

一方、尿中代謝産物の排泄レベルから一日摂取量を推定する方法には上記のような問題点がないが、DBPのトキシコキネティクスやクレアチニン排泄量の個体差及び民族差などにより、計算に用いるFue値が変動することが不確かさの最も大きな要因となる。

現時点では、どの暴露源が最も日本人の暴露に寄与しているか、また、想定した以外の暴露源が存在する可能性があるのか判断するのは難しい。

V. 国際機関等の評価

1. 米国

(1) 米国環境保護庁 (EPA)

統合リスク情報システム (IRIS)

① 経口参照用量 (Oral RfD) (EPA/IRIS 1990)

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	NOAEL: 飼料中 0.25% (125 mg/kg 体重/日*)	1,000**	1	1×10^{-1} mg/kg 体重/日
亜慢性～慢性経口試験 (Smith 1953)	LOAEL: 飼料中 1.25% (600 mg/kg 体重/日*)			

*Smith (1953) 中に示された一日摂取量 (mg/kg) の図から EPA が推定

**10 (種差) × 10 (ヒトにおける高感受性亜集団の保護) × 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))

② 発がん性 (EPA/IRIS 1993)

EPA は、入手可能な文献中に DBP の発がん性に関する適切なデータが見当たらなかったことから、DBP を発がん分類 D : 分類できない (not classifiable) に分類した。

(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-CERHR 2003)

まず、CERHR の専門家パネルにより検討が行われた。パネルは、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生への影響の NOAEL を 50 mg/kg 体重/日 (Mylchreest et al. 2000) とした。生殖毒性については、成熟雌ラットへの 250 mg/kg 体重/日の DBP 暴露でも生殖機能への有害影響 (繁殖性低下) が報告されているが (Gray et al. 1999)、これ以下の用量での用量反応性は判断できないとしている。雄に関しては、ラットの多世代試験 (Wine et al.

1997) における F₀ 同腹児数の減少に基づき、LOAEL を 52～80 (雌 - 雄) mg/kg 体重/日と判断した。また、暴露推計にはカナダ保健省による、食品や空気等の環境媒体中濃度に基づく、年齢区分された暴露推定 (Chan and Meek 1994) を選択した。検討結果は 2000 年に報告書として公表された。

NTP は 2003 年に、専門家パネルの報告書やそれに対するパブリックコメント、さらに最新の知見を踏まえて、DBP のヒト生殖発生影響に関する評価をまとめた。NTP は、ヒトでの直接的な証拠はないが、DBP はげっ歯類による試験では発生及び生殖に有害影響を及ぼすことが明確に示されることから、おそらく (probably) ヒトの発生又は生殖に同様又は別の悪影響を及ぼす可能性が潜在し、DBP の暴露が十分高い場合、ヒトの生殖又は発生に悪影響が及ぶであろうと判断した。また健康への懸念について、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僅か (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、Kohn et al. 2000) に基づくと、ヒトの発達、特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。

2. 欧州連合 (EU)

(1) 欧州化学品庁 (European Chemical Bureau : ECB) (EU RAR 2004)

ECB は 2004 年の評価において、労働者、消費者、環境を介した暴露についてヒトの健康影響を評価した。

暴露評価では、労働者について DBP の製造、DBP 含有製品の製造、加工及び最終利用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 DBP 含有化粧品 (特にマニキュア) 及び接着剤の使用、食品へのセロファン包装及び乳幼児用のおもちゃやケア用品の使用による経口暴露、環境を介した暴露について DBP 発生源周辺の食品、飲料水及び大気を介した暴露 (地域別に複数のシナリオを含む) のほか、母乳からの暴露が考慮されたシナリオが検討された。これら複数の暴露シナリオにより推定された暴露量から、動物試験で得られた NOAEL 等を starting point に用いてヒトの安全マージン (MOS) が算出された。経口暴露に対して混餌投与によるラットの 2 世代生殖毒性試験でみられた胚毒性に基づく LOAEL 52 mg/kg 体重/日 (NTP 1995、Wine et al. 1997) 及びラットを用いた 3 か月間混餌投与試験 (Schilling et al. 1992) に基づく全身毒性の NOAEL 152 mg/kg 体重/日が選択された。吸入暴露に対してラットを用いた 28 日間吸入暴露試験に基づく全身毒性の NOAEC 509 mg/m³ (Gamer et al. 2000) が選択された。なお、経皮暴露については評価に適切な試験がなく、吸収率を加味したアセスメント係数により他経路に対する starting point から外挿して評価が行われた。

評価の結果、ECB は消費者の環境からの暴露について「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を超えた措置を実施する必要もない」と結論した。飲食に関連する MOS を抜粋すると、セロファン包装食品に対する MOS は 1,925、母乳からの暴露に対する MOS は 8,667 であった。また、環境からの暴露の複数のシナリオのうち、最低の MOS は 562（このうち、空気からの暴露に対する MOS は 216,000）であった。労働者については「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。

（２）欧州食品安全機関（EFSA）（EFSA2005）

2005 年に EFSA は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（Scientific Committee for Food 1995）であった。EFSA は、現在では、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の共通認識を背景に、入手可能な毒性学的根拠に基づくと、DBP のリスク評価において根拠となる最も感受性の高いエンドポイントは生殖及び発生影響であると判断した。

最も低用量で影響がみられた試験はラットにおける発生毒性試験（Lee et al. 2004）で、妊娠 15 日から出産後 21 日まで母動物に DBP を混餌投与したところ、生後 21 日の児動物に最低用量から精巣精母細胞発達の減少及び雌雄に低頻度の乳腺の変化が用量依存的にみられた。また、雄児動物では用量相関性はないが有意な乳腺への影響が生後 11 週まで持続した。EFSA は、生殖細胞の発達の欠損及び乳腺の変化に基づくと、これらの所見は最低用量である飼料中 20 mg/kg（1.5～3.0 mg/kg 体重/日）以上の投与群からみられるため、NOAEL は設定できないとした。また、これらの影響は可逆性であり、他のより長期の生殖毒性試験における NOAEL 又は LOAEL が 30 倍程度高いことを考慮すると、当該 LOAEL に対して不確実係数 200 を適用すれば十分であると考察した。

すなわち、EFSA は LOAEL 2mg/kg 体重/日に不確実係数 200 を適用し、DBP の TDI を 0.01 mg/kg 体重/日とした。

（３）欧州化学品局（European Chemicals Agency : ECHA）

① 化学物質の登録・評価・認可・制限に関する規則（REACH 規則）に規定された再評価（ECHA2010）

ECHA は 2010 年に、子どものおもちゃやケア用品への DBP 制限に関して、2004 年のリスク評価（EU RAR）以降に得られた DBP の新たな知見を加味した再評価を行った。考慮され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、2004 年の評価時に用いられた LOAEL (52 mg/kg 体重/日、NTP 1995、

Wine et al. 1997) の他に、抗アンドロゲン作用に基づく LOAEL 2 mg/kg 体重/日 (Lee et al. 2004) を用いて 2 歳児の MOS が確認された。検討の結果、2004 年の評価時に比べて EU における DBP の使用量は少なくなっていた。文具やシャツなどの部品等に小児への暴露が考えられる新規用途があったが、少数例であり、製品中の DBP 濃度は低かった。そのうち 2 歳児のラバークロッグ (履物の一種) の使用について、健康への懸念が生じたが、極めて特異な激しい条件を仮定したもので、新たな規制が必要かどうか、さらに検討が必要とされた。以上より ECHA は健康に対して大きな問題となるような新たな使用用途はないと結論した。従って、現行規制を早急に再検討する必要はないと判断した。

② 4 種のフタル酸エステルの制限に対する意見及び背景文書 (ECHA 2012a, b)

REACH 規則において、可塑化された材料中に DEHP、BBP、DBP 又は DIBP のうち、一つ又はそれ以上を、合計 0.1% を超えて含有する室内製品及び皮膚や粘膜に接触するような製品の上市の禁止が提案された。リスク評価委員会 (RAC) はスクリーニング (first tier) リスク評価として、ヒトの健康リスクを低減するためにこの制限が適切かどうか評価した。

RAC は、これら 4 種のもっとも感受性の高いエンドポイントと考えられる抗アンドロゲン様作用機序を介した生殖毒性について、動物データにおける NOAEL 又は LOAEL から推定した導出無影響レベル (DNEL)¹ とヒトの推定暴露量と比較した。具体的には、フタル酸エステルごとに個別又は複数を組み合わせた暴露経路を積算した、又は尿中代謝物量に基づく推定暴露量に対するリスク判定比 (RCR)² を確認したほか、ハザードインデックス法³ を選択して 4 種の RCR の総計を求めた。

DBP の starting value として、Lee ら (2004) のラットを用いた発生毒性試験における児動物の生後 21 日目の精母細胞発達の低下と成獣となった雄児の乳腺の変性に基づく LOAEL 2 mg/kg 体重/日が選択された。アセスメント係数として種差 10 及び個体差 10、NOAEL への外挿のための 3 が適用され、DNEL として 0.67 mg/kg 体重/日が導かれた。

RCR は、現実的な最悪ケースシナリオにおける食品を介した DBP 暴露 (97.5 パーセンタイル値) に対して 2 歳児、6/7 歳児及び成人で、それぞれ 0.149、0.104 及

¹ DNEL (Derived No-Effect Levels) は、本背景文書 (ECHA 2012a) において動物試験における NOAEL 又は LOAEL をアセスメント係数 (種差及び個体差又は LOAEL を用いる場合は NOAEL へ外挿するための不確実性を示す) で除した値である。

² RCR (Risk characterization Ratio) = 暴露/DNEL

ある化学物質の RCR が 1 を超えると、その化学物質のリスクは制御されていないことを示す。

³ ハザードインデックス = $\sum C_i/DNEL_i$ 、 C_i : 含まれる化学物質 i の混合物中濃度又は推定暴露量、 $DNEL_i$: 含まれる化学物質 i の DNEL。ハザードインデックスが 1 を超えると、そのリスクは制御されていないことを示す。

び0.045であった。一方、尿中代謝物量から推定（Fredericksen et al. 2011、Koch 2011、Wittassek et al. 2007）された総暴露量（95パーセンタイル値）に対するRCRは、DBPについて子どもで0.955、成人で1.090、4種のフタル酸エステルのRCRの総計について子どもで1.59、成人で1.23であった。このようにRCRの総計は1を超過したが、RACは、尿を採取した2007年時点の暴露状況を反映したRCRであり、ハザードや暴露推定に不確実性があること、さらに最近10年の4種のフタル酸エステルの使用は着実に減少しており、体内負荷量の下降（例えばGoen et al. 2011に示される）に影響を与えていると考えられることから、現状のRCRは1より低くなると予想した。

以上よりRACは、現在（2012年）これら4種のフタル酸エステルの暴露によるリスクがあることは、入手可能なデータでは示されないことから、この提案は正当化（justify）されないと考える。数年以内にこれらのフタル酸エステルに承認要件が課されるため、結果として生じる使用減少により、さらにリスクは低減するとの意見を採択した。

3. オーストラリア

工業化学品届出・評価制度（National Industrial Chemical Notification and Assessment Scheme : NICNAS）

NICNASは、既存化学物質としてフタル酸エステルの評価を行っている。第1段階（phase 1）として、オーストラリアに流通する、あるいはその可能性があるフタル酸オルトエステル24種類について有害性評価を行い、2008年に結果を公表した（NICNAS 2008）。続いて評価の第2段階（phase 2）として、24種のうち優先既存化学物質と特定されたDBPを含む9種類のフタル酸エステルのリスク評価が進められ、2013年にDBPのリスク評価結果が公表された（NICNAS 2013）。

（1）既存化学物質有害性評価（NICNAS 2008）

DBPの実験動物に対する経口暴露での急性毒性は低い（ラット LD₅₀ 6,300～8,000 mg/kg体重、BASF 1961）。利用可能な全てのデータとその証拠の重み付けに基づくと、DBPは体細胞及び生殖細胞の両方において遺伝毒性を示さない物質であると考えられる。反復投与毒性について、ラットでの3か月間経口試験

（Schilling et al. 1992）における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ーの変化に基づき、LOAELは752 mg/kg体重/日、NOAELは152 mg/kg体重/日であった。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飼料中0.5%（雄では256 mg/kg体重/日、雌では385 mg/kg体重/日）であり、NOAELは飼料中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)。妊娠 15日から出産後 21日に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、飼料中2000 ppm (148~291mg/kg体重/日)であり、NOAELは飼料中200 ppm (14~29 mg/kg体重/日)であった(Lee et al. 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学的(testicular morphology)影響及び生殖成熟に対する影響である。妊娠 12~21日にDBP暴露したラットではLOAELは雄児動物の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50 mg/kg体重/日であった(Mylchreest et al. 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fT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。

(2) 優先既存化学物質評価 (NICNAS 2013)

化粧品及び子どものおもちゃやケア用品といった消費者製品用途のDBPを対象にリスク評価が実施された。

NICNASは、DBPやペルオキシゾーム増殖剤の反復投与による肝臓毒性のメカニズムはヒトに関連しないと考えた。遺伝毒性試験や形質転換試験の結果、DBPに遺伝毒性はなく、遺伝毒性発がん物質ではありそうにないと判断した。また、動物を用いた適切な長期間の発がん性試験は入手できなかったが、DBP及び脂質低下剤によるげっ歯類におけるペルオキシゾーム増殖の作用機序並びにヒトではDBP暴露と発がん性を関連付ける証拠が存在しないことを考慮し、ヒトに発がん性があると思わなかった。NICNASはヒトの健康に関連するDBPの毒性の重要なエンドポイントは生殖及び発生への影響に基づく生殖毒性であり、雄性生殖器が最も感受性の高い標的器官であると考えた。検討の結果、げっ歯類に仮定される作用機序の主要な要素であるステロイド生合成及びインスリン様ペプチド3 発現の変動がヒトに適用できることを考慮すれば、げっ歯類にみられる生殖毒性はヒトに関連するものと判断された。そこで、有力な作用機序の主要素であり、DBPの妊娠期暴露後に観察される生殖器管奇形と整合するアンドロゲンの低下に基づき、DBPのリスク判定に最も適切なNOAELを10 mg/kg体重/日 (Lehmann et al. 2004) とした。

リスク推計ではNOAEL10 mg/kg体重/日を、暴露経路に応じて生体利用率等を加味して算出した内部暴露量で除したMOE⁴が算出された。子どものおもちゃやケア製品のマウジングによる暴露及び経皮暴露の合計に対して、MOEは4,878~28,571 (ワーストケース~典型的暴露シナリオ) であり、生殖発生影響リスクは低いと判

⁴ NICNAS は 100 より大きい MOE は、種差及び個体差それぞれ 10 の保守的な初期不確実係数をカバーするため、通常、リスクの懸念は低いとみなされることを ICPS (1994) 及び ECTOC (2003) から引用をしている

定された。化粧品による経皮暴露（ワーストケース暴露シナリオのみ）では、MOEは子どもで162～233（新生児～12か月齢）と100を超えたが、一般集団では64であった。NICNASは、ワーストケースシナリオが当てはまる高暴露者はMOEが100未満となるおそれがあり、妊娠・授乳中の女性において子どもへの生殖発生影響のリスクがあるとした。

4. 日本

厚生労働省 厚生科学審議会 水質基準の見直し（厚生労働省 2003）

平成 15 年（2003 年）の厚生科学審議会生活環境水道部会水質管理専門委員会により、次のように水質基準の見直しの検討がなされた。

DBPの低用量効果の有無については未だ明らかになっておらず、現在のところ、DBPのLOAELは66 mg/kg体重/日（Wine et al. 1997）、NOAELは50 mg/kg体重/日（Mylchreest et al. 2000）と判断される。Mylchreest et al. (2000)の実験における投与期間は妊娠後期の9日間だけであり、雄児の生殖器系に対する毒性影響が認められている。一方、Wine et al. (1997)の連続繁殖試験における投与期間は14週間であり、繁殖全般にわたる指標を評価検討した報告であり、明確な毒性影響である生存児数の減少に基づいて求められたLOAELであり、このLOAEL66 mg/kg体重/日をTDI設定の根拠とすることは適切と考えられる。DBPのNOAEL算定には、不確実係数は通常の100（種差：10、個体差：10）に、LOAELからTDIを求めることから更に10を付加し、不確実係数を1,000とし、TDIは暫定的に66 µg/kg体重/日とすることが妥当と考えられる。

検討の結果、暫定的 TDI 66 µg/kg を基に、DBP の主要摂取経路（Kavlock et al., 2002）は食品であることから、水の寄与率を 10%、体重 50 kg のヒトが 1 日 2 L 飲水するとし、評価値を 0.2 mg/L（≒0.165 mg /L）（暫定値）とすることが妥当と考えられる。

VI. 食品健康影響評価

DBP はフタル酸エステル的一种であり、フタル酸エステルは PVC を主成分とするプラスチックの可塑剤として使用される化学物質である。また、DBP は塗料や接着剤に使用され、DBP を可塑剤とするプラスチック製品からの揮散によるものを含め、空気、水、ハウスダスト及び食品といった環境媒体中に見出される。

1. 体内動態

経口投与された DBP は速やかに吸収され、代謝、排泄される。げっ歯類及びヒトの試験では、経口投与後 24～48 時間以内に、投与量の 63～90%以上が代謝物となって尿に排泄された。摂取された DBP の加水分解反応は非常に速やかに進行し、最初の代謝物である MBP が生成する。MBP は 10%を超えない範囲で ω 、 ω -1-酸化を受け、尿に排泄が認められるが、摂取した DBP は大部分が MBP 又は MBP のグルクロン酸抱合体として排泄される。また、DBP 及びその代謝物の組織における有意な蓄積は、経口投与したげっ歯類ではみられないことから、組織蓄積性は非常に低いと考えられた。DBP の代謝に関係する加水分解酵素（エステラーゼ、リパーゼ等）やグルクロン酸転移酵素には様々な分子種があるが、代謝、排泄が比較的速いといった点において、大きな種差はないと推察された。また、多くの遺伝子多型が知られていることから、ヒトの個体差が比較的大きいことが推察される。

DBP 及び MBP の胎盤通過性が明らかにされている。妊娠ラットに ^{14}C -DBP を経口投与した試験では、胚組織の放射活性は母体血漿の 1/3 以下、投与放射活性の 0.12～0.15%未満であった。母体及び胚の放射活性の大部分は MBP によるものであり、MBP のグルクロン酸抱合体も認められた。また、ヒトの母乳中から DBP 及び MBP が検出されている（グルクロン酸抱合体かどうかは不明）。

2. 毒性

DBP の摂取がヒトに及ぼす健康影響を検討するため、各種動物試験及び疫学知見を精査した。

実験動物において DBP の経口暴露における急性毒性は低く、亜急性毒性試験では比較的高用量(500 mg/kg 体重/日以上)で肝臓及び腎臓毒性が認められた。慢性毒性及び発がん性試験では、げっ歯類を用いた 1 年間までの試験において、マウスに自然発症がまれな卵管癌の発生が認められたが、統計学的に有意な増加ではなく、他に特記すべき慢性影響や明らかな発がん性は認められなかった。しかし、発がん性の評価に通常求められる 2 年間試験の報告は見当たらず、適切に実施された DBP の慢性毒性試験及び発がん性試験は入手できなかった。なお、DBP のヒトへの発がん性について、IARC は未評価であり、EPA (1993) では、分類できない(クラス D)としている。また細胞形質転換試験は陰性であり、現在のところ DBP によるヒトでの発が

んは報告されていない。

DBP の投与により雌雄の実験動物に生殖及び発生への影響が示されている。そのうち、比較的低い用量(500 mg/kg 体重/日未満)でも認められた影響は、妊娠期及び哺育期の投与により、母動物を介して DBP 暴露した雄児の生殖器官への影響であった。これらの影響は DEHP と類似していた。このような DBP の抗アンドロゲン様作用は、エストロゲン受容体やアンドロゲン受容体を直接介した作用ではないとする見方があるが、現時点では作用機序は未解明の部分が残っている。しかしながら、DBP の作用機序に精巣におけるテストステロン生合成経路への関与が疑われている知見を踏まえると、動物試験における生殖・発生への影響をヒトに外挿することは可能と判断した。

遺伝毒性に関しては、*in vitro* 試験で陽性を示す報告はあるが、DNA との反応に基づく変異を誘発することを示唆するものではなく、*in vivo* の試験結果も考慮すると、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。したがって、TDI を設定することが可能である。

近年、尿中の MBP 濃度を DBP の暴露指標とした、生殖・発達等の様々な影響指標との関連に関する疫学調査結果が報告されているが、どの影響指標についても一貫した傾向の結果が得られていない。そのため、現時点では、ヒトの知見を定量的なリスク評価の検討に用いることは困難である。したがって、本評価においては、動物試験の結果に基づくことが適切であると判断した。

以上より、実験動物にみられた生殖・発生毒性に基づいて TDI を設定することが適切であると考えた。

3. TDI の設定

動物を用いた試験において、精巣毒性を含め生殖・発生毒性の用量反応関係を検討したところ、NOAEL 又は LOAEL のうち、最も低い用量が得られた試験は、雌ラットの妊娠 15 日から出産後 21 日までの混餌投与試験 (Lee et al. 2004) であった。本試験では、精母細胞の形成遅延がみられた児動物及び乳腺の組織変性がみられた雌雄の児動物が、最低用量投与群から増加したことに基づき、LOAEL を母動物の用量として 1.5～3.0 mg/kg 体重/日 (飼料中濃度 20 ppm) とし、NOAEL は設定できなかった。

本試験の LOAEL は、他の試験で得られた生殖・発生毒性に基づく NOAEL 又は LOAEL より 30 倍程度低い値である。しかしながら本試験では、下垂体重量が雄で増加し、雌で減少するという雌雄で相反する変化を示したこと、また、雄では下垂体重量の増加に伴い、精巣への影響が回復したことなどから、内分泌系における、DBP による視床下部・下垂体・精巣軸への影響が考えられた。したがって LOAEL の根拠とした所見は、DBP の投与によるものとして生物学的に矛盾なく説明することが可能であ

り、本試験の LOAEL は TDI の設定根拠として適切と判断した。

また、本試験は混餌投与試験のため、妊娠から離乳にかけて母動物の摂餌量が増加し、それに伴い DBP 摂取量も増加していた。一方、本試験でみられた影響を引き起こした DBP の投与時期を特定することは困難と考え、TDI 算出に用いる LOAEL として全投与期間の DBP 摂取量の加重平均(2.5 mg/kg 体重/日)⁵を用いることとした。

不確実係数については、LOAEL 設定根拠所見である雄の乳腺の腺房細胞の空胞変性及び腺房萎縮は、生後 20 週でも持続していたこと、一方、より重篤な影響に結び付く可能性のある雌の乳腺の腺房乳芽及び雄の生殖細胞（精母～精細胞）にみられた形成遅延は、生後 11 週には回復していたことから、これらの毒性の程度を総合的に判断した結果、種差 10、個体差 10 に、さらに LOAEL を用いたことによる係数 5 を追加した 500 とすることが適切と判断した。

以上より、ラットを用いた妊娠 15 日から出産後 21 日までの混餌投与試験 (Lee et al. 2004) の LOAEL 2.5 mg/kg 体重/日を不確実係数 500 (種差 10、個体差 10、LOAEL から NOAEL への外挿 5) で除し、DBP の TDI を 0.005 mg/kg 体重/日と設定した。

TDI	0.005 mg/kg 体重/日
(TDI 設定根拠試験)	生殖・発生毒性試験
(動物種)	ラット
(投与期間)	妊娠 15 日から出産後 21 日
(投与方法)	混餌
(LOAEL 設定根拠所見)	児動物の精母細胞の形成遅延、雌雄の児動物の乳腺の組織変性
(LOAEL)	2.5 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	500 (種差 10、個体差 10、LOAEL から NOAEL への外挿 5)

近年、低用量の DBP を雄マウスの乳児期に強制経口投与した試験において、雄性生殖器官に生殖・発生影響を示唆する結果が報告された (Moody et al. 2013)。本試験結果は乳幼児が DBP 暴露に対して感受性が高い可能性を示すものであり、乳幼児には環境（食品、ハウスダスト等）由来や、マウジング行動による DBP の直接暴露の可能性が予想されることから、暴露実態の把握を含め、疫学調査や作用機序の解明等の調査研究の発展を注視していく必要があると考えられる。

⁵ (DBP 摂取量×期間)*/投与日数=(1.5×6+2.4×9+3.0×12)/(6+9+12)=2.5 mg/kg 体重/日

* 期間(日数)：期間の平均 DBP 摂取量＝妊娠 15～20 日(6 日間)：1.5 mg/kg 体重/日、哺育 2～10 日(9 日間)：2.4 mg/kg 体重/日、哺育 10～21 日(12 日間)：3.0 mg/kg 体重/日

表 VI-1 DBP の実験動物への影響

試験 番号	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) ＜飼料中濃度＞	NOAEL (N)/LOAEL (L) (用量) 根拠エンドポイント (用量)＜飼料中濃度＞	高用量でみられた影響、その他の影響 (用量)＜飼料中濃度＞	文献、 分類
(2) ①	マウス B6C3F1	雌雄 10 6 週齢	13 週間	混餌	雄: 0、163、353、812、 1,601、3,689 雌: 0、238、486、971、 2,137、4,278 ＜0、1,250、2,500、5,000、 10,000、20,000 ppm＞	<u>N 雄: 353 [NTP、EU 食安委案]</u> <u>L 雄: 812、雌: 238[NTP、EU 食安委案]</u> ↑腎臓絶対・相対重量＜雌 1,250ppm～＞ ↓体重増加、↓体重＜5,000ppm～＞	↑肝臓相対重量＜5,000ppm～＞ 肝臓病理所見: 細胞質変化＜雄 10,000ppm＞ ↓腎臓相対重量、↓精巣上体絶対重量、精巣病理所見: 精細胞数減少＜雄 20,000ppm＞↓ヘマトクリット値、 肝臓病理所見: 細胞質変化＜雌 20,000ppm＞	Marsman, 1995GLP
(2) ②	ラット SD	雄 10 成体	2 週間	強制 経口	0、100、250、500	<u>N 100、L 250[食安委案]</u> ↓精巣上体精子数、↓精巣上体精子運動率(250 ～)	↓体重、↓精巣重量、精巣病理所見: 精細管萎縮・精細 管上皮細胞の崩壊+脱落・精原細胞減少・精細管腔精 子欠乏(500) 精巣の酸化ストレスマーカー上昇、抗酸化性物質・ 酵素活性低下: ↑MDA・↓SOD・↓GSH-P・↓GSH (500)	Zhou et al. 2010
	ラット SD	雄 10 成体	2 週間	強制 経口	0、100、250、500		↓精巣上体重量、精巣上体病理所見: 精巣上体管萎縮・ 間質脈管の充血・精巣上体管腔精子欠乏(500) 精巣上体の酸化ストレスマーカー上昇、抗酸化酵素 活性低下、解糖系酵素活性低下: ↑MDA・↓SOD (250 ～)、↓GSH-Px・ ↓α-グルコシダーゼ (500)	Zhou et al. 2011
(2) ③	ラット SD	雄 16 5 週齢	30 日間(8 匹)	強制 経口	0、250、500、1,000、2,000	<u>N 250、L 500[食安委案]</u> ↓精巣相対重量、精巣病理所見: 精細管変性・ 精原細胞数減少・ライディッヒ細胞数減少(500 ～)	↓血清テストステロン(500～) ↓精巣上体相対重量、↑血糖糖質コルチコイド、精巣の mRNA 発現変化: ↑糖質コルチコイド受容体・↑ 11β-Hsd1・↓StAR(1,000～)	Zhang et al. 2009 b
			+休薬 15 日間 (8 匹)				↓精巣相対重量、↓精巣上体相対重量(1,000～)	

試験 番号	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) ＜飼料中濃度＞	NOAEL (N)/LOAEL (L) (用量) 根拠エンドポイント (用量) ＜飼料中濃度＞	高用量でみられた影響、その他の影響 (用量) ＜飼料中濃度＞	文献、 分類
(2) ④	ラット SD	雄 20 5 週齢	30 日間	強制 経口	0、0.1、1.0、10、100、500	N 10、L 100[食安委案] 精巣病理所見：組織損傷・↓セルトリ細胞数 精細管の生殖細胞数(100～)	↓精巣の絶対・相対重量、↓精巣上体の絶対・相対重 量、精巣病理所見：重篤な精細管萎縮・空胞化、ラ イディッヒ細胞過形成、精子形成不全(500)血清ホル モン濃度変化：↓T(500)・↓LH(0.1、10)・↑LH(100)・ ↑E2(0.1、500)・↑FSH(1～) 精巣のプロテオミクス(～10)精子形成に關与するタン パク質発現増加：↑SOD1(0.1～)・↑ビメンチン(0.1、 10)・↑HnRNPA2/B1(10)	Bao et al. 2011
(2) ⑤	ラット F344	雌雄 10 5-6 週齢	13 週間	混餌	雄：0、176、359、720、 1,540、2,964 雌：0、177、356、712、 1,413、2,943 ＜0、2,500、5,000、10,000、 20,000、40,000ppm＞	N 176[NTP]、N 177、L 357[EU]、N 雄:176 雌:177、 L 雄:359 雌:356 [食安委案]＜2,500ppm＞ ↑肝臓相対重量、↑腎臓相対重量、貧血： ↓ヘモグロビン濃度・↓赤血球数＜雄 5,000 ppm～＞、↑肝 PCoA＜5,000ppm～＞	↑血小板＜雄 5,000ppm～＞ 精巣病理所見： ↓精巣の絶対・相対重量、肝臓病理所見：細胞質変化 ＜20,000ppm～＞、精巣上体病理所見：精子減少症、 ↓精巣垂鉛濃度、↓血清 T 濃度、↓ヘマトリット値 ＜雄 20,000ppm～＞ 血清生化学的検査：↓TG・↓コレステロール・↑ALP・↑ 胆汁酸＜2,500-20,000ppm～＞ 肝臓病理所見：ペルオキシゾーム増殖＜40,000 ppm＞	Marsman, 1995 (GLP)
(2) ⑥	ラット Wistar	雌雄 10 90～120g	3 か月	強制 経口	0.0、120、1,200	L 120[EU] ↑肝臓相対重量(120～)		Nikoronow et al. 1973
(2) ⑦a MBP	ラット SD	雄 6 3～4 週齢	4、6 日間	強制 経口	DBP：500、1,000、2,000 MBP：400、800	L 500[食安委案] ↓精巣相対重量(DBP500～)	・DBP(500、1,000、2,000)：精巣相対重量は対照の103、 76、66%(4日)、82、68、57%(6日) ・MBP(400、800)：精巣相対重量は対照の78、66%(4 日)、64、53%(6日)	Cater et al. 1977
(2) ⑦b MBP	ラット SD	雄 6 5 週齢	2 週間	強制 経口	DBP 500、MBP 250		↓体重増加、↑血清 AST、↑血清 ALP (DBP、MBP) ↑肝臓相対重量 (DBP) ↑血清 TG (MBP)	Kwack et al. 2010
		雄 6 5 週齢	4 週間				↓体重増加、↑肝臓相対重量、↓精巣上体の精子数・精 子運動率、↑血小板数、↑血清 AST、↑血清 ALP (DBP、 MBP) ↓精巣相対重量、↓赤血球数、↓ヘマトクリット値、↑ 平均赤血球血色素量、↑平均赤血球血色素濃度 (DBP) ↑血清 TG (MBP)	Kwack et al. 2009

試験 番号	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) ＜飼料中濃度＞	NOAEL (N)/LOAEL (L) (用量) 根拠エンドポイント (用量) ＜飼料中濃度＞	高用量でみられた影響、その他の影響 (用量) ＜飼料中濃度＞	文献、 分類
(2) ⑧a	マウス C57BL/6 J	雄 9～18	PND4～6 (PND7 剖検)	強制 経口	0、1、10、50*、100、250*、 500 *PND14 の AGD、精巣相対 重量データのみ		PND7 ↓精巣相対重量、↓増殖セルトリ細胞 (500)	Moody et al. 2013
		雄 6～23	PND4～13 (PND14 剖検)				PND14 ↓AGD (1～) 精巣病理所見：↓パキテン後期精母細胞割合、↑精巣 のインヒビン α 発現、↑精巣のコネキシン 34 発現 (10 ～) ↓精巣相対重量 (50～) 精巣病理所見：↑セルトリ細胞核が中央部に位置する 精細管↑抗ミュラー管ホルモン発現 (100～) 精巣病理所見：↓精巣横断面の精細管内腔面積、 ↑血清インヒビン α 濃度、↓血清 T 濃度 (500)	
		雄 9～10	PND4～21 (8 週齢剖検)			8 週齢 L 1[食安委案] 精巣病理所見：精細胞形成不全 (1～)	8 週齢 ↓AGD (1～) ↓精巣相対重量 (500)	
(2) ⑧b	ラット Wistar	雌雄 10 6 週齢	3 か月間	混餌	NTP 換算 雄：0、27、142、688 雌：0、33、162、816 EU 換算 0、30、152、752 <0、400、2、000、10、000 ppm>	N 雄:142、雌:162[NTP、食安委案] L 雄:688、雌:816[NTP] N 152、L752[EU] ↑肝臓相対重量、↑腎臓相対重量<雌 10,000 ppm >、貧血：血液学的変化、↑血清アルブミン、 ↑血糖<雄 10,000ppm>、↓肝細胞脂肪沈着、 ↓血清 T3 濃度<10,000ppm>	(4)②a:神経系機能に投与による影響は観察されず (EPA の FOB)	EU RAR 及 び NTP- CERHR (BAS F1992 又は Schilling et al. 1992)
(2) ⑧c	ラット Wistar Riv:Tox	雄 6 齢不明	2 週間	混餌	0、1.1、5.4、19.9、60.6、 212.5 <0、20、60、200、600、 2,000 mg/kg>	N 19.9[著者、EU] 肝臓ペルオキシゾーム増殖：↑LAH-11・ LAH-12・エノイル CoA ヒドラターゼ・カル ニチンアセチルトランスフェラーゼ活性< 600mg/kg>	↑肝臓 PCoA 活性<200、2,000mg/kg>	Jansen et al. 1993
	ラット Wistar	雌雄 5 9～11 週齢	28 日間	混餌	<0、150、1,000、7,000 ppm >	NOEL 150ppm [著者 (メタボロミクス)] 血漿のメタボロミクス変化<雄 1,000ppm>	↑肝臓相対重量<雄 1,000ppm> ↑肝臓相対重量<雌 7,000ppm>、↑肝 PCoA 酸化レベル< 雄 7,000ppm>	van Ravenswa y et al. 2010
(2) ⑧d	げっ歯類 4 種	雄 3～4 週齢	7 日及び 9 日間	強制 経口	0、2,000		↓精巣重量：マウス、ラット、モルモット 精細管萎縮：ラット、モルモット (重度)、マウス (軽 度)、ハムスター (変化なし)	Gray et al. 1982

試験 番号	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) ＜飼料中濃度＞	NOAEL (N)/LOAEL (L) (用量) 根拠エンドポイント (用量) ＜飼料中濃度＞	高用量でみられた影響、その他の影響 (用量) ＜飼料中濃度＞	文献、 分類
(3) ①	マウス B6C3F1	雌雄 20 5～6 週齢	16 週間	混餌	次の 3 種を単独又は 3 種ま でを併用 (オゾン含む) DBP 飼料中 5,000 ppm、 オゾン 0.5 ppm (吸入)、 NNK 1.0 mg/kg (皮下、3 回/ 週)		卵管癌* : オゾン (10%)、DBP (10%) *いずれも統計学的有意差なし	Kim and Cho, 2009b
			32 週間				卵管癌* : DBP+オゾン+NNK (10%) *いずれも統計学的有意差なし	
		雌雄 20 5～6 週齢	1 年間				卵管癌* : DBP (10%)、DBP+オゾン+NNK (10%) 肺癌* : DBP+オゾン+NNK (雌 10%) 腫瘍以外の病変* : DBP+オゾン+NNK : 脳のうっ血 (雄 10%)、子宮の粘膜気腫交代 (10%)、子宮内膜ポリ プ (10%) *いずれも統計学的有意差なし	Kim and Cho, 2009a
(3) ②	ラット Wistar	雌雄 20 80～100g	12 か月	混餌	EU 換算 0、62.5 ＜0、1,250ppm＞	N 62.5 [EU] <1,250ppm> 摂餌量に変化あり 体重、肝臓、腎臓及び脾臓の重量変化・病変 なし血液学的変化なし、血清タンパク分画変 化なし		Nikoronow et al. 1973
(4) ①	ラット Wistar	雌 9～10	GD6～PND28	混餌	0、30.6～55.1、93.9～ 165.2、291.4～485.5、797 ～1,483 ＜0、370、1,110、3,330、 10,000ppm＞		母動物 : ↑ 妊娠期間 <10,000ppm> 児動物 : ↓ AGD <雄 3,330ppm>、 ↑ 体重、↑ 肝臓相対重量、↓ 精巣相対重量 ＜10,000ppm> 雄児の神経行動学的試験 : ↓ 前肢のグリップ時間 (PND10)、↓ 空間学習・参照記憶 (PND35) <370ppm> ↓ 空間学習 (PND35) <1,110ppm> ↑ 平面正向反射時間 (PND7)、↓ 前肢のグリップ時間 (PND10)、 ↑ 空間学習・参照記憶 (PND35) <10,000ppm>	Li et al. 2009
	ラット Wistar	雌 8	GD6～PND21 (母)、～ PND28 (雄児) (離乳後の雄 児一匹/腹に 投与)	強制 経口	0、25、75、225、675		児動物 (PND21 で一部剖検) : ↓ 体重 (PND1) (675)、↓ AGD (PND1)、↑ 海馬の BDNF 発現、 ↓ 精巣絶対・相対重量 (雄 675) 雄児の神経行動学的試験 : ↑ 空間学習 (PND30～33)、↑ 空間記憶保持 (PND60～ 62) (675)	Li et al. 2010

試験 番号	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) ＜飼料中濃度＞	NOAEL (N)/LOAEL (L) (用量) 根拠エンドポイント (用量) ＜飼料中濃度＞	高用量でみられた影響、その他の影響 (用量) ＜飼料中濃度＞	文献、 分類
(4) ②a	(2)⑧b. と同試験							
(4) ②b	ラット SD	雌 2	GD8～出産	混餌	0、10、1,000 μ g/kg 体重/ 日		↓雄児 (PNW21) の身づくり行動 (10 μ g/kg 体重/日)	Hoshi and Ohtsuka 2009
(6) ① 生殖	マウス ICR	雌雄 対照 40 投 与 20 7 週齢	7 日間＋連続 交配 (98 日間)	混餌	0、53、525、1,750 ＜0、300、3,000、10,000 ppm＞	<u>N : 525 (雌雄) <3,000ppm>、L : 1,750 (雌)</u> [NTP (生殖)、食安委案] <u>N : 420 <3,000ppm> (EU 換算) [EFSA、NICNAS (母</u> <u>の受胎性、胚毒性)]</u> ↓母動物子宮絶対重量、↓妊娠率、↓腹単位 の出生児数、↓出産回数/ペア、↓出生児率、 ↓出生児体重 <10,000ppm>	対照群雄 × 10,000ppm 投与群雌の交差交配： ↓妊娠率、↓出生児数/腹、↓出生児率、↓出生児体重 ＜雌に影響＞ 親動物： ↓剖検時体重、↑肝臓相対重量 <雄 10,000ppm>、↑肝臓絶 対重量 <雌 10,000ppm>	Lamb et al. 1987
(6) ② 発生	マウス ICR	雌 7～21	GD0～GD18 GD18 に帝王 切開	混餌	0、80、180、370、660、2,100 ＜0、500、1,000、2,000、 4,000、10,000ppm>	<u>L : 80 [NTP (発生)、食安委案] <500ppm></u> ↓胎児の骨化尾椎数 <500ppm～> <u>N : 370 [著者 (胚・胎児毒性)] <2,000ppm></u> ↓雌雄生存胎児体重 <4,000ppm～> <u>N : 660、L : 2,100 [NTP (母動物)] <4,000ppm></u> ↓母動物の妊娠中体重増加 <10,000ppm～>	↑出生前死亡、外脳症 <10,000ppm>	Shiota And Nishimua 1982
(6) ③ 発生	マウス C57	雌 12	GD7～GD9 GD16 に帝王切 開	強制 経口	0、50、300		メタボロミクス (母動物血清、胎盤、児動物脳) : クエ ン酸回路並びにアミノ酸、プリン及び脂質代謝が有意 に変化 (50～) ↑胚吸収数/腹、↓生存胎児数/腹、↓胎盤絶対重量、↓ 生存胎児体重、↓胎児心臓絶対重量、胎児脳絶対重量、 胎児肝臓絶対重量、↑外部奇形 (眼の形成不全、脳ヘル ニア等) (300)	Xia et al. 2011

試験 番号	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) ＜飼料中濃度＞	NOAEL (N)/LOAEL (L) (用量) 根拠エンドポイント (用量)＜飼料中濃度＞	高用量でみられた影響、その他の影響 (用量)＜飼料中濃度＞	文献、 分類
(6) ④ 発生	マウス C57BL/6 (母動 物)、 B6C3F1 (児動物)	雄 C3H× 雌 B6C3F1 マウス ～20 児動物 雌雄 10	母動物： GD0～PND28 児動物： (PND28～) 4 週間	混餌	母動物 (NTP 換算)：0、227、 454、908、1、359、1、816、 3、632 児動物：雄：0、199、437、 750、1、286、3、804、雌：0、 170、399、714、1、060 ＜0、1、250、2、500、5、000、 7、500、10、000、 20、000ppm：児動物は母動 物と同用量、雌児の 10、000ppm、雌雄児の 20、000ppm は除く＞	<u>N：227[食安委案]＜1、250ppm＞</u> ↑妊娠期間、↓離乳後の児動物体重(雄) ＜2、500ppm＞ <u>L：＜1、250ppm＞ [NTP]</u> ↑雄児の肝臓相対重量、↑雌児の腎臓相対重 量＜1、250ppm＞	↓GD0～17の母動物体重増加、↓同腹児数＜7、500ppm～ ＞ ↓離乳後の児動物体重(雌)＜7、500ppm～＞ ↓児動物体重(PND0)、↓出産率＜10、000ppm～＞	Marsman 1995 (GLP)
(6) ⑤ 発生	ラット Wistar	雌 11～12	GD7～15 GD20 に帝王切 開	強制 経口	0、500、630、750、1、000	<u>N：500、L：630 [NTP、食安委案 (母動物、 発生)]</u> ↓妊娠中の母動物体重増加、↑着床後胚損失 率、↑腹単位の出生前死亡数、↓同腹生存 胎児数、↓胎児体重 (630～)	↑腹単位の奇形の発生頻度(主に口蓋裂)、↑全胚吸収 (750～)	Ema et al. 1993
	ラット Wistar	雌 11	GD11～21 GD21 に帝王切開	混餌	0、331、555、661 ＜0、5、000、10、000、 20、000ppm＞	<u>N：331＜5、000ppm＞、L：555 [NTP、NICNAS、 食安委案 (母動物、発生)]</u> ↓GD11～21 における母動物体重増加、↓雄児 の AGD、↑停留精巢＜10、000ppm＞	↑腹単位の外部奇形、骨格奇形＜20、000ppm＞	Ema et al. 1998
	ラット Wistar	雌 10～13	GD7～9、 GD10～12、 GD13～15 GD20 に帝王切 開	強制 経口	0、750、1、000、1、500 又は 0、750、1、000、1、250		全投与期間：↑着床後胚損失率 (750～) GD7～9 投与：↑骨格奇形 (750～) GD10～12 投与：(奇形頻度の有意な増加なし) GD13～15 投与：↑外部奇形、↑骨格奇形 (750～)、奇 形頻度最大	Ema et al. 1994、 1995a
	ラット SD	雌 27	GD14 (単回投 与)	強制 経口	0、500、1、000、1、500、2、000	<u>N：500、L：1、000 [食安委案(胎児毒性、催奇 形性)]</u> <u>NOEL：500、LOEL：1、000 [著者 (催奇形性、 胚毒性)]</u> ↓生存胎児体重、↑胚吸収、↑骨格変異 (過 剰第 14 肋骨) 胎児 (1、000～)	↓母動物の体重増加 (1、500～) ↑何らかの骨格変異を持つ胎児 (GD14～21、GD0～21) (1、500～)、 ↑骨格奇形胎児 (胸骨分節癒合)、↑骨格変異胎児 (胸 骨分節不完全骨化、第 11、12 及び/又は 13 肋骨短縮) を持つ腹 (2、000)	Saillenf ait et al. 1998

試験 番号	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) ＜飼料中濃度＞	NOAEL (N)/LOAEL (L) (用量) 根拠エンドポイント (用量) ＜飼料中濃度＞	高用量でみられた影響、その他の影響 (用量) ＜飼料中濃度＞	文献、 分類
(6) ⑥ 発生	ラット F344/N	母動物： 対照 30、 投与 18～ 19、 児動物： 雌雄 10	母動物： GD0～PND28 児動物： (PND28～) 4 週間	混餌 投与	母動物：0、92、184、368、 551、736、1、472 児動物：雄 0、143、284、 579、879、1、165、雌：0、133、 275、500、836、1、104 ＜0、1、250、2、500、5、000、 7、500、10、000、20、000ppm ＞（児動物は母動物と同用 量、ただし児動物は、 20、000ppm を除く）	<u>N:184 [NTP (母動物)] <2,500ppm></u> ↓ 出産率<5,000、20,000ppm>、 ↓ 妊娠期間<5,000ppm> <u>L:133 [NTP (発生)] <1,250ppm></u> ↑ 雄児の肝臓・腎臓の相対重量<1,250ppm～> <u>N: <1,250 ppm>、L: <2,500 ppm> [食安 委案]</u> ↑ 雌児の肝臓の絶対・相対重量<2,500ppm～>	母動物： ↓ 授乳期体重増加 <10,000ppm>、 ↓ 体重増加 (GD0～18)、↓ 体重 (GD18) <20,000ppm> 児動物 (PND0～28)： ↓ PND1、4 の腹単位の生存率<10,000ppm> ↓ 体重：PND21～28<2,500ppm>、PND1～28<5,000 ppm >、PND0～28<7,500ppm～> 児動物 (8 週齢)： ↓ 体重 (4～8 週齢)、↑ 肝臓絶対重量、精巣上体の精子 減少症<雄 5,000ppm～>、↑ 腎臓相対重量<雌 5,000ppm～> ↓ 体重 (4 週齢) <雌 7,500ppm>、↓ 精巣相対重量< 7,500ppm～> ↓ 精巣絶対重量<10,000ppm>	Marsman 1995 (GLP)
(6) ⑦ 生殖・発 生	ラット SD	雌 7～10	GD3～PND20 (PND1～2 を 除く)	強制 経口	0、250、500、750	<u>L: 250 [NTP、NICNAS、食安委案]</u> 精巣上体の欠損・发育不全、精巣萎縮、生殖 細胞の損失を伴う広範囲の精細管変性*、異所 性精巣、精巣欠損、尿道下裂* (250～) *NICNAS 根拠 (精細管萎縮及び尿道下裂)	↓ 母動物の子宮絶対重量 (500～) ↓ 腹単位の出生児体重 (750) 雄児動物 ↓ AGD (PND1)、↓ 精巣絶対重量、↓ 精囊絶対重量、精囊欠 損 (500～) ↓ 精巣上体絶対重量、↓ 前立腺絶対重量 (750)	Mylchree st et al. 1998
(6) ⑦ 生殖・発 生	ラット SD	雌 10	GD12～21	強制 経口	0、100、250、500	<u>L: 100 [NTP (発生)、NICNA (発生)、著者、 食安委案]</u> 包皮分離遅延 (100～)	雄児動物： ↓ AGD、↑ 胸部乳頭遺残、剖検所見：精巣上体形成不全・ 欠損、輸精管欠損 (250～) ↓ 精巣絶対重量、↓ 精巣上体絶対重量、↓ 精囊の絶対重 量、尿道下裂・前立腺形成不全、精巣病理所見：精細 管上皮変性・間質細胞過形成 (500)	Mylchree st et al. 1999
	ラット SD	雌 19～20 (最高用 量群 11)	GD12～21	強制 経口	0、0.5、5、50、100、500	<u>N: 50、L: 100 [NTP (発生)、EFSA (雄の生殖 発生)、ECHA (雄の生殖発生)、NICNAS (発生)、 著者、安委案]</u> ↑ 雄児の乳輪/乳頭遺残、精細管変性* (100～) *精細管変性は NICNAS のみ採用	雄出生児 ↓ 精巣、精巣上体、前立腺、球海綿体筋-肛門挙筋 (LABC) の絶対重量、↑ 尿道下裂、↑ 停留精巣 (500) ・精巣上体、精囊、輸精管及び前立腺の欠損又は形成不 全、精細管変性、精巣間質細胞の過形成・腺腫 (500)	Mylchree st et al. 2000

試験 番号	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) ＜飼料中濃度＞	NOAEL (N)/LOAEL (L) (用量) 根拠エンドポイント (用量) ＜飼料中濃度＞	高用量でみられた影響、その他の影響 (用量) ＜飼料中濃度＞	文献、 分類
(6) ⑧ 発生	ラット SD	雌 6～8	GD15～PND 21	混餌	0、1.5～3、14～29、148 ～291、712～1,372 ＜0、20、200、2,000、10,000 ppm＞	<u>L: 1.5～3[著者]、2.5 [EFSA (TDI)、ECHA (DNEL)]、2.5 [食安委案 (TDI)] <20ppm ≥</u> ↑雄児の精母細胞形成低下 (PND21)、乳腺組織 変化: ↑雌児の乳腺腺房乳芽形成不全 (PND21)、↑雄児の腺房細胞の空胞変性・腺 房萎縮・↓腺房乳芽面積 (PNW11) <20ppm～> <u>N: 14 (飼料中 200ppm) [NICNAS (繁殖能)]</u> <u>L: 148 (飼料中 2,000ppm) [NICNAS (繁殖能)]</u> ↑雄児の精母細胞形成低下 (PND21) <200ppm～>	↓母動物体重増加 (GD15～20) <20、10,000 ppm> ↓出生児の雄の割合 <2,000ppm～>、 児動物: ↓AGD (PND2)、↑乳頭/乳輪保持 (PND14) <雄 10,000ppm> PND21: ↑体重 <20ppm>、↑肝臓相対重量、↓精巣相対重 量 <10,000ppm>、病理所見: 散在性ライディッヒ細胞 凝集巣、精巣上体管横断面減少 <雄 10,000ppm> PNW11: ↑生殖細胞の発生欠損 <雄 2,000ppm～> ↑下垂体相対重量 <雄 10,000ppm>、↓下垂体相対重 量 <雌 10,000ppm> PMW20: ↓下垂体相対重量 <雌 200ppm～>、 ↑乳腺組織変化: 腺房細胞空胞変性、腺房萎縮 <雄 200、 2,000ppm>	Lee et al. 2004
⑨ 生殖 発生	SD ラット	雌 20、 PND4 に 雌雄各 4/腹に調 整: 各群 16～14 腹	GD1～PND21	強制 経口	0、50、250、500	<u>N: 50 [ECHA、著者、食安委案 (生殖発生)、 ECHA (発生)]</u> 児動物 (PND1) ↓出生児体重 (250～)、↓AGD (雄 250～) 雄児 (PND70) ↑肝臓相対重量、↓前立腺絶対・相対重量 (250) ↓精巣上体絶対重量、↓精細胞数、↓精巣上 体精子運動率 (250～)	↓出生児数 (500) 雄児 (PND70) ↓精巣上体相対重量、↓肝臓絶対・相対重量、↓精 巣上体精子数、精巣萎縮 6/20 匹、精巣上体形成不 全 6/20 匹 (500)	Zhang etal. 2004
⑩ 発生 毒性	ラット SD	雌 対照 10 投与 4～5	GD12～20 GD21 に帝王切開	強制 経口	0、0.1、1、10、30、50、 100、500	<u>N: 10、L: 30 [食安委案 (精巣毒性)]</u> ↓胎児精巣の総細胞数/精巣個 (30～)	↓胎児精巣容積、↓胎児精巣横断面精細管数 (50～) ↑胎児精巣の MNG (100～)	Boekelheid e et al. 2009

試験 番号	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) ＜飼料中濃度＞	NOAEL (N)/LOAEL (L) (用量) 根拠エンドポイント (用量) ＜飼料中濃度＞	高用量でみられた影響、その他の影響 (用量) ＜飼料中濃度＞	文献、 分類
(6) ⑪ 発生	ラット SD	雌 3≦	GD10～19	強制 経口	0、250、500、700		雄児動物： ↑乳頭遺残 (PND11)、↓AGD/体重 (PND11)、 ↓LABCの絶対重量 (PND31)、↑精巣 (PND31) におけ るエストロゲン受容体 α の m-RNA・タンパク質 (500 ～) ↓体重 (PND26、31)、↓精巣絶対重量、↓精巣上体絶対 重量、↓精囊絶対重量、↓腹側前立腺絶対重量、↓カ ウパー腺絶対重量、剖検・病理所見：精細管上皮変性・ 精巣上体尾部形成不全・腹側前立腺萎縮、↑尿道下裂、 ↑停留精巣、↓血清 DHT 濃度、↓血清 T 濃度、 ↓近位陰茎 (PND31) のアンドロゲン受容体・2 型 5 α リダクターゼ・尿道上皮のソニックヘッジホッグの m-RNA・タンパク質 (700)	Kim et al. 2010
	ラット SD	雌 10	GD12～18	強制 経口	0、850		↑雄出生児の肛門直腸奇形 (39.5%)、会陰部の陰囊、 精囊の欠損 (850)	Jiang et al. 2011
(6) ⑫a 発生	ラット SD	雌 5～7 (又は 1～4*) *精巣 T 濃 度測定時	GD12～19 GD19 に帝王切 開	強制 経口	0、0.1、1.0、10、30**、 50、100、500 **精巣 T 濃度測定時のみ 用量追加	N : 10、L : 50 [ECHA、NICNAS] NOEL:10、LOEL:50[著者] ↓精巣 T 濃度 (50～) ↓精巣の SR-B1、StAR の m-RNA・タンパク質*** (50～)、***著者のみ根拠所見とする		Lehmann et al. 2004
(6) ⑫a 発生 (続き)	ラット SD	雌 対照 9/時 点、投与 7/時点	GD12～19 最終投与 4、24 時間後に帝王 切開 (GD19、 20)	混餌 投与	100、500 (実測摂取量：112 又は 582)		雄児動物： 精巣病理所見：ライディッヒ細胞大凝集、直径拡大 精細管 (GD19、20：100～)、MNG (GD20：500)、↓精巣 T 濃度 (GD20： 100～、GD19：500)、↓精巣のコレステロール合成経路遺伝 子 (<i>Cyp11a1</i> 、 <i>Cyp17a1</i> 、 <i>Scarb1</i>) mRNA (GD19：100～、GD20： 500)、↓AGD (500)	Struve et al. 2009
	ラット F344	雌 対照 6 投与 5	GD12～20 GD20 に帝王切 開	強制 経口	0、100、500		↑精巣の精細管の MNG (100～) ↓雄胎児 AGD/腹、↓精巣 T 濃度、↓精巣総コレステロ ール、↓精巣の <i>Sreb2</i> 及びコレステロール合成経路 遺伝子 (<i>Cyp11a1</i> 、 <i>Cyp17a1</i> 、 <i>Scarb1</i> 、 <i>Star</i>) mRNA (500)	Johnson et al. 2011

試験 番号	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) ＜飼料中濃度＞	NOAEL (N)/LOAEL (L) (用量) 根拠エンドポイント (用量) ＜飼料中濃度＞	高用量でみられた影響、その他の影響 (用量) ＜飼料中濃度＞	文献、 分類
(6) ⑫b 発生	ラット SD	雌 対照 3 投与 4	GD8～18 GD18 で帝王切 開	強制 経口	0、33、50、100、300、600	N : 100、L : 300 [ECHA], NOEL : 100、LOEL : 300 [著者] ↓ 胎児精巣 T 産生量 (<i>ex vivo</i>) (300～)		Howdeshe ll et al. 2008
(6) ⑫c 発生	ラット SD	雌 対照 4 投与 4	GD12～21	強制 経口	0、10、30、50、100		雄児動物 (5、7、9、14、17 週齢に検査) : ↓ 精巣相対重量 (9～17 週齢)、↓ 血清 T 濃度 (5～ 17 週齢)、↓ 血清 LH 濃度 (5～7 週齢)、↑ 血清 LH 濃度 (9～17 週齢)、↑ ライディッヒ細胞数 (9～17 週齢)、↑ ライディッヒ細胞の滑面小胞体形態変化 (非拡張囊) (5 週齢～)、↓ ライディッヒ細胞の 滑面小胞体数 (9～17 週齢) (100)	Shirai et al. 2013
(6) ⑬ 2 世代 生殖・発 生	ラット SD	雄雌 対照 40、 投与 20 10 週齢	親 (F0) : 7 日 間+連続交配 (14 週間)、 児動物 (F1) : 母動物と同用 量の投与を継 続し 88 日齢で 交配	混餌	NTP 換算 雄 : 0、52、256、509 雌 : 0、80、385、794 <1,000、5,000、10,000 >	N : 385 [NTP (母動物)] <5,000ppm> ↓ F ₀ と F ₁ 母動物の体重、↑ F ₀ 母動物の肝臓及 び腎臓の相対重量 <10,000ppm> L : 52 (雄)～80 (雌) [NTP (生殖、雌の発生)] EFSA、NICNAS (胎児、発生) 食安委案] < 1,000ppm> ↓ F ₁ の腹単位の出生児数、↓ F ₂ の体重 < 1,000ppm> N: 52 (雄)～80 (雌) <1,000ppm>、L: 256 (雄) ～385 (雌) [NICNAS、ECHA (生殖、繁殖性)] F ₁ の精細管変性及び精巣萎縮 <5,000ppm>	対照群雄 × 10,000ppm 投与群雌による交差交配 ↓ 出生児体重 <雌に影響> F ₁ : ↓ 出生児体重 <5,000ppm> ↓ 交尾率、↓ 妊娠率、↓ 受胎率、↓ 前立腺相対重量、↓ 精囊相対重量、↓ 精巣相対重量、 ↓ 精細胞数、精巣上体の発育不全/部分的欠損 < 10,000ppm>	Wine et al. 1997

試験 番号	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) ＜飼料中濃度＞	NOAEL (N)/LOAEL (L) (用量) 根拠エンドポイント (用量)＜飼料中濃度＞	高用量でみられた影響、その他の影響 (用量)＜飼料中濃度＞	文献、 分類
(6) ⑬ 2世代 生殖・発 生	ラット Long Evans 頭巾斑	雌雄、 10～12 PND21	F0のPND21か ら交配、出産 を通してF1の 離乳まで	強制 経口	雄：0、250、500、1,000、 雌：0、250、500 F0は投与群と対照群で 交差交配。 投与群の雌を用いた交 差交配で得られたF1(子 宮内・経母乳暴露)同士 を連続交配。	<u>L：250 [NTP、著者(生殖影響)]</u> F0の雄の性成熟(包皮分離)遅延 F1：↓精巣上体の精子数(有意差なし)、↓繁 殖能、↑泌尿生殖器系奇形(低頻度の尿道下 裂、停留精巣、無眼球症、単角子宮及び少数 の無腎症を含む)、↓産児(F2)数(250～) <u>L：250 [NICNAS(繁殖・発生)食安委案(発生)]</u> 繁殖：↓F ₁ 精巣上体精子数(250～) 発生：F0性成熟遅延、↑F1雄の奇形(250～)	↓雌雄の受胎能(500)：交差交配において 雄：精巣萎縮及び精子数の低下による不妊 雌：多くは妊娠中期で流産	Wolf et al. 1999
(6) ⑭ 生殖・発 生	オランダ ベルトウ サギ	雌5～6 雄5～6 PMW4 雄6 6～8か月 齢	子宮内暴露： GD15～30 思春期投与： PMW4～12 成獣に投与： 12週間	強制 経口	0、400	<u>N：400 [NICNAS(母動物)]</u> 母動物の生存、妊娠維持に影響みられず。 <u>L：400 [NICNAS(繁殖・発生)]</u> 発生：児動物の精巣影響(400) 繁殖：↓精巣絶対重量(子宮内暴露)、↓副性 腺絶対重量、↓正常精子、↓精子数、↓血清 T濃度(子宮内・思春期暴露)、↑精細管胚 上皮欠損率(子宮内・思春期・成獣期暴露) (400)	未発達なペニス、包皮奇形、尿道下裂、精囊・前立腺 の形成不全、尿道球腺欠損、両側停留精巣：1匹(子 宮内暴露)	Higuchi et al. 2003
(6) ⑮ a MBP 発生	ラット Wistar	雌11～15	GD7～15 GD20に帝王切 開	強制 経口	MBP：0、250、500、625	<u>MBPのN：250、L：500 [NTP(母動物、発生)、 食安委案]</u> 母動物：↓体重増加(500～) 発生：↓出生前死亡、↓胎児体重、↑胎児の 外部・骨格奇形、↓胎児の内臓変異(500～)		Ema et al. 1995b
(6) ⑮ b MBP 発生	ラット Wistar	雌10～15	GD7～9、GD10 ～12、GD13～ 15、GD20に帝 王切開	強制 経口	MBP：0、250、500、625、 750		↑胎児骨格奇形(GD7～9)(250～) ↑胎児外部奇形(GD7～9・GD13～15)、胎児骨格奇形(GD13 ～15)(625～)	Ema et al. 1995b
(6) ⑮ c MBP 発生	ラット Wistar-K ing A	雌3～5	GD15～GD18	強制 経口	MBP：1,000相当(300mg/ 匹/日)		雄出生児(PND30～40)の停留精巣22/26匹(5腹)	Imajima et al. 1997

試験 番号	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) ＜飼料中濃度＞	NOAEL (N)/LOAEL (L) (用量) 根拠エンドポイント (用量)＜飼料中濃度＞	高用量でみられた影響、その他の影響 (用量)＜飼料中濃度＞	文献、 分類
(6) ⑮ d MBP 生殖・発 生	コモンマ ーモセッ ト	雌:投与9 (雄児11 匹)	妊娠7～15週	経口	MBP:0、500、 対照:溶媒投与動物、未 処置動物、成獣参照デ ータ		子宮内暴露した雄児 未分化の生殖細胞凝集:2匹(出生時)(有意差不明) 精巣、生殖器系発達の異常なし 出生時の血清T濃度・生殖細胞数・生殖細胞増殖・分化、 セルトリ細胞数、生殖/セルトリ細胞数比、生殖細胞 分化、MNGの誘導に投与による変化なし。 成獣(18～21か月齢)の生殖細胞数に変化なし	McKinne l et al. 2009
		雄5 PND4～14	14日間				新生児期暴露 生殖細胞の数、分化に影響なし。	
		雄:対照6、 投与9 PND2～7	単回	経口	MBP:0、500		↓血清T濃度(投与5時間後)	Hallmark et al. 2007

試験番号:評価書案 III. 2. 実験動物等における影響 (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・発生への影響、丸囲み数字は試験番号。↑/↓:対照群に比べ統計学的に有意に増加・上昇/減少・低下、影響・所見(用量(～)):用量 mg/kg 体重/日(以上)で影響・所見がみられた。

NOAEL、LOAELの設定:[機関名(毒性等)]:NOAEL、LOAELを設定した機関。欧州食品安全機関(EFSA)、欧州化学物質庁(ECHA)、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)、オーストラリア化学物質通知評価スキーム(NICNAS)、内閣府食品安全委員会器具容器包装専門調査会案(食安委案)、文献著者(著者)

略号 BNDF:脳由来神経栄養因子、MNG:多核生殖細胞、PND○:生後○日、GD○:妊娠○日、MDA:マロンジアルデヒド、SOD:スーパーオキシドジスムターゼ、GSH-Px:グルタチオンペルオキシダーゼ、GSH:グルタチオン、NNK:4-(N-メチル-N-ニトロソアミノ)-1-(3-ピリジル)-1-ブタノン、11β-Hsd1:11β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素1、StAR:ステロイド産生急性調節タンパク質、T:テストステロン、DHT:ジヒドロテストステロン

<別紙：略号等>

略号	日本語名称
AGD	肛門生殖突起間距離
ALP	アルカリ・ホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AR	アンドロゲンレセプター
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BBP	フタル酸ベンジルブチル
BMI	肥満度指数 BMI＝体重(kg)/身長(m) ²
CERHR	ヒト生殖リスク評価センター
DBP	フタル酸ジブチル
DEHP	フタル酸ビス (2-エチルヘキシル)
DEP	フタル酸ジエチル
DIDP	フタル酸ジイソデシル
DINP	フタル酸ジイソノニル
DPP	フタル酸ジペンチル
DPrP	フタル酸ジプロピル
E2	エストラジオール
EFSA	欧州食品安全機関
EPA	環境保護庁
ER	エストロゲンレセプター
FSH	卵胞刺激ホルモン
fT	遊離テストステロン
GD	妊娠日数
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
IGF-I	インスリン様増殖因子 I
IQ	知能指数
LABC	肛門挙筋・球海綿体筋
LH	黄体形成ホルモン
LOAEL	最小毒性量
MBP	フタル酸モノブチル
MBzP	フタル酸モノベンジル
MCP	モノサイクロヘキシルフタレート
MCPP	フタル酸モノ-3-カルボキシプロピル
MDI	精神発達指数
MiBP	フタル酸モノイソブチル
NHANES	米国国民健康栄養調査
NNK	4- (N-メチル-N-ニトロソアミノ) -1- (3-ピリジル) -1-ブタノン

NOAEL	無毒性量
NTP	米国国家毒性プログラム
PA	フタル酸
PCoA	パルミトイル CoA
PCOS	多嚢胞性卵巣症候群
PDI	運動発達指数
PND	出生後日数
PNW	出生後週齢
PVC	ポリ塩化ビニル
RfD	参照用量
S9	(肝)ホモジネート 9000 x g 上清画分
SCF	食品科学委員会
SOD	スーパーオキシドジスムターゼ
T	テストステロン
T3	トリヨードチロニン
T4	チロキシン
TG	中性脂肪

<参照>

- ATSDR (A gency for Toxic Substances and Disease Registry) : Toxicological profile, Di-*n*-butyl phthalate. U.S. Department of Health and Human Services 2001
- Adibi JJ, Whyatt RM, Hauser R, Bhat HK, Davis BJ, Calafat AM, et al.: Transcriptional biomarkers of steroidogenesis and trophoblast differentiation in the placenta in relation to prenatal phthalate exposure. *Environ Health Perspect* 2010; 118: 291-296
- Alam MS, Andrina BB, Tay TW, Tsunekawa N, Kanai Y, Kurohmaru M: Single administration of di(n-butyl) phthalate delays spermatogenesis in prepubertal rats. *Tissue Cell*. 2010b; 42:129-135
- Alam MS, Ohsako S, Matsuwaki T, Zhu XB, Tsunekawa N, Kanai Y: Induction of spermatogenic cell apoptosis in prepubertal rattestes irrespective of testicular steroidogenesis: a possible estrogenic effect of di(n-butyl) phthalate. *Reproduction*. 2010a; 139:427-437
- Albro PW, Moore B: Identification of the metabolites of simple phthalate diesters in rat urine. *J Chromatogr* 1974; 94: 209-218
- Anderson WAC, Castle L, Scotter MJ, Massey RC, Springall C: A biomarker approach to measuring human dietary exposure to certain phthalate diesters. *Food Addit Contam* 2001; 18: 1068-1074
- Ashby J, Lefevre PA: Preliminary Evaluation of the Major Protocol Variables for the Hershberger Castrated Male Rat Assay for the Detection of Androgens, Antiandrogens, and Metabolic Modulators. *Regul Toxicol Pharmacol* 2000; 31: 92-105
- Auharek SA, de Franca LR, McKinnell C, Jobling MS, Scott HM, Sharpe RM: Prenatal plus postnatal exposure to Di(n-Butyl) phthalate and/or flutamide markedly reduces final sertoli cell number in the rat. *Endocrinology*. 2010; 151:2868-2875
- Bao AM, Man XM, Guo XJ, Dong HB, Wang FQ, Sun H, et al. Effects of di-n-butyl phthalate on male rat reproduction following pubertal exposure. *J Androl*. 2011; 13:702-709.
- Barber E, Cifone M, Rundell J, Przygoda R, Astill B, Moran E, Mulholland A, Robinson E, Schneider B. Results of the L5178Y mouse lymphoma assay and the Balb/3t3 cell invitro transformation assay for eight phthalate esters. *J Appl Toxicol* 2000; 20: 69-80.
- Bility MT, Thompson JT, McKee RH, David RM, Butala JH, Vanden Heuvel JP, et al: Activation of mouse and human peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) by phthalate monoesters. *Toxicol Sci* 2004; 82:170-182.
- Boas M, Frederiksen H, Feldt-Rasmussen U, Skakkebaek NE, Hegedüs L, Hilsted L, et al.: Childhood exposure to phthalates: associations with thyroid function, insulin-like growth factor I, and growth. *Environ Health Perspect* 2010; 118: 1458-1464
- Boekelheide K, Kleymenova E, Liu K, Swanson C, Gaido KW: Dose-dependent effects on cell proliferation, seminiferous tubules, and male germ cells in the fetal rat testis following exposure to di(n-butyl) phthalate. *Microsc Res Tech*. 2009; 72: 629-638
- Brucker-Davis F, Ferrari P, Boda-Buccino M, Wagner-Mahler K, Pacini P, Gal J, et al.: Cord blood thyroid tests in boys born with and without cryptorchidism: correlations with birth parameters and in utero xenobiotics exposure. *Thyroid*. 2011; 21: 1133-41
- CDC(Centers for Disease Control and Prevention) : Anthropometric reference data for children and adults: United States, 2003-2006. 2008 (National Health Statistics Reports. No. 10)

<http://www.cdc.gov/nchs/products/nhsr.htm>

CERI((財)化学物質評価研究機構)・NITE((独)製品評価技術基盤機構) 化学物質の初期リスク評価書 Ver. 1.1 No.11 フタル酸ジ-*n*-ブチル. 新エネルギー・産業技術総合開発機構 2005

CERI: 平成 24 年度化学物質複合影響評価手法検討調査業務報告書. 環境省請負業務 ; 2013
<http://www.env.go.jp/chemi/report/h25-01.pdf>

CPSC: Toxicity review. Di-Butylphthalate (DBP) 2010

CPSC: Consumer product safety improvement act of 2008, Public law 110-314-AUG. 14, 2008.
<http://www.cpsc.gov/cpsia.pdf>

CPSC (United States Consumer Product Safety Commission) : 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/>

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

Cater BR, Cook MW, Gangolli SD, Grasso P. Studies on dibutyl phthalate-induced testicular atrophy in the rat: effect on zinc metabolism. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1977;41:609-618.

Cho SC, Bhang SY, Hong YC, Shin MS, Kim BN, Kim JW, et al.: Relationship between environmental phthalate exposure and the intelligence of school-age children. *Environ Health Perspect* 2010; 118: 1027-1032

Christen V, Crettaz P, Oberli-Schrämmli A, Fent K. Some flame retardants and the antimicrobials triclosan and triclocarban enhance the androgenic activity in vitro. *Chemosphere.* 2010;81:1245-1252

Christen V, Crettaz P, Oberli-Schrämmli A, Fent K: Antiandrogenic activity of phthalate mixtures: validity of concentration addition. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2012; 259: 169-176

Clewell RA, Campbell JL, Ross SM, Gaido KW, Clewell HJ 3rd, Andersen ME: Assessing the relevance of in vitro measures of phthalate inhibition of steroidogenesis for in vivo response. *Toxicol In Vitro.* 2010; 24: 327-334.

Clewell RA, Kremer JJ, Williams CC, Campbell JL, Sochaski MA, Andersen ME, et al.: Kinetics of selected di-*n*-butyl phthalate metabolites and fetal testosterone following repeated and single administration in pregnant rats. *Toxicology* 2009; 255: 80-90

Clewell RA, Thomas A, Willson G, Creasy DM, Andersen ME: A dose response study to assess effects after dietary administration of diisononyl phthalate (DINP) in gestation and lactation on male rat sexual development. *Reprod Toxicol* 2013; 35: 70-80

Coldham NG, Dave M, Sauer MJ: Analysis of di-*n*-butylphthalate biotransformation in cattle by liquid chromatography/ion trap mass spectrometry/mass spectrometry. *J Mass Spectrom* 1998; 33: 803-810

Coldham NG, Dave M, Sivapathasundaram S, McDonnell DP, Connor C, Sauer MJ: Evaluation of a recombinant yeast cell estrogen screening assay. *Environ Health Perspect.* 1997; 105: 734-742

Colón I, Caro D, Bourdony CJ, Rosario O: Identification of phthalate esters in the serum of young

- Puerto Rican girls with premature breast development. *Environ Health Perspect* 2000; 108: 895-900
- David RM: Exposure to phthalate esters. *Environ Health Perspect* 2000; 108: A440-A443
- Di Carlo FJ: Structure-activity relationships (Sar) and structure-metabolism relationships (Smr) affecting the teratogenicity of carboxylic acids. *Drug Metab Rev* 1990; 22: 441-449
- Dobrzyńska MM, Tyrkiel EJ, Hernik A, Derezińska E, Góralczyk K, Ludwicki JK. The effects of di-n-butyl phthalate on the somatic cells of laboratory mice. *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2010;61(1):13-19. Polish. (要約)
- Dobrzyńska MM, Tyrkiel EJ, Pachocki KA. Developmental toxicity in mice following paternal exposure to Di-N-butyl-phthalate (DBP). *Biomed Environ Sci.*2011; 24:569-578.
- Drake AJ, van den Driesche S, Scott HM, Hutchison GR, Seckl JR, Sharpe RM: Glucocorticoids amplify dibutyl phthalate-induced disruption of testosterone production and male reproductive development. *Endocrinology.* 2009; 150: 5055-5064
- Duty SM, Ackerman RM, Calafat AM, Hauser R: Personal care product use predicts urinary concentrations of some phthalate monoesters. *Environ Health Perspect* 2005b; 113: 1530-1535
- Duty SM, Calafat AM, Silva MJ, Ryan L, Hauser R: Phthalate exposure and reproductive hormones in adult men. *Hum Reprod.* 2005a; 20: 604-610
- Duty SM, Silva MJ, Barr DB, Brock JW, Ryan L, Chen Z, et al.: Phthalate exposure and human semen parameters. *Epidemiology* 2003; 14: 269-277
- ECHA: Committee for Risk Assessment (RAC) Committee for Socio-economic Analysis (SEAC) Background document to the Opinion on the Annex XV dossier proposing restrictions on four phthalates 5 December 2012a
- ECHA: Evaluation of new scientific evidence concerning the restrictions contained in Annex XVII to regulation (EC) No 1907/2006 (REACH) Review of new available information Di-butylphthalate (DBP) Jury 2010
- ECHA (European Chemicals Agency) : Committee for Risk Assessment (RAC) Opinion on an Annex XV dossier proposing restrictions on four phthalates ECHA/RAC/RES-O-0000001412-86-07/F Adopted 15 June 2012b
- EC (European Commission) : 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
- EFSA (European Food Safety Authority): 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 Di-Butylphthalate (DBP) for use in food contact materials. *The EFSA Journal* 2005; 242: 1-17
- 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 (European Union Risk Assessment Report): dibutyl phthalate with addendum 2004,

European Commission 2004; EUR 19840 EN

- Elsisi AE, Carter DE, Sipes IG: Dermal absorption of phthalate diesters in rats. *Fundam Appl Toxicology* 1989; 12: 70-77
- Ema M, Amano H, Itami T, Kawasaki H: Teratogenic evaluation of di-n-butyl phthalate in rats. *Toxicol Lett.* 1993; 69: 197-203
- Ema M, Amano H, Ogawa Y: Characterization of the developmental toxicity of di-n-butyl phthalate in rats. *Toxicology.* 1994; 86:163-174
- Ema M, Kurosaka R, Amano H, Ogawa Y: Comparative developmental toxicity of n-butyl benzyl phthalate and di-n-butyl phthalate in rats. *Arch Environ Contam Toxicol.* 1995 ; 28: 223-228
- Ema M, Kurosaka R, Amano H, Ogawa Y: Developmental toxicity evaluation of mono-n-butyl phthalate in rats. *Toxicol Lett.* 1995; 78: 101-106
- Ema M, Kurosaka R, Harazono A, Amano H, Ogawa Y: Phase specificity of developmental toxicity after oral administration of mono-n-butyl phthalate in rats. *Arch Environ Contam Toxicol.* 1996; 31: 170-176
- Ema M, Miyawaki E, Kawashima K: Further evaluation of developmental toxicity of di-n-butyl phthalate following administration during late pregnancy in rats. *Toxicol Lett.* 1998; 98: 87-93
- Engel SM, Miodovnik A, Canfield RL, Zhu C, Silva MJ, Calafat AM, et al.: Prenatal phthalate exposure is associated with childhood behavior and executive functioning. *Environ Health Perspect* 2010; 118: 565-571
- Engel SM, Zhu C, Berkowitz GS, Calafat AM, Silva MJ, Miodovnik A, et al.: Prenatal phthalate exposure and performance on the Neonatal Behavioral Assessment Scale in a multiethnic birth cohort. *Neurotoxicology* 2009; 30: 522-528
- FDA (US Food and Drug Administration): 21CFR (Code of Federal Regulations title 21) § 175.105, 175.300, 176.170, 176.180, 176.300, 177.1200, 177.2420, 177.2600. 2013, Last updated: 2013. 4. 1
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm>
- Ferguson KK, Loch-Caruso R, Meeker JD. Exploration of oxidative stress and inflammatory markers in relation to urinary phthalate metabolites: NHANES 1999-2006. *Environ Sci Technol.* 2012; 46: 477-85.
- Ferguson KK, Loch-Caruso R, Meeker JD: Urinary phthalate metabolites in relation to biomarkers of inflammation and oxidative stress: NHANES 1999-2006. *Environ Res.* 2011; 111: 718-26.
- Foster PMD, Cook MW, Thomas LV, Walters DG, Gangolli SD: Differences in urinary metabolic profile from di-n-butyl phthalate-treated rats and hamsters. A possible explanation for species differences in susceptibility to testicular atrophy. *Drug Metab Dispos* 1983; 11: 59-61
- Ghisari M, Bonefeld-Jorgensen EC. Effects of plasticizers and their mixtures on estrogen receptor and thyroid hormone functions. *Toxicol Lett.* 2009;189:67-77
- Gray T, Rowland I, Foster P, Gangolli S. Species differences in the testicular toxicity of phthalate esters. *Toxicol Lett* 1982; 11: 141-147

- Guerra MT, Scarano WR, de Toledo FC, Franci JA, Kempinas Wde G: Reproductive development and function of female rats exposed to di-*n*-butyl-phthalate (DBP) in utero and during lactation. *Reprod Toxicol* 2010; 29: 99-105.
- Hallmark N, Walker M, McKinnell C, Mahood IK, Scott H, Bayne R et al: Effects of monobutyl and di(*n*-butyl) phthalate in vitro on steroidogenesis and Leydig cell aggregation in fetal testis explants from the rat: comparison with effects in vivo in the fetal rat and neonatal marmoset and in vitro in the human. *Environ Health Perspect*. 2007; 115: 390-396
- Han X, Cui Z, Zhou N, Ma M, Li L, Li Y, et al.: Urinary phthalate metabolites and male reproductive function parameters in Chongqing general population, China. *Int J Hyg Environ Health*. 2013 Jun 26. doi:pii: S1438-4639(13)00082-5. 10.1016/j.ijheh.2013.06.006. [Epub ahead of print]
- Hanioka N, Takahara Y, Takahara Y, Tanaka-Kagawa T, Jinno H, Narimatsu S: Hydrolysis of di-*n*-butyl phthalate, butylbenzyl phthalate and di(2-ethylhexyl) phthalate in human liver microsomes. *Chemosphere* 2012; 89: 1112-1117
- Harris CA, Henttu P, Parker MG, Sumpter JP. 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, et al.: Association of urinary phthalate metabolite concentrations with body mass index and waist circumference: a cross-sectional study of NHANES data, 1999-2002. *Environ Health* 2008; 7: 27
- Hauser R, Meeker JD, Duty S, Silva MJ, Calafat AM: Altered semen quality in relation to urinary concentrations of phthalate monoester and oxidative metabolites. *Epidemiology* 2006; 17: 682-691
- Hauser R, Meeker JD, Singh NP, Silva MJ, Ryan L, Duty S, et al.: DNA damage in human sperm is related to urinary levels of phthalate monoester and oxidative metabolites. *Hum Reprod* 2007; 22: 688-695
- Hayashi Y, Ito Y, Yanagiba Y, Kamijima M, Naito H, Nakajima T: Differences in metabolite burden of di(2-ethylhexyl)phthalate in pregnant and postpartum dams and their offspring in relation to drug-metabolizing enzymes in mice. *Arch Toxicol* 2012; 86: 563-569
- Heger NE, Hall SJ, Sandrof MA, McDonnell EV, Hensley JB, McDowell EN et al: Human fetal testis xenografts are resistant to phthalate-induced endocrine disruption. *Environ Health Perspect*. 2012; 120:1137-1143.
- Herrera E. Implications of dietary fatty acids during pregnancy on placental, fetal and postnatal development--a review. *Placenta*. 2002; 23 Suppl A:S9-19.
- Higuchi TT, Palmer JS, Gray LE Jr, Veeramachaneni DN: Effects of dibutyl phthalate in male rabbits following in utero, adolescent, or postpubertal exposure. *Toxicol Sci*. 2003; 72: 301-313
- Hirosawa N, Yano K, Suzuki Y, Sakamoto Y: Endocrine disrupting effect of di-(2-ethylhexyl) phthalate on female rats and proteome analyses of their pituitaries. *Proteomics* 2006; 6: 958-971
- Hogberg J, Hanberg A, Berglund M, Skerfving S, Remberger M, Calafat AM et al: Phthalate diesters and their metabolites in human breast milk, blood or serum, and urine as biomarkers of exposure in vulnerable populations. *Environ Health Perspect* 2008; Mar;

- Hong YC, Park EY, Park MS, Ko JA, Oh SY, Kim H, et al.: Community level exposure to chemicals and oxidative stress in adult population. *Toxicol Lett* 2009; 184: 139-144
- Hoshi H, Ohtsuka T. Adult rats exposed to low-doses of di-n-butyl phthalate during gestation exhibit decreased grooming behavior. *Bull Environ Contam Toxicol*. 2009; 83: 62-66.
- Howdeshell KL, Furr J, Lambright CR, Rider CV, Wilson VS, Gray LE Jr: Cumulative effects of dibutyl phthalate and diethylhexyl phthalate on male rat reproductive tract development: altered fetal steroid hormones and genes. *Toxicol Sci* 2007; 99: 190-202
- Howdeshell KL, Wilson VS, Furr J, Lambright CR, Rider CV, Blystone CR et al.: A mixture of five phthalate esters inhibits fetal testicular testosterone production in the sprague-dawley rat in a cumulative, dose-additive manner. *Toxicol Sci*. 2008; 105: 153-165
- Hsu NY, Lee CC, Wang JY, Li YC, Chang HW, Chen CY, et al.: Predicted risk of childhood allergy, asthma, and reported symptoms using measured phthalate exposure in dust and urine. *Indoor Air* 2012; 22: 186-199
- Huang PC, Kuo PL, Chou YY, Lin SJ, Lee CC: Association between prenatal exposure to phthalates and the health of newborns. *Environ Int* 2009; 35: 14-20
- 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
- ICPS : Global Assessment of the State-of-the-Science of Endocrine Disruptors (Damstra T, Barlow S, Bergman A, Kavlock R, van der Kraak G, eds): Geneva, Switzerland, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety 2002; p13
<http://www.who.int/ipcs/publications/en/ch3.pdf?ua=1>
- IPCS (International Programme On Chemical Safety) : IPCS/UNEP/ILO/WHO Environmental Health Criteria 189, Di-n-butyl Phthalate. WHO 1997
<http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc189.htm>
- Imajima T, Shono T, Zakaria O, Suita S: Prenatal phthalate causes cryptorchidism postnatally by inducing transabdominal ascent of the testis in fetal rats. *J Pediatr Surg*. 1997; 32: 18-21.
- Ito Y, Kamijima M, Hasegawa C, Tagawa M, Kawai T, Miyake M, et al : Species and inter-individual differences in metabolic capacity of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) between human and mouse livers. *Environ Health Prev Med*. 2013 Sep 28. [Epub ahead of print]
- 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
- 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: 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
- Jansen EHJM, van den Ham WA, de Fluiter P, van Leeuwen FXR. Report nr. 618902013 Toxicological investigation of dibutylphthalate in rats. the National Institute of Public Health and Environmental Protection (RIVM), 1993

- Jiang Z, Guerrero-Netro HM, Juengel JL, Price CA: Divergence of intracellular signaling pathways and early response genes of two closely related fibroblast growth factors, FGF8 and FGF18, in bovine ovarian granulosa cells. *Mol Cell Endocrinol*. 2013; 375:97-105
- Jobling MS, Hutchison GR, van den Driesche S, Sharpe RM: Effects of di(n-butyl) phthalate exposure on foetal rat germ-cell number and differentiation: identification of age-specific windows of vulnerability. *Int J Androl*. 2011; 34: e386-96.
- Jobling S, Reynolds T, White R, Parker MG, Sumpter JP: A variety of environmentally persistent chemicals, including some phthalate plasticizers, are weakly estrogenic. *Environ Health Perspect*. 1995; 103: 582-587
- Johnson KJ, McDowell EN, Viereck MP, Xia JQ: Species-specific dibutyl phthalate fetal testis endocrine disruption correlates with inhibition of SREBP2-dependent gene expression pathways. *Toxicol Sci*. 2011; 120: 460-474.
- Jönsson BA, Richthoff J, Rylander L, Giwercman A, Hagmar L: Urinary phthalate metabolites and biomarkers of reproductive function in young men. *Epidemiology* 2005; 16: 487-493
- Kanazawa A, Saito I, Araki A, Takeda M, Ma M, Saijo Y, et al.: Association between indoor exposure to semi-volatile organic compounds and building-related symptoms among the occupants of residential dwellings. *Indoor Air* 2010; 20: 72-84
- Kaneshima H, Yamaguchi T, Okui T, Naitoh M: Studies on the effects of phthalate esters on the biological system (Part 2) - in vitro metabolism and biliary excretion of phthalate esters in rats. *Bull Environ Contam Toxicol* 1978; 19: 502-509
- Keys DA, Wallace DG, Kepler TB, Conolly RB: Quantitative Evaluation of Alternative Mechanisms of Blood Disposition of Di(n-butyl) phthalate and mono(n-butyl) phthalate in rats. *Toxicol Sci* 2000; 53: 173-184
- Kim BN, Cho SC, Kim Y, Shin MS, Yoo HJ, Kim JW, et al.: Phthalates exposure and attention-deficit/hyperactivity disorder in school-age children. *Biol Psychiatry* 2009; 66: 958-963
- Kim MY, Cho MH: Tumorigenesis in B6C3F1 mice exposed to ozone in combination with 4-(N-methyl-N-nitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone and dietary dibutyl phthalate. *Toxicol Ind Health*. 2009a; 22: 189-195.
- Kim MY, Cho MY: 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. *Biomed Environ Sci*. 2009b; 25:216-222.
- Kim TS, Jung KK, Kim SS, Kang IH, Baek JH, Nam HS et al: Effects of in utero exposure to DI(n-Butyl) phthalate on development of male reproductive tracts in Sprague-Dawley rats. *J Toxicol Environ Health A*. 2010a; 73: 1544-1559.
- Kim TS, Yoon CY, Jung KK, Kim SS, Kang IH, Baek JH, et al.: In vitro study of Organization for Economic Co-operation and Development (OECD) endocrine disruptor screening and testing methods- establishment of a recombinant rat androgen receptor (rrAR) binding assay. *J Toxicol Sci*. 2010b; 35: 239-43.
- Kim Y, Ha EH, Kim EJ, Park H, Ha M, Kim JH, et al.: Prenatal exposure to phthalates and infant development at 6 months: prospective Mothers and Children's Environmental Health (MOCEH) study. *Environ Health Perspect* 2011; 119: 1495-1500

- Koch HM, Christensen KLY, Harth V, Lorber M, Brüning T: Di-n-butyl phthalate (DnBP) and diisobutyl phthalate (DiBP) metabolism in a human volunteer after single oral doses. *Arch Toxicol* 2012; 86: 1829-1839
- 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 Hyg Environ Health* 2003; 206: 77-83
- 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
- Koo HJ, Lee BM: Estimated exposure to phthalates in cosmetics and risk assessment. *J Toxicol Environ Health A* 2004; 67: 1901-1914
- Krauskopf LG. Studies on the toxicity of phthalates via ingestion. *Environ Health Perspect.* 1973; 3:61-72.
- Kremer JJ, Williams CC, Parkinson HD, Borghoff SJ: Pharmacokinetics of monobutylphthalate, the active metabolite of di-n-butylphthalate, in pregnant rats. *Toxicol Lett* 2005; 159: 144-153
- Kwack S-J, Han E-Y, Park J-S, Bae J-Y, Ahn, I-Y, Lim S-K, et al., Comparison of the Short Term Toxicity of Phthalate Diesters and Monoesters in Sprague-Dawley Male Rats *Toxicological Research*, 2010; 26: 75-82,
- Kwack SJ, Kim KB, Kim HS, Lee BM. Comparative toxicological evaluation of phthalate diesters and metabolites in Sprague-Dawley male rats for risk assessment. *J Toxicol Environ Health A.* 2009; 72:1446-1454.
- Lake BG, Phillips JC, Linnell JC, Gangolli SD: The in vitro hydrolysis of some phthalate diesters by hepatic and intestinal preparations from various species. *Toxicol Appl Pharmacol* 1977; 39: 239-248
- Lamb JC 4th, Chapin RE, Teague J, Lawton AD, Reel JR: Reproductive effects of four phthalic acid esters in the mouse. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1987; 88: 255-269
- Lee KY, Shibutani M, Takagi H, Kato N, Takigami S, Uneyama C et al.: 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.* 2004; 203: 221-238
- Lehmann KP, Phillips S, Sar M, Foster PM, Gaido KW: Dose-dependent alterations in gene expression and testosterone synthesis in the fetal testes of male rats exposed to di (n-butyl) phthalate. *Toxicol Sci.* 2004; 81: 60-68
- Li Y, Li T, Zhuang M, Wang K, Zhang J, Shi N: High-dose dibutyl phthalate improves performance of F1 generation male rats in spatial learning and increases hippocampal BDNF expression independent on p-CREB immuncontent. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2010; 29: 32-38.
- Li Y, Zhuang M, Li T, Shi N: Neurobehavioral toxicity study of dibutyl phthalate on rats following in utero and lactational exposure. *J Appl Toxicol.* 2009; 29: 603-611
- 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 L, Bao H, Liu F, Zhang J, Shen H: Phthalates exposure of Chinese reproductive age couples and its effect on male semen quality, a primary study. *Environ Int.* 2012; 42: 78-83
- Liu SB, Ma Z, Sun WL, Sun XW, Hong Y, Ma L et al: 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.* 2012; 293: 53-58
- 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
- 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
- Marsman D: NTP technical report on the toxicity studies of Dibutyl Phthalate (CAS No. 84-74-2) Administered in Feed to F344/N Rats and B6C3F1 Mice. *Toxic Rep Ser.* 1995; 30: 1-G5
- Marsman DS. 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, 1995
- McKinnell C, Mitchell RT, Walker M, Morris K, Kelnar CJ, Wallace WH, Sharpe RM et al: Effect of fetal or neonatal exposure to monobutyl phthalate (MBP) on testicular development and function in the marmoset *Hum Reprod.* 2009 ; 24: 2244-2254.
- Meeker JD, Calafat AM, Hauser R: Di(2-ethylhexyl) phthalate metabolites may alter thyroid hormone levels in men. *Environ Health Perspect.* 2007; 115: 1029-34.
- Meeker JD, Calafat AM, Hauser R: Urinary metabolites of di(2-ethylhexyl) phthalate are associated with decreased steroid hormone levels in adult men. *J Androl* 2009a; 30: 287-297
- Meeker JD, Ferguson KK: Relationship between urinary phthalate and bisphenol A concentrations and serum thyroid measures in U.S. adults and adolescents from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007-2008. *Environ Health Perspect* 2011; 119: 1396-1402
- Meeker JD, Hu H, Cantonwine DE, Lamadrid-Figueroa H, Calafat AM, Ettinger AS, et al.: Urinary phthalate metabolites in relation to preterm birth in Mexico city. *Environ Health Perspect* 2009b; 117: 1587-1592
- Miodovnik A, Engel SM, Zhu C, Ye X, Soorya LV, Silva MJ, et al.: Endocrine disruptors and childhood social impairment. *Neurotoxicology* 2011; 32: 261-267
- Mitchell RT, Childs AJ, Anderson RA, van den Driesche S, Saunders PT, McKinnell C et al: Do phthalates affect steroidogenesis by the human fetal testis? Exposure of human fetal testis xenografts to di-n-butyl phthalate. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: E341-8.
- Mylchreest E, Cattley RC, Foster PM: Male reproductive tract malformations in rats following gestational and lactational exposure to Di(n-butyl) phthalate: an antiandrogenic mechanism? *Toxicol Sci.* 1998; 43: 47-60
- Mylchreest E, Sar M, Cattley RC, Foster PM: Disruption of androgen-regulated male

- reproductive development by di(n-butyl) phthalate during late gestation in rats is different from flutamide. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1999; 156: 81-95
- Mylchreest E, Wallace DG, Cattley RC, Foster PM: Dose-dependent alterations in androgen-regulated male reproductive development in rats exposed to Di(n-butyl) phthalate during late gestation. *Toxicol Sci.* 2000; 55: 143-151
- NICNAS (National Industrial Chemicals Notification And Assessment Scheme) : Priority Existing Chemical Assessment Report No. 36 Dibutyl phthalate. NOVEMBER 2013
- NICNAS: Existing Chemical Hazard Assessment Report Dibutyl Phthalate. June 2008
- NICNAS: Existing Chemical Information Sheets, Phthalates. December 2009
- NTP (National Toxicology Program): NTP-CERHR Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Di-n-Butylphthalate (DBP) 2003 http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/ohat/phthalates/dbp/DBP_Monograph_Final.pdf
- Nikonorow M, Mazur H, Piekacz H. Effect of orally administered plasticizers and polyvinyl chloride stabilizers in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1973: 253-9
- O'Connor JC, Frame SR, Ladics GS: Evaluation of a 15-day screening assay using intact male rats for identifying antiandrogens. *Toxicol Sci.* 2002; 69: 92-108.
- 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, et al.: 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* 2006; 114: 1643-1648
- Pant N, Pant AB, Shukla M, Mathur N, Gupta YK, Saxena DK: Environmental and experimental exposure of phthalate esters: The toxicological consequence on human sperm. *Hum Exp Toxicol* 2011; 30: 507-514
- Pant N, Shukla M, Kumar Patel D, Shukla Y, Mathur N, Kumar Gupta Y, et al.: Correlation of phthalate exposures with semen quality. *Toxicol Appl Pharmacol* 2008; 231: 112-116
- Philippat C, Mortamais M, Chevrier C, Petit C, Calafat AM, Ye X, et al.: Exposure to phthalates and phenols during pregnancy and offspring size at birth. *Environ Health Perspect* 2012; 120: 464-470
- RIVM (National Institute for Public Health and the Environment) : RIVM Report 609021064, Exposure to chemicals via house dust. 2008
- Reddy BS, Rozati R, Reddy BV, Raman NV: Association of phthalate esters with endometriosis in Indian women. *BJOG* 2006; 113: 515-520
- Rider CV, Furr J, Wilson VS, Gray LE Jr. A mixture of seven antiandrogens induces reproductive malformations in rats. *Int J Androl.* 2008 ;31:249-262.
- Rider CV, Furr JR, Wilson VS, Gray LE Jr: Cumulative effects of in utero administration of mixtures of reproductive toxicants that disrupt common target tissues via diverse mechanisms of toxicity. *Int J Androl.* 2010; 33: 443-462.
- Rider CV, Wilson VS, Howdeshell KL, Hotchkiss AK, Furr JR, Lambright CR, et al.: Cumulative effects of in utero administration of mixtures of "antiandrogens" on male rat reproductive

- development. *Toxicol Pathol.* 2009; 37: 100-113.
- Rowland IR, Cottrell RC, Phillips JC: Hydrolysis of phthalate esters by the gastro-intestinal contents of the rat. *Food Cosmet Toxicol* 1977; 15: 17-21
- Saillenfait AM, Payan JP, Fabry JP, Beydon D, Langonne I, Gallissot F, et al.: Assessment of the developmental toxicity, metabolism, and placental transfer of di-n-butyl phthalate administered to pregnant rats. *Toxicol Sci* 1998; 45: 212-224
- Scarano WR, Toledo FC, Guerra MT, Pinheiro PF, Domeniconi RF, Felisbino SL et al.: Functional and morphological reproductive aspects in male rats exposed to di-n-butyl phthalate (DBP) in utero and during lactation. *J Toxicol Environ Health A* 2010; 73: 972-984.
- Scarano WR, Toledo FC, Guerra MT, de Campos SG, Júnior LA, Felisbino SL, et al: 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* 2009; 262: 215-223
- Scott RC, Dugard PH, Ramsey JD, Rhodes C: In vitro absorption of some o-phthalate diesters through human and rat skin. *Environ Health Perspect* 1987; 74: 223-227, Errata, *Environ Health Perspect* 1989; 79: 323
- Sharpe RM: "Additional" effects of phthalate mixtures on fetal testosterone production. *Toxicol Sci.* 2008; 105: 1-4
- Shen O, Du G, Sun H, Wu W, Jiang Y, Song L, et al: Comparison of in vitro hormone activities of selected phthalates using reporter gene assays. *Toxicol Lett.* 2009; 191: 9-14
- Shiota K, Nishimura H: Teratogenicity of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) and di-n-butyl phthalate (DBP) in mice. *Environ Health Perspect.* 1982; 45: 65-70
- Shirai M, Wakui S, Wempe MF, Mutou T, Oyama N, Motohashi M, et al: Male Sprague-Dawley rats exposed to in utero di(n-butyl) phthalate: dose dependent and age-related morphological changes in Leydig cell smooth endoplasmic reticulum. *Toxicol Pathol.* 2013; 41: 984-991
- Silva MJ, Barr DB, Reidy JA, Kato K, Malek NA, Hodge CC, et al.: Glucuronidation patterns of common urinary and serum monoester phthalate metabolites. *Arch Toxicol* 2003; 77: 561-567
- 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 MF, Gaido KW, Hensley JB, Lehmann KP, Ross SM, Sochaski MA, et al.: Reproductive toxicity and pharmacokinetics of di-n-butyl phthalate (DBP) following dietary exposure of pregnant rats. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2009; 86: 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
- Suzuki Y, Yoshinaga J, Mizumoto Y, Serizawa S, Shiraishi H: Foetal exposure to phthalate esters and anogenital distance in male newborns. *Int J Androl* 2012; 35: 236-244
- Svechnikova I, Svechnikov K, Söder O: The influence of di-(2-ethylhexyl) phthalate on steroidogenesis by the ovarian granulosa cells of immature female rats. *J Endocrinol* 2007; 194: 603-609

- Svensson K, Hernández-Ramírez RU, Burguete-García A, Cebrián ME, Calafat AM, Needham LL, et al.: Phthalate exposure associated with self-reported diabetes among Mexican women. *Environ Res* 2011; 111: 792-796
- Swan SH, Liu F, Hines M, Kruse RL, Wang C, Redmon JB, et al.: Prenatal phthalate exposure and reduced masculine play in boys. *Int J Androl* 2010; 33: 259-269
- Swan SH, Main KM, Liu F, Stewart SL, Kruse RL, Calafat AM, et al.: Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. *Environ Health Perspect* 2005; 113: 1056-1061
- Swan SH: Environmental phthalate exposure in relation to reproductive outcomes and other health endpoints in humans. *Environ Res* 2008; 108: 177-184
- Tanaka A, Matsumoto A, Yamaha T: Biochemical studies on phthalic esters. III. Metabolism of dibutyl phthalate (DBP) in animals. *Toxicology* 1978; 9: 109-123
- Teitelbaum SL, Mervish N, Moshier EL, Vangeepuram N, Galvez MP, Calafat AM, et al.: Associations between phthalate metabolite urinary concentrations and body size measures in New York City children. *Environ Res* 2012; 112: 186-193
- Toft G, Jönsson BA, Lindh CH, Jensen TK, Hjollund NH, Vested A, et al.: Association between pregnancy loss and urinary phthalate levels around the time of conception. *Environ Health Perspect* 2012; 120: 458-463
- Tomita I, Nakamura Y, Yagi Y: Phthalic acid esters in various foodstuffs and biological materials. *Ecotoxicol Environ Saf* 1977; 1: 275-287
- Toshima H, Suzuki Y, Imai K, Yoshinaga J, Shiraishi H, Mizumoto Y, et al.: Endocrine disrupting chemicals in urine of Japanese male partners of subfertile couples: A pilot study on exposure and semen quality. *Int J Hyg Environ Health* 2012; 215: 502-506
- Tsumura Y, Ishimitsu S, Saito I, Sakai H, Tsuchida 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
- US NML HSDB (U.S. National Library of Medicine: HSDB (Hazardous Substances Data Bank): DIBUTYL PHTHALATE. Last updated on 2010-09-07
<http://toxnet.nlm.nih.gov/index.html>
- WHO/UNEP (World Health Organization/United Nations Environment Programme): State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals - 2012 (Bergman Å, Heindel JJ, Jobling S, Kidd KA, Zoeller RT, eds). Geneva:UNEP/WHO. 2013.
http://www.who.int/iris/bitstream/10665/78101/1/9789241505031_eng.pdf
- Weuve J, Hauser R, Calafat AM, Missmer SA, Wise LA: Association of exposure to phthalates with endometriosis and uterine leiomyomata: Findings from NHANES, 1999-2004. *Environ Health Perspect* 2010; 118: 825-832
- White RD, Carter DE, Earnest D, Mueller J: Absorption and metabolism of three phthalate diesters by the rat small intestine. *Food Cosmet Toxicol* 1980; 18: 383-386
- Whyatt RM, Liu X, Rauh VA, Calafat AM, Just AC, Hoepner L, et al.: Maternal prenatal urinary phthalate metabolite concentrations and child mental, psychomotor, and behavioral development at 3 years of age. *Environ Health Perspect* 2012; 120: 290-295
- Williams DT, Blanchfield BJ: The retention, distribution, excretion, and metabolism of dibutyl

- phthalate-7-¹⁴C in the rat. *Journal of Agricultural Food Chemistry* 1975; 23: 854-858
- Wine RN, Li LH, Barnes LH, Gulati DK, Chapin RE: Reproductive toxicity of di-n-butylphthalate in a continuous breeding protocol in Sprague-Dawley rats. *Environ Health Perspect.* 1997; 105: 102-107
- Wirth JJ, Rossano MG, Potter R, Puscheck E, Daly DC, Paneth N, et al.: A pilot study associating urinary concentrations of phthalate metabolites and semen quality. *System Biol Reprod Med* 2008; 54: 143-154
- Wittassek M, Koch HM, Angerer J, Brüning T: Assessing exposure to phthalates - The human biomonitoring approach. *Mol Nutr Food Res* 2011; 55: 7-31
- Wolf C Jr, Lambright C, Mann P, Price M, Cooper RL, Ostby J, et al.: 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.* 1999; 15: 94-118
- Wolff MS, Engel SM, Berkowitz GS, Ye X, Silva MJ, Zhu C, et al.: Prenatal phenol and phthalate exposures and birth outcomes. *Environ Health Perspect* 2008; 116: 1092-1097
- Xia H, Chi Y, Qi X, Su M, Cao Y, Song P, et al. : Metabolomic evaluation of di-n-butyl phthalate-induced teratogenesis in mice. *Metabolomics.* 2011; 7: 559-571
- Xu C, Lin H, Zhao Y, Zhang Y: Determination of serum levels of three phthalate esters in patients with polycystic ovary syndrome. *Sci. Res. Essays,* 2011; 6: 1057-1062.
- Xu Y, Agrawal S, Cook TJ, Knipp GT: Di-(2-ethylhexyl)-phthalate affects lipid profiling in fetal rat brain upon maternal exposure. *Arch Toxicol* 2007; 81: 57-62
- Yolton K, Xu Y, Strauss D, Altaye M, Calafat AM, Khoury J: Prenatal exposure to bisphenol A and phthalates and infant neurobehavior. *Neurotoxicol Teratol* 2011; 33: 558-566
- Zacharewski TR, Meek MD, Clemons JH, Wu ZF, Fielden MR, Matthews JB: Examination of the in vitro and in vivo estrogenic activities of eight commercial phthalate esters. *Toxicol Sci.* 1998; 46: 282-293
- Zhang LF, Qin C, Wei YF, Wang Y, Chang JK, Mi YY, et al: Differential expression of the Wnt/ β -catenin pathway in the genital tubercle (GT) of fetal male rat following maternal exposure to di-n-butyl phthalate (DBP). *Syst Biol Reprod Med.* 2011; 57: 244-250
- Zhang X, Qu N, Zheng J, Zi L, Yang Z. Di (n-butyl) phthalate inhibits testosterone synthesis through a glucocorticoid-mediated pathway in rats. *Int J Toxicol.* 2009a; 28: 448-56
- Zhang Y, Lin L, Cao Y, Chen B, Zheng L, Ge RS: Phthalate levels and low birth weight: a nested case-control study of Chinese newborns. *J Pediatr* 2009b; 155: 500-504
- Zhang YH, Zheng LX, Chen BH. Phthalate exposure and human semen quality in Shanghai: a cross-sectional study. *Biomed Environ Sci.* 2006; 19: 205-9.
- Zhao B, Chu Y, Huang Y, Hardy DO, Lin S, Ge RS: Structure-dependent inhibition of human and rat 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 2 activities by hthalates. *Chem Biol Interact.* 2010; 183: 79-84.
- Zhao B, Chu Y, Huang Y, Hardy DO, Lin S, Ge RS: Structure-dependent inhibition of human and rat 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 2 activities by phthalates. *Chem Biol Interact.*

2010; 183: 79-84.

Zhou D, Wang H, Zhang J, Gao X, Zhao W, Zheng Y: Di-n-butyl phthalate (DBP) exposure induces oxidative damage in testes of adult rats. *Syst Biol Reprod Med*. 2010; 56: 413-419

Zhou D, Wang H, Zhang J: Di-n-butyl phthalate (DBP) exposure induces oxidative stress in epididymis of adult rats. *Toxicol Ind Health*. 2011; 27:65-71

Zhu HJ, Appel DI, Jiang Y, Markowitz JS: Age- and sex-related expression and activity of carboxylesterase 1 and 2 in mouse and human liver. *Drug Metab Dispos*. 2009; 37:1819-1825

Zhu YJ, Jiang JT, Ma L, Zhang J, Hong Y, Liao K, et al: Molecular and toxicologic research in newborn hypospadiac male rats following in utero exposure to di-n-butyl phthalate (DBP). *Toxicology*. 2009; 260: 120-125

van Ravenzwaay B, Coelho-Palermo Cunha G, Strauss V, Wiemer J, Leibold E, Kamp H, et al.: The individual and combined metabolite profiles (metabolomics) of dibutylphthalate and di(2-ethylhexyl)phthalate following a 28-day dietary exposure in rats. *Toxicol Lett*. 2010; 198: 159-170

van den Driesche S, Kolovos P, Platts S, Drake AJ, Sharpe RM: Inter-relationship between testicular dysgenesis and Leydig cell function in the masculinization programming window in the rat. *PLoS One*. 2012; 7: e30111

化学工業日報社: 16112 の化学商品 2012; 1198-1199

加藤隆一: 臨床薬物動態学 改訂第4版。南江堂, 2009; 261

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) 2011 年、2013 年

川崎晃一, 上園慶子, 伊藤一枝, 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) 一年齢・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: 財団法人 日本食品分析センター: 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) 報告書 2001 (総合政策局環境保健部環境安全課委託事業)

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: 日本人における化学物質のばく露量についてー化学物質の人への曝露量モニタリング調査 (2011~)。環境保健部環境リスク評価室 2013
http://www.env.go.jp/chemi/dioxin/pamph/ja_full2013.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

経済産業省: 化学物質審査規制法: 一般化学物質の製造・輸入数量: 平成 22 年度製造・輸入数量実績 (平成 24 年 3 月 30 日)
http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/volume_general.html

経済産業省：化学物質審査規制法：一般化学物質の製造・輸入数量：平成 23 年度製造・輸入数量実績（平成 25 年 3 月 25 日）

http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/volume_general.html

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

経済産業省：CAS 番号 84-74-2 ジブタン-1-イル=フタレート Dibutan-1-yl phthalate VIII.健康毒性情報 内分泌かく乱作用に関する試験結果及び有害性評価書。化学物質審議会 審査部会・管理部会 内分泌かく乱作用検討小委員会 独立行政法人 製品評価技術基盤機構 化学物質総合情報提供システム 2007 (データ掲載) <http://www.safe.nite.go.jp/japan/db.html>

厚生省：食品、添加物等の規格基準 告示第 370 号, 昭和 34 年, 1959

厚生労働省：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 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 2010a 年 6 月 2 日; 25-33, 79-97

厚生労働省：フタル酸ジ (n-ブチル) (整理番号 12039)。水質基準の見直しにおける検討概要 平成 15 年 4 月, 厚生科学審議会, 生活環境水道部会, 水質管理専門委員会, 2003
<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/kenkou/suido/kijun/dl/ken24.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, 2002b
<http://www.info.pmda.go.jp/mddevices/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, 2002a
<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2002/10/h1031-1a.html#7>

厚生労働省：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、2005
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/08/dl/s0812-3a2.pdf>

厚生労働省：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, 2010b
<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/kigu/dl/100906-1.pdf>

厚生労働省：水質基準に関する省令の一部改正等について。厚生労働省健康局長通知, 健発 0128 第 2 号, 平成 23 年 1 月 28 日, 2011

厚生労働省：平成 24 年度第 2 回水質基準逐次改正検討会資料 5 最近の要検討項目の検出状況について。平成 25 年 2 月 28 日, 2013

厚生労働省：平成 23 年国民健康・栄養調査報告 平成 25 年 3 月 2013;
p108<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyoku/dl/h23-houkoku.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/>

国立環境研究所：化学物質のエストロゲン活性データ 83 ページ AA0083 Di-n-butyl Phthalate CAS No.84-74-2. 2001 <http://www.nies.go.jp/archiv-edc/estrogen/index.html>

佐藤かな子, 野中良一, 池田美樹, 佐藤毅, 上村尚, 長井二三子: 安定型形質転換細胞を用いたレポ

- ータージーンアッセイによるフタル酸エステル類のアンドロゲン及び抗アンドロゲン作用の検討。東京健安研年報 2004; 55: 307-314
- 斎藤育江, 大貫文, 瀬戸博, 上原眞一, 鈴木孝人: 室内空气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
- 財務省貿易統計: 全国の貿易統計: 外国貿易等に関する統計: 普通貿易統計: B.集計結果: 検索ページ: 統計品別表 輸入 2008~2012 年全期 品目コード 291734010 (オルトフタル酸ジブチル) 累計第 2 数量 (KG) <http://www.customs.go.jp/toukei/info/>
- 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調査研究。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
- 杉晴夫編: 人体機能生理学。改訂第 4 版, 株式会社 南江堂 2003: 504
- 高木麻衣, 吉永淳: 日本人小児のハウスダストを介した化学物質曝露のリスク評価。室内環境 2009; 12: 103-114
- 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
- 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。食品衛生学雑誌 2001; 42: 128-132
- 通商産業省: 通産省公報 No.7725, 昭和 50 年 8 月 27 日 1975
- 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
- 内閣府食品安全委員会: 汚染物質評価書 食品からのカドミウム摂取の現状に係る安全性確保について 2008 年 7 月。2008; p28
- 内閣府食品安全委員会, : 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 年 2 月。2013
- 内閣府食品安全委員会: 大豆イソフラボンを含む特定保健用食品の安全性評価の基本的な考え方 2006 年 5 月; p8-12。特定保健用食品評価書「イソフラボンみそ」、「オーラルヘルスタブレット カルシウム&イソフラボン」及び「大豆イソフラボン 40」の別添
- 南山堂 : 医学大辞典 第 18 版 株式会社南山堂 1998; p535
- 細川正清, 今井輝子: I-B カルボキシルエステラーゼ,創薬動態:医薬品創製のための考え方と最新情報。DMPK 誌ニュースレター編集委員会編, 玉井郁巳責任編集, 日本薬物動態学会, 2006; p6-7
- 増本幸二, 新開統子, 上杉達: 特集, NST のための小児の栄養管理: 新生児における栄養管理。静脈経腸栄養 2012; 27: 1195-1201
- 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: 68-89
- 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