

# CERI 有害性評価書

フタル酸ジ-*n*-ブチル

**Di-*n*-butyl phthalate**

CAS 登録番号 : 84-74-2

<http://www.cerij.or.jp>

**CERI** 財団法人 化学物質評価研究機構

## CERI 有害性評価書について

化学物質は、私たちの生活に欠かせないものですが、環境中への排出などに伴い、ヒトの健康のみならず、生態系や地球環境への有害な影響が懸念されています。有害な影響の程度は、有害性及び暴露量を把握することにより知ることができます。暴露量の把握には、実際にモニタリング調査を実施する他に、特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の促進に関する法律（化学物質排出把握管理促進法）に基づく化学物質の排出量情報の活用などが考えられます。

CERI 有害性評価書は、化学物質評価研究機構（CERI）の責任において、原版である化学物質有害性評価書を編集したものです。実際に化学物質を取り扱っている事業者等が、化学物質の有害性について、その全体像を把握する際に利用していただくことを目的としています。

予想することが困難な地球環境問題や新たな問題に対処していくためには、法律による一律の規制を課すだけでは十分な対応が期待できず、事業者自らが率先して化学物質を管理するという考え方が既に国際的に普及しています。こうした考え方の中では、化学物質の取り扱い事業者は、法令の遵守はもとより、法令に規定されていない事項であっても環境影響や健康被害を未然に防止するために必要な措置を自主的に講じることが求められ、自らが取り扱っている化学物質の有害性を正しく認識しておくことが必要になります。このようなときに、CERI 有害性評価書を活用いただければと考えています。

CERI 有害性評価書は、化学物質の有害性の全体像を把握していただく為に編集したものですので、さらに詳細な情報を必要とする場合には、化学物質有害性評価書を読み進めることをお勧めいたします。また、文献一覧は原版と同じものを用意し、作成時点での重要文献を網羅的に示していますので、独自に調査を進める場合にもお役に立つものと思います。

なお、化学物質有害性評価書は、新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）からの委託事業である「化学物質総合評価管理プログラム」の中の「化学物質のリスク評価およびリスク評価手法の開発プロジェクト」において作成したものです。

財団法人化学物質評価研究機構  
安全性評価技術研究所

## 目 次

1. 化学物質の同定情報.....	1
2. 我が国における法規制.....	1
3. 物理化学的性状.....	1
4. 製造輸入量・用途情報.....	2
5. 環境中運命.....	2
5.1 大気中での安定性.....	2
5.2 水中での安定性.....	3
5.2.1 非生物的分解性.....	3
5.2.2 生分解性.....	3
5.3 環境水中での動態.....	4
5.4 生物濃縮性.....	4
6. 環境中の生物への影響.....	4
6.1 水生生物に対する影響.....	4
6.1.1 藻類に対する毒性.....	4
6.1.2 無脊椎動物に対する毒性.....	5
6.1.3 魚類に対する毒性.....	7
6.2 環境中の生物への影響 (まとめ).....	9
7. ヒト健康への影響.....	10
7.1 生体内運命.....	10
7.2 疫学調査及び事例.....	11
7.3 実験動物に対する毒性.....	11
7.3.1 急性毒性.....	11
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	12
7.3.3 感作性.....	12
7.3.4 反復投与毒性.....	12
7.3.5 生殖・発生毒性.....	17
7.3.6 遺伝毒性.....	23
7.3.7 発がん性.....	25
7.3.8 内分泌系への影響.....	25
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....	26
文 献.....	27

## 1. 化学物質の同定情報

物質名	フタル酸ジ- <i>n</i> -ブチル フタル酸ブチル、 <i>n</i> -ブチルフタレート、 1,2-ベンゼンジカルボン酸ジブチルエ ステル、ベンゼン-1,2-ジカルボン酸ジブチ ル、ジブチル- <i>o</i> -フタレート、DBP
化学物質排出把握管理促進法	政令号番号 1-270
化学物質審査規制法	官報公示整理番号 3-1303
CAS登録番号	84-74-2
構造式	
分子式	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> O <sub>4</sub>
分子量	278.35

## 2. 我が国における法規制

法律名	項目
化学物質排出把握管理促進法	第一種指定化学物質
労働安全衛生法	名称等を通知すべき有害物
消防法	危険物第四類第三石油類
海洋汚染防止法	有害液体物質 A 類
船舶安全法	有害性物質

## 3. 物理化学的性状

項目	特性値	出典
外観	無色粘稠液体	Merck, 2001
融点	-35°C	IPCS, 1999
沸点	340°C	Merck, 2001; IPCS, 2000
引火点	157°C (密閉式) 171°C (開放式)	IPCS, 1999 Merck, 2001
発火点	402°C	IPCS, 1999
爆発限界	0.5% (235°C、空気中)～約 2.5% (空気中)	IPCS, 1999
比重	1.0459 (20°C)	Merck, 2001
蒸気密度	9.58 (空気 = 1)	計算値
蒸気圧	2.67 × 10 <sup>-3</sup> Pa (25°C)、150 Pa (150°C)、 1.9 kPa (200°C)	U.S.NLM: HSDB, 2001
分配係数	log Kow = 4.50 (測定値)、4.61 (推定値)	SRC:KowWin, 2002

解離定数	解離基なし	
土壌吸着係数	log K <sub>oc</sub> = 3.14 (測定値)	U.S.NLM: HSDB, 2002
溶解性	水 : 10 mg/L (25°C)	IPCS, 1999
	アルコール、エーテル、アセトン、ベンゼンなどの溶媒 : 混和	環境庁環境化学物質研究会, 1988
ヘンリー定数	0.183 Pa·m <sup>3</sup> /mol (23°C、測定値)	SRC:HenryWin, 2002
換算係数 (気相、20°C)	1 ppm = 11.57 mg/m <sup>3</sup> 1 mg/m <sup>3</sup> = 0.0864 ppm	計算値
その他	燃焼すると分解して無水フタル酸のフェームを生成する	IPCS, 1999

#### 4. 製造輸入量・用途情報 (表 4-1)

表 4-1 製造・輸入量等 (トン)

年	1997	1998	1999	2000	2001
製造量	17,631	11,516	12,238	8,068	7,252
輸入量	データなし	253	484	642	943
輸出量	データなし	2,335	2,799	321	342
国内供給量	データなし	9,434	9,923	8,389	7,853

出典 : 経済産業省 (2002)、財務省 (2003)

フタル酸ジ-*n*-ブチルは、1999 年度には約 7 割が塗料、顔料、接着剤に使われていた (製品評価技術基盤機構, 2004)。その他には合成レザー、塩化ビニル樹脂等の可塑剤、香料の溶剤、織物用潤滑剤、ゴム練り加工剤、農薬の補助剤などの用途がある (化学物質評価研究機構, 2002)。

## 5. 環境中運命

### 5.1 大気中での安定性 (表 5-1)

表 5-1 対流圏大気中での反応性

対象	反応速度定数 (cm <sup>3</sup> /分子/秒)	濃度 (分子/cm <sup>3</sup> )	半減期
OH ラジカル	9.28 × 10 <sup>-12</sup> (25°C、推定値)	5 × 10 <sup>5</sup> ~ 1 × 10 <sup>6</sup>	1 ~ 2 日
オゾン	データなし		
硝酸ラジカル	データなし		

出展 : SRC, AopWin Estimation Software, ver. 1.90. (反応速度定数)

## 5.2 水中での安定性

### 5.2.1 非生物的分解性

25°Cにおける加水分解半減期は pH 7 では 5.3 年で、pH 8 では 195 日と推定されている (SRC:HydroWin, 2003)。また、加水分解に対して中性では比較的安定であるが、塩基性では加水分解を受けやすくなり 39°C、pH 9 での半減期は 196 時間と測定されている (EU:IUCLID, 2002)。したがって、一般的な水環境中での加水分解反応速度は遅く、加水分解生成物はフタル酸と 1-ブタノールが考えられる。

### 5.2.2 生分解性

#### a 好氣的生分解性 (表 5-2、表 5-3)

表 5-2 化学物質審査規制法に基づく生分解性試験結果

分解率の測定法	分解率 (%)	判定結果
生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定	69	良分解性
ガスクロマトグラフ (GC) 測定	100	

被験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L、試験期間：2 週間

出典：通商産業省 (1975) 通商産業公報 (1975 年 8 月 27 日)

表 5-3 その他の生分解性試験結果

試験方法	被試験物質濃度	試験期間	分解率	出典
湖沼の底質を生物源として用い、 <sup>14</sup> CO <sub>2</sub> の発生を指標とした攪拌培養試験 (22°C)	1 mg/L	24 時間	53%	Johnson and Lulves, 1975
		5 日	98%	
下水を生物源として用いた振とうフラスコ法による試験	不明	28 日	80.6~99% (CO <sub>2</sub> )	Sugatt et al., 1984
河川水を用いた試験	不明	4~10 日	100%	Howard, 1989
海水を用いた試験		不明	分解が遅い	

この他に、土壌、汚泥、底質及び水中の各種のバクテリアによって好氣的に分解されるとの報告もある (Ohta and Nakamoto, 1979)。

フタル酸ジ-*n*-ブチルは、エステラーゼによってモノエステルを経てフタル酸を生成し、さらにベンゼン環が開裂してピルビン酸とシュウ酸に分解し、二酸化炭素と水に代謝される (Eaton and Ribbons, 1982)。

#### b 嫌氣的生分解性

底質を用いた嫌氣的な条件下での生分解試験では、5 日で 31%、30 日で 98% が分解された (Johnson and Lulves, 1975)。一方、消化汚泥を生物源とする試験では、20mg/L のフタル酸ジ-*n*-ブチルは 1 週間で 90% 以上が分解された (Shelton et al., 1984)。

以上のことから、フタル酸ジ-*n*-ブチルは、好氣的条件下及び嫌氣的条件下で生分解されると推定される。

### 5.3 環境水中での動態

ライン河の定点での観測結果では半減期が 0.4 日であった (Zoeteman et al., 1980)。土壌吸着係数  $\log K_{oc}$  の値 3.14 から、水中の懸濁物質及び汚泥には強く吸着されやすいと推定される。なお、対水溶解度が 10 mg/L (25°C)、蒸気圧が  $2.6 \times 10^{-3}$  Pa (25°C) であり、ヘンリー定数は  $0.183 \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$  (23°C、測定値) である。

以上のことなどから、環境水中にフタル酸ジ-*n*-ブチルが排出された場合は、水中の懸濁物質及び汚泥に強く吸着される。主に生分解により除去され、環境水から大気への揮散は余りないと推定される。

### 5.4 生物濃縮性 (表 5-4)

表 5-4 化学物質審査規制法に基づく濃縮性試験結果

生物種	濃度 (mg/L)	試験期間 (週間)	濃縮倍率	判定結果
コイ	0.05	8	3.1~21	濃縮性がない 又は低い
	0.005		5.2~176	

出典：通商産業省 (1975) 通商産業公報 (1975 年 8 月 27 日)

## 6. 環境中の生物への影響

### 6.1 水生生物に対する影響

#### 6.1.1 藻類に対する毒性 (表6-1)

急性毒性としては 48 時間または 72 時間の  $EC_{50}$  (生長阻害) は、1.16~9.0 mg/L の範囲であった。

長期毒性とみなされる生長阻害を指標とした NOEC は、セテナストラムを用いた 72 時間試験の 0.30 mg/L と報告されている (環境庁, 1996) が、この試験では界面活性作用のある助剤が使われている。

表 6-1 フタル酸ジ-*n*-ブチルの藻類に対する毒性試験結果

生物種	試験法/ 方式	温度 (°C)	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献	
<b>淡水</b>						
<i>Selenastrum capricornutum</i> <sup>1)</sup> (緑藻、セテナストラム)	OECD 201 GLP 止水 助剤 <sup>2)</sup>	23±2	72 時間 EC <sub>50</sub>	生長阻害 バイオマス	1.16 (m)	環境庁, 1996
			24-48 時間 EC <sub>50</sub>	生長速度	1.75 (m)	
			24-72 時間 EC <sub>50</sub>	生長速度	2.04 (m)	
			72 時間 NOEC	バイオマス	0.30 (m)	
			24-48 時間 NOEC	生長速度	0.30 (m)	
	24-72 時間 NOEC	生長速度	0.30 (m)			
止水 助剤 <sup>3)</sup>	19-21	7 日間 NOEC	生長阻害 バイオマス	> 2.8 (n)	Melin & Egneus, 1983	
<i>Scenedesmus subspicatus</i> (緑藻、セネデスマス)	DIN <sup>4)</sup> 38412-9 止水 閉鎖系 助剤 不使用	24±1	48 時間 EC <sub>10</sub>	生長阻害 バイオマス	1.4 (n)	Kuhn & Pattard, 1990
			48 時間 EC <sub>50</sub>		3.5 (n)	
			48 時間 EC <sub>10</sub>	生長速度	2.6 (n)	
			48 時間 EC <sub>50</sub>		9.0 (n)	

(m): 測定濃度、(n): 設定濃度、閉鎖系: 試験容器や水槽にフタ等をしているが、ヘッドスペースはある状態

- 1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*、2) 硬化ヒマシ油 (HCO-50、50 mg/L)、3) 使用未確認、4) ドイツ規格協会 (Deutsches Institut für Normung) テストガイドライン

### 6.1.2 無脊椎動物に対する毒性 (表 6-2)

急性毒性としては 48~96 時間 LC<sub>50</sub> (EC<sub>50</sub>) は、0.76~5.8 mg/L の範囲 (その多くは 1~10 mg/L) にあった。最も低い濃度で影響がみられた種は淡水ではユスリカの運動停止を指標とした 48 時間 EC<sub>50</sub> の 0.76 mg/L、海水ではミシドシュリンプに対する 96 時間 LC<sub>50</sub> の 0.75 mg/L であった (CMA, 1984c; Streufert et al., 1980)。

長期毒性としては、オオミジンコの繁殖を指標とした 16~21 日間試験での NOEC が 0.33~1.05 mg/L と報告されているが、このうち NOEC が測定濃度で算出され、界面活性剤を用いていない試験での最小値は 0.5 mg/L であった (Kuhn et al., 1989)。

表 6-2 フタル酸ジ-*n*-ブチルの無脊椎動物に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<b>急性毒性 淡水</b>								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 オオミジンコ)	生後 24 時間 以内	止水 助剤 <sup>1)</sup>	21.1- 21.3	85	7.9- 8.1	48 時間 LC <sub>50</sub>	5.2 (n)	McCarthy & Whitmore, 1985
		止水 助剤 <sup>2)</sup>	22±2	150-180	7.9- 8.3	24 時間 LC <sub>50</sub>	4.2 (m)	CMA, 1984b
						48 時間 LC <sub>50</sub>	3.4 (m)	
半止水 助剤 不使用	20.9- 21.0	45.4	7.1	48 時間 LC <sub>50</sub>	3.7 (m)	Call et al., 1983		



生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
		UBA <sup>3)</sup> 止水 助剤 不使用	25±1	286	7.6- 7.7	24 時間 EC <sub>50</sub>	17 (n)	Kuhn et al., 1989
		OECD 202 GLP 半止水 助剤 <sup>4)</sup>	20±1	23.8	7.18	24 時間 EC <sub>50</sub> 遊泳阻害 48 時間 EC <sub>50</sub> 遊泳阻害	7.35 (m) 4.75 (m)	環境庁, 1996
<i>Gammaru pseudolimnaeus</i> (甲殻類、ヨコエビ科 の一種)	ND	APHA <sup>5)</sup> 止水 助剤 <sup>2)</sup>	ND	ND	ND	24 時間 LC <sub>50</sub>	7.0	Mayer & Sanders, 1973
						96 時間 LC <sub>50</sub>	2.1	
<i>Orconectes nais</i> (甲殻類、アメリカザリ ガニ科の一種)	幼生	止水 助剤 <sup>2)</sup>	21	272	7.4	24 時間 LC <sub>50</sub>	> 10	Mayer & Ellersieek, 1986
						96 時間 LC <sub>50</sub>	> 10	
<i>Chironomus plumosus</i> (昆虫類、オオスリカ)	第 3 齢 幼生	止水 助剤 <sup>2)</sup>	22	272	7.4	48 時間 EC <sub>50</sub>	5.4	Mayer & Ellersieek, 1986
				44			4.0	
	第 3 齢 後期-4 齢 幼生	止水 助剤 <sup>2)</sup>	22±1	270	7.4	48 時間 EC <sub>50</sub> 運動停止	0.76 (m)	Streufert, 1980
<i>Paratanytarsus parthenogenica</i> (昆虫類、ユスリカ科 の一種)	第 2-3 齢 幼生	止水 助剤 <sup>2)</sup>	22±2	150-170	7.9- 8.3	48 時間 LC <sub>50</sub>	5.8 (m)	CMA, 1984d
<b>急性毒性 海水</b>								
<i>Nitocra spinipes</i> (甲殻類、 ヨコエビ科、カイアシ類)	3-6 週齢	止水 助剤 <sup>2)</sup>	20-22	ND	ND	96 時間 LC <sub>50</sub>	1.7	Linden et al., 1979
<i>Artemia salina</i> (甲殻類、 ブラインシュリンゴ)	卵	止水 助剤 <sup>6)</sup>	26	ND	8.3	72 時間 NOEC	< 10 (n)	Sugawara, 1974a
	ノーブラリス 幼生	止水 助剤 不使用	26	ND	8.3	24 時間 NOEC	< 10 (n)	Sugawara, 1974 b
	ND	止水 助剤 <sup>2)</sup>	ND	ND	ND	24 時間 LC <sub>50</sub>	5.6 (n)	Hudson & Bagshaw, 1978
	ND	止水 助剤 <sup>2)</sup>	30	ND	ND	24 時間 LC <sub>50</sub>	8.3 (n)	Hudson et al., 1981
<i>Palaemonetes pugio</i> (甲殻類、 グラスシュリンゴ、テナガ エビ科)	ふ化後 1 日以内 ゾエア	半止水 助剤 <sup>1)</sup>	22±1	ND	ND	48 時間 LC <sub>100</sub>	10 (n)	Laughlin et al., 1978
<i>Americamysis bahia</i> (甲殻類、 ミッドシュリンゴ)	ふ化後 1-3 日目	止水 助剤 <sup>2)</sup>	22	海水	7.7- 7.9	96 時間 LC <sub>50</sub>	0.75 (m)	CMA, 1984c
<b>長期毒性 淡水</b>								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 オオシリンゴ)	生後 24 時間 以内	流水 助剤 不使用	21±2	160-180	7.9- 8.3	21 日間 NOEC 繁殖、親生存	0.96 (m)	CMA, 1984e; Rhodes et al., 1995

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
	生後 24時間 以内	OECD 202 半止水 助剤 <sup>1)</sup>	21.1- 21.3	85	7.9- 8.1	16日間 NOEC 繁殖、親生存	0.56 (n)	McCarthy & Whitmore, 1985
	生後 24時間 以内	U.S EPA 半止水 助剤 不使用	20±1	161.5 ±4.3	8.0- 8.4	21日間 LC <sub>50</sub>	1.92 (m)	DeFoe et al., 1990
						21日間 EC <sub>50</sub> 繁殖	1.64 (m)	
						21日間 NOEC 繁殖	1.05 (m)	
	生後 24時間 以内	UBA <sup>3)</sup> 半止水 助剤 不使用	25±1	286	7.6- 7.7	21日間 NOEC 親生存	0.5 (m)	Kuhn et al. 1989
	幼体 24時間 以内	OECD 202 GLP 半止水 助剤 <sup>7)</sup>	20±1	23.8	6.5- 7.3	21日間 LC <sub>50</sub> 親生存	0.65 (m)	環境庁, 1996
						21日間 EC <sub>50</sub> 繁殖	0.99 (m)	
						21日間 NOEC 繁殖	0.33 (m)	

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度

1) アセトン、2) 使用未確認、3) ドイツ環境庁 (Umweltbundesamt) テストガイドライン、4) 硬化ヒマシ油 (HCO-50、2.94 mg/L)、5) 米国公衆衛生協会 (American Public Health Association) テストガイドライン、6) Triton X-100、7) 硬化ヒマシ油 (HCO-50、83.4 mg/L)

### 6.1.3 魚類に対する毒性 (表 6-3)

淡水魚としては、ファットヘッドミノー、ブルーギル、メダカ、ニジマス等に関する急性毒性データがある。96時間 LC<sub>50</sub>は0.35～6.47 mg/Lの範囲にあり、1 mg/Lを下回る96時間 LC<sub>50</sub>が複数報告されている。最も低い濃度で影響がみられた淡水魚はイエローパーチであり、その96時間 LC<sub>50</sub>は0.35 mg/Lである (Mayer and Ellersieck, 1986)。なお、海水魚に関しては、シープスヘッドミノーを用いた試験で、96時間 LC<sub>50</sub>は0.6 mg/Lと報告されている (CMA, 1984 f)。

長期毒性ではニジマスで最も低い濃度で影響がみられており、99日間の初期生活段階毒性試験で成長を指標とした LOECは0.19 mg/L、NOECは0.10 mg/Lである (CMA, 1991; Rhodes et al., 1995)。また、試験魚としてファットヘッドミノーを用いた20日間の初期生活段階毒性試験でふ化仔魚の致死を指標とした NOECは0.56 mg/Lである (McCarthy and Whitmore, 1985)。海水魚の長期毒性試験としてマングローブキリフィッシュを用いた21週間の試験では、受精卵の減少、仔魚の生残率及び骨格奇形発現率を指標とした LOECは、それぞれ、2.0 mg/L、2.0 mg/L及び1.0 mg/Lであると報告されている (Davis, 1988)。

表 6-3 フタル酸ジ-*n*-ブチルの魚類に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<b>急性毒性 淡水</b>								
<i>Pimephales promelas</i> (フットヘッド・ミノ)	0.80 g	止水 助剤 <sup>1)</sup>	17	44	7.1	96 時間 LC <sub>50</sub>	1.3	Mayer & Ellersieck, 1986
	1.10 g	流水 助剤 <sup>1)</sup>	20	272	7.4	96 時間 LC <sub>50</sub>	3.95	
	ND	止水 助剤 <sup>1)</sup>	ND	ND	ND	48 時間 LC <sub>50</sub>	1.49	Mayer & Sanders, 1973
	40 mm 0.53g	止水 助剤 <sup>1)</sup>	22±1	42-48	7.6- 7.9	96 時間 LC <sub>50</sub>	3.0 (m)	CMA, 1983a
	36 mm 0.38 g	流水 助剤 <sup>1)</sup>	22±1	20-26	6.7- 7.0	96 時間 LC <sub>50</sub>	0.92 (m)	CMA, 1983b
	ふ化 直後	U.S EPA 流水 助剤 <sup>2)</sup>	23	85	ND	96 時間 LC <sub>50</sub>	2.02 (n)	McCarthy & Whitmore, 1985
	29-34 日齢 0.055- 0.25 g	ASTM <sup>3)</sup> 流水 助剤 不使用	25±1	ND	7.03 - 8.22	96 時間 LC <sub>50</sub>	1.1  合成品	DeFoe et al., 1990
<i>Orizyas latipes</i> (メダカ)	2.0±0.5 cm 0.15 g	OECD 203 GLP 流水 助剤 <sup>4)</sup>	24±1	19.7	7.2- 7.8	96 時間 LC <sub>50</sub>	2.75 (m)	環境庁, 1996
<i>Lepomis macrochirus</i> (ブルーギル)	0.32- 1.2 g	U.S. EPA 止水 助剤 <sup>5)</sup>	21-23	32-48	6.7- 7.8	96 時間 LC <sub>50</sub>	1.2	Buccafusco et al., 1981
	1.40 g	止水 助剤 <sup>1)</sup>	17	44	7.1	96 時間 LC <sub>50</sub>	0.73	Mayer & Ellersieck, 1986
	1.30 g	止水 助剤 <sup>1)</sup>	12	44	6.5	96 時間 LC <sub>50</sub>	2.10	
					7.5	96 時間 LC <sub>50</sub>	1.58	
					9.0	96 時間 LC <sub>50</sub>	2.05	
1.70 g	流水 助剤 <sup>1)</sup>	20	272	7.4	96 時間 LC <sub>50</sub>	1.55		
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	45 mm 0.76 g	流水 助剤 <sup>1)</sup>	12±1	20-26	6.2- 7.1	24-96 時間 LC <sub>50</sub>	1.6 (m)	CMA, 1983d
	1.10 g	止水 助剤 <sup>1)</sup>	12	44	7.1	96 時間 LC <sub>50</sub>	6.47	Mayer & Ellersieck, 1986
	1.50 g	止水 助剤 <sup>1)</sup>	12	44	7.4	96 時間 LC <sub>50</sub>	2.56	
	2.20 g	流水 助剤 <sup>1)</sup>	10	272	7.4	96 時間 LC <sub>50</sub>	1.48	
	ふ化 仔魚	流水 助剤 <sup>1)</sup>	12	314	7.6	96 時間 LC <sub>50</sub>	> 1.24	
	稚魚	止水 助剤 <sup>1)</sup>	15±1	70-80	7.4- 7.8	96 時間 LC <sub>50</sub>	1.2	

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<i>Ictalurus punctatus</i> (アメリカナマス)	ふ化 仔魚	流水 助剤 <sup>1)</sup>	20	272	7.4	96 時間 LC <sub>50</sub>	0.46	Mayer & Ellersieck, 1986
	1.40 g	APHA <sup>6)</sup> 止水 助剤 <sup>1)</sup>	17	44	7.1	96 時間 LC <sub>50</sub>	2.91	
<i>Perca flavescens</i> (イエローパーチ、 スズキ科)	0.80 g	流水 助剤 <sup>1)</sup>	12	314	7.6	96 時間 LC <sub>50</sub>	0.35	Mayer & Ellersieck, 1986
<b>急性毒性 海水</b>								
<i>Cyprinodon variegatus</i> (シーブスヘッドミニ ー)	17 mm 143 mg	流水 助剤 <sup>1)</sup>	25	海水	7.7- 8.0	96 時間 NOEC	0.6 (m)	CMA, 1984f
<b>長期毒性 淡水</b>								
<i>Pimephales promelas</i> (フアットヘッドミニ ー)	24-48 時間の卵	流水 助剤 <sup>2)</sup>	22.3- 24.5	85	8.2- 8.3	20 日間 NOEC 致死	0.56 (n)	McCarthy & Whitmore, 1985
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	受精後 4.5 時間 以内の卵	流水 助剤 <sup>5)</sup>	10-12	158-198	7.0- 8.6	99 日間 NOEC 致死	0.40 (m)	CMA, 1991; Rhodes et al., 1995
						99 日間 NOEC 成長	0.10 (m)	
						99 日間 LOEC 成長	0.19 (m)	
<b>長期毒性 海水</b>								
<i>Rivulus marmoratus</i> (マングローブキリフ イッシュ、カタヤシ 科)	ND	半止水 機械的 分散	25	人工 海水	ND	21 週間 LOEC 受精卵数低下	2.0	Davis, 1988
						21 週間 LOEC 仔魚の 生存率低下	2.0	
						21 週間 LOEC 骨格奇形 発現率増加	1.0	

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度

1) 使用未確認、2) アセトン、3) 米国材料試験協会 (American Society for Testing and Materials) テストガイドライン、4) 硬化ヒマシ油 (HCO-50、71.6 mg/L)、5) 有機溶剤、6) 米国公衆衛生協会 (American Public Health Association) テストガイドライン

## 6.2 環境中の生物への影響 (まとめ)

藻類に対するフタル酸ジ-*n*-ブチルの生長阻害試験では、セテナストラム及びセネデスムスに対する 48 または 72 時間の EC<sub>50</sub> (生長阻害) は、1.16~9.0 mg/L の範囲であり、これらの値は GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。長期毒性とみなされる生長阻害を指標とした NOEC については評価できる適切なデータが得られなかった。

無脊椎動物に対する急性毒性としての 48~96 時間の LC<sub>50</sub> (EC<sub>50</sub>) の多くは 1~10 mg/L の範囲にあり、最も低い濃度で影響がみられた種は甲殻類のミシッドシュリンプであり、96 時間 LC<sub>50</sub> は 0.75 mg/L であった。この値は GHS 急性毒性有害性区分 I に相当し、極めて強い有害性

を示す。長期毒性としては、オオミジンコの繁殖を指標とした 21 日間試験での NOEC が 0.5 mg/L であった。

魚類に対する急性毒性は 96 時間 LC<sub>50</sub> が 0.46~6.47 mg/L の範囲にあり、最も低い濃度で影響がみられた種はイエローパーチであり、96 時間 LC<sub>50</sub> が 0.35 mg/L であった。この値は GHS 急性毒性有害性区分 I に相当し、極めて強い有害性を示す。長期毒性ではニジマスに対する 99 日間の初期生活段階毒性試験で成長を指標とした NOEC が 0.10 mg/L である。

なお、フタル酸ジ-*n*-ブチルは生分解されやすく、濃縮性も低いため、一般には水生生物への蓄積による長期の毒性が問題となることはない。

調査した範囲内では魚類及び無脊椎動物等の環境生物に対する内分泌かく乱作用の報告は得られていない。

以上から、フタル酸ジ-*n*-ブチルの水生生物に対する急性毒性は、魚類に対して GHS 急性毒性有害性区分 I に相当し、強い有害性を示す。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、魚類であるニジマスの成長を指標とした 99 日間 NOEC の 0.10 mg/L である。

## 7. ヒト健康への影響

### 7.1 生体内運命 (図 7-1)

フタル酸ジ-*n*-ブチルの皮膚からの吸収は遅いが、消化管からは速やかに吸収される (IPCS, 1997)。

ラットに <sup>14</sup>C-DBP を単回経口投与した実験で、24 時間後に肝臓、腎臓、血液、筋肉、脂肪組織、胃、小腸に放射能がみられた (IPCS, 1997; Keys, 2000)。

ラットに 7-<sup>14</sup>C-DBP0 単回経口投与した実験では、尿中への排泄は速く、主にフタル酸モノ-*n*-ブチルとして排泄されるが(88%)、他にフタル酸モノ-3-ヒドロキシブチル、フタル酸モノ-4-ヒドロキシブチル、フタル酸 が検出された (IPCS, 1997)。

フタル酸モノ-*n*-ブチルはさらに代謝され、フタル酸モノ-*n*-ブチルの酸化物が生成する (IPCS, 1997; Keys, 2000)。フタル酸モノ-*n*-ブチルは生殖・発生毒性の原因物質と考えられており、ラットでの経口投与実験で精巣萎縮を起こしている (Keys, 2000)。フタル酸モノ-*n*-ブチル及び他の代謝物は、尿中へは主にグルクロン酸抱合体として排泄されるが、ラットでは尿中に排泄されるフタル酸モノ-*n*-ブチルの未抱合体の割合が多く、このためにラットで精巣毒性が強く発現すると考えられている (IPCS, 1997; Keys., 2000)。

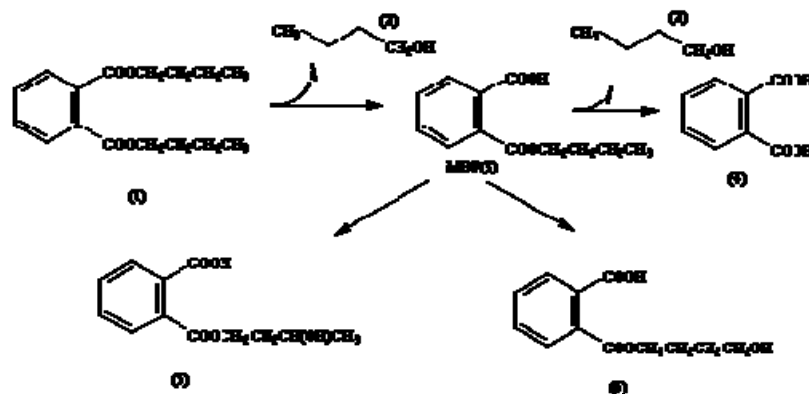


図 7-1 フタル酸ジ-*n*-ブチルの代謝経路

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

## 7.2 疫学調査及び事例

男性労働者がフタル酸ジ-*n*-ブチルを誤飲した例で、嘔吐、めまい、眼の痛み、流涙、結膜炎がみられた。尿は黄褐色を示し、尿沈渣中には多量の赤血球と白血球が確認された (IPCS, 1997)。

フタル酸ジ-*n*-ブチルを含む制汗剤あるいは消臭スプレーを使用した女性 に皮膚炎がみられ、パッチテストでフタル酸ジ-*n*-ブチルに対して陽性を示したと報告されている (IPCS, 1997)。フタル酸ジ-*n*-ブチルを含む時計のベルトを使用したヒトで湿疹がみられたと報告されている (IPCS, 1997)。

フタル酸エステル類の生産に従事し、フタル酸ジ-*n*-ブチルに暴露された労働者で、作業時間の増加に伴って四肢の感覚異常が多く報告されて、さらに手足の異常発汗、自律神経系障害による血管のれん縮がみられた例もあるが、調査人数が少ないため、フタル酸ジ-*n*-ブチルによる影響と結論できない (IPCS, 1997)。

フタル酸ジ-*n*-ブチルの職業暴露をうけた女性労働者、で生殖能力への影響があったとされるが、暴露量が不明であり、また他の不特定物質にも暴露されているため結論できない (IPCS, 1997)。

女兒で乳房発育開始年齢の低下がみられ、その女兒の血清サンプルからフタル酸ジ-*n*-ブチル及びフタル酸ジ-(2-エチルヘキシル) (DEHP) を主としたフタル酸エステル類が検出され、乳房発育開始年齢の低下にフタル酸ジ-*n*-ブチル、フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル) を主として含むフタル酸エステル類が影響を及ぼした可能性が考えられたが、結論とすることはできなかった (Colon et al., 2000)。

## 7.3 実験動物に対する毒性

### 7.3.1 急性毒性 (表 7-1)

実験動物に対するフタル酸ジ-*n*-ブチルの経口投与による急性毒性試験の LD<sub>50</sub> はラット及び

マウスで 8,000 – 23,000 mg/kg である。

マウスの吸入暴露実験 (250 mg/m<sup>3</sup>・2 時間) で、努力性呼吸、運動失調、局所の麻痺、痙攣、昏睡の症状が認められ、一部の動物で呼吸器系の麻痺による死亡例が認められた (ACGIH, 2001)。ラットの低濃度暴露 (4 mg/m<sup>3</sup>) では体重減少及び血液成分の変化が (ACGIH, 2001)、ネコの吸入暴露実験で、流涎、不安及び不活発が認められた (GDC h BUA, 1987)。

表 7-1 フタル酸ジ-*n*-ブチルの急性毒性試験結果

	マウス	ラット	ウサギ
経口 LD <sub>50</sub>	20,000 mg/kg 以上	8,000 – 23,000 mg/kg	ND
吸入 LC <sub>50</sub>	ND	ND	ND
経皮 LD <sub>50</sub>	ND	ND	20,000 mg/kg 以上
腹腔内 LD <sub>50</sub>	4,000 mg/kg	3,050 mg/kg	ND

ND: データなし

出典: ACGIH, 2001; ATSDR, 1990; GDC h BUA, 1987

### 7.3.2 刺激性及び腐食性 (表 7-2)

眼に対する刺激性はすみやかに消失し、軽度刺激性、皮膚に対しては刺激性を示さないが、蒸気は気道に強い刺激性を有し、吸入により死亡することがある。

表 7-2 フタル酸ジ-*n*-ブチルの刺激性及び腐食性試験結果

動物種	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ウサギ	皮膚刺激性 半閉塞適用 (OECD TG404)	単回 4時間	0.5 mL	24 時間後: 2/3 匹に軽度の発赤 48 時間後: 軽減	BASF, 1990a
ウサギ	眼刺激性 ドレイズ法 (OECD TG405)	単回	0.1 mL	24 時間後: 発赤 48 時間後: 軽減 72 時間後: 消失	BASF, 1990b
ウサギ	眼刺激性	単回	不明	48 時間後: 反応なし	Lawrence et al., 1975
マウス	全身暴露	単回 2時間	気中濃度 21.6 ppm	眼及び上気道に強い刺激性	ACGIH, 2001

### 7.3.3 感作性

5% フタル酸ジ-*n*-ブチル (オリーブ油溶液) とフロイントのアジュバントの肩部皮内に投与及び 6 日後の 75% フタル酸ジ-*n*-ブチル肩部皮下投与で感作したモルモット 20 匹に、初回投与の 20 及び 27 日後に腹側部皮内に 75% フタル酸ジ-*n*-ブチルを投与して誘発したマキシマイゼーション試験 (OECD TG406) では、フタル酸ジ-*n*-ブチルは感作性を示さなかった (BASF, 1990c)。

### 7.3.4 反復投与毒性 (表 7-3、7-4)

フタル酸ジ-*n*-ブチルの反復投与毒性では、マウス及びラットに経口または吸入暴露した試験



での主要な標的器官は肝臓、腎臓、精巣及び血液である。また、雄のラットに経口または吸入暴露した試験で精巣重量の低値、精母細胞減少、精巣中のテストステロン量の著しい増加、亜鉛含量の減少などがみられている。以下にラットを用いた混餌投与試験の中の重要なデータを記述する。

雌雄の F344 ラット (5~6 週齢) に、フタル酸ジ-*n*-ブチル を 0、2,500、5,000、10,000、20,000、40,000 ppm (雄: 0、176、359、720、1,540、2,964、雌: 0、177、356、712、1,413、2,943 mg/kg/日相当) 含む飼料を 13 週間与えた実験で、雌雄の 5,000 ppm 以上の群で、肝臓、腎臓重量の高値、肝臓のパルミトイル CoA 酸化酵素 (PCAO) の増加、さらに雄には貧血 (ヘモグロビン量と赤血球数の減少)、血小板数、血清アルブミン量の増加、10,000 ppm 以上の群に雄の体重増加抑制、精巣の精細管萎縮、雌雄に肝細胞の好酸性変化等の組織学的変化、20,000 ppm 以上の群に雄の精巣相対重量低値、血清中亜鉛濃度及びテストステロン濃度低値、雌の体重増加抑制、40,000 ppm 群に肝臓のペルオキシゾーム増生がみられた (Marsman, 1995)。

雌雄の Wistar ラット (6 週齢) に、フタル酸ジ-*n*-ブチル を 0、400、2,000、10,000 ppm (雄: 0、27、141、688、雌: 0、33、162、816 mg/kg/日相当) 含む飼料を 3 か月間与えた実験で (OECD TG408 に EPA/TSCA 神経機能検査を追加)、10,000 ppm 群の雌雄に血清中甲状腺ホルモン (T3) 量、トリグリセリドの減少、肝臓重量の高値、肝臓のペルオキシゾーム増生、雄にはさらに貧血、血糖値、アルブミン量の高値がみられたが、甲状腺に組織学的変化はなく、神経毒性を検索するための機能検査 (行動、反射、聴覚、視覚、嗅覚、痛覚等) 及び組織学的検査が行われているが、いずれの投与群においても異常はなかった (BASF, 1992)。

よって、経口の NOAEL は、F344 ラットおよび Wistar ラットを用いた 13 週間混餌投与試験のうち、より適切な用量段階が用いられた F344 ラットの反復投与毒性試験の NOAEL 176 mg/kg/日である。



表 7-3 フタル酸ジ-*n*-ブチルの反復投与毒性試験結果

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
マウス B6C3F <sub>1</sub> 雌雄 6週齢 各10匹/ 群	混餌	13週間	0、1,250、2,500、5,000、 10,000、20,000 ppm (雄: 0、163、353、812、 1,601、3,689、 雌: 0、238、486、971、 2,137、4,278 mg/kg/日相当)	1,250 ppm 以上: 雌: 腎臓重量の高値 5,000 ppm 以上: 雄雌: 体重増加抑制、 精巣中亜鉛濃度高値 10,000 ppm 以上: 雌: 肝臓重量の高値 肝細胞の組織学的変化 (好酸性 顆粒、細胞質の染色性増加、リ ポフスチン顆粒の増加) 20,000 ppm 以上: 雄: 肝臓重量の高値、肝細胞の組 織学的変化 (好酸性顆粒、細胞 質の染色性増加、リポフスチン 顆粒の増加) NOAEL=2,500 ppm (雄) 雄: 353 mg/kg/日 LOAEL=5,000 ppm (雄) 1,250 ppm (雌) 雄: 812mg/kg/日、 雌:238 mg/kg/日 (本評価書の判断)	Marsman, 1995
マウス ICR 雄 週齢不明 10匹/群	混餌	7日間	0、20,000 ppm (0、2,600 mg/kg/日相当)	2,600 mg/kg/日: 体重増加抑制、肝臓重量高値、腎 臓重量低値、精巣重量高値、精巣 及び肝臓での亜鉛濃度の減少	Oishi & Hiraga, 1980b
マウス 系統不明 週齢不明	混餌	21日間	0、628、1,248 mg/kg/ 日相当	1,248 mg/kg/日で体重の低値	ATSDR, 1990
ラット F 344 雌雄 6週齢 各10匹/ 群	混餌	13週間	0、2,500、5,000、 10,000、20,000、 40,000 ppm (雄: 0、176、359、 720、1,540、2,964、 雌: 0、177、356、712、 1,413、2,943 mg/kg/日相当)	5,000 ppm 以上: 雄: 貧血 (ヘマトクリット、ヘモ グロビン量、赤血球数低値)、 血小板数増加、血清アルブミ ンの増加 雄雌: 肝臓のパルミトイル CoA 酸化酵素 (PCAO) の増加、 肝臓・腎臓重量の高値 10,000 ppm 以上: 雄: 体重増加抑制、精巣の組織学 的変化 (精細管萎縮) 雄雌: 肝臓の組織学的変化(肝細胞 の好酸性変化、空胞の減少) 20,000 ppm 以上: 雄: 精巣相対重量低値、血清中亜 鉛濃度、テストステロン濃度 低値 雌: 体重増加抑制 雄雌: 血清中トリグリセリド・コ レステロール低値 40,000 ppm: 雄: 有核赤血球の増加 雄雌: 摂餌量低値、肝臓のペルオ	Marsman, 1995

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
				キシゾーム増生 (一部に対し電顕観察) NOAEL=5,000 ppm 雄: 176、雌: 177 mg/kg/日 LOAEL=5,000ppm 雄: 359、雌: 356 mg/kg/日 (本評価書の判断)	
ラット Wistar 雌雄 6週齢 10匹/群	経口 (混餌)	3か月間	0、400、2,000、10,000 ppm (雄: 0、27、141、688、雌: 0、33、162、816 mg/kg/日相当)	10,000 ppm: 雄雌: 血清中甲状腺ホルモン、トリグリセリドの減少、肝臓のパーミトイル CoA 酸化酵素 (PCAO) の増加、肝臓の重量高値、肝臓の脂肪沈着の減少 雄: ヘモグロビン量、赤血球数、ヘマトクリットの減少、血糖値、血清中アルブミン量の高値 400、2,000 ppm: 雄雌: 影響なし NOAEL= 2,000 ppm 141 mg/kg/日 (雄) 162 mg/kg/日 (雌) LOAEL= 10,000 ppm 688 mg/kg/日 (雄) 816 mg/kg/日 (雌) (本評価書の判断)	BASF, 1992
ラット SD 雄 週齢不明 5-10匹/群	混餌	21日間	0、2,800 ppm	2,800 ppm: 血中コレステロール量の低値 肝臓相対重量の高値	Bell, 1982
ラット 系統不明 週齢不明	混餌	21日間	0、628、1,248 mg/kg/日相当	628 mg/kg/日で肝臓重量の高値 1,248 mg/kg/日で腎臓重量の高値	ATSDR, 1990
ラット Wistar、 雄 週齢不明 5匹/群	混餌	34 - 36日間	0、0.5、5%	0.5%以上: 体重減少、肝ミクロソームのコハク酸、ピルビン酸脱水素酵素活性の低下、肝細胞壊死 5%: 精子形成低下、ALT、ALPの高値	Murakami et al., 1986a
ラット Wistar、 雄 週齢不明 5匹/群	混餌	35 - 45日間	0、5%	5%: 体重減少 肝臓肥大、精巣萎縮、 肝ミクロソームのコハク酸、ピルビン酸脱水素酵素活性の低下	Murakami et al., 1986b
ラット Wistar 雄 4週齢 11-14匹/ 群	吸入	3-6か月間 6時間/日 5日/週	0、0.5、50 mg/m <sup>3</sup> (0、0.044、4.4 ppm)	0.5 mg/m <sup>3</sup> 以上: 体重増加抑制、好中球の増加 50 mg/m <sup>3</sup> : 肺・脳の相対重量の高値、 尿素窒素量の高値、AST、ALTの高値、コレステロールの低値	Kawano, 1980
ラット SD 雄 週齢不明	吸入	5日間 6時間/日	0、0.5、2.5、7.0 ppm	0.5 ppm 以上: 肺のシトクロム P450 含量の減少 (用量相関) 7.0 ppm:	Walseth & Nilsen, 1984

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
15 匹/群				肝ミクロソーム <i>in vitro</i> 代謝活性の低下	
ウサギ 系統 週齢不明	経皮	90 日間	0、0.5、1.0、2.0、4.0 mL/kg/日	4.0 mL/kg/日: 摂餌量低値 軽度腎臓障害 (詳細不明)	Lehman, 1955

表 7-4 フタル酸ジ-*n*-ブチルの反復投与毒性試験結果 (雄生殖器系への影響)

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット Wistar 雄 5週齢	混餌	1週間	0、2% (0、1,000 mg/kg/日 相 当)	1,000 mg/kg/日: 精巣重量の低値、精 母細胞減少、精巣中のテストステ ロン量の増加、亜鉛量の減少	Oishi & Hiraga, 1980a
ラット Wistar 雄 5週齢	強制経口	15日間	0、250、500、1,000 mg/kg/日	250 mg/kg/日以上: 精細管の変性、間質の水腫、精巣 における酸性ホスファターゼ (AP) の活性減少、LDH、 $\gamma$ -GTP、 $\beta$ -グ ルクロニダーゼ ( $\beta$ -G)、グルコー ス 6 リン 酸 デ ヒ ド ロ ゲ ナ ー ゼ (G6PDH) 活性の増加 500 mg/kg/日以上: 精巣重量低値、精子形成障害、精 巣におけるソルビトールデヒドロ ゲナーゼ (SDH) の活性減少	Srivastava et al., 1990
ラット F344 雄 5 - 6週齢)	混餌	13週間	0、2,500、5,000、10,000、 20,000、40,000 ppm (0、176、359、720、 1,540、2,964 mg/kg/日 相当)	720 mg/kg/日以上: 精巣の限局性の精細管萎縮 1,540 mg/kg/日以上: 精巣重量低値、精巣中の亜鉛量、 血清中テストステロン量の減少 2,964 mg/kg/日: 血清中亜鉛量の減 少	CERHR, 2000; Marsman, 1995
ラット Wistar 雄 4週齢	吸入	3 - 6か月間 (6時間/日)	0、0.5、50 mg/m <sup>3</sup> (0、0.044、4.4 ppm)	精巣の相対重量に影響なし	Kawano,1980
マウス TO 雄 4 - 6週齢 10匹/群	強制経口	9日間	0、2,000 mg/kg/日	2,000 mg/kg/日: 精巣重量の低値、精細管の軽度萎 縮	Gray et al., 1982
ラット SD 雄 4 - 6週齢 6匹/群	強制経口	9日間	0、2,000 mg/kg/日	2,000 mg/kg/日: 精巣重量の低値、精細管の著しい 萎縮	Gray et al., 1982
モルモッ ト Dunkin- Hartley 雄 4 - 6週齢 5匹/群	強制経口	7日間	0、2,000 mg/kg/日	2,000 mg/kg/日: 精巣重量の低値、精細管の著しい 萎縮	Gray et al., 1982

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
シリアン ハムスター DSN 雄 4-6週齢 8匹/群	強制経口	9日間	0、2,000 mg/kg/日	精巣に異常なし	Gray et al., 1982

### 7.3.5 生殖・発生毒性 (表 7-5、7-6)

フタル酸ジ-*n*-ブチルの生殖系への影響としては反復投与による精巣毒性、発生毒性としては胚児の生存性への影響、外表・骨格の奇形、次世代雄の精巣及び副生殖腺の発生異常が報告されている。以下に重要なデータを記述する。

雌雄のSDラット(10週齢)にフタル酸ジ-*n*-ブチル 0、0.1、0.5、1.0% (雄: 0、52、256、509 mg/kg/日相当、雌: 0、80、385、794 mg/kg/日相当)を含む飼料を与えた112日間連続交配試験において、親世代では0.1%以上の群に生産児数の減少、0.5%以上の群に生産児体重の低値、さらに1.0%群の母動物の体重増加抑制、雌雄の肝臓、腎臓重量高値がみられた。なお、連続交配終了後、1%群の雌雄を対照群の雌雄と交配させた結果、投与群雌の生産児体重に低値がみられた。一方、第5産目のF<sub>1</sub>世代では、0.1%以上の群のF<sub>2</sub>出生時体重低値、0.5%以上の群の雄に腎臓重量高値、1.0%群に雌雄の体重減少、交尾率、妊娠率の顕著な低下、雄の肝臓重量の高値、前立腺・精嚢・精巣重量の低値、精巣上体精子数及び精巣精子細胞数の減少、精細管の変性、間細胞過形成、精巣上体発育不全がみられた。この結果から、親世代よりも児世代の方に作用が強く現れると報告された (Wine et al., 1997)。

よって、SDラットに交配期間及び妊娠期間(5回の妊娠、分娩)を通じてフタル酸ジ-*n*-ブチルを100日間以上投与した試験 (Wine et al., 1997) で、最低用量の0.1% (雄 52、雌 80mg/kg相当)以上にF<sub>1</sub>生産児数の減少、F<sub>2</sub>生産児体重の低値がみられたため、生殖・発生毒性に対するLOAELは0.1% (雄 52、雌 80mg/kg相当)である。

表 7-5 フタル酸ジ-*n*-ブチルの生殖・発生毒性試験結果

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
マウスICR 雌雄 各20匹/群  コントロール 40匹	混餌	交配前7日間 及び連続交 配期間 (98日 間) を含み F0の5回目の 妊娠の分娩 まで	0、300、3,000、10,000 ppm	F <sub>0</sub> : 10,000 ppm: 妊娠率低下 生存児数、生産率低値 (組換え交配で雌側に原因) NOAEL: 3,000 ppm LOAEL: 10,000 ppm  F <sub>1</sub> : 10,000 ppm: 雄生存胎児体重低値 NOAEL: 3,000 ppm LOAEL: 10,000 ppm	Marsman, 1995; Reel et al., 1984
マウス B6C3F <sub>1</sub> 雌 20匹/群	混餌	妊娠、授乳、 離乳後4週間 連続投与	0、1,250、2,500、5,000、 7,500、10,000、20,000 ppm	F <sub>0</sub> : 2,500 ppm以上: 妊娠期間延長 7,500 ppm以上: 妊娠体重低値 10,000 ppm: 生存児分娩母獣数減少 20,000 ppm: 生存児分娩母獣なし NOAEL: 1,250 ppm LOAEL: 2,500 ppm  F <sub>1</sub> : 1,250 ppm以上: 雌腎臓重量低値 雄肝臓相対重量高 値 2,500 ppm以上: 生存児体重低値 5,000 ppm以上: 雄腎臓重量低値 7,500 ppm: 分娩時生存児数減少 10,000 ppm: 分娩時生存児体重低値 LOAEL: 1,250 ppm	Marsman, 1995
マウス ICR 雌	混餌	8-16週齢で交 配 妊娠0-18日	0、0.05、0.1、0.2、0.4、 1.0% (0、80、180、350、660、 2,100 mg/kg/日相当)	0.05%以上: 尾椎化骨遅延 1.0%: 母動物の体重増加抑制 胎児体重低値 吸収胚、胎児死亡の増加 外表奇形 (外脳症・二分脊椎)	Shiota and Nishimura, 1982
ラット Wistar  妊娠雌 13匹/群	強制経口	妊娠 0-8日	0、250、500、750、 1,000、1,250、1,500 mg/kg/日	500 mg/kg/日以上: 母動物体重増加抑制、摂餌量減少 750 mg/kg/日以上: 着床後吸収胚増加、生存胎児数の 減少 1,250 mg/kg/日以上: 着床前吸収胚増加	Ema et al., 2000b
ラット Wistar 雌 10-14週齢 の雌を交 配して使 用 12-13匹/群	強制経口	10-14週齢で 交配 妊娠7-9日	0、750、1,000、1,250 mg/kg/日	750 mg/kg/日以上: 着床後死亡増加 生存胎児数の減少 胎児体重低値 骨格奇形 (頸椎、胸椎、肋骨) の 増加	Ema et al., 1995a
		10-14週齢で 交配 妊娠10-12 日	0、750、1,000、1,250 mg/kg/日	750 mg/kg/日以上: 着床後胚死亡増加 生存胎児数の減少 胎児体重低値 (奇形発現なし)	

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
		10-14週齢で交配 妊娠13 - 15日	0、750、1,000、1,250 mg/kg/日	750 mg/kg/日: 着床後胚死亡増加 奇形胎児 (口蓋裂、胸骨癒合) の増加 1,000 mg/kg/日以上: 生存胎児数の減少	
ラット Wistar 雌 10-14週齢の雌を交配して使用 10-11匹/群	強制経口	妊娠7 - 9日	0、750、1,000、1,500 mg/kg/日	750 mg/kg/日以上: 着床後胚死亡増加、 生存胎児数の減少 胎児体重低値、 骨格奇形 (頸椎、胸椎、肋骨) 1,500 mg/kg/日: 母動物死亡、全胚吸収	Ema et al., 1994
		妊娠10 - 12日	0、750、1,000、1,500 mg/kg/日	750 mg/kg/日以上: 着床後胚死亡増加、 生存胎児数の減少 (奇形発現なし) 1,500 mg/kg/日: 全胚吸収	
		妊娠13 - 15日	0、750、1,000、1,500 mg/kg/日	750 mg/kg/日以上: 着床後胚死亡増加 外表奇形 (口蓋裂) 骨格奇形 (胸骨核癒合) 1,000 mg/kg/日: 生存胎児数の減少 胎児体重低値、 1,500 mg/kg/日: 母動物死亡、全胚吸収	
ラット Wistar 雌	強制経口	14週齢で交配 妊娠6 - 16日のうち1日	0、1,500 mg/kg/日	すべてのDBP投与群で投与直後に母動物体重増加抑制 妊娠6日、妊娠8-10日、妊娠12-16日着床後吸収胚増加 妊娠9日、妊娠13-15日生存胎児数減少 妊娠8日骨格奇形 妊娠9日骨格奇形、外脳症、腎盂拡張等 妊娠15日骨格奇形、口蓋裂	Ema et al., 1997
ラット SD 雌	強制経口	週齢不明 妊娠14日	0、500、1,000、1,500、 2,000 mg/kg/日	1,000 mg/kg以上: 骨格変異発現率増加 (過剰肋骨) 1,500 mg/kg以上: 吸収胚の増加、胎児体重低値、 骨格異常 (胸骨核癒合)	Saillenfait et al., 1998

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
ラット Wistar 雌 10-14週齢 の雌を交 配して使 用 11匹/群	混餌	妊娠11 - 21日	0、0.5、1.0、2.0% (0、331、555、661 mg/kg/日相当)	母動物 1.0%以上: 体重増加抑制、摂餌量低値 胎児 1.0%以上: 停留精巣 肛門-生殖突起間距離 (AGD) 短 縮 2.0%: 胎児体重低値、 口蓋裂 胸骨核癒合	Ema et al., 1998
ラット Wistar 雌 10-14 週齢 で交配し て使用 10-13 匹/群	強制経口	妊娠 12 - 14 日	0、500、1,000、1,500 mg/kg/日	500 mg/kg/日以上: AGD短縮 (雄) 1,000 mg/kg/日以上: 母動物体重増加抑制、摂餌量減少 胎児体重低値 1,500 mg/kg/日: 吸収胚増加 生存胎児数の減少、停留精巣	Ema et al., 2000a
		妊娠 15 - 17 日	0、500、1,000、1,500 mg/kg/日	500 mg/kg/日以上: 停留精巣、AGD短縮 (雄) 1,000 mg/kg/日以上: 母動物体重増加抑制、摂餌量減少 1,500 mg/kg/日: 吸収胚増加 生存胎児数の減少、胎児体重低値	
		妊娠 18 - 20 日	0、500、1,000、1,500 mg/kg/日	500 mg/kg/日以上: AGD短縮 (雄) 1,000 mg/kg/日以上: 母動物体重増加抑制、摂餌量減少 胎児体重低値	
ラット SD 雌 8 週齢で交 配 一群妊娠 雌 10 匹	強制経口	妊娠 12 - 21 日	0、100、250、500 mg/kg/ 日	F <sub>1</sub> 出生時雄 500 mg/kg/日以上: AGDの短縮 F <sub>1</sub> 14日目雄 250 mg/kg/日以上: 乳頭遺残 F <sub>1</sub> 100-105日目雄 100 mg/kg/日以上: 包皮分離の遅延 500 mg/kg/日: 尿道下裂、停留精巣、 前立腺、精巣上体、精管の發育不 全、輸精細管上皮の変性、精巣間 細胞の過形成	Mylchreest et al., 1999
ラット SD 雌 一群妊娠 雌19-20匹  500mg/kg 11匹	強制経口	8週齢で交配 妊娠 12 - 21 日	0、0.5、5、50、100、 500 mg/kg/日	F <sub>1</sub> 出生時雄 500 mg/kg/日以上: AGDの短縮 F <sub>1</sub> 14日目雄 100 mg/kg/日以上: 乳頭遺残 F <sub>1</sub> 110日目雄 500 mg/kg/kg/日: 尿道下裂、前立腺腹葉欠損、精巣 上体發育不全、精細管の形成不全、 精囊形成不全、輸精管の萎縮 精巣・精囊・精巣上体・前立腺・ 肛門挙筋重量減少 精巣間細胞過形成、	Mylchreest et al., 2000

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
ラット SD 妊娠雌 10匹/群	強制経口	週齢不明 妊娠3日目か ら出産まで、 及び哺育3-20 日目	0、250、500、750 mg/kg/日	F <sub>1</sub> 出生時雄 500 mg/kg/日以上: AGDの短縮 F <sub>1</sub> 105日目雄 250 mg/kg/日以上: 腎盂拡大、尿道下裂、精巣上体の 未発達または欠損、精巣萎縮、精 細管の変性及び萎縮、生殖細胞の 欠損、停留精巣または精巣欠損 500 mg/kg/日以上: 前立腺及び精嚢の欠損または萎縮 750 mg/kg/日: 腎重量低値、生産児数減少 F <sub>1</sub> 105日目雌 500、750 mg/kg: 子宮の(一部)欠損	Mylchreest et al., 1998
ラット Long Evans 雌 8匹/群 対照 10匹/ 群	強制経口	週齢不明 妊娠16 - 19 日	0、500 mg/kg/日	出生児数の減少 出生児雄: AGD短縮 精嚢、前立腺、球海綿体筋及び肛 門挙筋重量の減少 乳頭遺残	Gray et al. 1999
ラット SD 雌 8匹/群 対照 10匹/ 群	強制経口	週齢不明 妊娠14日 - 生 後3日	0、500 mg/kg/日	出生児数の減少 出生児雄: AGD短縮 精巣及び精巣上体の萎縮あるいは 発育不全、 精嚢、前立腺、精巣上体、精巣、 球海綿体筋及び肛門挙筋、陰茎重 量の減少 乳頭遺残	Gray et al. 1999
ラット F344 雌 24匹/群	混餌	妊娠、授乳、 離乳後4週間 連続投与	0、1,250、2,500、5,000、 7,500、10,000、20,000 ppm	F <sub>0</sub> : 5,000 ppm: 生存児分娩母獣数減少 妊娠期間短縮 20,000 ppm: 生存児分娩母獣数減少 F <sub>1</sub> : 2,500 ppm 以上: 生存児体重低値 10,000 ppm: 児生存率低値 20,000 ppm: 2日目生存児なし	Marsman, 1995
ラット Long Evans 21日齢  16-24匹/性 /群	強制経口	雄: 離乳後か ら、育成、交 配(非投与 雌と) 雌: 離乳後 から、育成、 交配(非投 与雄と)、妊 娠、哺育期 間一日一回 投与  F <sub>0</sub> 投与ラッ トと非投与 との交配	雄: 0、250、500、1000 mg/kg/日 雌: 0、250、500 mg/kg/ 日	F <sub>0</sub> 雌雄 250 mg/kg/日以上: 性成熟の遅延、 500 mg以上: 繁殖能低下 雄 500 mg/kg/日以上: 精巣の萎縮、精子生産能の低下 1,000 mg/kg/日: 繁殖能なし 雌 500 mg/kg/日以上: 妊娠中期の流産、 LOAEL= 250mg/kg/日 F <sub>1</sub> 250 mg/kg/日以上: 奇形(尿道下裂)	Gray et al., 1999



動物種	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
				等)、受精能低下、精巢上体精子数減少 LOAEL= 250mg/kg/日	
ラット SD 雌雄 各20匹/群 コントロール 40匹/群	混餌	NTP プロト コール 10週齢 連続交配試 験  交配前7日間 及び交配期 間 (112日間) を含みF <sub>0</sub> の5 回目の妊娠 の分娩まで 連続投与	0、0.1、0.5、1.0%混餌 F <sub>0</sub> (雄: 0、52、256、509 mg/kg/日相当、 雌: 0、80、385、794 mg/kg/日相当)	F <sub>0</sub> 0.1%以上: F <sub>1</sub> 生産児数の減少 0.5%以上: F <sub>1</sub> 生産児体重低値 1%: F <sub>0</sub> 体重増加抑制、 雌雄肝臓、腎臓相対重量高値 (但し、1%と対照のみ測定) 組換え交配で1%雌と対照群の 雄の組み合わせで生産児体重低 値 LOAEL: 0.1% F <sub>1e</sub> 0.5%以上: 雄腎臓重量高値 1.0%: 交尾率、妊娠率、出産率の低下 雌雄体重減少 雄の肝臓、腎臓重量高値、前立 腺、精囊、精巣重量低値、精巢 上体精子数、精巣精子細胞数減 少、精細管の変性、間細胞過形 成、精巢上体発育不全 NOAEL: 0.1% LOAEL: 0.5% F <sub>2</sub> 0.1%以上: F <sub>2</sub> 生産児体重低値 NOAEL: - LOAEL: 0.1% (NOAEL、LOAELは本評価書の判 断)	Wine et al., 1997

表 7-6 フタル酸モノ-*n*-ブチルの生殖・発生毒性試験結果

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
ラット (SD、雄) 6匹/群	強制経口	4 - 6週齢 5日間	MBP 0、800 mg/kg/日	精巣重量の低値、全例で精細管の著 しい萎縮	Gray et al., 1982
モルモット (Dunkin- Hartley、雄) 7匹/群	強制経口	4 - 6週齢 7日間	MBP 0、1,600 mg/kg/日	2/7例で精細管のわずかな萎縮	
ラット (Wistar、雌)	強制経口	週齢不明 妊娠7 - 15日	MBP 0、250、500、625 mg/kg/ 日	500 mg/kg/日以上: 母獣体重、摂餌量低値 胎児死亡率の増加、胎児体重低値、 骨格奇形 (椎体異常)、口蓋裂、腎盂 拡張	Ema et al., 1995b

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
ラット (Wistar、雌) 12週齢で 交配 一群妊娠 雌10-15匹/ 群	強制経口	妊娠7 - 9日	MBP 0、500、625、750 mg/kg/ 日	500 mg/kg/日以上: 胎児体重低値 骨格奇形 (頸椎弓の癒合または欠損) 625 mg/kg/日以上: 母獣体重増加抑制 着床後胚死亡増加 外表奇形 (口蓋裂、二分脊椎など) 750 mg/kg/日: 生存胎児数の減少	Ema et al., 1996
		妊娠10 - 12日	MBP 0、500、625、750 mg/kg/ 日	625 mg/kg/日以上: 母獣体重増加抑制 着床後胚死亡増加 生存胎児数の減少、 750 mg/kg/日: 胎児体重減少	
		妊娠13 - 15日	MBP 0、500、625、750 mg/kg/ 日	500 mg/kg/日以上: 母獣体重増加抑制 着床後胚死亡増加 625 mg/kg/日以上: 生存胎児数の減少、 外表奇形 (口蓋裂など) 骨格奇形 (胸骨核癒合)	
ラット (Wistar King A、雌) 1群8匹 対照群6匹	経口	妊娠15 - 18日	MBP 0、 300mg/animal/日	投与群の胎児及び出生児雄 (30 - 40日齢) で停留精巣	Imajima et al., 1997

### 7.3.6 遺伝毒性 (表 7-7)

バクテリアを用いた復帰突然変異試験では陰性を示すが、培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験で陽性が報告されている。一方、培養細胞を用いた染色体異常試験及び姉妹染色分体交換試験では陽性の報告はない。ヒトの粘膜細胞の DNA 傷害試験では陽性が報告されているが、枯草菌を用いた DNA 修復試験で陰性、また、BALB/3T3 細胞を用いるトランスフォーメーション試験においても陰性を示している。in vivo 試験としてはマウス末梢血白血球の小核発現頻度の増加はみられていない。

表 7-7 フタル酸ジ-*n*-ブチルの遺伝毒性試験結果

	試験系	試験材料	処理条件	用量 ( $\mu$ g/plate)		結果#		文献		
				最低	最高	-S9	+S9			
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌	プレート法					Marsman, 1995		
		TA98, TA100, TA1535, TA1537			100 - 10,000	-	-			
		ネズミチフス菌	プレート法 (spot test)						Agarwal et al., 1985	
		TA100			200 - 2,000	+	-			
		TA1535			200 - 2,000	-	-			
		TA98, TA1538			記載なし	-	-			
		TA1537, TA2637			記載なし			記載なし		
		ネズミチフス菌 TA100	プレインキュベーション法		12.5 - 50 $\mu$ g/mL	-	-	(S9(-)で、対照の2倍を越えない有意な増加)	Seed, 1982	
		ネズミチフス菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537	プレート法 (spot test)		834 沈殿生成濃度	-	-		Florin et al., 1980	
	酵母 XV185-14C	2, 6, 24, 48 時間処理		20 $\mu$ L/mL 100 $\mu$ L/mL	-	ND	-	ND	Shahin & von Borstel, 1977	
		1, 4 時間処理		10 $\mu$ L/mL 20 $\mu$ L/mL 100 $\mu$ L/mL	ND	-	ND	-		
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫 L5178Y 細胞	ND		12 - 60 (48) 30 - 70 (46 - 62) 38 - 70 (54 - 70) $\mu$ g/mL	+	ND	+	ND	Marsman, 1995
		マウスリンパ腫 L5178Y 細胞	4 時間処理		0.015 - 0.060 0.025 - 0.150 (0.10) $\mu$ L/mL	-	ND	ND	+	Barbar et al., 2000
染色体異常試験	チャイニーズハムスター-Don 細胞	26 時間処理		0.28 - 280 $\mu$ g/mL	-	ND			Abe & Sasaki, 1977	
	ヒト白血球	8 時間処理		- 30 $\mu$ g/mL	-	ND			土屋ら, 1976	

	試験系	試験材料	処理条件	用量	結果 <sup>#</sup>		文献
				( $\mu$ g/plate) 最低 最高	-S9	+S9	
		CHL 細胞	24 時間処理	- 30 $\mu$ g/mL	±	ND	Ishidate & Odashima, 1977
	姉妹染色分体交換試験	チャイニーズハムスターDon 細胞	26 時間処理	0.28 - 280 $\mu$ g/mL	-	ND	Abe & Sasaki, 1977
	形質転換試験	BALB/3T3 細胞	3 日間処理	0.0034 - 0.082 $\mu$ L/mL	-	ND	Barbar et al., 2000
	DNA 傷害試験 Commet assay	ヒト口腔咽頭粘膜 ヒト下部鼻甲介粘膜	60 分間処理	354 $\mu$ mol/mL	+	ND	Kleinsasser et al., 2000
	DNA 修復試験 Rec-asay	枯草菌 <i>B.subtilis</i> H17, M45 株	ND	62.5 ppm	-	ND	佐藤ら, 1975
<i>in vivo</i>	小核試験	マウス (B6C3F <sub>1</sub> 、雌雄) 末梢血赤血球	13 週間混餌投与	0、1,250、2,500、5,000、10,000、20,000 ppm	-	ND	Marsman, 1995

—: 陰性 +: 陽性 +w: 弱い陽性 ±: 擬陽性 ND: 実施せず

### 7.3.7 発がん性 (表 7-8)

U.S. EPA は、グループ D (ヒト発がん性に関して分類できない物質) と評価しているが、他の国際機関等では、現時点で評価していない。

また、発がん性は評価するに十分な実験動物を用いた試験報告はない。

表 7-8 フタル酸ジ-*n*-ブチルの国際機関等での発がん性評価

機関/出典	分類	分類基準
IARC (2002)	—	発がん性について評価されていない。
ACGIH (20019)	—	発がん性について評価されていない。
日本産業衛生学会 (2001)	—	発がん性について評価されていない。
U.S. EPA (2002)	グループ D	ヒト発がん性に関して分類できない物質。
U.S. NTP (2000)	—	発がん性について評価されていない。

### 7.3.8 内分泌系への影響

エストロゲン作用を有する可能性が低いことを示す結果が *in vitro* 試験、*in vivo* 試験のいずれからも得られている一方で、抗アンドロゲン作用によると考えられる変化が *in vivo* 試験において親、見世代ともに雄の生殖系に認められている。

#### 7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

実験動物に対するフタル酸ジ-*n*-ブチルの経口投与による急性毒性試験の LD<sub>50</sub> はラット及びマウスで 8,000 – 23,000 mg/kg である。

ヒトでは誤飲による腎臓の障害の報告がある。眼に対する刺激性はすみやかに消失し、軽度刺激性、皮膚に対しては刺激性を示さないが、蒸気は気道に強い刺激性を有し、吸入により死亡することがある。モルモットに対するマキシマイゼーション試験では、皮膚感作性を示さないが、ヒトの皮膚炎患者のパッチテストに陽性を示した例が報告されている。

実験動物の反復投与毒性試験での標的器官は肝臓、腎臓、精巣及び血液であり、F344 ラットの 90 日間混餌投与試験での NOAEL (無毒性量) は 176 mg/kg/日である。

発生毒性試験における胚児の生存性への影響、外表・骨格の奇形、繁殖毒性試験における次世代雄の精巣及び副生殖腺の発生異常が報告されている。最も低い用量での影響は、SD ラットの交配期間及び妊娠期間 (5 回の妊娠、分娩) を通じてフタル酸ジ-*n*-ブチルを 100 日間以上投与した試験で得られ、生産児数の減少、児体重の低値がみられた最低用量の 0.1% (雄 52、雌 80mg/kg/日相当) が生殖発生毒性試験における LOAEL (最小毒性量) である。

変異原性は *in vitro* 試験では、バクテリアを用いた復帰突然変異試験では陰性を示すが、培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験で陽性が報告されている。一方、培養細胞を用いた染色体異常試験及び姉妹染色分体交換試験では陽性の報告はない。ヒトの粘膜細胞の DNA 傷害試験では陽性が報告されているが、枯草菌を用いた DNA 修復試験で陰性、また、BALB/3T3 細胞を用いるトランスフォーメーション試験においても陰性を示している。*in vivo* 試験としてはマウス末梢白血球の小核発現頻度の増加はみられていない。

発がん性は評価するに十分な報告はないが、ラットを用いた 1 年以上の長期混餌投与試験でがんの発生頻度の増加は見られていない。

U.S. EPA は、グループ D (ヒト発がん性に関して分類できない物質) と評価しているが、他の国際機関等では、現時点で評価していない。

内分泌系への影響に関しては、エストロゲン作用を有する可能性が低いことを示す結果が *in vitro* 試験、*in vivo* 試験のいずれからも得られている一方で、抗アンドロゲン作用によると考えられる変化が *in vivo* 試験において親、児世代ともに雄の生殖系に認められている。

文 献 (文献検索時期：2001年4月)<sup>1)</sup>

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2001) Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices, 7th ed., Cincinnati.
- ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (1990) Toxicological profile for di-*n*-butyl phthalate. U. S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Atlanta, GA.
- 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**, 1635-1641.
- Agarwal, D.K., Lawrence, W.H., Nunez, L.J. and Autian, J. (1985) Mutagenicity evaluation of phthalic acid esters and metabolites in *Salmonella typhimurium* cultures. *Toxicol. Environ. Health*, **16**, 61-69.
- Al-Badry, M.S. and Knowles, C.O. (1980) Phthalate-organophosphate interactions: toxicity, penetration, and metabolism studies with house flies. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, **9**, 147-161.
- Ashby, J. and Lefevre, P.A. (2000a) The peripubertal male rat assay as an alternative to the Hershberger castrated male rat assay for the detection of anti-androgens, oestrogens and metabolic modulators. *J. Appl. Toxicol.*, **20**, 35-47.
- Ashby, J. and Lefevre, P.A. (2000b) Preliminary evaluation of the major protocol variables for the Hershberger castrated male rat assay for the detection of androgens, antiandrogens, and metabolic modulators. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, **31**, 92-105.
- BASF (1990a) Report on the acute dermal irritation/corrosivity to the intact dorsal skin of the white rabbit based on OECD guideline 404. (GDC h BUA, 1996 から引用)
- BASF (1990b) Report on the acute irritation to the eye of the white rabbit based on OECD guideline. , (GDC h BUA, 1996 から引用).
- BASF (1990c) Report on the maximization test for the sensitizing potential of dibutyl phthalate in guinea pigs. (GDC h BUA, 1996 から引用).
- BASF (1992) Study on the oral toxicity of dibutyl phthalate in wistar rats. Administration via the diet over 3 months., Report No 31S0449/89020, Eastman Kodak Company. EPA/OTS; Doc #86-920000903, NTIS/OTS0535640.
- BIBRA, British Industrial Biological Research Association (1986) A 21 day feeding study of di-*n*-butyl phthalate to rats: Effects on the liver and lipids. Report to CMA, CMA reference PE 28.0-BT-BIB. (ATSDR, 1990 から引用).
- Barber, E.D., Cifone, M. Rundell, J. Prygoda, R. Astill, B.D., Moran, E. Mullholland, A., Robinson. E. and Schneider, B. (2000) Results of the L5178Y mouse lymphoma assay and the Balb/3T3 cell *in vitro* transformation assay for eight phthalate esters., *J. Appl. Toxicol.*, **20**, 69-80.
- Bell, F.P. (1982) Effects of phthalate esters on lipid metabolism in various tissues, cells and organelles in mammals. *Environ. Health Persp.*, **45**, 41-50.
- Blair, R.M., Fang, H., Branham, W.S., Hass, B.S., Dial, S.L., Moland, C.L., Tong, W., Shi, L. Perkins, R. and Sheehan, D.M. (2000) The estrogen receptor relative binding affinities of 188 natural and xenochemicals: structural diversity of ligands. *Toxicol. Sci.*, **54**, 138-153.
- Buccafusco, R.J., Ellis, S.J. and LeBlanc, G.A. (1981) Acute toxicity of priority pollutants to bluegill (*Lepomis macrochirus*). *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **26**, 446-452.
- Call, D.J., L.T. Brooke, N. Ahmad, and J.E. Richter (1983) Toxicity and Metabolism Studies with EPA Priority Pollutants and Related Chemicals in Freshwater Organisms. EPA 600/3-83-095, U.S. NTIS PB83-263665.
- CERHR, Center for Evaluation of Risks to Human Reproduction (2000) Report on di-*n*-butyl phthalate. NTP-CERHR Expert Panel, U.S.NTP.
- Clark, J.R., Patrick, J.M. Jr., Moore, J.C., and Lores, E.M. (1987) Waterborne and sediment-source toxicities of six organic chemicals to grass shrimp (*Palaemonetes pugio*) and amphioxus (*Branchiostoma caribaeum*). *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, **16**, 401-407.
- CMA (1983a) Acute toxicity of fourteen phthalate esters to fathead minnows (*Pimephales promelas*), EG&G Bionomics, Report No. BW-83-3-1369, NTIS Doc No.: FYI-AX-0184-0286, Fiche No.: OTS0000286-0, Chemical Manufacturers Association.
- CMA (1983b) Acute toxicity of thirteen phthalate esters to fathead minnows (*Pimephales promelas*) under flow-through conditions., EG&G Bionomics, Report No. BW-83-3-1374, NTIS Doc No.: 40-8326143, Fiche No.: OTS0508402, Chemical Manufacturers Association.
- CMA (1983c) Acute toxicity of thirteen phthalate esters to bluegill (*Lepomis macrochirus*)., EG&G Bionomics, Report No. BW-83-3-1368, NTIS Doc No. 40-8326141, Fiche No. OTS0508400, Chemical Manufacturers Association.

<sup>1)</sup> データベースの検索を 2001 年 4 月に実施し、発生源情報等で新たなデータを入手した際には文献を更新した。また、2004 年 4 月に国際機関等による新たなリスク評価書の公開の有無を調査し、キースタディとして採用すべき文献を入手した際には追加した。

- CMA (1983d) Acute toxicity of fourteen phthalate esters to rainbow trout (*Salmo gairdneri*) under flow-through conditions., EG&G Bionomics, Report No. BW-83-3-1373, NTIS Doc No. 40-8326144, Fiche No.: OTS0508403, Chemical Manufacturers Association.
- CMA (1984a) Toxicity of fourteen phthalate esters to the fresh water green Alga *Selenastrum capricornutum*. Springborn Bionomics (Toxicity test report No. BP-84-1-4 submitted to the Chemical Manufacturers Association, Washington, DC).
- CMA (1984b) Acute toxicity of fourteen phthalate esters to *Daphnia magna* (Final report), Springborn Bionomics, Report No. BW-84-4-1567, NTIS Doc. No. 40-8426150, Fiche No. OTS 0508408, Chemical Manufacturers Association.
- CMA (1984c) Acute toxicity of twelve phthalate esters to mysid shrimp (*Mysidopsis bahia*). EG & G Bionomics, Pensacola Florida, NTIS Doc No. 40-8426147, Fiche No. OTS0508405, Chemical Manufacturers Association.
- CMA (1984d) Acute toxicity of twelve phthalate esters to *Paratanytarsus parthenogenica* (Final report). EG & G Bionomics, Report No. BW-83-6-1424, NTIS Doc No.: 40-8426146, Fiche No. OTS0508404, Chemical Manufacturers Association.
- CMA (1984e) Chronic toxicity of fourteen phthalate esters to *Daphnia magna* (Final report). Springborn Bionomics, Report No. BW-84-5-1567, NTIS Doc. No.: 40-8426150, Fiche No.:OTS0508408, Chemical Manufacturers Association.
- CMA (1984f) Acute toxicity of thirteen phthalate esters to the sheepshead minnow (*Cyprinodon Variegatus*), Springborn Bionomics Report No. BP-84-2-14, NTIS Doc No. 40-8426151, Fiche No. OTS0508409, Chemical Manufacturers Association.
- CMA (1991) Early life stage toxicity of di-*n*-butyl phthalate (DnBP) to the rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) under flow-through conditions. Resource Analysts, Inc., EnviroSystems Division Report No. 9102-CMA, NTIS Doc No. 40-9126399, Fiche No. OTS0533141, Chemical Manufacturers Association.
- Colon, I., Caro, D., Bourdony, C.J. and Rosario, O. (2000) Identification of phthalate esters in the serum of young Puerto Rican girls with premature breast development. Environ. Health Persp., **108**, 895-900.
- Davis, W.P. (1988) Reproductive and developmental responses in the self-fertilizing fish, *Rivulus marmoratus*, induced by the plasticizer, di-*n*-butylphthalate. Environ. Biol. Fishes, **21**, 81-90.
- DeFoe, D.L., Holcombe, G.W., Hammermeister, D.E. and Biesinger, K.E. (1990) Solubility and toxicity of eight phthalate esters to four aquatic organisms. Environ. Toxicol. Chem., **9**, 623-636.
- Eaton, R.W. and Ribbons, D.W. (1982) Metabolism of dibutyl-phthalata and phthalate by *Micrococcus* sp strain 12B. (GDCh BUA, 1987 から引用).
- Ema, M., Amano, H. and Ogawa, Y. (1994) Characterization of the developmental toxicity of di-*n*-butyl phthalate in rats. Toxicology, **86**, 163-174.
- Ema, M., Harazono, A., Miyawaki, E. and Ogawa, Y. (1997) Developmental effects of di-*n*-butyl phthalate after a single administration in rats. J. Appl. Toxicol., **17**, 223-229.
- Ema, M., Kurosaka, R., Amano, H., Harazono, A. and Ogawa, Y. (1995a) Comparative developmental toxicity of *n*-butyl benzyl phthalate and di-*n*-butyl phthalate in rats. Arch. Environ. Contam. Toxicol., **28**, 223-228.
- Ema, M., Kurosaka, R., Amano, H., Harazono, A. and Ogawa, Y. (1995b) Developmental toxicity evaluation of mono-*n*-butyl phthalate in rats. Toxicol. Lett., **78** 101-106
- Ema, M., Kurosaka, R., Harazono, A., Amano, H. and Ogawa, Y. (1996) Phase specificity of developmental toxicity after oral administration of mono-*n*-butyl phthalate in rats. Arch. Environ. Contam. Toxicol., **31**, 170-176.
- Ema, M., Miyawaki, E. and Kawashima, K. (1998) Further evaluation of developmental toxicity of di-*n*-butyl phthalate following administration during late pregnancy in rats. Toxicol. Lett., **98**, 87-93.
- Ema, M., Miyawaki, E. and Kawashima, K. (2000a) Critical period for adverse effects on development of reproductive system in male offspring of rats given di-*n*-butyl phthalate during late pregnancy. Toxicol. Lett., **111**, 271-278.
- Ema, M., Miyawaki, E. and Kawashima, K. (2000b) Effects of dibutyl phthalate on reproductive function in pregnant and pseudopregnant rats. Repro. Toxicol., **14**, 13-19.
- EU, European Union (2000) IUCLID, International Uniform Chemical Information Database, ver. 3.1.1, Ispra.
- Florin, I., Rutberg, L., Curvall, M. and Enzell, C.R. (1980) Screening of tobacco smoke constituents for mutagenicity using the Ames' test., Toxicology, **15**, 219-232.
- GDCh BUA, German Chemical Society- Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (1987) Dibutyl phthalate, BUA Report No. **22**, S.Hirzel Verlag, Stuttgart.
- GDCh BUA, German Chemical Society- Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (1996) Supplementary Report I, Dibutyl phthalate, BUA report No. **114**, S.Hirzel Verlag, Stuttgart.
- Gray, L.E. Jr., Wolf, C., Lambright, C., Mann, P., Price, M., Cooper, R.L. and Ostby, J. (1999) Administration of potentially antiandrogenic pesticides (procymidone, linuron, iprodione, chlozolinate, p,p'-DDE, and ketoconazole) and toxic substances (dibutyl- and diethylhexyl phthalate, PCB 169, and ethane dimethane sulphate) during sexual differentiation produces diverse profiles of reproductive malformations in the male rat.



- Toxicol. Ind. Health., **15**, 94-118.
- Gray, T.J.B., Rowland, J., Foster, P.M.D. and Gangolli, S.D. (1982) Species differences in the testicular toxicity of phthalate esters. *Toxicol. Lett.*, **11**, 141-147.
- Hardwick, R.C., Cole, R.A. and Fyfield, T.P. (1984) Injury to and death of cabbage (*Brassica oleracea*) seedlings caused by vapours of Dibutyl phthalate emitted from certain plastics. *Ann. Appl. Biol.*, **105**, 97-105.
- Herring, R. and Bering, C.L. (1988) Effects of phthalate esters on plant seedlings and reversal by a soil microorganism. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **40**, 626-632.
- Hill, E.F., Heath, R.G., Spann, J.W. and Williams, J.D. (1975) Lethal dietary toxicities of environmental pollutants to birds. U.S. Department of the Interior, Fish and Wildlife Service, Special Scientific Report – Wildlife, No. 191.
- Howard, P.H. (1989) Fate and exposure data for organic chemicals Vol. 1, Large production and priority pollutants, Lewis Publishers.
- Hrudey, S.E., Sergy, G.A. and Thackeray, T. (1976) Toxicity of oil sands plant wastewaters and associated organic contaminants. In: Water pollution research in Canada: Proceedings of the 11th Canadian Symposium. Ottawa, Ontario, Water Pollution Research Canada, 34-45.
- Hudson, R.A. and Bagshaw, J.C. (1978) Toxicity of di-*n*-butyl phthalate for developing larvae of the brine shrimp, *Artemia salina*. (Abstract No. 2393). *Fed. Proc.*, **37**, 1702-1978.
- Hudson, R.A., Austerberry, C.F. and Bagshaw, J.C. (1981) Phthalate ester hydrolases and phthalate ester toxicity in synchronously developing larvae of the brine shrimp (*Artemia*). *Life Sci.*, **29**, 1865-1872.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2001) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. (<http://www.iarc.fr> から引用)
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1997) Di-*n*-butyl phthalate, Environmental Health Criteria **189**.
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1999) ICSC, International Chemical Safety Cards, Geneva. (<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm> から引用)
- Imajima, T., Shono, T., Zakaria, O. and Suita, S. (1997) Prenatal phthalate causes cryptorchidism postnatally by inducing transabdominal ascent of the testis in fetal rats. *J. Pediatr. Surg.*, **32**, 18-21.
- Ishidate, M. and Odashima, S. (1977) Chromosome tests with 134 compounds on Chinese hamster cells *in vitro* - a screening for chemical carcinogens. *Mutat. Res.*, **48**, 337-354.
- Johnson, B.T. and Lulves, W. (1975) Biodegradation of di-*n*-butylphthalate and di-(2-ethylhexyl) phthalate in freshwater hydrosoil. (GDC h BUA, 1987 から引用).
- Kawano, M. (1980) Toxicological studies on phthalate esters. I. Inhalation effects of dibutyl phthalate (DBP) on rat. *Nippon Eiseigaku Zasshi (Jpn. J. Hyg.)*, **35**, 684-692.
- Keys, D.A. (2000) Quantitative evaluation alternative mechanisms of blood disposition of di(*n*-butyl) phthalate and mono(*n*-butyl) phthalate in rats. *Toxicol. Sci.*, **53**, 173-184.
- Kleinsasser, N.H., Kastenbauer, E.R., Weissacher, H. Muenzenrieder, R.K. and Harreus, U.A. (2000) Phthalates demonstrate genotoxicity on human mucosa of the upper aerodigestive tract. *Environ. Mol. Mutagen.*, **35**, 9-12.
- Krauskopf, L.G. (1973) Studies on toxicity of phthalates via ingestion. *Environ Health Perspect.*, **3**, 61-72.
- Kuhn, R. and Pattard, M. (1990) Results of the harmful effects of water pollutants to Green Algae (*Scenedesmus subspicatus*) in the cell multiplication inhibition test. *Water Research*, **24**, 31-38.
- Kuhn, R. Pattard, M. Pernak, K.D. and Winter, A (1989) Results of the harmful effects of water pollutants to *Daphnia magna* in the 21 day reproduction test. *Water Res.*, **23**, 501-510.
- Laughlin, R.B. Jr., Neff, J.M., Hrung, Y.C., Goodwin, T.C., and Giam, C.S. (1978) The effects of three phthalate esters on the larval development of the grass shrimp *Palaemonetes pugio* (Holthuis). *Water Air Soil Pollut.*, **9**, 323-336.
- Lawrence, W.H., Malik, M., Turner, J.E., Singh, A.R. and Autian, J. (1975) A toxicological investigation of some acute, short-term and chronic effects of administering di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) and other phthalate esters. *Environ. Res.*, **9**, 1-11.
- Lefaux, R. (1968) Practical toxicology of plastics. London ILFFE Books Ltd., 346-349.
- Lehman, A.J. (1955) Insect repellents. *Quarterly Bulletin* 19, 87-99.
- Linden, E., Bengtsson, B-E., Svanberg, O. and Sundstrom, G. (1979) The acute toxicity of 78 chemicals and pesticide formulations against two blackish water organisms, the Bleak (*Alburnus alburnus*) and the Harpacticoid *Nitocra spinipes*. *Chemosphere*, **11/12**, 843-851.
- Marsman, D.S. (1995) NTP technical report on toxicity studies of dibutyl phthalate (CAS No. 84-74-2) administered in feed to F344 rats and B6C3F<sub>1</sub> mice. NIH Publication 95-3353. (Toxicity Series No. 30), PB95-232427.
- Mayer, F.L. Jr. and Sanders, H.O. (1973) Toxicology of phthalic acid esters in aquatic organisms. *Environ. Health Perspect.*, **3**, 153-157.
- Mayer, F.L. and Ellersieck, M.R. (1986) Manual of acute toxicity : Interpretation and data base for 410 chemicals and 66 species of freshwater animals. U.S. Department of the Interior, Fish and Wildlife Service (Resource Publication 160), PB86-239878.



- McCarthy, J.F. and Whitmore, D.K. (1985) Chronic toxicity of di-*n*-butyl and di-*n*-octyl phthalate to *Daphnia magna* and the fathead minnow. *Environ. Toxicol. Chem.*, **4**, 167-179.
- Melin, C. and Egneus, H. (1983) Effects of di-*n*-butyl phthalate on growth and photosynthesis in algae and on isolated organelles from higher plants. *Physiol. Plant*, **59**, 461-466.
- Merck (2001) The Merck Index, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.
- Millar, D.J. and Hannay, J.W. (1986) Phytotoxicity of phthalate plasticisers. 2. Site and mode of action. *J. Exp. Bot.*, **37**, 898-908.
- Murakami, K., Nishiyama, K. and Higuti, T. (1986a) Toxicity of dibutyl phthalate and its metabolites in rats. *Nippon Eiseigaku Zasshi (Jpn. J. Hyg.)*, **41**, 775-780.
- Murakami, K., Nishiyama, K. and Higuti, T. (1986b) Mitochondrial effect of orally administered dibutyl phthalate in rats. *Nippon Eiseigaku Zasshi (Jpn. J. Hyg.)*, **41**, 769-774.
- Mylchreest, E., Cattley, R.C. and Foster, P.M. (1998) Male reproductive tract malformations in rats following gestational and lactational exposure to di(*n*-butyl) phthalate: an antiandrogenic mechanism. *Toxicol. Sci.*, **43**, 47-60.
- Mylchreest, E., Sar, M., Cattley, R.C. and Foster, P.M. (1999) Disruption of androgen-regulated male reproductive development by di(*n*-butyl) phthalate during late gestation in rats is different from flutamide. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **156**, 81-95.
- Mylchreest, E., Wallace, D.G., Cattley, R.C. and Foster, P.M. (2000) Dose-dependent alterations in androgen-regulated male reproductive development in rats exposed to di(*n*-butyl)phthalate during late gestation. *Toxicol. Sci.*, **55**, 143-151.
- NIST, National Institute of Standards and Technology (2002) NIST Library of 54K compounds, Gaithersburg, MD.
- NTP (2000) 9th Report on Carcinogens. National Toxicology Program, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.
- Nakai, M., Tabira, Y., Asai, D., Yakabe, Y., Shimoyozu, T., Noguchi, M., Takatsuki, M. and Shimohigashi, Y. (1999) Binding Characteristics of dialkyl phthalates for the estrogen receptor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **254**, 311-314.
- Neuhauser, E.F., Loehr, R.C. and Malecki, M.R. (1986) Contact and artificial soil tests using earthworms to evaluate the impact of wastes in soil. In: Petros, J.K., Lacy W.J. and Conway R.A. ed. Fourth Symposium on Hazardous and Industrial Solid Waste Testing. American Society for Testing and Materials, pp 192-203 (ASTM STP 886).
- Neuhauser, E.F., Loehr, R.C., Malecki, M.R., Milligan, D.L. and Durkin, P.R. (1985) The toxicity of selected organic chemicals to the earthworm *Eisenia fetida*. *J. Environ. Qual.*, **14**, 383-388.
- Nikonorow, M., Mazur, H. and Piekacz, H. (1973) Effect of orally administered plasticizers and polyvinyl chloride stabilizers in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **26**, 253-259.
- Nishihara, T., Nishikawa, J., Kanayama, T., Dakeyama, T., Dakeyama, F., Saito, K., Imagawa, M., Takatori, S., Kitagawa, Y., Hori, S. and Utsumi, H. (2000) Estrogenic activities of 517 chemicals by yeast two-hybrid assay. *J. Health Sci.*, **46**, 282-298.
- Ohta, Y., Nakamoto, M. (1979) Metabolism of di-*n*-butylphthalate by *Aeromonas* sp. 醱酵工学会誌、**57**, 50-53. (GDC h BUA, 1987 から引用).
- Oishi, S. and Hiraga, K. (1980a) Testicular atrophy induced by phthalic acid esters: effect on testosterone and zinc concentrations. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **53**, 35-41.
- Oishi, S. and Hiraga, K. (1980b) Effect of phthalic acid esters on mouse testes. *Toxicol. Lett.*, **5**, 413-416.
- Peakall, D.B. (1974) Effects of Dibutyl and Di(2-ethylhexyl)phthalate on the eggs of ring doves. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **12**, 698-702.
- Reel, J.R., Lawton, A.D., Feldman, D.B. and Lamb, J.C. (1984) Di(*N*-butyl)phthalate: Reproduction and fertility assessment in CD-1 mice when administered in the feed. NTP-84-411, PB85-144798.
- Rhodes, J.E., Adams, W.J., Biddinger, G.R., Robillard, K.A. and Gorsuch, J.W. (1995) Chronic toxicity of 14 phthalate esters to *Daphnia magna* and Rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Environ. Toxicol. Chem.* **14**, 1967-1976.
- Saillenfait, A.M., Payan, J.P., Fabry, J.P., Beydon, D., Langonne, I., Gallissot, F. and Sabate, J.P. (1998) Assessment of the developmental toxicity, metabolism, and placental transfer of di-*n*-butyl phthalate administered to pregnant rats. *Toxicol. Sci.*, **45**, 212-224.
- Seed, J.L. (1982) Mutagenic activity of phthalate esters in bacterial liquid suspension assays. *Environ. Health Perspect.*, **45**, 111-114.
- Shahin, M. and von Borstel, R.C. (1977) Mutagenic and lethal effects of  $\alpha$ -benzene-hexachloride, dibutyl phthalate and trichloroethylene in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mut. Res.*, **48**, 173-180.
- Shea, P.J., Weber, J.B. and Overcash, M.R. (1982) Uptake and phytotoxicity of di-*n*-butyl phthalate in corn (*Zea mays*). *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* **29**, 153-158.
- Shelton, D.R., Boyd, S.A., Tiedje, J.M. (1984), Anaerobic biodegradation of phthalic acid esters in sludge. *Environ. Sci. Technol.*, **18**, 23-27. (GDC h BUA, 1987 から引用)

- Shiota, K. and Nishimura, H. (1982) Teratogenicity of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) and di-*n*-butyl phthalate (DBP) in mMice. *Environ. Health Persp.*, **45**, 65-70.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) HydroWin Estimation Software, ver. 1.67, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- Srivastava, S.P., Srivastava, S., Saxena, D.K., Chandra, S.V. and Seth, P.K. (1990) Testicular effects of di-*n*-butyl phthalate (DBP): biochemical and histopathological alterations. *Arch. Toxicol.*, **64**, 148-152.
- Streufert, J.M., Jones, J.R. and Sanders, H.O. (1980) Toxicity and biological effects of phthalate esters on midges (*Chironomus plumosus*). *Trans. Mo. Acad. Sci.*, **14**, 33-40.
- Sugatt, R.H., O'Grady, D. P., Banerjee, S., Howard, P.H. and Gledhill, W. E.. (1984) *Appl. Environ. Microbiol.*, **47**:601-606. (Howard, 1989 から引用)
- Sugawara, N. (1974a) Toxic effect of a normal series of phthalate esters on the hatching of shrimp eggs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **30**, 87-89.
- Sugawara, N. (1974b) Effect of phthalate esters on shrimp. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **12**, 421-424.
- Tarkpea, M., Hansson, M. and Samuelsson, B. (1986) Comparison of the Microtox test with the 96-hr LC50 test for the Harpacticoid *Nitocra spinipes*. *Ecotox. Environ. Safety*, **11**, 127-143.
- Thuren, A. and Woin, P. (1991) Effects of phthalate esters on the locomotor activity of the freshwater amphipod *Gammarus pulex*. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **46**, 159-166.
- U.S. EPA (2002) Integrated Risk Information System, Environmental Protection Agency, National Library of Medicine, (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS> から引用)
- U.S. NLM, U.S. National Library of Medicine (2001) HSDB, Hazardous Substances Data Bank, Bethesda, MD. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> から引用)
- Virgin, H.I. (1988) Accumulation of di-*n*-butylphthalate in plants and its effect on pigment and protein content. *Physiol. Plant*, **72**, 190-196.
- Walseth, F. and Nilsen, O.G. (1984) Phthalate esters: II. Effects of inhaled dibutyl phthalate on cytochrome P450 mediated metabolism in rat liver and lung. *Arch. Toxicol.*, **55**, 132-136.
- Wine, R.N., Li, L.H., Barnes, L.H., Gulati, D.K. and Chapin, R.E. (1997) Reproductive toxicity di-*n*- butyl phthalate in a continuous breeding protocol in Sprague-Dawley rats. *Environ. Health Persp.*, **105**, 102-107.
- Yamasaki, K., Takeyoshi, M., Yakabe, Y., Sawaki, M., Imatanaka, M. and Takatsuki, M. (2001) Comparison of reporter gene assay and immature rat uterotrophic assay of twenty-three chemicals. *Toxicology*, **170**, 21-30.
- Yoshioka, Y., Ose, Y. and Sato, T. (1986) Correlation of the five test methods to assess chemical toxicity and relation to physical properties. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, **12**, 15-21.
- Yoshioka, Y., Ose, Y. and Sato, T. (1985) Testing for the toxicity of chemicals with *Tetrahymena pyriformis*. *Sci. Total Environ. Saf.*, **43**, 149-157.
- Zacharewski, T.R., Meek, M.D., Clemons, J.H., Wu, Z.F., Fielden, M.R. and Matthews, J.B. (1998) Examination of the *in vitro* and *in vivo* estrogenic activities of eight commercial phthalate esters. *Toxicol. Sci.*, **46**, 282-293.
- Zoeteman, B.W., et al. (1980) *Chemosphere*, **9**, 231-249. (Howard, 1989 から引用)

化学物質評価研究機構編 (2002) 化学物質ハザード・データ集, 経済産業省化学物質管理課監修, 第一法規出版, 東京. ([http://www.cerij.or.jp/cerij\\_jp/koukai/sheet/sheet\\_idx4.htm](http://www.cerij.or.jp/cerij_jp/koukai/sheet/sheet_idx4.htm), [http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk\\_hyoka.hyoka\\_home](http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home) に記載あり)

環境庁環境化学物質研究会編 (1988) 環境化学物質要覧, 丸善, 東京.

環境庁 (1996) 平成 7 年度環境庁化学物質の生態影響試験事業.

経済産業省 (2002) 平成 13 年 化学工業統計年報.

経済産業省, 環境省 (2003a) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律 (化学物質排出把握管理促進法)に基づく届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果について (排出年度: 平成 13 年度).

経済産業省, 環境省 (2003b) 平成 13 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等の概要. ([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kohyo/todokedegaisanshutudata.htm](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kohyo/todokedegaisanshutudata.htm) から引用)

財務省 (2003) 貿易統計. (<http://www.customs.go.jp/toukei/info/>から引用)

製品評価技術基盤機構 (2004) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成 15 年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業).

フタル酸-ジ-*n*-ブチルの藻類 (*Selenastrum capricornutum*) に対する生長阻害試験 (東レリサーチセンター, 試験番号: PRO/N01/0100, 平成 8 年 7 月 31 日)

フタル酸-ジ-*n*-ブチルのオオミジンコ (*Daphnia magna*) に対する急性遊泳阻害試験 (東レリサーチセンター, 試験番号: PRO/N02/0101, 平成 8 年 7 月 31 日)

フタル酸-ジ-*n*-ブチルのオオミジンコ (*Daphnia magna*) に対する繁殖阻害試験 (東レリサーチセンター, 試験

- 番号: PRO/N03/0103, 平成 8 年 7 月 31 日)  
フタル酸-ジ-*n*-ブチルのメダカ (*Orizyas latipes*) に対する急性毒性試験 (東レリサーチセンター, 試験番号: PRO/N04/0100, 平成 8 年 7 月 31 日).
- 経済産業省 (1992) 化審法既存化学物質安全点検データ集, 通商産業省基礎産業局化学品安全課 監修. 製品評価技術基盤機構 化学物質管理情報. (<http://www.nite.go.jp>から引用)
- 国土交通省(2001a) 下水道における内分泌攪乱化学物質に関する調査報告書 (平成 13 年 3 月), 都市・地域整備局下水道部.
- 国土交通省 (2001b) 平成 12 年度 水環境における内分泌攪乱物質に関する実態調査結果.  
化学物質評価研究機構 (2001) 環境ホルモン効果に関する評価・試験法開発報告書, 平成 12 年度経済産業省環境対応技術開発等委託調査研究.
- 水道技術センター (2002) 水道水源における有害化学物質等監視情報ネットワーク整備検討委員会資料. (<http://ygnet.mizudb.or.jp/ippan/YugaiSokutei/asp/GraphDisp.asp>から引用)
- 佐藤秀男ら (1975) Rec-assay 報の追試とフタル酸エステルへの応用, 北海道立衛生研究所報, **25**, 146-147.
- 通商産業省 (1975) 通商産業省公報 (1975 年 8 月 27 日), 製品評価技術基盤機構 化学物質管理情報. (<http://www.nite.go.jp>から引用)
- 土屋公幸, 服部睦作 (1976) フタル酸エステル処理による人間白血球培養細胞の染色体調査, 道衛研所報, **26**, 114.
- 日本化学工業協会 (2002) 日本化学工業協会のレスポンシブル・ケアによる PRTR の実施について—2002 年度化学物質排出量調査結果— (2001 年度実績).
- 日本産業衛生学会 (2001) 許容濃度等の勧告, 産衛誌, **43**, 95-119.

## CERI 有害性評価書 フタル酸ジ-*n*-ブチル

---

平成 18 年 3 月 1 日 発行

編集 財団法人化学物質評価研究機構  
安全性評価技術研究所

〒112-0004 東京都文京区後楽 1-4-25 日教販ビル 7 階  
電話 03-5804-6136 FAX 03-5804-6149

---

無断転載を禁じます。