化学物質の初期リスク評価書

Ver. 1.0

No. 11

フタル酸ジ-*n*-ブチル

Di-*n*-butyl phthalate

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：1-270

CAS 登録番号: 84-74-2

2005 年 5 月

新エネルギー・産業技術総合開発機構

委託先　財団法人　化学物質評価研究機構

委託先　独立行政法人　製品評価技術基盤機構

序　文

目的

「化学物質の初期リスク評価書」は、独立行政法人 新エネルギー・産業技術開発機構から委託された化学物質総合評価管理プログラムの一環である「化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発」プロジェクトの成果である。このプロジェクトは、「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) の対象化学物質を中心に有害性情報、排出量等の暴露情報など、リスク評価のための基礎データを収集・整備するとともに、これらを利用したリスク評価手法を開発し、評価するものである。

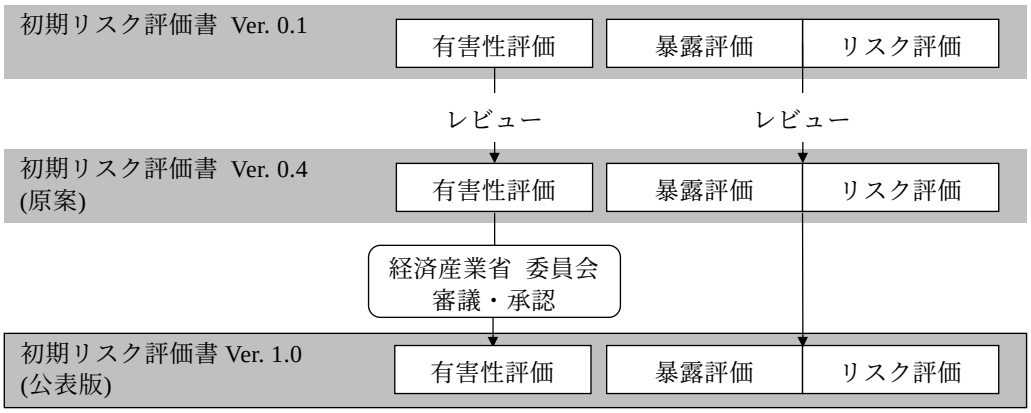
「化学物質の初期リスク評価書」では、環境中の生物及びヒト健康に対する化学物質のリスクについてスクリーニング評価を行い、その結果、環境中の生物あるいはヒト健康に悪影響を及ぼすことが示唆されると判断された場合は、その化学物質に対して更に詳細な調査、解析及び評価等の必要とされる行動の提案を行うことを目的とする。

初期リスク評価の対象

化学物質排出把握管理促進法第一種指定化学物質のうち、生産量、環境への排出量及び有害性情報などを基に選択した化学物質を初期リスク評価の対象とする。環境中の生物への影響については、有害性評価手法が国際的に整えられている水生生物を対象とする。ヒト健康への影響については、我が国の住民を対象とし、職業上の暴露は考慮しない。

公表までの過程

財団法人 化学物質評価研究機構及び独立行政法人 製品評価技術基盤機構が共同して評価書案を作成し、有害性評価 (環境中の生物への影響及びヒト健康への影響) については外部の有識者によるレビューを受け、その後、経済産業省化学物質審議会管理部会・審査部会安全評価管理小委員会の審議、承認を得ている。また、暴露評価及びリスク評価については独立行政法人 産業技術総合研究所によるレビューを受けている。本評価書は、これらの過程を経て公表している。



なお、本評価書の作成に関する手法及び基準は「化学物質の初期リスク評価指針 Ver. 1.0」及び「作成マニュアル Ver. 1.0」として、ホームページ (http://www.nite.go.jp/) にて公開されている。

要　　約

フタル酸ジ-*n*-ブチルには、塗料、顔料、接着剤、可塑剤等の用途がある。化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成 13 年度届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果」によると、フタル酸ジ-*n*-ブチルの届出排出・移動量は、2001 年度 1 年間に全国で、大気へ 16 トン、公共用水域へ 2 トン、土壌へ 1kg 排出され、廃棄物として 218 トン、下水道に 6 トン移動している。届出外排出量として対象業種の届出外事業者から 78 トン排出され、非対象業種から 56 トン、家庭から 2 トン排出していると推計されている。移動体からの排出量は推計されていない。

環境中の生物に対する暴露マージンと初期リスク評価: フタル酸ジ-*n*-ブチルの河川水中濃度は、環境庁による 2000 年度の調査結果によると、河川の AA～C 類型における濃度の 95 パーセンタイルは 0.30 μg/L であった。そこで、環境中の水生生物に対するリスクを評価する推定環境濃度 (EEC) として、0.30 μg/L を採用した。水生生物に対して最も強い有害性を示すデータとして、最も低濃度から影響のみられた魚類であるニジマスの卵からの成長抑制を指標とした 99 日間 NOEC の 0.10 mg/L を採用した。暴露マージン (MOE) 330 は、本評価における不確実係数積 10 より大きく、現時点ではフタル酸ジ-*n*-ブチルが環境中の水生生物に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

ヒト健康に対する暴露マージンと初期リスク評価: 大気 (室内空気: 2.4 μg/m^3)、飲料水 (70 μg/L)、食物 (0.029 μg/g) を経由したヒトの体重 1 kg あたりの 1 日摂取量を吸入、経口それぞれの経路として 0.96 及び 4.0 μg/kg/日と推定した。フタル酸ジ-*n*-ブチルのヒトにおける定量的な健康影響データは得られていないため、ヒト健康への影響のリスク評価には長期の動物試験データを用いた。一般毒性において、経口経路では、ラットに対する 13 週間強制経口投与試験の貧血、肝臓・腎臓重量の高値等を指標とした NOAEL 176 mg/kg/日相当をリスク評価に用いた。吸入経路では、NOAEL または LOAEL として採用できる試験結果は得られていないと判断した。また、生殖・発生毒性試験では、ラットに対する交配期間及び妊娠期間を通じて 100 日間以上混餌投与した試験の F_1 生産児数の減少、F_2 生産児体重の低値を指標とした LOAEL 52 mg/kg/日相当をリスク評価に使用した。一般毒性の経口経路及び吸入・経口合計摂取量の各 MOE 44,000、35,000 は、いずれもヒト健康に対する評価に用いた毒性試験結果の不確実係数積 500 より大きい。また、生殖・発生毒性に対する経口経路及び吸入・経口合計摂取量の各 MOE 13,000、10,000 についても、本評価に用いた毒性試験結果の不確実係数積 1,000 より大きい。したがって、現時点ではフタル酸ジ-*n*-ブチルがヒト健康に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

目　　次

1.　化学物質の同定情報 1
1.1 物質名 1
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 1
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 1
1.4 CAS 登録番号 1
1.5 構造式 1
1.6 分子式 1
1.7 分子量 1

2.　一般情報 1
2.1 別　名 1
2.2 純　度 1
2.3 不純物 1
2.4 添加剤又は安定剤 1
2.5 現在の我が国における法規制 1

3.　物理化学的性状 2

4.　発生源情報 2
4.1 製造・輸入量等 2
4.2 用途情報 3
4.3 排出源情報 3
4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源 3
4.3.2 その他の排出源 5
4.4 排出経路の推定 5

5.　環境中運命 5
5.1 大気中での安定性 5
5.2 水中での安定性 6
5.2.1 非生物的分解性 6
5.2.2 生分解性 6
5.2.3 下水処理による除去 6
5.3 環境水中での動態 6
5.4 生物濃縮性 7

6.　暴露評価 7
6.1 環境中分布予測 7

6.2 環境中濃度 7
6.2.1 環境中濃度の測定結果 7
6.2.2 環境中濃度の推定 12
6.3 水生生物生息環境における推定環境濃度 14
6.4 ヒトへの暴露シナリオ 15
6.4.1 環境経由の暴露 15
6.4.2 消費者製品経由の暴露 15
6.5 推定摂取量 15

7. 環境中の生物への影響 16
7.1 水生生物に対する影響 16
7.1.1 微生物に対する毒性 16
7.1.2 藻類に対する毒性 16
7.1.3 無脊椎動物に対する毒性 17
7.1.4 魚類に対する毒性 20
7.1.5 その他の水生生物に対する毒性 22
7.2 陸生生物に対する影響 22
7.2.1 微生物に対する毒性 22
7.2.2 植物に対する毒性 22
7.2.3 動物に対する毒性 23
7.3 環境中の生物への影響 (まとめ) 23

8. ヒト健康への影響 24
8.1 生体内運命 24
8.2 疫学調査及び事例 25
8.3 実験動物に対する毒性 26
8.3.1 急性毒性 26
8.3.2 刺激性及び腐食性 26
8.3.3 感作性 27
8.3.4 反復投与毒性 27
8.3.5 生殖・発生毒性 32
8.3.6 遺伝毒性 40
8.3.7 発がん性 42
8.3.8 その他の影響 43
8.4 ヒト健康への影響 (まとめ) 46

9. リスク評価 47
9.1 環境中の生物に対するリスク評価 47
9.1.1 リスク評価に用いる推定環境濃度 47

9.1.2 リスク評価に用いる無影響濃度 47
9.1.3 暴露マージンの算出 47
9.1.4 環境中の生物に対するリスク評価結果 48
9.2 ヒト健康に対するリスク評価 48
9.2.1 ヒトの推定摂取量 48
9.2.2 リスク評価に用いる無毒性量 48
9.2.3 暴露マージンの算出 49
9.2.4 ヒト健康に対するリスク評価結果 51

文　献 52

1. 化学物質の同定情報

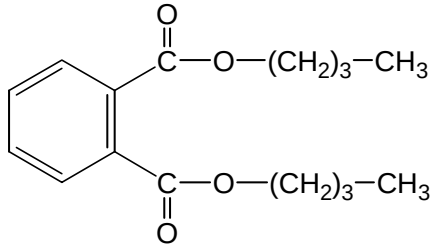
1.1 物質名 : フタル酸ジ-*n*-ブチル

1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 : 3-1303

1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 : 1-270

1.4 CAS登録番号 : 84-74-2

1.5 構造式



1.6 分子式 : $C_{16}H_{22}O_4$

1.7 分子量 : 278.35

2. 一般情報

2.1 別　名

フタル酸ブチル、*n*-ブチルフタラート、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-*o*-フタラート、DBP

2.2 純　度

99%以上 (一般的な製品) (化学物質評価研究機構, 2002)

2.3 不純物

1-ブタノール (一般的な製品) (化学物質評価研究機構, 2002)

2.4 添加剤又は安定剤

無添加 (一般的な製品) (化学物質評価研究機構, 2002)

2.5 現在の我が国における法規制

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：有害性液体 A 類

船舶安全法：有害性物質

3. 物理化学的性状

外　　観:無色粘稠液体　(Merck, 2001)

融　　点: -35℃　(IPCS, 1999)

沸　　点: 340℃　(Merck, 2001; IPCS, 1999)

引 火 点: 157℃ (密閉式)　(IPCS, 1999)

171℃ (開放式)　(Merck, 2001)

発 火 点: 402℃　(IPCS, 1999)

爆発限界: 0.5% (235℃、空気中)～約 2.5% (空気中)　(IPCS,1999)

比　　重: 1.0459 (20℃)　(Merck, 2001)

蒸気密度: 9.58 (空気 = 1)

蒸 気 圧: 2.67×10^{-3} Pa (25℃)、150 Pa (150℃)、1.9 kPa (200℃)

(U.S. NLM:HSDB, 2001)

分配係数:ｵｸﾀﾉｰﾙ/水分配係数 log Kow = 4.50 (測定値)、4.61 (推定値)　(SRC:KowWin, 2002)

解離定数:解離基なし

スペクトル:主要マススペクトルフラグメント

m/z 149 (基準ピーク= 1.0)、223 (0.17)、278 (0.05) (NIST, 1998)

吸脱着性:土壌吸着係数 log Koc = 3.14 (測定値)　(U.S. NLM:HSDB, 2002)

溶 解 性:水：10 mg/L (25℃)　(IPCS, 1999)

アルコール、エーテル、アセトン、ベンゼンなどの溶媒：自由に混和

(環境庁環境化学物質研究会, 1988)

ﾍﾝﾘｰ定数: 0.183 Pa･m^3/mol (1.81×10^{-6} atm･m^3/mol) (23℃、測定値)

(SRC:HenryWin, 2002)

換算係数：(気相、20℃) 1 ppm = 11.57 mg/m^3、1 mg/m^3 = 0.0864 ppm

そ の 他: 燃焼すると分解して無水フタル酸のフュームを生成する (IPCS, 1999)

4. 発生源情報

4.1 製造・輸入量等

フタル酸ジ-*n*-ブチルの1997年から2001年までの5年間の製造量、輸入量等は表 4-1の通りである (経済産業省, 2002; 財務省, 2003)。製造量及び国内供給量は減少傾向にある。

表 4-1 フタル酸ジ-*n*-ブチルの製造・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	－	253	484	642	943
輸出量	－	2,335	2,799	321	342
国内供給量	－	9,434	9,923	8,389	7,853

－: 情報無し

(製造量: 経済産業省, 2002、輸出入量: 財務省, 2003)

4.2 用途情報

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、農薬の補助剤等の用途がある (化学物質評価研究機構, 2002)。

4.3 排出源情報

4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源

化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成 13 年度届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果」(経済産業省, 環境省, 2003a) (以下、2001 年度 PRTR データ) によると、フタル酸ジ-*n*-ブチルは 1 年間に全国合計で届出事業者から大気へ 16 トン、公共用水域へ 2 トン、土壌へ 1 kg 排出され、廃棄物として 218 トン、下水道に 6 トン移動している。また届出外排出量としては対象業種の届出外事業者から 78 トン、非対象業種から 56 トン、家庭から 2 トン排出されていると推計されている。移動体からの排出量は推計されていない。

a. 届出対象業種からの排出量と移動量

2001 年度 PRTR データに基づき、フタル酸ジ-*n*-ブチルの対象業種別の環境媒体 (大気、公共用水域、土壌) への排出量と移動量を表 4-2に整理した。その際、経済産業省及び環境省による届出外事業者からの排出量推計値は環境媒体別とはなっていないため、業種ごとの大気、公共用水域、土壌への配分は届出データと同じ配分と仮定し、環境媒体別の排出量を推定した (製品評価技術基盤機構, 2004)。

表4-2　フタル酸ジ-*n*-ブチルの届出対象業種別の環境媒体への排出量等 (トン/年)

業種名	届出					届出外			届出と届出外の排出量合計	
	排出量			移動量		排出量（推計）[1]				
	大気	公共用水域	土壌	下水道	廃棄物	大気	公共用水域	土壌	排出計[3]	割合 (%)
プラスチック製品製造業	2	0	0	0	8	33	5	＜0.5	40	41
パルプ・紙・紙加工品製造業	2	0	0	0	11	15	2	＜0.5	19	20
電気機械器具製造業	6	0	0	0	28	＜0.5	＜0.5	0	7	7
木材･木製品製造業	1	0	0	0	22	4	1	0	6	6
化学工業	1	2	＜0.5	6	53	2	＜0.5	0	5	5
ゴム製品製造業	2	0	0	0	11	2	＜0.5	0	4	5
窯業･土石製品製品業	1	＜0.5	0	0	21	2	＜0.5	0	4	4
その他の製造業	＜0.5	0	0	0	2	2	＜0.5	0	3	3
出版･印刷･同関連産業	＜0.5	0	0	＜0.5	＜0.5	2	＜0.5	0	3	3
その他[2]	＜0.5	＜0.5	0	0	81	9	1	0	6	6
合計[3]	16	2	＜0.5	6	218	68	10	＜0.5	96	100

(製品評価技術基盤機構, 2004)
1) 大気、公共用水域、土壌への配分を届出データと同じ配分と仮定し、推計した。
2)「その他」には、上記以外の届出対象業種の合計排出量を示した。
3) 四捨五入のため、表記上、合計があっていない場合がある。
0.5 トン未満の排出量及び移動量はすべて「＜0.5」と表記した。

なお、フタル酸ジ-*n*-ブチルを製造する段階でのフタル酸ジ-*n*-ブチル排出原単位は 0 である (日本化学工業協会, 2002) ことから、2001 年度 PRTR データに基づく届出対象業種からの排出量はすべて、フタル酸ジ-*n*-ブチルを使用する段階での排出と考えられる (製品評価技術基盤機構, 2004)。

b.　非対象業種、家庭及び移動体からの排出量

2001 年度 PRTR データに基づき、フタル酸ジ-*n*-ブチルの非対象業種及び家庭からの排出量を表 4-3に整理した。その際、経済産業省及び環境省による排出量推計値は環境媒体別とはなっていないため、用途及び物理化学的性状から環境媒体別の排出量を推定した (製品評価技術基盤機構, 2004)。

フタル酸ジ-*n*-ブチルは、非対象業種の事業者及び家庭から、塗料の可塑剤として環境中へそれぞれ 56 トン、2 トンの排出量があると推計されている。また、農薬の補助剤として非対象業種の事業者から 94 kg の排出があると推計されている。移動体からの排出は推計対象となって

いない (経済産業省, 環境省, 2003b)。これらは用途及び物理化学的性状より、いずれも大気への排出に割り振った (製品評価技術基盤機構, 2004)。

表4-3　フタル酸ジ-*n*-ブチルの非対象業種及び家庭からの環境媒体別排出量 (トン/年)

	大気	公共用水域	土壌
非対象業種 [1)]	56	0	0
家庭 [1)]	2	0	0
合計	58	0	0

(製品評価技術基盤機構, 2004)
1) 大気、公共用水域、土壌への配分は用途及び物理化学的性状から判断して行った。

4.3.2　その他の排出源

2001 年度 PRTR データで推計対象としている以外のフタル酸ジ-*n*-ブチルの排出源として、微生物の生合成により土壌中に自然に存在することがありうるという報告がある (IPCS, 1997)。

また、フタル酸ジ-*n*-ブチルは、接着剤中の可塑剤としても使用されているが、これについては環境への排出率が不明との理由により推計対象とはなっていない (経済産業省, 環境省, 2003b)。

4.4　排出経路の推定

フタル酸ジ-*n*-ブチルは、大部分が塗料、顔料、接着剤として使用されているという用途情報及び 2001 年度 PRTR データ等から判断して、主たる排出経路は、フタル酸ジ-*n*-ブチルあるいはフタル酸ジ-*n*-ブチルを含む製品を使用する段階からの排出と考えられる。

フタル酸ジ-*n*-ブチルの放出シナリオとして、1 年間に全国で、大気へ 142 トン、公共用水域へ 12 トン、土壌へ 5 kg 排出されると推定した。ただし、廃棄物としての移動量及び下水道への移動量については、各処理施設における処理後の環境への排出を考慮していない。

5. 環境中運命

5.1　大気中での安定性

a.　OH ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、フタル酸ジ-*n*-ブチルと OH ラジカルとの反応速度定数が 9.28×10^{-12} cm^3/分子/秒 (25℃、推定値) である (SRC:AopWin, 2001)。OH ラジカル濃度を 5×10^5～1×10^6 分子/cm^3 とした時の半減期は 1～2 日と計算される。

b.　オゾンとの反応性

フタル酸ジ-*n*-ブチルとオゾンとの反応性については、調査した範囲内では報告されていない。

c.　硝酸ラジカルとの反応性

フタル酸ジ-*n*-ブチルと硝酸ラジカルとの反応性については、調査した範囲内では報告されて

いない。

5.2 水中での安定性

5.2.1 非生物的分解性

フタル酸ジ-*n*-ブチルの 25℃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、フタル酸ジ-*n*-ブチルは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℃、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

フタル酸ジ-*n*-ブチルは化学物質審査規制法に基づく好気的生分解性試験では、被験物質濃度 100 mg/L、活性汚泥濃度 30 mg/L、試験期間 2 週間の条件において、生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定での分解率は 69%であり、良分解性と判定されている。なお、ガスクロマトグラフ (GC) 測定での分解率は 100%であった (通商産業省, 1975)。

また、フタル酸ジ-*n*-ブチルは土壌、汚泥、底質及び水中の各種のバクテリアによって好気的に分解される (Ohta and Nakamoto, 1979)。湖沼の底質を生物源として 22℃での $^{14}CO_2$ の発生を指標とした攪拌培養試験において 1 mg/L のフタル酸ジ-*n*-ブチルが 24 時間以内に 53%、5 日以内に 98%分解し (Johnson and Lulves, 1975)、下水を生物源とする振とうフラスコ法による試験で 28 日後に 80.6～99%が二酸化炭素に分解された (Sugatt et al., 1984)。河川水を用いた試験では 4～10 日で完全に分解される一方で、海水では分解が遅いことが報告されている (Howard, 1989)。各試験での分解速度の差は、試験用水中の微生物の種類と密度の違いによるものと解釈される。

分解経路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)。

フタル酸ジ-*n*-ブチルは嫌気条件下でも分解されることが確認されている。底質を用いた生分解試験では 5 日で 31%、30 日で 98%であり (Johnson and Lulves, 1975)、消化汚泥を生物源とする 20mg/L での試験では 1 週間で 90%以上が分解された (Shelton et al., 1984)。

以上から、フタル酸ジ-*n*-ブチルは、好気的条件及び嫌気的条件で生分解されると考えられる。

5.2.3 下水処理による除去

フタル酸ジ-*n*-ブチルは実際の下水処理場において 97%の除去率が得られることが確認されている (国土交通省,2001a)。

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フタル酸ジ-*n*-ブチルの半減期が 0.4 日であった (Zoeteman et al., 1980)。フタル酸ジ-*n*-ブチルの土壌吸着係数 log Koc の値 3.14 (3 章参照) 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、フタル酸ジ-*n*-ブチルは対水溶解

度が 10 mg/L (25℃) と小さく、蒸気圧も 2.6×10^{-3} Pa (25℃) と小さい (3 章参照)。

以上及び 5.2.2 より、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が、主に生分解により除去されると推定される。なお、環境水からの除去経路として揮散は重要ではないと考えられる。

5.4 生物濃縮性

フタル酸ジ-*n*-ブチルは化学物質審査規制法のコイを用いた 8 週間の濃縮度試験で、水中濃度が 0.05 mg/L 及び 0.005 mg/L における濃縮倍率はそれぞれ 3.1～21 及び 5.2～176 であり、濃縮性がない又は低いと判定されている (通商産業省, 1975)。

6. 暴露評価

6.1 環境中分布予測

フタル酸ジ-*n*-ブチルが、大気、水域又は土壌のいずれかに定常的に放出されて定常状態に到達した状態での環境中での分布をフガシティモデル・レベル III (Mackay et al., 1992) によって予測した (表 6-1)。変動要因として、物理化学的性質及び環境中での移動、分解速度を考慮し、環境因子は関東地域 100 km×100 km を想定して大気の高さ 1,000 m、土壌表面積比率 80%、土壌中平均分布の深さ 20 cm、水圏表面積 20%、平均水深 10 m、底質層平均深さ 5 cm とした。環境への放出は、大気、水域及び土壌の各々に個別に放出される 3 つのシナリオを設定した (化学物質評価研究機構, 2001a)。

フタル酸ジ-*n*-ブチルは、大気に放出された場合は、大気、水域に各 1 割強、土壌に 7 割分布、水域に放出された場合は水域に 9 割、底質に 1 割分布、また、土壌に放出された場合は、土壌に分布するものと予測される。

表 6-1 フタル酸ジ-n-ブチルのフガシティモデル・レベルIIIによる環境中分布予測結果

シナリオ	分布 (%)			
	大気	水域	土壌	底質
シナリオ 1 (大気中に 100%放出)	14.1	12.0	73.0	0.9
シナリオ 2 (水域中に 100%放出)	0.0	93.0	0.1	6.9
シナリオ 3 (土壌中に 100%放出)	0.0	0.0	100.0	0.0

(化学物質評価研究機構, 2001a)

6.2 環境中濃度

6.2.1 環境中濃度の測定結果

a. 大気中の濃度

フタル酸ジ-*n*-ブチルの大気中濃度として、環境庁による 1985 年度及び 1996 年度の調査結果を表 6-2 に整理する (環境庁, 1997)。

表 6-2　フタル酸ジ-*n*-ブチルの大気中の濃度

調査年度	検出地点数/調査地点数	検出数/検体数	検出範囲 (μg/m^3)	検出限界 (μg/m^3)
1985	21/21	56/63	nd-0.37	0.005-0.07
1996	5/6	13/18	nd-0.14	0.0081-0.07

(環境庁, 1997)
nd: 不検出

また、環境庁では、内分泌かく乱物質の一斉調査のなかで、1998 年度に 59 都道府県・政令指定都市の全国 178 地点において、フタル酸ジ-*n*-ブチルの大気中濃度を測定している。地点は工業地域、住居地域、郊外に区分されている (環境庁, 1999a)。1999 年度は、前年度からの継続測定地点 (18 地点) を含む全国 20 地点において調査が行われ、このうち、東京都、大阪府については 7 日間連続 (24 時間毎) で行われた (環境庁, 2000a)。結果を表 6-3 に整理する。

表 6-2、表 6-3 より、フタル酸ジ-*n*-ブチルは大気中に偏在していることがうかがえる。

表 6-3　フタル酸ジ-*n*-ブチルの地域分類毎の大気中の濃度

調査年度	地域分類	検出地点数/調査地点数	検出数/検体数	検出範囲 (μg/m^3)	算術平均 (μg/m^3)	幾何平均 (μg/m^3)	95 ﾊﾟｰｾﾝﾀｲﾙ (μg/m^3)	検出限界 (μg/m^3)
1998	工業地域	32/59	32/59	nd-0.100	0.027	0.020	0.072	0.020
	住居地域	33/60	33/60	nd-0.140	0.029	0.021	0.066	
	郊外	21/59	21/59	nd-0.160	0.022	0.016	0.055	
	全体	86/178	86/178	nd-0.160	0.026	0.019	0.069	
1999	工業地域	6/6	6/6	0.018-0.037	0.025	0.024	0.034	0.0026
	住居地域	6/6	6/6	0.0089-0.042	0.019	0.017	0.038	
	郊外	6/6	6/6	0.006-0.024	0.014	0.013	0.023	
	全体 [1)]	20/20	20/20	0.006-0.063	0.022	0.019	0.043	

(環境庁, 1999a,2000a)
nd: 不検出
1) 連続測定が行われた東京都及び大阪府を含む。それぞれ 1 地点として扱い、 7 日分の測定値の平均値を検出範囲、平均値及び 95 パーセンタイル算出に用いた。
不検出検体は検出限界の 1/2 の値として 95 パーセンタイルを算出

フタル酸ジ-*n*-ブチルの室内空気及び外気の濃度として、環境省による全国 7 ブロック (北海道、東北、関東・甲信越、北陸・中部、近畿、中国・四国、九州・沖縄) の計 95 世帯を対象に、居間、寝室及び外気の 3 か所における調査 (環境省, 2002a) があり、その結果を表 6-4 に整理する。屋外大気中濃度の測定値の 95 パーセンタイルは 0.33 μg/m^3、室内空気濃度の測定値 (居間と寝室) の 95 パーセンタイルは 2.4 μg/m^3 となる。

表 6-4　フタル酸ジ-*n*-ブチルの室内空気及び外気中の濃度

調査年度	種類	検出数/検体数	検出範囲(μg/m^3)	95 ﾊﾟｰｾﾝﾀｲﾙ (μg/m^3)	検出限界 (μg/m^3)
2001	室内空気	186/186	0.027 - 5.7	2.4	0.01
	外気	82/82	0.016 -1.4	0.33	0.01

(環境省, 2002a)

東京都では、居住・平常時における実態調査を実施した (東京都, 2001a)。2000 年度は都内にある住宅、特定建築物（ビル）等の計 34 施設が選定され、1 施設あたり室内 2 カ所において空気を 24 時間採取され、分析が行われた。また外気は 17 か所において同様に採取され、分析が行われた。室内空気中から 0.078～7.2 μg/m^3、外気からは不検出 nd ～0.19 μg/m^3 (検出限界 0.03 μg/m^3) 検出されている。

表 6-4、表 6-5 より、フタル酸ジ-*n*-ブチルは室内空気中にも偏在していることがうかがえる。

表 6-5　フタル酸ジ-*n*-ブチルの室内及び外気の濃度

調査年度	地域分類	検出地点数/調査地点数	検出数/検体数	検出範囲 (μg/m^3)	算術平均 (μg/m^3)	中央値 (μg/m^3)	標準偏差 (μg/m^3)	検出限界 (μg/m^3)
2000 (夏期)	室内	34/34	68/68	0.078-7.2	1.3	0.82	1.2	0.03
	外気	17/17	17/17	0.047-0.19	0.092	0.080	0.041	
2000 (冬期)	室内	34/34	68/68	0.078-4.1	0.50	0.29	0.64	0.03
	外気	3/17	3/17	nd-0.040	0.033	0.038	0.011	

(東京都, 2001a)
nd: 不検出
不検出検体は検出限界の 1/2 の値として算出

b.　公共用水域中の濃度

フタル酸ジ-*n*-ブチルの公共用水域中濃度として、環境庁による 1974 年度、1975 年度、1982 年度及び 1996 年度の一般環境における水質と底質の調査結果を表 6-6に整理する (環境庁, 1997)。

表 6-6　フタル酸ジ-*n*-ブチルの水質及び底質中の濃度

調査年度	水質				底質			
	検出地点数/調査地点数	検出数/検体数	検出範囲 (μg/L)	検出限界 (μg/L)	検出地点数/調査地点数	検出数/検体数	検出範囲 (μg/g-dry)	検出限界 (μg/g-dry)
1974		208/375	nd-36	0.05-40		154/370	nd-2.3	0.001-0.28
1975	19/23	75/115	nd-21	0.01-3				
1982	15/15	42/45	nd-1.5	0.03-0.1	14/15	39/45	nd-0.14	0.0007-0.005
1996	3/11	5/33	nd-1.4	0.096-9.9	3/11	7/33	nd-0.58	0.05-2.9

(環境庁, 1997)
nd: 不検出

また、環境庁 (環境省)、建設省 (国土交通省) それぞれによる 1998～2000 年度の調査結果があり、

表 6-7に整理する (環境庁, 1999b,2000b; 環境省, 2001; 建設省, 1999; 国土交通省, 2001b)。河川の AA～C 類型における 2000 年度の濃度の 95 パーセンタイルは環境省によると 0.30 μg/L、国土交通省によると 0.10 μg/L であった。河川の AA～C 類型における最大値、幾何平均値をみると、この調査期間で、最大値には減少傾向がみられるが、平均値でみるとはっきりとした傾向はみられない。

表 6-7　フタル酸ジ-*n*-ブチルの公共用水域中の濃度

調査年度	水域		検出地点数/調査地点数	検出数/検体数	検出範囲 (μg/L)	算術平均 (μg/L)	幾何平均 (μg/L)	95 ﾊﾟｰｾﾝﾀｲﾙ(μg/L)	検出限界 (μg/L)	文献
1998	河川	AA-C	10/150	10/234	nd-2.3	0.18	0.16	0.15	0.3	環境庁, 1999b
		D, E, 無指定	6/59	6/75	nd-1.4	0.19	0.17	0.43		
	河川及び湖沼		16/215	16/320	nd-2.3	0.18	0.16	0.16		
	地下水		0/12	0/20	nd					
	海域		7/48	7/65	nd-0.8	0.20	0.17	0.64		
1999	河川	AA-C	2/101	2/101	nd-0.5	0.16	0.15	0.15	0.3	環境庁, 2000b
		D, E, 無指定	4/23	4/23	nd-1.1	0.25	0.19	0.94		
	河川及び湖沼		6/130	6/130	nd-1.1	0.17	0.16	0.15		
	地下水		1/23	1/23	nd-0.6	0.17	0.16	0.15		
	海域		0/17	0/17	nd					
2000	河川	AA-C	6/100	6/100	nd-0.8	0.17	0.16	0.30	0.3	環境省, 2001
		D, E, 無指定	4/24	4/24	nd-0.9	0.22	0.19	0.59		
	河川及び湖沼		10/129	10/129	nd-0.9	0.18	0.16	0.30		
	地下水		1/24	1/24	nd-0.3	0.16	0.15	0.15		
	海域		1/17	1/17	nd-0.3	0.16	0.16	0.18		
1998	河川	AA-C	90/254	105/503	nd-1.3	0.15	0.13	0.40	0.2	建設省, 1999
		D, E, 無指定	3/7	3/14	nd-0.9	0.18	0.13	0.51		
	全体		93/261	108/517	nd-1.3	0.16	0.13	0.40		
1999	河川	AA-C	37/254	42/389	nd-0.6	0.12	0.11	0.30	0.2	国土交通省, 2001b
		D, E, 無指定	0/7	0/12	nd					
	全体		37/261	42/401	nd-0.6	0.12	0.11	0.30		
2000	河川	AA-C	2/113	2/113	nd-0.2	0.10	0.10	0.10	0.2	
		D,E,無指定	0/3	0/3	nd					
	全体		2/116	2/116	nd-0.2	0.10	0.10	0.10		

nd: 不検出
不検出検体は検出限界の 1/2 の値として算術平均、幾何平均及び 95 パーセンタイルを算出

c.　水道水中の濃度

フタル酸ジ-*n*-ブチルの水道水中濃度として、水道技術研究センターによる全国の主要な水道水源及び浄水場での調査があり、1999～2001 年度の結果を表 6-8 に整理した (水道技術研究センター, 2004)。浄水については、1999 年度の最大値は 0.18 μg/L、2000 年度の最大値は 70 μg/L、

2001 年度は不検出であった。

表 6-8　フタル酸ジ-*n*-ブチルの原水及び浄水中の濃度 (1)

調査年度	種類	検出地点数/調査地点数	検出数/検体数	測定範囲 (μg/L)	検出限界 (μg/L)
1999	原水		21/90	nd-0.65	0.05
	浄水	5/42	5/42	nd-0.18	0.05
2000	原水	3/10	3/10	nd-0.30	0.05
	浄水	4/16	4/16	nd-70	0.05
2001	原水	1/10	1/10	nd-3,400	0.05
	浄水	0/11	0/11	nd	0.05

(水道技術研究センター, 2004)
nd: 不検出

東京都では水道水等における内分泌かく乱化学物質の実態調査の一環として、12 か所の浄水場の原水と浄水をそれぞれ年 2 回調査している (東京都, 2000,2001b)。結果を表 6-9 に整理した。1999 年度から 2000 年度の調査において、浄水はすべての検体で不検出であった (検出限界: 0.1 μg/L)。

表 6-9　フタル酸ジ-*n*-ブチルの原水及び浄水中の濃度 (2)

調査年度	種類	検出地点数/調査地点数	検出数/検体数	検出範囲 (μg/L)	検出限界 (μg/L)
1999	原水	0/12	0/24	nd	0.1
	浄水	0/12	0/24	nd	
2000	原水	6/12	6/24	nd-0.2	0.1
	浄水	0/12	0/24	nd	

(東京都, 2000,2001b)
nd: 不検出

d.　食物中の濃度

食物中の濃度については、日本食品分析センターにより 1998 年度と 2000 年度に陰膳方式で調査が行われた (日本食品分析センター, 1999,2001)。2000 年度の 95 パーセンタイルは 0.020 μg/g であった。

表 6-10　フタル酸ジ-*n*-ブチルの食物中の濃度

調査年度	検出数/検体数	検出範囲 (μg/g)	算術平均 (μg/g)	幾何平均 (μg/g)	95 ﾊﾟｰｾﾝﾀｲﾙ (μg/g)	検出限界 (μg/g)
1998	0/57	nd				0.025
2000	17/45	nd-0.03	0.0089	0.0074	0.020	0.01

(日本食品分析センター, 1999,2001)
nd: 不検出
不検出検体は検出限界値の 1/2 の値として算術平均、幾何平均及び 95 パーセンタイルを算出

また、環境省により 2001 年度に陰膳方式による家庭内食事 (全国 9 ブロック、各 3 家庭 3 日分) 、外食・インスタント食品 (計 61 食分)、人工乳等 (20 検体) それぞれを対象に、内分泌かく乱化学物質の存在量の調査が行われ、結果を表 6-11 に整理する (環境省, 2002b)。このうち、家庭内食事中濃度の 95 パーセンタイルは 0.029 μg/g であった。

表 6-11　フタル酸ジ-*n*-ブチルの食物中の濃度

調査年度	項目	検出数/検体数	検出範囲 (μg/g)	検出限界 (μg/g)
2001	家庭内食事	12/81	nd-0.063	0.025
	外食、インスタント食品	9/61	nd-0.17	0.025
	人工乳、離乳食	1/20	nd-0.030	0.025

(環境省, 2002b)

環境庁による 1985 年度及び 1996 年度の一般環境における魚類の調査結果を表 6-12 に整理した (環境庁, 1997)。

表 6-12　フタル酸ジ-*n*-ブチルの魚体内濃度

調査年度	検出地点数/調査地点数	検出数/検体数	検出範囲 (μg/g-wet)	検出限界 (μg/g-wet)
1985		114/332	nd-2.0	0.01-0.87
1996	3/11	9/33	nd-0.30	0.03-0.48

(環境庁, 1997)
nd: 不検出

魚体内濃度として、環境庁による 1998 年度の調査では、全国の 124 地点の河川及び湖沼で採取された魚 (124 検体) 及び 17 地点の海域で採取された魚 (17 検体) のすべての検体でフタル酸ジ-*n*-ブチルは不検出であった (検出限界 0.025 μg/g) (環境庁, 1999b)。

また、東京都衛生局による東京湾沿岸における 1998～2000 年の 3 年間の調査において、魚類 (毎年 30 検体) と貝類 (毎年 10 検体) のいずれも検出限界以下 (0.1 μg/g) であった (東京都, 2001c)。

6.2.2　環境中濃度の推定

a.　メッシュ毎の排出量の推計

濃度推定に必要な大気、公共用水域及び土壌の各環境媒体のメッシュ毎の排出量を、化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成 13 年度届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果」 (経済産業省, 環境省, 2003a) (以下、「2001 年度 PRTR データ」という。) をもとに、推定する。

届出排出量については、事業所毎の排出量、事業所の所在地の情報をもとに、メッシュ毎に割り振った (製品評価技術基盤機構, 2004)。届出外排出量については、対象業種届出外事業者

(裾切り) からの排出量は対象業種の全事業所数から届出事業所数を引いた事業所数をもとに、非対象業種からの排出量は該当する業種の事業所数をもとに、家庭からの排出量は、夜間人口分布をもとに、それぞれメッシュ毎に割り振った。また、環境媒体別の排出量については、対象業種届出外事業者からの排出量は届出排出量の環境媒体別排出割合を用いて、非対象業種及び家庭からの排出量は、物理化学的性状及び用途を考慮して推定した (製品評価技術基盤機構, 2004)。

フタル酸ジ-*n*-ブチルの全国における環境媒体別排出量を表 6-13に整理した (製品評価技術基盤機構, 2004)。

表 6-13　フタル酸ジ-*n*-ブチルの全国における環境媒体別排出量　(トン/年)

排出区分	大気	公共用水域	土壌
届出	16	2	＜0.5
対象業種届出外 [1)]	65	10	＜0.5
非対象業種 [2)]	56	0	0
家庭 [2)]	2	0	0
合計	140	12	＜0.5

(製品評価技術基盤機構, 2004)
1) 大気、公共用水域、土壌の排出量は、届出排出量の排出割合と同じと仮定し、推定した。
2) 大気、公共用水域、土壌の排出量は、物理化学的性状及び用途から推定した。
0.5 トン未満の排出量はすべて「＜0.5」と表記した。

b.　大気中濃度の推定

6.2.2 aの方法で推定したメッシュ毎の大気への排出量、物理化学的性状及び2001年の気象データをもとに、AIST-ADMER ver. 1.0 (産業技術総合研究所, 2003; 東野ら, 2003) を用いて、5 kmメッシュ毎の年間平均の大気中濃度を推定する。推定する大気中濃度は、全国各地域 (北海道、東北、北陸、関東、中部、東海、近畿、中国、四国、九州、沖縄) のうち、大気への排出密度 (2001年度PRTRデータから求めた地域別の大気への排出量 / 当該地域面積) が最も高い地域の濃度とした。

フタル酸ジ-*n*-ブチルの地域別の大気への排出量及びその排出密度を表 6-14に示す。フタル酸ジ-*n*-ブチルは、関東地域における大気への排出密度が最も大きいため、この地域における大気中濃度を推定する。

推定の結果、関東地域における大気中濃度の年間平均の最大値は、0.045 μg/m^{3}であった (製品評価技術基盤機構, 2004)。

表 6-14　フタル酸ジ-*n*-ブチルの地域別大気への排出量及び排出密度

地域名	大気への排出量合計(トン/年)	地域面積 (km^2)	大気への排出密度 (トン/km^2/年)	排出密度順位
北海道	4.41	83,500	0.0000528	11
東北	8.61	64,000	0.000135	10
北陸	5.41	17,900	0.000302	4
関東	**42**	**32,100**	**0.00131**	**1**
中部	9.39	31,200	0.000301	5
東海	20	18,200	0.0011	2
近畿	29.5	27,200	0.00108	3
中国	6.59	31,800	0.000207	9
四国	4.33	18,800	0.00023	8
九州	11.2	39,900	0.000281	7
沖縄	0.668	2,270	0.000294	6
全国	142	378,000	0.000376	

(製品評価技術基盤機構, 2004)
1) 全国の面積には都県にまたがる境界未定地域を含む。
太字は大気中濃度を推定した地域を示す。

c.　河川水中濃度の推定

フタル酸ジ-*n*-ブチルの2001年度PRTRデータ (届出及び届出外排出量) から推定した全国における公共用水域への排出量12トン/年は、すべて河川への排出量と推定される。そのうち、関東地域における河川への排出量は3.8トン/年であった。

フタル酸ジ-*n*-ブチルの主な排出源は、関東地域にあるため、利根川水系、荒川水系及び多摩川水系について濃度を推定した。

推定には河川中化学物質濃度分布予測モデル (化学物質評価研究機構, 2002b,2003) を使用し、対象化学物質の上記の方法で推計したメッシュ毎の公共用水域への排出量、物理化学的性状及び関東 3 河川 (利根川、荒川、多摩川) 水域の水文データ (流量、流域) 及び気象データ等を用いた。

推定の結果、フタル酸ジ-*n*-ブチルの河川の利水目的類型AA～Cの水質基準点での河川水中濃度の最大値は、利根川水系で0.48 μg/L、荒川水系で0.59 μg/L、多摩川水系で0.51 μg/Lであった (製品評価技術基盤機構, 2004)。

6.3　水生生物生息環境における推定環境濃度

水生生物が生息する環境の推定環境濃度 (EEC) を、6.2.1 b 及び 6.2.2 c の公共用水域中の濃度から求める。

フタル酸ジ-*n*-ブチルの公共用水域中の濃度としては、2000 年度における環境省、国土交通省それぞれの調査結果があり、公共用水域の利水目的類型 AA～C の河川における濃度の 95 パーセンタイルはそれぞれ、環境庁の結果では 0.30 μg/L、国土交通省の結果では 0.10 μg/L であった (検出限界はそれぞれ 0.3 μg/L、0.2 μg/L であり、不検出検体は検出限界の 1/2 の値として 95 パーセンタイルを算出した) (表 6-7)。また、水道技術研究センターによる水道水の原水中濃度の 2001 年度の測定結果では 10 検体中 1 検体で検出され、検出された値は 3,400 μg/L であっ

た (検出限界は 0.05 μg/L) (表 6-8)。

また、フタル酸ジ-*n*-ブチルの河川中化学物質濃度分布予測モデルを用いて関東地域の河川水中濃度を推定した結果、公共用水域の利水目的類型 AA～C の水質基準点での最大値は、利根川水系で 0.48 μg/L、荒川水系で 0.59 μg/L、多摩川水系で 0.51 μg/L であった。

そこで本評価書では EEC として、2000 年度における 2 つの調査のうち、AA～C 類型における検出地点数がより多いことから、ここでは環境省による調査結果が適切であると判断し、河川 AA～C 類型における濃度の 95 パーセンタイル 0.30 μg/L を採用する。水道技術研究センターによる 2001 年度の最高値は、表流水か地下水かが不明であること、他のモニタリングデータと比較しても異常値とみなせると判断し、採用しなかった。

6.4 ヒトへの暴露シナリオ

6.4.1 環境経由の暴露

フタル酸ジ-*n*-ブチルの環境経由のヒトへの暴露経路は、主として呼吸からの吸入暴露と飲料水及び食物からの経口暴露が考えられる。

6.4.2 消費者製品経由の暴露

フタル酸ジ-*n*-ブチルの大気からの摂取量を室内空気の測定データから採用することから (後出)、塗料、接着剤等の消費者製品からの暴露は、そのデータに含まれているものと考える。

6.5 推定摂取量

本評価書において各経路からの摂取量を推定する際、成人の空気吸入量を 20 m^3/人/日、飲料水摂水量を 2 L/人/日、食物摂食量を 2,000 g/人/日とした。

推定摂取量の算出は、以下の仮定に従って求めた。

フタル酸ジ-*n*-ブチルの大気中の測定濃度としては、外気と室内両方の測定結果があり、室内のほうが検出頻度も濃度も高い (表 6-4と表 6-5)。複数の測定結果のうち最新である 2001 年度の環境省による室内濃度測定結果の 95 パーセンタイルは 2.4 μg/m^3 であり、屋外大気中濃度の 95 パーセンタイルは 0.33 μg/m^3 であった。フタル酸ジ-*n*-ブチルの AIST-ADMER モデルを用いた関東地域の推定大気中濃度の最大値は、0.045 μg/m^3 であった。ここでは、吸入による摂取量の推定に用いる大気濃度に、モニタリング調査結果のうち、最新のデータである環境省による室内空気中濃度の測定結果から 95 パーセンタイルの 2.4 μg/m^3 を用いた。

フタル酸ジ-*n*-ブチルの水道水中の測定濃度は、水道技術研究センターによる 1999～2001 年度の調査結果と、東京都による 1999 年度、2000 年度の調査結果がある。水道技術研究センターの結果では、1999 年度、2000 年度の最大値は 0.18 μg/L、70 μg/L、2001 年度ではすべて不検出 (検出限界 0.05 μg/L)、東京都の結果ではすべて不検出 (検出限界 0.1 μg/L) であった。ここでは、水道技術研究センターの結果における検出限界が低く、検出された検体があることから、そのなかの最大値 70 μg/L を用いた。

フタル酸ジ-*n*-ブチルの食物中の測定濃度のうち最新のものは、環境省による 2001 年度の調査結果であり、家庭内食事の 95 パーセンタイルは 0.029 μg/g であった。ここでは食物中濃度としてこの値を用いる。同調査において、「家庭内食事」は 1 日分の食事が 1 検体、「外食、イ

ンスタント食品」は 1 食分が 1 検体であることから、摂取量推計には前者のほうが適切であると判断し「家庭内食事」のデータから値を用いた。

これらの仮定のもとに推定したヒトでの摂取量は、以下のとおりである。

大気 (室内空気) からの摂取量：2.4 (μg/m^3)×20 (m^3/人/日)＝48 (μg/人/日)
飲料水からの摂取量　　：70 (μg /L)×2 (L/人/日)＝140 (μg/人/日)
食物からの摂取量　　：0.029 (μg/g)×2,000 (g/人/日)＝58 (μg/人/日)

成人の体重を平均 50 kg と仮定して、体重 1 kg あたりの摂取量を求めると次のようになる。
吸入摂取量：48 (μg/人/日) / 50 (kg/人)＝0.96 (μg/kg/日)
経口摂取量：(140＋58) (μg/人/日) / 50 (kg/人)＝4.0 (μg/kg/日)
合計摂取量：0.96 (μg/kg/日)＋4.0 (μg/kg/日)＝5.0 (μg/kg/日)

7. 環境中の生物への影響

7.1 水生生物に対する影響

7.1.1 微生物に対する毒性

フタル酸ジ-*n*-ブチルの微生物に対する毒性試験結果を表 7-1 に示す。

最も強い毒性は、細菌である海洋性発光細菌 (*Photobacterium* 属) の発光阻害を指標とした 15 分間 EC_{50} の 1.4 mg/L である (IPCS, 1997)。原生動物では繊毛虫 (*Tetrahymena pyriformis*) の増殖阻害を指標とした 24 時間 EC_{50} の 2.2 mg/L が得られている (Yoshioka et al., 1985)。

表 7-1　フタル酸ジ-*n*-ブチルの微生物に対する毒性試験結果

生物種	温度 (℃)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
細菌 *Photobacterium phosphoreum* (海洋性発光細菌)	ND	15 分間 EC_{50}	発光阻害	1.4	IPCS, 1997
	15	5 分間 EC_{50} 10 分間 EC_{50} 30 分間 EC_{50}	発光阻害	10.9 (n) 11.1 (n) 10.9 (n)	Tarkpea et al., 1986
原生動物 *Tetrahymena pyriformis* (繊毛虫類)	30	24 時間 EC_{50}	増殖阻害	2.2 (n)	Yoshioka et al., 1985

ND: データなし、(n): 設定濃度

7.1.2 藻類に対する毒性

フタル酸ジ-*n*-ブチルの藻類に対する毒性試験結果を表 7-2に示す。

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。藻類に対する毒性は、セネデスムスに比較してセレナストラムで強い傾向である。セレナストラムに対する 10 日間 EC_{50} が 0.75 mg/L という報告 (CMA, 1984a) があるが、試験液の調製等詳細が確認できない。

長期毒性とみなされる生長阻害を指標とした NOEC は、セレ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 7-2　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 (℃)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
淡水						
***Selenastrum capricornutum*[1)] (緑藻、ｾﾚﾅｽﾄﾗﾑ)**	**OECD 201 GLP 止水 助剤[2)]**	**23±2**	72 時間 EC_{50}	生長阻害 ﾊﾞｲｵﾏｽ	1.16 (m)	**環境庁, 1996**
			24-48 時間 EC_{50}	生長速度	1.75 (m)	
			24-72 時間 EC_{50}	生長速度	2.04 (m)	
			72 時間 NOEC	**ﾊﾞｲｵﾏｽ**	**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[3)]	23-25	10 日間 EC_{50}	生長阻害 ﾊﾞｲｵﾏｽ	0.75 (m)	CMA, 1984a
	止水 助剤[3)]	19-21	7 日間 NOEC	生長阻害 ﾊﾞｲｵﾏｽ	> 2.8 (n)	Melin & Egneus, 1983
Scenedesmus subspicatus (緑藻、ｾﾈﾃﾞｽﾑｽ)	DIN[4)] 38412-9 止水 閉鎖系 助剤 不使用	24±1	48 時間 EC_{10} 48 時間 EC_{50}	生長阻害 ﾊﾞｲｵﾏｽ	1.4 (n) 3.5 (n)	Kuhn & Pattard, 1990
			48 時間 EC_{10} 48 時間 EC_{50}	生長速度	2.6 (n) 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 fur Normung) テストガイドライン

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

7.1.3　無脊椎動物に対する毒性

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を表 7-3 に示す。

急性毒性としては 48～96 時間 LC_{50} (EC_{50}) 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_{50} の 0.76 mg/L、海水ではミシッドシュリンプに対する 96 時間 LC_{50} 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)。また、ヨコエビの運動性低下を指標とした 10 日間の試験で NOEC 0.10 mg/L (Thuren and Woin, 1991) が得られているが、この試験では結果の算出が設定濃度であり、また通常の評価とは異なるエンドポイントが用いられている。

表 7-3　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 (℃)	硬度 (mg $CaCO_3$/L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
急性毒性　淡水								
Daphnia magna (甲殻類、ｵｵﾐｼﾞﾝｺ)	生後24時間以内	止水 助剤[1)]	21.1-21.3	85	7.9-8.1	48時間 LC_{50}	5.2 (n)	McCarthy & Whitmore, 1985
		止水 助剤[2)]	22±2	150-180	7.9-8.3	24時間 LC_{50}	4.2 (m)	CMA, 1984b
						48時間 LC_{50}	3.4 (m)	
						48時間 NOEC	1.9 (m)	
		半止水 助剤不使用	20.9-21.0	45.4	7.1	48時間 LC_{50}	3.7 (m)	Call et al., 1983
		UBA[3)] 止水 助剤不使用	25±1	286	7.6-7.7	24時間 EC_{50}	17 (n)	Kuhn et al., 1989
						24時間 EC_0	8.9 (n)	
		OECD 202 GLP 半止水 助剤[4)]	20±1	23.8	7.18	24時間 EC_{50} 遊泳阻害	7.35 (m)	環境庁, 1996
						48時間 EC_{50} 遊泳阻害	4.75 (m)	
						48時間 NOEC 遊泳阻害	3.18 (m)	
						48時間 EC_{100} 遊泳阻害	13.03 (m)	
Gammaru pseudolimnaeus (甲殻類、ﾖｺｴﾋﾞ科の一種)	ND	APHA[5)] 止水 助剤[2)]	ND	ND	ND	24時間 LC_{50}	7.0	Mayer & Sanders, 1973
						96時間 LC_{50}	2.1	
Orconectes nais (甲殻類、ｱﾒﾘｶｻﾞﾘｶﾞﾆ科の一種)	幼生	止水 助剤[2]	21	272	7.4	24時間 LC_{50}	> 10	Mayer & Ellersieek, 1986
						96時間 LC_{50}	> 10	
Chironomus plumosus (昆虫類、ｵｵﾕｽﾘｶ)	第3齢幼生	止水 助剤[2)]	22	272	7.4	48時間 EC_{50}	5.4	Mayer & Ellersieek, 1986
				44			4.0	
	第3齢後期-4齢幼生	止水 助剤[2]	22±1	270	7.4	48時間 EC_{50} 運動停止	0.76 (m)	Streufert, 1980
Paratanytarsus parthenogenica (昆虫類、ﾕｽﾘｶ科の一種)	第2-3齢幼生	止水 助剤[2)]	22±2	150-170	7.9-8.3	48時間 LC_{50}	5.8 (m)	CMA, 1984d
Dugesia japonica (渦虫類、ﾅﾐｳｽﾞﾑｼ)	2 cm	止水 助剤[2)]	20±1	人工調製水	ND	7日間 EC_{50} 再生阻害	3.5	Yoshioka et al., 1986
						7日間 LC_{50}	6.9	
急性毒性　海水								
Nitocra spinipes (甲殻類、ｿｺﾐｼﾞﾝｺ、ｶｲｱｼ類)	3 –6 週齢	止水 助剤[2)]	20-22	ND	ND	96時間 LC_{50}	1.7	Linden et al., 1979
Artemia salina (甲殻類、ﾌﾞﾗｲﾝｼｭﾘﾝﾌﾟ)	卵	止水 助剤[6)]	26	ND	8.3	72時間 NOEC	< 10 (n)	Sugawara, 1974a
	ﾉｰﾌﾟﾘｳｽ幼生	止水 助剤不使用	26	ND	8.3	24時間 NOEC	< 10 (n)	Sugawara, 1974b
	ND	止水 助剤[2)]	ND	ND	ND	24時間 LC_{50}	5.6 (n)	Hudson & Bagshaw, 1978

生物種	大きさ/成長段階	試験法/方式	温度 (℃)	硬度 (mg $CaCO_3$/L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
	ND	止水 助剤 2)	30	ND	ND	24 時間 LC_{50}	8.3 (n)	Hudson et al., 1981
Palaemonetes pugio (甲殻類、ｸﾞﾗｽｼｭﾘﾝﾌﾟ、ﾃﾅｶﾞｴﾋﾞ科)	ふ化後 1 日以内 ｿﾞｴｱ	半止水 助剤 1)	22±1	ND	ND	48 時間 LC_{100}	10 (n)	Laughlin et al., 1978
	ND	APHA 5) 止水 助剤 7)	22±1 or 25±1	海水	7.8-8.2	96 時間 LC_0	> 1.0	Clark et al., 1987
		底質 暴露				96 時間 LC_0	> 10.0 mg/kg	
Americamysis bahia (甲殻類、ﾐｼｯﾄﾞｼｭﾘﾝﾌﾟ)	ふ化後 1-3 日目	止水 助剤 2)	22	海水	7.7-7.9	96 時間 LC_{50}	0.75 (m)	CMA, 1984c
長期毒性　淡水								
Daphnia magna (甲殻類、ｵｵﾐｼﾞﾝｺ)	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
	生後 24 時間以内	OECD 202 半止水 助剤 1)	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_{50}	1.92 (m)	DeFoe et al., 1990
						21 日間 EC_{50} 繁殖	1.64 (m)	
						21 日間 NOEC 繁殖	1.05 (m)	
	生後 24 時間以内	**UBA 3)** 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 8)	20±1	23.8	6.5-7.3	21 日間 LC_{50} 親生存	0.65 (m)	環境庁, 1996
						21 日間 EC_{50} 繁殖	0.99 (m)	
						21 日間 NOEC 繁殖	0.33 (m)	
***Gammaru pulex* (甲殻類、ﾖｺｴﾋﾞ科の一種)**	**体長 12 mm 以上**	**流水 助剤 9)**	**10-12**	**ND**	**ND**	10 日間 LOEC 生存	> 0.1 (n)	**Thuren & Woin, 1991**
						10 日間 NOEC 運動性低下	**0.1 (n)**	
長期毒性　海水								
Palaemonetes pugio (甲殻類、ｸﾞﾗｽｼｭﾘﾝﾌﾟ、ﾃﾅｶﾞｴﾋﾞ科)	ND	底質 暴露	22±1 or 25±1	海水	7.8-8.2	10 日間 LC_0	> 10.0 mg/kg	Clark et al., 1987

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) 種類未確認、8) 硬化ヒマシ油 (HCO-50、83.4 mg/L)、9) エタノール
太字はリスク評価に用いたデータを示す。

7.1.4　魚類に対する毒性

フタル酸ジ-*n*-ブチルの魚類に対する毒性試験結果を表 7-4 に示す。

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_{50} は 0.35～6.47 mg/L の範囲にあり、1 mg/L を下回る 96 時間 LC_{50} 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_{50} 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_{50} 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が最も低い濃度で影響がみられた種であり、99 日間の初期生活段階毒性試験で成長を指標としたの 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 7-4　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 (℃)	硬度 (mg $CaCO_3$/L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
急性毒性　淡水								
Pimephales promelas (ﾌｧｯﾄﾍｯﾄﾞﾐﾉｰ)	0.80 g	止水 助剤 1)	17	44	7.1	24 時間 LC_{50}	3.3	Mayer & Ellersieck, 1986
						96 時間 LC_{50}	1.3	
	1.10 g	流水 助剤 1)	20	272	7.4	24 時間 LC_{50}	4.8	
						96 時間 LC_{50}	3.95	
	ND	止水 助剤 1)	ND	ND	ND	48 時間 LC_{50}	1.49	Mayer & Sanders, 1973
	40 mm 0.53g	止水 助剤 1)	22±1	42-48	7.6-7.9	96 時間 LC_{50}	3.0 (m)	CMA, 1983a
	36 mm 0.38 g	流水 助剤 1)	22±1	20-26	6.7-7.0	24 時間 LC_{50}	1.6 (m)	CMA, 1983b
						48 時間 LC_{50}	1.2 (m)	
						96 時間 LC_{50}	0.92 (m)	
	ふ化直後	U.S EPA 流水 助剤 2)	23	85	ND	96 時間 LC_{50}	2.02 (n)	McCarthy & Whitmore, 1985
	29-34 日齢 0.055-0.25 g	ASTM 3) 流水 助剤 不使用	25±1	ND	7.03 - 8.22	96 時間 LC_{50}	1.1 合成品	DeFoe et al., 1990
	24-48 時間 卵	流水 助剤 2)	22.3-24.5	85	8.2-8.3	48 時間 NOEC 卵生存率	1.0 (n)	McCarthy & Whitmore, 1985
						48 時間 NOEC ふ化率	0.56 (n)	
Orizyas latipes (ﾒﾀﾞｶ)	3 cm 0.3 g	止水 助剤 1)	20±1	80	ND	48 時間 LC_{50}	4.3 (n)	Yoshioka et al., 1986

生物種	大きさ/成長段階	試験法/方式	温度(℃)	硬度 (mg $CaCO_3$/L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
	2.0±0.5 cm 0.15 g	OECD 203 GLP 流水 助剤 [4)]	24±1	19.7	7.2-7.8	96 時間 LC_{50}	2.75 (m)	環境庁, 1996
Lepomis macrochirus (ﾌﾞﾙｰｷﾞﾙ)	29 mm 0.26 g	止水 助剤 [1)]	22±1	42-48	7.7-7.9	24 時間 LC_{50}	1.0 (m)	CMA, 1983c
						48 時間 LC_{50}	1.2 (m)	
						72 時間 LC_{50}	0.85 (m)	
	0.32-1.2 g	U.S. EPA 止水 助剤 [5)]	21-23	32-48	6.7-7.8	24 時間 LC_{50}	2.1	Buccafusco et al., 1981
						96 時間 LC_{50}	1.2	
	1.40 g	止水 助剤 [1)]	17	44	7.1	24 時間 LC_{50}	1.23	Mayer & Ellersieck, 1986
						96 時間 LC_{50}	0.73	
	1.30 g	止水 助剤 [1)]	12	44	6.5	96 時間 LC_{50}	2.10	
					7.5	96 時間 LC_{50}	1.58	
					9.0	96 時間 LC_{50}	2.05	
	1.70 g	流水 助剤 [1)]	20	272	7.4	96 時間 LC_{50}	1.55	
Oncorhynchus mykiss (ﾆｼﾞﾏｽ)	45 mm 0.76 g	流水 助剤 [1)]	12±1	20-26	6.2-7.1	24-96 時間 LC_{50}	1.6 (m)	CMA, 1983d
	1.10 g	止水 助剤 [1)]	12	44	7.1	24 時間 LC_{50}	> 16.0	Mayer & Ellersieck, 1986
						96 時間 LC_{50}	6.47	
	1.50 g	止水 助剤 [1)]	12	44	7.4	24 時間 LC_{50}	2.8	
						96 時間 LC_{50}	2.56	
	2.20 g	流水 助剤 [1)]	10	272	7.4	24 時間 LC_{50}	4.2	
						96 時間 LC_{50}	1.48	
	ふ化仔魚	流水 助剤 [1)]	12	314	7.6	96 時間 LC_{50}	> 1.24	
	稚魚	止水 助剤 [1)]	15±1	70-80	7.4-7.8	96 時間 LC_{50}	1.2	Hrudey et al., 1976
Ictalurus punctatus (ｱﾒﾘｶﾅﾏｽﾞ)	ふ化仔魚	流水 助剤 [1)]	20	272	7.4	96 時間 LC_{50}	0.46	Mayer & Ellersieck, 1986
	1.40 g	APHA[6)] 止水 助剤 [1)]	17	44	7.1	24 時間 LC_{50}	3.72	
						96 時間 LC_{50}	2.91	
Perca flavescens (ｲｴﾛｰﾊﾟｰﾁ、ｽｽﾞｷ科)	0.80 g	流水 助剤 [1)]	12	314	7.6	24 時間 LC_{50}	> 1.24	Mayer & Ellersieck, 1986
						96 時間 LC_{50}	0.35	
急性毒性　海水								
Cyprinodon variegates (ｼｰﾌﾟｽﾍｯﾄﾞﾐﾉｰ)	17 mm 143 mg	流水 助剤 [1)]	25	海水	7.7-8.0	96 時間 NOEC	0.6 (m)	CMA, 1984f
長期毒性　淡水								
Pimephales promelas (ﾌｧｯﾄﾍｯﾄﾞﾐﾉｰ)	24-48 時間の卵	流水 助剤 [2)]	22.3-24.5	85	8.2-8.3	20 日間 NOEC 致死	0.56 (n)	McCarthy & Whitmore, 1985

生物種	大きさ/成長段階	試験法/方式	温度 (℃)	硬度 (mg $CaCO_3$/L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
Oncorhynchus mykiss **(ﾆｼﾞﾏｽ)**	**受精後 4.5 時間以内の卵**	**流水 助剤 5)**	**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)	
長期毒性　海水								
Rivulus marmoratus (ﾏﾝｸﾞﾛｰﾌﾞｷﾘﾌｨｯｼｭ、ｶﾀﾞﾔｼ科)	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

7.1.5　その他の水生生物に対する毒性

調査した範囲内ではフタル酸ジ-*n*-ブチルのその他の水生生物 (両生類等) に対する毒性に関する試験報告は得られていない。

7.2　陸生生物に対する影響

7.2.1　微生物に対する毒性

調査した範囲内ではフタル酸ジ-*n*-ブチルの微生物 (土壌中の細菌や菌類等) に対する毒性に関する試験報告は得られていない。

7.2.2　植物に対する毒性

フタル酸ジ-*n*-ブチルの植物に対する毒性試験結果を表 7-5 に示す。

双子葉植物 (キャベツ、ハツカダイコン) でガスや蒸気暴露よる生長阻害、葉の白化、光合成抑制 (Hardwick et al., 1984; Millar and Hannay, 1986; Virgin, 1988)、単子葉植物 (トウモロコシ) では土壌処理による生長抑制 (Shea et al., 1982)、双子葉植物 (エンドウ、ホウレンソウ) では播種床の水処理による発芽抑制 (Herring and Bering, 1988) を指標とした影響が検討されている。なお、これらの有害性の程度を判定する適切な指標はない。

表 7-5　フタル酸ジ-*n*-ブチルの植物に対する毒性試験結果

生物種	試験条件	エンドポイント		濃度	文献
Brassica oleracea cv.Derby Day (ｷｬﾍﾞﾂ)	ガス暴露 20 ℃	1 か月影響濃度	子葉枯死	141-360 μg/m^3	Hardwick et al., 1984
Raphanus sativus (ﾊﾂｶﾀﾞｲｺﾝ)	蒸気暴露 Strong light 20 ℃	6 日間影響濃度	淡色化	41.3-62.3	Virgin, 1988
		9 日間影響濃度	白化 Chlorophyll 形成障害	56.5-90.7 μg/m^3	
	0.003 m^3/min で処理	13 日間影響濃度	光合成抑制	120 μg/m^3	Millar & Hannay, 1986
Zea mays (ﾄｳﾓﾛｺｼ)	処理土壌に播種	3 週間 17%抑制	丈	2000 mg/kg	Shea et al., 1982
		3 週間 25%抑制	重量	2000 mg/kg	
		3 週間 NOEL	丈、重量	200 mg/kg	
Pisum sativum (ｴﾝﾄﾞｳ)	水溶液中に播種	48%低下	発芽抑制	1000 mg/L 水＋ﾒﾀﾉｰﾙ中	Herring & Bering, 1988
Spinacia oleracea (ﾎｳﾚﾝｿｳ)		58%低下		1000 mg/L 水＋ﾒﾀﾉｰﾙ中	

7.2.3　動物に対する毒性

フタル酸ジ-*n*-ブチルの動物に対する毒性試験結果を表 7-6 に示す。

ミミズやイエバエの致死 (Al-Badry and Knowles, 1980; Neuhauser et al., 1985, 1986) 及び鳥類の致死や卵殻の変化 (Hill et al. 1975; Peakall, 1974) を指標として毒性が検討されている。なお、これらの有害性の程度を判定する適切な指標はない。

表 7-6　フタル酸ジ-*n*-ブチルの動物に対する毒性試験結果

生物種	試験条件	エンドポイント		濃度	文献
Eisenia fetida (貧毛類、ｼﾏﾐﾐｽﾞ)	ろ紙接触試験	48 時間 LC_{50}	致死	1360 μg/cm^2	Neuhauser et al., 1985, 1986
Musca domestica (昆虫類、ｲｴﾊﾞｴ)	経皮塗布または体腔内注入	24 時間 LC_{15}	致死	> 20 μg/fly	Al-Badry & Knowles, 1980
Anas platyrhynchos (鳥類、ﾏｶﾞﾓ)	5 日間混餌投与	8 日間 LC_0	致死	> 5000 ppm	Hill et al., 1975
Streptophelia risolia (鳥類、ｼﾞｭｽﾞｶｹﾊﾞﾄ)	混餌投与詳細不明	EC	卵殻厚さ 卵殻重量 卵殻水透過性	10 ppm	Peakall, 1974

7.3　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、セレ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_{50} (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。藻類に対する毒性は、セネデスムスに比較してセレナストラムで強い傾向である。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_{50} (EC_{50}) 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_{50} 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_{50} 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_{50} 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が最も影響を受けやすい種であり、99 日間の初期生活段階毒性試験で成長を指標としたの NOEC は 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。

その他、バクテリア類、陸生植物、陸生動物への影響についての実験が実施されているが、これらの有害性の程度を判定する適切な指標はない。

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。

8. ヒト健康への影響

8.1 生体内運命

フタル酸ジ-*n*-ブチルの代謝経路を図 8-1 に示す。

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) といわれている。

ラットに ^{14}C-DBP (標識部位記載なし) 60 mg/kg 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)、フタル酸ジ-*n*-ブチルを 0.1%含む餌を 12 週間投与した実験では、蓄積性はみられていない (IPCS, 1997)。

ラットに 7-^{14}C-DBP0.27 または 2.31 g/kg を単回経口投与した実験では、尿中への排泄は速く、48 時間後にそれぞれ 92%及び 83%が排泄された。尿中にはフタル酸モノ-*n*-ブチル (88%)、フタル酸モノ-3-ヒドロキシブチル (8%)及びフタル酸モノ-4-ヒドロキシブチル (2%)、フタル酸 (2%) が検出された (IPCS, 1997)。

実験動物では経口投与されたフタル酸ジ-*n*-ブチルは、主にブチルエステルが腸管内で速やかに加水分解され、フタル酸モノ-*n*-ブチル (MBP) を生じる。フタル酸モノ-*n*-ブチルはω、ω-1 酸化でさらに代謝され、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、ラットに 400 mg/kg 以

上で経口投与した実験では、精巣萎縮を起こしている (Keys, 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はハムスターより多く、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)。

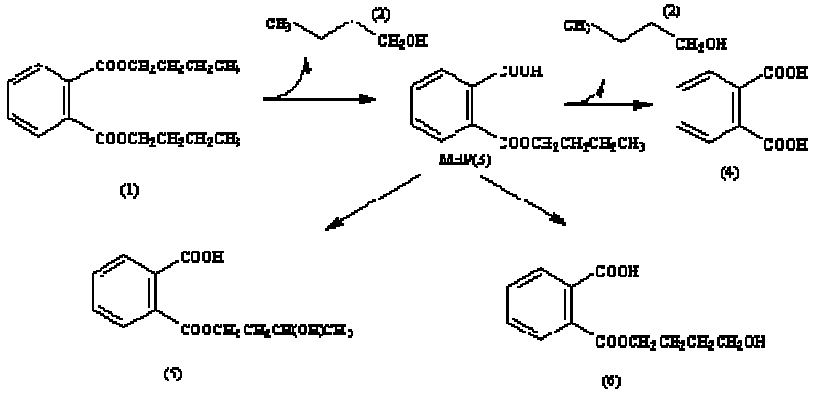


図 8-1　フタル酸ジ-*n*-ブチルの代謝経路

(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)

8.2　疫学調査及び事例

23 歳の男性労働者が約 10 g 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が、１か月後に完全に回復したと報告されている (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 (30 歳代)の 2 人に皮膚炎がみられ、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 5%含む時計のベルトを使用した 44 歳の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た労働者 38 人に対する調査では、フタル酸ジ-*n*-ブチルに暴露された労働者では、作業時間の増加に伴って四肢の感覚異常が多く報告されている。また手足の異常発汗、自律神経系障害による血管のれん縮がみられた例もある。このような多発性神経炎は調査対象の 57%にみられたが、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)。

なお､フタル酸ジ-*n*-ブチルの職業暴露をうけた女性労働者 189 人について婦人科学的に調査した結果、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)。

プエルトリコ在住の女児の間で乳房発育開始年齢の低下がみられ、症状がみられた女児 (6 か月～8 才) の血清サンプル 41 件中 28 件からフタル酸ジ-*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、フタル酸ジ-*n*-ブチルは 13 件 (15

～276 μg/L)、フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル) は 25 件 (187～2,098 μg/L)で検出された。血清フタル酸ジ-*n*-ブチル及びフタル酸ジ-(2-エチルヘキシル) の濃度は、同年齢の健常女児の血清サンプル 35 件に比して有意に高く、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るものの、結論とすることはできなかった (Colon et al., 2000)。

8.3 実験動物に対する毒性

8.3.1 急性毒性

フタル酸ジ-*n*-ブチルの急性毒性試験結果を表 8-1 に示す (ACGIH, 2001; ATSDR, 1990; GDCh BUA, 1987)。

フタル酸ジ-*n*-ブチルの経口投与による LD_{50} はマウスで 20,000 mg/kg 以上、ラットで 8,000～23,000 mg/kg、経皮投与ではウサギで 20,000 mg/kg 以上である。

マウスの吸入暴露実験 (250 mg/m^3・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^3) 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 (GDCh BUA, 1987)。

表 8-1 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_{50}	20,000 mg/kg 以上	8,000 – 23,000 mg/kg	ND
吸入 LC_{50}	ND	ND	ND
経皮 LD_{50}	ND	ND	20,000 mg/kg 以上
腹腔内 LD_{50}	4,000 mg/kg	3,050 mg/kg	ND

ND: データなし

8.3.2 刺激性及び腐食性

フタル酸ジ-*n*-ブチルの刺激性及び腐食性試験結果を表 8-2 に示す

フタル酸ジ-*n*-ブチル原液をウサギ 3 匹の背部皮膚に半閉塞適用 (4 時間) した実験 (OECD TG404) で、24 時間後に 2 匹の適用部位に軽度の発赤が認められたが、適用 48 時間後には軽減した (BASF, 1990a)。

フタル酸ジ-*n*-ブチル原液 0.1 mL をウサギ 3 匹の眼瞼結膜嚢に適用した実験 (OECD TG405) で、24 時間以内に発赤が認められたが、48 時間後には軽減、適用 72 時間後には消失した (BASF, 1990b)。

フタル酸ジ-*n*-ブチル原液をウサギの眼に滴下した試験で、48 時間後まで反応は認められなかった (Lawrence et al., 1975)。

マウスにフタル酸ジ-*n*-ブチル濃度 21.6 ppm を 2 時間暴露させた実験で、眼及び上気道に強い刺激性が認められた (ACGIH, 2001)。

表 8-2　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

8.3.3　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イション試験 (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)。

8.3.4　反復投与毒性

フタル酸ジ-*n*-ブチルの反復投与毒性試験結果を表 8-3、雄性生殖器に対する反復投与毒性試験結果を表 8-4 に示す。

B6C3F$_1$ マウス (6 週齢) にフタル酸ジ-*n*-ブチルを 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) 含む飼料を 13 週間与えた実験で、雌 1,250 ppm 以上の群に腎臓重量の高値、雄 5,000 ppm 以上の群に体重増加抑制、雌の 10,000 ppm 以上の群及び雄の 20,000ppm 群に肝臓重量の高値、肝細胞の好酸性顆粒、細胞質の染色性増加、リポフスチン顆粒の増加がみられた (Marsman, 1995)。

なお、雄の ICR マウス (週齢不明) にフタル酸ジ-*n*-ブチル 0、20,000 ppm (0、2,600 mg/kg/日 相当) を 7 日間混餌投与した実験では、20,000 ppm 群で体重の低値、肝臓重量の高値、腎臓重量の低値、精巣及び肝臓での亜鉛濃度の減少がみられた (Oishi and Hiraga, 1980b)。

また、マウスにフタル酸ジ-*n*-ブチル 0、628、1,248 mg/kg/日を 21 日間混餌投与した実験では、1,248 mg/kg/日群で体重の低値がみられた (ATSDR, 1990; BIBRA, 1986)。

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)。

ラットにフタル酸ジ-*n*-ブチル を 0、2,800 ppm 含む飼料を 21 日間与えた実験で、2,800 ppm 群に血中コレステロールの低値、肝臓相対重量の高値がみられた (Bell, 1982)。

ラットにフタル酸ジ-*n*-ブチル 0、628、1,248 mg/kg/日相当を 21 日間混餌投与した実験では 628 mg/kg/日以上の群で肝臓重量高値、1,248 mg/kg/日群で腎臓重量の高値がみられた (BIBRA, 1986)。

雄の Wistar ラット (週齢不明) にフタル酸ジ-*n*-ブチル を 0、0.5、5%含む飼料を 34～36 日間与えた実験で、0.5%以上の群で体重の減少、肝細胞壊死がみられ、肝臓の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も報告された (Murakami et al., 1986a)。

雄の Wistar ラット (週齢不明) にフタル酸ジ-*n*-ブチルを 0, 5%含む飼料を 35～45 日間与えた実験で、体重減少、精巣萎縮、肝臓肥大、肝臓の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がみられた (Murakami et al., 1986b)。

雄の Wistar ラット (4 週齢) をフタル酸ジ-*n*-ブチル 0、0.5、50 mg/m^3 (0、0.044、4.4 ppm) に 6 時間/日×5 日/週、3～6 か月間吸入暴露した実験で、0.5 mg/m^3 群に体重増加抑制、好中球の増加、50 mg/m^3 群に尿素窒素量の高値、AST、ALT の高値、コレステロールの低値、肺及び脳の相対重量高値がみられた (Kawano, 1980a)。

また、SD ラット (週齢不明) にフタル酸ジ-*n*-ブチル 0、0.5、2.5、7.0 ppm を 6 時間/日、5 日間吸入させた実験で、0.5 ppm 以上で用量に相関した肺のシトクロム P450 含量の減少、*in vitro* での肝臓のシトクロム P450 活性の低下がみられた (Walseth and Nilsen, 1984)。

ウサギ (系統及び週齢不明) にフタル酸ジ-*n*-ブチル 0、0.5、1.0、2.0、4.0 mL/kg/日を 90 日間経皮投与した実験で、4.0 mL/kg/日で腎臓に障害 (詳細不明) がみられた (Lehman 1955)。

以上のデータをもとに、フタル酸ジ-*n*-ブチルの反復投与毒性では、肝臓、腎臓、精巣及び血液が標的器官であり、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の用いられた F344 ラットの結果から、本評価書では反復投与毒性試験の NOAEL を 176 mg/kg/日とした。

なお、特に雄性生殖器に対するフタル酸ジ-*n*-ブチルの反復投与毒性試験結果を表 8-4に示す。

雄の Wistar ラット (5 週齢) にフタル酸ジ-*n*-ブチル 0、2% (0、1,000 mg/kg/日相当) を 1 週間混餌投与した実験で、1,000 mg/kg/日群で精巣重量の低値、精母細胞減少、精巣中のテストステロン量の著しい増加、亜鉛含量の減少がみられた (Oishi and Hiraga, 1980a)。

雄の Wistar ラット (5 週齢) にフタル酸ジ-*n*-ブチル 0、250、500、1,000 mg/kg/日を 15 日間

強制経口投与した実験では、250 mg/kg/日以上の群で精細管の変性、精巣における酸性ホスファターゼ活性の減少、LDH、γ-GTP、β-グルクロニダーゼ (β-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/日以上の群で精巣重量低値、精巣の精子形成阻害、精巣におけるソルビトールデヒドロゲナーゼ (SDH) 活性の減少等の精巣毒性がみられた (Srivastava et al., 1990)。

雄の F344 ラット (5～6 週齢) にフタル酸ジ-*n*-ブチル 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) を 13 週間混餌投与した実験では、720 mg/kg/日以上の群で精巣の限局性精細管萎縮、1,540 mg/kg/日以上の群で精巣重量低値、精巣中の亜鉛及び血清中のテストステロン量の減少、2,964 mg/kg/日で血清中の亜鉛量の減少がみられた (CERHR, 2000; Marsman, 1995)。

雄の Wistar ラット (4 週齢) をフタル酸ジ-*n*-ブチル 0、0.5、50 mg/m^3 (0、0.044、4.4 ppm) に 6 時間/日、3 または 6 か月間吸入暴露した実験で、精巣重量に変化はみられなかった(Kawano, 1980)。

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

表 8-3　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$_1$ 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	混餌	21 日間	0、628、1,248 mg/kg/	1,248 mg/kg/日で体重の低値	ATSDR,

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結　　果	文献
系統不明 週齢不明			日相当		1990
ラット F344 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、肝臓のペルオキシゾーム増生 (一部に対し電顕観察) NOAEL=2,500 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)**	**Marsman, 1995**
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、肝臓のパルミトイル 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

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結　　果	文献
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^3 (0、0.044、4.4 ppm)	0.5 mg/m^3 以上: 体重増加抑制、好中球の増加 50 mg/m^3: 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 15 匹/群	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: 肝ミクロソーム *in vitro* 代謝活性の低下	Walseth & Nilsen, 1984
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

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

表 8-4　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、γ-GTP、β-グルクロニダーゼ (β-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、精子形成阻害、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

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
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^3 (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
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

8.3.5 生殖・発生毒性

フタル酸ジ-*n*-ブチルの生殖・発生毒性試験結果を表 8-5 に、代謝物であるフタル酸モノ-*n*-ブチル（MBP）の生殖・発生毒性試験結果を表 8-6 に示す。

雌雄の ICR マウス (11 週齢) にフタル酸ジ-*n*-ブチル を 0、300、3,000、10,000 ppm 含む飼料を 106 日間 (同居前 7 日間及び 98 日間の同居中) 投与した NTP プロトコールによる実験では、10,000 ppm 群で妊娠率の低下、産児数の減少及び生産率の低値、組換え交配で対照群の雄と交配させた 10,000 ppm 群の雌で妊娠率、産児数、生産率、生存胎児体重の低値がみられ、雌への影響が確認された (Marsman, 1995; Reel et al. 1984)。

雌の B6C3F$_1$ マウスに妊娠 0 日目から哺育期間を通じて、その産児には離乳後さらに 4 週間フタル酸ジ-*n*-ブチルを 0、1,250、2,500、5,000、7,500、10,000、20,000 ppm 含む飼料を与えた実験で、親では 2,500 ppm 以上の群で妊娠期間の延長、7,500 ppm 以上の群で妊娠時体重の低値、

10,000 ppm 群で生存児分娩母獣数の減少がみられ、20,000 ppm 群では生存児は得られなかった。従って、親の生殖能での NOAEL は 1,250 ppm であった。児では 1,250 ppm 以上の群で雌の腎臓重量低値及び雄の肝臓相対重量高値、2,500 ppm 以上の群で生存児体重の低値、5,000 ppm 以上の群で雄の腎臓重量の低値、7,500 ppm 以上の群で生存児数の減少、10,000 ppm 群で生存児体重の低値がみられ、LOAEL は 1,250 ppm であった (Marsman, 1995)。

雌の ICR マウス (8～16 週齢で交配) の妊娠 0～18 日目にフタル酸ジ-*n*-ブチル 0、0.05、0.1、0.2、0.4、1.0% (0、80、180、350、660、2,100 mg/kg/日相当) を含む飼料を与えた実験で、1.0% 群で吸収胚・胚児死亡の増加、外表奇形 (外脳症、脊椎二分症) 発現率の高値、胎児体重の低値がみられた (Shiota and Nishimura, 1982)。

雌の Wistar ラットの妊娠 0～8 日目にフタル酸ジ-*n*-ブチル 0、250、500、750、1,000、1,250、1,500 mg/kg/日を強制経口投与し、妊娠末期に帝王切開した実験で、750 mg/kg/日 以上の群で着床前後の胚児死亡を伴う生存胎児数の減少がみられた (Ema et al., 2000b)。

雌の Wistar ラット (10～14 週齢で交配) の妊娠 7～9、10～12 または 13～15 日目にフタル酸ジ-*n*-ブチル 0、750、1,000、1,250 mg/kg/日を強制経口投与した実験で、妊娠 7～9 日目の投与では、750 mg/kg/日以上の群で着床後胚児死亡数の増加、骨格奇形発現数の増加、生存胎児数の減少、胎児体重の低値、妊娠 10～12 日目の投与では 750 mg/kg/日以上の群で着床後胚児死亡数の増加、生存胎児数の減少、胎児体重の低値、妊娠 13～15 日目の投与では、750 mg/kg/日以上の群で着床後胚児死亡数の増加、外表奇形 (口蓋裂) 及び骨格異常 (胸骨核癒合) の発現数増加、1,000 mg/kg/日以上の群で生存胎児数の減少がみられた (Ema et al., 1995a)。同様の結果は高用量を 1,500 mg/kg/日とした実験 (Ema et al., 1994) でも得られた。

雌の Wistar ラットの妊娠 6～16 日目 (14 週齢で交配) のうち 1 日だけフタル酸ジ-*n*-ブチル 0、1,500 mg/kg/日を単回強制経口投与した実験で、妊娠 8 日目投与で骨格奇形 (頚椎、胸椎、肋骨など)、妊娠 9 日目投与で骨格奇形、外脳症、腎盂拡張、妊娠 15 日目の投与で骨格奇形、口蓋裂がみられた (Ema et al., 1997)。

雌の Wistar ラットの妊娠 14 日目にフタル酸ジ-*n*-ブチル 0、500、1,000、1,500、2,000 mg/kg/日を強制経口投与し、妊娠末期に帝王切開した実験で、1,000 mg/kg/日以上の群で骨格の変異として過剰肋骨発現頻度の増加、1,500 mg/kg/日以上の群で吸収胚の増加、胎児体重の低値、骨格異常 (胸骨核癒合) の発現頻度の増加が見られた (Saillenfait et al., 1998)。

雌の Wistar ラットの妊娠 11～21 日目 (14 週齢で交配) にフタル酸ジ-*n*-ブチル 0、0.5、1.0、2.0% (0、331、555、661 mg/kg/日相当) を含む飼料を与えた実験で、1.0% 以上の群に母動物の体重増加抑制、胎児には停留精巣、肛門－生殖突起間距離 (Anogenital distance: AGD) 短縮、2.0% 群に胎児体重低値、口蓋裂、胸骨核癒合がみられた (Ema et al., 1998)。

なお、雌の Wistar ラット (14 週齢で交配) にフタル酸ジ-*n*-ブチル 0、500 (妊娠 15～17 日のみ)、1,000、1,500 mg/kg/日を妊娠 12～14、15～17、18～20 日目に強制経口投与した実験の結果、フタル酸ジ-*n*-ブチル投与によって停留精巣や AGD 短縮が最も発生しやすい時期は妊娠 15～17 日目であることが報告された (Ema et al., 2000a)。

雌の SD ラットの妊娠 12～21 日目 (8 週齢で交配) にフタル酸ジ-*n*-ブチル 0、100、250、500 mg/kg/日または 0、0.5、5、50、100、500 mg/kg/日を強制経口投与した実験で、500 mg/kg/日群の雄児 (生後 100～110 日目) で尿道下裂、停留精巣、前立腺・精巣上体・精嚢・精細管の発育

不全、精細管上皮の変性、精巣間細胞の過形成、輸精管の萎縮、ならびに精巣・精嚢・精巣上体・前立腺・肛門挙筋重量の低値等がみられた。なお、雄児では 100 mg/kg/日以上の群に包皮分離遅延 (生後 100～110 日目)、250 mg/kg/日以上の群に乳頭遺残 (生後 14 日目)、500 mg/kg/日以上に AGD 短縮 (出生時) の発現数増加がみられた (Mylchreest et al., 1999; Mylchreest et al., 2000) が、これらが単独で発生した場合の毒性学的意義は特定されていない。

同様の所見は妊娠、哺育期間を通してフタル酸ジ-*n*-ブチル 0、250、500、750 mg/kg/日を強制経口投与された SD ラットの雄児にも認められている (Mylchreest et al., 1998)。

雌の LE ラット (週齢不明) の妊娠 16～19 日目にフタル酸ジ-*n*-ブチル 0、500 mg/kg/日を強制経口投与した実験で、500 mg/kg/日群に出生児数減少、雄出生児の AGD 短縮、精嚢・前立腺・肛門挙筋重量の低値、乳頭遺残がみられた (Gray et al., 1999)。

雌の SD ラット (週齢不明) の妊娠 14 日目から分娩後 3 日目までフタル酸ジ-*n*-ブチル 0、500 mg/kg/日を強制経口投与した実験で、500 mg/kg/日群で出生児数の減少、雄出生児で AGD 短縮、尿道下裂、精巣及び精巣上体の萎縮あるいは発育不全、精嚢・前立腺・精巣上体・精巣・肛門挙筋・陰茎重量の低値、乳頭遺残がみられた (Gray et al., 1999)。

雌の F344 ラットに妊娠 0 日目から哺育期間を通じて、その産児には離乳後さらに 4 週間 フタル酸ジ-*n*-ブチルを 0、1,250、2,500、5,000、7,500、10,000、20,000 ppm を含む飼料を与えた実験で、親では 5,000 ppm 以上に生存児分娩母獣数の減少及び妊娠期間の短縮、児では 2,500 ppm 以上に生存児体重の低値等がみられたが詳細は報告されていない (Marsman, 1995)。

雌雄の LE ラットにフタル酸ジ-*n*-ブチル 0、250、500 mg/kg/日 (雄のみ 1,000 mg/kg/日を追加) を離乳後から成熟、交配 (各群とも無処置の雌雄と) 及び児の哺育期間まで強制経口投与した実験で、親では 250 mg/kg/日以上の群に雌雄の性成熟の遅延、500 mg/kg/日群に繁殖能力の低下、500 mg/kg/日以上の群の雄に精巣の萎縮、精子生産能の低下、雌に妊娠中期の流産がみられ、1,000 mg/kg/日群の雄では繁殖能力が欠如していた。児では 250 mg/kg/日以上の群に奇形 (尿道下裂等)、受精能低下、精巣上体精子数減少がみられた (Gray et al., 1999)。

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_1 世代では、0.1%以上の群の F_2 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)。

以上のようにフタル酸ジ-*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。その結果、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_1 生産児数の減少、F2 生産児体重の低値がみられたため、

本評価書ではこの値を生殖発生試験における LOAEL とする。

フタル酸モノ-*n*-ブチルを雄の SD ラット (4-6 週齢) に 0、800 mg/kg/日を強制経口投与した実験でも、精巣重量の低値、精細管の著しい萎縮がみられた (Gray et al., 1982)。また、フタル酸モノ-*n*-ブチルを妊娠期間中の Wistar ラットに経口投与した場合、胎児・出生児に骨格奇形 (椎体変形)、外表奇形 (口蓋裂)、内臓奇形 (停留精巣、腎盂拡張等) がみられた (CERHR, 2000; Ema et al., 1995b, 1996b; Imajima et al., 1997)。なお、フタル酸モノ-*n*-ブチルはフタル酸ジ-*n*-ブチルが腸管内で加水分解されて生じる (後述)。

表 8-5　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_0: 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_1: 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_1 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_0: 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_1: 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

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 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 (頚椎、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)	
		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 (頚椎、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_1出生時雄 500 mg/kg/日以上: AGDの短縮 $F_1$14日目雄 250 mg/kg/日以上: 乳頭遺残 $F_1$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、精管の発育不全、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_1出生時雄 500 mg/kg/日以上: AGDの短縮 $F_1$14日目雄 100 mg/kg/日以上: 乳頭遺残 $F_1$110日目雄 500 mg/kg/kg/日: 尿道下裂、前立腺腹葉欠損、精巣上体発育不全、精細管の形成不全、精嚢形成不全、輸精管の萎縮 精巣・精嚢・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
ラット SD	強制経口	週齢不明 妊娠3日目か	0、250、500、750 mg/kg/日	F_1出生時雄 500 mg/kg/日以上: AGDの短縮	Mylchreest et al., 1998

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
妊娠雌 10匹/群		ら出産まで、及び哺育3-20日目		$F_1$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_1$105日目雌 500、750 mg/kg: 子宮の (一部) 欠損	
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_0: 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_1: 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_0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_0 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_1 250 mg/kg/日以上: 奇形 (尿道下裂等)、受精能低下、精巣上体精子数減少 LOAEL= 250mg/kg/日	Gray et al., 1999

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
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_0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_0 (雄: 0、52、256、509 mg/kg/日相当、 雌: 0、80、385、794 mg/kg/日相当)**	**F_0 0.1%以上: F_1生産児数の減少 0.5%以上: F_1生産児体重低値 1%: F_0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_{1e} 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、精嚢、精巣重量低値、精巣上体精子数、精巣精子細胞数減少、精細管の変性、間細胞過形成、精巣上体発育不全 NOAEL: 0.1% LOAEL: 0.5% F_2 0.1%以上: F_2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**

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

表 8-6　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

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 (頚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、 300 mg/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

8.3.6 遺伝毒性

フタル酸ジ-*n*-ブチルの遺伝毒性試験結果を表 8-7 に示す。

ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験ではその多くが陰性を報告している (Florin et al.,1980; Marsman, 1995; Seed, 1982)。 S9 無添加の系において陽性の報告があるが、溶媒対照の 2 倍程度の変異コロニー数増加に過ぎず、用量相関もない (Agarwal et al., 1985)。

酵母を用いた復帰突然変異試験でも陰性の結果が得られている (Shahhin and von Borstel, 1977)。

マウスリンパ腫細胞を用いる遺伝子突然変異試験については 2 つの報告があり、一方は S9 無添加の系で陽性を示しているが、細胞毒性発現用量での陽性である（Marsman, 1995）。他方は S9 添加した系において陽性であった (Barbar et al., 2000)。

染色体異常試験及び姉妹染色分体交換試験ではすべて陰性で、陽性の報告はない (Abe and Sasaki, 1977; Ishidate and Odashima, 1977; 土屋ら, 1976)。

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た (Barbar et al., 2000)。

ヒトの上部気道から採取した粘膜細胞における DNA 傷害試験では陽性が報告された (Kleinsasser et al., 2000) が、枯草菌を用いた DNA 修復試験では陰性の結果が報告されている (佐藤ら, 1975))。

in vivo の試験報告としてはフタル酸ジ-*n*-ブチルを 13 週間投与した B6C3F$_1$ マウスの末梢血赤

血球の小核を調べた実験で、陰性の結果であった (Marsman, 1995)。

表 8-7　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 (μg/plate) 最低　最高	結果[#] －S9　＋S9	文献
in vitro	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 μg/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 1, 4 時間処理	20 μL/mL 100 μL/mL 10 μL/mL 20 μL/mL 100 μL/mL	－　ND －　ND ND　－ ND　－ ND　－	Shahin & von Borstel, 1977
	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) μg/mL	＋　ND ＋　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) μL/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 μg/mL	－　ND	Abe & Sasaki, 1977
		ヒト白血球	8 時間処理	– 30 μg/mL	－　ND	土屋ら, 1976

	試験系	試験材料	処理条件	用量 (μg/plate) 最低　最高	結果# －S9　＋S9	文献
		CHL 細胞	24 時間処理	– 30 μg/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 μg/mL	－　ND	Abe & Sasaki, 1977
	形質転換試験	BALB/3T3 細胞	3 日間処理	0.0034 – 0.082 μL/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 μmol/mL	＋　ND	Kleinsasser et al., 2000
	DNA 修復試験 Rec-asay	枯草菌 *B.subtilis* H17, M45 株	ND	62.5 ppm	－　ND	佐藤ら, 1975
in vivo	小核試験	マウス ($B6C3F_1$、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

8.3.7　発がん性

フタル酸ジ-*n*-ブチルの発がん性を評価するには十分でないが、以下の報告がある。

Wistar ラットにフタル酸ジ-*n*-ブチル 0、0.125%を 1 年間混餌投与した実験では、投与に関連した影響 (肝臓、腎臓、脾臓に対する肉眼的検査) の発生はみらなかった (Nikonorow et al., 1973)。

また、ラット (系統及び週齢不明) にフタル酸ジ-*n*-ブチル 0、100、300、500 ppm を含む飼料で 3～5 世代飼育後、同じ飼料を継続して 15～21 か月与えた試験では投与の影響はなかった (Krauskopf, 1973; Lefaux, 1968)。

フタル酸ジ-*n*-ブチルの国際機関等での発がん性評価を表 8-8 に示す。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。

表 8-8　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）	ｸﾞﾙｰﾌﾟ 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。

8.3.8　その他の影響

8.3.8.1　内分泌系への影響

フタル酸ジ-*n*-ブチルの内分泌かく乱作用に関する *in vitro* 試験結果を表 8-9 に、*in vivo* 試験結果を表 8-10 に示す。

a. レセプター結合に関する *in vitro* 試験結果

雌の未成熟 SD ラットの子宮ホモジネートを用いた結合試験で 17β-エストラジオール (E2) に対して 2.8×10^{-5} 倍 (E2 の 1/36,000) の結合性を示すこと (Zacharewski et al., 1998)、Sf9/バキュロウイルスで発現させたヒトエストロゲン受容体を用いた結合試験で 17β-エストラジオール (E2) に対して 3.6×10^{-5} 倍 (E2 の 1/28,000) の結合性を示すことが報告されている (Nakai et al., 1999)。雌の卵巣摘出 SD ラットの子宮ホモジネートを用いたフタル酸ジ-*n*-ブチルのエストロゲン受容体結合試験では 1 mM まで結合性が認められなかったとの報告もある (Blair et al., 2000)。また、フタル酸ジ-*n*-ブチルは受容体結合試験ではヒトのエストロゲン受容体に対して 10^{-4}M の濃度まで結合性を示さない (化学物質評価研究機構, 2001b)。

ヒト乳ガン細胞 MCF-7 を用いたレポータージーンアッセイでは、10 nM の 17β-エストラジオールが示す活性を 100 とすると、10μM のフタル酸ジ-*n*-ブチル存在下では 37%の活性が示された (Zacharewski et al., 1998)。

エストロゲン存在下で増殖する遺伝子導入酵母 *S. cerevisiae* PL3 株の弱い増殖が、フタル酸ジ-*n*-ブチル 10 μM において検出された (選択培地での生存) (Zacharewski et al., 1998)。

一方、酵母ツーハイブリッドアッセイ及び上記 MCF-7 細胞と同じ遺伝子を導入した安定形質転換 HeLa 細胞において、それぞれフタル酸ジ-*n*-ブチルの 10μM 及び 0.3 mM までの濃度でエストロゲン様作用は認められなかった (Nishihara et al., 2000; Yamasaki et al., 2001)。また、フタル酸ジ-*n*-ブチルは培養細胞を用いたレポーター遺伝子アッセイで 10^{-11}～10^{-5} M の濃度範囲で転写活性化を示さない (化学物質評価研究機構, 2001b)。

以上のように、フタル酸ジ-*n*-ブチルは、エストロゲン受容体に結合して細胞内で転写活性化を引き起こす可能性が示唆されるが、エストロゲン受容体への結合性及び遺伝子の転写活性化はないとする報告も複数ある。

b. ほ乳動物の内分泌系及び生殖系に及ぼす影響

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

抗アンドロゲン作用を検出するスクリーニング手法であるハーシュバーガーアッセイ

(OECD ガイドライン案に準拠) において、雄の去勢 Alpk:Apf SD ラット (7 週齢) にフタル酸ジ-*n*-ブチル 0、500、1,000 mg/kg/日を 10 日間強制経口投与し、同時にプロピオン酸テストステロン 0.4 mg/kg/日を皮下投与した試験を 4 回繰り返し行ったところ、フタル酸ジ-*n*-ブチルは抗アンドロゲン作用を持つ可能性が示唆されたが、明らかな再現性が得られなかった (Ashby and Lefevre, 2000a)。

EDSTAC (Endocrine Disruptor Screening and Testing Advisory Committee) の提案する思春期甲状腺アッセイに準じ離乳直後の雄の Alpk:Apf SD ラットにフタル酸ジ-*n*-ブチル 0、500 mg/kg/日を 14 日間強制経口投与した試験では、精巣上体、精嚢重量の減少がみられ、また 34 日間投与した実験では上記の変化に加え、包皮分離の遅延がみられた (Ashby and Lefevre, 2000b)。

以上、本物質の内分泌系への影響を調べるための *in vivo* 試験では、一般毒性が発現する用量 (2,000 mg/kg/日) を投与しても子宮増殖アッセイで影響は認められていない。ハーシュバーガー試験では、フタル酸ジ-*n*-ブチルは抗アンドロゲン作用を示す成績もあるものの、明らかな再現性が得られていない。しかし、雄性ラットを用いた思春期甲状腺アッセイ(Ashby & Lefevre, 2000 b)では包皮分離の遅延がみられ、妊娠期投与試験 (Ema et al.,2000a; Gray et al.,1999; Mylchreest et al., 1999, 2000)では F_1 雄に乳頭遺残、AGD の短縮がみられており、これらの影響は抗アンドロゲン作用による可能性が考えられている。これらの結果からフタル酸ジ-*n*-ブチルがエストロゲン作用を有する可能性は低いものと考えられる。

表 8-9　フタル酸ジ-*n*-ブチルの内分泌かく乱作用に関する*in vitro* 試験結果

項　目	試験方法及び条件	結果	結論	文献
ER に対する結合試験	方法: [^{3}H]-E2をリガンドとした競争結合試験、受容体: 未成熟SDラットの子宮ホモジネート、試験濃度: 1-1000 μM、温度: 30℃、pH: 7.6	IC50値: 4.7×10^{-5} M (E2: 1.3×10^{-9} M) E2に対する相対結合強度 (E2 = 1): 2.8×10^{-5}	ER結合性を示す (結合性は E2 の 1/36,000)	Zacharewski et al., 1998
	方法: [^{3}H]-E2をリガンドとした競争結合試験、受容体: Sf9/バキュロウイルスで発現させたヒトER、温度: 25℃、pH: 7.4	IC50値: 5.83×10^{-5} M (E2: 2.09×10^{-9} M) E2に対する相対結合強度 (E2 = 1): 3.6×10^{-5}	ER結合性を示す (結合性は E2 の 1/28,000)	Nakai et al., 1999
	方法: [^{3}H]-E2をリガンドとした競争結合試験、受容体: 卵巣摘出SDラットの子宮ホモジネート、温度: 4℃、pH: 7.4	IC50値: $>1\times10^{-3}$ M (E2: 8.99×10^{-10} M)	ER結合性を示さない	Blair et al., 2000
	方法: ヒトERに対する結合試験 (組み換えERα リガンドドメイン)	IC50値: $>10^{-4}$ M (E2: 1.2×10^{-9} M)	ER結合性を示さない	化学物質評価研究機構, 2001b
組換え培養細胞を用いたレポーター遺伝子アッセイ	細胞: Gal4-ヒトER遺伝子とGal4調節ルシフェラーゼレポーター遺伝子を一過的に導入したMCF-7細胞 暴露濃度: 0.1、1、10 μM (DBP)、 1 pM-10 nM (E2)	10 μMの暴露で、10 nM E2の活性に対して37%のレポーター遺伝子転写活性を検出	ERを介する遺伝子の転写活性化を示す	Zacharewski et al., 1998
	細胞: Gal4-ヒトER遺伝子とGal4調節ルシフェラーゼレポーター遺伝子を安定的に導入したHeLa細胞 暴露濃度: 0.1、1、10 μM (DBP)、1 pM-10 nM (E2)	0.1から10 μMの範囲で陰性	ERを介する遺伝子の転写活性化を示さない	

項　目	試験方法及び条件	結果	結論	文献
	細胞: ヒトER発現遺伝子及びER応答配列を組み込んだHeLa細胞 暴露濃度: 10^{-11}-10^{-5} M (DBP)	10^{-11} - 10^{-5} Mの範囲でアゴニスト活性は陰性 (E2: PC50:　$<10^{-11}$ M)	ERを介する遺伝子の転写活性化を示さない	化学物質評価研究機構, 2001b
	細胞: ラットER発現遺伝子及びER応答配列を組み込んだHeLa細胞 暴露濃度: 10^{-11}-10^{-5} M (DBP)	10^{-11} -10^{-5} Mの範囲でアゴニスト活性は陰性 (E2: PC50: $<10^{-9}$ M)	ERを介する遺伝子の転写活性化を示さない	Yamasaki et al., 2001
ヒトER応答性酵母増殖試験	細胞: ヒトERを導入した*S.cerevisiae* PL3株、暴露濃度: 10 μM (DBP)、1 nM (E2)、暴露期間: 5日間	5日目で弱い増殖を検出（選択培地での生存） E2では3日から明らかな増殖を検出	細胞増殖活性を示す	Zacharewski et al., 1998
酵母ツーハイブリッドアッセイ	細胞: Gal4 DNA結合ドメイン／ラットERリガンド結合ドメイン遺伝子、Gal4活性化ドメイン／コアクチベーターTIF2遺伝子及びβ-ガラクトシダーゼレポーター遺伝子を導入した酵母	REC10:＞ 3×10^{-4} M (E2: 3×10^{-10} M)	ERを介する遺伝子の転写活性化を示さない	Nishihara et al., 2000

ER: エストロゲン受容体;　E2: 17β-エストラジオール;　IC50: E2 による 50%阻害に相当する濃度;

REC10: 10^{-7}M E2 による活性値の 10%に相当する濃度;　PC50: E2 による最大活性値の 50%に相当する濃度

表 8-10　フタル酸ジ-*n*-ブチルの内分泌かく乱作用に関する*in vivo*試験結果

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
ラット SD 雌	皮下 (子宮増殖アッセイ 幼弱ラット 20日齢)	3 日間	0、40、200、1,000 mg/kg/日	子宮重量に影響なし	Yamasaki et al., 2001
ラット SD 雌 19日齢で卵巣摘出 (n=10)	強制経口 (子宮増殖アッセイ 卵巣摘出ラット)	31 – 34日齢 4日間	0、20、200、2,000 mg/kg/日	子宮重量に影響なし	Zacharewski et al., 1998
ラット SD 雌	皮下 (子宮増殖アッセイ 卵巣摘出ラット)	週齢不明 2日間	0、200、400 mg/kg/日を2日間皮下後または、1,000 mg/kg/日を2日間強制経口投与後、3日目にプロゲステロンを1匹あたり0.5 mg皮下投与	子宮重量に影響なし	Gray et al., 1999
ラット Alpk:ApfSD 雄 6週齢で去勢	強制経口 (ハーシュバーガーアッセイ)	去勢8日後投与開始 10日間	0、500、1,000 mg/kg/日 ＋ プロピオン酸テストステロン (TP) 0.4 mg/kg/日皮下投与	実験を4回繰り返し行ったところ、2回の実験では球海綿体筋＋肛門挙筋、尿道球腺、精嚢、前立腺の重量とも、500 mg/kg/日以上で対照群 (TP投与群)と比較して有意な低値を示したが、他の2実験では1,000 mg/kg/日で、精嚢、前立腺で有意な低値はみられず、さらにそのうちの1実験では尿道球腺で有意な低値はみられて	Ashby & Lefevre, 2000a

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
				いない。DBPは抗アンドロゲン作用を持つ可能性があると考えられるものの、4回の実験で明らかな再現性は得られていない	
ラット Alpk:ApfSD 雄	強制経口 (思春期) 甲状腺アッセイに準じた手法)	22 - 23日齢 14日間	0、500 mg/kg/日	500 mg/kg/日: 精巣、精嚢の重量減少	Ashby & Lefevre, 2000b
		22 - 23日齢 14日間＋20日間の回復期間	0、500 mg/kg/日	500 mg/kg/日: 精巣、精巣上体の重量減少	
		35 - 36日齢 14日間	0、500 mg/kg/日	精巣及び副生殖器官に異常はみられていない	
		22 - 23日齢 34日間	0、500 mg/kg/日	500 mg/kg/日: 精巣上体、精嚢の重量減少、包皮分離の遅延	

8.4　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_{50} 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イション試験では、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血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* 実験、*in vivo* 試験のいずれからも得られている。また、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。

9. リスク評価

9.1 環境中の生物に対するリスク評価

環境中の生物に対するリスク評価は、水生生物を対象とし、その影響を 3 つの栄養段階 (藻類・甲殻類・魚類) で代表させる。リスク評価は、無影響濃度等 (NOEC、LC、EC) を推定環境濃度 (EEC) で除した値である暴露マージン (MOE) と、無影響濃度等として採用した試験結果の不確実係数積を比較することにより行う。

9.1.1 リスク評価に用いる推定環境濃度

本評価書では、フタル酸ジ-*n*-ブチルの EEC として、環境省による 2000 年度の調査結果の河川 AA～C 類型における測定値の 95 パーセンタイル 0.30 μg/L を採用した (6.3 参照)。

9.1.2 リスク評価に用いる無影響濃度

リスク評価に用いるフタル酸ジ-*n*-ブチルの水生生物に対する無影響濃度等を表 9-1 に示した。3 つの栄養段階を代表する生物種 (藻類、甲殻類、魚類) のいずれについても長期毒性試験結果 (CMA, 1991; Thuren and Woin, 1991; 環境庁, 1996) を用いた (7.参照)。

これらの結果から、フタル酸ジ-*n*-ブチルの環境中の水生生物に対するリスク評価に用いる無影響濃度として、最も低濃度から影響のみられた魚類であるニジマスの卵からの成長抑制を指標とした 99 日間 NOEC の 0.10 mg/L (CMA, 1991)を採用した。

表 9-1　フタル酸ジ-*n*-ブチルの水生生物に対する無影響濃度等

生物レベル	生物種	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
藻類	*Selenastrum capricornutum* [1)] (ｾﾚﾅｽﾄﾗﾑ)	72 時間 NOEC 生長阻害 (ﾊﾞｲｵﾏｽ・生長速度)	0.30	環境庁, 1996
甲殻類	*Gammarus pulex* (ﾖｺｴﾋﾞ)	10 日間 NOEC 運動性低下	0.10	Thuren & Woin, 1991
魚類	***Oncorhynchus mykiss* (ﾆｼﾞﾏｽ)**	**99 日間 NOEC 卵からの 成長抑制**	**0.10**	**CMA, 1991**

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*
太字はリスク評価に用いたデータを示す。

9.1.3 暴露マージンの算出

フタル酸ジ-*n*-ブチルの環境中の水生生物に対する MOE を、魚類の 99 日間 NOEC の 0.10 mg/L を用いて、以下のように算出した。

$$\mathrm{MOE} = \mathrm{NOEC} / \mathrm{EEC}$$
$$= 100\ (\mu g/L) / 0.30\ (\mu g/L)$$

＝ 330

不確実係数: 室内試験の結果から野外での影響を推定する不確実係数 (10)

不確実係数積: 10

9.1.4 環境中の生物に対するリスク評価結果

算出された MOE は 330 であり、不確実係数積 10 より大きく、現時点ではフタル酸ジ-*n*-ブチルが環境中の水生生物に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

9.2 ヒト健康に対するリスク評価

ヒト健康に対するリスク評価は、我が国の住民を対象とする。フタル酸ジ-*n*-ブチルのヒトにおける定量的な健康影響データは得られていないため、ヒト健康に対するリスク評価には動物試験データを用いることとする (8.参照)。リスク評価は、実験動物に対する無毒性量等 (NOAEL、LOAEL) を推定摂取量で除した値である MOE と、評価に採用した毒性試験結果の不確実係数積と比較することにより行う。

9.2.1 ヒトの推定摂取量

フタル酸ジ-*n*-ブチルは、主に大気 (室内空気)、飲料水及び食物を通じてヒトに摂取されることが推定され、それぞれの経路からの 1 日推定摂取量を表 9-2 のように整理した (6.5 参照)。

リスク評価のヒトの推定摂取量として、吸入、経口及び全経路のヒトの体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量 0.96、4.0 及び 5.0 μg/kg/日をヒト健康に対するリスク評価に用いた。

表 9-2　フタル酸ジ-*n*-ブチルの 1 日推定摂取量

摂取経路		1 日推定摂取量 (μg/人/日)	体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量 (μg/kg/日)
吸入	大気 (室内空気)	48	0.96
経口	飲料水	140	4.0
	食物	58	
	小計	198	
全経路	合計	250	5.0

9.2.2 リスク評価に用いる無毒性量

フタル酸ジ-*n*-ブチルの反復投与毒性試験に関して、肝臓、腎臓、精巣及び血液が標的器官であり、経口経路では、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の用いられた結果から、貧血、肝臓・腎臓重量の高値等を指標とした NOAEL 176 mg/kg/日相当 (Marsman, 1995) をリスク評価に用いた。

吸入経路ではいずれもデータの質に問題があり、NOAEL を決定できないと判断した。

フタル酸ジ-*n*-ブチルの生殖・発生毒性試験では、SD ラットの交配期間及び妊娠期間を通じてフタル酸ジ-*n*-ブチルを 100 日間以上混餌投与した試験で、最低用量である 0.1% (雄 52、雌 80 mg/kg/日相当) 以上で F_1 生産児数の減少、F_2 生産児体重の低値がみられ (Wine et al., 1997)、

LOAEL は 52 mg/kg と判断した。

なお、IPCS と EU は、経口経路のヒト健康リスク評価に本評価書で採用した生殖・発生毒性試験の LOAEL を採用している。(EU, 2004; IPCS, 1997)。米国 EPA の IRIS では 1990 年に評価を行っており (U.S.EPA, 2001)、ラットの亜慢性～慢性の混餌投与試験より致死率の増加を指標とし、NOAEL を 125mg/kg/日相当 (Smiss, 1953) としている。カナダ環境省・保健省では、マウスの妊娠期間中の経口投与試験の胎児毒性、催奇形性を指標とした NOAEL62.5mg/kg/日相当 (Hamano et al., 1977) を採用している (Environment Canada, Health Canada, 1994)。我が国の環境省では、経口経路による健康リスクの初期評価に、ラットの妊娠 12～21 日目までの生殖・発生毒性試験の雄児の乳輪、乳頭の保持の発現率増加を指標とした NOAEL50mg/kg/日 (Mylchreest et al., 2000) を採用している (環境省, 2002)。いずれにおいても、吸入経路については評価されていない。また、オーストラリア保健・高齢者担当省ではフタル酸ジ-*n*-ブチルのリスク評価を実施していない。

9.2.3 暴露マージンの算出

フタル酸ジ-*n*-ブチルは、ヒトに関して主に吸入と経口の暴露経路からの摂取が推定される。吸入経路で評価できる試験データはないが、摂取量の約 2 割は吸入経路であるため、経口経路の MOE と両経路の合計摂取量からの MOE を以下のように算出した。また、生殖・発生毒性試験において、一般毒性よりも低い LOAEL が得られていることから、生殖・発生毒性に対する暴露マージンも算出した (表 9-3)。

a. 反復投与毒性に対する経口経路での暴露マージン

ラットへ 13 週間混餌経口投与した試験の NOAEL 176 mg/kg/日を用いて、以下のように算出した。

MOE＝NOAEL / ヒト体重 1 kg あたりの 1 日推定経口摂取量
＝176,000 (μg/kg/日) / 4.0 (μg/kg/日)
＝44,000
不確実係数: 動物とヒトの種差についての不確実係数 (10)
個人差についての不確実係数 (10)
試験期間についての不確実係数 (5)
不確実係数積: 500

b. 反復投与毒性に対する 1 日合計推定摂取量での暴露マージン

吸入経路で評価できる試験データはないが、経口経路の NOAEL 176 mg/kg/日相当を用いて、以下のように算出した。

MOE＝NOAEL / ヒト体重 1 kg あたりの 1 日合計推定摂取量
＝176,000 (μg/kg/日) / 5.0 (μg/kg/日)

＝35,000

不確実係数: 動物とヒトの種差についての不確実係数 (10)

個人差についての不確実係数 (10)

試験期間についての不確実係数 (5)

不確実係数積: 500

c. 生殖・発生毒性に対する暴露マージン

ラットの交配期間及び妊娠期間を通じてフタル酸ジ-*n*-ブチルを 100 日間以上混餌投与した試験の LOAEL 52 mg/kg/日相当を用いて、以下のように算出した。

c-1. 経口経路

MOE＝LOAEL / ヒト体重 1 kg あたりの 1 日合計推定経口摂取量

＝52,000 (μg/kg/日) / 4.0 (μg/kg/日)

＝13,000

不確実係数: 動物とヒトの種差についての不確実係数 (10)

個人差についての不確実係数 (10)

LOAEL を用いたことによる不確実係数 (10)

不確実係数積: 1,000

c-2. 1 日合計推定摂取量

MOE＝LOAEL の換算値 / ヒト体重 1 kg あたりの 1 日合計推定摂取量

＝52,000 (μg/kg/日) / 5.0 (μg/kg/日)

＝10,000

不確実係数: 動物とヒトの種差についての不確実係数 (10)

個人差についての不確実係数 (10)

LOAEL を用いたことによる不確実係数 (10)

不確実係数積: 1,000

表 9-3　フタル酸ジ-*n*-ブチルの暴露マージンと不確実係数積

毒性	摂取経路	体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量 (μg/kg/日)	NOAEL (mg/kg/日)	MOE	不確実係数積
一般毒性	吸入	0.96	— [1)]	— [2)]	— [2)]
	経口	4.0	176	44,000	500[3)]
	全経路 (合計)	5.0	176[4)]	35,000	500[3)]
生殖・発生毒性	経口	4.0	52[5)]	13,000	1,000[6)]
	全経路 (合計)	5.0	52[5)]	10,000	1,000[6)]

1) 調査した範囲では影響を適切に評価できる試験は得られていない。
2) 算出せず。
3) 種差 (10) ×個人差 (10) ×試験期間 (5)
4) 経口経路の NOAEL を用いた。
5) LOAEL を用いた。
6) 種差 (10) ×個人差 (10) ×LOAEL の使用 (10)

9.2.4　ヒト健康に対するリスク評価結果

表 9-3 に示したように、フタル酸ジ-*n*-ブチルの経口経路の MOE 44,000、全経路の MOE 35,000 はヒト健康に対する評価に用いた毒性試験結果の不確実係数積 500 よりも大きい。また、生殖・発生毒性に対する経口経路の MOE 13,000、全経路の MOE 10,000 についても不確実係数積 1,000 より大きいため、フタル酸ジ-*n*-ブチルは、現時点ではヒト健康に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

文　献　（文献検索時期：2001 年 4 月）[1)]

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2001) Doccumentation of the threshold limit values and biological exposure indices, 7th ed., Cincinatti.

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. (GDCｈ BUA, 1996 から引用).

BASF (1990b) Report on the acute irritation to the eye of the white rabbit based on OECD guideline. , (GDCｈ BUA, 1996 から引用).

BASF (1990c) Report on the maximization test for the sensitizing potential of dibutyl phthalate in guinea pigs. (GDCｈ 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.

1) 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。

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.

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 phthlate 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).

ECB, European Chemicals Bureau (2004) European Union Risk Assessment Report, DIBUTYL PHTHALATE. European Commission Joint Reseach Centre.

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 psedopregnant rats. Repro. Toxicol., **14**, 13-19.

Environment Canada, Health Canada (1994) Canadian Environmental Protection Act. Priority Substances List assessment report dibutyl phthalate. Ottawa, Ontario, Minister of Public Works and Government Services.

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 sulphonate) 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.

Hamano, Y., A.Kuwano, K. Inoue, Y. Oda, H. yamamoto, B. Mitsuda and N.Kunita (1977) Studies on Toxicity of Phthalic Acid Esters, 1st Report – Teratogenic Effects in Mice Administered Orally, Osaka-furitsu Koshu Eisei kenkyusho kenkyu Hokoku Shokuhin Eisei Hen., 8: 29-33. (Environment Canada, Health Canada, 1994 から引用)

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. (GDCh 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 multipulation 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.

Mackay, D., Paterson, S. and Shiu, W.Y. (1992) Generic models for evaluating the regional fate of chemicals. Chemosphere, **24**, 695-717.

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_1 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 Repoprt on Carcinogens. National Toxicology Program, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.

Nakai, M., Tabira, Y., Asai, D., Yakabe, Y., Shimyozu, T., Noguchi, M., Takatsuki, M. and Shimohigashi,

Y. (1999) Binding Characteristics of dialkyl phathakates 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*-butylphthlate by *Aeromonas* sp. 醗酵工学会誌、**57**, 50-53. (GDCｈ 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 α-benzene-hexachloride, dibutyl phthalte 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. (GDCｈ 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.

Smiss, C.C. (1953) Toxicity of butyl sterate, dibutyl sebacate, dibutyl phthalate and methoxyethyl oleate. Arch.Hyg.Occup.Med.7: 210-318. (U.S. EPA, 2002 から引用)

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 Prptection 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 (2001a) 化学物質有害性・リスク調査等報告書－PRTR 法指定化学物質の環境挙動・生態影響・健康影響－, 平成 12 年度通商産業省委託研究.

化学物質評価研究機構 (2001b) 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.

化学物質評価研究機構編 (2002a) 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/ceri_jp/koukai/sheet/sheet_indx4.htm,
http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home)

化学物質評価研究機構 (2002b) 平成 13 年度化学物質リスク評価のための河川モデル開発 報告書.

化学物質評価研究機構 (2003) 平成 14 年度化学物質リスク評価のための河川モデル開発 報告書.

環境庁環境化学物質研究会編 (1988) 環境化学物質要覧, 丸善.

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, 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) .

環境庁 (1997) 平成 9 年版　化学物質と環境.

環境庁 (1999a) 平成 10 年度 外因性内分泌攪乱化学物質等大気環境調査結果.
(http://www.env.go.jp/chemi/end/kento1101.html)

環境庁 (1999b) 平成 10 年度 水環境中の内分泌攪乱化学物質 (いわゆる環境ホルモン) 実態調査結果. (http://www.env.go.jp/chemi/end/kento1101.html)

環境庁 (2000a) 平成 11 年度 外因性内分泌攪乱化学物質等大気環境調査結果.
(http://www.env.go.jp/chemi/end/kento1202/index.html)

環境庁 (2000b) 平成 11 年度 水環境中の内分泌攪乱化学物質 (いわゆる環境ホルモン) 実態調査結果.

(http://www.env.go.jp/chemi/end/kento1202/index.html)
環境省 (2001) 平成 12 年度 水環境中の内分泌攪乱化学物質 (いわゆる環境ホルモン) 実態調査結果. (http://www.env.go.jp/chemi/end/kento1302/index.html)
環境省 (2002a) 内分泌攪乱化学物質に関する室内空気調査 (フタル酸エステル類) 報告書, 平成 13 年度環境省請負業務結果報告書, 住化分析センター.
環境省 (2002b) 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, 平成 13 年度環境省請負業務結果報告書, 日本食品分析センター.
環境省 (2002) 化学物質の環境リスク評価, 第 2 巻, フタル酸ジ-n-ブチル. (http://www.env.go.jp/chemi/report/h14-05/index.html)
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 から引用).
建設省 (1999) 平成 10 年度 水環境における内分泌撹乱物質に関する実態調査結果.
国土交通省(2001a) 下水道における内分泌撹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撹乱物質に関する実態調査結果.
財務省 (2003) 貿易統計 (http://www.customs.go.jp/toukei/info/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.
産業技術総合研究所 (2003) 産総研－曝露・リスク評価大気拡散モデル (AIST-ADMER) (http://unit.aist.go.jp/crm/admer/).
水道技術研究センター (2004) 「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」（平成 11～13 年度調査） (http://www.jwrc-net.or.jp/suishitsu/index.html).
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).
水道技術研究センター (2004) 「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」（平成 11～13 年度調査） (http://www.jwrc-net.or.jp/suishitsu/index.html).
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, 服部畦作 (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.
東京都 (東京都水道局) (2000) 平成 11 年度水道水等における内分泌かく乱化学物質の実態調査結果 (http://www.waterworks.metro.tokyo.jp/w_info/s_tyousa_h11.htm)
東京都 (東京都衛生局) (2001a) 平成 12 年度 室内環境中の内分泌かく乱化学物質の実態調査結果.平成 13 年 8 月.

東京都 (東京都水道局) (2001b) 平成 12 年度水道水等における内分泌かく乱化学物質の実態調査結果 (http://www.waterworks.metro.tokyo.jp/w_info/s_tyousa_h12.htm)

東京都 (東京都衛生局) (2001c) 平成 12 年度 東京湾内における魚貝類の内分泌かく乱化学物質調査結果.平成 13 年 8 月.

日本化学工業協会 (2002) (社) 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.

日本食品分析センター (1999) 個別化学物質の暴露量に関する調査, 平成 9 年度環境庁公害調査等委託費による報告書.（環境庁委託報告書）

日本食品分析センター (2001) 個別化学物質の暴露量に関する調査, 平成 11 年度環境庁公害調査等委託費による報告書.（環境庁委託報告書）

東野晴行, 北林興二, 井上和也, 三田和哲, 米澤義堯 (2003) 曝露・リスク評価大気拡散モデル (ADMER) の開発- 大気環境学会誌, **38** (2), 100～115.

化学物質の初期リスク評価書

No.11 フタル酸ジ-*n*-ブチル

作成経緯

2002 年 3 月	原案作成
2002 年 12 月	有害性評価部分 経済産業省 化学物質審議会管理部・審査部会 第 14 回安全評価管理小委員会 審議、了承
2003 年 9 月	Ver.0.9 (暫定版) 公表
2004 年 3 月	PRTR データを用いた暴露・リスク評価見直し原案作成
2004 年 7 月	有害性評価部分 初期リスク評価指針 Ver.1.0 に基づく修正、及び新たな情報の追加（経済産業省 化学物質審議会管理部・審査部会安全評価管理小委員会に報告）
2005 年 5 月	Ver.1.0 公表

初期リスク評価責任者

プロジェクトリーダー　中西準子

有害性評価外部レビュア

環境中の生物への影響 (7 章)

神戸女学院大学人間科学部　川合真一郎

ヒト健康への影響 (8 章)

香川医科大学医学部第一病理　今井田克巳

初期リスク評価実施機関, リスク評価担当者

財団法人　化学物質評価研究機構　西村浩、林浩次、三浦千明

独立行政法人　製品評価技術基盤機構　村田麻里子、平井祐介

連絡先

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 7F
tel. 03-5804-6136　fax. 03-5804-6149

独立行政法人 製品評価技術基盤機構 化学物質管理センター リスク評価課
〒151-0066 東京都渋谷区西原 2-49-10
tel. 03-3468-4096　fax. 03-3481-1959