

細胞間通信 (in vitro)	チャイニーズハム スター由来 V79 細胞	10-75 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 直接法	陰性	Bohrman et al. 1988 ¹⁾
正突然変異 (in vitro)	マウスL5178Y細胞	180-890 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 直接法	陽性	Wangenheim et al. 1988 ¹⁾
		5.6-41 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 代謝活性化法	陽性	
DNA 合成阻害 (in vitro)	マウスL5178Y細胞	9.4-940 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 直接法	陽性	Pellack-Walker et al. 1985 ¹⁾
ストランド切断 (in vitro)	マウスL5178Y細胞	16-470 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 直接法	陰性	Garberg et al. 1988 ¹⁾
		16-470 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 代謝活性化法	陽性	
ストランド切断 (in vitro)	マウスL5178Y細胞	94 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 直接法	陰性	Pellack-Walker et al. 1986 ¹⁾
姉妹染色体分体 (in vitro)	ヒトTリンパ球細胞	0.47-282 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 直接法	陽性	Erexson et al. 1985 ¹⁾
姉妹染色体分体 (in vitro)	ヒトリンパ球細胞	188 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 直接法	陰性	Jansson et al. 1986 ¹⁾
姉妹染色体分体 (in vitro)	ヒトTリンパ球細胞	1.7-470 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 代謝活性化法	陽性	Morimoto et al. 1980 ¹⁾
姉妹染色体分体 (in vitro)	ヒトTリンパ球細胞	282 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 代謝活性化法	陽性	Morimoto et al. 1983 ¹⁾
DNA 修復 (in vitro)	ヒト線維芽細胞	0.094-9400 $\mu\text{g}/\text{mL}$	陽性	Poirier et al. 1975 ¹⁾
DNA 合成阻害 (in vitro)	HeLa 細胞	188 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 代謝活性化法	陽性	Painter et al. 1982 ¹⁾
DNA 合成阻害 (in vitro)	ヒトWI-38 細胞	0.094-9400 $\mu\text{g}/\text{mL}$	陽性	Poirier et al. 1975 ¹⁾
小核 (in vivo)	マウス骨髄細胞	265 mg/kg, 経口	陽性	Ciranni et al. 1988 ¹⁾
小核 (in vivo)	マウス母体の骨髄細胞, 胎児肝細胞	妊娠 13 日目, 265 mg/kg, 経口	陽性	Ciranni et al. 1988 ¹⁾
小核 (in vivo)	マウス骨髄細胞	250 mg/kg, 経口	陰性	Gad-El Karim et al. 1986 ¹⁾
小核	マウス骨髄細胞	265 mg/kg, 腹腔内	陽性	Ciranni et al. 1988 ¹⁾

(in vivo)				
小核 (in vivo)	マウス骨髄細胞	40, 80 or 160 mg/kg, 腹腔内	陰性	Barale et al. 1990 ¹⁾
小核 (in vivo)	マウス骨髄細胞	47, 94 or 188 mg/kg, 腹腔内	陰性	Gocke et al. 1981 ¹⁾
精子形成におけ る染色体異常 (in vivo)	マウス精母細胞	2 ml of 0.08, 0.8 or 8 mg/L, 経口, 連日 5 世 代	陽性	Bulsiewicz, 1977 ¹⁾
染色体異常 (in vivo)	ラット骨髄細胞	72-180 mg/kg, 腹腔 内 300-510 mg/kg, 経口	陰性	Thompson et al. 1984 ¹⁾

4 がん原性

以下に示すフェノールのがん原性試験成績からは、IARC(1989)はがん原性を評価するには適切ではないと考えている。また、US EPA ではフェノールはグループ D(がん原性を評価するには十分な資料がない)に分類されている。

- 4.1 B6C3F₁ マウス 1 群雌雄各 50 例にフェノールを 5000, 2500, 0 mg/L の濃度で飲水に混入して 103 週間与えた。対照群雌雄各 50 例には市水を与えた。いずれの投与群も体重増加、飲水量の減少が用量に応じて減少した。5000 mg/L 群では、子宮内膜間質ポリープの増加(48 例中 5 例)がみられた(対照群は 50 例中 1 例)。悪性腫瘍の増加は認められなかった。その他の腫瘍はこの種の年齢では通常認められる頻度、種類のものであった。¹⁾(NCI, 1980)

- 4.2 Fisher 344 系ラット 1 群雌雄各 50 例にフェノールを 5000, 2500, 0 mg/L の濃度で飲水に混入して 103 週間与えた。対照群雌雄各 50 例には市水を与えた。5000 mg/L 群では、投与 20 週目から平均体重の減少がみられた。低用量群雌雄では、褐色細胞腫、白血病、リンパ腫、C 細胞甲状腺癌の有意な増加が認められた。¹⁾(NCI, 1980)

NTP は、腫瘍の用量相関性がないこと、雌で同種の腫瘍増加が認められないことから、がん原性は陰性と判断した。

- 4.3 ICR/Ha Swiss マウスにフェノール 3 mg をアセトンに溶解して週 3 回、52 週間吸入投与した。なお、誘発は DMBA150 µg で実施後、投与を行った。その結果、乳頭腫が DMBA 単独群と比較してフェノール群では増加した。¹⁾(Van Duuren et al., 1968; Van Duuren et al., 1976)

上記成績はフェノールの誘発性報告した以前の報告とも一致する。¹⁾(Boutwell et al., 1955, 1956; Salamon et al., 1957; Boutwell et al., 1959; Wynder et al., 1961)

- 4.4 ICR/Ha Swiss マウスにフェノール 3 mg をアセトンに溶解して週 3 回、460 日間吸入投与した。なお、誘発は軽度なプロモーター-benzo[a]pyrene 5 µg で実施後に投与を行った。

benzo[a]pyrene 単独群と比較してフェノールとの同時投与群では癌腫の一部では発現が減少した。¹⁾(Van Duuren et al., 1971, 1973; Van Duuren et al., 1976)

5 生殖発生毒性

該当文献なし。

6 局所刺激性

6.1 マウスを用いて感覚刺激性を Alarie assay 法で行った結果, 呼吸数 50%減少値(RD₅₀)は 638 mg/m³であった。¹⁾(De Ceaurriz et al., 1981)

6.2 ラットを用いて眼粘膜及び鼻粘膜刺激性を調べた結果, 906mg/m³を8時間吸入により振戦, 協調運動障害が認められた。¹⁾(Flickeinger, 1976)

7 その他の毒性

7.1 抗原性

7.1.1 CD-1 マウスにフェノール 19 mg/m³(5 ppm)を単回3時間及び連日5日間吸入する群を設けた。その結果, ストレプトコッカス エアゾール感染症, 肺の細菌感染への感受性に影響はなかった。¹⁾(Aranyi et al., 1986)

7.1.2 CD-1 マウスにフェノール 95.2, 19.5, 4.7, 0 mg/L を飲水に混入して4週間投与した。血液学的, 免疫学的検査を試験終了時に実施した。その結果, 対照群と比較して, 赤血球数の減少が投与用量に応じて, いずれの群でも認められたが, 白血球数, 白血球分画には影響はみられなかった。脾臓の総細胞密度の減少が用量に応じてみられたが, 統計学的には有意差はなかった。高用量群では, B細胞, T細胞分裂促進剤, B細胞及び T細胞分裂促進剤ヤマゴボウによる培養脾臓リンパ球増殖を抑制したが, コンカバナチンでは認められなかった。高用量, 中用量群では, T細胞依存抗原(ヒツジ赤血球など)に対する抗体産生を抑制した。¹⁾(Hsieh et al., 1992)

8 ヒトにおける知見

8.1 誤用

8.1.1 フェノール 4.8 g を誤飲して10分以内に死亡した。¹⁾(Andersen, 1869)

8.1.2 フェノール生理食塩液希釈液 56.7 g を誤飲しても特に問題はなかった。¹⁾(Leider et al., 1961)

8.1.3 フェノール(88%) 57 g 過剰投与例では生存したが, 重度な胃消化管障害(刺激性)がみられ, 同様に予想される心血管機能, 呼吸機能への影響が認められた。¹⁾(Bennett et al., 1950)

8.1.4 米国1974年ウイコンシンで起きたフェノールの重度な流出事故では, 地下水に流入し, 飲料水に影響を与えた。約1ヵ月後, 流出事故現場近くの住民が重度な健康被害を訴えた。流出事故6ヵ月後, フェノール汚染飲料水を飲んだ100名から治療記録を収集し

た(著者は一人あたりフェノール 10-240 mg を連日摂取したものと推定した)。統計学的に有意な増加としては、下痢、口のびらん、暗色尿、口の焼けが認められ、平均 2 ヶ月続いた。最初の被爆後 6 ヶ月目には理学的検査、臨床検査で意義ある異常は認められなかった。尿中のフェノール濃度は上昇なかった。¹⁾(Delfino et al., 1976; Baker et al., 1978)

8.1.5 英国ノースウェールズの川でフェノール汚染が起こり、飲料水に影響を及ぼした。飲料水は塩素処理をされた際、種々のクロロフェノールが生成した。汚染された飲料水を飲用した 344 家族及び 250 対照家族に郵便によるアンケートを行った。その結果、汚染していない地域に比べて汚染された地域では胃消化管などの障害が有意に増加した。フェノール濃度は数日間少なく見積もっても 4.7-10.3 µg/L であったと推察された。¹⁾(Jarvis et al., 1985)

8.1.6 重度な特発性新生児非抱合型高ビリルビン血症が病院で発生し、育児器具、床、壁の消毒のためフェノールを含む消毒薬を用いたためと判明した。消毒薬を使用しないときには、発生は治まった。¹⁾(Daum et al., 1976; Wysowski et al., 1978; Doan et al., 1979)

8.2 その他

8.2.1 被検者 24 名を用いてフェノールの Klingman マキシミゼーション試験を実施した結果、感受性は認められなかった。¹⁾(Klingman, 1966)

8.2.2 化学物質に感受性の高い患者 134 名(血中に揮発性有機化学物質が検出)にフェノール 0.008 mg/m³ を誘発曝露させた結果、107 名(80%)に悪影響がみられた。「感受性の高い患者」、「有害事象」という分類に入るものではなかった。この所見毒性学的な意義はあきらかではない。¹⁾(Rea et al., 1987)

8.2.3 暗順応した被検者 3 名にフェノール 0.015mg/m³ を 5 分間 6 回吸入曝露させた結果、光に対する感受性が増加した。¹⁾(Mukhitov, 1964)

引用文献

- 1) IPCS Environmental Health Criteria 161 Phenol. (Accessed; Feb. 2006, <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc161.htm>)

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2006 年 03 月 15 日	新規作成(検索式; JECFA-Monographs & Evaluations、TOXNET, RTECS: CAS No.: 108-95-2)

和名:フェンプロバメート

英名:Phenprobamate

No.: 783

コード: 008405

CAS 登録番号:673-31-4

別名:

収載公定書:

JP 薬添規 局外規(2002) 食添 粧原基・粧配規 外原規USP/NF EP FDA

最大使用量:

経口投与 130 mg

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

マウス	経口	840 mg/kg	Stille, 1962 ¹⁾
	静脈内	320 mg/kg	RTECS, 1983
	腹腔内	150 mg/kg	RTECS, NTIS
ラット	経口	1110 mg/kg	Stille, 1963 ²⁾
	腹腔内	275 mg/kg	Buñch, 1959 ³⁾
ウサギ	経口	1125 mg/kg	RTECS, 1972
	腹腔内	285 mg/kg	RTECS, 1972
モルモット	経口	930 mg/kg	Surber, 1959 ⁴⁾
	腹腔内	510 mg/kg	Surber, 1959 ⁴⁾

以下、2-8については該当文献なし。

2 反復投与毒性

3 遺伝毒性

4 癌原性

5 生殖発生毒性

6 局所刺激性

7 その他の毒性

8 ヒトにおける知見

引用文献

- 1) von G. Stille Zentrale Muskelrelaxantien Arzneimittel-Forschun. 1962; 12: 340-347

- 2) von G. Stille Zentrale Muskelrelaxantien Arzneimittel-Forschun. 1963; 13: 856-859
- 3) von O. Buřch Zur Antiphlogistischen Wirkung von γ -Phenylpropylcarbammat (MH 532), Einem Neuen Zentralen Muskelrelaxans mit Tranquillizer-Eigenschaften. Arch. Int. Pharmacodyn. 1959; 123: 140-147
- 4) Surber VW, Wagner-Jauregg T, Haring M γ -Phenylpropylcarbammat, eine neue Substanz mit muskelrelaxierenden und tranquilisierenden Eigenschaften. Arzneimittel-Forschung. 1959; 9: 143-146

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2006年01月15日	新規作成(検索式; JECFA-Monographs & Evaluations : CAS No.: 673-31-4) 新規作成(検索式; TOXNET: CAS No.: 673-31-4) 新規作成(検索式; RTECS: CAS No.: 673-31-4)

和名: 2-ブタノール

英名: 2-Butanol

No.: 786

コード: 106241

CAS 登録番号: 78-92-2

別名: セカンダリーブチルアルコール(109763), 第2ブタノール

収載公定書:

JP 薬添規 局外規 食添 粧原基・粧配規 外原規

USP/NF EP FDA

最大使用量: 殺虫剤

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

マウス	静脈内	764 mg/kg	RTECS, 1962
	腹腔内	771 mg/kg	RTECS, 1961
ラット	経口	2193 mg/kg	RTECS, NTIS
	経口	6200 mg/kg	RTECS, 1984
	静脈内	138 mg/kg	RTECS, 1985
	腹腔内	1193 mg/kg	RTECS, 1985
ウサギ	吸入	48500 mg/m ³ /3h	RTECS, 1984
	経口	4893 mg/kg	RTECS, 1972
	経口	4900 mg/kg	RTECS, 1984
モルモット	腹腔内	277 mg/kg	Tichy, 1985 ¹⁾
	腹腔内	1067 mg/kg	Tichy, 1985 ¹⁾
ハムスター	腹腔内	1218 mg/kg	Tichy, 1985 ¹⁾

以下、2-4については該当文献なし。

2 反復投与毒性

3 遺伝毒性

4 癌原性

5 生殖発生毒性

5.1 Sprague-Dawley ラット雌 1 群 15 匹に 2-ブタノール 7000、5000、3500、0 ppm 濃度を 1 日 7 時間妊娠 1~19 日に吸入させて、妊娠 20 日に屠殺して、胎仔体重、外観を観察した。半数は骨格観察、残りの胎仔は内臓観察を行った。その結果、7000ppm 群では、母体の体重

増加抑制及び摂餌量の減少がみられたが、胎仔の軽度な体重減少以外、外表、骨格、内臓に被験物質に関連した所見は認められなかった。²⁾ (Nelson, 1989)

以下、6-8については該当文献なし。

6 局所刺激性

7 その他の毒性

8 ヒトにおける知見

引用文献

- 1) Tichy M, Trcka V, Roth Z and Krivucova M QSAR analysis and data extrapolation among mammals in a series of aliphatic alcohols. Environ. Health Perspect. 1985; 61: 321-328
- 2) Nelson BK, Brightwell WS, Khan A, Burg JR and Goad PT Lack of selective developmental toxicity of three butanol isomers administered by inhalation to rats. Fund. Appl. Toxicol. 1989; 12: 469-479

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2004年04月05日	新規作成(検索式; JECFA-Monographs & Evaluations、TOXNET、RTECS: CAS No.: 78-92-2)

和名：フタル酸ジエチル

英名：Diethyl Phthalate

No.：787

コード：101815

CAS 登録番号：84-66-2

別名：DEP；ethyl benzene-1, 2-dicarboxylate；ethyl phthalate；phthalic acid ethyl ester

収載公定書：

JP 薬添規(2003) 局外規 食添 粧原基・粧配規(1999) 外原規

USP/NF(28/23) EP(5) FDA

最大使用量：

経口投与 8mg

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀^{1) 15) 27)}

マウス	経口	6172mg/kg
ラット	経口	8600mg/kg
モルモット	経口	8600mg/kg
ウサギ	経口	1000mg/kg

2 反復投与毒性

2.1 マウス

2.1.1 雌雄の B6C3F1 マウス(6 週齢)に、フタル酸ジエチル(DEP)の 0、12.5、25、50、100 μ L/day/匹(0、468、935、1,870、3,740 mg/kg/day 相当)を 4 週間経皮投与した実験で、雌の 25、100 μ L/day 群に肝臓の絶対及び相対重量の増加がみられている。²⁸⁾ (U.S.NTP, 1993)

2.1.2 また、雌雄の B6C3F1 マウス(6 週齢)に DEP 0、7.5、15、30 μ L/day/匹(0、193、386、772 mg/kg/day 相当)を 103 週間経皮投与した実験で、雌の 15 μ L/day 以上の群に腎臓重量の増加がみられている。²⁸⁾ (U.S.NTP, 1993)

2.2 ラット

2.2.1 ラット(系統、週齢、性別記載なし)にフタル酸ジエチル(DEP) 40 mg を 2、3 日間隔をあげながら 20 mg を 2 回、10 mg を 4 回、又は 5 mg を 8 回、静脈内投与した実験では、いずれの群でも肝臓において肉眼及び病理組織学的な異常はみられていない。¹⁸⁾ (Neergaard et al, 1975)

2.2.2 雌雄の SD ラット(週齢記載なし)に DEP 0、0.2、1.0、5.0% (雄: 0、150、770、3,160mg/kg/day 相当、雌: 0、150、750、3,710 mg/kg/day 相当)を 16 週間混餌投与した実験で、

雌の0.2%群で肝臓、胃、小腸、盲腸の相対重量の増加、雌の1%群に体重増加抑制と摂餌量の減少(第1日目のみ)、肝臓及び小腸の相対重量の増加がみられている。また、雄の5%群に甲状腺、副腎、下垂体、心臓相対重量の増加、雌雄の1%群に胃の相対重量の増加、雌雄の5%群に体重増加抑制、脳、肝臓、胃、腎臓、小腸、盲腸相対重量の増加がみられている。⁵⁾(Brown et al., 1978)

2.2.3 雄のF344 ラット(週齢記載なし)にDEPの0又は2%(0又は2,000 mg/kg/day 相当)を3週間混餌投与した実験で、投与群で肝臓重量の増加、血清中トリグリセリド量の減少、肝臓中カタラーゼ活性とカルニチンアセチルトランスフェラーゼ活性の増加、ミトコンドリアに対するペルオキシソームの割合の上昇がみられている。¹⁵⁾¹⁶⁾(Moody & Reddy, 1978, 1982)

2.2.4 雌雄のF344 ラット(6週齢)に、DEP 0、37.5、75、150、300 μ L/day/匹(0、214、429、858、1,715 mg/kg/day 相当)を4週間経皮投与した実験で、雌の150 μ L/day 以上の群及び雄の300 μ L/day 群に肝臓重量の増加、雌の150 μ L/day 群及び雄の150 μ L/day 以上の群に腎臓重量の増加がみられている。²⁸⁾(U.S.NTP, 1993)

2.2.5 また、雌雄のF344 ラット(6週齢)に、DEP 0、100、300 μ L/day/匹(0、285、855 mg/kg/day 相当)を104週間経皮投与した実験で、雄の100 μ L/day 以上の群に死亡率の増加、雌の300 μ L/day 群にヘマトクリット値、ヘモグロビン量及び赤血球数の増加、雄の300 μ L/day 群に平均体重の僅かな減少がみられている。また雌雄の投与群に脂肪肝の減少が用量相関的にみられている。²⁸⁾(U.S.NTP, 1993)

2.2.6 雌雄のラット(系統、週齢記載なし)にDEP 0、0.5、2.5、5.0%を2年間混餌投与した実験でも5%群で体重増加抑制がみられている。⁹⁾(German Chemical Society, 1994)

2.2.7 雌雄のSD ラット(8週齢)にDEP 0、40、200、1,000 mg/kg/day を4週間強制経口投与した試験(改良28日間反復投与毒性試験)で、1,000 mg/kg/day 群の雄で体重増加抑制、排尿回数の増加、血清クレアチニン濃度の減少、血清中エストラジオールの減少、雌で副腎の相対重量増加がみられている。NOEL(無影響量)は200 mg/kg/day と推定されている。³¹⁾(CERI, 2003)

2.3 ネコ

2.3.1 ネコ(系統、週齢、性別記載なし)をDEP 356 ppm(3,289 mg/kg/day 相当)に1日6時間、7日間吸入暴露した実験で、行動低下、嘔吐、中枢神経系の抑制、渇き、食欲減退がみられている。⁴⁾(BIBRA, 1994)

3 遺伝毒性

3.1 ネズミチフス菌(TA100、TA1535)を用いた復帰変異試験で代謝活性化酵素を含まない系で弱い陽性の報告がある(Agarwal et al.²⁾, 1985; Kozumbo et al.¹³⁾, 1982; Rubin et al.²²⁾, 1979)が、高純度のDEP(99.7%)では陰性の結果が得られている。¹⁰⁾(German Chemical Society 1998)

- 3.2 染色体異常試験では陰性と報告されている。¹²⁾ (Ishidate & Odashima, 1977)、²¹⁾ (Omori, 1976)、²⁶⁾ (Tsuchiya & Hattori, 1976)
DEP の *in vivo* 試験の報告はない。

4 癌原性

4.1 マウス

- 4.1.1 雌雄のB6C3F1 マウス(6 週齢)にフタル酸ジエチル(DEP)の 0、7.5、15、30 $\mu\text{L}/\text{day}$ (0、193、386、772 mg/kg/day相当) を103 週間経皮投与した実験で、雌では、7.5、15 $\mu\text{L}/\text{day}$ 群で肝細胞腺腫及び肝細胞腺腫・肝細胞癌合計の発生頻度が増加しているが、用量相関性がない(対照群、7.5、15、30 $\mu\text{L}/\text{day}$ 群で各々7/50、16/50、19/50、12/50)。一方、雄では、15 $\mu\text{L}/\text{day}$ 群で好塩基性型変異肝細胞巣が増加しているが、用量相関性がない。また、最高用量の30 $\mu\text{L}/\text{day}$ 群で肝細胞腺腫・肝細胞癌合計の発生頻度の増加に用量相関がみられているが、対照群の値が低すぎるので、この結果の有意性について疑問がある(対照群、7.5、15、30 $\mu\text{L}/\text{day}$ 群で、各々9/50、14/50、14/50、18/50)。²⁸⁾ (U.S.NTP, 1993)

4.2 ラット

- 4.2.1 雌雄のF344 ラット(6 週齢)にDEP 0、100、300 $\mu\text{L}/\text{day}$ (0、285、855 mg/kg/day相当)を104 週経皮投与した実験で、100、300 $\mu\text{L}/\text{day}$ の雌では乳腺繊維腫発生頻度の低下に用量相関がみられ、100 $\mu\text{L}/\text{day}$ の雌及び300 $\mu\text{L}/\text{day}$ の雌雄では皮膚の投与部位に棘細胞性病変(acanthosis)の発生がみられている。²⁸⁾ (U.S.NTP, 1993)
ヒトでの発がん性に関する報告はない。

5 生殖発生毒性

5.1 マウス

- 5.1.1 雌のICRマウスにフタル酸ジエチル(DEP)の 0、500、1,650、5,600 mg/kg/dayを妊娠0日から17日まで経皮投与した催奇形性実験では、親動物への影響として500 mg/kg/day以上の群で胸腺及び脾臓重量の減少、5,600 mg/kg/day群で下垂体重量の減少、副腎及び脾臓重量の増加がみられている。また胎仔への影響として5,600 mg/kg/day群で胎仔体重の減少、頸肋、腰肋の発生率の上昇がみられている。²⁵⁾ (Tanaka et al., 1987)
- 5.1.2 雌雄のICR マウス(7 週齢)(投与群20 匹/性/群、対照群40 匹/性)に交配前7 日間から交配期間を通して最終分娩腹仔の分娩までDEP 0、0.25、1.25、2.5 % (0、370、1,942、3,742 mg/kg/day 相当)を混餌投与した連続交配による生殖試験(F₀ 世代)で、DEP 投与群で親動物に死亡がみられている(1.25%群で雄1 例死亡、2.5%群で雄2 例及び雌1例死亡)が、いずれの群でも受胎率は100 %であり、分娩回数、出生時体重、性比にも影響はみられていない。¹⁴⁾ (Lamb et al., 1987)
- 5.1.3 上述の連続交配実験における対照群及び2.5% 群の最終分娩腹仔(哺育期間の投与

は中断) (F₁ 世代) を生後74(±10)日目から群内(20 匹/群/性)で交配させた生殖試験で、受胎率に差はないが、2.5% 群で出生時生存仔(F₂ 世代)数の減少がみられている。なお、2.5% 群のF₁ 世代への影響として雌雄で剖検時体重の低値、雄で前立腺重量の増加、精子濃度の低下、雌で肝重量の増加、下垂体重量の減少がみられている。¹⁴⁾ (Lamb et al., 1987)。

5.2 ラット

5.2.1 雌のSDラットにフタル酸ジエチル(DEP) 0、570、1,130、1,890 mg/kgを妊娠5、10及び15日に腹腔内に3回投与した実験では、すべての投与群で受胎能に差はないが、570 mg/kg以上の群で胎仔体重の減少がみられ、骨格変異、骨化遅延の発生率が増加している。²³⁾ (Singh et al., 1972)

5.2.2 雌のSDラットにDEP 0、0.25、2.5、5% (0、198、1,909、3,215 mg/kg/day相当)を妊娠6日から15日まで混餌投与した催奇形性実験で、いずれの群でも子宮重量、母動物あたりの黄体数、着床数、胚仔死亡数と生存胎仔数、胎仔体重、性比に影響がみられないのに対し、胎仔への影響として5%投与群で過剰肋骨の発生率の上昇(対照群8.8%に対し、21%)がみられている。⁶⁾ (Field et al., 1993)

5.2.3 雌雄のSD ラットにDEP 0、600、3,000、15,000 ppm (雄; 0、43、210、1,083 mg/kg/day、雌; 0、54、261、1,336 mg/kg/day 相当)を混餌投与した2 世代生殖毒性試験で、親動物への影響として3,000 ppm 以上の雄で血清テストステロン値の減少、15,000 ppm の雌雄で肝臓重量の増加、雄で肝ミクロソーム中CYP4A1、CYP3A2 含量の増加がみられたが、生殖能に対する影響はみられていない。仔動物への影響として、3,000 ppm で離乳時に雌の副腎及び子宮重量の減少が認められるが、その後の成長や生殖能に影響はみられていない。また、15,000 ppm で哺育期間中の仔動物の体重増加抑制、離乳時に雄または雌の肝臓重量の増加、胸腺、脾臓、副腎、前立腺及び子宮重量の減少が認められている。³²⁾ (経済産業省, 2003)

6 局所刺激性

該当文献なし。

7 その他の毒性

7.1 性腺及び性ホルモンに対する作用

7.1.1 雄のSD ラット(5 週齢)にフタル酸ジエチル(DEP)の 0又は1,600 mg/kg/day を4 日間強制経口投与した実験で、精巣毒性を誘発するミクロソーム膜とプロゲステロンとの結合に対する影響やプロゲステロン-テストステロン代謝に関与する酵素(17- α -ヒドロキシラーゼ、17-20-リアーゼ、17- β -ジヒドロゲナーゼ)の活性に対する影響はみられていない。^{7) 8)} (Foster et al., 1980, 1983)

- 7.1.2 一方、雄のWistar ラット(5 週齢)にDEPの 0又は2%(0又は2,000 mg/kg/day 相当)を7 日間混餌投与した実験で、投与群に血清及び精巣中のテストステロン量の減少がみられているが、精巣重量及び血清中ジヒドロテストステロン量に影響はみられていない。¹⁹⁾ ²⁰⁾ (Oishi & Hiraga, 1980a, 1980b)
- 7.1.3 Wistar ラットの雄(4 週齢)にDEP の0又は1,596 mg/kg/day を10 日間強制経口投与した実験では、精巣萎縮及び副生殖器官重量に対する影響はみられていない。¹¹⁾ (Gray & Butterworth, 1980)
- 7.1.4 エストロゲン作用あるいは抗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、エストロゲン作用を検出するため、雌の卵巣摘出SD ラット(8 週齢)にDEPの 0、200、600、2,000 mg/匹を7日間皮下投与した実験で、いずれの群でも子宮重量に影響は認められていない。さらにエストロゲン作用を検討するため、雌の卵巣摘出SD ラット(8 週齢)にDEP 0、200、600、2,000 mg/匹を7 日間皮下投与し、同時に 17α -エチニルエストラジオール0.5g/kg/day を7 日間皮下投与した実験で、いずれの群でも子宮重量に影響は認められていない。³⁰⁾ (CERI, 2001)
- 7.1.5 アンドロゲン作用あるいは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、アンドロゲン作用を検出するため、雄の去勢SD ラット(8 週齢)にDEP 0、200、600、2,000mg/kg/day を10 日間強制経口投与した実験で、いずれの群でも副生殖器官の重量に影響は認められていない。さらに抗アンドロゲン作用を検出するため、雄の去勢SD ラット(8 週齢)にDEP 0、200、600、2,000 mg/kg/day 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/day を10 日間皮下投与した実験で、いずれの群でも副生殖器官の重量に影響は認められていない。³⁰⁾ (CERI, 2001)
- 7.1.6 雌雄のSD ラット(8 週齢)にDEP 0、40、200、1,000 mg/kg/day を4 週間強制経口投与した試験(改良28 日間反復投与毒性試験)で、1,000 mg/kg/day 群の雄で血清中エストラジオールの減少、雌で副腎の相対重量増加がみられているが、精巣毒性は認められなかった。また、内分泌系への影響を捉えるために追加したLH、Testosterone、FSH、甲状腺ホルモン濃度、性周期検査および精子検査のほか下垂体、甲状腺の病理学的検査では異常はみられていない。³¹⁾ (CERI, 2003)

8 ヒトにおける知見

- 8.1 フタル酸ジエチル(DEP)の製造に従事する作業者が油状のDEP に何度も手や体に付着しても、刺激がみられないが、アルコールとの複合曝露によって眼や口の粘膜で中程度の一時的な刺激がみられることが報告されている。²⁴⁾ (Smith, 1924)
- 8.2 PVC 製チューブを使用した透析装置を使用した腎障害の血液透析患者(26 人)間で2 件の肝炎が発生し、その内、1 例は非特異的肝炎、他の1 例は薬物性肝炎と診断され

た。ポリ塩化ビニル製チューブを生理食塩水によって灌流したところ、灌流液1リットルあたり10-20 mg(UV 測定値)及び20-50 mg(IR 測定値)のDEP が検出され、DEPによる影響が疑われた。¹⁷⁾(Neergaard et al., 1971)

8.3 フタル酸ジオクチル含有ポリ塩化ビニル(PVC)ペレットを原料とする靴製造工場で、接触性皮膚炎に罹患している30 人に対して行ったパッチテストでは、1 人がDEP に陽性を示し(作業に従事していない対照群では陽性を示す者なし)、交差感作性(cross-sensitization)が示唆された。また皮膚炎症状のない作業従事者においても、30名中1 名でDEP に対する陽性を示している。²⁹⁾(Vidovic & Kansky, 1985)

引用文献

- 1) ACGIH (1991) American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. Fifth Edition, Cincinnati, Ohio, 200.
- 2) 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. *J. Toxicol. Environ. Health*, 16, 61-69.
- 3) Autian, J. (1973) Toxicology and health threat of phthalate esters: review of the literature. *Environ. Health Perspect.*, 4, 3-26.
- 4) BIBRA (1994) Toxicity Profile in diethyl phthalate.
- 5) Brown, D., Butterworth, K.R., Gaunt, I.F., Graso, P., and Gangollo, S.D. (1978) Short-term oral toxicology study of diethyl phthalate in the rat. *Food Cosmet. Toxicol.* 16, 415-422.
- 6) Field, E.A., Price, C.J., and Sleet, R.B. (1993) Development toxicity evaluation of diethyl and dimethyl phthalate in rats. *Teratology*, 48, 33-44.
- 7) Foster, P.M.D., Thomas, L.V., Cook, M.W., and Gangolli, S.D. (1980) Study of the testicular effects and changes in zinc excretion produced by some n-alkyl phthalates in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 54, 392-398.
- 8) Foster, P.M.D., Thomas, L.V., Cook, M.W., and Walters, D.G. (1983) Effect of di-n-pentyl phthalate treatment on testicular steroidogenic enzymes and cytochrome P-450 in the rat. *Toxicol. Lett.*, 15, 265-271.
- 9) German Chemical Society (1994) Diethyl phthalate. BUA Report 104.
- 10) German Chemical Society (1998) BUA Report 193.
- 11) Gray, T.J.B. and Butterworth, K.R. (1980) Testicular atrophy produced by phthalate esters. *Arch. Toxicol. Suppl.* 4, 452-455.
- 12) Ishidate, M., Jr. and Odashima, S. (1977) Chromosome tests with 134 compounds on Chinese hamster cells *in vitro*- a screening for chemical carcinogens. *Mutat. Res.*, 48, 337-353

- 13) Kozumbo, W.J., Kroll, R., and Rubin, R.J. (1982) Assessment of the mutagenicity of phthalate esters. *Environ. Health Perspect.*, 45, 103-109.
- 14) Lamb, J.C., Chapin, R.E., Teague, J., Lawton, A.D., and Reel, J.R. (1987) Reproductive effects of four phthalic acid esters in the mouse. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 88, 255-269.
- 15) Moody, D.E. and Reddy, J.K. (1978) Hepatic peroxisome (microbody) proliferation in rats fed plasticizers and related compounds. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 45, 497-504.
- 16) Moody, D.E. and Reddy, J.K. (1982) Serum triglyceride and cholesterol contents in male rats receiving diets containing plasticizers and analogues of the ester 2-ethylhexanol. *Toxicol. Lett.*, 10, 379-383.
- 17) Neergaard, J., Nielsen, B., Faurby, V., Christensen, D.H., and Nielsen, O.F. (1971) Plasticizers in P.V.C. and the occurrence of hepatitis in a haemodialysis unit. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 5, 141-145.
- 18) Neergaard, J., Nielsen, B., Faurby, V., Christensen, D.H., and Nielsen, O.F. (1975) On the exudation of plasticizers from PVC haemodialysis tubings. *Nephron*, 14, 263-274.
- 19) Oishi, S. and Hriaga, K. (1980a) Testicular atrophy induced by phthalic acid esters. *Jpn. J. Pharmacol. Suppl.*, 30, 239.
- 20) Oishi, S. and Hiraga, K. (1980b) Testicular atrophy induced by phthalic acid esters: effect on testosterone and zinc concentrations. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 53, 35-41.
- 21) Omori, Y. (1976) Recent progress in safety evaluation studies on plasticizers and plastic and their controlled use in Japan. *Environ. Health Perspect.*, 17, 203-209.
- 22) Rubin, R.J., Kozumbo, W., and Keoll, R. (1979) Ames mutagenic assay of a series of phthalic acid esters: positive response of the dimethyl and diethyl esters in TA100. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 48, A133.
- 23) Singh, A.R., Lawrence, W.H., and Autian, J. (1972) Teratogenicity of phthalate Esters in Rats. *J. Pharm. Sci.*, 61, 51-55.
- 24) Smith, O. M. (1924) Toxic properties of diethylphthalate. *J. Am. Pharm. Assoc.*, 13, 812.
- 25) Tanaka, C., Siratori, K., Ikegami, K., and Wakisaka, Y. (1987) A teratological evaluation following dermal application of diethyl phthalate to pregnant mice. *Oyo Yakuri*, 33, 387-392.
- 26) Tsuchiya, K. and Hattori, K. (1976) Chromosomal study on human leucocytes cultures treated with phthalate acid ester. *Rep. Hokkaido Inst. Public Health*, 26, 114.
- 27) U.S. National Institute for Occupational Safety and Health. Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 28) U.S.NTP (1995) NTP Technical Report. Toxicology and carcinogenesis studies of diethylphthalate in F344/N rats and B6C3F1 mice (dermal studies) with dermal initiation/promotion study of diethylphthalate and dimethylphthalate in male Swiss(CD-1) mice. NTR TR 429. US Department of Health and Human Services, 1993.

- 29) Vidovic, R. and Kansky, A. (1985) Contact dermatitis in workers processing polyvinyl chloride plastics. *Dermatosen*, 33, 104-105.
- 30) CERi(化学物質評価研究機構)(2001b)平成 11 年度新エネルギー・産業技術総合開発機構委託業務化学物質の内分泌攪乱効果に関する評価及び試験法の開発報告書.
- 31) CERi(化学物質評価研究機構)(2003)平成 14 年度経済産業省環境対応技術開発等委託調査研究、環境ホルモン効果に関する評価・試験法開発報告書.
- 32) 経済産業省(2003)「二世代繁殖毒性試験報告書」.

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005 年 12 月 14 日	MEDLINE/PubMed : diethyl phthalate

和名：フタル酸ジブチル

英名：Dibutyl Phthalate

No.：789

コード：002326

CAS 登録番号：84-74-2

別名：ジブチルフタレート、DBP；di-n-butyl phthalate；1, 2-benzenedicarboxylic acid dibutyl ester；phthalic acid dibutyl ester

収載公定書：

JP 薬添規(2003) 局外規 食添 粧原基・粧配規(1997) 外原規(1991)
 USP/NF EP(5) FDA

最大使用量：

経口投与 15mg

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀^{1) 4) 20) 39)}

マウス	腹腔内	4,140mg/kg
ラット	経口	8,000mg/kg
	腹腔内	3,050mg/kg

2 反復投与毒性

2.1 マウス

2.1.1 雄のICR マウス(週齢不明)にフタル酸ジブチル(DBP)の 0又は20,000 ppm (0又は2,600 mg/kg/day 相当)を7 日間混餌投与した実験では、2,600 mg/kg/day 群で体重の減少、肝臓重量の増加、腎臓量の減少、精巣及び肝臓での亜鉛濃度の減少がみられている。³²⁾(Oishi & Hiraga, 1980b)、²⁾(ATSDR, 1990)

2.1.2 CD-1 マウス(11 週齢)にDBP 0、0.03、0.3、1.0% (0、52.5、525、1,750 mg/kg/day 相当)を126 日間混餌投与した実験では、1,750 mg/kg/day 群で体重の減少、肝臓重量の増加がみられている。³³⁾(Reel et al., 1984)、⁶⁾(CERHR, 2000)

2.1.3 マウスに(系統・週齢不明) DBP 0、628、1,248 mg/kg/day を21 日間混餌投与した実験では、1,248 mg/kg/day 群で体重の減少がみられている。²⁾(ATSDR, 1990)

2.1.4 B6C3F1 マウス(6 週齢)にDBP 0、1,250、2,500、5,000、10,000、20,000 ppm (雄: 163、353、812、1,601、3,689、雌: 238、486、971、2,137、4,278 mg/kg/day 相当)を13 週間混餌投与した実験で、雄812 mg/kg/day 以上の群で体重増加抑制、肝臓重量の増加、雌238 mg/kg/day 以上の群で腎臓重量の増加、雄の1,601 mg/kg/day 以上の群、雌の4,278 mg/kg/day 群で肝臓の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ている。²⁶⁾(Marsman, 1995)、⁶⁾(CERHR, 2000)

2.2 ラット

2.2.1 ラット(系統及び週齢不明)にフタル酸ジブチル(DBP)の0又は348 mg/kg/day 相当を21 日間混餌投与した実験では、348 mg/kg/day 群で血中コレステロールの減少、肝臓重量の増加がみられている。⁵⁾(Bell, 1982)、²⁾(ATSDR, 1990)

2.2.2 雌雄のWister ラット(週齢不明)にDBPの0又は250 mg/kg/day 相当を34-36 日間混餌投与した実験では、250 mg/kg/day群で体重の減少、肝細胞壊死がみられており、肝臓のミトコンドリアのエネルギー代謝が阻害されることも報告されている。²⁹⁾(Murakami et al., 1986a)、²⁾(ATSDR, 1990)

2.2.3 雌雄のWisterラット(週齢不明)にDBP の0又は2,500 mg/kg/day 相当を35-45 日間混餌投与した実験では肝臓のミトコンドリア酸化が減少したほか、脾臓の重量増加がみられている。³⁰⁾(Murakami et al., 1986b)、²⁾(ATSDR, 1990)

2.2.4 ラット(系統及び週齢不明)にDBP 0、628、1,248 mg/kg/day 相当を21 日間混餌投与した実験では628 mg/kg/day 以上の群で肝臓重量増加、1,248mg/kg/day 群で腎臓重量の増加がみられている。²⁾(ATSDR, 1990)

2.2.5 雌雄のWistar ラット(6 週齢)に、DBP 0、400、2,000、10,000 ppm(雄: 0、27、142、688、雌: 0、33、161、816 mg/kg/day 相当)を3 カ月間混餌投与した実験で、雄688 mg/kg/day 群で、肝臓のペルオキシソーム増生、組織学的変化、甲状腺ホルモン(T3)量の減少、貧血、雌816 mg/kg/day で肝臓と腎臓の重量増加、甲状腺ホルモン(T3)量の減少がみられているが、甲状腺に組織学的変化はみられていない。また、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みられていない。従って、これらのパラメータも含めて本試験における最小副作用量(NOEL)は雄で142 mg/kg/day、雌で161 mg/kg/day と判断されている。⁴⁾(BASF, 1992)、⁶⁾(CERHR, 2000)

2.2.6 雌雄のF344 ラット(5-6週齢)に、DBP 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/day 相当)を13 週間混餌投与した実験で、雄359 mg/kg/day 以上の群でヘモグロビン量と赤血球数の減少、血小板数、血清アルブミンの増加、肝臓のパーミトイルCoA 酸化酵素(PCAO)の増加、肝臓、腎臓重量の増加、720 mg/kg/day 以上の群で体重増加抑制、肝臓の組織学的変化、2,964 mg/kg/day 群で肝臓のペルオキシソーム増生、雌356 mg/kg/day 以上の群で肝臓のPCAO の増加、712mg/kg 以上の群で肝臓、腎臓重量の増加、1,413 mg/kg/day 以上の群で体重増加抑制、2,943mg/kg/day 群で肝臓のペルオキシソーム増生がみられている。²⁶⁾(Marsman, 1995)、⁶⁾(CERHR, 2000)

2.2.7 雄のWister ラット(4 週齢)をDBP 0、0.5、50 mg/m³ (0、0.044、4.4 ppm)に6 時間/日 × 5 日/週 × 3-6 カ月間吸入暴露した実験では、50 mg/m³ (4.4 ppm)群で体重減少、肺の相対重量増加がみられている。²¹⁾ ²²⁾(Kawano, 1980a, 1980b)、²⁾(ATSDR, 1990)

2.2.8 ラット(系統及び週齢不明)をDBP 0、2.5 ppm に6 時間/日×5 日間吸入暴露した実験では、2.5ppm 群で肺のチトクロームP-450 含量の減少がみられている。³⁶⁾(Walseth & Nilsen, 1984)、²⁾(ATSDR, 1990)

2.3 ウサギ

2.3.1 ウサギ(系統及び週齢不明)にDBP 0、4,200 mg/kg/day を90 日間経皮投与した実験では腎臓に障害(詳細不明)がみられている。²⁵⁾(Lehman, 1955)、²⁾(ATSDR, 1990)

3 遺伝毒性

3.1 ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験では陰性の報告が多いが、陽性の報告もある。陽性は代謝活性化系を含まない系において報告されているが、溶媒対照の2 倍程度で用量相関もない。²⁰⁾(IPCS, 1997)

3.2 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、1つは代謝活性化を含まない系で陽性を示しているが、細胞に毒性が出ている用量での陽性である²⁰⁾(IPCS, 1997)。また、他の1つは代謝活性化系において陽性となっている³⁾(Barbar et al., 2000)。

3.3 染色体異常試験ではいずれも陰性と報告されている²⁰⁾(IPCS, 1997)。また、ALB/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³⁾(Barbar et al., 2000)。しかし、ヒトの上部気道から採取した粘膜細胞におけるDNA 損傷試験で陽性が報告されている²⁴⁾(Kleinsasser et al., 2000)。DBP の*in vivo* 試験の報告はない。

4 癌原性

4.1 Wistar ラットにフタル酸ジブチル(DBP)の 0又は55 mg/kg/day を1 年間混餌投与した実験では、投与に関連した腫瘍の発生はみられていない。また、ラット(系統及び週齢不明)にDBP 0、100 - 500mg/kg/day を15 - 21 カ月間投与した実験及び2,500 ppm を18 カ月間以上混餌投与した実験では、投与に関連した腫瘍の発生はみられていない。¹⁶⁾(German Chemical Society, 1987)、²⁾(ATSDR, 1990)

5 生殖発生毒性

5.1 マウス

5.1.1 雌のICRマウス(8-16週齢で交配)にフタル酸ジブチル(DBP)の 0、0.05、0.1、0.2、0.4、1.0% (0、80、180、350、660、2,100 mg/kg/day相当)を妊娠0-18日まで混餌投与した実験では、2,100 mg/kg/day群で死胚の増加、外脳症、脊椎二分症、母動物の体重減少がみられている。³⁴⁾(Shiota et al., 1982)

5.1.2 雌雄のCD-1マウス(11週齢)にDBP 0、0.03、0.3、1.0 % (0、52.5、525、1,750 mg/kg/day相当)を106日間(同居前7日間及び98日間の同居中)混餌投与したNTPプロトコール実験では、1,750 mg/kg/day群で妊娠率の低下、産仔数及び生存仔数の減少、組換え交

配では、高用量の雌と対照群の雄の交配で妊娠率、産仔数、生存出生仔率、生存胎仔体重の減少がみられている。³⁸⁾ (Lamb et al., 1987)

- 5.1.3 雌のB6C3F1マウス(週齢不明)にDBP 0、20,000 ppm (0、2,600 mg/kg/day相当)を妊娠期間中混餌投与した実験では、2,600 mg/kg/day群で全胚吸収がみられている。²³⁾ (Killinger et al., 1988a)、²⁾ (ATSDR, 1990)

5.2 ラット

- 5.2.1 雌のWistar ラット(10-14 週齢で交配)にフタル酸ジブチル(DBP)の 0、750、1,000、1,250 mg/kg/day を妊娠7-9、10-12、13-15 日に強制経口投与した実験では、いずれの妊娠期間中の投与においても750mg/kg/day 以上の群で着床後吸収胚の増加がみられ、妊娠7-9 日の投与では、750mg/kg/day 以上の群で骨格奇形の増加、生存胎仔数の減少、胎仔体重の減少、妊娠10-12日の投与では750 mg/kg/day 以上の群で生存胎仔数の減少、750 mg/kg/day 群及び1,250mg/kg/day 群で胎仔体重の減少がみられているが奇形はみられず、妊娠13-15 日の投与では、750 mg/kg/day 以上の群で口蓋裂、胸骨癒合の増加、1,000 mg/kg/day 以上の群で生存胎仔数の減少がみられている。⁹⁾ (Ema et al., 1995a)

- 5.2.2 上記実験では、胎仔の奇形は妊娠7-9日及び妊娠13-15 日の投与でみられており妊娠10-12 日の投与ではみられておらず、高用量を1,500 mg/kg/day とした類似の実験でも同様な結果が得られている。⁸⁾ (Ema et al., 1994)

- 5.2.3 雌のWistar ラット(14 週齢で交配)にDBP 0、1,500 mg/kg/day を妊娠6-16日のうち1 日のみ単回強制経口投与した実験においても奇形は妊娠8、9、15 日の投与で明瞭な骨格奇形(頸椎、胸椎、肋骨など)、妊娠9 日の投与では外脳症、腎盂拡張、妊娠15 日の投与では口蓋裂がみられている。¹²⁾ (Ema et al., 1997)

- 5.2.4 雌のWistar ラット(14 週齢で交配)にDBP 0、0.5、1.0、2.0% (0、331、555、661 mg/kg/day相当)を妊娠11-21 日まで混餌投与した実験では、555 mg/kg/day 以上の群で母動物の体重増加抑制がみられ、胎仔に対する影響として555 mg/kg/day 以上の群で停留精巣、肛門-生殖突起間距離(Anogenital distance:AGD)短縮、661 mg/kg/day 群で胎仔体重減少、口蓋裂、胸骨癒合がみられているが、雌の生殖器には影響はみられていない。¹³⁾ (Ema et al., 1998)

- 5.2.5 雌のWistar ラット(14 週齢で交配)にDBP 0、500 (妊娠15-17 日のみ)、1,000、1,500 mg/kg/day を妊娠12-14、15-17、18-20 日に強制経口投与した実験からDBP 誘発の停留精巣やAGD 短縮の発生に最も感受性が高い時期は妊娠15-17 日であることを報告している。¹⁴⁾ (Ema et al., 2000)

- 5.2.6 雌のSD ラット(8 週齢で交配)にDBP 0、100、250、500 mg/kg/day、または0、0.5、5、50、100、500 mg/kg/day を妊娠12-21 日まで強制経口投与した実験では、100 mg/kg/day以上の群で雄出生仔に乳頭遺残、250 mg/kg/day 以上の群でAGD 短縮、500 mg/kg/day 群の雄出生仔で尿道下裂、停留精巣、前立腺、精巣上体、精囊、精管の発育不