

1 Didodecyl Phthalate (DIDP)

2

3 1. トキシコキネティクス

4 雄ラットへ経口投与(0.1-1,000mg/kg)された DIDP は、その一部(0.1 mg/kg の投与で約
5 56%)が小腸エステラーゼによりモノエステル体(MIDP)に代謝された後、急速に吸収されて尿
6 中、便中に排泄される。DIDP の吸収量には投与量による限界が認められ、小腸における代
7 謝の飽和が示唆された。

8 尿中に検出される主な代謝物はフタル酸とモノエステル体の側鎖酸化物であり、DIDP、
9 MIDP は検出されない。未代謝の親化合物および MIDP は便中に排泄される。

10 臓器への分布量は、吸収量に比例し蓄積性は認められない。また、1,000 mg/kg の投与 3
11 日後に、臓器中に検出される DIDP は 1%以下である(General Motors Corporation 1983)。

12 経皮吸収はほとんど認められず、ラットでは 7 日間で 2%以下である(Elsisi et al. 1989)。
13 DEHP を用いた *in vitro* ヒト、ラット皮膚吸収試験の結果から、ヒト皮膚を通じた吸収はラットよ
14 りさらに少ないと想定される(Scott et al. 1987)。

15 SD ラットへの吸入暴露(91 mg/m³, 6hr)では、投与後 72 時間後までに肺に取り込まれた
16 DIDP の約 73%が体内に取り込まれ、臓器への分布後、尿と糞便を通して排出される。全排出
17 経路からの排出による半減期は、26 時間であった(General Motors Research Laboratories
18 1981)。

19

20 2. 一般毒性

21 F344 ラットを用いた 21 日間(BIBRA 1985)および 28 日間(Lake et al. 1991)、Sprague-Dawley
22 ラットを用いた 28 日間(BASF 1969a)および 90 日間(BASF 1969b)、Charles River CD ラットを用
23 いた 90 日間(Hazleton Laboratories 1968b)の混餌投与試験が実施されている。

24 BASF による 28 日間試験(BASF 1969a)以外では、精巢の病理検査が実施されているが、
25 影響は認められなかった。全ての試験において肝重量の増加が認められ、BIBRA の試験
26 (BIBRA 1985)では、ペルオキシゾーム増殖、血清トリグリセリド、コレステロールの増加、肝細
27 胞の好塩基性および好酸性変化が認められた。Lake らの試験では、ペルオキシゾーム増殖
28 が認められた(Lake et al. 1991)。Charles River CD ラットを用いた、90 日間試験では、586(雄)、
29 686(雌) mg/kg 投与群で、腎重量増加および甲状腺の小胞サイズおよびコロイド、上皮の組
30 織学的変化が認められた(Hazleton Laboratories 1968b)。F344 雄ラット 28 日間試験(Lake et
31 al. 1991)では、116 mg/kg 以上において肝比重量増加が、Sprague-Dawley ラット 90 日間試験
32 (BASF 1969b)では、120 mg/kg 以上の雌において肝および腎の比重量増加が認められたこと
33 から、ラット混餌投与による NOAEL は、それぞれ 57(雄)、60(雌)mg/kg であった。

34 ラットを用いた 2 週間吸入暴露試験(505 mg/m³)では、肺で限局的な炎症性変化が認めら
35 れた以外には変化は認められなかった(General Motors Research Laboratories 1981)。

36 イヌを用いた 90 日間混餌試験において、77 mg/kg 以上の投与群で肝細胞性の腫張およ

1 び空砲化が認められ、NOAEL は、15mg/kg(雄)であった。精巣に障害は認められなかった
2 (Hazelton Laboratories 1968a)。

3

4 3. 生殖毒性

5 Cri:CDBR, VAF Plus ラットへの混餌投与による 1 世代(0, 0.25, 0.5, 0.75, 1%を交配 10 週前
6 から離乳まで投与)および 2 世代試験(0, 0.2, 0.4, 0.8% および 0, 0.02, 0.06, 0.2, 0.4%を F₀ 動
7 物交配 10 週前から F₂ 離乳まで投与)試験が実施されている(Hushka et al. 2001)。2 世代試験
8 では、正常精子のわずかな減少および発情周期の短縮が最高用量群(0.8%)の F₀ 動物で認め
9 られたが、F₁ 動物ではこれらの変化は認められなかった。いずれの試験においても繁殖成績
10 や生殖系臓器における病理検査に影響は認められず、生殖毒性の NOAEL は、0.8%(雄:
11 427-929 mg/kg、雌: 508-927 mg/kg)であった。

12 ラット子宮サイトゾルを用いた *in vitro* 試験でエストロゲン受容体への結合は認められなか
13 った。また、エストロゲンにより発現する遺伝子の発現活性は認められなかった(Harris et al.
14 1997; Zacharewski et al. 1998)。

15 DIDP のモノエステル体について *in vitro* 試験は実施されていない。

16 DIDP は、幼若ラットもしくは成体子宮摘出ラットを用いた試験で子宮重量や膈の上皮細胞
17 角質化の増加を引き起こさない(Zacharewski et al. 1998)。

18 上記 2 世代試験において DIDP 0.4% (295 mg/kg) までを投与された親ラットから生まれた雄
19 児動物では、乳頭遺残は認められず、肛門生殖突起間距離は正常であったことから、本用量
20 では抗アンドロゲン作用は示されない(Hushka et al. 2001)。

21

22 4. 発生毒性

23 1 群 10 匹の Wistar ラットを用い、妊娠 6-15 日に DIDP 0,40,200,1000 mg/kg 強制経口投与
24 し、妊娠 20-21 日に胎児を剖検検査した結果、1000 mg/kg 群では、母動物において肝重量増
25 加および膈出血が認められた。200 mg/kg 以上の投与群の胎児で、痕跡状過剰頸肋や過剰
26 腰肋などの骨格変異の増加が認められた(Hellwig et al. 1997)。報告者は、この試験の
27 NOAEL を 200 mg/kg と報告しているが、NTP では、200 mg/kg 群における胎児の骨格変異が
28 統計学的に有意であることから、発生毒性の NOAEL を 40 mg/kg と判断している。

29 1 群 25 匹の Sprague-Dawley ラットを用いて、妊娠 6-15 日に DIDP 0,100,500,1000 mg/kg
30 を強制経口投与し、妊娠 20-21 日に胎児を剖検検査した結果、1000 mg/kg 群の母動物では、
31 摂餌量および体重の低下が認められた。痕跡様頸肋や腰肋を有する胎児の割合が 500
32 mg/kg 以上で用量依存的かつ有意に増加し、変異を有する胎児を出産した母動物の割合も
33 1000 mg/kg で有意に増加した(Waterman et al. 1999)。報告者らは、母動物および発生毒性
34 の LOAEL を 1,000、NOAEL を 500 mg/kg と報告しているが、NTP では、頸肋や腰肋の有意な
35 増加より発生毒性の NOAEL を 100 mg/kg と判断している。

36 各群 10 匹の Cri:CDBR, VAF Plus ラットを用い DIDP 0, 0.2, 0.4, or 0.8% を交配 10 週前から

1 妊娠期、授乳期を通じて混餌投与した結果、0.4%以上の投与群で F₁ および F₂ の雌雄で肝肥
2 大および好酸性変化が、認められた。0.8%群の F₁ および F₂ 雌雄で、生後の体重増加抑制が
3 認められ、生後 0 および 4 日の生存率は、0.8%群の F₁ で低下した。さらに、F₂ では、生後 1 お
4 よび 4 日の生存率低下が全ての投与群で、生後 7 および 21 日の生存率低下が 0.8%群で認
5 められた。これに先立って行われた 1 世代試験では、0.5%以上の投与群で新生児体重の低
6 下が認められた。さらに低用量の DIDP 0, 0.02, 0.06, 0.2, 0.4% を交配 10 週前から妊娠期、授
7 乳期を通じて混餌投与した結果、母動物への影響は肝臓重量の増加と軽度の組織学的効果
8 のみであった。F₁ 児の発達への影響は認められなかったが、0.2%以上の F₂ 児では、生後 1 お
9 よび 4 日生存率の低下および新生児体重の低下が認められた。雄の肛門生殖突起間距離
10 の変化や乳頭遺残は認められなかった。サテライトで実施された餌交換による交差養育試験
11 により新生児体重の抑制は、授乳期暴露によるものであることが示されている(Hushka et al.
12 2001)。これらの結果から、DIDP は混餌投与により発生毒性を発現し、NOAEL は 0.06% (妊娠
13 期:38-44、授乳期:52-114 m g/kg)であった。

14

15 その他

16 最近 OECD(1999)では、DIDP は *in vitro* および *in vivo* 遺伝毒性試験において陰性であるこ
17 とが確認されている。

1 D-*n*-octyl phthalate (DNOP)

2

3 1. トキシコキネティクス

4 DNOP はラットでは小腸壁のエステラーゼにより加水分解されてモノエステル体とアルコー
5 ルに代謝されて腸管吸収され、主に尿中排出される(Rowland et al. 1977)。ラットに 2,000
6 mg/kg を強制経口投与後 3 時間で最高血中濃度に達し、血中半減期は 3.3 時間、AUC は
7 1,066 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ である(Oishi 1990)。ラットに 2,000 mg/kg を強制経口投与後 3-6 時間には、
8 血中、精巣においてモノオクチルフタル酸が検出される(Oishi and Hiraga 1980)。ラットに 0.2
9 mL DNOP を強制経口投与した後、48 時間で 31% が尿中に回収され、尿中代謝物は、主にモ
10 ノエステル体に由来する(Albro and Moore 1974)。DNOP の代謝物として生成する *n*-オクタ
11 ールは酸化され脂肪酸となり、脂肪酸酸化経路で代謝される。

12

13 2. 一般毒性

14 経口 LD₅₀ 値は、13g/kg(マウス)、53.7g/kg(ラット)、経皮 LD₅₀ 値は、75mL/kg(モルモット)
15 であった(CMA 1999)。

16 生後 4 週の Wistar ラットに、DNOP 20,000 ppm(換算値: 1,821 mg/kg)を混餌投与期間中 3,
17 10 および 21 日に検査した結果、10 日以降で肝重量増加が認められ、病理検査では 3 日に
18 は小葉中心性壊死、グリコーゲンの消失、10 日以降では小葉中心性の脂肪蓄積が認められ
19 た(Mann et al. 1985; Hinton et al. 1986)。さらに、電子顕微鏡検査では、滑面小胞体の増殖、
20 拡張および胆細管における微絨毛短縮、肝細胞脂肪滴、ライソゾーム・ペルオキシゾームの
21 増殖が認められた。甲状腺への影響として、血清 T4 レベルの減少および微細構造の変化が
22 認められた。精巣への影響は認められなかった(Hinton et al. 1986)。

23 雄 Sprague-Dawley ラットへの DNOP 1,000 mg/kg の 14 日間投与により、肝重量増加が認
24 められたが、ペルオキシゾーム酵素活性に変化は認められなかった(Lake et al. 1986)。

25 生後 4~6 週の Sprague-Dawley ラットへの 13 週間(90 日間) 0, 5, 50, 500 および 5,000 ppm (換
26 算値: 雄 0, 0.4, 3.5, 36.8, 350 mg/kg; 雌 0, 0.4, 4.1, 40.8, 403 mg/kg)混餌投与により、最高用
27 量群において、肝臓の肝細胞核の大小不同、核の淡色化、小胞形成、空胞化、内皮の隆起、
28 成帯亢進などが認められたが、ペルオキシゾーム増殖は認められなかった。甲状腺で濾胞
29 サイズ、コロイド密度の減少が認められた。精巣への影響は、認められなかった。本試験にお
30 ける NOAEL は、雄 36.8、雌 40.8 mg/kg であった(Poon et al. 1997)。

31

32 3. 生殖毒性

33 CD-1 マウスへの 7,500 mg/kg までの混餌投与による 2 世代試験(Heindel et al. 1989)、
34 Sprague-Dawley ラットへの 350(雄)、403(雌) mg/kg までの 13 週間混餌投与(Poon et al. 1997)、
35 雄 Sprague-Dawley ラットへの、2,800 mg/kg の 4 日間強制経口投与(Foster et al. 1980)のい
36 ずれの試験においても生殖系臓器への影響は認められていない。これらの試験のみでは、

1 繁殖に対する十分な検討がなされていないため、生殖毒性がないとは判断できないものの、
2 生殖毒性の NOAEL は、マウスでは 7,500 mg/kg、ラットでは 350(403) mg/kg である。

3 思春期ラットから単離したセルトリ細胞と生殖細胞の *in vitro* 共培養系における生殖細胞の
4 脱離が認められた。作用は、2-ethylhexyl monoester の 100 倍弱いものの、他のフタル酸エス
5 テル類と同様の作用があることを示唆している。しかし、*in vivo* では DNOP 投与による生殖細
6 胞やセルトリ細胞への影響は報告されていない(Gray and Beamand 1984)。

7 DNOP は、受容体結合試験、MCF-7 細胞を用いたレポーター試験、などの様々な *in vitro*
8 試験でエストロゲン様作用は認められていない。卵巣摘出ラットにおいても子宮肥大作用は
9 認められていない(Zacharewski et al. 1998)。

10

11 4. 発生毒性

12 妊娠 Sprague Dawley ラットに DNOP 0, 5, 10 mL/kg (換算値:0, 4,890, 9,780 mg/kg、DNOP
13 の比重を 0.978 g/mL とした場合)を妊娠 5, 10 および 15 日に腹腔内投与して、妊娠 20 日に
14 母体および胎児の検査を行った結果、母体に毒性は認められなかった。胎児体重はいずれ
15 の投与群でも減少し、奇形発生率の投与量依存的な増加が認められた(Singh et al. 1972)。

16 CD-1 マウスを用いた Chernoff-Kavlock 試験において、1 群 40 匹の CD-1 マウスに、妊娠
17 6-13 日に 9,780mg/kg 強制経口投与して、生後 3 日まで検査を行った。全ての母動物は正常
18 に出産したが、同腹児数の減少および生後 1-3 日の体重増加の減少が認められた(Hardin et
19 al. 1987)。

20 CD-1 マウスに DNOP 0, 1.25, 2.5, 5% (0, 1,800, 3,600, or 7,500 mg/kg) 混餌投与による 2
21 世代試験では、交配 7 日前から 98 日間投与により出産成績に影響は認められなかった
22 (Gulati et al. 1985; Heindel et al. 1989)。

23 妊娠 Wister ラットの妊娠 6-15 日に代謝物である n-オクタノール 1, 5, 7.5, and 10 mmol/kg
24 (130, 650, 945, and 1,300 mg/kg DNOP に相当)を強制経口投与した結果、650 mg/kg 以上の
25 投与群で母動物に摂餌量低下、体重低下、死亡が認められたが、出産成績および出生児へ
26 の影響は認められなかった(Hellwig and Jackh 1997)。

27

28 5. その他

29 DNOP を含む混合物で *in vitro* 試験と transformation 試験が行われており、MLA 試験では
30 用量相関性のない曖昧な結果であった、transformation 試験は陰性の結果であった(Barber
31 et al. 2000)。ACC のレビューでは、di(n-octyl, n-decyl) phthalate の混合物は Ames 試験と
32 CHO 細胞による HPRT locus 試験では陰性の結果であった。

1 まとめ

2 各フタル酸エステルの急性毒性は弱く、ラットにおける経口 LD₅₀ 値は、25 g/kg 以上
3 (DEHP)、2 g/kg 以上(BBP)、8~20 g/kg(DBP)、53.7g/kg(DNOP)と報告されている。また、各
4 フタル酸は経口投与においてはほとんどが腓リパーゼや小腸リパーゼによりものエステル体
5 に加水分解され、速やかに吸収されるが臓器等への蓄積性はなく、グルクロン酸抱合体化さ
6 れ、胆汁あるいは尿中に排泄されると考えられる。主な標的臓器は肝臓および腎臓であり、
7 DEHP、BBP、DBP においては精巣への影響も認められる。一方、DINP、DIDP、DNOP では精
8 巣への影響は認められていないが、DIDP と DNOP については、高容量で甲状腺への影響
9 が認められる。BBP では腓臓も標的器官である可能性がある。生殖発生毒性に関して、
10 DEHP、BBP、DBP では、受胎能低下などの生殖能力への影響が認められ、低用量でも次世
11 代の生殖器発達等に影響を与えている。DINP、DIDP、DNOP では生殖能力への影響は高用
12 量でもほとんど認められていない。生殖器官等の発達異常を除く一般的な催奇形性に関して
13 は、ほとんどのフタル酸エステルの高用量暴露(100~500mg/kg 以上)により外形異常を誘
14 発することが示されている。

15 また、DEHP、BBP、DBP による生殖器官等の発達異常に関しては、複合投与による相加
16 作用のあることが、テストステロンの生成レベルの抑制作用や抗アンドロゲン作用に対する
17 検証結果も加えて報告されている。これら相加性の情報は断片的で、メカニズムを含めて、そ
18 の毒性学的意味付けは定量的評価も含めて今後の課題と考えられる。

19
20 フタル酸エステルの発がん性については、高用量 DEHP の投与により雌雄のマウス及び
21 ラットで肝腫瘍の発生頻度の増加が認められている。ラットの BBP の 2 年間混餌投与試験で、
22 500 mg/kg 投与で雄に腓臓がんの兆候が認められ、1,200 mg/kg で雌の腓臓及び膀胱の発
23 がん性に対し疑わしい結果が得られている(NTP 1997)。DEHP は Group3(ヒトに対して発が
24 ん性があると分類出来ない)と判定されている(IARC 2000)。一方、各フタル酸エステルの *in*
25 *vitro* 遺伝毒性試験は陰性であり、ほとんどのフタル酸エステルで *in vivo* 遺伝毒性試験も陰
26 性結果が報告されている。

27
28 反復投与毒性に関して、肝臓への影響としてラットに DEHP 及び DNOP を投与した結果、
29 5,000 ppm 以上の投与で肝細胞肥大が認められ、NOAEL は 3.7 mg/kg(DEHP)及び
30 37mg/kg(DNOP)とされた(Poon et al. 1997)。BBP の投与では肝臓の相対重量増加が最低用
31 量の 120-151 mg/kg から認められている(Agarwal et al. 1985; Hammond et al. 1987; NTP
32 1997)。DBP の投与では、350 mg/kg 以上の用量で肝臓の毒性影響が認められ (BASF 1992;
33 Marsman 1995)、ラットではシアン化物非感受性パルミチル CoA 酸化活性の増加に加え、ペ
34 ルオキシソームの増殖が確認されており、NOAEL は 142 mg/kg とされている。DINP について
35 は、ラットでは 152 mg/kg 以上で肝臓障害や肝酵素活性変化がみられたことから、NOAEL は
36 雄で 15 mg/kg、雌で 18 mg/kg、マウスでは雄の 742 mg/kg 以上、雌の 336 mg/kg 以上で肝

1 腫瘍がみられたことから、NOAEL は雄で 276 mg/kg、雌で 112 mg/kg であった。イヌを用いた
2 90 日間混餌試験において、DIDP の 77 mg/kg 以上の投与群で肝細胞性の腫張および空砲
3 化が認められ、NOAEL は 15mg/kg(雄)であった(Hazelton Laboratories 1968a)。幼若ラットは
4 DEHP に対する精巣への感受性が高く、DEHP を 70-100 日間投与した結果、精巣のライディ
5 ッヒ細胞の数と DNA 合成の増加が 10 または 100 mg/kg 群で認められたことを報告しており、
6 NOAEL は 1 mg/kg と判断された(Akingbemi et al. 2001; Akingbemi et al. 2004)。BBP の投与
7 における精巣、精囊、精巣上体及び前立腺の変異は、1,338 mg/kg 以上の投与で確認されお
8 り(Agarwal et al. 1985; Hammond et al. 1987; NTP 1997)、また DBP の投与では、720 mg/kg
9 以上で精細管萎縮や精子減少が認められている(BASF 1992)。肝臓や精巣への影響は霊長
10 類においては、感受性が低いことが知られており、2 歳未満の若いカニクイザルやマーモセツ
11 トに対して DEHP 投与は、精巣へ影響を示さないことが示されている (Pugh et al. 2000;
12 Kurata et al. 1998; Tomonari et al. 2006)。

13 生殖毒性に関しては、DEHP を混餌投与した多世代試験の結果、ラットの精巣及び精巣上
14 体の絶対及び相対重量の減少が 7500 ppm 以上の F₁、F₂、F₃ 雄で認められたことから、生殖
15 発生毒性の NOAEL は 100 ppm(3-5 mg/kg)とされている(NTP 2004)。BBP の 2 世代繁殖試
16 験では、F₀・F₁ ラットの全身毒性及び F₁ の受胎能低下が 750 mg/kg で認められ、BBP の受胎
17 能の NOAEL は 250 mg/kg とされた(Tyl et al. 2004)。BBP を用いた SD ラットの 2 世代繁殖試
18 験において、精巣・精巣上体・精囊への影響が 500 mg/kg の投与で F₁ ラットの思春期以降に
19 確認され、NOAEL は 100 mg/kg とされた(Nagao et al. 2000)。DBP を用いた試験では、最低用
20 量群である 1.5~3.0 mg/kg 投与群でもラットの生殖器発達への影響が認められたため、NOAEL
21 を設定することが出来なかった(Lee et al. 2004)。

22 DINP の二世世代混餌投与試験では、雌雄ラットの受胎能と生殖器への影響について高用量
23 まで影響が認められなかったことから、NOAEL は 560 mg/kg であった(Waterman et al. 2000)。
24 DIDP を用いた 2 世代試験では、F₁ 動物で生殖系臓器の病理検査に影響は認められず、生殖
25 毒性の NOAEL は、0.8%(雄: 427-929 mg/kg、雌: 508-927 mg/kg)であった(Waterman et al.
26 2000)。DNOP を用いたマウスの 2 世代試験(Heindel et al. 1989)、ラットの 13 週間混餌投与
27 (Poon et al. 1997)、ラットへの 4 日間強制経口投与(Foster et al. 1980)のいずれの試験におい
28 ても生殖系臓器への影響は認められていない。繁殖に対する十分な検討がなされていない
29 もの、生殖毒性の NOAEL は、ラットで 350(403) mg/kg と考えられる。

30 発生毒性に関しては、DEHP を用いたマウスの試験で、0.1% (191 mg/kg)以上の胚死亡増
31 加、0.05% (91 mg/kg)以上での形態異常胎児の増加により NOAEL は 44 mg/kg(0.025%)と考え
32 られる(Tyl et al. 1988)。BBP を用いたラットの 2 世代繁殖試験では、250 mg/kg の投与での
33 F₁・F₂ 児の AGD 短縮が認められ、NOAEL は 50 mg/kg と考えられる(Tyl et al. 2004)。DBP を
34 用いた試験では、最低用量群 (1.5~3.0 mg/kg)でも雄児の精母細胞の発達低下や乳腺への
35 影響が観察されており NOAEL は得られていない(Lee et al. 2004)。DINP を用いたラットの二
36 世代生殖試験では、発生毒性の指標として児体重の減少が 143 mg/kg でも認められ NOAEL

1 は設定できなかつた(Waterman et al. 2000)が、妊娠 SD ラットに DINP-1 を投与した実験で、
2 500 mg/kg で骨格変異の増加が認められた(McKee 2000)、NOAEL として 100 mg/kg が得ら
3 れている。DIDP を用いた 2 世代試験の結果、F₁ 児の発達への影響は認められなかつたが、
4 0.2%以上の F₂ 児における生後生存率および新生児体重の低下が認められ、NOAEL は 0.06%
5 (妊娠期:38-44、授乳期:52-114 m g/kg)であつた(Hushka et al. 2001)。DNOP を用いたラット
6 の催奇形試験では、胎児体重がいずれの投与群(換算値:0, 4,890, 9,780 mg/kg)でも減少し、
7 奇形発生率の投与量依存的な増加が認められた(Singh et al. 1972)が、DNOP 混餌投与に
8 よるマウス 2 世代試験では、出産成績に影響は認められていない(Gulati et al. 1985; Heindel
9 et al. 1989)。

10
11 ヒトへの暴露の研究では、乳幼児では低い糸球体濾過率による低い腎臓のクリアランスと
12 未熟なグルクロン抱合能により、毒性のある代謝物の体内量を増やす可能性や、遊離の
13 DEHPの酸化的代謝物が母乳や羊水中に存在することによる追加リスクの可能性が指摘されて
14 いる(NTP 2006)。一方、疫学研究に関しては、以下に示すようにDEHPやDBP代謝物の暴露
15 と、精子や生殖器発達に関する異常とに関する様々な研究がおこなわれているが、未だ因果
16 関係を明確に説明できる十分なデータは得られていない。

17 精子数に関しては、DEHP(MEHP)、DBP、MBuPまたはMBzPの暴露と精子の形態異常増
18 加、血中フリーテストステロン量減少などとの関連性が指摘されているものの(Murature et al.
19 1987; Duty et al. 2003; Hauser et al. 2006; Pan et al. 2006; Zhang et al. 2006)、否定する結果
20 も報告されている(Duty et al. 2005)。一方、プエルトリコの女兒にみられる乳房の早熟とDEHP
21 (MEHP)及びDBPの暴露に相関関係があるという報告があるが(Colon et al. 2000)、動物実験
22 では性成熟を早める報告はない。発生異常に関する研究では、母乳中のフタル酸エステル
23 濃度と児の精巣停留に因果関係は示されなかつたが、MBuP濃度やMINP濃度と児のテストス
24 テロン量や卵巣刺激ホルモン量との間に相関関係がみられた(Main et al. 2006)。また、母親
25 の血中MBuP及びMBzP濃度がAGD/体重の低下に関与していたという報告もある(Swan et
26 al. 2005)。さらに最近、妊婦のフタル酸類の代謝物の量と男児の生殖器官の発達の間
27 に有意な関連性があることも報告されているが(Swan 2008)、乳児期に院内でDEHPを高濃度暴露
28 していたと推定される男女の健康状態(性成熟を含む)を青年期に調べた結果、正常の範囲
29 内であつたとの報告もある(Hack et al. 2002; Rais-Bahrami et al. 2004)。

30

1 Reference

- 2 Agarwal, D. K., R. R. Maronpot, J. C. t. Lamb and W. M. Kluwe (1985) Adverse effects of butyl
3 benzyl phthalate on the reproductive and hematopoietic systems of male rats.
4 Toxicology, 35, 189-206.
- 5 Akingbemi, B. T., R. Ge, G. R. Klinefelter, B. R. Zirkin and M. P. Hardy (2004) Phthalate-induced
6 Leydig cell hyperplasia is associated with multiple endocrine disturbances.
7 Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,
8 101, 775-780.
- 9 Akingbemi, B. T., R. T. Youker, C. M. Sottas, R. Ge, E. Katz, G. R. Klinefelter, B. R. Zirkin and M.
10 P. Hardy (2001) Modulation of rat Leydig cell steroidogenic function by
11 di(2-ethylhexyl)phthalate. Biol Reprod, 65, 1252-9.
- 12 Albro, P. W. and B. Moore (1974) Identification of the metabolites of simple phthalate diesters
13 in rat urine. J Chromatogr, 94, 209-18.
- 14 Albro, P. W. and R. O. Thomas (1973) Enzymatic hydrolysis of di-(2-ethylhexyl) phthalate by
15 lipases. Biochim Biophys Acta, 306, 380-90.
- 16 Arther D. Little Inc. (1983) "Report to the Chemical Manufactures Association, part I, CMA
17 REF: PE-18.0-PK-ADL."
- 18 Ashby, J., H. Tinwell, P. A. Lefevre, J. Odum, D. Paton, S. W. Millward, S. Tittensor and A. N.
19 Brooks (1997) Normal sexual development of rats exposed to butyl benzyl phthalate
20 from conception to weaning. Regul Toxicol Pharmacol, 26, 102-18.
- 21 Astill, B. D. (1989) Metabolism of DEHP: effects of prefeeding and dose variation, and
22 comparative studies in rodents and the cynomolgus monkey (CMA studies). Drug
23 Metab Rev, 21, 35-53.
- 24 BASF. (1969a) "Bericht uber den 28-tage-ratten Futterungsversuch mit PALATINOL Z."
25 BASF. (1969b) "German Studies for DIDP. Bericht uber den
26 90-tage-ratten-Futterungsversuch mit PALATINOL Z."
- 27 BASF. (1992) "Study on the oral toxicity of dibutyl phthalate in Wistar rats. Administration via
28 the diet over 3 months. 31S0449//89020: Eastman Kodak Company."
- 29 Bayer AG. (1998) "Developmental reproduction study in Wistar rats with application in the
30 diet or drinking water 28215."
- 31 BIBRA (1985) A 21-day feeding study of diisononyl phthalate to rats: effects on the liver and
32 liver lipids. Unpublished Laboratory Report, Report No 0495/6/85, from the British
33 Industrial Biological Research Association submitted to Chemical Manufacturers
34 Association.
- 35 CMA. (1999) "Comments of the Chemical Manufacturers Association phthalate esters panel
36 in response to request for public input on seven phthalate esters. FR Doc. 99-9484.

- 1 Washington, DC: Chemical Manufacturers Association,.”
- 2 Cobellis, L., G. Latini, C. De Felice, S. Razzi, I. Paris, F. Ruggieri, P. Mazzeo and F. Petraglia
3 (2003) High plasma concentrations of di-(2-ethylhexyl)-phthalate in women with
4 endometriosis. *Hum Reprod*, 18, 1512-5.
- 5 Colon, I., D. Caro, C. J. Bourdony and O. Rosario (2000) Identification of phthalate esters in
6 the serum of young Puerto Rican girls with premature breast development. *Environ*
7 *Health Perspect*, 108, 895-900.
- 8 Dostal, L. A., R. E. Chapin, S. A. Stefanski, M. W. Harris and B. A. Schwetz (1988) Testicular
9 toxicity and reduced Sertoli cell numbers in neonatal rats by di(2-ethylhexyl)phthalate
10 and the recovery of fertility as adults. *Toxicol Appl Pharmacol*, 95, 104-21.
- 11 Duty, S. M., R. M. Ackerman, A. M. Calafat and R. Hauser (2005) Personal care product use
12 predicts urinary concentrations of some phthalate monoesters. *Environ Health*
13 *Perspect*, 113, 1530-5.
- 14 Duty, S. M., M. J. Silva, D. B. Barr, J. W. Brock, L. Ryan, Z. Chen, R. F. Herrick, D. C. Christiani
15 and R. Hauser (2003) Phthalate exposure and human semen parameters. *Epidemiology*,
16 14, 269-77.
- 17 Eigenberg, D. A., H. P. Bozigan, D. E. Carter and I. G. Sipes (1986) Distribution, excretion, and
18 metabolism of butylbenzyl phthalate in the rat. *J Toxicol Environ Health*, 17, 445-56.
- 19 Elsis, A. E., D. E. Carter and I. G. Sipes (1989) Dermal absorption of phthalate diesters in rats.
20 *Fundam Appl Toxicol*, 12, 70-7.
- 21 Ema, M., H. Amano, T. Itami and H. Kawasaki (1993) Teratogenic evaluation of di-n-butyl
22 phthalate in rats. *Toxicol Lett*, 69, 197-203.
- 23 Ema, M., A. Harazono, E. Miyawaki and Y. Ogawa (1996a) Developmental toxicity of
24 mono-n-benzyl phthalate, one of the major metabolites of the plasticizer n-butyl
25 benzyl phthalate, in rats. *Toxicol Lett*, 86, 19-25.
- 26 Ema, M., T. Itami and H. Kawasaki (1991) Evaluation of the embryoletality of butyl benzyl
27 phthalate by conventional and pair-feeding studies in rats. *J Appl Toxicol*, 11, 39-42.
- 28 Ema, M., T. Itami and H. Kawasaki (1992) Teratogenic evaluation of butyl benzyl phthalate in
29 rats by gastric intubation. *Toxicol Lett*, 61, 1-7.
- 30 Ema, M., R. Kurosaka, H. Amano and Y. Ogawa (1994) Embryoletality of butyl benzyl phthalate
31 during early pregnancy in rats. *Reprod Toxicol*, 8, 231-6.
- 32 Ema, M., R. Kurosaka, H. Amano and Y. Ogawa (1995) Developmental toxicity evaluation of
33 mono-n-butyl phthalate in rats. *Toxicol Lett*, 78, 101-6.
- 34 Ema, M., R. Kurosaka, A. Harazono, H. Amano and Y. Ogawa (1996b) Phase specificity of
35 developmental toxicity after oral administration of mono-n-butyl phthalate in rats.
36 *Arch Environ Contam Toxicol*, 31, 170-6.

- 1 Ema, M., E. Miyawaki and K. Kawashima (1998) Further evaluation of developmental toxicity of
2 di-n-butyl phthalate following administration during late pregnancy in rats. *Toxicol*
3 *Lett*, 98, 87-93.
- 4 Erickson, N. (1965) The metabolism of diphenyl phthalate and butylbenzyl phthalate in the
5 beagle dog. *Dissertation Abstracts*, 26, 3014-3015.
- 6 Field, E., C. Price, M. Marr and C. Myers. (1989) "Developmental toxicity evaluation of butyl
7 benzyl phthalate (CAS No. 85-68-7) administered in feed to CD rats on gestational
8 days 6 to 15 NTP-89-246."
- 9 Foster, P. M., J. R. Foster, M. W. Cook, L. V. Thomas and S. D. Gangolli (1982) Changes in
10 ultrastructure and cytochemical localization of zinc in rat testis following the
11 administration of di-n-pentyl phthalate. *Toxicol Appl Pharmacol*, 63, 120-32.
- 12 Foster, P. M., L. V. Thomas, M. W. Cook and S. D. Gangolli (1980) Study of the testicular
13 effects and changes in zinc excretion produced by some n-alkyl phthalates in the rat.
14 *Toxicol Appl Pharmacol*, 54, 392-8.
- 15 General Motors Corporation. (1983) "Effect of dose on di-isodecyl phthalate disposition in
16 rats 878213821. Warren, MI: U.S. Environmental Protection Agency."
- 17 General Motors Research Laboratories. (1981) "Toxicity and fate of di-isodecyl phthalate
18 following the inhalation exposure in rats 878210881. Warren, Michigan."
- 19 Gray, L. E., Jr., J. Laskey and J. Ostby (2006a) Chronic di-n-butyl phthalate exposure in rats
20 reduces fertility and alters ovarian function during pregnancy in female Long Evans
21 hooded rats. *Toxicol Sci*, 93, 189-95.
- 22 Gray, L. E., Jr., V. S. Wilson, T. Stoker, C. Lambright, J. Furr, N. Noriega, K. Howdeshell, G. T.
23 Ankley and L. Guillette (2006b) Adverse effects of environmental antiandrogens and
24 androgens on reproductive development in mammals. *Int J Androl*, 29, 96-104;
25 discussion 105-8.
- 26 Gray, L. E., Jr., C. Wolf, C. Lambright, P. Mann, M. Price, R. L. Cooper and J. Ostby (1999)
27 Administration of potentially antiandrogenic pesticides (procymidone, linuron,
28 iprodione, chlozolinate, p,p'-DDE, and ketoconazole) and toxic substances (dibutyl-
29 and diethylhexyl phthalate, PCB 169, and ethane dimethane sulphonate) during sexual
30 differentiation produces diverse profiles of reproductive malformations in the male rat.
31 *Toxicol Ind Health*, 15, 94-118.
- 32 Gray, T. J. and J. A. Beaman (1984) Effect of some phthalate esters and other testicular
33 toxins on primary cultures of testicular cells. *Food Chem Toxicol*, 22, 123-31.
- 34 Gray, T. J., I. R. Rowland, P. M. Foster and S. D. Gangolli (1982) Species differences in the
35 testicular toxicity of phthalate esters. *Toxicol Lett*, 11, 141-7.
- 36 Gulati, D., R. Chambers, S. Shaver, P. Sabehrwal and J. Lamb. (1985) "Di-n-octyl phthalate

- 1 reproductive and fertility assessment in CD-1 mice when administered in feed.
2 Research Triangle Park: National Toxicology Program.”
- 3 Hack, M., D. J. Flannery, M. Schluchter, L. Cartar, E. Borawski and N. Klein (2002) Outcomes in
4 young adulthood for very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med*, 346, 149-57.
- 5 Hall, M., A. Matthews, L. Webley and R. Harling (1999) Effects of di-isonyl phthalate (DINP)
6 on peroxisomal markers in the marmoset-DINP is not a peroxisome proliferator. *J*
7 *Toxicol Sci*, 24, 237-44.
- 8 Hammond, B. G., G. J. Levinskas, E. C. Robinson and F. R. Johannsen (1987) A review of the
9 subchronic toxicity of butyl benzyl phthalate. *Toxicol Ind Health*, 3, 79-98.
- 10 Hardin, B. D., R. L. Schuler, J. R. Burg, G. M. Booth, K. P. Hazelden, K. M. MacKenzie, V. J.
11 Piccirillo and K. N. Smith (1987) Evaluation of 60 chemicals in a preliminary
12 developmental toxicity test. *Teratog Carcinog Mutagen*, 7, 29-48.
- 13 Harris, C. A., P. Henttu, M. G. Parker and J. P. Sumpter (1997) The estrogenic activity of
14 phthalate esters in vitro. *Environ Health Perspect*, 105, 802-11.
- 15 Hauser, R., J. D. Meeker, S. Duty, M. J. Silva and A. M. Calafat (2006) Altered semen quality in
16 relation to urinary concentrations of phthalate monoester and oxidative metabolites.
17 *Epidemiology*, 17, 682-91.
- 18 Hauser, R., J. D. Meeker, N. P. Singh, M. J. Silva, L. Ryan, S. Duty and A. M. Calafat (2007) DNA
19 damage in human sperm is related to urinary levels of phthalate monoester and
20 oxidative metabolites. *Hum Reprod*, 22, 688-95.
- 21 Hazelton Laboratories. (1968a) “13-Week Dietary Administration – Dogs Plasticizer (DIDP) –
22 Final Report Project No. 161-168. Clarksville, MD: W.R. Grace and Company.”
- 23 Hazelton Laboratories. (1968b) “Three-Month Dietary Administration – Albino Rats DIDP –
24 FDA Grade (Plasticiser) submitted to Dewey and Almy Chemical Division, WR Grace
25 and Company.”
- 26 Heindel, J. J., D. K. Gulati, R. C. Mounce, S. R. Russell and J. C. t. Lamb (1989) Reproductive
27 toxicity of three phthalic acid esters in a continuous breeding protocol. *Fundam Appl*
28 *Toxicol*, 12, 508-18.
- 29 Hellwig, J., H. Freudenberger and R. Jackh (1997) Differential prenatal toxicity of branched
30 phthalate esters in rats. *Food Chem Toxicol*, 35, 501-12.
- 31 Hellwig, J. and R. Jackh (1997) Differential prenatal toxicity of one straight-chain and five
32 branched-chain primary alcohols in rats. *Food Chem Toxicol*, 35, 489-500.
- 33 Hinton, R. H., F. E. Mitchell, A. Mann, D. Chescoe, S. C. Price, A. Nunn, P. Grasso and J. W.
34 Bridges (1986) Effects of phthalic acid esters on the liver and thyroid. *Environ Health*
35 *Perspect*, 70, 195-210.
- 36 Hotchkiss, A. K., L. G. Parks-Saldutti, J. S. Ostby, C. Lambright, J. Furr, J. G. Vandenberg

- 1 and L. E. Gray, Jr. (2004) A mixture of the "antiandrogens" linuron and butyl benzyl
2 phthalate alters sexual differentiation of the male rat in a cumulative fashion. *Biol*
3 *Reprod*, 71, 1852-61.
- 4 Howdeshell, K. L., J. Furr, C. R. Lambright, C. V. Rider, V. S. Wilson and L. E. Gray, Jr. (2007)
5 Cumulative effects of dibutyl phthalate and diethylhexyl phthalate on male rat
6 reproductive tract development: altered fetal steroid hormones and genes. *Toxicol Sci*,
7 99, 190-202.
- 8 Howdeshell, K. L., C. V. Rider, V. S. Wilson and L. E. Gray, Jr. (2008a) Mechanisms of action of
9 phthalate esters, individually and in combination, to induce abnormal reproductive
10 development in male laboratory rats. *Environ Res*, 108, 168-76.
- 11 Howdeshell, K. L., V. S. Wilson, J. Furr, C. R. Lambright, C. V. Rider, C. R. Blystone, A. K.
12 Hotchkiss and L. E. Gray, Jr. (2008b) A mixture of five phthalate esters inhibits fetal
13 testicular testosterone production in the sprague-dawley rat in a cumulative,
14 dose-additive manner. *Toxicol Sci*, 105, 153-65.
- 15 Hushka, L. J., S. J. Waterman, L. H. Keller, G. W. Trimmer, J. J. Freeman, J. L. Ambroso, M.
16 Nicolich and R. H. McKee (2001) Two-generation reproduction studies in Rats fed
17 di-isodecyl phthalate. *Reprod Toxicol*, 15, 153-69.
- 18 IARC. (2000) "Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans Volume 77."
19 Imajima, T., T. Shono, O. Zakaria and S. Suita (1997) Prenatal phthalate causes cryptorchidism
20 postnatally by inducing transabdominal ascent of the testis in fetal rats. *J Pediatr*
21 *Surg*, 32, 18-21.
- 22 IPCS (WHO). (1991) "Environmental Health Criteria 131, Diethylhexyl Phthalate."
23 IPCS (WHO). (1997) "Environmental health criteria 189: Di-n-butyl phthalate." from
24 <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc189.htm>.
- 25 IPCS (WHO). (1999) "Concise international chemical assessment document 17 -Butyl benzyl
26 phthalate." from <http://www.inchem.org/documents/cicads/cicads/cicad17.htm>.
- 27 Jaakkola, J. J., L. Oie, P. Nafstad, G. Botten, S. O. Samuelsen and P. Magnus (1999) Interior
28 surface materials in the home and the development of bronchial obstruction in young
29 children in Oslo, Norway. *Am J Public Health*, 89, 188-92.
- 30 Keys, D. A., D. G. Wallace, T. B. Kepler and R. B. Conolly (2000) Quantitative evaluation of
31 alternative mechanisms of blood disposition of di(n-butyl) phthalate and
32 mono(n-butyl) phthalate in rats. *Toxicol Sci*, 53, 173-84.
- 33 Koizumi, M., M. Ema, A. Hirose, A. Kurokawa and R. Hasegawa (2001) No observed adverse
34 effect levels of phthalate esters on reproductive and developmental toxicity; the
35 differences with age and species in testicular toxicity, and tolerable daily intake of
36 DEHP. *Jpn. J. Food Chem*, 8, 1-10.

- 1 Kolarik, B., K. Naydenov, M. Larsson, C. G. Bornehag and J. Sundell (2008) The association
2 between phthalates in dust and allergic diseases among Bulgarian children. *Environ*
3 *Health Perspect*, 116, 98-103.
- 4 Kurata, Y., F. Kidachi, M. Yokoyama, N. Toyota, M. Tsuchitani and M. Katoh (1998) Subchronic
5 toxicity of Di(2-ethylhexyl)phthalate in common marmosets: lack of hepatic
6 peroxisome proliferation, testicular atrophy, or pancreatic acinar cell hyperplasia.
7 *Toxicol Sci*, 42, 49-56.
- 8 Lake, B. G., W. M. Cook, N. R. Worrell, M. E. Cunningham, J. G. Evans, R. J. Price, P. J. Young
9 and F. M. B. Carpanini (1991) Dose-response relationships for induction of hepatic
10 peroxisome proliferation and testicular atrophy by phthalate esters in the rat. *Hum*
11 *Exp Toxicol*, 10, 67-68.
- 12 Lake, B. G., T. J. Gray and S. D. Gangolli (1986) Hepatic effects of phthalate esters and related
13 compounds—in vivo and in vitro correlations. *Environ Health Perspect*, 67, 283-90.
- 14 Lake, B. G., J. C. Phillips, J. C. Linnell and S. D. Gangolli (1977) The in vitro hydrolysis of some
15 phthalate diesters by hepatic and intestinal preparations from various species. *Toxicol*
16 *Appl Pharmacol*, 39, 239-48.
- 17 Lamb, J. C. t., R. E. Chapin, J. Teague, A. D. Lawton and J. R. Reel (1987) Reproductive effects
18 of four phthalic acid esters in the mouse. *Toxicol Appl Pharmacol*, 88, 255-69.
- 19 Latini, G., C. De Felice, G. Presta, A. Del Vecchio, I. Paris, F. Ruggieri and P. Mazzeo (2003) In
20 utero exposure to di-(2-ethylhexyl)phthalate and duration of human pregnancy.
21 *Environ Health Perspect*, 111, 1783-5.
- 22 Lee, K. Y., M. Shibusani, H. Takagi, N. Kato, S. Takigami, C. Uneyama and M. Hirose (2004)
23 Diverse developmental toxicity of di-n-butyl phthalate in both sexes of rat offspring
24 after maternal exposure during the period from late gestation through lactation.
25 *Toxicology*, 203, 221-38.
- 26 Lewis, L. M., T. W. Flechtner, J. Kerkay, K. H. Pearson and S. Nakamoto (1978)
27 Bis(2-ethylhexyl)phthalate concentrations in the serum of hemodialysis patients. *Clin*
28 *Chem*, 24, 741-6.
- 29 Lhuguenot, J. and M. Cornu (1993) Metabolism of di-(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) and
30 di-(2-ethylhexyl)adipate (DEHA) and their relationship to peroxisome proliferation in
31 different species. *Peroxisomes: Biology and Importance in Toxicology and Medicine*. G.
32 G. Gibson and B. G. Lake. Routledge, UK CRC Press.
- 33 Li, L. H., W. F. Jester, Jr., A. L. Laslett and J. M. Orth (2000) A single dose of Di-(2-ethylhexyl)
34 phthalate in neonatal rats alters gonocytes, reduces sertoli cell proliferation, and
35 decreases cyclin D2 expression. *Toxicol Appl Pharmacol*, 166, 222-9.
- 36 Li, L. H., W. F. Jester, Jr. and J. M. Orth (1998) Effects of relatively low levels of

- 1 mono-(2-ethylhexyl) phthalate on cocultured Sertoli cells and gonocytes from
2 neonatal rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 153, 258-65.
- 3 Lington, A. W., M. G. Bird, R. T. Plutnick, W. A. Stubblefield and R. A. Scala (1997) Chronic
4 toxicity and carcinogenic evaluation of diisononyl phthalate in rats. *Fundam Appl*
5 *Toxicol*, 36, 79-89.
- 6 Main, K. M., G. K. Mortensen, M. M. Kaleva, K. A. Boisen, I. N. Damgaard, M. Chellakooty, I. M.
7 Schmidt, A. M. Suomi, H. E. Virtanen, D. V. Petersen, A. M. Andersson, J. Toppari and
8 N. E. Skakkebaek (2006) Human breast milk contamination with phthalates and
9 alterations of endogenous reproductive hormones in infants three months of age.
10 *Environ Health Perspect*, 114, 270-6.
- 11 Mann, A. H., S. C. Price, F. E. Mitchell, P. Grasso, R. H. Hinton and J. W. Bridges (1985)
12 Comparison of the short-term effects of di(2-ethylhexyl) phthalate, di(n-hexyl)
13 phthalate, and di(n-octyl) phthalate in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 77, 116-32.
- 14 Marsman, D. (1995) "NTP technical report on toxicity studies of dibutyl phthalate (CAS No.
15 84-74-2) administered in feed to F344 rats and B6C3F1 mice NIH Publication
16 95-3353. Research Triangle Park: National Toxicology Program, 1995."
- 17 Martino-Andrade, A. J., R. N. Morais, G. G. Botelho, G. Muller, S. W. Grande, G. B. Carpentieri,
18 G. M. Leao and P. R. Dalsenter (2008) Coadministration of active phthalates results in
19 disruption of foetal testicular function in rats. *Int J Androl*.
- 20 Masutomi, N., M. Shibutani, H. Takagi, C. Uneyama, K. Y. Lee and M. Hirose (2004) Alteration of
21 pituitary hormone-immunoreactive cell populations in rat offspring after maternal
22 dietary exposure to endocrine-active chemicals. *Arch Toxicol*, 78, 232-40.
- 23 Masutomi, N., M. Shibutani, H. Takagi, C. Uneyama, N. Takahashi and M. Hirose (2003) Impact
24 of dietary exposure to methoxychlor, genistein, or diisononyl phthalate during the
25 perinatal period on the development of the rat endocrine/reproductive systems in
26 later life. *Toxicology*, 192, 149-70.
- 27 McKee, R. (2000) Personal communication to Jack Moore.
- 28 Melnick, R. L., R. E. Morrissey and K. E. Tomaszewski (1987) Studies by the National
29 Toxicology Program on di(2-ethylhexyl)phthalate. *Toxicol Ind Health*, 3, 99-118.
- 30 Midwest Research Institute. (1983a) "Dermal disposition of ¹⁴C-diisononyl phthalate in rats
31 35320."
- 32 Midwest Research Institute. (1983b) "Single and repeated oral dose pharmacokinetics of
33 ¹⁴C-labeled diisononyl phthalate with cover letter."
- 34 Mikuriya, H., I. Ikemoto and A. Tanaken (1988) Urinary metabolites contributing to the
35 testicular damage induced by butylbenzyl phthalate. *Jikeikai Med J*, 35, 403-409.
- 36 Monsanto. (1978) "Teratogenic study with sanitizer 160 in albino rabbits IBT No.