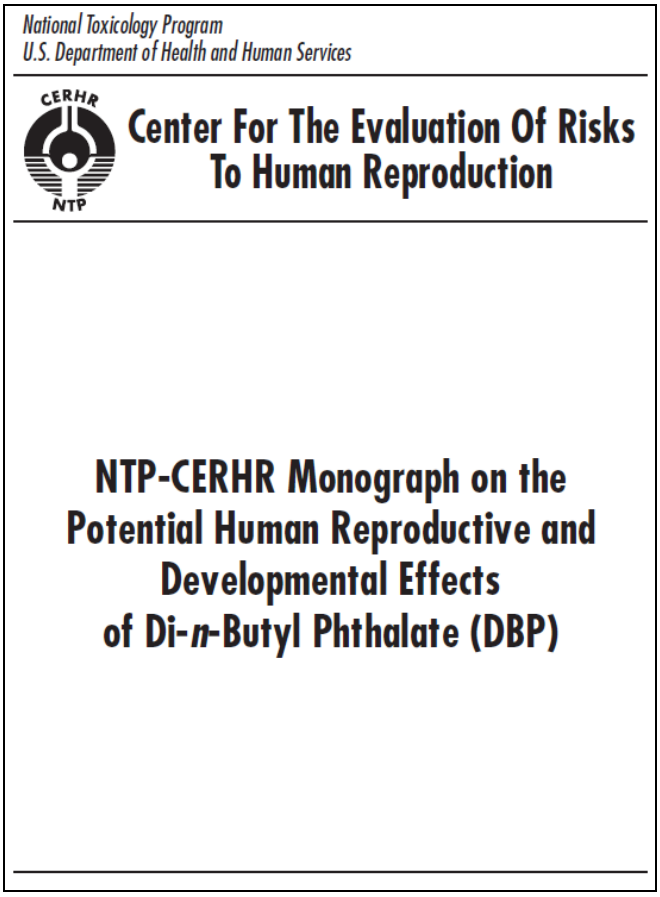
部分翻訳

Center For The Evaluation Of Risks To Human Reproduction

NTP-CERHR Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Di-*n*-Butyl Phthalate (DBP)

NTPヒト生殖リスク評価センター(NTP-CERHR)
フタル酸ジ-n-ブチルのヒト生殖発生影響に関するNTP-CERHRモノグラフ

フタル酸ジ-n-ブチル (DBP) (CAS No: 84-74-2)



国立医薬品食品衛生研究所　安全情報部
2009 年 10 月

本部分翻訳文書は，Di-n-Butyl Phthalate (CAS No: 84-74-2)に関する NTP-CERHR Monograph の NTP 概要 (NTP Brief on Di-n-Butyl Phthalate)および付属書 II の Di-n-Butyl Phthalate に関する専門委員会報告 (Appendix II. NTP CERHR Expert Panel Report on Di-n-Butyl Phthalate, October 2000, NTP-CERHR-DBP-00)の第 5 章「データの要約および総括」を翻訳したものである。原文（モノグラフ全文）は,
http://cerhr.niehs.nih.gov/chemicals/phthalates/dbp/DBP_Monograph_Final.pdf を参照のこと。

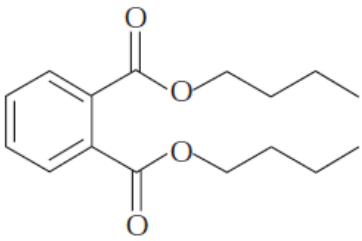
フタル酸ジ-n-ブチル（DBP）に関する NTP 概要

DBP とは？

DBP は、化学式 $C_{16}H_{22}O_4$ および Fig.1 に示す化学構造を持つ油状の透明液体であり、フタル酸として知られる工業的に重要な化学物質グループの 1 つである。フタル酸は元来プラスチックに柔軟性を加える可塑剤として使用されている。多くのフタル酸と異なり、DBP は現在ポリ塩化ビニル（PVC）の可塑剤としては使用されていない。DBP は一般的に、ラテックス接着剤成分として使用されるが、さらにセルロース系プラスチック可塑剤および染料溶剤として、化粧品およびその他のパーソナルケア製品に使用される。

DBP は n-ブタノールと無水フタル酸との反応から作られる。入手した最新の情報によると、米国では 1994 年に約 770 万キログラム（1700 万ポンド）の DBP が生産されている（ATSDR, 2001）。

Figure 1. Chemical structure of DBP



ヒトは DBP に暴露されているか？*

回答：はい。
Blount ら（2000）は、調査したヒトの 75%以上が DBP に暴露されたことを報告した。ヒトは家庭または職場において DBP に暴露される可能性がある。ヒトの DBP 暴露は、DBP 製造中、ラテックス接着剤、セルロース系プラスチックなどの DBP 含有製品の製造中、およびこれら製品の使用中に、あるいは環境中に存在する DBP を介して起こりうる。

環境暴露は、大気、水あるいは食品を介して発生する。大部分のヒトは主に食品を介して DBP に暴露される。DBP は、食品の加工および包装に用いられる DBP 含有材料から食品、特に高

* この質問と以降の質問に対する回答：*はい*、*おそらく*、*多分*、*おそらくいいえ*、*いいえ*、あるいは*不明*

脂肪性食品へ移行する。食品中に見つかる DBP 源は、おそらく食品加工装置およびセルロース系プラスチック製の食品ラップに用いられるラテックス接着剤である。化粧品およびその他のパーソナルケア製品は、吸入または皮膚接触による重要な暴露源であると思われる。このような暴露の程度を決定するための調査は実施されていない。

専門委員会は、米国の一般集団の暴露量が約 2～10 µg/kg 体重/日（訳注 : 以下 kg 体重の「体重」を略）と推定した。これによると、1 日に 1 人当たり計約 140～700 µg の暴露となる。比較として、水 1 滴の重量が約 30,000 µg、食卓塩 1 粒の重量が約 60 µg である。

専門委員会では使用しなかったが、最近の試験では、ヒト尿中 DBP 代謝物量を測定した（Blount ら、2000）。Kohn ら（2000）および David（2000）は、この試験のデータを使用して DBP の 1 日当たりの暴露量を推定した。Kohn らは、ヒトの 95%が 10 µg/kg/日未満の DBP に暴露されていると推定し、これは専門委員会の推定値と一致した。しかし Kohn らは、生殖年齢（20～40 歳）の女性では、別の年齢群あるいは性別群よりも高い DBP 濃度に暴露されている場合があることを認めた。この年齢群の女性の大部分の DBP 暴露濃度は、専門委員会が推定した暴露値の範囲に十分収まっていた。

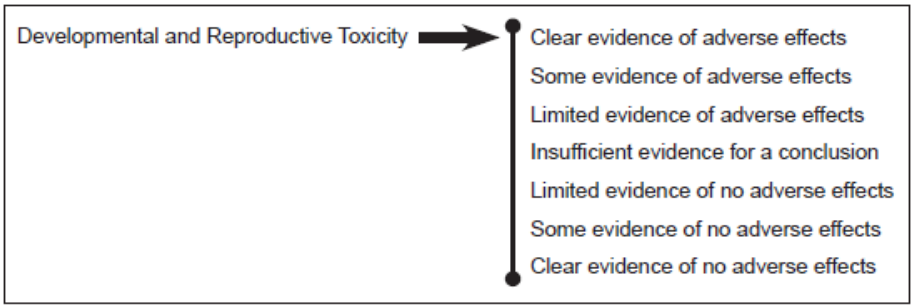
しかし、少数例で 30 µg/kg/日以上の暴露があり、1 名は 100 µg/kg/日以上の暴露があった。これらの明らかな高暴露の発生源および状況はいずれも不明であるが、香水、マニキュア液およびヘアスプレーなど、DBP 含有のパーソナルケア製品の使用に関連する可能性が示唆されている（Blount ら、2000）。

DBP 製造に係わる労働者は、皮膚接触または吸入により暴露される。専門委員会は、このような暴露が 143 µg/kg/日であると推定したが、通常、この濃度をはるかに下回るものと考えられる。その他の製品の製造に DBP を使用する労働者の暴露に関して入手できる情報はない。

DBP はヒトの生殖あるいは発生に影響を及ぼす可能性があるか？

回答：おそらく。
DBP 暴露がヒトの生殖または発生に有害作用を及ぼすとの直接的な証拠はないが、実験用齧歯類による試験では、DBP への暴露が有害作用を引き起こしうることが示されている（Fig. 2）。NTP は、ヒトが DBP を吸収、代謝および排泄する程度に関する最近のデータに基づき、実験動物で報告された結果から、ヒトにおいて同様または別の有害影響の可能性が示されるとする結論は妥当かつ賢明であると考える。

Figure 2. The weight of evidence that DBP causes adverse developmental or reproductive effects in laboratory animals



健康リスクに関する科学的な決定は、通常「証拠の重み」に基づいている。この場合、ヒトデータの欠落および実験動物における影響の明白な証拠を認めた上で（Fig. 2）、NTP は、暴露が十分に高い場合、DBP はヒトの生殖または発生に有害な影響を及ぼす可能性があると結論付ける十分な科学的な証拠があると判断する。

支持所見の要約

専門委員会の報告で示されたように（詳細および引用文献に関する報告を参照）、齧歯類の DBP 試験の多くは、発生への影響および生殖への影響の両方を取り上げていた。これらの試験では、妊娠動物を高用量 DBP（500,000 µg/kg/日以上）に暴露し、生存胎児の減少および生存出生児の出生体重の減少が生じた。この暴露はまた、雌雄の出生児における骨格奇形および生殖器系と器官の異常にも関連する場合もあった。DBP 暴露はさらに、雌のラットおよびマウスにおいて受胎能を低下させることも知られている。実験動物試験では、発生の出生前段階および早期出生後段階の齧歯類は、成体動物よりも DBP の生殖への影響に対して感受性が高いことが明らかになっている。齧歯類においてこれらの有害影響を引き起こす DBP 暴露濃度は、通常ヒトが経験する濃度よりもはるかに高いことに注目することは重要である。

齧歯類の発生中の雄の生殖器系は、DBP 暴露の有害影響に特に感受性があると思われる。この雄の感受性は、DBP による雄性ホルモン、すなわちテストステロンの濃度低下に起因する可能性を示す証拠は増加しつつある。

専門委員会の報告後に発表された試験では、Shono ら（2000）が、DBP のモノエステル代謝物であるフタル酸モノブチル（MBP）の暴露による雄の生殖器官への毒性を示した。妊娠動物に、妊娠期間中の複数日に 300,000 µg/日の MBP を経口投与し、胎児を帝王切開で取り出した。

妊娠 11～14 日または 15～18 日に MBP を暴露した雄の胎児で、妊娠 20 日に、精巣の移動が著しく抑制され、15～18 日の暴露群で最も大きかった。精巣テストステロン濃度の低下を伴う雄生殖器官への投与関連影響も示された。この試験は、雄の生殖器官への DBP 毒性の伝達における MBP の役割を裏付ける。

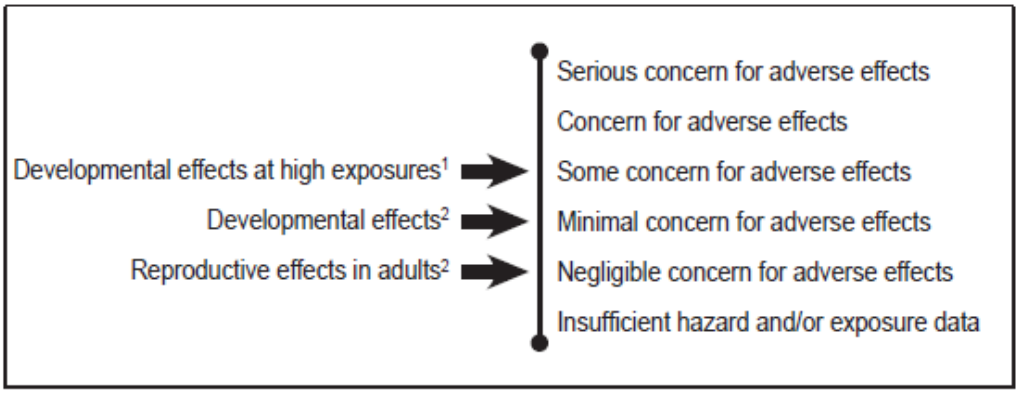
Foster ら（2000）による別の最近の試験では、ヒトは DBP の活性代謝物である MBP の生成効率が極めて悪い可能性があることから、生殖への影響または発生への影響に関するヒトリスクの評価にラットデータを使用することは不適切と思われることを提案している。しかし、最近の試験（Anderson ら、2001）は、ヒトにおける影響を評価する際の DBP 齧歯類データの使用を支持している。本試験は、ヒトが DBP を効率よく吸収かつ代謝するという証拠を提示している。すなわち、255 µg または 510 µg の DBP を経口投与されたヒトボランティアは、24 時間後の尿中に DBP 投与量の約 70%を MBP として排泄する。

現在の DBP 暴露は懸念を生じるほど十分に高いか？

回答：多分。
ヒトの DBP 暴露濃度、およびこれらの暴露が集団間でどのように異なるかについて理解を深めるためにはさらに多くのデータが必要である。一般の米国人集団は、現在、直ちに生殖または発生への有害影響を懸念するほどではない濃度の DBP に暴露されていると思われる。しかし、

さまざまな年齢群、職業あるいは社会経済層における影響の可能性に関して結論を下せるようなデータは入手できない。したがって、NTP は以下の結論を提案する（Fig. 3）。

Figure 3. *NTP conclusions regarding the possibilities that human development or reproduction might be adversely affected by exposure to DBP*



[1] Based on Kohn et al. (2000) estimated exposure of some women of reproductive age to ~100 μg/kg bw/day (median 1.7; 95th percentile, 32; maximum, 113)

[2] Based on the experts panel's estimate of general population exposure from 2-10 μg/kg bw/day

NTP は、妊婦が専門委員会の推定DBP 濃度（2～10 μg/kg/日）に暴露される場合、発生への影響の懸念は最小限であるとするヒト生殖リスク評価センター（CERHR）フタル酸専門委員会の見解に同意する。

生殖年齢の女性における最近のDBP 推定暴露に基づき、NTP は、ヒトの発生、特に雄生殖器系の発生へのDBP の有害影響にいくらかの懸念を示す。

この懸念レベルは、フタル酸専門委員会が示した懸念レベルよりも高く、妊娠可能年齢の女性は一般集団暴露の約 10 倍高い DBP 濃度に暴露することもあるという最近の推定に基づいている。

NTP は、暴露された成人における生殖毒性の懸念は無視できるとする CERHR フタル酸専門委員会の見解に同意する。

しかし、生殖年齢の女性に報告されたさらに高い DBP 暴露濃度が、これらの女性の生殖器系への影響が懸念される高い濃度であることを証明する場合、さらなるデータおよび評価が必要である。

以上の結論は、本概要作成時に入手した情報に基づいている。新たな毒性および暴露情報が蓄積された場合には、結論で述べた懸念のレベルは上下する可能性がある。

参考文献

Anderson WAC, Castle L, Scotter MJ, Massey RC, Springall C. A biomarker approach to measuring human dietary exposure to certain phthalate diesters. *Food Additives & Contaminants* **18**: 1068-1074 (2001).

ATSDR Toxicological Profile for DI-N-BUTYL PHTHALATE (Update), September (2001).

Blount BC, Silva MJ, Caudill SP, Needham LL, Pirkle JL, Sampson EJ, Lucier GW, Jackson RJ, Brock JW. Levels of seven urinary phthalate metabolites in a human reference population. *Environmental Health Perspectives* **108**: 979-982 (2000).

David RM. Exposure to phthalate esters. *Environmental Health Perspectives* **108**: A440 (2000).

Foster PMD, Cattley RC, Mylchreest E. Effects of di-*n*-butyl phthalate (DBP) on male reproductive development in the rat: Implications for human risk assessment. *Food and Chemical Toxicology* **38**: S97-S99 (2000).

Kohn MC, Parham F, Masten SA, Portier CJ, Shelby MD, Brock JW, Needham LL. Human exposure estimates for phthalates. *Environmental Health Perspectives* **108**: A440-A442 (2000).

Shono T, Kai H, Suita S, Nawata H. Time-specific effects of mono-n-butyl phthalate on the transabdominal descent of the testis in rat fetuses. *BJU International* **86**: 121-125 (2000).

Appendix II. NTP-CERHR EXPERT PANEL REPORT ON Di-n-Butyl Phthalate, “5.0 DATA SUMMARY & INTEGRATION”

5.0 データの要約および総括

5.1 要約

5.1.1 ヒトへの暴露

フタル酸ジ-n-ブチル（DBP）は主にラテックス接着剤の合体補助剤として、およびセルロール系プラスチック可塑剤および染料溶剤としても使用されている。DBP は PVC プラスチックの可塑剤としては使用されていない。

Section1 に記述したように、1990 年以降、ヒト暴露に関していくつかの公共機関が推定値を発表している。すべての推定は、一般集団における DBP 総暴露量を 10 µg/kg/日未満とし、一貫して食品を主な暴露源として同定した。食品の他の一般のヒト暴露源は、第 1 に室内空気、次いで飲料水、土壌、一般環境大気である。乳幼児の暴露が成人よりも高くなるのは、主として、食事の違い、および DBP 含有物（玩具に限定しない）を口にする可能性によるものであろう。サーベイランスおよび食品調査から得られた妥当な仮説およびデータを用いて、カナダ保健省は、ヒトにおいて年齢 0〜0.5 歳、0.5〜4 歳、5〜11 歳、12〜19 歳、および 20〜70 歳の総暴露量を、それぞれ、2.4、5.0、4.3、2.3 および 1.9 µg/kg/日と推定した。食品による暴露推定値の相違は、年齢、性別、民族性、サンプリング時期および地理的位置に基づいて個々が摂取する食品固有の多様性によると思われる。

DBP は乳児用粉ミルクに認められていたが、量は各国間で異なり、減少しつつあると思われる。英国における新生児の乳児用粉ミルクを介した DBP 暴露の最新の推定値は 2.4 µg/kg/日であり、カナダ保健省の推定総暴露量と同じである。DBP は 17 個のヨーロッパ製玩具の 1 つにおいて極めて低い濃度で認められた（重量の 0.01%）。プラスチック製経鼻チューブでの DBP の使用も報告されている。フタル酸製造時の職業暴露は 143 µg/kg/日と推定される。他の職業環境での暴露は推定されていない。

5.1.1.1 ヒト生殖リスク評価センター（CERHR）で用いたデータの有用性

いくつかの公共機関の情報から、各種媒体（例、食品、飲料水および大気）との接触から生じる DBP 暴露を推定した。このデータセットの限界の 1 つは、算出に用いたデータの大部分が、15〜20 年前のものであり、現在の暴露を反映していない可能性があることである。さらに、データの大部分はヨーロッパおよびカナダで収集されており、米国のパターンを正確に反映していない可能性もある。カナダ保健省のデータは年齢に基づく暴露推定値で示すことから、使用においては同省のデータを選択した。

5.1.2 一般的な生物学的および毒性学的データ

毒性

専門委員会は、一般的な生物学および毒性に関する委員会の評価において動物毒性データに頼

らなければならなかった。DBP は齧歯類に急性毒性を示さず、経口 LD_{50} は kg 当たりの g (g/kg) 量で示す。飼料中の DBP は、1 日当たり約 350 mg/kg/日以上の反復投与で成体ラットおよびマウスに毒性を示すデータは十分にある。肝臓および精巣は一貫して、いくつかの系統のラットおよび高用量投与マウスで影響を受けた造血系と共に標的器官であることが認められる。精巣病変は、成体ラットにおいて 720 mg/kg/日以上の投与量で認められた。DBP は肝臓相対重量および腎臓相対重量を増加させる。これらの影響は、別のフタル酸で見られる影響と一致する。PCoA の酸化レベルの上昇など、ペルオキシソームの増殖が一貫して観察された。ラットの最低反復投与 NOAEL は、混餌暴露した雄に認められ、142 mg/kg/日であった。これに相当する雄マウスの NOAEL は 353 mg/kg/日であった。評価のための慢性発がん性試験は入手できなかった。

Table 7: Summaries of NOAELs and LOAELs and Major Effects in General Toxicity Studies

Protocol and DBP Doses (mg/kg bw/day)	NOAEL (mg/kg bw/day)	LOAEL (mg/kg bw/day) and Effects	Major Effects at Higher Doses
3-month repeat dose dietary study in Wistar rats. 6 weeks old at start of study, 10 rats/sex/group. Doses – M: 0, 27, 142, 688; F: 0, 33, 162, 816. (13)	M: 142 F: 162	M: 688; F: 816 ↑Liver and kidney weight (F). Peroxisomal proliferation. Histological liver changes. ↓Thyroid hormone. Anemia (M). No testicular lesions.	No higher doses in study.
13-week repeat-dose dietary study in F344 rats. 5–6 weeks old at start of study, 10 rats/sex/group. Doses – M: 0, 176, 359, 720, 1,540, 2,964 F: 0, 177, 356, 712, 1,413, 2,943. (14)	M: 176 F: 177	M: 359; F: 356 ↑ Liver and kidney weights (M). Peroxisomal proliferation. Anemia (M).	↑ Liver and kidney weights. Hepatic lesions. Changes in liver enzyme activity. Peroxisomal proliferation. Testicular lesions. Hypospermia. ↓Testes weight. ↓ Testicular testosterone levels. Anemia (M).
13-week repeat-dose dietary study in B6C3F_1 mice. 6 weeks-old at start of study, 10 mice/sex/group. Doses – M: 0, 163, 353, 812, 1,601, 3,689 F: 0, 238, 486, 971, 2,137, 4,278. (14)	M: 353 F: None	M: 812 F: 238 ↑ Kidney weight (F) (No dose response or histological changes). ↑ Liver weight (M). ↓Body weight gain (M).	↑ Kidney weight (F) (No dose response or histological changes). ↑ Liver weight. ↓Body weight gain. Mild histological liver effects. No testicular lesions.

トキシコキネティクス

ヒトにおける決定的な in vivo トキシコキネティクスデータはない。齧歯類において経口投与された DBP は、小腸へ分泌される脾臓リパーゼによって速やかに加水分解されてモノエステル体の MBuP となる。このモノエステルは腸から速やかに吸収されて組織に広く分布し、主にグルクロニドとして尿中に速やかに排泄される。霊長類における経口投与 DBP の吸収に関する試験は入手できない。したがって、他のフタル酸では認められているように、DBP はラットと比べて霊長類の腸で十分に加水分解および吸収されないかどうかは不明である。齧歯類の試験では、吸収された DBP またはその代謝物の生体蓄積はないことが示される (精巣および前立腺組織を含む)。In vitro のヒトおよびラット皮膚の DBP 吸収を比較し、ヒト皮膚はラット皮膚よりも極めて透過性が低いことがわかった。ラットでは、代謝物の尿中排泄から確認される DBP の経皮

吸収は、1 日当たりの投与量 30～40 mg/kg の 10～12%である。

妊娠 14 日目に ^{14}C-DBP を投与したラットでは、胎盤および胎児において母体血清中濃度の約 65%の放射活性の蓄積を示した。MBuP は母体組織および胎児組織のいずれにも見られる主要代謝物であった。

ラットにおける DBP および MBuP の組織分布 PBPK モデルは、Keys らが開発しており、このモデルには MBuP の細胞への取り込み機構として拡散制限および pH トラップが含まれる。齧歯類データをヒトの予測値に外挿するためのモデルも得られている。このモデルには、胎児または小児の値を推定するパラメータは含まれていない。

遺伝毒性
IPCS は、DBP に関する多くの変異原性および関連のエンドポイントを評価し、証拠の重みから DBP は遺伝毒性ではないと結論した。

5.1.2.1 CERHR 評価で用いたデータの有用性

ラットおよびマウスの経口亜慢性試験は、DBP によって誘発された一般毒性の評価には適切である。GLP 基準に従い、いくつかの試験が実施され、そこでは妥当な暴露経路が用いられた。いくつかの試験では使用群の数が少なかったことから、試験間において影響の再現性を検討するには限定的な懸念がある。成体齧歯類の DBP 誘発性精巣病変を検討した。本文書の Section3 および 4 では、出生前および出生後の発生時に齧歯類の雄生殖器官を DBP に暴露する試験を取り上げる。肝臓への影響に関する検討は適切であり、齧歯類におけるペルオキシソーム増殖についての評価が含まれていた。

ラットにおける経口および経皮暴露後の吸収、分布、代謝および排泄を含む DBP のトキシコキネティクスデータは許容できる。入手できるヒトデータの有用性は極めて限定されている。DBP 代謝の in vitro の比較では、齧歯類に観察された影響がヒトに関連していることが示唆される。

5.1.3 発生毒性

ヒトにおける DBP の発生毒性に関するデータはない。DBP の発生毒性の重要な側面を特徴づける影響の完全な記述は Ema らおよび Mylchreest らによる一連の論文に収載されている。Ema らは、Wistar ラットにおける出生前発生毒性の特徴を示し、次いで、代謝物 MBuP が DBP に類似した発生毒性を引き起こすことを明らかにした。これらの影響は、ほぼ等モル濃度で生じた。たとえば、妊娠 7～15 日に Wistar ラットに経口投与した DBP の母動物と発生に対する NOAEL および LOAEL は、それぞれ 500 および 630 mg/kg/日（1.80 および 2.27 mmol/kg/日）であった。同様の実験デザインを用いて、MBuP に関する母動物と発生に対する NOAEL および LOAEL は、それぞれ 250 および 500 mg/kg/日（1.13 および 2.25 mmol/kg/日）であった。これらの試験では胎児への同様の影響として、出生前死亡、胎児の体重減少および口蓋裂などが示された。DBP および MBuP を用いた用量および時間依存性試験でも同様の結果が示された。これらの試験は Section3.2.1 に記述する。

Ema らによるほぼ完璧な出生前暴露試験では、群サイズおよび雄生殖器官の発生の観点から、

妊娠 11～21 日に DBP を混餌投与した Wistar ラットにおける、母動物と胎児に対する NOAEL および LOAEL は、それぞれ 331 および 555 mg/kg/日であった。より高用量（≥555mg/kg/日）での発生への影響は、胎児の体重減少、口蓋裂、胸骨分節融合、雄における肛門生殖器間距離の短縮、および停留精であった。

Mylchreest らによる 1 連の試験では、DBP 子宮内暴露による出生後の影響を検討した。CD ラットの、妊娠 3 日～出生後 20 日または妊娠 12～21 日に DBP を経口投与した。包皮分離遅延および乳頭遺残が 100 mg/kg/日の用量で観察された。250 mg/kg/日以上の用量でみられた影響は試験間で一致し、この影響は雄における尿道下裂、精巣上体または精嚢の発育不全、停留精巣、肛門生殖器間距離の短縮で、間質腺腫の出現率は低かった。NOAEL は 50 mg/kg/日であった。Mylchreest の 3 試験では、発生の適切な時期に動物を暴露させ、組織を適切に分析し、これらを思春期および生殖発生の他の指標と組み合わせた。Wine らの試験との用量反応の一致率は良好である。

Saillenfait らは、妊娠 14 日に 500 または 1,500 mg/kg の放射標識した DBP/kg/日を経口投与し、発生毒性における DBP のモノエステル代謝物の役割を解明した。彼らは、胎盤および胎児における放射活性が母動物血漿中で測定した放射活性の 21～30%であることを示した。放射活性の大部分は、MBuP とそのグルクロニドに関連していた。DBP の代謝物 MBuP への子宮内暴露による出生後の影響は、妊娠 15～18 日に 300 mg MBuP/日（約 1,000 mg/kg/日）を経口投与した WKA ラットにおいて検討された。精巣下降は妊娠 20 日および出生後 30～40 日のいずれにおいても低減した。投与は 1 用量のみであったが、結果は、Ema らおよび Mylchreest らが実施した DBP 発生毒性試験で観察されたものと一致したことから、MBuP は、DBP 暴露に関連する影響の原因であるという仮説が支持される。

DBP 経口暴露後のマウスにおける発生毒性の顕著な特徴は、主に全身毒性および死亡である。妊娠 0～18 日に DBP を混餌投与した ICR マウスによる試験では、Shiota らは、2,100 mg/kg/日での胎児死亡率は 98%であると報告した。胎児の体重は 660 mg/kg/日で減少した。著者らは、最大無胎児毒性量は 370 mg/kg/日とした。しかし、専門委員会は、骨化遅延が全用量レベルで発生していることに注目し、最低用量の 80 mg/kg/日を LOAEL として選択した。これらのデータは、群のサンプルサイズが小さく再現されていない。CD-I マウスによる連続繁殖プロトコールにおいて、Lamb らは、1,750 mg/kg/日で混餌投与した雌動物に産児数、同腹当たりの生存児数、および出生児体重の減少を認めた。発生の NOAEL は 525 mg/kg/日とされた。Marsman らが 2,500 ppm（454 mg/kg/日）以上での妊娠期間の増加を報告した $B6C3F_1$ マウスの試験において、DBP の子宮内暴露および授乳暴露の影響を検討した。10,000 ppm（1,816 mg/kg/日）および 20,000 ppm（3,632 mg/kg/day）でそれぞれ同腹児の 75%および 95%が死亡した。同腹児数の減少および出生児体重の減少が、2,500、7,500 および 10,000 ppm で認められた。専門委員会は、群サイズが小さく、重要用量群での剖検未実施、成熟化の適切な指標の未評価という試験デザインの制限から、これら 3 試験において生殖機能を含めた DBP の発生毒性が充分に評価されたかについての確信はもてない。

DBP の重要な発生毒性試験での NOAEL および LOAEL を Table8 に示す。Ema らの試験では、最も感受性の高い出生前エンドポイントを検討しており、母体毒性と発生毒性の比較が可能である。Ema らの別の DBP 試験ではさらに、同じプロトコールに従って評価された DBP の代謝物 MBuP の試験との比較もなされた。Mylchreest らの試験は、最低用量において最も感受性の

高いエンドポイントを検討したことから、重要な試験とみなされる。

Table 8: Summaries of NOAELs and LOAELs and Major Effects in Key Developmental Toxicity Studies

Protocol and Study	NOAEL (mg/kg bw/day)	LOAEL (mg/kg bw/day)		Developmental Effects Observed at Higher Dose Levels
		Maternal	Developmental	
Prenatal studies in Wistar rats. 11–12/group received DBP (0, 500, 630, 750, or 1,000 mg/kg bw/day) or MBuP (0, 250, 500, or 625 mg/kg bw/day) on gd 7–15 by gavage. In a third study rats were treated by diet with 0, 331, 555, or 661 mg/kg bw/day on gd 11–21. Fetuses were evaluated late in gestation. (34, 36, 42)	***DBP Gavage:*** Maternal: 500 Fetal: 500 (1.80 mmol/kg bw/day) ***MBuP Gavage:*** Maternal: 250 Fetal: 250 (1.13 mmol/kg bw/day) ***DBP Diet:*** Maternal: 331 Fetal: 331	***DBP Gavage:*** 630 (2.27 mmol/kg bw/day) ↓ Weight gain. ***MBuP Gavage:*** 500 (2.25 mmol/kg bw/day) ↓ Weight gain. ***DBP Diet:*** 555 ↓ Weight gain.	***DBP Gavage:*** 630 (2.27 mmol/kg bw/day) ↑ Prenatal mortality. ↓ Fetal weight. ***MBuP Gavage:*** 500 (2.25 mmol/kg bw/day) ↑ Prenatal mortality. ↓ Fetal weight. ↑ External and skeletal malformations. ↑ Visceral variations. ***DBP Diet:*** 555 ↓ Anogenital distance in males. ↑ Fetuses with undescended testes.	***DBP Gavage:*** ↑ Prenatal mortality. ↓ Fetal weight. ↑ External malformations ***MBuP Gavage:*** ↑ Prenatal mortality. ↓ Fetal weight. ↑ External and skeletal malformations. ↑ Visceral variations. ***DBP Diet:*** ↓ Fetal weight. ↑ External and skeletal malformations. ↓ Anogenital distance in males. ↑ Fetuses with undescended testes.
Prenatal gavage study with postnatal evaluation in CD rats. 11–22 per group received 0, 0.5, 5, 50, 100 or 500 mg/kg bw/day on gd 12–21. Pups were evaluated until puberty. (50)	Maternal: 500 Developmental: 50	None	100 Retained aereolas and nipples in males.	Retained aereolas and nipples in males. Testicular lesions and adenoma. Malformations of reproductive organ. ↓ Reproductive organ weights. ↓ Anogenital distance in males.
Prenatal dietary study in ICR-JCL mice. 6–15 dams per treated group received 0, 80, 180, 350, 660, and 2,100 mg/kg bw/day on gd 0–18. Dams and pups examined late in gestation. (32, 33)	Maternal: 660 Developmental: None	2,100 ↓ Body weight gain.	80* Delayed ossification (number of ossified coccygia from control to 660 mg/kg bw/day group: 9.4, 5.1, 4.5, 6.0, 2.6).	Delayed ossification. ↑ Prenatal mortality. ↓ Fetal weight. ↑ Neural tube defects.

* Effect level selected by Expert Panel differs from that of the study authors

5.1.3.1 CERHR の評価で用いたデータの有用性

ラットのデータは、発生毒性の評価には適切である。試験では、妊娠の一部期間または全妊娠期間をとおした雌動物への投与の影響を検討した。胎児の、出世前の奇形および出生後の影響を評価した。評価では、フタル酸誘発毒性の最も感受性の高い指標として考えられる生殖器およびアンドロゲン制御エンドポイントを検討した。さらに MBuP への出生前暴露による出生前

影響を評価した。2 つめの齧歯類であるマウスは、出生前暴露影響試験で検討した。マウスで検討したパラメータは限定的なものであるため、ラットとマウスの感受性の比較は困難である。

5.1.4 生殖毒性

ヒトのデータ

ヒトの精子密度および精子総数と DBP 濃度との関係を、任意抽出した大学生グループにて検討した。職業上の暴露がない被験者の射精液の細胞分画の精子密度と DBP 濃度との間に負の相関が認められたが、本データは、DBP 濃度と精子特性との因果関係が不十分であることから、専門委員会にとってはほとんど価値がない。

実験動物試験

生殖試験は主としてラット、および程度は低いがマウスにおいて実施されている。モルモットおよびハムスターにおける試験もそれぞれ 1 つ報告されている。まとめると、DBP の経口暴露が雄のラット、マウスおよびモルモットに生殖毒性を引き起こしうることを示す十分なデータがある。対照的に、ハムスターでは精巣への影響は示されなかった。雌性生殖への影響を特徴付けるデータは完全なものではないことから、解釈の詳細については明確ではないが、データは、マウスおよびラットにおいて雌受胎能の低下を示唆している。

雌

Lamb らのマウスの連続繁殖試験データは、1,750 mg/kg/日で成体雌の機能への影響を明確に示している。低用量群の試験の限界から（剖検未実施）、信頼性の高い NOAEL の設定は困難である。Wine らの F344 ラット連続繁殖試験では、雌パラメータに特異的な障害は示されなかったが、本データは、全用量での産児数の減少が雌への影響成分の 1 つである可能性を除外していない。対照的に、Gray らの報告では、雌 Long Evans ラットにおける受胎能は、離乳から思春期、妊娠および授乳までの 500 mg/kg/日の投与により低下した。本影響は、明らかに妊娠中期流産の増加によるものであった。この試験では F_1 雌児をさらに交配し、250 mg/kg/日以上で繁殖力の低下が示された。したがって、雌の生殖に関する明らかな影響は、ラットでは 250 mg/kg/日（LOAEL）で、またマウスではより高用量で見られる。信頼性の高い NOAEL の設定はできない。

雄

Wine らの連続繁殖試験データは、雄 Sprague-Dawley ラットにおける機能的および構造的な生殖への影響を明確に示している。F_0 世代では、混餌投与の場合、DBP は全投与群において同腹児の総数に影響を及ぼした。F_1 高用量群では、生殖器官の奇形および高率の不妊が示された。256 および 509 mg/kg/日投与群では、精細管変性の用量関連性の増加が見られた。F_0 同腹児数の減少に基づき、LOAEL は 52～80 mg/kg/日であった。したがって生殖の NOAEL は求められなかった。

Gray らの試験では、離乳時から同じ雄親の同腹児が離乳するまで最低用量の 250 mg/kg/日で経口暴露した、Long Evans ラットにおいて包皮分離の遅延が観察された。より高用量（500～1,000 mg/kg/日）では、精子数減少、受胎能低下、および精巣病変が見られた。妊娠および授乳時にのみ DBP に暴露した F_1 児には、精子数の減少がみられた。

本文書の Section3.2.2 および 5.1.3 に記載の Mylchreest らによる 3 つの試験では、Wine らの試験における雄の構造奇形が、より短期の投与で再現された。さらに Mylchreest らは、500 mg/kg/日の妊娠後期（妊娠 12～21 日）暴露のみにより、約 3 カ月齢の動物に精巣ライディッヒ細胞過形成の有意な増加ならびに低頻度のライディッヒ細胞腺腫の発生を見出した。Wine らは DBP を 14 週間混餌投与し、一方 Mylchreest らは妊娠 12～21 日に妊娠ラットに強制経口投与暴露した。Mylchreest らの試験では、NOAEL を 50 mg/kg/日とした。

既存データは一貫した影響（精巣病理、精子数の減少、生殖器官発生への影響）を示し、雄ラットでは 100 mg/kg/日以上の用量で DBP は生殖および発生毒性を示すと結論づけるには十分である。250 mg/kg/日を投与した離乳ラットでは思春期が遅延し、500 mg/kg/日では精巣病変が誘発された。一般毒性試験において（Section2.1.2）、精巣病変は 720 mg/kg/日を投与した成体ラット（6 週齢）に見られたが、3,689 mg/kg/日までの用量を 3 カ月間投与した成体マウスでは見られなかった。4～6 週齢マウスおよび同様の性質をもつモルモットの精巣においても、7～9 日間の単一高用量（2,000 mg/kg/日）の投与により組織学的変化が見られているが、ハムスターでは影響はみられなかった。精巣への全体的な影響から、DBP 作用に対する雄ラットの齢感受性は、胎児感受性＞思春期感受性＞成体感受性の順である。

最低用量で生じる反応は、生殖器系の発生に関与すると思われる。これらの反応は、Mylchreest らおよび Wine らによる試験においていくつかの一致がみられた。Reel らの報告および Lamb らの論文では、生殖器系発生の測定値に関しては報告されていない。しかしこれらは、経口（混餌）暴露下の生殖毒性を示す Mylchreest らおよび Wine らの論文と一致しており、第 2 の種であるマウスにおいても同様であった。

作用機序

Gray らは、ラットで精巣病変が生じた量を超える用量で DBP および MBuP を経口投与したハムスターで精巣病変が生じない理由を調べた。^{14}C 標識した DBP および MBuP を用いて、腸のエステラーゼ活性がこの 2 種間で類似し、ラットおよびハムスターにおける主要代謝物は MBuP グルクロニドであると結論した。しかし、尿中の非抱合型 MBuP の濃度は、ラットでは 3～4 倍高かった。著者らは、精巣の β グルクロニダーゼの活性はハムスターよりもラットにおいて有意に高いことを見いだし、精巣損傷は、より高濃度の推定毒性物質 MBuP に関連したものと推定した。

精巣毒性を誘発するすべてのフタル酸では、セルトリ細胞の超微細構造および機能の変化に特徴づけられる共通の病変が生じる。セルトリ細胞機能のいくつかは、FSH と膜結合受容体との相互作用によって仲介されることが知られている。Lloyd および Foster は、MEHP が FSH と FSH 受容体との相互作用を阻害することを示した。ラットセルトリ細胞初代培養を用いた MEHP のさらなる試験で、DEHP のモノエステルが FSH 刺激性 cAMP 蓄積を阻害することが明らかになった。MEHP 誘発性阻害は FSH に特異的であった。

若齢動物におけるフタル酸誘発性精巣毒性への感受性を増加させる因子を DBP、DEHP、DnHP、およびフタル酸ジペンチルに関して検討した。DBP および DEHP のモノエステル誘導体は、精巣に対して同様の影響を引き起こすことが示されている。Sjoberg らは、DEHP の経口投与では MEHP の吸収がより大きく、したがって、成熟ラットよりも若齢ラットにおいて全身投与量が大きくなることを示した。さらに、in vitro 試験では、FSH 刺激性 cAMP 蓄積および乳酸分泌は

加齢に関連しなかった。Lloyd および Foster は、精子形成の開始は、若齢ラットではセルトリ細胞と FSH との相互作用に依存するが、成体での精子形成の維持には必要ではないことを示した。セルトリ細胞培養を用いた彼らの実験は、MEHP が受容体レベルで FSH 相互作用を阻害することを示し、若齢動物において精巣毒性への感受性が増加するという仮説を提示した。専門委員会は、FSH シグナリング機能との相互作用を承認できる作用機序または作用様式とする合意には達しなかった。

専門委員会は、DEHP による試験のデータが、DBP 誘発毒性に関する機構の検討に妥当であると考える。DEHP がラットにおいて、肝腫瘍など、さまざまな肝臓への影響（ペルオキシソームの誘導、Cyp4Al の増加、PCoA）を発生させることは十分に理解されている。ラットにおけるこれらの影響の誘発は、PPARα の活性化によるものと考えられる。PPAR を発現しない遺伝子改変マウスでは、野生型対照動物と異なり、DEHP 投与は肝臓への影響または肝腫瘍を誘発しない。ヒトでは、PPARα は、ラットで示されたものと異なる酵素の上流で活性化される。最近、癌の問題に関する IARC レビューが、DEHP ラット腫瘍データのヒトリスクとの関連性は限定的なものと結論した。

DEHP の試験では、マウスの遺伝子改変系統（PPARα ノックアウトマウス）は PPARα を活性化できないが、フタル酸誘導性発生毒性および精巣毒性に感受性を示す。このマウスはさらに MEHP によって活性化される PPARγ を精巣内に発現する。PPARγ はおそらくフタル酸の生殖毒性に役割を果たすと思われる。PPARγ はヒトの精巣、卵巣、胎盤および胎児に認められている。PPAR ファミリーの他のメンバー（β およびγ）は、フタル酸による活性化に関して広範に検討されていない。

最後に、DBP のペルオキシソーム増殖影響に反応を示さない種であるモルモットは、このフタル酸の精巣への影響に対して感受性がある。

Imajima らは、妊娠期暴露による生殖への影響の活性代謝物は MBuP であると提言している。妊娠後期暴露（妊娠 12～21 日）によって齧歯類に誘発されるこの影響パターンは「抗アンドロゲン性」であり、フルタミドはこれらの影響を模倣するが、DBP/MBuP はアンドロゲン受容体と結合しない。思春期および成体の齧歯類では、セルトリ細胞は、モノエステルを介した精巣損傷の細胞標的であると思われる。

DBP はエストロゲン性を評価する in vitro 試験において活性を示さないか、あるいは弱い活性を示した。これらの試験では、DBP をモノエステルに代謝するためのエステラーゼまたはリパーゼを添加しなかった。しかし、1 つの試験で DBP の代謝物 MBuP は不活性であった。DBP およびその他のフタル酸によるエストロゲン応答では相乗作用はなかった。DBP は、子宮湿重量の増加、膣上皮細胞角質化、または子宮透過性などのエンドポイントを測定する in vivo 試験では齧歯類において不活性であった。出生前発生時に DBP または MBuP に暴露した雄ラットにおける生殖器の奇形およびアンドロゲン介在性エンドポイントへの影響から、DBP および MBuP による抗アンドロゲン活性が示唆される。

Table 9: Summaries of NOAELs and LOAELs and Major Effects in Reproductive Toxicity Studies

Protocol & Study	NOAEL (mg/kg bw/day)	LOAEL (mg/kg bw/day) and Effects		Reproductive Effects Observed at Higher Dose Levels
		Reproductive	Systemic	
Dietary continuous breeding protocol with crossover breeding and evaluation of second generation in Sprague-Dawley rats. 20 pairs per group were treated at doses of M: 0, 52, 256, or 509 mg/kg bw/day; F: 0, 80, 385, or 794 mg/kg bw/day during a 14 week mating period. (38)	Reproductive: None Systemic: 256 (M); 385 (F)	M: 52; F: 80 ↓ F_1 live litter size. ↓ F_2 pup weight.	M: 509; F: 794 ↓Body weight gain in F_0 females and F_1 males and females. ↑ Liver and kidney weight in F_0 males and females and F_1 males.	↑ Malformed reproductive organs in F_1 males. ↓ Mating, pregnancy, and fertility in F_1. ↓ Reproductive organ weights in F_1 males. ↑ Testicular lesions in F_1 males. ↓ Sperm counts in F_1. ↓ F_1 litter size. ↑ F_1 pup mortality. ↓ F_1 and F_2 pup weight.
Dietary continuous-breeding protocol with crossover mating in CD-1 mice. 20 pairs per group were treated with 0, 53, 525, and 1,750 mg/kg bw/day during a 14-week mating period. (39, 40)	Reproductive: (M): 525 (F): 525 Systemic: Not known because only high-dose group was necropsied.	M: Can't determine F: 1,750 ↓ Fertility in F_0 females. ↓ Uterine weight in F_0. ↓ Live pups/litter. No effects on sperm in F_0.	1,750 ↓ Bodyweight in males. ↑ Liver weight.	No higher doses.
Multigeneration-reproductive study in Long Evans Hooded rats. 10–12 pairs per group were treated by gavage from weaning throughout puberty, adulthood, mating, and lactation with 0, 250 or 500 mg/kg bw/day. Males were also dosed with 1,000 mg/kg bw/day. F_1 rats were not treated following weaning. (41)	Reproductive: None Systemic: Not reported	250 Delayed puberty in F_0 males. ↓ Sperm production in F_1 males (non-significant). ↓ Fecundity in F_1. ↑ Malformations in F_1 reproductive organs. ↓ F_2 litter size.	Not reported.	Delayed puberty in F_0 males. ↓ Fertility in F_0 males and females. ↑ Midterm abortion in F_0 females. ↑ Testicular lesions in F_0 males. ↓ Sperm production in F_0 and F_1 males. ↓ Fecundity in F_1. ↑ Malformations in F_1 reproductive organs. ↓ F_2 litter size.

5.1.4.1 CERHR 評価で用いたデータの有用性

ラットのデータは、いくつかの試験において生殖器官の構造および生殖機能を評価できたことから、生殖毒性を評価するのに適切である。経世代影響が多くの試験において検討された。動物には妊娠発生時、授乳時、および離乳時に投与したことから、生殖影響に関して最も感受性の高い時期を確実に評価することができた。評価には、DBP 影響の最も感受性の高い指標と考えられるアンドロゲン調節エンドポイントが含まれた。生殖器は、ブアン固定液に保存したが、これは組織学的アーチファクトを減少させる手法である。他種での試験は詳細にされていないが、これらの試験は種間感受性の比較が限定的ながら可能である。

5.2 統括評価

DBP は、ラテックス接着剤の合体補助剤、セルロース系プラスチックの可塑剤、および染料溶剤として使用される。一般のヒトの暴露は主に食品を介して発生する。すべての推定にもとづけば、一般集団における DBP 総暴露量は 10 µg/kg/日未満となる。乳幼児は主に食事パターンが異なることから成人よりも暴露量が多い可能性があるが、乳幼児の暴露推定値は約 10 µg/kg/日のままとし、フタル酸含有製品を口に入れることによる非食事性摂取の可能性は除外する。フタル酸生産工場での職場暴露は、143 µg/kg/日未満と推定される。プラスチック中への DBP 注入時の暴露濃度は不明である。

齧歯類およびヒトへの経口暴露後、DBP は小腸において速やかにフタル酸モノ-n-ブチル、MBuP および n-ブチルアルコールに代謝される。幾人かの研究者は、モノエステルは毒性学的に懸念されると考えている。専門委員会はこの見解を裏付ける論理およびデータを得ている。モノエステルの血中吸収は、ラットおよびヒトのいずれにも生ずる。ヒトまたは霊長類に関する DBP のデータは入手できていないが、MBuP が速やかにグルクロン酸抱合され、ヒトにおける DEHP と類似の様式で尿中に排泄されると仮定することは妥当である。トキシコキネティックデータから、経口経路または経皮経路からの組織内生体蓄積は予測されない。

ヒトにおける DBP の発生毒性または生殖毒性に関するデータはない。ラットおよびマウスのデータでは、DBP の経口暴露による発生毒性が示されている。発生中の雄の生殖器系は、構造的奇形および機能的異常に最も感受性が高く、影響は母獣が妊娠時に 100 mg/kg/日の暴露を受けたラットに見られる。ラットにおける雄の生殖器系発生影響の NOAEL は 50 mg/kg/日である。繁殖試験では、DBP 暴露による有害な機能的生殖影響の可能性が示される。さらに、妊娠後期の DBP 精巣暴露は、ライディッヒ細胞の過形成および低頻度ライディッヒ細胞腺腫を誘発する。出生直前の胎児を評価する伝統的な催奇形性試験プロトコールは、発生中の雄の生殖器系に対するこれらの影響の検出には効果的でなかった。最近の一連の 3 つの試験では、ラットにおける雄生殖器系への影響を再現し、特徴づけているが、他の種では同様のデザインの試験は実施されていない。専門委員会は、ラットのこれらの試験は、再現性、良好な用量反応性、および試験結果の完全な報告に基づいて影響を正確に特徴づけるものであると確信している。デフォルト仮定として、ラットのこれらのデータはヒトへのハザードの予測に妥当である。

専門委員会は、暴露が生涯における成体段階に限定される齧歯類試験において、雄生殖器系は影響に関して感受性の高い標的器官であることに留意している。ラット、マウスおよびモルモットなど、いくつかの種のデータからこのような影響が示されている。専門委員会は、ハムスターにおける試験は、限定的ではあるが、精巣への影響を示さないことにも留意している。

成体段階の経口暴露では、ラットの機能的生殖能力は 250 mg/kg/日以上で損なわれることが示されている。妊娠時および授乳時の同様の暴露では雌出生児の受胎能が損なわれるという報告もある。しかし専門委員会としては、このデータの範囲および質ではこれらの影響を確実に特徴づけることはできない。

データは、DBP のモノエステル体である MBuP は主要な毒性物質であることを示している。試験からは、抗アンドロゲン作用は、発生中の雄ラットにおいて観察される最も感受性の高いエンドポイント（例、肛門生殖器間距離、乳頭遺残、包皮分離）の原因であると思われる。妊娠

期暴露および出生後暴露とで DBP の標的が類似するのかあるいは異なるのかは現在不明である。

専門委員会は、疾病管理予防センター（CDC）で実施したヒト被験者の尿を用いた試験を認識している。これらの試験結果は、2000 年 5 月にデンマークのコペンハーゲンで口頭発表された。妊娠可能年齢の女性の尿の MBuP 値は高値であった。このようなデータが論文で公表されれば、一般集団におけるフタル酸暴露に関する我々の評価能力を向上させるものとなる。

5.3 専門委員会の結論

DBP はラテックス接着剤の合体補助剤、セルロース系プラスチックの可塑剤、および染料溶剤として使用される。すべての供給源から一般集団への最適暴露推定値は、2～10 µg/kg/日である。多くの数値試験の年齢に基づく暴露データベースには、重大な不確実性が存在する。専門委員会は、通常ならびに研究的な試験デザインを用いた複数種による試験を含む強固なデータベースに基づき、生殖発生毒性を特徴づけるための入手可能な試験について高い信頼をいだいている。経口投与の場合、DBP はアンドロゲンの状態（ヒトの生殖発生に関連する作用様式）の撹乱によって雄ラットの生殖器官の奇形を誘発する。この抗アンドロゲン作用はテストステロン生合成への影響を介して生じるが、アンドロゲン受容体拮抗作用は生じない。DBP は、高用量（>l,000 mg/kg/日）の亜急性経口暴露試験では 3 種類の若成体実験動物における精巣毒性物質である。ラットでは、精巣毒性に対して生涯の各段階における感受性が示され、胎児で最も感度が高く、思春期は感受性が低くなり、成体で最も感受性が低い。成体雌の機能的な生殖毒性（受胎能の低下）がラットにおいて示されているが、データから、250 mg/kg/日未満の用量影響を確実に特徴づけることは困難である。専門委員会は、成体の生殖毒性の懸念は無視できると考えている。

経口経路による DBP は、ラットおよびマウスのいずれにおいても発生毒性を示し、構造奇形を誘発する。ラットでは経口経路による信頼性のある NOAEL は 50 mg/kg/日であった。マウスにおいて信頼性のある LOAEL/NOAEL を確立できるデータは確認できていない。DBP への現在の推定暴露からのヒトの発生および生殖器系の発生への影響に関する専門委員会の懸念の程度は最小である。改変食品暴露多世代試験は利用可能であるが、この試験から NOAEL は設定できない。LOAEL（雄：52 mg/kg/日、雌：80 mg/kg/日）は、同腹児数および出生児体重の減少に基づいている。

5.4 必要とされる重要データ

齧歯類における DBP の多世代試験は、発生的特徴をはじめとして、より最新のエンドポイントが組み込まれた別の試験によって支持され、即時的データギャップはみられない。雌ラットにおける DBP の影響に関しては、さらに調査が必要である。

必要とされる重要データはないが、以下に述べる分野の試験により、DBP 暴露により生ずる生殖および発生への影響についての理解が深まるものと思われる。

DBP の現在の PBPK モデルは、妊婦とその胎児のパラメータを含めるために拡大する必要がある。

出生前暴露の時期をどの程度拡大または縮小することで出生後の雄に影響が生じるのかを見つける必要がある。ラットでの現在の感受性時期は妊娠 12～20 日であり、これは齧歯類個体発生の観点ではかなり広範囲である。感受性時期の範囲に関するより高い精度は、ヒト感受性の時間的限界の推定に妥当と思われる。

フタル酸エステルの生殖毒性に関する最近の着目の多くは、生殖発生影響を誘発する特定のエステル類の能力についてである。齧歯類において成体精巣毒性を生ずるために必要なモノエステルの最高血中濃度はヒトではおこらないという見解は、重要な霊長類のデータにより支持されている。ジエステル暴露により血中モノエステルへの妥当な暴露は達成可能と思われ、同等の暴露に対する種感受性を明らかにするためには、霊長類を用いた実験がなされるべきであろう。これには、試験種に関して、生殖器系発生の重要な時期に妊娠動物を暴露し、その後その出生児における生殖発生の検討が必要であると思われる。このような試験により種感受性の有無が示されると思われる。このような試験がない場合、齧歯類のデータは、ヒトのリスクの検討に妥当かつ重要とみなすべきである。