

(案)

器具・容器包装評価書

フタル酸ベンジルブチル(BBP)

2014年 9月

食品安全委員会

器具・容器包装専門調査会

1	目次	
2	<審議の経緯>	3
3	<食品安全委員会委員名簿>	3
4	<食品安全委員会器具・容器包装専門調査会専門委員名簿>	3
5	要約	5
6	I. 評価要請の経緯	6
7	II. 評価対象物質の概要	6
8	1. 名称・分子式・分子量・構造式	6
9	2. 物理化学的特性	7
10	3. 国内製造量・輸入量	7
11	4. 用途	7
12	5. 各国規制等	8
13	(1) 食品用の器具・容器包装に関する規制	8
14	(2) その他	9
15	III. 安全性に係る知見の概要	10
16	1. 体内動態	10
17	(1) 吸収・排泄	10
18	(2) 分布	11
19	(3) 代謝	13
20	(4) 体内動態のまとめ	16
21	2. 実験動物等における影響	17
22	(1) 急性毒性試験	17
23	(2) 亜急性毒性試験	17
24	(3) 慢性毒性試験及び発がん性試験	28
25	(4) 神経系への影響	36
26	(5) 免疫系への影響	37
27	3. ヒトにおける影響	37
28	IV. ヒトに対する暴露量の推定	37
29	V. 国際機関等の評価	37
30	1. 国際がん研究機関 (IARC)	37
31	2. 米国	38
32	(1) 米国環境保護庁 (US EPA)	38
33	(2) 米国環境健康科学研究所 (NIEHS)	38
34	3. 欧州連合 (EU)	39
35	(1) 欧州食品安全機関 (EFSA)	39
36	(2) 欧州化学物質局 (ECB)	40

1	(3) 欧州化学物質庁 (ECHA)	41
2	4. オーストラリア	42
3	5. 日本	43
4	(1) 厚生労働省厚生科学審議会	43
5	(2) 化学物質の初期リスク評価書 (CERI・NITE)	43
6	VI. 食品健康影響評価	44
7	<別紙：略号等>	45
8	<参照>	47
9		
10		

- 1 <審議の経緯>
 2 2009年12月14日 厚生労働大臣より食品健康影響評価について要請（厚
 3 生労働省発食安第1214第4号）、関係書類の接受
 4 2009年12月17日 第314回食品安全委員会（要請事項説明）
 5 2013年3月21日 第22回器具・容器包装専門調査会
 6 2014年3月6日 第27回器具・容器包装専門調査会
 7 2014年5月26日 第28回器具・容器包装専門調査会
 8 2014年6月26日 第29回器具・容器包装専門調査会
 9 2014年7月25日 第30回器具・容器包装専門調査会
 10 2014年9月17日 第31回器具・容器包装専門調査会

11

12 <食品安全委員会委員名簿>

(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)	(2012年7月1日から)
小泉 直子 (委員長)	小泉 直子 (委員長)	熊谷 進 (委員長)
見上 彪 (委員長代理*)	熊谷 進 (委員長代理**)	佐藤 洋 (委員長代理)
長尾 拓	長尾 拓	山添 康 (委員長代理)
野村 一正	野村 一正	三森 国敏 (委員長代理)
畑江 敬子	畑江 敬子	石井 克枝
廣瀬 雅雄	廣瀬 雅雄	上安平 冽子
村田 容常	村田 容常	村田 容常

*: 2009年7月9日から

** : 2011年1月13日から

13

14 <食品安全委員会器具・容器包装専門調査会専門委員名簿>

(2011年9月30日まで)

井口 泰泉	遠山 千春	広瀬 明彦
河村 葉子	中江 大	山添 康 (座長代理)
川本 伸一	長尾 哲二	横井 毅
渋谷 淳	那須 民江	渡辺 知保
清水 英佑 (座長)	能美 健彦	吉田 武美

15

(2013年9月30日まで)

井口 泰泉	中江 大	山添 康◆
川本 伸一	那須 民江	横井 毅
小林 カオル◆◆◆	能美 健彦 (座長)	吉田 武美
田中 亮太	広瀬 明彦 (座長代理◆◆)	吉永 淳

◆ : 2012年6月30日まで
◆◆ : 2012年7月13日から
◆◆◆ : 2012年10月1日か
ら

1

(2013年10月1日から)

石原 陽子	田中 亮太	松永 民秀
小野 敦	中江 大	六鹿 元雄
小林 カオル	那須 民江	横井 毅 (座長代理)
曾根 秀子	能美 健彦 (座長)	吉永 淳

2

3 <第27回器具・容器包装専門調査会 専門参考人>

4 井口 泰泉

5

6 <第28回器具・容器包装専門調査会 専門参考人>

7 井口 泰泉

8

9 <第29回器具・容器包装専門調査会 専門参考人>

10 井口 泰泉

11

12 <第31回器具・容器包装専門調査会 専門参考人>

13 井口 泰泉

14

15

要約

1

2

3 器具・容器包装の規格基準の改正に係る物質として、フタル酸ベンジルブ

4 チル (BBP) (CAS No. 85-68-7) の食品健康影響評価を実施した。

1 I. 評価要請の経緯

2 フタル酸ベンジルブチル (BBP) は、フタル酸エステル的一种であり、フタ
3 ル酸エステルはポリ塩化ビニル (PVC) を主成分とするプラスチックの可塑剤¹
4 として使用される化学物質である。

5 フタル酸ビス(2-エチルヘキシル) (DEHP)、フタル酸ジイソノニル (DINP)、
6 フタル酸ジブチル (DBP)、フタル酸ジイソデシル (DIDP)、フタル酸ジオクチ
7 ル (DNOP) 及び BBP について、食品衛生法における食品用器具・容器包装の
8 規格基準の改正に係る意見がとりまとめられたことから、これら 6 種類につい
9 て厚生労働省より食品健康影響評価が要請された。

10

11

12 II. 評価対象物質の概要

13 1. 名称・分子式・分子量・構造式

14

一般名： フタル酸ベンジルブチル

IUPAC： <和名> フタル酸ベンジルブチル

<英名> Benzyl butyl phthalate

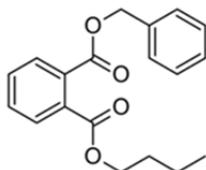
別名： フタル酸ブチルベンジル、Butyl benzyl phthalate、BBP、
1,2-Benzenedicarboxylic acid butyl phenylmethyl ester

CAS No.： 85-68-7

分子式： C₁₉H₂₀O₄

分子量： 312.4

構造式*：



15 (国際化学物質安全性カード (ICSC) 日本語版 2005 より抜粋、*米国国立医学図書館有害物
16 質データベース (US NML HSDB) 2010 より改変)

17

18

¹ 可塑剤に使用されるフタル酸エステルは、分子レベルの「潤滑剤」としてプラスチックに添加され、プラスチックに柔軟性と成型加工性を与える。その役割のため、フタル酸エステルはプラスチックと化学的に結合しないままにしておく必要がある。フタル酸エステルはプラスチックから移行や滲出することが可能なため、これらを含む製品の使用によりヒトが暴露するおそれがある(オーストラリア工業化学品届出・審査制度当局 (NICNAS) 2009)。

1

2 2. 物理化学的特性

性状： 無色の油状液体、芳香族の特臭*

融点： -35°C

沸点： 370°C

引火点： 198°C

蒸気圧： ほとんどない (20°C)

比重 (水=1) : 1.1

水への溶解度： 0.71 mg/L (24±2°C) ** (非常に溶けにくい)

2.82 mg/L (20°C) **

2.69 mg/L (25°C) **

オクタノール/水分配係数： log Pow=4.77

生分解性： 分解性良好 (化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律 (昭和 48 年法律第 117 号)) ***

生物濃縮性： 生物濃縮係数 (BCF)² : 663 (ブルーギル) **

3 (国際化学物質安全性カード (ICSC) 日本語版 2005、*化学工業日報社 2012、**環境省 2004、

4 ***通商産業省 1975)

5

6 3. 国内製造量・輸入量

7 化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律に基づき、BBP を含む一般化
8 学物質として「フタル酸アルキル (C4~9) ベンジル」の製造・輸入数量の集計
9 が行われている。2010~2012 年度の製造・輸入数量の合計数量は、いずれの年
10 度も 1,000 トン未満であった (経済産業省 2012、2013、2014)。

11

12 4. 用途

13 BBP は主にポリサルファイド用 (建築シーリング剤・窓枠シーリング剤) の可
14 塑剤として使用される。その他、セラミックバインダー用及びアクリル系塗料
15 用の可塑剤として用いられる ((財) 化学物質評価研究機構 (CERI) ・ (独)
16 製品評価技術基盤機構 (NITE) の化学物質の初期リスク評価書 (2007))。ま
17 た、BBP は塩化ビニル樹脂、酢酸ビニル樹脂、ポリスチレン、ニトロセルロー
18 スなどとの相溶性が良く、電線被覆、床壁用タイル、塗料、人造皮革・室内装
19 飾品等に使用される (化学工業日報社 2012)。

² 生物濃縮係数 (BCF: Bioconcentration Factor) : 一定の期間水生生物が化学物質の暴露を受けたときの生物体内の化学物質濃度を、その期間の周辺水中の化学物質濃度で割った値 (環境省 2012)。

1 5. 各国規制等

2 (1) 食品用の器具・容器包装に関する規制

3 ① 国内規制

4 食品衛生法において、BBP に関する器具又は容器包装の規格又は基準は設定
5 されていないため、食品、添加物等の規格基準(厚生省告示第 370 号、厚生省
6 1959)に基づく制限等はない。

7
8 ② 米国

9 連邦規則集第 21 卷(カッコ内に該当セクションを示す)における間接食品
10 添加物として、BBP は接着剤の成分 (§175.105)、水性・脂肪性食品用及び
11 乾燥食品用の紙及び板紙の成分 (§176.170、§176.180)、架橋ポリエステル
12 架橋促進剤等の溶剤 (§177.2420)、及び原料ポリマー中の可塑剤 (§178.3740)
13 への使用が、一部条件付³ではあるが、認められている (FDA 2013)。

14 また、消費者製品安全性改善法 2008 (Consumer Product Safety
15 Improvement Act of 2008 : CPSIA 2008) の§108 に基づくフタル酸エステル
16 類規制により、3 歳以下の乳幼児の食事を容易にするための子ども用品に、
17 DEHP、DBP、BBP、DINP、DIDP 又は DNOP がいずれも 0.1%を超えて含
18 まれてはならないとされている (DINP、DIDP 及び DNOP は暫定禁止措置)。
19 対象製品例として、乳幼児用ボトル、シッピーカップ⁴がある (Consumer
20 Product Safety Commission : CPSC 2011)。

21
22 ③ 欧州連合 (EU)

23 委員会規則 (EU) No 10/2011 において、食品接触用途のプラスチック材料及
24 び製品について、以下の条件で BBP を認めている (EU 2011)。

25 Specific Migration Limit (SML、特定移行限度値) : 30 mg/kg

26 SML (T) (グループ制限 : group restriction) : 60 mg/kg (BBP を含む
27 20 種⁵の物質の合計として)

³ 例えば、§ 178.3740 では、BBP は 1%を超えるフタル酸ジベンジルを含まないこと、最終製品の総クロロホルム可溶抽出物は 1 平方インチ当たり 0.5mg を超えないこと等が規定されている。

⁴ こぼれないように吸い口のある蓋のついた子ども用のカップで、液体を飲むようにする訓練のために使われる。

⁵ アセチル化脂肪酸モノ及びジグリセリド、アジピン酸とグリセロール又はペンタエリスリトールのポリエステル、アジピン酸と 1,2-プロパンジオール、1,3-又は 1,4-ブタンジオール又はポリプロピレングリコールのポリエステル、アセチルクエン酸トリブチル、クエン酸トリエチル、DBP、BBP、アジピン酸ビス (2-エチルヘキシル)、セバシン酸ジブチル、DEHP、エポキシ化大豆油、ジアセチルモノラウリン酸グリセロール、フタル酸ジエステ

1 **Restrictions and specifications** (制限事項及び規格) : 次の用途に限る

2 (a) 繰返し使用する材料または製品への可塑剤

3 (b) 非脂肪性食品に単回使用する材料または製品の可塑剤

4 ただし、乳児用調整乳、乳幼児用の穀類加工品及びベビーフードは
5 除く

6 (c) 加工助剤、最終製品中濃度 0.1 % 以下

7
8 **(2) その他**

9 国内 水質 要検討項目 目標値 (mg/L) : 0.5 (暫定) (厚生労働省 2014 年
10 4 月時点)

11

12

ル (C₈-C₁₀)、フタル酸ジエステル (C₉-C₁₁)、1,2-シクロヘキサンジカルボン酸ジイソノ
ニル、水素添加ヒマシ油のアセチル化モノグリセリド、アジピン酸と 1,3-ブタンジオール、
1,2-プロパンジオール及び 2-エチル-1-ヘキサノールのポリエステル、テレフタル酸ビス (2
-エチルヘキシル)、ネオペンチルグリコールと安息香酸及び 2-エチルヘキサン酸のジエ
ステル及びモノエステル、トリメチロールプロパンと安息香酸及び 2-エチルヘキサン酸の
トリエステル及びジエステル。これらの物質は一般的に可塑剤として使用される。

1 Ⅲ. 安全性に係る知見の概要

2 1. 体内動態

3 (1) 吸収・排泄

4 ① 吸収・尿中排泄

5 雄 F344 ラット (体重 150~200 g、各投与群 3 匹) に、放射性同位体である
6 ¹⁴C で環標識した BBP ([¹⁴C-ring] BBP) を 2、20、200、又は 2,000 mg/kg
7 体重で単回経口投与し、糞及び尿への放射能の排泄が調べられた。2~200
8 mg/kg 体重の投与では、投与後 24 時間までに投与放射能の 61~72%が尿中
9 に、13~15%が糞中に排泄され、投与後 96 時間までに 71~80%が尿中に、
10 18~23%が糞中に排泄された。これに対して、2,000 mg/kg 体重の投与では
11 投与後 24 時間までに 17%が尿中に、65%が糞中に排泄され、投与後 96 時
12 間までに 22%が尿中に、72%が糞中に排泄された。著者らは、2,000 mg/kg
13 体重の投与における糞中排泄の増加について、高用量のために投与された
14 BBP の吸収が不完全であったこと、又は腸肝循環(本項②参照)における BBP
15 代謝物の吸収が不完全であったことによると考察している (Eigenberg et al.
16 1986)。また、EU-RAR (2007) によれば、Lake ら (1978) 及び BIBRA (1978)
17 の報告によると、ラットに [¹⁴C -ring] BBP を 16、160、又は 1,600 mg/kg
18 体重で単回経口投与したところ、投与 5 日後までに投与された BBP の 80%
19 超が尿中に排泄され、残りのほとんどは糞中に排泄された。

20 また雌 Wistar ラット (体重 180~200 g、各投与群 5 匹) に、コーン油に
21 溶解した 150、475、780 又は 1,500 mg/kg 体重/日の BBP を 3 日間連続で強
22 制経口投与した結果、投与後 24 時間以内に尿中に排泄された代謝物 6 種⁶の
23 総量は、それぞれ投与量の 58、54、43 又は 30%であった (Nativelle et al.
24 1999)。

25 イヌを用いた試験では、ビーグル犬 (成犬、4 頭) に、合計 5,000 mg/kg
26 体重の BBP を 4 時間かけて分割経口投与したところ、糞中から未変化の BBP
27 が雄で 88%、雌で 91%回収された。尿中からは投与量の約 4%がフタル酸と
28 して回収され、BBP は検出されなかった (Erickson 1965)。

29 ヒトにおいては、1 群 8 名の健常者 (人種、性別、年齢等不明) に、安定同
30 位体である重水素標識 BBP (d₄- BBP) 253 µg 又は 506 µg を朝食に混ぜて
31 単回摂取させた結果、投与後 24 時間までの尿中に、重水素標識フタル酸モノ
32 ベンジル (d₄- MBzP) が低用量及び高用量投与群でそれぞれ投与量の 67%及
33 び 78%が、重水素標識フタル酸モノブチル (d₄-MBP) が高用量投与群での

⁶ 代謝物 6 種は、馬尿酸、フタル酸モノブチル(MBP)、フタル酸モノベンジル(MBzP)、フタル酸カルボキシプロピル、フタル酸及び安息香酸である。

1 み投与量の6%が検出された。(Anderson et al. 2001)。
2

3 ② 胆汁排泄、腸肝循環

4 静脈内投与における知見であるが、ラットにおいてBBP代謝物の腸肝循環
5 が報告されている。雄F344ラットに¹⁴C-ring BBPを20 mg/kg体重で
6 単回静脈内投与すると、投与4時間以内に投与量の55%の放射能が胆汁中に、
7 34%が尿中に排泄された。胆汁中にはBBP親化合物は検出されず、グルクロ
8 ン酸抱合されたMBP及びMBzP(投与量の26%及び13%)、遊離型のMBP
9 及びMBzP(投与量の1.1%及び0.9%)、及び未同定の代謝物(投与量の14%)
10 が検出された。投与後4時間の尿中にはグルクロン酸抱合されたMBP及び
11 MBzP(投与量の15%及び2%)、遊離型のMBP及びMBzP(投与量の1.8%
12 及び0.3%)が検出された。投与後4時間の胆汁及び尿中排泄を合わせると、
13 MBPが44%に対してMBzPは16%であった。さらに投与後24時間までに、
14 投与量の74%が尿中に、19%が糞中に排泄された。

15 著者らは、BBPの主要な排泄経路は胆汁であり、胆汁排泄された代謝物は
16 再吸収され、最終的に尿中に排泄されるとしている。胆汁排泄された抱合代
17 謝物は腸管で脱抱合され再吸収されると考えられる(Eigenberg et al. 1986)。
18

19 (2) 分布

20 ① 組織分布

21 EU-RAR(2007)によれば、Lakeら(1978)及びBIBRA(1978)の報
22 告によると、ラットに¹⁴C-BBPを16、160又は1,600 mg/kg体重で経口投
23 与し、BBPの体内分布が調べられた。投与5日後に組織に残存する放射能を
24 測定したところ、放射能の大部分は肝臓、腎臓、小腸及び消化管内容物に存
25 在していた。しかし、残存する放射能はどの組織においても非常に少量であ
26 り、組織におけるBBPの蓄積を示す証拠はなかった。

27 また、EU-RAR(2007)によれば、Monsanto(1997)の報告によると、
28 未成熟の雌Alpk:APf Sprague Dawley(Alpk:APf SD)ラット(20~22日齢、
29 5匹/群)にBBPを1、10又は100 mg/kg体重で単回経口投与し、投与24
30 時間後にBBP及びBBP代謝物であるMBzP又はMBPの血漿中濃度が調べ
31 られた。BBPとMBzPいずれも検出限界(0.04 mg/L)未満であったが、MBP
32 の血漿中濃度は100 mg/kg体重投与において0.14 mg/Lであった。
33

34 静脈内投与における知見であるが、以下の報告がある。

35 雄F344ラットに¹⁴C-BBP 20 mg/kg体重を単回静脈内投与し、投与後5
36 分~24時間までの体内動態が調べられている。BBP、その代謝物であるモノ

1 エステル代謝物及び総 ^{14}C の血中放射能は投与後 5 分に最大値（それぞれ投
2 与量の 2%未満、10%及び 20%）を示した後、速やかに減少し、血中半減期
3 は BBP で 10 分、モノエステル代謝物で 5.9 時間及び総 ^{14}C で 6.3 時間であ
4 った。また、総 ^{14}C は速やかに脳、肺、肝臓、腎臓、脾臓、精巣、小腸、筋
5 肉、皮膚及び脂肪へと分布し、各組織の放射能は投与後 0.5~1 時間に最大（投
6 与量の 0.06~22%）に達した後、速やかに減少し、投与 24 時間後にはほと
7 んど検出されなくなった。各組織におけるモノエステル代謝物及び総 ^{14}C の
8 半減期は肝臓、腎臓、筋肉、皮膚及び小腸で 4.5~7.3 時間、脂肪、脳、肺、
9 精巣及び脾臓で 0.45~3.4 時間であった。著者らは、BBP は脂溶性物質であ
10 るが、脂肪組織への蓄積がほとんど認められない理由として、速やかに極性
11 が高い代謝物に代謝されるためであると考察している（Eigenberg et al.
12 1986）。

13 ② 胎児・母乳への移行

14 妊娠中のラットへの BBP 投与により、母体を介して暴露された胎児の精
15 巢中にモノエステル代謝物が検出されている。SD ラットの妊娠 12~19 日に
16 かけて 500 mg/kg 体重/日の BBP (1.6 mmol/kg 体重/日)⁷を強制経口投与し、
17 最終投与 2 時間後の胎児精巢中に、MBP (124 μM) 及び MBzP (21 μM)⁸
18 が検出された。著者らは、MBP が精巢中の主な代謝物であり、代謝物を比較
19 すると MBP は MBzP より約 5 倍高い濃度値であったとしている（Clewel et
20 al. 2010）。

21 ヒトについては、スウェーデンの女性（中央値 29 歳、42 名）の母乳、血
22 漿（母乳採取の一週間後に採取）及び尿の調査において、BBP 等の検出例が
23 報告されている（暴露源は特定されていない）。試料中の BBP 濃度の平均値
24 \pm 標準偏差（範囲、検出数）⁹は、母乳で $0.75 \pm 0.80 \mu\text{g/L}$ (0.06~4.4 $\mu\text{g/L}$ 、
25 41/42 名) 及び血漿で $0.29 \pm 0.27 \mu\text{g/L}$ (0.050~1.4 $\mu\text{g/L}$ 、29/36 名) であっ
26 った（尿中濃度の記載はなし）。モノエステル体¹⁰については、MBzP は母乳
27 中濃度は $0.64 \pm 0.63 \mu\text{g/L}$ (0.50~4.4 $\mu\text{g/L}$ 、3/42 名) 及び尿中に $16 \pm 10 \mu\text{g/L}$
28 (2.2~38 $\mu\text{g/L}$ 、38/38 名) 検出された（MBzP の血漿中濃度の記載はなし）。
29 MBP は母乳中濃度 $1.2 \pm 1.3 \mu\text{g/L}$ (0.54~5.7 $\mu\text{g/L}$ 、11/42 名)、血漿中濃度

7 BBP 分子量に 312.4 を用いて食品安全委員会器具・容器包装専門調査会がモル数に換算した。

8 MBP 及び MBzP の遊離体を測定。

9 不検出検体は検出下限値の 1/2 を含むとして統計処理された。したがって、ここに記載された検出範囲の最小値は検出下限値の 1/2 に相当する。

10 グルクロン酸抱合されていたモノエステル体を酵素により脱抱合後に測定。

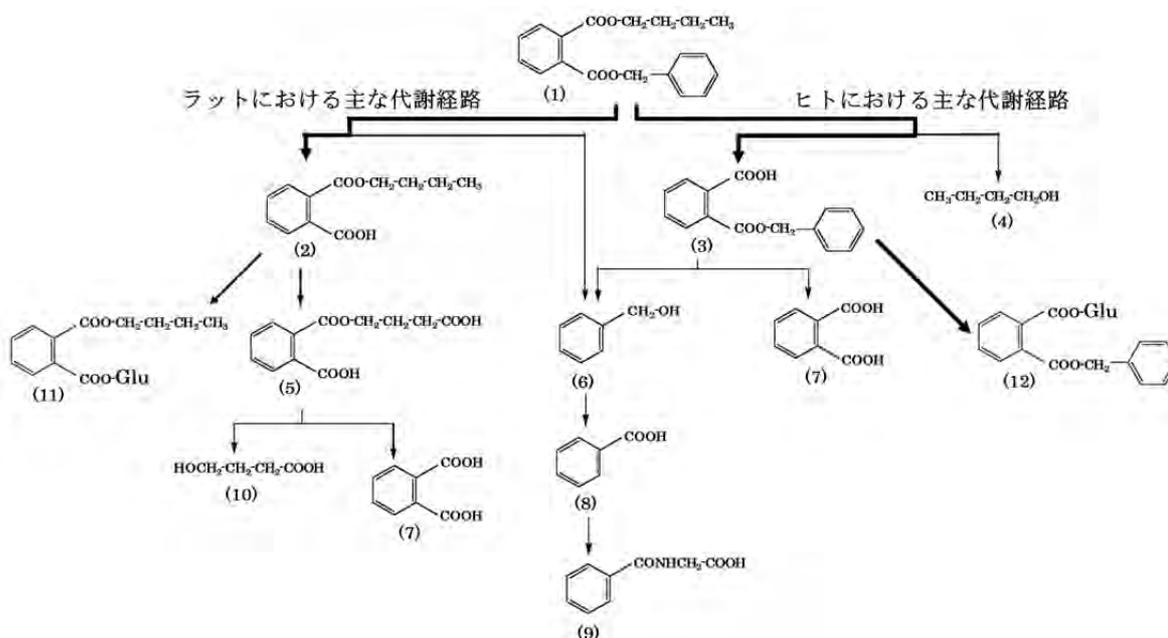
1 1.8±3.3 µg/L (0.54~20 µg/L, 17/36 名) 及び尿中濃度 53±45 µg/L (5.1~198
2 µg/L, 38/38 名) であった (Hogberg et al. 2008)。

3 本試験では数種類のフタル酸エステル及び代謝物の濃度が測定されている。
4 著者らは、ほとんどの母乳及び血漿サンプルにおいてフタル酸エステル及び
5 代謝物は検出限界以下又はそれに近い濃度であったが、全ての尿サンプルに
6 においてほとんどの代謝物が検出限界を超える濃度であったことなどから、尿
7 は母乳及び血漿よりもフタル酸エステル代謝物について有用な情報を与える
8 (more informative) ものであったとしている。また、母乳及び血液の分析
9 は乳児のフタル酸エステルへの暴露のサーベイランスには薦められないとし
10 ており、尿はフタル酸エステルのモニタリングに適しているが、母乳を与え
11 ている (nursing) 母親の尿中濃度から、乳児の母乳を介した暴露を推定する
12 ことはできないとしている (Hogberg et al. 2008)。

13 日本人の母乳 11 検体の全てから MBP 及び MBzP¹¹が検出された。MBP
14 は中央値 26.0 µg/L (範囲 1.8~156 µg/L) であり、MBzP は中央値 1.0 µg/L
15 (範囲 0.7~74.3 µg/L) であった (高取ら 2007)。

17 (3) 代謝

18 BBP の生体内における代謝経路は図のように推定されている。
19



(1) BBP

(2) MBP(フタル酸モノブチル)

11 グルクロン酸抱合されていたモノエステル体を酵素により脱抱合後に測定。

- | | |
|--------------------------------|---------------------------------|
| (3) MBzP(フタル酸モノベンジル) | (4) ブチルアルコール |
| (5) フタル酸カルボキシプロピル | (6) ベンジルアルコール |
| (7) フタル酸 | (8) 安息香酸 |
| (9) 馬尿酸 | (10) 4-ヒドロキシ酪酸 |
| (11) MBP グルクロニド
(グルクロン酸抱合体) | (12) MBzP グルクロニド
(グルクロン酸抱合体) |

1 図 フタル酸ベンジルブチルの代謝経路* (Nativelle et al. 1999)

2 *一部改変

3
4 ① 加水分解及びグルクロン酸抱合

5 雄 F344 ラットに [¹⁴C -ring] BBP を 2、20、200 又は 2,000 mg/kg 体重
6 で単回経口投与した試験で、尿中排泄されたモノエステル代謝物は、遊離体
7 でそれぞれ投与量の 27、22、42 及び 10% であり、グルクロン酸抱合体で投
8 与量の 21、20、14 及び 2% であった (Eigenberg et al. 1986)。また、雄 Wistar
9 Imamichi ラット 2 匹に BBP を 3.6 mmol/kg 体重/日 (1,125 mg/kg 体重/日相
10 当¹²) で 3 日間経口投与し、尿を分析した試験では、尿中の MBP と MBzP
11 の比は約 5 : 3、BBP 代謝物の遊離体とグルクロン酸抱合体の比は約 7 : 3 で
12 あった (Mikuriya et al. 1988)。

13 雌 Wistar ラット (体重 180~200g、各投与群 5 匹) に、コーン油に溶解し
14 た 150、475、780 又は 1,500 mg/kg 体重/日の BBP を 3 日連続で強制経口投
15 与し、各投与の 24 時間後に尿を採取して尿中代謝物の分析が行われた。その
16 結果、6 種の BBP 代謝物が同定されたが、親化合物である BBP は検出され
17 なかった。尿中から回収された総代謝物 (全て遊離体) 中の各代謝物の割合
18 は、MBP が 29~34%、MBzP が 7~12%、安息香酸の主代謝物である馬尿
19 酸が 51~56%、フタル酸が 2~3%、 ω -酸化された MBP であるフタル酸カル
20 ボキシプロピルが 1~2% 及びごく少量の安息香酸であった。なお、Eigenberg
21 ら (1986) は、雄 F344 ラットの尿中からモノエステル誘導体のグルクロン
22 酸抱合体 (投与量の \leq 21%) を検出しているが、雌ラットを用いた本試験で
23 はグルクロン酸抱合された代謝物は検出されなかった。これについて著者ら
24 は、抱合過程に性差がある可能性を示唆している (Nativelle et al. 1999)。

25 ヒトにおいては、1 群 8 名の健常者 (人種、性別、年齢等不明) に、安定同
26 位体である重水素標識 BBP (d₄-BBP) 非摂取群 (コントロール) と 253 μ g
27 又は 506 μ g を朝食に混ぜて単回摂取させた 3 群についてモノエステル代謝物
28 ¹³の尿中排泄量が調べられた。投与後 24 時間までの尿中に、重水素標識フタ

¹² BBP 分子量に 312.4 を用いて食品安全委員会器具・容器包装専門調査会が mg/kg 体重/日に換算した。

¹³ グルクロン酸抱合されていたモノエステル体を酵素により脱抱合後に測定。

1 ル酸モノベンジル (d_4 -MBzP) が低用量及び高用量投与群でそれぞれ投与量
2 の 67%及び 78%が、重水素標識フタル酸モノブチル (d_4 -MBP) が高用量投
3 与群でのみ投与量の 6%が検出された。著者らは、BBP の主な代謝物は MBzP
4 であり、投与後 24 時間以内にグルクロン酸抱合体として尿中に排泄されると
5 している (Anderson et al. 2001)。

6 米国の国民健康栄養調査 (NHANES) 1999-2000 における 6 歳以上の男女
7 の尿サンプル 328 検体を用いて、 β -グルクロニダーゼによる前処理の有無に
8 より、尿中の遊離及び総 MBzP が区別して測定された。その結果、各試料に
9 おける総 MBzP に遊離体が占める割合は幾何平均で約 7%であった (Silva et
10 al. 2003)。本データから、ヒトでは尿中に排泄された MBzP の約 93%はグ
11 ルクロン酸抱合体と考えられる。

12

13 ② *in vitro* 試験

14 EU-RAR (2007) によれば、Lake ら (1978) 及び BIBRA (1978) の報告
15 によると、Albro と Thomas (1973) の方法の改良法により、*in vitro* におけ
16 る雄 SD ラットの肝臓及び小腸粘膜細胞による [^{14}C -ring] BBP の加水分解
17 活性が調べられた。その結果、肝臓の非特異的アルカリエステラーゼによる
18 BBP の加水分解速度は $0.0453 \mu\text{mol/hr/mg protein}$ であった。また BBP は小
19 腸粘膜細胞のホモジネートによって速やかに加水分解され、加水分解速度は
20 $1.64 \mu\text{mol/hr/mg protein}$ であった。加水分解生成物は同定できなかったが、
21 遊離型のフタル酸は肝臓及び小腸粘膜細胞のインキュベーション後の抽出物
22 のいずれにも存在していないようであり、BBP は MBP 及び/又は MBzP に代
23 謝されることが示された。

24 また、ヒトの肝ミクロソーム画分による BBP のモノエステル代謝物への加
25 水分解活性が調べられている (Hanioka et al. 2012)。BBP から MBzP への
26 加水分解における S_{50} 、 CL_{max} 及び V_{max}^{14} は、 $71.7 \mu\text{M}$ 、 $91.3 \mu\text{L/min/mg protein}$
27 及び $13.0 \text{ nmol/min/mg protein}$ であった。一方、BBP から MBP への加水分
28 解では、MBzP への加水分解と比較して、 S_{50} ($95.4 \mu\text{M}$) は同レベルであつ
29 たが、 CL_{max} ($2.38 \mu\text{L/min/mg protein}$) 及び V_{max} ($0.39 \text{ nmol/min/mg protein}$)
30 はいずれも 3%未満であった。本試験結果は、ヒトの肝ミクロソーム画分によ
31 る BBP から MBzP への加水分解速度は BBP から MBP への加水分解速度よ
32 り高いことを示している。

¹⁴ 酵素反応の速度パラメーターであり、 V_{max} : 最大反応初速度、 S_{50} : V_{max} の 50%の速さを
与える基質濃度、 CL_{max} : 最大クリアランス値 (反応速度/気質濃度) を示す (Hanioka et
al 2012)。

1 さらに、ヒト、サル、イヌ、ラット、マウスの肝ミクロソーム画分を用い
2 て、BBP からモノエステル体への加水分解活性に関する種間比較が行われた。
3 ヒト及びイヌでは MBzP への加水分解活性が MBP より高い（ヒト MBzP へ
4 の加水分解活性は 75 nmol/min/mg protein であり、MBP への加水分解活性
5 は 2 nmol/min/mg protein であった）のに対し、サル、ラット及びマウスで
6 は MBP への加水分解活性が MBzP より高く、BBP から MBzP 及び MBP へ
7 の生成プロファイルには種差があることが示唆されている（Takahara et al.
8 2014）。

9 10 ③ ブチルアルコール、ベンジルアルコール（BBP の加水分解物）の代謝

11 BBP のアルコール代謝物であるブチルアルコールはアルコール脱水素酵
12 素及びアルデヒド脱水素酵素により、容易に酪酸（*n*-ブタン酸）に酸化され
13 る（NTP-CERHR 2003）。さらに、炭素数 3~7 の直鎖飽和脂肪酸は、容易
14 にβ酸化を受けて代謝経路の中間段階にあるアセチル-CoA に変換される（Di
15 Carlo1990）。また、BBP のもう一つのアルコール代謝物であるベンジルアル
16 コールは、速やかに安息香酸へ酸化され、肝臓でグリシン抱合された後、主
17 として馬尿酸（グリシン抱合体）として排泄される（JECFA 2001）。

18 19 （４）体内動態のまとめ

20 経口投与された BBP は、速やかに吸収され、加水分解により、モノエステ
21 ル体である MBP 又は MBzP へ代謝される。ラットでは主に MBP へ代謝され
22 るが、ヒトでは主に MBzP へと代謝される。

23 組織分布について、ラットへの経口投与では、投与 5 日後に肝臓、腎臓、小
24 腸及び消化管内容物に残存していたが、非常に微量であり、組織における BBP
25 の蓄積はなかった。また、ラットにおいて BBP 又は代謝物の胎盤通過が示さ
26 れている。暴露源は特定されていないが、ヒトでは母乳から BBP、MBzP、
27 MBP が検出されており、MBP が BBP、MBzP より高い濃度で検出された。

28 BBP の主要な排泄経路は胆汁であり、胆汁排泄された MBP 及び MBzP の
29 グルクロン酸抱合体は、腸管で脱抱合され再吸収され、最終的には、遊離体又
30 はグルクロン酸抱合体として、主に尿中に排泄される。

31 ヒトでは、経口投与後 24 時間までに主に総 MBzP として尿中に排泄された。
32 また、ヒトでは尿中排泄された総 MBzP のほとんどがグルクロン酸抱合体と考
33 えられる。

2. 実験動物等における影響

(1) 急性毒性試験

BBPの急性毒性は比較的弱く、ラットにおける経口のLD₅₀は、2,000～20,000 mg/kg 体重と報告されている (NTP 1982、Hammond 1987、IPCS 1999)。また、ウサギを用いた試験から、皮膚及び眼に対するBBPの感作性及び刺激性に関して重大な懸念がないことが示された (Hammond 1987¹⁵、NTP-CERHR 2003)。

(2) 亜急性毒性試験

① 14日間反復投与試験 (ラット、混餌)

Agarwalら (1985) は、F344ラットの雄 (各群10匹、12～13週齢) にBBP (0、0.625、1.25、2.5、5.0%) を14日間混餌投与して試験15日目に剖検し、雄の生殖系及び造血系に対する影響を調べた。NTP-CERHR (2003) は、体重当たりのBBP摂取量を0、447、890、1,338、1,542 mg/kg 体重/日と推定している (Agarwal et al. 1985)。

本専門調査会において毒性と判断した所見を表1に示す。

低用量群 (447及び890 mg/kg 体重/日投与群) で肝臓及び腎臓の絶対及び相対重量の増加がみられたが、本専門調査会としては、

①絶対重量は低用量群で増加し、高用量群で減少しており、変化が一定していないこと、

②相対重量は全投与群で増加しているが、大きな変化ではないこと、

③組織学的変化として、肝臓では最高用量 (1,542 mg/kg 体重/日) 投与群の半数のラットに軽微な変化 (軽度の多病巣性の慢性肝炎) がみられるのみであり、腎臓では全投与群ではあるが少数のラットに変化 (近位尿管再生) があつたのみであること

から、低用量群でみられた肝臓及び腎臓の絶対及び相対重量の増加を明確な毒性ととらえることは困難であり、LOAELの根拠所見とはしないと判断した。

ただし、BBPはPPAR (ペルオキシゾーム増殖剤活性化受容体) への弱い作用があることが知られており、低用量群でみられた肝臓の絶対及び相対重量の増加については、PPARへの作用による影響も考慮する必要がある。

¹⁵ Hammondら (1987) の試験成績は、「2. (1) 急性毒性」、「2. (2) ②3か月間反復投与試験 (ラット、混餌)」、「2. (2) ③3か月間反復投与試験 (ラット、混餌)」、「2. (2) ⑤3か月間反復投与試験 (イヌ、混餌)」、「2. (4) 神経系への影響」にも掲載。

1 血漿中黄体形成ホルモン (LH) 濃度の上昇について、890 mg/kg 体重/
 2 日投与群では有意差がないが、本専門調査会としては、血漿中 LH 濃度の平
 3 均値が他の投与群と同等レベルであること、及び 1,338 mg/kg 体重/日投与
 4 群ではその平均値が他群より有意に高く、ばらつきがあることから、LH 濃
 5 度の変化は全投与群で同等とみなすべきと考え、890 mg/kg 体重/日投与群
 6 を含め、毒性所見と判断した。

7 NTP-CERHR (2003) は、LOAEL を臓器重量 (肝臓、腎臓) の増加及
 8 び LH レベルの上昇に基づき 447 mg/kg 体重/日としている。

9 本専門調査会としては、血漿中 LH 濃度の上昇に基づき、本試験の LOAEL
 10 を 447 mg/kg 体重/日とし、NOAEL は設定できないと判断した。

11 表 1 F344 ラット 14 日間反復投与試験 (混餌) (Agarwal et al. 1985)

<u>投与群¹⁾</u> <u>(mg/kg 体重/日)</u>	<u>雄 (10 匹/群)</u>
<u>1,542</u> <u>(飼料中 5.0%)</u>	<u>↓肝臓の絶対重量</u> <u>↓精巣上体の相対重量</u> <u>・胸腺皮質のリンパ球融解²⁾</u> <u>・精巣上体の委縮²⁾</u> <u>↓血漿中テストステロン濃度</u>
<u>1,338 以上</u> <u>(飼料中 2.5%以上)</u>	<u>↓体重、↓摂餌量</u> <u>↑肝臓の相対重量</u> <u>↓腎臓の絶対重量</u> <u>↑腎臓の相対重量</u> <u>↓精巣・精囊・胸腺の絶対及び相対重量</u> <u>↓精巣上体・前立腺の絶対重量</u> <u>↑精細管・精囊・前立腺の萎縮の重篤度</u> <u>・精巣上体の精子肉芽腫 (sperm granuloma)²⁾</u> <u>・精巣上体の管腔上皮の壊死を伴う変性²⁾</u> <u>・精巣上体の管腔内の未熟な精子形成細胞²⁾</u> <u>↓骨髄細胞数³⁾</u> <u>↑血漿中 FSH⁴⁾ 濃度</u>
<u>890 以上</u> <u>(飼料中 1.25%以上)</u>	<u>なし</u>
<u>447 以上</u> <u>(飼料中 0.625%以上)</u>	<u>↑血漿中 LH 濃度</u>

1) BBP 摂取量は NTP-CERHR (2003) の推定

2) 有意差の記載なし

3) 大腿骨から骨髓を採取し、有核細胞数をカウントしたもの (106 cells/ml)

4) FSH：卵胞刺激ホルモン

② 3か月間反復投与試験 (ラット、混餌)

Hammondら (1987) は、4～6週齢の Wistar 及び SD ラットの 2 系統を用いて BBP の混餌投与による 3 か月間亜急性毒性試験を実施した。

Wistar ラット (雄雌、各群 27～45 匹) を用いた試験では、2,500～12,000 ppm の 3 用量の BBP (雄：0、151、381、960 mg/kg 体重/日、雌：0、171、422、1,069 mg/kg 体重/日相当、著者換算) が 3 か月間混餌投与された (Hammond et al. 1987)。

本専門調査会において毒性と判断した所見を表 2 に示す。

体重増加量の減少が高用量群 (雄 960 mg/kg 体重/日、雌 1,069 mg/kg 体重/日) の雌雄でみられた (有意差の記載なし)。また、肝相対重量の有意な増加が高用量群 (960 mg/kg 体重/日) の雄及び全投与群 (171 mg/kg 体重/日以上) の雌で観察され、腎相対重量の有意な増加が中用量以上の投与群 (雄 381 mg/kg 体重/日以上、雌 422 mg/kg 体重/日以上) の雌雄、盲腸相対重量の有意な増加が全投与群 (171 mg/kg 体重/日以上) の雌で観察された。

本専門調査会としては、体重増加量の減少について、体重の実測値の記載がなく、統計学的に解析されていないことから、毒性所見としないと判断した。肝臓、腎臓及び盲腸の相対重量の増加について、絶対重量の記載がなく、相応する病理組織学的変化もみられないことから、毒性所見としないと判断した。また、尿の pH 低下が中用量以上の投与群 (381 mg/kg 体重/日以上) の雄で観察されたが、相応する病理組織学的変化がみられないことから、毒性所見としないと判断した。

NTP-CERHR (2003) は、Wistar ラットの本試験における LOAEL を肝臓の重量変化に基づいて 151～171 mg/kg 体重/日とした。また、盲腸腫大は毒性学的重要性が不明な所見であるとしている。

EFSA (2005) は、CSTEE(EU Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment 1998)の意見として、雌の肝臓及び盲腸の重量増加に基づく LOAEL は 171 mg/kg 体重/日、雄の肝臓の重量増加に基づく NOAEL は 151 mg/kg 体重/日、脾臓への影響に対する NOAEL は 381 mg/kg 体重/日であるとしている。

EU RAR (2007) は、反復投与毒性に関する雄の NOAEL を 151 mg/kg 体重/日としている。

1 本専門調査会としては、雄の膵臓の組織変化に基づき、本試験において、
 2 雄の LOAEL を 381 mg/kg 体重/日、NOAEL を 151 mg/kg 体重/日と判断し
 3 た。また、雌の NOAEL を本試験の最高用量である 1,069 mg/kg 体重/日と
 4 判断した。

5 **表2 Wistar ラット 3 か月間反復投与試験（混餌）（Hammond et al. 1987）**

<u>投与群</u> <u>(mg/kg 体重/日)</u>	<u>雄</u>	<u>雌</u>
<u>雄：960</u> <u>雌：1,069</u>	<u>・肝臓の小壊死巣¹⁾</u> <u>・貧血（軽微）¹⁾</u>	<u>毒性所見なし</u>
<u>雄：381 以上</u> <u>雌：422 以上</u>	<u>・膵臓の組織変化^{1) 2)}</u>	<u>毒性所見なし</u>
<u>雄：151 以上</u> <u>雌：171 以上</u>	<u>毒性所見なし</u>	<u>毒性所見なし</u>

1) 有意差の記載なし

2) 膵臓内分泌部では細胞空胞化を伴う膵島の拡大と膵島周辺における鬱血がみら
れ、一部の動物で膵島周囲の褐色色素を伴う炎症性細胞浸潤及び軽微な繊維化が観
察された。膵臓外分泌部の変化は、低頻度で、核の濃縮、腺房細胞の萎縮、腺房細
胞周辺の炎症性細胞浸潤が観察された。

6
7 **③ 3 か月間反復投与試験（ラット、混餌）**

8 Hammond ら（1987）は、4～6 週齢の Wistar 及び SD ラットの 2 系統を
 9 用いて BBP の混餌投与による 3 か月間亜急性毒性試験を実施した。

10 SD ラット（雌雄、各群 10 匹）を用いた試験では、2,500～20,000 ppm の
 11 5 用量の BBP（0、188、375、750、1,125、1,500 mg/kg 体重/日、著者換
 12 算）が 3 か月間混餌投与された（Hammond et al. 1987）。

13 肝相対重量の有意な増加が 1,125 mg/kg 体重/日以上の投与群の雄、及び
 14 750 mg/kg 体重/日以上の投与群の雌で観察され、腎相対重量の有意な増加が
 15 750 mg/kg 体重/日以上の投与群の雄で観察された。

16 本専門調査会としては、肝臓及び腎臓の相対重量の増加について、絶対重
 17 量の記載がなく、相応する病理組織学的変化もみられないことから、毒性所
 18 見としないと判断した。

19 NTP-CERHR（2003）は、腎臓（雄）及び肝臓（雌）の相対重量増加に
 20 基づき、LOAEL を 750 mg/kg 体重/日、NOAEL を 375 mg/kg 体重/日と設
 21 定している。NTP-CERHR（2003）では、SD ラットの BBP に対する感受性
 22 は Wistar ラットに比べて低いと報告している。

1 EU RAR (2007) は、雌の NOAEL を 375 mg/kg 体重/日、雄の NOAEL
2 を 750 mg/kg 体重/日としている。

3 本専門調査会としては、本試験の NOAEL を本試験の最高用量である
4 1,500 mg/kg 体重/日と判断した。

6 ④ 26 週間反復投与試験 (ラット、混餌)

7 NTP (1997a) ¹⁶は、FDA の GLP 規則に従って実施した F344/N ラット
8 を用いた 26 週間試験を報告している。雄の F344/N ラット (各群 15 匹、6
9 週齢) に、BBP (0、300、900、2,800、8,300 及び 25,000 ppm : 0、30、
10 60、180、550 及び 1,650 mg/kg 体重/日¹⁷) が混餌投与された (NTP 1997a)。

11 本専門調査会において毒性と判断した所見を表 3 に示す。

12 1,650 mg/kg 体重/日投与群において肝臓の相対重量増加、550 mg/kg 体重
13 /日投与群において肝臓の絶対及び相対重量の増加がみられたが、著者らは体
14 重減少の影響又は BBP の暴露と関係ないと考えられるとしている。

15 本専門調査会としては、1,650 mg/kg 体重/日投与群における肝臓の絶対重
16 量について、有意差はないが、相対重量は有意に増加していることから毒性
17 所見と考え、550mg/kg 体重/日投与群以上で認められた肝臓の絶対及び相対
18 重量の増加は被験物質の毒性影響とすべきと判断した。

19
20 なお、10 週間改良型交配試験の結果と比較すると、26 週間試験の 1,650
21 mg/kg 体重/日投与群で観察された精巣及び精巣上体の変性は、BBP (2,200
22 mg/kg/日相当) を 10 週間混餌投与した雄で観察された変化と定性的及び定
23 量的に同程度であった。しかし、精子数については、10 週間試験では 200
24 mg/kg 体重/日投与群で対照群に比べて 30%減少したが、26 週間試験では 550
25 mg/kg 体重/日以下の投与群では精子数減少が認められなかった。

26 NTP-CERHR (2003) は、550 mg/kg 体重/日投与群で観察された投与後
27 60～180 日の平均赤血球ヘモグロビンの増加は 1 つ上の用量でみられた大球
28 性貧血と関連するとして、この所見に基づき LOAEL を 550 mg/kg 体重/日
29 と設定し、NOAEL を 180 mg/kg 体重/日と設定した。

¹⁶ NTP のテクニカルレポート (1997a) では、F344/N ラットを用いた 2 年間慢性
試験と、これに先行して実施した 10 週間改良型交配試験及び 26 週間試験を報告して
いる。

¹⁷ 最高用量である 25,000 ppm 投与群は過度の餌の散乱により摂餌量が測定できな
かったため、NTP (1997a) では体重当たりの BBP 摂取量を計算していない。しかし、
NTP-CERHR (2003) では低用量において観察された摂餌量に基づいて 25,000 ppm
投与群の BBP 摂取量を 1,650 mg/kg 体重/日と推定している。

1 EU RAR (2007) は、550 mg/kg 体重/日投与群で観察された肝臓の相対
 2 重量の増加及び MCH、MCHC の増加に基づき、本試験の NOAEL を 180
 3 mg/kg 体重/日としている。

4 本専門調査会としては、肝臓の絶対及び相対重量の増加、MCH 及び
 5 MCHC の増加に基づき、本試験の LOAEL を 550 mg/kg 体重/日とし、
 6 NOAEL を 180 mg/kg 体重/日と判断した。

7
 表3 F344/N 雄ラット 26 週間反復投与試験 (混餌) (NTP 1997a)

<u>投与群¹⁾</u> <u>(mg/kg 体重/日)</u>	<u>雄 (各群 15 匹)</u>
<u>1,650</u> <u>(飼料中 25,000 ppm)</u>	<u>↓最終体重 (対照群の 70%)、↓体重増加量</u> <u>・大球性の反応性貧血 (Ht 及び RBC 減少、</u> <u>網状赤血球数増加、MCV 増加)²⁾</u> <u>↓精巣の絶対及び相対重量</u> <u>↓精巣上体の絶対重量</u> <u>・精巣：精細管萎縮 (15/15 例)、巨細胞の出</u> <u>現 (5/15 例)、精子形成低下 (hypospermia)</u> <u>(15/15 例)</u> <u>・精巣上体：精液過少 (hypospermia) (15/15</u> <u>例) 及び尾部の細胞残屑 (13/15 例)</u> <u>↓精巣上体尾部の精子数</u>
<u>550 以上</u> <u>(飼料中 8,300 ppm 以上)</u>	<u>↑MCH 及び MCHC²⁾</u> <u>↑肝臓の絶対及び相対重量</u>
<u>180 以下</u> <u>(飼料中 2,800 ppm 以下)</u>	<u>毒性所見なし</u>

1) BBP 摂取量は NTP 1997a で報告している推定値。25,000 ppm のみ NTP-CERHR
(2003) の推定値。

2) Ht : ヘマトクリット、RBC : 赤血球数、MCV : 平均赤血球容積、MCH : 平均赤
血球ヘモグロビン量、MCHC : 平均赤血球ヘモグロビン濃度

8
 9 ⑤ 3 か月間反復投与試験 (イヌ、混餌)

10 Hammond ら (1987) は、ビーグル犬 (雌雄、各群 3 頭、成体：年齢は特
 11 定されていない) に 10,000~50,000 ppm の 3 用量の BBP (雄：400、1,000、
 12 1,852 mg/kg 体重/日；雌：700、1,270、1,973 mg/kg 体重/日相当、著者換算)
 13 を 3 か月間混餌投与した (Hammond et al. 1987)。

14 雄の低及び高用量群 (400 及び 1,852 mg/kg 体重/日) と雌の中及び高用量

1 群 (1,270 及び 1,973 mg/kg 体重/日) において体重増加量の減少が観察され
2 たが、著者らは、一部には、飼料の嗜好性に関係していると考察している。

3 NTP-CERHR (2003) は、観察された体重減少は飼料の嗜好性によるも
4 のと考察している。

5 EU RAR (2007) は、本試験における雄の NOAEL を 1,852 mg/kg 体重/
6 日、雌の NOAEL を 1,973 mg/kg 体重/日としている。

7 本専門調査会としては、混餌投与をカプセル投与に変更した結果、完全で
8 はないものの体重が回復したと記載があり、本試験でみられた体重増加量の
9 減少は BBP を含む飼料の忌避行為によるものと考えられるが、体重の実測
10 値の記載がないため、体重増加量の減少を毒性所見とするか判断不能であっ
11 た。従って、本試験の LOAEL 及び NOAEL を設定することは適切ではない
12 と判断した。

13 ⑥ 参考

14 a フタル酸エステル類の肝ペルオキシゾーム増殖活性の比較試験

15 ラットにおいて、BBP は軽度の肝ペルオキシゾーム増殖活性を有すること
16 が報告されている。

17 NTP (1997a) は、BBP の肝ペルオキシゾーム増殖活性について報告して
18 いる¹⁸。2年間試験と同じ用量 (6,000、12,000、24,000 ppm : 300、600、
19 20 1,200 mg/kg 体重/日) で BBP を混餌投与した雌の F344/N ラット (各群 5
21 又は 10 匹) を用い、投与開始後 1 か月又は 1 年の時点で、ペルオキシゾー
22 ム増殖の指標となる 2 種類の酵素マーカー、パルミトイル CoA オキシダーゼ
23 及びカルニチンアセチルトランスフェラーゼの酵素活性が測定された。陽性
24 対照として DEHP (12,000 ppm) が用いられた。

25 その結果、カルニチンアセチルトランスフェラーゼ活性は、6,000 ppm
26 (300 mg/kg 体重/日) 以上の BBP 投与群の投与開始後 1 か月及び 1 年で有
27 意に上昇した。パルミトイル CoA オキシダーゼ活性は、12,000 ppm (600
28 mg/kg 体重/日) 以上の BBP 投与群の投与開始後 1 か月及び 1 年で有意に上
29 昇した。しかし、BBP による誘導レベルは DEHP 投与後に観察されたレベ
30 ルよりも低かった。著者らは、DEHP 又はシプロフィブラート(ciprofibrate)
31 などの脂質低下剤と比較すると、BBP は軽度 (mild) のペルオキシゾーム増
32 殖を引き起こすと考察している。BBP 及び DEHP を投与したラットにおけ
33 る酵素活性を表 4 に示す。

¹⁸ NTP テクニカルレポート (1997a) の P.52~53 (Table 15) に、Monsanto (1994) か
ら提出されたデータとして記載されている。

表4 BBP 及び DEHP の肝ペルオキシゾーム増殖活性
(雌 F344/N ラット、混餌、NTP 1997a)

	BBP		DEHP ¹⁾
	0 ppm	12,000 ppm	12,000 ppm
投与開始 1 か月後			
ハ [°] ルミトイル CoA オキシターゼ [°] (nmol/min/mg)	20.7±5.6	34.8±10.6	100.2±38.4
カルニチンアセチルトランスフェラーゼ [°] (nmol/min/mg)	5.0±1.2	36.8±13.6	83.7±28.5
1 年後			
ハ [°] ルミトイル CoA オキシターゼ [°] (nmol/min/mg)	28.79±5.56	48.35±10.57	86.30±12.24
カルニチンアセチルトランスフェラーゼ [°] (nmol/min/mg)	17.13±6.89	45.29±6.82	72.20±10.46

1) DEHP は試験の最後 3 週間のみ投与。

b フタル酸エステル類の PPAR α を介した肝臓中酵素発現量の比較試験

Nakagawa ら (2008) は、SV/129 マウスの雄 (匹数の記載なし、16 週齢) に 5.0 mmol/kg のフタル酸エステル類 (フタル酸ジエチル (DEP)、DBP、BBP、フタル酸ジシクロヘキシル (DCP)、DEHP) 又はアジピン酸ジ (2-エチルヘキシル) (DEHA) を 14 日間強制経口投与した。最終投与 16 時間後に肝臓を摘出し、ウエスタンブロット法により PPAR α が誘導する肝臓酵素 (ペルオキシゾームチオラーゼ (PT)、ペルオキシゾーム二官能性タンパク質 (PH)、超長鎖アシル CoA 脱水素酵素 (VLCAD)、三官能性タンパク質 α サブユニット (TP α)、3-ケトアシル CoA チオラーゼ (TP β)) の発現量が測定された。本試験の結果を表 5 に示す。

その結果、各フタル酸エステルを投与した肝臓の PPAR α 関連酵素発現量を比較すると、DEHP 及び DEHA > BBP 及び DCP > DEP 及び DBP であった。BBP 投与群の肝臓では PT、TP α 及び TP β が誘導された (いずれも p < 0.05)。著者らは、投与したフタル酸エステルの分子量が大きく疎水性が高いほど、酵素発現量が増加することが示唆されたとしている。

表5 フタル酸エステル類投与による肝臓中 PPAR 関連酵素発現量の比較試験
(SV/129 マウス、14 日間、強制経口、Nakagawa et al. 2008)

被験	分子量	Log	Xlog	PT ³⁾	PH ³⁾	VLCAD ³⁾	TP α ³⁾	TP β ³⁾
----	-----	-----	------	------------------	------------------	---------------------	---------------------------	--------------------------

物質		<u>P¹⁾</u>	<u>P²⁾</u>					
未投与	—	—	—	<u>1.00±</u> <u>0.11</u>	<u>1.00±</u> <u>0.16</u>	<u>1.00±</u> <u>0.08</u>	<u>1.00±</u> <u>0.32</u>	<u>1.00±</u> <u>0.11</u>
DEP ⁴⁾	<u>222.24</u>	<u>2.42</u>	<u>2.606</u>	<u>0.98±</u> <u>0.16</u>	<u>1.02±</u> <u>0.01</u>	<u>1.04±</u> <u>0.03</u>	<u>1.32±</u> <u>0.47</u>	<u>1.18±</u> <u>0.18</u>
DBP ⁴⁾	<u>278.34</u>	<u>4.50</u>	<u>4.406</u>	<u>1.04±</u> <u>0.26</u>	<u>1.20±</u> <u>0.04*</u>	<u>0.92±</u> <u>0.07</u>	<u>1.64±</u> <u>0.19*</u>	<u>1.17±</u> <u>0.07</u>
BBP ⁴⁾	<u>312.37</u>	<u>4.73</u>	<u>4.821</u>	<u>1.44±</u> <u>0.04*</u>	<u>1.16±</u> <u>0.06</u>	<u>0.95±</u> <u>0.05</u>	<u>1.90±</u> <u>0.18*</u>	<u>1.32±</u> <u>0.06*</u>
DCP ⁴⁾	<u>330.42</u>	—	<u>5.624</u>	<u>1.25±</u> <u>0.18</u>	<u>1.08±</u> <u>0.07</u>	<u>0.97±</u> <u>0.04</u>	<u>1.96±</u> <u>0.33*</u>	<u>1.34±</u> <u>0.13*</u>
DEHP ⁴⁾	<u>390.56</u>	<u>7.60</u>	<u>7.644</u>	<u>1.59±</u> <u>0.14*⁵⁾</u>	<u>1.59±</u> <u>0.06*⁵⁾</u>	<u>1.22±</u> <u>0.01*</u>	<u>2.60±</u> <u>0.28*</u>	<u>1.73±</u> <u>0.19*</u>
DEHA ⁴⁾	<u>370.57</u>	—	<u>6.834</u>	<u>1.31±</u> <u>0.18*⁵⁾</u>	<u>1.37±</u> <u>0.07*⁵⁾</u>	<u>1.34±</u> <u>0.07*</u>	<u>2.67±</u> <u>0.19*</u>	<u>1.78±</u> <u>0.26*</u>

* 未投与群と比較し有意差あり ($p<0.05$)

1) オクタノール/水分配係数

2) 推定オクタノール/水分配係数

3) PT : ペルオキシゾームチオラーゼ、PH : ペルオキシゾーム二官能性タンパク質、

VLCAD : 超長鎖アシル CoA 脱水素酵素、TP α : 三官能性タンパク質 α サブユニット、TP β :

3-ケトアシル CoA チオラーゼ

4) DEP : フタル酸ジエチル、DBP : フタル酸ジブチル、DCP : フタル酸ジシクロヘキシル、

DEHP : フタル酸ジ (2-エチルヘキシル)、DEHA : アジピン酸ジ (2-エチルヘキシル)

5) DEHP と DEHA 投与群の間に有意差あり ($p<0.05$)

c 2 週間又は 4 週間反復投与によるフタル酸エステル類の毒性比較試験 (ラット、強制経口)

Kwack ら (2009、2010) は、雄の SD ラット (各群 6 匹、5 週齢) において、フタル酸ジエステル (500 mg/kg 体重/日)、フタル酸モノエステル又はフタル酸 (PA) (250 mg/kg 体重/日) の強制経口投与による 2 週間又は 4 週間亜急性毒性試験を行い、各物質の全身毒性と 4 週間投与による精子パラメータへの影響を比較した。フタル酸ジエステルとして、フタル酸ジ (2-エチルヘキシル) (DEHP)、フタル酸ジブチル (DBP)、フタル酸ジオクチル (DNOP)、フタル酸ジエチル (DEP)、BBP、フタル酸ジメチル (DMP)、フタル酸ジイソデシル (DIDP)、フタル酸ジウンデシル (DUP)、及びフタル酸ジイソノニル (DINP) の 9 種類、フタル酸モノエステルとして、フタ

ル酸モノ (2-エチルヘキシル) (MEHP)、MBP、MBzP、フタル酸モノエチル (MEP)、及びフタル酸モノメチル (MMP) の 5 種類が用いられた。本試験の結果を表 6 に示す。

2 週間試験において、筆者らは、フタル酸モノエステルはジエステルと類似した有害影響を引き起こすことが示唆されたと報告している (Kwack et al. 2010)。

また、4 週間試験において、精子運動率の有意な低下について、その影響の強さを比較すると、ジエステルでは DEHP (22%) > DBP (24%) > DNOP (26%) > DUP (28%) > DIDP (39%) > BBP (45%)、モノエステルでは MBP (29%) > MEP (33%) > MEHP (49%) であった (対照群の精子運動率は 75%)。著者らは、精子のパラメーターへの有害影響はフタル酸モノエステルよりもジエステルの方が強いことが示唆されたと報告している。(Kwack et al. 2009)。

表 6 SD ラット 2 週間又は 4 週間反復投与によるフタル酸エステル類の毒性比較試験 (強制経口) (Kwack et al. 2010、2009)

被験物質 (mg/kg 体重/日)	2 週間投与					4 週間投与								
	体重増加	肝相対重量	精巢相対重量	血糖値	AST	ALT	ALP	TC	TG	体重増加	肝相対重量	精巢相対重量	精子数	精子運動率
ジ エ ス テ ル 体 500	DEHP	=	↑	↓	↑	=	↑	=	↓	=	↑	↓	↓	↓
	DBP	↓	↑	=	=	↑	=	↑	=	↓	↑	↓	↓	↓
	DNOP	=	↑	↓	=	=	=	↑	=	=	=	=	↓	↓
	DEP	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=
	BBP	↓	=	=	=	=	=	=	=	↓	↑	=	↓	↓
	DMP	=	=	=	=	=	=	↑	=	=	=	=	=	=
	DIDP	=	↑	↓	=	=	=	↑	↓	=	=	↑	=	↓
	DUP	=	=	↓	=	↑	=	↑	↓	=	=	=	↓	↓
	DINP	↓	=	=	=	↑	=	↑	=	↑	↓	↑	=	↓
モ ノ 体	MEHP	↓	↑	=	↑	=	↑	↑	=	↑	↓	↑	↓	↓
	MBP	↓	=	=	=	↑	=	↑	=	↑	↓	↑	=	↓
	MBzP	=	=	=	↑	↑	=	=	=	=	=	=	↓	=

250	MEP	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	↓	↓
	MMP	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=
PA	250	↓	=	=	=	=	=	=	=	=	↓	=	=	=	=

↑：増加 ↓：減少

AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ

ALP：アルカリホスファターゼ

TC：総コレステロール

TG：血清中性脂肪

⑦ 亜急性毒性試験のまとめ

本専門調査会としては、ラットを用いた亜急性毒性試験において、400mg/kg 体重/日以上¹の投与群での血漿中 LH 濃度の上昇、²膵臓の組織変化 (Agarwal et al. 1985、Hammond et al. 1987)、³600 mg/kg 体重/日以上⁴の投与群での MCH 及び MCHC の増加、⁵肝臓重量の増加 (NTP 1997a)、⁶1,000 mg/kg 体重/日以上⁷の投与群での肝臓の組織変化 (Hammond et al. 1987)、⁸1,300 mg/kg 体重/日以上⁹の投与群での体重低値、¹⁰摂餌量減少、¹¹精巣及び精巣上体の重量の減少、¹²精細管萎縮 (Agarwal et al. 1985、NTP 1997a)、¹³1,500 mg/kg 体重/日¹⁴投与群での精巣上体の萎縮、¹⁵血漿中テストステロン濃度の低下 (Agarwal et al. 1985)、¹⁶及び 1,700 mg/kg 体重/日¹⁷投与群での貧血、¹⁸精子数減少 (NTP 1997a) を毒性所見と判断した。¹⁹肝臓重量の増加の所見は、²⁰全ての試験で認められた。²¹しかし、²²同じ試験において他の用量群では肝臓重量の減少が認められていたり、²³病理組織学的変化が認められていないことなどから、²⁴Agarwal ら (1985) 及び Hammond ら (1987) の試験においては、²⁵明らかな毒性所見ととらえることは困難又は毒性所見としないと判断した。²⁶

BBP はラットにおいて DEHP と比較して軽度の肝ペルオキシゾーム増殖活性を有することが報告されている (NTP 1997a)。

また、げっ歯類において BBP の代謝物の一つであるベンジルアルコールに麻酔作用や体重増加抑制があることが報告されていることから (NTP 1989)、BBP の毒性評価においてはベンジルアルコールの影響にも留意する必要がある。

亜急性毒性試験において、最も低い LOAEL 及び NOAEL が得られたのは、Wistar ラットを用いた 3 か月間混餌投与試験 (Hammond et al. 1987) であり、雄の膵臓の組織変化に基づき、雄の LOAEL が 381 mg/kg 体重/日、NOAEL が 151 mg/kg 体重/日であった。

1 (3) 慢性毒性試験及び発がん性試験

2 ① 103 週間発がん性試験 (マウス、混餌)

3 NTP (1982) は、B6C3F1 マウス (雌雄、各群 50 匹、4~5 週齢) を用い
4 て、BBP (0、6,000、12,000 ppm) の混餌投与による 103 週間発がん性試
5 験を行った。NTP-CERHR (2003) では、体重及び摂餌量に対する EPA の
6 推定値 (体重: 0.03733 kg (雄)、0.0353 kg (雌)、摂餌量: 0.0064 kg/日 (雄)、
7 0.0061 kg/日 (雌)) を用いて、各投与群の BBP 摂取量をそれぞれ 0、1,029、
8 2,058 mg/kg 体重/日 (雄) 及び 0、1,037、2,074 mg/kg 体重/日 (雌) と推
9 定している。

10 投与に関連した生存率の変化や腫瘍性・非腫瘍性病変の発生は認められな
11 かった。試験期間を通して用量依存的な体重の低値が雌雄でみられた (有意
12 差の記載なし)。

13 EU RAR (2007) は、BBP への暴露は雌雄マウスの腫瘍発現頻度の増加
14 に関連しなかったとしている。

15 NTP-CERHR (2003) は、体重の低値に基づき、雄の LOAEL を 1,029
16 mg/kg 体重/日とし、雌の LOAEL を 1,037 mg/kg 体重/日としている。

17 本専門調査会としては、本試験において、発がん性に関する雄の NOAEL
18 を本試験の最高用量である 2,058 mg/kg 体重/日、雌の NOAEL を本試験の
19 最高用量である 2,074 mg/kg 体重/日と判断した。

20
21 ② 103 週間発がん性試験 (ラット、混餌)

22 NTP (1982) は、F344/N ラット (雌雄、各群 50 匹、4 週齢) を用いて、
23 BBP (0、6,000、12,000 ppm) の混餌投与による 103 週間発がん性試験を
24 行った。NTP-CERHR (2003) では、体重当たりの BBP 摂取量について、
25 F344/N ラットの体重及び摂餌量に関する EPA の推定値 (雄: 0.380 kg 及び
26 0.030 kg/日、雌: 0.229 kg 及び 0.021 kg/日) を用い、雄を 0、474、948 mg/kg
27 体重/日、雌を 0、550、1,100 mg/kg 体重/日相当と推定している。

28 本専門調査会において毒性と判断した所見を表 7 に示す。

29 雄の投与群では、内出血によると疑われる早期死亡例が増加したため、試
30 験開始後 29~30 週で全ての雄ラットがと殺された。6,000 及び 12,000 ppm
31 投与群において、雌雄の体重は試験期間を通して対照群より低値であり、雌
32 の摂餌量は対照群の 70~80%であった (いずれも有意差の記載なし)。

33 剖検において、1,100 mg/kg 体重/日投与群の雌で、単核細胞白血病 (MNCL)
34 の発生頻度が有意に上昇した (対照群 14% (7/49) に対して 36% (18/50)、
35 p=0.011)。著者らによると、この白血球増殖性疾患は、全体的に脾腫
36 (splenomegaly) や肝腫大 (hepatomegaly) を伴っており、病理組織学的

1 に、脾臓の赤脾髄に鬱血及び低分化・芽球様でドーナツ形・腎臓型の核を有
 2 する単核球による浸潤が観察されたとしている。雄では病理組織検査は行わ
 3 れなかった。

4 EU RAR (2007) は、雌の LOAEL を、体重低値に基づき、360 mg/kg 体
 5 重 (飼料中 6,000 ppm を 360 mg/kg 体重に相当するとしている) としてい
 6 る。

7 本専門調査会としては、本試験において、発がん性に関する雌の LOAEL
 8 を 1,100mg/kg 体重/日とし、NOAEL を 550 mg/kg 体重/日と判断した。

9 表7 F344/N ラット 103 週間発がん性試験 (混餌) (NTP 1982)

<u>投与群 (mg/kg 体重/日)</u> 1)	<u>雄 (50 匹/群)</u>	<u>雌 (50 匹/群)</u>
<u>雄: 948</u> <u>雌: 1,100</u> <u>(12,000 ppm)</u>	<u>(死亡例増加のため 29</u> <u>~30 週でと殺)</u>	<u>↑単核細胞白血病</u> <u>(MNCL)</u>
<u>雄: 474</u> <u>雌: 550</u> <u>(6,000 ppm)</u>		<u>発がん性の毒性所見な</u> <u>し</u>

1) BBP 摂取量は NTP-CERHR 2003 の推定

10
11 ③ 2 年間慢性毒性及び発がん性試験 (ラット、混餌)

12 NTP (1997a) は、FDA の GLP 規則に従って実施した F344/N ラットを
 13 用いた 2 年間慢性毒性及び発がん性試験を報告している。F344/N ラット (雄
 14 雌、各群 60 匹、6 週齢) に、BBP (雄: 0、3,000、6,000、12,000 ppm、雌:
 15 0、6,000、12,000、24,000 ppm) が混餌投与された。一群当たり雌雄各 10
 16 匹は、試験開始後 15 か月の中間評価に用いられた。摂餌量から推定された
 17 BBP 摂取量は、雄の 3,000、6,000、12,000 ppm 投与群で 120、240、500 mg/kg
 18 体重/日、雌の 6,000、12,000、24,000 ppm 投与群で 300、600、1,200 mg/kg
 19 体重/日であった。

20 本専門調査会において毒性と判断した所見を表 8 に示す。

21 病理組織検査において、脾臓に腫瘍性病変の増加が認められており、雄の
 22 500 mg/kg 体重/日投与群で脾臓の腺房細胞腺腫 (20%、p=0.016)、腺房細胞
 23 腺腫+腺房細胞腺癌 (22%、p=0.014) の発生頻度が有意に増加した (いず
 24 れも対照群 6%)。さらに、腺房細胞の局所的な過形成の増加も観察されたが、

1 有意差はなかった（対照群 8%に対して 24%）。雌の 1,200 mg/kg 体重/日投
2 与群では膵臓の腺房細胞腺腫が 2/50 例（4%）にみられたが有意差はなかつ
3 たら（対照群 0/50 例）。著者らは、この動物における当該腫瘍の発生が希であ
4 り、雄で膵臓に腫瘍が発生したことから、雌における膵臓の腺房細胞腺腫も
5 BBP への暴露に関連している可能性があると考えしている。膀胱では、雌の
6 1,200 mg/kg 体重/日投与群で移行上皮過形成（対照群 8%に対して 20%、
7 $p<0.05$ ）が有意に増加した。移行上皮乳頭腫は 2/50 例にみられたが、有意差
8 はなかった（対照群 1/50 例）。著者らは、雌の 2 例の乳頭腫の発生及び移行
9 上皮過形成の増加は、BBP への暴露に関連している可能性があると考えして
10 いる。

11 雌のいずれの群でも先の試験（NTP 1982）でみられた単核細胞白血病
12 （MNCL）の発生率に差はみられなかった。

13 著者らは、この 2 年間試験における発がん性の証拠のレベルについて、雄
14 の F344/N ラットにおける発がん性は、膵臓の腺房細胞腺腫及び腺房細胞腺
15 腫＋腺癌の発生率の増加に基づき、ある程度の発がん性の証拠がある（some
16 evidence of carcinogenic activity）¹⁹ と評価している。また、雌の F344/N
17 ラットにおける発がん性は、膵臓の腺房細胞腺腫及び膀胱の移行上皮乳頭腫
18 の発生率のわずかな増加に基づき、発がん性の証拠は不明確である
19 （equivocal evidence of carcinogenic activity）と評価している。

20 雌の腎臓の移行上皮過形成の増加について、300 及び 1,200 mg/kg 体重/
21 日投与群では有意差がないが、本専門調査会としては、移行上皮過形成の発
22 生頻度が全投与群で同等であることから、300 mg/kg 体重/日投与群以上の全
23 投与群で毒性所見と判断した。

24 15 か月の中間評価では、臓器重量については、雌の 1,200 mg/kg 体重/日
25 投与群の腎臓相対重量の増加、雌の 600 mg/kg 体重/日投与群の腎臓絶対重量
26 の増加、雄の 120 mg/kg 体重/日以上全投与群の腎臓相対重量の増加、雌の
27 1,200 mg/kg 体重/日投与群の肝臓相対重量の増加、雄の 500 mg/kg 体重/日

¹⁹ NTP（1997a）は、個々の試験でみられた発がん性の証拠のレベルを示すため、clear evidence、some evidence、equivocal evidence、no evidence 及び inadequate study の 5 分類を用いている。

Clear evidence:用量に関連した、①悪性腫瘍の増加、②悪性＋良性腫瘍の増加、又は、③良性腫瘍の顕著な増加（悪性に進展する可能性があることが示されている場合）を示していると解釈される場合。

Some evidence: clear evidence より反応は弱い、化学物質に関連した腫瘍（悪性、良性又は、悪性＋良性）の発生率の増加を示していると解釈される場合。

Equivocal evidence:化学物質に関連している可能性がある腫瘍の僅かな増加を示していると解釈される場合。

1 投与群の肝臓相対重量の増加、雄の 240 mg/kg 体重/日以上の投与群で精巣上
 2 体相対重量の増加が有意であった (いずれも p<0.05)。

3 EU RAR (2007) は、雄の NOAEL を腎重量増加に基づき 240 mg/kg 体
 4 重/日 (10%超の増加がみられたのは 500 mg/kg 体重/日投与群のみ) とし、
 5 雌の LOAEL を腎症の発生頻度増加に基づき 300 mg/kg 体重/日としている。

6 NTP-CERHR (2003) は、NTP によって実施された 2 年間試験から、非
 7 発がん性の一般毒性に関する雌雄の LOAEL を、雄の腎臓重量変化及び雌の
 8 腎症に基づき、120 (雄) 及び 300 (雌) mg/kg 体重/日と判断している。

9
 10 本専門調査会としては、本試験において、膵臓の腺房細胞腫瘍の増加に基
 11 づき、発がん性に関する雄の LOAEL を 500 mg/kg 体重/日、NOAEL を 240
 12 mg/kg 体重/日と判断した。雌については、膵臓及び膀胱に関する著者らの考
 13 察を是認し、それらにおける増殖性病変の発生が BBP への暴露に関連した
 14 変化である可能性が残るものの、発がん性が不明確(equivocal)と考え、発が
 15 ん性に関する NOAEL を本試験の最高用量である 1,200 mg/kg 体重/日と判
 16 断した。一方、非腫瘍性病変に関して、皮膚の棘細胞増殖と角化症の増加に
 17 基づき、雄の LOAEL を 500 mg/kg 体重/日、NOAEL を 240 mg/kg 体重/
 18 日と判断した。雌については、慢性腎症及び腎臓移行上皮過形成の増加に基
 19 づき、LOAEL を 300 mg/kg 体重/日とし、NOAEL は設定できないと判断し
 20 た。
 21

表 8 F344/N ラット 2 年間慢性毒性及び発がん性試験 (混餌) (NTP 1997a)

<u>投与群</u> <u>(mg/kg 体重/日) ¹⁾</u>	<u>雄 (60 匹/群)</u>	<u>雌 (60 匹/群)</u>
<u>雄：実施せず</u> <u>雌：1,200</u> <u>(飼料中 24,000 ppm)</u>	/	<u>↓体重 ⁴⁾</u> <u>↑膀胱移行上皮過形成</u>
<u>雄：500</u> <u>雌：600</u> <u>(飼料中 12,000 ppm)</u>	<u>↓体重 ⁴⁾</u> <u>↑膵臓の腺房細胞腺腫</u> <u>↑膵臓の腺房細胞腺腫</u> <u>+腺房細胞腺癌</u> <u>↑膵臓の腺房細胞の局</u> <u>所的な過形成 ²⁾</u> <u>↑棘細胞増殖、角化症</u>	<u>なし</u>
<u>雄：240 以上</u> <u>雌：300 以上</u>	<u>毒性所見なし</u>	<u>↑慢性腎症</u> <u>↑腎臓移行上皮過形成 ³⁾</u>

<u>(飼料中 6,000 ppm)</u>		
<u>雄：120 以上</u> <u>雌：実施せず</u> <u>(飼料中 3,000 ppm)</u>	<u>毒性所見なし</u>	

- 1) BBP 摂取量は著者らの推定
- 2) 有意差なし
- 3) 600 mg/kg 体重/日投与群のみ有意差あり
- 4) 有意差の記載なし

<参考²⁰>

④ 食餌制限試験（ラット、混餌）

NTP（1997b）は、ラット及びマウスにおいて食餌制限及びこれに伴う体重減少は寿命を延長し腫瘍発生頻度を減少させることが知られているため、自由に餌を摂取させた条件で混餌投与した上述の③2年間慢性毒性及び発がん性試験（NTP 1997a）と併せて、給餌を制限した条件で2年間又は生涯にわたって混餌投与した試験を報告している。この試験では、F344/N ラット（雌雄、各群 50 又は 60 匹、6 週齢）に BBP（雄：0、12,000 ppm、雌：0、24,000 ppm）を混餌投与し、①2年間自由に摂餌させた条件下での BBP 投与群と対照群との比較、②2年間自由に摂餌させた BBP 投与群と給餌制限によって体重を一致させた対照群との比較、③2年間給餌制限を行った条件下での BBP 投与群と対照群との比較、④生涯（雄 30 か月間、雌 32 か月間）にわたって給餌制限を行った条件下での BBP 投与群と対照群との比較が行われた。給餌制限した③及び④では、自由摂餌対照群と比べて給餌制限対照群の体重が 15%減少する量の餌が与えられた。①～③では一群当たり雌雄各 60 匹中 10 匹が試験開始後 15 か月の中間評価に用いられた。本試験は FDA の GLP 規則に従って実施された。本試験の結果を表 9 に示す。

自由摂餌させた BBP 投与群の雄では、膵臓腺房細胞腺腫の発生頻度（20%、10/50 匹）が自由摂餌対照群（6%、3/50 匹）及び体重一致対照群（0%、0/50 匹）と比べて増加した（両対照群との比較でいずれも $p < 0.05$ ）。これについて NTP（1997b）は、膵臓腺房細胞腺腫の増加は膵臓腺房細胞過形成の増加（自由摂餌対照群 8%（4/50 匹）、体重一致対照群 4%（2/50 匹）、BBP 投与群 24%（12/50 匹）、有意差の記載なし）を伴っていることから、これらの病変が BBP 投与に関連したものであることが示唆されたとし、この解釈は他のペルオキシゾーム増殖剤でも膵臓腺房細胞腫瘍の誘発が観察されていること

²⁰ 給餌制限条件下での試験であること及び一用量の試験であることから、参考とする。

1 から支持されると考察している。一方、2年間給餌制限試験では膵臓の腫瘍性
2 病変の発生頻度は増加しなかったが、30か月間給餌制限試験ではBBP投与群
3 の3例の雄に膵臓細胞腺腫が観察された（有意差なし）。NTP（1997b）は、
4 給餌制限が膵臓膵臓細胞腺腫の発生頻度に影響を与えることが知られており、
5 BBPによる影響が完全に発現することを給餌制限が妨げた可能性がある
6 と考察している。

7 32か月間給餌制限試験において、BBP投与群の雌で、膀胱移行上皮乳頭腫
8 又は癌腫の発生頻度（12%、6/50匹、乳頭腫2匹、癌腫4匹）が給餌制限対
9 照群（2%、1/49匹、乳頭腫1匹）と比べて増加した（有意差なし）。NTP（1997b）
10 は、未投与のF344/Nラットの雌に膀胱移行上皮腫瘍が観察されることは稀で、
11 NTPの背景データにおける発生頻度は0.3%（4/1,182匹）であり、その4匹
12 はすべて乳頭腫で癌腫は観察されていないとしている。また、膀胱移行上皮
13 腫瘍の発生頻度の増加は膀胱移行上皮過形成の発生頻度の増加（32か月間給
14 餌制限試験では、対照群0%（0/49匹）、BBP投与群32%（16/50匹）、 $p<0.05$ ）
15 を伴っており、膀胱移行上皮における腫瘍及び過形成の発生頻度の増加の一
16 貫性はこれらの病変がBBP投与に関連したものであることを示すとしてい
17 る。さらに、2年間の試験では、いずれの試験においても雌のラットで膀胱腫
18 瘍の発生頻度は有意に増加しなかったことから、NTP（1997b）は、これは
19 体重ではなく試験期間の長さが発がん応答検出の主要因であることを示唆す
20 ると考察している。

21 本専門調査会としては、著者らの考察を是認し、BBPは、2年間自由摂餌
22 試験における12,000 ppm投与群の雄ラットに膵臓膵臓細胞腺腫を誘発し、生
23 涯給餌制限試験における24,000 ppm投与群の雌ラットに膀胱移行上皮乳頭
24 腫又は癌腫を誘発したと判断した。また、本試験は一用量の試験のため
25 NOAEL及びLOAELは設定できないと判断した。

表9 F344/N ラット食餌制限試験の結果 (NTP 1997b)

性別	項目	①自由摂餌条件下での比較 (2年間)		②体重一致対照群との比較 (2年間) 1)		③2年間給餌制限条件下での比較 2)		④生涯給餌制限条件下での比較 2) 3)	
雄	飼料中 BBP 濃度 (ppm) 4)	0	12,000	0	12,000	0	12,000	0	12,000
	体重 (g) 5)	417	379	377	379	355	336	363	340
	生存率 6)	28/50	22/50	34/50	↓22/50*	34/50	31/50	10/50	13/50
	非腫瘍性病変：膵臓腺房細胞過形成 7)	4/50	12/50	2/50	12/50	0/50	3/50	0/50	2/49
	腫瘍性病変：膵臓腺房細胞腺腫 7)	3/50	↑10/50*	0/50	↑10/50*	0/50	0/50	0/50	3/49
雌	飼料中 BBP 濃度 (ppm) 4)	0	24,000	0	24,000	0	24,000	0	24,000
	体重 (g) 5)	225	199	203	199	187	175	189	175
	生存率 6)	25/50	29/50	41/50	↓29/50*	35/50	39/50	10/50	11/50
	非腫瘍性病変：膀胱移行上皮過形成 7)	4/50	10/50 ⁹⁾	0/50	10/50 ¹⁰⁾	0/50	↑14/50*	0/49	↑16/50*
	腫瘍性病変：膀胱移行上皮乳頭腫又は癌腫 7)8)	1/50	2/50	0/50	2/50	0/50	2/50	1/49	6/50

* 対応する対照群と比べて統計学的に有意な増加又は減少を示す。

1) ②の BBP 投与群は①の BBP 投与群と同一の試験群で、自由に摂餌させた。体重一致対照群は BBP 投与群と体重が等しくなるよう給餌制限を行った。

2) ③④の給餌制限対照群には自由摂餌対照群より体重が 15%減少する量の餌を与え、BBP 投与群には給餌制限対照群と同量の餌を与えた。

3) ④の生涯試験は生存率が 20%となった時点まで行われ、その期間は雄 30 か月間、雌 32 か月間であった。

4) BBP 摂取量 (mg/kg 体重/日) は記載されていない。

5) 体重は 14～52 週における週ごとの平均体重の平均値を示す。

6) 生存数 / 試験対象数

7) 病変を有する動物数 / 電子顕微鏡で組織を検査した動物数

8) 膀胱移行上皮腫瘍のうち、癌腫は生涯給餌制限 BBP 投与群の雌 4 匹のみで、他はすべて乳頭腫であった。

9) NTP (1997a) は、BBP 投与群の膀胱移行上皮過形成は対照群と比べて有意に増加した ($p < 0.05$) と記載している。

10) 有意差の記載なし。

⑤ 慢性毒性及び発がん性試験のまとめ

マウスを用いた 103 週間混餌投与試験 (NTP 1982) において、2,100 mg/kg 体重/日投与群でマウスに投与に関連した腫瘍性病変の発生は認められなかった。また、ラットを用いた 103 週間混餌投与試験 (NTP 1982) において、1,100 mg/kg 体重/日投与群の雌で単核細胞白血病の発生頻度が有意に上昇した。

慢性毒性及び発がん性試験において、発がん性に関する最も低い LOAEL 及び NOAEL が得られたのは、F344/N ラットを用いた 2 年間混餌投与試験 (NTP 1997a) であり、雄の膵臓の腺房細胞腫瘍の増加に基づき、発がん性に関する LOAEL が 500 mg/kg 体重/日、NOAEL が 240 mg/kg 体重/日であった。雌については、1,200 mg/kg 体重/日投与群で膵臓の腺房細胞腺腫及び膀胱の移行上皮乳頭腫のわずかな増加がみられたが、有意差はなく、発がん性は不明確と考えた。

フタル酸エステル類の一つである DEHP は、マウス及びラットにおいて肝臓に対する発がん性があることが知られているが (内閣府食品安全委員会 2013)、BBP については肝臓に対する発がん性はみられていない。

非発がん毒性について報告している長期間の試験は F344/N ラットを用いた 2 年間混餌投与試験 (NTP 1997a) のみであり、非発がん毒性に関する最も低い LOAEL 及び NOAEL は、雌の慢性腎症の増加に基づき、LOAEL が 300 mg/kg 体重/日であり、NOAEL は設定できないと判断した。

(4) 神経系への影響

SD ラット (雌雄、各群 5~10 匹、4~7 週齢) における BBP の 3 つの混餌投与試験 (BBP 投与量及び試験期間を表 10 に示す) で、投与開始から 2 週間後までの間に、2,000~4,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄の一部動物に歩行中の後肢の硬直 (stiffness) が観察された。この変化は可逆性で、BBP 投与休止後 1~2 日以内に消失した (Hammond et al. 1987)。なお、同等以上の用量を投与した F344 ラット (NTP 1982) や、2,000 mg/kg 体重/日未満の用量を投与した SD ラット又は Wistar ラット (Hammond et al. 1987) には、類似する変化が観察されなかった。

本専門調査会としては、これらの試験において、神経毒性の LOAEL を 2,000 mg/kg 体重/日、NOAEL を 1,500 mg/kg 体重/日と判断した。

その他の所見については、試験 No.2 において、体重増加量の減少が、500 mg/kg 体重/日投与群以上の雄及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群以上の雌でみられた (有意差の記載なし) が、本専門調査会としては、体重の実測値の記載がなく、統計学的に解析されていないことから、毒性所見としないと判断した。また、1,500 mg/kg 体重/日投与群以上の雄で精巣萎縮等がみられた。

本専門調査会としては、上記の所見より、一般毒性の LOAEL を 1,500 mg/kg 体重/日、NOAEL を 1,000 mg/kg 体重/日と判断した。

表 10 SD ラット反復投与試験（混餌）(Hammond et al. 1987)

	<u>試験期間（週）</u>	<u>BBP 投与量（mg/kg 体重/日）</u>
<u>試験 No.1</u>	<u>4</u>	<u>500、1,000、1,500、2,000、3,000</u>
<u>試験 No.2</u>	<u>4</u>	<u>500、1,000、1,500、2,000、3,000、4,000</u>
<u>試験 No.3</u>	<u>6</u>	<u>500、1,500、3,000</u>

EU-RAR (2007) によれば、Robinson (1991) が CrI:CD (SD)ラット（雄雌、各群 10 匹）を用いた BBP（500、1,500、3,000 mg/kg 体重/日）の 6 週間混餌投与試験において神経毒性を評価している。病理組織検査は、中枢および末梢神経系について行われた。死亡や、中枢神経系における病理組織学的変化は発生しなかったが、3,000 mg/kg 体重/日投与群では歩行中に一過性の硬直（stiffness）が観察された。

本専門調査会としては、本試験において、神経毒性の LOAEL を 3,000 mg/kg 体重/日とし、NOAEL を 1,500 mg/kg 体重/日と判断した。

EU-RAR (2007) によれば、Monsanto (1992) が産卵鶏（各群 10 羽、3 群）を用いた 42 日間試験を行った。試験開始後 3 日間連続で BBP（5,000 mg/kg 体重/日）を経口投与し、試験開始から 21 日後に同様な投与が繰り返された。BBP 投与に関連した神経毒性の症状は認められなかった。また、他の明らかな毒性症状はなかった。

(5) 免疫系への影響

EU-RAR (2007) によれば、Monsanto (1994) が雌の F344 ラットに 0、0.6、1.2 又は 2.4%の BBP を 1 か月及び 12 か月混餌投与した試験において有意な免疫抑制又は増進はみられなかった。

3. ヒトにおける影響

IV. ヒトに対する暴露量の推定

V. 国際機関等の評価

1. 国際がん研究機関（IARC）

1 IARC (International Agency for Research on Cancer) は BBP について 1981 年、
 2 1987 年及び 1998 年に評価を行っている²¹。1998 年に新たなデータを追加して行った
 3 再評価では、IARC は BBP の発がん性を、ヒトに対して「証拠は不十分」、実験動物
 4 に対して「証拠は限定的」と評価し、グループ 3：ヒトに対する発がん性について分
 5 類できない (not classifiable as to its carcinogenicity to humans) に分類した (IARC
 6 1999)。

7

8 2. 米国

9 (1) 米国環境保護庁 (US EPA)

10 統合リスク情報システム (IRIS: Integrated Risk Information System)

11 ① 経口参照用量 (Oral RfD) (EPA/IRIS 1993)

臨界影響	用量 ¹⁾	不確実 係数	修正 係数	参照用量 (RfD)
肝臓の体重及び脳に対する相対 重量の有意な増加	NOAEL : 2800 ppm (159 mg/kg 体重/日)	1000 ²⁾	1	2×10 ⁻¹ mg/kg 体重/日
ラット 6 か月間混餌投与試験 (NTP 1985)	LOAEL : 8300 ppm (470 mg/kg 体重/日)			

12 1) 報告書 (NTP 1985) データより、体重を約 300 g、1 日当たりの摂餌量を 17 g として EPA/IRIS
 13 が算出。

14 2) 不確実係数：種内の感受性の違いに 10、種間変動に 10、亜慢性から慢性 NOAEL への外挿に
 15 10

16

17 ② 発がん性 (EPA/IRIS 1993)

18 EPA は、103 週間混餌投与発がん性試験 (NTP 1982) での雌ラットにおける単核
 19 細胞白血病 (MNCL) の統計学的に有意な増加に基づき、BBP を分類 C：ヒトに対
 20 する発がん物質である可能性がある (possible human carcinogen) と評価している。
 21 ただし、雄ラットにおける MNCL の発現は不明 (inconclusive) であり、マウスで
 22 は認められていないと付け加えている。

23 なお、この MNCL の発現頻度には用量反応データが得られなかったため、BBP に
 24 よるヒトの発がんリスクの定量的推定は行われていない。

25

26 (2) 米国環境健康科学研究所 (NIEHS)

27 国家毒性プログラム-ヒト生殖リスク評価センター (NTP-CERHR)

28 2000 年に CERHR (Center for the Evaluation of Risks to Human

²¹ 1987 年の評価は 1981 年の評価のモノグラフ (IARC1982) における知見 (evidence) のみを
 検討したものである (IARC 1987)。

1 Reproduction) の専門家パネルによる報告書がとりまとめられ、これを踏まえて
2 2003 年に NTP (National Toxicology Program) は BBP の生殖発生影響に関する
3 モノグラフを公表した。(NTP-CERHR 2003)

4 NTP (2003) は、高用量の BBP (典型的には 1,000 mg/kg 体重/日以上) によ
5 りラット、マウスに発生毒性 (胎児死亡、成長遅延、骨格/内臓/外部奇形) 及び雄
6 ラットに生殖毒性 (精子数減少、精巣の組織変性、授精能低下) を認め、雌への生
7 殖毒性は明確ではないとした。CERHR の専門家パネルの報告では、入手できた発
8 生毒性試験の中で最も低い NOAEL はマウスで 182 mg/kg 体重/日 (Price et al.
9 1990)、ラットで 185 mg/kg 体重/日 (Ema et al. 1990) であった。NTP は、CERHR
10 の専門家パネル報告後に公表された試験結果 (Nagao et al. 2000、Piersma et al.
11 2000、Gray et al. 2000) を検討したところ、Nagao ら (2000) によるラット 2 世
12 代生殖毒性試験において 100 mg/kg 体重/日以上で出生時体重の減少等が認められ、
13 最低用量の 20 mg/kg 体重/日では発生影響はみられないと報告があった。

14 NTP (2003) はヒトの発生又は生殖が BBP 暴露によって有害影響を受ける可能
15 性について懸念のレベルを次のように結論している。すなわち、20 mg/kg 体重/日
16 でラットに影響がみられなかったこと (Nagao et al. 2000) 及び、米国の出産年齢
17 の女性の BBP の推定暴露量 (中央値 1.2 ; 95 パーセンタイル値 4.5 ; 最高値 7.8
18 µg/kg 体重/日 : Kohn et al. 2000) に基づき、胎児および子どもの発生影響につい
19 て最小限の懸念 (minimal concern) があるとした。また、生殖影響については、
20 成人男性 (米国の一般集団: 中央値 0.88 ; 95 パーセンタイル値 4.0 ; 最高値 29 µg/kg
21 体重/日 : Kohn et al. 2000) では懸念は無視できる (negligible concern) と結論し
22 たが、成人女性にはデータが不十分なため結論を出せないとした。

23 24 3. 欧州連合 (EU)

25 (1) 欧州食品安全機関 (EFSA)

26 EFSA (European Food Safety Authority) は食品接触材料に用いられる BBP
27 の再評価を行い、2005 年に意見書を公表した (EFSA 2005)。従来の暫定 TDI 0.1
28 mg/kg 体重/日はげっ歯類肝臓におけるペルオキシゾーム増殖に基づいた値
29 (Scientific Committee for Food 1995) であった。このエンドポイントはヒトのリ
30 スク評価には関連性がないとの近年の科学的共通認識を背景に、EFSA は入手可能
31 な毒性学的証拠を検討した結果、生殖及び発生に対する影響が BBP のリスク評価
32 の基盤となる最も感受性の高いエンドポイントであると結論した。

33 この 10 年間に実施された極めて重要と考えられたラットの繁殖試験 (NTP
34 1997a、Nagao et al. 2000、Piersma et al. 2000、Tyl et al. 2001、2004) では、
35 雄の生殖発生に対する臨界影響の NOAEL 又は LOAEL は、20~100 mg/kg 体重/
36 日の範囲にあった。EFSA は、BBP の精巣毒性に関する Tyl らの多世代試験 (2001、

2004) において 250 mg/kg 体重/日 (NOAEL 50 mg/kg 体重/日) で生じた出生時の F1・F2 雄児の AGD 短縮に基づき、NOAEL 50 mg/kg 体重/日に不確実係数 100 を適用し、TDI を 0.5 mg/kg 体重/日と設定した。

食事を介した BBP 暴露量の推定には、英国及びデンマークにおいて調査された食品及び食事に含まれる BBP 濃度が用いられた。英国の調査では、食事由来の BBP 摂取量の平均値及び 97.5 パーセンタイル値は、成人集団でそれぞれ 0.1 及び 0.3 µg/kg 体重/日 (体重 60 kg と仮定) であった (MAFF 1996)。デンマークの調査では、成人 (体重 70 kg と仮定) の BBP 暴露量の平均値は 0.3~0.4 µg/kg 体重/日、測定された BBP 濃度の最高値に基づく暴露量は 4.5 µg/kg 体重/日と推定された (Petersen and Breindahl, 2000)。別のデンマークの調査では、デンマーク地域における経口摂取量は成人では 1 µg/kg 体重/日、1~6 歳では 5.9 µg/kg 体重/日、及び 7~14 歳では 2.4 µg/kg 体重/日と推定された。乳児用調製粉乳からの摂取量は 6 ヶ月未満の乳児では 1.6 µg/kg 体重/日であり、6 ヶ月以上の乳児では 0.7 µg/kg 体重/日で、直接消費ベビーフードを含めても 0.9 µg/kg 体重/日未満であると推定された (Müller et al. 2003)。

EFSA は、食品包装及びその他の暴露源に由来する、食事を介した BBP 暴露量が TDI の約 1% に達する可能性を指摘している。

(2) 欧州化学物質局 (ECB)

ECB (European Chemicals Bureau) は BBP のリスク評価を行い、2007 年に EU リスク評価報告書を公表した (EU RAR 2007)。ヒトの健康に対するリスクは、労働者、消費者 (成人及び小児)、及び環境を介した暴露について評価されている。労働者については BBP 及び BBP 含有製品の製造、加工及び最終利用の過程における吸入及び経皮暴露、消費者については食品や食品包装材料、室内空気及び乳幼児用用具/玩具からの経口及び吸入暴露、環境を介した暴露については BBP 発生源周辺の食品、飲料水、大気が考慮された。複数の暴露シナリオによるモデル計算及びヒト集団の尿中 BBP 代謝物濃度データをもとに暴露量を推定し、実験動物における反復投与毒性、生殖毒性、及び発生毒性の NOAEL に対するヒトの安全マージン (MOS) を算出してリスク判定が行われた。

反復投与毒性については、経口経路ではラット 3 か月間混餌投与試験における雄ラットの肝臓、腎臓、膵臓への影響に基づく NOAEL 151 mg/kg 体重/日 (Hammond et al. 1987)、吸入及び経皮経路ではラット 13 週間吸入暴露試験における雌雄の肝臓及び腎臓への影響に基づく NOAEC 218 mg/m³ (Monsanto 1982) が選択された。また、生殖毒性にはラット 2 世代強制経口投与試験における雄性生殖器への影響に基づく NOAEL 100 mg/kg 体重/日 (Nagao et al. 2000) が選択された。発生毒性にはラット 2 世代混餌投与試験における F1 及び F2 の AGD 短縮に基づく NOAEL

1 50 mg/kg 体重/日 (Tyl et al. 2004) が選択された。なお、MOS 算出には生体利用
2 率 (経口及び吸入経路 100%、経皮経路 5%) が考慮された。

3 MOS を算出した結果、労働者、消費者、環境を介した暴露のいずれに関しても
4 MOS は十分であり、EU は「現時点では、更なる情報/試験の必要はなく、また既
5 に実施されているリスク低減措置以上の措置を実施する必要はない」と結論した。
6 なお、飲食に起因する暴露に関する最小の MOS は、包装食品及び乳幼児用調整乳
7 による消費者暴露の 49,000 (子どもが対象、乳幼児用調整乳等の BBP 濃度に基づ
8 く推定摂取量は 0.00102 mg/kg 体重/日、発生毒性の NOAEL から算出)、環境から
9 の暴露に関する最小の MOS は、2,750 (1~2 歳児が対象、尿中代謝物最大値に基
10 づく推定摂取量は 0.0182 mg/kg 体重/日、発生毒性の NOAEL から算出)であった。
11 また、BBP 又は他のフタル酸エステルに対する環境レベルでの母体暴露と男子新
12 生児の AGD との間に負の関連を示した最近の疫学研究 (Swan et al. 2005) につ
13 いて言及し、この研究はサンプルサイズが小さいため、この問題に関しては更なる
14 調査が必要であり、新たな研究成果は BBP のリスク評価に取り入れるべきとして
15 いる。

16 17 (3) 欧州化学物質庁 (ECHA)

18 化学物質の登録・評価・認可・制限に関する規則 (REACH 規則) において、可
19 塑性材として DEHP、BBP、DBP 又はフタル酸ジイソブチル (DIBP) のうち一つ
20 又はそれ以上を、0.1%を超えて含有する室内製品及び皮膚や粘膜に接触する可能
21 性のある製品の上市の禁止がデンマークより提案された。リスク評価委員会 (RAC)
22 は、スクリーニング (first tier) リスク評価として、ヒトの健康リスクの低減にこ
23 の制限が適切かどうか検討し、2012 年に意見書を公表した (ECHA 2012a)。

24 RAC は、これら 4 種のフタル酸エステルの最も感受性の高いエンドポイントと
25 考えられる抗アンドロゲン様の作用機序を介した生殖毒性について、動物データに
26 おける NOAEL 又は LOAEL にアセスメント係数を適用して導出無影響レベル²²
27 (DNEL) を求めた。また、暴露媒体 (室内空気・ダスト・食品・消費者製品) 中
28 の濃度等に基づく暴露量と、ヒト集団の尿中代謝物データに基づく暴露量が推定さ
29 れた。リスク判定は、ヒトの推定暴露量を DNEL で除したリスク判定比²³ (RCR)
30 を算出することによって行われた。フタル酸エステル 4 種を合わせた暴露に対する

²² DNEL (Derived No-Effect Levels) は、動物試験における NOAEL 又は LOAEL をアセスメント係数 (種差、個体差等の不確実性を示す) で除した値 (ECHA 2012a)。

²³ RCR (Risk characterization Ratio)、ある化学物質の RCR が 1 を超えると、その化学物質のリスクは制御されていないことを示す。

1 判定には、ハザードインデックス法²⁴を選択し、4種のRCRの総計を求めた。

2 ECHA (European Chemicals Agency) はBBPの最も感受性の高いエンドポイ
3 ントは雄ラットのAGD短縮とし、これに基づき2世代試験(Nagao et al. 2000、
4 Tyl et al. 2004、Aso et al. 2005)を検討した。その結果、Tylら(2004)によるラ
5 ット2世代試験における雄児のAGD短縮に基づくNOAEL 50 mg/kg 体重/日を
6 DNEL 導出に採用した。この値にアセスメント係数100(種差10、個体差10)を
7 適用し、DNELを0.5 mg/kg 体重/日と導出した。

8 現実的な最悪ケースシナリオにおける食品を介したBBP暴露(97.5パーセンタ
9 イル値は、2歳児で1.3 µg/kg 体重/日、6~7歳児で0.9 µg/kg 体重/日、成人で0.5
10 µg/kg 体重/日)に対してRCRを算出すると、2歳児、6~7歳児及び成人で、それ
11 ぞれ0.003、0.002及び0.001となった。一方、ヒトの尿中代謝物データから推定
12 (Fredericksen et al. 2011、Koch 2011、Wittassek et al. 2007)された暴露量(95
13 パーセンタイル値は、子どもで3.35 µg/kg 体重/日、成人で0.75 µg/kg 体重/日)に
14 対するRCRは、BBPについて子どもで0.007、成人で0.002であった。また、4
15 種のRCR総計は子どもで1.59、成人で1.23となり、1を超過していた。しかし、
16 RACは、この結果は尿を採取した2007年の状況に基づく値であり、ヨーロッパで
17 の最近数10年のこれら4種のフタル酸エステルの使用は着実に減少しており、体
18 内負荷量の減少(Goen et al 2011等)に影響を与えていると考えられるため、現
19 時点のRCRはかなり低くなると予測している。

20 以上よりRACは、入手可能なデータは現時点においてこれら4種のフタル酸エ
21 ステルの複合暴露によるリスクがあることを示していないことから、デンマークか
22 ら提案された上述の規制措置は正当化されず、支持しないとの見解を示した。

23 24 4. オーストラリア

25 工業化学品届出・審査制度当局(National Industrial Chemicals Notification and
26 Assessment Scheme : NICNAS) 既存化学物質評価

27 NICNASはBBPの有害性評価を行い、2008年に評価文書を公表した(NICNAS
28 2008)。

29 BBPの実験動物に対する経口暴露での急性毒性は低い。ラットの3か月混餌試験
30 (Hammond et al. 1987)では、雄における相対腎重量増加並びに脾臓及び肝臓の組
31 織変化に基づきLOAELは381 mg/kg 体重/日、NOAELは151 mg/kg 体重/日であっ
32 た。また複数の反復投与試験で肝にペルオキシゾーム増殖がみられた。遺伝毒性試験

²⁴ ハザードインデックス = $\sum C_i/DNEL_i$ 、 C_i : 含まれる化学物質*i*の混合物中濃度又は推定暴露量、
DNEL_{*i*}: 含まれる化学物質*i*のDNEL。ハザードインデックスが1を超えると、そのリスクは
制御されていないことを示す。

1 結果を総合的にみて BBP は遺伝毒性を持たないと考えられる。発がん性試験ではラ
2 ットに単核細胞白血病 (NTP 1982) 及び脾臓の腺房細胞腺腫及び癌腫、膀胱腫瘍 (NTP
3 1995) が報告されているが、動物に対する発がん性の証拠は限定的であるとした。

4 BBP の生殖、繁殖、発生毒性についてヒトのデータは結論を導くには不十分であつ
5 た。実験動物では BBP の経口暴露後に、交配及び繁殖指標の低下、精巣重量の低下、
6 精巣の組織変化及びホルモン変化が報告されており、ほとんどのラット試験では、こ
7 れらの影響は全身毒性が生じる用量以上の用量で生じていた。NICNAS は 2 世代試験
8 (Aso et al. 2005) における F1 世代の小型精巣、びまん性精細管萎縮、ライディッ
9 ヒ細胞の過形成に基づき、BBP の繁殖影響の LOAEL を 400 mg/kg 体重/日、NOAEL
10 を 200 mg/kg 体重/日とした。また、ラットやマウスを用いた発生毒性試験では BBP
11 に抗アンドロゲン様作用 (雄児の精巣重量低下、AGD 短縮、精巣下降の遅延) がみ
12 られた。NICNAS はラットの 2 世代試験 (Tyl et al. 2004) において、母動物毒性を
13 伴わずに、250 mg/kg 体重/日から雄の F1・F2 にみられた、統計学的に有意で用量相
14 関的な AGD の短縮に基づき、BBP の発生毒性の NOAEL を 50 mg/kg 体重/日とした。
15 また発生毒性の LOAEL は、別の 2 世代試験 (Aso et al. 2005) で F1 雄及び F2 雌雄
16 に体重減少が、F2 雄に AGD 短縮がみられた 100 mg/kg 体重/日とした。

18 5. 日本

19 (1) 厚生労働省厚生科学審議会

20 水質基準の見直しに際し、平成 15 年 (2003 年) の厚生科学審議会生活環境水道部
21 会水質管理専門委員会において BBP の検討が行われた。(厚生労働省 2003)

22 2 世代繁殖試験 (Nagao et al. 2000) において、雌雄の SD ラットに 20、100 また
23 は 500 mg/kg 体重/日の BBP を経口投与したところ、100 mg/kg 体重/日の次世代 (F1)
24 で出生時の雌雄の児体重の低下が観察された。この試験から得られた無毒性量は 20
25 mg/kg 体重/日は現在のところ最も低い無毒性量として報告されており、TDI 設定の根
26 拠とすることは適切であり、不確実係数は通常の 100 (種差: 10、個体差: 10) を用
27 いて TDI を暫定的に 200 µg/kg 体重/日とすることが妥当と考えられるとされた。

29 (2) 化学物質の初期リスク評価書 (CERI・NITE)

30 化学物質排出把握管理促進法の対象化学物質として BBP の初期リスク評価が実施
31 され、2007 年に評価書が公表された (CERI (一般財団法人 化学物質評価研究機構)・
32 NITE (独立行政法人 製品評価技術基盤機構) 2007a)。ヒト健康に対する評価は BBP
33 の NOAEL を推定ヒト摂取量で除した暴露マージン (MOE) を求め、NOAEL の不
34 確実さ (不確実係数) と比較することによりリスクが判定された。

35 BBP は主に大気、飲料水及び食物 (魚類) を通じてヒトに摂取されると推定され、
36 吸入及び経口経路における成人の推定摂取量は 0.12 及び 0.14 µg/kg 体重/日とされた。

1 MOE 算出に用いる毒性評価値として、反復投与毒性については、吸入経路ではラ
2 ット 13 週間吸入試験における肝臓及び腎臓重量の増加を指標とした NOAEL 218
3 mg/m³ (Hammond et al. 1987) が、また、経口経路ではラット 106 週間経口投与試
4 験における腎臓相対重量の増加を指標とした LOAEL 120 mg/kg 体重/日 (NTP 1997a)
5 が採用された。生殖毒性については、強制経口投与による 2 世代生殖毒性試験におけ
6 る F0 世代の雄の血清卵胞刺激ホルモン濃度増加、雌の腎臓重量増加、卵巣重量減少
7 及び F1 雌雄の出生時体重の低値を指標とした NOAEL 20 mg/kg 体重/日 (Nagao et al.
8 2000) が採用された。不確実係数²⁵には種差 10 及び個人差 10 のほかに、根拠データ
9 に応じて、試験期間が短いための 5 又は、LOAEL から NOAEL への外挿のための 10
10 が追加された。

11 評価の結果、反復投与毒性に対する MOE は吸入経路における 240,000 及び経口経
12 路における 860,000 であり、これらはそれぞれの不確実係数積である 500 及び 1,000
13 より大きいこと、生殖毒性に対する MOE は 140,000 であり、不確実係数積 100 より
14 大きいことから、いずれについても BBP は現時点の環境中濃度ではヒト健康に悪影
15 響を及ぼすことはないと判断²⁶された。

16 |

17

18

19 VI. 食品健康影響評価

20

²⁵ 化学物質の初期リスク評価指針 Ver 2.0 では、不確実係数の決定の基準は ICH (1998) に基づくとされている (CERI・NITE 2007b)

²⁶ 化学物質の初期リスク評価指針 Ver 2.0 では、 $100 < \text{不確実係数積} \leq 10,000$ かつ $\text{MOE} > \text{不確実係数積}$ の場合の判定に該当する (CERI・NITE 2007b)

1 <別紙：略号等>

略号	日本語名称
AGD	肛門生殖突起間距離
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AR	アンドロゲン受容体
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BBP	フタル酸ベンジルブチル
CED	臨界影響用量
CERHR	ヒト生殖リスク評価センター
CES	臨界影響サイズ
CPSC	米国消費者製品安全委員会
DBP	フタル酸ジブチル
DCP	フタル酸ジシクロヘキシル
DEHA	アジピン酸ジ (2-エチルヘキシル)
DEHP	フタル酸ビス (2-エチルヘキシル)
DEP	フタル酸ジエチル
DHP	フタル酸ジヘキシル
DIBP	フタル酸ジイソブチル
DIDP	フタル酸ジイソデシル
DINP	フタル酸ジイソノニル
DMP	フタル酸ジメチル
DNEL	導出無影響レベル
DNOP	フタル酸ジオクチル
DOTP	ジオクチルテレフタル酸
DPP	フタル酸ジペンチル
DUP	フタル酸ジウンデシル
ECHA	欧州化学物質庁
EFSA	欧州食品安全機関
EPA	環境保護庁
ER	エストロゲン受容体
FDA	米国食品医薬品庁
FSH	卵胞刺激ホルモン
GD	妊娠日数
Ht	ヘマトクリット
IARC	国際癌研究機構
Insl-3	インスリン様ホルモン 3
IPCS	国際化学物質安全性計画

IRIS	統合リスク情報システム
LH	黄体形成ホルモン
<u>LABC</u>	<u>肛門挙筋・球海綿体筋</u>
LOAEL	最小毒性量
MBP	フタル酸モノブチル
MBzP	フタル酸モノベンジル
MCH	平均赤血球ヘモグロビン
MCHC	平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCV	平均赤血球容積
MEHP	フタル酸モノ (2-エチルヘキシル)
MEP	フタル酸モノエチル
MMP	フタル酸モノメチル
MNCL	単核球白血病
MOS	安全マージン
NHANES	米国国民健康栄養調査
NICNAS	オーストラリア工業化学品届出・審査制度当局
NIEHS	米国環境健康科学研究所
NOAEL	無毒性量
NOEL	無影響量
NTP	米国国家毒性プログラム
PA	フタル酸
PND	出生後日数
PPAR	ペルオキシゾーム増殖剤活性化受容体
PVC	ポリ塩化ビニル
RAC	リスク評価委員会
RBC	赤血球
RCR	リスク判定比
RfD	参照用量
S9	(肝)ホモジネート 9000 x g 上清画分
T3	トリヨードチロニン
T4	チロキシン
TC	総コレステロール
TDI	耐容一日摂取量
TG	中性脂肪
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UNEP	国際連合環境計画
WHO	世界保健機関

1 <参照>

- Agarwal DK, Maronpot RR, Lamb JC, Kluwe WM : Adverse effects of butyl benzyl phthalate on the reproductive and hematopoietic systems of male rats. *Toxicology* 1985; 35: 189-206
- Ait Bamai Y, Shibata E, Saito I, Araki A, Kanazawa A, Morimoto K et al. : Exposure to house dust phthalates in relation to asthma and allergies in both children and adults. *Science of the Total Environment* 2014a; 485: 153-163
- Ait Bamai Y, Araki A, Kawai T, Tsuboi T, Saito I, Yoshioka E et al. : Associations of phthalate concentrations in floor dust and multi-surface dust with the interior materials in Japanese dwellings. *Science of the Total Environment* 2014b; 468: 147-157
- Anderson WAC, Castle L, Scotter MJ, Massey RC, Springall C: A biomarker approach to measuring human dietary exposure to certain phthalate diesters. *Food Addit Contam* 2001; 18: 1068-1074
- Ashby J, Tinwell H, Lefevre PA, Odum J, Paton D, Millward SW et al. : Normal sexual development of rats exposed to butyl benzyl phthalate from conception to weaning. *Regulatory toxicology and pharmacology* 1997 ; 26: 102-118
- Aso S, Ehara H, Miyata K, Hosyuyama S, Shiraishi K, Umamo T et al. : A two-generation reproductive study of butyl benzyl phthalate in rats. *J. Tox Sc.* 2005; 50: 39-58
- Barber ED, Cifone M, Rundell J, Przygoda R, Astill BD, Moran E et al. : Results of the L5178Y Mouse Lymphoma Assay and the Balb/3T3 Cell In Vitro Transformation Assay for Eight Phthalate Esters. *J Appl Toxicol* 2000; 20: 69-80
- Bishop JB, Teaf CM, Bhooshan B : Assessment of fetal death rate among in utero progeny of B6C3F1 and CD-1 mice after subcutaneous injection of males with butyl benzyl phthalate(BBP). *Environ Mutagen* 1987; 9: 15
- CERI・NITE (財団法人化学物質評価研究機構・独立行政法人製品評価技術基盤機構) : 化学物質の初期リスク評価書 2007a Ver. 1.0 No. 204 フタル酸 n-ブチルベンジル
- CERI・NITE (財団法人化学物質評価研究機構・独立行政法人製品評価技術基盤機構) : 化学物質の初期リスク評価指針 2007 b Ver. 2.0
- Christen V, Crettaz P, Oberli-Schrämml A, Fent K. : Some flame retardants and the antimicrobials triclosan and triclocarban enhance the androgenic activity in vitro *Chemosphere* 2010; 81: 1245-1252
- Clewell RA, Campbell JL, Ross SM, Gaido KW, Clewell III HJ, Andersen ME : Assessing the relevance of in vitro measures of phthalate inhibition of steroidogenesis for in vivo response. *Toxicol in Vitro* 2010; 24: 327-334
- Consumer product safety improvement act of 2008 Public Law 110-314 Aug. 14 2008
- CPSC(Consumer Product Safety Commission) : FAQs: Bans on Phthalates in Children's Toys November 15, 2011.
<http://www.cpsc.gov/Regulations-Laws--Standards/CPSIA/Phthalates/FAQs-Bans-on-Phthalates-in-Childrens-Toys/>
- CPSC (Consumer Product Safety Commission) :Toxicity review for Butylbenzyl phthalate(BBP), 2010.
- CSTEE: EU Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment (CSTEE)

Phthalate migration from soft PVC toys and child-care articles Opinion expressed at the CSTEE third plenary meeting Brussels, 24 April 1998

David RM: Exposure to phthalate esters. *Environ Health Perspect* 2000; 108: A440-A443

Dearman RJ, Betts CJ, Beresford L, Bailey L, Caddick HT, Kimber I. Butyl benzyl phthalate: effects on immune responses to ovalbumin in mice. *J Appl Toxicol* 2009; 29: 118-125

ECHA (European Chemicals Agency): Committee for Risk Assessment (RAC) Opinion on an Annex XV dossier proposing restrictions on four phthalates
ECHA/RAC/RES-O-0000001412-86-10/F Adopted 15 June 2012a

ECHA (European Chemicals Agency): Committee for Risk Assessment (RAC) Committee for Socio-economic Analysis (SEAC) Background document to the Opinion on an Annex XV dossier proposing restrictions on four phthalates
ECHA/RAC/RES-O-0000001412-86-07/S1 ECHA/RAC/RES-O-0000001412-86-10/S2
Adopted 5 Dec 2012b.

EFSA (European Food Safety Authority): Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC) on a request from the Commission related to Butylbenzylphthalate (BBP) for use in food contact materials, *EFSA* 2005; 241: 1-14

Eigenberg DA, Bozigian HP, Carter DE, Sipes IG : Distribution, excretion, and metabolism of butylbenzyl phthalate in the rat. *J Toxicol Environ Health* 1986; 17: 445-456

Elsisi AE, Carter DE, Sipes IG : Dermal absorption of phthalate diesters in rats. *Fundam Appl Toxicology* 1989; 12: 70-77

Ema M, Murai T, Itami T, Kawashima H : Evaluation of the Teratogenic potential of the Plasticizer Butyl Benzyl phthalate in Rats. *Journal of applied toxicology* 1990; 10: 339-343

Ema M, Itami T, Kawasaki H : Evaluation of embryoletality of butyl benzyl phthalate by conventional and pair-feeding studies in rats. *Journal of applied toxicology* 1991; 11: 39-42

Ema M, Itami T, Kawasaki H : Teratogenic evaluation of butyl benzyl phthalate in rats by gastric intubation. *Toxicology Letters* 1992a; 61: 1-7

Ema M, Itami T, Kawasaki H : Embryoletality and teratogenicity of butyl benzyl phthalate in rats. *Journal of applied toxicology* 1992b; 12: 179-183

Ema M, Itami T, Kawasaki H : Effect of period exposure on the developmental toxicity of butyl benzyl phthalate in rats. *Journal of applied toxicology* 1992c; 12: 57-61

Ema M, Kurosaki R, Amano H, Ogawa Y : Embryoletality of butyl benzyl phthalate during early pregnancy in rats. *Reproductive Toxicology* 1994; 8: 231-236

Ema M, Kurosaki R, Amano H, Ogawa Y : Developmental toxicity evaluation of mono-n-butyl phthalate in rats. *Toxicology Letters* 1995a; 78: 101-106

Ema M, Kurosaki R, Amano H, Ogawa Y : Comparative developmental toxicity of n-butyl benzyl phthalate and di-n-butyl phthalate in rats. *Arch. Environ. Contam. Toxicol* 1995b; 28: 223-228

Ema M, Harazono A, Miyawaki E, Ogawa Y : Developmental toxicity of mono-n-benzyl phthalate,

- one of the major metabolites of the plasticizer n-butyl benzyl phthalate, in rats. *Toxicology Letters* 1996a; 86: 19-25
- Ema M, Kurosaki R, Harazono A, Amano H, Ogawa Y : Phase specificity of developmental toxicity after oral administration of mono-n-butyl phthalate in rats. *Archives of environmental contamination and toxicology* 1996b; 31: 170-176
- Ema M, Harazono A, Miyawaki E, Ogawa Y. Characterization of developmental toxicity of mono-n-benzyl phthalate in rats. *Reprod Toxicol.* 1996c Sep-Oct; 10(5): 365-372.
- Ema M, Miyawaki E : Adverse effects on development of the reproductive system in male offspring of rats given monobutyl phthalate, a metabolite of dibutyl. *Reproductive Toxicology* 2001; 15: 189-194
- Ema M, Miyawaki E : Effects on development of the reproductive system in male offspring of rats given butyl benzyl phthalate during late pregnancy. *Reproductive Toxicology* 2002; 16: 71-76
- Ema M, Miyawaki E, Hirose A, Kamata E : Decreased anogenital distance and increased incidence of undescended testes in fetuses of rats given monobenzyl phthalate, a major metabolite of butyl benzyl phthalate. *Reproductive Toxicology* 2003; 17: 407-412
- EPA/IRIS (US Environmental Protection Agency / Integrated Risk Information System): Butyl benzyl phthalate (CASRN 85-68-7) . Oral RfD assessment last revised 1993, Carcinogenicity assessment last revised 1993
<http://www.epa.gov/iris/>
- Erickson NG : The metabolism of diphenyl phthalate and butylbenzyl phthalate in the beagle dog. Doctoral dissertation, Northwestern University 1965; 26: 3014-3015
- EU RAR (European Union Risk Assessment Report): benzyl butyl phthalate (BBP) CAS No: 85-68-7 EINECS No: 201-622-7, European Commission 2007.
- FDA (US Food and Drug Administration): 21CFR (Code of Federal Regulations title 21) Last updated: 2013
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm>
- Ghisari M, Bonefeld-Jorgensen EC : Effects of plasticizers and their mixtures on estrogen receptor and thyroid hormone functions. *Toxicology Letters* 2009; 189: 67-77
- Gray LE, Ostby J, Furr J, Price M, Veeramachanemi DNR, Parks L : Perinatal exposure to the phthalates DEHP, BBP, and DINP, but not DEP, DMP, or DOTP, alters sexual differentiation of the male rat. *Toxicological sciences* 2000; 58: 350-365
- Hamond BG, Levinskas GL, Robinson EC, Johannsen FR. A Review of the subchronic toxicity of butyl benzyl phthalate. *Toxicol and Indust Health* 1987; 3: 79-98
- Hanioka N, Takahara Y, Takahara Y, Tanaka-Kagawa T, Jinno H, Narimatsu S: Hydrolysis of di-n-butyl phthalate, butylbenzyl phthalate and di(2-ethylhexyl) phthalate in human liver microsomes. *Chemosphere* 2012; 89: 1112-1117
- Hogberg J, Hanberg A, Berglund M, Skerfving S, Remberger M, Calafat AM et al : Phthalate diesters and their metabolites in human breast milk, blood or serum, and urine as biomarkers of exposure in vulnerable populations. *Environ Health Perspect* 2008; 116: 334-339

- Howdeshell KL, Rider CV, Wilson VS, Gray LE Jr : Mechanism of action of phthalate esters, individually and in combination, to induce abnormal reproductive development in male laboratory rats *Environmental Research* 2008a; 108: 168-176
- Howdeshell KL, Wilson VS, Furr J, Lambright CR, Rider CV, Blystone CR et al: A Mixture of Five Phthalate Esters Inhibits Fetal Testicular Testosterone Production in the Sprague-Dawley Rat in a Cumulative, Dose-Additive Manner *Toxicological Science* 2008b; 105: 153-165
- IARC (International Agency for Research on Cancer): “Butyl benzyl phthalate” Some chemicals that cause tumours of the kidney or urinary bladder in rodents and some other substances. *IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum* 1999; 73: 115-129
- IARC: “Butyl benzyl phthalate” Some industrial chemicals and dyestuffs. *IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum* 1982; 29: 193-201
- IARC: Overall Evaluations of arcinogenicity: An Updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42, *IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum* 1987; Suppl 7: 59
- Imajima T, Shono T, Zakarie O, Suita S : Prenatal phthalate causes cryptorchidism postnatally by inducing transabdominal ascent of the testis in fetal rats. *Journal of pediatric surgery* 1997; 32: 18-21
- IPCS (International Programme On Chemical Safety): Concise International Chemical Assessment Document(CICAD)17 BUTYL BENZYL PHTHALATE, 1999
- Itoh H, Iwasaki M, Hanaoka T, Sasaki H, Tanaka T, Tsugane S : Urinary phthalate monoesters and endometriosis in infertile Japanese women. *Sci Total Environ.* 2009; 408: 37-42
- JECFA: FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives: Safety Evaluation Of Certain Food Additives And Contaminants Benzyl Derivatives. WHO Food Additives Series, No. 48, 2001, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v48je14.htm>
- Judd JE, Berndtson WE, Castro ACS. Extragonadal sperm Reserves, sperm-depletion rats, numbers of sperm per mating, and fertility with successive matings by intact or unilaterally vasectomized rats. *Journal of Androgy* 1997: 18; 698-707
- Kai H, Shono T, Tajiri T, Suita S : Long-term effects of intrauterine exposure to mono-n-butyl phthalate on the reproductive function of postnatal rats. *J Pediatr Surg* 2005; 40: 429-433
- Kanazawa A, Saito I, Araki A, Takeda M, Ma M, Saijo Y, Kishi R: Association between indoor exposure A. to semi-volatile organic compounds and building-related symptoms among the occupants of residential dwellings. *Indoor Air* 2010; 20: 72-84
- Koch HM, Drexler H, Angerer J: An estimation of the daily intake of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) and other phthalates in the general population. *Int J Hyg Environ Health.* 2003; 206: 77-83
- Koo HJ, Lee BM: Estimated exposure to phthalates in cosmetics and risk assessment. *J Toxicol Environ Health A* 2004; 67: 1901-1914
- Kozumbo WJ, Kroll R, Rubin RJ : Assessment of the Mutagenicity of Phthalate Esters. *Environmental Health Perspectives* 1982; 45: 103-109
- Kwack SJ, Han EY, Park JS, Bae JY, Ahn IY, Lim SK, et al. Comparison of the short term toxicity

- of phthalate diesters and monoesters in Sprague-Dawley male rats. *Toxicol Res* 2010; 26: 75-82
- Kwack SJ, Kim KB, Kim HS, Lee BM. Comparative toxicological evaluation of phthalate diesters and metabolites in Sprague-Dawley male rats for risk assessment. *J Toxicol Environ Health, Part A: Current Issues* 2009; 72: 1446–1454
- LeBoeuf RA, Kerckaert GA, Aardema MJ, Gibson DP, Brauningner R, Isfort RJ : The pH 6.7 Syrian hamster embryo cell transformation assay for assessing the carcinogenic potential of chemicals. *Mut Res* 1996; 356: 85-127
- McKinnell C, Mitchell RT, Walker M, Morris K, Kelnar CJH, Hamish Wallace WH, Sharpe RM : Effect of fetal or neonatal exposure to monobutyl phthalate (MBP) on testicular development and function in the marmoset. *Human Reproduction*, 2009; 24: 2244–2254
- Mikuriya H, Ikemoto I, Tanaka A: Urinary metabolites contributing to testicular damage induced by butylbenzyl phthalate. *Jikeikai Med J* 1988; 35: 403-409
- Moore NP : The oestrogenic potential of the phthalate esters *Reproductive Toxicology* 2000; 14: 183–192
- Moral R, Santucci-Pereira J, Wang R, Russo IH, Lamatiniere CA, Russo J : In utero exposure to butyl benzyl phthalate induces modifications in the morphology and the gene expression profile of the mammary gland: an experimental study in rats. *Environmental Health* 2011; 10:5
- Myhr BC, Caspary WJ : Chemical Mutagenesis at the Thymidine Kinase Locus in L5178Y Mouse Lymphoma Cells. *Environmental and Molecular Mutagenesis* 1991; 18: 51-83
- Nagao T, Ohta R, Marumo H, Shindo T, Yoshimura S, Ono H : Effect of butyl benzyl phthalate in Sprague-Dawley rats after gavage administration: a two-generation reproductive study. *Reproductive Toxicology* 2000; 14: 513–532
- Nakagawa T, Kurita N, Kozakai S, Iwabuchi S, Yamaguchi Y, Hayakawa M et al. : Molecular mechanics and molecular orbital simulations on specific interactions between peroxisome proliferator-activated receptor PPARα and plasticizer. *Journal of Molecular Graphics and Modelling* 2008; 27: 45–58
- Nativelle C, Picard K, Valentin I, Lhuguenot JC, Chagnon MC. Metabolism of n-butyl benzyl phthalate in the female Wistar rat. Identification of new metabolites. *Food Chem Toxicol* 1999; 37: 905-917
- NICNAS (National Industrial Chemicals Notification And Assessment Scheme): Existing Chemical Hazard Assessment Report Butylbenzyl Phthalate 2008
- NICNAS: Existing Chemical Information Sheets, Phthalates. December 2009
- NTP (National Toxicology Program): Carcinogenesis bioassay of butyl benzyl phthalate (CAS NO. 85-68-7) in F344/N rats and B6CSF1 mice (FEED STUDY). US Department of Health and Human Services, NTP publication No.82-1769. 1982
- NTP (National Toxicology Program): Toxicology and carcinogenesis studies of benzyl alcohol (CAS NO. 100-51-6) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies) US Department of Health and Human Services, NTP publication No. 89-2599. 1989
- NTP (National Toxicology Program): Toxicology and carcinogenesis studies of butyl benzyl

phthalate (CAS No. 85-68-7) in F344/N rats (feed studies). US Department of Health and Human Services, NTP publication No. 97-3374. 1997a

NTP (National Toxicology Program): Effect of dietary restriction on toxicology and carcinogenesis studies in F344/N rats and B6C3F1 mice. US Department of Health and Human Services, NIH publication No. 97-3376. 1997b
http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr460.pdf

NTP-CERHR(National Toxicology Program-Centre For The Evaluation Of Risks To Human Reproduction) : Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Butyl Benzyl Phthalate (BBP), 2003

NTP-CERHR(National Toxicology Program-Centre For The Evaluation Of Risks To Human Reproduction) : Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Butyl Benzyl Phthalate (BBP), 2003 ページII-10 SDラット GD 6-15 混餌投与試験データ (Price ら 1990)
http://tools.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm?fuseaction=abstracts.abstract&abstract_url=07304777-91CB-60E1-1ED36A4D76C04359&next=developmental.datasearch&chemical_name=Butyl%20benzyl%20phthalate&cas_no=85-68-7&study_no=TER88025&study_length=6%20To%2015%20Gd&protocol_no=0000001

NTP-CERHR(National Toxicology Program-Centre For The Evaluation Of Risks To Human Reproduction) : Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Butyl Benzyl Phthalate (BBP), 2003 ページII-11 CD-1ラット GD 6-15 混餌投与試験データ (Field ら 1989)
http://tools.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm?fuseaction=abstracts.abstract&abstract_url=073060CC-A572-CDA3-6942F443BAFC8404&next=developmental.datasearch&chemical_name=Butyl%20benzyl%20phthalate&cas_no=85-68-7&study_no=TER89026&study_length=6%20To%2015%20Gd&protocol_no=0000001

Silva MJ, Barr DB, Reidy JA, Kato K, Malek NA, Hodge CC et al.: Glucuronidation patterns of common urinary and serum monoester phthalate metabolites. Arch Toxicol:2003; 77: 561-567

Official journal of the European Union : COMMISSION REGULATION (EU) No 10/2011 of 14 January 2011 on plastic materials and articles intended to come into contact with food.

Omori Y : Recent Progress in Safety Evaluation Studies on Plasticizers and Plastics and Their Controlled Use in Japan. Environmental Health Perspectives 1976; 17: 203-209

Oomen AG, Janssen PJCM, Dusseldorp a, Noorlander CW RIVM(National Institute for Public Health and the Environment): Exposure to chemicals via house dust. RIVM Report 609021064 2008

Otake T, Yoshinaga J, Yanagisawa Y: Exposure to phthalate esters from indoor environment. J Expo Anal Environ Epidemiol 2004; 14: 524-528

Parks LG, Ostby JS, Lambright CR, Abbott BD, Gray Jr. LE : Perinatal butyl benzyl phthalate(BBP) and bis (2-ethylhexyl) phthalate(DEHP) exposure induce antiandrogenic effect in Spague-Drawley(SD) rats. Biol. Reprod 1999; 60: 153

Piersma AH, Verhoef A, Dortant PM. Evaluation of the OECD 421 reproductive toxicity screening test protocol using butyl benzyl phthalate Toxicology 1995; 99: 191-197

Piersma AH, Verhoef A, Dormans JAMA, Elvers LH, Valk V, Biesebeek J et al. : Developmental

and testicular toxicity of butyl benzyl phthalate in the rat and the impact of study design. NATIONAL INSTITUTE OF PUBLIC HEALTH AND THE ENVIRONMENT 1999; RIVM Reportnumber 650040 001

Piersma AH, Verhoef A, Biesebeek J, Pieters MN, Slob W : Developmental toxicity of butyl benzyl phthalate in the rat using a multiple dose study design. *Reproductive Toxicology* 2000; 14: 417-425

Rider CV, Wilson VS, Howdeshell KL, Hotchkiss AK, Furr JR, Lambright CR et al. : Cumulative Effects of In Utero Administration of Mixtures of "Antiandrogens" on Male Rat Reproductive Development *Toxicologic Pathology* 2009; 37: 100-113

Rider CV, Furr JR, Wilson VS, Gray Jr. LE : Cumulative Effects of In Utero Administration of Mixtures of Reproductive Toxicants that Disrupt Common Target Tissues via Diverse Mechanisms of Toxicity. *Int J Androl* 2010; 33: 443-462

Robinson EC : Lack of neuropathological changes in rats after exposure to butyl benzyl phthalate *Journal of Toxicology and Environmental Health* 1991; 32: 345-347

Ruangsomborn o, Visutakul P, *Contraception* 1985; 32: 217-221

Sabbieti MG, Agas D, Santoni G, Materazzi S, Menghi G, Marchetti L : Involvement of p53 in Phthalate Effects on Mouse and Rat Osteoblasts. *Journal of Cellular Biochemistry* 2009; 107: 316-327

Seed J, Chapin RE, Clegg ED, Dostal LA, Fiite RH, Hurtt ME et al. Methods for assessing sperm motility, morphology, and counts in the rat, rabbit, and dog: a consensus report 1996; 10: 237-244

Sharpe RM, Fisher JS, Millar MM, Jpblling S, Sumpter JP : Gestational and lactational exposure of rats to xenoestrogens results in reduced testicular size sperm production. 1995; 103: 1136-1143

Sharpe RM, Turner KJ : Endocrine Disruptors and Testis Development. *Environmental Health Perspectives* 1998; 106: A 220-A221

Sharpe RM : TOXICOLOGICAL HIGHLIGHT "Additional" Effects of Phthalate Mixtures on Fetal Testosterone Production *Toxicological Sciences* 2008; 105: 1-4

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* 2000; 86: 121-125

Shono T, Suita S : Dose-dependent effect of phthalate ester on testicular descent in pre-and post natal rats. *Urological Research a journal of Clinical and Laboratory Investigation* 2003

Shono T, Shima Y, Kondo T, Suita S : In utero exposure to mono-n-butyl phthalate impairs insulin-like factor 3 gene expression and the transabdominal phase of testicular descent in fetal rats. *J Pediatr Surg* 2005; 40: 1861-1864

Sumner S, Snyder R, Burgess J, Myers J, Tyl R, Sloan C, Fennell T : Metabolomics in the assessment of chemical-induced reproductive and developmental outcomes using non-invasive biological fluids: application to the study of butylbenzyl phthalate. *Journal*

of applied toxicology 2009; 29: 703-714

Suzuki Y, Niwa M, Yoshinaga J, Mizumoto Y, Serizawa S, Shiraishi H: Prenatal exposure to phthalate esters and PAHs and birth outcomes. *Environ Int.* 2010; 36: 699-704

Takahara Y, Kinashi Y, Takahara Y, Hichiya H, Okada K, Murata M et al.: Butylbenzyl phthalate hydrolysis in liver microsomes of humans, monkeys, dogs, rats and mice. *Biol Pharm Bull* 2014 ; 37: 703-706

Tanaka A.; Matsumoto A.; Yamaha T., , Biochemical studies on phthalic esters. III. Metabolism of dibutyl phthalate (DBP) in animals. *Toxicology* 1978; 9: 109-123

Tsumura Y, Ishimitsu S, Saito I, Sakai H, Kobayashi Y and Tonogai Y: Estimated daily intake of plasticizers in 1-week duplicate diet samples following regulation of DEHP-containing PVC-gloves in Japan. *Food Addit. Contam.* 2003; 20: 317-324.

Toshima H, Suzuki Y, Imai K, Yoshinaga J, Shiraishi H, Mizumoto Yet al. : Endocrine disrupting chemicals in urine of Japanese male partners of subfertile couples: a pilot study on exposure and semen quality. *Int J Hyg Environ Health* 2012; 215: 502-506

Tyl RW, Myers CB, Marr MC : Two-generation reproductive toxicity evaluation of butyl benzyl phthalate administered in the feed to CD(sprague dawley) rats. EPL project No.229-098 Pathology report 2001

Tyl RW, Myers CB, Marr MC, Fail PA, Seely JC, Brine DR et al. : Reproductive toxicity evaluation of dietary butyl benzyl phthalate (BBP) in rats. *Reproductive Toxicology* 2004; 18: 241-264

US NML HSDB (U.S. National Library of Medicine: HSDB (Hazardous Substances Data Bank): BUTYL BENZYL PHTHALATE. Last updated on 2010-04-27
<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search>

WHO/UNEP (World Health Organization/United Nations Environment Programme): State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals - 2012 (Bergman Å, Heindel JJ, Jobling S, Kidd KA, Zoeller RT, eds). Geneva:UNEP/WHO. 2013
http://www.who.int/iris/bitstream/10665/78101/1/9789241505031_eng.pdf

Zacharewski TR, Meek MD, Clemons JH, Wu ZF, Fielden MR, Matthews JB : Examination of the in vitro and in vivo Estrogenic activities of eight commercial phthalate esters *Toxicological science* 1998; 46: 282-293

Zeiger E, Haworth S, Mortelmans K, Speck W : Mutagenicity Testing of Di(2-ethylhexyl)phthalate and Related Chemicals in salmonella. *Environmental Mutagenesis* 1985; 7: 213-232

Zhao B, Chu Y, Huang Y, Hardy DO, Lin S, Ge R : Structure-dependent inhibition of human and rat 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 2 activities by phthalates *Chemico-Biological Interactions* 2010; 183: 79-84

阿部裕, 山口未来, 六鹿元雄, 平原嘉親, 河村葉子 : ポリ塩化ビニル製玩具中の可塑剤使用実態 *食衛誌* 2012; 53: 19-27

化学工業日報社: 16112 の化学商品 2012

川崎晃一, 上園慶子, 吉川和利, 宇都宮弘子, 今村京子: 尿中クレアチニン排泄量に関する研究 (3) - 年齢・身長・体重・除脂肪量からの 24 時間排泄量予測 -, *健康科学 九州大学健康科学センター* 1985; 7: 35-42

川崎晃一, 上園慶子, 伊藤和枝, 上野道雄: 年齢・身長・体重を用いた 24 時間尿中クレアチニン排泄

量予測式の作成とその検討, 日本公衆衛生雑誌 1991; 38(8): 567-574

- 環境省: 総合政策局環境保健部環境安全課, 平成 13 年度委託事業報告書 “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) -財団法人日本食品分析センター” 2001
- 環境省: 総合環境政策局環境保健部, 平成 14 年度第 2 回内分泌攪乱化学物質問題検討会 (平成 14 年 10 月 7 日開催), 資料 3-2 “平成 13 年度内分泌攪乱化学物質における室内空気調査結果について” 2002
- 環境省 環境リスク評価室 化学物質の環境リスク評価 第 3 巻 第 1 編 化学物質の環境リスク初期評価等 フタル酸ブチルベンジル 平成 16 年 9 月 2004.
- 環境省 POPs 残留有機汚染物質 2012 年 3 月
- 環境省: 日本人における化学物質のばく露量について—化学物質のヒトへの暴露量モニタリング調査 (2011~) — 環境省環境保健部環境リスク評価室 2013;
http://www.env.go.jp/chemi/dioxin/pamph/cd/2013ja_full.pdf
- 環境庁: 平成 12 年度第 2 回内分泌攪乱化学物質問題検討会, 資料 2 “平成 11 年度外因性内分泌攪乱化学物質大気環境調査結果について-環境庁大気保全局大気規制課” 2000;
http://www.env.go.jp/chemi/end/speed98/commi_98/kento1202/ref02.pdf
- 経済産業省 2 世代繁殖毒性試験報告書 フタル酸ブチルベンジル 2003
- 経済産業省: 化学物質審査規制法: 一般化学物質の製造・輸入数量: 平成 22 年度製造・輸入数量実績 (平成 24 年 3 月 30 日) 2012
http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/volume_general.html
- 経済産業省: 化学物質審査規制法: 一般化学物質の製造・輸入数量: 平成 23 年度製造・輸入数量実績 (平成 25 年 3 月 25 日) 2013.
http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/volume_general.html
- 経済産業省: 化学物質審査規制法: 一般化学物質の製造・輸入数量: 平成 24 年度製造・輸入数量実績 (平成 26 年 3 月 7 日) 2014.
http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/volume_general.html
- 経済産業省: CAS 番号 85-68-7 ベンジル=ブタン-1-イル=フタラート Benzyl butan-1-yl phthalate VIII.健康毒性情報 内分泌かく乱作用に関する試験結果及び有害性評価書 フタル酸ブチルベンジルの有害性評価。化学物質審議会 審査部会・管理部会 内分泌かく乱作用検討小委員会 <http://www.safe.nite.go.jp/japan/sougou/data/pdf/endoc/R-09-2.pdf>
独立行政法人製品評価技術基盤機構 化学物質総合情報提供システム 2007 (データ掲載).
<http://www.safe.nite.go.jp/japan/db.html>
- 厚生省 昭和 34 年告示第 370 号 食品、添加物等の規格基準 1959
- 厚生労働省: 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会器具・容器包装部会 (平成 22 年 2 月 22 日開催) 資料 1-1 ”おもちゃに係るフタル酸エステルの規格基準の一部改正について (案) (薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会器具・容器包装部会 平成 22 年 2 月 22 日)”, 別添 2 “おもちゃの Mouthing によるフタル酸エステルの暴露”, 及び別添 3 ”リスクの試算” 2010a;
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/02/s0222-6.html>

- 厚生労働省：食安発 0906 第 1 号(平成 22 年 9 月 6 日厚生労働省医薬食品局食品安全部長通知)，“食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件について”，2010b;
<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/kigu/dl/100906-1.pdf>
- 厚生労働省 水質基準に関する省令の一部改正等について(平成 23 年 1 月 28 日 健発 0128 第 2 号 厚生労働省健康局長) 2011
- 厚生労働省：フタル酸ブチルベンジル(整理番号 12040)。水質基準の見直しにおける検討概要 平成 15 年 4 月，厚生科学審議会生活環境水道部会水質管理専門委員会，2003.
- 厚生労働省：平成 24 年度第 2 回水質基準逐次改正検討会（平成 25 年 2 月 28 日開催）資料 5 “最近の要検討項目の検出状況について” 2013
- 厚生労働省 水道水質基準について 2014.4 現在。
<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/topics/bukyoku/kenkou/suido/kijun/index.html>
- 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版：フタル酸ブチルベンジル(ICSC 番号:0834)。国立医薬品食品衛生研究所 最終更新日: 2005.10.
<http://www.nihs.go.jp/ICSC/icssj-c/icss0834c.html>
- 国立医薬品食品衛生研究所：NTP-CERHR Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Butylbenzylphthalate (BBP) 2003 部分翻訳，2008.
- 斎藤 育江，大貫 文，瀬戸 博，上原 眞一，鈴木 孝人、室内空气中化学物質の実態調査（フタル酸エステル類及びリン酸エステル類等）-平成 12 年度-東京衛研年報 53, 199-205, (2002)
- 神野透人：厚生労働科学研究費補助金化学物質リスク研究事業“家庭用品に由来する化学物質の他経路曝露評価手法の開発に関する研究”平成 21 年度総括・分担研究年度終了報告書；2010；89-121
- 高木麻衣，吉永淳：日本人小児のハウスダストを介した化学物質曝露のリスク評価 室内環境 2009；第 12 巻第 2 号
- 高取聡，阿久津和彦，近藤文雄，和泉俊一郎，牧野恒久，中澤裕之：高速液体クロマトグラフィー/タンデム型質量分析法によるヒト母乳中のフタル酸モノエステル類の分析。分析化学 2007；56：1025-1031.
- 通商産業省：通産省公報 No.7725，昭和 50 年 8 月 27 日 1975.
- 津村 ゆかり，石光 進，中村 優美子，吉井 公彦，開原 亜樹子，外海 泰秀：調理用 PVC 製手袋使用規制後における市販弁当中のフタル酸エステル類及びアジピン酸ジ(2-エチルヘキシル)濃度．食品衛生学雑誌 2001；42：128-132
- 外海康秀：平成 12 年度厚生科学研究費補助金(生活安全総合研究事業)報告書 “フタル酸エステル類及びフェノール類の食品汚染実態及び摂取量に関する調査研究”，2001；1-39
- 外海康秀：平成 13 年度厚生科学研究費補助金(生活安全総合研究事業)報告書 “フタル酸エステル類及びフェノール類の食品汚染実態及び摂取量に関する調査研究”，2002；1-28
- 内閣府食品安全委員会：汚染物質評価書 カドミウム（第 2 版） 2010.4；p30
- 内閣府食品安全委員会：器具・容器包装評価書 フタル酸ビス(2-エチルヘキシル) (DEHP) 2013.2
- 南山堂：医学大辞典 第 18 版 株式会社南山堂 1998；p535
- 牧野恒久：平成 18 年度厚生科学研究費補助金(化学物質リスク研究事業)総括・分担研究報告書“化

学物質による子どもへの健康影響に関する研究” , 2007; 68-89

牧野恒久: 平成 19 年度厚生科学研究費補助金 (化学物質リスク研究事業) 総括・分担研究報告書 “化学物質による子どもへの健康影響に関する研究” , 2008; 44-53

1

2