

1

## 2 実験動物等における影響（急性毒性試験、亜急性毒性試験）

3

## 4 【参考】

5 試験名または引用文献の年号の後に示された○×等の記号は、調査事業検討会において  
6 N/LOAEL の設定という観点で判断された文献の重要度です。7 ◎：特に重要、○：N/LOAEL の検討に用いることができる、△：参考データ、×：重要性が低  
8 い、無：特段の意見なし、事務局：事務局で追加した文献

9

## 10 （1）急性毒性試験

11 BBP の急性毒性は比較的弱く、ラットにおける経口の LD<sub>50</sub> は、2,000～  
12 20,000 mg/kg 体重と報告されている（NTP 1982、Hammond 1987、IPCS  
13 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  
14 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 1987<sup>1</sup>  
15 ◎、NTP-CERHR 2003）。

16

## 17 （2）亜急性毒性試験

## 18 ① 14 日間反復投与試験（ラット、混餌）◎

19 Agarwal ら（1985 ◎）は、F344 ラットの成体雄（各群 10 匹、群 12～  
20 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  
21 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。22 NTP-CERHR（2003）は、体重当たりの BBP 摂取量を 0、447、890、1,338、  
23 1,542 mg/kg 体重/日と推定している。各投与群で認められた毒性所見を表 1  
24 に示す。（Agarwal et al. 1985 ◎）。25 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。26 1,338mg/kg 体重/日以上の投与群で有意な摂餌量の低下及び体重の低値  
27 （投与 7 日及び 14 日）が観察された。臓器重量について、肝臓の絶対重量  
28 は 447 及び 890 mg/kg 体重/日投与群で増加して 1,542 mg/kg 体重/日投与群  
29 で減少し、腎臓の絶対重量は 447 及び 890 mg/kg 体重/日投与群で増加して1 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 1,338 mg/kg 体重/日以上~~の投与群で減少した。一方、447 mg/kg 体重/日以上~~  
2 ~~の全投与群で有意な肝臓及び腎臓の相対重量増加が観察された。~~

3 1,338 mg/kg 体重/日以上~~の投与群で、精巣、精嚢、及び胸腺の絶対及び~~  
4 ~~相対重量減少、精巣上体及び前立腺の絶対重量減少がみられ、1,542 mg/kg~~  
5 ~~体重/日投与群で精巣上体の相対重量減少がみられた (いずれも p<0.05)。~~

6 病理組織検査 において、1,542 mg/kg 体重/日投与群の半数のラットに軽  
7 度の多病巣性の慢性肝炎を 447 mg/kg 体重/日以上~~の全投与群の少数のラットに~~  
8 ~~散在性の近位尿細管再生と胸腺髄質のごく軽微な出血、1,542 mg/kg 体~~  
9 ~~重/日投与群のほとんどのラットに胸腺皮質のリンパ球融解が観察された~~  
10 ~~(有意差の記載なし)。精細管、精嚢、及び前立腺に萎縮が観察され、これ~~  
11 ~~らの重篤度を示すスコアの中央値が用量依存的に増加した (1,338 及び~~  
12 ~~1,542 mg/kg 体重/日投与群で p<0.05)。1,338 mg/kg 体重/日以上~~の投与群で~~~~  
13 ~~精巣上体では管腔上皮の壊死を伴う変性、管腔内の未熟な精子形成細胞、及~~  
14 ~~び萎縮が観察された (有意差の記載なし)。また、1,338 mg/kg 体重/日以上~~  
15 ~~の投与群で骨髓細胞<sup>2</sup>が有意に減少した。血漿中ホルモンレベル (3~10 匹/~~  
16 ~~群) については、1,542 mg/kg 体重/日投与群でテストステロン低下、1,338~~  
17 ~~及び 1,542 mg/kg 体重/日投与群で卵胞刺激ホルモン (FSH) の上昇、447、~~  
18 ~~1,338 及び 1,542 mg/kg 体重/日投与群で黄体形成ホルモン (LH) の上昇が~~  
19 ~~観察された (いずれも p<0.05) (Agarwal et al. 1985 ②)。~~

20 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  
21 び相対重量の増加がみられたが、本専門調査会としては、

22 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  
23 いないこと、

24 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、

25 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  
26 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  
27 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 (近位尿細  
28 管再生) があったのみであること

29 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  
30 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  
31 た。 中江専門委員コメント

32 ただし、BBP は PPAR (ペルオキシゾーム増殖因子受容体) への弱い作  
33 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  
34 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。

<sup>2</sup> 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 (10<sup>6</sup> cells/ml)。

1 血漿中黄体形成ホルモン (LH) LH濃度の上昇について、890 mg/kg 体  
 2 重/日投与群では有意差はがないが、本専門調査会としては、血漿中 LH 濃  
 3 度の平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/  
 4 日投与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、  
 5 本専門調査会としては LH 濃度の変化は全投与群で同等とみなすべきと考  
 6 え、890 mg/kg 体重/日投与群を含め、毒性所見と判断した。 小野専門委員、  
 7 中江専門委員コメント

8 NTP-CERHR (2003) では、全身性 (systemic) のLOAELを臓器重量  
 9 (肝臓、腎臓) の増加及び LH レベルの上昇に基づき 447 mg/kg 体重/日と  
 10 し、生殖毒性に関する NOAEL を 1.25% (890 mg/kg 体重/日) と設定して  
 11 いる。

12 本専門調査会としては、肝臓の絶対及び相対重量の増加、腎臓の絶対及  
 13 び相対重量の増加、中江専門委員コメント LH 濃度の上昇に基づき、本試験  
 14 の LOAEL を 447 mg/kg 体重/日とし、NOAEL は設定できないと判断した。  
 15  
 16

**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<sup>1)</sup></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>・多病巣性慢性肝炎<sup>2)</sup></u> <u>・胸腺皮質のリンパ球融解<sup>2)</sup></u> <u>・精巣上体の委縮<sup>2)</sup></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) <sup>2)</sup></u> <u>・精巣上体の管腔上皮の壊死を伴う変性<sup>2)</sup></u> <u>・精巣上体の管腔内の未熟な精子形成細胞<sup>2)</sup></u> <u>↓骨髓細胞数<sup>3)</sup></u>

	<u>↑血漿中 FSH<sup>4)</sup> 濃度</u>
<u>890 以上</u> (飼料中 1.25%以上)	<u>・近位尿細管再生<sup>2)</sup></u>
<u>447 以上</u> (飼料中 0.625%以上)	<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

1  
2

(以下の表は評価書案に挿入する際に削除)

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

投与群 <sup>1)</sup> (mg/kg 体重/日)	成体雄 (10 匹/群)
1,542 (飼料中 5.0%)	↓体重、↓摂餌量 ↓肝臓の絶対重量 ↑肝臓の相対重量 ↓腎臓の絶対重量 ↑腎臓の相対重量 ↓胸腺の絶対及び相対重量 ↓精巣・精巣上部・精嚢の絶対及び相対重量 ↓前立腺の絶対重量 ・多病巣性慢性肝炎 <sup>2)</sup> <u>・近位尿細管再生<sup>2)</sup></u> ・胸腺皮質のリンパ球融解 <sup>2)</sup> <u>↑精細管・精嚢・前立腺の萎縮の重篤度</u> <u>・精巣上部の精子肉芽腫 (sperm granuloma) 2)</u> <u>・精巣上部の管腔上皮の壊死を伴う変性 2)</u> <u>・精巣上部の管腔内の未熟な精子形成細胞 2)</u> ・精巣上部の委縮 <sup>2)</sup> ↓骨髓細胞数 ↓血漿中テストステロン濃度 ↑血漿中 FSH・LH 濃度
1,338 (飼料中 2.5%)	↓体重、↓摂餌量 ↑肝臓の相対重量

	↓腎臓の絶対重量 ↑腎臓の相対重量 ↓精巣・精嚢・胸腺の絶対及び相対重量 ↓精巣上体・前立腺の絶対重量 <u>・近位尿細管再生<sup>2)</sup></u> ↑精細管・精嚢・前立腺の萎縮の重篤度 ・精巣上体の精子肉芽腫 (sperm granuloma) <sup>2)</sup> ・精巣上体の管腔上皮の壊死を伴う変性 <sup>2)</sup> ・精巣上体の管腔内の未熟な精子形成細胞 <sup>2)</sup> ↓骨髄細胞数 ↑血漿中 FSH・LH 濃度
890 (飼料中 1.25%)	↑肝臓の絶対重量 ↑肝臓の相対重量 ↑腎臓の絶対重量 ↑腎臓の相対重量 <u>・近位尿細管再生<sup>2)</sup></u> <u>↑血漿中 LH 濃度<sup>3)</sup></u>
447 (飼料中 0.625%)	↑肝臓の絶対重量 ↑肝臓の相対重量 ↑腎臓の絶対重量 ↑腎臓相対重量 <u>・近位尿細管再生<sup>2)</sup></u> ↑血漿中 LH 濃度

1) BBP 摂取量は NTP-CERHR (2003) の推定

2) 有意差の記載なし

3) 有意差はないが、毒性所見と判断した。

1

2

3

## ② 3 か月間反復投与試験 (ラット、混餌) ◎

4

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。

6

Wistar ラット (一群当たり雄雌、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)。

9

10

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。各投与群で認め

1 | られた毒性所見を表2に示す。

2 | 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  
3 | 重/日）の雌雄でみられた（有意差の記載なし）。また、臓器重量については、  
4 | 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  
5 | （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  
6 | 量以上の投与群及び高用量群（雄 381 mg/kg 体重/日以上、雌 422 mg/kg 体  
7 | 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  
8 | /日以上）の雌で観察された。

9 | 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  
10 | 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  
11 | 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、  
12 | 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  
13 | した。また、病理組織検査では、膵臓の組織変化が中用量及び高用量群（381  
14 | mg/kg 体重/日以上）の雄、肝臓の組織変化が高用量群（960 mg/kg 体重/日）  
15 | の雄で認められた（有意差の記載なし）。膵臓内分泌部では細胞空胞化を伴う  
16 | 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  
17 | 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  
18 | 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  
19 | 浸潤が観察された。肝臓では小壊死巣が観察された。また、軽微な貧血が高  
20 | 用量群の雄で観察され、尿の pH 低下が中用量以上の投与群及び高用量群  
21 | （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  
22 | がみられないことから、毒性所見としないと判断した。 中江専門委員コメント

23 | ト

24 | NTP-CERHR (2003) 等は、Wistar ラットの試験における LOAEL を  
25 | 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  
26 | は毒性学的重要性が不明な所見であるとしている。

27 | EFSA (2005) は、CSTEE(EU Scientific Committee on Toxicity,  
28 | Ecotoxicity and the Environment 1998)の意見として、雌の肝臓及び盲腸の  
29 | 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  
30 | づく NOAEL は 151 mg/kg 体重/日、膵臓への影響に対する NOAEL は 381  
31 | mg/kg 体重/日であるとしている。

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

34 | 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、  
35 | 雄の LOAEL を 381 mg/kg 体重/日、NOAEL を 151 mg/kg 体重/日と判断し  
36 | 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

1 | 判断した。

2 |  
3 |

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

投与群 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
雄：960 雌：1,069	↓体重増加量 <sup>1)</sup> ↑肝相対重量 ・肝臓の小壊死巣 <sup>1)</sup> ・貧血 (軽微) <sup>1)</sup>	↓体重増加量 <sup>1)</sup> <u>毒性所見なし</u>
雄：381 以上 雌：422 以上	↑腎相対重量 ・膵臓の組織変化 <sup>1) 2)</sup> ↓尿の pH <sup>1)</sup>	↑腎相対重量 <u>毒性所見なし</u>
雄：151 以上 雌：171 以上	毒性所見なし	↑肝相対重量 ↑盲腸相対重量 <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、腺房細胞周囲の炎症性細胞浸潤が観察された。

4 |  
5 |

6 | ③ 3 か月間反復投与試験 (ラット、混餌) ◎

7 | Hammond ら (1987 ◎) は、4~6 週齢の Wistar 及び SD ラットの 2 系  
8 | 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。

9 | SD ラット (一群当たり雌雄、各群 10 匹) を用いた試験では、2,500~20,000  
10 | ppm の 5 用量の BBP (0、188、375、750、1,125、1,500 mg/kg 体重/日、  
11 | 著者換算) が 3 か月間混餌投与された (Hammond et al. 1987) <sub>㉔</sub>。

12 | 各投与群で認められた毒性所見を表 3 に示す。

13 | 臓器重量については、肝相対重量の有意な増加が 1,125 mg/kg 体重/日以上  
14 | の投与群の雄、及び 750 mg/kg 体重/日以上 of 投与群の雌で観察され、腎相対  
15 | 重量の有意な増加が 750 mg/kg 体重/日以上 of 投与群の雄で観察された。病理  
16 | 組織検査では、膵臓、肝臓及び精巣における組織変化は認められなかった。  
17 | ~~(Hammond et al. 1987)。~~

1 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  
2 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  
3 見としないと判断した。 中江専門委員コメント

4 NTP-CERHR (2003) では、腎臓 (雄) 及び肝臓 (雌) の相対重量増加  
5 に基づき、LOAEL を 750 mg/kg 体重/日、NOAEL を 375 mg/kg 体重/日と  
6 設定している。NTP-CERHR (2003)では、SD ラットの BBP に対する感受  
7 性は Wistar ラットに比べて低いと報告している。

8 EU RAR (2007) では、雌の NOAEL を 375 mg/kg 体重/日、雄の NOAEL  
9 を 750 mg/kg 体重/日としている。~~NTP-CERHR (2003)では、SD ラットの~~  
10 ~~BBP に対する感受性は Wistar ラットに比べて低いと報告している。~~

11 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  
12 1,500 mg/kg 体重/日と判断した。

13  
14 表3—SDラット3か月間反復投与試験(混餌)(Hammond et al., 1987)—

投与群 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
雌雄：1,125 以上	↑肝相対重量	
雌雄：750 以上	↑腎相対重量	↑肝相対重量
雌雄：375 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

15  
16 ④ 26 週間反復投与試験 (ラット、混餌) ◎

17 NTP (1997) <sup>3</sup>は、FDA の GLP 規則に従って実施した F344/N ラットを  
18 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 週  
19 齢) に、BBP (0、300、900、2,800、8,300 及び 25,000 ppm : 0、30、60、  
20 180、550 及び 1,650 mg/kg 体重/日 <sup>4</sup>) が混餌投与された (NTP 1997 ◎)。

<sup>3</sup> NTP のテクニカルレポート (1997) 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。

<sup>4</sup> 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 1997 では体重当たりの BBP 摂取量を計算していない。しかし、



1 各投与群で認められた毒性所見を表 4 に示す。本専門調査会において毒性  
2 所見と判断した所見を表 3 に示す。

3 体重については、1,650 mg/kg 体重/日投与群において、有意な最終体重の  
4 低値（対照群の 70%）及び体重増加量の減少が観察された。摂餌量について  
5 は、1,650 mg/kg 体重/日投与群では飼料散乱のため測定できなかったが、そ  
6 れ以外の用量では投与による影響はみられなかった。血液検査では、1,650  
7 mg/kg 体重/日投与群で大球性の反応性貧血がみられた。同貧血では、軽微な  
8 いし軽度ながら有意なヘマトクリット（Ht）及び赤血球数（RBC）減少、網  
9 状赤血球数増加、平均赤血球容積（MCV）増加、平均赤血球ヘモグロビン量  
10 （MCH）及び濃度（MCHC）増加が認められ、MCH 及び MCHC の増加は  
11 550mg/kg 体重/日投与群でも有意であった。剖検では、1,650 mg/kg 体重/日  
12 投与群において精巣の絶対及び相対重量の減少、精巣上体の絶対重量の減少  
13 が観察された（いずれも  $p<0.05$ ）。その他の臓器重量の変化については、1,650  
14 mg/kg 体重/日投与群においてける精囊の絶対重量減少（ $p<0.05$ ）及び肝臓の  
15 相対重量増加（ $p<0.01$ ）、550 mg/kg 体重/日投与群においてける肝臓の絶対  
16 及び相対重量の増加（ $p<0.01$ ）などがみられたが、著者らは体重減少の影響  
17 又は BBP の暴露と関係ないと考えられるとしている。

18 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  
19 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  
20 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  
21 重量の増加は被験物質の毒性影響とすべきと判断した。 小野専門委員コメン

22 ト

23 病理組織検査では、1,650 mg/kg 体重/日投与群において、精巣で精細管  
24 萎縮（15/15 例）、巨細胞の出現（5/15 例）、及び精子形成低下（15/15 例）  
25 が観察され、精巣上体で精液過少（15/15 例）及び尾部の細胞残屑（13/15  
26 例）が観察された（いずれの発生頻度も  $p<0.05$ ）が、これらの所見は対照群  
27 では 1 例も認められなかった。また、精巣上体の精子検査では、1,650 mg/kg  
28 体重/日投与群における精巣上体尾部の精子数に著しい減少が観察された（対  
29 照群の 0.7%、 $p<0.01$ ）。30～550 mg/kg 体重/日投与群の精巣及び精巣上体で  
30 は、病理組織学的変化、精子の数及び運動性への影響は認められなかった。

31 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  
32 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  
33 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  
34 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

---

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 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  
 2 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—(NTP 1997  
 3 ㊟)。

4 NTP-CERHR (2003) ㊟は、550 mg/kg 体重/日投与群で観察された投与  
 5 後 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  
 6 球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/  
 7 日と設定し、NOAEL を 180 mg/kg 体重/日と設定した。

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

11 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  
 12 MCHC の増加に基づき、本試験の LOAEL を 550 mg/kg 体重/日とし、  
 13 NOAEL を 180 mg/kg 体重/日と判断した。

14 表 4-3 F344/N 雄ラット 26 週間反復投与試験 (混餌) (NTP 1997)

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

1) BBP 摂取量は NTP 1997 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

1  
2 ⑤ 3か月間反復投与試験（イヌ、混餌）○

3 Hammondら（1987 ◎）は、ビーグル犬（成獣、一群当たり雌雄、各群  
4 3頭、成体：年齢は特定されていない）に10,000～50,000 ppm の3用量の  
5 BBP（雄：400、1,000、1,852 mg/kg 体重/日；雌：700、1,270、1,973 mg/kg  
6 体重/日相当、著者換算）を3か月間混餌投与した（Hammond et al. 1987）。

7 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  
8 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  
9 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。

10 血液及び尿検査においてその他の変化はみられなかった。高用量群におい  
11 ても、肝臓、精巣又は膵臓に病理組織学的変化は認められなかった。

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

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

16 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  
17 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  
18 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  
19 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  
20 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  
21 と判断した。 小野専門委員、中江専門委員コメント

22  
23  
24 ⑥ 参考

25 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

26 ラットを用いたBBPの慢性毒性試験において、BBPは軽度の肝ペルオキ  
27 シゾーム増殖活性を有することが報告されている。

28 NTP（1997 ◎）は、BBPの肝ペルオキシゾーム増殖活性について報告し  
29 ている<sup>5</sup>。2年間試験と同じ用量（6,000、12,000、24,000 ppm：300、600、  
30 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

<sup>5</sup> NTPテクニカルレポート（1997）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。

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。陽性対照として DEHP (12,000 ppm) が用いられた。

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 以上 (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 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) 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る酵素活性を表 4 に示す。

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 1997)

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

1) DEHP は試験の最後 3 週間のみ投与。

b 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

1 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  
2 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-  
3 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  
4 ル (DNOP)、フタル酸ジエチル (DEP)、BBP、フタル酸ジメチル (DMP)、  
5 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  
6 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  
7 ル酸モノ(2-エチルヘキシル) (MEHP)、MBP、MBzP、フタル酸モノエチ  
8 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  
9 験の結果を表5に示す。

10 ~~その結果、2週間試験において、摂餌量に変化はなかったが、体重増加抑~~  
11 ~~制 (BBP、DBP、DINP、MEHP、MBP 及び PA 投与群)、肝相対重量の増~~  
12 ~~加 (DEHP、DBP、DNOP、DIDP 及び MEHP 投与群)、精巣相対重量の低~~  
13 ~~下 (DEHP、DNOP、DIDP 及び DUP 投与群) が認められた (いずれも  $p < 0.05$ )。~~  
14 ~~全ての投与群において血球及びヘモグロビン等に血液学的変化はみられな~~  
15 ~~かった。血清生化学検査では、血糖値の上昇 (DEHP、MEHP 及び MBzP 投~~  
16 ~~与群)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) レベルの上昇 (DBP、~~  
17 ~~DUP、DINP、MBP 及び MBzP 投与群)、アラニンアミノトランスフェラ~~  
18 ~~ーゼ (ALT) レベルの上昇 (DEHP 及び MEHP 投与群)、アルカリホスファ~~  
19 ~~ターゼ (ALP) レベルの上昇 (DBP、DNOP、DMP、DIDP、DUP、DINP、~~  
20 ~~MEHP、及び MBP 投与群)、総コレステロール (TC) の低下 (DEHP、DIDP、~~  
21 ~~及び DUP 投与群)、血清中性脂肪 (TG) の高値 (DINP、MEHP 及び MBP~~  
22 ~~投与群) が認められた (いずれも  $p < 0.05$ )。筆者らは、SD ラットの短期毒性~~  
23 ~~試験において、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~~  
24 ~~き起こすことが示唆されたと報告している (Kwack et al. 2010 Δ)。~~

25 ~~また、4週間試験において、摂餌量に変化はなかったが、体重増加抑制 (DBP、~~  
26 ~~DINP、BBP、MEHP、MBP、及び PA 投与群)、肝相対重量の増加 (DEHP、~~  
27 ~~DBP、BBP、DIDP、DINP、MEHP 及び MBP 投与群)、精巣相対重量の減~~  
28 ~~少 (DEHP、DBP 及び MEHP 投与群) が認められた (いずれも  $p < 0.05$ )。~~  
29 ~~精巣上体の精子数及び精子運動率の有意な低下が DEHP、DNOP、DBP、~~  
30 ~~BBP、DUP、DINP、MEHP、MEP、MBP、及び MBzP 投与群において認~~  
31 ~~められた。精子運動率の有意な低下について、がみられ、その影響の強さを~~  
32 ~~について比較すると、ジエステルでは DEHP (22%) > DBP (24%) > DNOP~~  
33 ~~(26%) > DUP (28%) > DIDP (39%) > BBP (45%)、モノエステルでは~~  
34 ~~MBP (29%) > MEP (33%) > MEHP (49%) であった (対照群の精子運動~~  
35 ~~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~~  
36 ~~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。~~

1 (Kwack et al. 2009 △)。

2

表5 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 250	MEHP	↓	↑		↑		↑	↑		↑	↓	↑	↓	↓
	MBP	↓				↑		↑		↑	↓	↑	↓	↓
	MBzP				↑	↑							↓	
	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

3

4

5

⑦亜急性毒性試験のまとめ事務局作成、小野専門委員修正、中江専門委員修

1 正

2 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、おおむね  
3 400mg/kg 体重/日以上の投与群での血漿中 LH 濃度の上昇、脾臓の組織変  
4 化 (Agarwal et al. 1985、Hammond et al. 1987) 、おおむね600 mg/kg 体  
5 重/日以上の投与群での MCH 及び MCHC の増加、肝臓重量の増加 (NTP  
6 1997) 、おおむね1,000 mg/kg 体重/日以上の投与群での肝臓の組織変化  
7 (Agarwal et al. 1985、Hammond et al. 1987) 、おおむね1,300 mg/kg 体  
8 重/日以上の投与群での体重低値、摂餌量減少、精巣及び精巣上体の重量の減  
9 少、精細管萎縮 (Agarwal et al. 1985、NTP 1997) 、おおむね1,500mg/kg  
10 体重/日投与群での精巣上体の萎縮、血漿中テストステロン濃度の低下  
11 (Agarwal et al. 1985)、及びおおむね1,700 mg/kg 体重/日投与群での貧血、  
12 精子数減少 (NTP 1997) を毒性所見と判断した。肝臓重量の増加の所見は、  
13 全ての試験で認められた。しかし、同じ試験において他の用量群では肝臓重  
14 量の減少が認められていたり、病理組織学的変化が認められていないことな  
15 どから、Agarwal ら (1985) 及び Hammond ら (1987) の試験においては、  
16 明らかな毒性所見をとらえることは困難又は毒性所見としないと判断した。

17 また、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  
18 ム増殖活性を有することが報告されている (NTP 1997) 。

19 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、  
20 Wistar ラットを用いた 3 か月間混餌投与試験 (Hammond et al. 1987) であ  
21 り、雄の脾臓の組織変化に基づき、雄の LOAEL が 381mg/kg 体重/日、NOAEL  
22 が 151mg/kg 体重/日であった。