

(案)

器具・容器包装評価書

フタル酸ベンジルブチル(BBP)

2014年 ~~11~~12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 .....	<u>54</u>
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 .....	<u>87</u>
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 .....	<u>3736</u>
26	(5) 免疫系への影響 .....	<u>3837</u>
27	(6) 内分泌系及び生殖・発生への影響 .....	<u>3837</u>
28	(7) 遺伝毒性 .....	<u>3837</u>
29	(8) その他の知見 .....	<u>4342</u>
30	3. ヒトにおける影響 .....	<u>4342</u>
31	(1) 疫学研究 .....	<u>4342</u>
32	(2) 疫学報告における尿中 MBzP 濃度からの BBP 摂取量試算 .....	<u>4443</u>
33	(3) ヒトにおける影響のまとめ .....	<u>4443</u>
34	IV. ヒトに対する暴露量の推定 .....	<u>4443</u>
35	1. 環境媒体からの暴露 .....	<u>4443</u>
36	(1) 空気 .....	<u>4443</u>

1	(2) 飲料水.....	4443
2	(3) ハウスダスト.....	4443
3	(4) 食品.....	4443
4	(5) その他.....	4443
5	(6) 暴露経路の積算に基づくヒトの一日摂取量推定.....	4443
6	2. バイオモニタリングデータ.....	4443
7	(1) BBP の尿中代謝物濃度からの推定一日摂取量の換算.....	4443
8	(2) BBP の尿中代謝物濃度実態及び日本人の推定一日摂取量.....	4443
9	3. ヒトに対する暴露状況のまとめ.....	4443
10	V. 国際機関等の評価.....	4443
11	1. 国際がん研究機関 (IARC).....	4443
12	2. 米国.....	4544
13	(1) 米国環境保護庁 (US EPA).....	4544
14	(2) 米国環境健康科学研究所 (NIEHS).....	4544
15	3. 欧州連合 (EU).....	4645
16	(1) 欧州食品安全機関 (EFSA).....	4645
17	(2) 欧州化学物質局 (ECB).....	4746
18	(3) 欧州化学物質庁 (ECHA).....	4847
19	4. オーストラリア.....	4948
20	5. 日本.....	5049
21	(1) 厚生労働省厚生科学審議会.....	5049
22	(2) 化学物質の初期リスク評価書 (CERI・NITE).....	5049
23	VI. 食品健康影響評価.....	5150
24	1. 体内動態.....	5150
25	2. 毒性.....	5150
26	3. TDI の設定.....	5150
27	<別紙：略号等>.....	5251
28	<参照>.....	5554
29		
30		

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 2014年10月23日 第32回器具・容器包装専門調査会  
12 2014年11月17日 第33回器具・容器包装専門調査会  
13 2014年12月18日 第34回器具・容器包装専門調査会

14  
15 <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

16

17 <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

18

(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30回器具・容器包装専門調査会 専門参考人>

13 井口 泰泉

14

15 <第31回器具・容器包装専門調査会 専門参考人>

16 井口 泰泉

17

18 <第32回器具・容器包装専門調査会 専門参考人>

19 井口 泰泉

20

21 <第33回器具・容器包装専門調査会 専門参考人>

22 井口 泰泉

23

24 <第34回器具・容器包装専門調査会 専門参考人>

25 井口 泰泉

## 要約

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

評価に用いた試験成績は、体内動態 (ラット、イヌ及びヒト)、急性毒性 (ラット)、亜急性毒性 (ラット及びイヌ)、慢性毒性及び発がん性 (マウス及びラット)、生殖・発生毒性 (マウス、ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、BBP の経口投与により認められた影響は主に、体重、脾臓、肝臓、腎臓、生殖及び児動物の発生への影響であった。親動物の生殖への影響は主に、雄性生殖器への影響 (精巣及び精巣上体の重量減少、精細管萎縮、精子数の減少等)、雌性生殖器への影響 (卵巣重量の減少等)、血中ホルモン濃度への影響 (テストステロン濃度の低下等)、受胎率の低下及び着床後胚損失率の増加であった。また、母動物への BBP 投与による児動物の発生への影響は主に、生存率の低下、体重低値、雄性生殖器への影響 (肛門生殖突起間距離 (AGD) 短縮、精巣及び精巣上体の重量減少等) 及び雌性生殖器への影響 (AGD 増加) であった。

発がん性試験において、マウスでは腫瘍性病変は認められず、ラットでは雌に単核細胞白血病の増加が認められた。また、ラットを用いた慢性毒性及び発がん性試験において、雄に脾臓の腺房細胞腫瘍の増加が認められた。

遺伝毒性試験の結果から、BBP は生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えた。

また、疫学研究の結果をもとにヒトにおける量影響関係を推定することはできないと考えた。

したがって、実験動物を用いた試験の結果に基づき耐容一日摂取量 (TDI) を設定することが適切であると判断した。

各試験で得られた無毒性量 (NOAEL) のうち最小値は、ラットを用いた二世代生殖毒性試験の 20 mg/kg 体重/日 (Nagao et al. 2000) であり、次に低い NOAEL は、ラットを用いた二世代生殖毒性試験の 50 mg/kg 体重/日 (Tyl et al. 2004) であった。これら2つの試験の NOAEL の差は用量設定の違いによるものであると考えられること、及び後者の試験で NOAEL の根拠とした雄児動物の AGD 短縮は、フタル酸エステルに共通に認められる特徴的な影響であり、生殖・発生毒性の指標として適切であると考えられることから、NOAEL 50 mg/kg 体重/日を根拠とし、不確実係数 100 (種差 10、個体差 10) で除した 0.5 mg/kg 体重/日を BBP の TDI と設定した。

1

2 I. 評価要請の経緯

3 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  
4 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<sup>1</sup>  
5 として使用される化学物質である。

6 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)、  
7 フタル酸ジブチル (DBP)、フタル酸ジイソデシル (DIDP)、フタル酸ジオクタ  
8 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  
9 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  
10 て厚生労働省より食品健康影響評価が要請された。

11

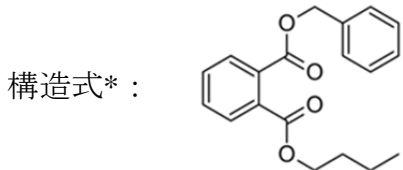
12

13 II. 評価対象物質の概要

14 1. 名称・分子式・分子量・構造式

15

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： C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>  
 分子量： 312.4



16 (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  
17 質データベース (US NML HSDB) 2010 より改変)

18

---

<sup>1</sup> 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

## 3 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)<sup>2</sup> : 663 (ブルーギル) \*\*

4 (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、

5 \*\*\*通商産業省 1975)

6

## 7 3. 国内製造量・輸入量

8 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  
9 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  
10 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  
11 度も 1,000 トン未満であった (経済産業省 2012、2013、2014)。

12

## 13 4. 用途

14 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  
15 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  
16 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)~~  
17 ~~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 (2007a)~~)。  
18 また、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  
19 ー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

---

<sup>2</sup> 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 装飾品等に使用される（化学工業日報社 2012）。

## 2 5. 各国規制等

### 3 (1) 食品用の器具・容器包装に関する規制

#### 4 ① 国内規制

5 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  
6 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  
7 1959）に基づく制限等はない。

#### 9 ② 米国

10 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  
11 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  
12 乾燥食品用の紙及び板紙の成分（§176.170、§176.180）、架橋ポリエステルの  
13 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）  
14 への使用が、一部条件付<sup>3</sup>ではあるが、認められている（FDA 2013）。

15 また、消費者製品安全性改善法 2008（Consumer Product Safety  
16 Improvement Act of 2008 : CPSIA 2008）の§108 に基づくフタル酸エステル  
17 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、  
18 DEHP、DBP、BBP、DINP、DIDP 又は DNOP がいずれも 0.1%を超えて含  
19 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）。  
20 対象製品例として、乳幼児用ボトル、シッピーカップ<sup>4</sup>がある（~~Consumer-~~  
21 ~~Product Safety Commission~~ CPSC 2011）。

#### 23 ③ 欧州連合（EU）

24 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  
25 び製品について、以下の条件で BBP を認めている（Official journal of the  
26 European Union EU 2011）。

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

28 SML(T)（グループ制限 : group restriction) : 60 mg/kg (BBP を含む  
29 20 種<sup>5</sup>の物質の合計として)

<sup>3</sup> 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。

<sup>4</sup> 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。

<sup>5</sup> 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

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又は製品への可塑剤

3           (b) 非脂肪性食品に単回使用する材料又は製品の可塑剤

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)

---

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、フタル酸ジエステル (C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>)、フタル酸ジエステル (C<sub>9</sub>-C<sub>11</sub>)、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  $^{14}\text{C}$  で環標識した BBP ( $^{14}\text{C}$ -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  $^{14}\text{C}$  -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<sup>6</sup>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 ( $\text{d}_4$ - BBP) 253  $\mu\text{g}$  又は 506  $\mu\text{g}$  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 ( $\text{d}_4$ - 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 ( $\text{d}_4$ -MBP) が高用量投与群での

---

<sup>6</sup> 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)。

## 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 $^{14}\text{C}$ -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)。

## 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 $^{14}\text{C}$ -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 静脈内投与における知見であるが、以下の報告がある。

34 雄F344ラットに $^{14}\text{C}$ -BBP 20 mg/kg体重を単回静脈内投与し、投与後5  
35 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  
36

1 エステル代謝物及び総  $^{14}\text{C}$  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  $^{14}\text{C}$  で 6.3 時間であ  
4 った。また、総  $^{14}\text{C}$  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  $^{14}\text{C}$  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)<sup>7</sup>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  $\mu\text{M}$ ) 及び MBzP (21  $\mu\text{M}$ )<sup>8</sup>  
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）<sup>9</sup>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<sup>10</sup>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。

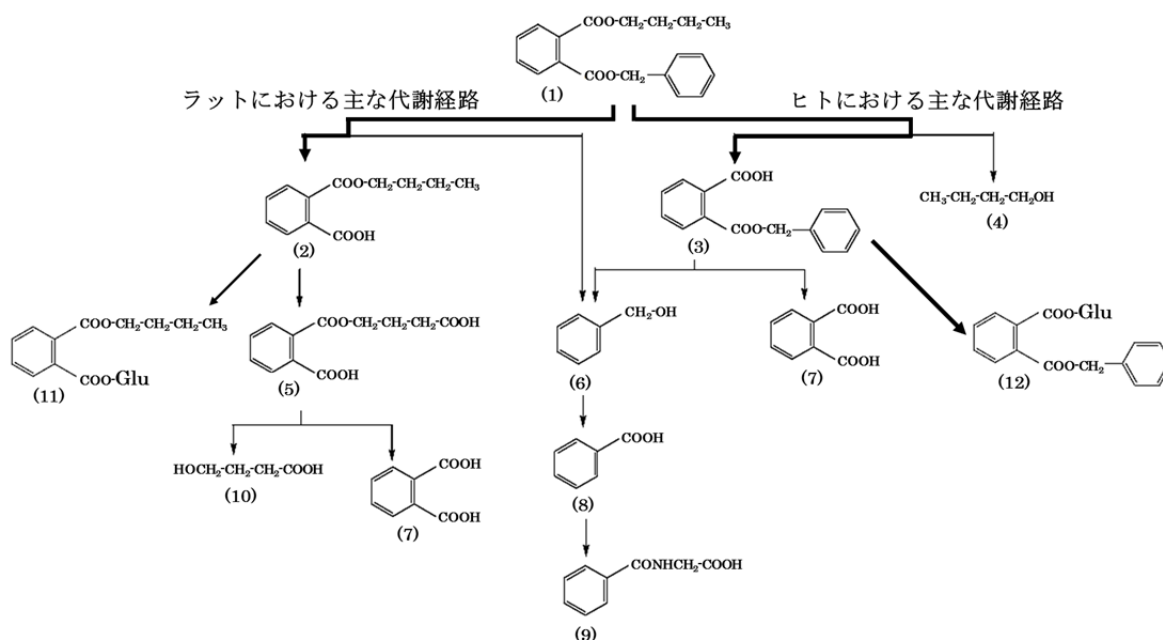
1 1.8±3.3 µg/L (0.54~20 µg/L, 17/36 名) 及び尿中濃度 53±45 µg/L (5.1~198  
2 µg/L, 38/38 名) であった (Hogberg et al. 2008)。

3 本試験では数種類のパ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パ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パ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 は乳児のパ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、尿はパ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 MBzP<sup>11</sup>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(パタル酸モノブチル)

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<br>(グルクロン酸抱合体) | (12) MBzP グルクロニド<br>(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 [<sup>14</sup>C-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<sup>12)</sup> 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%、 $\omega$ -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 (d<sub>4</sub>-BBP) 非摂取群 (コントロール) と 253  $\mu$ g  
27 又は 506  $\mu$ 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 <sup>13)</sup>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

<sup>12</sup> 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。

<sup>13</sup> 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、 $\beta$ -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 [ $^{14}\text{C}$ -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  $S_{50}$ 、 $CL_{\text{max}}$  及び  $V_{\text{max}}^{14}$  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  $\mu\text{M}$ ) は同レベルであっ  
29     たが、 $CL_{\text{max}}$  (2.38  $\mu\text{L/min/mg protein}$ ) 及び  $V_{\text{max}}$  (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。

---

<sup>14</sup> 酵素反応の速度パラメーターであり、 $V_{\text{max}}$ : 最大反応初速度、 $S_{50}$ :  $V_{\text{max}}$  の 50%の速さを  
与える基質濃度、 $CL_{\text{max}}$ : 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 LD<sub>50</sub> 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 1987<sup>15</sup>、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 (近位尿細管再生) 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。

---

<sup>15</sup> Hammond ら (1987) の試験成績は、「2. (1) 急性毒性」、「2. (2) ③3 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)

投与群 <sup>1)</sup> (mg/kg 体重/日)	雄 (10 匹/群)
1,542 (飼料中 5.0%)	↓肝臓の絶対重量 ↓精巣上体の相対重量 ・胸腺皮質のリンパ球融解 <sup>2)</sup> ・精巣上体の萎縮 <sup>2)</sup> ↓血漿中テストステロン濃度
1,338 以上 (飼料中 2.5%以上)	↓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・精囊・胸腺の絶対及び相対重量 ↓精巣上体・前立腺の絶対重量 ↑精細管・精囊・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 <sup>3)</sup> ↑血漿中 FSH <sup>4)</sup> 濃度
890 以上 (飼料中 1.25%以上)	なし
447 以上 (飼料中 0.625%以上)	↑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) 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 ② 3 か月間反復投与試験 (ラット、混餌)

3 Hammondら (1987) は、4~6 週齢の Wistar 及び SD ラットの 2 系統を  
4 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。

5 Wistar ラット (雄雌、各群 27~45 匹) を用いた試験では、2,500~12,000  
6 ppm の 3 用量の BBP (雄：0、151、381、960 mg/kg 体重/日、雌：0、171、  
7 422、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  
8 (Hammond et al. 1987)。

9 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。

10 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  
11 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  
12 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/  
13 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  
14 381 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  
15 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。

16 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  
17 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  
18 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、  
19 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  
20 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)  
21 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  
22 性所見としないと判断した。

23 NTP-CERHR (2003) は、Wistar ラットの本試験における LOAEL を肝  
24 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  
25 毒性学的重要性が不明な所見であるとしている。

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

31 EU-RAR (2007) は、反復投与毒性に関する雄の NOAEL を 151 mg/kg  
32 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）

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

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 of 投与群の雄、及び  
 14 750 mg/kg 体重/日以上 of 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 of 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)<sup>16</sup>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<sup>17</sup>) 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。

30 EU-RAR (2007) は、550 mg/kg 体重/日投与群で観察された肝臓の相対

---

<sup>16</sup> 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。

<sup>17</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つ  
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 重量の増加及び MCH、MCHC の増加に基づき、本試験の NOAEL を 180  
2 mg/kg 体重/日としている。

3 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  
4 MCHC の増加に基づき、本試験の LOAEL を 550 mg/kg 体重/日とし、  
5 NOAEL を 180 mg/kg 体重/日と判断した。

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

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） <sup>2)</sup> ↓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 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

7  
8 ⑤ 3 か月間反復投与試験（イヌ、混餌）

9 Hammond ら（1987）は、ビーグル犬（雌雄、各群 3 頭、成体：年齢は特  
10 定されていない）に 10,000～50,000 ppm の 3 用量の BBP（雄：0、400、  
11 1,000、1,852 mg/kg 体重/日；雌：0、700、1,270、1,973 mg/kg 体重/日相当、  
12 著者換算）を 3 か月間混餌投与した（Hammond et al. 1987）。

13 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  
14 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

1 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。  
2 NTP-CERHR (2003) は、観察された体重減少は飼料の嗜好性によるも  
3 のと考察している。

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

6 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  
7 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  
8 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  
9 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  
10 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  
11 と判断した。

## 13 ⑥ 参考<sup>18</sup>

### 14 <参考<sup>18</sup>>

#### 15 ⑥a-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

16 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  
17 が報告されている。

18 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  
19 いる<sup>19</sup>。2年間試験と同じ用量 (6,000、12,000、24,000 ppm : 300、600、  
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  
27 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  
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

18 特定の酵素活性を測定した試験であることから、参考とする。

19 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。



1 る酵素活性を表 4 に示す。

2  
3 表 4 BBP 及び DEHP の肝ペルオキシゾーム増殖活性  
4 (雌 F344/N ラット、混餌、NTP 1997a)

	BBP		DEHP <sup>1)</sup>
	0 ppm	12,000 ppm	12,000 ppm
投与開始 1 か月後			
ハ <sup>o</sup> ルミトイル CoA オキシターゼ <sup>o</sup> (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 <sup>o</sup> (nmol/min/mg)	5.0±1.2	36.8±13.6	83.7±28.5
1 年後			
ハ <sup>o</sup> ルミトイル CoA オキシターゼ <sup>o</sup> (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 <sup>o</sup> (nmol/min/mg)	17.13±6.89	45.29±6.82	72.20±10.46

5 1) DEHP は試験の最後 3 週間のみ投与。

6  
7 <参考<sup>20)</sup>>

8 ⑦b-フタル酸エステル類の PPAR $\alpha$  を介した肝臓中酵素発現量の比較試験

9 Nakagawa ら (2008) は、SV/129 マウスの雄 (匹数の記載なし、16 週齢)  
10 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、  
11 BBP、フタル酸ジシクロヘキシル (DCP)、DEHP) 又はアジピン酸ジ (2-  
12 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  
13 後に肝臓を摘出し、ウエスタンブロット法により PPAR $\alpha$  が誘導する肝臓酵  
14 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  
15 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  
16  $\alpha$  サブユニット (TP $\alpha$ )、3-ケトアシル CoA チオラーゼ (TP $\beta$ )) の発現量が  
17 測定された。本試験の結果を表 5 に示す。

18 その結果、各フタル酸エステルを投与した肝臓の PPAR $\alpha$  関連酵素発現量  
19 を比較すると、DEHP 及び DEHA > BBP 及び DCP > DEP 及び DBP であつ  
20 った。BBP 投与群の肝臓では PT、TP $\alpha$  及び TP $\beta$  が誘導された (いずれも p<0.05)。  
21 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、

20 特定の酵素発現量を測定した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 酵素発現量が増加することが示唆されたとしている。

2

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)

被験物質	分子量	Log P <sup>1)</sup>	Xlog P <sup>2)</sup>	PT <sup>3)</sup>	PH <sup>3)</sup>	VLCAD <sup>3)</sup>	TP $\alpha$ <sup>3)</sup>	TP $\beta$ <sup>3)</sup>
未投与	—	—	—	1.00 $\pm$ 0.11	1.00 $\pm$ 0.16	1.00 $\pm$ 0.08	1.00 $\pm$ 0.32	1.00 $\pm$ 0.11
DEP <sup>4)</sup>	222.24	2.42	2.606	0.98 $\pm$ 0.16	1.02 $\pm$ 0.01	1.04 $\pm$ 0.03	1.32 $\pm$ 0.47	1.18 $\pm$ 0.18
DBP <sup>4)</sup>	278.34	4.50	4.406	1.04 $\pm$ 0.26	1.20 $\pm$ 0.04*	0.92 $\pm$ 0.07	1.64 $\pm$ 0.19*	1.17 $\pm$ 0.07
BBP <sup>4)</sup>	312.37	4.73	4.821	1.44 $\pm$ 0.04*	1.16 $\pm$ 0.06	0.95 $\pm$ 0.05	1.90 $\pm$ 0.18*	1.32 $\pm$ 0.06*
DCP <sup>4)</sup>	330.42	—	5.624	1.25 $\pm$ 0.18	1.08 $\pm$ 0.07	0.97 $\pm$ 0.04	1.96 $\pm$ 0.33*	1.34 $\pm$ 0.13*
DEHP <sup>4)</sup>	390.56	7.60	7.644	1.59 $\pm$ 0.14* <sup>5)</sup>	1.59 $\pm$ 0.06* <sup>5)</sup>	1.22 $\pm$ 0.01*	2.60 $\pm$ 0.28*	1.73 $\pm$ 0.19*
DEHA <sup>4)</sup>	370.57	—	6.834	1.31 $\pm$ 0.18* <sup>5)</sup>	1.37 $\pm$ 0.07* <sup>5)</sup>	1.34 $\pm$ 0.07*	2.67 $\pm$ 0.19*	1.78 $\pm$ 0.26*

3 \* 未投与群と比較し有意差あり (p<0.05)

4 1) オクタノール/水分配係数

5 2) 推定オクタノール/水分配係数

6 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、

7 VLCAD : 超長鎖アシル CoA 脱水素酵素、TP $\alpha$  : 三官能性タンパク質  $\alpha$  サブユニット、TP $\beta$  :

8 3-ケトアシル CoA チオラーゼ

9 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、

10 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)

11 5) DEHP と DEHA 投与群の間に有意差あり (p<0.05)

12

1  
2 <参考<sup>21</sup>>

3 ⑧ 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  
4 (ラット、強制経口)

5 Kwack ら (2009、2010) は、雄の SD ラット (各群 6 匹、5 週齢) にお  
6 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  
7 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  
8 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  
9 メータへの影響を比較した。フタル酸ジエステルとして、フタル酸ビス (2-  
10 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  
11 ル (DNOP)、フタル酸ジエチル (DEP)、BBP、フタル酸ジメチル (DMP)、  
12 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  
13 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  
14 ル酸モノ (2-エチルヘキシル) (MEHP)、MBP、MBzP、フタル酸モノエチ  
15 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  
16 験の結果を表 6 に示す。

17 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  
18 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.  
19 2010)。

20 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  
21 の強さを比較すると、ジエステルでは DEHP (22%) > DBP (24%) > DNOP  
22 (26%) > DUP (28%) > DIDP (39%) > BBP (45%)、モノエステルでは  
23 MBP (29%) > MEP (33%) > MEHP (49%) であった (対照群の精子運動  
24 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  
25 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。

26 (Kwack et al. 2009)。

27  
28 **【中江専門委員コメント】**

29 脚注 21 について、「一用量をラットに投与し」は、不要です。

30  
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	2 週間投与	4 週間投与
------	--------	--------

21 一用量をラットに投与し、特定の毒性指標についてフタル酸エステル類の比較を検討した試験であるため、参考とする。

	(mg/kg 体重/日)	体重増加	肝相対重量	精巣相対重量	血糖値	AST	ALT	ALP	TC	TG	体重増加	肝相対重量	精巣相対重量	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

1

2 | ⑨⑦ 亜急性毒性試験のまとめ

3       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、  
4       400mg/kg 体重/日以上での投与群での血漿中 LH 濃度の上昇、脾臓の組織変化  
5       (Agarwal et al. 1985、Hammond et al. 1987)、600 mg/kg 体重/日以上での  
6       投与群での MCH 及び MCHC の増加、肝臓重量の増加 (NTP 1997a)、1,000  
7       mg/kg 体重/日以上での投与群での肝臓の組織変化 (Hammond et al. 1987)、  
8       1,300 mg/kg 体重/日以上での投与群での体重低値、摂餌量減少、精巣及び精巣

1 上体の重量の減少、精細管萎縮 (Agarwal et al. 1985、NTP 1997a)、1,500  
2 mg/kg 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  
3 (Agarwal et al. 1985)、及び 1,700 mg/kg 体重/日投与群での貧血、精子数  
4 減少 (NTP 1997a) を毒性所見と判断した。肝臓重量の増加の所見は、全て  
5 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量の  
6 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どか  
7 ら、Agarwal ら (1985) 及び Hammond ら (1987) の試験においては、明  
8 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。

9 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  
10 活性を有することが報告されている (NTP 1997a)。

11 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  
12 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  
13 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  
14 必要がある。

15 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、  
16 Wistar ラットを用いた 3 か月間混餌投与試験 (Hammond et al. 1987) であ  
17 り、雄の脾臓の組織変化に基づき、雄の LOAEL が 381 mg/kg 体重/日、  
18 NOAEL が 151 mg/kg 体重/日であった。

### 20 (3) 慢性毒性試験及び発がん性試験

#### 21 ① 103 週間発がん性試験 (マウス、混餌)

22 NTP (1982) は、B6C3F1 マウス (雌雄、各群 50 匹、4~5 週齢) を用い  
23 て、BBP (0、6,000、12,000 ppm) の混餌投与による 103 週間発がん性試  
24 験を行った。NTP-CERHR (2003) では、体重及び摂餌量に対する EPA の  
25 推定値 (体重: 0.03733 kg (雄)、0.0353 kg (雌)、摂餌量: 0.0064 kg/日 (雄)、  
26 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、  
27 2,058 mg/kg 体重/日 (雄) 及び 0、1,037、2,074 mg/kg 体重/日 (雌) と推  
28 定している。

29 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  
30 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  
31 差の記載なし)。

32 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  
33 に関連しなかったとしている。

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

36 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

1 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  
2 最高用量である 2,074 mg/kg 体重/日と判断した。

3  
4 ② 103 週間発がん性試験（ラット、混餌）

5 NTP (1982) は、F344/N ラット（雌雄、各群 50 匹、4 週齢）を用いて、  
6 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  
7 行った。NTP-CERHR (2003) では、体重当たりの BBP 摂取量について、  
8 F344/N ラットの体重及び摂取量に関する EPA の推定値（雄：0.380 kg 及び  
9 0.030 kg/日、雌：0.229 kg 及び 0.021 kg/日）を用い、雄を 0、474、948 mg/kg  
10 体重/日、雌を 0、550、1,100 mg/kg 体重/日相当と推定している。

11 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。

12 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  
13 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  
14 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  
15 の摂取量は対照群の 70～80%であった（いずれも有意差の記載なし）。

16 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)  
17 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)、  
18  $p=0.011$ ）。著者らによると、この白血球増殖性疾患は、全体的に脾腫  
19 (splenomegaly) や肝腫大 (hepatomegaly) を伴っており、病理組織学的  
20 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  
21 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  
22 れなかった。

23 EU-RAR (2007) は、雌の LOAEL を、体重低値に基づき、360 mg/kg  
24 体重（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  
25 いる。

26 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  
27 を 1,100mg/kg 体重/日とし、NOAEL を 550 mg/kg 体重/日と判断した。

28  
表 7 F344/N ラット 103 週間発がん性試験（混餌）（NTP 1982）

投与群 (mg/kg 体重/日) 1)	雄 (50 匹/群)	雌 (50 匹/群)
雄： 948 雌： 1,100 (12,000 ppm)	(死亡例増加のため 29 ～30 週でと殺)	↑ 単核細胞白血病 (MNCL)
雄： 474		

雌： 550 (6,000 ppm)		発がん性の毒性所見なし
-----------------------	--	-------------

1) BBP 摂取量は NTP-CERHR 2003 の推定

③ 2 年間慢性毒性及び発がん性試験（ラット、混餌）

NTP（1997a）は、FDA の GLP 規則に従って実施した F344/N ラットを用いた 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（雄雌、各群 60 匹、6 週齢）に、BBP（雄：0、3,000、6,000、12,000 ppm、雌：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 匹は、試験開始後 15 か月の中間評価に用いられた。摂取量から推定された BBP 摂取量は、雄の 3,000、6,000、12,000 ppm 投与群で 120、240、500 mg/kg 体重/日、雌の 6,000、12,000、24,000 ppm 投与群で 300、600、1,200 mg/kg 体重/日であった。

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。

病理組織検査において、膀胱に腫瘍性病変の増加が認められており、雄の 500 mg/kg 体重/日投与群で膀胱の腺房細胞腺腫（20%、 $p=0.016$ ）、腺房細胞腺腫＋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、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/日投与群では膀胱の腺房細胞腺腫が 2/50 例（4%）にみられたが有意差はなかった（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り、雄で膀胱に腫瘍が発生したことから、雌における膀胱の腺房細胞腺腫も 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 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%、 $p<0.05$ ）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いる。

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（MNCL）の発生率に差はみられなかった。

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、雄の F344/N ラットにおける発がん性は、膀胱の腺房細胞腺腫及び腺房細胞腺腫＋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

1 evidence of carcinogenic activity)<sup>22</sup> と評価している。また、雌の F344/N  
2 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  
3 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

4 (equivocal evidence of carcinogenic activity) と評価している。

5 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/  
6 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  
7 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  
8 投与群で毒性所見と判断した。

9 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  
10 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  
11 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  
12 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  
13 投与群の肝臓相対重量の増加、雄の 240 mg/kg 体重/日以上投与群で精巣上  
14 体相対重量の増加が有意であった (いずれも  $p < 0.05$ )。

15 EU-RAR (2007) は、雄の NOAEL を腎重量増加に基づき 240 mg/kg 体  
16 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、  
17 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。

18 NTP-CERHR (2003) は、NTP によって実施された 2 年間試験から、が  
19 ん以外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腎  
20 症に基づき、120 (雄) 及び 300 (雌) mg/kg 体重/日と判断している。

21  
22 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  
23 づき、発がん性に関する雄の LOAEL を 500 mg/kg 体重/日、NOAEL を 240  
24 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  
25 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  
26 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  
27 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

---

22 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。



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基づき、雄の LOAEL を 500 mg/kg 体重/日、NOAEL を 240 mg/kg 体重/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づき、LOAEL を 300 mg/kg 体重/日とし、NOAEL は設定できないと判断した。

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）

投与群 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>	雄 (60 匹/群)	雌 (60 匹/群)
雄：実施せず 雌：1,200 (飼料中 24,000 ppm)		↓体重 <sup>4)</sup> ↑膀胱移行上皮過形成
雄：500 雌：600 (飼料中 12,000 ppm)	↓体重 <sup>4)</sup> ↑膵臓の腺房細胞腺腫 ↑膵臓の腺房細胞腺腫 +腺房細胞腺癌 ↑膵臓の腺房細胞の局所的な過形成 <sup>2)</sup> ↑棘細胞増殖、角化症	なし
雄：240 以上 雌：300 以上 (飼料中 6,000 ppm)	毒性所見なし	↑慢性腎症 ↑腎臓移行上皮過形成 <sup>3)</sup>
雄：120 以上 雌：実施せず (飼料中 3,000 ppm)	毒性所見なし	

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<sup>23)</sup>>

#### 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、

<sup>23)</sup> 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 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。

14 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投与群の3例の雄に腺房細胞腺腫が観察された（有意差なし）。NTP（1997b）は、給餌制限が膵臓腺房細胞腫瘍の発生頻度に影響を与えることが知られており、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ことと考察している。

28 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）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、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）、 $p<0.05$ ）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

1 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  
2 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  
3 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  
4 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  
5 ると考察している。

6 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  
7 試験における12,000 ppm投与群の雄ラットに膀胱腺房細胞腺腫を誘発し、生  
8 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  
9 腫又は癌腫を誘発したと考えた判断した。また、本試験は一用量の試験のため  
10 ~~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) <sup>1)</sup>		③2年間給餌制限条件下での比較 <sup>2)</sup>		④生涯給餌制限条件下での比較 <sup>2) 3)</sup>	
雄	飼料中 BBP 濃度 (ppm) <sup>4)</sup>	0	12,000	0	12,000	0	12,000	0	12,000
	体重 (g) <sup>5)</sup>	417	379	377	379	355	336	363	340
	生存率 <sup>6)</sup>	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 <sup>7)</sup>	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 <sup>7)</sup>	3/50	↑10/50*	0/50	↑10/50*	0/50	0/50	0/50	3/49
雌	飼料中 BBP 濃度 (ppm) <sup>4)</sup>	0	24,000	0	24,000	0	24,000	0	24,000
	体重 (g) <sup>5)</sup>	225	199	203	199	187	175	189	175
	生存率 <sup>6)</sup>	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 <sup>7)</sup>	4/50	10/50 <sup>9)</sup>	0/50	10/50 <sup>10)</sup>	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 <sup>7)8)</sup>	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。

がん以外の一般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、一般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。

1  
2

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

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

3  
4  
5  
6  
7  
8  
9

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。

10 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  
11 重/日とし、NOAEL を 1,500 mg/kg 体重/日と判断した。

12  
13  
14  
15  
16  
17

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。

18  
19

#### （5）免疫系への影響

20 EU-RAR（2007）によれば、Monsanto（1994）が雌の F344 ラットに 0、0.6、  
21 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  
22 抑制又は増進はみられなかった。

23  
24

#### （6）内分泌系及び生殖・発生への影響

25  
26

#### （7）遺伝毒性

27

##### ① In vitro 試験

28  
29

BBP の in vitro 遺伝毒性試験の結果を表 1 に示す。

表 1 BBP の in vitro 遺伝毒性試験

試験	対象	試験条件	試験結果	文献
----	----	------	------	----

			<u>S9</u> =	<u>S9</u> +	
<u>微生物</u>					
<u>復帰突然変異試験</u>	<u>Salmonella typhimurium</u> (TA98、TA100、TA1535、TA1537)	<u>333~11,550 µg/plate</u>	=	=	<u>Zeiger et al. 1985</u>
<u>復帰突然変異試験</u>	<u>Salmonella typhimurium</u> (TA98、TA100)	<u>~1,000 µg/plate</u>	=	=	<u>Kozumbo et al. 1982</u>
<u>復帰突然変異試験</u>	<u>Salmonella typhimurium</u> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538)	<u>0.1、1.0、5.0、10.0 µL/plate</u>	=	=	<u>Monsanto 1976b</u> ( <u>EU-RAR 2007 より引用</u> )
<u>復帰突然変異試験</u>	<u>Salmonella typhimurium</u> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538)	<u>0.001、0.01、0.1、1.0、5.0、10.0 µL/plate</u>	=	=	<u>Monsanto 1976c</u> ( <u>EU-RAR 2007 より引用</u> )
<u>突然変異試験</u>	<u>Saccharomyces cerevisiae (D4)</u>	<u>0.1、1.0、5.0、10.0 µL/plate</u>	=	=	<u>Monsanto 1976b</u> ( <u>EU-RAR 2007 より引用</u> )
<u>突然変異試験</u>	<u>E. coli (野生株、uvrA<sup>-</sup>)</u>	<u>30 mg/plate</u>	=	NA	<u>Kurata 1975</u> ( <u>Omori 1976 より引用</u> )
<u>DNA 修復試験</u>	<u>B. subtilis (recA<sup>-</sup>)</u> <u>E. coli (uvrA<sup>-</sup>、polA<sup>-</sup>、recA<sup>-</sup>)</u>	<u>30 mg/plate</u>	=	NA	<u>Kurata 1975</u> ( <u>Omori 1976 より引用</u> )
<u>哺乳類細胞</u>					



突然変異 試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK+/-)	S9- : 0.015~0.040 µL/mL S9+ : 0.20~1.20 µL/mL S9 +/-ともに 4 時間処理	—	—	Barber et al. 2000
突然変異 試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK)	S9- : 5~80 nL/mL S9+ : 30~100 nL/mL S9 +/-ともに 4 時間処理	—	—	Myhr & Caspary 1991 (NTP 1997a より引用)
突然変異 試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK)	0.06、0.16、0.32、0.65、 1.25、2.5、5.0 µL/mL (1.25、2.5、5.0 µL/mL は不 溶) 処理時間記載なし	—	—	Monsanto 1976d (EU-RAR 2007 より 引用)
染色体異 常試験	チャイニーズハムス ター卵巢細胞	S9- : 125~1,250 µg/mL、 14 時間処理 S9+ : 125~1,250 µg/mL、 2 時間処理	—	—	Galloway et al. 1987 (NTP 1997a より引用)
姉妹染色 分体交換 試験	チャイニーズハムス ター卵巢細胞	S9- : 0.40~12.50 µg/mL、 26 時間処理 S9+ : 125~1,250 µg/mL、 2 時間処理	—	—	Galloway et al. 1987 (NTP 1997a より引用)

1 +:陽性、-:陰性、NA:データなし

2 S9 +/- : 代謝活性化系(S9mix)存在下/非存在下

3

4 BBP は、Salmonella typhimurium(TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538)、  
5 Saccharomyces cerevisiae (D4)、E. coli (野生株、uvrA)、マウスリンパ腫細胞  
6 (L5178Y TK+/-)を用いた突然変異試験では、代謝活性化系の存在下及び非存在下で突  
7 然変異を誘発しなかった。B. subtilis (rec A)及び E. coli(uvrA、polA、recA)を用いた  
8 DNA 修復試験は、代謝活性化系の非存在下で実施されており、いずれも陰性であった。チ  
9 ャイニーズハムスター卵巢(CHO)細胞を用いた染色体異常及び姉妹染色分体交換試験は、  
10 代謝活性化系の存在下及び非存在下で陰性であった。

11

12

13

14

1 <参考<sup>24</sup>>

2 Sabbieti ら(2009) は、マウス骨芽細胞を 10<sup>-6</sup> M の BBP で 24 時間処理したところ、  
 3 BBP は DNA 損傷の増加を引き起こすことが示されたと報告している。

4  
 5 ② In vivo 試験

6 BBP の in vivo 遺伝毒性試験の結果を表 2 に示す。

7  
 表 2 BBP の in vivo 遺伝毒性試験

試験	対象	試験条件	試験結果	文献
小核試験	<u>Alpk:AP<sub>5</sub>SD ラット</u> <u>骨髄細胞</u>	<u>1 mg/L(0.183 mg/kg 体</u> <u>重/日相当)を雌(19 匹)の</u> <u>妊娠期及び授乳期に飲</u> <u>水投与し、分娩後 22 日に</u> <u>骨髄を採取</u>	—	<u>Ashby et</u> <u>al. 1997</u>
染色体異 常試験	<u>B6C3F1 マウス骨</u> <u>髄細胞</u>	<u>1,250、2,500、3,750、</u> <u>5,000 mg/kg 体重で単回</u> <u>腹腔内投与(雄、各群 10</u> <u>匹)し、投与後 17 時間又</u> <u>は 36 時間に骨髄を採取</u>	<u>17 時間:</u> <u>5,000 mg/kg 体重: ±<sup>2)</sup></u> <u>1,250~3,750</u> <u>mg/kg 体重: —</u>  <u>36 時間:</u> <u>—</u>	<u>NTP 1997a</u>
姉妹染色 分体交換 試験	<u>B6C3F1 マウス骨</u> <u>髄細胞</u>	<u>1,250、2,500、5,000</u> <u>mg/kg 体重で単回腹腔内</u> <u>投与(雄、各群 5 匹)し、</u> <u>投与後 23 時間又は 42 時</u> <u>間に骨髄を採取</u>	<u>23 時間: —<sup>1)</sup></u> <u>42 時間: ±<sup>2)</sup></u> <u>確認試験未実施</u>	<u>NTP 1997a</u>

24 本試験において、比色法による DNA 損傷の測定で陽性対照がないこと、BBP の用量依存性が  
示されていないこと及び、細胞生存率の低下を伴うアポトーシスタンパク質の増加がみられたこ  
とから、本試験における DNA 損傷は細胞死による二次的な影響である可能性があるため、参考  
とする。

優性致死 試験	<u>B6C3F1 マウス、 CD-1 マウス</u>	<u>400～600、1,280～ 1,840、3,200～4,560 mg/kg 体重/日の BBP を 試験 1、5、10 日目に皮下 投与し、未投与の雌と交 配し、交配開始 17 日後に 屠殺</u>	= (胎児死亡率の有意な 増加なし)	<u>Bishop et al. 1987</u>
伴性劣性 致死試験	<u>Canton-S 野生型 ショウジョウバエ</u>	<u>雄に 500 ppm 注入 雄に 10,000、50,000 ppm 混餌投与(3 日間) Basc 雌と交配 F1 雌を兄弟と交配 F2 雄の野生型の数を調 べた</u>	=	<u>Valencia 1985(NTP 1997a より 引用)</u>

+:陽性、±:疑陽性、-:陰性

1) 5,000 mg/kg 体重/日投与群を除いて trend を算出すると、p 値が 0.0067 となり、有意であった。

2) NTP (1997a)は弱い陽性と記載しているが、本専門調査会としては、用量依存性がないことから疑陽性と判断した。

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17

BBP は、B6C3F1 マウス及び CD-1 マウスを用いた優性致死試験、並びにショウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験において陰性であった。Alpk:AP<sub>2</sub>SD ラット骨髄細胞を用いた小核試験は陰性であった。B6C3F1 マウス骨髄細胞を用いた染色体異常試験及び姉妹染色分体交換試験では、用量依存性を欠いた疑陽性結果が報告されている。

### ③遺伝毒性のまとめ

In vivo 試験では、染色体異常試験及び姉妹染色体交換試験で疑陽性を示す報告があるが、小核試験は陰性であった。また、in vitro 試験では、復帰突然変異試験、突然変異試験及び DNA 修復試験が陰性であることから、DNA との反応に基づく変異を誘発することを示唆するものではないと考えた。

以上より、本専門調査会としては、BBP は生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと判断した。

1 (8) その他の知見

2 ①細胞形質転換試験

3 哺乳類細胞を用いた細胞形質転換試験が実施された。BBPの細胞形質転換試験の  
 4 結果を表1に示す。

5 マウス繊維芽細胞 (BALB/c-3T3) を用いた試験では陰性であった。シリアンハム  
 6 スター胚細胞を用いた試験においては、24時間のBBP処理では陰性、7日間処理で  
 7 は陽性であったが、陽性となった機構は不明である。

8  
9 表1 BBPの細胞形質転換試験

<u>対象</u>	<u>試験条件</u>	<u>試験結果</u>		<u>文献</u>
		<u>S9</u> <u>＝</u>	<u>S9</u> <u>＋</u>	
<u>マウス繊維芽細胞</u> <u>(BALB/c-3T3)</u>	<u>用量不明<sup>1)</sup></u> <u>処理時間記載なし</u>	<u>＝<sup>2)</sup></u>		<u>Monsanto 1985</u> <u>(EU-RAR 2007より</u> <u>引用)</u>
<u>マウス繊維芽細胞</u> <u>(BALB/c-3T3 A-31)</u>	<u>0.010～0.160 µL/mL</u> <u>3日間処理</u>	<u>＝</u>	<u>NA</u>	<u>Barber et al. 2000</u>
<u>シリアンハムスター胚細胞</u>	<u>24時間処理:25、50、</u> <u>100、150、250 µg/mL</u> <u>(≥ 25 µg/mLで沈殿)</u> <u>7日間処理:1、2、5、10、</u> <u>20 µg/mL</u>	<u>24時間:</u> <u>＝<sup>2)</sup></u>  <u>7日間:</u> <u>＋<sup>2)</sup></u> <u>(2、5、10 µg/mL</u> <u>で陽性)</u>		<u>Le Boeuf et al.</u> <u>1996<sup>3)</sup></u>

10 ＋:陽性、－:陰性、NA:データなし

11 1) EU-RAR (2007)149 ページには、0.49 nL/mL～8,000 nL/mL、151 ページには、10、20、40、  
 12 80、160 nL/mL と記載されている。

13 2) S9 の有無の記載なし。

14 3) 本試験はGLPに従って実施された。

15  
16  
17 3. ヒトにおける影響

18 (1) 疫学研究

1 (2) 疫学報告における尿中 MBzP 濃度からの BBP 摂取量試算

3 (3) ヒトにおける影響のまとめ

5 IV. ヒトに対する暴露量の推定

6 1. 環境媒体からの暴露

7 (1) 空気

9 (2) 飲料水

11 (3) ハウスダスト

13 (4) 食品

15 (5) その他

17 (6) 暴露経路の積算に基づくヒトの一日摂取量推定

19 2. バイオモニタリングデータ

20 (1) BBP の尿中代謝物濃度からの推定一日摂取量の換算

22 (2) BBP の尿中代謝物濃度実態及び日本人の推定一日摂取量

24 3. ヒトに対する暴露状況のまとめ

27 V. 国際機関等の評価

28 1. 国際がん研究機関 (IARC)

29 IARC (International Agency for Research on Cancer) は BBP について 1981 年、  
30 1987 年及び 1998 年に評価を行っている<sup>25</sup>。1998 年に新たなデータを追加して行った  
31 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  
32 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  
33 類できない (not classifiable as to its carcinogenicity to humans) に分類した (IARC

---

<sup>25</sup> 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 1999)。

2

## 3 2. 米国

### 4 (1) 米国環境保護庁 (US EPA)

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

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

臨界影響	用量 <sup>1)</sup>	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 <sup>2)</sup>	1	2×10 <sup>-1</sup> 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)			

7 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  
8 が算出。

9 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  
10 10

11

##### 12 ② 発がん性 (EPA/IRIS 1993)

13 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  
14 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  
15 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。  
16 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  
17 は認められていないと付け加えている。

18 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  
19 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。

20

### 21 (2) 米国環境健康科学研究所 (NIEHS)

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

23 2000 年に CERHR (Center for the Evaluation of Risks to Human  
24 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  
25 2003 年に NTP (National Toxicology Program) は BBP の生殖発生影響に関する  
26 モノグラフを公表した。(NTP-CERHR 2003)

27 NTP (2003) は、高用量の BBP (典型的には 1,000 mg/kg 体重/日以上) によ  
28 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  
29 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  
30 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  
31 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.

1 1990)、ラットで 185 mg/kg 体重/日 (Ema et al. 1990) であった。NTP は、CERHR  
2 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.  
3 2000、Gray et al. 2000) を検討したところ、Nagao ら (2000) によるラット 2 世  
4 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、  
5 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。

6 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  
7 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  
8 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  
9 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  
10 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  
11 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、  
12 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  
13 体重/日 : Kohn et al. 2000) では懸念は無視できる (negligible concern) と結論し  
14 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。

### 15 16 3. 欧州連合 (EU)

#### 17 (1) 欧州食品安全機関 (EFSA)

18 EFSA (European Food Safety Authority) は食品接触材料に用いられる BBP  
19 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  
20 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  
21 (Scientific Committee for Food 1995) であった。このエンドポイントはヒトのリ  
22 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  
23 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  
24 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。

25 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  
26 1997a、Nagao et al. 2000、Piersma et al. 2000、Tyl et al. 2001、2004) では、  
27 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/  
28 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、  
29 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  
30 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  
31 を適用し、TDI を 0.5 mg/kg 体重/日と設定した。

32 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  
33 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  
34 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  
35 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  
36 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、

1 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  
2 (Petersen and Breindahl, 2000)。別のデンマークの調査では、デンマーク地域に  
3 おける総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、  
4 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  
5 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  
6 体重/日で、直接消費用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  
7 された (Müller et al. 2003)。

8 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  
9 が TDI の約 1% に達する可能性を指摘している。

## 10 11 (2) 欧州化学物質局 (ECB)

12 ECB (European Chemicals Bureau) は BBP のリスク評価を行い、2007 年  
13 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  
14 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  
15 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  
16 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  
17 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  
18 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  
19 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  
20 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  
21 全マージン (MOS) を算出してリスク判定が行われた。

22 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  
23 ラットの肝臓、腎臓、脾臓への影響に基づく NOAEL 151 mg/kg 体重/日 (Hammond  
24 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  
25 臓及び腎臓への影響に基づく NOAEC 218 mg/m<sup>3</sup> (Monsanto 1982) が選択された。  
26 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  
27 基づく NOAEL 100 mg/kg 体重/日 (Nagao et al. 2000) が選択された。発生毒性  
28 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  
29 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  
30 率 (経口及び吸入経路 100%、経皮経路 5%) が考慮された。

31 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  
32 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  
33 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。  
34 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  
35 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  
36 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



1 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  
2 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。  
3 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  
4 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  
5 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  
6 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  
7 いる。

### 9 (3) 欧州化学物質庁 (ECHA)

10 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  
11 塑材として DEHP、BBP、DBP 又はフタル酸ジイソブチル (DIBP) のうち一つ  
12 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  
13 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)  
14 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  
15 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 2012)。

16 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  
17 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  
18 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<sup>26</sup>  
19 (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  
20 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  
21 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<sup>27</sup> (RCR)  
22 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  
23 判定には、ハザードインデックス法<sup>28</sup>を選択し、4 種の RCR の総計を求めた。

24 ECHA (European Chemicals Agency) は BBP の最も感受性の高いエンドポイ  
25 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、  
26 Tyl et al. 2004、Aso et al. 2005) を検討した。その結果、Tyl ら (2004) によるラ  
27 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  
28 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  
29 適用し、DNEL を 0.5 mg/kg 体重/日と導出した。

<sup>26</sup> 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)。

<sup>27</sup> 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。

<sup>28</sup> 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 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  
2 イル値は、2 歳児で 1.3  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日、6~7 歳児で 0.9  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日、成人で 0.5  
3  $\mu\text{g}/\text{kg}$  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  
4 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  
5 (Fredericksen et al. 2011、Koch 2011、Wittassek et al. 2007) された暴露量 (95  
6 パーセントイル値は、子どもで 3.35  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日、成人で 0.75  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日) に  
7 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  
8 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、  
9 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  
10 の最近数 10 年のこれら 4 種のパタル酸エステルの使用は着実に減少しており、体  
11 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  
12 時点の RCR はかなり低くなると予測している。

13 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 種のパタル酸エ  
14 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  
15 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。

#### 16 17 4. オーストラリア

##### 18 工業化学品届出・審査制度当局 (National Industrial Chemicals Notification and 19 Assessment Scheme : NICNAS) 既存化学物質評価

20 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  
21 2008)。

22 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  
23 (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  
24 織変化に基づき LOAEL は 381  $\text{mg}/\text{kg}$  体重/日、NOAEL は 151  $\text{mg}/\text{kg}$  体重/日であっ  
25 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  
26 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  
27 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  
28 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。

29 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っ  
30 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、  
31 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  
32 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  
33 (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  
34 ヒ細胞の過形成に基づき、BBP の繁殖影響の LOAEL を 400  $\text{mg}/\text{kg}$  体重/日、NOAEL  
35 を 200  $\text{mg}/\text{kg}$  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  
36 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

1 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  
2 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  
3 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。  
4 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  
5 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。

## 6 7 5. 日本

### 8 (1) 厚生労働省厚生科学審議会

9 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  
10 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)

11 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 又は  
12 500 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)  
13 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  
14 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  
15 拠とすることは適切であり、不確実係数は通常 100 (種差: 10、個体差: 10) を用  
16 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。

### 17 18 (2) 化学物質の初期リスク評価書 (CERI・NITE)

19 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  
20 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)・  
21 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  
22 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  
23 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。

24 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、  
25 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。

26 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  
27 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  
28 mg/m<sup>3</sup> (Hammond et al. 1987) が、また、経口経路ではラット 106 週間経口投与試  
29 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)  
30 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  
31 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、卵巢重量減少  
32 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.  
33 2000) が採用された。不確実係数<sup>29</sup>には種差 10 及び個人差 10 のほかに、根拠データ

---

<sup>29</sup> 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)

1 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  
2 が追加された。

3 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  
4 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  
5 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  
6 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  
7 響を及ぼすことはないと判断<sup>30</sup>された。

8

9

## 10 VI. 食品健康影響評価

### 11 1. 体内動態

12

### 13 2. 毒性

14

### 15 3. TDI の設定

16

17

---

<sup>30</sup> 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
BMI	肥満度指数 BMI=体重/(身長) <sup>2</sup> (kg/m <sup>2</sup> )
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
E2	エストラジオール
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	国際がん研究機構

IGF-1	インスリン様成長因子-1
<u>IGFBP-3</u>	<u>インスリン様成長因子結合タンパク-3</u>
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
LABC	肛門挙筋・球海綿体筋
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
MDI	精神発達指標
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	単核細胞白血病
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
<u>PCB</u>	<u>ポリ塩化ビフェニル</u>
PDI	精神運動発達指標
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
<u>SHBG</u>	<u>性ホルモン結合グロブリン</u>
T <sub>3</sub>	トリヨードチロニン

T <sub>4</sub>	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

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
- Ahmad R, Gautam AK, Verma Y, Sedha S, Kumar S : Effects of in utero di-butyl phthalate and butyl benzyl phthalate exposure on offspring development and male reproduction of rat. *Environ Sci Pollut Res* 2014; 21: 3156-3165
- 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
- Aldyreva MV, Klimova TS, Izumova AS, Timofievskaya LA : The influence of phthalate plasticizers on the generative function (translation). *Gig Tr Prof Zabol* 1975; 19: 25
- 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
- Bayer AG. Butyl benzyl phthalate (BBP) -Developmental reproduction study in Wistar rats with application in the diet or drinking water 28215: Bayer AG, Institute of Toxicology, Carcinogenicity and Genotoxicity, 1998
- BIBRA (British Industrial Biological Research Association) (1978) Report No. BB-78-233 Report of a short-term (90-day) study in rats with Santicizer 160 (BBP).
- 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
- Blair RM, Fang H, Branham WS, Hass BS, Dial SL, Moland CL et al. : The Estrogen Receptor Relative Binding Affinities of 188 Natural and Xenochemicals: Structural Diversity of Ligands. *Toxicological science* 2000; 54: 138-153
- Boas M, Frederiksen H, Feldt-Rasmussen U, Skakkebaek NE, Hegedüs L, Hilsted L et al. : Childhood exposure to phthalates: associations with thyroid function, insulin-like growth factor I, and growth. *Environ Health Perspect.* 2010; 118: 1458-1464
- Bornehag CG, Sundell J, Weschler CJ, Sigsgaard T, Lundgren B, Hasselgren M, Hägerhed-Engman L : The association between asthma and allergic symptoms in children and phthalates in house dust: a nested case-control study. *Environ Health*



Perspect. 2004; 112: 1393-1397

Buck Louis GM, Sundaram R, Sweeney AM, Schisterman EF, Maisog J, Kannan K : Urinary bisphenol A, phthalates, and couple fecundity: the Longitudinal Investigation of Fertility and the Environment (LIFE) Study. *Fertility and Sterility* 2014; 101: 1359-1366

Buser MC, Murray HE, Scinicariello F : Age and sex differences in childhood and adulthood obesity association with phthalates: Analyses of NHANES 2007-2010. *Int J Hyg Environ Health* 2014; 217: 687-694

Bustamante-Montes L, Hernández-Valero M, Flores-Pimentel D, García-Fábila M, Amaya-Chávez A, Barr D et al. : Prenatal exposure to phthalates is associated with decreased anogenital distance and penile size in male newborns. *J Dev Orig Health Dis.* 2013; 4: 1-13

CDC(Centers for Disease Control and Prevention) : Anthropometric reference data for children and adults: United States, 2003-2006. 2008 (National Health Statistics Reports. No. 10)  
<http://www.cdc.gov/nchs/products/nhsr.htm>

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 Ver. 1.0 No. 11 フタル酸ジ-n-ブチル 2005

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 Ver. 1.0 No. 204 フタル酸 n-ブチルベンジル 2007a

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 Ver. 2.0 2007 b

Chen CY, Chou YY, Wu YM, Lin CC, Lin SJ, Lee CC: Phthalates may promote female puberty by increasing kisspeptin activity. *Hum Reprod* 2013; 28: 2765-2773

Chopra V, Harley K, Lahiff M, Eskenazi B : Association between phthalates and attention deficit disorder and learning disability in U.S. children, 6-15 years. *Environ Res* 2014; 128: 64-69

Christen V, Crettaz P, Oberli-Schrämmli 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

Coldham NG, Dave M, Sivapathasundaram S, McDonnell DP, Connor C, Sauer MJ : Evaluation of a Recombinant Yeast Cell Estrogen Screening Assay. *Environmental Health Perspectives* 1997; 105: 734-742

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.~~

CPSIA 2008(Consumer product safety improvement act of 2008) Public Law 110-314 Aug. 14

2008

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~~

Di Carlo FJ : Structure-activity relationships (Sar) and structure-metabolism relationships (Smr) affecting the teratogenicity of carboxylic acids. Drug Metab Rev 1990; 22: 441-449

Dirtu AC, Geens T, Dirinck E, Malarvannan G, Neels H, Van Gaal L et al.: Phthalate metabolites in obese individuals undergoing weight loss: Urinary levels and estimation of the phthalates daily intake. Environ Int 2013; 59: 344-353

Duty SM, Silva MJ, Barr DB, Brock JW, Ryan L, Chen Z : Phthalate exposure and human semen parameters. Epidemiology 2003; 14: 269-277

Duty SM, Calafat AM, Silva MJ, Brock JW, Ryan L, Chen Z et al.: Overstreet J, Hauser R. The relationship between environmental exposure to phthalates and computer-aided sperm analysis motion parameters. J Androl 2004; 25: 293-302

Duty SM, Calafat AM, Silva MJ, Ryan L, Hauser R : Phthalate exposure and reproductive hormones in adult men. Hum Reprod 2005; 20: 604-610

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 : Embryo lethality 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 : Embryo lethality 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
- Engel SM, Zhu C, Berkowitz GS, Calafat AM, Silva MJ, Miodovnik A et al. : Prenatal phthalate exposure and performance on the Neonatal Behavioral Assessment Scale in a multiethnic birth cohort. *NeuroToxicology* 2009; 30: 522-528
- 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>
- Ferguson KK, Loch-Caruso R, Meeker JD : Urinary phthalate metabolites in relation to biomarkers of inflammation and oxidative stress: NHANES 1999-2006. *Environ Res* 2011; 111: 718-726
- Ferguson KK, Loch-Caruso R, Meeker JD : Exploration of oxidative stress and inflammatory markers in relation to urinary phthalate metabolites: NHANES 1999-2006. *Environ Sci Technol* 2012; 46: 477-485
- Ferguson KK, McElrath TF, Meeker JD. Environmental phthalate exposure and preterm birth. *JAMA Pediatr* 2014a; 168: 61-67
- Ferguson KK, Peterson KE, Lee JM, Mercado-Garcia A, Blank-Goldenberg C, Téllez-Rojo MM et al. : Prenatal and peripubertal phthalates and bisphenol A in relation to sex hormones and puberty in boys. *Reproductive Toxicology* 2014b; 47: 70-76
- Field EA, Price CJ, Marr MC, Myers CB. Developmental toxicity evaluation of butyl benzylphthalate (CAS No. 85-68-7) administered in feed to CD rats on gestational days 6 to 15 NTP 89-246. Research Triangle Park: National Toxicology Program, 1989
- Frederiksen H, Sørensen K, Mouritsen A, Aksglaede L, Hagen CP, Petersen JH : High urinary phthalate concentration associated with delayed pubarche in girls. *Int J Androl* 2012; 35: 216-226
- Galloway SM, Armstrong MJ, Reuben C, Colman S, Brown B, Cannon C : Chromosome Aberrations and Sister Chromatid Exchanges in Chinese Hamster Ovary Cells *Environmental and Molecular Mutagenesis* 1987; 10: 1-175
- 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
- Han X, Cui Z, Zhou N, Ma M, Li L, Li Y et al. Urinary phthalate metabolites and male reproductive function parameters in Chongqing general population, China. *Int J Hyg Environ Health* 2014; 217: 271-278
- 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
- Harris CA, Henttu P, Parker MG, Sumpter JP : The Estrogenic Activity of Phthalate Esters In Vitro. *Environmental Health Perspectives* 1997; 105: 802-811
- Hart R, Doherty DA, Frederiksen H, Keelan JA, Hickey M, Sloboda D et al. : The influence of antenatal exposure to phthalates on subsequent female reproductive development in adolescence : a pilot study. *Reproduction* 2013; 147: 379-390

- Hashimoto Y, Morinaga Y, Oshima H, Nishikawa J, NI 氏腹 T, Nakamura M : Estrogenic activity of chemicals for dental and similar use in vitro. *J Master Sci Mater Med* 2000; 11: 465-468
- Hatch EE, Nelson JW, Qureshi MM, Weinberg J, Moore LL, Singer M : Association of urinary phthalate metabolite concentrations with body mass index and waist circumference: a cross-sectional study of NHANES data, 1999-2002. *Environ Health* 2008; 7:27: 1-15
- Hauser R, Williams P, Altshul L, Calafat AM : Evidence of interaction between polychlorinated biphenyls and phthalates in relation to human sperm motility. *Environ Health Perspect* 2005; 113: 425-430
- Hauser R, Meeker JD, Duty S, Silva MJ, Calafat AM : Altered semen quality in relation to urinary concentrations of phthalate monoester and oxidative metabolites. *Epidemiology* 2006; 17: 682-691
- Heineman EF, Olsen JH, Pottern LM, Gomez M, Raffn E, Blair A : Occupational risk factors for multiple myeloma among Danish men. *Cancer Causes Control* 1992; 3: 555-568
- 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
- Hoppin JA, Jaramillo R, London SJ, Bertelsen RJ, Salo PM, Sandler DP : Phthalate exposure and allergy in the U.S. population: results from NHANES 2005-2006. *Environ Health Perspect* 2013; 121: 1129-1134
- 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
- Hsu NY, Lee CC, Wang JY, Li YC, Chang HW, Chen CY et al. : Predicted risk of childhood allergy, asthma, and reported symptoms using measured phthalate exposure in dust and urine. *Indoor Air* 2012; 22: 186-199
- Huang PC, Kuo PL, Guo YL, Liao PC, Lee CC : Associations between urinary phthalate monoesters and thyroid hormones in pregnant women. *Hum Reprod* 2007; 22: 2715-2722
- Huang PC, Tsai EM, Li WF, Liao PC, Chung MC, Wang YH et al. : Association between phthalate exposure and glutathione S-transferase M1 polymorphism in adenomyosis, leiomyoma and endometriosis. *Hum Reprod* 2010; 25: 986-994
- Huang T, Saxena AR, Isganaitis E, James-Todd T : Gender and racial/ethnic differences in the associations of urinary phthalate metabolites with markers of diabetes risk: national health and nutrition examination survey 2001-2008. *Environ Health* 2014a; 13:6: 1-10
- Huang Y, Li J, Garcia JM, Lin H, Wang Y, Yan P et al. : Phthalate levels in cord blood are associated with preterm delivery and fetal growth parameters in chinese women. *PLoS One* 2014b ; 9: 1-8

- | IARC (International Agency for Research on Cancer): “Butyl benzyl phthalate” Some industrial chemicals and dyestuffs. IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum 1982; 29: 193-201
- | IARC (International Agency for Research on Cancer): Overall Evaluations of arcinogenicity: An Updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42, IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum 1987; Suppl 7: 59
- 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
- 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, Ueda H, Nakasaka T, Nakanishi G, Sumitomo H : Evaluating variation of estrogenic effect by drinking water chlorination with the MVLN assay. Water science and Toxicology 2000; 42: 61-69
- 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
- Jaakkola JJ, Oie L, Nafstad P, Botten G, Samuelson SO, Magnus P : Interior surface materials in the home and the development of bronchial obstruction in young children in Oslo, Norway. Am J Public Health 1999; 89: 188-192
- Jaakkola JJ, Knight TL : The role of exposure to phthalates from polyvinyl chloride products in the development of asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. Environ Health Perspect 2008; 116: 845-853
- James-Todd T, Stahlhut R, Meeker JD, Powell SG, Hauser R, Huang T et al. : Urinary phthalate metabolite concentrations and diabetes among women in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2001-2008. Environ Health Perspect 2012; 120: 1307-1313
- 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>
- Jobling S, Reynolds T, White R, Parker MG, Sumpter JP : A Variety of Environmentally Persistent Chemicals, Including Some Phthalate Plasticizers, Are Weakly Estrogenic. Environmental Health Perspectives 1995; 103: 582-587
- Joensen UN, Frederiksen H, Jensen MB, Lauritsen MP, Olesen IA, Lassen TH : Phthalate excretion pattern and testicular function: a study of 881 healthy Danish men. Environ Health Perspect 2012; 120: 1397-1403
- Joensen UN, Jørgensen N, Meldgaard M, Frederiksen H, Andersson AM, Menné T et al. Associations of Filaggrin Gene Loss-of-Function Variants with Urinary Phthalate Metabolites and Testicular Function in Young Danish Men. Environ Health Perspect 2014; Jan 3

- Jönsson BA, Richthoff J, Rylander L, Giwercman A, Hagmar L : Urinary phthalate metabolites and biomarkers of reproductive function in young men. *Epidemiology* 2005; 16: 487-493
- Jones PA, Baker VA, Irwin AJE, Earl LK : Interpretation of the In Vivo Proliferation Response of MCF-7 Cells to Potential Oestrogens and Non-Oestrogenic Substances. *Toxicology in Vitro* 1998; 12: 373-382
- 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 Andrology* 1997: 18; 698-707
- Jurewicz J, Radwan M, Sobala W, Ligocka D, Radwan P, Bochenek M et al. : Human urinary phthalate metabolites level and main semen parameters, sperm chromatin structure, sperm aneuploidy and reproductive hormones. *Reprod Toxicol* 2013; 42: 232-241
- Just AC, Whyatt RM, Miller RL, Rundle AG, Chen Q, Calafat AM et al. : Children's urinary phthalate metabolites and fractional exhaled nitric oxide in an urban cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2012a; 186: 830-837
- Just AC, Whyatt RM, Perzanowski MS, Calafat AM, Perera FP, Goldstein IF et al. Prenatal exposure to butylbenzyl phthalate and early eczema in an urban cohort. *Environ Health Perspect* 2012b ; 120: 1475-1480
- 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
- Koch HM, Calafat AM: Human body burdens of chemicals used in plastic manufacture Review. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2009; 364: 2063-2078
- Kohn MC, Parham F, Masten SA, Portier CJ, Shelby MD, Brock JW, et al.: Human exposure estimates for phthalates. *Environ Health Perspect* 2000; 108: A440-A442
- Kolarik B, Naydenov K, Larsson M, Bornehag CG, Sundell J : The association between phthalates in dust and allergic diseases among Bulgarian children. *Environ Health Perspect* 2008; 116: 98-103
- Koo HJ, Lee BM: Estimated exposure to phthalates in cosmetics and risk assessment. *J Toxicol Environ Health A* 2004; 67: 1901-1914
- Korner W, Hanf V, Schuller W, Bartach H, Zwirner M, Hagenmaier H : Validation and application of a rapid in vitro assay for assessing the estrogenic potency of halogenated phenolic chemicals. *Chemosphere* 1998; 37: 2395-2407
- Kozumbo WJ, Kroll R, Rubin RJ : Assessment of the Mutagenicity of Phthalate Esters. *Environmental Health Perspectives* 1982; 45: 103-109
- Kranvogel R, Knez J, Miuc A, Voncina E, Brodnjak V, Vlaisavljevic V : Simultaneous

Determination of Phthalates, their Metabolites, Alkylphenols and Bisphenol A Using GC-MS in Urine of Men With Fertility Problems. Acta Chim Slov 2014; 61: 110-120

- Kurata, H : Studies on the mutagenic effects of phthalates. Report to Ministry of Health and Welfare (Japan), Scientific Research on Food Hygiene Program 1975
- 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
- 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
- Lake BG, Harris RA, Grasso P and Gangolli SD : Studies on the metabolism and biological effects of n-butylbenzyl phthalate in the rat, BIBRA, Report No. 232/78, Project No. BB-76-312. Monsanto study BB-76-032. 1978
- Le Boeuf RA, Kerckaert GA, Aardema MJ, Gibson DP, Brauninger 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
- Lee BM, Koo HJ : Hershberger Assay for Antiandrogenic Effects of Phthalates. J Toxicol Environ Health A 2007; 70: 1365-1370
- Lin LC, Wang SL, Chang YC, Huang PC, Cheng JT, Su PH : Associations between maternal phthalate exposure and cord sex hormones in human infants. Chemosphere 2011; 83: 1192-1199
- Liu L, Bao H, Liu F, Zhang J, Shen H : Phthalates exposure of Chinese reproductive age couples and its effect on male semen quality , a primary study. Environment international 2012; 42: 78-83
- Lomenick JP, Calafat AM, Melguizo Castro MS, Mier R, Stenger P, Foster MB et al. : Phthalate Exposure and Precocious Puberty in Females. The Journal of Pediatrics 2010; 156: 221-225
- López-Carrillo L, Hernández-Ramírez RU, Calafat AM, Torres-Sánchez L, Galván-Portillo M, Needham LL et al. : Exposure to phthalates and breast cancer risk in northern Mexico. Environ Health Perspect 2010; 118: 539-544
- Main KM, Mortensen GK, Marko M, Kaleva MM, Boisen KA, Damgaard IN et al. : Human breast milk contamination with phthalates and alterations of endogenous reproductive hormones in infants three months of age. Environ Health Perspect 2006; 114: 270-276.
- Martínez-Nava GA, Burguete-García AI, López-Carrillo L, Hernández-Ramírez RU, Madrid-Marina V, Cebrián ME : PPAR $\gamma$  and PPARGC1B polymorphisms modify the association between phthalate metabolites and breast cancer risk. Biomarkers 2013; 18: 493-501
- Matthews J, Celius T, Halgren R, Zackarewski T : Differential estrogen receptor binding of estrogenic substances: a species comparison. Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology 2000; 74: 223-234
- 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
- Meeker JD, Calafat AM, Hauser R : Urinary metabolites of di(2-ethylhexyl) phthalate are associated with decreased steroid hormone levels in adult men. *J Androl* 2009a; 30: 287-297
- Meeker JD, Hu H, Cantonwine DE, Lamadrid-Figueroa H, Calafat AM, Ettinger AS : Urinary phthalate metabolites in relation to preterm birth in Mexico city. *Environ Health Perspect* 2009b; 117: 1587-1592
- Mieritz MG, Frederiksen H, Sørensen K, Aksglaede L, Mouritsen A, Hagen CP et al. : Urinary phthalate excretion in 555 healthy Danish boys with and without pubertal gynaecomastia. *Int J Androl* 2012; 35: 227-235
- 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
- Monsanto Project No. BO-76-017. Microbial plate assay. 1976b
- Monsanto Project No. LF-76-124C. Mutagenicity plate assay: Santicizer 160. 1976c
- Monsanto Project No. BO-76-243-244. Mutagenicity testing of S-160 and Benzyl Chloride. 1976d
- Monsanto MC-j. Teratogenic study with sanitizer 160 in albino rabbits IBT No. 858009859. Decatur: Monsanto Company 1978
- Monsanto Project No. XX-85-069 (1985). Evaluation of Santicizer 160 in the in vitro transformation of Balb/3T3 cell assay, Final Report. 1985
- Monsanto Project No. AR-77-407. Evaluation of butyl benzyl phthalate in laying hens 1992
- Monsanto Project No. XX-91-0062. Immunotoxicology, peroxisomal proliferation and cell proliferation studies of butyl benzene phthalate (BBP) administered by dosed feed in female fisher 344 rats. 1994
- Monsanto Monsanto Report No. CTL/R/1322. Butyl benzyl phthalate: comparative systemic exposure study following administration by oral and subcutaneous routes in immature female rats. 1997
- Moral R, Santucci-Pereira J, Wang R, Russo IH, Lamatinere 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
- Mouritsen A, Frederiksen H, Sørensen K, Aksglaede L, Hagen C, Skakkebaek NE et al. : Urinary phthalates from 168 girls and boys measured twice a year during a 5-year period: associations with adrenal androgen levels and puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 3755-3764
- 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 PPAR $\alpha$  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 (National Industrial Chemicals Notification And Assessment Scheme): Existing Chemical Information Sheets, Phthalates. December 2009

Nishihara T, Nishikawa J, Kanayama T, Dakeyama F, Saito K, Imagawa M et al. : Estrogenic Activities of 517 Chemicals by Yeast Two-Hybrid Assay Journal of Health Science 2000; 46: 282-298

NTP (National Toxicology Program): Carcinogenesis bioassay of butyl benzyl phthalate (CAS NO. 85-68-7) in F344/N rats and B6C3F1 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](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 CD(SD)ラット GD 6-15 混餌投与試験データ (Field ら 1989)  
[http://tools.niehs.nih.gov/cebs3/ntptox/?fuseaction=developmental.datasearch&study\\_no=TER88025&protocol\\_no=0000001&CFID=4240453&CFTOKEN=88037853](http://tools.niehs.nih.gov/cebs3/ntptox/?fuseaction=developmental.datasearch&study_no=TER88025&protocol_no=0000001&CFID=4240453&CFTOKEN=88037853)

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マウス GD 6-15 混餌投与試験データ (Price ら 1990)  
[http://tools.niehs.nih.gov/cebs3/ntptox/?fuseaction=developmental.datasearch&study\\_no=TER89026&protocol\\_no=0000001&CFID=4240453&CFTOKEN=88037853](http://tools.niehs.nih.gov/cebs3/ntptox/?fuseaction=developmental.datasearch&study_no=TER89026&protocol_no=0000001&CFID=4240453&CFTOKEN=88037853)

- 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 protopcol 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 RIVM Reportnumber 650040 001 1999
- 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
- Price CJ, Field EA, Marr MC, Myers CB : Final report on the developmental toxicity of butyl benzyl phthalate (CAS No. 85-68-7) in CD-1-Swiss mice. NTP-90-114. Research Triangle Park: National Toxicology Program, National Institute of Environmental Health SciSciences,1990
- Ratnasooriya WD, Wadsworth RM : Effect of Mating on Sperm Distribution in the Reproductive Tract of the Male Rat. *Gamete Research* 1987; 17; 261-266
- Reddy, B. S., R. Rozati, B. V. Reddy and N. V. Raman : Association of phthalate esters with endometriosis in Indian women. *Bjog* 2006; 113: 515-520
- 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. *Jouranal of Toxicology and Environmental Health* 1991; 32: 345-347
- Ruangsomboon 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

- Saillenfait AM, Sabate JP, Gallissot F : Comparative embryotoxicities of butyl benzyl phthalate, mono-n-butyl phthalate and mono-benzyl phthalate in mice and rats : in vivo and in vitro observations. *Reproductive Toxicology* 2003; 17: 575-583
- 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. *Aconsensus report* 1996; 10: 237-244
- Sharpe RM, Fisher JS, Millar MM, Jpbling S, Sumpter JP : Gestational and lactational exposure of rats to xenoestrogens results in reduced testicular size sperm production. *Environmental Health Perspectives* 1995; 103: 1136-1143
- Sharpe RM, Turner KJ : Endocrine Disruptors and Testis Development. *Environmental Health Perspectives* 1998; 106: A220-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
- Sohoni P, Sumpter JP : Several environmental oestrogens are also anti-androgens. *Journal of Endocrinology* 1998; 158: 327-339
- 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
- Song Y, Hauser R, Hu FB, Franke AA, Liu S, Sun Q : Urinary concentrations of bisphenol A and phthalate metabolites and weight change: a prospective investigation in US women. *International Journal of Obesity* 2014; 1-6 (online)
- Soto AM, Sonnenschein C, Chung KL, Fernandez MF, Olea N, Serrano FO : The E-SCREEN Assay as a Tool to Identify Estrogens : An Update on Estrogenic Environmental Pollutants *Environmental Health Perspectives* 1995; 103: 113-122
- Soto AM, Fernandez MF, Luizzi MF, Karasko ASO, Sonnenschein C : Developing a Marker of Exposure to Xenoestrogen Mixtures in Human serum *Environmental Health Perspectives* 1997; 105: 647-654
- Stahlhut RW, van Wijngaarden E, Dye TD, Cook S, Swan SH : Concentrations of urinary phthalate metabolites are associated with increased waist circumference and insulin resistance in adult U.S. males. *Environ Health Perspect* 2007; 115: 876-882
- 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

- Sun Q, Cornelis MC, Townsend MK, Tobias DK, Eliassen AH, Franke AA et al. : Association of Urinary Concentrations of Bisphenol A and Phthalate Metabolites with Risk of Type 2 Diabetes: A Prospective Investigation in the Nurses' Health Study (NHS) and NHSII Cohorts. *Environ Health Perspect* 2014; 122: 616-623
- 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
- Suzuki Y, Yoshinaga J, Mizumoto Y, Serizawa S, Shiraishi H : Foetal exposure to phthalate esters and anogenital distance in male newborns. *Int J Androl* 2012; 35: 236-244
- Svensson K, Hernández-Ramírez RU, Burguete-García A, Cebrián ME, Calafat AM, Needham LL et al. : Phthalate exposure associated with self-reported diabetes among Mexican women. *Environ Res* 2011; 111: 792-796
- Swan SH, Main KM, Liu F, Stewart SL, Kruse RL, Calafat AM et al. : Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. *Environ Health Perspect* 2005; 113: 1056-1061
- Swan SH : Environmental phthalate exposure in relation to reproductive outcomes and other health endpoints in humans. *Environ Res* 2008; 108: 177-184
- 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
- Teitelbaum SL, Mervish N, Moshier EL, Vangeepuram N, Galvez MP, Calafat AM et al. : Associations between phthalate metabolite urinary concentrations and body size measures in New York City children. *Environ Res* 2012; 112: 186-193
- Téllez-Rojo MM, Cantoral A, Cantonwine DE, Schnaas L, Peterson K, Hu H, Meeker JD : Prenatal urinary phthalate metabolites levels and neurodevelopment in children at two and three years of age. *Sci Total Environ* 2013; 461-462: 386-390
- TNO NaFRI : Dietary one-generation reproduction study with butyl benzyl phthalate in rats. Monsanto 1993
- TNO NaFRI : Oral developmental reproduction study with butyl benzyl phthalate in Wistar rats. Volume 1 of 3: European Council for Plasticizers and Intermediates 1998
- Tranfo G, Caporossi L, Paci E, Aragona C, Romanzi D, De Carolis C : Urinary phthalate monoesters concentration in couples with infertility problems. *Toxicol Lett* 2012; 213: 15-20
- 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
- Upton K, Sathyanarayana S, De Roos AJ, Thompson ML, Scholes D, Dills R et al. : Phthalates and risk of endometriosis. *Environ Res* 2013; 126: 91-97
- Valencia R, Mason JM, Woodruff RC, Zimmering S : Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. III. Results of 48 coded compounds tested for the National Toxicology Program. *Environ Mutagen* 1985; 7: 325-348
- Wang IJ, Lin CC, Lin YJ, Hsieh WS, Chen PC : Early life phthalate exposure and atopic disorders in children: A prospective birth cohort study. *Environ Int* 2014; 62: 48-54
- Weuve J, Hauser R, Calafat AM, Missmer SA, Wise LA : Association of exposure to phthalates with endometriosis and uterine leiomyomata: findings from NHANES, 1999-2004. *Environ Health Perspect* 2010; 118: 825-832
- ~~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](http://www.who.int/iris/bitstream/10665/78101/1/9789241505031_eng.pdf)~~
- Whyatt RM, Liu X, Rauh VA, Calafat AM, Just AC, Hoepner L et al. : Maternal prenatal urinary phthalate metabolite concentrations and child mental, psychomotor, and behavioral development at 3 years of age. *Environ Health Perspect* 2012; 120: 290-295
- Wirth JJ, Rossano MG, Potter R, Puscheck E, Daly DC, Paneth N et al. : A pilot study associating urinary concentration of phthalate metabolites and semen quality. *Systems Biology in Reproductive Medicine* 2008; 54: 143-154
- Wolff MS, Teitelbaum SL, Pinney SM, Windham G, Liao L, Biro F : Investigation of relationships between urinary biomarkers of phytoestrogens, phthalates, and phenols and pubertal stages in girls. *Environ Health Perspect* 2010; 118: 1039-1046
- 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 $\beta$ -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: 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: 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: 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](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](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](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](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](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=フタレート 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: 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: 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：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 2002; 53: 199-205

佐藤かな子, 野中良一, 池田美樹, 佐藤毅, 上村尚, 長井二三子：安定性形質転換細胞を用いたレポーター遺伝子アッセイによるフタル酸エステル類のアンドロゲン及び抗アンドロゲン作用の検討 東京健安研年報 2004; 55:

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

杉晴夫：人体機能生理学 改訂第 4 版, 株式会社 南江堂 2003: 504

~~高本麻衣, 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

東京化学同人：化学大辞典 第 1 版 株式会社東京化学同人 1989; p653

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 (CHRIP)：フタル酸ベンジルブチル

[http://www.safe.nite.go.jp/japan/sougou/view/ComprehensiveInfoDisplay\\_jp.faces](http://www.safe.nite.go.jp/japan/sougou/view/ComprehensiveInfoDisplay_jp.faces)

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

内閣府食品安全委員会：食品健康影響評価に用いる平均体重の変更について 平成 26 年 3 月 31 日 食品安全委員会決定 2014

米国国立医学図書館有害物質データベース(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>

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