

(案)

器具・容器包装評価書

フタル酸ベンジルブチル(BBP)

2015年2月

食品安全委員会

器具・容器包装専門調査会

目次	
＜食品安全委員会委員名簿＞	3
＜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
要約	6
I. 評価要請の経緯	8
II. 評価対象物質の概要	8
1. 名称・分子式・分子量・構造式	8
2. 物理化学的特性	9
3. 国内製造量・輸入量	9
4. 用途	9
5. 各国規制等	9
(1) 食品用の器具・容器包装に関する規制	9
(2) その他	11
III. 安全性に係る知見の概要	12
1. 体内動態	12
(1) 吸収・排泄	12
(2) 分布	13
(3) 代謝	15
(4) 体内動態のまとめ	18
2. 実験動物等における影響	19
(1) 急性毒性試験	19
(2) 亜急性毒性試験	19
(3) 慢性毒性試験及び発がん性試験	30
(4) 神経系への影響	39
(5) 免疫系への影響	40
(6) 内分泌系及び生殖・発生への影響	40
(7) 遺伝毒性	94
(8) その他の知見	98
3. ヒトにおける影響	99
(1) 疫学研究	99
(2) 疫学報告における尿中 MBzP 濃度からの BBP 摂取量試算	105
(3) ヒトにおける影響のまとめ	107
IV. ヒトに対する暴露量の推定	169
1. 環境媒体からの暴露	169
(1) 空気	169
(2) 飲料水	170

(3) ハウスダスト	170
(4) 食品	171
(5) その他.....	175
(6) 暴露経路の積算に基づくヒトの一日摂取量推定	177
2. バイオモニタリングデータ	179
(1) BBP の尿中代謝物濃度からの推定一日摂取量の換算	180
(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	181
3. ヒトに対する暴露状況のまとめ	183
V. 国際機関等の評価	184
1. 国際がん研究機関 (IARC)	184
2. 米国	184
(1) 米国環境保護庁 (US EPA)	184
(2) 米国環境健康科学研究所 (NIEHS)	184
3. 欧州連合 (EU)	185
(1) 欧州食品安全機関 (EFSA)	185
(2) 欧州化学物質局 (ECB)	186
(3) 欧州化学物質庁 (ECHA)	187
4. オーストラリア	188
5. 日本	189
(1) 厚生労働省厚生科学審議会	189
(2) 化学物質の初期リスク評価書 (CERI・NITE)	189
VI. 食品健康影響評価	191
1. 体内動態	191
2. 毒性	191
3. TDI の設定.....	192
<別紙：略号等>	194
<参照>	197

<審議の経緯>

2009 年 12 月 14 日 厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 1214 第 4 号）、関係書類の接受

2009 年 12 月 17 日 第 314 回食品安全委員会（要請事項説明）

2013 年 3 月 21 日 第 22 回器具・容器包装専門調査会

2014 年 3 月 6 日 第 27 回器具・容器包装専門調査会

2014 年 5 月 26 日 第 28 回器具・容器包装専門調査会

2014 年 6 月 26 日 第 29 回器具・容器包装専門調査会

2014 年 7 月 25 日 第 30 回器具・容器包装専門調査会

2014 年 9 月 17 日 第 31 回器具・容器包装専門調査会

2014 年 10 月 23 日 第 32 回器具・容器包装専門調査会

2014 年 11 月 17 日 第 33 回器具・容器包装専門調査会

2014 年 12 月 18 日 第 34 回器具・容器包装専門調査会

2015 年 2 月 17 日 第 549 回食品安全委員会（報告）

<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

<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

(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

(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

<第 27 回器具・容器包装専門調査会 専門参考人>

井口 泰泉

<第 28 回器具・容器包装専門調査会 専門参考人>

井口 泰泉

<第 29 回器具・容器包装専門調査会 専門参考人>

井口 泰泉

<第 30 回器具・容器包装専門調査会 専門参考人>

井口 泰泉

<第 31 回器具・容器包装専門調査会 専門参考人>

井口 泰泉

<第 32 回器具・容器包装専門調査会 専門参考人>

井口 泰泉

<第 33 回器具・容器包装専門調査会 専門参考人>

井口 泰泉

＜第 34 回器具・容器包装専門調査会 専門参考人＞

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 に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、疫学研究において、どの影響指標についても一貫した傾向の結果が得られていないことなどから、疫学研究の結果を基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。

BBP については DEHP や DBP と同様に、生殖・発生に係る毒性のうち特に児動物への影響が、最も感受性の高い影響であり、TDI 設定に当たり重要であると判断し、入手可能な 3 つの二世世代生殖毒性試験結果に基づいて検討を行った。これら 3 つの試験はそれぞれ適切に設計された試験であり、結果は信頼できると判断した。3 つの試験の結果から、最終的には Aso らの試験 (2005) 及び Nagao らの試験 (2000) において、児動物の AGD 短縮や体重低値が 100mg/kg 体重/日で認められていることに着目した。他方、Tyl らの試験 (2004) においては、250mg/kg 体重/日以上用量で児動物の AGD 短縮及び体重低値が認められた。これら 3 つの試験においては、同じ毒性所見であっても認められている用量に差異があり、さらに、Aso らの試験 (2005) 及び Nagao らの試験 (2000)

において児動物の AGD 短縮や体重低値が 100mg/kg 体重/日で認められていることを踏まえれば、50mg/kg 体重/日でも児動物の AGD 短縮及び体重低値が発現する可能性を否定できないと判断した。そのため、本専門調査会としては、3つの試験から、BBP 投与によるものと推定される健康影響に係る無毒性量を Nagao らの試験（2000）で得られた 20mg/kg 体重/日とすることが適当であると判断した。

以上より、ラットを用いた二世代生殖毒性試験の NOAEL 20 mg/kg 体重/日を不確実係数 100（種差 10、個体差 10）で除し、BBP の TDI を 0.2 mg/kg 体重/日と設定した。

I. 評価要請の経緯

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、フタル酸エステルはポリ塩化ビニル (PVC) を主成分とするプラスチックの可塑剤¹として使用される化学物質である。

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)、フタル酸ジブチル (DBP)、フタル酸ジイソデシル (DIDP)、フタル酸ジオクチル (DNOP) 及び BBP について、食品衛生法 (昭和 22 年法律第 233 号) における食品用器具・容器包装の規格基準の改正に係る意見が取りまとめられたことから、これら 6 種類について厚生労働省から食品健康影響評価が要請された。

II. 評価対象物質の概要

1. 名称・分子式・分子量・構造式

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

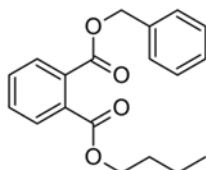
別名： フタル酸ブチルベンジル、Butyl benzyl phthalate、BBP、
1,2-Benzenedicarboxylic acid butyl phenylmethyl ester

CAS No.： 85-68-7

分子式： $C_{19}H_{20}O_4$

分子量： 312.4

構造式*：



(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質データベース (US NML HSDB) 2010 より改変)

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

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℃

沸点： 370℃

引火点： 198℃

蒸気圧： ほとんどない (20℃)

比重 (水=1) : 1.1

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

2.82 mg/L (20℃) **

2.69 mg/L (25℃) **

オクタノール／水分配係数： log Pow=4.77

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

生物濃縮性： 生物濃縮係数 (BCF)² : 663 (ブルーギル) **

(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、***通商産業省 1975)

3. 国内製造量・輸入量

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、いずれの年度も 1,000 トン未満であった (経済産業省 2012、2013、2014)。

4. 用途

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) の可塑剤として使用される。そのほか、セラミックバインダー用及びアクリル系塗料用の可塑剤として用いられる (CERI・NITE 2007a)。また、BBP は塩化ビニル樹脂、酢酸ビニル樹脂、ポリスチレン、ニトロセルロース等との相溶性が良く、電線被覆、床壁用タイル、塗料、人造皮革・室内装飾品等に使用される (化学工業日報社 2012)。

5. 各国規制等

(1) 食品用の器具・容器包装に関する規制

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

① 国内規制

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されていない。

② 米国

連邦規則集第 21 巻（カッコ内は該当セクション）における間接食品添加物として、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架橋促進剤等の溶剤（§177.2420）並びに原料ポリマー中の可塑剤（§178.3740）への使用が、一部条件付³ではあるが、認められている（FDA 2013）。

また、消費者製品安全性改善法 2008（Consumer Product Safety Improvement Act of 2008 : CPSIA 2008）の§108 に基づくフタル酸エステル類規制により、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、DEHP、DBP、BBP、DINP、DIDP 又は DNOP がいずれも 0.1%を超えて含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）。対象製品例として、乳幼児用ボトル、シッピーカップ⁴がある（CPSC 2011）。

③ 欧州連合（EU）

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

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

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

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

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

⁵ アセチル化脂肪酸モノ及びジグリセリド、アジピン酸とグリセロール又はペンタエリスリトールのポリエステル、アジピン酸と 1,2-プロパンジオール、1,3-又は 1,4-ブタンジオール又はポリプロピレングリコールのポリエステル、アセチルクエン酸トリブチル、クエン酸トリエチル、DBP、BBP、アジピン酸ビス (2-エチルヘキシル)、セバシン酸ジブチル、DEHP、エポキシ化大豆油、ジアセチルモノラウリン酸グリセロール、フタル酸ジエステル (C₈-C₁₀)、フタル酸ジエステル (C₉-C₁₁)、1,2-シクロヘキサンジカルボン酸

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

- (a) 繰り返し使用する材料又は製品への可塑剤
- (b) 非脂肪性食品に単回使用する材料又は製品の可塑剤
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除く
- (c) 加工助剤、最終製品中濃度 0.1 %以下

(2) その他

国内において、BBP は水質に関する要検討項目に設定されている。

目標値 (mg/L) : 0.5 (暫定) (厚生労働省 2014 年 4 月時点)

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。

Ⅲ. 安全性に係る知見の概要

1. 体内動態

(1) 吸収・排泄

① 吸収・尿中排泄

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 ^{14}C で環標識した BBP (^{14}C -ring BBP) を 2、20、200 又は 2,000 mg/kg 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 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、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 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 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 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. 1986）。また、EU-RAR (2007) によれば、Lake ら (1978) 及び BIBRA (1978) の報告によると、ラットに ^{14}C -ring BBP を 16、160 又は 1,600 mg/kg 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%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。

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

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 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 が雄で 88%、雌で 91%回収された。尿中からは投与量の約 4%がフタル酸として回収され、BBP は検出されなかった（Erickson 1965）。

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、安定同位体である重水素標識 BBP (d_4 -BBP) 253 μg 又は 506 μg を朝食に混ぜて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) が高用量投与群のみで投与量の 6%が検出された。（Anderson et al. 2001）。

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

② 胆汁排泄、腸肝循環

静脈内投与における知見であるが、ラットにおいて BBP 代謝物の腸肝循環が報告されている。雄 F344 ラットに [^{14}C -ring] BBP を 20 mg/kg 体重で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、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、グルクロン酸抱合された MBP 及び MBzP (投与量の 26% 及び 13%)、遊離型の MBP 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%) 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 MBzP (投与量の 15% 及び 2%)、遊離型の MBP 及び MBzP (投与量の 1.8% 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、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、投与量の 74% が尿中に、19% が糞中に排泄された。

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)。

(2) 分布

① 組織分布

EU-RAR (2007) によれば、Lake ら (1978) 及び BIBRA (1978) の報告によると、ラットに ^{14}C -BBP を 16、160 又は 1,600 mg/kg 体重で経口投与し、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り、組織における BBP の蓄積を示す証拠はなかった。

また、EU-RAR (2007) によれば、Monsanto (1997) の報告によると、未成熟の雌 Alpk:APf Sprague Dawley (Alpk:APf SD) ラット (20~22 日齢、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 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られた。BBP 及び MBzP はいずれも検出限界 (0.04 mg/L) 未満であったが、MBP 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。

静脈内投与における知見であるが、以下の報告がある。

雄 F344 ラットに ^{14}C -BBP 20 mg/kg 体重を単回静脈内投与し、投与後 5 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エステル代謝物及び総 ^{14}C の血中放射能は投与後 5 分に最大値 (それぞれ投

与量の 2%未満、10%及び 20%) を示した後、速やかに減少し、血中半減期は BBP で 10 分、モノエステル代謝物で 5.9 時間及び総 ^{14}C で 6.3 時間であった。また、総 ^{14}C は速やかに脳、肺、肝臓、腎臓、脾臓、精巣、小腸、筋肉、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 時間後にはほとんど検出されなくなった。各組織におけるモノエステル代謝物及び総 ^{14}C の半減期は肝臓、腎臓、筋肉、皮膚及び小腸で 4.5~7.3 時間、脂肪、脳、肺、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. 1986)。

② 胎児・母乳への移行

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巣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 日にかけて 500 mg/kg 体重/日の BBP (1.6 mmol/kg 体重/日)⁷を強制経口投与し、最終投与 2 時間後の胎児精巣中に、MBP (124 μM) 及び MBzP (21 μM)⁸ が検出された。著者らは、MBP が精巣中の主な代謝物であり、代謝物を比較すると MBP は MBzP より約 5 倍高い濃度値であったとしている (Clewett et al. 2010)。

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 $\pm$ 標準偏差 (範囲、検出数)⁹は、母乳で $0.75 \pm 0.80 \mu\text{g/L}$ (0.06~4.4 $\mu\text{g/L}$ 、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) であった (尿中濃度の記載はなし)。モノエステル体¹⁰について、MBzP 濃度は母乳中で $0.64 \pm 0.63 \mu\text{g/L}$ (0.50~4.4 $\mu\text{g/L}$ 、3/42 名) 及び尿中で $16 \pm 10 \mu\text{g/L}$ (2.2~38 $\mu\text{g/L}$ 、38/38 名) であった (MBzP の血漿中濃度の記載はなし)。MBP 濃度は母乳中で $1.2 \pm 1.3 \mu\text{g/L}$ (0.54~5.7 $\mu\text{g/L}$ 、11/42 名)、血漿中で $1.8 \pm 3.3 \mu\text{g/L}$ (0.54~20 $\mu\text{g/L}$ 、17/36 名) 及び尿中で $53 \pm 45 \mu\text{g/L}$ (5.1~198 $\mu\text{g/L}$ 、38/38 名) であった (Hogberg et al. 2008)。

⁷ BBP 分子量に 312.4 を用いて本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。

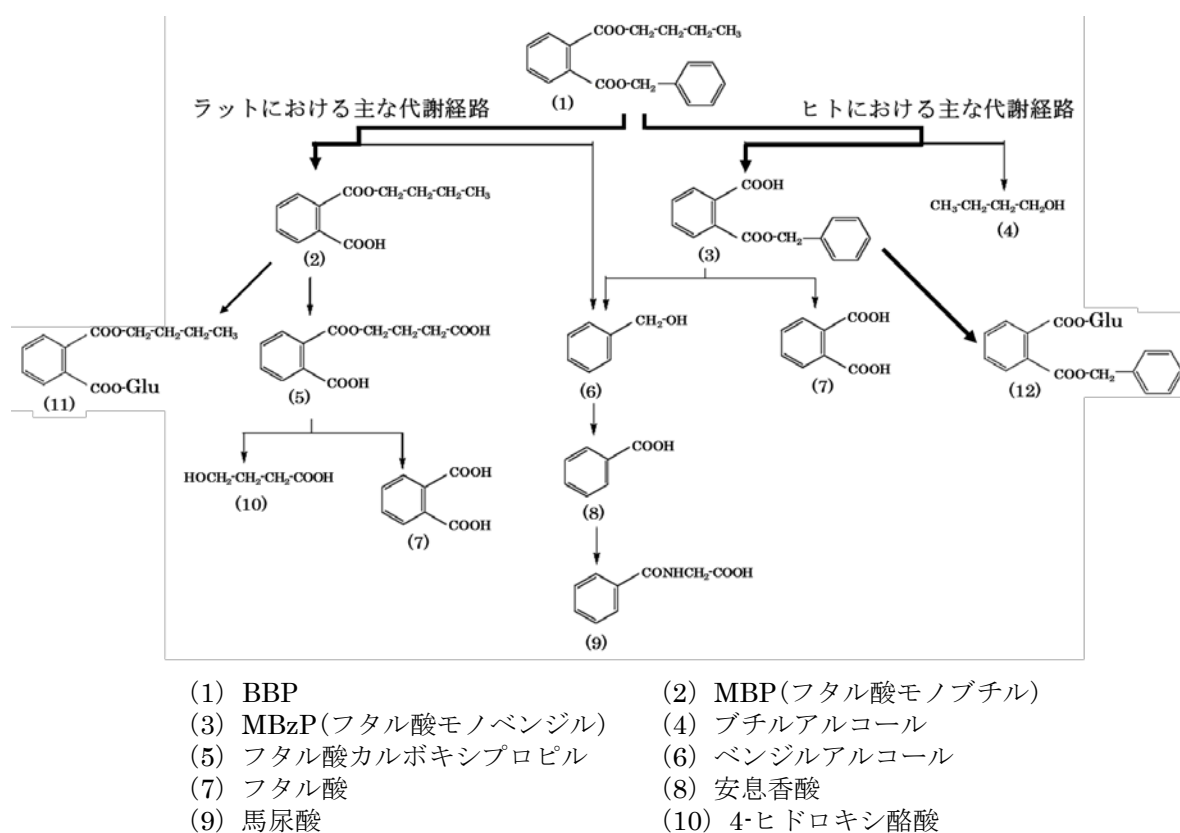
¹⁰ グルクロン酸抱合されていたモノエステル体を酵素により脱抱合後に測定。

本試験では数種類のフタル酸エステル及び代謝物の濃度が測定されている。著者らは、ほとんどの母乳及び血漿サンプルにおいてフタル酸エステル及び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、尿は母乳及び血漿よりもフタル酸エステル代謝物について有用な情報を与える (more informative) ものであったとしている。また、母乳及び血液の分析は乳児のフタル酸エステルへの暴露のサーベイランスには薦められないとしており、尿はフタル酸エステルのモニタリングに適しているが、母乳を与えている (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ことはできないとしている (Hogberg et al. 2008)。

日本人の母乳 11 検体の全てから MBP 及び MBzP¹¹が検出された。MBP 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 (範囲 0.7~74.3 µg/L) であった (高取ら 2007)。

(3) 代謝

BBP の生体内における代謝経路は図 III-1 のように推定されている。



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。

(11) MBP グルクロニド
(グルクロン酸抱合体)

(12) MBzP グルクロニド
(グルクロン酸抱合体)

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

*一部改変

① 加水分解及びグルクロン酸抱合

雄 F344 ラットに [^{14}C -ring] BBP を 2、20、200 又は 2,000 mg/kg 体重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与量の 21、20、14 及び 2% であった (Eigenberg et al. 1986)。また、雄 Wistar Imamichi ラット 2 匹に BBP を 3.6 mmol/kg 体重/日 (1,125 mg/kg 体重/日相当¹²⁾) で 3 日間経口投与し、尿を分析した試験では、尿中の MBP と MBzP 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 であった (Mikuriya et al. 1988)。

雌 Wistar ラット (体重 180~200g、各投与群 5 匹) に、コーン油に溶解した 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は、MBP が 29~34%、MBzP が 7~12%、安息香酸の主代謝物である馬尿酸が 51~56%、フタル酸が 2~3%、 ω -酸化された MBP であるフタル酸カルボキシプロピルが 1~2% 及び安息香酸がごく少量あった。なお、Eigenberg 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)。

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、安定同位体である重水素標識 BBP (d_4 -BBP) 非摂取群 (コントロール) と 253 μg 又は 506 μg 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¹³⁾の尿中排泄量が調べられた。投与後 24 時間までの尿中に、重水素標識フタル酸モノベンジル (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) が高用量投与群のみで投与量の 6% が検出された。著者らは、BBP の主な代謝物は MBzP 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

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

¹³ グルクロン酸抱合されていたモノエステル体を酵素により脱抱合後に測定。

泄されるとしている (Anderson et al. 2001)。

米国の国民健康栄養調査 (NHANES) 1999-2000 における 6 歳以上の男女の尿サンプル 328 検体を用いて、 β -グルクロニダーゼによる前処理の有無により、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 al. 2003)。本データから、ヒトでは尿中に排泄された MBzP の約 93% はグルクロン酸抱合体と考えられる。

② *in vitro* 試験

EU-RAR (2007) によれば、Lake ら (1978) 及び BIBRA (1978) の報告によると、Albro と Thomas (1973) の方法の改良法により、*in vitro* における雄 SD ラットの肝臓及び小腸粘膜細胞による [^{14}C -ring] BBP の加水分解活性が調べられた。その結果、肝臓の非特異的アルカリエステラーゼによる 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 $1.64 \mu\text{mol/hr/mg protein}$ であった。加水分解生成物は同定できなかったが、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 に代謝されることが示された。

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水分解活性が調べられている (Hanioka et al. 2012)。BBP から MBzP への加水分解における S_{50} 、 CL_{max} 及び V_{max}^{14} は、 $71.7 \mu\text{M}$ 、 $91.3 \mu\text{L/min/mg protein}$ 及び $13.0 \text{ nmol/min/mg protein}$ であった。一方、BBP から MBP への加水分解では、MBzP への加水分解と比較して、 S_{50} ($95.4 \mu\text{M}$) は同レベルであったが、 CL_{max} ($2.38 \mu\text{L/min/mg protein}$) 及び V_{max} ($0.39 \text{ nmol/min/mg protein}$) 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り高いことを示している。

さらに、ヒト、サル、イヌ、ラット及びマウスの肝ミクロソーム画分を用いて、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。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 への加水分解活性は $75 \text{ nmol/min/mg protein}$ であり、MBP への加水分解活性は $2 \text{ nmol/min/mg protein}$ であった) のに対し、サル、ラット及びマウスでは

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

MBP への加水分解活性が MBzP より高く、BBP から MBzP 及び MBP へ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. 2014)。

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

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) に酸化される (NTP-CERHR 2003)。さらに、炭素数 3~7 の直鎖飽和脂肪酸は、容易に 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 Carlo 1990)。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、主として馬尿酸 (グリシン抱合体) として排泄される (JECFA 2001)。

(4) 体内動態のまとめ

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 へ代謝されるが、ヒトでは主に MBzP へと代謝される。

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 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 及び MBP が検出されており、MBP が BBP 及び MBzP より高い濃度で検出された。

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、遊離体又はグルクロン酸抱合体として、主に尿中に排泄される。

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。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えられる。

2. 実験動物等における影響

(1) 急性毒性試験

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

(2) 亜急性毒性試験

① 14 日間反復投与試験 (ラット、混餌)

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

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

- ①絶対重量は低用量群で増加し、高用量群で減少しており、変化が一定していないこと、
- ②相対重量は全投与群で増加しているが、大きな変化ではないこと、
- ③組織学的変化として、肝臓では最高用量 (1,542 mg/kg 体重/日) 投与群の半数のラットに軽微な変化 (軽度の多病巣性の慢性肝炎) がみられるのみであり、腎臓では全投与群ではあるが少数のラットに変化 (近位尿管再生) があったのみであること

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捉えることは困難であり、LOAEL の根拠所見とはしないと判断した。

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

¹⁵ Hammond ら (1987) の試験成績は、「2. (1) 急性毒性」、「2. (2) ③3 か月間反復投与試験 (ラット、混餌)」、「2. (2) ④3 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。

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/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/日投与群を含め、毒性所見と判断した。

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

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 を 447 mg/kg 体重/日とし、NOAEL は設定できないと判断した。

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

投与群 ¹⁾ (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 ²⁾ ・ 精巣上体の萎縮 ²⁾ ↓ 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) ²⁾ ・ 精巣上体の管腔上皮の壊死を伴う変性 ²⁾ ・ 精巣上体の管腔内の未熟な精子形成細胞 ²⁾ ↓ 骨髄細胞数 ³⁾ ↑ 血漿中 FSH ⁴⁾ 濃度
890 以上 (飼料中 1.25%以上)	なし
447 以上 (飼料中 0.625%以	↑ 血漿中 LH 濃度

上)	
----	--

- 1) BBP 摂取量は NTP-CERHR (2003) の推定
- 2) 有意差の記載なし
- 3) 大腿骨から骨髓を採取し、有核細胞数をカウントしたもの (106 cells/ml)
- 4) FSH : 卵胞刺激ホルモン

② 3 か月間反復投与試験 (ラット、混餌)

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

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

本専門調査会において毒性と判断した所見を表 III-2 に示す。

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

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

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

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

381 mg/kg 体重/日であるとしている。

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

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

表 III-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 ¹⁾ ・貧血（軽微） ¹⁾	毒性所見なし
雄：381 以上 雌：422 以上	・脾臓の組織変化 ^{1) 2)}	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) 脾臓内分泌部では細胞空胞化を伴う脾島の拡大と脾島周辺における鬱血がみられ、一部の動物で脾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。脾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。

③ 3 か月間反復投与試験（ラット、混餌）

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

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

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 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 750 mg/kg 体重/日以上 of 投与群の雄で観察された。

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、絶対重量の記載がなく、相応する病理組織学的変化もみられないことから、毒性所見としないと判断した。

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

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

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 1,500 mg/kg 体重/日と判断した。

④ 26 週間反復投与試験 (ラット、混餌)

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

本専門調査会において毒性と判断した所見を表 III-3 に示す。

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/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、著者らは体重増加量の減少の影響である又は BBP の暴露とは関係ないと考えられるとしている。

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重量の増加は被験物質の毒性影響とすべきと判断した。

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 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 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 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 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。

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

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

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

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

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

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

投与群 ¹⁾ (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） ²⁾ ↓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 ²⁾ ↑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

⑤ 3 か月間反復投与試験（イヌ、混餌）

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

雄の低用量及び高用量群（400 及び 1,852 mg/kg 体重/日）と雌の中用量及び高用量群（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えしている。

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

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

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た。したがって、本試験の LOAEL 及び NOAEL を設定することは適切ではないと判断した。

<参考¹⁸⁾>

⑥ 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

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が報告されている。

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いる¹⁹⁾。2 年間試験と同じ用量（6,000、12,000 及び 24,000 ppm：300、600 及び 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 又は 10 匹）を用い、投与開始後 1 か月又は 1 年の時点で、ペルオキシゾーム増殖の指標となる 2 種類の酵素マーカー、パルミトイル CoA オキシダーゼ及びカルニチンアセチルトランスフェラーゼの酵素活性が測定された。陽性対照として DEHP（12,000 ppm）が用いられた。

その結果、カルニチンアセチルトランスフェラーゼ活性は、6,000 ppm

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。

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

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

	BBP		DEHP ¹⁾
	0 ppm	12,000 ppm	12,000 ppm
投与開始 1 か月後			
パルミトイル CoA オキシダーゼ ^a (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 ^b (nmol/min/mg)	5.0±1.2	36.8±13.6	83.7±28.5
1 年後			
パルミトイル CoA オキシダーゼ ^a (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 ^b (nmol/min/mg)	17.13±6.89	45.29±6.82	72.20±10.46

1) DEHP は試験の最後 3 週間のみ投与。

<参考²⁰⁾>

⑦フタル酸エステル類の PPAR α を介した肝臓中酵素発現量の比較試験

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

²⁰⁾ 特定の酵素発現量を測定した試験であることから、参考とする。

性タンパク質 α サブユニット (TP α) 及び 3-ケトアシル CoA チオラーゼ (TP β) の発現量が測定された。本試験の結果を表 III-5 に示す。

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

表 III-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 ¹⁾	Xlog P ²⁾	PT ³⁾	PH ³⁾	VLCAD ³⁾	TP α ³⁾	TP β ³⁾
未投与	—	—	—	1.00 ± 0.11	1.00 ± 0.16	1.00 ± 0.08	1.00 ± 0.32	1.00 ± 0.11
DEP ⁴⁾	222.24	2.42	2.606	0.98 ± 0.16	1.02 ± 0.01	1.04 ± 0.03	1.32 ± 0.47	1.18 ± 0.18
DBP ⁴⁾	278.34	4.50	4.406	1.04 ± 0.26	1.20 ± 0.04*	0.92 ± 0.07	1.64 ± 0.19*	1.17 ± 0.07
BBP ⁴⁾	312.37	4.73	4.821	1.44 ± 0.04*	1.16 ± 0.06	0.95 ± 0.05	1.90 ± 0.18*	1.32 ± 0.06*
DCP ⁴⁾	330.42	—	5.624	1.25 ± 0.18	1.08 ± 0.07	0.97 ± 0.04	1.96 ± 0.33*	1.34 ± 0.13*
DEHP ⁴⁾	390.56	7.60	7.644	1.59 ± 0.14* ⁵⁾	1.59 ± 0.06* ⁵⁾	1.22 ± 0.01*	2.60 ± 0.28*	1.73 ± 0.19*
DEHA ⁴⁾	370.57	—	6.834	1.31 ± 0.18* ⁵⁾	1.37 ± 0.07* ⁵⁾	1.34 ± 0.07*	2.67 ± 0.19*	1.78 ± 0.26*

* 未投与群と比較し有意差あり ($p < 0.05$)

1) オクタノール／水分配係数

2) 推定オクタノール／水分配係数

3) PT : ペルオキシゾームチオラーゼ、PH : ペルオキシゾーム二官能性タンパク質、VLCAD : 超長鎖アシル CoA 脱水素酵素、TP α : 三官能性タンパク質 α サブユニット、TP β : 3-ケトアシル CoA チオラーゼ

4) DEP : フタル酸ジエチル、DBP : フタル酸ジブチル、DCP : フタル酸ジシクロヘキシル、DEHP : フタル酸ジ (2-エチルヘキシル)、DEHA : アジピン酸ジ (2-エチルヘキシル)

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

<参考²¹⁾>

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（ラット、強制経口）

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

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

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

表 III-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）

	2週間投与	4週間投与
--	-------	-------

²¹⁾ 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。

被験物質 (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

⑨ 亜急性毒性試験のまとめ

本専門調査会としては、ラットを用いた亜急性毒性試験において、400mg/kg 体重/日以上での投与群での血漿中 LH 濃度の上昇及び脾臓の組織変化 (Agarwal et al. 1985、Hammond et al. 1987)、600 mg/kg 体重/日以上での投与群での MCH 及び MCHC の増加並びに肝臓重量の増加 (NTP 1997a)、1,000 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)、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

び精巣上体の重量の減少並びに精細管萎縮（Agarwal et al. 1985、NTP 1997a）、1,500 mg/kg 体重/日投与群での精巣上体の萎縮及び血漿中テストステロン濃度の低下（Agarwal et al. 1985）並びに 1,700 mg/kg 体重/日投与群での貧血及び精子数減少（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ら、Agarwal ら（1985）及び Hammond ら（1987）の試験においては、明らかな毒性所見と捉えることは困難又は毒性所見としないと判断した。

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

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

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

（３）慢性毒性試験及び発がん性試験

① 103 週間発がん性試験（マウス、混餌）

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

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（有意差の記載なし）。

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に関連しなかったとしている。

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

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 を本試験の最高用量である 2,058 mg/kg 体重/日、雌の NOAEL を本試験の最高用量である 2,074 mg/kg 体重/日と判断した。

② 103 週間発がん性試験（ラット、混餌）

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

本専門調査会において毒性と判断した所見を表 III-7 に示す。

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 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、雌の摂餌量は対照群の 70～80%であった（いずれも有意差の記載なし）。

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

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

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

表 III-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	（死亡例増加のため 29～30 週でと殺）	↑ 単核細胞白血病

(12,000 ppm)		(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 及び 12,000 ppm、雌：0、6,000、12,000 及び 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 及び 12,000 ppm 投与群で 120、240 及び 500 mg/kg 体重/日、雌の 6,000、12,000 及び 24,000 ppm 投与群で 300、600 及び 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 III-8 に示す。

病理組織検査において、脾臓に腫瘍性病変の増加が認められており、雄の 500 mg/kg 体重/日投与群で脾臓の腺房細胞腺腫（20%、 $p=0.016$ ）及び腺房細胞腺腫＋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/日投与群では脾臓の腺房細胞腺腫が 2/50 例（4%）にみられたが有意差はなかった（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、雄で脾臓に腫瘍が発生したことから、雌における脾臓の腺房細胞腺腫も 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、脾臓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 evidence of carcinogenic activity)²² と評価している。また、雌の F344/N ラットにおける発がん性は、膵臓の腺房細胞腺腫及び膀胱の移行上皮乳頭腫の発生率の僅かな増加に基づき、発がん性の証拠は不明確である (equivocal evidence of carcinogenic activity) と評価している。

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/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/日投与群以上の全投与群で毒性所見と判断した。

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 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/日投与群の肝臓相対重量の増加及び雄の 240 mg/kg 体重/日以上投与群の精巣上体相対重量の増加が有意であった (いずれも $p < 0.05$)。

EU-RAR (2007) は、雄の NOAEL を腎臓重量増加に基づき 240 mg/kg 体重/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、雌の LOAEL を腎臓の発生頻度増加に基づき 300 mg/kg 体重/日としている。

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

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づき、発がん性に関する雄の 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、膵臓及び膀胱に関する著者らの考察を是認し、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、発がん性に関する NOAEL を本試験の最高用量である 1,200 mg/kg 体

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。

重/日と判断した。一方、非腫瘍性病変に関して、皮膚の棘細胞増殖及び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 III-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) ¹⁾	雄 (60 匹/群)	雌 (60 匹/群)
雄：実施せず 雌：1,200 (飼料中 24,000 ppm)		↓ 体重 ⁴⁾ ↑ 膀胱移行上皮過形成
雄：500 雌：600 (飼料中 12,000 ppm)	↓ 体重 ⁴⁾ ↑ 睪臓の腺房細胞腺腫 ↑ 睪臓の腺房細胞腺腫 + 腺房細胞腺癌 ↑ 睪臓の腺房細胞の局 所的な過形成 ²⁾ ↑ 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 ³⁾
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 ²³⁾>

²³⁾ 給餌制限条件下での試験であることから、参考とする。

④ 食餌制限試験（ラット、混餌）

NTP（1997b）は、ラット及びマウスにおいて食餌制限及びこれに伴う体重減少は寿命を延長し腫瘍発生頻度を減少させることが知られているため、自由に餌を摂取させた条件で混餌投与した上述の③2年間慢性毒性及び発がん性試験（NTP 1997a）と併せて、給餌を制限した条件で2年間又は生涯にわたって混餌投与した試験を報告している。この試験では、F344/Nラット（雌雄、各群50又は60匹、6週齢）にBBP（雄：0及び12,000 ppm、雌：0及び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III-9に示す。

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

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匹は全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ると考察している。

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腫又は癌腫を誘発したと考えた。

表 III-9 F344/N ラット食餌制限試験の結果 (NTP 1997b)

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

* 対応する対照群と比べて統計学的に有意な増加又は減少を示す。

- 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。
- 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。
- 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。
- BBP 摂取量 (mg/kg 体重/日) は記載されていない。
- 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。
- 生存数 / 試験対象数
- 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、他は全て乳頭腫であった。
- 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/日投与群のマウスで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、雄の膀胱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/日投与群で膀胱の腺房細胞腺腫及び膀胱の移行上皮乳頭腫の僅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 III-10 に示す）で、投与開始から 2 週間後までの間に、2,000～4,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄の一部動物に歩行中の後肢の硬直（stiffness）が観察された。この変化は可逆性で、BBP 投与休止後 1～2 日以内に消失した（Hammond et al. 1987）。なお、同等以上の用量を投与した F344 ラット（NTP 1982）や、2,000 mg/kg 体重/日未満の用量を投与した SD ラット又は Wistar ラット（Hammond et al. 1987）には、類似する変化が観察されなかった。

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

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

本専門調査会としては、上記の所見より、一般毒性の LOAEL を 1,500 mg/kg

体重/日、NOAEL を 1,000 mg/kg 体重/日と判断した。

表 III-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

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 及び 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、中枢及び末梢神経系について行われた。死亡や、中枢神経系における病理組織学的変化は発生しなかったが、3,000 mg/kg 体重/日投与群では歩行中に一過性の硬直（stiffness）が観察された。

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

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

（5）免疫系への影響

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

（6）内分泌系及び生殖・発生への影響

① 10 週間改良型交配試験（ラット、混餌）

NTP（1997a）は、F344/N ラットを用いて、10 週間反復投与試験を改良した繁殖試験を行った。雄ラット（各群 15 匹、6 週齢）に BBP（0、300、2,800 及び 25,000 ppm : 0、20、200 及び 2,200 mg/kg 体重/日相当）を 10 週間混餌投与し、2 日間の回復期間を設けた後、1 匹の投与雄に対して 2 匹の BBP 未投与の雌（20～24 週齢）を同居させ、7 日間の交配を行った。雌は膣栓又は精子が検出された最初の日に雄から離し、妊娠 13 日に剖検が行われた。雄は交配させた後、最終投

与の 10 日又は 11 日後に剖検が行われた。病理組織検査は、0 及び 2,200 mg/kg 体重/日投与群の雄ラットについて行われた。精巣、精巣上体、精囊及び前立腺については、全ての投与群で検査され、精巣上体の精子検査も実施された。

本専門調査会において毒性と判断した所見を表 III-11 に示す。

精巣上体の精子検査において、20、200 及び 2,200 mg/kg 体重/日投与群の精子数は、それぞれ対照群の 87、70 及び 0.2 % であり、200 mg/kg 体重/日以上投与群において精子数減少が有意であった ($p \leq 0.05$) (NTP 1997a)。

NTP-CERHR (2003) は、この 10 週間試験において観察された 200 mg/kg 体重/日投与群の有意な精子数減少について、次のように考察している。精巣上体尾部の精子数は射精によって有意に減少することを示す相当数の報告があり、対照群の 50%未満まで減少した報告例 (Judd et al. 1997、Ratnasooriya et al. 1987) もある。ラットでは精巣上体の精子数が交配後に正常値に戻るまでには少なくとも 4~7 日必要であることが報告されている (Ruangsomboon et al. 1985)。さらに、精子の分析法をレビューした NTP-CERHR の専門家パネルは、精子数データの射精による交絡を避けるために、交配と剖検の間には少なくとも 1 週間おくべきであるとの見解を示している (Seed et al. 1996)。しかしながら、この 10 週間試験において、200 mg/kg 体重/日投与群では 13/15 例の雄が雌に膣栓が検出されてから 4 日未満でと殺されたが、対照群では交配後に同様の間隔でと殺されたのは 7/15 匹のみであった。このことから、専門家パネルは 200 mg/kg 体重/日投与群の精子数の減少は疑わしいと判断し、2,200 mg/kg 体重/日投与群における影響は投与及び用量に関連するとして、NOAEL に 200 mg/kg 体重/日を選択した。ただし、この値について専門家パネルは、雌における影響を評価するための指標の欠如や F1 世代における生殖系の評価の欠如を理由に、正確に NOAEL を示していない可能性があることを指摘している。

EU-RAR (2007) は、対照群と比較した精巣上体の精子数の用量依存的な減少は、BBP の 200 mg/kg 体重/日投与群から報告されており、NOAEL は 20 mg/kg 体重/日であったとしている。交配から剖検までの日数を考慮に入れて解析すると、200 mg/kg 体重/日投与群の精子数減少は、5%の有意差水準では対照群と比較して有意ではなかったが、用量依存的な精巣上体の精子数減少は明らかであったとしている。また、受胎能について、血液学的検査値の変化、体重低値、前立腺及び精巣重量の減少、精細管変性並びに交配後に妊娠がみられなかったことに基づき、NOAEL を 200 mg/kg 体重/日と判断している。全身毒性について、血液学的パラメータ (RBC 減少、MCH 増加及び血小板数増加) 及び組織重量の変化に基づき、NOAEL を 200 mg/kg 体重/日と判断している。

なお、この 10 週間試験 (F344 ラット、混餌) と並行して 26 週間試験 (F344 ラット、混餌) が実施されており、交配は行われていないが 10 週間試験と同一の

指標を用いて雄の影響が評価されている。両試験の成績を比較すると、体重増加量、臓器重量、病理組織学的所見及び精子運動性については同様であったが、10週間試験の 200 mg/kg 体重/日投与群の精子数が 30%減少したのに対して、26 週間試験の 550 mg/kg 体重/日投与群の精子数は減少していない。

本専門調査会としては、200 mg/kg 体重/日投与群でみられた精子数の減少について、交配から剖検までの日数を考慮した解析では有意差はないこと及び対照群の値が有効でない可能性があるという指摘があることから、毒性所見とするか判断不能であった。

本専門調査会としては、精細管萎縮等に基づき、LOAEL を 2,200 mg/kg 体重/日と判断した。また、200 mg/kg 体重/日投与群でみられた精子数の減少を毒性所見とするか判断不能であることから、本試験の NOAEL を設定することは適切ではないと判断した。

表 III-11 F344 /N 雄ラット 10 週間改良型交配試験（混餌、未投与雌と交配）
(NTP1997a)

投与群 (mg/kg 体重/日) ¹⁾	雄 (15 匹/群)
2,200 (飼料中 25,000 ppm)	↓最終平均体重、体重増加量 ↓摂餌量 ²⁾ ↓精巣、前立腺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、巨細胞 ↑精巣上体：精子過少症、尾部の慢性炎症、残屑 ↓精巣上体の精子数（対照群の 0.2%） ↑交配成立までの日数 ³⁾ ↓交尾率 ⁴⁾ ↓授胎率 ⁵⁾ （交配を行った BBP 未投与の雌） ・軽微な貧血

1) NTP-CERHR (2003) による推定

2) 摂餌量の有意差の記載なし

3) 雌雄の同居開始後、雌に精子が確認された日までの日数

4) 雄の交尾率＝（雌の精子確認動物数）÷（雄と同居させた雌の動物数）

5) 雄の授胎率＝（剖検時の妊娠動物数）÷（雌の精子確認動物数）

②一世代生殖毒性試験（ラット、混餌）

NTP-CERHR（2003）によれば、TNO NaFRI（1993）が Wistar ラットを用いて OECD ガイドライン 415 に沿った一世代生殖毒性試験を実施している。一群当たり雄 12 匹及び雌 24 匹のラットに BBP（0、0.2、0.4 又は 0.8%）を混餌投与し、2 回の交配が行われた。最初の交配前に、雄に対して 10 週間、雌に対して 2 週間 BBP を投与し、2 回目の交配による出生児の離乳（生後 21 日）まで投与を継続した。1 回目の交配による出生児が離乳した後、7～13 日の間隔を空けて 2 回目の交配を行った。各投与群における体重当たりの BBP 摂取量は、雄の交配前 10 週間が 0、108、206 及び 418 mg/kg 体重/日、雌の交配前 2 週間が 0、106、217 及び 446 mg/kg 体重/日、妊娠期間が 0、116、235 及び 458 mg/kg 体重/日並びに哺育期間が 0、252、580 及び 1,078 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 III-12 に示す。

標準的な生殖指標（受胎能、着床及び繁殖能）は全て正常範囲内であった。

0.8% BBP 投与群の親動物の雌において肝臓の相対重量が有意に増加したが、本専門調査会としては、絶対重量の記載がなく、肝臓の病理組織学的所見は正常であったことから、肝臓の相対重量の増加を毒性所見としないと判断した。

児動物については、0.8% BBP 投与群で哺育期間中の児動物の平均体重が僅かに減少し、この体重減少は 2 回目の交配で生まれた児動物の生後 21 日で統計学的有意に達した。これについて TNO NaFRI（1993）は、生後 21 日の所見は児動物による生後 14 日以降の飼料中 BBP の直接摂取に起因すると考察している。

TNO NaFRI（1993）及び NTP-CERHR（2003）は、繁殖能の NOAEL を雄で 418 mg/kg 体重/日、雌で 446 mg/kg 体重/日とした。また、親動物の全身毒性の NOAEL を雄で 206 mg/kg 体重/日、雌で 217 mg/kg 体重/日、LOAEL を雌における体重増加量の減少及び肝臓重量の増加に基づき雄で 418 mg/kg 体重/日、雌で 446 mg/kg 体重/日とした。

本専門調査会としては、親動物の雄について、NOAEL を本試験の最高用量である 418 mg/kg 体重/日とし、親動物の雌について、体重増加量の減少に基づき、LOAEL を 690mg/kg 体重/日、NOAEL を 362mg/kg 体重/日と判断した。親動物の生殖能について、NOAEL を本試験の最高用量である 690 mg/kg 体重/日と判断した。また、児動物について、生後 21 日の体重低値に基づき、LOAEL を 690 mg/kg 体重/日、NOAEL を 362 mg/kg 体重/日と判断した²⁴。

²⁴ 雌の LOAEL 及び NOAEL について、妊娠期間を 22 日、哺育期間を 22 日と仮定し、全投与期間の BBP 摂取量の加重平均（（BBP 摂取量×期間）/投与日数）を算出した。

親動物の雌及び児動物の LOAEL、親動物の生殖能の NOAEL：

$(446 \times 14 + 458 \times 22 + 1,078 \times 22) / (14 + 22 + 22) = 690 \text{ mg/kg 体重/日}$

親動物の雌及び児動物の NOAEL：

$(217 \times 14 + 235 \times 22 + 580 \times 22) / (14 + 22 + 22) = 362 \text{ mg/kg 体重/日}$

表 III-12 Wistar ラット一世代生殖毒性試験（混餌）（TNO NaFRI 1993）

投与群 (mg/kg 体重/日) ¹⁾	親動物 (F0)		児動物 (F1)
	雄(12 匹/群)	雌 (24 匹/群)	
雄：418 雌：①446 ②458 ③1,078 (飼料中 0.8%)	毒性所見なし	↓妊娠及び哺育期 間の体重増加量	↓PND21 の体 重 (F1 _b) ²⁾
雄：206 雌：①217 ②235 ③580 (飼料中 0.4%)	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
雄：108 雌：①106 ②116 ③252 (飼料中 0.2%)	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

本表は NTP-CERHR (2003) の Table7-14 (ページ II-54) をもとに作成。

1) 雄は交配前 10 週間の投与量、雌は①交配前 2 週間②妊娠期間③哺育期間の投与量を示す

2) F1_b は 2 回目の交配で生まれた児動物

③生殖毒性スクリーニング試験（ラット、強制経口）

Piersma ら (1995) は、WU ラット（雄雌、各群 10 匹、10-11 週齢）を用いて、BBP（0、250、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日、コーン油に溶解）の強制経口投与による生殖毒性スクリーニング試験を行った。本試験は OECD 421 プロトコールに従って実施された。雌雄のラットに交配前 14 日から投与を開始し、雌雄を 1 対 1 で同居させて最大 14 日間交配させた。交配がみられた場合は雌雄を別離させた。雄は 29 日間投与した後にと殺し、剖検が行われた。妊娠雌は分娩後 6 日まで投与し、非妊娠雌は交配期間終了から 28 日間投与した後にと殺し、剖検が行われた。児動物は生後 1 及び 6 日にと殺して外部奇形の検査が行われた。一部のデータについてのみ統計学的有意差の検定が行われた。

本専門調査会において毒性と判断した所見を表 III-13 に示す。

妊娠した親動物 (F0) は、0、250、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群において、それぞれ 10 匹中 9、9、7 及び 4 匹であった（有意差の記載なし）。

親動物 (F0) について、1,000 mg/kg 体重/日投与群において、雄で投与 7～14 日及び交配後 0～7 日の摂餌量が有意に増加し、雌で投与 7～14 日の体重増加量及び交配後 0～7 日の摂餌量が有意に増加した。また、500 mg/kg 体重/日以上投与群において、雌で投与 7～14 日の摂餌量が有意に増加した。

本専門調査会としては、体重増加量の増加及び摂餌量の増加について、毒性所

見としないと判断した。

NTP-CERHR (2003) は、発生毒性の NOAEL を 500 及び 1,000mg/kg 体重/日投与群における F1 児動物の出生時の体重低値に基づき 250 mg/kg 体重/日とした。また、生殖毒性の LOAEL を受胎率低下、精巣病変及び同腹児数減少に基づき 1,000 mg/kg 体重/日、NOAEL を 500 mg/kg 体重/日とした。ただし、専門家パネルは、本試験の質に対する信頼性は中～高であるが、F1 世代の測定値の不足など試験計画の限界のため生殖毒性の NOAEL は不確実とした。また、親動物の全身毒性の LOAEL を体重増加量の減少に基づき 1,000 mg/kg 体重/日、NOAEL を 500 mg/kg 体重/日としている。

EU-RAR (2007) は、500 mg/kg 体重/日投与群における児動物の体重減少に基づき、NOEL を 250 mg/kg 体重/日とし、精巣変性等に基づき生殖器官への影響に対する NOAEL を 500 mg/kg 体重/日としている。

本専門調査会としては、親動物について、雄の精巣変性等、雌の交配後 0～20 日の体重増加量の減少等に基づき、LOAEL を 1,000 mg/kg 体重/日、NOAEL を 500 mg/kg 体重/日と判断した。親動物の生殖能について、妊娠動物数の減少及び着床後胚損失率の増加に基づき、LOAEL を 1,000 mg/kg 体重/日、NOAEL を 500 mg/kg 体重/日と判断した。児動物について、生後 1 日の体重低値に基づき、LOAEL を 500 mg/kg 体重/日、NOAEL を 250 mg/kg 体重/日と判断した。

表 III-13 WU ラット生殖毒性スクリーニング試験（強制経口）

(Piersma et al. 1995)

投与群 (mg/kg 体重/ 日)	親動物 (F0)		児動物 (F1)
	雄 (10 匹/群)	雌 (10 匹/群)	
1,000	↓体重増加量 (投与 0～29 日) ↓摂餌量 (投与 0～ 7 日) ↓精巣+精巣上体 の絶対重量 ↑精巣変性 ³⁾	↓体重増加量 (交配後 0～20 日) ↓摂餌量 (分娩後 0～6 日) ・妊娠 4/10 匹 ¹⁾ ↑着床後胚損失率 ²⁾	↓生後 1 及び 6 日 の体重 ↓生後 1 及び 6 日 の平均生存同 腹児数
500	毒性所見なし	毒性所見なし	↓生後 1 日の体重
250	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

1) 妊娠動物数の有意差の記載なし。対照群で 9/10 匹、250 mg/kg 体重/日投与群で 8/10 匹、500 mg/kg 体重/日投与群で 7/10 匹。

-
- 2) 統計学的解析は実施されていない。対照群 16.8%に対して 90.3%。
 - 3) ライディッヒ細胞の過形成及び細胞残屑を伴う。

④二世代生殖毒性試験（ラット、強制経口）

CERI（財団法人 化学物質評価研究機構）は、Crj:CD (SD) IGS ラット（雌雄、各群 24 匹、F0：5 週齢、F1：3 週齢）を用いて、BBP（0、100、200 及び 400 mg/kg 体重/日）の強制経口投与による二世代生殖毒性試験を実施した。BBP の投与は、F0 及び F1 親動物ともに雄で約 15 週間、雌で約 19 週間行われた。雌雄のラットに交配前 10 週間から投与を開始し、雌雄を 1 対 1 で同居させて最大 14 日間交配させた。交配がみられた場合は雌雄を別離させた。雄は交配期間終了以降、分娩した雌は哺育 21 日以降に剖検が行われた。F1 児動物の一部は生後 25～27 日、F2 児動物は生後 21 日に剖検が行われた。

本専門調査会において毒性と判断した所見を表 III-14 に示す。

親動物の繁殖能に関する指標のうち、正常性周期率、交尾率、出産率、交尾所要日数、妊娠期間、着床数、分娩率、出産児数、精巣及び精巣上体の精子数、精子運動率並びに精子形態異常率については、F0 及び F1 親動物において有意な影響はみられなかった。受胎率については、F0 親動物では対照群を含め影響はみられなかったが、F1 親動物では対照群を含め低い成績（F1 親動物の雌の受胎率：対照群で 16/21 匹、100mg/kg 体重/日投与群で 21/22 匹、200mg/kg 体重/日投与群で 17/20 匹、400mg/kg 体重/日投与群で 13/20 匹）であった。

本専門調査会としては、F1 親動物でみられた受胎率の低下について、対照群の値が低いと報告されていることから、毒性所見とするか判断不能であった。したがって、本試験の親動物の生殖能について、LOAEL 及び NOAEL を設定することは適切でないと判断した。

精細管のびまん性萎縮が F1 親動物において全投与群でみられ、400 mg/kg 体重/日投与群で有意に増加した（100 及び 200 mg/kg 体重/日投与群では有意差なし）。

本専門調査会としては、100 mg/kg 体重/日投与群でみられた精細管のびまん性萎縮については、対照群でも同じ発生頻度（1/24 匹）で観察されたことから、毒性所見としないと判断した。また、200mg/kg 体重/日投与群でみられた精細管のびまん性萎縮については、有意差がないが、対照群よりも発生頻度が高く（3/24 匹）、用量依存性があることから、毒性所見と判断した。

精巣軟化並びに精巣上体の管腔内精子減少及び管腔内精細胞残屑が F1 親動物において全投与群でみられた（有意差なし）。

本専門調査会としては、精巣軟化並びに精巣上体の管腔内精子減少及び管腔内精細胞残屑について、有意差がないが、対照群（いずれも 0/24 匹）よりも発生頻

度が高く、用量依存性があることから、毒性所見と判断した。

本試験の報告書では、親動物に対する影響については、100 mg/kg 体重/日投与群で流涎、精巣の精細管びまん性萎縮、精巣上体管腔内精子減少及び管腔内性細胞残屑がみられたことから NOEL 及び NOAEL は 100 mg/kg 体重/日未満であるとし、児動物の発生及び発育に対する NOEL 及び NOAEL は、100 mg/kg 体重/日投与群で雄の体重低値及び AGD 低値がみられたことから、100 mg/kg 体重/日未満と結論した（経済産業省、2003、Aso et al. 2005）。

本専門調査会としては、親動物の雄について、F1 親動物の流涎、精巣軟化、精巣上体の管腔内精子減少及び管腔内精細胞残屑に基づき、LOAEL を 100 mg/kg 体重/日とし、NOAEL は設定できないと判断した。親動物の雌について、F0 親動物の流涎、肝臓絶対及び相対重量の増加、腎臓絶対重量の増加並びに F1 親動物の流涎に基づき、LOAEL を 200 mg/kg 体重/日、NOAEL を 100 mg/kg 体重/日と判断した。また、児動物について、F1 児動物の雄の体重低値、F1 児動物の雌の AGD 増加及び F2 児動物の雄の AGD 短縮に基づき、LOAEL を 100 mg/kg 体重/日とし、NOAEL は設定できないと判断した。

表 III-14 SD ラット二世世代生殖毒性試験（強制経口）（経済産業省 2003、Aso et al. 2005）

投与群 (mg/kg 体重/日)		親：F0、児：F1		親：F1、児：F2	
		雄	雌	雄	雌
親動物	400	・流涎 ↑ 肝臓相対重量 ↑ 腎臓絶対及び相対重量 ↓ 精巣上体絶対重量 ・精巣のライディッヒ細胞過形成¹⁾ ・精巣上体の管腔内精細胞残屑¹⁾	・流涎 ↑ 肝臓絶対及び相対重量 ↑ 腎臓絶対及び相対重量	・流涎 ↑ 肝臓相対重量 ↓ 精巣上体絶対重量 ↓ 精囊絶対重量 ・精巣の矮小 ・精巣の軟化(4/24)¹⁾ ・精巣上体の無形成、低形成、及び矮小¹⁾ ・精巣の精細管のびまん性萎縮(9/24) ・ライディッヒ細胞過形成 ・精巣上体の管腔内精子減少(3/24)及び管腔内精細胞残	・流涎 ↑ 肝臓相対重量

児動物				屑(1/24) ¹⁾	
	200	↑腎臓絶対重量	・流涎 ↑肝臓絶対及び相対重量 ↑腎臓絶対重量	・流涎 ↑肝臓相対重量 ↓精巣上体絶対重量 ・精巣軟化(2/24) ¹⁾ ・精巣の精細管のびまん性萎縮(3/24) ¹⁾ ・精巣上体の管腔内精子減少(2/24)及び管腔内精細胞残屑(3/24) ¹⁾	・流涎
	100	毒性所見なし	毒性所見なし	・流涎 ・精巣軟化(1/24) ¹⁾ ・精巣上体の管腔内精子減少(1/24)及び管腔内精細胞残屑(1/24) ¹⁾	毒性所見なし
	400	↓体重(哺育0日) ↓脾臓絶対及び相対重量 ・包皮分離遅延	↑AGD	↓AGD ↓脾臓絶対及び相対重量	毒性所見なし
	200	↓体重(哺育0日)	↑AGD	↓AGD	毒性所見なし
	100	↓体重(哺育0日)	↑AGD	↓AGD	毒性所見なし

1) 有意差なし

⑤二世代生殖毒性試験（ラット、強制経口）

Nagao ら（2000）は、Crj：CD（SD）IGS ラット（雌雄、各群 25 匹、雄：6 週齢、雌：13 週齢）を用いて、BBP（0、20、100、500 mg/kg 体重/日）の強制経口投与による二世代生殖毒性試験を実施した。投与期間は、F0 雄は交配前 12 週間から 23 週齢での剖検まで、F0 雌は交配前 2 週間から分娩後 22 日の剖検まで、F1 動物は離乳（生後 22 日）から剖検（雄：18 週齢、雌：F2 の分娩後 22 日）までであった。交配期間は 2 週間であった。F1 動物の一部は生後 22 日に剖検され、F2 動物は生後 21 日に剖検された。

本専門調査会において毒性と判断した所見（F0、F1 及び F2 動物）を表 III-15 に示す。

雌雄の F0 親動物の繁殖能（交尾率、受胎率、妊娠期間及び出産率）及び雌雄の

F1 親動物の繁殖能に対する影響は認められなかった。

500 mg/kg 体重/日投与群で、F0 親動物の雄に脳及び肺の相対重量増加、F1 親動物の雄に脳、肺、肝臓、甲状腺及び下垂体の相対重量増加並びに脾臓の絶対重量減少がみられ、F1 児動物の雌に卵巣の絶対重量減少及び子宮の相対重量増加がみられた。また、100 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で F1 親動物の雄に心臓の絶対重量減少がみられた。

本専門調査会としては、これらの臓器重量の変化について、絶対重量又は相対重量の一方のみに有意差があり、絶対重量と相対重量に同じ傾向がなく、相応する病理組織学的変化もみられないことから、体重増加抑制の影響である可能性が高いと考え、毒性所見としないと判断した。100 mg/kg 体重/日以上以上の投与群において F1 親動物の雄でみられた腎臓の相対重量増加については、絶対重量に有意差はないが増加傾向があることから、毒性所見と判断した。

100 mg/kg 体重/日投与群で F0 親動物の雄に血清中甲状腺刺激ホルモン (TSH) 濃度の低下がみられた。また、20 mg/kg 体重/日投与群で F0 親動物の雄に血清中 LH 濃度の低下、F0 親動物の雌に血清中 TSH 濃度の上昇がみられ、F1 児動物の雄に血清中トリヨードチロニン (T_3) 濃度の上昇がみられた。

本専門調査会としては、これらのホルモンレベルの変化について、用量依存性がなく、関連臓器 (甲状腺、下垂体、卵巣) に病理組織学的変化もみられないことから、毒性所見としないと判断した。

100 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で F1 児動物の雄に血清中 TSH 濃度の低下がみられたが、本専門調査会としては、TSH 濃度の低下には毒性学的意義はないことから、毒性所見としないと判断した。

筆者らは、親動物及び次世代に対する生殖影響の NOAEL を 20 mg/kg 体重/日とした。

EU-RAR (2007) では、発生影響の NOAEL を 100 mg/kg 体重/日以上以上の投与群における雌雄の F1 児動物の体重低値に基づき 20 mg/kg 体重/日とした。受胎能に対する影響は認められないとし、受胎能に対する影響の NOAEL は設定できないとした。雄の生殖器官に対する影響の NOAEL を 500 mg/kg 体重/日投与群における F1 世代 (10 週齢又は 18 週齢) の生殖器官の重量変化及び萎縮に基づき、100 mg/kg 体重/日と評価した。

本専門調査会としては、親動物について、雌雄の F0 親動物の流産、F0 親動物の雌の腎臓絶対及び相対重量の増加、F0 親動物の雄の血清中 FSH 濃度の上昇、F1 親動物の雄の最終体重の低値並びに F1 親動物の雄の腎臓相対重量の増加に基づき、LOAEL を 100 mg/kg 体重/日、NOAEL を 20 mg/kg 体重/日と判断した。親動物の生殖能について、NOAEL を本試験の最高用量である 500 mg/kg 体重/日と判断した。児動物について、雌雄の F1 児動物の出生時体重の低値及び F1 児

動物の雌の血清中 T_3 濃度の低下に基づき、LOAEL を 100 mg/kg 体重/日、NOAEL を 20 mg/kg 体重/日と判断した。

表 III-15 SD ラット二世代生殖毒性試験（強制経口）（Nagao et al. 2000）

投与群 (mg/kg 体重/日)		親：F0、児：F1		親：F1、児：F2	
		雄	雌	雄	雌
親動物	500	↓体重増加量 ↓最終体重 ↑肝臓絶対及び相対重量 ↑腎臓絶対及び相対重量 ↓血清中テストステロン、 T_3 、 T_4 濃度	↑血清中プロラクチン ↓血清中 T_4 濃度 ↓卵巣の絶対及び相対重量	・流涎 ¹⁾ ↓生殖器系（精巣、精巣上体及び腹側前立腺）の絶対重量 ↓血清中テストステロン、LH、 T_4 濃度 ・精細管萎縮（6/10 匹）、生殖細胞減少（4/10 匹）、精巣の間質浮腫（4/10 匹）、精巣上体の精子減少（5/10 匹）	・流涎 ¹⁾
	100 以上	・流涎 ¹⁾ ↑血清中 FSH 濃度	・流涎 ¹⁾ ↑腎臓絶対及び相対重量	↓最終体重 ↑腎臓相対重量	毒性所見なし
	20	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

児動物	500	↓ PND1～4 の生存率（腹単位） ²⁾	毒性所見なし	毒性所見なし
		↓ 体重（PND14、21、22） ↓ 出生時 AGD ↓ 精巣の絶対及び相対重量 ↓ 精巣上体の絶対重量 ↓ 精巣の精母細胞 ↓ 血清中 FSH 濃度 ・包皮分離遅延	↓ 体重（PND14、21、22） ↑ 出生時 AGD	
	100 以上	↓ 出生時体重	↓ 出生時体重 ↓ 血清中 T ₃ 濃度	毒性所見なし
	20	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

1) 有意差の記載なし

2) 雌雄不明

T₃：トリヨードチロニン、T₄：チロキシン、FSH：卵胞刺激ホルモン、LH：黄体形成ホルモン

⑥二世代生殖毒性試験（ラット、混餌）

Tyl ら（2004）は、CD[®]（SD）ラット（雌雄、各群 30 匹、7 週齢）を用いて、BBP（0、750、3,750 及び 11,250 ppm：0、50、250 及び 750 mg/kg 体重/日相当）の混餌投与による二世代生殖毒性試験²⁵⁾を実施した。F0 は交配前 10 週間から、F1 は離乳から剖検まで混餌投与が行われ、F2 の離乳まで観察された。交配期間は 14 日間であった。F0 及び F1 親動物のうち、雌は哺育期間終了後、雄は児動物の出生後にと殺され、剖検が行われた。F1 児動物のうち、生後 4 日又は 21 日に間引きされと殺された個体に対しても剖検が行われた。AGD の測定（出生時）、性成熟、性周期の観察も行われた。

本専門調査会において毒性と判断した所見（F0、F1 及び F2 動物）を表 III-16 に示す。

F0 親動物の雄において、250 mg/kg 体重/日投与群で腎臓の絶対重量増加がみられた。本専門調査会としては、腎臓の絶対重量、相対重量ともに用量依存性があることから腎臓に影響があることが示唆されるが、250 mg/kg 体重/日投与群で

²⁵⁾ 米国 EPA(Environmental Protection Agency) OPPTS(Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances、現在は OCSPP:Office of Chemical Safety and Pollution Prevention に名称変更)の健康影響試験ガイドライン（一部改良）、EPA の GLP 規則等に従い実施。

は最終体重が有意差はないものの増加しているため、腎臓の絶対重量増加は体重増加の影響である可能性があると考えられること、及び相応する病理組織学的変化がみられないことから、250 mg/kg 体重/日投与群でみられた腎臓の絶対重量増加を明確な毒性と捉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。

F0 親動物の雌において、750 mg/kg 体重/日投与群で腎臓の相対重量増加がみられ、250 mg/kg 体重/日投与群で腎臓の絶対及び相対重量増加がみられたが、本専門調査会としては、絶対重量については 750 mg/kg 体重/日投与群では有意差がなく、用量依存性がないこと、及び両投与群（750、250 mg/kg 体重/日投与群）で相応する病理組織学的変化がみられないことから、体重増加抑制の影響である可能性が高いと考え、毒性所見としないと判断した。

F0 親動物の雌において、肝臓の病理組織学的変化が 250 mg/kg 体重/日投与群で 30 匹中 2 匹、750 mg/kg 体重/日投与群で 30 匹中 9 匹に観察された（有意差の記載なし）が、本専門調査会としては、250 mg/kg 体重/日投与群でみられた肝臓の病理組織学的変化については、対照群でも同等の発生頻度（1/30 匹）で観察されたことから、毒性所見としないと判断し、750 mg/kg 体重/日投与群でみられた変化を毒性所見と判断した。

F1 親動物の雄において 250 mg/kg 体重/日投与群で腎臓の絶対及び相対重量増加がみられ、また、F1 親動物の雌において 250 mg/kg 体重/日投与群で腎臓の絶対重量増加がみられたが、本専門調査会としては、750 mg/kg 体重/日投与群では有意差がなく、用量依存性がないこと、及び相応する病理組織学的変化がみられないことから、毒性所見としないと判断した。

F1 親動物の雄において、750 mg/kg 体重/日投与群で肝臓の相対重量増加がみられ、250 mg/kg 体重/日投与群で肝臓の絶対及び相対重量増加がみられたが、本専門調査会としては、絶対重量については 750 mg/kg 体重/日投与群では有意差がなく、用量依存性がないこと、及び両投与群（750、250 mg/kg 体重/日投与群）で相応する病理組織学的変化がみられないことから、体重増加抑制の影響である可能性が高いと考え、毒性所見としないと判断した。

F1 児動物の雄において、750 mg/kg 体重/日投与群で脳の絶対重量減少及び相対重量増加がみられ、250 mg/kg 体重/日投与群で脳の絶対重量増加がみられた。また、F1 児動物の雌において、750 mg/kg 体重/日投与群で脳の絶対重量減少及び相対重量増加がみられた。本専門調査会としては、用量依存性がなく、絶対重量及び相対重量の変化に一貫性がないことから、750 mg/kg 体重/日投与群の重量変化は体重低値に伴う変化であり、250 mg/kg 体重/日投与群でみられた雄の脳絶対重量増加は体重の高値傾向に伴う変化であると考え、毒性所見としないと判断した。

F1 児動物の雄において 250 mg/kg 体重/日投与群で精巣の絶対及び相対重量増加がみられたが、本専門調査会としては、病理組織学的変化がみられないこと、及び 750 mg/kg 体重/日投与群では F1、F2 児動物ともに精巣の絶対及び相対重量は減少しており、相応する病理組織学的変化（奇形）を伴うことから、250 mg/kg 体重/日投与群での精巣重量増加を毒性所見としないと判断し、750 mg/kg 体重/日投与群での精巣重量減少を毒性所見と判断した。

F2 児動物の雌において 250 mg/kg 体重/日投与群で子宮の絶対重量増加がみられたが、本専門調査会としては、750 mg/kg 体重/日投与群では有意差がなく、用量依存性がないこと、及び相応する病理組織学的変化がみられないことから、毒性所見としないと判断した。

750 mg/kg 体重/日投与群で、F1 親動物の雌に卵巣の相対重量増加、F1 児動物の雌雄に胸腺の絶対重量減少、雌に卵巣及び子宮の絶対重量減少がみられ、F2 児動物の雌雄に胸腺の絶対重量減少及び脳の相対重量増加、雌に卵巣の絶対重量減少がみられた。本専門調査会としては、これらの臓器重量の変化について、絶対重量又は相対重量の一方のみに有意差があり、絶対重量と相対重量に同じ傾向がなく、相応する病理組織学的変化もみられないことから、体重低値の影響である可能性が高いと考え、毒性所見としないと判断した。

著者らは、F0 及び F1 親動物の全身毒性及び生殖毒性の NOAEL を 250 mg/kg 体重/日とした。また、F1 及び F2 児動物の毒性については、NOAEL を 250 mg/kg 体重/日とし、雄の NOEL を 250 mg/kg 体重/日以上投与群における出生時の F1 及び F2 の雄児動物の AGD 短縮に基づき 50 mg/kg 体重/日とした。しかし、250 mg/kg 体重/日投与群では、生殖器系の発生、構造又は機能に対する影響は認められなかったと報告している。

EFSA (2005) は、F1 親動物の全身毒性及び生殖毒性の NOAEL を 250 mg/kg 体重/日としている。児動物の毒性の NOAEL を、250 mg/kg 体重/日投与群における F1 雄及び F2 雄の出生時 AGD 短縮に基づき、50 mg/kg 体重/日としている。

EU-RAR (2007) は、受胎能に対する NOAEL を 750 mg/kg 体重/日投与群の F1 親動物の交尾率及び受胎率の低下に基づき 250 mg/kg 体重/日と評価している。また、発生影響に関する NOAEL を 250 mg/kg 体重/日以上投与群における用量依存的な F1 及び F2 児動物の AGD 短縮に基づき 50 mg/kg 体重/日とし、母動物毒性の NOAEL を 750 mg/kg 体重/日投与群の肝臓及び腎臓の重量変化及び肝臓の軽度の病理組織学的変化に基づき 250 mg/kg 体重/日と評価している。

本専門調査会としては、親動物について、F0 親動物の雌及び F1 親動物の雌雄の体重増加量の減少、F0 親動物の雌雄の肝臓の絶対及び相対重量の増加、F0 親動物の雌雄及び F1 親動物の雌の肝臓の病理組織学的変化等に基づき、LOAEL を 750 mg/kg 体重/日、NOAEL を 250 mg/kg 体重/日と判断した。親動物の生殖能

について、F1 親動物の交尾率の低下、受胎率の低下、一腹当たりの着床数減少及び一腹当たりの出生時生存児数減少に基づき、LOAEL を 750 mg/kg 体重/日、NOAEL を 250 mg/kg 体重/日と判断した。児動物の雄について、F1 及び F2 児動物の一腹当たりの出生時 AGD 短縮に基づき、LOAEL を 250 mg/kg 体重/日、NOAEL を 50 mg/kg 体重/日と判断した。また、児動物の雌について、F1 及び F2 児動物の離乳時の体重低値、脾臓の絶対及び相対重量の減少等に基づき、LOAEL を 750 mg/kg 体重/日、NOAEL を 250 mg/kg 体重/日と判断した。

表 III-16 SD ラット二世代生殖毒性試験（混餌）（Tyl et al. 2004）

投与群 (mg/kg 体重/ 日)		親：F0、児：F1		親：F1、児：F2	
		雄	雌	雄	雌
親動物	750 (11,250 ppm)	全身毒性 (剖検) ↑ 肝臓の絶対及び 相対重量 ・ 肝臓の病理組織 学的変化 ²⁾ ↑ 腎臓の絶対及び 相対重量	全身毒性 ↓ 体重増加量 ¹⁾ (剖検) ↑ 肝臓の絶対及び 相対重量 ・ 肝臓の病理組織 学的変化 ²⁾ 生殖毒性 ↓ 卵巣絶対及び相 対重量 ↓ 子宮の絶対及び 相対重量	全身毒性 ↓ 体重増加量 (剖検) ↓ 体重 生殖毒性 (繁殖能) ↓ 交尾率 ⁵⁾ ↓ 受胎率 ⁵⁾ (剖検) ↓ 精巣、精巣上体、精 囊の絶対重量 ↓ 前立腺の絶対及び 相対重量 ↓ 精巣上体の精子数 ↓ 精子運動性 ・ 精巣及び精巣上体 の病理組織学的変 化 ³⁾	全身毒性 ↓ 体重増加量 (剖検) ↓ 体重 ・ 肝臓の病理組織学 的变化 ²⁾ 生殖毒性 (繁殖能) ↓ 交尾率 ⁵⁾ ↓ 受胎率 ⁵⁾ ↓ 一腹当たりの着床 数 ↓ 一腹当たりの生存 児数（生後 0 日） (剖検) ↑ 子宮の絶対及び相 対重量

児動物	250 (3,750 ppm)	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
	50 (750 ppm)	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
	750 (11,250 ppm)	(出生～離乳前) ↓一腹当たりの出生時 AGD ↓一腹当たりの出生時体重 ↓生後 0～21 日の一腹当たりの体重 (雌雄合算) ・乳頭及び乳輪遺残 ・包皮分離遅延 (離乳時の剖検) ↓体重 ↓脾臓絶対及び相対重量 ↓精巣絶対及び相対重量 ↓精巣上体絶対重量 ↑生殖器系の奇形の発生頻度 ⁴⁾	(出生～離乳前) ↓一腹当たりの出生時体重 ↓生後 0～21 日の一腹当たりの体重 (雌雄合算) ・膣開口遅延 (離乳時の剖検) ↓体重 ↓脾臓絶対及び相対重量	(出生～離乳前) ↓一腹当たりの出生時 AGD ↓生後 7～21 日の一腹当たりの体重 (雌雄合算) ・乳頭及び乳輪の遺残 (離乳時の剖検) ↓体重 ↓脾臓絶対及び相対重量 ↓精巣絶対及び相対重量 ↑生殖器系の奇形の発生頻度 ⁴⁾	(出生～離乳前) ↓生後 7～21 日の一腹当たりの体重 (雌雄合算) (離乳時の剖検) ↓体重 ↓脾臓絶対及び相対重量
	250 (3,750 ppm)	(出生～離乳前) ↓一腹当たりの出生時 AGD	毒性所見なし	(出生～離乳前) ↓一腹当たりの出生時 AGD	毒性所見なし
	50 (750 ppm)	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

- 1) 原著にデータは示されていないと記載されている。
- 2) びまん性巨大細胞、巨大核、細胞質グリーゲンの減少、細胞質エオシン好性の増加、ペルオキシゾーム増加を示すエオシン好性顆粒を伴う細胞質顆粒の増加（有意差の記載なし）
- 3) 器官の全体又は一部欠損、精細管の変性及び萎縮、精巣網の拡張、精巣上体の無精液症（有意差の記載なし）
- 4) 精巣上体の全体又は一部欠損、精巣上体のサイズ減少、精巣の欠損、精巣のサイズ減少、精巣の下降不全（F1 で 25/76 匹、32.9%、F2 で 13/54 匹、24%）
- 5) 雌雄不明

⑦出生前発生毒性試験（マウス、妊娠 6～15 日、混餌）

NTP-CERHR（2003）によれば、Price ら（1990）は CD-1 マウス（妊娠雌、各群 30 匹）において、BBP（0、0.1、0.5 及び 1.25% : 0、182、910 及び 2,330 mg/kg 体重/日相当）を妊娠 6～15 日に混餌投与した発生毒性試験（Segment II 試験²⁶⁾）を行った。母動物は妊娠 17 日にと殺、解剖された。

本専門調査会において毒性と判断した所見を表 III-17 に示す。²⁷⁾

母動物において 2,330 mg/kg 体重/日投与群で肝臓及び腎臓の相対重量の増加がみられたが、本専門調査会としては、肝臓及び腎臓の絶対重量に有意差がなく、相応する病理組織学的変化もみられないことから、体重増加抑制の影響である可能性が高いと考え、毒性所見としないと判断した。

母動物において 2,330 mg/kg 体重/日の投与群で飲水量の増加がみられたが、本専門調査会としては、腎臓に障害がみられていないこと及び飲水量増加が毒性であるかを判断する根拠となるデータ（尿量等）がないことから、毒性学的な意義は不明確であると考えた。

NTP-CERHR（2003）は、母動物毒性の NOAEL を 910 mg/kg 体重/日投与群における体重増加量の減少に基づき 182 mg/kg 体重/日とした。また、発生毒性の NOAEL を 910 mg/kg 体重/日投与群における出生前死亡の増加と内臓、骨格及び外部奇形の増加に基づき 182 mg/kg 体重/日とした。

本専門調査会としては、母動物について、体重増加量の減少に基づき、LOAEL を 910 mg/kg 体重/日、NOAEL を 182 mg/kg 体重/日と判断した。児動物について、後期胎児死亡及び奇形胎児の増加等に基づき、LOAEL を 910 mg/kg 体重/日、NOAEL を 182 mg/kg 体重/日と判断した。

²⁶⁾ 胚・胎児発生に関する試験

²⁷⁾ 本専門調査会において、NTP-CERHR（2003）及び NTP のデータベースに掲載されている試験データ

(http://tools.niehs.nih.gov/cebs3/ntptox/?fuseaction=developmental.datasearch&study_no=TER89026&protocol_no=0000001&CFID=4240453&CFTOKEN=88037853)を踏まえ、毒性所見とするか判断した。

表 III-17 CD-1 マウス出生前発生毒性試験 (GD6~15、混餌)

(Price et al. 1990)

投与群 (mg/kg 体重/日)	母動物 (30 匹/群)	胎児 (GD17)
2,330 (飼料中 1.25%)	↓ 体重増加量 (71%減少) ↓ 補正した体重増加量 (25%減少)	↑ 一腹当たりの胚吸収 (対照群 7%に対して 91%) ↑ 胚吸収を伴う腹数 (対照群 55%に対して 100%) ↑ 一腹当たりの非生存性着床率% (対照群 8%に対して 93%) ↑ 非生存性着床を伴う腹数 ¹⁾ (対照群 59%に対して 100%) ↓ 一腹当たりの生存胎児数 (対照群 13 匹に対して 3 匹) ↓ 胎児体重 (17%減少) ↑ 一腹当たりの奇形胎児 (対照群 4%に対して 89%) ↑ 奇形胎児 ²⁾ を伴う腹数 (対照群 31%に対して 100%) ↑ 一腹当たりの変異 ³⁾ を伴う胎児 (対照群 29%に対して 98%)
910 (飼料中 0.5%)	↓ 体重増加量 (15%減少)	↑ 一腹当たりの後期胎児死亡 (対照群 07% ⁴⁾ に対して 29%) ↑ 一腹当たりの非生存性着床率 ¹⁾ (対照群 8%に対して 15%)

		↓一腹当たりの生存胎児数(対照群 13 匹に対して 12 匹) ↑一腹当たりの奇形胎児 (対照群 4%に対して 14%) ↑ 奇形胎児 2)を伴う腹数 (対照群 31%に対して 60%)
182 (飼料中 0.1%)	毒性所見なし	毒性所見なし

本表は NTP-CERHR (2003) の Table 7-8 (ページ II-48) 及び本文をもとに作成。

↑ ↓は統計学的に有意な増減を示す。

- 1) 胚吸収及び後期胎児死亡を含む。
- 2) 910mg/kg 体重/日以上 of 投与群で観察された奇形は、神経管閉鎖不全 (exencephaly)、短尾、心臓血管の異常、肋骨の癒合、胸骨分節 (sternabrae) 及び椎骨 (vertebrae) の異常又は癒合であった。
- 3) 観察された胎児の変異は過剰腰肋等であった。
- 4) 07%は原著のとおり記載

⑧出生前発生毒性試験 (ラット、妊娠 6～15 日、混餌)

NTP-CERHR (2003) によれば、Field ら (1989) が CD (SD) ラット (妊娠雌、各群 30 匹) において、BBP (0、0.5、1.25 及び 2.0% : 0、420、1,100 及び 1,640 mg/kg 体重/日相当) を妊娠 6～15 日に混餌投与した発生毒性試験を行った。母動物は妊娠 20 日にと殺、剖検された。

本専門調査会において毒性と判断した所見を表 III-18 に示す。²⁸

母動物において 1,100 mg/kg 体重/日以上 of 投与群で肝臓の相対重量増加がみられたが、本専門調査会としては、肝臓の絶対重量に有意差がなく、最高用量の 1,640 mg/kg 体重/日投与群で相応する病理組織学的変化がみられないことから、体重増加抑制の影響である可能性が高いと考え、毒性所見としないと判断した。

母動物において 1,640 mg/kg 体重/日投与群で腎臓の相対重量増加がみられた

²⁸ 本専門調査会において、NTP-CERHR (2003) 及び NTP のデータベースに掲載されている試験データ (http://tools.niehs.nih.gov/cebs3/ntptox/?fuseaction=developmental.datasearch&study_no=TER88025&protocol_no=0000001&CFID=4240453&CFTOKEN=88037853) を踏まえ、毒性所見とするか判断した。

が、本専門調査会としては、腎臓の絶対重量に有意差がなく、相応する病理組織学的変化もみられない（腎臓の病理組織学的検査は行わなかった）ことから、体重増加抑制の影響である可能性が高いと考え、毒性所見としないと判断した。

母動物の摂餌量について、1,640 mg/kg 体重/日投与群で妊娠 6～15 日（BBP を混餌投与した期間）は低下し、妊娠 15～20 日は増加しており（有意差の記載なし）、変化が一貫していないことから、本専門調査会としては、摂餌量の変化は毒性所見としないと判断した。また、相対摂餌量の増加がみられたが、本専門調査会としては、体重増加抑制の影響である可能性が高いと考え、毒性所見としないと判断した。

母動物において 1,100 mg/kg 体重/日以上投与群で相対飲水量の増加がみられたが、本専門調査会としては、腎臓に障害がみられていないこと及び飲水量増加が毒性であるかを判断する根拠となるデータ（尿量等）がないことから、毒性的な意義は不明確であると考えた。

NTP-CERHR（2003）は、有意な発生毒性は 1,100 及び 1,640 mg/kg 体重/日投与群で生じ、催奇形性は 1,640 mg/kg 体重/日で観察され、発生毒性を引き起こす用量で母動物毒性が観察されたとしている。母動物毒性の NOAEL を 1,100 mg/kg 体重/日投与群における体重増加量の減少及び肝臓重量の増加に基づき 420 mg/kg 体重/日とし、発生毒性の NOAEL を 1,100 mg/kg 体重/日における変異の増加に基づき 420 mg/kg 体重/日とした。

本専門調査会としては、母動物について体重増加量の減少に基づき、LOAEL を 1,100 mg/kg 体重/日、NOAEL を 420 mg/kg 体重/日と判断した。児動物について、変異を有する胎児の増加に基づき、LOAEL を 1,100 mg/kg 体重/日、NOAEL を 420 mg/kg 体重/日と判断した。

表 III-18 CD (SD) ラット出生前発生毒性試験 (GD6～15、混餌)
(Field et al. 1989)

投与群 (mg/kg 体重/日)	母動物 (30 匹/群)	胎児 (GD20)
1,640 (飼料中 2.0%)	↓ 体重増加量 (93%減少) ↓ 補正した体重増加量 (17%減少) ・ 運動失調、歩行異常 ¹⁾	↓ 胎児体重 (20%減少) ↓ 一腹当たりの生存胎児数 (対照群 15 匹に対して 10 匹) ↑ 一腹当たりの胚吸収 (対照群 4%に対して 40%) ↑ 胚吸収を伴う腹数 (対照群 32%に対して 86%)

		↑一腹当たりの変異 ²⁾ を伴う胎児(対照群 19%に対して 71%) ↑奇形胎児 ³⁾ (対照群 2%に対して 53%) ↑奇形を伴う腹数(内臓・外部・骨格奇形、特に尿路・眼・脊椎の奇形) (対照群 25%に対して 96%)
1,100 (飼料中 1.25%)	↓体重増加量 (37%減少)	↑一腹当たりの変異 ²⁾ を伴う胎児(対照群 19%に対して 41%)
420 (飼料中 0.5%)	毒性所見なし	毒性所見なし

本表は NTP-CERHR 2003 の Table 7-5 (ページ II -45) 及び本文をもとに作成。

↑↓は統計学的に有意な増減を示す。

- 1) 有意差の記載なし
- 2) 観察された胎児の変異は過剰腰肋等であった。
- 3) 観察された胎児の奇形は、尿管拡張、腎臓拡張又は腎臓欠損を含む尿生殖器の奇形、無眼球症(anophthalmia)(眼球の欠損)、椎骨(vertebrae)の癒合又は不整列、及び肋骨の癒合であった。

⑨出生前発生毒性試験(ラット、妊娠 0～20 日、混餌)

Ema ら(1990)は、Wistar ラット(妊娠雌、各群 13～17 匹)の妊娠 0～20 日に、BBP(0、0.25、0.5、1.0 及び 2.0% : 0、185、375、654 及び 974 mg/kg 体重/日相当)を混餌投与した。母動物は妊娠 20 日にと殺、剖検された。

本専門調査会において毒性と判断した所見を表 III-19 に示す。

375 mg/kg 体重/日投与群では、雌雄の生存胎児体重が有意な増加を示し、生存同腹児数が有意に減少したが、著者らは、この 2 つの指標には用量依存性がなく、この用量では着床前後の胚損失率に有意な差がみられないことから、これらの変化は偶発的なものであり、胎児体重の増加は生存同腹児数の減少による可能性があると考えしている。また、胎児体重の減少は母動物の妊娠中摂餌量減少による可能性があることから、654 mg/kg 体重/日投与群の胎児体重の減少は BBP の直接的な影響より二次的な影響の可能性があると考察している。

本専門調査会としては、974 mg/kg 体重/日投与群で一腹当たりの着床後胚損失

率及び総胚損失率が 100%に増加し、654 mg/kg 体重/日及び 375 mg/kg 体重/日投与群で生存同腹児数が減少したこと（654 mg/kg 体重/日投与群では有意差がないが、生存同腹児数は 375 mg/kg 体重/日投与群と同等レベルである）を一連の変化であると考え、375 mg/kg 体重/日投与群でみられた生存同腹児数の減少を含め、毒性所見と判断した。

雌雄の胎児において 375 mg/kg 体重/日投与群で体重の高値がみられたが、本専門調査会としては、生存同腹児数が減少していることから、生存同腹児数の減少による影響である可能性が高いと考え、毒性所見としないと判断した。

著者らは、母動物毒性の NOEL を体重増加量及び補正した体重増加量の減少並びに摂餌量の減少に基づき、375 mg/kg 体重/日とし、胚・胎児毒性の NOEL を完全な着床後胚損失に基づき、654 mg/kg 体重/日とした（Ema et al. 1990）。

NTP-CERHR（2003）²⁹は、375 mg/kg 体重/日及び 654 mg/kg 体重/日投与群で生存同腹児数が減少したこと及び 654 mg/kg 体重/日投与群で胎児体重が減少したことから、著者らによる発生影響の NOAEL に同意せず、発生毒性の NOAEL を 185 mg/kg 体重/日と判断した。

EU-RAR（2007）は、母動物の NOAEL を 654 mg/kg 体重/日投与群の補正した体重増加量の減少に基づき、375 mg/kg 体重/日とし、児動物の NOAEL を 375 mg/kg 体重/日投与群の一腹当たりの生存胎児数の減少に基づき、185 mg/kg 体重/日としている。

本専門調査会としては、母動物について、体重増加量、補正した体重増加量及び摂餌量の減少に基づき、LOAEL を 654 mg/kg 体重/日、NOAEL を 375 mg/kg 体重/日と判断した。児動物について、一腹当たりの生存胎児数の減少に基づき、LOAEL を 375 mg/kg 体重/日、NOAEL を 185 mg/kg 体重/日と判断した。

表 III-19 Wistar ラット出生前発生毒性試験（GD0～20、混餌）
（Ema et al. 1990）

投与群（mg/kg 体重/日）	母動物（13～17 匹/群）	胎児（GD20）
974 （飼料中 2.0%）	↓ 体重増加量 ↓ 補正した体重増加量 ¹⁾ ↓ 摂餌量	↑ 一腹当たりの着床後胚損失率（対照群 7.6%に対して 100%） ↑ 一腹当たりの総胚損失率（対照群 12.7%に對

²⁹ NTP-CERHR（2003）は、母動物は Segment II 試験計画に従って評価されたと記載している。

		して 100%)
654 (飼料中 1.0%)	↓ 体重増加量 ↓ 補正した体重増加量 ¹⁾ ↓ 摂餌量	↓ 雌雄の胎児体重 ↓ 一腹当たりの生存胎児数 (対照群 13.9 匹に対して 12.3 匹) ²⁾
375 (飼料中 0.5%)	毒性所見なし	↓ 一腹当たりの生存胎児数 (対照群 13.9 匹に対して 11.3 匹)
185 (飼料中 0.25%)	毒性所見なし	毒性所見なし

最高用量では生存胎児が得られなかった。

1) 受胎した子宮重量を除いた体重の増加量

2) 有意差なし

<参考³⁰⁾>

a. 胚死亡の検討 (ラット、妊娠 0～20 日、混餌)

Ema ら (1991) は、前述の Ema ら (1990) の試験で BBP を混餌投与された妊娠ラットに摂餌量減少が観察されたため、ペアフェッド群を設定した試験を行い、胚及び胎児への影響が母動物の摂餌量減少による間接的な作用か、あるいは BBP の直接的な作用かを検討した。

Wistar ラット (妊娠雌、各群 13～15 匹) の妊娠 0～20 日に BBP (0、2.0% : 0、974 mg/kg 体重/日) を混餌投与し、妊娠 20 日にと殺し、剖検した。ペアフェッド群は BBP 投与群と同量の飼料が与えられた。

ペアフェッド群では、2.0%BBP 投与群と同程度の体重増加抑制が認められ、着床後胚損失率及び総胚損失率が対照群よりも高かったが、全胚吸収は、いずれの親動物でも認められなかった。このことから、著者らは、2.0%BBP 投与群における全胚吸収は、母動物の妊娠中の摂餌量減少による栄養不良に起因するものではなく、BBP の影響であると報告している。

⑩出生前発生毒性試験 (ラット、妊娠 7～15 日、強制経口)

Ema ら (1992a) は、Wistar ラット (妊娠雌、各群 10 匹) の妊娠 7 日～15 に BBP (0、500、750 及び 1,000 mg/kg 体重/日、オリーブ油に溶解) を強制経口投与し、妊娠 20 日にと殺して剖検した。

³⁰⁾ BBP の作用機序を検討した試験であるため、参考とする。

本専門調査会において毒性と判断した所見を表 III-20 に示す。

NTP-CERHR (2003) ³¹は、体重増加量の減少に基づき、母動物の LOAEL を 750 mg/kg 体重/日、NOAEL を 500 mg/kg 体重/日とし、出生前死亡率の増加、胎児体重の低値、外部及び骨格奇形の増加に基づき、発生毒性の LOAEL を 750 mg/kg 体重/日、NOAEL を 500 mg/kg 体重/日としている。

EU-RAR (2007) では、摂餌量の減少に基づき、母動物の LOAEL を 500 mg/kg 体重/日とし、胎児体重の低値及び奇形に基づき、児動物の NOAEL を 500 mg/kg 体重/日としている。

本専門調査会としては、母動物について、摂餌量減少に基づき、LOAEL を 500 mg/kg 体重/日とし、NOAEL は設定できないと判断した。児動物について、一腹当たりの胚吸収及び胎児死亡の増加、着床後胚損失率の増加及び生存胎児数の減少、胎児体重の低値並びに奇形（口蓋裂、胸骨分節の癒合及び腎盂拡張）の増加に基づき、LOAEL を 750 mg/kg 体重/日、NOAEL を 500 mg/kg 体重/日と判断した。

表 III-20 Wistar ラット出生前発生毒性試験 (GD7～15、強制経口)
(Ema et al. 1992a)

投与群 (mg/kg 体重/日)	母動物 (10 匹/群)	胎児 (GD20)
1,000	↑ 死亡 (対照群0/10匹に対して4/10匹) ↓ 体重増加量 ↓ 補正した体重増加量 ²⁾ ↓ 摂餌量	↑ 一腹当たりの胚吸収及び胎児死亡 ↑ 一腹当たりの着床後胚損失率 (100%) ↑ 完全な胚吸収 (対照群 0/0腹に対して6/6腹)
750	↓ 体重増加量 ↓ 摂餌量	↑ 一腹当たりの胚吸収及び胎児死亡 ↑ 一腹当たりの着床後胚損失率 ↑ 完全な胚吸収 3/10 腹 ¹⁾ ↓ 一腹当たりの生存胎児数 ↓ 雌雄の胎児体重 ↑ 口蓋裂 (対照群0/121)

³¹ NTP-CERHR (2003) では、Segment II 試験と記載している。

		匹、0/10腹に対して 12/25匹、7/7腹) ↑胸骨分節の癒合（対照 群1/81匹、0/10腹に対 して4/16匹、4/7腹） ↑腎盂拡張（対照群0/40 匹、0/10腹に対して 3/9匹、3/5腹）
500	↓摂餌量 ³⁾	毒性所見なし

1) 有意差なし

2) 受胎した子宮重量を除いた体重の増加量

3) 投与期間の GD7～15 のみ有意に低下し、GD0～20 では対照群と有意差なし

⑪出生前発生毒性試験（ラット、妊娠 15～17 日、強制経口）

Ema and Miyawaki (2002) は、Wistar ラット（妊娠雌、各群 16 匹）の妊娠 15～17 日に BBP（0、250、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日）を強制経口投与し、妊娠 21 日にと殺し、剖検した。

本専門調査会において毒性と判断した所見を表 III-21 に示す。

著者らは、妊娠 15～17 日における BBP 投与は、雄児動物の生殖系の発生に影響を与えたとしている（Ema and Miyawaki 2002）。

本専門調査会としては、母動物について、体重増加量の減少及び摂餌量の減少に基づき、LOAEL を 500 mg/kg 体重/日、NOAEL を 250 mg/kg 体重/日と判断した。児動物について、精巣下降不全の雄胎児数の増加、雄の AGD 短縮等に基づき、LOAEL を 500 mg/kg 体重/日、NOAEL を 250 mg/kg 体重/日と判断した。

表 III-21 Wistar ラット出生前発生毒性試験（GD15～17、強制経口）

(Ema and Miyawaki 2002)

投与群 (mg/kg 体重/日)	母動物 (16 匹/群)	胎児 (GD21)
1,000	↓体重増加量 ↓摂餌量	↓一腹当たりの生存胎児数 ↓雌雄の胎児体重 ↑精巣下降不全の雄胎児数 ↓雄の AGD ↓体重の立方根で除した

		雄の AGD ↑膀胱頸部・精巣間距離
500	↓体重増加量 ↓摂餌量	↑精巣下降不全の雄胎児数 ↓雄の AGD ↓体重の立方根で除した雄の AGD ↑膀胱頸部・精巣間距離
250	毒性所見なし	毒性所見なし

⑫器官形成期の発生毒性試験（ラット、妊娠 7～9 日、妊娠 10～12 日又は妊娠 13～15 日、強制経口）

Ema ら（1995b）は、妊娠した Wistar ラット（妊娠雌、各群 11～13 匹）において、BBP 又は DBP（それぞれ 0、750、1,000 及び 1,250 mg/kg 体重/日、オリーブ油に溶解）を妊娠 7～9 日、妊娠 10～12 日又は妊娠 13～15 日に強制経口投与し、妊娠 20 日にと殺し、剖検した。BBP 及び DBP の発生毒性を比較した。

本専門調査会において毒性と判断した所見を表 III-22 に示す。

著者らは、BBP 及び DBP によって引き起こされる発生毒性の発現及び胎児奇形スペクトルの妊娠日齢依存性に関する類似性は、BBP 及び DBP が共通の代謝物（おそらく MBP などの代謝物）を介した同一のメカニズムによって作用することを示唆すると報告している（Ema et al. 1995b）。

本専門調査会としては、本試験において、一腹当たりの着床後胚損失率の増加等に基づき、LOAEL を 750 mg/kg 体重/日とし、NOAEL は設定できないと判断した。

表 III-22 Wistar ラット器官形成期の発生毒性試験 (GD7～9、GD10～12 又は GD13～15、強制経口) (Ema et al. 1995b)

被験物質	投与群 (mg/kg 体重/ 日)	投与期間		
		GD7～9	GD10～12	GD13～15
BBP	750 以上	↑一腹当たりの着床後胚損失率 ↓一腹当たりの生存胎児数	↑一腹当たりの着床後胚損失率	↑一腹当たりの着床後胚損失率 ↓一腹当たりの生存胎児数

		↓ 胎児体重 ¹⁾ ↑ 奇形発生率 (頸椎 ³⁾ 、胸椎及び肋骨 ³⁾ の癒合及び欠損)		↑ 奇形発生率 (口蓋裂及び胸骨分節の癒合)
DBP	750 以上	↓ 一腹当たりの着床数 ²⁾ ↑ 一腹当たりの着床後胚損失率 ↓ 一腹当たりの生存胎児数 ↓ 胎児体重 ↑ 奇形発生率 (頸椎、胸椎、腰椎 ⁴⁾ 、及び肋骨の癒合及び欠損)	↓ 一腹当たりの着床数 ↑ 一腹当たりの着床後胚損失率 ↓ 一腹当たりの生存胎児数	↑ 一腹当たりの着床後胚損失率 ↑ 奇形発生率 (口蓋裂及び胸骨分節の癒合)

- 1) 750 及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群のみ。1,250 mg/kg 体重/日投与群では生存胎児なし。
2) 750 及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群のみ有意差あり。
3) 1,000 mg/kg 体重/日投与群のみ有意差あり。
4) 1,250 mg/kg 体重/日投与群のみ有意差あり。

<参考 ³²⁾>

a. 胚死亡及び催奇形性の投与時期特異性の検討 (ラット、妊娠 0～20 日、妊娠 0～11 日又は妊娠 11～20 日、混餌)

Ema ら (1992b) は、Wistar ラット (妊娠雌、各群 11 匹) の妊娠 0～20 日、妊娠 0～11 日又は妊娠 11～20 日に BBP (0 及び 2.0%) を混餌投与し、全ての母動物を妊娠 20 日にと殺し、剖検した。胚死亡及び催奇形性の投与時期特異性を調べた。ペアフェッド群は妊娠 0～20 日の BBP 投与群と同量の飼料が与えられた。

妊娠 0～20 日及び妊娠 0～11 日の投与では、全ての母動物において全胚吸収がみられた。妊娠 11～20 日の投与では着床後胚損失率の増加はみられなかったが、胎児に主として口蓋裂及び胸骨分節の癒合が認められた。

著者らは妊娠前期の BBP 投与は胚死亡を生じ、妊娠後期の BBP 投与は催奇形性があると報告している。

³²⁾ 投与時期特異性を検討した試験であるため、参考とする。

＜参考³³＞

b. 発生毒性における投与時期特異性の検討（ラット、妊娠 0～20 日、妊娠 0～7 日、妊娠 7～16 日又は妊娠 16～20 日、混餌）

Ema ら（1992c）は、Wistar ラット（妊娠雌、各群 11～12 匹）において、BBP（2.0 %）を妊娠 0～20 日、妊娠 0～7 日、妊娠 7～16 日又は妊娠 16～20 日に混餌投与し、母動物を妊娠 20 日にと殺し、剖検した。発生毒性の投与時期特異性を調べた。ペアフェッド群は妊娠 0～20 日の BBP 投与群と同量の飼料が与えられた。

妊娠 0～20 日の投与では全胚吸収がみられた。妊娠 0～7 日及び妊娠 7～16 日の投与では着床後胚損失率が増加した。妊娠 16～20 日の投与では着床後胚損失率の増加はみられなかった。妊娠 7～16 日の投与では、胎児に口蓋裂及び胸骨分節の癒合が観察された。

著者らは、器官形成期が終了するまでの BBP 投与では着床した胚の死亡が生じ、器官形成期の BBP 投与では胎児の奇形が生じることを示したと報告している。

＜参考³⁴＞

c. 胚死亡の検討（ラット、妊娠 0～7 日、妊娠 0～9 日又は妊娠 0～11 日、混餌）

Ema ら（1994）は、Wistar ラット（妊娠雌、各群 6 匹）において、BBP（0 及び 2.0%）を妊娠 0～7 日、妊娠 0～9 日又は妊娠 0～11 日に混餌投与し、妊娠初期に対する BBP の影響を検討した。ペアフェッド群は妊娠 0 から妊娠 7、9 又は 11 日のと殺まで BBP 投与群と同量の飼料が与えられた。

黄体数、着床数及び着床前胚損失率は、全ての群で同等であったが、妊娠 0～11 日の BBP 投与群のみ着床後胚損失率が高かった（98.8%）。投与期間によらず BBP 投与群では、対照群及びペアフェッド群と比べて子宮及び卵巣重量が低下し、血漿中プロゲステロン濃度が低下した（妊娠 0～7 日投与群の卵巣重量を除く）。

著者らは、妊娠初期の BBP 投与による着床後胚損失には、黄体機能の障害による血漿中プロゲステロン濃度の低下が介在することを示唆すると報告している。

⑬マウス及びラットにおける胚毒性の比較（出生前発生毒性試験）（マウス、妊娠 8 日及びラット、妊娠 10 日、単回経口投与）

Saillenfait ら（2003）は、OF1 マウス（妊娠雌、各群 15～20 匹）及び SD ラ

³³ 投与時期特異性を検討した試験であるため、参考とする。

³⁴ BBP の作用機序を検討した試験であるため、参考とする。

ット（妊娠雌、各群 7～9 匹）を用いて BBP の単回経口投与による発生毒性試験を実施した。未経産の雌と雄を 3 時間同居させ、交配させた。交配後に雌を一匹ずつ隔離し、マウスを用いた試験では、妊娠 8 日に BBP（0、0.9、1.8、3.6 及び 5.4 mmol/kg : 0、280、560、1,120 及び 1,690 mg/kg、オリーブ油に溶解）を投与し、ラットを用いた試験では、妊娠 10 日に BBP（0、1.8、3.6 及び 5.4 mmol/kg : 0、560、1,120 及び 1,690 mg/kg、オリーブ油に溶解）を投与した。また、マウス及びラットは、それぞれ妊娠 18 及び 21 日に剖検が行われた。

本専門調査会において毒性と判断した所見を表 III-23 に示す。

OF1 マウスを用いた試験において、1,120 mg/kg 体重/日投与群で 19 匹中 1 匹が投与後 24 時間以内に死亡し、また、SD ラットを用いた試験において、1,690 mg/kg 体重/日投与群で 9 匹中 1 匹が死亡したが、本専門調査会としては、死亡の原因の記載はないことから、毒性所見とするか判断不能であった。

著者らは、器官形成初期における母動物への BBP 単回経口投与では、ラットの胚よりもマウスの胚の方がより低用量で影響を受けたと報告している。

本専門調査会としては、OF1 マウスを用いた試験において、母動物について、体重増加量の減少に基づき、LOAEL を 1,120 mg/kg 体重/日、NOAEL を 560 mg/kg 体重/日と判断した。児動物について、一腹当たりの着床後胚損失率の増加、奇形胎児発生率の増加等に基づき、LOAEL を 560 mg/kg 体重/日、NOAEL を 280 mg/kg 体重/日と判断した。

また、SD ラットを用いた試験において、母動物について、1,690 mg/kg 体重/日投与群でみられた死亡例を毒性所見とするか判断不能であることから、LOAEL 及び NOAEL を設定することは適切ではないと判断した。児動物について、奇形胎児数及び奇形胎児発生率の増加に基づき、LOAEL を 1,120 mg/kg 体重/日、NOAEL を 560 mg/kg 体重/日と判断した。

表 III-23 OF1 マウス及び SD ラットにおける胚毒性の比較（出生前発生毒性試験）
（マウス：GD8、ラット：GD10、単回経口）（Saillenfait et al. 2003）

	投与群 (mg/kg)	母動物（15～20 匹/群）	胎児（GD18）
マウス	1,690 (5.4 mmol/kg)	↑ 死亡数 ¹⁾²⁾ (3/15 匹) ↓ 体重増加量 (GD9～GD18)	↓ 一腹当たりの生存胎児数 ↑ 一腹当たりの着床後胚損失率 ↑ 一腹当たりの胚吸収率 ↑ 奇形胎児数 ²⁾³⁾ 及び奇形胎児発生率 ²⁾³⁾ (15 匹/7 腹 及び 対照群 0 に対して 42.9%) ↑ 神経管閉鎖不全

			(exencephaly) ²⁾ (5 匹/3 腹) ↑ 肛門閉鎖 ²⁾ 及び尾部欠損又は 尾部退化 ²⁾ (10 匹/5 腹) ↓ 一腹当たりの平均胎児体重
	1,120 (3.6 mmol/kg)	↓ 体重増加量 (GD9～GD18)	↓ 一腹当たりの生存胎児数 ↑ 一腹当たりの着床後胚損失率 ↑ 一腹当たりの胚吸収率 ↑ 奇形胎児数 ^{2) 3)} 及び奇形胎児 発生率 ^{2) 3)} (10 匹/7 腹 及び対 照群 0 に対して 9.1 %) ↑ 神経管閉鎖不全 (exencephaly) ²⁾ (3 匹/3 腹) ↑ 肛門閉鎖 ²⁾ 及び尾部欠損又は 尾部退化 ²⁾ (7 匹/5 腹)
	560 (1.8 mmol/kg)	毒性所見なし	↑ 一腹当たりの着床後胚損失率 ↑ 一腹当たりの胚吸収率 ↑ 奇形胎児数 ^{2) 3)} 及び奇形胎児 発生率 ^{2) 3)} (3 匹/3 腹 及び対 照群 0 に対して 2.1 %) ↑ 神経管閉鎖不全 (exencephaly) ²⁾ (2 匹/2 腹)
	280 (0.9 mmol/kg)	毒性所見なし	毒性所見なし

		投与群 (mg/kg)	胎児 (GD21)
ラット		1,690 (5.4 mmol/kg)	↑ 奇形胎児数 ²⁾ 及び奇形胎児発生率 ²⁾ (5 匹/2 腹 及び対照群 0 に 対して 5.0 %) (奇形は、神経管閉鎖不全)
		1,120 (3.6 mmol/kg)	↑ 奇形胎児数 ²⁾ 及び奇形胎児発生率 ²⁾ (1 匹/1 腹 及び対照群 0 に 対して 0.9 %) (奇形は、神経管閉鎖不全)
		560 (1.8 mmol/kg)	毒性所見なし

1) 投与後 24 時間以内の死亡

2) 有意差の記載なし

3) 観察された奇形は、主に神経管閉鎖不全 (exencephaly) 及び欠損又は退化した尾を伴う肛門閉鎖。髄膜瘤、二分脊椎、臍帯ヘルニア及び無頭有口症 (acephalostomia) も少ないが観察された。

⑭発生毒性試験（ラット、飲水又は混餌）

a. Sharpe ら（1995）の試験

Sharpe ら（1995）は、雌の Wistar ラット（各群 5 匹）に交配 2 週間前から BBP（1 mg/L、エタノールに溶解、一用量のみ）を飲水投与し、未投与の雄と交配した後、分娩後 22 日（離乳）まで投与を継続した。雄の児動物を 90～95 日齢でと殺し、生殖器官に対する影響を評価した。著者らは、授乳期間の母動物の体重を 350g と仮定し、生後 1～2 日、生後 10～11 日及び生後 20～21 日の飲水量に基づき、母動物の BBP 摂取量をそれぞれの期間で 0.126、0.274 及び 0.366 mg/kg 体重/日と推定している。

同腹児数、出生児の性比に対する影響はなかった。BBP 投与群の雄の児動物で、有意な体重高値（22 日齢）（ $p<0.01$ ）並びに精巣絶対及び相対重量の減少（90～95 日齢）（ $p<0.001$ ）が認められた。精巣の病理組織学的変化は認められなかったが、平均 1 日精子産生量が有意に減少した（対照群より 10～21%減少）（ $p<0.001$ ）。

Sharpe ら（1998）は、上記試験終了後、対照群の動物において精巣の絶対重量が一時的に、Sharpe ら（1995）の試験で陽性対照として用いられたジエチルスチルベストロール（DES）投与群の精巣重量の値と同程度まで（6～9%程度）減少したことを報告し、対照群における当該変動の理由は説明できないとしている。Sharpe ら（1998）は、Sharpe ら（1995）の試験結果については、動物数などの科学的基準を満たしており、有効と考えているとしているが、何らかの生物学的要因（生物学的要因について、具体的な記載はない）が対照群の精巣重量に影響を与えた可能性があると考えしている。

本専門調査会としては、0.126～0.366 mg/kg 体重/日投与群でみられた精巣の絶対及び相対重量の減少並びに平均 1 日精子産生量の減少について、試験終了後に対照群の精巣重量が変動したと報告されていることから、毒性所見とするか判断不能であった。したがって、本試験の LOAEL 及び NOAEL を設定することは適切ではないと判断した。

b. Ashby ら（1997）の試験

Ashby ら（1997）はより大きな群サイズを用いて Sharpe ら（1995）による試験の再現性について検討している。雌の Alpk : APfSD (AP) ラット（各群 19 匹）の妊娠及び授乳期間に BBP（1 mg/L、0.1826 mg/kg 体重/日相当）を飲水投与し、F1 児動物を生後 90 日又は生後 137 日に剖検した。

精巣及び副性器重量、精巣上体尾部及び精巣の精子数、雌雄の下垂体における

卵胞刺激ホルモン（FSH）陽性細胞数等が調べられたが、BBP 投与の影響は認められなかった。

本専門調査会としては、本試験については一用量の試験のため、NOAEL 及び LOAEL は設定できないと判断した。

c. TNO NaFRI (1998) の試験

NTP-CERHR (2003) によれば、TNO NaFRI (1998) から、Sharpe ら (1995) による試験の再現性等を検討した飲水投与試験が報告されている。非近交系の雌の Wistar (CrI: (WI) WU BR) ラット（各群 28 匹）において、交配前 2 週間から妊娠及び授乳期間にかけて 0、0.1、1 及び 3 mg/L の BBP（0、0.012、0.14 及び 0.385 mg/kg 体重/日相当）の飲水投与が行われた。飲水投与した雌を未投与の雄と 1 週間交配し分娩させた。母動物は児動物の離乳後にと殺し、剖検が行われた。児動物は奇形及び性成熟について調べられ、89～101 日齢でと殺し、剖検が行われた。

その結果、BBP 投与群の母動物において交尾率、受胎率及び着床後胚損失率に対する影響は認められなかった。しかし、F1 児動物では、0.14 及び 0.385 mg/kg 体重/日の BBP 投与群で生後 1～4 日の死亡率が有意に上昇した（BBP 投与群の一腹当たりの解析では有意差なし）。一方、性成熟、性周期、雄の生殖器官の重量及び精子数に対する BBP 投与の影響は認められなかった。

0.14 及び 0.385 mg/kg 体重/日の BBP 投与群で F1 児動物の死亡率上昇が認められたため、この 2 用量について直ちに同じ研究室で同一プロトコールによる追試が行われた。

児動物の生後 1～4 日の死亡率については、0.14 mg/kg 体重/日投与群で有意に減少し、0.385 mg/kg 体重/日投与群では有意に増加した（一腹当たりの解析では有意差なし）。死産児数は 0.385 mg/kg 体重/日投与群で有意に増加した（一腹当たりでは有意差なし）。

NTP-CERHR (2003) のパネルは、これら 2 つの試験における対照群の生後 0～4 日の児動物死亡数はこの研究室における背景値を超えており、他の試験においても同様の児動物の高死亡が観察されていることを指摘している。

NTP-CERHR (2003) は、母動物の NOAEL を 0.385 mg/kg 体重/日とした。また、発生毒性の NOAEL を、児動物の生後 1～4 日の死亡率の増加に基づき、0.14 mg/kg 体重/日としたが、投与群ごとに解析した場合（有意差あり）と一腹ごとに解析した場合（有意差なし）で結果が異なること、及び Bayer AG (1998) の試験では影響がなかったことから、信頼性は非常に低いとした。

本専門調査会としては、0.385 mg/kg 体重/日投与群でみられた児動物の生後 1～4 日の死亡率の増加について、対照群の値が背景値を超えているという指摘が

あることから、毒性所見とするか判断不能であった。したがって、本試験の LOAEL 及び NOAEL を設定することは適切ではないと判断した。

d. Bayer AG (1998) の試験

NTP-CERHR (2003) によれば、Bayer AG (1998) が雌の Wistar ラット（各群 21～25 匹）の交配前 2 週間、妊娠及び授乳期間に 0、1 及び 3 ppm の BBP を含む飼料又は水を摂取させ、未投与の雄と交配する試験を行った。投与期間全体での飼料及び水を介した BBP 摂取量は、1 ppm 投与群で 0.06～0.16（混餌）及び 0.10～0.24 mg/kg 体重/日（飲水）、3 ppm 投与群で 0.19～0.49（混餌）及び 0.34～0.80 mg/kg 体重/日（飲水）であった。母動物は授乳期間終了後にと殺して剖検し、着床痕が調べられた。児動物は出生時の個体数、体重及び形態異常、生後 21 日までの生存率及び体重増加量が調べられ、生後 21 日にと殺して剖検が行われた。

その結果、母動物では体重増加、摂餌量、飲水量及び受胎能への有意な影響は認められなかった。また、胚吸収、児動物の生後 4 日までの生存率及び体重への有意な影響は認められなかった。

NTP-CERHR (2003) は、母動物の NOAEL 及び発生毒性の NOAEL を 0.34～0.49 mg/kg 体重/日（混餌）及び 0.54～0.80 mg/kg 体重/日（飲水）とした。

本専門調査会としては、本試験について、最高用量で毒性所見が認められていないが、他の試験に比べて、最高用量が非常に低く設定されていることから、本試験の NOAEL を設定することは適切ではないと判断した。

e. a～d の 4 つの試験の評価

EU-RAR (2007) は、Sharpe ら (1995)、Ashby ら (1997)、TNO NaFRI (1998) 及び Bayer AG (1998) の試験（上記①a～d の発生毒性試験）は、全体として、妊娠及び授乳期間に非常に低濃度の BBP に暴露されたラットにおいて、児動物の生殖器系に障害は観察されないことを示しているとしている。

本専門調査会としては、Sharpe ら (1995)、Ashby ら (1997)、TNO NaFRI (1998) 及び Bayer AG (1998) により報告された雌ラットに BBP を低用量投与（0.06～0.80 mg/kg 体重/日）した一連の試験の結果について、

- ①Sharpe ら (1995) の試験において認められた児動物の精巣重量の減少及び精子産生量の減少を毒性所見とするか判断不能であること
- ②TNO NaFRI (1998) の試験において認められた児動物の生後 1～4 日の死亡率の増加を毒性所見とするか判断不能であること
- ③Ashby ら (1997) の試験及び Bayer AG (1998) の試験において、Sharpe ら (1995) の試験及び TNO NaFRI (1998) の試験の再現性が認められなかった

こと

から、Sharpe ら（1995）の試験において認められた児動物の精巣重量の減少及び精子産生量の減少並びに TNO NaFRI（1998）の試験において認められた児動物の生後 1～4 日の死亡率の増加を、BBP の児動物への影響と判断するのは困難と考えた。また、上記の 4 つの試験は他の試験に比べて最高用量が非常に低く設定されていること等から、これらの試験の NOAEL を設定することは適切ではないと判断した。したがって、上記の 4 つの試験結果を TDI の設定根拠として用いることは適切でないと判断した。

⑮出生前発生毒性試験（ウサギ、妊娠 6～18 日、経口）

NTP-CERHR（2003）によれば、Monsanto（1978）が New Zealand white ウサギ（妊娠雌、各群 17 匹）を用いた発生毒性試験（Segment II）を実施している。BBP（0、3.0 及び 10 mg/kg 体重/日、ゼラチンカプセル入り）が妊娠 6～18 日に経口投与され、妊娠 29 日にと殺された。

その結果、母動物毒性は認められず、胎児については体重、24 時間生存率への影響、投与に関連した外部奇形並びに内臓及び骨格奇形は観察されず、発生毒性は認められなかった。

本専門調査会としては、NOAEL を設定するために必要な詳細な試験データの記載がなく、NOAEL の判定に関する記載もないことから、本試験の NOAEL を設定することは適切ではないと判断した。

<参考³⁵>

⑯発生毒性に関する臨界影響用量の検討（ラット、妊娠 6～15 日又は妊娠 6～20 日、強制経口）

Piersma ら（2000）は、Harlan Cpb-WU ラット（交配した雌、各群 10 匹）に、10 用量の BBP（0、270、350、450、580、750、970、1,250、1,600 及び 2,100 mg/kg 体重/日）を妊娠 6～15 日又は妊娠 6～20 日に強制経口投与し、妊娠 21 日にと殺し、剖検した。母動物及び胎児の用量反応データをベンチマークドース法を用いて解析し、エンドポイント毎に臨界影響用量（CED³⁶）を算出した。各エンドポイントの臨界影響サイズ（CES³⁷）は著者らによって 1～20%に設定された。

³⁵ EU-RAR（2007）及び Piersma ら（1999）（RIVM Report no. 650040 001）に、本試験のベンチマークドースの妥当性を評価するために必要な詳細な試験データの記載がないため、参考とする。

³⁶ 臨界影響用量（critical effect dose：CED）はベンチマークドース（benchmark dose：BMD）と同意。

³⁷ 臨界影響サイズ（critical effect size：CES）はベンチマークレスポンス（benchmark response：BMR）と同意。

影響がみられたエンドポイントについて、CES 及び CED を表 III-24 に示す（著者らの判断）。

筆者らは、BBP による胚・胎児毒性は母動物毒性が観察された用量に比べて低い用量で認められることから、BBP は特異的な胚・胎児毒性物質であると考察し、本試験全体のベンチマークドース（臨界影響用量の 90%信頼区間の下限値）を精巣位置異常の 1%増加に基づく 95 mg/kg 体重/日と評価した。

NTP-CERHR (2003) では、著者らが算出した 5 種類の胎児のエンドポイント（胚吸収率、胎児体重、第 13 過剰腰肋、精巣の位置異常及び胎児精巣の相対重量）に関する CED について、専門家パネルが他の試験から決定した NOAEL と同程度か、若しくはそれよりも高い用量であったとしている。

EU-RAR (2007) では、母動物の NOAEL を 450 mg/kg 体重/日（妊娠 6～20 日の投与）及び 580 mg/kg 体重/日（妊娠 6～15 日の投与）とし、児動物の NOAEL を 270 mg/kg 体重/日（妊娠 6～20 日の投与）及び 350 mg/kg 体重/日（妊娠 6～15 日の投与）としている。

表 III-24 ラット発生毒性試験の臨界影響用量（ベンチマークドース）

(Piersma et al. 2000)

指標	CES ¹⁾	CED ²⁾ (mg/kg 体重/ 日)		CED ²⁾ (mg/kg 体重/日)	
		短期暴露		長期暴露	
		(妊娠 6～15 日)		(妊娠 6～20 日)	
		点推定	90%信頼 区間	点推定	90%信頼 区間
<母動物>					
↓体重(補正值) ³⁾	5%	1500	1143-1967	1036	725-1333
↑肝相対重量	5%	601	493-740	318	284-359
↑肝 PCoA [*] 活性	20%	1440	981-2348	90	77-99
↑血清中 ALT 活性	20%	(4229) ^{**}		457	248-699
↑血清中 AST 活性	20%	749	562-NA	749	562-NA
↑腎相対重量	5%	630	420-844	360	244-478
↑脾臓における骨 髄外造血	moderate	162	27-343	560	282-928
<胎児>					
↑総胚吸収の発生 頻度	1%	199	171-231	199	171-231

↓ 胎児体重	5%	463	415-512	463	415-512
↑ 第 13 過剰腰肋の 発生率	5%	211	182-254	171	145-206
↑ 精巣の位置異常 の発生率	1%	251	153-433	163	95-280
↓ 胎児の精巣相対 重量	5%	(600) **		172	126-271

※ PCoA＝パルミトイル CoA オキシダーゼ

*** 著者らは有意ではないため不適切な値 (irrelevant) であるとしている。

- 1) 臨界影響サイズ (critical effect size : CES) はベンチマークレスポンス (benchmark response : BMR) と同意。
- 2) 臨界影響用量 (critical effect dose : CED) はベンチマークドース (benchmark dose : BMD) と同意。
- 3) 胎児体重を差し引いた体重

<参考³⁸⁾>

⑪出生前発生毒性試験 (ラット、妊娠 14 日～分娩、強制経口)

Ahmad ら (2014) は、アルビノラット (妊娠雌、各群 6 匹以上) に妊娠 14 日から分娩まで BBP (0、4、20 及び 100 mg/kg 体重/日、コーン油に溶解、対照群はコーン油投与又は非投与) を強制経口投与し、雄児動物を生後 75 日にと殺して剖検した。

母動物において、20 mg/kg 体重/日以上 of 投与群で妊娠 21 日の体重増加量の減少、4 mg/kg 体重/日以上 of 投与群で妊娠期間の延長がみられた。また、雄の児動物において、100 mg/kg 体重/日投与群で精子数減少、精子運動率の減少、精子頭部形態異常率の増加及び血清中テストステロン濃度の低下 (成体)、20 mg/kg 体重/日以上 of 投与群で生後 75 日の体重低値、4 mg/kg 体重/日以上 of 投与群で生後 1 日及び 21 日の体重低値がみられた (母動物及び児動物ともに非投与の対照群と比べて有意差あり)。

本試験でみられた所見について、以下の理由により、本専門調査会としては、現時点では、BBP 投与による影響として毒性学的に説明することは困難と考えた。

- ①本試験で使用したラットの系統、母動物の匹数並びに対照群及び各投与群の児動物の匹数に関する記載がなく、行われた試験の基礎的情報が乏しいこと。
- ②母動物の体重の実測値や摂餌量などの全身毒性に関するデータ及び雌の児動物

³⁸⁾ 本試験で使用したラットの系統、母動物の匹数及び児動物の匹数に関する記載がないことなどから、参考とする。

のデータに関する記載がなく、また、4 mg/kg 体重/日という低用量で上記の所見がみられた理由に関する考察がないことなど、本試験の評価に必要な情報が不足していること。

- ③現時点で入手し得た他の試験において、750 mg/kg 体重/日の高用量でも妊娠期間に対する影響は認められず、また、児動物（出生時～離乳時）の体重低値については 100 mg/kg 体重/日以上の高用量でのみ報告されており、本試験において同様の所見が認められた用量と大きく異なっていること。

<参考³⁹⁾>

⑩フタル酸エステル類 6 種による雄性生殖器系に対する発生毒性の比較試験（ラット、妊娠 14 日～生後 3 日、強制経口）

Gray ら（2000）は、SD ラット（妊娠雌、各群 5～10 匹）において、DEHP、BBP、DINP、DEP、DMP 又はテレフタル酸ジエチルヘキシル（DEHT）⁴⁰⁾（0、750 mg/kg 体重/日、コーン油に溶解）を妊娠 14 日から生後 3 日まで強制経口投与し、抗アンドロゲン作用による性分化への影響についてフタル酸エステル類 6 種の比較を行った。自然分娩させ、雄児動物について AGD の測定（2 日齢）、乳頭及び乳輪の観察（13 日齢）、包皮分離の観察（離乳後毎日）等を行った。一部の雄児動物を 2 日齢又は 3 日齢でと殺し、精巣の重量測定及び病理組織検査を行った。他の雄は 3～5 か月齢又は 4～7 か月齢でと殺し、剖検を行った。

BBP を含め全ての投与群において、明らかな母動物毒性は観察されなかった。BBP 及び DEHP 投与群の児動物では、出生時の体重の低値、2 日齢の精巣重量の低値、AGD 短縮、乳輪遺残率の増加（DINP 投与群も増加）及び生殖器の奇形による不完全な包皮分離の増加が観察された。剖検において、BBP 及び DEHP 投与群では、アンドロゲン依存性器官及び精巣の奇形（陰茎裂、尿道下裂、陰嚢、腹側前立腺、精嚢、精巣上体の形成不全、精巣の液体貯留、精巣下降不全、小型精巣、精巣無形成及び精巣導帯の形成不全）がみられた（対照群 0%に対して、BBP 投与群は 84%、DEHP 投与群は 82%、DINP 投与群は 8%）。また、BBP 及び DEHP 投与群では、乳頭遺残率の増加（DINP 投与群も増加）、並びに精巣、肛門挙筋・球海綿体筋（LABC）、精嚢（カウパー腺を含む。）、腹側前立腺、亀頭及び精巣上体の絶対重量の減少がみられた。

著者らは、BBP、DEHP 及び DINP は雄の性分化を変化させたが、DEHT、DEP 及び DMP は同じ用量で影響を与えなかったとし、DEHP と BBP は同等の効力を有しているが、DINP は一桁活性が低かったと報告している。

³⁹⁾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。

⁴⁰⁾原著では DOTP と記載されている。

＜参考^{41）}

⑱モノエステル代謝物による発生毒性試験

主にラットにおいて、BBP の代謝物である 2 種類のモノエステル体、MBzP 及び MBP について、発生毒性が調べられている。これらの試験でみられた毒性所見を表 III-25（MBzP）及び表 III-26（MBP）に示す。

BBP の代謝物（MBzP 及び MBP）を投与した発生毒性試験においてみられた毒性所見については、BBP を投与した発生毒性試験でみられた毒性所見と比べて特段の違いは見られなかった。

^{41）} これらの試験は、BBP の代謝物を投与した試験であること、代謝物については毒性試験において親化合物総体として評価されること、及び代謝物（MBzP 及び MBP）を投与した試験においてみられた毒性所見については BBP の毒性所見と比べて特段の違いはみられなかったことから、代謝物に関する個別の定量評価は不要と考え、参考とする。

表 III-25 MBzP による発生毒性

投与群 (用量)	動物 (匹数)	投与 方法	投与期間	投与量 (mg/kg 体重/日) 及び毒性所見	文献
MBzP (0、250、313、 375、438 及び 500 mg/kg 体重 /日)	Wistar ラット (10～14 匹/群)	強制 経口	GD 7～15	500：完全に胚吸収された腹数の増加、一腹当たりの胚吸収及び死亡胎児数の増加、一腹当たりの生存胎児数の減少 438 以上：一腹当たりの着床後胚損失率の増加、胎児の体重低値 (雄)、外部奇形の増加 (主に口蓋裂、438 mg/kg 体重/日投与群のみ有意) 375 以上：胎児の体重低値 (雌)、内部奇形の増加 (主に腎盂拡張、腎形成不全) 313 以上：投与期間中の母動物の体重増加量の減少、骨格奇形の増加 (主に頸椎、胸椎及び肋骨の癒合) 250 以上：投与期間中の母動物の摂餌量の減少 ○NTP-CERHR (2003) は、母動物について、LOAEL を摂餌量の低下に基づき 250 mg/kg 体重/日と判断している。また、発生毒性の LOAEL を骨格奇形の増加に基づき 313 mg/kg 体重/日、NOAEL を 250 mg/kg 体重/日としている。 ○EU-RAR (2007) は、母動物の LOAEL を摂餌量の低下に基づき 250 mg/kg 体重/日、児動物の NOAEL を奇形	Ema et al. 1996a

				の増加 250 mg/kg 体重/日としている。	
MBzP (0、375、500 及び 625 mg/kg 体重/日)	Wistar ラット (11～15 匹/群)	強制 経口	GD 7～9	625：完全に胚吸収された腹数の増加、一腹当たりの胚吸収及び死亡胎児数の増加、一腹当たりの生存胎児数の減少 500 以上：一腹当たりの着床後胚損失率の増加、胎児の体重低値（雄） 500：内部奇形の増加（腎盂拡張） 375 以上：母動物の体重増加量及び摂餌量の減少、母動物の受胎した子宮重量を除く体重増加量の減少（375、625mg/kg 体重/日投与群のみ有意）、胎児の体重低値（雌）、骨格奇形の増加（主に脊柱及び肋骨の癒合及び欠損）（375、625mg/kg 体重/日投与群のみ有意）	Ema et al. 1996c
MBzP (0、250、 375、500 及び 625 mg/kg 体重 /日)	Wistar ラット (10～12 匹/群)	強制 経口	GD 10～12	625：完全に胚吸収された腹数の増加、胎児の体重低値（雄） 500 以上：母動物の体重増加量の減少、一腹当たりの胚吸収及び死亡胎児数の増加、一腹当たりの着床後胚損失率の増加、一腹当たりの生存胎児数の減少、胎児の体重低値（雌） 250 以上：母動物の受胎した子宮重量を除く体重増加量の減少（250、500、625 mg/kg 体重/日投与群で有意）、母動物の摂餌量の減少	

	Wistar ラット (10～17 匹/群)	強制 経口	GD 13～15	500 以上：母動物の体重増加量の減少、完全に胚吸収された腹数の増加、一腹当たりの胚吸収及び死亡胎児数の増加、一腹当たりの着床後胚損失率の増加、一腹当たりの生存胎児数の減少 500：外部奇形の増加（口蓋裂） 375 以上：骨格奇形の増加（胸骨分節の癒合） 250 以上：母動物の受胎した子宮重量を除く体重増加量の減少、母動物の摂餌量減少	
MBzP (0、167、250 及び 375 mg/kg 体重/日)	Wistar ラット (16 匹/群)	強制 経口	GD15～17	375：胎児体重の低値（雌雄） 250 以上：母動物の受胎した子宮重量を除く体重増加量の減少、精巣下降不全の雄胎児数の増加、膀胱頸部/精巣間距離の増加、雄胎児の AGD 短縮 167 以上：母動物の体重増加量及び摂餌量の減少 ○EU-RAR（2007）は、母動物の LOAEL を摂餌量及び体重増加量の減少に基づいて 167 mg/kg 体重/日とし、児動物の NOAEL を、375 mg/kg 体重/日投与群で認められた胎児体重増加量の減少、250 mg/kg 体重/日投与群で認められた精巣下降不全の増加及び AGD 短縮に基づき、250 mg/kg 体重/日としている（原著のとおり記載）。	Ema et al. 2003
MBzP (0、230、 460、920 及び	OF1 マウス (15～19 匹/群)	単回 経口	GD 8 GD18 に剖	1,380：母動物の体重増加量の減少（GD8～GD9）、一腹当たりの着床後胚損失率増加、一腹当たりの胚吸収率増加、肛門閉鎖及び尾部欠損又は尾部退化がみられた胎児	Saillenfait et al. 2003

1,380 mg/kg 体重)			検	数の増加（有意差の記載なし） 920 以上：母動物の死亡（有意差の記載なし）、奇形胎児数及び奇形胎児発生率増加（有意差の記載なし）、神経管閉鎖不全がみられた胎児数の増加（有意差の記載なし）	
MBzP (0、230、460、920 及び 1,380 mg/kg 体重)	SD ラット (9～13 匹/群)	単回 経口	GD 10 GD21 に剖 検	1,380：母動物の体重増加量の減少（GD10～GD11） 920 以上：母動物の死亡（有意差の記載なし）	

表 III-26 MBP による発生毒性

被験物質 (投与群)	動物 (匹数)	投与 方法	投与期間	投与量 (mg/kg 体重/日) 及び毒性所見	文献
MBP (0、250、500 及び 625 mg/kg 体重/日)	Wistar ラット (11～15 匹/群)	強制 経口	GD 7～15 GD20 に剖 検	625 : 完全に胚吸収された腹数の増加 500 以上 : 母動物の体重増加量及び摂餌量の低下、一腹当たりの胚吸収及び死亡胎児数の増加、一腹当たりの着床後胚損失率の増加、一腹当たりの生存胎児数の減少、胎児体重の減少 (雌雄)、胎児奇形 (口蓋裂) の増加 500 : 胎児奇形 (脊柱の癒合及び欠損、腎盂拡張) の増加 250 : 生存胎児の性比 (雄 / 雌) の減少 (250 mg/kg 体重/日のみ有意) ○NTP-CERHR (2003) は、母動物について、体重増加量の減少に基づき MBP の LOAEL を 500 mg/kg 体重/日、NOAEL を 250 mg/kg 体重/日とした。また、MBP の発生毒性については、胎児死亡率の増加、胎児体重の低下、外部及び骨格奇形の増加並びに内臓変異の増加に基づき LOAEL を 500 mg/kg 体重/日、NOAEL を 250 mg/kg 体重/日と判断した。 ○EU-RAR (2007) は、500 mg/kg 体重/日以上で認められた母動物の摂餌量及び体重増加量の減少、胚吸収、死亡胎児及び一腹当たりの着床以後胚損失の増加並びに奇	Ema et al. 1995a

				形の増加に基づき、MBP の母動物及び児動物における NOAEL を 250 mg/kg 体重/日としている。	
MBP (0、500、625 及び 750 mg/kg 体重/日)	Wistar ラット (10～15 匹/群)	強制 経口	GD 7～9	750：一腹当たりの生存胎児数の減少 625 以上：母動物の体重増加量の減少、一腹当たりの着床 後胚損失率の増加、外部奇形の増加 500 以上：母動物の摂餌量の減少、胎児体重の低値（雌 雄）、骨格奇形の増加（主に頸椎の癒合及び欠損）	Ema et al. 1996b
			GD 10～12	750：完全に胚吸収された腹数の増加、胎児体重の低値 （雌雄） 625 以上：母動物の体重増加量及び摂餌量の減少、一腹当 たりの着床後胚損失率の増加、一腹当たりの生存胎児 数の減少 500：胎児体重の低値（雄） ・奇形は増加せず	
			GD 13～15	750：完全に胚吸収された腹数の増加 625 以上：一腹当たりの生存胎児数の減少、外部奇形の増 加（主に口蓋裂）、骨格奇形の増加（主に胸骨分節の癒 合） 500 以上：母動物の体重増加量及び摂餌量の減少、一腹当 たりの着床後胚損失率の増加	
MBP (0 及び 300	Wistar-King A (WKA) ラット	強制 経口	GD 15～18	1,000：GD20 の膀胱頸部/精巣間距離の増加、PND30～40 の停留精巣の増加（発生率は 84.6%、対照群 0%）	Imajima et al. 1997

mg/日：0 及び 約 1,000 mg/kg 体重/日相当、 ごま油に溶解)					
MBP (0、250、500 及び 750 mg/kg 体重/日	Wistar ラット (16 匹/群)	強制 経口	GD15～17	750：母動物の摂餌量の減少、胎児体重の低値（雌雄） 500 以上：母動物の体重増加量減少、一腹当たりの胚吸収 及び死亡胎児数の増加、一腹当たりの着床後胚損失率の 増加、一腹当たりの生存胎児数の減少 250 以上：精巣下降不全の雄胎児数の増加、雄胎児の AGD 短縮	Ema and Miyawaki 2001
MBP (0 及び 300 mg/日：0 及び 約 1,000 mg/kg 体重/日相当、 対照群は GD7 ～18 にごま油 投与)	Wistar-King A ラ ット (2～6 匹/群)	強制 経口	GD7～ 10、GD11 ～14、又 は GD15～ 18	1,000：GD11～14 及び GD15～18 投与群における GD20 の胎児の膀胱頸部/精巣間距離の増加、MBP 投与群の胎 児における精巣内テストステロン含有量の低下	Shono ら et al. 2000
MBP (0、125、 250、500 及び 1,000 mg/kg 体 重/日)	Wistar-King A ラ ット (10 匹/群)	強制 経口	GD15～17	250 以上：GD20 の胎児における膀胱頸部/精巣間距離の 増加、PND60～70 における用量依存的な精巣下降不全	Shono and Suita 2003

MBP (0、200、 400、800 及び 1,200 mg/kg 体 重)	OF1 マウス (20～23 匹/群)	単回 経口	GD 8 GD18 に剖 検	1,200：一腹当たりの平均胎児体重減少 800 以上：肛門閉鎖及び尾部欠損又は尾部退化がみられた 胎児数の増加（有意差の記載なし） 800：母動物の死亡（有意差の記載なし） 400 以上：母動物の体重増加量の減少（GD9～GD18）、一 腹当たりの生存胎児数減少、一腹当たりの着床後胚損失 率増加、一腹当たりの胚吸収率増加 200 以上：奇形胎児数及び奇形胎児発生率増加（有意差の 記載なし）、神経管閉鎖不全がみられた胎児数の増加（有 意差の記載なし）	Saillenfait et al. 2003
MBP (0、400、800 及び 1,200 mg/kg 体重)	SD ラット (11～13 匹/群)	単回 経口	GD 10 GD21 に剖 検	毒性所見なし	
MBP (0 及び飼料中 濃度 1%： 766.2 mg/kg 体 重/日)	SD ラット (10 匹/群)	混餌	GD15～18	766.2：GD19 の胎児における膀胱頸部/精巣間距離の増 加、GD19 の胎児における Insl-3 の mRNA 発現量減 少、PND60 における精巣下降不全	Shono et al. 2005
MBP (0 及び 500 mg/kg 体重/ 日)	SD ラット (4 匹/群)	強制 経口	GD15～18	(MBP を投与した母細胞から得られた雄児動物のうち PND90 に正常な精巣下降を示した雄を未投与雌と交配 させ、雌の妊娠率を調べた。その後、これらの雄の精巣 重量等を調べた。)	Kai et al. 2005

				500：精巣下降が正常な投与雄と交配させた未投与雌の妊娠率の低下、繁殖に用いた雄の精巣の相対重量減少、精細管発達の病理組織学的スコアの低下	
	SD ラット (6～8 匹/群)	強制 経口	GD15～18	500：新生児の精巣内テストステロン濃度の低値	
MBP (0 及び 500 mg/kg 体重/ 日)	マーモセット	経口	妊娠 7～15 週の母動物 に対する投 与 (9 匹) 生後 4 日の 雄児動物に 対する 14 日間投与	500：精巣の発達及び機能に影響を与えず	McKinnell et al. 2009

<参考⁴²⁾>

⑳生殖・発生毒性の作用機序、その他の知見

a. 雄性生殖器系に対する影響検討（ラット、妊娠 14 日～生後 3 日、強制経口）

Parks ら（1999）は、SD ラット（匹数の記載なし）に、BBP 又は DEHP（0 及び 750 mg/kg 体重/日、コーン油に溶解）を妊娠 14 日から生後 3 日まで強制経口投与する発生毒性試験を実施した。生後 2 日に、児動物の AGD、精巣重量及びテストステロン産生量（*ex vivo*）が測定された。

生後 2 日の精巣重量及び AGD は BBP 及び DEHP 投与群で有意に減少した。生後 13 日の乳輪遺残率は、BBP 及び DEHP 投与群で有意に増加した。テストステロン産生は DEHP 投与群で低下した。

著者らは、これらの抗アンドロゲン様作用は、胎児のライディッヒ細胞におけるアンドロゲン産生の低下による可能性があり、精巣が周産期のフタル酸エステル暴露の標的臓器であることを示唆していると考察している。

b. 生殖発生への影響検討とメタボロミクス（ラット、妊娠 14～21 日、強制経口）

Sumner ら（2009）は、CD ラット（妊娠雌、各群 3 匹）において、アンドロゲン依存的性分化期にあたる妊娠 14～21 日に、BBP（0、25 及び 750 mg/kg 体重/日）を強制経口投与し、メタボロミクスを利用して、若齢期暴露と生殖及び発生影響との間の相互関係を評価した。投与された BBP 投与量として、児動物に影響を誘発することが知られている用量（750 mg/kg 体重/日）及びこれまでに影響を誘発することが示されていない用量（25 mg/kg 体重/日）が用いられた。尿サンプルは、妊娠 18 日（暴露期間）及び生後 21 日の母動物並びに生後 25 日の児動物から、24 時間の間、収集された。児動物において、体重、AGD 等が評価された。

その結果、750 mg/kg 体重/日投与群では雄児に乳輪遺残（6/6 匹）、乳頭遺残（3/6 匹）、AGD 短縮（6/6 匹）、精巣上体の部分的又は全体の欠損（6/6 匹）、精囊欠損（6/6 匹）、前立腺の欠損又は異常（2/6 匹）、精巣の欠損又は異常（4/6 匹）、陰茎裂（1/6 匹）及び輸精管の部分的又は全体の欠損（3/6 匹）

⁴²⁾ a～g は以下の理由により参考とする。

a：BBP の作用機序を検討した試験であるため。

b：各群 3 匹と動物数が少ないため。

c：評価対象が乳腺への影響のみであり、生殖発生毒性の評価に用いるには指標が特化し過ぎているため。

d～g：は、抗アンドロゲン作用等について、*in vitro* 試験やレビュー文献などの情報をまとめたものであるため。

が認められた（有意差の記載なし）。25 mg/kg 体重/日投与群では雄児に生殖影響がみられ（9/16 匹）、乳輪遺残（7/16 匹）及び生後 21 日の AGD 短縮（2/16 匹）が認められた（有意差の記載なし）。生後 26 日の AGD は対照群と同等であった。雌児には有意な所見は認められなかった。溶媒（対照群）又は BBP に暴露された母動物から収集された尿のメタボロミクスは、内因性代謝物に関して異なるパターンを示した。妊娠期暴露の 3 週間後でさえ、尿中の内因性化合物の代謝プロファイルは、溶媒、低用量又は高用量の BBP を投与した母動物で差異が認められた。児動物においても、雄児と雌児の間や、対照群、低用量群又は高用量群の間、影響が観察されない児動物と生殖毒性影響が観察された児動物との間で、差異がみられた。

c. 乳腺発達に対する影響検討（ラット、妊娠 10～分娩、強制経口）

Moral ら（2011）は、CD（SD）ラット（妊娠雌、各群 10 匹）に、BBP（120 及び 500 mg/kg 体重/日、対照群はごま油）を妊娠 10 日から分娩まで強制経口投与する試験を行った。雌の児動物は、21、35、50 及び 100 日齢で安楽死された。全載標本及び BrdU（臭素化デオキシウリジン）の取り込みを指標に、乳腺の形態及び増殖指数が評価された。また、マイクロアレイ及びリアルタイム RT-PCR（逆転写ポリメラーゼ連鎖反応）を用いた遺伝子発現解析が行われた。

その結果、高用量群で膺開口の有意な遅延が観察された。乳腺の形態については、低用量群及び高用量群で 21 日齢の末梢乳管の数の増加、高用量群で 35 日齢の腺房芽状突起の数の増加がみられた（ $p<0.05$ ）。また、増殖指数については、高用量群の乳腺組織で 35 日齢の末梢芽状突起（terminal end buds）、100 日齢の末梢乳管、100 日齢の 1 型小葉における増殖細胞の比率が、対照群と比べて有意に高かった。さらに、遺伝子発現解析の結果、BBP に暴露されたラットの乳腺において遺伝子発現様式には用量依存的な変化がみられ、発現レベルに変化のあった遺伝子は、機能カテゴリー分析によって免疫機能、細胞シグナル伝達、増殖及び分化、又は代謝に関係することが示された。

d. 抗アンドロゲン様作用

細胞を用いた *in vitro* 試験において、BBP はアンドロゲン様作用を示さないが、抗アンドロゲン様作用を持つことが示唆されている。

アンドロゲン受容体（AR）に対する競合的受容体結合試験において、BBP はヒトの AR に対して弱い結合性を示し、テストステロンのヒト AR への結合を 50%阻害する BBP 濃度（ IC_{50} ）は 9.3×10^{-5} M（佐藤ら 2004）、BBP

のヒト AR に対する結合性は 5.0×10^{-10} M のジヒドロテストステロン (DHT) の約 1/11,000 (相対結合強度 0.00905%) (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)) であった。

組換え酵母を用いたレポーター遺伝子試験では、BBP はヒト AR を介した転写活性を示さないが、DHT によるヒト AR を介した転写活性を抑制した (Sohoni and Sumpter 1998)。

チャイニーズハムスターの組換え培養細胞を用いたレポーター遺伝子試験では、BBP は 1.0×10^{-4} M で AR を介した転写活性を示さないが、高用量で DHT による AR を介した転写活性を抑制し、 5×10^{-10} M の DHT による転写活性を 50%抑制する BBP 濃度 (IC_{50}) は 1.0×10^{-4} M 超であった (佐藤ら 2004)。ヒトの組換え培養細胞を用いたレポーター遺伝子試験では、BBP はヒト AR を介した顕著な転写活性を示さないが、高用量で DHT によるヒト AR を介した転写活性を抑制し、 5.0×10^{-10} M の DHT による転写活性を 50%抑制する BBP 濃度 (IC_{50}) は 1.01×10^{-4} M であった (Christen et al. 2010)。

また、Rider ら (2009) のレビューでは、*in vitro* 及び *ex vivo* メカニズム試験において、BBP は、胎児精巣のテストステロン産生低下や *insl-3* (インスリン様ホルモン-3) の mRNA 発現レベルの低下を引き起こすと報告している (BBP 濃度の記載なし⁴³)。

精巣摘出ラットを用いたハーシュバーガー試験において、抗アンドロゲン様作用を示唆する報告 (CHRIP、CERI・NITE 2007a) と抗アンドロゲン様作用は認められなかったとする報告 (Lee and Koo 2007) がある。

生殖・発生毒性試験において、BBP はラットのアンドロゲン依存的な器官の発達や性分化に影響を与えることが示されている。胎児期に母体を介して BBP 暴露した雄の児動物に、精巣形成不全 (Tyl et al. 2004、Gray 2000)、精巣下降不全 (Gray 2000、Tyl et al. 2004)、精巣上体形成不全 (Tyl et al. 2004、経済産業省 2003、Aso et al. 2005、Gray 2000)、精巣導管形成不全 (Gray 2000)、外部生殖器官の奇形 (Tyl et al. 2004、Gray 2000)、AGD 短縮 (経済産業省 2003、Aso et al. 2005、Nagao et al. 2000、Tyl et al. 2004、Gray 2000、Parks et al. 1999)、乳頭乳輪の遺残 (Tyl et al. 2004、Gray 2000、Parks et al. 1999)、包皮分離遅延、精子数減少 (Tyl et al. 2004)、血中テストステロン濃度の低下 (Nagao et al. 2000)、精巣でのテストステ

⁴³ Howdeshell、Rider ら (2008b) は、BBP (0、100、300、600、900 mg/kg 体重/日) を SD ラットに妊娠 8~18 日に強制経口投与した試験において、300 mg/kg 体重/日以上投与群で雄胎児精巣のテストステロン産生量が減少したと報告している (Howdeshell et al. 2008b)。

ロン産生の低下 (Howdeshell et al. 2008b) 等が認められている。妊娠ラットに対する MBP の投与でも出生児に停留精巣が認められている (Imajima et al. 1997)。このような BBP の抗アンドロゲン様作用は DEHP 及び DBP によるものと類似している。

Howdeshell ら (2008a) のレビューでは、出生前にフタル酸エステルに暴露された雄ラット胎児のライディッシュ細胞では、雄の分化に必要なテストステロン及び *insl-3* の産生が減少し、ホルモンレベルの低下が精巣上体形成不全、停留精巣、尿道下裂など、出生後の生殖器官の奇形を生じるとしている。なお、フタル酸エステルは、コレステロール輸送に関与する *StAR* 等、ステロイド生合成に関与する *P450_{scc}*、*CYP17* 等の遺伝子発現を変化させることが知られているとしている。

e. エストロゲン様作用

細胞を用いた *in vitro* 試験において、BBP は弱いエストロゲン様作用を示すことが報告されている。

エストロゲン受容体 (ER) に対する競合的受容体結合試験において、BBP はヒト、マウス、ラット等の ER に対して弱い結合性を示し、その結合性はエストラジオール (E2) の約 1/10,000 以下であった (Blair et al.2000、Hashimoto et al.2000、Matthews et al.2000、Zacharewski et al.1998、CHIP)。

ヒトの組換え培養細胞を用いたレポーター遺伝子試験 (Zacharewski et al. 1998、Itoh et al. 2000、Jobling et al. 1995)、組換え酵母を用いたツーハイブリット試験 (Hashimoto et al. 2000、Nishihara et al. 2000) 及びレポーター遺伝子試験 (Coldham et al. 1997、Harris et al. 1997) において、BBPはERを介した転写活性を示した。

エストロゲン応答性ヒト乳癌細胞を用いた細胞増殖試験において、BBP は細胞増殖活性を示した (Harris et al. 1997、Jobling et al. 1995、Jones et al. 1998、Korner et al. 1998、Soto et al. 1995、1997)。

Zacharewski ら (1998) は、卵巣を摘出した SD ラット (各群 10 匹) に BBP (0、20、200 及び 2,000 mg/kg 体重/日) を 4 日間強制経口投与した子宮肥大試験において、子宮湿重量及び膣上皮細胞の角化に対する影響は認められなかったと報告している。著者らは、BBP は、*in vitro* 試験において弱いエストロゲン活性を示すが、*in vivo* ではエストロゲン反応を誘発しなかったとしている。

Moore (2000) のレビューでは、フタル酸ジエステルは *in vivo* の数多くの試験において全身毒性が生じる用量でエストロゲン活性を示していない

ことから、*in vitro* 試験において認められたフタル酸エステル類のエストロゲン活性は、ヒト又は環境に対する影響と関連性がないと報告している。

f. その他の内分泌系への作用

Zhao ら (2010) は、*in vitro* での糖質コルチコイドへの影響について、ラットの 11β -ヒドロキシステロイド脱水素酵素 2 活性を BBP は阻害しなかったが、MBzP は阻害したと報告している。また、Ghisari ら (2009) は、BBP の *in vitro* での甲状腺ホルモン様活性について、甲状腺ホルモンに応答して増殖するラット下垂体由来の GH3 細胞を用いた試験 (T-screen) において、BBP は細胞増殖を誘導したと報告している。

g. 複合影響

フタル酸エステル類は、抗アンドロゲン様作用が知られている他の環境化学物質とともに、複合影響を及ぼす可能性が指摘されている。

ラット胎児精巣のテストステロン産生 (*ex vivo*) を阻害する 5 種類のフタル酸エステル (BBP、DBP、DiBP、フタル酸ジペンチル (DPP) 及び DEHP) を、SD ラットの妊娠 8~18 日に混合物として経口投与すると、用量相加的な雄胎児精巣のテストステロン産生 (*ex vivo*) の減少や胎児死亡率の増加がみられたとの報告 (Howdeshell et al. 2008b) がある。また、SD ラットの妊娠 14~18 日に BBP と DBP の混合物の経口投与を行うと雄児動物の生殖器官の奇形が 50%以上の発生頻度でみられたとの報告 (Rider et al. 2009、Howdeshell et al. 2008b) がある。

これらの試験結果から、作用メカニズムが類似したフタル酸エステル類を混合物で投与すると、用量相加的な影響が認められたとしている (Rider et al. 2009、Howdeshell et al. 2008b)。

Sharpe (2008) のレビューでは、Howdeshell ら (2008b) の試験は、各フタル酸エステル単独では影響がないか影響が少ない濃度でも、混合物では相加作用により胎児精巣のステロイド産生抑制が生じる可能性を示唆しており、雄ラット胎児のフタル酸エステル暴露により、雄性プログラム期間 (male programming window) 内にテストステロン濃度が低下すると、雄性生殖障害 (disorder) が誘導されると考えられるとしている。

また、Rider ら (2010) は、ラットを用いた試験において、雄性生殖器官の発生に作用する毒性発現機序の異なる化学物質の混合物を子宮内暴露することにより反応相加的な予測を上回る累積作用が認められたことから、個々の化合物のメカニズムや作用様式にかかわらず累積的な用量相加的影響が生じることを指摘している。

②内分泌系及び生殖・発生への影響のまとめ

ラット及びマウスを用いた生殖毒性試験及び発生毒性試験が報告されている。本専門調査会において毒性と判断した所見並びにこれらの試験のうち低い LOAEL 及び NOAEL は以下のとおり。

a. 親動物の全身毒性及び生殖毒性

(a) 親動物の全身毒性

マウス又はラットに BBP を投与した試験において、運動失調、歩行異常、死亡の増加、最終体重の低値、体重増加量の減少、摂餌量の減少、流涎、肝臓重量の増加、腎臓重量の増加、肝臓の組織変化（びまん性巨大細胞等）、血清中 T_3 濃度及び T_4 濃度の低下（雄）及び血清中 T_4 濃度の低下（雌）がみられた（NTP 1997a、TNO NaFRI 1993、Piersma et al. 1995、経済産業省 2003、Aso et al. 2005、Nagao et al. 2000、Tyl et al. 2004、Price et al. 1990、Field et al. 1989、Ema et al. 1990、Ema et al. 1992a、Ema and Miyawaki 2002、Saillenfait et al. 2003）。

(b) 親動物の生殖毒性

ラットに BBP を投与した試験において、雄性生殖器（精巣、前立腺及び精巣上体）の臓器重量減少、精巣の組織変化（精細管萎縮、ライディッヒ細胞過形成等）、精巣上体の組織変化（精子数の減少、管腔内精細胞残屑等）、血清中 FSH 濃度の上昇（雄）、血清中テストステロン濃度（雄）、子宮重量の減少、卵巣重量の減少、血清中プロラクチン濃度の上昇（雌）、交尾率の低下、受胎率の低下及び着床後胚損失率の増加がみられた。二世代生殖毒性試験における F1 親動物でのみ、精囊重量の減少、精巣の組織変化（生殖細胞減少、間質浮腫等）、精巣の軟化、精巣上体の無形成等、精子運動性の低下、血清中 LH 濃度の低下（雄）、子宮重量の増加及び着床数の減少が認められた（NTP 1997a、Piersma et al. 1995、経済産業省 2003、Aso et al. 2005、Nagao et al. 2000、Tyl et al. 2004）。

(c) 親動物の LOAEL 及び NOAEL

親動物について、最も低い LOAEL 及び NOAEL が得られたのは、SD ラットを用いた強制経口投与による二世代生殖毒性試験（Nagao et al. 2000）であり、F0 親動物の雌雄の流涎、F0 親動物の雌の腎臓絶対及び相対重量の増加、F0 親動物の雄の血清中 FSH 濃度の上昇、F1 親動物の雄の最終体重の低値並びに F1 親動物の雄の腎臓相対重量の増加に基づき、LOAEL が 100 mg/kg 体重/日、NOAEL が 20 mg/kg 体重/日であった。

また、親動物の生殖能について、最も低い LOAEL 及び NOAEL が得られたのは、SD ラットを用いた混餌投与による二世世代生殖毒性試験 (Tyl et al. 2004) であり、F1 親動物の交尾率の低下、受胎率の低下、着床数の減少及び出生時生存児数の減少に基づき、LOAEL が 750 mg/kg 体重/日、NOAEL が 250 mg/kg 体重/日であった。

b. 児動物の発生毒性

(a) 胚及び胎児の生存、発育及び生殖器系に対する影響

マウス及びラットの妊娠期間に BBP を投与した試験において、全胚吸収、着床後胚損失による生存胎児数の減少、胎児の体重低値、胎児の変異・奇形の増加（変異：過剰腰肋等、奇形：肋骨の癒合又は欠損、胸骨分節等の癒合、口蓋裂、神経管閉鎖不全、腎盂拡張等）、雄の AGD 短縮及び停留精巣がみられた (Price et al. 1990、Field et al. 1989、Ema et al. 1990、Ema et al. 1992a、Ema and Miyawaki 2002、Saillenfait et al. 2003、Ema et al. 1995b)。

(b) 児動物の出生後から性成熟までの生存、発育及び生殖器系に対する影響

ラットの交配前から妊娠及び授乳期間にかけて BBP を投与した試験において、出生後生存率の低下（出生後 1～6 日）、体重低値（出生時から離乳時まで）、雄の AGD 短縮（出生時から出生後 4 日まで）、雌の AGD 増加、精巣・精巣上体重量の減少、精巣の精母細胞の減少、血清中 FSH 濃度の低下（雄）、血清中 T₃ 濃度の低下（雌）、雄の生殖器系の奇形の増加（精巣のサイズ減少等）、雄の乳頭・乳輪遺残、包皮分離遅延及び膈開口遅延がみられた (TNO NaFRI 1993、Piersma et al. 1995、経済産業省 2003、Aso et al. 2005、Nagao et al. 2000、Tyl et al. 2004)。

(c) 児動物の LOAEL 及び NOAEL

児動物について、最も低い LOAEL 及び NOAEL が得られたのは、SD ラットを用いた強制経口投与による二世世代生殖毒性試験 (Nagao et al. 2000) であり、雌雄の F1 児動物の出生時体重の低値及び F1 児動物の雌の血清中 T₃ 濃度の低下に基づき、LOAEL が 100 mg/kg 体重/日、NOAEL が 20 mg/kg 体重/日であった。

Nagao ら (2000) の試験と同じ LOAEL が得られたのは、SD ラットを用いた強制経口投与による二世世代生殖毒性試験 (経済産業省 2003、Aso et al. 2005) であり、F1 児動物の雄の体重低値、F1 児動物の雌の AGD 増加及び F2 児動物の雄の AGD 短縮に基づき、LOAEL が本試験の最低用量で

ある 100 mg/kg 体重/日であった。

Nagao ら (2000) の試験の次に低い NOAEL が得られたのは、SD ラットを用いた混餌投与による二世世代生殖毒性試験 (Tyl et al. 2004) であり、F1 及び F2 児動物の雄の出生時 AGD 短縮に基づき、LOAEL が 250 mg/kg 体重/日、NOAEL が 50 mg/kg 体重/日であった。

(7) 遺伝毒性

① *In vitro* 試験

BBP の *in vitro* 遺伝毒性試験の結果を表 III-27 に示す。

表 III-27 BBP の *in vitro* 遺伝毒性試験

試験	対象	試験条件	試験結果		文献
			S9	S9	
			—	+	
微生物					
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537)	333～11,550 µg/plate	—	—	Zeiger et al. 1985
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100)	～1,000 µg/plate	—	—	Kozumbo et al. 1982
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538)	0.1, 1.0, 5.0, 10.0 µL /plate	—	—	Monsanto 1976b (EU-RAR 2007 より引用)
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538)	0.001, 0.01, 0.1, 1.0, 5.0, 10.0 µL/plate	—	—	Monsanto 1976c (EU-RAR 2007 より引用)

突然変異試験	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (D4)	0.1、1.0、5.0、10.0 µL/plate	—	—	Monsanto 1976b (EU-RAR 2007 より引用)
突然変異試験	<i>E. coli</i> (野生株、 <i>uvrA</i> ⁻)	30 mg/plate	—	NA	Kurata 1975 (Omori 1976 より引用)
DNA 修復試験	<i>B. subtilis</i> (<i>recA</i> ⁻) <i>E. coli</i> (<i>uvrA</i> ⁻ 、 <i>polA</i> ⁻ 、 <i>recA</i> ⁻)	30 mg/plate	—	NA	Kurata 1975 (Omori 1976 より引用)
哺乳類細胞					
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巣細胞	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巣細胞	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)

+:陽性、-:陰性、NA:データなし

S9 +/- : 代謝活性化系 (S9mix) 存在下/非存在下

BBP は、*Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び TA1538)、*Saccharomyces cerevisiae* (D4)、*E. coli* (野生株、*uvrA*⁻) 及びマウスリンパ腫細胞 (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 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。チャイニーズハムスター卵巣(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、代謝活性化系の存在下及び非存在下で陰性であった。

<参考⁴⁴⁾>

Sabbieti ら(2009) は、マウス骨芽細胞を 10^{-6} M の BBP で 24 時間処理したところ、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。

② *In vivo* 試験

BBP の *in vivo* 遺伝毒性試験の結果を表 III-28 に示す。

表 III-28 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	Alpk:AP ₅ SD ラット 骨髓細胞	1 mg/L(0.183 mg/kg 体重/日相当)を雌(19 匹)の妊娠期及び授乳期に飲水投与し、分娩後 22 日に骨髓を採取	—	Ashby et al. 1997
染色体異常試験	B6C3F1 マウス骨 髄細胞	1,250、2,500、3,750 及び 5,000 mg/kg 体重で単回腹腔内投与(雄、各群 10 匹)し、投与後 17 時間又は 36 時間に骨髓を採取	17 時間: 5,000 mg/kg 体重: ± ²⁾ 1,250~3,750 mg/kg 体重: — 36 時間: —	NTP 1997a
姉妹染色 分体交換 試験	B6C3F1 マウス骨 髄細胞	1,250、2,500 及び 5,000 mg/kg 体重で単回腹腔内投与(雄、各群 5 匹)し、投与後 23 時間又は 42 時間に骨髓を採取	23 時間: — ¹⁾ 42 時間: ± ²⁾ 確認試験未実施	NTP 1997a

⁴⁴⁾ 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	B6C3F1 マウス、 CD-1 マウス	400～600、1,280～ 1,840 及び 3,200～ 4,560 mg/kg 体重/日の BBP を試験 1、5 及び 10 日目に皮下投与し、未 投与の雌と交配し、交配 開始 17 日後にと殺	— (胎児死亡率の有意な 増加なし)	Bishop et al. 1987
伴性劣性 致死試験	Canton-S 野生型 ショウジョウバエ	雄に 500 ppm 注入 雄に 10,000 及び 50,000 ppm 混餌投与 (3 日間) <i>Basc</i> 雌と交配 F1 雌を兄弟と交配 F2 雄の野生型の数を調 べた	—	Valencia 1985 (NTP 1997a より 引用)

+: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。

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 α SD ラット骨髓細胞を用いた小核試験は陰性であった。B6C3F1 マウス骨髓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 に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。

(8) その他の知見

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結果を表 III-29 に示す。

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 日間処理では陽性であったが、陽性となった機構は不明である。

表 III-29 BBP の細胞形質転換試験

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

+: 陽性、—: 陰性、NA: データなし

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、80、160 nL/mL と記載されている。

2) S9 の有無の記載なし。

3) 本試験は GLP に従って実施された。

3. ヒトにおける影響

(1) 疫学研究

BBP は生体内で速やかに代謝、排泄されることが知られていることから、本専門調査会では、生体試料中の BBP の代謝物 (MBzP) 濃度を暴露のバイオマーカーとしているものに限定してヒトにおける影響を検討することとした。また、ハウスダスト中の BBP 濃度を暴露指標とした疫学研究についても検討した。

BBP の暴露に関する疫学研究の詳細を表 III-30 に示す。

① 成人男性の生殖系に対する影響

健康な成人男性や不妊傾向のあるカップルの男性パートナー等を対象に、尿中 MBzP 濃度と精液指標 (精液量、精子数、精子濃度、精子運動性、精子形態、精子染色体異数性等) や性ホルモン (FSH、テストステロン、エストラジオール、インヒビン B、性ホルモン結合グロブリン (SHBG) 等) との関連性について、複数の横断研究が報告されている。

健康な成人男性を対象とした横断研究 2 報において、尿中 MBzP 濃度と精液指標 (精液量、精子数、精子濃度、精子運動性、精子形態等) 又は精巣体積との間に有意な関連は認められなかった (Jönsson et al. 2005、Joensen et al. 2012)。これらの報告における BBP の推定一日摂取量 (中央値) は、0.38～0.96 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日であった⁴⁵。

不妊傾向のあるカップルの男性パートナーを対象とした横断研究 7 報において、精子濃度について調べた 5 報には、尿中 MBzP 濃度との間に有意な負の関連があったとする報告 (Duty et al. 2003) と、有意な関連がなかったとする報告 (Hauser et al. 2006、Jurewicz et al. 2013、Liu et al. 2012、Wirth et al. 2008) があった。これらの報告のうち、有意な関連があったとする報告の BBP の推定一日摂取量 (中央値) は、0.26 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日であり、有意な関連がなかったとする報告の BBP の推定一日摂取量 (中央値) は、0.007 未満～0.49 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日であった。

精子運動性及び精子形態について調べた 6 報では、尿中 MBzP 濃度との間に有意な関連は認められなかった (Duty et al. 2003、2004、Hauser et al. 2006、Jurewicz et al. 2013、Liu et al. 2012、Wirth et al. 2008)。これらの報告における BBP の推定一日摂取量 (中央値) は、0.007 未満～0.49 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日であった。

精子染色体異数性について調べた 1 報では、尿中 MBzP 濃度との間に正の関連があった (Jurewicz et al. 2013)。この報告における BBP の推定一日摂取

⁴⁵ 本専門調査会において試算した BBP の推定一日摂取量を本文中 (①～④) に示す。

取量（中央値）は、0.17 µg/kg 体重/日であった。

精子運動性については、MBzP と PCB（ポリ塩化ビフェニル）類の相互作用を示唆する報告があった（Hauser et al. 2005）。この報告における BBP の推定一日摂取量（中央値）は、0.23 µg/kg 体重/日であった。

性ホルモンについては、健康な成人男性を対象とした横断研究 2 報、又は不妊傾向のあるカップルの男性パートナーを対象とした横断研究 2 報において、尿中 MBzP 濃度との間に有意な関連は認められなかった（Jönsson et al. 2005、Joensen et al. 2012、Jurewicz et al. 2013、Meeker et al. 2009a）。これらの報告における BBP の推定一日摂取量（中央値）は、0.17～0.96 µg/kg 体重/日であった。一方、妊孕力を持つことが分かっている者を含む成人男性を対象とした横断研究 1 報において、尿中 MBzP 濃度と血清中 FSH 濃度との間に有意な負の関連が認められた（Duty et al. 2005）。この報告における BBP の推定一日摂取量（中央値）は、0.22 µg/kg 体重/日であった。

② 成人女性の生殖系に対する影響

成人女性を対象とした症例対照研究 3 報及び横断研究 1 報において、尿中 MBzP 濃度と子宮内膜症、子宮腺筋症又は子宮筋腫の有病率との間に有意な関連は認められなかった（Itoh et al. 2009、Huang et al. 2010、Upton et al. 2013、Weuve et al. 2010）。これらの報告における BBP の推定一日摂取量（中央値又は幾何平均値）は、0.05～0.44 µg/kg 体重/日であった。

③ 受胎能に対する影響

不妊のカップルを対象とした症例対照研究 1 報において、症例群の尿中 MBzP 濃度は対照群より有意に高かった（Tranfo et al. 2012）。この報告における BBP の推定一日摂取量（中央値）は、0.30～0.42 µg/kg 体重/日であった。

不妊と診断されていないカップルを対象としたコホート研究 1 報において、男性パートナーについて、尿中 MBzP 濃度と受胎待ち時間の延長との間に有意な関連が認められた（Buck Louis et al. 2014）。この報告における BBP の推定一日摂取量（幾何平均値）は、0.08～0.14 µg/kg 体重/日であった。

④ 妊婦、胎児及び乳幼児に対する影響

早産について、妊婦を対象としたコホート内症例対照研究 2 報において、尿中 MBzP 濃度と早産（妊娠 37 週未満での出産）との間に有意な関連は認められなかった（Meeker et al. 2009b、Ferguson et al. 2014a）。一方、自然早産（自然早期分娩及び早期前期破水）の間には有意な正の関連が認めら

れた (Ferguson et al. 2014a)。これらの報告における BBP の推定一日摂取量 (平均値又は幾何平均値) は、 $0.14\sim 0.26\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日であった。

胎児発育指標について、日本人を対象とした横断研究 1 報において、母親の尿中 MBzP 濃度と妊娠期間並びに出生時の身長、体重及び頭囲との間に有意な関連が認められなかった (Suzuki et al.2010)。この報告における BBP の推定一日摂取量 (中央値) は、 $0.14\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日であった。

出生男児の AGD 及び AGI について、母親の尿中 MBzP 濃度との間に有意な負の関連が認められた報告 (Swan et al.2005) があるが、同じコホートで対象者数を増やして再調査すると、有意な関連は認められなかった (Swan 2008)。これらの報告における BBP の推定一日摂取量 (中央値) は、 $0.15\sim 0.29\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日であった。また、日本人を対象とした横断研究 1 報において、母親の尿中 MBzP 濃度と出生 1～3 日後の男児の AGI との間に有意な相関は認められなかった (Suzuki et al.2012)。この報告における BBP の推定一日摂取量 (中央値) は、 $0.17\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日であった。

性ホルモン (SHBG、LH、テストステロン、FSH、インヒビン B 及びエストラジオール) について、母親と男児を対象としたコホート研究 1 報において、母乳中 MBzP 濃度と停留精巣及び男児の血清中性ホルモン濃度との間に有意な関連は認められなかった (Main et al.2006)。妊婦と出生児を対象としたコホート研究 1 報において、母親の尿中 MBzP 濃度と臍帯血清中の性ホルモン濃度との間に有意な相関は認められなかった (Lin et al.2011)。この報告における BBP の推定一日摂取量 (中央値) は、 $0.47\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日であった。また、妊婦と女児を対象としたコホート研究 1 報において、妊婦の血清中 MBzP 濃度と血清中性ホルモン濃度 (アンドロステンジオン、硫酸デヒドロエピアンドロステンジオン、テストステロン、SHBG、遊離アンドロゲン指数等) との間に相関は認められなかった (Hart et al.2013)。

⑤ 思春期の性発達等に対する影響

思春期前後の子どもを対象とした研究 6 報において、子ども又は母親の尿中 MBzP 濃度と第二性徴 (乳房、陰毛、精巣容積、女性の中枢性思春期早発症、男性の女性化乳房症等) 及び性ホルモン (テストステロン、LH、エストラジオール等) の関連性が調べられた。このうち、思春期の発達に関する何らかの影響指標又は性ホルモンとの間に有意な正又は負の関連があったとする報告 (Mouritsen et al. 2013、Chen et al. 2013、Ferguson et al.2014b、Frederiksen et al. 2012) と有意な関連がなかったとする報告 (Mieritz et al. 2012、Frederiksen et al. 2012、Mouritsen et al. 2013、Lomenick et al. 2010、Ferguson et al.2014b) があった。

妊婦と女兒を対象としたコホート研究 1 報において、妊娠中の母親の血清中 MBzP 濃度と女兒の初潮年齢、肥満度指数 (BMI)、卵巣容積、胞状卵胞数、多嚢胞卵巣症候群及び血清中性ホルモン濃度 (抗ミュラー管ホルモン、FSH 及びインヒビン B) との間に関連は認められなかった (Hart et al.2013)。

⑥ 小児の神経行動発達に対する影響

母子を対象に、母親の妊娠中の尿中 MBzP 濃度と 2～3 歳児の精神発達指標 (MDI)、精神運動発達指標 (PDI) 及び問題行動との関連について、出生コホート研究が 2 報報告されている。

男女合わせて解析すると、MDI、PDI とも母親の尿中 MBzP 濃度との間に有意な関連は認められなかった (Whyatt et al.2012、Téllez-Rojo et al. 2013) が、対象を男児のみにした場合、PDI と母親の尿中 MBzP 濃度との間に有意な正の関連が認められた報告 (Téllez-Rojo et al. 2013) があつた。

問題行動について、母親の尿中 MBzP 濃度と内向き行動との間に有意な正の関連が認められた。対象を女兒のみにした場合、有意な正の関連が認められたが、男児のみでは有意な関連が認められなかった (Whyatt et al.2012)。

6～15 歳の小児を対象とした横断研究 1 報において、尿中 MBzP 濃度と多動性障害及び学習障害との間に有意な関連は認められなかった (Chopra et al.2014)。

⑦ 甲状腺機能に対する影響

尿中 MBzP 濃度と甲状腺機能 (血清中 TSH、T₃、T₄) との関連性について横断研究が 3 報報告されている。

TSH について、尿中 MBzP 濃度との間に肥満でない成人女性で有意な正の関連があつたとする報告 (Dirtu et al.2013) と、妊婦、小児、肥満の成人男女及び肥満でない成人男性で有意な関連がなかったとする報告 (Huang et al.2007、Boas et al.2010、Dirtu et al.2013) があつた。

T₃について、妊婦及び小児で尿中 MBzP 濃度との間に有意な関連は認められなかった (Huang et al.2007、Boas et al.2010)。

T₄について、尿中 MBzP 濃度との間に妊婦及び成人男女で有意な関連がなかったとする報告 (Huang et al. 2007、Dirtu et al. 2013) と、小児で有意な負の関連があつたが、対象を男児のみにした場合は有意な関連が認められなかったとする報告 (Boas et al.2010) があつた。

⑧ 体格への影響

尿中 MBzP 濃度と体格 (腹囲、BMI、体重変化量及び身長) との関連性に

ついて 6 報の研究が報告されている。

腹囲について、成人男性において尿中 MBzP 濃度との間に有意な正の関連が認められた報告 (Stahlhut et al.2007、Hatch et al.2008) と、他の年齢層や男女合わせて解析すると有意な関連がなかったとする報告 (Dirtu et al.2013、Hatch et al.2008、Teitelbaum et al.2012) があった。

BMI について、尿中 MBzP 濃度との間に有意な関連がなかったとする報告 (Hatch et al.2008、Buser et al.2014、Teitelbaum et al.2012、Song et al.2014) と男性において、有意な正の関連が認められた報告 (Hatch et al.2008、Buser et al.2014) があった。

採尿後 10 年間の体重変化量について、尿中 MBzP 濃度 (調査開始時) との間に有意な正の関連が認められた (Song et al.2014)。

身長について、尿中 MBzP 濃度との間に有意な関連は認められなかった (Teitelbaum et al.2012)。

⑨ 糖尿病との関連性

尿中 MBzP 濃度と糖尿病又は糖尿病リスクバイオマーカー (インスリン抵抗性指標、空腹時血糖値、糖化ヘモグロビン A1c (HbA1c) 及び空腹時インスリン) との関連性について、複数の研究が報告されている。

成人女性を対象としたコホート内症例対照研究 1 報において、尿中 MBzP 濃度は 2 型糖尿病症例群と対照群との間に有意な差が認められなかった (Sun et al. 2014)。

横断研究において、インスリン抵抗性指標について、尿中 MBzP 濃度との間に有意な正の関連が認められた報告 (Stahlhut et al. 2007、Huang et al. 2014a) と、有意な関連がなかったとする報告 (James-Todd et al. 2012) があった。

空腹時血糖値について、尿中 MBzP 濃度との間に有意な負の関連が認められた報告 (James-Todd et al. 2012) と、有意な関連がなかったとする報告 (Huang et al. 2014a) があった。

HbA1c について、尿中 MBzP 濃度との間に有意な関連は認められなかった (James-Todd et al. 2012)。

空腹時インスリンについて、尿中 MBzP 濃度との間に有意な正の関連が認められた (Huang et al. 2014a)。

また、糖尿病群の尿中 MBzP 濃度は、非糖尿病群より有意に低いと報告した横断研究が 1 報あった (Svensson et al. 2011)。

⑩ アレルギー性疾患との関連性

小児を対象に、ハウスダスト中の BBP 濃度とアレルギー性疾患との関連について、コホート内症例対照研究 2 報及び横断研究 1 報が報告されている。

鼻炎及び湿疹の有症率とハウスダスト中の BBP 濃度との間に有意な正の関連が認められ、喘息の有病率については有意な関連が認められなかった (Bornehag et al. 2004、Hsu et al. 2012)。鼻炎、湿疹又は喘鳴のうち 2 つ以上のアレルギー症状の有症者群と対照群との間に有意な差は認められなかった (Kolarik et al. 2008)。

2～9 歳の小児を対象に、尿中 MBzP 濃度とアレルギー性疾患との関連について、横断研究 2 報及び出生コホート研究 1 報が報告されている。

喘息の有病率と尿中 MBzP 濃度との間に有意な増加傾向が認められた (Hsu et al. 2012)。

アトピー性皮膚炎の有病率と尿中 MBzP 濃度との間に有意な正の関連が認められた (Wang et al. 2014)。

気道炎症マーカー（呼気中一酸化窒素濃度）と尿中 MBzP 濃度との間に有意な正の関連が認められた (Just et al. 2012a)。

また、鼻炎、湿疹の有症率及びアレルギー感作（血清中 IgE 濃度）について、尿中 MBzP 濃度との間に有意な関連は認められなかった (Hsu et al. 2012、Wang et al. 2014)。

妊娠中の母親の尿中 MBzP 濃度と出生児の湿疹の発症率及びアレルギー感作（ゴキブリ、イエダニ又はマウスのアレルゲンに対する血清中特異的 IgE 濃度）との関連について調査した出生コホート研究 1 報において、出生児の早発性湿疹の発症率との間に有意な正の関連が認められ、アレルギー感作との間には有意な関連は認められなかった (Just et al. 2012b)。

成人及び若齢者（6～17 歳）を対象に、尿中 MBzP 濃度とアレルギー症状との関連について調査した横断研究 1 報において、成人では、喘息、喘鳴、鼻炎又は花粉症の有症率との間に有意な関連が認められ、かゆみを伴う発疹の有症率との間に有意な関連は認められなかった。また、若齢者では、これらのアレルギー症状の有症率との間に有意な関連は認められなかった (Hoppin et al. 2013)。

⑪ 炎症、酸化ストレスマーカーとの関連性

尿中 MBzP 濃度と血中の炎症マーカー（C 反応性タンパク（CRP）、アルカリフォスファターゼ（ALP）、絶対好中球数（ANC）、フェリチン及びフィブリノゲン）及び酸化ストレスマーカー（ γ グルタミルトランスペプチダーゼ（GGT）及びビリルビン）との関連について、横断研究 2 報が報告されている。

炎症マーカーについて、CRP、ALP 及び ANC は尿中 MBzP 濃度との間に有意な用量依存的な正の関連が認められたが、フェリチン及びフィブリノゲンは尿中 MBzP 濃度との間に有意な関連が認められなかった（Ferguson et al. 2011、Ferguson et al. 2012）。

酸化ストレスマーカーについて、GGT は尿中 MBzP 濃度との間に有意な関連が認められなかったが、ビリルビンは尿中 MBzP 濃度との間に有意な用量依存的な負の関連が認められた（Ferguson et al. 2011、Ferguson et al. 2012）。

⑫ 乳がんとの関連性

成人女性を対象とした集団ベース症例対照研究 2 報において、尿中 MBzP 濃度と乳がんの有病率との間に有意な負の関連が認められた（López-Carrillo et al. 2010、Martínez-Nava et al. 2013 ）。

< 参考 ⁴⁶ >

BBP の皮膚適用による刺激性及び感作性に関する報告が 2 報あった。Hammond ら（1987）は、ボランティア 200 名に BBP の原液を週 3 回（24 時間/回）の頻度で 5 週間にわたって皮膚に適用したところ、刺激性及び感作性は認められなかったと報告した。また、化学物質の初期リスク評価書（CERI・NITE 2007）によれば、Mallette and von Haam（1952）は、ボランティア 15～30 名に BBP の 10%溶液（溶媒不明）を皮膚に貼付したところ、被験者の 12%に軽度の刺激性が認められたが、感作性は認められなかったと報告した。

（2）疫学報告における尿中 MBzP 濃度からの BBP 摂取量試算

本専門調査会において、疫学研究において報告された MBzP の尿中濃度を用いて、BBP の一日摂取量を試算した。なお、尿中 MBzP は全て BBP 由来の代謝物であると仮定した。

試算対象

実験動物に BBP を投与した試験において、AGD 短縮、精子数減少、受胎率の低下等の生殖・発生毒性が認められたことから、成人の生殖系、受胎能及び妊婦、胎児等への影響をエンドポイントとした疫学研究について、尿

⁴⁶ BBP の皮膚適用による報告であるため、参考とする。

中 MBzP 濃度から BBP の推定一日摂取量を試算した。

試算方法

疫学研究には尿中 MBzP 濃度をクレアチニン補正值として報告しているものと、比重補正值又は実測値で報告しているものがあった。

尿中 MBzP 濃度がクレアチニン補正されている場合は式 1 を用いて BBP の推定一日摂取量の試算を行った。(IV.ヒトに対する暴露量の推定 2. バイオモニタリングデータ (1) BBP の尿中代謝物濃度からの推定一日摂取量の換算を参照。)

〈式 1〉

$$\text{Intake} \begin{matrix} (\mu\text{g/kg 体重/} \\ \text{日}) \end{matrix} = \frac{\text{UE } (\mu\text{g/g Cr}) \times \text{CE } (\text{mg/kg 体重/日})}{\text{Fue} \times 1000 \text{ (mg/g)}} \times \frac{\text{MWd}}{\text{MWm}}$$

UE : クレアチニン 1g 当たりの MBzP 尿中排泄量 (μg)

CE : kg 体重当たりのクレアチン 1 日排泄量 (mg/kg 体重/日)

男性は 23 mg/kg 体重/日、女性は 18 mg/kg 体重/日を用いた。(Koch et al.2003、Kohn et al.2000) 尿中 MBzP 濃度が男女別に示されていない疫学研究については、CE を男女の平均値である 20.5 mg/kg 体重/日を用いた。

Fue:BBP の摂取量に対する MBzP の尿中排泄量のモル比(モル分画排泄率値) 0.73 を用いた (Koch et al.2003)

MWd : BBP の分子量 (312.4)

MWm : MBzP の分子量 (256.3)

尿中 MBzP 濃度がクレアチニン補正されていない場合は、式 1 を基にした式 2 を用いて BBP の一日摂取量の試算を行った。一日尿量として男性 1.5 L、女性 1.2 L (杉 2003) と仮定した。欧米人(妊婦を含む)体重には米国人の成人男性 88.3 kg、女性 74.7 kg (CDC 2008)、アジア人(日本人を含む)体重には日本人の国民平均 55.1 kg (妊婦を除く)、アジア人(日本人を含む)妊婦の体重には、日本人の妊婦の平均 58.5 kg (内閣府食品安全委員会 2014) を用いた。比重補正された尿中 MBzP 濃度が報告されている場合は、比重補正值を用いた。

〈式 2〉

$$\text{Intake} \begin{matrix} (\mu\text{g/kg 体重/} \\ \text{日}) \end{matrix} = \frac{\text{UE } (\mu\text{g/L}) \times \text{一日尿量 (L)}}{\text{Fue} \times \text{体重 (kg)}} \times \frac{\text{MWd}}{\text{MWm}}$$

UE : 尿 1L 当たりの MBzP 尿中排泄量 (μg)

Fue:BBP の摂取量に対する MBzP の尿中排泄量のモル比(モル分画排泄率値)
0.73 を用いた (Koch et al.2003)

MWd : BBP の分子量 (312.4)

MWm : MBzP の分子量 (256.3)

(3) ヒトにおける影響のまとめ

近年、BBP の主要な代謝物である MBzP の尿中濃度を BBP 暴露の指標として、様々な影響指標との関連を調べた疫学研究が実施されている。これらの疫学研究は、成人男性及び成人女性の生殖系に対する影響、受胎能に対する影響、妊婦、胎児及び乳幼児に対する影響、思春期の性発達に対する影響、小児の神経行動発達に対する影響、甲状腺機能に対する影響、体格への影響、糖尿病との関連性、アレルギー性疾患との関連性、炎症及び酸化ストレスマーカーとの関連性並びに乳がんとの関連性に関するものであった。尿中 MBzP 濃度との関連については、関連が認められたものと認められなかったものがあり、一貫していない。さらに、尿中 MBzP 濃度と関連が認められたものについて、正の関連及び負の関連の両方が認められた影響指標もあり、傾向が一致していないものもあった。

雄のラットに特徴的な影響であった生殖系(精子数、AGD 等)への影響をエンドポイントとしたヒトにおける疫学研究の結果について、BBP 暴露との間に一貫した関連が認められなかった。これらの報告における BBP の推定一日摂取量(中央値)は、 $0.007\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日未満から $0.96\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日までの範囲内であり、動物実験で影響がみられた用量(NOAEL $20\text{mg}/\text{kg}$ 体重/日)より低い値であった。

現時点で入手できた文献からは、それぞれの影響指標について文献数は限られている。また、どの影響指標についても一貫した傾向が得られていない。さらに、BBP と同様の作用を及ぼすことが知られている他のフタル酸エステルにも暴露されている可能性が高い。これらのことから、現時点で、疫学研究の結果を基にヒトにおける量影響関係を推定することはできない。動物実験で認められた影響と同様の所見が認められた研究もあることから、今後も疫学的知見を注視していく必要がある。

表 III-30 BBP の暴露に関する疫学研究の詳細

① 成人男性の生殖系に対する影響							
番号	研究デザイン ・対象集団	暴露指標	エンド ポイント	調整因子 解析方法	尿中 MBzP 濃度	結果等	文献名
1	米国、 横断研究、 不妊傾向のある カップルの男性 パートナー168 名、 20～54 歳、 2000 年 1 月～ 2001 年 4 月	8 種のフタル 酸エステル代 謝物(MBzP、 MBP などの) 尿中濃度	精液パラメー タ(精子濃度： <2×10 ⁷ /mL、 精子運動性： <50%、精子 形態：正常が <4%) ※ WHO (1999) の精 液検査マニユ アルの参照値	年齢、禁欲期 間、喫煙 多変量ロジス ティック回帰 分析	比重補正 中央値:9.3ng/mL 幾何平均値:8.3 ng/mL 範囲：<0.8(LOD)～ 540 ng/mL 第 1 三分位:0～5.50 ng/mL 第 2 三分位:5.54～ 12.94 ng/mL 第 3 三分位:13.04～ 540.24 ng/mL	精子濃度が WHO の参照値以下となる オッズ比 (OR) について、第 1 三分 位に対する第 3 三分位の OR は 5.5 (95%CI: 1.3-23.96、p trend=0.02) であった。	Duty et al. 2003
2	米国、 横断研究、 不妊傾向のある カップルの男性	5 種のフタル 酸エステル代 謝物 (MBzP、	精子運動性 (VSL：精子 直線速度、 VCL：精子曲	年齢、禁欲期 間、喫煙 重回帰分析	比重補正 中央値:9.4 ng/mL 幾何平均値:8.6 ng/mL	Duty et al. 2003 の続報。 尿中 MBzP 濃度と精子運動性との間 に関連は認められなかった。	Duty et al. 2004

	パートナー220名、 このうち解析に用いたのは187名、 20～54歳、 2000年1月～ 2001年10月	MBP などの尿中濃度	線速度、 LIN：精子直進性)		範囲：<0.8(LOD)～ 540.2 ng/mL		
3	米国、 横断研究、 不妊傾向のある カップルの男性 パートナー303名、 平均 36.0±5.4歳、 2000年1月～ 2003年4月	5種のフタル酸エステル代謝物 (MBzP、 MBP などの尿中濃度、 PCB 類の血清中濃度、	精子運動性	年齢、禁欲期間 直線回帰分析	比重補正 中央値：8.0 ng/mL 幾何平均値：7.3 ng/mL 5パーセンタイル <0.5 (LOD) ng/mL 95パーセンタイル：37.6 ng/mL	Duty et al. 2003 及び Duty et al. 2004 の続報。MBzP 濃度と PCB（ポリ塩化ビフェニル）類の相互作用による相対過剰リスクは 1.24～1.40 (p<0.05)であった。	Hauser et al. 2005
4	米国、 横断研究、 不妊傾向のある	7種のフタル酸エステル代謝物	精子濃度、精子運動性、 精子形態	年齢、禁欲期間、喫煙	比重補正 中央値：8.0 ng/mL 幾何平均値：7.4	Duty et al. 2003、Duty et al. 2004 及び Hauser et al. 2005 の続報。 精子濃度、精子運動性及び精子形態が	Hauser et al. 2006

	カップルの男性 パートナー 463 名、 20 歳～54 歳、 2000 年 1 月～ 2004 年 5 月	(MBzP、 MBP など) の尿中濃度		多変量ロジス ティック回帰 分析	ng/mL 範囲:<0.8(LOD)～ 540 ng/mL	WHO の参照値以下となる OR につい て、尿中 MBzP 濃度との間に関連が 認められなかった。	
5	ポーランド、 横断研究、 不妊クリニック を受診した男性 (精子濃度が正 常又は軽度の精 子減少症) 269 名、 22.0 歳～42.2 歳、 調査時期記載な し	6 種のフタル 酸エステル代 謝物 (MBzP、 MBP など) の尿中濃度	精子濃度、精 子運動性、精 子形態、精子 のクロマチン 構造、染色体 異数性、血漿 中性ホルモン (テストステ ロン、FSH、 エストラジオ ール)	年齢、喫煙、 禁欲期間、過 去の病気 多変量回帰分 析	クレアチニン補正 中央値:4.5 µg/g Cr 幾何平均値:6.9 (SD 3.5) µg/g Cr 範囲:0.1～114.1 µg/g Cr	尿中 MBzP 濃度と精子染色体異数性 (第 18 染色体及び第 21 染色体) に正 の関連があった。	Jurewicz et al. 2013
6	スウェーデン、 横断研究、 健康男性 234 名	4 種のフタル 酸エステル代 謝物	精巣体積、精 液量、精子濃 度、精子数、	禁欲期間、喫 煙	クレアチニン補正 中央値:4.4 nmol/mmol Cr	尿中 MBzP 濃度と精液指標及び性ホ ルモンとの間に関連は認められなかつ た。	Jönsson et al. 2005

	スウェーデン 人、 18～21 歳、 2000 年	(MBzP、 MBP など) 及びフタル酸 の尿中濃度	精子運動性、 血清中 イン ヒビン B、 FSH、LH、 テストステロ ン、性ホルモ ン結合グロブ リン (SHBG)、 エストラジオ ール、 精液中 α-グ ルコシダー ゼ、亜鉛、フ ルクトース、 前立腺特異的 抗原、精子ク ロマチン完全 性 (integrity)	直線回帰分析	範囲：<LOD（記載 なし）～70 nmol/mmol Cr		
--	------------------------------------	--------------------------------------	---	--------	--------------------------------------	--	--

7	デンマーク、 横断研究、 健康なデンマーク人男性 881 名、平均 19.5±1.3 歳、 2007～2009 年	14 種のフタル酸エステル代謝物 (MBzP、MBP など) の尿中濃度	血清中 FSH、LH、 SHBG、エストラジオール、インヒビン B、総テストステロン、遊離テストステロン、遊離アンドロゲン指数 (FAI)、精液量、精子濃度、精子数、精子形態、精子運動性	年齢、BMI、喫煙、アルコール摂取、採血日時 多変量直線回帰分析	非補正 中央値: 34 ng/mL 平均値: 54±79 ng/mL 5 パーセンタイル値: 5.8 ng/mL 95 パーセンタイル値: 164 ng/mL	尿中 MBzP 濃度と精液指標及び性ホルモンとの間に関連が認められなかった。	Joensen et al. 2012
8	米国、 横断研究、 医療施設から集められた男性 295 名、	5 種のフタル酸エステル代謝物 (MBzP、	血清中性ホルモン (FSH、LH、SHBG、	年齢、BMI、採血日時 多変量直線回帰分析	比重補正 中央値: 7.9 ng/mL 幾何平均値: 7.5 ng/mL IQR: 4.2～14.3	尿中 MBzP 濃度 (対数) の IQR (四分位範囲) 変動と血清中 FSH 濃度との間に負の関連が認められた (倍数因子 (multiplicative factor) 0.90	Duty et al. 2005

	18～54 歳、 (そのうち 42% の人はパートナ ーに妊娠歴あ り) 1999～2003 年	MBP など) の尿中濃度	テストステロ ン、インヒビ ン B)、FAI		ng/mL 5 パーセンタイル値:1.1 ng/mL 95 パーセンタイル値:38.4 ng/mL	(95%CI 0.84～0.96、p=0.003))。	
9	米国、 横断研究、 不妊傾向にある カップルの男性 パートナー425 名、 18～55 歳、 2000 年 1 月～ 2004 年 5 月	6 種のフタル 酸エステル代 謝物 (MBzP、 MBP など) の尿中濃度	血清中性ホル モン等の濃度 (FSH、 LH、インヒ ビン B、テス トステロン、 SHBG、エス トラジオー ル、プロラク チン)、FAI	年齢、BMI、 喫煙、季節、 採血日時 多変量直線回 帰分析	比重補正 中央値:8.20 ng/mL 幾何平均値:7.73 ng/mL 最大値:540 ng/mL 10 パーセンタイル値:2.27 ng/mL	尿中 MBzP 濃度 (対数) の IQR 変動 と血清中性ホルモン濃度との間に関連 が認められなかった。	Meeker et al. 2009a
10	中国、 横断研究、 不妊傾向のある 男性 125 名 (平均 31.5±4.8	6 種のフタル 酸エステル代 謝物 (MBzP、	精液指標 (精 液量、精子濃 度、精子運動 性、精子形 態、精子運動	年齢、BMI、 禁欲期間、喫 煙、飲酒、教 育	クレアチニン補正 中央値: <LOD ※LOD: 0.15 µg/L (非補正值)	尿中 MBzP 濃度 (対数) と精液指標 との間に相関は認められなかった。 精子濃度、精子運動性又は精液量が WHO の参照値以下となる OR につい て、尿中 MBzP 濃度との間に関連が	Liu et al 2012

	歳) ※解析は男性のみ 2009 年 7 月～ 2010 年 8 月	MBP など) の尿中濃度	指標 (VSL、 VCL、 LIN))	ピアソン相関 分析 多変量ロジス ティック回帰 分析	平均値：0.27±1.10 µg/g Cr 幾何平均値：0.05 µg/g Cr 最大値：10.36 µg/g Cr ※検出率：47.4%	認められなかった。 ※精液量の WHO の参照値は<2mL	
11	米国、 横断研究、 不妊クリニック を受診したカッ プルの男性パー トナー45 名、 (平均 34.8 歳 (23～48 歳)) 調査時期記載な し	9 種のフタル 酸エステル代 謝物 (MBzP、 MBP など) の尿中濃度	精液指標 (精 子濃度、精子 運動性、精子 形態)	人種、年齢、 飲酒頻度、尿 の比重 ロジスティッ ク回帰分析	非補正 中央値：17.4 µg/L 幾何平均値：20.0 µg/L IQR：11.6～31.3 µg/L 範囲：3.8～214.1 µg/L	精子濃度、精子運動性又は精子形態が WHO の参照値以下となる OR につい て、尿中 MBzP 濃度との間に関連が 認められなかった。	Wirth et al 2008

② 成人女性の生殖系に対する影響							
番号	研究デザイン ・対象集団	暴露指標	エンド ポイント	調整因子 解析方法	尿中 MBzP 濃度	結果等	文献名
12	日本、 ケースコントロール、 不妊治療のために大学病院を受診し、腹腔鏡検査で子宮内膜症と診断された症例群（ステージ II～IV）57 名 （中央値 33 歳）、 対照群（ステージ 0～I）80 名 （中央値 32 歳）、 2000 年 1 月～ 2001 年 12 月	6 種のフタル酸エステル代謝物 （MBzP、MBP など） の尿中濃度	子宮内膜症	月経の規則性、平均月経周期 非条件付きロジステック回帰分析 （unconditional logistic regression analysis）	クレアチニン補正 【症例群】 中央値：2.1 µg/g Cr IQR：1.3～3.2 µg/g Cr 【対照群】 中央値：1.8 µg/g Cr IQR：1.0～3.3 µg/g Cr	尿中 MBzP 濃度と子宮内膜症及びその重症度との間に関連は認められなかった。	Itoh et al. 2009

13	台湾、 ケースコントロール、 病理学的に確認 された子宮内膜 症群 28 名 (平均 34.3±7.5 歳)、 腺筋症群 16 名 (平均 43.2±6.5 歳)、 平滑筋腫群 36 名 (平均 41.1±6.8 歳)、 対照群 29 名 (平均 36.2±9.0 歳)、 2005～2007 年	7 種のフタル 酸エステル代 謝物 (MBzP、 MBP など) の尿中濃度	子宮内膜症、 腺筋症、平滑 筋腫	【子宮内膜 症】 グルタチオン S-トランスフ ェラーゼ (GST) M1 多型、BMI 【腺筋症、平 滑筋腫】 年齢、 GSTM1 多型 ロジスティッ ク回帰分析	クレアチニン補正 【子宮内膜症群】 中央値：12.2 µg/g Cr 範囲：3.0～94.7 µg/g Cr 【腺筋症群】 中央値：10.4 µg/g Cr 範囲：3.1～40.7 µg/g Cr 【平滑筋腫群】 中央値：14.5 µg/g Cr 範囲：2.8～112.7 µg/g Cr 【対照群】 中央値：8.9 µg/g Cr 範囲：2.1～38.7 µg/g Cr	尿中 MBzP 濃度と子宮内膜症、腺筋 症及び平滑筋腫との間に関連は認めら れなかった。	Huang et al. 2010
----	---	---	---------------------------------	--	---	---	------------------------------

14	米国、 横断研究、 米国国民健康栄 養調査 (NHANES) (1999～2004) に参加した女性 1,227 名 このうち子宮内 膜症と以前診断 されたと自己申 告した人数は 87 名 (7%)、子宮 筋腫は 151 名 (12%) 及び子 宮内膜症と子宮 筋腫の両方は 34 名 (3%)、 いずれの群も 20 ～54 歳、 1999～2004 年	6 種のフタル 酸エステル代 謝物 (MBzP、 MBP など) の尿中濃度	子宮内膜症、 子宮筋腫 ※いずれも自 己申告	年齢、人種/ 民族、初潮年 齢、妊娠、授 乳 多変量ロジス ティック回帰 分析	クレアチン補正 【全員】 幾何平均値 (SE) : 14.1 (0.6) $\mu\text{g/g Cr}$ 【子宮内膜症群】 14.4 (2.5) $\mu\text{g/g Cr}$ 【子宮筋腫群】 13.6 (1.2) $\mu\text{g/g Cr}$ 【両疾患がない群】 14.1 (0.6) $\mu\text{g/g Cr}$	尿中 MBzP 濃度と子宮内膜症及び子 宮筋腫との間に関連は認められなかつ た。	Weuve et al. 2010
----	--	---	---	---	---	---	------------------------------

15	米国、 ケースコントロール、 子宮内膜症群 92 名（1996～2001 年に手術で確定）及び対照群 195 名、 18～49 歳、 2001～2002 年	8 種のフタル酸エステル代謝物 (MBzP、MBP など) の尿中濃度	子宮内膜症	年齢、尿中クレアチン濃度、測定年、教育、喫煙、飲酒 非条件付きロジステック回帰分析 (unconditional logistic regression analysis)	非補正 【子宮内膜症群】 中央値：4.5 ng/mL IQR：2.2～9.9 ng/mL 【対照群】 中央値：5.0 ng/mL IQR：2.0～11.5 ng/mL	尿中 MBzP 濃度と子宮内膜症との間に関連は認められなかった。	Upton et al. 2013
----	--	--	-------	--	---	----------------------------------	----------------------

③ 受胎能への影響							
番号	研究デザイン・対象集団	暴露指標	エンドポイント	調整因子解析方法	尿中 MBzP 濃度	結果等	文献名
16	イタリア、 ケースコントロール、 【症例群】	5 種のフタル酸エステル代謝物 (MBzP、	受胎能	なし	クレアチン補正 【症例群】 中央値：12.37 µg/g Cr	男女合わせた症例群の尿中 MBzP 濃度は対照群より高かった (p=0.009) が、性別に分け両群を比較すると、関連は認められなかった。	Tranfo et al. 2012

	生殖補助医療施設を訪れたカップルの男女 56 組（26～59 歳）、 【対照群】 同じ地方に住み自然受精で子どもが一人以上いるカップル（27～58 歳） 調査時期記載なし ※症例群の不妊の原因は、女性では子宮内膜症、卵管疾患及び無排卵であり、男性では精	MBP など）の尿中濃度			平均値：24.39 $\mu\text{g/g}$ Cr 範囲：2.15～435.07 $\mu\text{g/g}$ Cr 【対照群】 中央値：8.80 $\mu\text{g/g}$ Cr 平均値：22.58 $\mu\text{g/g}$ Cr 範囲：0.53～212.90 $\mu\text{g/g}$ Cr		
--	---	---------------------	--	--	--	--	--

	子異常であった。						
17	米国、 前向きコホート研究、 妊娠するために避妊をしていないカップル 501 組（不妊と診断されていない）、 男性平均 30.0±4.1 歳、 女性平均 31.8±4.9 歳、 2005～2009 年	14 種のフタル酸エステル代謝物 (MBzP、MBP など) の尿中濃度	受胎能、受胎待ち時間 妊娠検査で陽性とならない場合は、月経周期 12 サイクルまで追跡して調査	尿中クレアチニン、年齢、BMI、血清中コチニン、調査場所（ミシガン/テキサス） Cox 比例ハザードモデルで受胎能オッズ比 (FOR) を算出	非補正 幾何平均値 (95%CI) 【男性】 妊娠：2.79 (2.44～3.19) ng/mL 非妊娠群：3.84 (3.14～4.69) ng/mL 【女性】 妊娠群：4.61 (4.06～5.23) ng/mL 非妊娠群：5.15 (4.29～6.18) ng/mL	尿中 MBzP 濃度の幾何平均値について、妊娠しなかったカップルの男性パートナーのみ、妊娠したカップルの男性パートナーと比べて高かった (p<0.01)。男性パートナーについて、尿中 MBzP 濃度の増加に対する FOR は 0.77 (95%CI:0.65～0.92) であり、受胎待ち時間の延長との関連が認められた。	Buck Louis et al. 2014

④ 妊婦、胎児及び乳幼児に対する影響							
番号	研究デザイン ・対象集団	暴露指標	エンド ポイント	調整因子 解析方法	尿中 MBzP 濃度	結果等	文献名
18	メキシコ、 コホート内ケー スコントロール、 早産群 30 名（妊 娠 37 週未満：年 齢中央値 27 歳 （IQR:23～32 歳））、 対照群 30 名（年 齢中央値 27 歳 （IQR:23～30 歳））、 2001～2003 年	妊娠後期（第 3 期）の 11 種のフタル酸 エステル代謝 物（MBzP、 MBP など） の尿中濃度	早産（妊娠 37 週未満で の出産）	結婚歴、教 育、幼児の性 別、採尿時在 胎週数 多変量ロジス ティック回帰 分析	【比重補正】 （早産群） 中央値：6.5 µg/L 幾何平均値：5.3 µg/L IQR：3.5～9.8 µg/L （対照群） 中央値：3.2 µg/L 幾何平均値： 3.1µg/L IQR：1.5～7.8 µg/L 【クレアチン補正】 （早産群） 中央値：8.7 µg/g Cr 幾何平均値：7.0 µg/g Cr IQR：4.1～11.7 µg/g Cr	早産群の尿中 MBzP 濃度（対数）は対 照群より高かった（p=0.05）。しか し、結婚歴や教育等で調整したロジス ティック回帰分析では、尿中 MBzP 濃 度と早産との関連が認められなかつ た。	Meeker et al. 2009b

					(対照群) 中央値 : 4.6 µg/g Cr 幾何平均値 : 4.1 µg/g Cr IQR : 2.2~9.1 µg/g Cr		
19	米国、 コホート内ケー スコントロー ル、 早産群 130 名 （このうち自然 早産（自然早期 分娩及び/又は早 期前期破水） 57 名）、 対照群 352 名、 2006~2008 年	9 種のフタル 酸エステル代 謝物 （MBzP、 MBP など） の尿中濃度 妊娠中に採尿	早産（妊娠 37 週未満で の出産）	母親の年齢、 人種／民族、 教育、健康保 険 多変量ロジス ティック回帰 分析	比重補正 【全体】 幾何平均値 : 6.47 µg/L IQR : 3.25~11.6 µg/L 【早産群】 幾何平均値 : 6.85 µg/L IQR : 3.21~13.4 µg/L 【対照群】 幾何平均値 : 6.34 µg/L IQR : 3.27~10.9	尿中 MBzP 濃度と早産との間に関連は 認められなかった。 一方、自然早産との間に正の関連があ った。（OR 1.41（95%CI:1.02~ 1.95、p=0.04））	Ferguson et al. 2014a

					μg/L ※ 妊娠期間中に 3 回採尿し、幾何平均値を算出		
20	日本、横断研究、健康な母親（平均 31.9±4.5 歳）と新生児 149 組、2005～2008 年	妊娠 9～40 週の 9 種のフタル酸エステル代謝物（MBzP、MBP など）の尿中濃度	出生時の身長、体重、頭囲	出生児の性別、出生順、妊娠期間、母親の年齢、母親の BMI、母親の喫煙、代謝物の濃度 重回帰分析	クレアチン補正 中央値：4.70 μg/g Cr 幾何平均値：5.62 μg/g Cr 最大値：553 μg/g Cr IQR：3.10～9.83 μg/g Cr	尿中 MBzP 濃度（対数）と妊娠期間及び出生時の身長、体重、頭囲との間には関連が認められなかった。	Suzuki et al. 2010
21	米国、コホート、不妊治療を受けていない母親（18 歳以上）とその男児（2～36 ヶ月齢）85 組、	妊娠中の 9 種のフタル酸エステル代謝物（MBzP、MBP など）の尿中濃度	男児の AGI（AGD÷体重）	男児の年齢 回帰分析	非補正 中央値：8.3 ng/mL IQR：3.5～23.5 ng/mL	AGI が年齢に基づく二次回帰式で予想される値より短くなる OR について、母親の尿中 MBzP 濃度（対数）の第 1 四分位群に対する第 4 四分位群の OR は 3.8（95%CI：1.03～13.9、p<0.05）であった。	Swan et al. 2005

	1999 年 9 月～ 2002 年 8 月						
22	米国、 コホート、 不妊治療を受け ていない母親 (18 歳以上) と その男児 (2～36 か月児) 106 組、 調査時期記載な し	妊娠中期の 9 種のフタル酸 エステル代謝 物 (MBzP、 MBP など) の尿中濃度	男児の AGD	年齢、 CDC による 年齢別性別発 育曲線に基づ く体重のパ ーセントイル 回帰分析	非補正 【AGD 第 4 四分位 群】 中央値 : 8.3 ng/mL 平均値 : 22.0 ng/mL 幾何平均値 : 8.8 ng/mL 【AGD IQR】 中央値 : 5.6 ng/mL 平均値 : 20.5 ng/mL 幾何平均値 : 8.3 ng/mL 【AGD 第 1 四分位 群】 中央値 : 10.8 ng/mL 平均値 : 16.8 ng/mL	Swan et al. 2005 の続報。 母親の尿中 MBzP 濃度 (対数) と男児 の AGD の間に関連が認められなかつ た。	Swan 2008

					幾何平均値：10.5 ng/mL		
23	日本、 横断研究、 母親とその男子 新生児 111 組、 調査時期記載な し	妊娠 9～40 週 (平均 29±9 週) の 7 種の フタル酸エス テル代謝物 (MBzP、 MBP など) の尿中濃度	男子新生児の AGI	妊娠期間、出 生順、母親の 年齢、妊娠中 の喫煙、母親 の尿中ダイゼ イン及びエク オール濃度 重回帰分析、 ピアソン相関 分析	比重補正 中央値：4.73 ng/mL IQR：2.75～10.8 ng/mL	母親の尿中 MBzP 濃度 (対数) と出生 1～3 日後の男児の AGI との間に相関 が認められなかった。	Suzuki et al. 2012
24	台湾、 コホート、 妊婦 155 名 (18 歳～39 歳) (出生児の内 訳：男児 81 名、女児 74 名)	妊娠第 3 期の 7 種のフタル 酸エステル代 謝物 (MBzP、 MBP など) の尿中濃度	臍帯血清中の 性ホルモン (遊離テスト ステロン、エ ストラジオー ル)	母親の年齢、 母親の BMI、 母親の喫煙習 慣、妊娠期 間、妊娠回 数、避妊薬の 使用等	クレアチン補正 中央値：15.6 µg/g Cr 範囲：<LOD～104 µg/g Cr ※LOD：0.99 ng/mL (非補正值)	母親の尿中 MBzP 濃度 (対数) と臍帯 血清中性ホルモン濃度との間に相関が 認められなかった。	Lin et al. 2011

	2000 年 12 月～ 2001 年 11 月			重回帰分析、 ピアソン相関 分析			
25	デンマークとフ ィンランド、 コホート、 停留精巣を持つ 男児の母親 (21.8～39.5 歳) と男児の 62 組、 対照群の母親 (22.2～40.5 歳) と男児の 68 組、 1997～2001 年	出産後 1～3 か月の 6 種の フタル酸エス テル代謝物 (MBzP、 MBP など) の母乳中濃度	停留精巣、3 か月齢の男児 の血清中性ホ ルモン (SHBG、 LH、テスト ステロン、遊 離テストステ ロン、FSH、 インヒビン B)	国 重回帰分析	尿中濃度の測定なし 母乳中 MBzP 濃度 【デンマーク】 中央値：0.9 µg/L 範囲：0.2～14 µg/L 【フィンランド】 中央値：1.3 µg/L 範囲：0.4～26 µg/L	母乳中 MBzP 濃度（対数）と停留精巣 及び男児の血清中性ホルモン濃度との 間に関連が認められなかった。	Main et al. 2006
26	オーストラリ ア、 コホート、 121 名（中央値 15.1 歳（13.3～	妊娠 18 週及 び 34/36 週の 母親の 11 種 のフタル酸エ ステル代謝物	母親の血清中 性ホルモン (アンドロス テンジオン、 硫酸デヒドロ	なし 直線相関	尿中濃度の測定なし 母親の血清中 MBzP 濃度 中央値：1.26 ng/mL	妊娠 18 週及び 36 週の母親の血清中 MBzP 濃度（対数）と母親の血清中性 ホルモン濃度（対数）との間に相関は 認められなかった。母親の血清中 MBzP 濃度（対数）と女児の初潮年	Hart et al 2013 ※⑤思春期 の性発達等

	17.6 歳)) の女 児とその母親、 1989～1991 年 (母親の妊娠第 18 週) 、 出生児を 13.3～ 17.6 歳まで追跡	(MBzP、 MBP など) の血清中濃度	エピアンドロ ステンジオン (DHEAS) 、総テストス テロン、 SHBG、遊離 テストステロ ン、FAI) 濃 度 女児の血清中 性ホルモン (抗ミューラー 管ホルモン、 FSH、インヒ ビン B) 女児の初潮年 齢、BMI 又は BMI Z スコ ア、卵巢容 積、胞状卵胞		IQR:0.79～2.11 ng/mL 範囲：<LOD(0.40) ～24.31 ng/mL	齢、BMI 又は BMI Z スコア (年齢と 性別が同じ子どもの BMI の平均値と の差の程度) 、卵巢容積、胞状卵胞 数、多嚢胞卵巢症候群及び血清中性ホ ルモン濃度との間に関連は認められな かった。	に対する影 響にも掲載
--	--	-----------------------------	--	--	---	---	----------------

			数、多嚢胞卵 巣症候群				
--	--	--	----------------	--	--	--	--

⑤ 思春期の性発達等に対する影響							
番号	研究デザイン ・対象集団	暴露指標	エンド ポイント	調整因子 解析方法	尿中 MBzP 濃度	結果等	文献名
27	米国、 横断研究、 中枢性思春期早 発症（CPP）の 女兒 28 名 （平均 7.24±0.24 歳）、 年齢、人種を CCP 群とマッチ させた対照群 28 名 （平均 7.12±0.25 歳）、 2005～2008 年	9 種のフタル 酸エステル代 謝物 （MBzP、 MBP など） の尿中濃度	中枢性思春期 早発症 （CPP）	なし	クレアチン補正 【CPP 群】 平均（SE）： 50.6（11.4） μg/g Cr 【対照群】 平均（SE）： 40.5（7.1） μg/g Cr	尿中 MBzP 濃度と CPP との間に関連 が認められなかった。	Lomenick et al. 2010

28	デンマーク、 横断研究、 健康な男児計 555 名（6.07～ 19.83 歳）、 このうち思春期 女性化乳房 38 名 （11.24～17.36 歳）、 2006～2008 年	12 種のフタ ル酸エステル 代謝物 （MBzP、 MBP など） の尿中濃度	思春期の男子 の女性化乳 房、思春期の タイミング、 血清中テスト ステロン濃度	年齢 多変量直線回 帰分析	非補正 【女性化乳房を持っ ている群】 中央値：56.79 ng/mL 平均値：77.29 ng/mL 範囲：10.77～346.2 ng/mL 【女性化乳房を持っ ていない群（年齢を マッチさせた）】 中央値：47.20 ng/mL 平均値：65.89 ng/mL 範囲：3.89～407.4 ng/mL 【女性化乳房を持っ ていない群（全	尿中 MBzP 濃度と女性化乳房、思春期 のタイミング及び血清中テストステロ ン濃度との間に関連が認められなかつ た。	Mieritz et al. 2012
----	--	--	---	-------------------------	--	--	------------------------

					員)】 中央値：47.70 ng/mL 平均値：81.39 ng/mL 範囲：2.99～2863 ng/mL		
29	デンマーク、 横断研究、 健康な女兒 725 名（5.6～19.1 歳）、 このうち思春期 早発症 25 名 2006～2008 年	12 種のフタ ル酸エステル 代謝物 (MBzP、 MBP など) の尿中濃度	思春期の女子 の性発達 (乳房、陰 毛)、血清中 性ホルモン濃 度 (FSH、 LH、エスト ラジオール、 テストステロ ン)	年齢 多変量直線回 帰分析	非補正 中央値：48 ng/mL 平均値：72 ng/mL 範囲：1.7～825 ng/mL	尿中 MBzP 濃度と乳房発達度との間に 関連が認められなかった。 陰毛発達度を 5 段階 (PH1～PH5) に 分けた場合、PH3 の尿中 MBzP 濃度 が PH2 及び PH4+5 より高かった ($p<0.05$)。 さらに、PH2 に入る推定平均年齢につ いて、尿中 MBzP 濃度の第 4 四分位群 の年齢は第 3 四分位群より有意に高か った ($p<0.05$)。(尿中 MBzP 濃度 の四分位群の数値の記載なし) 尿中 MBzP 濃度の血清中性ホルモン濃 度との間に関連が認められなかった。 思春期早発症群の尿中 MBzP 濃度は、	Frederiksen et al. 2012

						思春期早発症群の年齢と同じ年齢となるよう調整した対照群の尿中 MBzP 濃度より低かった ($p<0.05$)。	
30	デンマーク、コホート、健康な男児 84 名及び女児 84 名、6 か月毎に 5 年間追跡、5.9～12.8 歳（調査開始時）、2006～2010 年	14 種のフタル酸エステル代謝物 (MBzP、MBP など) の尿中濃度	血清中ホルモン濃度 (FSH、LH、エストラジオール、テストステロン、インスリン様成長因子-1 (IGF-1)、DHEAS、 Δ^4 -アンドロステジオン (Adion))、思春期発達 (乳房、精巣容積、陰毛)	記載なし	非補正 【男児】 幾何平均値：49 ng/mL 範囲：4～1,660 ng/mL 【女児】 幾何平均値：37 ng/mL 範囲：3～433 ng/mL	【男児】 11 歳男児では、血清中 DHEAS 濃度は尿中 MBzP 排泄量低値群（尿中排泄量が幾何平均値より少ない群）が高値群より高かった ($p=0.038$)。同様の傾向が血清中 DHEAS 濃度と尿中 MBzP 濃度との間にも認められた ($p=0.045$)。 13 歳男児では、血清中テストステロン濃度及び LH 濃度は尿中 MBzP 排泄量高値群が低値群より高かった（それぞれ $p=0.040$ 、 $p<0.05$ ）。 思春期発達度及び他の血清中ホルモン濃度においては尿中 MBzP 排泄量との間に関連が認められなかった。 【女児】 血清中ホルモン濃度及び思春期発達度	Mouritsen et al. 2013

						について尿中 MBzP 排泄量との間には 関連が認められなかった。	
31	台湾、 ケースコントロ ール、 腫瘍等に起因し ない中枢性思春 期早発症 (CPP) の女兒 71 名 (2.5~11.5 歳、診断時 1.3~ 8.5 歳)、 思春期前の対照 群の女兒 29 名 (2.2~8.3 歳)、 2006~2009 年	7 種のフタル 酸エステル代 謝物 (MBzP、 MBP など) の尿中濃度	中枢性思春期 早発症 (CPP)、 血清中キスペ プチン濃度	年齢 直線回帰分 析、 重回帰分析	クレアチニン補正 【CPP 群】 中央値 : 9.00 µg/g Cr 範囲 : 1.14~172 µg/g Cr 【対照群】 中央値 : 3.74 µg/g Cr 範囲 : 0.95~50.4 µg/g Cr	尿中 MBzP 濃度について、CPP 群は 対照群より高かった (p=0.005)。 尿中 MBzP 濃度 (対数) と血清中キス ペプチン 54 との間に関連が認められ なかった。	Chen et al. 2013
26	オーストラリ ア、 コホート、 121 名 (中央値	妊娠 18 週及 び 34/36 週の 母親の 11 種 のフタル酸エ	母親の血清中 性ホルモン (アンドロス テンジオン、	なし 直線相関	尿中濃度の測定なし 母親の血清中 MBzP 濃度	妊娠 18 週及び 36 週の母親の血清中 MBzP 濃度 (対数) と母親の血清中性 ホルモン濃度 (対数) との間に相関は 認められなかった。母親の血清中	Hart et al 2013 ※④妊婦、 胎児及び乳

	15.1 歳（13.3～17.6 歳）の女兒とその母親、1989～1991 年（母親の妊娠第 18 週）、出生児を 13.3～17.6 歳まで追跡	ステル代謝物（MBzP、MBP など）の血清中濃度	DHEAS、総テストステロン、SHBG、遊離テストステロン、FAI）濃度 女兒の血清中性ホルモン（抗ミュラー管ホルモン、FSH、インヒビン B） 女兒の初潮年齢、BMI または BMI Z スコア、卵巣容積、胞状卵胞数、多嚢胞卵巣症候群		中央値：1.26 ng/mL IQR:0.79～2.11 ng/mL 範囲：<LOD(0.40)～24.31 ng/mL	MBzP 濃度（対数）と女兒の初潮年齢、BMI 又は BMI Z スコア（年齢と性別が同じ子どもの BMI の平均値との差の程度）、卵巣容積、胞状卵胞数、多嚢胞卵巣症候群及び血清中性ホルモン濃度との間に関連は認められなかった。	幼児に対する影響にも掲載
32	メキシコ、コホート、	妊娠第 3 期の母親とその男	男児の性ホルモン	尿の比重、男児の年齢及び	非補正 【母親（107 名）】	母親の尿中 MBzP 濃度の IQR 増加と男児の血清中 SHBG 濃度との間に正	Ferguson et al 2014b

	118名の男児 (8.10～14.4 歳)とその母 親、 1994～2004年 (妊娠第1期)、 出生児を8.10～ 14.4歳(血清中 性ホルモン濃度 測定、尿中 MBzP濃度測定 及び性発達検査 時)まで追跡	児の9種のフ タル酸エステ ル代謝物 (MBzP、 MBPなど) の尿中濃度	(DHEAS、 エストラジオ ール、インヒ ビンB、 SHBG、テス トステロン、 遊離テストス テロン)濃 度、男児の性 発達(陰毛、 性器発達、精 巣容積)	BMI Zスコア 直線回帰分析	中央値：5.20 ng/mL 幾何平均値(幾何平 均標準偏差)：4.67 (2.45) ng/mL IQR：3.16～8.11 ng/mL 最大値：114 ng/mL 【男児(113名)】 中央値：5.60 ng/mL 幾何平均値(幾何平 均標準偏差)：6.11 (2.06) ng/mL IQR：3.68～9.47 ng/mL 最大値：32.4 ng/mL	の関連が認められた(p=0.01)。母親 の尿中MBzP濃度と男児の陰毛の発達 との間に負の関連が認められた (OR:0.27(95%CI:0.08～0.94)、 p=0.04)。 ※ 本論文にp値の有意差水準の記載 なし	
--	---	---	---	---------------------------------	--	---	--

⑥ 小児の神経行動発達に対する影響							
番号	研究デザイン ・対象集団	暴露指標	エンド ポイント	調整因子 解析方法	尿中 MBzP 濃度	結果等	文献名
33	米国、 出生コホート、 アフリカ系又は ヒスパニック系 の母親（18～35 歳、非喫煙者） 及び子 319 組、 1999～2006 年 （出産時）	妊娠第 3 期の 7 種のフタル 酸エステル代 謝物 （MBzP、 MBP など） の尿中濃度	3 歳児の精神 発達指標、精 神運動発達指 標、問題行動 ①ベイリー乳 幼児発達検査 （BSID II : 男児 140 名、 女児 157 名） の精神発達指 標（MDI）及 び精神運動発 達指標 （PDI） ②母親の報告 による子ども	【MDI、 PDI】 人種／民族、 母親の婚姻、 妊娠中の飲 酒、妊娠期 間、家庭環境 の質、子ども の性別（全て 又は一部） 直線回帰分 析、 多変量ロジス ティック回帰 分析 【CBCL】	比重補正 幾何平均値：19.0 ng/mL （95% CI : 16.4～ 22.0 ng/mL） 範囲：<LOD（0.1～ 1.0）～1,110 ng/mL	精神発達及び精神運動発達について、 母親の尿中 MBzP 濃度（対数）と MDI スコア及び PDI スコアとの間に 関連が認められなかった。 問題行動について、母親の尿中 MBzP 濃度（対数）と引きこもり行動 （withdrawn behavior）及び内向き 行動（internalizing behavior）との間 に正の関連が得られた（引きこもり： $p \leq 0.01$ 、内向き行動： $p < 0.05$ ）。女 児において、母親の尿中 MBzP 濃度 （対数）と不安／抑うつ （anxious/depressed）、身体的愁訴 （somatic complaints）、引きこもり 行動及び内向き行動との間に正の関連 が得られた（不安／抑うつ： $p \leq$ 0.01、身体的愁訴： $p \leq 0.01$ 、引きこ もり行動： $p < 0.001$ 、内向き行動： $p \leq$	Whyatt et al. 2012

			の行動チェックリスト (CBCL : 286 名)	民族、母親の IQ、母親の士気喪失、妊娠中の苦勞及び満足感、妊娠中の PAH 及び BPA の暴露、子どもの性別、CBCL を実施した時の子どもの年齢 (月齢) (全て又は一部) 直線回帰分析、 多変量ロジスティック回帰分析	0.01)。一方、男児においては、これらの関連は認められなかった。母親の尿中 MBzP 濃度 (対数) と臨床域の引きこもり行動及び内向き行動とのオッズ比はそれぞれ 1.57 (95%CI : 1.07～2.31) 及び 1.43 (95%CI : 1.01～1.90) であり、臨床域には達しないがボーダーラインである内向き行動とのオッズ比は 1.38 (95%CI : 1.01～1.90) であった。 ※内向き行動：情緒不安定 (emotionally reactive)、不安／抑うつ、身体的愁訴又は引きこもり行動をいう。	
--	--	--	--------------------------------------	--	---	--

34	米国、 横断研究、 米国 NHANES (2001~2004) に参加した小児 1,493 名 (6~15 歳)、 このうち多動性 障害児 (ADD) 112 名、学習障 害児 (LD) 173 名、ADD かつ LD56 名 (ADD 及び LD の診断情報は親 への調査に基づ く) 2001~2004 年	12 種のフタ ル酸エステル 代謝物 (MBzP、 MBP など) の尿中濃度	多動性障害 (ADD)、学 習障害 (LD)	性別、年齢、 人種、世帯収 入、血中鉛、 母親の妊娠期 間中の喫煙 ロジスティッ ク回帰分析	クレアチニン補正 【全員】 中央値 : 24.7 µg/g Cr 幾何平均値 : 29.4 µg/g Cr (95% CI : 27.3~ 31.6 µg/g Cr) IQR : 13.0~48.7 µg/g Cr 範囲 : 0.1~917.0 µg/g Cr 【ADD のみ群】 幾何平均値 : 25.8 µg/g Cr (95% CI : 17.6~ 38.0 µg/g Cr) 【LD のみ群】 幾何平均値 : 28.8 µg/g Cr (95% CI : 22.3~	尿中 MBzP 濃度と ADD 及び LD との 間に関連が認められなかった。	Chopra et al. 2014
----	--	--	---	--	--	--	-------------------------------

					37.3 µg/g Cr) 【ADD かつ LD 群】 幾何平均値：46.6 µg/g Cr (95% CI：29.0～75.1 µg/g Cr) 【ADD 及び LD でない群】 幾何平均値：28.7 µg/g Cr (95% CI：26.6～31.0 µg/g Cr)		
35	メキシコ、 出生コホート、 母子 135 組（母親平均年齢 27.2 歳、男児 64 名、女児 71 名） 1997～2003 年、	妊娠第 3 期の 9 種のフタル酸エステル代謝物 (MBzP、MBP など) の尿中濃度	生後 24、30、36 か月の小児の MDI 及び PDI (ベイリー乳幼児発達検査	母親の年齢及び総在学年数、出生時体重、授乳期間、Z スコア (weight-for-age)、児の年齢、尿中フ	比重補正 【全員】 幾何平均値：3.54 ng/mL (95%CI：2.94～4.26 ng/mL) 【男児】 幾何平均値：3.66	母親の尿中 MBzP 濃度（対数）と MDI スコアとの間に関連が認められなかった。 母親の尿中 MBzP 濃度（対数）と PDI スコアとの間に関連は認められなかったが、対象を男児のみにした場合、正の関連が認められた (p<0.05)。	Téllez-Rojo et al. 2013

			(BSID II))	タル酸エステル類代謝物の測定機関、 直線回帰分析	ng/mL (95%CI : 2.76～ 4.85 ng/mL) 【女児】 幾何平均値 : 3.44ng/mL (95%CI : 2.68～ 4.40 ng/mL)		
--	--	--	----------------	---------------------------------	--	--	--

⑦ 甲状腺機能に対する影響							
番号	研究デザイン ・対象集団	暴露指標	エンド ポイント	調整因子 解析方法	尿中 MBzP 濃度	結果等	文献名
36	台湾、 横断研究、 妊娠第 2 期の女性 76 名、 平均 33.6±3.3 歳、 2005～2006 年、	妊娠第 2 期の 5 種のフタル 酸エステル代 謝物 (MBzP、 MBP など) の尿中濃度	血清中甲状腺 ホルモン (TSH, T ₃ , T ₄ , 遊離 T ₄) 及び性ホルモ ン (エストラ ジオール、 FSH、プロゲ ステロン)	記載なし 多変量直線回 帰分析	クレアチン補正 中央値 : 3.7 µg/g Cr 最大値 : 69.9 µg/g Cr ※MBzP の検出率 : 17%	尿中 MBzP 濃度 (対数) と血清中甲 状腺ホルモン及び性ホルモンとの間に 関連が認められなかった。	Huang et al. 2007

37	デンマーク、 横断研究、 小児 845 名（男 児 503 名、女児 342 名）、 4～9 歳、 2006 年 1 月～ 2007 年 8 月	12 種のフタ ル酸エステル 代謝物 (MBzP、 MBP など) の尿中濃度	甲状腺機能 (血清中の総 T ₄ 、遊離 T ₄ 、 総 T ₃ 、遊離 T ₃ 及び TSH)、IGF- 1、インスリ ン様成長因子 結合タンパク- 3 (IGFBP-3) 及び身長 (身 長 SD スコア 及びその増加 等)	年齢、性別、 出生時身長 (全て又は一 部) 多変量直線回 帰分析	クレアチニン補正 【全員】 中央値 : 23 µg/g Cr 幾何平均値 : 21 µg/g Cr 範囲 : <LOD～ 2,916 µg/g Cr IQR : 9.0～47 µg/g Cr ※LOD:1.26 µg/L (非補正值) 【男児】 中央値 : 26 µg/g Cr 幾何平均値 : 25 µg/g Cr 範囲 : <LOD～ 2,916 µg/g Cr IQR : 10～49 µg/g Cr ※LOD: 1.26 µg/L (非補正值)	尿中 MBzP 濃度 (対数) と総 T ₄ 及び 遊離 T ₄ の間に負の関連が認められた (いずれも p<0.05)。また、女児の みを対象にした場合、尿中 MBzP 濃 度 (対数) と遊離 T ₄ の間に負の関連 が認められた (p<0.05) 一方、男児の みを対象にした場合では、いずれの項 目においても関連が認められなかつ た。	Boas et al. 2010
----	---	--	--	--	--	--	-------------------------

					【女兒】 中央値：20 µg/g Cr 幾何平均値：22 µg/g Cr 範囲：<LOD～474 µg/g Cr IQR：6.9～42 µg/g Cr ※LOD:1.26 µg/L (非補正值)		
38	ベルギー、横断研究、減量のためにクリニックを受診した者 152 名（年齢 18～84 歳、中央値 41 歳、男性 46 名 女性 106 名）と肥満でない者 43 名（年齢 19～59 歳、中央値 43	9 種のフタル酸エステル代謝物 (MBzP、MBP など) の尿中濃度	血清中 TSH、遊離 T₄、腹囲	年齢、減量、性別 直線回帰分析	非補正 【肥満者（減量開始時）群】 中央値：8 ng/mL IQR：4～16 ng/mL 10 パーセンタイル値：2 ng/mL 90 パーセンタイル値：25 ng/mL 【肥満者（減量 3 か月後）群】	対照群女性のみにおいて、尿中 MBzP 濃度（対数）と血清中 TSH 濃度との間に正の関連が認められた（p=0.022）。 肥満群では尿中 MBzP 濃度（対数）と血清中 TSH 濃度、遊離 T₄ 及び腹囲との間に関連が認められなかった。	Dirtu et al. 2013

	歳、男性 13 名 女性 30 名) 2009 年 11 月～ 2012 年 2 月				中央値：12 ng/mL IQR：7～20 ng/mL 10 パーセンタイル値：3 ng/mL 90 パーセンタイル値：45 ng/mL 【肥満者（減量 6 か月後）群】 中央値：10 ng/mL IQR：5～23 ng/mL 10 パーセンタイル値：2 ng/mL 90 パーセンタイル値：39 ng/mL 【肥満者（減量 12 か月後）群】 中央値：10 ng/mL IQR：6～17 ng/mL 10 パーセンタイル値：2 ng/mL 90 パーセンタイル値：27		
--	--	--	--	--	---	--	--

					ng/mL 【対照群】 中央値：6 ng/mL IQR：3～11 ng/mL 10パーセンタイル値：2 ng/mL 90パーセンタイル値：20 ng/mL ※減量開始前（152 名）、3 か月後（95 名）、6 か月後（53 名）、12 か月後 （39 名）に尿を 24 時間連続して採取		
--	--	--	--	--	---	--	--

⑧ 体格への影響							
番号	研究デザイン ・対象集団	暴露指標	エンド ポイント	調整因子 解析方法	尿中 MBzP 濃度	結果等	文献名
39	米国、 横断研究、 NHANES (1999～ 2002) に参加 した男性 (18 歳以上) 1,451 名、 1999～2002 年	6 種のフタル酸エステル代謝物 (MBzP、 MBP など) の尿中 濃度	腹囲、インスリン 抵抗性指標 (HOMA : homeostatic model assessment) ※HOMA=[絶食中 の血漿中インスリ ン ($\mu\text{U/mL}$)] $\times$ [絶 食中の血漿中グル コース (mmol/L)]/22.5	年齢、年齢の 2 乗、人種/ 民族、脂質及 び総カロリー 摂取量、身体 運動量、喫 煙、腎臓 (GFR) 及び 肝臓機能 (ALT、 GGT) 重回帰分析	クレアチニン補正 中央値 : 14.2 $\mu\text{g/g}$ Cr 平均値 (SE) : 29.4 (2.7) $\mu\text{g/g}$ Cr	尿中 MBzP 濃度 (対数) と腹囲及び HOMA との間に正の関連が認められた (腹囲 : $p=0.005$ 、HOMA : $p=0.009$)。	Stahlhut et al. 2007 ※⑨ 糖尿病 との関連性 にも掲載
40	米国、 横断研究、 NHANES (1999～	6 種のフタル酸エステル代謝物 (MBzP、	肥満度指数 (BMI)、腹囲 ※BMI=体重/(身 長) ² (kg/m^2)	年齢、人種/ 民族、身長、 社会経済的地 位、食事要	クレアチニン補正 (男性) 【6～11 歳 (329 名)】	年齢群ごと (6～11 歳群、12～19 歳群、 20～59 歳群、60～80 歳群) に尿中 MBzP 濃度を四分位に分け、尿中 MBzP 濃度と BMI 及び腹囲の関連性を調べた結果、男性	Hatch et al. 2008

	2002) に参加した男女 4369 名 (6~80 歳)、1999~2002 年	MBP など) の尿中濃度		因、テレビ視聴、代謝当量 (12 歳以上)、喫煙 (20 歳以上)、生殖因子 (閉経、出産回数) (20 歳以上の女性) 重回帰分析	幾何平均(SD) : 34.7(2.6) $\mu\text{g/g Cr}$ 【12~19 歳 (662 名)】 幾何平均値(SD) : 15.7 (2.8) $\mu\text{g/g Cr}$ 【20~59 歳 (895 名)】 幾何平均値(SD) : 10.1 (2.5) $\mu\text{g/g Cr}$ 【60~80 歳 (365 名)】 幾何平均値(SD) : 9.5 (3.1) $\mu\text{g/g Cr}$ 〈女性〉 【6~11 歳 (327 名)】 幾何平均値(SD) : 34.4 (2.8) $\mu\text{g/g Cr}$ 【12~19 歳 (682 名)】	の 20~59 歳群において強い正の関連が認められた (BMI 及び腹囲 : p trend <0.001)。また、男性の他の年齢群及び女性においては関連が認められなかった。	
--	---	---------------	--	--	---	---	--

					幾何平均値(SD) : 17.1 (2.7) $\mu\text{g/g Cr}$ 【20～59 歳 (761 名)】 幾何平均値(SD) : 12.8 (2.7) $\mu\text{g/g Cr}$ 【60～80 歳 (348 名)】 幾何平均値(SD) : 11.7 (2.7) $\mu\text{g/g Cr}$		
41	米国、 横断研究、 NHANES (2007～ 2010) に参加 した小児・青 年 (6～19 歳) 及び成人 (20 歳以上) 調査に参加し た人数は記載	10 種のフ タル酸エス テル代謝物 (MBzP、 MBP な ど) の尿中 濃度	肥満、過体重 【小児・青年】 BMI Z スコアに基 づき肥満を判断 肥満 (obesity) : BMI が 95 パーセン ト以上 過体重 (over weight) : BMI が 85 以上 95 パーセ	【小児・青 年】 年齢、人種／ 民族、カロリ ー摂取量、血 清中コチニン 量、尿中クレ アチン、収入 【成人】 年齢、性別 (gender)、	非補正 【小児・青年】 〈全員〉 幾何平均値 (SE) : 11.94 (0.63) ng/mL 第 1 四分位群 : $\leq$ 5.66 ng/mL 第 4 四分位群 : >27.58 ng/mL 〈過体重〉	【小児・青年】 〈全員〉 尿中 MBzP 濃度と肥満及び過体重との間に 関連は認められなかった。 〈男児〉 肥満及び過体重の OR について、尿中 MBzP 濃度の第 1 四分位群に対する第 4 四 分位群の OR はそれぞれ 3.99 (95%CI : 1.20～13.23) 及び 3.23 (95%CI : 1.12～ 9.34) であった。 〈女児〉	Buser et al. 2014

	なし、 2007～2010 年		ソイル未満 【成人】 BMI に基づき肥満を判断 肥満（obesity）：BMI が 30 以上 過体重（over weight）：BMI が 25～29.9	人種／民族、カロリー摂取量、レクリエーション活動、血清中コチニン量、教育水準、喫煙、飲酒、糖尿病 多変量ロジスティック回帰分析	幾何平均値（SE）： 12.78 (1.23) ng/mL 〈肥満〉 幾何平均値（SE）： 14.48 (1.43) ng/mL 〈正常体重（低体重も含む）〉 幾何平均値（SE）： 11.10 (0.61) ng/mL 【成人】 〈全員〉 幾何平均値（SE）： 5.88 (0.25) ng/mL 第 1 四分位群：≤ 2.66 ng/mL 第 4 四分位群： >143.04 ng/mL 〈過体重〉	尿中 MBzP 濃度と肥満及び過体重との間に 関連は認められなかった。 【成人】 〈全員、男性のみ、女性のみ〉 尿中 MBzP 濃度と肥満及び過体重との間に 関連は認められなかった。	
--	-----------------------	--	--	---	---	--	--

					幾何平均値 (SE) : 5.47 (0.30) ng/mL 〈肥満〉 幾何平均値 (SE) : 7.12 (0.29) ng/mL 〈正常体重 (低体重も含む) 〉 幾何平均値 (SE) : 5.15 (0.37) ng/mL		
42	米国、 前向き研究、 女性看護師 977 名 (30 歳 代～70 歳 代)、 1996～2002 年	9 種のフタル酸エステル代謝物 (MBzP、MBP など) の尿中濃度	BMI (調査開始時) 体重変化量 (kg/年) (10 年間追跡)	【体重変化量】 尿中クレアチニン濃度、もとのコホート (米国看護師健康調査 (NHS) 又は NHS II)、年齢、閉経、喫煙、運動、飲酒、AHEI	非補正 第 1 四分位 (中央値) : 20 nmol/L 第 2 四分位 (中央値) : 47 nmol/L 第 3 四分位 (中央値) : 90 nmol/L 第 4 四分位 (中央値) : 252 nmol/L	尿中 MBzP 濃度と体重変化量との間に正の関連が認められた。 (p trend <0.001) 尿中 MBzP 濃度と調査開始時の BMI との間に関連は認められなかった。	Song et al. 2014

				(alternative healthy eating index) 、カ ロリー摂取 量、調査開始 時の体重 【BMI】 尿中クレアチ ニン濃度、も とのコホート (NHS 又は NHS II) 、年 齢、閉経、喫 煙、運動、飲 酒、AHEI (alternative healthy eating index) 、カ ロリー摂取量			
--	--	--	--	--	--	--	--

				重回帰分析			
43	米国、 コホート、 ヒスパニック 系又はアフリ カ系の小児 387 名（6～8 歳、男児 80 名、女児 307 名）、 2004～2007 年	9 種のフタ ル酸エステ ル代謝物 （MBzP、 MBP な ど）の尿中 濃度	BMI、BMI Z スコ ア、腹囲、身長 ※採尿後 1 年後	年齢、性別、 座っている時 間、代謝当 量、民族、カ ロリー摂取、 採尿時の季 節、親の教育	クレアチニン補正 【男児】 中央値：49.6 µg/g Cr 【女児】 中央値：34.0 µg/g Cr	尿中 MBzP 濃度（対数）と BMI、BMI Z スコア（年齢と性別が同じ子どもの BMI の平均値との差の程度）、腹囲及び身長と の間に関連は認められなかった。	Teitelbaum et al. 2012

⑨ 糖尿病との関連性							
番 号	研究デザイン ・対象集団	暴露指標	エンドポイント	調整因子 解析方法	尿中 MBzP 濃度	結果等	文献名
39	米国、 横断研究、 NHANES （1999～	6 種のフタ ル酸エス テル代謝 物	腹囲、インスリン 抵抗性指標 （HOMA : homeostatic	年齢、年齢の 2 乗、人種／ 民族、脂質及 び総カロリー	クレアチニン補正 中央値：14.2 µg/g Cr 平均値（SE）：	尿中 MBzP 濃度（対数）と腹囲及び HOMA との間に正の関連が認められた （腹囲：p=0.005、HOMA：p=0.009）。	Stahlhut et al. 2007 ※⑧ 体格

	2002) に参加した男性 (18 歳以上) 1,451 名、1999～2002 年	(MBzP、MBP など) の尿中濃度	model assessment) ※HOMA=[絶食中の血漿中インスリン (μU/mL)]×[絶食中の血漿中グルコース (mmol/L)]/22.5	摂取量、身体運動量、喫煙、腎臓 (GFR) 及び肝臓機能 (ALT、GGT) 重回帰分析	29.4 (2.7) μg/g Cr		への影響にも掲載
44	メキシコ、横断研究、乳がんの症例対照研究 (López-Carrillo et al. 2010) の対照群の健康な女性 221 名 (年齢及び居住地	9 種のフタル酸エステル代謝物 (MBzP、MBP など) の尿中濃度	糖尿病 (自己申告)	クレアチニン、教育 多変量ロジスティック回帰分析	クレアチニン補正 【糖尿病群】 39 名 幾何平均値 (SD) : 3.8 (3.9) 【非糖尿病群】 182 名 幾何平均値 (SD) : 7.0 (2.9)	糖尿病群の尿中 MBzP 濃度は非糖尿病群より低かった。 (p=0.001)	Svensson et al. 2011

	を乳がん症例群にマッチさせた)、 【糖尿病群】 60.5±8.5 歳 【非糖尿病群】 52.4±12.8 歳 調査時期記載なし				※単位の記載がないが、López-Carrillo et al. 2010 では µg/gCr と記載		
45	米国、横断研究、NHANES (2001～2008) に参加した女性 2,350 名 (20～79 歳)、のうち糖尿病と自己申告した女	8 種のフタル酸エステル代謝物 (MBzP、MBP など) の尿中濃度	糖尿病 (自己申告)、空腹時血糖値 (FBG)、インスリン抵抗性指標 (HOMA-IR)、糖化ヘモグロビン A1c (HbA1c)	【糖尿病】 尿中クレアチニン、年齢、人種/民族、教育、貧困、絶食時間、総カロリー摂取量、総脂肪摂取量、喫煙、運動、BMI、腹囲	【全体】 2,350 名 幾何平均値 (95%CI) : 9.7 (9.0～10.6) 【糖尿病群】 215 名 幾何平均値 (95%CI) : 11.5 (9.5～14.0) 【非糖尿病群】 2,135 名	糖尿病の OR について、尿中 MBzP 濃度の第 1 四分位群に対する第 3 及び第 4 四分位群の OR は、それぞれ 1.90 (95%CI : 1.18～3.08) 、1.99 (95%CI : 1.14～3.49) であった。(尿中 MBzP 濃度の四分位群の数値の記載なし) 非糖尿病群における糖尿病リスクバイオマーカー (FBG、HOMA-IR、HbA1c) については、尿中 MBzP 濃度と FBG との間のみに負の関連がみられた。	James-Todd et al. 2012

	性は 215 名、 2001～2008 年			多変量ロジス テック回帰 分析 【FBG、 HOMA-IR、 HbA1c】 上記と同じ調 整因子を調整 中央値回帰分 析	幾何平均値 (95%CI) : 9.6 (8.8～ 10.5) ※単位の記載なし		
46	米国、 横断研究、 NHANES (2001～ 2008) に参加 した糖尿病と 診断されたこ とのない男性	8 種のフタ ル酸エス テル代謝 物 (MBzP、 MBP な ど) の尿 中濃度	空腹時血糖値 (FBG)、空腹時 インスリン、イン スリン抵抗性指標 (HOMA-IR)	年齢、性別、 人種、尿中ク レアチニン、 絶食時間、総 カロリー摂取 量、トリグリ セリド、教 育、喫煙、貧	クレアチニン補正 【男性】 中央値 : 10.4 µg/g Cr IQR : 5.4～19.5 µg/g Cr 【女性】	全員を対象とした解析において、尿中 MBzP 濃度は空腹時インスリン及び HOMA-IR と正の関連があった (p trend=0.0070、0.0028)。また、性別に分 けて尿中 MBzP 濃度と血中の空腹時インス リン濃度との関連を解析すると、女性のみ で正の関連が認められた (p trend=	Huang et al. 2014 a

	1620 名及び女性 1463 名（12～80 歳未満）、女性は妊娠検査陰性、 2001～2008 年			困 中央値回帰分析	中央値：13.4 µg/g Cr IQR：7.1～23.8 µg/g Cr		
47	米国、 コホート内症例対照研究、 女性看護師を対象とした NHS コホート（53～79 歳） と NHSII コホート（32～52 歳）の中から抽出した、糖尿病症例とその対照例のペア 394 組と	8 種のフタル酸エステル代謝物 （MBzP、MBP など）及び フタル酸の尿中濃度 ＜尿採取時期＞ ①NHS：	2 型糖尿病（自己申告後専門家が確認） ＜確認時期＞ ①NHS：2008 年 ②NHSII：2007 年	採尿時の年齢、人種、絶食、採血の時間、閉経、ホルモン補充療法、尿中クレアチニン濃度、喫煙、閉経後ホルモン使用、経口避妊薬の使用、身体活性、アルコール、糖尿病の家族	非補正 各四分位群の中央値（範囲） 【NHS コホート内】 第 1 四分位群：3.5（0.04～5.2）µg/L 第 2 四分位群：7.2（5.3～9.4）µg/L 第 3 四分位群：13.4（9.6～18.3）	尿中 MBzP 濃度と 2 型糖尿病との間に関連は認められなかった。	Sun et al. 2014

	577 組 (採尿時年齢、採尿時期/時間、民族、採血時の絶食時間、閉経、ホルモン補充療法をマッチさせた)	2000～ 2002 年 ②NHS II : 1996 ～2001 年		歴、高コレステロール血症 又は高血圧の 家族歴、代替 健康食指数スコア、BMI 条件付きロジスティック回帰分析	μg/L 第 4 四分位群 : 31.8 (18.4～ 1415.5) μg/L 【NHS II コホート内】 第 1 四分位群 : 8.8 (0.04～13) μg/L 第 2 四分位群 : 17.2 (13.0～ 23.2) μg/L 第 3 四分位群 : 33.3 (23.2～ 47.3) μg/L 第 4 四分位群 : 87.1 (47.3～ 766.6) μg/L	
--	---	---	--	---	--	--

⑩ アレルギー疾患との関連性							
番号	研究デザイン ・対象集団	暴露指標	エンドポイント	調整因子 解析方法	尿中 MBzP 濃度	結果等	文献名
48	スウェーデン、 コホート内症 例対照研究、 【症例群】ア レルギー症状 があると診断 された小児（3 ～8歳）175名 【対照群】ア レルギー症状 のない小児 177名 2001年10月 ～2002年4月	子どもの 寝室から 採取した ハウスダ スト中の6 種のフタ ル酸ジエ ステル （BBPな ど）の濃 度及び PVC製床 材使用の 有無	子どもの喘息、鼻 炎、湿疹	性別、年齢、 家での喫煙、 建物のタイ プ、建設期 間、過去3年 間における洪 水の有無、他 のフタル酸ジ エステル 多変量ロジス ティック回帰 分析	尿中濃度の測定な し <参考> ハウスダスト中 BBP濃度（mg/g dust） 【全体】 中央値：0.135 平均値：0.319 幾何平均値：0.181 第1四分位群： 0.00～0.05 第2四分位群： 0.05～0.13 第3四分位群： 0.13～0.25 第4四分位群：	症例群のハウスダスト中 BBP 濃度は対照 群より高かった（ $p=0.004$ ）。症状別の解 析において、子どもの寝室から採取したハ ウスダスト中 BBP 濃度は、全家屋で比較 すると喘息、鼻炎及び湿疹症例で対照群よ り高く（ $p<0.005$ ）、PVC フローリング家 屋について比較すると鼻炎及び湿疹症例で 対照群より高かった（ $p<0.018$ ）。ハウス ダスト中 BBP 濃度を四群に分けた解析で は、第1四分位群に対する第4四分位群の OR は、鼻炎が 3.04（95%CI：1.34・ 6.89）、湿疹が 2.56（95%CI：1.24・5.32） であった。	Bornehag et al. 2004

					0.25～45.55 【症例群】 中央値：0.152 平均値：0.472 幾何平均値 0.209 【対照群】 中央値：0.118 平均値：0.163 幾何平均値：0.157		
49	ブルガリア、 コホート内症 例対照研究、 【症例群】 アレルギー症 状（喘鳴、鼻 炎、湿疹）の あった小児（2 ～7 歳）102 名 【対照群】 アレルギー症	子どもの 寝室から 採取した ハウスダ スト中の 6 種のフタ ル酸ジエ ステル （BBP な ど）の濃 度	子どもの喘鳴、鼻 炎、湿疹 親への質問票調査 において、過去 12 か月に上記のうち 2 つ以上のアレル ギー症状があった 子どもを症例群と した。 症例と対照のマッ	なし	尿中濃度の測定な し <参考> ハウスダスト中 BBP 濃度（mg/g dust） 【全体（177 軒）】 幾何平均値：0.32 中央値：0.33 95 パーセンタイル値：	子どもの寝室から採取したハウスダスト 中の BBP 濃度は症例群と対照群の間で有 意差はなく、子どものアレルギー症状との 関連は認められなかった。 なお、本研究における BBP、DBP、 DEHP のハウスダスト中濃度は先行研究よ りも高かった。	Kolarik et al. 2008

	状のない小児 (2～7 歳) 82 名 2004 年 12 月 ～2005 年 3 月		チングは行ってい ない。		1.56 【症例群 (100 軒)】 中央値 : 0.38 平均値 : 0.53 【対照群 (77 軒)】 中央値 : 0.32 平均値 : 0.45		
50	台湾、 横断研究、 【症例群】 喘息、アレル ギー性鼻炎又 は湿疹がある と診断された 小児 (3～9 歳) 59 名 【対照群】 アレルギー症 状のない小児	子どもの 寝室から 採取した ハウスダ スト中の 5 種のフタ ル酸ジェ ステル (BBP な ど) の濃 度及びそ れらの代	喘息、アレルギー 性鼻炎、湿疹	子どもの性 別、年齢、発 熱、記録をと った週に受け た医療行為、 親の喫煙、ア レルギー歴、 教育レベル、 サンプリング を行った時期 (月)	クレアチニン補正 ※単位は全て $\mu\text{g/g}$ Cr 【全体 (101 名)】 中央値 (IQR) : 5.1 (2.6～12.9) 第 1 四分位群 : 0.97～2.56 第 2 四分位群 : 2.57～5.11 第 3 四分位群 :	ハウスダスト中 BBP 濃度について、症 例群全体は対照群より高かった ($p=0.03$)。症例群のうち、アレルギー性 鼻炎及び湿疹群で対照群より高かった (そ れぞれ $p=0.04$ 及び $p=0.02$)。 尿中 MBzP 濃度について、喘息の症例群 のみ対照群より高かった ($p=0.01$)。 ハウスダスト中 BBP 濃度又は尿中 MBzP 濃度を四群に分けた解析では、ハウ スダスト中 BBP 濃度の第 1 四分位群に対 する第 4 四分位群の OR は、全症例 5.82 (95%CI : 1.52-22.32)、鼻炎 7.01	Hsu et al. 2012

	(3～9 歳) 42 名 2008 年 8 月～ 2009 年 9 月	謝物 7 種 (MBzP、 MBP な ど) の尿 中濃度		多変量ロジス ティック回帰 分析	5.12～12.87 第 4 四分位群： 12.88～217.16 【症例群全体 (59 名)】 中央値 (IQR)： 6.2 (2.6～14.5) 〈喘息 (9 名)〉 中央値 (IQR)： 18.7 (6.7～37.6) 〈鼻炎 (48 名)〉 中央値 (IQR)： 6.7 (2.6～16.2) 〈湿疹〉 中央値 (IQR)： 5.2 (3.0～15.2) 【参考】 ハウスダスト中 BBP 濃度 ※単位は全て $\mu\text{g/g}$	(95%CI : 1.75-28.17)、湿疹 7.71 (95%CI : 1.67-35.61) であり、用量依存 的增加がみられた (それぞれ p trend=0.010、0.006、0.011)。一方、尿 中 MBzP 濃度と喘息の間に増加傾向があっ た (p trend=0.030) が、オッズ比は有意で なかった。 ハウスダスト中 BBP 濃度は尿中 MBzP 濃度と正の相関があった (p=0.02)。	
--	---	--	--	---------------------------------	--	--	--

					dust 【全体（91 軒）】 中央値（IQR）： 1.0（1.0～3.9） 第 1 四分位群： 0.08～1.00 第 2 四分位群： 1.00～1.00 第 3 四分位群： 1.01～3.88 第 4 四分位群： 3.89～40.16 【症例群全体（55 軒）】 中央値（IQR）： 2.2（1.0～6.0） 【対照群（36 軒）】 中央値（IQR）： 1.0（1.0～1.6）		
--	--	--	--	--	---	--	--

51	米国、横断研究、都市部出生コホートのアフリカ系及びドミニカ系米国人の小児 244 名、このうちセロアトピーの小児 64 名、喘鳴のある小児 54 名、4.9～9.1 歳、2006 年～2010 年	4 種のフタル酸エステル代謝物 (MBzP、MBP など) の尿中濃度	子どもの①気道炎症マーカー、②血清学的アトピー (seroatopy)、③喘鳴 ①呼気中一酸化窒素 (FENO) を測定 ②血清中のイェダニ、ゴキブリ、又はマウスのアレルゲンに対する特異的 IgE を測定し、0.35 IU/mL 以上をセロアトピーと定義 ③母親に対する質問票調査における喘鳴の申告に基づく	尿の比重、年齢、性別、人種/民族、FENO を測定した時刻、大気中 NO 濃度、他のフタル酸エステル代謝物、セロアトピー 重回帰分析	非補正 中央値 : 23 ng/mL IQR : 10～50 ng/mL 範囲 : 1～1,498 ng/mL 幾何平均値 : 23 (95%CI : 20～27) ng/mL	尿中 MBzP 濃度と呼気中 NO 濃度との間に正の関連が認められた (p=0.011)。喘鳴の有無が尿中 MBzP 濃度と呼気中 NO 濃度との関連に有意な影響を与えている。(p=0.016)。	Just et al. 2012 a
----	---	--	---	--	--	---	---------------------------

52	米国、 出生コホー ト、 アフリカ系及 びドミニカ系 の妊娠女性 407 名（平均 25 歳、IQR : 21~29 歳、非 喫煙者）とそ の出生児、 生後 60 か月ま で追跡	妊娠第 3 期の尿中 MBzP 濃 度	子どもの湿疹 （母親に対して電 話と訪問により質 問票調査を繰り返 し行い、医師から 湿疹と言われたこ とがあるか否かに 基づく） アレルギー感作 （子どもの生後 24、36、60 か月 の時点の血清中の ゴキブリ、イエダ ニ又はマウスのア レルゲンに対する 特異的 IgE が 0.35 IU/mL 以上）及び 子どもの生後 24、 36、60 か月時点の 血清中総 IgE	尿の比重、性 別、人種/民 族、環境たば こ煙への出生 前暴露、母親 の属性（年 齢、教育、結 婚歴、自己申 告による喘 息、総 IgE の 対数値） 相対リスク （RR）はポ アソン回帰で 分析 生後 60 か月 を通した早発 性と遅延性湿 疹のある小児 と湿疹のない	非補正 【全体】 幾何平均値 : 13.6 ng/mL IQR : 5.7~31.1 ng/mL 【アフリカ系】 幾何平均値 : 18.3 ng/mL IQR : 8.7~35.4 ng/mL 【ドミニカ系】 幾何平均値 : 11.7 ng/mL IQR : 4.9~26.4 ng/mL	生後 24 か月までに 30%の子どもが湿疹 を発症した。母親の尿中 MBzP 濃度は出生 児の生後 24 か月までの早発性湿疹の発症 と正の関連があり、尿中 MBzP 濃度（対 数）の四分位範囲の増加に対する早発性湿 疹の RR は 1.52（95%CI:1.21~1.91、 p=0.0003、湿疹 113/376 名）であった。 一方、母親の尿中 MBzP 濃度と子どもの アレルギー感作及び生後 60 か月の血清中 総 IgE との間に関連は認められなかった。 血清学的アトピー（seroatopy）は尿中 MBzP 濃度と湿疹の関連を変化させなかつ た。	Just et al. 2012 b
----	--	--	---	---	---	---	-------------------------------

				小児の比較は 多項ロジス ティック回帰 モデルで分析			
53	米国、 横断研究、 NHANES (2005～ 2006) に参加 した成人 1,546 名及び若齢者 (6～17 歳) 779 名、 2005～2006 年	15 種のフ タル酸エ ステル代 謝物 (MBzP、 MBP な ど) の尿 中濃度	アレルギー症状 (アレルギー、喘 息、花粉症、かゆ みを伴う発疹、鼻 炎、喘鳴)、アレ ルギー感作(血清 中の 19 種(卵 白、ピーナッツ、 マウス、ゴキブリ 等のアレルギー) の特異的 IgE を測 定し、少なくとも 1 つのアレルギー に対して 0.35 kU/L 以上を陽性 と定義)	年齢、人種/民 族、性別、ク レアチニン、 BMI、コチニ ン ロジスティッ ク回帰分析	中央値 : 8.73 幾何平均値(幾何 平均誤差) : 8.22 (0.52) IQR : 3.72～20.45 95 パーセンタイル値 : 66.64 成人及び若齢者で 濃度及び分布は同 様 ※単位の記載な し。	成人において、尿中 MBzP 濃度(対数) は 4 つのアレルギー症状と正の関連があ り、尿中 MBzP 濃度(対数)の増加に対 する各アレルギー症状の OR (95% CI) は、喘息 1.46 (1.01～2.11)、喘鳴 1.78 (1.22～2.60)、花粉症 1.68 (1.09～ 2.59)、鼻炎 1.24 (1.01～1.52) であっ た。成人において、尿中 MBzP 濃度(対 数)とアレルギー感作を有する 2 つのアレ ルギー症状(喘息及び喘鳴)との間に正の 関連が認められた。OR の差の p 値は、喘 息 0.011、喘鳴<0.001 であった。 一方、若齢者では尿中 MBzP 濃度とアレ ルギー症状(喘息、喘鳴、花粉症、鼻炎、 かゆみを伴う発疹、アレルギー)との間に 関連は認められなかった。また、アレルギ	Hoppin et al. 2013

			アレルギー症状は過去 1 年の上記 6 種の症状の有無に関する質問票調査における自己申告に基づく			一感作との間には強い関連は認められなかった。	
54	台湾、 出生コホート研究、 母子 483 組、 出生児を 5 歳まで追跡、 2004 年～	妊娠第 3 期の母親とその子ども（2、5 歳の時点）の 4 種のフタル酸エステル代謝物（MBzP、MBP など）の尿中濃度	子どものアトピー性皮膚炎（母親への質問票調査における申告に基づく）、血清中 IgE（分娩時に採取した臍帯血と、2 歳及び 5 歳で採取した血液を測定）	出生児の性別、妊娠期間、出産歴、母親の年齢、教育、職業、妊娠中の食事及びサプリメント摂取、世帯収入、両親のアトピー、授乳期間、たばこ煙暴露、お香、住居のカーペット、壁の菌類	クレアチニン補正 【妊娠第 3 期（161 名）】 幾何平均値（幾何平均誤差）：1.84（1.11） µg/g Cr 【2 歳（218 名）】 幾何平均値（幾何平均誤差）：3.76（1.10） µg/g Cr 第 1 四分位群 <1.9048 µg/g Cr 第 2 四分位群：1.9048～4.4776	2 歳児でのみ 2 歳時点の尿中 MBzP 濃度とアトピー性皮膚炎との間に関連が認められる第 4 四分位群の OR（95%CI）は 2.50（1.08～5.79）であった。 2 歳児において、2 歳時点の尿中 MBzP 濃度（対数）と血清中総 IgE 濃度（対数）との間に関連は認められなかった。	Wang et al. 2014

				多変量回帰分析 ロジスティック回帰分析	µg/g Cr 第 3 四分位群 : 4.4776~8.2000 µg/g Cr 第 4 四分位群 >8.2000 µg/g Cr 【5 歳 (191 名)】 幾何平均値 (幾何平均誤差) : 3.46 (1.08) µg/g Cr		
--	--	--	--	------------------------	---	--	--

⑪ 炎症、参加ストレスとの関連性							
番号	研究デザイン ・対象集団	暴露指標	エンドポイント	調整因子 解析方法	尿中 MBzP 濃度	結果等	文献名
55	米国、 横断研究、 NHANES (1999~ 2006) に参加 した男女	15 種のフ タル酸エ ステル代 謝物 (MBzP、 MBP な	血清中の炎症マー カー (C 反応性タ ンパク (CRP)) と酸化ストレスマ ーカー (γ グルタ ミルトランスペプ	年齢、性別、 人種・民族、 血清中コチニ ン、PIR (世 帯収入/貧困基 準収入) 、	クレアチニン補正 中央値 : 12.6 µg/g Cr 幾何平均値 : 13.0 µg/g Cr IQR : 6.83~24.4	尿中 MBzP 濃度 (対数) は炎症マーカー (CRP) と用量依存的な正の関連が認めら れた (p=0.006、p trend=0.003)。酸化ス トレスマーカー (GGT) とは関連が認めら れなかった。	Ferguson et al. 2011

	10,031 名（妊婦を除く）、6 歳以上、1999～2006 年	どの尿中濃度	チダーゼ（GGT）	BMI、尿中クレアチニン、 多変量直線回帰分析	μg/g Cr 最大値：13,332 μg/g Cr		
56	米国、横断研究、NHANES（1999～2006）に参加した男女 10,026 名（妊婦を除く）、6 歳以上、1999～2006 年	15 種のフタル酸エステル代謝物（MBzP、MBP などの尿中濃度	血中の炎症マーカー（アルカリフォスファターゼ（ALP）、絶対好中球数（ANC）、フェリチン及びフィブリノゲン）、酸化ストレスマーカー（ビリルビン）	年齢、性別、人種・民族、血清中コチニン、PIR（世帯収入/貧困基準収入）、BMI、尿中クレアチニン、 多変量直線回帰分析	Ferguson et al. 2011 と同じ	尿中 MBzP 濃度は酸化ストレスマーカーの血清中ビリルビンと用量依存的な負の関連が認められた（ $p<0.0001$ 、 p trend <0.001 ）。炎症マーカーの血中 ANC 及び血清中 ALP と用量依存的な正の関連が認められた（ANC： $p<0.05$ 、 p trend $=0.001$ 、ALP： $p<0.001$ 、 p trend <0.001 ）。	Ferguson et al. 2012

⑫ 乳がんとの関連性							
番号	研究デザイン ・対象集団	暴露指標	エンドポイント	調整因子 解析方法	尿中 MBzP 濃度	結果等	文献名
57	メキシコ北部、 集団ベース症 例対照研究、 【症例群】 乳がん患者の 女性 233 名 (18 歳以上) 【対照群】 年齢及び居住 地をマッチさ せた女性 221 名 2007 年 3 月～ 2008 年 8 月	9 種のフタル酸エステル代謝物 (MBzP、MBP など) の尿中濃度 (症例群は治療前に採取)	乳がん	年齢、初潮年齢、出産回数、初産年齢、BMI、閉経前又は閉経後、他のフタル酸エステル代謝物 多変量ロジスティック回帰分析	クレアチニン補正 【症例群】 幾何平均値 (95% CI) : 5.43 (4.81～6.13) µg/g Cr 【対照群】 幾何平均値 (95% CI) : 6.27 (5.38～7.31) µg/g Cr	対照群の尿中 MBzP 濃度を 3 分位群に分けて解析すると、尿中 MBzP 濃度は乳がんと用量依存的な負の関連が認められた (尿中 MBzP 濃度の第 1 三分位群に対する第 3 三分位群の OR は 0.46 (95% CI : 0.27～0.79) 、p trend=0.008) 。	López-Carrillo et al. 2010
58	メキシコ北部、 集団ベース症	9 種のフタル酸エステル代謝	乳がん	年齢、初潮年齢、出産回数、初産年	クレアチニン補正 【症例群】 中央値 : 4.00 µg/g	尿中 MBzP 濃度は乳がん症例群で対照群よりも低かった (p<0.05) 。 PPAR γ Pro12Ala 及び PPAR γ コアクチベ	Martínez-Nava et al. 2013

例対照研究、 【症例群】 乳がん患者の 女性 208 名 (18 歳以上) 【対照群】 年齢及び居住 地をマッチさ せた女性 220 名 ※López- Carrillo et al. 2010 の研究の 一部	物 (MBzP、 MBP な ど) の尿 中濃度 (症例群 は治療前 に採取)		齢、閉経前又 は閉経後、他 のフタル酸エ ステル代謝物 多変量ロジス ティック回帰 分析	Cr 5^{パーセント}値： 0.70 µg/g Cr 95^{パーセント}値： 16.29 µg/g Cr 【対照群】 中央値：5.18 µg/g Cr 5^{パーセント}値： 0.35 µg/g Cr 95^{パーセント}値： 23.00 µg/g Cr	ーターの PPARGC1B Ala203Pro 遺伝子多 型が尿中 MBzP 濃度と乳がんリスクとの関 係に及ぼす影響が調べられたが、有意な影 響は認められなかった (p interaction=0.34、0.25)。	
---	--	--	--	--	--	--

IV. ヒトに対する暴露量の推定

フタル酸ジエステル類のヒトに対する暴露量の推定には、環境媒体中のジエステル体分析値からの推計と、モノエステル体などの代謝物の尿中排泄量からの推計の二つの方法が一般に用いられている。

1. 環境媒体からの暴露

(1) 空気

① 大気

環境庁が 2000 年春期に行った全国 20 地点における一般環境（工業地域、住居地域、郊外各 6 地点、東京及び大阪各 1 地点）についての調査では、13/20 地点で大気中に BBP が検出され、平均値は $0.0021 \mu\text{g}/\text{m}^3$ （範囲 0.0011 未満～0.0035 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）であった（検出下限値 0.0011 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、定量下限値 0.0036 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）（環境庁 2000）。

② 室内空気・戸外の空気

東京都による 2000 年度の調査では、夏期（2000 年 7～9 月）及び冬期（2000 年 12 月～2001 年 3 月）に、住宅（夏期 22 軒、冬期 21 軒）及びオフィスビル（夏期 13 棟、冬期 14 棟）の室内空気（1 軒当たり室内 2 カ所で空気を採取）と戸外の空気（各期 17 測定点）が 24 時間にわたり採取された。室内空気中の BBP 濃度の中央値（範囲、検出率）は、住宅については夏期で $0.0026 \mu\text{g}/\text{m}^3$ （0.0010 未満～0.0243 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、95.4 %）、冬期で $0.0010 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満（0.0010 未満～0.0361 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、42.9 %）、オフィスビルについては夏期で $0.0030 \mu\text{g}/\text{m}^3$ （0.0010 未満～0.0386 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、76.9 %）、冬期で $0.0026 \mu\text{g}/\text{m}^3$ （0.0010 未満～0.0095 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、92.9 %）であった。また、外気中の BBP 濃度の中央値（範囲、検出率）は、夏期では $0.0022 \mu\text{g}/\text{m}^3$ （0.0010 未満～0.0264 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、82.3 %）、冬期では $0.0013 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満（0.0010 未満～0.0033 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、64.7 %）であった（検出下限値の記載なし）（斉藤ら 2002）。

同時期に Otake（2004）らが東京都で行った調査では、春期（2000 年 4～5 月）の 6 世帯、秋期（2000 年 10～12 月）の 21 世帯の住宅の室内空気が 3 日間にわたり採取された。BBP の検出濃度は平均値±標準偏差 $0.02 \pm 0.03 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、中央値 $0.01 \mu\text{g}/\text{m}^3$ （範囲 0.001 未満～0.11 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）であった（Otake et al. 2004）。

2001 年 8 月～9 月に行われた環境省による調査では、全国の 95 世帯について各住戸の居間及び寝室の室内空気と戸外の空気が 24 時間にわたり採取された。室

内空気中の BBP 濃度は、0.001 未満～0.170 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。また、外気中の BBP 濃度は、0.001 未満～0.100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。（環境省 2002）。

Kanazawa ら（2010）が 2006 年 10 月から 2007 年 1 月にかけて札幌で行った室内空気中の半揮発性有機物質暴露と住居者のシックハウス症候群との関連についての調査では、室内空気が 48 時間にわたり採取された。BBP は室内空気試料（ $n=39$ ）の 25.6 %で検出され（検出下限値 0.0029 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）、検出濃度の中央値（範囲）は 0.0029 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満（0.0029 未満～0.0266 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）であった。なお、本調査では、室内空気はガス状物と粒子状物に分離せずに採取された（Kanazawa et al. 2010）。

（２）飲料水

全国の水道事業者及び水道用水供給事業者が 2006 年度～2011 年度に実施した要検討項目の水質検査結果（原水及び浄水）が収集、集計されている。BBP の検出状況を表 IV-1 に示す。

各年度の検出率は原水で最大 3.2 %、浄水で最大 1.3 %であった。原水における最大値は 0.002 mg/mL で、浄水における最大値は 0.05 mg/L で、要検討項目目標値 0.5 mg/L （暫定）の 10%にあたる 0.05 mg/L を超過する地点はなかった（厚生労働省 2013）。

表 IV-1 BBP の原水及び浄水での検出状況（2006 年度～2011 年度）

年度	測定地点数		0.05 mg/L *を超過した地点（検出率**）		定量下限値以上、0.05 mg/L *以下の地点（検出率**）		各年度の最大値（ mg/L ）	
	原水	浄水	原水	浄水	原水	浄水	原水	浄水
2006	4	4	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	ND	ND
2007	154	227	0.0%	0.0%	3.2%	1.3%	0.002	0.001
2008	167	200	0.0%	0.0%	0.6%	0.0%	0.002	ND
2009	125	178	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	ND	ND
2010	131	157	0.0%	0.0%	0.0%	1.3%	ND	0.05
2011	118	149	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	ND	ND

* 要検討項目目標値 0.5 mg/L （暫定）の 10%、** 測定地点数に対する割合

（厚生労働省 2013）

（３）ハウスダスト

Kanazawa ら（2010）は、2006 年 10 月から 2007 年 1 月にかけて札幌で室内中の半揮発性有機物質暴露と住居者のシックハウス症候群との関連について調査を行った。ハウスダストは床全面及び棚上部（ドア、額縁等を含む）から採取さ

れた。ハウスダスト中の BBP は棚試料の 92.7% (n=41) 及び床試料の 97.6% (n=41) に検出され (検出下限値 0.2 mg/kg)、検出濃度の中央値 (範囲) は棚試料、床試料それぞれ 2.4 mg/kg (0.2 未満～35.8 mg/kg) 及び 4.2 mg/kg (0.2 未満～52.1 mg/kg) であった (Kanazawa et al. 2010)。

上記の Kanazawa ら (2010) と同じ方法でハウスダストを採取した調査結果が同じ研究グループから報告されている。

Ait Bamai ら (2014a) は、2006 年 9 月～12 月に札幌、福島、名古屋、大阪、岡山及び福岡の一戸建て住宅 156 軒から採取したハウスダスト中の BBP を測定し、居住者 516 名の喘息及びアレルギーとの関連について調査した。ハウスダスト中の BBP は棚試料の 95.8% (n=120) 及び床試料の 98.6% (n=148) に検出され (検出下限値 0.2 mg/kg)、検出濃度の中央値 (範囲) は棚試料、床試料それぞれ、1.7 mg/kg (0.2 未満～431 mg/kg) 及び 1.9 mg/kg (0.2 未満～60.5 mg/kg) であった (Ait Bamai et al. 2014a)。

Ait Bamai ら (2014b) は、2009 年 10 月～11 月及び 2010 年 10 月～11 月に札幌の公立小学校に通う生徒の自宅 128 軒から採取したハウスダスト中の BBP を測定し、内装材との関連について調査した。ハウスダスト中の BBP は棚試料の 85.2% (n=128) 及び床試料の 68.0% (n=128) に検出され (検出下限値 1.0 mg/kg)、検出濃度の中央値 (範囲) は棚試料、床試料それぞれ、3.9 mg/kg (1.0 未満～267 mg/kg) 及び 2.0 mg/kg (1.0 未満～139 mg/kg) であった。また、棚試料中の BBP 濃度は住宅の築年数と有意な正の相関があった (Ait Bamai et al. 2014b)。

また、神野ら (2010) は、2009 年度に関東近郊の一般家庭 24 軒の居間及び寝室の床・棚のハウスダストについて調査を行った。ハウスダストから検出された BBP 濃度は平均値 1.7 mg/kg、中央値 1.1 mg/kg (範囲 ND～17 mg/kg) であった (検出下限値の記載なし) (神野ら 2010)。

(4) 食品

① 食品中からの BBP の検出実態

市販食品中からの BBP の検出実態に関しては、主に加工食品、包装食品及び乳幼児用食品についての調査が 2000～2001 年に行われている。調査結果を表 IV-2 に示す。

外海ら (2001) は、愛知県、新潟県、大阪府、兵庫県及び滋賀県内の小売店で、2000 年 11 月～2001 年 2 月に購入した市販食品 177 検体について、3 分析機関により分担して分析を行った。BBP が比較的高い濃度で検出されたのは植物

油（tr⁴⁷～616 µg/kg、5/8 検体）及びファットスプレッド（126 µg/kg、1/3 検体）であった。

この調査とほぼ同時期に行われた環境省（2001）の調査によると、2001 年 8 月に東京地区小売店で購入したインスタント食品、離乳食及び粉ミルク計 36 検体を分析した結果、BBP は検出されなかった（検出下限値 10 µg/kg）。

乳児用の食品からの BBP の検出について、以下の報告がある。

粉ミルク（調製粉乳）については、外海ら（2001）は製品中濃度として 2.5 µg/kg の BBP を 6 検体中 1 検体で検出し、製品表示に従った月齢の最も低い対象児における一日当たりの飲用量及び新生児の標準体重（3.1 kg）に基づく BBP 摂取量を 0.07 µg/kg 体重/日と推定した（外海ら 2001）。環境省（2001）の調査では、粉ミルクから BBP は検出されなかった。

また、市販の離乳食（レトルト及びフリーズドライ）については、外海ら（2001）の報告では、BBP は tr～30.9 µg/kg の範囲で検出され、一食当たりの BBP 摂取量は最大で 0.05 µg/kg 体重と推定された。環境省（2001）の調査では、離乳食 16 検体から BBP は検出されなかった。

表 IV-2 市販食品の BBP 検出実態（2000～2001 年^{a)}）

大分類 (検体 数)	小分類	検体数	検出数	検出範囲 (µg/kg)	検出下限値 (µg/kg)	出典
飲料 (20)	日本酒 ^b	8	2	0.8～1.0	0.2 又は 0.8	外海ら 2001
	ワイン	3	2	1.1～2.2	0.2	
	ビール ^b	6	1	tr	0.8 又は 1	
	非アルコール飲料	3	1	0.8	0.8	
油脂類 (17)	バター	3	1	56	10	
	マーガリン	3	0	ND	10	
	ファットスプレッド	3	1	126	10	
	植物油	8	5	tr～616	10	
調味料 (9)	ケチャップ	3	3	7.5～26.0	0.8	
	ドレッシング	3	3	4.2～5.4	0.8	
	マヨネーズ	3	3	2.9～6.1	0.8	

⁴⁷ tr：検出下限値以上、定量下限値未満

乳製品 (9)	チーズ	3	3	tr~8	4	
	牛乳	3	0	ND	2	
	アイスクリーム	3	0	ND	4	
菓子類 (9)	ビスケット	3	0	ND	4	
	チョコレート	3	1	tr	4	
	スナック菓子	3	1	tr	4	
パン・麺 類 (11)	麺類	6	2	1.8~6.0	0.3	
	パン類	5	1	16.6	0.3	
魚肉・畜 肉加工品 (16)	ハム・ソーセージ類	8	1	1.3	0.3	
	餃子、焼売類	8	2	1.9~2.1	0.3	
惣菜類 (23)	魚肉練製品、コロッ ケ・フライ、キムチ 等	23	6	1.0~5.6	0.3	
即席食品 (20)	レトルト食品 ^b	14	9	tr~28.6	0.4 又は 0.8	
	フリーズドライ食品	3	3	6.6~14.4	7.8	
	カップ麺	3	0	ND	4	
ベビーフ ード (31)	レトルト離乳食 ^b	23	16	tr~5.2	0.4 又は 0.8	
	フリーズドライ離乳 食	3	3	17.1~30.9	7.8	
	乳児用おやつ	5	1	tr	4	
粉ミルク (6)	粉ミルク（うち、フ ォローアップミルク 1 検体）	6	1	2.5	1	
インスタ ント食品 ^c (16)	レトルトカレーライ ス（3）、冷凍天丼 （1）、インスタント ラーメン（3）、カッ プうどん（3）、カッ プラーメン（3）、カ ップやきそば（3）	16	0	ND	10	環境省 2001

離乳食 ^d (16)	離乳初期用・中期用・後期用・完了期用 (各 4)	16	0	ND	10
粉ミルク ^e (4)	粉ミルク	4	0	ND	10

ND：不検出 tr：検出下限値以上、定量下限値未満

a 2000 年 11 月～2001 年 2 月に購入：外海ら 2001、2001 年 8 月に購入：環境省 2001

b 分析を 2 機関で分担したため検出下限値が異なる。

c インスタント食品は製品表示に従い簡単に調理。

d 離乳食のフリーズドライ製品は製品表示に従い簡単に調理。瓶詰め及びレトルト製品はそのまま試料として供試。

e 粉ミルクは製品表示に従い哺乳瓶で調整。

② 食事調査

2001 年に陰膳方式による病院給食及び家庭内の食事におけるフタル酸エステル類の実態調査が実施された。

外海ら (2002) 及び Tsumura ら (2003) は、新潟県、愛知県及び大阪府の計 3 病院における陰膳調査を実施した。2001 年 7～9 月における、各病院の任意の連統一週間の病院給食 21 食 (計 63 検体) が、当該地方の計 3 分析機関により分析された。各機関の BBP の検出下限値は 0.4、0.5 及び 1.0 ng/g であり、それぞれ 20/21、4/21 及び 16/21 検体から BBP が検出され、それぞれの平均値 (検出範囲) は 2.8 (0.5～27.1)、0.6 (1.1～5.0) 及び 2.5 (1.0～18.0) ng/g であった。Tsumura ら (2003) は、この結果に基づき 3 病院全体での一日平均摂取量を 3.4 µg/人/日と推定している (不検出検体は各分析機関における検出下限値の 50% の BBP を含むと仮定) (外海ら 2002、Tsumura et al. 2003)⁴⁸。

2001 年 8 月に、環境省 (2001) は、全国 9 地域各 3 世帯を対象に、家庭内の連続 3 日間の食事を調査した。飲み物を含んだ 1 日分の食事を 1 検体とし、計 81 検体について分析した結果、1/81 検体から 17 µg/kg (検出下限値 10 µg/kg) の BBP が検出された (環境省 2001)。

外食等については、津村ら (2001) 及び外海ら (2001) は、大阪市内で 2000 年 8 月 (市販弁当) 又は 2001 年 1 月 (ファーストフード) に購入した 19 検体に

⁴⁸ 外海ら (2002) 及び Tsumura ら (2003) は同じデータを用いているが、BBP の平均摂取量の算出方法が異なる。Tsumura ら (2003) は、3 分析機関のうち、最も高い検出下限値を共通の検出下限値として用い BBP の平均摂取量は 3.5 µg/人/日と算出した。(Tsumura et al. 2003)。一方、外海ら (2002) は、不検出検体は各分析機関における検出下限値の 20% の BBP を含むと仮定し、3.3 µg/人/日と算出した。

ついて調査を行った。BBP は弁当の 7/10 検体、ファーストフードの 4/9 検体から検出された（津村ら 2001、外海ら 2001）。

また、2001 年 8～9 月に環境省は東京地区のファーストフード店、レストラン等で購入した外食（ハンバーガーセット、丼もの、定食、麺類等）45 検体の調査を行った。このうち 1 検体から 30 µg/kg（検出下限値 10 µg/kg）の BBP が検出された（環境省 2001）。

以上の結果を表 IV-3 に示す。

表 IV-3 市販弁当、外食等の BBP 検出実態

大分類 (検体数)	小分類	検出数	検体数	検出範囲 (µg/kg)	検出下限値 (µg/kg)	購入時期	出典
弁当(10)	幕の内弁当	7	10	1.0～10.0	0.5	2000 年 8 月	津村ら 2001
ファースト フード(9)	ハンバーガーセット	2	3	tr	0.4	2001 年 1 月	外海ら 2001
	牛丼	0	3	ND	0.8		
	宅配ピザ	2	3	tr～2.2	0.8		
外食(45)	ファーストフード	0	5	ND	10	2001 年 8 月～9 月	環境省 2001
	和風ファーストフード	0	5	ND	10		
	ファミリーレストラン	0	10	ND	10		
	ステーキレストラン	0	5	ND	10		
	すし店	0	5	ND	10		
	その他食堂	1	5	30	10		
	デパート食堂	0	10	ND	10		

ND：不検出 tr：検出下限値以上、定量下限値未満

（５）その他

① 玩具からの暴露

乳幼児に特有な暴露経路の一つに、フタル酸エステル類を含有するおもちゃ等のマウジング（mouthing）⁴⁹などによる経口暴露が指摘されている。

阿部ら（2012）は、2009 年に市販 PVC 玩具中の可塑剤使用実態を調査した。東京都内、神奈川県内及び茨城県内で購入した PVC 製玩具 101 検体について調査したところ、BBP は指定玩具⁵⁰及びその部品 46 検体からは検出されなかったが、指定外玩具及びその部品 55 検体からは 1 検体で検出され（検出率 2%）、含有量は 0.24%であった（定量下限値：0.01%）。

⁴⁹ 本評価書において「乳幼児の自発的行動で、目的は探索行動と感覚的満足と考えられている。具体的にはおもちゃやおしゃぶりを含め、乳幼児の手の届く範囲の品物を口に入れる行動（厚生労働省 2010a）」を指す。

⁵⁰ 乳幼児が接触することによりその健康を損なうおそれがあるものとして、厚生労働大臣の指定するおもちゃ（厚生労働省 2010b）

2010 年に、厚生労働省（2010a）は、日本の乳幼児のマウジング行動調査の結果及び可塑剤として DINP を含有するポリ塩化ビニル製の試験片を用いた成人による唾液中溶出試験の結果に基づき、乳幼児のマウジングによる推定暴露量を試算した。BBP の暴露量を DINP（39%含有）の暴露量と同じとみなし、試算すると、おもちゃ（おしゃぶりを除く）からの BBP 暴露量の 50 パーセンタイル値は 13.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、95 パーセンタイル値は 36.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、最大暴露量は 74.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と推定された。また、おしゃぶりのマウジングを含めた総暴露量はそれぞれ 15.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、49.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日及び 169 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と試算された（厚生労働省 2010a）。

厚生労働省はこの検討を踏まえて、2010 年から食品衛生法において、乳幼児用のおもちゃの可塑化された材料からなる部分は、DBP、DEHP 及び BBP を 0.1% を超えて含有してはならないとした（厚生労働省 2010b）。当該規制以降、おもちゃから乳幼児への暴露は低減していると予想される。

なお、EU における乳幼児の BBP の暴露評価では、CSTEE（1998）はおもちゃのマウジングによる最大値を 1.9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、EU-RAR（2007）はおもちゃなどのマウジングによる最悪ケースシナリオで 0.95 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日としている。

② 化粧品からの暴露

我が国において、化粧品やパーソナルケア製品の BBP 含有量の調査データは見当たらないため、これらの製品による暴露実態は明らかではない。

Koo 及び Lee（2004）は、韓国において 2004 年に市販化粧品 102 検体（香水 42 検体、マニキュア液 21 検体、ヘア製品 31 検体及びデオドラント製品 8 検体）の調査を行った。香水 2/42 検体から BBP が検出された。マニキュア液、ヘア製品及びデオドラント製品については、BBP が検出されなかった。著者は、不検出検体が検出下限値（0.0005 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）の 50%の BBP を含むという仮定を置いた上で、BBP の化粧品からの経皮暴露量について、香水を一日に 0.62 回、一回に 0.5 mL 使用すると仮定して 0.002 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、また、香水を一日に 3 回、一回に 1.5 mL 使用すると仮定して 0.036 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と推定している（Koo and Lee 2004）。

本調査結果では、BBP が検出された検体は僅かであったが、経皮暴露量を、不検出の検体を含めた全ての検体の平均含有量から算出している。そのため、本専門調査会としては、化粧品からの暴露量は個人差が大きく、経皮暴露量の算出方法に疑問があり、この経皮暴露量を平均的な摂取量の推定に用いることは不適切と考えた。

大部分の化粧品及び玩具は BBP を含有していないことから、化粧品及び玩具から暴露されるケースは少ないと考え、摂取量推定には化粧品及び玩具からの暴露を考慮しないこととした。

(6) 暴露経路の積算に基づくヒトの一日摂取量推定

本専門調査会において、上記(1)～(4)に記載した空気、飲料水、食事及びハウスダスト中の BBP 検出濃度に関する文献データを用いて、日本人(成人)の BBP 摂取量を推定した。

① BBP の推定一日摂取量(平均的な見積もり)

空気については、大気及び室内空気における BBP 検出濃度の平均値を報告した2つの文献のうち、より高い値(室内空気 $0.02 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、Otake et al. 2004)を用いた。

飲料水については、2007 年度及び 2010 年度のみ浄水中から BBP が検出されており、それぞれの年度の BBP 検出濃度の最大値のみが報告されていることから、2つの最大値のうち低い値($0.001 \text{ mg}/\text{L}$ 、厚生労働省 2013)を用いた。

食事については、病院給食及び家庭内食事の陰膳調査の結果が報告されているが、家庭内食事からは 81 検体中 1 検体からのみの検出であったことから、検出頻度がより高い病院給食の調査結果から平均値(一日平均摂取量 $3.4 \mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ 、Tsumura et al. 2003)を用いた。

ハウスダストについては、BBP 検出濃度の平均値を報告した文献は 1 文献であることから、当該平均値($1.7 \text{ mg}/\text{kg}$ 、神野ら 2010)を用いた。

上記の文献データを用いて算出した日本人(成人)の BBP の推定一日摂取量(平均的な見積もり)は、 $0.11 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日であった。それぞれの暴露経路からの BBP の一日摂取量の推定結果を表 IV-4 に示す。

表 IV-4 暴露経路(空気、飲料水、食事、ハウスダスト)の積算に基づく日本人の BBP 推定一日摂取量(平均的な見積もり)

暴露経路	暴露媒体中 BBP 濃度	暴露媒体の 1 日 摂取量 [仮定]	推定一日摂取量 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)	体重 1 kg 当たり 1 日推定摂取 量($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重 /日) [体重 55.1

					kg ⁷⁾ と仮定]
吸入	空気	0.02 µg/m ³ ¹⁾	20 m ³ /人/日 ⁵⁾	0.4	
経口	飲料水	1 µg/L ²⁾	2 L/人/日 ⁵⁾	2	
	食事			3.4 ³⁾	
	ハウスダスト	1,700 µg/kg ⁴⁾	0.00005 kg/人/日 ⁶⁾	0.085	
合計				5.9	0.11

1) Otake et al. 2004

2) 厚生労働省 2013

3) Tsumura et al. 2003

4) 神野ら 2010

5) CERI/NITE 2007 で用いられた仮定

6) Oomen et al. (2008) (RIVM Report no. 609021064)

7) 日本人の国民平均 (内閣府食品安全委員会 2014)

② BBP の推定一日摂取量 (最大見積もり)

空気については、大気及び室内空気における BBP 検出濃度を報告した文献のうち、最も高い値 (室内空気 0.170 µg/m³、環境省 2002) を用いた。

飲料水については、原水及び浄水の BBP 検出濃度のうち、最も高い値 (0.05 mg/L、厚生労働省 2013) を用いた。

食事については、病院給食及び家庭内食事の陰膳調査の結果が報告されているが、家庭内食事からは 81 検体中 1 検体からのみの検出であったことから、検出頻度がより高い 3 施設の病院給食の調査結果における BBP 検出濃度のうち、最も高い値 (27.1 ng/g、Tsumura et al. 2003) を用いた。

ハウスダストについては、床及び棚上部 (ドア、額縁等を含む) から採取されたハウスダスト中の BBP 検出濃度を報告した文献のうち、最も高い値 (431 mg/kg、Ait Bamai et al. 2014a) を用いた。

上記の文献データを用いて算出した日本人 (成人) の BBP の推定一日摂取量 (最大見積もり) は、3.25 µg/kg 体重/日であった。それぞれの暴露経路からの BBP の一日摂取量の推定結果を表 IV-5 に示す。

なお、当該推定一日摂取量は、各暴露媒体中 BBP 検出濃度の最大値を用いて算出した値であることから、確率的には極めて低い最大見積もりである。

表 IV-5 暴露経路（空気、飲料水、食事、ハウスダスト）の積算に基づく日本人の BBP 推定一日摂取量（最大見積もり）

暴露経路		暴露媒体中 BBP 濃度	暴露媒体の 1 日 摂取量 [仮定]	推定 1 日摂取量 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)	体重 1 kg 当たり 1 日推定摂取 量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重 /日) [体 重 55.1 kg ⁸⁾ と仮定]
吸入	空気	0.170 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ¹⁾	20 $\text{m}^3/\text{人}/\text{日}$ ⁵⁾	3.4	
経口	飲料水	50 $\mu\text{g}/\text{L}$ ²⁾	2 L/人/日 ⁵⁾	100	
	食事	0.0271 $\mu\text{g}/\text{g}$ ³⁾	2,000 g/人/日 ⁷⁾	54.2	
	ハウスダ スト	431,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ⁴⁾	0.00005 kg/人/ 日 ⁶⁾	21.55	
合計				179.15	3.25

1) 環境省 2002

2) 厚生労働省 2013

3) Tsumura et al. 2003

4) Ait Bamai et al. 2014a

5) CERI/NITE 2007 で用いられた仮定

6) Oomen et al. (2008) (RIVM Report no. 609021064)

7) CERI/NITE 2005 で用いられた仮定

8) 日本人の国民平均（内閣府食品安全委員会 2014）

<参考 ⁵¹⁾>

CERI・NITE(2007)は化学物質の初期リスク評価において、BBP の暴露経路を大気、飲料水及び魚類とした場合の成人における BBP の一日摂取量を 0.26 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と推定している。

2. バイオモニタリングデータ

尿中に排泄されるモノエステル体など各種のフタル酸エステル代謝物の濃度は、様々な経路によるフタル酸エステル暴露を横断的に反映するため、ヒトのフタル酸エステル暴露量の推定に用いられている。

⁵¹⁾ BBP の推定一日摂取量について、魚類以外の食物及びハウスダストが考慮されていないため、参考とする。

(1) BBP の尿中代謝物濃度からの推定一日摂取量の換算

ヒトの尿中のフタル酸エステル代謝物濃度からフタル酸エステル（親化合物）の一日摂取量を推定するための換算式 [1] が報告されている（David 2000、Koch et al. 2003）。

$$\text{Intake (}\mu\text{g/kg 体重/日)} = \frac{\text{UE (}\mu\text{g/g Cr)} \times \text{CE (mg/kg 体重/日)}}{\text{F}_{\text{ue}} \times 1000 \text{ (mg/g)}} \times \frac{\text{MWd}}{\text{MWm}} \quad [1]$$

式 [1] において、UE×CE の項はスポット尿サンプルのデータを 24 時間暴露に対応させるために外挿する際の補正項⁵²であり、UE はクレアチニン 1 g 当たりのフタル酸モノエステル尿中排泄量 (μg)⁵³、CE は kg 体重当たりのクレアチニン一日排泄量 (mg/kg 体重/日)⁵⁴である。F_{ue} はフタル酸ジエステル（親化合物）の摂取量に対するフタル酸モノエステルの尿中排泄量のモル比（モル分画排泄率値：fractional urinary excretion factor）、MWd はフタル酸ジエステル（親化合物）の分子量（BBP では 312.4）、MWm はフタル酸モノエステルの分子量（MBzP では 256.3）である（David 2000、Koch et al. 2003）。

BBPの経口摂取量に対するMBzPの尿中へのモル分画排泄率値F_{ue}は、Anderson ら（2001）により調べられた値に基づく0.73が用いられている（Koch et al. 2003）。

CEについては、男性は23 mg/kg体重/日、女性は18 mg/kg体重/日が用いられている（Koch et al. 2003、Kohn et al. 2000）。日本人のCEについては、男性 256 名（平均±標準偏差 54±18歳）の平均22.5 mg/kg体重/日、女性 231名（平均±標準偏差 52±19）の平均17.5 mg/kg体重/日との実測データが得られている（川崎ら1985、1991）。

⁵² クレアチニンによる補正のほか、尿量による補正も用いられている（Koch and Calafat 2009）。

⁵³ スポット尿の場合、尿の濃縮・希釈の影響を除外するため、同じ尿のクレアチニン濃度を測定し、単位クレアチニン濃度あたりに換算したフタル酸モノエステルの排泄量が用いられる（内閣府食品安全委員会 2010）。

⁵⁴ クレアチニンの尿中排出量（24 時間）は主として筋肉のクレアチン総量（したがって筋肉量）に比例し、成人では体重当たりほぼ一定しており食事性因子や尿量などにはほとんど影響されない（南山堂医学大辞典 1998）。尿中クレアチニン量は、筋肉量と関連しているために、男性では女性より高く、また、高齢者では低くなる傾向がある（内閣府食品安全委員会 2010）。

(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

我が国における BBP の尿中代謝物濃度から BBP の推定一日摂取量を算出している報告がある。

牧野ら (2007) は、2006 年度に調査した愛知県衛生研究所に勤務する健康な日本人成人男女計 36 名 (男性 23 名、女性 13 名、24～59 歳) の尿中のフタル酸モノエステル濃度から、フタル酸ジエステルの一日摂取量を推定した。MBzP は 75% の検体から検出され、尿中クレアチニン補正濃度の平均値 $13.6 \mu\text{g/g Cr}$ 、中央値 $11.4 \mu\text{g/g Cr}$ (範囲 $<\text{LOQ}^{55} \sim 39.4 \mu\text{g/g Cr}$) に基づき、BBP の推定一日摂取量は、平均値 $0.30 \mu\text{g/kg 体重/日}$ 、中央値 $0.27 \mu\text{g/kg 体重/日}$ (範囲 $0.04 \sim 1.00 \mu\text{g/kg 体重/日}$) と推定された。

また、牧野ら (2008) は、2007 年度の調査で健康な 20 及び 30 歳代の日本人男女計 12 名 (男性 7 名、女性 5 名、平均 31.8 歳) (対照群) のスポット尿と母子ともに健康な周産期女性 51 名 (平均 31.4 歳) の分娩翌日の尿を調査し、フタル酸ジエステルの一日摂取量を推定した。MBzP は全ての検体から検出された⁵⁶。対照群及び周産期女性の尿中 MBzP 濃度の中央値 $1.93 \mu\text{g/g Cr}$ (範囲 $1.10 \sim 15.5 \mu\text{g/g Cr}$) 及び $6.73 \mu\text{g/g Cr}$ ($3.67 \sim 28.2 \mu\text{g/g Cr}$) に基づき、BBP の推定一日摂取量は、それぞれ中央値 $0.07 \mu\text{g/kg 体重/日}$ (範囲 $0.05 \sim 0.78 \mu\text{g/kg 体重/日}$) 及び $0.17 \mu\text{g/kg 体重/日}$ ($0.09 \sim 0.72 \mu\text{g/kg 体重/日}$) と推定された。

Suzuki ら (2010) は、2005～2008 年に採取した日本人の妊婦 149 名 (平均±標準偏差 31.9 ± 4.5 歳) のスポット尿の調査を行った。MBzP は 99% の検体から検出され、尿中クレアチニン補正濃度 (実測値) の幾何平均値は $5.62 \mu\text{g/g Cr}$ (4.27 ng/mL)、中央値は $4.70 \mu\text{g/g Cr}$ (3.46 ng/mL)、25 パーセンタイル値は $3.10 \mu\text{g/g Cr}$ (1.74 ng/mL)、75 パーセンタイル値は $9.83 \mu\text{g/g Cr}$ (11.2 ng/mL) 及び範囲は $0.058 \sim 553 \mu\text{g/g Cr}$ ($<\text{LOD}^{57} \sim 992 \text{ ng/mL}$) であった。

Itoh ら (2009) は、不妊治療のために大学病院産婦人科を受診した日本人の女性 137 名 (対照群: 80 名、子宮内膜症の患者: 57 名、2000 年 1 月～2001 年 12 月に腹腔鏡検査を受診) から採取したスポット尿の調査を行った。MBzP は 133 名から検出され、クレアチニン補正した尿中 MBzP 濃度の中央値は、対照群では $1.8 \mu\text{g/g Cr}$ (四分位範囲 $1.0 \sim 3.3 \mu\text{g/g Cr}$)、子宮内膜症の患者群では $2.1 \mu\text{g/g Cr}$ (四分位範囲 $1.3 \sim 3.2 \mu\text{g/g Cr}$) であった。

Toshima ら (2012) は、不妊相談のために東京にある産婦人科を受診したカップルの日本人の男性パートナー 42 名 (平均±標準偏差 36.8 ± 5.4 歳) から 2010

⁵⁵ 牧野ら (2007) の LOQ (定量下限値) は MBzP の実測値で 5 ng/mL とされている。

⁵⁶ 牧野ら (2008) の LOQ (定量下限値) は MBzP の実測値で 0.2 ng/mL とされている。

⁵⁷ Suzuki et al.(2010)の LOD (検出限界) は MBzP の実測値で 0.028 ng/mL とされている。

年1月～6月に採取したスポット尿の調査を行った。MBzPは全検体から検出され、比重補正した尿中MBzP濃度の幾何平均値は9.73 ng/mLで幾何標準偏差は3.12、中央値は9.18 ng/mL、範囲は1.44～164 ng/mLであった。

環境省（2013）は、2011～2012年度に40歳以上、60歳未満の日本人の男女計99名の早朝尿を用いた調査を行った。2011年度分の全国3地域の15名のMBzPの尿中クレアチニン補正濃度の中央値は0.59 µg/g Cr（範囲0.25～10 µg/g Cr）、2012年度分の別の3地域の84名の中央値は0.68 µg/g Cr（範囲 検出下限以下～38 µg/g Cr）であった。

これらの日本人のBBPの尿中代謝物濃度（クレアチニン補正尿中MBzP濃度）実態及びBBPの推定一日摂取量を表IV-6に示す。なお、表のクレアチニン補正尿中MBzP濃度は、スポット尿中MBzP濃度を尿中クレアチニン濃度で補正した値である。

表 IV-6 日本人のBBPの尿中代謝物濃度実態及びBBPの推定一日摂取量

n 数 (性別等)	年齢等 (歳)	尿の採取 方法 (採取年 月)	クレアチニン補正尿中 MBzP 濃度 (µg/gCr)				BBP の推定一日摂取量 (µg/kg 体重/日)				文献
			平均 値	中央 値	最小	最大	平均 値	中央 値	最小	最大	
36 名 (男 23・ 女 13)	24～59	スポット	13.6	11.4	<LO Q ¹⁾	39.4	0.30	0.27	0.04	1.00	牧野 ら 2007
12 名 (男 7・ 女 5)	20 及び 30 歳代 平均 31.8	スポット	/	1.93	1.10	15.5	/	0.07	0.05	0.78	牧野 ら 2008
51 名 (周産期 女性)	平均 31.4	スポット (分娩翌 日)	/	6.73	3.67	28.2	/	0.17	0.09	0.72	
149 名 (妊婦)	平均 31.9 ±4.5	スポット (2005～8 年)	5.62 ₂₎	4.70	0.058	553	0.17 ₂₎₆₎	0.14 ₆₎	0.002 ₆₎	16.62 ₆₎	Suzu ki et al. 2010
対 照 群 (女性) 80 名	平均 32 (四分位 範囲 30～ 35.5)	スポット	/	1.8	1.0 ⁴⁾	3.3 ⁵⁾	/	0.05 ₆₎	0.03 ₄₎₆₎	0.10 ₅₎₆₎	Itoh et al.200 9
子宮内膜 症の患者 群 57 名	平均 33 (四分位 範囲 30～ 34)	スポット	/	2.1	1.3 ⁴⁾	3.2 ⁵⁾	/	0.06 ₆₎	0.04 ₄₎₆₎	0.10 ₅₎₆₎	
15 名 (男女)	40～59	スポット (早朝) (2011	/	0.59	0.25	10	/	0.02 ₆₎₇₎	0.01 ₆₎₇₎	0.34 ₆₎₇₎	環境 省 2013

		年度)									
84 名 (男女)	40~59	スポット (早朝) (2012 年度)		0.68	ND ³⁾	38		0.02 ⁶⁾⁷⁾	ND ³⁾	1.30 ⁶⁾⁷⁾	環境 省 2013

1) LOQ (定量下限) は MBzP の実測値で 5 ng/mL

2) 幾何平均値

3) 検出下限以下

4) 25 パーセンタイル値

5) 75 パーセンタイル値

6) 本専門調査会において前述の換算式 [1] を用いて算出した。

7) 前述の換算式 [1] における CE について、男女の平均値である 20.5 mg/kg 体重/日を用いた。

3. ヒトに対する暴露状況のまとめ

本専門調査会において、空気、飲料水、食事及びハウスダスト中の BBP 検出濃度に関する文献データを用いて推定した日本人（成人）の BBP の推定一日摂取量（平均的な見積もり）は、0.11 µg/kg 体重/日であった。BBP 代謝物である MBzP の尿中濃度から換算した BBP の推定一日摂取量（中央値）は、0.02~0.27 µg/kg 体重/日であった。空気等の媒体中の BBP 分析値からの BBP 一日摂取量の推計値は、バイオマーカーである尿中 MBzP 濃度からの BBP 一日摂取量の推計値の範囲内であった。BBP 推定一日摂取量の最大値の中には高い値もあった。現時点で入手し得た文献から、日本人において BBP の平均的な摂取では経口暴露が主であることが推測される。

V. 国際機関等の評価

1. 国際がん研究機関 (IARC)

IARC (International Agency for Research on Cancer) は BBP について 1981 年、1987 年及び 1998 年に評価を行っている⁵⁸。1998 年に新たなデータを追加して行った再評価では、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類できない(not classifiable as to its carcinogenicity to humans)に分類した(IARC 1999)。

2. 米国

(1) 米国環境保護庁 (US EPA)

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

① 経口参照用量 (Oral RfD) (EPA/IRIS 1993)

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

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 が算出。

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

② 発がん性 (EPA/IRIS 1993)

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。ただし、雄ラットにおける MNCL の発現は不明 (inconclusive) であり、マウスでは認められていないと付け加えている。

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。

(2) 米国環境健康科学研究所 (NIEHS)

⁵⁸ 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)。

国家毒性プログラム-ヒト生殖リスク評価センター (NTP-CERHR)

2000 年に CERHR (Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction) の専門家パネルによる報告書が取りまとめられ、これを踏まえて 2003 年に NTP (National Toxicology Program) は BBP の生殖発生影響に関するモノグラフを公表した。(NTP-CERHR 2003)

NTP (2003) は、高用量の BBP (典型的には 1,000 mg/kg 体重/日以上) によりラット、マウスに発生毒性 (胎児死亡、成長遅延及び骨格/内臓/外部奇形) 及び雄ラットに生殖毒性 (精子数減少、精巣の組織変性及び授精能低下) を認め、雌への生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. 1990)、ラットで 185 mg/kg 体重/日 (Ema et al. 1990) であった。NTP は、CERHR 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. 2000、Gray et al. 2000) を検討したところ、Nagao ら (2000) によるラット 2 世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、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。

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 µg/kg 体重/日 : Kohn et al. 2000) に基づき、胎児及び子どもの発生影響について最小限の懸念 (minimal concern) があるとした。また、生殖影響については、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 体重/日 : Kohn et al. 2000) では懸念は無視できる (negligible concern) と結論したが、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。

3. 欧州連合 (EU)

(1) 欧州食品安全機関 (EFSA)

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

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

1997a、Nagao et al. 2000、Piersma et al. 2000、Tyl et al. 2001、2004) では、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/日の範囲にあった。EFSA は、BBP の精巣毒性に関する Tyl らの多世代試験(2001、2004) において 250 mg/kg 体重/日 (NOAEL 50 mg/kg 体重/日) で生じた出生時の F1・F2 雄児の AGD 短縮に基づき、NOAEL 50 mg/kg 体重/日に不確実係数 100 を適用し、TDI を 0.5 mg/kg 体重/日と設定した。

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

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

(2) 欧州化学物質局 (ECB)

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

反復投与毒性については、経口経路ではラット 3 か月間混餌投与試験における雄ラットの肝臓、腎臓及び脾臓への影響に基づく NOAEL 151 mg/kg 体重/日 (Hammond et al. 1987)、吸入及び経皮経路ではラット 13 週間吸入暴露試験にお

ける雌雄の肝臓及び腎臓への影響に基づく NOAEC 218 mg/m³ (Monsanto 1982) が選択された。また、生殖毒性にはラット 2 世代強制経口投与試験における雄性生殖器への影響に基づく NOAEL 100 mg/kg 体重/日 (Nagao et al. 2000) が選択された。発生毒性にはラット 2 世代混餌投与試験における F1 及び F2 の AGD 短縮に基づく NOAEL 50 mg/kg 体重/日 (Tyl et al. 2004) が選択された。なお、MOS 算出には生体利用率 (経口及び吸入経路 100%、経皮経路 5%) が考慮された。

MOS を算出した結果、労働者、消費者及び環境を介した暴露のいずれに関しても 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。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。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いる。

(3) 欧州化学物質庁 (ECHA)

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性のある製品の上市の禁止がデンマークから提案された。リスク評価委員会 (RAC) 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)。

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⁵⁹ (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

⁵⁹ 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)。

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⁶⁰ (RCR) 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判定には、ハザードインデックス法⁶¹を選択し、4 種の RCR の総計を求めた。

ECHA (European Chemicals Agency) は BBP の最も感受性の高いエンドポイントは雄ラットの AGD 短縮とし、これに基づき 2 世代試験 (Nagao et al. 2000、Tyl et al. 2004、Aso et al. 2005) を検討した。その結果、Tyl ら (2004) によるラット 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 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) を適用し、DNEL を 0.5 mg/kg 体重/日と導出した。

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 パーセントイル値は、2 歳児で 1.3 µg/kg 体重/日、6~7 歳児で 0.9 µg/kg 体重/日、成人で 0.5 µg/kg 体重/日) に対して RCR を算出すると、2 歳児、6~7 歳児及び成人で、それぞれ 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 (Fredericksen et al. 2011、Koch 2011、Wittassek et al. 2007) された暴露量 (95 パーセントイル値は、子どもで 3.35 µg/kg 体重/日、成人で 0.75 µg/kg 体重/日) に対する 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 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、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、ヨーロッパでの最近数 10 年のこれら 4 種のフタル酸エステルの使用は着実に減少しており、体内負荷量の減少 (Goen et al 2011 等) に影響を与えていると考えられるため、現時点の RCR はかなり低くなると予測している。

以上より RAC は、入手可能なデータは現時点においてこれら 4 種のフタル酸エ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。

4. オーストラリア

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

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

⁶⁰ 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。

⁶¹ ハザードインデックス = $\sum Ci/DNELi$ 、Ci : 含まれる化学物質 i の混合物中濃度又は推定暴露量、DNELi : 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。

2008)。

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 (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織変化に基づき LOAEL は 381 mg/kg 体重/日、NOAEL は 151 mg/kg 体重/日であった。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ットに単核細胞白血病 (NTP 1982)、脾臓の腺房細胞腺腫及び癌腫並びに膀胱腫瘍 (NTP 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。

BBP の生殖、繁殖及び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、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 (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及びライディッヒ細胞の過形成に基づき、BBP の繁殖影響の LOAEL を 400 mg/kg 体重/日、NOAEL を 200 mg/kg 体重/日とした。また、ラットやマウスを用いた発生毒性試験では BBP に抗アンドロゲン様作用 (雄児の精巣重量低下、AGD 短縮及び精巣下降の遅延) がみられた。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。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。

5. 日本

(1) 厚生労働省厚生科学審議会

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)

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 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) 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 20 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 設定の根拠とすることは適切であり、不確実係数は通常の 100 (種差 : 10、個体差 : 10) を用いて 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。

(2) 化学物質の初期リスク評価書 (CERI・NITE)

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)・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 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。

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、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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日とされた。

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 mg/m^3 (Hammond et al. 1987) が、また、経口経路ではラット 106 週間経口投与試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) 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る F0 世代の雄の血清卵胞刺激ホルモン濃度増加、雌の腎臓重量増加、卵巣重量減少及び 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. 2000) が採用された。不確実係数⁶²には種差 10 及び個人差 10 のほかに、根拠データに応じて、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 が追加された。

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 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響を及ぼすことはないと判断⁶³された。

⁶² 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)

⁶³ 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)

VI. 食品健康影響評価

BBP はフタル酸エステル的一种であり、フタル酸エステルは PVC を主成分とするプラスチックの可塑剤として使用される化学物質である。BBP は、空気、飲料水、ハウスダスト、食品等の媒体から検出されている。

1. 体内動態

経口投与された BBP は速やかに吸収された後、生体内でモノエステル体である MBP 又は MBzP に加水分解される。ラットでは主に MBP、ヒトでは主に MBzP へと代謝される。

ラットを用いた試験において、経口投与された BBP の組織への蓄積は示されていない。また、BBP 又は代謝物が胎盤を通過することが示された。

ヒトにおける調査において、経口摂取後 24 時間までに主に総 MBzP として尿中に排泄され、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えられた。また、母乳から BBP 及びその代謝物 (MBP 及び MBzP) が検出された。

2. 毒性

げっ歯類 (マウス又はラット) を用いた各種毒性試験において、BBP 投与による影響は、主に体重 (低値)、脾臓 (腺房細胞の萎縮等)、肝臓 (重量増加、小壊死巣等)、腎臓 (重量増加、慢性腎症)、親動物の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として、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が認められた。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 (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は、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く、BBP には生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えた。したがって、TDI を設定することが可能であると判断した。

疫学研究について、尿中 MBzP 濃度を BBP 暴露の指標として生殖系への影響など様々な影響指標との関連を調べた報告を検討したが、どの影響指標についても一貫した傾向の結果が得られていないことなどから、疫学研究の結果を基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。

以上より、実験動物を用いた試験の結果に基づき TDI を設定することが適切であると判断した。

3. TDI の設定

BBP については DEHP や DBP と同様に、生殖・発生に係る毒性のうち特に児動物への影響が、最も感受性の高い影響であり、TDI 設定に当たり重要であると判断した。

このため、本専門調査会としては、BBP の食品健康影響評価として TDI を設定するに当たり、入手可能な 3 つの二世代生殖毒性試験結果に基づいて検討を行った。表 VI-1 に 3 つの試験の概要を示す。

これら 3 つの試験結果はいずれも、SD ラットを用いた二世代生殖毒性試験として行われ、児動物の AGD 短縮や体重低値など生殖・発生に関する影響が共通に見られており、かつ、これら生殖・発生に関する所見は BBP を含むフタル酸エステル類に共通して認められる特徴的な影響であることから、BBP の食品健康影響評価に当たっては、これらの試験から得られた所見のうち、生殖・発生に対する影響である AGD 短縮及び出生時体重の低値を重視して、TDI を設定することが適当と判断した。

表 VI-1 BBP について実施された 3 つの二世代生殖毒性試験の概要

BBP 投与量（投与経路）	LOAEL mg/kg 体重 /日	NOAEL mg/kg 体重 /日	所見	文献名
0, 20, 100, 500 mg/kg 体重/日（強制経口投与）	100	20	雌雄の出生時体重低値（F1 児動物） （500 mg/kg 体重/日で雄の出生時 AGD 短縮（F1 児動物））	Nagao et al (2000)
0, 750, 3,750, 11,250 ppm（0, 50, 250, 750 mg/kg 体重/日相当）（混餌投与）	250	50	雄の出生時 AGD 短縮（F1 及び F2 児動物） （750 mg/kg 体重/日で雌雄の出生時体重低値（F1 児動物））	Tyl et al (2004)

0, 100, 200, 400 mg/kg 体重/日（強 制経口投与）	100	-	雄の体重低値（哺育 0 日）（F1 児動物） 雄の AGD 短縮（F2 児動物）	Aso et al (2005)
--	-----	---	---	------------------------

これら 3 つの試験はそれぞれ適切に設計された試験であり、結果は信頼できると判断した。3 つの試験の結果から、最終的には Aso らの試験（2005）及び Nagao らの試験（2000）において、児動物の AGD 短縮や体重低値が 100mg/kg 体重/日で認められていることに着目した。他方、Tyl らの試験（2004）においては、250mg/kg 体重/日以上用量で児動物の AGD 短縮及び体重低値が認められた。これら 3 つの試験においては、同じ毒性所見であっても認められている用量に差異があり、さらに、Aso らの試験（2005）及び Nagao らの試験（2000）において児動物の AGD 短縮や体重低値が 100mg/kg 体重/日で認められていることを踏まえれば、50mg/kg 体重/日でも児動物の AGD 短縮及び体重低値が発現する可能性を否定できないと判断した。そのため、本専門調査会としては、3 つの試験から、BBP 投与によるものと推定される健康影響に係る無毒性量を Nagao らの試験（2000）で得られた 20mg/kg 体重/日とすることが適当であると判断した。

以上より、本専門調査会としては、3 つの生殖毒性試験成績を評価した結果として、Nagao らの試験（2000）で得られた 20mg/kg 体重/日を不確実係数 100（種差 10、個体差 10）で除し、BBP の TDI を 0.2mg/kg 体重/日と設定した。

TDI	0.2 mg/kg 体重/日
（TDI 設定根拠試験）	生殖毒性試験
（動物種）	ラット
（投与期間）	2 世代
（投与方法）	強制経口投与
（NOAEL 設定根拠所見）	F1 児動物の雌雄の出生時体重低値
（NOAEL）	20 mg/kg 体重/日
（不確実係数）	100（種差 10、個体差 10）

<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) ² (kg/m ²)
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	米国環境保護庁
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
IGFBP-3	インスリン様成長因子結合タンパク-3
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
PCB	ポリ塩化ビフェニル
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
SHBG	性ホルモン結合グロブリン
T ₃	トリヨードチロニン
T ₄	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

<参照>

- Agarwal DK, Maronpot RR, Lamb JC, Kluwe WM : Advarse 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. *Sci Total Environ* 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. *Sci Total Environ* 2014b; 468: 147-157
- Anderson WAC, Castle L, Scotter MJ, Massey RC, Springall C: A biomarker approach to measuring human dietary exposure to certain phthalate diesters. *Food Addit Contam* 2001; 18: 1068-1074
- Ashby J, Tinwell H, Lefevre PA, Odum J, Paton D, Millward SW et al. : Normal sexual development of rats exposed to butyl benzyl phthalate from conceptionj to weaning. *Regul Toxicol Pharmacology* 1997 ; 26: 102-118
- Aso S, Ehara H, Miyata K, Hosyuyama S, Shiraishi K, Umano 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 trate 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. *Toxicol Sci* 2000; 54: 138-153
- Boas M, Frederiksen H, Feldt-Rasmussen U, Skakkebæk 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:

- 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. *Ferti Steril* 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
- 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. *Environ Health Perspect* 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/>
- 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
- 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
- Ema M, Murai T, Itami T, Kawashima H : Evaluation of the teratogenic potential of the plasticizer butyl benzyl phthalate in rats. *J Appl Toxicol* 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. *J Appl Toxicol* 1991; 11: 39-42
- Ema M, Itami T, Kawasaki H : Teratogenic evaluation of butyl benzyl phthalate in rats by gastric intubation. *Toxicol Lett* 1992a; 61: 1-7
- Ema M, Itami T, Kawasaki H : Embryoletality and teratogenicity of butyl benzyl phthalate in rats. *J Appl Toxicol* 1992b; 12: 179-183
- Ema M, Itami T, Kawasaki H : Effect of period exposure on the developmental toxicity of butyl benzyl phthalate in rats. *J Appl Toxicol* 1992c; 12: 57-61
- Ema M, Kurosaki R, Amano H, Ogawa Y : Embryoletality of butyl benzyl phthalate during early pregnancy in rats. *Reprod Toxicol* 1994; 8: 231-236
- Ema M, Kurosaka R, Amano H, Ogawa Y : Developmental toxicity evaluation of mono-n-butyl

- phthalate in rats. *Toxicol Lett* 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. *Toxicol Lett* 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. *Arch Environ Contamin Toxicol* 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. *Reprod Toxicol* 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. *Reprod Toxicol* 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. *Reprod Toxicol* 2003; 17: 407-412
- EPA/IRIS (US Environmental Protection Agency / Integrated Risk Information System): Butyl benzyl phthalate (CASRN 85-68-7) . Oral RfD assessment last revised 1993, Carcinogenicity assessment last revised 1993
<http://www.epa.gov/iris/>
- Erickson NG : The metabolism of diphenyl phthalate and butylbenzyl phthalate in the beagle dog. Doctoral dissertation, Northwestern University 1965; 26: 3014-3015
- EU RAR (European Union Risk Assessment Report): benzyl butyl phthalate (BBP) CAS No: 85-68-7 EINECS No: 201-622-7, European Commission 2007.
- FDA (US Food and Drug Administration): 21CFR (Code of Federal Regulations title 21) Last updated: 2013
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm>
- 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. *Repro Toxicol* 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 *Environ Mol Mutag* 1987; 10: 1-175
- Ghisari M, Bonefeld-Jorgensen EC : Effects of plasticizers and their mixtures on estrogen receptor and thyroid hormone functions. *Toxicol Lett* 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. *Toxicol sci* 2000; 58: 350-365
- Hamond BG, Levinskas GL, Robinson EC, Johannsen FR. A Review of the subchronic toxicity of butyl benzyl phthalate. *Toxicol Indust Health* 1987; 3; 79-98
- Hanioka N, Takahara Y, Takahara Y, Tanaka-Kagawa T, Jinno H, Narimatsu S: Hydrolysis of di-n-butyl phthalate, butylbenzyl phthalate and di(2-ethylhexyl) phthalate in human liver microsomes. *Chemosphere* 2012; 89: 1112-1117
- Harris CA, Henttu P, Parker MG, Sumpter JP : The estrogenic activity of phthalate esters in vitro. *Environ Health Perspect* 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, Nakamura M : Estrogenic activity of chemicals for dental and similar use *in vitro*. *J Mater 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
- 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:

- 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. *Environ Res* 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. *ToxicolSci* 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* 2014; 13:6: 1-10
- 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. *J Pediatr Surg* 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 Sci Toxicol* 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
- 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. *Environ Health Perspect* 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
- 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. *Toxicol 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. *J Androl* 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. *Environ Health Perspect* 1982; 45: 103-109
- 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. *Environ Internat* 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. *J Pediatr* 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 γ 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. *Steroid Biochem Mol Biol* 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 Reprod* 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. *Reprod Toxicol* 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) administrated 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, Lamatiniere CA, Russo J : *In utero* exposure to butyl benzyl phthalate induces modifications in the morphology and the gene expression

- profile of the mammary gland: an experimental study in rats. *EnvironHealth* 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. *Environ Mol Mutat* 1991; 18: 51-83
- Nagao T, Ohta R, Marumo H, Shindo T, Yoshimura S, Ono H : Effect of butyl benzyl phthalate in Sprague-Dawley rats after gavage administration: a two-generation reproductive study. *Reproductive Toxicology* 2000; 14: 513-532
- Nakagawa T, Kurita N, Kozakai S, Iwabuchi S, Yamaguchi Y, Hayakawa M et al. : Molecular mechanics and molecular orbital simulations on specific interactions between peroxisome proliferator-activated receptor PPARα and plasticizer. *J Mol Graph Model* 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 *J Health Sci* 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
- 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
- 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
- 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. *Environ Health Perspect* 1976; 17: 203-209
- Oomen AG, Janssen PJCM, Dusseldorp a, Noorlander CW RIVM(National Institute for Public Health and the Environment): Exposure to chemicals via house dust. RIVM Report 609021064 2008
- Otake T, Yoshinaga J, Yanagisawa Y: Exposure to phthalate esters from indoor environment. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2004; 14: 524-528
- Parks LG, Ostby JS, Lambright CR, Abbott BD, Gray Jr. LE : Perinatal butyl benzyl phthalate(BBP) and bis (2-ethylhexyl) phthalate(DEHP) exposure induce antiandrogenic effect in Spague-Drawley(SD) rats. *Biol Reprod* 1999; 60: 153
- Piersma AH, Verhoef A, Dortant PM : Evaluation of the OECD 421 reproductive toxicity screening test protocol using butyl benzyl phthalate. *Toxicology* 1995; 99: 191-197
- Piersma AH, Verhoef A, Dormans JAMA, Elvers LH, Valk V, Biesebeek J et al. : Developmental and testicular toxicity of butyl benzyl phthalate in the rat and the impact of study design. National Institute of Public Health and the Environment 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. *Reprod Toxicol* 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 Res* 1987; 17: 261-266
- 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. *Toxicol Pathol* 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. *J Toxicol Environ 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. *J Cell Biochem* 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. *Reprod Toxicol* 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 Rep* 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. *Environ Health Perspect* 1995; 103: 1136-1143
- Sharpe RM, Turner KJ : Endocrine Disruptors and Testis Development. *Environmental Health Perspect* 1998; 106: A220-A221
- Sharpe RM : Toxicological highlight “additional” effects of phthalate mixtures on fetal testosterone production. *Toxicol Sci* 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 Internat* 2000; 86: 121-125
- Shono T, Suita S : Dose-dependent effect of phthalate eater on testicular desecent in pre-and post natal rats. *UrolRes J Clinic Lab Invest* 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. *Endocrinol* 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. *Internat J Obesity* 2014; 1–6
- 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 *Environ Health Perspect* 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 Environ Health Perspect 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. J Appl Toxicol 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
- 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 Y et 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 Pathol Rep 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. *Reprod Toxicol* 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
- 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
- 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. *Toxicol Sci* 1998; 46: 282-293
- Zeiger E, Haworth S, Mortelmans K, Speck W : Mutagenicity testing of di(2-ethylhexyl)phthalate and related chemicals in salmonella. *EnvironMutagen* 1985; 7: 213-232
- Zhao B, Chu Y, Huang Y, Hardy DO, Lin S, Ge R : Structure-dependent inhibition of human and rat 11-hydroxysteroid dehydrogenase 2 activities by phthalates. *Chem-Biol Interact* 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

環境庁：平成 12 年度第 2 回内分泌攪乱化学物質問題検討会，資料 2 “平成 11 年度外因性内分泌攪乱化学物質大気環境調査結果について-環境庁大気保全局大気規制課” 2000;
http://www.env.go.jp/chemi/end/speed98/commi_98/kento1202/ref02.pdf

経済産業省：2 世代繁殖毒性試験報告書 フタル酸ブチルベンジル 2003

経済産業省：化学物質審査規制法：一般化学物質の製造・輸入数量：平成 22 年度製造・輸入数量実績（平成 24 年 3 月 30 日）2012
http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/volume_general.html

経済産業省：化学物質審査規制法：一般化学物質の製造・輸入数量：平成 23 年度製造・輸入数量実績（平成 25 年 3 月 25 日）2013.
http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/volume_general.html

経済産業省：化学物質審査規制法：一般化学物質の製造・輸入数量：平成 24 年度製造・輸入数量実績（平成 26 年 3 月 7 日）2014.
http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/volume_general.html

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：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ジーン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

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

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