資 料 １－２

実験動物等における影響（内分泌系及び生殖・発生への影響）

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

（６）内分泌系及び生殖・発生への影響

~~【事務局より】~~
~~本専門調査会において毒性と判断した所見を表にまとめ、本文については、下線部を削除してよろしいでしょうか。~~
~~⇒【曽根専門委員コメント】~~
~~削除して良いと思います。~~
~~⇒【田中専門委員コメント】~~
~~削除しても良いと考えます。~~

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、25,000 ppm：0、20、200、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、精嚢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 1 に示す。

精巣上体の精子検査において、20、200、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/日以上の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、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ー（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１　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)] ↓受精率[4)] ↓受胎率[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) 雄の受精率＝（雌の精子確認動物数）÷（雌の交配動物数）
5) 雌の受胎率＝（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、418 mg/kg 体重/日、雌の交配前 2 週間が 0、106、217、446 mg/kg 体重/日、妊娠期間が 0、116、235、458 mg/kg 体重/日、及び哺育期間が 0、252、580、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 2 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わずかに減少し、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[1]。

表２　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

[1] 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：
(446×14＋458×22＋1,078×22) / (14＋22＋22)＝690 mg/kg 体重/日
親動物の雌及び児動物の NOAEL：
(217×14＋235×22＋580×22) / (14＋22＋22)＝362 mg/kg 体重/日

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、又は 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なわれた。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~~（Piersma et al. 1995 ◎）~~。

本専門調査会において毒性と判断した所見を表 3 に示す。

妊娠した親動物（F0）は、0、250、500、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/日以上の投与群において、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３　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	親動物（F0）		児動物（F1）
(mg/kg 体重/日)	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（Sharpe et al. 1995△）。

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）（$p<0.01$）、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察している。

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

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（Ashby et al. 1997△）。

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（Crl:（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、3 mg/L の BBP（0、0.012、0.14、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、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。従って、本試験の LOAEL 及び NOAEL を設定することは適切ではないと判断した。

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、又は 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④a～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。従って、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。

⑤二世代生殖毒性試験（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、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 4 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、精子運動率及び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。従って、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（無影響量）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、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、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 4　SD ラット二世代生殖毒性試験（強制経口）（経済産業省 2003、Aso et al. 2005）

投与群 (mg/kg 体重/日)	F0	F1		F2
	親動物	児動物	親動物	児動物
400	・雌雄の流涎 ↑雌の肝臓絶対及び相対重量 ↑雄の肝臓相対重量 ↑雌雄の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	↓雄の体重（哺育 0 日） ↑雌の AGD ↓雄の脾臓絶対及び相対重量	・雌雄の流涎 ・雄の包皮分離遅延 ↑雌雄の肝臓相対重量 ↓精巣上体絶対重量 ↓精嚢絶対重量 ・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)	↓雄の AGD ↓雄の脾臓絶対及び相対重量

	内精細胞残屑[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屑(1/24)[1]	
200	・雌の流涎 ↑雌の肝臓絶対及び相対重量 ↑雌雄の腎臓絶対重量	↓雄の体重（哺育0日） ↑雌のAGD	・雌雄の流涎 ↑雄の肝臓相対重量 ↓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]	↓雄のAGD
100	毒性所見なし	↓雄の体重（哺育0日） ↑雌のAGD	・雄の流涎 ・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]	↓雄のAGD

1）有意差なし

⑥二世代生殖毒性試験（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 及び F1 動物）を表 5 に示す。

雌雄の F0 親動物の繁殖能（交尾率、受胎率、妊娠期間、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及び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~~（Nagao et al. 2000◎）~~。

EU-RAR（2007）では、発生影響の NOAEL を 100 mg/kg 体重/日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~~及び~~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 5 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)	F0	F1	
	親動物	児動物	親動物
500	↓雄の体重増加量 ↓雄の最終体重 ↑雄の肝臓絶対及び相対重量 ↑雄の腎臓絶対及び相対重量 ↓雄の血清中テストステロン、T_3、T_4 濃度 ↑雌の血清中プロラクチン ↓雌の血清中 T_4 濃度 ↓卵巣の絶対及び相対重量	↓PND1～4 の生存率（腹単位） ↓雌雄の体重（PND14、21、22） ↓雄の出生時 AGD ↑雌の出生時 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 ↓雄の血清中 FSH 濃度	・雌雄の流涎[1)] ・包皮分離遅延 ↓生殖器系（精巣、精巣上体及び腹側前立腺）の絶対重量 ↓雄の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）
100 以上	・雌雄の流涎[1)] ↑雌の腎臓絶対及び相対重量 ↑雄の血清中 FSH 濃度	↓雌雄の出生時体重 ↓雌の血清中 T_3 濃度	↓雄の最終体重 ↑雄の腎臓相対重量
20	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

注）F2 児動物については生後 21 日までの毒性所見なし

1) 有意差の記載なし

T_3：トリヨードチロニン、T_4：チロキシン、FSH：卵胞刺激ホルモン、~~TSH：甲状腺刺激ホルモン、~~LH：黄体形成ホルモン

⑦二世代生殖毒性試験（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、11,250 ppm：0、50、250、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[2]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 6 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とらえることは困難であり、LOAEL の根拠所見とはしないと判断した。

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

[2] 米国 EPA(Environmental Protection Agency) OPPTS(Office of Prevension, 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。

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 親動物の雌の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/日以上の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~~（Tyl et al. 2001、2004◎）~~。

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/日以上の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~~減少~~低下、受胎率の~~減少~~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 6　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)	F0	F1		F2
	親動物	児動物	親動物	児動物
750 (11,250ppm)	全身毒性 ↓雌の体重増加量[1)] （剖検） ↑雌雄の肝臓の	（出生～離乳前） ↓雄の一腹当たりの出生時 AGD ↓雌雄の一腹当たりの出生時体重 ↓生後 0～21 日の	全身毒性 ↓雌雄の体重増加量 （剖検） ↓雌雄の体重	（出生～離乳前） ↓雄の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）

	絶対及び相対重量 ・雌雄の肝臓の病理組織学的変化[2] ↑雄の腎臓の絶対及び相対重量 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	一腹当たりの体重（雌雄合算） ・雌雄の性成熟遅延（膣開口、包皮分離） ・雄の乳頭及び乳輪遺残 （離乳時の剖検） ↓雌雄の体重 ↓雌雄の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 ↑雄の生殖器系の奇形の発生頻度[4]	・雌の肝臓の病理組織学的変化[2] 生殖毒性 （繁殖能） ↓交尾率 ↓受胎率 ↓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） ↓精巣、精巣上体、精嚢の絶対重量 ↓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] ↑子宮の絶対及び相対重量	・雄の乳頭及び乳輪の遺残 （離乳時の剖検） ↓雌雄の体重 ↓雌雄の脾臓絶対及び相対重量 ↓精巣絶対及び相対重量 ↑雄の生殖器系の奇形の発生頻度[4]
250 (3,750 ppm)	毒性所見なし	（出生～離乳前） ↓雄の一腹当たりの出生時AGD	毒性所見なし	（出生～離乳前） ↓雄の一腹当たりの出生時AGD
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、細胞質グリコーゲンの減少、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%）

⑧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、又は 1.25% ：0、182、910 又は 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[3]）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 7 に示す。[4]

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、尿量等、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。

表 7　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）	~~児動物~~胎児（GD17）
2,330	↓体重増加量（71%減少）	↑一腹当たりの胚吸収（対

[3] 胚・胎児発生に関する試験

[4] 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。

（飼料中 1.25%）	↓補正した体重増加量（25%減少）	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%3）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/日以上の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（sternebrae）及び椎骨（vertebrae）の異常又は癒合であった。

3) 07%は原著のとおり記載

⑨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、又は 2.0%：0、420、1,100 又は 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 8 に示す。[5]

母動物において 1,100 mg/kg 体重/日以上の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

[5] 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。

と判断した。
母動物において 1,100 mg/kg 体重/日以上の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、尿量等、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、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 8 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）	~~児動物~~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%) ↑一腹当たりの変異を伴う胎児(対照群19%に対して71%) ↑奇形胎児[2)]（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。

⑩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、又は 2.0%：0、185、375、654、又は 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 9 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察している。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及び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）[6]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 9　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%に対して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

[6] NTP-CERHR（2003）は、母動物は SegmentⅡ試験計画に従って評価されたと記載している~~（Ⅱ-10 ページ）~~。

2) 有意差なし

⑪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、又は 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。

本専門調査会において毒性と判断した所見を表 10 に示す。

~~（Ema et al. 1992a ◎)。~~

NTP-CERHR（2003）[7]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、奇形（口蓋裂、胸骨分節の癒合、腎盂拡張）の増加に基づき、LOAEL を ~~700~~750 mg/kg 体重/日、NOAEL を 500 mg/kg 体重/日と判断した。

表 10　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

[7] NTP-CERHR（2003）では、SegmentⅡ試験と記載している~~（Ⅱ-11 ページ）~~。

		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

⑫出生前発生毒性試験（ラット、妊娠 15～17 日、強制経口）事務局

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、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 11 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 事務局)。

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 11　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 ↑膀胱頚部・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 ↑膀胱頚部・精巣間距離
250	毒性所見なし	毒性所見なし

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、5.4 mmol/kg：0、280、560、1,120、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、5.4 mmol/kg：0、560、1,120、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 12 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

~~(Saillenfait et al. 2003)~~。

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 12　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。

＜参考[8]＞

⑭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、又は 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

[8] 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。

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（CED[9]）を算出した。各エンドポイントの臨界影響サイズ（CES[10]）は著者らによって 1～20%に設定された。影響がみられたエンドポイントについて、CES 及び CED を表 13 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~~（Piersma et al. 2000 ◎）~~。

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より決定した NOAEL と同程度か、も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 13　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）短期暴露（妊娠 6～15 日）		CED[2)]（mg/kg 体重/日）長期暴露（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（補正値）[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

[9] 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。
[10] 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。

↑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

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、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、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。

⑯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、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~~または~~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。

本専門調査会において毒性と判断した所見を表 14 に示す。

~~BBP 投与群において、同腹児数、一腹当たりの生存児数、胎児死亡率、性比、出生率（生後 1 日）、生後 4 日の生存率、生後 21 日の離乳率、雄児動物の AGD（生後 5 日及び 25 日）に有意な変化はなかった。また、児動物の身体発育について、耳介展開、毛生、開眼及び精巣下降の日齢に有意な変化はなかった。~~

生後 75 日の雄の児動物の~~の臓器重量について、~~100 mg/kg 体重/日投与群でみられた精巣上体、前立腺及び腎臓の絶対重量の~~が有意に~~減少については~~したが~~、児動物（成体）の精子形成及びテストステロン産生に影響が認められていることから、BBP の雄の副生殖腺に対する影響である可能性があるものの、~~本専門調査会としては、~~相対重量の記載及び病理組織検査に関する記載がないこと~~及び~~並びに、これらの臓器重量の減少の程度から生後 75 日の体重低値の影響である可能性が高いと考えられることから、本専門調査会としては、毒性所見としないと判断した。

4 mg/kg 体重/日以上の投与群において、母動物の妊娠期間の延長、雄の児動物の生後 1 日及び 21 日の体重低値がみられたが、以下の理由により、本専門調査会としては、現時点では、本試験でみられた所見が 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。

②本試験において行われている 4 mg/kg 体重/日の投与量と同等の投与量での試験成績が他の文献からは得られていないこと。

③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。

④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。

表 14　アルビノラット出生前発生毒性試験（GD14～分娩、強制経口）（Ahmad et al. 2014）

投与群（mg/kg 体重/日）	母動物（≧6 匹/群）	児動物
100		↓精子数 ↓精子運動率 ↑精子頭部形態異常率 ↓血清中テストステロン濃度（雄の成体）
20 以上	↓GD21 の体重増加量（%）	↓PND75 の体重（雄）
~~4 以上~~	~~↑妊娠期間~~	~~↓PND1 及び 21 の体重（雄）~~

注）非投与の対照群と比べて有意差あり

【中江専門委員コメント】

調査会がデータや考察の不備を理由に 4 mg/kg 体重/日投与群でみられた変化を毒性学的に説明することは困難とするのであれば、当該変化については、表から削除し、参考データとして、本文又は脚注で別途記載すべきであると思います。さらに言えば、ひとつの論文のある部分のみ信頼できないとして、別の部分を信頼するのは論理的に正しい態度でないので、本論文の 4 mg/kg 体重/日投与群でみられた変化の毒性学的意義を判断できないと評価するのであれば、本論文のすべてのデータについて同様に評価すべきであり、したがって、本論文全体を参考データ（低用量で変化が見られたことの重要性に鑑みれば、削除はできません）とすべきであると考えます。

→【曽根専門委員コメント】

⑯は参考データという認識です。低用量で変化が見られたことの重要性を考えて、記載することにし、上記のようになったという認識です。

他の参考データにならって、＜参考＞を頭に記載し、脚注に参考データとした理由を書けばよいと思います。

~~【事務局より】~~

~~生後 75 日の雄児動物の臓器重量について、100 mg/kg 体重/日投与群で、精巣上体、前立腺及び腎臓の絶対重量が有意に減少しておりますが、相対重量の記載がありません。また、病理組織検査は実施されておりません。毒性所見としないと判断してよろしいでしょうか？~~

~~【小野専門委員コメント】~~

~~この判断で良いと思います。~~

~~【曽根専門委員コメント】~~

~~毒性所見としない　よりも、データが不十分なので評価できない、評価しない。という方が良いと思います。~~

~~【田中専門委員コメント】~~

~~曽根先生の意見と同じでデータが不十分なので評価できないという表記が適切であると思います．100 mg/kg 体重/日投与群では，精子形成とテストステロン産生に明らかな影響が認められるため，雄の副生殖腺重量に影響する可能性は高い．~~

~~【那須専門委員コメント】~~

~~この研究は考察の冒頭にも書いてあります様に、妊娠期の BBP 曝露が F1 児動物の体重を減少させて、その影響が精巣上体や前立腺の重量や精子数等に表れているということであると思います。従って、体重減少が毒性影響と考えてよいのではないでしょうか。表の 100mg/kg の児動物のセルに PND75 の体重減少を入れた方が良いと思います。調査会の方針として体重変化を毒性影響と見做していたでしょうか。次世代影響の場合は「体重減少」は通常「毒性影響」としていると思います。~~

~~但し、この論文の欠点は使用した動物の数の記載がないこと、群間で出産後児数を揃えていないことです。100mg/kg 投与群の児数は有意差は観察されていませんが多い傾向です。これが PN75 の体重にどのような影響があるか疑問です。~~

~~【事務局より】~~

~~4 mg/kg 体重/日投与群でみられた妊娠期間の延長、雄児動物の生後 1 日及び 21 日の体重低値は、毒性所見かどうかご検討をお願いいたします。~~

~~なお、妊娠期間について、Nagao ら（2000）の試験（投与量：20、100、500 mg/kg 体重/日）及び Tyl ら（2004）の試験（投与量：50、250、750 mg/kg 体重/日）では、妊娠期間に対する影響は認められておりません。また、児動物の体重について、Nagao ら（2000）は 100 mg/kg 体重/日以上で雌雄の出生時体重低値、及び 500 mg/kg 体重/日で PND21 の雌雄の体重低値を報告しており、Tyl ら（2004）は、750 mg/kg 体重/日で雌雄の一腹当たりの出生時体重低値、生後 0～21 日の一腹当たりの体重低値、離乳時の雌雄の体重低値を報告しています。~~

~~【小野専門委員コメント】~~

~~陽性対照の DES と同程度以上の影響がありますので毒性所見とすべきと思います。~~

~~【曽根専門委員コメント】~~

~~大人になると 4 mg/kg 体重は回復しています。また、母親の影響に関する情報~~

~~がないので、一次的な影響かどうか判断できかねます。~~
~~【田中専門委員コメント】~~
~~毒性所見とすべきと判断します.~~
~~【那須専門委員コメント】~~
~~児動物の体重減少は量-反応的現象が見られます。4mg/kg では母動物の体重増加量には変化が見られなかったでしょうか。~~
~~妊娠期間の延長について、毒性影響と考えられます。~~

⑰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、又は 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た。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 15 に示す。

~~投与期間によらず全ての DBP 及び BBP 投与群で着床後胚損失率の有意な上昇が観察された。両化合物について、妊娠 7～9 日及び妊娠 13～15 日における全ての投与群では奇形発生率が有意に上昇したが､妊娠 10～12 日の投与では奇形発生率の上昇はみられなかった。脊柱及び肋骨の奇形は主に BBP 及び DBP の妊娠 7～9 日の投与後に観察され、口蓋裂及び胸骨分節の癒合は主に BBP 及び DBP の妊娠 13～15 日の投与後に観察された。~~

~~これらの結果より~~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 15 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	投与期間		
		GD7～9	GD10～12	GD13～15

	体重/日）			
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 ↓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）	↑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 ↑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[11]＞

⑱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）[12]（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

11 一用量の試験であるため、参考とする。
12 原著では DOTP と記載されている。

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。

本専門調査会において BBP 投与群について毒性と判断した所見を表 16 に示す。

~~BBP を含め全ての投与群において、明らかな母動物毒性や同腹児数の減少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、生殖器の奇形により包皮分離が不完全な雄児の増加、AGD 短縮（雄児のみ）、2 日齢の精巣重量の低値、雄児の乳輪遺残率の上昇（DEHP 及び DINP 投与群も上昇）が観察された。剖検において、BBP 及び DEHP 投与群の雄では永続的な残留乳頭や、陰茎裂、尿道下裂、膣嚢（vaginal pouch）、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、精巣導帯の形成不全が観察され、アンドロゲン依存性器官及び精巣の奇形発生頻度は 84%で、DEHP 投与群（82%）と同等であった（対照群は 0%）。DINP 投与群でも 8%に奇形がみられた。臓器重量については、BBP 及び DEHP 投与群の精巣、LABC、精嚢（カウパー腺を含む）、腹側前立腺、亀頭、精巣上体の絶対重量が低値であった。~~

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~~（Gray et al. 2000 ◎）~~。

表 16　BBP 投与群の毒性所見（SD ラット、GD14～PND3、強制経口）
(Gray et al. 2000)

BBP 投与群 （mg/kg 体重/日）	母動物及び同腹児に対する影響	雄児の発達に対する影響
750	母動物毒性なし ↓出生時の同腹児の平均体重（対照群より 15%減少、DEHP 投与群は 15%減少で同程度の影響）	<u>新生児及び乳児期</u> ↓PND2 の両側精巣の絶対重量 1)（対照群より 35%減少、DEHP 投与群は 34%減少で同程度の影響） ↓PND2 の AGD（対照群より 26%減少、DEHP 投与群は 30%減少） ↑PND13 の乳輪遺残率（対照群 0%に対して 70%、DEHP 投与群は 87%、DINP 投与群は 22%）

		思春期 ↑生殖器官の奇形による不完全な包皮分離（対照群 0%に対して 20%、DEHP 投与群は 34%） 成獣体（剖検） ↑一個体当たりの乳頭数（対照群 0 に対して 5.1、DEHP 投与群 6.3） ↑乳頭遺残率（対照群 0%に対して 71%、DEHP 投与群は 76%、DINP 投与群は 4%） ↑アンドロゲン依存性器官及び精巣の奇形[2)]（対照群 0%に対して 84%、DEHP 投与群は 82%、DINP 投与群は 8%） ↓精巣、肛門挙筋・球海綿体筋（LABC[4)]）、精嚢＋カウパー腺、腹側前立腺、亀頭、精巣上体の絶対重量 ↓精子産生[3)] ↓精巣上体尾部の精子数[3)]

本試験の DEHT、DEP 及び DMP 投与群では、母動物及び児動物に対する影響が認められなかった。

1) 精巣重量は体重で調整した統計解析が行われた。
2) 観察された奇形~~とその発生頻度（BBP/DEHP/DINP(%)）~~は、陰茎裂、尿道下裂、膣嚢（vaginal pouch）、腹側前立腺形成不全、精嚢形成不全、精巣上体形成不全、精巣の液体貯留、精巣下降不全、小型精巣、精巣無形成、精巣導帯形成不全。
3) 原著に具体的なデータは示されていないが（data not shown）、著者らは有意な影響として報告している。
4) LABC: Levator ani plus bulbocavernosus muscles

＜参考[13]＞

[13] ~~BBP の代謝物を投与した試験であるため~~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。

⑲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。本専門調査会において毒性と判断した所見を表 17（MBzP）及び表 18（MBP）に示す。

これらの 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。

~~【事務局より】~~

~~これらの試験は、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は BBP の毒性所見と同様であることから、代謝物に関する個別の定量評価は不要、としてよろしいでしょうか。~~

表 17　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 又は 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 を奇形の増加 250 mg/kg 体重/日としている。	Ema et al. 1996a ◎

MBzP （0、375、500、又は 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、625 のみ mg/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、625 のみ mg/kg 体重/日投与群のみ有意）	Ema et al. 1996c 事務局
MBzP （0、250、375、500、又は 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、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 事務局
MBzP （0、230、460、920、1,380 mg/kg 体重）	OF1 マウス （15～19 匹/群）	単回経口	GD 8 GD18 に剖検	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）	Saillenfait et al. 2003
MBzP	SD ラット	単回	GD 10	1,380：母動物の体重増加量の減少（GD10～GD11）	

（0、230、460、920、1,380 mg/kg 体重）	（9～13 匹/群）	経口	GD21 に剖検	920 以上：母動物の死亡（有意差の記載なし）	

表 18　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、又は 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、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、奇形の増	Ema et al. 1995a ◎

				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、又は 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 、300 mg/	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 ◎

日：約 1,000 mg/kg 体重/日相当、ごま油に溶解）					
MBP （0、250、500、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 事務局
MBP （0 、300 mg/日：0、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 事務局
MBP （0、125、250、500、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 事務局
MBP （0、200、400、	OF1 マウス （20～23 匹/群）	単回経口	GD 8	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	Saillenfait et al. 2003

800 又は 1,200 mg/kg 体重）			GD18 に剖検	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）	
MBP（0、400、800 又は 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、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 事務局
MBP（0、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。） 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	Kai et al. 2005

	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、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[14]＞

⑳生殖・発生毒性の作用機序、その他の知見

a. 胚死亡の検討（ラット、妊娠0～20日、混餌）◎

Emaら（1991 ◎）は、前述の試験（Ema et al. 1990）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。

本専門調査会において毒性と判断した所見を表19に示す。

~~ペアフェッド群及び2.0%BBP投与群は、補正した体重増加量について同程度の減少を示した。ペアフェッド群では、着床後胚損失率及び総胚損失率が対照群よりも高く、一腹当たりの生存胎児数が対照群より低かったが、着床した胚の完全な吸収はみられなかった。~~

~~著者らは、2.0%BBP投与群の同腹児の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しているのではなく、BBP の影響であると報告している~~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。小野専門委員修正~~（Ema et al. 1991 ◎）~~。

表19　胚死亡の検討（Wistarラット GD0～20、混餌）（Ema et al. 1991）

投与群	投与期間	母動物及び胎児への影響
2.0% BBP投与群（974 mg /kg体重/日）	GD0～20	↓体重増加量[1)] ↓補正した体重増加量[2)] ↓摂餌量 ↑一腹当たりの着床後胚損失率[1)]（ペアフェッ

[14] a～kは以下の理由により参考とする。
a～e~~は、~~：一用量の試験であるため~~、参考とする~~。
f：各群3匹と動物数が少ないため。
g：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。
h～k：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。

		ド群16.5%に対して100%） ↑一腹当たりの総胚損失率[1)]（ペアフェッド群21.0%に対して100%） ↓一腹当たりの生存胎児数[1)]（ペアフェッド群12.1匹に対して0匹）
ペアフェッド群	GD0～20	↓体重増加量 ↓補正した体重増加量[2)] ↓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 16.5%） ↑一腹当たりの総胚損失率（対照群 12.7%に対して 21.0%） ↓一腹当たりの生存胎児数（対照群 13.9 匹に対して 12.1 匹） ↓胎盤重量

↑↓は対照群と比較して有意な増減を示す。
1) ペアフェッド群との間に有意差のあった所見
2) 受胎した子宮重量を除いた体重の増加量

b. 胚死亡及び催奇形性の検討（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、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。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。

本専門調査会において毒性と判断した所見を表 20 に示す。

~~妊娠 0～20 日及び妊娠 0～11 日の BBP 投与では、全ての母動物において着床した胚が完全に吸収された。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~~（Ema et al. 1992b ◎）~~。

表 20　胚死亡及び催奇形性の検討（Wistar ラット GD0～20、GD0～11 又は GD11～20、混餌）（Ema et al. 1992b）

投与群	投与期間	母動物及び胎児への影響
2.0% BBP 投与群[3)]	GD0～20	↓体重増加量[1)] ↓補正した体重増加量[2)] ↓摂餌量（GD0～20） ↑一腹当たりの着床後胚損失率[1)]（ペアフェッド群16.7%に対して100%） ↑完全に胚吸収された腹数[1)]（ペアフェッド群0/11に対して11/11） ↓一腹当たりの生存胎児数[1)]（ペアフェッド群12.0匹に対して0匹）
	GD0～11	↓体重増加量[1)] ↓補正した体重増加量[1)][2)] ↓摂餌量（GD0～11、GD0～20[1)]） ↑一腹当たりの着床後胚損失率[1)]（ペアフェッド群 16.7%に対して 100%） ↑完全に胚吸収された腹数[1)]（ペアフェッド群 0/11 に対して 11/11） ↓一腹当たりの生存胎児数[1)]（ペアフェッド群 12.0 匹に対して 0 匹）
	GD11～20	↓体重増加量（GD11～20[1)]、GD0～20） ↓補正した体重増加量[2)] ↑摂餌量[1)]（GD11～20、GD0～20） ↓胎児体重（雌雄） ↑口蓋裂[1)] ↑胸骨分節の癒合等[1)]
ペアフェッド群	GD0～20	↓体重増加量 ↓補正した体重増加量[2)] ↓摂餌量 ↓胎児体重（雌雄）

↑↓は対照群と比較して有意な増減を示す。

1) ペアフェッド群との間に有意差のあった所見

2) 受胎した子宮重量を除いた体重の増加量

3) BBP 投与群の 1 日の体重当たりの摂餌量の記載なし

c. 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。

本専門調査会において毒性と判断した所見を表 21 に示す。

~~妊娠 0～20 日の投与では着床した胚の完全な吸収がみられた。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、胎児に著しい催奇形性が認められ、主として口蓋裂及び胸骨分節の癒合が観察された（Ema et al. 1992c ◎）。~~

表 21　発生毒性における投与時期特異性の検討（Wistar ラット GD0～20、GD0～7、GD7～16 又は GD16～20、混餌）（Ema et al. 1992c）

投与群	投与期間	母動物及び胎児への影響
2.0%BBP 投与群[3)]	GD0～20	↓体重増加量[1)] ↓補正した体重増加量[2)] ↓摂餌量 ↑一腹当たりの着床後胚損失率[1)]（ペアフェッド群16.7%に対して100%） ↑一腹当たりの総胚損失率[1)]（ペアフェッド群22.0%に対して100%） ↑完全に胚吸収された腹数[1)]（ペアフェッド群0/11に対して11/11） ↓一腹当たりの生存胎児数[1)]（ペアフェッド群12.0匹に対して0匹）
	GD0～7	↓体重増加量（GD0～7、GD0～20[1)]） ↓摂餌量（GD0～7、GD0～20[1)]） ↑一腹当たりの着床後胚損失率[1)]（ペアフェッド群 16.7%に対して 24.8%） ↑一腹当たりの総胚損失率[1)]（ペアフェッド群 22.0%に対して 29.6%） ↓胎児体重（雌雄）
	GD7～16	↓体重増加量[1)]（GD7～16、GD0～20） ↓補正した体重増加量[1)2)]

		↓摂餌量[1)]（GD7～16、GD0～20） ↑一腹当たりの着床後胚損失率[1)]（ペアフェッド群 16.7%に対して 55.8%） ↑一腹当たりの総胚損失率[1)]（ペアフェッド群 22.0%に対して 59.1%） ↓一腹当たりの生存胎児数[1)]（ペアフェッド群 12.0 匹に対して 6.1 匹） ↓胎児体重（雌雄） ↑口蓋裂[1)] ↑胸骨分節の癒合[1)]
	GD16～20	↓体重増加量[1)]（GD16～20、GD0～20） ↓補正した体重増加量[1)2)] ↓摂餌量[1)]（GD16～20、GD0～20） ↓胎児体重（雌雄）[1)]
ペアフェッド群	GD0～20	↓体重増加量 ↓補正した体重増加量[2)] ↓摂餌量 ↓胎児体重（雌雄）

↑↓は対照群と比較して有意な増減を示す。
1) ペアフェッド群との間に有意差のあった所見
2) 受胎した子宮重量を除いた体重の増加量
3) BBP 投与群の 1 日の体重当たりの摂餌量の記載なし

d. 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、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。

本専門調査会において毒性と判断した所見を表 22 に示す。

~~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）。~~

筆者らは、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レベルの低下が介在することを示唆すると報告している~~（Ema et al. 1994 ◎）~~。

表 22　胚死亡の検討（Wistar ラット GD0～7、GD0～9 又は GD0～11、混餌）
（Ema et al. 1994）

投与群		投与期間	母動物及び胎児への影響
2.0%BBP 投与群	547 mg/kg体重/日	GD0～7	↓体重増加量 ↓摂餌量 ↓子宮重量[1)] ↓卵巣重量 ↓血漿中プロゲステロン濃度[1)]
	740 mg/kg 体重/日	GD0～9	↓体重増加量 ↓摂餌量 ↓子宮[1)]及び卵巣重量[1)] ↓血漿中プロゲステロン濃度[1)]
	845 mg/kg 体重/日	GD0～11	↓体重増加量 ↓摂餌量 ↑一腹当たりの胚死亡数[1)] ↓一腹当たりの胚生存数[1)] ↑一腹当たりの着床後胚損失率[1)] ↓子宮[1)]及び卵巣重量[1)] ↓血漿中プロゲステロン濃度[1)]
ペアフェッド群		GD0～7	↓体重増加量 ↓摂餌量 ↓卵巣重量
		GD0～9	↓体重増加量 ↓摂餌量
		GD0～11	↓体重増加量 ↓摂餌量

↑↓は対照群と比較して有意な増減を示す。
1) ペアフェッド群との間に有意差のあった所見

e. 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

ロ）△

Parks ら（1999）は、SD ラット（匹数の記載なし）に、BBP 又は DEHP（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（Parks et al. 1999 △）。

f. 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、~~妊娠~~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、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）、精嚢欠損（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）、輸精管の部分的又は全体の欠損（3/6 匹）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）、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）。が、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ィールは、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の間で、差異がみられた（Sumner et al. 2009 ×）。

~~【事務局より】~~
~~本試験は複数の用量で行われていますが、各群３匹と動物数が少ないため、参考資料としてよろしいでしょうか。~~
~~→【田中専門委員コメント】~~
~~参考資料でよいと考えます。~~
~~→【曽根専門委員コメント】~~
~~参考資料でよいと考えます。~~

g. 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 又は 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、高用量群で膣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（Moral et al 2011 △）。

~~【事務局より】~~
~~本試験は複数の用量で行われていますが、評価対象が乳腺への影響のみであることから、参考資料としてよろしいでしょうか。~~
~~【曽根専門委員コメント】~~
~~異なる母親から1匹ずつ取って、10 匹で 1 群としています。他のデータよりも1群の匹数が少ないこと、BrdU の取り込み実験にのみ有意な差があり、この cell proliferation の増加は、qRT-PCR の増加でのみ説明されているので、毒性所見の判断には不十分と判断します。研究としては非常に新しい発見です。~~
~~【田中専門委員コメント】~~
~~生殖発生毒性の評価に用いるには指標が特化しすぎているため、参考資料で良い。~~

h. 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[15]）。

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 ◎）、精巣導帯形成不全（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ヒ細胞では、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 P450scc、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~~（Howdeshell et al. 2008a ◎）~~。

i. 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。

---

[15] 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/日以上の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）。

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、CHRIP）。

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、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。

j. 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。

k. 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、複合影響をおよ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。

㉑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及び、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、Ema et al. 1991、Ema et al. 1994)。

(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、精嚢及び精巣上体）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、生殖細胞減少、間質浮腫等)、精巣の軟化、精巣上体の組織変化（精子数の減少、管腔内精細胞残屑等)、精巣上体の無形成等、精子運動性の低下、包皮分離遅延、血清中 FSH 濃度の上昇（雄)、血清中テストステロン濃度及び LH 濃度の低下（雄)、子宮重量の増加及び減少、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、着床数の減少並びに、着床後胚損失率の増加がみられた（NTP 1997a、Piersma et al. 1995、経済産業省 2003、Aso et al. 2005、Nagao et al. 2000、Tyl et al. 2004)。

【小野専門委員コメント】

(b)親動物の生殖毒性の部分の記載については、F1 でのみ認められた所見は、発達時期における暴露の影響ですので、成体への暴露で発現する毒性とわかるように記載されていたほうが良いと思います。

可能であれば、F0,1 世代共通で認められた所見と、F1 のみで認められた所見に整理して、「ラットに BBP を投与した試験において、(F0,1 世代共通で認められた所見）が認められ、さらに 2 世代試験における F1 親動物においては、(F1 のみで認められた所見）が認められた。」としてはどうでしょうか？

(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、雌雄の F0 親動物の流涎、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、胎児の変異の増加、胎児の奇形の増加（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、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、Ema et al. 1991、Ema et al. 1994）。

【中江専門委員コメント】

Price et al. 1990 の試験，Field et al. 1989 の試験，まとめにある「変異」という用語については，違和感があります．NTP-CERHR で「variations」と記載されているものを指しているとのことですが，「変異」という用語は，日本語，特に毒性学分野での日本語において，「突然変異」を強く想起させる傾向があるので，そうでないものを表すものとして適当でありません。

(b) 児動物の出生後から成体になるまでの生存、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 1～46 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 T_3 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、精巣上体形成不全、尿道下裂等）（離乳時以降）、包皮分離遅延、膣開口遅延、雄の乳頭・乳輪遺残、LABC 及び前立腺重量の減少（成体）、精子数の減少（成体）及び、精子産生量の減少（成体）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、Gray et al. 2000）。

(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 T_3 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。

1

実験動物等における影響（遺伝毒性、その他の知見）

（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 1 に示す。

表１　BBP の *in vitro* 遺伝毒性試験

試験	対象	試験条件	試験結果		文献
			S9 −	S9 ＋	
微生物					
復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537)	333～11,550 µg/plate	−	−	Zeiger et al. 1985
復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium* (TA98、TA100)	～1,000 µg/plate	−	−	Kozumbo et al. 1982
復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium* (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	*Salmonella typhimurium* (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	*Saccharomyces cerevisiae*（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	*E. coli*（野生株、*uvrA*-）	30 mg/plate	―	NA	Kurata 1975（Omori 1976 より引用）
DNA 修復試験	*B. subtilis*（*recA*-） *E. coli*（*uvrA*-、*polA*-、*recA*-）	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）
~~DNA 損傷~~	~~マウス骨芽細胞~~	~~S9－：10^{-6}M~~ ~~24 時間処理~~	~~+[1)]~~	NA	~~Sabbieti et al. 2009~~

＋：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

<参考[1]>

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。

【中江専門委員コメント】
マウス骨芽細胞 DNA 損傷試験（Sabbietti et al, 2009）は、表から削除し，参考データとして，本文又は脚注で別途記載すべきであると思います。
→【能美専門委員コメント】
参考として、表から削除しても良いと思います。

BBP は、*Salmonella typhimurium*（TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538）、*Saccharomyces cerevisiae*(D4)、*E. coli*（野生株、*uvrA*$^-$)、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。

② *In vivo* 試験

BBP の *in vivo* 遺伝毒性試験の結果を表 2 に示す。

表2 BBP の *in vivo* 遺伝毒性試験

試験	対象	試験条件	試験結果	文献
小核試験	Alpk:AP$_f$SD ラット骨髄細胞	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 日に骨髄を採取	－	Ashby et al. 1997

[1] 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。

染色体異常試験	B6C3F1 マウス骨髄細胞	1,250、2,500、3,750、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 時間に骨髄を採取	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、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 時間に骨髄を採取	23 時間:－[1)] 42 時間:±[2)] 確認試験未実施	NTP 1997a
優性致死試験	B6C3F1 マウス、CD-1 マウス	400～600、1,280～1,840、3,200～4,560 mg/kg 体重/日の BBP を試験 1、5、10 日目に皮下投与し、未投与の雌と交配し、交配開始 17 日後に屠殺	－ (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、50,000 ppm 混餌投与(3 日間) *Basc* 雌と交配 F1 雌を兄弟と交配 F2 雄の野生型の数を調べた	－	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_fSD ラット骨髄細胞を用いた小核試験は陰性であった。B6C3F1 マウス骨髄細胞を用いた染色体異常試験及び姉妹染色分体交換試験では、用量依存性を欠いた疑

陽性結果が報告されている。

③ 遺伝毒性のまとめ

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

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

（８）その他の知見

①細胞形質転換試験

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 1 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~~ル~~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 1　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。

ヒトに対する暴露量の推定

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）~~（４）~~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、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 μg/m^3（範囲 0.0011 未満～0.0035 μg/m^3）であった（検出下限値 0.0011 μg/m^3、定量下限値 0.0036 μg/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 μg/m^3（0.0010 未満～0.0243 μg/m^3、95.4 %）、冬期で 0.0010 μg/m^3 未満（0.0010 未満～0.0361 μg/m^3、42.9 %）、オフィスビルについては夏期で 0.0030 μg/m^3（0.0010 未満～0.0386 μg/m^3、76.9 %）、冬期で 0.0026 μg/m^3（0.0010 未満～0.0095 μg/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 μg/m^3（0.0010 未満～0.0264 μg/m^3、82.3 %）、冬期では 0.0013 μg/m^3 未満（0.0010 未満～0.0033 μg/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±0.03 μg/m^3、中央値 0.01 μg/m^3（範囲 0.001 未満～0.11 μg/m^3）であった~~（定量下限値[1]2.5～5 ng）~~（Otake et al. 2004）。

~~[1] 原著（Otake et al. 2004）では、instrumental lower limit of determination（ILL）と記載~~

~~【事務局より】~~
~~○instrumental lower limit of determination は、定量下限値、または装置検出下限値のどちらでしょうか。~~

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 µg/m^3 であった。また、外気中の BBP 濃度は、0.001 未満～0.100 µg/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 µg/m^3）、検出濃度の中央値（範囲） は 0.0029 µg/m^3 未満（0.0029 未満～0.0266 µg/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-41 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-41 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

~~されており、検量線の直線性が消失する量の下限値と定義されている。本評価書では ILL を定量下限値と記載した。~~

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（2010）らは、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）~~（１）~~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-~~1~~2 に示す。

外海ら（2001）は、愛知県、新潟県、大阪府、兵庫県、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（tr[2]～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-~~1~~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	バター	3	1	56	10	

[2] tr：検出下限値以上、定量下限値未満

(17)	マーガリン ファットスプレッド 植物油	3 3 8	0 1 5	ND 126 tr～616	10 10 10	
調味料 (9)	ケチャップ ドレッシング マヨネーズ	3 3 3	3 3 3	7.5～26.0 4.2～5.4 2.9～6.1	0.8 0.8 0.8	
乳製品 (9)	チーズ 牛乳 アイスクリーム	3 3 3	3 0 0	tr～8 ND ND	4 2 4	
菓子類 (9)	ビスケット チョコレート スナック菓子	3 3 3	0 1 1	ND tr tr	4 4 4	
パン・麺類 (11)	麺類 パン類	6 5	2 1	1.8～6.0 16.6	0.3 0.3	
魚肉・畜肉加工品 (16)	ハム・ソーセージ類 餃子、焼売類	8 8	1 2	1.3 1.9～2.1	0.3 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] フリーズドライ食品 カップ麺	14 3 3	9 3 0	tr～28.6 6.6～14.4 ND	0.4 又は 0.8 7.8 4	
ベビーフード (31)	レトルト離乳食[b] フリーズドライ離乳食 乳児用おやつ	23 3 5	16 3 1	tr～5.2 17.1～30.9 tr	0.4 又は 0.8 7.8 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、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、各病院の任意の連続一週間の病院給食 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）、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）[3]。

[3] 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。

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）[4]などによる経口暴露が指摘されている。

[4] 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。

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、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[5]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~~は~~：0.01%~~ μg/mL~~）。六鹿専門委員修正

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 μg/kg 体重/日、95 パーセンタイル値は 36.4 μg/kg 体重/日、最大暴露量は 74.2 μg/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 μg/kg 体重/日、49.3 μg/kg 体重/日及び 169 μg/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 年より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~~のマウジング による BBP への~~暴露は~~、おもちゃによるものは~~低減していると予想される~~が、それ以外の製品（例えば日用品等）によるものは継続しており、実態は不明である~~。六鹿専門委員修正

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 μg/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 μg/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 μg/mL）の 50%の BBP を含むという仮定を置いた上で、BBP

[5] 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

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 μg/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 μg/kg 体重/日と推定している（Koo and Lee 2004）。

本専門調査会としては、本調査結果において、不検出検体が多いことから暴露量の推定の精度に問題がある可能性はあるが、上記の経皮暴露量の値は、通常の場合は、化粧品（香水、マニキュア液、ヘア製品及びデオドラント製品）からの暴露量は食品からの暴露量と比べて低いことを示していると考えた。また、BBP が高い濃度で検出された製品（香水）もあることから、今後、化粧品からの暴露に留意することが重要である。

~~Koo 及び Lee（2004）は、韓国において 2004 年に市販化粧品 102 検体の調査を行った。香水 2/42 検体から BBP が検出された。BBP の検出濃度は、平均値 1.64[6] μg/mL、最大値 62.8 μg/mL であった。BBP の皮膚の吸収率をラットと同じ 27 % と仮定し、経皮暴露量を平均値 0.002 μg/kg 体重/日（香水を 0.62 回/日、0.5 mL/回使用時）、90 パーセンタイル値 0.036 μg/kg 体重/日（香水を 3 回/日、1.5 mL/回使用時）と推定している（Koo and Lee 2004）。~~

【六鹿専門委員コメント】

Koo and Lee(2004)の著者は、消費者全体の平均値を算出しているだけなので、「”精度”に問題がある」という表現は不適切です。また、この化粧品からの暴露量は他からの暴露量と比べ、無視できるほど低いとは言えないと思われます。そのため、この暴露量を摂取量推定に計上しないのであれば、「本調査結果では、経皮暴露量は不検出の検体を含めたすべての検体の平均含有量から算出しているが、BBP が検出された検体はわずかであったため、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、摂取量の推定に用いるのは不適切と考えた。」としてはいかがでしょうか？

→【中江専門委員コメント】

化粧品に関する Koo and Lee (2004)の報告について，六鹿先生のコメントには概ね同意しますが，私としては当該論文における曝露量推定の方法論が信頼できないというニュアンスも加えていただきたいと思います。

→【石原専門委員コメント】

アルコール含有量の高い化粧品の中でも、特に香水からのみ BBP が検出されています。香水は他の一般的な化粧品と異なり、その使用量や使用法に大きな個人差が見られるため、現時点で摂取量の推定に用いるのは不適切と考えました。委員会

~~[6] 不検出検体は検出下限値（0.0005 μg/mL）の 50%の BBP を含むと仮定し、算出された。~~

で最大暴露量に経皮暴露量としての香水からの暴露を加えて最大暴露量を見積もると設定されるのならば、異論はありません。

~~【中江専門委員コメント】~~

~~「不検出検体は検出下限値（0.0005 μg/mL）の 50％の BBP を含むと仮定し、算出」するというのは，不正確な値を提示することになります。この場合のように，42 検体のうちで実測値が得られたのが 2 検体しかない時は，特に不正確です。したがって，第一にこの報告の内容を評価書に記載すべきか否かを調査会で議論する必要があります。その上で，記載する場合は，どのように記載するかを検討する必要があります。また、もし記載する場合は専門委員会としての見解を付記すべきです。~~

~~【石原専門委員コメント】~~

~~中江専門委員のご意見も妥当と思います。削除してはいかがでしょうか。~~

~~【吉永専門委員コメント】~~

~~PCP 関連化学物質が食物以外からどの程度の暴露寄与がありうるか、は本来極めて重要な情報であり、おそらくこの論文しかないと思うので、本文中での書きぶりを「○○は××という仮定を置いた上で（脚注にしない）、平均濃度を○○と報告している・・・。」として評価書には残すことを提案したいと思います。~~

~~→【事務局より】~~

~~（修正案）~~

~~Koo 及び Lee（2004）は、韓国において 2004 年に市販化粧品 102 検体の調査を行った。香水 2/42 検体から BBP が検出された。著者は、不検出検体が検出下限値（0.0005 μg/mL）の 50％の BBP を含むという仮定を置いた上で、BBP の検出濃度を平均 1.64 μg/mL と報告している。また、BBP の検出濃度の最大値は 62.8 μg/mL であった。BBP の皮膚の吸収率をラットと同じ 27 %と仮定し、経皮暴露量を平均値 0.002 μg/kg 体重/日（香水を 0.62 回/日、0.5 mL/回使用時）、90 パーセンタイル値 0.036 μg/kg 体重/日 （香水を 3 回/日、1.5 mL/回使用時）と推定している（Koo and Lee 2004）。~~

~~本専門調査会としては、本調査結果において、不検出検体が多いことから暴露量の推定の精度に問題がある可能性はあるが、上記の経皮暴露量の値から、化粧品からの暴露量は食品からの暴露量と比べて低いと考えられると判断した。~~

（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。~~BBP の推定一日摂取量を表 IV-5 に示す。~~

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 μg/m³、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 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病院給食の調査結果から平均値（一日平均摂取量 3.4 μg/人/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 mg/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 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-4 に示す。

表 IV-~~5~~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 推定一日推定摂取量（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（μg/人/日）	体重 1 kg あたり 1 日推定摂取量（μg/kg 体重/日）［体重 55.1 kg[7]と仮定］
吸入	空気	0.02 μg/m³ [1]	20 m³/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) ~~Sumura~~ 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/m^3、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から、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 （µg/人/日）	体重 1 kg あたり 1 日推定摂取量（µg/kg 体重/日）

					［体重 55.1 kg[8)]と仮定］
吸入	空気	0.170 μg/m^3 [1)]	20 m^3/人/日 [5)]	3.4	
経口	飲料水	50 μg/L [2)]	2 L/人/日 [5)]	100	
	食事	0.0271 μg/g[3)]	2,000 g/人/日 [7)]	54.2	
	ハウスダスト	431,000 μg/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) 化学物質の初期リスク評価書フタル酸ジ-n-ブチル 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[7]＞

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 μg/kg 体重/日と推定している。~~BBP のヒトへの暴露経路は、主に呼吸による吸入経路と飲料水及び食物からの経口経路と考えられるとしている。大気及び飲料水については最大値を用い、食物については、魚類以外の食物中の濃度に関する測定結果が得られていないことから、魚類のみを考慮したとしている。それぞれの暴露経路からのヒトの BBP の推定一日摂取量を表 IV-6 に示す。~~

~~成人における吸入、経口及び全経路の推定一日摂取量はそれぞれ 0.12、0.14 及び 0.26 μg/kg 体重/日であった。なお、経口摂取の内訳は、飲料水由来が 0.03 μg/kg 体重/日、食品（魚類）由来が 0.11 μg/kg 体重/日であった。~~

> 【吉永専門委員コメント】
> この記載は、評価書から削除してはどうか。

7 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、最大見積もりを示していないと考えられることから、~~食物については、魚類単独の摂取を仮定しているため~~、参考とする。

→【石原専門委員コメント】
CERI・NITE(2007)の一日摂取量を掲載することで何か問題がなければ、参考値としての掲載も可能と思います。掲載によって今回の推定量に混乱が生じるならば削除した方が良いでしょう。

~~表 IV-6　成人の BBP の推定一日摂取量（CERI･NITE 2007）~~

~~摂取経路~~		~~暴露媒体中 BBP 濃度~~	~~暴露媒体の一日摂取量［仮定］~~	~~推定一日摂取量（μg/人/日）~~	~~体重 1 kg あたり推定一日摂取量（μg/kg/日）［体重 50 kg と仮定］~~
~~吸入~~	~~大気~~	~~0.29 μg/m^3 1)~~	~~20 m^3/人/日~~	~~5.8~~	~~0.12~~
~~経口~~	~~飲料水~~	~~0.8 μg/L 2)~~	~~2 L/人/日~~	~~1.6~~	~~0.14~~
	~~魚類~~	~~44 μg/kg 3)~~	~~120 g/人/日~~	~~5.3~~	
~~全経路（合計）~~				~~12.7~~	~~0.26~~

~~1) 大気中濃度は、2001 年度の室内及び外気中濃度の測定結果における最大値（夏期の室内）である 0.072 μg/m^3 及び、数理モデルを用いて推定した大気中濃度の測定結果における最大値である 0.29 μg/m^3（全国 11 地域の年平均の最大値）を比較し、より大きい値である 0.29 μg/m^3 が用いられた。（東京都健康局 2003、製品評価技術基盤機構 2006）~~
~~2) 1999 年～2003 年度の水道水原水及び浄水の測定結果のうちの最大値（2000 年度の浄水の最大値 0.8 μg/L）が用いられた。（水道技術研究センター 2005）~~
~~3) BBP は海水に生息する魚の体内に濃縮されると仮定し、海水中濃度（検出限界の 1/2 である 0.05 μg/L）と生物濃縮係数（875 L/kg、SRC:BcfWin 2004）を乗じて魚体内濃度が測定された。~~

~~【吉永専門委員コメント】~~
○ ~~表 IV-6 を削除し、文章で「空気、飲料水、魚類からの摂取だけを考慮した場合 0.26 μg/kg/日と推定しているが、魚類以外の食物およびハウスダストは考慮されていないので、最大の見積もりとはなっていない。」と記載してはどうか。~~

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。

（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）。

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

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[8]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）[9]、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）[10]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Fue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）。

（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 μg/g Cr、中央値 11.4 μg/g Cr（範囲 <LOQ[11]～39.4 μg/g Cr）に基づき、BBP の推定一日摂取量は、

[8] 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）。

[9] 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）。

[10] 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）。

[11] 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。

平均値 0.30 µg/kg 体重/日、中央値 0.27 µg/kg 体重/日（範囲 0.04～1.00 µg/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[12]。対照群及び周産期女性の尿中 MBzP 濃度の中央値 1.93 µg/g Cr（範囲 1.10～15.5 µg/g Cr）及び 6.73 µg/g Cr（3.67～28.2 µg/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 µg/kg 体重/日（範囲 0.05～0.78 µg/kg 体重/日）及び 0.17 µg/kg 体重/日（0.09～0.72 µg/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 µg/g Cr（4.27 ng/mL）、中央値は 4.70 µg/g Cr（3.46 ng/mL）、25 パーセンタイル値は 3.10 µg/g Cr（1.74 ng/mL）、75 パーセンタイル値は 9.83 µg/g Cr（11.2 ng/mL）及び範囲は 0.058～553 µg/g Cr（<LOD[13]～992 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 µg/g Cr（四分位範囲 1.0～3.3 µg/g Cr）、子宮内膜症の患者群では、2.1 µg/g Cr（四分位範囲 1.3～3.2 µg/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 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）、

[12] 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。
[13] 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。

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-~~7~~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－~~7~~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	<LOQ[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	牧野ら 2008
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]	Suzuki 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.2009
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]	Itoh et al.2009
15 名（男女）	40～59	スポット（早朝）（2011 年度）		0.59	0.25	10		0.02[6][7]	0.01[6][7]	0.34[6][7]	環境省 2013
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 能美専門委員、吉永専門委員修正

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~~（主に平均値）~~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~~推定~~換算した BBP の推定一日摂取量（中央値）は、0.0~~7~~2～0.27 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と、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は比較的よく一致している。

~~現時点では、どの暴露源が最も日本人の暴露に寄与しているか、また、想定した以外の暴露源が存在する可能性があるのか判断するのは難しい。~~

現時点で入手し得た文献から、日本人において経口暴露が主要であることが推測されるが、BBP 一日摂取量の最大値の推計値が高い値もあることから、BBP の推定一日摂取量の個人差が大きく、高暴露者については、想定していない暴露が存在する可能性があると考えられる。吉永専門委員のコメントを踏まえて事務局にて修正

【事務局より】
表 IV-6 中の論文（Suzuki et al. 2010）における BBP の推定一日摂取量の最大値（16.62 μg/kg 体重/日）を引用して、「BBP 一日摂取量の最大値の推計値が高い値もあることから、BBP の推定一日摂取量の個人差が大きく、高暴露者については、想定していない暴露が存在する可能性があると考えられる。」と記載いたしました。この記述の必要性についてご検討をお願いいたします。
→【石原専門委員コメント】
スポット尿や年齢の幅なども個人差に影響していると思います。「想定していない暴露の存在の可能性」と言い切れるかどうか判断が難しい。報告書なので、事実のみの記載でよいのではないでしょうか。