

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）

3 【参考】

4 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
5 という観点で判断された文献の重要度です。6 ◎：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：
7 特段の意見なし、事務局：事務局で追加した文献

8 （6）内分泌系及び生殖・発生への影響

9

10 ① 10 週間改良型交配試験（ラット、混餌）◎

11 NTP（1997a ◎）は、F344 /N ラットを用いて、10 週間反復投与試験を改良
12 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、
13 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
14 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
15 ～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
16 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
17 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
18 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
19 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。

20 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。

21 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
22 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
23 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 ◎）。

24 NTP-CERHR（2003）は、この 10 週間試験において観察された 200 mg/kg 体
25 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
26 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
27 群の 50%未満まで減少した報告例（Judd et al. 1997、Ratnasooriya et al. 1987）
28 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
29 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
30 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
31 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
32 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
33 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
34 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

1 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
2 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
3 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
4 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
5 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
6 いない可能性があることを指摘している。

7 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
8 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
9 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、
10 200 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
11 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
12 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
13 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、
14 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
15 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
16 き、NOAEL を 200 mg/kg 体重/日と判断している。

17 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
18 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
19 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
20 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
21 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
22 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。

23 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
24 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
25 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
26 断不能であった。

27 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/
28 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
29 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
30 はないと判断した。

31 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	↓最終平均体重、体重増加量

(飼料中 25,000 ppm)	↓ 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⁾ ↓ <u>交尾率</u> <u>受精率</u> ⁴⁾ ↓ <u>授胎率</u> <u>受胎率</u> 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) $\text{雄の受精率} \times \text{交尾率} = (\text{雌の精子確認動物数}) \div (\text{雄と同居させた雌の交配動物数})$

5) $\text{雄の授胎率} \times \text{雌の受胎率} = (\text{剖検時の妊娠動物数}) \div (\text{雌の精子確認動物数})$

1

2

3

②一世代生殖毒性試験（ラット、混餌）◎

4 NTP-CERHR（2003）によれば、TNO NaFRI（1993◎）が Wistar ラットを
 5 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。
 6 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
 7 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
 8 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
 9 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
 10 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
 11 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、
 12 446 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
 13 が 0、252、580、1,078 mg/kg 体重/日であった。

14 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。

15 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。

16 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、
 17 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
 18 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。

19 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
 20 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
 21 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

1 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
2 る。

3 TNO NaFRI (1993^①) 及び NTP-CERHR (2003) は、繁殖能の NOAEL を
4 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
5 性の NOAEL を雄で 206 mg/kg 体重/日、雌で 217 mg/kg 体重/日、LOAEL を雌
6 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、
7 雌で 446 mg/kg 体重/日とした。

8 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
9 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、
10 LOAEL を 690mg/kg 体重/日、NOAEL を 362mg/kg 体重/日と判断した。親動物
11 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
12 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
13 mg/kg 体重/日、NOAEL を 362 mg/kg 体重/日と判断した¹。

14

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
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

15

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 :

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

親動物の雌及び児動物の NOAEL :

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

1
2 ③生殖毒性スクリーニング試験（ラット、強制経口）◎

3 Piersma ら（1995 ◎）は、WU ラット（雄雌、各群 10 匹、10-11 週齢）を用
4 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
5 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
6 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
7 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
8 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
9 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
10 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
11 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。

12 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。

13 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、
14 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）。

15 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
16 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
17 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
18 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。

19 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
20 見としないと判断した。

21 NTP-CERHR（2003）は、発生毒性の NOAEL を 500 及び 1,000mg/kg 体重/
22 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
23 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
24 づく 1,000 mg/kg 体重/日、NOAEL を 500 mg/kg 体重/日とした。ただし、専門
25 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
26 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
27 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
28 を 500 mg/kg 体重/日としている。

29 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
30 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
31 響に対する NOAEL を 500 mg/kg 体重/日としている。

32 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
33 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
34 500 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
35 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
36 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、

1 LOAEL を 500 mg/kg 体重/日、NOAEL を 250 mg/kg 体重/日と判断した。
2

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 (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

3
4
5 ④発生毒性試験（ラット、飲水又は混餌）△

6 a. ~~Sharpe ら (1995) の試験~~

7 ~~Sharpe ら (1995△) は、雌の Wistar ラット (各群 5 匹) に交配 2 週間前~~
8 ~~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~~
9 ~~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~~
10 ~~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~~
11 ~~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~~
12 ~~~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、~~
13 ~~0.274、及び 0.366 mg/kg 体重/日と推定している (Sharpe et al. 1995△)。~~

14 ~~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~~
15 ~~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~~
16 ~~~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~~
17 ~~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)~~
18 ~~($p<0.001$)。~~

19 ~~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~~
20 ~~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~~

1 ~~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%~~
2 ~~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~~
3 ~~としている。Sharpe ら (1998) は、Sharpe ら (1995) の試験結果について~~
4 ~~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、~~
5 ~~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~~
6 ~~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。~~

7 ~~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~~
8 ~~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~~
9 ~~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~~
10 ~~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~~
11 ~~は適切ではないと判断した。~~

12 13 14 ~~b. Ashby ら (1997) の試験~~

15 ~~Ashby ら (1997△) はより大きな群サイズを用いて Sharpe ら (1995) に~~
16 ~~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~~
17 ~~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)~~
18 ~~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.~~
19 ~~1997△)。~~

20 ~~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~~
21 ~~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~~
22 ~~認められなかった。~~

23 ~~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~~
24 ~~LOAEL は設定できないと判断した。~~

25 26 27 ~~c. TNO NaFRI (1998) の試験~~

28 ~~NTP-CERHR (2003) によれば、TNO NaFRI (1998△) から、Sharpe~~
29 ~~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。~~
30 ~~非近交系の雌の Wistar (CrI: (WI) WU BR) ラット (各群 28 匹) において、~~
31 ~~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、~~
32 ~~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~~
33 ~~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~~
34 ~~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~~
35 ~~齢でと殺し、剖検が行われた。~~

36 ~~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~~

1 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
2 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
3 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
4 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。

5 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
6 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
7 る追試が行われた。

8 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
9 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
10 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
11 腹当たりでは有意差なし)。

12 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
13 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
14 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。

15 NTP-CERHR (2003) は、母動物の NOAEL を 0.385 mg/kg 体重/日とした。
16 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、
17 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
18 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)
19 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。

20 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
21 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
22 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
23 LOAEL 及び NOAEL を設定することは適切ではないと判断した。

24 25 26 d. Bayer AG (1998) の試験

27 NTP-CERHR (2003) によれば、Bayer AG (1998 △) が雌の Wistar ラット
28 (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
29 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
30 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
31 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)
32 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
33 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
34 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
35 検が行われた。

36 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。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。

⑤④二世世代生殖毒性試験 (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

1 mg/kg 体重/日) の強制経口投与による二世世代生殖毒性試験を実施した。BBP の投
2 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
3 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
4 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、
5 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
6 日、F2 児動物は生後 21 日に剖検が行われた。

7 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。

8 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
9 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
10 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
11 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
12 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
13 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
14 で 17/20 匹、400mg/kg 体重/日投与群で 13/20 匹) であった。

15 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
16 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
17 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
18 適切でないと判断した。

19 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
20 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
21 し)。

22 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
23 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
24 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
25 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
26 匹)、用量依存性があることから、毒性所見と判断した。

27 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
28 において全投与群でみられた (有意差なし)。

29 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
30 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
31 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。

32 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
33 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
34 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/
35 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
36 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

1 mg/kg 体重/日未満と結論した（経済産業省、2003◎、Aso et al. 2005）。

2 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

3 巢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

4 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

5 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

6 に基づき、LOAEL を 200 mg/kg 体重/日、NOAEL を 100 mg/kg 体重/日と判断

7 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

8 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、

9 NOAEL は設定できないと判断した。

10

表 4 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	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎 <u>↑肝臓相対重量</u> <u>↑腎臓絶対及び相対重量</u> <u>↓精巣上体絶対重量</u> ・<u>精巣のライディッヒ細胞過形成¹⁾</u> ・<u>精巣上体の管腔内精細胞残屑¹⁾</u> 	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎 <u>↑肝臓絶対及び相対重量</u> <u>↑腎臓絶対及び相対重量</u> 	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎 <u>↑肝臓相対重量</u> <u>↓精巣上体絶対重量</u> <u>↓精囊絶対重量</u> ・<u>精巣の矮小</u> ・<u>精巣の軟化(4/24)¹⁾</u> ・<u>精巣上体の無形成、低形成、及び矮小¹⁾</u> ・<u>精巣の精細管のびまん性萎縮(9/24)</u> ・<u>ライディッヒ細胞過形成</u> ・<u>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⁾</u> 	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎 <u>↑肝臓相対重量</u>
	200	<ul style="list-style-type: none"> <u>↑腎臓絶対重量</u> 	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎 <u>↑肝臓絶対及び相対重量</u> <u>↑腎臓絶対重量</u> 	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎 <u>↑肝臓相対重量</u> <u>↓精巣上体絶対重量</u> ・<u>精巣軟化(2/24)¹⁾</u> 	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎

				<ul style="list-style-type: none"> ・<u>精巣の精細管のびまん性萎縮(3/24)¹⁾</u> ・<u>精巣上体の管腔内精子減少(2/24)及び管腔内精細胞残層(3/24)¹⁾</u> 	
	<u>100</u>	<u>毒性所見なし</u>	<u>毒性所見なし</u>	<ul style="list-style-type: none"> ・<u>流涎</u> ・<u>精巣軟化(1/24)¹⁾</u> ・<u>精巣上体の管腔内精子減少(1/24)及び管腔内精細胞残層(1/24)¹⁾</u> 	<u>毒性所見なし</u>
児動物	<u>400</u>	<ul style="list-style-type: none"> ↓<u>体重(哺育0日)</u> ↓<u>脾臓絶対及び相対重量</u> ・<u>包皮分離遅延</u> 	<u>↑AGD</u>	<ul style="list-style-type: none"> ↓<u>AGD</u> ↓<u>脾臓絶対及び相対重量</u> 	<u>毒性所見なし</u>
	<u>200</u>	↓ <u>体重(哺育0日)</u>	<u>↑AGD</u>	↓ <u>AGD</u>	<u>毒性所見なし</u>
	<u>100</u>	↓ <u>体重(哺育0日)</u>	<u>↑AGD</u>	↓ <u>AGD</u>	<u>毒性所見なし</u>

1) 有意差なし

1
2

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	<ul style="list-style-type: none"> ・<u>雌雄の流涎</u> ↑<u>雌の肝臓絶対及び相対重量</u> ↑<u>雄の肝臓相対重量</u> ↑<u>雌雄の腎臓絶対及び相対重量</u> ↓<u>精巣上体絶対重量</u> ・<u>精巣のライディ</u> 	<ul style="list-style-type: none"> ↓<u>雄の体重(哺育0日)</u> ↑<u>雌のAGD</u> ↓<u>雄の脾臓絶対及び相対重量</u> ・<u>包皮分離遅延</u> 	<ul style="list-style-type: none"> ・<u>雌雄の流涎</u> ・<u>雄の包皮分離遅延</u> ↑<u>雌雄の肝臓相対重量</u> ↓<u>精巣上体絶対重量</u> ↓<u>精囊絶対重量</u> ・<u>精巣の矮小</u> ・<u>精巣の軟化(4/24)¹⁾</u> 	<ul style="list-style-type: none"> ↓<u>雄のAGD</u> ↓<u>雄の脾臓絶対及び相対重量</u>

	<ul style="list-style-type: none"> ツヒ細胞過形成¹⁾ ・精巣上体の管腔内精細胞残屑¹⁾ 		<ul style="list-style-type: none"> ・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) ・ライディーツヒ細胞過形成 ・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-	<ul style="list-style-type: none"> ・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 	<ul style="list-style-type: none"> ↓雄の体重(哺育0日) ↑雌のAGD 	<ul style="list-style-type: none"> ・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	<ul style="list-style-type: none"> ↓雄の体重(哺育0日) ↑雌のAGD 	<ul style="list-style-type: none"> ・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

1
2
3

1
2 | ④⑤二世世代生殖毒性試験（ラット、強制経口）◎

3 Nagao ら（2000）は、Crj：CD（SD）IGS ラット（雌雄、各群 25 匹、雄：6
4 週齢、雌：13 週齢）を用いて、BBP（0、20、100、500 mg/kg 体重/日）の強制
5 経口投与による二世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
6 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
7 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
8 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
9 検され、F2 動物は生後 21 日に剖検された。

10 | 本専門調査会において毒性と判断した所見（F0、及びF1 及び F2 動物）を表 5
11 に示す。

12 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
13 F1 親動物の繁殖能に対する影響は認められなかった。

14 500 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
15 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
16 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
17 られた。また、100 mg/kg 体重/日以上投与群で F1 親動物の雄に心臓の絶対重
18 量減少がみられた。

19 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
20 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
21 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
22 高いと考え、毒性所見としないと判断した。100 mg/kg 体重/日以上投与群にお
23 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
24 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。

25 100 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）
26 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
27 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
28 雄に血清中トリヨードチロニン（T₃）濃度の上昇がみられた。

29 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
30 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
31 とから、毒性所見としないと判断した。

32 100 mg/kg 体重/日以上投与群で F1 児動物の雄に血清中 TSH 濃度の低下が
33 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
34 とから、毒性所見としないと判断した。

35 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/
36 日とした。

1 EU-RAR (2007) では、発生影響の NOAEL を 100 mg/kg 体重/日以上
 2 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
 3 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
 4 いた。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
 5 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、
 6 100 mg/kg 体重/日と評価した。

7 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
 8 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、
 9 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
 10 づき、LOAEL を 100 mg/kg 体重/日、NOAEL を 20 mg/kg 体重/日と判断した。
 11 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/
 12 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
 13 動物の雌の血清中 T₃ 濃度の低下に基づき、LOAEL を 100 mg/kg 体重/日、NOAEL
 14 を 20 mg/kg 体重/日と判断した。

表 5 SD ラット二世世代生殖毒性試験 (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	<u>↓体重増加量</u> <u>↓最終体重</u> <u>↑肝臓絶対及び相 対重量</u> <u>↑腎臓絶対及び相 対重量</u> <u>↓血清中テスト ステロン、T₃、T₄濃 度</u>	<u>↑血清中プロラクチ ン</u> <u>↓血清中 T₄濃度</u> <u>↓卵巣の絶対及び相 対重量</u>	<u>・流涎¹⁾</u> <u>↓生殖器系 (精巣、 精巣上体及び腹側 前立腺) の絶対重 量</u> <u>↓血清中テスト ステロン、LH、T₄ 濃度</u> <u>・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)</u>	<u>・流涎¹⁾</u>
	100	<u>・流涎¹⁾</u>	<u>・流涎¹⁾</u>	<u>↓最終体重</u>	<u>毒性所見なし</u>

	以上	<u>↑血清中 FSH 濃度</u>	<u>↑腎臓絶対及び相対重量</u>	<u>↑腎臓相対重量</u>	
	20	<u>毒性所見なし</u>	<u>毒性所見なし</u>	<u>毒性所見なし</u>	<u>毒性所見なし</u>
児動物	500	<u>↓PND1~4 の生存率 (腹単位) ²⁾</u>		<u>毒性所見なし</u>	<u>毒性所見なし</u>
		<u>↓体重 (PND14、21、22)</u> <u>↓出生時 AGD</u> <u>↓精巣の絶対及び相対重量</u> <u>↓精巣上体の絶対重量</u> <u>↓精巣の精母細胞</u> <u>↓血清中 FSH 濃度</u> <u>・包皮分離遅延</u>	<u>↓体重 (PND14、21、22)</u> <u>↑出生時 AGD</u>		
	100 以上	<u>↓出生時体重</u>	<u>↓出生時体重</u> <u>↓血清中 T₃濃度</u>	<u>毒性所見なし</u>	<u>毒性所見なし</u>
	20	<u>毒性所見なし</u>	<u>毒性所見なし</u>	<u>毒性所見なし</u>	<u>毒性所見なし</u>

1) 有意差の記載なし

2) 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

1

2

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	<u>↓雄の体重増加量</u> <u>↓雄の最終体重</u> <u>↑雄の肝臓絶対及び相対重量</u> <u>↑雄の腎臓絶対及び相対重量</u> <u>↓雄の血清中テストステロン、T₃、T₄濃度</u> <u>↑雌の血清中プロラクチン</u>	<u>↓PND1~4 の生存率 (腹単位)</u> <u>↓雌雄の体重 (PND14、21、22)</u> <u>↓雄の出生時 AGD</u> <u>↑雌の出生時 AGD</u> <u>↓精巣の絶対及び相対重量</u> <u>↓精巣上体の絶対重量</u>	<u>↓雌雄の流涎</u> <u>↓包皮分離遅延</u> <u>↓生殖器系 (精巣、精巣上体及び腹側前立腺) の絶対重量</u> <u>↓雄の血清中テストステロン、LH、T₄濃度</u> <u>・精細管萎縮 (6/10 匹)、生殖細胞減少 (4/10)</u>

	↓雌の血清中 T₄ 濃度 ↓卵巢の絶対及び相対重量	↓精巣の精母細胞 ↓雄の血清中 FSH 濃度 包皮分離遅延	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	雌雄の流産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 T₃ 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

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

1

2 ⑦⑥二世世代生殖毒性試験（ラット、混餌）◎

3 Ty1 ら (2004) は、CD® (SD) ラット (雌雄、各群 30 匹、7 週齢) を用いて、
4 BBP (0、750、3,750、11,250 ppm : 0、50、250、750 mg/kg 体重/日相当) の
5 混餌投与による二世世代生殖毒性試験²⁾を実施した。F0 は交配前 10 週間から、F1
6 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
7 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
8 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
9 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)、
10 性成熟、性周期の観察も行われた。

11 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
12 す。

13 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
14 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
15 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
16 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
17 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
18 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
19 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

²⁾ 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。

1 判断した。

2 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
3 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
4 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
5 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）
6 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
7 可能性が高いと考え、毒性所見としないと判断した。

8 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
9 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
10 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
11 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
12 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
13 変化を毒性所見と判断した。

14 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
15 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
16 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
17 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
18 ないことから、毒性所見としないと判断した。

19 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
20 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
21 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
22 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）
23 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
24 可能性が高いと考え、毒性所見としないと判断した。

25 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
26 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。
27 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
28 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
29 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
30 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
31 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
32 した。

33 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
34 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、
35 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
36 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

1 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/
2 日投与群での精巣重量減少を毒性所見と判断した。

3 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
4 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
5 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
6 性所見としないと判断した。

7 750 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
8 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
9 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
10 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
11 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
12 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
13 可能性が高いと考え、毒性所見としないと判断した。

14 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
15 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
16 体重/日とし、雄の NOEL を 250 mg/kg 体重/日以上以上の投与群における出生時の
17 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、
18 250 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
19 められなかったと報告している。

20 EFSA (2005) は、F1 親動物の全身毒性及び生殖毒性の NOAEL を 250 mg/kg
21 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
22 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。

23 EU-RAR (2007) は、受胎能に対する NOAEL を 750 mg/kg 体重/日投与群の
24 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。
25 また、発生影響に関する NOAEL を 250 mg/kg 体重/日以上以上の投与群における用
26 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
27 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
28 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。

29 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
30 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
31 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
32 750 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
33 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
34 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、
35 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
36 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、

1 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
 2 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、
 3 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
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
	250 (3,750 ppm)	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

親動物

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

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%）

5) 雌雄不明

1
2
3
4
5
6
7
8

【曾根専門委員コメント】
 注釈5)の「雌雄不明」について
 単に雌雄不明では、説明が不十分のような気がします。「原著においては、mating indexと記載されているが、定義が不明のため雌雄両欄に記載」のような記載がよいのではないのでしょうか？

表6 SDラット二世世代生殖毒性試験（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)	<u>全身毒性</u> ↓雌の体重増加量 ¹⁾ (剖検) ↑雌雄の肝臓の絶対及び相対重量 ・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 <u>生殖毒性</u> ↓卵巣絶対及び相対重量 ↓子宮の絶対及	(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日の一腹当たりの体重 (雌雄合算) ・雌雄の性成熟遅延(陰開口、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	<u>全身毒性</u> ↓雌雄の体重増加量 (剖検) ↓雌雄の体重 ・雌の肝臓の病理組織学的変化 ²⁾ <u>生殖毒性</u> (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	(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) ・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⁾

	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⁾	0日) —(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⁾ ↑子宮の絶対及び相対重量	
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%)~~

⑧⑦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。

³⁾ 胚・胎児発生に関する試験

1 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

2 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
3 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、
4 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
5 能性が高いと考え、毒性所見としないと判断した。

6 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
7 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
8 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
9 は不明確であると考えた。

10 NTP-CERHR (2003) は、母動物毒性の NOAEL を 910 mg/kg 体重/日投与群
11 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
12 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
13 び外部奇形の増加に基づき 182 mg/kg 体重/日とした。

14 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
15 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
16 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、
17 NOAEL を 182 mg/kg 体重/日と判断した。

18

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)	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

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。

		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 ²⁾ 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/日以上と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) 観察された胎児の変異は過剰腰肋等であった。

34) 07%は原著のとおり記載

⑨⑧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/日以上で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、毒性所見としないと判断した。

母動物において 1,100 mg/kg 体重/日以上で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

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。

1 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
 2 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
 3 増加に基づき 420 mg/kg 体重/日とした。

4 本専門調査会としては、母動物については体重増加量の減少に基づき、LOAEL
 5 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
 6 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
 7 を 420 mg/kg 体重/日と判断した。

8

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)	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 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 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。

23) 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。

1
2
3 | ⑩⑨ 出生前発生毒性試験 (ラット、妊娠 0~20 日、混餌) ⑩

4 Ema ら (1990 ⑩) は、Wistar ラット (妊娠雌、各群 13~17 匹) の妊娠 0
5 ~20 日に、BBP (0、0.25、0.5、1.0、又は 2.0% : 0、185、375、654、又は 974
6 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。

7 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。

8 375 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
9 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、
10 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
11 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
12 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
13 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
14 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。

15 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
16 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
17 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
18 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
19 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、
20 毒性所見と判断した。

21 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
22 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
23 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。

24 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
25 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
26 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 ⑩)。

27 NTP-CERHR (2003) ⁶⁾は、375 mg/kg 体重/日及び 654 mg/kg 体重/日投与群
28 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
29 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
30 を 185 mg/kg 体重/日と判断した。

6 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。

1 EU-RAR (2007) は、母動物の NOAEL を 654 mg/kg 体重/日投与群の補正し
 2 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
 3 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
 4 /日としている。

5 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
 6 び摂餌量の減少に基づき、LOAEL を 654 mg/kg 体重/日、NOAEL を 375 mg/kg
 7 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、
 8 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

2) 有意差なし

11 <参考⁷⁾>

12 a. 胚死亡の検討 (ラット、妊娠 0~20 日、混餌) ©

13 Ema ら (1991 ©) は、前述の Ema ら (1990) の試験で BBP を混餌投与さ

7 一用量をラットに投与し、BBP の作用機序を検討したの試験であるため、参考とする。

1 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
2 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
3 いは BBP の直接的な作用かを検討した。

4 Wistar ラット (妊娠雌、各群 13～15 匹) の妊娠 0～20 日に BBP (0、2.0% :
5 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
6 ッド群は BBP 投与群と同量の飼料が与えられた。

7 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、
8 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
9 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
10 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
11 はなく、BBP の影響であると報告している。

12
13 **【中江専門委員コメント】**

14 脚注7について、「一用量をラットに投与し」は不要です。

15
16 **㊦㊩出生前発生毒性試験 (ラット、妊娠 7～15 日、強制経口) ㊦**

17 Ema ら (1992a ㊦) は、Wistar ラット (妊娠雌、各群 10 匹) の妊娠 7 日～15
18 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
19 経口投与し、妊娠 20 日にと殺して剖検した。

20 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。

21 NTP-CERHR (2003) ⁸ は、体重増加量の減少に基づき、母動物の LOAEL を
22 750 mg/kg 体重/日、NOAEL を 500 mg/kg 体重/日とし、出生前死亡率の増加、
23 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
24 mg/kg 体重/日、NOAEL を 500 mg/kg 体重/日としている。

25 EU-RAR (2007) では、摂餌量の減少に基づき、母動物の LOAEL を 500 mg/kg
26 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
27 体重/日としている。

28 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
29 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
30 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
31 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
32 き、LOAEL を 750 mg/kg 体重/日、NOAEL を 500 mg/kg 体重/日と判断した。

33
表 10 Wistar ラット出生前発生毒性試験 (GD7～15、強制経口)

⁸ NTP-CERHR (2003) では、Segment II 試験と記載している。

(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 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

1

2

3

⑫⑪出生前発生毒性試験 (ラット、妊娠 15~17 日、強制経口) 事務局

4

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。

5

6

7

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。

1 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)。

2
3 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。

7
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

8
9
10 ⑫⑬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
11 ～15 日、強制経口) ㊟

12 Ema ら (1995b ㊟) は、妊娠した Wistar ラット (妊娠雌、各群 11～13 匹)
13 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、
14 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
15 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
16 した。

17 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。

1 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
 2 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
 3 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
 4 ことを示唆すると報告している（Ema et al. 1995b ©）。

5 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
 6 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
 7 した。

8
 表 12 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	<u>↑一腹当たりの着床後胚損失率</u> <u>↓一腹当たりの生存胎児数</u> <u>↓胎児体重¹⁾</u> <u>↑奇形発生率（頸椎³⁾、胸椎及び肋骨³⁾の癒合及び欠損)</u>	<u>↑一腹当たりの着床後胚損失率</u>	<u>↑一腹当たりの着床後胚損失率</u> <u>↓一腹当たりの生存胎児数</u> <u>↑奇形発生率（口蓋裂及び胸骨分節の癒合)</u>
DBP	750 以上	<u>↓一腹当たりの着床数²⁾</u> <u>↑一腹当たりの着床後胚損失率</u> <u>↓一腹当たりの生存胎児数</u> <u>↓胎児体重</u> <u>↑奇形発生率（頸椎、胸椎、腰椎⁴⁾及び肋骨の癒合及び欠損)</u>	<u>↓一腹当たりの着床数</u> <u>↑一腹当たりの着床後胚損失率</u> <u>↓一腹当たりの生存胎児数</u>	<u>↑一腹当たりの着床後胚損失率</u> <u>↑奇形発生率（口蓋裂及び胸骨分節の癒合)</u>

9 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。

10 2) 750 及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群のみ有意差あり。

11 3) 1,000 mg/kg 体重/日投与群のみ有意差あり。

1 4) 1,250 mg/kg 体重/日投与群のみ有意差あり。

2
3 <参考⁹>

4 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
5 ～11 日又は妊娠 11～20 日、混餌）◎

6 Ema ら（1992b ◎）は、Wistar ラット（妊娠雌、各群 11 匹）の妊娠 0～20
7 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
8 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
9 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
10 れた。

11 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
12 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、
13 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。

14 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
15 性があると報告している。

16
17 **【中江専門委員コメント】**

18 脚注 9、10、11 について、「一用量をラットに投与し」は不要です。

19
20 <参考¹⁰>

21 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、
22 妊娠 7～16 日又は妊娠 16～20 日、混餌）◎

23 Ema ら（1992c ◎）は、Wistar ラット（妊娠雌、各群 11～12 匹）において、
24 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
25 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
26 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
27 られた。

28 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
29 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
30 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
31 の癒合が観察された。

32 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を生
33 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。

9 一用量をラットに投与し、投与時期特異性を検討したの試験であるため、参考とする。

10 一用量をラットに投与し、投与時期特異性を検討したの試験であるため、参考とする。

1
2 <参考¹¹⁾>

3 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）

4 ◎

5 Emma ら（1994 ◎）は、Wistar ラット（妊娠雌、各群 6 匹）において、BBP
6 （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
7 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
8 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。

9 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
10 ～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
11 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
12 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）。

13 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
14 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。

15
16
17 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
18 日及びラット、妊娠 10 日、単回経口投与）

19 Saillenfait ら（2003）は、OF1 マウス（妊娠雌、各群 15～20 匹）及び SD ラ
20 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
21 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
22 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
23 mmol/kg：0、280、560、1,120、1,690 mg/kg、オリーブ油に溶解）を投与し、
24 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、
25 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
26 は、それぞれ妊娠 18 及び 21 日に剖検が行われた。

27 本専門調査会において毒性と判断した所見を表 1213 に示す。

28 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
29 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
30 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
31 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。

32 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
33 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。

34 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、

11 一用量をラットに投与し、BBP の作用機序を検討したの試験であるため、参考とする。

1 体重増加量の減少に基づき、LOAEL を 1,120 mg/kg 体重/日、NOAEL を 560
 2 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、
 3 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
 4 mg/kg 体重/日と判断した。

5 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/
 6 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
 7 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
 8 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、
 9 NOAEL を 560 mg/kg 体重/日と判断した。

10
 11 表 12—13 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）
 12 （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

1

	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

- 2 1) 投与後 24 時間以内の死亡
3 2) 有意差の記載なし
4 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
5 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
6 た。

7

8

9 ④⑭発生毒性試験 (ラット、飲水又は混餌) △

10 a. Sharpe ら (1995) の試験

11 Sharpe ら (1995△) は、雌の Wistar ラット (各群 5 匹) に交配 2 週間前
12 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
13 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
14 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
15 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
16 ~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、
17 0.274、及び 0.366 mg/kg 体重/日と推定している。

18 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

1 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
2 ~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
3 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)
4 ($p<0.001$)。

5 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
6 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
7 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%
8 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
9 としている。Sharpe ら (1998) は、Sharpe ら (1995) の試験結果について
10 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、
11 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
12 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。

13 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
14 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
15 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
16 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
17 は適切ではないと判断した。

20 b. Ashby ら (1997) の試験

21 Ashby ら (1997△) はより大きな群サイズを用いて Sharpe ら (1995) に
22 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
23 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)
24 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.
25 1997△)。

26 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
27 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
28 認められなかった。

29 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
30 LOAEL は設定できないと判断した。

33 c. TNO NaFRI (1998) の試験

34 NTP-CERHR (2003) によれば、TNO NaFRI (1998△) から、Sharpe
35 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。
36 非近交系の雌の Wistar (CrI: (WI) WU BR) ラット (各群 28 匹) において、

1 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、
2 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
3 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
4 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
5 齢でと殺し、剖検が行われた。

6 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
7 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
8 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
9 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
10 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。

11 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
12 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
13 る追試が行われた。

14 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
15 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
16 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
17 腹当たりでは有意差なし)。

18 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
19 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
20 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。

21 NTP-CERHR (2003) は、母動物の NOAEL を 0.385 mg/kg 体重/日とした。
22 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、
23 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
24 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)
25 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。

26 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
27 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
28 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
29 LOAEL 及び NOAEL を設定することは適切ではないと判断した。

30 31 32 d. Bayer AG (1998) の試験

33 NTP-CERHR (2003) によれば、Bayer AG (1998 △) が雌の Wistar ラット
34 (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
35 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
36 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

1 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)
2 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
3 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
4 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
5 検が行われた。

6 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
7 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
8 有意な影響は認められなかった。

9 NTP-CERHR(2003)は、母動物のNOAEL及び発生毒性のNOAELを0.34
10 ~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。

11 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
12 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
13 試験のNOAELを設定することは適切ではないと判断した。

14 15 16 e. a~dの4つの試験の評価

17 EU-RAR(2007)は、Sharpeら(1995)、Ashbyら(1997)、TNO NaFRI(1998)
18 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、
19 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
20 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。

21 本専門調査会としては、Sharpeら(1995)、Ashbyら(1997)、TNO NaFRI
22 (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
23 与(0.06~0.80 mg/kg 体重/日)した一連の試験の結果について、

24 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
25 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

26 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
27 の増加を毒性所見とするか判断不能であること、

28 ③Ashbyら(1997)の試験及びBayer AG(1998)の試験において、Sharpeら
29 (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
30 こと

31 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
32 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
33 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
34 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
35 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
36 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

1 とは適切でないと判断した。

2
3
4 ⑮出生前発生毒性試験（ウサギ、妊娠 6～18 日、経口）△

5 NTP-CERHR (2003) によれば、Monsanto (1978 △) が New Zealand white
6 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
7 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
8 日に経口投与され、妊娠 29 日にと殺された。

9 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
10 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
11 められなかった。

12 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
13 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
14 設定することは適切ではないと判断した。

15
16 <参考¹²>

17 ⑭⑮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
18 日、強制経口）◎

19 Piersma ら (2000 ◎) は、Harlan Cpb-WU ラット（交配した雌、各群 10 匹）
20 に、10 用量の BBP (0、270、350、450、580、750、970、1,250、1,600、又は
21 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
22 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
23 ス法を用いて解析し、エンドポイント毎に臨界影響用量 (CED¹³) を算出した。
24 各エンドポイントの臨界影響サイズ (CES¹⁴) は著者らによって 1～20% に設定さ
25 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 4314 に示
26 す（著者らの判断）。

27 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
28 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、
29 本試験全体のベンチマークドース（臨界影響用量の 90%信頼区間の下限值）を精
30 巢位置異常の 1%増加に基づく 95 mg/kg 体重/日と評価した。

12 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。

13 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。

14 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。

1 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
 2 (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
 3 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
 4 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。

5 EU-RAR (2007) では、母動物の NOAEL を 450 mg/kg 体重/日 (妊娠 6~20
 6 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
 7 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~
 8 15 日の投与) としている。

9

表 13—14 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

⑤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。

<参考¹⁵>

⑥⑦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。

母動物において、20 mg/kg 体重/日以上の投与群で妊娠 21 日の体重増加量の減少、4 mg/kg 体重/日以上の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、血清中テストステロン濃度の低下 (成体)、20 mg/kg 体重/日以上の投与群で生後 75 日の体重低値、4 mg/kg 体重/日以上の投与群で生後 1

¹⁵ 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。

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
2 べて有意差あり)。

3 生後75日の雄の児動物の100 mg/kg体重/日投与群でみられた精巣上体、前立
4 腺及び腎臓の絶対重量の減少については、児動物(成体)の精子形成及びテスト
5 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
6 響である可能性があるものの、相対重量の記載及び病理組織検査に関する記載が
7 ないこと並びに、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
8 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
9 しないと判断した。

10 4 mg/kg体重/日以上投与群において、母動物の妊娠期間の延長、雄の児動物
11 の生後1日及び21日の体重低値がみられたが本試験でみられた所見について、以
12 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
13 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。

14 ①③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
15 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。

16 ②④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
17 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
18 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
19 が不足していること。

20 ③④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
21 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
22 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
23 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。

24 ④②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
25 験成績が他の文献からは得られていないこと。

26 ~~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~~
27 ~~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。~~

28 ~~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~~
29 ~~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~~
30 ~~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~~
31 ~~不足していること。~~

32 【中江専門委員コメント】

33 「④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
34 試験成績が他の文献からは得られていないこと。」を「本試験でみられた所見につ
35 いて」本専門調査会が「現時点では、BBP投与による影響として毒性学的に説明
36 することは困難と考えた」理由に挙げるのには、抵抗があります。それ以外の3

1 点だけでは、不十分なのでしょうか？

2 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)

3 注) 非投与の対照群と比べて有意差あり

4
5 ~~【中江専門委員コメント】~~

6 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
7 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
8 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。
9 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
10 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
11 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
12 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
13 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
14 すべきであると考えます。

15 ⇒ ~~【曾根専門委員コメント】~~

16 ~~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
17 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。~~

18 ~~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
19 理由を書けばよいと思います。~~

20
21
22 ~~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
23 ～15 日、強制経口) ㊸~~

24 ~~Ema ら (1995b ㊸) は、妊娠した Wistar ラット (妊娠雌、各群 11～13 匹)
25 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、
26 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~~

1 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
2 した。

3 本専門調査会において毒性と判断した所見を表 15-14 に示す。

4 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
5 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
6 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
7 ことを示唆すると報告している（Ema et al. 1995b ©）。

8 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
9 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
10 した。

11 表 15-14 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 ↓胎児体重 ³⁾ ↑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)	↓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)

		及び欠損)		
--	--	-------	--	--

- 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。~~

6 <参考¹⁶⁾>

7 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
 8 ト、妊娠 14 日～生後 3 日、強制経口）◎

9 Gray ら（2000 ◎）は、SD ラット（妊娠雌、各群 5～10 匹）において、DEHP、
 10 BBP、DINP、DEP、DMP、又はテレフタル酸ジエチルヘキシル（DEHT）¹⁷⁾（0、
 11 750 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
 12 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
 13 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
 14 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
 15 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
 16 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。

17 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。

18 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。
 19 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
 20 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
 21 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
 22 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、膀胱、
 23 腹側前立腺、精囊、精巣上体の形成不全、精巣の液体貯留、精巣下降不全、小型
 24 精巣、精巣無形成、精巣導帯の形成不全）がみられた（対照群 0%に対して、BBP
 25 投与群は 84%、DEHP 投与群は 82%、DINP 投与群は 8%）。また、BBP 及び
 26 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
 27 挙筋・球海綿体筋（LABC）、精囊（カウパー腺を含む）、腹側前立腺、龟头、及
 28 び精巣上体の絶対重量の減少がみられた。

29 著者らは、BBP、DEHP、及び DINP は雄の性分化を変化させたが、DEHT、
 30 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
 31 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。

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

17 原著では DOTP と記載されている。

1
2

【中江専門委員コメント】

脚注 16 について、「一用量をラットに投与し、」は、不要です。

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	<p>母動物毒性なし</p> <p>↓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)</p>	<p><u>新生児及び乳児期</u></p> <p>↓PND2 の両側精巣の絶対重量²⁾ (対照群より 35%減少、DEHP 投与群は 34%減少で同程度の影響)</p> <p>↓PND2 の AGD (対照群より 26%減少、DEHP 投与群は 30%減少)</p> <p>↑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%)</p> <p><u>思春期</u></p> <p>↑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%)</p> <p><u>成体 (剖検)</u></p> <p>↑一頭当たりの乳頭数 (対照群 0 に対して 5.1、DEHP 投与群 6.3)</p> <p>↑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%)</p> <p>↑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%)</p> <p>↓精巣、肛門挙筋・球海綿体筋 (LABC⁴⁾)、精囊+カウパー腺、腹側前立腺、龟头、精巣上体の絶対重量</p> <p>↓精子産生²⁾</p> <p>↓精巣上体尾部の精子数²⁾</p>

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、精巣導管形成不全。

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

1

2

3

<参考¹⁸>

4

⑨モノエステル代謝物による発生毒性試験

5

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これらの試験でみられた毒性所見を表 1715 (MBzP) 及び表 1816 (MBP) に示す。

6

7

8

9

10

11

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。

¹⁸ 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 17—15 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	<p>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</p> <p>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)</p> <p>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)</p> <p>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)</p> <p>250 以上 : 投与期間中の母動物の摂餌量の減少</p> <p>○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。</p> <p>○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。</p>	Ema et al. 1996a ©

<p>MBzP (0、375、500、 又は 625 mg/kg 体重/日)</p>	<p>Wistar ラット (11～15 匹/群)</p>	<p>強制 経口</p>	<p>GD 7～9</p>	<p>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)</p>	<p>Ema et al. 1996c 事務局</p>
<p>MBzP (0、250、375、 500、又は 625 mg/kg 体重/日)</p>	<p>Wistar ラット (10～12 匹/群)</p>	<p>強制 経口</p>	<p>GD 10～12</p>	<p>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</p>	
	<p>Wistar ラット (10～17 匹/群)</p>	<p>強制 経口</p>	<p>GD 13～15</p>	<p>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)</p>	

				<p>375 以上：骨格奇形の増加（胸骨分節の癒合）</p> <p>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</p>	
<p>MBzP (0、167、250、 375 mg/kg 体重/ 日)</p>	<p>Wistar ラット (16 匹/群)</p>	<p>強制 経口</p>	<p>GD15~17</p>	<p>375：胎児体重の低値（雌雄）</p> <p>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、</p> <p>167 以上：母動物の体重増加量及び摂餌量の減少</p> <p>○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）。</p>	<p>Ema et al. 2003 事務 局</p>
<p>MBzP (0、230、460、 920、1,380 mg/kg 体重)</p>	<p>OF1 マウス (15~19 匹/群)</p>	<p>単回 経口</p>	<p>GD 8</p> <p>GD18 に剖 検</p>	<p>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）</p> <p>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）</p>	<p>Saillenfait et al. 2003</p>
<p>MBzP</p>	<p>SD ラット</p>	<p>単回</p>	<p>GD 10</p>	<p>1,380：母動物の体重増加量の減少（GD10~GD11）</p>	

(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—16 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	<p>625：完全に胚吸収された腹数の増加</p> <p>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</p> <p>500：胎児奇形（脊柱の癒合及び欠損、腎盂拡張）の増加</p> <p>250：生存胎児の性比（雄 / 雌）の減少（250 mg/kg 体重/日のみ有意）</p> <p>○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。</p> <p>○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</p>	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

1 <参考¹⁹⁾>

2 ⑳生殖・発生毒性の作用機序、その他の知見

3 a. ~~胚死亡の検討（ラット、妊娠0～20日、混餌）~~ ㉠

4 Emaら（1991 ㉠）は、前述の試験（Ema et al. 1990）でBBPを混餌
5 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
6 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
7 な作用か、あるいはBBPの直接的な作用かを検討した。

8 Wistar ラット（妊娠雌、各群13～15匹）の妊娠0～20日にBBP（0、
9 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
10 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。

11 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。

12 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
13 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、
14 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
15 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
16 起因するものではなく、BBPの影響であると報告している。

17 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 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⁾

19) a～gkは以下の理由により参考とする。

a～e：一用量をラットに投与し、BBPの作用機序を検討したの試験であるため。

bf：各群3匹と動物数が少ないため。

cg：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。

dh～gk：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。

		↓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。

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。

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 ²⁾	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 ³⁾ (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 ⁴⁾ (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 ⁵⁾ (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、GD0~20¹⁾) ↑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 (GD11~20¹⁾、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

6
7
8
9
10
11
12

e. 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 (1992e ◎) 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。

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	<p>↓体重増加量¹⁾</p> <p>↓補正した体重増加量²⁾</p> <p>↓摂餌量</p> <p>↑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%)</p> <p>↑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%)</p> <p>↑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)</p> <p>↓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)</p>
	GD0~7	<p>↓体重増加量 (GD0~7、GD0~20¹⁾)</p> <p>↓摂餌量 (GD0~7、GD0~20¹⁾)</p> <p>↑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%)</p> <p>↑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%)</p> <p>↓胎児体重 (雌雄)</p>
	GD7~16	<p>↓体重増加量¹⁾(GD7~16、GD0~20)</p> <p>↓補正した体重増加量¹⁾²⁾</p> <p>↓摂餌量¹⁾(GD7~16、GD0~20)</p> <p>↑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%)</p> <p>↑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%)</p> <p>↓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)</p> <p>↓胎児体重 (雌雄)</p> <p>↑口蓋裂¹⁾</p> <p>↑胸骨分節の癒合¹⁾</p>
	GD16~20	<p>↓体重増加量¹⁾(GD16~20、GD0~20)</p> <p>↓補正した体重増加量¹⁾²⁾</p> <p>↓摂餌量¹⁾(GD16~20、GD0~20)</p> <p>↓胎児体重 (雌雄)¹⁾</p>

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。

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。

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⁾
		GD0~11	↓体重増加量 ↓摂餌量

	845 mg/kg 体重/日		↑一腹当たりの胚死亡数 [Ⓜ] ↓一腹当たりの胚生存数 [Ⓜ] ↑一腹当たりの着床後胚損失率 [Ⓜ] ↓子宮 [Ⓜ] 及び卵巣重量 [Ⓜ] ↓血漿中プロゲステロン濃度 [Ⓜ]
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

ae. 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、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 △)。

bf. 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、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

1 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
2 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
3 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
4 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
5 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
6 動物において、体重、AGD 等が評価された。

7 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
8 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
9 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
10 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)
11 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
12 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
13 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
14 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
15 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
16 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
17 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
18 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
19 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
20 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
21 ×)。

24 cg. 乳腺発達に対する影響検討 (ラット、妊娠 10~分娩、強制経口) △

25 Moral ら (2011 △) は、CD (SD) ラット (妊娠雌、各群 10 匹) に、
26 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
27 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
28 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
29 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
30 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
31 伝子発現解析が行われた。

32 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
33 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
34 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
35 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
36 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

1 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、
2 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
3 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
4 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
5 とが示された~~（Moral et al 2011 △）~~。

8 dh. 抗アンドロゲン様作用

9 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
10 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。

11 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
12 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
13 合を 50%阻害する BBP 濃度 (IC₅₀) は 9.3×10^{-5} M (佐藤ら 2004)、BBP
14 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)
15 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
16 盤機構 化学物質総合情報提供システム (CHRIP)) であった。

17 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
18 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
19 た (Sohoni and Sumpter 1998)。

20 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
21 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
22 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
23 転写活性を 50%抑制する BBP 濃度 (IC₅₀) は 1.0×10^{-4} M 超であった (佐
24 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、
25 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
26 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
27 性を 50%抑制する BBP 濃度 (IC₅₀) は 1.01×10^{-4} M であった (Christen et
28 al. 2010)。

29 また、Rider ら (2009 ©) のレビューでは、*in vitro* 及び *ex vivo* メカニ
30 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
31 (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
32 告している (BBP 濃度の記載なし²⁰)。

²⁰ 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)。

1
2 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
3 ン様作用を示唆する報告 (CHRIP、CERI・NITE 2007a) と抗アンドロゲ
4 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。

5 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
6 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
7 てBBP 暴露した雄の児動物に、精巣形成不全 (Tyl et al. 2004 ◎、Gray 2000
8 ◎)、精巣下降不全 (Gray 2000 ◎、Tyl et al. 2004 ◎)、精巣上体形成不
9 全 (Tyl et al. 2004 ◎、経済産業省 2003 ◎、Aso et al. 2005、Gray 2000
10 ◎)、精巣導帯形成不全 (Gray 2000 ◎)、外部生殖器官の奇形 (Tyl et al.
11 2004 ◎、Gray 2000 ◎)、AGD 短縮 (経済産業省 2003 ◎、Aso et al. 2005、
12 Nagao et al. 2000 ◎、Tyl et al. 2004 ◎、Gray 2000 ◎、Parks et al. 1999)、
13 乳頭乳輪の遺残 (Tyl et al. 2004 ◎、Gray 2000 ◎、Parks et al. 1999 △)、
14 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
15 の低下 (Nagao et al. 2000 ◎)、精巣でのテストステロン産生の低下
16 (Howdeshell et al. 2008b ◎) 等が認められている。妊娠ラットに対する
17 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
18 ◎)。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
19 ものと類似している。

20 Howdeshell ら (2008a ◎) のレビューでは、出生前にフタル酸エステル
21 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
22 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
23 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
24 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、
25 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
26 ることが知られているとしている。

27 28 et. エストロゲン様作用

29 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
30 示すことが報告されている。

31 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
32 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
33 エストラジオール (E2) の約 1/10,000 以下であった (Blair et al.2000、
34 Hashimoto et al.2000、Matthews et al.2000、Zacharewski et al.1998、
35 CHRIP)。

36 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

1 al. 1998、Itoh et al. 2000、Jobling et al. 1995) 、組換え酵母を用いたツ
2 ーハイブリット試験 (Hashimoto et al. 2000、Nishihara et al. 2000) 及
3 びレポーター遺伝子試験 (Coldham et al. 1997、Harris et al. 1997) にお
4 いて、BBPはERを介した転写活性を示した。

5 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
6 は細胞増殖活性を示した (Harris et al. 1997、Jobling et al. 1995、Jones et
7 al. 1998、Korner et al. 1998、Soto et al. 1995、1997) 。

8
9 Zacharewski ら (1998 ×) は、卵巣を摘出した SD ラット (各群 10 匹)
10 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
11 宮肥大試験において、子宮湿重量及び膈上皮細胞の角化に対する影響は認め
12 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
13 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
14 かったとしている。

15 Moore (2000 ×) のレビューでは、フタル酸ジエステルは *in vivo* の数
16 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
17 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
18 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。

20 | fj. その他の内分泌系への作用

21 Zhao ら (2010 ×) は、*in vitro* での糖質コルチコイドへの影響について、
22 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
23 かったが、MBzP は阻害したと報告している。また、Ghisari ら (2009 ×)
24 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
25 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)
26 において、BBP は細胞増殖を誘導したと報告している。

28 | gk. 複合影響

29 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
30 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。

31 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
32 タル酸エステル (BBP、DBP、DiBP、フタル酸ジペンチル (DPP) 及び
33 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
34 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
35 率の増加がみられたとの報告 (Howdeshell et al. 2008b) がある。また、
36 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

1 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
2 et al. 2009、Howdeshell et al. 2008b) がある。

3 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
4 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
5 et al. 2009、Howdeshell et al. 2008b)。

6 Sharpe (2008) のレビューでは、Howdeshell ら (2008b) の試験は、各
7 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
8 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
9 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
10 (male programming window) 内にテストステロン濃度が低下すると、雄
11 性生殖障害 (disorder) が誘導されると考えられるとしている。

12 また、Rider ら (2010) は、ラットを用いた試験において、雄性生殖器
13 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
14 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、
15 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
16 響が生じることを指摘している。

18 ㊦ 内分泌系及び生殖・発生への影響のまとめ

19 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
20 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
21 LOAEL 及び NOAEL は以下のとおり。

23 a. 親動物の全身毒性及び生殖毒性

24 (a) 親動物の全身毒性

25 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
26 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
27 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
28 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
29 (雌) がみられた (NTP 1997a、TNO NaFRI 1993、Piersma et al. 1995、
30 経済産業省 2003、Aso et al. 2005、Nagao et al. 2000、Tyl et al. 2004、
31 Price et al. 1990、Field et al. 1989、Ema et al. 1990、Ema et al. 1992a、
32 Ema and Miyawaki 2002、Saillenfait et al. 2003、~~Ema et al. 1991、Ema~~
33 ~~et al. 1994~~)。

1 (b) 親動物の生殖毒性

2 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、
3 精嚢及び精巣上部）の臓器重量減少、精巣の組織変化（精細管萎縮、ライ
4 デイツヒ細胞過形成、~~生殖細胞減少、間質浮腫等~~）、精巣の軟化、精巣上部
5 の組織変化（精子数の減少、管腔内精細胞残屑等）、~~精巣上部の無形成等、~~
6 ~~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~~
7 ~~テストステロン濃度（雄）及び LH 濃度の低下（雄）、子宮重量の増加及び~~
8 ~~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~~
9 ~~下、受胎率の低下、着床数の減少、及び並びに着床後胚損失率の増加がみ~~
10 ~~られた。二世代生殖毒性試験における F1 親動物でのみ、精嚢重量の減少、~~
11 ~~精巣の組織変化（生殖細胞減少、間質浮腫等）、精巣の軟化、精巣上部の無~~
12 ~~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、~~
13 ~~及び着床数の減少が認められた（NTP 1997a、Piersma et al. 1995、経済~~
14 ~~産業省 2003、Aso et al. 2005、Nagao et al. 2000、Tyl et al. 2004）。~~

15
16 **【小野専門委員コメント】**

17 ~~—(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~~
18 ~~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~~
19 ~~わかるように記載されていたほうが良いと思います。~~

20 ~~—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~~
21 ~~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~~
22 ~~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~~
23 ~~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~~
24 ~~うか？~~

25
26
27 (c) 親動物の LOAEL 及び NOAEL

28 親動物について、最も低い LOAEL 及び NOAEL が得られたのは、SD
29 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.
30 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
31 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
32 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、
33 LOAEL が 100 mg/kg 体重/日、NOAEL が 20 mg/kg 体重/日であった。

34 また、親動物の生殖能について、最も低い LOAEL 及び NOAEL が得ら
35 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
36 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

1 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、
2 NOAEL が 250 mg/kg 体重/日であった。

3 4 b. 児動物の発生毒性

5 (a) 胚及び胎児の生存、発育及び生殖器系に対する影響

6 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
7 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・
8 の増加、胎児の奇形の増加（変異：過剰腰肋等、奇形：肋骨の癒合又は欠
9 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
10 短縮、停留精巣がみられた（Price et al.1990、Field et al. 1989、Ema et al.
11 1990、Ema et al. 1992a、Ema and Miyawaki 2002、Saillenfait et al. 2003、
12 Ema et al. 1995b、~~Ema et al. 1991、Ema et al. 1994~~）。

13 14 【中江専門委員コメント】

15 「変異」と「奇形」（かつての「小奇形」と「大奇形」）の分け方が、それ
16 ぞれの定義上の概念から説明された分け方（産まれてくるかこないか）と合
17 致していない（たとえば、肋骨の癒合や、胸骨分節及び椎骨の異常又は癒合
18 は、産まれてくるのでかつての「小奇形」すなわち「変異」とすべきでない
19 のかなど）問題が解決されていません。

20 →【田中専門委員コメント】

21 もともとの定義は、「形態異常を奇形（malformation）と変異（variation）
22 に分ける。奇形は生存、発育あるいは機能に悪影響を及ぼしうる永久的構造
23 変化であり、変異は構造に関し通常範囲を越えた変化で生存や健康に悪影響
24 をおよぼさないもの」です。ところがヒトと実験動物で同じように分類する
25 ことは困難であることから実験動物におけるある形態異常をどちらに分類
26 するかは現在のところ、各研究者に委ねられています。催奇形性試験では、
27 各形態異常の出現頻度を重要視しています。そのため、一定の頻度で観察さ
28 れるものを「変異」とし、稀なものを「奇形」と分類する方法が現在多くと
29 られています。

30 →【中江専門委員コメント】

31 「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
32 影響」に限らず、本資料に頻出する同様の案件にも影響するものです。

33 次の3点について伺っておきたいと思います。（1）ここでおっしゃって
34 いる発生頻度は、どのような状況下でのもののでしょうか？ 伺っているの
35 は、ある特定の種（・系統・性）の動物について、無処置状態で自然発生す
36 る場合のものなのか、生殖発生毒性試験において発生する場合のものなの

1 か、どちらかという意味です。(2) この新しい定義において、変異とする
2 「一定の頻度」とはおおよそどの程度のものであり、同じく奇形とする「稀」
3 とはおおよそどの程度のものなのでしょうか？ (3) 現在の評価書案で変
4 異・奇形として記載している変化のそれぞれは、(1) (2) の回答を含む新
5 定義に照らして正しく分類されているのでしょうか？

6
7 ~~【中江専門委員コメント】~~

8 ~~Price et al. 1990 の試験、Field et al. 1989 の試験、まとめにある「変異」~~
9 ~~という用語については、違和感があります。NTP-CERHR で「variations」~~
10 ~~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、~~
11 ~~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~~
12 ~~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はありません。~~

13
14
15 (b) 児動物の出生後から性成熟成体になるまでの生存、発育及び生殖器系に対
16 する影響

17 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
18 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
19 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、
20 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
21 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
22 のサイズ減少、~~精巣上体形成不全、尿道下裂等~~)(離乳時以降)、雄の乳頭・
23 乳輪遺残、包皮分離遅延、及び膺開口遅延、~~雄の乳頭・乳輪遺残、LABC~~
24 ~~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~~
25 ~~減少(成体)~~がみられた(TNO NaFRI 1993、Piersma et al. 1995、経済
26 産業省 2003、Aso et al. 2005、Nagao et al. 2000、Tyl et al. 2004、~~Gray~~
27 ~~et al. 2000~~)。

28
29 (c) 児動物の LOAEL 及び NOAEL

30 児動物について、最も低い LOAEL 及び NOAEL が得られたのは、SD
31 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.
32 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
33 の血清中 T₃ 濃度の低下に基づき、LOAEL が 100 mg/kg 体重/日、NOAEL
34 が 20 mg/kg 体重/日であった。

35 Nagao ら(2000)の試験と同じ LOAEL が得られたのは、SD ラットを
36 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

1 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
2 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
3 ある 100 mg/kg 体重/日であった。

4 Nagao ら (2000) の試験の次に低い NOAEL が得られたのは、SD ラッ
5 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、
6 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
7 体重/日、NOAEL が 50 mg/kg 体重/日であった。

8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36

1 ヒトに対する暴露量の推定

2

3 IV. ヒトに対する暴露量の推定

4 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
5 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
6 の方法が一般に用いられている。

7

8 1. 環境媒体からの暴露

9 (1) 空気

10 ① 大気

11 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
12 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
13 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～ $0.0035 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ）
14 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）。

15

16 ② 室内空気・戸外の空気

17 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
18 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
19 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
20 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
21 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～
22 $0.0243 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、95.4 %）、冬期で $0.0010 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満（ 0.0010 未満～ $0.0361 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、
23 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～ $0.0386 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、
24 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。
25 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
26 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
27 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、64.7 %）であった（検出下限値の記載なし）（斉藤ら 2002）。

28 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）
29 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
30 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
31 $0.01 \mu\text{g}/\text{m}^3$ （範囲 0.001 未満～ $0.11 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ）であった（Otake et al. 2004）。

32 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
33 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

1 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
 2 度は、0.001 未満～0.100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。（環境省 2002）。

3 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
 4 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
 5 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）
 6 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
 7 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
 8 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）。

11 (2) 飲料水

12 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
 13 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
 14 況を表 IV-1 に示す。

15 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
 16 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
 17 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
 18 労働省 2013）。

20 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

21 * 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

22 (厚生労働省 2013)

24 (3) ハウスダスト

25 Kanazawa（2010）らは、2006 年 10 月から 2007 年 1 月にかけて札幌で室内中
 26 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
 27 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。
 28 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）
 29 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

1 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)
2 であった (Kanazawa et al. 2010)。

3 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
4 同じ研究グループから報告されている。

5 Ait Bamai ら (2014a) は、2006 年 9 月～12 月に札幌、福島、名古屋、大阪、
6 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、
7 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
8 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
9 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
10 (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
11 Bamai et al. 2014a)。

12 Ait Bamai ら (2014b) は、2009 年 10 月～11 月及び 2010 年 10 月～11 月に札
13 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
14 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%
15 (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)、
16 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
17 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
18 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)。

19 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
20 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
21 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
22 (検出下限値の記載なし) (神野ら 2010)。

25 (4) 食品

26 ① 食品中からの BBP の検出実態

27 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
28 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
29 に示す。

30 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
31 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
32 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 (tr¹～616
33 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。

¹ tr : 検出下限値以上、定量下限値未満

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	
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	ビスケット	3	0	ND	4	

(9)	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	

- 1 ND：不検出 tr：検出下限値以上、定量下限値未満
2 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
3 b 分析を2機関で分担したため検出下限値が異なる。
4 c インスタント食品は製品表示に従い簡単に調理。

- 1 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
2 のまま試料として供試。
3 e 粉ミルクは製品表示に従い哺乳瓶で調整。

5 ② 食事調査

6 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
7 類の実態調査が実施された。

8 外海ら (2002) 及び Tsumura ら (2003) は、新潟県、愛知県、大阪府の計 3 病
9 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
10 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
11 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、
12 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
13 (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)
14 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
15 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
16 海ら 2002、Tsumura et al. 2003)²。

17 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
18 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
19 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
20 が検出された (環境省 2001)。

21 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
22 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
23 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
24 された (津村ら 2001、外海ら 2001)。

25 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
26 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
27 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
28 た (環境省 2001)。

29 以上の結果を表 IV-3 に示す。
30
31

² 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。

1

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 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	検出下限値 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	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		

2 ND : 不検出 tr : 検出下限値以上、定量下限値未満

3

4

5 (5) その他

6 ① 玩具からの暴露

7 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
8 マウジング (mouthing)³などによる経口暴露が指摘されている。9 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
10 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
11 ところ、BBP は指定玩具⁴及びその部品 46 検体からは検出されなかったが、指定外
12 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%
13 であった (定量下限値 : 0.01%)。14 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
15 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
16 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
17 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、
18 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
19 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$
20 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3 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。4 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)

1 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
2 労働省 2010a）。

3 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
4 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%
5 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
6 ゃから乳幼児へ暴露は低減していると予想される。

7 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
8 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
9 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。

10 11 ② 化粧品からの暴露

12 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
13 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。

14 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
15 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
16 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
17 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
18 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
19 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
20 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
21 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）。

22 本調査結果では経皮暴露量を不検出の検体を含めたすべての検体の平均含有量
23 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
24 としては、含有量の正確さに疑問があり、また、化粧品からの暴露量は個人差が大
25 きく、平均的な摂取量の推定に用いるのは不適切と考えた。

26 ~~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~~
27 ~~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~~
28 ~~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~~
29 ~~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~~
30 ~~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~~
31 ~~ことが重要である。~~

32 33 【六鹿専門委員コメント】

34 「本調査結果では、BBP が検出された検体はわずかであったが、経皮暴露量を不検出
35 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。そのため、本専門調査

1 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
2 あり、この経皮暴露量を平均的な摂取量の推定に用いるのは不適切と考えた。さらに、
3 大部分の化粧品はBBPを含有していないことから、化粧品から暴露されるケースは少
4 ないと考え、摂取量推定には化粧品からの暴露を考慮しないこととした。」としては
5 いかがでしょうか。

6
7 ~~【六鹿専門委員コメント】~~

8 ~~—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、~~
9 ~~「”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~~
10 ~~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~~
11 ~~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~~
12 ~~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、~~
13 ~~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~~
14 ~~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~~
15 ~~てはいかがでしょうか？~~

16 ⇒ ~~【中江専門委員コメント】~~

17 ~~—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~~
18 ~~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~~
19 ~~というニュアンスも加えていただきたいと思います。~~

20 ⇒ ~~【石原専門委員コメント】~~

21 ~~—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~~
22 ~~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~~
23 ~~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~~
24 ~~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~~
25 ~~ると設定されるのならば、異論はありません。~~

26
27
28 (6) 暴露経路の積算に基づくヒトの一日摂取量推定

29 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
30 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
31 BBP摂取量を推定した。

32
33 ① BBPの推定一日摂取量(平均的な見積もり)

34 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
35 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。

1 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
 2 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
 3 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。

4 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、
 5 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
 6 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
 7 et al. 2003) を用いた。

8 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
 9 ことから、当該平均値 (1.7 mg/kg、神野ら 2010) を用いた。

10 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
 11 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
 12 の一日摂取量の推定結果を表 IV-4 に示す。

14 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
 15 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 (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/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

17 1) Otake et al. 2004

18 2) 厚生労働省 2013

19 3) Tsumura et al. 2003

20 4) 神野ら 2010

21 5) CER/NITE 2007 で用いられた仮定

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

23 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

- 1 3) Tsumura et al. 2003
2 4) Ait Bamai et al. 2014a
3 5) CERI/NITE 2007 で用いられた仮定
4 6) Oomen et al. (2008) (RIVM Report no. 609021064)
5 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
6 8) 日本人の国民平均 (内閣府食品安全委員会 2014)

7
8

9 <参考⁵>

10 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
11 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
12 体重/日と推定している。

13

14 ~~【吉永専門委員コメント】~~

15 ~~—この記載は、評価書から削除してはどうか—~~

16 ~~⇒【石原専門委員コメント】~~

17 ~~—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~~
18 ~~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~~
19 ~~削除した方が良いでしょう—~~

20

21

22 2. バイオモニタリングデータ

23 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、
24 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
25 エステル暴露量の推定に用いられている。

26

27 (1) BBPの尿中代謝物濃度からの推定一日摂取量の換算

28 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
29 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
30 al. 2003)。

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

5 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、参考とする。

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⁶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)⁷、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)⁸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)、MW_d はフタル酸ジエステル (親化合物) の分子量 (BBP では 312.4)、MW_m 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)。

(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 <LOQ⁹~39.4 μg/g Cr) に基づき、BBP の推定一日摂取量は、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。

⁶ 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)。

⁷ 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)。

⁸ 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)。

⁹ 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。

1 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
2 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
3 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
4 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¹⁰。対照
5 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
6 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、
7 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
8 体重/日（0.09～0.72 µg/kg 体重/日）と推定された。

9
10 Suzuki ら（2010）は、2005～2008 年に採取した日本人の妊婦 149 名（平均±
11 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
12 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
13 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
14 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
15 0.058～553 µg/g Cr（<LOD¹¹～992 ng/mL）であった。

16 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
17 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
18 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
19 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
20 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
21（四分位範囲 1.3～3.2 µg/g Cr）であった。

22 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
23 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
24 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、
25 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、
26 中央値は 9.18 ng/mL、範囲は 1.44～164 ng/mL であった。

27 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
28 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
29 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）、
30 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～
31 38 µg/g Cr）であった。

¹⁰ 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。

¹¹ 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。

1 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）
 2 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
 3 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
 4 である。

5

6 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 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

7 1) LOQ (定量下限) は MBzP の実測値で 5 ng/mL

8 2) 幾何平均値

9 3) 検出下限以下

10 4) 25 パーセンタイル値

11 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良好に一致しているの範囲内であった。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。

~~【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のでしょうか。~~