

(案)

器具・容器包装評価書

フタル酸ベンジルブチル(BBP)

2014年 5月

食品安全委員会

器具・容器包装専門調査会

1	<b>目次</b>	
2	<審議の経緯>.....	3
3	<食品安全委員会委員名簿> .....	3
4	<食品安全委員会器具・容器包装専門調査会専門委員名簿> .....	3
5	要約 .....	5
6	I. 評価要請の経緯 .....	6
7	II. 評価対象物質の概要 .....	6
8	1. 名称・分子式・分子量・構造式 .....	6
9	2. 物理化学的特性 .....	7
10	3. 国内製造量・輸入量 .....	7
11	4. 用途 .....	7
12	5. 各国規制等 .....	7
13	(1) 食品用の器具・容器包装に関する規制 .....	7
14	(2) その他 .....	8
15	III. 安全性に係る知見の概要 .....	9
16	1. 体内動態 .....	9
17	(1) 吸収・排泄 .....	9
18	(2) 分布 .....	10
19	(3) 代謝 .....	12
20	(4) 体内動態のまとめ .....	16
21	2. 実験動物等における影響 .....	19
22	3. ヒトにおける影響 .....	19
23	IV. ヒトに対する暴露量の推定 .....	19
24	V. 国際機関等の評価 .....	19
25	1. 国際がん研究機関 (IARC) .....	19
26	2. 米国 .....	19
27	(1) 米国環境保護庁 (US EPA) .....	19
28	(2) 米国環境健康科学研究所 (NIEHS) .....	20
29	3. 欧州連合 (EU) .....	20
30	(1) 欧州食品安全機関 (EFSA) .....	20
31	(2) 欧州化学物質局 (ECB) .....	21
32	(3) 欧州化学物質庁 (ECHA) .....	22
33	4. オーストラリア .....	23
34	5. 日本 .....	24

1	(1) 厚生労働省厚生科学審議会 .....	24
2	(2) 化学物質の初期リスク評価書 (CERI・NITE) .....	25
3	VI. 食品健康影響評価 .....	25
4	<別紙：略号等> .....	26
5	<参照> .....	28
6		
7		

1 <審議の経緯>

2 2009年12月14日 厚生労働大臣より食品健康影響評価について要請（厚生労働  
3 省発食安第1214第4号）、関係書類の接受

4 2009年12月17日 第314回食品安全委員会（要請事項説明）

5 2013年3月21日 第22回器具・容器包装専門調査会

6 2014年3月6日 第27回器具・容器包装専門調査会

7 2014年5月26日 第28回器具・容器包装専門調査会

8

9 <食品安全委員会委員名簿>

(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)	(2012年7月1日から)
小泉 直子（委員長）	小泉 直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
見上 彪（委員長代理*）	熊谷 進（委員長代理**）	佐藤 洋（委員長代理）
長尾 拓	長尾 拓	山添 康（委員長代理）
野村 一正	野村 一正	三森 国敏（委員長代理）
畑江 敬子	畑江 敬子	石井 克枝
廣瀬 雅雄	廣瀬 雅雄	上安平 冽子
村田 容常	村田 容常	村田 容常

\*：2009年7月9日から

\*\*：2011年1月13日から

10

11 <食品安全委員会器具・容器包装専門調査会専門委員名簿>

(2011年9月30日まで)

井口 泰泉	遠山 千春	広瀬 明彦
河村 葉子	中江 大	山添 康（座長代理）
川本 伸一	長尾 哲二	横井 毅
渋谷 淳	那須 民江	渡辺 知保
清水 英佑（座長）	能美 健彦	吉田 武美

12

(2013年9月30日まで)

井口 泰泉	中江 大	山添 康◆
川本 伸一	那須 民江	横井 毅
小林 カオル◆◆◆	能美 健彦（座長）	吉田 武美
田中 亮太	広瀬 明彦（座長代理◆◆）	吉永 淳

◆：2012年6月30日まで

◆◆：2012年7月13日から

◆◆◆：2012年10月1日から

13

1

(2013年10月1日から)

石原 陽子

田中 亮太

松永 民秀

小野 敦

中江 大

六鹿 元雄

小林 カオル

那須 民江

横井 毅 (座長代理)

曾根 秀子

能美 健彦 (座長)

吉永 淳

2

3 <第27回器具・容器包装専門調査会 専門参考人>

4 井口 泰泉

5

6 <第28回器具・容器包装専門調査会 専門参考人>

7 井口 泰泉

8

## 要約

1

2

3 器具・容器包装の規格基準の改正に係る物質として、フタル酸ベンジルブチル

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

1 I. 評価要請の経緯

2 フタル酸ベンジルブチル (BBP) は、フタル酸エステル的一种であり、フタル酸エ  
3 ステルはポリ塩化ビニル (PVC) を主成分とするプラスチックの可塑剤として使用さ  
4 れる化学物質である。

5 フタル酸ビス (2-エチルヘキシル) (DEHP)、フタル酸ジイソノニル (DINP)、  
6 フタル酸ジブチル (DBP)、フタル酸ジイソデシル (DIDP)、フタル酸ジオクチル  
7 (DNOP) 及び BBP について、食品衛生法における食品用器具・容器包装の規格基  
8 準の改正に係る意見がとりまとめられたことから、これら 6 種類について厚生労働省  
9 より食品健康影響評価が要請された。

10

11

12 II. 評価対象物質の概要

13 1. 名称・分子式・分子量・構造式

14

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

21

一般名： フタル酸ベンジルブチル

IUPAC： <和名> フタル酸ベンジルブチル

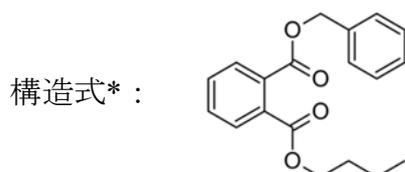
<英名> Benzyl butyl phthalate

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

CAS No.： 85-68-7

分子式：  $C_{19}H_{20}O_4$

分子量： 312.4



22 (国際化学物質安全性カード (ICSC) 日本語版 2005 より抜粋、\*米国国立医学図書館有害物質デー  
23 タバンク (US NML HSDB) 2010 より改変)

24

1 **2. 物理化学的特性**

性状： 無色の油状液体、芳香族の特臭\*

融点： -35℃

沸点： 370℃

引火点： 198℃

蒸気圧： ほとんどない (20℃)

比重 (水=1) : 1.1

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

2.82 mg/L (20℃) \*\*

2.69 mg/L (25℃) \*\*

オクタノール/水分配係数： log Pow=4.77

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

2 (国際化学物質安全性カード (ICSC) 日本語版 2005、\*化学工業日報社 2012、\*\*環境省 2004、  
3 \*\*\*通商産業省 1975)

4

5 **3. 国内製造量・輸入量**

6 化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律に基づき、BBP を含む一般化学物質  
7 として「フタル酸アルキル (C4~9) ベンジル」の製造・輸入数量の集計が行われて  
8 いる。2010~2012 年度の製造・輸入数量の合計数量は、いずれの年度も 1,000 トン  
9 未満であった (経済産業省 2012、2013、2014)。

10

11 **4. 用途**

12 BBP は主にポリサルファイド用 (建築シーリング剤・窓枠シーリング剤) の可塑剤と  
13 して使用される。その他、セラミックバインダー用及びアクリル系塗料用の可塑剤と  
14 して用いられる ((財) 化学物質評価研究機構 (CERI) ・ (独) 製品評価技術基盤機  
15 構 (NITE) の化学物質の初期リスク評価書 (2007) )。また、BBP は塩化ビニル樹  
16 脂、酢酸ビニル樹脂、ポリスチレン、ニトロセルロースなどとの相溶性が良く、電線  
17 被覆、床壁用タイル、塗料、人造皮革・室内装飾品等に使用される (化学工業日報社  
18 2012)。

19

20 **5. 各国規制等**

21 **(1) 食品用の器具・容器包装に関する規制**

22 **① 国内規制**

23 食品衛生法において、BBP に関する器具又は容器包装の規格又は基準は設定され  
24 ていないため、食品、添加物等の規格基準 (厚生省告示第 370 号、厚生省 1959) に基

1 づく制限等はない。

## 3 ② 米国

4 連邦規則集第 21 卷（カッコ内に該当セクションを示す）における間接食品添加  
5 物として、BBP は接着剤の成分（§175.105）、水性・脂肪性食品用及び乾燥食品用  
6 の紙及び板紙の成分（§176.170、§176.180）、架橋ポリエステル架橋促進剤等の  
7 溶剤（§177.2420）、及び原料ポリマー中の可塑剤（§178.3740）への使用が、一部  
8 条件付ではあるが、認められている（FDA 2013）。

9 また、消費者製品安全性改善法 2008（Consumer Product Safety Improvement  
10 Act of 2008 : CPSIA 2008）の§108 に基づくフタル酸エステル類規制により、3 歳  
11 以下の乳幼児の食事を容易にするための子ども用ケア用品に、DEHP、DBP、BBP、  
12 DINP、DIDP 又は DNOP がいずれも 0.1%を超えて含まれてはならないとされて  
13 いる（DINP、DIDP 及び DNOP は暫定禁止措置）。対象製品例として、乳幼児用  
14 ボトル、シッピーカップがある（Consumer Product Safety Commission:CPSC  
15 2011）。

## 17 ③ 欧州連合（EU）

18 委員会規則(EU) No 10/2011 において、食品接触用途のプラスチック材料又は製品  
19 について、以下の条件で BBP を認めている(EU 2011)。

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

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

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

24 (a) 繰返し使用する材料または製品への可塑剤

25 (b) 非脂肪性食品に単回使用する材料または製品の可塑剤

26 ただし、乳児用調整乳、乳幼児用の穀類加工品及びベビーフードは除く

27 (c) 加工助剤、最終製品中濃度 0.1 %以下

## 29 (2) その他

30 国内 水質 要検討項目 目標値 (mg/L) : 0.5 (暫定) (厚生労働省 2014 年 4 月時  
31 点)

### 1 Ⅲ. 安全性に係る知見の概要

#### 2 1. 体内動態

##### 3 (1) 吸収・排泄

##### 4 ①吸収・尿中排泄

5 雄の F344 ラット（体重 150～200 g、各投与群 3 匹）に、放射性同位体である  
6 <sup>14</sup>C で環標識した BBP（[<sup>14</sup>C-ring] BBP）を 2、20、200、又は 2,000 mg/kg 体重  
7 で単回経口投与し、糞及び尿への放射能の排泄が調べられた。2～200 mg/kg 体重  
8 の投与では、投与後 24 時間までに投与放射能の 61～72%が尿中に、13～15%が  
9 糞中に排泄され、投与後 96 時間までに 71～80%が尿中に、18～23%が糞中に排泄  
10 された。これに対して、2,000 mg/kg 体重の投与では投与後 24 時間までに 17%が  
11 尿中に、65%が糞中に排泄され、投与後 96 時間までに 22%が尿中に、72%が糞中  
12 に排泄された。著者らは、2,000 mg/kg 体重の投与における糞中排泄の増加は、投  
13 与された BBP の吸収が不完全であったこと、又は腸肝循環（本項②参照）におけ  
14 る BBP 代謝物の吸収が不完全であったことによると考察している（Eigenberg et al.  
15 1986）。また、EU-RAR（2007）によれば、Lake ら（1978）及び BIBRA（1978）  
16 の報告によると、ラットに [<sup>14</sup>C-ring] BBP を 16、160、又は 1,600 mg/kg 体重で  
17 単回経口投与したところ、投与 5 日後までに投与された BBP の 80%超が尿中に排  
18 泄され、残りのほとんどは糞中に排泄された。

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

23 イヌを用いた試験では、ビーグル犬（成犬、4 頭）に、合計 5,000 mg/kg 体重の  
24 BBP を 4 時間かけて分割経口投与したところ、糞中から未変化の BBP が雄で 88%、  
25 雌で 91%回収された。尿中からは投与量の約 4%がフタル酸として回収され、BBP  
26 は検出されなかった（Erickson 1965）。

27 ヒトにおいては、1 群 8 名の健常者（人種、性別、年齢等不明）に、安定同位体  
28 である重水素標識 BBP（d<sub>4</sub>-BBP）を 0μg、253 μg 又は 506 μg を朝食に混ぜて単  
29 回摂取させ、モノエステル代謝物の尿中排泄量が調べられた。投与後 24 時間まで  
30 の尿中に、重水素標識フタル酸モノベンジル（d<sub>4</sub>-MBzP）が低用量及び又は高用量  
31 投与群でそれぞれ投与量の 67%及び 78%が、重水素標識フタル酸モノブチル（d<sub>4</sub>-  
32 MBP）が高用量投与群でのみ投与量の 6%が検出された。著者らは、ヒトにおける  
33 BBP の主な代謝物は MBzP としており、投与後 24 時間以内に速やかに排泄される

---

<sup>1</sup> 代謝物 6 種は、馬尿酸、フタル酸モノブチル(MBP)、フタル酸モノベンジル(MBzP)、フタル酸カルボキシプロピル、フタル酸及び安息香酸である。

1 としている (Anderson et al. 2001)。

## 3 ②胆汁排泄、腸肝循環

4 ラットにおいて BBP 代謝物の腸肝循環が報告されている。雄の F344 ラットに  
5 [<sup>14</sup>C-ring] BBP を 20 mg/kg 体重で単回静脈内投与すると、投与 4 時間以内に投  
6 与量の 55%の放射能が胆汁中に、34%が尿中に排泄された。胆汁中には BBP 親化  
7 合物は検出されず、グルクロン酸抱合された MBP 及び MBzP (投与量の 26%及び  
8 13%)、遊離型の MBP 及び MBzP (投与量の 1.1%及び 0.9%)、及び未同定の代謝  
9 物 (投与量の 14%) が検出された。投与後 4 時間の尿中にはグルクロン酸抱合され  
10 た MBP 及び MBzP (投与量の 15%及び 2%)、遊離型の MBP 及び MBzP (投与量  
11 の 1.8%及び 0.3%)が検出された。投与後 4 時間の胆汁及び尿中排泄を合わせると、  
12 MBP が 44%に対して MBzP は 16%であった。さらに投与後 24 時間までに、投  
13 与量の 74%が尿中に、19%が糞中に排泄された。なお、投与 24 時間までの尿中  
14 には、モノエステル代謝物のグルクロン酸抱合体及び遊離体がそれぞれ投与量の 11%  
15 及び 42%が排泄された。

16 著者らは、BBP の主要な排泄経路は胆汁であり、胆汁排泄された代謝物は再吸収  
17 され、最終的に尿中に排泄されるとしている (Eigenberg et al. 1986)。胆汁排泄さ  
18 れた代謝物は脱抱合され腸管から再吸収されると考えられる。

## 20 (2) 分布

### 21 ① 組織分布

22 EU-RAR (2007) によれば、Lake ら (1978) 及び BIBRA (1978) の報告によ  
23 ると、ラットに <sup>14</sup>C-BBP を 16、160 又は 1,600 mg/kg 体重で経口投与し、BBP  
24 の体内分布が調べられた。投与 5 日後に組織に残存する放射能を測定したところ、  
25 放射能の大部分は肝臓、腎臓、小腸及び消化管内容物に存在していた。しかし、残  
26 存する放射能はどの組織においても非常に少量であり、組織における BBP の蓄積  
27 を示す証拠はなかった。

28 また、EU-RAR (2007) によれば、Monsanto (1997) の報告によると、未成熟  
29 の雌の Alpk:APf Sprague Dawley (Alpk:APf SD) ラット (20~22 日齢、5 匹/群)  
30 に BBP を 1、10 又は 100 mg/kg 体重で単回経口投与し、投与 24 時間後に BBP  
31 及び BBP 代謝物である MBzP 又は MBP の血漿中濃度が調べられた。BBP と MBzP  
32 いずれも検出限界 (0.04 mg/L) 未満であったが、MBP の血漿中濃度は 100 mg/kg  
33 体重投与において 0.14 mg/L であった。

34 静脈内投与における知見であるが、雄の F344 ラットに <sup>14</sup>C-BBP 20 mg/kg 体重  
35 を単回静脈内投与し、投与後 5 分~24 時間までの体内動態が調べられている。BBP、  
36 その代謝物であるモノエステル代謝物及び総 <sup>14</sup>C の血中放射能は投与後 5 分に最

1 大値（それぞれ投与量の2%未満、10%及び20%）を示した後、速やかに減少し、  
2 血中半減期はBBPで10分、モノエステル代謝物で5.9時間及び総<sup>14</sup>Cで6.3時  
3 間であった。24時間後までの総排泄量は約94%、尿中には74%、糞中には19%  
4 であった。また、総<sup>14</sup>Cは速やかに脳、肺、肝臓、腎臓、脾臓、精巣、小腸、筋肉、  
5 皮膚及び脂肪へと分布し、各組織の放射能は投与後0.5～1時間に最大（投与量の  
6 0.06～22%）に達した後、速やかに減少し、投与24時間後にはほとんど検出され  
7 なくなった。各組織におけるモノエステル代謝物及び総<sup>14</sup>Cの半減期は肝臓、腎臓、  
8 筋肉、皮膚及び小腸で4.5～7.3時間、脂肪、脳、肺、精巣及び脾臓で0.45～3.4時  
9 間であった。著者らは、BBPは脂溶性物質であるが、脂肪組織への蓄積がほとん  
10 ど認められない理由として、速やかに極性が高い代謝物に代謝されるためであると  
11 考察している（Eigenberg et al. 1986）。

## 12 13 ②胎児・母乳への移行

14 妊娠中のラットへのBBP投与により、母体を介して暴露された胎児の精巣中に  
15 モノエステル代謝物が検出されている。SDラットの妊娠12～19日にかけて500  
16 mg/kg体重/日のBBP（1.6 mmol/kg体重/日）<sup>2</sup>を強制経口投与し、最終投与2時  
17 間後の胎児精巣中に、MBP（124 μM）及びMBzP（21 μM）<sup>3</sup>が検出された（Clewell  
18 et al. 2010）。

19 ヒトについては、スウェーデンの女性（中央値29歳、42名）の母乳、血漿（母  
20 乳採取の一週間後に採取）及び尿の調査において、BBP等の検出例が報告されて  
21 いる（暴露源は特定されていない）。試料中のBBP濃度の平均値±標準偏差（範  
22 囲、検出数）<sup>4</sup>は、母乳で0.75±0.80 μg/L（0.06～4.4 μg/L、41/42名）及び血漿で  
23 0.29±0.27 μg/L（0.050～1.4 μg/L、29/36名）であった（尿中濃度の記載はなし）。  
24 モノエステル体<sup>5</sup>については、MBzPは母乳中濃度は0.64±0.63 μg/L（0.50～4.4  
25 μg/L、3/42名）及び尿中に16±10 μg/L（2.2～38 μg/L、38/38名）検出された（MBzP  
26 の血漿中濃度の記載はなし）。MBPは母乳中濃度1.2±1.3 μg/L（0.54～5.7 μg/L、  
27 11/42名）、血漿中濃度1.8±3.3 μg/L（0.54～20 μg/L、17/36名）及び尿中濃度53  
28 ±45 μg/L（5.1～198 μg/L、38/38名）であった（Hogberg et al. 2008）。

29 本試験では数種類のフタル酸エステル及び代謝物の濃度が測定されている。著者  
30 らは、ほとんどの母乳及び血漿サンプルにおいてフタル酸エステル及び代謝物は検

---

<sup>2</sup> BBP分子量に312.4を用いて食品安全委員会器具・容器包装専門調査会がモル数に換算した。

<sup>3</sup> MBP及びMBzPの遊離体を測定。

<sup>4</sup> 不検出検体は検出下限値の1/2を含むとして統計処理された。したがって、ここに記載された検出範囲の最小値は検出下限値の1/2に相当する。

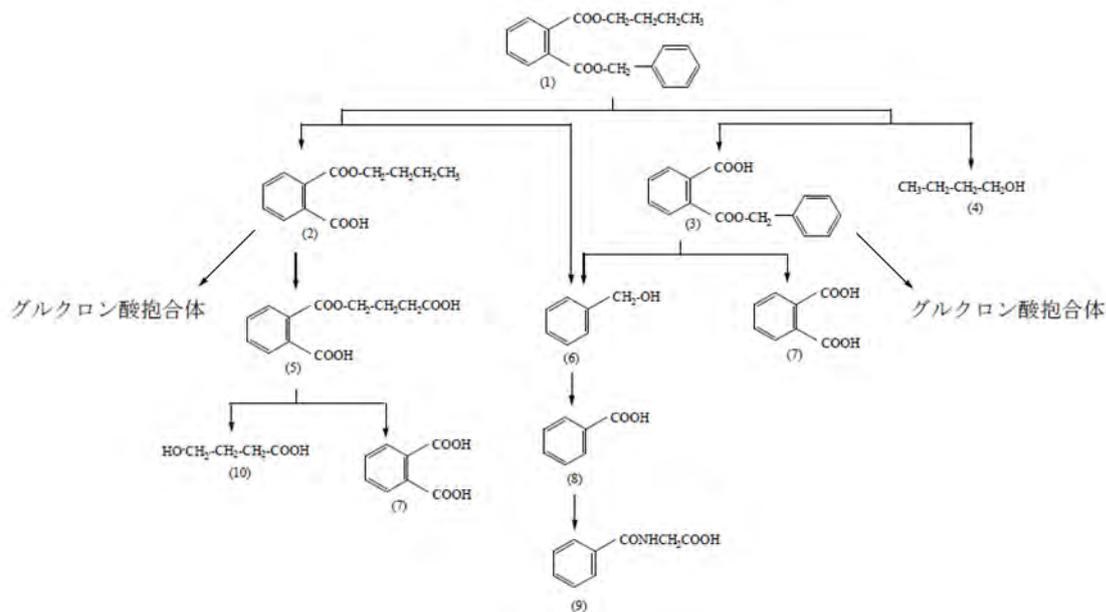
<sup>5</sup> グルクロン酸抱合されていたモノエステル体を酵素により脱抱合後に測定。

1 出限界以下又はそれに近い濃度であったが、全ての尿サンプルにおいてほとんどの  
 2 代謝物が検出限界を超える濃度であったことなどから、尿は母乳及び血漿よりもフ  
 3 タル酸エステル代謝物について有用な情報を与える (more informative) ものであ  
 4 ったとしている。また、母乳及び血液の分析は乳児のフタル酸エステルへの暴露の  
 5 サーベイランスには薦められないとしており、尿はフタル酸エステルのモニタリン  
 6 グに適しているが、母乳を与えている (nursing) 母親の尿中濃度から、乳児の母  
 7 乳を介した暴露を推定することはできないとしている (Hogberg et al. 2008)。

8 日本人の母乳 11 検体の全てから MBP 及び MBzP<sup>6</sup>が検出された。MBP は中央  
 9 値 26.0 μg/L (範囲 1.8~156 μg/L) であり、MBzP は中央値 1.0 μg/L (範囲 0.7~74.3  
 10 μg/L) であった (高取ら 2007)。

### 11 (3) 代謝

12 BBP の生体内における代謝経路は図のように推定されている。



- 15
- |                      |                    |
|----------------------|--------------------|
| (1) BBP              | (2) MBP(フタル酸モノブチル) |
| (3) MBzP(フタル酸モノベンジル) | (4) ブチルアルコール       |
| (5) フタル酸カルボキシプロピル    | (6) ベンジルアルコール      |
| (7) フタル酸             | (8) 安息香酸           |
| (9) 馬尿酸              | (10) 4-ヒドロキシ酪酸     |

16 図 フタル酸ベンジルブチルの代謝経路\* (経済産業省 2007)

\*一部改変

#### 17 ① 加水分解

18  
19  
6 グルクロン酸抱合されていたモノエステル体を酵素により脱抱合後に測定。

1 雄の F344 ラットに [<sup>14</sup>C-ring] BBP を 2、20、200 又は 2,000 mg/kg 体重で単  
2 回経口投与した試験で、尿中排泄されたモノエステル代謝物（遊離体とグルクロン  
3 酸抱合体の合計として）はそれぞれ投与量の 48、42、56 又は 12%であった  
4 (Eigenberg et al. 1986)。また、雄の Wistar Imamichi ラット 2 匹に BBP を 3.6  
5 mmol/kg 体重/日 (1,125 mg/kg 体重/日相当<sup>7</sup>) で 3 日間経口投与し、尿を分析した  
6 試験では、尿中の MBP と MBzP の比は約 5 : 3、BBP 代謝物の遊離体とグルクロン  
7 酸抱合体の比は約 7 : 3 であった (Mikuriya et al. 1988)。

8 雌の Wistar ラット (体重 180~200g、各投与群 5 匹) に、コーン油に溶解した  
9 150、475、780 又は 1,500 mg/kg 体重/日の BBP を 3 日連続で強制経口投与し、各  
10 投与の 24 時間後に尿を採取して尿中代謝物の分析が行われた。その結果、6 種の  
11 BBP 代謝物が同定されたが、親化合物である BBP は検出されなかった。尿中から  
12 回収された総代謝物 (全て遊離体) 中の各代謝物の割合は、MBP が 29~34%、  
13 MBzP が 7~12%、安息香酸の主代謝物である馬尿酸が 51~56%、フタル酸が 2~  
14 3%、 $\omega$ -酸化された MBP であるフタル酸カルボキシプロピルが 1~2%及びごく少  
15 量の安息香酸であった。なお、Eigenberg ら (1986) は、雄の F344 ラットの尿中  
16 からモノエステル誘導体のグルクロン酸抱合体 (投与量の  $\leq 21\%$ ) を検出している  
17 が、雌ラットを用いた本試験ではグルクロン酸抱合された代謝物は検出されなかつ  
18 たら。これについて著者らは、抱合過程に性差がある可能性を示唆している (Nativelle  
19 et al. 1999)。

20 SD ラットの妊娠 12~19 日にかけて 500 mg/kg 体重/日の BBP (1.6 mmol/ kg  
21 体重/日) を強制経口投与し、最終投与 2 時間後の胎児精巣中の遊離モノエステル代  
22 謝物濃度を測定した。その結果、BBP 投与では MBP (124  $\mu$ M) と MBzP (21  $\mu$ M)  
23 が検出された。著者らは、MBP が精巣中の主な代謝物であり、代謝物を比較する  
24 と MBP は MBzP より約の 5 倍高い濃度値であったとしている (Clewel et al. 2010)。

25 ヒトにおいては、1 群 8 名の健常者 (人種、性別、年齢等不明) に、安定同位体  
26 である重水素標識 BBP ( $d_4$ -BBP) を 0  $\mu$ g、253  $\mu$ g 又は 506  $\mu$ g を朝食に混ぜて単  
27 回摂取させ、モノエステル代謝物<sup>8</sup>の尿中排泄量が調べられた。投与後 24 時間まで  
28 の尿中に、重水素標識フタル酸モノベンジル ( $d_4$ -MBzP) が低用量及び高用量投与  
29 群でそれぞれ投与量の 67%及び 78%が、重水素標識フタル酸モノブチル ( $d_4$ -MBP)  
30 が高用量投与群でのみ投与量の 6%が検出された。著者らは、BBP の主な代謝物は  
31 MBzP であり、投与後 24 時間以内にグルクロン酸抱合体として尿中に排泄される

---

<sup>7</sup> BBP 分子量に 312.4 を用いて食品安全委員会器具・容器包装専門調査会が mg/kg 体重/日に換  
算した。

<sup>8</sup> グルクロン酸抱合されていたモノエステル体を酵素により脱抱合後に測定。

1 としている (Anderson et al. 2001)<sup>9</sup>。

2  
3 **【事務局より】**

4 ヒトの試験結果 (Anderson et al. 2001) は、「(1) 吸収・排泄」の項目及び「(3)  
5 代謝 ①加水分解」の項目の2か所に記載し、脚注に再掲と記載しました。記載の  
6 仕方として、いかがでしょうか。

7  
8 **② グルクロン酸抱合**

9 雄の F344 ラット (体重 150~200 g、各投与群 3 匹) に [<sup>14</sup>C-ring] BBP を単  
10 回経口投与した試験では、2、20、200 又は 2,000 mg/kg 体重投与において、尿中  
11 排泄されたモノエステル代謝物は、遊離体でそれぞれ投与量の 27、22、42 及び 10%  
12 であり、グルクロン酸抱合体で投与量の 21、20、14 及び 2%であった。(Eigenberg  
13 et al. 1986)

14  
15 米国の国民健康栄養調査 (NHANES) 1999-2000 における 6 歳以上の男女の尿  
16 サンプル 328 検体を用いて、β-グルクロニダーゼによる前処理の有無により、尿  
17 中の遊離及び総 MBzP が区別して測定された。その結果、各試料における総 MBzP  
18 に遊離体が占める割合は幾何平均で約 7%であった (Silva et al. 2003)。本データ  
19 から、ヒトでは尿中に排泄された MBzP の約 93%はグルクロン酸抱合体と考えら  
20 れる。

21  
22 **【小林専門委員コメント】**

23 加水分解の項でグルクロン酸抱合体のことが述べられており、加水分解とグルク  
24 ロン酸抱合の項目分けが明確になっていないように思います。項目立てが難しかっ  
25 たのではないかと推察いたします。例えば、1. in vivo 試験、2. in vitro 試験、3. BBP  
26 加水分解物の代謝として、加水分解とグルクロン酸抱合をまとめるのはいかがでし  
27 ょうか。

28  
29 **③ ブチルアルコール、ベンジルアルコール (BBP の加水分解物) の代謝**

30 BBP のアルコール代謝物であるブチルアルコールはアルコール脱水素酵素及び  
31 アルデヒド脱水素酵素により、容易に酪酸 (n-ブタン酸) に酸化される  
32 (NTP-CERHR 2003)。さらに、炭素数 3~7 の直鎖飽和脂肪酸は、容易にβ酸化  
33 を受けて代謝経路の中間段階にあるアセチル-CoA に変換される (Di Carlo1990)。

<sup>9</sup> (1) 吸収・排泄に記載 (再掲)。

1 また、BBP のもう一つのアルコール代謝物であるベンジルアルコールは、速やかに  
2 安息香酸へ酸化され、肝臓でグリシン抱合された後、主として馬尿酸（グリシン抱  
3 合体）として排泄される（JECFA 2001）。

#### 4 5 ④ *in vitro* 試験

6 EU-RAR（2007）によれば、Lake ら（1978）及び BIBRA（1978）の報告によ  
7 ると、Albro と Thomas（1973）の方法の改良法により、*in vitro* における雄の SD  
8 ラットの肝臓及び小腸粘膜細胞による [<sup>14</sup>C-ring] BBP の加水分解活性が調べられ  
9 た。その結果、肝臓の非特異的アルカリエステラーゼによる BBP の加水分解速度  
10 は 0.0453 μmol/hr/mg protein であった。また BBP は小腸粘膜細胞のホモジネート  
11 によって速やかに加水分解され、加水分解速度は 1.64 μmol/hr/mg protein であ  
12 った。加水分解生成物は同定できなかったが、遊離型のフタル酸は肝臓及び小腸粘膜  
13 細胞のインキュベーション後の抽出物のいずれにも存在していないようであり、  
14 BBP は MBP 及び/又は MBzP に代謝されることが示された。

15 また、ヒトの肝ミクロソーム画分による BBP のモノエステル代謝物への加水分  
16 解活性が調べられている（Hanioka et al. 2012）。BBP から MBzP への加水分解に  
17 おける  $S_{50}$ 、 $CL_{max}$  及び  $V_{max}^{10}$  は、71.7 μM、91.3 μL/min/mg protein 及び 13.0  
18 nmol/min/mg protein) であった。一方、BBP から MBP への加水分解では、MBzP  
19 への加水分解と比較して、 $S_{50}$  (95.4 μM) は同レベルであったが、 $CL_{max}$  (2.38  
20 μL/min/mg protein) 及び  $V_{max}$  (0.39 nmol/min /mg protein) はいずれも 3%未満  
21 であった。本試験結果は、ヒトの肝ミクロソーム画分による BBP から MBzP への  
22 加水分解速度は BBP から MBP への加水分解速度より高いことを示している。

23 さらに、ヒト、サル、イヌ、ラット、マウスの肝ミクロソーム画分を用いて、BBP  
24 からモノエステル体への加水分解活性に関する種間比較が行われた。ヒト及びイヌ  
25 では MBzP への加水分解活性が MBP より高い（ヒト MBzP への加水分解活性は  
26 75 nmol/min/mg protein であり、MBP への加水分解活性は 2 nmol/min/mg protein  
27 であった）のに対し、サル、ラット及びマウスでは MBP への加水分解活性が MBzP  
28 より高く、BBP から MBzP 及び MBP への生成プロファイルには種差があること  
29 が示唆されている（Takahara et al. 2014）。

30  

---

<sup>10</sup> 酵素反応の速度パラメーターであり、 $V_{max}$ :最大反応初速度、 $S_{50}$ : $V_{max}$  の 50%の速さを与える基  
質濃度、 $CL_{max}$ : 最大クリアランス値（反応速度/気質濃度）を示す（Hanioka et al 2012）

1 **案の1**

2  
3 (4) 体内動態のまとめ

4 ラットへの BBP (2、20、200 又は 2,000 mg/kg 体重) の単回経口投与では、投  
5 与後 24 時間までに投与量の大部分 (75~86%) が尿及び糞中に排泄され、投与 4  
6 日後までにはほぼ全量 (92~98%) が排泄されることから、BBP は速やかに体外  
7 へ排泄されると考えられる。2~200mg/kg 体重の BBP を経口投与した場合、投与  
8 後 96 時間までに 71~80%が尿中に排泄されたが、2000 mg/kg 体重投与の場合は  
9 22%であり、BBP の吸収・排泄に用量による違いがあった。また、20 mg/kg 体重  
10 の BBP を静脈内投与した場合、投与後 24 時間までに 74%が尿中に排泄されたが、  
11 この尿中排泄率は 2、20 又は 200 mg/kg 体重の経口投与の尿中排泄 (投与後 24 時  
12 間までに 61~72%、投与後 96 時間までに 71~80%) と同程度であることから、2  
13 ~200 mg/kg 体重の経口投与では、BBP はほぼ完全に吸収されると推測される。  
14 (Eigenberg et al. 1986)。ヒトでは、経口投与後 24 時間までに投与量 (253 又は  
15 506 µg/人) の 67~84%がモノエステル代謝物 (MBzP 及び MBP) として尿中に  
16 排泄された (Anderson et al. 2001)。  
17

18 **【横井専門委員コメント】**

19 高用量の 2000mg/kg 体重投与の記載は不要ではないでしょうか。論文では、2000  
20 の排泄は高用量のため、代謝酵素の飽和が起きているのではないかと述べていま  
21 す。(事務局: Eigenberg et al. 1986 p455 より抜粋 “Conjugation pathways can be  
22 saturated (Sundheimer and Brendel, 1983), and the high doses combined with  
23 the rapid metabolism may have been sufficient to saturate the glucuronidation  
24 of the monophthalates.”)

25  
26 また、ラットへの経口投与では、投与 5 日後に肝臓、腎臓、小腸及び消化管内容  
27 物に残存していたが、非常に微量であり、組織における BBP の蓄積はなかった  
28 (EU-RAR 2007))。

29 経口投与された BBP は加水分解によりモノエステル体である MBP または  
30 MBzP へと代謝され、ラットではこの反応は腸管壁や肝臓で起きていると考えられ  
31 る (EU-RAR 2007)。ラットでは尿中排泄される MBP と MBzP との比率は約 3:1  
32 であった (Eigenberg et al. 1986、Mikuriya et al. 1988、Nativelle et al. 1999)。  
33 ラットにおける BBP の代謝とは対照的に、ヒトでは BBP は主に MBzP (67~78%)  
34 へと代謝され、この反応は少なくとも肝臓で起きている可能性がある (Anderson et  
35 al 2001、Hanioka et al. 2012、Takahara et al. 2014)。また、妊娠ラットへの経  
36 口投与により、胎児の精巣中に MBP 及び MBzP が検出されていることから、BBP

1 又はそのモノエステル代謝物の胎盤通過が示されている (Clewel et al. 2010)。ま  
2 た、ヒトの母乳から BBP、MBzP、MBP が検出されているが (暴露源は特定され  
3 ていない)、MBzP 及び MBP については、尿中濃度の方が高く、尿は母乳よりも  
4 有用な情報が得られることが示されている。(Hogberg et al. 2008)

5 ヒトでは尿中排泄された MBzP の約 93%がグルクロン酸抱合体と考えられる  
6 (Silva et al. 2003)。ラットでは、モノエステル体のグルクロン酸抱合体の生成に  
7 性差がある可能性が示唆されているが (Nativelle et al. 1999)、ヒトでの性差は明  
8 らかではない。

9  
10 **【横井専門委員コメント】**

11 「体内動態のまとめ」では、数値の記載を減らしてもいいのではないですか。

12  
13  
14 **案の2**

15  
16 (4) 体内動態のまとめ

17 ラットへの ~~BBP (2、20、200 又は 2,000 mg/kg 体重)~~ の単回経口投与では、  
18 投与後 24 時間までに投与量の大部分 (75~86%) が尿及び糞中に排泄され、投  
19 与 4 日後までにはほぼ全量 (92~98%) が排泄されることから、BBP は速やかに  
20 体外へ排泄されると考えられる。~~2~200mg/kg 体重の BBP を経口投与した場合、~~  
21 ~~投与後 96 時間までに 71~80% が尿中に排泄されたが、2000 mg/kg 体重投与の場~~  
22 ~~合は 22% であり、BBP の吸収・排泄に用量による違いがあった。~~ また、20 mg/kg  
23 体重の BBP を静脈内投与した場合、投与後 24 時間までに 74% が尿中に排泄され  
24 たが、この尿中排泄率は ~~2、20 又は 200 mg/kg 体重の経口投与の尿中排泄 (投与~~  
25 ~~後 24 時間までに 61~72%、投与後 96 時間までに 71~80%)~~ と同程度であるこ  
26 とから、~~2~200 mg/kg 体重の経口投与では、BBP はほぼ完全に吸収されると推測~~  
27 ~~される。~~ (Eigenberg et al. 1986)。ヒトでは、経口投与後 24 時間までに投与量  
28 (253 又は 506 µg/人) の 67~84% がモノエステル代謝物 (MBzP 及び MBP)  
29 として尿中に排泄された。また、ラットへの経口投与では、投与 5 日後に肝臓、  
30 腎臓、小腸及び消化管内容物に残存していたが、非常に微量であり、組織におけ  
31 る BBP の蓄積はなかった (EU-RAR 2007))。

32 経口投与された BBP は加水分解によりモノエステル体である MBP または  
33 MBzP へと代謝され、ラットではこの反応は腸管壁や肝臓で起きていると考えら  
34 れる (EU-RAR 2007)。ラットでは尿中排泄される MBP と MBzP との比率は約  
35 3 : 1 であった (Eigenberg et al. 1986、Mikuriya et al. 1988、Nativelle et al.  
36 1999)。ラットにおける BBP の代謝とは対照的に、ヒトでは BBP は主に MBzP

1 (67~78%) へと代謝され、この反応は少なくとも肝臓で起きている可能性が  
2 ある (Anderson et al 2001、Hanioka et al. 2012、Takahara et al. 2014)。また、  
3 妊娠ラットへの経口投与により、胎児の精巣中に MBP 及び MBzP が検出されて  
4 いることから、BBP 又はそのモノエステル代謝物の胎盤通過が示されている  
5 (Clewell et al. 2010)。また、ヒトの母乳から BBP、MBzP、MBP が検出され  
6 ているが (暴露源は特定されていない)、MBzP 及び MBP については、尿中濃  
7 度の方が高く、尿は母乳よりも有用な情報が得られることが示されている  
8 (Hogberg et al. 2008)。  
9 ヒトでは尿中排泄された MBzP の約 93% がグルクロン酸抱合体と考えられる  
10 (Silva et al. 2003)。ラットでは、モノエステル体のグルクロン酸抱合体の生  
11 成に性差がある可能性が示唆されているが (Nativelle et al. 1999)、ヒトでの性  
12 差は明らかではない。

1 2. 実験動物等における影響

2

3 3. ヒトにおける影響

4

5 IV. ヒトに対する暴露量の推定

6

7 V. 国際機関等の評価

8 1. 国際がん研究機関 (IARC)

9 IARC (International Agency for Research on Cancer) は BBP について 1981 年、  
10 1987 年及び 1998 年に評価を行っている<sup>11</sup>。1998 年に新たなデータを追加して行っ  
11 た再評価では、IARC は BBP の発がん性を、ヒトに対して「証拠は不十分」、実験動  
12 物に対して「証拠は限定的」と評価し、グループ 3：ヒトに対する発がん性について  
13 分類できない (not classifiable as to its carcinogenicity to humans) に分類した。  
14 (IARC 1999)

15

16 2. 米国

17 (1) 米国環境保護庁 (US EPA)

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

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

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

20 1) 報告書 (NTP 1985) データより、体重を約 300g、1 日当たりの摂餌量を 17g として EPA/IRIS が  
21 算出。

22 2) 不確実係数：種内の感受性の違いに 10、種間変動に 10、亜慢性から慢性 NOAEL への外挿に 10

23

24 ② 発がん性 (EPA/IRIS 1993)

25 EPA は、103 週間混餌投与発がん性試験 (NTP 1982) での雌ラットにおける単核  
26 細胞白血病 (MNCL) の統計学的に有意な増加に基づき、BBP を分類 C：ヒトに対  
27 する発がん物質である可能性がある (possible human carcinogen) と評価している。  
28 ただし、雄ラットにおける MNCL の発現は不明 (inconclusive) であり、マウスで

<sup>11</sup> 1987 年の評価は 1981 年の評価のモノグラフ (IARC1982) における知見 (evidence) のみを  
検討したものである (IARC 1987)。

1 は認められていないと付け加えている。

2 なお、この MNCL の発現頻度には用量反応データが得られなかったため、BBP に  
3 よるヒトの発がんリスクの定量的推定は行われていない。

## 4 (2) 米国環境健康科学研究所 (NIEHS)

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

6 2000 年に CERHR (Center for The Evaluation Of Risks To Human  
7 Reproduction) の専門家パネルによる報告書がとりまとめられ、これを踏まえて  
8 2003 年に NTP (National Toxicology Program) は BBP の生殖発生影響に関する  
9 モノグラフを公表した。(NTP-CERHR 2003)

10 NTP は、高用量の BBP (典型的には 1,000 mg/kg 体重/日以上) によりラット、  
11 マウスに発生毒性 (胎児死亡、成長遅延、骨格/内臓/外部奇形) 及び雄ラットに生  
12 殖毒性 (精子数減少、精巣の組織変性、授精能低下) を認め、雌への生殖毒性は明  
13 確ではないとした。CERHR の専門家パネルの報告では、入手できた発生毒性試験  
14 の中で最も低い NOAEL はマウスで 182 mg/kg 体重/日 (Price et al. 1990)、ラッ  
15 トで 185 mg/kg 体重/日 (Ema et al. 1990) であった。NTP は、CERHR の専門家  
16 パネル報告後に公表された試験結果 (Nagao et al. 2000、Piersma et al. 2000、Gray  
17 et al. 2000) を検討したところ、Nagao ら (2000) によるラット 2 世代生殖毒性  
18 試験において 100mg/kg 体重/日以上で出生時体重の減少等が認められ、最低用量  
19 の 20 mg/kg 体重/日では発生影響はみられないと報告があった。

20 NTP はヒトの発生又は生殖が BBP 暴露によって有害影響を受ける可能性につ  
21 いて懸念のレベルを次のように結論している。すなわち、20 mg/kg 体重/日でラッ  
22 トに影響がみられなかったこと (Nagao et al. 2000) 及び、米国の出産年齢の女性  
23 の BBP の推定暴露量 (中央値 1.2; 95%タイル値 4.5; 最高値 7.8 µg/kg 体重/日 :  
24 Kohn et al. 2000 ) に基づき、胎児および子どもの発生影響について最小限の懸念  
25 (minimal concern) があるとした。また、生殖影響については、成人男性 (米国  
26 の一般集団 : 中央値 0.88; 95%タイル値 4.0; 最高値 29 µg/kg 体重/日 : Kohn et al.  
27 2000 ) には無視できる程度の懸念 (negligible concern) があると結論したが、成  
28 人女性にはデータが不十分なため結論を出せないとした。

## 29 3. 欧州連合 (EU)

### 30 (1) 欧州食品安全機関 (EFSA)

31 EFSA (European Food Safety Authority) は食品接触材料に用いられる BBP  
32 の再評価を行い、2005 年に意見書を公表した (EFSA 2005)。従来の暫定 TDI 0.1  
33 mg/kg 体重/日はげっ歯類肝臓におけるペルオキシゾーム増殖に基づいた値  
34 (Scientific Committee for Food 1995) であった。このエンドポイントはヒトのリ  
35  
36

1 スク評価には関連性がないとの近年の科学的共通認識を背景に、EFSA は入手可能  
2 な毒性学的証拠を検討した結果、生殖及び発生に対する影響が BBP のリスク評価  
3 の基盤となる最も感受性の高いエンドポイントであると結論した。

4 この 10 年間に実施された極めて重要と考えられたラットの繁殖試験 (NTP  
5 1997a、Nagao et al. 2000、Piersma et al. 2000、Tyl et al. 2001、2004) では、  
6 雄の生殖発生に対する臨界影響の NOAEL 又は LOAEL は、20~100 mg/kg 体重/  
7 日の範囲にあった。EFSA は、BBP の精巣毒性に関する Tyl らの多世代試験(2001、  
8 2004)において 250 mg/kg 体重/日 (NOAEL 50 mg/kg 体重/日) で生じた出生時の  
9 F1・F2 雄児の AGD 短縮に基づき、NOAEL 50 mg/kg 体重/日に不確実係数 100  
10 を適用し、TDI を 0.5 mg/kg 体重/日と設定した。

11 食事を介した BBP 暴露量の推定には、英国及びデンマークにおいて調査された  
12 食品及び食事に含まれる BBP 濃度が用いられた。英国の調査では、食事由来の BBP  
13 摂取量の平均値及び 97.5 パーセンタイル値は、成人集団でそれぞれ 0.1 及び 0.3  $\mu$   
14 g/kg 体重/日 (体重 60 kg と仮定) であった (MAFF 1996)。デンマークの調査で  
15 は、成人 (体重 70 kg と仮定) の BBP 暴露量の平均値は 0.3~0.4  $\mu$  g/kg 体重/日、  
16 測定された BBP 濃度の最高値に基づく暴露量は 4.5  $\mu$  g/kg 体重/日と推定された  
17 (Petersen and Breindahl, 2000)。別のデンマークの調査では、デンマーク地域に  
18 おける経口摂取量は成人では 1  $\mu$  g/kg 体重/日、1~6 歳では 5.9  $\mu$  g/kg 体重/日、  
19 及び 7~14 歳では 2.4  $\mu$  g/kg 体重/日と推定された。乳児用調製粉乳からの摂取量  
20 は 6 ヶ月未満の乳児では 1.6  $\mu$  g/kg 体重/日であり、6 ヶ月以上の乳児では 0.7  $\mu$   
21 g/kg 体重/日で、直接消費用ベビーフードを含めても 0.9  $\mu$  g/kg 体重/日未満である  
22 と推定された (Müller et al. 2003)。

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

## 25 26 (2) 欧州化学物質局 (ECB)

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

1 反復投与毒性については、経口経路ではラット 3 か月間混餌投与試験における雄  
2 ラットの肝臓、腎臓、膵臓への影響に基づく NOAEL 151 mg/kg 体重/日 (Hammond  
3 et al. 1987)、吸入及び経皮経路ではラット 13 週間吸入暴露試験における雌雄の肝  
4 臓及び腎臓への影響に基づく NOAEC 218 mg/m<sup>3</sup> (Monsanto 1982) が選択された。  
5 また、生殖毒性にはラット 2 世代強制経口投与試験における雄性生殖器への影響に  
6 基づく NOAEL 100 mg/kg 体重/日 (Nagao et al. 2000) が選択された。発生毒性  
7 にはラット 2 世代混餌投与試験における F1 及び F2 の AGD 短縮に基づく NOAEL  
8 50 mg/kg 体重/日 (Tyl et al. 2004) が選択された。なお、MOS 算出には生体利用  
9 率 (経口及び吸入経路 100%、経皮経路 5%) が考慮された。

10 MOS を算出した結果、労働者、消費者、環境を介した暴露のいずれに関しても  
11 MOS は十分であり、EU は「現時点では、更なる情報/試験の必要はなく、また既  
12 に実施されているリスク低減措置以上の措置を実施する必要はない」と結論した。  
13 なお、飲食に起因する暴露に関する最小の MOS は、包装食品及び乳幼児用調整乳  
14 による消費者暴露の 49,000 (子どもが対象、乳幼児用調整乳等の BBP 濃度に基づ  
15 く推定摂取量は 0.00102mg/kg 体重/日、発生毒性の NOAEL から算出)、環境から  
16 の暴露に関する最小の MOS は、2,750 (1~2 歳児が対象、尿中代謝物最大値に基  
17 づく推定摂取量は 0.0182mg/kg 体重/日、発生毒性の NOAEL から算出)であった。  
18 また、BBP 又は他のフタル酸エステルに対する環境レベルでの母体暴露と男子新  
19 生児の AGD との間に負の関連を示した最近の疫学研究 (Swan et al. 2005) につ  
20 いて言及し、この研究はサンプルサイズが小さいため、この問題に関しては更なる  
21 調査が必要であり、新たな研究成果は BBP のリスク評価に取り入れるべきとして  
22 いる。

### 23 (3) 欧州化学物質庁 (ECHA)

24 化学物質の登録・評価・認可・制限に関する規則 (REACH 規則) において、可  
25 塑材として DEHP、BBP、DBP 又はフタル酸ジイソブチル (DIBP) のうち一つ  
26 又はそれ以上を、0.1%を超えて含有する室内製品及び皮膚や粘膜に接触する可能  
27 性のある製品の上市の禁止がデンマークより提案された。リスク評価委員会 (RAC)  
28 は、スクリーニング (first tier) リスク評価として、ヒトの健康リスクの低減にこ  
29 の制限が適切かどうか検討し、2012 年に意見書を公表した (ECHA 2012a)。

30 RAC は、これら 4 種のフタル酸エステルの最も感受性の高いエンドポイントと  
31 考えられる抗アンドロゲン様の作用機序を介した生殖毒性について、動物データに  
32 おける NOAEL 又は LOAEL にアセスメント係数を適用して導出無影響レベル<sup>12</sup>  
33

---

<sup>12</sup> DNEL (Derived No-Effect Levels) は、動物試験における NOAEL 又は LOAEL をアセスメント係数 (種差、個体差等の不確実性を示す) で除した値 (ECHA 2012a)。

1 (DNEL) を求めた。また、暴露媒体 (室内空気・ダスト・食品・消費者製品) 中  
2 の濃度等に基づく暴露量と、ヒト集団の尿中代謝物データに基づく暴露量が推定さ  
3 れた。リスク判定は、ヒトの推定暴露量を DNEL で除したリスク判定比<sup>13</sup> (RCR)  
4 を算出することによって行われた。フタル酸エステル 4 種を合わせた暴露に対する  
5 判定には、ハザードインデックス法<sup>14</sup>を選択し、4 種の RCR の総計を求めた。

6 ECHA (European Chemicals Agency) は BBP の最も感受性の高いエンドポイン  
7 トは雄ラットの AGD 短縮とし、これに基づき 2 世代試験 (Nagao et al. 2000、  
8 Tyl et al. 2004、Aso et al. 2005) を検討した。その結果、Tyl ら (2004) によるラ  
9 ット 2 世代試験における雄児の AGD 短縮に基づく NOAEL 50 mg/kg 体重/日を  
10 DNEL 導出に採用した。この値にアセスメント係数 100 (種差 10、個体差 10) を  
11 適用し、DNEL を 0.5 mg/kg 体重/日と導出した。

12 現実的な最悪ケースシナリオにおける食品を介した BBP 暴露 (97.5 パーセンタ  
13 イル値は、2 歳児で 1.3  $\mu$ g/kg 体重/日、6~7 歳児で 0.9  $\mu$ g/kg 体重/日、成人で  
14 0.5  $\mu$ g/kg 体重/日) に対して RCR を算出すると、2 歳児、6~7 歳児及び成人で、  
15 それぞれ 0.003、0.002 及び 0.001 となった。一方、ヒトの尿中代謝物データから  
16 推定 (Fredericksen et al. 2011、Koch 2011、Wittassek et al. 2007) された暴露  
17 量 (95 パーセンタイル値は、子どもで 3.35  $\mu$ g/kg 体重/日、成人で 0.75  $\mu$ g/kg  
18 体重/日) に対する RCR は、BBP について子どもで 0.007、成人で 0.002 であった。  
19 また、4 種の RCR 総計は子どもで 1.59、成人で 1.23 となり、1 を超過していた。  
20 しかし、RAC は、この結果は尿を採取した 2007 年の状況に基づく値であり、ヨー  
21 ロッパでの最近数 10 年のこれら 4 種のフタル酸エステルの使用は着実に減少して  
22 おり、体内負荷量の減少 (Goen et al 2011 等) に影響を与えていると考えられる  
23 ため、現時点の RCR はかなり低くなると予測している。

24 以上より RAC は、入手可能なデータは現時点においてこれら 4 種のフタル酸エ  
25 ステルの複合暴露によるリスクがあることを示していないことから、デンマークか  
26 ら提案された上述の規制措置は正当化されず、支持しないとの見解を示した。

#### 27 28 4. オーストラリア

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

---

<sup>13</sup> RCR (Risk characterization Ratio) 、ある化学物質の RCR が 1 を超えると、その化学物質  
のリスクは制御されていないことを示す。

<sup>14</sup> ハザードインデックス =  $\sum C_i/DNEL_i$ 、 $C_i$ : 含まれる化学物質  $i$  の混合物中濃度又は推定暴露量、  
 $DNEL_i$ : 含まれる化学物質  $i$  の DNEL。ハザードインデックスが 1 を超えると、そのリスクは  
制御されていないことを示す。

1 NICNAS は BBP の有害性評価を行い、2008 年に評価文書を公表した(NICNAS  
2 2008)。

3 BBP の実験動物に対する経口暴露での急性毒性は低い。ラットの 3 か月混餌試験  
4 (Hammond et al. 1987) では、雄における相対腎重量増加並びにすい臓及び肝臓の  
5 組織変化に基づき LOAEL は 381mg/kg 体重/日、NOAEL は 151mg/kg 体重/日であ  
6 った。また複数の反復投与試験で肝にペルオキシゾーム増殖がみられた。遺伝毒性試  
7 験結果を総合的にみて BBP は遺伝毒性を持たないと考えられる。発がん性試験では  
8 ラットに単核細胞白血病 (NTP 1982 a) 及び膵臓の腺房細胞腺腫及び癌腫、膀胱腫瘍  
9 (NTP 1995) が報告されているが、動物に対する発がん性の証拠は限定的であると  
10 した。

11 BBP の生殖、繁殖、発生毒性についてヒトのデータは結論を導くには不十分であっ  
12 た。実験動物では BBP の経口暴露後に、交配及び繁殖指標の低下、精巣重量の低下、  
13 精巣の組織変化及びホルモン変化が報告されており、ほとんどのラット試験では、こ  
14 れらの影響は全身毒性が生じる用量以上の用量で生じていた。NICNAS は 2 世代試験  
15 (Aso et al. 2005) における F1 世代の小型精巣、びまん性精細管萎縮、ライディッ  
16 ヒ細胞の過形成に基づき、BBP の繁殖影響の LOAEL を 400 mg/kg 体重/日、NOAEL  
17 を 200 mg/kg 体重/日とした。また、ラットやマウスを用いた発生毒性試験では BBP  
18 に抗アンドロゲン様作用 (雄児の精巣重量低下、AGD 短縮、精巣下降の遅延) がみ  
19 られた。NICNAS はラットの 2 世代試験 (Tyl et al. 2004) において、母動物毒性を  
20 伴わずに、250 mg/kg 体重/日から雄の F1・F2 にみられた、統計学的に有意で用量相  
21 関的な AGD の短縮に基づき、BBP の発生毒性の NOAEL を 50 mg/kg 体重/日とした。  
22 また発生毒性の LOAEL は、別の 2 世代試験 (Aso et al. 2005) で F1 雄及び F2 雌雄  
23 に体重減少が、F2 雄に AGD 短縮がみられた 100 mg/kg 体重/日とした。

24

## 25 5. 日本

### 26 (1) 厚生労働省厚生科学審議会

27 水質基準の見直しに際し、平成 15 年 (2003 年) の厚生科学審議会生活環境水道部  
28 会水質管理専門委員会において BBP の検討が行われた。(厚生労働省 2003)

29 2 世代繁殖試験 (Nagao et al. 2000) において、雌雄の SD ラットに 20、100 また  
30 は 500 mg/kg 体重/日の BBP を経口投与したところ、100 mg/kg 体重/日の次世代 (F1)  
31 で出生時の雌雄の児体重の低下が観察された。この試験から得られた無毒性量は 20  
32 mg/kg 体重/日は現在のところ最も低い無毒性量として報告されており、TDI 設定の根  
33 拠とすることは適切であり、不確実係数は通常の 100 (種差: 10、個体差: 10) を用  
34 いて TDI を暫定的に 200 µg/kg 体重とすることが妥当と考えられるとされた。

35

## 1 (2) 化学物質の初期リスク評価書 (CERI・NITE)

2 化学物質排出把握管理促進法の対象化学物質として BBP の初期リスク評価が実施  
3 され、2007年に評価書が公表された (CERI (一般財団法人 化学物質評価研究機構)・  
4 NITE (独立行政法人 製品評価技術基盤機構) 2007a)。ヒト健康に対する評価は BBP  
5 の NOAEL を推定ヒト摂取量で除した暴露マージン (MOE) を求め、NOAEL の不  
6 確実さ (不確実係数) と比較することによりリスクが判定された。

7 BBP は主に大気、飲料水及び食物 (魚類) を通じてヒトに摂取されると推定され、  
8 吸入及び経口経路における成人の推定摂取量は 0.12 及び 0.14  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日とされた。

9 MOE 算出に用いる毒性評価値として、反復投与毒性については、吸入経路ではラ  
10 ット 13 週間吸入試験における肝臓及び腎臓重量の増加を指標とした NOAEL 218  
11  $\text{mg}/\text{m}^3$  (Hammond et al. 1987) が、また、経口経路ではラット 106 週間経口投与試  
12 験における腎臓相対重量の増加を指標とした LOAEL 120  $\text{mg}/\text{kg}$  体重/日 (NTP 1997a)  
13 が採用された。生殖毒性については、強制経口投与による 2 世代生殖毒性試験におけ  
14 る F0 世代の雄の血清卵胞刺激ホルモン濃度増加、雌の腎臓重量増加、卵巣重量減少  
15 及び F1 雌雄の出生時体重の低値を指標とした NOAEL 20  $\text{mg}/\text{kg}$  体重/日 (Nagao et al.  
16 2000) が採用された。不確実係数<sup>15</sup>には種差 10 及び個人差 10 のほかに、根拠データ  
17 に応じて、試験期間が短いため 5 又は、LOAEL から NOAEL への外挿のための 10  
18 が追加された。

19 評価の結果、反復投与毒性に対する MOE は吸入経路における 240,000 及び経口経  
20 路における 860,000 であり、これらはそれぞれの不確実係数積である 500 及び 1,000  
21 より大きいこと、生殖毒性に対する MOE は 140,000 であり、不確実係数積 100 より  
22 大きいことから、いずれについても BBP は現時点の環境中濃度ではヒト健康に悪影  
23 響を及ぼすことはない<sup>16</sup>と判断された。

24

25

## 26 VI. 食品健康影響評価

27

---

<sup>15</sup> 化学物質の初期リスク評価指針 Ver 2.0 では、不確実係数の決定の基準は ICH (1998) に基づくとされている (CERI・NITE 2007b)

<sup>16</sup> 化学物質の初期リスク評価指針 Ver 2.0 では、 $100 < \text{不確実係数積} \leq 10,000$ かつ  $\text{MOE} > \text{不確実係数積}$  の場合の判定に該当する (CERI・NITE 2007b)

1 <別紙：略号等>

略号	日本語名称
AGD	肛門生殖突起間距離
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BBP	フタル酸ベンジルブチル
CERHR	ヒト生殖リスク評価センター
CPSC	米国消費者製品安全委員会
DBP	フタル酸ジブチル
DEHP	フタル酸ビス (2-エチルヘキシル)
DIBP	フタル酸ジイソブチル
DIDP	フタル酸ジイソデシル
DINP	フタル酸ジイソノニル
DMP	フタル酸ジメチル
DNEL	導出無影響レベル
DNOP	フタル酸ジオクチル
DUP	フタル酸ジウンデシル
ECHA	欧州化学物質庁
EFSA	欧州食品安全機関
EPA	環境保護庁
FDA	米国食品医薬品庁
IARC	国際癌研究機構
IPCS	国際化学物質安全性計画
LOAEL	最小毒性量
MBP	フタル酸モノブチル
MBzP	フタル酸モノベンジル
MNCL	単核球白血病
MEHP	フタル酸モノ (2-エチルヘキシル)
MEP	フタル酸モノエチル
MMP	フタル酸モノメチル
MOS	安全マージン
NHANES	米国国民健康栄養調査
NICNAS	オーストラリア工業化学品届出・審査制度当局
NIEHS	米国環境健康科学研究所
NOAEL	無毒性量
NTP	米国国家毒性プログラム
PA	フタル酸

PVC	ポリ塩化ビニル
RAC	リスク評価委員会
RCR	リスク判定比
TC	総コレステロール
TDI	耐容一日摂取量
UNEP	国際連合環境計画
WHO	世界保健機関

1

## 1 <参照>

- Agarwal DK, Maronpot RR, Lamb JC, Kluwe WM. Adverse effects of butyl benzyl phthalate on the reproductive and hematopoietic systems of male rats. *Toxicology*. 1985; 35: 189-206.
- Anderson WAC, Castle L, Scotter MJ, Massey RC, Springall C: A biomarker approach to measuring human dietary exposure to certain phthalate diesters. *Food Addit Contam* 2001; 18: 1068-1074
- Butala JH, David RM, Gansc G, McKee RH, Guoe TL, Peachee VL, White Jr. KL. Phthalate treatment does not influence levels of IgE or Th2 cytokines in B6C3F1 mice. *Toxicology*. 2004: 201; 77-85.
- CERI・NITE (財団法人化学物質評価研究機構・独立行政法人製品評価技術基盤機構): 化学物質の初期リスク評価書 Ver. 1.0 No. 204 フタル酸 n-ブチルベンジル (2007a)
- CERI・NITE: 化学物質の初期リスク評価指針 Ver. 2.0 2007 b (委託元 独立行政法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構)
- Clewell RA, Campbell JL, Ross SM, Gaido KW, Clewell III HJ, Andersen ME : Assessing the relevance of in vitro measures of phthalate inhibition of steroidogenesis for in vivo response. *Toxicology in Vitro* 2010; 24: 327-334
- Consumer product safety improvement act of 2008 Public Law 110-314 Aug. 14 2008
- CPSC (Consumer Product Safety Commission ) : FAQs: Bans on Phthalates in Children's Toys November 15, 2011.  
<http://www.cpsc.gov/Regulations-Laws--Standards/CPSIA/Phthalates/FAQs-Bans-on-Phthalates-in-Childrens-Toys/>
- CPSC:(Consumer Product Safety Commission) :Toxicity review for Butylbenzyl phthalate(BBP), 2010
- Dearman RJ, Betts CJ, Beresford L, Bailey L, Caddick HT, Kimber I. Butyl benzyl phthalate: effects on immune responses to ovalbumin in mice. *J. Appl. Toxicol.* 2009; 29; 118-125
- Di Carlo FJ: Structure-activity relationships (Sar) and structure-metabolism relationships (Smr) affecting the teratogenicity of carboxylic acids. *Drug Metab Rev* 1990; 22: 441-449
- ECHA(European Chemicals Agency): Committee for Risk Assessment (RAC) Committee for Socio-economic Analysis(SEAC) Background document to the Opinion on an Annex XV dossier proposing restrictions on four phthalates  
ECHA/RAC/RES-O-0000001412-86-07/S1 ECHA/RAC/RES-O-0000001412-86-10/S2  
Adopted 5 Dec 2012b
- ECHA(European Chemicals Agency): Committee for Risk Assessment (RAC) Opinion on an Annex XV dossier proposing restrictions on four phthalates  
ECHA/RAC/RES-O-0000001412-86-10/F Adopted 15 June 2012a
- EFSA (European Food Safety Authority): Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC) on a request from the Commission related to Butylbenzylphthalate(BBP) for use in food contact materials, *The EFSA Journal* 2005; 241: 1-14
- Eigenberg DA, Bozigian HP, Carter DE, Sipes IG. Distribution, excretion, and metabolism of butylbenzyl phthalate in the rat. *J Toxicol Environ Health*. 1986; 17: 445-456.

- Elsisi AE, Carter DE, Sipes IG: Dermal absorption of phthalate diesters in rats. *Fundam Appl Toxicology* 1989; 12: 70-77
- EPA/IRIS (US Environmental Protection Agency / Integrated Risk Information System): Butyl benzyl phthalate (CASRN 85-68-7) . Oral RfD assessment last revised 1993, Carcinogenicity assessment last revised 1993 <http://www.epa.gov/iris/>
- Erickson NG: The metabolism of diphenyl phthalate and butylbenzyl phthalate in the beagle dog. Doctoral dissertation, Northwestern University 1965: 26; 3014-3015
- EU RAR (European Union Risk Assessment Report): benzyl butyl phthalate (BBP) CAS No: 85-68-7 EINECS No: 201-622-7, European Commission 2007
- FDA (US Food and Drug Administration): 21CFR (Code of Federal Regulations title 21) Last updated: 2013 <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcr/cfrsearch.cfm>
- Hamond BG, Levinskas GL, Robinson EC, Johannsen FR. A Review of the subchronic toxicity of butyl benzyl phthalate. *Toxicology and Industrial Health*.1987; 3; 79-98.
- Hanioka N, Takahara Y, Takahara Y, Tanaka-Kagawa T, Jinno H, Narimatsu S: Hydrolysis of di-n-butyl phthalate, butylbenzyl phthalate and di(2-ethylhexyl) phthalate in human liver microsomes. *Chemosphere* 2012; 89: 1112-1117
- Hogberg J, Hanberg A, Berglund M, Skerfving S, Remberger M, Calafat AM et al: Phthalate diesters and their metabolites in human breast milk, blood or serum, and urine as biomarkers of exposure in vulnerable populations. *Environ Health Perspect* 2008; 116: 334-339.
- IARC (International Agency for Research on Cancer): “Butyl benzyl phthalate” Some Chemicals that Cause Tumours of the Kidney or Urinary Bladder in Rodents and Some Other Substances IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum 1999; 73: 115-129
- IARC: “Butyl benzyl phthalate” Some Industrial Chemicals and Dyestuffs, IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum 1982;29: 193-201
- IARC: Overall Evaluations of arcinogenicity: An Updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42, IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum 1987; Suppl 7: 59
- IPCS (International Programme On Chemical Safety): Concise International Chemical Assessment Document(CICAD)17 BUTYL BENZYL PHTHALATE , 1999
- JECFA: FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives: Safety Evaluation Of Certain Food Additives And Contaminants Benzyl Derivatives. WHO Food Additives Series, No. 48, 2001, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v48je14.htm>
- Kwack SJ, Han EY, Park JS, Bae JY, Ahn IY, Lim SK, et al. Comparison of the Short Term Toxicity of Phthalate Diesters and Monoesters in Sprague-Dawley Male Rats. *Toxicol. Res.*2010; 26; 75-82.
- Kwack SJ, Kim KB, Kim HS, Lee BM. Comparative Toxicological Evaluation of Phthalate Diesters and Metabolites in Sprague-Dawley Male Rats for Risk Assessment. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A: Current Issues* 2009; 72; 1446–1454.
- Mikuriya H, Ikemoto I, Tanaka A: Urinary Metabolites Contributing to testicular Damage induced by butylbenzyl phthalate. *Jikeikai Med. J* 1988; 35: 403-409

Nativelle C, Picard K, Valentin I, Lhuguenot JC, Chagnon MC. Metabolism of n-butyl benzyl phthalate in the female Wistar rat. Identification of new metabolites. *Food Chem Toxicol.* 1999; 37: 905-917

NICNAS (National Industrial Chemicals Notification And Assessment Scheme): Existing Chemical Hazard Assessment Report Butylbenzyl Phthalate 2008

NICNAS: Existing Chemical Information Sheets, Phthalates. December 2009

NTP (National Toxicology Program): Carcinogenesis bioassay of butyl benzyl phthalate (CAS NO. 85-68-7) in F344/N rats and B6CSF1 mice (FEED STUDY). US Department of Health and Human Services, NTP publication No.82-1769. 1982.

NTP (National Toxicology Program): Toxicology and carcinogenesis studies of butyl benzyl phthalate (CAS No. 85-68-7) in F344/N rats (feed studies). US Department of Health and Human Services, NTP publication No. 97-3374. 1997.

NTP-CERHR (National Toxicology Program-Centre For The Evaluation Of Risks To Human Reproduction) : Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Butyl Benzyl Phthalate (BBP), 2003

Silva MJ, Barr DB, Reidy JA, Kato K, Malek NA, Hodge CC et al.: Glucuronidation patterns of common urinary and serum monoester phthalate metabolites. *Arch Toxicol*:2003; 77: 561-567

Official journal of the European Union : COMMISSION REGULATION (EU) No 10/2011 of 14 January 2011 on plastic materials and articles intended to come into contact with food

Suzuki Y, Yoshinaga J, Mizumoto Y, Serizawa S, Shiraishi H. Foetal exposure to phthalate esters and anogenital distance in male newborns. *Int J Androl.* 2012

Takahara Y, Kinashi Y, Takahara Y, Hichiya H, Okada K, Murata M et al.: Butylbenzyl Phthalate Hydrolysis in Liver Microsomes of Humans, Monkeys, Dogs, Rats and Mice *Biol. Pharm. Bull* 2014 ; 37: 703-706

Tanaka A.; Matsumoto A.; Yamaha T., , Biochemical studies on phthalic esters. III. Metabolism of dibutyl phthalate (DBP) in animals. *Toxicology*, 1978; 9: 109-123.

Tomita I.; Nakamura Y.; Yagi Y., 1977, Phthalic acid esters in various foodstuffs and biological materials. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 1(2), 275-287.

Toshima H, Suzuki Y, Imai K, Yoshinaga J, Shiraishi H, Mizumoto Y, Hatakeyama S, Onohara C, Tokuoka S. Endocrine disrupting chemicals in urine of Japanese male partners of subfertile couples: a pilot study on exposure and semen quality. *Int J Hyg Environ Health.* 2012 Sep;215(5):502-506.

US NML HSDB (U.S. National Library of Medicine: HSDB (Hazardous Substances Data Bank): BUTYL BENZYL PHTHALATE. Last updated on 2010-04-27  
<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search>

WHO/UNEP (World Health Organization/United Nations Environment Programme): State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals - 2012 (Bergman Å, Heindel JJ, Jobling S, Kidd KA, Zoeller RT, eds). Geneva:UNEP/WHO. 2013.  
[http://www.who.int/iris/bitstream/10665/78101/1/9789241505031\\_eng.pdf](http://www.who.int/iris/bitstream/10665/78101/1/9789241505031_eng.pdf)

環境省 環境リスク評価室 化学物質の環境リスク評価 第3巻 第1編 化学物質の環境リスク初期評

価等 フタル酸ブチルベンジル 平成 16 年 9 月 2004

化学工業日報社: 16112 の化学商品 2012

経済産業省: 化学物質審査規制法: 一般化学物質の製造・輸入数量: 平成 22 年度製造・輸入数量実績  
(平成 24 年 3 月 30 日) 2012

[http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kasinhou/information/volume\\_general.html](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/volume_general.html)

経済産業省: 化学物質審査規制法: 一般化学物質の製造・輸入数量: 平成 23 年度製造・輸入数量実績  
(平成 25 年 3 月 25 日) 2013

[http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kasinhou/information/volume\\_general.html](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/volume_general.html)

経済産業省: 化学物質審査規制法: 一般化学物質の製造・輸入数量: 平成 24 年度製造・輸入数量実績  
(平成 26 年 3 月 7 日) 2014

[http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kasinhou/information/volume\\_general.html](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/volume_general.html)

経済産業省: CAS 番号 85-68-7 ベンジル=ブタン-1-イル=フタラート Benzyl butan-1-yl phthalate VIII.健康毒性情報 内分泌かく乱作用に関する試験結果及び有害性評価書 フタル酸ブチルベンジルの有害性評価。化学物質審議会 審査部会・管理部会 内分泌かく乱作用検討小委員会 <http://www.safe.nite.go.jp/japan/sougou/data/pdf/endoc/R-09-2.pdf>  
独立行政法人製品評価技術基盤機構 化学物質総合情報提供システム 2007 (データ掲載)  
<http://www.safe.nite.go.jp/japan/db.html>

厚生省 昭和 34 年告示第 370 号 食品、添加物等の規格基準

厚生労働省 2011b 水質基準に関する省令の一部改正等について (平成 23 年 1 月 28 日 健発 0128 第 2 号 厚生労働省健康局長)

厚生労働省: フタル酸ブチルベンジル(整理番号 12040)。水質基準の見直しにおける検討概要 平成 15 年 4 月, 厚生科学審議会生活環境水道部会水質管理専門委員会, 2003

厚生労働省 水道水質基準について 2014.4 現在

<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/topics/bukyoku/kenkou/suido/kijun/index.html>

国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版: フタル酸ブチルベンジル(ICSC 番号:0834)。国立医薬品食品衛生研究所 最終更新日: 2005.10

<http://www.nihs.go.jp/ICSC/icssj-c/icss0834c.html>

国立医薬品食品衛生研究所: NTP-CERHR Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Butylbenzylphthalate (BBP) 2003 部分翻訳, 2008

高取聡, 阿久津和彦, 近藤文雄, 和泉俊一郎, 牧野恒久, 中澤裕之: 高速液体クロマトグラフィー/タンデム型質量分析法によるヒト母乳中のフタル酸モノエステル類の分析。分析化学 2007; 56: 1025-1031

通商産業省: 通産省公報 No.7725, 昭和 50 年 8 月 27 日 1975

1

2