

1

2 実験動物等における影響（急性毒性試験、亜急性毒性試験）

3

4 【参考】

5 試験名また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
6 N/LOEL の設定という観点で判断された文献の重要度です。7 ◎：特に重要、○：N/LOEL の検討に用いることができる、△：参考データ、×：重要性が低
8 い、無：特段の意見なし、事務局：事務局で追加した文献

9

10 （1）急性毒性試験

11 BBP の急性毒性は比較的弱く、ラットにおける経口の LD₅₀ は、2,000～
12 20,000 mg/kg 体重と報告されている（NTP 1982、Hammond 1987、IPCS
13 1999）。また、ウサギを用いた試験から、皮膚及び眼に対する BBP の感作
14 性及び刺激性に関して重大な懸念がないことが示された（Hammond 1987¹
15 ◎、NTP-CERHR 2003）。

16

17 （2）亜急性毒性試験

18 ① 14 日間反復投与試験（ラット、混餌）◎

19 Agarwal ら（1985 ◎）は、F344 ラットの成体雄（10 匹/群）に BBP（0、
20 0.625、1.25、2.5、5.0%）を 14 日間混餌投与して試験 15 日目に剖検し、
21 雄の生殖系及び造血系に対する影響を調べた。NTP-CERHR（2003）は、
22 体重当たりの BBP 摂取量を 0、447、890、1,338、1,542 mg/kg 体重/日と
23 推定している。各投与群で認められた毒性所見を表 1 に示す。

24

25 【小野専門委員コメント】

26 亜急性毒性の項目について、各試験ごとに認められた影響を表にまとめる
27 のであれば、表に影響の詳細を網羅することにして、本文中の記載を簡素化
28 してもよいのではないかと思います。

29

30 1,338mg/kg 体重/日以上投与群で有意な摂餌量の低下及び体重の低値
（投与 7 日及び 14 日）が観察された。臓器重量について、肝臓の絶対重量

¹ Hammond ら（1987）の試験成績は、「2.（1）急性毒性」、「2.（2）②3 か月
間反復投与試験（ラット、混餌）」、「2.（2）⑤3 か月間反復投与試験（イヌ、混
餌）」、にも掲載。

1 は 447 及び 890 mg/kg 体重/日投与群で増加して 1,542 mg/kg 体重/日投与群
2 で減少し、腎臓の絶対重量は 447 及び 890 mg/kg 体重/日投与群で増加して
3 1,338 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で減少した。一方、447 mg/kg 体重/日
4 以上の全投与群で有意な肝臓及び腎臓の相対重量増加が観察された。1,338
5 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で、精巣、精嚢、及び胸腺の絶対及び相対重量
6 減少、精巣上部及び前立腺の絶対重量減少がみられ、1,542 mg/kg 体重/日投
7 与群で精巣上部の相対重量減少がみられた (いずれも $p < 0.05$)。

8 病理組織検査 において、1,542 mg/kg 体重/日投与群の半数のラットに軽
9 度の多病巣性の慢性肝炎を 447 mg/kg 体重/日以上以上の全投与群の少数のラッ
10 トに散在性の近位尿細管再生と胸腺髄質のごく軽微な出血、1,542 mg/kg 体
11 重/日投与群のほとんどのラットに胸腺皮質のリンパ球融解が観察された
12 (有意差の記載なし)。精細管、精嚢、及び前立腺に萎縮が観察され、これ
13 らの重篤度を示すスコアの中央値が用量依存的に増加した (1,338 及び
14 1,542 mg/kg 体重/日投与群で $p < 0.05$)。1,338 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で
15 精巣上部では管腔上皮の壊死を伴う変性、管腔内の未熟な精子形成細胞、及
16 び萎縮が観察された (有意差の記載なし)。また、1,338 mg/kg 体重/日以上
17 の投与群で骨髄細胞²が有意に減少した。血漿中ホルモンレベル (3~10 匹/
18 群) については、1,542 mg/kg 体重/日投与群でテストステロン低下、1,338
19 及び 1,542 mg/kg 体重/日投与群で卵胞刺激ホルモン (FSH) の上昇、447、
20 1,338 及び 1,542 mg/kg 体重/日投与群で黄体形成ホルモン (LH) の上昇が
21 観察された (いずれも $p < 0.05$) (Agarwal et al. 1985 ©)。

22 血漿中 LH 濃度の上昇について、890 mg/kg 体重/日投与群は有意差はな
23 いが、本専門調査会としては毒性所見と判断した。

24 NTP-CERHR (2003) では、全身性 (systemic) の LOAEL を臓器重量
25 (肝臓、腎臓) の増加及び LH レベルの上昇に基づき 447 mg/kg 体重/日と
26 し、生殖毒性に関する NOAEL を 1.25 % (890 mg/kg 体重/日) と設定して
27 いる。

28 本専門調査会としては、~~肝臓の絶対及び相対重量の増加、腎臓の絶対及~~
29 ~~び相対重量の増加、~~ 中江専門委員コメント LH 濃度の上昇に基づき、本試験
30 の LOAEL を 447 mg/kg 体重/日とし、NOAEL は設定できないと判断した。
31
32

² 大腿骨から骨髄を採取し、有核細胞数をカウントしたもの (10⁶ cells/ml)。

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

| 投与群 ¹⁾ (mg/kg 体重/日) | 成体雄 (10 匹/群) |
|-----------------------------------|--|
| 1,542 (飼料中 5.0%) | ↓体重、↓摂餌量 ↓肝臓の絶対重量 ↑肝臓の相対重量 ↓腎臓の絶対重量 ↑腎臓の相対重量 ↓胸腺の絶対及び相対重量 ↓精巣・精巣上体・精囊の絶対及び相対重量 ↓前立腺の絶対重量 ・多病巣性慢性肝炎 ²⁾ ・胸腺皮質のリンパ球融解 ²⁾ ・精巣上体の委縮 ²⁾ ↓骨髄細胞数 ↓血漿中テストステロン濃度 ↑血漿中 FSH・LH 濃度 |
| 1,338 (飼料中 2.5%) | ↓体重、↓摂餌量 ↑肝臓の相対重量 ↓腎臓の絶対重量 ↑腎臓の相対重量 ↓精巣・精囊・胸腺の絶対及び相対重量 ↓精巣上体・前立腺の絶対重量 ↑精細管・精囊・前立腺の萎縮の重篤度 ・精巣上体の精子肉芽腫 (sperm granuloma) ²⁾ ・精巣上体の管腔上皮の壊死を伴う変性 ²⁾ ・精巣上体の管腔内の未熟な精子形成細胞 ²⁾ ↓骨髄細胞数 ↑血漿中 FSH・LH 濃度 |
| 890 (飼料中 1.25%) | ↑肝臓の絶対重量 ↑肝臓の相対重量 ↑腎臓の絶対重量 ↑腎臓の相対重量 |
| 447 (飼料中 0.625%) | ↑肝臓の絶対重量 ↑肝臓の相対重量 |

| | |
|--|---|
| | ↑腎臓の絶対重量 ↑腎臓相対重量 ・近位尿細管再生²⁾ ↑血漿中 LH 濃度 |
|--|---|

1) BBP 摂取量は NTP-CERHR (2003) の推定

2) 有意差の記載なし

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29

【事務局より】

原著 200 ページ、Table III では、肝臓の絶対重量の増加は、1338 mg/kg 体重/日投与群では有意差なしとなっていますが、890 mg/kg 体重/日投与群と 447 mg/kg 体重/日投与群は有意差ありとされています。890 mg/kg 体重/日投与群と 447 mg/kg 体重/日投与群の所見を毒性所見としてよろしいでしょうか。

→ **【小野専門委員コメント】**

1,338mg/kg 体重/日以上 (2.5%以上) では体重低下が大きいため有意差が出なかったものと判断されますので、447mg/kg 体重/日以上で影響として良いと考えます。

→ **【中江専門委員コメント】**

肝・腎の絶対重量は、低用量で増加し、高用量で減少しており、変化が一定していません。相対重量は、全用量で増加していますが、当然ながら絶対重量の影響を受けて、低用量の方が高用量より低値です。これらの変化は、それほど大きなものでありません。一方、組織学的変化として、肝では最高用量の半数のみに軽微な変化がみられ、腎では全用量ながら少数動物に変化があったのみです。したがって、低い用量の肝・腎の変化は、明確な毒性と捉えにくいです。

【事務局より】

原著 201 ページ、Fig.5 では、LH 濃度の上昇は、890 mg/kg 体重/日投与群では有意差なしとなっていますが、447 mg/kg 体重/日投与群は有意差ありとされています。447 mg/kg 体重/日投与群の所見を毒性所見としてよろしいでしょうか。

→ **【小野専門委員コメント】**

影響として良いと考えます。

→ **【中江専門委員コメント】**

LH の変化は、全投与群で同等とみなすべきです。890 mg/kg 体重/日投与

1 群では、有意差がありませんが、平均値が他群と同等レベルです。一方、1,338
2 mg/kg 体重/日投与群では、平均値が他群より高いですが、ばらつきが多いせ
3 いです。

4 5 ② 3 か月間反復投与試験（ラット、混餌）◎

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

8 Wistar ラット（一群当たり雄雌各 27～45 匹）を用いた試験では、2,500
9 ～12,000 ppm の 3 用量の BBP（雄：0、151、381、960 mg/kg 体重/日、雌：
10 0、171、422、1,069 mg/kg 体重/日相当、著者換算）が 3 か月間混餌投与さ
11 れた。各投与群で認められた毒性所見を表 2 に示す。

12 体重増加量の減少が高用量群（雄 960 mg/kg 体重/日、雌 1,069 mg/kg 体
13 重/日）の雌雄でみられた（有意差の記載なし）。臓器重量については、肝相
14 対重量の有意な増加が高用量群（960 mg/kg 体重/日）の雄及び全投与群（171
15 mg/kg 体重/日以上）の雌で観察され、腎相対重量の有意な増加が中用量及び
16 高用量群（雄 381 mg/kg 体重/日以上、雌 422 mg/kg 体重/日以上）の雌雄、
17 盲腸相対重量の有意な増加が全投与群（171 mg/kg 体重/日以上）の雌で観察
18 された。病理組織検査では、膵臓の組織変化が中用量及び高用量群（381
19 mg/kg 体重/日以上）の雄、肝臓の組織変化が高用量群（960 mg/kg 体重/日）
20 の雌で認められた（有意差の記載なし）。膵臓内分泌部では細胞空胞化を伴う
21 膵島の拡大と膵島周辺における鬱血がみられ、一部の動物で膵島周囲の褐色
22 色素を伴う炎症性細胞浸潤及び軽微な繊維化が観察された。膵臓外分泌部の
23 変化は、低頻度で、核の濃縮、腺房細胞の萎縮、腺房細胞周辺の炎症性細胞
24 浸潤が観察された。肝臓では小壊死巣が観察された。また、軽微な貧血が高
25 用量群の雄で観察され、尿の pH 低下が中用量及び高用量群（381 mg/kg 体
26 重/日以上）の雄で観察された。

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

30 EFSA（2005）は、CSTEE(EU Scientific Committee on Toxicity,
31 Ecotoxicity and the Environment 1998)の意見として、雌の肝臓及び盲腸の
32 重量増加に基づく LOAEL は 171 mg/kg 体重/日、雄の肝臓の重量増加に基
33 づく NOAEL は 151 mg/kg 体重/日、膵臓への影響に対する NOAEL は 381
34 mg/kg 体重/日であるとしている。

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

1 本専門調査会としては、雄の膵臓の組織変化に基づき、本試験において、
2 雄の LOAEL を 381 mg/kg 体重/日、NOAEL を 151 mg/kg 体重/日と判断し
3 た。

4
5 **案の 1** **中江専門委員コメント**

6 雌では、体重増加量の減少について統計学的に分析されておらず、肝臓及
7 び盲腸について相対重量の変化がみられるものの絶対重量が不明であり、相
8 応する病理組織学的変化もみられないことから、本試験において、雌の
9 NOAEL を本試験の最高用量である 1,069 mg/kg 体重/日と判断した。

10
11 **案の 2**

12 雌の肝相対重量の増加及び盲腸相対重量の増加に基づき、本試験において、
13 雌の LOAEL を 171 mg/kg 体重/日とし、NOAEL は設定できないと判断した。
14

表 2 Wistar ラット 3 か月間反復投与試験（混餌）（Hammond et al. 1987）

| 投与群 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 雌 |
|----------------------|---|----------------------|
| 雄：960 雌：1,069 | ↓体重増加量 ¹⁾ ↑肝相対重量 ・肝臓の小壊死巣 ¹⁾ ・貧血（軽微） ¹⁾ | ↓体重増加量 ¹⁾ |
| 雄：381 以上 雌：422 以上 | ↑腎相対重量 ・膵臓の組織変化 ^{1) 2)} ↓尿の pH ¹⁾ | ↑腎相対重量 |
| 雄：151 以上 雌：171 以上 | 毒性所見なし | ↑肝相対重量 ↑盲腸相対重量 |

1) 有意差の記載なし

2) 膵臓内分泌部では細胞空胞化を伴う膵島の拡大と膵島周辺における鬱血がみられ、一部の動物で膵島周囲の褐色色素を伴う炎症性細胞浸潤及び軽微な繊維化が観察された。膵臓外分泌部の変化は、低頻度で、核の濃縮、腺房細胞の萎縮、腺房細胞周辺の炎症性細胞浸潤が観察された。

15
16
17

1 【事務局より】

2 171 mg/kg 体重/日投与群の雌における盲腸相対重量の増加を、毒性所見と
3 してよろしいでしょうか。

4 → 【小野専門委員コメント】

5 良いと思います。

6
7 ③ 3か月間反復投与試験（ラット、混餌）◎

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

10 SDラット（一群当たり雌雄各10匹）を用いた試験では、2,500～20,000
11 ppmの5用量のBBP（0、188、375、750、1,125、1,500 mg/kg 体重/日、
12 著者換算）が3か月間混餌投与された。各投与群で認められた毒性所見を表
13 3に示す。

14 臓器重量については、肝相対重量の有意な増加が1,125 mg/kg 体重/日以上
15 の投与群の雄、及び750 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で観察され、腎相対
16 重量の有意な増加が750 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で観察された。病理
17 組織検査では、脾臓、肝臓及び精巣における組織変化は認められなかった。

18 （Hammond et al. 1987）。

19 NTP-CERHR（2003）では、腎臓（雄）及び肝臓（雌）の相対重量増加
20 に基づき、LOAELを750 mg/kg 体重/日、NOAELを375 mg/kg 体重/日と
21 設定している。EU RAR（2007）では、雌のNOAELを375 mg/kg 体重/日、
22 雄のNOAELを750 mg/kg 体重/日としている。NTP-CERHR(2003)では、
23 SDラットのBBPに対する感受性はWistarラットに比べて低いと報告して
24 いる。

25
26 中江専門委員コメント

27 本専門調査会としては、肝臓及び腎臓について、相対重量の変化がみられ
28 るものの、絶対重量が不明であり、相応する病理組織学的変化もみられない
29 ことから、本試験のNOAELを本試験の最高用量である1,500mg/kg 体重/
30 日と判断した。

31 表3 SDラット3か月間反復投与試験（混餌）（Hammond et al. 1987）

| 投与群 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 雌 |
|---------------------|--------|---|
| 雌雄：1,125 以上 | ↑肝相対重量 | |

| | | |
|-----------|--------|--------|
| 雌雄：750 以上 | ↑腎相対重量 | ↑肝相対重量 |
| 雌雄：375 以下 | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

1 ④ 26 週間反復投与試験（ラット、混餌）◎

2 NTP（1997）³は、FDA の GLP 規則に従って実施した F344/N ラットを
3 用いた 26 週間試験を報告している。雄の F344/N ラット（各群 15 匹、6 週
4 齢）に、BBP（0、300、900、2,800、8,300 及び 25,000 ppm：0、30、60、
5 180、550 及び 1,650 mg/kg 体重/日⁴）が混餌投与された。各投与群で認め
6 られた毒性所見を表 4 に示す。

7 体重については、1,650 mg/kg 体重/日投与群において、有意な最終体重の
8 低値（対照群の 70%）及び体重増加量の減少が観察された。摂餌量について
9 は、1,650 mg/kg 体重/日投与群では飼料散乱のため測定できなかったが、そ
10 れ以外の用量では投与による影響はみられなかった。血液検査では、1,650
11 mg/kg 体重/日投与群で大球性の反応性貧血がみられた。同貧血では、軽微な
12 いし軽度ながら有意なヘマトクリット（Ht）及び赤血球数（RBC）減少、網
13 状赤血球数増加、平均赤血球容積（MCV）増加、平均赤血球ヘモグロビン量
14 （MCH）及び濃度（MCHC）増加が認められ、MCH 及び MCHC の増加は
15 550mg/kg 体重/日投与群でも有意であった。剖検では、1,650 mg/kg 体重/日
16 投与群において精巣の絶対及び相対重量の減少、精巣上体の絶対重量の減少
17 が観察された（いずれも $p<0.05$ ）。その他の臓器重量の変化については、1,650
18 mg/kg 体重/日投与群における精囊の絶対重量減少（ $p<0.05$ ）及び肝臓の相対
19 重量増加（ $p<0.01$ ）、550 mg/kg 体重/日投与群における肝臓の絶対及び相対
20 重量の増加（ $p<0.01$ ）などがみられたが、著者らは体重減少の影響又は BBP
21 の暴露と関係ないと考えられるとしている。病理組織検査では、1,650
22 mg/kg 体重/日投与群において、精巣で精細管萎縮（15/15 例）、巨細胞の出
23 現（5/15 例）、及び精子形成低下（15/15 例）が観察され、精巣上体で精液過
24 少（15/15 例）及び尾部の細胞残屑（13/15 例）が観察された（いずれの発生

³ NTP のテクニカルレポート（1997）では、F344/N ラットを用いた 2 年間慢性試験と、これに先行して実施した 10 週間改良型交配試験及び 26 週間試験を報告している。

⁴ 最高用量である 25,000 ppm 投与群は過度の餌の散乱により摂餌量が測定できなかったため、NTP 1997 では体重当たりの BBP 摂取量を計算していない。しかし、NTP-CERHR（2003）では低用量において観察された摂餌量に基づいて 25,000 ppm 投与群の BBP 摂取量を 1,650 mg/kg 体重/日と推定している。

頻度も $p < 0.05$) が、これらの所見は対照群では 1 例も認められなかった。また、精巣上体の精子検査では、1,650 mg/kg 体重/日投与群における精巣上体尾部の精子数に著しい減少が観察された (対照群の 0.7%、 $p < 0.01$)。30~550 mg/kg 体重/日投与群の精巣及び精巣上体では、病理組織学的変化、精子の数及び運動性への影響は認められなかった。

なお、10 週間改良型交配試験の結果と比較すると、26 週間試験の 1,650 mg/kg 体重/日投与群で観察された精巣及び精巣上体の変性は、BBP (2,200 mg/kg/日相当) を 10 週間混餌投与した雄で観察された変化と定性的及び定量的に同程度であった。しかし、精子数については、10 週間試験では 200 mg/kg 体重/日投与群で対照群に比べて 30%減少したが、26 週間試験では 550 mg/kg 体重/日以下の投与群では精子数減少が認められなかった (NTP 1997 ㊟)。

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

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

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

表 4 F344/N 雄ラット 26 週間反復投与試験 (混餌) (NTP 1997)

| 投与群 ¹⁾ (mg/kg 体重/日) | 雄 (各群 15 匹) |
|-----------------------------------|--|
| 1,650 (飼料中 25,000 ppm) | ↓最終体重 (対照群の 70%)、↓体重増加量 ・大球性の反応性貧血 (Ht 及び RBC 減少、網状赤血球数増加、MCV 増加) ↑MCH 及び MCHC ↑肝臓の相対重量 ↓精巣の絶対及び相対重量 ↓精巣上体の絶対重量 ・精巣：精細管萎縮 (15/15 例)、巨細胞の出現 (5/15 例)、及び精子形成低下 (hypospermia) (15/15 例) |

| | |
|------------------------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> ・精巣上体：精液過少 (hypospermia) (15/15 例) 及び尾部の細胞残屑 (13/15 例) ↓精巣上体尾部の精子数 |
| 550 (飼料中 8,300 ppm) | <ul style="list-style-type: none"> ↑MCH 及び MCHC ↑肝臓の絶対及び相対重量 |
| 180 以下 (飼料中 2,800 ppm 以下) | 毒性所見なし |

1) BBP 摂取量は NTP 1997 で報告している推定値。25,000 ppm のみ NTP-CERHR (2003) の推定値。

1 **【小野専門委員コメント】**

2 550mg/kg 体重/日以上で認められた肝臓重量の増加は被験物質の影響とす
3 べきと考えます (最高用量は、体重低下のため絶対重量は低下していますが、
4 相対重量は有意に増加しているため)。

5
6
7 **⑤ 3 か月間反復投与試験 (イヌ、混餌) ○**

8 Hammond ら (1987 ©) は、ビーグル犬 (成獣、一群当たり雌雄各 3 頭)
9 に 10,000~50,000 ppm の 3 用量の BBP (雄：400、1,000、1,852 mg/kg
10 体重/日；雌：700、1,270、1,973 mg/kg 体重/日相当、著者換算) を 3 か月
11 間混餌投与した。

12 雄の低及び高用量群 (400 及び 1,852 mg/kg 体重/日) と雌の中及び高用量
13 群 (1,270 及び 1,973 mg/kg 体重/日) において体重増加量の減少が観察され
14 たが、著者らは、一部には、飼料の嗜好性に関係していると考察している。
15 血液及び尿検査においてその他の変化はみられなかった。高用量群において
16 も、肝臓、精巣又は膵臓に病理組織学的変化は認められなかった。

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

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

21
22

1 **案の1**

2 本専門調査会としては、体重増加量の減少を毒性所見とするか判断不能で
3 あった。

4
5 **案の2**

6 本専門調査会としては、本試験の雄の NOAEL を本試験の最高用量である
7 1,852 mg/kg 体重/日、雌の NOAEL を本試験の最高用量である 1,973 mg/kg
8 体重/日と判断した。

9
10 **【事務局より】**

11 体重増加量の減少について、原著の 89 ページに “The marked reduction
12 in body weight gain observed in high dosage dogs was partially related to
13 poor palatability of the test diets.” と記載されていますが、毒性所見とし
14 てよろしいでしょうか。

15 → **【小野専門委員コメント】**

16 カプセル投与に変更した結果、完全ではないものの回復したと記載があり
17 ますが、実測値データが見当たらなかったため判断不能。

18 → **【中江専門委員コメント】**

19 みなすべきではありません。

20 「本調査会としては、本試験の雄の NOAEL を 1,852 mg/kg 体重/日、雌の
21 NOAEL を 1,973 mg/kg 体重/日と判断した。」

22
23 **⑥ 参考**

24 **a フタル酸エステル類の肝ペルオキシゾーム増殖活性の比較試験**

25 ラットを用いた BBP の慢性毒性試験において、BBP は軽度の肝ペルオキ
26 シゾーム増殖活性を有することが報告されている。

27 NTP (1997 ©) は、BBP の肝ペルオキシゾーム増殖活性について報告し
28 ている⁵。2 年間試験と同じ用量 (6,000、12,000、24,000 ppm : 300、600、
29 1,200 mg/kg 体重/日) で BBP を混餌投与した雌の F344/N ラット (各群 5
30 又は 10 匹) を用い、投与開始後 1 か月又は 1 年の時点で、ペルオキシゾー
31 ム増殖の指標となる 2 種類の酵素マーカー、パルミトイル-CoA オキシダー
32 ゼ及びカルニチンアセチルトランスフェラーゼの酵素活性が測定された。陽
33 性対照として DEHP (12,000 ppm) が用いられた。

⁵ NTP テクニカルレポート (1997) の P.52~53 (Table 15) に、Monsanto (1994) から提出されたデータとして記載されている。

1 その結果、カルニチンアセチルトランスフェラーゼ活性は、6,000 ppm 以
2 上 (300 mg/kg 体重/日) の BBP 投与群の投与開始後 1 か月及び 1 年で有意
3 に上昇した。パルミトイル-CoA オキシダーゼ活性は、12,000 ppm 以上の
4 BBP 投与群の投与開始後 1 か月及び 1 年で有意に上昇した。しかし、BBP
5 による誘導レベルは DEHP 投与後に観察されたレベルよりも低かった。著者
6 らは、DEHP 又はシプロフィブラート (ciprofibrate) などの脂質低下剤と
7 比較すると、BBP は軽度 (mild) のペルオキシゾーム増殖を引き起こすと考
8 察している。

9
10 b 2 週間又は 4 週間反復投与によるフタル酸エステル類の毒性比較試験 (ラ
11 ット、強制経口) △

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

24 その結果、2 週間試験において、摂餌量に変化はなかったが、体重増加抑
25 制 (BBP、DBP、DINP、MEHP、MBP 及び PA 投与群)、肝相対重量の増
26 加 (DEHP、DBP、DNOP、DIDP 及び MEHP 投与群)、精巣相対重量の低
27 下 (DEHP、DNOP、DIDP 及び DUP 投与群) が認められた (いずれも $p < 0.05$)。
28 全ての投与群において血球及びヘモグロビン等に血液学的変化はみられな
29 かった。血清生化学検査では、血糖値の上昇 (DEHP、MEHP 及び MBzP 投
30 与群)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) レベルの上昇 (DBP、
31 DUP、DINP、MBP 及び MBzP 投与群)、アラニンアミノトランスフェラ
32 ーゼ (ALT) レベルの上昇 (DEHP 及び MEHP 投与群)、アルカリホスファ
33 ターゼ (ALP) レベルの上昇 (DBP、DNOP、DMP、DIDP、DUP、DINP、
34 MEHP、及び MBP 投与群)、総コレステロール (TC) の低下 (DEHP、DIDP、
35 及び DUP 投与群)、血清中性脂肪 (TG) の高値 (DINP、MEHP 及び MBP
36 投与群) が認められた (いずれも $p < 0.05$)。筆者らは、SD ラットの短期毒性

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

また、4週間試験において、摂餌量に変化はなかったが、体重増加抑制 (DBP、DINP、BBP、MEHP、MBP、及び PA 投与群)、肝相対重量の増加 (DEHP、DBP、BBP、DIDP、DINP、MEHP 及び MBP 投与群)、精巣相対重量の減少 (DEHP、DBP 及び MEHP 投与群) が認められた (いずれも $p < 0.05$)。精巣上体の精子数及び精子運動率の有意な低下が DEHP、DNOP、DBP、BBP、DUP、DINP、MEHP、MEP、MBP、及び MBzP 投与群において認められた。精子運動率の有意な低下がみられ、その影響の強さについて比較すると、ジエステルでは DEHP (22%) > DBP (24%) > DNOP (26%) > DUP (28%) > DIDP (39%) > BBP (45%)、モノエステルでは MBP (29%) > MEP (33%) > MEHP (49%) であった (対照群の精子運動率は 75%)。著者らは、精子のパラメーターへの有害影響はフタル酸モノエステルよりもジエステルの方が強いことが示唆されたと報告している。(Kwack et al. 2009 Δ)。

表5 SD ラット 2 週間又は 4 週間反復投与によるフタル酸エステル類の毒性比較試験 (強制経口) (Kwack et al. 2010、2009)

| 被験物質 (mg/kg 体重/日) | 2 週間投与 | | | | | 4 週間投与 | | | | | | | | |
|-----------------------------------|--------|-------|--------|-----|-----|--------|-----|----|----|------|-------|--------|-----|-------|
| | 体重増加 | 肝相対重量 | 精巣相対重量 | 血糖値 | AST | ALT | ALP | TC | TG | 体重増加 | 肝相対重量 | 精巣相対重量 | 精子数 | 精子運動率 |
| ジ エ ス テ ル 体 500 | DEHP | | ↑ | ↓ | ↑ | | ↑ | | ↓ | | ↑ | ↓ | ↓ | ↓ |
| | DBP | ↓ | ↑ | | | ↑ | | ↑ | | ↓ | ↑ | ↓ | ↓ | ↓ |
| | DNOP | | ↑ | ↓ | | | | ↑ | | | | | ↓ | ↓ |
| | DEP | | | | | | | | | | | | | |
| | BBP | ↓ | | | | | | | | ↓ | ↑ | | ↓ | ↓ |
| | DMP | | | | | | | ↑ | | | | | | |
| | DIDP | | ↑ | ↓ | | | | ↑ | ↓ | | ↑ | | | ↓ |
| | DUP | | | ↓ | | ↑ | | ↑ | ↓ | | | | ↓ | ↓ |
| | DINP | ↓ | | | | ↑ | | ↑ | | ↑ | ↓ | ↑ | | ↓ |
| モ ノ | MEHP | ↓ | ↑ | | ↑ | | ↑ | | ↑ | ↓ | ↑ | ↓ | ↓ | ↓ |
| | MBP | ↓ | | | | ↑ | | ↑ | | ↓ | ↑ | | ↓ | ↓ |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------|------|---|--|--|---|---|--|--|--|--|--|--|--|---|---|
| 体 250 | MBzP | | | | ↑ | ↑ | | | | | | | | ↓ | |
| | MEP | | | | | | | | | | | | | ↓ | ↓ |
| | MMP | | | | | | | | | | | | | | |
| PA 250 | | ↓ | | | | | | | | | | | | ↓ | |

↑：増加 ↓：減少

1

2

【事務局より】

3

「2週間又は4週間反復投与によるフタル酸エステル類の毒性比較試験」は、
BBPも含まれているため記載しましたが、評価書への記載は必要でしょうか。

4

5

→ **【中江専門委員コメント】**

6

参考資料として記載してよろしいと思います。

7