

(案)

器具・容器包装評価書

フタル酸ベンジルブチル(BBP)

2014年 6月
食品安全委員会
器具・容器包装専門調査会

1	目次	
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	8
13	(1) 食品用の器具・容器包装に関する規制.....	8
14	(2) その他.....	9
15	III. 安全性に係る知見の概要	10
16	1. 体内動態.....	10
17	(1) 吸収・排泄.....	10
18	(2) 分布.....	11
19	(3) 代謝.....	13
20	(4) 体内動態のまとめ	16
21	2. 実験動物等における影響.....	17
22	3. ヒトにおける影響	17
23	IV. ヒトに対する暴露量の推定.....	17
24	V. 国際機関等の評価.....	17
25	1. 国際がん研究機関 (IARC)	17
26	2. 米国.....	17
27	(1) 米国環境保護庁 (US EPA)	17
28	(2) 米国環境健康科学研究所 (NIEHS)	18
29	3. 欧州連合 (EU)	18
30	(1) 欧州食品安全機関 (EFSA)	18
31	(2) 欧州化学物質局 (ECB)	19
32	(3) 欧州化学物質庁 (ECHA)	20
33	4. オーストラリア.....	21
34	5. 日本.....	22

1	(1) 厚生労働省厚生科学審議会	22
2	(2) 化学物質の初期リスク評価書 (CERI・NITE)	23
3	VI. 食品健康影響評価	23
4	<別紙：略号等>	24
5	<参照>	26
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 2014年 6月 26日 第29回器具・容器包装専門調査会

9 2014年 7月 25日 第30回器具・容器包装専門調査会

10

11 <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

12

13 <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

14

(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

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

9 <第29回器具・容器包装専門調査会 専門参考人>

10 井口 泰泉

11

12 <第30回器具・容器包装専門調査会 専門参考人>

13 井口 泰泉

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¹として使用
4 さ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

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

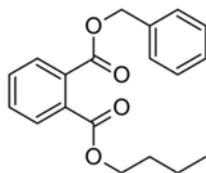
別名： フタル酸ブチルベンジル、Butyl benzyl phthalate、BBP、
1,2-Benzenedicarboxylic acid butyl phenylmethyl ester

CAS No.： 85-68-7

分子式： C₁₉H₂₀O₄

分子量： 312.4

構造式*：



15 (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
16 タバンク (US NML HSDB) 2010 より改変)

17

18

19

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

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： 0.71 mg/L (24±2℃) ** (非常に溶けにくい)

2.82 mg/L (20℃) **

2.69 mg/L (25℃) **

オクタノール/水分配係数： log Pow=4.77

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

生物濃縮性： 生物濃縮係数 (BCF)² : 663 (ブルーギル) **

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

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

1 5. 各国規制等

2 (1) 食品用の器具・容器包装に関する規制

3 ① 国内規制

4 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
5 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
6 づく制限等はない。

7

8 ② 米国

9 連邦規則集第 21 巻 (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
10 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
11 の紙及び板紙の成分 (§176.170、§176.180)、架橋ポリエステルの架橋促進剤等の
12 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
13 条件付³ではあるが、認められている (FDA 2013)。

14 また、消費者製品安全性改善法 2008 (Consumer Product Safety Improvement
15 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
16 以下の乳幼児の食事を容易にするための子ども用品に、DEHP、DBP、BBP、DINP、
17 DIDP 又は DNOP がいずれも 0.1%を超えて含まれてはならないとされている

18 (DINP、DIDP 及び DNOP は暫定禁止措置)。対象製品例として、乳幼児用ボト
19 ル、シッピーカップ⁴がある (Consumer Product Safety Commission : CPSC 2011)。

20

21 ③ 欧州連合 (EU)

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

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

25 SML (T) (グループ制限 : group restriction) : 60 mg/kg (BBP を含む 20 種⁵の

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

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

⁵ アセチル化脂肪酸モノ及びジグリセリド、アジピン酸とグリセロール又はペンタエリスリトールのポリエステル、アジピン酸と 1,2-プロパンジオール、1,3-又は 1,4-ブタンジオール又はポリプロピレングリコールのポリエステル、アセチルクエン酸トリブチル、クエン酸トリエチル、DBP、BBP、アジピン酸ビス (2-エチルヘキシル)、セバシン酸ジブチル、DEHP、エポキシ化大豆油、ジアセチルモノラウリン酸グリセロール、フタル酸ジエステル (C₈-C₁₀)、フタル酸ジエステル (C₉-C₁₁)、1,2-シクロヘキサジカルボン酸ジイソノニル、水素添加ヒマシ油のアセチル化モノグリセリド、アジピン酸と 1,3-ブタンジオール、1,2-プロパンジオール及び 2-エチル-1-ヘキサノールのポリエステル、テレフタル酸ビス (2-エチルヘキシル)、ネオペンチルグリコールと安息香酸及び 2-エチルヘキサン酸のジエステル及びモノエステル、トリメチロールプロパンと安息香

- 1 物質の合計として)
- 2 **Restrictions and specifications** (制限事項及び規格) : 次の用途に限る
- 3 (a) 繰返し使用する材料または製品への可塑剤
- 4 (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
- 5 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
- 6 (c) 加工助剤、最終製品中濃度 0.1 % 以下

7

8 (2) その他

9 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
10 点)

11

12

酸及び 2-エチルヘキサン酸のトリエステル及びジエステル。これらの物質は一般的に可塑剤として使用される。

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

19 また雌 Wistar ラット（体重 180～200 g、各投与群 5 匹）に、コーン油に溶解し
20 た 150、475、780 又は 1,500 mg/kg 体重/日の BBP を 3 日間連続で強制経口投与
21 した結果、投与後 24 時間以内に尿中に排泄された代謝物 6 種⁶の総量は、それぞれ
22 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_4 -BBP) 253 μg 又は 506 μg を朝食に混ぜて単回摂取さ
29 せた結果、投与後 24 時間までの尿中に、重水素標識フタル酸モノベンジル (d_4 -
30 MBzP) が低用量及び高用量投与群でそれぞれ投与量の 67%及び 78%が、重水素
31 標識フタル酸モノブチル (d_4 -MBP) が高用量投与群でのみ投与量の 6%が検出され
32 た。(Anderson et al. 2001)。

33

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

②胆汁排泄、腸肝循環

静脈内投与における知見であるが、ラットにおいて BBP 代謝物の腸肝循環が報告されている。雄 F344 ラットに [¹⁴C-ring] BBP を 20 mg/kg 体重で単回静脈内投与すると、投与 4 時間以内に投与量の 55%の放射能が胆汁中に、34%が尿中に排泄された。胆汁中には BBP 親化合物は検出されず、グルクロン酸抱合された MBP 及び MBzP (投与量の 26%及び 13%)、遊離型の MBP 及び MBzP (投与量の 1.1%及び 0.9%)、及び未同定の代謝物 (投与量の 14%) が検出された。投与後 4 時間の尿中にはグルクロン酸抱合された MBP 及び MBzP (投与量の 15%及び 2%)、遊離型の MBP 及び MBzP (投与量の 1.8%及び 0.3%) が検出された。投与後 4 時間の胆汁及び尿中排泄を合わせると、MBP が 44%に対して MBzP は 16%であった。さらに投与後 24 時間までに、投与量の 74%が尿中に、19%が糞中に排泄された。

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

(2) 分布

① 組織分布

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

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

静脈内投与における知見であるが、以下の報告がある。

雄 F344 ラットに ¹⁴C-BBP 20 mg/kg 体重を単回静脈内投与し、投与後 5 分~24 時間までの体内動態が調べられている。BBP、その代謝物であるモノエステル代謝物及び総 ¹⁴C の血中放射能は投与後 5 分に最大値 (それぞれ投与量の 2%未満、10%及び 20%) を示した後、速やかに減少し、血中半減期は BBP で 10 分、モノエス

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

10 ② 胎児・母乳への移行

11 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
12 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
13 mg/kg 体重/日の BBP (1.6 mmol/kg 体重/日)⁷を強制経口投与し、最終投与 2 時
14 間後の胎児精巣中に、MBP (124 μM) 及び MBzP (21 μM)⁸が検出された。著者
15 らは、MBP が精巣中の主な代謝物であり、代謝物を比較すると MBP は MBzP よ
16 り約 5 倍高い濃度値であったとしている (Clewel et al. 2010)。

17 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
18 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
19 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
20 囲、検出数）⁹は、母乳で $0.75 \pm 0.80 \mu\text{g/L}$ (0.06~4.4 $\mu\text{g/L}$, 41/42 名) 及び血漿
21 で $0.29 \pm 0.27 \mu\text{g/L}$ (0.050~1.4 $\mu\text{g/L}$, 29/36 名) であった（尿中濃度の記載はな
22 し）。モノエステル体¹⁰については、MBzP は母乳中濃度は $0.64 \pm 0.63 \mu\text{g/L}$ (0.50
23 ~4.4 $\mu\text{g/L}$, 3/42 名) 及び尿中に $16 \pm 10 \mu\text{g/L}$ (2.2~38 $\mu\text{g/L}$, 38/38 名) 検出さ
24 れた（MBzP の血漿中濃度の記載はなし）。MBP は母乳中濃度 $1.2 \pm 1.3 \mu\text{g/L}$ (0.54
25 ~5.7 $\mu\text{g/L}$, 11/42 名)、血漿中濃度 $1.8 \pm 3.3 \mu\text{g/L}$ (0.54~20 $\mu\text{g/L}$, 17/36 名) 及
26 び尿中濃度 $53 \pm 45 \mu\text{g/L}$ (5.1~198 $\mu\text{g/L}$, 38/38 名) であった (Hogberg et al. 2008)。

27 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
28 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
29 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
30

⁷ 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。

⁸ MBP 及び MBzP の遊離体を測定。

⁹ 不検出検体は検出下限値の 1/2 を含むとして統計処理された。したがって、ここに記載された検出範囲の最小値は検出下限値の 1/2 に相当する。

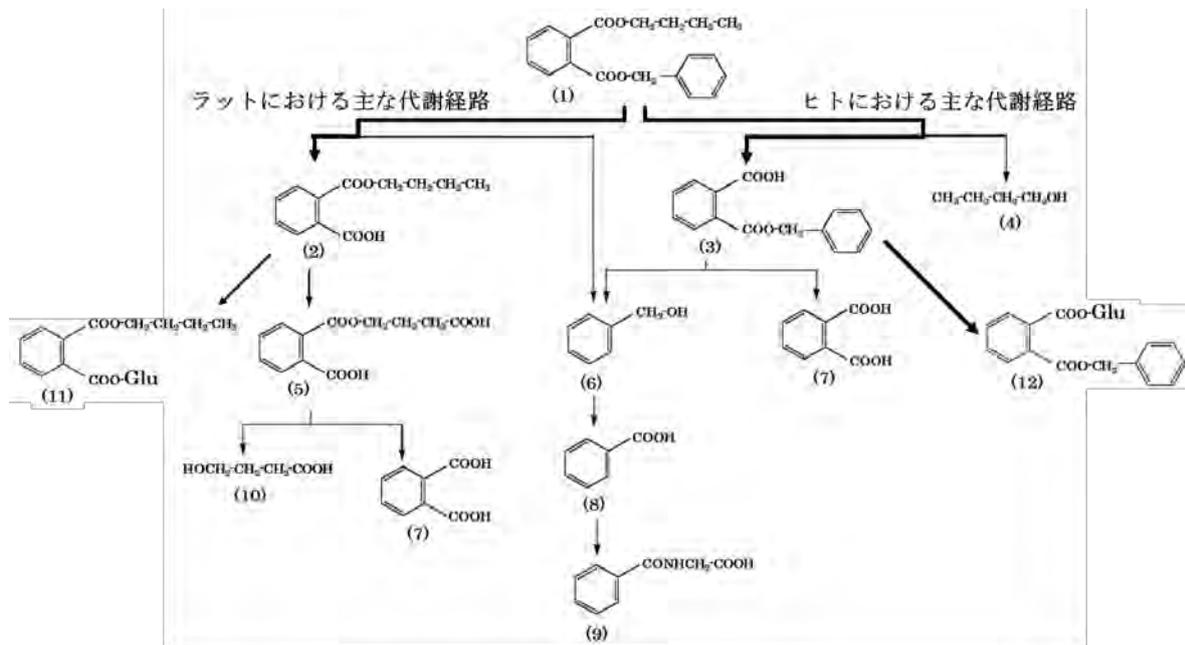
¹⁰ グルクロン酸抱合されていたモノエステル体を酵素により脱抱合後に測定。

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

日本人の母乳 11 検体の全てから MBP 及び MBzP¹¹が検出された。MBP は中央値 26.0 µg/L (範囲 1.8~156 µg/L) であり、MBzP は中央値 1.0 µg/L (範囲 0.7~74.3 µg/L) であった (高取ら 2007)。

(3) 代謝

BBP の生体内における代謝経路は図のように推定されている。



- | | |
|--------------------------------|---------------------------------|
| (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 |
| (11) MBP グルクロニド
(グルクロン酸抱合体) | (12) MBzP グルクロニド
(グルクロン酸抱合体) |

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

*一部改変

11 グルクロン酸抱合されていたモノエステル体を酵素により脱抱合後に測定。

① 加水分解及びグルクロン酸抱合

雄 F344 ラットに [¹⁴C-ring] BBP を 2、20、200 又は 2,000 mg/kg 体重で単回経口投与した試験で、尿中排泄されたモノエステル代謝物は、遊離体でそれぞれ投与量の 27、22、42 及び 10% であり、グルクロン酸抱合体で投与量の 21、20、14 及び 2% であった (Eigenberg et al. 1986)。また、雄 Wistar Imamichi ラット 2 匹に BBP を 3.6 mmol/kg 体重/日 (1,125 mg/kg 体重/日相当¹²) で 3 日間経口投与し、尿を分析した試験では、尿中の MBP と MBzP の比は約 5 : 3、BBP 代謝物の遊離体とグルクロン酸抱合体の比は約 7 : 3 であった (Mikuriya et al. 1988)。

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

ヒトにおいては、1 群 8 名の健常者 (人種、性別、年齢等不明) に、安定同位体である重水素標識 BBP (d_4 -BBP) 非摂取群 (コントロール) と 253 μ g 又は 506 μ g を朝食に混ぜて単回摂取させた 3 群についてモノエステル代謝物¹³の尿中排泄量が調べられた。投与後 24 時間までの尿中に、重水素標識フタル酸モノベンジル (d_4 -MBzP) が低用量及び高用量投与群でそれぞれ投与量の 67% 及び 78% が、重水素標識フタル酸モノブチル (d_4 -MBP) が高用量投与群でのみ投与量の 6% が検出された。著者らは、BBP の主な代謝物は 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としている (Anderson et al. 2001)。

米国の国民健康栄養調査 (NHANES) 1999-2000 における 6 歳以上の男女の尿サンプル 328 検体を用いて、 β -グルクロニダーゼによる前処理の有無により、尿中の遊離及び総 MBzP が区別して測定された。その結果、各試料における総 MBzP に遊離体が占める割合は幾何平均で約 7% であった (Silva et al. 2003)。本データ

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

¹³ グルクロン酸抱合されていたモノエステル体を酵素により脱抱合後に測定。

1 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
2 れる。

4 ② *in vitro* 試験

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

14 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
15 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
16 おける S_{50} 、 CL_{max} 及び V_{max} ¹⁴は、71.7 μM、91.3 μL/min/mg protein 及び 13.0
17 nmol/min/mg protein であった。一方、BBP から MBP への加水分解では、MBzP
18 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
19 μL/min/mg protein) 及び V_{max} (0.39 nmol/min/mg protein) はいずれも 3%未満
20 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
21 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。

22 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
23 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
24 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
25 75 nmol/min/mg protein であり、MBP への加水分解活性は 2 nmol/min/mg protein
26 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
27 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
28 が示唆されている (Takahara et al. 2014)。

30 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

31 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
32 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
33 (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

¹⁴ 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 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)。
2 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
3 に安息香酸へ酸化され、肝臓でグリシン抱合された後、主として馬尿酸 (グリシン
4 抱合体) として排泄される (JECFA 2001)。

5 6 (4) 体内動態のまとめ

7 経口投与された BBP は、速やかに吸収され、加水分解により、モノエステル体で
8 ある MBP 又は MBzP へ代謝される。ラットでは主に MBP へ代謝されるが、ヒト
9 では主に MBzP へと代謝される。

10 組織分布について、ラットへの経口投与では、投与5日後に肝臓、腎臓、小腸及
11 び消化管内容物に残存していたが、非常に微量であり、組織における BBP の蓄積は
12 なかった。また、ラットにおいて BBP 又は代謝物の胎盤通過が示されている。暴露
13 源は特定されていないが、ヒトでは母乳から BBP、MBzP、MBP が検出されており、
14 MBP が BBP、MBzP より高い濃度で検出された。

15 BBP の主要な排泄経路は胆汁であり、胆汁排泄された MBP 及び MBzP のグルク
16 ロン酸抱合体は、腸管で脱抱合され再吸収され、最終的には、遊離体又はグルクロ
17 ン酸抱合体として、主に尿中に排泄される。

18 ヒトでは、経口投与後 24 時間までに主に総 MBzP として尿中に排泄された。ま
19 た、ヒトでは尿中排泄された総 MBzP のほとんどがグルクロン酸抱合体と考えられ
20 る。

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¹⁵。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 ¹⁾	不確実 係数	修正 係数	参照用量 (RfD)
肝臓の体重及び脳に対する相対 重量の有意な増加	NOAEL : 2800 ppm (159 mg/kg 体重/日)	1000 ²⁾	1	2×10 ⁻¹ mg/kg 体重/日
ラット 6 か月間混餌投与試験 (NTP 1985)	LOAEL : 8300 ppm (470 mg/kg 体重/日)			

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

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
23 10

24

25 ② 発がん性 (EPA/IRIS 1993)

26 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
27 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
28 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。

¹⁵ 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 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
2 は認められていないと付け加えている。

3 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
4 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。

6 (2) 米国環境健康科学研究所 (NIEHS)

7 国家毒性プログラム-ヒト生殖リスク評価センター (NTP-CERHR)

8 2000 年に CERHR (Center for the Evaluation of Risks to Human
9 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
10 2003 年に NTP (National Toxicology Program) は BBP の生殖発生影響に関する
11 モノグラフを公表した。(NTP-CERHR 2003)

12 NTP (2003) は、高用量の BBP (典型的には 1,000 mg/kg 体重/日以上) によ
13 りラット、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
14 ラットに生殖毒性 (精子数減少、精巣の組織変性、授精能低下) を認め、雌への生
15 殖毒性は明確ではないとした。CERHR の専門家パネルの報告では、入手できた発
16 生毒性試験の中で最も低い NOAEL はマウスで 182 mg/kg 体重/日 (Price et al.
17 1990)、ラットで 185 mg/kg 体重/日 (Ema et al. 1990) であった。NTP は、CERHR
18 の専門家パネル報告後に公表された試験結果 (Nagao et al. 2000、Piersma et al.
19 2000、Gray et al. 2000) を検討したところ、Nagao ら (2000) によるラット 2 世
20 代生殖毒性試験において 100 mg/kg 体重/日以上で出生時体重の減少等が認められ、
21 最低用量の 20 mg/kg 体重/日では発生影響はみられないと報告があった。

22 NTP (2003) はヒトの発生又は生殖が BBP 暴露によって有害影響を受ける可能
23 性について懸念のレベルを次のように結論している。すなわち、20 mg/kg 体重/日
24 でラットに影響がみられなかったこと (Nagao et al. 2000) 及び、米国の出産年齢
25 の女性の BBP の推定暴露量 (中央値 1.2 ; 95 パーセンタイル値 4.5 ; 最高値 7.8
26 µg/kg 体重/日 : Kohn et al. 2000) に基づき、胎児および子どもの発生影響につい
27 て最小限の懸念 (minimal concern) があるとした。また、生殖影響については、
28 成人男性 (米国の一般集団: 中央値 0.88 ; 95 パーセンタイル値 4.0 ; 最高値 29 µg/kg
29 体重/日 : Kohn et al. 2000) では懸念は無視できる (negligible concern) と結論し
30 たが、成人女性にはデータが不十分なため結論を出せないとした。

32 3. 欧州連合 (EU)

33 (1) 欧州食品安全機関 (EFSA)

34 EFSA (European Food Safety Authority) は食品接触材料に用いられる BBP
35 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
36 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

1 (Scientific Committee for Food 1995) であった。このエンドポイントはヒトのリ
2 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
3 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
4 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。

5 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
6 1997a、Nagao et al. 2000、Piersma et al. 2000、Tyl et al. 2001、2004) では、
7 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/
8 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、
9 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
10 の F1・F2 雄児の AGD 短縮に基づき、NOAEL 50 mg/kg 体重/日に不確実係数 100
11 を適用し、TDI を 0.5 mg/kg 体重/日と設定した。

12 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
13 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
14 摂取量の平均値及び 97.5 パーセントイル値は、成人集団でそれぞれ 0.1 及び 0.3
15 µg/kg 体重/日 (体重 60 kg と仮定) であった (MAFF 1996)。デンマークの調査で
16 は、成人 (体重 70 kg と仮定) の BBP 暴露量の平均値は 0.3~0.4 µg/kg 体重/日、
17 測定された BBP 濃度の最高値に基づく暴露量は 4.5 µg/kg 体重/日と推定された
18 (Petersen and Breindahl, 2000)。別のデンマークの調査では、デンマーク地域に
19 おける総経口摂取量は成人では 1 µg/kg 体重/日、1~6 歳では 5.9 µg/kg 体重/日、
20 及び 7~14 歳では 2.4 µg/kg 体重/日と推定された。乳児用調製粉乳からの摂取量は
21 6 ヶ月未満の乳児では 1.6 µg/kg 体重/日であり、6 ヶ月以上の乳児では 0.7 µg/kg
22 体重/日で、直接消費用ベビーフードを含めても 0.9 µg/kg 体重/日未満であると推定
23 された (Müller et al. 2003)。

24 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
25 が TDI の約 1%に達する可能性を指摘している。

26 27 (2) 欧州化学物質局 (ECB)

28 ECB (European Chemicals Bureau) は BBP のリスク評価を行い、2007 年
29 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
30 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
31 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
32 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
33 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
34 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
35 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
36 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

1 全マージン (MOS) を算出してリスク判定が行われた。

2 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
3 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
4 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
5 臓及び腎臓への影響に基づく NOAEC 218 mg/m³ (Monsanto 1982) が選択された。
6 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
7 基づく NOAEL 100 mg/kg 体重/日 (Nagao et al. 2000) が選択された。発生毒性
8 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
9 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
10 率 (経口及び吸入経路 100%、経皮経路 5%) が考慮された。

11 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
12 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
13 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。
14 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
15 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
16 く推定摂取量は 0.00102 mg/kg 体重/日、発生毒性の NOAEL から算出)、環境から
17 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
18 づく推定摂取量は 0.0182 mg/kg 体重/日、発生毒性の NOAEL から算出)であった。
19 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
20 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
21 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
22 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
23 いる。

24 25 (3) 欧州化学物質庁 (ECHA)

26 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
27 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
28 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
29 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)
30 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
31 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)。

32 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
33 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

1 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¹⁶
2 (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
3 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
4 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¹⁷ (RCR)
5 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
6 判定には、ハザードインデックス法¹⁸を選択し、4 種の RCR の総計を求めた。

7 ECHA (European Chemicals Agency) は BBP の最も感受性の高いエンドポイン
8 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、
9 Tyl et al. 2004、Aso et al. 2005) を検討した。その結果、Tyl ら (2004) によるラ
10 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
11 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
12 適用し、DNEL を 0.5 mg/kg 体重/日と導出した。

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

25 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
26 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
27 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。

28 29 4. オーストラリア

¹⁶ 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)。

¹⁷ 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。

¹⁸ 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 工業化学品届出・審査制度当局 (National Industrial Chemicals Notification and
2 Assessment Scheme : NICNAS) 既存化学物質評価

3 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
4 2008)。

5 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
6 (Hammond et al. 1987) では、雄における相対腎重量増加並びに脾臓及び肝臓の組
7 織変化に基づき LOAEL は 381 mg/kg 体重/日、NOAEL は 151 mg/kg 体重/日であっ
8 た。また複数の反復投与試験で肝にペルオキシゾーム増殖がみられた。遺伝毒性試験
9 結果を総合的にみて BBP は遺伝毒性を持たないと考えられる。発がん性試験ではラ
10 ットに単核細胞白血病 (NTP 1982) 及び脾臓の腺房細胞腺腫及び癌腫、膀胱腫瘍 (NTP
11 1995) が報告されているが、動物に対する発がん性の証拠は限定的であるとした。

12 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
13 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、
14 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
15 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
16 (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
17 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
18 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
19 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
20 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
21 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
22 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。
23 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
24 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。

25
26 5. 日本

27 (1) 厚生労働省厚生科学審議会

28 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
29 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)

30 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
31 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)
32 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
33 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
34 拠とすることは適切であり、不確実係数は通常 100 (種差 : 10、個体差 : 10) を用
35 いて TDI を暫定的に 200 µg/kg 体重/日とすることが妥当と考えられるとされた。

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 µg/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 mg/m³ (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 mg/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 mg/kg 体重/日 (Nagao et al.
16 2000) が採用された。不確実係数¹⁹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の 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と判断²⁰された。

24

25

26 VI. 食品健康影響評価

27

¹⁹ 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)

²⁰ 化学物質の初期リスク評価指針 Ver 2.0 では、100 < 不確実係数積 ≤ 10,000 かつ MOE > 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
<u>AR</u>	<u>アンドロゲン受容体</u>
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
<u>CED</u>	<u>臨界影響用量</u>
CERHR	ヒト生殖リスク評価センター
<u>CES</u>	<u>臨界影響サイズ</u>
CPSC	米国消費者製品安全委員会
DBP	フタル酸ジブチル
<u>DCP</u>	<u>フタル酸ジシクロヘキシル</u>
<u>DEHA</u>	<u>アジピン酸ジ (2-エチルヘキシル)</u>
DEHP	フタル酸ビス (2-エチルヘキシル)
<u>DEP</u>	<u>フタル酸ジエチル</u>
<u>DHP</u>	<u>フタル酸ジヘキシル</u>
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
<u>DOTP</u>	<u>ジオクチルテレフタル酸</u>
<u>DPP</u>	<u>フタル酸ジペンチル</u>
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
<u>ER</u>	<u>エストロゲン受容体</u>
FDA	米国食品医薬品庁
<u>FSH</u>	<u>卵胞刺激ホルモン</u>
<u>GD</u>	<u>妊娠日数</u>
<u>Ht</u>	<u>ヘマトクリット</u>
IARC	国際癌研究機構
<u>Insl-3</u>	<u>インスリン様ホルモン 3</u>
IPCS	国際化学物質安全性計画

<u>IRIS</u>	<u>統合リスク情報システム</u>
<u>LH</u>	<u>黄体形成ホルモン</u>
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
<u>MCH</u>	<u>平均赤血球ヘモグロビン</u>
<u>MCHC</u>	<u>平均赤血球ヘモグロビン濃度</u>
<u>MCV</u>	<u>平均赤血球容積</u>
MEHP	フタル酸モノ (2-エチルヘキシル)
MEP	フタル酸モノエチル
MMP	フタル酸モノメチル
MNCL	単核球白血病
MOS	安全マージン
NHANES	米国国民健康栄養調査
NICNAS	オーストラリア工業化学品届出・審査制度当局
NIEHS	米国環境健康科学研究所
NOAEL	無毒性量
<u>NOEL</u>	<u>無影響量</u>
NTP	米国国家毒性プログラム
PA	フタル酸
<u>PND</u>	<u>出生後日数</u>
<u>PPAR</u>	<u>ペルオキシゾーム増殖剤活性化受容体</u>
PVC	ポリ塩化ビニル
RAC	リスク評価委員会
<u>RBC</u>	<u>赤血球</u>
RCR	リスク判定比
<u>RfD</u>	<u>参照用量</u>
<u>S9</u>	<u>(肝)ホモジネート 9000 x g 上清画分</u>
<u>T3</u>	<u>トリヨードチロニン</u>
<u>T4</u>	<u>チロキシン</u>
TC	総コレステロール
TDI	耐容一日摂取量
<u>TG</u>	<u>中性脂肪</u>
<u>TSH</u>	<u>甲状腺刺激ホルモン</u>
UNEP	国際連合環境計画
WHO	世界保健機関

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

Ashby J, Tinwell H, Lefevre PA, Odum J, Paton D, Millward SW et al. : Normal sexual development of rats exposed to butyl benzyl phthalate from conception to weaning. *Regulatory toxicology and pharmacology* 1997 ; 26: 102-118

Aso S, Ehara H, Miyata K, Hosyuyama S, Shiraishi K, Umamo T et al. : A two-generation reproductive study of butyl benzyl phthalate in rats. *J. Tox Sc.* 2005; 50: 39-58

Barber ED, Cifone M, Rundell J, Przygoda R, Astill BD, Moran E et al. : Results of the L5178Y Mouse Lymphoma Assay and the Balb/3T3 Cell In Vitro Transformation Assay for Eight Phthalate Esters. *J Appl Toxicol* 2000; 20: 69-80

Bishop JB, Teaf CM, Bhooshan B : Assessment of fetal death rate among in utero progeny of B6C3F1 and CD-1 mice after subcutaneous injection of males with butyl benzyl phthalate(BBP). *Environ Mutagen* 1987; 9: 15

Butala JH, David RM, Ganse 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 2007a Ver. 1.0 No. 204 フタル酸 n-ブチルベンジル

CERI・NITE (財団法人化学物質評価研究機構・独立行政法人製品評価技術基盤機構) : 化学物質の初期リスク評価指針 2007 b Ver. 2.0

Christen V, Crettaz P, Oberli-Schrämli A, Fent K. : Some flame retardants and the antimicrobials triclosan and triclocarban enhance the androgenic activity in vitro *Chemosphere* 2010; 81: 1245-1252

Clewell RA, Campbell JL, Ross SM, Gaido KW, Clewell III HJ, Andersen ME : Assessing the relevance of in vitro measures of phthalate inhibition of steroidogenesis for in vivo response. *Toxicol in Vitro* 2010; 24: 327-334

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.

CSTEE: EU Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment (CSTEE) Phthalate migration from soft PVC toys and child-care articles Opinion expressed at the CSTEE third plenary meeting Brussels, 24 April 1998

David RM: Exposure to phthalate esters. Environ Health Perspect 2000; 108: A440-A443

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) Opinion on an Annex XV dossier proposing restrictions on four phthalates
ECHA/RAC/RES-O-0000001412-86-10/F Adopted 15 June 2012a

ECHA(European Chemicals Agency): Committee for Risk Assessment (RAC) Committee for Socio-economic Analysis(SEAC) Background document to the Opinion on an Annex XV dossier proposing restrictions on four phthalates
ECHA/RAC/RES-O-0000001412-86-07/S1 ECHA/RAC/RES-O-0000001412-86-10/S2
Adopted 5 Dec 2012b.

EFSA (European Food Safety Authority): Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC) on a request from the Commission related to Butylbenzylphthalate(BBP) for use in food contact materials, EFSA 2005; 241: 1-14

Eigenberg DA, Bozigian HP, Carter DE, Sipes IG : Distribution, excretion, and metabolism of butylbenzyl phthalate in the rat. J Toxicol Environ Health 1986; 17: 445-456

Elsisi AE, Carter DE, Sipes IG : Dermal absorption of phthalate diesters in rats. Fundam Appl Toxicology 1989; 12: 70-77

Ema M, Murai T, Itami T, Kawashima H : Evaluation of the Teratogenic potential of the Plasticizer Butyl Benzyl phthalate in Rats. Journal of applied toxicology 1990; 10: 339-343

Ema M, Itami T, Kawasaki H : Evaluation of embryoletality of butyl benzyl phthalate by conventional and pair-feeding studies in rats. Journal of applied toxicology 1991; 11: 39-42

Ema M, Itami T, Kawasaki H : Teratogenic evaluation of butyl benzyl phthalate in rats by gastric intubation. ToxicologyLetters 1992a; 61: 1-7

Ema M, Itami T, Kawasaki H : Embryoletality and teratogenicity of butyl benzyl phthalate in rats. Journal of applied toxicology 1992b; 12: 179-183

Ema M, Itami T, Kawasaki H : Effect of period exposure on the developmental toxicity of butyl benzyl phthalate in rats. Journal of applied toxicology 1992c; 12: 57-61

Ema M, Kurosaki R, Amano H, Ogawa Y : Embryoletality of butyl benzyl phthalate during early pregnancy in rats. Reproductive Toxicology 1994; 8: 231-236

Ema M, Kurosaka R, Amano H, Ogawa Y : Developmental toxicity evaluation of mono-n-butyl phthalate in rats. Toxicology Letters 1995a; 78: 101-106

Ema M, Kurosaki R, Amano H, Ogawa Y : Comparative developmental toxicity of n-butyl benzyl phthalate and di-n-butyl phthalate in rats. Arch. Environ. Contam. Toxicol 1995b; 28: 223-228

Ema M, Harazono A, Miyawaki E, Ogawa Y : Developmental toxicity of mono-n-benzyl phthalate.

one of the major metabolites of the plasticizer n-butyl benzyl phthalate, in rats. Toxicology Letters 1996a; 86: 19-25

Ema M, Kurosaki R, Harazono A, Amano H, Ogawa Y : Phase specificity of developmental toxicity after oral administration of mono-n-butyl phthalate in rats. Archives of environmental contamination and toxicology 1996b; 31: 170-176

Ema M, Harazono A, Miyawaki E, Ogawa Y. Characterization of developmental toxicity of mono-n-benzyl phthalate in rats. Reprod Toxicol. 1996c Sep-Oct; 10(5): 365-372.

Ema M, Miyawaki E : Adverse effects on development of the reproductive system in male offspring of rats given monobutyl phthalate, a metabolite of dibutyl. Reproductive Toxicology 2001; 15: 189-194

Ema M, Miyawaki E : Effects on development of the reproductive system in male offspring of rats given butyl benzyl phthalate during late pregnancy. Reproductive Toxicology 2002; 16: 71-76

Ema M, Miyawaki E, Hirose A, Kamata E : Decreased anogenital distance and increased incidence of undescended testes in fetuses of rats given monobenzyl phthalate, a major metabolite of butyl benzyl phthalate. Reproductive Toxicology 2003; 17: 407-412

EPA/IRIS (US Environmental Protection Agency / Integrated Risk Information System): Butyl benzyl phthalate (CASRN 85-68-7) . Oral RfD assessment last revised 1993, Carcinogenicity assessment last revised 1993
<http://www.epa.gov/iris/>

Erickson NG : The metabolism of diphenyl phthalate and butylbenzyl phthalate in the beagle dog. Doctoral dissertation, Northwestern University 1965; 26: 3014-3015

EU RAR (European Union Risk Assessment Report): benzyl butyl phthalate (BBP) CAS No: 85-68-7 EINECS No: 201-622-7, European Commission 2007.

FDA (US Food and Drug Administration): 21CFR (Code of Federal Regulations title 21) Last updated: 2013
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm>

Ghisari M, Bonefeld-Jorgensen EC : Effects of plasticizers and their mixtures on estrogen receptor and thyroid hormone functions. Toxicology Letters 2009; 189: 67-77

Gray LE, Ostby J, Furr J, Price M, Veeramachanemi DNR, Parks L : Perinatal exposure to the phthalates DEHP, BBP, and DINP, but not DEP, DMP, or DOTP, alters sexual differentiation of the male rat. Toxicological sciences 2000; 58: 350-365

Hamond BG, Levinskas GL, Robinson EC, Johannsen FR. A Review of the subchronic toxicity of butyl benzyl phthalate. Toxicol and Indust Health 1987; 3: 79-98

Hanioka N, Takahara Y, Takahara Y, Tanaka-Kagawa T, Jinno H, Narimatsu S: Hydrolysis of di-n-butyl phthalate, butylbenzyl phthalate and di(2-ethylhexyl) phthalate in human liver microsomes. Chemosphere 2012; 89: 1112-1117

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

- Howdeshell KL, Rider CV, Wilson VS, Gray LE Jr : Mechanism of action of phthalate esters, individually and in combination, to induce abnormal reproductive development in male laboratory rats Environmental Research 2008a; 108: 168-176
- Howdeshell KL, Wilson VS, Furr J, Lambright CR, Rider CV, Blystone CR et al: A Mixture of Five Phthalate Esters Inhibits Fetal Testicular Testosterone Production in the Sprague-Dawley Rat in a Cumulative, Dose-Additive Manner Toxicological Science 2008b; 105: 153-165
- 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
- Imajima T, Shono T, Zakarie O, Suita S : Prenatal phthalate causes cryptorchidism postnatally by inducing transabdominal ascent of the testis in fetal rats. Journal of ediatric surgery 1997; 32: 18-21
- IPCS (International Programme On Chemical Safety): Concise International Chemical Assessment Document(CICAD)17 BUTYL BENZYL PHTHALATE, 1999
- Itoh H, Iwasaki M, Hanaoka T, Sasaki H, Tanaka T, Tsugane S : Urinary phthalate monoesters and endometriosis in infertile Japanese women. Sci Total Environ. 2009; 408: 37-42
- 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>
- Judd JE, Berndtson WE, Castro ACS. Extragonadal sperm Reserves, sperm-depletion rats, numbers of sperm per mating, and fertility with successive matings by intact or unilaterally vasectomized rats. Journal of Androgy 1997; 18: 698-707
- Kai H, Shono T, Tajiri T, Suita S : Long-term effects of intrauterine exposure to mono-n-butyl phthalate on the reproductive function of postnatal rats. J Pediatr Surg 2005; 40: 429-433
- Kanazawa A, Saito I, Araki A, Takeda M, Ma M, Saijo Y, Kishi R: Association between indoor exposure A. to semi-volatile organic compounds and building-related symptoms among the occupants of residential dwellings. Indoor Air 2010; 20: 72-84
- Koch HM, Drexler H, Angerer J: An estimation of the daily intake of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) and other phthalates in the general population. Int J Hyg Environ Health. 2003; 206: 77-83
- Koo HJ, Lee BM: Estimated exposure to phthalates in cosmetics and risk assessment. J Toxicol Environ Health A 2004; 67: 1901-1914
- Kozumbo WJ, Kroll R, Rubin RJ : Assessment of the Mutagenicity of Phthalate Esters. Environmental Health Perspectives 1982; 45: 103-109
- 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. *J Toxicol Environ Health, Part A: Current Issues* 2009; 72: 1446–1454

LeBoeuf RA, Kerckaert GA, Aardema MJ, Gibson DP, Brauninger R, Isfort RJ : The pH 6.7 Syrian hamster embryo cell transformation assay for assessing the carcinogenic potential of chemicals. *Mut Res* 1996; 356: 85-127

McKinnell C, Mitchell RT, Walker M, Morris K, Kelnar CJH, Hamish Wallace WH, Sharpe RM : Effect of fetal or neonatal exposure to monobutyl phthalate (MBP) on testicular development and function in the marmoset. *Human Reproduction*, 2009; 24: 2244–2254

Mikuriya H, Ikemoto I, Tanaka A: Urinary metabolites contributing to testicular damage induced by butylbenzyl phthalate. *Jikeikai Med J* 1988; 35: 403-409

Moore NP : The oestrogenic potential of the phthalate esters *Reproductive Toxicology* 2000; 14: 183–192

Moral R, Santucci-Pereira J, Wang R, Russo IH, Lamatiere CA, Russo J : In utero exposure to butyl benzyl phthalate induces modifications in the morphology and the gene expression profile of the mammary gland: an experimental study in rats. *Environmental Health* 2011; 10:5

Myhr BC, Caspary WJ : Chemical Mutagenesis at the Thymidine Kinase Locus in L5178Y Mouse Lymphoma Cells. *Environmental and Molecular Mutagenesis* 1991; 18: 51-83

Nagao T, Ohta R, Marumo H, Shindo T, Yoshimura S, Ono H : Effect of butyl benzyl phthalate in Sprague-Dawley rats after gavage administration: a two-generation reproductive study. *Reproductive Toxicology* 2000; 14: 513–532

Nakagawa T, Kurita N, Kozakai S, Iwabuchi S, Yamaguchi Y, Hayakawa M et al. : Molecular mechanics and molecular orbital simulations on specific interactions between peroxisome proliferator-activated receptor PPARα and plasticizer. *Journal of Molecular Graphics and Modelling* 2008; 27: 45–58

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

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

NICNAS: 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 benzyl alcohol(CAS NO. 100-51-6) in F344/N rats and B6C3F1 mice(gavage studies) US Department of Health and Human Services, NTP publication No. 89-2599. 1989

NTP (National Toxicology Program): Toxicology and carcinogenesis studies of butyl benzyl

phthalate(CAS No. 85-68-7) in F344/N rats (feed studies). US Department of Health and Human Services, NTP publication No. 97-3374. 1997a-

NTP (National Toxicology Program): Effect of dietary restriction on toxicology and carcinogenesis studies in F344/N rats and B6C3F1 mice. US Department of Health and Human Services, NIH publication No. 97-3376. 1997b.

http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr460.pdf

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

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.

Omori Y : Recent Progress in Safety Evaluation Studies on Plasticizers and Plastics and Their Controlled Use in Japan. Environmental Health Perspectives 1976; 17: 203-209

Otake T, Yoshinaga J, Yanagisawa Y: Exposure to phthalate esters from indoor environment. J Expo Anal Environ Epidemiol 2004; 14: 524-528

Parks LG, Ostby JS, Lambright CR, Abbott BD, Gray Jr. LE : Perinatal butyl benzyl phthalate(BBP) and bis (2-ethylhexyl) phthalate(DEHP) exposure induce antiandrogenic effect in Spague-Drawley(SD) rats. Biol. Reprod 1999; 60: 153

Piersma AH, Verhoef A, Dortant PM. Evaluation of the OECD 421 reproductive toxicity screening test protocol using butyl benzyl phthalate Toxicology 1995: 99; 191-197

Piersma AH, Verhoef A, Dormans JAMA, Elvers LH, Valk V, Biesebeek J et al. : Developmental and testicular toxicity of butyl benzyl phthalate in the rat and the impact of study design. NATIONAL INSTITUTE OF PUBLIC HEALTH AND THE ENVIRONMENT 1999; RIVM Reportnumber 650040 001

Piersma AH, Verhoef A, Biesebeek J, Pieters MN, Slob W : Developmental toxicity of butyl benzyl phthalate in the rat using a multiple dose study design. Reproductive Toxicology 2000; 14: 417–425

Rider CV, Wilson VS, Howdeshell KL, Hotchkiss AK, Furr JR, Lambright CR et al. : Cumulative Effects of In Utero Administration of Mixtures of “Antiandrogens” on Male Rat Reproductive Development Toxicologic Pathology 2009; 37: 100-113

Rider CV, Furr JR, Wilson VS, Gray Jr. LE : Cumulative Effects of In Utero Administration of Mixtures of Reproductive Toxicants that Disrupt Common Target Tissues via Diverse Mechanisms of Toxicity. Int J Androl 2010; 33: 443–462

Robinson EC : Lack of neuropathological changes in rats after exposure to butyl benzyl phthalate Journal of Toxicology and Environmental Health 1991; 32: 345-347

Ruangsomboon o, Visutakul P, Contraception 1985; 32: 217-221

- Sabbieti MG, Agas D, Santoni G, Materazzi S, Menghi G, Marchetti L : Involvement of p53 in Phthalate Effects on Mouse and Rat Osteoblasts. Journal of Cellular Biochemistry 2009; 107: 316-327
- Seed J, Chapin RE, Clegg ED, Dostal LA, Fiite RH, Hurtt ME et al. Methods for assessing sperm motility, morphology, and counts in the rat, rabbit, and dog: a consensus report 1996; 10: 237-244
- Sharpe RM, Fisher JS, Millar MM, Jpblling S, Sumpter JP : Gestational and lactational exposure of rats to xenoestrogens results in reduced testicular size sperm production. 1995; 103: 1136-1143
- Sharpe RM : TOXICOLOGICAL HIGHLIGHT “Additional” Effects of Phthalate Mixtures on Fetal Testosterone Production Toxicological Sciences 2008; 105: 1-4
- Shono T, Kai H, Suita S, Nawata H : Time-specific effects of mono-n-butyl phthalate on the transabdominal descent of the testis in rat fetuses. BJU international 2000; 86: 121-125
- Shono T, Suita S : Dose-dependent effect of phthalate ester on testicular descent in pre-and post natal rats. Urological Research a journal of Clinical and Laboratory Investigation 2003
- Shono T, Shima Y, Kondo T, Suita S : In utero exposure to mono-n-butyl phthalate impairs insulin-like factor 3 gene expression and the transabdominal phase of testicular descent in fetal rats. J Pediatr Surg 2005; 40: 1861-1864
- Sumner S, Snyder R, Burgess J, Myers J, Tyl R, Sloan C, Fennell T : Metabolomics in the assessment of chemical-induced reproductive and developmental outcomes using non-invasive biological fluids: application to the study of butylbenzyl phthalate. Journal of applied toxicology 2009; 29: 703-714
- Suzuki Y, Niwa M, Yoshinaga J, Mizumoto Y, Serizawa S, Shiraishi H: Prenatal exposure to phthalate esters and PAHs and birth outcomes. Environ Int. 2010; 36: 699-704
- Suzuki Y, Yoshinaga J, Mizumoto Y, Serizawa S, Shiraishi H. Foetal exposure to phthalate esters and anogenital distance in male newborns. Int J Androl. 2012; 1-9
- 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
- Tsumura Y, Ishimitsu S, Saito I, Sakai H, Kobayashi Y and Tonogai Y: Estimated daily intake of plasticizers in 1-week duplicate diet samples following regulation of DEHP-containing PVC-gloves in Japan. Food Addit. Contam. 2003; 20: 317-324.
- Tomita I.; Nakamura Y.; Yagi Y : Phthalic acid esters in various foodstuffs and biological materials. Ecotox Environ Saf 1977; 1: 275-287
- Toshima H, Suzuki Y, Imai K, Yoshinaga J, Shiraishi H, Mizumoto Yet al. : Endocrine disrupting chemicals in urine of Japanese male partners of subfertile couples: a pilot study on exposure and semen quality. Int J Hyg Environ Health 2012; 215: 502-506
- Toshima H, Suzuki Y, Imai K, Yoshinaga J, Shiraishi H, Mizumoto Yet al. : Endocrine disrupting

chemicals in urine of Japanese male partners of subfertile couples: a pilot study on exposure and semen quality. Int J Hyg Environ Health 2012; 215: 502-506

Tyl RW, Myers CB, Marr MC : Two-generation reproductive toxicity evaluation of butyl benzyl phthalate administered in the feed to CD(sprague dawley) rats. EPL project No.229-098 Pathology report 2001

Tyl RW, Myers CB, Marr MC, Fail PA, Seely JC, Brine DR et al. : Reproductive toxicity evaluation of dietary butyl benzyl phthalate (BBP) in rats. Reproductive Toxicology 2004; 18: 241-264

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

Zacharewski TR, Meek MD, Clemons JH, Wu ZF, Fielden MR, Matthews JB : Examination of the in vitro and in vivo Estrogenic activities of eight commercial phthalate esters Toxicological science 1998; 46: 282-293

Zeiger E, Haworth S, Mortelmans K, Speck W : Mutagenicity Testing of Di(2-ethylhexyl)phthalate and Related Chemicals in salmonella. Environmental Mutagenesis 1985; 7: 213-232

Zhao B, Chu Y, Huang Y, Hardy DO, Lin S, Ge R : Structure-dependent inhibition of human and rat 11 -hydroxysteroid dehydrogenase 2 activities by phthalates Chemo-Biological Interactions 2010; 183: 79-84

化学工業日報社: 16112 の化学商品 2012

川崎晃一, 上園慶子, 吉川和利, 宇都宮弘子, 今村京子: 尿中クレアチニン排泄量に関する研究 (3) - 年齢・身長・体重・除脂肪量からの 24 時間排泄量予測 -, 健康科学 九州大学健康科学センター 1985; 7: 35-42

川崎晃一, 上園慶子, 伊藤和枝, 上野道雄: 年齢・身長・体重を用いた 24 時間尿中クレアチニン排泄量予測式の作成とその検討, 日本公衆衛生雑誌 1991; 38(8): 567-574

環境省: 総合政策局環境保健部環境安全課, 平成 13 年度委託事業報告書 “内分泌攪乱化学物質に関する食事調査 (フタル酸エステル類) -財団法人日本食品分析センター” 2001

環境省: 総合環境政策局環境保健部, 平成 14 年度第 2 回内分泌攪乱化学物質問題検討会 (平成 14 年 10 月 7 日開催), 資料 3-2 “平成 13 年度内分泌攪乱化学物質における室内空気調査結果について” 2002

環境省 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.

環境省 POPs 残留有機汚染物質 2012 年 3 月

環境省: 日本人における化学物質のばく露量について - 化学物質のヒトへの暴露量モニタリング調査 (2011~) - 環境省環境保健部環境リスク評価室 2013; http://www.env.go.jp/chemi/dioxin/pamph/cd/2013ja_full.pdf

環境庁: 平成 12 年度第 2 回内分泌攪乱化学物質問題検討会, 資料 2 “平成 11 年度外因性内分泌攪乱

化学物質大気環境調査結果について-環境庁大気保全局大気規制課” 2000;

http://www.env.go.jp/chemi/end/speed98/commi_98/kento1202/ref02.pdf

経済産業省 2世代繁殖毒性試験報告書 フタル酸ブチルベンジル 2003

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

http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/volume_general.html

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

http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/volume_general.html

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

http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/volume_general.html

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 1959

厚生労働省: 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会器具・容器包装部会 (平成 22 年 2 月 22 日開催) 資料 1-1 ”おもちゃに係るフタル酸エステルの規格基準の一部改正について (案) (薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会器具・容器包装部会 平成 22 年 2 月 22 日)”, 別添 2 “おもちゃの Mouthing によるフタル酸エステルの暴露”, 及び別添 3 ”リスクの試算” 2010a; <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/02/s0222-6.html>

厚生労働省: 食安発 0906 第 1 号 (平成 22 年 9 月 6 日厚生労働省医薬食品局食品安全部長通知), “食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件について”, 2010b; <http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/kigu/dl/100906-1.pdf>

厚生労働省 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) 2011

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: 平成 24 年度第 2 回水質基準逐次改正検討会 (平成 25 年 2 月 28 日開催) 資料 5 “最近の要検討項目の検出状況について” 2013

厚生労働省 水道水質基準について 2014.4 現在.

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

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

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

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

斎藤 育江, 大貫 文, 瀬戸 博, 上原 眞一, 鈴木 孝人、室内空气中化学物質の実態調査 (フタル酸エステル類及びリン酸エステル類等) -平成 12 年度-東京衛研年報 53, 199-205, (2002)

神野透人：厚生労働科学研究費補助金化学物質リスク研究事業“家庭用品に由来する化学物質の他経路曝露評価手法の開発に関する研究”平成 21 年度総括・分担研究年度終了報告書; 2010; 89-121

高木麻衣, 吉永淳：日本人小児のハウスダストを介した化学物質曝露のリスク評価 室内環境 2009; 第 12 巻第 2 号

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

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

津村 ゆかり, 石光 進, 中村 優美子, 吉井 公彦, 開原 亜樹子, 外海 泰秀：調理用 PVC 製手袋使用規制後における市販弁当中のフタル酸エステル類及びアジピン酸ジ(2-エチルヘキシル)濃度。食品衛生学雑誌 2001; 42: 128-132

外海康秀：平成 12 年度厚生科学研究費補助金(生活安全総合研究事業)報告書“フタル酸エステル類及びフェノール類の食品汚染実態及び摂取量に関する調査研究”, 2001; 1-39

外海康秀：平成 13 年度厚生科学研究費補助金(生活安全総合研究事業)報告書“フタル酸エステル類及びフェノール類の食品汚染実態及び摂取量に関する調査研究”, 2002; 1-28

内閣府食品安全委員会：汚染物質評価書 カドミウム (第 2 版) 2010.4; p30

内閣府食品安全委員会：器具・容器包装評価書 フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)(DEHP) 2013.2

南山堂：医学大辞典 第 18 版 株式会社南山堂 1998; p535

牧野恒久：平成 18 年度厚生科学研究費補助金(化学物質リスク研究事業)総括・分担研究報告書“化学物質による子どもへの健康影響に関する研究”, 2007; 68-89

牧野恒久：平成 19 年度厚生科学研究費補助金(化学物質リスク研究事業)総括・分担研究報告書“化学物質による子どもへの健康影響に関する研究”, 2008; 44-53

1
2