

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 ラットの雄（各群 10 匹、12～13 週齢）
20 に BBP（0、0.625、1.25、2.5、5.0%）を 14 日間混餌投与して試験 15 日
21 目に剖検し、雄の生殖系及び造血系に対する影響を調べた。NTP-CERHR
22（2003）は、体重当たりの BBP 摂取量を 0、447、890、1,338、1,542 mg/kg
23 体重/日と推定している（Agarwal et al. 1985 ◎）。

24 本専門調査会において毒性と判断した所見を表 1 に示す。

25 低用量群（447 及び 890 mg/kg 体重/日投与群）で肝臓及び腎臓の絶対及
26 び相対重量の増加がみられたが、本専門調査会としては、27 ①絶対重量は低用量群で増加し、高用量群で減少しており、変化が一定して
28 いないこと、

29 ②相対重量は全投与群で増加しているが、大きな変化ではないこと、

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）③3 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）」、「2.（4）神経系へ
の影響」にも掲載。

③組織学的変化として、肝臓では最高用量（1,542 mg/kg 体重/日）投与群の半数のラットに軽微な変化（軽度の多病巣性の慢性肝炎）がみられるのみであり、腎臓では全投与群ではあるが少数のラットに変化（近位尿細管再生）があったのみであることから、低用量群でみられた肝臓及び腎臓の絶対及び相対重量の増加を明確な毒性ととらえることは困難であり、LOAELの根拠所見とはしないと判断した。

ただし、BBPはPPAR（ペルオキシゾーム増殖剤活性化因子受容体）への弱い作用があることが知られており、低用量群でみられた肝臓の絶対及び相対重量の増加については、PPARへの作用による影響も考慮する必要がある。

血漿中黄体形成ホルモン（LH）濃度の上昇について、890 mg/kg 体重/日投与群では有意差がないが、本専門調査会としては、血漿中LH濃度の平均値が他の投与群と同等レベルであること、及び1,338 mg/kg 体重/日投与群ではその平均値が他群より有意に高く、ばらつきがあることから、LH濃度の変化は全投与群で同等とみなすべきと考え、890 mg/kg 体重/日投与群を含め、毒性所見と判断した。

NTP-CERHR（2003）は、LOAELを臓器重量（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/日としている。

本専門調査会としては、LH濃度の上昇に基づき、本試験のLOAELを447 mg/kg 体重/日とし、NOAELは設定できないと判断した。

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)	雄（10匹/群）
1,542 (飼料中 5.0%)	↓肝臓の絶対重量 ↓精巣上体の相対重量 ・胸腺皮質のリンパ球融解 ²⁾ ・精巣上体の委縮 ²⁾ ↓血漿中テストステロン濃度
1,338 以上 (飼料中 2.5%以上)	↓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 ³⁾ ↑血漿中 FSH ⁴⁾ 濃度
890 以上 (飼料中 1.25%以上)	<u>なし</u>
447 以上 (飼料中 0.625%以上)	↑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

3) 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)

4) FSH : 卵胞刺激ホルモン

1

2

② 3 か月間反復投与試験 (ラット、混餌) ◎

3

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

5

Wistar ラット (雄雌、各群 27~45 匹) を用いた試験では、2,500~12,000 ppm の 3 用量の BBP (雄 : 0、151、381、960 mg/kg 体重/日、雌 : 0、171、422、1,069 mg/kg 体重/日相当、著者換算) が 3 か月間混餌投与された (Hammond et al. 1987)。

9

本専門調査会において毒性と判断した所見を表 2 に示す。

10

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 体重/日) の雌雄でみられた (有意差の記載なし)。また、肝相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 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以上の投与群 (雄 381 mg/kg 体重/日以上、雌 422 mg/kg 体重/日以上) の雌雄、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) の雌で観察された。

16

本専門調査会としては、体重増加量の減少について、体重の実測値の記載がなく、統計学的に解析されていないことから、毒性所見としないと判断した。肝臓、腎臓及び盲腸の相対重量の増加について、絶対重量の記載がなく、相応する病理組織学的変化もみられないことから、毒性所見としないと判断した。また、尿の pH 低下が中用量以上の投与群 (381 mg/kg 体重/日以上) の雄で観察されたが、相応する病理組織学的変化がみられないことから、毒

21

1 性所見としないと判断した。

2 NTP-CERHR (2003) は、Wistar ラットの試験における LOAEL を肝
3 臓の重量変化に基づいて 151~171 mg/kg 体重/日とした。また、盲腸腫大は
4 毒性学的重要性が不明な所見であるとしている。

5 EFSA (2005) は、CSTEE(EU Scientific Committee on Toxicity,
6 Ecotoxicity and the Environment 1998)の意見として、雌の肝臓及び盲腸の
7 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
8 づく NOAEL は 151 mg/kg 体重/日、膵臓への影響に対する NOAEL は 381
9 mg/kg 体重/日であるとしている。

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

12 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、
13 雄の LOAEL を 381 mg/kg 体重/日、NOAEL を 151 mg/kg 体重/日と判断し
14 した。また、雌の NOAEL を本試験の最高用量である 1,069 mg/kg 体重/日と
15 判断した。

16 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	・肝臓の小壊死巣 ¹⁾ ・貧血 (軽微) ¹⁾	毒性所見なし
雄：381 以上 雌：422 以上	・膵臓の組織変化 ^{1) 2)}	毒性所見なし
雄：151 以上 雌：171 以上	毒性所見なし	毒性所見なし

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。

17
18 ③ 3 か月間反復投与試験 (ラット、混餌) ◎

19 Hammond ら (1987 ◎) は、4~6 週齢の Wistar 及び SD ラットの 2 系

1 統を用いて BBP の混餌投与による 3 か月間亜急性毒性試験を実施した。

2 SD ラット (雌雄、各群 10 匹) を用いた試験では、2,500~20,000 ppm の
3 5 用量の BBP (0、188、375、750、1,125、1,500 mg/kg 体重/日、著者換
4 算) が 3 か月間混餌投与された (Hammond et al. 1987)。

5 肝相対重量の有意な増加が 1,125 mg/kg 体重/日以上 of 投与群の雄、及び
6 750 mg/kg 体重/日以上 of 投与群の雌で観察され、腎相対重量の有意な増加が
7 750 mg/kg 体重/日以上 of 投与群の雄で観察された。

8 本専門調査会としては、肝臓及び腎臓の相対重量の増加について、絶対重
9 量の記載がなく、相応する病理組織学的変化もみられないことから、毒性所
10 見としないと判断した。

11 NTP-CERHR (2003) は、腎臓 (雄) 及び肝臓 (雌) の相対重量増加に
12 基づき、LOAEL を 750 mg/kg 体重/日、NOAEL を 375 mg/kg 体重/日と設
13 定している。NTP-CERHR (2003) では、SD ラットの BBP に対する感受性
14 は Wistar ラットに比べて低いと報告している。

15 EU RAR (2007) は、雌の NOAEL を 375 mg/kg 体重/日、雄の NOAEL
16 を 750 mg/kg 体重/日としている。

17 本専門調査会としては、本試験の NOAEL を本試験の最高用量である
18 1,500 mg/kg 体重/日と判断した。

19 20 ④ 26 週間反復投与試験 (ラット、混餌) ◎

21 NTP (1997a) ²は、FDA の GLP 規則に従って実施した F344/N ラットを
22 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
23 齢) に、BBP (0、300、900、2,800、8,300 及び 25,000 ppm : 0、30、60、
24 180、550 及び 1,650 mg/kg 体重/日 ³) が混餌投与された (NTP 1997a ◎)。

25 本専門調査会において毒性と判断した所見を表 3 に示す。

26 1,650 mg/kg 体重/日投与群において肝臓の相対重量増加、550 mg/kg 体重
27 /日投与群において肝臓の絶対及び相対重量の増加がみられたが、著者らは体
28 重減少の影響又は BBP の暴露と関係ないと考えられるとしている。

29 本専門調査会としては、1,650 mg/kg 体重/日投与群における肝臓の絶対重
30 量について、有意差はないが、相対重量は有意に増加していることから毒性

2 NTP のテクニカルレポート (1997a) 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。

3 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 (1997a) 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。

1 所見と考え、550mg/kg 体重/日投与群以上で認められた肝臓の絶対及び相対
2 重量の増加は被験物質の毒性影響とすべきと判断した。

3
4 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
5 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
6 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
7 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
8 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
9 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。

10 NTP-CERHR (2003) は、550 mg/kg 体重/日投与群で観察された投与後
11 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
12 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
13 と設定し、NOAEL を 180 mg/kg 体重/日と設定した。

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

17 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
18 MCHC の増加に基づき、本試験の LOAEL を 550 mg/kg 体重/日とし、
19 NOAEL を 180 mg/kg 体重/日と判断した。

20
表 3 F344/N 雄ラット 26 週間反復投与試験 (混餌) (NTP 1997a)

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) ²⁾ ↓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)、精子形成低下 (hypospermia) (15/15 例) ・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 以上 (飼料中 8,300 ppm 以上)	↑MCH 及び MCHC ²⁾ ↑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 1997a で報告している推定値。25,000 ppm のみ NTP-CERHR (2003) の推定値。

2) Ht: ヘマトクリット、RBC: 赤血球数、MCV: 平均赤血球容積、MCH: 平均赤血球ヘモグロビン量、MCHC: 平均赤血球ヘモグロビン濃度

⑤ 3 か月間反復投与試験 (イヌ、混餌) ○

Hammond ら (1987 ©) は、ビーグル犬 (雌雄、各群 3 頭、成体: 年齢は特定されていない) に 10,000~50,000 ppm の 3 用量の BBP (雄: 400、1,000、1,852 mg/kg 体重/日; 雌: 700、1,270、1,973 mg/kg 体重/日相当、著者換算) を 3 か月間混餌投与した (Hammond et al. 1987)。

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。

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

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

本専門調査会としては、混餌投与をカプセル投与に変更した結果、完全ではないものの体重が回復したと記載があり、本試験でみられた体重増加量の減少は BBP を含む飼料の忌避行為によるものと考えられるが、体重の実測値の記載がないため、体重増加量の減少を毒性所見とするか判断不能であった。従って、本試験の LOAEL 及び NOAEL を設定することは適切ではないと判断した。

⑥ 参考

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

ラットにおいて、BBP は軽度の肝ペルオキシゾーム増殖活性を有することが報告されている。

NTP (1997a ©) は、BBP の肝ペルオキシゾーム増殖活性について報告している⁴。2 年間試験と同じ用量 (6,000、12,000、24,000 ppm: 300、600、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 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

⁴ NTP テクニカルレポート (1997a) 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 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
 2 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
 3 性対照として DEHP (12,000 ppm) が用いられた。

4 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
 5 (300 mg/kg 体重/日) 以上の BBP 投与群の投与開始後 1 か月及び 1 年で有
 6 意に上昇した。パルミトイル-CoA オキシダーゼ活性は、12,000 ppm (600
 7 mg/kg 体重/日) 以上の BBP 投与群の投与開始後 1 か月及び 1 年で有意に上
 8 昇した。しかし、BBP による誘導レベルは DEHP 投与後に観察されたレベ
 9 ルよりも低かった。著者らは、DEHP 又はシプロフィブラート(ciprofibrate)
 10 などの脂質低下剤と比較すると、BBP は軽度 (mild) のペルオキシゾーム増
 11 殖を引き起こすと考察している。BBP 及び DEHP を投与したラットにおけ
 12 る酵素活性を表 4 に示す。

13
 14 表 4 BBP 及び DEHP の肝ペルオキシゾーム増殖活性
 15 (雌 F344/N ラット、混餌、NTP 1997a)

	BBP		DEHP ¹⁾
	0 ppm	12,000 ppm	12,000 ppm
投与開始 1 か月後			
パルミトイル CoA オキシダーゼ [°] (nmol/min/mg)	20.7±5.6	34.8±10.6	100.2±38.4
カルニチンアセチルトランスフェラーゼ [°] (nmol/min/mg)	5.0±1.2	36.8±13.6	83.7±28.5
1 年後			
パルミトイル CoA オキシダーゼ [°] (nmol/min/mg)	28.79±5.56	48.35±10.57	86.30±12.24
カルニチンアセチルトランスフェラーゼ [°] (nmol/min/mg)	17.13±6.89	45.29±6.82	72.20±10.46

16 1) DEHP は試験の最後 3 週間のみ投与。

17
 18 **b フタル酸エステル類の PPAR α を介した肝臓中酵素発現量の比較試験**

19 Nakagawa ら (2008) は、SV/129 マウスの雄 (匹数の記載なし、16 週齢)
 20 に 5.0 mmol/kg のフタル酸エステル類 (フタル酸ジエチル (DEP)、DBP、
 21 BBP、フタル酸ジシクロヘキシル (DCP)、DEHP) 又はアジピン酸ジ (2-
 22 エチルヘキシル) (DEHA) を 14 日間強制経口投与した。最終投与 16 時間
 23 後に肝臓を摘出し、ウエスタンブロット法により PPAR α が誘導する肝臓酵
 24 素 (ペルオキシゾームチオラーゼ (PT)、ペルオキシゾーム二官能性タンパ

ク質 (PH)、超長鎖アシル CoA 脱水素酵素 (VLCAD)、三官能性タンパク質 α サブユニット (TP α)、3-ケトアシル CoA チオラーゼ (TP β) の発現量が測定された。本試験の結果を表 5 に示す。

その結果、各フタル酸エステルを投与した肝臓の PPAR α 関連酵素発現量を比較すると、DEHP 及び DEHA > BBP 及び DCP > DEP 及び DBP であった。BBP 投与群の肝臓では PT、TP α 及び TP β が誘導された(いずれも $p < 0.05$)。著者らは、投与したフタル酸エステルの分子量が大きく疎水性が高いほど、酵素発現量が増加することが示唆されたとしている。

表 5 フタル酸エステル類投与による肝臓中 PPAR 関連酵素発現量の比較試験 (SV/129 マウス、14 日間、強制経口、Nakagawa et al. 2008)

被験物 質	分子量	Log P ¹⁾	Xlog P ²⁾	PT ³⁾	PH ³⁾	VLCAD ³⁾	TP α ³⁾	TP β ³⁾
未投与	—	—	—	1.00 \pm 0.11	1.00 \pm 0.16	1.00 \pm 0.08	1.00 \pm 0.32	1.00 \pm 0.11
DEP ⁴⁾	222.24	2.42	2.606	0.98 \pm 0.16	1.02 \pm 0.01	1.04 \pm 0.03	1.32 \pm 0.47	1.18 \pm 0.18
DBP ⁴⁾	278.34	4.50	4.406	1.04 \pm 0.26	1.20 \pm 0.04*	0.92 \pm 0.07	1.64 \pm 0.19*	1.17 \pm 0.07
BBP ⁴⁾	312.37	4.73	4.821	1.44 \pm 0.04* ⁵⁾	1.16 \pm 0.06	0.95 \pm 0.05	1.90 \pm 0.18*	1.32 \pm 0.06*
DCP ⁴⁾	330.42	—	5.624	1.25 \pm 0.18	1.08 \pm 0.07	0.97 \pm 0.04	1.96 \pm 0.33*	1.34 \pm 0.13*
DEHP ⁴⁾	390.56	7.60	7.644	1.59 \pm 0.14* ⁵⁾	1.59 \pm 0.06* ⁵⁾	1.22 \pm 0.01*	2.60 \pm 0.28*	1.73 \pm 0.19*
DEHA ⁴⁾	370.57	—	6.834	1.31 \pm 0.18* ⁵⁾	1.37 \pm 0.07* ⁵⁾	1.34 \pm 0.07*	2.67 \pm 0.19*	1.78 \pm 0.26*

* 未投与群と比較し有意差あり ($p < 0.05$)

1) オクタノール/水分配係数

2) 推定オクタノール/水分配係数

3) PT: ペルオキシゾームチオラーゼ、PH: ペルオキシゾーム二官能性タンパク質、VLCAD: 超長鎖アシル CoA 脱水素酵素、TP α : 三官能性タンパク質 α サブユニット、TP β : 3-ケトアシル CoA チオラーゼ

4) DEP: フタル酸ジエチル、DBP: フタル酸ジブチル、DCP: フタル酸ジシクロヘキシル、DEHP: フタル酸ジ (2-エチルヘキシル)、DEHA: アジピン酸ジ (2-エチルヘキシル)

5) DEHP と DEHA 投与群の間に有意差あり ($p < 0.05$)

1 |
2 | 表 6-5 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
3 | ット、強制経口）△

4 | Kwack ら（2009 △、2010 △）は、雄の SD ラット（各群 6 匹、5 週齢）
5 | 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
6 | 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
7 | 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
8 | 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-
9 | 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
10 | ル（DNOP）、フタル酸ジエチル（DEP）、BBP、フタル酸ジメチル（DMP）、
11 | 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
12 | 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
13 | ル酸モノ（2-エチルヘキシル）（MEHP）、MBP、MBzP、フタル酸モノエチ
14 | 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
15 | 験の結果を表 6-5 に示す。

16 | 2 週間試験において、筆者らは、フタル酸モノエステルはジエステルと類
17 | 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.
18 | 2010 △）。

19 | また、4 週間試験において、精子運動率の有意な低下について、その影響
20 | の強さを比較すると、ジエステルでは DEHP（22%）> DBP（24%）> DNOP
21 | （26%）> DUP（28%）> DIDP（39%）> BBP（45%）、モノエステルでは
22 | MBP（29%）> MEP（33%）> MEHP（49%）であった（対照群の精子運動
23 | 率は 75%）。著者らは、精子のパラメータへの有害影響はフタル酸モノエ
24 | 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。

25 | （Kwack et al. 2009 △）。

26 | 表 6-5 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 巢 相 対 重 量	血 糖 値	AST	ALT	ALP	TC	TG	体 重 増 加	肝 相 対 重 量	精 巢 相 対 重 量	精 子 数	精 子 運 動 率
ジ DEHP		↑	↓	↑		↑		↓			↑	↓	↓	↓

エステル体 500	DBP	↓	↑			↑		↑		↓	↑	↓	↓	↓
	DNOP		↑	↓				↑					↓	↓
	DEP													
	BBP	↓								↓	↑		↓	↓
	DMP							↑						
	DIDP		↑	↓				↑	↓		↑			↓
	DUP			↓		↑		↑	↓				↓	↓
	DINP	↓				↑		↑		↑	↓	↑		↓
モノ体 250	MEHP	↓	↑		↑		↑	↑		↑	↓	↑	↓	↓
	MBP	↓				↑		↑		↑	↓	↑		↓
	MBzP				↑	↑							↓	
	MEP												↓	↓
	MMP													
PA 250	↓									↓				

↑：増加 ↓：減少

AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ

ALP：アルカリホスファターゼ

TC：総コレステロール

TG：血清中性脂肪

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14

⑦亜急性毒性試験のまとめ

本専門調査会としては、ラットを用いた亜急性毒性試験において、400mg/kg 体重/日以上での投与群での血漿中 LH 濃度の上昇、膵臓の組織変化 (Agarwal et al. 1985、Hammond et al. 1987)、600 mg/kg 体重/日以上での投与群での MCH 及び MCHC の増加、肝臓重量の増加 (NTP 1997a)、1,000 mg/kg 体重/日以上での投与群での肝臓の組織変化 (Hammond et al. 1987)、1,300 mg/kg 体重/日以上での投与群での体重低値、摂餌量減少、精巣及び精巣上体の重量の減少、精細管萎縮 (Agarwal et al. 1985、NTP 1997a)、1,500 mg/kg 体重/日投与群での精巣上体の萎縮、血漿中テストステロン濃度の低下 (Agarwal et al. 1985)、及び 1,700 mg/kg 体重/日投与群での貧血、精子数減少 (NTP 1997a) を毒性所見と判断した。肝臓重量の増加の所見は、全ての試験で認められた。しかし、同じ試験において他の用量群では肝臓重量の減少が認められていたり、病理組織学的変化が認められていないことなどか

1 ら、Agarwal ら (1985) 及び Hammond ら (1987) の試験においては、明
2 らかな毒性所見ととらえることは困難又は毒性所見としないと判断した。

3 また、BBP はラットにおいて DEHP と比較して軽度の肝ペルオキシゾー
4 ム増殖活性を有することが報告されている (NTP 1997a) 。

5 また、げっ歯類において BBP の代謝物の一つであるベンジルアルコール
6 に麻酔作用や体重増加抑制があることが報告されていることから (NTP
7 1989)、BBP の毒性評価においてはベンジルアルコールの影響にも留意する
8 必要がある。

9 亜急性毒性試験において、最も低い LOAEL 及び NOAEL が得られたのは、
10 Wistar ラットを用いた 3 か月間混餌投与試験 (Hammond et al. 1987) であ
11 り、雄の睪臓の組織変化に基づき、雄の LOAEL が 381 mg/kg 体重/日、
12 NOAEL が 151 mg/kg 体重/日であった。