

IV. ヒトに対する暴露量の推定

フタル酸ジエステル類のヒトに対する暴露量の推定には、環境媒体中のジエステル体分析値からの推計と、モノエステル体などの代謝物の尿中排泄量からの推計の二つの方法が一般に用いられている。

1. 環境媒体からの暴露

(1) 空気

① 大気

環境庁が 2000 年春期に行った全国 20 地点における一般環境（工業地域、住居地域、郊外各 6 地点、東京及び大阪各 1 地点）についての調査では、13/20 地点で大気中に BBP が検出され、平均値は $0.0021 \mu\text{g}/\text{m}^3$ （範囲 0.0011 未満～0.0035 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）であった（検出下限値 0.0011 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、定量下限値 0.0036 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）（環境庁 2000）。

② 室内空気・戸外の空気

東京都による 2000 年度の調査では、夏期（2000 年 7～9 月）及び冬期（2000 年 12 月～2001 年 3 月）に、住宅（夏期 22 軒、冬期 21 軒）及びオフィスビル（夏期 13 棟、冬期 14 棟）の室内空気（1 軒当たり室内 2 カ所で空気を採取）と戸外の空気（各期 17 測定点）が 24 時間にわたり採取された。室内空気中の BBP 濃度の中央値（範囲、検出率）は、住宅については夏期で $0.0026 \mu\text{g}/\text{m}^3$ （0.0010 未満～0.0243 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、95.4 %）、冬期で $0.0010 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満（0.0010 未満～0.0361 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、42.9 %）、オフィスビルについては夏期で $0.0030 \mu\text{g}/\text{m}^3$ （0.0010 未満～0.0386 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、76.9 %）、冬期で $0.0026 \mu\text{g}/\text{m}^3$ （0.0010 未満～0.0095 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、92.9 %）であった。また、外気中の BBP 濃度の中央値（範囲、検出率）は、夏期では $0.0022 \mu\text{g}/\text{m}^3$ （0.0010 未満～0.0264 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、82.3 %）、冬期では $0.0013 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満（0.0010 未満～0.0033 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、64.7 %）であった（検出下限値の記載なし）（斉藤ら 2002）。

同時期に Otake（2004）らが東京都で行った調査では、春期（2000 年 4～5 月）の 6 世帯、秋期（2000 年 10～12 月）の 21 世帯の住宅の室内空気が 3 日間にわたり採取された。BBP の検出濃度は平均値±標準偏差 $0.02 \pm 0.03 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、中央値 $0.01 \mu\text{g}/\text{m}^3$ （範囲 0.001 未満～0.11 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）であった（Otake et al. 2004）。

2001 年 8 月～9 月に行われた環境省による調査では、全国の 95 世帯について各住戸の居間及び寝室の室内空気と戸外の空気が 24 時間にわたり採取された。室

内空気中の BBP 濃度は、0.001 未満～0.170 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。また、外気中の BBP 濃度は、0.001 未満～0.100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。（環境省 2002）。

Kanazawa ら（2010）が 2006 年 10 月から 2007 年 1 月にかけて札幌で行った室内空気中の半揮発性有機物質暴露と住居者のシックハウス症候群との関連についての調査では、室内空気が 48 時間にわたり採取された。BBP は室内空気試料（ $n=39$ ）の 25.6 %で検出され（検出下限値 0.0029 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）、検出濃度の中央値（範囲）は 0.0029 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満（0.0029 未満～0.0266 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）であった。なお、本調査では、室内空気はガス状物と粒子状物に分離せずに採取された（Kanazawa et al. 2010）。

（２）飲料水

全国の水道事業者及び水道用水供給事業者が 2006 年度～2011 年度に実施した要検討項目の水質検査結果（原水及び浄水）が収集、集計されている。BBP の検出状況を表 IV-1 に示す。

各年度の検出率は原水で最大 3.2 %、浄水で最大 1.3 %であった。原水における最大値は 0.002 mg/mL で、浄水における最大値は 0.05 mg/L で、要検討項目目標値 0.5 mg/L （暫定）の 10%にあたる 0.05 mg/L を超過する地点はなかった（厚生労働省 2013）。

表 IV-1 BBP の原水及び浄水での検出状況（2006 年度～2011 年度）

年度	測定地点数		0.05 mg/L *を超過した地点（検出率**）		定量下限値以上、0.05 mg/L *以下の地点（検出率**）		各年度の最大値（ mg/L ）	
	原水	浄水	原水	浄水	原水	浄水	原水	浄水
2006	4	4	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	ND	ND
2007	154	227	0.0%	0.0%	3.2%	1.3%	0.002	0.001
2008	167	200	0.0%	0.0%	0.6%	0.0%	0.002	ND
2009	125	178	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	ND	ND
2010	131	157	0.0%	0.0%	0.0%	1.3%	ND	0.05
2011	118	149	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	ND	ND

* 要検討項目目標値 0.5 mg/L （暫定）の 10%、** 測定地点数に対する割合

（厚生労働省 2013）

（３）ハウスダスト

Kanazawa ら（2010）は、2006 年 10 月から 2007 年 1 月にかけて札幌で室内中の半揮発性有機物質暴露と住居者のシックハウス症候群との関連について調査を行った。ハウスダストは床全面及び棚上部（ドア、額縁等を含む）から採取さ

れた。ハウスダスト中の BBP は棚試料の 92.7% (n=41) 及び床試料の 97.6% (n=41) に検出され (検出下限値 0.2 mg/kg)、検出濃度の中央値 (範囲) は棚試料、床試料それぞれ 2.4 mg/kg (0.2 未満～35.8 mg/kg) 及び 4.2 mg/kg (0.2 未満～52.1 mg/kg) であった (Kanazawa et al. 2010)。

上記の Kanazawa ら (2010) と同じ方法でハウスダストを採取した調査結果が同じ研究グループから報告されている。

Ait Bamai ら (2014a) は、2006 年 9 月～12 月に札幌、福島、名古屋、大阪、岡山及び福岡の一戸建て住宅 156 軒から採取したハウスダスト中の BBP を測定し、居住者 516 名の喘息及びアレルギーとの関連について調査した。ハウスダスト中の BBP は棚試料の 95.8% (n=120) 及び床試料の 98.6% (n=148) に検出され (検出下限値 0.2 mg/kg)、検出濃度の中央値 (範囲) は棚試料、床試料それぞれ、1.7 mg/kg (0.2 未満～431 mg/kg) 及び 1.9 mg/kg (0.2 未満～60.5 mg/kg) であった (Ait Bamai et al. 2014a)。

Ait Bamai ら (2014b) は、2009 年 10 月～11 月及び 2010 年 10 月～11 月に札幌の公立小学校に通う生徒の自宅 128 軒から採取したハウスダスト中の BBP を測定し、内装材との関連について調査した。ハウスダスト中の BBP は棚試料の 85.2% (n=128) 及び床試料の 68.0% (n=128) に検出され (検出下限値 1.0 mg/kg)、検出濃度の中央値 (範囲) は棚試料、床試料それぞれ、3.9 mg/kg (1.0 未満～267 mg/kg) 及び 2.0 mg/kg (1.0 未満～139 mg/kg) であった。また、棚試料中の BBP 濃度は住宅の築年数と有意な正の相関があった (Ait Bamai et al. 2014b)。

また、神野ら (2010) は、2009 年度に関東近郊の一般家庭 24 軒の居間及び寝室の床・棚のハウスダストについて調査を行った。ハウスダストから検出された BBP 濃度は平均値 1.7 mg/kg、中央値 1.1 mg/kg (範囲 ND～17 mg/kg) であった (検出下限値の記載なし) (神野ら 2010)。

(4) 食品

① 食品中からの BBP の検出実態

市販食品中からの BBP の検出実態に関しては、主に加工食品、包装食品及び乳幼児用食品についての調査が 2000～2001 年に行われている。調査結果を表 IV-2 に示す。

外海ら (2001) は、愛知県、新潟県、大阪府、兵庫県及び滋賀県内の小売店で、2000 年 11 月～2001 年 2 月に購入した市販食品 177 検体について、3 分析機関により分担して分析を行った。BBP が比較的高い濃度で検出されたのは植物

油（tr⁴⁷～616 µg/kg、5/8 検体）及びファットスプレッド（126 µg/kg、1/3 検体）であった。

この調査とほぼ同時期に行われた環境省（2001）の調査によると、2001 年 8 月に東京地区小売店で購入したインスタント食品、離乳食及び粉ミルク計 36 検体を分析した結果、BBP は検出されなかった（検出下限値 10 µg/kg）。

乳児用の食品からの BBP の検出について、以下の報告がある。

粉ミルク（調製粉乳）については、外海ら（2001）は製品中濃度として 2.5 µg/kg の BBP を 6 検体中 1 検体で検出し、製品表示に従った月齢の最も低い対象児における一日当たりの飲用量及び新生児の標準体重（3.1 kg）に基づく BBP 摂取量を 0.07 µg/kg 体重/日と推定した（外海ら 2001）。環境省（2001）の調査では、粉ミルクから BBP は検出されなかった。

また、市販の離乳食（レトルト及びフリーズドライ）については、外海ら（2001）の報告では、BBP は tr～30.9 µg/kg の範囲で検出され、一食当たりの BBP 摂取量は最大で 0.05 µg/kg 体重と推定された。環境省（2001）の調査では、離乳食 16 検体から BBP は検出されなかった。

表 IV-2 市販食品の BBP 検出実態（2000～2001 年^{a)}）

大分類 (検体 数)	小分類	検体数	検出数	検出範囲 (µg/kg)	検出下限値 (µg/kg)	出典
飲料 (20)	日本酒 ^b	8	2	0.8～1.0	0.2 又は 0.8	外海ら 2001
	ワイン	3	2	1.1～2.2	0.2	
	ビール ^b	6	1	tr	0.8 又は 1	
	非アルコール飲料	3	1	0.8	0.8	
油脂類 (17)	バター	3	1	56	10	
	マーガリン	3	0	ND	10	
	ファットスプレッド	3	1	126	10	
	植物油	8	5	tr～616	10	
調味料 (9)	ケチャップ	3	3	7.5～26.0	0.8	
	ドレッシング	3	3	4.2～5.4	0.8	
	マヨネーズ	3	3	2.9～6.1	0.8	

⁴⁷ tr：検出下限値以上、定量下限値未満

乳製品 (9)	チーズ	3	3	tr~8	4
	牛乳	3	0	ND	2
	アイスクリーム	3	0	ND	4
菓子類 (9)	ビスケット	3	0	ND	4
	チョコレート	3	1	tr	4
	スナック菓子	3	1	tr	4
パン・麺 類 (11)	麺類	6	2	1.8~6.0	0.3
	パン類	5	1	16.6	0.3
魚肉・畜 肉加工品 (16)	ハム・ソーセージ類	8	1	1.3	0.3
	餃子、焼売類	8	2	1.9~2.1	0.3
惣菜類 (23)	魚肉練製品、コロッ ケ・フライ、キムチ 等	23	6	1.0~5.6	0.3
即席食品 (20)	レトルト食品 ^b	14	9	tr~28.6	0.4 又は 0.8
	フリーズドライ食品	3	3	6.6~14.4	7.8
	カップ麺	3	0	ND	4
ベビーフ ード (31)	レトルト離乳食 ^b	23	16	tr~5.2	0.4 又は 0.8
	フリーズドライ離乳 食	3	3	17.1~30.9	7.8
	乳児用おやつ	5	1	tr	4
粉ミルク (6)	粉ミルク（うち、フ ォローアップミルク 1 検体）	6	1	2.5	1
インスタ ント食品 ^c (16)	レトルトカレーライ ス（3）、冷凍天丼 （1）、インスタント ラーメン（3）、カッ プうどん（3）、カッ プラーメン（3）、カ ップやきそば（3）	16	0	ND	10

環境省
2001

離乳食 ^d (16)	離乳初期用・中期用・後期用・完了期用 (各 4)	16	0	ND	10
粉ミルク ^e (4)	粉ミルク	4	0	ND	10

ND：不検出 tr：検出下限値以上、定量下限値未満

a 2000 年 11 月～2001 年 2 月に購入：外海ら 2001、2001 年 8 月に購入：環境省 2001

b 分析を 2 機関で分担したため検出下限値が異なる。

c インスタント食品は製品表示に従い簡単に調理。

d 離乳食のフリーズドライ製品は製品表示に従い簡単に調理。瓶詰め及びレトルト製品はそのまま試料として供試。

e 粉ミルクは製品表示に従い哺乳瓶で調整。

② 食事調査

2001 年に陰膳方式による病院給食及び家庭内の食事におけるフタル酸エステル類の実態調査が実施された。

外海ら (2002) 及び Tsumura ら (2003) は、新潟県、愛知県及び大阪府の計 3 病院における陰膳調査を実施した。2001 年 7～9 月における、各病院の任意の連統一週間の病院給食 21 食 (計 63 検体) が、当該地方の計 3 分析機関により分析された。各機関の BBP の検出下限値は 0.4、0.5 及び 1.0 ng/g であり、それぞれ 20/21、4/21 及び 16/21 検体から BBP が検出され、それぞれの平均値 (検出範囲) は 2.8 (0.5～27.1)、0.6 (1.1～5.0) 及び 2.5 (1.0～18.0) ng/g であった。Tsumura ら (2003) は、この結果に基づき 3 病院全体での一日平均摂取量を 3.4 µg/人/日と推定している (不検出検体は各分析機関における検出下限値の 50% の BBP を含むと仮定) (外海ら 2002、Tsumura et al. 2003)⁴⁸。

2001 年 8 月に、環境省 (2001) は、全国 9 地域各 3 世帯を対象に、家庭内の連続 3 日間の食事を調査した。飲み物を含んだ 1 日分の食事を 1 検体とし、計 81 検体について分析した結果、1/81 検体から 17 µg/kg (検出下限値 10 µg/kg) の BBP が検出された (環境省 2001)。

外食等については、津村ら (2001) 及び外海ら (2001) は、大阪市内で 2000 年 8 月 (市販弁当) 又は 2001 年 1 月 (ファーストフード) に購入した 19 検体に

⁴⁸ 外海ら (2002) 及び Tsumura ら (2003) は同じデータを用いているが、BBP の平均摂取量の算出方法が異なる。Tsumura ら (2003) は、3 分析機関のうち、最も高い検出下限値を共通の検出下限値として用い BBP の平均摂取量は 3.5 µg/人/日と算出した。(Tsumura et al. 2003)。一方、外海ら (2002) は、不検出検体は各分析機関における検出下限値の 20% の BBP を含むと仮定し、3.3 µg/人/日と算出した。

について調査を行った。BBP は弁当の 7/10 検体、ファーストフードの 4/9 検体から検出された（津村ら 2001、外海ら 2001）。

また、2001 年 8～9 月に環境省は東京地区のファーストフード店、レストラン等で購入した外食（ハンバーガーセット、丼もの、定食、麺類等）45 検体の調査を行った。このうち 1 検体から 30 µg/kg（検出下限値 10 µg/kg）の BBP が検出された（環境省 2001）。

以上の結果を表 IV-3 に示す。

表 IV-3 市販弁当、外食等の BBP 検出実態

大分類 (検体数)	小分類	検出数	検体数	検出範囲 (µg/kg)	検出下限値 (µg/kg)	購入時期	出典
弁当(10)	幕の内弁当	7	10	1.0～10.0	0.5	2000 年 8 月	津村ら 2001
ファースト フード(9)	ハンバーガーセット	2	3	tr	0.4	2001 年 1 月	外海ら 2001
	牛丼	0	3	ND	0.8		
	宅配ピザ	2	3	tr～2.2	0.8		
外食(45)	ファーストフード	0	5	ND	10	2001 年 8 月～9 月	環境省 2001
	和風ファーストフード	0	5	ND	10		
	ファミリーレストラン	0	10	ND	10		
	ステーキレストラン	0	5	ND	10		
	すし店	0	5	ND	10		
	その他食堂	1	5	30	10		
	デパート食堂	0	10	ND	10		

ND：不検出 tr：検出下限値以上、定量下限値未満

（５）その他

① 玩具からの暴露

乳幼児に特有な暴露経路の一つに、フタル酸エステル類を含有するおもちゃ等のマウジング（mouthing）⁴⁹などによる経口暴露が指摘されている。

阿部ら（2012）は、2009 年に市販 PVC 玩具中の可塑剤使用実態を調査した。東京都内、神奈川県内及び茨城県内で購入した PVC 製玩具 101 検体について調査したところ、BBP は指定玩具⁵⁰及びその部品 46 検体からは検出されなかったが、指定外玩具及びその部品 55 検体からは 1 検体で検出され（検出率 2%）、含有量は 0.24%であった（定量下限値：0.01%）。

⁴⁹ 本評価書において「乳幼児の自発的行動で、目的は探索行動と感覚的満足と考えられている。具体的にはおもちゃやおしゃぶりを含め、乳幼児の手の届く範囲の品物を口に入れる行動（厚生労働省 2010a）」を指す。

⁵⁰ 乳幼児が接触することによりその健康を損なうおそれがあるものとして、厚生労働大臣の指定するおもちゃ（厚生労働省 2010b）

2010 年に、厚生労働省（2010a）は、日本の乳幼児のマウジング行動調査の結果及び可塑剤として DINP を含有するポリ塩化ビニル製の試験片を用いた成人による唾液中溶出試験の結果に基づき、乳幼児のマウジングによる推定暴露量を試算した。BBP の暴露量を DINP（39%含有）の暴露量と同じとみなし、試算すると、おもちゃ（おしゃぶりを除く）からの BBP 暴露量の 50 パーセンタイル値は 13.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、95 パーセンタイル値は 36.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、最大暴露量は 74.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と推定された。また、おしゃぶりのマウジングを含めた総暴露量はそれぞれ 15.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、49.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日及び 169 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と試算された（厚生労働省 2010a）。

厚生労働省はこの検討を踏まえて、2010 年から食品衛生法において、乳幼児用のおもちゃの可塑化された材料からなる部分は、DBP、DEHP 及び BBP を 0.1% を超えて含有してはならないとした（厚生労働省 2010b）。当該規制以降、おもちゃから乳幼児への暴露は低減していると予想される。

なお、EU における乳幼児の BBP の暴露評価では、CSTEE（1998）はおもちゃのマウジングによる最大値を 1.9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、EU-RAR（2007）はおもちゃなどのマウジングによる最悪ケースシナリオで 0.95 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日としている。

② 化粧品からの暴露

我が国において、化粧品やパーソナルケア製品の BBP 含有量の調査データは見当たらないため、これらの製品による暴露実態は明らかではない。

Koo 及び Lee（2004）は、韓国において 2004 年に市販化粧品 102 検体（香水 42 検体、マニキュア液 21 検体、ヘア製品 31 検体及びデオドラント製品 8 検体）の調査を行った。香水 2/42 検体から BBP が検出された。マニキュア液、ヘア製品及びデオドラント製品については、BBP が検出されなかった。著者は、不検出検体が検出下限値（0.0005 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）の 50%の BBP を含むという仮定を置いた上で、BBP の化粧品からの経皮暴露量について、香水を一日に 0.62 回、一回に 0.5 mL 使用すると仮定して 0.002 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、また、香水を一日に 3 回、一回に 1.5 mL 使用すると仮定して 0.036 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と推定している（Koo and Lee 2004）。

本調査結果では、BBP が検出された検体は僅かであったが、経皮暴露量を、不検出の検体を含めた全ての検体の平均含有量から算出している。そのため、本専門調査会としては、化粧品からの暴露量は個人差が大きく、経皮暴露量の算出方法に疑問があり、この経皮暴露量を平均的な摂取量の推定に用いることは不適切と考えた。

大部分の化粧品及び玩具は BBP を含有していないことから、化粧品及び玩具から暴露されるケースは少ないと考え、摂取量推定には化粧品及び玩具からの暴露を考慮しないこととした。

(6) 暴露経路の積算に基づくヒトの一日摂取量推定

本専門調査会において、上記(1)～(4)に記載した空気、飲料水、食事及びハウスダスト中の BBP 検出濃度に関する文献データを用いて、日本人(成人)の BBP 摂取量を推定した。

① BBP の推定一日摂取量(平均的な見積もり)

空気については、大気及び室内空気における BBP 検出濃度の平均値を報告した2つの文献のうち、より高い値(室内空気 $0.02 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、Otake et al. 2004)を用いた。

飲料水については、2007 年度及び 2010 年度のみ浄水中から BBP が検出されており、それぞれの年度の BBP 検出濃度の最大値のみが報告されていることから、2つの最大値のうち低い値($0.001 \text{ mg}/\text{L}$ 、厚生労働省 2013)を用いた。

食事については、病院給食及び家庭内食事の陰膳調査の結果が報告されているが、家庭内食事からは 81 検体中 1 検体からのみの検出であったことから、検出頻度がより高い病院給食の調査結果から平均値(一日平均摂取量 $3.4 \mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ 、Tsumura et al. 2003)を用いた。

ハウスダストについては、BBP 検出濃度の平均値を報告した文献は 1 文献であることから、当該平均値($1.7 \text{ mg}/\text{kg}$ 、神野ら 2010)を用いた。

上記の文献データを用いて算出した日本人(成人)の BBP の推定一日摂取量(平均的な見積もり)は、 $0.11 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日であった。それぞれの暴露経路からの BBP の一日摂取量の推定結果を表 IV-4 に示す。

表 IV-4 暴露経路(空気、飲料水、食事、ハウスダスト)の積算に基づく日本人の BBP 推定一日摂取量(平均的な見積もり)

暴露経路	暴露媒体中 BBP 濃度	暴露媒体の 1 日 摂取量 [仮定]	推定一日摂取量 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)	体重 1 kg 当たり 1 日推定摂取量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) [体重 55.1]

					kg ⁷⁾ と仮定]
吸入	空気	0.02 µg/m ³ ¹⁾	20 m ³ /人/日 ⁵⁾	0.4	
経口	飲料水	1 µg/L ²⁾	2 L/人/日 ⁵⁾	2	
	食事			3.4 ³⁾	
	ハウスダスト	1,700 µg/kg ⁴⁾	0.00005 kg/人/日 ⁶⁾	0.085	
合計				5.9	0.11

1) Otake et al. 2004

2) 厚生労働省 2013

3) Tsumura et al. 2003

4) 神野ら 2010

5) CERI/NITE 2007 で用いられた仮定

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

7) 日本人の国民平均 (内閣府食品安全委員会 2014)

② BBP の推定一日摂取量 (最大見積もり)

空気については、大気及び室内空気における BBP 検出濃度を報告した文献のうち、最も高い値 (室内空気 0.170 µg/m³、環境省 2002) を用いた。

飲料水については、原水及び浄水の BBP 検出濃度のうち、最も高い値 (0.05 mg/L、厚生労働省 2013) を用いた。

食事については、病院給食及び家庭内食事の陰膳調査の結果が報告されているが、家庭内食事からは 81 検体中 1 検体からのみの検出であったことから、検出頻度がより高い 3 施設の病院給食の調査結果における BBP 検出濃度のうち、最も高い値 (27.1 ng/g、Tsumura et al. 2003) を用いた。

ハウスダストについては、床及び棚上部 (ドア、額縁等を含む) から採取されたハウスダスト中の BBP 検出濃度を報告した文献のうち、最も高い値 (431 mg/kg、Ait Bamai et al. 2014a) を用いた。

上記の文献データを用いて算出した日本人 (成人) の BBP の推定一日摂取量 (最大見積もり) は、3.25 µg/kg 体重/日であった。それぞれの暴露経路からの BBP の一日摂取量の推定結果を表 IV-5 に示す。

なお、当該推定一日摂取量は、各暴露媒体中 BBP 検出濃度の最大値を用いて算出した値であることから、確率的には極めて低い最大見積もりである。

表 IV-5 暴露経路（空気、飲料水、食事、ハウスダスト）の積算に基づく日本人の BBP 推定一日摂取量（最大見積もり）

暴露経路		暴露媒体中 BBP 濃度	暴露媒体の 1 日 摂取量 [仮定]	推定 1 日摂取量 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)	体重 1 kg 当たり 1 日推定摂取 量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重 /日) [体 重 55.1 kg ⁸⁾ と仮定]
吸入	空気	0.170 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ¹⁾	20 $\text{m}^3/\text{人}/\text{日}$ ⁵⁾	3.4	
経口	飲料水	50 $\mu\text{g}/\text{L}$ ²⁾	2 L/人/日 ⁵⁾	100	
	食事	0.0271 $\mu\text{g}/\text{g}$ ³⁾	2,000 g/人/日 ⁷⁾	54.2	
	ハウスダ スト	431,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ⁴⁾	0.00005 kg/人/ 日 ⁶⁾	21.55	
合計				179.15	3.25

1) 環境省 2002

2) 厚生労働省 2013

3) Tsumura et al. 2003

4) Ait Bamai et al. 2014a

5) CER/NITE 2007 で用いられた仮定

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

7) CER/NITE 2005 で用いられた仮定

8) 日本人の国民平均（内閣府食品安全委員会 2014）

<参考 ⁵¹⁾>

CERI・NITE(2007)は化学物質の初期リスク評価において、BBP の暴露経路を大気、飲料水及び魚類とした場合の成人における BBP の一日摂取量を 0.26 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と推定している。

2. バイオモニタリングデータ

尿中に排泄されるモノエステル体など各種のフタル酸エステル代謝物の濃度は、様々な経路によるフタル酸エステル暴露を横断的に反映するため、ヒトのフタル酸エステル暴露量の推定に用いられている。

⁵¹⁾ BBP の推定一日摂取量について、魚類以外の食物及びハウスダストが考慮されていないため、参考とする。

(1) BBP の尿中代謝物濃度からの推定一日摂取量の換算

ヒトの尿中のフタル酸エステル代謝物濃度からフタル酸エステル（親化合物）の一日摂取量を推定するための換算式 [1] が報告されている（David 2000、Koch et al. 2003）。

$$\text{Intake (}\mu\text{g/kg 体重/日)} = \frac{\text{UE (}\mu\text{g/g Cr)} \times \text{CE (mg/kg 体重/日)}}{\text{F}_{\text{ue}} \times 1000 \text{ (mg/g)}} \times \frac{\text{MWd}}{\text{MWm}} \quad [1]$$

式 [1] において、UE×CE の項はスポット尿サンプルのデータを 24 時間暴露に対応させるために外挿する際の補正項⁵²であり、UE はクレアチニン 1 g 当たりのフタル酸モノエステル尿中排泄量 (μg)⁵³、CE は kg 体重当たりのクレアチニン一日排泄量 (mg/kg 体重/日)⁵⁴である。F_{ue} はフタル酸ジエステル（親化合物）の摂取量に対するフタル酸モノエステルの尿中排泄量のモル比（モル分画排泄率値：fractional urinary excretion factor）、MWd はフタル酸ジエステル（親化合物）の分子量（BBP では 312.4）、MWm はフタル酸モノエステルの分子量（MBzP では 256.3）である（David 2000、Koch et al. 2003）。

BBPの経口摂取量に対するMBzPの尿中へのモル分画排泄率値F_{ue}は、Anderson ら（2001）により調べられた値に基づく0.73が用いられている（Koch et al. 2003）。

CEについては、男性は23 mg/kg体重/日、女性は18 mg/kg体重/日が用いられている（Koch et al. 2003、Kohn et al. 2000）。日本人のCEについては、男性 256 名（平均±標準偏差 54±18歳）の平均22.5 mg/kg体重/日、女性 231名（平均±標準偏差 52±19）の平均17.5 mg/kg体重/日との実測データが得られている（川崎ら1985、1991）。

⁵² クレアチニンによる補正のほか、尿量による補正も用いられている（Koch and Calafat 2009）。

⁵³ スポット尿の場合、尿の濃縮・希釈の影響を除外するため、同じ尿のクレアチニン濃度を測定し、単位クレアチニン濃度あたりに換算したフタル酸モノエステルの排泄量が用いられる（内閣府食品安全委員会 2010）。

⁵⁴ クレアチニンの尿中排出量（24 時間）は主として筋肉のクレアチン総量（したがって筋肉量）に比例し、成人では体重当たりほぼ一定しており食事性因子や尿量などにはほとんど影響されない（南山堂医学大辞典 1998）。尿中クレアチニン量は、筋肉量と関連しているために、男性では女性より高く、また、高齢者では低くなる傾向がある（内閣府食品安全委員会 2010）。

(2) BBP の尿中代謝物濃度実態及び日本人の推定一日摂取量

我が国における BBP の尿中代謝物濃度から BBP の推定一日摂取量を算出している報告がある。

牧野ら (2007) は、2006 年度に調査した愛知県衛生研究所に勤務する健康な日本人成人男女計 36 名 (男性 23 名、女性 13 名、24～59 歳) の尿中のフタル酸モノエステル濃度から、フタル酸ジエステルの一日摂取量を推定した。MBzP は 75% の検体から検出され、尿中クレアチニン補正濃度の平均値 $13.6 \mu\text{g/g Cr}$ 、中央値 $11.4 \mu\text{g/g Cr}$ (範囲 $<\text{LOQ}^{55} \sim 39.4 \mu\text{g/g Cr}$) に基づき、BBP の推定一日摂取量は、平均値 $0.30 \mu\text{g/kg 体重/日}$ 、中央値 $0.27 \mu\text{g/kg 体重/日}$ (範囲 $0.04 \sim 1.00 \mu\text{g/kg 体重/日}$) と推定された。

また、牧野ら (2008) は、2007 年度の調査で健康な 20 及び 30 歳代の日本人男女計 12 名 (男性 7 名、女性 5 名、平均 31.8 歳) (対照群) のスポット尿と母子ともに健康な周産期女性 51 名 (平均 31.4 歳) の分娩翌日の尿を調査し、フタル酸ジエステルの一日摂取量を推定した。MBzP は全ての検体から検出された⁵⁶。対照群及び周産期女性の尿中 MBzP 濃度の中央値 $1.93 \mu\text{g/g Cr}$ (範囲 $1.10 \sim 15.5 \mu\text{g/g Cr}$) 及び $6.73 \mu\text{g/g Cr}$ ($3.67 \sim 28.2 \mu\text{g/g Cr}$) に基づき、BBP の推定一日摂取量は、それぞれ中央値 $0.07 \mu\text{g/kg 体重/日}$ (範囲 $0.05 \sim 0.78 \mu\text{g/kg 体重/日}$) 及び $0.17 \mu\text{g/kg 体重/日}$ ($0.09 \sim 0.72 \mu\text{g/kg 体重/日}$) と推定された。

Suzuki ら (2010) は、2005～2008 年に採取した日本人の妊婦 149 名 (平均±標準偏差 31.9 ± 4.5 歳) のスポット尿の調査を行った。MBzP は 99% の検体から検出され、尿中クレアチニン補正濃度 (実測値) の幾何平均値は $5.62 \mu\text{g/g Cr}$ (4.27 ng/mL)、中央値は $4.70 \mu\text{g/g Cr}$ (3.46 ng/mL)、25 パーセンタイル値は $3.10 \mu\text{g/g Cr}$ (1.74 ng/mL)、75 パーセンタイル値は $9.83 \mu\text{g/g Cr}$ (11.2 ng/mL) 及び範囲は $0.058 \sim 553 \mu\text{g/g Cr}$ ($<\text{LOD}^{57} \sim 992 \text{ ng/mL}$) であった。

Itoh ら (2009) は、不妊治療のために大学病院産婦人科を受診した日本人の女性 137 名 (対照群: 80 名、子宮内膜症の患者: 57 名、2000 年 1 月～2001 年 12 月に腹腔鏡検査を受診) から採取したスポット尿の調査を行った。MBzP は 133 名から検出され、クレアチニン補正した尿中 MBzP 濃度の中央値は、対照群では $1.8 \mu\text{g/g Cr}$ (四分位範囲 $1.0 \sim 3.3 \mu\text{g/g Cr}$)、子宮内膜症の患者群では $2.1 \mu\text{g/g Cr}$ (四分位範囲 $1.3 \sim 3.2 \mu\text{g/g Cr}$) であった。

Toshima ら (2012) は、不妊相談のために東京にある産婦人科を受診したカップルの日本人の男性パートナー 42 名 (平均±標準偏差 36.8 ± 5.4 歳) から 2010

⁵⁵ 牧野ら (2007) の LOQ (定量下限値) は MBzP の実測値で 5 ng/mL とされている。

⁵⁶ 牧野ら (2008) の LOQ (定量下限値) は MBzP の実測値で 0.2 ng/mL とされている。

⁵⁷ Suzuki et al.(2010) の LOD (検出限界) は MBzP の実測値で 0.028 ng/mL とされている。

年1月～6月に採取したスポット尿の調査を行った。MBzPは全検体から検出され、比重補正した尿中MBzP濃度の幾何平均値は9.73 ng/mLで幾何標準偏差は3.12、中央値は9.18 ng/mL、範囲は1.44～164 ng/mLであった。

環境省（2013）は、2011～2012年度に40歳以上、60歳未満の日本人の男女計99名の早朝尿を用いた調査を行った。2011年度分の全国3地域の15名のMBzPの尿中クレアチニン補正濃度の中央値は0.59 µg/g Cr（範囲0.25～10 µg/g Cr）、2012年度分の別の3地域の84名の中央値は0.68 µg/g Cr（範囲 検出下限以下～38 µg/g Cr）であった。

これらの日本人のBBPの尿中代謝物濃度（クレアチニン補正尿中MBzP濃度）実態及びBBPの推定一日摂取量を表IV-6に示す。なお、表のクレアチニン補正尿中MBzP濃度は、スポット尿中MBzP濃度を尿中クレアチニン濃度で補正した値である。

表 IV-6 日本人のBBPの尿中代謝物濃度実態及びBBPの推定一日摂取量

n 数 (性別等)	年齢等 (歳)	尿の採取 方法 (採取年 月)	クレアチニン補正尿中 MBzP 濃度 (µg/gCr)				BBP の推定一日摂取量 (µg/kg 体重/日)				文献
			平均 値	中央 値	最小	最大	平均 値	中央 値	最小	最大	
36 名 (男 23・ 女 13)	24～59	スポット	13.6	11.4	<LO Q ¹⁾	39.4	0.30	0.27	0.04	1.00	牧野 ら 2007
12 名 (男 7・ 女 5)	20 及び 30 歳代 平均 31.8	スポット	/	1.93	1.10	15.5	/	0.07	0.05	0.78	牧野 ら 2008
51 名 (周産期 女性)	平均 31.4	スポット (分娩翌 日)	/	6.73	3.67	28.2	/	0.17	0.09	0.72	
149 名 (妊婦)	平均 31.9 ±4.5	スポット (2005～8 年)	5.62 2)	4.70	0.058	553	0.17 2)6)	0.14 6)	0.002 6)	16.62 6)	Suzu ki et al. 2010
対 照 群 (女性) 80 名	平均 32 (四分位 範囲 30～ 35.5)	スポット	/	1.8	1.0 ⁴⁾	3.3 ⁵⁾	/	0.05 6)	0.03 4)6)	0.10 5)6)	Itoh et al.200 9
子宮内膜 症の患者 群 57 名	平均 33 (四分位 範囲 30～ 34)	スポット	/	2.1	1.3 ⁴⁾	3.2 ⁵⁾	/	0.06 6)	0.04 4)6)	0.10 5)6)	
15 名 (男女)	40～59	スポット (早朝) (2011	/	0.59	0.25	10	/	0.02 6)7)	0.01 6)7)	0.34 6)7)	環境 省 2013

		年度)									
84 名 (男女)	40~59	スポット (早朝) (2012 年度)		0.68	ND ³⁾	38		0.02 ⁶⁾⁷⁾	ND ³⁾	1.30 ⁶⁾⁷⁾	環境 省 2013

1) LOQ (定量下限) は MBzP の実測値で 5 ng/mL

2) 幾何平均値

3) 検出下限以下

4) 25 パーセンタイル値

5) 75 パーセンタイル値

6) 本専門調査会において前述の換算式 [1] を用いて算出した。

7) 前述の換算式 [1] における CE について、男女の平均値である 20.5 mg/kg 体重/日を用いた。

3. ヒトに対する暴露状況のまとめ

本専門調査会において、空気、飲料水、食事及びハウスダスト中の BBP 検出濃度に関する文献データを用いて推定した日本人（成人）の BBP の推定一日摂取量（平均的な見積もり）は、0.11 µg/kg 体重/日であった。BBP 代謝物である MBzP の尿中濃度から換算した BBP の推定一日摂取量（中央値）は、0.02~0.27 µg/kg 体重/日であった。空気等の媒体中の BBP 分析値からの BBP 一日摂取量の推計値は、バイオマーカーである尿中 MBzP 濃度からの BBP 一日摂取量の推計値の範囲内であった。BBP 推定一日摂取量の最大値の中には高い値もあった。現時点で入手し得た文献から、日本人において BBP の平均的な摂取では経口暴露が主であることが推測される。

V. 国際機関等の評価

1. 国際がん研究機関 (IARC)

IARC (International Agency for Research on Cancer) は BBP について 1981 年、1987 年及び 1998 年に評価を行っている⁵⁸。1998 年に新たなデータを追加して行った再評価では、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分類できない (not classifiable as to its carcinogenicity to humans) に分類した (IARC 1999)。

2. 米国

(1) 米国環境保護庁 (US EPA)

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

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)			

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 が算出。

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

② 発がん性 (EPA/IRIS 1993)

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。ただし、雄ラットにおける MNCL の発現は不明 (inconclusive) であり、マウスでは認められていないと付け加えている。

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。

(2) 米国環境健康科学研究所 (NIEHS)

⁵⁸ 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)。

国家毒性プログラム-ヒト生殖リスク評価センター (NTP-CERHR)

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

NTP (2003) 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、マウスに発生毒性 (胎児死亡、成長遅延及び骨格/内臓/外部奇形) 及び雄ラットに生殖毒性 (精子数減少、精巣の組織変性及び授精能低下) を認め、雌への生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. 1990)、ラットで 185 mg/kg 体重/日 (Ema et al. 1990) であった。NTP は、CERHR 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. 2000、Gray 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、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。

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 µg/kg 体重/日 : Kohn et al. 2000) に基づき、胎児及び子どもの発生影響について最小限の懸念 (minimal concern) があるとした。また、生殖影響については、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 体重/日 : Kohn et al. 2000) では懸念は無視できる (negligible concern) と結論したが、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。

3. 欧州連合 (EU)

(1) 欧州食品安全機関 (EFSA)

EFSA (European Food Safety Authority) は食品接触材料に用いられる BBP 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 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 (Scientific Committee for Food 1995) であった。このエンドポイントはヒトのリ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。

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

1997a、Nagao et al. 2000、Piersma et al. 2000、Tyl et al. 2001、2004) では、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/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、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 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 を適用し、TDI を 0.5 mg/kg 体重/日と設定した。

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 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 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、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 (Petersen and Breindahl, 2000)。別のデンマークの調査では、デンマーク地域に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、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 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 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された (Müller et al. 2003)。

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 暴露量が TDI の約 1%に達する可能性を指摘している。

(2) 欧州化学物質局 (ECB)

ECB (European Chemicals Bureau) は BBP のリスク評価を行い、2007 年に 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 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計算及びヒト集団の尿中 BBP 代謝物濃度データを基に暴露量を推定し、実験動物における反復投与毒性、生殖毒性及び発生毒性の NOAEL に対するヒトの安全マージン (MOS) を算出してリスク判定が行われた。

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ラットの肝臓、腎臓及び脾臓への影響に基づく NOAEL 151 mg/kg 体重/日 (Hammond 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。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基づく NOAEL 100 mg/kg 体重/日 (Nagao et al. 2000) が選択された。発生毒性にはラット 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 50 mg/kg 体重/日 (Tyl et al. 2004) が選択された。なお、MOS 算出には生体利用率 (経口及び吸入経路 100%、経皮経路 5%) が考慮された。

MOS を算出した結果、労働者、消費者及び環境を介した暴露のいずれに関しても 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。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。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いる。

(3) 欧州化学物質庁 (ECHA)

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性のある製品の上市の禁止がデンマークから提案された。リスク評価委員会 (RAC) 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 2012)。

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⁵⁹ (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

⁵⁹ 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)。

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⁶⁰ (RCR) 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判定には、ハザードインデックス法⁶¹を選択し、4 種の RCR の総計を求めた。

ECHA (European Chemicals Agency) は BBP の最も感受性の高いエンドポイントは雄ラットの AGD 短縮とし、これに基づき 2 世代試験 (Nagao et al. 2000、Tyl et al. 2004、Aso et al. 2005) を検討した。その結果、Tyl ら (2004) によるラット 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 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) を適用し、DNEL を 0.5 mg/kg 体重/日と導出した。

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 パーセントイル値は、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 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 (Fredericksen et al. 2011、Koch 2011、Wittassek et al. 2007) された暴露量 (95 パーセントイル値は、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 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、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、現時点の RCR はかなり低くなると予測している。

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。

4. オーストラリア

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

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

⁶⁰ 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。

⁶¹ ハザードインデックス = $\sum Ci/DNELi$ 、 Ci : 含まれる化学物質 i の混合物中濃度又は推定暴露量、 $DNELi$: 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。

2008)。

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 (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ットに単核細胞白血病 (NTP 1982)、脾臓の腺房細胞腺腫及び癌腫並びに膀胱腫瘍 (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した。

BBP の生殖、繁殖及び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、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 (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及びライディッ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 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 に抗アンドロゲン様作用 (雄児の精巣重量低下、AGD 短縮及び精巣下降の遅延) がみられた。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。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。

5. 日本

(1) 厚生労働省厚生科学審議会

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)

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 又は 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) 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 20 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。

(2) 化学物質の初期リスク評価書 (CERI・NITE)

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)・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 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 の不確かさ (不確か率) と比較することによりリスクが判定された。

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、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。

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 mg/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) 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る F0 世代の雄の血清卵巣刺激ホルモン濃度増加、雌の腎臓重量増加、卵巣重量減少及び 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. 2000) が採用された。不確か率⁶²には種差 10 及び個人差 10 のほかに、根拠データに応じて、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 が追加された。

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 及び経口経路における 860,000 であり、これらはそれぞれの不確か率積である 500 及び 1,000 より大きいこと、生殖毒性に対する MOE は 140,000 であり、不確か率積 100 より大きいことから、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響を及ぼすことはないと判断⁶³された。

⁶² 化学物質の初期リスク評価指針 Ver 2.0 では、不確か率の決定の基準は ICH (1998) に基づくとされている (CERI・NITE 2007b)

⁶³ 化学物質の初期リスク評価指針 Ver 2.0 では、 $100 < \text{不確か率積} \leq 10,000$ かつ $\text{MOE} > \text{不確か率積}$ の場合の判定に該当する (CERI・NITE 2007b)

VI. 食品健康影響評価

BBP はフタル酸エステル的一种であり、フタル酸エステルは PVC を主成分とするプラスチックの可塑剤として使用される化学物質である。BBP は、空気、飲料水、ハウスダスト、食品等の媒体から検出されている。

1. 体内動態

経口投与された BBP は速やかに吸収された後、生体内でモノエステル体である MBP 又は MBzP に加水分解される。ラットでは主に MBP、ヒトでは主に MBzP へと代謝される。

ラットを用いた試験において、経口投与された BBP の組織への蓄積は示されていない。また、BBP 又は代謝物が胎盤を通過することが示された。

ヒトにおける調査において、経口摂取後 24 時間までに主に総 MBzP として尿中に排泄され、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た。また、母乳から BBP 及びその代謝物 (MBP 及び MBzP) が検出された。

2. 毒性

げっ歯類 (マウス又はラット) を用いた各種毒性試験において、BBP 投与による影響は、主に体重 (低値)、睪臓 (腺房細胞の萎縮等)、肝臓 (重量増加、小壊死巣等)、腎臓 (重量増加、慢性腎症)、親動物の生殖及び児動物の発生への影響であった。親動物の生殖への影響として、主に雄性生殖器への影響 (精巣及び精巣上体の重量減少、精細管萎縮、精子数の減少等)、雌性生殖器への影響 (卵巣重量の減少等)、血中ホルモン濃度への影響 (テストステロン濃度の低下等)、受胎率の低下及び着床後胚損失率の増加が認められた。また、母動物への BBP 投与による児動物の発生への影響は、主に生存率の低下、体重低値、雄性生殖器への影響 (AGD 短縮、精巣及び精巣上体の重量減少等) 及び雌性生殖器への影響 (AGD 増加) であった。

発がん性試験において、マウスでは腫瘍性病変は認められず、ラットでは雌に単核細胞白血病の増加が認められた。また、ラットを用いた慢性毒性及び発がん性試験において、雄に睪臓の腺房細胞腫瘍の増加が認められた。

遺伝毒性試験の結果は、DNA との反応に基づく変異を誘発することを示唆するものではなく、BBP には生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えた。したがって、TDI を設定することが可能であると判断した。

疫学研究について、尿中 MBzP 濃度を BBP 暴露の指標として生殖系への影響など様々な影響指標との関連を調べた報告を検討したが、どの影響指標についても一貫した傾向の結果が得られていないことなどから、疫学研究の結果を基にヒトにおける量影響関係を推定することはできないと考えた。

以上より、実験動物を用いた試験の結果に基づき TDI を設定することが適切であると判断した。

3. TDI の設定

BBP については DEHP や DBP と同様に、生殖・発生に係る毒性のうち特に児動物への影響が、最も感受性の高い影響であり、TDI 設定に当たり重要であると判断した。

このため、本専門調査会としては、BBP の食品健康影響評価として TDI を設定するに当たり、入手可能な 3 つの二世代生殖毒性試験結果に基づいて検討を行った。表 VI-1 に 3 つの試験の概要を示す。

これら 3 つの試験結果はいずれも、SD ラットを用いた二世代生殖毒性試験として行われ、児動物の AGD 短縮や体重低値など生殖・発生に関する影響が共通に見られており、かつ、これら生殖・発生に関する所見は BBP を含むフタル酸エステル類に共通して認められる特徴的な影響であることから、BBP の食品健康影響評価に当たっては、これらの試験から得られた所見のうち、生殖・発生に対する影響である AGD 短縮及び出生時体重の低値を重視して、TDI を設定することが適当と判断した。

表 VI-1 BBP について実施された 3 つの二世代生殖毒性試験の概要

BBP 投与量（投与経路）	LOAEL mg/kg 体重 /日	NOAEL mg/kg 体重 /日	所見	文献名
0, 20, 100, 500 mg/kg 体重/日（強制経口投与）	100	20	雌雄の出生時体重低値（F1 児動物） （500 mg/kg 体重/日で雄の出生時 AGD 短縮（F1 児動物））	Nagao et al (2000)
0, 750, 3,750, 11,250 ppm（0, 50, 250, 750 mg/kg 体重/日相当）（混餌投与）	250	50	雄の出生時 AGD 短縮（F1 及び F2 児動物） （750 mg/kg 体重/日で雌雄の出生時体重低値（F1 児動物））	Tyl et al (2004)

0, 100, 200, 400 mg/kg 体重/日（強 制経口投与）	100	-	雄の体重低値（哺育 0 日）（F1 児動物） 雄の AGD 短縮（F2 児動物）	Aso et al (2005)
--	-----	---	---	------------------------

これら 3 つの試験はそれぞれ適切に設計された試験であり、結果は信頼できると判断した。3 つの試験の結果から、最終的には Aso らの試験（2005）及び Nagao らの試験（2000）において、児動物の AGD 短縮や体重低値が 100mg/kg 体重/日で認められていることに着目した。他方、Tyl らの試験（2004）においては、250mg/kg 体重/日以上用量で児動物の AGD 短縮及び体重低値が認められた。これら 3 つの試験においては、同じ毒性所見であっても認められている用量に差異があり、さらに、Aso らの試験（2005）及び Nagao らの試験（2000）において児動物の AGD 短縮や体重低値が 100mg/kg 体重/日で認められていることを踏まえれば、50mg/kg 体重/日でも児動物の AGD 短縮及び体重低値が発現する可能性を否定できないと判断した。そのため、本専門調査会としては、3 つの試験から、BBP 投与によるものと推定される健康影響に係る無毒性量を Nagao らの試験（2000）で得られた 20mg/kg 体重/日とすることが適当であると判断した。

以上より、本専門調査会としては、3 つの生殖毒性試験成績を評価した結果として、Nagao らの試験（2000）で得られた 20mg/kg 体重/日を不確実係数 100（種差 10、個体差 10）で除し、BBP の TDI を 0.2mg/kg 体重/日と設定した。

TDI	0.2 mg/kg 体重/日
（TDI 設定根拠試験）	生殖毒性試験
（動物種）	ラット
（投与期間）	2 世代
（投与方法）	強制経口投与
（NOAEL 設定根拠所見）	F1 児動物の雌雄の出生時体重低値
（NOAEL）	20 mg/kg 体重/日
（不確実係数）	100（種差 10、個体差 10）

<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
AR	アンドロゲン受容体
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
BMI	肥満度指数 BMI＝体重/(身長) ² (kg/m ²)
CED	臨界影響用量
CERHR	ヒト生殖リスク評価センター
CES	臨界影響サイズ
CPSC	米国消費者製品安全委員会
DBP	フタル酸ジブチル
DCP	フタル酸ジシクロヘキシル
DEHA	アジピン酸ジ (2-エチルヘキシル)
DEHP	フタル酸ビス (2-エチルヘキシル)
DEP	フタル酸ジエチル
DHP	フタル酸ジヘキシル
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
DOTP	ジオクチルテレフタル酸
DPP	フタル酸ジペンチル
DUP	フタル酸ジウンデシル
E2	エストラジオール
ECHA	欧州化学物質庁
EFSA	欧州食品安全機関
EPA	米国環境保護庁
ER	エストロゲン受容体
FDA	米国食品医薬品庁
FSH	卵胞刺激ホルモン
GD	妊娠日数

Ht	ヘマトクリット
IARC	国際がん研究機構
IGF-1	インスリン様成長因子-1
IGFBP-3	インスリン様成長因子結合タンパク-3
Insl-3	インスリン様ホルモン 3
IPCS	国際化学物質安全性計画
IRIS	統合リスク情報システム
LH	黄体形成ホルモン
LABC	肛門挙筋・球海綿体筋
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
MCH	平均赤血球ヘモグロビン
MCHC	平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCV	平均赤血球容積
MDI	精神発達指標
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	単核細胞白血病
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
NOEL	無影響量
NTP	米国国家毒性プログラム
PA	フタル酸
PCB	ポリ塩化ビフェニル
PDI	精神運動発達指標
PND	出生後日数
PPAR	ペルオキシゾーム増殖剤活性化受容体
PVC	ポリ塩化ビニル
RAC	リスク評価委員会
RBC	赤血球
RCR	リスク判定比
RfD	参照用量

S9	(肝)ホモジネート 9000 x g 上清画分
SHBG	性ホルモン結合グロブリン
T ₃	トリヨードチロニン
T ₄	チロキシシン
TC	総コレステロール
TDI	耐容一日摂取量
TG	中性脂肪
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UNEP	国際連合環境計画
WHO	世界保健機関

<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
- Ahmad R, Gautam AK, Verma Y, Sedha S, Kumar S : Effects of in utero di-butyl phthalate and butyl benzyl phthalate exposure on offspring development and male reproduction of rat. *Environ Sci Pollut Res* 2014; 21: 3156-3165
- Ait Bamai Y, Shibata E, Saito I, Araki A, Kanazawa A, Morimoto K et al. : Exposure to house dust phthalates in relation to asthma and allergies in both children and adults. *Sci Total Environ* 2014a; 485: 153-163
- Ait Bamai Y, Araki A, Kawai T, Tsuboi T, Saito I, Yoshioka E et al. : Associations of phthalate concentrations in floor dust and multi-surface dust with the interior materials in Japanese dwellings. *Sci Total Environ* 2014b; 468: 147-157
- 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. *Regul Toxicol Pharmacology* 1997 ; 26: 102-118
- Aso S, Ehara H, Miyata K, Hosyuyama S, Shiraishi K, Umano 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
- Bayer AG. Butyl benzyl phthalate (BBP) -Developmental reproduction study in Wistar rats with application in the diet or drinking water 28215: Bayer AG, Institute of Toxicology, Carcinogenicity and Genotoxicity, 1998
- BIBRA (British Industrial Biological Research Association) (1978) Report No. BB-78-233 Report of a short-term (90-day) study in rats with Santicizer 160 (BBP).
- 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
- Blair RM, Fang H, Branham WS, Hass BS, Dial SL, Moland CL et al. : The estrogen receptor relative binding affinities of 188 natural and xenochemicals: structural diversity of ligands. *Toxicol Sci* 2000; 54: 138-153
- Boas M, Frederiksen H, Feldt-Rasmussen U, Skakkebaek NE, Hegedüs L, Hilsted L et al. : Childhood exposure to phthalates: associations with thyroid function, insulin-like growth factor I, and growth. *Environ Health Perspect* 2010; 118: 1458-1464
- Bornehag CG, Sundell J, Weschler CJ, Sigsgaard T, Lundgren B, Hasselgren M, Hägerhed-Engman L : The association between asthma and allergic symptoms in children and phthalates in house dust: a nested case-control study. *Environ Health Perspect.* 2004; 112:

- Buck Louis GM, Sundaram R, Sweeney AM, Schisterman EF, Maisog J, Kannan K : Urinary bisphenol A, phthalates, and couple fecundity: the Longitudinal Investigation of Fertility and the Environment (LIFE) Study. *Ferti Steril* 2014; 101: 1359-1366
- Buser MC, Murray HE, Scinicariello F : Age and sex differences in childhood and adulthood obesity association with phthalates: Analyses of NHANES 2007-2010. *Int J Hyg Environ Health* 2014; 217: 687-694
- CDC(Centers for Disease Control and Prevention) : Anthropometric reference data for children and adults: United States, 2003-2006. 2008 (National Health Statistics Reports. No. 10)
<http://www.cdc.gov/nchs/products/nhsr.htm>
- 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. 11 フタル酸ジ-n-ブチル 2005
- 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 (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 Ver. 2.0 2007 b
- Chen CY, Chou YY, Wu YM, Lin CC, Lin SJ, Lee CC: Phthalates may promote female puberty by increasing kisspeptin activity. *Hum Reprod* 2013; 28: 2765-2773
- Chopra V, Harley K, Lahiff M, Eskenazi B : Association between phthalates and attention deficit disorder and learning disability in U.S. children, 6-15 years. *Environ Res* 2014; 128: 64-69
- Christen V, Crettaz P, Oberli-Schrämmli 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
- Coldham NG, Dave M, Sivapathasundaram S, McDonnell DP, Connor C, Sauer MJ : Evaluation of a Recombinant Yeast Cell Estrogen Screening Assay. *Environ Health Perspect* 1997; 105: 734-742
- 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/>
- CPSIA 2008(Consumer product safety improvement act of 2008) Public Law 110-314 Aug. 14 2008
- 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
- 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
- Dirtu AC, Geens T, Dirinck E, Malarvannan G, Neels H, Van Gaal L et al.: Phthalate metabolites in obese individuals undergoing weight loss: Urinary levels and estimation of the phthalates daily intake. *Environ Int* 2013; 59: 344-353
- Duty SM, Silva MJ, Barr DB, Brock JW, Ryan L, Chen Z : Phthalate exposure and human semen parameters. *Epidemiology* 2003; 14: 269-277
- Duty SM, Calafat AM, Silva MJ, Brock JW, Ryan L, Chen Z et al.: Overstreet J, Hauser R. The relationship between environmental exposure to phthalates and computer-aided sperm analysis motion parameters. *J Androl* 2004; 25: 293-302
- Duty SM, Calafat AM, Silva MJ, Ryan L, Hauser R : Phthalate exposure and reproductive hormones in adult men. *Hum Reprod* 2005; 20: 604-610
- 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
- Ema M, Murai T, Itami T, Kawashima H : Evaluation of the teratogenic potential of the plasticizer butyl benzyl phthalate in rats. *J Appl Toxicol* 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. *J Appl Toxicol* 1991; 11: 39-42
- Ema M, Itami T, Kawasaki H : Teratogenic evaluation of butyl benzyl phthalate in rats by gastric intubation. *Toxicol Lett* 1992a; 61: 1-7
- Ema M, Itami T, Kawasaki H : Embryoletality and teratogenicity of butyl benzyl phthalate in rats. *J Appl Toxicol* 1992b; 12: 179-183
- Ema M, Itami T, Kawasaki H : Effect of period exposure on the developmental toxicity of butyl benzyl phthalate in rats. *J Appl Toxicol* 1992c; 12: 57-61
- Ema M, Kurosaki R, Amano H, Ogawa Y : Embryoletality of butyl benzyl phthalate during early pregnancy in rats. *Reprod Toxicol* 1994; 8: 231-236
- Ema M, Kurosaka R, Amano H, Ogawa Y : Developmental toxicity evaluation of mono-n-butyl

- phthalate in rats. *Toxicol Lett* 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. *Toxicol Lett* 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. *Arch Environ Contamin Toxicol* 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. *Reprod Toxicol* 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. *Reprod Toxicol* 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. *Reprod Toxicol* 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>
- Ferguson KK, Loch-Caruso R, Meeker JD : Urinary phthalate metabolites in relation to biomarkers of inflammation and oxidative stress: NHANES 1999-2006. *Environ Res* 2011; 111: 718-726
- Ferguson KK, Loch-Caruso R, Meeker JD : Exploration of oxidative stress and inflammatory markers in relation to urinary phthalate metabolites: NHANES 1999-2006. *Environ Sci Technol* 2012; 46: 477-485
- Ferguson KK, McElrath TF, Meeker JD. Environmental phthalate exposure and preterm birth. *JAMA Pediatr* 2014a; 168: 61-67
- Ferguson KK, Peterson KE, Lee JM, Mercado-Garcia A, Blank-Goldenberg C, Téllez-Rojo MM et

- al. : Prenatal and peripubertal phthalates and bisphenol A in relation to sex hormones and puberty in boys. *Repro Toxicol* 2014b; 47: 70-76
- Field EA, Price CJ, Marr MC, Myers CB. Developmental toxicity evaluation of butyl benzylphthalate (CAS No. 85-68-7) administered in feed to CD rats on gestational days 6 to 15 NTP 89-246. Research Triangle Park: National Toxicology Program, 1989
- Frederiksen H, Sørensen K, Mouritsen A, Aksglaede L, Hagen CP, Petersen JH : High urinary phthalate concentration associated with delayed pubarche in girls. *Int J Androl* 2012; 35: 216-226
- Galloway SM, Armstrong MJ, Reuben C, Colman S, Brown B, Cannon C : Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells *Environ Mol Mutag* 1987; 10: 1-175
- Ghisari M, Bonefeld-Jorgensen EC : Effects of plasticizers and their mixtures on estrogen receptor and thyroid hormone functions. *Toxicol Lett* 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. *Toxicol sci* 2000; 58: 350-365
- Hamond BG, Levinskas GL, Robinson EC, Johannsen FR. A Review of the subchronic toxicity of butyl benzyl phthalate. *Toxicol 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
- Harris CA, Henttu P, Parker MG, Sumpter JP : The estrogenic activity of phthalate esters in vitro. *Environ Health Perspect* 1997; 105: 802-811
- Hart R, Doherty DA, Frederiksen H, Keelan JA, Hickey M, Sloboda D et al. : The influence of antenatal exposure to phthalates on subsequent female reproductive development in adolescence : a pilot study. *Reproduction* 2013; 147: 379-390
- Hashimoto Y, Morinaga Y, Oshima H, Nishikawa J, Nakamura M : Estrogenic activity of chemicals for dental and similar use *in vitro*. *J Mater Sci Mater Med* 2000; 11: 465-468
- Hatch EE, Nelson JW, Qureshi MM, Weinberg J, Moore LL, Singer M : Association of urinary phthalate metabolite concentrations with body mass index and waist circumference: a cross-sectional study of NHANES data, 1999-2002. *Environ Health* 2008; 7:27: 1-15
- Hauser R, Williams P, Altshul L, Calafat AM : Evidence of interaction between polychlorinated biphenyls and phthalates in relation to human sperm motility. *Environ Health Perspect* 2005; 113: 425-430
- Hauser R, Meeker JD, Duty S, Silva MJ, Calafat AM : Altered semen quality in relation to urinary concentrations of phthalate monoester and oxidative metabolites. *Epidemiology* 2006; 17: 682-691
- 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:

- Hoppin JA, Jaramillo R, London SJ, Bertelsen RJ, Salo PM, Sandler DP : Phthalate exposure and allergy in the U.S. population: results from NHANES 2005-2006. *Environ Health Perspect* 2013; 121: 1129-1134
- 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. *Environ Res* 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. *ToxicolSci* 2008b; 105: 153-165
- Hsu NY, Lee CC, Wang JY, Li YC, Chang HW, Chen CY et al. : Predicted risk of childhood allergy, asthma, and reported symptoms using measured phthalate exposure in dust and urine. *Indoor Air* 2012; 22: 186-199
- Huang PC, Kuo PL, Guo YL, Liao PC, Lee CC : Associations between urinary phthalate monoesters and thyroid hormones in pregnant women. *Hum Reprod* 2007; 22: 2715-2722
- Huang PC, Tsai EM, Li WF, Liao PC, Chung MC, Wang YH et al. : Association between phthalate exposure and glutathione S-transferase M1 polymorphism in adenomyosis, leiomyoma and endometriosis. *Hum Reprod* 2010; 25: 986-994
- Huang T, Saxena AR, Isganaitis E, James-Todd T : Gender and racial/ethnic differences in the associations of urinary phthalate metabolites with markers of diabetes risk: national health and nutrition examination survey 2001-2008. *Environ Health* 2014; 13:6: 1-10
- IARC (International Agency for Research on Cancer): “Butyl benzyl phthalate” Some industrial chemicals and dyestuffs. *IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum* 1982; 29: 193-201
- IARC (International Agency for Research on Cancer): Overall Evaluations of arcinogenicity: An Updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42, *IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum* 1987; Suppl 7: 59
- 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
- Imajima T, Shono T, Zakarie O, Suita S : Prenatal phthalate causes cryptorchidism postnatally by inducing transabdominal ascent of the testis in fetal rats. *J Pediatr Surg* 1997; 32: 18-21
- IPCS (International Programme On Chemical Safety): Concise International Chemical Assessment Document(CICAD)17 Butyl benzyl phthalate, 1999
- Itoh H, Ueda H, Nakasaka T, Nakanishi G, Sumitomo H : Evaluating variation of estrogenic effect by drinking water chlorination with the MVLN assay. *Water Sci Toxicol* 2000; 42: 61-69
- 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
- James-Todd T, Stahlhut R, Meeker JD, Powell SG, Hauser R, Huang T et al. : Urinary phthalate metabolite concentrations and diabetes among women in the National Health and

- Nutrition Examination Survey (NHANES) 2001-2008. *Environ Health Perspect* 2012; 120: 1307-1313
- 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>
- Jobling S, Reynolds T, White R, Parker MG, Sumpter JP : A variety of environmentally persistent chemicals, including some phthalate plasticizers, are weakly estrogenic. *Environ Health Perspect* 1995; 103: 582-587
- Joensen UN, Frederiksen H, Jensen MB, Lauritsen MP, Olesen IA, Lassen TH : Phthalate excretion pattern and testicular function: a study of 881 healthy Danish men. *Environ Health Perspect* 2012; 120: 1397-1403
- Jönsson BA, Richthoff J, Rylander L, Giwercman A, Hagmar L : Urinary phthalate metabolites and biomarkers of reproductive function in young men. *Epidemiology* 2005; 16: 487-493
- Jones PA, Baker VA, Irwin AJE, Earl LK : Interpretation of the in vivo proliferation response of MCF-7 cells to potential oestrogens and non-oestrogenic substances. *Toxicol In Vitro* 1998; 12: 373-382
- 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. *J Androl* 1997; 18: 698-707
- Jurewicz J, Radwan M, Sobala W, Ligocka D, Radwan P, Bochenek M et al. : Human urinary phthalate metabolites level and main semen parameters, sperm chromatin structure, sperm aneuploidy and reproductive hormones. *Reprod Toxicol* 2013; 42: 232-241
- Just AC, Whyatt RM, Miller RL, Rundle AG, Chen Q, Calafat AM et al. : Children's urinary phthalate metabolites and fractional exhaled nitric oxide in an urban cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2012a; 186: 830-837
- Just AC, Whyatt RM, Perzanowski MS, Calafat AM, Perera FP, Goldstein IF et al. Prenatal exposure to butylbenzyl phthalate and early eczema in an urban cohort. *Environ Health Perspect* 2012b ; 120: 1475-1480
- 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
- Koch HM, Calafat AM: Human body burdens of chemicals used in plastic manufacture Review. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2009; 364: 2063-2078
- Kohn MC, Parham F, Masten SA, Portier CJ, Shelby MD, Brock JW, et al.: Human exposure

- estimates for phthalates. *Environ Health Perspect* 2000; 108: A440-A442
- Kolarik B, Naydenov K, Larsson M, Bornehag CG, Sundell J : The association between phthalates in dust and allergic diseases among Bulgarian children. *Environ Health Perspect* 2008; 116: 98-103
- Koo HJ, Lee BM: Estimated exposure to phthalates in cosmetics and risk assessment. *J Toxicol Environ Health A* 2004; 67: 1901-1914
- Korner W, Hanf V, Schuller W, Bartach H, Zwirner M, Hagenmaier H : Validation and application of a rapid in vitro assay for assessing the estrogenic potency of halogenated phenolic chemicals. *Chemosphere* 1998; 37: 2395-2407
- Kozumbo WJ, Kroll R, Rubin RJ : Assessment of the Mutagenicity of Phthalate Esters. *Environ Health Perspect* 1982; 45: 103-109
- Kurata, H : Studies on the mutagenic effects of phthalates. Report to Ministry of Health and Welfare (Japan), Scientific Research on Food Hygiene Program 1975
- 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
- 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
- Lake BG, Harris RA, Grasso P and Gangolli SD : Studies on the metabolism and biological effects of n-butylbenzyl phthalate in the rat, BIBRA, Report No. 232/78, Project No. BB-76-312. Monsanto study BB-76-032. 1978
- Le Boeuf 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
- Lee BM, Koo HJ : Hershberger Assay for Antiandrogenic Effects of phthalates. *J Toxicol Environ Health A* 2007; 70: 1365-1370
- Lin LC, Wang SL, Chang YC, Huang PC, Cheng JT, Su PH : Associations between maternal phthalate exposure and cord sex hormones in human infants. *Chemosphere* 2011; 83: 1192-1199
- Liu L, Bao H, Liu F, Zhang J, Shen H : Phthalates exposure of Chinese reproductive age couples and its effect on male semen quality , a primary study. *Environ Internat* 2012; 42: 78-83
- Lomenick JP, Calafat AM, Melguizo Castro MS, Mier R, Stenger P, Foster MB et al. : Phthalate exposure and precocious puberty in females. *J Pediat* 2010; 156: 221-225
- López-Carrillo L, Hernández-Ramírez RU, Calafat AM, Torres-Sánchez L, Galván-Portillo M, Needham LL et al. : Exposure to phthalates and breast cancer risk in northern Mexico. *Environ Health Perspect* 2010; 118: 539-544
- Main KM, Mortensen GK, Marko M, Kaleva MM, Boisen KA, Damgaard IN et al. : Human breast milk contamination with phthalates and alterations of endogenous reproductive

- hormones in infants three months of age. *Environ Health Perspect* 2006; 114: 270-276.
- Martínez-Nava GA, Burguete-García AI, López-Carrillo L, Hernández-Ramírez RU, Madrid-Marina V, Cebrián ME : PPAR γ and PPARGC1B polymorphisms modify the association between phthalate metabolites and breast cancer risk. *Biomarkers* 2013; 18: 493-501
- Matthews J, Celius T, Halgren R, Zackarewski T : Differential estrogen receptor binding of estrogenic substances: a species comparison. *Steroid Biochem Mol Biol* 2000; 74: 223-234
- 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 Reprod* 2009; 24: 2244-2254
- Meeker JD, Calafat AM, Hauser R : Urinary metabolites of di(2-ethylhexyl) phthalate are associated with decreased steroid hormone levels in adult men. *J Androl* 2009a; 30: 287-297
- Meeker JD, Hu H, Cantonwine DE, Lamadrid-Figueroa H, Calafat AM, Ettinger AS : Urinary phthalate metabolites in relation to preterm birth in Mexico city. *Environ Health Perspect* 2009b; 117: 1587-1592
- Mieritz MG, Frederiksen H, Sørensen K, Aksglaede L, Mouritsen A, Hagen CP et al. : Urinary phthalate excretion in 555 healthy Danish boys with and without pubertal gynaecomastia. *Int J Androl* 2012; 35: 227-235
- 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. *Reprod Toxicol* 2000; 14: 183-192
- Monsanto Project No. BO-76-017. Microbial plate assay. 1976b
- Monsanto Project No. LF-76-124C. Mutagenicity plate assay: Santicizer 160. 1976c
- Monsanto Project No. BO-76-243-244. Mutagenicity testing of S-160 and Benzyl Chloride. 1976d
- Monsanto MC-j. Teratogenic study with sanitizer 160 in albino rabbits IBT No. 858009859. Decatur: Monsanto Company 1978
- Monsanto Project No. XX-85-069 (1985). Evaluation of Santicizer 160 in the in vitro transformation of Balb/3T3 cell assay, Final Report. 1985
- Monsanto Project No. AR-77-407. Evaluation of butyl benzyl phthalate in laying hens 1992
- Monsanto Project No. XX-91-0062. Immunotoxicology, peroxisomal proliferation and cell proliferation studies of butyl benzene phthalate (BBP) administered by dosed feed in female fisher 344 rats. 1994
- Monsanto Monsanto Report No. CTL/R/1322. Butyl benzyl phthalate: comparative systemic exposure study following administration by oral and subcutaneous routes in immature female rats. 1997
- Moral R, Santucci-Pereira J, Wang R, Russo IH, Lamatiniere 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. *EnvironHealth* 2011; 10: 5
- Mouritsen A, Frederiksen H, Sørensen K, Aksglaede L, Hagen C, Skakkebaek NE et al. : Urinary phthalates from 168 girls and boys measured twice a year during a 5-year period: associations with adrenal androgen levels and puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 3755-3764
- Myhr BC, Caspary WJ : Chemical mutagenesis at the thymidine kinase locus in L5178Y mouse lymphoma cells. *Environ Mol Mutat* 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. *J Mol Graph Model* 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 (National Industrial Chemicals Notification And Assessment Scheme): Existing Chemical Information Sheets, Phthalates. December 2009
- Nishihara T, Nishikawa J, Kanayama T, Dakeyama F, Saito K, Imagawa M et al. : Estrogenic activities of 517 chemicals by yeast two-hybrid assay *J Health Sci* 2000; 46: 282-298
- NTP (National Toxicology Program): Carcinogenesis bioassay of butyl benzyl phthalate (CAS NO. 85-68-7) in F344/N rats and B6C3F1 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
- 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 ページII-10 CD(SD)ラット GD 6-15 混餌投与試験データ (Field ら 1989)
http://tools.niehs.nih.gov/cebs3/ntptox/?fuseaction=developmental.datasearch&study_no=TER88025&protocol_no=0000001&CFID=4240453&CFTOKEN=88037853
- 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 ページII-11 CD-1 マウス GD 6-15 混餌投与試験データ (Price ら 1990)
http://tools.niehs.nih.gov/cebs3/ntptox/?fuseaction=developmental.datasearch&study_no=TER89026&protocol_no=0000001&CFID=4240453&CFTOKEN=88037853
- 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. *Environ Health Perspect* 1976; 17: 203-209
- Oomen AG, Janssen PJCM, Dusseldorp a, Noorlander CW RIVM(National Institute for Public Health and the Environment): Exposure to chemicals via house dust. RIVM Report 609021064 2008
- 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 resproductive toxicity screening test protopcol 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 RIVM Reportnumber 650040 001 1999
- 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. *Reprod Toxicol* 2000; 14: 417-425
- Price CJ, Field EA, Marr MC, Myers CB : Final report on the developmental toxicity of butyl benzyl phthalate (CAS No. 85-68-7) in CD-1-Swiss mice. NTP-90-114. Research Triangle Park: National Toxicology Program, National Institute of Environmental Health SciSciences,1990
- Ratnasooriya WD, Wadsworth RM : Effect of mating on sperm distribution in the reproductive tract of the male rat. *Gamete Res* 1987; 17: 261-266
- 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. *Toxicol Pathol* 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. *J Toxicol Environ 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. *J Cell Biochem* 2009; 107: 316-327
- Saillenfait AM, Sabate JP, Gallissot F : Comparative embryotoxicities of butyl benzyl phthalate, mono-n-butyl phthalate and mono-benzyl phthalate in mice and rats : in vivo and in vitro observations. *Reprod Toxicol* 2003; 17: 575-583
- 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. *Aconsensus Rep* 1996; 10: 237-244
- Sharpe RM, Fisher JS, Millar MM, Jpbling S, Sumpter JP : Gestational and lactational exposure of rats to xenoestrogens results in reduced testicular size sperm production. *Environ Health Perspect* 1995; 103: 1136-1143
- Sharpe RM, Turner KJ : Endocrine Disruptors and Testis Development. *Environmental Health Perspect* 1998; 106: A220-A221
- Sharpe RM : Toxicological highlight “additional” effects of phthalate mixtures on fetal testosterone production. *Toxicol Sci* 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 Internat* 2000; 86: 121-125
- Shono T, Suita S : Dose-dependent effect of phthalate eater on testicular desecent in pre-and post natal rats. *UrolRes J Clinic Lab Invest* 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
- Sohoni P, Sumpter JP : Several environmental oestrogens are also anti-androgens. *Endocrinol* 1998; 158: 327-339
- 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
- Song Y, Hauser R, Hu FB, Franke AA, Liu S, Sun Q : Urinary concentrations of bisphenol A and phthalate metabolites and weight change: a prospective investigation in US women. *Internat J Obesity* 2014; 1–6
- Soto AM, Sonnenschein C, Chung KL, Fernandez MF, Olea N, Serrano FO : The E-SCREEN assay as a tool to identify estrogens : An update on estrogenic environmental pollutants *Environ Health Perspect* 1995; 103: 113-122

- Soto AM, Fernandez MF, Luizzi MF, Karasko ASO, Sonnenschein C : Developing a marker of exposure to xenoestrogen mixtures in human serum Environ Health Perspect 1997; 105: 647-654
- Stahlhut RW, van Wijngaarden E, Dye TD, Cook S, Swan SH : Concentrations of urinary phthalate metabolites are associated with increased waist circumference and insulin resistance in adult U.S. males. Environ Health Perspect 2007; 115: 876-882
- 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. J Appl Toxicol 2009; 29: 703-714
- Sun Q, Cornelis MC, Townsend MK, Tobias DK, Eliassen AH, Franke AA et al. : Association of urinary concentrations of bisphenol A and phthalate metabolites with risk of type 2 diabetes: A prospective investigation in the nurses' health study (NHS) and NHSII Cohorts. Environ Health Perspect 2014; 122: 616-623
- 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; 35: 236-244
- Svensson K, Hernández-Ramírez RU, Burguete-García A, Cebrián ME, Calafat AM, Needham LL et al. : Phthalate exposure associated with self-reported diabetes among Mexican women. Environ Res 2011; 111: 792-796
- Swan SH, Main KM, Liu F, Stewart SL, Kruse RL, Calafat AM et al. : Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. Environ Health Perspect 2005; 113: 1056-1061
- Swan SH : Environmental phthalate exposure in relation to reproductive outcomes and other health endpoints in humans. Environ Res 2008; 108: 177-184
- 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
- Teitelbaum SL, Mervish N, Moshier EL, Vangeepuram N, Galvez MP, Calafat AM et al. : Associations between phthalate metabolite urinary concentrations and body size measures in New York City children. Environ Res 2012; 112: 186-193
- Téllez-Rojo MM, Cantoral A, Cantonwine DE, Schnaas L, Peterson K, Hu H, Meeker JD : Prenatal urinary phthalate metabolites levels and neurodevelopment in children at two and three years of age. Sci Total Environ 2013; 461-462: 386-390
- TNO NaFRI : Dietary one-generation reproduction study with butyl benzyl phthalate in rats. Monsanto 1993
- TNO NaFRI : Oral developmental reproduction study with butyl benzyl phthalate in Wistar rats. Volume 1 of 3: European Council for Plasticizers and Intermediates 1998
- Tranfo G, Caporossi L, Paci E, Aragona C, Romanzi D, De Carolis C : Urinary phthalate

- monoesters concentration in couples with infertility problems. *Toxicol Lett* 2012; 213: 15-20
- 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.
- Toshima H, Suzuki Y, Imai K, Yoshinaga J, Shiraishi H, Mizumoto Y et 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 Pathol Rep 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. *Reprod Toxicol* 2004; 18: 241-264
- Upton K, Sathyanarayana S, De Roos AJ, Thompson ML, Scholes D, Dills R et al. : Phthalates and risk of endometriosis. *Environ Res* 2013; 126: 91-97
- Valencia R, Mason JM, Woodruff RC, Zimmering S : Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. III. Results of 48 coded compounds tested for the National Toxicology Program. *Environ Mutagen* 1985; 7: 325-348
- Wang IJ, Lin CC, Lin YJ, Hsieh WS, Chen PC : Early life phthalate exposure and atopic disorders in children: A prospective birth cohort study. *Environ Int* 2014; 62: 48-54
- Weuve J, Hauser R, Calafat AM, Missmer SA, Wise LA : Association of exposure to phthalates with endometriosis and uterine leiomyomata: findings from NHANES, 1999-2004. *Environ Health Perspect* 2010; 118: 825-832
- Whyatt RM, Liu X, Rauh VA, Calafat AM, Just AC, Hoepner L et al. : Maternal prenatal urinary phthalate metabolite concentrations and child mental, psychomotor, and behavioral development at 3 years of age. *Environ Health Perspect* 2012; 120: 290-295
- Wirth JJ, Rossano MG, Potter R, Puscheck E, Daly DC, Paneth N et al. : A pilot study associating urinary concentration of phthalate metabolites and semen quality. *Systems Biology in Reproductive Medicine* 2008; 54: 143-154
- 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. *Toxicol Sci* 1998; 46: 282-293
- Zeiger E, Haworth S, Mortelmans K, Speck W : Mutagenicity testing of di(2-ethylhexyl)phthalate and related chemicals in salmonella. *EnvironMutagen* 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. *Chem-Biol Interact* 2010; 183: 79-84
- 阿部裕, 山口未来, 六鹿元雄, 平原嘉親, 河村葉子 : ポリ塩化ビニル製玩具中の可塑剤使用実態 食衛誌 2012; 53: 19-27

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：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：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：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

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：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：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：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 2002; 53: 199-205

佐藤かな子, 野中良一, 池田美樹, 佐藤毅, 上村尚, 長井二三子：安定性形質転換細胞を用いたレポータージーンアッセイによるフタル酸エステル類のアンドロゲン及び抗アンドロゲン作用の検討 東京健安研年報 2004; 55:

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

杉晴夫：人体機能生理学 改訂第 4 版, 株式会社 南江堂 2003: 504

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

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 (CHRIP)：フタル酸ベンジルブチル

http://www.safe.nite.go.jp/japan/sougou/view/ComprehensiveInfoDisplay_jp.faces

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

内閣府食品安全委員会：食品健康影響評価に用いる平均体重の変更について 平成 26 年 3 月 31 日 食品安全委員会決定 2014

米国国立医学図書館有害物質データベース(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>

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