部分翻訳

Center For The Evaluation Of Risks To Human Reproduction

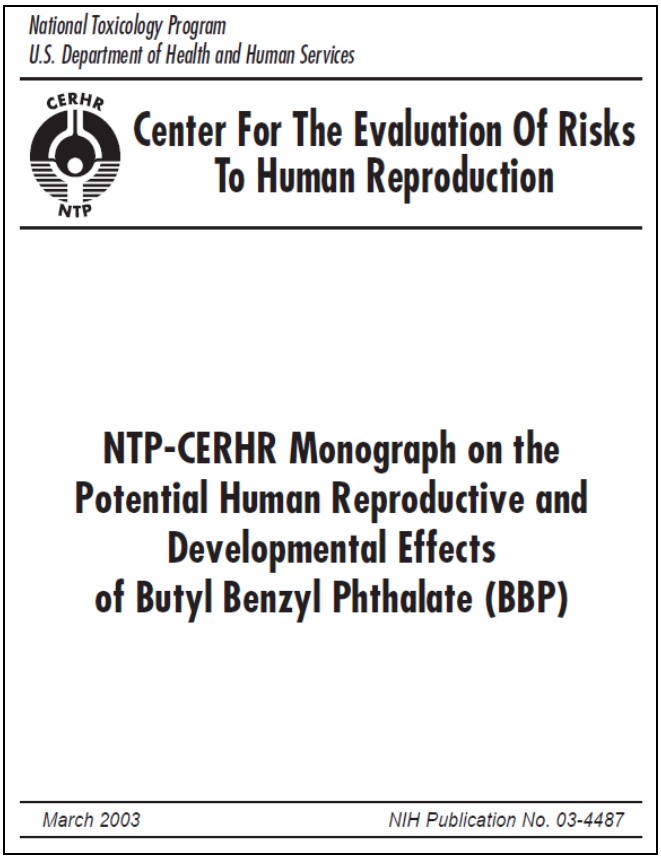
NTP-CERHR Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Butyl Benzyl Phthalate (BBP)

March 2003　NIH Publication No. 03-4487

NTPヒト生殖リスク評価センター(NTP-CERHR) フタル酸ブチルベンジル (BBP)のヒト生殖発生影響に関する NTP-CERHRモノグラフ

March 2003　NIH Publication No. 03-4487

フタル酸ブチルベンジル (BBP) (CAS No: 85-68-7)


National Toxicology Program
U.S. Department of Health and Human Services

CERHR NTP

Center For The Evaluation Of Risks To Human Reproduction

NTP-CERHR Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Butyl Benzyl Phthalate (BBP)

March 2003　NIH Publication No. 03-4487

国立医薬品食品衛生研究所　安全情報部

2008 年 3 月

本部分翻訳文書は，Butyl Benzyl Phthalate (BBP, CAS No: 85-68-7)に関する NTP-CERHR Monograph (NIH Publication No. 03-4487, March 2003)の NTP 概要 (NTP Brief on Acrylamide)および付属書 II の BBP に関する専門委員会報告 (Appendix II. NTP-CERHR Expert Panel Report on Butyl Benzyl Phthalate)の第 5 章「データの要約および総括」を翻訳したものである。原文（モノグラフ全文）は，
http://cerhr.niehs.nih.gov/chemicals/phthalates/bb-phthalate/BBP_Monograph_Final.pdf
を参照ください。

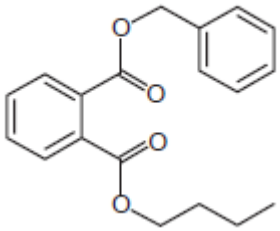
フタル酸ブチルベンジル（BBP）に関する NTP 概要

BBP とは？

BBP は，分子式 $C_{19}H_{20}O_4$ および Fig. 1 に示す化学構造をもつわずかに粘性の澄明な液体であり，フタル酸として知られる工業的に重要な化学物質グループの 1 つである。フタル酸は元来プラスチックに柔軟性を加える可塑剤として使用されている。BBP 最大の用途はビニールタイルの製造であり，食品のコンベアーベルト，人工皮革，自動刈り込み機および道路のコーンなど他の製品にも広く使用される。BBP が玩具や医療用具に使われたことはない。

BBP は，無水フタル酸と，ブタノールおよび塩化ベンジルを連続的に反応させることにより製造される。米国の年間生産高に関する情報は入手できなかった。

Figure 1. *Chemical structure BBP*



ヒトは BBP に暴露されているか？*

回答：はい。
ヒトが家庭や職場で BBP に暴露される可能性のあるいくつかの場面がある。BBP 製造中，BBP 含有製品製造中，これら製品の使用中あるいは環境中に存在する BBP から，ヒトへの暴露が起こりうる。

環境暴露は，大気，水あるいは食品を介して生じる。おそらく大部分のヒトは主に食品を介して暴露される。BBP は食品加工に用いられる BBP 含有材料から食品，特に脂肪性食品に移行する。

---

* この質問と以降の質問に対する回答：*はい，おそらく，多分，おそらくいいえ，いいえ，あるいは不明*

専門委員会は，米国の一般集団は約 2 μg/kg 体重/日 [訳注：以下 kg 体重の”体重”を略] の暴露があると推定した。これは 1 日に 1 人当り計約 140 μg の暴露となる。比較していえば，水 1 滴の重量が約 30,000 μg，食卓塩 1 粒が約 60 μg である。

専門委員会では使用しなかったが，最近の試験でヒト尿中 BBP 代謝物量を測定した（Blount ら，2000）。Kohn ら（2000）および David（2000）は，この試験のデータを使って BBP の 1 日当たりの暴露量を推定した。Kohn らは BBP に暴露されたヒトの 95%が，4 μg/kg/日までの暴露を受けている推定し，これは専門委員会の推定に極めて近い。

別の最近の試験では（Anserson ら，2001），ヒトは BBP を効率よく吸収，代謝し，排泄することが示された。BBP を経口投与されたボランティアは，24 時間以内に投与量の約 75%を尿中に排泄した。投与量の大部分は，フタル酸モノブチルとして排泄されるわずかな分画とともに，フタル酸モノベンジル代謝物として排泄される。

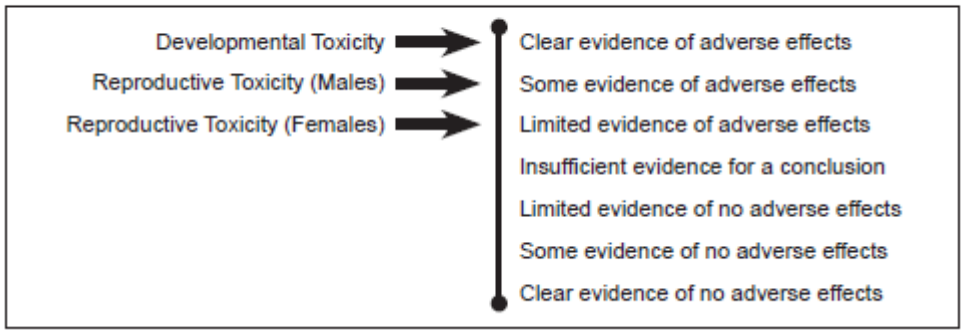
BBP 製造あるいは BPP 含有製品の製造に係わる労働者は, 皮膚接触または吸入により暴露される。このような暴露は 286 μg/kg/日程度と推定されるが，一般にはこのレベルより遥かに低いと考えられる。

BBP はヒトの生殖あるいは発生に影響を及ぼす可能性があるか？

回答：多分ある。

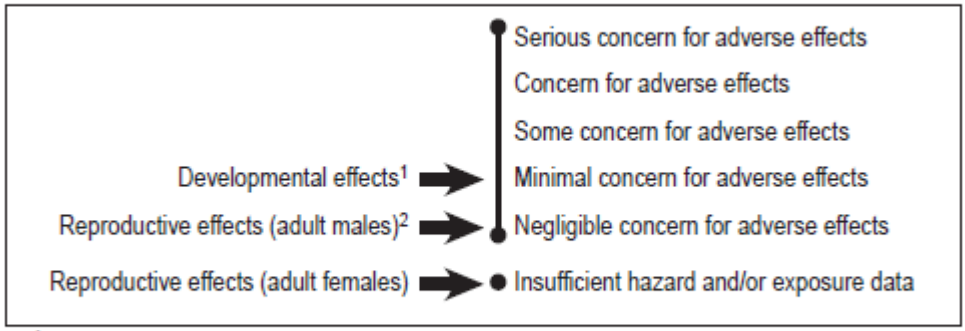
BBP 暴露がヒトの生殖発生に有害作用を及ぼすとの直接的な証拠はないが，専門委員会で評価された試験およびその後に公表された齧歯類の試験では，BBP 暴露は雄の生殖器官を含む発生への影響が示されている（Fig. 2）。NTP は，試験動物で報告された結果から，暴露が十分高い場合にはヒト集団において同様の，または他の有害作用を示す可能性があると考える。

Figure 2. *The weight of evidence that BBP causes adverse developmental or reproductive effects in laboratory animals*



ヒトの健康リスクに関する科学的な決定は，通常「証拠の重み」に基づいている。ヒトデータが欠落していること，および実験動物における BBP の影響を認めたうえで，NTP は，下記の生殖発生に対する影響の懸念レベルを支持する十分な科学的根拠があると判断する（Fig. 3）。

Figure 3. *NTP conclusions regarding the possibilities that human development or reproduction might be adversely affected by exposure to BBP*



[1]Based on Kohn et al. (2000) estimated exposure of women of reproductive age (median, 1.2; 95th percentile, 4.5; maximum, 7.8 µg /kg bw/day)

[2]Based on Kohn et al. (2000) estimated exposures of the U.S. general population (median, 0.88; 95th percentile, 4.0; maximum, 29 µg /kg bw/day).

支持所見の要約

専門委員会の報告で示されたように，ラットおよびマウスの試験では，BBP の出生前における高用量暴露により，出生前死亡，発育遅延ならびに骨格，内臓および外表奇形を含む一連の影響が認められた。雄ラットの生殖毒性試験では，BBP の経口投与で精子数の減少，精巣の組織学的変化および受胎能の低下がみられた。このような影響は極めて高用量，主として 1000 mg/kg/日を超える用量でみられた。BBP 暴露の雌では，生殖への影響が生じた可能性があるものの，試験デザインが適切でなかったため明確ではなかった。

専門委員会の報告完了後，Sprague-Dawley ラットにおける BBP の 2 世代生殖毒性試験の結果が報告された（Nagao ら，2000）。雌雄ラットに BBP を 0，20，100 及び 500 mg/kg/日の用量で経口投与した。生殖能はいずれの用量においても影響を受けなかった。重要な所見は出生児の発生影響であった。これらの影響は，雌雄の出生時体重の減少，雄の肛門生殖器間距離の短縮，雄の包皮分離遅延，そして，性成熟後の雄では血清テストステロン濃度の減少，精母細胞数の減少および精巣におけるその他の病理組織学的変化であった。雌は生殖器官の発生毒性に対して，雄よりも感受性が低かった。すべてではないがこれらの影響の大部分は，最高用量群のみで観察された。著者らは 20 mg/kg/日では影響は観察されなかったと結論している。100 mg/kg/日における影響は，出生児雌雄の体重減少ならびに雄の相対腎臓重量の増加および相対心臓重量の減少のみであった。

専門委員会が用いた齧歯類の発生毒性試験で影響が観察されなかった最高用量は，マウスでは 182 mg/kg/日およびラットでは 185 mg/kg/日であった。Nagao らの試験では，雌雄の出生児で生殖器官の変化が観察されたにもかかわらず，性成熟に達した時点ではいずれにも生殖能に影響がみられなかったことは注目に値する。

別の試験では（Piersma ら，2000），2 つの経口投与期間（妊娠 5～16 日あるいは妊娠 5～20 日）で，ラットにおける BBP の発生毒性試験が実施された。試験群は妊娠動物 10 例および 0～2,100 mg/kg/日の範囲の 10 用量段階からなる。データは，著者らの「臨界影響規模」の選択に基づいて「臨界影響量（CED）」を算出するためのベンチマークアプローチにかけられた。考慮すべき 5 つの胎児のエンドポイント（吸収率，胎児体重，過剰 13 腰肋，精巣捻転および胎

児相対精巣重量）について算出した CED は，専門委員会が決定した無毒性量（NOAEL）とほぼ同等か，高い用量であった。

妊娠 14 日～出生後 3 日に BBP 暴露を受けた雄ラットにおいて，性的発達時に抗アンドロゲン様作用が生じるかについて検討した（Gray ら，2000）。妊娠ラットに 750 mg/kg/日を経口暴露した。暴露により雄出生児で肛門生殖器間距離の短縮（雌ではなし），精巣重量減少，雌様乳頭，さらに，雄生殖器官にいくつかの奇形が認められた。本試験結果は BBP の抗アンドロゲン様作用を証明するものであるが，高用量の単回投与のため，ヒトの生殖発生の影響評価には，その有用性は限定されたものである。

現在の BBP 暴露は懸念を生じるほど十分に高いか？

回答：おそらくいいえ。

ヒトの BBP 暴露, およびこれらの暴露が集団間でどのように異なるかについて理解を深めるためにはより多くのデータが必要である。一般米国人集団は，現時点では，直ちに生殖発生への有害作用を懸念するほどではない濃度の BBP に暴露されていると思われるが, さまざまな年齢群，職業あるいは社会経済層における影響の可能性に関して結論を下せるようなデータはない。この専門委員会の報告，ならびに齧歯類毒性及びヒトへの暴露に関する最近のデータに基づいて，NTP は以下の結論を提案する。

NTP は，胎児および子供における発生への影響の懸念は最小限であると結論する。

これは，20 mg/kg/日でラットに影響がみられなかったこと，および Kohn らの推定ヒト暴露量に基づいている（Fig. 3 の脚注参照）。

NTP は，暴露された男性における生殖への有害影響は無視できる程度であるとする CERHR フタル酸専門委員会に同意する。

暴露を受けた女性について結論を出すにはデータが不十分である。

以上の結論は，本要約作成時に入手可能な情報に基づいている。新たな毒性および暴露情報が蓄積された場合には，結論で述べた懸念のレベルを上下する可能性がある。

参考文献

Anderson WAC, Castle L, Scotter MJ, Massey RC, Springall C. A bio-marker approach to measuring human dietary exposure to certain phthalate diesters. *Food Additives & Contaminants*, **18**:1068-107 (2001).

Blount BC, Silva MJ, Caudill SP, Needham LL, Pirkle JL, Sampson EJ, Lucier GW, Jackson RJ, Brock JW. Levels of seven urinary phthalate metabolites in a human reference population. *Environmental Health Perspectives*, **108**:979-982 (2000).

David RM. Exposure to phthalate esters. *Environmental Health Perspectives,* **108**:A440 (2000).

Gray LE, Ostby J, Furr J, Price M, Rao Veeramachaneni DN and 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,* **58**:350-365. (2000).

Kohn MC, Parham F, Masten SA, Portier CJ, Shelby MD, Brock JW, Needham LL. Human exposure estimates for phthalates. *Environmental Health Perspectives,* **108**: A440-A442 (2000).

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

Piersma, AH, Verhoef, A, te Biesebeek, JD, Pieters, MN, Slob, W. Developmental toxicity of butyl benzyl phthalate in the rat using a multipledose study design. *Reproductive Toxicology,* **14**: 417-425 (2000).

Appendix II. NTP-CERHR EXPERT PANEL REPORT ON Butyl Benzyl Phthalate, “5.0　DATA SUMMARY & INTEGRATION”

5.0　データの要約および総括

5.1　要約

5.1.1　ヒトへの暴露

フタル酸ブチルベンジル（BBP）はポリ塩化ビニル（PVC）建築材料，自動機器材料および食品コンベヤーベルトに使用される。玩具や医療器具には特に多くは使用されていない。BBP の揮発性は低く，大気中の BBP 量は無視できるものと思われる。数は限られているが大気モニター試験がこの見解を支持している。カリフォルニアの住宅調査では，室内空気中 BBP 中央値は 0.034～0.035 ng/m^3 および室外大気中 BBP 中央値は検出限界の 0.051 ng/m^3 未満であった。しかし，軟質 PVC 製造施設における BBP 吸入暴露量は 286 μg/kg 体重/就業日 [訳注：以下 kg 体重の”体重”を略] と推定された。BBP 含有材料の皮膚接触による暴露は，皮膚からの吸収が比較的遅いため無視できる量である。

国際化学物質安全性計画（IPCS）は，微量の BBP を含む食物の摂取が一般集団への唯一の暴露源であると結論した。カナダの食品調査に基づいて，IPCS は，成人の BBP 暴露は 2 μg/kg/日，子供ではその 3 倍高い暴露となるだろうと推定した。子供の暴露が高くなるのは，おそらく食事の違いや BBP 含有物を口にすることを介した BBP 摂取のためであろう。農漁食糧省（MAFF）は，食事を介した成人の BBP 暴露は 0.11～0.29 μg/kg/日，粉ミルクを介した乳児の暴露は 0.1～0.2 μg/kg/日と推定した。子供を含む一般集団の暴露のすべての推定値で 10 μg/kg/日を遥かに下回っていた。食物による暴露の推定値の相違は，年齢，性，民族性，サンプリング時期および地理的位置に基づいて，個々が摂取する食物の固有の多様性によるものかもしれない。

5.1.1.1　ヒト生殖リスク評価センター（CERHR）で用いたデータの有用性

食物摂取に由来する BBP 暴露は 2 つの公共機関提示の情報から推定した。しかし，これらの推定には限界がある。1 つの機関は現在の暴露を反映しない 12～15 年古いデータを使用しており，また食品データはヨーロッパとカナダで収集され，米国の食習慣を正確に反映したものではない。

5.1.2　一般的な生物学的および毒性学的データ

毒性

BBP 単独暴露に関するヒトデータはない。BBP 含有フタル酸混合物の暴露により呼吸器/神経性疾病率が増加し，職業暴露集団の発がんリスクが増大した。1 つの管理された疫学研究で，PVC 床剤由来の室内暴露に関連した幼児の気管支閉塞リスクの増大が認められた。BBP は PVC の一般成分である。

動物における経口および経皮投与による BBP の急性毒性は低く, LD_{50} 値は 2 g/kg を超える。混餌投与による複数のラット亜慢性および慢性毒性試験では，共通して体重ならびに腎臓，肝臓および精巣に毒性が認められた。最も早く認められた反応は，120～151 mg/kg/日以上の用量で観察された腎臓および肝臓相対重量の増加であった。肝臓の組織学的変化がいくつかの試験の 960 mg/kg/日以上で，腎臓の組織学的変化が慢性毒性試験の 500（雄）～1,200（雌）mg/kg/日で観察された。貧血が 500 mg/kg/日以上で観察された。膵臓の損傷が亜慢性毒性試験の 381 mg/kg/日でみられたことから，膵臓もラットの標的器官であろう。精巣，精嚢，精巣上体あるいは前立腺の損傷が 1,338 mg/kg/日以上でみられた。ラットの吸入毒性試験では，最大用量の 789 mg/m^3（約 150 mg/kg/日）で肝臓および腎臓重量の増加がみられた。BBP は，ラットにおける弱いペルオキシソーム増殖誘発物質と考えられる。

反復投与毒性試験では，マウスはラットよりも毒性作用に対する感受性が低かった。2 年までの混餌試験において $B6C3F_1$ マウスは, 1,029 mg/kg/日以上で用量依存的な体重減少を示した。雌雄の生殖器官を含む組織に臨床的あるいは組織学的な毒性所見はなかった。イヌ（雄）もラットに比べ感受性が低く，1,852 mg/kg/日までの 90 日間経口投与で体重は減少したが，精巣あるいは肝臓に病理組織学的影響は認められなかった。

2 年間混餌投与試験において, $B6C3F_1$ マウスに発がん性を示す所見はみられなかったが, F344 雌ラットでは単核細胞性白血病のわずかな増加がみられた。F344 ラットによる 2 回目の試験では, 雄の 500 mg/kg/日で膵臓に発がん性が認められ, 雌の 1,200 mg/kg/日では膵臓および膀胱に, 明確ではないものの発がん性がみられた。

トキシコキネティクス

ヒトの試験データはない。いずれの動物種においても吸入試験は実施していない。BBP は経口投与したラットでは速やかに吸収される（2～200 mg/kg の用量で少なくとも 75%）。一方, 2000 mg/kg では 22%に低下し，高用量での飽和が示唆された。BBP はラットの皮膚から緩やかに吸収される（7 日間で 27%）。BBP は速やかにモノブチルおよびモノベンジルエステルに代謝される。他のフタル酸エステルとの類似性から，これはおそらく膵臓のリパーゼと小腸のエステラーゼによって生じると考えられる。モノブチルエステルは通常モノベンジルエステルよりも大量（5：3）に存在する。これらのモノエステル類は，通常グルクロン酸抱合されて尿中に排泄される。低用量（ラットで 20 mg/kg）に対し高用量（ラットで 2,000 mg/kg）では，モノエステル代謝物に比べグルクロン酸抱合代謝物が減少しているように，グルクロン酸抱合経路は高用量では飽和すると考えられる。組織中への蓄積はみられない。吸収された BBP およびその代謝物の排泄は速やかで，24 時間以内に約 90%が消失する。血中の BBP 半減期は 10 分である。BBP のモノエステル代謝物の血中半減期は約 6 時間である。

遺伝毒性

IPCS の最近の評価は次のとおりである：「遺伝毒性の証拠の重みは明らかに陰性であるが, BBP が染色体異常誘発性ではないと明確に結論するには利用できるデータが不十分である。しかし，入手可能な試験では，その活性は弱く，また，DNA に対する化学物質の二次的作用とよく一致している。」

5.1.2.1　CERHR の評価で用いたデータの有用性

ラットおよびマウスの経口亜慢性毒性試験は，BBP で誘発された一般毒性の評価には適切である。データベースは，肝臓が毒性の標的器官であると決定するのに十分である。いくつかの試験はGLP 基準に従って実施され，関連する暴露経路が適用された。肝臓の影響に関する検査は適切であり，ラットにおけるペルオキシゾーム増殖についての限定的な評価がなされていた。ラットの吸入試験は1 つであった。

ラットにおける経口および経皮暴露後の吸収，分布，代謝および排泄データを含むBBP のトキシコキネティクスデータは，許容できる。

Table 4: Summaries of NOAELs and LOAELs and Major Effects in Oral General Toxicity Studies

Protocol and BBP Doses (mg/kg bw/day)	*NOAEL (mg/kg bw/day)*	*LOAEL (mg/kg bw/day) and Effects*	*Major Effects at Higher Doses*
14-day repeat dose dietary study in adult male Fischer 344 rats. 10 rats/group. Doses 0, 447, 890, 1,338, or 1,542 (15)	None	447 ↑LH ↑Liver and kidney weight.	↓Testes, seminal vesicle, epididymis weight Histopathological effects in testes, seminal vesicles, and prostate ↑LH and FSH ↓Testosterone ↑Liver, kidney, and thymus weight Histological changes in liver and thymus ↓Bone marrow cellularity.
3-month repeat dose dietary study in Wistar rats 4–6 weeks old at start of study 27–45 rats/sex/group Doses – M: 0, 151, 381, 960 F: 0, 171, 422, 1,069 (14)	None	M: 151; F: 171 ↑Liver (4%) weight	↑Liver and kidney weight Liver lesions Pancreatic lesions Anemia ↓Urine pH (M) No testicular lesions.
90-day repeat dose dietary study in adult Beagles. 3/sex/group Doses – M: 0, 400, 1,000, 1,852 F: 0, 700, 1,270, 1,973 (14)	M: None F: 700	M: 400 F: 1,270 Decreased body weight.	No histological effects in liver or testes.
26-week dietary study in adult male Fischer 344/N rats 6-weeks-old at start of study 15 rats/group Doses – 0, 30, 60, 180, 550, 1,650 (17)	180	550 ↑Liver weight ↑Hemoglobin	↓Testis, seminal vesicle, & epididymis weight Lesions in testis and epididymis. ↓ Sperm counts ↑ Liver and kidney weight Anemia
2-year dietary study in Fischer 344/N rats. 6-weeks-old at start of study 60 rats/sex/group Doses – M: 0, 120, 240, 500 ; F: 0, 300, 600, or 1,200 (17)	None	M: 120; F: 300 ↑Kidney weight (M) Nephropathy (F).	↑ Liver weight ↑ Kidney weight Nephropathy (F) Anemia ↓ Thyroid hormone (F). Some evidence of pancreatic cancer (M) Equivocal evidence of urinary bladder and pancreatic cancer (F) No testicular lesions.
2-year dietary study in $B6C3F_1$ mice. 4–5 weeks old at start of study. 50 mice/sex/group. Doses – M: 0, 1,029, 2,058 ; F: 0, 1,037, 2,074 (18)	None	M: 1,029; F: 1,037 ↓Weight gain.	↓ Weight gain. No changes in survival or neoplasm development. No lesions in male or female reproductive organs.

5.1.3 発生毒性

出生前の発生試験では，ラットあるいはマウスの妊娠 6～15 日あるいは 7～15 日に高用量を経口投与したところ，BBP は胎児致死性および催奇形性を示した。これら作用の発現頻度は投与量と発生時期に依存していた。CD-1 マウスにおける母動物および発生に対する無毒性量（NOAEL）は 182 mg/kg/日であった。専門委員会は，本試験の NOAEL と最小毒性量（LOAEL, 910 mg/kg/日）の間に大きな開きがあることに注目した。LOAEL 以上の用量での影響は，吸収胚および後期胎児死亡の増加，同腹児当たりの生存胎児数の減少ならびに外表および骨格奇形の増加であった。Sprague-Dawley ラットおよび Wistar ラットの発生に対する NOAEL はそれぞれ 420～500 mg/kg/日の範囲にあった。750 mg/kg/日以上での影響として，出生前死亡の増加，胎児発育遅延，ならびに胎児の変異および骨格，内臓および外表奇形の増加がみられた。Wistar ラットで投与期間を妊娠 0～20 日に延長した結果, 発生に対する NOAEL は 185 mg/kg/日であった。出生前に経口投与したウサギの試験では，10 mg/kg/日までの用量で母動物に対する毒性および発生毒性は認められなかった。しかし，最大耐量が確立されなかったので，本試験結果の有用性は限定される。

BBP の場合と同様の出生前試験デザインを用い，モノエステル類の MBuP（フタル酸モノブチル）および MBeP（フタル酸モノベンジル）の試験を実施した。モノエステル類で観察された発生毒性は，BBP 誘発の毒性と同質であった。これらのデータは，両モノエステルが BBP に関連した発生毒性の原因となる可能性を示唆している。試験選択用量が異なり，2 つのモノエステルあるいは BBP との用量反応関連性の厳密な量的比較はできない。1,000 mg/kg/日の MBuP を用いたラットの試験では，精巣の移動および下降の連続的な干渉がみられた。

ラットの試験から，出生前の影響は化学物質に直接的に関連するものであり，摂餌量の減少によるものではないことが示唆された。吸収の作用機序については，黄体機能障害に起因する循環プロゲステロンの減少によるものとされた。

Wistar ラットにおける交配，妊娠および授乳期間中の低用量暴露の影響を検討した。飲用水を介して 1 および 3 mg/L（0.14 および 0.385 mg/kg /日）の BBP を投与したラットでは，出生後の死亡児数の増加がみられた。本試験は直ちに同施設で繰り返され，高用量（3 mg/L）のみの結果が再現された。両試験とも，解析単位として同腹児を用いた場合には統計学的有意差は得られなかった。委員会は，これら 2 試験の同時対照群の出生後 0～4 日における出生児死亡数がこの施設の背景値を超えていることに注目した。さらに，この時期に同施設で実施した他試験においても，溶媒対照群の出生後 0～4 日の出生児死亡の増加がみられた。1 mg/L の BBP を Wistar ラットに飲水投与した Sharpe らおよび Ashby らによる同様の試験では，出生児死亡の増加は観察されなかった。また，その後に Bayer が実施した試験では，1 あるいは 3 ppm の BBP を飲水あるいは混餌投与した結果，出生児死亡の増加はみられなかった。Bayer の試験の授乳 1 週目（TNO 試験で出生児が死亡した時期）における母動物の BBP 摂取量は，混餌投与では 0.11 μg/kg /日および 0.34 μg/kg /日であり，飲水投与では 0.170 μg/kg /日および 0.540 μg/kg /日であった。

専門委員会は出生後 0～4 日における F_1 出生児の死亡に基づき，TNO の 2 試験の発生に対する LOAEL は約 0.385 mg/kg/日, および NOAEL は出生後 0～4 日の F_1 出生児の死亡に基づき 0.140 mg/kg/日を提案した。これらの値の信頼性は極めて低い。それは群間で解析したデータ（統計

学的有意差あり）と同腹児間で解析したデータ（統計学的有意差なし）に矛盾があり，そのうえ Bayer の試験では出生児死亡の増加がみられなかったことによる。TNO 試験の NOAEL/LOAEL 値は，他試験の生殖/発生に対する NOAEL 値（発生毒性に対して約 185 mg/kg/日および生殖毒性に対して 500 mg/kg/日）よりもおよそ 3 オーダー低い（約 0.3～0.4 mg/kg/日）。

5.1.3.1 CERHR 評価で用いたデータの有用性

胎児発育，死亡および催奇形性に関する出生前の評価におけるラットおよびマウスのデータは十分である。1 試験で妊娠後期暴露後の出生前の影響を検討した。DBP（フタル酸ジブチル）の発生毒性の最も鋭敏な指標であるアンドロゲン調節作用に関する出生後の評価（例えば乳頭保持，精巣下降あるいは陰茎包皮分離）を実施した試験はない。BBP と DBP はモノエステル代謝物を共有する。BBP モノエステル類（MBuP および MBeP）による出生前試験は，両代謝物の発生毒性への寄与を決定するために十分である。ラットとマウスの投与量が異なるため，2 種間の感受性の比較は困難である。

Table 5: Summaries of NOAELs and LOAELs and Major Effects in Developmental Toxicity Studies

Protocol and Study	*NOAEL (mg/kg bw/day)*	*LOAEL (mg/kg bw/day)*		*Developmental Effects Observed at Higher Dose Levels*
		Maternal	*Developmental*	
Prenatal dietary study in Sprague-Dawley rats. 30 per group received 0, 420, 1,100, or 1,640 mg/kg bw/day on gd 6–15. Dams and pups examined late in gestation. (27)	Maternal: 420 Developmental:420	1,100 ↓ Body weight gain. ↑ Liver weight.	1,100 ↑ Variations.	↑ Prenatal mortality. ↓ Fetal weight. ↑ Visceral, skeletal, and external malformations. ↑ Variations.
Prenatal dietary study in Wistar rats. 15–18/group received 0, 185, 375, 654, or 974 mg/kg bw/day on gd 0–20. Dams and pups examined late in gestation. (28)	Maternal: 375 Developmental: 185	654 ↓ Weight gain.	375 ↑ Prenatal mortality.	↑ Prenatal mortality. ↓ Decreased fetal weight.
Prenatal gavage studies conducted in Wistar rats. 10/group received BBP 0, 500, 750, or 1,000 mg/kg bw/day (0, 1.60, 2.40, 3.20 mmol/kg bw/day) on gd 7–15. Dams and pups examined late in gestation. (29)	Maternal: 500 Developmental: 500 (1.60 mmol/kg bw/day)	750 (2.40 mmol/kg bw/day) ↓ Weight gain.	750 (2.40 mmol/kg bw/day) ↑ Prenatal mortality. ↓ Fetal weight. ↑ External and skeletal malformations.	Complete prenatal mortality.
The same study was conducted with MBuP at doses of 0, 250, 500, or 625 mg/kg bw/day (0, 1.13, 2.25, 2.81 mmol/kg bw/day). (38)	Maternal: 250 Developmental: 250 (1.13 mmol/kg bw/day)	500 (2.25 mmol/kg bw/day) ↓ Weight gain.	500 (2.25 mmol/kg bw/day) ↑ Prenatal mortality. ↓ Fetal weight. ↑ External and skeletal malformations. ↑ Visceral variations.	↑ Prenatal mortality. ↓ Fetal weight. ↑ External and skeletal malformations. ↑ Visceral variations.
The same study was conducted with MBeP at doses of 0, 250, 313, 375, 438, or 500 mg/kg bw/day (0, 0.976, 1.22, 1.46 mmol/kg bw/day). (39)	Maternal: None Developmental: 250 (0.976 mmol/kg bw/day)	250 (0.976 mmol/kg bw/day) ↓ Food intake.	313 (1.22mmol/kg bw/day) ↑ Skeletal malformations.	↑ Prenatal mortality. ↑ Internal, external, and skeletal malformations.

Table 5 (continued)

Protocol and Study	*NOAEL (mg/kg bw/day)*	*LOAEL (mg/kg bw/day)*		*Developmental Effects Observed at Higher Dose Levels*
		Maternal	*Developmental*	
Prenatal dietary study in CD-1 mice. 30 per group received 0, 182, 910, or 2,330 mg/kg bw/day on gd 6–15. Dams and pups examined late in gestation. (30)	Maternal: 182 Developmental: 182	910 ↓ Weight gain.	910 ↑ Prenatal mortality. ↑ Visceral, skeletal, and external malformations.	↓ Fetal weight. ↑ Prenatal mortality. ↑ Visceral, skeletal, and external malformations. ↑ Variations.
Postnatal drinking water study in Wistar rats. 28/group received 0, 0.012, 0.140, or 0.385 mg/kg bw/day from 2 weeks prior to mating throughout gestation and lactation. Pups were examined postnatally The experiment was repeated with the mid and high dose to verify increased postnatal mortality. (45)	Maternal: 0.385 Developmental: 0.14	No adverse maternal systemic or reproductive effects.	0.385 ↑ Pup death on pnd 1–4 (12% in treated versus 0.8% in control). ↑ Pup death on pnd 1–4 (17% in treated versus 10% in control) in repeat experiment.	No higher doses.
Postnatal drinking water and dietary study. 21-25/group were treated from 2 weeks prior to mating throughout gestation and lactation. Lactational doses were 0, 0.11–0.16, and 0.34–0.49 through diet and 0, 0.17–0.24, and 0.54–0.80 through drinking water. Pups were examined postnatally. (46)	Maternal: 0.34–0.49 (diet), 0.54–0.80 (drinking water) Developmental: 0.34–0.49 (diet), 0.54–0.80 (drinking water)	No adverse maternal systemic or reproductive effects.	No significant effects on development including pup mortality.	No higher doses.

5.1.4　生殖毒性

ヒトにおける BBP 単独暴露による生殖への影響を評価する決定的なデータはない。生殖への影響を評価する動物試験はすべてラットを用いて実施した。

雄の生殖毒性

雄の生殖能について，経口暴露により 3 例のラットを用いた試験で評価した。交配前 2 週間の経口投与により 500 mg/kg/日までの用量を暴露した 10 例の WU ラットの生殖能に影響はみられなかった。受胎能の低下および精巣の病理組織学的変化が 1000 mg/kg/日で認められた。交配 10 週間前から次世代同腹児出生まで，混餌投与により 418 mg/kg/日までの用量を暴露した Wistar ラットでは，毒性はみられなかった。混餌投与で 10 週間 200 mg/kg/日までの用量を暴露した F344 ラットでは精子数の減少がみられたが，生殖能に影響はなかった。200 mg/kg/日群における精子数への影響には疑問が残り，これを NOAEL 設定根拠として使用できない。その理

由は以下による：

1）当該群の交配から剖検までの回復期間が短く，射精後精巣上体尾部の精子数が回復するために必要とされる期間がほとんどの動物で達成されていなかった。

2）同施設で実施した 26 週間試験の 550 mg/kg/日の暴露では，精子数に影響はみられなかった。

F344 ラットを用いた経口投与による亜慢性および慢性毒性試験では，雄生殖器官の病理組織学的検査を行なった。その結果，混餌暴露ラットにおいて精巣病変を誘発する最低用量は 1,338 mg/kg/日であった。雄 B6C3F1 マウスの生殖器官では，2,058 mg/kg/日までの混餌用量で影響がみられず，ビーグル犬の精巣においても 1,852 mg/kg 体重/日までの混餌用量で影響がみられなかった。専門委員会は，成熟雄ラットの生殖に対する NOAEL として 500 mg/kg/日を選択した。本用量に関しては，雄の生殖器官の発生に影響がみられておらず，不確かさが残る。専門委員会は，子宮内発生期あるいは新生児期の暴露により生殖に対する影響がみられた DBP 試験において，BBP の主代謝物である MBuP が活性毒性物質の可能性があることに注目した。MBuP は BBP の代謝物であることを考慮に入れると，DBP のデータは BBP と関連するといえる。BBP のもう 1 つの代謝物である MBeP による同様の試験は実施されなかった。現有の BBP 試験では，影響を受けやすい出生後の期間の出生について厳密な検査を行なっていない。このような試験ではおそらく NOAEL は低くなるであろう。

雌の生殖毒性

WU ラットを用いた生殖毒性スクリーニング試験では，経口投与量 1,000 mg/kg/日で妊娠動物数および同腹児当たりの生存産児数の減少が観察された。雄で明確な精巣影響がみられており，この影響は，ある部分では雄の毒性に起因する可能性を示唆している。本試験の雌生殖能に対する NOAEL は 500 mg/kg/日であったが，これはあくまでもスクリーニング試験のデータである。試験の交配期間において，BBP 摂取量 446 mg/kg/日に相当する最高混餌用量（0.8%）を投与した Wistar ラットの 1 世代生殖毒性試験では，着床，生殖器官の形態，受胎能あるいは生殖能に影響はみられなかった。

作用機序

BBP はラットおよびマスのエストロゲン受容体（ER）に結合することが示されている。相対結合親和性は 17−エストラジオール（E2）よりも約 10,000～100,000 倍低い。また，BBP は試験最高濃度 10 μM での *in vitro* エストロゲン介在遺伝子発現アッセイでは弱い活性を示す。エストロゲン介在遺伝子発現の酵母アッセイにおける BBP の効力は E2 に比べ 1×10^{6}～5×10^{7} 低いが，代謝物 MBuP および MBeP はエストロゲン様活性を示さなかった。しかし，20，200 および 2000 mg/kg/日の用量で 4 日間経口投与した Sprague-Dawley ラットでは，子宮湿重量および膣上皮細胞の角化に影響はみられなかった。Moore はフタル酸の潜在的エストロゲン活性に関するデータの評価を行い，*in vitro* 試験で確認されたフタル酸の潜在的エストロゲン活性は「ヒトあるいは環境に関連しない」と結論した。

5.1.4.1 CERHR 評価で用いたデータの有用性

ラットのデータは成人における生殖毒性を評価するのに適切である。試験は生殖器官の構造

および生殖機能のいずれの評価にも使用できる。BBP 同様，MBuP に代謝されるフタル酸である DBP の試験では，子宮内および授乳期に暴露された雄ラットは，生殖器官の構造および生殖機能における DBP 誘発作用に対して最も感受性が高かった。したがって，BBP では生殖毒性に対して最も感受性の高い時期での評価がされていなかった。精巣を標的器官とするデータは十分である。

Table 6: Summaries of NOAELs, LOAELs, and Major Effects in Reproductive Toxicity Studies

Protocol & Study	*NOAEL (mg/kg bw/day)*	*Reproductive LOAEL (mg/kg bw/day) and effects*	*Systemic LOAEL (mg/kg bw/day) and Effects*	*Reproductive Effects at Higher Doses*
One-generation reproductive screening assay in WU rats. 10 pairs/group received 0, 250, 500, or 1,000 mg/kg bw/day by gavage from 2 weeks prior to mating for a total of 29 days (males) or until pnd 6 (females). (48)	Reproductive: 500 Systemic: 500	1,000 ↓Fertility Testicular lesions ↓Litter size	1,000 ↓Weight gain	No higher doses in study
One-generation dietary reproductive toxicity assay in Wistar rats with 12 males and 24 females/ group. Males were treated 10 weeks prior to mating with 0, 108, 206, or 418 mg/kg bw/day. Females were treated from 2 weeks prior to mating (0, 106, 217, or 446 mg/kg bw/day), through gestation (0, 116, 235, or 458 mg/kg bw/day) and lactation (0, 252, 580, or 1,078 mg/kg bw/day). (50)	Reproductive: 418 (M); 446 (F) Systemic: 206 (M); 217 (F)	No structural or functional effects at any dose	418 (M); 446 (F) ↓Weight gain (F) ↑Liver weight	No higher doses in study
One-generation modified mating study in male F344 rats. 15 males/group treated with BBP through diet at 0, 20, 200, or 2,200 mg/kg bw/day for 10 weeks and then mated with untreated females. (17)	Reproductive: 200 Systemic: 200	2,200 ↓Sperm counts ↓Fertility Testicular and epididymal lesions ↓Testis and prostate weight	2,200 ↓Weight gain ↑Liver weight Anemia	No higher doses in study

5.2 統括評価

BBP は元来 PVC に使用され，建材，自動機器の機材および食品コンベヤーベルトに利用されている。吸入による一般集団の暴露は BBP の低揮発性のため無視できるレベルである。軟質 PVC の製造施設における BBP の吸入暴露量は 286 μg/kg/日と推定されている。皮膚接触を介した暴露は比較的遅い吸収のため，これも無視できる。IPCS は，食品に含まれる微量レベルの BBP が一般集団暴露の主要な供給源であると結論した。カナダとイギリスの食品の BBP 濃度に基づいた，子供を含む一般集団への暴露の推定値は 10 μg/kg/日以下である。

ヒトにおけるトキシコキネティクスまたは毒性試験は実施されていない。ラットの試験結果は，経口投与した BBP は腸管で速やかにモノエステル代謝物の MBuP および MBeP ならびにそれぞれのアルコールに転換されることを示している。2～200 mg/kg の低用量では投与量の約 80%が代謝され，代謝物は全身循環に入り吸収される。残りの用量は未変化体として糞中に排泄される。吸収された代謝物はグルクロン酸抱合され，蓄積することなく速やかに尿中に排泄される。専門委員会は，ラットのトキシコキネティクス試験は食品を介した BBP のヒト暴露と関連があると推察した。吸入によるトキシコキネティクス試験は実施されていない。

ラットおよびマウスを用いた出生前暴露試験では，妊娠 6～15 日または 7～15 日における高用量の BBP 経口投与（>500 mg/kg/日）により，胎児発育遅延，出生前死亡ならびに内臓，骨格および外表奇形を誘発した。NOAEL はそれぞれ，妊娠 6～15 日暴露のマウスで 182 mg/kg/日，妊娠 7～15 日暴露のラットで 500 mg/kg/日とした。しかしながら，投与量の違いのため，動物種間の感受性の比較はできない。全妊娠期間暴露された Wistar ラットの発生に対する NOAEL は 185 mg/kg/日であった。BBP の代謝物 MBuP および MBeP を出生前に経口投与した試験では，BBP と質的に同等の結果が得られ，これらの代謝物が，観察された発生毒性に関連していることが示唆される。雄生殖器系における出生後の影響を調べた試験はひとつもない。標準的な出生前試験では，肛門生殖器間の長さの変化，乳頭保持，性成熟獲得（包皮分離）遅延および成熟後の雄生殖器の奇形のような影響が検出されないため，このことは懸念材料である。このような影響は DBP で観察されている。DBP は，BBP の代謝物のひとつと同じ代謝物を有する。以上のことから，専門委員会は現有の発生毒性試験から得られた NOAEL について確信がもてない。DBP を用いた試験では，高用量群で観察された雄生殖器の形態異常から NOAEL を 50 mg/kg/日とした。

NOAEL の 500 mg/kg/日を超える用量の経口暴露により，成熟雄ラットで精巣病変，精子数減少および授胎能の低下がみられることから，BBP が生殖毒性物質であることが示唆される。成熟雌ラットの生殖器系への影響はやや不確かである。交配前 2 週間から授乳期間を通して 446～1,078 mg/kg/日の用量を経口投与した雌ラットでは，生殖器系に対する影響はなかった。しかし 2 回目の試験では，経口投与量 1,000 mg/kg/日暴露により妊娠動物数が減少した。精巣の損傷の明らかな証拠はあるけれども，この妊娠動物数の減少が，雄または雌に関連しているか否かはこれらのデータから明確にすることはできない。専門委員会は，生殖器系発生期に暴露する多世代試験がないため，現有データベースでは完全な評価ができないとした。妊娠後期に暴露し，また，雄生殖器系の完全な生後検査を行なう試験を実施すれば，NOAEL はより低くなるだろう。

専門委員会は, データベースから, BBP への経口暴露が成熟ラットの生殖毒性, ならびにラットおよびマウスの発生毒性を誘発すると判断できる考えている。これらのデータはヒトに関連すると思われる。委員会は，発生毒性，特に雄生殖器官発生における影響が発現する最低用量の設定には確信がもてない。

最後に，委員会は，疾病管理予防センター（CDC）で実施した被験者の尿を用いた試験を認識している。これらの試験の結果は，2000 年 5 月にデンマークのコペンハーゲンで口頭発表された。妊娠可能年齢の女性の尿の MBuP 値は高値であった。このようなデータが論文で公表されれば, 一般集団におけるフタル酸暴露に関する我々の評価能力の向上に資するものとなろう。

5.3 専門委員会の結論

BBP はビニールタイルや食品コンベヤーベルト製造のための PVC，カーペットタイル，防水シート，目詰め材，ならびに，限られてはいるがビニール手袋および接着剤の製造に使用される。BBP は製造過程，製品への混入，使用および廃棄により環境中に放出される。

一般人への最適暴露推定値は成人では食品からの 2 μg/kg/日で，幼児および子供の暴露はおそらくその 3〜4 倍高く，幼児の粉ミルク，経皮吸収，飲料水あるいは下水からの摂取による暴露は無視できる量である。職業暴露は 286 μg/kg/就業日と推定される。室内空気濃度の中央値（南カリフォルニアの住宅 125 戸による 1 試験）は 0.034〜0.035 ng/m^3，上記住宅 65 戸の戸外大気濃度は 90 パーセンタイルでは 5.3〜6.7 ng/m^3 であり，BBP 中央値は推定検出限界の 0.051 ng/m^3 未満であった。専門委員会は，暴露量データベースの完全性には低〜中等度の確信しかもっていない。これらのデータベースは，同一暴露経路の異なる供給源から得られた幅のある値，ならびに食品や食品包装からの暴露の利用可能データにおける年齢に基づき推定されたものである。

発生および生殖毒性に関しては，BBP の経口暴露がラットおよびマウスで発生毒性を，また，ラットで生殖毒性を誘発すると判断するに十分である。現在のデータベースは，ハザードを十分特定するには不十分である。委員会により確認された最も低い NOAEL は，CD-1 マウスで 182 mg/kg/日，Wistar ラットで 185 mg/kg/日であった。成人での低い暴露および NOAEL が高用量であることを考慮して，委員会は，成人の暴露による男性の生殖への影響の懸念は無視できるとする十分なデータベースがあることで意見が一致した。周産期暴露による雄および雌の生殖に対する影響の NOAEL/LOAEL を決定するデータベースは十分ではない。BBP と DBP には共通の代謝物 MBuP があるが，委員会は，経口投与した DBP が 100 mg/kg/日（LOAEL）の用量で雄生殖器官の奇形を誘発することに注目した。データに隔たりがあり，委員会は，出生後に生じる結果の懸念の程度を周産期の BBP 暴露に帰することができなかった。現在進行中の多世代試験は内分泌の影響を受けやすいエンドポイントを含んでいる。本試験から LOAEL/NOAEL を決定するための強固なデータセットが得られ，その結果，これらの値の信頼性の程度および懸念の程度が示されるであろう。

5.4 必要とされる重要データ

動物試験およびヒトの暴露の 2 つのカテゴリーについて必要とされる重要データを検討した。

動物試験

1）多世代試験。多世代への継続的暴露による内分泌に鋭敏なパラメーターを含む生殖発生，生殖能および生殖器系の構造への影響を評価する多世代試験は，優先的に必要である。雌の生殖への影響を明確に評価する必要がある。

専門委員会は，現行の試験ガイドラインおよび内分泌の影響を受けやすいエンドポイントを含むラットの 2 世代試験が最近日本において完了し，また，同様の試験が米国で進行中であることを認識している。上記 1）に示した必要とされるデータは，これらの試験結果によって満たされるであろう。

ヒトへの暴露

1）ヒト試験は実施されていない。職業暴露のコホート研究があったとしても，その主要な暴露源が食品であるならば有用性は限定されたものとなるであろう。したがって，職業暴露およびBBP放出材料由来の室内暴露を受ける一般集団の試験が優先されるべきである。

2）より優れた暴露データ。委員会は，既存の暴露推定，特に妊娠可能年齢女性に対する暴露推定値を変更する可能性があるヒト暴露データ（ヒト基準集団の尿中フタル酸代謝物の解析による）が得られることを認識している。