

IPCS  
UNEP/ILO/WHO  
国際化学物質簡潔評価文書  
Concise International Chemical Assessment Document

No.17 Butyl Benzyl Phthalate (1999)

世界保健機関 国際化学物質安全性計画



国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部

2004

## 目次

序言	
1. 要約	4
2. 物理的・化学的性質	7
3. 分析方法	8
4. ヒトおよび環境の暴露源	8
5. 環境中の移動・分布・変換	10
6. 環境中濃度およびヒトの暴露量	11
6.1 環境中濃度	
6.2 ヒトの暴露量	
7. 実験動物およびヒトでの体内動態・代謝の比較	14
8. 実験哺乳類動物および <i>in vitro</i> (試験管内)試験系への影響	15
8.1 単回暴露	
8.2 刺激作用および感作	
8.3 短期暴露	
8.4 長期暴露	
8.4.1 亜慢性暴露	
8.4.2 慢性暴露および発がん性	
8.5 遺伝毒性と関連エンドポイント	
8.6 生殖毒性および発生毒性	
8.7 ペルオキシソームの増生	
8.8 免疫学的および神経学的影響	
9. ヒトへの影響	31
10. 実験室および自然界におけるその他の生物への影響	31
10.1 水生環境	
10.1.1 外洋生物	
10.1.2 底生生物	
10.2 陸生環境	
11. 影響評価	37
11.1 健康への影響の評価	
11.1.1 ハザードの特定および用量反応評価	
11.1.2 フタル酸ブチルベンジルの指針値設定基準	
11.1.3 リスクの総合判定例	
11.2 環境影響の評価	
12. 国際機関によるこれまでの評価	46

13. 健康の保護および緊急措置 .....	46
13.1 健康障害	
13.2 医師への忠告	
13.3 漏洩	
14. 現行の規制、ガイドラインおよび基準 .....	47
国際化学物質安全性カード .....	48
文献.....	49
付録 1 資料文書 .....	73
付録 2 CICAD のピアレビュー .....	75
付録 3 CICAD の最終検討委員会 .....	77

国際化学物質簡潔評価文書(Concise International Chemical Assessment Document)

No.17 Butyl Benzyl Phthalate  
(フタル酸ブチルベンジル)

序言 <http://www.nihs.go.jp/hse/cicad/full/jogen.html> を参照

1. 要約

フタル酸ブチルベンジルの CICAD は、カナダ厚生省環境保健部およびカナダ環境省商業化学物質評価部が連帯して、カナダ環境保護法(*Canadian Environmental Protection Act:CEPA*)の優先物質の一部として同時に作成された資料に基づき作成した。CEPA に基づく優先物質評価の目的は、一般環境中へのフタル酸ブチルベンジルの間接的な暴露による人の健康および環境への影響の可能性を評価することである。これらのレビューでは 1998 年 4 月末までのデータが考察された。ピアレビューの性格あるいは資料の入手先などを付録 1 に示す。また、CICAD の情報については付録 2 に示す。この CICAD は 1998 年 6 月 30 日から 7 月 2 日、日本の東京で開催された最終検討委員会の会議で、国際的評価として承認を得ている。最終検討委員会の会議出席者リストを付録 3 に示す。IPCS が 1993 年に作成したフタル酸ブチルベンジルの国際化学物質安全性カード(ICSC 0834)も本 CICAD に転載した。

フタル酸ブチルベンジル(CAS 番号:85-68-7)(または BBP)は、透明な油状の液体であり、主にプラスチック可塑剤として使用されており、床壁タイルのポリ塩化ビニール(PVC)、ビニールフォーム、カーペット裏地用であるが、繊維樹脂およびポリウレタンでも少量使用されている。環境へは、主として大気中に放出される。フタル酸ブチルベンジルがいったん環境へ放出されると、大気、土壌、表層水、底質あるいは生物相に分布して、これらのコンパートメントでそれぞれ検出されている。

フタル酸ブチルベンジルは、光酸化および雨水により大気から除かれるが、半減期は数時間ないし数日間である。フタル酸ブチルベンジルは、好氣的条件下であれば水域、底質あるいは土壌中に残留せず、半減期は数日間である。嫌氣的条件下では、フタル酸ブチルベンジルはもっとも残留して半減期は数ヶ月間である。フタル酸ブチルベンジルは脊椎動物および無脊椎動物では容易に代謝される。報告されている生物濃縮係数(BCF)は、フタル

酸ブチルベンジルの全残滓に基づくと 1,000 より小さく、未分解の全残滓に基づけば 100 をかなり下回っている。

入手されたヒトでのデータは、ヒト集団におけるフタル酸ブチルベンジルへの長期暴露の影響評価の設定に資する根拠としては不十分と考えられている。

フタル酸ブチルベンジルの急性毒性は比較的弱く、ラットでの経口 LD<sub>50</sub> 値は 2 g/kg 体重よりも大きい。急性暴露による標的器官には、血液系および中枢神経系が関係している。入手されたデータは、実験動物におけるフタル酸ブチルベンジルの刺激性と感作作用を評価するには不十分と考えられている。

フタル酸ブチルベンジルの反復投与毒性は最近の研究、主にラットでよく検討されており、用量 - 反応が明確にされていた。一貫して認められる影響は体重増加の減少(しばしば食餌摂取量の低下を伴っている)および特に腎臓と肝臓の場合の体重に対する器官重量比の増大である。膵臓と腎臓に対する病理組織学的影響および血液学的影響も認められている。高用量では精巣に対する変性作用と、時折、肝臓に対する病理組織学的影響が報告されている。

専門的検査で肝臓のペルオキシソームの形成増殖が認められていた。もっとも、この件についての強さは、フタル酸ジ-2-エチルヘキシル(DEHP)のような他の種のフタル酸類の強さよりも弱いものであった。フタル酸ブチルベンジルの慢性毒性と発がん性が、ラット(標準的および飼料制限プロトコールによる)およびマウスについて米国の国家毒性プログラム US National Toxicology Program (NTP)で調べられた。その結果、雄ラットでは膵腫瘍の発生が増加したことに基づけば発がん性の「ある程度の証拠」になり、雌ラットでは膵臓および膀胱の腫瘍発生が限界ぎりぎりの増大であったことに基づくと明確ではない証拠であると考えられた。食餌制限が、膵腫瘍の十分な発現を妨げ、膀胱腫瘍の発生を遅らせていた。マウスでは発がん性の証拠はなかった、

証拠の積み重ねからフタル酸ブチルベンジルの遺伝毒性は明らかに陰性である。なお、フタル酸ブチルベンジルに染色体異常誘発性がないと確実に結論できるような適切なデータは見受けられないが、確認されている研究でフタル酸ブチルベンジルは DNA に対して、多く見て弱い二次的作用を誘発させてはいる。

したがって、フタル酸ブチルベンジルは主に一動物種の方の性で膵腫瘍発生の増大を誘発させたが、その十分な発現は食餌制限プロトコールでなされたために妨げられていた。また、他方の性では膀胱腫瘍発生のわずかな増加をもたらしたが、食餌制限でその腫瘍発現は遅延された。遺伝毒性の証拠の確からしさ(weight of evidence)は否定的であり、弱い

染色体異常誘発の可能性を除外できないが、本化合物が DNA と直接的に相互作用はしない点では入手可能なデータが一致している。これに基づくならば、フタル酸ブチルベンジルは、ヒトに対して恐らくは発がん作用があり得るし、多分、非遺伝毒性的(不明であるが)メカニズムを介して腫瘍を誘発させるのであろう。

雄ラットの精巣および内分泌ホルモンに対するフタル酸ブチルベンジルの生殖機能影響を調べるようにデザインされた研究、NTP により実施された修正版の交配プロトコールおよび 1 世代試験を含む研究で、精巣に対する有害影響、したがって生殖機能への有害影響が他の器官(腎臓や肝臓のような)に影響する用量よりも高濃度のときに限って一様に認められている。しかし、精子数の減少は腎臓や肝臓で影響するのと同様の用量で認められている。これは反復投与毒性試験での結果と一致している。

出生児における精巣重量および精子生産効率の低下が、胎内系(in utero)および試験の授乳期間に暴露されたラットで、用量 - 反応は検討されなかったが比較的低濃度で報告されていた。

しかし、そのような影響は、他の系統のラットを用いて、類似してはいるが同一ではないデザインによる最近の研究では認められなかった(絶対的並びに相対的肝重量の増加のみが出生後 90 日に認められた。)。用量 - 反応問題に取り組むようにデザインされ、胎内系(in utero)および試験の授乳期に暴露した研究の場合に、雌雄の動物の生殖器系への影響をさらに検討することが望ましいので、それが現在行われている。

フタル酸ブチルベンジルはヒトの乳腺細胞のがん細胞株を用いて試験管内(in vitro)で調べるとエストロゲン類似作用があったが、酵母細胞(訳注:ヒトのホルモン受容体を組み込んだ酵母による試験系)における結果も一緒にされていた。フタル酸ブチルベンジルあるいはその代謝物の双方共にラットやマウスでは、生体内(in vivo)試験で子宮肥大作用がなかった。利用できるデータはフタル酸ブチルベンジルにエストロゲン類似作用があるという結論を支持していないが、フタル酸ジブチル(DBP) と関係がある抗アンドロゲン作用のような他の内分泌介在作用の可能性は除外できない。

内分泌攪乱物質の試験と評価のためのさらに鋭敏なフレームワークの開発が最近はかなり重視されている。然るに、フタレート類のような化合物は追加試験の早期候補とされるであろう。

ラットおよびマウスによるいくつかの信頼すべき研究で、フタル酸ブチルベンジルが著明な発生影響をもたらしたが、これらは有意な母体毒性をもたらす投与濃度の場合にのみ

認められた。

フタル酸ブチルベンジルの神経毒性の可能性は十分には検討されていないが、中枢および末梢神経系に対する病理組織学的影響は、比較的高い混餌濃度の短期間暴露でも認められていない。入手されたデータは、フタル酸ブチルベンジルの免疫毒性を評価するには不十分と考えられている。

耐容 1 日摂取量(tolerable daily intake = TDI)の一実例として、1,300  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日がフタル酸ブチルベンジルに対して導かれた。それは、基準用量(雄ラットの経口亜慢性試験で臓器病変発生率の 5%増大に関係する用量)の下限 95%信頼限界を不確定性係数 100(種間変動が $\times 10$  および種内変動が $\times 10$ )で割ったものに基づいている。各種環境媒体中の濃度に基づくと、食品からの全推定摂取量は一般集団に対して 2~6  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日となりそうである(サンプル推定値から)。これらの推定値は TDI よりも 200~650 倍低い。職業的環境における暴露または消費製品からの暴露を推定するには、データが不十分であった。

水生生物による一連の毒性試験は、有害影響が 100  $\mu\text{g}/\text{L}$  以上の暴露で起こることを示している。表層水における濃度は一般に 1  $\mu\text{g}/\text{L}$  よりも低いので、水生生物に対するフタル酸ブチルベンジルのリスクは低いと言えよう。

底質生息生物、土壌中の無脊椎動物、陸生植物、鳥類などに対するフタル酸ブチルベンジルの影響に関する情報は、これらの生物に対するリスク推定の基盤となす程には確認されていない。

## 2. 物理的・化学的性質

フタル酸ブチルベンジルの物理的・化学的特性は Skinner (1992)により要約されている。フタル酸ブチルベンジル(CAS 番号:85-68-7)は分子式  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_4$  の芳香族エステルである。別名には、1, 2-ベンゼンジカルボン酸 (1,2-benzenedicarboxylic acid)、ブチルフェニルメチルエステル(butyl phenylmethyl ester)、ベンジル n-ブチルフタレート(benzyl n-butyl phthalate)がある。フタル酸ブチルベンジルは室温で油状の液体であり、分子量は 312.4 である。報告されているオクタノール/水分配係数(log  $K_{ow}$ )は 3.6~5.8 の範囲である。4.91 が測定値であるが、国際化学物質安全性カード(International Chemical Safety Card)に表示されている 4.77 は推定値である。追加された物理的・化学的特性が本文書に添付され国際化学物質安全性カードに示されている。

### 3. 分析方法

分析方法が Skinner (1992)により審査されている。フタル酸ブチルベンジルは、ガスクロマトグラフィー/質量分析法や高速液体クロマトグラフィーにより分析される。水中のフタル酸ブチルベンジルの測定は、逐次逆浸透を用いる濃縮手法に引き続く抽出とガスクロマトグラフィー/質量分析法によって行われるか、或いは吸着剤 Tenax 上に吸着後に、カラム全体のクリオトラップ条件下の溶融シリカ・キャピラリーガスクロマトグラフィーカラムに熱脱離して行われる (Pankow et al., 1988)。大気中のフタル酸ブチルベンジルは、フロリジール吸着体およびヘキササン中 10%濃度の 2-プロパノールを溶離液として用いる液体クロマトグラフィーによる分離に引き続いて、<sup>63</sup>Ni 電子捕獲検出を用いたガスクロマトグラフィー分析で行われている (Stein et al., 1987)。半揮発性有機汚染物質の混合体中のフタル酸ブチルベンジルは、キャピラリー内面に固定相液体をコーティングしたカラムによるガスクロマトグラフィー/フーリエ変換型赤外分光分析法を用いて測定可能である。この手法をガスクロマトグラフィー/質量分析法と組み合わせることにより、環境汚染物質の複雑な混合体成分を良好かつ迅速に同定できる。

フタル酸ブチルベンジルの環境媒体の分析報告において、検出限界は、飲料水サンプルで 1 µg/L (G. Halina, 私信, 1994 ; 方法は明記されていない)、そして土壌で 0.2 mg/kg 乾燥重量 (ガスクロマトグラフィー/質量分析法 ; Webber & Wang, 1995)であった。食卓即時対応食品 table-ready foods の分析 (ガスクロマトグラフィー/水素炎イオン化検出) の検出限界は 0.5 µg/g (バター)、0.2 µg/g (野菜と果物)、0.1 µg/g (肉と魚)であった (Page & Lacroix, 1995)。検出限界は食品の脂肪含量や食品マトリックス干渉によって変化した。

### 4. ヒトおよび環境の暴露源

フタル酸ブチルベンジルは、フタル酸のモノブチルエステルと塩化ベンジルとの反応によって製造される (Skinner, 1992)。米国では、モンサント社がフタル酸ブチルベンジルの唯一の製造会社である (Anon., 1996)。フタル酸ブチルベンジルは、床壁タイルのポリ塩化ビニール、ビニールフォーム、カーペット裏地でのプラスチック可塑剤として主に使用されている。フタル酸ブチルベンジルで可塑化されているその他の重合体には、繊維樹脂、ポリ酢酸ビニール、ポリスルフィド、ポリウレタンがある。ヨーロッパにおけるフタル酸ブチルベンジルの消費量は年間におよそ 18,000~45,000 トンである (Harris et al., 1997)。

フタル酸ブチルベンジルはそれを製造またはポリ塩化ビニールと混合する施設から放出



される(Howard, 1990)。放出はポリ塩化ビニール製品からのフタル酸ブチルベンジルの拡散を介しても生じる可能性がある。

フタル酸ブチルベンジルを使用している 11 施設によってカナダ汚染物質放出インベントリー-Canadian National Pollutant Release Inventory へ報告されたフタル酸ブチルベンジルの現場環境放出総量は 1994 年に 3.7 トンに達していた。敷地外での処分にフタル酸ブチルベンジルの移送総量ははるかに多く、1994 年に 33.3 トンで、そのうちの 25.1 トンは焼却炉、残りの 8.2 トンは埋め立て処分であった。フタル酸ブチルベンジルの報告総量 3.7 トンは 1994 年に回収を求められて、2.3 トンはエネルギー回収に、1.4 トンが回収、再利用、或いは再生利用された(NPRI, 1996)。

米国では、製造施設が 1993 年に環境中におよそ 176 トンを放出(約 99%が大気への放出)したと推定されていた(TRI93, 1995)。

フタル酸ブチルベンジルは自動車の排気ガスを介して、また廃物燃焼により放出されているかもしれない(Graedel et al., 1986)。有害廃棄物燃焼施設や石炭を燃料とする火力発電所からの堆積排出物にも米国では検出されている(Oppelt, 1987)。そのような廃棄物を焼却する焼却炉、ボイラー、産業用燃焼加熱炉からのフタル酸ブチルベンジルの最悪の場合の妥当な排出量は  $3 \mu\text{g}/\text{m}^3$  排ガスと予測されていた(Dempsey & Oppelt, 1993)。米国の 4 箇所の石炭を炊くボイラー・プラントの調査において、燃焼排ガス中のフタル酸ブチルベンジル排出率は 210~3,400 mg/h の範囲にあった(Haile et al., 1984)。オランダの都市焼却炉の集塵灰抽出物にフタル酸ブチルベンジルが確認されたが、定量はなされなかった。しかし、日本やオンタリオ州での抽出物には検出されていない(Eiceman et al., 1979)。

米国では都市の埋立地からの浸出液にフタル酸ブチルベンジルが検出されているが定量はなされてなかった(Brown & Donnelly, 1988)。フタル酸ブチルベンジルは米国の廃棄物投棄場の地下水にも検出(検出限界は報告されていない)された(Plumb, 1991)。また、米国ミシガン州のスーパーファンド・サイト Superfund site で、44 の地下水試料中 2 試料にフタル酸ブチルベンジルが検出されており、その濃度は 0.6 および 1.0  $\mu\text{g}/\text{L}$  と推定されていた(US EPA, 1996)。

カナダでは、フタル酸ブチルベンジルが、雨水を排除する下水管渠の廃水中に最高濃度で 50  $\mu\text{g}/\text{L}$ (Hargesheimer & Lewis, 1987)、都市污水处理場と工場の廃水中に最高濃度で 25  $\mu\text{g}/\text{L}$ (Munro et al., 1985; SIGMA, 1985; OMOE, 1988, 1990, 1991)<sup>1</sup>が検出されていた。

---

<sup>1</sup> カナダ環境省の Surveys and Information Systems Branch による ENVIRODAT(1993)からの追加データ

フタル酸ブチルベンジルはカナダの汚水処理場からの汚泥中にも最高濃度で 914,498 ng/g 乾燥重量が検出されていた(OMOE, 1988)。

フタル酸ブチルベンジルはそれを含む製品から放出される。例えば、定量的なデータは確認されていないが、フタル酸ブチルベンジルがカーペット(Bayer & Papanicolopoulos, 1990)、ポリ塩化ビニール床張り材(Bremer et al., 1993)、ビニール製壁装材(Etkin, 1995)からの排気中に検出されている。フタル酸ブチルベンジルはマニキュア液のような数種の消費製品の成分でもある(Martin, 1996)。プラスチック製玩具がフタル酸ブチルベンジルを含有している可能性が現在検討されているが、定量的データは未だ入手できない。

## 5. 環境中の移動・分布・変換

フガシティーモデリング(fugacity modeling)は、空気、水域、土壌への連続的排出が 1,000 kg/h であるという仮定に基づいていた(DMER & AEL, 1996)。フタル酸ブチルベンジルの大部分の環境への放出は大気圏である。EQC フガシティーモデルのレベルⅢの計算結果は、フタル酸ブチルベンジルが大気へ放出される場合、およそ 72%が土壌中、22%が空気中、4%が水中、2%が底質に見出されることを予測している。フタル酸ブチルベンジルが水域へ放出される場合、65%が水中で認められ、およそ 35%が底質と極めてわずかが土壌に分配される。フタル酸ブチルベンジルが土壌に遊離される場合、99%以上が土壌中に認められる。入力パラメータの値は以下のものであった：分子量=312.4 g/mol、蒸気圧=0.001 15 Pa、水に対する溶解度=2.69 mg/L、融点=-35°C、オクタノール/水分配係数  $\log K_{ow}=4.9$ 。平均分解反応半減期は空気中で 55 時間、水中で 170 時間、土壌中で 550 時間、底質で 1,700 時間と仮定された(Mackay et al., 1995)。計算された有機炭素/水分配係数( $\log K_{oc}$ )は 4.51( $K_{oc} = 0.41 K_{ow}$ の相関関係に基づく)であり、ヘンリー法則定数は 25°C で 0.133 Pa·m<sup>3</sup>/mol である。

光酸化が大気中のフタル酸ブチルベンジルの崩壊に対する最も重要な過程である(Atkinson, 1987)。Howard ら(1991)は光酸化速度に基づいてフタル酸ブチルベンジルの大気中の半減期を 6~60 時間と推定した。また、フタル酸ブチルベンジルは雨によって大気から容易に除かれる(Ligocki et al., 1985a)。

フタル酸ブチルベンジルは好気性表層水中で容易に生分解され、半減期は約 1~7 日である(Saeger & Tucker, 1976; Gledhill et al., 1980; Howard et al., 1991; Adams & Saeger, 1993)。冷水では生分解がかなり遅い。その理由は、フタル酸ブチルベンジルは 20°C のライン川の水では 7 日後にほとんど完全に生分解されたのに、同じ水でも 4°C では 10 日後

に生分解されなかったからである(Ritsema et al., 1989)。フタル酸ブチルベンジルは浮遊物質、底質、生物相に吸着すると予想されている。

生分解は底質においては最も重要な分解経路である Gledhill et al., 1980; Adams & Saeger, 1993)。河川水・底質の小宇宙 microcosm において、分解経路は、フタル酸ブチルベンジル→フタル酸モノブチル/フタル酸モノベンジル→フタル酸→4,5-ジヒドロキシフタル酸→しゅう酸→ぎ酸→二酸化炭素のように見える(Adams et al., 1986, 1989; Adams & Saeger, 1993)。この研究におけるフタル酸ブチルベンジルの完全無機物化の半減期は13日であった(Adams & Saeger, 1993)。フタル酸ブチルベンジルは底質中では嫌気的条件下でも生分解され(Shelton & Tiedje, 1984; Painter & Jones, 1990; Ejlertsson et al., 1996)、推定半減期はおよそ1日から6ヶ月との報告がある(Howard et al., 1991)。

フタル酸ブチルベンジルの生分解が好気性の土壌中では容易に起こり、室温でおよそ1~7日の半減期である(Howard et al., 1991)。嫌気性の土壌中でも生分解される。シルト質壤土中のフタル酸ブチルベンジルの除去で、Kincannon および Lin (1985)は半減期59.2日を測定した。フタル酸ブチルベンジルは土壌に吸着するが、土壌溶脱はとるに足りない(Zurmhhl et al., 1991)。

オクタノール/水分配係数  $\log K_{ow}$  の報告値が3.6~5.8の範囲であるから、フタル酸ブチルベンジルは生物濃縮の可能性が高いように思える。しかし、カキ、微生物、数種の魚類における生物濃縮係数 BCF は、フタル酸ブチルベンジルが容易に代謝されるため1,000よりも小さく、浄化半減期は2日未満となっている(Barrows et al., 1980; Veith et al., 1980)。最も高かった生物濃縮係数 BCF はブルーギル(*Lepomis macrochirus*)での776であった(Veith et al., 1980)。

フタル酸ブチルベンジルの物理的・化学的特性に基づいて、Wild および Jones (1992)は、植物の根の表面による本物質の保持は高いであろうが、植物によるそれに続く取り込みは低いものと予想した。この予測は Müller および Kördel (1993)により確認された。すなわち、彼らはフタル酸を多く含む土壌で栽培された植物が根を介して土壌からフタル酸ブチルベンジルを取り込まないことを証明した。しかしながら、フタル酸処理粉塵に暴露された植物は葉の外皮からフタル酸ブチルベンジルを取り込んだ(定量的データは入手されていない)。

## 6. 環境中濃度およびヒトの暴露量

### 6.1 環境中濃度

カナダのブリティッシュ・コロンビア州のグレーター・バンクーバーから得た大気試料中に、0.38～1.78 ng/m<sup>3</sup> 濃度範囲でフタル酸ブチルベンジルが検出された(W. Belzer, personal communication, 1997)。最高 9.6 ng/m<sup>3</sup> までの大気中フタル酸ブチルベンジル(米国オレゴン州ポートランドのエアロゾル相で)が報告されている(Ligocki et al., 1985a,b)。フタル酸ブチルベンジルはスペインのバルセロナの環境空気中で確認されている。すなわち、冬季には粗エアロゾル分画(>7.2 μm)が 1.0 ng/m<sup>3</sup> で、細かいエアロゾル分画(<0.5 μm)が 8.0 ng/m<sup>3</sup> であり、他方、夏季ではこの関係が 0.25 と 2.0 ng/m<sup>3</sup> になっていたと報告されている(Aceves & Grimalt, 1993)。

カナダの表層水中で、フタル酸ブチルベンジルが 1 μg/L の最高濃度で検出されていた<sup>2</sup>。Gledhill ら(1980)は米国ミズーリ州のセントルイスの南のミシシッピー川で濃度 2.4 μg/L を報告した。中央イタリアでは、フタル酸ブチルベンジルは Scandarello 湖に最高濃度が 6.6 μg/L で検出された(Vitali et al., 1997)。ライン川およびその支流から採取された水試料には、最高濃度が 5.2 μg/L の範囲に及んでいた(ECPI, 1996)。スウェーデンとノルウェーの污水处理場から得られた流入・流出試料では、フタル酸ブチルベンジルの最高濃度がそれぞれ 2.4 μg/L と 0.58 μg/L であったと報告されていた(ECPI, 1996; NIWR, 1996)。

カナダのブリティッシュ・コロンビア州の海底底質中に、フタル酸ブチルベンジルが最高濃度 370 ng/g 乾燥重量で存在していたと報告されていた(Axys Analytical Services Limited, 1992; D. Goyette, personal communication, 1993)。カナダの外域では、底質におけるフタル酸ブチルベンジルの最高報告濃度は、米国ニュージャージー州ニューアークのパスセイク川下流域の底質(合流式下水道の越流排水口に隣接していた)中の 3,800 ng/g 乾燥重量であった(Iannuzzi et al., 1997)。

農業立地および典型的な都市の居住・風致地区の土壌についてのカナダでの限られた調査で、フタル酸ブチルベンジルの濃度は 0.3 μg/g 未満であった(Golder Associates, 1987; Webber & Wang, 1995)。

リジャイナにおける精錬所の石灰処理区域で、土壌中のフタル酸ブチルベンジルの濃度 0.15 と 0.55 μg/g が報告されていた<sup>3</sup>。1986 から 1989 年にかけてドイツにおける 3 箇所

---

<sup>2</sup> カナダ環境省の Surveys and Information Systems Branch による ENVIRODAT(1993)からのデータ

<sup>3</sup> Saskatchewan Department of Environment and Public Safety の D. Fast からオンタリオ州リッチモンドヒルの Senes Consultants 社へ宛てた 1989 年の書簡

のフタル酸を放出しているプラント近辺の土壌中では、個別試料での最高濃度が 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  であり、一箇所での平均の最高値は 30  $\mu\text{g}/\text{kg}$  であった(Müller & Kördel, 1993)。

カナダの生物相で、フタル酸ブチルベンジルが最高濃度 1,470  $\text{ng}/\text{g}$  湿重量で検出された(ブリティッシュ・コロンビア州バウンダリー湾から得たカレイの一種 butter sole, *Isopsetta* [*Pleuronectes*] *isolepis* 中 ; Swain & Walton, 1990)。米国の生物相では、フタル酸ブチルベンジルが 182 箇所の STORET ステーションのうちの 3%で検出され、中央値の濃度は 2,500  $\text{ng}/\text{g}$  であった(Staples et al., 1985)。

## 6.2 ヒトの暴露量

米国カリフォルニア州の 125 の家庭で、日中と夜間に 2 種の 12 時間の室内空気試料が集められた。室内空気では、日中および夜間の濃度の中央値はそれぞれ 34 と 35  $\text{ng}/\text{m}^3$  であった。65 の家庭のサブセットで、戸外空気試料も集められた。戸外空気では、中央値(日中および夜間のサンプリングの場合)は方法の計測可能限界である 5.1  $\text{ng}/\text{m}^3$  よりも低かった。なお、90 パーセントは日中および夜間のサンプリングの場合に、それぞれ 5.3 と 6.7  $\text{ng}/\text{m}^3$  であった(California Environmental Protection Agency, 1992)。初期の試験で、フタル酸ブチルベンジル濃度の 1 と 20  $\text{ng}/\text{m}^3$  が米国の 2 地域のオフィス空気で報告されたが、外気には本化合物が検出されなかった(検出限界は報告されていない)(Weschler, 1984)。

1985~1994 年にカナダの 2 行政区の 300 箇所以上で行われた主として表層水上水道による飲料水調査で、フタル酸ブチルベンジルは 1991 年にわずか 1 試料のみに検出された(2.8  $\mu\text{g}/\text{L}$  ; 検出限界が 1~3  $\mu\text{g}/\text{L}$ )(D. Spink, personal communication, 1986; G. Halina, personal communication, 1994; A. Riopel, unpublished data, 1994, 1996)。

1985~1988 年の全食事量調査 total diet study においてカナダのオンタリオ州で購入されたおよそ 100 種の食料品(4 箇所のスーパーマーケットからものを通例単独にまとめたコンポジット試料)のうち、フタル酸ブチルベンジルはヨーグルトヨーグルト(0.6  $\mu\text{g}/\text{g}$ )、CHEDDAR チーズ(1.6  $\mu\text{g}/\text{g}$ )、バター(0.64  $\mu\text{g}/\text{g}$ )、クラッカー(0.48  $\mu\text{g}/\text{g}$ )のみに検出された(検出限界範囲は 0.005~0.5  $\mu\text{g}/\text{g}$  ; Page & Lacroix, 1995)。

英国の小売店で購入されて賞味期限までその包装のまま保存された食品の場合、フタル酸ブチルベンジルはチョコレートや砂糖菓子には検出されなかったが、焼きセイボリー(1.5  $\text{mg}/\text{kg}$ )、ミートパイ(4.8  $\text{mg}/\text{kg}$ )、サンドイッチ(14  $\text{mg}/\text{kg}$ )には検出された(MAFF, 1987)。英国の全食事量調査 total diet study におけるコンポジット(合せ)の脂肪性食物の保

存試料中に、フタル酸ブチルベンジルは生肉(0.09 mg/kg)、鶏肉(0.03 mg/kg)、卵(0.09 mg/kg)、ミルク(0.002 mg/kg)に検出された(MAFF, 1996a)。英国 5 都市の小売販売店から得た 15 銘柄の特殊調整粉乳のうち、59 の個別試料中の濃度は 0.004~0.25 mg/kg の範囲にあった(MAFF, 1996b)。

一般環境での間接暴露の例をここに示す。環境媒体中のフタル酸ブチルベンジルへの一般住民の暴露は、種々の媒体中の測定濃度と体重・消費パターンに対する基準値に基づいて推定が可能となる。関連データが入手できるため、カナダのデータに主に基づいて暴露が推定されている。しかしながら、他の諸国もできればここで概説しているのと同様のやり方で、各国のデータに基づいて総暴露量を推定するように奨励されている。英国で測定された食料品中の濃度に基づいて上に示されている推定量は、ここに例として挙げられている推定量よりも高いであろう。

空気(外気と室内空気の双方)、飲料水、土壌中のフタル酸ブチルベンジル濃度が報告されているが、それらの濃度が低いのでこれらの経路からの摂取は本質的に無視できる。一般住民に対する暴露推定量は、ほぼ完全に食品からの摂取推定量に基づいている。ここに示されている推定量は、カナダでの食料品で確認されたフタル酸ブチルベンジル濃度と、フタル酸ブチルベンジルが同定されなかった食品にはゼロまたは方法による検出限界での想定濃度に基づいている(各々、最小および最大推定量)。成人は 1 日に 15.8 m<sup>3</sup> の空気を呼吸し(Allan, 1995)、体重は 70 kg で、1 日に 1.4 L の水を飲み、1 日に 20 mg の土壌を摂取し、そして日常的に、13.61 g のバター、3.81 g のプロセスチェダーチーズ、1.54 g のヨーグルト、22.73 g の生鮮豚肉、3.45 g のクラッカーを食べる(Health Canada, 1994)と仮定されている。成人での推定摂取は 1 日当たり 2 µg/kg 体重であり、幼児と児童での摂取値は 3 倍近くも高くなっている。母乳で育った赤ん坊の場合の摂取を推定するにはデータが不十分である。

職業的環境におけるフタル酸ブチルベンジル濃度についての確認データは暴露推定根拠として不十分である。同様に、消費製品から暴露を推定するのにデータは不十分である。しかし、ここに示されている一般住民に対する暴露推定値における屋内空気濃度データが、消費製品による暴露の少なくとも部分的な割合を占めていることに留意しなければならない。

## 7. 実験動物およびヒトでの体内動態・代謝の比較

ヒトにおけるフタル酸ブチルベンジルの吸収、代謝、排泄に関してデータは確認されて

いなかった。

主にラットで経口投与して行われた限られた数の試験(Erickson, 1965; Kluwe, 1984; Eigenberg et al., 1986; Mikuriya et al., 1988; Elsisi et al., 1989)に基づくと、フタル酸ブチルベンジルは胃腸管および肝臓で対応するモノブチルエステルまたはベンジルエステルに容易に加水分解される。その後これらのフタル酸モノエステルは排泄物中に迅速(90% in 24 h)に排泄され、およその割合として尿中に 80%と糞便中に 20%排泄されるが、一試験結果は糞便への排泄割合が高投与量(およそ 2 g/kg 体重)で増大することを明らかにしている(Eigenberg et al., 1986)。モノブチルエステルが一般に最も高濃度に存在し、例えば、ラットにおけるフタル酸モノブチル対フタル酸モノベンジルの比は一試験で 5:3 であった(Mikuriya et al., 1988)。

## 8. 実験哺乳類および *in vitro*(試験管内)試験系への影響

### 8.1. 単回暴露

フタル酸ブチルベンジルの急性毒性は比較的低い。ラットの場合の経口 LD<sub>50</sub> の報告値は 2~20 g/kg 体重の範囲である(NTP, 1982; Hammond et al., 1987); ラットとマウスの双方で経皮 LD<sub>50</sub> 値 6.7 g/kg が報告されている(Statsek, 1974)。ラットの致死量または致死量近くで経口暴露したときの臨床症状には体重減少、無気力、白血球増加があった。病理組織検査が中毒性脾臓炎および鬱血性脳症、ミエリン変性、グリア細胞の増殖を伴う中枢神経系の変性損傷を明らかにした。

### 8.2 刺激作用および感作

バリデートされた国際的プロトコールに従って試験は行われていない。

フタル酸ブチルベンジル暴露は、腹腔内或いは腹部か足蹠への適用によるイニシエーション投与と、それに続く耳背面への最長で 15 日後のチャレンジ投与による一連の試験で、即時型或いは遅延型過敏症をマウスで引き起こさなかった。同様に、足蹠にイニシエーション投与され、次いで毛を剃られた腹部皮膚にチャレンジ投与を受けたモルモットで即時型或いは遅延型過敏症が生じなかった。フタル酸ブチルベンジルはウシ血清アルブミンを用いて評価されたときに検出可能な量のハプテン-タンパク複合体を形成しなかったが、皮内イニシエーションとフタル酸ブチルベンジル暴露(腹腔内)マウスの血清でマウスをチャレンジ(24 時間後に)した成績は明確ではなかった(Little & Little, 1983)。

フタル酸ブチルベンジルの刺激作用に関する初期の試験(結果が一貫性を示さなかった)の説明で報告されたデータは評価するには不十分である(Dueva & Aldyreva, 1969; Hammond et al., 1987)。Calley ら(1966)はウサギの背中にフタル酸ブチルベンジルを皮内注射し、次いで耳静脈にトリパンプルーを投与した。投与部位での血管外遊出トリパンプルーによって中等度の刺激が示された。

### 8.3 短期暴露

調べられたエンドポイント範囲がしばしば限定されていた経口投与による短期試験(生殖への影響やペルオキシゾームの増生に具体的に触れた試験を除いている。これらは他のところで触れられている。)において、ラットでの体重増加に対する一貫した影響が約 1,000 mg/kg 体重/日およびそれ以上の用量で認められ、時々餌摂取量の低下を伴った NTP, 1982; Hammond et al., 1987)。低用量で体重増加への若干の影響が観察されたが、そのパターンは一貫性に欠けていた。一試験において、480 mg/kg 体重/日の用量で 6 匹の雄ラット中 1 匹に精巣の微少変化が観察された(Bibra, 1978; Hammond et al., 1987<sup>4</sup>)。しかし一般的には、精巣への影響はもっと高用量でのみ観察された(すなわち、1,600 mg/kg 体重/日で萎縮症; Hammond et al., 1987)。6 週間の試験において、3,000 mg/kg 体重/日を暴露されたラットの神経系に対する有害な病理組織学的影響はなかったが、可逆的な臨床症状が認められた(Robinson, 1991)。

ラットでの吸入試験において、144 mg/m<sup>3</sup>に 4 週間暴露させたところ、血液検査、尿検査、血液生化学検査、病理組織検査への影響はなかった(Hammond et al., 1987)。濃度が 526 mg/m<sup>3</sup>では、体重増加率の減少と血清グルコースの低下の影響があった。同様の試験において、2,100 mg/m<sup>3</sup>への暴露は数匹の試験動物に死亡をもたらした。この場合、4 週間後に体重増加率の減少と脾臓および精巣の萎縮の影響があった(Hammond et al., 1987)。

### 8.4 長期暴露

プロトコールと影響濃度の詳述は重要な試験に限ってここに提示している。経口摂取による全ての重要な亜慢性・慢性試験に対する実験詳細と影響濃度を表 1 に示す。

---

<sup>4</sup> そこに記述されているいくつかの調査の全文の試験報告は著者達には入手可能であった。



表1 経口投与による亜慢性、慢性、生殖、発生試験における影響濃度

試験プロトコール	影響濃度 <sup>a</sup>	重要エンドポイント/コメント	出典
亜慢性暴露			
Charles River ラット (10 匹/性/群) 90 日間 混餌： 雄：0, 447, 1253 mg/kg 体重 雌：0, 462, 1270 mg/kg 体重	LOAEL (雄) = 1253 mg/kg 体重/日 NOEL (雌) = 1270 mg/kg 体重/日 (投与された最高用量)	体重、餌摂取量、器官重量、および精巣を除く 7 器官・組織のみの病理組織検査を含むエンドポイントに限定。	Hazleton Laboratories, 1958
F344/N ラット (10 匹/性/群) 13 週間 混餌概算摂取： 0, 80, 155, 315, 625, 1250 mg/kg 体重/日	LOAEL (雄) = 1250 mg/kg 体重/日 NOEL = 625 mg/kg 体重/日	精巣の病理組織学的変性と体重増加の抑制。調べられたエンドポイントは対照と高用量動物の体重増加と病理組織学的観察に限られた。	NTP, 1982
Sprague-Dawley ラット (10 匹/性/群) 3 ヶ月間 混餌概算摂取： 0, 188, 375, 750, 1125, 1500 mg/kg 体重/日	LOEL (雌) = 750 mg/kg 体重/日 NOEL = 375 mg/kg 体重/日	体重に対する肝重量比(雌)および腎重量比(雄)の有意な増大。病理組織学的変化なし。	Hammond et al., 1987
Wistar ラット (27~45 匹/性/群) (15~27 匹を全期間暴露) 3 ヶ月間 混餌概算摂取： 雄：0, 15, 381, 960 mg/kg 体重/日 雌：0, 171, 422, 1069 mg/kg 体重/日	LOAEL (雄) (膀胱) = 381 mg/kg 体重/日 LOEL (雌) = 171 mg/kg 体重/日 (投与された最低用量)	最も高い 2 用量群の雄で膀胱の病理組織学的変化。全用量群の雌で肝臓と盲腸の体重比が増大。雌では最も高い用量群のいずれも病理組織学的変化なし。	Monsanto Company, 1980a; Hammond et al., 1987
雄の F344 ラット (15/群) 26 週間 混餌概算摂取： 0, 30, 60, 180, 550 mg/kg 体重/日	LOEL = 550 mg/kg 体重/日 NOAEL = 180 mg/kg 体重/日	血液学的パラメータへの影響 (平均赤血球ヘモグロビン量と平均赤血球ヘモグロビン濃度の有意な上昇) および相対的肝重量の増加。 低濃度で血液学的パラメータの場合のみに一過性的変化	NTP, 1997a

		(NOAEL)。	
<p>ビーグル犬(雌雄各3匹)</p> <p>3ヶ月間</p> <p>混餌概算摂取</p> <p>またはカプセル(高用量群) :</p> <p>雄 : 0, 400, 1000, 1852 mg/kg 体重/日</p> <p>雌 : 0, 700, 1270, 1973 mg/kg 体重/日</p>	<p>NOAEL(雄)</p> <p>= 1852 mg/kg 体重/日</p> <p>NOAEL(雌)</p> <p>= 1973 mg/kg 体重/日</p> <p>(投与された最高用量)</p>	<p>餌摂取量の低下に関係した最高用量での体重増加率の低下。(体重は増加したが、カプセルによる投与2ヶ月間は対照に比べ抑制されていた)</p>	<p>Hammond et al., 1987</p>
<p>B6C3F<sub>1</sub>マウス(10匹/性/群)</p> <p>13週間</p> <p>混餌概算摂取 :</p> <p>0, 208, 403, 819, 1625, 3250 mg/kg 体重/日</p>	<p>LOEL(雄)</p> <p>= 208 mg/kg 体重/日</p> <p>LOEL(雌)</p> <p>= 1625 mg/kg 体重/日</p>	<p>体重減少(統計的有意性は明記されていない)、しかし病理組織学的変化なし; 餌摂取量は報告されていない。</p> <p>調べられたエンドポイントは対照と高用量群の体重増加率、臨床的な観察、病理組織検査に限られた。</p>	<p>NTP, 1982</p>
慢性暴露			
<p>F344/Nラット(60匹/性/群)</p> <p>2年間</p> <p>混餌概算摂取 :</p> <p>雄 : 0, 120, 240, 500 mg/kg 体重/日</p> <p>雌 : 0, 300, 600, 1200 mg/kg 体重/日</p>	<p>LOEL(雌)= 300 mg/kg 体重/日</p> <p>LOEL(雄)= 120 mg/kg 体重/日</p>	<p>腎症発生率の増大(雌の全ての用量群で増加)。中間期屠殺時に雄の全ての用量群で相対的腎重量が増加(最終屠殺時に測定されず。高用量で、雌雄共に尿管色素沈着の重篤度が増大)。</p>	<p>NTP, 1997a</p>
<p>B6C3F<sub>1</sub>マウス(50匹/性/群)</p> <p>103週間</p> <p>混餌概算摂取 :</p> <p>0, 780, 1560 mg/kg 体重/日</p>	<p>LOEL = 780 mg/kg 体重/日</p>	<p>体重増加率の減少(統計的有意性は明記されず)。調べられたエンドポイントは臨床症状、体重、病理組織検査に限られた。</p>	<p>NTP, 1982</p>
生殖・発生試験			
<p>RIVM繁殖WUラット</p> <p>(10匹/性/群)</p> <p>交配前14日間と交配中(OECD 421 - 生殖・発生審査の複合プロトコール)</p>	<p>LOAEL = 1000 mg/kg 体重/日</p> <p>NOAEL = 500 mg/kg 体重/日</p>	<p>最高用量で、体重増加率の低下、餌摂取量の変動、精巣と精巣上体重量の減少、精巣の変性(雄)。</p> <p>最高用量で、体重増加率の低下と餌摂取量への影響; 生殖指標</p>	<p>Piersma et al., 1995</p>

<p>コーン油で強制経口投与： 0, 250, 500, 1000 mg/kg 体重/日</p>		<p>に対する有害影響(雌)。 500 mg/kg 体重/日の用量で認められた唯一の影響は新生児体重の一過性減少(1日目)。</p>	
<p>雄の F344 ラット(10 匹/群) 14 日間 混餌概算摂取： 0, 312.5, 625, 1250, 2500 mg/kg 体重/日</p>	<p>LOAEL = 312.5 mg/kg 体重/日</p>	<p>全ての用量で用量に相関する腎臓と肝臓重量の増加；腎臓の絶対重量は 2 種の最低用量で増加、腎臓の絶対重量は 2 種の最高用量で減少。また、全ての用量レベルで近位尿細管変性と胸腺の病理組織学的変化も観察されたが、後者は変化が微弱であって用量依存性とは見なされず。最高濃度のときのみ、肝臓、精巣、精巣上体、精嚢、前立腺に対する病理組織学的影響が観察された。</p>	<p>Kluwe et al., 1984; Agarwal et al., 1985</p>
<p>雄の F344/N ラット(15 匹/群) 交配前の 10 週間(修正版の交配プロトコール) 混餌概算摂取 : 0, 20, 200, 2200 mg/kg 体重/日</p>	<p>NOEL = 20 mg/kg 体重/日 LOAEL = 200 mg/kg 体重/日 (用量間隔がこの試験では良くないことに留意すること)</p>	<p>2 種の最高用量レベルで用量に相関する精巣上体内精子数の有意な減少。最高用量(2200 mg/kg 体重/日)だけで精液過少の病理組織学的証拠と受胎率の低下。</p>	<p>NTP, 1997a</p>
<p>Wistar ラット(12 匹の雄/群、24 匹の雌/群) 1 世代生殖試験 混餌概算摂取： 雄：0, 108, 206, 418 mg/kg 体重/日 雌：0, 106, 217, 446 mg/kg 体重/日</p>	<p>生殖への影響： NOAEL(雄)= 418 mg/kg 体重/日 NOAEL(雌)= 446 mg/kg 体重/日 (投与された最高用量)  親への影響： NOEL(雄)= 418 mg/kg 体重/日 NOAEL(雌)= 217 mg/kg 体重/日 LOEL(雌)= 446 mg/kg 体重/日</p>	<p>生殖機能と出生児の発生への影響なし。  最高用量で、有意な肝臓の相対重量の増加と餌摂取量・体重の減少(雌)。</p>	<p>TNO Biotechnology and Chemistry Institute, 1993</p>
<p>交配前 2 週間、交配・妊娠中、出産後 22 日までフタル酸ブチルベンジルを 0, 1000 µg/L の濃度で飲</p>	<p>精巣重量および精子生産効率の低下は、Ashby ら (1997a) の他系統のラットを用いた同様</p>	<p>用量-反応は検討されなかった。</p>	<p>Sharpe et al., 1995</p>

水投与(およそ 126~366 µg/kg 体重/日と推定)した雌の Wistar ラット(個体数は明記されていない)の出生児の精巣に対する影響試験。	のデザインの試験で再現されず。		
妊娠・授乳期間中にフタル酸ブチルベンジルの 0, 1000 µg/L 濃度で飲水暴露(およそ 183 µg/kg 体重/日と推定)させた雌の Alpk:AP <sub>1</sub> SD ラット(n = 19)の雌雄の出生児の生殖器系への影響試験。	雄の出生児で出生後 90 日目に絶対的・相対的肝重量の可逆的な増加	用量-反応は検討されなかった。	Ashby et al., 1997a
Sprague-Dawley ラット (30 匹の雌/群) 妊娠 6~15 日 混餌概算摂取: 0, 420, 1100, 1640 mg/kg 体重/日	NOAEL(母体・出生児) = 420 mg/kg 体重/日 LOAEL(有意な母体影響と最小発生影響) = 1100 mg/kg 体重/日	中および高用量レベルで母体毒性が明らかであった(母体体重増加率の減少、相対的肝重量の増加、摂餌量・飲水量の増加)。	NTP, 1989; Price et al., 1990
Swiss albino マウス (30 匹の雌/群) 妊娠 6~15 日 混餌概算摂取: 0, 182, 910, 2330 mg/kg 体重/日	NOAEL(母体・発生影響) = 182 mg/kg 体重/日 LOAEL(母体・発生影響) = 910 mg/kg 体重/日	一腹当たりの妊娠後期死亡胎児・非生存着床の割合の増大、一腹当たりの生存胎児数の減少、奇形胎児を有する同腹の割合増大、一腹当たりの奇形胎児の割合増大。 2 種の最高用量での母体体重増加率の減少; 最高用量で母獣の相対的腎臓・肝重量の増加。	NTP, 1990; Price et al., 1990
Wistar ラット (15~19 匹の雌/群)、 妊娠 0~20 日 混餌概算摂取: 180, 375, 654, 974 mg/kg 体重/日	LOAEL(母体影響) = 654 mg/kg 体重/日 NOEL(胚・胎児毒性) = 654 mg/kg 体重/日 375 と 654 mg/kg 体重/日で一腹当たりの生存胎児数の有意な減少(一般的ではないデザインの試験で妊娠 0~20 日の投与)(母体 LOEL)	3 種の最高用量(受胎子宮に対して調整されたときは 2 種の最高用量だけが有意)で母体体重増加率および餌摂取量が用量依存性に有意に低下した。 これらの研究者達は追加試験として、混餌または強制経口投与で種々の妊娠期間に 500 mg/kg 体重/日以上を投与して出生児	Ema et al., 1990

		での影響を調べたが、影響濃度に関する追加情報とはなっていない。	
ペルオキシゾームの増生			
F344 ラット (5 匹/性/群) 21 日間 混餌概算摂取： 雄：0, 639, 1277, 2450 mg/kg 体重/日 雌：0, 679, 1346, 2628 mg/kg 体重/日	LOEL(雄)= 639 mg/kg 体重/日 LOEL(雌)= 679 mg/kg 体重/日 (投与された最低用量)	雌雄で肝臓および腎臓の相対的 重量増加；雄ではシアン非感受 性パルミトイル-CoA 酸化の増 大とラウリン酸 11-および 12- 水酸化酵素活性の増大	BIBRA, 1985
雌の F344/N ラット(5、10 匹) 1, 12 ヶ月間 混餌概算摂取： 300, 600, 1200 mg/kg 体重/日	LOEL = 300 mg/kg 体重/日 (投与された最低用量)	ペルオキシゾーム増生の増大 (カルニチンアセチルトランス フェラーゼ活性)	NTP, 1997a

<sup>a</sup> NOEL =無影響量；NOAEL = 無毒性量；LOEL = 最小影響量；LOAEL =最小毒性量。

#### 8.4.1 亜慢性暴露

Charles River ラットでの初期の試験のプロトコールには、体重、臨床症状、器官重量の検査、および限定した病理組織検査(肝臓、脾臓、腎臓、副腎、小腸、大腸)が含まれていた(Hazleton Laboratories, 1958)。認められた影響は最高用量での雄の体重増加率の減少だけであった(1,253 mg/kg 体重/日)。

F344 ラットでの国家毒性プログラム(NTP)亜慢性(13 週間)経口投与の用量設定バイオアッセイにおいて、体重と臨床症状の検査、および対照と高用量動物の病理組織検査の時に認められた有害作用は最高用量(1,253 mg/kg 体重/日)での体重増加の減少と精巣変性(変性の性状は明記されていない)のみであった(NTP, 1982)。

雌雄の Sprague-Dawley ラットにフタル酸ブチルベンジルが混餌で3ヶ月間、用量を0、188、375、750、1,125、1,500 mg/kg 体重/日で投与された(Hammond et al., 1987)。調べられたエンドポイントには、体重増加率、血液検査、尿検査、病理組織検査(対照と高用量群のみ)が含まれていた。剖検または病理組織検査の時に、本化合物に関係した病変は認められなかった。雌では、体重に対する肝臓重量比の増大が 750 mg/kg 体重/日以

上の用量で有意であった。雄では、その増大は 1,125 mg/kg 体重/日以上 の用量で有意であった。雌では体重に対する腎臓重量比に変化はなかったが、雄では 750 mg/kg 体重/日以上 の用量で有意な増大があった。

亜慢性の混餌試験は Wistar ラットでも行われ(Monsanto Company, 1980a; Hammond et al., 1987)、3 ヶ月間の投与量は雄で 0、151、381、960 mg/kg 体重/日、雌では 0、171、422、1,069 mg/kg 体重/日であった。体重と餌摂取量に基づくフタル酸ブチルベンジルの摂取量が試験期間中に 4 日間隔で計算された。観察所見には、高用量の雄で軽度の貧血および中・高用量の雄で尿 pH の低下があった。最高用量で餌摂取量の減少が明らかではなかったことから、それらの群における体重増加の低下は化合物に関連したものであった可能性が示唆された。体重に対する肝臓重量比は、雌では全ての投与濃度で、雄では最高投与濃度で有意に増大した。体重に対する腎臓重量比の有意な増大が、中・高用量の両性で用量依存性に起こった。体重に対する盲腸重量比は雄で影響されなかったが、雌では全ての投与濃度で用量依存性に増大した。肉眼的病理学的病変は中・高用量の雄の肝臓上の発赤発生率の増大に限られていた。脾臓の病理組織学的病変が中・高用量の雄で観察され、脾臓細胞の空胞化と脾臓周囲鬱血を伴った脾臓肥大が見られた。高用量の雄の肝臓には細胞壊死の小さな領域があった。雌の場合には病理組織学的病変が記述されていなかった。雄のすい臓での病理組織学的影響に基づくと、最小毒性量(LOAEL)は 381 mg/kg 体重/日になる。全ての用量での肝臓と盲腸の体重比の増大に基づき、雌での最小影響量(LOEL)は 171 mg/kg 体重/日となる(雄での無影響量 NOEL は 151 mg/kg 体重/日である)。

雄の F344 ラットにおける 6 ヶ月の混餌試験(NTP, 1997a)で、血液学的パラメータへの影響は 550 mg/kg 体重/日で報告されていた。180 mg/kg 体重/日では、血液学的パラメータの一過性の変化のみが報告されていた。

イヌでの 3 ヶ月の混餌試験(Hammond et al., 1987)で、体重増加率の低下が最高用量(雄と雌でそれぞれ 1,852 と 1,973 mg/kg 体重/日)での餌摂取量の減少と関連していた。

マウスでの 90 日試験において、雄は 208 mg/kg 体重/日以上で体重増加率の低下があったが、病理組織学的影響は認められず、餌摂取量は報告されていなかった(NTP, 1982)。エンドポイントには臨床観察、体重、病理組織検査(対照と高用量群)が含まれていた。

一つの亜慢性吸入バイオアッセイが確認されたが、そこでは雌雄各 25 匹の Sprague-Dawley ラットよりなる群が 0、51、218、789 mg/m<sup>3</sup>の濃度に 1 日 6 時間、週に 5 日、総暴露回数 59 回の条件で試験されていた。調べられたエンドポイントは、器官重量変化および対照と高用量群の病理組織検査に限定されていた(Monsanto Company,

1982a; Hammond et al., 1987)。中間期屠殺時にのみ測定された腎臓重量の増大に基づいて、最小影響濃度 LOEL の 218 mg/m<sup>3</sup> が雄性ラットの場合に報告されていたが、いずれの群においても用量相関性の病理組織学的変化は認められなかった。無影響濃度 NOEL は 51 mg/m<sup>3</sup> であった。

#### 8.4.2 慢性暴露および発がん性

発がん性のバイオアッセイが F344 ラットで NTP (1982) により行われた。フタル酸ブチルベンジルが 0、6,000、12,000 ppm 濃度(各々 0、300、600 mg/kg 体重/日<sup>5</sup>)の混餌により、ラット 50 匹/性/群に投与された。雌は 103 週間暴露された。生存率が良くなかったため、全ての雄は 29~30 週に屠殺された。試験のこの部分は後で報告された(NTP, 1997a)。

雌のみが病理組織学的に検査された。単核細胞白血病の発生率が高用量群で増大した( $P = 0.011$ ) ; 傾向は有意であった( $P = 0.006$ )。 (対照、低用量、高用量の各群の発生率はそれぞれ 7/49、7/49、18/50 であった。) 既存対照データと比較すると、高用量群の発生率と全般的傾向は有意にとどまっていた(それぞれ  $P = 0.008$  と  $P = 0.019$ )。フタル酸ブチルベンジルは「雌の F344/N ラットに対し単核細胞白血病の発生率の増大をもたらしており、おそらく発がん性を示す」と NTP は結論した(NTP, 1982)。

しかしながら、これらの結果は NTP (1997a) によって最近完了した F344/N ラットでの 2 年間の混餌試験で再現されなかった。平均の 1 日投与量(著者らの報告による)は、雄では 0、120、240、500 mg/kg 体重/日、雌では 0、300、600、1,200 mg/kg 体重/日であった。プロトコールには定期的な血液学的評価・ホルモン検査と 15 ヶ月の中間期屠殺が含まれていた。

暴露群と対照群の間で生存率に差異はなかった。高用量の雌での 6 と 15 ヶ月目および期間満了期の軽度のトリヨードチロニン濃度の低下は非甲状腺性障害に関連していると思なされた。血液学的パラメータの変化は散発的で軽微であった。このバイオアッセイにおいて、以前のバイオアッセイ(NTP, 1982)で報告されたような単核細胞白血病の発生率の雌ラットでの増大はなかった。しかし、以前のバイオアッセイで発生が認められた暴露濃度(600 mg/kg/体重/日)は両試験に共通していた。

15 ヶ月の中間期屠殺時に、600 mg/kg 体重/日投与の雌の右腎臓の絶対重量および全ての暴露雄の右腎臓の相対重量は対照よりも有意に大きかった。高用量の雄と雌での尿細管

---

<sup>5</sup> 換算係数 ; 食品中 1 ppm = 0.05 mg/kg 体重/日 (Health Canada, 1994)。

色素沈着の重篤度は、15 ヶ月と 2 年の双方で対照の場合よりも大きかった。腎臓の鉍質沈着の発生率は 2 年目の低・高用量雌では対照の場合よりも有意に少なく、暴露雌の全ての群で重篤度は低下した。腎症の発生率は暴露雌の全ての群で有意に増加した(対照、300、600、1,200 mg/kg 体重/日の群はそれぞれ 34/50、47/50、43/50、45/50)(11.1.2 節の表 3 を参照)。移行上皮過形成の発生率(対照、300、600、1,200 mg/kg 体重/日の群はそれぞれ 0/50、3/50、7/50、4/50)は 600 mg/kg 体重/日で有意に増大した。

最終の剖検時に、高用量の雄での膵臓の腺房細胞腺腫(対照、120、240、500 mg/kg 体重/日の群はそれぞれ 3/50、2/49、3/50、10/50)および膵臓の腺房腺腫またはがん腫(両方合わせて)(対照、120、240、500 mg/kg 体重/日の群はそれぞれ 3/50、2/49、3/50、11/50)の発生率は対照の場合よりも有意に大きく、そして NTP の 2 年間の給餌試験での既存対照における発生率を超えていた。一例のがん腫が高用量の雄で観察されたが、この新生物は既存対照でそれまで認められたことはなかった。高用量の雄の膵臓腺房細胞の限局性過形成発生率も対照の場合より有意に大きかった(対照、120、240、500 mg/kg 体重/日の群はそれぞれ 4/50、0/49、9/50、12/50)。二例の膵臓腺房細胞腺腫が高用量の雌で認められた。

2 年目の雌での膀胱の移行上皮性乳頭腫の発生率は、対照、300、600、1,200 mg/kg 体重/日の群はそれぞれ 1/50、0/50、0/50、2/50 であった。

著者等は膵臓の腺房細胞腺腫および腺房細胞腺腫またはがん腫(両方合わせて)の発生率の増大に基づき、雄ラットでは「ある程度の発がん性の証拠」があると結論した。膵臓の腺房細胞腺腫および膀胱の移行上皮性乳頭腫の発生率のわずかな増大であったことから、雌ラットでは「発がん性の明確でない証拠」になった。

標準的な NTP のバイオアッセイ条件下の他に、食餌制限を適用するプロトコール下で化学薬品を評価したときの結果を比較した試験の技術報告書を NTP (1997b)は公表している。化学薬品が誘発する慢性毒性と発がん性に対するバイオアッセイ感度への食餌制限の影響評価並びに体重整合対照群のバイオアッセイ感度への影響評価を行うように実験が計画されていた。フタル酸ブチルベンジルがそのプロトコールに含まれていた。その結果は下記のように要約されていた。

「自由給餌対照群および体重整合対照群に比べ、フタル酸ブチルベンジルは自由給餌の雄性ラットでの膵臓腺房細胞新生物の発生率増大をもたらした。2 年後に、この変化は食餌制限プロトコールにおけるラットで起こらなかった。また、フタル酸ブチルベンジルは 32 ヶ月の食餌制限プロトコールにおける雌ラットで膀胱新生物



の発生率増大をもたらした。膀胱新生物の発生率は2年プロトコールにおける雌ラットで有意に増大しなかったため、体重ではなくて、試験期間が発がん性検出の主要な要素であることを示唆している。」

B6C3F<sub>1</sub> マウスの50匹/性/群がフタル酸ブチルベンジルの給餌により0、6000、12,000 ppm(0、780、1,560 mg/kg 体重/日<sup>6</sup>)の濃度で103週間暴露された(NTP, 1982)。およそ35の組織が病理組織学的に検査された。本化合物関連の唯一の暴露徴候は雌雄における用量依存的体重減少(統計的有意性は明記されていない)であった。生存率は影響されず、本化合物に関連する新生物の発生率増大はなかった。なお、新生物以外の変化は全てがB6C3F<sub>1</sub> マウスの場合の発生率の正常範囲内にあった。本バイオアッセイ条件下で、フタル酸ブチルベンジルの「B6C3F<sub>1</sub> マウスの雌雄何れにも発がん性はない」とNTPは結論した。

#### 8.5 遺伝毒性と関連エンドポイント

フタル酸ブチルベンジルでのエームス試験の(少数の)公表報告において、結果は陰性であった(Litton Bionetics Inc., 1976; Rubin et al., 1979; Kozumbo et al., 1982; Zeiger et al., 1982, 1985)。陰性結果はマウスのリンパ腫試験でも報告されていたが(Litton Bionetics Inc., 1977; Hazleton Biotechnologies Company, 1986), although equivocal findings have also been published (Myhr et al., 1986; Myhr & Caspary, 1991)、明確でない知見(Myhr et al., 1986; Myhr & Caspary, 1991)も公表されていた。Balb/c-3T3細胞のin vitro(試験管内)形質転換試験(Litton Bionetics Inc., 1985)で、結果は陰性であった。チャイニーズハムスター卵巣細胞における染色体異常および姉妹染色分体交換試験で(Galloway et al., 1987)、活性化を行わない姉妹染色分体交換の一試験では陽性傾向がわずかにあったが、姉妹染色分体交換や染色体異常の陽性結果の確実な証拠はなかった。

マウスのリンパ腫試験(Myhr et al., 1986; Myhr & Caspary, 1991)と染色体異常試験(Galloway et al., 1987)の結果ははっきりしていない。マウスのリンパ腫試験に対して、「変異コロニーの増加が沈殿を起こさせた濃度で処理された培養のS9非存在下で観察されているが、そのような反応は実験の質的管理パラメータにより有効とは見なされない。」とNTPは結論した。しかし、数件の試験で認めた用量・反応を(繰返し試験は陰性ではあるが)、特に繰返し試験結果との不一致のゆえに、誤りとして退けるのは難しい。S9非存在下での繰返し試験(n=5)で、一ケースだけに活性の限られた証拠があった。しかし、フタル酸ブチルベンジルの2回目の試験では80 nL/mL濃度で陽性であったが、3回目の試験では

---

<sup>6</sup> 換算係数；食品中1 ppm=0.13 mg/kg 体重/日 (Health Canada, 1994)。

30 nL/mL以上の濃度で毒性が出た。小さなコロニー突然変異体およびチャイニーズハムスター卵巣細胞損傷率の一貫性のない増大は、弱い染色体異常誘発活性を示しているのかもしれない、そしてこれは適切に行われた試験での正確な確認を保証するものである。

キイロショウジョウバエ *Drosophila melanogaster* での伴性劣性致死誘発試験に対し陰性反応が報告されていた(Valencia et al., 1985)。最近、NTP (1997a)は姉妹染色分体交換および染色体異常誘発のマウス骨髄試験の要約結果を公表しており、反応は弱く、姉妹染色分体交換試験は繰り返されていなかった。これらの両反応はいずれも統計的に有意ではあるが、小さくて、ただ弱い染色体異常誘発活性を示していた。Ashby ら(1997a)はラットでの小核試験で陰性結果を報告していた。

## 8.6 生殖毒性および発生毒性

プロトコールと影響濃度の詳述は重要な試験に限ってここに提示している。経口摂取による全ての重要な生殖および発生試験に対する実験詳細と影響濃度を表1に示す。

生殖への影響に関して、経口による反復投与毒性試験で、精巣重量の減少と精巣での病理組織学的影響が認められたが、その場合の用量は、例えば腎臓や肝臓の体重比の変動或いは膵臓または腎臓での病理組織学的影響というような他の影響をもたらす用量よりも多いときだけであった。ラット精巣での微少な病理組織学的影響が 480 mg/kg 体重/日の用量で 6 匹中 1 匹において認められた短期の強制経口投与試験(対照データは示されず、統計学的解析もなし)(Hammond et al., 1987)を除いては、精巣の萎縮や変性は 1,250 mg/kg 体重/日を超える用量でのみラットで認められた(NTP, 1982, 1997a; Hammond et al., 1987)。生殖・発生審査の複合プロトコールにおいて、1,000 mg/kg 体重/日の用量で体重増加率の低下、餌摂取量の変動、精巣と精巣上体重量の減少、精巣の変性が雄に生じた。この用量の雌では、体重増加率の低下、餌摂取量への影響、生殖指標に対する有害影響が生じた。新生児体重の一過性減少を除いては、500 mg/kg 体重/日の用量で親世代や出生児に影響がなかった(Piersma et al., 1995)。

雄の Fischer 344 ラットでフタル酸ブチルベンジルの生殖への影響が NTP によって調べられた(Kluwe et al., 1984; Agarwal et al., 1985)。10 匹の雄よりなる群に混餌で 14 日間、0、0.625、1.25、2.5、5.0%(0、312.5、625、1250、2,500 mg/kg 体重/日<sup>7</sup>)が投与された。プロトコールには、内分泌性ホルモンの測定、および脳、肝臓、腎臓、脾臓、甲状腺、胸腺、精巣、精巣上体、前立腺、精囊、および腸間膜リンパ節の病理組織検査が含ま

---

<sup>7</sup> 換算係数；食品中 1 ppm=0.05 mg/kg 体重/日 (Health Canada, 1994)。

れていた。骨髄も調べられた。

この試験期間中に死亡例はなかった。最高用量の 2 群で体重が減少した。実験期間を通して、最高用量群で餌摂取量が一貫して低下していた。精巣、精巣上体、前立腺、および精囊の絶対重量が、2 種の最高用量レベルで用量依存性に減少し、そして「全身性組織萎縮 generalized histological atrophy」と付随して起こっていた。著者らは、用量と精巣、精囊、前立腺の形態学的変化の重篤度との間の「明らかな相関性」に注目していた(ただし、変化は 2 種の最高用量レベルでのみ起こっていた)。同様に、精巣上体への影響は最高用量の 2 群でのみ認められた。

肝臓の絶対重量は 2 種の最低用量で増加し、最高用量で減少した。相対重量は全ての暴露濃度で用量依存性に増加した。病理組織学的変化(軽度の多病巣性慢性肝炎)は最高用量の場合のみ記述されていた。腎臓の絶対重量も 2 種の最低用量で増加し、2 種の最高用量で減少した。相対重量は全ての暴露濃度で用量依存性に増加した。近位尿細管変性が全ての用量レベルで観察された。胸腺の重量は 2 種の最高用量レベルで用量依存性に減少した。病理組織学的変化が全ての用量群で記述されていたが、萎縮は最高用量群でのみ認められていた。絶対的または相対的な下垂体重量には影響がなく、甲状腺、下垂体、脾臓、リンパ節にも形態学的変化はなかった。これらの器官の病理組織学的観察に対して、統計分析は示されていなかった。

血漿テストステロンが最高用量で低下した。卵胞刺激ホルモンが 2 種の最高用量レベルで用量依存性に増加した。黄体形成ホルモンは最低用量と 2 種の最高用量で増加したが、高用量では試料数が限られていた。赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン、平均赤血球容積、白血球数のような血液学的パラメータに対する影響は見られなかった。プロトロンビン時間によって測定された血液凝固能には有意な影響がなかった。骨髄細胞数が 2 種の最高用量で減少した。

最低用量(312.5 mg/kg 体重/日)で、肝臓と腎臓の絶対的および相対的のいずれもが有意に増加した。全ての暴露濃度で近位尿細管変性が観察された。限局性の胸腺髄層出血(最小重篤度)が全てのフタル酸ブチルベンジル暴露群の少数例の動物で認められたが、発生率は用量に関連していなかった。これらの観察に基づき、肝臓と腎臓に対する影響に対しては、最小毒性量 LOAEL が 312.5 mg/kg 体重/日となっている。

雄の F344/N ラット(15 匹/群)が 10 週間フタル酸ブチルベンジルを混餌で投与され、それからそれぞれの雄は 2 匹の非暴露の雌に交配した(NTP, 1997a)。混餌濃度は 0、300、2800、25,000 ppm と比較的広く間隔をあけられ、著者らにより 0、20、200、2,200 mg/kg

体重/日に相当すると報告されていた。高用量群の最終体重と体重増加率は対照群よりも有意に低かった。血液学的パラメータの微少な変化が高用量群に認められた。高用量群(2,200 mg/kg 体重/日)では、前立腺と精巣の絶対的および相対的重量のいずれもが有意に減少した。(この群でその他の器官重量が低いのは平均体重が低いためであった)高用量で認められたその他の影響には、精細管精上皮の変性および右精巣上体尾、右精巣上体、右精巣の有意な重量減少があった。精巣上体内精子数が 2 種の最高用量で用量依存性に低下した。しかし、精液過少の病理組織学的証拠と受胎率の低下が最高用量だけで認められた。高用量雄と交配した 30 匹の雌のうちの 10 匹は精子の存在が見られたが、剖検時にそれらはいずれも妊娠していなかった。受胎率が高用量で有意に低かった。2 種の低用量で、母獣体重、母獣の臨床観察、産児データには暴露が関係した影響は認められなかった。2 種の最高用量での有意で用量依存的精巣上体内精子数の減少および最高用量での生殖に対する関連影響に基づき、無影響量 NOEL として 20 mg/kg 体重/日が策定される(最小毒性量 LOAEL= 200 mg/kg 体重/日)。

濃度が 0.2、0.4、0.8%のフタル酸ブチルベンジル(雄には 108、206、418 mg/kg 体重/日；雌には 106、217、446 mg/kg 体重/日)が交配前に雄には 10 週間、雌には 2 週間、混餌投与された。2 回の産児が 1 世代で生み出され、生殖、妊娠、出生児の発達に有害影響は認められなかった(TNO Biotechnology and Chemistry Institute, 1993)。

Sharpe ら(1995)は、雄の出生児に対する妊娠期および授乳期のフタル酸ブチルベンジル暴露の影響を判定するために、飲料水を介してフタル酸ブチルベンジルの単一用量濃度を妊娠 Wistar ラットに投与した。母獣は交配前の 2 週間と離乳するまでの妊娠期間中暴露された。その後この手順が同じ母獣について繰り返され、観察が第 2 回の産児についても行われた。6 匹の被験動物における飲料水摂取量に基づいて、フタル酸ブチルベンジルの摂取量は、出生後の 1~2 日から 20~21 日はそれぞれ、126 から 366  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日と推定された。90~95 日目に調べられたフタル酸ブチルベンジル暴露動物で、1 日当たりの精子産生量が有意に低下した。ジエチルスチルベストロール(DES)を飲料水に溶解して 100  $\mu\text{g}/\text{L}$  を投与された陽性対照群の精子産生量も低下した( $P < 0.01$ )。なお、陰性対照群(オクチルフェノールポリエトキシレート 1,000  $\mu\text{g}/\text{L}$  を投与)は評価されなかった。著者らがヒトへの影響の関連性を疑問視したのは、関連性には詳細な用量反応データおよび雄ラットでの投与された化学物質の実濃度の測定が必要であろうと考えられたからである。なおその上に、これらの結果は Sharpe ら(1995)により報告された雄の出生児に対する影響調査での結果とは異なっている。

Ashby ら(1997a)は Alpk:APiSD ラットを妊娠・授乳期間中に、フタル酸ブチルベンジル 1,000  $\mu\text{g}/\text{L}$  で飲水投与または 50  $\mu\text{g}$  DES/ $\mu\text{g}/\text{L}$  で飲水投与(陽性対照)した。陰性対照は

エタノール 100  $\mu\text{L}/\text{L}$  で飲水投与した。フタル酸ブチルベンジルの 60%が 24 時間以内にプラスチック製の飲料水ボトル面に吸着されるのを著者らは測定(Ashby et al., 1997b)していたので、ガラス製の飲料水ボトルが実験で用いられた。総暴露量はフタル酸ブチルベンジルが 183  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日で、DES は 8.6  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日であったと著者らは報告している。出生後 90 日または出生後 137 日目のいずれでも、被膜剥離後の右精巣重量、総精子数(右精巣)、右精巣グラム当たりの精子数、右精巣上体尾中の総精子数には影響がなかった。著者らは、これらの結果と Sharpe ら(1995)らにより報告された結果との対比に注目していた<sup>8</sup>。

母獣暴露に関するこれらの試験結果には有意な差異あったことに留意しなければならない。Sharpe ら(1995)の試験では、母獣は交配前の 2 週間と妊娠および離乳期間中暴露され、次いでまた交配前の 2 週間、妊娠期間中、授乳期間中暴露された。Ashby ら(1997a)による試験では、母獣は妊娠期間と授乳期間中のみ暴露された。

フタル酸ブチルベンジルはヒトの乳腺細胞のがん細胞を用いて *in vitro*(試験管内)で調べるとエストロゲン類似作用があったが(Jobling et al., 1995; Soto et al., 1995; Meek et al., 1996)、酵母細胞における結果は陽性(Coldham et al., 1997; Harris et al., 1997)と陰性の両方であり、陰性結果はフタル酸ブチルベンジルとその主な代謝物の両方で見られた(Gaido et al., 1997)。しかし、その 2 件の試験(Coldham et al., 1997; Harris et al., 1997)では投与濃度が明らかでなかったことに留意しなければならない。フタル酸ブチルベンジルあるいはその代謝物のフタル酸モノブチルベンジルとフタル酸モノベンジルは、*in vivo*(生体内)試験でラット(Monsanto Europe SA, 1995a, 1996a)やラット・マウス(Monsanto Europe SA, 1995b, 1996b)で子宮肥大作用がなかった。マウスでの急性 *in vivo*(生体内)試験(子宮血管透過性亢進の刺激作用)(Milligan et al., 1998)でエストロゲン様作用はなかった。

混餌投与によるフタル酸ブチルベンジルの発生毒性がラットとマウスを用いた NTP の試験(NTP, 1989, 1990; Price et al., 1990)、および混餌と強制経口投与による Ema ら(1990, 1991a,b,c, 1993, 1994, 1995)の一連の研究でよく検討されている。一般に、フタル酸ブチ

---

<sup>8</sup> 「Sharpe らの知見の再現性(およびさらに詳しい検討)を研究する…… 子宮内や授乳期に飲料水のフタル酸ブチルベンジルで暴露された Wistar ラットにおける生殖系の発達に関連した」ためのプロトコールが設計された実験をオランダ応用科学研究機関栄養食品研究所 TNO Nutrition and Food Research Institute (1997) が施行していると言及されている。この研究のデータはまだ公表されていない。

ルベンジルの発生毒性影響は有意な母体毒性を誘起する用量レベルでのみ認められている。しかし、ペア・フィーディング pair feeding 試験(訳注：食餌量を同量になるように調節して試験する)の場合は、高用量で認められた奇形は母体毒性に完全には帰せられなかった(Ema et al., 1992)。ラットでの適切に行われた NTP(1989)試験において、1,100 mg/kg 体重/日の用量で母獣には有意な影響があったが、出生児に対する影響は極微であった。最高用量(1,640 mg/kg 体重/日)で、腰肋の痕跡状過剰肋骨の発生頻度が増大した。妊娠の全 21 日間を含む種々の期間に、フタル酸ブチルベンジルをラットに混餌投与した Ema らによる試験結果は同様であった。母体・発生毒性に対する無毒性量(NOAEL)はマウスでの NTP (1990)試験においてはもっと低かった(182 mg/kg 体重/日)が、主にこれは広い用量間隔を採っているからであって、母体への影響(体重増加率の低下)と発生への影響が 910 mg/kg 体重/日で認められている。910 と 2,330 mg/kg 体重/日で、一腹当たりの奇形胎児の割合が有意に増大していた。Ema ら(1998)は、偽妊娠ラットの 0~8 日に 750 mg/kg 体重およびそれ以上を投与して、子宮脱落膜細胞増殖の有意な低下を認めた。入手できる試験には機能的影響が検討されていない。

フタル酸ブチルベンジルの代謝物は精巣に対してフタル酸ブチルベンジルと類似の影響をもたらしたが、この影響は代謝物のモノブチルエステルの方が強かった(Mikuriya et al., 1988)。同様に、フタル酸ブチルベンジル代謝物の母体毒性が現れる用量で観察された新生児における影響プロファイル(例えば、胸骨分節の融合、口蓋裂)は、フタル酸ブチルベンジル自体によるものに類似していて、影響はフタル酸モノブチルよりもフタル酸モノベンジルの方が低用量で認められた(例えば、Ema et al., 1996a,b,c)。

唯一の代謝物がフタル酸モノブチルであるフタル酸ジブチル(DBP)に暴露されたラットの継続繁殖による最近行われた多世代試験において、F<sub>1</sub> 世代で認められた精巣への影響は胎児の正常な男性ホルモン信号の欠陥に帰せられていたが、しかし、入手できるデータはモノエステルに原因があると結論するには不十分であると見なされていた(Foster, 1997)。フタル酸ブチルベンジルの多世代試験は確認されていない。

## 8.7 ペルオキシソームの増生

BIBRA (1985)がフタル酸ブチルベンジルのペルオキシソームの増生作用を調べて、雄の F344 ラットに 639 mg/kg 体重/日の投与によって相対的な肝臓および腎臓重量の増加、シアン非感受性パルミトイル-CoA 酸化の増大、ラウリン酸 11-および 12-水酸化酵素活性の増大を報告した。雌ラットでは、679 mg/kg 体重/日の投与によって相対的な肝臓および腎臓重量の増加が報告された。これらは最低暴露濃度であった。NTP (1997a)は 300 mg/kg 体重/日を 1 ヶ月または 12 ヶ月間暴露した F344/N 雌ラットでのペルオキシソーム増生の

増大を報告した。比較試験で、フタル酸ジ-2-エチルヘキシル(DEHP)がペルオキシソーム増生の「著明な」増大を誘起したのに、フタル酸ブチルベンジルの場合のペルオキシソーム増生は「中程度」であると見なされた(Barber et al., 1987)。

## 8.8 免疫学のおよび神経学的影響

フタル酸ブチルベンジルの免疫毒性と神経毒性の評価に関連して、8.2 および 8.3 節で提示されているデータに対する追加データは確認されなかった。

## 9. ヒトへの影響

初期の試験(Mallette & von Haam, 1952)でフタル酸ブチルベンジルが 15~30 名のボランティアに対して中程度に刺激性の作用を有すると報告されたが、Hammond ら(1987)は 200 名のボランティアによるパッチテストで一次刺激も感作反応も認めなかった。フタル酸ブチルベンジルの有害作用の評価に関連するヒトにおける他の確認データは、可塑剤の混合物であるフタル酸ブチルベンジルはそのうちの微量構成要素であるが普通に暴露された作業員集団における呼吸器・神経系への影響やがんについての限られた試験成績しか存在しない(Nielsen et al., 1985; Hagmar et al., 1990)。

## 10. 実験室および自然界におけるその他の生物への影響

### 10.1 水生環境

#### 10.1.1 外洋生物

急性毒性データが微生物、藻類、無脊椎動物、魚類を含むおよそ 2 ダースの種属について利用できる(表 2)。実測濃度による流水系試験で、シャイナーパーチ(*Cymatogaster aggregata*)の場合、急性毒性の報告最低値は 96-時間 LC<sub>50</sub> として 510 µg/L であった(Ozretich et al., 1983)。ほとんどのその他の魚類の場合の LC<sub>50</sub> 値は 1,000 µg/L を超えていた。急性毒性試験で最も敏感な無脊椎動物種はアミ(*Mysidopsis bahia*)であり、名目上の濃度を用いた止水系バイオアッセイで 96-時間 LC<sub>50</sub> として 900 µg/L であった(Gledhill et al., 1980)。他の無脊椎動物の場合の LC<sub>50</sub> の報告値は 1,000 µg/L を超えていた。

表2 水生生物に対する毒性

生物	影響	出典
急性毒性		
混合微生物培養	経済協力開発機構 OECD テストガイドライン 209 および呼吸阻害反応速度分析 Respiration Inhibition Kinetic Analysis (RIKA) <sup>a</sup> スクリーニングテストによる固溶限界 (2,900 µg/L)での酸素消費の8%阻害	Volskay & Grady, 1988 Volskay et al., 1990
選択細菌純培養	625~625,000 µg/L の補充培地で増殖阻害はほとんど或いは全くない	Painter & Jones, 1990
非順化廃水処理プラント汚泥	3,000 µg/L で3時間後に8.4%化学的酸素要求量(COD)減量阻害、アンモニア硝化には影響なし	Adams & Bianchini-Akbeg, 1989
発光細菌 (Photobacterium phosphoreum)	5分 Apparent Effects Threshold <sup>b</sup> (AET)、ピュージェット・サウンド湾(底質蛍光強度の減少)、63 ng/g 乾燥底質重量	Tetra Tech Inc., 1986; Barrick et al., 1988
発光細菌 (Photobacterium phosphoreum)	5分、ピュージェット・サウンド湾(底質蛍光強度の減少)、4,900 ng/g 有機炭素	Barrick et al., 1988
各種の藻類、無脊椎動物、魚類	急性毒性=500~5,000 µg/L	TOXNET <sup>c</sup>
ヒドラ(Hydra littoralis)	96-時間 EC <sub>50</sub> =1,100 µg/L(死亡率および「チューリップ」期の存在)	Monsanto Company, 1986a
多毛類(Nereis/Neanthes virens)	96-時間 LC <sub>50</sub> > 3,000 µg/L	Monsanto Company, 1986b
カキ(Crassostrea gigas)	AET、ピュージェット・サウンド湾(外見異常の増大)、>470 ng/g 乾燥底質重量	Tetra Tech Inc., 1986; Barrick et al., 1988
カキ(Crassostrea gigas)	AET、ピュージェット・サウンド湾(外見異常の増大)、>9,200 ng/g 有機炭素	Barrick et al., 1988
カキ(Crassostrea virginica)	96-時間 EC <sub>50</sub> (貝殻形成の減少)= 1,300 µg/L	Monsanto Company, 1986c
端脚類(Rhepoxynius abronius)	AET、ピュージェット・サウンド湾(死亡率の増大)、>470 ng/g 乾燥底質重量	Tetra Tech Inc., 1986
端脚類(Rhepoxynius abronius)	AET、ピュージェット・サウンド湾(死亡率の増大)、900 ng/g 乾燥底質重量	Barrick et al., 1988
端脚類(Rhepoxynius abronius)	AET、ピュージェット・サウンド湾(死亡率の増大)、42,000 ng/g 有機炭素	Barrick et al., 1988
ミジンコ類	48-時間 LC <sub>50</sub> = 1,000~3,700 µg/L	Nabholz, 1987
オオミジンコ(Daphnia magna)	24-時間 LC <sub>50</sub> > 460,000 µg/L	LeBlanc, 1980



オオミジンコ( <i>Daphnia magna</i> )	24-時間 EC <sub>50</sub> = 3,800 µg/L	Adams & Heidolph, 1985
オオミジンコ( <i>Daphnia magna</i> )	48-時間 EC <sub>50</sub> > 960 µg/L	Adams et al., 1995
オオミジンコ( <i>Daphnia magna</i> )	48-時間 EC <sub>50</sub> > 1,400 µg/L	CMA, 1984
オオミジンコ( <i>Daphnia magna</i> )	48-時間 LC <sub>50</sub> = 1,800 µg/L	Zeigenfuss et al., 1986
オオミジンコ( <i>Daphnia magna</i> )	48-時間 EC <sub>50</sub> = 1,800 µg/L	Adams & Heidolph, 1985
オオミジンコ( <i>Daphnia magna</i> )	48-時間 EC <sub>50</sub> = 3,700 µg/L	Gledhill et al., 1980
オオミジンコ( <i>Daphnia magna</i> )	48-時間 LC <sub>50</sub> = 92,000 µg/L	LeBlanc, 1980
オオミジンコ( <i>Daphnia magna</i> )	48-h LC <sub>50</sub> = 1,600 µg/L(餌なし) ~ >10,000 µg/L(藻が餌のとき 2,000 µg/L または「trout chow」/アルファルファ酵母が餌のとき 30,000 µg/L)	Barera & Adams, 1983
オオミジンコ( <i>Daphnia magna</i> )	48-時間 LC <sub>50</sub> = 1,000 µg/L(有機溶媒なし) ~ 2,200 µg/L(トリエチレングリコール溶媒)	Barera & Adams, 1983
オオミジンコ( <i>Daphnia magna</i> )	2-, 7-, 14-, 21-日 EC <sub>50</sub> > 760 µg/L(流水); 21-日 EC <sub>50</sub> = 680 µg/L(止水更新)	Adams & Heidolph, 1985
オオミジンコ( <i>Daphnia magna</i> )	48-時間 LC <sub>50</sub> = 3,700 µg/L(フルボ酸なし)、48-時間 LC <sub>50</sub> = 2,430 µg/L(250 mg 天然フルボ酸/L)、48-時間 LC <sub>50</sub> = 1,910 µg/L(250 mg 市販フルボ酸/L)	Monsanto Company, 1978
アミ( <i>Mysidopsis bahia</i> )	48-時間 LC <sub>50</sub> = 1,700 µg/L	CMA, 1984
アミ( <i>Mysidopsis bahia</i> )	96-時間 LC <sub>50</sub> = 900 µg/L	Gledhill et al., 1980
アミ( <i>Mysidopsis bahia</i> )	96-時間 LC <sub>50</sub> > 740 µg/L(推定値 = 1,100 µg/L)	Monsanto Company, 1988
アミ( <i>Mysidopsis bahia</i> )	96-時間 LC <sub>50</sub> = 9,630 µg/L	Suggatt & Foote, 1981
シラエビ ( <i>Palaemonetes vulgaris</i> )	96-時間 LC <sub>50</sub> > 2,700 µg/L	Monsanto Company, 1986d
アマエビ( <i>Penaeus duorarum</i> )	96-時間 LC <sub>50</sub> > 3,400 µg/L	Springborn Bionomics, 1986b
ザリガニ( <i>Procambarus</i> sp.)	96-時間 LC <sub>50</sub> > 2,400 µg/L	Monsanto Company, 1986e
ユスリカ( <i>Chironomus tentans</i> )	48-時間 LC <sub>50</sub> = 1,600 µg/L	Zeigenfuss et al., 1986
ユスリカ( <i>Chironomus tentans</i> )	48-時間 LC <sub>50</sub> = 1,640 µg/L	Monsanto Company, 1982b
ユスリカ( <i>Chironomus tentans</i> )	48-時間 LC <sub>50</sub> = 3,600 µg/L	Monsanto Company, 1981a
ユスリカ ( <i>Paratanytarsus dissimilis</i> )	48-時間 LC <sub>50</sub> > 3,600 µg/L	Monsanto Company, 1981a
ユスリカ類 ( <i>Paratanytarsus parthenogenetica</i> )	48-時間 LC <sub>50</sub> = 7,200 µg/L	Monsanto Company, 1981b; CMA, 1984

ユスリカ類 (Paratanytarsus parthenogenetica)	48-時間 LC <sub>50</sub> = 13,400 µg/L	Monsanto Company, 1981c
ユスリカ類 (Paratanytarsus parthenogenetica)	96-時間 LC <sub>50</sub> > 3,600 µg/L	Adams et al., 1995
カゲロウ(Hexagenia sp.)	96-時間 LC <sub>50</sub> = 1,100 µg/L	Monsanto Company, 1986f
フアットヘッドミノー (Pimephales promelas)	96-時間 LC <sub>50</sub> = 2100 µg/L(硬度 40,000 µg 炭酸カルシウム/L)	Gledhill et al., 1980
フアットヘッドミノー (Pimephales promelas)	96-時間 LC <sub>50</sub> = 5,300 µg/L(硬度 160,000 µg 炭酸カルシウム/L)	Gledhill et al., 1980
フアットヘッドミノー (Pimephales promelas)	96-時間 LC <sub>50</sub> > 780 µg/ L(止水試験)	Adams et al., 1995
フアットヘッドミノー (Pimephales promelas)	96-時間 LC <sub>50</sub> = 1,500 µg/ L(流水試験)	CMA, 1984; Adams et al., 1995
フアットヘッドミノー (Pimephales promelas)	96-時間 LC <sub>50</sub> > 1,600 µg/ L(止水試験)	CMA, 1984
フアットヘッドミノー (Pimephales promelas)	96-時間 LC <sub>50</sub> = 2,320 µg/L	Gledhill et al., 1980
フアットヘッドミノー (Pimephales promelas)	14-日 LC <sub>50</sub> = 2,250 µg/L	Gledhill et al., 1980
ブルーギル (Lepomis macrochirus)	24-時間 LC <sub>50</sub> = 62,000 µg/L	Buccafusco et al., 1981
ブルーギル (Lepomis macrochirus)	96-時間 LC <sub>50</sub> = 43,000 µg/L	Buccafusco et al., 1981
ブルーギル (Lepomis macrochirus)	96-時間 LC <sub>50</sub> = 17,00 µg/L	Gledhill et al., 1980; CMA, 1984
ニジマス(Oncorhynchus mykiss)	96-時間 LC <sub>50</sub> = 3,300 µg/L	Gledhill et al., 1980
ニジマス(Oncorhynchus mykiss)	96-時間 LC <sub>50</sub> = 820 µg/L(流水試験)	CMA, 1984; Adams et al., 1995
シープヘッドミノー(Cyprinodon variegatus)	48-時間 LC <sub>50</sub> = 3,300 µg/L	AQUIRE <sup>d</sup>
シープヘッドミノー(Cyprinodon variegatus)	96-時間 LC <sub>50</sub> > 680 µg/L(止水試験)	CMA, 1984; Adams et al., 1995
シープヘッドミノー(Cyprinodon variegatus)	96-時間 LC <sub>50</sub> = 3,000 µg/L	Gledhill et al., 1980
シープヘッドミノー(Cyprinodon variegatus)	96-時間 LC <sub>50</sub> = 440,000 µg/L	Heitmuller et al., 1981

variegatus)		
シャイナーパーチ(Cymatogaster aggregata)	96-時間 LC <sub>50</sub> = 510 µg/L	Ozretich et al., 1983
イギリスガレイ (Parophrys vetulus)	96-時間 LC <sub>50</sub> = 660 µg/L(止水補充試験)、550 µg/L(流水試験)	Randall et al., 1983
慢性毒性		
藻類(Algae)	96-時間 EC <sub>50</sub> = 200 µg/L	CMA, 1984
藍藻(Anacystis)	96-時間 EC <sub>50</sub> = 1,000 µg/L(細胞数)	AQUIRE <sup>d</sup>
アオコ(Microcystis)	96-時間 EC <sub>50</sub> = 1,000,000 µg/L(細胞数)	Gledhill et al., 1980
耐塩性緑藻(Dunaliella)	96-時間 EC <sub>50</sub> = 1,000 µg/L(細胞数)	Gledhill et al., 1980
フナガタケイソウ(Navicula)	96-時間 EC <sub>50</sub> = 600 µg/L(細胞数)	Gledhill et al., 1980
珪藻(Skeletonema)	96-時間 EC <sub>50</sub> = 600 µg/L(細胞数)	Gledhill et al., 1980
珪藻(Skeletonema)	EC <sub>50</sub> = 190 µg/L(細胞数)	Suggatt & Foote, 1981
珪藻(Skeletonema)	EC <sub>50</sub> = 170 µg/L(クロロフィル a)	Suggatt & Foote, 1981
緑藻(Selenastrum)	96-時間 EC <sub>50</sub> = 400 µg/L(細胞数)	Gledhill et al., 1980
緑藻(Selenastrum)	96-時間 EC <sub>50</sub> = 110 µg/L(クロロフィル a)	Suggatt & Foote, 1981
緑藻(Selenastrum)	96-時間 EC <sub>50</sub> = 130 µg/L(細胞数)	Suggatt & Foote, 1981
緑藻(Selenastrum)	96-時間 EC <sub>50</sub> = 600 µg/L(細胞数)	AQUIRE <sup>d</sup>
緑藻 (Selenastrum capricornutum)	96-時間 EC <sub>50</sub> = 210 µg/L(細胞数)	Adams et al., 1995
緑藻 (Selenastrum capricornutum)	96-時間 EC <sub>50</sub> = 520 µg/L(赤血球、乾燥重量減少)	Tucker et al., 1985
緑藻 (Selenastrum capricornutum)	5-日 EC <sub>50</sub> = 720 µg/L(細胞数)	Monsanto Company, 1980b
緑藻 (Selenastrum capricornutum)	14-日 EC <sub>50</sub> = 520 µg/L(細胞数)	Monsanto Company, 1980b
ミジンコ類(Daphnids)	21-日 NOEC = 440~630 µg/L	Nabholz, 1987
ミジンコおよびファットヘッドミノー(Pimephales promelas)	慢性毒性 = 100~800 µg/L	TOXNET <sup>e</sup>
オオミジンコ(Daphnia magna)	21-日 LOEC = 350 µg/L ; NOEC = 220 µg/L(生殖)(慢性・更新)	Monsanto Company, 1982c
オオミジンコ(Daphnia magna)	21-日 LOEC = 760 µg/L ; NOEC = 260 µg/L(生殖)(流水試験)	Adams & Heidolph, 1985

オオミジンコ( <i>Daphnia magna</i> )	21-日 LOEC = 700 µg/L ; NOEC = 350 µg/L(成長、生存率、生殖)(止水試験)	Adams & Heidolph, 1985
オオミジンコ( <i>Daphnia magna</i> )	14-日 (Springborn = 21-日) LOEC = 1400 µg/L ; NOEC = 280 µg/L(生存率および生殖)	CMA, 1984; Springborn Bionomics, 1984; Rhodes et al., 1995
オオミジンコ( <i>Daphnia magna</i> )	42-日 LOEC = 760 µg/L ; NOEC = 260 µg/L(両世代で生殖能低下 ; 第 2 世代の生存率低下)	Gledhill et al., 1980
アミ( <i>Mysidopsis bahia</i> )	28-日 LOEC = 170 µg/L NOEC = 75 µg/L(生殖および成長)	Springborn Bionomics, 1986a
ファットヘッドミノー ( <i>Pimephales promelas</i> )	30-日 LOEC = 360 µg/L ; NOEC = 140 µg/L(成長低下、胎-幼生試験)	LeBlanc, 1984
ファットヘッドミノー ( <i>Pimephales promelas</i> )	最大許容濃度(MATC) > 360 µg/L; 慢性 LC <sub>01</sub> = 547 µg/L(推定)	Sun et al., 1995
ファットヘッドミノー ( <i>Pimephales promelas</i> )	30 日平均慢性値 30-日 mean chronic value = 220 µg/L	Pickering, 1983
ブルーギル ( <i>Lepomis macrochirus</i> )	NOEC = 380 µg/L	Verschueren, 1983
ニジマス( <i>Oncorhynchus mykiss</i> )	109-日 NOEC > 200 µg/L(孵化率、成長、生存率)	Monsanto Company, 1986g; Rhodes et al., 1995
イギリスガレイ ( <i>Parophrys vetulus</i> )	全暴露濃度での亜致死作用、最低 = 100 µg/L	TOXNET <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Volskay ら(1990)による。

<sup>b</sup> 適切な基準条件を勘案して、それを超えると統計的に有意な有害影響が常に予想される濃度

<sup>c</sup> メリーランド州ベセスダ、米国保健社会福祉省、国立医学図書館、毒物データネットワーク Toxicology Data Network, National Library of Medicine, US Department of Health and Human Services, Bethesda, MD.

<sup>d</sup> 水生生物毒性検索データベース Aquatic Information Retrieval Database、米国環境保護庁 US Environmental Protection Agency

慢性毒性に関するデータは藻類、無脊椎動物、魚類を含むおよそ 1 ダースの種属について利用できる。慢性毒性の報告最低値は、クロロフィル *a* 測定値と細胞数減少に基づき緑藻 *Selenastrum* の場合に報告された 96-時間 EC<sub>50</sub> として名目上の濃度は 110 µg/L であった(Suggatt & Foote, 1981)。慢性毒性試験で最も敏感な無脊椎動物種はアミ(*Mysidopsis bahia*)であり、実測濃度による流水系試験での生殖・発育に基づくと、28 日間の最低影響量 LOEC が 170 µg/L であった(Springborn Bionomics, 1986a)。慢性毒性試験で最も敏感

な魚類はファットヘッドミノー(Pimephales promelas) であり、実測濃度による卵の孵化および幼生の生存率・発育に基づくと、30 日間の最低影響量 LOEC が 360 µg/L であった (LeBlanc, 1984)。

### 10.1.2 底生生物

底質中のフタル酸ブチルベンジルの場合の確認された急性または慢性毒性試験はなかった。

Tetra Tech Inc. (1986)は、平衡分配アプローチを用いて 1%有機炭素を含む底質に対し、フタル酸ブチルベンジル 55,000 ng/g 乾燥重量の底質環境値<sup>9</sup>を算出した。このアプローチの背後にある前提は、無極性有機化合物はそれらの有機炭素/水分係数に従って底質の有機炭素分画にいろいろな度合いに区分していくことである (Di Toro et al., 1991)。

## 10.2 陸生環境

フタル酸ブチルベンジルの野生哺乳類への影響に関する試験成績は確認されなかった。フタル酸ブチルベンジルの実験動物への影響に関する情報を第 8 節に示している。

フタル酸ブチルベンジルの植物への影響に関する試験成績は確認されなかった。

## 11. 影響評価

### 11.1 健康への影響の評価

#### 11.1.1 ハザードの特定および用量反応評価

フタル酸ブチルベンジルをラットに経口投与すると、胃腸管および肝臓で容易に加水分解され、主に尿中に速やかに排泄されるフタル酸モノエステル(フタル酸モノブチルとフタル酸モノベンジル)になる。

入手されたヒトでのデータは、ヒト集団におけるフタル酸ブチルベンジルへの長期暴露

---

<sup>9</sup> 底質環境値は、現場証拠または理論的予測に基づき有害な生物学的影響に関連すると推定される底質中の化学物質濃度を意味する (Tetra Tech Inc., 1986)。

の影響評価の設定に資する根拠としては不十分と考えられている。したがって、この節の残余は実験動物での影響を述べている。

フタル酸ブチルベンジルの急性毒性は比較的弱く、ラットでの経口 LD<sub>50</sub> 値は 2 g/kg 体重よりも大きい。急性暴露による標的器官には、血液系および中枢神経系が関係している。入手されたデータは、実験動物におけるフタル酸ブチルベンジルの刺激性と感作作用を評価するには不十分と考えられている。

フタル酸ブチルベンジルの反復投与毒性は最近の研究、主にラットでよく検討されており、用量 - 反応が明確にされていた。一貫して認められる影響は体重増加の減少(しばしば食餌摂取量の低下を伴っている)および特に腎臓と肝臓の場合の体重に対する器官重量比の増大である。さらに、膵臓と腎臓に対する病理組織学的影響および血液学的影響も認められている。高用量では精巣に対する変性作用と、時折、肝臓に対する病理組織学的影響が報告されている。専門的検査で肝臓のペルオキシソーム増生が認められていた。もっとも、この件についての強さは、フタル酸ジ-2-エチルヘキシル(DEHP)のような他の種のフタル酸類の強さよりも弱いものであった。

フタル酸ブチルベンジルの慢性毒性と発がん性が、ラット(標準的および飼料制限プロトコールによる)およびマウスについて米国の国家毒性プログラム US National Toxicology Program (NTP) のバイオアッセイで調べられた。雌の F344 ラットで観察された単核細胞白血病の発生率の増大は繰返し試験で確認されなかった。その結果、雄ラットでは膵腫瘍の発生が増加したことに基づけば発がん性の「ある程度の証拠」になり、雌ラットでは膵臓および膀胱の腫瘍発生が限界ぎりぎりの増大であったことに基づくと明確ではない証拠であると考えられた。食餌制限が、膵腫瘍の十分な発現を妨げ、膀胱腫瘍の発生を遅らせていた。マウスでは発がん性の証拠はなかった、

証拠の積み重ねからフタル酸ブチルベンジルの遺伝毒性は明らかに陰性である。なお、フタル酸ブチルベンジルに染色体異常誘発性がないと確実に結論できるような適切なデータは見受けられないが、確認されている研究でフタル酸ブチルベンジルは DNA に対して多く見て弱い二次的作用を誘発させてはいる。

したがって、フタル酸ブチルベンジルは主に一動物種の一方の性で膵腫瘍発生を増大を誘発させたが、その十分な発現は食餌制限プロトコールでなされたために妨げられていた。また、他方の性では膀胱腫瘍発生のおよそ 2 倍の増加をもたらしたが、食餌制限でその腫瘍誘発は遅延された。本化合物が DNA と直接的に相互作用はしない点では入手可能なデータが一致している。これに基づくならば、フタル酸ブチルベンジルは、ヒトに対して恐らく

は発がん作用があり得るし、多分、非遺伝毒性的メカニズム(不明であるが)を介して腫瘍を誘発させるのであろう。

雄ラットの精巣および内分泌ホルモンに対するフタル酸ブチルベンジルの生殖機能影響を調べるようにデザインされた研究、NTPにより実施された修正版の交配プロトコールおよび1世代試験を含む研究で、精巣に対する有害影響、したがって生殖機能への有害影響が他の器官(腎臓や肝臓のような)に影響する用量よりも高濃度のときに限って一様に認められている。しかし、精子数の減少は腎臓や肝臓で影響するのと同様の用量で認められている。これは反復投与毒性試験での結果と一致している。

出生児における精巣重量および精子生産効率の低下が、胎内系(in utero)および試験の授乳期間に暴露されたラットで、用量 - 反応は検討されなかったが比較的低濃度で報告されていた。しかし、そのような影響は、他の系統のラットを用いた最近の研究では認められなかった(絶対的並びに相対的肝重量の増加のみが出生後 90 日に認められた)。用量 - 反応問題に取り組むようにデザインされ、胎内系(in utero)および試験の授乳期に暴露した研究の場合に、雌雄の動物の生殖器系への影響をさらに検討することが望ましいので、それが現在行われている。

フタル酸ブチルベンジルのヒトの乳腺細胞のがん細胞株を用いて試験管内(in vitro)で調べるとエストロゲン類似作用があったが、酵母細胞における結果も一緒にされていた。フタル酸ブチルベンジルあるいはその代謝物の双方共にラットやマウスでは、生体内(in vivo)試験で子宮に影響を及ぼさなかった。利用できるデータはフタル酸ブチルベンジルにエストロゲン類似作用があるという結論を支持していないが、フタル酸ジブチル(DBP) と関係がある抗アンドロゲン作用のような他の内分泌系作用の可能性は除外できない。

内分泌攪乱物質の試験と評価のためのさらに鋭敏なフレームワークの開発が最近はかなり重視されている。然るに、フタレート類のような化合物は追加試験の早期候補とされるであろう。

ラットおよびマウスによるいくつかの信頼すべき研究で、フタル酸ブチルベンジルが著明な発生影響をもたらしたが、これらは有意な母体毒性をもたらす投与濃度の場合にのみ認められた。

フタル酸ブチルベンジルの神経毒性の可能性は十分には検討されていないが、中枢および末梢神経系に対する病理組織学的影響は、比較的高い混餌濃度の短期間暴露でも認められていない。入手されたデータは、フタル酸ブチルベンジルの免疫毒性を評価するには不

十分と考えられている。

経口投与の場合の入手された試験での影響濃度を表 1 に要約している。経口投与(亜慢性、慢性、生殖・発生の試験を含む)による反復投与毒性についての完全データベースの考察に基づくと、ラットにおいて最低濃度で起こる影響は、主に肝臓と腎臓の場合の体重に対する器官重量比の増大、および 120 mg/kg 体重/日から丁度 300 mg/kg 体重/日を超えたところの範囲の用量レベルでの脾臓と腎臓に対する病理組織学的影響である。特に、これらの影響には、90 日間試験の Wistar ラットで認められた体重に対する肝臓重量比および脾臓の病変の増大(Hammond et al., 1987)、2 週間の生殖試験での(絶対的・相対的)腎臓重量と相対的肝臓および近位尿細管変性の増大(Agarwal et al., 1985)、2 年間の NTP バイオアッセイの F344 雄ラットにおける中間期(15 ヶ月間；期間満了期は測定されなかった)屠殺時の相対的腎臓重量増大(NTP, 1997a)が含まれている。腎症の発生率も 2 年間の NTP バイオアッセイの F344 雌ラットの腎臓で全ての用量(300 mg/kg 体重/日以上)で増大した(NTP, 1997a)が、発生率は全ての群で高く、用量 - 反応(発生率または重篤度)相関の証拠がなく、そして中間屠殺期と最終屠殺時の間に重篤度の増強がなかった。

また、F344 ラットでの肝臓のペルオキシソーム増生の増大が、上述の影響が 1 または 12 ヶ月間暴露して認められた用量と同じ用量で生じている(NTP, 1997a)。90 日間試験においてマウスの体重減少(統計的有意性は明記されていない)もこの用量範囲で認められたが、食餌摂取量は報告されていなかった(NTP, 1982)。精巣上体内精子数の減少もこれらの用量レベルで報告されていたが、精巣に対する病理組織学的影響或いは生殖への有害作用を伴うものではなかった(NTP, 1997a)。

#### 11.1.2 フタル酸ブチルベンジルの指針値設定基準

次の指針が暴露限界の導入および環境媒体の質の判断根拠として、関係当局により提出されている。

ベンチマーク用量が、90 日間試験の Wistar 雄ラットの脾臓での病理組織学的病変(Hammond et al., 1987)、および NTP によって行われた 2 週間の生殖試験における F344 雄ラットの腎病変(Agarwal et al., 1985)の場合に構築されている。主として比較の目的で、NTP によって行われた 2 年間の発がん性試験での F344/N 雌ラットの腎病変におけるベンチマーク用量も示されている(NTP, 1997a)。これらの病変発生率に関する情報、THRESH プログラム(Howe, 1995)を用いて算出されたベンチマーク用量、および関連パラメータ推定値と適合度統計量が表 3 に示されている。各ベンチマーク用量は 5%影響濃度に基づいており、下側 95%信頼限界も示されている。



表3 非腫瘍性病変に対するベンチマーク用量

試験 (文献)	影響濃度	ベンチマーク用量計算用データ <sup>a</sup>		パラメータ推定値	
		用量	反応	ベンチマーク用量	適合度
亜慢性の混餌試験、 Wistar ラット、27~45 匹/群、3ヶ月間  (Monsanto Company, 1980a; Hammond et al., 1987)	LOAEL = 381 mg/kg 体重/日(2種の最高用 量での雄の膝病理組織 学的病変に基づく)(雄)  LOEL = 171 mg/kg 体 重/日(全ての用量での 腎臓、肝臓、盲腸の体 重比の増大に基づ く)(雌)	雄：  対照  151 mg/kg 体 重/日  381 mg/kg 体 重/日  960 mg/kg 体 重/日	膝臓の病変：  0/27 (0%)  0/14 (0%)  8/15 (53%)  13/14 (93%)	5% 用 量 : 167 mg/kg 体重/日  下側 95% 信頼限 界: 132 mg/kg 体重 /日	カイ2乗適合 度: $9.3 \times 10^{-4}$  自由度: 1  <i>P</i> 値: 0.98
生殖試験、F344 雄ラ ット、10匹/群、14日 間混餌投与  (Kluwe et al., 1984; Agarwal et al., 1985)	LOAEL = 312.5 mg/kg 体重/日(肝臓の 相対重量と腎臓の相 対・絶対重量および近 位尿細管変性の全ての 用量レベルでの有意な 増大に基づく)	雄：  対照  312.5 mg/kg 体重/日  625 mg/kg 体 重/日  1,250 mg/kg 体重/日  2,500 mg/kg 体重/日	腎臓、近位尿 細管変性：  0/10  2/10  2/10  4/10  3/10	5% 用 量 : 228 mg/kg 体重/日  下側 95% 信頼限 界: 117 mg/kg 体重 /日	カイ2乗適合 度: 3.01  自由度: 3  <i>P</i> 値: 0.39
発がん性のバイオア ッセイ、F344/N ラッ ト、60匹/性/群、 2年間混餌投与  (NTP, 1997a)	LOEL = 120 mg/kg 体 重/日(中間期屠殺時の 雄の腎臓の相対重量増 加に基づく)(最終屠殺 時に測定されていない)  全ての用量の雌の腎症 発生率の増大(300 mg/kg 体重以上);しか	雌：  対照  300 mg/kg 体 重/日  600 mg/kg 体 重/日  1,200 mg/kg 体重/日	2年後の屠 殺;腎症：  34/50  47/50 ( <i>P</i> < 0.01)  43/50 ( <i>P</i> < 0.05)  45/50 ( <i>P</i> < 0.01)	5%用量: 50 mg/kg 体重/日  下側 95% 信頼限 界: 28 mg/kg 体重/ 日	カイ2乗適合 度: 7.09  自由度: 2  <i>P</i> 値: $2.9 \times 10^{-2}$

<p>F344/N 雌ラット、5 匹/群 1 または 12 ヶ月間混餌投与</p> <p>(NTP, 1997a)</p> <p>F344 雄ラット、15 匹/群 修正版の交配プロトコール</p> <p>(NTP, 1997a)</p>	<p>し、ベンチマーク用量の適合度は不適</p> <p>LOEL = 300 mg/kg 体重/日(ペルオキシソーム増生の増大に基づく)</p> <p>LOAEL = 200 mg/kg 体重/日(精液過少の病理組織学的証拠または受胎率の低下のない、精巣上体内精子数の減少)(このプロトコールでの用量レベルは係数 10 で増大していることに留意しなければならない)</p>				
--	--	--	--	--	--

<sup>a</sup>ベンチマーク用量は THRESH プログラム(Howe, 1995)を用いて算出された。リスクアセスメントにおけるベンチマーク用量の利用手引きは US EPA (1995)により記述されている。

病理組織学的影響は高用量を除いて同じ性では体重に対する器官重量比の増大と関連しておらず、最も低い用量での精巣上体内精子数の減少も病理組織学的影響や生殖への有害作用に伴ったものではなかった。主としてこれらのことの考慮と、これらのエンドポイントやペルオキシソーム増生に対する連続データをモデル化するための現行の統計的手法の若干の不備のために、エンドポイントに対するベンチマーク用量は構築されていない。しかし、完全を期すために、関連のある影響濃度が表 3 に比較のために含まれている。

モデルの適合度は、Hammond ら(1987)による亜慢性試験における Wistar 雄ラットでの膵臓病変の場合が最良( $P = 0.98$ )、2 週間の生殖プロトコール(Agarwal et al., 1985)における雄ラットでの近位尿細管変性が十分( $P = 0.39$ )、2 年間のバイオアッセイ(NTP, 1997a)における雌ラットでの腎症は不十分( $P = 0.03$ )であった。後の場合の不十分な適合度は全用量群での高い発生率と用量 - 反応相関の証拠の欠如に原因がある。この根拠により、そして膵臓病変と腫瘍が他の系統の雄ラットでの NTP による 2 年間のバイオアッセイでも認められた事実を考慮して、Hammond ら(1987)による試験における膵臓病変が耐用摂取量

の構築の起程点として選択されている。

比較のために、THRESH プログラム(Howe, 1995)と関連パラメータの推定値を用いて算出されたベンチマーク用量、および2年間のNTPによるバイオアッセイにおけるF344雄ラットでの膵臓の限局性過形成(腺房)に対する適合度統計量が表4に示されている。ベンチマーク用量および対応する下側95%信頼限界はWistarラットでのHammondら(1987)の試験に基づいて算出されたものよりも僅かに少ないが、発がん性試験における過形成と腺腫の区別が容易なものではなかったことに留意しなければならない。NTPバイオアッセイにおける雄ラットでの膵臓の腺腫またはがん腫(腺房)発生率の多段階モデル(Global 82)に基づいて計算された腫瘍発生率を5%増加させるこの物質の推定用量(TD<sub>05</sub>)も表4に示されていて、予想されたように、過形成のベンチマーク用量よりも多い。公表報告書に示されているデータは、過形成と腺腫(両方合わせて)に基づいてベンチマーク用量を構築するには不十分であった。

したがって、耐容一日摂取量TDIは以下のように構築されている。

$$\begin{aligned} \text{TDI} &= \frac{132 \text{ mg/kg 体重/日}}{100} \\ &= 1.3 \text{ mg/kg 体重/日} \end{aligned}$$

ただし、

132 mg/kg 体重/日は、Hammondら(1987)の亜慢性試験におけるWistar雄ラットでの膵臓病変発生率の5%増大と関連付けられたベンチマーク用量(167 mg/kg 体重/日)の下側95%信頼限界である。定量的に取り扱うのは難しいが、一試験で認められた高投与量での糞便中への排泄増加が用量-反応曲線と得られるベンチマーク用量に影響し得ることも判っている。

100は不確定性係数(種内変動が×10; 種間変動が×10)。

かなり確実なデータベースに基づくと、より短期の試験よりも慢性試験の場合に影響濃度が低いという徴候はない(なおその上に、本化合物は迅速に排泄される)ことから、亜慢性から慢性への外挿のための追加係数は組み込まれなかった。

また、ベンチマーク用量の根拠になっている亜慢性試験におけるWistarラットの膵臓病変発生率は、2年間の発がん性試験でのF344/Nラットで認められたものより高い。入手可能なデータは、種間および種内変動の体内毒性動態・反応性構成要素のデフォルト値をデータに基づく値と取り替えるには不十分であると見なされた。

表4 膵臓の限局性過形成および腫瘍発生率に対するベンチマーク用量 (NTPによる2年間のバイオアッセイ)

試験 (文献)	影響濃度	ベンチマーク用量計算用データ		パラメータ推定値	
		用量	反応	ベンチマーク用量	適合度
発がん性のバイオアッセイ、F344/Nラット、 2年間混餌投与  (NTP, 1997a)	膵臓、腺房、限局性過形成	雄：  対照  120 mg/kg 体重/日  240 mg/kg 体重/日  500 mg/kg 体重/日	発生率：  4/50  7/49  9/50  12/50  ( $P < 0.05$ )	5% 用量 : 130 mg/kg 体重/日  下側 95% 信頼限界 : 73 mg/kg 体重/日	不適合度の $P$ 値 :  0.916
発がん性のバイオアッセイ、F344/Nラット、 2年間混餌投与  (NTP, 1997a)	膵臓、腺房、腺腫またはがん腫	雄：  対照  120 mg/kg 体重/日  240 mg/kg 体重/日  500 mg/kg 体重/日	発生率：  3/50  2/49  3/50  11/50  ( $P = 0.014$ )  傾向性の $P$ 値  = 0.003	TD <sub>05</sub> : 320 mg/kg 体重/日  下側 95% 信頼限界 : 160 mg/kg 体重/日	不適合度の $P$ 値 :  0.854

耐容一日摂取量 TDI は、表 1 にあるペルオキシソーム増生や体重に対する器官重量比の増大のような連続エンドポイントに対する最低影響濃度 LOEL に基づいて構築ができた値におおむね近い。

反復吸入暴露によるフタル酸ブチルベンジルの毒性データは限られていて、ラットで、暴露-反応の特性に関する情報は 2 件の短期試験と 1 件の亜慢性試験の結果に限定され、後者の亜慢性研究で調べられたエンドポイント範囲はさらに限定されていた(Hammond et al., 1987)。低濃度で行われた短期試験の方では、体重増加率と血清グルコースに対する影響が 526 mg/m<sup>3</sup> で認められたが、血液検査、尿検査、器官重量、病理組織検査に対する影響は 144 mg/m<sup>3</sup> では出なかった。器官重量の増大が亜慢性試験の 218 mg/m<sup>3</sup> で認めら

れたが、最高濃度(789 mg/m<sup>3</sup>)で病理組織学的影響はなく、無影響濃度 NOEL は 51 mg/m<sup>3</sup>であった。吸入の場合のデータベースは若干限られているが、この吸入経路による無影響濃度 NOEL が経口摂取によるものにおおむね近いことがわかり興味深い。例えば、調べられたエンドポイント範囲がもっと広がった研究での無影響濃度 NOEL(144 mg/m<sup>3</sup>)は、上記の耐容一日摂取量 TDI の起程点(すなわち、下側 95%信頼限界)よりもおよそ 3 倍低い濃度に相当する<sup>10</sup>。

### 11.1.3 リスクの総合判定例

推定(6.2 節)に基づくと、一般住民のフタル酸ブチルベンジルの摂取量は成人で 2 µg/kg 体重/日、小児で 6 µg/kg 体重/日となっている。食品はずば抜けて最も大きな暴露源であり、本質的にその全摂取に寄与している。

一日総摂取量の最大と最小推定量は、一般住民に対する前述の導き出された耐容一日摂取量 TDI よりも、それぞれ 200 倍と 650 倍少ない。

確認されたデータは、職業性環境または消費者製品からのフタル酸ブチルベンジル暴露の推定濃度例、したがってこれらのシナリオに対するリスクの総合判定例を与えるには十分ではなかった。しかしながら、一般住民に対する暴露推定値における屋内空気中の濃度が、消費者製品による暴露の少なくとも幾分かの割合を占めていることに留意しなければならない。

## 11.2 環境影響の評価

フタル酸ブチルベンジルは多くの工業および都市の発生源から環境へ放出される可能性はある。大部分の放出は大気中であると報告されているが、フタル酸ブチルベンジルは工業および都市の廃液から水域環境へも放出される。

フタル酸ブチルベンジルがいったん環境へ放出されると、土壌、表層水、底質、生物相に分布して、これらのコンパートメントでそれぞれ検出されている。おそらく、シンク(吸収源)は土壌と底質である。

フタル酸ブチルベンジルは、光酸化および雨水により大気から除かれるが、半減期は数

---

<sup>10</sup> 次の換算に基づく：空気中 1 mg/m<sup>3</sup>=ラットでの摂取量が 0.31 mg/kg 体重/日 (Health Canada, 1994)。

時間ないし数日間である。フタル酸ブチルベンジルは、好氣的条件下であれば水域、底質あるいは土壤中に残留せず、半減期は数日間である。嫌氣的条件下では、フタル酸ブチルベンジルはもっと残留して半減期は数ヶ月間である。フタル酸ブチルベンジルは脊椎動物および無脊椎動物では容易に代謝される。報告されている生物濃縮係数(BCF)は、フタル酸ブチルベンジルの全残滓に基づくと 1,000 より小さく、未分解の全残滓に基づけば 100 をかなり下回っている。

およそ 2 ダースの種属での急性毒性試験およびおよそ 1 ダースの種属での慢性試験において、100 µg/L 以上の暴露濃度で有害影響が生じている。時折もっと高い濃度も報告されているが、表層水中の濃度は概して 1 µg/L よりも低い。したがって、水生生物に対するフタル酸ブチルベンジルのリスクは低いと言えよう。

底質生息生物、土壤中の無脊椎動物、陸生植物、鳥類などに対するフタル酸ブチルベンジルの影響に関する情報は、これらの生物に対するリスク推定の基盤となす程には確認されていない。

## 12. 国際機関によるこれまでの評価

国際がん研究機関 IARC (1987) では、フタル酸ブチルベンジルをグループ 3、すなわち、「ヒトに対する発がん性については分類できない物質」に分類している。ヒトの場合の十分なデータはなく、動物での証拠は不十分であった。

国際的なハザード分類および表示に関する情報は、本文書で作成された国際化学物質安全性カード International Chemical Safety Card に収められている。

## 13. 健康の保護および緊急措置

ヒトの健康障害は、予防・防止手段および適切な応急処置法と共に本文書に転載された国際化学物質安全性カード International Chemical Safety Card (ICSC 0834)に紹介されている。

### 13.1 健康障害

フタル酸ブチルベンジルは腎臓、肝臓、膵臓への影響は大体低用量で認められ、生殖機

能に悪い影響を及ぼす可能性もある。

### 13.2 医師への忠告

中毒症状を呈した場合には、治療を要する。

### 13.3 漏洩

フタル酸ブチルベンジルの漏洩が生じた際には、水生生物に対する毒性のために、排水管および水路へ達しないような手段を講じなければならない。

## 14. 現行の規制、ガイドラインおよび基準

国内規制、ガイドラインおよび基準については、ジュネーブにある国連環境計画化学物質部門 UNEP Chemicals (IRPTC)から取り寄せることができる。ある国で採用されている化学物質に関する規制決定は、その国の法律の枠組においてのみ十分に理解され得るものだということを読者は認識しておかねばならない。全ての国の規則およびガイドラインは、改定されるものであり、適用される前に適切な規制当局によって常に確かめられる必要がある。

# 国際化学物質安全性カード

フタル酸ブチルベンジル

ICSC番号:0834

フタル酸ブチルベンジル BUTYL BENZYL PHTHALATE Benzyl butyl phthalate 1,2-Benzenedicarboxylic acid, butyl phenylmethyl ester BBP 1,2-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (COOCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )(COOC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) / C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> O <sub>4</sub> 分子量:312.4			
CAS登録番号:85-68-7 RTECS番号:TH990000 ICSC番号:0834 国連番号:3082 EC番号:607-430-00-3			
災害/ 暴露のタイプ	一次災害/ 急性症状	予防	応急処置/ 消火薬剤
火災	可燃性。火災時に刺激性あるいは有毒なフュームやガスを放出する。	裸火禁止	水溶性液体用泡消火薬剤、粉末消火薬剤、二酸化炭素、水噴霧
爆発			
身体への暴露	「長期または反復暴露の影響」参照	ミストの発生を防ぐ！ (妊娠中の)女性への暴露を避ける！	
吸入		換気、局所排気、または呼吸用保護具。	新鮮な空気、安静。
皮膚		保護手袋	汚染された衣服を脱がせる。洗い流してから水と石鹸で皮膚を洗浄する。
眼		安全眼鏡	数分間多量の水で洗い流し(できればコンタクトレンズをはずして)、医師に連れて行く。
経口摂取		作業中は飲食、喫煙しない。	口をすすぐ。
漏洩物処理		貯蔵	包装・表示
・(個人用保護具・有機ガスおよび蒸気用フィルター付マスク) ・この物質を環境中に放出してはならない。 ・漏れた液やこぼれた液を密閉式の容器に出来る限り集める。 ・残留液を砂または不活性吸収剤に吸収させて安全な場所に移す。		・排水管や下水管へのアクセスのない場で貯蔵する。 ・強力な酸化剤から離しておく。	・海洋汚染物質。 ・EU分類 記号：T, N R：61-62-50/53 S：45-53-60-61 ・国連危険物分類(UN Hazard Class):9 ・国連包装等級(UN Packing Group):III
重要データは次ページ参照			
ICSC番号:0834			

Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety & the Commission of the European Communities © IPCS/CEC 1993

# 国際化学物質安全性カード

フタル酸ブチルベンジル

ICSC番号:0834

重要データ	物理的状態: 外観: 無色の油状液体	暴露の経路: 体内への吸収経路: エアロゾルの吸入、経口摂取
	物理的危険性:  化学的危険性: 加熱すると分解し、有毒なフュームを生じる。酸化剤と反応する。	吸入の危険性: 20℃ではほとんど気化しない; しかし噴霧すると、浮遊粒子が急速に有害濃度に達することがある。  短期暴露の影響:  長期または反復暴露の影響: 動物試験では人で生殖・発生毒性を引き起こす可能性があることが示されている。
物理的性質	・沸点: 370℃ ・融点: -35℃ ・比重(水=1): 1.1 ・水への溶解性: 0.71 mg/l (非常に溶けにくい)	・蒸気圧: ほとんどない(20℃) ・相対蒸気密度(空気=1): 10.8 ・引火点: 198℃ ・発火温度: 425℃ ・log Pow (オクタノール/水分分配係数): 4.77
環境に関するデータ	・水生生物に対して毒性が非常に強い。 ・魚類で生物濃縮が起こることがある。	
注		
* Sanicizer 160, Sicol 160, Unimoll BB, Palatinol BB はいずれも商品名である。		
Transport Emergency Card(輸送時応急処理カード): TEC(R)-90GM6-III NFPA(米国防火協会)コード: H(健康危険性)1; F(燃焼危険性)1; R(反応危険性)0;		
付加情報		
ICSC番号:0834 更新日:2005.10		フタル酸ブチルベンジル
© IPCS, CEC, 1993		

訳注：掲載の ICSC 日本語版は本 CICAD 日本語版作成時のものです。ICSC は更新されることがあります。http://www.nihs.go.jp/ICSC/ を参照してください。



## 文献

Aceves M, Grimalt JO (1993) Large and small particle size screening of organic compounds in urban air. *Atmospheric environment*, 27B(2):251-263.

Adams WJ, Bianchini-Akbeq M (1989) *Determination of inhibition of nitrification and COD removal in an activated sludge waste treatment plant by butylbenzyl phthalate, CAS #85687*. St. Louis, MO, Monsanto Company (Report No. ESC 98-49).

Adams WJ, Heidolph BB (1985) Short-cut chronic toxicity estimates using *Daphnia magna*. In: Cardwell RD, Purdy R, Bahner RC, eds. *Aquatic toxicology and hazard assessment: seventh symposium*. Philadelphia, PA, American Society for Testing and Materials, pp. 87-103 (ASTM STP 854).

Adams WJ, Saeger VW (1993) *Utility of laboratory microcosms for predicting the environmental fate of chemicals: a comparison of two microcosm designs with butyl benzyl phthalate*. In: Gorsuch JW, Dwyer FJ, Ingersoll CG, La Point TW, eds. *Environmental toxicology and risk assessment. Vol. 2*. Philadelphia, PA, American Society for Testing and Materials, pp. 103-119 (ASTM STP 1216).

Adams WJ, Renaudette WJ, Doi JD, Stepro MG, Tucker MW (1986) *Experimental freshwater microcosm biodegradability study of butyl benzyl phthalate*. St. Louis, MO, Monsanto Company, 104 pp. (Report No. ESC-EAG-86-01).

Adams WJ, Renaudette WJ, Doi JD, Stepro MG, Tucker MW, Kimerle RA, Franklin BB, Nabholz JV (1989) *Experimental freshwater microcosm biodegradability study of butyl benzyl phthalate*. In: Suter GW, II, Lewis MA, eds. *Aquatic toxicology and environmental fate. Vol. 11*. Philadelphia, PA, American Society for Testing and Materials, pp. 19-40 (ASTM STP 1007).

Adams WJ, Biddinger GR, Robillard KA, Gorsuch JW (1995) A summary of

the acute toxicity of 14 phthalate esters to representative aquatic organisms. *Environmental toxicology and chemistry*, 14:1569-1574.

Agarwal DK, Maronpot RR, Lamb JC, Kluwe WM (1985) Adverse effects of butyl benzyl phthalate on the reproductive and hematopoietic systems of male rats. *Toxicology*, 35(3):189-206.

Allan M (1995) *Probabilistic assessment of 24-hour breathing rates*. Unpublished report prepared by Cornerstone Engineering and Consulting Inc. for Environmental Health Directorate, Health Canada, October 1995.

Anon. (1996) Reporting relief denied by Massachusetts due to possible health threat from plasticizer. *Chemical regulation reporter*, 20(22):766.

Ashby J, Tinwell H, Lefevre PA, Odum J, Paton D, Millward SW, Tittensor S, Brooks AN (1997a) Normal sexual development of rats exposed to butyl benzyl phthalate from conception to weaning. *Regulatory toxicology and pharmacology*, 26:102-118.

Ashby J, Odum J, Tinwell H, Lefevre PA (1997b) Assessing the risks of adverse endocrine-mediated effects: where to from here? *Regulatory toxicology and pharmacology*, 26:80-93.

Atkinson R (1987) Structure-activity relationship for the estimation of rate constants for the gas-phase reactions of OH radicals with organic compounds. *International journal of chemical kinetics*, 19:799-828.

Axys Analytical Services Limited (1992) *Phthalate esters analysis report*. Report prepared for Environment Canada, Conservation and Protection (Axys File: AS1171).

Barber ED, Astill BD, Moran EJ, Schneider BF, Gray TJB, Lake BG, Evans JG (1987) Peroxisome induction studies on seven phthalate esters.

*Toxicology and industrial health*, 3(2):7-24.

Barera Y, Adams WJ (1983) Resolving some practical questions about *Daphnia* acute toxicity tests. In: Bishop WE, Cardwell RD, Heidolph BB, eds. *Aquatic toxicology and hazard assessment: sixth symposium*. Philadelphia, PA, American Society for Testing and Materials, pp. 509-518 (ASTM STP 802).

Barrick R, Becker S, Brown L, Beller H, Pastorok R (1988) *Sediment quality values refinement: Vol. 1. 1988 update and evaluation of Puget Sound AET. Final report*. Bellevue, WA, PTI Environmental Services (NTIS PB89-200398).

Barrows ME, Petrocelli SR, Macek KJ (1980) Bioconcentration and elimination of selected water pollutants by bluegill sunfish (*Lepomis macrochirus*). In: Haque R, ed. *Dynamics, exposure, and hazard assessment of toxic chemicals*. Ann Arbor, MI, Ann Arbor Science Publishers Inc., pp. 379-392.

Bayer CW, Papanicolopoulos CD (1990) Exposure assessments to volatile organic compound emissions from textile products. In: *Indoor air '90. Proceedings of the 5th international conference on indoor air quality and climate. Vol. 3*. Toronto, Ontario, 29 July - 3 August 1990, pp. 725-730.

BIBRA (1978) *Studies on the metabolism and biological effects of n-butyl benzyl phthalate in the rat*. Surrey, British Industrial Biological Research Association, 44 pp. (BIBRA Report No. 232/78).

BIBRA (1985) *A 21-day feeding study of butyl benzyl phthalate to rats: Effects on the liver and liver lipids*. Report of the British Industrial Biological Research Association to the Chemical Manufacturers Association, Washington, DC (Project No. 3.0495.1; Report No. 0495/1/84; CMA Reference PE 28.0-BT-BIB; US Environmental Protection Agency Document No. 40+8626201; Office of Toxic Substances Fiche No. OTS050943).

Bremer J, Witte E, Schneider D (1993) Measurement and characterisation of emissions from PVC materials for indoor use. In: *Indoor air '93. Proceedings of the 6th international conference on indoor air quality and climate. Vol. 2. Chemicals in indoor air, material emissions.* Helsinki, 4-8 July 1993, pp. 419-424.

Brown KW, Donnelly KC (1988) An estimation of the risk associated with the organic constituents of hazardous and municipal waste landfill leachates. *Hazardous waste & hazardous materials*, 5:1-30.

Buccafusco RJ, Ells SJ, LeBlanc GA (1981) Acute toxicity of priority pollutants to bluegill (*Lepomis macrochirus*). *Bulletin of environmental contamination and toxicology*, 26:446-452.

California Environmental Protection Agency (1992) *PTEAM: Monitoring of phthalates and PAHs in indoor and outdoor air samples in Riverside, California. Final report, Vol. II.* Prepared under contract by Research Triangle Institute, Research Triangle Park, NC, for Air Resources Board, Research Division (Contract No. A933-144).

Calley D, Autian J, Guess WL (1966) Toxicology of a series of phthalate esters. *Journal of pharmacy science*, 55(2):158-162.

CMA (1984) *Generation of environmental fate and effects data base on 14 phthalate esters. Summary report -- Environmental studies -- Phase I. December 15, 1984.* Washington, DC, Chemical Manufacturers Association, Phthalate Esters Program Panel.

Coldham NG, Dave M, Sivapathasundaram S, McDonnell DP, Connor C, Sauer MJ (1997) Evaluation of a recombinant yeast cell estrogen screening assay. *Environmental health perspectives*, 105(7):734-742.

Dempsey CR, Oppelt ET (1993) Incineration of hazardous waste: a critical review update. *Air & Waste*, 43:25-73.

Di Toro DM, Zarba CS, Hansen DJ, Berry WJ, Swartz RC, Cowan CE, Pavlou SP, Allen HE, Thomas NA, Paquin PR (1991) Technical basis for establishing sediment quality criteria for nonionic organic chemicals using equilibrium partitioning. *Environmental toxicology and chemistry*, 10:1541-1583.

DMER, AEL (1996) *Pathways analysis of butyl benzyl phthalate for the second Priority Substances List using fugacity modelling*. Report prepared for Chemicals Evaluation Division, Commercial Chemicals Evaluation Branch, Environment Canada, by Don Mackay Environmental Research, Peterborough, Ontario, and Angus Environmental Limited, Don Mills, Ontario. March 1996.

Dueva LA, Aldyreva MV (1969) Experimental assessment of sensitizing and irritating action of phthalate plasticizers. *Gigiena Truda i Professional'nye Zabolevaniya*, 13(10):7-19 (in Russian with English abstract).

ECPI (1996) *Phthalates in the aquatic environment*. Brussels, European Council for Plasticisers and Intermediates.

Eiceman GA, Clement RE, Karasek FW (1979) Analysis of fly ash from municipal incinerators for trace organic compounds. *Analytical chemistry*, 51:2343-2350.

Eigenberg DA, Bozigian HP, Carter DE, Sipes IG (1986) Distribution, excretion, and metabolism of butylbenzyl phthalate in the rat. *Journal of toxicology and environmental health*, 17(4):445-456.

Ejlertsson J, Johansson E, Karlsson A, Meyerson U, Svensson BH (1996) Anaerobic degradation of xenobiotics by organisms from municipal solid waste under landfilling conditions. *Antonie van Leeuwenhoek*, 69:67-74.

Elsisi AE, Carter DE, Sipes IG (1989) Dermal absorption of phthalate diesters in rats. *Fundamental and applied toxicology*, 12(1):70-77.

Ema M, Murai T, Itami T, Kawasaki H (1990) Evaluation of the teratogenic potential of the plasticizer butyl benzyl phthalate in rats. *Journal of applied toxicology*, 10(5):339-343.

Ema M, Itami T, Kawasaki H (1991a) Embryolethality of butyl benzyl phthalate in rats [abstract]. *The FASEB journal*, 5(5):A1237.

Ema M, Itami T, Kawasaki H (1991b) Evaluation of the embryolethality of butyl benzyl phthalate by conventional and pair-feeding studies in rats. *Journal of applied toxicology*, 11(1):39-42.

Ema M, Itami T, Kawasaki H (1991c) Teratogenicity of butyl benzyl phthalate in rats [abstract]. *Teratology*, 44(6):16B.

Ema M, Itami T, Kawasaki H (1992) Effect of period of exposure on the developmental toxicity of butyl benzyl phthalate in rats. *Journal of applied toxicology*, 12(1):57-61.

Ema M, Itami T, Kawasaki H (1993) Teratogenic phase specificity of butyl benzyl phthalate in rats. *Toxicology*, 79(1):11-19.

Ema M, Kurosaka R, Amano H, Ogawa Y (1994) Embryolethality of butyl benzyl phthalate during early pregnancy in rats. *Reproductive toxicology*, 8(3):231-236.

Ema M, Kurosaka R, Amano H, Ogawa Y (1995) Comparative developmental toxicity of *n*-butyl benzyl phthalate and di-*n*-butyl phthalate in rats. *Archives of environmental contamination and toxicology*, 28(2):223-228.

Ema M, Harazono A, Miyawaki E, Ogawa Y (1996a) Developmental toxicity of mono-*n*-benzyl phthalate, one of the major metabolites of the plasticizer *n*-butyl benzyl phthalate, in rats. *Toxicology letters*, 86(1):19-25.

Ema M, Harazono A, Miyawaki E, Ogawa Y (1996b) Characterization of developmental toxicity of mono- *n*-benzyl phthalate in rats.

*Reproductive toxicology*, 10(5):365-372.

Ema M, Kurosaka R, Harazono A, Amano H, Ogawa Y (1996c) Phase specificity of developmental toxicity after oral administration of mono- *n*-butyl phthalate in rats. *Archives of environmental*

*contamination and toxicology*, 31(2):170-176.

Ema M, Miyawaki E, Kawashima K (1998) Reproductive effects of butyl benzyl phthalate in pregnant and pseudopregnant rats. *Reproductive*

*toxicology*, 12(2):127-132.

Erickson NG (1965) The metabolism of diphenyl phthalate and butylbenzyl phthalate in the beagle dog. *Dissertation abstracts*,

26(5):3014-3015.

Etkin DS (1995) Chemical contaminants and their health effects. Indoor air quality in schools. In: *Indoor air quality update: A guide to the practical control of indoor air problems*. Arlington, MA, Cutter Information Corporation, pp. 27-45.

Foster PMD (1997) Assessing the effects of chemicals on male reproduction: lessons learned from di- *n*-butyl phthalate. *CIIT activities*, 17(9):1-9.

Gaido KW, Leonard LS, Lovell S, Gould JC, Babai D, Portier CJ, McDonnell DP (1997) Evaluation of chemicals with endocrine modulating activity in a yeast-based steroid hormone receptor gene transcription assay. *Toxicology and applied pharmacology*, 143(1):205-212.

Galloway SM, Armstrong MJ, Reuben C, Colman S, Brown B, Cannon C, Bloom AD, Nakamura F, Ahmed M, Duk S, Rimpo J, Margolin BH, Resnick MA, Anderson B, Zeiger E (1987) Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: evaluations of 108 chemicals. *Environmental and molecular mutagenesis*, 10 (Suppl.

10):1-175.

Gledhill WE, Kaley RG, Adams WJ, Hicks O, Michael PR, Saeger VW (1980)

An environmental safety assessment of butyl benzyl phthalate.

*Environmental science and technology*, 14:301-305.

Golder Associates (1987) *Testing of specific organic compounds in soils in urban areas. Port Credit and Oakville/Burlington, Ontario.*

Draft working paper to Shell Canada Limited and Texaco Canada Limited, Mississauga, Ontario.

Government of Canada (in press) Canadian Environmental Protection Act

*Priority Substances List assessment report -- Butyl benzyl phthalate.* Priority Substances Program, Ottawa, Canada.

Graedel TE, Hawkins DT, Claxton LD (1986) *Atmospheric chemical*

*compounds: Sources, occurrence, and bioassay.* New York, NY, Academic Press, Inc., Harcourt Brace Jovanovich Publishers.

Hagmar L, Akesson B, Nielsen J, Andersson C, Linden K, Attewell R,

Moller T (1990) Mortality and cancer morbidity in workers exposed to low levels of vinyl chloride monomer at a polyvinyl chloride processing plant. *American journal of industrial medicine*, 17(5):553-565.

Haile CL, Stanley JS, Magin AM, Northcutt RV, Redford DP (1984)

Emissions of organic pollutants from coal-fired utility boiler plants.

In: *Identification and analysis of organic pollutants in air.*

*Conference proceedings.* Boston, MA, Lawrence H. Butterworth, pp. 443-458.

Hammond BG, Levinskas GJ, Robinson EC, Johannsen FR (1987) A review of

the subchronic toxicity of butyl benzyl phthalate. *Toxicology and industrial health*, 3(2):79-98.

Hargesheimer EE, Lewis CM (1987) Comparative source water quality

monitoring at two surface reservoirs. In: *Proceedings of the*



*American Water Works Association annual conference*. Kansas City, MO, 14-18 June 1987, pp. 153-175.

Harris CA, Henttu P, Parker MG, Sumpter JP (1997) The estrogenic activity of phthalate esters *in vitro*. *Environmental health perspectives*, 105(8):802-811.

Hazleton Biotechnologies Company (1986) *Mutagenicity of 1D in a mouse lymphoma mutation assay*. *Final report*. Submitted by Chemical Manufacturers Association, Washington, DC, to Office of Toxic Substances, US Environmental Protection Agency (Document Identification No. 40-8626225; Microfiche No. OTS0510527).

Hazleton Laboratories (1958) *Final report. Subacute feeding -- Albino rats*. Sponsored by Monsanto Chemical Company. Office of Toxic Substances, US Environmental Protection Agency (Document No. 878213590; Microfiche No. 206416).

Health Canada (1994) *Human health risk assessment for Priority Substances*. Canada Communications Group, Ottawa, Ontario.

Heitmuller PT, Hollister TA, Parrish PR (1981) Acute toxicity of 54 industrial chemicals to sheepshead minnows (*Cyprinodon variegatus*). *Bulletin of environmental contamination and toxicology*, 27:596-604.

Howard PH (1990) *Handbook of environmental fate and exposure data for organic chemicals. Vol. 1. Large production and priority pollutants*. Chelsea, MI, Lewis Publishers Inc.

Howard PH, Boethling RS, Jarvis WF, Meylan WM, Michalenko EM (1991) *Handbook of environmental degradation rates*. Chelsea, MI, Lewis Publishers Inc.

Howe RB (1995) *THRESH: A computer program to compute a reference dose from quantal animal toxicity data using the benchmark dose method*. Ruston, LA, ICF Kaiser Engineers, Inc.

Iannuzzi TJ, Huntley SL, Schmidt CW, Finley BL, McNutt RP, Burton SJ (1997) Combined sewer overflows (CSOs) as sources of sediment contamination in the lower Passaic River, New Jersey. I. Priority pollutants and inorganic chemicals. *Chemosphere*, 34:213-231.

IARC (1987) *Overall evaluations of carcinogenicity: An updating of IARC monographs volumes 1 to 42*. Lyon, International Agency for Research on Cancer (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Supplement No. 7).

IPCS (1993) *International Chemical Safety Card -- Butyl benzyl phthalate*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (ICSC 0834).

Jobling S, Reynolds T, White R, Parker MG, Sumpter JP (1995) A variety of environmentally persistent chemicals, including some phthalate plasticizers, are weakly estrogenic. *Environmental health perspectives*, 103:582-588.

Kincannon DF, Lin YS (1985) Microbial degradation of hazardous wastes by land treatment. In: *Proceedings of the 40th industrial waste conference*, Purdue University, West Lafayette, Indiana. Boston, MA, Butterworths, pp. 607-619.

Kluwe W (1984) *Comprehensive evaluation of the biological effects of phthalate esters*. Presented at the International Conference on Phthalic Acid Esters, University of Surrey, Guildford, England [cited in Woodward K (1988) *Phthalate esters: Toxicity and metabolism*. Vol. 1. Boca Raton, FL, CRC Press].

Kluwe WM, Maronpot RR, Lamb JC, Agarwal DK (1984) Adverse effects of butyl benzyl phthalate on bone marrow and the male reproductive system [abstract]. *The Toxicologist*, 4:136.

Kozumbo WJ, Kroll R, Rubin RJ (1982) Assessment of the mutagenicity of

phthalate esters. *Environmental health perspectives*, 45:103-109.

LeBlanc GA (1980) Acute toxicity of priority pollutants to water flea (*Daphnia magna*). *Bulletin of environmental contamination and toxicology*, 24:684-691.

LeBlanc GA (1984) Comparative structure-toxicity relationships between acute and chronic effects to aquatic organisms. In: Kaiser KLE, ed. *QSAR in environmental toxicology*. Proceedings of the Workshop on Quantitative Structure-Activity Relationships (QSAR) in Environmental Toxicology, held at McMaster University, Hamilton, Ontario, 16-18 August 1983. Boston, MA, D. Reidel Publishing Company, pp. 235-260.

Ligocki MP, Leuenberger C, Pankow JF (1985a) Trace organic compounds in rain -- II. Gas scavenging of neutral organic compounds. *Atmospheric environment*, 19:1609-1617.

Ligocki MP, Leuenberger C, Pankow JF (1985b) Trace organic compounds in rain -- III. Particle scavenging of neutral organic compounds. *Atmospheric environment*, 19:1619-1626.

Little KD, Little JR (1983) *Investigation of Santicizer 160 (benzyl butyl phthalate) as a potential allergen*. St. Louis, MO, Washington University School of Medicine. Report to Monsanto Company (Project No. JH-81-302).

Litton Bionetics Inc. (1976) *Mutagenicity evaluation of BIO-76-17 Santicizer 160. NB 259784. Final report*. Submitted by Monsanto Company, St. Louis, MO, to Office of Toxic Substances, US Environmental Protection Agency (Document Identification No. 87-7800282; Microfiche No. OTS200290).

Litton Bionetics Inc. (1977) *Mutagenicity evaluation of BIO-76-243 CP731 (Santicizer 160) in the mouse lymphoma assay. Final report*. Submitted by Monsanto Company, St. Louis, MO, to Office of Toxic Substances, US Environmental Protection Agency (Document

Identification No. 87-7800282; Microfiche No. OTS200290).

Litton Bionetics Inc. (1985) *Evaluation of 1D in the in vitro transformation of BALB/3T3 cells assay. Final report.* Submitted by Chemical Manufacturers Association, Washington, DC, to US Environmental Protection Agency (Document Identification No. 40+8526206; Microfiche No. OTS0509537).

Mackay D, Shiu WY, Ma KC (1995) *Illustrated handbook of physical-chemical properties and environmental fate for organic chemicals -- Vol. IV. Oxygen, nitrogen, and sulfur containing compounds.* Boca Raton, FL, CRC Press, Inc., Lewis Publishers, pp.-702-705 (ISBN 1-56670-035-3).

MAFF (1987) *Survey of plasticiser levels in food contact materials and in foods.* The 21st report of the Ministry of Agriculture, Fisheries and Food Steering Group on Food Surveillance / The Working Party on Chemical Contaminants from Food Contact Materials / Sub Group on Plasticisers. London, HMSO, 105 pp. (Food Surveillance Paper No. 21).

MAFF (1996a) *Phthalates in food.* Food Safety Directorate, Ministry of Agriculture, Fisheries and Food, 9 pp. (Food Surveillance Information Sheet No. 82).

MAFF (1996b) *Phthalates in infant formulae.* Food Safety Directorate, Ministry of Agriculture, Fisheries and Food, 9 pp. (Food Surveillance Information Sheet No. 83).

Mallette FS, von Haam E (1952) Studies on the toxicity and skin effects of compounds used in the rubber and plastics industries. II. Plasticizers. *Archives of industrial hygiene and occupational medicine*, 6(3):231-236.

Martin F, inventor (1996) *Top nail coat composition containing cellulose esters.* Almel Limited, 5 pp. (US Patent 5,512,273;

04-30-96). In: Chemical Abstracts (online) Accession No.

CA12426352355Y.

Meek MD, Clemons J, Wu ZF, Zacharewski TR (1996) Assessment of the alleged estrogen receptor-mediated activity of phthalate esters. In:

*17th annual meeting of the Society of Environmental Toxicology and Chemistry, abstract book*, p. 85 (Abstract 443).

Mikuriya H, Ikemoto I, Tanaka A (1988) Urinary metabolites contributing to testicular damage induced by butylbenzyl phthalate.

*Jikeikai medical journal*, 35:403-409.

Milligan SR, Balasubramanian AV, Kalita JC (1998) Relative potency of xenobiotic estrogens in an acute *in vivo* mammalian assay.

*Environmental health perspectives*, 106(1):23-26.

Monsanto Company (1978) *Acute toxicity of Santicizer 160 (butyl benzyl phthalate) to Daphnia magna in the presence of fulvic acid*. St. Louis, MO (Report No. ES-SS-78-11).

Monsanto Company (1980a) *Report of a short-term (90-day) study in rats with Santicizer 160 with cover memo*. Study done under contract by British Industrial Biological Research Association. Submitted by Monsanto, St. Louis, MO, to Office of Toxic Substances, US Environmental Protection Agency (Document Identification No. 878213602; Microfiche No. 206416).

Monsanto Company (1980b) *14-day algal bottle assay. Bioassay data summary*. St. Louis, MO.

Monsanto Company (1981a) *Acute toxicity studies on S-160 using two midge species as the test organisms*. St. Louis, MO (SR-83-X-059).

Monsanto Company (1981b) *Acute toxicity of Santicizer 160 to the midge Paratanyarsus parthenogenetica*. St. Louis, MO (Report No. ES-81-SS-8).

Monsanto Company (1981c) *Acute toxicity of GLP-1 (9AB981018) to Chironomus tentans. Static acute bioassay.* St. Louis, MO (Report No. 27145).

Monsanto Company (1982a) *Thirteen-week inhalation toxicity of Santicizer 160 plasticizer vapor-aerosol to Sprague-Dawley rats with cover memo.* Submitted by Monsanto, St. Louis, MO, to Office of Toxic Substances, US Environmental Protection Agency (Document Identification No. 878213601; Microfiche No. OTS 206416).

Monsanto Company (1982b) *Acute toxicity of Santicizer 160 to midge (Paratanytarsus parthenogenetica).* St. Louis, MO (Report No. ES-82-SS-79).

Monsanto Company (1982c) *Chronic toxicity of Santicizer 160 to midge Daphnia magna : 21-day chronic renewal study.* St. Louis, MO (Report No. ES-82-SS-103).

Monsanto Company (1986a) *96-h flow-through toxicity study of butylbenzyl phthalate to Hydra littoralis.* St. Louis, MO, 13 pp. (Final Flow-through Acute Toxicity Report No. 34168).

Monsanto Company (1986b) *Acute toxicity of butylbenzyl phthalate to polychaetes (Nereis/Neanthes virens ) under flow-through conditions.* St. Louis, MO, 28 pp. (Bionomics Report No. BW-86-7-2094).

Monsanto Company (1986c) *Acute toxicity of <sup>14</sup>C-butylbenzyl phthalate to eastern oysters (Crassostrea virginica ).* St. Louis, MO, 28 pp. (Report No. BW-86-7-2083).

Monsanto Company (1986d) *Acute toxicity of butylbenzyl phthalate to grass shrimp (Paleomonetes vulgaris ) under flow-through conditions.* St. Louis, MO, 28 pp. (Bionomics Report No. BW-86-7-2087).

Monsanto Company (1986e) *96-h flow-through toxicity study of butylbenzyl phthalate to the freshwater crayfish, Procambarus sp.* St. Louis, MO, 13 pp. (Final Flow-through Acute Toxicity Report No. 34166).

Monsanto Company (1986f) *96-h flow-through toxicity study of butylbenzyl phthalate to the mayfly, Hexagenia sp.* St. Louis, MO, 13 pp. (Final Flow-through Acute Toxicity Report No. 34167).

Monsanto Company (1986g) *Early life stage toxicity of 14C-butylbenzyl phthalate to rainbow trout (Salmo gairdneri) in a flow-through system.* St. Louis, MO, 31 pp. (Early Life Stage Toxicity Final Report No. 33996).

Monsanto Company (1988) *Acute toxicity of butylbenzyl phthalate to mysid shrimp (Mysidopsis bahia) under flow-through conditions.* St. Louis, MO, 31 pp. (Report No. 87-10-2525).

Monsanto Europe SA (1995a) *Study to evaluate the effect of butyl benzyl phthalate on uterine growth in immature female rats after oral administration.* Study conducted for Monsanto Europe SA by Central Toxicology Laboratory, Cheshire, 15 pp. (Report No. CTL/R/1280).

Monsanto Europe SA (1995b) *Study to evaluate the effect of monobenzyl phthalate on uterine growth in immature female rats after oral administration.* Study conducted for Monsanto Europe SA by Central Toxicology Laboratory, Cheshire, 16 pp. (Report No. CTL/R/1281).

Monsanto Europe SA (1996a) *Study to evaluate the effect of butyl benzyl phthalate on uterine growth in immature female rats after subcutaneous administration.* Study conducted for Monsanto Europe SA by Central Toxicology Laboratory, Cheshire, 15 pp. (Report No. CTL/R/1278).

- Monsanto Europe SA (1996b) *Study to evaluate the effect of monobutyl phthalate on uterine growth in immature female rats after oral administration*. Study conducted for Monsanto Europe SA by Central Toxicology Laboratory, Cheshire, 15 pp. (Report No. CTL/R/1279).
- Müller J, Kördel W (1993) Occurrence and fate of phthalates in soil and plants. *The science of the total environment*, Suppl. (Part 1):431-437.
- Munro JR, Foster MG, Pawson T, Stelzig A, Tseng T, King L (1985) *St. Clair River point source survey, 1979-1980*. Toronto, Ontario, Ontario Ministry of the Environment/Environment Canada. 194 pp.
- Myhr BC, Caspary WJ (1991) Chemical mutagenesis at the thymidine kinase locus in L1578Y mouse lymphoma cells: results for 31 coded compounds in the National Toxicology Program. *Environmental and molecular mutagenesis*, 18(1):51-83.
- Myhr BC, Bowers LR, Caspary WJ (1986) Results from the testing of coded chemicals in the L5178Y TK<sup>+</sup> mouse lymphoma mutagenesis assay [abstract]. *Environmental mutagenesis*, 8 (Suppl. 6):58.
- Nabholz JV (1987) *The acute and chronic toxicity of dialkyl phthalate esters to daphnids*. Interagency memorandum to "whom it may concern." Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Health and Environmental Review Division, Environmental Effects Branch, Office of Toxic Substances (TS-796).
- Nielsen J, Akesson B, Skerfving S (1985) Phthalate ester exposure -- air levels and health of workers processing polyvinylchloride. *American Industrial Hygiene Association journal*, 46(11):643-647.
- NIWR (1996) *Occurrence of phthalates and organotins in sediments and water in Norway*. Oslo, Norwegian Institute for Water Research (Report No. 0-96006).



NPRI (1996) *National Pollutant Release Inventory*. Ottawa, Ontario, Environment Canada.

NTP (1982) *Carcinogenesis bioassay of butyl benzyl phthalate (CAS No. 85-68-7) in F344/N rats and B6C3F<sub>1</sub> mice (feed study)*. Research Triangle Park, NC, National Institutes of Health, National Toxicology Program (NTP Technical Report No. 213; National Technical Information Service Publication No. PB83-118398).

NTP (1989) *Developmental toxicity evaluation of butyl benzyl phthalate (CAS No. 85-68-7) administered in feed to CD rats on gestational days 6 to 15*. Research Triangle Park, NC, National Institutes of Health, National Toxicology Program (Report No. NTP-89-246; National Technical Information Service Publication No. PB90-115346).

NTP (1990) *Final report on the developmental toxicity of butyl benzyl phthalate (CAS No. 85-68-7) in CD-1-Swiss mice*. Research Triangle Park, NC, National Institutes of Health, National Toxicology Program (NTP Report No. 90-114; National Technical Information Service Publication No. PB91-129999).

NTP (1997a) *Toxicology and carcinogenesis studies of butyl benzyl phthalate (CAS No. 85-68-7) in F344/N rats (feed studies)*. Research Triangle Park, NC, National Institutes of Health, National Toxicology Program (NTP Technical Report No. 458; NIH Publication No. 97-3374).

NTP (1997b) *Effect of dietary restriction on toxicology and carcinogenesis studies in F344/N rats and B6C3F<sub>1</sub> mice*. Research Triangle Park, NC, National Institutes of Health, National Toxicology Program (NTP Technical Report No. 460; NIH Publication No. 97-3376).

OMOE (1988) *Thirty-seven municipal pollution control plants. Pilot monitoring study. Vol. 1. Interim report*. Ontario Ministry of the Environment, Municipal/Industrial Strategy for Abatement (MISA).

OMOE (1990) *Second report on the monitoring data for the petroleum refining sector. July 1990.* Ontario Ministry of the Environment, Municipal/Industrial Strategy for Abatement (MISA).

OMOE (1991) *Organic chemical manufacturing sector twelve month report. Data from October 1/89 to September 30/90.* Ontario Ministry of the Environment, Municipal/Industrial Strategy for Abatement (MISA).

Oppelt ET (1987) Incineration of hazard waste. A critical review. *Journal of the Air Pollution Control Association*, 37:558-586.

Ozretich RJ, Randall RC, Boese BL, Schroeder WP, Smith JR (1983) Acute toxicity of butylbenzyl phthalate to shiner perch (*Cymatogaster aggregata*). *Archives of environmental contamination and toxicology*, 12:655-660.

Page BD, Lacroix GM (1995) The occurrence of phthalate ester and di-2-ethylhexyl adipate plasticizers in Canadian packaging and food sampled in 1985-1989: a survey. *Food additives and contaminants*, 12(1):129-151.

Painter SE, Jones WJ (1990) Anaerobic bioconversion of phthalic acid esters by natural inocula. *Environmental technology*, 11:1015-1026.

Pankow JF, Ligocki MP, Rosen ME, Isabelle LM, Hart KM (1988) Adsorption/thermal desorption with small cartridges for the determination of trace aqueous semivolatile organic compounds. *Analytical chemistry*, 60:40-47.

Pickering QH (1983) Chronic toxicity to fathead minnow *Pimephales promelas* of wastewater from a conventional wastewater treatment system receiving organic priority pollutants. *Environmental pollution (Series A)*, 31:105-117.

Piersma AH, Verhoef A, Dortant PM (1995) Evaluation of the OECD 421 reproductive toxicity screening test protocol using butyl benzyl phthalate. *Toxicology*, 99(3):191-197.

Plumb RH (1991) The occurrence of Appendix IX organic constituents in disposal site ground water. *Ground water monitoring review*, 11:157-164.

Price CJ, Field EA, Marr MC, Myers CB, Morrissey RE, Schwetz BA (1990) Developmental toxicity of butyl benzyl phthalate (BBP) in mice and rats. *Teratology*, 41(5):586 (Abstract P51).

Randall RC, Ozretich RJ, Boese BL (1983) Acute toxicity of butyl benzyl phthalate to the saltwater fish English sole, *Parophrys vetulus*. *Environmental science and technology*, 17:670-672.

Rhodes JE, Adams WJ, Biddinger GR, Robillard KA, Gorsuch JW (1995) Chronic toxicity of 14 phthalate esters to *Daphnia magna* and rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Environmental toxicology and chemistry*, 14:1967-1976.

Ritsema R, Cofino WP, Frintrop PCM, Brinkman UAT (1989) Trace-level analysis of phthalate esters in surface water and suspended particulate matter by means of capillary gas chromatography with electron-capture and mass-selective detection. *Chemosphere*, 18:2161-2175.

Robinson EC (1991) Lack of neuropathological changes in rats after exposure to butyl benzyl phthalate. *Journal of toxicology and environmental health*, 32(3):345-347.

Rubin RJ, Kozumbo W, Kroll R (1979) Ames mutagenic assay of a series of phthalic acid esters: positive response of the dimethyl and diethyl esters in TA100 [abstract]. *Toxicology and applied pharmacology*, 48 (1 Part 2):A133.

Saeger VW, Tucker ES (1976) Biodegradation of phthalic acid esters in river water and activated sludge. *Applied environmental microbiology*, 31:29-34.

Sharpe RM, Fisher JS, Millar MM, Jobling S, Sumpter JP (1995) Gestational and lactational exposure of rats to xenoestrogens results in reduced testicular size and sperm production. *Environmental health perspectives*, 103(12):1136-1143.

Shelton DR, Tiedje JM (1984) General method for determining anaerobic biodegradation potential. *Applied environmental microbiology*, 47:850-857.

SIGMA (1985) *Study of the characterization of wastes and discharges from selected organic chemical plants*. Draft report prepared by SIGMA Resource Consultants Limited for Environmental Protection Service, Environment Canada, March 1985 (SRCL 3479).

Skinner JP (1992) Final report on the safety assessment of butyl benzyl phthalate. *Journal of the American College of Toxicology*, 11(1):1-23.

Soto AM, Sonnenschein C, Chung KL, Fernandez MF, Olea N, Serrano FO (1995) The E-SCREEN assay as a tool to identify estrogens: an update on estrogenic environmental pollutants. *Environmental health perspectives*, 103 (Suppl. 7):113-122.

Springborn Bionomics (1984) *Chronic toxicity of fourteen phthalate esters to Daphnia magna*. Toxicity test report submitted to Chemical Manufacturers Association, Washington, DC (Report No. BW-84-5-1567).

Springborn Bionomics (1986a) *Chronic toxicity of butylbenzyl phthalate to mysid shrimp (Mysidopsis bahia)*. Toxicity test report submitted to Monsanto Company, St. Louis, MO (Report No. BW-86-7-2074).

Springborn Bionomics (1986b) *Acute toxicity of butylbenzyl phthalate to pink shrimp (Penaeus duorarum ) under flow-through conditions.* Toxicity test report submitted to Monsanto Company, St. Louis, MO (Report No. BW-86-7-2093).

Staples CA, Werner AF, Hoogheem TJ (1985) Assessment of priority pollutant concentrations in the United States using STORET database. *Environmental toxicology and chemistry*, 4:131-142.

Statsek NK (1974) Hygienic investigations of certain esters of phthalic acid and of polyvinylchloride materials plasticated thereby. *Gigiena i Sanitariya*, 39(6):25-28 [cited in US NLM (1994) *Hazardous substances data bank*. Bethesda, MD, National Library of Medicine, National Toxicology Information Program.].

Stein VB, Amin TA, Narang RS (1987) Simplified method for determining polychlorinated biphenyls, phthalates, and hexachlorocyclohexanes in air. *Journal of the Association of Official Analytical Chemists*, 70(4):721-723.

Suggatt RH, Foote K (1981) *Comprehensive review of acute aquatic toxicity data on phthalate esters. Final report.* Syracuse, NY, Syracuse Research Corporation (Contract SRC TR81-537) [cited in Staples CA, Adams WJ, Parkerton TF, Gorsuch JW, Biddinger GR, Reinert KH (1997) Aquatic toxicity of eighteen phthalate esters. *Environmental toxicology and chemistry*, 16(5):875-891].

Sun K, Krause GF, Mayer FL, Ellersieck MR, Basu AP (1995) Predicting chronic lethality of chemicals to fishes from acute toxicity test data: theory of accelerated life testing. *Environmental toxicology and chemistry*, 14:1745-1752.

Swain LG, Walton DG (1990) *Report on the 1989 Boundary Bay Monitoring Program.* British Columbia Department of the Environment.

Tetra Tech Inc. (1986) *Development of sediment quality values for*

*Puget Sound. Vol. 1.* Bellevue, WA, 128 pp.

TNO Biotechnology and Chemistry Institute (1993) *Dietary one-generation reproduction study with butyl benzyl phthalate in rats*. Contract for Monsanto Company. Submitted by Monsanto to Office of Toxic Substances, US Environmental Protection Agency (Document Identification No. 86-930000189; Microfiche No. OTS0538169).

TNO Nutrition and Food Research Institute (1997) *Protocol for an oral developmental reproduction study with butyl benzyl phthalate in Wistar rats*, 21 pp. (Project No. 470839; Study No. 1899).

TRI93 (1995) *Toxic chemicals release inventory*. Bethesda, MD, National Library of Medicine, National Toxicology Information Program.

Tucker MW, Mosher RG, Adams WJ (1985) *Acute toxicity of S-160 (butyl benzyl phthalate) to the freshwater green alga, Selenastrum capricornutum*. St. Louis, MO, Monsanto Company (Report No. ESC-EAG-85-38).

US EPA (1995) *The use of the benchmark dose approach in health risk assessment*. Office of Research and Development, US Environmental Protection Agency (EPA/630/R-94/007).

US EPA (1996) *EPA Superfund Record of Decision: Petoskey Municipal Well Field Superfund Site, Petoskey, MI, 6/14/1995*. US Environmental Protection Agency (EPA/ROD/R05-95/274; PB95-964102).

Valencia R, Mason JM, Woodruff RC, Zimmering S (1985) Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. III. Results of 48 coded compounds tested for the National Toxicology Program. *Environmental mutagenesis*, 7(3):325-348.

Veith GD, Macek KJ, Petrocelli SR, Carroll J (1980) An evaluation of using partition coefficients and solubility to estimate bioconcentration factors for organic chemicals in fish. In: Eaton JG,

Parrish PR, Hendricks AC, eds. *Aquatic toxicology*. Philadelphia, PA, American Society for Testing and Materials, pp. 116-129 (ASTM STP 707).

Verschueren K (1983) *Handbook of environmental data on organic chemicals*, 2nd ed. New York, NY, Van Nostrand Reinhold Co.

Vitali M, Guidotti M, Macilenti G, Cremisini C (1997) Phthalate esters in freshwaters as markers of contamination sources -- a site study in Italy. *Environment international*, 23(3):337-347.

Volskay VT, Grady CPL (1988) Toxicity of selected RCRA compounds to activated sludge microorganisms. *Journal of the Water Pollution Control Federation*, 60:1850-1856.

Volskay VT, Grady CPL, Tabak HH (1990) Effect of selected RCRA compounds on activated sludge activity. *Research journal of the Water Pollution Control Federation*, 62:654-664.

Webber MD, Wang C (1995) Industrial organic compounds in selected Canadian soils. *Canadian journal of soil science*, 75(4):513-524.

Weschler CJ (1984) Indoor-outdoor relationships for nonpolar organic constituents of aerosol particles. *Environmental science and technology*, 18:648-652.

Wild SR, Jones KC (1992) Organic chemicals entering agricultural soils in sewage sludges: screening for their potential to transfer to crop plants and livestock. *The science of the total environment*, 119:85-119.

Ziegenfuss PS, Renaudette WJ, Adams WJ (1986) Methodology for assessing the acute toxicity of chemicals sorbed to sediments: testing the equilibrium partitioning theory. In: Poston TM, Purdy R, eds. *Aquatic toxicology and environmental fate. Vol. 9*. Philadelphia, PA, American Society for Testing and Materials, pp. 479-493 (ASTM STP

921).

Zeiger E, Haworth S, Speck W, Mortelmans K (1982) Phthalate ester testing in the National Toxicology Program's Environmental Mutagenesis Test Development Program. *Environmental health perspectives*, 45:99-101.

Zeiger E, Haworth S, Mortelmans K, Speck W (1985) Mutagenicity testing of di(2-ethylhexyl)phthalate and related chemicals in *Salmonella*. *Environmental mutagenesis*, 7(2):213-232.

Zurmühl T, Durner W, Herrmann R (1991) Transport of phthalate-esters in undisturbed and unsaturated soil columns. *Journal of contaminant hydrology*, 8:111-133.



## 付録1 資料文書

カナダ政府(印刷中)

カナダ環境保護法 Canadian Environmental Protection Act(CEPA)・優先取組み物質リスト(Government of Canada、印刷中)およびフタル酸ブチルベンジルに関する未刊の解説文書の写しは下記の機関から入手できる。

Commercial Chemicals Branch  
Environment Canada  
14th Floor, Place Vincent Massey  
351 St. Joseph Blvd.  
Hull, Quebec  
Canada K1A 0H3

または

Environmental Health Centre  
Health Canada  
Address Locator: 0801A  
Tunney's Pasture  
Ottawa, Ontario  
Canada K1A 0L2

フタル酸ブチルベンジルに関する解説文書と「評価レポート」の初期の草案は、カナダ保健省 Health Canada およびカナダ環境省 Environment Canada のスタッフにより作成された。

環境に関する部分は外部から、Dr G. Coyle(モンサント社 Monsanto Company)、Dr T. Parkerton (Exxon Biomedical Sciences Inc.)、Mr A. Sardella (カナダ・モンサント社 Monsanto Canada)、および Dr D. Spry (オンタリオ州・環境エネルギー省 Ontario Ministry of Environment and Energy)により再検討された。

ヒトの健康に関わる解説文書の部分は外部から、文献調査範囲の妥当性を検討するために Dr R. Nair(ソルーシア社 Solutia Inc.)により再検討された。報告の正確さ、調査範囲の妥当性、およびハザード特定・用量反応解析に関する結論の頑健性が、BIBRA インターナショナルの情報部門 Information Department of BIBRA International のスタッフおよび米国オハイオ州シンシナティで1998年4月27日に開催された Toxicology Excellence

for Risk Assessment で召集された下記の委員による部会によってレビュー文書で考察された。

Dr M. Abdel-Raman、 University of Medicine and Dentistry of New Jersey

Dr J. Christopher、 California Environmental Protection Agency

Dr G. Datson、 Procter & Gamble Co.

Dr J. Donohue、 US Environmental Protection Agency

Dr M. Dourson、 Toxicology Excellence for Risk Assessment

Ms D. Proctor、 ChemRisk

Ms R. Rudel、 Silent Spring Institute(提出文書化コメント ; 部会出席機会得られず)

Dr A. Stern、 New Jersey Department of Environmental Protection

## 付録2 C I C A D のピアレビュー

フタル酸ブチルベンジルに関する CICAD 草案を、IPCS の各国コンタクト・ポイントおよび参加機関と予め連絡を取って、国際化学物質安全性計画 IPCS により認定されている専門家ばかりでなく、同じく IPCS により認定されている機関および組織にも審査のために送付した。コメントを下記の機関から受け取った。

Chemical Industry Institute of Toxicology (CIIT), Research Triangle Park, USA

Department of Health, London, United Kingdom

Fraunhofer Institute of Toxicology and Aerosol Research, Hanover, Germany

Health and Safety Executive, Bootle, United Kingdom

Health Canada, Ottawa, Canada

József Fodor National Center of Public Health, Budapest, Hungary

Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

National Chemicals Inspectorate (KEMI), Solna, Sweden

National Food Administration, Uppsala, Sweden

National Institute for Working Life, Solna, Sweden

National Institute of Public Health, Oslo, Norway

National Institute of Public Health and Environmental Protection, Bilthoven, The Netherlands

Nofer Institute of Occupational Medicine, Lodz, Poland

Norwegian University of Science and Technology, Trondheim, Norway

Mr Frank Sullivan, Consultant Toxicologist, Brighton, United Kingdom

United States Department of Health and Human Services  
(Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, USA; National Institute  
of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, USA)

付録3 CICADの最終検討委員会

1998年6月30日～7月2日

日本、東京

会議参加者

**Members**

Dr R. Benson, Drinking Water Program, United States Environmental Protection Agency, Denver, CO, USA

Dr T. Berzins, National Chemicals Inspectorate (KEMI), Solna, Sweden

Mr R. Cary, Health Directorate, Health and Safety Executive, Merseyside, United Kingdom

Dr C. DeRosa, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Center for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA

Dr S. Dobson, Institute of Terrestrial Ecology, Cambridgeshire, United Kingdom

Dr H. Gibb, National Center for Environmental Assessment, United States Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA

Dr R.F. Hertel, Federal Institute for Health Protection of Consumers & Veterinary Medicine, Berlin, Germany

Dr I. Mangelsdorf, Documentation and Assessment of Chemicals, Fraunhofer Institute for Toxicology and Aerosol Research, Hanover, Germany

Ms M.E. Meek, Environmental Health Directorate, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada ( *Chairperson* )

Dr J. Sekizawa, Division of Chem-Bio Informatics, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan ( *Vice-Chairperson* )

Professor S.A. Soliman, Department of Pesticide Chemistry, Alexandria University, Alexandria, Egypt

Ms D. Willcocks, Chemical Assessment Division, Worksafe Australia, Camperdown, Australia (*Rapporteur*)

Professor P. Yao, Chinese Academy of Preventive Medicine, Institute of Occupational Medicine, Beijing, People's Republic of China

Observers

Professor F.M.C. Carpanini<sup>11</sup>, Secretary-General, ECETOC (European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals), Brussels, Belgium

Dr M. Ema, Division of Biological Evaluation, National Institute of Health Sciences, Osaka, Japan

Mr R. Green,<sup>1</sup> International Federation of Chemical, Energy, Mine and General Workers' Unions, Brussels, Belgium

Dr B. Hansen,<sup>1</sup> European Chemicals Bureau, European Commission, Ispra, Italy

Mr T. Jacob,<sup>1</sup> Dupont, Washington, DC, USA

Dr H. Koeter, Organisation for Economic Co-operation and Development, Paris, France

Mr H. Kondo, Chemical Safety Policy Office, Ministry of International Trade and Industry, Tokyo, Japan

Ms J. Matsui, Chemical Safety Policy Office, Ministry of International

---

<sup>11</sup> Invited but unable to attend.

Trade and Industry, Tokyo, Japan

Mr R. Montaigne<sup>12</sup>, European Chemical Industry Council (CEFIC),  
Brussels, Belgium

Dr A. Nishikawa, Division of Pathology, National Institute of Health  
Sciences, Tokyo, Japan

Dr H. Nishimura, Environmental Health Science Laboratory, National  
Institute of Health Sciences, Osaka, Japan

Ms C. Ohtake, Chem-Bio Informatics, National Institute of Health  
Sciences, Tokyo, Japan

Dr T. Suzuki, Division of Food, National Institute of Health Sciences,  
Tokyo, Japan

Dr K. Takeda, Mitsubishi Kagaku Institute of Toxicological and  
Environmental Sciences, Yokohama, Japan

Dr K. Tasaka, Department of Chemistry, International Christian  
University, Tokyo, Japan

Dr H. Yamada, Environment Conservation Division, National Research  
Institute of Fisheries Science, Kanagawa, Japan

Dr M. Yamamoto, Chem-Bio Informatics, National Institute of Health  
Sciences, Tokyo, Japan

Dr M. Yasuno, School of Environmental Science, The University of Shiga  
Prefecture, Hikone, Japan

Dr K. Ziegler-Skylakakis, GSF-Forschungszentrum für Umwelt und  
Gesundheit GmbH, Institut für Toxikologie, Oberschleissheim, Germany

---

<sup>12</sup> Invited but unable to attend.

Secretariat

Ms L. Regis, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Mr A. Strawson, Health and Safety Executive, London, United Kingdom

Dr P. Toft, Associate Director, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland