

有 害 性 評 価 書

**Ver. 1.1**

**No. 204**

フタル酸 n-ブチルベンジル

**n-Butyl benzyl phthalate**

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：1-273

**CAS 登録番号：85-68-7**

独立行政法人 製品評価技術基盤機構

委託先 財団法人 化学物質評価研究機構

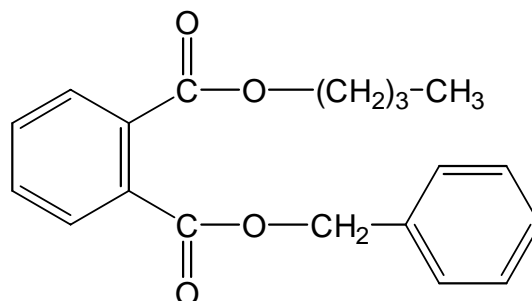
## 目 次

1. 化学物質の同定情報.....	1
1.1 物質名 .....	1
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号.....	1
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号.....	1
1.4 CAS 登録番号 .....	1
1.5 構造式 .....	1
1.6 分子式 .....	1
1.7 分子量 .....	1
2. 一般情報 .....	1
2.1 別 名 .....	1
2.2 純 度 .....	1
2.3 不純物 .....	1
2.4 添加剤又は安定剤.....	1
2.5 現在の我が国における法規制 .....	1
3. 物理化学的性状.....	2
4. 発生源情報 .....	2
4.1 製造・輸入量等.....	2
4.2 用途情報 .....	3
4.3 排出源情報 .....	3
4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源.....	3
4.3.2 その他の排出源.....	4
4.4 環境媒体別排出量の推定 .....	4
4.5 排出シナリオ.....	5
5. 環境中運命 .....	5
5.1 大気中での安定性.....	5
5.2 水中での安定性.....	6
5.2.1 非生物的分解性.....	6
5.2.2 生分解性.....	6
5.2.3 下水処理による除去.....	6
5.3 環境水中での動態.....	6
5.4 生物濃縮性 .....	7

6. 環境中の生物への影響.....	7
6.1 水生生物に対する影響.....	7
6.1.1 微生物に対する毒性.....	7
6.1.2 藻類に対する毒性.....	8
6.1.3 無脊椎動物に対する毒性.....	9
6.1.4 魚類に対する毒性.....	11
6.1.5 その他の水生生物に対する毒性.....	13
6.2 陸生生物に対する影響.....	13
6.2.1 微生物に対する毒性.....	13
6.2.2 植物に対する毒性.....	13
6.2.3 動物に対する毒性.....	14
6.3 その他の影響.....	14
6.3.1 内分泌系への影響.....	14
6.4 環境中の生物への影響 (まとめ).....	16
7. ヒト健康への影響.....	17
7.1 生体内運命.....	17
7.2 疫学調査及び事例.....	19
7.3 実験動物に対する毒性.....	20
7.3.1 急性毒性.....	20
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	20
7.3.3 感作性.....	21
7.3.4 反復投与毒性.....	21
7.3.5 生殖・発生毒性.....	27
7.3.6 遺伝毒性.....	40
7.3.7 発がん性.....	43
7.3.8 その他の影響.....	47
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....	51
文 献.....	54
有害性評価実施機関名, 有害性評価責任者及び担当者一覧.....	64
有害性評価書外部レビュー一覧.....	64

## 1. 化学物質の同定情報

- 1.1 物質名 : フタル酸 *n*-ブチルベンジル  
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 : 3-1312  
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 : 1-273  
1.4 CAS登録番号 : 85-68-7  
1.5 構造式



- 1.6 分子式 : C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>  
1.7 分子量 : 312.37

## 2. 一般情報

### 2.1 別名

フタル酸ベンジルブチル、フタル酸ブチルフェニルメチル、1,2-ベンゼンジカルボン酸ブチルフェニルメチル

### 2.2 純度

99.9%以上 (一般的な製品)

(化学物質評価研究機構, 2003)

### 2.3 不純物

1-ブタノール、ベンジルアルコール (一般的な製品)

(化学物質評価研究機構, 2003)

### 2.4 添加剤又は安定剤

無添加 (一般的な製品)

(化学物質評価研究機構, 2003)

### 2.5 現在の我が国における法規制

化学物質排出把握管理促進法：第一種指定化学物質

消防法：危険物第四類第四石油類

海洋汚染防止法：有害液体物質 A 類

船舶安全法：環境有害物質

### 3. 物理化学的性状

外観	: 無色液体	(IPCS, 1998)
融点	: -35°C	(U.S. NLM:HSDB, 2002)
沸点	: 370°C	(U.S. NLM:HSDB, 2002)
引火点	: 199°C (密閉式)	(NFPA, 2002)
発火点	: データなし	
爆発限界	: データなし	
比重	: 1.117 (25°C/4°C)	(有機合成化学協会:有機化学物辞典, 1985)
蒸気密度	: 10.77 (空気 = 1、計算値)	
蒸気圧	: $1.1 \times 10^{-3}$ Pa (20°C)、250 Pa (200°C)	(Verschuieren, 2001)
分配係数	: オクタノール/水分配係数 log Kow = 4.73 (測定値)、4.84 (推定値)	(SRC:KowWin, 2002)
解離定数	: 解離基なし	
スペクトル	: 主要マススペクトルフラグメント	
	m/z 149 (基準ピーク = 1.0)、91(0.72)、104 (0.17)	(NIST, 1998)
吸脱着性	: 土壌吸着係数 Koc = 9,400 (推定値)	(SRC:PcKocWin, 2002)
溶解性	: 水 : 2.69 mg/L (25°C)	(SRC:PhysProp, 2002)
	アルコール、エーテル、ベンゼンなどの有機溶媒 : 混和	
		(化学物質評価研究機構, 2003)
ヘンリー定数	: 0.128 Pa・m <sup>3</sup> /mol (1.26×10 <sup>-6</sup> atm・m <sup>3</sup> /mol) (25°C、推定値)	(SRC:PhysProp, 2002)
換算係数	: (気相、20°C) 1 ppm = 12.99 mg/m <sup>3</sup> 、1 mg/m <sup>3</sup> = 0.077 ppm (計算値)	

### 4. 発生源情報

#### 4.1 製造・輸入量等

フタル酸 *n*-ブチルベンジルの 2001 年度の製造・輸入量は 100～1,000 トンの範囲となっている(経済産業省, 2003)。

また、別途調査したところ、フタル酸 *n*-ブチルベンジルの 1998 年から 2002 年までの 5 年間の輸入量及び国内供給量は表 4-1 の通りであった(製品評価技術基盤機構, 2004)。国内供給量は、調査した 1998 年以降減少傾向にある。

表 4-1 フタル酸 *n*-ブチルベンジルの輸入量及び国内供給量(トン)

年	1998	1999	2000	2001	2002
輸入量	2,000	1,700	1,400	1,200	1,000
国内供給量 <sup>1)</sup>	2,000	1,700	1,400	1,200	1,000

(製品評価技術基盤機構, 2004)

1) 全量輸入している

## 4.2 用途情報

フタル酸 *n*-ブチルベンジルの用途及びその使用割合を表 4-2 に示す (製品評価技術基盤機構, 2004)。

フタル酸 *n*-ブチルベンジルは主にポリサルファイド用の可塑剤として使用されており、その他セラミックバインダー用、アクリル系塗料用の可塑剤として用いられている。

表 4-2 フタル酸*n*-ブチルベンジルの用途別使用量の割合

用途		割合 (%)
可塑剤	ポリサルファイド用 (建築シーリング剤・窓枠シーリング剤)	80
	セラミックバインダー用	10
	アクリル系塗料用	10
合計		100

(製品評価技術基盤機構, 2004)

## 4.3 排出源情報

### 4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源

化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成 15 年度届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果」(経済産業省, 環境省, 2005a) (以下、2003 年度 PRTR データ) によると、フタル酸 *n*-ブチルベンジルは 1 年間に全国合計で届出事業者から大気へ 25 トン、公共用水域及び土壌へ 1 kg 未満排出され、廃棄物として 55 トン移動している。下水道への移動はない。また届出外排出量としては対象業種の届出外事業者から 74 kg の排出量が推計されている。非対象業種、家庭及び移動体からの排出量は推計されていない。

#### a. 届出対象業種からの排出量と移動量

2003 年度 PRTR データに基づき、フタル酸 *n*-ブチルベンジルの届出対象業種別の排出量と移動量を表 4-3 に示す (経済産業省, 環境省, 2005a,b)。

届出対象業種からのフタル酸 *n*-ブチルベンジルの排出量のうち、ほとんどは電気機械器具製造業からの大気への排出である。また、全体的に環境への排出量より、むしろ廃棄物としての移動量のほうが多い。

表 4-3 フタル酸*n*-ブチルベンジルの届出対象業種別の排出量及び移動量  
(2003年度実績)(トン/年)

業種名	届出					届出外 排出量 (推計)	届出と届出外の 排出量合計	
	排出量			移動量			排出計 <sup>2)</sup>	割合 (%)
	大気	公共用 水域	土壌	廃棄物	下水道			
電気機械器具製造業	25	0	0	7.1	0	<0.01	25	99
金属製品製造業	0.09	0	0	3.7	0	<0.01	0.09	0
窯業・土石製品製造業	0.03	0	0	19	0	0.04	0.07	0
輸送用機械器具製造業	0.06	0	0	<0.01	0	<0.01	0.06	0
家具・装備品製造業	0.03	0	0	0	0	0	0.03	0
その他の製造業	0	0	0	0.08	0	0.02	0.02	0
石油製品・石炭製品製造業	0.01	0	0	0	0	0	0.01	0
パルプ・紙・紙加工品製造業	—	—	—	—	—	0.01	0.01	0
プラスチック製品製造業	<0.01	0	0	0.31	0	0	0	0
その他 <sup>1)</sup>	<0.01	<0.01	<0.01	25	0	0	<0.01	0
合計 <sup>2)</sup>	25	<0.01	<0.01	55	0	0.07	25	100

(経済産業省, 環境省, 2005a,b)

1) 「その他」には、上記以外の届出対象業種の合計排出量を示した。

2) 四捨五入のため、表記上、合計があっていない場合がある。

0.01 トン未満の排出量及び移動量はすべて「<0.01」と表記した。

10 トン以上は整数表記とした。

—: 届出なし

#### 4.3.2 その他の排出源

用途情報から可塑剤が含まれる製品中からの排出の可能性が考えられるが、詳細な情報は得られていない。

#### 4.4 環境媒体別排出量の推定

各排出源におけるフタル酸 *n*-ブチルベンジルの環境媒体別排出量を表 4-4 に示す (製品評価技術基盤機構, 2006)。

その際、2003 年度 PRTR データに基づく届出対象業種の届出外事業者からの排出量については、届出データにおける業種ごとの大気、公共用水域、土壌への排出割合を用いて、その環境媒体別の排出量を推定した。

ただし、廃棄物としての移動量については、各処理施設における処理後の環境への排出を考慮していない。

表 4-4 フタル酸*n*-ブチルベンジルの環境媒体別排出量 (2003年度実績)(トン/年)

排出区分	大気	公共用水域	土壌
対象業種届出	25	<0.01	<0.01
対象業種届出外 <sup>1)</sup>	0.07	0	0
合計	25	<0.01	<0.01

(製品評価技術基盤機構, 2006)

1) 大気、水域、土壌の排出量は、業種ごとの届出排出量の排出割合と同じと仮定し、推定した。

0.01 トン未満の排出量はすべて「<0.01」と表記した。

10 トン以上は整数表記とした。

また、公共用水域への排出 (1kg 未満)は、すべて河川への排出として届け出られている (経済産業省, 2005)。

#### 4.5 排出シナリオ

フタル酸 *n*-ブチルベンジルは全量輸入 (表 4-1) されていることから、全て使用段階での排出であると考えられる。

また、可塑剤として使用されているという用途情報及び 2003 年度 PRTR データ等から判断して、フタル酸 *n*-ブチルベンジルの主たる排出経路は電気機械器具製造業において可塑剤として使用される際の大気への排出と考えられる。

なお、可塑剤が含まれる製品中からの排出については、詳細な情報が得られていないため、考慮していない。

### 5. 環境中運命

#### 5.1 大気中での安定性

##### a. OH ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、フタル酸 *n*-ブチルベンジルは OH ラジカルとの反応速度定数が  $1.10 \times 10^{-11} \text{cm}^3/\text{分子}/\text{秒}$  (25°C、推定値) である (SRC:AopWin, 2002)。OH ラジカル濃度を  $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6 \text{分子}/\text{cm}^3$  とした時の半減期は 20~40 時間と計算される。

##### b. オゾンとの反応性

調査した範囲内では、フタル酸 *n*-ブチルベンジルとオゾンとの反応性に関する報告は得られていない。

##### c. 硝酸ラジカルとの反応性

調査した範囲内では、フタル酸 *n*-ブチルベンジルと硝酸ラジカルとの反応性に関する報告は得られていない。



## 5.2 水中での安定性

### 5.2.1 非生物的分解性

フタル酸 *n*-ブチルベンジルの 25°Cにおける加水分解半減期は、pH 7 では 511 日 (1.4 年) で、pH 8 では 51 日と推定されている (SRC:HydroWin, 2002)。加水分解生成物は、フタル酸、1-ブタノール及びベンジルアルコールが考えられる。

### 5.2.2 生分解性

フタル酸 *n*-ブチルベンジルは、化学物質審査規制法に基づく好氣的生分解性試験では、被験物質濃度 100 mg/L、活性汚泥濃度 30 mg/L、試験期間 2 週間の条件において、生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定での分解率は 81 % であり、良分解性と判定されている。なお、ガスクロマトグラフ (GC) 測定での分解率は 98 %、吸光度測定での分解率は 97 % であった (通商産業省, 1975)。

フタル酸 *n*-ブチルベンジルは、地表水由来の微生物を用いた 2 種類の好氣的生分解性試験がある。湖水での生分解過程を模して止水で被験物質を 1 回暴露した試験と河川での生分解過程を模して換水で被験物質を数回暴露した試験の双方において、一次分解の半減期は 2 日以内、完全な無機化の半減期は 13 日であった (Adams and Saeger, 1993)。また、詳細は不明であるが、フタル酸 *n*-ブチルベンジルは、28 日間の好氣的な生分解性試験では 51~65% が二酸化炭素まで分解されたとの報告もある (Gledhill et al., 1980)。

フタル酸 *n*-ブチルベンジルは、淡水の底質由来の微生物を用いた好氣的生分解性試験では、フタル酸 *n*-ブチルベンジル→モノブチル/モノベンジルフタレート→フタル酸→4,5-ジヒドロキシフタル酸→シュウ酸→ギ酸→二酸化炭素へと生分解されるとの報告がある (Adams et al., 1989; Adams and Saeger, 1993)。

一方、フタル酸 *n*-ブチルベンジルは嫌氣的条件下でも生分解されるとの報告がある (Ejlertsson et al., 1996; Painter and Jones, 1990; Shelton and Tiedje, 1984)。消化汚泥を用いた 8 週間の嫌氣的生分解性試験では、汚泥の種類により分解性が異なり、無機化されないとの結果と、4 週間で 24% が無機化されたとの結果が得られている (Horowitz et al., 1982)。

嫌氣的条件下では、フタル酸 *n*-ブチルベンジル→モノブチルフタレート→フタル酸→メタン、二酸化炭素の順に生分解され、50 日間でフタル酸 *n*-ブチルベンジルは完全に分解されたとの報告もある (Shelton and Tiedje, 1984)。

以上のことから、フタル酸 *n*-ブチルベンジルは、好氣的条件及び嫌氣的条件で生分解されると考えられる。

### 5.2.3 下水処理による除去

調査した範囲内では、フタル酸 *n*-ブチルベンジルの下水処理による除去に関する報告は得られていない。

## 5.3 環境水中での動態

ヘンリー一定数を基にした水中から大気中へのフタル酸 *n*-ブチルベンジルの揮散については、水深 1 m、流速 1 m/秒、風速 3 m/秒のモデル河川での半減期は 14 日間で、また、水深 1 m、流

速 0.05 m/秒、風速 0.5 m/秒のモデル湖水での半減期は 106 日間と見積られている (Lyman et al., 1990)。フタル酸 *n*-ブチルベンジルは、水溶解度が小さく (2.69 mg/L、25°C)、土壌吸着係数が大きい ( $K_{oc} = 9,400$ ) (3 章参照) ので、水中にはほとんど留まらず水中の懸濁物質などに吸着して底質に沈降すると推定される。

以上のこと及び 5.2 の結果より、環境水中にフタル酸 *n*-ブチルベンジルが排出された場合は、好氣的条件下では、主に、生分解により除去されると推定される。懸濁物質などに吸着したフタル酸 *n*-ブチルベンジルは、底質に沈降し、嫌氣的生分解により除去されると推定される。なお、一部のフタル酸 *n*-ブチルベンジルは緩やかな大気中への揮散により除去されると推定される。

## 5.4 生物濃縮性

フタル酸 *n*-ブチルベンジルのブルーギルを用いた 21 日間の濃縮性試験において、水中濃度が 9.73  $\mu\text{g/L}$  における生物濃縮係数 (BCF) は、772 (Veith et al., 1980) と 663 (Gledhill et al., 1980) との報告がある。なお、フタル酸 *n*-ブチルベンジルの BCF は、オクタノール/水分配係数  $\log K_{ow}$  の値 4.73 から 875 と計算されている (SRC: BcfWin, 2004)。

## 6. 環境中の生物への影響

### 6.1 水生生物に対する影響

#### 6.1.1 微生物に対する毒性

フタル酸 *n*-ブチルベンジルの微生物に対する毒性試験結果を表 6-1 に示す。

活性汚泥と原生動物について報告がある。

活性汚泥では水への溶解度付近の 2.9 mg/L で対照群と比較して 8% の酸素消費抑制がみられたが、それ以上の濃度での影響は検討されなかった。従って、 $EC_{50}$  は算出できず 2.9 mg/L 超であった (Volskay, 1988)。

原生動物の繊毛虫類 (*Tetrahymena pyriformis*) では増殖阻害がみられ、24 時間 NOEC は水への溶解度 (2.69 mg/L) を上回る 50 mg/L であった (Yoshizawa, 1977)。

表 6-1 フタル酸 *n*-ブチルベンジルの微生物に対する毒性試験結果

生物種	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
活性汚泥	24-26	修正 OECD 209 0.5 時間 $EC_{50}$	酸素消費抑制	>2.9 (n)	Volskay, 1988
原生動物 <i>Tetrahymena pyriformis</i> (繊毛虫類)	26	24 時間 NOEC 24 時間 LOEC	増殖阻害	50 100 (n)	Yoshizawa, 1977

(n): 設定濃度

## 6.1.2 藻類に対する毒性

フタル酸 *n*-ブチルベンジルの藻類に対する毒性試験結果を表 6-2 に示す。

淡水種のセレナストラム、ミクロシステイス、フナガタケイソウ、海水種のドウナリエラ、スケルトネマの生長阻害についての報告がある。

淡水種の公定法に準拠して実施された試験のうち最小値は、セレナストラムの生長阻害 (バイオマス) を指標とした 6 日間 EC<sub>50</sub> が 0.20 mg/L であった (CMA, 1984a)。

海水種の公定法に準拠して実施された試験のうち最小値は、スケルトネマの生長阻害 (バイオマス) を指標とした 96 時間 EC<sub>50</sub> が 0.4 mg/L であった (Monsanto, 1978)。

なお、淡水種及び海水種ともにより小さな値として、生長阻害 (クロロフィル) を指標としたセレナストラムに対する 96 時間 EC<sub>50</sub> 及び NOEC がそれぞれ 0.11 mg/L、0.07 mg/L 未満、スケルトネマに対する 96 時間 EC<sub>50</sub> 及び NOEC がそれぞれ 0.17 mg/L、0.03 mg/L 未満の報告 (Suggatt and Foote, 1981) があるが、これらの結果は原著が入手できず、試験条件等を確認できない。

表 6-2 フタル酸 *n*-ブチルベンジルの藻類に対する毒性試験結果

生物種	試験法/ 方式	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
<b>淡水</b>						
<i>Selenastrum capricornutum</i> <sup>1)</sup> (緑藻、セレナストラム)	助剤使用 不明	ND	96 時間 EC <sub>50</sub>	生長阻害 (細胞数)	0.13 (n)	Suggatt & Foote, 1981
			96 時間 EC <sub>50</sub> 96 時間 NOEC	生長阻害 (クロロフィル)	0.11 <0.07 (n)	
	U.S. EPA 止水 助剤 <sup>2)</sup>	24±1	96 時間 EC <sub>50</sub>	生長阻害 バイオマス (細胞数)	0.4 (m)	Monsanto, 1978
			96 時間 EC <sub>50</sub>	生長阻害 バイオマス (クロロフィル a)	0.5 (m)	
U.S. EPA 止水 助剤不使用	24±1	6 日間 EC <sub>50</sub>	生長阻害 バイオマス (細胞数)	0.20 (m)	CMA, 1984a	
<i>Microcystis aeruginosa</i> (藍藻、ミクロシステイス)	U.S. EPA 止水 助剤 <sup>2)</sup>	24±1	96 時間 EC <sub>50</sub>	生長阻害 バイオマス (細胞数)	>1,000 (m)	Monsanto, 1978
<i>Navicula pelliculosa</i> (珪藻、フナガタケイソウ)	U.S. EPA 止水 助剤 <sup>2)</sup>	24±1	96 時間 EC <sub>50</sub>	生長阻害 バイオマス (細胞数)	0.6 (m)	Monsanto, 1978
			96 時間 EC <sub>50</sub>	生長阻害 バイオマス (クロロフィル a)	0.6 (m)	
<b>海水</b>						
<i>Dunaliella tertiolecta</i> (緑藻、ドウナリエラ)	U.S. EPA 止水 助剤 <sup>2)</sup>	20±1	96 時間 EC <sub>50</sub>	生長阻害 バイオマス (細胞数)	1.0 (m)	Monsanto, 1978
			96 時間 EC <sub>50</sub>	生長阻害 バイオマス (クロロフィル a)	1.0 (m)	
<i>Skeletonema costatum</i> (珪藻、スケルトネマ)	助剤使用 不明	ND	96 時間 EC <sub>50</sub>	生長阻害 (細胞数)	0.19 (n)	Suggatt & Foote, 1981

生物種	試験法/ 方式	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
			96 時間 EC <sub>50</sub> 96 時間 NOEC	生長阻害 (クロロフィル a)		
	U.S. EPA 止水 助剤 <sup>2)</sup>	20±1	96 時間 EC <sub>50</sub>	生長阻害 バイオマス (細胞数)	0.17 <0.03 (n)	Monsanto, 1978
			96 時間 EC <sub>50</sub>	生長阻害 バイオマス (クロロフィル a)	0.6 (m)	
			96 時間 EC <sub>50</sub>	生長阻害 バイオマス (クロロフィル a)	0.4 (m)	

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*, 2) アセトン (0.01 mL/L)

### 6.1.3 無脊椎動物に対する毒性

フタル酸 *n*-ブチルベンジルの無脊椎動物に対する毒性試験結果を表 6-3 に示す。

淡水種の急性毒性で公定法に準拠して実施された試験のうち最小の LC<sub>50</sub> あるいは EC<sub>50</sub> は、オオミジンコの 48 時間 EC<sub>50</sub> (遊泳阻害) の 1.0 mg/L であった (Barera and Adames, 1983)。

長期毒性については、U.S. EPA のテストガイドラインに準拠して GLP 試験として実施されたオオミジンコの繁殖を指標とした 21 日間 NOEC が 0.28 mg/L であった (CMA, 1984c)。

海水種の急性毒性で公定法に準拠して実施された試験のうち最小の LC<sub>50</sub> あるいは EC<sub>50</sub> は、大西洋カキの成長を指標とした 96 時間 EC<sub>50</sub> の 1.3 mg/L であった (Monsanto, 1986c)。なお、公定法への準拠について明らかではないが、ミシッドシュリンプに対する 96 時間 LC<sub>50</sub> の 0.9 mg/L であったという報告もある (Gledhill et al., 1980)。しかし、この試験結果が設定濃度であることから、本評価書での他の試験結果と比較して信頼性が低いと判断した。

長期毒性については、米国材料試験協会 (ASTM) テストガイドラインに準拠して GLP 試験として実施されたミシッドシュリンプの致死、繁殖、成長を指標とした 28 日間 NOEC が 0.075 mg/L であった (Monsanto, 1986c)。

表 6-3 フタル酸 *n*-ブチルベンジルの無脊椎動物に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<b>淡水</b>								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 オオミジンコ)	生後 24 時間 以内	止水 助剤使用不 明	23	110	7.8	48 時間 EC <sub>50</sub> 遊泳阻害	3.7 (n)	Gledhill et al., 1980
	生後 24 時間 以内	ASTM <sup>1)</sup> E729-80 止水 助剤不使用	22 (21-24)	241	7.8 (7.0-8 .4)	48 時間 EC <sub>50</sub> 遊泳阻害	1.0 (m)	Barera & Adames, 1983
	生後 24 時間 以内	ASTM E729-80 止水 助剤 <sup>2)</sup>	22 (21-24)	241	7.8 (7.0-8 .4)	48 時間 EC <sub>50</sub> 遊泳阻害	1.6 (m)	Barera & Adames, 1983

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
	生後 24時間 以内	ASTM E729-80 止水 助剤 <sup>3)</sup>	22 (21-24)	241	7.8 (7.0-8 .4)	48時間 EC <sub>50</sub> 遊泳阻害	1.6 (m)	Barera & Adames, 1983
	生後 24時間 以内	ASTM E729-80 止水 助剤 <sup>4)</sup>	22 (21-24)	241	7.8 (7.0-8 .4)	48時間 EC <sub>50</sub> 遊泳阻害	1.8 (m)	Barera & Adames, 1983
	生後 24時間 以内	ASTM E729-80 止水 助剤 <sup>5)</sup>	22 (21-24)	241	7.8 (7.0-8 .4)	48時間 EC <sub>50</sub> 遊泳阻害	2.2 (m)	Barera & Adames, 1983
	生後 24時間 以内	ASTM E729 止水 助剤 <sup>6)</sup>	20-23	120-250	7.0- 8.5	48時間 EC <sub>50</sub> 遊泳阻害	1.8 (m)	Adams & Heidolph, 1985
	生後 24時間 以内	U.S. EPA GLP 止水  助剤不使用	22 - 23	150-180	8.3- 8.5	48時間 EC <sub>50</sub> 48時間 NOEC 遊泳阻害	>0.96 0.96 (m)	CMA, 1984b
	生後 24時間 以内	止水 助剤 <sup>7)</sup>	22±1	173	7.4- 9.4	48時間 LC <sub>50</sub>	92	LeBlanc, 1980
	生後 24時間 以内	U.S. EPA GLP 流水  助剤不使用	21±1	150-160	8.0- 8.4	21日間 NOEC 21日間 LOEC 繁殖	0.28 1.4 (m)	CMA, 1984c
	生後 24時間 以内	ASTM E729 半止水 助剤 <sup>8)</sup>	21-23	240-310	7.2- 8.5	21日間 NOEC 21日間 LOEC 成長、致死、繁 殖	0.35 0.70 (m)	Adams & Heidolph, 1985
	生後 24時間 以内	流水 助剤 <sup>6)</sup>	21-23	160-180	8.0- 8.5	21日間 NOEC 21日間 LOEC 繁殖	0.26 0.76 (m)	Adams & Heidolph, 1985
<i>Procambarus</i> sp. (甲殻類、アメリカ ザリガニの一種)	67 mm 7.4 g	U.S. EPA GLP 流水 助剤 <sup>9)</sup>	20.8 (20-23)	ND	7.8- 8.2	96時間 LC <sub>50</sub>	>2.4 (m)	Monsanto, 1986b
<i>Hyalella azteca</i> (甲殻類、ヨコヒ 科の一種)	孵化後 7-14日	U.S. EPA GLP 流水  助剤不使用	21.8-23.4	45.5-53.4	7.62 - 7.94	10日間 LC <sub>50</sub>	0.46 (m)	Call et al., 2001
<i>Hexagenia limbata</i> (昆虫類、カゲ ロウ目の一種)	ND	U.S. EPA GLP 流水 助剤 <sup>9)</sup>	20-21	ND	8.1- 8.2	96時間 LC <sub>50</sub>	1.1 (m)	Monsanto, 1986a
<i>Chironomus tentans</i> (昆虫類、ユスリカ 科の一種)	ND	流水  助剤使用不 明	ND	ND	ND	48時間 LC <sub>50</sub>	1.64 (n)	Calvert, 1982
	孵化後 9-11日	U.S. EPA GLP 流水  助剤不使用	21.8-23.4	45.5-53.4	7.62 - 7.94	10日間 LC <sub>50</sub>  10日間 EC <sub>50</sub> 成長	>1.76  1.42 (m)	Call et al., 2001

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<i>Hydra littoralis</i> (ヒトコ虫類、ヒトコ ヲ)	ND	U.S. EPA GLP 流水 助剤 <sup>9)</sup>	20-21	225-275	8.1	96時間 LC <sub>50</sub> 96時間 EC <sub>50</sub> 毒性反応	>2.0 1.1 (n)	ABC Laboratories ,1986
<i>Lumbriculus variegates</i> (貧毛類、オキミ ミス科の一種)	成虫	U.S. EPA GLP 流水  助剤不使用	21.8-23.4	45.5 - 53.4	7.62 - 7.94	10日間 LC <sub>50</sub>	1.23 (m)	Call et al., 2001
<b>海水</b>								
<i>Americamysis bahia</i> (甲殻類、シロ シリンブ、アミ科)	ND	止水  助剤使用不 明	20	塩分濃度 18‰	ND	96時間 LC <sub>50</sub>	0.9 (n)	Gledhill et al., 1980
	ND	ND  助剤使用不 明	ND	ND	ND	96時間 LC <sub>50</sub>	9.63 (n)	Suggatt & Foote, 1981
	生後 24時間 以内	ASTM GLP 流水 助剤 <sup>10)</sup>	24-25	塩分濃度: 32‰	7.6- 8.0	28日間 NOEC 28日間 LOEC 致死、繁殖、成 長	0.075 0.17 (m)	Monsanto, 1986c
<i>Paleomonetes vulgaris</i> (甲殻類、テナガ エビ科の一種)	24 mm 0.14 g	ASTM E729-80 GLP 流水 助剤 <sup>11)</sup>	22-23	塩分濃度: 32‰	7.5- 7.8	96時間 LC <sub>50</sub> 96時間 NOEC	>2.7 >2.7 (m)	Monsanto, 1986c
<i>Penaeus duorarum</i> (甲殻類、ピンク シロシリンブ、クルマ エビ科)	48 mm 0.85 g	ASTM E729-80 GLP 流水 助剤 <sup>11)</sup>	20-22	塩分濃度: 32 - 33‰	7.5- 7.9	96時間 LC <sub>50</sub> 96時間 NOEC	>3.4 >3.4 (m)	Monsanto, 1986c
<i>Neanthes virens</i> (多毛類、コカイ 科の一種)	5.98 g	ASTM E729-80 GLP 流水 助剤 <sup>11)</sup>	12-13	塩分濃度: 32‰	7.5- 8.1	96時間 LC <sub>50</sub> 96時間 NOEC	>3.0 >3.0 (m)	Monsanto, 1986c
<i>Crassostrea virginica</i> (貝類、大西洋 カキ)	貝殻高 37±3 mm	U.S. EPA GLP 流水 助剤 <sup>12)</sup>	20-22	塩分濃度: 32‰	7.4- 8.0	96時間 EC <sub>50</sub> 成長	1.3 (m)	Monsanto, 1986c

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度

- 1) 米国材料試験協会 (American Society for Testing and Materials) テストガイドライン、
- 2) アセトン (≦1 mL/L)、3) エタノール (≦1 mL/L)、4) ジメチルホルムアミド (≦1 mL/L)、
- 5) トリエチレングリコール (≦1 mL/L)、6) ジメチルホルムアミド、アセトンのいずれか (≦1 mL/L)、
- 7) トリエチレングリコール、エタノール、ジメチルホルムアミド、アセトンのいずれか、使用量記載なし、
- 8) DMF (≦0.1 mL/L)、9) ジメチルホルムアミド (0.1 mL/L)、10) アセトン (9 μL/L)、11) アセトン (14 μL/L)、
- 12) アセトン (0.059 mL/L)

#### 6.1.4 魚類に対する毒性

フタル酸 *n*-ブチルベンジルの魚類に対する毒性試験結果を表 6-4 に示す。

淡水種での急性毒性として公定法に準拠して実施され、試験条件が明らかな試験のうち最小値は、ニジマスに対する 96 時間 LC<sub>50</sub> の 0.82 mg/L であった (CMA, 1983a)。長期毒性として最小値は、ASTM 及び U.S. EPA のテストガイドラインに準拠して実施されたニジマスの 35 日間

及び 60 日間での成長についての NOEC が 0.095 mg/L であった(Monsanto, 1986d)。

海水種での急性毒性として公定法に準拠して実施され、試験条件が明らかな試験のうち最小値は、シャイナーパーチに対する 96 時間 LC<sub>50</sub> の 0.51 mg/L であった (Ozretich et al., 1983)。長期毒性についての報告は得られていない。

表 6-4 フタル酸n-ブチルベンジルの魚類に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 生長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<b>淡水</b>								
<i>Pimephales promelas</i> (ファットヘッドミニ)	36 mm 0.38 g	U.S. EPA GLP 流水  助剤 不使用	23	20-26	7.2- 7.4	96 時間 LC <sub>50</sub>	1.5 (m)	CMA, 1983b
	ND	流水  助剤使用 不明	22	40	7.5	96 時間 LC <sub>50</sub>	2.1 (n)	Gledhill et al., 1980
	ND	流水  助剤使用 不明	22	160	7.5	96 時間 LC <sub>50</sub>	5.3 (n)	Gledhill et al., 1980
	0.88 g	流水 助剤 <sup>3)</sup>	22±1	295	8.1	14 日間 LC <sub>50</sub>	2.25 (m)	Gledhill et al., 1980
	胚	ND  助剤使用 不明	ND	ND	ND	30 日間 NOEC 30 日間 LOEC 生存、成長	0.14 0.36 (m)	LeBlanc et al., 1984
<i>Lepomis macrochirus</i> (ブルーギル)	ND	止水  助剤使用不 明	22	40	7.5	96 時間 LC <sub>50</sub>	1.7 (n)	Gledhill et al., 1980
	0.32-1.2 g	U.S. EPA 止水 助剤 <sup>2)</sup>	21-23	32 - 48	6.5- 7.9	96 時間 LC <sub>50</sub>	43 (n)	Buccafusco et al., 1981
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	45 mm 0.76 g	U.S. EPA GLP 流水  助剤 不使用	12±1	20 - 26	6.2- 7.1	96 時間 LC <sub>50</sub>	0.82 (m)	CMA, 1983a
	ND	止水  助剤使用不 明	12	40	7.5	96 時間 LC <sub>50</sub>	3.3 (n)	Gledhill et al., 1980
	胚	ASTM <sup>1)</sup> U.S. EPA GLP 流水 助剤 <sup>3)</sup>	11±2	ND	7.8- 8.2	ふ化 16 日間 NOEC 生存 109 日間 NOEC 成長 35 日間 NOEC 60 日間 NOEC 90 日間 NOEC 109 日間 NOEC	>0.20  >0.20  0.095 0.095 >0.20 >0.20 (m)	Monsanto, 1986d

生物種	大きさ/ 生長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<b>海水</b>								
<i>Cymatogaster aggregata</i> (シャイナール)	3.0±1.0 g	ASTM E729-80 流水 助剤 <sup>4)</sup>	12±1	塩分濃度: 31-32‰	ND	96 時間 LC <sub>50</sub>	0.51 (m)	Ozretich, 1983
<i>Parophrys vetulus</i> (イングリッシュ ソール)	9.56 cm 10.7 g	ASTM E729-80 半止水 助剤 <sup>4)</sup>	11.9	塩分濃度: 24.9‰	7.3	96 時間 LC <sub>50</sub>	0.66 (n)	Randall, 1983
	6.47 cm 3.90 g	ASTM E729-80 流水 助剤 <sup>4)</sup>	12.3	塩分濃度: 31.4‰	7.3	96 時間 LC <sub>50</sub>	0.55 (m)	Randall, 1983
<i>Cyprinodon variegatus</i> (シブスヘットミノ)	ND	ND 助剤使用 不明	20	塩分濃度: 24‰	ND	96 時間 LC <sub>50</sub>	3 (n)	Gledhill et al., 1980
	14 mm 0.086 g	U.S. EPA GLP 流水 助剤不使用	24.9- 26.1	塩分濃度: 21‰	7.9- 8.1	96 時間 LC <sub>50</sub> NOEC	>0.68 0.68 (m)	CMA, 1984d
	ND	ND 助剤使用 不明	ND	ND	ND	96 時間 LC <sub>50</sub>	445	U.S. EPA, 1978
	14-28 日齢 8-15 mm	U.S. EPA 止水 助剤使用 不明	25-31	塩分濃度: 10-31‰	ND	96 時間 LC <sub>50</sub>	440 (n)	Heitmuller & Hollister, 1981

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度

1) 米国材料試験協会 (American Society for Testing and Materials) テストガイドライン

2) 1-6 ヘキサンジオール、アセトン、ジメチルホルムアミド、エタノールのいずれか、使用量記載なし、

3) ジメチルホルムアミド (≤0.0135 mL/L)、4) エタノール (<0.5 mL/L)

### 6.1.5 その他の水生生物に対する毒性

調査した範囲内では、フタル酸 *n*-ブチルベンジルのその他水生生物 (両生類等) に関する試験報告は得られていない。

## 6.2 陸生生物に対する影響

### 6.2.1 微生物に対する毒性

調査した範囲内では、フタル酸 *n*-ブチルベンジルの微生物 (土壌中の細菌や菌類等) に関する試験報告は得られていない。

### 6.2.2 植物に対する毒性

調査した範囲内では、フタル酸 *n*-ブチルベンジルの植物に関する試験報告は得られていない。



### 6.2.3 動物に対する毒性

調査した範囲内では、フタル酸 *n*-ブチルベンジルの動物に関する試験報告は得られていない。

## 6.3 その他の影響

### 6.3.1 内分泌系への影響

フタル酸 *n*-ブチルベンジルの内分泌系への影響に関する試験結果を表 6-5 に示す。

エストロゲン受容体、アンドロゲン受容体、コルチコステロイド受容体との結合アッセイに関する *in vitro* 実験の報告、ビテロゲニン誘導作用、卵膜タンパク誘導作用に関する *in vivo* 実験の報告がある。

フタル酸 *n*-ブチルベンジルは、ニジマスの肝ホモジネートのエストロゲン受容体を用いた結合アッセイで弱い結合性を示すとの報告がある (Jobling et al., 1995; Knudsen et al., 1998,1999)。さらに、GST (Glutathione-S-transferase) とエストロゲン受容体のリガンド結合領域との融合タンパクを用いる受容体結合アッセイではニジマス、トカゲ、ニワトリのエストロゲン受容体に対して弱い結合性を示すとの報告がある (Matthews et al., 2000)。

フタル酸 *n*-ブチルベンジルは、ニジマスの脳ホモジネートのテストステロン受容体及び肝ホモジネートのコルチゾール受容体に対して結合性を示さないと報告されている (Knudsen et al., 1999)。

フタル酸 *n*-ブチルベンジル投与によるエストロゲン活性の指標であるビテロゲニン (VTG : Vitellogenin) 誘導作用、卵膜タンパク誘導作用に関する報告として、ニジマスでは雄にフタル酸 *n*-ブチルベンジルを腹腔内投与 (500、1,000 mg/kg) した実験で3~16倍のVTG濃度増加が観察された (Christensen et al., 1998,2000)。しかし、ニジマスの雌雄に5、50 mg/kgを腹腔内投与した実験で、卵膜タンパク誘導はみられていない (Knudsen et al., 1998)。また、ファットヘッドミノアの3週間繁殖試験では100 μg/L(設定濃度)でVTGを誘導せず、生殖腺体重比 (GSI : Gonadosomatic index = 生殖腺重量/[体重 - 生殖腺重量] × 100)、雄の二次性徴、生殖能に関しても影響は認められていない (Harries et al., 2000)。

表 6-5 フタル酸*n*-ブチルベンジルの内分泌系への影響に関する試験結果

生物種	暴露方法・暴露期間	結果	文献
エストロゲン受容体に対する結合アッセイ			
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	方法： <sup>3</sup> H]-E2 <sup>1)</sup> を標準リガンドとした競合結合試験 受容体：ニジマス肝ホモジネート 温度 2℃、pH 7.4、 暴露濃度：5×10 <sup>-8</sup> -5×10 <sup>-5</sup> M(BBP <sup>2)</sup> )	結合性の程度は弱い [ <sup>3</sup> H]-E2の特異的結合率を50%阻害する濃度 (IC <sub>50</sub> 値:図から概算)： E2：2×10 <sup>-8</sup> M BBP：1×10 <sup>-5</sup> M (E2 に対する相対結合強度(E2 = 1)は2.0×10 <sup>-3</sup> )	Jobling et al., 1995
	方法：[ <sup>3</sup> H]-E2 を標準リガンドとした競合結合試験 受容体：ニジマス肝ホモジネート 温度 4℃	結合性の程度は弱い E2 に対する相対強度(E2 =1)は2×10 <sup>-5</sup> 以下	Knudsen et al., 1999
	方法：[ <sup>3</sup> H]-E2を標準リガンドとした競合結合試験 受容体：GST-ERdef 融合タンパク 温度 4℃	弱い結合性を示す	Mathews et al., 2000
<i>Anolis carolinensis</i> (トカゲ)	方法：[ <sup>3</sup> H]-E2を標準リガンドとした競合結合試験 受容体：GST-ERdef融合タンパク <sup>3)</sup> 温度 4℃	弱い結合性を示す	Mathews et al., 2000
<i>Gallus gallus</i> (ニワトリ)	方法：[ <sup>3</sup> H]-E2を標準リガンドとした競合結合試験 受容体：GST-ERdef融合タンパク 温度 4℃	弱い結合性を示す	Mathews et al., 2000
アンドロゲン受容体に対する結合アッセイ			
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	方法：[ <sup>3</sup> H]-テストステロンを標準リガンドとした競合結合試験 受容体：ニジマス脳ホモジネート 温度 4℃	結合性を示さない	Knudsen et al., 1999
コルチコステロイド受容体に対する結合アッセイ			
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	方法：[ <sup>3</sup> H]-コルチゾールを標準リガンドとした競合結合試験 受容体：ニジマス肝ホモジネート 温度 4℃	結合性を示さない	Knudsen et al., 1999
ビテロゲニン誘導作用等の結果			
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	雄腹腔内投与 (BBP:500 mg/kg) 投与前、投与 9 日後の VTG 濃度を測定	・BBP：VTG <sup>4)</sup> 濃度は3倍に増加 ・17β エストラジオール、DES <sup>5)</sup> 、エチニールエストラジオール：VTG 濃度は100,000 倍に増加	Christensen et al., 1998
	雄腹腔内投与 (BBP:500、1,000 mg/kg)、0、6、12、18 日目で VTG 濃度を測定	500、1,000mg/kg で6日目から増加傾向、18日目で有意に増加 (18日目の血中のVTG濃度対照群、500、1,000mg/kg でそれぞれ1μg/mL未満、8、16μg/mL)	Christensen et al., 2000
	腹腔内投与(BBP:5、50mg/kg)、18か月齢、1週後に血漿中Zrp(卵膜タンパク)測定	肝臓ER結合性を示さない Zrpの誘導はみられていない	Knudsen et al., 1998
<i>Pimephales promelas</i> (フットヘッドフィッシュ)	短期繁殖試験、100μg/L(設定濃度)に3週間暴露 GSI <sup>6)</sup> 、VTG誘導、雄の二次性徴、繁殖能を検討	影響はみられない	Harries et al., 2000

1) E2: 17β-estradiol, 2) BBP: フタル酸*n*-ブチルベンジル, 3) GST-ERdef 融合タンパク: Glutathione-S-transferase とエストロゲン受容体のリガンド結合領域との融合タンパク, 4) VTG: ビテロゲニン, 5) DES: ジエチルステイルベステロール, 6) GSI: Gonadosomatic index = 生殖腺重量/[体重 - 生殖腺重量] × 100

#### 6.4 環境中の生物への影響 (まとめ)

フタル酸 *n*-ブチルベンジルの環境中の生物への影響に関しては、微生物、藻類、無脊椎動物及び魚類に対する毒性試験が行われている。陸生生物に関する試験報告は得られていない。

微生物への影響としては、原生動物及び活性汚泥の報告があり、原生動物の繊毛虫類 (*Tetrahymena pyriformis*) の増殖阻害を指標とした 24 時間 NOEC は水への溶解度 (2.69 mg/L) を上回る 50 mg/L であった。

藻類に関しては、淡水、海水種の報告があり、生長阻害 (バイオマス) を指標とした淡水緑藻であるセレナストラムに対する 6 日間 EC<sub>50</sub> が 0.20 mg/L、海産珪藻であるスケルトネマに対する 96 時間 EC<sub>50</sub> が 0.4 mg/L であり、これらの値は GHS 急性毒性有害性区分 I に相当し、極めて強い有害性を示す。

無脊椎動物に関しては、甲殻類のオオミジンコの 48 時間 EC<sub>50</sub> (遊泳阻害) の 1.0 mg/L であり、この値は GHS 急性毒性有害性区分 I に相当し、極めて強い有害性を示す。また、長期毒性では甲殻類であるミシッドシュリンプの致死、繁殖、成長を指標とした 28 日間 NOEC が 0.075 mg/L であった。

魚類については、淡水種の急性毒性としてニジマスに対する 96 時間 LC<sub>50</sub> が 0.82 mg/L、海水種ではシャイナーパーチに対する 96 時間 LC<sub>50</sub> が 0.51 mg/L であり、これらの値は GHS 急性毒性有害性区分 I に相当し、極めて強い有害性を示す。長期毒性としてはニジマスの 35 日間及び 60 日間の成長を指標とした NOEC の 0.095 mg/L であった。

そのほか、フタル酸 *n*-ブチルベンジルの環境中生物の内分泌系及び生殖系に対する影響に関しての報告がある。

エストロゲン様作用に関しては、エストロゲン受容体と弱い結合性を示すとの *in vitro* の報告がある。ビテロゲニン誘導作用に関しては、通常的环境下では存在しないと考えられる条件、すなわち、500 mg/kg 以上という高い用量をニジマスの腹腔内投与した実験で誘導がみられた。一方、ファットヘッドミノーで 100 µg/L の濃度での飼育では誘導はみられないとの報告がある。なお、卵膜タンパク誘導作用については誘導がみられないとのニジマスの報告がある。アンドロゲン受容体、コルチコステロイド受容体との結合性は示されていない。

以上から、フタル酸 *n*-ブチルベンジルの水生生物に対する急性毒性は、藻類、甲殻類及び魚類に対して GHS 急性毒性有害性区分 I に相当し、極めて強い有害性を示す。長期毒性についての NOEC は、甲殻類では 0.075 mg/L、魚類では 0.095 mg/L である。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、甲殻類であるミシッドシュリンプの致死、繁殖、成長を指標とした 28 日間 NOEC の 0.075 mg/L である。

また、フタル酸 *n*-ブチルベンジルの内分泌系への影響、特にエストロゲン様作用に関して検討されているが、内分泌かく乱性の有無に関して現時点では結論できない。

## 7. ヒト健康への影響

### 7.1 生体内運命

フタル酸 *n*-ブチルベンジルの動物における代謝経路を図 7-1 に示す。

一般に、フタル酸エステル及びその代謝物は消化管、腹腔内、肺から容易に吸収され、皮膚からも吸収される。経口摂取したフタル酸ジエステルは消化管内でモノエステルに加水分解され、モノエステルとして吸収されると考えられている。また、媒体がエステルの吸収、分布、排泄に重要な役割を果たしていると言われている (U.S.EPA, 1980)。

フタル酸 *n*-ブチルベンジルの生体内運命についてヒト及びラットでの報告がある。

1 グループ 8 人のボランティアからなる 3 グループ (対照グループ、低用量グループ、高用量グループ) に各々 0、253  $\mu$ g、506  $\mu$ g の *d*<sub>4</sub>-フタル酸 *n*-ブチルベンジルを朝食時にマーガリンに添加して 1 回摂食させ、投与 1 日前、投与 1、2、6 日後に 24 時間蓄尿を分析した実験では、最初の 24 時間で投与された *d*<sub>4</sub>-フタル酸 *n*-ブチルベンジルの 67% (低用量)あるいは 78% (高用量)がフタル酸モノベンジル-グルクロン酸抱合体として尿中排泄され、6% (高用量のみ) がフタル酸モノブチル-グルクロン酸抱合体として尿中排泄された。この結果からヒトでは主な代謝物はフタル酸モノベンジルであり、24 時間以内に大部分がグルクロン酸抱合体として尿中排泄されることが示された (Anderson et al., 2001)。

雄の F344 ラットにベンゼン環を <sup>14</sup>C で標識したフタル酸 *n*-ブチルベンジルを 2、20、200、2,000 mg/kg で経口投与し、尿中排泄、糞中排泄、総排泄量、尿中代謝物の同定が行われている。その結果 24 時間後に総排泄量として投与した放射能の 75~86%が排泄され、96 時間後には 92%以上が排泄されている。排泄経路の内訳では、200 mg/kg 投与までは投与量の 71~80%が尿中、18~23%が糞中で、2,000 mg/kg 投与では 72%が糞中、22 %が尿中であった。24 時間後の尿中代謝物として、フタル酸モノエステル、フタル酸モノエステル-グルクロン酸抱合体及び未同定代謝物が検出されている。フタル酸モノエステル、フタル酸モノエステル-グルクロン酸抱合体の投与量に対する割合は 200 mg/kg 投与で最も高い割合を示した。また、200 mg/kg 投与でフタル酸モノエステルの割合が増加し、フタル酸モノエステル-グルクロン酸抱合体の割合が低下したが、その原因として、急速な代謝の結果グルクロン酸抱合経路の飽和が生じたことによると考えられている (Eigenberg et al., 1986)。

雄の F344 ラットにベンゼン環を <sup>14</sup>C で標識したフタル酸 *n*-ブチルベンジル 20 mg/kg を静脈内投与して投与後 24 時間までの体内分布を調べた実験、胆汁中排泄について調べた実験がある。体内分布では、検査した血液、脳、肺、肝臓、腎臓、脾臓、精巣、小腸、筋肉、皮膚、脂肪において投与 30 分以内に各組織の最高濃度を示し、以後減衰し、糞及び腸管内容物では遅れて投与 2 時間後に最高濃度を示し、尿では経時的に濃度の上昇がみられている。血中半減期はフタル酸 *n*-ブチルベンジルでは 10 分、代謝物であるモノフタレートでは 5.9 時間、総 <sup>14</sup>C では 6.3 時間である。24 時間後までの総排泄量は 93.65%、尿中排泄量は 74.19%、糞中排泄量は 19.46% で、尿中代謝物はフタル酸モノエステルが 41.56%、フタル酸モノエステル-グルクロン酸抱合体が 10.75%であった。胆汁中排泄に関する実験では、投与後 4 時間で放射能の 55%が胆汁中に、34%が尿中に排泄されている。胆汁中では 26%がフタル酸モノブチル-グルクロン酸抱合体、13%がフタル酸モノベンジル-グルクロン酸抱合体、1.1%がフタル酸モノブチル、0.9%がフタル酸モノベンジルであり、未変化体はみられていない。尿中では 15%がフタル酸モノブチル-グル

クロン酸抱合体、2%がフタル酸モノベンジル-グルクロン酸抱合体、1.8%がフタル酸モノブチル、0.3%がフタル酸モノベンジルとして検出された (Eigenberg et al., 1986)。

静脈内投与されたフタル酸 *n*-ブチルベンジルは急速に各組織に分布し、フタル酸モノエステル (フタル酸モノブチル>フタル酸モノベンジル) に代謝され消失し、フタル酸モノエステルはグルクロン酸抱合され胆汁中に排泄後、脱抱合され腸管から再吸収され、最終的に尿中に排泄される。また、フタル酸 *n*-ブチルベンジルは脂溶性物質であるが、脂肪組織への蓄積がみられない原因としては、急速に代謝され極性が高い物質となるためと考えられている (Eigenberg et al., 1986)。

雌の Wistar ラットにフタル酸 *n*-ブチルベンジル 150、475、780、1,500 mg/kg/日を 3 日間強制経口投与し尿中の代謝物を各投与日の 24 時間後に測定した実験では、6 種類の代謝物が検出され、投与量に対する総回収率は、フタル酸モノブチル 29~34%、フタル酸モノベンジル 7~12%、馬尿酸 51~56%であり、その他、フタル酸、安息香酸、フタル酸モノブチルの  $\omega$ -酸化代謝物であるフタル酸カルボキシプロピルが少量検出されている。未変化体及びグルクロン酸抱合体は検出されていない。Eigenberg ら (1986)が雄ラットにおいて尿中に検出されると報告しているフタル酸モノエステルのグルクロン酸抱合体が雌ラットに検出されないのは、抱合過程の様々な段階で性差が生じるのであろうと考えられている (Nativelle et al., 1999)。

雄の Wistar Imamichi ラットにフタル酸 *n*-ブチルベンジル 3.6 mmol/kg/日 (1,100 mg/kg/日相当)を 3 日間経口投与し尿中の代謝物を測定した実験で、主要な代謝物はフタル酸モノブチルとフタル酸モノベンジルでその比は約 5 : 3 であった (Mikuriya et al., 1988)。

雄の F344 ラットの剪毛した背部皮膚にベンゼン環を  $^{14}\text{C}$  で標識したフタル酸 *n*-ブチルベンジル 49 mg/kg を無水エタノールに溶かして適用した実験で、7 日後までに適用量の 27%が吸収されており、残りの大部分は適用部位から検出された (Elsis et al., 1989)。

以上のように、フタル酸 *n*-ブチルベンジルを経口摂取した場合、急速にフタル酸モノエステルに代謝された後、主に尿中に排泄される。主要代謝物であるフタル酸モノベンジルとフタル酸モノブチルの割合には種差がみられヒトではフタル酸モノベンジルの割合が多く、ラットではフタル酸モノブチルの割合が多い。代謝物の性差については、ラットでは、雄でグルクロン酸抱合体が形成されるが、雌では検出されない。ヒトでは性差は不明である。

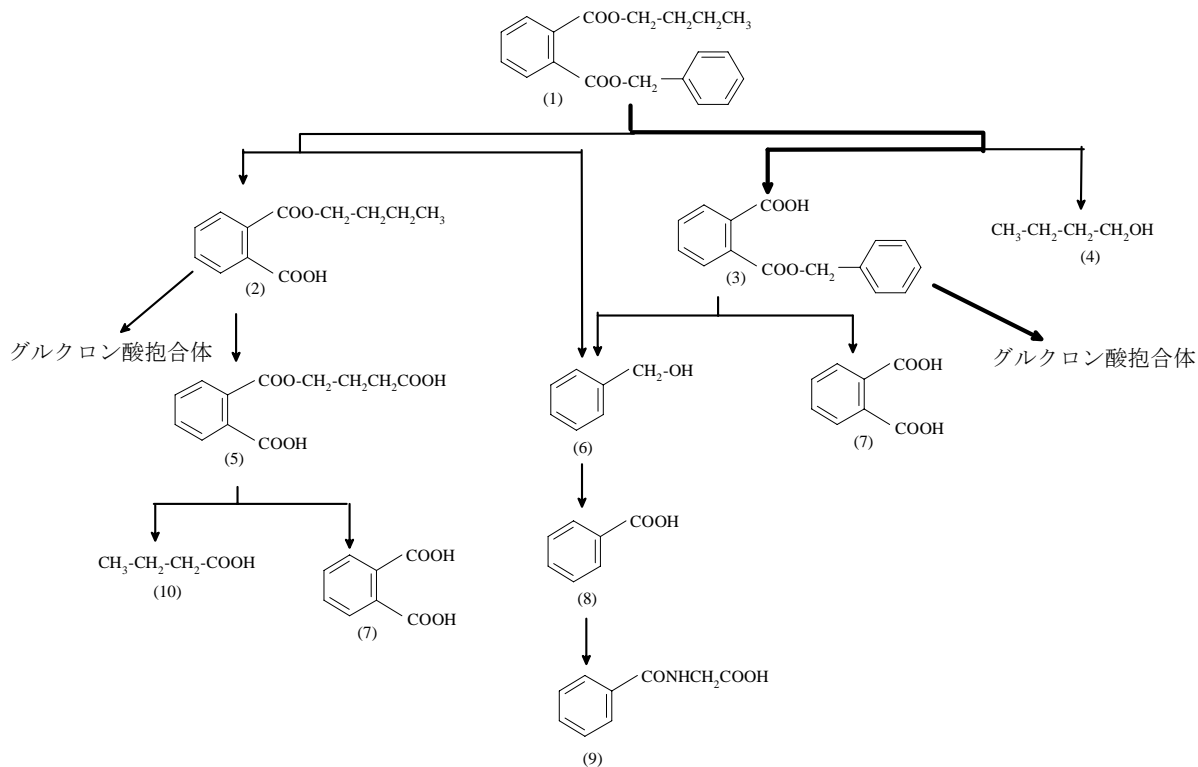


図 7-1 フタル酸 *n*-ブチルベンジルの代謝経路 (出典: Nativelle et al., 1999)

- |                           |              |
|---------------------------|--------------|
| (1)フタル酸 <i>n</i> -ブチルベンジル | (6)ベンジルアルコール |
| (2)フタル酸モノブチル              | (7)フタル酸      |
| (3)フタル酸モノベンジル             | (8)安息香酸      |
| (4)ブチルアルコール               | (9)馬尿酸       |
| (5)フタル酸カルボキシプロピル          | (10)酪酸       |

## 7.2 疫学調査及び事例

ボランティア 200 人に、フタル酸 *n*-ブチルベンジルの原液を 24 時間/回、3 回/週、5 週間の頻度で皮膚に適用し、その 2 週間後にパッチテストを行った結果、刺激性や感作性はみられていない (Hammond et al., 1987)。

ボランティア 15~30 人にフタル酸 *n*-ブチルベンジルの 10% 溶液 (溶媒不明) を皮膚に貼付した結果、刺激性 (陰性反応 88%、軽度陽性反応 12%) がみられたが、その 2 週間後のパッチテストでは感作性はみられていないとの報告がある (Mallette & von Haam, 1952)。

フタル酸 *n*-ブチルベンジル単独暴露によるヒトにおける慢性影響の報告事例はなく複合暴露による症例対照研究がある。

米国マサチューセッツ州ケープコッドにおける女性に対する外因性エストロゲン化合物の職業暴露と乳がん発生率との関連について集団を対象とした症例対照研究が行われている。1983 年~1986 年に乳がんと診断された 261 人と対照例 753 人について外因性エストロゲン物質と考

えられている化学物質の職業暴露を調べた結果、乳がん発症群の 29.5%、対照群の 32.5%が 1 種類以上の外因性エストロゲン物質と考えられている化学物質の暴露を受けていた。フタル酸 *n*-ブチルベンジルについては乳がん発症群で 10.0%、対照群では 13.2%が暴露を受けており、乳がん発症とフタル酸 *n*-ブチルベンジルの職業暴露の間には関連がないことが報告されている (Aschengrau et al., 1998)。

### 7.3 実験動物に対する毒性

#### 7.3.1 急性毒性

フタル酸 *n*-ブチルベンジルの実験動物に対する急性毒性試験結果を表 7-1 に示す (Environment Canada, Health Canada, 2000; Hammond et al., 1987; IARC, 1999; IPCS, 1999; U.S.NTP, 1997a)。

経口投与での LD<sub>50</sub> はコーン油で希釈した場合にマウスの雌で 4,170 mg/kg、雄で 6,160 mg/kg、ラットで 2,330 mg/kg、原液の場合では 20,400 mg/kg であると報告されている。また、経皮投与での LD<sub>50</sub> はマウス及びラットで 6,700 mg/kg、ウサギで 10,000 mg/kg 超、腹腔内投与での LD<sub>50</sub> はマウスで 3,160 mg/kg、ラットで 1,800 mg/kg 超であった。

ラットにフタル酸 *n*-ブチルベンジルを腹腔内投与した場合、1,800 mg/kg 超で死亡がみられている。動物の死亡は投与後 4 ～ 8 日でみられ、体重増加抑制、自発運動の低下、白血球数の増加がみられた。病理組織学的検査では脾臓の炎症、うっ血性脳症、ミエリン変性・グリア細胞の増生を伴う中枢神経の変性が認められている (Malette & von Haam, 1952)。

表 7-1 フタル酸*n*-ブチルベンジルの急性毒性試験結果

	マウス	ラット	ウサギ
経口 LD <sub>50</sub>	4,170 mg/kg (雌) 6,160 mg/kg (雄)	2,330 mg/kg 20,400 mg/kg (原液)	ND
吸入 LC <sub>50</sub>	ND	ND	ND
経皮 LD <sub>50</sub>	6,700 mg/kg	6,700 mg/kg	>10,000 mg/kg
腹腔 LD <sub>50</sub>	3,160 mg/kg	>1,800 mg/kg	ND

ND: データなし

#### 7.3.2 刺激性及び腐食性

ウサギ (2 群 3 匹) の無傷及び有傷皮膚にフタル酸 *n*-ブチルベンジル原液 0.5 mL を 24 時間適用したドレイズ (Draize) 法での試験では、刺激性はみられていない (Hammond et al., 1987)。

ウサギ (2～4 匹) の皮膚にフタル酸 *n*-ブチルベンジルの原液を適用した試験で、中等度の刺激性がみられた (Malette & von Haam, 1952) との報告があるが、試験条件の詳細が不明であった。

ウサギ (2 群 3 匹) の眼にフタル酸 *n*-ブチルベンジル原液 0.1 mL を適用したドレイズ法での試験では、24 時間後に軽度の刺激性がみられたが、48 時間後には回復した (Hammond et al., 1987)。

### 7.3.3 感作性

調査した範囲内では、フタル酸 *n*-ブチルベンジルの実験動物に対する感作性に関する信頼性の高い試験報告は得られていない。

ウサギの皮膚にフタル酸 *n*-ブチルベンジル原液を適用した試験で、皮膚感作性がみられた (Mallette & von Haam, 1952) との報告があるが、試験条件等詳細が不明であった。

### 7.3.4 反復投与毒性

フタル酸 *n*-ブチルベンジルの実験動物に対する反復投与毒性試験結果を表 7-2 に、雄性生殖器に対する影響を表 7-3 に示す。

#### a. 経口投与

雌雄の B6C3F<sub>1</sub> マウスにフタル酸 *n*-ブチルベンジルを 0、6,000、12,000 ppm (0、900、1,800 mg/kg/日相当; 化学物質評価研究機構 (CERI)換算) の濃度で 103 週間混餌投与した試験で、雌雄共に投与量に依存した体重増加抑制がみられた (U.S. NTP, 1982)。

雌雄の SD ラットにフタル酸 *n*-ブチルベンジルを 0、500、1,000、1,500、2,000、3,000 mg/kg/日 で 4 週間混餌投与した試験で、1,500 mg/kg/日以上で体重増加抑制、3,000 mg/kg/日 で歩行異常 (歩行時の後肢の硬直)、鼻出血がみられた (Hammond et al., 1987)。

雌雄の SD ラットにフタル酸 *n*-ブチルベンジルを 0、500、1,000、1,500、2,000、3,000、4,000 mg/kg/日 で 4 週間混餌投与した試験で、1,500 mg/kg/日以上で体重増加抑制、雄で死亡、死亡例で脱水、四肢の青色化、四肢の炎症、体組織の広範な出血、精巣萎縮、2,000 mg/kg/日以上で歩行異常 (歩行時の後肢の硬直)、鼻出血がみられた。混餌投与期間終了後の 4 週間の回復試験で精巣萎縮が少数例にみられた (Hammond et al., 1987)。

雌雄の SD ラットにフタル酸 *n*-ブチルベンジルを 0、500、1,500、3,000 mg/kg/日 で 6 週間混餌投与した試験で、1,500 mg/kg/日以上で体重増加抑制、3,000 mg/kg/日 で歩行異常 (歩行時の後肢の硬直)がみられた (Hammond et al., 1987)。

雌雄の F344 ラットにフタル酸 *n*-ブチルベンジルを 0、1,600、3,100、6,300、12,500、25,000 ppm (0、80、155、315、625、1,250 mg/kg/日相当: CERI 換算) の濃度で 13 週間混餌投与した試験で、25,000 ppm の雄で体重増加抑制、精巣の変性がみられた (U.S.NTP, 1982)。

雌雄の Wistar ラットにフタル酸 *n*-ブチルベンジルを 0、2,500~12,000 ppm (各用量の濃度の記載ないが、雄で 0、151、381、960 mg/kg/日相当、雌で 0、171、422、1,069 mg/kg/日相当)の濃度で 3 か月間混餌投与した試験で、171 mg/kg/日以上で雌で肝臓相対重量増加、盲腸相対重量増加、381 mg/kg/日以上で雄で腎臓相対重量増加、肝臓の赤色点、膵臓組織変化 (内分泌部: 膵島細胞の空胞化を伴う腫大、膵島辺縁部のうっ血、軽度の線維化と褐色色素沈着を伴う炎症細胞浸潤; 外分泌部: 核濃縮、腺房萎縮、腺房辺縁部の炎症細胞浸潤)、尿の pH の低下、422 mg/kg/日以上で雌で腎臓相対重量増加、960 mg/kg/日の雄で体重増加抑制、肝臓相対重量増加、軽度貧血、肝細胞壊死、1,069 mg/kg/日の雌で体重増加抑制がみられた (Hammond et al., 1987)。

一方、雌雄の SD ラットにフタル酸 *n*-ブチルベンジルを 0、2,500~20,000 ppm (各用量の濃度の記載ないが、0、188、375、750、1,125、1,500 mg/kg/日相当) の濃度で 3 か月間混餌投与した試験では、750 mg/kg/日以上で雌で肝臓相対重量増加、雄で腎臓相対重量増加、1,125 mg/kg/日



以上の雄で肝臓相対重量増加がみられたが、上述の Wistar ラットでみられた膵臓の組織変化はみられていない (Hammond et al., 1987)。

雄の F344/N ラットにフタル酸 *n*-ブチルベンジルを 0、300、900、2,800、8,300、25,000 ppm (0、30、60、180、550、1,650 mg/kg/日相当) の濃度で 26 週間混餌投与した試験で、8,300 ppm 以上で平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH) 増加、平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC) 増加、肝臓絶対重量増加 (8,300 ppm のみ)、肝臓相対重量増加、25,000 ppm で最終体重の低値、体重増加抑制、大赤血球性貧血 (ヘマトクリット値 (Ht) 減少、赤血球数 (RBC) 減少、平均赤血球容積 (MCV) 増加)、精巣絶対・相対重量減少、精のう及び精巣上体絶対重量減少、精巣及び精巣上体の変性、精細管の萎縮、精子数の減少がみられた (U.S.NTP, 1997a)。

F344 ラットにフタル酸 *n*-ブチルベンジルを雄では 0、3,000、6,000、12,000 ppm (0、120、240、500 mg/kg/日相当)、雌では 0、6,000、12,000、24,000 ppm (0、300、600、1,200 mg/kg/日相当) の濃度で 106 週間混餌投与した試験で、3,000 ppm 以上の雄で腎臓相対重量増加、6,000 ppm 以上の雌で腎症、雄で精巣上体相対重量増加、12,000 ppm の雄で体重増加抑制、赤血球数及び平均赤血球ヘモグロビン量の減少 (投与開始後 6 か月目検査時)、肝臓相対重量増加、尿細管色素沈着、肝肉芽腫、膵臓腺房細胞限局性過形成、雌で腎臓絶対重量増加、24,000 ppm の雌で体重増加抑制、ヘマトクリット値 (Ht) 減少 (投与開始後 15 か月目検査時)、トリヨードチロニン (T3) 減少 (投与開始後 6、15 か月目及び 106 週目検査時)、尿細管色素沈着、肝肉芽腫、膵臓の腺房細胞限局性過形成、膀胱移行上皮細胞過形成がみられた (U.S.NTP, 1997a)。この試験結果から本評価書では、LOAEL は雄では腎臓重量増加をエンドポイントとして 3,000 ppm (120 mg/kg/日)、雌では腎症をエンドポイントとして 6,000 ppm (300 mg/kg/日) と判断した。

雌雄のイヌ (ビーグル、成犬) にフタル酸 *n*-ブチルベンジルを 0、10,000 ~ 50,000 ppm (各用量の濃度の記載ないが、雄で 0、400、1,000、1,852 mg/kg/日相当、雌で 0、700、1,270、1,973 mg/kg/日相当) 濃度で 3 か月間混餌投与した試験で、雄の 400、1,852 mg/kg/日及び雌の 1,270 mg/kg/日以上で体重減少がみられた (Hammond et al., 1987)。

## b. 吸入暴露

雌雄の SD ラットにフタル酸 *n*-ブチルベンジルの蒸気/エアロゾル 0、360、1,000、2,100 mg/m<sup>3</sup> (0、66.9、185.7、390 mg/kg/日相当 : CERI 換算) を 6 時間/日、5 日/週、4 週間吸入暴露した試験では、2,100 mg/m<sup>3</sup> で体重増加抑制、紅涙、鼻出血、脾臓及び精巣の萎縮、死亡 (雄 : 3/20、雌 : 4/20) がみられた (Hammond et al., 1987)。

雌雄の SD ラットにフタル酸 *n*-ブチルベンジルの蒸気/エアロゾル 0、51、218、789 mg/m<sup>3</sup> (0、9.5、40.5、146.5 mg/kg/日相当 : CERI 換算) を 6 時間/日、5 日/週、13 週間吸入暴露した実験では、789 mg/m<sup>3</sup> の雌雄で肝臓及び腎臓重量の増加、雄のみで血糖値の減少がみられた (Hammond et al., 1987)。この試験結果から本評価書では、NOAEL は雌雄とも 218 mg/m<sup>3</sup> (40.5 mg/kg/日相当) と判断した。

以上のように、吸入暴露においても経口投与と同様に精巣の萎縮、肝臓及び腎臓重量の増加がみられ、投与経路による差はみられていない。

### c. その他

フタル酸 *n*-ブチルベンジルの雄性生殖器毒性、造血器毒性に関する実験が行われている。

雄の F344 ラットにフタル酸 *n*-ブチルベンジルを 0、6,250、12,500、25,000、50,000 ppm (0、312.5、625、1,250、2,500 mg/kg/日相当:CERI 換算) の濃度で 14 日間混餌投与した実験で、6,250 ppm 以上で肝臓及び腎臓の絶対・相対重量増加、黄体ホルモン量の増加、25,000 ppm 以上で衰弱、嗜眠、体重増加抑制、摂餌量減少、胸腺絶対・相対重量減少、精巣絶対・相対重量減少、精巣上体絶対重量減少、前立腺絶対重量減少及び精のう絶対・相対重量減少、精巣の無精子症/精細管萎縮、前立腺及び精のうの萎縮、精巣上体内腔における未成熟精子の生成、精巣上体管上皮細胞の変性及び壊死、卵胞刺激ホルモン量の増加、骨髓造血細胞の減少、50,000 ppm では精巣上体相対重量減少、多病巣性及び慢性肝炎、胸腺の皮質性リンパ球増加症及び萎縮、精巣上体の萎縮、血漿中テストステロン量の減少がみられている (Agarwal et al., 1985)。

雄の Alpk:APfSD ラットにフタル酸 *n*-ブチルベンジルを 0、500 mg/kg/日の用量で投与開始日齢あるいは投与期間を変えて (22~23 日齢から 14 日間、35~36 日齢から 14 日間、35~36 日齢から 20 日間) 強制経口投与して雄性生殖器に対する影響を調べた試験で、いずれの条件においても精巣及び副生殖器官 (精巣上体、精のう、前立腺) に対する影響はみられていない (Ashby & Lefevre, 2000)。

Mikuriya らはフタル酸 *n*-ブチルベンジルの有するラットの精巣毒性の機序を明らかにする目的で雄の Wistar - Imamichi ラットにフタル酸 *n*-ブチルベンジルを経口投与し尿中の主要な代謝物を調べた。その結果、フタル酸モノブチルとフタル酸モノベンジルが約 5 : 3 の比で検出された。次に雄の Wistar-Imamichi ラットにフタル酸モノブチル (ラットでの主要代謝物)、フタル酸モノベンジル (ヒトでの主要代謝物) を各々 800 mg/kg/日、920 mg/kg/日の用量で 7 日間強制経口投与して精巣に対する影響を調べた結果、フタル酸モノブチル投与群では精巣の絶対重量減少及び重度の組織障害 (精細管管腔径の減少、管腔内の成熟生殖細胞消失) がみられたが、フタル酸モノベンジル投与群では精巣に影響はみられていないことから、フタル酸 *n*-ブチルベンジルでラットにみられる精巣毒性はその代謝物であるフタル酸モノブチルに起因したと推測している (Mikuriya et al., 1988)。

以上の反復投与毒性の結果及び雄性生殖器毒性を検討した試験結果から、ラットでは経口投与で睪臓の睪島細胞及び腺房細胞の組織変化、精巣の精細管の萎縮、精巣上体萎縮、精子減少、貧血、肝臓重量増加、腎臓重量増加、腎症などがみられ、吸入暴露においても精巣の萎縮、肝臓及び腎臓重量増加がみられている。一方、マウス、イヌでは経口投与において体重増加抑制や減少はみられるもののラットにみられるような毒性変化はみられていないことから毒性発現には種差があるものと推察される。反復経口投与試験で最も低い用量で毒性がみられた試験は、ラットを用いた 106 週間の経口 (混餌) 投与試験であり、この試験での LOAEL は雄で 120 mg/kg/日、雌で 300 mg/kg/日であった。反復吸入暴露試験で最も低い用量で毒性がみられた試験は、ラットを用いた 13 週間暴露試験であり、NOAEL は 40.5 mg/kg/日相当であった。なお、ラットでの精巣毒性は 1,000 mg/kg/日を超える用量でみられており、代謝物を投与した実験結果から精巣毒性は代謝物であるフタル酸モノブチルに起因するものと考えられる。この代謝物による精巣毒性の結果から、フタル酸モノベンジルが主要代謝物であるヒトにおいては、フタ

ル酸 *n*-ブチルベンジルによる精巣毒性を誘発する可能性は低いことが推察される。

表 7-2 フタル酸*n*-ブチルベンジルの反復投与毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
マウス B6C3F <sub>1</sub> 雌雄 5-6 週齢 50 匹/群	経口 (混餌)	103 週間	0、6,000、12,000 ppm (0、900、1,800 mg/kg/ 日相当; CERI 換算 <sup>1)</sup> )	6,000 ppm 以上： 体重増加抑制	U.S.NTP, 1982
ラット SD 雌雄 4-7 週齢 5-10 匹/群	経口 (混餌)	4 週間	0、500、1,000、1,500、 2,000、3,000 mg/kg/ 日	1,500 mg/kg/日以上： 体重増加抑制 3,000 mg/kg/日： 鼻出血、投与 1-2 週目に歩行異常 (歩行時の後肢の硬直)	Hammond et al., 1987
ラット SD 雌雄 4-7 週齢 5-10 匹/群	経口 (混餌)	4 週間	0、500、1,000、1,500、 2,000、3,000、4,000 mg/kg/日	1,500 mg/kg/日以上： 体重増加抑制、雄で死亡、死亡例 で更に脱水、四肢の青色化、炎症、 体組織の広範な出血、精巣萎縮 2,000 mg/kg/日以上： 鼻出血、投与 1-2 週目に歩行異常 (歩行時の後肢の硬直)  4 週間の回復試験では少数例で精 巣萎縮のみ残存	Hammond et al., 1987
ラット SD 雌雄 4-7 週齢 5-10 匹/群	経口 (混餌)	6 週間	0、500、1,500、3,000 mg/kg/日	1,500 mg/kg/日以上： 体重増加抑制 3,000 mg/kg/日： 歩行異常(歩行時の後肢の硬直)	Hammond et al., 1987
ラット F344/N 雌雄 4-5 週齢 10 匹/群	経口 (混餌)	13 週間	0、1,600、3,100、 6,300、12,500、25,000 ppm (0、80、155、315、 625、1,250 mg/kg/日 相当、CERI 換算 <sup>1)</sup> )	25,000 ppm： 雄：体重増加抑制、精巣の変性	U.S.NTP, 1982
ラット Wistar 雌雄 4-6 週齢 27-45 匹/群	経口 (混餌)	3 か月間	0、2,500-12,000 ppm (各用量の濃度の記 載なし； 雄 0、151、381、960 mg/kg/日； 雌 0、171、422、1,069 mg/kg/日相当)	171 mg/kg/日以上： 雌：肝臓相対重量の増加、盲腸相 対重量増加 381 mg/kg/日以上： 雄：腎臓相対重量の増加、肝臓の 赤色点、膵臓組織変化(内分泌部： 膵島細胞の空胞化を伴う腫大、膵 島辺縁部のうっ血、軽度線維化と 褐色色素沈着を伴う炎症細胞浸 潤、外分泌部：核濃縮、腺房萎縮、 腺房辺縁部の炎症細胞浸潤)、尿の pH の低下 422 mg/kg/日以上： 雌：腎臓相対重量の増加 960 mg/kg/日： 雄：体重増加抑制、肝臓の相対重 量増加、軽度貧血、肝細胞壊死 1,069 mg/kg/日： 雌：体重増加抑制	Hammond et al., 1987

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット SD 雌雄 4-6 週齢 10 匹/群	経口 (混餌)	3 か月間	0、2,500 - 20,000 ppm (各用量の濃度の記載なし； 0、188、375、750、 1,125、1,500 mg/kg/ 日相当)	750 mg/kg/日以上： 雄：腎臓相対重量の増加 雌：肝臓相対重量の増加 1,125 mg/kg/日以上： 雄：肝臓相対重量の増加	Hammond et al., 1987
ラット F344/N 雄 6 週齢 11-15 匹/群	経口 (混餌)	26 週間	0、300、900、2,800、 8,300、25,000 ppm (0、30、60、180、550、 1,650 mg/kg/日相当)	8,300 ppm 以上： MCH、MCHC の増加、肝臓絶対重量の増加 (8,300 ppm のみ)、肝臓相対重量の増加 25,000 ppm： 最終体重の低値、体重増加抑制、大赤血球性貧血 (RBC 減少、Ht 減少、MCV 増加)、精巣の絶対・相対重量減少、精のう及び精巣上体絶対重量の減少、精巣及び精巣上体の変性、精細管の萎縮、精子数の減少	U.S.NTP, 1997a
ラット F344/N 雌雄 6 週齢 60 匹/群	経口 (混餌)	106 週間	雄 0、3,000、6,000、 12,000 ppm 雌 0、6,000、12,000、 24,000 ppm (雄 0、120、240、500 mg/kg/日； 雌 0、300、600、1,200 mg/kg/日相当)	3,000 ppm 以上： 雄：腎臓相対重量の増加 6,000 ppm 以上 雄：精巣上体相対重量の増加 雌：腎症 12,000 ppm： 雄：体重増加抑制、RBC 及び MCH 減少 (6 か月目検査時)、肝臓相対重量の増加、尿細管色素沈着、肝肉芽腫、膵臓腺房細胞限局性過形成 雌：腎臓絶対重量の増加 (12,000 ppm のみ) 24,000 ppm： 雌：体重増加抑制、Ht 減少 (15 か月目検査時)、T3 減少 (6、15 か月目及び 106 週目検査時)、腎臓相対重量の増加、肝臓相対重量の増加、尿細管色素沈着、肝肉芽腫、膵臓腺房細胞限局性過形成、膀胱移行上皮細胞過形成  LOAEL (雄) 3,000 ppm (120 mg/kg/日) (雌) 6,000 ppm (300 mg/kg/日) (本評価書の判断)	U.S.NTP, 1997a
イヌ ビーグル 雌雄 成犬 3 匹/群	経口 (混餌)	3 か月間	0、10,000-50,000 ppm (各用量の濃度の記載なし； 雄 0、400、1,000、 1,852 mg/kg/日； 雌 0、700、1,270、 1,973 mg/kg/日相当)	400 mg/kg/日： 雄：体重減少 1,270 mg/kg/日以上 雌：体重減少 1,852 mg/kg/日： 雄：体重減少	Hammond et al., 1987
ラット SD 雌雄 6-8 週齢 20 匹/群	吸入	4 週間 6 時間/日 5 日/週	0、360、1,000、2,100 mg/ m <sup>3</sup> (0、66.9、185.7、390 mg/kg/日相当；CERI 換算 <sup>2)</sup> )	2,100 mg/m <sup>3</sup> ： 体重増加抑制、紅涙、鼻出血、脾臓及び精巣の萎縮、死亡 (雄：3/20、雌：4/20)	Hammond et al., 1987

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット SD 雌雄 6-8 週齢 25 匹/群	吸入	13 週間 6 時間/日 5 日/週	0、51、218、789 mg/m <sup>3</sup> (0、9.5、40.5、146.5 mg/kg/日相当; CERI 換算 <sup>2)</sup> )	789 mg/m <sup>3</sup> : 雄: 肝臓及び腎臓重量の増加、血 糖値の減少 雌: 肝臓及び腎臓重量の増加  NOAEL 218 mg/m <sup>3</sup> (40.5mg/kg/日) (本評価書の判断)	Hammond et al., 1987

CERI: 化学物質評価研究機構

1) マウス: 餌中濃度 1 ppm = 投与量 0.150 mg/kg/日、ラット: 餌中濃度 1 ppm = 投与量 0.050 mg/kg/日で換算。出典: Lehman, A.J. (1954) Association of Food and Drug Officials Quarterly Bulletin, 18: 66. {IPCS; Principles for the Toxicological Assessment of Pesticide Residues in Food, EHC 104, WHO (1990)}

2) 経口暴露量 (mg/kg/日) = 吸入暴露濃度 (mg/m<sup>3</sup>) × 1 日あたりの暴露時間/24 × 呼吸量 (=0.26 m<sup>3</sup>/日) × 吸収率 (1)/体重 (=0.35 kg) で換算

表 7-3 フタル酸n-ブチルベンジルの雄性生殖器に対する影響

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット F344 雄 14-15 週齢 10 匹/群	経口 (混餌)	14 日間	0、6,250、12,500、 25,000、50,000 ppm (0、312.5、625、 1,250、2,500 mg/kg/ 日相当; CERI 換算 <sup>1)</sup> )	6,250 ppm 以上 : 肝臓絶対・相対重量の増加、腎臓 絶対・相対重量の増加、黄体ホル モン量増加 25,000 ppm 以上 : 衰弱、嗜眠、体重増加抑制、摂餌 量減少、胸腺絶対・相対重量減少、 精巣絶対・相対重量減少、精巣上 体絶対重量減少、前立腺絶対重量 減少、精のう絶対・相対重量減少、 精巣の無精子症/精細管萎縮、前立 腺萎縮、精のうの萎縮、精巣上体 における未成熟精子の生成、精巣 上体管上皮細胞の変性及び壊死、 卵胞刺激ホルモン量の増加、骨髓 造血細胞の減少 50,000 ppm : 精巣上体相対重量減少、多病巣性 及び慢性肝炎、胸腺の皮質性リン パ球増加症及び萎縮、精巣上体の 萎縮、血漿中テストステロン量の 減少	Agarwal et al., 1985
ラット Alpk: APfSD 雄	強制 経口	22-23 日齢 14 日間	0、500 mg/kg/日	精巣及び副生殖器官 (精巣上体、精 のう、前立腺) に影響なし	Ashby & Lefevre, 2000
		35-36 日齢 14 日間	0、500 mg/kg/日	精巣及び副生殖器官 (精巣上体、精 のう、前立腺) に影響なし	
		35-36 日齢 20 日間	0、500 mg/kg/日	精巣及び副生殖器官 (精巣上体、 精のう、前立腺) に影響なし	
ラット Wistar- Imamichi 雄 8 週齢 5 匹/群	強制 経口	7 日間	0、MBuP 800 mg/kg/ 日、MBeP 920 mg/kg/日	MBuP: 精巣絶対重量の減少、精巣 の重度の障害(精細管管腔径の減 少、管腔内の成熟生殖細胞消失) MBeP: 異常なし  MBuP: フタル酸モノブチル MBeP: フタル酸モノベンジル	Mikuriya et al., 1988

CERI: 化学物質評価研究機構

1) ラット: 餌中濃度 1 ppm = 投与量 0.050 mg/kg/日 で換算。出典: Lehman, A.J. (1954) Association of Food and Drug Officials Quarterly Bulletin, 18: 66. {IPCS; Principles for the Toxicological Assessment of Pesticide Residues in Food, EHC 104, WHO (1990)}

### 7.3.5 生殖・発生毒性

フタル酸 *n*-ブチルベンジルの実験動物に対する生殖・発生毒性試験結果を表 7-4 に示す。

#### a. 生殖毒性試験

雄の F344/N ラットにフタル酸 *n*-ブチルベンジル 0、300、2,800、25,000 ppm (0、20、200、2,200 mg/kg/日相当) を 10 週間混餌投与した後に無処置の 2 匹の雌と交配した 1 世代改良交配試験で、F<sub>0</sub> 雄の 25,000 ppm 群で精子濃度の減少、前立腺相対重量及び精巣相対重量の減少、精巣上体と精のう重量の減少、精巣と精巣上体の変性がみられ、25,000 ppm 投与群の F<sub>0</sub> 雄と交配した雌で不妊率が増加している (10/30 例) ことから、不妊率の増加は雄の生殖器系への影響によると考えられている (U.S.NTP, 1997a)

雌雄の Wistar Unilever (WU) ラットにフタル酸 *n*-ブチルベンジル 0、250、500、1,000 mg/kg/日を 2 週間強制経口投与した後に同群内の雌雄を交配し、雌は分娩後 6 日まで、雄は総投与期間 29 日間投与した 1 世代生殖毒性スクリーニング試験で、F<sub>0</sub> 親動物に対する影響として、雄 1,000 mg/kg/日群で体重増加抑制、精巣及び精巣上体重量の減少、ライディッヒ細胞の過形成と精巣変性がみられ、雌 1,000 mg/kg/日群で受胎率の減少、妊娠時体重増加抑制がみられた。また F<sub>1</sub> 世代に対する影響として、500 mg/kg/日以上群で出生時体重減少、1,000 mg/kg/日群で生後 6 日目の体重減少がみられた (Piersma et al., 1995)。

雌雄の Wistar ラットにフタル酸 *n*-ブチルベンジル 0、2,000、4,000、8,000 ppm を、雄には交配前 10 週間混餌投与 (0、108、206、418 mg/kg/日相当)、雌には交配前 2 週間混餌投与 (0、106、217、446 mg/kg/日相当) した後に交配し、さらに雌には妊娠期、授乳期を通して混餌投与 (妊娠期 0、116、235、458 mg/kg/日、授乳期 0、252、580、1,078 mg/kg/日相当) した 1 世代生殖毒性試験で、親動物に対する影響として、雄の 4,000 ppm 以上で肝臓の絶対・相対重量増加、雌の 4,000 ppm 以上で肝臓の相対重量増加、雌の 8,000 ppm で肝臓の絶対重量増加がみられているが、統計学的に有意であった変化は雌の 8,000 ppm 群での肝臓相対重量の増加であった。また、母動物には 8,000 ppm 群で妊娠期及び授乳期の体重増加抑制、妊娠期の摂餌量減少がみられたが、胎児への影響はみられていない。著者は親動物に対する NOAEL を 4,000 ppm (雄で 206 mg/kg/日、雌で 217 mg/kg/日)、生殖能及び児動物の発達に対する NOAEL を 8,000 ppm (雄で 418 mg/kg/日、雌で 446 mg/kg/日)としている (TNO, 1993)。

雌雄の SD ラットにフタル酸 *n*-ブチルベンジル 0、20、100、500 mg/kg/日を F<sub>0</sub> 雄には交配前 12 週間、F<sub>0</sub> 雌には交配前 2 週間強制経口投与した後に交配し、雄では剖検 (23 週齢) まで、雌では剖検 (交配期間、妊娠期間、分娩、F<sub>1</sub> 児動物のほ乳期間) まで、F<sub>1</sub> 動物は離乳後から剖検まで強制経口投与し、F<sub>2</sub> 動物は出生後 21 日に剖検した 2 世代生殖毒性試験で、F<sub>0</sub> 親動物に対する影響として、雄の 100 mg/kg/日以上で卵胞刺激ホルモン (FSH) の増加、500 mg/kg/日で体重増加抑制、腎臓重量増加、肝臓重量増加、テストステロン減少、雌の 100 mg/kg/日以上で腎臓重量増加、卵巣重量減少がみられた。しかし、雌雄とも生殖器系の病理組織学的異常はみられず、また、F<sub>0</sub> 世代の生殖能力に対する影響はみられていない。次世代に対する影響として、F<sub>1</sub> 世代では、100 mg/kg/日以上群の F<sub>1</sub> 雌雄で出生時体重の低値がみられ、500 mg/kg/日の雌雄では育期間中の体重増加抑制であった。出生時の肛門 - 生殖突起間距離 (AGD) は 500 mg/kg/日の

雄で減少、雌で増加を示した。離乳時では 100 mg/kg/日以上の雄で TSH 減少、500 mg/kg/日の雄で精巣重量減少、精巣上体重量減少、FSH 減少、雌で卵巣重量減少、子宮重量増加がみられた。また、500 mg/kg/日の雄で、離乳後の包皮分離遅延、性成熟後の血清中テストステロン量減少、精巣の萎縮、精細管の生殖細胞減少、精巣上体中の精子数減少がみられた。しかし、F<sub>1</sub> 世代の生殖能力に対する影響はみられず、また、F<sub>2</sub> 児動物のほ育期間までの発達及び生育に影響はみられていない。著者らは 20 mg/kg/日を NOAEL としている (Nagao et al., 2000)。

これら生殖毒性及び生殖毒性試験の結果から、フタル酸 *n*-ブチルベンジルはラットに対して 1,000 mg/kg/日以上用量で雄動物の生殖器の器質的変化とそれに伴う不妊を惹起し、2 世代試験では、それよりも低い 500 mg/kg/日の用量では、次世代の雄に生殖器の器質的変化を引き起こすが、親世代及び次世代の生殖能力に影響を及ぼさないことが示唆された。また、c. 雄児動物への影響の項に示すように、妊娠動物への投与による雄児動物の生殖系への影響を調べた実験からも、親世代への投与が雄児動物の生殖器に対して影響を及ぼすことが示唆されている。

#### b. 発生毒性試験

雌の ICR (CD-1) マウスにフタル酸 *n*-ブチルベンジルを 0、1,000、5,000、12,500、20,000 ppm (0、182、910、2,330、4,121 mg/kg/日相当) で妊娠 6~15 日まで混餌投与した発生毒性試験で、母動物では 5,000 ppm 以上の群で投与期間中の体重増加抑制、12,500 ppm 群で妊娠期間中の体重減少、摂水量の増加、肝臓及び腎臓の相対重量増加、18/27 例で受胎産物すべての吸収、20,000 ppm で全ての母動物で全胚吸収がみられた。また、胚/胎児では 5,000 ppm 以上の群で胚/胎児死亡率の増加 (対照群：8%、5,000 ppm 群：15%、12,500 ppm 群：93%)、外脳症、短尾、心血管系の奇形及び肋骨、胸骨、脊椎などの骨格奇形発生率の増加 (対照群：31%、5,000 ppm 群：60%、12,500 ppm 群：100%)、12,500 ppm 群で胎児体重の低値がみられた。著者らは 1,000 ppm (182 mg/kg/日)を母動物毒性及び発生毒性の NOAEL としている (U.S.NTP, 1990)。

雌の SD (CD) ラットにフタル酸 *n*-ブチルベンジル 0、5,000、12,500、20,000 ppm (0、420、1,100、1,640 mg/kg/日相当) を妊娠 6~15 日まで混餌投与した発生毒性試験で、母動物では 12,500 ppm 以上の群で体重増加抑制、摂餌量及び摂水量の増加、肝臓相対重量増加、20,000 ppm 群で体重減少、立毛、脱毛、被毛の変色、頻尿、嗜眠、運動失調、歩行異常、腎臓相対重量の増加がみられ、胚/胎児では 12,500 ppm 以上の群で変異あるいは奇形発生率 (尿路、眼、脊柱等)の増加 (対照群：2%、12,500 ppm 群：5.9%、20,000 ppm 群：53%)、20,000 ppm 群で吸収胚の増加、生存胎児数の減少、胎児体重の減少がみられた (U.S.NTP, 1989)。

雌の Wistar ラットにフタル酸 *n*-ブチルベンジル 0、2,500、5,000、10,000、20,000 ppm (0、185、375、654、974 mg/kg/日相当) を妊娠 0~20 日まで混餌投与した発生毒性試験で、母動物では 10,000 ppm 以上の群で体重増加抑制、摂餌量減少、20,000 ppm 群で体重減少がみられ、胎児では 5,000 ppm 以上で生存胎児数減少、10,000 ppm 群で体重減少、20,000 ppm 群で全胚吸収 (着床後胚死亡率)の増加がみられたが、奇形はみられていない。著者らは母動物毒性の NOEL を 5,000 ppm (375 mg/kg/日) とし、胎児毒性については、5,000 ppm および 10,000 ppm での生存胎児数減少は用量依存性がないこと、着床前/後胚吸収に有意差がみられないこと、10,000 ppm (654 mg/kg/日)の胎児体重減少は 2 次的影響と考え、NOEL を 10,000 ppm (654 mg/kg/日)として

いる (Ema et al., 1990)。これに対して、米国国家毒性試験プロジェクト (NTP : National Toxicology Program) のヒトの生殖機能に対するリスク評価センター (CERHR : Center for Evaluation of Risk to Human Reproduction) エキスパート・パネルは、発生毒性の NOAEL を 2,500 ppm (185 mg/kg/日)としている (CERHR, 2000)。

一方、雌の Wistar ラットにフタル酸 *n*-ブチルベンジル 0、500、750、1,000 mg/kg/日を妊娠 7～15 日まで強制経口投与した発生毒性実験で、母動物では 500 mg/kg/日以上の群で摂餌量減少、750 mg/kg/日以上の群で体重増加抑制、1,000 mg/kg/日群で死亡 (4/10 例)がみられ、胎児では 750 mg/kg/日群で死亡胎児数の増加、着床後吸収胚の増加、全胚吸収 (3/10 例)、生存胎児体重減少、外表奇形 (口蓋裂)、骨格奇形 (胸骨癒合)、内臓奇形 (腎盂拡張)を示す胎児数の増加 (対照群 : 1 匹、750 mg/kg/日群 : 20 匹)、1,000 mg/kg/日群で全胚吸収 (6/6 例) がみられたことから、発生毒性の NOAEL を 500 mg/kg/日としている (Ema et al., 1992c)。この Ema らの試験結果は、混餌投与と強制経口投与という差はあるものの、妊娠期間の暴露時期によって催奇形性に差がみられることを示している(d.発生毒性の機序に関する研究の項参照)。

### c. 雄児動物への影響

雌の SD ラットにフタル酸 *n*-ブチルベンジル 0、750 mg/kg/日を妊娠 14 日～分娩後 3 日まで強制経口投与した実験で、被験物質投与群では F<sub>1</sub> 雄で精巣重量の減少、AGD の減少、乳頭遺残の発生率の増加 (生後 13 日) がみられた (Parks et al., 1999)。

雌の SD ラットにフタル酸 *n*-ブチルベンジル 0、750 mg/kg/日を妊娠 14 日～分娩後 3 日まで強制経口投与した実験でも、被験物質投与群では F<sub>1</sub> 雌雄で出生時体重の減少、雄で AGD 減少、精巣及び副生殖器重量減少、精巣及び副生殖器発達不全、乳輪、乳頭遺残の発生率の増加、生殖器系の奇形発生率の増加がみられた (Gray et al., 2000)。

### d. 発生毒性の機序に関する研究

フタル酸 *n*-ブチルベンジルの実験動物に対する発生毒性の機序に関する試験結果を表 7-5 に示す。

また、フタル酸 *n*-ブチルベンジルの代謝産物であるフタル酸モノエステルの実験動物に対する発生毒性試験結果を表 7-6 に示す。

#### d-1. 直接作用/間接作用

フタル酸 *n*-ブチルベンジルの投与により母動物に体重増加抑制や摂餌量の減少がみられる用量で、吸収胚の増加や奇形の発現がみられている。これらの発生毒性が母動物の栄養状態の不良に基づく間接的な影響かフタル酸 *n*-ブチルベンジルの直接的な影響であるのかが検討されている。

母動物に体重増加抑制や摂餌量の減少がみられる 20,000 ppm (974 mg/kg/日相当)のフタル酸 *n*-ブチルベンジルを、雌の Wistar ラットに妊娠 0～20 日までの 20 日間混餌投与し、制限給餌により投与群と同様の体重増加抑制を生じさせた対照群 (制限給餌対照群) を設定した試験で、被験物質投与群では全胚吸収 (着床後吸収胚の増加)がみられたが、制限給餌対照群では奇形や全胚吸収はみられていない (Ema et al., 1991)。



また、雌の Wistar ラットにフタル酸 *n*-ブチルベンジル 20,000 ppm を妊娠 0～20 日、妊娠 0～11 日あるいは妊娠 11～20 日の間投与し、制限給餌対照群を設定した実験では、被験物質投与群では妊娠 0～20 日の投与および妊娠 0～11 日の投与では全ての母動物で全胚吸収、着床後吸収胚の増加、妊娠 11～20 日の投与では着床後の吸収胚の増加はみられていないが、胎児に口蓋裂及び胸骨癒合がみられた。制限給餌では奇形や吸収胚の増加はみられていない (Ema et al., 1992a)。

これらのことから、フタル酸 *n*-ブチルベンジル投与でみられる胚吸収、奇形は母動物の摂餌量の減少、体重減少などの母体毒性に起因した変化ではなくフタル酸 *n*-ブチルベンジル自体の影響と考えられている (Ema et al., 1991; 1992a)。

雌の Wistar ラットにフタル酸 *n*-ブチルベンジル 0、250、500、750、1,000 mg/kg/日を妊娠 0～8 日まで強制経口投与した実験では、750 mg/kg/日以上で着床後吸収胚の増加、1,000 mg/kg/日で着床前吸収胚の増加がみられ、偽妊娠動物を用いた実験では、人為的に脱落膜反応 (着床により子宮内膜が肥厚したのと同じ様な状態)を惹起した動物において 750 mg/kg/日以上で卵巣重量の減少、子宮重量の減少 (脱落膜反応の抑制の指標)がみられたことから、妊娠動物でみられた吸収胚の増加はフタル酸 *n*-ブチルベンジルによる妊娠維持機能の低下に起因したものと考えられている (Ema et al., 1998)

#### d-2. 暴露時期

フタル酸 *n*-ブチルベンジルは妊娠期間中の投与時期の違いによって、吸収胚の増加や胎児の奇形発現を引き起こすため、それぞれの影響が妊娠期間のどの時期の暴露によるのかが検討されている。

雌の Wistar ラットにフタル酸 *n*-ブチルベンジル 0、20,000 ppm を妊娠 0～20 日、妊娠 0～7 日、妊娠 7～16 日あるいは妊娠 16～20 日の間混餌投与した実験では、被験物質投与群では妊娠 0～20 日の投与で全ての母動物で全胚吸収 (11/11)、着床後吸収胚の増加、妊娠 0～7 日で着床後吸収胚の増加、妊娠 7～16 日の投与で全胚吸収 (2/12)、着床後吸収胚の増加、奇形胎児 (口蓋裂、胸骨癒合) がみられたが妊娠 16～20 日の投与では影響はみられていない (Ema et al., 1992b)。

雌の Wistar ラットにフタル酸 *n*-ブチルベンジル 0、20,000 ppm を妊娠 0～7 日、妊娠 0～9 日あるいは妊娠 0～11 日の間混餌投与した実験では、被験物質投与群ではいずれの妊娠期間の投与においても子宮重量及び卵巣重量の減少、血漿プロゲステロン量の減少がみられ、妊娠 0～11 日の投与で着床後吸収胚の増加がみられた。この結果から、妊娠早期の胚死亡の原因は、血漿プロゲステロンの減少、子宮機能の減弱が関与していることが示唆されている (Ema et al., 1994)。

#### d-3. 代謝物の発生毒性

フタル酸 *n*-ブチルベンジルの主要な代謝物であるフタル酸モノブチル (ラットでの主要代謝物) 及びフタル酸モノベンジル (ヒトでの主要代謝物) の発生毒性を検討した試験がある。

雌の Wistar ラットにフタル酸モノブチル 0、250、500、625 mg/kg/日を妊娠 7～15 日に強制経口投与した試験で、500 mg/kg/日以上で母動物に体重増加抑制、摂餌量減少がみられ、同用量で児動物に着床後胚死亡の増加、生存児数の減少、体重の減少、骨格奇形 (脊柱変形、胸骨癒合)、口蓋裂、腎盂拡張の増加がみられている (Ema et al., 1995)。

また、暴露時期について検討されており、0、250、375、500、625 mg/kg/日あるいは0、500、625、700 mg/kg/日を妊娠の7～9日、10～12日、13～15日に投与した場合、いずれの時期においても母動物の体重増加抑制がみられ、児動物に対しては妊娠7～9日及び妊娠13～15日では奇形がみられたが、妊娠10～12日の投与では奇形はみられていない (Ema et al., 1996a, 1996b)。

雌の Wistar-King A ラットにフタル酸モノブチル約1,000 mg/kg/日を妊娠15～18日まで強制経口投与した実験で、F<sub>1</sub>雄で生後30～40日に停留精巢の増加がみられた (Imajima et al., 1997)。

雌の Wistar ラットにフタル酸モノベンジル0、250、313、375、438、500 mg/kg/日を妊娠7～15日に強制経口投与した試験で、母動物では250 mg/kg/日以上で摂餌量減少、313 mg/kg/日以上で体重増加抑制がみられ、児動物では313 mg/kg/日以上で骨格奇形、375 mg/kg/日以上で内臓奇形、438 mg/kg/日以上で外表奇形の増加がみられ、児動物に対するNOAELは250 mg/kg/日であった (Ema et al., 1996c)。

以上の結果は、フタル酸 *n*-ブチルベンジルの発生毒性と類似しており、これら代謝物がフタル酸 *n*-ブチルベンジルの発生毒性の原因であることが示唆される。

以上の発生毒性試験及びその機序に関する実験結果から、フタル酸 *n*-ブチルベンジルは750 mg/kg/日以上の用量で催奇形性を有すること、妊娠前半 (妊娠11日以前) の投与では子宮機能の低下に起因した吸収胚の増加がみられ、妊娠中期 (妊娠7～16日) の投与では奇形を生じることが示唆されている。また、代謝物であるフタル酸モノブチル及びフタル酸モノベンジルが発生毒性の原因物質と考えられている。なお、いずれの代謝物においても催奇形性がみられていることから、ヒトにおいても発生毒性を誘発する可能性が考えられる。

#### e. 低用量のフタル酸 *n*-ブチルベンジルの生殖・発生毒性

低用量フタル酸 *n*-ブチルベンジルの実験動物に対する生殖・発生毒性試験結果を表7-7に示す。

妊娠雌ラットへのフタル酸 *n*-ブチルベンジルの低用量投与による雄児の生殖器官への影響や周産期死亡率への影響が調べられている。

雌の Wistar ラットにフタル酸 *n*-ブチルベンジル 0、1 mg/L (生後1～2日、10～12日、20～21日 ; 0.126、0.274、0.336 mg/kg/日相当) を含む飲水を2週間与えた後交配し、さらに妊娠期間からほ育期間中投与した実験で、被験物質投与群ではF<sub>0</sub>雌には影響がみられないが、F<sub>1</sub>雌雄に体重増加 (生後22日)、F<sub>1</sub>雄に精巢の絶対重量・相対重量の減少がみられた。F<sub>1</sub>児離乳後、F<sub>0</sub>と再交配された同母動物による再試験でも、F<sub>1</sub>雄で精巢の絶対重量・相対重量の減少、1日あたりの精子産生量の減少がみられた (Sharpe et al., 1995)。

Sharpe ら (1995)の結果の再現性をみるために幾つかの実験がなされている。

雌の Wistar AP ラットにフタル酸 *n*-ブチルベンジル 0、1 mg/L (0、0.183 mg/kg/日相当) を含む飲水を妊娠期間及びほ育期間中投与した実験で、雄児動物の精巢重量、精子数、副生殖器重量、雌の子宮、雌雄の下垂体に影響はみられていない。また、雄児動物でAGDの増加、雌児動物で腔開口 (日齢)の早期化がみられたが、これらは体重の高値に起因したものと考えられている (Ashby, 1997)。

雌の非近交系 Wistar ラットにフタル酸 *n*-ブチルベンジル0、0.1、1、3 mg/L (0、0.012、0.14、

0.385 mg/kg/日 相当) を含む飲水を2週間与えた後、交配し、さらに妊娠期、ほ育期に投与した実験で、1 mg/L 以上の群で生後4日以内の死亡児数に有意な増加がみられた。また、F<sub>1</sub> 児動物の離乳後に F<sub>0</sub> 動物を再交配した結果でも同様であった。なお、生後89~101日目の F<sub>1</sub> 児動物の検査では異常はみられていない (TNO, 1998)。

雌の Wistar ラットにフタル酸 *n*-ブチルベンジル 0、1ppm (混餌：0.06~0.16 mg/kg/日相当、飲水：0.10~0.24 mg/kg/日相当)、3 ppm (混餌：0.19~0.49、飲水：0.34~0.80 mg/kg/日 相当) を混餌または飲水で2週間与えた後、交配し、さらに妊娠期、ほ育期に投与した実験で、影響はみられていない (Bayer, 1998)。

なお、これらの実験結果のうち TNO (1998) 及び Bayer (1998) については原著が入手できず信頼性について評価できなかったが、米国国家毒性試験プロジェクト (NTP: National Toxicology Program) のヒトの生殖機能に対するリスク評価センター (CERHR: Center for Evaluation of Risk to Human Reproduction) エキスパート・パネルは、Sharpe ら (1995) の実験での F<sub>1</sub> 雄の生殖器官への影響に関する結果は、1) 同一の研究室での再現性が得られていない、2) 他の研究室で再現できていない、3) 試験は単一用量試験であることから用量-反応データがない、4) 飲水中のフタル酸 *n*-ブチルベンジルの分析結果がない等の理由から、フタル酸 *n*-ブチルベンジルの生殖・発生毒性の評価に用いることはできないとしている。さらに、同エキスパート・パネルでは TNO (1998) の雌の非近交系 Wistar ラットを用いた実験でみられた出生後死亡児数の増加についても、他の研究室で再現できていない等の理由から信頼性は低いとしている (CERHR, 2000)。

表 7-4 フタル酸*n*-ブチルベンジルの生殖・発生毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット F344/N 雄 6週齢 15匹/群	経口 (混餌)	1世代改良交配試験  交配前10週間、無処置の雌2匹と7日間交配 雌は妊娠13日で剖検	0、300、2,800、25,000 ppm (0、20、200、2,200 mg/kg/日相当)	F <sub>0</sub> 親動物： 雄： 25,000 ppm： 精巣上体精子濃度の減少、前立腺相対重量及び精巣相対重量の減少、精巣上体と精のう重量の減少、精巣と精巣上体の精細管上皮細胞変性 雌： 25,000 ppmの雄と交配した雌で不妊率の増加 (10/30例)	U.S.NTP, 1997a
ラット WU 雌雄 10-11週齢 15匹/性/群	強制経口	1世代生殖毒性スクリーニング試験  雄： 交配前2週-29日間 雌： 交配前2週間-交配、妊娠、分娩後6日目まで 交配は最大2週間	0、250、500、1,000 mg/kg/日	F <sub>0</sub> 親動物： 雄： 1,000 mg/kg/日： 体重増加抑制、精巣及び精巣上体重量の減少、ライディッヒ細胞の過形成と精巣変性 雌： 1,000 mg/kg/日： 受胎率の減少、妊娠時体重増加抑制 児動物： 500 mg/kg/日以上： 出生時体重の減少 1,000 mg/kg/日： 母動物あたりの生存児数 (出生時及び生後6日)、生後6日の体重の減少 (妊娠率が対照群を含む全ての群で8割以下で、さらに中用量、高用量群	Piersma et al., 1995

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
				では被験物質の影響も加わり低い妊娠率、生存児出産率となっている)	
ラット Wistar 雌雄 週齢記載なし 雌24匹/群 雄12匹/群	経口 (混餌)	1世代生殖毒性試験  雄：交配前10週間 雌：交配前2週間、交配、妊娠、授乳期 F <sub>1a</sub> 児離乳後、F <sub>0</sub> を再交配	0、2,000、4,000、8,000 ppm (雄：交配前0、108、206、418、mg/kg/日相当) 雌：交配前0、106、217、446、妊娠期0、116、235、458、授乳期0、252、580、1,078 mg/kg/日相当)	F <sub>0</sub> 親動物： 雄： 4,000 ppm以上： 肝臓絶対・相対重量増加(統計学的有意差なし) 雌： 4,000 ppm以上： 肝臓相対重量増加(統計学的有意差なし) 8,000 ppm： 妊娠期及び授乳期の体重増加抑制 妊娠期の摂餌量減少 肝臓絶対重量増加(統計学的有意差なし)、肝臓相対重量増加(統計学的に有意) 児動物 (F <sub>1a</sub> )： 影響なし ----- F <sub>0</sub> 親動物： 影響なし 児動物 (F <sub>1b</sub> )： 影響なし(生後21日目に体重減少がみられたが、児動物が直接摂餌することで被験物質を摂取したことに起因するもので影響でないとは判断している)  NOAEL： 親動物に対する毒性 4,000 ppm (206 mg/kg/日)(雄) 4,000 ppm (217 mg/kg/日)(雌) 生殖能及び発達毒性 8,000 ppm (418 mg/kg/日)(雄) 8,000 ppm (446 mg/kg/日)(雌)	TNO, 1993
ラット SD 雌雄 雄：6週齢、雌：13週齢 25匹/性/群	強制経口	2世代生殖毒性試験  F <sub>0</sub> 雄：交配前12週間-剖検まで F <sub>0</sub> 雌：交配前2週間-剖検(妊娠、出産、ほ乳期)  F <sub>1</sub> は離乳後投与、同じ投与群内で交配	0、20、100、500 mg/kg/日	F <sub>0</sub> 親動物： 雄： 100 mg/kg/日以上： FSH <sup>1)</sup> の増加 500 mg/kg/日： 体重増加抑制、腎臓重量増加、肝臓重量増加、テストステロン減少 雌： 100 mg/kg/日以上： 腎臓重量増加、卵巣重量減少 生殖能力への影響なし F <sub>1</sub> 親動物： 雄： 100 mg/kg/日以上で解剖時体重低値 500 mg/kg/日で包皮分離遅延、血清中テストステロン量減少、精巣の萎縮、精細管の生殖細胞減少、精巣上体中の精子数減少 雌： 影響なし  F <sub>1</sub> 児動物： 雄：	Nagao et al., 2000

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
				<p>100 mg/kg/日以上： 出生時体重低値、TSH減少</p> <p>500 mg/kg/日： 出生時AGD<sup>2)</sup>減少、ほ育期間中体重増加抑制、精巣重量減少、精巣上体重量減少、FSH減少</p> <p>雌： 100 mg/kg/日以上： 出生時体重低値</p> <p>500 mg/kg/日： 出生時AGD増加、ほ育期間中体重増加抑制、卵巣重量減少、子宮重量増加</p> <p>生殖能力への影響なし</p> <p>F<sub>2</sub>児動物： 離乳時までの発達、生育に影響なし</p> <p>NOAEL： 親世代：20 mg/kg/日 児世代：20 mg/kg/日</p>	
マウス ICR (CD-1) 雌 30匹/群	経口 (混餌)	発生毒性試験 妊娠6-15日 (帝王切開 17日)	0、1,000、5,000、12,500、 20,000 ppm (0、182、910、2,330、 4,121 mg/kg/日相当)	<p>親動物： 5,000 ppm以上： 投与期間中の体重増加抑制</p> <p>12,500 ppm： 妊娠期間中の体重減少、摂水量の増加、肝臓及び腎臓の相対重量増加、 18/27例で受胎産物すべての吸収</p> <p>20,000 ppm： 全ての母動物で全胚吸収</p> <p>児動物： 5,000 ppm以上： 胚/胎児死亡率増加（対照群：8%、 5,000 ppm群：15%、12,500 ppm群： 93%）、奇形（外脳症、短尾、心血管系奇形、肋骨、胸骨、脊椎等の骨格奇形）発生率の増加（対照群：31%、 5,000 ppm群：60%、12,500 ppm群： 100%）</p> <p>12,500 ppm： 胎児体重の低値</p> <p>NOAEL： 1,000 ppm (182 mg/kg/日)（母動物） 1,000 ppm (182 mg/kg/日)（胎児）</p> <p>LOAEL： 5,000 ppm (910 mg/kg/日)(母動物) 5,000 ppm (910 mg/kg/日)(胎児)</p>	U.S.NTP, 1990
ラット SD (CD) 雌 30匹/群	経口 (混餌)	発生毒性試験 妊娠6-15日 (帝王切開 20日)	0、5,000、12,500、20,000 ppm (0、420、1,100、1,640 mg/kg/日相当)	<p>親動物： 12,500 ppm以上： 体重増加抑制、摂餌量及び摂水量増加、肝臓相対重量の増加</p> <p>20,000 ppm： 体重減少、立毛、脱毛、被毛の変色、 頻尿、嗜眠、運動失調、歩行異常、 腎臓相対重量の増加</p> <p>児動物：</p>	U.S.NTP, 1989

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
				12,500 ppm以上： 変異あるいは奇形（尿路、眼、脊柱） 発生率の増加（対照群：2%、12,500 ppm群：5.9%、20,000 ppm群：53%） 20,000 ppm： 吸収胚の増加、生存胎児数の減少、 胎児体重減少	
ラット Wistar 雌 15-18匹/群	経口 (混餌)	発生毒性試験 妊娠0-20日 (帝王切開20日)	0、2,500、5,000、10,000、 20,000 ppm (0、185、375、654、 974 mg/kg/日相当)	親動物： 10,000 ppm： 体重増加抑制、摂餌量減少 20,000 ppm： 体重減少、摂餌量減少  児動物： 5,000 ppm以上： 生存児数の減少 10,000 ppm： 体重減少 20,000 ppm： 全胚吸収（着床後胚死亡率）増加  NOEL： 5,000 ppm (375 mg/kg/日)(母動物) 10,000 ppm (654 mg/kg/日)(胎児)	Ema et al., 1990
ラット Wistar 雌 10匹/群	強制経口	発生毒性試験 妊娠7-15日 (帝王切開20日)	0、500、750、1,000 mg/kg/日	親動物： 500 mg/kg日以上： 摂餌量減少 750 mg/kg/日以上： 体重増加抑制 1,000 mg/kg/日： 死亡（4/10例）  児動物： 750 mg/kg/日： 全胚吸収の増加（3/10例）、死亡胎児 数の増加、着床後吸収胚の増加、奇 形（口蓋裂、胸骨癒合、腎盂拡張）胎 児数の増加（対照群：1匹、750 mg/kg/ 日群：20匹）、体重減少 1,000 mg/kg/日： 全胚吸収（6/6例）  NOAEL：500 mg/kg/日（胎児） LOAEL：500 mg/kg/日（母動物） 750 mg/kg/日（胎児）	Ema et al., 1992c
ラット SD 雌	強制経口	妊娠14日-分 娩後3日 生後2日に AGDと精巢 重量の確認	0、750 mg/kg/日	F <sub>1</sub> ：雄で精巢重量の減少、AGD減少、 乳頭遺残の発生率の増加（生後13日）	Parks et al., 1999
ラット SD 雌	強制経口	妊娠14日-分 娩後3日	0、750 mg/kg/日	F <sub>1</sub> ：雌雄で出生時体重の減少 雄でAGD減少、精巣及び副生殖器重 量減少、精巣及び副生殖器の発達不 全、乳輪、乳頭遺残の発生率の増加、 生殖器系の奇形発生率の増加	Gray et al., 2000

1) FSH: 卵胞刺激ホルモン

2) AGD: 肛門－生殖突起間距離

表 7-5 フタル酸n-ブチルベンジルの発生毒性の機序に関する試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット Wistar 雌 13-15匹/群	経口 (混餌)	妊娠0-20日	0、20,000 ppm (0、 974 mg/kg/日相当)  0 ppm群は通常の対照 群と給餌制限対照群	20,000 ppm：全ての母動物で全胚吸 収 (13/13)、着床後吸収胚増加	Ema et al., 1991
ラット Wistar 雌 11匹/群	経口 (混餌)	妊娠0-20日	0、20,000 ppm (妊娠 0-20日：1,000；妊娠	20,000 ppm：全ての母動物で全胚吸 収 (11/11)、着床後吸収胚増加	Ema et al., 1992a
		妊娠0-11日	0-11日：777；妊娠11-20 日：774 mg/kg/日相 当；CERI換算 <sup>1)</sup> )	20,000 ppm：全ての母動物で全胚吸 収 (11/11)、着床後吸収胚増加	
		妊娠11-20日	0 ppm群は通常の対照 群と給餌制限対照群	20,000 ppm：奇形胎児（口蓋裂、胸 骨癒合）の増加	
ラット Wistar 雌 10-14匹/群	強制経口	妊娠動物 妊娠0-8日目  偽妊娠動物 偽妊娠0-8日 目	0、250、500、750、1,000 mg/kg/日	妊娠動物： 750 mg/kg/日以上：着床後吸収胚の増 加 1000 mg/kg/日：着床前吸収胚の増加  偽妊娠動物 750 mg/kg/日以上：子宮重量の低下 (脱落膜反応の抑制)、卵巣重量の減 少	Ema et al., 1998
ラット Wistar 雌 11-12匹/群	経口 (混餌)	妊娠0-20日	0、20,000 ppm (妊娠 0-20日：1,000；妊娠0-7	20,000 ppm：全ての母動物で全胚吸 収 (11/11)、着床後吸収胚増加	Ema et al., 1992b
		妊娠0-7日	日：564；妊娠7-16日： 813；妊娠16-20日：550	20,000 ppm：着床後吸収胚増加	
		妊娠7-16日	mg/kg/日相当；CERI換 算 <sup>1)</sup> )	20,000 ppm：全胚吸収 (2/12)、着床 後吸収胚増加、奇形胎児（口蓋裂、 胸骨癒合）の増加	
		妊娠16-20日	0 ppm群は通常の対照 群と給餌制限対照群	20,000 ppm：影響なし	
ラット Wistar 雌 6匹/群	経口 (混餌)	妊娠0-7日	0、20,000 ppm (妊娠0-7 日：547；妊娠0-9日： 740；妊娠0-11日：845	20,000 ppm：子宮及び卵巣重量、血 漿プロゲステロン量の減少	Ema et al., 1994
		妊娠0-9日	mg/kg/日相当)	20,000 ppm：子宮及び卵巣重量、血 漿プロゲステロン量の減少	
		妊娠0-11日	0 ppm群は通常の対照 群と給餌制限対照群	20,000 ppm：子宮及び卵巣重量、血 漿プロゲステロン量の減少、着床後 吸収胚の増加	

CERI: 化学物質評価研究機構

1) 原著に記載されている摂餌量、投与開始時体重、体重増加量を元に換算

表 7-6 フタル酸n-ブチルベンジルの代謝物であるフタル酸モノエステルの発生毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
フタル酸モノブチル					
ラット Wistar 雌	強制経口	妊娠7-15日	0、250、500、625 mg/kg/日	親動物： 500 mg/kg/日以上： 体重増加抑制、摂餌量の減少  児動物： 500 mg/kg/日以上： 着床後胚死亡率の増加、生存児数の 減少、体重の減少、骨格奇形（脊柱 変形、胸骨癒合）、口蓋裂、腎盂拡張 の増加	Ema et al., 1995
ラット Wistar 雌	強制経口	妊娠7-9日	0、250、375、500、625 mg/kg/日	親動物： 375 mg/kg/日以上： 体重増加抑制  児動物： 375 mg/kg/日以上： 骨格奇形、腎盂拡張	Ema et al., 1996a
		妊娠10-12日	0、250、375、500、625 mg/kg/日	親動物： 500 mg/kg/日以上： 体重増加抑制  児動物：奇形なし	
		妊娠13-15日	0、250、375、500、625 mg/kg/日	親動物： 250 mg/kg/日以上： 体重増加抑制  児動物： 375 mg/kg/日以上： 口蓋裂、胸骨癒合	
ラット Wistar 雌	強制経口	妊娠7-9日	0、500、625、750 mg/kg/日	親動物： 625 mg/kg/日以上： 体重増加抑制  児動物： 500 mg/kg/日以上： 骨格奇形、 625 mg/kg/日以上： 吸収胚増加、外表奇形	Ema et al., 1996b
		妊娠10-12日	0、500、625、750 mg/kg/日	親動物： 625 mg/kg/日以上： 体重増加抑制  児動物： 625 mg/kg/kg/日以上： 吸収胚増加、奇形なし	
		妊娠13-15日	0、500、625、750 mg/kg/日	親動物： 500 mg/kg/日以上： 体重増加抑制  児動物： 500 mg/kg/日以上： 吸収胚増加 625 mg/kg/日以上： 口蓋裂、胸骨癒合	



動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット Wistar- King A 雌	強制経口	妊娠15-18日 妊娠20日と 生後30-40日 にF <sub>1</sub> 雄は精 巢の位置の 確認	約1,000 mg/kg/日	児動物 (雄) : 停留精巢 (生後30-40日に87%)	Imajima et al., 1997
<b>フタル酸モノベンジル</b>					
ラット Wistar 雌	強制経口	妊娠7-15日	0、250、313、375、438、 500 mg/kg/日	親動物 : 250 mg/kg/日以上 : 摂餌量の減少 313 mg/kg/日以上 : 体重増加抑制  児動物 : 313 mg/kg/日以上 : 骨格奇形増加 375 mg/kg/日以上 : 内臓奇形増加 438 mg/kg/日以上 : 着床後胚死亡率増加、外表奇形増加  NOAEL : 250 mg/kg/日 (胎児) LOAEL : 250 mg/kg/日 (母動物) 313 mg/kg/日 (胎児)	Ema et al., 1996c

表 7-7 低用量フタル酸n-ブチルベンジルの生殖・発生毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット Wistar 雌 5-6匹/群	経口 (飲水)	交 配 前 2 週 間、妊娠中、 ほ育期 (交配 中は非投与)  F <sub>1</sub> 雄を生後 90-95日で剖 検 F <sub>1a</sub> 児離乳後、 F <sub>0</sub> を再交配	0、1 mg/L (生後1-2日 : 0.126 生後10-12日 : 0.274 生後20-21日 : 0.336 mg/kg/日相当)  陽性対照 : DES <sup>1)</sup> 0.0011 mg/kg/日  0、1 mg/L (生後1-2日 : 0.126 生後10-12日 : 0.274 生後20-21日 : 0.336 mg/kg/日相当)  陽性対照 : DES <sup>1)</sup> 0.0011 mg/kg/日	F <sub>0</sub> 親動物 : 影響なし  児動物 (F <sub>1a</sub> ) : 体重増加 (生後22日)、精巢絶対重量 及び精巢相対重量の減少  児動物 (F <sub>1</sub> ) : 体重減少 (生後22日)、精巢絶対重量 及び精巢相対重量の減少  親動物 : 影響なし  児動物 (F <sub>1b</sub> ) : 体重増加 (生後22日)、精巢絶対重量 及び精巢相対重量の減少、1日あたり の精子産生量の減少  児動物 (F <sub>1b</sub> ) : 体重増加 (生後22日)、精巢絶対及び 相対重量の減少、1日あたりの精子産 生量の減少	Sharpe et al., 1995

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット Wistar AP 雌 18-19匹/群	経口 (飲水)	妊娠1日-生後 (ほ育期)20日	0、1 mg/L (0、0.183 mg/kg/日相当)	親動物： 影響なし  児動物： (雄)：体重増加（生後2日）、AGD <sup>2)</sup> 増加、肝臓相対重量の増加  (雌)：腔開口日齢の早期化  雄のAGD増加と雌の腔開口日齢の 早期化は体重の高値と関連したもの で内分泌かく乱作用ではないと考え られている。また、雄児動物の精巣 重量、精子数、副生殖器重量、雌の 子宮、雌雄の下垂体に影響はみられ ていない。	Ashby et al., 1997
			陽性対照： DES <sup>1)</sup> 0.0086 mg/kg/日	親動物： 体重減少、  児動物： (雄)：体重減少、AGD減少、包皮分 離の日齢遅延、精巣、精巣上体、精 のう、前立腺重量の減少、精子数の 減少 (雌)：子宮重量及び子宮増殖応答性 (uterotrophic response) の増加、卵 巣の絶対重量の増加、腔開口日齢の 早期化	
ラット Wistar 非近交系 雌 22-25匹/群	経口 (飲水)	交 配 前 2 週 間、妊娠、ほ 育期（交配中 投与され、同 居中1週間は 非投与）  F <sub>0</sub> を離乳後 剖検 F <sub>1</sub> は生後 89-101日で剖 検 F <sub>1a</sub> 児離乳後、 F <sub>0</sub> を再交配	0、0.1、1、3 mg/L (0、 0.012、0.14、0.385 mg/kg/日相当)	親動物： 影響なし  児動物： F <sub>1a</sub> ：いずれの群でも精子の形態、数、 運動性及び性周期、性的成熟度に差 なし 1 mg/L： 生後4日以内の死亡児数の増加、大き い児数の増加(生後4日) 3 mg/L： 生後4日以内の死亡児数の増加、低体 温児数の増加、大きい児数の増加(生 後4日)、脱毛増加	TNO, 1998
			0、1、3 mg/L (0、0.14、 0.385 mg/kg/日相当)	親動物： 影響なし  児動物： F <sub>1b</sub> ： 1 mg/L： 生後4日以内の死亡児数の増加 3 mg/L： 生後4日以内の死亡児数の増加、死 産児数の増加	

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
			陽性対照： DES <sup>1)</sup> 0.0011-0.0055 mg/kg/日	(陽性対照群) 親動物： 体重増加抑制、妊娠期間延長  児動物： F <sub>1</sub> ：生後4日以内の死亡児数の増加、 生存児数の減少、体重増加抑制、包 皮分離日齢の遅延、精子数減少、精 巢重量減少	
ラット Wistar 雌 21-25匹/群	経口 (飲水 または 混餌)	交 配 前 2 週 間、交配、妊 娠、ほ育期に 投与 (交配期間最 長3週間)	0、1、3 ppm 1 ppm 混餌 (mg/kg/日相当) 妊娠前; 0.08-0.09 妊娠期間; 0.06-0.07 ほ育期間; 0.11-0.16 飲水 (mg/kg/日相当) 妊娠前; 0.10-0.12 妊娠期間; 0.11-0.11 ほ育期間; 0.17-0.24  3 ppm 混餌 (mg/kg/日相当) 妊娠前; 0.27-0.28 妊娠期間; 0.19-0.25 ほ育期間; 0.34-0.49 飲水 (mg/kg/日相当) 妊娠前; 0.34-0.35 妊娠期間; 0.35-0.35 ほ育期間; 0.54-0.80	親動物： 体重増加、受胎能力、摂餌量に差な し  児動物 F <sub>1</sub> ：胚吸収率、4日目生存率、体重、 大きさに差なし	Bayer, 1998

1) DES: ジエチルステイルバステロール

2) AGD: 肛門－生殖突起間距離

### 7.3.6 遺伝毒性

フタル酸 *n*-ブチルベンジルの遺伝毒性試験結果を表 7-8、遺伝毒性試験結果 (まとめ) を表 7-9 に示す。

#### a. 突然変異

ネズミチフス菌 (TA98, TA100, TA1535, TA1537) を用いた復帰突然変異試験で S9 の有無に関わらず最高 11,550  $\mu$  g/plate まで陰性であった (Zeiger et al., 1985)。

ネズミチフス菌 (TA98, TA100, TA1535, TA1537) を用いた復帰突然変異試験で S9 の有無に関わらず最高 10,000  $\mu$  g/plate まで陰性であった (Zeiger et al., 1985)。

ネズミチフス菌 (TA98, TA100) を用いた復帰突然変異試験で S9 の有無に関わらず最高 1,000  $\mu$  g/plate まで陰性であった (Kozumbo et al., 1982)。

マウスリンパ腫細胞 (L5178Y 細胞) を用いた遺伝子突然変異試験で、S9 無添加条件下では最高 0.040  $\mu$  L/mL、S9 添加条件下では最高 1.20  $\mu$  L/mL の濃度まで陰性であった (Barber et al., 2000)。

マウスリンパ腫細胞 (L5178Y 細胞) を用いた遺伝子突然変異試験で、S9 無添加条件下では

最高 80 nL/mL、S9 添加条件下では最高 100  $\mu$  L/mL の濃度まで陰性であった (Myhr and Caspary, 1991)。

#### b. 染色体異常

チャイニーズハムター卵巣 (CHO) 細胞を用いた染色体異常試験で、最高 1,250  $\mu$  g/mL の濃度まで陰性であった (Galloway et al., 1987)。

マウスに 1,250、2,500、5,000 mg/kg を単回腹腔内投与し、骨髄細胞の染色体異常を調べた試験で、17 時間処理の 5,000 mg/kg で弱い陽性であったが、36 時間処理では陰性であった (U.S.NTP, 1997a)。

雌ラットに 1 mg/L (0.183 mg/kg/日相当) を妊娠 1 日～ほ育 20 日まで飲水投与して小核の誘発を調べた試験で、小核の誘発はみられていない (Ashby et al., 1997)。

#### c. DNA 損傷性

大腸菌、枯草菌を用いた DNA 修復試験で、30 mg/plate の濃度で陰性であった (Omori, 1976)。

培養細胞 (CHO 細胞) を用いた姉妹染色分体交換試験で、S9 無添加条件下で最高 12.50  $\mu$  g/mL、S9 添加条件下で最高 1,250  $\mu$  g/mL の濃度まで陰性であった (Galloway et al., 1987)。

マウスに 1,250、2,500、5,000 mg/kg を単回腹腔内投与し、骨髄細胞の姉妹染色分体交換誘導を調べた試験で、23 時間処理及び 42 時間処理のいずれでも姉妹染色分体交換の誘導がみられた (U.S.NTP, 1997a)。しかし、用量依存性はなく、また、確認試験は実施されていないことから、この陽性結果については信頼性が乏しいものと考えられる。

#### d. その他

ショウジョウバエに 500 ppm 注入、あるいは 10,000、50,000 ppm 混餌して、伴性劣性致死を調べた試験で、有意な影響はみられていない (Valencia, 1985)。

以上、フタル酸 *n*-ブチルベンジルの遺伝毒性については *in vitro* 試験、*in vivo* 試験に関わらず概ね陰性の結果が得られていることから、遺伝毒性を示さないと判断する。

表 7-8 フタル酸n-ブチルベンジルの遺伝毒性試験結果

	試験系	試験材料	処理条件	用量 最低 最高	結果		文献
					- S9	+S9	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537	ブレインキユベーション法	333-11,550 $\mu$ g/plate	-	-	Zeiger et al., 1985
		ネズミチフス菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537	ブレインキユベーション法	100-10,000 $\mu$ g/plate	-	-	Zeiger et al., 1985
		ネズミチフス菌 TA98, TA100	プレート法	1,000 $\mu$ g/plate まで	-	-	Kozumbo et al., 1982
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫 L5178Y 細胞	4 時間処理	- S9: 0.015-0.040 $\mu$ L/mL + S9: 0.20-1.20 $\mu$ L/mL	-	-	Barber et al., 2000
		マウスリンパ腫 L5178Y 細胞	4 時間処理	- S9: 10-80 nL/mL + S9: 30-100 nL/mL	-	-	Myhr & Caspary, 1991
	姉妹染色分体交換試験	CHO 細胞	26 時間処理	- S9: 0.40-12.50 $\mu$ g/mL + S9: 125-1,250 $\mu$ g/mL	-	-	Galloway et al., 1987
	染色体異常試験	CHO 細胞	12 時間処理	125-1,250 $\mu$ g/mL	-	-	Galloway et al., 1987
	DNA 修復試験	大腸菌、枯草菌	ND	30 mg/plate	-	N.D.	Omori, 1976
形質転換試験	BALB/C-3T3 細胞	3 日間処理	0.010-0.160 $\mu$ L/mL	-	ND	Barber et al., 2000	
<i>in vivo</i>	伴性劣性致死試験	ショウジョウバエ	ND	500 ppm (注入) 10,000、50,000 ppm (混餌)	-		Valencia, 1985
	染色体異常試験	マウス骨髄細胞 B6C3F <sub>1</sub>	17 時間処理 36 時間処理	1,250、2,500、5,000 mg/kg、単回腹腔内投与	17h: (+) 36h: -	17h 処理の 5,000 mg/kg で陽性	U.S.NTP, 1997a
	小核試験	ラット	ND	1 mg/L (0.183 mg/kg/日相当) 妊娠 1 日-ほ育 20 日 飲水投与	-		Ashby et al., 1997
	姉妹染色分体交換試験	マウス骨髄細胞 B6C3F <sub>1</sub>	23 時間処理 42 時間処理	1,250、2,500、5,000 mg/kg、単回腹腔内投与	(+) 用量依存性なし、確認試験未実施		U.S.NTP, 1997a

+: 陽性、(+): 弱い陽性、-: 陰性、ND: データなし

表 7-9 フタル酸*n*-ブチルベンジルの遺伝毒性試験結果 (まとめ)

	DNA 損傷性	突然変異性	染色体異常	その他
バクテリア	—	—	ND	ND
カビ/酵母/植物	ND	ND	ND	ND
昆虫	ND	ND	ND	—
培養細胞	—	—	—	ND
ほ乳動物 ( <i>in vivo</i> )	—	ND	(+),—	ND
ヒト	ND	ND	ND	ND

(+): 弱い陽性、—:陰性、ND: データなし

### 7.3.7 発がん性

フタル酸 *n*-ブチルベンジルの実験動物に対する発がん性試験結果を表 7-10 に、ペルオキシソームの増生に関する試験結果を表 7-11 に示す。

雌雄の B6C3F<sub>1</sub> マウスにフタル酸 *n*-ブチルベンジルを 0、6,000、12,000 ppm (0、900、1,800 mg/kg/日相当; CER1 換算) で 103 週間混餌投与した試験では、腫瘍発生率及び種類に对照群との有意差は認められていない (U.S.NTP, 1982)。

雌雄の F344 ラットにフタル酸 *n*-ブチルベンジルを 0、6,000、12,000 ppm (0、300、600 mg/kg/日相当; CER1 換算) で雄では 28 週間 (29~30 週に屠殺)、雌では 103 週間 (105~106 週に屠殺) 混餌投与した試験で、雌の 12,000 ppm 群で単 (核) 球性白血病 (MNCL) の発生率の有意な増加がみられた (U.S.NTP, 1982)。この試験については、雄でフタル酸 *n*-ブチルベンジルの投与と関連しない死亡が試験の初期にみられ、雄については発がん性を調べることができなかつたため、次の追加試験が実施された。

フタル酸 *n*-ブチルベンジルを F344 ラットに雄では 0、3,000、6,000、12,000 ppm (0、120、240、500 mg/kg/日相当)、雌では 0、6,000、12,000、24,000 ppm (0、300、600、1,200 mg/kg/日相当) で 106 週間混餌投与した試験で、雄では 12,000 ppm で膵臓腺房細胞の腫瘍 (腺腫/がん腫) 発生率の増加がみられている。また、雌では 24,000 ppm で膵臓腺房細胞腺腫及び膀胱移行上皮乳頭腫のわずかな増加がみられた。単 (核) 球性白血病 (MNCL) の発生率の増加はみられていない。著者らは、F344 ラットの雄でみられた膵臓腫瘍については、膵臓腺房細胞腺腫の増加、膵臓腺房細胞腺腫及びがん腫の増加に基づき「発がん性を示す証拠がある」とし、雌でみられた膵臓腺房細胞腺腫及び膀胱移行上皮乳頭腫については発生率が低いことから「疑わしい証拠がある」としている (U.S.NTP, 1997a)。

餌の摂取量が腫瘍の発生率に影響を与えることがあるため、2 年間あるいは生涯にわたって对照群、被験物質投与群ともに給餌量を制限した発がん性試験が実施され、先の自由摂取による 2 年間発がん試験の結果、あるいは、体重一致对照群 (对照群の体重を被験物質投与群の体重と合わせるために对照群の給餌量を制限した群) との比較が行われている。F344 ラットにフタル酸 *n*-ブチルベンジルを雄では 12,000 ppm、雌では 24,000 ppm で 2 年間 (105 週間) 及び生

涯 (雄 128 週間、雌 140 週間) 給餌量を制限して混餌投与した試験では、先の餌を自由摂取させた 2 年間 (106 週間) の試験において雄で明らかな影響としてみられた膵臓腺房細胞の腫瘍 (腺腫/がん腫) 発生率の増加は、雌雄共に制限給餌試験では 2 年間、生涯いずれにおいてもみられていない。雌で生涯制限給餌試験において膀胱移行上皮細胞の腫瘍 (乳頭腫/がん腫) のわずかな増加がみられた。この増加は 2 年間の制限給餌試験ではみられないことから、餌の自由摂取によるものではなく投与期間の延長が主要な要因であり、フタル酸 *n*-ブチルベンジルの作用に基づくものとしている (U.S.NTP, 1997b)。

げっ歯類の肝臓において、ペルオキシソームの増生により肝臓がんが誘発されるという報告 (Ashby et al., 1994) がある。

雌雄の F344 ラットにフタル酸 *n*-ブチルベンジルを 0、6,000、12,000、25,000 ppm (0、300、600、1,250 mg/kg/日相当 : CERI 換算) の濃度で 21 日間混餌投与した実験で、用量依存性のある肝臓相対重量増加、肝ペルオキシソーム増生の指標である肝臓中のパルミトイル CoA 酸化酵素、ラウリン酸 11-加水分解酵素及びラウリン酸 12-加水分解酵素の増加がみられ、高用量群の電子顕微鏡検査で肝ペルオキシソームの増生がみられたが、げっ歯類の弱い肝発がん物質であるフタル酸ジ 2-エチルヘキシル (DEHP) の肝ペルオキシソーム増生と比較して弱い増生であった (Barber et al., 1987)。

雌の F344 ラットにフタル酸 *n*-ブチルベンジルを 0、6,000、12,000、24,000 ppm (0、300、600、1,200 mg/kg/日相当) の濃度で 1 か月または 1 年間混餌投与した実験で、肝ペルオキシソーム増生の指標である肝臓中の酵素の増加 (6,000 ppm 以上でカルニチンアセチル転移酵素の増加、12,000 ppm 以上でパルミトイル CoA 酸化酵素の増加) がみられた (U.S.NTP, 1997a)。しかし、フタル酸 *n*-ブチルベンジルのペルオキシソーム増生能はペルオキシソームの増生と肝臓の腫瘍発生が確認されている DEHP の 13% 程度と低いことが報告されている (U.S.NTP, 1997a)。

これらの結果から、NTP の試験でマウス、ラットいずれの発がん性試験においても、肝臓腫瘍の発生が認められなかった理由はフタル酸 *n*-ブチルベンジルのペルオキシソーム増生が DEHP と比較してその 13% 程度と弱いことに関連していると考えられている。

フタル酸 *n*-ブチルベンジルの国際機関等での発がん性評価を表 7-12 に示す。

IARC は、フタル酸 *n*-ブチルベンジルをヒトでの発がん性の証拠は不十分であり、動物に対しては発がん性の証拠が限られていることから、グループ 3 (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。

なお、U.S. EPA では、ラットの発がん性試験での雌ラットの単 (核) 球性白血病 (MNCL) の発生率の有意な増加 (U.S.NTP, 1982) を基にグループ C (ヒトに対して発がん性を示す可能性がある物質) と 1993 年に評価しているが、2005 年現在再評価されていない (U.S.EPA, 2005)。

表 7-10 フタル酸n-ブチルベンジルの発がん性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献			
マウス B6C3F <sub>1</sub> 雌雄 5-6 週齢 50 匹/群	経口 (混餌)	103 週間	0、6,000、12,000 ppm (0、900、1,800 mg/kg/ 日相当 ; CERI 換算 <sup>1)</sup> )	病理組織学的に変化なし	U.S.NTP, 1982			
ラット F344/N 雌雄 5 週齢 50 匹/群	経口 (混餌)	103 週間 雄は 14 週 目に被験物 質との関連 性が不明な 死亡が多く みられたた め 29-30 週 に屠殺	0、6,000、12,000 ppm (0、300、600 mg/kg/ 日相当、CERI 換算 <sup>1)</sup> )	雄：早期の死亡のため発がん性を 調べるできない  雌：12,000 ppm で単(核)球性白 血病(MNCL)の発生率の増加 (7/49、7/49、18/50)	U.S.NTP, 1982			
ラット F344/N 雌雄 6 週齢 60 匹/群	経口 (混餌)	106 週間	雄 0、3,000、6,000、 12,000 ppm 雌 0、6,000、12,000、 24,000 ppm (雄 0、120、240、500 mg/kg/日 ; 雌 0、300、600、1,200 mg/kg/日相当)	雄：12,000 ppm で膵臓腺房細胞腺 腫の発生頻度増加 (3/50、 2/49、3/50、10/50)、膵臓腺房 細胞腺腫とがん腫を合わせた 発生頻度の増加 (3/50、2/49、 3/50、11/50) 雌：24,000 ppm で膵臓腺房細胞腺 腫の発生頻度増加 (0/50、 0/50、0/50、2/50)、膀胱移行上 皮乳頭腫の発生頻度増加 (1/50、0/50、0/50、2/50)	U.S.NTP, 1997a			
ラット F344/N 雌雄 6 週齢 60 匹/群 (内 10 匹/ 群は 15 か月時に 病理組織 検査と器 官重量測 定)	経口 (混餌)	制限給餌 (2 年間) 雄 105 週間 雌 105 週間  (生涯) 雄 128 週間 雌 140 週間	雄 0、12,000 ppm 雌 0、24,000 ppm (雄 0、500 mg/kg/日 ; 雌 0、1,200 mg/kg/日 相当)	(2 年間) 雄：腫瘍発生頻度の増加はみられ ない 雌：腫瘍発生頻度の増加はみられ ない  (生涯) 雄：腫瘍発生頻度の増加はみられ ない 雌：24,000 ppm で膀胱移行上皮乳 頭腫とがん腫を合わせた発生 頻度増加 (1/49、6/50)	U.S.NTP, 1997b			
結果のまとめ								
	自由摂取	体重一致対照 a		制限給餌(2 年間)	制限給餌 (生涯)			
雄								
用量 (ppm)	0	12,000	0	12,000	0	12,000	0	12,000
体重 (g)	417	379	377	379	355	336	363	340
非腫瘍性病変 膵臓 腺房細胞過形成	4/50	12/50	2/50	12/50	0/50	0/50	0/50	0/50
腫瘍性病変 膵臓 腺房細胞腺腫	3/50	10/50	0/50	10/50	0/50	0/50	0/50	0/50
雌								
用量	0	24,000	0	24,000	0	24,000	0	24,000
体重	225	199	203	199	187	175	189	175
非腫瘍性病変 膀胱 移行上皮過形成	4/50	10/50	0/50	10/50	0/50	14/50	0/49	16/50



動物種等	投与方法	投与期間	投与量		結 果				文献
腫瘍性病変 膀胱 乳頭腫あるいは がん腫		0/50 0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	1/49	6/50	
a: 体重一致対照の被験物質投与群のデータは自由摂取群の被験物質投与群と同一 (U.S..NTP の 1997a の試験結果)									

CERI: 化学物質評価研究機構

1) マウス:餌中濃度 1 ppm=投与量 0.150 mg/kg/日。ラット:餌中濃度 1 ppm=投与量 0.050 mg/kg/日で換算。  
出典: Lehman, A.J. (1954) Association of Food and Drug Officials Quarterly Bulletin, 18: 66. {IPCS; Principles for the Toxicological Assessment of Pesticide Residues in Food EHC 104, WHO (1990)}

表 7-11 フタル酸n-ブチルベンジルのペルオキシソーム増生に関する試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット F344 雌雄 週齢記載 なし 5 匹/群	経口 (混餌)	21 日間	0, 6,000, 12,000, 25,000 ppm (0, 300, 600, 1,250 mg/kg/日相当 ; CERI 換算 <sup>1)</sup> )	用量依存性のある肝臓相対重量増加 肝臓のペルオキシソームの増生 用量依存性のある肝臓酵素の増加 (パルミトイル CoA 酸化酵素、ラウリン酸 11-加水分解酵素及びラウリン酸 12-加水分解酵素) 用量依存性のある血清トリグリセライドの変動 (雄で減少、雌で増加)	Barber et al., 1987
ラット F344 雌 週齢記載 なし 5 匹/群	経口 (混餌)	1 か月間	0, 6,000, 12,000, 24,000 ppm (0, 300, 600, 1,200 mg/kg/日相当)	ペルオキシソームの増生の指標である酵素の増加 (6,000 ppm 以上でカルニチンアセチル転移酵素の増加、12,000 ppm 以上でパルミトイル CoA 酸化酵素の増加)	U.S.NTP, 1997a
ラット F344 雌 6 週齢 5 匹/群	経口 (混餌)	52 週間	0, 6,000, 12,000, 24,000 ppm (0, 300, 600, 1,200 mg/kg/日相当)	ペルオキシソームの増生の指標である酵素の増加 (6,000 ppm 以上でカルニチンアセチル転移酵素の増加、12,000 ppm 以上でパルミトイル CoA 酸化酵素の増加)	U.S.NTP, 1997 a

CERI: 化学物質評価研究機構

1) ラット: 餌中濃度 1 ppm=投与量 0.050 mg/kg/日で換算。出典: Lehman, A.J. (1954) Association of Food and Drug Officials Quarterly Bulletin, 18: 66. {IPCS; Principles for the Toxicological Assessment of Pesticide Residues in Food EHC 104, WHO (1990)}

表 7-12 フタル酸n-ブチルベンジルの国際機関等での発がん性評価

機関/出典	分類	分類基準
IARC (2005)	グループ 3	ヒトに対する発がん性について分類できない物質。
U.S.EPA (2005)	グループ C	ヒトに対して発がん性を示す可能性がある物質。
ACGIH (2005)	—	発がん性について評価されていない。
日本産業衛生学会 (2005)	—	発がん性について評価されていない。
U.S.NTP (2005)	—	発がん性について評価されていない。

### 7.3.8 その他の影響

#### a. 内分泌系への影響に関する *in vitro* 試験結果

フタル酸 *n*-ブチルベンジルの内分泌系への影響、特に性ホルモン受容体への作用に関する *in vitro* 試験結果を表 7-13 に示す。

フタル酸 *n*-ブチルベンジルにはエストロゲン活性があるという報告が多数ある。すなわち、酵母ツーハイブリッドアッセイ、組換え酵母や組換え培養細胞を用いたエストロゲン受容体応答レポーター遺伝子アッセイ (Coldham et al., 1997; Harris et al., 1997; Hashimoto et al., 2000; Itoh et al., 2000; Nishihara et al., 2000; Zacharewski et al., 1998; 化学物質評価研究機構, 2001b)、あるいは、エストロゲン依存性であるヒト乳ガン細胞 (MCF-7 あるいは ZR-75-1) の増殖性試験 (Harris et al., 1997; Jobling et al., 1995; Jones et al., 1998; Korner et al., 1998; Soto et al., 1995, 1997) においても陽性であったと報告されている。しかし、エストロゲン受容体に対する結合性試験では、ヒト、マウス、ラットなどの受容体に対して本物質は  $17\beta$ -エストラジオールの結合強度を 1 としたときの相対結合強度 (RBA 値) は  $3.6 \times 10^{-5} \sim 1.2 \times 10^{-5}$ 、すなわち、1/28,000~1/80,000 程度の極めて弱いエストロゲン活性であった (Blair et al., 2000; Hashimoto et al., 2000; Matthews et al., 2000; Zacharewski et al., 1998; 化学物質評価研究機構, 2001b)。

一方、ヒトアンドロゲン受容体遺伝子を導入した酵母を用いたレポーター遺伝子アッセイでは、フタル酸 *n*-ブチルベンジルはジヒドロテストステロンによるアンドロゲン作用に対して、抑制作用 (抗アンドロゲン作用) を示した (Sohoni & Sumpter, 1998)。

また、ヒトプロゲステロン受容体遺伝子を導入した酵母を用いたレポーター遺伝子アッセイでは、プロゲステロン様作用を示さない (Tran et al., 1996)。

#### b. 内分泌系への影響に関する *in vivo* スクリーニング試験結果

フタル酸 *n*-ブチルベンジルの内分泌系への影響、特に性ホルモン受容体への作用に関する *in vivo* スクリーニング試験結果を表 7-14 に示す。

エストロゲン様作用あるいは抗エストロゲン作用を検出するスクリーニング手法である子宮増殖アッセイ (OECD ガイドライン案に準拠) において、雌の幼若 CFLP マウス (18 日齢) に 4 日間フタル酸 *n*-ブチルベンジル 0、0.05、0.5、5 mg/匹を皮下投与した実験で、いずれの群でも子宮重量に影響は認められていない (Coldham et al., 1997)。

同じく、エストロゲン様作用を検出するため、雌の幼若 SD ラット (20 日齢) に 3 日間フタル酸 *n*-ブチルベンジル 0、500、1,000、2,000 mg/kg/日を皮下投与した実験で、いずれの群でも子宮重量に影響は認められていない。さらに、雌の幼若 SD ラット (20 日齢) にフタル酸 *n*-ブチルベンジル 0、500、1,000、2,000 mg/kg/日を皮下投与し、同時に  $17\alpha$ -エチニルエストラジオールを 0.6  $\mu$ g/kg/日の用量で皮下投与した実験で、いずれの投与群でも  $17\alpha$ -エチニルエストラジオールの有する子宮重量増加作用に影響は認められていない (化学物質評価研究機構, 2001a)。この他、雌幼若ラットを用いた試験 (Brady et al., 2000)、雌卵巣摘出ラットを用いた試験 (Zacharewski et al., 1998) でも、子宮重量の変化は認められず、フタル酸 *n*-ブチルベンジルはエストロゲン様作用あるいは抗エストロゲン作用を示さないと考えられる。

アンドロゲン様作用あるいは抗アンドロゲン作用を検出するスクリーニング手法であるハーシュバーガーアッセイ (OECD ガイドライン案に準拠) において、去勢 SD ラット (7 週齢) に

10日間フタル酸 *n*-ブチルベンジル 0、40、200、1,000 mg/kg/日を経口投与した実験で、雄性副生殖器官重量に変化は認められていない。さらに抗アンドロゲン作用を検出するため、去勢 SD ラット (7 週齢) に 10 日間フタル酸 *n*-ブチルベンジル 0、40、200、1,000 mg/kg/日を経口投与し、同時にプロピオン酸テストステロンを 0.4 mg/kg/日の用量で皮下投与した実験で、200 mg/kg 以上の群でプロピオン酸テストステロンの有する副生殖腺重量増加作用と比較して前立腺腹葉の絶対及び相対重量、精のうの相対重量、尿道球腺の絶対及び相対重量、球海綿体筋+肛門挙筋重量の減少がみられ、フタル酸 *n*-ブチルベンジルは明らかな用量依存性は得られていないが、抗アンドロゲン作用を持つ可能性が示唆された (化学物質評価研究機構, 2001a)。

以上から、*in vitro* 実験において、フタル酸 *n*-ブチルベンジルはエストロゲン受容体に対して弱い結合性 (E2 の 1/28,000~1/80,000) 及びエストロゲン受容体を介する弱い遺伝子転写活性、ヒト乳ガン細胞に対して細胞増殖応答を示すなどエストロゲン作用を示すものの、*in vivo* 試験である子宮増殖アッセイではエストロゲン様作用は検出されていない。一方、ハーシュバーガーアッセイではアンドロゲン様作用はみられていないが、抗アンドロゲン作用を持つ可能性が示唆されている。

表 7-13 フタル酸*n*-ブチルベンジルの内分泌系への影響に関する  
*in vitro* スクリーニング試験結果

項目	試験方法及び条件	結果	文献
ER <sup>1)</sup> に対する結合試験	方法:[ <sup>3</sup> H]-E2 <sup>2)</sup> をリガンドとした競合結合試験 受容体: GST-hER $\alpha$ def融合タンパク <sup>3)</sup> (ヒト) GST-mER $\alpha$ def融合タンパク(マウス)	ER結合性を示す IC50 <sup>4)</sup> 値: 結合性が弱く算出できない Weak binder (wb) Wb:最高用量(100 $\mu$ M)において[ <sup>3</sup> H]-E2の結合性を10-50%阻害 RBA <sup>5)</sup> : -	Matthews et al., 2000
	方法:エストロゲン受容体 - 蛍光リガンドES1 (ER - ES1複合体) からの蛍光リガンドES1置換 (結合阻害)を指標とした競合結合試験 受容体:ヒトER $\alpha$	ER結合性を示す IC50値: ND 5 $\times$ 10 <sup>-5</sup> M以上で蛍光リガンドES1の結合阻害率が増加 RBA: -	Hashimoto et al., 2000
	方法:[ <sup>3</sup> H]-E2をリガンドとした競合結合試験 受容体:ヒトER (GST-hER-LBD:グルタチオン S-トランスフェアラゼ融合ヒトエストロゲン受容体リガンド結合ドメイン)	ER結合性を示す IC50値: ND RBA (E2 = 1): 3.2 $\times$ 10 <sup>-5</sup> (結合性はE2の1/31,000)	化学物質評価研究機構, 2001b
	方法:[ <sup>3</sup> H]-E2をリガンドとした競合結合試験 受容体:未成熟SDラットの子宮ホモジネート 暴露濃度: 10 <sup>-6</sup> - 10 <sup>-3</sup> M	ER結合性を示す IC50値: 3.6 $\times$ 10 <sup>-5</sup> M (E2: 1.3 $\times$ 10 <sup>-9</sup> M) RBA (E2 = 1): 3.6 $\times$ 10 <sup>-5</sup> (結合性はE2の1/28,000)	Zacharewski et al., 1998
	方法:[ <sup>3</sup> H]-E2をリガンドとした競合結合試験 受容体:未成熟SDラットの子宮ホモジネート	ER結合性を示す IC50値: 7.2 $\times$ 10 <sup>-5</sup> M (E2: 8.99 $\times$ 10 <sup>-10</sup> M) RBA (E2=1): 1.2 $\times$ 10 <sup>-5</sup> (結合性はE2の1/80,000)	Blair et al., 2000

項目	試験方法及び条件	結果	文献
酵母ツーハイブリッドアッセイ	細胞：Gal4 DNA結合ドメイン/ラットERリガンド結合ドメイン遺伝子、Gal4活性化ドメイン/コアクチベータTIF2遺伝子及びβ-ガラクトシターゼレポーター遺伝子を導入した酵母	ERを介する転写活性化を示す REC10 <sup>6</sup> ：5×10 <sup>-4</sup> M (E2：3×10 <sup>-10</sup> M) (活性化はE2の1/1,700,000)	Nishihara et al., 2000
	細胞：Gal4 DNA結合ドメイン/ラットERリガンド結合ドメイン遺伝子、Gal4活性化ドメイン/コアクチベータTIF2遺伝子及びβ-ガラクトシターゼレポーター遺伝子を導入した酵母 暴露濃度：5×10 <sup>-7</sup> - 5×10 <sup>-3</sup> M (BBP)	ERを介する転写活性化を示す 5×10 <sup>-5</sup> 、5×10 <sup>-4</sup> Mで弱い活性を検出 (5×10 <sup>-4</sup> M BBPにおける10 <sup>-7</sup> M E2に対する相対的な最大反応 (E2=100%)は10%)	Hashimoto et al., 2000
ヒトER応答性酵母増殖試験	細胞：ヒトERを導入した <i>S.cerevisiae</i> PL3株 暴露濃度：10 <sup>-5</sup> M(BBP)、10 <sup>-9</sup> M (E2)、 暴露期間：5日間	細胞増殖活性を示す 3日目から弱い増殖を検出 (E2も3日目から明らかな増殖を検出)	Zacharewski et al., 1998
組換え酵母を用いたレポーター遺伝子アッセイ	細胞：ヒトER遺伝子とβ-ガラクトシターゼレポーター遺伝子を導入した酵母 暴露濃度：10 <sup>-11</sup> - 10 <sup>-5</sup> M (BBP)、 10 <sup>-13</sup> - 10 <sup>-7</sup> M (E2) 暴露時間：18時間	ERを介する転写活性化を示す 10 <sup>-8</sup> M - 10 <sup>-5</sup> Mの範囲で暴露量に依存して活性を検出 (10 <sup>-5</sup> M BBPにおけるE2に対する相対的な最大反応 (E2=100%)は5.3%) (E2に対する相対強度 (E2=1)は4.0×10 <sup>-6</sup> ) (転写活性はE2の1/250,000)	Coldham et al., 1997
	細胞：ヒトER遺伝子とβ-ガラクトシターゼレポーター遺伝子を安定的に導入した酵母 暴露濃度：5×10 <sup>-7</sup> - 10 <sup>-3</sup> M (BBP)、 4.8×10 <sup>-12</sup> - 10 <sup>-8</sup> M (E2) 暴露期間：4-6日間	ERを介する転写活性化を示す 10 <sup>-6</sup> M - 10 <sup>-3</sup> Mの範囲で暴露量に依存して活性を検出 (10 <sup>-3</sup> M BBPにおけるE2に対する相対的な最大反応 (E2=100%)は50%) (E2に対する相対強度 (E2=1)は1.0×10 <sup>-6</sup> ) (転写活性はE2の1/1,000,000)	Harris et al., 1997
	細胞：ヒトアンドロゲン受容体(AR)遺伝子とβ-ガラクトシターゼレポーター遺伝子を安定的に導入した酵母 暴露濃度：2×10 <sup>-8</sup> - 5×10 <sup>-5</sup> M (BBP)、 1.25×10 <sup>-9</sup> M (DHT) 暴露期間：4-6日間	ARを介する転写活性化を示さない アゴニスト作用： 2×10 <sup>-8</sup> - 5×10 <sup>-5</sup> Mの範囲で陰性 アンタゴニスト作用： 2×10 <sup>-8</sup> - 2×10 <sup>-5</sup> Mの範囲で1.25×10 <sup>-9</sup> M DHTのアゴニスト作用を抑制	Sohoni & Sumpter, 1998
	細胞：ヒトプロゲステロン受容体遺伝子とβ-ガラクトシターゼレポーター遺伝子を導入した酵母 暴露濃度：10 <sup>-6</sup> M (BBP)、 10 <sup>-8</sup> Mプロゲステロン)、 10 <sup>-6</sup> M (BBP)+10 <sup>-8</sup> M(プロゲステロン) 暴露時間：12時間	プロゲステロン受容体を介する転写活性化を示さない 10 <sup>-6</sup> M BBPの暴露で有意な活性は検出されない 10 <sup>-8</sup> M プロゲステロンと10 <sup>-6</sup> M BBPの同時暴露ではプロゲステロンの活性に影響しない	Tran et al., 1996
組換え培養細胞を用いたレポーター遺伝子アッセイ	細胞：Gal4-ヒトER遺伝子とGal4調節ルシフェラーゼレポーター遺伝子を一過的に導入したMCF-7及びこれらの遺伝子を安定的に導入したHeLa細胞、 暴露濃度：10 <sup>-7</sup> 、10 <sup>-6</sup> 、10 <sup>-5</sup> M (BBP) 10 <sup>-12</sup> - 10 <sup>-8</sup> M (E2) 暴露時間：24時間	ERを介する転写活性化を示す MCF-7細胞アッセイ： 10 <sup>-5</sup> Mで活性を検出 (10 <sup>-8</sup> M E2の活性に対して46%)  HeLa細胞アッセイ： 10 <sup>-5</sup> Mの暴露で活性を検出 (10 <sup>-8</sup> M E2の活性に対して34%)  (E2に対しては、10 <sup>-12</sup> - 10 <sup>-8</sup> Mの範囲で暴露量に依存して転写活性率は増加、E2 = 10 <sup>-8</sup> MでのMCF-7細胞とHeLa細胞アッセイの活性化倍率はそれぞれ23倍と11倍)	Zacharewski et al., 1998

項目	試験方法及び条件	結果	文献
	細胞：ヒトER発現遺伝子及びER応答配列を導入したHeLa細胞 暴露濃度： $10^{-11}$ - $10^{-5}$ M	ERを介する転写活性化を示す PC50 <sup>7)</sup> : $4.1 \times 10^{-6}$ M (E2: $<10^{-11}$ M) (転写活性はE2の1/410,000)	化学物質評価研究機構, 2001b
	細胞：ヒトER遺伝子とルシフェラーゼレポーター遺伝子を安定的に導入したヒト乳ガンMCF-7細胞(MVLN細胞) 暴露濃度： $10^{-10}$ - $10^{-5}$ M (BBP) $10^{-9}$ M (E2) 暴露時間：24時間	ERを介する転写活性化を示す BBPの暴露で有意な活性を検出 ( $10^{-3}$ M BBPにおけるE2に対する相対的な最大反応 (E2=100%)は65%) (E2に対する相対強度 (E2=1)は $4.8 \times 10^{-4}$ ) (転写活性はE2の1/2,100)	Itoh et al., 2000
ヒト乳ガン細胞増殖アッセイ	細胞：ヒト乳ガン細胞 (ZR-75細胞) 暴露濃度： $10^{-5}$ M (BBP) $10^{-10}$ M (E2) 暴露期間：10日間	培養8日目から細胞増殖活性を示す	Jobling et al., 1995
	細胞：ヒト乳ガン細胞 (MCF-7細胞及びE-SCREEN アッセイ) 暴露濃度： $10^{-5}$ M (BBP) $10^{-10}$ M (E2) 暴露期間：5日間	細胞増殖活性を示す $10^{-5}$ Mで活性を検出 ( $10^{-5}$ M BBPにおけるE2に対する相対的な最大反応 (E2=100%)は90%) (E2に対する相対強度 (E2=1)は $1.0 \times 10^{-5}$ ) (転写活性はE2の1/100,000)	Soto et al., 1995, 1997
	細胞：ヒト乳ガン細胞 (MCF-7及びZR-75細胞) MCF-7: 暴露濃度： $10^{-5}$ M (BBP)、 $10^{-8}$ M (E2) 暴露期間：11日間 ZR-75-1: 暴露濃度： $10^{-5}$ M、 $10^{-6}$ M、 $10^{-7}$ M (BBP) $10^{-8}$ M、 $10^{-10}$ M、 $10^{-12}$ M (E2) 暴露期間：10日間	細胞増殖活性を示す MCF-7細胞アッセイ： $10^{-5}$ Mで活性を検出 ZR-75細胞アッセイ： $10^{-5}$ Mで活性を検出 ( $10^{-8}$ - $10^{-12}$ Mの範囲でE2の暴露に依存して活性)	Harris et al., 1997
	細胞：ヒト乳ガン細胞 (MCF-7) 暴露濃度： $10^{-10}$ - $10^{-5}$ M (BBP) $10^{-14}$ - $10^{-8}$ M (E2) 暴露期間：6日間	細胞増殖活性を示す $10^{-10}$ - $10^{-6}$ Mの範囲で暴露量に依存して活性を検出 ( $10^{-3}$ M BBPにおけるE2に対する相対的な最大反応 (E2=100%)は80%) ( $10^{-14}$ Mから $10^{-11}$ Mの範囲でE2の暴露に依存して活性を検出)	Jones et al., 1998
	細胞：ヒト乳ガン細胞 (MCF-7) 暴露濃度： $\leq 10^{-4}$ M (BBP) $10^{-12}$ - $10^{-8}$ M (E2) 暴露期間：5日間	細胞増殖活性を示す $3 \times 10^{-5}$ Mで活性を検出 ( $3 \times 10^{-5}$ M BBPにおけるE2に対する相対的な最大反応 (E2=100%)は80%) (E2に対する相対強度は(E2=1)は $4.0 \times 10^{-6}$ ) (細胞増殖活性はE2の1/250,000)	Korner et al., 1998

ND: データなし

1) ER: エストロゲン受容体、2) E2:  $17\beta$ -エストラジオール、3) GST-ERdef 融合タンパク:

Glutathione-S-transferase とエストロゲン受容体のリガンド結合領域との融合タンパク、4) IC50: E2による50%阻害に相当する濃度、5) RBA: E2に対する相対結合強度、6) REC10:  $10^{-7}$  M E2による活性値の10%に相当する濃度、7) PC50: E2による最大活性値の50%に相当する濃度

表 7-14 フタル酸*n*-ブチルベンジル内分泌系への影響に関する  
*in vivo*スクリーニング試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
マウス CFLP 雌 7匹/群	皮下 (子宮増殖 アッセイ)	18 日齢から 3 日間投与後、 4 日目に子宮 を摘出し、重 量を測定	0、0.05、0.5、5 mg/匹	子宮重量に影響なし	Coldham et al., 1997
ラット SD 雌 6匹/群	皮下 (子宮増殖 アッセイ)	20 日齢から 3 日間投与、24 時間後に子宮 を摘出し重量 を測定	0、500、1,000、2,000 mg/kg/日 + 0.500、1,000、2,000 mg/kg/日 + 17 $\alpha$ -エチニルエス トラジオール 0.6 $\mu$ g/kg/日 皮下 投与	子宮重量に影響なし 子宮重量に影響なし	化学物質評価 研究機構、 2001a
ラット ApfSD 雌 6匹/群	皮下 (子宮増殖 アッセイ)	幼若動物に 3 日間投与、24 時間後に子宮 を摘出し重量 を測定	0、0.5、5、50、500、 5,000 mg/kg/日	子宮重量に影響なし	Brady et al., 2000
	強制経口 (子宮増殖 アッセイ)	幼若動物に 3 日間投与、24 時間後に子宮 を摘出し重量 を測定	0、56、280、560、 1,120、2,240 mg/kg/日	子宮重量に影響なし	
ラット SD 雌 10匹/群	強制経口 (子宮増殖 アッセイ) (19 日齢で 卵巣摘出)	31 日齢から 4 日間投与後、 5 日目に子宮 を摘出し、重 量を測定	0、20、200、2,000 mg/kg/日	子宮重量に影響なし	Zacharewski et al., 1998
ラット SD 雄 6匹/群	強制経口 (ハーシェ バーガー アッセイ) (6 週 齢 で 去勢)	去勢 8 日後投 与開始10日間 最終投与終了 約24時間後に 解剖	0、40、200、1,000 mg/kg/日 + 0、40、200、1,000 mg/kg/日 + プロピオン酸テス トステロン 0.4 mg/kg/日皮下投 与	副生殖器官の重量に影響なし 200 mg/kg以上の群で前立腺腹葉の 絶対及び相対重量、精のうの相対重 量、尿道球腺の絶対及び相対重量、 球海綿体筋+肛門挙筋重量の減少(用 量依存性乏しい)	化学物質評価 研究機構、 2001a

#### 7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

フタル酸*n*-ブチルベンジルを経口的に摂取した場合、急速にフタル酸モノエステルに代謝後、グルクロン酸抱合され主に尿中に排泄される。ヒトにおいては体内からの排泄は 24 時間以内に大部分 (67~78%) が排泄され、比較的早い。主要代謝物であるフタル酸モノベンジルとフタル酸モノブチルの割合には種差がみられ、ヒトではフタル酸モノベンジルの割合が多く、ラットではフタル酸モノブチルの割合が多い。代謝物の性差については、ラットでは、雄でグルクロン酸抱合体が形成されるが、雌では検出されない。ヒトでは性差は不明である。

ヒトに対する疫学調査及び事例では、200 人のボランティアを対象として行ったパッチテストでは刺激性、感作性ともにみられていない。フタル酸*n*-ブチルベンジルのみの暴露による慢

性影響の報告事例はないが、複合暴露による慢性影響の報告例としては、職業暴露と乳がん発生率との関連について集団を対象とした症例対照研究が行われ、乳がん発症とフタル酸 *n*-ブチルベンジルの職業暴露の間には関連がないことが報告されている。

実験動物に対する急性毒性として、経口投与での LD<sub>50</sub> はコーン油で希釈した場合にマウス、ラットで 2,330~6,160 mg/kg、原液の場合はラットで 20,400 mg/kg である。経皮投与での LD<sub>50</sub> はマウス、ラットで 6,700 mg/kg、ウサギで 10,000 mg/kg 超、腹腔内投与での LD<sub>50</sub> はマウスで 3,160 mg/kg、ラットで 1,800 mg/kg 超である。

実験動物では、眼に対して軽度かつ回復性のある刺激性を示す。また、皮膚に対しては刺激性を示さない。

実験動物では、皮膚感作性について評価できる報告はない。

反復投与毒性としては、高用量の経口投与ではラットにおいて、睪臓の睪島細胞及び腺房細胞の組織変化、精巣の精細管の萎縮、精巣上体萎縮、精子減少、貧血、肝臓重量増加、腎臓重量増加、腎症などがみられている。吸入暴露においても同様に、精巣の萎縮、肝臓及び腎臓重量増加がみられている。一方、マウス、イヌでは体重増加抑制や減少はみられるもののラットにみられるような毒性変化はみられていない。

反復経口投与試験で最も低い用量で毒性がみられた試験は、ラットでの 106 週間の経口（混餌）投与試験であり、この試験での LOAEL は雄で 120 mg/kg/日、雌で 300 mg/kg/日であった。しかし、この値は最低用量であり、本試験からは NOAEL は推定できない。反復吸入毒性試験としては、ラットで最長 13 週間の吸入暴露試験での NOAEL 40.5 mg/kg/日が得られた。

ラットでの精巣毒性は経口投与では 1,000 mg/kg/日を超える用量でみられているが、ラットでの主要代謝物であるフタル酸モノブチル及びヒトでの主要代謝物であるフタル酸モノベンジルを投与した実験結果から、精巣毒性は代謝物であるフタル酸モノブチルに起因するものと考えられる。フタル酸モノベンジルはラットに精巣毒性を引き起こさないことから、ヒトにおいては精巣毒性を誘発する可能性は低いことが推察された。また、ハーシュバーガーアッセイにおいてフタル酸 *n*-ブチルベンジルが抗アンドロゲン作用を有することを示唆する所見が得られており、この抗アンドロゲン作用が雄ラットにみられる精巣毒性の原因である可能性が考えられた。

生殖・発生毒性については、フタル酸 *n*-ブチルベンジルはラットに対して 1 世代試験では 1,000 mg/kg/日以上用量で雄親動物の生殖器の器質的変化とそれに伴う不妊を起こし、2 世代試験では 500 mg/kg/日の用量では、次世代の雄に生殖器の器質的変化を引き起こすことが示唆されたが、親世代及び次世代の生殖能力に影響は及ぼさない。また、妊娠動物への投与による雄児動物の生殖系への影響を調べた実験からも、親世代への投与が雄児動物の生殖器に対して影響を及ぼすことが示唆されている。生殖発生毒性試験で最も低い用量で毒性がみられ、次世代の性成熟後の検査及び生殖能力までを調べた試験は 2 世代生殖毒性試験でこの試験での NOAEL は 20 mg/kg/日と推定された。

催奇形性については、フタル酸 *n*-ブチルベンジルは 750 mg/kg/日以上用量で催奇形性を有し、骨格奇形として胸骨癒合、内臓奇形として腎盂拡張、外表奇形として口蓋裂を誘発すること、妊娠前半（妊娠 11 日以前）の投与では妊娠維持機能の低下に起因した吸収胚の増加がみられ、妊娠中期（妊娠 7~16 日）では奇形を生じることが示唆されている。また、フタル酸 *n*-ブ

チルベンジルの代謝物であるフタル酸モノブチル及びフタル酸モノベンジルが発生毒性の原因物質と考えられている。なお、いずれの代謝物においても催奇形性がみられていることから、ヒトにおいても発生毒性を誘発する可能性が考えられる。発生毒性試験での胎児に対する発生毒性の NOAEL の最小値は、マウスで 182 mg/kg/日、ラットで 185 mg/kg/日である。

遺伝毒性については、*in vitro* 試験、*in vivo* 試験に関わらずほとんど陰性の結果が得られていることから、遺伝毒性を示さないと判断する。

発がん性試験では、ラットの雄で睪腺腺房細胞の腺腫あるいはがん腫の発生率の増加、雌で膀胱移行上皮細胞乳頭腫あるいはがん腫の増加がみられており、ラットに対しては催腫瘍性を有する可能性があると考えられる。なお、フタル酸 *n*-ブチルベンジルでは、他のフタル酸エステル（フタル酸ジ-*n*-ブチル、フタル酸ジ-2-エチルヘキシル）と異なり肝臓腫瘍の発生は認められていない。IARC は、フタル酸 *n*-ブチルベンジルをヒトでの発がん性の証拠は不十分であり、動物に対しては発がん性の証拠が限られていることから、グループ 3（ヒトに対する発がん性について分類できない物質）に分類している。

フタル酸 *n*-ブチルベンジルは、内分泌かく乱作用の疑われる物質であることから、内分泌系への影響、特に性ホルモン受容体に対する作用を検討した多数の *in vitro* 及び *in vivo* 試験結果がある。*in vitro* 実験において、フタル酸 *n*-ブチルベンジルはエストロゲン受容体に対して弱い結合性（E2 の 1/28,000～1/80,000）及びエストロゲン受容体を介する弱い遺伝子転写活性、ヒト乳ガン細胞に対して細胞増殖応答を示すなどエストロゲン作用を示すものの、*in vivo* 試験である子宮増殖アッセイでは本物質のエストロゲン作用は検出されていない。一方、ハーシュバーガーアッセイではアンドロゲン様作用はみられていないが、抗アンドロゲン作用を持つ可能性が示唆されている。



文 献 (文献検索時期：2002年4月<sup>1)</sup>)

- ABC Laboratories (1986) 96-hour flow through acute toxicity of butylbenzyl phthalate to *Hydra littoralis*. Study 34168. Monsanto. St. Louis, MO. USA.
- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2005) TLV and BEIs.
- Adams, W.J. and Heidolph, B.B. (1985) Short-cut chronic toxicity estimates using *Daphnia magna*. In: Cardwell, R.D., Purdy, R. and Bahner, R.C. eds., Aquatic Toxicology and Hazard Assessment, Seventh Symposium, ASTM STP 854, Philadelphia, PA, 87-103.
- Adams, W.J., Renaudette, W.J., Doi, J.D., Stepro, M.G., Tucker, M.W., Kimerle R.A., Franklin, B.B. and Nabholz, J.V. (1989) Experimental freshwater microcosm biodegradability study of butyl benzyl phthalate. In: Suter II, G.W. and Lewis, M.A. eds., Aquatic toxicology and environmental fate. Volume 11. American Society for Testing and Materials, Philadelphia, Pennsylvania. Am. Soc. Test. Mater. Spec. Tech. Publ., **1007**, 19-40.
- Adams, W.J. and Saeger, V.W. (1993) Utility of laboratory microcosms for predicting the environmental fate of chemicals: a comparison of two microcosm designs with butyl benzyl phthalate. In: Gorsuch, J.W., Dwyer, F.J. Ingersoll, C.G. and La Point, T.W. eds. Environmental Toxicology and Risk Assessment. Volume 2. American Society for Testing and Materials, Philadelphia, Pennsylvania. Am. Soc. Test. Mater. Spec. Tech. Publ., **1216**, 103-119.
- Agarwal, D.K., Maronpot, R.R., Lamb, J.I.V. and Kluwe, W.M. (1985) Adverse effects of butyl benzyl phthalate on the reproductive and hematopoietic systems of male rats. *Toxicology*, **35**, 189-206.
- Anderson, W. A., Castle. L., Scotter, M. J., Massey, R. C. and Springall, C. (2001) A biomarker approach to measuring human dietary exposure to certain phthalate diesters. *Food Addit. Contam.*, **18**, 1068-1074.
- Aschengrau, A., Coogan, P.F., Quinn, M. and Cashins, L.J. (1998) Occupational exposure to estrogen chemical and the occurrence of breast cancer: an exploratory analysis. *Am. J. Ind. Med.*, **34**, 6-14.
- Ashby, J., Brady, A., Elcombe, C.R., Elliott, B.M., Ishmael, J., Odum, J., Tugwood, J.D., Kettle, S. and Purchase, I.F.H. (1994) Mechanistically-based human hazard assessment of peroxisome proliferator-induced hepatocarcinogenesis. *Hum. Exp. Toxicol.*, **13** (Suppl. 2), S1-S117 (IARC, 1999から引用)
- Ashby, J. and Lefevre, P. A. (2000) The peripubertal male rat assay as an alternative to the Hershberger castrated male rat assay for the detection of anti-androgens, oestrogens and metabolic modulators. *J. Appl. Toxicol.*, **20**, 35-47.
- Ashby, J., Tinwell, H., Lefevre, P.A., Odum, J., Paton, D., Millward, S.W., Tittensor, S. and Brooks,

---

<sup>1)</sup> データベースの検索を2002年4月に実施し、発生源情報等で新たなデータを入手した際には文献を更新した。また、2005年4月に国際機関等による新たなリスク評価書の公開の有無を調査し、キースタディとして採用すべき文献を入手した際には追加した。

- A.N. (1997) Normal sexual development of rats exposed to butylbenzyl phthalate from conception to weaning. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, **56**, 102-118.
- Barber, E.D., Astill, B.D., Moran, E.J., Schneider, B.F., Gray, T.J.B., Lake, B.G. and Evans, J.G. (1987) Peroxisome induction studies on seven phthalate esters. *Toxicol. Ind. Health*, **3**, 7-24.
- Barber, E.D., Clifone, M., Rundell, J., Przygoda, R., Astill, B., Moran, E., Mulholland, A., Robinson, E. and Schneider, B. (2000) Results of the L5178Y mouse lymphoma assay and the Balb/3T3 cell *in vitro* transformation assay for eight phthalate esters. *J. Appl. Toxicol.*, **20**, 69-80.
- Barera, Y. and Adames, W.J. (1983) Resolving some practical questions about Daphnia acute toxicity tests. In: Bishop, W.E. et al. eds., *Aquatic Toxicology and Hazard Assessments: Sixth Symposium ASTM STP 802*. ASTM Philadelphia, 509-518.
- Bayer AG. (1998) Butyl benzyl phthalate (BBP) – Developmental reproduction study in Wistar rats with application in the diet or drinking water 28215: Bayer AG, Institute of Toxicology, Carcinogenicity and Genotoxicity. (CERHR, 2000 から引用)
- Blair, R.M., Fang, H., Branham, W.S., Hass, B.S., Dial, S.L., Moland, C.L., Tong, W., Shi, L., Perkins, R. and Sheehan, D.M. (2000) The estrogen receptor relative binding affinities of 188 natural and xenochemicals: structural diversity of ligands. *Toxicol. Sci.*, **54**, 138-153.
- Brady, A. M., Moffat, G. J., Hall, M. G., Martens, F. K., Martens, M. A. and Nair, R. (2000) An assessment of *in vivo* estrogenic activity of butyl benzyl phthalate and its principal mammalian metabolites. *Toxic Substance Mechanisms*, **19**, 1-24.
- Buccafusco, R. J., Ells, S. J. and LeBlanc, G.A. (1981) Acute toxicity of priority pollutants to bluegill (*Lepomis macrochirus*). *Bull. Environm. Contam. Toxicol.*, **26**, 446-452.
- Call, D. J., Markee, T. P., Geiger, D. L., Brooke, L. T., VandeVenter, F. A., Cox, D. A., Genisot, K. I., Robillard, K. A., Gorsuch, J. W., Parkerton, T. F., Reiley, M. C., Ankley, G. T. and Mount, D. R. (2001) An assessment of the toxicity of phthalate esters to freshwater benthos. 1. Aqueous exposures. *Environ. Toxicol. Chem.*, **20**, 1798-1804.
- Calvert, C., Adames, W.J. and Mosher, R.G. (1982) Acute toxicity of Santicizer 160 to *Chironomus tentans*. Environmental Sciences Report ES-82-SS-79. Monsanto. St. Louis, MO. USA. (Staples et al., 1997 から引用)
- CERHR (2000) NTP-CERHR Expert Panel report on butyl benzyl phthalate. Center for Evaluation of Risk to Human Reproduction, USA.
- Christiansen, L. B., Pedersen, K. L., Korsgaard, B., Bjerregaard, P. (1998) Estrogenicity of xenobiotics in rainbow trout *Oncorhynchus mykiss* using *in vivo* synthesis of vitellogenin as a biomarker. *Marine Environ. Res.*, **46**, 137-140.
- Christiansen, L.B., Pedersen, K.L., Pedersen, S.N., Korsgaard, B., and Bjerregaard, P. (2000) *In vivo* comparison of xenoestrogens using rainbow trout vitellogenin induction as a screening system. *Environ. Toxicol. Chem.*, **19**, 1867-1874.
- CMA (1983a) Acute toxicity of fourteen phthalate esters to rainbow trout (*Salmo gairdneri*) under flow-through conditions, EG & G Bionomics, Report No. BW-83-3-1373, NTIS Doc No.

- 40-84260856, Fiche No. OTS0508403.
- CMA (1983b) Acute toxicity of thirteen phthalate esters to fathead minnows (*Pimephales promelas*) under flow-through conditions, EG & G Bionomics, Report No. BW-83-3-1374, NTIS Doc No. 40-8326129, Fiche No. OTS0508481.
- CMA (1984a) Toxicity of fourteen phthalate esters to the freshwater green alga *Selenastrum capricornutum*. Springborn bionomics Inc., Report No. 10823.8000, NTIS Doc No. 40-8426137, Fiche No. OTS0508496.
- CMA (1984b) Acute toxicity of fourteen phthalate esters to *Daphnia magna*. Springborn Bionomics, Inc., Report No. BW-84-4-1567, NTIS Doc No. 40-8426082, Fiche No. OTS0508492.
- CMA (1984c) Chronic toxicity of fourteen phthalate esters to *Daphnia magna*. Springborn Bionomics, Inc., Report No. BW-84-5-1567, NTIS Doc No. 40-8426082, Fiche No. OTS0508408.
- CMA (1984d) Acute toxicity of thirteen phthalate esters to the sheepshead minnow (*Cyprinodon variegatus*). Springborn Bionomics, Inc., Report No. BP-84-2-14, NTIS Doc No. 40-8426082, Fiche No. OTS058492.
- Coldham, N.G., Dave, M., Sivapathasundaram, S., McDonnell, D.P., Connor, C. and Sauer, M.J. (1997) Evaluation of a recombinant yeast cell estrogen screening assay. Environ. Health Perspect., **105**, 734-742.
- Eigenberg, D.A., Bozigian, H.P., Carter, D.E. and Shipes, I.G. (1986) Distribution, excretion, and metabolism of butylbenzyl phthalate in the rat. J. Toxicol. Environ. Health, **17**, 445-456.
- Ejlertsson, J., Johansson, E. and Karlsson, A. (1996) Anaerobic degradation of xenobiotics by organisms from municipal solid waste under landfilling conditions. Antonie van Leuwenhoek, **69**, 67-74.
- Elsisi, A.E., Carter, D.E. and Sipes, I.G. (1989) Dermal absorption of phthalate diesters in rats. Fundam. Appl. Toxicol., **12**, 70-77.
- Ema, M., Itami, T. and Kawasaki, H. (1991) Evaluation of the embryoletality of butyl benzyl phthalate by conventional and pair-feeding studies in rats. J. Appl. Toxicol., **11**, 39-42.
- Ema, M., Itami, T. and Kawasaki, H. (1992a) Embryoletality and teratogenicity of butyl benzyl phthalate in rats. J. Appl. Toxicol., **12**, 179-183.
- Ema, M., Itami, T. and Kawasaki, H. (1992b) Effect of period of exposure on the developmental toxicity of butyl benzyl phthalate in rats. J. Appl. Toxicol., **12**, 57-61.
- Ema, M., Itami, T. and Kawasaki, H. (1992c) Teratogenic evaluation of butyl benzyl phthalate in rats by gastric intubation. Toxicol. Lett., **61**, 1-7.
- Ema, M., Kurosaka, R., Amano, H. and Ogawa, Y. (1994) Embryoletality of butyl benzyl phthalate during early pregnancy in rats. Reprod. Toxicol., **8**, 231-236.
- Ema, M., Kurosaka, R., Amano, H. and Ogawa, Y. (1995) Developmental toxicity evaluation of mono-n-butyl in rats. Toxicol. Lett., **78**, 101-106.
- Ema, M., Harazono, A., Miyawaki, E. and Ogawa, Y. (1996a) Characterization of developmental toxicity of mono-n-butyl phthalate in rats. Reprod. Toxicol., **10**, 365 - 372.
- Ema, M., Harazono, A., Miyawaki, E. and Ogawa, Y. (1996c) Developmental toxicity of

- mono-n-benzyl phthalate, one of the major metabolites of the plasticizer n-butyl benzyl phthalate in rats. *Toxicol. Lett.*, **86**, 19-25.
- Ema, M., Kurosaka, R., Harazono, A., Amano, H. and Ogawa, Y. (1996b) Phase specificity of developmental toxicity after oral administration of mono-n-butyl phthalate in rats. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, **31**, 170 - 176.
- Ema, M., Miyawaki, E. and Kawashima, K. (1998) Reproductive effects of butyl benzyl phthalate in pregnant and pseudopregnant rats. *Reprod. Toxicol.*, **12**, 127-132.
- Ema, M., Murai, T., Itami, R. and Kawasaki, H. (1990) Evaluation of the teratogenic potential of the plasticizer butyl benzyl phthalate in rats. *J. Appl. Toxicol.*, **10**, 339-343.
- Environment Canada, Health Canada (2000) Priority substances list assessment report: butylbenzylphthalate. Canadian Environmental Protection Act.
- Galloway, S.M., Armstrong, M.J., Reuben, C., Colman, S., Brown, B., Cannon, C., Bloom, A.D., Nakamura, F., Ahmed, M., Duk, S., Rimpo, J., Margolin, B.H., Resnick, M.A., Anderson, B. and Zeiger, E. (1987) Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: evaluations of 108 chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.*, **10**, 1-175.
- Giam, C.S., Atlas, E., Powers, M.A. and Leonard, J.F. (1984) *The Handbook of Environmental Chemistry; Anthropogenic Substances*, **3**, 67-142.
- Gledhill, W.E., Kaley, R.G., Adams, W.J., Hicks, O., Michael, P.R., Saeger, V.W. and LeBlanc, G.A. (1980) An environmental safety assessment of butyl benzyl phthalate. *Environ. Sci. Technol.*, **14**, 301-305.
- Gray, L.E., Jr., Ostby, J., Furr, J., Price, M., Rao Veeramachaneni, D.N. and Parks, L. (2000) Perinatal exposure to the phthalates DEHP, BBP, and DINP, but not DEP, DMP, or DOTP, alters sexual differentiation of the male rat. *Toxicol. Sci.*, **58**, 350-365.
- Hammond, B.G., Levinskas, G.J., Robinson, E.C. and Johannsen, F.R. (1987) A review of the subchronic toxicity of butyl benzyl phthalate. *Toxicol. Ind. Health*, **3**, 79-97.
- Harries, J.E., Runnalls, T., Hill, E., Harris, C.A., Maddix, S., Sumpter, J.P. and Tyler, C.R. (2000) Development of a reproductive performance test for endocrine disrupting chemicals using pair-breeding fathead minnows (*Pimephales promelas*). *Environ. Sci. Technol.*, **34**, 3003-3011.
- Harris, C.A., Henttu, P., Parker, M.G. and Sumpter, J.P. (1997) The estrogenic activity of phthalate esters *in vitro*. *Environ. Health Perspect.*, **105**, 802-811.
- Hashimoto, Y., Moriguchi, Y., Oshima, H., Nishikawa, J., Nishihara, T. and Nakamura, M. (2000) Estrogenic activity of chemicals for dental and similar use *in vitro*. *J. Materials Sci.*, **11**, 465-468.
- Heitmuller, P.T. and Hollister, T.A. (1981) *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **27**, 596-604.
- Horowitz, A., Shelton, D.R., Cornell, C. P. and Tiedje, J.M. (1982) Anaerobic degradation of aromatic compounds in sediment and digested sludge. *Dev. Ind. Microbiol.*, **23**, 435-444.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1999) Butyl Benzyl Phthalate. IARC

- Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, **73**, 115-129
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2005) IARC monograph on the evaluation of carcinogenic Risks to Humans. (<http://www.iarc.fr> から引用)
- Imajima, T., Shono, T., Zakaria, O. and Suita, S. (1997) Prenatal phthalate causes cryptorchidism postnatally by inducing transabdominal ascent of the testis in fatal rats. *J. Pediatr. Surg.*, **32**, 18-21.
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1998) ICSC, International Chemical Safety Cards, Geneva.  
(<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm> から引用)
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1999) Concise international chemical assessment document 17 Butyl benzyl phthalate. Geneva, Switzerland; WHO.
- Itoh, S., Ueda, H., Naasaka, T., Nakanishi, G. and Sumitomo, H. (2000) Evaluating variation of estrogenic effect by drinking water chlorination with the MVLN assay. *Water Science and Technology*, **42**, 61-69.
- Jobling, S., Reynolds, T., White, R., Parker, M.G. and Sumpter, J.P. (1995) A variety of environmentally persistent chemicals, including some phthalate plasticizers, are weakly estrogenic. *Environ. Health Perspect.*, **103**, 582-587.
- Jones, P.A., Baker, V.A., Irwin, A.J.E. and Earl, L.K. (1998) Interpretation of the *in vitro* proliferation response of MCF-7 cells to potential oestrogens and non-oestrogenic substances. *Toxicol. In Vitro*, **12**, 373-382.
- Knudsen, F.R., Arukwe, A. and Pottinger, T.G. (1998) The *in vivo* effect of combinations of octylphenol, butylbenzylphthalate and estradiol on liver estradiol receptor modulation and induction of zona radiata proteins in rainbow trout: no evidence of synergy. *Environ. Pollut.*, **103**, 75-80.
- Knudsen, F.R. and Pottinger, T.G. (1999) Interaction of endocrine disrupting chemicals, singly and in combination, with estrogen-, androgen-, and corticosteroid-binding site in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Aquat. toxicol.*, **44**, 159-170.
- Korner, W., Hanf, V., Schuller, W., Bartsch, H., Zwirner, M. and Hagenmaier, H. (1998) Validation and application of a rapid *in vitro* assay for assessing the estrogenic potency of halogenated phenolic chemicals. *Chemosphere*, **37**, 2395-2407.
- Kozumbo, W.J., Kroll, R. and Rubin, R.J. (1982) Assessment of the mutagenicity of phthalate esters. *Environ. Health Perspect.*, **45**, 103-109.
- LeBlanc, G.A. (1980) Acute toxicity of priority pollutants to water flea (*Daphnia magna*). *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **24**, 684-691.
- LeBlanc, G.A. (1984) Comparative structure-toxicity relationship between acute and chronic effects to aquatic organisms. In: Kaiser, K. L. E. ed., *QSAR in Environmental Toxicology*, D. Reidel Publ. Co., Dordrecht, Holland, 235-260..

- Lyman, W.J., Reehl, W.F. and Rosenblatt, D.H. (1990) Handbook of chemical property estimation methods. Washington DC: Amer. Chem. Soc., pp. 15-1 to 15-29. (U.S. NLM, 2002 から引用 )
- Mallette, F.S. and von Haam, E. (1952) Studies on the toxicity and skin effects of compounds used in the rubber and plastics industries. II. Plasticizers. Arch. Ind. Hyg. Occup. Med., **6**, 231-236.
- Matthews, J., Celius, T., Halgren R. and Zachrewski, T. (2000) Differential estrogen receptor binding of estrogenic substances: a species comparison. J. Steroid Biochem. Mol. Biol., **74**, 223-234.
- Mikuriya, H., Ikemoto, I. and Tanaka, A. (1988) Urinary metabolites contributing to the testicular damage induced by butylbenzyl phthalate. Jikeikai Med. J., **35**, 403-409.
- Monsanto (1978) Acute toxicity of Santicizer 160 (BN-78-1384303-1) to the freshwater algae *microcystic aeruginosa*, *selenastrum capricornutum* and *navicula pelliculosa* . EG&G Bionomics Report No. BP-78-9-148. NTIS Doc No.40-7826160, Fiche No. OTS508421.
- Monsanto (1986a) 96-hour flow through toxicity study of butylbenzyl phthalate to Mayfly (*Hexagenia* sp.). ABC Laboratories Report No. 34167, NTIS Doc No.40-8626257, Fiche No.OTS0522401.
- Monsanto (1986b) 96-hour flow through toxicity study of butylbenzyl phthalate to the freshwater Crayfish. ABC Laboratories Report No. 344166, NTIS Doc No.40-8626220, Fiche No.OTS0510529.
- Monsanto (1986c) Four acute toxicity studies, one chronic toxicity study and an uptake on an elimination study with <sup>14</sup>C-benzyl butyl phthalate with attachments & cover letter dated 091586. NTIS Doc No. 40-8626256, Fiche No.OTS0522399.
- Monsanto (1986d) Early life stage toxicity of <sup>14</sup>C-benzyl butyl phthalate to rainbow trout (*Salmo gairdneri*) in a flow-through system. ABC Laboratories Report No. 33996, NTIS Doc No. 40-8626260, Fiche No. OTS0522403.
- Myhr, B.C. and Caspary, W.J. (1991) Chemical mutagenesis at the thymidine kinase locus in L1578Y mouse lymphoma cells: results for 31 coded compounds in the National Toxicology Program. Environ. Mol. Mutagen, **18**, 51-83.
- Nagao, T., Ohta, R., Marumo, H., Shindo, T., Yoshimura, S. and Ono, H. (2000) Effect of butyl benzyl phthalate in Sprague-Dawley rats after gavage administration: a two-generation reproductive study. Reprod. Toxicol., **14**, 513-532.
- Nativelle, C., Picard, K., Valentin, I., Lhuguenot, J.C. and Chagnon, M.C. (1999) Metabolism of n-butyl benzyl phthalate in the female Wistar rat. Identification of new metabolites. Food Chem. Toxicol., **37**, 905-917.
- Nishihara, T., Nishikawa, J., Kanayama, T., Dakeyama, F., Saito, K., Imagawa, M., Takatori, S., Kitagawa, Y., Hori, S. and Utsumi, H. (2000) Estrogenic activities of 517 chemicals by yeast two-hybrid assay. J. Health Sci., **46**, 282-298.
- NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library, Gaithersburg, MD.
- Omori, Y. (1976) Recent progress in safety evaluation studies on plasticizers and plastics and their

- controlled use in Japan. Environ. Health Perspect., **17**, 203-209.
- Ozretich, R.J., Randall, R.C., Boese, B.L., Schroeder, W.P. and Smith, J.R. (1983) Acute Toxicity of Butylbenzyl Phthalate to Shiner Perch (*Cymatogaster aggregata*). Arch. Environ. Contam. Toxicol., **12**, 655-660.
- Painter, S.E. and Jones, W.J. (1990) Anaerobic bioconversion of phthalic acid esters by natural inocula. Environ. Technol., **11**, 1015-1026.
- Parks, L.G., Ostby, J.S., Lambright, C.R., Abbott, B.D. and Gray, L.E., Jr. (1999) Perinatal butyl benzyl phthalate (BBP) and bis(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) exposures induce antiandrogenic effects in Sprague-Dawley (SD) rats. Biol. Reprod., **60**, 153.
- Piersma, A.H., Verhoef, A. and Dortant, P.M. (1995) Evaluation of the OECD 421 reproductive toxicity screening test protocol using butyl benzyl phthalate. Toxicology, **99**, 191-197.
- Randall, R.C., Ozretich, R.J. and Boese, B.L. (1983) Acute toxicity of butylbenzyl phthalate to the saltwater fish English sole. *Parophrys vetulus*. Environ. Sci. Technol., **17**, 670-672.
- Sharpe, R.M., Fisher, J.S., Millar, M.M., Jobling, S. and Sumpter, J.P. (1995) Gestational and lactational exposure of rats to xenoestrogens results in reduced testicular size and sperm production. Environ. Health Perspect., **103**, 1136-1143.
- Shelton, D.R. and Tiedje, J.M. (1984) General method for determining anaerobic biodegradation potential. Appl. Environ. Microbiol., **47**, 850-857.
- Sohoni, P. and Sumpter, J.P. (1998) Several environmental oestrogens are also anti-androgens. J. Endocrinol., **158**, 327-339.
- Soto, A.M., Fernandez, M.F., Luizzi, M.F., Karasko, A.S.O. and Sonnenschein, C. (1997) Developing a marker of exposure to xenoestrogen mixtures in human serum. Environ. Health Perspect., **105** (Suppl. 3), 647-654.
- Soto, A.M., Sonnenschein, C., Chung, K.L., Fernandez, M.F., Olea, N. and Serrano, F.O. (1995) The E-SCREEN assay as a tool to identify estrogens: an update on estrogenic environmental pollutants. Environ. Health Perspect., **103** (Suppl. 7), 113-122.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) HydroWin Estimation Software, ver. 1.67, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) PcKocWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) PhysProp Database, North Syracuse, NY. (<http://esc.syrres.com/interkow/physdemo.htm> から引用)
- Staples, C.A., Adams, W.J., Parkerton, T.F., Gorschuch, J.W., Biddinger, G.R. and Reiner, K.H. (1997) Aquatic toxicity of eighteen phthalate esters. Environ. Toxicol. Chem., **16**, 875-891.

- Suggatt, R.H. and Foote, K. (1981) Comprehensive review of acute aquatic toxicity data on phthalate esters. Contract SRC TR 81-537. Final Report. Syracuse Research Corporation, Syracuse, NY, USA. (Staples et al., 1997 から引用)
- TNO NaFRI. (1993) Dietary one-generation reproduction study with butyl benzyl phthalate in rats: Monsanto. NTIS Doc No.86-930000189, Fiche No.OTS0538169.
- TNO NaFRI. (1998) Oral developmental reproduction study with butyl benzyl phthalate in Wistar rats. Volume 1 of 3: European Council for Plasticizers and Intermediates. (CERHR, 2000 から引用)
- Tran, D.Q., Klotz, D.M., Ladlie, B.L., Ide, C.F., McLachlan, J.A. and Arnold, S.F. (1996) Inhibition of progesterone receptor activity in yeast by synthetic chemicals. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **229**, 518-523.
- U.S.EPA, Environmental Protection Agency, (1978) In-depth studies on health and environmental impact of selected water pollutants. contract No.68-01-4646, U.S.EPA. p. 9 (U.S.EPA, 1980 から引用)
- U.S.EPA, Environmental Protection Agency (1980) Ambient water quality criteria for phthalate esters. EPA 440/5-80-067. PB 81-117780.
- U.S.EPA, Environmental Protection Agency (2005) Integrated Risk Information System. (<http://www.epa.gov/iris/subst/0293.htm>から引用)
- U.S. NLM, U.S. National Library of Medicine (2002) HSDB, Hazardous Substances Data Bank. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> から引用)
- U.S.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). NTP TR 213; National Technical Information Service Publication No. PB83-118398. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institute of Health.
- U.S.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. NTP 89-246; National Technical Information Service Publication No. PB90-115346. National Toxicology Program, National Institute of Environmental Health Sciences
- U.S.NTP (1990) Final report on the developmental toxicity of butyl benzyl phthalate (CAS No. 85-68-7) in CD-1-Swiss mice. NTP 90-114; National Technical Information Service Publication No. PB91-129999. National Toxicology Program, National Institute of Environmental Health Sciences.
- U.S.NTP (1997a) Toxicology and carcinogenesis studies of butyl benzyl phthalate (CAS No. 85-68-7). in F344/N rats (feed studies). NTP TR 458, NIH Publication No. 97-3374: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institute of Health.
- U.S.NTP (1997b) Effect of dietary restriction on toxicology and carcinogenesis studies in F344/N rats and B6C3F<sub>1</sub> mice. NTP TR 460, NIH Publication No. 97-3376. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institute of Health.
- U.S. NTP, National Toxicology Program, (2005) U.S. Department of Health and Human Services Public



- Health Service, National Toxicology Program, 11th Report on Carcinogens.
- Valencia, R., Mason, J. M., Woodruff, R.C. and Zimmering, S. (1985) Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. III. Results of 48 coded compounds tested for the National Toxicology Program. *Environ. Mutagen.*, **7**, 325-348.
- Veith, G. D., Macek, K.J., Petrocelli S.R. and Carroll, J. (1980) An evaluation of using partition coefficients and water solubility to estimate bioconcentration factors for organic chemicals in fish. Eaton J.G., Parrish, P.R. and Hendricks, A.C. eds., *Aquatic Toxicology ASTM STP*, **707**, 116-129.
- Verschuere, K. (2001) *Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals*, 4th ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY.
- Volskay, V.T., Jr. and Leslie Grady, C.P., Jr. (1988) Toxicity of selected RCRA compounds to activated sludge microorganisms. *JWPCF*, **60**, 1850-1856.
- Zacharewski, T. R., Meek, M. D., Clemons, J. H., Wu, Z. F., Fielden, M. R. and Matthews, J. B. (1998) Examination of the in vitro and in vivo estrogenic activities of eight commercial phthalate esters. *Toxicol. Sci.*, **46**, 282-293.
- Zeiger, E., Haworth, S., Mortelmas, K. and Speck, W. (1985) Mutagenicity testing of di(2-ethylhexyl) phthalate and related chemicals in *Salmonella*. *Environ. Mutagen.*, **7**, 213-232.
- 化学工業日報社 (2005) 14705 の化学商品
- 化学物質評価研究機構 (2001a) 平成 11 年度新エネルギー・産業技術総合開発機構委託業務化学物質の内分泌攪乱効果に関する評価及び試験法の開発報告書。
- 化学物質評価研究機構 (2001b) 平成 12 年度経済産業省環境対応技術開発等委託調査研究、環境ホルモン効果に関する評価・試験法開発報告書。
- 化学物質評価研究機構 (2003) 調査資料 (未公表)。
- 経済産業省 (2003) 化学物質の製造・輸入に関する実態調査 (平成 13 年度実績) の確報値 ([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/sitei/kakuhou.htm](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/sitei/kakuhou.htm) から引用)。
- 経済産業省 (2005) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律第11条に基づく開示 (排出年度 : 平成15年度、平成14年度(修正版))。
- 経済産業省, 環境省 (2005a) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律 (化学物質排出把握管理促進法)に基づく届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果について (排出年度 : 平成 15 年度) ([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/law/prtr/h15kohyo/gaiyou.htm](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h15kohyo/gaiyou.htm) に記載あり)。
- 経済産業省, 環境省 (2005b) 平成 15 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等 ([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/law/prtr/h15kohyo/todokedegaisanshutudata.htm](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h15kohyo/todokedegaisanshutudata.htm) に記載あり)。
- 製品評価技術基盤機構 (2004) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成 15 年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業)。
- 製品評価技術基盤機構 (2006) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/

平成 17 年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業).  
通商産業省 (1975) 通商産業省公報 1975 年 8 月 27 日; 製品評価技術基盤機構 化学物質管理情報 (<http://www.nite.go.jp> から引用)  
日本産業衛生学会 (2005) 許容濃度等の勧告 (2005 年度), 産業衛生学雑誌, 47, 150-177.  
有機合成化学協会編 (1985) 有機化学物辞典, 講談社.  
芳沢宅実, 寺裏優, 諸岡信一 (1977) フタル酸エステルのテトラヒメナ増殖抑制作用, 香川大学農学部学術報告, 第 28 卷, 第 60 号, 149-155.

## 有害性評価実施機関名，有害性評価責任者及び担当者一覧

有害性評価実施機関名：財団法人化学物質評価研究機構

### 有害性評価責任者及び担当者

有害性評価責任者	高月 峰夫
有害性評価担当者	
1. 化学物質の同定情報	林 浩次
2. 一般情報	林 浩次
3. 物理化学的性状	林 浩次
4. 発生源情報	独立行政法人 製品評価技術基盤機構
5. 環境中運命	林 浩次
6. 生態影響評価	馬野 高昭 野坂 俊樹
7. ヒト健康影響評価	馬野 高昭

### 有害性評価書外部レビュー一覧

#### 環境中の生物への影響 (6章)

川合 真一郎 神戸女学院大学人間環境科学部

#### ヒト健康への影響 (7章)

山下 敬介 広島大学医歯薬学総合研究科解剖学・発生生物学研究室

### 改訂記録

- 2003年 3月 初期リスク評価作成指針 Ver3.0 に基づき原案作成
- 2004年 7月 Ver.0.4 初期リスク評価指針 ver. 1.0<sup>注)</sup> に基づく 4章の改訂、及びデータの更新
- 2004年 10月 Ver.1.0 経済産業省 化学物質審議会管理部会・審査部会  
第 20 回安全評価管理小委員会審議了承
- 2006年 4月 Ver.1.1 初期リスク評価指針 ver.2.0 に基づく修正、及び新たな情報の追加  
(経済産業省 化学物質審議会管理部会・審査部会安全評価管理小委員会に報告)

<sup>注)</sup> 「初期リスク評価作成指針」を平成 15 年度に「初期リスク評価指針」として作成し直したため、ver.1.0 とした。