

*The MAK Collection for Occupational Health and Safety*

## Benzylbutylphthalat

### MAK-Begründung

A. Hartwig<sup>1,\*</sup>, MAK Commission<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup> Vorsitz der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

<sup>2</sup> Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

\* E-Mail: A. Hartwig ([andrea.hartwig@kit.edu](mailto:andrea.hartwig@kit.edu)), MAK Commission ([arbeitsstoffkommission@dfg.de](mailto:arbeitsstoffkommission@dfg.de))

**Keywords:** Benzylbutylphthalat; MAK-Wert; maximale Arbeitsplatzkonzentration; Spitzenbegrenzung; Entwicklungstoxizität; Leber; Niere

**Citation Note:** Hartwig A, MAK Commission. Benzylbutylphthalat. MAK-Begründung. MAK Collect Occup Health Saf [Original-Ausgabe. Weinheim: Wiley-VCH; 2018 Jul;3(3):1195-1271]. Korrigierte Neuveröffentlichung ohne inhaltliche Bearbeitung. Düsseldorf: German Medical Science; 2025. [https://doi.org/10.34865/mb8568d0065\\_w](https://doi.org/10.34865/mb8568d0065_w)

**Neuveröffentlichung (Online):** 12 Dez 2025

Vormals erschienen bei Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb8568d0065>

**Manuskript abgeschlossen:** 22 Mrz 2017

**Erstveröffentlichung (Online):** 26 Jul 2018

Zur Vermeidung von Interessenkonflikten hat die Kommission *Regelungen und Maßnahmen* etabliert.



Dieses Werk ist lizenziert unter einer  
Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz.

# Benzyl butyl phthalate / 2-O-Benzyl 1-O-butyl benzene-1,2-dicarboxylate

## [Benzylbutylphthalat]

### MAK Value Documentation in German language

A. Hartwig<sup>1,\*</sup>, MAK Commission<sup>2,\*</sup>

DOI: 10.1002/3527600418.mb8568d0065

#### Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has evaluated benzyl butyl phthalate [85-68-7] to derive a maximum concentration at the workplace (MAK value), considering all toxicological endpoints. Available publications and unpublished study reports are described in detail. Critical effect is the toxicity to kidneys and liver. In higher doses benzyl butyl phthalate acts adversely to male reproductive organs, fertility and fetal development. The NOAEC of 218 mg/m<sup>3</sup> derived from a 13-week inhalation study in rats is used to set a MAK value of 20 mg/m<sup>3</sup> for the respirable fraction (R), the MAK value is supported by the long-term feeding studies in rats and mice.

Since a systemic effect is critical, Peak Limitation Category II is assigned. The default excursion factor of 2 is set as no half-life in blood is known.

In prenatal toxicity studies in rats at 450 mg/kg body weight and day and above an increased number of resorptions and at 750 mg/kg body weight and day increased mortality and teratogenicity occurred, with a NOAEL of 350 mg/kg body weight and day. From a 2-generation study in rats a NOAEL for fetotoxicity of 100 mg/kg body weight and day was derived. In a prenatal study in mice the LOAEL for increased resorptions and malformations was 910 mg/kg body weight and day with a NOAEL of 182 mg/kg body weight and day. The NOAELs can be scaled to concentrations of 613 mg/m<sup>3</sup> (rat, prenatal), 182 mg/m<sup>3</sup> (mice, prenatal) and 245 mg/m<sup>3</sup> (rat, pre- and postnatal), respectively, at the workplace. Thus, damage to the embryo or foetus is unlikely when the MAK value is observed, and benzyl butyl phthalate is classified in Pregnancy Risk Group C. Available in vitro and in vivo data predominantly show no genotoxic effects. A contribution of cytotoxic effects for some positive test results cannot be excluded. A dominant lethal test with subcutaneous administration to rats was negative. Therefore, the substance is not regarded as a germ cell mutagen.

No increased tumour incidence was observed in chronic feeding studies in mice. In F344 rats at high doses an increased incidence of mononuclear cell leukemia is observed, which was within the range of the historical control. Furthermore in F344 rats incidences of adenomas (pancreas tumours, adrenal pheochromocytomas, urinary bladder tumours), but not of carcinomas are increased. The adenoma incidences were mainly within the range of historical controls. A carcinogenic effect in humans, therefore, is unlikely.

Skin contact is not expected to contribute significantly to systemic toxicity.

Data in humans and limited data in animals do not show a skin sensitizing potential.

#### Keywords

Benzylbutylphthalat; Benzol-1,2-dicarbonsäurebenzylbutylester; Butylbenzylphthalat; Phthalsäurebenzylbutylester; 2-O-Benzyl-1-O-butylbenzol-1,2-dicarboxylat; Wirkungsmechanismus; Toxikokinetik; Metabolismus; (sub)akute Toxizität; (sub)chronische Toxizität; Reizwirkung; allergene Wirkung; Reproduktionstoxizität; Fertilität; Entwicklungstoxizität; Genotoxizität; Kanzerogenität; Spitzenbegrenzung; fruchtschädigende Wirkung; krebserzeugende Wirkung; keimzellmutagene Wirkung; Hautresorption; sensibilisierende Wirkung; Arbeitsstoff; maximale Arbeitsplatzkonzentration; MAK-Wert; Toxizität; Gefahrstoff

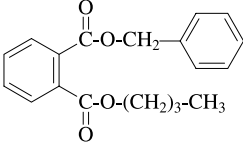
#### Author Information

<sup>1</sup> Vorsitzende der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

<sup>2</sup> Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

\* Email: A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

# Benzylbutylphthalat

<b>MAK-Wert (2017)</b>	<b>20 mg/m<sup>3</sup> E</b>
<b>Spitzenbegrenzung (2017)</b>	<b>Kategorie II, Überschreitungsfaktor 2</b>
<b>Hautresorption</b>	–
<b>Sensibilisierende Wirkung</b>	–
<b>Krebserzeugende Wirkung</b>	–
<b>Fruchtschädigende Wirkung (2017)</b>	<b>Gruppe C</b>
<b>Keimzellmutagene Wirkung</b>	–
<b>BAT-Wert</b>	–
<b>Synonyma</b>	Benzol-1,2-dicarbonsäurebenzylbutyl- ester Butylbenzylphthalat Phthalsäurebenzylbutylester
<b>Chemische Bezeichnung</b>	2-O-Benzyl-1-O-butylbenzol-1,2-di- carboxylat
<b>CAS-Nr.</b>	85-68-7
<b>Formel</b>	 <chem>CCCCOC(=O)c1ccccc1C(=O)Oc2ccccc2</chem>
<b>Molmasse</b>	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> O <sub>4</sub>
<b>Schmelzpunkt</b>	312,35 g/mol
<b>Siedepunkt bei 10,10 hPa</b>	< –35 °C (EU 2007)
<b>Dichte bei 25 °C</b>	370 °C (EU 2007)
<b>Dampfdruck bei 20 °C</b>	1,1164 g/cm <sup>3</sup> (EU 2007)
<b>log K<sub>ow</sub></b>	0,0000112 hPa (EU 2007)
<b>Löslichkeit</b>	4,84 (EU 2007)
	2,8 mg/l Wasser (EU 2007)

Die Begründung basiert im Wesentlichen auf den öffentlich verfügbaren Registrierungsdaten im Rahmen von REACH (ECHA 2015) und der Bewertung des Australian Government Department of Health (NICNAS 2015).

Seit Februar 2015 dürfen Benzylbutylphthalat (BBP), Di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP), Di-n-butylphthalat (DBP) und Diisobutylphthalat (DIBP) aufgrund ihrer Auflistung in Anhang XIV der REACH-Verordnung in der EU nur mit einer auf die jeweilige Verwendung abgestimmten Zulassung verkauft und eingesetzt werden (EU 2011). Ausgenommen ist (neben Forschungsarbeiten) nur die Verwendung in bestimmten Arzneimittelverpackungen.

## **1 Allgemeiner Wirkungscharakter**

Oral wird Benzylbutylphthalat von Mensch und Tier schnell und nahezu vollständig resorbiert. Seine Metaboliten unterliegen einem enterohepatischen Kreislauf. Die dermale Resorption bei Ratten wird mit 5 % berichtet. Zur inhalativen Resorption liegen keine quantitativen Daten vor, anhand der Ergebnisse der Inhalationsstudien ist aber eine gute Resorption anzunehmen. Benzylbutylphthalat wird beim Menschen vorwiegend zu Monobenzylphthalat (MBp) metabolisiert, während bei der Ratte Monobutylphthalat (MBuP) der Hauptmetabolit ist. Die Hydrolyse findet im Darm oder der Leber statt. Bei Ratten verschiebt sich die Exkretion, die vorwiegend mit dem Urin erfolgt, bei sehr hohen Dosierungen zu den Faeces hin. Es liegen keine Hinweise auf Akkumulation der Substanz oder der Metaboliten im Organismus vor.

In Studien an Haut und Auge des Kaninchens sowie an humaner Haut zeigt sich Benzylbutylphthalat als nicht hautreizend und leicht augenreizend.

Im Gegensatz zu DEHP sind die Hoden bei Benzylbutylphthalat nicht das empfindlichste Organ. In einer 13-wöchigen Inhalationsstudie ist ab 789 mg/m<sup>3</sup> bei weiblichen und männlichen Ratten das absolute und relative Leber- und Nierengewicht signifikant erhöht und der Serumglucose-Spiegel bei männlichen Tieren erniedrigt. In einer 13-wöchigen Fütterungsstudie von Benzylbutylphthalat an Ratten tritt ab 381 mg/kg KG und Tag ein erhöhtes relatives Nierengewicht bei beiden Geschlechtern auf. Bei Mäusen ist nach zweijähriger Gabe mit dem Futter ab 900 mg/kg KG und Tag das Körpergewicht vermindert.

Erste Effekte auf die Fertilität treten in einer Zwei-Generationen-Fütterungsstudie an Ratten bei 750 mg/kg KG und Tag in der F1-Generation in Form von erniedrigten Verpaarungs- und Fertilitätsindizes auf. In pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudien bei Ratten kommt es ab 450 mg Benzylbutylphthalat/kg KG und Tag zu einer erhöhten Anzahl von Resorptionen und ab 750 mg Benzylbutylphthalat/kg KG und Tag zu erhöhter Mortalität und Missbildungen bei den Feten. Bei Mäusen werden diese Effekte bei 910 mg Benzylbutylphthalat/kg KG und Tag beobachtet.

Die vorliegenden In-vitro- und In-vivo-Daten lassen überwiegend keine genotoxische Wirkung von Benzylbutylphthalat erkennen. Bei den vereinzelt aufgetretenen positiven Befunden bei hohen Dosierungen oder im Indikatortest (SCE) kann eine Beteiligung zytotoxischer Wirkungen nicht ausgeschlossen werden.

Bei B6C3F1-Mäusen ist keine erhöhte Tumorzinzidenz zu beobachten. Bei F344-Ratten tritt in hohen Dosierungen eine erhöhte Inzidenz an mononukleärer Zell-

Leukämie auf, die aber im Bereich der historischen Kontrolle liegt, und es zeigt sich ein Anstieg der Inzidenz von gutartigen Pankreastumoren, deren Relevanz für den Menschen als gering eingeschätzt wird. Die männlichen F344-Ratten weisen zudem eine erhöhte Inzidenz an Hyperplasien und gutartigen Phäochromozytomen im Nebennierenmark auf, die innerhalb des Bereichs der historischen Kontrolle liegt. Die weiblichen Tiere zeigen in der Harnblase Hyperplasien und Papillome, auch diese innerhalb des Bereichs der historischen Kontrolle. Bei reduziertem Futter und lebenslanger Exposition, nicht aber nach zwei Jahren, ist die Inzidenz an Harnblasenkarzinomen leicht, aber nicht signifikant angestiegen.

Es liegen keine Hinweise auf eine haut- oder atemwegssensibilisierende Wirkung des Benzylbutylphthalats vor. Für eine Assoziation von Benzylbutylphthalat-Exposition und einem erhöhten Risiko für die Ausbildung von allergischem, durch ubiquitäre Allergene verursachtem Asthma liegen keine plausiblen Befunde aus epidemiologischen Untersuchungen oder aus experimentellen Untersuchungen am Tier vor.

## 2 Wirkungsmechanismus

### Peroxisomenproliferation

Benzylbutylphthalat induziert Peroxisomenproliferation bei Ratten, jedoch verglichen mit DEHP in geringem Ausmaß (EU 2007). Studien hierzu sind im Abschnitt 5.2.2 aufgeführt.

Nach heutigen Erkenntnissen ist die bei Nagetieren durch PPAR  $\alpha$  (Peroxisomen-Proliferator-aktivierter Rezeptor) aktivierte Peroxisomenproliferation in der Leber nicht relevant für den Menschen, da beim Menschen PPAR  $\alpha$  erstens in wesentlich geringerer Konzentration vorliegt (1 bis 10 % im Vergleich zur Leber von Ratten und Mäusen) und zweitens die durch PPAR  $\alpha$  aktivierte Antwort schwächer ausfällt (Klaunig et al. 2003). Für andere durch PPAR  $\alpha$  ausgelöste Genexpression, z. B. die für die Regulation der Proliferation oder der Apoptose (siehe auch Begründung „Di(2-ethylhexyl)phthalat“ 2002 und Nachtrag „Di(2-ethylhexyl)phthalat“ 2015), liegen zu wenig Kenntnisse vor, so dass hierfür keine quantitativen Zusammenhänge erstellt werden können (Klaunig et al. 2003).

### Antiandrogene Wirkung

Benzylbutylphthalat und dessen Metabolit Monobenzylphthalat (MBp) zeigen bei männlichen Ratten antiandrogene Wirkungen (Ema et al. 2003; Ema und Miyawaki 2002; NICNAS 2015; Tyl et al. 2004). Das gilt auch für DEHP und Di-n-butylphthalat (Begründung „Di(2-ethylhexyl)phthalat“ 2002; Nachtrag „Di(2-ethylhexyl)phthalat“ 2015; Begründung „Di-n-butylphthalat“ 2010 und Nachtrag „Di-n-butylphthalat“ 2015). Die antiandrogene Wirkung beruht auf einer Veränderung im Steroidmetabolismus sowie in der Expression von Genen, die kritisch in der Entwicklung der männlichen Reproduktionsorgane sind. Weil der exakte Mechanismus der Wirkung auf die Fertilität, den fetalen Hormonspiegel, sowie auf das Wachstum und die Entwicklung von Nagern nicht bekannt ist, werden diese Wirkungen vorsorglich als humanrelevant angesehen (NICNAS 2015).

## Pankreastumoren

Außer Benzylbutylphthalat, welches Pankreasadenome bei Ratten verursacht, induzieren verschiedene Peroxisomenproliferatoren neben Leber- und Leydigzelltumoren auch Pankreastumoren. Dies trifft z. B. für Perfluorooctansäure zu. Für diese wurde als plausibler Mechanismus der tumorigenen Wirkung von PPAR  $\alpha$ -Agonisten am Pankreas eine verminderte Gallensäuresekretion mit nachfolgender Cholestase und erhöhten Cholecystokinin (CCK)-Spiegeln vorgeschlagen. Die Verminderung der Gallensäuresynthese durch Hemmung der Transkription von Cholesterin-7 $\alpha$ -hydroxylase reduziert die Trypsinaktivität. Dies führt zu einer erhöhten Freisetzung von CCK aus dem Duodenum, das wiederum an den CCKA-Rezeptor im Pankreas bindet und so die azinäre Zellproliferation stimuliert (Begründung „Perfluorooctansäure und ihre anorganischen Salze“ 2006). Dieser Mechanismus könnte auch für Benzylbutylphthalat zutreffen, wurde aber mit der Substanz selbst nicht untersucht. Im Vergleich zu Mäusen und Ratten ist beim Menschen der CCKA-Rezeptor im Pankreas wesentlich geringer exprimiert, so dass selbst bei erhöhten CCK-Spiegeln die Relevanz der Pankreastumoren für den Mensch als eher gering eingeschätzt wurde (Klaunig et al. 2003).

## Entwicklungstoxische Wirkung

Als Mechanismus für die durch Benzylbutylphthalat ausgelösten Postimplantationsverluste bei Ratten schlagen die Autoren aufgrund der erniedrigten Progesteronkonzentrationen im Plasma eine Störung der lutealen Funktion vor. Dabei ist jedoch ein direkter Effekt der Substanz auf die Funktion des Uterus wie die Dezidualisierung, eine Veränderung der Schleimhaut, nicht auszuschließen (Ema et al. 1994). Die Ursache für die erniedrigten Progesteronkonzentrationen kann eine verminderte Synthese des Hormons, das aus Pregnenolon, vermittelt durch die  $\beta$ -Hydroxysteroiddehydrogenase, entsteht, oder eine verminderte Ausschüttung, die durch das Luteinisierende Hormon (LH) induziert wird, sein. Beides wurde in dieser Arbeit nicht untersucht.

In einer Nachfolgearbeit der gleichen Arbeitsgruppe zeigte sich eine durch Benzylbutylphthalat induzierte Verminderung der Dezidualisierung im Uterus (Ema et al. 1998). Die Dezidualisierung im Uterus ist für die Einnistung der Blastozyste notwendig.

An isolierten humanen Lutealzellen in Primärkultur (große und kleine Lutealzellen in der mittleren Lutealphase) von 23 Patientinnen, die sich aufgrund einer nicht-endokrinen Erkrankung einer gynäkologischen Operation unterziehen mussten, führte Benzylbutylphthalat zu einer Verminderung der basalen (ab  $10^{-5}$  mM) und hCG-stimulierten (humane Choriongonadotropin) Progesteronfreisetzung (ab  $10^{-4}$  mM). Zudem war die Freisetzung von Prostaglandin E<sub>2</sub> (bei  $10^{-3}$  mM Benzylbutylphthalat) und von VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor, ab  $10^{-5}$  mM), beides lokale luteotrophe (das Corpus luteum stimulierende) Faktoren, vermindert. Damit wurde die Beeinträchtigung der lutealen Funktion durch Benzylbutylphthalat in vitro gezeigt (Romani et al. 2014). Unklar bleibt, wie die Ergebnisse der In-vitro-Versuche auf den Menschen zu übertragen sind.

### **3 Toxikokinetik und Metabolismus**

#### **3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung**

**Oral.** Benzylbutylphthalat wird von Mensch und Tier schnell und nahezu vollständig oral resorbiert. Die orale Resorption wird mit 100 % angenommen (NICNAS 2015).

Nach oraler Gabe von bis zu 1600 mg/kg KG an Ratten wurde die radioaktiv markierte Substanz vor allem in Leber, Nieren, Dünndarm und Darminhalt nachgewiesen. Zeichen für eine Anreicherung in diesen oder anderen Geweben liegen nicht vor. Die Exkretion mit dem Urin beträgt innerhalb von fünf Tagen mehr als 80 %. Der Rest wird mit den Faeces ausgeschieden. Da nach intravenöser Applikation ca. 20 % der Dosis mit den Faeces ausgeschieden werden, ist von 100 % oraler Resorption auszugehen (EU 2007).

Bei oralen Dosierungen ab 2000 mg/kg KG verschiebt sich bei Ratten die sonst primäre Ausscheidung mit dem Urin (61–74 % der Radioaktivität) zu einer Ausscheidung mit den Faeces (57 %; im Urin nur noch 16 %). Dies erfolgt vermutlich wegen einer unvollständigen Aufnahme von Benzylbutylphthalat oder seiner Metaboliten während der enterohepatischen Zirkulation. Die Kinetik von Benzylbutylphthalat nach oraler Gabe bei der Ratte ist also dosisabhängig (EU 2007; NICNAS 2015). Bei Beagle-Hunden beträgt die Resorption nach oraler Gabe von 5000 mg/kg KG nur 10 %, basierend auf der Wiederfindung von unverändertem Benzylbutylphthalat in den Faeces (88–91 %) und im Urin (4 %), was auf große Speziesunterschiede in der Toxikokinetik hinweist. Beim Menschen konnten im Urin 67–84 % der verabreichten Dosis von 0,253 bis 0,506 mg/kg KG und Tag nachgewiesen werden (NICNAS 2015).

**Dermal.** Am Ende einer siebentägigen kontinuierlichen okklusiven Applikation von Benzylbutylphthalat auf die Haut männlicher F344-Ratten (ca. 8 mg/cm<sup>2</sup>) wurden 34,8 % der applizierten Dosis resorbiert (86 % Gesamtwiederfindung abzüglich 6,3 % auf Okklusionskappe und weitere 44,9 % auf der Hautfläche). Daraus kann auf eine tägliche Resorption von 5 % der applizierten Dosis geschlossen werden (Elsisi et al. 1989). In der gleichen Studie ergab sich mit DEHP eine dermale Resorption von 7 % nach sieben Tagen. Bei DEHP ist mit der Bildung eines Hautdepots durch dessen hohe Lipophilie (log K<sub>ow</sub> 8) zu rechnen. Benzylbutylphthalat hat dagegen einen log K<sub>ow</sub> von 4,84, ist also deutlich weniger lipophil. Deshalb kann aus der Studie von Elsisi et al. (1989) bei Benzylbutylphthalat, anders als bei DEHP, nicht davon ausgegangen werden, dass die in 24 Stunden resorbierte Menge schon nach einer Stunde in die Haut penetrierte. Auch der Vergleich der relativen Resorption mit DEHP ist deshalb schwierig. Bei Umrechnung der 24-Stunden-Resorption ergibt sich für Benzylbutylphthalat ein Flux von 17 µg/cm<sup>2</sup> und Stunde.

In einer In-vitro-Studie wurde dermatomierte menschliche Epidermis in einer statischen Diffusionszelle acht Stunden lang gegen 100 µl unverdünntes Benzylbutylphthalat/cm<sup>2</sup> exponiert. Das Rezeptormedium war physiologische Kochsalzlösung mit 6 % Polyethoxyoleat als Lösungsvermittler. Nach acht Stunden wurde die Haut

gewaschen und mit Klebebändern das Stratum corneum entfernt. Im Stratum corneum befand sich 0,582 %, in der Resthaut 0,197 % der Dosis und nur diese wurde als resorbiert gewertet. Im Rezeptormedium konnte keine Substanz nachgewiesen werden (ECHA 2015). Ausgehend von der resorbierten Quote von ca. 0,2 % der Dosis und einer Dichte von 1,1 g/cm<sup>3</sup> wurden nach acht Stunden 220 µg/cm<sup>2</sup> resorbiert. Das entspricht einer Resorptionsrate von 27,5 µg/cm<sup>2</sup> und Stunde und bei Exposition einer Hautoberfläche von 2000 cm<sup>2</sup> einer aufgenommenen Menge von 55 mg in einer Stunde.

**Inhalation.** Quantitative Untersuchungen zur Aufnahme nach inhalativer Exposition liegen nicht vor (EU 2007; NICNAS 2015). Da inhalierte Phthalatester nicht dem First-Pass-Metabolismus in der Leber unterliegen, ist davon auszugehen, dass der inhalierte Anteil systemisch bioverfügbar ist (NICNAS 2015). Dies bestätigt sich durch die Beobachtung systemischer Effekte in den Inhalationsstudien (Abschnitt 5.2.1).

### **3.2 Metabolismus**

Bei Ratten entsteht als primärer Metabolit Monobutylphthalat (MBuP), daneben Benzylalkohol sowie Monobenzylphthalat (MBeP) und in geringeren Mengen n-Butanol (s. Abb. 1; EU 2007; NICNAS 2015).

Benzylbutylphthalat wird bei Mensch und Tier teilweise durch intestinale Esterasen hydrolysiert. Neben dem Darm findet auch in der Leber eine Hydrolyse statt. Anschließend werden die primären Metaboliten weiter umgesetzt und teilweise glucuronidiert ausgeschieden (EU 2007; NICNAS 2015).

In-vitro-Studien zeigen verglichen mit Di-n-butylphthalat und DEHP eine 3- bis 15-mal schnellere intestinale Hydrolyse (EU 2007; vgl. Nachtrag „Di(2-ethylhexyl)phthalat“ 2015; Begründung „Di-n-butylphthalat“ 2010).

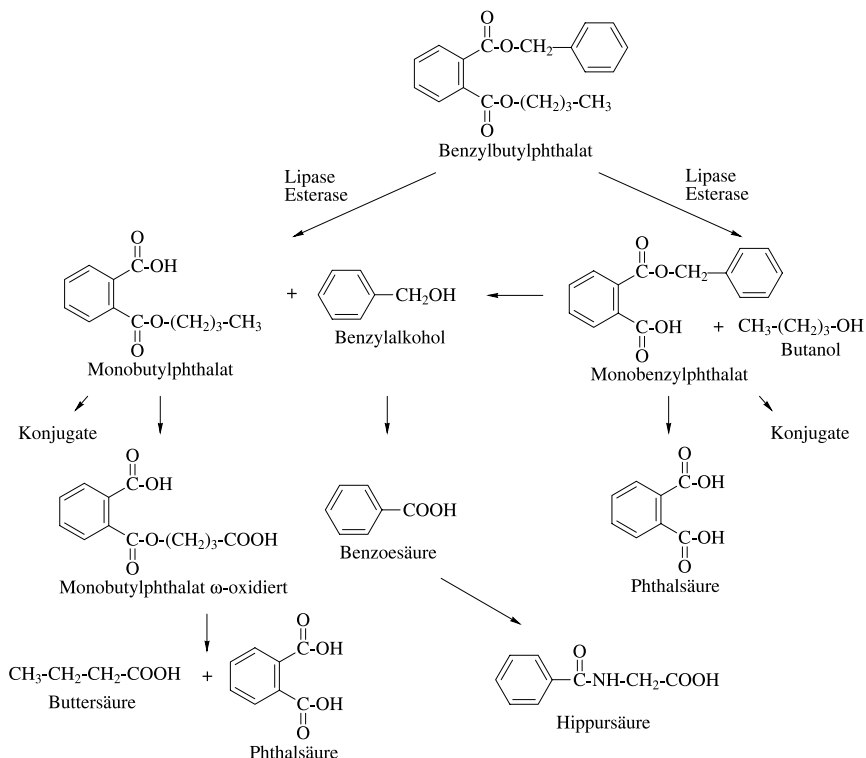
Bei adulten und bei nicht geschlechtsreifen Ratten beträgt das Verhältnis von MBuP zu MBeP im Urin 3:1. Beide Metaboliten wurden in der Galle nachgewiesen, so dass von einer Wiederaufnahme im Darm ausgegangen werden kann (enterohepatischer Kreislauf). Bei adulten Ratten war der Prozentsatz der Metaboliten MBuP und MBeP höher als in nicht geschlechtsreifen Tieren (EU 2007).

Im Gegensatz zur Ratte wird beim Menschen vorwiegend MBeP gebildet, sodass dieser Metabolit als Biomarker für die humane Exposition am besten geeignet ist (EU 2007; NICNAS 2015).

Entsprechend wurde in einer In-vitro-Studie gezeigt, dass Benzylbutylphthalat von Lebermikrosomen von Mensch und Hund überwiegend zu MBeP, gefolgt von MBuP, umgesetzt wird, während es sich bei Affen, Ratten und Mäusen genau anders herum verhält (NICNAS 2015).

Benzylbutylphthalat bildet ebenso wie Di-n-butylphthalat (siehe Begründung „Di-n-butylphthalat“ 2010) den Metaboliten MBuP.





**Abb. 1** Vorgeschlagener Metabolismus von Benzylbutylphthalat nach oraler Gabe an weibliche Wistar-Ratten (Cal EPA 2013).

## 4 Erfahrungen beim Menschen

### 4.1 Einmalige Exposition

Hierzu liegen keine Angaben vor.

### 4.2 Wiederholte Exposition

Männliche Beschäftigte (n = 54) in der PVC (Polyvinylchlorid)-Industrie mit einem Durchschnittsalter von 38 Jahren (21 – 64), die ein bis 21 Jahre (durchschnittlich acht Jahre) inhalativ gegen Phthalsäureester, vorwiegend DEHP, DIDP oder Benzylbutylphthalat exponiert waren, schieden, verglichen mit Kontrollpersonen (17 µmol/l), etwas höhere Konzentrationen (nicht signifikant) der Phthalsäureester-Metaboliten (18 bis 25 µmol/l) mit dem Urin aus. Bei Arbeitern, die im Jahr vor der Urinuntersuchung hoch exponiert waren, traten Veränderungen im sekretorischen Immun-

globulin A-Wert (k.w.A.) auf. Die Expositionskonzentrationen (2-Stunden-Wert) betrugen 0,02 bis 2 mg/m<sup>3</sup> an den verschiedenen Arbeitsplätzen (HPLC, „high performance liquid chromatography“; Nachweisgrenze 0,01 mg/m<sup>3</sup>). In einer klinischen Untersuchung der 54 männlichen Beschäftigten wurden weder Effekte auf die peripheren Nerven noch auf den Respirationstrakt beobachtet. Mit zunehmender Beschäftigungsdauer fand sich eine leichte Reduktion des Hämoglobin-Spiegels und eine Erhöhung des  $\alpha$ -1-Antitrypsin-Spiegels im Blut (Nielsen et al. 1985). Aufgrund der Mischexposition kann die Studie nicht zur Bewertung der inhalativen Toxizität von Benzylbutylphthalat herangezogen werden. Die beobachteten Effekte wurden bisher weder in Untersuchungen mit alleiniger Benzylbutylphthalat-Exposition, noch mit Einzelstoff-Expositionen der anderen Phthalatester untersucht oder beobachtet, so dass keine Rückschlüsse auf die verantwortliche Substanz gezogen werden können.

Der Gesundheitsstatus von 87 Frauen und 60 Männern, 75 % nicht über 40 Jahre alt, die gegen Weichmacher, vorwiegend Di-n-butylphthalat und höher alkylierte Phthalate sowie periodisch gegen Dioctylphthalat (DOC), Diisooctylphthalat (DIOP) und Benzylbutylphthalat exponiert waren, wurde in einer Untersuchung aus den 1970er Jahren erhoben. Die Beschäftigten waren 0,5 bis 5 Jahre (n = 54), 6 bis 10 Jahre (n = 28) oder 10 bis 19 Jahre (n = 65) exponiert. Die Luftkonzentration der Weichmacher (gemischte Phthalatester) betrug im Arbeitsbereich 1,7 bis 66 mg/m<sup>3</sup>. Die Beschäftigten wiesen eine Polyneuropathie auf, betroffene Personenzahl und Ausprägung stiegen mit der Expositionszeit (k.w. A). Eine Untersuchung zur sensorischen Funktion zeigte eine frühe Absenkung der Erregbarkeit von vestibulären und olfaktorischen Rezeptoren sowie verringerte kutane Sensitivität. Eine nichtexponierte Kontrollgruppe wurde nicht mitgeführt (oder untersucht) (Milkov et al. 1973). Da es sich um eine Mischexposition handelte und eine Benzylbutylphthalat-Exposition nur periodisch stattfand, während die Hauptexposition gegen Di-n-butylphthalat und höher alkylierte Phthalate erfolgte, ist die Studie nicht zur Bewertung der inhalativen Toxizität von Benzylbutylphthalat geeignet. Die beobachteten Effekte wurden bisher weder in Untersuchungen mit alleiniger Benzylbutylphthalat-Exposition, noch mit Einzelstoff-Expositionen der anderen Phthalatester untersucht oder beobachtet, so dass keine Rückschlüsse auf die verantwortliche Substanz gezogen werden können.

**Zusammengefasst** weisen die Studien am Menschen einige Mängel, wie fehlende Kontrollgruppen, eine zu geringe Anzahl exponierter Personen, das Fehlen einer adäquaten Dokumentation von Studiendurchführung und Ergebnissen, auf. Zudem handelt es sich um Mischexpositionen. Die beobachteten Effekte können nicht einzelnen Substanzen zugeordnet werden. Insgesamt lassen die Untersuchungen keine Aussage über die Ursache der hämatologischen Befunde und neurologischen Symptome zu.

### **Epidemiologische Studien zur Assoziation der Häufigkeit von Atemwegssymptomen bei Kindern und Erwachsenen mit der Exposition gegen Benzylbutylphthalat (und andere Phthalate)**

In einer schwedischen Querschnittsstudie an 10 851 Kindern konnte das Auftreten von Asthma, Rhinitis, Kurzatmigkeit oder Husten in den letzten zwölf Lebensmo-

naten in keinen Zusammenhang mit dem Vorhandensein eines PVC-Fußbodens gebracht werden. Adjustiert nach persönlichen, familiären Eigenschaften und Wohnsituation (Leben mit Tieren, Essgewohnheiten, Familiengröße, etc.) betrug das Odds Ratio (OR) 0,90 – 1,15. Die Kombination von (intermediär) erhöhter Raum-/Luftfeuchte und dem Vorhandensein von PVC-Böden war hingegen stärker mit Asthma (adjustierte OR: 1,48; 95 % Konfidenzintervall KI: 1,11 – 1,98) assoziiert (Bornehag et al. 2005).

Eine eingebettete Fall-Kontrollstudie, basierend auf einem Teil der Personen der zuvor beschriebenen Querschnittsstudie, wurde nach einem 1,5-jährigen Follow-up durchgeführt. Die 198 Fälle beinhalten die Personen mit persistierenden allergischen Atemwegssymptomen sowohl am Anfang als auch nach der Follow-up-Untersuchung. Die Kontrollgruppe bestand aus 202 Personen, die frei von diesen Symptomen waren. Alle Personen wurden einer medizinischen Untersuchung unterzogen, und eine diesbezüglich geschulte Person bewertete die Wohnungseigenschaften. Der Fallstatus wurde bezogen auf das Vorhandensein eines PVC-Fußbodens im Schlafraum (Alters-, Geschlechts-, Wohnsituations- und Tabakrauch-adjustiertes OR: 1,59; 95 % KI: 1,05 – 2,41). Die Staubkonzentrationen der sechs Phthalate Benzylbutylphthalat, Di-n-butylphthalat, DEHP, Diethylphthalat, Diisobutylphthalat und Diisononylphthalat wurden bestimmt. Das Asthma-Risiko korrelierte mit der Konzentration von DEHP. Die mittlere Konzentration des Benzylbutylphthalat im Staub war bei 79 Kindern mit Rhinitis und 115 Kindern mit Ekzem mit 0,18 im Vergleich zu 0,12 mg/g Staub bei 177 asymptomatischen Kindern jedoch nur wenig erhöht (Bornehag et al. 2004). Die Untersuchung ist mit diversen Problemen behaftet: Sie ist eine Querschnittsuntersuchung, die eine aktuelle Exposition mit einem (früheren) Krankheitsbeginn in Beziehung setzt. Die Fülle der in der Untersuchung verwendeten Modelle könnte zu einer vermehrten Anzahl von statistisch signifikanten Ergebnissen führen. Dies ist bei der Bewertung der Ergebnisse zu berücksichtigen. Genauere Angaben zur Exposition fehlen. Die Autoren selbst geben an, dass ein Bias aufgrund der Erfassung per Fragebogen nicht auszuschließen ist. In der vorliegenden Studie fehlt ein Biomonitoring, die innere Benzylbutylphthalat-Belastung der erkrankten bzw. gesunden Personen ist also nicht bekannt. Dies allerdings wäre nur hilfreich, falls es Hinweise gäbe, dass eine systemische und nicht lokale Belastung gegenüber Benzylbutylphthalat zu den Effekten auf die Atemwege (Asthma) führt. Zusammengefasst lässt sich ein kausaler Zusammenhang zwischen Asthma und Phthalat-Exposition aus dieser Studie nicht ableiten. In der eingebetteten Fall-Kontroll-Studie konnte bei der Analyse von Dosis-Wirkungsbeziehungen unter Berücksichtigung von weiteren Einflussfaktoren kein Zusammenhang zwischen Asthma und Phthalat-Exposition nachgewiesen werden.

In einer fünf Jahre später durchgeführten Follow-up-Untersuchung der anfangs ein bis drei Jahre alten Kinder fand sich keine Korrelation zwischen der Häufigkeit von Atemwegssymptomen mit einer erhöhten Raum-/Luftfeuchtigkeit, jedoch wiederum eine Assoziation mit dem Vorhandensein von PVC-Belägen in der Wohnung (Larsson et al. 2010).

In einer anderen Fall-Kontroll-Studie an bulgarischen Kindern wurde über eine Assoziation der DEHP-Konzentration, nicht aber der Benzylbutylphthalat-Konzentration, im Staub des Schlafraums mit dem Risiko für Kurzatmigkeit, Rhinitis und

Asthma berichtet. Es handelte sich um 102 Kinder im Alter von zwei bis sieben Jahren, die in den letzten zwölf Monaten Symptome von Kurzatmigkeit, Rhinitis oder Ekzemen aufwiesen, sowie 82 Kinder, die symptomfrei waren. Die Informationen über Symptome der Kurzatmigkeit wurden von den Eltern zur Verfügung gestellt. Die Staubproben wurden auf Benzylbutylphthalat, DEHP, Dimethylphthalat, Diethylphthalat, Di-n-butylphthalat und Di-n-octylphthalat untersucht. Es fanden sich keine erhöhten Benzylbutylphthalat-Konzentrationen in den Staubproben aus den Wohnungen der erkrankten Kinder im Vergleich zu den gesunden Kindern (Kolarik et al. 2008). Auch für diese Studie gelten die methodischen Problematiken wie oben zur Untersuchung von Bornehag et al. (2004) ausführlich beschrieben.

In einer US-amerikanischen Studie, dem National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), wurden die anamnestischen Befunde aus den Jahren 2005 bis 2006 und die Häufigkeit einer Sensibilisierung gegen mindestens eines von 19 getesteten ubiquitären Atemwegsallergenen in Relation zu den Konzentrationen von Phthalaten und deren Metaboliten im Urin von 2325 Personen ausgewertet. Hierbei wurde bei 1546 Erwachsenen auch das Risiko in Abhängigkeit von der Urinkonzentration des Hauptmetaboliten Monobenzylphthalat (MBpP) mit den Symptomen Giemen (OR: 1,78; 95 % KI: 1,22 – 2,6), Asthma (OR: 1,46; 95 % KI: 1,01 – 2,11), Heuschnupfen (OR: 1,68; 95 % KI: 1,09 – 2,59) und Rhinitis (OR: 1,24; 95 % KI: 1,01 – 1,52) bestimmt. Bei Kindern und Jugendlichen zwischen sechs und 17 Jahren (n = 779) war der Gehalt an MBpP im Urin nicht oder eher invers mit der Häufigkeit der genannten Symptome korreliert und nicht mit einem erhöhten OR für den Nachweis von spezifischem Immunglobulin E assoziiert (Hoppin et al. 2013). Eine Verzehnfachung des Urin-Gehalts an MBpP war in einer weiteren Auswertung der Daten von 274 oder 313 Kindern mittels dreier Modelle mit einem Anstieg des Stickstoffmonoxidgehalts in der Ausatemluft um etwa 6,8 bis 8,7 % assoziiert (Just et al. 2012 b).

In einer Querschnitts-/Fall-Kontroll-Studie wurden insgesamt 500 Vorschulkinder im Alter von drei bis fünf Jahren untersucht. Nach einer ärztlichen Untersuchung verblieben 440 für weitere Untersuchungen, von denen 269 als gesund und 171 einer Gruppe mit allergischen Krankheiten (Asthma, Rhinokonjunktivitis und atopische Dermatitis) zugeordnet werden konnten. Bestimmt wurden IgE-Spiegel, Allergene im Hausstaub, Phthalate (inklusive Benzylbutylphthalat), polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe und Nikotin im Hausstaub sowie Lüftungshäufigkeit. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass keine eindeutige Assoziation zwischen dem klinisch erfassten Erkrankungsstatus mit der Phthalat-Konzentration im Hausstaub oder den Konzentrationen der Phthalat-Metaboliten im Urin vorlag (Beko et al. 2015; Callesen et al. 2014 a, b).

In einer Untersuchung mit 101 südtaiwanesischen Kindern im Alter von drei bis neun Jahren fand sich für die Kinder mit allergischer Rhinitis oder mit Ekzem eine signifikant höhere potentielle Exposition gegen Benzylbutylphthalat im Hausstaub. Verglichen mit den nachgewiesenen Gehalten an DEHP (und Di-n-butylphthalat) waren die Mengen an Benzylbutylphthalat jedoch sehr gering (Hsu et al. 2012).

Ein verglichen mit 156 asymptomatischen nordamerikanischen Kindern leicht erhöhtes Risiko für Asthma (anamnestisch oder aktuell diagnostiziert) wurde auch für eine Gruppe von 154 untersuchten 5- bis 11-jährigen Kindern mit anamnestischen

Hinweisen auf Asthma bzw. mit bestehendem Asthma (94 der 154 Untersuchten) anhand der während der Schwangerschaft im Urin der 300 Mütter ermittelten Konzentration von MBpP im Verhältnis zu MBuP (Hintergrundbelastung) errechnet. Auch in dieser Untersuchung waren aber die Konzentrationen der beiden Metaboliten wesentlich geringer als die ermittelten Konzentrationen an Mono(2-ethyl-5-hydroxyhexyl)phthalat und vor allem Monoethylphthalat (Whyatt et al. 2014). Die Autoren ermittelten auch eine Assoziation von pränatalen Konzentrationen an MBpP im Urin der Mütter und der Häufigkeit von in den ersten beiden Lebensjahren auftretendem Ekzem (Just et al. 2012 a).

Eine Assoziation von pränatal im Urin der Mütter bestimmtem MBpP-Gehalt mit einem erhöhten Risiko für die Ausbildung von Asthmasymptomen im Alter von sieben Jahren wurde in einer Untersuchung mit 361 katalanischen Kindern errechnet. Eine entsprechende Assoziation bestand aber auch hinsichtlich der Konzentrationen an DEHP-Metaboliten (Gascon et al. 2015). Auch in dieser Untersuchung war die ermittelte mittlere Konzentration an MBpP im Vergleich zu denen der anderen untersuchten Phthalat-Metaboliten (sehr) gering.

In einer Untersuchung mit 623 norwegischen Kindern im Alter von zehn Jahren fand sich keine Assoziation für die MBpP-Konzentration im Urin mit einem erhöhten Asthma-Risiko (Bertelsen et al. 2013).

Bei Auswertung der Befunde von etwa jeweils 5000 bis 8000 Teilnehmern am bereits erwähnten NHANES (1999 bis 2006) wurden in einem multivariablen linearen Regressionsmodell positive Assoziationen hinsichtlich der Urin-Gehalte an MBpP und dem C-reaktiven Protein, der alkalischen Phosphatase und dem Ferritin sowie eine inverse Assoziation mit den Bilirubin-Werten errechnet (Ferguson et al. 2011, 2012).

**Zusammengefasst** zeigen epidemiologische Studien bei Kindern und Erwachsenen unterschiedliche Ergebnisse hinsichtlich des Risikos für Asthma, Asthma-ähnliche Symptome, Rhinitis oder Ekzem nach Exposition gegen Benzylbutylphthalat und andere Phthalate. Bei diesen Studien ist nicht auszuschließen, dass z. B. auch die sozio-ökonomische (Wohn-)Situation mitverantwortlich sein kann. Andere, möglicherweise ursächliche Substanzen wurden zumeist nicht analysiert. Die Benzylbutylphthalat-Konzentrationen in der Luft wurden zudem nicht vor dem Auftreten der Symptomatik ermittelt, so dass eine Korrelation zwischen Exposition und Befunde nicht möglich ist. Die Studien geben keinen Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen der inhalativen Benzylbutylphthalat-Exposition und dem Auftreten von allergischen Atemwegserkrankungen. Da sie methodisch nicht dazu geeignet sind, die Kausalität zu prüfen und da keine ausreichende Quantifizierung der Exposition vorliegt, ist die Aussagekraft der Studien gering. Somit sind die Untersuchungen nicht belastbar, um sie zur Bewertung heranzuziehen. Daher ist die Frage, ob die Zunahme von allergischen Atemwegserkrankungen, insbesondere Asthma, auch durch Phthalate wie Benzylbutylphthalat im Hausstaub gefördert wird, mit den Ergebnissen aus diesen Studien nicht zu beantworten.

### **4.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute**

In einem Repeated Insult Patch Test (RIPT) an 200 Probanden, denen unverdünntes Benzylbutylphthalat 24 Stunden lang, dreimal pro Woche, fünf Wochen lang (k. A. ob okklusiv oder offen) auf die Haut gegeben wurde, zeigten sich keine primären Reizwirkungen an der Haut (EU 2007).

### **4.4 Allergene Wirkung**

In einem fünfwöchigen RIPT mit dreimal pro Woche durchgeführter 24-stündiger okklusiver Applikation von unverdünntem Benzylbutylphthalat wurde bei 200 Freiwilligen keine Sensibilisierung induziert. Bei der 14 Tage nach der letzten Induktionsbehandlung vorgenommenen Auslösebehandlung traten keine als irritativ oder als allergisch gewerteten Reaktionen auf die unverdünnte Substanz auf (EU 2007).

In einer älteren Untersuchung erhielten 15 – 30 Freiwillige (k. w. A.) eine einmalige 48-stündige okklusive Applikation einer 10%igen Zubereitung von Benzylbutylphthalat (k. w. A.). Angaben zu irritativen Reaktionen bei der Induktionsbehandlung fehlen. Bei der 14 Tage später durchgeführten erneuten Applikation traten bei 12 % der Probanden gering ausgeprägte irritative Reaktionen, aber keine als allergisch gewerteten Reaktionen auf (Mallette und von Haam 1952). Aufgrund der unzureichenden Beschreibung der Ergebnisse wird die Untersuchung nicht zur Bewertung herangezogen.

### **4.5 Reproduktionstoxizität**

Im EU Risk Assessment Report werden zwei Studien berichtet (EU 2007).

In einer Studie ergab sich eine Assoziation zwischen der maternalen Exposition gegen Benzylbutylphthalat sowie zu anderen Phthalaten und dem anogenitalen Abstand bei Jungen. Die maternale Belastung wurde anhand der Konzentrationen verschiedener Phthalate im Urin bei den Müttern vor der Geburt bestimmt. Für MBEP, das die Exposition gegen Benzylbutylphthalat widerspiegelt, lag das OR für einen kürzeren anogenitalen Index (AGI) bei 3,8. Der AGI wurde aus dem anogenitalen Abstand unter Berücksichtigung des Körpergewichts und des Alters ermittelt. Für andere Monoester-Phthalate ergaben sich für den gleichen Endpunkt folgende OR: 10,2 für MBuP (Exposition gegen Di-butylphthalat), 4,7 für MEP (Monoethylphthalat, Exposition gegen Diethylphthalat) und 9,1 für MiNP (Mono-isononylphthalat, Exposition gegen Diisononylphthalat) (alle p-Werte < 0,05) (EU 2007). Von der US-amerikanischen Consumer Product Safety Commission wurde zur Studie kritisch angemerkt, dass es keinen Bereich eines „normalen“ anogenitalen Abstands oder anogenitalen Index gibt. Die angewandten statistischen Methoden und Signifikanzen konnten von mehreren Autoren nicht nachvollzogen werden (US CPSC 2010).

In der anderen Studie wurde keine Assoziation zwischen den Konzentrationen der Monoester (MEP, MMP: Monomethylphthalat, MBuP, MBEP, MINP, MEHP: Monoethylhexylphthalat) in der Muttermilch und Kryptorchismus bei neugeborenen Jungen festgestellt. Es ergab sich jedoch eine signifikante Assoziation zwischen der

Konzentration verschiedener Phthalate (MEP, MBuP, MMP, MINP) in der Muttermilch und dem postnatalen Anstieg verschiedener Hormone (SHBG: Sex-Hormone Bindung Globuline, LH: Luteinisierendes Hormon, Testosteron, Inhibin B) bei den neugeborenen Jungen. Für MBuP war die Tendenz ähnlich, jedoch nicht statistisch signifikant. Für beide Studien wird die kleine Gruppengröße von nur 85 bzw. 130 untersuchten Jungen kritisch angemerkt (EU 2007).

Von 33 jungen und gesunden dänischen Männern wurden während einer dreimonatigen Beobachtungszeit drei 23-Stunden-Urin-Proben gesammelt und die Metaboliten von Phthalaten analysiert. Basierend auf der Ausscheidung der Metaboliten wurden die tägliche Aufnahme der Summe aus Di-n-butylphthalat, Di-iso-butylphthalat, DEHP, Di-iso-nonylphthalat und Benzylbutylphthalat geschätzt. Mittels Gefährdungskoeffizienten für antiandrogene Wirkungen der einzelnen Phthalate, d. h. dem Verhältnis zwischen der täglichen Aufnahme und dem akzeptablen Expositionsspiegel aus Daten der EFSA (European Food and Drug Administration), wurde ein Gefährdungsindex für jeden einzelnen Mann als Summe der Gefährdungskoeffizienten für jedes einzelne Phthalat errechnet. Die medianen Gefährdungsindices lagen mit 0,11 bis 0,17 alle niedriger als 1, d. h. unter einer „akzeptablen“ kumulativen Schwelle. Zwei der 33 Männer wiesen Gefährdungsindices über 1,0 in einer ihrer drei Urinproben auf, was anzeigte, dass die kombinierte Exposition von Phthalaten einen nicht mehr als sicher zu erachtenden Spiegel erreichte (Kranich et al. 2014). Eine Abschätzung für Benzylbutylphthalat basierend auf den gemessenen Metaboliten MBuP und MBuP oder Befragungen sowie Untersuchungen der Probanden wurden nicht durchgeführt.

Aus den analytischen Konzentrationen von Benzylbutylphthalat in Wasser, das in PET (Polyethylenterephthalat)-Flaschen abgefüllt war, wurde eine tägliche Aufnahme von 0,0021 µg Benzylbutylphthalat/kg KG errechnet. Die Temperatur des Wassers betrug 40 °C, da Benzylbutylphthalat bei Raumtemperatur nicht nachweisbar war (Nachweisgrenze: 0,01 bis 0,025 µg/l für die gemessenen Phthalate). Ähnlich wie in der vorhergehenden Studie wurden Gefährdungsindices für antiandrogene Wirkungen errechnet, wobei diese kleiner als 0,004 waren. Die Autoren halten damit schädliche Effekte von aus PET-Flaschen ausgetretenem Benzylbutylphthalat auf Schwangere und Stillende als sehr unwahrscheinlich (Jeddi et al. 2016). Auch in dieser Studie wurde nur eine Angabe zu den verschiedenen Phthalaten zusammen betrachtet. Daher kann kein Rückschluss auf Benzylbutylphthalat gezogen werden. Zudem wurden keine weiteren Untersuchungen von Schwangeren oder Stillenden vorgenommen.

### 4.6 Genotoxizität

Hierzu liegen keine Angaben vor.

### 4.7 Kanzerogenität

Hierzu liegen keine Angaben vor.

## 5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

### 5.1 Akute Toxizität

#### 5.1.1 Inhalative Aufnahme

Für vier männliche Ratten war eine sechsstündige Exposition gegen eine mit Benzylbutylphthalat-Dampf gesättigte Atmosphäre (k. w. A.) nicht letal. Der Nachbeobachtungszeitraum betrug drei Tage (NICNAS 2015).

#### 5.1.2 Orale Aufnahme

Die oralen LD<sub>50</sub>-Werte von Benzylbutylphthalat liegen bei Ratten zwischen 2330 und 20 400 mg/kg KG und betragen bei weiblichen und männlichen Mäusen 4170 bzw. 6160 mg/kg KG (siehe Tabelle 1).

#### 5.1.3 Dermale Aufnahme

Die dermale LD<sub>50</sub> bei Kaninchen ist größer als 10 000 mg/kg KG, die bei Ratten beträgt 6700 mg/kg KG (siehe Tabelle 1).

#### 5.1.4 Intraperitoneale Aufnahme

Für Ratten waren intraperitoneale Benzylbutylphthalat-Dosierungen von größer als 1800 mg/kg KG letal. In zwei Studien an Mäusen wurden LD<sub>50</sub>-Werte von 3160 mg/kg bzw. zwischen 4000 und 5000 mg/kg KG ermittelt (siehe Tabelle 1).

### 5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

Die Studien zur Toxizität nach wiederholter Exposition sind von verschiedenen internationalen Gremien bewertet und auch die Schlüsselstudien herausgefiltert worden (ECHA 2015; EU 2007; NICNAS 2008, 2015).

Im Folgenden sind daher ausschließlich die bewertungsrelevanten Untersuchungen dargestellt.

#### 5.2.1 Inhalative Aufnahme

Es liegen zwei 4-Wochen- und eine 13-Wochen-Inhalationsstudie an Sprague-Dawley-Ratten vor, die mit Aerosol/Dampf-Gemischen durchgeführt worden sind, wobei der prozentuale Anteil des Dampfs nicht angegeben ist. Die Studien sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Aus dem Dampfdruck von Benzylbutylphthalat lässt sich eine Dampfsättigungskonzentration von 0,14 mg/m<sup>3</sup> berechnen. In den Studien war der Dampf-Anteil damit vernachlässigbar.

In einer vierwöchigen Ganzkörper-Inhalationsstudie nach GLP-Richtlinien mit Benzylbutylphthalat als Aerosol/Dampf-Gemisch wurden jeweils 20 männliche und



## 1210 MAK Value Documentations

**Tab. 1** Untersuchungen zur akuten Toxizität von Benzylbutylphthalat

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Dosis (mg/kg KG)	Endpunkt	Literatur
oral			
Ratte, Sprague-Dawley je 2–3 ♂, ♀	12 600, 15 300, 20 000 u. 25 100	LD <sub>50</sub> : 20 400 mg/kg KG	Hammond et al. 1987; EU 2007
Ratte, 16–18, k. w. A.		LD <sub>Lo</sub> : > 4000 mg/kg KG	EU 2007
Ratte, F344, k. w. A.		LD <sub>50</sub> : 2330 mg/kg KG	NTP 1982
Maus, B6C3F1, ♂, ♀, k. w. A.		LD <sub>50</sub> : ♂: 6160 mg/kg KG LD <sub>50</sub> : ♀: 4170 mg/kg KG	NTP 1982
Dermal			
Ratte, k. w. A.	k. w. A.	LD <sub>50</sub> : 6700 mg/kg KG	EU 2007
Kaninchen, Neuseeländer, 1–2, k. w. A.	3980, 6310, 10 000	LD <sub>50</sub> : > 10 000 mg/kg KG	Hammond et al. 1987
Intraperitoneal			
Ratte, 16–18, k. w. A.		LD <sub>Lo</sub> : >1800 mg/kg KG	EU 2007
Maus, AKR/JL, 5, k. w. A.		4000 mg/kg KG < LD <sub>50</sub> < 5000 mg/kg KG	EU 2007
Maus, Swiss Webster, k. w. A.	500–16 000	LD <sub>50</sub> : 3160 mg/kg KG	EU 2007

20 weibliche Sprague-Dawley-Ratten sechs Stunden pro Tag, an fünf Tagen pro Woche gegen 0, 360, 1000 oder 2100 mg/m<sup>3</sup> exponiert. Die Partikelgrößen betrugen etwa: 15 % 4,7–9 µm, 70 % 1,1–3,3 µm, 15 % < 0,4–0,7 µm. In der hohen Konzentrationsgruppe traten Mortalität (♂: 3/20; ♀: 4/20), ein statistisch signifikanter Abfall der Körpergewichtszunahme (♂: 33 %; ♀: 13 %), sowie bei den männlichen Tieren Atrophien der Milz und der Reproduktionsorgane auf. Die NOAEC dieser Untersuchung betrug 1000 mg/m<sup>3</sup> (Monsanto Co 1981). Aufgrund fehlender Organgewichtsbestimmung und Histopathologie kann die Studie nur bedingt zur Bewertung herangezogen werden.

**Tab. 2** Wirkung von Benzylbutylphthalat nach wiederholter inhalativer Exposition

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Ratte,</b> Sprague Dawley, je 20 ♂, ♀	<b>28 Tage,</b> 0, 360, 1000, 2100 mg/m <sup>3</sup> , Dampf + Aerosol (70 % 1,1–3,3 µm), 6 h/d, 5 d/w, Ganzkörper	<b>1000 mg/m<sup>3</sup>: NOAEC;</b> <b>2100 mg/m<sup>3</sup>: ♂/♀:</b> Mortalität, KG ↓, ♂: Atrophie von Milz u. Hoden; keine Organgewichtsbestimmungen, keine Histopathologie	Monsanto Co 1981
<b>Ratte,</b> Sprague Dawley, je 5 ♂, ♀	<b>28 Tage,</b> 0, 49, 144, 526 mg/m <sup>3</sup> , Dampf + Aerosol (k. w. A.), 6 h/d, 5 d/w, Ganzkörper	<b>144 mg/m<sup>3</sup>: NOAEC;</b> <b>526 mg/m<sup>3</sup>: ♂/♀:</b> KG-Zunahme (17–19 %) ↓, keine Veränderungen der klinischen Parameter u. Organgewichte (Gehirn, Herz, Leber, Niere, Gonaden, Lunge, Milz), keine histopathologischen Auffälligkeiten; k. A. welche Organe histopathologisch untersucht wurden	Hammond et al. 1987
<b>Ratte,</b> Sprague Dawley, je 25 ♂, ♀	<b>13 Wochen,</b> 0, 51, 218, 789 mg/m <sup>3</sup> , Dampf + Aerosol (mehr als 90 % < 10 µm, 80 % = 1,1–4,7 µm, GSD 1,9), 6 h/d, 5 d/w, Ganzkörper	<b>218 mg/m<sup>3</sup>: NOAEC;</b> <b>789 mg/m<sup>3</sup>: ♂/♀:</b> abs. (24/11 % bei ♂/♀) u. rel. (21/12 %) Lebergewicht ↑, abs. (18/13 % bei ♂/♀) u. rel. (15/14 %) Nierengewicht ↑, ♂: Serum Glucose konzentrationsabhängig ↓ (102, 94, 92, 76 mg/dl bei 0, 51, 218 bzw. 789 mg/m <sup>3</sup> ; 9–26 %); keine substanzbedingten makro- od. mikroskopischen Befunde; keine histopathologische Untersuchung des Larynx, nur 1 Schnittebene in der Nase untersucht	Monsanto Co 1982

GSD: geometrische Standardabweichung

In einer weiteren vierwöchigen Ganzkörper-Inhalationsstudie wurden Gruppen von jeweils fünf männlichen bzw. weiblichen Sprague-Dawley-Ratten gegen ein Benzylbutylphthalat-Aerosol/Dampf-Gemisch in einer 500-Liter-Expositionskammer sechs Stunden pro Tag, an fünf Tagen pro Woche exponiert. Die analytischen Expositionskonzentrationen betrugen 0, 49, 144 und 526 mg/m<sup>3</sup>. In der hohen Konzentrationsgruppe war bei beiden Geschlechtern die Körpergewichtszunahme verglichen mit den Kontrolltieren um 17–19 % reduziert. Es traten weder Veränderungen der klinischen Parameter oder der Organgewichte noch histopathologische Auffälligkeiten auf. Die NOAEC dieser Untersuchung betrug 144 mg/m<sup>3</sup> (Hammond et al. 1987). Welche Organe histopathologisch untersucht wurden, ist in der Studie nicht aufgeführt, so dass auch diese Studie nur bedingt zur Bewertung herangezogen werden kann, wobei die Ergebnisse zu der im Folgenden beschriebenen 13-Wochen-Studie passen.

In der 13-Wochen-Inhalationsstudie wurde Benzylbutylphthalat ebenfalls als Aerosol/Dampf-Gemisch eingesetzt. Es wurden jeweils 25 männliche und weibliche Sprague-Dawley-Ratten pro Konzentrationsgruppe in einer 10 000-Liter-Expositionskammer sechs Stunden pro Tag, fünf Tage pro Woche exponiert. Die analytischen Expositionskonzentrationen betrugen 0, 51, 218 bzw. 789 mg/m<sup>3</sup> (mehr als 90 % < 10 µm, 80 % 1,1–4,7 µm, geometrische Standardabweichung 1,9). Die Körpergewichtszunahme im Vergleich zur Kontrolle zeigte keine Auffälligkeiten. Bei 789 mg/m<sup>3</sup> waren bei männlichen und weiblichen Tieren das absolute und relative Nierengewicht sowie das absolute und relative Lebergewicht erhöht. In der hohen Konzentrationsgruppe wurde zudem ein deutlicher Abfall des Serum-Glucose-Wertes bei den männlichen Tieren beobachtet. Es traten keine substanzbedingten makro- oder mikroskopischen Befunde auf. Die NOAEC dieser Untersuchung betrug 218 mg/m<sup>3</sup> (Monsanto Co 1982). Eine histopathologische Untersuchung des Larynx fand nicht statt, von der Nase wurde nur eine Schnittebene angefertigt, im Gegensatz zu vier Schnittebenen nach heutigen Kriterien. Diese Schnittebene entspricht etwa der Schnittebene III heutiger Kriterien. Zur Methode der Studie wird beschrieben, dass seromuköse Drüsen erfasst worden sind, was vermutlich den Becherzellen entspricht. Lunge und Trachea wurden histopathologisch untersucht, Angaben über die Anzahl der Schnitte oder Schnittführung liegen nicht vor.

**Fazit:** Die für die Bewertung relevante Inhalationsstudie ist die 13-Wochen-Studie an Ratten, da in dieser, bis auf eine Untersuchung des Larynx, auch eine vollständige Histopathologie durchgeführt wurde. Die NOAEC dieser Untersuchung beträgt 218 mg/m<sup>3</sup>. Ab 789 mg/m<sup>3</sup> treten ein Anstieg der absoluten und relativen Leber- und Nierengewichte auf, bei männlichen Tieren ein Abfall des Serum-Glucose-Spiegels. Die erhöhten Lebergewichte sind auf die Peroxisomenproliferation zurückzuführen und werden als nicht humanrelevant angesehen (siehe Abschnitt 2). Die 28-Tage-Studie von Hammond et al. (1987), in der die Angabe fehlt, welche Organe histopathologisch untersucht wurden, widerspricht den Ergebnissen der 13-Wochen-Studie nicht. Sie resultiert in einer NOAEC von 144 mg/m<sup>3</sup>, ab 526 mg/m<sup>3</sup> wird ein reduziertes Körpergewicht beschrieben. Organgewichte sind bei dieser Konzentration noch nicht verändert. Eine Zunahme der Effekte an den Nieren mit der Zeit ist nicht

gezeigt, aber auch nicht auszuschließen, da die höchste getestete Konzentration in der 28-Tage-Studie 526 mg/m<sup>3</sup> ist und Niereneffekte in der 13-Wochen-Studie bei 789 mg/m<sup>3</sup> zu beobachten sind.

Die NOAEC von 218 mg/m<sup>3</sup> kann als Ausgangspunkt für die Ableitung eines MAK-Wertes angesetzt werden, wobei zu beachten ist, dass zum einen der Larynx in der 13-Wochen-Studie nicht untersucht, aber Zielorgan von Di-n-butylphthalat ist (Begründung „Di-n-butylphthalat“ 2010 und Nachtrag „Di-n-butylphthalat“ 2015). Vor dem Hintergrund, dass die bei Di-n-butylphthalat beobachteten plattenepithelartigen Metaplasien am Larynx als adaptiv bewertet werden, ist die fehlende Untersuchung des Larynx als unproblematisch zu sehen. Zum anderen ist in der 13-Wochen-Studie mit Benzylbutylphthalat nur eine Schnittebene der Nase untersucht worden, die etwa der heutigen Schnittebene III entspricht. Die Anzahl der Schnitte in der Lunge ist nicht dokumentiert. Auffällige Befunde wie eine Becherzellhyperplasie, die mit Di-n-butylphthalat beobachtet wird, oder Veränderungen in der Lunge, wie sie mit Di-n-butylphthalat (Begründung „Di-n-butylphthalat“ 2010 und Nachtrag „Di-n-butylphthalat“ 2015), DEHP (Begründung „Di(2-ethylhexyl)phthalat“ 2002; Nachtrag „Di(2-ethylhexyl)phthalat“ 2015), DIDP (Begründung „Diisodecylphthalat, Isomerengemisch“ 2011) und DPHP (Begründung „Di(2-propylheptyl)phthalat“ 2015) auftreten, sind aber von den Pathologen auch in den 1980er Jahren schon dokumentiert worden, so dass die Kommission die Studie als belastbar ansieht. Zur Methode der Studie wird beschrieben, dass seromuköse Drüsen erfasst worden sind, was vermutlich den Becherzellen entspricht. Die Studie ist sehr gut dokumentiert und zeigt bei geringen methodischen Unsicherheiten bis in hohe Konzentrationen keine Befunde am Atemtrakt. Zusammengefasst kann daher die Studie zur Ableitung eines MAK-Wertes herangezogen werden.

## **5.2.2 Orale Aufnahme**

In den Zusammenstellungen EU (2007) und NICNAS (2015) sind die Untersuchungen zur wiederholten oralen Aufnahme von Benzylbutylphthalat ausführlich dargestellt. Daher werden im Folgenden nur die für die Ableitung eines MAK-Wertes wesentlichen Studien im Einzelnen beschrieben (Tabelle 3).

### **Peroxisomenproliferation**

In einer 21-Tage-Fütterungsstudie mit fünf F344-Ratten pro Geschlecht und Dosisgruppe wurde der Effekt von Benzylbutylphthalat in Konzentrationen von 0; 0,6; 1,2 oder 2,5 % im Futter (ca. 720, 1440 bzw. 3000 mg/kg KG und Tag, Umrechnungsfaktor 0,12 für subakute Studien nach EFSA 2012) auf Leber und Leberfette untersucht. Bei allen behandelten Tieren waren das absolute und das relative Lebergewicht erhöht, bei der höchsten Dosierung verursachte Benzylbutylphthalat eine starke testikuläre Atrophie, sowie ein signifikant reduziertes Hodengewicht. Die Cyanid-insensitive Palmitoyl-CoA-Oxidase-Aktivität war dosisabhängig erhöht; ebenso die Laurinsäure-11- und -12-Hydroxylierung. Eine elektronenmikroskopische Untersuchung von jeweils zwei Tieren pro Geschlecht der hohen Dosisgruppe zeigte einen mäßigen Anstieg der Peroxisomenzahl und -größe in der Leber. Der LOAEL betrug somit 720 mg/kg KG und Tag (EU 2007).

**Tab. 3** Wirkung von Benzylbutylphthalat nach wiederholter oraler Gabe

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Ratte,</b> Wistar, je 10 ♂, ♀	<b>90 Tage,</b> 0, 2500 bis 12 000 mg/kg Futter (♂: 0, 151, 381, 960 mg/kg KG u. Tag, ♀: 0, 171, 422, 1069 mg/kg KG u. Tag)	<b>151/171 mg/kg KG: NOAEL</b> ♀: rel. Caecumgew. ↑ (12, 19, 27 % bei 171, 422, 1069 mg/kg KG); <b>ab 381/422 mg/kg KG:</b> ♂/♀: rel. Nierengewicht ↑ (8/8 %, 13/19 % bei 381/422, 960/1069 mg/kg KG), ♂: Leber: rote Foci ↑, Pankreas: Vakuolisierungen u. Vergrößerung endokriner Zellen, Kongestionen u. Infiltrationen von Entzündungszellen, teils mit leichter Fibrose, pyknotische Nuklei, Azinus-Atrophie; <b>bei 960/1069 mg/kg KG:</b> ♂/♀: KG-Zunahme ↓ (5/7 %) ohne reduzierte Futteraufnahme, rel. Lebergewicht ↑ (28/21 %), ♂: Urin-pH-Wert ↓, leichte Anämie, Leber: Foci mit zellulärer Nekrose	Hammond et al. 1987
<b>Ratte,</b> Sprague Dawley, je 10 ♂, ♀	<b>90 Tage,</b> 0, 2500 bis 20 000 mg/kg Futter (0, 188, 375, 750, 1125, 1500 mg/kg KG u. Tag)	<b>375 mg/kg KG: NOAEL;</b> <b>ab 750 mg/kg KG:</b> ♂: rel. Nierengewicht ↑ (6, 7, 11 % bei 750, 1125, 1500 mg/kg KG), ♀: rel. Lebergewicht ↑ (16, 25, 31 % bei 750, 1125, 1500 mg/kg KG); <b>ab 1125 mg/kg KG:</b> ♂: KG-Zunahme (10 %), Futteraufnahme ↓, rel. Lebergewicht ↑ (19 %); <b>bei 1500 mg/kg KG:</b> ♂: rel. Lebergewicht ↑ (29 %), ♀: KG-Zunahme ↓ (10 %), Futteraufnahme ↓; keine substanzbedingten histopathologischen Befunde	Hammond et al. 1987
<b>Ratte,</b> F344, je 10 ♂, ♀	<b>90 Tage,</b> 0, 1600 bis 25 000 mg/kg Futter (0, 232, 473, 938, 1875 mg/kg KG u. Tag)	<b>938 mg/kg KG: NOAEL;</b> <b>bei 1875 mg/kg KG:</b> ♂: KG-Zunahme ↓ (28 %), Hodendegeneration (k. w. A.); Organgewichte wurden nicht angegeben	Hammond et al. 1987; NTP 1982

Tab. 3 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Ratte,</b> F344, 15 ♂	<b>26 Wochen,</b> 0, 300, 900, 2800, 8300, 25 000 mg/kg Futter (0, 30, 60, 180, 550, k. A. für höchste Dosis, ca. 550 × 3 = 1650 mg/kg KG u. Tag)	<b>180 mg/kg KG: NOAEL;</b> <b>ab 550 mg/kg KG:</b> MCH ↑, rel. Lebergewicht ↑, ♂: rel. Nierengewicht ↑ (8 u. 18 % bei 550 bzw. 1650 mg/kg KG); <b>bei 1650 mg/kg KG:</b> ♂: KG u. KG-Zunahme ↓, Futteraufnahme ↓, makrozytäre Anämie, abs. Gewichte von Nebenhoden, Nebenhodenschwanz, Hoden ↓, Spermien- konzentration ↓, Atrophie der Samenkanälchen, Degenerationen der Hoden u. Nebenhoden	NTP 1997 a
<b>Ratte,</b> F344, je 50 ♂, ♀	<b>2 Jahre,</b> 0, 6000, 12 000 mg/kg Futter (ca. 0, 300, 600 mg/kg KG u. Tag <sup>4)</sup> ) Zwischensektion nach 28 Wochen	<b>kein NOAEL;</b> <b>300 mg/kg KG: LOAEL;</b> <b>ab 300 mg/kg KG:</b> ♂: ab 14. Woche: Mortalität (innere Blutungen ohne histopathologisches Korrelat) ↑, Versuch mit verbliebenen Tieren nach 29–30 Wochen beendet, ♀: KG-Zunahme ↓, Futteraufnahme ↓ (70–80 %), neoplastische Befunde siehe Abschnitt 5.7.2	NTP 1982

Tab. 3 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Ratte,</b> F344/N, je 60 ♂, ♀	<b>2 Jahre,</b> ♂: 0, 3000, 6000, 12 000 mg/kg Futter (0, 120, 240, 500 mg/kg KG u. Tag), ♀: 0, 6000, 12 000, 24 000 mg/kg Futter (0, 300, 600, 1200 mg/kg KG u. Tag), Zwischensektion nach 6 u. 15 Monaten	<b>120 mg/kg KG: LOAEL;</b> <b>ab 120 mg/kg KG:</b> ♂: rel. Nierengewicht ↑ (9, 10, 16 % bei 120, 240, 500 mg/kg KG nach 15 Mo, keine Organgewichtsbestimmung nach 24 Mo), ♀: keine weiblichen Tiere bei dieser Dosis untersucht; <b>ab 240/300 mg/kg KG:</b> ♂: fokale Hyperplasien der Azinuszellen leicht erhöht, signifikant erst in nächster Dosis, ♀: <b>LOAEL</b> ; rel. Nierengewicht ↑ (8, 7, 21 % bei 300, 600, 1200 mg/kg KG nach 15 Mo – keine Organgewichtsbestimmung nach 24 Mo), Nephropathie ↑ (34/50, 47/50, 43/50, 45/50 bei 0, 300, 600, 1200 mg/kg KG), Hyperplasie des Übergangsepithels ↑ (0/50, 3/50, 7/50, 4/50), Mineralisierung der Niere ↓ (43/50, 34/50, 37/50, 35/50); <b>ab 500/600 mg/kg KG:</b> ♂: KG ↓, rel. Nierengewicht ↑, Pigmentierung der renalen Tubuli ↑ (nach 15 u. 24 Mo), neoplastische Befunde siehe Abschnitt 5.7.2, ♀: abs. Nierengewicht ↑ (nach 15 Mo); <b>bei 1200 mg/kg KG:</b> ♀: KG ↓, rel. Nierengewicht ↑ (nach 15 Mo), Hämatokrit ↓ (nach 15 Mo), Triiodthyronin ↓ (ab 6 Mo), Pigmentierung der renalen Tubuli ↑ (nach 15 u. 24 Mo), Akanthose, Hyperkeratose der Haut, neoplastische Befunde siehe Abschnitt 5.7.2, ♂: keine männlichen Tiere bei dieser Dosis untersucht	NTP 1997 a

Tab. 3 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Maus,</b> B6C3F1, je 10 ♂, ♀	<b>90 Tage,</b> 0, 1600 bis 25 000 mg/kg Futter (0, 240, 464, 946, 1875, 3750 mg/kg KG u. Tag)	<b>kein NOAEL für ♂;</b> <b>ab 240 mg/kg KG:</b> ♂: LOAEL: KG-Zunahme ↓ (14, 22, 23, 25, 35 % bei 240, 464, 946, 1875, 3750 mg/kg KG), k. A. zur Futteraufnahme; <b>946 mg/kg KG: ♀: NOAEL;</b> <b>ab 1875 mg/kg KG:</b> ♀: KG-Zunahme ↓ (22, 19 % bei 1875, 3750 mg/kg KG); keine weiteren Befunde	Hammond et al. 1987; NTP 1982
<b>Maus,</b> B6C3F1, je 50 ♂, ♀	<b>2 Jahre,</b> 0, 6000, 12 000 mg/kg Futter (ca. 0, 900, 1800 mg/kg KG u. Tag <sup>2)</sup> )	<b>ab 900 mg/kg KG:</b> ♂/♀: KG ↓; keine weiteren Befunde; Organgewichte wurden nicht angegeben	NTP 1982
<b>Hund,</b> Beagle, je 3 ♂, ♀	<b>90 Tage,</b> 0, 10 000 bis 50 000 mg/kg Futter (♂: 0, 400, 1000, 1875 mg/kg KG u. Tag, ♀: 0, 700, 1270, 1973 mg/kg KG u. Tag) aufgrund von Palatabilitäts-Problemen Substanzgabe in Kapsel ab 39. Studientag	<b>kein NOAEL für ♂; 400 mg/kg KG:</b> ♂: KG-Zunahme ↓ (60 %); <b>ab 1000/1270 mg/kg KG:</b> ♂: KG-Zunahme ↓ (♂: 260 %; ♀: 130–266 %); keine weiteren Befunde	Hammond et al. 1987

<sup>1)</sup> Umrechnungsfaktor 0,05 (chronisch) nach EFSA (2012)

<sup>2)</sup> Umrechnungsfaktor 0,15 (chronisch) nach EFSA (2012)

MCH: mittlerer korpuskulärer Hämoglobingehalt



Jeweils fünf männliche F344-Ratten pro Dosisgruppe erhielten 28 Tage lang 0; 0,01; 0,05; 0,1; 0,5 oder 1,0 % Benzylbutylphthalat im Futter (ca. 12, 60, 120, 600 bzw. 1200 mg/kg KG und Tag, Umrechnungsfaktor 0,12 für subakute Studien nach EFSA 2012). Es wurde eine Positivkontrollgruppe mit 900 mg DEHP/kg KG und Tag mitgeführt. Es traten keine histopathologischen Veränderungen nach Gabe von Benzylbutylphthalat auf. Veränderungen des Körper- oder Hodengewichtes wurden nicht beobachtet, jedoch waren das absolute und relative Lebergewicht bei 900 mg Benzylbutylphthalat oder DEHP/kg KG und Tag statistisch signifikant erhöht. Ebenfalls in der höchsten Dosisgruppe war bei beiden Phthalaten die hepatische Palmitoyl-CoA-Oxidase-Aktivität statistisch signifikant erhöht. Ein Anstieg der hepatischen Eosinophilen trat nur bei DEHP auf. Der NOEL dieser Untersuchung betrug 600 mg Benzylbutylphthalat/kg KG und Tag (EU 2007).

Weiblichen F344-Ratten wurde bis zu zwölf Monate lang Futter mit 0; 0,6; 1,2 oder 2,4 % Benzylbutylphthalat verabreicht. Anzeichen für eine Peroxisomenproliferation wurden schon nach einem Monat in Form angestiegener Aktivitäten der Carnitin-Acetyltransferase ab der niedrigsten Dosis (720 mg/kg KG und Tag, Umrechnungsfaktor 0,12 für subakute Studien nach EFSA 2012) und eine erhöhte Palmitoyl-CoA-Oxidase-Aktivität ab 1440 mg/kg KG und Tag beobachtet. Eine Zellproliferation in der Leber konnte weder nach einem, noch nach drei oder zwölf Monaten nachgewiesen werden. Der LOAEL dieser Untersuchung betrug somit 720 mg/kg KG und Tag (EU 2007).

### Zusammenfassung

Benzylbutylphthalat induziert Peroxisomenproliferation bei Ratten, jedoch verglichen mit DEHP (siehe Begründung „Di(2-ethylhexyl)phthalat“ 2002) in geringem Ausmaß. In Untersuchungen zur Peroxisomenproliferation an der Leber von Ratten liegt der LOAEL in Form angestiegener Aktivität der Carnitin-Acetyltransferase für Benzylbutylphthalat nach oraler einmonatiger Exposition bei 720 mg/kg KG und Tag. Eine erhöhte Palmitoyl-CoA-Oxidase-Aktivität wird ab 1200 mg/kg KG und Tag beobachtet (EU 2007).

In subchronischen und chronischen Untersuchungen mit Fütterung von Benzylbutylphthalat an Mäuse und Hunde werden keine histopathologischen Befunde beobachtet (Hammond et al. 1987; NTP 1982). Bei Hunden treten die sehr massiven Körpergewichtsreduktionen ab 400 mg/kg KG und Tag (kein NOAEL) vermutlich aufgrund von Palatabilitäts-Problemen auf. Bei den Mäusen wird in der 90-Tage-Studie eine um 14 % verminderte Körpergewichtszunahme bei den männlichen Tieren bei der niedrigsten Dosis von 240 mg/kg KG und Tag berichtet (Hammond et al. 1987; NTP 1982). Da dieser Befund nach 13 Wochen in der chronischen Studie noch nicht auftritt, ist der LOAEL für Mäuse 900 mg/kg KG und Tag. Ab dieser Dosis ist in der chronischen Studie das Körpergewicht am Ende der Studie dosisabhängig vermindert. Ein NOAEL wird nicht erhalten (NTP 1982).

Die empfindlichere Spezies mit histopathologischen Befunden an Nieren, Leber, Testes und Pankreas sowie Organgewichtszunahmen bei Leber und Nieren ist die Ratte. Nach 90 Tagen Fütterung resultiert ein NOAEL von 151 mg/kg KG und Tag an Wistar-Ratten (Hammond et al. 1987). Nach 26 Wochen Fütterung ist der NOAEL bei F344-Ratten 180 mg/kg KG und Tag. Das relative Nierengewicht ist um 8 %

bei 550 mg/kg KG und Tag erhöht, was die Kommission als LOAEL ansieht, da in der chronischen Studie das Nierengewicht statistisch signifikant um 9 % erhöht ist (NTP 1997 a). Damit ergibt sich aus der chronischen Fütterungsstudie (NTP 1997 a) an F344-Ratten ein LOAEL von 120 mg/kg KG und Tag aufgrund eines erhöhten Nierengewichtes, ein NOAEL wurde nicht erhalten.

### **5.2.3 Dermale Aufnahme**

In einer unzureichend dokumentierten Studie wurde Benzylbutylphthalat fünf Monate lang dermal appliziert, jedoch sind eingesetzte Spezies und die Applikationshäufigkeit und -art nicht benannt. Die verwendeten Dosierungen betrugen 1, 5, 10 oder 100 mg/kg KG. Benzylbutylphthalat hatte eine lokal reizende Wirkung. Die Dosierungen wirkten nicht letal (EU 2007).

## **5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute**

### **5.3.1 Haut**

In einem Patchtest an zwei bis vier weißen Kaninchen wirkte unverdünntes Benzylbutylphthalat mäßig reizend (k. w. A.; EU 2007)

Die 24-stündige, okklusive Exposition gegen 0,5 ml unverdünntes Benzylbutylphthalat auf der rasierten und bei der Hälfte der Tiere abradierten Haut führte bei jeweils sechs Neuseeländer-Kaninchen zu keinen Irritationen (Hammond et al. 1987).

### **5.3.2 Auge**

Die akute Augenreizung wurde in zwei separaten Gruppen von jeweils sechs Neuseeländer-Kaninchen getestet und nach Draize bewertet. Den Tieren wurde jeweils 0,1 ml unverdünntes Benzylbutylphthalat in den Konjunktivalsack des Auges appliziert. Dies führte zu einer leichten Reizwirkung nach einer und nach 24 Stunden, die nach 48 Stunden reversibel war (k. w. .A.; Hammond et al. 1987).

## **5.4 Allergene Wirkung**

### **5.4.1 Hautsensibilisierende Wirkung**

Mehrere, nicht nach Richtlinien durchgeführte und nicht für die Bewertung heranziehbare, Untersuchungen liefern keine Hinweise auf eine hautsensibilisierende Wirkung des Benzylbutylphthalats.

Nach offen durchgeführter Induktionsbehandlung mit 1,125 % oder 11,25 % Benzylbutylphthalat (k. w. A.) wurden an Gruppen von lediglich jeweils fünf AKR/JL-Mäusen bei der nach fünf, zehn und 15 Tagen durchgeführten offenen Auslösebehandlung mit den gleichen Konzentrationen keine Reaktionen beobachtet (EU 2007).

In einer ähnlichen Untersuchung an BALB/c-Mäusen erfolgte die Induktionsbehandlung mit 0,01 % oder 11,25 % Benzylbutylphthalat und die Auslösebehandlung

sieben Tage später mit 11,25 % Benzylbutylphthalat. In keiner der Gruppen wurde dabei eine Zunahme der Ohrdicke beobachtet (EU 2007).

Auch nach intraperitonealer Injektion von 0,1; 1; 10 oder 100 µMol Benzylbutylphthalat und Auslösebehandlung mit 11,25 % Benzylbutylphthalat zeigte sich bei AKR- und BALB/c-Mäusen keine Sensibilisierung (EU 2007).

Gruppen von jeweils vier Meerschweinchen bzw. fünf AKR-Mäusen erhielten zur Induktion Injektionen von 0,2 µMol (Meerschweinchen) bzw. 0,022; 0,22; 2,15 oder 21,5 µMol Benzylbutylphthalat in die Pfoten. Bei den nach sieben und 15 Tagen auf den Ohren der Mäuse bzw. nach 14 Tagen auf dem Bauch der Meerschweinchen offen ausgeführten Auslösebehandlungen mit 11,25 % Benzylbutylphthalat (Mäuse) bzw. etwa 0,1 %; 1,125 % oder 11,25 % Benzylbutylphthalat (Meerschweinchen) wurden keine Anzeichen einer Sensibilisierung beobachtet (EU 2007).

In den Untersuchungen mit Induktion durch intraperitoneale und intradermale Benzylbutylphthalat-Gabe wurden zudem bei der Auslösung keine Reaktionen auf jeweils gleich hohe Konzentrationen Phthalsäureanhydrid (k. w. A.) beobachtet (EU 2007).

Unverdünntes Benzylbutylphthalat war in einer nicht validen Untersuchung nach 48-stündiger okklusiver Applikation bei Kaninchen (k.w.A.) mäßig reizend. Die nach zwei Wochen bei erneuter Applikation aufgetretenen schwach ausgeprägten Reaktionen (k.w.A.) wurden zwar von den Autoren als Ausdruck einer geringen sensibilisierenden Wirkung interpretiert (Malette und von Haam 1952), angesichts der bei der Erstapplikation beobachteten Reizwirkung ist diese Bewertung jedoch nicht nachvollziehbar.

### 5.4.2 Atemwegssensibilisierende Wirkung

Orientierende Untersuchungen, in denen eine Antikörper-Bildung nach intraperitonealer Injektion von 2 oder 20 µMol Benzylbutylphthalat in Gruppen von jeweils fünf AKR-Mäusen mittels eines Tests auf passive kutane Anaphylaxie in Ratten untersucht wurde (EU 2007), lieferten negative bzw. fragliche Befunde (NICNAS 2015), die aber wegen der fehlenden Standardisierung und methodischer Probleme für die Bewertung nicht herangezogen werden.

In einer orientierenden Untersuchung konnten nach Inkubation von Serumalbumin mit Benzylbutylphthalat keine Konjugate nachgewiesen werden (EU 2007).

## 5.5 Reproduktionstoxizität

### 5.5.1 Fertilität

Die Studien zur Toxizität auf die Reproduktionsorgane und zur Fertilität sowie Generationenstudien werden in Tabelle 4 dargestellt.

#### Effekte auf die Reproduktionsorgane

In zahlreichen Studien an Ratten führte Benzylbutylphthalat zu Effekten an den männlichen Reproduktionsorganen.

**Tab. 4** Studien an den Reproduktionsorganen, Fertilitätsstudien und Generationenstudien nach Verabreichung von Benzylbutylphthalat

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Studien an den Reproduktionsorganen</b>			
<b>Ratte,</b> Sprague Dawley, je 6 ♂	<b>4 Tage,</b> Gavage, 0, 800, 1600 mg/kg KG u. Tag	<b>800 mg/kg KG: NOAEL Effekte ♂ Reproduktionsorgane;</b> <b>bei 1600 mg/kg KG: abs.u. rel. Hodengew. ↓, Hodenatrophie</b>	EU 2007
<b>Ratte,</b> Wistar u. Sprague Dawley, je 6 ♂	<b>14 Tage,</b> Gavage, 0, 480, 1600 mg/kg KG u. Tag	Sprague-Dawley: <b>480 mg/kg KG: LOAEL Effekte ♂ Reproduktionsorgane;</b> <b>bei 480 mg/kg KG: Hodenatrophie (1/6);</b> <b>bei 1600 mg/kg KG: abs.u. rel. Hodengew. ↓, Hodenatrophie (6/6);</b> Wistar: <b>480 mg/kg KG: NOAEL Effekte ♂ Reproduktionsorgane;</b> <b>bei 1600 mg/kg KG: abs.u. rel. Hodengew. ↓, Hodenatrophie aller Tiere</b>	EU 2007
<b>Ratte,</b> Sprague Dawley, je 6 ♂	<b>14 Tage,</b> Gavage, 0, 160, 480, 1600 mg/kg KG u. Tag	<b>160 mg/kg KG: NOAEL Effekte ♂ Reproduktionsorgane;</b> <b>ab 480 mg/kg KG: Hodenatrophie (1/3);</b> <b>bei 1600 mg/kg KG: Hodengew. ↓ (k. A., ob abs. oder rel.)</b>	EU 2007
<b>Ratte,</b> F344, je 10 ♂	<b>14 Tage,</b> Futter, 0; 0,625; 1,25; 2,5; 5,0 % im Futter (0, 312, 625, 1250, 2500 mg/kg KG u. Tag)	<b>625 mg/kg KG: NOAEL Effekte ♂ Reproduktionsorgane;</b> <b>ab 1250 mg/kg KG: KG ↓; abs.u. rel. Hoden- u. Samenbläschengew. ↓; Atrophie der</b> <b>Hoden, Samenbläschen, Prostata; Nebenhoden: unreife Spermien im tubulären Lumen,</b> <b>Nekrosen des tubulären Epithels im Caput ↑; Plasma FSH u. LH ↑;</b> <b>bei 2500 mg/kg KG: abs.u. rel. Hodengew. ↓; Nebenhodenatrophie ↑; Plasma Testosteron</b> <b>↓</b>	EU 2007

Tab. 4 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Ratte,</b> Cpb-WU, je 3 ♂	<b>28 Tage,</b> Gavage, 0, 270, 350, 450, 580, 750, 970, 1250, 1600, 2100 mg/kg KG u. Tag	<b>ab 450 mg/kg KG:</b> Plasma Testosteron ↓; <b>750 mg/kg KG:</b> NOAEL Effekte ♂ Reproduktionsorgane; <b>ab 970 mg/kg KG:</b> Hodenatrophie ↑; <b>ab 1250 mg/kg KG:</b> rel. Hodengew. ↓; Futtermittelverbrauch nicht verändert	EU 2007
<b>Ratte,</b> Sprague Dawley, je 5–10 ♂, ♀	<b>28 Tage,</b> Futter, 0, 500, 1000, 1500, 2000, 3000, 4000 mg/kg KG u. Tag	<b>1000 mg/kg KG:</b> NOAEL Effekte ♂ Reproduktionsorgane; <b>ab 1500 mg/kg KG:</b> Hodenatrophie; <b>ab 2000 mg/kg KG:</b> KG ↓	Hammond et al. 1987
<b>Ratte,</b> F344, je 10 ♂, ♀	<b>90 Tage,</b> 0, 1600 bis 25 000 mg/kg Futter ♂/♀: 0, 232, 473, 938, 1875 mg/kg KG u. Tag	<b>938 mg/kg KG:</b> NOAEL Effekte ♂ Reproduktionsorgane; <b>bei 1875 mg/kg KG:</b> ♂: KG-Zunahme ↓ (28 %), Hodendegeneration (k. w. A.); Organgewichte nicht angegeben	Hammond et al. 1987; NTP 1982
<b>Ratte,</b> F344/N, je 60 ♂, ♀	<b>2 Jahre,</b> Futter, 0, 300, 600, 12 000 mg/kg Futter (♂: 0, 120, 240, 500 mg/kg KG u. Tag; ♀: 0, 300, 600, 1200 mg/kg KG u. Tag)	Zwischenuntersuchung nach 15 Monaten: <b>ab 240 mg/kg KG:</b> KG ↓; rel. Nebenhodengew. ↑; keine auffälligen Befunde bei histologischer Untersuchung von Nebenhoden Präputial- drüse, Prostata, Hoden	NTP 1997 a

Tab. 4 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Ratte,</b> Sprague Dawley, je 6 ♂	<b>28 Tage,</b> Gavage, BBP, DEHP, DBP, DnOP, DEP, DMP, DIDP, DUP od. DINP: 500 mg/kg KG u. Tag; od. MEHP, MBuP, MBeP, MEP, MMP od. PA: 250 mg/kg KG u. Tag	Spermienbeweglichkeit im Nebenhoden ↓: DEHP > DBP > DnOP > DUP > DIDP > <b>BBP</b> bzw. MBuP > MEP > MEHP; BBP: ohne Effekte auf Hodengew.	Kwack et al. 2009
<b>Ratte,</b> Wistar, k. A. zur Anzahl ♀	<b>2 Wochen vor Verpaarung,</b> <b>gesamte Gestation u.</b> <b>Laktation bis PND 22,</b> 0,1 mg/l Trinkwasser (PND 1–2: ca. 0,126 mg/kg KG u. Tag, PND 10–12: ca. 0,274 mg/kg KG u. Tag, PND 20–21: ca. 0,366 mg/kg KG u. Tag (NTP-CERHR 2003)), Vehikel: Ethanol (0,5 ml/5 l Trinkwasser), bei Geburt Reduktion des Wurfs auf 8 Nachkommen, Untersuchung: PND 22, PND 90–95	<b>0,126–0,366 mg/kg KG:</b> Nachkommen: ♂: KG ↑ (PND 22), abs. u. rel. Hodengew. ↓ (PND 90–95), tägliche Spermienproduktion ↓ (PND 90–95); NTP weist darauf hin, dass dieselbe Arbeitsgruppe unerklärte Schwankungen des Hodengew. bei Kontrolltieren berichtet (NTP-CERHR 2003); Widerspruch zur Studie von Ashby et al. 1997 und nur eine Dosis, daher nicht zur Bewertung herangezogen	Sharpe et al. 1995

Tab. 4 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Ratte,</b> Alpk:AP,SD (AP), 19 ♀	<b>2 Wochen vor Verpaarung, gesamte Gestation u. Laktation bis PND 22,</b> Wiederholung des Versuchs von Sharpe et al. 1995, 0,1 mg/l Trinkwasser, ca. 0,183 mg/kg KG u. Tag, Vehikel: Ethanol (0,5 ml/5 l Trinkwasser), bei Geburt keine Reduktion der Würfe, Untersuchung: bis PND 90	<b>0,183 mg/kg KG:</b> Nachkommen: ♂: KG ↑ (Geburt, am PND 90 normalisiert); keine auffälligen Befunde bei: Nachkommen ♂ u. ♀: sexuelle Entwicklung, rel. Inzidenz von FSH-positiven Zellen in Hypophyse, ♂: Hodengew., tägliche Spermienproduktion, ♀: Uterusgew.; Widerspruch zur Studie von Sharpe et al. 1995 u. nur eine Dosis, daher nicht zur Bewer- tung herangezogen	Ashby et al. 1997
<b>Maus,</b> B6C3F1, je 50 ♂, ♀	<b>2 Jahre,</b> 0, 6000, 12 000 mg/kg Futter (ca. 0, 900, 1800 mg/kg KG u. Tag)	<b>ab 900 mg/kg KG:</b> ♂/♀: KG ↓; histologische Untersuchung männlicher u. weiblicher Reproduktionsorgane ohne substanzbedingte Befunde; Organgewichte wurden nicht angegeben	NTP 1982

Tab. 4 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Fertilitätsstudien</b>			
<b>Ratte,</b> F344/N, je 15 ♂	<b>10 Wochen,</b> modifiziertes Paarungs- protokoll, Futter; 0, 300, 2800, 25 000 mg/kg Futter (0, 20, 200, 2200 mg/kg KG u. Tag), Verpaarung mit unbehandel- ten ♀	<b>200 mg/kg KG: NOAEL Effekte ♂ Reproduktionsorgane u. Fertilität;</b> <b>ab 200 mg/kg KG:</b> Spermienkonzentration im Nebenhoden ↓, Zeit zw. Verpaarung u. Auswertung der Spermien variierte, daher nicht valide Zählung (EU 2007), keine maschinelle (Zählkammer auf Objektträger), in 26-Wochen-Studie Präparationsprobleme (s. dort); <b>bei 2200 mg/kg KG:</b> KG u. KG-Zunahme ↓; Futterverbrauch ↓; abs. u. rel. Prostatagew. ↓; abs. Gew. rechter Nebenhodenschwanz, rechter Nebenhoden u. rechter Hoden ↓; Keimzell- epithel-Degeneration (15/15), Fertilitätsindex ↓; Wurfpaparmeter nicht verändert	NTP 1997 a
<b>Ratte,</b> F344/N, je 15 ♂	<b>26 Wochen,</b> Futter; 0, 300, 900, 2800, 8300, 25 000 mg/kg Futter (0, 30, 60, 180, 550 mg/kg KG u. Tag), höchste Dosis nicht berechnet wegen erheblicher Futterverschwendung, Annahme Futterverbrauch wie andere Dosierungen: 1650 mg/kg KG u. Tag (NTP-CERHR 2003)	<b>550 mg/kg KG: NOAEL Effekte ♂ Reproduktionsorgane u. Fertilität;</b> <b>bei 1650 mg/kg KG:</b> Trächtigkeitsrate ↓; abs. Gew. rechter Nebenhoden, Nebenhoden- schwanz u. rechter Hoden ↓, Spermienkonzentration im Nebenhoden ↓, aber Präparations- probleme (s. unten), Hypospermien u. Atrophien der Samenkanälchen; Spermienkonzentration im Nebenhoden der Kontrolltiere niedriger als bei historischen Kontrollen des Labors, Ursache ungeeignetes Zerkleinern der Nebenhoden, k.A., ob dies auch für die Organe der behandelten Tiere gilt (EU 2007)	NTP 1997 a



Tab. 4 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Ratte,</b> RIVM WU, je 10 ♂, ♀	<b>14 Tage vor u. während Verpaarung, bis PND6,</b> Prüfrichtlinie OECD 421 (BBP Testsubstanz zur Validierung der Prüfricht- linie), Gavage, 0, 250, 500, 1000 mg/kg KG u. Tag	<b>500 mg/kg KG: NOAEL Effekte ♂ Reproduktionsorgane, Fertilität u. Fetotoxizität; bei 500 mg/kg KG: Muttertiere: Futteraufnahme ↑ (während Trächtigkeit); Nachkommen: KG ↓ (PND 1, am PND 6 normalisiert); bei 1000 mg/kg KG: Muttertiere: KG-Entwicklung ↓, Postimplantationsverluste ↑, Anzahl lebender Nachkommen ↓ (PND 2, PND 6), KG ↓ (PND 6); Vätertiere: abs. Nebenhodengew. ↓; Hodendegenerationen u. Leydigzellhyperplasien</b>	Piersma et al. 1995; s. a. Abschnitt Entwick- lungs- toxizität
<b>Ratte,</b> Wistar CrI:(WI) WU BR, 28 ♀	<b>2 Wochen vor Verpaarung, gesamte Gestation u. Laktation bis PND 22,</b> Wiederholung des Versuchs von Sharpe et al. 1995, 0; 0,1; 1; 3 mg/l Trinkwasser, geschätzte Aufnahme für die Muttertiere aus dem Trinkwasserverbrauch: 0,012; 0,14; 0,385 mg/kg KG u. Tag, Untersuchung: k. A.	<b>0,385 mg/kg KG: postnatale Mortalität ↑ (2. Experiment bestätigt Effekt, nicht statistisch signifikant bei Auswertung auf Wurfbasis, aber höher als bei historischen Kontrollen des Labors, während des Studienzeitraums auch ähnlich hohe postnatale Mortalität in Vehikelkontrollgruppen); keine auffälligen Befunde bei Verpaarungsindex, Fertilität, Postimplantationsverluste sowie bei Nachkommen (Organgew., tägliche Spermenproduktion); Widerspruch zur Studie von Sharpe et al. 1995; Originalstudie nicht vorhanden</b>	NTP- CERHR 2003

Tab. 4 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Ratte,</b> Wistar, 21–25 ♀	<b>2 Wochen vor Verpaarung,</b> <b>gesamte Gestation u.</b> <b>Laktation bis PND 21,</b> 0, 1, 3 ♀ in Futter u. Trinkwasser (Exposition während Verpaarung/ Gestation/ Laktation: 1 % im Futter: 0,08–0,09/ 0,06–0,07/ 0,11–0,06; 1 % im Trink- wasser: 0,10–0,12/ 0,11–0,11/ 0,17–0,24; 3 % im Futter: 0,27–0,28/ 0,19–0,25/ 0,34–0,49; 3 % im Trink- wasser: 0,34–0,35/ 0,35–0,35/ 0,54–0,80 mg/kg KG u. Tag)	<b>bis 0,80 mg/kg KG:</b> keine auffälligen Befunden bei: Fertilität, KG-Entwicklung, Futter- u. Wasseraufnahme, Anzahl der Resorptionen, Wurfgröße, Überleben u. KG der Nachkom- men; Originalstudie nicht vorhanden	NTP- CERHR 2003
<b>Generationsstudien</b>			
<b>Ratte,</b> Wistar, laut	<b>Ein-Generations-Studie,</b> Prüfrichtlinie OECD 415, Futter;	<b>206/217 mg/kg KG; NOAEL Parentalktoxizität;</b> <b>418/446 mg/kg KG; NOAEL Reproduktionsverhalten u. Fetotoxizität;</b> <b>bei 418/446 mg/kg KG:</b> Muttertiere: KG-Zunahme u. Futterverbrauch ↓; abs. u. rel. Lebergew. ↑; keine auffälligen Befunde bei Mortalität, klinischen Zeichen, Viabilitätsindex u. Index lebende Geburten, makroskopische u. mikroskopische Untersuchung der Reproduktions- organe; Originalstudie nicht vorhanden	EU 2007
Prüfricht- linie 20 trächtige ♀	0; 0,2; 0,4; 0,8 % im Futter (♂: 0, 103, 206, 418 mg/kg KG u. Tag, ♀: 0, 108, 217, 446 mg/ kg KG u. Tag), Produktion von 2 Würfen		

Tab. 4 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Ratte,</b> CD* (SD), je 30 ♂, ♀	<b>Zwei-Generationen-Studie,</b> F0: Behandlung ab 10 Wochen vor der Verpaarung bis zur Entwöhnung (PND 21); F1: Behandlung nach dem Entwöhnen (ab PND 21) 10 Wochen lang; Futter; 0, 750, 3750, 11250 mg/kg Futter (0, 50, 250, 750 mg/kg KG u. Tag)	<b>50 mg/kg KG: NOAEL ♀ Parentalttoxizität;</b> <b>250 mg/kg KG: NOAEL Fetotoxizität; NOAEL ♂ Parentalttoxizität;</b> <b>ab 250 mg/kg KG:</b> F0 ♂ Adulte: abs. Nierengew. ↑ (250 mg/kg KG; 7 %, 750 mg/kg KG; 8 %), Histologie unauffällig; F0 ♀ Adulte: rel. Nierengew. ↑ (250 mg/kg KG; 6 %, 750 mg/kg KG; 9 %), Histologie unauffällig; abs. Nierengew. ↑; F1 ♂ Jungtiere: AGD/Wurf ↓; F2 ♂ Jungtiere: AGD/Wurf ↓; AGD: sehr sensitiver Parameter: Erniedrigung AGD beim ♂ Geschlecht, ohne Veränderung beim ♀ Geschlecht: Hinweis auf antiandrogene Wirkung, biologische Bedeutung u. Relevanz nicht bekannt (USEPA 2005), AGD ohne weitere Effekte auf die Reproduktionsorgane bei den ♂ F1- u.- F2- Nachkommen, keine Adversität gegeben; <b>750 mg/kg KG:</b> F0 ♂ Adulte: KG u. KG-Zunahme ↓; abs. u. rel. Lebergew. ↑; rel. Nierengew. ↑; Leber: minimal bis leichte diffuse zytoplasmatische Granula, Anzahl Peroxisomen ↑; F0 ♀ Adulte: KG u. KG-Zunahme ↓; abs. u. rel. Lebergew. ↑; abs. u. rel. Ovarien- u. Uterusgew. ↓; histologische Veränderungen in Leber (wie vorher beschrieben); F1 ♂ Jungtiere: KG/Wurf ↓ (PND 0); Futterverbrauch u. KG ↓; Prozentsatz Tiere mit mindestens 1 Brustwarze ↑ (PND 11–13); Anzahl Brustwarzen/Tier ↑ (PND 11–13); Prozentsatz Tiere mit ± Areola ↑ (PND 11–13); Anzahl Areola/Tier ↑ (PND 11–13); Präputialtrennung verzögert; KG ↓ (PND 21); abs. Thymusgew. ↓ (PND 21); abs. u. rel. Milzgew. ↓ (PND 21); abs. u. rel. Hodengew. ↓ (PND 21); bei 250 mg/kg KG ↑; abs. u. rel. Nebenhodengew. ↓ (PND 21); Prozentsatz mit Missbildungen Reproduktionstrakt ↑ (teilweiser od. ganzer Verlust der Nebenhoden, einschließlich reduzierte Größe der Nebenhoden od. Hoden, fehlende Hoden, einschließlich nicht abgesenkte Hoden; PND 21);	Tyl et al. 2004; s. a. Abschnitt Entwick- lungs- toxizität

Tab. 4 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
		<p>F1 ♀ Jungtiere: KG/Wurf ↓ (PND 0); Vaginalöffnung verzögert; abs. Thymusgew. ↓ (PND 21); abs. u. rel. Milzgew. ↓ (PND 21); abs. Ovarien- u. Uterusgew. ↓ (PND 21);</p> <p>F1 Adulte: Verpaarungs- u. Fertilitätsindex ↓; Anzahl Implantationen/Wurf ↓; Anzahl lebender Nachkommen/Wurf ↓;</p> <p>F1 ♂ Adulte: KG u. KG-Zunahme ↓; abs. u. rel. Leber- u. Pankreasgew. ↑; rel. Nebennieren- gew. ↑; abs. Hoden- u. Nebenhodengew. ↓; abs. u. rel. Prostatagew. ↓; abs. Gew. Samen- bläschen mit Koagulationsdrüse ↓; Spermienkonzentration im Nebenhoden ↓; Anzahl beweglicher Spermien ↓; histologische Veränderungen in Leber (wie vorher beschrieben);</p> <p>F1 ♀ Adulte: KG u. KG-Zunahme ↓; rel. Ovariengew. ↓; abs. u. rel. Uterusgew. ↑; histologi- sche Veränderungen in Leber (wie vorher beschrieben);</p> <p>F2 ♂ Jungtiere: Prozentsatz Tiere mit mindestens 1 Brustwarze ↑ (PND 11–13); Anzahl Brustwarzen/Tier ↑ (PND 11–13); Prozentsatz Tiere mit ± Areola ↑ (PND 11–13); Anzahl Areola/Tier ↑ (PND 11–13); KG ↓ (PND 21); abs. Thymusgew. ↓ (PND 21); abs. u. rel. Milzgew. ↓ (PND 21); rel. Gehirngew. ↑ (PND 21); abs. u. rel. Hodengew. ↓ (PND 21); Prozentsatz mit Missbildungen Reproduktionstrakt (wie oben beschrieben) ↑;</p> <p>F2 ♀ Jungtiere: KG ↓ (PND 21); rel. Gehirngew. ↑ (PND 21); abs. u. rel. Milzgew. ↓ (PND 21); abs. Thymus- u. Ovariengew. ↓ (PND 21);</p>	

Tab. 4 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Ratte,</b> Crj:CD(SD) IGS, je 35 ♂, ♀	<b>Zwei-Generationen-Studie,</b> F0: Behandlung ab 12 Wochen vor der Verpaarung bis zur Nekropsie (Alter: 23 Wochen); F1: Behandlung nach dem Entwöhnen (ab PND 22) bis zur Nekropsie (Alter: 10 Wochen); Gavage, in Maiskeimöl, 0, 20, 100, 500 mg/kg KG u. Tag	<b>100 mg/kg KG: NOAEL Fetotoxizität; ab 100 mg/kg KG:</b> F0 ♂ Adulte: Speichelfluss; Serum FSH ↑; F0 ♀ Adulte: Speichelfluss; abs. u. rel. Nierengew. ↑ (abs.: 100 mg/kg KG; 7 %, 500 mg/kg KG; 7 %; rel.: 100 mg/kg KG; 8 %, 500 mg/kg KG; 6 %; keine Dosisabhängigkeit, Histologie unauffällig); F1 ♂ Jungtiere: KG ↓ (PND 0, 6 %, bei 500 mg/kg KG; 7 %, Effekt nach 4 Tagen reversibel); TSH ↓ (PND 22); F1 ♀ Jungtiere: KG ↓ (PND 0, 6 %, bei 500 mg/kg KG; 6 %, Effekt nach 4 Tagen reversibel); T3 ↓ (PND 22); F1 ♂ Adulte: KG ↓ (10 Wochen); abs. Herzgew. ↓ (10 Wochen); abs. Nierengew. ↑ (10 Wochen);	Nagao et al. 2000; s. a. Abschnitt Entwick- lungs- toxizität

Tab. 4 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
		<p><b>500 mg/kg KG: NOAEL Fertilität; bei 500 mg/kg KG:</b></p> <p><u>F0 ♂ Adulte:</u> KG ↓; rel. Gehirngew. ↑; rel. Lungengew. ↑; abs. u. rel. Lebergew. ↑; abs. Nierengew. ↑; Serum Testosteron ↓; Serum T3 u. T4 ↓;</p> <p><u>F0 ♀ Adulte:</u> abs. u. rel. Ovariengew. ↓; Serum Prolaktin ↑; Serum T4 ↓;</p> <p><u>F1 ♂ Jungtiere:</u> Überleben (PND 0–4) ↓; AGD (PND 14, 21) ↓; KG ↓ (PND 22); abs. u. rel. Hodengew. ↓ (PND 22); abs. Nebenhodengew. ↓ (PND 22); Serum FSH ↓ (PND 22); Anzahl der Spermatozyten in den Hodenkanälchen ↓ (9/10; PND 22);</p> <p><u>F1 ♀ Jungtiere:</u> Überleben (PND 0–4) ↓; KG ↓ (PND 22); abs. Ovariengew. ↓ (PND 22); rel. Uterusgew. ↑ (PND 22);</p> <p><u>F1 ♂ Adulte:</u> Präputialseparation verzögert; abs. Gehirngew. ↑ (10 Wochen); rel. Lebergew. ↑ (10 Wochen); abs. Milzgew. ↓ (10 Wochen); abs. Hodengew. ↓ (10 Wochen); abs. Nebenhodengew. ↓ (10 Wochen); abs. Gew. ventrale Prostata ↓ (10 Wochen); rel. Schilddrüsen- gew. ↑ (10 Wochen); rel. Hypophysengew. ↑ (10 Wochen); Serum Testosteron ↓ (10 Wochen); Serum LH ↓ (10 Wochen); Serum T4 ↓ (10 Wochen); Atrophie Hodenkanälchen (6/10; 10 Wochen); Anzahl der Keimzellen in Hodenkanälchen ↓ (4/10; 10 Wochen); Ödem im Interstitium (4/10; 10 Wochen); Anzahl Spermien im Lumen der Nebenhoden, beidseitig sowie Zelltrümmer (5/10; 10 Wochen);</p> <p><u>F0 Adulte:</u> keine Effekte auf Mortalität, Futterverbrauch, Histologie;</p> <p><u>F0 ♂ Adulte:</u> keine Effekte auf Spermienparameter;</p> <p><u>F0, F1 ♀ Adulte:</u> keine Effekte auf Östruszyklus, Gestationsdauer, Paarungsindex, Fertilitätsindex;</p> <p><u>F2 Jungtiere:</u> keine Effekte auf Überleben, Entwicklung</p>	

Tab. 4 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Ratte,</b> Crlj:CD (SD) IGS, je 24 ♂, ♀	<b>Zwei-Generationen-Studie,</b> Bestätigung eines eigenen Protokolls zum Erkennen von nicht-steroidalen Chemikalien mit endokriner Aktivität, Gavage, 7 Tage/Woche, 0, 100, 200, 400 mg/kg KG u. Tag	<b>100 mg/kg KG: NOAEL Parentalktoxizität;</b> <b>ab 100 mg/kg KG:</b> F1 ♀ Adulte: AGD ↑ (keine Dosisabhängigkeit); F2 ♂ Adulte: AGD ↓ (keine Dosisabhängigkeit); <b>200 mg/kg KG: NOAEL Effekte ♂ Reproduktionsorgane der F1-Adulten;</b> <b>ab 200 mg/kg KG:</b> F0 ♂ Adulte: abs. Gew. linke Niere ↑; F0 ♀ Adulte: abs. u. rel. Lebergew. ↑; abs. Gew. linke u. rechte Niere ↑; F1 ♂ Adulte: rel. Lebergew. ↑; rel. Schilddrüsengew. ↑; abs. Gew. linker Nebenhoden ↓	Aso et al. 2005; s. a. Abschnitt Entwick- lungs- toxizität

Tab. 4 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
		<p><b>400 mg/kg KG: NOAEL Fertilität; bei 400 mg/kg KG:</b></p> <p>F0 ♂ Adulte: rel. Lebergew. ↑; rel. Gew. linke Niere ↑; abs. Gew. linker Nebenhoden ↓; F0 ♀ Adulte: rel. Gew. linke u. rechte Niere ↑; F1 ♂ Adulte: Anteil der Tiere mit Präputialseparation ↓; abs. Gew. Nebenhoden ↓; kleine Hoden (6/24); weiche Hoden (4/24, nicht statistisch signifikant); Nebenhoden: Aplasie, Hypoplasie, kleine Nebenhoden (1/24, 4/24, 3/24, nicht statistisch signifikant); Hoden: diffuse Atrophie der Hodenkanälchen (9/24), Leydigzellhyperplasie (5/24); F1 ♀ Adulte: rel. Lebergew. ↑; F1 ♂ Jungtiere: abs. u. rel. Milzgew. ↓ (PND 25–27); F2 ♂ Jungtiere: abs. u. rel. Milzgew. ↓ (PND 21);</p> <p>F0 Adulte: keine Veränderungen bei Verpaarungsindex, Fertilitätsindex, Hormonbestimmungen (LH, FSH, Testosteron, Östradiol); F0 ♂ Adulte: keine Veränderungen bei Anzahl Spermien in Hoden, Anzahl Spermien im Nebenhodenschwanz, Beweglichkeit u. Abnormalität der Spermien im Nebenhoden; F0 ♀ Adulte: keine Veränderungen bei Östruszyklus, Trächtigkeitsindex, Anzahl der notwendigen Tage für Kopulation, Gestationsdauer, Anzahl Implantationen, Anzahl Nachkommen</p>	

AGD: anogenitaler Abstand; BBP: Benzylbutylphthalat; DBP: Di(n-butyl)phthalat; DEHP: Di(2-ethylhexyl)phthalat; DEP: Diethylphthalat; DIDP: Diisodecylphthalat; DINP: Di-isononylphthalat; DMP: Dimethylphthalat; DnOP: Di-n-octylphthalat; DUP: Diundecylphthalat; FSH: Follikelstimulierendes Hormon; LH: Luteinisierendes Hormon; MBuP: Mono-n-butylphthalat; MBEP: Monobenzylphthalat; MEHP: Mono(2-ethylhexyl)phthalat; MEP: Monoethylphthalat; MMP: Monomethylphthalat; PA: Phthalsäure; PND: Postnatale Tage; rel. AGD: auf das Körpergewicht bezogener anogenitaler Abstand; TSH: Thyreotropin; T3: Triiodthyronin; T4: Thyroxin



Die viertägige Gabe von 1600 mg Benzylbutylphthalat/kg KG und Tag per Gavage hatte bei Sprague-Dawley-Ratten erniedrigte absolute und relative Hodengewichte sowie Hodenatrophien zur Folge. Der NOAEL betrug 800 mg/kg KG und Tag (EU 2007).

Dieselbe Arbeitsgruppe stellte eine höhere Empfindlichkeit von Sprague-Dawley im Vergleich zu Wistar-Ratten bezüglich der Hodenatrophie fest. So traten diese histologischen Veränderungen bei Sprague-Dawley-Ratten bereits ab 480 mg/kg KG und Tag und bei Wistar-Ratten erst bei 1600 mg/kg KG und Tag auf. Die entsprechenden NOAEL lagen bei Sprague-Dawley-Ratten bei 160 mg/kg KG und Tag und bei Wistar-Ratten bei 480 mg/kg KG und Tag (EU 2007).

An Sprague-Dawley-Ratten ergaben sich nach 14-tägiger Schlundsondengabe ab 480 mg/kg KG und Tag Hodenatrophien. Die Dosis 160 mg/kg KG und Tag verblieb für diesen Endpunkt ohne Effekt (EU 2007).

In einer 14-tägigen Fütterungsstudie an F344-Ratten traten ab 1250 mg Benzylbutylphthalat/kg KG und Tag erniedrigte absolute und relative Gewichte von Hoden und Samenbläschen sowie Atrophien von Hoden, Samenbläschen und Prostata und unreife Spermien im tubulären Lumen sowie Nekrosen des tubulären Epithels im Nebenhodenkopf auf. Es ergab sich ein NOAEL für Effekte auf die männlichen Reproduktionsorgane von 625 mg/kg KG und Tag (EU 2007).

Bei Cpb-WU-Ratten kam es nach 28-tägiger Gavage ab 970 mg Benzylbutylphthalat/kg KG und Tag zu Hodenatrophien. Der NOAEL dafür lag bei 750 mg/kg KG und Tag. Ab 450 mg/kg KG und Tag war die Testosteronkonzentration im Plasma erniedrigt, bei 350 mg/kg KG und Tag nicht (EU 2007).

Bei Sprague-Dawley-Ratten zeigten sich nach 28-tägiger Fütterungsgabe ab 1500 mg/kg KG und Tag Hodenatrophien. Der NOAEL für Effekte auf die männlichen Reproduktionsorgane lag bei 1000 mg/kg KG und Tag (Hammond et al. 1987).

In einer 90-tägigen Fütterungsstudie an F344-Ratten wurden bei 1875 mg/kg KG und Tag Hodendegenerationen (k. w. A.) beobachtet (Hammond et al. 1987; NTP 1982).

In einer Zwei-Jahres-Fütterungsstudie traten bei der Zwischenuntersuchung nach 15 Monaten ab 240 mg/kg KG und Tag erniedrigte relative Nebenhodengewichte bei gleichzeitig erniedrigtem Körpergewicht auf. Absolute Gewichte waren nicht verändert und die Histologie war ebenfalls unauffällig (NTP 1997 a).

In einer vergleichenden Studie an Sprague-Dawley-Ratten hatte Benzylbutylphthalat bei einer Gavage-Dosierung von 500 mg/kg KG und Tag verglichen mit DEHP, Di-n-butylphthalat, Diethylphthalat, Di-isodecylphthalat, Di-isononylphthalat, Dimethylphthalat, Di-n-octylphthalat und Diundecylphthalat, die geringste Erniedrigung der Spermienkonzentration im Nebenhoden zur Folge (Kwack et al. 2009).

Zwei Trinkwasserstudien an Ratten wurden mit nur jeweils einer Dosierung durchgeführt und erbrachten widersprüchliche Ergebnisse hinsichtlich der Spermienproduktion (Ashby et al. 1997; Sharpe et al. 1995). Bei einer Studie (Sharpe et al. 1995) ergaben sich NTP zufolge unerklärte Schwankungen der Hodengewichte bei den Kontrolltieren (NTP-CERHR 2003). Beide Studien werden nicht zur Bewertung herangezogen.

In der 2-Jahre-Fütterungsstudie an B6C3F1-Mäusen wurden bis zur höchsten Dosis von 1800 mg/kg KG und Tag keine substanzbedingten histologischen Befunde an den männlichen und weiblichen Reproduktionsorganen festgestellt (NTP 1982).

### **Studien zur Fertilität**

Bei einem modifizierten Paarungsprotokoll mit zehnwöchiger Fütterungsgabe führte die Gabe von 2200 mg/kg KG und Tag zu Degenerationen der Keimzellen bei allen männlichen F344-Ratten und zu einem erniedrigten Fertilitätsindex. Ab 200 mg/kg KG und Tag traten erniedrigte Spermienkonzentrationen im Nebenhoden auf. Der NOAEL für Fertilität lag bei 200 mg Benzylbutylphthalat/kg KG und Tag (NTP 1997 a). Im Risk Assessment Report der EU wird dazu angemerkt, dass die Zeit zwischen der Verpaarung und dem Auszählen der Spermien variierte (EU 2007). Zudem wurde die Auswertung nicht maschinell vorgenommen, und es könnten möglicherweise Präparationsprobleme wie in der 26-Wochen-Studie aufgetreten sein. Daher wird die Bestimmung der Spermienkonzentration im Nebenhoden als nicht valide angesehen.

In einer 26-wöchigen Fütterungsstudie an F344/N-Ratten mit Dosierungen von 0, 300, 900, 2800, 8300, 25 000 mg Benzylbutylphthalat/kg Futter (0, 30, 60, 180, 550, 1650 mg/kg KG und Tag) wurden bei der höchsten Dosis von 1650 mg/kg KG und Tag erniedrigte absolute Gewichte von Nebenhoden, Nebenhodenschwanz und Hoden sowie erniedrigte Spermienkonzentrationen gefunden. Zudem traten bei dieser Dosis Hypospermie und Atrophie der Samenkanälchen auf. Es ergab sich ein NOAEL für Effekte auf die männlichen Reproduktionsorgane und für die Fertilität von 550 mg/kg KG und Tag (NTP 1997 a). Im EU Risk Assessment Report wird darauf hingewiesen, dass es Präparationsprobleme beim Zerkleinern der Nebenhoden gab (EU 2007), so dass die erniedrigte Spermienkonzentration fraglich ist.

Bei der Validierung der Prüfrichtlinie OECD 421 an Ratten wurde Benzylbutylphthalat als Testsubstanz eingesetzt. Bei 500 mg/kg KG und Tag waren die Körpergewichte der Nachkommen am 1. Postnataltag erniedrigt, was reversibel war. Bei 1000 mg/kg KG und Tag traten vermehrt Postimplantationsverluste und eine erniedrigte Anzahl lebender Nachkommen sowie Effekte auf die Reproduktionsorgane männlicher Tiere auf. Der NOAEL für Effekte auf die männlichen Reproduktionsorgane, Fertilität und Fetotoxizität lag bei 500 mg/kg KG und Tag (Piersma et al. 1995; siehe auch Abschnitt Entwicklungstoxizität).

In zwei nicht im Original vorliegenden Trinkwasserstudien an Ratten traten bis 0,385 mg/kg KG und Tag bzw. bis 0,80 mg/kg KG und Tag weder Effekte auf die Fertilität noch fetotoxische Effekte auf (NTP-CERHR 2003).

### **Generationenstudien**

In einer Ein-Generationenstudie nach OECD-Prüfrichtlinie 415 an Wistar-Ratten mit Fütterungsgabe, die nicht im Original vorliegt, traten bis zur höchsten Dosierung von 418/446 mg/kg KG und Tag (♂/♀) keine Effekte auf Reproduktionsverhalten und Entwicklung auf. Der NOAEL für Fertilität und Fetotoxizität lag damit über 418/446 mg/kg KG und Tag. Bei dieser Dosis waren die Körpergewichte und die Körpergewichtszunahmen der Muttertiere erniedrigt und zudem die absoluten und relativen Lebergewichte erhöht. Der NOAEL für Parentalttoxizität betrug 206/217 mg/kg KG und Tag (EU 2007).

In der Zwei-Generationenstudie an Sprague-Dawley-Ratten mit Gabe über das Futter traten bei 750 mg/kg KG und Tag in der F1-Generation erniedrigte Verpaarungs- und Fertilitätsindizes auf. Bei den adulten Tieren der F0- und der F1-Generation kam es bei dieser Dosis auch zu erhöhten absoluten und relativen Lebergewichten, die mit histologischen Veränderungen einhergingen. Bei den F1-Jungtieren wurden bei dieser Dosis erniedrigte Geburtsgewichte pro Wurf und ein verzögerter Pubertätseintritt bei männlichen und weiblichen Tieren beobachtet. Die männlichen F1-Jungtiere wiesen bei dieser Dosis auch eine Retention der Brustwarzen sowie der Areolae auf. Bei 750 und 250 mg/kg KG und Tag waren bei den männlichen F1- und F2-Jungtieren die anogenitalen Abstände (AGD) statistisch signifikant erniedrigt. Allerdings lag bei 250 mg/kg KG und Tag bei den F2-Nachkommen die AGD noch innerhalb der historischen Kontrolle der Labors. Für die F1- und F2-Nachkommen ist die biologische Relevanz dieses Befundes bei 250 mg/kg KG und Tag in Frage zu stellen, da die Abnahme des AGD zwar auf eine antiandrogene Wirkung hindeutet, aber alleine ohne weitere begleitende entwicklungstoxische, strukturelle oder funktionelle Effekte auf die Reproduktionsorgane nicht ausreicht, um diese als advers anzusehen. Bei den weiblichen F0-Adulten waren die absoluten und relativen Nierengewichte ab 250 mg/kg KG und Tag erhöht, so dass der NOAEL für Parentaltoxizität der weiblichen Tiere 50 mg/kg KG und Tag und für die männlichen Tiere 250 mg/kg KG und Tag beträgt. Als NOAEL für Fertilität und Fetotoxizität ergab sich eine Dosis von 250 mg/kg KG und Tag (Tyl et al. 2004; siehe auch Abschnitt Entwicklungstoxizität). Die US EPA sieht den AGD als einen sehr sensitiven Parameter an. Die Erniedrigung des AGD beim männlichen Geschlecht, ohne gleichzeitige Veränderungen beim weiblichen Geschlecht, ist ein Hinweis auf eine antiandrogene Wirkung. Die Erhöhung dieses Abstands bei weiblichen Tieren ohne Veränderungen bei männlichen Tieren ist ein Hinweis auf eine androgene Wirkung. Die biologische Bedeutung des AGD sowie die Relevanz von Veränderungen sind nicht bekannt (US EPA 2005).

In einer Zwei-Generationenstudie an Crj:CD(SD)IGS-Ratten mit Gavage wurden bis zur höchsten Dosis von 500 mg/kg KG bei den adulten Tieren der F0- und F1-Gruppe keine Effekte auf Östruszyklus, Gestationsdauer, Paarungsindex und Fertilitätsindex festgestellt. Ab 100 mg/kg KG und Tag traten bei den F1-Jungtieren erniedrigte Geburtsgewichte auf, die jedoch reversibel waren. Die Nierengewichte waren ab 100 mg/kg KG und Tag um etwa 7 % und nicht dosisabhängig erhöht, die Histologie unauffällig. Zudem trat bei dieser Dosis Speichelfluss sowie erhöhte Serumkonzentrationen von Luteinisierendem Hormon (LH) auf. Der NOAEL für Fertilität lag bei 500 mg/kg KG und Tag, der höchsten getesteten Dosis. Der NOAEL für Fetotoxizität betrug 100 mg/kg KG und Tag (Nagao et al. 2000; siehe auch Abschnitt Entwicklungstoxizität). Die Effekte bei der niedrigsten Dosis von 100 mg/kg KG und Tag werden wie folgt beurteilt: Der vermehrte Speichelfluss wurde in keiner anderen Studie beobachtet und ist vermutlich auf die Gavage-Applikation zurückzuführen. Erhöhte Serumkonzentrationen bei den männlichen Tieren von Follikelstimulierendem Hormon sind ohne weitere Effekte auf Fertilität oder Reproduktionsverhalten nicht als advers zu sehen. Die erhöhten Nierengewichte ab 100 mg/kg KG und Tag der weiblichen Tiere waren nicht dosisabhängig erhöht. Der NOAEL für Parentaltoxizität liegt daher im Bereich von 100 mg/kg KG und Tag.

In einer Zwei-Generationenstudie an Crj:CD<sup>®</sup>(SD)IGS-Ratten, die durchgeführt wurde, um ein Protokoll zum Erkennen der endokrinen Aktivität nicht-steroidaler Chemikalien zu validieren, wurde Benzylbutylphthalat als Testsubstanz eingesetzt. Bis zur höchsten Dosierung von 400 mg/kg KG und Tag zeigten sich keine Effekte auf die Fertilität. Der NOAEL für Fertilität betrug daher in dieser Studie 400 mg/kg KG und Tag, kann jedoch auch höher sein. Bei dieser Dosis traten Effekte auf die männlichen Reproduktionsorgane bei den männlichen F1-Adulten in Form von Aplasien und Hyperplasien der Hoden, Atrophien der Hodenkanälchen und Leydig-zellhyperplasien auf. Daher war der NOAEL für Effekte auf die männlichen Reproduktionsorgane 200 mg/kg KG und Tag. Aufgrund der erhöhten Leber- und Nierengewichte ab 200 mg/kg KG und Tag lag der NOAEL für Parentaltoxizität bei 100 mg/kg KG und Tag. Ab 100 mg/kg KG und Tag waren die relativen anogenitalen Abstände bei den weiblichen F1-Jungtieren sowie den männlichen F2-Jungtieren erhöht (Aso et al. 2005; siehe auch Abschnitt Entwicklungstoxizität). Da jeweils die Effekte beim gleichen Geschlecht in den beiden anderen Generationen fehlen, sind die Veränderungen nicht plausibel.

### **5.5.2 Entwicklungstoxizität**

Es wurden zahlreiche Studien zur Entwicklungstoxizität von Benzylbutylphthalat und dessen Metaboliten MBpP und MBuP durchgeführt, deren Einzelheiten in Tabelle 5 zu finden sind.

#### **Pränatale Exposition**

Bei Betrachtung von Entwicklungstoxizitätsstudien ähnlich der OECD-Prüfrichtlinie 414 mit Exposition während der Organogenese ergeben sich für Ratten NOAEL für Entwicklungstoxizität von 420 mg/kg KG und Tag (Ema et al. 1992 a) und 500 mg/kg KG und Tag (NTP 1989). Bei Sprague-Dawley-Ratten kam es ab 1100 mg/kg KG und Tag zu skelettalen und viszerale Variationen bei gleichzeitiger Maternaltoxizität und bei 1640 mg/kg KG und Tag zu einer erhöhten Anzahl von Resorptionen, einer erniedrigten Anzahl lebender Feten pro Wurf sowie zu Teratogenität (NTP 1989). Bei Wistar-Ratten wurden ab 750 mg/kg KG und Tag vermehrt Postimplantationsverluste und teratogene Effekte bei gleichzeitiger Maternaltoxizität festgestellt (Ema et al. 1992 a). Es wurden externe Missbildungen wie Anophthalmie und Gaumenspalten, skelettale Missbildungen wie fusionierte Vertebrae (Wirbel), Rippen oder Sternebrae (Brustbein) sowie viszerale Missbildungen wie fehlende Nieren beobachtet (Ema et al. 1992 a; NTP 1989).

Die Ausdehnung des Expositionszeitraums auf den 0. bis 20. Gestationstag hatte bei Wistar-Ratten ab 375 mg/kg KG und Tag eine erniedrigte Anzahl lebender Feten pro Wurf ohne Dosisabhängigkeit zur Folge. Bei der höchsten Dosis von 974 mg/kg KG und Tag wiesen alle Muttertiere vollständig resorbierte Würfe auf. Ab 654 mg/kg KG nahm die adjustierte KG-Entwicklung der Muttertiere (ohne graviden Uterus) ab. Die Autoren leiten einen NOAEL für embryo-fetale Toxizität von 654 mg/kg KG und Tag und einen NOAEL für Maternaltoxizität von 375 mg/kg KG und Tag ab. Bis 654 mg/kg KG waren die Präimplantationsverluste, die Anzahl der Corpora lutea pro

**Tab. 5** Studien mit prä- und postnataler Exposition gegen Benzylbutylphthalat bzw. dessen Metaboliten

Spezies	Exposition	Befunde	Literatur
<b>präinatale Behandlung mit Benzylbutylphthalat</b>			
<b>Ratte,</b> Sprague Dawley, 30 ♀	<b>GD 6–15,</b> 0; 0,5; 1,15; 2,0 % im Futter; 0; 420, 1100, 1640 mg/kg KG u. Tag; Untersuchung: GD 20	<b>420 mg/kg KG: NOAEL für Entwicklungs- u. Maternaltoxizität;</b> <b>ab 1100 mg/kg KG:</b> Muttertiere: KG u. KG-Entwicklung ↓, abs. Futteraufnahme ↓, rel. Futteraufnahme (bezogen auf KG) ↑, rel. Lebergew. ↑ (keine histologische Veränderungen), rel. Wasseraufnahme ↑; Feten: skelettale u. viszerale Variationen ↑ (falsch ausgerichtete Sternebrae, rudimentäre Rippen; erweiterte Ureter); <b>1640 mg/kg KG:</b> Muttertiere: rel. Nierengew. ↑ (histologisch nicht untersucht), Ataxie, veränderter Gang; Feten: Resorptionen ↑, Anzahl lebender Feten ↓, KG ↓, externe, viszerale u. skelettale Variationen u. Missbildungen ↑ (Hydroureter, Hydro-nephrose, fehlende Nieren, Anophthalmie, fusionierte od. falsch ausgerichtete Vertebrae, fusionierte Rippen)	NTP 1989
<b>Ratte,</b> Wistar, 10 ♀	<b>GD 7–15,</b> 0; 500, 750, 1000 mg/kg KG u. Tag; Gavage, Vehikel: Olivenöl, Untersuchung: GD 20	<b>500 mg/kg KG: NOAEL für Entwicklungs- u. Maternaltoxizität;</b> <b>ab 500 mg/kg KG:</b> Muttertiere: Futteraufnahme ↓; <b>ab 750 mg/kg KG:</b> Muttertiere: KG-Entwicklung ↓, 3 Tiere: vollständige Resorption der Würfe; Feten: Anzahl Resorptionen u. toter Feten ↑, Postimplantationsverluste ↑, KG ↓, Missbildungen ↑ (Gaumenspalte, fusionierte Sternebrae) u. Variationen ↑ (erweiterte Nierenbecken); <b>1000 mg/kg KG:</b> Muttertiere: 4 Tiere gestorben, 6 Tiere: vollständige Resorption der Würfe, korrigierte KG-Entwicklung (ohne graviden Uterus) ↓	Ema et al. 1992 a
<b>Ratte,</b> Wistar, 15–19 ♀	<b>GD 0–20,</b> 0; 0,25; 0,5; 1,0; 2,0 % im Futter, 0; 185, 375, 654, 974 mg/kg KG u. Tag; Untersuchung: GD 20	<b>375 mg/kg KG: NOAEL für Entwicklungs- u. Maternaltoxizität;</b> <b>ab 375 mg/kg KG:</b> Feten: Anzahl lebender Feten/Wurf ↓ (185, 375, 654 mg/kg KG: 13,4±1,5; 11,3±3,8; 12,3±1,4; Kontrollgruppe: 13,9±1,6; nicht statistisch signifikant bei 654 mg/kg KG, keine Dosisabhängigkeit); <b>ab 654 mg/kg KG:</b> Muttertiere: Futteraufnahme ↓, adjustierte KG-Entwicklung ↓ (ohne graviden Uterus); Feten: KG ↓ (♂: 6,7 %; ♀: 6,8 %); <b>974 mg/kg KG:</b> Muttertiere: alle Tiere vollständig resorbierte Würfe; keine substanzbedingten Präimplantationsverluste, Anzahl Corpora lutea/Wurf u. Anzahl Implantationen/Wurf unverändert, keine teratogenen Effekte Exposition bis zum Tag der Geburt: keine Arbeitsplatzrelevanz	Ema et al. 1990

Tab. 5 (Fortsetzung)

Spezies	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Ratte,</b> Harlan Cpb-WU, 10 ♀	<b>GD 6–15, GD 6–20,</b> 0, 270, 350, 450, 580, 750, 970, 1250, 1600, 2100 mg/kg KG u. Tag, Gavage, Vehikel: Maiskeimöl, Untersuchung: GD 21	<b>GD 6–15:</b> <b>&lt; 270 mg/kg KG: NOAEL Maternaltoxizität;</b> <b>ab 270 mg/kg KG:</b> <u>Muttertiere:</u> extramedulläre Hämatopoese; <u>Feten:</u> Inzidenz zusätzliche 13. Lumbarrippe ↑ (Rattenstamm mit hoher Spontaninzidenz für Lumbarrippen); <b>350 mg/kg KG: NOAEL Entwicklungstoxizität;</b> <b>ab 450 mg/kg KG:</b> <u>Muttertiere:</u> Anzahl Resorptionen ↑; <b>ab 580 mg/kg KG:</b> <u>Muttertiere:</u> rel. Leber- u. Nierengew. ↑; <u>Feten:</u> KG ↓; <b>ab 750 mg/kg KG:</b> <u>Muttertiere:</u> ASAT ↑; <b>ab 1600 mg/kg KG:</b> <u>Muttertiere:</u> Mortalität ↑ (mehrere Tiere in extremis getötet), KG ↓ <b>GD 6–20:</b> Effekte etwas stärker ausgeprägt, außer: Anzahl Resorptionen: kein Unterschied zwischen GD 6–15 u. GD 6–20; <b>ab 580 mg/kg KG:</b> <u>Feten:</u> Inzidenz verzögerter Hodenabstieg ↑	Piersma et al. 2000
<b>Ratte,</b> Sprague Dawley, 10 ♀	<b>GD 10–21,</b> 0, 120, 500 mg/kg KG u. Tag, Gavage, Vehikel: Sesamöl, Untersuchung der ♀ Nachkom- men: PND 21, 35, 50, 100; ♂ nicht untersucht	<b>120 mg/kg KG: NOAEL für verzögerte Pubertät;</b> <b>ab 120 mg/kg KG:</b> ♀ <u>Nachkommen:</u> Brustdrüse: dosisabhängig veränderte Gen- expression von Genen, die in Bezug stehen zu Immunfunktion, Zellsignalen, Proliferation, Differenzierung, Metabolismus; <b>500 mg/kg KG:</b> ♀ <u>Nachkommen:</u> verzögerte Vaginalöffnung (d.h. verzögerter Pubertätseintritt), Anteil an TEB bei PND 35 ↑ (TEB: epitheliale Strukturen am wenigsten differenziert, sehr proliferativ, anfällig für maligne Entartung), Anteil proliferativer Zellen im Lobi am PND 100 ↑ (ca. 12 %, Kontrolle: ca. 5 %); k. A. zur Maternaltoxizität; Exposition bis zum Tag der Geburt: keine Arbeitsplatzrelevanz	Moral et al. 2011

Tab. 5 (Fortsetzung)

Spezies	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Ratte,</b> Albino, k. w. A., mindestens 6 ♀	<b>GD 14–Geburt,</b> 0, 4, 20, 100 mg/kg KG u. Tag, Gavage, Vehikel: Maiskeimöl, Positivkontrolle: 6 µg DES/kg KG u. Tag, Untersuchung nur ♂ Nachkom- men: PND 0, PND 75	<b>ab 4 mg/kg KG:</b> <u>Muttertiere:</u> Gestationsdauer ↑; <u>Nachkommen:</u> KG am PND 0 u. 21 ↓ (PND 0: 3,3 %; PND 21: 12,7 %); <b>ab 20 mg/kg KG:</b> <u>Muttertiere:</u> KG-Zunahme (GD 21) ↓; <b>100 mg/kg KG:</b> <u>Nachkommen:</u> abs. Nebenhoden-, Prostata- u. Nierengew. ↓ (auf erniedrigtes KG zurückzuführen), Anzahl der Spermien ↓ (9,7 %), Prozentsatz beweglicher Spermien ↓ (6,0 %), Prozentsatz Spermienabnormalitäten ↑ (53,6 %); ohne auffällige Veränderungen: Würfgröße, Anzahl lebender Nachkommen, fetale Mortalitätsrate, Geschlechterverhältnis, Entwicklungsmeilensteine; erniedrigtes KG der Nachkommen 21 Tage nach Expositionsende nicht substanzbedingt, da keine Akkumulation der Testsubstanz; erhöhter Prozentsatz Spermienabnormalitäten fraglich: k. A. zur Anzahl der untersuchten Tiere, Alter der Tiere nur 11 Wochen (PND 75) statt 13–14 Wochen wie in OECD-Prüfrichtlinie 443 bzw. 416 beschrieben; Studie deshalb nicht geeignet zur Bewertung der Entwicklungstoxizität	Ahmad et al. 2014
<b>Ratte,</b> Wistar, 13–15 ♀	<b>GD 0–20, GD 0–11 od. GD 11–20,</b> 0; 2,0 % im Futter, 0, 974 mg/kg KG u. Tag (Ema et al. 1991), Untersuchung: GD 20, paarweise gefütterte Kontroll- gruppe	<b>974 mg/kg KG:</b> GD 0–20: <u>Muttertiere:</u> alle mit vollständig resorbierten Würfen, KG-Entwicklung ohne u. mit Korrektur für graviden Uterus ↓; Futteraufnahme ↓; paarweise gefütterte Kontrollgruppe: KG-Entwicklung wie BBP-Gruppe ohne substanzbedingte Missbildungen od. Resorptionen; Folgerung: erhöhte Anzahl von Resorptionen beruht nicht auf reduzierter Futteraufnahme, sondern ist substanzbedingt; GD 0–11: <u>Muttertiere:</u> alle mit vollständig resorbierten Würfen; GD 11–20: <u>Muttertiere:</u> keine Postimplantationsverluste; <u>Feten:</u> Missbildungen ↑ (Gaumenspalten, fusionierte Sternebrae)	Ema et al. 1991, 1992 b
<b>Ratte,</b> Wistar, 11–12 ♀	<b>GD 0–20, GD 0–7, GD 7–16 od. GD 16–20,</b> 0; 2,0 % im Futter, 0, 974 mg/kg KG u. Tag (Ema et al. 1991), Untersuchung: GD 20	<b>974 mg/kg KG:</b> <u>Muttertiere aller Gruppen:</u> KG-Entwicklung u. Futteraufnahme ↓; GD 0–20: <u>Muttertiere:</u> alle mit vollständig resorbierten Würfen; GD 0–7: <u>Muttertiere:</u> Postimplantationsverluste ↑; GD 7–16: <u>Muttertiere:</u> Postimplantationsverluste ↑; GD 16–20: <u>Muttertiere:</u> nicht vermehrt Postimplantationsverluste, Missbildungen ↑ (Gaumenspalten, fusionierte Sternebrae)	Ema et al. 1992 c

Tab. 5 (Fortsetzung)

Spezies	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Ratte,</b> Wistar, 10 ♀	<b>GD 7–9, GD 10–12 od. GD 13–15,</b> 0, 600, 750, 1000 mg/kg KG u. Tag, Gavage, Vehikel: Olivenöl, Untersuchung: GD 20	<b>GD 7–9:</b> <b>ab 750 mg/kg KG:</b> <u>Muttertiere:</u> Anzahl Resorptionen u. toter Feten/Wurf ↑, Postimplantationsverluste ↑, Anzahl lebende Feten/Wurf ↓; <u>Feten:</u> KG ↓, skelettale Missbildungen ↑ (fusionierte od. fehlende Halswirbelbögen, fusionierte od. fehlende Brustwirbelbögen od. -körper); <b>GD 10–12:</b> <b>ab 750 mg/kg KG:</b> <u>Muttertiere:</u> Anzahl Resorptionen u. toter Feten/Wurf ↑, Postimplantationsverluste ↑; <b>1000 mg/kg KG:</b> <u>Muttertiere:</u> Anzahl lebende Feten/Wurf ↓; <u>Feten:</u> KG ↓, Geschlechterverhältnis verändert (weniger ♀); <b>GD 13–15:</b> <b>ab 750 mg/kg KG:</b> <u>Muttertiere:</u> Anzahl Resorptionen u. toter Feten/Wurf ↑, Postimplantationsverluste ↑, Anzahl lebende Feten/Wurf ↓; <u>Feten:</u> skelettale Missbildungen ↑ (fusionierte od. fehlende Halswirbelbögen), externe Missbildungen ↑ (Gaumenspalten)	Ema et al. 1993
<b>Ratte,</b> Wistar, 6 ♀	<b>GD 0–7, GD 0–9 od. GD 0–11,</b> 0; 2,0 % im Futter, 0, 974 mg/kg KG u. Tag (Ema et al. 1991), Untersuchung: GD 20, paarweise gefütterte Kontrollgruppen	<b>974 mg/kg KG:</b> <u>Muttertiere</u> aller Gruppen: KG-Entwicklung u. Futteraufnahme ↓, Postimplantationsverluste ↑ am höchsten bei GD 0–11, abs. Uterus u. Ovariengew. ↓, Plasma Progesteron GD 7, 9, 11 ↓; Anzahl Corpora lutea, Implantationen unverändert; Folgerung der Autoren: Postimplantationsverluste könnten durch die Erniedrigung der Progesteronkonzentrationen im Plasma, d. h. eine Störung der lutealen Funktion, vermittelt werden	Ema et al. 1994
<b>Ratte,</b> Wistar, 11–13 ♀	<b>GD 7–9, GD 10–12 od. GD 13–15,</b> 0, 750, 1000, 1250 mg/kg KG u. Tag, BBP od. DBP, Gavage, Vehikel: Olivenöl, Untersuchung: GD 20	<b>ab 750 mg/kg KG:</b> <u>Muttertiere:</u> Postimplantationsverluste ↑; <b>GD 7–9:</b> <u>Feten:</u> skelettale Missbildungen ↑ (Wirbelsäule u. Rippen); <b>GD 10–12:</b> <u>Feten:</u> keine Missbildungen bis 1250 mg/kg KG; <b>GD 13–15:</b> <u>Feten:</u> externe u. skelettale Missbildungen ↑ (Gaumenspalten, fusionierte Sternebrae); BBP u. DBP: ähnliche Abhängigkeit von den Behandlungstagen u. ähnliches Spektrum von Missbildungen, daher vermuten die Autoren, dass beide Substanzen über den gleichen Mechanismus, möglicherweise über einen gemeinsamen Metaboliten wirken	Ema et al. 1995 a



Tab. 5 (Fortsetzung)

Spezies	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Ratte,</b> Wistar, 10–14 ♀	<b>GD 0–8,</b> 0, 250, 500, 750, 1000 mg/kg KG u. Tag, Gavage, Vehikel: Olivenöl, Untersuchung: GD 20, Gruppe mit pseudoträchtigen Ratten: verpaart mit vasekto- mierten ♂	<b>ab 250 mg/kg KG:</b> Muttertiere: KG-Entwicklung ↓, Futterverbrauch ↓; <b>ab 500 mg/kg KG:</b> Feten: KG ↓; <b>ab 750 mg/kg KG:</b> Muttertiere: Postimplantationsverluste ↑, <b>1000 mg/kg KG:</b> Muttertiere: Prozentsatz trächtige Muttertiere ↓, Anzahl Implan- tationen ↓, Präimplantationsverluste ↑; Feten: Geschlechterverhältnis verändert (weniger ♂) Muttertiere: Anzahl Corpora lutea nicht verändert; <b>pseudoträchtige Ratten:</b> <b>ab 500 mg/kg KG:</b> Muttertiere: Serum: Progesteronkonzentration ↓, <b>ab 750 mg/kg KG:</b> Muttertiere: abs. Uterusgew. ↓ (Indikator für verminderte Anspruchbarkeit der Dezidualisierung), abs. Ovariengew. ↓, Muttertiere: Anzahl Corpora lutea nicht verändert, indirekter Hinweis, aber kein Beleg, auf Störung der Dezidualisierung	Ema et al. 1998
<b>Ratte,</b> Wistar, 10–14 ♀	<b>jeweils nur einzelne Tage der</b> <b>GD 6–16,</b> GD 13–15 auch 1000 mg/kg KG u. Tag, 0, 1500 mg/kg KG u. Tag, Gavage, Vehikel: Olivenöl, Untersuchung: GD 20	<b>ab 1000 mg/kg KG:</b> GD 13, 14, 15: Muttertiere: KG-Entwicklung temporär ↓; <b>1500 mg/kg KG:</b> GD 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 16: Muttertiere: KG-Entwicklung temporär ↓; GD 6, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 16: Muttertiere: Postimplantationsverluste ↑; GD 9, 10, 13, 14, 15, 16: Muttertiere: Anzahl lebender Feten pro Wurf ↓; GD 6, 7, 9, 15: Feten: Missbildungen ↑; GD 7: Feten: Missbildungen der Halswirbel, Erweiterung der Nierenbecken (Variati- on); GD 15: Feten: Gaumenspalten u. fusionierte Sternebrae; keine auffälligen Befunde bei: Anzahl Corpora lutea, Anzahl Implantationen	Ema et al. 1999

Tab. 5 (Fortsetzung)

Spezies	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Ratte,</b> Wistar, 16 ♀	<b>GD 15–17,</b> 0, 250, 500, 1000 mg/kg KG u. Tag, Gavage, Vehikel: Olivenöl, Untersuchung: GD 21	<b>ab 500 mg/kg KG:</b> Muttertiere: KG-Entwicklung temporär ↓; Feten: ♂: abs. u. rel. (bezogen auf Kubikwurzel des KG) AGD ↓ (bei ♀ nicht, Hinweis auf antiandrogene Wirkung), Inzidenz mit nicht abgesenkten Hoden ↑; <b>1000 mg/kg KG:</b> Muttertiere: Anzahl lebender Feten pro Wurf ↓, Feten: KG ↓; keine auffälligen Befunde bei: Anzahl Corpora lutea, Anzahl Implantationen, Anzahl Resorptionen	Emm und Miyawaki et al. 2002
<b>Ratte,</b> Sprague Dawley, 7–13 ♀	<b>GD 10,</b> 0, 562, 1125, 1687 mg/kg KG u. Tag, Gavage, Vehikel: Olivenöl, Untersuchung: GD 21	<b>ab 1125 mg/kg KG:</b> Feten: Inzidenz Missbildungen ↑ (Exenzephalie); <b>1687 mg/kg KG:</b> Muttertiere: 1 Todesfall; keine auffälligen Befunde bei: KG, KG-Entwicklung, Prozentsatz Postimplantationsverluste/Wurf, Anzahl lebender Feten/Wurf ↓, Feten KG	Saillenfait et al. 2003
<b>Maus,</b> CD1-Swiss, 28–30 ♀, 14 in höchster Dosis- gruppe	<b>GD 6–15,</b> 0; 0,1; 0,5; 1,25; 2 % im Futter, 0, 182, 910, 2330, 4121 mg/kg KG u. Tag, Untersuchung: GD 17	<b>182 mg/kg KG: NOAEL für Entwicklungs- u. Maternaltoxizität;</b> <b>ab 910 mg/kg KG:</b> Muttertiere: KG-Entwicklung ↓, Resorptionen ↑, Anzahl später fetaler Todesfälle ↑, Anzahl lebender Feten/Wurf ↓; Feten: Missbildungen ↑ (Exenzephalie, kurzer Schwanz, kardiovaskuläre Defekte, fusionierte Rippen, abnormale od. fusionierte Sternbrae u. Vertebrae); <b>ab 2330 mg/kg KG:</b> Muttertiere: rel. Trinkwasseraufnahme ↑, rel. Leber- u. Nierengew. ↑ (keine histologischen Veränderungen in Leber u. Nieren); Feten: KG ↓, Variationen ↑	NTP 1990
<b>Maus,</b> OF1, 15–23 ♀	<b>GD 8,</b> 0, 281, 562, 1125, 1687 mg/kg KG u. Tag, Gavage, Vehikel: Olivenöl, Untersuchung: GD 18	<b>ab 562 mg/kg KG:</b> Muttertiere: Prozentsatz Postimplantationsverluste/Wurf ↑, Feten: Inzidenz Missbildungen ↑ (Exenzephalie ↑); <b>ab 1125 mg/kg KG:</b> Muttertiere: KG-Entwicklung ↓, Anzahl lebender Feten/Wurf ↓; Feten: Anatalresie ↑, Schwanz fehlend od. verkümmert ↑ <b>1687 mg/kg KG:</b> Muttertiere: Mortalität ↑; Feten: KG ↓	Saillenfait et al. 2003

Tab. 5 (Fortsetzung)

Spezies	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Kaninchen</b> , Neuseeländer, 17 ♀	<b>GD 6–18</b> , 0, 3, 10 mg/kg KG u. Tag, Gelatinekapseln, Untersuchung: GD 29	<b>10 mg/kg KG: NOAEL für Entwicklungs- u. Maternaltoxizität</b> , keine auffälligen Befunde bei: fetales KG, 24-h-Überleben, externe, skelettale u. viszerale Missbildungen, keine Maternaltoxizität, nicht zur Bewertung herangezogen, da die Originalstudie nicht vorliegt	NTP- CERHR 2003
<b>präinatale Behandlung mit Metaboliten von Benzylbutylphthalat</b>			
<b>Ratte</b> , Wistar, 11–15 ♀	<b>MBuP</b> , <b>GD 7–15</b> , 0, 250, 500, 625 mg/kg KG u. Tag, Gavage, Untersuchung: GD 20	<b>250 mg/kg KG: NOAEL für Entwicklungs- u. Maternaltoxizität</b> ; <b>ab 500 mg/kg KG: Muttertiere:</b> KG-Entwicklung ↓, Futteraufnahme ↓, Postimplantationsverluste/Wurf ↑, Anzahl lebender Feten/Wurf ↓; <b>Feten:</b> KG ↓, Missbildungen ↑ (Gaumenspalten, fusionierte od. fehlende Halswirbelbögen), Variationen ↑ (erweiterte Nierenbecken)	Ema et al. 1995 b
<b>Ratte</b> , Wistar, 10–15 ♀	<b>MBuP</b> , <b>GD 7–9, GD 10–12, GD 13–15</b> , 0, 500, 625, 750 mg/kg KG u. Tag, Gavage, Untersuchung: GD 20	<b>GD 7–9:</b> <b>ab 500 mg/kg KG: Muttertiere:</b> Futteraufnahme ↓; <b>Feten:</b> KG ↓, skelettale Missbildungen ↑ (vorwiegend fusionierte od. fehlende Halswirbelbögen); <b>ab 625 mg/kg KG: Muttertiere:</b> KG-Entwicklung ↓, Postimplantationsverluste/Wurf ↑; <b>Feten:</b> externe Missbildungen ↑; <b>GD 10–12:</b> <b>ab 625 mg/kg KG: Muttertiere:</b> KG-Entwicklung ↓, Futteraufnahme ↓, Postimplantationsverluste/Wurf ↑; keine Teratogenität bis 750 mg/kg KG; <b>Feten:</b> KG ↓; <b>GD 13–15:</b> <b>ab 500 mg/kg KG: Muttertiere:</b> KG-Entwicklung ↓, Futteraufnahme ↓, Postimplantationsverluste/Wurf ↑; <b>ab 625 mg/kg KG: Feten:</b> externe u. skelettale Missbildungen ↑ (vorwiegend Gaumenspalten u. fusionierte Sternebrae); Ergebnisse ähnlich denen mit BBP u. DBP, daher trägt MBuP od. dessen Metaboliten zur Embryomortalität u. Teratogenität bei	Ema et al. 1996 a

Tab. 5 (Fortsetzung)

Spezies	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Ratte,</b> Wistar-King A, 15 ♀	<b>MBuP,</b> <b>GD 7–10, GD 11–14, GD</b> <b>15–18,</b> 0 (GD 7–18), 300 mg/kg KG u. Tag, Gavage, Untersuchung: GD 20	<b>GD 15–18:</b> maximale Hemmung des Hodenabstiegs, verlängertes Gubernaculum u. kranialer Teil des Ligamentum suspensorium hypertrophisch; alle <b>MBuP</b> -behandelten: Nebenhoden mit wenigen kleinen Ducti deferens, testikulä- rer Testosterongehalt ↓	Shono et al. 2000
<b>Ratte,</b> Sprague Dawley, 7–13 ♀	<b>MBuP od. MBuP,</b> <b>GD 10,</b> <b>MBuP:</b> 0, 400, 800, 1200 mg/kg KG u. Tag, <b>MBuP:</b> 0, 231, 461, 923, 1684 mg/kg KG u. Tag, Gavage, Vehikel: Olivenöl, Untersuchung: GD 21	<b>MBuP:</b> keine Auffälligkeiten bei Muttertieren; <b>MBuP:</b> <b>ab 923 mg/kg KG:</b> Muttertiere: 1 Todesfall; <b>1684 mg/kg KG:</b> Mortalität ↑; insgesamt keine auffälligen Befunde bei: KG, KG-Entwicklung, Prozentsatz Post- implantationsverluste/Wurf, Anzahl lebender Feten/Wurf, Feten KG, Missbildungen	Saillenfait et al. 2003
<b>Maus,</b> OF1, 15–23 ♀	<b>MBuP od. MBuP,</b> <b>GD 8,</b> <b>MBuP:</b> 0, 400, 800, 1200 mg/kg KG u. Tag, <b>MBuP:</b> 0, 231, 461, 923, 1684 mg/kg KG u. Tag, Gavage, Vehikel: Olivenöl, Untersuchung: GD 18	<b>MBuP:</b> <b>ab 400 mg/kg KG:</b> Muttertiere: KG-Entwicklung ↓, Prozentsatz Postimplantationsver- luste/Wurf ↑, Anzahl lebender Feten/Wurf ↓; <u>Feten:</u> Inzidenz Missbildungen ↑ (Exenzephalie ↑); <b>ab 800 mg/kg KG:</b> <u>Feten:</u> Anatalresie ↑, Schwanz fehlend od. verkümmert ↑; <b>1200 mg/kg KG:</b> Muttertiere: Mortalität ↑; <u>Feten:</u> KG ↓; <b>MBuP:</b> <b>ab 923 mg/kg KG:</b> Muttertiere: Mortalität ↑; <u>Feten:</u> Inzidenz Missbildungen ↑ (Exenzephalie ↑); <b>1684 mg/kg KG:</b> Muttertiere: KG-Entwicklung ↓, Prozentsatz Postimplantationsver- luste/Wurf ↑, Anzahl lebender Feten/Wurf ↓; <u>Feten:</u> Anatalresie ↑, Schwanz fehlend od. verkümmert ↑	Saillenfait et al. 2003

Tab. 5 (Fortsetzung)

Spezies	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Ratte,</b> Wistar, 10–14 ♀	<b>MBelP,</b> <b>GD 7–15,</b> 0, 250, 313, 375, 438, 500 mg/kg KG u. Tag, Gavage, Untersuchung: GD 20	<b>250 mg/kg KG: NOAEL für Entwicklungs- u. Maternaltoxizität;</b> <b>ab 250 mg/kg KG:</b> <u>Muttertiere:</u> Futtermaufnahme ↓; <b>ab 313 mg/kg KG:</b> <u>Muttertiere:</u> KG-Entwicklung ↓; <u>Feten:</u> skelettale Missbildungen ↑ (am häufigsten Effekte auf Hals- u. Brustwirbel, Rippen); <b>ab 375 mg/kg KG:</b> <u>Feten:</u> KG ↓, viszerale Missbildungen ↑ (am häufigsten Effekte auf die Nieren: erweiterte Nierenbecken, Hypoplasie); <b>ab 438 mg/kg KG:</b> <u>Muttertiere:</u> Postimplantationsverluste/Wurf ↓; <u>Feten:</u> externe Missbildungen ↑; <b>500 mg/kg KG:</b> <u>Muttertiere:</u> Anzahl lebender Feten/Wurf ↓	Ema et al. 1996 b
<b>Ratte,</b> Wistar, 10–15 ♀	<b>MBelP,</b> <b>GD 7–9, GD 10–12 od. GD</b> <b>13–15,</b> GD 7–9: 0, 375, 500, 625 mg/kg KG u. Tag, GD 10–12 u. GD 13–15: 0, 250, 375, 500, 625 mg/kg KG u. Tag, Gavage, Untersuchung: GD 20	<b>GD 7–9:</b> <b>ab 375 mg/kg KG:</b> <u>Muttertiere:</u> KG-Entwicklung ↓, Futtermaufnahme ↓; <u>Feten:</u> KG ↓, skelettale Missbildungen ↑ (vorwiegend fusionierte od. fehlende Halswirbelbögen); <b>ab 500 mg/kg KG:</b> <u>Muttertiere:</u> Anzahl Resorptionen u. toter Feten ↑, Postimplantati- onsverluste ↑; <u>Feten:</u> viszerale Variationen ↑ (erweiterte Nierenbecken); <b>625 mg/kg KG:</b> <u>Muttertiere:</u> Anzahl lebender Feten ↓; <b>GD 10–12:</b> <b>ab 250 mg/kg KG:</b> <u>Muttertiere:</u> KG-Entwicklung ↓, Futtermaufnahme ↓; <b>ab 500 mg/kg KG:</b> <u>Muttertiere:</u> Anzahl Resorptionen u. toter Feten ↑, Postimplantati- onsverluste ↑, Anzahl lebender Feten ↓; <u>Feten:</u> KG ↓; <b>GD 13–15:</b> <b>ab 250 mg/kg KG:</b> <u>Muttertiere:</u> KG-Entwicklung ↓, Futtermaufnahme ↓; <b>ab 500 mg/kg KG:</b> <u>Muttertiere:</u> Anzahl Resorptionen u. toter Feten ↑, Postimplantati- onsverluste ↑, Anzahl lebender Feten ↓; <b>ab 625 mg/kg KG:</b> <u>Feten:</u> externe u. skelettale Missbildungen ↑ (vorwiegend Gaumenspalten u. fusionierte Sternebrae)	Ema et al. 1996 c
<b>Ratte,</b> Wistar, 16 ♀	<b>MBelP,</b> <b>GD 15–17,</b> 0, 167, 250, 375 mg/kg KG u. Tag, Gavage, Untersuchung: GD 20	<b>ab 167 mg/kg KG:</b> <u>Muttertiere:</u> Futtermaufnahme u. KG-Entwicklung ↓; <b>ab 250 mg/kg KG:</b> <u>Feten:</u> ♂: abs. u. rel. (bezogen auf Kubikwurzel des KG) AGD ↓ (bei ♀ nicht); <b>375 mg/kg KG:</b> <u>Feten:</u> KG ↓	Ema et al. 2003

**Tab. 5** (Fortsetzung)

Spezies	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Ratte,</b> Wistar-King A, 3 ♀	<b>MBuP,</b> <b>GD 15–18,</b> 0, 300 mg/Tier, 0, 1000 mg/kg KG u. Tag (NTP-CERHR 2003), Gavage, Vehikel: Sesamöl, Untersuchung: GD 20, PND 30–40	<b>1000 mg/kg KG; Feten bzw. Nachkommen: ♂: Kryptorchismus GD 20 u. PND 30–40</b>	Imajima et al. 1997
<b>prä- und postnatale Behandlung</b>			
<b>Ratte,</b> RIVM WU, 10 ♀	<b>14 Tage vor u. während Verpaarung, bis PND 6,</b> Prüfrichtlinie OECD 421 (BBP Testsubstanz zur Validierung dieser Prüfrichtlinie), Gavage, 0, 250, 500, 1000 mg/kg KG u. Tag	<b>500 mg/kg KG; NOAEL Fetotoxizität u. Parentalttoxizität; ab 500 mg/kg KG: Muttertiere: Futteraufnahme ↑ (während Trächtigkeit); Nachkommen: KG ↓ (PND 1, am PND 6 normalisiert); bei 1000 mg/kg KG: Muttertiere: KG-Entwicklung ↓, Postimplantationsverluste ↑, Anzahl lebender Nachkommen ↓ (PND 2, PND 6), KG ↓ (PND 6)</b>	Piersma et al. 1995 s. a. Abschnitt Fertilität

Tab. 5 (Fortsetzung)

Spezies	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Ratte,</b> CD (SD), je 30 ♂, ♀	<b>Zwei-Generationen-Studie,</b> F0: Behandlung ab 10 Wochen vor der Paarung bis zur Entwöhnung (PND 21); F1: Behandlung nach dem Entwöhnen (ab PND 21) 10 Wochen lang; Futter, 0, 750, 3750, 11 250 mg/kg Futter (0, 50, 250, 750 mg/kg KG u. Tag)	<b>50 mg/kg KG: NOAEL ♀ Parentalktoxizität; 250 mg/kg KG: NOAEL ♂ Parentalktoxizität u. Fetotoxizität; ab 250 mg/kg KG:</b> F0 ♂ Adulte: abs. Nierengew. ↑ (250 mg/kg KG: 7 %, 750 mg/kg KG: 8 %, Histologie unauffällig, rel. Gew. nicht ↑); F0 ♀ Adulte: rel. Nierengew. ↑ (250 mg/kg KG: 6 %, 750 mg/kg KG: 9 %, Histologie unauffällig, abs. Nierengew. ↑); <b>750 mg/kg KG:</b> F0 ♂ Adulte: KG u. KG-Zunahme ↓; abs. u. rel. Lebergew. ↑; rel. Nierengew. ↑; Leber: minimal bis leichte diffuse zyttoplasmatische Granula, erhöhte Anzahl von Peroxiso- men; F0 ♀ Adulte: KG u. KG-Zunahme ↓; abs. u. rel. Lebergew. ↑; abs. u. rel. Ovariengew. ↓; abs. u. rel. Uterusgew. ↓; histologische Veränderungen in Leber (wie vorher beschrie- ben); F1 ♂ Jungtiere: KG/Wurf ↓ (PND 0); F1 ♀ Jungtiere: KG/Wurf ↓ (PND 0)	Tyl et al. 2004 s. a. Abschnitt Fertilität
<b>Ratte,</b> Crj:CD(SD) IGS, je 35 ♂, ♀	<b>Zwei-Generationen-Studie,</b> F0: Behandlung ab 12 Wochen vor der Paarung bis zur Nekropsie (Alter: 23 Wochen); F1: Behandlung nach dem Entwöhnen (ab PND 22) bis zur Nekropsie (Alter: 10 Wochen); Gavage, in Maiskeimöl, 7 Tage/Woche, 0, 20, 100, 500 mg/kg KG u. Tag	<b>100 mg/kg KG: NOAEL Fetotoxizität u. Parentalktoxizität; ab 100 mg/kg KG:</b> F0 ♂ Adulte: Speichelfluss; abs. u. rel. Nierengew. ↑ (abs.: 100 mg/kg KG: 7 %, 500 mg/kg KG: 7 %; rel.: 100 mg/kg KG: 8 %, 500 mg/kg KG: 6 %; keine Dosisabhängig- keit, Histologie unauffällig); F1 ♂ Jungtiere: KG ↓ (PND 0, 6 %, bei 500 mg/kg KG: 7 %, Effekt nach 4 Tagen reversibel); TSH ↓ (PND 22); F1 ♀ Jungtiere: KG ↓ (PND 0, 6 %, bei 500 mg/kg KG: 6 %, Effekt nach 4 Tagen reversibel); <b>bei 500 mg/kg KG:</b> F0 ♂ Adulte: KG ↓; rel. Gehirn- u. Lungengew. ↑; abs. u. rel. Lebergew. ↑; abs. Nierengew. ↑; Serum Testosteron ↓; Serum T3 u. T4 ↓; F0 ♀ Adulte: abs. u. rel. Ovariengew. ↓; Serum Prolaktin ↑; Serum T4 ↓; F1 Jungtiere: Überleben (PND 0–4) ↓	Nagao et al. 2000 s. a. Abschnitt Fertilität

Tab. 5 (Fortsetzung)

Spezies	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Ratte,</b> Crj/CD (SD) IGS, je 24 ♂, ♀	<b>Zwei-Generationen-Studie,</b> Bestätigung eines eigenen Protokolls zum Erkennen von nicht-steroidalen Chemikalien mit endokriner Aktivität, Gavage, 7 Tage/Woche, 0, 100, 200, 400 mg/kg KG u. Tag	<b>100 mg/kg KG; NOAEL Parentalkoxizität; 200 mg/kg KG; NOAEL Effekte ♂ Reproduktionsorgane der F1-Adulten; ab 200 mg/kg KG:</b> F0 ♂ Adulte: abs. Gew. linke Niere ↑; F0 ♀ Adulte: abs. u. rel. Lebergew. ↑; abs. Gew. linke u. rechte Niere ↑; <b>bei 400 mg/kg KG:</b> F1 ♂ Adulte: Anteil der Tiere mit Präputialseparation ↓; abs. Gew. rechter Nebenhoden ↓; kleine Hoden (6/24); weiche Hoden (4/24, nicht statistisch signifikant); Nebenhoden: Aplasie, Hypoplasie, kleine Nebenhoden (1/24, 4/24, 3/24; nicht statistisch signifikant); Hoden: diffuse Atrophie der Hodenkanälchen (9/24), Leydigzellhyperplasie (5/24)	Aso et al. 2005 s. a. Abschnitt Fertilität

AGD: anogenitaler Abstand; ASAT: Aspartataminotransferase; BBP: Benzylbutylphthalat; DBP: Di-n-butylphthalat; DES: Diethylstilbestrol; FSH: Follikelstimulierendes Hormon; GD: Gestationstag; Lob 1: Lappchen Typ 1; MBuP: Monobenzylphthalat; MBuP: Monobutylphthalat; TEB: terminale Endknospen



Wurf und die Anzahl der Implantationen pro Wurf nicht verändert. Teratogene Effekte wurden bis zu dieser Dosis nicht festgestellt (Ema et al. 1990). Die Tiere wurden bis zum Gestationsende, d. h. bis zur Geburt, behandelt. Am Arbeitsplatz sind Frauen im 3. Trimenon aus arbeitsschutzrechtlichen Gründen nicht mehr beschäftigt. Daher werden Tierstudien mit der Exposition bis zum Geburtstermin nicht als relevant für die Bewertung von Chemikalien am Arbeitsplatz angesehen.

Bei Harlan-Cpb-WU-Ratten trat ab 450 mg/kg KG und Tag nach Gabe vom 6. bis zum 15. Gestationstag eine erhöhte Anzahl von Resorptionen auf. Bei den Muttertieren kam es ab der niedrigsten Dosis von 270 mg/kg KG und Tag zu extramedullärer Hämatopoese. Der NOAEL für Entwicklungstoxizität betrug 350 mg/kg KG und Tag und der LOAEL für Maternaltoxizität lag bei 270 mg/kg KG und Tag. Ein NOAEL für Maternaltoxizität kann nicht angegeben werden. Eine erhöhte Inzidenz eines verzögerten Hodenabstiegs wird nur bei einer längeren Exposition vom 6. bis 20. Gestationstag beobachtet (Piersma et al. 2000). Die Effekte bei der längeren Expositionsdauer bis zum Tag der Geburt werden wie oben beschrieben als nicht relevant für die Bewertung der Arbeitsplatzexposition angesehen.

Bei Sprague-Dawley-Ratten führte die Behandlung vom 10. bis zum 21. Gestationstag bei den weiblichen Tieren ab 500 mg/kg KG und Tag zu einem verzögerten Pubertätseintritt. Der NOAEL lag bei 120 mg/kg KG und Tag (Moral et al. 2011). Die veränderten Genexpressionsprofile ohne die Untersuchung des Phänotyps besitzen keine Bewertungsrelevanz. Da die Tiere bis zum Geburtstermin exponiert wurden, wird die Studie als nicht relevant für den Arbeitsplatz angesehen.

In einer Studie an Ratten ergaben sich bei der höchsten Dosis von 100 mg/kg KG und Tag mit der Gabe per Gavage vom 14. Gestationstag bis zur Geburt veränderte Spermienparameter sowie ein erniedrigtes Körpergewicht der Nachkommen 21 Tage nach Expositionsende (Ahmad et al. 2014). Das erniedrigte Körpergewicht wird als nicht substanzbedingt angesehen, da die Testsubstanz nicht akkumuliert. Die veränderten Spermienparameter sind fraglich, da keine Angaben zur Anzahl der untersuchten Tiere vorhanden sind. Das Alter der Tiere betrug nur elf Wochen (PND 75) statt 13–14 Wochen wie in OECD-Prüfrichtlinie 443 bzw. 416 beschrieben. Die Studie ist deshalb nicht zur Bewertung der Entwicklungstoxizität geeignet.

Bei männlichen, aber nicht bei weiblichen Wistar-Ratten wurde ab 500 mg/kg KG und Tag ein erniedrigter anogenitaler Abstand, korrigiert auf die Kubikwurzel des Körpergewichts, festgestellt (Ema und Miyawaki 2002). Der anogenitale Abstand wird im In-utero/Lactational-Protokoll als Untersuchungsparameter aufgeführt (z. B. EPA OPPTS 870.3800, OECD 416, OECD 443). Es handelt sich um einen sehr sensitiven Parameter. Die Erniedrigung des anogenitalen Abstands beim männlichen Geschlecht, ohne Veränderung beim weiblichen, ist ein Hinweis auf eine antiandrogene Wirkung. Die biologische Bedeutung des anogenitalen Abstands sowie die Relevanz der Veränderungen sind nicht bekannt (US EPA 2005).

Bei CD1-Swiss-Mäusen wurden ab 910 mg/kg KG und Tag eine erhöhte Anzahl von Resorptionen, eine erniedrigte Anzahl lebender Feten pro Wurf sowie teratogene Effekte festgestellt. Im Vordergrund standen Exenzephalie, kurzer Schwanz, kardiovaskuläre Defekte, fusionierte Rippen sowie abnormale oder fusionierte Sternebrae und Vertebrae. Es ergab sich ein NOAEL für Entwicklungs- und Maternaltoxizität von 182 mg/kg KG und Tag (NTP 1990).

Bereits die einmalige Gabe an einzelnen Tagen der Gestation führte bei OF1-Mäusen ab 562 mg/kg KG vermehrt zu Postimplantationsverlusten und Missbildungen (Saillenfait et al. 2003).

Bei Neuseeländer-Kaninchen traten bis zur höchsten Dosis von 10 mg/kg KG und Tag bei Gabe mit Gelatinekapseln keine entwicklungs- oder maternaltoxischen Effekte auf (NTP-CERHR 2003). Die Studie kann nicht zur Bewertung herangezogen werden, da die Originalstudie nicht verfügbar ist.

**Metaboliten Mono-n-benzylphthalat (MBeP) und Mono-n-butylphthalat (MBuP).** MBeP und MBuP führten bei Ratten zu Embryomortalität und Teratogenität (Ema et al. 1995 a, b, 1996 b, c). Aus pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudien lassen sich für MBeP und MBuP bei Ratten NOAEL für Entwicklungs- und Maternaltoxizität von jeweils 250 mg/kg KG und Tag ableiten (Ema et al. 1995 b, 1996 b). MBeP führte ab 375 mg/kg KG und Tag zu Missbildungen der Niere (Ema et al. 1995 b), die auch bei einem anderen Rattenstamm nach Gabe mit dem Futter bei 1640 mg Benzylbutylphthalat/kg KG und Tag zu sehen waren (NTP 1989). Die Niere ist auch bei adulten Tieren ein Zielorgan.

Die Exposition von Ratten gegen MBeP und MBuP hatte auch Missbildungen an den Halswirbeln der Nachkommen zur Folge (Ema et al. 1995 b, 1996 a, b), was aufgrund des seltenen Auftretens dieser Effekte und des vorgeschlagenen Mechanismus, der Störung der Genexpression, von Belang ist (NTP-CERHR 2003).

MBuP führte bei Nachkommen von Ratten ab 300 mg/kg KG und Tag zu einer Verhinderung des Hodenabstiegs (Kryptorchismus) (Imajima et al. 1997; Shono et al. 2000). Für MBeP ist die antiandrogene Wirkung als Erniedrigung des anogenitalen Abstand bei männlichen Ratten gezeigt worden (Ema et al. 2003).

Aus einer vergleichenden Studie an Sprague-Dawley-Ratten und OF1-Mäusen mit einmaliger Gabe per Gavage eines der beiden Metaboliten oder von Benzylbutylphthalat selbst ergibt sich Folgendes: Bei OF1-Mäusen führte MBuP, gegeben am 8. Gestationstag, bereits ab 400 mg/kg KG zu Missbildungen, insbesondere zu Exenzephalie. Mit MBeP trat dieser Effekt erst ab 923 mg/kg KG und Tag auf. Auch hinsichtlich der erhöhten Postimplantationsverluste, die bei MBuP ab 400 mg/kg KG und Tag auftraten und bei MBeP bei 1384 mg MBeP/kg KG und Tag, erwies sich MBuP als der wirksamere der beiden Metaboliten. Bei Sprague-Dawley-Ratten hingegen kam es durch die Metaboliten, MBuP bis 1200 mg/kg KG und Tag, MBeP bis 1684 mg/kg KG und Tag, weder zu fetotoxischen noch zu teratogenen Effekten nach einmaliger Gabe am 10. Gestationstag, während Benzylbutylphthalat ab 1125 mg/kg KG und Tag teratogen wirkte (Saillenfait et al. 2003).

### **Prä- und postnatale Exposition**

Aus einer Studie an Ratten mit 14-tägiger Exposition vor und während der Verpaarung sowie bis zum sechsten Postnataltag nach OECD-Prüfrichtlinie 421 ergab sich ein NOAEL für Fetotoxizität von 500 mg/kg KG und Tag, da bei 1000 mg/kg KG und Tag die Anzahl der Postimplantationsverluste erhöht und die Anzahl lebender Nachkommen erniedrigt waren. Der NOAEL für Parentaltoxizität betrug ebenfalls 500 mg/kg KG und Tag (Piersma et al. 1995; siehe auch Abschnitt Fertilität).

Aus einer Zwei-Generationen-Studie an Ratten ergibt sich ein NOAEL für Fetotoxizität von 250 mg/kg KG und Tag. Beim LOAEL von 750 mg/kg KG und Tag traten bei den Nachkommen erniedrigtes Körpergewicht, verzögerter Pubertätseintritt bei männlichen und weiblichen Nachkommen, verkürzter AGD und Beibehaltung der Areolae bei männlichen Nachkommen und erhöhter Prozentsatz mit Missbildungen des männlichen Reproduktionstrakts auf. Bei 250 mg/kg KG und Tag wiesen die weiblichen F0-Tiere erhöhte absolute und relative Nierengewichte auf (Tyl et al. 2004; siehe auch Abschnitt Fertilität).

In einer Zwei-Generationen-Studie an Ratten war bei 500 mg/kg KG und Tag der Prozentsatz überlebender F1-Jungtiere erniedrigt. Der NOAEL für Fetotoxizität und Parentaltoxizität lag bei 100 mg/kg KG und Tag. Die bei 100 mg/kg KG und Tag reduzierten Körpergewichte der Jungtiere am Tag der Geburt hatten sich am vierten Postnataltag wieder normalisiert (Nagao et al. 2000; siehe auch Abschnitt Fertilität).

In einer Zwei-Generationen-Studie an Ratten mit Gavage wurden ab 400 mg/kg KG und Tag Effekte auf die Reproduktionsorgane der männlichen F1-Nachkommen im Erwachsenenalter festgestellt; der NOAEL betrug 200 mg/kg KG und Tag. Der NOAEL für Parentaltoxizität lag bei 100 mg/kg KG und Tag (Aso et al. 2005; siehe auch Abschnitt Fertilität).

### Fazit

In einer pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie an Sprague-Dawley-Ratten mit Fütterungsgabe vom 6. bis zum 15. Gestationstag traten ab 1100 mg/kg KG und Tag vermehrt Variationen bei gleichzeitiger Maternaltoxizität, wie verzögerte Körpergewichtsentwicklung, auf. Der NOAEL für Entwicklungs- und Maternaltoxizität lag bei 420 mg/kg KG und Tag (NTP 1989). Nach Schlundsondengabe kam es in zwei pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudien an Wistar-Ratten mit der Gabe vom 7. bis zum 15. bzw. vom 6. bis zum 15. Gestationstag ab 750 mg/kg KG und Tag zu erhöhter Mortalität und Missbildungen bei den Feten bei gleichzeitiger Maternaltoxizität wie verzögerter Körpergewichtsentwicklung (Ema et al. 1992 a) bzw. ab 450 mg/kg KG und Tag zu einer erhöhten Anzahl von Resorptionen bei gleichzeitiger maternaler Toxizität wie extramedullärer Hämatopoese (Piersma et al. 2000). Der NOAEL für Entwicklungstoxizität und Teratogenität lag bei 500 mg/kg KG und Tag (Ema et al. 1992 a) bzw. der NOAEL für Entwicklungstoxizität bei 350 mg/kg KG und Tag (Piersma et al. 2000).

Aus drei Zwei-Generationen-Studien an Ratten (Aso et al. 2005; Nagao et al. 2000; Tyl et al. 2004) und einer Studie mit Exposition 14 Tage vor der Verpaarung bis durchgehend zum sechsten Postnataltag an Ratten (Piersma et al. 1995) lässt sich als niedrigster NOAEL für Fetotoxizität eine Dosis von 100 mg/kg KG und Tag ableiten. Dies beruht auf dem bei 500 mg/kg KG und Tag bis zum vierten Postnataltag erniedrigten Prozentsatz überlebender F1-Jungtiere. Gleichzeitig traten maternal- und paternaltoxische Effekte, wie erniedrigtes Körpergewicht und veränderte Organengewichte, auf (Nagao et al. 2000).

Bei CD1-Swiss-Mäusen zeigten sich in einer pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie ab 910 mg Benzylbutylphthalat/kg KG und Tag eine erhöhte Anzahl von Resorptionen und späten fetalen Todesfällen, eine erniedrigte Anzahl lebender Feten pro Wurf sowie vermehrt Missbildungen. Gleichzeitig war bei den Muttertieren die

Körpergewichtsentwicklung verzögert. Es ergab sich ein NOAEL für Entwicklungs- und Maternaltoxizität von 182 mg Benzylbutylphthalat/kg KG und Tag (NTP 1990). Aufgrund des großen Abstands der beiden Dosierungen, könnte der NOAEL für Entwicklungs- und Maternaltoxizität auch wesentlich höher liegen.

## 5.6 Genotoxizität

Die Studien zur Genotoxizität *in vitro* sind in Tabelle 6, die Ergebnisse *in vivo* in Tabelle 7 zusammengefasst.

### 5.6.1 *In vitro*

**Bakterien.** Benzylbutylphthalat war in Konzentrationen von bis zu 10 µl/Platte mit und ohne Zusatz metabolischer Aktivierung nicht mutagen an den *Salmonella*-typhimurium-Stämmen TA98, TA100, TA1535, TA1537 und TA1538 bzw. am Stamm *Saccharomyces cerevisiae* D4. Zytotoxizität wurde nicht beobachtet (EU 2007).

Auch ein weiterer Mutagenitätstest an den *Salmonella*-typhimurium-Stämmen TA98, TA100, TA1535 bzw. TA1537, der von NTP durchgeführt wurde, war in Konzentrationen von bis zu 10 000 µg/Platte mit und ohne metabolische Aktivierung negativ. Zytotoxizität wurde nicht beobachtet (EU 2007; NTP 1997 a).

Nur zusammengefasst wird auch von negativen Ergebnissen an weiteren bakteriellen Testsystemen (*E. coli* und *B. subtilis*) berichtet (EU 2007)

**Säugerzellen.** Ein Test auf Schwesterchromatidaustausche (SCE) an CHO-Zellen wurde mit Benzylbutylphthalat in Konzentrationen von bis zu 1,25 µg/ml mit und ohne metabolische Aktivierung durchgeführt. Im ersten Versuch war das Ergebnis aufgrund eines signifikant positiven Trends fraglich, wobei die SCEs bei keiner einzelnen Konzentration signifikant erhöht waren. Der zweite Versuch verlief negativ. Auch das Gesamtergebnis wurde als negativ bewertet (EU 2007; NTP 1997 a).

Im Chromosomenaberrationstest an CHO-Zellen mit und ohne Zusatz metabolischer Aktivierung zeigte sich in Konzentrationen bis zur höchsten nicht-zytotoxischen Konzentration von 1,25 µg/ml keine klastogene Wirkung (EU 2007; NICNAS 2015; NTP 1997 a).

Im TK<sup>+/-</sup>-Test an Mauslymphomzellen (L5178Y) wurde mit Benzylbutylphthalat in Konzentrationen von 0; 0,06; 0,16; 0,32; 0,65; 1,25; 2,5 oder 5,0 µl/ml mit und ohne Zusatz metabolischer Aktivierung (S9-Mix von Mäusen) bis zu 1,25 µl/ml keine erhöhte Mutationsrate beobachtet. Ab dieser Konzentration war Benzylbutylphthalat nicht mehr vollständig gelöst (EU 2007; NICNAS 2015).

Ein weiterer TK<sup>+/-</sup>-Test an Mauslymphomzellen (L5178Y) wurde mit Benzylbutylphthalat in Konzentrationen von 5, 10, 20, 30, 40 oder 60 nl/ml mit und ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems durchgeführt. In der höchsten Konzentration bildeten sich Präzipitate und die Testsubstanz wirkte zytotoxisch. Nur bei dieser Konzentration war die Mutanten-Koloniebildung in Abwesenheit metabolischer Aktivierung erhöht. Der Test, der im Rahmen des NTP durchgeführt wurde, wurde negativ bewertet (EU 2007; NTP 1997 a).

**Tab. 6** Studien zur genotoxischen Wirkung in vitro mit Benzylbutylphthalat

Endpunkt	Testsystem	Konzentration [µl/Platte] <sup>a)</sup>	wirksame Konz. <sup>a)</sup>	Zytotox. <sup>a)</sup>	Ergebnis –m. A. +m. A.		Literatur
Genmutation	E. coli, B. subtilis	30 mg/Platte	–	n. a.	–	n. a.	EU 2007
Genmutation	Saccharomyces cerevisiae D4	0,1–10	–	> 10	–	–	EU 2007
Genmutation	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	0,1–10	–	> 10	–	–	EU 2007
Genmutation	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	0,001–10	–	> 10	–	–	EU 2007
Genmutation	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	100–10 000	–	> 10 000	–	–	EU 2007; NTP 1997 a
SCE	CHO-Zellen	bis 1,25 µg/ml	–	> 1,25 µg/ml	–	–	EU 2007; NTP 1997 a
CA	CHO-Zellen	bis 1,25 µg/ml	–	> 1,25 µg/ml	–	–	EU 2007; NICNAS 2015 NTP 1997 a
Genmutation (TK <sup>+/–</sup> )	Maus-Lymphomazellen L5178Y	5–60 nl/ml	–	60 nl/ml	–	–	EU 2007; NTP 1997 a
Genmutation (TK <sup>+/–</sup> )	Maus-Lymphomazellen L5178Y	0,06–5 µl/ml (unlöslich ab 1,25 µl/ml)	–	n. a.	–	–	EU 2007; NICNAS 2015

<sup>a)</sup> wenn nicht anders angegeben bezieht sich die Angabe auf [µl/Platte]

CA: Chromosomenaberrationstest; SCE: Schwesterchromatidaustausch; TK<sup>+/–</sup>: Thymidinkinase

**Tab. 7** Studien zur genotoxischen Wirkung in vivo mit Benzylbutylphthalat

Endpunkt	Spezies	Dosis	Ergebnis	Literatur
SLRL-Test	männliche <i>Drosophila melanogaster</i>	0, 250, 10 000, 50 000 mg/kg Futter od. 0, 500 µl/l (Injektion)	–	EU 2007; NICNAS 2015; NTP 1997 a
SCE-Test am Knochenmark	je 5 männliche B6C3F1-Mäuse	0, 1250, 2500, 5000 mg/kg KG, intraperitoneal	–	EU 2007; NTP 1997 a
Chromosomen-aberrationstest am Knochenmark	je 5 männliche B6C3F1-Mäuse	0, 1250, 2500, 5000 mg/kg KG, intraperitoneal	–	EU 2007; NTP 1997 a
Mikronukleustest am Knochenmark	19 weibliche Alpk:APF-SD-Ratten	0; 182,6 µg/kg KG u. Tag im Trinkwasser während der Trächtigkeit u. Laktationszeit	–	Ashby et al. 1997; EU 2007; NICNAS 2015
Dominant-Letal-Test	24 DC-1-Mäuse od. 36 B6C3F1-Mäuse	0, 400–600, 1280–1840 od. 3200–4560 mg/kg KG u. Tag subkutan 1., 5. u. 10. Tag	–	Bishop et al. 1987; EU 2007; NICNAS 2015

SCE: Schwesterchromatidaustausch; SLRL: Sex-Linked Recessive Lethal

## 5.6.2 In vivo

Im SLRL (Sex-Linked Recessive Lethal)-Test an *Drosophila melanogaster* induzierte Benzylbutylphthalat keine Mutationen in den Keimzellen der männlichen Tiere nach Dosierungen von bis zu 500 µl/l (Injektion) oder nach bis zu 50 000 mg/kg Futter (EU 2007; NICNAS 2015; NTP 1997 a).

Für einen SCE-Test an Knochenmarkszellen von B6C3F1-Mäusen wurden fünf männlichen Tieren Dosierungen von 0, 1250, 2500 oder 5000 mg/kg KG intraperitoneal verabreicht. Nach 23 oder 42 Stunden wurden Proben gesammelt. Nach 23 Stunden war ohne Berücksichtigung der höchsten Dosis, in der ein Abfall der Reaktion auftrat, ein positiver Trend vorhanden. Auch nach 42 Stunden war ein schwach positiver Trend vorhanden. Keiner der Versuche wurde von NTP wiederholt (EU 2007; NTP 1997 a).

Im Chromosomenaberrationstest an Knochenmarkszellen wurden jeweils zehn männlichen Mäusen intraperitoneale Dosierungen von 0, 1250, 2500 oder 5000 mg/kg KG verabreicht. Positive Trendanalysen wurden für zwei Versuche mit einer Probenahme nach 17 Stunden berichtet. Die prozentuale Häufigkeit von Zellen mit Chromosomenaberrationen betrug im ersten und zweiten Versuch 0,75 bzw. 1,0 in der Kontrolle; 1,5 bzw. 2,25 bei 1250 mg/kg; 0,75 bzw. 2,0 bei 2500 mg/kg und 3,25 bzw. 4,15 bei 5000 mg/kg. Statistisch signifikant war die Induktion in der höchsten Dosisgruppe. Die Anzahl an Chromosomenaberrationen pro Zelle war nicht signifikant verändert im Vergleich zur Kontrolle. Nach einer Probenahme nach 36

Stunden betrug der prozentuale Anteil an Zellen mit Chromosomenaberrationen 0,25; 1,5; 0,25 und 0,5 bei 0, 1250, 2500 bzw. 5000 mg/kg KG und war damit in keiner Dosis signifikant erhöht (EU 2007; NICNAS 2015; NTP 1997 a). Es liegen keine Angaben zur Toxizität vor.

In einer Untersuchung mit 19 weiblichen Alpk:APf-SD-Ratten, denen mit dem Trinkwasser 182,6 µg/kg KG und Tag während der Trächtigkeit und Laktationszeit verabreicht wurde, wurde keine Induktion von Mikronuklei in den polychromatischen Erythrozyten des Knochenmarks beobachtet. Das Verhältnis von polychromatischen zu normochromatischen Erythrozyten war unverändert (Ashby et al. 1997; EU 2007; NICNAS 2015). Die Substanz war vermutlich zu niedrig dosiert, um Effekte beobachten zu können.

Im Dominant-Letal-Test an Mäusen, der nur in einer Zusammenfassung veröffentlicht ist, wurde Benzylbutylphthalat am 1., 5. und 10. Tag subkutan in Dosierungen von 0, 400–600, 1280–1840 oder 3200–4560 mg/kg KG und Tag an jeweils 24 männliche CD-1- bzw. 36 männliche B6C3F1-Mäuse verabreicht. Jede männliche Maus wurde vier Tage lang mit drei unbehandelten weiblichen Tieren am 2., 6., 11., 15., 22., 29., 42. und 49. Tag verpaart. Die weiblichen Tiere wurden 17 Tage nach Beginn der Verpaarung getötet und untersucht. Benzylbutylphthalat war in diesem Versuch ohne Effekt (Bishop et al. 1987; EU 2007; NICNAS 2015). Es liegen keine weiteren Angaben zu den eingesetzten Dosissbereichen vor.

**Zusammenfassung/Bewertung der Genotoxizität.** Benzylbutylphthalat rief in den meisten Tests keine genotoxische Wirkung hervor (siehe Tabelle 6 und 7).

Die grenzwertig positiv verlaufenen In-vitro-Ergebnisse konnten in Wiederholungstests nicht bestätigt werden.

In vivo zeigte Benzylbutylphthalat keine Mutationen an Keimzellen im SLRL-Test an *Drosophila melanogaster*. Im SCE-Test am Knochenmark von B6C3F1-Mäusen war nach intraperitonealer Gabe ein positiver Trend zu beobachten, der jedoch bei Vergleich der Einzeldosen nicht signifikant war. Der Test wurde nicht wiederholt, um das Ergebnis zu überprüfen. Auch im Chromosomenaberrationstest am Knochenmark der Maus war bei einer von zwei geprüften Probeentnahme-Zeiten das Ergebnis in der höchsten Dosis positiv. Keine klastogene Wirkung wurde im Dominant-Letal-Test an der Maus, sowie im Mikronukleustest in polychromatischen Erythrozyten des Knochenmarks von Ratten hervorgerufen.

Die vorliegenden Daten zur Genotoxizität des Benzylbutylphthalat lassen, wie auch bei anderen von der Kommission bereits bewerteten Phthalaten (siehe Begründung „Di(2-ethylhexyl)phthalat“ 2002; Begründung „Di-n-butylphthalat“ 2010), in vitro und in vivo überwiegend keine genotoxische Wirkung der Substanzen erkennen. Bei den vereinzelt aufgetretenen positiven Befunden bei hohen Dosierungen oder im Indikatorstest (SCE) kann eine Beteiligung zytotoxischer Wirkungen nicht ausgeschlossen werden.

## 5.7 Kanzerogenität

### 5.7.1 Kurzzeitstudien

Benzylbutylphthalat (Reinheit 98 %) wurde bei einem pH-Wert von 6,7 im Zelltransformationstest an Embryozellen des Syrischen Hamsters getestet. Die Studie wurde nach GLP durchgeführt. Die 24-stündigen Testkonzentrationen betrugen 25, 50, 150 oder 250 µg/ml, die siebentägigen Testkonzentrationen waren 1, 2, 5, 10 oder 20 µg/ml. Es fehlen Informationen über eine Zugabe eines externen Metabolisierungssystems. Konzentrationen von größer als 25 µg/ml führten zur Präzipitatbildung. Positive Ergebnisse wurden in der 7-Tage-Studie mit 2, 5 und 10 µg/ml erhalten. Die Tatsache, dass nur die längere Exposition zu positiven Ergebnissen führt, wird mit nicht-genotoxischen Mechanismen (Änderungen in der Gen-Expression) erklärt (EU 2007).

In einem Zelltransformationstest an BALB/3T3-Zellen hatte Benzylbutylphthalat in Konzentrationen von 0,49 bis 8000 nl/ml keinen Effekt. Die Testkonzentrationen waren ein Ergebnis einer Zytotoxizitätsstudie. Als problematisch wurde die geringe Löslichkeit von Benzylbutylphthalat im Medium beschrieben (EU 2007). Es liegen keine Angaben zur Expositionsdauer vor, das Original ist nicht verfügbar.

Gruppen von jeweils 27 weiblichen Sprague-Dawley-Ratten (43 Tage alt) erhielten Benzylbutylphthalat (Reinheit nicht spezifiziert) in Dosierungen von 250 oder 500 mg/kg KG und Tag, sieben Tage lang intragastral verabreicht. Anschließend erhielten die Tiere 31 mg/kg KG Dimethylbenz(a)anthrazen (DMBA). Nach 15 Wochen wurde die Inzidenz der Mammatumoren bei den Tieren bestimmt. Die Körpergewichtszunahme der Tiere war bei behandelten und unbehandelten Tieren ähnlich. Die Inzidenz palpabler Mammatumoren war durch Vorbehandlung mit Benzylbutylphthalat signifikant reduziert, 58 und 71 % bei 250 bzw. 500 mg/kg KG und Tag. Die durchschnittliche Zahl der Adenokarzinome war ebenfalls signifikant reduziert und betrug für DMBA alleine 4,0; für 250 mg/kg Benzylbutylphthalat 1,6 und für 500 mg/kg Benzylbutylphthalat 1,2 (EU 2007).

**Zusammengefasst** induziert Benzylbutylphthalat morphologische Zelltransformationen in embryonalen Zellen des Syrischen Hamsters, aber keine Zelltransformationen in BALB/3T3-Zellen. Die Inzidenz der durch DMBA-Gabe induzierten Mammatumoren wird durch Vorbehandlung mit Benzylbutylphthalat reduziert.

### 5.7.2 Langzeitstudien

Es liegen orale Kanzerogenitätsstudien an der Ratte aus den 1980er (NTP 1982) und 1990er Jahren (NTP 1997 a, b) und eine an der Maus aus den 1980er Jahren (NTP 1982) vor.

**Maus.** Bei 50 männlichen und 50 weiblichen B6C3F1-Mäusen pro Dosisgruppe, die Benzylbutylphthalat 24 Monate lang in Dosierungen von 0, 6000 oder 12 000 mg/kg Futter erhielten, was etwa 900 und 1800 mg/kg KG und Tag entspricht (Umrechnungsfaktor 0,15 für chronische Studien nach EFSA (2012)), traten weder eine erhöhte Tumorzinidenz noch andere histopathologische Befunde auf (NTP 1982).



**Ratte.** Jeweils 50 männlichen und 50 weiblichen F344-Ratten wurde zwei Jahre lang Benzylbutylphthalat im Futter in Konzentrationen von 6000 oder 12 000 mg/kg Futter verabreicht, was etwa 300 bzw. 600 mg/kg KG und Tag (Umrechnungsfaktor 0,05 für chronische Studien nach EFSA (2012)) entspricht. Das Körpergewicht der weiblichen Tiere war im Vergleich zur Kontrolle während der gesamten Studie reduziert, die Futteraufnahme der behandelten Tiere betrug 70 bis 80 % im Vergleich zu den Kontrolltieren. Die männlichen Tiere hatten in der 14. Woche eine erhöhte Sterblichkeit und mussten bis zur 30. Woche vollständig aus der Studie herausgenommen werden (NTP 1982). Die nicht-neoplastischen Befunde sind in Abschnitt 5.2.2, Tabelle 3 im Detail berichtet, Tumoren und Präneoplasien sind in Tabelle 8 dargestellt.

In der zweiten NTP-Studie an F344-Ratten wurde zwei Jahre lang an jeweils 50 männliche Tiere 0, 3000, 6000 oder 12 000 mg/kg Futter (0, 120, 240, 500 mg/kg KG und Tag) und an jeweils 50 weibliche Tiere 0, 6000, 12 000 oder 24 000 mg/kg Futter (0, 300, 600, 1200 mg/kg KG und Tag) verabreicht. Die nicht-neoplastischen Befunde sind in Abschnitt 5.2.2, Tabelle 3 im Detail berichtet, Tumoren und Präneoplasien sind in Tabelle 8 dargestellt. Die Überlebensrate war in behandelten und unbehandelten Gruppen ähnlich (NTP 1997 a). In einer Folgeuntersuchung des NTP wurde eine Weight-matched-Kontrolle mitgeführt, um die Tumorinzidenz bei jeweils zur höchsten Dosisgruppe identischem Körpergewicht (durch angepasste Futtermenge) zu bestimmen. Verglichen mit dieser Kontrollgruppe war die Überlebensrate in der jeweils höchsten Dosisgruppe reduziert (NTP 1997 b).

In der zusätzlichen futterreduzierten Zwei-Jahre-Studie, in der eine Kontrollgruppe und die beiden Hochdosisgruppen (männliche Tiere 12 000 mg/kg Futter, weibliche Tiere 24 000 mg/kg Futter) mitgeführt wurden (NTP 1997 b), trat eine marginal erhöhte Inzidenz an Pankreasadenomen nur in der Zwischensektion, aber nicht am Ende der Studie auf. Es ist nach Angaben des NTP bekannt, dass eine Futterbeschränkung einen Einfluss auf Pankreasneoplasien hat und hier vermutlich die Ausprägung der chemisch-induzierten Tumoren verhindert hat. Neoplasien an der Harnblase fanden sich in dieser Untersuchung nach lebenslanger Exposition, nicht aber nach zwei Jahren, woraus die Autoren schlossen, dass die Studienlänge, nicht das Körpergewicht primär für die Induktion dieses Tumortyps ausschlaggebend ist.

### Zusammenfassung und Diskussion der Studien

Es gibt drei Kanzerogenitätsstudien von NTP:

- (1) Eine Kanzerogenitätsstudie an weiblichen F344-Ratten (die männlichen wurden wegen erhöhter Mortalität vorzeitig aus dem Versuch genommen) (NTP 1982),
- (2) eine an männlichen und weiblichen F344-Ratten (NTP 1997 a) mit einer zusätzlichen Weight-matched-Kontrolle und einem Versuch mit unterkalorischer Ernährung (NTP 1997 b)
- (3) sowie eine Studie an männlichen und weiblichen B6C3F1-Mäusen (NTP 1982).

Bei Mäusen traten keine erhöhten Tumorinzidenzen auf.

Bei den männlichen Ratten (keine Daten aus der ersten Studie) wurde eine erhöhte Inzidenz gutartiger **Pankreastumoren** beobachtet. Bei den weiblichen Ratten war

Tab. 8 Studien zur Kanzerogenität von Benzylbutylphthalat an Ratten

Autor:	NTP 1982				
Stoff:	Benzylbutylphthalat (Reinheit: 97,2 %)				
Spezies:	Ratte, F344/N, je 50 ♂/♀ (♂ Tiere nicht ausgewertet)				
Applikation:	Futter				
Dosis:	♂/♀: 0, 6000, 12 000 mg/kg Futter (ca. 0, 300, 600 mg/kg KG und Tag <sup>1)</sup> )				
Dauer:	105–106 Wochen				
Toxizität:	♂: erhöhte Sterblichkeit in 14. Woche, Abbruch der Studie in 30. Woche ♀: KG-Zunahme ↓ ab 300 mg/kg KG und Tag				
	Exposition (mg/kg KG und Tag)				
		0	300	600	
Überlebende	♀	31/50	29/50	32/50	
<b>Tumoren und Präneoplasien</b>					
<b>Hämatopoetisches System:</b>					
Leukämie mononukleärer Zellen	♀	7/49 (14 %) <sup>a)</sup>	7/49 (14 %)	18/50 (36 %)*	
<b>Hypophyse:</b>					
Adenome	♀	20/45 (44 %) <sup>1)</sup>	21/40 (53 %)	26/41 (63 %)	
<b>Leber:</b>					
neoplastische Noduli	♀	1/49 (2 %)	1/48 (2 %)	3/50 (6 %)	
hepatozelluläres Karzinom	♀	0/49 (0 %)	0/48 (0 %)	1/50 (2 %)	
<sup>a)</sup> historische Kontrolle seit 1977: 12–14 %, im Schnitt 19 % (NTP 1982); historische Kontrolle 16–42 %, im Schnitt 29,3 % (EU 2007)					
*p = 0,01; <sup>1)</sup> positiver Trendtest, p = 0,05					
<sup>1)</sup> Umrechnungsfaktor 0,05 (chronisch) nach EFSA (2012)					

Tab. 8 (Fortsetzung)

Autor:	NTP 1997 a, b						
Stoff:	Benzylbutylphthalat (Reinheit: 97–99 %)						
Spezies:	<b>Ratte</b> , F344/N, je 50 ♂, ♀						
Applikation:	Futter						
Dosis:	♂: 0, 3000, 6000, 12 000 mg/kg Futter (0, 120, 240, 500 mg/kg KG und Tag) ♀: 0, 6000, 12 000, 24 000 mg/kg Futter (0, 300, 600, 1200 mg/kg KG und Tag)						
Dauer:	24 Monate						
Toxizität:	<b>ab 300 mg/kg KG:</b> ♀: Nierentoxizität (siehe Abschnitt 5.2.2) <b>ab 500 mg/kg KG:</b> ♂: KG ↓, Nierentoxizität (siehe Abschnitt 5.2.2) Die mittleren KG beider Geschlechter sind in der hohen Dosisgruppe und der weight-matched Kontrolle 10 % niedriger als in der Ad-libitum-Kontrolle.						
<hr/>							
Exposition (mg/kg KG und Tag)							
		0	0	120	240/300	500/600	1200
		(ad libitum)	(weight-matched) <sup>(b)</sup>				
<hr/>							
Überlebende	♂	28/50	34/50	20/50	22/50	22/50	n. u.
	♀	25/50	41/50	n. u.	29/50	29/50	29/50
<hr/>							
Tumoren und Präneoplasien							
Pankreas:							
fokale Hyperplasien der Azinuszellen	♂	4/50 (8 %)	2/50 (4 %)	0/49 (0 %)	9/50 (18 %)	12/50 (24 %)*	n. u.
	♀	1/50 (2 %)		n. u.	4/50 (8 %)	2/50 (4 %)	0/50 (0 %)
Adenome der Azinuszellen	♂	3/50 (6 %) <sup>(a)</sup>	0/50 (0 %)	2/49 (4 %)	3/50 (6 %)	10/50 (20 %)* <sup>(***)</sup>	n. u.
	♀	0/50 (0 %) <sup>(b)</sup>		n. u.	0/50 (0 %)	0/50 (0 %)	2/50 (4 %)

Tab. 8 (Fortsetzung)

Karzinome der Azinuszellen	♂ ♀	0/50 (0 %) <sup>d)</sup> 0/50 (0 %)	1/50 (2 %)	0/49 (0 %) n. u.	0/50 (0 %) 0/50 (0 %)	1/50 (2 %) 0/50 (0 %)	n. u. 0/50 (0 %)
<b>Harnblase:</b>							
Hyperplasien des Übergangsepithels	♀	4/50 (8 %)	0/50 (0 %)	n. u.	0/50 (0 %)	1/50 (2 %)	10/50 (20 %) <sup>e)</sup> (***)
Papillome des Über- gangsepithels	♀	1/50 (2 %) <sup>d)</sup>	0/50 (0 %)	n. u.	0/50 (0 %)	0/50 (0 %)	2/50 (4 %)
<b>Nebennierenmark:</b>							
Hyperplasie	♂	3/50 (6 %)	1/50 (2 %)			11/50 (22 %) <sup>a)</sup> (***)	n. u.
benigne Phäochromo- zytome	♂	9/50 (18 %) <sup>e)</sup>	3/50 (7 %)			8/50 (20 %) <sup>f)</sup>	n. u.
maligne Phäochromo- zytome	♂	2/50 (4 %)	1/50 (2 %)			2/50 (4 %)	n. u.
<b>Hämatopoetisches System:</b>							
Leukämie mono- nukleärer Zellen	♂ ♀	31/50 (62 %) <sup>f)</sup> 21/50 (42 %) <sup>a)</sup>	15/50 (30 %) 13/50 (26 %)			30/50 (60 %) <sup>a)</sup> (**)	n. u. 19/50 (38 %) <sup>e)</sup>

<sup>a)</sup> Historische Kontrolle: 0–10 %; <sup>b)</sup> Historische Kontrolle: 0–4 %; <sup>c)</sup> Historische Kontrolle: 0 %;  
<sup>d)</sup> Historische Kontrolle: 0–2 %; <sup>e)</sup> Historische Kontrolle: 33,7 % (12–63 %); <sup>f)</sup> Historische Kontrolle: 46,7 % (18–62 %); <sup>g)</sup> Historische Kontrolle: 26,8 % (14–52 %); <sup>h)</sup> NTP 1997 b  
\* p<0,1; \*\* p<0,05; \*\*\* p<0,001 jeweils bezogen auf Ad-libitum-(Weight-matched-) Kontrolle  
n. u. nicht untersucht

dieser Befund nur marginal ausgeprägt (NTP 1997 a). Wurden die Tiere unterkalorisch gefüttert, trat der Effekt nicht auf (NTP 1997 b). Ein vereinzelt in der hohen Dosis aufgetretenes Pankreaskarzinom wurde von NTP als selten bewertet (NTP 1997 a), war aber auch in der Weight-matched-Kontrolle zu verzeichnen (NTP 1997 b), so dass es nicht als substanzbedingt angesehen wird.

Die Relevanz von Pankreastumoren, die durch Peroxisomenproliferatoren bei der Ratte induziert werden, wurde für den Menschen als eher gering eingeschätzt, da im Vergleich zu Ratten der CCK<sub>A</sub>-Rezeptor im Pankreas beim Menschen wesentlich geringer exprimiert ist (Klaunig et al. 2003; siehe auch Abschnitt Wirkungsmechanismus).

Bei den männlichen Ratten (keine Daten aus der ersten Studie) trat zudem eine erhöhte Inzidenz an Hyperplasien und gutartigen **Phäochromozytomen** im Nebennierenmark auf, die aber innerhalb der historischen Kontrolle lag (NTP 1997 a, b).

Bei weiblichen Ratten der ersten Studie (keine Daten zu männlichen Tieren; NTP 1982) und beiden Geschlechtern der zweiten Studie (NTP 1997 a) wurde eine erhöhte Inzidenz an **Leukämien mononukleärer Zellen** beobachtet. In der zweiten Studie zeigte sich dies erst durch Vergleich mit der Weight-matched Kontrolle. Die Inzidenzen lagen alle im Bereich der historischen Kontrolle (NTP 1997 b).

Ebenfalls nicht in der ersten (NTP 1982), aber in der zweiten Untersuchung (NTP 1997 a) waren im Übergangsepithel der **Harnblase** von weiblichen Ratten Hyperplasien signifikant und Papillome marginal erhöht und lagen im Bereich der historischen Kontrolle. Bei reduzierter Diät und lebenslanger Exposition, nicht aber nach zwei Jahren, waren auch Harnblasenkarzinome leicht, aber nicht signifikant angestiegen. Die Autoren schlossen, dass die Studienlänge, nicht das Körpergewicht primär ausschlaggebend für die Induktion dieses Tumortyps ist (NTP 1997 b).

Die marginal erhöhte Inzidenz an Harnblasenkarzinomen nach lebenslanger Exposition ist aufgrund fehlender historischer Kontrollen schwer zu interpretieren (EU 2007).

Insgesamt kann aus den drei Studien keine kanzerogene Wirkung beim Menschen abgeleitet werden.

### 5.8 Wirkungen auf das Immunsystem

Es liegen In-vivo-Studien in verschiedenen Tiermodellen zu den Effekten von Benzylbutylphthalat oder dessen Metaboliten auf das (respiratorische) Immunsystem vor.

Die subkutane Gabe von etwa 5 – 5000 µg MBuP (Monobutylphthalat) oder MBeP/kg KG an BALB/cJ-Mäuse, die vorab mit Ovalbumin (OVA) sensibilisiert wurden, führte zu keiner signifikanten Verringerung oder Erhöhung des OVA-spezifischen IgE (Immunglobulin E) oder des IgG1 (Immunglobulin G1) (Larsen et al. 2003).

Die mehrmalige topische Applikation von 50 µl unverdünntem Benzylbutylphthalat (zwei Wochen, fünfmal pro Woche) führte bei weiblichen B6C3F1-Mäusen zu keinem Anstieg von Interleukin-4 oder Interleukin-13 in den aurikulären Lymphknoten und zu keiner vermehrten IgE-Produktion (Butala et al. 2004).

Die Untersuchungen liefern somit keinen Hinweis auf einen adjuvanten Effekt des Benzylbutylphthalat.

In einer In-vitro-Untersuchung suppressierte Benzylbutylphthalat die CpG-induzierte (Cytosin-phosphatidyl-Guanin) alpha-Interferon-, beta-Interferon- und gamma-Interferon-Expression von humanen plasmazytären dendritischen Zellen, förderte aber die Interleukin-13-Sekretion (Kuo et al. 2013).

## **6 Bewertung**

Kritische Effekte sind die Wirkung auf Leber und Nieren. Zudem wirkt Benzylbutylphthalat wie auch DEHP und Di-n-butylphthalat in höheren Dosierungen auf die männlichen Reproduktionsorgane, die Fertilität und die Entwicklung.

**MAK-Wert.** Es liegen keine Daten beim Menschen vor, aus denen ein MAK-Wert abgeleitet werden kann.

In einer 13-Wochen-Inhalationsstudie an Ratten (Monsanto Co 1982) ist bei 789 mg/m<sup>3</sup> bei männlichen und weiblichen Tieren das absolute und relative Nieren- und Lebergewicht erhöht. Letzteres ist auf die nicht humanrelevante Peroxisomenproliferation zurückzuführen (siehe Abschnitt 2). Die NOAEC beträgt 218 mg/m<sup>3</sup>. Die sehr gut beschriebene Studie zeigt bei geringen methodischen Unsicherheiten (Abschnitt 5.2.1) bis in hohe Konzentrationen keine Befunde am Atemtrakt. In der 28-Tage-Inhalationstudie sind bis 526 mg/m<sup>3</sup> keine Organgewichtsveränderungen aufgetreten.

In den Fütterungsstudien mit Ratten von NTP (1997 a) wird nach 26 Wochen ein Anstieg des relativen Nierengewichtes ab 550 mg/kg KG und Tag (NOAEL 180 mg/kg KG und Tag) und nach 15 Monaten ab 120 mg/kg KG und Tag (kein NOAEL) beobachtet. Eine Zunahme der Niereneffekte mit der Zeit ist daher bei chronischer inhalativer Exposition nicht auszuschließen. Aus den chronischen Fütterungsstudien mit Ratten resultiert ein LOAEL von 120 mg/kg KG und Tag aufgrund eines erhöhten Nierengewichtes nach 15 Monaten (keine Bestimmung nach zwei Jahren) (NTP 1997 a). Nach zweijähriger Fütterung von Benzylbutylphthalat an B6C3F1-Mäuse ergibt sich ein LOAEL von 900 mg/kg KG und Tag (NTP 1982) aufgrund verminderter Körpergewichte. Zur toxikokinetischen Übertragung der abgeschätzten NAEL (=LOAEL/3) von 40 mg/kg KG und Tag bei der Ratte und 300 mg/kg KG und Tag bei der Maus in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz werden berücksichtigt: die tägliche Exposition der Tiere im Vergleich zur fünftägigen Exposition pro Woche am Arbeitsplatz (7:5), die den toxikokinetischen Unterschieden zwischen der Ratte bzw. Maus und dem Menschen entsprechenden spezies-spezifischen Korrekturwerte (1:4, 1:7), die nachgewiesene orale Resorption (100 %), das Körpergewicht (70 kg) und das Atemvolumen (10 m<sup>3</sup>) des Menschen sowie die angenommene 100%ige inhalative Resorption. Damit errechnen sich entsprechende Konzentrationen von 98 mg/m<sup>3</sup> (Ratte) und 420 mg/m<sup>3</sup> (Maus). Ausgehend von der Rattenstudie (98 mg/m<sup>3</sup>) (NTP 1997 a) würde mit Übertragung der Daten des Tierversuchs auf den Menschen (1:2) und Preferred Value Approach ein MAK-Wert von

50 mg/m<sup>3</sup> E resultieren. Würde die Maus-Studie zugrunde gelegt werden, wäre der MAK-Wert noch höher (200 mg/m<sup>3</sup>).

Aus der inhalativen subchronischen NOAEC von 218 mg/m<sup>3</sup> resultiert hingegen nach Übertragung der Daten des Tierversuchs auf den Menschen (1:2), der Berücksichtigung des erhöhten Atemvolumens am Arbeitsplatz (1:2), der Zunahme der Effekte mit der Zeit (1:2) und des Preferred Value Approaches ein MAK-Wert von 20 mg/m<sup>3</sup> E. Hier ist anzumerken, dass auch bei der LOAEC von 789 mg/m<sup>3</sup> nur Organgewichtsveränderungen ohne histopathologische Befunde beobachtet worden sind, und die NOAEC daher sehr konservativ gesetzt wurde und auch höher sein könnte.

Da die Inhalation eher der Arbeitsplatzexposition entspricht, wird der MAK-Wert auf 20 mg/m<sup>3</sup> E festgesetzt.

**Spitzenbegrenzung.** Da der kritische Effekt die systemische Wirkung ist, wird Benzylbutylphthalat der Kurzzeitwert-Kategorie II zugeordnet. Daten zur Halbwertszeit fehlen, und der kritische Metabolit ist nicht bekannt, so dass der Basisüberschreitungs faktor von 2 festgelegt wird.

**Fruchtschädigende Wirkung.** Die aus diesen Studien zur entwicklungstoxischen Wirkung mit der toxikokinetischen Übertragung errechneten Konzentrationen in der Luft am Arbeitsplatz und die Abstände zum MAK-Wert von 20 mg/m<sup>3</sup> sind in Tabelle 9 aufgeführt.

Damit sind die Abstände der berechneten NOAEC für Entwicklungstoxizität und Fetotoxizität ausreichend groß, auch der in der Studie an der Maus, da erst beim fünf fache höher dosierten LOAEL bei Maternaltoxizität (verzögerte Körpergewichtsentwicklung) bei den Nachkommen Effekte (erhöhte Anzahl von Resorptionen, späte fetale Todesfälle, eine erniedrigte Anzahl lebender Feten pro Wurf, Missbildungen) auftraten. Benzylbutylphthalat wird der Schwangerschaftsgruppe C zugeordnet.

**Krebserzeugende Wirkung.** Die vorliegenden Daten von Benzylbutylphthalat in vitro und in vivo lassen überwiegend keine genotoxische Wirkung erkennen.

Benzylbutylphthalat induziert morphologische Zelltransformationen in embryonalen Zellen des Syrischen Hamsters nach siebentägiger, nicht aber nach 24-stündiger Exposition. Ein Test auf Zelltransformationen in BALB/3T3-Zellen, ohne Angabe zur Expositionszeit, war negativ. Die Inzidenz der durch DMBA-Gabe induzierten Mammatumoren wird durch Vorbehandlung mit Benzylbutylphthalat reduziert.

Benzylbutylphthalat induziert Peroxisomenproliferation in Ratten, jedoch in geringem Ausmaß verglichen mit DEHP. Weder die orale Kanzerogenitätsstudie an Ratten noch die an Mäusen gibt einen Hinweis auf eine Induktion von Lebertumoren, wie sie bei DEHP (Begründung „Di(2-ethylhexyl)phthalat“ 2002) beobachtet wurden.

Es gibt drei Kanzerogenitätsstudien von NTP, eine an weiblichen Ratten (NTP 1982), eine an männlichen und weiblichen F344-Ratten (NTP 1997 a) sowie eine Studie an männlichen und weiblichen B6C3F1-Mäusen (NTP 1982). Bei B6C3F1-Mäusen ist keine erhöhte Tumorzinzidenz zu beobachten. Bei F344-Ratten tritt in hohen

**Tab. 9** Bewertungsrelevante NOAEL von Ratte und Maus, toxikokinetische Umrechnung (siehe Text) der NOAEL in eine Luftkonzentration und die sich daraus ergebenden Abstände zum MAK-Wert von 20 mg/m<sup>3</sup>

Literatur	Spezies, Exposition	NOAEL: Endpunkt	Toxikokinetische Umrechnung <sup>a)</sup> (mg/m <sup>3</sup> )	Abstand zum MAK-Wert von 20 mg/m <sup>3</sup>
<b>Ratte</b>				
Ema et al. 1992 a	pränatal, Gavage	500 mg/kg KG u. Tag; Entwicklungstoxizität u. Teratogenität	875	44
NTP 1989	pränatal, Futter	420 mg/kg KG u. Tag; Entwicklungstoxizität	735	37
		1100 mg/kg KG u. Tag; Teratogenität	1925	96
Piersma et al. 2000	pränatal, Gavage	350 mg/kg KG u. Tag; Entwicklungstoxizität	613	31
Nagao et al. 2000	prä- u. postnatal, Gavage	100 mg/kg KG u. Tag; Fetotoxizität	245 <sup>b)</sup>	12
<b>Maus</b>				
NTP 1990	pränatal, Futter	182 mg/kg KG u. Tag; Entwicklungstoxizität u. Teratogenität	182	9 <sup>c)</sup>
			910 (LOAEL)	46

<sup>a)</sup>  $(1:4 \text{ oder } 1:7) \times 1,0 \text{ (orale Resorption Tier)} / 1,0 \text{ (inhalative Resorption Mensch)} \times 70 \text{ kg} / 10 \text{ m}^3$

<sup>b)</sup> Berücksichtigung der Umrechnung von 7- auf 5-tägige Exposition

<sup>c)</sup> kann auch höher liegen, da LOAEL von 910 mg/kg KG und Tag fünffach höher

Dosierungen eine erhöhte Inzidenz an mononukleärer Zell-Leukämie auf, die aber im Bereich der historischen Kontrolle liegt, und es zeigt sich ein Anstieg der Inzidenz von gutartigen Pankreastumoren, deren Relevanz für den Menschen als gering eingeschätzt wird. Die männlichen F344-Ratten weisen zudem eine erhöhte Inzidenz an Hyperplasien und gutartigen Phäochromozytomen im Nebennierenmark auf, die innerhalb des Bereichs der historischen Kontrolle liegt. Die weiblichen Tiere zeigen in der Harnblase Hyperplasien und Papillome, auch diese innerhalb des Bereichs der historischen Kontrolle. Bei reduzierter Diät und lebenslanger Exposition, nicht aber nach zwei Jahren, ist die Inzidenz an Harnblasenkarzinomen leicht, aber nicht signifikant angestiegen.

Zusammengefasst treten ausschließlich erhöhte Inzidenzen von Adenomen, nicht aber Karzinomen auf, wobei die Inzidenz der Adenome zumeist auch innerhalb der historischen Kontrolle liegt. Eine kanzerogene Wirkung beim Menschen kann aus den Ergebnissen der drei NTP-Kanzerogenitätsstudien nicht abgeleitet werden. Daher wird Benzylbutylphthalat nicht in eine Kategorie für Kanzerogene eingestuft.

**Keimzellmutagene Wirkung.** Die vorliegenden Daten von Benzylbutylphthalat in vitro und in vivo lassen überwiegend keine genotoxische Wirkung erkennen. Wie bei DEHP und Di-n-butylphthalat (siehe Begründung „Di(2-ethylhexyl)phthalat“



2002; Begründung „Di-n-butylphthalat“ 2010) kann eine Beteiligung zytotoxischer Wirkungen nicht ausgeschlossen werden. Ein Dominant-Letal-Test nach subkutaner Verabreichung verlief in Mäusen negativ. Somit erfolgt keine Einstufung in eine Kategorie für Keimzellmutagene.

**Hautresorption.** Zur Hautresorption von Benzylbutylphthalat liegen eine In-vivo-Studie an Ratten und eine In-vitro-Studie an Humanhaut vor. Bei Annahme einer gleichmäßigen Penetration in und durch die Haut lässt sich eine maximale aufgenommene Menge von 55 mg bei Exposition gegen unverdünntes Benzylbutylphthalat unter der Annahme einer einstündigen Exposition von 2000 cm<sup>2</sup> Hautoberfläche abschätzen. Da die systemische subchronische NOAEC nach Inhalation bei Ratten 218 mg/m<sup>3</sup> beträgt, ergibt sich bei Extrapolation auf eine chronische Exposition (1:2), angenommener inhalativer Resorption von 100 %, Berücksichtigung des erhöhten Atemvolumens (1:2), bei 10 m<sup>3</sup> Atemvolumen und Übertragung der Daten des Tierversuchs auf den Menschen (1:2) eine systemisch tolerable Menge von 272,5 mg. Damit liegt die Aufnahme über die Haut bei weniger als 25 % der systemisch tolerablen Menge, und der Stoff wird nicht mit „H“ markiert.

**Sensibilisierende Wirkung.** Zur kontaktsensibilisierenden Wirkung des Benzylbutylphthalat liegen keine positiven Befunde vor, so dass von einer Markierung mit „Sh“ abgesehen wird. Für eine Assoziation zwischen Benzylbutylphthalat-Exposition und einem erhöhten Risiko für die Ausbildung von allergischem, durch ubiquitäre Allergene verursachtem Asthma liegen keine plausiblen Befunde aus epidemiologischen Untersuchungen oder aus experimentellen Untersuchungen am Tier vor. Es erfolgt daher ebenfalls keine Markierung mit „Sa“.

## **7 Literatur**

- Ahmad R, Gautam AK, Verma Y, Sedha S, Kumar S (2014) Effects of in utero di-butyl phthalate and butyl benzyl phthalate exposure on offspring development and male reproduction of rat. *Environ Sci Pollut Res Int* 21: 3156–3165
- Ashby J, Tinwell H, Lefevre PA, Odum J, Paton D, Millward SW, Tittensor S, Brooks AN (1997) Normal sexual development of rats exposed to butyl benzyl phthalate from conception to weaning. *Regul Toxicol Pharmacol* 26: 102–118
- Aso S, Ehara H, Miyata K, Hosyuyama S, Shiraishi K, Umano T, Minobe Y (2005) A two-generation reproductive toxicity study of butyl benzyl phthalate in rats. *J Toxicol Sci* 30, Special Issue: 39–58
- Beko G, Callesen M, Weschler CJ, Toftum J, Langer S, Sigsgaard T, Høst A, Kold Jensen T, Clausen G (2015) Phthalate exposure through different pathways and allergic sensitization in preschool children with asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic dermatitis. *Environ Res* 137: 432–439
- Bertelsen RJ, Carlsen KC, Calafat AM, Hoppin JA, Håland G, Mowinckel P, Carlsen KH, Løvik M (2013) Urinary biomarkers for phthalates associated with asthma in Norwegian children. *Environ Health Perspect* 121: 251–256

- Bishop JB, Teaf CM, Bhooshan B (1987) Assessment of fetal death rate among in utero progeny of B6C3F1 and CD-1 mice after subcutaneous injections of males with butyl benzyl phthalate (BBP). *Environ Mol Mutagen* 9: S15
- Bornehag CG, Sundell J, Weschler CJ, Sigsgaard T, Lundgren B, Hasselgren M, Hägerhed-Engman L (2004) The association between asthma and allergic symptoms in children and phthalates in house dust: a nested case-control study. *Environ Health Perspect* 112: 1393–1397
- Bornehag CG, Sundell J, Hagerhed-Engman L, Sigsgaard T, Janson S, Aberg N (2005) 'Dampness' at home and its association with airway, nose, and skin symptoms among 10,851 preschool children in Sweden: a cross-sectional study. *Indoor Air* 15: 48–55
- Butala JH, David RM, Gans G, McKee RH, Guo TL, Peachee VL, White KL Jr (2004) Phthalate treatment does not influence levels of IgE or Th2 cytokines in B6C3F1 mice. *Toxicology* 201: 77–85
- Cal EPA (California Environmental Protection Agency) (2013) Evidence on the carcinogenicity of butyl benzyl phthalate, October 2013, Cal EPA, Sacramento, CA, USA, <https://oehha.ca.gov/media/downloads/proposition-65/chemicals/bbphid10042013.pdf>
- Callesen M, Bekö G, Weschler CJ, Sigsgaard T, Jensen TK, Clausen G, Toftum J, Norberg LA, Høst A (2014 a) Associations between selected allergens, phthalates, nicotine, polycyclic aromatic hydrocarbons, and bedroom ventilation and clinically confirmed asthma, rhinoconjunctivitis, and atopic dermatitis in preschool children. *Indoor Air* 24: 136–147
- Callesen M, Bekö G, Weschler CJ, Langer S, Brive L, Clausen G, Toftum J, Sigsgaard T, Høst A, Jensen TK (2014 b) Phthalate metabolites in urine and asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic dermatitis in preschool children. *Int J Hyg Environ Health* 217: 645–652
- ECHA (European Chemicals Agency) (2015) Information on registered substances. Dataset on benzyl butyl phthalate (CAS Number 85-68-7), joint submission, first publication 17.02.2011, last modification 18.05.2015, <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>
- EFSA (European Food Safety Authority) (2012) Scientific opinion: Guidance on selected default values to be used by the EFSA scientific Committee, scientific panels and units in the absence of actual measured data. *EFSA J* 10: 2579, <http://www.efsa.europa.eu/de/efsajournal/doc/2579.pdf>
- Elsisi AE, Carter DE, Sipes IG (1989) Dermal absorption of diesters in rats. *Fund Appl Toxicol* 12: 70–77
- Ema M, Miyawaki E (2002) Effects on development of the reproductive system in male offspring of rats given butyl benzyl phthalate during late pregnancy. *Reprod Toxicol* 16: 71–76
- Ema M, Murai T, Itami R, Kawasaki H (1990) Evaluation of the teratogenic potential of the plasticizer butyl benzyl phthalate in rats. *J Appl Toxicol* 10: 339–343
- Ema M, Itami T, 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, Kawasaki H (1992 a) Teratogenic evaluation of butyl benzyl phthalate in rats by gastric entubation. *Toxicol Lett* 61: 1–7
- Ema M, Itami T, Kawasaki H (1992 b) Embryoletality and teratogenicity of butyl benzyl phthalate in rats. *J Appl Toxicol* 12: 179–183
- Ema M, Itami T, Kawasaki H (1992 c) 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, Kawasaki H (1993) Teratogenic phase specificity of butyl benzyl phthalate in rats. *Toxicology* 79: 11–19

- Ema M, Kurosaka R, Amano H, Ogawa Y (1994) Embryo lethality of butyl benzyl phthalate during early pregnancy in rats. *Reprod Toxicol* 8: 231–236
- Ema M, Kurosaka R, Amano H, Ogawa Y (1995 a) Comparative developmental toxicity of n-butyl benzyl phthalate and di-n-butyl phthalate in rats. *Arch Environ Contam Toxicol* 28: 223–228
- Ema M, Kurosaka R, Amano H, Ogawa Y (1995 b) Developmental toxicity evaluation of mono-n-butyl phthalate in rats. *Toxicol Lett* 78: 101–106
- Ema M, Kurosaka R, Harazono A, Amano H, Ogawa Y (1996 a) Phase specificity of developmental toxicity after oral administration of mono-n-butyl phthalate in rats. *Arch Environ Contam Toxicol* 31: 170–176
- Ema M, Harazono A, Miyawaki E, Ogawa Y (1996 b) Developmental toxicity of mono-n-benzylphthalate, one of the major metabolites of the plasticizer n-butyl benzyl phthalate, in rats. *Toxicol Lett* 86: 19–25
- Ema M, Harazono A, Miyawaki E, Ogawa Y (1996 c) Characterization of developmental toxicity of mono-n-benzyl phthalate in rats. *Reprod Toxicol* 10: 365–372
- Ema M, Miyawaki E, Kawashima K (1998) Reproductive effects of butyl benzyl phthalate in pregnant and pseudopregnant rats. *Reprod Toxicol* 12: 127–132
- Ema M, Miyawaki E, Kawashima K (1999) Developmental effects of plasticizer butyl benzyl phthalate after a single administration in rats. *J Appl Toxicol* 19: 357–365
- Ema M, Miyawaki E, Hirose A, Kamata E (2003) Decreased anogenital distance and increased incidence of undescended testes in fetuses of rats given monobenzyl phthalate, a major metabolite of butyl benzyl phthalate. *Reprod Toxicol* 17: 407–412
- EU (Europäische Union) (2007) Benzyl butyl phthalate. Risk assessment report, 3rd priority list, Volume 76, Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg
- EU (2011) Verordnung (EU) Nr. 143/2011 der Kommission vom 17. Februar 2011 zur Änderung von Anhang XIV der Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates zur Registrierung, Bewertung, Zulassung und Beschränkung chemischer Stoffe (REACH)
- Ferguson KK, Loch-Caruso R, Meeker JD (2011) Urinary phthalate metabolites in relation to biomarkers of inflammation and oxidative stress: NHANES 1999–2006. *Environ Res* 111: 718–726
- Ferguson KK, Loch-Caruso R, Meeker JD (2012) Exploration of oxidative stress and inflammatory markers in relation to urinary phthalate metabolites: NHANES 1999–2006. *Environ Sci Technol* 46: 477–485
- Gascon M, Casas M, Morales E, Valvi D, Ballesteros-Gómez A, Luque N, Rubio S, Monfort N, Ventura R, Martínez D, Sunyer J, Vrijheid M (2015) Prenatal exposure to bisphenol A and phthalates and childhood respiratory tract infections and allergy. *J Allerg Clin Immunol* 135: 370–378
- Hammond BG, Levinskas GJ, Robinson EC, Johannsen FR (1987) A review of the subchronic toxicity of butyl benzyl phthalate. *Toxicol Ind Health* 3: 79–98
- Hoppin JA, Jaramillo R, London SJ, Bertelsen RJ, Salo PM, Sandler DP, Zeldin DC (2013) Phthalate exposure and allergy in the U.S. population: results from NHANES 2005–2006. *Environ Health Perspect* 121: 1129–1134
- Hsu NY, Lee CC, Wang JY, Li YC, Chang HW, Chen CY, Bornehag CG, Wu PC, Sundell J, Su HJ (2012) Predicted risk of childhood allergy, asthma, and reported symptoms using measured phthalate exposure in dust and urine. *Indoor Air* 22: 186–199
- Imajima T, Shono T, Zakaria O, Suita S (1997) Prenatal phthalate causes cryptorchidism postnatally by inducing transabdominal ascent of the testis in fetal rats. *J Pediatr Surg* 32: 18–21

- Jeddi MZ, Rastkari N, Ahmadvkhaniha R, Yunesian M (2016) Endocrine disruptor phthalates in bottled water: daily exposure and health risk assessment in pregnant and lactating women. *Environ Monit Assess* 188: 534, <https://doi.org/10.1007/s10661-016-5502-1>
- Just AC, Whyatt RM, Perzanowski MS, Calafat AM, Perera FP, Goldstein IF, Chen Q, Rundle AG, Miller RL (2012 a) Prenatal exposure to butylbenzyl phthalate and early eczema in an urban cohort. *Environ Health Perspect* 120: 1475–1480
- Just AC, Whyatt RM, Miller RL, Rundle AG, Chen Q, Calafat AM, Divjan A, Rosa MJ, Zhang H, Perera FP, Goldstein IF, Perzanowski MS (2012 b) Children's urinary phthalate metabolites and fractional exhaled nitric oxide in an urban cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 186: 830–837
- Klaunig JE, Babich MA, Baetcke KP, Cook JC, Corton JC, David RM, DeLuca JG, Lai DY, McKee RH, Peters JM, Roberts RA, Fenner-Crisp PA (2003) PPAR  $\alpha$  agonist-induced rodent tumors: modes of action and human relevance. *Crit Rev Toxicol* 33: 655–780
- Kolarik B, Naydenov K, Larsson M, Bornehag CG, Sundell J (2008) The association between phthalates in dust and allergic diseases among Bulgarian children. *Environ Health Perspect* 116: 98–103
- Kranich SK, Frederiksen H, Andersson AM, Jørgensen N (2014) Estimated daily intake and hazard quotients and indices of phthalate diesters for young danish men. *Environ Sci Technol* 48: 706–712
- Kuo CH, Hsieh CC, Kuo HF, Huang MY, Yang SN, Chen LC, Huang SK, Hung CH (2013) Phthalates suppress type I interferon in human plasmacytoid dendritic cells via epigenetic regulation. *Allergy* 68: 870–879
- Kwack SJ, Kim KB, Kim HS, Lee BM (2009) Comparative toxicological evaluation of phthalate diesters and metabolites in Sprague-Dawley male rats for risk assessment. *J Toxicol Environ Health A* 72: 1446–1454, <https://doi.org/10.1080/15287390903212923>
- Larsen ST, Lund RM, Thygenen P, Poulsen OM, Nielsen GD (2003) Investigation of the adjuvant and immuno-suppressive effects of benzyl butyl phthalate, phthalic acid and benzyl alcohol in a murine injection model. *Food Chem Toxicol* 41: 439–446
- Larsson M, Hägerhed-Engman L, Kolarik B, James P, Lundin F, Janson S, Sundell J, Bornehag CG (2010) PVC – as flooring material – and its association with incident asthma in a Swedish child cohort study. *Indoor Air* 20: 494–501
- Mallette FS, von Haam E (1952) Studies on the toxicity and skin effects of compounds used in the rubber and plastics industries. II. Plasticizers. *AMA Arch Ind Hyg Occ Med* 6: 231–236
- Milkov LE, Aldyreva MV, Popova TB, Lopukhova KA, Makarenko YuL, Malyar LM, Shakhova TK (1973) Health status of workers exposed to phthalate plasticizers in the manufacture of artificial leather and films based on PVC resins. *Environ Health Perspect* 3: 175–178
- Monsanto Co (1981) Subacute inhalation toxicity of benzyl butyl phthalate as an aerosol-vapor administered for four weeks to Sprague-Dawley rats. Report No. MSL 1497, 20.02.1981, Monsanto Company, Environmental Health Laboratory, St. Louis, Missouri, USA, unveröffentlicher Bericht
- Monsanto Co (1982) Thirteen-week inhalation toxicity of benzyl butyl phthalate plasticizer vapor-aerosol to Sprague-Dawley rats. Report No. MSL 2713, 20.12.1982, Monsanto Company, Environmental Health Laboratory, St. Louis, Missouri, USA, unveröffentlicher Bericht
- Moral R, Santucci-Pereira J, Wang R, Russo IH, Lamartiniere CA, Russo J (2011) In utero exposure to butyl benzyl phthalate induces modifications in the morphology and the gene expres-

## 1270 MAK Value Documentations

- sion profile of the mammary gland: an experimental study in rats. *Environ Health* 10: 5, <https://doi.org/10.1186/1476-069X-10-5>
- Nagao T, Ohta R, Marumo H, Shindo T, Yoshimura S, 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
- NICNAS (National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme) (2008) Existing Chemical Hazard Assessment Report on Butylbenzyl Phthalate, June 2008, Australian Government, Department of Health, Sydney, Australia, <https://www.nicnas.gov.au>
- NICNAS (2015) Priority Existing Chemical Assessment Report No. 40, Butylbenzyl Phthalate, Draft for public comment, June 2015, Australian Government, Department of Health and Aging, Sydney, Australia, <https://www.nicnas.gov.au>
- Nielsen J, Åkesson B, Skerfving S (1985) Phthalate ester exposure – air levels and health of workers processing polyvinylchloride. *Am Ind Hyg Assoc J* 46: 643–647
- NTP (National Toxicology Program) (1982) Carcinogenesis bioassay of butyl benzyl phthalate (CAS No. 85-68-7) in F344/N rats and B6C3F1 mice (feed study), NTP Technical Report Series No. 213, US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA, [http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt\\_rpts/tr213.pdf](http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr213.pdf)
- NTP (1989) Developmental toxicity evaluation of butyl benzyl phthalate (CAS No. 85-68-7) administered in feed to CD rats on gestational days 6 to 15. Research Triangle Institute, Durham, NC, USA, Studiennummer: NTP-89-246, National Toxicology Program, Research Triangle Park, NC, USA
- NTP (1990) Final report on the developmental toxicity of butyl benzyl phthalate (CAS No. 85-68-7) in CD-1-Swiss mice. Research Triangle Institute, Durham, NC, USA, Studiennummer: NTP-90-114, National Toxicology Program, Research Triangle Park, NC, USA
- NTP (1997 a) Toxicology and carcinogenesis studies of butyl benzyl phthalate (CAS No. 85-68-7) in F344/N rats (feed studies), NTP Technical Report Series No. 458, US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA, [http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt\\_rpts/tr458.pdf](http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr458.pdf)
- NTP (1997 b) Effect of dietary restriction on toxicology and carcinogenesis studies in F344/N rats and B6C3F1 mice, NTP Technical Report Series No. 460, US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA, [http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt\\_rpts/tr460.pdf](http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr460.pdf)
- NTP-CERHR (2003) Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Butyl Benzyl Phthalate (BBP), NIH Publication No. 03-4487, [https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/ohat/phthalates/bb-phthalate/bbp\\_monograph\\_final.pdf](https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/ohat/phthalates/bb-phthalate/bbp_monograph_final.pdf)
- Piersma AH, Verhoef A, Dortant PM (1995) Evaluation of the OECD 421 reproductive toxicity screening test protocol using butyl benzyl phthalate. *Toxicology* 99: 191–197
- Piersma AH, Verhoef A, te Biesebeek JD, Pieters MN, Slob W (2000) Developmental toxicity of butyl benzyl phthalate in the rat using a multiple dose study design. *Reprod Toxicol* 14: 417–425
- Romani F, Tropea A, Scarinci E, Federico A, Dello Russo C, Lisi L, Catino S, Lanzone A, Apa R (2014) Endocrine disruptors and human reproductive failure: the in vitro effect of phthalates on human luteal cells. *Fertil Steril* 102: 831–837

- Saillenfait AM, Sabaté JP, Gallissot F (2003) Comparative embryotoxicities of butyl benzyl phthalate, mono-n-butyl phthalate and mono-benzyl phthalate in mice and rats: in vivo and in vitro observations. *Reprod Toxicol* 17: 575–583
- Sharpe RM, Fisher JS, Millar MM, Jobling S, Sumpter JP (1995) Gestational and lactational exposure of rats to xenoestrogens results in reduced testicular size and sperm production. *Environ Health Perspect* 103: 1136–1143
- Shono T, Kai H, Suita S, Nawata H (2000) Time-specific effects of mono-n-butyl phthalate on the transabdominal descent of the testis in rat fetuses. *BJU Int* 86: 121–125
- Tyl RW, Myers CB, Marr MC, Fail PA, Seely JC, Brine DR, Barter RA, Butala JH (2004) Reproductive toxicity evaluation of dietary butyl benzyl phthalate (BBP) in rats. *Reprod Toxicol* 18: 241–264
- US CPSC (US Consumer Product Safety Commission) (2010) Toxicity review of benzyl-n-butyl-phthalate. US CPSC, Bethesda, MD, USA
- US EPA (US Environmental Protection Agency) (2005) Final detailed review paper on in utero/lactational protocol. EPA Contract Number 68-W-01-023 Work Assignments 1–8 and 2–8, USEPA, Washington, DC, USA
- Whyatt RM, Perzanowski MS, Just AC, Rundle AG, Donohue KM, Calafat AM, Hoepner LA, Perera FP, Miller RL (2014) Asthma in inner-city children at 5–11 years of age and prenatal exposure to phthalates: the Columbia Center for Children's Environmental Health Cohort. *Environ Health Perspect* 122: 1141–1146

abgeschlossen am 22.03.2017