

(案)

器具・容器包装評価書

フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)(DEHP)

2012年 3月

食品安全委員会

器具・容器包装専門調査会

1	目次	
2	<審議の経緯>	2
3	<食品安全委員会委員名簿>	2
4	<食品安全委員会器具・容器包装専門調査会専門委員名簿>	2
5	要約	3
6	Ⅰ. 評価要請の経緯	4
7	Ⅱ. 評価対象物質の概要	4
8	1. 名称・分子式・分子量・構造式	4
9	2. 物理化学的特性	5
10	3. 国内製造量・輸出入量	5
11	4. 用途	5
12	5. 各国規制等	6
13	Ⅲ. 安全性に係る知見の概要	7
14	1. 体内動態	7
15	(1) 吸収	7
16	(2) 分布	8
17	(3) 代謝	10
18	(4) 排泄	13
19	2. 実験動物等における影響	14
20	(1) 急性毒性	14
21	(2) 亜急性毒性	14
22	(3) 発がん性及び慢性毒性	17
23	(4) 神経への影響	22
24	(5) 免疫系への影響	24
25	(6) 内分泌系及び生殖系への影響	24
26	(7) 遺伝毒性	48
27	3. ヒトにおける影響	53
28	(1) 急性影響	53
29	(2) 亜急性及び慢性影響	53
30	Ⅳ. 国際機関等の評価	58
31	Ⅴ. 食品健康影響評価	58
32	<参照>	60
33		
34		

1 <審議の経緯>

- 2 2009年12月14日 厚生労働大臣より食品健康評価について要請(厚生労働省
3 発食安第1214第4号)、関係書類の接受
4 2009年12月17日 第314回食品安全委員会(要請事項説明)
5 2010年7月7日 第13回器具・容器包装専門調査会
6 2010年10月1日 第14回器具・容器包装専門調査会
7 2011年12月8日 第15回器具・容器包装専門調査会
8 2012年3月1日 第16回器具・容器包装専門調査会

9
10

11 <食品安全委員会委員名簿>

(2009年7月1日から)	(2011年1月7日から)
小泉 直子(委員長)	小泉直子(委員長)
見上 彪(委員長代理*)	熊谷 進(委員長代理**)
長尾 拓	長尾 拓
野村 一正	野村一正
畑江 敬子	畑江敬子
廣瀬 雅雄	廣瀬雅雄
村田 容常	村田容常

*: 2009年7月9日から **: 2011年1月13日から

12

13 <食品安全委員会器具・容器包装専門調査会専門委員名簿>

(2009年10月1日から)

井口 泰泉	遠山 千春	広瀬 明彦
河村 葉子	中江 大	山添 康(座長代理)
川本 伸一	長尾 哲二	横井 毅
渋谷 淳	那須 民江	渡辺 知保
清水 英佑(座長)	能美 健彦	吉田 武美

14

(2011年10月1日から)

井口 泰泉	那須 民江	横井 毅
川本 伸一	能美 健彦(座長)	吉田 武美
田中 亮太	広瀬 明彦	吉永 淳
中江 大	山添 康(座長代理)	

15

16

1
2
3

要約

1 I. 評価要請の経緯

2 フタル酸エステルはポリ塩化ビニル (PVC) を主成分とするプラスチックの可塑
 3 剤として汎用される化学物質である。我が国では 2002 年 8 月、油脂又は脂肪性食
 4 品を含有する食品に接触する器具・容器包装にポリ塩化ビニルを主成分とするフタ
 5 ル酸ビス(2-エチルヘキシル) (DEHP) の使用を原則として禁止しているところ
 6 である。今回、新たに DEHP、フタル酸ジイソノニル (DINP)、フタル酸ジブチ
 7 ル (DBP)、フタル酸ジイソデシル (DIDP)、フタル酸ジオクチル (DNOP) 及び
 8 フタル酸ベンジルブチル (BBP) について、食品衛生法における食品用器具・容器
 9 包装の規格基準の改正に係る意見がとりまとめられたことから、これら 6 種類につ
 10 いて食品健康影響評価が要請された。

11

12 II. 評価対象物質の概要

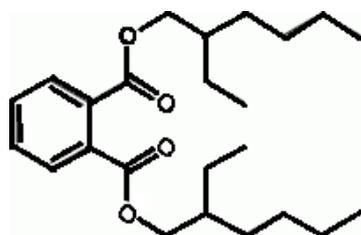
13 DEHP はプラスチックの可塑剤として、特に PVC 製品に汎用される (本章 4.
 14 参照)。DEHP は PVC に物理的に分散されているため、PVC 製品から滲出、移行
 15 又は揮散する。したがって、DEHP は空気、塵、水、土壌、底質及び食品に存在し
 16 うる、遍在的な環境汚染物質となっている。(Clark et al 2003b; SCENIHR¹ 2008)

17

18 1. 名称・分子式・分子量・構造式

- 一般名： フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)
- IUPAC： <和名>フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)
 <英名>Bis(2-ethylhexyl) Phthalate
- 別名： フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)、フタル酸ジオクチル²、DEHP、
 DOP³
- CAS No.： 117-81-7
- 分子式： C₂₄H₃₈O₄
- 分子量： 390.6

構造式*：



20 (日本語版国際化学物質安全性カード (日本語版 ICSC) 2001、*米国国立医学図書館有害物
 21 質データベース (US NML HSDB) 2010 より改変)

¹新興および新たに特定された健康リスクに関する科学委員会：Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR)、欧州議会に設置されている科学諮問機関。

² フタル酸ジ(n-オクチル)を指すこともある。

³ 脚注1に同じ

1 2. 物理化学的特性

物理的性状：特徴的な臭気のある、無色から淡色の粘ちゅう液体

融点： -50 °C、 -55 °C*

沸点： 385 °C

引火点： 215°C (O.C.)

蒸気圧： 0.001 kPa (20 °C)

比重(水=1)： 0.986

水への溶解性：溶けない

オクタノール/水分配係数： Log Pow=5.03、7.60*

生分解性： 良分解性(化学物質審査規制法)(生物化学的酸素要求量分解率 69%、ガスクロマトグラフ分析法 89%)**

2 (日本語版 ICSC 2001、* US NML HSDB2010、**通商産業省 1975)

3

4 3. 国内製造量・輸出入量

5 DEHP の 2006～2010 年の 5 年間の国内生産量、輸出入量等を表 II-1 に示す。
6 なお、化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律に基づき、2009 年度に第二
7 種監視化学物質として届出された製造・輸入数量の合計数量は 146,051 トンである
8 (経済産業省 2010)。

9

10 表 II-1 DEHP⁴の国内生産量・輸出入量等(2006～2010年) 単位(数量:トン)

	2006年	2007年	2008年	2009年	2010年
国内生産量	173,281	187,983	166,311	125,281	143,539
輸入量*	22,617	9,508	20,359	25,012	16,005
輸出量*	8,634	7,157	6,497	6,442	7,220
国内出荷量	177,670	184,349	162,520	123,859	140,389

11 (可塑剤工業会 2012、*財務省貿易統計 2012)

12

13 4. 用途

14 DEHP は塩化ビニル、ニトロセルロース、メタクリル酸、塩化ゴムとの間に良好
15 な相溶性があるため、プラスチックの可塑剤として用いられる。特に塩化ビニル製
16 品、主としてシート、レザー(合成皮革)、電線被覆材、農業用ビニルフィルム、
17 ペーストに使用される(化学工業日報社 2004)。その他、塗料、顔料や接着剤の溶
18 剤として使用される((独)産業技術総合研究所(産総研) 2005)。国内向けの主
19 要な用途別出荷について、2006～2010年の5か年の合計を表 II-2 に示す。

20

21

22

⁴フタル酸ジオクチル(DOP)としての集計結果であるため、ほとんど DEHP で占められると考えられるが、異性体(フタル酸ジ(n-オクチル))等も一部含まれる。(可塑剤工業会)

1 表 II-2 DEHP⁵の主要用途別国内出荷（2006～2010年の合計）（可塑剤工業会 2012）

用途	出荷数量（トン）	出荷割合（％）
床材料	195,641	24.7
一般フィルムシート	113,806	14.4
コンパウンド（一般用）	83,513	10.6
壁紙	79,678	10.1
電線被覆	73,893	9.3
農業用ビニルフィルム	57,530	7.3
コンパウンド（電線用）	51,204	6.5
出荷割合5%未満の用途：ホース・ガスケット、レザー、塗料・顔料・接着剤、ゾル、履き物、その他	135,722	17.2
合計 ⁶	790,987	100.0（100.1*）

2 *四捨五入により、用途別出荷割合（％）の和は100.1になる

3

4 5. 各国規制等

5 (1) 食品用の器具・容器包装に関する規制

6 ①国内規制

7 食品衛生法において、食品、添加物等の規格基準（厚生省告示第三百七十号）
8 第3 器具及び容器包装⁷ A器具若しくは容器包装又はこれらの原材料一般の規
9 格7により、DEHPを原材料として用いたポリ塩化ビニルを主成分とする合成樹
10 脂を、油脂又は脂肪性食品を含有する食品に接触する器具又は容器包装の原材料
11 として用いることは、DEHPが溶出又は浸出して食品に混和するおそれのないよ
12 うに加工されている場合を除き禁止されている。そのほか、DEHPを可塑剤とし
13 たポリ塩化ビニル製手袋の食品への使用を避けるよう通知（平成12年6月14
14 日付け衛化第31号）されている。

15

16 ②米国

17 連邦規則集第21巻（21CFR、カッコ内に該当セクションを示す）において、
18 DEHPは間接食品添加物等として、接着剤及びコーティングの成分（§175.105、
19 175.300、175.380、175.390）、紙及び板紙の成分（§176.170、176.180、176.210）、
20 ポリマーへの使用（§177.1010、177.1200、177.1210、177.1400）、金属表面の
21 潤滑剤（§178.3910）及び可塑剤（§181.27）として、食品に直接接触する包装な

⁵脚注4に同じ

⁶輸出分2,022トン（用途分類不明）が含まれる（可塑剤工業会 2012）。

⁷食品衛生法で器具とは、飲食器、割ぼう具その他食品又は添加物の採取、製造、加工、調理、貯蔵、運搬、陳列、授受又は摂取の用に供され、かつ、食品又は添加物に直接接触する機械、器具その他の物をいう。ただし、農業及び水産業における食品の採取の用に供される機械、器具その他の物は、これを含まない。また、容器包装とは、食品又は添加物を入れ、又は包んでいる物で、食品又は添加物を授受する場合そのまま引き渡すものをいう。

1 どもに使用することが認められているが、場合により制限を付されている。例えば
2 §181.27 においては、高水分含有食品用途の包装への使用に限定されている。

3 4 ③欧州連合 (EU)

5 委員会規則 (EU) No 10/2011 において、食品接触用途のプラスチック材料又
6 は製品について、以下の条件で DEHP を食品接触材料として認めている。

7 特殊移行量制限：1.5 mg/kg、

8 制限事項等：次の用途に限る a) 非脂肪性食品に繰返し使用する材料又は製
9 品への可塑剤、b) 最終製品中 0.1%未満の加工助剤。

10 11 (2) 水質基準値又はガイドライン値等

12 ①国内

13 水質基準値 (mg/L)： なし

14 水質管理目標値 (mg/L)： 0.1

15 環境基準値 (mg/L)： なし

16 要監視項目指針値 (mg/L)： 0.06

17 その他基準：給水装置の構造及び材質の基準 なし

18 労働安全衛生法；作業環境評価基準 なし

19 20 ②諸外国

21 世界保健機関 (WHO) (mg/L)： 0.008 (WHO 飲料水水質ガイドライン 第4
22 版)

23 EU (mg/L)： なし

24 米国環境保護庁 (US EPA) (mg/L)： 0.006 (Maximum Contaminant Level)

25 欧州大気質ガイドライン (WHO AQG 2000)： なし

26 27 28 Ⅲ. 安全性に係る知見の概要

29 WHO 飲料水水質ガイドライン、EU のリスク評価書、米国毒性物質疾病登録機
30 関 (ATSDR) の毒性学的プロファイル、欧州食品医薬品庁 (EFSA) の意見書、米
31 国国家毒性プログラム-ヒト生殖リスク評価センター (NTP-CERHR) のモノグラ
32 フ等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した (WHO GDWQ 2004、EU
33 RAR 2008、ATSDR 2002、EFSA 2005、NTP 2006) 。

34 35 1. 体内動態

36 (1) 吸収

37 ①消化管における分解及び吸収

38 げっ歯類において、経口投与された DEHP は消化管のリパーゼによってフタル
39 酸モノ (2-エチルヘキシル) (MEHP) 及び 2-エチルヘキサノール (2-EH) に
40 加水分解された後、モノエステル体 (MEHP) の形で吸収される (Eriksson and

1 Darnerud, 1985、Sjöberg et al. 1985、那須 2003)。しかし、大量投与時には未
2 分解の DEHP としても少量吸収される (Albro et al, 1982、ATSDR 2002)。

3 4 ②吸収率

5 ラットでは、代謝物の尿中排泄から推定すると、単回経口投与された ^{14}C で標
6 識した DEHP (^{14}C -DEHP) (2,000 mg/kg 体重) のうち、少なくとも 55%が吸
7 収される (胆汁排泄があるため、これ以上の吸収と予想される) (Rhodes et
8 al.1986)。また、経口投与された DEHP の吸収率は若齢のラットで高いことが
9 報告されており、 ^{14}C -DEHP を 1.0g/kg 体重で強制経口投与した場合、25 日齢
10 のラットでは、60 日齢の投与に比べ、尿中排泄量は約 2 倍(それぞれ 44 及び 26%)
11 であった。(Sjöberg et al. 1985、Sjoberg et al. 1986 ; ATSDR 2002)。高用量
12 の経口投与におけるサルでの吸収率はラットより低いようであり、尿中排泄に基
13 づけば、DEHP の 2,000 mg/kg 体重/日反復強制投与では、ラットの約 50%に比
14 べマーモセットでは 2%、約 500 mg/kg 体重/日反復投与ではラット (混餌投与)
15 の 66.2%に比べカニクイザル (強制経口投与) で 3.8~12.7%であった (ATSDR
16 2002、Rhodes et al.1986、Astill 1989)。一方、100 mg/kg 体重単回投与ではラ
17 ット、カニクイザル、マウスとも 28~37%の範囲内との報告もある (Astill 1989)。

18 DEHP の経口摂取におけるヒトの消化管からの吸収率は、尿及び胆汁への排泄
19 量から、投与量の約 20~25%と推定されている (ATSDR 2002)。一方、EU (EU
20 RAR 2008) は、約 200 mg/kg 体重までの DEHP の経口摂取では、ヒトを含む霊
21 長類でもラットと同様に吸収率は約 50%としている (EU RAR 2008)。

22 血液保存用ビニル樹脂バッグから移行した DEHP 含む濃厚血小板輸血を受け
23 た成人白血病患者では、DEHP の血中濃度は 0.34~0.83 mg/dL に達し、血中半
24 減期は 28 分であった (Rubin and Schiffer 1976)。また、DEHP の血中から
25 の消失は二相性を示し、前述の半減期は体内への拡散による早い相であり、続く
26 遅い相では 10~12 時間であると報告されている (Sjorberg et al. 1985b、Nasu
27 2003)。

28 皮膚からの吸収は遅く、ラットにおいて適用 7 日後でも適用部位の皮膚に用量
29 の 86%が残存していた (Elsisi et al. 1989)。

30 31 (2) 分布

32 ①全身への分布

33 げっ歯類において、DEHP 及びその代謝物は全身に広く分布し、肝臓及び脂肪
34 組織の濃度が高い。ラットでは組織への蓄積はほとんど認められず、DEHP 及び
35 その代謝物の推定半減期は脂肪組織で 3~5 日、その他の組織で 1~2 日と報告さ
36 れている (WHO 2003)。ラット及びマーモセットに ^{14}C -DEHP をマーカーとし
37 て DEHP (2,000 mg/kg 体重/日) を 14 日間強制経口投与した試験において、最
38 終投与から 24 時間後の放射能濃度は肝臓で最も高く、続いて腎臓、血液、精巣
39 の順であった。この分布パターンはラットとマーモセットでよく似ていたが、マ
40 ーモセットではラットの 1/5~1/10 の濃度であり、著者らは、マーモセットでは

1 DEHP のバイオアベイラビリティがラットより低いことを裏付けるとしてい
2 る。マーモセットに対する同用量 (2,000 mg/kg 体重) の ^{14}C -DEHP の単回経口
3 投与において、7 日後の組織分布は精巣の濃度が肝臓及び腎臓より高く、血中濃
4 度は肝臓及び腎臓の 50%未満であった (Rhodes et al. 1986)。

5 また、マウスにおける ^{14}C -DEHP (0.7 mg/kg 体重) の単回経口投与試験では、
6 脳組織への分布は肝臓の 1/10 以下であり、投与後 7 日には肝臓、脳ともに検出
7 量が顕著に減少し、脳では検出限界以下になることが報告されている (Eriksson
8 and Darnerud, 1985、ATSDR 2002)。

9 ヒトについては、剖検された脂肪組織、腎臓に DEHP が検出されたとの報告が
10 あるが、DEHP は実験過程で試料に容易に混入し得るため、その影響の可能性が
11 指摘されている (Mes et al. 1974、EPA 1989b、Overturf et al. 1979、ASTDR
12 2002)。

13 ②乳汁中への分泌

14 ラットでは、DEHP は乳汁に分泌され、また、哺乳を介して児 (の肝臓) に移
15 行することが指摘されており、児動物の肝臓中で DEHP が定量されている
16 (Parmar et al. 1985)。例えば Sprague-Dawley ラット (SD ラット) に DEHP
17 (2,000 mg/kg 体重/日) を哺育 15~17 日間に強制経口投与すると、最終投与か
18 ら 6 時間後に採取した乳汁中に、DEHP (216 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 及び MEHP (25 $\mu\text{g}/\text{mL}$)
19 を検出した報告がある (Dostal et al. 1987)。

20 ヒトでは母乳 (21 名、86 サンプル、カナダ) 中にサンプル平均 222 ng/g の
21 DEHP が検出された報告 (Zhu et al. 2006) や、南イタリアに住む分娩後 7 日以
22 内の健康な女性 62 名の母乳について DEHP の代謝物を測定したところ、全 62
23 サンプルに MEHP が検出され、中央値は 8.4 $\mu\text{g}/\text{L}$ であり、他には代謝物 V (次
24 項 (3) 参照) のみが 1 サンプル (0.6 $\mu\text{g}/\text{L}$) に検出されたことが報告されてい
25 る (Latini et al. 2006)。また、米国の母乳バンクのプール母乳 (3 サンプル)
26 から、MEHP (平均 $7.8 \pm \text{S.D.} 6.8 \text{ ng}/\text{mL}$ 、このうち非抱合体は $7.7 \pm 6.8 \text{ ng}/\text{mL}$)
27 と痕跡量程度の酸化代謝物 (代謝物 VI、IX) が、主に非抱合体として検出され
28 ている (Calafat et al. 2004) (グルクロン酸抱合、代謝物 IX、VI については本
29 節 (3) 参照)。

30 ③胎盤通過

31 げっ歯類において、DEHP 及びその代謝物は血液胎盤関門を通過し、胎児に移
32 行することが報告されている。 ^{14}C -DEHP (750 mg/kg 体重/日) を妊娠 14 日か
33 ら強制経口投与された Wistar ラットでは、母動物の血中濃度より 1/10~1/100
34 低い濃度で胎児の肝臓及び生殖腺等から ^{14}C が検出されたことが報告されている
35 (Stroheker et al. 2006)。さらに、交配 4 週間前から DEHP (0.05%) を混餌
36 投与された 129/Sv マウスでは、母動物及び雄児の肝臓の MEHP 濃度が分娩後 2
37 日より妊娠 18 日のほうが高いことが報告されたが、これは DEHP の投与の有無
38 に関わらず母動物の肝のリパーゼ活性が分娩後 2 日より妊娠 18 日で高かったこ
39
40

1 とが主な原因であろうと著者らは述べている (Hayashi et al.2011)。また、DEHP
2 (11~300 mg/kg 体重/日) を妊娠 7 日から強制経口投与された SD ラットの尿、
3 及び羊水中の MEHP 濃度は、DEHP 投与量と有意に相関する (尿 : $r=0.988$ 、
4 $p=0.0356$ 、羊水 : $r=0.998$ 、 $p=0.0021$) (MEHP は主に尿中では抱合体、羊水
5 中では非抱合体) ことが報告されている (Calafat et al. 2006)。

6 ヒトにおいても、羊水サンプルの 24% (13/54 サンプル) から MEHP を最大
7 濃度 2.8 ng/mL で検出したとの報告がある (Silva et al. 2004)。また、イタリ
8 アの 24 組の母子を対象にした調査では、母親の血液及び臍帯血サンプルに DEHP
9 (母の 70.8%、平均 1.15 $\mu\text{g/mL}$ 、臍帯血の 44%、平均 2.05 $\mu\text{g/mL}$)、MEHP
10 (母の 75%、平均 0.68 $\mu\text{g/mL}$ 、臍帯血の 72%、平均 0.68 $\mu\text{g/mL}$) が検出され
11 た。母子間の濃度に有意な相関は認められなかったが、著者らは母親と胎児の暴
12 露に密接な関係があるとしている (Latini et al. 2003)。

13 なお、ヒトの唾液や胎便、精液中からも微量の DEHP 代謝物が検出されたとの
14 報告がある (Frederiksen et al. 2003)。

15 16 (3) 代謝

17 ヒト試験及び動物試験のデータに基づくと、DEHP の代謝には、30 又はそれ
18 以上の代謝産物が生成される一連の複雑な反応が関係する (Albro 1986、ATSDR
19 2002)。

20 21 ①加水分解によるモノエステル体の生成

22 DEHP はまずリパーゼによって MEHP と 2-EH に加水分解される。リパーゼ
23 は多くの組織に存在するが、特に膵臓に多く含まれており、DEHP の加水分解の
24 大部分は小腸内で起こることが示唆されている (Albro 1986、EU RAR 2008)。
25 リパーゼの活性には動物種間でばらつきがあり、マウスが最も高く、次いでラッ
26 ト、モルモット、ハムスターと続く (Albro 1986、Albro and Thomas, 1973)。
27 ヒト及び霊長類での加水分解はラットより遅い (Rhodes et al.1986、Albro et al.
28 1982、ATSDR 2002)。これは、Ito ら (2005) によるマウス、ラット、マーモ
29 セットを用いてリパーゼの活性を比較した結果からも支持される。

30 31 ②モノエステル体の酸化的代謝

32 MEHP からフタル酸に加水分解されるのはごくわずかであり、大部分の
33 MEHP は肝臓で酸化的代謝を受ける。MEHP のエチルヘキシル側鎖が ω -及び ω -
34 -1-酸化作用を受けて 1 級及び 2 級アルコールが生成され、これらのアルコールか
35 らジカルボン酸及びジケト酸が生成される。ジカルボン酸はミトコンドリア及び
36 ペルオキシソームでエチル鎖やヘキシル鎖残基が α -又は β -酸化を受け、より鎖長
37 が短いジカルボン酸となる (Albro et al. 1984、EU RAR 2008)。げっ歯類につ
38 いて詳細に調べられた、MEHP の酸化代謝物を中心とした DEHP の代謝を図に
39 示す。

40 ラットでは、DEHP (180 mg/kg 体重) を単回経口投与した場合、尿中代謝物

1 の 75%はジカルボン酸 (主に代謝物VとI、それぞれ尿中代謝物の約 50 及び
2 17%) であり、MEHPは検出されなかった (EU RAR 2008)。一方、マウスと
3 モルモットでは尿中にMEHPが、マウスでは更に代謝物Iも検出されている (EU
4 RAR 2008)。

5 MEHPは、精巣及び生殖機能に影響を及ぼすDEHPの活性代謝物であると考
6 えられている。しかしながら、他の代謝物の役割は十分解明されていない (EU
7 RAR 2008)。

8 ヒトでの代謝については、健康な男性ボランティア2名にDEHP (30 mg) を
9 単回経口投与し、尿中の代謝物を調べた試験において、MEHPが6~13%、代謝
10 物VIが約20%、代謝物IXが約30%、代謝物Vが約30%であり、代謝物I、II、
11 III、IV、VII及びVIIIは各5%未満であった (Schmid and Schlatter, 1985)。Koch
12 らは、男性ボランティア1名に重水素で3、4、5、6位を標識したDEHP(D₄-DEHP)
13 (0.64 mg/kg 体重)を食品に混じて単回経口摂取させ、血中及び尿中のMEHP、
14 代謝物VI、IXをモニタリングした。その結果、血中ではMEHP、尿中ではVI、IX
15 が主代謝物であり、これらの血中半減期はいずれも2時間未満と推定された
16 (Koch et al. 2004)。さらに尿中の代謝物IV及びVについても調査が重ねられ
17 (Koch et al., 2005)、2006年のヒトでのDEHP代謝に関するレビューにおい
18 て、投与量の67%が24時間後までに尿中へ排泄され、代謝物IX (投与量の23.3%)、
19 V (18.5%)、VI (15%)、MEHP (5.9%)、IV (4.2%)の5物質が主要な尿
20 中代謝物であること、推定排泄半減期は代謝物IVで24時間、Vで12~15時間、
21 VI及びIXで10時間、MEHPで5時間であること等を報告している (Koch et
22 al., 2006; 2004; 2005)。この他、ヒトの尿中代謝物に関しては、フタル酸エステ
23 ル類に職業暴露されていないドイツ郊外居住の健康な14~60歳の女性27名、男
24 性23名から8日間連続して採取した尿中からMEHP (中央値4.9µg/L)、代謝
25 物IV (8.3 µg/L)、VI (19.2 µg/L)、IX (14.7 µg/L)、及びV (26.2 µg/L)を
26 検出した報告 (Fromme et al. 2007) 等がある。

27

28

29

30

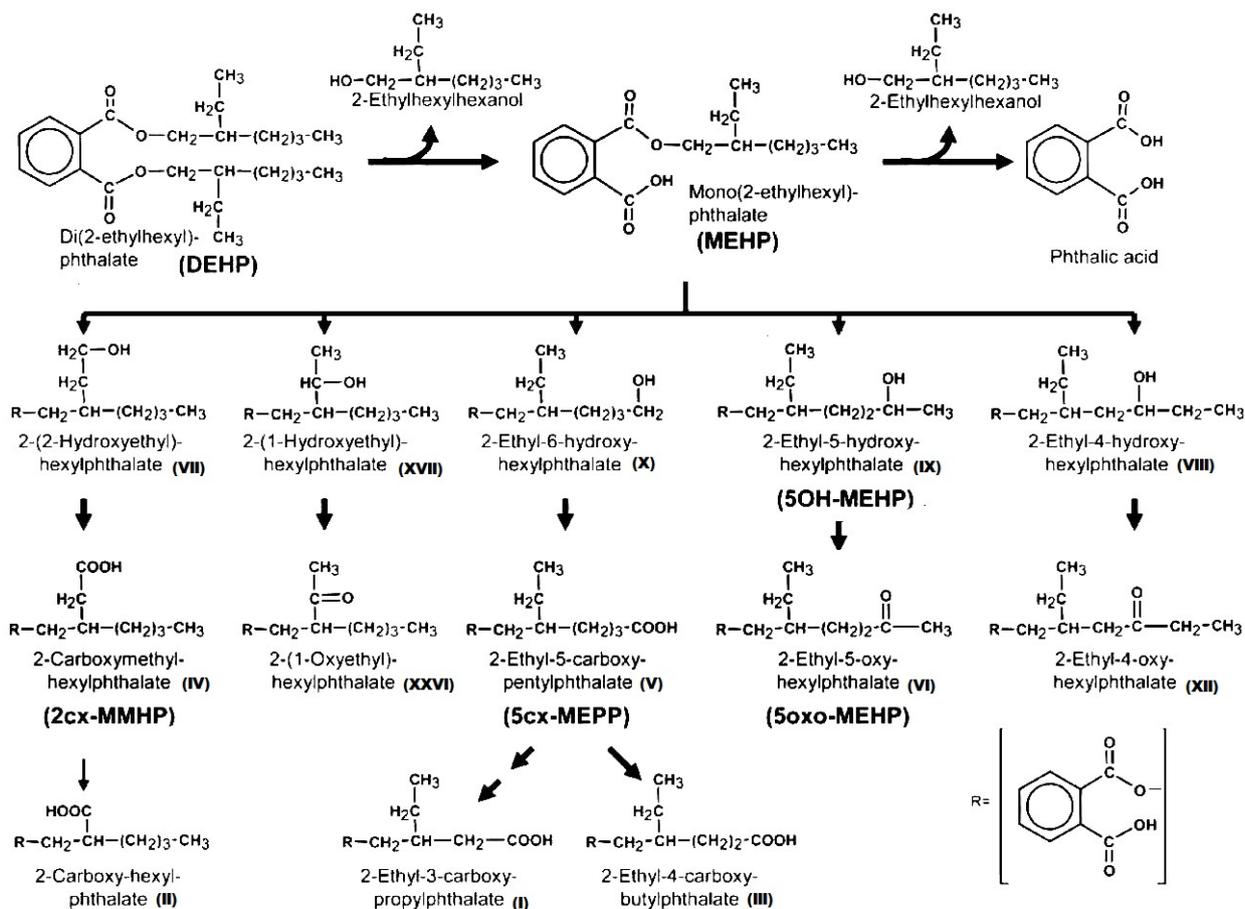
31

32

33

34

35



1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17

注 1 か所のみが酸化された代謝物が示されており、2 か所が酸化された代謝物は示されていない。

図 DEHP の代謝 (Koch et al. 2005 fig1 を改変)

③グルクロン酸抱合

DEHP 代謝物の多くは、排泄される前にグルクロン酸抱合を受ける (Albro et al., 1982)。グルクロン酸抱合体として排泄される代謝物の割合は単回経口投与ではハムスターで 15%、モルモット及びマウスでは 65%程度で、ラットでは全く認められなかった (Albro 1982)。ヒトにおける尿中代謝物のグルクロン酸抱合体の割合は、単回経口投与において約 65% (Schmid and Schlatter, 1985)、サル又は白血病患者への単回静脈投与では約 80%と報告されている (Albro 1982)。また、ヒトでは、尿中代謝物のうち MEHP は、その約 84%がグルクロン酸抱合体であるとの疫学調査がある (Silva et al., 2003)。なお、ラットでは MEHP 及びその代謝物が腸肝循環する可能性が指摘されている (EU RAR 2008)。

④2-EH の代謝

1 DEHP の加水分解により生成した 2-EH は 2-エチルヘキサン酸 (2-EHA) に変
2 換され、2-EHA は肝臓で ω 又は $\omega-1$ 酸化や β 酸化を受けた後に排泄される (Nasu
3 2003) 。

4 5 (4) 排泄

6 一般に DEHP とその代謝物は経口暴露後、速やかに尿及び糞便中に排泄される
7 (EU RAR 2008)。雄のマウス、ラット、及びカニクイザルに ^{14}C -DEHP (100
8 mg/kg 体重) を単回強制経口投与すると、いずれの種でも投与 96 時間後までに
9 尿中に投与量の 28~37%、糞便中に投与量の約 50%が排泄された。ラット及び
10 マウスでは投与後 24 時間以内に総尿中排泄の 90%、総糞便中排泄の 85%までが
11 排泄されたのに対し、カニクイザルではそれぞれ 80%、50%までであった (Astill
12 1989)。他に ^{14}C -DEHP (50 mg/kg 体重) 単回経口投与では、4 日後までにイ
13 ヌヌでは尿に投与量の 21%、糞便に 57%、ミニチュアブタでは尿に 79%、糞便に
14 26%、また、ラットでは投与 1 日後までに尿に 27%、糞便に 57%が排泄された
15 との報告もある (Ikeda et al. 1980)。

16 反復投与については、雌雄のラット、マーモセットにおける ^{14}C -DEHP をマー
17 カーとした DEHP (2,000 mg/kg 体重/日) の 14 日間強制経口投与試験では、尿
18 に排泄される割合がラットでは ^{14}C 投与量の約 50%、マーモセットでは 2%で、
19 残りは糞便中に排泄された (Rhodes et al.1986)。また、 ^{14}C -DEHP を 21 日間
20 混餌投与 (1,000~12,000 ppm:85~1,000 mg/kg 体重/日) された雄ラットでは、
21 低用量から高用量になるに従い、尿中への排泄量は ^{14}C 投与量に対し 53%から
22 69%まで増加し、逆に糞便中へは 38%から 23%に減少した。(Astill 1989) と
23 の報告もある。ヒトについては、男性ボランティア 2 名に対する DEHP 単回経
24 口投与 (30 mg) では代謝物として投与量の 11 又は 15%が尿中に排泄され、4
25 日間の反復投与 (10 mg/日) では 15 又は 25%が尿中に排泄された (Schmid and
26 Schlatter, 1985)。また、男性ボランティア 1 名に D_4 -DEHP (4.7~650 $\mu\text{g}/\text{kg}$
27 体重) を食品に混じて単回経口摂取させた試験では、摂取後 24 時間までに 5 種
28 の主要代謝物の合計として投与量の平均 67%が尿中に排泄され、650 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重
29 投与時には 44 時間までに 74%が排泄されたと報告されている (Koch et al. 2005)。

30 多くの試験において尿及び糞便からの回収率が 100%に到達しないが、組織へ
31 の明らかな残留も認められないことから、胆汁への排泄が指摘されている。
32 ^{14}C -DEHP をマーカーとした DEHP (50 mg/kg 体重) 経口投与では、ラットで
33 の胆汁への排泄は 1%未満であるが、投与後 4 時間の時点で、イヌでは 7.20%が、
34 ミニチュアブタでは 1.19%が胆汁中から回収され、イヌでは一日後でも 9.82%回
35 収されたという報告がある (Ikeda et al. 1980)。

36
37 NTP (2006) は、ヒトでの一次及び二次尿中代謝物 (MEHP、代謝物 IX、VI)
38 の測定結果から、これらの生成や排泄に年齢差があることが示唆されるとしてい
39 る。また、若齢な小児ほど MEHP に比較して IX 及び VI の割合が高いとことが報
40 告されており (Koch et al. 2004b)、NTP は乳幼児の低糸球体濾過率に起因する

1 低い腎クリアランスや未熟なグルクロン酸抱合能は、毒性のある代謝物の体内量
 2 を増加させる可能性のあることを指摘している。さらに、乳汁や羊水中にリスク
 3 の可能性のある DEHP の酸化代謝物非抱合体の存在が報告された (Silva et al.
 4 2004、Calafat et al. 2004) 。また、新生児及び乳幼児では消化管のリパーゼの
 5 ほか、母乳中のリパーゼも存在する。したがって、これらを複合して新生児らの
 6 消化管吸収を決定し、解明してゆくことが必要とされた (NTP 2006) 。

7
 8 また、AESDR は、ラットに DEHP を経口投与した場合の血中及び精巣内の
 9 DEHP、MEHP 濃度を予測する Keys らの生理学的薬物動態 (PBPK) モデルを
 10 紹介している (Keys et al. 1999) など、最近ではヒトにおける DEHP 投与後の血
 11 中及び尿中の代謝物 (MEHP、代謝物IV、V、VI、IX) を予測する薬物動態 (PK)
 12 モデル等も報告されている (Lorber et al. 2010) 。

13 14 2. 実験動物等における影響

15 (1) 急性毒性

16 DEHP の経口半数致死量 (LD₅₀) は、ラット 30.6 g/kg 体重 (Shaffer et al., 1945)、
 17 マウス 49.7 mL/kg 体重 (Yamada 1974) 、ウサギ 33.9 g/kg 体重 (Shaffer et al.,
 18 1945) 等の報告がある。

19 (2) 亜急性毒性

20 ①7 日間亜急性毒性試験 (ラット) 小グループ検討番号 2△

21 SD ラット (性別及び動物数不明) における DEHP (0、50、100、500 mg/kg :
 22 0、2.5、5、25 mg/kg 体重/日) の 7 日間混餌投与試験が行われた。

23 血清トリグリセリド値の有意な低下が全投与群でみられ、肝ペルオキシソーム
 24 増殖 (ペルオキシソームに関連する酵素活性の変化、又は微細構造の変化に基づ
 25 く) の NOAEL は 2.5 mg/kg 体重/日、LOAEL は 5 mg/kg 体重/日であった (Morton
 26 1979、WHO 2003)。

27 WHO (WHO 2003) では、肝臓におけるペルオキシソーム増殖の NOAEL 2.5
 28 mg/kg 体重/日を TDI 算出に用いている。

29 ②2 週間/4 週間亜急性毒性試験 (ラット) 小グループ検討番号 3○

30 SD ラット (雌、各群 10 匹) における DEHP (0、300、1,000、3,000 mg/kg⁹)
 31 の 2 週間又は 4 週間経口投与試験が行われた。

32 4 週間 3,000 mg/kg 投与群で、体重減少がみられた (p<0.01)。2 週間 1,000
 33 mg/kg 以上の投与群及び 4 週間の全投与群で肝臓重量が用量依存的に増加
 34 (p<0.01) し、肝臓肥大がみられた。また両期間ともに 300 mg/kg 以上投与群で
 35 好酸性細胞質を伴う肝細胞肥大が、3,000 mg/kg 投与群で肝細胞の壊死がみられ
 36
 37

⁸生殖への影響は (6) ⑧に記載

⁹原著において用量は「mg/kg」、投与経路は「経口」と記載されているのみで、「mg/kg体重/日」、「mg/kg餌/日」、「mg/kg水/日」の判別ができないことから、原著の「mg/kg」のまま記載した。

1 た。腎臓については2週間 1,000 mg/kg 以上投与群及び4週間 300 mg/kg 以上投
2 与群に近位尿細管の好酸性変化が、4週間 3,000 mg/kg 投与群に腎臓の退色や拡張
3 及び腎盂の拡張と移行上皮の過形成がみられた。下垂体については両期間の
4 3,000 mg/kg 投与群で重量が減少 ($p<0.01$) し、4週間投与群では更に好酸性顆
5 粒が減少していた。副腎については2週間 3,000 mg/kg 投与群で肥大及び束状帯
6 細胞の分裂増加が、4週間 1,000 mg/kg 以上投与群で副腎球状帯細胞の空胞変性、
7 3,000 mg/kg 投与群で束状帯細胞の肥大が観察された (副腎の重量、所見例数不
8 明) (Takai et al. 2009)。

9 10 ③13週間亜急性毒性試験 (ラット) **小グループ検討番号 4◎**

11 SD ラット (雌雄、各群 10 匹) における DEHP (0、5、50、500、5,000 ppm :
12 雄 0、0.4、3.7、37.6、375.2 mg/kg 体重/日、雌 0、0.4、4.2、42.2、419.3 mg/kg
13 体重/日) の 13 週間混餌投与試験が行われた。

14 5,000 ppm 投与群の雌雄に肝重量及び腎重量の増加 ($p<0.05$)、肝肥大、肝の
15 ペルオキシソーム増殖、甲状腺における軽度の組織変化 (濾胞サイズの減少、コ
16 ロイド密度の低下) が認められた。5,000 ppm 投与群の雄では赤血球数及びヘモ
17 グロビン値が減少 ($p<0.01$) し、血清中のアルブミン、カリウムの増加 ($p<0.05$)、
18 血清アラニントランスアミナーゼの減少 ($p<0.01$) も観察された (Poon et al.
19 1997)。

20 ATSDR (2002) は、肝臓、腎臓、血液系の慢性毒性に係る NOAEL を 37.6 mg/kg
21 体重/日、LOAEL を 375 mg/kg 体重/日としている。EU (EU RAR 2008) も、
22 腎臓影響の NOAEL を 37.6 mg/kg 体重/日としている。

23 24 ④3日～9か月間亜急性毒性試験 (ラット) **小グループ検討番号 5◎**

25 Wistar ラット (雌雄、対照群 6 匹、各投与群 4 匹) における DEHP (0 (対照
26 群)、50、200、1,000 mg/kg 体重/日) の 3、7、14、28 日及び 9 か月間混餌投与
27 試験が行われ、肝臓の経時的変化が主に観察された。

28 体重は、9 か月後に、雄は 200 mg/kg 体重/日 (中用量) 以上の投与群、雌は
29 1000 mg/kg 体重/日 (高用量) 投与群で減少した。肝重量は、用量依存的な肝細
30 胞肥大を伴い、雄では 50 mg/kg 体重/日 (低用量) 以上の投与群で 4 日目と 9 か
31 月後に、高用量では全試験期間で増加し、雌では中、高用量投与群において 9 か
32 月後に、高用量投与群では 7 日、14 日目にも増加が認められた。組織学的には、
33 DNA 合成を指標とした用量依存的な細胞分裂の増加が、雄では全投与群で 7 日
34 目に、中用量以上の投与群では 3 日目に、雌は中用量以上の投与群では 7 日目に、
35 高用量投与群では 3 日目に増加が認められた。また、時間及び用量依存的な門脈
36 周辺への脂肪蓄積が全投与群で 3 日目以降、雄の方が顕著に観察され、軽度な小
37 葉中心性グリコーゲン消失が、雄の高用量投与群で 7 日以降認められた。

38 電子顕微鏡 (電顕) による組織観察では、ペルオキシソームの増殖が、雄では
39 低用量投与で 14 日以降、中用量以上投与で全試験期間に、雌では低、中量用投
40 与で 9 か月後に、高用量投与で 14 日以降に認められた。また、用量依存的な小

1 胞体の変化がみられ、滑面小胞体の増殖は、低用量投与群で雄の7日以降、雌の
2 14日以降に、中用量以上投与では雌雄とも全試験期間に認められた。また、粗
3 面小胞体の変性は雄では中用量投与群で3日目以降、雌では200 mg/kg 体重/日
4 以上の投与群で28日目以降に認められた。

5 生化学的観察においては、肝ペルオキシソーム酵素であるシアン化物非感受性
6 パルミトイル CoA 酸化酵素活性が用量依存的に、雄の低用量投与群で9か月後
7 には増大し、雌雄ともに中用量以上の投与群で7日以降に、雌の高用量投与群は
8 3日以降に増大が認められ、また、これと平行するように α -グリセロリン酸脱水
9 素酵素活性は、雄では低用量投与群では14日以降に、中用量投与群で7日以降
10 に、高用量投与群では全試験期間で増大し、雌では中用量投与群では28日以降、
11 高用量投与群では14日以降増大が認められた。また、ミクロソーム画分のP450
12 活性は雄の中用量投与群で3日目に、高用量投与群の3日、7日目に、雌では全
13 投与群で7日目に増大したが、ラウリル酸水酸化酵素活性は用量依存的に雄の全
14 投与群と雌の高用量投与群の3日以降増大がみとめられ、雌の低、中用量投与群
15 も増大が認められる時があった。そのほか、グルコース-6-ホスファターゼ
16 (G6Pase) の活性が、雄では中用量以上投与群で9か月後に、雌では全投与群
17 で28日に、雌雄とも高用量投与群ではほぼ全試験期間で低下した。(Mitchell et
18 al. 1985)。

19 ATSDR (2002) 及び EU (EU RAR 2008) は、この試験における肝臓影響の
20 LOAEL を 50 mg/kg 体重/日としている。

21 ⑤その他 (ラット、サル)

22 Noriega ら (2009) による、雄の SD ラット及び LE ラット (各群 10 匹) に
23 DEHP (0、10、100、300、900 mg/kg 体重/日) を生後 21 日から毎日強制経口
24 投与した試験において、LE ラットでは 56~58 日齢に 10 mg/kg 体重/日以上
25 の投与で、98 日齢に 100 mg/kg 体重/日以上
26 の投与で肝重量の増加がみられた。一方、
27 SD ラットでは 56~58 日齢に 100 mg/kg 体重/日以上
28 の投与で、98 日齢に 900
29 mg/kg 体重/日投与で肝重量の増加がみられた。同様に SD ラットに DEHP (0、
30 100、300、900 mg/kg 体重/日) を生後 22 日から投与した試験では、生後 43~
31 44 日、63~64 日のいずれも 100 mg/kg 体重/日以上
32 の投与で肝重量の増加がみられた。(いずれも $p < 0.05$) (Noriega et al. 2009 **小グループ検討番号 32◎※**)¹⁰。

33 また、カニクイザルの若い成熟個体 (雄、各群 4 匹) おける DEHP (0、500 mg/kg
34 体重/日) の 14 日間強制経口投与試験では、体重、肝臓、精巣への影響は認めら
35 れなかったことが報告されている (Pugh et al. 2000)。 **小グループ検討番号 6△**

36 マーモセット (雌雄、各群 4 匹) における DEHP (0、100、500、2,500 mg/kg
37 体重/日) の 13 週間強制経口投与試験では、肝臓、腎臓、膵臓、精巣、卵巣、血
38 液生化学検査結果への影響は認められなかったことが報告されている。その他、

¹⁰ 生殖への影響は (6) ⑪に記載

1 心臓、肺も剖検、検鏡の対象とされ、DEHPの投与に関連する異常はみられな
 2 かったと報告されている。(Kurata et al. 1998)¹¹。ATSDRは、Kurataら(1988)
 3 の試験における全器官(呼吸器、循環器、肝臓、腎臓、血液、内分泌等)のNOAEL
 4 を2,500 mg/kg 体重/日とし、サルはラットやマウスに比べてDEHPの経口暴露
 5 による肝臓への影響の感受性が低いように思われると記載している(ATSDR
 6 2002) **小グループ検討番号7△**。

8 (3) 発がん性及び慢性毒性

9 ①104週間慢性毒性／発がん性併合試験(マウス)¹² **小グループ検討番号9◎**

10 B6C3F₁マウス(雌雄、各群60~70匹、4週齢)におけるDEHP(0、100、
 11 500、1,500、6,000 ppm: 雄0、19.2、98.5、292.2、1,266.1 mg/kg 体重/日、雌
 12 0、23.8、116.8、354.2、1,458.2 mg/kg 体重/日)の104週間混餌投与試験が行
 13 われた。

14 肝絶対重量の増加が500 ppm以上の投与群の雄及び6,000 ppm投与群の雌で、
 15 肝相対重量の増加は雌雄とも1,500ppm以上の投与群でみられた。腎絶対重量の
 16 低下は1,500 ppm以上の投与群の雄、及び6,000 ppm投与群の雌でみられた。
 17 1,500 ppm以上投与の雌で慢性進行性腎症が増加(対照群58%に対し、低用量か
 18 ら85、100%)した(雄では対照群を含め87~97%にみられる)。6,000 ppm投
 19 与群の雌雄全例に、肝臓の色素沈着、細胞質の好酸球増加(cytoplasmic
 20 eosinophilia)、慢性炎症のいずれかの病変がみられた。また、500 ppm以上投与
 21 群の雌雄で肝パルミトイル-CoA 酸化酵素活性が上昇した。腺腫と癌を併せた肝
 22 腫瘍の増加は500 ppm以上投与の雄(対照群11%に対し、低用量から32、42、
 23 53%)及び1,500 ppm以上投与の雌(対照群4%に対し、低用量から29、63%)
 24 で認められた。(いずれも $p \leq 0.05$)。なお、子宮、卵巣、下垂体、甲状腺、膵臓
 25 には投与に関連した病変は観察されなかったと報告されている。

26 また、104週間混餌投与試験とは別に行われた、雌雄各55匹のマウスに78週
 27 間、6,000 ppmのDEHPを同様に混餌投与した後、26週間にわたりDEHPを加
 28 えない餌に変え観察を継続した試験では、回復期間後に雌の肝重量及び雌雄の肝
 29 パルミトイル-CoA 酸化酵素が対照群と有意差がないレベルまで回復し、肝細胞
 30 腺腫の発生率は継続投与群に比べて低下した($p \leq 0.05$)。

31 著者らは、肝臓の腫瘍及びペルオキシソーム増殖に関するNOELを混餌中100
 32 ppm(19~24 mg/kg 体重/日)、非発がん影響に関するNOAELを混餌中500 ppm
 33 (98.5~116.8 mg/kg 体重/日)としている(David et al. 1999; 2000b)。

34 ATSDR(2002)は、雄の肝相対重量の増加に基づき肝臓影響のLOAELを292
 35 mg/kg 体重/日、雌の慢性進行性腎症の増加に基づき腎臓影響のLOAELを354
 36 mg/kg 体重/日とし、肝臓、腎臓の慢性毒性に係るNOAELを117 mg/kg 体重/日
 37 とした。それ以外の器官についてはNOAELを1,458 mg/kg 体重/日とした。ま

11 (6) ②にも記載

12 生殖への影響は(6) ①に記載

1 た、発がん性の LOAEL を、肝細胞腫瘍に基づき、雄 292 mg/kg 体重/日、雌 354
2 mg/kg 体重/日とした。

3 また、EU (EU RAR 2008) では、同様のデータを、David et al. 1999 ; 2000b の
4 共著者である Moore (1997) の報告から参照している。雄の肝細胞腫瘍増加につ
5 いて、500 ppm 投与群は同時対照群に比べ有意であるが、1500 ppm 以上の投与群
6 では、検査機関の背景データを超えて、より顕著に増加するとして、これに基づ
7 く発がんの NOAEL を 98.5 mg/kg 体重/日、LOAEL を 292 mg/kg 体重/日としてい
8 る。また、肝に対する非発がん影響の NOAEL を 19 mg/kg 体重/日、LOAEL を 98.5
9 mg/kg 体重/日としている (EU RAR 2008)。

10 11 ②103 週間慢性毒性／発がん性併合試験 (ラット) ¹³小グループ検討番号 12〇

12 NTP (1982) により DEHP の発がん性試験が実施された。Fischer 344 (F344)
13 ラット (雌雄、各群 50 匹) における DEHP (0、6,000、12,000 ppm : 雄 0、322、
14 674 mg/kg 体重/日、雌 0、394、774 mg/kg 体重/日) の 103 週間混餌投与試験が
15 行われた。

16 肝細胞癌が投与群の雌で用量依存的に増加し、12,000 ppm 投与群で有意であっ
17 た。肝細胞癌と肝臓の腫瘍性結節 (neoplastic nodule) を併せた発生率が両投与
18 群の雌及び 12,000 ppm 投与群の雄で増加した。肝臓の明細胞性細胞変性巣 (foci
19 of clear cell change) の発生率が投与群の雌雄で用量依存的に増加したが、有意
20 差はみられなかった。12,000 ppm 投与群の雄では下垂体の腫瘍、甲状腺の腫瘍、
21 及び精巣間細胞腫の発生率が減少し、下垂体肥大及び精細管変性は増加した
22 (Kluwe et al. 1982、NTP 1982)。

23 ATSDR (2002) は、慢性毒性の LOAEL を肝臓影響 322 mg/kg 体重/日、内分泌系
24 674 mg/kg 体重/日とし、発がんの LOAEL を、肝細胞癌に基づき 322 mg/kg
25 体重/日としている。EU も発がん性の LOAEL を 320 mg/kg 体重/日 (6,000 ppm
26 投与を EU 換算) としている (EU RAR 2008)。

27 なお、NTP (1982) は、B6C3F₁ マウス (雌雄、各投与群 50 匹) でも同様に
28 DEHP (0、3,000、6,000 ppm : 雄 0、672、1,325 mg/kg 体重/日、雌 0、799、
29 1,821 mg/kg 体重/日) の 103 週間混餌投与試験を行い、両投与群の雌雄マウスで
30 肝細胞癌の用量依存的な増加 (6,000 ppm 投与群の雄は有意差なし)、両投与群の
31 雌雄マウスで肝細胞癌と肝細胞腺腫を併せた発生率の増加及び 6,000 ppm 投与群
32 の雄で腎臓の慢性炎症と精細管変性の増加を報告している (Kluwe et al. 1982、
33 NTP 1982 小グループ検討番号 8)。

34 35 ③104 週間慢性毒性／発がん性併合試験 (ラット) ¹⁴小グループ検討番号 13〇

36 F344 ラット (雌雄、各群 50~80 匹、6 週齢) における DEHP (0、100、500、
37 2,500、12,500 ppm : 雄 0、5.8、28.9、146.6、789.0 mg/kg 体重/日、雌 0、7.3、

13 精巣毒性は (6) ⑬に記載。マウスとラットで慢性試験を実施

14 精巣毒性は (6) ⑭に記載。マウスでも試験を実施

1 36.1、181.7、938.5 mg/kg 体重/日) の 104 週間混餌投与試験が行われた。

2 体重、摂餌量は 12,500 ppm 投与群で低下した。2,500 ppm 以上投与群の雌雄
3 で肝重量の増加、肝パルミトイル-CoA 酸化酵素活性の上昇が認められ、雄では
4 腎重量、肺相対重量、肝海綿状変性、単核白血病も増加した。12,500 ppm 投与
5 群では雌雄に肝細胞色素沈着及び腎重量の増加が、雄には膵臓腺房細胞の腺腫の
6 増加もみられた。肝細胞癌と線種を併せた肝腫瘍発生率は 2,500 ppm 以上投与群
7 の雄 (対照群 7%に対し、低用量から 17、43%) 及び 12,500 ppm 投与群の雌 (対
8 照群 0%に対し 31%) で増加した。(いずれも $p \leq 0.05$)

9 また、104 週間混餌投与試験とは別に、雌雄各 55 匹のラットに 78 週間、12,500
10 ppm の DEHP を同様に混餌投与した後、DEHP を加えない餌に変えて 26 週間
11 にわたり観察を継続した試験では、回復期間後に肝重量及び肝パルミトイル-CoA
12 酸化酵素が対照群と有意差がないレベルまで回復し、肝細胞癌の発生率は継続投
13 与群に比べて低下した ($p \leq 0.05$)。

14 著者らは肝臓の腫瘍とペルオキシソーム増殖に基づく NOEL 及び非発がん性
15 の NOAEL を混餌中 500 ppm (28.9~36.1 mg/kg 体重/日) とした。また、単核
16 白血病については、この系統のラットによくみられ、SD ラットを用いた他の慢
17 性経口投与試験では観察されていないことから、ヒトとの関連は疑わしいとして
18 いる。(David et al. 1999; 2000a)。

19 ATSDR (2002) は、肝臓、腎臓への影響に係る LOAEL を 147 mg/kg 体重/日、
20 NOAEL を 36 mg/kg 体重/日とし、それ以外の器官については NOAEL を 939
21 mg/kg 体重/日としている。

22 また、EU (EU RAR 2008) では、同様のデータを David et al. 1999、2000a
23 の共著者である、Moore(1996)の報告から参照しており、非腫瘍性変化の NOAEL
24 を腎重量の増加に基づき、雄 28.9、雌 36.1 mg/kg 体重/日、LOAEL を雄 146.6、
25 雌 181.7 mg/kg 体重/日としている (EU RAR 2008)。

26 27 **④159 週間慢性毒性／発がん性併合試験 (ラット) 小グループ検討番号 140**

28 SD ラット (雄、各群 60~180 匹) における DEHP (0、30、95、300 mg/kg
29 体重/日) の混餌投与による生涯試験 (最大 159 週間) が行われた。

30 300 mg/kg 体重/日投与群で肝腫瘍及び精巣腫瘍 (ライディッヒ細胞腫) の増加
31 が認められ、用量依存性も有意であった。精巣腫瘍は肝腫瘍よりも早期に発生し、
32 時間経過に伴い数が増加した。また、精細管の萎縮も増加した。肝重量は用量依
33 存的にわずかに増加したが、有意差はみられず、肝海綿状変性が 950 日間以上、
34 95 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で増加した。

35 著者らは、肝発がん及び精巣の発がんについて NOAEL を 95 mg/kg 体重/日と
36 した。ただし、ライディッヒ細胞腫の発生率は時間依存性の片側傾向用量傾向検
37 定 (Peto et.al 1980 に従う) では 30 mg/kg 体重/日投与群から有意差 (全ライデ
38 イッヒ細胞腫で $P=0.019$ 、多発性ライディッヒ細胞腫で $P<0.001$) がみられたこ
39 とを指摘している (Voss et al. 2005)。

1
2 <参考：DEHP による肝発がんメカニズム>

3 DEHP の発がん性のメカニズムに関する試験を表 III-1 に示す。

4
5 表 III-1 DEHP 試験結果（発がん性のメカニズム関連）

<i>in vitro</i>				
試験	対象	結果		著者
		代謝活性化 なし	代謝活性化 あり	
細胞形質転換	マウス JB6 表皮細胞	NA	+	Diwan et al. 1985
	マウス C3H/10T1/2 線維芽細胞	NA	-	Sanchez et al. 1987 Lawrence & McGregor 1985
	マウス胚細胞 (Balb/c-3T3)	-		Matthews et al. 1985
	マウス (Balb/c-3T3) (clone A31 cells)	+	-	Nuodex 1981f
	ラット気管上皮細胞	+		Steele et al. 1989
	チャイニーズハムス ター (CHO) 卵巣細胞	NS	+	Sanner & Rivedal 1985
	シリアンハムスター 胚 (SHE) 細胞	NA	-	Astill et al. 1986
		NA	+	Mikalsen et al. 1990
-		+	Tsutsui et al. 1993	
NS		+	Jones et al. 1988 Sanner et al. 1991 Barrett and Lamb 1985 Sanner & Rivedal 1985 Mikalsen & Sanner 1993	
ギャップ結合 細胞間コミュニ ケーション	チャイニーズハムス ター線維芽細胞	NS	-	Kornbrust et al. 1984
		NS	+	Malcolm & Mills 1989
<i>in vivo</i>				
細胞形質転換	SHE 細胞	+		Tomita et al. 1982
イニシエーション/ プロモーション (プ ロモーション作用)	ラット腎	+		Kurokawa et al. 1982

6 EU RAR (2008)、ATSDR (2002) を基に作成。

7 NS: 詳細不明 (not specified)、NA: 哺乳類細胞培養には適用できない (not applicable to mammalian cell
8 cultures)

9
10 EU は、DEHP にはいくつかの細胞形質変換試験で陽性がみられ、この作用はギ
11 ャップ結合細胞間コミュニケーションの阻害と相互に関係していること、そしてこ
12 れらの影響はペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 (PPAR) α と独立した異なる
13 発がん性メカニズムを示すと主張されているようであることに言及している

1 (Dybing and Sanner, 1997; Mikalsen and Sanner, 1993; Tsutsui et al., 1993 ;
2 EU RAR 2008)。

3 また、肝細胞病巣の数又は体積を評価項目としたラット及びマウスにおけるイニ
4 シエーション／プロモーション試験について、EU は、DEHP に腫瘍のイニシエー
5 ション作用はなく、プロモーション作用はマウス肝臓において陽性であり、ラット
6 肝臓では弱い又はないと結論している。(EU RAR 2008)

7
8 DEHP がげっ歯類の肝臓にがんを生じるメカニズムについては、以下の報告があ
9 る。ATSDR (2002) は、正確には分かっていないが主なメカニズムは、ペルオキ
10 シソーム増殖を介した持続的な酸化ストレスの誘導、及び、細胞増殖とプロモーシ
11 ョン作用の促進と推測されるとしている。その他、肝細胞のアポトーシス抑制の関
12 与も示唆されるとしている。また、ペルオキシソーム増殖を介した作用の種差につ
13 いて、ラットとマウスでは反応性が高く、ハムスターは中程度の反応性、モルモッ
14 ト、イヌ、霊長類は反応しないことが示されているとしている。

15 EU (EU RAR 2008) も ATSDR と同様の肝発がんメカニズムを挙げているが、
16 酸化ストレスはあまり関与しないと思われ、PPAR α 活性化が重要な役割を果たす
17 ののではないかと指摘している。しかしながら、実験動物でみられた肝発がんはげっ
18 歯類に特異的でありヒトとの関連はないと推測されるが、種差については、PPAR α
19 の発現の違いは質的ではなく量的なものでありヒトでの個体差もあること、そのほ
20 かギャップ結合を介した細胞内伝達への影響、ミトコンドリアへの影響やシトクロ
21 ム P-452 の調節等のペルオキシソームに関連しない指標への影響による発がんメ
22 カニズムが存在し得ること等から、DEHP によるヒトでの肝発がんリスクを完全に
23 除外することはできないであろうとしている。

24 Rusyn ら (2006) もそのレビューの中で、DEHP による肝発がんの作用機序は、
25 ①親化合物から生理活性のある一次・二次代謝物への迅速な代謝と全身への分布、
26 ②受容体に依存しない肝臓のマクロファージ活性化とオキシダント産生、③肝細胞
27 における PPAR α 活性化と代謝関連遺伝子発現の持続的な増加、④肝細胞小器官の
28 肥大、⑤細胞分裂の一時的だが急速な増加とアポトーシス減少、⑥持続的な肝腫大、
29 ⑦慢性的な弱い酸化ストレスと DNA 損傷の蓄積、⑧イニシエートされた細胞の選
30 択的なクローン増殖、⑨前がん結節の様相、⑩腺腫や癌の発達、等の重要な事象が
31 連なり、多様な分子シグナルと経路が組み合わさったものである、としている。

32 最近、野生型マウスと *Ppara* 欠損マウスに 0.05% の DEHP を 22 か月混餌投与し
33 たときの肝腫瘍の発生頻度は、*Ppara* 欠損マウス (25.8%) の方が野生型マウス
34 (10.0%) よりも高く、マウスにおける DEHP の腫瘍形成は PPAR α 経路に依存し
35 ないことが報告された (Ito et al, 2007)。また、DEHP を投与された野生型マウス
36 と *Ppara* 欠損マウスの肝細胞腺腫の組織では、マイクロアレイ解析において発現量
37 が増加または減少した遺伝子が全く異なっており、両者では腫瘍形成のメカニズム
38 が異なることが示唆された (Takashima et al, 2008)。2009 年の Guyton らのレビ
39 ューでは、PPAR α を活性化する化合物には多面的作用があり、遺伝毒性、エピジェ
40 ネティックな変化、酸化ストレスを含むペルオキシソーム増殖への特徴的な影響に

1 加えて、実質細胞内の他の受容体と細胞内小器官に影響を与える多様な生体応答が
2 存在することが報告されていることから、PPAR α アゴニストはヒトに発がんリスク
3 をもたらさないという結論に再検討が求められるとしている (Guyton et al. 2009)。
4 IARC と米国職業研究課題¹⁵ (NORA) のワークショップでも、発がん性の解明に
5 向けた検討においてこれらの報告が取り上げられた。検討にあたったエキスパート
6 グループから、IARC による既存のモノグラフ (IARC 2000) では、動物にみられ
7 る PPAR α の誘導及びペルオキシゾーム増殖に起因する肝臓がんはヒトに関連しな
8 いと結論されたが、いくつかの証拠は DEHP に複数の発がんメカニズムがあること
9 を示唆しており、そのうちのいくつかにはヒトとの関連性があるかもしれないと
10 の見解が示されている (IARC/NORA 2009)。

11 (4) 神経への影響

12 F344 ラット (雌、各群 8 匹) を用いた DEHP (0、150、500、1,500、5,000 mg/kg
13 体重) の単回、又は DEHP (0、50、150、500、1,500 mg/kg 体重/日) の 14 日
14 間強制経口投与試験において、機能観察総合評価 (FOB)、自発運動測定試験が
15 行われたが、いずれも神経行動学的影響はみられなかったと報告されている
16 (Moser et al., 1995 **小グループ検討番号 16△**)。

17 また、B6C3F₁ マウス又は F344 ラットに DEHP をそれぞれ 6,000 ppm 又は
18 12,500 ppm を混餌投与した 104 週間慢性毒性・発がん性試験 (David et al., 1999;
19 2000b) では脳、末梢神経、脊髄神経、脊髄の組織変化はみられていない (ATSDR
20 2002)。

21 そのほか、妊娠 0~19 日に DEHP 溶液 (0、1,500 mg/kg、溶媒: 0.5%カル
22 ボキシメチルセルロースナトリウム: ジメチルスルホキシド: エタノール (5:3:
23 2)) 5mL/kg 体重/日を強制経口投与された SD ラット (各群 3-4 匹) の妊娠 20
24 日の胎児脳組織において、投与群では脂質が少なく、遊離コレステロール、スフ
25 インゴミエリンがそれぞれ 33%、54%まで減少しており、脂質を構成する脂肪
26 酸は、不飽和脂肪酸で鎖長が長いものほど顕著に減少していた。ドコサヘキサエ
27 ン酸とアラキドン酸については、脂質種類により最大 60%の減少が認められ、そ
28 れぞれ減少程度が異なることが確認されている。著者らは、DEHP の子宮内暴露
29 により、胎児の脳の脂質メタボロームが変化することで神経発達の異常が生じる
30 可能性があるかもしれないとしている (Xu et al. 2007) **小グループ未検討**。

31 ①発達神経毒性試験 (マウス) **小グループ検討番号 21 (P)**

32 ICR マウス (雌、各群 4~7 匹) に DEHP (0 (対照群; ゴマ油)、1 mg/kg 体
33 重/日) が母動物の妊娠 8~17 日及び分娩後 3~7 日に経口投与され、雄出生児の
34 2、4、6 週齢の時点における中脳ドーパミン作動性神経が免疫組織化学的手法に
35 より調べられた。具体的には、神経核 A9、A10、A8 領域ごとに、チロシンヒド
36 ロキシラーゼ (TH) 及び転写制御因子 Fos の免疫活性 (immunoreactive) (TH-ir
37
38

¹⁵ National Occupational Research Agenda

1 及び Fos-ir) をドーパミン及びニューロン活動のマーカーとして観察された。

2 投与群において、全測定時に体重の減少が、また、6 週齢で脳絶対重量の減少
3 がみられた ($p<0.05$)。中脳ドーパミン作動性神経における TH-ir の強度は 2、6
4 週齢の A8、A9 領域において若干減弱し、6 週齢の A10 領域で減弱した。TH-ir
5 ニューロンの数は 4 週齢の A10 領域及び 6 週齢の A9 領域で減少した。また、4
6 週齢の A8 領域では Fos-ir ニューロン数が増加した (いずれも $p<0.05$)。

7 著者らはこの観察から、胎児期又は新生児期における、報告されている DEHP
8 の NOAEL より低い用量の母体を介した DEHP 暴露により、自発運動に関連す
9 る中脳のドーパミン作動性ニューロンの消失や TH 合成の減少が引き起こされ、
10 性成熟まで回復しないおそれや、TH だけでなく Fos の活性も変化することが示
11 唆されるとしている。また、注意欠陥多動性障害 (ADHD) と関連するとしてい
12 る (Tanida et al. 2009)。

13 なお、Ghisari と Bonfeld-Jorgensen (2009) は、DEHP は *in vitro* において、
14 ラット下垂体 GH3 細胞の甲状腺ホルモン依存的な増殖に関して、トリヨードチ
15 ロニン (T3) と似た作用を弱いながら (15%) 有することを指摘している (Ghisari
16 and Bonfeld-Jorgensen, 2009)。

17 ②経世代生殖発生及び神経行動毒性試験 (マウス) 小グループ検討番号 23◎、

18 24◎

19 CD-1 マウス (雌雄、各群 10 匹) に DEHP (0、0.01、0.03、0.09%) を交配
20 の 4 週間前から混餌投与し、9 週齢で交配させた後、出産を経て F₁ 世代が 9 週齢
21 になるまで投与を継続し、生殖及び神経行動に対する影響が調べられた。摂時量
22 の測定により、投与量は F₀ 雄 0、15.59、46.53、142.08 mg/kg 体重/日、F₀ 雌 0、
23 19.86、56.23、168.17 mg/kg 体重/日と算出された。F₁ 雌雄の投与量は F₀ 雌雄と
24 ほぼ同等であった。

25 生殖発生影響については、同腹児数、性比に有意差はなかったが、0.01%投与
26 群の F₁ 雄で出生時体重が低値を示し、0.09%投与群の F₁ 雌で 4、7、14 日齢の
27 生存率が低下していた (いずれも $p<0.05$)。著者らは、これらの変化には一貫性
28 がないため、この用量の DEHP 投与による児の生存への影響はほとんどないと推
29 測している。また、F₁ の行動発達指標については、平面正向反射 (surface righting)
30 について、0.01%及び 0.03%投与群の 4 日齢の F₁ 雌で遅延が ($p<0.05$)、0.09%
31 投与群の 7 日齢の F₁ 雄では用量依存的 ($p<0.001$) にやや遅延 (depressed) が
32 みられた ($p<0.01$)。このことから、著者らは授乳期初期の雄児動物において
33 DEHP 暴露は協調的運動の発達を示す平面正向反射に影響を与えるだろうと述
34 べている。また、迷路学習への影響はなかったとしている (Tanaka, 2002)。

35 この続報では、同系統のマウス (5 週齢) に DEHP (0、0.03% : 0、42~171 mg/kg
36 体重/日) を混餌投与し、9 週齢で投与群あるいは対照群同士、及び投与群と対照
37 群の雌雄 (各交配群 10 匹) を交配させ (crossover mating)、交配雌と同用量を
38 交配期間及び F₁ 世代が 9 週齢になるまで継続して投与し、生殖発生及び神経行
39 動への影響が調べられた。投与群同士の交配において、F₁ 雌 (14 日齢) の体重
40

1 増加が抑制されたが、生殖影響（同腹児数、F₁の体重や性比の変化等）はみられ
 2 なかった。また、対照群同士以外の交配群の F₁では、行動発達指標である遊泳行
 3 動のほか、迷路学習、自発行動等に若干の変化がみられたが、著者は、いずれも
 4 DEHP 投与に起因するものではないとしている（Tanaka, 2005）。

5 6 (5) 免疫系への影響

7 B6C3F₁マウスに 6,000ppm（雄 322、雌 394 mg/kg 体重/日）又は F344 ラット
 8 に 12,000ppm（雄 674、雌 774 mg/kg 体重/日）を混餌投与した 103 週間発がん
 9 性試験（Kluwe et al., 1982、NTP 1982）、及び B6C3F₁マウス 939 mg/kg 体重/
 10 日又は F344 ラットに 1,458 mg/kg 体重/日を混餌投与した 104 週間慢性毒性/発
 11 がん性併合試験（David et al., 1999; 2000b）では、いずれも脾臓、骨髄、リンパ
 12 節に病理組織学的変化はみられていない（EU RAR 2008、ATSDR 2002）。

13 また、EU（EU RAR 2008）は Schling ら（2001）の報告を参照し、Wistar ラ
 14 ット（雌雄、各世代各群 25 匹）における DEHP（0、1,000、3,000、9,000 ppm :
 15 F₀世代 0、113、340、1,088 mg/kg 体重/日）の交配 73 日以前から離乳までの混餌
 16 投与による二世世代試験（F₀世代以外の投与状況の詳細不明）では、脾臓重量の減少
 17 が全投与群の F₁雌雄及び 9,000 ppm 投与群の F₂雌雄で、胸腺重量の減少が 3,000
 18 ppm 以上投与群の F₁雄、F₂雄、9,000 ppm 投与群の F₁雌、F₂雌で観察された。
 19 1,000 ppm 投与群の F₁雌雄の脾臓重量減少、及び 3,000 ppm 投与群の F₁雄、F₂
 20 雄の胸腺重量減少は、体重減少を伴わずに観察されたため、EU は、この試験の
 21 LOAEL を脾臓への影響に基づき 1,000 ppm としている（EU RAR 2008）。**小グ**

22 **ループ検討番号 56 (P)**

23 24 (6) 内分泌系及び生殖系への影響

25 ①104 週間慢性毒性試験（マウス）¹⁶**小グループ検討番号 9◎**

26 B6C3F₁マウス（雌雄、各群 60~70 匹、4 週齢）における DEHP（0、100、
 27 500、1,500、6,000 ppm : 雄 0、19.2、98.5、292.2、1,266.1 mg/kg 体重/日、雌
 28 0、23.8、116.8、354.2、1,458.2 mg/kg 体重/日）の 104 週間混餌投与試験が行
 29 われた。

30 雄の 1,500 ppm 以上の投与群に精巣絶対重量の減少が（相対重量は 500 ppm
 31 以上の投与群で減少）、雌の 6,000 ppm 投与群に子宮絶対及び相対重量の減少が
 32 認められた（ $p \leq 0.05$ ）。78 週目の病理組織学検査では 6,000 ppm 投与群の全例
 33（10 匹）に両側精巣の精子減少、精巣上体に未熟あるいは形態異常を示す精子が
 34 認められた。104 週間後では、両側精巣の精子減少が認められた雄が 1,500 ppm
 35 以上の投与群（対照群 3%に対し、低用量から 30、95%）で増加し、精巣上体に
 36 ついては、未熟又は形態異常の精子が認められた雄は 1,500 ppm 以上の投与群
 37（対照群 17%に対し、低用量から 48、80%）で、精子減少が認められた雄は 6,000
 38 ppm 投与群（対照群 5%に対し 60%）でそれぞれ増加した（いずれも $p \leq 0.05$ ）。

16 (3) ①と同じ試験

1 なお、子宮、卵巣、下垂体、甲状腺、膵臓には投与に関連した病変は観察されな
2 かったと報告されている。(David et al. 2000b)

3 ATSDR (2002) は、精巣重量減少及び精子減少に基づき、生殖毒性の NOAEL
4 を 98.5 mg/kg 体重/日、LOAEL を 292 mg/kg 体重/日とした。

5 また EU (EU RAR 2008) では、同様のデータを David et al. 2000b の共著者
6 である Moore(1997)の報告から参照しており、精巣毒性の NOAEL を 98.5 mg/kg
7 体重/日としている (EU RAR 2008)。

8 また、NTP (1982) が行った B6C3F₁ マウス (雌雄、各群 50 匹) における DEHP
9 (0, 3,000, 6,000 ppm : 雄 0, 672, 1,325 mg/kg 体重/日、雌 0, 799, 1,821 mg/kg
10 体重/日) の 103 週間混餌投与試験では、6,000 ppm 投与群の雄マウスで精細管
11 の変性が増加した (p<0.05) と報告されている (Kluwe et al. 1982, NTP 1982)。
12 ATSDR (2002) は、NTP (1982) の試験における生殖毒性の NOAEL を 672 mg/kg
13 体重/日、LOAEL を 1,325 mg/kg 体重/日としている。

14 15 ②生殖・発生毒性試験 (マウス) 小グループ検討番号 17◎

16 CD-1 マウス (雌雄、対照群 40 匹、各投与群 20 匹) に DEHP (0, 0.01, 0.1、
17 0.3% : 0, 14, 140, 420 mg/kg 体重/日 ATSDR 換算) を交配前 7 日から混餌
18 投与し、98 日にわたり投与を継続しながら雌雄のマウスを同居させ、連続交配が
19 行われた。観察項目は、交配数 (同居数) に対する妊娠率、妊娠成立した組当
20 りの出産回数、同腹生存児数、生児出生率、出生児体重であった。

21 0.1%投与群の観察項目においては、出生時体重のみ増加し、それ以外は低下が
22 認められた (p<0.01、ただし、妊娠率のみ有意差なし)。0.3%投与群では妊娠が
23 成立せず、どの組も出産しなかった。連続交配後、続けて 0.3%投与群の雄と対
24 照群の雌、0.3%投与群の雌と対照群の雄の交配実験 (crossover mating) が試
25 められた。その結果、対照群同士の交配と比べ、交尾率に有意差はないが、投与群
26 雌の交配では児動物が生まれず、投与群雄の交配では妊娠率、生児出生率の低下、
27 出生児体重の増加が認められた (p<0.05)。crossover mating に用いた親動物に
28 行われた剖検では、投与群では雌雄ともに肝が肥大し、肝重量の増加が認められ
29 たほか、雌雄の生殖器官の重量 (精巣、精巣上体、前立腺の重量、あるいは卵巣・
30 卵管・子宮の総重量) が減少した (p<0.05)。投与群雄の病理検査では、両側性
31 精細管萎縮が 1 例に認められ、運動精子数及び精子濃度 (精巣上体の単位重量当
32 りの精子数) が減少し、形態異常を示す精子が増加した (p<0.01)。

33 これらの結果から著者らは、DEHP は雌雄のいずれの親動物にも生殖影響を
34 与えており、混餌中 0.1%及び 0.3%において、用量依存的に繁殖性の低下、生存児
35 の数及び出生率の減少を引き起こすとしている (Lamb et al. 1987)。

36 ATSDR (2002) は生殖毒性の NOAEL を 14 mg/kg 体重/日、LOAEL を 140
37 mg/kg 体重/日とし、亜慢性の経口 MRL (minimal risk level) の算出に用いてい
38 る。EU では餌中濃度から投与量を 20, 200, 600 mg/kg 体重/日相当と換算して
39 発生毒性の NOAEL を 20 mg/kg 体重/日、母動物毒性の NOAEL を 600 mg/kg
40 体重/日とし (EU RAR 2008)、厚生労働省 (2002) では出産回数、同腹生存児数、

1 生児出生率の低下に基づき生殖発生毒性の NOAEL を 14 mg/kg 体重/日、
2 LOAEL を 144 mg/kg 体重/日とし、TDI の算出に用いている。

3 4 ③生殖・発生毒性試験(マウス) ¹⁷小グループ検討番号 18◎

5 CD-1 マウス(雌、各群 24~30 匹)における DEHP (0、0.025、0.05、0.10、
6 0.15% : 0、44、91、191、292 mg/kg 体重/日) の妊娠 0~17 日の混餌投与試験
7 が行われ、妊娠 17 日に吸収胚、死亡胎児数、生存胎児数、生存胎児体重及び胎
8 児の奇形について調べられた。

9 0.10 %以上の投与群の母動物に体重増加抑制が認められた。0.05 %以上投与
10 群の胎児に外表異常(開眼、眼球突出、脳ヘルニア、短尾・無尾)、心血管の異
11 常、及び骨格異常(肋骨の癒合や分岐、胸椎中央部の癒合や配列異常)の増加が
12 認められ、0.10 %以上投与群に胚吸収及び死亡胎児の増加、生存胎児数及び胎児
13 体重の低下が認められた。以上より、著者らは DEHP の胎児毒性(催奇形性を含
14 む)の NOAEL を 44 mg/kg 体重/日とした(Tyl et al. 1988)。

15 厚生労働省(2002)でも、形態異常胎児の増加に基づき生殖発生毒性の NOAEL
16 44 mg/kg 体重/日、LOAEL 91 mg/kg 体重/日としている。EU では発生毒性の
17 NOAEL を 44 mg/kg 体重/日、母動物毒性の NOAEL を 91 mg/kg 体重/日として
18 いる(EU RAR 2008)。また ATSDR (2002) は、外表異常等に基づき NOAEL 44
19 mg/kg 体重/日、LOAEL 91 mg/kg 体重/日としている。

20
21 また、ICR マウス(雌、各投与群 7~12 匹)における DEHP (0、0.05、0.1、
22 0.2、0.4、1.0% : 0、70、190、400、830、2,200 mg/kg 体重/日) の妊娠 0~18
23 日の混餌投与試験では、妊娠 18 日に胎児が調べられ、0.1%以上の投与群で胚吸
24 収と胎児死亡の増加が、0.2 %以上の投与群で母動物の体重の増加の抑制、生存
25 胎児の体重の低値、奇形(主に神経管の異常)の増加、尾椎の骨化遅延がみられ
26 た。著者らは、マウスの経口投与による胎児毒性に関する NOAEL を 70 mg/kg
27 体重/日とし、高用量での催奇形性の可能性を示している(Shiota et al. 1980 ^小
28 **グループ検討番号 19△**)。ATSDR (2002) は、胚吸収と胎児死亡の増加に基づ
29 きこの試験の NOAEL を 83 mg/kg 体重/日、LOAEL を 170 mg/kg 体重/日(餌
30 中濃度 0.05、0.1%の ATSDR 換算による)としている。

31 32 ④二世代生殖・発生毒性試験(マウス) **小グループ検討番号 25◎**

33 CD-1 マウス(雌、各群 28~29 匹)に DEHP (0、0.01、0.025、0.05% : 0、
34 19、48、95 mg/kg 体重/日)を妊娠 0~17 日に混餌投与し、F₂世代の出生までを
35 観察する二世代試験が行われた。

36 全投与群で母動物への有害影響は認められなかったが、0.05%投与群の F₀では
37 分娩後 4 日、7 日の体重増加に抑制傾向がみられた。児動物については 0.01、
38 0.025 %投与群に投与による影響は認められなかったが、0.05%投与群の F₁個体

17 マウス及びラットで同様な試験を実施しており、(6) ⑩にラットを記載

1 では、出生前死亡（着床痕数と1日生存児数の差）率及び生後1～4日の死亡率
2 が上昇した($p < 0.05$) (F_2 世代では出生前後の死亡率に有意差なし)。著者らは、
3 0.05%投与群で雌の F_1 個体の思春期 (early maturity) の体重増加がわずかに抑
4 制された以外には、生後4～169日においては、いかなる影響も認められなかつ
5 たとし、母動物毒性及び F_1 動物の発達指標についてのNOELを48 mg/kg体重/
6 日と思われるとしている (Price et al. 1988 (NTP))。

7 ATSDR (2002) も、出生前後の死亡率増加に基づき、生殖毒性のNOAELを
8 48 mg/kg体重/日、LOAELを95 mg/kg体重/日としている。

9 10 ⑤発生毒性試験 (マウス) **小グループ検討番号 200**

11 C57BL/6 マウス (雌、各群10匹) におけるDEHP (0 (対照群; コーン油)、
12 100、200、500 mg/kg体重/日) の妊娠12～17日の強制経口投与試験が行われ、
13 妊娠19日において雄胎児の生殖結節の分化に対する影響が調べられた。

14 全投与群の雄胎児において、用量依存的な肛門生殖器間距離 (AGD) 短縮、尿
15 道下裂の増加 (対照群0%に対し、低用量から7.1、14.0、75.7%) がみられた
16 ($p < 0.05$)。前方尿道距離も用量依存的に短縮し、200 mg/kg体重/日以上投与群
17 で有意であった ($p < 0.05$)。また投与群の生殖結節では、生殖結節の発生におい
18 て重要な役割を果たすと考えられているトランスフォーミング増殖因子- $\beta 1$ 遺伝
19 子 (*TGF β 1*) のmRNA及びそのタンパク質の発現が用量依存的に上昇した (い
20 ずれも $p < 0.05$)。著者らは、DEHP投与によるTGF- $\beta 1$ の発現上昇は、生殖結節
21 の発達及び尿道閉鎖の臨界期の尿道を阻害しているかもしれないと考察してい
22 る。また、生殖結節のアポトーシス阻害に関与している可能性にも言及している
23 (: Liu et al. 2008)。

24 25 ⑥生殖毒性試験 (ラット) **小グループ検討番号 260**

26 SDラットの新生児 (雄、各群5匹、3日齢) におけるDEHP (0 (対照群; コ
27 ーン油)、20、100、200、500 mg/kg体重) の単回強制経口投与試験が行われた。
28 また、DEHP 500 mg/kg体重と等モル濃度 (1.28 mmol/kg体重) において、主
29 な代謝物であるMEHP (393 mg/kg体重)、2-EH (167 mg/kg体重) が同様に試
30 験された。

31 投与24時間後、100 mg/kg体重以上のDEHP投与群では精巣に多核化した巨
32 大生殖細胞が出現し、セルトリ細胞の増殖が用量依存的に抑制された。同様な変
33 化はMEHP投与群で認められたが、2-EH投与群では認められなかった。また、
34 DEHP投与群におけるセルトリ細胞の増殖抑制は投与48時間後には回復し、そ
35 の時点の細胞増殖率は対照群に比べて有意に高かったことが別途行った200
36 mg/kg体重投与において確認されている。なお、投与24時間後のDEHP投与群
37 に血清卵胞刺激ホルモン (FSH) 濃度に有意差はみられなかった (Li et al., 2000)。

38 ATSDR (2002) はこの試験におけるDEHPのNOAELを20 mg/kg体重/日、
39 LOAELを100 mg/kg体重/日とし、EU (EU RAR 2008) もNOAELを20 mg/kg
40 体重としている。

1
2 **⑦生殖毒性試験 (ラット) 小グループ検討番号 270**

3 1、2、3、6、12 週齢 (それぞれ 6, 14, 21, 42, 86 日齢) の SD ラット (雄、
4 各週齢各群 7~10 匹) における DEHP (0、10、100、1,000、2,000 mg/kg 体重
5 /日) の 5 日間強制経口投与試験が行われ、最終投与の 24 時間後に剖検及び精巣
6 の組織学的検査が行われた。

7 3 週齢までの投与群では 2,000 mg/kg 体重/日は致死的な量であったためデータ
8 が得られなかったが、6、12 週齢投与群では死亡はみられなかった。1,000 mg/kg
9 体重/日の 1~6 週齢の投与群及び 2,000 mg/kg 体重/日の 6、12 週齢投与群で精巣
10 重量の低下がみられた ($p<0.05$)。また 1,000 mg/kg 体重/日投与において、精細
11 管当たりのセルトリ細胞数が 1 週齢投与群では 35%減少したが、2 週齢以上の投
12 与群では変化はみられず、一方、2、3 週齢投与群では精母細胞が消失し、6、12
13 週齢投与群においては、2,000 mg/kg 体重/日投与も含め、精母細胞、精子細胞が
14 消失した (Dostal et al. 1988)。

15 ATSDR (2002) はこれらの所見に基づき、NOAEL を 100 mg/kg 体重/日、
16 LOAEL を 1,000 mg/kg 体重/日としている。

17 また、SD ラット (雄、各群 50 匹、6 日齢) に DEHP (0、200、500、1,000 mg/kg
18 体重/日) を 5 日間経口投与し、8、10、11、12、15 週齢の各時点で各雄につき 2
19 匹の非投与の雌 F344 ラット¹⁸と交配した試験では、生殖指標 (妊娠率、着床数、
20 胚吸収数) に有意差はみられなかった (Dostal et al. 1988)。

21
22 **⑧2 週間/4 週間亜急性毒性試験¹⁹及び生殖毒性試験 (ラット) 小グループ検討番
23 号 30**

24 雌の SD ラット (各投与期間各群 10 匹) における DEHP (0、300、1,000、
25 3,000 mg/kg²⁰) の 2 週間又は 4 週間の経口投与試験が行われた。

26 4 週間 3,000 mg/kg 投与群では、剖検時体重 ($p<0.01$) 及び卵巣重量 ($p<0.05$)
27 の低値、不規則な発情周期 (2/10、ただし対照群は 1/10)、発情周期の延長 ($p<0.01$)
28 (2 週間試験の全投与群でも延長) がみられ、子宮の小型化、黄体の減少、粘液
29 産生を伴う膈上皮のひ薄化が認められた (各 1 例)。また両期間ともに全投与群
30 で卵巣の軽度な間質細胞の空胞変性 (4 週間投与では、対照群 0 匹に対し、低用
31 量から 4、10、10 匹) が、1,000 mg/kg 以上投与群で大きな閉鎖卵胞がみられた。
32 (Takai et al. 2009)。

33 さらに、雌の SD ラット (各群 10 匹) に DEHP (0、300、1,000、3,000 mg/kg²¹)
34 を交配 2 週間前から交配期間を通して妊娠 7 日まで経口投与し、生殖への影響が

¹⁸著者らは、雌 SD ラットを F344 ラットに代替したことに特に意図はなく、繁殖効率を損なう証拠もなかったとしている。

¹⁹(2) ②と同じ試験

²⁰原著において用量は「mg/kg」、投与経路は「経口」と記載されているのみで、「mg/kg体重/日」、「mg/kg餌/日」、「mg/kg水/日」の判別ができないことから、原著の「mg/kg」のまま記載した。

²¹脚注 11 に同様

調べられた。交配には非投与の雄 SD ラットが用いられた。1,000 mg/kg 以上投与群では妊娠 13 日の母動物体重が低値を示した ($p<0.01$)。3,000 mg/kg 投与群では妊娠動物は対照群の 10 匹に対し 7 匹に減少したが、黄体数、着床数、着床前胚損失率に有意差はなかった。また、全投与群で発情周期の延長 ($p<0.01$) がみられ、3,000 mg/kg 投与群では 5.65 ± 1 日となり、不規則な発情周期はこの投与群にのみ観察 (5/10) された。著者らは、300、1,000 mg/kg 投与群に認められた延長した発情周期は、正常範囲 (4~5 日) 内にあり、毒性影響とはいえないとしている。(Takai et al. 2009)。

なお、Davis (1994) による、発情周期が同調した雌の SD ラットにおける DEHP (0、2,000 mg/kg 体重/日) の 2~3 発情周期間 (~12 日間) の強制経口投与試験では、投与群 42 匹中 35 匹で発情周期が当初の 4 日から 5~6 日に延長した。また、同様な 1~8 日間投与試験 (各期間各群 6~9 匹) における継時的な観察により、卵巣の顆粒膜細胞の小型化と血清エストラジオール (E2) 及び黄体形成ホルモン (LH) 濃度の低下、血清 FSH 濃度の上昇 (いずれも発情後期において、 $p<0.05$) が認められた。これらの結果から著者らは、排卵に必要な LH サージが消失することで無排卵、多嚢胞性卵胞が生じることが示されたとしている (Davis, 1994 **小グループ検討番号 30△**)。ATSDR (2002) はこの試験の LOAEL を 2,000 mg/kg 体重/日としている。

また、Svechnikova ら (2007) による雌の SD ラット (各群 10 匹、20 日齢) に DEHP (0 (対照群; コーン油)、500 mg/kg 体重/日) を 10 日間強制経口投与した試験では、卵巣重量に有意差はみられなかったが、投与群では血中 E2 及びプロゲステロン濃度の減少 ($p<0.01$)、血中 LH 濃度の増加傾向が認められたことを報告している (Svechnikova et al. 2007 **小グループ検討番号 28△**)。

そのほか、雌の SD ラット (各群 10 匹、5 週齢) における DEHP (0 (対照群; ゴマ油)、1,400 mg/kg 体重/回) の 26 週間 (週 2 回) 経口投与試験では、投与群に正常な発情周期の減少、発情期及び発情後期の短縮、発情間期の延長が認められた (いずれも $p<0.01$)。また、発情間期の血清 E2、FSH 濃度が減少し ($p<0.01$)、下垂体の FSH、LH 濃度も減少していた ($p<0.05$)。(Hirosawa et al. 2006 **小グループ検討番号 34△**)

⑨生殖・発生毒性試験 (ラット) **小グループ検討番号 31◎※、65◎※**

LE ラット (雌、各投与期間各群 7 匹) の妊娠 12 ~21 日 (子宮内暴露) 又は分娩後 1~21 日 (授乳を介した暴露) に DEHP (0 (対照群: コーン油)、100 mg/kg 体重/日) を強制経口投与し、生後 21 日、35 日、90 日の雄出生児 (それぞれ 18、10、9 匹) が観察された。子宮内暴露された 100 mg/kg 体重/日投与群の雄児動物では、血清テストステロン及び LH 濃度が生後 21 日、35 日で低下し ($p<0.05$)、精巣ライディッヒ細胞によるテストステロン産生量 (ライディッヒ細胞数当たり、*ex vivo*) は、LH 刺激下、LH 刺激がない場合のいずれも生後 21 日に減少し ($p<0.01$)、生後 35 日、90 日に有意差はなかった。授乳を介して暴露された 100

1 mg/kg 体重/日投与群の雄児動物では、血清テストステロン濃度は生後 21 日のみ
2 低下した ($p<0.05$) が、血清 LH 濃度に有意差は認められず、ライディッヒ細胞
3 のテストステロン産生量も LH 刺激の有無にかかわらず有意差はなかった
4 (Akingbemi et al. 2001)。EU は、非常に若いラットの LOEL を、血清テスト
5 ステロン濃度の低下に基づき 100 mg/kg 体重/日とした。

6 また、雄 LE ラットの思春期前後において 14 又は 28 日間強制経口投与試験が
7 行われた。LE ラット (雄、各投与期間各投与群 10 匹) に DEHP (0 (対照群：
8 コーン油)、1、10、100、200 mg/kg 体重/日) を思春期前にあたる生後 21~34
9 日、生後 35~48 日、生後 21~48 日又は青年期にあたる生後 62~89 日に投与し、
10 主にライディッヒ細胞のステロイド合成に関して調べられた。

11 思春期前のいずれの投与期間の試験においても体重及び精巣、精嚢重量に有意
12 差はみられなかった。思春期前の 14 日間試験において、生後 21~34 日及び生後
13 35~48 日における投与では、血清 LH 及びテストステロン濃度に有意差はみられ
14 なかった。ライディッヒ細胞のテストステロン産生量は、LH、LH 刺激下、LH
15 刺激がない場合のいずれも生後 35~48 日 10 mg/kg 体重/日以上及び生後 21~34
16 日 100 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で減少し、その他では有意差はなかった。ま
17 た、生後 35~48 日 10 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で、ライディッヒ細胞におけ
18 る 17β -水酸化ステロイド脱水素酵素 (17β -HSD) の活性低下 ($p<0.05$) が認め
19 られた。著者らは、このようなステロイド合成酵素活性の阻害が、アンドロゲン
20 産生の低下に結び付くとしている。一方、思春期前の 28 日間試験 (生後 21~48
21 日の投与) では、10 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で血清 LH 及びテストステロン
22 濃度が上昇し、ライディッヒ細胞のテストステロン産生量は、LH 刺激下、LH 刺
23 激がない場合のいずれも、10 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で増加し、1 mg/kg 体
24 重/日投与群では有意差はなかった (いずれも $p<0.05$)。著者らは、これらのテス
25 トステロンの血清中濃度と生合成の上昇は、おそらく代償性によるものとしてい
26 る。青年期にあたる生後 62~89 日の投与では、全投与群で血清 LH 及びテスト
27 ステロン濃度、ライディッヒ細胞のテストステロン産生量に有意差はみられな
28 かった。

29 著者らは、ステロイド産生に及ぼす影響と血清 LH 及びテストステロン濃度の
30 変化に基づき、この試験の LOEL を 10 mg/kg 体重/日、NOEL を 1 mg/kg 体重/
31 日としている。(Akingbemi et al. 2001 **小グループ検討番号 31◎※**)

32
33 Akingbemi らの続報 (2004 **小グループ検討番号 65◎※**) では、21 日齢の雄ラ
34 ット (各投与群 10 匹以上) に DEHP (0 (対照群；コーン油)、10、100 mg/kg
35 体重/日) を生後 48、90 又は 120 日まで強制経口投与し、ライディッヒ細胞に対
36 する慢性影響が観察された。

37 生後 90 日の両投与群と生後 120 日の 100 mg/kg 体重/日投与群で血清中 LH 及
38 びテストステロン濃度が上昇した。ライディッヒ細胞のテストステロン産生量は、
39 LH 刺激下、LH 刺激がない場合のいずれも生後 90 日の両投与群と生後 120 日の
40 100 mg/kg 体重/日投与群で減少 (生後 90 日の方が顕著で 50%以下に減少) した

1 が、生後 120 日の 10 mg/kg 体重/日投与群では有意差はなかった (いずれも
2 $P<0.01$)。生後 90 日での細胞周期調節因子等 (PCNA、Cyclin D3 及び G1、p53
3 (10 mg/kg 体重/日投与は有意差なし)) の遺伝子のライディッヒ細胞での mRNA
4 発現上昇 ($P<0.05$)、精巢単位重量当たりのライディッヒ細胞数増加 (50%以上)、
5 生後 120 日でのライディッヒ細胞のトリチウムチミジン取込み量増加、精巢当
6 当たりのライディッヒ細胞数増加 (40~60%) (いずれも $P<0.01$) が両投与群とも確
7 認され、著者らは、DEHP の慢性投与がライディッヒ細胞の過形成を誘導するこ
8 とを示すものであるとしている。なお、LH 濃度の上昇はライディッヒ細胞の過
9 形成を促進することを言い添えている。また、生後 48 日までの両投与群とも、
10 血清 E2 濃度が上昇 (約 50%) し、ライディッヒ細胞による LH 刺激下の E2 産
11 生量 (ライディッヒ細胞数当たり、*ex vivo*) が増加 (対照群の 1.5~2.5 倍) した
12 ($P<0.01$)。LH 刺激がない場合では、10 mg/kg 体重/日投与群では E2 産生量に
13 有意差はなかったが、100 mg/kg 体重/日投与群では増加 (対照群の約 2.7 倍) が
14 みられた。100 mg/kg 体重/日投与群ではアンドロゲンをエストロゲンへ変換する
15 アロマターゼ遺伝子 (*CYP19*) の mRNA 発現もライディッヒ細胞で上昇してい
16 た (いずれも $P<0.01$)。一方、生後 90 日までの投与では、両投与群ともライデ
17 イッヒ細胞による LH 刺激下の E2 産生量は減少 ($P<0.01$) したにもかかわらず、
18 血清 E2 濃度に有意差はなく、著者らはライディッヒ細胞数の増加を示唆してい
19 るとしている。(Akingbemi et al. 2004)

20
21 また、Parks ら (2000) による、SD ラット (雌、4~5 匹) における DEHP
22 (0、750 mg/kg 体重) の妊娠 14 日~分娩後 3 日の強制経口投与試験では、雄児
23 動物において精巢のテストステロン産生 (*ex vivo*)、精巢内及び全身のテストス
24 テロン濃度の減少、AGD 短縮、精巢重量減少、ライディッヒ細胞肥大の増加、
25 多核生殖細胞数の増加等が報告されている。(Parks et al. 2000 **小グループ検討**
26 **番号 50△**)。

27 28 ⑩生殖毒性試験 (ラット) **小グループ検討番号 33◎※**

29 LE ラット (雄、各群 10 匹、21 日齢 (離乳時)) に対して DEHP (0 (対照群 ;
30 コーン油)、10、500、750 mg/kg 体重/日) が生後 48 日までの 28 日間強制経口
31 投与され、性成熟への影響が報告されている。

32 包皮分離の完了は、対照群で生後 41.5 ± 0.1 日であったが、10 mg/kg 体重/日
33 投与群では出生後 39.7 ± 0.1 日で有意に早く、750 mg/kg 体重/日投与群では生後
34 46.3 ± 0.1 日で有意に遅かった。10 mg/kg 体重/日投与群では体重及び精囊重量が
35 増加し、血清テストステロン濃度が上昇した ($p<0.05$) が、750 mg/kg 体重/日投
36 与群では体重、精囊重量、及び前立腺重量が減少し、血清テストステロン濃度が
37 低下した ($p<0.01$)。また、血清 LH 濃度に有意差はみられず、下垂体における
38 黄体形成ホルモン β サブユニット遺伝子 (*LHB*) 及びアンドロゲンレセプター遺
39 伝子 (*AR*) の mRNA 発現レベルにも変化がみられなかった。(Ge et al. 2007)。
40

⑪生殖毒性試験 (ラット) ²²小グループ検討番号 32◎※

SD ラット及び LE ラット (雄、各系統各群 10 匹、22 日齢 (離乳時)) に DEHP (0、10、100、300、900 mg/kg 体重/日) が生後 56~58 日 (6 匹) 又は生後 98 日 (4 匹) まで強制経口投与された (試験①)。また、SD ラット (雄、各投与群 16 匹、23 日齢 (離乳時)) に DEHP (0、100、300、900 mg/kg 体重/日) が生後 43~44 日 (思春期半ば) (8 匹) 又は生後 63~64 日 (思春期後) (8 匹) まで強制経口投与された (試験②)。

試験①では、全動物の観察により LE ラットは 300 mg/kg 体重/日以上、SD ラットは 900 mg/kg 体重/日の投与群において、包皮分離の日齢を指標とした性成熟の遅延が認められた (LE ラットでは対照群 39.4 ± 0.6 日に対し、低用量から 41.6 ± 0.8 、 46.0 ± 0.7 日、SD ラットでは対照群 40.4 ± 0.7 日に対し 43.0 ± 0.7 日、いずれも $p < 0.05$)。生後 56~58 日の剖検では、副腎重量が LE ラットの 900 mg/kg 体重/日でのみ増加した ($p < 0.05$)。アンドロゲン依存性の生殖器官への影響は、SD ラットでは、100 mg/kg 体重/日以上投与群で前立腺の重量が減少し、300 mg/kg 体重/日以上投与群で精巣上体、肛門挙筋と球海綿体筋 (LABC) の、900 mg/kg 体重/日投与群で精巣、カウパー腺の重量減少がみられた。重量減少の傾向は LE ラットでより鋭敏 (ただし、前立腺は 900 mg/kg 体重/日投与群のみ) で、LABC とカウパー腺は SD ラットより一段階低い用量から減少がみられたほか、900 mg/kg 体重/日投与群では龟头と精囊の重量も減少した (いずれも $p < 0.05$)。また病理組織学的には、両系統とも 300 mg/kg 体重/日以上の投与群で精巣変性、精巣上体胚上皮変性、及び精巣上体の精液減少が観察されたが、SD ラットでより重篤であった。生後 98 日の剖検では、SD ラットの 900 mg/kg 体重/日投与群でのみ精巣及び精巣上体重量の減少 ($p < 0.01$) や精巣変性がみられた。また、生後 56~58 日、98 日とも血清テストステロン濃度は両系統とも有意差は認められず、血清 LH 濃度は SD ラットの 900 mg/kg 体重/日投与群で増加した ($p < 0.05$)。

試験②では全動物の生後 42 日まで包皮分離の経時的観察により、対照群の完了率と比較して SD ラットにおける 900 mg/kg 体重/日投与群の包皮分離の遅延が確認された。生後 43~44 日の剖検では、全投与群で副腎重量に減少が認められた。生殖器官については、全投与群でカウパー腺に、300 mg/kg 体重/日以上の投与群で精巣、精囊、LABC に、900 mg/kg 体重/日投与群で精巣上体に重量減少がみられた。生後 63~64 日の剖検では 300 mg/kg 体重/日以上の投与群で精巣上体と LABC に、900 mg/kg 体重/日投与群でカウパー腺、精巣、精囊に加え、龟头にも重量減少がみられた。生後 43~44 日、63~64 日とも、血清テストステロン濃度に有意差が認められず、血清 LH 濃度は 900 mg/kg 体重/日投与群で増加した ($p < 0.05$)。精巣組織片によるテストステロン産生 (*ex vivo*) は、ヒト絨毛ゴナドトロピン刺激下、その刺激がない場合のいずれも、生後 43~44 日では 300 mg/kg 体重/日以上の投与群、生後 63~64 日では 900 mg/kg 体重/日投与群で減少 ($p < 0.01$) し、その他に有意差はなかった。(Noriega et al. 2009)。

²² (2) ⑤ (ラット) と同じ試験

⑫13 週間亜急性毒性試験 (ラット) ²³小グループ検討番号 4◎

SD ラット (雌雄、各群 10 匹) における DEHP (0、5、50、500、5,000 ppm : 雄 0、0.4、3.7、37.6、375.2 mg/kg 体重/日、雌 0、0.4、4.2、42.2、419.3 mg/kg 体重/日) の 13 週間混餌投与試験が行われた。

雄ラットにおいて、500 ppm 投与群で精巣セルトリ細胞の軽度の空胞変性が、5,000 ppm 投与群でセルトリ細胞の空胞変性と軽～中等度の精細管の萎縮が認められた (Poon et al. 1997)。

ATSDR (2002) 及び EU (EU RAR 2008) は、精巣影響の NOAEL を 3.7 mg/kg 体重/日、LOAEL を 37.6 mg/kg 体重/日としている。また、厚生労働省 (2002) では、精巣毒性の NOAEL を精巣セルトリ細胞空胞変性の発生頻度増加に基づく 3.7 mg/kg 体重/日とし、TDI の算出に用いている。

⑬103 週間慢性毒性試験 (ラット) ²⁴小グループ検討番号 12◎

NTP (1982) により DEHP の発がん性試験が実施された。F344 ラット (雌雄、各投与群 50 匹) に DEHP (0、6,000、12,000 ppm : 雄 0、322、674 mg/kg 体重/日、雌 0、394、774 mg/kg 体重/日) を 103 週間混餌投与したところ、12,000 ppm 投与群の雄ラットでは精巣間細胞腫が減少し、精細管の変性が増加した ($p<0.05$)。 (Kluwe et al. 1982、45 : NTP 1982)

ATSDR (2002) は、生殖毒性の LOAEL を精細管変性等に基づき 674 ²⁵mg/kg 体重/日とした。

⑭104 週間慢性毒性試験 (ラット) ²⁶小グループ検討番号 13◎

F344 ラット (雌雄、各群 50～80 匹、6 週齢) における DEHP (0、100、500、2,500、12,500 ppm : 雄 0、5.8、28.9、146.6、789.0 mg/kg 体重/日、雌 0、7.3、36.1、181.7、938.5 mg/kg 体重/日) の 104 週間混餌投与試験が行われた。

500 ppm 以上投与群の雄で両側性の無精子症が用量に依存して増加し、12,500 ppm 投与群で精巣重量の減少がみられた。78 週目の病理組織学的観察において、無精子症は 12,500 ppm 投与群 (10 匹) では全例に認められたが、2,500 ppm 投与群 (10 匹) では認められなかったため、著者らは、500、2,500 ppm 投与群での無精子症は、DEHP 投与によるものよりむしろ老化に関係したものであることが示唆されるとした。また、12,500 ppm 投与群の雄では脳下垂体の去勢細胞 (castration cell) の増加 (対照群 1/60 匹に対し 30/60 匹)、精巣間細胞腫の減少 (対照群 59/64 匹に対し 20/64 匹) がみられた (David et al. 2000a)。(いずれも

²³ (2) ③と同じ試験

²⁴ (3) ②と同じ試験²⁵ NOAEL、LOAEL は Table3-2 によるが、2 段階の LOAEL のうち Seriou とされている数値。他に「322」mg/kg 体重/日の記載があるが、NOAEL か Less serious な LOAEL か、判然としない。

²⁵ NOAEL、LOAEL は Table3-2 によるが、2 段階の LOAEL のうち Seriou とされている数値。他に「322」mg/kg 体重/日の記載があるが、NOAEL か Less serious な LOAEL か、判然としない。

²⁶ (3) ③と同じ試験。マウスでも試験を実施。

1 p \leq 0.05)

2 ATSDR (2002) は、無精子症に基づき、生殖毒性の NOAEL を 5.8 mg/kg 体
3 重/日、LOAEL を 29 mg/kg 体重/日とした。そして、無精子症が年齢に関連した
4 ものである可能性について言及しつつ、この NOAEL 5.8 mg/kg 体重/日に基づき、
5 不確実係数 100 (種差 10 \times 個体差 10) を用いて慢性 MRL を 0.06 mg/kg 体重/
6 日としている。

7 また、EU (EU RAR 2008) では、同様のデータを David et al. 2000a の共著
8 者である Moore (1996) の報告から参照しており、精巣影響の NOAEL を 28.9
9 mg/kg 体重/日としている (EU RAR 2008)

10 11 ⑮生殖毒性試験 (ラット) **小グループ検討番号 35〇**

12 F344 ラット (雄、各群 24 匹、成熟動物) に DEHP (0、320、1,250、5,000、
13 20,000 ppm : 0、18、69、284、1,156 mg/kg 体重/日) を交配前 60 日間混餌投
14 与し、その後 DEHP を加えない餌に変え、各雄につき 2 匹の非投与の雌と 5 日
15 間交配する試験が行われ、雄の生殖影響が調べられた。

16 5,000 ppm 以上の投与群では体重、精巣、精巣上体、前立腺の重量が用量依存
17 的に低下した(p<0.05)。20,000 ppm 投与群では精細管萎縮が観察され、精巣の
18 亜鉛含有量減少、精巣上体の精子濃度及び運動能の低下、形態異常の精子の増加
19 を伴っていた。また、有意差はないが、血清中のテストステロン減少、LH 及び
20 FSH 増加の傾向がみられた。妊娠率、出生児の平均体重、死産及び新生児死亡率、
21 出生児の 7 日齢の平均体重に有意差は認められなかったが、20,000 ppm 投与群
22 で一腹当たりの出生児数が減少した(p<0.05)。また上記の交配後、65 日の回復期
23 間をおいた雄ラット (各群 16 匹) を、同様な方法で非投与雌と交配させる試験
24 も行われたが、著者らはすべての指標について部分的又は完全に回復したとして
25 いる (Agarwal et al. 1986)。

26 EU は NOAEL を 69 mg/kg 体重/日としている (EU RAR 2008)。

27 28 ⑯二世世代生殖・発生毒性試験 (ラット) **小グループ検討番号 57〇**

29 F344 ラット (雌、各群 19~23 匹) に DEHP (0、0.25、0.5、1.0% : 0、164、
30 313、573 mg/kg 体重/日) を妊娠 0~20 日まで混餌投与し、F₂ 世代の出生までを
31 観察する二世世代試験が行われた。

32 母動物について、0.5%以上投与群で摂餌量の低下が、1.0%投与群で体重増加
33 抑制が認められたが (p<0.01)、妊娠率や着床数等の生殖指標への影響はみられ
34 なかった。F₁ 動物において、0.5%投与群で出生前死亡率が増加 (対照群 7.80%
35 に対し、0.25%から 8.57、21.40 (p<0.05)、19.52%) し、1.0%投与群で 1 日齢
36 の新生児の体重が低値を示した。しかし、開眼、切歯萌出、精巣下降、膈開口等
37 の発達指標に有意な変化はなく、自発運動への影響はみられず、また、F₁ 世代の
38 生殖と F₂ 世代の発生にも影響は認められなかったとしている。著者らは、母動物
39 及び F₁ 動物の全評価指標についての NOEL を 164 mg/kg 体重/日とし、F344 ラ
40 ットにおける DEHP の発生毒性は、313 mg/kg 体重/日以上投与群における投

1 与期間 (妊娠 0~20 日) 及び出生後早期に限定され、それ以降 (生後 4~128 日)
 2 は全投与群において、いかなる発生毒性も観察されなかったと報告している
 3 (Price et al. 1986)。

4 ATSDR (2002) は出生前死亡率増加に基づき、発生毒性の NOAEL を 164 mg/kg
 5 体重/日、LOAEL を 313 mg/kg 体重/日としている。

7 **⑩生殖・発生毒性試験 (ラット) ²⁷小グループ検討番号 36◎**

8 F344 ラット (雌、各群 22~25 匹) における DEHP (0、0.5、1.0、1.5、2.0% :
 9 0、357、666、856、1,055 mg/kg 体重/日) の妊娠 0~20 日の混餌投与試験が行
 10 われ、妊娠 20 日に胎児の生存、成長、形態について観察された。

11 母動物については 1.0%以上の投与群で体重増加抑制が、全投与群で肝絶対及
 12 び相対重量の増加が用量依存的に認められた。著者らは肝相対重量の増加につい
 13 て、DEHP 代謝が肝臓において行われることから、少なくとも一部は適応反応に
 14 よるものであろうとしている。胚吸収、死亡胎児は用量依存的に増加し、2.0%投
 15 与群では有意に増加していた。また、胎児の体重が 1.0%以上の投与群で低値を
 16 示したが、奇形はみられなかった。以上より、著者らは DEHP の母動物毒性及び
 17 胎児毒性 (催奇形性を含む) の NOEL を 357 mg/kg 体重/日とした (Tyl et al. 1988)。

18 ATSDR (2002) は胎児体重減少に基づき、NOAEL を 357 mg/kg 体重/日、
 19 LOAEL を 666 mg/kg 体重/日としている。また EU (EU RAR 2008) は、母動
 20 物毒性及び発生毒性の NOAEL を 357 mg/kg 体重/日としている。

22 **⑩生殖・発生毒性試験 (ラット) 小グループ検討番号 38◎**

23 Wistar ラット (雌、各群 7~10 匹) における DEHP (0、40、200、1,000 mg/kg
 24 体重/日) の妊娠 6~15 日の強制経口投与試験が行われ、妊娠 20 日に胎児への影
 25 響が観察された。

26 1,000 mg/kg 体重/日投与群では母動物の肝及び腎重量の増加、子宮重量の減少
 27 が認められた ($p < 0.05$)。胎児については、1,000 mg/kg 体重/日投与群の生存胎
 28 児数の減少、胎児体重減少、奇形 (尾、脳、泌尿器、生殖腺、脊柱、胸椎) の著
 29 しい増加 ($p < 0.01$)、骨格や軟組織の変異 (過剰胸椎等) 及び骨化遅延の増加
 30 ($p < 0.05$) がみられたが、200 mg/kg 体重/日以下の投与群では特に影響は認めら
 31 れなかったとしている。著者らは、生存胎児数及び胎児体重の減少は母動物への
 32 毒性によるものであるが、それ以外の所見から 1,000 mg/kg 体重/日の DEHP に
 33 は明らかな催奇形性があるとし、閾値は 200~1,000 mg/kg 体重/日の間にあるだ
 34 ろうと結論している (Hellwig et al. 1997)。

35 ATSDR (2002) は発生毒性の NOAEL を 200 mg/kg 体重/日、LOAEL を 1,000
 36 mg/kg 体重/日とし、EU (EU RAR 2008) も発生毒性、母動物毒性の NOAEL
 37 を 200 mg/kg 体重/日としている。

27 マウス、ラットで同様な試験を実施しており、(6) ③にマウスを記載

1 ⑲生殖・発生毒性試験 (ラット) **小グループ検討番号 37〇**

2 LE ラット (雌、各群 6~9 匹) における DEHP (0 (対照群; コーン油)、10、
3 100、750 mg/kg 体重/日) の妊娠 2~20 日の強制経口投与試験が行われ、妊娠 21
4 日に主に雄児動物の精巣について調べられた。

5 母動物の体重、出産率及び同腹児数、児動物の性比、雄児動物の体重に有意差
6 はなかった。750 mg/kg 体重/日投与群で雄児動物の AGD 短縮が認められた。100
7 mg/kg 体重/日以上投与群で精巣重量、胎児ライディッヒ細胞の数及び体積が減少
8 した。また、全投与群でライディッヒ細胞の単体が減少し、細胞 6~30 個からなる
9 クラスターの割合が増加した。精巣のテストステロン濃度は 10 mg/kg 体重/日
10 投与群で増加し、750 mg/kg 体重/日投与群で減少した。そのほか、精巣における
11 mRNA 発現が調べられており、著者らは、c-Kit ligand 遺伝子 (*KITL*) 及びイ
12 ンスリン様成長因子 1 遺伝子 (*IGF1*) の mRNA の 10 mg/kg 体重/日投与群での
13 増加、白血病抑制因子遺伝子 (*LIF*) の mRNA の 750 mg/kg 体重/日投与群での
14 減少が上記所見に寄与する可能性に言及している。また、750 mg/kg 体重/日投与
15 群でインスリン様因子 3 遺伝子 (*INSL-3*) 及び *KITL* の mRNA が減少している
16 (Lin et al. 2008)。

17
18 また、Song ら (2008 **小グループ検討番号 22△**) による、Kuming マウス (雌、
19 各群 10 匹) への DEHP (0、100、200、500 mg/kg 体重/日) の妊娠 12 日~分
20 娩後 3 日の強制経口投与試験では、投与群の生後 5 日及び 15 日の雄児動物の精
21 巣で、精原細胞の変性、ライディッヒ細胞の増殖、*Insl-3* の mRNA の減少がみ
22 られた。著者らは、胎児期の精巣下降を調節する *Insl-3* 発現の抑制が、DEHP 暴
23 露による停留精巣を引き起こすメカニズムの一つではないかと推察している。別
24 に検討された胎齢 16 日の雄マウス胚から単離培養したライディッヒ細胞の *in*
25 *vitro* 実験では、*Insl-3* の mRNA 発現は DEHP 共存下で減少した。(Song et
26 al.2008 **小グループ検討番号 22△**) なお、Laguë と Tremblay (2008) は、35
27 日齢の SD ラットから単離したライディッヒ細胞は DEHP の代謝物である
28 MEHP の共存下でテストステロン誘導性の *Insl-3* の転写が抑制されることを報
29 告している。

30 そのほか、Saillenfait ら (2009 **小グループ検討番号 41△**) によると、妊娠 12
31 ~21 日に DEHP (0 (対照群; オリーブ油)、500、625 mg/kg 体重/日) を強制
32 経口投与された SD ラット (雌、各群 9~12 匹) の出生児では、両投与群で生後
33 1 日の生存率の減少 ($p<0.05$)、625 mg/kg 体重/日投与群で生後 1 日の体重の低
34 値、雄児動物では 500 mg/kg 体重/日投与群の AGD 短縮 (1 日齢)、乳輪又は乳
35 頭を持つ個体割合が増加したほか、両投与群で、尿道下裂、精巣欠損及又は精巣
36 低形成、停留精巣等の生殖器の異常が観察されたと報告している。

37
38 ⑳発生毒性試験 (ラット) **小グループ検討番号 39〇**

39 Wistar ラット (雌、各群 8 匹) における DEHP (0 (対照群; コーン油)、10、
40 30、100、300 mg/kg 体重/日) の妊娠 7~21 日の強制経口投与試験が行われ、妊

1 娠 21 日に雄胎児の精巣が調べられた。

2 300 mg/kg 体重/日投与群で精巣のテストステロン濃度及び *ex vivo* でのテスト
3 ステロン産生量が減少した。血漿テストステロン濃度に有意差はなかった。病理
4 組織学的検査において、100 mg/kg 体重/日以上投与群で生殖細胞の変性（精細管
5 中央への転位、細胞数増加、多核細胞化）がみられ、300 mg/kg 体重/日投与群で
6 ではセルトリ細胞質の空胞化、紡錘形を呈したライディッヒ細胞クラスターも観察
7 された。また、300 mg/kg 体重/日投与群の精巣における定量的 RT-PCR では、
8 ステロイド産生に関わるスカベンジャー受容体 B1、ステロイド産生急性調節タン
9 パク質、末梢型ベンゾジアゼピン受容体、シトクロム P450_{scc} (CYP11A1) の
10 遺伝子 (*SR-B1*、*STAR*、*PBR*、*P450_{scc}* (*CYP11A1*)) や核内受容体であるステ
11 ロイド産生因子 1 遺伝子 (*SF-1*)、精巣下降に関わる *Insl-3* 等の mRNA 発現量
12 が低下しており、免疫組織化学的にも、ライディッヒ細胞の *STAR*、*PBR*、*P450_{scc}*
13 及び核内受容体 *PPAR γ* の発現が低下していた (Borch et al. 2006 **小グループ検
14 討番号 39○**)。

15
16 また、Wilson ら (Wilson et al. 2007 **小グループ検討番号 42△**) による SD ラ
17 ット及び Wistar ラット(雌、各系統各投与群 9~11 匹)における DEHP (0、750
18 mg/kg 体重) の妊娠 14~18 日の強制経口投与試験では、両系統とも、投与群の
19 雄児動物に AGD の短縮、雌様の乳輪又は乳頭数の増加、120 日齢の剖検におい
20 て乳頭遺残の増加、腹側前立腺、精囊、LABC、精巣、及び精巣上体の重量減少
21 及び精巣上体欠損の増加が観察された。また、各投与群のほぼ半数の母動物を用
22 いて妊娠 18 日の雄胎児精巣が調べられ、*Insl-3* の mRNA 発現量及びテストステ
23 ロン産生量 (*ex vivo*) 減少が認められた。なお著者らは、DEHP 投与の有無にか
24 かわらず、*Insl-3* mRNA 発現量は SD ラットの方が多く、精巣一個当たりテスト
25 ステロン産生量は Wistar ラットの方が多かったことも報告している。

26 Vo ら(2009)による、SD ラット (雌、各投与群 8 匹)における DEHP (0 (対
27 照群; コーン油)、10、100、500 mg/kg 体重/日) の妊娠 11~21 日の強制経口投
28 与試験では、妊娠 21 日の雄胎児 (各投与群母動物 4 匹から) において 500 mg/kg
29 体重/日投与群の体重、血清テストステロン及び LH 濃度が減少 ($p < 0.01$) した。
30 一方、63 日齢の雄児動物では、100 mg/kg 体重/日投与群の AGD の短縮、500
31 mg/kg 体重/日投与群では 1 匹当たりの乳頭又は乳輪数の増加、尿道下裂 (23 例、
32 100%) 及び停留精巣 (4 例、17.4%) が認められた。また、10 及び 500 mg/kg
33 体重/日投与群で精子の濃度及び生存率が低下し、全投与群で精子の運動性が低下
34 した。血清テストステロン及び LH 濃度に有意差はなかった。なお、妊娠 21 日
35 の雄胎児精巣の定量的 RT-PCR では *STAR*、*CYP11A1*、3 β 水酸化ステロイド脱
36 水素酵素 1 遺伝子 (*HSD3 β 1*) mRNA の発現が 10 mg/kg 体重/日投与群で減少
37 した ($p < 0.01$) (Vo et al. 2009 **小グループ検討番号 40△**)。

38
39 **②生殖・発生毒性試験 (ラット) 小グループ検討番号 44△**

40 SD ラット (雌、各群 5~8 匹) における DEHP (0、375、750、1,500 mg/kg

1 体重/日) の妊娠 3 日から分娩後 21 日の強制経口投与試験では、750 mg/kg 体重/
 2 日以上投与群において、母動物の妊娠 20 日までの体重増加抑制、児動物の生
 3 存率の低下が認められた。雄児動物では、全投与群で乳輪又は乳頭の残留が、750
 4 mg/kg 体重/日以上投与群で AGD (生後 1 日) の短縮、1,500 mg/kg 体重/日投与
 5 群で包皮分離不全が増加した。生後 21、63、105 (~112) 日の剖検では、750 mg/kg
 6 体重/日以上投与群で全期間にわたり精巣(生後 105 日の有意差なし)、精巣上体、
 7 亀頭、前立腺の重量が低下し、精巣上体の精子数減少(生後 63 日)、前方前立腺
 8 の形成不全及び停留精巣(生後 21 日)の増加が認められた。また、生後 77 日の
 9 観察における生殖行動は不活発であり、中でも 1,500 mg/kg 体重/日投与群のマウ
 10 ンティング頻度が低下した。雌児動物では、投与群の AGD、膣開口あるいは初
 11 回発情期までの期間に有意差はなかったが、1,500 mg/kg 体重/日群で膣開口時の
 12 体重減少がみられた。(Moore et al. 2001) (いずれも $p < 0.05$)。ATSDR (2002)
 13 及び EU (EU RAR 2008) は、雄の性分化の変化に基づき LOAEL を 375 mg/kg
 14 体重/日としている。

15 ②生殖・発生毒性試験 (ラット) **小グループ検討番号 45・46△、47-49◎※**

16 Andrade と Grande らのドイツの研究グループは、非常に低い用量範囲²⁸を含
 17 む DEHP をラットの妊娠及び授乳期間に強制経口投与し、その試験成績を複数の
 18 論文として報告している (Grande et al.、Grande et al. 2007、2006、Andrade
 19 et al. 2006a、Andrade et al. 2006b、Andrade et al. 2006c)。

20 Wistar 系ラット (雌、各群 11~16 匹) を用いて DEHP (0 (対照群; 落花生
 21 油)、0.015、0.045、0.135、0.405、1.215 mg/kg 体重/日 (以上、低用量範囲)
 22 及び 5、15、45、135、405 mg/kg 体重/日 (以上、高用量範囲)) が妊娠 6 日~
 23 分娩後 21 日に強制経口投与され、子宮内暴露及び授乳を介した暴露による雌雄
 24 の児動物における生殖系及び脳への影響が調べられた。

25 Grande ら (2006) では、雌児動物の生殖発生への影響について調べられた。
 26 投与群において母動物毒性は観察されなかったと報告されている。雌児動物にお
 27 いて、15 mg/kg 体重/日以上投与群で膣開口の遅延(約 2 日、 $p < 0.05$)、135 mg/kg
 28 体重/日以上投与群で初回発情期の遅延傾向が観察された(約 2 日、有意差なし)。
 29 肝重量増加は 135 mg/kg 体重/日以上投与群の 1 日齢で認められた。また、投与
 30 群の AGD (22 日齢) 及び乳頭数 (13 日齢) に有意差はみられなかった。著者ら
 31 は、膣開口を指標とした雌の性成熟開始の遅延に基づき、雌の生殖発生に対する
 32 NOAEL を 5 mg/kg 体重/日と設定している (Grande et al. 2006 **小グループ検討**
 33 **番号 45△**)。

34 Grande ら (2007) では、同様な DEHP の子宮内暴露及び授乳を介した暴露を
 35 受けた雌児動物において、より後期の生殖機能が調べられている。9 週齢 (19~
 36 21 匹/群) で膣スメアを指標とした発情周期が観察 (3 周期以上) された後、発情
 37

²⁸ Grande et al, 2007 によれば、Koch ら (2003) が報告した一般的なドイツ人の推定 1 日摂取量の中央値 (0.0138 mg/kg 体重/日) と同程度の用量を最低用量 (0.015 mg/kg 体重/日) に設定したと説明されている。

1 期において剖検に付された。投与群の体重及び臓器重量（肝臓、腎臓、脾臓、胸
2 腺、甲状腺、卵巣、及び子宮）に有意差は認められなかった。投与群の発情周期
3 は正常であり、血清 E2 及びプロゲステロン濃度に有意差はみられなかった。ス
4 テージごとの卵胞数の計数（9～10 匹/群）において、405 mg/kg 体重/日投与群
5 で三次閉鎖卵胞数の増加が認められ（対照群 8 ± 2 に対して 16 ± 2 、 $p < 0.05$ ）、著
6 者らは、この試験で成熟期に認められる有害影響はこれのみとしている。投与群
7 の子宮及び膣における内腔上皮の厚さに有意差はみられなかった（Grande et al.
8 2007 **小グループ検討番号 46△**）。

9 また、Andrade ら（2006a）により、同様な DEHP の子宮内暴露及び授乳を介
10 した暴露を受けた、雄児動物の性成熟までの生殖発生への影響について調べられ
11 た。雄児動物（14～63 匹/11～16 腹/群）について、15 mg/kg 体重/日以上投与
12 群で包皮分離遅延が認められ、405 mg/kg 体重/日投与群に乳頭遺残数増加（13
13 日齢）及び AGD 短縮（22 日齢、剖検時）が観察された（ $p < 0.05$ ）。また、精巣
14 下降が確認（触診による）された日齢に有意差はみられなかった。1 日齢（13～
15 26 匹/10～16 腹/群）の精巣内テストステロン濃度に有意差はみられなかった。22
16 日齢（11～20 匹/7～12 腹/群）の精巣重量は 5 ～135 mg/kg 体重/日投与群で増
17 加（ $p < 0.05$ ）し、405 mg/kg 体重/日投与群では減少傾向を示したが有意差はな
18 かった。精巣の病理組織検査では、135 mg/kg 体重/日以上投与群で組織学的変化
19 が認められ、1 日齢では精細管における二核及び多核生殖細胞の出現、退縮した
20 生殖細胞の増加、間質における疎性結合組織が、22 日齢では生殖細胞の分化抑制
21 が観察された。著者らは、この結果は DEHP が高用量で抗アンドロゲンとして作
22 用するとしたこれまでの観察結果と一致し、更により低い用量でも発生に対する
23 わずかな影響（包皮分離遅延、精巣重量増加）を与えることが示されたとし、評
24 価を行った性成熟までのエンドポイントに基づき NOAEL を 1.215 mg/kg 体重/
25 日としている（Andrade et al. 2006a **小グループ検討番号 47◎※**）。

26 Andrade ら（Andrade et al. 2006b）では、同様な DEHP の子宮内暴露及び授
27 乳を介した暴露を受けた雄児動物について、より後期の生殖器系の発生及び機能
28 が調べられている。成熟後の 144 ± 7 日齢の剖検では（19～20 匹/群、1 腹当たり
29 1～2 匹）、405 mg/kg 体重/日投与群で精囊（凝固腺を含む）重量の減少しがみら
30 れ、血清テストステロン濃度は 0.045、0.405、405 mg/kg 体重/日投与群で上昇
31 した（ $p < 0.05$ ）。陰嚢内の小型精巣²⁹が対照群で 1 例、405 mg/kg 体重/日投与群
32 で 3 例（うち 1 例は両側性）認められた。また、下降不全の異所性精巣（停留精
33 巣）が 5、135、405 mg/kg 体重/日投与群で 1 例ずつ認められ、病理組織検査に
34 において全例に精子形成低下（精母細胞及び精子細胞減少）が観察された。15 mg/kg
35 体重/日以上投与群で 1 日精子産生量が対照群に比べて 19～25%減少していたが
36 （ $p < 0.05$ ）、セルトリ細胞の精巣当たりの数やレプトテン期精母細胞との比に変
37 化はなかった。さらに、約 110 日齢における投与群及び対照群の雄（16～18 匹/
38 群）の非投与雌との交配試験では、受胎能や生殖行動への影響は観察されなかつ

²⁹1.3g 未満と定義したとされている。

1 た。以上より著者らは、1日精子産生量低下及び停留精巣の LOAEL をそれぞれ
2 15及び5 mg/kg 体重/日とし、この論文における NOAEL を 1.215 mg/kg 体重/
3 日としている (Andrade et al. 2006b **小グループ検討番号 48◎※**)。

4 さらに Andrade らは別の論文において (Andrade et al. 2006c)、同様な DEHP
5 の子宮内暴露及び授乳を介した暴露を受けた雌雄の児動物において、1日齢 (10
6 ~12匹/群) 及び 22日齢 (10~12匹/群) の視床下部/視索前野領域 (HPOA)
7 におけるアロマターゼ活性の変化を報告している。対照群において、アロマター
8 ゼ活性は脳全体より HPOA で高く、HPOA では雌雄ともに 22日齢より 1日齢の
9 方が高く、1日齢では雌より雄の方が高いことが確認された。投与群における
10 HPOA のアロマターゼ活性は、雄の 1日齢では低用量範囲で低下されたが (0.135、
11 0.405 mg/kg 体重/日投与群で有意)、高用量範囲では上昇し (15、45、405 mg/kg
12 体重/日投与群で有意)、J 型曲線に似た非単調な用量反応特性を示した。雌の 1
13 日齢では有意差がなかった。22日齢の HPOA のアロマターゼ活性は、雄では
14 0.405 mg/kg 体重/日のみで有意に上昇したが、雌の方がより顕著に変化し、0.045、
15 5 mg/kg 体重/日投与群を除く全投与群で上昇した (Andrade et al. 2006c **小グル
16 ープ検討番号 49◎※**)。

17 18 **③生殖・発生毒性試験 (ラット) 小グループ検討番号 52◎※**

19 SD ラット (雌、各群 13~14匹) に DEHP (0 (対照群; コーン油)、11、33、
20 100、300 mg/kg 体重/日) を妊娠 8日~分娩後 17日まで強制経口投与し、ほぼ
21 半数の母動物の一部の雄児動物 (各投与群 16~20匹/6~7腹) には引続き 18日
22 齢から強制経口投与を行い、63~65日齢まで観察された (pubertal cohort : PUB
23 群)。残りの雄児動物 (各投与群 54~76匹) には、18日齢以後は DEHP を投与
24 せず、7か月齢まで観察が行われた (*in utero*-lactational cohort : IUL 群)。

25 母動物への投与による有害影響は認められなかった。また、PUB 群、IUL 群に
26 分ける以前の、雌を含めたすべての出生児に対する観察では、生後 2日において
27 全投与群の同腹児数、生存率に有意差はなかったが、300 mg/kg 体重/日投与群の
28 雄児動物で体重の減少と AGD の短縮が認められ、生後 13日において 300 mg/kg
29 体重/日投与群の雄児動物で残留乳輪を持つ個体の割合及び 1匹当たりの乳輪数
30 の増加が認められた (いずれも $p<0.01$)。

31 続く思春期以降の観察において、PUB 群では、投与群の包皮分離の完了が用量
32 依存的に遅延し、300 mg/kg 体重/日投与群で有意であった ($p<0.01$)。63~65日
33 齢での剖検では、100 mg/kg 体重/日以上投与群で肝重量が増加し、300 mg/kg 体
34 重/日投与群で副腎、腹側前立腺精囊、LABC、カウパー腺及び精巣上体の重量減
35 少及び精巣上体の精子数の減少が認められた。血清中テストステロン及び E2 濃
36 度に有意差はなかった (いずれも $p<0.05$)。また、IUL 群では投与群に包皮分離
37 の遅延は観察されなかった。また、300 mg/kg 体重/日投与群で一匹当たりの残留
38 乳頭が増加した ($p<0.01$)。7か月齢での剖検では、100 mg/kg 体重/日以上投与
39 群で精囊重量が減少し、300 mg/kg 体重/日投与群において亀頭、腹側前立腺、
40 LABC、カウパー腺、精巣上体、精巣及び腎臓の重量が減少した ($p<0.05$)。また、

1 精巣一個の重量では、100 mg/kg 体重/日以上 of 投与群で、対照群平均から標準偏
2 差の5倍を下回るものが認められた。そのほか、血清中テストステロン濃度に有
3 意差はなかった。

4 PUB 群、IUL 群いずれも、剖検時の肉眼的観察と組織学的検査において、投与
5 群では、精巣では、無形成、液体充満、弛緩、わずかな出血、及び下降不全(精
6 巣導帯>10 mm)、精細管萎縮・変性、セルトリ細胞空胞化が、精巣上体では、
7 無形成、肉芽腫、及び上皮肥厚が、また、生殖付属器や凝固腺の欠損又は奇形、
8 前立腺の病変、乳頭遺残(乳輪なし)が観察された。さらに、IUL 群の100 mg/kg
9 体重/日投与群で内生殖器の真性半陰陽が1例認められた。これらの何らかの生殖
10 器系への影響が観察された雄児動物の割合は、PUB 群(対照群 0/20 に対し、低
11 用量から 2/16、0/19、2/17、7/20)、PUB 群と同じ母動物を持つ IUL 群(対照群
12 0/23 に対し、低用量から 3/25、6/31、5/25、17/23)、及び PUB 群と異なる母動
13 物を持つ IUL 群(対照群 0/40 に対し、低用量から 3/30、4/36、5/51、14/31)で
14 あった。著者らはこれらの結果を合わせると、全投与群において有意な増加がみ
15 られるとしている(対照群 0.0% に対し、低用量から 11.3%、11.6%、12.9%、
16 51.3% ; カイ二乗分析、 $p < 0.005$)。

17 著者らは、本試験結果は NTP による多世代生殖発生毒性試験(Wolfe and
18 Layton(2004))における混餌投与での NOAEL 5 mg/kg 体重/日、LOAEL 10
19 mg/kg 体重/日を支持するものであると述べている(Gray et al. 2009)。
20

21 ⑭生殖・発生毒性試験 小グループ検討番号 66◎※

22 Wistar ラットの妊娠7日から分娩後16日までの DEHP の強制経口投与試験が
23 行われ(試験①及び②)、主に雄児動物の生殖器系が調べられた。試験①の投与
24 量は0(対照群:コーン油)、10、30、100、300、600、900 mg/kg 体重/日(各
25 投与群8匹、対照群16匹)であり、試験②の投与量は0(対照群:コーン油)、
26 3、10、30、100 mg/kg 体重/日であった。

27 試験①、②ともに、全投与群で母動物の体重、妊娠期間及び児動物の性比、生
28 存出生児数、着床前胚損失数に有意差はなかったが、児動物の出生時体重は雄の
29 300 mg/kg 体重/日以上投与群、及び雌の900 mg/kg 体重/日投与群で低値を示し
30 た($p < 0.05$)。雄児動物の観察において、外部生殖器の mild³⁰な形成不全(生後
31 16日)を持つ割合は、試験①では100、600、900 mg/kg 体重/日投与群で、試験
32 ②では3 mg/kg 体重/日投与群で増加した。なお、この形成不全はすべての投与群
33 に認められ、対照群には一例のみ生じた。AGD(出生時)は、試験①では10 mg/kg
34 体重/日以上 of 投与群で用量依存的に短縮し、試験②では100 mg/kg 体重/日投与
35 群で短縮した。一匹当たりの乳頭遺残数(12日齢)は試験①のみで10 mg/kg 体

³⁰著者らは雄の外部生殖器の形成不全を、スコア0(no effect)、スコア1(mild)、スコア2(moderate)、スコア3(severe)の4段階で評価している。「スコア1(mild)」は、具体的には、「生殖結節では吻側表面の小腔又は包皮開口部の小裂が観察され、会陰部では肛門周辺の体毛のない領域が生殖結節基部に向かって拡大しているが、生殖突起基部には密集した体毛が観察される」外形とされている。

1 重/日以上以上の投与群で増加した。また、生後 16 日の剖検によると、生殖器官やそ
2 の付属器等について、腹側前立腺の重量は試験①でのみ 30 mg/kg 体重/日以上の上
3 投与群で減少し、LABC の重量は試験①では 10 mg/kg 体重/日以上の上投与群 (600
4 mg/kg 体重/日投与は有意差なし) で減少し、試験②では 10、30 mg/kg 体重/日投
5 与群で減少した。また、各側の精巣重量は、試験①でのみ 100、600、900 mg/kg
6 体重/日投与群で左側が、600、900 mg/kg 体重/日投与群で右側が減少した。その
7 ほか、試験①でのみ副腎重量の減少が 10 mg/kg 体重/日以上の上投与群で、肝重量
8 の増加が 300 mg/kg 体重/日以上の上投与群で認められた。(以上、いずれも $p < 0.05$)。
9 精巣の病理組織学的検査においては、300 mg/kg 体重/日以上の上投与群で精細管直
10 径の用量依存的な減少 ($p < 0.05$) が認められ、さらに、精細管上皮の発生遅延を
11 伴う未熟な精巣がライディッヒ細胞の過形成を伴って観察された。これらの所見
12 は 900 mg/kg 体重/日投与群で顕著であり、精巣切片の免疫組織化学的検査では、
13 900 mg/kg 体重/日投与群でセルトリ細胞の細胞質はビメンチン (細胞骨格マーカ
14 ー) が強陽性であった。

15 また、AGD 短縮、乳頭遺残の増加、生殖器系の臓器 (腹側前立腺、LABC) の
16 重量減少、外部生殖器の mild な形成不全それぞれについて、試験①と②の結果
17 を合わせると、いずれも 10 mg/kg 体重/日以上の上投与量でおおむね有意な変化が
18 見いだされるとし、著者らは、雄ラットの生殖発生に対して、これらの抗アンド
19 ロゲン作用が DEHP 10 mg/kg 体重/日の投与で生じることを示唆するとし、EU
20 の NOAEL 5 mg/kg 体重/日と一致すると結論している。なお、外部生殖器の
21 mild な形成不全は 3 mg/kg 体重/日投与群から増加しているが、この用量では他
22 の抗アンドロゲン作用に有意差がなく、さらに検証が必要であると考察している。
23 (Christiansen et al. 2010)

24 25 **②五世代生殖・発生毒性試験 (ラット) 小グループ検討番号 58◎※、67◎※**

26 Wolfe と Layton (2004) により、SD ラット (雌雄、各投与群 17 匹) に DEHP
27 (1.5 (対照群)、10、30、100、300、1,000、7,500、10,000 ppm) を混餌投与
28 し、連続交配による 3 世代繁殖試験が行われた。一世代につき 3 回の出産を行わ
29 せ、1 回目及び 2 回目の出産で得られた雄を次世代の交配に用いた。対照群の投
30 与量は、対照飼料の DEHP 含有量である 1.5 ppm に設定された。著者らにより、
31 摂餌量に基づく 1 日当たりの投与量は、 F_0 世代では 0.12、0.78、2.4、7.9、23、
32 77、592、775 mg/kg、 F_1 世代では 0.09、0.48、1.4、4.9、14、48、391、543 mg/kg
33 体重/日、 F_2 世代では 0.1、0.47、1.4、4.8、14、46、359 mg/kg 体重/日と算出
34 された。評価された指標は、体重、摂餌量、臨床症状、生殖能、AGD、産児の生
35 存率、性成熟、発情周期、精子の指標、肉眼的病理、臓器重量、特定の病理組織
36 であった。以下、生殖発生毒性所見を中心に結果を示す。

37 精巣毒性については、精巣の絶対及び相対重量の減少が 7,500 ppm 投与群 (F_1
38 ~ F_3) 及び 10,000 ppm 投与群 (F_0 、 F_1) でみられた。肉眼的観察では、精巣の
39 小型化又は欠損が 300 ppm 投与群 (F_1 の交配させなかった雄 3/45 例、 F_2 の交配
40 させなかった雄 1/21 例)、1,000 ppm 投与群 (F_2 の交配させなかった雄 3/25 例)、

1 7,500 ppm 投与群 (F₁の交配させなかった雄 10/30 例、交配させた雄 7/10 例、
2 F₂の交配させなかった雄 11/20 例、交配させた雄 8/10 例)、10,000 ppm 投与群
3 (F₀の交配させた雄 2/10 例、F₁の交配させなかった雄 21/21 例、交配させた雄
4 10/10 例) でみられた。病理組織検査では、精細管萎縮が 7,500 ppm 投与群 (F₁
5 の 10/10 例、F₂の 10/10 例)、10,000 ppm 投与群 (F₀の 6/10 例、F₁の 10/10 例)
6 でみられ、生殖細胞の消失、セルトリ細胞のみで構成される精細管、内腔への精
7 子放出不全も観察されたが、セルトリ細胞の空胞化は観察されなかった。100
8 ppm 投与群 (F₁の 1/10 例) 及び 300 ppm 投与群 (F₁の 1/10 例) でもわずかな
9 精細管萎縮が観察された。300 ppm 以上の投与群では雄性生殖付属器(精巣上体、
10 精囊、前立腺)の小型化及び重量減少、組織変化等も認められた。EU (EU RAR
11 2008) は、精巣毒性の NOAEL を F₁及び F₂における精巣の肉眼的病理所見(小
12 型精巣あるいは精巣無形成)及び F₁での精細管萎縮に基づき 100 ppm (F₀では
13 約 8 mg/kg 体重/日、F₁及び F₂では約 5 mg/kg 体重/日に相当)としている。こ
14 の際、100 ppm の F₁でみられた精細管の萎縮は、1 世代の 1 匹のみに観察され
15 たものであり、他の所見を伴わないことから除外している。

16 繁殖能に対する影響としては、精子の減少が 7,500 ppm 投与群 (F₁~F₃) 及
17 び 10,000 ppm 投与群 (F₀, F₁) で観察され、10,000 ppm 投与群の F₁では精子
18 細胞が確認できず、10,000 ppm 投与群では F₂が得られなかった。7,500ppm 投
19 与群の F₂では妊娠率が低下した。同腹仔数及び一腹当たりの雄児数が 7,500ppm
20 及び 10,000 ppm 投与群の F₁で減少した。10,000 ppm 投与群の F₁、7,500 ppm
21 投与群の F₂に低体重にみられた。なお、7,500 ppm 及び 10,000 ppm 投与群に
22 試みられた、非投与動物との Crossover mating において、投与雄の交配では
23 7,500 ppm 以上の投与群で一腹当たりの着床数減少及び受胎率低下がみられ、投
24 与雌の交配では 7,500 ppm 以上の投与群で雄児動物の AGD 短縮、10,000 ppm
25 投与群で雌雄の児動物に低体重がみられ、雌雄いずれに対する投与においても生
26 殖指標への影響が認められた。

27 その他の生殖系の発達に対する影響としては、AGD 短縮が 7,500 ppm 投与群
28 (F₁~F₂) 及び 10,000 ppm 投与群 (F₁) でみられ、性発達への影響(精巣下降、
29 包皮分離、膣開口の遅延)が 7,500 ppm 投与群 (F₁~F₃) 及び 10,000ppm 投与
30 群 (F₁) でみられ、残留乳頭が 7,500 ppm 投与群 (F₃) で認められた。EU (EU
31 RAR 2008) は、繁殖に対する毒性の NOAEL を、F₁~F₃の精子減少、F₂の妊娠
32 率低下、F₁の同腹児数減少に基づき 1,000 ppm (F₁, F₂ではそれぞれ 48, 46 mg/kg
33 体重/日に相当)としている。さらに、発生毒性の NOAEL については、精巣へ
34 の影響が F₀より F₁, F₂ではるかに強く、発生時の精巣毒性への感受性の高さが
35 示唆されることに基づき、100 ppm (F₀では約 8 mg/kg 体重/日、F₁及び F₂では
36 約 5 mg/kg 体重/日に相当)としている。

37 一般毒性については、最終体重の低下が 7,500 ppm 投与群 (F₁ 及び F₂の雄)、
38 10,000 ppm 投与群 (F₀ 及び F₁の雄雌) でみられた。肝臓については、絶対又は
39 相対肝重量の増加が 300 ppm 投与群 (F₀雌)、1,000 ppm 投与群 (F₀雌、F₁雄)、
40 7,500 ppm 投与群 (F₀雌雄、F₁雌雄、F₂雌)、10,000 ppm 投与群 (F₀雌雄、F₁

1 雌、F₂雌雄) でみられ、絶対及び相対肝重量の増加が 1,000 ppm 投与群 (F₁ 雄)、
2 7,500 ppm 投与群 (F₀雌雄、F₁雌雄)、10,000 ppm 投与群 (F₀雌雄、F₂雌雄)
3 でみられ、肝細胞肥大が 1,000 ppm 投与群 (F₁ 雄、F₂ 雌)、7,500 ppm 投与群 (F₀
4 ~F₂ の雌雄)、10,000 ppm 投与群 (F₀ 及び F₁ の雌雄) で認められた。腎臓につ
5 いては、相対腎重量の増加が 7,500 ppm 以上の投与群でみられ、絶対及び相対腎
6 重量の増加が 10,000 ppm 投与群の F₀ 雄でみられた。腎髄質において、尿細管の
7 拡張又は硬質沈着が 1,000 ppm 投与群 (F₁ 雌 1/10 例のみ)、7,500 ppm 投与群
8 (F₁ 及び F₂ の雌雄)、10,000 ppm 投与群 (F₁ 雌雄) で観察され、しばしば慢性
9 腎盂腎炎を併発していた。副腎については、副腎相対重量の増加が 10,000 ppm
10 投与群 (F₀ 及び F₁ の雄) でみられ、副腎皮質の空胞化が 7,500 ppm 投与群 (F₁
11 雄)、10,000 ppm 投与群 (F₀ 雄、F₁ 雌雄) で認められた。EU (EU RAR 2008)
12 は、成獣における生殖毒性に関連しない影響の NOAEL を、体重減少が 7.500 ppm
13 以上や肝臓、腎臓等の重量変化や組織学的な病理所見は、ほぼ 1000 ppm 以上に
14 みられることに基づき 300 ppm (F₀ では 23 mg/kg 体重/日、F₁ 及び F₂ では 14
15 mg/kg 体重/日に相当) としている。

16 著者らは、得られた試験成績より次のように結論している。(1) DEHP は食餌
17 中 7,500 ppm 及び 10,000 ppm において肝臓、腎臓及び副腎への毒性を伴った生
18 殖毒性物質である。(2) 1,000 ppm における肝細胞毒性を除き、1,000 ppm 以下
19 では一般毒性は認められなかった。(3) 300 ppm 及び/又は 1,000 ppm における
20 小型精巣及び小型前立腺の増加の可能性、雄性生殖器官の発達異常の発生頻度上
21 昇を除き、7,500 ppm より低い用量では生殖毒性は認められなかった。(Wolf and
22 Layton, 2003)

23 EU (EU RAR 2008) 及び EFSA (2005) では³¹、本試験における精巣毒性及
24 び発生毒性の NOAEL を 5 mg/kg 体重/日、繁殖毒性の NOAEL を 46 mg/kg 体
25 重/日と結論している **小グループ検討番号 58◎※**。

26 また Benson (2009) は、この試験における NOAEL を 3~5 mg/kg 体重/日と
27 し、さらに、F₁、F₂ の雄生殖器の異常発生頻度データを基に EPA により開発さ
28 れたベンチマークドースソフトウェア ver.1.4.1c (BMDS 1.4.1c) を用いた用量
29 反応関係の検討を行ったところ、最も適合したモデルは log-logistic モデルであり、
30 BMD₁₀ を 42 mg/kg 体重/日、BMDL₁₀ を 27 mg/kg 体重/日と算出している。

31
32 一方、Blystone ら (2010) は、DEHP を混餌投与した SD ラットの連続交配
33 による多世代繁殖毒性試験³²において観察された雄の生殖器系奇形について、
34 NOAEL 及び BMD を求めている。なお、正確な用量反応曲線を求めるために、
35 奇形を検出しやすいよう、多くの児動物が成体になるまで飼育されている。

36 SD ラット (各群雌雄 17 組) における DEHP (1.5 (対照群)、10、30、100、

³¹本評価書では、Wolfe と Layton の試験について、NTP より最終報告書を入手して用いている。
EU 及び EFSA では、 unaudited draft を Wolfe et al. (2003) として評価に採用した。

³² Wolfe and Layton, 2004 のデータを再解析したのものであると考えられるが、Blystone et al, 2010
にはこれに関する明確な記載がない。

300、1,000、7,500、10,000 ppm) の交配前 6 週間から交配期間 9 週間を通して混餌投与を行い、1 世代につき 3 回の出産を行わせ、投与を継続しながら同様の方法により F₃ 世代の誕生までが観察された。なお、飼料から DEHP が検出されたため、対照群は 1.5 ppm に設定された。摂餌量に基づく体重当たりの投与量は、P₀ が 0.12、0.78、2.4、7.9、23、77、592、775 mg/kg 体重/日であり、F₁ が 0.09、0.48、1.4、4.9、14、48、391、543 mg/kg 体重/日、F₂ が 0.1、0.47、1.4、4.8、14、46、359 mg/kg 体重/日であった。体重については、7,500 ppm 投与群の雄の F₁ 親動物と雌雄の F₂ 動物で減少し、10,000 ppm 投与群では P₀ 世代の雌の出産時、F₁ 世代の雌雄で全投与期間を通して減少し、摂餌量については、P₀ 世代では一貫した増減がみられず、7,500 ppm 以上の投与群の F₁ 雄と F₂ の雌雄で全投与期間を通しておおむね増加した。ただし、摂餌量及び体重データの詳細は不明であるとされている。また、出産ごとの妊娠率 (出産動物数/交配組数) は、P₀ 世代に有意差はみられなかったが、F₁ 世代の 10,000 ppm 投与群では産児が得られず、F₂ 世代では 7,500 ppm 投与群で低下がみられた。

F₃ を除く雄動物は性成熟し生殖器系が発育した後に剖検され、生殖器の奇形 (精巣、精巣上体、前立腺、精囊、外性器を含む生殖器系における何らかの奇形) が肉眼的に観察された。対照群では、F₂ の 1 例のみに精巣白膜の無形成が認められたが、これは Gray と Foster (2004) によって報告されたフタル酸エステル類の投与によって生じる奇形の特徴とは一致しなかった。10 ppm 投与群の F₁ で精囊奇形が 1 例、30 ppm 投与群の F₁ で前立腺奇形が 1 例観察された。300 ppm 及び 1,000 ppm 投与群でも F₁ 及び F₂ で雄生殖器の奇形が観察されたが有意差はなかった (腹単位 (以下、同じ) で対照群では F₁ は 0/14、F₂ は 0/10 に対し、300 ppm 投与群で F₁ は 4/17、F₂ は 1/8。1000 ppm 投与群で F₁ は 2/15、F₂ は 3/10) とされている。7,500 ppm 投与群では F₁ 及び F₂ における雄生殖器の奇形の頻度が上昇した (F₁ は 9/13、F₂ は 9/9、いずれも p<0.001)。10,000 ppm 投与群ではすべての F₁ 雄動物に生殖器の奇形が認められた (8/8、p<0.001)。さらに、F₁ 及び F₂ の結果を併せる (F₁+F₂) と、用量依存的に 300 ppm 以上の投与群で何らかの雄生殖器の奇形を持つ雄児動物が増加したとしており (対照群 0/24 に対し、300、1,000、7,500 ppm で 5/25、5/25、18/22、p<0.05)、著者らはこれに基づき、NOAEL を 4.8 mg/kg 体重/日、LOAEL を 14 mg/kg 体重/日と報告している。なお、F₁ の 10 ppm 及び 30 ppm 投与群で各 1 例に認められた生殖器の奇形については、F₁ のみであるため DEHP の投与による影響であるかどうかは疑わしいとしているが、特徴的な奇形であるため、投与との関連性を完全に否定することはできないと考察している。(Blystone et al. 2010 **小グループ検討番号 67◎※**)

また、何らかの雄生殖器奇形の発生頻度 (腹単位) について、F₁、F₂、及び F₁+F₂ ごとに EPA による BMD5 2.1.1 (Build 11-6-09) を用いて用量反応関係の検討を行ったところ、最も適合したモデルは Weibull model であり、BMD₅ をそれぞれ 257、233、198 ppm、BMDL₅ を 169、77、142 ppm と推算している。

(Blystone et al. 2010 **小グループ検討番号 67◎※**)

⑥65 週間生殖毒性試験 (サル) 小グループ検討番号 64〇

マーモセット (雌雄、各群 5~6 匹) に DEHP (0、100、500、2,500 mg/kg 体重/日) を離乳 (3 か月齢) から性成熟 (18 か月齢) にかけて 65 週間強制経口投与し、精巣、卵巣への影響が観察された。

雌雄ともに一般状態及び体重への影響は観察されなかった。雄では全投与群の臓器重量に有意差はみられず、生殖腺及び生殖付属器における組織学的変化 (電顕による精巣の観察も含む) も認められなかった。精巣のライディッヒ細胞の 3 β -HSD 強度、精子数、及び血清テストステロン濃度に、投与に関連した影響は認められなかったとされている。雌では 500 mg/kg 体重/日以上投与群で卵巣及び子宮重量が増加し (p<0.05)、大きな卵巣を持つ個体 (500、2,500 mg/kg 体重/日投与群のそれぞれ 3、2 匹) では成熟個体にみられるような大型の黄体が観察された。500 mg/kg 体重/日投与群では血清 E2 の有意な増加が認められた。著者らは、卵巣重量増加については、卵巣及び子宮に組織異常がみられないこと、子宮/卵巣重量比に変化がないこと等から発情期における正常な変化を反映したものと示唆されるとし、大型の黄体出現から疑われる雌での性成熟促進作用については完全に排除することはできないが、他の研究では否定的な結果であることに言及している (Tomonari et al. 2006)。

また、Kurata ら (1998 **小グループ検討番号 7 Δ**)³³は、マーモセット (雌雄、群 4 匹) における DEHP (0、100、500、2,500 mg/kg 体重/日) の 13 週間強制経口投与試験を行い、2,500 mg/kg 体重/日投与群の雄では体重増加抑制が認められたが、精巣、卵巣等の臓器に重量に有意差や組織所見は認められず、精巣の亜鉛含量、血中テストステロン、E2 及びコレシストキニンの濃度にも有意差は認められなかったと報告している。

⑦その他 (ラット、ブタ) 小グループ検討番号、29 Δ 、41 Δ 、43 Δ 、44 Δ 、51 Δ 、53-55 Δ 、59-62 Δ

LEラット (雌、各群12匹) におけるDEHP (0、32.5、325 μ g/L ; 0、 3.0~3.5、30~35 mg/kg体重/日) の妊娠1日~分娩後21日の飲水投与試験 (飲水量不明) では、雄児動物の生後56日までの経時的な観察において、両投与群で腎絶対重量、精巣の絶対及び相対重量が減少し、肝相対重量が増加した。また、精巣の組織所見において精細管上皮の崩壊等の異常が認められたが、著者らは精巣への影響は不可逆なように思われるとしている。この他、325 μ g/L投与群の21日齢の雌児動物において、ビーム歩行試験で歩行に要する時間の有意な延長がみられたと報告されている (Arcadi et al. 1998 **小グループ検討番号43 Δ**)。EUはLOAELを約3.5 mg/kg体重/日としている (EU RAR 2008)。

Wistar ラット (雌、各投与群 5 匹) の妊娠 16 日~分娩後 14 日における DEHP (0、1% (w/w)) の混餌投与試験では、投与群の児動物において、肺胞中隔が減少して肺胞が拡張すると同時に肺胞数が減少し、末梢の肺実質ではガス交換表

³³ (2) ⑤その他 (サル) と同じ試験

1 面積が顕著に減少した。また、上皮細胞、間葉細胞の増殖率が上昇したことが報
2 告されている (Rosicarelli and Stefanini, 2009 **小グループ検討番号 51△**)。

3 そのほか、去勢 SD ラット (雄、各投与群 6 匹、6 週齢に去勢後 1 週間) に対
4 する、テストステロン (プロピオン酸塩、0.4 mg/kg 体重/日) の皮下投与を並行
5 した、DEHP (0、20、100、500 mg/kg 体重/日) の強制経口投与による 10 日間
6 ハーシュバーガー試験では、テストステロン投与のみの対照群に比べ、全投与群
7 で用量依存的な腹側前立腺の重量減少、100 mg/kg 体重/日以上投与群で精囊腺
8 (凝固腺を含む) 重量の減少、500 mg/kg 体重/日投与群で LABC の重量減少及
9 び肝重量の増加が認められた。また、100 mg/kg 体重/日以上投与群では血中の
10 LH 濃度が増加した (いずれも $p < 0.05$)。なお、MEHP (0、10、50、250 mg/kg
11 体重/日) による同様なハーシュバーガー試験では、250 mg/kg 体重/日投与群で
12 腎及び腹側前立腺の重量の減少、50 mg/kg 体重/日以上投与群で精囊及び LABC
13 の重量の減少、10 mg/kg 体重/日以上投与群では血中テストステロン濃度の低下
14 がみられた (いずれも $p < 0.05$) (Lee and Koo, 2007 **小グループ検討番号 29△**)。

15
16 ブタ (雄、各群 20 匹) における DEHP (0、300 mg/kg 体重) の 3 週齢～7 週
17 齢の間 (週 3 回) の強制経口投与試験では、7 週齢の投与群 3/7 匹に尿道球腺の
18 早期成熟が認められたが、投与群の精巣の精細管上皮の病理組織学的変化は見ら
19 れず、セルトリ細胞数、精巣でのライディッヒ細胞の占める割合、生殖細胞生存
20 率等も有意差は認められなかった (Ljungvall et al. 2008 **小グループ検討番号 59**
21 **△**)。なお、Ljungvall らは 2006 年に、同じ試験において思春期後に合成性腺刺
22 激ホルモン放出ホルモン刺激性血中 LH 濃度が暴露群で一時的に低下した
23 ($p < 0.05$) が、血中テストステロン濃度には有意差はなく、性行動に変化はみら
24 れなかったことを報告している (Ljungvall et al. 2006 **小グループ検討番号 60△**)。

25 また、Spjuth らの研究グループが同様の方法で強制経口投与試験を行った雄ブ
26 タの精子 (spermatozoa) を 8～9 か月齢の期間 (Spjuth et al. 2006a **小グループ**
27 **検討番号 61△**) 及び 6～9 か月齢の期間 (Spjuth et al. 2006b **小グループ検討**
28 **番号 62△**) で採取して影響を調べているが、精子産生及び精子の質には DEHP
29 投与による明らかな有害影響は認められなかったと報告している。

30
31 フタル酸エステル類の複合作用に関して、妊娠 14～18 日のラットに DEHP
32 とフタル酸ジブチル (DBP) を併せて経口投与した雄胎児に尿道下裂、精巣上体
33 や精巣導帯の形成不全等の累積効果がみられたとの報告 (Rider et al. 2009、
34 Howdeshell et al. 2007) や、妊娠 8～18 日のラットに DEHP に加えてフタル酸
35 ベンジルブチルや DBP 等を複合的に経口投与した場合、雄胎児のステロイド産
36 生が累積的、用量相加的に阻害され、胎児死亡率が増加したとの報告
37 (Howdeshell et al. 2008) 等がある。Sharpe (Sharpe, 2008) のレビューでは、
38 ラットの雄胎児が臨界期にフタル酸エステル類に複合暴露されると、各物質の濃
39 度が低い場合でも相加作用によりテストステロン産生抑制とそれに起因する雄
40 性生殖器異常が生じる可能性があることが示唆されている。

1 2 3 <参考：生殖毒性の作用機序>

4 ATSDR は、これまでに得られている試験結果から、DEHP はアンドロゲン受
5 容体のアンタゴニストではないが、性分化の臨界期に当たる出生前後に暴露され
6 るとテストステロンのレベルを下げ、抗アンドロゲンとして作用し、雄の生殖シ
7 ステムに長期的な変調を来たす可能性が示唆されているとしている (ATSDR
8 2002)。

9 精巣障害のメカニズムについて、EU (EU RAR 2008) では仮説の一つとして
10 亜鉛依存的な酵素活性を挙げている。また EU (EU RAR 2008) は他の精巣毒性
11 メカニズムとしてホルモン状態、代謝相互作用、FSH 依存的な経路等も挙げてい
12 るが、例えば Ryu ら (Ryu et al. 2007) が DEHP (250~750 mg/kg) を 28 日
13 間強制経口投与された雄ラット精巣におけるアポトーシス関連遺伝子の発現
14 (mRNA、タンパク質) 誘導を指摘しているように、その他にも様々な要因、経
15 路が関与しているのではないかと推測される (EU RAR 2008)。

16 なお、近年、DEHP 等のフタル酸エステル類は正常な内分泌機能をかく乱する
17 可能性があるという仮説が提唱されている (EU RAR 2008) が、環境中と同程度
18 のレベルの DEHP によりヒトの内分泌がかく乱されたという証拠はこれまで得
19 られておらず (ATSDR 2002)、DEHP のエストロゲン活性は一般的に、内因性
20 E2 に比べて無視し得るレベルであることが、*in vitro*、*in vivo* の試験結果から示唆
21 されている (ATSDR 2002)。

22 (7) 遺伝毒性

23 DEHP の *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験結果をまとめたものを表 III-3 及び表
24 III-4 に示す。

25 26 ① *in vitro* 試験

27 細菌を用いた *in vitro* の変異原性試験は陰性であり、*in vitro* 哺乳類細胞系での
28 DNA 鎖切断、姉妹染色分体交換、染色体異常、小核あるいは多核を調べる試験
29 で遺伝毒性を示す証拠は得られていない。一方、真核生物を用いた *in vitro* 試験で
30 異数性が、哺乳類細胞を用いた *in vitro* 試験で細胞形質転換がみられている。

1
2
3
4
5

表 III-3 DEHP *in vitro* 遺伝毒性試験結果

試験	対象	結果		著者
		代謝活性化 なし	代謝活性化 あり	
原核生物				
復帰突然変異	<i>Salmonella typhimurium</i>	—	—	Astill et al. 1986 Barber et al. 1987 Tennant et al. 1987
	<i>S. typhimurium</i> TA97、 TA98、TA100、TA102、 TA1535、TA1537、 TA1538	—	—	Agarwal et al. 1985a Baker and Bonin 1985 CMA 1982d DiVincenzo et al. 1985 Jung et al. 1992 Kirby et al. 1983 Matsushima et al. 1985 Rexroat & Probst 1985 Sato et al. 1994 Schmezer et al. 1988 Seed 1982 Warren et al. 1982 Yoshikawa et al. 1983 Zeiger et al. 1982, 1985a、 1985b
	<i>S. typhimurium</i> TA98、 TA100、	+	—	Kozumbo et al. 1982
	<i>S. typhimurium</i> TA100、		(+)	Tomita et al. 1982b
	<i>Escherichia coli</i> WP2UVRA	—	—	Yoshikawa et al. 1983
	<i>E. coli</i> WP2UVRA ⁺	—	—	Yoshikawa et al. 1983
	<i>E. coli</i> PQ37	—	—	Sato et al. 1994
	突然変異	<i>S. typhimurium</i> TM677	—	
DNA 損傷	<i>Bacillus subtilis</i> H17 (rec ⁺)	—	—	Tomita et al. 1982b
	<i>Bacillus subtilis</i> M45 (rec ⁻)	—	—	Tomita et al. 1982b
真核生物				
遺伝子突然変異	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> XV185-14C、D7、 RM52、D6、D5、D6-1	—	—	Parry et al. 1985
	<i>S. cerevisiae</i> PV-1、PV-2、PV-3	—		Inge-Vechtomov et al. 1985

	<i>S. cerevisiae</i> D7	-		Arni 1985
	<i>S. cerevisiae</i> XV185-14C、RM52	+*1		Mehtha and van Borstel 1985
	<i>Schizosaccharomyces pombe</i> P1	-	-	Parry et al. 1985
	<i>Schizosaccharomyces pombe</i> P1	+*2		Loprieno et al. 1985
遺伝子変換	<i>S. cerevisiae</i> JD1、D7-144、D7	-	-	Parry et al. 1985
有糸分裂異数性	<i>S. cerevisiae</i> D61M、D6	+	+	Parry et al. 1985
体細胞乗換え (mitotic segregation)	<i>S. cerevisiae</i> D61M、D6	-	-	Parry et al. 1985
	<i>Aspergillus niger</i> (P1)	-	NS	Parry et al. 1985
哺乳類細胞				
変異原性	マウスリンパ腫細胞	-	-	Kirby et al. 1983 Tennant et al. 1987
	マウスリンパ腫細胞 (L51784Y)	-	-	Astill et al. 1986
	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK ^{+/+})	inconclusive	-	Amacher & Turner 1985
	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)	-		Garner & Campbell 1985
		NA	(+)	Ashby et al. 1985
	マウス胚細胞 (Balb/c-3T3)	-		Matthews et al. 1985
	CHO 細胞 (CHO-K1-BH4)	-		CMA 1985
ヒトリンパ芽球 (TK6、AHH-1)	-		Crespi et al. 1985	
マウスリンフ ォーマ試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK ^{+/+} 、 L5178Y clone 372 ^{+/+})	-		Styles et al. 1985
	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK ^{+/+})	-		Nuodex 1981d Kirby et al. 1983 Myhr et al. 1985
		-	+	Oberly et al. 1985
DNA 損傷	ラット肝細胞	NA	-	Schmezer et al. 1988
		-		Bradley 1985
	ハムスター肝細胞	NA	-	Schmezer et al. 1988
	CHO 細胞	-		Douglas et al.1985、1986
	SHE 細胞	±*3		Hatch and Anderson (1985)
	HeLa細胞	+*4	-	Park & Choi 2007
DNA 修復	マウス肝細胞	NA	-	Smith-Oliver & Butterworth 1987

	ラット肝細胞	NA	—	Astill et al. 1986 Butterworth 1984 Hodgson et al. 1982 Kornbrust et al. 1984 Probst and Hill 1985
	V79細胞	NA	—	Kornbrust et al. 1984
	ヒト肝細胞	NA	—	Butterworth et al. 1984
不定期 DNA 合成	ラット肝細胞	NA	—	Probst and Hill 1985 Butterworth et al. 1984、1989 Kornbrust et al. 1984 Williams et al. 1985 Nuodex 1981e
	マウス肝細胞	NA	—	Smith-Oliver & Butterworth 1987
	ヒト肝細胞	NA	—	Butterworth et al. 1984、1989
選択的 DNA 増幅	CH SV40-変換肝細胞	NA	—	Schmezer et al. 1988
DNA 結合	ラット肝細胞	NA	—	Gupta et al. 1985
姉妹染色分体交換	ラット肝細胞 (RL4)	NA	—	Priston & Dean 1985
	CHO細胞	NA	—	Abe & Sasaki 1977 Phillips et al. 1982 Tennant et al. 1987
			—	Douglas et al. 1985、1986
	ヒト末梢リンパ球		—	Obe et al. 1985
染色体異常	ラット肝細胞 (RL4) (倍数性)	NA	—	Priston & Dean 1985 Shell 1983
	CHO細胞	NA	—	Tennant et al. 1987 Phillips et al. 1982
			—	Gulati et al. 1985、1989
	チャイニーズハムスター肝 (CH1-L) 細胞	+	NS	Parry et al. 1984 Parry 1985
	チャイニーズハムスター肺線維芽 (CHL) 細胞		—	Ishidate & Sofuni 1985
	SHE細胞	—	+	Tsutsui et al. 1993
	ヒト肝細胞	NA	—	Turner et al. 1974
	ヒト白血球	NA	—	Stenchever et al. 1976
ヒト胎児肺細胞 (異数性)	NA	—	Stenchever et al. 1976	
小核試験	CHO細胞		—	Douglas et al. 1985、1986

1 EU RAR (2008)、ATSDR (2002) を基に作成。

2 NS; 詳細不明 (not specified)、NA; 哺乳類細胞培養には適用できない (not applicable to mammalian cell cultures)

3

- 1 *1; 著者らの判定。EU RAR (2008) には用量-反応関係がないため”equivocal”との記載あり。
 2 *2; 連続する3用量群で突然変異の頻度が3倍に増加したが、2回目の試験では認められなかったため、EU
 3 RAR (2008) には”equivocal”と記載されている。
 4 *3; 最初の試験では陰性、2回目の試験では2高用量群で陽性であることから、EU RAR (2008) に
 5 は”equivocal”と記載されている。
 6 *4; IC₅₀以上の濃度では陽性だがそれ以下の濃度では陰性。

8 **② *in vivo* 試験**

9 ラット肝臓においてDNAとの結合が1試験でみられたが、別の試験ではみら
 10 れず、小核試験は陰性であった。DEHP暴露直後、細胞分裂増加に伴いDNA合
 11 成が増加し、四倍体核の増加がみられた。マウス優性致死試験の一部が陽性であ
 12 った。

13
 14 **表 III-4 DEHP *in vivo* 遺伝毒性試験結果**

試験	対象	試験結果	著者名、発行年
小核	マウス骨髄	—	Astill et al. 1986 Putman et al. 1983
	マウス末梢血	—	Douglas et al. 1986
	ラット骨髄	—	Putman et al. 1983
	ラット肝	—	Suzuki et al. 2005
	ラット末梢血	—	Suzuki et al. 2005
染色体異常 (分裂指数)	ラット骨髄	—	Putman et al. 1983
染色体異常	ハムスター胚細胞	+	Tomita et al. 1982b
	ヒト白血球	—*1	Thiess & Fleig 1978
DNA 結合	ラット肝	+	Albro et al. 1982a
		—	Gupta et al. 1985 Lutz 1986 Von Däniken et al. 1984
DNA 修復	マウス肝	—	Smith-Oliver & Butterworth 1987
	ラット肝	—	Butterworth et al. 1984 Cattley et al. 1988 Kornbrust et al. 1984
		+	Hayashi et al. 1998
DNA 損傷	ヒト白血球	+	Anderson et al. 1999
DNA 損傷 (塩基修飾)	ラット肝	—	Cattley & Glover 1993
		+	Takagi et al. 1990
DNA 切断	ラット肝	—	Butterworth et al. 1984 Elliott & Elcombe 1985 Tamura et al. 1991 Pogribny et al. 2008
DNA 合成 (四倍体核)	ラット肝	+	Ahmed et al. 1989
変異原性	guanine phosphoribosyltransferase (gpt) delta ラット肝	—	Kanki et al. 2005

	<i>lacZ</i> 遺伝子改変マウス肝	+	Boerrigter 2004
	<i>lacZ</i> 遺伝子改変マウス腎	-	Boerrigter 2004
	<i>lacZ</i> 遺伝子改変マウス脾臓	-	Boerrigter 2004
優性致死	マウス	-	Rushbrook et al. 1982 Hamano et al. 1979 Nuodex 1981b
		+	Autian 1982 Singh et al. 1974
伴性劣性致死	ショウジョウバエ	-	Yoon et al. 1985 Zimmering et al. 1989

1 EU RAR (2008)、ATSDR (2002) を基に作成。

2 *1; EU RAR (2008) に、調査数 (10 名) が少なく暴露レベルが低い (0.0006~0.01 ppm) ためヒトの
3 遺伝毒性の評価に用いるには不適と考えられると記載されている。

4
5 DEHP の遺伝毒性について、WHO は、様々な *in vitro*、*in vivo* 試験において、染
6 色体異数性及び細胞形質転換 (本節 (3) 〈参考〉参照) の誘発を除き、DEHP が
7 遺伝毒性を示すという証拠は得られず、また、MEHP、2-EH については、*in vitro*
8 において MEHP による染色体異常が報告されたが *in vivo* では誘発されないと報告
9 している (WHO 2003)。

10 EU は、DEHP 又はその主要代謝物、MEHP 及び 2-EH は細胞形質転換、細胞の
11 増殖及び異数性を誘発したが、これらの試験系は発がんプロモーターやペルオキシ
12 ソーム増殖因子のような非遺伝毒性物質に対しても敏感に反応すること (本節 (3)
13 〈参考〉参照)、また陽性、陰性の結果全体を総合してみると、DEHP 及びその主
14 要代謝物は変異原ではないと考えられるとしている (EU RAR 2008)。

15 ATSDR も同様に、短期遺伝毒性試験結果の大部分は陰性あるいは擬陽性であり、
16 これらの証拠の重み付け等から、DEHP は核 DNA の傷害を誘発せず、変異原や発
17 がんイニシエーターというよりむしろ、げっ歯類の肝臓の細胞分裂促進因子や発がん
18 プロモーターであり、エピジェネティックな毒性物質として捉えるのが適切であ
19 るとしている (ATSDR 2002)。

20

21 3. ヒトにおける影響

22 (1) 急性影響

23 経口摂取によるヒトへの急性影響については、DEHP を 5 g あるいは 10 g 嚥
24 下した男性 2 名のうち、10 g を摂取した男性に軽度の腹痛と下痢が認められたが、
25 5 g を摂取した男性では症状は認められなかったことが報告されている (Shaffer
26 et al. 1945)。

27

28 (2) 亜急性及び慢性影響

29 ①職業暴露

30 単独の暴露経路による亜急性及び慢性影響のうち、経口暴露のみによる健康影
31 響についての知見は得られなかったが、吸入の影響について職業暴露における影

1 響に関する報告がなされている。

2 EU は、DEHP を含むフタル酸エステル類に吸入暴露された労働者での神経症
3 状を報告した疫学調査として、Milkov et al. 1973、Gilioli et al. 1978、Nielsen et
4 al. 1985 を挙げているが、これらは適切な対照群が設定されておらず、被験者数
5 が少なく、DEHP 以外の物質に混合暴露されている等の限界があるため、DEHP
6 の神経毒性を評価するには不相当としている (EU-RAR 2008)。

7 EU は Thiess ら (1978a) の報告について、ドイツの DEHP 製造工場 (バッ
8 クグラウンド濃度 0.001~0.004 ppm、化学反応炉周辺では 0.01 ppm まで上昇)
9 で平均 12 年間 (4 か月~35 年間) 吸入暴露された労働者 101 名 (男性 97 名、
10 女性 4 名) を対象とした調査において、定期血液検査での異常や何らかの病態の
11 増加はみられず、暴露男性の子ども 58 名にも異常は観察されなかったことを参
12 照している (EU RAR 2008)。しかし、EU はこの試験は暴露濃度が低く、また
13 対照群を設定していないため、評価に用いるには不適切としている (EU RAR
14 2008)。また、EU は Thiess ら (1978b) がさらに、同工場において 3 か月~24
15 年間 DEHP に暴露された (濃度不明) 労働者 221 名を平均 11.5 年追跡した死亡
16 率調査も行い、8 例が死亡し (ドイツの死亡期待値は 17.0)、そのうち膀胱癌及
17 び膀胱乳頭腫が各 1 例認められたとの報告を参照している (EU-RAR 2008)。
18 しかし、EU はこの調査についてもコホートのサイズが小さく追跡期間が短いこ
19 と、暴露濃度が低いことから、評価に用いるには不適切としており (EU RAR
20 2008)、EPA/IRIS (EPA 1997) は発がん性の観点から同様の見解である。

21 スウェーデンにおける精巣癌症例 148 名及び対照群 315 名からなる症例対照研
22 究において、各種プラスチックへの職業暴露歴が自己申告された症例群 21 名及
23 び対照群 26 名について、PVC 暴露群 (症例群 7 名、対照群 2 名) に精巣癌のリ
24 スク増加 (オッズ比 (OR)、6.6、95%CI: 1.4-32) が観察され、著者らはこの
25 リスク増加と可塑剤である DEHP 等のフタル酸エステル類への暴露が関連する
26 可能性について触れている (Hadell et al. 1997)。

27 また、中国における横断調査では、DEHP、DBP を可塑剤とする PVC 製フロ
28 ーリング製造工場の男性労働者 74 名 (暴露群) は建設会社の男性労働者 63 名 (対
29 照群) に比べ、尿中の MEHP 濃度が高く (565.7 対 5.7 $\mu\text{g/g creatinine}$ 、 $p<0.001$)、
30 血清遊離テストステロン (FT) 濃度が低かった (8.4 対 9.7 $\mu\text{g/g creatinine}$ 、
31 $p<0.05$)。なお、フタル酸モノ-n-ブチル (MBP) についても MEHP と同様の結
32 果が報告されている (Pan et al. 2006)。

33
34 DEHP の暴露指標として、尿や血液等の生体試料中の DEHP や代謝物の濃度を
35 測定した研究が多数報告され、以下に示すような生殖発生や神経発達等に関する
36 様々なエンドポイントとの関連性が調べられている。ただし、生体試料からは多
37 くの種類の代謝物が検出されているが、DEHP の正確な暴露量推定は難しく、暴
38 露量に基づく詳細な用量反応関係の検討には至っていない。

39 ②男性の生殖発生に対する影響

1 不妊症の疑いで病院を受診した男性を対象に、DEHP 代謝物と精子及び血中ホル
2 ルモン濃度との関係に関する調査が行われている。米国では複数の疫学調査が行
3 われており、いずれも 400 名前後を対象としており、各種の交絡因子を調整した
4 分析であった。尿中の DEHP 代謝物 (MEHP、代謝物VI及びIX) 濃度と精子の
5 濃度、運動性、形態との間には有意な関係はみられなかったことが報告されてい
6 る (Hauser et al. 2006)。一方、代謝物VIによる交絡の影響を調整した解析で
7 は、尿中 MEHP 濃度の 1 四分位範囲の増加に対して、精子の DNA 損傷の有意な
8 増加 (Comet extent (CE) の増加は 17.3% (95%CI=8.7~25.7%)、tail distributed moment
9 (TDM) の増加は 14.3% (95%CI=6.8~21.7%)、さらに Tail% の増加は 17.5%
10 (95%CI=3.5~31.5%)) が報告された (Hauser et al. 2007)。また、多重回帰モ
11 デルを用いた交絡因子の調整後、尿中 MEHP 濃度の 1 四分位範囲の増加に対して、
12 テストステロンは 3.7% (95%CI=-6.8~-0.5%) の有意な減少を、さらに E2 も 6.8%
13 (95%CI=-11.2~-2.4%) の有意な減少を示した (Meeker et al. 2009)。また、尿
14 中 MEHP の濃度と血中の遊離チロキシン (T₄) 又は総トリヨードチロニン (T₃)
15 濃度との間にも、次のような負の相関がみられた。尿中 MEHP 濃度を、五分位数
16 を用いてカテゴリー分けした場合、両者の間に直線的な関係はみられなかったも
17 のの、第 4 五分位でプラトーとなり、第 1 五分位 (最も低い) と比較して、T₄ は
18 0.11 ng/dL (95%CI=-0.18~-0.03%) の減少を、T₃ は 0.05 ng/dL (95%CI=-0.10~0.01%)
19 の減少を示した。MEHP と T₄ の有意な関係は交絡を調整した後も確認された
20 (Meeker et al. 2007)。

21 また、インドで行われた調査では、地方及び都市部の健康な男性 (21~40 歳)
22 から精液を採取し、パートナーの妊娠状況や受胎障害の診断に基づいて分類した
23 受胎可能群 (100 名) と不妊群 (200 名) を比較したところ、精液中の DEHP 濃
24 度はそれぞれ受胎可能群 (地方 0.13±0.02 µg/mL、都市部 0.19±0.07 µg/mL) より
25 不妊群 (地方 0.33±0.08 µg/mL、都市部 0.77±1.20 µg/mL) で高く (p<0.05)、
26 精液中の DEHP 濃度は精子の濃度及び運動性とは負の相関、異常精子、精子の脂
27 質過酸化、ミトコンドリア脱分極、DNA 断片化、及び活性酸素とは正の相関がみ
28 られたこと (p<0.05、相関係数 r の絶対値は 0.18~0.25) が報告されている (参照
29 146 : Pant et al. 2008)。

30 母親の暴露と出生児の生殖発生との関係について、Swan らは米国の生後 2~
31 36 か月の男児 85 名を対象に、母親から妊娠中期に採取した尿中のフタル酸エス
32 テル類のモノエステル代謝物 9 種の濃度と男児の AGI (AGD を体重で除した指
33 標) の相関関係を回帰分析した結果、DEHP 代謝物では有意でなかったが、MBP
34 等について有意な負の相関がみられたことを 2005 年に報告した (Swan et al.
35 2005)。続いて 2008 年には、対象者数を 106 名に拡大し、AGD を年齢と体重
36 のパーセンタイルで調整する混合モデルを用いた回帰分析を行うことで、DEHP
37 代謝物 3 種 (MEHP、代謝物VI及びIX) と AGD との間に負の相関 (各代謝物濃
38 度の対数値に対する係数は -3.503、-4.977、-5.126、各係数の p 値は 0.017、0.002、
39 0.001、各代謝物濃度が 25 パーセンタイル値から 75 パーセンタイル値に増加す
40 るときに推定される AGD の変化は -4.4%、-3.9%、-4.5%)、MEHP と陰茎幅と

1 の間に負の相関 (代謝物濃度の対数値に対する係数-0.782、 $p=0.005$) が認めら
2 れ、さらに MEHP と精巣下降との間に負の相関 (代謝物濃度の対数値に対する
3 係数-1.258、 $p=0.048$)があったことを報告している (Swan et al. 2005、同 2008)。

4 その他、ヒト組織を用いた実験では、性分化期のヒト胎児精巣原基を用いた器
5 官培養系において、MEHP は、 10^{-4} mol/L 共存下の培養でカスパーゼ 3 陽性の生
6 殖細胞数の増加 ($p<0.05$) が認められ、生殖系列の細胞のアポトーシスを増加さ
7 せたとの報告がある (Lambrot et al. 2009)。

8 9 ③女性の生殖発生に対する影響

10 DEHP 代謝物と妊娠期間との関係について調査が行われている。米国のコホー
11 ト調査において、正常に妊娠した 283 名の妊婦を対象に、出産の平均 12.2 週間
12 前に採取した尿中の DEHP 代謝物濃度と妊娠期間との関連を調べたところ、
13 DEHP 代謝物濃度の増加と妊娠期間の延長に相関が示され (尿中 MEHP 濃度が
14 75 パーセントイル値 (8.2 ng/mL) の女性は 25 パーセントイル値 (1.1 ng/mL)
15 の女性に比べて平均 2.3 日 (95%CI : 1.4~3.3) 長い)、尿中の MEHP 及び代
16 謝物 VI 濃度の対数単位分の増加は、帝王切開のオッズ増加 (MEHP : OR=1.3、
17 95%CI : 1.0~1.6、代謝物 VI : OR=1.5、95%CI : 1.1~1.9)、41 週以降の出産
18 のオッズ増加 (MEHP : OR=2.0、95%CI : 1.1~3.5、代謝物 VI : OR=2.2、95%
19 CI : 1.3~4.0)、早産のオッズ減少 (MEHP : OR=0.5、95%CI : 0.3~0.9、代
20 謝物 VI : OR=0.4、95%CI : 0.2~0.9) と関連することが報告された (Adibi et al.
21 2009)。また、メキシコの症例対照研究では、早産 (37 週未満での分娩) 群 (30
22 名) は妊娠後期の尿中 DEHP 代謝物 4 種 (MEHP、代謝物 VI、IX、V) の幾何
23 平均濃度 (補正前) では満期産群 (30 名) より高かったものの、比重又はクレア
24 チニン補正後に有意差はないことも報告されている (Meeker et al. 2009)。な
25 お、イタリアの調査において、臍帯血の 77.4% (65/85 検体) に DEHP (平均
26 1.19 ± 1.15 $\mu\text{g/mL}$ 、95%CI : 0.93~1.44) 又は MEHP (平均 0.52 ± 0.61 $\mu\text{g/mL}$ 、
27 95%CI : 0.39~0.66) が検出され、MEHP が検出された新生児群は不検出群よ
28 り在胎期間が短く (平均日数 38.16 ± 2.34 対 39.35 ± 1.35 、 $p=0.033$)、ロジスティ
29 ック回帰分析により臍帯血中に MEHP が検出されないことと在胎期間との間に
30 正の関連があった (OR=1.50、95%CI : 1.013~2.21) とする報告がある (Latini
31 et al. 2003b)。

32 また、妊娠後期の尿中の DEHP 代謝物が高濃度の群では胎盤の栄養膜分化マ
33 ーカーの mRNA が低発現 (DEHP 代謝物の回帰係数は-0.19 ($p=0.03$)) であるこ
34 とが報告され、著者らは胎児への影響を示唆している。(Adibi et al. 2010)。

35 その他、エストロゲン依存性疾患等との関係について調べられている。インド
36 で行われた症例対照研究では、子宮内膜症があり不妊の女性 49 名 (症例群、平
37 均 26.2 ± 4.2 歳) とその他の婦人科疾患があり不妊の女性 38 名 (対照群 I、平
38 均 27.4 ± 4.7 歳) 及び婦人科疾患がなく妊娠可能な女性 21 名 (対照群 II、平
39 均 27.1 ± 3.4 歳) における血中フタル酸エステル類の濃度を調査したところ、血中 DEHP
40 濃度は症例群 (平均 2.44 ± 2.17 $\mu\text{g/mL}$) において、対照群 I (平均 0.50 ± 0.80

1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $p<0.0001$) 及び対照群 II (平均 $0.45\pm 0.68 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $p=0.0001$) より高
2 く、血中 DEHP 濃度と子宮内膜症の重症度との間に正の相関関係 ($r=0.44$ 、
3 $p<0.0014$) がみられたことが報告されている (Reddy et al. 2006)。イタリアで
4 行われた症例対照研究では、子宮内膜症の女性 35 名 (中央値 36.8 ± 6.7 歳、22
5 ~ 45 歳) と対照群の女性 24 名 (中央値 37.8 ± 5.1 歳、18 ~ 48 歳) の血漿中の
6 DEHP 又は MEHP 濃度を比較したところ、子宮内膜症群は DEHP の濃度が高か
7 った (中央値 $0.57 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、四分位範囲 $0.06\sim 1.23 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、範囲 $0\sim 3.24 \mu\text{g}/\text{mL}$
8 対 中央値 $0.18 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、四分位範囲 $0\sim 0.44 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、範囲 $0\sim 1.03 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、
9 $p=0.0047$) との報告がある (Cobellis et al. 2003)。一方、子宮筋腫のため外科
10 的閉経手術を受けた白人女性 15 名 (中央値 $0 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、四分位範囲 $0\sim 0 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、
11 範囲 $0\sim 0.57 \mu\text{g}/\text{mL}$) は健康な白人女性 20 名 (中央値 $0.42 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、四分位範囲
12 $0\sim 0.51 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、範囲 $0\sim 1.20 \mu\text{g}/\text{mL}$) と比べて血清中 MEHP の濃度は低く
13 ($p=0.0034$)、同様に、血清中の DEHP の濃度に関しても、子宮筋腫のため外
14 科的閉経手術を受けた女性 (平均値 $0.27 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、範囲 $0.14\sim 0.59 \mu\text{g}/\text{mL}$) の方
15 が健康な女性 (平均値 $0.30 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、範囲 $0\sim 0.63 \mu\text{g}/\text{mL}$) と比べて有意に低か
16 った ($p=0.0029$) との報告もある (Luisi et al. 2006)。さらに、1999-2004 年に
17 実施された米国国民健康栄養調査 (NHANES) の 20 ~ 54 歳の女性 1,227 名のう
18 ち、子宮内膜症 (87 名、7%) 及び子宮筋腫 (151 名、12%) の自己申告による
19 病歴がある女性について、尿中の MEHP 等のフタル酸エステル代謝物との関連
20 について調べた横断的研究では、MEHP は負の関連 (尿中濃度四分位値の下位 3
21 群に対する上位 1 群の $\text{OR}=0.44$ 、95%CI : $0.19\sim 1.02$) がみられたがいずれも有
22 意ではない (Weuve et al. 2010)。

23 また、性成熟の早発との関連についても調べられている。プエルトリコの症例
24 対照研究では、6 か月 ~ 8 歳 (平均 31 か月、中央値 20 か月) の早発乳房症 (セ
25 ラーチェ) の女兒 41 名と 6 ~ 10 歳 (平均 70 か月、中央値 46 か月) の対照群 35
26 名の血液を調べたところ、症例群から DEHP (25/41) 及び MEHP (5/41) が検
27 出され、対照群 (5/35 が検出) の血清中 DEHP 濃度は症例群より有意に低く、
28 DEHP 暴露と早発乳房症が関連する可能性が示唆されている (Colon et al. 2000)。
29 しかし、米国の横断的症例対象研究 (症例群及び対照群各 28 名) では、中枢性
30 思春期早発症の女兒 28 名と年齢と人種を一致させた対照群の女兒 28 名の尿を調
31 べたところ、尿中の DEHP 代謝物 (MEHP、代謝物 VI、IX) の濃度に有意差は
32 なく、DEHP 暴露と中枢性思春期早発症との関連はみられなかったと報告されて
33 いる (Lomenick et al. 2010)。

34 ④神経発達に対する影響

36 米国の 3 ~ 6 才の男児 74 名及び女兒 71 名とその母親を対象とした調査におい
37 て、各種交絡因子を調整する重回帰モデルを用いた解析により、母親の妊娠中の
38 尿中 DEHP 代謝物濃度 (\log_{10}) は、母親への質問票調査に基づく男児の男らし
39 い遊び (車や格闘) のスコア低下と関連がみられ、回帰係数は代謝物 VI で -3.29
40 (95%CI : $-6.14\sim -0.43$ 、 $p=0.02$)、代謝物 IX で -2.94 (95%CI : $-5.78\sim -0.10$ 、

1 p=0.04)、これら2種とMEHPの合計で-3.18 (95%CI: -6.26~-0.10、p=0.04)
2 であったとの報告がある (Swan et al. 2010)。

3 また、韓国の小学生621名 (平均年齢9.0±0.7歳、このうち女兒302名) を
4 対象とした横断的研究において、母親のIQ及びその他の交絡因子を調整する重
5 回帰モデルを用いた解析により、子どもの尿中DEHP代謝物濃度 (log_e) は、語
6 彙に関するIQスコアと負の相関がみられ、回帰係数はMEHPで-0.5 (95%CI:
7 -0.8~-0.2、p=0.01)、代謝物IXで-0.4 (95%CI: -0.8~-0.1、p=0.015)、MEHP
8 及び代謝物IXの合計で-0.5 (95%CI: -0.9~-0.1、p=0.007) であったとの報告
9 がある (Cho et al. 2010)。

10 11 ⑤その他

12 Rothら (1988) による症例報告では、DEHPを含むポリ塩化ビニル (PVC)
13 チューブを用いた人工呼吸システムを使用した早産の新生児3名が肺硝子膜症と
14 似た肺傷害を発症し、うち1名が生後2週で死亡した。DEHPの吸入暴露量は1
15 ~4,200 µg/時と推定され、尿中にDEHPが確認されたこと、死亡した児の肺組
16 織からDEHPが検出されたことが報告され、著者らはDEHP暴露がこれらの原
17 因である可能性を指摘している。

18 また、ブルガリアにおける、2~7歳の子どもを対象とした症例対象研究 (症
19 例群102名、対照群82名) では、調査の行われる12か月以内の喘鳴のが報告さ
20 れた子どもの方が、室内の塵中のDEHP濃度 (対照0.86 mg/g に対し症例群1.24
21 mg/g) が有意に高かった (p=0.035) (Kolarik 2008)、また、Jaakkola and Knight
22 (2008) が試みたメタアナリシスでは、DEHPやフタル酸ベンジルブチルを可塑
23 剤とするPVC製の床材などからの屋内暴露と子どものぜんそく (asthma) やア
24 レルギーのリスクに関係のある可能性が示されている (固定効果モデル、それぞ
25 れOR=1.55、95%CI: 1.18~2.05、調査4例。OR=1.32、95%CI: 1.09~1.60、
26 調査3例)

27
28 なお、動物でDEHP暴露による肝臓影響への関与が疑われているペルオキシソ
29 ーム増殖について、EU (EU RAR 2008) は、ヒトではDEHP暴露とペルオキシ
30 ソーム増殖の関連についてのデータは得られていないが、ペルオキシソーム増殖
31 因子 (脂質低下薬等) を用いた試験においてヒトのペルオキシソーム増殖に対す
32 る感受性が示唆されなかったことに触れている (EU RAR 2008)。
33

34 IV. 国際機関等の評価

35 36 V. 食品健康影響評価

1 MEHP の酸化代謝物

番号	名称	主な略号 (ある場合)
I	フタル酸モノ (2-エチル-3-カルボキシプロピル)	
II	フタル酸モノ (2-カルボキシヘキシル)	
III	フタル酸モノ (2-エチル-4-カルボキシブチル)	
IV	フタル酸モノ (2-カルボキシメチルヘキシル)	2cx-MMHP、MCMHP
V	フタル酸モノ (2-エチル-5-カルボキシペンチル)	5cx-MEPP、MECPP
VI	フタル酸モノ (2-エチル-5-オキシヘキシル)	5oxo-MEHP、MEOHP
VII	フタル酸モノ (2- (2-ヒドロキシエチル) ヘキシル)	
VIII	フタル酸モノ (2-エチル-4-ヒドロキシヘキシル)	
IX	フタル酸モノ (2-エチル-5-ヒドロキシヘキシル)	5OH-MEHP、MEHHP
X	フタル酸モノ (2-エチル-6-ヒドロキシヘキシル)	
XII	フタル酸モノ (2-エチル-4-オキシヘキシル)	
XVII	フタル酸モノ (2 (1-ヒドロキシエチル) ヘキシル)	
XXVI	フタル酸モノ (2 (1-オキシエチル) ヘキシル)	

2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25

1 <参照>

2

- Adibi JJ, Hauser R, Williams PL, Whyatt RM, Calafat AM, Nelson H et al. Maternal urinary metabolites of Di-(2-Ethylhexyl) phthalate in relation to the timing of labor in a US multicenter pregnancy cohort study. *American Journal of Epidemiology*. 2009; 169(8): 1015-1024.
- Adibi JJ, Whyatt RM, Hauser R, Bhat HK, Davis BJ, Calafat AM, Hoepner LA, Perera FP, Tang D, Williams PL. Transcriptional biomarkers of steroidogenesis and trophoblast differentiation in the placenta in relation to prenatal phthalate exposure. *Environ Health Perspect*. 2010 Feb; 118(2):291-6.
- Agarwal DK, Eustis S, Lamb JCIV, Reel JR, Kluwe WM. Effects of di (2-ethylhexyl) phthalate on the gonadal pathophysiology, sperm morphology, and reproductive performance of male rats. *Environmental Health Perspectives*. 1986; 65: 343-350.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological profile for di (2-ethylhexyl) phthalate. 2002.
- Akingbemi BT, Ge R, Klinefelter GR, Zirkin BR, Hardy MP Phthalate-induced Leydig cell hyperplasia is associated with multiple endocrine disturbances. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Jan 20; 101(3):775-80. Epub 2004 Jan 8.
- Akingbemi BT, Youker RT, Sottas CM, Ge R, Katz E, Klinefelter GR et al. Modulation of rat Leydig cell steroidogenic function by di (2-ethylhexyl) phthalate. *Biology of Reproduction*. 2001; 65: 1252-1259.
- Albro PW and Thomas RO (1973) Enzymatic hydrolysis of di-(2-ethylhexyl) phthalate by lipases. *Biochem. Biophys. Acta*. **360**, 380-390.
- Albro PW, Chae K, Philpot R, Corbett JT, Schroeder J and Jordan S (1984) In vitro metabolism of mono-2-ethylhexyl phthalate by microsomal enzymes. Similarity to omega-and (omega-1) oxidation of fatty acids. *Drug Metab. Dispos*. 12 (6), 742-748.
- Albro PW, Corbett JT, Schroeder JL, Jordan S, Matthews HB. Pharmacokinetics, interactions with macromolecules and species differences in metabolism of DEHP. *Environmental Health Perspectives*. 1982; 45: 19-25.
- Albro PW. Absorption, metabolism, and excretion of di (2-ethylhexyl) phthalate by rats and mice. *Environmental Health Perspectives* 1986; 65: 293-298.
- Andrade AJ, Grande SW, Talsness CE, Grote K, Golombiewski A, Sterner-Kock A, Chahoud I. A dose-response study following in utero and lactational exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP): effects on androgenic status, developmental landmarks and testicular histology in male offspring rats. *Toxicology*. 2006a; 225(1): 64-74.
- Andrade AJ, Grande SW, Talsness CE, Gericke C, Grote K, Golombiewski A, Sterner-Kock A, Chahoud I. A dose response study following in utero and lactational exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP): reproductive effects on adult male offspring rats. *Toxicology*. 2006b; 228(1): 85-97.
- Andrade AJ, Grande SW, Talsness CE, Grote K, Chahoud I. A dose-response study following in utero and lactational exposure to di-(2-ethylhexyl)-phthalate (DEHP): non-monotonic dose-response and low dose effects on rat brain aromatase

- activity. *Toxicology*. 2006c; 227(3): 185-192.
- Arcadi FA, Costa C, Imperatore C, Marchese A, Rapisarda A, Salemi M et al. Oral toxicity of bis (2-ethylhexyl) phthalate during pregnancy and suckling in the Long-Evans rat. *Food and Chemical Toxicology*. 1998; 36: 963-970.
- Astill BD. Metabolism of DEHP: Effects of prefeeding and dose variation, and comparative studies in rodents and the Cynomolgus monkey (CMS studies). *Drug Metabolism Reviews*. 1989; 21: 35-53.
- Benson R. Hazard to the developing male reproductive system from cumulative exposure to phthalate esters--dibutyl phthalate, diisobutyl phthalate, butylbenzyl phthalate, diethylhexyl phthalate, dipentyl phthalate, and diisononyl phthalate. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2009; 53(2): 90-101.
- Blystone CR, Kissling GE, Bishop JB, Chapin RE, Wolfe GW, Foster PM. Determination of the di-(2-ethylhexyl) phthalate NOAEL for reproductive development in the rat: importance of the retention of extra animals to adulthood. *Toxicol Sci*. 2010 Aug;116(2):640-6.
- Boerrigter ME. Mutagenicity of the peroxisome proliferators clofibrate, Wyeth 14,643 and di-2-ethylhexyl phthalate in the lacZ plasmid-based transgenic mouse mutation assay. *Journal of Carcinogenesis*. 2004; 3(1): 7.
- Borch J, Metzdorff SB, Vinggaard AM, Brokken L, Dalgaard M. Mechanisms underlying the anti-androgenic effects of diethylhexyl phthalate in fetal rat testis. *Toxicology*. 2006; 223(1-2): 144-155.
- Calafat AM, Brock JW, Silva MJ, Gray LE Jr, Reidy JA, Barr DB et al. Urinary and amniotic fluid levels of phthalate monoesters in rats after the oral administration of di(2-ethylhexyl) phthalate and di-n-butyl phthalate. *Toxicology*. 2006; 217(1): 22-30.
- Calafat AM, Slakman AR, Silva MJ, Herbert AR, Needham LL. Automated solid phase extraction and quantitative analysis of human milk for 13 phthalate metabolites. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2004 Jun 5;805(1):49-56
- Cho SC, Bhang SY, Hong YC, Shin MS, Kim BN, Kim JW, Yoo HJ, Cho IH, Kim HW. Relationship between Environmental Phthalate Exposure and the Intelligence of School-Age Children. *Environ Health Perspect*. 2010 Jul;118(7):1027-32. Epub 2010 Mar 1.
- Christiansen S, Boberg J, Axelstad M, Dalgaard M, Vinggaard AM, Metzdorff SB, Hass U. Low-dose perinatal exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate induces anti-androgenic effects in male rats. *Reprod Toxicol*. 2010 Sep;30(2):313-21. Epub 2010 Apr 24.
- Clark K, Cousins I, MacKay D, Yamada K. Observed Concentrations in the Environment. In: Staples CA, editors, *The Handbook of Environmental Chemistry*, 3Q: Phthalate Esters. New York: Springer; 2003b
- Cobellis L, Latini G, De Felice C, Razzi S, Paris I, Ruggieri F, Mazzeo P, Petraglia F. High plasma concentrations of di-(2-ethylhexyl)-phthalate in women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2003 Jul;18(7):1512-5.
- Colón I, Caro D, Bourdony CJ, Rosario O. Identification of phthalate esters in the serum of young Puerto Rican girls with premature breast development. *Environ Health*

Perspect. 2000 Sep;108(9):895-900.

David RM, Moore MR, Cifone MA, Finney DC, Guest D. Chronic peroxisome proliferation and hepatomegaly associated with the hepatocellular tumorigenesis of di (2-ethylhexyl) phthalate and the effects of recovery. *Toxicological Sciences*. 1999; 50: 195-205.

David RM, Moore MR, Finney DC, Guest D. Chronic toxicity of di (2-ethylhexyl) phthalate in rats. *Toxicological Sciences*. 2000a; 55: 433-443.

David RM, Moore MR, Finney DC, Guest D. Chronic toxicity of di (2-ethylhexyl) phthalate in mice. *Toxicological Sciences*. 2000b; 58: 377-385.

Davis BJ, Maronpot RR, Heindel JJ. Di-(2-ethylhexyl) phthalate suppresses estradiol and ovulation in cycling rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 1994; 128: 216-223.

Dostal LA, Chapin RE, Stefanski SA, Harris MW, Schwetz BA. Testicular toxicity and reduced Sertoli cell numbers in neonatal rats by di (2-ethylhexyl) phthalate and the recovery of fertility as adults. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 1988; 95: 104-121.

Dostal LA, Weaver RP, Schwetz BA. Transfer of di (2-ethylhexyl) phthalate through rat milk and effects on milk composition and the mammary glands. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 1987; 91: 315-325.

EFSA Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC) on a request from the Commission related to Bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) for use in food contact materials ,
The EFSA Journal (2005) 243,
1-20<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/243.pdf>

Gilioli R, Bulgheroni C, Terrana T, Filippini G, Massetto N and Boeri R (1978) Horizontal and longitudinal study of a population employed in the production of phthalates. *Med. Lav.* **69**, 620-631. EURAR での引用。アブスト

Milkov LE, Aldyreva MV, Popova TB, Lopukhova KA, Makarenko YL, Malyar LM and 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.

Nielsen J, Åkesson B and Skerfving S (1985) Phthalate ester Exposure- air Levels and Health of Workers Precessing Polyvinylchloride. *Am. ind. Hyg. Assoc. J.* 46(11), 643-647. EURAR2008 の引用

Elsisi AE, Carter DE, Sipes IG. Dermal absorption of phthalate diesters in rats. *Fundam Appl Toxicol.* 1989 Jan;12(1):70-7.

Eriksson P, Darnerud PO. Distribution and retention of some chlorinated hydrocarbons and a phthalate in the mouse brain during the preweaning period. *Toxicology*. 1985; 37: 189-203.

European Chemicals Bureau. Euroepan Union Risk Assessment Report(EU RAR, CAS No. 117-81-7, bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP), volume 80. 2008

Frederiksen H, Skakkebaek NE, Andersson AM. Metabolism of phthalates in humans.

- Molecular Nutrition and Food Research. 2007; 51(7): 899-911.
- Fromme H, Bolte G, Koch HM, Angerer J, Boehmer S, Drexler H et al. Occurrence and daily variation of phthalate metabolites in the urine of an adult population. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2007; 210(1): 21-33.
- Ge RS, Chen GR, Dong Q, Akingbemi B, Sottas CM, Santos M et al. Biphasic effects of postnatal exposure to diethylhexylphthalate on the timing of puberty in male rats. *Journal of Andrology* 2007; 28(4): 513-520.
- Ghisari M, Bonfeld-Jorgensen EC. Effects of plasticizers and their mixtures on estrogen receptor and thyroid hormone functions. *Toxicology Letters*. 2009; 189(1): 67-77.
- Grande SW, Andrade AJ, Talsness CE, Grote K, Chahoud I. A dose-response study following in utero and lactational exposure to di(2-ethylhexyl)phthalate: effects on female rat reproductive development. *Toxicological Sciences*. 2006; 91(1): 247-254.
- Grande SW, Andrade AJ, Talsness CE, Grote K, Golombiewski A, Sterner-Kock A et al. A dose-response study following in utero and lactational exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP): reproductive effects on adult female offspring rats. *Toxicology*. 2007; 229(1-2): 114-122.
- Gray LE Jr, Barlow NJ, Howdeshell KL, Ostby JS, Furr JR, Gray CL. Transgenerational effects of Di (2-ethylhexyl) phthalate in the male CRL:CD(SD) rat: added value of assessing multiple offspring per litter. *Toxicological Sciences*. 2009; 110(2):411-425.
- Guyton KZ, Chiu WA, Bateson TF, Jinot J, Scott CS, Brown RC, et al. 2009. A reexamination of the PPAR- α activation mode of action as a basis for assessing human cancer risks of environmental contaminants. *Environ Health Perspect* 117:1664-1672.
- Hardell L, Ohlson C-G, Fredrikson M. Occupational exposure to polyvinyl chloride as a risk factor for testicular cancer evaluated in a case-control study. *International Journal of Cancer*. 1997; 73: 828-830.
- Hauser R, Meeker JD, Duty S, Silva MJ, Calafat AM. Altered semen quality in relation to urinary concentrations of phthalate monoester and oxidative metabolites. *Epidemiology*. 2006; 17(6): 682-691.
- Hauser R, Meeker JD, Singh NP, Silva MJ, Ryan L, Duty S et al. DNA damage in human sperm is related to urinary levels of phthalate monoester and oxidative metabolites. *Human Reproduction*. 2007; 22(3): 688-695.
- Hayashi Y, Ito Y, Yanagiba Y, Kamijima M, Naito H, Nakajima T. Differences in metabolite burden of di(2-ethylhexyl)phthalate in pregnant and postpartum dams and their offspring in relation to drug-metabolizing enzymes in mice. *Arch Toxicol*. 2011 Dec 13. [Epub ahead of print]
- Hellwig J, Freudenberger H, Jäckh R. Differential prenatal toxicity of branched phthalate esters in rats. *Food and Chemical Toxicology*. 1997; 35: 501-512.
- Hirosawa N, Yano K, Suzuki Y, Sakamoto Y. Endocrine disrupting effect of di-(2-ethylhexyl) phthalate on female rats and proteome analyses of their pituitaries. *Proteomics*. 2006; 6(3): 958-971.
- Howdeshell KL, Furr J, Lambright CR, Rider CV, Wilson VS, Gray LE Jr. Cumulative

- effects of dibutyl phthalate and diethylhexyl phthalate on male rat reproductive tract development: altered fetal steroid hormones and genes. *Toxicological Sciences*. 2007; 99(1): 190-202.
- Howdeshell KL, Wilson VS, Furr J, Lambright CR, Rider CV, Blystone CR et al. A mixture of five phthalate esters inhibits fetal testicular testosterone production in the sprague-dawley rat in a cumulative, dose-additive manner. *Toxicological Sciences*. 2008: 153-165.
- IARC carcinogens Views and Expert opinions of an IARC/NORA expert group meeting Lyon, France: 30 June – 2 July 2009 ; Identification of research needs to resolve the carcinogenicity of highpriority. IARC Technical Publication No. 42 <http://monographs.iarc.fr/ENG/Publications/techrep42/index.php>
- Ikeda GJ, Sapienza PP, Couvillion JL, Farber TM and van Loon EJ. Comparative distribution, excretion and metabolism of di-(2-ethylhexyl) phthalate in rats, dogs and miniature pigs. *Food and Cosmetics Toxicology*. 1980; 18: 637-642
- International Agency for Research on Cancer (IARC). Di(2-ethylhexyl)phthalate. In: IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. 2000; vol.77: 41-148.
- Ito Y, Yamanoshita O, Asaeda N, Tagawa Y, Lee CH, Aoyama T et al. Di(2-ethylhexyl)phthalate induces hepatic tumorigenesis through a peroxisome proliferator-activated receptor alpha-independent pathway. *Journal of Occupational Health*. 2007; 49(3): 172-182
- Ito Y, Yokota H, Wang R, Yamanoshita O, Ichihara G, Wang H, Kurata Y et al. Species differences in the metabolism of di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) in several organs of mice, rats, and marmosets. *Archives of Toxicology*. 2005; 79: 147-154.
- Jaakkola JJ, and Knight TL. The role of exposure to phthalates from polyvinyl chloride products in the development of asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect*. 116(7):845-53.
- Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). Bis (2-ethylhexyl), WHO Food Additives Series 24. 1988, Summary of Evaluations Performed by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives 、 bis(2-ETHYLHEXYL)PHTHALATE http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecval/jec_766.htm
- Kanki K, Nishikawa A, Masumura K, Umemura T, Imazawa T, Kitamura Y et al. In vivo mutational analysis of liver DNA in gpt delta transgenic rats treated with the hepatocarcinogens N-nitrosopyrrolidine, 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline, and di(2-ethylhexyl)phthalate. *Molecular Carcinogenesis*. 2005; 42(1): 9-17.
- Kavlock R, Boekelheide K, Chapin R, Cunningham M, Faustman E, Foster P et al. NTP Center for the Evaluation of Risk to Human Reproduction: phthalates expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of di(2-ethylhexyl) phthalate. *Reproductive Toxicology*. 2002; 16: 529-653.
- Keys DA, Wallace DG, Kepler TB, Conolly RB. Quantitative evaluation of alternative mechanisms of blood and testes disposition of di(2-ethylhexyl) phthalate and mono(2-ethylhexyl) phthalate in rats. *Toxicological Sciences*. 1999; 49: 172-185.

- Kluwe WM, Haseman JK, Douglas JF, Huff JE.. The carcinogenicity of dietary di (2-ethylhexyl) phthalate in Fischer 344 rats and B6C3F₁ mice. *Journal of Toxicology and Environmental Health*. 1982; 10: 797-815.
- Koch HM, Bolt HM, Angerer J. Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) metabolites in human urine and serum after a single oral dose of deuterium-labelled DEHP. *Archives of Toxicology*. 2004; 78: 123-130.
- Koch HM, Drexler H, Angerer J. Internal exposure of nursery-school children and their parents and teachers to di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP). *Int J Hyg Environ Health*. 2004b Jan;207(1):15-22.
- Koch HM, Bolt HM, Preuss R, Angerer J. New metabolites of di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) in human urine and serum after single oral doses of deuterium-labelled DEHP. *Archives of Toxicology*. 2005; 79: 367-376.
- Koch HM, Preuss R, Angerer J. Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP): human metabolism and internal exposure-- an update and latest results.*International Journal of Andrology*. 2006; 29(1): 155-165
- Kolarik B, Naydenov K, Larsson M, Bornehag CG, Sundell J.The association between phthalates in dust and allergic diseases among Bulgarian children. *Environ Health Perspect*. 2008 Jan;116(1):98-103
- Kurata Y, Kidachi F, Yokoyama M, Toyota N, Tsuchitani M, Katoh M. Subchronic toxicity of di (2-ethylhexyl) phthalate in common marmosets: Lack of hepatic peroxisome proliferation, testicular atrophy, or pancreatic acinar cell hyperplasia. *Toxicological Sciences*. 1998; 42: 49-56.
- Laguë E, Tremblay JJ. Antagonistic effects of testosterone and the endocrine disruptor mono-(2-ethylhexyl) phthalate on INSL3 transcription in Leydig cells. *Endocrinology*. 2008; 149(9): 4688-4694.
- Lamb JC 4th, Chapin RE, Teague J, Lawton AD, Reel JR. Reproductive effects of four phthalic acid esters in the mouse. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 1987; 88: 255-269.
- Lambrot R, Muczynski V, Lécureuil C, Angenard G, Coffigny H, Pairault C, Moison D, Frydman R, Habert R, Rouiller-Fabre V. Phthalates impair germ cell development in the human fetal testis in vitro without change in testosterone production. *Environ Health Perspect*. 2009 Jan;117(1):32-7. Epub 2008 Sep 9.
- Latini G, De Felice C, Presta G, Del Vecchio A, Paris I, Ruggieri F et al. Exposure to Di(2-ethylhexyl)phthalate in Humans during Pregnancy. *Biology of the Neonate*. 2003; 83(1): 22-24
- Latini G, De Felice C, Presta G, Del Vecchio A, Paris I, Ruggieri F, Mazzeo P. In Utero Exposure to Di-(2-ethylhexyl)phthalate and Duration of Human Pregnancy.*Environ Health Perspect*. 2003b Nov;111(14):1783-5.
- Latini G, Wittassek M, Del Vecchio A, Presta G, De Felice C, Angerer J. Lactational exposure to phthalates in Southern Italy. *Environment International*. 2009; 35(2): 236-239.
- Lee BM, Koo HJ. Hershberger assay for antiandrogenic effects of phthalates. *Journal of Toxicology and Environmental Health A*. 2007; 70(15-16): 1365-1370.

- Li LH, Jester WF Jr, Laslett AL, Orth JM. A single dose of Di-(2-ethylhexyl) phthalate in neonatal rats alters gonocytes, reduces sertoli cell proliferation, and decreases cyclin D2 expression. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2000; 166: 222-229.
- Lin H, Ge RS, Chen GR, Hu GX, Dong L, Lian QQ et al. Involvement of testicular growth factors in fetal Leydig cell aggregation after exposure to phthalate in utero. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008; 105(20): 7218-7222.
- Liu X, He DW, Zhang DY, Lin T, Wei GH. Di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) increases transforming growth factor-beta1 expression in fetal mouse genital tubercles. *Journal of Toxicology and Environmental Health A*. 2008; 71(19): 1289-1294.
- Ljungvall K, Spjuth L, Hultén F, Einarsson S, Rodriguez-Martinez H, Andersson K et al. Early post-natal exposure to low dose oral di(2ethylhexyl) phthalate affects the peripheral LH-concentration in plasma, but does not affect mating behavior in the post-pubertal boar. *Reproductive Toxicology*. 2006; 21(2): 160-166.
- Ljungvall K, Veeramachaneni DN, Hou M, Hultén F, Magnusson U. Morphology and morphometry of the reproductive organs in prepubertal and postpubertal male pigs exposed to di(2-ethylhexyl) phthalate before puberty: Precocious development of bulbourethral glands. *Theriogenology*. 2008; 70(6): 984-991.
- Lomenick JP, Calafat AM, Melguizo Castro MS, Mier R, Stenger P, Foster MB, Wintergerst KA. Phthalate exposure and precocious puberty in females. *J Pediatr*. 2010 Feb;156(2):221-5.
- Lorber M, Angerer J, Koch HM. A simple pharmacokinetic model to characterize exposure of Americans to Di-2-ethylhexyl phthalate. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*. 2010 Jan;20(1):38-53. 2009; Jan 7: Epub ahead of print
- Luisi S, Latini G, de Felice C, Sanseverino F, di Pasquale D, Mazzeo P, Petraglia F. Low serum concentrations of di-(2-ethylhexyl)phthalate in women with uterine fibromatosis. *Gynecological Endocrinology*. 2006; 22(2): 92-95.
- Meeker JD, Calafat AM, Hauser R. Di(2-ethylhexyl) phthalate metabolites may alter thyroid hormone levels in men. *Environmental Health Perspectives*. 2007; 115(7): 1029-1034.
- Meeker JD, Calafat AM, Hauser R. Urinary metabolites of di(2-ethylhexyl) phthalate are associated with decreased steroid hormone levels in adult men. *Journal of Andrology*. 2009; 30(3): 287-297.
- Meeker JD, Hu H, Cantonwine DE, Lamadrid-Figueroa H, Calafat AM, Ettinger AS, Hernandez-Avila M, Loch-Carusio R, Téllez-Rojo MM. Urinary phthalate metabolites in relation to preterm birth in Mexico city. *Environ Health Perspect*. 2009 Oct;117(10):1587-92.
- Mitchell FE, Price SC, Hinton RH, Grasso P, Bridges JW. Time and dose-response study of the effects on rats of the plasticizer di (2-ethylhexyl) phthalate. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 1985; 81: 371-392.
- Moore RW, Rudy TA, Lin TM, Ko K, Peterson RE.. Abnormalities of sexual development in male rats with in utero and lactational exposure to the antiandrogenic plasticizer. *Environmental Health Perspectives*. 2001; 109: 229-237.

- Morton SJ. The hepatic effects of dietary di-2-ethylhexyl phthalate. Ann Arbor, MI, Johns Hopkins University, 1979 (dissertation; abstract in Dissertation abstracts international, 1979, B 40(09):4236).
- Moser VC, Cheek BM, MacPhail RC. A multidisciplinary approach to toxicological screening: III. Neurobehavioral toxicity. Journal of Toxicology and Environmental Health. 1995; 45: 173-210.
- National Toxicology Program(NTP). Carcinogenesis bioassay of di (2-ethylhexyl) phthalate (CAS No. 117-81-7) in F344 rats and B6C3F₁ mice (feed study). NTP publication No. 217. 1982
- National Toxicology Program. NTP-CERHR Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Di (Ethylhexyl) Phthalate (DEHP). 2006; 18: i-III76.
-<http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/ohat/phthalates/dehp/DEHP-Monograph.pdf>
- Noriega N, Howdeshell KL, Furr J, Lambright CR, Wilson VS, Gray LE Jr. Pubertal administration of DEHP delays puberty, suppresses testosterone production and inhibits reproductive tract development in male Sprague-Dawley and Long-Evans Rats. Toxicological Sciences. 2009; 111(1): 163-178
- Pan G, Hanaoka T, Yoshimura M, Zhang S, Wang P, Tsukino H et al. Decreased serum free testosterone in workers exposed to high levels of di-n-butyl phthalate (DBP) and di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP): a cross-sectional study in China. Environmental Health Perspectives. 2006; 114(11): 1643-1648.
- Pant N, Shukla M, Kumar Patel D, Shukla Y, Mathur N, Kumar Gupta Y et al. Correlation of phthalate exposures with semen quality. Toxicology and Applied Pharmacology. 2008; 231(1): 112-116.
- Park SY, Choi J. Cytotoxicity, genotoxicity and ecotoxicity assay using human cell and environmental species for the screening of the risk from pollutant exposure. Environment International. 2007; 33(6): 817-822.
- Parks LG, Ostby JS, Lambright CR, Abbott BD, Klinefelter GR, Barlow NJ et al. The plasticizer diethylhexyl phthalate induces malformations by decreasing fetal testosterone synthesis during sexual differentiation in the male rat. Toxicological Sciences. 2000; 58: 339-349.
- Parmar D, Srivastava SP, Srivastava SP, Seth PK. Hepatic mixed function oxidases and cytochrome P-450 contents in rat pups exposed to di-(2-ethylhexyl) phthalate through mother's milk. Drug Metabolism and Disposition. 1985; 13: 368-370.
- Pogribny IP, Tryndyak VP, Boureiko A, Melnyk S, Bagnyukova TV, Montgomery B et al. Mechanisms of peroxisome proliferator-induced DNA hypomethylation in rat liver. Mutation Research. 2008; 644(1-2): 17-23.
- Poon R, Lecavalier P, Mueller R, Valli VE, Procter BG, Chu I. Subchronic oral toxicity of di-n-octyl phthalate and di (2-ethylhexyl) phthalate in the rat. Food and chemical toxicology. 1997; 35: 225-239.
- Price CJ, Tyl RW, Marr MC, Myers CB, Sadler BM. Reproduction and fertility of diethylhexyl phthalate (CAS No. 117-81-7) in CD-1-mice exposed during gestation. NTP, PB-88204300. 1988.
- Price CJ, Tyl RW, Marr MC, Sadler BM. Reproduction and fertility evaluation of

- diethylhexyl phthalate (CAS No. 117-81-7) in Fischer 344 rats exposed during gestation. Final report. NTP-86-309. 1986.
- Pugh G Jr, Isenberg JS, Kamendulis LM, Ackley DC, Clare LJ, Brown R et al.. Effects of Di-isooctyl phthalate, Di-2-ethylhexyl phthalate, and clofibrate in cynomolgus monkeys. *Toxicological Sciences*. 2000; 56: 181-188.
- Reddy BS, Rozati R, Reddy BV, Raman NV. Association of phthalate esters with endometriosis in Indian women. *BJOG*. 2006; 113(5): 515-520.
- Rhodes C, Orton TC, Pratt IS, Batten PL, Bratt H, Jackson SJ, Elcombe CR. Comparative pharmacokinetics and subacute toxicity of di (2-ethylhexyl) phthalate in rats and marmosets: Extrapolation of effects in rodents to man. *Environmental Health Perspectives*. 1986; 65: 299-307.
- Rider CV, Wilson VS, Howdeshell KL, Hotchkiss AK, Furr JR, Lambright CR et al. Cumulative effects of in utero administration of mixtures of "antiandrogens" on male rat reproductive development. *Toxicologic Pathology*. 2009; 37(1): 100-113.
- Rosicarelli B, Stefanini S. DEHP effects on histology and cell proliferation in lung of newborn rats. *Histochemistry and Cell Biology*. 2009; 131(4): 491-500.
- Roth B, Herkenrath P, Lehmann HJ, Ohles HD, Hömig HJ, Benz-Bohm G et al. Di-(2-ethylhexyl)-phthalate as plasticizer in PVC respiratory tubing systems: indications of hazardous effects on pulmonary function in mechanically ventilated, preterm infants. *European Journal of Pediatrics*. 1988; 147: 41-46.
- Rubin RJ and Schiffer CA. Fate in humans of the plasticizer di-2-ethylhexyl phthalate, arising from transfusion of platelets stored in vinyl plastic bags. *Transfusion* (1976)16 (4), 330-335.
- Rusyn I, Peters JM, Cunningham ML. Modes of action and species-specific effects of di-(2-ethylhexyl)phthalate in the liver. *Critical Reviews in Toxicology*. 2006; 36(5): 459-479.
- Ryu JY, Whang J, Park H, Im JY, Kim J, Ahn MY et al. Di(2-ethylhexyl) phthalate induces apoptosis through peroxisome proliferators-activated receptor-gamma and ERK 1/2 activation in testis of Sprague-Dawley rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health A*. 2007; 70(15-16): 1296-1303.
- SCENIHR OPINION ON THE SAFETY OF MEDICAL DEVICES CONTAINING DEHP PLASTICIZED PVC OR OTHER PLASTICIZERS ON NEONATES AND OTHER GROUPS POSSIBLY AT RISK Adopted after public consultation by the SCENIHR during the 22nd Plenary of 6 February 2008
- Saillenfait AM, Sabaté JP, Gallissot F. Effects of in utero exposure to di-n-hexyl phthalate on the reproductive development of the male rat. *Reproductive toxicology*. 2009; Jul 3: Epub ahead of print
- Schmid P, Schlatter Ch. Excretion and metabolism of di (2-ethylhexyl)-phthalate in man. *Xenobiotica*. 1985; 15 (3): 251-256.
- Shaffer CB, Carpenter CP, Smyth HF. Acute and subacute toxicity of di (2-ethylhexyl) phthalate with note upon its metabolism. *The Journal of Industrial Hygiene and Toxicology*. 1945; 27: 130-135.
- Sharpe RM. "Additional" effects of phthalate mixtures on fetal testosterone production.

- Toxicological Sciences. 2008; 105(1): 1-4.
- Shiota K, Chou MJ, Nishimura H. Embryotoxic effects of di (2-ethylhexyl) phthalate and di-n-butyl phthalate (DB) in mice. *Environmental Research*. 1980; 22: 245-253.
- Silva MJ, Barr DB, Reidy JA, Kato K, Malek NA, Hodge CC, Hurtz D 3rd, Calafat AM, Needham LL, Brock JW. Glucuronidation patterns of common urinary and serum monoester phthalate metabolites. *Arch Toxicol* (2003) 77: 561-567
- Silva MJ, Reidy JA, Herbert AR, Preau JL Jr, Needham LL, Calafat AM. Detection of phthalate metabolites in human amniotic fluid. *Bulletin of environmental contamination and toxicology*. 2004; 72(6): 1226-1231
- Sjöberg P, Lindquist NG, Ploen L. Age-dependent response of the rat testes to di (2-ethylhexyl) phthalate. *Environmental Health Perspectives*. 1986; 65: 237-242.
- Sjöberg P, Bondesson U, Kjellen L, Lindquist NG, Montin G, Plöen L. Kinetics of di (2-ethylhexyl) phthalate in immature and mature rats and effect on testis. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*. 1985; 56: 30-37.
- Sjöberg P, Bondesson U, Sedin G, Gustafsson. Dispositions of di- and mono-(2-ethylhexyl) phthalate in newborn infants subjected to exchange transfusions. *J. Eur J Clin Invest*. 1985b Dec;15(6):430-6.
- Song XF, Wei GH, Liu X, Zhang DY, Chen X, Deng YJ. Effects of diethylhexyl phthalate (DEHP) on INSL3 mRNA expression by Leydig cells derived from mouse embryos and in newborn mice. *The Journal of International Medical Research*. 2008; 36(3): 512-521.
- Spjuth L, Johannisson A, Lundeheim N, Rodríguez-Martínez H. Early pre-pubertal exposure to low-dose oral di(2-ethylhexyl) phthalate does not affect sperm plasma membrane stability, acrosomal integrity or chromatin structure in the post-pubertal boar. *Theriogenology*. 2007; 68(2): 186-195.
- Spjuth L, Saravia F, Johannisson A, Lundeheim N, Rodríguez-Martínez H. Effects of exposure of pre-pubertal boars to di(2-ethylhexyl) phthalate on their frozen-thawed sperm viability post-puberty. *Andrologia*. 2006a; 38(5): 186-194.
- Spjuth L, Ljungvall K, Saravia F, Lundeheim N, Magnusson U, Hultén F, Rodríguez-Martínez H. Does exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate in pre-pubertal boars affect semen quality post-puberty? *Int Journal of Andrology*. 2006b; 29(5): 534-542.
- Stroheker T, Regnier JF, Lassurguere J, Chagnon MC. Effect of in utero exposure to di-(2-ethylhexyl)phthalate: distribution in the rat fetus and testosterone production by rat fetal testis in culture. *Food and Chemical Toxicology* . 2006; 44(12): 2064-2069.
- Suzuki H, Ikeda N, Kobayashi K, Terashima Y, Shimada Y, Suzuki T et al. Evaluation of liver and peripheral blood micronucleus assays with 9 chemicals using young rats. A study by the Collaborative Study Group for the Micronucleus Test (CSGMT)/Japanese Environmental Mutagen Society (JEMS)-Mammalian Mutagenicity Study Group (MMS). *Mutation Research*. 2005; 583(2): 133-145.
- Svechnikova I, Svechnikov K, Söder O. The influence of di-(2-ethylhexyl) phthalate on steroidogenesis by the ovarian granulosa cells of immature female rats. *The*

- Journal of Endocrinology. 2007; 194(3): 603-609.
- Swan SH, Liu F, Hines M, Kruse RL, Wang C, Redmon JB, Sparks A, Weiss B. Prenatal phthalate exposure and reduced masculine play in boys. *Int J Androl*. 2010 Apr;33(2):259-69.
- Swan SH, Main KM, Liu F, Stewart SL, Kruse RL, Calafat AM et al. Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. *Environmental Health Perspectives*. 2005; 113(8): 1056-1061.
- Swan, S. H. Environmental phthalate exposure in relation to reproductive outcomes and other health endpoints in humans. *Environ Res* 2008 108(2):177-84.
- Takai R, Hayashi S, Kiyokawa J, Iwata Y, Matsuo S, Suzuki M et al. Collaborative work on evaluation of ovarian toxicity. 10) Two- or four-week repeated dose studies and fertility study of di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) in female rats. *The Journal of Toxicological Sciences*. 2009; 34 Suppl 1: SP111-119.
- Takashima K, Ito Y, Gonzalez FJ, Nakajima T. Different mechanisms of DEHP-induced hepatocellular adenoma tumorigenesis in wild-type and Ppar alpha-null mice. *Journal of Occupational Health*. 2008; 50(2): 169-180.
- Tanaka T. Reproductive and neurobehavioral effects of bis (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) in a cross-mating toxicity study of mice. *Food and Chemical Toxicology*. 2005; 43: 581-589.
- Tanaka T. Reproductive and neurobehavioral toxicity study of bis (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) administered to mice in the diet. *Food and Chemical Toxicology*. 2002; 40: 1499-1506.
- Tandon R, Chowdhary SR, Seth PK, Srivastava SP. Altered development of testis of rat exposed to di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) during lactation. *Journal of Environmental Biology*. 1990; 11: 345-354.
- Tanida T, Warita K, Ishihara K, Fukui S, Mitsunashi T, Sugawara T et al. Fetal and neonatal exposure to three typical environmental chemicals with different mechanisms of action: mixed exposure to phenol, phthalate, and dioxin cancels the effects of sole exposure on mouse midbrain dopaminergic nuclei. *Toxicology Letters*. 2009; 189(1): 40-47.
- Tomonari Y, Kurata Y, David RM, Gans G, Kawasuso T, Katoh M. Effect of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) on genital organs from juvenile common marmosets: I. Morphological and biochemical investigation in 65-week toxicity study. *Journal of Toxicology and Environmental Health A*. 2006; 69(17): 1651-1672.
- Tyl RW, Price CJ, Marr MC, Kimmel CA. Developmental toxicity evaluation of dietary di (2-ethylhexyl) phthalate in Fischer 344 rats and CD-1 mice. *Fundamental and Applied Toxicology*. 1988; 10: 395-412.
- U.S. National Library of Medicine Hazardous Substances Data Bank, (米国国立医学図書館 有害物質データバンク) 2010 <http://toxnet.nlm.nih.gov/index.html>
- US Environmental Protection Agency Integrated Risk Information System (IRIS). Di (2-ethylhexyl)phthalate (DEHP); CASRN 117-81-7. 1991,1993.
- Vo TT, Jung EM, Dang VH, Jung K, Baek J, Choi KC et al. Differential Effects of Flutamide and Di-(2-ethylhexyl) phthalate on Male Reproductive Organs in a

- Rat Model. The Journal of Reproduction and Development. 2009; 55(4): 400-411
- Voss C, Zerban H, Bannasch P, Berger MR. Lifelong exposure to di-(2-ethylhexyl)-phthalate induces tumors in liver and testes of Sprague-Dawley rats. Toxicology. 2005; 206: 359-371.
- WHO. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality, Di (2-ethylhexyl) phthalate in drinking-water. WHO/SDE/WSH/03.04/29. 2003.
- WHO. Guidelines for Drinking Water Quality, 4th edition. 2011
- Weuve J, Hauser R, Calafat AM, Missmer SA, Wise LA. Association of Exposure to Phthalates with Endometriosis and Uterine Leiomyomata: Findings from NHANES, 1999-2004. Environ Health Perspect. 2010 Jun;118(6):825-32. Epub 2010 Feb 25
- Wilson VS, Howdeshell KL, Lambright CS, Furr J, Earl Gray L Jr. Differential expression of the phthalate syndrome in male Sprague-Dawley and Wistar rats after in utero DEHP exposure. Toxicology Letters. 2007; 170(3): 177-184.
- Wolfe and Laytone. Diethylhexylphthalate: Multigenerational reproductive assessment by continuous breeding when administered to Sprague-Dawley rats in the diet. Fainal Report. (2004) TherImmune Research Corporation (TRC) Study No. 7244-200. <http://ntp.niehs.nih.gov/go/15182> : NTP-RACB 98-004NTP Study Number: RACB98004 としてデータが公開されている。
- World Health Organization (WHO) . Air Quality Guidelines for Europe, Second edition. 2000
- Xu Y, Agrawal S, Cook TJ, Knipp GT. Di-(2-ethylhexyl)-phthalate affects lipid profiling in fetal rat brain upon maternal exposure. Archives of Toxicology. 2007; 81(1): 57-62.
- Yamada A. Toxicity of phthalic acid esters and hepatotoxicity of di-(2-ethyl hexyl) phthalate. Shokuhin Eiseigaku Zasshi. 1974; 15(3): 147-152.
- Zhu J, Phillips SP, Feng YL, Yang X. Phthalate esters in human milk: concentration variations over a 6-month postpartum time. Environmental Science and Technology. 2006; 40(17): 5276-5281
- (独) 産業技術総合研究所産総研 2005 (独) 産業技術総合研究所 詳細リスク評価書 シリーズ 1 フタル酸エステル-DEHP- ((独) 新エネルギー・産業技術総合開発機構委託事業) 丸善株式会社 2005
- 化学工業日報社 2004 14504 の化学商品 科学日報工業社 2004
- 化学物質ファクトシート 2011 年版 . 3 5 5 335. フタル酸ビス(2-エチルヘキシル) pp865-870 環境省
- 経済産業省 2010 監視化学物質の輸入製造数量 http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/volume_monitor.html
- 厚生労働省. 水質基準の見直しにおける検討概要 平成 15 年 4 月、厚生科学審議会、生活環境水道部会、水質管理専門委員. 2003
- 厚生省 (2000) 衛化第 31 号 平成 12 年 6 月 14 日 塩化ビニル製手袋の食品への使用について 別添 2 食品衛生調査会毒性部会・器具容器包装部会合同部会の審議結果について

(概 要) 厚 生 省 生 活 衛 生 局 食 品 化 学 課
http://www1.mhlw.go.jp/houdou/1206/h0614-1_13.html

厚生労働省 (2002) 薬食審第 0611001 号 平成 14 年 6 月 11 日 器具及び容器包装の規格基準の改正並びにおもちやの規格基準の改正に関する薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会報告について 別添 分科会報告
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2002/06/s0611-5.html>、(参考)平成 13 年 7 月 27 日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会毒性・器具容器包装合同部会 資料 2 フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)(DEHP)の毒性評価について 食品保健部基準課
<http://www.ffcr.or.jp/zaidan/MHWinfo.nsf/0f9d5ee834a5bcff492565a10020b585/18e7877d5e7702ad49256ab10008b1e3?OpenDocument>、

通商産業省 通商産業広報 (1975 年 8 月 27 日)

那須民江：フタル酸ジ- (2-エチルヘキシル) (DEHP) 萩野影規，小栗一太監修，環境化学物質の代謝とその周辺，財団法人日本公衆衛生協会，東京，2003；61-78

日本語版国際化学物質安全性カード 2001 国際化学物質安全性計画、国立医薬品食品衛生研究所

日本水道協会：水道統計 平成 21 年度版 2011