

(第 14 回器具・容器包装専門調査会 (2010 年 10 月 1 日) 資料)

フタル酸エステル類に関する知見の概要 (素案)

厚生労働省から諮問資料として提出された文献、清涼飲料水の調査事業で収集した文献、及び事務局で収集した文献 (abstract) から把握したフタル酸エステル類に関する知見の概要は以下のとおりである。

なお、評価対象であるフタル酸エステル 6 物質 (フタル酸ビス (2-エチルヘキシル) (DEHP)、フタル酸ベンジルブチル (BBP)、フタル酸ジブチル (DBP)、フタル酸ジイソノニル (DINP)、フタル酸ジイソデシル (DIDP)、フタル酸ジオクチル (DNOP)) には、共通の知見が認められることから、特に記載がない限り、6 物質に共通する知見を示している。

1. 体内動態

(1) 吸収

- ・ 経口投与された各フタル酸エステル (ジエステル体) は、消化管 (小腸) で腓リパーゼによって、急速にモノエステル体とアルコールに加水分解された後に、速やかに吸収される。DBP、DIDP 及び DNOP については、一部エステラーゼによっても加水分解される。
- ・ 消化管における加水分解能 (リパーゼの活性) 及び吸収率には種差があり、霊長類はげっ歯類より低い (ただし、DBP については報告が得られてない)。
- ・ 吸収率には年齢差があり、ラットでは若い個体の方が強制経口投与による DEHP の吸収率が高い (Sjöberg et al. 1985、1986)。
- ・ DEHP の経口投与による消化管での吸収率は、尿及び胆汁への排泄量から、ヒトで投与量の 20~50%、ラットで 55% 程度である。

(2) 分布

- ・ DEHP、DBP、DIDP 及びそれらの代謝物は肝臓、腎臓、精巣、脂肪、血液、脳等の広範な組織や器官に分布する。DEHP では、肝臓や脂肪組織の濃度が高い (WHO 2004)。
- ・ ヒトでは明確な蓄積性を示す報告はないが、脂肪組織や精巣等へ蓄積されている可能性は否定されていない。
- ・ 羊水 (Silva et al. 2004 ; ヒト MEHP、Wittassek et al. 2009 ; ヒト DEHP、BBP、DBP 各代謝物、Calafit et al. 2006 ; DEHP 強制経口投与ラットで非抱合体 MEHP)、胎児 (Stroheker et al. 2006 ; ¹⁴C-DEHP 強制経口投与ラットの胎仔の肝臓及び生殖腺に放射活性) から検出されており、母体が曝露したフタル酸エステルが胎盤を通過して胎児へ到達している。
- ・ フタル酸エステル及びそれらの代謝物は乳汁へも移行しており (Calafit et al. 2004、Frederiksen et al. 2007 ; Review、Latini et al. 2009 ; ヒト)、授乳を介した児への曝露が起ると考えられている。

- DEHP の代謝物は低濃度ではあるが、ヒトの唾液や胎便、精液からも検出されている (Frederiksen. et al. 2007 ; Review)

(3) 代謝

- 消化管でモノエステル体とアルコールに加水分解されて吸収され、肝臓でモノエステルの側鎖が酸化作用を受け、多様な2次代謝物が生成される。
(例) ヒト尿中にみられる5種のDEHP主要代謝物 (Preuss et al. 2005)
mono-(2-ethylhexyl)phthalate (MEHP)
mono-(2-ethyl-5-carboxypentyl)phthalate (5carboxy-MEPP 又は MECPP)
mono-[2-(carboxymethyl)hexyl]phthalate (2carboxy-MMHP)
mono-(2-ethyl-5-hydroxyhexyl)phthalate (5OH-MEHP 又は MEHHP)
mono-(2-ethyl-5-oxohexyl)phthalate (5oxo-MEHP 又は MEOHP)
- DEHP、BBP、DBP 及びその1次代謝物はグルクロン酸抱合体となって尿中へ排泄されるが、グルクロン酸抱合能には種差 (ヒト>げっ歯類) 及び年齢差 (成人>乳幼児) が見られている。
- 1次代謝物のモノエステル体 (MEHP、MBuP、MBzP 等) が活性物質であると考えられているが、その他の代謝物の毒性に関する知見は十分ではない。

(4) 排泄

- 各フタル酸エステルの血中及び組織からの消失、体外への排泄は非常に早い。
(例) 血中半減期
DEHP : ヒト 28 分 (Rubin & Schiffer 1976 ; EU-RAR 2003 より引用)
BBP : ラット 10 分 (BBP のモノエステル体 6 時間) (Eigenberg et al. 1986 ; NTP-CERHR 2003 より引用)。
- 主な排泄先は尿及び糞便であるが、胆汁へ排泄され、腸肝循環が起こっている。

2. 実験動物における影響 (主としてげっ歯類)

(1) 概要

- 急性毒性は弱いとみなされている。
DEHP: ラット経口 LD₅₀ 25 g/kg 以上 (IPCS 1992)、>40 g/kg (EU-RAR 2008)
BBP : ラット経口 LD₅₀ 2.33-20 g/kg (IPCS/CICAD 1999、EU-RAR 2007)
DBP : ラット経口 LD₅₀ 8-23 g/kg (CERI 2006)
DINP : ラット経口 LD₅₀ >50 g/kg (Hazleton. 1980b ; EU-RAR 2003 より引用)
DIDP : ラット経口 LD₅₀ >62 g/kg (EU-RAR 2003)
DNOP : ラット経口 LD₅₀ 30-53.7 g/kg (CERI 2002)
- 主な毒性影響は、生殖・発生毒性、肝・腎毒性、発がん性 (肝癌) である。
- DIDP 及び DNOP の高用量で甲状腺に小胞サイズ及びコロイド密度の減少が認められている (Hazleton Laboratories 1968 ; EU-RAR 2003 より引用、Poon et al. 1997 ; NTP-CERHR 2000 より引用)。
- BBP は膵臓に影響を与えている (NTP-CERHR 2003)。

(2) 慢性毒性・発がん性

- ・ フタル酸エステルの発がん性については、高用量の DEHP による肝腫瘍 (NTP1982 他)、膵臓腺房細胞腺腫 (David. et al. 2000) 及び精巣ライディッヒ細胞腫瘍 (Voss. et al. 2005)、BBP による膵臓腺房細胞腫瘍 (NTP1997 ; some evidence) が認められている。
- ・ DEHP は、ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 (PPAR) α の活性化やエピジェネティクスへの影響を伴って、げっ歯類に肝臓癌を誘発するが、非遺伝毒性物質であると考えられている。

(例 1) B6C3F₁ マウス 103 週間 DEHP 混餌投与試験 (0, 3000, 6000 ppm) において、雌雄の 3000 ppm 以上の投与群 (雄 ; 672 mg/kg 体重/日以上、雌 ; 799 mg/kg 体重/日以上) で肝臓腫瘍 (癌腫+腺腫) の発生頻度が有意に上昇した (NTP1982)。

(例 2) F344 ラット 103 週間 DEHP 混餌投与試験 (0, 6000, 12000 ppm) において、雌雄の高用量群 (雄 ; 674 mg/kg 体重/日、雌 ; 774 mg/kg 体重/日) で肝臓腫瘍 (癌腫+腫瘍性結節) の発生頻度が有意に上昇した (NTP 1982)。

- ・ サルでは DEHP 及び DINP によるペルオキシソーム増殖や肝臓毒性は見られないと報告されている (Pugh et al. 2000) 。
- ・ ペルオキシソームの増殖を伴う発がんはげっ歯類特異的な現象であると考えられている (IARC 2000)。
- ・ IARC は、DEHP の発がん性について、げっ歯類における肝発がんに基づき、実験動物に対する発がんの証拠は十分としているが、ヒトに対する証拠は不十分とし、Group3 (ヒトに対する発がん性の分類はできない) に分類している (IARC 2000)。また、BBP については、実験動物に対する限られた証拠はあるが、ヒトに対する証拠は不十分とし、Group3 に分類している (IARC 1999)。
- ・ しかし、最近の PPAR α 欠損マウスを用いた研究によって、DEHP による発がんには一部の PPAR 活性化及びペルオキシソーム増殖が必須ではないことが示され、PPAR α 仮説に疑問がもたれており、ヒトへの外挿性に関する従来の考え方を見直す必要性が指摘されている (Guyton et al. 2009)。

(参考) DEHP0.05%混餌投与試験における肝腫瘍の発生頻度は、PPAR α 欠損マウス (25.8%) の方が野生型 (10.0%) よりも高いことが示されている (Ito. et al., 2007)。その後、マイクロアレイ解析により、DEHP を曝露したマウスの肝細胞腺腫において、PPAR α 欠損型と野生型では遺伝子発現プロファイルが全く異なることが示されている。例えば、PPAR α 欠損型では細胞分裂やアポトーシスを調節する遺伝子の発現が変化しているのに対し、野生型ではこれらの遺伝子は変化せずがん遺伝子 Met の発現が上昇している。このことから、両者の発がんは作用機序が異なることが示唆されている (Takashima et al. 2008)。

- ・ 新たな DEHP の作用経路として、マイクロアレイ解析から PPAR α 非依存的な構成的アンドロスタン受容体 (CAR : CYP 発現誘導に関与する核内受容体で転写因子) の活性化が報告されている (Eveillar et al. 2009)。また、DEHP は、ヒトで主に発

現している CAR2 を選択的に活性化したと報告されている (DeKeyser, et al. 2009)。しかし、DEHP には PPAR α と CAR のどちらにも依存しない遺伝子発現への影響がみられ (Ren et al. 2010)、多様な作用機序が関与しているものと考えられている。

- これらの、PPAR 以外の作用機序はヒトにも関連性があることから、最近 IARC は発がん性の再評価を実施しており、Summary が公開されている (Ward et al. 2010)。

(3) 遺伝毒性

- 各フタル酸エステルの遺伝毒性については、ほとんどの *in vitro* 及び *in vivo* 試験で陰性とされており、一部陽性と陰性が混在する試験もあるが、DNA との反応性に基づくものではないと考えられている。

(4) 生殖・発生毒性

- DEHP、BBP 及び DBP はげっ歯類に対する精巣への影響が明らかであり、生殖能力への影響も認められ、比較的低い用量でも次世代の生殖器発達に影響を与える。
- 生殖器系における感受性は雌よりも雄の方が高い。
- DINP、DIDP 及び DNOP は精巣への影響が見られておらず、高用量でも生殖能力への影響はほとんどないと考えられている。
- ほとんどのフタル酸エステルは、生殖器官以外に対する発生毒性として、高用量で外形の奇形等を誘発する。

① 雄に対する影響

- 生殖発生毒性に対する感受性は年齢に依存し、胎児>新生児>思春期前>成体の順に高いと考えられている (Foster 2006. Review)。
- フタル酸エステル 6 物質のうち、生殖発生毒性が強いとされているのは DEHP、DBP 及び BBP であり、これは側鎖の長さや分岐に関するとの報告がある。
- 霊長類では、マーモセット (Tomonari et al. 2006、Kurata et al. 1998 ; DEHP 及び DBP) と若いカニクイザル (Pugh et al. 2000 ; DEHP 及び DINP) の実験から生殖毒性はないと報告されている。さらに、マーモセットでは胎児に対する MBuP 曝露による精子形成への影響は見られず、成体になっても影響は見られないと報告されている (McKinnell et al. 2009)。ただし、カニクイザルの発生に対する影響は不明である。

a. 出生後の生殖に対する影響

- げっ歯類において、出生後の雄生殖器系に対するフタル酸エステルの有害影響は精巣毒性で、用量反応関係も報告されている。

b. 生殖器系の発生に対する影響

- げっ歯類において、胎児期・授乳期のフタル酸エステル曝露による生殖器系発生への有害影響が形態レベルから分子レベルにわたって多数報告されている。
形態レベル：停留精巣、精巣萎縮、精巣上体奇形、精巣腫瘍、尿道下裂 等

組織レベル：生殖細胞の多核化・アポトーシス増加、ライディッヒ細胞異常凝集、セルトリ細胞損傷 等

分子レベル：テストステロン産生低下、遺伝子発現の変化 等

- ・ げっ歯類において、雄の二次性徴に対する影響である乳頭乳輪遺残及び肛門生殖突起間距離（AGD）の短縮等がみられている（Foster 2006；Review）。
- ・ これらのフタル酸エステルによる生殖異常症候群はヒトの精巣性形成不全症候群（TDS）との類似が指摘されている（Hu et al. 2009；Review、Foster 2006；Review 他）。
- ・ 用量反応関係も報告されている。

（例）DEHP 反復強制経口投与試験（3～900 mg/kg 体重/日、Wistar ラット、妊娠 7 日から分娩後 16 日）で、雄児への影響が調べられている。この用量設定では低用量影響を含む DEHP の雄性生殖器等への影響の用量反応曲線全体をカバーしており、比較的低い用量（10 mg/kg 体重/日）では生殖発生毒性（AGD 短縮、乳頭遺残の増加等）が見られ、高用量では精巣毒性が見られるとしている。著者らは、この結果は EU の NOAEL 5 mg/kg 体重/日と一致するとしている（Christiansen et al. 2010）。

〔参考〕 雄性生殖毒性の作用機序

- ・ 雄生殖器系に対する有害影響は、抗アンドロゲン及び／またはエストロゲン作用によって生じると考えられているが、フタル酸エステルの標的分子は解明されていない。
- ・ しかし、エストロゲン受容体（ER） α 欠損マウス、ER β 欠損マウス、アンドロゲン非感受性 Tfm マウスを用いた研究から、フタル酸エステルの精巣に対する有害影響には、ER α 、ER β やアンドロゲン受容体（AR）が直接関与していないことが示されている（Lehraiki et al. 2009）。
- ・ DEHP 曝露により精巣で PPARs の活性化が見られることから、フタル酸エステルの作用経路として PPARs が挙げられているが、PPAR α 欠損マウスでも精巣への有害影響が報告されている。
- ・ インスリン様ホルモン（insl）3 欠損マウスでは雄生殖腺の発生が攪乱され、精巣導管欠損、停留精巣となる（Wilson et al. 2004）。DEHP や DBP を曝露したラット胎児精巣でも insl3 mRNA の発現低下が見られ、フタル酸エステルの曝露によって生じる停留精巣には insl3 が関与していると考えられている（Howdeshell et al. 2007）。

② 雌に対する影響

- ・ げっ歯類において、DEHP による膣開口遅延及び閉鎖 3 次卵胞増加、視床下部視索前野におけるアロマターゼ活性増加（Grande et al. 2006）、BBP による性成熟の遅延、受胎能低下（Tyl et al. 2004）、DBP による膣開口遅延（Salazar et al. 2004）、受胎能低下及び流産（Gray et al. 2006）が報告されている。
- ・ 性周期ラットにおいて、MEHP は PPAR s 活性化を伴ったアロマターゼ発現

- (mRNA、タンパク)を低下させ、エストラジオール産生を抑制し、無排卵を引き起こすことが報告されている (Lovekamp-Swan and Davis 2003 ; Review)。
- ・ ウシで卵胞細胞の成熟に影響を与えているとの報告がある (Anas, et al. 2003)。
 - ・ 妊娠動物に対する投与によって、発生毒性 (胚吸収の増加、胎仔数や新生仔数の減少、胎仔や新生仔の体重減少、外形の奇形等) が DEHP、BBP 及び DBP で報告されている。

③ その他の生殖・発生への影響

- ・ DBP はラナガエル雄幼生の生殖腺を雌化するとの報告がある (Ohtani et al. 2000)。
- ・ フタル酸エステル親化合物と通常代謝物の ER、AR に対する親和性は低いが、光照射によってベンゼン環に水酸化が起こると、ER への高い結合親和性を獲得することが報告されている (Toda et al. 2004)。
- ・ ヒト乳がん細胞において、DBP 及び BBP が ER α 遺伝子のプロモーター領域のメチル化状態を変化させることによって、ER α の遺伝子発現に影響を与えていることを示唆する報告もある (Kang and Lee. 2005)。

④ 二相性の影響

- ・ フタル酸エステルの用量反応研究において、非単調な二相性の影響が報告されている。
(例 1) MEHP は、ラット雄の性成熟 (包皮分離) に対して二相性の影響を示し、性成熟においては、低用量 (10 mg/kg 体重/日) 投与群では早まり、高用量 (750 mg/kg 体重/日) 投与群では遅れたとの報告がある (Ge et al. 2007)。
(例 2) DEHP は、ラット新生児の脳におけるアロマターゼの酵素活性に対して二相性の影響を示し、低用量 (135-405 μ g/kg) 投与群では阻害し、高用量 (15-405 mg/kg) 投与群では促進したと報告されている (Andrade et al. 2006)。

⑤ 低用量影響及び相加性

- ・ フタル酸エステル類は構造や代謝、毒性作用の類似性から、相加的影響が指摘されており、単独投与より混合投与の方が大きな影響が見られたとする報告が複数ある (Howdeshell et al. 2008)。
- ・ 妊娠ラットへの DEHP・DBP 混合投与試験では、単独では有意な影響が出ない低い用量 (DEHP 150 + DBP 100 mg/kg 体重/日) で、雄児の精巣への有害影響 (精細管直径増加、生殖細胞多核化) が報告されている (Martino-Andrade et al. 2009)。
- ・ ヒトは日常的にフタル酸エステル類を混合物として曝露していることや、げっ歯類において相加的影響が見られていること等から、累積的リスク評価や累積 TDI (a cumulative TDI value) の設定の必要性を指摘する報告がある (Wittassek and Angerer 2008 ; Review, National Research Council. 2008)。
- ・ EFSA の AFC パネル (2005) は、DINP と DIDP について、化学的性質が類似しているため、別々に検出することが困難なことから、グループ TDI を設定している。

(5) その他の毒性

- ・ ラットにおいて出生前後の低用量 DBP 曝露 ($10 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) によって、成長後の情緒安定に影響 (毛づくろい行動減少) が見られたとの報告がある (Hoshi and Ohtsuka 2009)。

3. ヒトへの影響

(1) 生殖・発生毒性

①男性に対する影響

- ・ 成人男性を対象とした疫学調査から、尿中フタル酸エステル代謝物が精子の質の低下やステロイドホルモン (テストステロン等) 濃度の低下と関連するという報告が複数あるが、再現性が得られていない (Matsumoto et al. 2008 ; Review)。これらの報告は単一サンプルのスポット尿を用いているが、体内のフタル酸エステル濃度は日によって変動しており (Zhu et al. 2006 他)、曝露評価は単一尿の測定に基づくべきではないとの指摘がある (Fromme et al. 2007)。
- ・ ヒト胎児の生殖器発生への影響に関しては、疫学調査から母親のフタル酸エステル曝露と男児の Anogenital Index (AGD を体重で除した値) や生殖器の発達に負の関連があるとの報告があり、フタル酸エステルが TDS の原因物質の 1 つである可能性が指摘されている (Swan et al. 2005、 Swan 2008 ; Review)。しかし、ヒト生殖への影響を判断するには更なる研究が必要だと考えられている (Matsumoto et al. 2008. Review、 Martino-Andrade and Chahoud. 2010. Review、 他)。
- ・ 最近、ヒトの性分化期の胎児精巢原基を用いた器官培養系が開発され、MEHP が生殖細胞系列の発生に有害影響 (生殖細胞のアポトーシス増加) を与えることを実験的に示した報告がある (Lambrot et al. 2009)。

②女性に対する影響

- ・ ヒト胎盤では、必須脂肪酸の代謝に影響を与えていることが報告され、胎児発生への有害影響との関連が指摘されている (Xu et al. 2005)。ステロイド産生や栄養膜分化にも影響を与えていることが報告されている (Adivi et al. 2010)。
- ・ 疫学調査ではフタル酸エステル曝露とエストロゲン依存性疾患等の関係が調べられているが、ヒト生殖に影響を与えているという十分な証拠は得られていない。
- ・ DEHP 曝露と性成熟前の乳房発達については、プエルトリコの乳房早熟 (Colon et al. 2000) と台湾の早発乳房症 (Chou et al. 2009) では関連があると報告されているが、アフリカ系アメリカ人の中枢性思春期早発症では関連がないと報告されている (Lomenick et al. 2010)。
- ・ フタル酸エステル曝露と子宮内膜症、子宮筋腺症との関連についての報告がある。DEHP (MEHP) 曝露とインド人の子宮内膜症との関連 (Reddy et al. 2006) や、子宮内膜症患者の血中 DEHP 濃度は対照群より高い (Cobellis et al. 2003 ; 血中 DEHP) ことが報告されている。

また、1999-2004 年実施のアメリカ全国健康栄養調査(NHANES)で得られた 20-54 歳

の女性 1,227 人のデータについて、尿中フタル酸代謝物と子宮内膜症及び子宮筋腫（自己申告された病歴）に関して行われた横断的研究では、子宮内膜症と子宮筋腫に関して MBP は正の関連、MEHP は負の関連がみられ、MEP と MBzP には全く関連が見られなかったと報告されている（Weuve et al. 2010）。

- ・ フタル酸エステル曝露は在胎期間短縮または早産（Adibi et al. 2009、Lantini et al. 2003、Meeker et al. 2009）との間に関連が見られたとの報告がある。

（2）発達神経毒性

- ・ ヒト疫学研究で、小児の多動性注意欠陥障害 ADHD との関連を指摘する報告がある（Engel et al. 2010）。
- ・ ヒト疫学研究で、学童期の子どもの尿中 DEHP 代謝物レベル（MEHP、MEOHP）と IQ スコアには負の相関がみられたとの報告がある（Cho et al. 2010）。
- ・ ヒト疫学研究で、母親の妊娠中の尿中フタル酸（DEHP, DBP）代謝物量が多いことと、男児の男らしい遊び（車や格闘）のスコアが低いことに関連があるとの報告もある（Swan et al. 2010）。

（3）その他の毒性

- ・ アレルギー性疾患（喘息やアトピー性皮膚炎等）との関連が報告されている（Jaakkola and Knight 2008. Review）。
- ・ メタボリックシンドロームと関連する可能性が報告されている（Eveillar et al. 2009）。

4. ヒト曝露量の推定

- ・ 主要な曝露経路は食品を介したものだと考えられているが、その他の曝露経路の存在も指摘されている（医療行為、コスメ用品、ベビーケア用品、インテリア、ダスト等）。陰膳データと尿中代謝物からは、成人における DEHP の主要摂取源は食物だが、一方で DBP、DIBP は他の経路からの摂取も相当量あることが示唆されている（Fromme et al. 2007b；ドイツ、男性 27 人、女性 23 人、連続 7 日以上）。
- ・ 尿、血液、母乳、精液のサンプルについて、曝露指標となるバイオマーカーとして、1 次代謝物であるモノエステル体及び 2 次代謝物の濃度が測定されている。
- ・ DEHP の 2 次代謝物のうち、5OH-MEHP（MEHHP）と 5oxo-MEHP（MEOHP）の尿中濃度は短期的な DEHP 曝露を反映すると考えられている。一方、5cx-MEPP（MECPP）や 2cx-MMHP のような他の 2 次代謝物は、半減期が長いことから長期的な DEHP 曝露を反映する体内負荷量を測定する際の優れた指標だと考えられている（Preuss et al. 2005）。IARC も MEHP と MECPP を DEHP 曝露に対する感受性の高い特異的なバイオマーカーであるとしている（Ward et al. 2010）。

（例）DEHP 代謝物の尿中濃度中央値（Preuss et al. 2005；ドイツ）は、

85.5（5cx-MEPP）、47.5（5OH-MEHP）、39.7（5oxo-MEHP）、9.8（MEHP） $\mu\text{g/L}$

- ・ 日本人を対照とした曝露データは限られている（Fujimaki et al. 2006、Suzuki et al. 2004、2009）。

(例) Fujimaki et al. 2006 による日本人妊婦 40 人の曝露量推定

尿中濃度中央値は、

9.83 (MEHP)、10.4 (5OH-MEHP)、10.9 (5oxo-MEHP) $\mu\text{g/L}$

各代謝物に基づく DEHP 平均摂取量は、

10.4(3.45-41.6) (MEHP)、4.55(0.66-17.9) (5OH-MEHP)、

3.51(1.47-8.57) (5oxo-MEHP) $\mu\text{g/L}$

- しかし、曝露データには一貫性がなく、現在の方法論には何らかの問題があると指摘する報告もある (Matsumoto et al. 2008. Review)。(参考参照)

(参考) DEHP の曝露量推定の比較 (Matsumoto et al. 2008 Review より抜粋)

David et al. 2001 の計算式を用いて推定 1 日摂取量を求めている。

Koch et al. 2003、Koo and Lee 2005、Fujimaki et al. 2006 の曝露レベルは、以前報告された David et al. 2001、Kohn et al. 2000 よりかなり高い。さらに、Koo and Lee 2005 では推定モデルの違いにより、推定値が 10 倍低くなることも示しており、フタル酸エステル類の 1 日摂取量の推定方法には一貫性がないことが示唆されている。

$$\text{Intake } (\mu\text{g/kg/day}) = \frac{\text{UE } (\mu\text{g/g}) \times \text{CE } (\text{mg/kg/day})}{f \times 1000 \text{ (mg/g)}} \times \frac{\text{MW}_d}{\text{MW}_m}$$

UE ; urinary concentration of monoester per gram creatinine

CE ; creatinine excretion rate normalized by body weight

f ; the ratio of urinary excretion to total elimination

MW_d ; molecular weight of the diesters

MW_m ; molecular weight of the monoesters

Table 3

Comparison of estimated mean daily intake of DEHP ($\mu\text{g/kg/day}$)

Metabolites	German ^a adults (<i>n</i> = 85) (Koch et al., 2003)	Korean ^a (Koo and Lee, 2005)		Japanese ^a pregnant women (<i>n</i> = 40) (Fujimaki et al., 2006)	US ^b adults (<i>n</i> = 289) (David et al., 2001)	US ^b aged ≥ 6 years (<i>n</i> = 2541) (Kohn et al., 2000)
		Adults (women) (<i>n</i> = 150)	Children (<i>n</i> = 150)			
MEHP	10.3 (38.3)	21.4 (158.4)	6.0 (37.2)	10.4	0.60 (3.05)	0.71 (3.6)
5OH-MEHP	13.5 (51.4)	No data	No data	4.55	No data	No data
5oxo-MEHP	14.2 (52.8)	No data	No data	3.51	No data	No data
Oxidative DEHP metabolites ^c	13.8 (52.1)	No data	No data	No data	No data	No data

Figures in parentheses show the 95th percentile.

^a Applying the equation of David et al. (2001) and the fractional urinary excretion value determined by Schmid and Schlatter (1985).

^b Applying the equation of David et al. (2001) and the fractional urinary excretion value determined by Peck and Albro (1982).

^c Average of estimated intakes of DEHP based on 5OH-MEHP and 5oxo-MEHP.

参考文献

Adibi JJ, Hauser R, Williams PL, Whyatt RM, Calafat AM, Nelson H, Herrick R, Swan SH. Maternal urinary metabolites of Di-(2-Ethylhexyl) phthalate in relation to the timing of labor in a US multicenter pregnancy cohort study. *Am J Epidemiol.* 2009 Apr 15;169(8):1015–24. Epub 2009 Feb 27.

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.

Anas MK, Suzuki C, Yoshioka K, Iwamura S. Effect of mono-(2-ethylhexyl) phthalate on bovine oocyte maturation in vitro. *Reprod Toxicol.* 2003 May–Jun;17(3):305–10.

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.* 2006b; 227(3): 185–192.

Botelho GG, Golin M, Bufalo AC, Morais RN, Dalsenter PR, Martino-Andrade AJ. Reproductive effects of di(2-ethylhexyl)phthalate in immature male rats and its relation to cholesterol, testosterone, and thyroxin levels. *Arch Environ Contam Toxicol.* 2009 Nov;57(4):777–84. Epub 2009 Mar 28.

Calafat AM, Brock JW, Silva MJ, Gray LE Jr, Reidy JA, Barr DB, Needham LL. 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 Jan 5;217(1):22–30. Epub 2005 Sep 19.

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.

CERI 化学物質安全性(ハザード)評価シート 整理番号 2001-63 フタル酸ジ-n-オクチル CERI 財団法人化学物質評価研究機構

CERI 有害性評価書 フタル酸ジ-n-ブチル Di-n-butyl phthalate CAS 登録番号:84-74-2 CERI 財団法人化学物質評価研究機構

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.

Chou YY, Huang PC, Lee CC, Wu MH, Lin SJ. Phthalate exposure in girls during early puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2009 Jan;22(1):69–77.

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 Apr 24.

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, Finney DC, Guest D. Chronic toxicity of di (2-ethylhexyl) phthalate in rats. *Toxicol Sci.* 2000 Jun;55(2):433–43.

DeKeyser JG, Stagliano MC, Auerbach SS, Prabhu KS, Jones AD, Omiecinski CJ. Di(2-ethylhexyl) phthalate is a highly potent agonist for the human constitutive androstane receptor splice variant CAR2. *Molecular Pharmacology.* 2009; 75(5): 1005–1013.

Eigenberg DA, Bozigian HP, Carter DE, Sipes IG. Distribution, excretion, and metabolism of butylbenzyl phthalate in the rat. *J Toxicol Environ Health.* 1986;17(4):445–56.

Engel SM, Miodovnik A, Canfield RL, Zhu C, Silva MJ, Calafat AM, Wolff MS. Prenatal phthalate exposure is associated with childhood behavior and executive functioning. *Environ Health Perspect.* 2010 Apr;118(4):565–71. Epub 2010 Jan 8.

EU Risk Assessment Report (RAR) (2003) "1,2-benzenedicarboxylic acid, di-C8–10-branched alkyl esters, C9-rich and di-"isononyl" phthalate (DINP) final report, EUR20784EN."

EU Risk Assessment Report (RAR) (2003) "1,2-benzenedicarboxylic acid, di-C9–11-branched alkyl esters, C10-rich and di-"isodecyl" phthalate (DIDP) final report, EUR20785EN."

EU Risk Assessment Report (RAR) (2003) "dibutyl phthalate with addendum 2004, final report, EUR19840EN. "

EU Risk Assessment Report (RAR) (2007) "benzyl butyl phthalate (BBP) final report, EUR19840EN."

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

Eveillard A, Mselli-Lakhal L, Mogha A, Lasserre F, Polizzi A, Pascussi JM, Guillou H, Martin PG, Pineau T. Di-(2-ethylhexyl)-phthalate (DEHP) activates the constitutive androstane receptor (CAR): a novel signalling pathway sensitive to phthalates. *Biochem Pharmacol.* 2009 Jun 1;77(11):1735-46. Epub 2009 Mar 11.

Foster PM. Disruption of reproductive development in male rat offspring following in utero exposure to phthalate esters. *Int J Androl.* 2006 Feb;29(1):140-7; discussion 181-5. Epub 2005 Aug 11.

Frederiksen H, Skakkebaek NE, Andersson AM. Metabolism of phthalates in humans. *Mol Nutr Food Res.* 2007 Jul;51(7):899-911. Review.

Fromme H, Bolte G, Koch HM, Angerer J, Boehmer S, Drexler H, Mayer R, Liebl B. Occurrence and daily variation of phthalate metabolites in the urine of an adult population. *Int J Hyg Environ Health.* 2007 Jan;210(1):21-33. Epub 2006 Dec 19.

Fromme H, Gruber L, Schlummer M, Wolz G, Böhmer S, Angerer J, Mayer R, Liebl B, Bolte G. Intake of phthalates and di(2-ethylhexyl)adipate: results of the Integrated Exposure Assessment Survey based on duplicate diet samples and biomonitoring data. *Environ Int.* 2007 Nov;33(8):1012-20. Epub 2007 Jul 3.

Fujimaki K, Yoshinaga J, Watanabe C, Serizawa S, Shiraishi H, Mizumoto Y. Estimation of intake level of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) in Japanese pregnant women based on measurement of concentrations of three urinary metabolites. *Nippon Eiseigaku Zasshi.* 2006 May;61(3):340-7.

Ge RS, Chen GR, Dong Q, Akingbemi B, Sottas CM, Santos M, Sealfon SC, Bernard DJ, Hardy MP. Biphasic effects of postnatal exposure to diethylhexylphthalate on the timing of puberty in male rats. *J Androl.* 2007 Jul-Aug;28(4):513-20. Epub 2007 Feb 7.

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. *Toxicol Sci.* 2006 May;91(1):247-54. Epub 2006 Feb 13.

Gray LE Jr, Laskey J, Ostby J. Chronic di-n-butyl phthalate exposure in rats reduces fertility and alters ovarian function during pregnancy in female Long Evans hooded rats. *Toxicol Sci.* 2006 Sep;93(1):189–95. Epub 2006 Jun 8.

Guyton KZ, Chiu WA, Bateson TF, Jinot J, Scott CS, Brown RC, Caldwell JC. A reexamination of the PPAR-alpha activation mode of action as a basis for assessing human cancer risks of environmental contaminants. *Environ Health Perspect.* 2009 Nov;117(11):1664–72. Epub 2009 May 15. Review.

Hoshi H, Ohtsuka T. Adult rats exposed to low-doses of di-n-butyl phthalate during gestation exhibit decreased grooming behavior. *Bull Environ Contam Toxicol.* 2009 Jul;83(1):62–6. Epub 2009 Apr 28.

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. *Toxicol Sci* 99(1): 190–202.

Howdeshell KL, Wilson VS, Furr J, Lambright CR, Rider CV, Blystone CR, Hotchkiss AK, Gray LE Jr. A mixture of five phthalate esters inhibits fetal testicular testosterone production in the sprague-dawley rat in a cumulative, dose-additive manner. *Toxicol Sci.* 2008 Sep;105(1):153–65. Epub 2008 Apr 14.

Howdeshell KL, Rider CV, Wilson VS, Gray LE Jr. Mechanisms of action of phthalate esters, individually and in combination, to induce abnormal reproductive development in male laboratory rats. *Environ Res.* 2008 Oct;108(2):168–76.

Hu GX, Lian QQ, Ge RS, Hardy DO, Li XK. Phthalate-induced testicular dysgenesis syndrome: Leydig cell influence. *Trends Endocrinol Metab.* 2009 Apr;20(3):139–45. Epub 2009 Mar 9. Review.

International Agency for Research on Cancer (IARC). Butyl benzyl phthalate. In: *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans.* 1999; Volume 73: 115–130

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.

International Programme on Chemical Safety (IPCS) "Concise International Chemical Assessment Document (CICAD) 17 Butyl Benzyl Phthalate" WHO 1999

International Programme on Chemical Safety (IPCS) "Environmental Health Criteria 131 Diethylhexyl Phthalate" WHO 1992

International Programme on Chemical Safety (IPCS) "Environmental Health Criteria 189 Di-n-butyl Phthalate" WHO 1997

Ito Y, Yamanoshita O, Asaeda N, Tagawa Y, Lee CH, Aoyama T, Ichihara G, Furuhashi K, Kamijima M, Gonzalez FJ, Nakajima T. Di(2-ethylhexyl)phthalate induces hepatic tumorigenesis through a peroxisome proliferator-activated receptor alpha-independent pathway. *J Occup Health*. 2007 May;49(3):172-82.

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. Review

Kang SC, Lee BM. DNA methylation of estrogen receptor alpha gene by phthalates. *J Toxicol Environ Health A*. 2005 Dec 10;68(23-24):1995-2003.

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(1): 49-56.

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, Mazzeo P. Exposure to Di(2-ethylhexyl)phthalate in humans during pregnancy. A preliminary report. *Biol Neonate*. 2003;83(1):22-4.

Latini G, Wittassek M, Del Vecchio A, Presta G, De Felice C, Angerer J. Lactational exposure to phthalates in Southern Italy. *Environ Int*. 2009 Feb;35(2):236-9. Epub 2008 Aug 5.

Lehraiki A, Racine C, Krust A, Habert R, Levacher C. Phthalates impair germ cell number in the mouse fetal testis by an androgen- and estrogen-independent mechanism. *Toxicol Sci*. 2009 Oct;111(2):372-82. Epub 2009 Jul 10.

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. Epub 2009 Nov 5.

López-Carrillo L, Hernández-Ramírez RU, Calafat AM, Torres-Sánchez L, Galván-Portillo M, Needham LL, Ruiz-Ramos R, Cebrián ME. Exposure to phthalates and breast cancer risk in northern Mexico. *Environ Health Perspect.* 2010 Apr;118(4):539-44.

Lovekamp-Swan T, Davis BJ. Mechanisms of phthalate ester toxicity in the female reproductive system. *Environmental Health Perspectives.* 2003; 111(2): 139-145.

Martino-Andrade AJ, Chahoud I. Reproductive toxicity of phthalate esters. *Mol Nutr Food Res.* 2010 Jan;54(1):148-57. Review

Martino-Andrade AJ, Morais RN, Botelho GG, Muller G, Grande SW, Carpentieri GB, Leão GM, Dalsenter PR. Coadministration of active phthalates results in disruption of foetal testicular function in rats. *Int J Androl.* 2009 Dec;32(6):704-12. Epub 2008 Dec 16.

Matsumoto M, Hirata-Koizumi M, Ema M. Potential adverse effects of phthalic acid esters on human health : a review of recent studies on reproduction. *Regul Toxicol Pharmacol.* 50(1):37-49.

McKinnell C, Mitchell RT, Walker M, Morris K, Kelnar CJ, Wallace WH, Sharpe RM. Effect of fetal or neonatal exposure to monobutyl phthalate (MBP) on testicular development and function in the marmoset. *Hum Reprod.* 2009 Sep;24(9):2244-54. Epub 2009 Jun 2.

Meeker JD, Hu H, Cantonwine DE, Lamadrid-Figueroa H, Calafat AM, Ettinger AS, Hernandez-Avila M, Loch-Caruso R, Téllez-Rojo MM. Urinary phthalate metabolites in relation to preterm birth in Mexico city. *Environ Health Perspect.* 2009 Oct;117(10):1587-92. Epub 2009 Jun 16.

National Research Council. 2008 "Phthalates and Cumulative Risk Assessment. The Task Ahead."

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.

NTP "NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of Di-n-Butyl Phthalate (DBP)."

NTP (2003) "NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of Butyl Benzyl Phthalate (BBP)."

NTP (2003) "NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of Di-isodecyl Phthalate (DIDP)."

NTP (2003) "NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of Di-isononyl Phthalate (DINP)."

NTP (2003) "NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of Di-n-Octyl I Phthalate (DnOP)."

NTP (2006) "NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of Di(2-ethylhexyl) Phthalate (DEHP)."

Ohtani, H., I. Miura, et al. (2000). "Effects of dibutyl phthalate as an environmental endocrine disruptor on gonadal sex differentiation of genetic males of the frog *Rana rugosa*." *Environ Health Perspect* 108(12): 1189-93.

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(2): 225-39.

Preuss R, Koch HM, Angerer J. Biological monitoring of the five major metabolites of di-(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) in human urine using column-switching liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2005 Feb 25;816(1-2):269-80.

Pugh G Jr, Isenberg JS, Kamendulis LM, Ackley DC, Clare LJ, Brown R, Lington AW, Smith JH, Klaunig JE. Effects of di-isononyl phthalate, di-2-ethylhexyl phthalate, and clofibrate in cynomolgus monkeys. *Toxicol Sci*. 2000 Jul;56(1):181-8.

Reddy BS, Rozati R, Reddy BV, Raman NV. Association of phthalate esters with endometriosis in Indian women. *BJOG*. 2006; 113(5): 515-20.

Ren H, Aleksunes LM, Wood C, Vallanat B, George MH, Klaassen CD, Corton JC. Characterization of peroxisome proliferator-activated receptor alpha--independent effects of PPARalpha activators in the rodent liver: di-(2-ethylhexyl) phthalate also activates the constitutive-activated receptor. *Toxicol Sci*. 2010 Jan;113(1):45-59. Epub 2009 Oct 22.

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* 16(4): 330-5.

Salazar V, Castillo C, Ariznavarreta C, Campón R, Tresguerres JA. Effect of oral intake of dibutyl phthalate on reproductive parameters of Long Evans rats and pre-pubertal development of their offspring. *Toxicology*. 2004 Dec 1;205(1-2):131-7.

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): 1226-31.

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, Lindqvist NG, Plöen L. Age-dependent response of the rat testes to di(2-ethylhexyl) phthalate. *Environ Health Perspect*. 1986 Mar;65:237-42.

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 Chem Toxicol*. 2006 Dec;44(12):2064-9. Epub 2006 Aug 8.

Suzuki Y, Niwa M, Yoshinaga J, Watanabe C, Mizumoto Y, Serizawa S, Shiraishi H. Exposure assessment of phthalate esters in Japanese pregnant women by using urinary metabolite analysis. *Environ Health Prev Med*. 2009 May;14(3):180-7. Epub 2009 Feb 18.

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. Epub 2009 Nov 16.

Swan SH, Main KM, Liu F, Stewart SL, Kruse RL, Calafat AM, Mao CS, Redmon JB, Ternand CL, Sullivan S, Teague JL; Study for Future Families Research Team. Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. *Environ Health Perspect*. 2005 Aug;113(8):1056-61.

Swan, S. H. Environmental phthalate exposure in relation to reproductive outcomes and other health endpoints in humans. *Environ Res* 108(2):177-84.

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.

Toda C, Okamoto Y, Ueda K, Hashizume K, Itoh K, Kojima N. Unequivocal estrogen receptor-binding affinity of phthalate esters featured with ring hydroxylation and proper alkyl chain size. *Arch Biochem Biophys*. 2004 Nov 1;431(1):16–21.

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): 1651–72.

Tyl RW, Myers CB, Marr MC, Fail PA, Seely JC, Brine DR, Barter RA, Butala JH. Reproductive toxicity evaluation of dietary butyl benzyl phthalate (BBP) in rats. *Reprod Toxicol*. 2004 Mar–Apr;18(2):241–64.

Ward EM, Schulte PA, Straif K, Hopf NB, Caldwell JC, Carreón T, Demarini DM, Fowler BA, Goldstein BD, Hemminki K, Husgafvel Pursiainen K, Kuempel E, Lewtas J, Lunn RM, Lynge E, McElvenny DM, Muhle H, Nakajima T, Robertson LW; IARC Working Group. Research Recommendations for Selected IARC-Classified Agents. *Environ Health Perspect*. 2010 Jun 18.

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. free article.

WHO. Guidelines for Drinking Water Quality, Third edition. 2004

Wilson VS, Lambright C, Furr J, Ostby J, Wood C, Held G, Gray LE Jr. Phthalate ester-induced gubernacular lesions are associated with reduced insl3 gene expression in the fetal rat testis. *Toxicol Lett* 146(3): 207–15.

Wittassek M, Angerer J, Kolossa-Gehring M, Schäfer SD, Klockenbusch W, Dobler L, Günzel AK, Müller A, Wiesmüller GA. Fetal exposure to phthalates—a pilot study. *Int J Hyg Environ Health*. 2009 Sep;212(5):492–8. Epub 2009 May 7.

Wittassek M, Angerer J. Phthalates: metabolism and exposure. *Int J Androl*. 2008 Apr;31(2):131–8. Epub 2007 Dec 7. Review.

Xu Y, Cook TJ, Knipp GT. Effects of di-(2-ethylhexyl)-phthalate (DEHP) and its metabolites on fatty acid homeostasis regulating proteins in rat placental HRP-1 trophoblast cells. *Toxicol Sci*. 2005 Apr;84(2):287–300. Epub 2005 Jan 12.

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.