

(案)

器具・容器包装評価書

フタル酸ジブチル(DBP)

2013年 9月

食品安全委員会

器具・容器包装専門調査会

1	<b>目次</b>	
2	<審議の経緯> .....	4
3	<食品安全委員会委員名簿> .....	4
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> .....	4
5	要約 .....	6
6	II. 評価対象物質の概要 .....	7
7	1. 名称・分子式・分子量・構造式 .....	7
8	2. 物理化学的特性 .....	7
9	3. 国内製造量・輸出入量 .....	8
10	4. 用途 .....	8
11	5. 各国規制等 .....	8
12	(1) 食品用の器具・容器包装に関する規制 .....	8
13	(2) その他 .....	9
14	III. 安全性に係る知見の概要 .....	9
15	1. 体内動態 .....	9
16	(1) 吸収 .....	9
17	(2) 分布 .....	10
18	(3) 代謝 .....	12
19	(4) 排泄 .....	15
20	(5) 生理学的薬物動態学モデル .....	16
21	(6) 体内動態のまとめ .....	16
22	2. 実験動物等における影響 .....	17
23	(1) 急性毒性試験 .....	17
24	(2) 亜急性毒性試験 .....	17
25	(3) 慢性毒性試験及び発がん性試験 .....	24
26	(4) 神経への影響 .....	26
27	(5) 免疫系への影響 .....	27
28	(6) 内分泌系への影響 .....	28
29	(7) 遺伝毒性 .....	28
30	3. ヒトにおける影響 .....	30
31	(1) 急性毒性 .....	30
32	(2) 亜急性及び慢性影響 .....	31
33	IV. ヒトに対する暴露量の推定 .....	45
34	1. 環境媒体からの暴露 .....	45
35	(1) 空気 .....	45
36	(2) 飲料水 .....	46
37	(3) ハウスダスト .....	46

1	(4) 食物.....	47
2	(5) その他.....	50
3	(6) 暴露経路の積算に基づくヒトの一日摂取量推定.....	51
4	(7) バイオモニタリングデータ.....	52
5	(8) ヒトに対する暴露状況のまとめ.....	55
6	V. 国際機関等の評価.....	56
7	1. 米国.....	56
8	(1) 米国環境保護庁 (EPA).....	56
9	(2) 米国環境健康科学研究所 (NIEHS).....	56
10	2. 欧州連合 (EU).....	57
11	(1) 欧州化学品庁 (European Chemical Bureau : ECB).....	57
12	(2) 欧州食品安全機関 (EFSA).....	57
13	(3) 欧州化学品機関 (European Chemicals Agency : ECHA).....	58
14	3. オーストラリア.....	59
15	4. 日本.....	60
16	VI. 食品健康影響評価.....	60
17	<参照>.....	64
18		

19

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（厚生労働省発食安第  
3 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 2013年 3月 21日 第22回器具・容器包装専門調査会  
6 2013年 7月 11日 第23回器具・容器包装専門調査会  
7 2013年 9月 19日 第24回器具・容器包装専門調査会  
8

9 <食品安全委員会委員名簿>

(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)	(2012年7月1日から)
小泉 直子 (委員長)	小泉直子 (委員長)	熊谷 進 (委員長)
見上 彪 (委員長代理*)	熊谷 進 (委員長代理**)	佐藤 洋 (委員長代理)
長尾 拓	長尾 拓	山添 康 (委員長代理)
野村 一正	野村一正	三森国敏 (委員長代理)
畑江 敬子	畑江敬子	石井克枝
廣瀬 雅雄	廣瀬雅雄	上安平冽子
村田 容常	村田容常	村田容常

\* : 2009年7月9日から

\*\* : 2011年1月13日から

10

11 <食品安全委員会器具・容器包装専門調査会専門委員名簿>

(2011年9月30日まで)

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

12

(2011年10月1日から)

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

◆ : 2012年6月30日まで

◆◆ : 2012年7月13日から

◆◆◆ : 2012年10月1日から

13

14

15

16

1

2 <第 23 回器具・容器包装専門調査会 専門参考人>

3 六鹿 元雄

4

5 <第 24 回器具・容器包装専門調査会 専門参考人>

6 六鹿 元雄

7

8

## 要約

1

2

3 器具・容器包装の規格基準の改正に係る物質として、フタル酸ジブチル (DBP) (CAS No.  
4 84-74-2) の食品健康影響評価を実施した。

## 1 I. 評価要請の経緯

2 フタル酸ジブチル (DBP) は、フタル酸エステル的一种であり、フタル酸エステルはポリ  
3 塩化ビニル (PVC) を主成分とするプラスチックの可塑剤として汎用される化学物質である。  
4 今回、フタル酸ビス (2-エチルヘキシル) (DEHP)、フタル酸ジイソノニル (DINP)、DBP、  
5 フタル酸ジイソデシル (DIDP)、フタル酸ジオクチル (DNOP) 及びフタル酸ベンジルブチ  
6 ル (BBP) について、食品衛生法における食品用器具・容器包装の規格基準の改正に係る意  
7 見がとりまとめられたことから、これら 6 種類について食品健康影響評価が要請された。

## 10 II. 評価対象物質の概要

11 可塑剤に使用されるフタル酸エステルは、分子レベルの「潤滑剤」としてプラスチックに  
12 添加され、プラスチックに柔軟性と成型加工性を与える。その役割のため、フタル酸エステ  
13 ルはプラスチックと化学的に結合しないままにしておく必要がある。フタル酸エステルはプ  
14 ラスチックから移行や滲出することが可能なため、これらを含む製品の使用によりヒト  
15 が暴露するおそれがある (NICNAS 2009)。

### 17 1. 名称・分子式・分子量・構造式

一般名： フタル酸ジブチル

IUPAC： <和名> フタル酸ジブチル

<英名> Dibutyl P<sub>h</sub>thalate

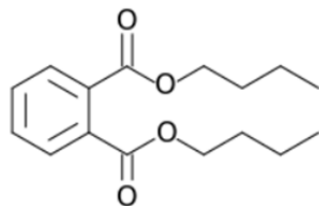
別名： フタル酸ジ (n-ブチル)、Di-n-B<sub>u</sub>tyl P<sub>h</sub>thalate、DBP、  
1,2-Benzenedicarboxylic acid dibutyl ester

CAS No.： 84-74-2

分子式： C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>

分子量： 278.3

構造式\*：



18 (国際化学物質安全性カード (ICSC) 日本語版 2002 より抜粋、\*米国国立医学図書館有害物質データバンク  
19 (US NML HSDB) 2011 より改変)

20

21

### 22 2. 物理化学的特性

物理的性状：特徴的な臭気のある、無色から黄色の粘ちゅう液体

融点： -35-°C、-69-°C\*

沸点： 340-°C

引火点： 157-°C (c.c.)

蒸気圧： < 0.01 kPa (20-°C)

比重（水=1）： 1.05

水への溶解度： 0.001 g/100 mL (25-°C)

オクタノール/水分配係数： log Pow=4.72

生分解性： 濃縮性が無い又は低い（化学物質審査規制法）\*\*

(ICSC 日本語版 2002、\*EU RAR 2004、\*\*通商産業省 1975)

### 3. 国内製造量・輸出入量

DBP の 2008～2012 年の 5 年間の国内生産量、輸入量等を表 II-1 に示す。輸出量は DBP 単独での貿易統計データがないため不明である。

なお、改正前の化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律（化審法）に基づき、2009 年度に第二種監視化学物質として届出された DBP の製造・輸入数量の合計数量は 1,733 トンであり（経済産業省 2010）、改正化審法に基づき一般物質として届出された製造・輸入数量の合計数量は、2010 年度に 1,000 トン未満、2011 年度では 1,000 トンであった（経済産業省 2012、2013）。

表 II-1 DBP の国内生産量・輸入量等（2008～2012 年） 単位（数量：トン）

	2008 年	2009 年	2010 年	2011 年	2012 年
国内生産量	1,971	1,216	1,403	1,264*	1,231*
輸入量**	514	491	651	479	242
国内出荷量	2,521	1,583	1,757	1,531*	1,453*

（可塑剤工業会 2011、\*2013、\*\*財務省 貿易統計）

### 4. 用途

DBP はポリ塩化ビニル、ポリスチレン、アクリル系樹脂との間に良好な相溶性があるため、これらプラスチックの可塑剤として用いられる。そのほかラッカー、接着剤、レザー、印刷インキ、セロハン、染料、殺虫剤の製造、織物用潤滑剤としても用いられている（化学工業日報社 2012）。DBP は、1999 年度には約 7 割が塗料、顔料、接着剤に使われていた（CERI・NITE 2005）。

### 5. 各国規制等

#### (1) 食品用の器具・容器包装に関する規制

##### ① 国内規制

DBP については食品衛生法において、器具又は容器包装の規格又は基準は設定されていないため、これに基づく制限等はない（厚生省告示 ~~第 370 号~~ 1959）。

##### ② 米国

連邦規則集第 21 巻（カッコ内に該当セクションを示す）における間接食品添加物とし



1 て、DBPは接着剤 (§ 175.105) 及びコーティング (§ 175.300) の成分、水性・脂肪性  
2 食品用の紙及び板紙の成分 (§ 176.170、§ 176.180) としての使用及びセロファンへの  
3 使用 (§ 177.1200)、架橋ポリエステルへの使用 (§ 177.2420)、ゴム製品への使用 (§  
4 177.2600) が、一部条件付ではあるが、認められている (FDA 2012)。

5 また、消費者製品安全性改善法 2008 (Consumer Product Safety Improvement Act of  
6 2008 : CPSIA 2008) の § .108 に基づくフタル酸エステル類規制により、3歳以下の乳  
7 幼児の食事を容易にするための子ども用ケア用品に、DEHP、DBP、BBP、DINP、DIDP  
8 又はDNOPが、いずれも0.1%を超えて含まれてはならないとされている (DINP、DIDP  
9 及びDNOPは暫定禁止措置)。対象製品例として、乳幼児用ボトル、シッピーカップが  
10 挙げられている (CPSC 2011)。

### 11 ③ 欧州連合 (EU)

12 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は製品につ  
13 いて、以下の条件でDBPを認めている(EC 2011)。

14 Specific Migration Limit (SML、特定移行限度値) : 0.3 mg/kg

15 SML(T) (グループ制限 : group restriction) : 60 mg/kg (DBPを含む20種の物質の  
16 合計として)

17 Restrictions and specifications (制限事項及び規格) : 次の用途に限る

18 a) 非脂肪性食品に繰り返し使用する材料又は製品への可塑剤

19 b) ポリオレフィン類の加工助剤として、最終製品中0.05%以下

### 20 (2) その他

21 国内 水質基準 要検討項目 目標値 (mg/L) : 0.2 (暫定)

## 22 III. 安全性に係る知見の概要

23 EU のリスク評価書 (EU RAR)、米国毒性物質・疾病登録機関 (ATSDR) の毒性学的プ  
24 ロファイル、欧州食品安全機関 (EFSA) の意見書、米国国家毒性プログラム・ヒト生殖リス  
25 ク評価センター (NTP-CERHR) のモノグラフ、欧州化学物質庁の報告書 (ECHA)、米国  
26 消費者製品安全委員会 (CPSC) のレビュー、WHO/UNEP の報告書等を基に、毒性に関す  
27 る主な科学的知見を整理した (EU RAR 2003、ATSDR 2001、EFSA 2005、NTP-CERHR  
28 2000、ECHA 2010、2012、CPSC 2010、WHO/UNEP 2013)

### 29 1. 体内動態

#### 30 (1) 吸収

31 ラット及びハムスターに<sup>14</sup>Cで標識したDBP (<sup>14</sup>C-DBP) を0.06~2.3 g/kg 体重を単回経  
32 口投与した試験が実施されている。DBPは消化管から容易に吸収され、投与量の63~90%  
33 以上が48時間以内に尿中に排泄された (Foster et al. 1983、Tanaka et al. 1978、Williams  
34 and Blanchfield 1975)。

35 ヒトにおいてもDBPは消化管から吸収される。芳香環水素を重水素で置換したD<sub>4</sub>-DBP

1 60 µg/kg 体重を健常男性 1 名へ単回投与したところ、投与後 48 時間までに、投与量の 92.5%  
2 が尿中排泄された (Koch et al. 2012)。また、1 群 8 名の健常人に、<sup>13</sup>C-DBP (255 又は 510  
3 µg/人) を単回投与した試験では、投与後 24 時間の尿中に、代謝物であるフタル酸モノブチ  
4 ル (MBP) が、低用量及び高用量投与群それぞれ平均で、投与量の 64 及び 73% が排泄され  
5 た (Anderson et al. 2001)。

6 経皮吸収について、<sup>14</sup>C-DBP のエタノール溶液を Fisher 344 (~~F344~~) ラット (F344 ラット)  
7 の剃毛した皮膚に塗布 (157 µmol/kg) し、プラスチックキャップで覆って 7 日間暴露した  
8 試験が実施された。試験期間内 (7 日間) に尿中に投与量の約 60% が、糞中へは約 12% が  
9 排泄された (Elsisi et al. 1989)。in vitro 試験では、ヒトの皮膚の吸収速度 (無希釈の DBP  
10 の場合 2.40 µg/cm<sup>2</sup>/hr) はラットの皮膚 (93.~~354~~ µg/cm<sup>2</sup>/hr) に比べ遅かった (Scott et al.  
11 1989)。

## 13 (2) 分布

### 14 ① 全身への分布、蓄積性

15 雄の Wistar ラットに、コーン油に溶解した 0.27 又は 2.31 g/kg 体重の <sup>14</sup>C-DBP を単回  
16 経口投与した試験では、組織・臓器 (血液、脾臓、肝臓、腎臓、脂肪、筋肉、肺、精巣)  
17 への分布は両投与群ともそれぞれ類似していた。投与 4 時間後の放射活性は、低用量投与  
18 群の腎臓で最も高く (投与放射活性の 0.66%)、脳で最も低かった (0.03%)。高用量投与  
19 群では投与後 24 時間まで、投与放射活性の 0.4% が血中に検出された<sup>1</sup>。投与 48 時間後で  
20 は、両投与群とも血中及び組織中に痕跡量 (0.01% 未満) しか検出されず、残存はほとん  
21 ど認められなかった (Williams and Blanchfield 1975)。ジメチルスルホキシド (DMSO)  
22 に溶解した <sup>14</sup>C-DBP 60 mg/kg 体重を雄ラットに単回経口投与した試験では、投与 24 時  
23 間後に脳、心臓、肺、脾臓、辜丸、前立腺及び胸腺には放射活性の残存はみられず、検出  
24 された放射活性は、肝臓に 0.06%、腎臓に 0.02%、筋肉に 0.30%、脂肪組織に 0.70%、  
25 腸に 1.53%、胃に 0.01% 及び血液中に 0.02% であった。著者らはこの結果から、組織特  
26 異的な残存はないと結論付けている (Tanaka et al. 1978)。

27  
28 雄の Wistar ラット (8 匹/群) に 4、8 及び 12 週間にわたり DBP を混餌 (DBP 0.1%  
29 含有) 投与した。4 週間投与群のうち、4 匹には <sup>14</sup>C-DBP を投与し、残りの 4 匹及び 8、  
30 12 週間投与群には、試験終了前の 24 時間まで非標識 DBP を投与し、最終 24 時間のみ  
31 <sup>14</sup>C-DBP を投与した。投与終了後、器官・組織 (脾臓、腎臓、脂肪組織、精巣、骨格筋、  
32 心臓、肺、脳) が摘出された。4 週間投与群では、脾臓、腎臓、脂肪及び精巣における放  
33 射活性は、<sup>14</sup>C-DBP の継続及び最終 24 時間投与群いずれもそれぞれ同レベル (例えば腎  
34 臓では 195~231 cpm/g、本測定条件において 20 cpm/g は DBP 1 µg/g に相当) を示し、  
35 他の組織では痕跡量であった。また、12 週間投与群の組織のガスクロマトグラフ及び放  
36 射活性 (1.4 cpm/g は DBP 1 µg/g 相当) 測定では、DBP は脾臓及び心臓で 0.5 及び <1.0  
37 µg/g、代謝物である MBP は脾臓で 0.6 及び 1.8 µg/g、腎臓で 6.9 及び 8.0 µg/g 又、脂肪

<sup>1</sup> 低用量投与群でも投与 8 時間後まで投与放射活性の 0.36~0.410.4% が血中に検出されているが、24 時間時点  
でのデータが欠けているの記載がない。

1 で2.2及び3.9 µg/g 検出された。著者らは、これらは最終24時間のDBP摂取によるもの  
2 で、いずれの組織にも実質的な蓄積は認められないとしている (Williams and Blanchfield  
3 1975)。

4  
5 1名の健常男性における検討では、~~→D4-DBP 60 µg/kg~~ 体重を単回経口投与し、血清中  
6 の代謝物を投与後24時間以内にその分布を観察すると、投与量の92.24%が排泄され、血  
7 清中の代謝物は、いずれの測定時点でもMBP (血漿中最大値 169 µg/L、83.98%排泄)  
8 及びフタル酸モノ (3-ヒドロキシブチル) (3OH-MBP、13.5 µg/L、6.91%排泄) が検出  
9 され、MBP (~~血漿中最大値 169 µg/L~~) の方が3OH-MBP (~~13.5 µg/L~~) よりはるかに多か  
10 った。また、投与後130分からフタル酸モノ (3-カルボキシプロピル) (MCP) がわず  
11 かに検出された。いずれの代謝物も尿中におけるT<sub>max</sub>は3.75時間であった。そのほか、  
12 唾液中にはMBPのみ分泌が認められ、投与30分後(初回測定時)に最大値670 µg/Lを  
13 示し、7時間後には約1 µg/Lまで減少した。なお、本試験ではDBPは測定対象とされて  
14 いない (Koch et al. 2012)。

15 また、Tomitaら(1977)は、主としてプラスチック包装された日本の市販食品55検体  
16 中53検体から最大9.93 ppmのDBPを検出し、脂肪性食品4検体、非脂肪性食品12検  
17 体が1.0 ppmを超過することを認めた。さらに食品摂取後2時間の13名におけるDBP  
18 の平均血中濃度は0.10 ppmであり、一方、食品摂取前の9名の平均血中濃度は0.02 ppm  
19 であったと報告している (Tomita et al. 1977)。

20 暴露源は明確では特定されていないが、精液中にもDBPが確認されており (Pant et al.  
21 2008, 2011)、インド都市部の不妊傾向の男性112名及び不妊症ではない男性60名では、  
22 それぞれ平均1.65及び0.63 µg/mLのDBPが検出された (Pant et al. 2008)。同様にま  
23 た、デンマーク及びフィンランドのコホートでは、全母乳検体 (n=130) からMBPが検  
24 出され、中央値は9.6 µg/L (範囲0.6~10,900 µg/L) であった (Main et al. 2006)。また  
25 同様に、日本人の母乳11検体の全てからMBPが検出され、中央値26.0 µg/L (範囲1.8  
26 ~156 µg/L) であった。母乳中の濃度はその母体血清中 (n=12) のMBP濃度 (中央値  
27 13.9 µg/L、範囲3.6~22.9 µg/L) と比較して高濃度であり、同時に測定されたフタル酸モ  
28 ノエチル (MEP)、フタル酸モノ (2-エチルヘキシル) (MEHP) 他のフタル酸モノエス  
29 テルにも同様の傾向が認められている (牧野 2007、高取ら 2007)。

## 30 31 ② 胎盤通過

32 妊娠 Sprague-Dawley ラット (SD ラット) ラットに500又は1,500 mg/kg 体重の  
33 <sup>14</sup>C-DBPを妊娠14日目 (GD14) に単回経口投与した胎盤通過試験が行われた。母動物  
34 及び胚の組織が0.5~48時間の間に採取された。胚組織の放射活性は投与放射活性の0.12  
35 ~0.15%未満であった。胎盤中及び胚中の放射活性は母体血漿中の1/3以下であった。放  
36 射活性の蓄積は母体組織、胚組織ともに認められなかった。未変化のDBPとその代謝物  
37 であるMBP及びMBP-グルクロン酸抱合体は速やかに胚組織へと移行した。母体血漿、  
38 胎盤及び胚から回収された放射活性の大部分は、MBPによるものであった。DBPは少量  
39 (投与放射活性の1%未満) しか検出されなかった (Saillenfait et al. 1998)。

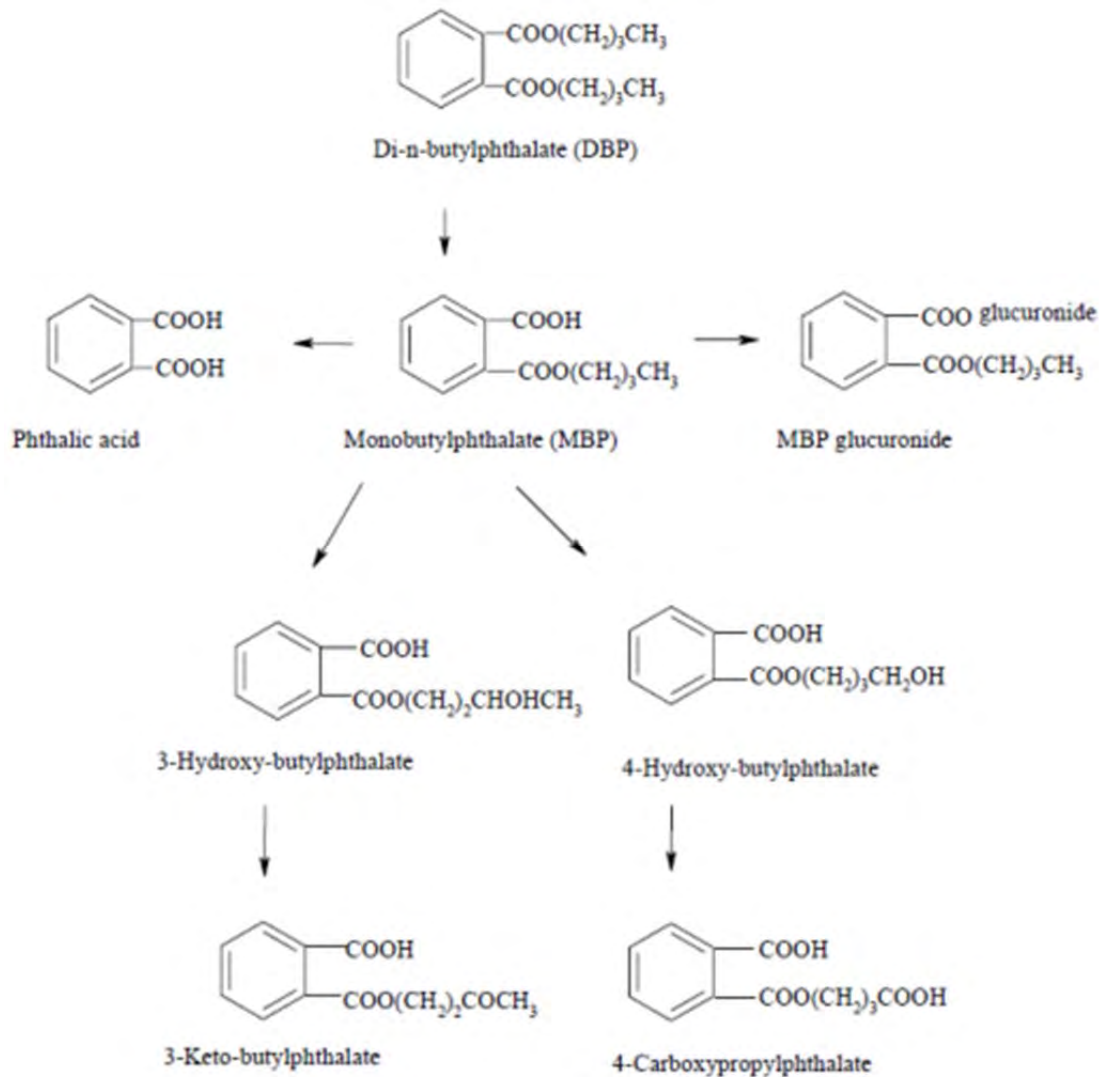
40 妊娠SDラットにGD12から19にかけてDBP (50、100又は500 mg/kg 体重/日) を

1 反復強制経口投与した試験では、最終投与から 0.25～48 時間の血漿（母、胎児）、胎盤、  
2 羊水中の分布が調べられた。投与群の血漿中 MBP 濃度の  $C_{max}$  は、それぞれ低用量投与群  
3 から、母体で 169、502 及び 959 mg/L、胎児で 48、142 及び 386 mg/L であった。母体  
4 及び胎児血漿中の MBP 濃度には非線形の増加がみられた。また、胎児血漿中の MBP 濃  
5 度推移は母体血漿中の MBP 濃度推移と類似していた（ $T_{max}$  は母体で 0.75～2 時間、胎児  
6 で 1～4 時間、血中半減期は母体で 3.0～4.5 時間、胎児で 4.8～5.9 時間）が、胎児血漿中  
7 における MBP-グルクロン酸抱合体の出現と消失は、母体血漿と比較して遅延した（ $T_{max}$   
8 は母体で 1～4 時間、胎児で 4～12 時間、血中半減期は母体で 2.4～3.5 時間、胎児で 3.7  
9 ～8.2 時間）。母体及び胎児の体内に MBP 及び MBP-グルクロン酸抱合体の蓄積性はみら  
10 れず、羊水中の MBP-グルクロン酸抱合体以外のすべての代謝物は、24 時間後にはほとん  
11 どが消失検出できない濃度まで低下した。羊水中には、MBP-グルクロン酸抱合体が母体  
12 血漿中濃度と同程度かそれ以上の濃度で存在した（Clewel et al. 2009）。

13 また、Struve らは妊娠 CSD ラットへ、GD12 から 19 にかけて DBP を混餌投与（100  
14 又は 500 mg/kg 体重/日；実測摂取量 112 又は 582 mg/kg 体重/日）し、投与終了後 4 又  
15 は 24 時間の MBP 及び MBP-グルクロン酸抱合体の分布を調べた。いずれの血漿中濃度  
16 も母体、胎児ともに高用量投与群の方が高く、また用量の 5 倍の差異に対し、MBP 濃度  
17 の差異は 8～100 倍高かった。著者らは、このことは MBP の血漿における動態が非線形  
18 であるとする Clewel ら（2009）の仮説に合致すると述べている。また一方、母動物の尿  
19 及び羊水中では、MBP、MBP-グルクロン酸抱合体いずれの濃度差も、5 倍の用量差に近  
20 かった。また 24 時間後の MBP 濃度を 4 時間後の濃度と比較すると、母体血漿中では、  
21 0.05%未満に減少していたのに対し、羊水中及び胎児血漿中では 30～60%が残存してい  
22 た（Struve et al. 2009）。

### 23 24 (3) 代謝

25 ラットへの DBP の経口投与試験では、尿中に MBP とともに、MBP のグルクロン酸抱合  
26 体、MBP の種々の  $\omega$ - 及び  $\omega$ -1-酸化生成物（より極性の高いケトン及びカルボン酸）並び  
27 に少量の遊離フタル酸が検出されていることから（Albro and Moore 1974、Foster et al.  
28 1983、Tanaka et al. 1978、Williams and Blanchfield 1975）、EU は DBP の主な代謝スキ  
29 ーム経路を図のように推定している（EU RAR 2004）。



1  
2 図 DBPの主な代謝経路スキーム (EU RAR 2004)

3 (Albro and Moore 1974、Foster et al. 1982、Tanaka et al. 1978 から作成)

4  
5 ① モノエステル体への加水分解及び酸化

6 雄ラットに  $^{14}\text{C}$ -DBP 0.27 又は 2.31 g/kg 体重を単回経口投与した試験では、尿中への  
7 排泄は速く、48 時間後にそれぞれ 92%又は 83%が排泄され、尿中には MBP が 88%、  
8 3OH-MBP が 8%、フタル酸モノ (4-ヒドロキシブチル) (4OH-MBP) が 2%及びフタル  
9 酸が 2%の割合で検出された (Williams and Blanchfield 1975)。ここではグルクロン酸  
10 抱合体の検討はしていない。また牝牛では、第一胃内投与 (約 70mg/kg 体重) すると、  
11 胆汁、血漿、尿及び糞中に主として MBP のほか、脂肪族残基が水酸化された MBP その  
12 水酸化体 (MHBP) 及びフタル酸モノエチル (MEP) と MBP-グルクロン酸抱合体がみ  
13 られた。また、肝細胞に 10  $\mu\text{M}$  DBP を 20 時間暴露した場合には、培養上清中に MBP  
14 (60%) と MEP (28%) とともに、MBP 水酸化体 MHBP (6.0%) と MBP-グルクロン酸  
15 抱合体 (6.0%) が検出確認されたている (Coldham et al. 1998)。

16 ヒトにおいては、D<sub>4</sub>-DBP 60  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重を男性健常者 1 名へ単回経口投与した試験では、  
17 投与後 24 時間で投与量のほとんど (92.24%) が尿中排泄され、内訳は MBP が投与

1 量に対して 83.984%、その他の酸化代謝物である 3OH-MBP が 6.917%弱、その他の酸  
2 化代謝物 3 種 (フタル酸モノ (2-ヒドロキシブチル) (2OH-MBP) が 0.70%、  
3 4OH-MBP が 0.17% 及び MCP が 0.48) はそれぞれ 1%未満であった (Koch et al. 2012)。また、  
4 <sup>13</sup>C-DBP を 255 又は 510 µg/人 で単回経口投与した試験でも投与量の 64 又は 73%の MBP  
5 が排泄された (Anderson et al. 2001)。いずれにおいても、MBP-グルクロン酸抱合体へ  
6 の代謝の検討はしていない。

## 7 8 [参考]

9 *in vitro* 試験では、ラット肝ミクロソーム画分による DBP の MBP への非常に速やかな  
10 加水分解が確認されている。肝ミクロソーム画分のフタル酸ジエステル加水分解酵素の活  
11 性に種差が認められ、活性はヒビ>ラット>フェレットの順であったり (Lake et al. 1977)、  
12 また、ハムスターにはラットの 2.0 倍程度の活性があった (Foster et al. 1983)。また、ヒ  
13 ト肝臓ミクロソーム画分でも DBP から MBP への加水分解が確認されており (S<sub>50</sub> : 99.7  
14 µM, CL<sub>max</sub> : 85.6 µL/min/mg protein)、CL<sub>max</sub> は BBP から MBzP への加水分解の  
15 約 0.9 倍で、DEHP から MEHP への約 3 倍であった (Hanioka et al. 2012)。-ラット  
16 腎ホモジネートでも DBP の MBP への加水分解が確認されている (Kaneshima et al.  
17 1978)。また、ラット、ヒビ、フェレット及びハムスターの小腸粘膜細胞ホモジネート、  
18 さらにヒトの小腸ホモジネートにも DBP の MBP への加水分解酵素活性があった (Lake  
19 et al. 1977、Foster et al. 1983)。ラットの消化管内容物による DBP の MBP への加水  
20 分解速度は、小腸内容物が最も速く、盲腸では格段に遅く、胃では無視できた (Rowland  
21 et al. 1977)。

22 ラットの反転小腸を用いた *in vitro* 試験では、腸粘膜を通過した DBP のうち、未変化  
23 の DBP はわずかに 4.5%であり、95.5%は漿膜灌流液に達する前の粘膜上皮中で加水分解  
24 された MBP であった。有機リン剤を用いてエステラーゼ活性を阻害すると、MBP へ加  
25 水分解される DBP 量は減少し、DBP では吸収量が有意に減少した。一方、MBP は DBP  
26 より吸収量が高く、エステラーゼ阻害による影響を受けなかった (White et al. 1980)。

27 上記のいずれの報告においても、グルクロン酸抱合代謝については、検討していない。

## 28 29 ② グルクロン酸抱合

30 フタル酸モノエステル類のフタル酸残基である遊離カルボン酸は、グルクロン酸抱合を  
31 受ける。反応はウリジン 5'-二リン酸グルクロン酸トランスフェラーゼにより触媒される  
32 (Silva et al. 2003)。

33 Kremer ら (2005) がまた、NICNAS (2008) によると、Kremer ら (2005) は GD19  
34 の SD ラットへ MBP (10、30 又は ~50 mg/kg 体重) を急速に尾静脈内投与したところ  
35 したところ、投与 5 分後にはグルクロン酸抱合された MBP-MBP は 5 分以内に抱合グル  
36 クロン酸抱合体に代謝されが血漿 (頸静脈カニューレより採取) 中に認められた。-MBP  
37 と MBP-グルクロン酸抱合体は、投与 24 時間以内後のに母体と胎児の血漿中 MBP-グル  
38 クロン酸抱合体濃度は、一般に胎児の方が母体より高く、最高用量から消失したと報告し  
39 ている (NICNAS 2008)。では有意となった。

40 MBP 及びそのグルクロン酸抱合体の排泄に関して種差が認められており、非抱合体に

1 対する MBP のグルクロン酸抱合体の比は、ラットを 1 とした場合、モルモットで 1.5、  
2 ハムスターで 2.3 と報告されている (Tanaka et al. 1978)。また、DBP 2 g/kg 体重~~で~~  
3 経口投与~~後~~、24 時間~~後~~までのラット及びハムスターの尿中には、MBP のグルクロン酸抱  
4 合体がそれぞれ投与量の 37.6%及び 52.5%、非抱合体が 14.4%及び 3.5%検出されたとい  
5 う報告もある (Foster et al. 1983)。また DBP を投与された牛においても MBP のグルク  
6 ロン酸抱合体が血漿や胆汁中に検出されている (Coldham et al. 1998)。

7 ヒトでは、米国民健康栄養調査 (NHANES ~~1999~2000~~) (1999~2000) における  
8 尿サンプル 328 検体について、 $\beta$ -グルクロニダーゼ処理の有無により、総 MBP と非抱合  
9 体の MBP を区別して分析したところ、283 検体から総 MBP (幾何平均 28.959.0 ng/mL)  
10 が検出された。そのうち非抱合体の占める割合が、5%未満の検体が半分で、10%未満の  
11 検体は 3/4 であり、幾何平均は 5.60%であった (Silva et al. 2003)。

### 13 ③ ブタノール (DBP の加水分解物) の代謝

14 ~~NTP-CERHR~~によると、~~Di Carlo (1990)~~は DBP の代謝物である n-ブタノールは、  
15 第一級アルコールであり、アルコール脱水素酵素及びアルデヒド脱水素酵素により、容易  
16 に酪酸 (n-ブタン酸) に酸化される (NTP-CERHR 2003)。さらに、炭素数 3~7 の直鎖  
17 飽和脂肪酸は、容易に  $\beta$  酸化を受けて酪酸は酸化経路による代謝によって、中間的代謝  
18 経路の中間段階におけるにあるアセチル-CoA に変換される、~~毒性学的な重要性を伴わな~~  
19 ~~いとしている (Di Carlo 1990) (NTP-CERHR 2003)~~。

## 21 (4) 排泄

### 22 ① 尿中排泄

23 ラット、ハムスターにおいて、DBP は経口投与後に急速に吸収され、最大 90%以上が  
24 24~48 時間以内に尿中~~に~~へ排泄される (Foster et al. 1983, Tanaka et al. 1978, Williams  
25 and Blanchfield 1975)。糞中~~へ~~の排泄は 1.0~8.2%であった (Tanaka et al. 1978)。

26 ヒトにおいては、1 群 8 名に  $^{13}\text{C}$ -DBP を 255 又は 510  $\mu\text{g}$ /人で単回経口投与すると、投  
27 与後 24 時間の尿中に投与量の平均 64%又は平均 73%が排泄される (Anderson et al.  
28 2001)。また、 $\text{D}_4$ -DBP 60  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重を健康男性 1 名へ単回経口投与し、代謝物の尿中排  
29 泄を投与後 48 時間まで観察した試験では、投与後 24 時間までに投与量の 92.2%が尿中  
30 ~~へ~~排泄され、2 日目の排泄は 1%未満であった (合計 92.5%)。全測定された代謝物 (MBP  
31 及びその酸化代謝物 4 種) の~~いずれの~~尿中~~排泄~~濃度~~は~~も投与後 3.75 時間に最高となり、  
32 その後減少した。排泄半減期は MBP が 2.6 時間、3OH-MBP が 2.9 時間で、MCPD は  
33 6.9 時間であった (Koch et al. 2012)。

### 34 ② 胆汁中排泄

35 胆管カニューレが挿入された雄ラットに、50%エタノールに溶解した 500 mg/kg 体重  
36 の  $^{14}\text{C}$ -DBP を単回経口投与すると、投与後 6 時間にわたり採取された胆汁中~~に~~から、投  
37 与量の 4.5%が回収された (Kaneshima et al. 1978)。また、胆管カニューレが挿入され  
38 た 2 匹の雄ラットに 60 mg/kg 体重の  $^{14}\text{C}$ -DBP を単回経口投与した試験では、投与後 3  
39 日間、胆汁が採取された。胆汁への排泄量は投与量に対し、1 日目は 2 匹のラットでそれ

1 ぞれ 27.6 及び 52.8%、2 日目は 4.5 及び 3.8%であった。3 日間の合計で 32.2 及び 56.7%  
2 であった。胆汁中からは、MBP 及び未変化の DBP が比率 1:1 でみられた (Tanaka et al.  
3 1978)。

#### 5 (5) 生理学的薬物動態学モデル

6 ラットにおける DBP 及び MBP の組織分布について、Keys らにより生理学的薬物動態  
7 学 (physiologically-based pharmacokinetic : PBPK-) モデルが開発されている。このモデ  
8 ルは、組織への MBP の取り込みに関して、かん流制限 (perfusion-limited) と pH トラッ  
9 プ (pH trapping) 組み合わせたメカニズムを考慮したものである (Key et al. 2000)。げっ  
10 歯類のデータから、リスク評価のために標的組織での推定値を得ることが念頭に置かれてい  
11 る (NTP-CERHR 2003)。なお、胎児や小児における推定値を算出するためのパラメータ  
12 は含まれていない。

#### 14 (6) 体内動態のまとめ

15 経口投与された DBP は速やかに吸収され、排泄される。ラット、ハムスター及びヒトで  
16 は、投与後 24~48 時間以内に 63~90%以上が尿に排泄された。ヒトでも、げっ歯類でも、  
17 経口摂取された DBP の加水分解反応は非常に速やかに進行し、最初の代謝物である MBP  
18 が生成する。また、実験動物では大部分の DBP は小腸で吸収される前に MBP と対応する  
19 アルコール (n-ブタノール) に加水分解されると考えられる。なお、加水分解は肝臓や腎臓  
20 でも起こりうる。組織における有意な蓄積は、経口暴露した実験動物ではみられなかった。  
21 MBP はほとんどがグルクロン酸抱合されるが、10%を超えない範囲で  $\omega$ 、 $\omega$ -1-酸化を受け、  
22 DBP を経口投与した実験動物の尿中には、代謝物である MBP とともに、MBP そのグルク  
23 ロン酸抱合体、MBP の種々の  $\omega$ -及び  $\omega$ -1-酸化生成物及び少量のフタル酸がみられた。  
24 MBP のグルクロン酸抱合体 MBP は排泄前にグルクロン酸抱合を受け、その排泄には種差  
25 が認められたが、ラット、ハムスター及びヒトとも、MBP (グルクロン酸抱合体を含む)  
26 が主排泄物であった。結果として、経口暴露した DBP のほとんどの部分がグルクロン酸抱  
27 合体として、速やかに尿中へ排泄されていた。そのほか、ラットへの経口投与試験では胆汁  
28 中への排泄が認められている。

29 組織における有意な蓄積は、経口暴露したげっ歯類ではみられず、組織蓄積性は非常に低  
30 いと考えられた。妊娠ラットに DBP を経口投与した試験で、DBP 及びその代謝物である  
31 MBP の胎盤透過性が明らかにされている。 $^{14}\text{C}$ -DBP を投与した試験では、胚組織や胎盤の  
32 放射活性は母体血漿の 1/3 以下で胚組織の投与放射活性は投与放射活性の 0.12~0.15%未満  
33 であった。また、胎児血漿や羊水中には MBP のグルクロン酸抱合体も認められた。ラット  
34 への経口投与試験では胆汁中排泄が認められている。

35 DBP の代謝に関係する加水分解酵素 (エステラーゼ、リパーゼ等) やグルクロン酸抱合  
36 酵素には様々な分子種 (種類) があり、また、多くの遺伝子多型が知られている。DBP に  
37 対してどのような酵素がどの程度作用しているか、詳しく検討した報告は見あたらなかった  
38 が、代謝、排泄が比較的速いといった点において、おそらく大きな種差はないと推察された。  
39 ただし、DEHP に対するヒト肝リパーゼ活性のように (伊藤ら 2012)、DBP の代謝にも、  
40 個人差が比較的大きいことが予想される。なお、一般に、生後すぐの新生児には、グルクロ



1 ン酸抱合能が低い場合が知られ、さらに、発達段階に伴って、成人レベルの活性になる期間  
2 は、分子種によって異なっていることが知られている (加藤 2009)。また、妊娠第 2 三半期  
3 までは脂肪の貯蔵が進み、第 3 三半期以降には速やかな脂肪の分解に転じるなど、リパーゼ  
4 活性の変化を伴い、妊娠・授乳期には母体の脂質代謝が非妊娠時から変化する。また、この  
5 変化は胎児などの栄養や代謝にも影響する (Hayashi et al. 2011、Hererra 2002)。これら  
6 については、フタル酸エステルの生殖・発生毒性を検討する際に留意する必要があると思わ  
7 れる。

## 10 2. 実験動物等における影響

### 11 (1) 急性毒性試験

12 DBP の経口半数致死量 (LD<sub>50</sub>) は、マウスでは 20,000 mg/kg 体重以上 (ATSDR 2001、  
13 NITE 2005)、ラットにおいては 8,000~20,000 mg/kg 体重との報告がある (IPCS 1997  
14 事務局)。

### 16 (2) 亜急性毒性試験

#### 17 ① 13 週間試験 (マウス)

18 B6C3F1 マウス (雌雄、各群 10 匹、6 週齢) における、DBP (0、1,250、2,500、5,000、  
19 10,000、20,000 ppm : 雄 0、163、353、812、1,601、3,689 mg/kg 体重/日、雌 0、238、  
20 486、971、2,137、4,278 mg/kg 体重/日) の 13 週間混餌投与試験が実施された。

21 その結果、投与に関係した臨床兆候は認められず、全てのマウスは試験終了まで生存し  
22 た。対照群と比べ、雌雄とも 5,000 ppm 以上の投与群では、体重増加の抑制及び体重減少  
23 がみられた (いずれも  $p \leq 0.05$ )。雌では、全投与群で腎臓の絶対及び相対重量が増加し、  
24 20,000 ppm 投与群の絶対重量を除き、統計学的に有意だったが、雄では 20,000 ppm 投  
25 与群の腎臓絶対重量が有意に減少した。なお、腎臓には肉眼的、組織学的病変はみられな  
26 かった。一方、肝臓の相対重量は、雌雄とも 5,000 ppm 以上の投与群で増加した (いずれ  
27 も  $p \leq 0.05$ )。そのうち、10,000 ppm 投与群の雄及び、20,000 ppm 投与群の雌雄では、  
28 肝臓の絶対重量も増加し、肝臓の細胞質変化 (好酸性変化、グリコーゲンの枯渇を示す小  
29 空胞の減少及びペルオキシゾーム増殖と同時に現れた微細な好酸性顆粒) が伴った。また、  
30 10,000 ppm 以上の投与群では、雌雄の肝細胞にリポフスチンの蓄積がみられた。そのほ  
31 か、20,000 ppm 投与群の雌に、ヘマトクリット値の減少がみられ ( $p \leq 0.01$ )、軽微な貧  
32 血が示唆された。これらの結果から、著者は、肝臓が唯一の DBP の毒性部位であるとし  
33 ている (Marsman 1995◎)。

34 NTP は、体重増加の抑制に基づき雄の NOAEL を 353 mg/kg 体重/日、腎臓重量の増加  
35 に基づき雌の LOAEL を 238 mg/kg 体重/日とした (NTP-CERHR 2000)。EU は、雄の  
36 LOAEL を 812 mg/kg 体重/日 (混餌中 0.5%) と設定しているほか、NTP と同じ値を選  
37 択している (EU RAR 2004)。

38 本専門調査会としては、本試験の雄の NOAEL を体重増加の抑制に基づき 353 mg/kg  
39 体重/日、雌の LOAEL を腎臓の絶対及び相対重量の増加に基づき 238 mg/kg 体重/日と判  
40 断した。

## ② 2週間試験 (ラット)

Zhou らは DBP の精巣毒性と酸化ストレスの関係について、雄の SD ラット (各群 10 匹、成体ラット) への DBP (0 (コーン油)、100、250、500 mg/kg 体重/日) の 2 週間強制経口投与試験を用いて検討し、二つの報告を行った。

2010 年の報告では、精巣について検討された。その結果、500 mg/kg 体重/日投与群では、体重及び精巣絶対重量が減少し、250 mg/kg 体重/日以上投与群で、精巣上体の精子数及び精子運動率が減少していた (いずれも  $p < 0.05$ )。500 mg/kg 体重/日投与群の病理組織学的検査では、精細管の萎縮、精細管上皮細胞の崩壊、脱落及び精原細胞の減少や管腔の精子欠乏が認められ、精巣ではマロンジアルデヒド (MDA) レベルの増加やスーパーオキシドジスムターゼ (SOD) 活性、グルタチオンペルオキシダーゼ (GSH-Px) 活性及びグルタチオン (GSH) レベルの減少が認められた (いずれも  $p < 0.05$ ) (Zhou et al. 2010 無)。

次に、2011 年に精巣上体への影響について報告された。精巣上体は 500 mg/kg 体重/日投与群で絶対重量が減少し ( $p < 0.05$ )、精巣上体管の萎縮、間質脈管の充血及び管腔の精子欠乏を伴った。また、精巣上体において、250 mg/kg 体重/日以上投与群で、MDA レベルの増加及び SOD 活性の減少がみられ、500 mg/kg 体重/日投与群では  $\alpha$ -グルコシダーゼ活性及び GSH-Px 活性が減少した (いずれも  $p < 0.05$ ) (Zhou et al. 2011 無)。

以上の結果から、著者らは、成体ラットの DBP 暴露による精巣及び精巣上体の構造及び機能の変化は、それぞれの器官での酸化ストレスの誘導のためと結論している (Zhou et al. 2010、2011)。

本専門調査会としては、本試験の NOAEL を精巣上体の精子数及び精子運動率の減少に基づき、100 mg/kg 体重/日と判断したが、精巣毒性の評価を目的としたものであっても単性で、かつ、短期間の試験であることに留意すべきであると考えた。

## ③ 30日間試験 (ラット)

成熟前の雄の SD ラット (各群 16 匹、5 週齢) に DBP (0 (コーン油)、250、500、1,000、2,000 mg/kg 体重/日) を 30 日間強制経口投与後、半数をと殺し (暴露時 : exposure)、残りの半数は DBP を投与せずに、さらに 15 日間飼育し (休薬後 : post exposure)、精巣、精巣上体、副腎及び血中ホルモン濃度が調べられた。

その結果、暴露時又は休薬後それぞれの投与群と対照群との間に、有意な体重の差はなかった。また、暴露時には 500 mg/kg 体重/日以上投与群で精巣の相対重量が、1,000 mg/kg 体重/日以上投与群で精巣上体の相対重量が有意に減少し、500 mg/kg 体重/日以上投与群において用量依存的に精細管変性及びライディッヒ細胞数の減少を伴う精原細胞の減少が観察された。一方、休薬後では、1,000 mg/kg 体重/日以上投与群における精巣及び精巣上体の相対重量に引き続き有意な低下がみられたが、精巣に組織学的病変はみられず、むしろライディッヒ細胞の生成が増加していた。なお、いずれの投与群にも副腎の相対重量に有意な変化はみられなかった。また、休薬後にはこれらの変化は有意ではなくなったが、暴露時には、500 mg/kg 体重/日以上投与群に血清テストステロンの減少、1,000 mg/kg 体重/日以上投与群に血清糖質コルチコイドの増加がみられ、又、精巣では、

1 1,000 mg/kg 体重/日以上投与群において、11β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素 1  
2 (11β-Hsd1) の mRNA 発現及び糖質コルチコイド受容体の mRNA 発現が増加する一方、  
3 ステロイド産生急性調節タンパク質 (StAR) の mRNA 発現が減少した (いずれも  $p < 0.05$ )。  
4 著者らは、DBP 暴露により、糖質コルチコイド経路を介してテストステロン産生が阻害さ  
5 れ、暴露が終了するとその産生が回復する可能性を示唆している (Zhang et al. 2009b ×)。

6 本専門調査会としては、本試験の NOAEL を精巣の相対重量減少、精細管変性及びラ  
7 イディヒ細胞数の減少を伴う精原細胞の減少に基づき 250 mg/kg 体重/日と判断したが、  
8 精巣毒性の評価を目的としたものであっても単性で、かつ、短期間の試験であることに留  
9 意すべきであると考えた。

#### 10 11 ④ 30 日間試験 (ラット)

12 成熟前の雄 SD ラット (各群 20 匹、5 週齢) への DBP (0 (コーン油)、0.1、1.0、10、  
13 100、500 mg/kg 体重/日) の 30 日間の強制経口投与試験が行われ、精巣 (低用量: 10 mg/kg  
14 体重/日以下投与群のプロテオミクスを含む) や血清ホルモンレベルの変化が調べられた。

15 その結果、500 mg/kg 体重/日投与群において精巣の絶対及び相対重量並びに精巣上体の  
16 絶対重量が有意に減少し、病理組織学的には、100 mg/kg 体重/日投与群で精巣組織に軽微  
17 な障害が観察され、500 mg/kg 体重/日投与群で重篤な精細管の萎縮及び空胞化、ライディ  
18 ッヒ細胞の過形成及び精子形成不全を伴う明らかな障害が観察された。また、100 mg/kg  
19 体重/日以上投与群で、セルトリ細胞数及び精細管の生殖細胞数が減少した (いずれも  $p$   
20  $< 0.01$ )。血清ホルモンレベルにおいては、テストステロンは 500 mg/kg 体重/日投与群に  
21 おいて減少し、黄体形成ホルモン (LH) は 0.1 及び 10 mg/kg 体重/日投与群では増加した  
22 が、100 mg/kg 体重/日以上投与群では減少し、また、エストラジオール (E2) は 0.1  
23 及び 500 mg/kg 体重/日投与群で、卵胞刺激ホルモン (FSH) は 1.0 mg/kg 体重/日以上  
24 の投与群でいずれも増加した (いずれも  $p < 0.05$ )。著者らは、100 及び 500 mg/kg 体重/日  
25 (高用量) 投与群では、精巣の発達異常、精細管萎縮、生殖細胞の減少及び血清ホルモンの  
26 異常レベルといった毒性影響を認めている。また、低用量投与群の精巣のプロテオミク  
27 スでは、20 種のタンパク質の発現に変化がみられ、HnRNPA2/B1<sup>2</sup> (10 mg/kg 体重/日投  
28 与群で有意に増加、精原～精子細胞核に発現)、ビメンチン (0.1 及び 10 mg/kg 体重/日投  
29 与群で有意に増加、セルトリ細胞に発現) 及び SOD1 (全投与群で有意に増加、ライディ  
30 ヒ細胞に発現) が確認された。以上の結果から、著者らは、低用量の DBP は、精巣に明  
31 らかな形態変化は引き起こさないが、セルトリ細胞及びライディヒ細胞の数と機能の変  
32 化とともに、精子形成に関与するタンパク質の発現を変化させると結論した (Bao et al.  
33 2011△)。

34 本専門調査会としては、本試験の NOAEL を精巣組織の障害やセルトリ細胞数及び精細  
35 管の生殖細胞数の減少に基づき 10 mg/kg 体重/日と判断したが、毒性変化の発現に関与す  
36 る可能性のある変化がそれより低い用量で発生していることと、精巣毒性の評価を目的と  
37 したものであっても単性で、かつ、短期間の試験であることに留意すべきであると考えた。

2 heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2/B1

1 ⑤ 13 週間試験 (ラット)

2 F344 ラット (雌雄、各群 10 匹、5~6 週齢) における DBP (0、2,500、5,000、10,000、  
3 20,000、40,000 ppm : 雄 0、176、359、720、1,540、2,964 mg/kg 体重/日、雌 0、177、  
4 356、712、1,413、2,943 mg/kg 体重/日) の 13 週間混餌投与試験が実施された。

5 雄では 10,000 ppm 以上、雌では 20,000 ppm 以上の投与群において、体重増加の抑制  
6 及び最終体重の低値が示された (いずれも  $p \leq 0.01$ )。投与に関連した臨床兆候は 40,000  
7 ppm 投与群の全動物に羸瘦 (最終体重 : 対照群の 45% (雄) 及び 73% (雌)) がみられ  
8 た以外になかった。血液学的検査において、雄では 5,000 ppm 以上の投与群でヘモグロビ  
9 ン濃度及び赤血球数の減少、20,000 ppm 以上の投与群でヘマトクリット値の減少がみら  
10 れ (いずれも  $p \leq 0.05$ )、著者らは 5,000 ppm 以上の投与で雄に軽微な貧血を認めたと判  
11 断している。また、雄の 5,000 ppm 以上の投与群で血小板数が増加した ( $p \leq 0.01$ )。雄の  
12 最高用量投与群の肝臓絶対重量を除き、肝臓の絶対重量と相対重量及び腎臓の相対重量は、  
13 雄で 5,000 ppm 以上の投与群で増加し、雌で 10,000 ppm 以上の投与群で、それぞれ増加  
14 した (いずれも  $p \leq 0.01$ )。血清の生化学的検査では、雄では全投与群にアルブミン濃度の  
15 増加が観察された ( $p \leq 0.05$ )。トリグリセリド (TG) は雄が 2,500 ppm、雌が 10,000 ppm  
16 以上で、コレステロール (Chol) は雌雄ともに 20,000 ppm で、それぞれ減少した (いづ  
17 れも  $p \leq 0.05$ )。一方、アルカリホスファターゼ (ALP) は、雌が 10,000 ppm、雄が 20,000  
18 ppm 以上で、胆汁酸は、雌が 5,000 ppm、雄が 20,000 ppm 以上で、それぞれ増加した (い  
19 ずれも  $p \leq 0.05$ )。また、雌雄の肝臓においては、10,000 ppm 以上の投与群の細胞質変化  
20 がみられ、好酸性増加及びグリコーゲン枯渇による空胞減少が観察された。雌雄とも、肝  
21 パルミトイル CoA オキシダーゼ (PCoA) 活性は用量依存的に増加して、5,000 ppm 以上  
22 の投与群で対照群より有意に高値となり、40,000 ppm 投与群では肝細胞質に微細な好酸  
23 性顆粒が組織学的に観察され、電顕的にペルオキシゾーム増殖であることが証明された。  
24 さらに、20,000 ppm 以上の投与群では肝細胞にリポフスチンの有意な蓄積がみられた。  
25 また、精巣の絶対及び相対重量は 20,000 ppm 以上の投与群で減少した ( $p \leq 0.01$ )。精巣  
26 の病理学的変化としては、10,000 ppm 投与群に限局性の精細管変性が 4/10 例に、20,000  
27 ppm 投与群では同様の変化が全例にみられた。40,000 ppm 投与群では、全例にびまん性  
28 で著しい精細管変性がみられ、ほぼ全ての精細管で上皮細胞が完全に脱落し、精子生成が  
29 行われず、細胞質が空胞化したセルトリ細胞のみを観察した。著者らは精巣病変の無影響  
30 量を 5,000 ppm としている。精巣上体については、20,000 ppm 以上の投与群で精子減少  
31 症 (hypospermia) がみられた。なお、精巣の亜鉛濃度は 20,000 ppm 以上の投与群で有  
32 意に低く、テストステロンについては、精巣中濃度には対照群と投与群では有意な差がな  
33 かったが、血清中濃度は 20,000 ppm 以上の投与群では有意に減少した。生殖指標は、別  
34 途評価され、雄の 20,000 ppm 投与群の精巣及び精巣上体等の重量、精子細胞数及び精巣  
35 パラメーターに減少がみられたが ( $p \leq 0.01$ )、雌の性周期にについて投与による影響がみ  
36 られなかった (Marsman 1995<sup>◎</sup>)。

37 NTP は、雄の肝臓及び腎臓重量の増加、雌雄のペルオキシゾーム増殖及び雄の貧血に基  
38 づき、NOAEL を 176 mg/kg 体重/日とした (NTP-CERHR 2000)

39 EU は本試験の雌雄の LOAEL を 357 mg/kg 体重/日 (混餌中 0.5%)、NOAEL を 177  
40 mg/kg 体重/日 (混餌中 0.25%) としている (EU RAR 2004)。

1 本専門調査会としては、雄の肝臓及び腎臓の相対重量の増加、雌雄のペルオキシゾーム  
2 増殖及び雄の貧血に基づき、本試験の雄の NOAEL を 176 mg/kg 体重/日、雌の NOAEL  
3 を 177 mg/kg 体重/日と判断した。

#### 4 5 ⑥ 3 か月間試験（ラット）

6 Wistar ラット（雌雄、対照群 20 匹、各投与群 10 匹、体重 90～120 g）における DBP  
7 (0 (オリーブ油)、120、1,200 mg/kg 体重/日) の 3 か月間強制経口投与試験が行われた。  
8 その結果、両投与群とも肝臓の相対重量が有意に増加したが、肝臓をはじめ、腎臓及び脾  
9 臓いずれにも肉眼的、組織学的変化は認められなかった。また、血液学的、生化学的検査  
10 において、ヘモグロビン含量、赤血球、白血球及び血清タンパク分画に投与の影響は認め  
11 られなかった (Nikoronow et al. 1973 事務局)。

12 EU は本試験の LOAEL を 120 mg/kg 体重/日としている (EU RAR 2004)。

13 本専門調査会としては、肝臓について、絶対重量の変化が示されていないことと、組織  
14 学的変化がなかったことから、相対重量の変化の毒性学的意義が明らかでないと考え、本  
15 試験において NOAEL/LOAEL を評価すべきでないものと判断した。

#### 16 17 ⑦ 代謝物 (MBP) を用いた亜急性毒性試験

18 MBP の経口暴露は、実験動物に DBP と類似した影響を及ぼすことが報告されている。

#### 19 20 a. 4～6 日間試験（ラット）

21 雄の SD ラット (各群 6 匹、3～4 週齢) に DBP (0 (コーン油)、500、1,000、2,000 mg/kg  
22 体重/日) 又は MBP (400、800 mg/kg 体重/日) を 4 又は 6 日間強制経口投与したところ、  
23 DBP は 4 日後に 1,000 mg/kg 体重/日以上、6 日後に 500 mg/kg 体重/日以上  
24 の投与群で、MBP は両日共に 400 mg/kg 体重/日以上  
25 の投与群で、精巣相対重量は対照群の 82～53%  
26 に減少させた (いずれも <0.05)。この時、MBP は DBP のモル数の半量で、DBP と同等  
27 の精巣重量減少作用を示した。なお、本試験については、予備的に DBP 2000 mg/kg 体重  
28 /日を 3～14 日間強制経口投与する試験が行われており、3 日後以降に精巣の相対重量が有  
29 意に減少し、4 日後の精巣において精母細胞と精原細胞の減少を観察した (Cater et al.  
1977 無)。

30 本専門調査会としては、本試験の DPB の LOAEL を精巣相対重量の減少に基づき 500  
31 mg/kg 体重/日と判断したが、精巣毒性の評価を目的としたものであっても単性で、かつ、  
32 短期間の試験であることに留意すべきであると考えた。

#### 33 34 b. 2 週間及び 4 週間試験（ラット）

35 ラットを用いて、DBP と MBP の作用が、投与期間を変えて観察されている。

36 雄の SD ラット (各群 6 匹、5 週齢) に、DBP 500 mg/kg 体重/日又は MBP 250 mg/kg  
37 体重/日を 2 週間強制経口投与したところ、両投与群に体重増加の抑制がみられ、DBP 投  
38 与により肝臓相対重量の増加が認められた。また、血液学的に有意な変化はみられなかつ

1 た。そのほか、生化学検査<sup>3</sup>において、血清中のアスパラギン酸アミノ基転移酵素 (AST)、  
2 ALP (両投与群) 及びTG (MBP 投与群) の有意な増加がみられた。(Kwack et al. 2010  
3 無)。

4 さらに投与期間を4週間に延長した試験では、2週間試験でみられた影響に加えて、MBP  
5 投与群でも有意な肝臓相対重量の増加がみられ、DBP 投与群では精巣相対重量に減少がみ  
6 られた。また、両投与群に精巣上体中の精子数 (対照 : 2,570、DBP : 1,270、MBP : 1,810  
7 (×10<sup>6</sup>/g)) 及び精子運動率 (対照 : 74.5、DBP : 23.5、MBP : 28.5 (%)) が有意に低  
8 下した。さらに、血液学的に有意な変化が生じ、血小板数が両投与群で減少したほか、DBP  
9 投与群のみで、赤血球数、ヘマトクリット値が減少し、平均赤血球血色素量及び濃度が増  
10 加した。(Kwack et al. 2009 無)。

11 著者らは、SD ラットの2週間試験において、MBPはDBPと類似した有害作用を生  
12 じ、又、4週間試験において、精子パラメーターへの有害影響はDBPのほうがMBPよ  
13 り強いことが示されたと結論している (Kwack et al. 2009、2010)。

14 本専門調査会としては、一用量の試験であることから、本試験において  
15 NOAEL/LOAELを評価すべきでないものと判断した。

#### 16 <参考 : 3 か月間試験 (ラット) >

17 NTP-CERHR (2000) 及びEU RAR (2004) に引用されている BASF による OECD テ  
18 スト ガイドライン 408 に従った3か月試験<sup>4</sup>の報告がある。試験の詳細は不明であるが、  
19 Wistar ラット (雌雄、各群10匹、6週齢) におけるDBP (0、400、2,000、10,000 ppm)  
20 の3か月混餌投与間試験 (雄 0、27、142、688 mg/kg 体重/日、雌 0、33、162、816 mg/kg  
21 体重/日 : NTP 換算) が行われた。有意な影響は最高用量投与群のみに認められ、雌では体  
22 重変化なしに肝臓及び腎臓の相対重量の減少がみられた。雄では赤血球数、ヘモグロビン及  
23 びヘマトクリット値の一時的な減少並びに血清アルブミン及びグルコースの増加がみられた  
24 ほか、雌雄に血清TG及びトリヨードチロニン (T<sub>3</sub>) の減少がみられた。雌雄ともPCoA活  
25 性が有意に上昇し、病理組織学的には肝細胞の脂肪沈着の減少が認められた。なお、精巣 (ブ  
26 アン液固定) に病理学的な影響はなかった。さらに神経系の機能が、EPAの総合機能観察評  
27 価 (Functional observational battery) を用いて評価されたが、影響は観察されなかった。

28 NTPは、最高用量で観察された多くの影響に基づき、LOAELを688 (雄) 及び816 (雌)  
29 mg/kg 体重/日、NOAELを142 (雄) 及び162 (雌) mg/kg 体重/日であるとした (NTP-CERHR  
30 2000)。EUも、10,000及び2,000 ppmを換算し、LOAELを752 mg/kg 体重/日、NOAEL  
31 を152 mg/kg 体重/日としている (EU RAR 2004)。

32 本専門調査会としては、本試験の雄および雌のNOAELを、それぞれ、142および162  
33 mg/kg 体重/日と判断した。

#### 34 <参考 : ペルオキシゾーム増殖活性>

35  
36  

---

<sup>3</sup> 血清の生化学検査値は、両報告とも、最小桁の数字のみ異なるほぼ同じ数値であった。また、2009年  
の報告のtable名には、4週間試験を示す語句が使用されていない。

<sup>4</sup> NTPではBASF 1992、EUではSchilling et al. 1992と記載されている

1 EU RAR 2004 において、DBP のペルオキシゾーム増殖作用に関する最も低い NOAEL  
2 は、Jansen らの試験 (1993) に基づく、雄のラットにおける 19.9 mg/kg 体重/日とされて  
3 いる。Jansen らは、雄の Wistar Riv:Tox ラット (各群 6 匹) に DBP (0、20、60、200、  
4 600、2,000 mg/kg 飼料 : 0、1.1、5.4、19.9、60.6、212.5 mg/kg 体重/日) を 2 週間混餌投  
5 与し、ペルオキシゾーム増殖との関係を調べた。そのため、ペルオキシゾーム増殖と用量反  
6 応関係が知られている、肝臓の PCoA、ラウリン酸 11-及び 12-水酸化酵素 (LAH-11 及び  
7 LAH-12)、エノイル CoA ヒドラターゼ、カルニチンアセチルトランスフェラーゼ活性が測  
8 定された。その結果、PCoA の活性は 200 mg/kg 飼料以上の投与群で増加したが、600 mg/kg  
9 飼料投与群では統計学的有意差を得られず、著者らは用量相関性が明確でないとして、PCoA  
10 活性に関する NOAEL を 2,000 mg/kg 飼料としている。PCoA 以外の酵素の活性はいずれも  
11 600 mg/kg 飼料以上から有意に増加し、著者らはこれらに関する NOAEL を 200 mg/kg 飼  
12 料としている。著者らは、本試験の総合的な NOAEL も 200 mg/kg 飼料 (19.9 mg/kg 体重/  
13 日相当) としている。(Jansen et al. 1993 事務局)。

14 本専門調査会としては、本試験が DPB のげっ歯類における肝毒性に関して有益な情報を  
15 与えるものであるが、肝臓の絶対重量に変化がなく、また、肝臓の相対重量および組織学的  
16 変化についてのデータが欠落していることから、本試験において NOAEL/LOAEL を評価す  
17 べきでないものと判断した。

18  
19 また、DBP の経口暴露による、ラットの代謝物プロフィール (メタボロミクス) の変化と  
20 ペルオキシゾーム増殖の関係が調べられている。Wistar ラット (雌雄、各群 5 匹、9~11 週  
21 齢) に DBP (0、150、1,000、7,000 ppm) が 28 日間混餌投与され、各ラットの血漿サン  
22 プルのメタボロミクスが調べられた。その結果、肝臓の絶対重量が雌雄の 7,000 ppm 投与群  
23 で、相対重量が雄の 1,000 ppm 以上の投与群と雌の 7,000 ppm 投与群で増加したが (い  
24 ずれも  $p \leq 0.05$ )、精巣重量に影響はみられなかった。また、肝臓の PCoA 酸化レベルは、雄の  
25 7,000 ppm 投与群でのみ有意に増加した。メタボロームについては、雄で、7,000 ppm 投与  
26 で測定代謝物 238 種中 47 種に変化 (増加 6 種、減少 41 種) があり、1,000 ppm 投与群で  
27 変化が非常に弱くなり、150 ppm 投与群に至って生物学的意義の乏しい変化をみるのみとな  
28 った。雌では、7,000 ppm 投与群で 238 種中 12 種 (増加 6 種、減少 6 種) が変化したのみ  
29 で、1,000 ppm 投与群でわずかな変化に留まり、150 ppm 投与群でさらに軽微な変化とな  
30 った。著者らは、DBP のメタボロミクスにおける最大無作用量を 150 ppm としている。また、  
31 このメタボロミクスの一部は、著者らがすでに確立したペルオキシゾーム増殖における変化  
32 のパターンとよく一致し、PCoA 酸化レベルの増加によって裏付けられるとしている (van  
33 Ravenzwaay et al. 2010 無)。

34 本専門調査会としては、本試験が DPB のげっ歯類における肝毒性に関して有益な情報を  
35 与えるものであるが、肝臓の組織学的変化についてのデータが欠落していることから、本試  
36 験において NOAEL/LOAEL を評価すべきでないものと判断した。

37

### 38 <参考：精巣毒性の種差>

39 4~6 週齢の雄の SD ラット、TO マウス、Dunkin-Hartley モルモット及び DSN 系シリ  
40 アンハムスターに DBP (2,000 mg/kg 体重/日) を 7 日間 (ハムスターのみ 9 日間) 強制経

1 口投与したところ、体重はモルモットのみで有意に減少し、精巣の絶対重量はハムスター以  
2 外の動物種の精巣重量に有意な減少がみられた。精巣に対する病理組織学的検査において、  
3 ラット及びモルモットでは、ほとんど全ての精細管が萎縮し、精子細胞と精原細胞の減少が  
4 みられたが、マウスでは軽度な巣状萎縮のみが観察され、ハムスターでは対照動物と区別で  
5 ける変化を観察しなかった (Gray et al. 1982)。

6 本専門調査会としては、一用量の試験であることから、本試験において DBP の  
7 NOAEL/LOAEL を評価すべきでないものと判断した。

8 また、MBP をラット (800 mg/kg 体重/日、5 日) 又はハムスター (1,600 mg/kg 体重/日、  
9 9 日) に経口投与すると、ラットは全 6 例とも精細管の 90%以上が萎縮したが、ハムスター  
10 では散発的な萎縮が 2/7 例に生じた (Gray et al. 1982)。この報告に対し、Foster ら (1983)  
11 は、ラット及びハムスターに DBP 又は MBP を経口投与すると、いずれもよく似た排泄プ  
12 ロフィールが示され、尿中に異なる代謝物は観察されないこと、又、*in vitro*において、小  
13 腸における DBP の加水分解活性は、ハムスターとラットで同レベルであり、一方、精巣の  $\beta$   
14 グルクロニダーゼ活性は、ハムスターよりもラットの方が有意に高いことを調べ (基質によ  
15 り 2.2~6.5 倍)、DBP 又は MBP 経口投与後のハムスターにおける精巣障害の欠如は、精巣  
16 での非抱合型 MBP 濃度がラットと異なる可能性があることで説明しようとしている。

17

#### 18 <参考：フタル酸エステルによる差>

19 5 週齢の雄 SD ラットに、DBP、DNOP、フタル酸ジエチル (DEP)、DEHP、フタル酸  
20 ジメチル (DMP)、BBP、DIDP、フタル酸ジウンデシル (DUP) 又は 500mg/kg 体重/日を  
21 4 週間強制経口投与した報告がある。次のように有意な変化がみられた。体重は BBP>DBP  
22 ≒DINP のみで減少した。赤血球数及びヘマトクリット値は DBP のみ減少し、ヘモグロビ  
23 ン濃度は DMP のみ減少した。血糖値は DEHP のみ、血清蛋白濃度は DUP のみ、AST 活  
24 性は DUP>DINP≒DBP のみ、ALP 活性は DBP>DINP>DMP>DIDP>DNOP のみ、  
25 TG 量は DINP のみ、CA 量は DNOP≒DEP≒BBP≒DEHP のみで増加した。肝臓相対重  
26 量は、DEHP>DINP>DIDP>DBP>BBP のみで増加した。精巣相対重量は DBP≒DEHP  
27 のみ、精巣上体の精子数は DEHP<DNOP<DBP<BBP<DUP<DNOP<DINP のみで減  
28 少した。また、精子運動率は DEHP<DBP<DNOP<DUP<DIDP<BBP のみで減少した  
29 (Kwack et al. 2009)。

30

#### 31 (3) 慢性毒性試験及び発がん性試験

32 NTP-CERHR 2000、ATSDR 2001、EU RAR 2004、EFSA 2005、CPSC 2010 では、適  
33 切に実施された DBP の慢性毒性試験や発がん性試験に関する報告は見あたらないとしてい  
34 るが、最近のものを含め、以下の情報がある。

35

#### 36 ①DBP とオゾンと 4-(N-メチル-N-ニトロソアミノ)-1-(3-ピリジル)-1-ブタノン (NNK) 37 の単独又は併用による 16 週間、32 週間又は 1 年間試験 (マウス)

38 肺発がんのリスク要因と考えられているオゾン、タバコ煙由来のニトロソアミンの一つ  
39 である NNK、DBP との単独又は併用による亜慢性及び慢性毒性試験が実施され、発がん  
40 性についても検討されている。B6C3F1 マウス (雌雄、各群 20 匹、5~6 週齢) に、オゾ



1      ン 0.5 ppm (吸入投与)、NNK 1.0 mg/kg 体重/回 (皮下投与、3 回/週)、DBP 5,000 ppm  
2      (混餌投与) をそれぞれ単独又はオゾンを含む 2 種ないし 3 種併用で投与した 16 週間、  
3      32 週間試験 (Kim and Cho 2009b) 及び 1 年間試験 (Kim and Cho 2009a) が行われた。

4      いずれの試験においても投与による死亡はみられなかったが、対照と投与マウスの間に  
5      は体重及び器官重量に有意な差異が観察された。DBP 単独の場合、16 週間投与群では、  
6      体重変化の記載がなく、雄の肝臓絶対重量減少、肺・左右腎の絶対重量と左腎の相対重量  
7      の増加、右精巣の絶対重量の減少と相対重量の増加、雌について肝臓相対重量・肺絶対及  
8      び相対重量・左右腎相対重量の増加がみられた。32 週間投与群では、体重変化の記載がな  
9      く、雄の肝臓絶対及び相対重量・肺相対重量の増加と左右腎相対重量の減少、雌の肝臓絶  
10     対重量・肺の絶対及び相対重量の増加と左腎・左副腎相対重量の減少がみられた。1 年間  
11     投与群では、体重変化の記載がなく、雄の肝臓絶対重量・肺絶対及び相対重量・右腎相対  
12     重量の増加と左精巣相対重量の減少、雌の肝臓絶対及び相対重量・肺絶対重量・左腎絶対  
13     及び相対重量・右腎相対重量の増加がみられた。非腫瘍性病変に関して、DBP 単独又は  
14     DBP を含む併用投与群についていくつか記載があるが、対照群での発生頻度の記載はなく、  
15     DBP+オゾン+NNK 併用 1 年間投与群の雌の気管支肺胞上皮過形成 (頻度 40%) と、雄  
16     の肺局所的うっ血・出血、腎空胞変性、大脳のうっ血及び雌の少数肝細胞空胞変性と子宮  
17     内膜ポリープ (いずれも頻度 30%) を除いて統計学的に有意な発現頻度の増加が認められ  
18     なかった (統計学的処理は論文中に無く、対照群の発現頻度を 0%と推察し、調査会が行  
19     った)。腫瘍性病変に関して、対照群での発生頻度の記載はないが、DBP が投与された群  
20     については、卵管癌が、16 週間 DBP 単独投与群・32 週間 DBP+オゾン+NNK 併用投  
21     与群・1 年間 DBP 単独投与群・DBP+オゾン+NNK 併用投与群において各 2 例 (10%)  
22     に、肺腺癌が、1 年間 DBP+オゾン+NNK 併用投与群の雌において 2 例 (10%) に、そ  
23     れぞれみられたが、いずれも統計学的に有意な発現頻度の増加が認められなかった (統計  
24     学的処理は論文中に無く、対照群の発現頻度を 0%と推察し、調査会が行った)。(Kim and  
25     Cho 2009a 無、2009b 無)。

26     著者らは、1 年間試験の結果、オゾンが単独で肺発がん性を示さず、DBP または NNK  
27     との 2 種または 3 種併用でも B6C3F1 マウスに発がん性を示さないと結論した (Kim and  
28     Cho 2009a 無)。

29     本専門調査会としては、DBP を含む本試験に用いられた 3 物質のいずれについても、  
30     一用量で実施されたものであるため NOAEL/LOAEL を評価すべきでないが、それらの単  
31     独投与又はオゾンを含む 2 種ないし 3 種の併用投与のいずれにも、少なくとも本試験の実  
32     験条件下において特記すべき(Ⅱ) 慢性毒性や発がん性が認められないものと判断した。た  
33     だし、発がん性については、本試験の最長投与期間が 1 年間であるので、その点でも十分  
34     な評価ができないものと判断した。

## 35      ② 1 年間試験 (ラット)

36      Wistar ラット (雌雄、各群 20 匹、体重 80~100 g) に 0 又は 1,250 ppm の DBP を 1  
37      年間混餌投与したところ、投与群の摂餌量に変化がみられた。しかし、死亡率は、対照群  
38      10%に対して投与群で 15%であり、体重にも有意な変化はなかった。また、肝臓、腎臓及  
39      び脾臓重量に有意な変化はなく、これらの器官に肉眼的及び鏡検的变化も見いだされなか  
40

1 った。血液学的、生化学的検査では、ヘモグロビン含量、赤血球、白血球及び血清タンパ  
2 ク分画に投与の影響は認められなかった (Nikoronow et al. 1973 **事務局**)。EU は、1 用  
3 量しかない極めて限定的な試験としながらも、本試験の NOAEL を 62.5 mg/kg 体重/日  
4 (1,250 ppm、EU 換算) と判断している (EU RAR 2004)。

5 本専門調査会としては、一用量の試験であることから、本試験において NOAEL/LOAEL  
6 を評価すべきでないが、少なくとも本試験の実験条件下において特記すべき慢性毒性が認  
7 められないものと判断した。

#### 8 9 <参考：形質転換試験>

10 哺乳類細胞を用いた細胞形質転換試験が実施された。マウス Balb 3T3 細胞を、代謝活性  
11 化系非存在下で DBP (0.0034~0.082 µL/mL) に 3 日間暴露後、4 週間培養したところ (細  
12 胞生存率 96.3~0.5%)、対照と比べて細胞形質転換単数に有意な増加はみられなかった  
13 (Barber et al. 2000)。なお、代謝活性化系存在下での試験は実施されなかった。

#### 14 15 (4) 神経への影響

##### 16 ① 発達神経毒性試験 (ラット)

17 妊娠 Wistar ラット (各群 9~10 匹) に DBP (0、370、1,110、3,330、10,000 ppm : 0、  
18 30.6~55.1、93.9~165.2、291.4~485.5、797~1,483 mg/kg 体重/日) を、GD 6~PND 28  
19 に混餌投与し、児動物の発生及び神経行動学的パラメーターが測定された。

20 その結果、GD 6~20 の母動物の体重増加及び児動物の発育指標に投与による有意な影  
21 響はみられなかったが、対照群と比較し、3,330 ppm 以上の投与群で雄児動物の AGD に  
22 短縮がみられ、10,000 ppm 投与群では、母動物では妊娠期間が延長し (0.44 日)、児動物  
23 では、雄雌に体重の減少及び肝臓相対重量の増加が、雄に精巣相対重量の減少がみられた  
24 (いずれも  $p < 0.05$ )。神経行動学試験 (雌雄各 2 匹/腹) において、対照群と比較して変  
25 化がみられたのは雄児動物で、10,000 ppm 投与群における正向反射に要する時間の延長  
26 (PND 7)・前肢のグリップ時間の短縮 (PND 10)・モーリス水迷路試験 (PND 35) に  
27 おける学習訓練での逃避潜時 (escape latency) 及び遊泳距離 (path length) の短縮、1,110  
28 ppm 投与群のモーリス水迷路試験におけるプローブトライアルでの逃避台位置付近の滞  
29 在時間の減少及び 370 ppm 投与群における雄の前肢のグリップ時間の短縮・モーリス水  
30 迷路試験における学習訓練での逃避潜時及び遊泳距離の延長及プローブトライアルでの  
31 逃避台位置付近の滞在時間の減少であった (いずれも  $p < 0.05$ )。なお、雌雄とも正向反射  
32 (PND 4)、空中正向反射 (PND 16)、背地走性 (PND 4 及び 7)、断崖回避 (PND 7)  
33 及びオープンフィールド試験 (PND 28) に投与による有意な変化はみられなかった。

34 著者らは、性別と投与量により影響が異なり、雄は雌に比べ、感受性が高い可能性があ  
35 ると考察している。また、この試験における DBP の用量で、神経行動学的パラメーター  
36 に少数の有害影響が生じたことから、げっ歯類の雄の認識能力に変化を及ぼす可能性があ  
37 ると結論した (Li et al. 2009 **無**)。

##### 38 39 ② 発達神経毒性試験 (ラット)

40 妊娠 Wistar ラット (各群 8 匹) に DBP (0、25、75、225、675 mg/kg 体重/日) を、

1 GD 6～PND 21 の間、強制経口投与し、雄児動物の海馬における脳由来神経栄養因子  
2 (BDNF) に対する DBP の影響が調べられた。また、PND21 に離乳させた雄児動物のう  
3 ち、各腹一匹は PND 28 まで母動物と同用量の強制経口投与を継続し、空間学習課題によ  
4 り迷路行動が評価された。

5 モーリス水迷路試験の結果、対照群に比較して有意な影響がみられたのは 675 mg/kg  
6 体重/日投与群の雄児動物のみで、PND 30～33 における空間習得に増強がみられ、学習訓  
7 練 4 日目の逃避潜時及び遊泳距離が対照群より短縮した ( $p=0.014$  及び  $0.013$ )。また、こ  
8 の投与群の PND 60～62 におけるリバーストライアル後のプローブトライアルでは、逃避  
9 台位置付近の滞在時間が対照群より長く ( $p=0.041$ )、より良好な空間記憶の保持がみられ  
10 た。さらに、PND1、7 及び 21 の雄児動物の海馬を調べたところ、PND21 において最高  
11 用量投与群の BDNF (タンパク質及び mRNA) の発現が増加していた (いずれも  $p\leq 0.01$ )。

12 著者らは、高用量の DBP が発生期に投与されると、雄のラットにおける空間記憶が改  
13 善され、海馬において BDNF 発現の増加が関係する可能性が示唆されるとしている (Li et  
14 al. 2010b 無)。

15  
16 NTP-CERHR (2000) 及び EU RAR (2004) に引用されている、OECD テストガイド  
17 ライン 408 に従った、ラットを用いた 3 か月試験<sup>5</sup>において、神経系の機能が評価されてい  
18 る。試験の詳細は不明であるが、Wistar ラット (雌雄、各群 10 匹、6 週齢) に DBP (雄 0、  
19 27、142、688 mg/kg 体重/日、雌 0、33、162、816 mg/kg 体重/日) を 3 か月間混餌投与  
20 し、DBP 投与前、投与 34、59 及び 90 日目に、EPA の機能観察総合評価を用いて評価した  
21 ところ、投与による影響は観察されなかったと報告されている。

22 また、妊娠 SD ラット (各群 2 匹) に、GD8 から出産まで、DBP (0、0.010、1 mg/kg 体重  
23 /日) 混餌投与し、児動物への影響が調べられている。妊娠時の母動物体重、雄児動物 (各腹  
24 5 匹) の体重と AGD 及び、全児動物の運動機能 (正向反射) に有意な影響はみられなかつ  
25 たが、生後 21 週目に雄児動物 (各群 2 匹) を新しいケージに移し、情動安定性の指標とし  
26 て、身づくろい動作を観察したところ、0.010 mg/kg 体重/日投与群において、観察初日及び 2  
27 日目の夜間における身づくろい動作の頻度が対照群より減少した ( $p<0.05$ )。 (Hoshi and  
28 Ohtsuka 2009 無)。1 群 2 腹 (各腹雄児動物 5 匹) のデータであり、また、本試験の方法で  
29 情動安定性を評価可能かどうか疑問がある。

### 30 31 (5) 免疫系への影響

32 B6C3F<sub>1</sub> マウスに DBP を 20,000 ppm (雄 : 3,689 mg/kg 体重/日、雌 : 4,278 mg/kg 体重  
33 /日) 又は F344 ラットに 40,000 ppm (雄 : 2,964 mg/kg 体重/日、雌 : 2,943 mg/kg 体重/日)  
34 を、11 週齢から 13 週間混餌投与した試験では、いずれも脾臓、骨髄、リンパ節に病理組織  
35 学的変化はみられていない。さらに、同系統の母動物への混餌投与 (B6C3F<sub>1</sub> マウス : 5,000  
36 ppm、F344 ラット : 10,000ppm) により、胎児期、授乳期を通じて DBP を経母体暴露し、  
37 離乳後、引き続き 13 週間混餌投与された児動物 (B6C3F<sub>1</sub> マウス : 20,000 ppm、F344 ラ  
38 ット : 40,000ppm) においても、脾臓、骨髄、リンパ節に病変はみられなかった (Marsman

5 (2) <参考> ① 3 か月間試験 (ラット) として記載

1995)。また、Wistar ラット（雌雄、各群 20 匹）に 1,250 ppm の DBP を 1 年間混餌投与したが、脾臓に肉眼的及び鏡検的变化はみられなかった (Nikoronow et al. 1973 事務局)。

(6) 内分泌系への影響

(7) 遺伝毒性

① *in vitro* 試験

IPCS EHC 1997、ATSDR 2001 及び EU RAR 2004 に基づき、DBP の *in vitro* 遺伝毒性試験結果をまとめたものを表 III-1 に示す。

細菌を用いた突然変異試験では、代謝活性化系の存在しない条件下での一部の試験で、細胞毒性のみられる用量において弱い陽性を示した以外、陰性であった。また、細菌を用いた DNA 修復試験については、代謝活性化系の非存在下で調べられており、報告されている試験はいずれも陰性であった。また、酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) における突然変異試験は陰性であった。

哺乳類細胞を用いた試験では、ヒトの粘膜細胞を用いたコメットアッセイにおいて一本鎖 DNA 切断がみられた。マウスリンフォーマ試験では、代謝活性化系の存在下では陽性が認められ、代謝活性化しない条件下では陰性であった。別のマウスリンフォーマ試験では、代謝活性化系非存在下でのみ実施され、高い細胞毒性が観察される用量で遺伝子突然変異が誘発されたとしている。また、代謝活性化しない条件下で三つの染色体異常試験が行われ、いずれも陰性となっている。染色体異常試験のうちの一つでは、姉妹染色分体交換も観察しており、用量依存性はないが、統計学的には有意な 2 倍未満の弱い陽性反応を報告している。

表 III-1 DBP の *in vitro* 遺伝毒性試験

試験	対象	結果		出典
		代謝活性化系あり	代謝活性化系なし	
原核生物				
復帰突然変異	<i>Salmonella typhimurium</i>	—	—	Rubin et al. 1979
	<i>S. typhimurium</i> (株未特定)	—	—	Yagi et al. 1976、1978
	<i>S. typhimurium</i> TA 98、TA100、TA1535、TA1537	—	—	Florin et al. 1980、Zeiger et al. 1985
	<i>S. typhimurium</i> TA 98、TA100	—	—	Kozumbo et al. 1982
	<i>S. typhimurium</i> TA100	—	(+)	Seed 1982
	<i>S. typhimurium</i> TA 98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538、TA2637	—	(+) <sup>1*</sup> TA100 (TA1535)	Agarwal et al. 1985
	<i>S. typhimurium</i> TA 98、TA100	—	データなし	Kurata 1975
	<i>Escherichia coli</i> ( <i>uvrA</i> -)	—	データなし	
DNA修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> H17( <i>rec</i> <sup>+</sup> )、M45( <i>rec</i> <sup>-</sup> )	データなし	—	Sato et al. 1975
	<i>B. subtilis</i> ( <i>recA</i> <sup>-</sup> )	データなし	—	Kurata 1975

	<i>E. coli</i> ( <i>polA</i> <sup>-</sup> , <i>recA</i> <sup>-</sup> )	データなし	—	
真核生物				
突然変異	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> XV185-14C	—	—	Shahin and von Borstel 1977
哺乳類細胞				
コメット アッセイ	ヒト口腔咽頭粘膜細胞	データなし	+	Kleinsasser et al. 2000
	ヒト鼻粘膜細胞	データなし	+	
突然変異	マウスリンパ腫L5178Y <i>Tk</i> <sup>+/-</sup>	+	—	Hazleton Biotechnologies 1986, Barber et al. 2000
		データなし	+ <sup>2*</sup>	Marshman 1995
染色体異常	チャイニーズハムスター卵巣細胞 (Don)	データなし	—	Abe and Sasaki, 1977
	チャイニーズハムスター肺線維芽 細胞	データなし	— <sup>3*</sup>	Ishidate and Odashima 1977
	ヒト白血球	データなし	—	Tsuchiya and Hattori 1976
姉妹染色 分体交換	チャイニーズハムスター卵巣細胞 (Don)	データなし	+ <sup>4*</sup>	Abe and Sasaki 1977

— : 陰性、(+) = わずかに陽性又はequivocal、+ : 陽性

<sup>1\*</sup> EU RAR 2004 での記載による。細胞毒性のある用量で<2×の増加がみられた。IPCS EHC 1997 では、TA100 と TA1535 が弱陽性 (mildly positive) を示したとしている。また、ATSDR 2001 では本試験を陽性としているが、どの株が陽性を示したかの記載はない

<sup>2\*</sup> EU RAR 2004 では、細胞毒性が発現する濃度において、<2×の増加がみられたとされている

<sup>3\*</sup> EU RAR 2004での記載。IPCS EHC 1997では、equivocal、ATSDR 2001では (+) とされている

<sup>4\*</sup> EU RAR 2004は、SCEの増加は<2×で、わずか (marginally) に陽性とし、用量依存性はないとしている。また、IPCS EHC 1997では、陰性とされている。

(ICPS EHC 1997、ATSDR 2001、EU RAR 2004を基に作成)

## ② *in vivo* 試験

IPCS (EHC 1997) 及び EU (RAR 2004) の評価において考慮された、二つの試験 (BASF 1990d、Marshman 1995) を中心に、DBP の *in vivo* 遺伝毒性試験結果をまとめたものを表 III-2 に示す。

マウスを用いた二つの小核試験は、いずれも陰性の結果であった。

Dobrzynska ら (2010) が、雄マウスに 2,000 mg/kg 体重/回 (3 回/週) を 8 週間経口投与したところ、肝臓細胞のコメットアッセイにおいて、DNA 損傷の増加がみられたが、その増加は有意ではなかった。一方、骨髄細胞においては、DNA 損傷の頻度の増加は観察されなかった。著者らは、DBP は体細胞において弱い変異原性を示すと報告している。しかし、本報告はポーランド語で記載されており、入手できた抄録以外に、試験や結果の詳細は明らかではない。また、同じ著者らが DBP を 8 週間 (3 回/週) 経口投与した雄マウスを、未投与の雌と 1 回交配させたところ、優性致死率は 500 及び 2,000 mg/kg 体重/回投与でそれぞれ 4 及び 10% であり、有意な増加ではなかったとしている (Dobrzynska et al. 2011)。

1 表 III-2 DBP の *in vivo* 遺伝毒性試験

試験	対象	用量	結果	出典
小核試験	NMRIマウス	用量不明、単回投与、OECD テストガイドライン 474 に従う	—	BASF 1990d
	B6C3F1マウス (雌雄、各群10匹) 末梢血赤血球	163~4,278 mg/kg体重/日、13週間混餌投与 (0、1,250、2,500、5,000、10,000、20,000 ppm)	—	Marshman 1995 <sup>1*</sup>
DNA損傷	Pzh:Sfisマウス (雄)、 肝臓細胞	500又は2,000 mg/kg体重/回 (3回/週)、4、8週間又は、8週間投与後4週間休薬、強制経口投与	(+) <sup>3*</sup>	Dobrzynska et al. 2010 <sup>2*</sup>
	Pzh:Sfisマウス (雄)、 骨髄細胞		—	
優性致死 <sup>4*</sup>	Pzh:Sfisマウス (雄、20匹、8週齢)	500又は2,000 mg/kg体重/回 (3回/週)、8週間強制経口投与	—	Dobrzynska et al. 2011 <sup>2*</sup>

2 — : 陰性、(+) = 弱い陽性

3 <sup>1\*</sup>試験の詳細は (2) ①にも記載

4 <sup>2\*</sup>IPCS EHC 1997、EU RAR 2004 以外の知見

5 <sup>3\*</sup>DNA 損傷は検出されたが、損傷の増加は有意ではないとされている

6 <sup>4\*</sup>動物数の内訳不明、未投与の雌との一回目の交配における優性致死率は4及び10%

7

8 IPCS (EHC 1997) は、DBP に関する多くの変異原性及び関連エンドポイントをレビュー  
9 ーし、証拠の重みから、DBP は遺伝毒性を有しないことが示唆されると結論している。一方、  
10 ATSDR (2001) は *in vitro* 試験では、陰性か、わずかに陽性の結果であり、DBP は *in vitro*  
11 における弱い変異原である可能性を指摘している。

12 また、EU (RAR 2004) では、*in vitro* 試験のうち1試験 (代謝活性化条件下のマウスリ  
13 ンフォーマ試験) が陽性であったが、同時に実験されていたフタル酸ジエチルでは陰性であ  
14 ったこと、また、*in vivo* で染色体異常が検出されていないことに言及し、様々な遺伝毒性試  
15 験及びその考察並びに他のフタル酸エステルが非遺伝毒性であることに基づき、フタル酸ジ  
16 ブチルも非遺伝毒性物質と考えることが可能であると結論している。

17

18 本専門調査会としては、以上の DBP の遺伝毒性試験結果から、*in vitro* で陽性を示す報告  
19 はあるが、DNA との反応に基づく変異を誘発することを示唆するものではなく、少なくとも  
20 も *in vivo* では非遺伝毒性物質として考えるのが妥当であると判断した。

21

22

### 23 3. ヒトにおける影響

#### 24 (1) 急性毒性

25 IPCS が引用している Sandmeyer と Kirwin (1981) による誤飲例の報告がある。23 歳  
26 の健常男性労働者が DBP 10 g を誤飲したところ、遅発性の吐き気、嘔吐及びめまいの後、  
27 頭痛、目の痛みと炎症、流涙、羞明及び結膜炎がみられた。尿は黄褐色を呈し、沈渣に極めて  
28 多数の赤血球及び白血球が含まれ、中程度のシュウ酸結晶を伴った。2 週間のうちに徐々

1 に回復し、一か月後に完治した (IPCS EHC 1997 事務局)。

## 3 (2) 亜急性及び慢性影響

### 4 ① 職業暴露

5 中国において、DBP 及び DEHP を可塑剤に使用している PVC 製フローリング製造工  
6 場の男性労働者 74 名 (暴露群) と、年齢及び喫煙状況をマッチさせた建設会社の男性労  
7 働者 63 名 (非暴露群) について、横断的調査が実施された。DBP 及び DEHP の代謝物  
8 である MBP 及び MEHP の尿中濃度を暴露指標として、血中の性ホルモン (卵胞刺激  
9 ホルモン (FSH)、黄体形成ホルモン (LH)、遊離テストステロン (fT)、エストラジオー  
10 ル (E2)) との関係が調べられた。その結果、暴露群は非暴露群に比べ、尿中 MBP 濃度  
11 の幾何平均値が高く (644.3 対 129.6  $\mu\text{g/g Cr}$ ,  $p < 0.001$ )、一方、血清中 fT 濃度の平均値  
12 が低かった (8.4 対 9.7  $\text{ng/dL}$ ,  $p = 0.019$ )。また、暴露群について、年齢と飲酒で補正し  
13 た偏相関分析では、MBP 濃度は、fT 濃度と負の相関 ( $r = -0.253$ ,  $p = 0.03$ ) が、LH/fT  
14 とは正の相関 ( $r = 0.216$ ,  $p = 0.034$ ) が認められた。なお、尿中 MEHP 濃度も、暴露群の  
15 幾何平均値の方が有意に高かった (Pan et al. 2006<sup>◎</sup>)。

### 17 ②男性の生殖系に対する影響

#### 18 a. 精液パラメーター

19 雄のげっ歯類では、DBP の暴露が精液の質に影響を及ぼすことが知られている。ヒト  
20 において、DBP の暴露指標として代謝物である MBP の尿中濃度や DBP の精液中濃度を  
21 用い、精液パラメーター (精液量、精子濃度、精子運動率、精子形態等) との関連性が調  
22 べられている。

24 Duty ら (2003<sup>○</sup>) は、2000~2001 年に不妊相談を受診したカップルの男性パートナ  
25 ー143 名を対象に、フタル酸エステル代謝物 8 種の尿中濃度と精子濃度、精子運動率及  
26 び精子形態との関連性について調べた。年齢、禁欲期間及び喫煙で調整したロジスティッ  
27 ク回帰分析の結果、比重補正後の尿中 MBP 濃度が中央値 (16.2  $\text{ng/mL}$ ) より高い群の、  
28 精子無力症 (運動精子 50%未満、 $n = 63$ ) のおそれが 2.4 倍 (95%CI = 1.1~5.0) となり、  
29 乏精子症 (精子濃度  $20 \times 10^6/\text{mL}$  未満、 $n = 22$ ) 又は奇形精子症 (正常形態精子 4%未満、  
30  $n = 39$ )<sup>6</sup> のオッズにも有意ではないが増加傾向がみられた (OR (95%CI) = 2.4 (0.8~  
31 7.2) 又は 1.7 (0.8~3.9))。また、MBP 濃度の三分位間の増加に対する、精子無力症及  
32 び乏精子症のオッズ増加に、量反応関係がみられた ( $p$  for trend = 0.02 及び 0.07)。なお、  
33 尿中 MBzP 濃度の増加に対する乏精子症のオッズ増加にも有意な用量反応関係があった。  
34 Hauser ら (2006 無) は、この調査を拡大し、2000~2004 年に不妊相談を受診したカッ  
35 プルの男性パートナー 463 名 (20~54 歳) のうち不適格者を除いた 443 名について、年  
36 齢、禁欲期間及び喫煙で調整したロジスティック回帰分析を行った。その結果、比重補正

<sup>6</sup> Duty ら (2003) は、WHO (1999) の精液検査マニュアルにおける参照値未満となる場合をエンドポイントとした。「3. ヒトにおける影響」において、特記しない限り、精子無力症、乏精子症、奇形精子症は、Duty ら (2003) の用いた値に従うこととした。

1 した尿中 MBP 濃度 (中央値 17.7ng/mL) の増加に対し、乏精子症 (n=60) 及び精子無  
2 力症 (n=212) のリスクは用量反応関係を伴って増加した (第 1 四分位群に対する第 2、  
3 3、4 四分位群の OR (95%CI) =3.1 (1.2~8.1)、2.5 (0.9~6.7)、3.3 (1.2~8.5)、p for  
4 trend=0.04 及び OR (95%CI) =1.0、1.5 (0.8~2.6)、1.5 (0.8~2.6)、1.8 (1.1~3.2)、  
5 p for trend=0.04)。なお、MBzP 濃度の最高四分位群と乏精子症のリスク増加に関連性  
6 が示唆された。一方、MEP、MMP 及び DEHP 代謝物濃度と精子パラメーターとの関連  
7 性は有意ではなかった。なお、Hauser ら (2007 無) はこの集団の 379 名の精子を用い  
8 てコメントアッセイを実施し、年齢及び喫煙で調整した重回帰分析した結果、比重補正し  
9 た尿中 MBP 濃度の四分位範囲 (IQR) の増加に対し、DNA tail (%) が 1.63% (95%  
10 CI=0.20~3.08) 増加した。Wirth ら (2008 事務局) による予備調査では、米国ミシガ  
11 ン州の不妊クリニックを訪れたカップルの男性パートナー 45 名 (平均 34.8 歳) を対象に、  
12 早朝尿のフタル酸エステル類代謝物 8 種の濃度と精子濃度、精子運動率及び精子形態との  
13 関連を調べている。DBP 代謝物として、MBP と MiBP (中央値 : 24.7 と 5.8 µg/L) を測  
14 定し、その合計を曝露指標とした。検出率は 100%であった。年齢、飲酒、人種等で調整  
15 した多重ロジスティック回帰分析の結果、DBP 代謝物の尿中濃度の中央値を境に比較す  
16 ると、低濃度群に対する高濃度群における乏精子症、精子無力症及び精子奇形症のオッズ  
17 比 (0.5、0.8 及び 3.3) は有意ではなかった。

18 一方、スウェーデンにおいて、Jönsson ら (2005 事務局) は、重大疾病の無い 18~21  
19 歳の男性 234 名を対象にフタル酸エステル代謝物 5 種の尿中濃度と生殖マーカーとの関  
20 連について横断的調査でを行った。生殖マーカーとして、精液量、精子濃度、精子運動性、  
21 精子クロマチン完全性、精巣上体と前立腺機能の生化学マーカー、血清中の FSH、LH、  
22 性ホルモン結合グロブリン (SHBG)、テストステロン、E2、インヒビン B 濃度を測定し、  
23 尿中 MBP 濃度による最高四分位群 (>36.3 nmol/mmol Cr) と最低四分位群 (≤12.4  
24 nmol/mmol Cr) の間で各生殖マーカーの平均値には有意差がなかった認められなかった。  
25 なお、MEP の高濃度群では、運動性精子の減少、非運動性精子の増加及び血清 LH の低  
26 下がみられた。

27 また、Toshima ら (2012 事務局) は 2010 年に東京の不妊相談を受診したカップルの  
28 男性パートナー 42 名 (平均 36.8 歳) を対象とした予備調査を行った。重回帰分析の結果、  
29 精子濃度と比重補正した尿中 MBP 濃度 (中央値 65.7 ng/mL) の間に有意な関連を見出  
30 したが、偏回帰係数は正であった (p<0.05)。

31 中国重慶市における二つの横断的調査が報告されている。Liu ら (2012 事務局) は、  
32 2009~2010 年に不妊診断を依頼したカップルの男性パートナー 97 名 (平均 31.5 才) の  
33 フタル酸エステル代謝物 6 種の尿中濃度と精液量、精子濃度、精子運動率及び精子運動パ  
34 ラメーターとの関連を調べた。その結果、MBP のスポット尿中濃度 (中央値 14.2 µg/g Cr)  
35 第 1 三分位群に対する、第 2 及び第 3 三分位群の乏精子症 (n=11) の、年齢、BMI、禁  
36 欲期間、喫煙及び教育で調整したオッズ比は、6.8 (95%CI=0.6~75.3) 及び 12.0 (95%  
37 CI=1.01~143) であり、ごく弱い用量反応関係があった (p for trend=0.05)。一方、Han  
38 ら (2013) が泌尿器並びに生殖に関する疾患の無い 20~40 歳 (平均 32 歳) の一般男性  
39 232 名について、MBP、MEP 及び MEHP の尿中濃度と、精液量、精子の濃度、運動率、  
40 奇形、さらに精子のコメントアッセイ結果及び血清中性ホルモン濃度との関連を調べた。



1 その結果、尿中 MBP 濃度が中央値 (23.3  $\mu\text{g/g Cr}$ ) より高い群では、低い群に比べ、精  
2 子濃度<sup>7</sup>が  $40 \times 10^6/\text{mL}$  より低くなるおそれが 1.97 倍 (年齢と禁欲期間で調整、95%CI  
3 =0.97~4.03) あった。しかし、他のモノエステルも含め、どの影響とも有意な関連はみ  
4 られなかった (Han et al. 2013 事務局)。

5 以上のように、不妊のおそれのある男性集団の報告が大多数であるが、いくつかの報告  
6 で尿中 MBP 濃度と精子濃度や精子運動率との間に負の関連が認められている。

7  
8 精液サンプル中のフタル酸エステル (ジエステル体) と精子パラメーターの関連が調  
9 査されている。Zhang ら (2006<sup>x</sup>) が、中国上海在住の 52 名 (23~48 歳) を対象とし  
10 て調査したところ、精液中 DBP 濃度 (n=37、平均値 0.16 mg/L) は、精液液化時間と  
11 正の相関 ( $p=0.003$ ) が、精液量と負の相関 ( $p=0.020$ ) が認められた。なお、液化時間  
12 は DEHP、DEP とも正に相関した。

13 Pant (2008 事務局) らは、インドの農村部及び都市部の健康な男性 (21~40 歳) か  
14 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受胎可能  
15 群 (100 名) と不妊群 (200 名) を比較した。その結果、精液中の DBP 濃度 (平均  $\mu\text{g/mL}$   
16  $\pm$ SD  $\mu\text{g/mL}$ ) はそれぞれ農村部と都市部について、受胎可能群 (農村部  $0.18 \pm 0.03$ 、  
17 都市部  $0.63 \pm 0.10$ ) より不妊群 (農村部  $1.10 \pm 0.16$ 、都市部  $1.65 \pm 0.22$ ) の方が高かつ  
18 った (いずれも  $p < 0.05$ )。また、精液中の DBP 濃度は、精子の濃度及び運動率とは負の  
19 相関、DNA 断片化及び活性酸素種とは正の相関がみられた ( $r = |0.18 \sim 0.20|$ 、 $p < 0.05$ )。  
20 また、Pant ら (2011 無) による、乏精子症の 65 名、精子無力症の 65 名及び受胎能力  
21 のある 50 名の男性 (21~40 歳) を対象とした調査では、乏精子症及び精子無力症群に  
22 おいて、精液中 DBP 濃度と精子運動率との間に負の相関が示された ( $r = -0.25$  及び  
23  $-0.20$ 、いずれも  $p < 0.01$ )。in vitro にて、この調査における最高濃度 ( $13.5 \mu\text{g/mL}$ ) 以  
24 上の DBP を精子に暴露させたところ、精子運動率が暴露 12 時間後から用量及び時間依  
25 存的に有意に低下し、最高濃度の 10 倍を 96 時間暴露した時に細胞毒性 (生存率 42%)  
26 がみられた。

27 以上のように、精液サンプル中の DBP 濃度と精子パラメーターとの間に関連がみられ  
28 ているが、精液中の DBP 濃度が暴露の指標として適切かどうかの評価が必要であると考  
29 えられる。

### 30 b. 性ホルモンへの影響

31  
32 Duty ら (2005a $\Delta$ ) は、1999年~2003年にマサチューセッツの総合病院で採取された  
33 295名の男性 (18~54歳) の尿及び血液検体を用い、フタル酸エステル代謝物の尿中濃度  
34 と血中性ホルモン (FSH、LH、SHBG、テストステロン、インヒビンB) の関連につい  
35 て調査した。年齢、BMI及び血液採取時刻で調整した線形回帰分析の結果、比重補正した  
36 尿中MBP濃度 (中央値  $16.2 \text{ ng/mL}$ ) とインヒビンB濃度との間に正の関連傾向があり、IQR

---

<sup>7</sup> Han らも WHO (1999) の精液検査マニュアルにおける参照値未満となる場合をエンドポイントとして  
いるが、参照値として、精子濃度： $40 \times 10^6/\text{mL}$ 、精子運動率：A+B=50%又はA=25% (A:高速前進運動  
精子、B:低速前進運動精子) 及び精子奇形率：15%を選択している。

1 の増加に対するインヒビンB濃度の増加 (7.33 pg/mL (95% CI = -0.55~15.2 pg/mL、  
2 p=0.07) ) は中央値の4.8% (95% CI = 0~10) に相当した。なお、尿中MBzP濃度とFSH  
3 濃度には有意な負の関連があった。著者らは、MBPはセルトリ細胞毒性が知られているが、  
4 血清中ホルモン濃度は予想されたパターン (インヒビンB減少、FSH増加) で変化せず、  
5 生理学的なものか、多重比較によるものか不明としている。この続報として、Meekerら  
6 (2009a**事務局**) は、425名 (18~55歳) のサンプルを対象とし、測定ホルモンにE2、プ  
7 ロラクチンを追加した調査を行ったが、尿中MBP濃度 (比重補正後の中央値17.7 ng/mL)  
8 は、いずれも有意な関連はみられなかった。なお、この調査では、尿中MEHP濃度とテス  
9 トステロンやE2濃度の間に有意な負の関連がみられた。また、Jönssonら (2005**事務局**)  
10 による、スウェーデンの18~21歳の男性234名を対象とした横断的調査では、MBPの尿中  
11 濃度 (未補正中央値78 ng/mL) と血清中性ホルモン (FSH、LH、SHBG、テストステロ  
12 ン、E2、インヒビンB) 濃度に有意な関連はみられなかった。なお、同時に測定した尿中  
13 MEP濃度は血清LHの負に関連した ((2) ② b. に精液パラメーター等との関係を記載)。

14 デンマーク及びフィンランドの1997~2001年の停留精巣に関する前向きコホート研究  
15 (停留精巣男児62名、健常男児68名) において、出生後1~3か月に採取された母乳サ  
16 ンプル中の6種のフタル酸モノエステル濃度が分析された。同時に、74%の男児 (中央値  
17 3.01 か月齢) から採取した血清サンプル中のゴナドトロピン、SHBG、テストステロン及  
18 びインヒビンBが測定された。母乳中MBP濃度の中央値は9.6 µg/L (範囲0.6~10,900  
19 µg/L) であった。母乳中MBP濃度と、血清中のSHBG、LH/遊離テストステロン比と正  
20 の、遊離テストステロンと負の関連があった (p=0.01、0.006及び0.033)。そのほかのフ  
21 タル酸モノエステルも同様な傾向があり、一部は有意な関連を示した。なお、いずれのフ  
22 タル酸モノエステル濃度も、停留精巣との関連は有意ではなかった。(Main et al. 2006 **無**)。

23 成人男性では、尿中MBP濃度と性ホルモン類の血中濃度の関係は、成人男性では明確  
24 でない。また、母親の母乳中のMBPに暴露した乳男児の血清中ホルモンに、げっ歯類の  
25 データと類似する関連がみられたことから、乳幼児期はDBPの影響に対し脆弱である可  
26 能性が考えられる。。

### 27 28 ③ 女性の生殖系に対する影響

29 尿中MBP濃度及び血中DBP濃度を暴露指標として、子宮内膜症等の婦人科疾患、妊  
30 娠期間及び乳癌等への影響が調べられている。

#### 31 32 a. 子宮内膜症、子宮筋腫、多嚢胞性卵巣症候群

33 日本において、不妊相談に来院した患者を対照80名 (stage 0~I、中央値32歳) 及び  
34 子宮内膜症57名 (stage II~IV、中央値33歳) に分け、腹腔鏡診断前に採取された早朝  
35 尿中フタル酸エステル代謝物濃度と子宮内膜症の関係が調べられた。対照群の尿中MBP  
36 濃度の中央値43.3 µg/g Cr (症例群: 47.6 µg/g Cr) で症例群を二群に分けて比較したが、  
37 低濃度群に対する高濃度群の子宮内膜症のオッズ増加は有意ではなかった (月経周期、不  
38 順の有無で調整 (n=122) した OR=1.14、95% CI=0.54~2.39)。また、尿中MBP濃度  
39 と子宮内膜症 stage 0~IV にかけての用量反応関係はみられなかった (Itoh et al. 2009 **無**)。

40 米国ではWeuveら (2010 **事務局**) が、国民健康栄養調査 (National Health and Nutrition

1 Examination Survey : NHANES) (1999~2004) に参加した 20~54 歳の女性 1,227 名  
2 について、子宮内膜症又は子宮筋腫と診断されたことがあると申告した女性とそれ以外の  
3 女性の尿中フタル酸エステル代謝物濃度を比較し、両疾患との関連を調べた。クレアチニン  
4 補正後の幾何平均尿中 MBP 濃度は、子宮内膜症の女性 (n=87、7%)、子宮筋腫の女性  
5 (n=151、12%) 及び、それ以外の女性 (n=1,020) で 28.9、27.1 及び 25.5  $\mu\text{g/g Cr}$  であ  
6 った。年齢、人種、初潮年齢及び現在の妊娠・授乳状況で調整したロジスティック回帰分  
7 析の結果、尿中 MBP 濃度による最高四分位群の下位 3 群合計に対する子宮内膜症又は子  
8 宮筋腫のオッズは有意でなかったが、両疾患を合わせた場合のみ、オッズ比は 1.71 (95%  
9 CI=1.07~2.75) と有意であった、

10  
11 インドにおいて、Reddy ら (2006<sup>◎</sup>) は、子宮内膜症のある不妊の女性 49 名 (症例  
12 群) と、症例群と年齢をマッチさせた、子宮内膜症ではないが、卵管障害、子宮筋腫等の  
13 不妊の女性 38 名 (対照群 I) 及び、子宮内膜症を含めその他の婦人科疾患がなく、妊孕性  
14 が確認された女性 21 名 (対照群 II) を対象として、子宮内膜症と血清中 DBP 濃度の関  
15 連を調べた。血液サンプルが採取された。症例群の女性の血清中 DBP 濃度 ( $0.44 \pm 0.41$   
16  $\mu\text{g/mL}$ ) は、子宮内膜症のない女性と比較すると、有意に高かった (対照群 I:  $0.08 \pm 0.14$   
17  $\mu\text{g/mL}$ 、 $p < 0.0001$  及び対照群 II:  $0.15 \pm 0.21 \mu\text{g/mL}$ 、 $p = 0.004$ )。また、DBP 濃度  
18 と子宮内膜症の重篤度 (rAFS stage I~IV) の間には、有意な強い正の相関 ( $r = 0.73$ 、 $p$   
19  $< 0.0001$ ) があった。同時に調査された BBP、DEHP 及び DNOP にも同様な関連が認  
20 められた。また、中国の調査では、多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS) 患者 18 名 (平均 25  
21 歳) と、年齢をマッチさせた PCOS 及び子宮内膜症ではないが、卵管障害や骨盤内癒着  
22 症による不妊女性 16 名 (対照群、平均 27.74 歳) を比較した。PCOS 患者群の血清中 DBP  
23 濃度は対照群より高かった (平均 0.53 対 0.41  $\mu\text{g/mL}$ 、 $p = 0.027$ )。また、血清中 DEP  
24 濃度も PCOS 患者群の方が高い (Xu et al. 2011<sup>×</sup>)。

#### 25 26 b. 妊娠期間、流産

27 Meeker ら (2009b 事務局) は、メキシコにおける出生コホート内症例対照研究で、妊  
28 娠第三期に採取した尿中のフタル酸エステル濃度と妊娠期間の関係を調べている。37 週  
29 未満で分娩した早産群 (30 名) と満期産群 (30 名) の尿中 MBP 濃度の幾何平均値を比  
30 較すると、早産群の方が高かった ( $89.9$  対  $38.1 \mu\text{g/L}$ 、 $p = 0.005$ )。また、配偶者状況や  
31 教育等で調整したロジスティック回帰分析では、尿中 MBP 濃度が中央値より高い群は、  
32 中央値より低い群に対して、早産のオッズ比が 10.7 (95%CI=2.4~47.4) と高く、比重  
33 又はクレアチニン補正後も有意であった (OR (95%CI) =4.5 (1.2~16.6) 又は 5.4 (1.5  
34 ~19.3))。一方、ニューヨークに居住する母子からなる多民族コホートの 352 組では、母  
35 親の妊娠第三期に採取した尿の MBP 濃度と妊娠期間との間に有意な関連はなかった。  
36 なお、DEHP 代謝物、MEP 等の尿中濃度の増加は長い妊娠期間に有意な関連があった  
37 (Wolff et al. 2008 事務局)。さらに、日本の母親と新生児 149 組の調査でも、母親の尿  
38 中 MBP 濃度と妊娠期間との間に有意な関連はなかった (Suzuki et al. 2010 事務局)。

<sup>8</sup> 本文中での濃度単位 ( $\mu\text{g/mL}$ ) を記載。要旨には  $\text{mg/mL}$  単位で記載されている。

1 また、Toft ら (2012 事務局) は、初回妊娠を 1992~1994 年に計画したデンマークの  
2 カップルの女性 128 名について、最終月経初日から 10 日後に採取したスポット尿中フタ  
3 ル酸エステル代謝物 6 種を測定し、流産との関連について調査した。MBP の尿中濃度は、  
4 流産群 48 名が平均 255.1 ng/mL、生児出生群 80 名が平均 225.6 ng/mL で、有意差はな  
5 かった。なお、尿中 MEHP 濃度が高くなると流産のオッズが有意に増加した。

#### 6 7 c. その他

8 López-Carrillo ら (2010◎) は北メキシコに在住する女性で、2007~2008 年に乳癌  
9 と診断された症例群 233 名 (平均 53.4 歳) と年齢をマッチさせた対照群 221 名 (平均 53.8  
10 歳) による症例対照研究を実施した。治療開始前の早朝尿中の 9 種類のフタル酸エステル  
11 代謝物濃度が測定され、乳癌との関係が調べられた。MBP の尿中濃度の幾何平均は対照  
12 群の方が症例群に比べて有意に高かった。対照群の尿中 MBP 濃度の三分位に基づき、全  
13 体の集団を分け、リスク要因 (年齢、初潮年齢、経産回数及び閉経状態) 及び他のフタル  
14 酸エステル代謝物の交絡を補正して比較すると、乳癌のオッズ比や用量反応関係有意な関  
15 連はなかった。なお、乳癌のオッズは、尿中 MEP 濃度が高いと増加し、尿中 MBzP 及  
16 び MCPP 濃度が高いと減少した。

17 フタル酸エステル暴露と性成熟に関する報告がある。プエルトリコの女兒における早発  
18 乳房患者群 (41 名、平均 31 か月齢、中央値 20 か月齢) と対照群 (35 名、平均 70 か月  
19 齢、中央値 46 か月齢) の調査では、早発乳房患者 28 名の血清からフタル酸エステル類が  
20 高濃度で検出され、そのうち DBP は 19 名から 15~276  $\mu\text{g/L}$  の範囲で検出された。対  
21 照群は 7 名から主に DEHP が検出されたが、DBP は検出されなかった。なお、個々の患  
22 者の DEHP と DBP 濃度に関連性はなく、年齢との関係も認められなかったとされてい  
23 る (Colon et al. 2000△)。

24 また、フタル酸エステル暴露と胎盤の栄養膜分化等との関連が調べられている。混合効  
25 果モデルを用いて解析した結果、米国人女性 54 名の妊娠第三期の尿中 MBP 濃度 (幾何  
26 平均 34.6 ng/mL) が高いほど、胎盤の栄養膜分化を反映する遺伝子 3 種<sup>9</sup>の発現が低かつ  
27 た ( $p=0.05$ )。なお、同時に調べた DEHP 代謝物、MiBP、MBzP の尿中濃度とも同様な  
28 関連があった。また、MBP 濃度の増加に伴う、ステロイド合成に関する遺伝子 4 種<sup>10</sup>の発  
29 現の用量反応関係は、U 字型の減少を示した ( $p$  for trend=0.001) (Adibi et al. 2010 事  
30 務局)。

31  
32 以上のように、MBP の尿中濃度と子宮内膜症の間に有意な関連は報告されていない。ま  
33 た、一部の報告に妊娠期間との有意な関連がみれた。

#### 34 35 ④ 母親の暴露と児の生殖・発生に対する影響、子どもの神経行動発達

36 ヒトの出生前の母親の尿サンプル中のフタル酸エステル代謝物濃度を指標として、出生

<sup>9</sup> *PPAR $\gamma$* 、芳香族炭化水素受容体遺伝子 (*AhR*) 及びヒト絨毛性ゴナドトロピン遺伝子 (*HCG*)

<sup>10</sup> *CYP19*、17 $\beta$ -水酸化ステロイド脱水素酵素遺伝子 (*17 $\beta$ -HSD*)、P450 コレステロール側鎖切断酵素遺  
伝子 (*P450scc*)、シトクロム P450 1B1 遺伝子 (*CYP1B1*)

1 前のフタル酸エステル暴露による生殖系や成長、神経発達等への影響が調べられている。  
2 また、血液（母体血、臍帯血）中、羊水中等のフタル酸エステル代謝物との関連の調査も  
3 行われている。

#### 4 5 a. 出生児の AGD、出生時の身体サイズ

6 米国における妊娠コホート研究において、出生男児（n=85）の AGD と出生前の母親  
7 の尿サンプル（1999～2002 年に採取）のフタル酸エステル代謝物濃度との関連が調べら  
8 れた。MBP は 96.5%の検体から検出され、回帰分析の結果、尿中 MBP 濃度と年齢補正  
9 した AGI（AGD 測定時の体重で除した指標、mm/kg）の間に負の相関（ $p=0.031$ ）が示  
10 された。また、年齢補正した ADI が 25%タイル値以下の Short 群（n=25）、75%タイル  
11 値以上の Long 群（n=17）及びその中間の Intermediate（n=43）に区分した場合の母親  
12 の尿中 MBP 濃度の平均値（中央値）は 38.7（24.5）、13.1（11.5）及び 22.2（13.1）ng/mL  
13 であった。さらに、尿中 MBP 濃度による最低四分位群に比較して、最高四分位群で AGI  
14 が年齢に基づく回帰式で予測されるより短くなる場合のオッズ比は 10.2（95%CI=2.5～  
15 42.2）であった。MEP、MBzP 及び MIBP にも同様な関連がみられた。著者らは、環境  
16 レベルのフタル酸エステルによる出生前暴露により、ヒトの男性生殖器官の発生に有害な  
17 影響を与える可能性があるという仮説が支持されるとしている（Swan et al. 2005<sup>◎</sup>）。続  
18 報では、106 組の母親—男児ペアを対象を拡大して、男児（平均 12.8 か月齢）の AGD  
19 と出生前の母親の尿中フタル酸エステルとの関連性について調査が行われた。その結果、  
20 年齢と体重のパーセンタイルで補正した回帰モデルに従うと、MBP 増加は AGD の減少  
21 と関連し（ $p=0.049$ ）、尿中濃度の四分位範囲の上昇に関する AGD（中央値 70.2 mm）の  
22 推定変化率は-3.2%であった。その他、MEP 及び DEHP 代謝物の増加と AGD 減少が関  
23 連した。また、子どもの年齢と体重のパーセンタイルから予測した AGD 値と実測値の差  
24 （残差）により、上位 25%タイルの longer AGD 群（26 名）、下位 25%タイルの shorter  
25 AGD 群（29 名）及びその中間の intermediate AGD 群（51 名）に区分すると、MBP の  
26 尿中濃度の幾何平均値（中央値）はそれぞれ、12.6（11.4）、24.0（26.4）及び 12.1（14.2）  
27 ng/mL であった。なお、MEP 及び DEHP 代謝物では shorter AGD 群の方が longer AGD  
28 群より平均尿中濃度が数倍高く、また、陰茎幅又は精巣の下降不全と相関がみられた  
29 （Swan 2008<sup>◎</sup>）。

30 台湾では、Huang ら（2009 事務局）が 2005～2006 年の調査において母親と新生児  
31 64 組（男児 33 名、女児 31 名）について、妊娠第一期の母親の尿及び羊水中のフタル酸  
32 エステル代謝物濃度（MEHP、MBP、MEP）と、新生児の出生時の身長、体重及び AGD  
33 との関連を調べている。全ての尿及び羊水中から MBP が検出され、クレアチニン補正後  
34 の尿中濃度と羊水中濃度に有意な正の相関が認められた。MBP 濃度の中央値は、尿中で  
35 女児 78.0 ng/mL、男児 79.6 ng/mL、羊水中で女児 85.5 ng/mL、男児 81.3 ng/mL であ  
36 った。MBP の羊水中濃度の中央値を境に、新生児を高濃度群（中央値：女児 104 ng/mL、  
37 男児 98.7 ng/mL）と低濃度群（中央値：女児 67 ng/mL、男児 63.8 ng/mL）に分けて比  
38 較したところ、女児では、高濃度群が低濃度群と比べて、出生時の体重及び身長が大きく  
39 （ $p=0.031$  及び 0.018）、AGD（ $p=0.024$ ）及び、体重又は身長で除した AGD（AGI-W  
40 又は AGI-L）（ $p=0.007$  又は 0.008）が短かった。また線形回帰分析によると、女児（29

1 名)では、羊水中 MBP 濃度と AGI-W 又は AGI-L との間に負の関連があった (いずれも  
2  $p < 0.05$ ) が、男児では有意な関連はみられなかった。なお、女児のみ、羊水中の MEHP  
3 と AGI-L 及び AGI-W の間に負の関連があった。

4 Suzuki ら (2012 事務局) は、日本人の母親と新生男児 111 組を対象とした調査を行っ  
5 た。MBP は、妊娠 9~40 週 (平均 29 週) のスポット尿中の MBP 濃度 (比重補正後の  
6 中央値 50.8 ng/mL)、と男児の AGI、体重、身長と間に有意な関連はなかった。なお、同  
7 時に調査した MEHP では、尿中濃度と AGI の間に有意な負の関連があった。

8  
9 中国上海在住の早産ではない母子 201 組を低出生体重児群 (体重 < 2,500 g) 88 組と対  
10 照群 113 組の 2 群に分けたコホート内症例対照研究が 2005~2006 年に行われた。母親の  
11 血液、臍帯血、胎便中のフタル酸エステル 5 種 (DEP、DBP、DEHP、MBP 及び MEHP)  
12 の濃度が測定され、母親のフタル酸エステルの暴露と出生時体重等との関係が調べられた。  
13 DBP は母体血及び臍帯血からのみ検出され、MBP は胎便からのみ検出された。母体血中  
14 及び臍帯血中 DBP 濃度は症例群の方が対照群より有意に高く (中央値 : 2.9 mg/L 対 2.2  
15 mg/L、 $p = 0.02$  及び中央値 : 2.7 mg/L 対 1.8 mg/L、 $p = 0.002$ )、胎便中 MBP 濃度も同様  
16 であった (中央値 : 2.2 mg/L 対 1.7 mg/L、 $p = 0.003$ )。また、出生時体重と臍帯血中 DBP  
17 濃度又は胎便中 MBP 濃度に負の相関がみられた ( $p = 0.02$  又は 0.000)。条件付きロジス  
18 ティック回帰分析の結果、臍帯血中 DBP 濃度及び胎便中 MBP 濃度の最低四分位群に比  
19 較して、最高四分位群では低出生体重児となるオッズが有意に増加し、用量反応関係がみ  
20 られた (OR (95%CI) = 3.54 (1.54~6.15) 及び 4.68 (2.14~6.85)、 $p$  for trend = 0.008  
21 及び 0.000)。なお、母親の DEHP の暴露により、出生時体重や身長の低下及び低出生体  
22 重児のリスク上昇が推定されている。(Zhang et al. 2009a○)。

23 Wolff らは、1998~2002 年にニューヨークに居住していた妊娠後期の母親とその出生  
24 児からなる多民族コホートの 367 組について、母のフタル酸エステル暴露と妊娠期間及び  
25 子の身体サイズの関連を調査した。妊娠第三期に採取した尿中のフタル酸エステル代謝物  
26 10 種の濃度を測定したところ、MBP は 97.4% から検出された。MBP の尿中濃度 (中央  
27 値 6.2  $\mu\text{g/L}$ ) と妊娠期間及び出生時の体重、身長、頭囲との間の関連は有意ではなかった。  
28 代謝物個別のほか、フタル酸モノエステル低分子量代謝物 (< 250 Da、Low-MWP : MMP、  
29 MEP、MBP 及び MiBP) の合計 ( $\Sigma$  Low-MWP) に対する関係を調べたところ、 $\Sigma$   
30 Low-MWP の尿中濃度の増加は頭囲及び妊娠期間の増加に関連した。なお、MEHP と妊  
31 娠期間にも同様な関連がみられた (Wolff et al. 2008 事務局)。また日本では、母親と新生  
32 児 149 組について、母親の尿中のフタル酸エステル代謝物 9 種と妊娠期間及び新生児の  
33 出生時の体重、身長及び頭囲との間に有意な関連は見いだされなかった (幾何平均 MBP  
34 濃度 : 51.6  $\mu\text{g/g Cr}$ )。(Suzuki et al. 2012 事務局)。フランスでは、母子 287 組 (症例 72  
35 名、対照 215 名) についての男児外性器奇形に関する症例対照研究が行われ、妊娠 6~30  
36 週の尿中フタル酸エステル代謝物 11 種濃度と子の出生時の体重、身長、頭囲との間に、  
37 いずれも有意な関連はみられなかった。(尿中 MBP 濃度の中央値 : 48.1  $\mu\text{g/L}$ ) 外性器奇  
38 形との関連に関する記載はない (Philippat et al. 2012 事務局)。

39  
40 以上のように、妊娠中の母親の DBP 暴露によつての AGD が短縮することを示唆する

1 結果が得られ、動物実験の結果とも整合性があった。また、出生時の身体サイズとの関連  
2 は、一部を除き、ほとんどが有意ではないとする報告であった。

#### 4 b.性ホルモンレベル

5 台湾における 155 組の母子（男児 81 名、女児 74 名）について、妊娠第三期の尿中フ  
6 タル酸エステル代謝物 7 種と臍帯血中の性ホルモン（fT、E2 及び fT/E2）の関係が調べ  
7 られた。MBP は全検体から検出され、中央値は 95.9 ng/g Cr であったが、性ホルモン濃  
8 度と有意な相関はなかった。なお、女児では DEHP 代謝物濃度と fT 濃度又は fT/E2 に負  
9 の相関がみられた（Lin et al. 2011 無）。

#### 11 c.神経行動発達

12 母親の妊娠期のフタル酸エステル暴露と、出生児の遊び行動の性差、新生児期から乳幼  
13 児期の神経行動発達、児童期の自閉症との関連が調べられている。さらに、小学生の尿中  
14 フタル酸エステル代謝物濃度と自閉症や知能指数の関係が調べられている。

15  
16 Swan ら（2010<sup>◎</sup>）は、妊娠中期の母親の尿中のフタル酸エステル代謝物濃度に対す  
17 る男児（74 名、平均 5.0 歳）と女児（71 名、平均 4.9 歳）それぞれの遊び行動スコア（男  
18 の子らしさ、女の子らしさ、複合）との関連が調べた。母親の尿中 MBP 濃度は男児の中  
19 央値で 12.5 ng/mL、女児で 18.0 ng/mL であった。遊び行動スコアは、母親が記入した  
20 遊び行動における性的二型性検査（改良 Pre-School Activity Inventory）を含む調査票に  
21 より評価され、共変量（子どもの年齢、母親の年齢と教育及び典型的でない遊びに対する  
22 保護者の態度）で調整した重回帰分析が行われた。その結果、男児において、MBP 濃度  
23 の増加は複合スコアの低下（より男の子らしくない）と関連する傾向があった（ $p=0.07$ ）。  
24 なお、DEHP 代謝物濃度は遊び行動の男の子らしさのスコアと、MiBP 濃度は混合スコ  
25 ア、女の子らしい遊び行動スコアと正に有意に関連した。女児のスコアでは、いずれの代  
26 謝物の尿中濃度との間にも、有意な関連はみられなかった。著者らは、これらのデータか  
27 ら、男児は抗アンドロゲン性のフタル酸エステルに出生前に暴露すると、男の子に典型的  
28 な遊び行動が減る可能性が示されたとしている。

29  
30 米国オハイオ州の母子 350 組のコホートにおいて、妊娠中の 2 時点（16 週と 26 週）  
31 における母のフタル酸エステルの尿中代謝物濃度と生後 5 週間の出生児の神経行動学的  
32 影響の関係が調べられた。新生児の神経行動学的試験<sup>11</sup>の結果と比較すると、有意な関連  
33 性は 26 週の尿中代謝産物濃度のみ認められた。妊娠 26 週（ $n=332$ ）における総 DBP 代  
34 謝物（MBP 及び MiBP の合計）の幾何平均濃度は 113 nmol/L（MBP : 20.3 ng/mL 及び  
35 MiBP : 3.6 ng/mL）であった。高い DBP 暴露により、覚醒レベルの低下、自己制御の増  
36 大及びハンドリング必要性の低下がみられ（ $p=0.02\sim 0.052$ ）、新生児の行動の組織化の向  
37 上に関連した。また、同時に測定された DEHP 代謝物は、濃度の増加が非最適化反射の  
38 増加と関連し、男児では有意であった（ $p=0.02$ ）（Yolton et al. 2011<sup>○</sup>）。

<sup>11</sup> NICU Network Neurobehavioral Scale (NNS)

1 Kim らは、韓国に住む母子の前向きコホートにおいて、2006～2009 年にかけて 460  
2 組を対象に、生後 6 か月の出生児におけるベイリー乳幼児発達検査 II (Bayley Scales of  
3 Infant Development: BSID-II) を行い、妊娠第三期の母親の尿中 MBP 濃度 (平均 12.4  $\mu\text{g/L}$ )  
4 と精神発達指標 (Mental Development Index: MDI) 及び運動発達指標 (Phycomotor  
5 Development Index: PDI) との関連を調べた。共変量 (子の出生時体重や性別、母親の  
6 年齢や教育レベル等) で補正した回帰分析の結果、子ども全体並びに女兒 (206 名) では  
7 有意な関連がみられなかったのに対し、男児 (211 名) では、母親の尿中 MBP 濃度と  
8 MDI 及び PDI の間に負の関連があった ( $p=0.04$  及び  $0.03$ )。なお、同時に測定した DEHP  
9 代謝物濃度と子ども全体及び男児の MDI 及び PDI との間にな負の関連があった (Kim et  
10 al. 2011<sup>◎</sup>)。

11 米国ニューヨーク市に住むアフリカ系又はヒスパニック系の母子、合計 319 組を対象  
12 として、前向きコホート調査が実施された。この調査では、平均妊娠 33.1 週の母親のフ  
13 タル酸エステルの尿中濃度と、1999～2006 年に出生した子どもが 3 歳の時の精神、運動  
14 及び行動発達との関連性が調べられた。BSID-II、男児 140 名、女兒 156～157 名) を用  
15 いて MDI 及び PDI が検査され、問題行動は母親の記入した child behavior checklist (男  
16 児 129 名、女兒 148 名) により調べられた。その結果、MBP は全てのスポット尿サンプ  
17 ルから検出され (幾何平均値 38.0  $\text{ng/mL}$ )、性別、人種、家庭環境の質等で補正した線  
18 形回帰分析の結果、子ども全体では、MBP 濃度の増加とともに PDI スコアが減少し ( $p$   
19  $<0.001$ )、また、運動発達遅滞 (PDI スコア  $\leq 85$ ) となるオッズが増加した ( $\log_e$  MBP  
20 ユニットの増加につき  $\text{OR}=1.64$ 、 $95\% \text{CI}=1.10\sim 2.44$ 、 $p<0.05$ )。女兒においては、  
21 MBP 濃度の増加とともに MDI スコアが減少した ( $p<0.001$ )。さらに精神遅滞 (MDI  
22 スコア  $\leq 85$ ) のオッズ ( $\text{OR}=\text{女兒 } 1.44$ 、 $\text{男児 } 0.64$ ) には性差があった ( $p=0.037$ )。問  
23 題行動については、MBP 濃度が増加すると、子ども全体の内向行動が増加し ( $p\leq 0.001$ )、  
24 その下位尺度である臨床域の引きこもり行動 (withdrawn behavior) のオッズが増加  
25 ( $\text{OR}=2.23$ 、 $95\% \text{CI}=1.27\sim 3.92$ 、 $p\leq 0.01$ ) した。男児では情動反応行動の増加と有意  
26 に関連し ( $p<0.01$ )、性差が認められた ( $p=0.03$ )。ほかに MiBP の増加は PDI の減少  
27 と、MBzP の増加は内向行動の増加と関連がみられた。著者らは出生前のフタル酸エステ  
28 ル暴露により、子どもの精神及び運動発達が遅延し、内向行動が増加する可能性が示され  
29 たとしている (Whyatt et al. 2012<sup>○</sup>)。

30 Engel らは、1998～2002 年の米国ニューヨーク市に住む母子を対象とする多民族出生  
31 コホートにおいて、母親の妊娠 25～40 週の尿中のフタル酸エステル代謝物 10 種を高分  
32 子量 ( $>250 \text{ Da}$ 、HMW、6 種) と低分子量 ( $<250 \text{ Da}$ 、LMW、MBP を含む 4 種) に  
33 分け、それぞれの合計 ( $\Sigma \text{HMW}$  又は  $\Sigma \text{LMW}$ ) 濃度と子どもの認知行動発達との関連に  
34 ついて一連の調査を実施している。生後 5 日以内の新生児に Brazelton 新生児行動評価を  
35 行った調査 ( $n=162\sim 274$ ) では、 $\Sigma \text{LHW}$  の増加に伴い、男児では運動機能が非線形的  
36 に向上したが、女兒では反対のパターンを示した。また、女兒においては  $\Sigma \text{HMW}$  の増加  
37 は Orientation (方位反応) 及び Quality of Alertness (敏活性 ()) スコアの減少と有意  
38 に関連した。なお、MBP (中央値 36.2  $\mu\text{g/L}$ ) のみに対する検討は示されていない (Engel



1 et al. 2009 事務局)。その後、4～9 歳になった子どもの行動と実行機能を調べた報告<sup>12</sup> (n  
2 =149～171) では、MBP の増加は攻撃性や外向行動の増加及びワーキングメモリーの欠  
3 如と関連した。また、 $\Sigma$ LMW の増加が、注意の欠如、攻撃性、抑うつ増加や、適応性  
4 の低下といった問題行動や実行機能の低下と関連していた (Engel et al. 2010 事務局)。  
5 さらに、7～9 歳時に自閉症に関する検査<sup>13</sup>を行った調査 (n=134) では、MBP に対する  
6 有意な関連はみられなかったが、 $\Sigma$ LMW の増加が、社会性のトータルスコア及び、その  
7 下位尺度である認知、コミュニケーション及び社会意識の欠失と有意に関連した  
8 (Miodovnik et al. 2011 事務局)。

9  
10 韓国の 8～11 歳の就学児童 261 名を対象に、MBP の尿中濃度と注意欠陥多動性障害  
11 (ADHD) との関連を調べる横断的調査が行われた。共変量 (児童の IQ、性別、親の教  
12 育レベル等) を補正した回帰分析の結果、児童の尿中 MBP 濃度 (平均 46.7  $\mu\text{g/L}$ ) と教  
13 師の採点による ADHD Rating Scale (ARS) スコアの間には関連性はみられなかった。  
14 しかし、ADHD 児の不注意や衝動性を測定する持続的遂行検査 (continuous performance  
15 tests) では、見逃し (omission errors) とお手付き (commission errors) との間には有  
16 意な正の相関が認められた ( $p < 0.032$ )。なお同時に測定した尿中 DEHP 代謝物濃度と  
17 ARS スコアの間に、有意な正の相関がみられた (Kim et al. 2009<sup>◎</sup>)。

18 2008 年に韓国の都市における小学校 5 校からの小学生 621 名 (平均 9.0 歳) のウェク  
19 スラー児童用知能検査結果と MBP の尿中濃度 (幾何平均 48.9  $\mu\text{g/L}$ ) との関連について  
20 横断的調査が行われた。共変量 (年齢、性別、母乳哺育、居住地域、保護者の教育レベル、  
21 母親の知能指数) により補正した回帰分析の結果、MBP と検査結果に有意な関連はみら  
22 れなかった。なお、尿中 DEHP 代謝物と言語性下位検査の「単語 (vocabulary)」との間  
23 にと有意な負の関連がみられた (Cho et al. 2010<sup>△</sup>)。

24  
25 以上のように、妊娠中の母親の DBP 暴露と、子の神経行動発達の変化について、いく  
26 つかの前向きコホート研究において関連が示されており、男女差も報告されている。しか  
27 し作用機序については不詳である。

## 28 29 ⑤ 甲状腺機能

30 尿中代謝物等を暴露指標として、DBP 暴露と血中の甲状腺ホルモン ( $T_3$ 、 $T_4$ 、TSH) と  
31 の、子どもについては成長との関連も含め、関連が調べられている。

32 フランスのニース地方で生まれた男児の停留精巣 (症例) に関する前向きコホート研究  
33 において、対照群 76 名の臍帯血中の甲状腺ホルモン (TSH、 $fT_3$  及び  $fT_4$ ) 濃度と DBP  
34 暴露との関係が調査されている。臍帯血及び母乳中の DBP 及び MBP を測定したところ、  
35 DBP は両試料の全検体から、MBP は約半数から検出された。多変量回帰分析の結果、母  
36 乳中 DBP 濃度と、遊離  $T_3$  濃度との間に正の関連がみられた ( $p=0.0295$ )。なお、症例群

---

<sup>12</sup> Behavior assessment system for children-parent rating scales 及び Behavior rating inventory of executive function。

<sup>13</sup> Social responsiveness scale

1 (60例)の甲状腺ホルモン濃度は、対照群と同様に、正常範囲であった (Brucker et al.  
2 2011 無)。

3 Boas ら (2012) は 2006~2007 年に、デンマークで 4~9 歳の男児 503 名及び女児 342  
4 名を対象に、フタル酸エステル代謝物 12 種の尿中濃度と甲状腺機能 (血清中  $T_3$ 、 $T_4$  及び  
5 TSH)、インスリン様増殖因子 I (血清中 IGF-I) 及び成長 (身長 SD スコア及びその増加  
6 等) との関連性を調べた。年齢と性別で調整した回帰分析の結果、MBP の尿中濃度 (幾  
7 何平均値: 男児 124  $\mu\text{g/L}$ 、女児 114  $\mu\text{g/L}$ ) とは、いずれの指標とも有意な関連はなかつ  
8 たら。なお、女児では、総フタル酸エステルスコア<sup>14</sup>と遊離及び総  $T_3$  濃度が、男児では DEHP  
9 代謝物又はモノカルボキシイソオクチル (DINP 代謝物) の尿中と IGF-I 濃度が有意に負  
10 に関連した。また、男女ともに、大部分の尿中フタル酸エステル代謝物濃度は、身長、体  
11 重、体表面積及び身長増加と負に関連したとしている。。

12 2005~2006 年に台湾の妊娠第 2 期の 75 名の女性 (平均 33.6 歳) から採取された血清  
13 中の甲状腺ホルモン (TSH、総  $T_3$ 、総  $T_4$  及び遊離  $T_4$ ) とフタル酸エステル代謝物の尿  
14 中濃度の関係が調べられた。MBP は全検体 ( $n=76$ ) から検出され、中央値は 195.0  $\mu\text{g/g}$   
15 Cr であった。MBP 濃度と総  $T_4$  の間には軽度な負の相関 ( $r=-0.368$ 、 $p<0.05$ ) が認め  
16 られた。さらに年齢、BMI 及び妊娠期間に関して補正して重回帰分析の結果、MBP 濃度  
17 の増加が遊離及び総  $T_4$  の減少に関連した ( $p<0.001$  及び  $p=0.003$ )。影響機序について  
18 は不詳としている (Huang et al. 2007 無)。

19 Meeker らによる、米国の不妊症疑いの男性 478 名の調査では、スポット尿中の MBP  
20 濃度 (幾何平均 16.7  $\text{ng/mL}$ 、比重補正) と血中の総  $T_3$ 、遊離  $T_4$  及び TSH 濃度との間の  
21 関連は有意ではなかった (Meeker et al. 2007 事務局)。その後、2007~2008 年の米国の  
22 NHANES に参加した 12 歳以上の男女 1,675 名の尿中のフタル酸エステルと甲状腺ホル  
23 モンの関係について横断的調査が行われた。共変数 (BMI、血清中コチニン、尿中ヨウ素  
24 等) を調整した重回帰分析の結果、MBP の尿中濃度と総及び遊離  $T_3$ 、総及び遊離  $T_4$ 、  
25 TSH 及びチログロブリンの血清中濃度との間に有意な関連はなかった。しかし、同時に  
26 測定した、DBP 及び DNOP の酸化代謝物である MCPPE は遊離  $T_3$  との間に有意な負の関  
27 連があった。また、DEHP 代謝物と総  $T_3$  の低下、総  $T_4$  及び TSH のとの間に有意な正の  
28 関連があった (Meeker and Ferguson 2011 事務局)。

29 以上のように、一部の報告で胎児や妊婦に甲状腺ホルモンの減少傾向が認められている。  
30

## 31 ⑥ 呼吸器及びアレルギーへの影響

32 Jaakkola と Knight (2008 無) は 1950~2007 年の間に報告された PVC 製品からの  
33 フタル酸エステル暴露による呼吸器及びアレルギーへの影響に関する文献のレビューを  
34 行った。メタアナリシスの結果、住宅内にある PVC 表面に対して、子どもの喘息 (固定  
35 効果モデル、OR=1.55、95%CI=1.18~2.05、4 調査) 及び子どものアレルギー (OR=1.32、  
36 95%CI=1.09~1.60、3 調査) のリスクとの関連性が示された。

37 Kolarik らは、ブルガリアにおいて、過去 12 か月にアレルギー症状 (喘鳴、鼻炎、皮

---

<sup>14</sup> MEP、MBP、MBzP、MCiOP、DEHP 代謝物について、尿中濃度を四分位してそれぞれ 0~3 のスコアをつけ、5 種のスコアを合計したもの (範囲 0~15)

1 膚炎) のあった2~7 歳の子ども 102 名 (症例群) と症状のなかった子ども 82 名 (対照  
2 群) を対象として、子どもの寝室から採取したハウスダスト中のフタル酸エステル濃度  
3 (DBP を含む 6 種) との関連を調査した。その結果、DBP は全てのサンプルから検出  
4 されたが、症例群と対照群の中央値に有意な違いはみられなかった (9.61 対 9.87 mg/g)。  
5 なお、DEHP 濃度は症例群の方が高く、喘鳴の増加と有意に関連し、用量反応関係がみ  
6 られた (Kolarik et al. 2008 無)。Hsu らは、台湾に住む 3~9 歳の子ども 101 名を対象  
7 に、ハウスダスト中のフタル酸エステル類 (親化合物) の濃度及びそれらの代謝物の尿中  
8 濃度と、アレルギーや喘息等 (症例群 59 名、対照群 42 名) との関係について調査した。  
9 その結果、ハウスダスト中の DBP 濃度 (中央値: 対照群 16.0、症例群 22.6  $\mu\text{g/g}$ ) と眼  
10 症状のリスク (1  $\mu\text{g/g}$  の増加に対する調整 OR=1.19、95%CI=1.03~1.38)、尿中 MBP  
11 濃度 (中央値: 対照群 59.8  $\mu\text{g/g Cr}$ 、症例群 51.6  $\mu\text{g/g Cr}$ ) と喘息又は呼吸器症状のオッ  
12 ズ (10  $\mu\text{g/g Cr}$  の増加に対する調整 OR=1.16、95%CI=1.01~1.32 又は OR: 1.11、95%  
13 CI=1.01~1.22) が増加した。また、尿中 MEHP 濃度の増加はアレルギー性鼻炎の重篤  
14 性に関連した (Hsh et al. 2012 事務局)。

#### 15 16 ⑦ 肥満度への影響、炎症及び酸化ストレスマーカー

17 Hatch ら (2008 無) は、1999~2002 年の米国の NHANES 参加者 4,369 名 (6~80  
18 歳) を年齢 4 区分と性別で計 8 分類し、尿中フタル酸エステル代謝物濃度と BMI 及び腹  
19 囲の関係について横断的調査を実施した。本報告では、MBP は MnBP と MiBP の合計と  
20 して表された。MBP は全検体の 99% から検出され、年齢区分別の尿中濃度の幾何平均は  
21 男性で 15.3~38.0  $\mu\text{g/gCr}$ 、女性で 24.6~48.0  $\mu\text{g/gCr}$  の範囲にあり、いずれも 6~11 歳の  
22 区分が最も高かった。MBP の増加に伴い、60~80 歳の区分において BMI 及び腹囲の変  
23 化率に有意な減少傾向がみられた (BMI では p for trend=0.04 (男性)、0.01 (女性))。ま  
24 た、6~11 歳及び 12~19 歳の区分では両性ともはっきりした変化はみられなかったが、  
25 20~59 歳の区分では、有意ではないが、男性では増加傾向が、女性では減少傾向がみられ  
26 た。なお、最も良好な関連性がみられたのは 20~59 歳の男性における MBzP の増加に伴  
27 う BMI と腹囲の増加で、MEHHP、MEOHP 及び MEP にも同様の傾向がみられた。女  
28 性では MEP の増加に伴う BMI と腹囲の増加傾向 (12~19 歳)、MEHP では増加に伴う  
29 減少傾向 (12~19 歳、20~59 歳) がみられた。

30 Stahlhut ら (2007 無) は、1999~2002 年に米国の NHANES に参加した 1,443 名の  
31 19 歳以上の男性について、6 種類のフタル酸エステル代謝物の尿中濃度と腹囲及び  
32 HOMA<sup>15</sup> (インスリン抵抗性の指標) の関係を調べた。本報告では、MBP は MnBP と  
33 MiBP の合計として表され、尿中濃度は平均 33.8  $\mu\text{g/gCr}$  であった。年齢、人種、摂取量  
34 (脂肪、総カロリー)、運動レベル、血清コチニン及び尿中クレアチニンにより補正した多  
35 重線形回帰分析の結果、MBP 濃度の増加は HOMA (n=622) の増加に有意に関連したが  
36 (p=0.011)、さらに腎臓機能や肝臓機能因子<sup>16</sup>で補正すると有意ではなくなった  
37 (p=0.081)。また、有意ではないが、腹囲 (n=1,292) の増加と関連した。なお、腹囲の

15 HOMA= [fasting insulin ( $\mu\text{U/mL}$ )  $\times$  fasting glucose (mmol/L)] / 22.5

16 糸球体濾過率、アルカリホスファターゼ及び $\gamma$  グルタミルトランスペプチダーゼ

1 増加はMBzP、MEHHP、MEOHP 及び MEP の増加に対して関連性を示し、HOMA の  
2 増加はMBzP 及び MEP の増加に対して関連した。

3 2004～2007年に米国ニューヨーク市に住むヒスパニック及びアフリカ系の6～8歳の女  
4 児 299 名及び男児 80 名を登録した前向きコホート調査が行われ、フタル酸エステル代謝  
5 物の尿中濃度と身体サイズの関連が調べられた。尿採取の1年後の BMI 及び腹囲、身長  
6 とフタル酸エステル代謝物濃度を比較した結果、MBP を含め、いずれにも有意な関連は  
7 みられなかった。しかし、体型別に解析すると、過体重<sup>17</sup>の女児において、MBP を含むΣ  
8 Low-MWP 及び MEP の尿中濃度が増加すると、BMI 及び腹囲の幾何平均（年齢や運動  
9 などで補正）が増加し、用量反応関係がみられた（p for trend≤0.007）。MBP の尿中濃  
10 度の中央値は女児で 62.7 μg/g Cr、男児で 74.0 μg/g Cr であった（Teitelbaum et al. 2012  
11 **事務局**）

12 Svensson ら（2011 **事務局**）は、メキシコの乳がんコホートの対照群である成人女性を  
13 糖尿病の診断歴を申告した 39 名（平均 60.5 歳）とその他の 182 名（平均 52.4 歳）に分  
14 け、糖尿病と尿中のフタル酸エステル代謝物濃度との関連を調べた。尿中クレアチニンや  
15 教育等で補正した多変量ロジスティック分析の結果、MBP との関連は有意ではなかった  
16 が（OR=1.10、95%CI=0.75～1.61）、糖尿病のオッズは、DEHP 代謝物の増加により、  
17 有意ではないが増加し、MBzP の増加では有意に減少した。

18  
19 Ferguson らは米国の NHANES（1999～2006）の参加者のデータを用いて、尿中フタ  
20 ル酸エステル代謝物濃度と酸化ストレスや炎症の関係を調べている。2011 年の報告では、  
21 血中の炎症マーカー（C 反応性タンパク質（CRP））及び酸化ストレスマーカー（γ グルタ  
22 ミルトランスフェラーゼ（GGT））との関係を調べているが、MBP との関連は有意ではな  
23 かった。なお、MBzP 及び MiBP の増加は CRP の上昇と、MEHP の増加は GGT の増加  
24 と有意に関連した（Ferguson et al. 2011Δ）。続いて、血中の酸化ストレスマーカー（ビ  
25 リルビン）及び炎症マーカー（アルカリホスファターゼ（ALP）、好中球絶対数（ANC）、  
26 フェリチン及びフィブリノゲン）との関係について調べられた。共変量（年齢、性別、人  
27 種、血清コチニン、貧困収入率（poverty income ratio）、BMI、尿中クレアチニン）に関  
28 して補正した多変量回帰分析によると、MBP（幾何平均値 18.9 μg/gCr）の IQR の増加に  
29 対して、ビリルビンに 4.38%の減少が、ALP 及び ANC に 11.1 及び 1.98%の増加が推定  
30 された（n=5,523～6,343、いずれも p<0.05）。また、MBzP、MCPPE、MiBP 及び DEHP  
31 代謝物の増加により、ビリルビンは低下し、ANC、ALP 及びフェリチンはおおむね上昇  
32 するという関連があった。著者らは、フタル酸エステルは、酸化ストレス及び炎症の増加  
33 と関係することが示唆されたとしている（Ferguson et al. 2012Δ）。

34 Hong ら（2009 **事務局**）は、韓国都市部に住む成人 513 名を対象に、MBP の尿中濃度  
35 と酸化ストレスとの関連について横断的調査を行った。年齢、性別、体重、喫煙及び運動  
36 を調整した回帰分析の結果、MBP の尿中濃度の増加は酸化ストレスマーカーとしたマロ  
37 ンジアルデヒド（MDA）の尿中濃度増加に有意に関連した（p=0.044）。なお、尿中 MDA  
38 濃度増加はインスリン抵抗性指標（空腹時血糖値、血中インスリン濃度、HOMA）の増加

<sup>17</sup> CDC（2000）による年齢別、性別成長データにおける当該 BMI の 85 パーセンタイル以上。

1 と関連がみられた。

2  
3 以上のように、報告されている DBP 暴露と腹囲、BMI 又はインスリン抵抗性との関連  
4 には、男女差の存在が示唆されるが、一貫性はみられていない。また、DBP 暴露は酸化  
5 ストレスや炎症の増加に関連することが示唆されている。

#### 8 IV. ヒトに対する暴露量の推定

9 フタル酸ジエステル類のヒトに対する暴露量の推定には、環境媒体のジエステル体分析値  
10 からの推計と、モノエステル体などの代謝物の尿中排泄からの摂取量推計の二つのアプロー  
11 チが一般に用いられている。

##### 13 1. 環境媒体からの暴露

###### 14 (1) 空気

###### 15 ① 大気

16 環境庁が 2000 年春期に行った全国 20 地点における一般環境（工業地域、住居地域、  
17 郊外各 6 地点、東京、大阪各 1 地点）についての調査では、全ての地点で大気中に DBP  
18 が検出され、平均値は  $0.022 \mu\text{g}/\text{m}^3$ （範囲  $0.006\sim 0.063 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ）であった（環境庁 2000）。

###### 20 ② 室内空気・戸外の空気

21 東京都による 2000 年度の調査では、夏期（2000 年 7～9 月）又は冬期（2000 年 12 月  
22 ～2001 年 3 月）に、住宅（各期 22～21 戸）及びオフィスビルなど（各期 13～14 戸）  
23 の室内空気と戸外の空気（各期 17 測定点）が 24 時間にわたり採取された。

24 DBP は室内空気中に全ての測定で検出され、DBP 濃度の中央値（範囲）は、住宅につ  
25 いては夏期で  $0.883 \mu\text{g}/\text{m}^3$ （ $0.0784\sim 7.22 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ）、冬期で  $0.213 \mu\text{g}/\text{m}^3$ （ $0.0779\sim 0.939$   
26  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）、オフィスビルについては夏期で  $0.744 \mu\text{g}/\text{m}^3$ （ $0.282\sim 4.7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ）、冬期で  $0.536$   
27  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ （ $0.110\sim 4.11 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ）であった。DBP 濃度は住宅においては冬期に比べ夏期が有意  
28 に高かったが、オフィスビルにおいては有意な差はみられなかった。また、外気中につい  
29 ては、夏期は全測定点、冬期は 5 地点（29.4%）で検出され、DBP 濃度の中央値（範囲）  
30 は、夏期では  $0.0798 \mu\text{g}/\text{m}^3$ （ $0.0469\sim 0.194 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ）、冬期では  $0.030 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満（ $\leq 0.030$   
31 **未満** $\sim 0.0402 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ）であり、冬期に比べて夏期の濃度が有意に高かった。外気と比べる  
32 と、夏期、冬期ともに室内空気の方が有意に DBP 濃度が高かった（斉藤ら 2002）。

33 同時期の東京都の別の調査では、春期（2000 年 4～5 月）の 6 世帯、秋期（2000 年  
34 10～12 月）の 21 世帯の住宅の空気が 3 日間にわたり採取された。DBP の検出濃度は平  
35 均  $0.75 \pm$  標準偏差 (SD)  $1.17 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、中央値  $0.39 \mu\text{g}/\text{m}^3$ （範囲  $0.01\sim 6.18 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ）であ  
36 った（Otake et al. 2004）。

37 また、全国の 95 世帯について 2001 年 8～9 月に行われた調査では、各戸の居間、寝  
38 室の空気から DBP が  $0.026\sim 5.7 \mu\text{g}/\text{m}^3$  の範囲で検出され、戸外の空気からの DBP の検  
39 出範囲は  $0.016\sim 1.4 \mu\text{g}/\text{m}^3$  であった（環境省 2002）。

2006年10月から2007年1月にかけて札幌で行われた室内気質中の有害物質暴露と住居者のシックハウス症候群との関連についての調査では、DBPは全ての室内空気試料(n=40)で検出され(検出下限 0.0136 µg/m<sup>3</sup>)、検出濃度の中央値は 0.200 µg/m<sup>3</sup>(範囲 0.0796~0.740 µg/m<sup>3</sup>)であった。なお、本調査では、室内空気はガス状物と粒子状物との分離は行われず両者の合計で採取されている(Kanazawa et al. 2010)。

神野(2010)は、2009年(季節不明)の関東近郊の一般家庭24軒について、寝室及び居間48室の室内空気を粒子状物質とガス状物質とに分別して8時間にわたって採取し、室内環境におけるフタル酸ジエステル類の汚染状況を調査している。DBPの検出濃度は、ガス状物で中央値が0.10 µg/m<sup>3</sup>、最大値は0.61 µg/m<sup>3</sup>であり、粒子状物で中央値が0.31 µg/m<sup>3</sup>、最大値は0.99 µg/m<sup>3</sup>であった。各世帯の居間と寝室の濃度の平均値(ガス状と粒子状を加算した値)の95%タイル値は1.2 µg/m<sup>3</sup>であった(神野 2010)。

## (2) 飲料水

全国の水道事業者及び水道用水供給事業者が2006年度~2011年度に実施した要検討項目の水質検査結果(原水及び浄水)が収集、集計されている。DBPの検出状況を表IV-1に示す。~~検出状況を見ると、~~各年度の検出率は原水で7%以下、浄水で5%以下であった。原水における最高値は0.01 mg/mLで、浄水における最高値は0.03 mg/Lであったが、この1地点を除き要検討項目目標値0.2 mg/L(暫定)の10%を超過する地点はなかった(厚生労働省 2013)。

表IV-1 フタル酸ジ(n-ブチル)の原水及び浄水での検出状況(2006年度~2011年度)

年度	測定地点数		0.02 mg/L*を超過した地点 (検出率**)		定量下限値以上、 0.02 mg/L*以下の地点 (検出率**)		各年度の最大値 (mg/L)	
	原水	浄水	原水	浄水	原水	浄水	原水	浄水
2006	11	14	0	0	0	0	ND	ND
2007	156	229	0	0	3 (1.9%)	3 (1.3%)	0.00042	0.00172
2008	172	202	0	1 (0.5%)	7 (4.1%)	5 (2.5%)	0.006	0.03
2009	128	185	0	0	5 (3.9%)	6 (3.2%)	0.013	0.0012
2010	135	167	0	0	5 (3.7%)	5 (3.0%)	0.01	0.02
2011	122	157	0	0	8 (6.6%)	7 (4.5%)	0.009	0.001

\* 要検討項目目標値0.2 mg/L(暫定)の10%

\*\* 測定地点数に対する割合

(厚生労働省 2013 を一部抜粋、加工)

## (3) ハウスダスト

2006年10月から2007年1月にかけて札幌で行われた室内気質中の有害物質暴露と住居者のシックハウス症候群との関連についての調査では、ハウスダストは床全面及び棚上部(ドア、額縁等を含む)から採取された。DBPは棚試料の全て及び床試料の97.6%(n=41)に検出され(検出下限 0.0035 µg/mg)、検出濃度の中央値(範囲)は棚試料、床試

1 料それぞれ 0.0223 µg/mg (0.0051~0.549 µg/mg) 及び 0.0198 µg/mg (0.0018~1.4768  
2 µg/mg) であった (Kanazawa et al. 2010)。

3 また、神野 (2010) は、2009 年度に関東近郊の一般家庭 24 軒の居間及び寝室の床・  
4 棚のハウスダストについて調査を行った。ハウスダストから検出された DBP 濃度は平均  
5 0.023 µg/mg、中央値 0.014 µg/mg (範囲 0.0041~0.12 µg/mg) であった。なお各世帯の  
6 95%タイル値は 0.1 µg/mg であった (神野 2010)。

#### 8 (4) 食物

##### 9 ① 食品中からの DBP の検出実態

10 食品中からの DBP の検出実態に関しては、主に加工食品、包装食品、乳幼児用食品に  
11 ついての調査が行われている。

12 外海 (2001) は、愛知県、新潟県、大阪府、兵庫県、滋賀県内の小売店で、2000 年 11  
13 月~2001 年 2 月に購入した市販食品 171 検体について、3 分析機関により分担して分  
14 析を行っている。~~DBP~~の結果を表 IV-2 に示す。DBP が比較的高い濃度で検出されたの  
15 は植物油 (ND~2,400 µg/kg) 及びワイン (tr~659 µg/kg) であったが、汚染源は特定さ  
16 れていない (外海 2001)。

17 外海 (2001) の調査とほぼ同時期の、環境省による調査結果を表 IV-2 に示す。2001 年  
18 8~9 月の東京地区小売店で購入したインスタント食品、離乳食、粉ミルク計 36 件が調査  
19 された。インスタント食品及びフリーズドライの離乳食は製品表示の方法に従って簡単な  
20 調理を行ったもの、粉ミルクは製品表示の方法に従ってほ乳瓶で調製したものを試験試料  
21 としている。DBP はインスタント食品中 5/16 検体に検出され、最大検出濃度は 170 µg/kg  
22 であった (環境省 2001)。

23  
24 乳児用の食品に関してまとめると、~~粉ミルク (調製粉乳) については、~~外海 (2001) は、  
25 ~~粉ミルク (調製粉乳) から、~~製品中濃度として 13~248 µg/kg の範囲で DBP を検出し、  
26 製品表示に従った月齢の最も低い対象児における一日当たりの飲用量及び新生児の標準体  
27 重 (3.1 kg、ただしフォローアップミルクは 9 か月児 8.6 kg) に基づき DBP 摂取量を 0.33  
28 ~7.12 µg/kg 体重/日の範囲と推定している (外海 2001)。環境省 (2001) の調査では、  
29 調整済み粉ミルクから 1 検体から、DBP が 30 µg/kg で検出された (表 IV-2 参照)。

30  
31 また、市販の離乳食 (レトルト及びフリーズドライ) については、外海 (2001) の報告  
32 では、DBP は tr~66 µg/kg の範囲で検出され、食事量と体重から一食当たりの換算では  
33 最大摂取量は 0.18 µg/kg 体重と推定されている。環境省の調査では、離乳食 16 検体から  
34 は DBP は検出されなかった (環境省 2001) (以上、表 IV-2 参照)。

35  
36 表 IV-2 市販食品の DBP 検出実態 (2000 年 11 月~2001 年 2 月 : 外海 2001、2001 年 8~9  
37 月 : 環境省 2001)

大分類 (検体数)	小分類	検出数	検体数	検出範囲 (µg/kg)	検出下限値 (µg/kg)	出典
飲料 (20)	日本酒*	3	8	ND~6	1.2, 7.8	外海

	ワイン	3	3	tr~659	1.2	2001
	ビール*	1	6	ND~tr	65.8, 7.8	
	非アルコール飲料	0	3	ND	7.8	
油脂類 (17)	バター	0	3	ND	276.8	
	マーガリン	0	3	ND	276.8	
	ファットスプレッド	0	3	ND	276.8	
	植物油	3	8	ND~2400	51.2	
調味料 (9)	ケチャップ	3	3	10~61	7.8	
	ドレッシング	3	3	21~62	78.1	
	マヨネーズ	3	3	20~30	78.1	
乳製品 (9)	チーズ	0	3	ND	14.6	
	牛乳	0	3	ND	10.2	
	アイスクリーム	0	3	ND	20.4	
菓子類 (9)	ビスケット	2	3	ND~70	14.6	
	チョコレート	1	3	ND~27	14.6	
	スナック菓子	0	3	ND	14.6	
パン・麺類(11)	麺類	6	6	1~17	6.9	
	パン類	5	5	6~20	6.7	
魚肉・畜肉加工 品 (16)	ハム・ソーセージ類	7	8	ND ~18	6.9	
	餃子、焼売類	8	8	2~16	6.7	
惣菜類 (23)	魚肉練製品、コロッケ・フライ、 キムチ等	21	23	ND~48	6.7	
即席食品 (20)	レトルト食品*	2	14	ND~60	7.8, 98.6	
	フリーズドライ食品	3	3	33~79	78.1	
	カップ麺	2	3	ND~51	14.6	
ベビーフード (31)	レトルト離乳食*	5	23	ND~11	3.3, 7.8	
	フリーズドライ離乳食	3	3	15~66	78.1	
	乳児用おやつ	1	5	ND~tr	14.6	
粉ミルク (6)	粉ミルク (うち、フォローアッ プミルク 1 検体)	6	6	13~248	1.8	
インスタント 食品** (16)	レトルトカレーライス (3)、冷 凍天丼 (1)、インスタントラー メン (3)、カップうどん (3)、 カップラーメン (3)、カップや きそば (3)	5	16	ND~170	25	環境省 2001
離乳食*** (16)	離乳初期用・中期用・後期用・ 完了期用 各 (4)	0	16	ND	25	
粉ミルク (4)	(表示に従い調製)	1	4	ND~30	25	

1 ND : 不検出 tr : 検出下限値以上、定量下限値未満

2 \* -分析を2機関で分担したため検出下限値が異なる。

3 \*\*表示に従い簡単に調理

4 \*\*\*フリーズドライ製品は表示に従い簡単に調理、瓶詰め及びレトルト製品はそのまま試料として供試

5



② 食事調査

2001 年に陰膳方式による病院給食及び家庭内の食事におけるフタル酸エステル類の実態調査が実施されている。

外海 (2002)、Tsumura ら (2003) は、新潟県、愛知県、大阪府の計 3 病院における陰膳調査を実施した。2001 年における、各病院の 7~9 月中の任意の連続一週間の病院給食 21 食 (21 検体) が、当該地方の計 3 分析機関により分析された。各機関の DBP の検出下限値は 2.3、11.6 及び 15.1 ng/g であり、それぞれ 15/21、3/21 及び 2/21 検体から DBP が検出された。著者らは、この結果に基づき 3 病院全体での一日平均摂取量を 8.9 ~~又は~~  $\sim 15.0 \mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$  と推定している (不検出検体は検出下限値<sup>18</sup>の 20% (外海 2002) ~~又は~~  $\sim 50\%$  (Tsumura et al. 2003) を含むものとして計算)。

同時期に、環境省により全国 9 地域各 3 世帯を対象に、2001 年 8~9 月における、家庭内の連続 3 日間の食事が調査された。1 日分の食事を 1 検体とし、計 81 検体について分析した結果を表 IV-3 に示す。12/81 検体から DBP が検出され、検出濃度の最高は 68  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、検出検体における平均検出濃度は 33  $\mu\text{g}/\text{kg}$  であった (環境省 2001)。

表 IV-3 家庭内の食事の中の DBP 濃度 (2001 年 8~9 月、 $\mu\text{g}/\text{kg}$ )

地区	北海道	東北	関東	中部	関西	中国	四国	北部九州	沖縄
地点	札幌市1	仙台市1	文京区	名古屋市1	伊丹市	岡山市1	松山市1	福岡市1	沖縄市1
1 日目	ND	ND	ND	31	ND	ND	ND	ND	ND
2 日目	ND	ND	ND	ND	26	28	ND	ND	ND
3 日目	ND	ND	ND	26	29	ND	ND	ND	ND
地点	札幌市2	仙台市2	練馬区	名古屋市2	箕面市	広島市	松山市2	福岡市2	島尻村
1 日目	ND	ND	45	ND	ND	ND	ND	26	ND
2 日目	ND	ND	28	ND	ND	35	ND	ND	ND
3 日目	ND	ND	ND	ND	27	ND	ND	ND	ND
地点	江別市	遠田郡	八王子市	小牧市	高石市	岡山市2	松山市3	福岡市3	沖縄市2
1 日目	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	68
2 日目	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	29
3 日目	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

ND : 不検出、検出下限値 : 25  $\mu\text{g}/\text{kg}$

(環境省 2001)

外食等については、大阪市内で 2000 年 8 月 (市販弁当) 又は 2000 年 11 月~2001 年 2 月 (ファーストフード) に購入された 19 検体について調査が行われている。DBP は弁当、ファーストフードとも全ての検体で不検出であった (津村ら 2001、外海 2001)。また、同時期の環境省は 2001 年 8~9 月の東京地区のファーストフード店やレストランで購入した外食 (ハンバーガーセット、丼もの、定食等) 45 件の調査が行われている。外食からは 4 検体から DBP が検出され、最大検出濃度は 46  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、検出されたものの平均値は 35  $\mu\text{g}/\text{kg}$  であった (環境省 2001)。

<sup>18</sup> 3 機関のうち、最も高い検出下限値を共通の下限値として用いた。なお、各機関ごとの検出下限値を用いると平均摂取量は  $13.1 \mu\text{g}/\text{ヒト}/\text{日}$  (不検出検体は検出下限値の 50%を含むものとする) と推定される (Tsumura et al. 2003)

1 以上の結果を表 IV-4 に一覧した。

2

3 表 IV-4 市販弁当、外食等の DBP 検出実態

大分類 (検体数)	小分類	検出数	検体数	検出範囲 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	検出下限値 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	購入時期	出典
弁当 (10)	(幕の内弁当)	0	10	ND	18.6	2000年8月	津村ら 2001
ファースト フード (9)	ハンバーガーセット	0	3	ND	98.6	2000年11月 ～	外海 2001
	牛丼	0	3	ND	197.3		
	宅配ピザ	0	3	ND	197.3	2001年2月	
外食 (45)	ファーストフード	3	5	ND～46	25	2001年8月 ～9月	環境省 2001
	和風ファーストフード	0	5	ND	25		
	ファミリーレストラン	0	10	ND	25		
	ステーキレストラン	0	5	ND	25		
	すし店	0	5	ND	25		
	その他食堂	1	5	ND～30	25		
	デパート食堂	0	10	ND	25		

4 ND：不検出 tr：検出下限値以上、定量下限値未満

5

6 (5) その他

7 ① 医療暴露

8 PVC 製の医療機器の使用中に、可塑剤として用いられた DEHP が一部溶出することが  
9 知られている (Rubin and Schiffer 1976 等)。BDBP も含め、国内での PVC 製医療機器  
10 への DEHP 以外のフタル酸エステルの使用実態は不明である。

11

12 ② 玩具からの暴露

13 乳幼児に特有な暴露経路の一つに、フタル酸エステル類を含有するおもちゃ等の  
14 Mouthing (乳幼児のおしゃぶり行為) などによる経口暴露が指摘されている

15 我が国では 2010 年に、日本の乳幼児の Mouthing 実態と可塑剤として DINP を含有  
16 する試験片による溶出モデル実験の結果に基づき推定暴露量が試算された。BDBP の暴露  
17 量は、実験的に求められた DINP の推定値と同じとみなされ、おもちゃ (おしゃぶりを除  
18 く) からの暴露量の 50～95% タイル値は 13.5～36.4  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日、最大暴露量は 74.2  
19  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日と推定された。さらに「おしゃぶり」の Mouthing を含めると、それぞれ  
20 15.1～49.3  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日及び 169  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日と推定された (厚生労働省 2010a)。

21 厚生労働省はこの検討を踏まえて、2010 年より食品衛生法において、乳幼児用のおも  
22 ちゃの可塑化された材料からなる部分は、DBP、DEHP 及び BBP を 0.1% を超えて含有  
23 してはならないとした (厚生労働省 2010b)。当該規制以降、乳幼児の Mouthing による  
24 BDBP への暴露は、おもちゃによるものは低減していると予想されるが、それ以外の製品  
25 (例えば日用品等) によるものは継続しており、実態は不明である。

26 なお、EU は乳幼児の DBP の暴露評価において、この経路に 0.81  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日の暴露  
27 を割り当てている (CSTEE 1998、EU RAR 2004)。

28

29

### ③ 化粧品、パーソナルケア用品

我が国において、化粧品やパーソナルケア製品の DBP 含有量の大規模な調査データは見当たらないため、この経路による暴露実態は明らかではない。

諸外国の状況をみると、韓国では 2004 年に市販化粧品 102 検体の調査が行われている。香水 11/42 検体及びマニキュア液 19/21 検体から DBP が検出された。それぞれ検出されたものの平均値は  $444.5675 \mu\text{g/mL}$ 、最大値  $5,050.760 \mu\text{g/mL}$  及び平均値  $16711.670.139 \mu\text{g/mL}$ 、最大値  $3,901.8690 \mu\text{g/mL}$  であった。Koo らは、女性使用者が皮膚暴露又は経気道暴露 (100%吸収) すると仮定した場合、暴露量の中央値は 0.103 又は  $22.917 \mu\text{g/kg}$  体重/日となると推定している (Koo and Lee 2004)。

また、米国では、尿中代謝物濃度から推定すると、人口の 95%は  $10 \mu\text{g/kg}$  体重/日以下であるが、出産年齢 (20~40 歳) の女性の一部は、他の年齢層の女性や男性より高い DBP に暴露 (中央値 : 1.7、95 パーセンタイル値 : 32、最高値 :  $113 \mu\text{g/kg}$  体重/日) されていた (Kohn et al. 2000)。NTP は、この理由は明らかではないが、DBP を含むパーソナルケア製品 (香水、ネイルポリッシュ、ヘアスプレー等 (Blount et al. 2000) の使用に関係している可能性が示唆されているとしている (NTP-CERHR 2003)。一方、米国で成人男性 406 名を対象としたパーソナルケア製品 (フタル酸エステル含有量の記載なし) の使用パターンと尿中のフタル酸エステル代謝物濃度との関係の調査では、尿採取の 48 時間以内にローションを使用した男性 ( $14.9 \text{ ng/mL}$ ) は、使用しない男性 ( $16.8 \text{ ng/mL}$ ) に比べて尿中の MBP 濃度は有意に低下した。なお、フタル酸モノエチルについては、コロンやアフターシェーブの使用により尿中濃度が増加している (Duty et al. 2005)。

### (6) 暴露経路の積算に基づくヒトの一日摂取量推定

CERI・NITE (2005) は化学物質の初期リスク評価において、DBP は、主に呼吸、飲料水及び食物を通じてヒトに摂取されると考え、成人における吸入、経口及び全経路の推定摂取量として、それぞれ  $0.96$ 、 $4.0$  及び  $5.0 \mu\text{g/kg}$  体重/日をヒト健康に対するリスク評価に用いた。なお、経口摂取の内訳は、飲料水由来が  $2.8 \mu\text{g/kg}$  体重/日、食品由来が  $1.2 \mu\text{g/kg}$  体重/日であった。

ただし、初期リスク評価の性格上、推定摂取量の算出には、室内空气中濃度として  $2.4 \mu\text{g/m}^3$  (環境省による 2001 年度の調査における 95%タイル値)、飲料水濃度として  $70 \mu\text{g/L}$  (水道技術研究センター1999~2001 年度の調査における最大値) 及び、食物中濃度として  $0.029 \mu\text{g/g}$  (環境省による 2001 年度の家庭内食事調査の 95%タイル値) が用いられた。本推定摂取量は、媒体中濃度データの最大または 95%タイル値を摂取すると仮定し、さらに室内空気のみを呼吸する極端な条件でもあり、確率的にはまずありえない最大見積もりと考えられる。

神野 (2010) は、関東近郊の一般家庭 24 軒のハウスダストと室内空气中の DBP 濃度を測定し、初期リスク評価書 (CERI・NITE 2005) に倣い、得られた 95%タイル値 ( $0.1 \mu\text{g/mg}$ 、 $1.2 \mu\text{g/m}^3$ ) を用いて、ハウスダストに基づく経口摂取量を  $0.1 \mu\text{g/kg}$  体重/日、室内空気に基づく吸入摂取量を  $0.48 \mu\text{g/kg}$  体重/日と推定している。また、飲料水及び食物からの経口一日摂取量に CERI・NITE (2005) による評価値 ( $4.0 \mu\text{g/kg}$  体重/日) を採用し、室内空気、ハウスダストと合わせた推定一日摂取量を約  $4.6 \mu\text{g/kg}$  体重/日と概算した。その結果、DBP に関しては 1 日の推定摂取量のほとんどが食物及び飲料水を介した暴露によるとして

1 いる (神野 2010)。

2 暴露経路の積算に基づくヒトの一日摂取量推定結果を表 IV-5 に示す。

3

4 表 IV-5 暴露経路の積算に基づくヒトの一日摂取量推定

成人(体重を 50 kg と仮定)	経口経路		吸入経路		出典
	食品 (2,000g/人/日)	飲料水 (2L/人/日)	室内空気 (20m <sup>3</sup> /人/日)	ハウスダスト (50mg/人/日)	
媒体中濃度	0.029 µg/g	70 µg/L	2.4 µg/m <sup>3</sup>	(推定に用いず)	CERI・NITE 2005
暴露量	58µg/人/日	140 µg/人/日	48 µg/人/日		
体重あたり暴露量	4.0 µg/kg 体重/日		0.96 µg/kg 体重/日		
	経口と吸入摂取の合計：5.0 µg/kg 体重/日				
媒体中濃度	0.029 µg/g*	70 µg/L*	1.2 µg/m <sup>3</sup>	0.1 µg/mg	神野 2010
体重あたり暴露量	4.0 µg/kg 体重/日*		0.48 µg/kg 体重/日	0.1 µg/kg 体重/日	
	経口と吸入摂取の合計：約 4.6µg/kg 体重/日				

5 \*CERI・NITE 2005 の評価値を採用

6

7 なお、経気道暴露と経口暴露で、吸収、代謝及び影響が必ずしも同じではないことを考慮  
8 すると、両暴露経路を合計する手法の適切性について留意する必要がある。

9

## 10 ~~2(7)~~ バイオモニタリングデータ

11 尿中に排泄される各種のフタル酸エステル代謝物、特にモノエステル体とその酸化代謝物  
12 の濃度は、様々な経路によるフタル酸エステル暴露を横断的に反映するためヒトのフタル酸  
13 エステル暴露量の推定に用いられている。

14

## 15 ~~(1)~~ ① DBP の尿中代謝物濃度から一日摂取量の換算

16 ヒトの尿中のフタル酸エステル代謝物濃度からフタル酸エステルの一日摂取量を推定す  
17 るための換算式 [1] が報告されている (David 2000、Koch et al. 2003a)。

$$\text{Intake } (\mu\text{g/kg 体重/日}) = \frac{\text{UE } (\mu\text{g/g Cr}) \times \text{CE } (\text{mg/kg 体重/日})}{\text{FUE-Fue} \times 1000 \text{ (mg/g)}} \times \frac{\text{MWd}}{\text{MWm}} \quad [1]$$

18 式 [1] において、UE×CE の項はスポットサンプルのデータを 24 時間暴露に対応させ  
19 るために外挿する際の補正項<sup>19</sup>であり、UE はクレアチニン 1 g 当たりの各代謝物尿中排

19 ~~Koch と Calafat (2009) によるレビューでは、フタル酸エステル代謝物のスポット尿サンプルデータの 24 時間暴露への外挿には、クレアチニンによる補正のほか、容量による補正も用いられているが、David (2000)、Kohn ら (2000)、Koch ら (2003a、2007) 及び Wittassek と Angerer (2008) の報告によると、推定摂取量は近似の値が得られていること、さらに、Wittassek ら (2007a) の報告から、スポットサンプルの尿中濃度と 24 時間サンプルの濃度から算出した推定摂取量は同等であると述べている (Koch and Calafat 2009)。~~

1 泄量 ( $\mu\text{g}$ )、CE は  $\text{kg}$  体重当たりのクレアチニン一日排泄量 ( $\text{g}/\text{kg}$  体重/日) である。  
2  $F_{\text{UE}}$  は摂取したフタル酸エステルジエステル (親化合物) に対する各代謝物の尿中排泄量  
3 の比 (モル分画排泄率値: fractional excretion values (mol basis))、 $MW_d$  はフタル酸  
4 ジエステルの分子量 (DBP ならば 278.3)、 $MW_m$  は各代謝物の分子量 (MBP ならば 222.2)  
5 である (David 2000、Koch et al. 2003)。

6 なお、Kohn ら (2000) も尿中に排泄されたモノエステル体からジエステル体摂取量へ  
7 の、やや異なる換算モデルを報告<sup>20</sup>しているが、同じデータ (Blount et al. 2000) の換算  
8 において、お互いによく近似した結果を与えている (Koch and Calafat 2009)。

9 DBPの経口摂取量に対する代謝物の尿中へのモル分画排泄率値 $F_{\text{UE,DBP}}$ は、英国の  
10 Anderson ら (2001) により調べられた値に基づく 0.69 が知られている (Koch et al. 2003)。  
11 また、ドイツの Koch ら (2012) による最近の試験では、0.84 が提示されている。

12 また、~~クレアチニン一日排泄量 (CE)~~については、一般に Harper ら (1977) からの、  
13 男性の 23  $\text{mg}/\text{kg}$  体重/日、女性の 18  $\text{mg}/\text{kg}$  体重/日が用いられている (Koch et al. 2003、  
14 Kohn et al. 2000)。日本人の CE については、年齢、身長、体重、性別等から日本人の尿  
15 中クレアチニン一日排泄量の予測式が作成される過程において、男性 256 名 (平均 54  $\pm$   
16 SD19 歳) の平均 22.5  $\text{mg}/\text{kg}$  体重/日、女性 231 名 (平均 52  $\pm$  SD19 歳)、 の平均 17.5  $\text{mg}/\text{kg}$   
17 体重/日との実測データが得られている (川崎ら 1985、1991)。  
18

## 19 ~~(2)~~② DBP の尿中代謝物濃度実態及び日本人の一日摂取量推定

20 我が国における DBP の尿中代謝物濃度から、DBP の一日推定摂取量を算出している報  
21 告がある。

22 Itoh ら (2005) は 2004 年 5 月に東京及び横浜地区に居住する日本人成人 35 名を調  
23 査し、スポット尿中 MBP 濃度 (中央値 43  $\mu\text{g}/\text{L}$ 、範囲 < 1.8 未満 ~ 280  $\mu\text{g}/\text{L}$ )、及び各  
24 人のクレアチニン排泄量とから、DBP の一日摂取量を 幾何平均値 2.10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日、  
25 中央値 1.3  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日 (範囲 0.22 ~ 4.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日) と推定している。

26 牧野は、2006 年度に調査した愛知県衛生研究所に勤務する健常な日本人成人男女 36 名  
27 の尿中のフタル酸モノエステル濃度から、フタル酸ジエステルの一日摂取量を推定してい  
28 る。MBP は全ての検体から検出され、~~その~~クレアチニン補正濃度の平均値 78.7  $\mu\text{g}/\text{g}$  Cr、  
29 中央値 58.7  $\mu\text{g}/\text{g}$  Cr (範囲 22.8 ~ 554  $\mu\text{g}/\text{g}$  Cr) に基づき DBP の推定一日摂取量は、平  
30 均値 1.80  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日、中央値 1.50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日 (範囲 0.69 ~ 9.41  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日)  
31 と推定された (牧野 2007)。

32 また、続く 2007 年度の調査では健常な 20 及び 30 歳代の日本人男女 12 名 (対照群)  
33 のスポット尿と母子ともに健康な周産期女性 51 名の分娩翌日の尿を調査し、フタル酸ジ  
34 エステルの一日摂取量を推定している。MBP は全ての検体から検出された。対照群及び  
35 周産期女性の尿中 MBP 濃度の中央値 35.9  $\mu\text{g}/\text{g}$  Cr (範囲 12.1 ~ 93.6  $\mu\text{g}/\text{g}$  Cr) 及び 44.9  
36  $\mu\text{g}/\text{g}$  Cr (19.4 ~ 142  $\mu\text{g}/\text{g}$  Cr) に基づき、DBP の推定一日摂取量は、それぞれ中央値 1.39  
37  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日 (範囲 0.53 ~ 4.42  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日) 及び 1.22  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日 (0.51 ~ 3.87  $\mu\text{g}/\text{kg}$

<sup>20</sup> Kohn ら (2000) は線形 2-コンパートメントモデルに基づく換算 (動物データ使用) を検討した。換算式は  $F_{\text{UE}}$  にあたる値を尿中排泄一次速度定数/全消失一次速度定数とするほかは [1] と同形をとる。

1 体重/日) と推定された (牧野 2008)。  
 2 これらの日本人の DEHP の尿中代謝物濃度実態及び一日摂取量推定を表 IV-6 に示した。

3

4 表 IV-6 日本人の DBP の尿中代謝物濃度実態及び一日摂取量推定

n数 (性別等)	年齢等 (歳)	尿 (採取年月)	MBP 尿中濃度 ( $\mu\text{g/gCr}$ )			DBP 推定摂取量 ( $\mu\text{g/kg}$ 体重/日)			文献
			中央値	最小	最大	中央値	最小	最大	
35 名 (男 10・女 25)	成人	スポット (2004 年 5 月)	4331	<6.1	140	1.30	0.22	4.5	Itoh et al. 2005
36 名 (男 23・女 13)	成人	スポット	58.7	22.8	554	1.50	0.69	9.41	牧野 2007
12 名 (男 7・女 5)	(平均 31.8)	スポット	35.9	12.1	93.6	1.39	0.53	4.42	牧野 2008
51 名 (周産期女性)	(平均 31.4)	分娩翌日	44.9	19.4	142	1.22	0.51	3.87	

5

6 上記 3 報 (Itoh et al. 2005、牧野 2007、2008) において、摂取量の推定には式 [1]  
 7 (David 2000、Koch et al. 2003a) を用い、MBP の  $F_{UE}$  として 0.69 (Koch et al. 2003a)  
 8 が採用され、CE には川崎ら (1991) の予測式を用いて個人ごとに算出された値が用いら  
 9 れている。

10 最近になって Koch ら (2012) により新たに DBP の  $F_{UE}$  (0.84) が提示されている。  
 11 それを用いると、たとえば Itoh ら (2005) の算出した  $0.22\sim 4.5\ \mu\text{g/kg}$  体重/日は、 $0.18$   
 12  $\sim 3.70\ \mu\text{g/kg}$  体重/日となる程度でほとんど変わらない。

13

14 上記以外にも日本人の尿中 MBP 濃度の報告がある。

15 Suzuki らの 2005~2008 年に採取した 149 名の妊婦のスポット尿の調査では、全検  
 16 体より MBP が検出され、尿中濃度の幾何平均値は  $51.6\ \mu\text{g/g Cr}$  (範囲  $4.29\sim 415\ \mu\text{g/g Cr}$ )  
 17 であった。(Suzuki et al. 2010)。環境省の調査によると、2011 年度に採取した 40 歳以上、  
 18 60 歳未満の 15 名の早朝尿のすべてから MBP が検出され、中央値は  $20\ \mu\text{g/g Cr}$  (範囲  $11$   
 19  $\sim 670\ \mu\text{g/g Cr}$ ) であった (環境省 2012)。

20 また、東京の病院の不妊相談に訪れた 137 名の女性のデータではあるが、子宮内膜症ス  
 21 テージ 0 と I と診断された 80 名、及びステージ II~IV と診断された 57 名について、診  
 22 断前に採取されたすべての尿中から MBP が検出された。尿中 MBP 濃度は、それぞれ中  
 23 央値で  $43.3$  及び  $63.1\ \mu\text{g/gCr}$  であった。尿の採取年月の記載はない (Itoh et al. 2009)。や  
 24 はり不妊相談を受けた男性のデータが報告されている。2010 年 1~6 月に東京の医院で不  
 25 妊相談に訪れたをした男性 42 名の全員の尿中から MBP が検出され、比重補正<sup>21</sup>後の幾何  
 26 平均値は  $62.4\ \text{ng/mL}$  (範囲  $18.3\sim 183\ \text{ng/mL}$ ) であった (Toshima et al. 2012)。

27

<sup>21</sup>  $C_c$  (補正濃度) =  $C_m$  (測定濃度)  $\times (1.020 - 1) / (SG$  (尿の比重)  $- 1)$  (Toshima et al. 2012)

1 以上のようにこれまで測定された尿中 MBP 濃度は、報告によってあまり大きな平均値、  
2 中央値の違いはなく、したがってこれらから推定される DBP 摂取量も、Itoh ら (2005)  
3 や牧野ら (2007、2008) の報告で推定された摂取量と大きな差はないと考えられる。

#### 5 (7.8) ヒトに対する暴露状況のまとめ

6 室内空気中の DBP 濃度は冬季より夏季が高く、また、室内空気濃度は外気濃度より高  
7 かった。室内空気濃度は、2000 年ごろと最近のデータの間に大きな差はみられなかった。  
8 飲料水については、2006 年度から 2011 年度にかけての原水及び浄水の調査において、浄水  
9 中に DBP が最大 30  $\mu\text{g/L}$  検出された地点があった。2000 年前後以降の食品中の DBP 濃  
10 度データは得られなかった。なお、食品用の容器包装について DBP に対する特段の管理  
11 措置はとられていない。そのほか、ハウスダスト、化粧品などから暴露する可能性がある。  
12 環境媒体 (飲料水、室内空気、食品、ハウスダスト) 中の DBP 濃度から積算した一日摂  
13 取量については、成人で約 5  $\mu\text{g/kg}$  体重/日との推定があるが、各媒体の最大レベルの濃度  
14 を用いた最大見積もりと考えられた。また、一般に主要な暴露源と考えられている飲料水、  
15 室内空気、食品、ハウスダストのうち、食品については最近のデータが不足していた。ま  
16 た、

17 DBP 代謝産物である尿中 MBP 濃度から換算した推定摂取量 (中央値) は、対象者数は  
18 多くないが、複数の報告において 1.21~1.52  $\mu\text{g/kg}$  体重/日の範囲でにあった。なお、ここ  
19 10 年ほどの報告を比較すると、日本人の平均的な尿中 MBP 濃度に大きな違いはみられな  
20 かった。

21 環境媒体中の DBP 濃度を基にして、(確率論的に) 一日暴露量を推定する方法には、全  
22 ての暴露媒体が網羅できていない可能性、その反対に一般公衆にとっては比較的特殊な暴  
23 露媒体・経路に実際以上の寄与を割り振ることになっている可能性、あるいはサンプリン  
24 グ・分析過程の汚染によってそもそも暴露媒体中の DBP 測定値が信頼できない可能性、  
25 などのいくつかの不確かさが存在する。さらに、DBP は検出感度が悪いため、飲料水や  
26 食品からの摂取量見積もりに大きな不確かさがある。

27 一方、尿中代謝産物の排泄レベルから一日摂取量を推定する方法には、上記のような問  
28 題点がありませんが、一方、尿中代謝産物の排泄レベルから一日摂取量を推定する方法に  
29 は上記のような問題点がありませんが、DBP のトキシコキネティクスやクレアチニン排  
30 泄量の個人差及び民族差などにより、計算に用いる F<sub>ue</sub> 値が変動することが不確かさの最  
31 も大きな要因となる。

32 現時点では、どの暴露源が最も日本人の暴露に寄与しているか、また、想定した以外の  
33 暴露源が存在する可能性があるのか、判断するのは難しい。

1 V. 国際機関等の評価

2 1. 米国

3 (1) 米国環境保護庁 (EPA)

4 統合リスク情報システム (Integrated Risk Information System : IRIS)

5 ① 経口参照用量 (Oral RfD) (EPA/IRIS 1990)

6 EPA/IRIS による経口 RfD 算出

臨界影響	用量	不確実係数	修正係数	参照用量 (RfD)
死亡の増加	NOAEL: 飼料中 0.25%	1,000**	1	1×10 <sup>-1</sup>
ラット	(125 mg/kg 体重/日*)			mg/kg 体重/日
亜慢性～慢性経口試験 (Smith 1953)	LOAEL: 飼料中 1.25% (600 mg/kg 体重/日*)			

7 \*Smith (1953) 中に示された一日摂取量 (mg/kg) の図から EPA が推定

8 \*\*10 (種差) × 10 (ヒトにおける高感受性亜集団の保護) × 10 (慢性試験よりも試験期間が短いこと及び  
9 研究の欠陥 (例えば雄のみを使用) )

10

11 ② 発がん性 (EPA/IRIS 1993)

12 EPA は、入手可能な文献中に DBP の発がん性に関する適切なデータが見当たらなかつ  
13 たことから、DBP を発がん分類 D : 分類できない (not classifiable) に分類した。

14

15 (2) 米国環境健康科学研究所 (NIEHS)

16 国家毒性プログラム-ヒト生殖リスク評価センター (NTP-CERHR) (NTP 2003)

17 まず、CERHR の専門家パネルにより検討が行われた。パネルは、発達中の雄性生殖器系  
18 が構造及び機能的異常発生に最も感受性が高く、ラットでは妊娠中の母動物の 100 mg/kg 体  
19 重/日の DBP 暴露でも影響がみられるとし、ラットの雄性生殖器系発生への影響の NOAEL  
20 を 50 mg/kg 体重/日 (Mylchreest et al. 2000) とした。生殖毒性については、成熟雌ラット  
21 への 250 mg/kg 体重/日の DBP 暴露でも生殖機能への有害影響 (繁殖性低下) が報告され  
22 ているが (Gray et al. 1999) 、これ以下の用量での用量反応性は判断できないとしている。  
23 雄に関しては、ラットの多世代試験 (Wine et al. 1997) における F<sub>0</sub> 同腹児数の減少に基づ  
24 き、LOAEL を 52~80 (雌 - 雄) mg/kg 体重/日と判断した。また、暴露推計にはカナダ保  
25 健省による、食品や空気等の環境媒体中濃度に基づく、年齢区分された暴露推定 (Chan and  
26 Meek 1994) を選択した。検討結果は 2000 年に報告書として公表された。

27 NTP は 2003 年に、専門家パネルの報告書やそれに対するパブリックコメント、さらに最  
28 新の知見を踏まえて、DBP のヒト生殖発生影響に関する評価をまとめた。NTP は、ヒトで  
29 の直接的な証拠はないが、DBP はげっ歯類による試験では発生及び生殖に有害影響を及ぼす  
30 ことが明確に示されることから、おそらく (probably) ヒトの発生又は生殖に同様又は別の  
31 悪影響を及ぼす可能性が潜在し、DBP の暴露が十分高い場合、ヒトの生殖又は発生に悪影響  
32 が及ぶであろうと判断した。また健康への懸念について、妊娠女性の DBP 暴露が専門家パ  
33 ネルの推定値 (2~10 µg/kg 体重/日) レベルである場合には、発生影響に対する懸念はごく  
34 わずか (minimal) であると結論した。しかし、出産年齢女性の一部についての最近の DBP



1 暴露推定値（～100 µg/kg 体重/日、Kohn et al. 2000）に基づくと、ヒトの発達、特に雄性  
2 生殖器系の発達への有害影響に関しては、ある程度の懸念（some concern）があると結論し  
3 ている。NTP は暴露された成人における生殖毒性についての懸念は無視しうる（negligible）  
4 と結論した。

## 5 6 2. 欧州連合（EU）

### 7 （1）欧州化学品庁（European Chemical Bureau : ECB）

8 ECB は 2004 年の評価において、労働者、消費者、環境を介した暴露についてヒトの健  
9 康影響を評価した。

10 労働者については DBP の製造、DBP 含有製品の製造、加工及び最終利用過程における吸  
11 入及び経皮暴露、消費者（成人及び小児）については DBP 含有化粧品（特にマニキュア）  
12 及び接着剤の使用、食品へのセロファン包装及び乳幼児用のおもちゃやケア用品の使用によ  
13 る経口暴露、環境を介した暴露については、BBP 発生源周辺の食品、飲料水及び大気を介し  
14 た暴露（地域別に複数のシナリオを含む）のほか、母乳からの暴露が考慮されたシナリオが  
15 検討された。

16 これら複数の暴露シナリオの推定暴露量に対して、動物試験の NOAEL 等を starting point  
17 に用いてヒトの安全マージン（MOS）が算出された。経口経路に対する starting point とし  
18 て、混餌投与によるラットの 2 世代生殖毒性試験でみられた胚毒性に基づく LOAEL 52  
19 mg/kg 体重/日（NTP 1995、Wine et al. 1997）が、吸入経路に対して、ラットを用いた 28  
20 日間吸入暴露試験に基づく全身毒性の NOAEC 509 mg/m<sup>3</sup>（Gamer et al. 2000）が選択さ  
21 れた。

22 評価の結果、ECB は消費者及び環境からの暴露について「現時点では、更なる情報/試験  
23 の必要はなく、また既に実施されているリスク低減措置を超えた措置を実施する必要もない」  
24 と結論した。飲食に関連する MOS を抜粋すると、セロファン包装食品に対する MOS は  
25 1,925、母乳からの暴露に対する MOS 8,667 であった。また、環境からの暴露の複数のシナ  
26 リオのうち、最低の MOS は 562（このうち、空気からの暴露に対する MOS は 216,000）  
27 であった。労働者について「リスクを低減する必要がある；既に実施されているリスク低減  
28 措置は考慮されるべきである」と結論している（EU RAR 2004）。

### 29 30 （2）欧州食品安全機関（EFSA）

31 2005 年に EFSA は食品接触材料に用いられる DBP の再評価を行った。従来の暫定 TDI  
32 0.05 mg/kg 体重/日はげっ歯類肝臓におけるペルオキシゾーム増殖に基づいた値（Scientific  
33 Committer for Food 1995）であった。EFSA は、現在では、このエンドポイントはヒトの  
34 リスク評価には関連性がないとの共通認識を背景に、入手可能な毒性的根拠に基づくと、  
35 DBP のリスク評価において根拠となる最も感受性の高いエンドポイントは生殖及び発生影  
36 響であると判断した。

37 最も低用量で影響がみられた試験はラットにおける発生毒性試験（Lee et al. 2004）で、  
38 妊娠 15 日目から哺育 21 日目まで母動物に DBP を混餌投与したところ、生後 21 日の児動  
39 物に精巣精母細胞発達の減少及び雌雄の乳腺に変化が生じた。これらの所見は最低用量であ  
40 る混餌中 20 mg/kg（1.5～3.0 mg/kg 体重/日）以上の投与群からみられ、NOAEL は設定で

1 きなかつた。EFSA は、これらの影響は非可逆性であり、他のより長期の生殖毒性試験にお  
2 ける NOAEL 又は LOAEL が 30 倍程度高いことを考慮すると、当該 LOAEL に対して不確  
3 実係数 200 を適用すれば十分であると考察した。

4 すなわち、EFSA は LOAEL 2mg/kg 体重/日に不確実係数 200 を適用し、DBP の TDI を  
5 0.01 mg/kg 体重/日とした。

### 7 (3) 欧州化学品機関 (European Chemicals Agency : ECHA)

#### 8 ① 化学物質の登録・評価・認可・制限に関する規則 (REACH 規則) に規定された再評価 (2010)

9 ECHA は 2010 年に、子どものおもちゃやケア用品への DBP 制限に関して、2004 年の  
10 リスク評価 (EU RAR) 以降に得られた DBP の新たな知見を加味した再評価を行った。  
11 考慮されたデータは暴露関連 (使用量、用途、バイオモニタリング情報など) であり、2004  
12 年の評価時に用いられた LOAEL (52 mg/kg 体重/日、NTP 1995、Wine et al. 1997) の  
13 他に、~~2 歳児については、~~抗アンドロゲン作用に基づく LOAEL 2 mg/kg 体重/日 (Lee et  
14 al. 2004) を用いて 2 歳児の MOS が確認された。検討の結果、2004 年の評価時に比べて  
15 EU における DBP の使用量は少なくなっていた。文具やシャツなどの部品等に小児への  
16 暴露が考えられる新規用途があったが、少数例であり、製品中の DBP 濃度は低かった。  
17 そのうち 2 歳児のラバークロッグ (履物の一種) の使用について、健康への懸念が生じた  
18 が、極めて特異な激しい条件を仮定したもので、新たな規制が必要かどうか、さらに検討  
19 が必要とされた。以上より ECB は健康に対して大きな問題となるような新たな使用用途  
20 はないと結論した。従って、現行規制を早急に再検討する必要はないと判断した。

#### 22 ② 4 種のフタル酸エステル制限に対する意見及び背景文書 (2012)

23 REACH 規則において、可塑化された材料中に DEHP、BBP、DBP 又は DIBP のうち、  
24 一つ又はそれ以上を、合計 0.1% を超えて含有する室内製品及び皮膚や粘膜に接触するよ  
25 うな製品の上市の禁止が提案され、~~た。~~ リスク評価委員会 (Committee for Risk  
26 Assessment : RAC) は、スクリーニング (first tier) リスク評価として、ヒトの健康リス  
27 クを低減するためにこの制限が適切かどうか評価した。

28 RAC は、これら 4 種のもっとも感受性の高いエンドポイントと考えられる抗アンドロ  
29 ゲン性作用機序を介した生殖毒性について、動物データにおける ~~N-(L)-~~NOAEL 又は  
30 LOAEL から推定した導出無影響レベル (DNEL)<sup>22</sup> とヒトの推定暴露量と比較した 具体  
31 的には、フタル酸エステルごとに、個別の又は組み合わせた暴露経路による個別推定摂  
32 取量、及びの暴露経路や尿中代謝物から推定した摂取量に基づくフタル酸エステルごとの  
33 リスク判定比 (RCR)<sup>23</sup>を確認したほか、4 種総計の RCR を求めるためにハザードインデ  
34 ックス法<sup>24</sup>を選択し、て 4 種の RCR の総計を求めこれら 4 種のフタル酸エステルの複合

<sup>22</sup> DNEL (Derived No-Effect Levels) は、本背景文書においては動物試験における NOAEL 又は LOAEL をアセスメント係数 (種間差、種内差又は NOAEL から LOAEL への外挿するための不確実性を示す) で除した値である。

<sup>23</sup> RCR (Risk characterization Ratio) = 暴露/DNEL

ある化学物質の RCR が 1 を超えると、その化学物質のリスクは制御されていないことを示す。

<sup>24</sup> ハザードインデックス =  $\sum Ci/DNELi$ 、 $Ci$  : 含まれる化学物質  $i$  の混合物中濃度又は推定暴露量、

1 | 暴露のリスクを判定した。

2 | DBP については、Lee ら (2004) のラットを用いた発生毒性試験における児動物の生  
3 | 後 21 日目の精母細胞発達の低下と雄児成獣の乳腺の変性に基づく LOAEL 2 mg/kg 体重/  
4 | 日が starting value として選択され、アセスメント係数として種間種差 10 及び種内個人  
5 | 差 10、さらに NOAEL への外挿のために 3 が適用されて DNEL が導かれた。また、現実  
6 | 的な最悪ケースシナリオについて、食品を介した DBP 暴露 (97.5 パーセントイル値) に  
7 | 対する RCR は、2 歳児、6/7 歳児及び成人では、それぞれ、0.149、0.104 及び 0.045 であ  
8 | った。一方、尿中代謝物排泄量から推定 (Fredericksen et al. 2011、Koch 2011、Wittassek  
9 | et al. 2007) された総暴露量 (95 パーセントイル値) に対する RCR は、DBP について子  
10 | どもで 0.955、成人で 1.090 であり、4 種の RCR の複合暴露総計に対するとは、子どもで  
11 | 1.59、成人で 1.23 と計算された。このように RCR は 1 を超過したが、RAC は、尿を採  
12 | 取した 2007 年の暴露状況における RCR であり、ハザードや暴露推定の不確実性に影響を  
13 | 受けていること、さらに、最近 10 年の 4 種のフタル酸エステルの使用は着実に減少して  
14 | おり、体内負荷量の下降 (例えば Goen et al. 2011 に示される) に影響を与えている考え  
15 | られることから、現在の状況では RCR は 1 より低くなると予想している。

16 | 以上より、RAC は入手可能なデータは、現在 (2012) のこれらの 4 種のフタル酸エス  
17 | テルの複合暴露によるリスクがあることを示すものではないことから、この提案は正当化  
18 | (justify) されないと考える。今後数年以内にこれらのフタル酸エステル類に承認要件が  
19 | 課されるように、規制要件とその結果としての使用減少により、さらにリスクは低減する  
20 | との意見を採択した (意見書及び背景文書 ECHA 2012a、2012b) 。

### 21 | 3. オーストラリア

#### 22 | 化学物質通知評価スキーム (National Industrial Chemical Notification and Assessment 23 | Scheme : NICNAS)

24 | NICNAS は、既存化学物質であるフタル酸エステル類の評価を行っている。第一段階  
25 | (phase 1) として、オーストラリアに流通する、あるいはその可能性があるフタル酸オル  
26 | トエステル 24 種類について毒性評価を行い、2008 年に結果を公表した。以降、評価の第 2  
27 | 段階 (phase 2) として、24 種のうち、優先既存化学物質と特定された 9 種類のフタル酸エ  
28 | ステルについて、順次評価を勧めているところである (NICNAS 2009)。

29 | DBP については、NICNAS は米国 NTP-CERHR (NTP 2003) 及び欧州 ECB の評価書  
30 | (EU RAR 2004) をベースにし、さらに 2006 年 9 月までの文献検索で得られた知見を基に  
31 | DBP の有害性評価結果を公表した (NICNAS 2008) 。

32 | DBP の実験動物に対する経口暴露での急性毒性は低い (ラット LD50 6,300~8,000  
33 | mg/kg 体重、BASF 1961)。利用可能な全てのデータとその証拠の重み付けに基づく  
34 | と、DBP は体細胞及び生殖細胞の両方において遺伝毒性を示さない物質であると考えられる。反復投  
35 | 与毒性について、ラットでの 3 か月間経口試験 (Schilling et al. 1992) における肝及び  
36 | 腎重量の変化及び血液学的・臨床化学的パラメータの変化に基づき、LOAEL は 752 mg/kg  
37 |

---

DNEL<sub>i</sub> : 含まれる化学物質 i の DNEL。ハザードインデックスが 1 を超えると、そのリスクは制御されて  
いないことを示す。

1 体重/日、NOAELは152 mg/kg体重/日であった。この用量では精巣や神経系への影響はみら  
2 れなかった。

3 DBPの発がん性に関しては実験動物でもヒトでも適切な研究は得られていない。

4 ラットにおける生殖試験では精巣への影響がみられている。ラットの2世代試験では、繁  
5 殖影響のLOAELは、F1の精巣萎縮に基づき混餌中0.5% (雄では256 mg/kg体重/日、雌では  
6 385 mg/kg体重/日) であり、NOAELは混餌中0.1% (雄では52 mg/kg体重/日、雌では80 mg/kg  
7 体重/日) であった (NTP 1995)。GD 15からPND 21までDBP暴露したラットの1世代試験  
8 では生殖・発生影響のLOAELは精母細胞の有意な発達低下に基づき、混餌中2000 ppm (148  
9 ~291mg/kg体重/日) であり、NOAELは混餌中200 ppm (14~29 mg/kg体重/日) であった  
10 (Lee et al. 2004)。発生時期のみの暴露でも同様の影響がみられており、最も感受性の高  
11 いエンドポイントは精巣の形態学的 (testicular morphology) 影響及び生殖成熟に対する影響  
12 である。GD 12~21にDBP暴露したラットではLOAELは雄児動物の精細管萎縮及び乳頭保  
13 持に基づき100 mg/kg体重/日であり、NOAELは50 mg/kg体重/日であった (Mylchreest et al.  
14 2000)。ヒトにおけるDBPの生殖、発生に関するデータはないが、代謝物であるMBPにつ  
15 いては性ホルモン結合グロブリンや遊離テストステロンレベルの変化、及び男児における発  
16 達影響に関する限定的な証拠がある。

#### 18 4. 日本

19 厚生労働省 厚生科学審議会 水質基準の見直し (厚生労働省 2003)

20 平成15年(2003年)の厚生科学審議会生活環境水道部会水質管理専門委員会により、次  
21 のように水質基準の見直しの検討がなされた。

22 DBPの低用量効果の有無については未だ明らかになっておらず、現在のところ、DBPの最  
23 小毒性量は66 mg/kg体重/日 (Wine et al., 1997)、無毒性量は50 mg/kg体重/日 (Mylchreest  
24 et al., 2000) と判断される。Mylchreest et al. (2000)の実験における投与期間は妊娠後期の  
25 9日間だけであり、雄児の生殖器系に対する毒性影響が認められている。一方、Wine et al.  
26 (1997)の連続繁殖試験における投与期間は14週間であり、繁殖全般にわたる指標を評価検討  
27 した報告であり、明確な毒性影響である生存児数の減少に基づいて求められた最小無毒性量  
28 であり、この最小毒性量66 mg/kg体重/日をTDI設定の根拠とすることは適切と考えられる。  
29 DBPのNOAEL算定には、不確実係数は通常100 (種差: 10、個体差: 10) に、最小毒性  
30 量からTDIを求めることから更に10を付加し、不確実係数を1,000とし、TDIは暫定的に66  
31 µg/kg体重/日とすることが妥当と考えられる。

32 検討の結果、暫定的TDI 66 µg/kgを基に、DBPの主要摂取経路 (Kavlock et al., 2002)  
33 は食品であることから、水の寄与率を10%、体重50kgのヒトが1日2L飲水するとし、評  
34 価値を0.2 mg/L (≒0.165 mg/L) (暫定値) とすることが妥当と考えられる。

#### 37 VI. 食品健康影響評価

1 <別紙：略号等>

略号	正式名称 (英語)	日本語名称
AGD	anogenital distance	肛門生殖突起間距離
AIGF	androgen-induced growth factor	アンドロゲン誘導増殖因子
ALP	alkaline phosphatase	アルカリ・ホスファターゼ
ALT	Alanine <del>aminotranferase</del> aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANC	absolute neutrophil count	好中球絶対数
AR	androgen receptor	アンドロゲンレセプター
ARM	anorectal malformation	直腸肛門奇形
AST	Aspartate <del>aminotranferase</del> aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BaP	benzo(a)pyrene	ベンゾ(a)ピレン
BBP	Butylbenzylphthalate	フタル酸ベンジルブチル
BMI	Body Mass Index	肥満度指数 BMI=体重(kg)/身長(m) <sup>2</sup>
CB	cord blood	臍帯血
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	米国疾病管理予防センター
CED	Critical Effect Doses	臨界影響用量
CERHR	Center for The Evaluation of Risks to Human Reproduction	ヒト生殖リスク評価センター
CMA	Chemical Manufacturers Association(USA)	米国化学品製造業者協会
DBP	dibutyl phthalate	フタル酸ジブチル
DDE	dichloro di-Ph dichloroethylene	ジシクロジフェニルジクロルエチレン
DEHP	di(2-ethylhexyl)lphthalate	フタル酸ビス (2-エチルヘキシル)
DEP	diethylphthalate	ジエチルフタレート
DIDP	diisodecylphthalate	フタル酸ジイソデシル
DINP	diisononylphthalate	フタル酸ジイソノニル
DPP	dipentyl phthalate	ジペンチルフタレート
DPrP	di-n-propyl phthalate	ジ-n-プロピルフタレート
E2	estradiol	エストラジオール
EFSA	European Food Safety Authority	欧州食品安全機関
EPA	Environmental Protection Agency	環境保護庁
ER	estrogen receptor	エストロゲンレセプター
EU-SCF	EFSA Scientific Committee on Food	ヨーロッパ共同体食品科学委員会 / 欧州食品安全機関
FGF 8	Fibroblast growth factor 8	線維芽細胞成長因子 8
FQPA	Food Quality Protection Act	食品品質保護法
FSH	Follicle Stimulating Hormone	卵胞刺激ホルモン
FSH	follicle stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
ft4	free thyroxine	遊離サイロキシン

GD	gestational day	妊娠日数
GT	genital tubercle	生殖結節
HPLC	high-performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IGF-I	insulin-like growth factor I	インスリン様増殖因子 I
IQ	Intelligence Quotient	知能指数
LH	luteinizing hormone	黄体形成ホルモン
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level	最小毒性量
MAFF	Ministry of Agriculture, Fisheries and Food (UK)	農漁食糧省 (英国)
MBP	mono-Bu phthalate	モノブチルフタレート
MBzP	monobenzyl phthalate	モノベンジルフタレート
MCP	monocyclohexyl phthalate	モノサイクロヘキシルフタレート
MCPP	mono-(3-carboxypropyl) phthalate	モノ-(3-カルボキシプロピル)フタレート
MDI	Mental Developmental Index	精神発達指数
MEHHP	mono(2-ethyl-5-hydroxyhexyl) phthalate	モノ(2-エチル-5-ヒドロキシヘキシル)フタレート(IX)
MEHP	mono-2-ethylhexyl phthalate	モノ(2-エチルヘキシル)フタレート
MEOHP	mono(2-ethyl-5-oxohexyl) phthalate	モノ(2-エチル-5-オキソヘキシル)フタレート(VI)
MEOP	mono-2-ethyl-5-oxohexylphthalate	モノ(2-エチル-5-オキソヘキシル)フタレート(VI)
MiBP	mono-iso-Bu phthalate	モノイソブチルフタレート
MnBP	mono-n-Bu phthalate	モノ-n-ブチルフタレート
MProP	monopropyl phthalates	モノプロピルフタレート
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey	国民健康栄養調査
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level	無毒性量
NP	nonyl phenol	ノニルフェノール
NTP	National Toxicology Program	米国国家毒性プログラム
PA	Phthalic acid	フタル酸
PCB	polychlorinated biphenyl	ポリクロロビフェニル
PCoA	palmityl-CoA	パルミトイル CoA
PCOS	polycystic ovary syndrome	多嚢胞性卵巣症候群
PDI	Psychomotor Developmental Index	運動発達指数
PND	postnatal day	出生後日数
PNW	postnatal week	出生後週齢
p,p'-DDE	p,p'-Dichlorodiphenyldichloroethylene	p,p'-ジクロロジフェニルジクロロエチレン

PRL	prolactin	プロラクチン
PVC	polyvinyl chloride	ポリ塩化ビニル
RBC	red blood cells	赤血球
RfD	reference dose	参照用量
S9	Supernatant fraction obtained from an organ homogenate by centrifuging at 9000×g	(肝)ホモジネート 9000 x g 上清画分
SC	Scientific Committee	科学委員会
SCF	Scientific Committee for Food	食品科学委員会
SOD1	superoxide dismutase 1	スーパーオキシドジスムターゼ
T	testosterone	テストステロン
tOP	4-tert-octylphenol	4-tert-オクチルフェノール
t-TDI	temporary Tolerable Daily Intake	暫定耐容一日摂取量

1  
2

1 <参照>

ATSDR (A Agency for Toxic Substances and Disease Registry) Toxicological profile, Di-*n*-butyl phthalate (2001)

[Adibi JJ, Whyatt RM, Hauser R, Bhat HK, Davis BJ, Calafat AM, et al.: Transcriptional biomarkers of steroidogenesis and trophoblast differentiation in the placenta in relation to prenatal phthalate exposure. Environ Health Perspect 2010; 118: 291-296](#)

Albro PW, Moore B: Identification of the metabolites of simple phthalate diesters in rat urine. J Chromatogr 1974; 94: 209-218

Anderson WAC, Castle L, Scotter MJ, Massey RC, Springall C: A biomarker approach to measuring human dietary exposure to certain phthalate diesters. Food Addit Contam 2001; 18: 1068-1074

[Bao AM, Man XM, Guo XJ, Dong HB, Wang FQ, Sun H, et al. Effects of di-\*n\*-butyl phthalate on male rat reproduction following pubertal exposure. J Androl. 2011; 13:702-709.](#)

[Barber E, Cifone M, Rundell J, Przygoda R, Astill B, Moran E, Mulholland A, Robinson E, Schneider B. Results of the L5178Y mouse lymphoma assay and the Balb/3t3 cell invitro transformation assay for eight phthalate esters. J Appl Toxicol 2000; 20: 69-80.](#)

[Boas M, Frederiksen H, Feldt-Rasmussen U, Skakkebaek NE, Hegedüs L, Hilsted L, et al.: Childhood exposure to phthalates: associations with thyroid function, insulin-like growth factor I, and growth. Environ Health Perspect 2010; 118: 1458-1464](#)

[Brucker-Davis F, Ferrari P, Boda-Buccino M, Wagner-Mahler K, Pacini P, Gal J, et al.: Cord blood thyroid tests in boys born with and without cryptorchidism: correlations with birth parameters and in utero xenobiotics exposure. Thyroid. 2011; 21: 1133-41](#)

CERI( (財) 化学物質評価研究機構)・NITE( (独) 製品評価技術基盤機構) 化学物質の初期リスク評価書 Ver. 1.1 No.11 フタル酸ジ-*n*-ブチル. 新エネルギー・産業技術総合開発機構 2005

CPSC: Consumer product safety improvement act of 2008, Public law 110-314-AUG. 14, 2008. <http://www.cpsc.gov/cpsia.pdf>

CPSC : Toxicity review. Di-Butylphthalate (DBP) 2010

CPSC (United States Consumer Product Safety Commission) : FAQs: Bans on Phthalates in Children's Toys November 15, 2011 <http://www.cpsc.gov/Regulations-Laws--Standards/CPSIA/Phthalates/FAQs-Bans-on-Phthalates-in-Childrens-Toys/>

CSTEE (EU Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment): Phthalate migration from soft PVC toys and child-care articles. Opinion expressed at the CSTEE third plenary meeting Brussels, 24 April 1998

[Cater BR, Cook MW, Gangolli SD, Grasso P. Studies on dibutyl phthalate-induced testicular atrophy in the rat: effect on zinc metabolism. Toxicol Appl Pharmacol. 1977;41:609-618.](#)

[Cho SC, Bhang SY, Hong YC, Shin MS, Kim BN, Kim JW, et al.: Relationship between environmental phthalate exposure and the intelligence of school-age children. Environ Health Perspect 2010; 118: 1027-1032](#)

[Christen V, Crettaz P, Oberli-Schrämml A, Fent K. Some flame retardants and the antimicrobials triclosan and triclocarban enhance the androgenic activity in vitro. Chemosphere. 2010;81:1245-1252](#)

Clewell RA, Kremer JJ, Williams CC, Campbell JL, Sochaski MA, Andersen ME, et al.: Kinetics of selected



di-n-butyl phthalate metabolites and fetal testosterone following repeated and single administration in pregnant rats. *Toxicology* 2009; 255: 80-90

Coldham NG, Dave M, Sauer MJ: Analysis of di-n-butylphthalate biotransformation in cattle by liquid chromatography/ion trap mass spectrometry/mass spectrometry. *J Mass Spectrom* 1998; 33: 803-810

[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; 108: 895-900](#)

[Consumer Product Safety Commission \(CPSC\) Toxicity review : Overview of dialkyl ortho-phthalates. 2010](#)

~~[Cresteil T. Onset of xenobiotic metabolism in children: toxicological implications. \*Food Addit Contam.\* 1998;15 Suppl:45-51 \(未入手\)](#)~~

David RM: Exposure to phthalate esters. *Environ Health Perspect* 2000; 108: A440-A443

Di Carlo FJ: Structure-activity relationships (Sar) and structure-metabolism relationships (Smr) affecting the teratogenicity of carboxylic acids. *Drug Metab Rev* 1990; 22: 441-449

[Dobrzyńska MM, Tyrkiel EJ, Hernik A, Derezińska E, Góralczyk K, Ludwicki JK. The effects of di-n-butyl phthalate on the somatic cells of laboratory mice. \*Rocz Panstw Zakl Hig.\* 2010;61\(1\):13-19. Polish. \(要約\)](#)

[Dobrzyńska MM, Tyrkiel EJ, Pachocki KA. Developmental toxicity in mice following paternal exposure to Di-N-butyl-phthalate \(DBP\). \*Biomed Environ Sci.\*2011 Oct;24\(5\):569-78.](#)

[Dobrzyńska MM, Tyrkiel EJ, Pachocki KA. Developmental toxicity in mice following paternal exposure to Di-N-butyl-phthalate \(DBP\). \*Biomed Environ Sci.\*2011; 24:569-578.](#)

Duty SM, Ackerman RM, Calafat AM, Hauser R: Personal care product use predicts urinary concentrations of some phthalate monoesters. *Environ Health Perspect* 2005; 113: 1530-1535

[Duty SM, Silva MJ, Barr DB, Brock JW, Ryan L, Chen Z, et al.: Phthalate exposure and human semen parameters. \*Epidemiology\* 2003; 14: 269-277](#)

ECHA: Committee for Risk Assessment (RAC) Committee for Socio-economic Analysis (SEAC) Background document to the Opinion on the Annex XV dossier proposing restrictions on four phthalates 5 December 2012**b**

ECHA: Evaluation of new scientific evidence concerning the restrictions contained in Annex XVII to regulation (EC) No 1907/2006 (REACH) Review of new available information Di-butylphthalate (DBP) July 2010

[ECHA \(European Chemicals Agency\) : Committee for Risk Assessment \(RAC\) Opinion on an Annex XV dossier proposing restrictions on four phthalates ECHA/RAC/RES-O-000001412-86-07/F Adopted 15 June 2012a](#)

EFSA (European Food Safety Authority): 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 Di-Butylphthalate (DBP) for use in food contact materials. *The EFSA Journal* 2005; 242: 1-17

EPA/IRIS (US Environmental Protection Agency (EPA)/ Integrated Risk Information System (IRIS)): Dibutyl phthalate (CASRN 84-74-2). Oral RfD assessment last revised 1990, Carcinogenicity assessment last revised 1993  
<http://www.epa.gov/iris/>

EU RAR (European Union Risk Assessment Report): dibutyl phthalate with addendum 2004, European Commission 2004; EUR 19840 EN

EU: COMMISSION REGULATION (EU) No 10/2011 of 14 January 2011 on plastic materials and articles intended to come into contact with food, OJ 2011. 1. 15; No L12:1-89, 15.1.2011, Amended by: Commission Implementing Regulation (EU) No 321/2011 of 1 April 2011, OJ 2011. 4. 2; No L 87:1-2, Commission Regulation (EU) No 1282/2011 of 28 November 2011. OJ 2011. 12.10; L328: 22-29

Elsisi AE, Carter DE, Sipes IG: Dermal absorption of phthalate diesters in rats. *Fundam Appl Toxicology* 1989; 12: 70-77

[Engel SM, Miodovnik A, Canfield RL, Zhu C, Silva MJ, Calafat AM, et al.: Prenatal phthalate exposure is associated with childhood behavior and executive functioning. \*Environ Health Perspect\* 2010; 118: 565-571](#)

[Engel SM, Zhu C, Berkowitz GS, Calafat AM, Silva MJ, Miodovnik A, et al.: Prenatal phthalate exposure and performance on the Neonatal Behavioral Assessment Scale in a multiethnic birth cohort. \*Neurotoxicology\* 2009; 30: 522-528](#)

FDA (US Food and Drug Administration): 21CFR (Code of Federal Regulations title 21) § 175.105, 175.300, 176.170, 176.180, 176.300, 177.1200, 177.2420, 177.2600. 2013, Last updated: 2013. 4. 1 <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm>

[Ferguson KK, Loch-Caruso R, Meeker JD. Exploration of oxidative stress and inflammatory markers in relation to urinary phthalate metabolites: NHANES 1999-2006. \*Environ Sci Technol.\* 2012; 46: 477-85.](#)

[Ferguson KK, Loch-Caruso R, Meeker JD: Urinary phthalate metabolites in relation to biomarkers of inflammation and oxidative stress: NHANES 1999-2006. \*Environ Res.\* 2011; 111: 718-26.](#)

Foster PMD, Cook MW, Thomas LV, Walters DG, Gangolli SD: Differences in urinary metabolic profile from di-n-butyl phthalate-treated rats and hamsters. A possible explanation for species differences in susceptibility to testicular atrophy. *Drug Metab Dispos* 1983; 11: 59-61

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. *Int J Hyg Environ Health* 2007b; 210: 21-33

Fromme H, Gruber L, Schlummer M, Wolz G, Böhmer S, Angerer J, et al.: 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* 2007a; 33: 1012-1020

[Ghisari M, Bonfeld-Jorgensen EC. Effects of plasticizers and their mixtures on estrogen receptor and thyroid hormone functions. \*Toxicol Lett.\* 2009;189:67-77](#)

[Gray T, Rowland I, Foster P, Gangolli S. Species differences in the testicular toxicity of phthalate esters. \*Toxicol Lett\* 1982; 11: 141-147](#)

[Han X, Cui Z, Zhou N, Ma M, Li L, Li Y, Lin H, Ao L, Shu W, Liu J, Cao J. Urinary phthalate metabolites and male reproductive function parameters in Chongqing general population, China. \*Int J Hyg Environ Health.\* 2013 Jun 26. doi:pii: S1438-4639\(13\)00082-5. 10.1016/j.ijheh.2013.06.006. \[Epub ahead of print\]](#)

Hanioka N, Takahara Y, Takahara Y, Tanaka-Kagawa T, Jinno H, Narimatsu S: Hydrolysis of di-n-butyl phthalate, butylbenzyl phthalate and di(2-ethylhexyl) phthalate in human liver microsomes.

- [Hardell L, Malmqvist N, Ohlson CG, Westberg H, Eriksson M: Testicular cancer and occupational exposure to polyvinyl chloride plastics: a case-control study. Int J Cancer 2004; 109: 425-429](#)
- [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. Int J Cancer 1997; 73: 828-830](#)
- [Hatch EE, Nelson JW, Qureshi MM, Weinberg J, Moore LL, Singer M, et al.: Association of urinary phthalate metabolite concentrations with body mass index and waist circumference: a cross-sectional study of NHANES data, 1999-2002. Environ Health 2008; 7: 27](#)
- [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: 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. Hum Reprod 2007; 22: 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 2012; 86: 563-569](#)
- [Heindel JJ, Powell CJ. Phthalate ester effects on rat Sertoli cell function in vitro: effects of phthalate side chain and age of animal. Toxicol Appl Pharmacol.1992; 115:116-123.](#)
- [Herrera E. Implications of dietary fatty acids during pregnancy on placental, fetal and postnatal development--a review. Placenta. 2002; 23 Suppl A:S9-19.](#)
- [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: 958-971](#)
- [Hong YC, Park EY, Park MS, Ko JA, Oh SY, Kim H, et al.: Community level exposure to chemicals and oxidative stress in adult population. Toxicol Lett 2009; 184: 139-144](#)
- [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; 83: 62-66.](#)
- [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 2007; 99: 190-202](#)
- [Hsu NY, Lee CC, Wang JY, Li YC, Chang HW, Chen CY, et al.: Predicted risk of childhood allergy, asthma, and reported symptoms using measured phthalate exposure in dust and urine. Indoor Air 2012; 22: 186-199](#)
- [Huang PC, Kuo PL, Chou YY, Lin SJ, Lee CC: Association between prenatal exposure to phthalates and the health of newborns. Environ Int 2009; 35: 14-20](#)
- [Huang PC, Kuo PL, Chou YY, Lin SJ, Lee CC: Association between prenatal exposure to phthalates and the health of newborns. Environ Int 2009; 35: 14-20](#)
- [Huang PC, Kuo PL, Guo YL, Liao PC, Lee CC: Associations between urinary phthalate monoesters and thyroid hormones in pregnant women. Hum Reprod 2007; 22: 2715-2722](#)
- [IPCS/UNEP/ILO/WHO \(International Programme On Chemical Safety/United Nations Environment Programme/International Labour Organisation/World Health Organization\): EHC \(Environmental Health Criteria\) 189, Di-n-butyl Phthalate. WHO 1997](#)

<http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc189.htm>

Itoh H, Iwasaki M, Hanaoka T, Sasaki H, Tanaka T, Tsugane S: Urinary phthalate monoesters and endometriosis in infertile Japanese women. *Sci Total Environ* 2009; 408: 37-42

[Itoh H, Iwasaki M, Hanaoka T, Sasaki H, Tanaka T, Tsugane S: Urinary phthalate monoesters and endometriosis in infertile Japanese women. \*Sci Total Environ\* 2009; 408: 37-42](#)

Itoh H, Yoshida K, Masunaga S: Evaluation of the effect of governmental control of human exposure to two phthalates in Japan using a urinary biomarker approach. *Int J Hyg Environ Health* 2005; 208: 237-245

[Jaakkola JJ, 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\* 2008; 116: 845-853](#)

[Jansen EHJM, van den Ham WA, de Fluiter P, van Leeuwen FXR. Report nr. 618902013 Toxicological investigation of dibutylphthalate in rats. the National Institute of Public Health and Environmental Protection \(RIVM\), 1993](#)  
<http://rivm.openrepository.com/rivm/handle/10029/256253>

[Jönsson BA, Richthoff J, Rylander L, Giwercman A, Hagmar L: Urinary phthalate metabolites and biomarkers of reproductive function in young men. \*Epidemiology\* 2005; 16: 487-493](#)

Kanazawa A, Saito I, Araki A, Takeda M, Ma M, Saijo Y, et al.: Association between indoor exposure to semi-volatile organic compounds and building-related symptoms among the occupants of residential dwellings. *Indoor Air* 2010; 20: 72-84

Kaneshima H, Yamaguchi T, Okui T, Naitoh M: Studies on the effects of phthalate esters on the biological system (Part 2) - in vitro metabolism and biliary excretion of phthalate esters in rats. *Bull Environ Contam Toxicol* 1978; 19: 502-509

Keys DA, Wallace DG, Kepler TB, Conolly RB: Quantitative Evaluation of Alternative Mechanisms of Blood Disposition of Di(n-butyl) phthalate and mono(n-butyl) phthalate in rats. *Toxicol Sci* 2000; 53: 173-184

[Kim BN, Cho SC, Kim Y, Shin MS, Yoo HJ, Kim JW, et al.: Phthalates exposure and attention-deficit/hyperactivity disorder in school-age children. \*Biol Psychiatry\* 2009; 66: 958-963](#)

[Kim MY, Cho MH. Tumorigenesis in B6C3F1 mice exposed to ozone in combination with 4-\(N-methyl-N-nitrosamino\)-1-\(3-pyridyl\)-1-butanone and dietary dibutyl phthalate. \*Toxicol Ind Health\*. 2009a; 22: 189-195.](#)

[Kim MY, Cho MY. Toxicity and carcinogenicity of ozone in combination with 4-\(N-methyl-N-nitrosamino\)-1-\(3-pyridyl\)-1-butanone and dibutyl phthalate in B6C3F1 mice for 16 and 32 weeks. \*Biomed Environ Sci\*. 2009b; 25:216-222.](#)

[Kim SH, Chun S, Jang JY, Chae HD, Kim CH, Kang BM: Increased plasma levels of phthalate esters in women with advanced-stage endometriosis: a prospective case-control study. \*Fertil Steril\* 2011; 95: 357-359](#)

[Kim Y, Ha EH, Kim EJ, Park H, Ha M, Kim JH, et al.: Prenatal exposure to phthalates and infant development at 6 months: prospective Mothers and Children's Environmental Health \(MOCEH\) study. \*Environ Health Perspect\* 2011; 119: 1495-1500](#)

Koch HM, Christensen KLY, Harth V, Lorber M, Brüning T: Di-n-butyl phthalate (DnBP) and diisobutyl phthalate (DiBP) metabolism in a human volunteer after single oral doses. *Arch Toxicol* 2012; 86: 1829-1839

Koch HM, Drexler H, Angerer J: An estimation of the daily intake of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) and other phthalates in the general population. *Int J Hyg Environ Health* 2003; 206: 77-83

Kohn MC, Parham F, Masten SA, Portier CJ, Shelby MD, Brock JW, et al.: Human exposure estimates for phthalates. *Environ Health Perspect* 2000; 108: A440-A442

[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; 116: 98-103](#)

Koo HJ, Lee BM: Estimated exposure to phthalates in cosmetics and risk assessment. *J Toxicol Environ Health A* 2004; 67: 1901-1914

[Krauskopf LG. Studies on the toxicity of phthalates via ingestion. \*Environ Health Perspect.\* 1973; 3:61-72.](#)

Kremer JJ, Williams CC, Parkinson HD, Borghoff SJ: Pharmacokinetics of monobutylphthalate, the active metabolite of di-n-butylphthalate, in pregnant rats. *Toxicol Lett* 2005; 159: 144-153

[Kwack S-J, Han E-Y, Park J-S, Bae J-Y, Ahn, I-Y, Lim S-K, et al., Comparison of the Short Term Toxicity of Phthalate Diesters and Monoesters in Sprague-Dawley Male Rats \*Toxicological Research\*, 2010; 26: 75-82.](#)

[Kwack SJ, Kim KB, Kim HS, Lee BM. Comparative toxicological evaluation of phthalate diesters and metabolites in Sprague-Dawley male rats for risk assessment. \*J Toxicol Environ Health A.\* 2009; 72:1446-1454.](#)

Lake BG, Phillips JC, Linnell JC, Gangolli SD: The in vitro hydrolysis of some phthalate diesters by hepatic and intestinal preparations from various species. *Toxicol Appl Pharmacol* 1977; 39: 239-248

[Li Y, Li T, Zhuang M, Wang K, Zhang J, Shi N. High-dose dibutyl phthalate improves performance of F1 generation male rats in spatial learning and increases hippocampal BDNF expression independent on p-CREB immunoccontent. \*Environ Toxicol Pharmacol.\* 2010; 29: 32-38.](#)

[Li Y, Zhuang M, Li T, Shi N. Neurobehavioral toxicity study of dibutyl phthalate on rats following in utero and lactational exposure. \*J Appl Toxicol.\* 2009; : 603-611.](#)

[Lin LC, Wang SL, Chang YC, Huang PC, Cheng JT, Su PH, et al.: Associations between maternal phthalate exposure and cord sex hormones in human infants. \*Chemosphere\* 2011; 83: 1192-1199](#)

[Liu L, Bao H, Liu F, Zhang J, Shen H: Phthalates exposure of Chinese reproductive age couples and its effect on male semen quality, a primary study. \*Environ Int.\* 2012 ; 42: 78-83. \(原著未確認\)](#)

[López-Carrillo L, Hernández-Ramírez RU, Calafat AM, Torres-Sánchez L, Galván-Portillo M, Needham LL, et al.: Exposure to phthalates and breast cancer risk in northern Mexico. \*Environ Health Perspect\* 2010; 118: 539-544](#)

Main KM, Mortensen GK, Kaleva MM, Boisen KA, Damgaard IN, Chellakooty M, et al.: Human breast milk contamination with phthalates and alterations of endogenous reproductive hormones in infants three months of age. *Environ Health Perspect* 2006; 114: 270-276

[Main KM, Mortensen GK, Kaleva MM, Boisen KA, Damgaard IN, Chellakooty M, et al.: Human breast milk contamination with phthalates and alterations of endogenous reproductive hormones in infants three months of age. \*Environ Health Perspect\* 2006; 114: 270-276](#)

[Marsman DS. NTP technical report on toxicity studies of dibutyl phthalate \(CAS No. 84-74-2\) administered in feed to F344 rats and B6C3F1 mice NIH Publication 95-3353. Research Triangle Park: National Toxicology Program, 1995](#)

[Meeker JD, Calafat AM, Hauser R: Di\(2-ethylhexyl\) phthalate metabolites may alter thyroid hormone levels in men. Environ Health Perspect 2007; 115](#)

[Meeker JD, Calafat AM, Hauser R: Di\(2-ethylhexyl\) phthalate metabolites may alter thyroid hormone levels in men. Environ Health Perspect. 2007; 115: 1029-34.](#)

[Meeker JD, Calafat AM, Hauser R: Urinary metabolites of di\(2-ethylhexyl\) phthalate are associated with decreased steroid hormone levels in adult men. J Androl 2009a; 30: 287-297](#)

[Meeker JD, Ferguson KK: Relationship between urinary phthalate and bisphenol A concentrations and serum thyroid measures in U.S. adults and adolescents from the National Health and Nutrition Examination Survey \(NHANES\) 2007-2008. Environ Health Perspect 2011; 119: 1396-1402](#)

[Meeker JD, Hu H, Cantonwine DE, Lamadrid-Figueroa H, Calafat AM, Ettinger AS, et al.: Urinary phthalate metabolites in relation to preterm birth in Mexico city. Environ Health Perspect 2009b; 117: 1587-1592](#)

[Meeker JD, Hu H, Cantonwine DE, Lamadrid-Figueroa H, Calafat AM, Ettinger AS, et al.: Urinary phthalate metabolites in relation to preterm birth in Mexico city. Environ Health Perspect 2009b; 117: 1587-1592](#)

[Miodovnik A, Engel SM, Zhu C, Ye X, Soorya LV, Silva MJ, et al.: Endocrine disruptors and childhood social impairment. Neurotoxicology 2011; 32: 261-267](#)

NICNAS (National Industrial Chemicals Notification And Assessment Scheme): Existing Chemical Hazard Assessment Report Dibutyl Phthalate June 2008

NICNAS: Existing Chemical Information Sheets, Phthalates December 2009

NTP (National Toxicology Program): NTP-CERHR Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Di-n-Butylphthalate (DBP) 2003  
[http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/ohat/phthalates/dbp/DBP\\_Monograph\\_Final.pdf](http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/ohat/phthalates/dbp/DBP_Monograph_Final.pdf)

[Nikonorow M, Mazur H, Piekacz H. Effect of orally administered plasticizers and polyvinyl chloride stabilizers in the rat. Toxicol Appl Pharmacol. 1973: 253-9.](#)

Otake T, Yoshinaga J, Yanagisawa Y: Exposure to phthalate esters from indoor environment. J Expo Anal Environ Epidemiol 2004; 14: 524-528

[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. Environ Health Perspect 2006; 114: 1643-1648](#)

[Pan G, Hanaoka T, Yu L, Na J, Yamano Y, Hara K, et al.: Associations between hazard indices of di-n-butylphthalate and di-2-ethylhexylphthalate exposure and serum reproductive hormone levels among occupationally exposed and unexposed Chinese men. Int J Androl 2011; 34: e397-406](#)

[Pant N, Pant A, Shukla M, Mathur N, Gupta Y, Saxena D: Environmental and experimental exposure of phthalate esters: the toxicological consequence on human sperm. Hum Exp Toxicol. 2011; 30: 507-14.](#)

Pant N, Pant AB, Shukla M, Mathur N, Gupta YK, Saxena DK: Environmental and experimental exposure of phthalate esters: The toxicological consequence on human sperm. Hum Exp Toxicol 2011; 30: 507-514

[Pant N, Shukla M, Kumar Patel D, Shukla Y, Mathur N, Kumar Gupta Y, et al.: Correlation of phthalate](#)

[exposures with semen quality. Toxicol Appl Pharmacol 2008; 231: 112-116](#)

Pant N, Shukla M, Patel DK, Shukla Y, Mathur N, Gupta YK, et al.: Correlation of phthalate exposures with semen quality. Toxicol Appl Pharmacol 2008; 231: 112-116

[Philippat C, Mortamais M, Chevrier C, Petit C, Calafat AM, Ye X, et al.: Exposure to phthalates and phenols during pregnancy and offspring size at birth. Environ Health Perspect 2012; 120: 464-470](#)

[Reddy BS, Rozati R, Reddy BV, Raman NV: Association of phthalate esters with endometriosis in Indian women. BJOG 2006; 113: 515-520](#)

Rowland IR, Cottrell RC, Phillips JC: Hydrolysis of phthalate esters by the gastro-intestinal contents of the rat. Food Cosmet Toxicol 1977; 15: 17-21

Saillenfait AM, Payan JP, Fabry JP, Beydon D, Langonne I, Gallissot F, et al.: Assessment of the developmental toxicity, metabolism, and placental transfer of di-n-butyl phthalate administered to pregnant rats. Toxicol Sci 1998; 45: 212-224

Scott RC, Dugard PH, Ramsey JD, Rhodes C: In vitro absorption of some o-phthalate diesters through human and rat skin. Environ Health Perspect 1987; 74: 223-227, Errata, Environ Health Perspect 1989; 79: 323

Silva MJ, Barr DB, Reidy JA, Kato K, Malek NA, Hodge CC, et al.: Glucuronidation patterns of common urinary and serum monoester phthalate metabolites. Arch Toxicol 2003; 77: 561-567

[Stahlhut RW, van Wijngaarden E, Dye TD, Cook S, Swan SH: Concentrations of urinary phthalate metabolites are associated with increased waist circumference and insulin resistance in adult U.S. males. Environ Health Perspect 2007; 115: 876-882](#)

Struve MF, Gaido KW, Hensley JB, Lehmann KP, Ross SM, Sochaski MA, et al.: Reproductive toxicity and pharmacokinetics of di-n-butyl phthalate (DBP) following dietary exposure of pregnant rats. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2009; 86: 345-354

Suzuki Y, Niwa M, Yoshinaga J, Mizumoto Y, Serizawa S, Shiraishi H: Prenatal exposure to phthalate esters and PAHs and birth outcomes. Environment International 2010; 36: 699-704

[Suzuki Y, Niwa M, Yoshinaga J, Mizumoto Y, Serizawa S, Shiraishi H: Prenatal exposure to phthalate esters and PAHs and birth outcomes. Environ Int 2010; 36: 699-704](#)

Suzuki Y, Yoshinaga J, Mizumoto Y, Serizawa S, Shiraishi H: Foetal exposure to phthalate esters and anogenital distance in male newborns. Int J Androl 2012; 35: 236-244

[Suzuki Y, Yoshinaga J, Mizumoto Y, Serizawa S, Shiraishi H: Foetal exposure to phthalate esters and anogenital distance in male newborns. Int J Androl 2012; 35: 236-244](#)

[Suzuki Y, Yoshinaga J, Mizumoto Y, Serizawa S, Shiraishi H: Foetal exposure to phthalate esters and anogenital distance in male newborns. Int J Androl 2012; 35: 236-244](#)

[Svechnikova I, Svechnikov K, Söder O: The influence of di-\(2-ethylhexyl\) phthalate on steroidogenesis by the ovarian granulosa cells of immature female rats. J Endocrinol 2007; 194: 603-609](#)

[Svensson K, Hernández-Ramírez RU, Burguete-García A, Cebrián ME, Calafat AM, Needham LL, et al.: Phthalate exposure associated with self-reported diabetes among Mexican women. Environ Res 2011; 111: 792-796](#)

[Swan SH, Liu F, Hines M, Kruse RL, Wang C, Redmon JB, et al.: Prenatal phthalate exposure and reduced masculine play in boys. Int J Androl 2010; 33: 259-269](#)

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. Environ Health Perspect 2005; 113: 1056-1061

Swan SH: Environmental phthalate exposure in relation to reproductive outcomes and other health endpoints in humans. Environ Res 2008; 108: 177-184

Tanaka A, Matsumoto A, Yamaha T: Biochemical studies on phthalic esters. III. Metabolism of dibutyl phthalate (DBP) in animals. Toxicology 1978; 9: 109-123

Teitelbaum SL, Mervish N, Moshier EL, Vangeepuram N, Galvez MP, Calafat AM, et al.: Associations between phthalate metabolite urinary concentrations and body size measures in New York City children. Environ Res 2012; 112: 186-193

Toft G, Jönsson BA, Lindh CH, Jensen TK, Hjollund NH, Vested A, et al.: Association between pregnancy loss and urinary phthalate levels around the time of conception. Environ Health Perspect 2012; 120: 458-463

Tomita I, Nakamura Y, Yagi Y: Phthalic acid esters in various foodstuffs and biological materials. Ecotoxicol Environ Saf 1977; 1: 275-287

Toshima H, Suzuki Y, Imai K, Yoshinaga J, Shiraishi H, Mizumoto Y, et al.: Endocrine disrupting chemicals in urine of Japanese male partners of subfertile couples: A pilot study on exposure and semen quality. Int J Hyg Environ Health 2012; 215: 502-506

Toshima H, Suzuki Y, Imai K, Yoshinaga J, Shiraishi H, Mizumoto et al.: Endocrine disrupting chemicals in urine of Japanese male partners of subfertile couples: a pilot study on exposure and semen quality. Int J Hyg Environ Health. 2012; 215 : 502-6.

Tsumura Y, Ishimitsu S, Saito I, Sakai H, Tsuchida Y, Tonogai Y: Estimated daily intake of plasticizers in 1-week duplicate diet samples following regulation of DEHP-containing PVC-gloves in Japan. Food Addit Contam 2003; 20: 317-324

US NML HSDB (U.S. National Library of Medicine: HSDB (Hazardous Substances Data Bank): DIBUTYL PHTHALATE. Last updated on 2010-09-07  
<http://toxnet.nlm.nih.gov/index.html>

WHO/UNEP (World Health Organization/United Nations Environment Programme): State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals - 2012.  
[http://www.who.int/iris/bitstream/10665/78101/1/9789241505031\\_eng.pdf](http://www.who.int/iris/bitstream/10665/78101/1/9789241505031_eng.pdf)

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; 118: 825-832

White RD, Carter DE, Earnest D, Mueller J: Absorption and metabolism of three phthalate diesters by the rat small intestine. Food Cosmet Toxicol 1980; 18: 383-386

Whyatt RM, Liu X, Rauh VA, Calafat AM, Just AC, Hoepner L, et al.: Maternal prenatal urinary phthalate metabolite concentrations and child mental, psychomotor, and behavioral development at 3 years of age. Environ Health Perspect 2012; 120: 290-295

Williams DT, Blanchfield BJ: The retention, distribution, excretion, and metabolism of dibutyl phthalate-7-<sup>14</sup>C in the rat. Journal of Agricultural Food Chemistry 1975; 23: 854-858

Wirth JJ, Rossano MG, Potter R, Puscheck E, Daly DC, Paneth N, et al.: A pilot study associating urinary concentrations of phthalate metabolites and semen quality. System Biol Reprod Med 2008; 54:



143-154

Wittassek M, Koch HM, Angerer J, Brüning T: Assessing exposure to phthalates - The human biomonitoring approach. *Mol Nutr Food Res* 2011; 55: 7-31

Wolff MS, Engel SM, Berkowitz GS, Ye X, Silva MJ, Zhu C, et al.: Prenatal phenol and phthalate exposures and birth outcomes. *Environ Health Perspect* 2008; 116: 1092-1097

Xu Y, Agrawal S, Cook TJ, Knipp GT: Di-(2-ethylhexyl)-phthalate affects lipid profiling in fetal rat brain upon maternal exposure. *Arch Toxicol* 2007; 81: 57-62

Yolton K, Xu Y, Strauss D, Altaye M, Calafat AM, Khoury J: Prenatal exposure to bisphenol A and phthalates and infant neurobehavior. *Neurotoxicol Teratol* 2011; 33: 558-566

Zhang X, Qu N, Zheng J, Zi L, Yang Z. Di (n-butyl) phthalate inhibits testosterone synthesis through a glucocorticoid-mediated pathway in rats. *Int J Toxicol.* 2009; 28: 448-56

Zhang Y, Lin L, Cao Y, Chen B, Zheng L, Ge RS: Phthalate levels and low birth weight: a nested case-control study of Chinese newborns. *J Pediatr* 2009; 155: 500-504

Zhang YH, Zheng LX, Chen BH. Phthalate exposure and human semen quality in Shanghai: a cross-sectional study. *Biomed Environ Sci.* 2006 Jun;19(3):205-9.

Zhao B, Chu Y, Huang Y, Hardy DO, Lin S, Ge RS. Structure-dependent inhibition of human and rat 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase 2 activities by hthalates. *Chem Biol Interact.* 2010;183:79-84.

Zhou D, Wang H, Zhang J, Gao X, Zhao W, Zheng Y. Di-n-butyl phthalate (DBP) exposure induces oxidative damage in testes of adult rats. *Syst Biol Reprod Med.* 2010; 56: 413-419.

Zhou D, Wang H, Zhang J. Di-n-butyl phthalate (DBP) exposure induces oxidative stress in epididymis of adult rats. *Toxicol Ind Health.* 2011; 27:65-71.

van Ravenzwaay B, Coelho-Palermo Cunha G, Strauss V, Wiemer J, Leibold E, Kamp H, et al., The individual and combined metabolite profiles (metabolomics) of dibutylphthalate and di(2-ethylhexyl)phthalate following a 28-day dietary exposure in rats. *Toxicol Lett.* 2010:159-170

伊藤由起, 上島通弘, 長谷川友恵, 田川雅大, 三宅美緒, 林 由美, 他: プラスチック可塑剤フタル酸ジ-2-エチルヘキシルの代謝の種差および個人差の検討. 第 82 回日本衛生学会学術総会. *日衛誌* 2012; 67: 292

化学工業日報社: 16112 の化学商品 2012; 1198-1199

加藤隆一: 臨床薬物動態学 改訂第4版. 南江堂, 2009; 261

可塑剤工業会: 生産・出荷統計データ: 生産実績推移月別・品種別、国内出荷実績推移 月別・品種別、フタル酸エステル用途別出荷実績推移 (年別) 2011 年、2013 年

外海康秀: フタル酸エステル類及びフェノール類の食品汚染実態及び摂取量に関する調査研究. 平成 12 年度厚生科学研究費補助金(生活安全総合研究事業)報告書 2001; 1-39

外海康秀: フタル酸エステル類及びフェノール類の食品汚染実態及び摂取量に関する調査研究. 平成 13 年度厚生科学研究費補助金 (生活安全総合研究事業)報告書 2002; 1-28

環境省: 財団法人 日本食品分析センター: 平成 13 年度内分泌攪乱化学物質に関する食事調査 (フタル酸エステル類) 報告書 2001 (総合政策局環境保健部環境安全課委託事業)

環境省: 平成 13 年度内分泌攪乱化学物質における室内空気調査結果について. 平成 14 年度第 2 回内分泌攪乱化学物質問題検討会資料 3-2, 2002 年 10 月 7 日

[http://www.env.go.jp/chemi/end/speed98/commi\\_98/kento1402/mat03-2.pdf](http://www.env.go.jp/chemi/end/speed98/commi_98/kento1402/mat03-2.pdf)

環境省：日本人におけるダイオキシン類等の暴露量についてーダイオキシン類をはじめとする化学物質の人への暴露量モニタリング調査（2011）ー第2版。環境保健部環境リスク評価室  
[http://www.env.go.jp/chemi/dioxin/pamph/cd/ja\\_full.pdf](http://www.env.go.jp/chemi/dioxin/pamph/cd/ja_full.pdf)

環境庁：平成11年度外因性内分泌攪乱化学物質大気環境調査結果について。平成12年度第2回内分泌攪乱化学物質問題検討会資料2, 2000年10月31日

[http://www.env.go.jp/chemi/end/speed98/commi\\_98/kento1202/ref02.pdf](http://www.env.go.jp/chemi/end/speed98/commi_98/kento1202/ref02.pdf)

経済産業省：化学物質審査規制法：一般化学物質の製造・輸入数量：平成22年度製造・輸入数量実績（平成24年3月30日）

[http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kasinhou/information/volume\\_general.html](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/volume_general.html)

経済産業省：化学物質審査規制法：一般化学物質の製造・輸入数量：平成23年度製造・輸入数量実績（平成25年3月25日）

[http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kasinhou/information/volume\\_general.html](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/volume_general.html)

経済産業省：平成21年度第二種監視化学物質の製造・輸入数量の合計量の公表について。平成22年10月28日, 2010

[http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kasinhou/information/volume\\_monitor.html](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/volume_monitor.html)

厚生省：食品、添加物等の規格基準。告示第370号, 昭和34年, 1959

厚生労働省：おもちゃに係るフタル酸エステルの規格基準の一部改正について。同別添2 おもちゃのMouthingによるフタル酸エステルの暴露。同別添3 リスクの試算。薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会資料 2010a年6月2日; 25-33, 79-97

厚生労働省：フタル酸ジ(n-ブチル)（整理番号12039）。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, 水質管理専門委員会, 2003

<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/kenkou/suido/kijun/dl/ken24.pdf>

厚生労働省：ポリ塩化ビニル製の医療用具から溶出する可塑剤（DEHP）について。厚生労働省医薬局安全対策課長通知, 薬安発第1017001号, 同1017002号, 同1017003号, 平成14年10月17日, 2002b

<http://www.info.pmda.go.jp/mdevices/md2002-1017001.html>

厚生労働省：医薬品・医療用具等安全性情報 第128号。厚生労働省医薬局, 平成14年10月, 2002a

<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2002/10/h1031-1a.html#7>

厚生労働省：食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件について。厚生労働省医薬食品局食品安全部長通知, 食安発0906第1号, 平成22年9月6日, 2010b

<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/kigu/dl/100906-1.pdf>

厚生労働省：水質基準に関する省令の一部改正等について。厚生労働省健康局長通知, 健発0128第2号, 平成23年1月28日, 2011

厚生労働省：平成24年度第2回水質基準逐次改正検討会資料5 最近の要検討項目の検出状況について。平成25年2月28日, 2013

高取聡, 阿久津和彦, 近藤文雄, 和泉俊一郎, 牧野恒久, 中澤裕之: 高速液体クロマトグラフィー/タンデム型質量分析法によるヒト母乳中のフタル酸モノエステル類の分析。分析化学 2007; 56: 1025-1031

高木麻衣, 吉永淳: 日本人小児のハウスダストを介した化学物質曝露のリスク評価。室内環境 2009; 12: 103-114

国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版: フタル酸ジブチル(ICSC 番号:0036)。国立医薬品食品衛生研究所 最終更新日: 2002.10 <http://www.nihs.go.jp/ICSC/>

斎藤育江, 大貫文, 瀬戸博, 上原眞一, 鈴木孝人: 室内空气中化学物質の実態調査 (フタル酸エステル類及びリン酸エステル類等) -平成 12 年度-。東京衛研年報 2002; 53: 191-198

財務省貿易統計: 全国の貿易統計: 外国貿易等に関する統計: 普通貿易統計: B.集計結果: 検索ページ: 統計品別表 輸入 2008~2012 年全期 品目コード 291734010 (オルトフタル酸ジブチル) 累計第 2 数量 (KG)

<http://www.customs.go.jp/toukei/info/>

神野透人: 家庭用品に由来する化学物質の多経路暴露評価手法の開発に関する調査研究。平成 21 年度厚生科学研究費補助金(化学物質リスク研究事業)報告書 2010: 89-121

川崎晃一, 上園慶子, 伊藤一枝, 上野道雄: 年齢・身長・体重を用いた 24 時間尿中クレアチニン排泄量予測式の作成とその検討。日本公衛誌 1991; 8: 567-574

川崎晃一, 上園慶子, 吉川和利, 宇都宮弘子, 今村京子: 尿中クレアチニン排泄量に関する研究 (3) 一年齢・身長・体重・除脂肪量からの 24 時間排泄量予測。健康科学 1985; 7: 35-42

津村ゆかり, 石光進, 中村優美子, 吉井公彦, 開原亜樹子, 外海泰秀: 調理用 PVC 製手袋使用規制後における市販弁当中のフタル酸エステル類及びアジピン酸ジ(2-エチルヘキシル)濃度。食品衛生学雑誌 2001; 42: 128-132

通商産業省: 通産省公報 No.7725, 昭和 50 年 8 月 27 日 1975

牧野恒久: 化学物質による子どもへの健康影響に関する研究。平成 18 年度厚生科学研究費補助金 (化学物質リスク研究事業) 総括・分担研究報告書 2007: 68-89

牧野恒久: 化学物質による子どもへの健康影響に関する研究。平成 19 年度厚生科学研究費補助金 (化学物質リスク研究事業) 総括・分担研究報告書 2008: 44-53