資料１

（案）

器具・容器包装評価書

フタル酸ビス（2-エチルヘキシル）（DEHP）

２０１２年 ８月
食品安全委員会
器具・容器包装専門調査会

目次

＜審議の経緯＞ 3
＜食品安全委員会委員名簿＞ 3
＜食品安全委員会器具・容器包装専門調査会専門委員名簿＞ 3
要約 4
Ⅰ．評価要請の経緯 5
Ⅱ．評価対象物質の概要 5
１．名称・分子式・分子量・構造式 5
２．物理化学的特性 6
３．国内製造量・輸出入量 6
４．用途 6
５．各国規制等 7
Ⅲ．安全性に係る知見の概要 8
１．体内動態 8
（１）吸収 9
（２）分布 9
（３）代謝 11
（４）排泄 17
２．実験動物等における影響 18
（１）急性毒性 18
（２）亜急性毒性 ..... 19~~18~~
（３）発がん性及び慢性毒性 22
（４）神経への影響 30
（５）免疫系への影響 ..... 33~~32~~
（６）内分泌系及び生殖系への影響 ..... 33~~33~~
（７）遺伝毒性 ..... 62~~62~~
３．ヒトにおける影響 ..... 67~~66~~
（１）急性影響 ..... 67~~66~~
（２）亜急性及び慢性影響 67
（３）その他 ..... 88~~86~~
IV．ヒトに対する暴露量の推定 ..... 89~~87~~
１．環境媒体からの暴露 ..... 89~~87~~
（１）空気 ..... 89~~87~~
（２）飲料水 ..... 90~~88~~
（３）ハウスダスト ..... 91~~89~~
（４）食物 ..... 91~~89~~
（５）その他 ..... 95~~93~~

（６）暴露経路の積算に基づくヒトの一日摂取量推定 ..... 97~~95~~
２．バイオモニタリングデータ ..... 99~~97~~
（１）DEHP の尿中代謝物濃度と一日摂取量の換算 ..... 99~~97~~
（２）DEHP の尿中代謝物濃度実態及び日本人の一日摂取量推定 ..... 101~~99~~
Ⅴ．国際機関等の評価 ..... 104~~102~~
１．国際がん研究機構（IARC）（IARC 2000） ..... 104~~102~~
２．FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）（FAO/WHO 1988） . 104~~102~~
３. WHO 飲料水水質ガイドライン第 4 版（WHO 2011）及び根拠文書（WHO 2003）
..... 105~~103~~
４．米国 ..... 105~~103~~
（１）米国環境保護庁（US EPA） ..... 105~~103~~
（２）米国環境健康科学研究所（NIEHS） ..... 106~~104~~
（３）その他 ..... 108~~106~~
５．欧州連合（EU） ..... 108~~106~~
（１）欧州食品医薬品庁（EFSA）（EFSA 2005） ..... 108~~106~~
（２）EU （EU RAR 2008） ..... 108~~106~~
６．日本 ..... 109~~107~~
（１）厚生労働省 薬事・食品衛生審議会（厚労省 2002） ..... 109~~107~~
（２）厚生労働省　厚生科学審議会　水質基準の見直し（厚労省 2003）
..... 110~~108~~
Ⅵ．食品健康影響評価 ..... 111~~109~~
＜参照＞ ..... 117~~115~~

＜審議の経緯＞

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 1214 第 4 号)、関係書類の接受
2009 年 12 月 17 日	第 314 回食品安全委員会（要請事項説明）
2010 年 7 月 7 日	第 13 回器具・容器包装専門調査会
2010 年 10 月 1 日	第 14 回器具・容器包装専門調査会
2011 年 12 月 8 日	第 15 回器具・容器包装専門調査会
2012 年 3 月 1 日	第 16 回器具・容器包装専門調査会
2012 年 5 月 11 日	第 17 回器具・容器包装専門調査会
2012 年 6 月 8 日	第 18 回器具・容器包装専門調査会
2012 年 7 月 13 日	第 19 回器具・容器包装専門調査会
2012 年 8 月 29 日	第 20 回器具・容器包装専門調査会

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2009 年 7 月 1 日から）	（2011 年 1 月 7 日から）	（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	熊谷　進	佐藤　洋（委員長代理***）
（委員長代理*）	（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	上安平洌子
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	***：2012 年 7 月 2 日から

＜食品安全委員会器具・容器包装専門調査会専門委員名簿＞

（2009 年 10 月 1 日から）

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

（2011 年 10 月 1 日から）

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

◆：2012 年 6 月 30 日まで　◆◆：2012 年 7 月 13 日から

1 # 要約
2
3

Ⅰ．評価要請の経緯

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

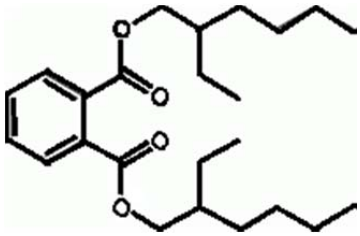
Ⅱ．評価対象物質の概要

DEHP はプラスチックの可塑剤として、特に PVC 製品に汎用される（本章 4. 参照）。DEHP は PVC に物理的に分散されているため、PVC 製品から滲出、移行又は揮散する。したがって、DEHP は空気、塵、水、土壌、底質及び食品に存在しうる、遍在的な環境汚染物質となっている（Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks 2008）。

１．名称・分子式・分子量・構造式

一般名：　フタル酸ビス（２-エチルヘキシル）
IUPAC：　＜和名＞フタル酸ビス（２-エチルヘキシル）
　　＜英名＞Bis（2-ethylhexyl）Phthalate
別名：　フタル酸ジ（2-エチルヘキシル）、フタル酸ジオクチル[1]、DEHP、DOP[2]
CAS No.：　117-81-7
分子式：　$C_{24}H_{38}O_4$
分子量：　390.6

構造式*：



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

[1] フタル酸ジ（n-オクチル）やその他の異性体を指すこともある。
[2] 脚注 2 に同じ

２．物理化学的特性

物理的性状：特徴的な臭気のある、無色から淡色の粘ちゅう液体
融点：　　-50 ℃、　-55 ℃*
沸点：　　385 ℃
引火点：　215℃（open. cup.）
蒸気圧：　0.001 kPa （20 ℃）
比重（水＝１）：　0.986
水への溶解性：溶けない
オクタノール／水分配係数：　Log Pow＝5.03、7.60*
生分解性：　良分解性（化学物質審査規制法）（生物化学的酸素要求量分解率 69%、ガスクロマトグラフ分析法 89%）**
（日本語版 ICSC 2001、* US NML HSDB2010、**通商産業省 1975）

３．国内製造量・輸出入量

DEHP の 2006～2010 年の 5 年間の国内生産量、輸出入量等を表 II-1 に示す。なお、化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律に基づき、2009 年度に第二種監視化学物質として届出された製造・輸入数量の合計数量は 146,051 トンである（経済産業省 2010）。

表 II-1　DEHP[3]の国内生産量・輸出入量等（2006～2010 年）　　**単位（数量：トン）**

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

***財務省貿易統計**

（可塑剤工業会 2012）

４．用途

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

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

表 II-2　DEHP[4]の主要用途別国内出荷（2006～2010 年の合計）

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

*用途別出荷割合（%）の和は四捨五入により 100.1 になる

（可塑剤工業会 2012）

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

食品衛生法において、食品、添加物等の規格基準（厚生省告示第三百七十号）第３器具及び容器包装[6] A器具若しくは容器包装又はこれらの原材料一般の規格７により、DEHP を原材料として用いた PVC を主成分とする合成樹脂を、油脂又は脂肪性食品を含有する食品に接触する器具又は容器包装の原材料として用いることは、DEHP が溶出又は浸出して食品に混和するおそれのないように加工されている場合を除き禁止されている（厚生省 2002a）。そのほか、DEHP を可塑剤とした PVC 製手袋の食品への使用を避けるよう通知（厚生省 2000 ~~平成１２年６月１４日付け衛化第３１号~~）されている。

②米国

連邦規則集第 21 巻（~~21CFR、~~カッコ内に該当セクションを示す）において、DEHP は間接食品添加物等として、接着剤及びコーティングの成分（§ 175.105、175.300、175.380、175.390）、紙及び板紙の成分（§176.170、176.180、176.210）、

[4]脚注 4 に同じ

[5]輸出分 2,022 トン（用途分類不明）が含まれる（可塑剤工業会より聞き取り ~~2012~~）。

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

ポリマーへの使用（§177.1010、177.1200、177.1210、 177.1400）、金属表面の潤滑剤（§178.3910）及び可塑剤（§181.27）として、食品に直接接触する包装などに使用することが認められているが、場合により制限を付されている。例えば§181.27 においては、高水分含有食品用途の包装への使用に限定されている（邦規則集第 21 巻　2012）。

③欧州連合（EU）

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いて、以下の条件で DEHP を食品接触材料として認めている（EU 2011）。

Specific Migration Limit（SML、特殊移行制限）：1.5 mg/kg

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

a）非脂肪性食品に繰返し使用する材料又は製品への可塑剤

b）最終製品中 0.1%未満の加工助剤

（２）水質基準値又はガイドライン値等

①国内

水質基準値（mg/L）：なし

水質管理目標値（mg/L）：0.1（厚生労働省 2003a、2011）

環境基準値（mg/L）：なし

要監視項目指針値（mg/L）：0.06（環境省 2009）

その他基準：給水装置の構造及び材質の基準　なし

労働安全衛生法；作業環境評価基準　なし

②諸外国

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

EU（mg/L）：なし

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

欧州大気質ガイドライン：　なし

Ⅲ．安全性に係る知見の概要

WHO 飲料水水質ガイドライン、EU 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-ヒト生殖リスク評価センター（NTP-CERHR）のモノグラフ等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した（WHO 2004、EU RAR 2008、ATSDR 2002、EFSA 2005、NTP 2006）。

１．体内動態

（１）吸収

①消化管における分解及び吸収

げっ歯類において、経口投与されたDEHPは消化管のリパーゼによってフタル酸モノ（2-エチルヘキシル）（MEHP）及び 2-エチルヘキサノール（2-EH）に加水分解された後、モノエステル体（MEHP）の形で吸収される（Eriksson and Darnerud 1985、Sjöberg et al. 1985、那須 2003）。しかし、大量投与時には未分解のDEHPとしても少量吸収される（Albro et al. 1982、ATSDR 2002）。

②吸収率

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

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

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

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

（２）分布

①全身への分布

げっ歯類において、DEHP及びその代謝物は全身に広く分布するが、肝臓及び脂肪組織における濃度が高い。ラットでは組織への蓄積はほとんど認められず、DEHP及びその代謝物の推定半減期は脂肪組織で3～5日、その他の組織で1～2日と報告されている（WHO 2003）。ラット及びマーモセットに^{14}C-DEHPをマ

ーカーとして DEHP（2,000 mg/kg 体重/日）を 14 日間強制経口投与した試験において、最終投与から 24 時間後の放射能濃度は肝臓で最も高く、続いて腎臓、血液、精巣の順であった。この分布パターンはラットとマーモセットでよく似ていたが、マーモセットではラットの 1/5～1/10 の濃度であり、著者らは、マーモセットでは DEHP のバイオアベイラビリティーがラットより低いことを裏付けるとしている。マーモセットに対する同用量（2,000 mg/kg 体重）の ^{14}C -DEHP の単回経口投与において、7 日後の組織分布は精巣の濃度が肝臓及び腎臓より高く、血中濃度は肝臓及び腎臓の 50%未満であった（Rhodes et al. 1986）。

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

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

②乳汁中への分泌

ラットでは、DEHP は乳汁に分泌され、また、哺乳を介して児（の肝臓）に移行するとされており、児動物の肝臓中の DEHP が検出されている（Parmar et al. 1985）。例えば Sprague-Dawley ラット（SD ラット）に DEHP（2,000 mg/kg 体重/日）を哺育 15～17 日間に強制経口投与すると、最終投与から 6 時間後に採取した乳汁中に、DEHP（216 μg/mL）及び MEHP（25 μg/mL）を検出したとの報告がある（Dostal et al. 1987）。

ヒトでは母乳（86 サンプル（21 名）、カナダ）中に平均 222 ng/g の DEHP が検出された報告（Zhu et al. 2006）や、南イタリアに住む分娩後 7 日以内の健康な女性 62 名の母乳について DEHP の代謝物を測定したところ、全 62 サンプルに MEHP が検出され、中央値は 8.4 μg/L であり、他には代謝物Ⅴが 1 サンプル（0.6 μg/L）に検出されたとの~~ことが~~報告~~されているが~~ある。（Latini et al. ~~2006~~2009）。また、米国の母乳バンクのプール母乳（3 サンプル）から、MEHP（平均 7.8±標準偏差（SD）6.8 ng/mL、このうち非抱合体は 7.7±6.8 ng/mL）と痕跡量程度の酸化代謝物（代謝物 VI 、IX）が、主に非抱合体として検出されている（Calafat et al. 2004a）（代謝物については次項（３）参照）。

③胎盤通過

げっ歯類において、DEHP 及びその代謝物は血液胎盤関門を通過し、胎児に移行すると報告されている。^{14}C-DEHP（750 mg/kg 体重/日）を妊娠 14 日から強制経口投与された Wistar ラットでは、母動物の血中濃度より 1/10～1/100 低い濃度で胎児の肝臓及び生殖腺等から ^{14}C が検出されている（Stroheker et al. 2006）。さらに、交配 4 週間前から DEHP（0.05%）を混餌投与~~され~~した 129/Sv

マウスでは、母動物及び雄児動物の肝臓の MEHP 濃度が、分娩後 2 日より妊娠 18 日のほうが高いことが報告されているが、。著者らは、これは DEHP の投与の有無に関わらず母動物の肝のリパーゼ活性が分娩後 2 日より妊娠 18 日で高かったことが主な原因であると推察されしている（Hayashi et al. 2012）。また、DEHP（11～300 mg/kg 体重/日）を妊娠 7 日から強制経口投与されした SD ラットの尿、及び羊水中の MEHP 濃度は、DEHP 投与量と相関し、（尿：p=0.0356、羊水： p=0.0021）MEHP は尿中では主にグルクロン酸抱合体、羊水中では非抱合体として存在すると報告されている（Calafat et al. 2006）。

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

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

（３）代謝

ヒト試験及び動物試験のデータに基づくと、DEHP の代謝には、30 又はそれ以上の代謝産物が生成される一連の複雑な反応が関係することが知られている（Albro 1986、ATSDR 2002、Silva et al. 2006）。

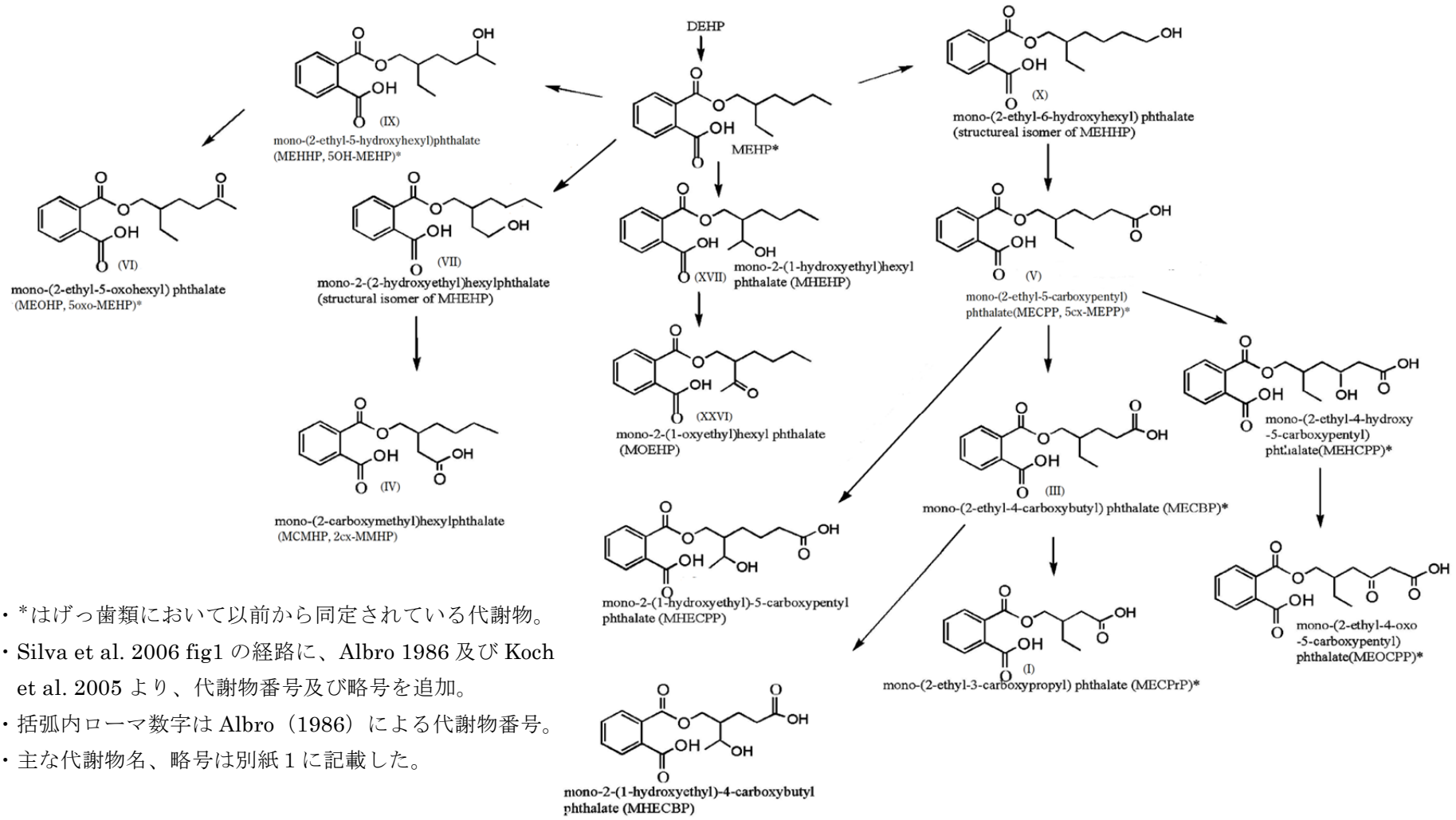
①加水分解によるモノエステル体の生成

DEHP はまずリパーゼによって MEHP と 2-EH に加水分解される。リパーゼは多くの組織に存在するが、特に膵臓に多く含まれており、DEHP の加水分解の大部分は消化管内で起こると示唆されている（Albro 1986、EU RAR 2008）。リパーゼの活性は動物種間でばらつきがあり、マウスが最も高く、次いでラット、モルモット、ハムスターと続く（Albro 1986、Albro and Thomas 1973）。ヒト及び霊長類での加水分解はラットより遅い（Rhodes et al.1986、Albro et al. 1982、ATSDR 2002）。これは、Ito ら（2005）によるマウス、ラット、マーモセットの肝、小腸、腎、肺のリパーゼ活性を比較した結果からも支持され、臓器により異なるが、マウスではマーモセットの 27～357 倍の活性があった。

②モノエステル体の酸化的代謝

MEHP からフタル酸への加水分解はごくわずかであり、大部分の MEHP は肝臓で酸化的代謝を受ける。MEHP のエチルヘキシル側鎖が ω-及び ω-1-酸化作用を受けて 1 級及び 2 級アルコールが生成されしとなり、これらのアルコールからジカルボン酸及びジケト酸が生成される。ジカルボン酸はミトコンドリア及びペルオキシソームでエチル鎖やヘキシル鎖残基が α-又は β-酸化を受け、より短鎖長

のジカルボン酸となる（Albro et al. 1984、EU RAR 2008）。Silva ら（2006）は、げっ歯類や成人健常者で得られた知見（Albro 1986、Koch et al. 2005）を踏まえ、点滴等で DEHP に高暴露した未熟児の尿中代謝物の詳細な分析に基づき、ヒトにおける DEHP の代謝メカニズムを図１のように推定している。



・*はげっ歯類において以前から同定されている代謝物。
・Silva et al. 2006 fig1 の経路に、Albro 1986 及び Koch et al. 2005 より、代謝物番号及び略号を追加。
・括弧内ローマ数字は Albro（1986）による代謝物番号。
・主な代謝物名、略号は別紙１に記載した。

図１　ヒトの DEHP 代謝に推定されるメカニズム(Silva et al. 2006 、Albro 1986、Koch et al.2005)

ラットでは、DEHP（180 mg/kg 体重）を単回経口投与した場合、尿中代謝物の75%はジカルボン酸（主に代謝物VとI、それぞれ尿中代謝物の約50及び17%）であり、MEHP は検出されていないが、一方、マウスとモルモットでは尿中にMEHPが検出され、マウスでは更に代謝物Iも検出されている（EU RAR 2008）。

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

ヒトでの代謝については、男性健常者 2 名に DEHP（30 mg）を単回経口投与し、ガスクロマトグラフ質量分析計（GC/MS）にて尿中の代謝物 9 種の構造を推定し、そのうち 7 種の定量を試みた報告において、全尿中排泄量に占める割合は MEHP が 6～13%、代謝物 VI が約 20%、代謝物 IX が約 30%、代謝物 V が約 30%であり、代謝物 I、代謝物 II（フタル酸モノ（2-カルボキシヘキシル））、代謝物 III、代謝物 IV、代謝物 VII 及び代謝物 VIII（フタル酸モノ（2-エチル-4-ヒドロキシヘキシル）は各 5%未満であった（Schmid and Schlatter 1985）。

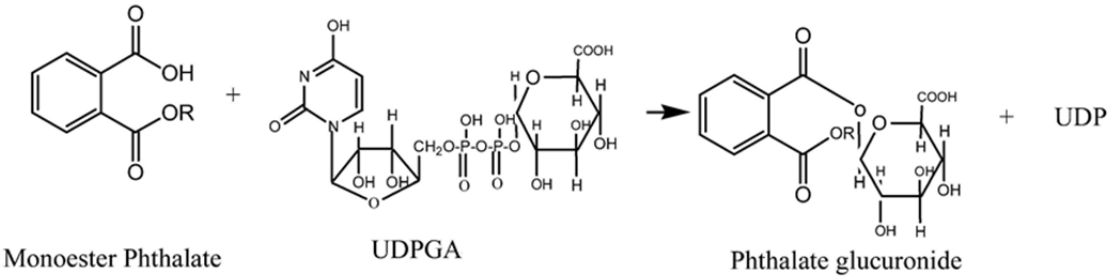
Koch らは、男性健常者１名に重水素で3、4、5、6位を標識したDEHP（D_4-DEHP）（0.64 mg/kg 体重）を食品に混じて単回経口摂取させ、血中及び尿中の MEHP、代謝物 VI、代謝物 IX をモニタリングした。その結果、血中では MEHP、尿中では代謝物 VI、代謝物 IX が主代謝物であり、これらの血中半減期はいずれも 2 時間未満と推定されている（Koch et al. 2004a）。Koch らはさらに尿中の代謝物 IV 及び代謝物 V についても検討し~~されており~~（Koch et al. 2005）、2006 年のヒトでの DEHP 代謝に関するレビューにおいて、投与量の 67%が 24 時間後までに尿中へ排泄され、主要な尿中代謝物は代謝物 IX（投与量の 23.3%）、代謝物 V（18.5%）、VI（15%）、MEHP（5.9%）、代謝物 IV（4.2%）の 5 物質~~が主要な尿中代謝物~~であること、推定排泄半減期は代謝物 IV で 24 時間、代謝物 V で 12～15 時間、代謝物 VI 及び代謝物 IX で 10 時間、MEHP で 5 時間であること等を報告している（Koch et al. 2006、2004a、2005）。

この他、ヒトの尿中代謝物に関しては、フタル酸エステル類に職業暴露されていないドイツ郊外居住の健康な14～60歳の女性27名、男性23名から8日間連続して採取した尿中からMEHP（尿中濃度中央値 4.9 μg/L）、代謝物IV（8.3 μg/L）、代謝物VI（19.2 μg/L）、代謝物IX（14.7 μg/L）、及び代謝物V（26.2 μg/L）を検出した報告（Fromme et al. 2007）~~等~~がある。一方、点滴~~や栄養管~~等により、DEHPに医療暴露した米国の早産の新生児6名の尿（41サンプル）からは、幾何平均でMEHPが100 ng/mL（800 μg/gCr）、~~MEOHP~~代謝物VIが 617 ng/mL（14,351 μg/gCr）及び~~MEHHP~~代謝物IXが 2,003 ng/mL（16,634 μg/gCr）検出されている（Calafat et al. 2004a）。なお、このうち高濃度のサンプルを用いて、代謝物が詳細に追及されている（Silva et al. 2006）。

③グルクロン酸抱合

DEHP 代謝物の多くは、排泄される前にグルクロン酸抱合を受ける（Albro et al. 1982）。フタル酸モノエステル類のグルクロン酸抱合反応を図 2 に示す。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（UGT）により触媒される。



注　UDPGA：ウリジン 5'-二リン酸グルクロン酸、UDP：ウリジン 5'-二リン酸

図 2 フタル酸モノエステル類のグルクロン酸抱合反応（Silva et al. 2003）

Ito ら（2005）がマウス、ラット、マーモセットの肝、小腸、腎、肺について、MEHP を基質とした UGT 活性を比較した結果、肝ミクロソームにのみ活性がみられ、マウスとラットは同程度で、マーモセットの約 2 倍の活性があった。

グルクロン酸抱合体として排泄される代謝物の割合は単回経口投与ではハムスターで 15%、モルモット及びマウスでは 65%程度で、ラットでは~~全く認~~定量され~~められ~~なかった（Albro 1982）。なお、SD ラットに妊娠 7 日から DEHP を経口投与すると、尿中に排泄された MEHP は主にグルクロン酸抱合体（被験動物合計排泄量の約 86%）であったとの報告も近年なされている（Calafat et al. 2006）。

ヒトにおける尿中代謝物のグルクロン酸抱合体の割合は、単回経口投与において約 65%（Schmid and Schlatter 1985）、サル又は白血病患者への単回静脈投与では約 80%と報告されている（Albro et al. 1982）。また、ヒトでは、尿中~~代謝物のうち~~排泄された MEHP ~~は、そ~~の約 84%がグルクロン酸抱合体であるとの報告がある（Silva et al. 2003）。

なお、ラットでは MEHP 及びその代謝物が腸肝循環する可能性が指摘されている（EU RAR 2008）。

④2-EH の代謝

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

⑤ヒトとげっ歯類における代謝の種差に関する検討

DEHP の体内動態は、げっ歯類や特にヒトについて NTP-CHER のエキスパートパネルにより評価されている（Kavlock et al. 2002、NTP 2006）。一方、DEHP のヒトに対する影響や体内動態を解明するために、ヒト、マウス、ラット、マーモセットの差が検討~~マーモセットによるを用いた試験がヒトへの DEHP 影響や体内動~~

態の解明に試みられてきた行さわれたたが（Ito ら 2005、伊藤ら 2012）、ヒトとマーモセットの吸収や代謝がは明らかに異なっている。ことが判明している（Ito ら 2005、伊藤ら 2012）。

a.リパーゼ活性

DEHP の代謝に関する酵素のうち、特に代謝の第一段階である DEHP から MEHP への加水分解を触媒するリパーゼ活性の種差が大きく、ヒトとげっ歯類の比較研究では、プールした肝ミクロソームのリパーゼの活性はヒトでマウスの 7 分の 1 程度と報告されている（伊藤ら 2012）。しかし、ヒトでもげっ歯類と同様に、血中では未変化体である DEHP の消失が早く、リパーゼによる加水分解を受けた後の代謝物として存在するとされている（Kessler et al. 2004、Koch et al. 2004a、2005）。

マウスでは肝臓で主に発現しているアリルアセタミドデアセチラーゼ（arylacetamide deacetylase）とアミノ酸配列が類似したリパーゼ様酵素 ES46.5K が DEHP の加水分解に対する触媒能を有するとの報告がある（Kayano et al. 1997）が、膵臓における発現量が多いコレステロールエステルリパーゼの種差に関する報告は見当たらない。

また、次々項 c. のとおり、げっ歯類同様、ヒトでも MEHP 及びその酸化的代謝物が尿中に排泄されることなどが報告されている（Frederiksen et al. 2007、Albro et al. 1982 、Silva et al. 2003）。

本専門調査会では、体内動態に関する血液及び尿のデータに基づき、代謝過程の各段階を合わせた総合的な代謝能についてげっ歯類とヒトで比較したが、生体内においてリパーゼ活性の種差が代謝能の種差の律速段階となっていることを示す証拠は得られなかった。

b.グルクロン酸抱合

ヒトにおける肝臓の UGT 活性がマウスより低いとの報告（伊藤ら 2012）もあるが、ヒトの尿中の DEHP 代謝物はマウスげっ歯類同様、高い割合で UGT によるグルクロン酸抱合を受けている（Schmid and Schlatter 1985、Albro 1982、Silva et al. 2003）ことから、。なお、ラットでは尿中代謝物にグルクロン酸抱合体はみられないが（Albro et al. 1982）、肝ミクロソームにおける MEHP を基質とした UGT 活性はマウスとラットで同程度であることが報告されている（Ito et al. 2005）。

本専門調査会では、通常暴露される可能性のあるレベルであれば、ヒトにおいても MEHP は効率よく UGT によって代謝されると考えた。。

c. PPARα の活性化による酵素誘導

げっ歯類では DEHP の暴露によりペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 α（Peroxisome Proliferator Activated Receptor α：PPARα）を介すると考えられる酵素誘導が起こる。例えば、ラットにおけるパルミトイル CoA 酸化酵素の誘導

やミクロソーム画分の P450 活性の増大（Mitchell et al. 1985）は、*Pparα* 欠損マウスではみられないことが知られている（Ward et al. 1998）。したがって、げっ歯類では、ペルオキシソーム酵素や CYP4A 等の代謝酵素が誘導されることにより、MEHP の酸化的代謝が亢進するのに対し、ヒトでは、肝臓における *PPARα* mRNA の発現量はマウス肝臓の 10 分の 1 程度であり（Palmer et al. 1998）、さらに MEHP を暴露させたヒト肝細胞ではペルオキシソーム増殖や β 酸化が観察されない（Elcombe and Mitchell~~,~~ 1986）。

また、ヒトにおける主な代謝物の尿中排泄 は、米国やドイツの一般集団のデータに基づくと、MEHP は全体の 4.5～6.9%であるのに対し、さらに酸化された代謝物 V では 34.0～39.0%、代謝物 IX では 21.7～31.7%、代謝物 VI では 16.4～18.1%及び代謝物 IV では 10.9～16.7%であり、げっ歯類同様、ヒトでも MEHP に比べてその酸化的代謝物の方が高い割合で尿中に排泄されることが報告されている（Frederiksen et al. 2007、Albro et al. 1982）。さらに前項 b. ~~前述~~のとおり、~~げっ歯類~~マウスと同様に、ヒトにおいても尿中に排泄された代謝物がグルクロン酸抱合を受けている割合は非抱合体の割合に比べて高い。

以上より、本専門調査会では、高い暴露レベルではヒトにおける PPARα ~~に~~を介した酵素誘導はげっ歯類よりも弱く、げっ歯類の方が代謝能が若干高いと考えられるものの、ヒトが通常暴露される可能性のあるレベルにおいては、ヒトでも ω 酸化系やグルクロン酸抱合等によって DEHP 及びその代謝物は比較的速やかに体内から除去されていると考えた。

d.ヒトにおける代謝酵素の個体差

ヒトでは DEHP の代謝酵素であるリパーゼ、UGT、アルコール脱水素酵素、アルデヒド脱水素酵素活性の個体差が大きく、特にリパーゼの活性に関しては、ヒトとげっ歯類との種差が 7 倍であったのに対し、個体差は 10 倍であったと報告されている（伊藤ら 2012）。

（４）排泄

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

反復投与については、雌雄のラット、マーモセットにおける ^{14}C-DEHP をマーカーとした DEHP（2,000 mg/kg 体重/日）の 14 日間強制経口投与試験では、尿に排

泄される割合がラットでは ^{14}C 投与量の約 50%、マーモセットでは 2%で、残りは糞便中に排泄されている（Rhodes et al.1986）。また、^{14}C -DEHP を 21 日間混餌投与（1,000～12,000 ppm:85～1,000 mg/kg 体重/日）された雄ラットでは、低用量から高用量になるに従い、尿中への排泄量は ^{14}C 投与量に対し 53%から 69%まで増加し、逆に糞便中へは 38%から 23%に減少した（Astill 1989）との報告もある。ヒトについては、男性健常者 2 名に DEHP を単回経口投与（30 mg）した場合、投与量の 11 又は 15%が尿中に代謝物として排泄され、4 日間の反復投与（10 mg/日）では 15 又は 25%が尿中に排泄されている（Schmid and Schlatter 1985）。また、男性健常者 1 名に D_4-DEHP（4.7～650 μg/kg 体重）を食品に混じて単回経口摂取させた試験では、摂取後 24 時間までに投与量の平均 67%が尿中に排泄され、650 μg/kg 体重投与時には 44 時間後までに 74%が排泄されたと報告されている（Koch et al. 2005）。

多くの試験において尿及び糞便からの回収率が 100%に到達しないが、組織への明らかな残留も認められないことから、胆汁への排泄が指摘されている。^{14}C-DEHP をマーカーとした DEHP（50 mg/kg 体重）経口投与では、ラットでの胆汁への排泄は 1%未満であるが、投与後 4 時間の時点で、イヌでは 7.2%が、ミニチュアブタでは 1.2%が胆汁中から回収され、イヌでは一日後でも 9.8%が回収されたという報告がある（Ikeda et al. 1980）。

NTP の検討において、ヒトでの一次及び二次尿中代謝物（MEHP、代謝物 IX、VI）の測定結果から、これらの生成や排泄に年齢差があることが示唆されている。また、若齢な小児ほど MEHP に比較して代謝物 IX 及び代謝物 VI の割合が高いことが報告されており（Koch et al. 2004b）、NTP は乳幼児の低糸球体濾過率に起因する低い腎クリアランスや未熟なグルクロン酸抱合能は、毒性代謝物の体内量を増加させる可能性のあることを指摘している。さらに、乳汁や羊水中にリスクの可能性のある DEHP の酸化代謝物の非抱合体が検出されている（Silva et al. 2004、Calafat et al. 2004）。また、新生児及び乳幼児では消化管のリパーゼのほか、母乳中のリパーゼも存在する。したがって、これらを複合して新生児らの消化管吸収を決定し、解明してゆくことが必要とされている（NTP 2006）。

また、ラットに DEHP を経口投与した場合の血中及び精巣内の DEHP、MEHP 濃度を予測する Keys ら（1999）の生理学的薬物動態モデルなどのほか、最近はヒトにおける DEHP 投与後の血中及び尿中の代謝物（MEHP、代謝物 IV、V、VI、IX）を予測する薬物動態モデル等も報告されている（Lorber et al. 2010）。

２．実験動物等における影響

（１）急性毒性

DEHP の経口における半数致死量（LD_{50}）は、ラット 30.6 g/kg 体重（Shaffer et al. 1945）、マウス 49.7 mL/kg 体重（Yamada 1974）、ウサギ 33.9 g/kg 体重（Shaffer et al. 1945）等の報告がある。

（２）亜急性毒性

①7 日間亜急性毒性試験（ラット）

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

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

WHO（2003）では、本試験における肝臓のペルオキシソーム増殖の NOAEL を 2.5 mg/kg 体重/日とし、これを TDI 算出に用いている。

本専門調査会としては、本試験は古い試験であり、また、試験設計（性別、動物数）が不明であることから、NOAEL を設定することはできないと判断した。

②2 週間／4 週間亜急性毒性試験（ラット）[7]

SD ラット（雌、各群 10 匹）における DEHP（0、300、1,000、3,000 mg/kg[8]）の 2 週間又は 4 週間経口投与試験が行われた。

4 週間 3,000 mg/kg 投与群で、体重減少がみられた（$p<0.01$）。2 週間 1,000 mg/kg 以上の投与群及び 4 週間の全投与群で肝臓重量が用量依存的に増加（$p<0.01$）し、肝臓肥大がみられた。また両期間ともに 300 mg/kg 以上投与群で好酸性細胞質を伴う肝細胞肥大が、3,000 mg/kg 投与群で肝細胞の壊死がみられた。腎臓については 2 週間 1,000 mg/kg 以上投与群及び 4 週間 300 mg/kg 以上投与群に近位尿細管の好酸性変化が、4 週間 3,000 mg/kg 投与群に腎臓の退色や腎盂の拡張と移行上皮の過形成がみられた。下垂体については両期間の 3,000 mg/kg 投与群で重量が減少（$p<0.01$）し、4 週間投与群では更に好酸性顆粒が減少していた。副腎については 2 週間 3,000 mg/kg 投与群で肥大及び束状帯細胞の分裂増加が、4 週間 1,000 mg/kg 以上投与群で副腎球状帯細胞の空胞変性、3,000 mg/kg 投与群で束状帯細胞の肥大が観察された（副腎の重量、所見の例数不明）。また、300 mg/kg 体重/日以上投与で卵巣間質細胞空胞変性がみられている（Takai et al. 2009）。

本専門調査会としては、最低用量の 300 mg/kg 以上投与で肝細胞肥大及び肝重量増加、卵巣間質細胞空胞変性等がみられたことから、本試験の LOAEL を 300 mg/kg 体重/日と判断した。

③13 週間亜急性毒性試験（ラット）[9]

SD ラット（雌雄、各群 10 匹）における DEHP（0、5、50、500、5,000 ppm：

[7]生殖への影響は（６）⑧に記載
[8]原著において用量は「mg/kg」、投与経路は「経口」と記載されているのみで、「mg/kg体重/日」、「mg/kg餌/日」、「mg/kg水/日」の判別ができないことから、原著の「mg/kg」のまま記載した。
[9] 精巣への影響は（６）⑫に記載

雄 0、0.4、3.7、37.6、375.2 mg/kg 体重/日、雌 0、0.4、4.2、42.2、419.3 mg/kg 体重/日）の 13 週間混餌投与試験が行われた。

5,000 ppm 投与群の雌雄に肝重量及び腎重量の増加（$p<0.05$）、肝臓肥大、肝ペルオキシソーム増殖、甲状腺における軽度の組織変化（濾胞サイズの減少、コロイド密度の低下）が認められた。5,000 ppm 投与群の雄では赤血球数及びヘモグロビン値が減少（$p<0.01$）し、血清中のアルブミン、カリウムの増加（$p<0.05$）、血清アラニントランスアミナーゼの減少（$p<0.01$）も観察された。また、500 ppm 以上投与群で、精巣セルトリ細胞空胞変性が認められている（（６）⑫参照）（Poon et al. 1997）。

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

本専門調査会としては、5,000 ppm 投与で肝臓、腎臓及び血液への影響が認められているが、500 ppm 以上投与で精巣への影響が認められていることから、本試験における NOAEL を 50~~0~~ ppm（3.7 mg/kg 体重/日）と判断した。

④3 日～9 か月間亜急性毒性試験（ラット）

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

体重は、9 か月後に、雄は 200 mg/kg 体重/日（中用量）以上の投与群、雌は 1,000 mg/kg 体重/日（高用量）投与群で減少した。肝重量は、用量依存的な肝細胞肥大を伴い、雄では 50 mg/kg 体重/日（低用量）以上の投与群で 4 日目と 9 か月後に、高用量では全試験期間で増加し、雌では中、高用量投与群において 9 か月後に、高用量投与群では 7 日、14 日目にも増加が認められた。組織学的には、DNA 合成を指標とした用量依存的な肝細胞の細胞分裂の増加が、雄では全投与群で 7 日目に、中用量以上の投与群では 3 日目に、雌は中用量以上の投与群では 7 日目に、高用量投与群では 3 日目に増加が認められた。また、時間及び用量依存的な肝細胞の脂肪変性が全投与群で 3 日目以降、雄の方が顕著に観察され、軽度な小葉中心部の肝細胞からのグリコーゲン消失が、雄の高用量投与群で 7 日以降認められた。

電子顕微鏡による組織観察では、肝ペルオキシソームの増殖が、雄では低用量投与で 14 日以降、中用量以上投与で全試験期間に、雌では低、中量用投与で 9 か月後に、高用量投与で 14 日以降に認められた。また、用量依存的な小胞体の変化がみられ、滑面小胞体の増殖は、低用量投与群で雄の 7 日以降、雌の 14 日以降に、中用量以上投与では雌雄とも全試験期間に認められた。また、粗面小胞体の変性は雄では中用量投与群で 3 日目以降、雌では 200 mg/kg 体重/日以上の投与群で 28 日目以降に認められた。

生化学的観察においては、肝ペルオキシソーム酵素であるシアン化物非感受性パルミトイル CoA 酸化酵素活性が用量依存的に、雄の低用量投与群で 9 か月後

には増大し、雌雄ともに中用量以上の投与群で 7 日以降に、雌の高用量投与群は 3 日以降に増大が認められ、また、これと平行するようにα-グリセロリン酸脱水素酵素活性は、雄では低用量投与群では 14 日以降に、中用量投与群で 7 日以降に、高用量投与群では全試験期間で増大し、雌では中用量投与群では 28 日以降、高用量投与群では 14 日以降増大が認められた。また、ミクロソーム画分の P450 活性は雄の中用量投与群で 3 日目に、高用量投与群の 3 及び 7 日目に、雌では全投与群で 7 日目に増大したが、ラウリン酸水酸化酵素活性は用量依存的に雄の全投与群と雌の高用量投与群の 3 日以降増大が認められ、雌の低、中用量投与群も増大が認められる時があった。そのほか、グルコース-6-ホスファターゼの活性が、雄では中用量以上投与群で 9 か月後に、雌では全投与群で 28 日に、雌雄とも高用量投与群ではほぼ全試験期間で低下した。（Mitchell et al. 1985）。

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

本専門調査会としては、最低用量である 50 mg/kg 体重/日以上投与で肝重量増加及び肝ペルオキシソーム増殖がみられたことから、本試験の LOAEL を 50 mg/kg 体重/日と判断した。

⑤その他（ラット、サル）

Noriega ら ~~(2009)~~ による、雄の SD ラット及び Long Evans ラット（LE ラット）（各群 10 匹）に DEHP（0、10、100、300、900 mg/kg 体重/日）を 21 日齢から毎日強制経口投与した試験において、LE ラットでは 56～58 日齢に 10 mg/kg 体重/日以上の投与で、98 日齢に 100 mg/kg 体重/日以上の投与で肝重量の増加がみられた。一方、SD ラットでは 56～58 日齢に 100 mg/kg 体重/日以上の投与で、98 日齢に 900 mg/kg 体重/日投与で肝重量の増加がみられた。同様に SD ラットに DEHP（0、100、300、900 mg/kg 体重/日）を 22 日齢から投与した試験では、43～44 日齢、63～64 日齢のいずれも 100 mg/kg 体重/日以上の投与で肝重量の増加がみられた（いずれも $p<0.05$）。また、300 mg/kg 体重/日以上投与により生殖系器官の重量減少、精巣・精巣上体の組織学的変化及び包皮分離遅延がみられた（Noriega et al. 2009[10]）。

本専門調査会としては、投与によりみられた肝重量の増加は、酵素誘導によるものであって一過性のものであると考えられることから、本指標により NOAEL を設定することは適切ではないと判断し、300 mg/kg 体重/日以上投与により認められた生殖系器官の重量減少、精巣・精巣上体の組織学的変化及び包皮分離遅延に基づき、本試験の NOAEL を 100 mg/kg 体重/日と判断した。

また、カニクイザルの 2 歳未満の若い成熟個体（雄、各群 4 匹）における DEHP（0、500 mg/kg 体重/日）の 14 日間強制経口投与試験では、体重、肝臓、精巣、血液・生化学検査結果へ投与による ~~の~~影響は認められなかったことが報告されて

[10] 生殖への影響は（６）⑪に記載

いる（Pugh et al. 2000）。

ATSDR（2002）は、本試験における NOAEL を 500 mg/kg 体重/日としている。

本専門調査会としては、本試験は 2 群構成であることから、NOAEL を設定することはできないと判断した。

マーモセット（雌雄、各群 4 匹）における DEHP（0、100、500、2,500 mg/kg 体重/日）の 13 週間強制経口投与試験では、肝臓、腎臓、膵臓、精巣、卵巣、血液生化学検査結果への影響は認められなかったことが報告されている。その他、心臓、肺も剖検、検鏡の対象とされ、DEHP の投与に関連する異常はみられなかったと報告されている。（Kurata et al. 1998）[11]。

ATSDR（2002）は、Kurata ら（1988）の試験における全器官（呼吸器、循環器、肝臓、腎臓、血液、内分泌等）の NOAEL を 2,500 mg/kg 体重/日とし、サルはラットやマウスに比べて DEHP の経口暴露による肝臓への影響の感受性が低いように思われると記載している。

本専門調査会としては、本試験は比較的高用量の試験であることから、TDI 設定の根拠として用いることが適切でないと判断した。

（３）発がん性及び慢性毒性

①104 週間慢性毒性／発がん性併合試験（マウス）[12]

B6C3F$_1$ マウス（雌雄、各群 60～70 匹、4 週齢）における DEHP（0、100、500、1,500、6,000 ppm：雄 0、19.2、98.5、292.2、1,266.1 mg/kg 体重/日、雌 0、23.8、116.8、354.2、1,458.2 mg/kg 体重/日）の 104 週間混餌投与試験が行われた。

肝絶対重量の増加が 500 ppm 以上投与群の雄及び 6,000 ppm 投与群の雌で、肝相対重量の増加は雌雄とも 1,500ppm 以上の投与群でみられた。腎絶対重量の低下は 1,500 ppm 以上の投与群の雄、及び 6,000 ppm 投与群の雌でみられた。~~、~~腎相対重量の低下は 500ppm 以上投与群の雄にみられた。また、1,500 ppm 以上投与の雌で慢性進行性腎症が増加（対照群 58%に対し、1,500 ppm 群から 85、100%）した（雄では対照群を含め 87～97%にみられる）。6,000 ppm 投与群の雌雄全例に、肝臓の色素沈着、細胞質の好酸性小体増加（cytoplasmic eosinophilia）、慢性炎症のいずれかの病変がみられた。また、500 ppm 以上投与群の雌雄で肝パルミトイル-CoA 酸化酵素活性が上昇した。

腺腫と癌を併せた肝腫瘍の頻度は 500 ppm 以上投与の雄（対照群 11%に対し、500 ppm 群から 32、42、53%）及び 1,500 ppm 以上投与の雌（対照群 4%に対し、1,500 ppm 群から 29、63%）で対照群と比べて統計学的に有意に増加した。しかし、この試験を実施した研究施設の背景データとの比較では、雄の肝腫瘍頻度は 1,500 ppm 以上で統計学的有意差があり、対照群の肝腫瘍頻度が背景データより有意に低いため、著者らは 500 ppm における雄の肝腫瘍増加の生物学的有意

[11] （６）㉖にも記載

[12] 生殖への影響は（６）①に記載

差は疑わしいと述べている。なお、子宮、卵巣、下垂体、甲状腺、膵臓には投与に関連した病変は観察されなかったと報告されている。

また、104 週間混餌投与試験とは別に、雌雄各 55 匹のマウスに 78 週間、6,000 ppm の DEHP を同様に混餌投与した後、26 週間にわたり DEHP を加えない餌に変え観察を継続した試験では、回復期間後に雌の肝重量及び雌雄の肝パルミトイル-CoA 酸化酵素が対照群と有意差がないレベルまで回復し、肝細胞腺腫の発生率は継続投与群に比べて低下した（p≦0.05）。また、1,500ppm 以上の投与により、精巣の絶対・相対重量の減少、精巣の精子減少、精巣上体の精子の未成熟・形態異常が認められている。

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

ATSDR（2002）は、雄の肝相対重量の増加に基づき肝臓影響の LOAEL を 292 mg/kg 体重/日、雌の慢性進行性腎症の増加に基づき腎臓影響 の LOAEL を 354 mg/kg 体重/日とし、肝臓、腎臓の慢性毒性に係る NOAEL を 117 mg/kg 体重/日とした。それ以外の器官については NOAEL を 1,458 mg/kg 体重/日とした。また、発がん性の LOAEL を、肝細胞腫瘍に基づき、雄 292 mg/kg 体重/日、雌 354 mg/kg 体重/日とした。また、EU ~~で~~は、同様のデータを、David ら（1999、2000b）の共著者である Moore （1997）の報告から参照している。雄の肝細胞腫瘍増加に基づく発がん性の LOAEL を 292 mg/kg 体重/日、NOAEL を 98.5 mg/kg 体重/日としている。また、肝臓に対する非発がん性の LOAEL を 98 mg/kg 体重/日、NOAEL を 19 mg/kg 体重/日としている（EU RAR 2008）。

本専門調査会としては、500 ppm 以上投与により肝臓、腎臓及び精巣の重量変化が有意に認められていること、また、1,500 ppm 以上投与により雄で肝腫瘍増加がみられることから、本試験における非発がん性及び発がん性の NOAEL をそれぞれ 100 ppm（19.2 mg/kg 体重/日）及び 500 ppm（98.5 mg/kg 体重/日）と判断した。

②103 週間慢性毒性試験（ラット）[13]

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

肝細胞癌が投与群の雌で用量依存的に増加し、12,000 ppm 投与群で有意であった。肝細胞癌と肝臓の腫瘍性結節（neoplastic nodule）を併せた発生率が両投与群の雌及び 12,000 ppm 投与群の雄で増加した。肝臓の明細胞性変異肝細胞巣（foci of clear cell change）の発生率が投与群の雌雄で用量依存的に増加したが、有意差はみられなかった。12,000 ppm 投与群の雄では下垂体の腫瘍、甲状腺の

[13] 精巣毒性は（６）⑬に記載。マウスとラットで慢性試験を実施

腫瘍、及び精巣間細胞腫の発生率が減少し、下垂体肥大及び精細管変性は増加した。また、12,000 ppm 以上投与により精細管変性の増加が認められている（Kluwe et al. 1982、NTP 1982）。

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

本専門調査会としては、最低用量である 6,000 ppm 以上投与により用量依存的な肝細胞癌、肝臓の明細胞性変異肝細胞巣の増加~~、精細管変性の増加~~がみられたことから、本試験における LOAEL を 6,000 ppm（非発がん性：322 mg/kg 体重/日、発がん性：394 mg/kg 体重/日）と判断した。

なお、NTP（1982）は、B6C3F$_1$ マウス（雌雄、各投与群 50 匹）でも同様に DEHP（0、3,000、6,000 ppm：雄 0、672、1,325 mg/kg 体重/日、雌 0、799、1,821 mg/kg 体重/日）の 103 週間混餌投与試験を行い、両投与群の雌雄マウスで肝細胞癌の用量依存的な増加（6,000 ppm 投与群の雄は有意差なし）、両投与群の雌雄マウスで肝細胞癌と肝細胞腺腫を併せた発生率の増加及び 6,000 ppm 投与群の雄で腎臓の慢性炎症と精細管変性の増加を報告している（Kluwe et al. 1982、NTP 1982）。

肝細胞癌に基づく LOAEL については、EU（RAR 2008）は 670 mg/kg 体重/日、ATSDR（2002）は 672 mg/kg 体重/日と換算している。また、ATSDR（2002）は雄における腎臓の慢性炎症と精細管変性に対し、いずれも LOAEL を 1,325 mg/kg 体重/日、NOAEL を 672 mg/kg 体重/日としている。

本専門調査会としては、本試験は高用量の試験であることから、TDI 設定の根拠として用いることが適切でないと判断した。

③104 週間慢性毒性試験（ラット）[14]

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

体重、摂餌量は 12,500 ppm 投与群で低下した。2,500 ppm 以上投与群の雌雄で肝重量の増加、肝パルミトイル-CoA 酸化酵素活性の上昇が認められ、雄では腎重量、肺相対重量、肝海綿状変性、単核球性白血病も増加した。12,500 ppm 投与群では雌雄に肝細胞色素沈着及び腎重量の増加が、雄には膵臓腺房細胞の腺腫の増加もみられた。

肝細胞癌と腺種を併せた肝腫瘍発生率は 2,500 ppm 以上投与群の雄（対照群 7%に対し、低用量から 17、43%）及び 12,500 ppm 投与群の雌（対照群 0%に対し 31%）で増加した（いずれも $p \leqq 0.05$）。

また、104 週間混餌投与試験とは別に、雌雄各 55 匹のラットに 78 週間、12,500

[14] 精巣毒性は（６）⑭に記載。マウスでも試験を実施

ppm の DEHP を同様に混餌投与した後、DEHP を加えない餌に変えて 26 週間にわたり観察を継続した試験では、回復期間後に肝重量及び肝パルミトイル-CoA 酸化酵素が対照群と有意差がないレベルまで回復し、肝細胞癌の発生率は継続投与群に比べて低下した（p≦0.05）。

著者らは肝臓の腫瘍とペルオキシソーム増殖に基づく NOEL 及び非発がん性の NOAEL を混餌中 500 ppm（28.9～36.1 mg/kg 体重/日）とした。また、単核球性白血病については、この試験に用いられた F344 ラットには高頻度で自然発生し、SD ラットを用いた他の慢性経口投与試験では観察されていないことから、ヒトとの関連性は疑わしいとしている（David et al. 1999、2000a）。

ATSDR（2002）は、肝臓、腎臓への影響に係る LOAEL を 147 mg/kg 体重/日、NOAEL を 36 mg/kg 体重/日とし、それ以外の器官については NOAEL を 939 mg/kg 体重/日としている。また、肝細胞がんに基づく LOAEL を雄 147 mg/kg 体重/日、雌 939 mg/kg 体重/日としている。また、EU は、同様のデータを David ら（1999、2000a）の共著者である Moore（1996）の報告から参照しており、雄の肝腫瘍及び単核球性白血病に基づく発がんの LOAEL を 2,500 ppm（147 mg/kg 体重/日）、NOAEL を 500 ppm（29 mg/kg 体重/日）としている。また、肝臓、腎臓及び精巣に対する非発がん影響の LOAEL 及び NOAEL についても、発がんと同じ~~同様の~~値としている（EU　RAR 2008）。

本専門調査会としては、2,500 ppm 以上投与により雄に肝腫瘍の増加、肝及び腎重量増加並びに肝海綿状変性増加がみられたことから、本試験における NOAEL を~~発がん性及び非発がん性ともに~~500 ppm（28.9 mg/kg 体重/日）と判断した。

④159 週間慢性毒性試験（ラット）

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

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

著者らは、肝発がん及び精巣の発がんについて NOAEL を 95 m/kg 体重/日とした。また、ライディッヒ細胞腫の発生率は時間依存性の片側用量依存傾向検定（Peto et.al 1980 に従う）から、有意なトレンド（全ライディッヒ細胞腫で p=0.019、多発性ライディッヒ細胞腫で p<0.001）がみられた（Voss et al. 2005）。

本専門調査会としては、肝及び精巣腫瘍の増加に基づき本試験の NOAEL を 95 mg/kg 体重/日と判断した。

＜参考：DEHP による肝発がんメカニズム＞

① PPARα を介した DEHP による肝発がん

ヒト肝臓における *PPARα* mRNA の発現量はマウス肝臓の 10 分の 1 であった（Palmer et al. 1998）。~~レポータープラスミドに~~ラットの *enoyl-CoA hydratase/3-hydroxyacyl CoA* 遺伝子のペルオキシソーム増殖剤応答配列（PPRE）を~~組み込み~~組み込んだレポータープラスミドとマウスまたはヒト PPARα 発現プラスミドを導入した~~、~~COS-1 細胞を用いてルシフェラーゼ・アッセイによる解析を行ったところ、~~ヒト PPARα 発現系とともに~~ DEHP 処理~~を処置したところ~~場合では、2 mmol/L まで処理~~処置~~しても~~ルシフェラーゼ活性は増加し~~誘導能を示さ~~なかったが、MEHP ~~を処置した場合に~~処理では 0.1～20 μmol/L ~~（20 μmol/L で 4.6 倍）~~まで濃度依存的~~な~~に誘~~ルシフェラーゼ活性は増加し~~導能を示した~~、20 μmol/L ではマウス PPARα で 4.2 倍、ヒト PPARα で 3.1 倍であった（Maloney and Waxman~~et al.~~ 1999）。しかし、ヒト肝細胞を MEHP ~~を~~に暴露させ~~ると~~ても、ペルオキシソーム増殖と β 酸化~~が~~は観察されなかった（Elcombe and Mitchell, 1986）。

一方、野生型マウス及び *Pparα* 欠損マウスに対する DEHP 12,000 ppm の 6 か月間混餌投与によって、野生型ではペルオキシソーム酵素の誘導、肝肥大、細胞質の好酸性小体及びペルオキシソームの増加が起こったが、*Pparα* 欠損マウスでは肝臓への影響が観察されなかった。このことから、マウスにおいては DEHP による腫瘍形成は PPARα を介して起こると考えられた（Ward et al. 1998）。

DEHP によるペルオキシソーム増殖作用や発がん作用はげっ歯類のみで報告されている。サルを用いた *in vivo* 試験としては、カニクイザルの若い成熟雄における DEHP（0、500 mg/kg 体重/日）の 14 日間強制経口投与試験（Pugh et al. 2000）及びマーモセットにおける DEHP（0、100、500、2,500 mg/kg 体重/日）の 13 週間強制経口投与試験（Kurata et al. 1998）が行われたが、ペルオキシソーム増殖や肝腫瘍は起こらないと報告された。しかし、最近の研究では、雌雄のカニクイザルへの DEHP（1,000 mg/kg 体重/日）28 日間経口投与により、雌で肝ペルオキシソーム増殖が観察されているが、げっ歯類と比較すると非常に弱い反応であったと報告されている（Satake et al. 2010）。

② *Pparα* 欠損マウスを用いた DEHP 投与試験

~~前述~~前項①の Ward ら（1998）~~の研究では、~~による *Pparα* 欠損マウスに対する DEHP の混餌投与試験では、ペルオキシソーム増殖と肝腫瘍が観察されなかった。ただし、この試験の投与期間は 6 か月であり、慢性試験は実施されていなかった。そこで、野生型マウスと *Pparα* 欠損マウスに対する DEHP（0.01%、0.05%） の 22 か月間の混餌投与試験が行われた。その結果、0.05%~~の DEHP~~投与群の~~による肝腫瘍（肝細胞がん、肝細胞腺腫、胆管細胞がんを含む）の発生頻度は、*Pparα* 欠損マウスの方が 25.8%と、野生型マウスの 10.0%よりも高く、マウスにおいては DEHP によって PPARα を介した経路に依存しない腫瘍形成が起こることが報告された（Ito et al. 2007）。なお、この報告がきっかけの一つとなり、IARC は DEHP による発がん性の再評価を行い、それまでグループ 3 としていた評価をグループ 2B に引き上げている（Grosse et al. 2011、IARC 2012）。

さらに、~~0.05%の~~ DEHP を 22 か月 0.05%混餌投与された野生型マウスと *Pparα*

欠損マウスの肝細胞腺腫では、マイクロアレイ解析における遺伝子発現プロファイルが全く異なっており、野生型マウスと *Pparα* 欠損マウスでは肝腫瘍の発生機序が異なることが示唆された。野生型のみで DEHP 投与による ~~PPARα と~~ *Cyp4a10*（対照群の 6.7 倍）の発現上昇がみられた（Takashima et al. 2008）。

③PPARα-humanized マウスを用いた DEHP 投与試験

Ito ら（2012~~, in press~~）により、PPARα-humanized（*hPPARα*）マウスに対する DEHP の影響が調べられている。DEHP による PPARα の転写活性化を最も鋭敏な *Cyp4a14* の発現でみると、5 mmol/kg 投与の場合、それぞれの対照群と比較すると野性型マウスでは約 62 倍の誘導がみられたが、~~しかし~~ *hPPARα* マウス（ヒト PPARα 過剰発現マウス）では約 1.45 倍で、誘導の比は野生型マウスの方が 62/1.45＝42.7 倍高~~くなか~~った。一方、これらのマウスにおける構成的アンドロスタン受容体（CAR）の~~誘導~~活性化~~は~~を *Cyp2b10* の誘導でみると、野生型マウス約 5.3 倍、*hPPARα* マウス約 16.6 倍で、*hPPARα* マウスの方が CAR 標的遺伝子発現が 3.3 倍大きいという結果が得られた。

Hayashi ら（2011）は、*hPPARα* マウスでも野生型と同様に DEHP によって胚吸収増加と生存新生児数減少が起こることを報告している（交配 4 週間前から妊娠 18 日または分娩後 2 日まで混餌投与）。*hPPARα* マウスの肝臓では野生型の 100 倍量にあたる *Pparα* ~~の~~ mRNA が発現しているが、DEHP による *Cyp4a10* の発現誘導は野生型より弱い。野生型では DEHP の投与によって母動物で血漿中トリグリセリド（TG）の低下、肝臓のミクロソーム TG 輸送タンパク質（MTP）の mRNA 発現の低下が起こり、これらが胎児及び新生児への毒性作用に関与しているとみられているが、*hPPARα* マウスでは TG 及び MTP に野生型マウスと同様な変化は観察されていない。この試験の詳細は別項（６）内分泌系及び生殖系への影響＜参考：発生毒性の作用機序＞に記載した。

④PPARα 非依存的な DEHP の新たな作用経路に関する知見

DEHP によって活性化される新たなシグナル伝達経路として CAR が報告されている。DEHP（20、200 mg/kg 体重/日）を 21 日間強制経口投与された野生型マウスと *Pparα* 欠損マウスの肝臓における遺伝子発現の網羅的解析により、いくつかの典型的な CAR 標的遺伝子が PPARα 非依存的な転写制御を受けていることが明らかになった。また、*in vitro* において、マウス肝細胞では DEHP による CAR 標的遺伝子 *Cyp2b10* の発現誘導が CAR を阻害することによって抑制されることが示された。さらに、ヒト初代培養肝細胞を用いた試験でも、DEHP によって用量依存的に CAR の標的遺伝子である *CYP2B6* の発現が誘導された（Eveillard et al. 2009a）。

DEHP（30、180、1,100 mg/kg 体重/日）を 14 日間強制経口投与された雄の C57BL/6J マウスにおいて、転写産物及び代謝プロファイルの解析が行われた。その結果、肝臓で DEHP 投与によって転写調節を受ける遺伝子の大半は PPARα 標的遺伝子であったが、シトクロム P450 遺伝子の *Cyp4a14*、*Cyp2b10*、*Cyp3a11* が誘導されており、PPARα 以外にも CAR、Pregnan X 受容体（PXR）を介したシグ

ナル伝達経路が活性化されていた。DEHP はヘム合成に関与する *Alas1* と、ヘムがリガンドとなる Rev-erbα 経路にも影響を与えた。なお、supplemental data として精巣のライディッヒ細胞の遺伝子発現プロファイルにも DEHP による影響があったと言及している（Eveillard et al. 2009b）。

DEHP（200、1,150 mg/kg 体重/日）を強制経口投与された野生型マウス、*Pparα* 欠損マウス、及び CAR 欠損マウスの肝臓を用いた遺伝子発現の網羅的解析の結果、DEHP によって転写調節を受けていた遺伝子の大半（～94%）が PPARα 依存的であった。一方、*Cyp2b10*、*Cyp3a11* 及び *metallothionine-1* の誘導は CAR 依存的であるが PPARα 非依存的であり、*Cyp8b1*、*Gstm4* 及び *Gstm7* の誘導は CAR と PPARα の両方に非依存的であった。このことから、DEHP はげっ歯類の肝臓で多様な核内受容体を活性化することが示された。なお、ラットへの Wy-14,643 投与による CAR 及び PXR 関連の遺伝子発現の上昇はほぼみられなかったことから、Wy-14,643 は他のペルオキシソーム増殖剤よりも PPARα 選択的であり、すべてのペルオキシソーム増殖剤が必ずしも同じように作用するわけではないことが分かった（Ren et al. 2010）。

DEHP 500 mg/kg 体重/日を経口投与された 4 週齢の SD ラットの肝臓では、肝細胞増殖（増殖細胞核抗原（PCNA）陽性細胞増加）、ホスホリパーゼ D（PLD）1/2 タンパク質の発現増加、PPARα、CAR、PXR の活性化及び CYP2B1 タンパク質の発現増加がみられた。DEHP は PLD の発現を有意に増加させることが分かり、この DEHP による PLD の増加と CAR や PXR といった核内受容体と複雑に相互作用する PPARα によって誘導される肝毒性との間に関連があることが示唆された（Kim et al. 2010）。

ヒトでは CAR のスプライシングバリアントとしてリガンド結合領域に 4～5 のアミノ酸が挿入された CAR2 と CAR3 が生じる。Reference CAR はリガンドの結合がなくても恒常的な活性を有するのに対し、CAR2 と CAR3 の活性化にはリガンドが必要である。ヒト肝臓において、CAR2 の mRNA は CAR の全転写物のうち約 6～10%を占める（Jinno et al. 2004）。マウス、ラット及びマーモセットでは CAR2 ~~が~~は生成されないが、ヒトの肝細胞では CAR2 が CAR 転写産物全体の約 30%を占める。DEHP は、COS-1 細胞で CAR2 を選択的に活性化（nmol/L レベル）し、ヒト初代培養肝細胞で *CYP2B6* と *CYP3A4* の転写を増加させた（DeKeyser et al. 2009）。さらに、DEHP だけでなく DINP でも COS-1 細胞で CAR2 と PXR を選択的に活性化し、ヒト初代培養肝細胞で CYP2B6 と CYP3A4 を誘導することが示された（DeKeyser et al. 2011）。なお、MEHP は 10 µmol/L という高濃度でも CAR2 をわずかにしか活性化しなかったことから、著者らは MEHP よりも DEHP の~~ほう~~方が CAR2 を活性化するのではないかと考察している（DeKeyser et al. 2009）~~（DeKeyser et al. 2011）~~。

なお、現時点では、DEHP による CAR の活性化と発がん作用を直接結びつける知見は動物でもヒトでも得ることができなかった。

ペルオキシソーム増殖剤は成長調節に関わっており、そのことが肝発がんにつながっている可能性があり、ペルオキシソーム増殖剤が c-fos、c-jun、junB、egr-1

などの IEG（Immediate Early Genes）のラット肝での発現を上昇させることが知られていたる。ラットの初代培養肝細胞を用いた実験からも、MEHP がこれらの IEG を誘導することが分かったが、この調節は PPARα に依存しない経路により誘導されるものであることが分かった（Pauley et al. 2002）。

⑤DEHP の発がん性に関する IARC の評価

国際がん研究機構関（IARC） は 2000 年の評価において、DEHP のヒトへの発がん性をグループ 3（ヒトに対する発がん性に関して分類できない）に分類した。ヒトに対する DEHP の発がん性を総合的に判定するにあたり、（a）DEHP はペルオキシソーム増殖等の非 DNA 反応性のメカニズムにより、ラット及びマウスに肝腫瘍を生じさせる；（b）ラット及びマウスを用いた DEHP の発がん性試験の条件下でペルオキシソーム増殖及び肝細胞増殖は証明されている；及び（c）ヒト培養肝細胞の DEHP 暴露でも、DEHP に暴露されたヒト以外の霊長類の肝臓においても、ペルオキシソーム増殖は報告されていないことに留意した。動物でみられる DEHP による PPARα の誘導及びペルオキシゾーム増殖に起因する肝臓がんはヒトに関連せず、DEHP がラット及びマウスにおいて肝細胞腫瘍の発生頻度を上昇させるメカニズムは、ヒトには当てはまらないと結論付けた（IARC 2000）。

しかし、2009 年の Guyton らのレビューでは、PPARα を活性化する化合物には多面的作用があり、遺伝毒性、エピジェネティックな変化、酸化ストレスを含むペルオキシソーム増殖への特徴的な影響に加えて、PPARα 以外の他の受容体とペルオキシソームなどの細胞内小器官に影響を与える多様な生体応答が存在することが報告されていることから、PPARα アゴニストはヒトに発がんリスクをもたらさないという結論に再検討が求められるとしている（Guyton et al. 2009）。

2011 年に IARC は DEHP の発がん性の再評価を行い、グループ 2B（ヒトに対しておそらく発がん性がある）に分類した（Grosse et al. 2011 、IARC 2012）（モノグラフ未公開）。IARC/National Occupational Research Agenda（NORA）によるワーキンググループでは、肝臓がんのほか他、精巣がん、膵臓がんに関して、DEHP には複数の発がんメカニズムがあると存在することを示唆する知見がいくつかあり、その中には、それらのメカニズムがヒトと関連する可能性を示唆するものもあることを指摘している（IARC/NORA 2009）。

＜参考：その他の試験＞

DEHP にはいくつかの細胞形質変換試験で陽性がみられ、この作用はギャップ結合細胞間コミュニケーションの阻害と相互に関係している（EU RAR 2008）。

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

DEHP のその他の試験を表 III-1 に示す。

表 III-1　DEHP　試験結果（その他の試験）

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

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

（EU RAR 2008、ATSDR 2002 を基に作成）

（４）神経への影響

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

また、B6C3F$_1$ マウス又は F344 ラットに DEHP をそれぞれ 6,000 ppm 又は 12,500 ppm を混餌投与した 104 週間慢性毒性試験（David et al. ~~1999;~~2000a、2000b）では脳、末梢神経、脊髄神経、脊髄の組織変化はみられていない（ATSDR

2002）。

そのほか、妊娠 0～19 日に DEHP 溶液（0、1,500 mg/kg、溶媒：0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム：ジメチルスルホキシド：エタノール（5：3：2））5mL/kg 体重/日を強制経口投与[15]された SD ラット（各群 3～4 匹）の妊娠 20 日の胎児脳組織において、投与群では脂質が少なく、遊離コレステロール、スフィンゴミエリンがそれぞれ 33%、54%まで減少しており、脂質を構成する脂肪酸は、不飽和脂肪酸で鎖長が長いものほど顕著に減少していた。ドコサヘキサエン酸とアラキドン酸については、脂質種類により最大 60%の減少が認められ、それぞれ減少程度が異なることが確認されている。著者らは、DEHP の子宮内暴露により、胎児の脳の脂質メタボロームが変化することで神経発達の異常が生じる可能性を示唆している（Xu et al. 2007）。

①発達神経毒性試験（マウス）

ICR マウス（雌、各群 4～7 匹）に DEHP（0（対照群；ゴマ油）、1 mg/kg 体重/日）が母動物の妊娠 8～17 日及び分娩後 3～7 日に経口投与され、雄児動物の 2、4、6 週齢の時点における中脳ドーパミン作動性神経が免疫組織化学的手法により調べられた。具体的には、神経核 A9、A10、A8 領域ごとに、チロシンヒドロキシラーゼ（TH）及び転写制御因子 Fos の免疫活性（immunoreactive）（TH-ir 及び Fos-ir）をドーパミン及びニューロン活動のマーカーとして観察された。

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

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

なお、Ghisari と Bonefeld-Jorgensen（2009）は、DEHP は *in vitro* において、ラット下垂体 GH3 細胞の甲状腺ホルモン依存的な増殖に関して、トリヨードチロニン（T_3）と似た作用を弱いながら（15%）有することを指摘している。本専門調査会としては、本試験は 2 群構成であることから、NOAEL を設定することはできないと判断した。

②経世代生殖発生及び神経行動毒性試験（マウス）

[15] DEHP 溶液の比重を 1 とすれば、投与量は DEHP 7.5 mg/kg 体重/日相当となる。

CD-1 マウス（雌雄、各群 10 匹）に DEHP（0、0.01、0.03、0.09%）を交配の 4 週間前から混餌投与し、9 週齢で交配させた後、出産を経て雑種第一代（F_1）世代が 9 週齢になるまで投与を継続し、生殖及び神経行動に対する影響が調べられた。摂餌量の測定により、投与量は親（F_0）雄 0、15.59、46.53、142.08 mg/kg 体重/日、F_0 雌 0、19.86、56.23、168.17 mg/kg 体重/日と算出された。F_1 雌雄の投与量は F_0 雌雄とほぼ同等であった。

生殖発生影響については、同腹児数、性比に有意差はなかったが、0.01%投与群の F_1 雄で出生時体重が低値を示し、0.09%投与群の F_1 雌で 4、7、14 日齢の生存率が低下していた（いずれも $p<0.05$）。著者らは、これらの変化には一貫性がないため、この用量の DEHP 投与による児動物の生存への影響はほとんどないと推測している。また、F_1 の行動発達指標については、平面正向反射（surface righting）について、0.01%及び 0.03%投与群の 4 日齢の F_1 雌で有意な遅延（delayed）[16]がみられ（$p<0.05$）、全体として有意なトレンドがあった（$p<0.05$）。また、0.09%投与群の 7 日齢の F_1 雄で有意な抑制（depressed）がみられ（$p<0.01$）、全体として有意なトレンドがあった（$p<0.001$）。

このことから、著者らは授乳期初期の雄児動物において DEHP 暴露は協調的運動の発達を示す平面正向反射に影響を与えるだろうと述べている。また、迷路学習への影響はなかったとしている（Tanaka 2002）。

本専門調査会としては、最低用量の 0.01%以上の投与により F_1 の行動発達指標にわずかな影響がみられたことから、本試験の LOAEL を 0.01%（19.86 mg/kg 体重/日）と判断した。

この続報では、同系統のマウス（5 週齢）に DEHP（0、0.03%：0、42～171 mg/kg 体重/日）を混餌投与し、9 週齢で投与群あるいは対照群同士、及び投与群と対照群の雌雄（各交配群 10 匹）を交配させ（crossover mating）、交配雌と同用量を交配期間及び F_1 世代が 9 週齢になるまで継続して投与し、生殖発生及び F_1 の神経行動への影響が調べられた。投与群同士の交配において、F_1 雌（14 日齢）の体重増加が抑制されたが、生殖影響（同腹児数、F_1 の体重や性比の変化等）はみられなかった。また、対照群同士以外の交配群の F_1 では、行動発達指標である遊泳行動のほか、迷路学習、自発行動等に若干の変化がみられたが、著者は、いずれも DEHP 投与に起因するものではないとしている（Tanaka 2005）。

本専門調査会としては、生殖及び行動発達指標に影響がみられていないことから、本試験の NOAEL を 42～171 mg/kg 体重/日と判断した。

なお、神経への影響は、母動物の胎盤を介して暴露された児動物における影響をみているケースも多いため、本専門調査会としては、経世代的な影響とつながりのある試験として考えるべきであると判断した。

[16]正向反射行動は 3 段階で評価されている。1 秒以内に正向すればスコア 2、1 秒を超え 2 秒以内をスコア 1 、2 秒を超える場合はスコア 0 とされ、スコア頻度が比較された。

（５）免疫系への影響

B6C3F$_1$マウスに 6,000 ppm（雄 322、雌 394 mg/kg 体重/日）又は F344 ラットに 12,000 ppm（雄 674、雌 774 mg/kg 体重/日）を混餌投与した 103 週間発がん性試験（Kluwe et al. 1982、NTP 1982）、及び B6C3F$_1$マウス 939 mg/kg 体重/日又は F344 ラットに 1,458 mg/kg 体重/日を混餌投与した 104 週間慢性毒性／発がん性併合試験（David et al. 2000a~~1999~~、2000b）では、いずれも脾臓、骨髄、リンパ節に病理組織学的変化はみられていない（EU RAR 2008、ATSDR 2002）。

また、EU は Schlling ら（2001）の報告を参照し、Wistar ラット（雌雄、各世代各群 25 匹）における DEHP（0、1,000、3,000、9,000 ppm：F$_0$世代 0、113、340、1,088 mg/kg 体重/日）の交配 73 日以前から離乳までの混餌投与による二世代試験（F$_0$世代以外の投与状況の詳細不明）では、脾臓重量の減少が全投与群の F$_1$雌雄及び 9,000 ppm 投与群の F$_2$雌雄で、胸腺重量の減少が 3,000 ppm 以上投与群の F$_1$雄、F$_2$雄、9,000 ppm 投与群の F$_1$雌、F$_2$雌で観察されたとしている。1,000 ppm 投与群の F$_1$雌雄の脾臓重量減少及び 3,000 ppm 投与群の F$_1$雄、F$_2$雄の胸腺重量減少は、体重減少を伴わずに観察されたため、EU は、この試験の LOAEL を脾臓への影響に基づき 1,000 ppm としている（EU RAR 2008）。

本専門調査会としては、本試験は比較的高用量の試験であることから、TDI 設定の根拠として用いることは適切でないと判断した。

（６）内分泌系及び生殖系への影響

①104 週間慢性毒性試験（マウス）[17]

B6C3F$_1$マウス（雌雄、各群 60～70 匹、4 週齢）における DEHP（0、100、500、1,500、6,000 ppm：雄 0、19.2、98.5、292.2、1,266.1 mg/kg 体重/日、雌 0、23.8、116.8、354.2、1,458.2 mg/kg 体重/日）の 104 週間混餌投与試験が行われた。

雄の 1,500 ppm 以上の投与群に精巣絶対重量の減少が（相対重量は 500 ppm 以上の投与群で減少）、雌の 6,000 ppm 投与群に子宮絶対及び相対重量の減少が認められた（p≦0.05）。78 週目の病理組織学検査では 6,000 ppm 投与群の全例（10 匹）に両側精巣の精子減少、精巣上体に未成熟あるいは形態異常を示す精子が認められた。104 週間後では、両側精巣の精子減少が認められた雄が 1,500 ppm 以上の投与群（対照群 3%に対し、1,500 ppm 群から 30、95%）で増加し、精巣上体については、未成熟又は形態異常の精子が認められた雄は 1,500 ppm 以上の投与群（対照群 17%に対し、1,500 ppm 群から 48、80%）で、精子減少が認められた雄は 6,000 ppm 投与群（対照群 5%に対し 60%）でそれぞれ増加した（いずれも p≦0.05）。なお、子宮、卵巣、下垂体、甲状腺、膵臓には投与に関連した病変は観察されなかったと報告されている。（David et al. 2000b）

ATSDR（2002）は、精巣重量減少及び精子減少に基づき、生殖毒性の NOAEL

[17] （３）①と同じ試験

を 98.5 mg/kg 体重/日、LOAEL を 292 mg/kg 体重/日とした。また EU（RAR 2008）は、同様のデータを David et al. 2000b の共著者である Moore（1997）の報告から参照しており、精巣毒性の NOAEL を 98.5 mg/kg 体重/日としている。

本専門調査会としては、1,500 ppm 以上の投与群の雄で精巣の絶対及び相対重量の減少、精巣の精子減少、精巣上体の精子の未成熟・形態異常がみられたことから、本試験の NOAEL を 500 ppm（98.5 mg/kg 体重/日）と判断した。

②生殖・発生毒性試験（マウス）

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

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

これらの結果から著者らは、DEHP は雌雄のいずれの親動物にも生殖影響を与えており、混餌中 0.1%及び 0.3%投与により、用量依存的に妊娠率及び出産回数の低下、生存児の数及び出生率の減少を引き起こすとしている（Lamb et al. 1987）。

ATSDR（2002）は生殖毒性の NOAEL を 14 mg/kg 体重/日、LOAEL を 140 mg/kg 体重/日とし、亜慢性の経口 minimal risk level（MRL）の算出に用いている。EU は餌中濃度から投与量を 20、200、600 mg/kg 体重/日相当と換算して発生毒性の NOAEL を 20 mg/kg 体重/日、母動物毒性の NOAEL を 600 mg/kg 体重/日とし（EU RAR 2008）、厚生労働省（2002）では出産回数、同腹生存児数、生児出生率の低下に基づき生殖発生毒性の NOAEL を 14 mg/kg 体重/日、LOAEL を 144 mg/kg 体重/日とし、TDI の算出に用いている。

本専門調査会としては、0.1%投与群で妊娠率、生存児数及び生児出生率の低下が認められたことから、本試験の NOAEL を 0.01%（14 mg/kg 体重/日）と判断した。

Hayashi ら（2011）は、Sv/129 野生型マウス（12 週齢の雌雄、各用量の雌 14～22 匹）に DEHP（0、0.01、0.05、0.1%：0、10～12、55～64、119～145 mg/kg 体重/日）を混餌投与し、4 週間後に同じ投与量の雌雄を交配させ、妊娠 18 日又は分娩後 2 日で屠殺するまで母動物への投与を継続した。妊娠動物を 2 群（各群 6～15 匹）に分け、一方の群は妊娠 18 日に屠殺して胎児及び胎盤を摘出し、一腹当たりの総胎児数、生存胎児数、胎児体重、胎盤数及び胎盤重量を調べた。もう一方の群は分娩後 2 日に屠殺し、一腹当たりの 0 日齢の総産児数、2 日齢の生存新生児数及び体重を調べた。すべての生存胎児及び生存新生児を屠殺し、肝臓を摘出した。胎児及び産児の指標は腹単位で解析された。

母動物については、妊娠 18 日と分娩後 2 日に体重及び 12 週齢（投与開始時）からの体重増加量、肝重量が調べられた。交配までの 4 週間の投与期間中、母動物の体重増加量に変化はみられなかったが（data not shown）、妊娠 18 日の母動物では 0.1%投与群のみで体重及び体重増加量が低値を示し（$p<0.05$）、分娩後 2 日の母動物では 0.1%投与群のみで体重が低値を示した（$p<0.05$）。肝絶対重量には影響がみられなかったが（data not shown）、0.1%投与群で妊娠 18 日の肝相対重量が増加した（$p<0.05$）。

児動物については、0.1%投与群では胎齢 18 日の総胎児数及び生存胎児数が著しく減少し、総胎児数は対照群 7.2±1.5 に対して 2.4±2.1、生存胎児数は対照群 7.2±1.5 に対して 2.0±1.8 であった（$p<0.05$）。0.1%投与群では胚吸収数（率）が増加し、対照群 0.8±1.0（10.6±13.2%）に対して 4.3±2.7（61.5±32.8%）であった（$p<0.05$）。0.05%以上の投与群で 2 日齢の生存新生児数が減少し、対照群 4.0±2.7 に対して 0.05%投与群が 1.6±1.9、0.1%投与群が 1.4±2.4 であった（$p<0.05$）。胎齢 18 日の体重、肝重量及び胎盤重量、2 日齢の体重及び肝重量には、雌雄ともに有意な変化はみられなかった。なお、この試験では DEHP による胎児への影響のメカニズム解明を目的として、*Pparα* 欠損マウス、*hPPARα* マウスに対しても野生型マウスと同様な DEHP の投与が行っており、*hPPARα* マウスでは、野生型マウスと同様に生存新生児数減少及び胚吸収率増加がみられたが、*Pparα* 欠損マウスではこのような児への影響はまったく観察されなかったと報告している（詳細は別項の＜参考：発生毒性の作用機序＞に~~も~~記載）。

本専門調査会としては、0.05%以上の投与で 2 日齢の生存新生児数減少がみられたことから、本試験の NOAEL を 0.01%（10～12 mg/kg 体重/日）と判断した。

③生殖・発生毒性試験（マウス）[18]

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

0.10 %以上の投与群の母動物に体重増加抑制が認められた。0.05 %以上投与

[18] マウス及びラットで同様な試験を実施しており、（６）⑯にラットを記載

群の胎児に外表異常（開眼、眼球突出、脳ヘルニア、短尾・無尾）、心血管の異常及び骨格異常（肋骨の癒合や分岐、胸椎中央部の癒合や配列異常）の増加が認められ、0.10 %以上投与群に胚吸収及び死亡胎児の増加、生存胎児数及び胎児体重の低下が認められた。

以上より、著者らはDEHPの胎児毒性（催奇形性を含む）のNOAELを44 mg/kg体重/日とした（Tyl et al. 1988）。

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

本専門調査会としては、0.05%以上投与群で胎児外表異常増加がみられたことから、本試験のNOAELを0.025%（44mg/kg体重/日）と判断した。

また、ICRマウス（雌、各群7～12匹）におけるDEHP（0、0.05、0.1、0.2、0.4、1.0%：0、70、190、400、830、2,200 mg/kg体重/日）の妊娠0～18日の混餌投与試験では、妊娠18日に胎児が調べられ、0.1%以上の投与群で胚吸収と胎児死亡の増加が、0.2 %以上の投与群で母動物の体重増加の抑制、生存胎児体重の低値、奇形（主に神経管の異常）の増加、尾椎の骨化遅延がみられた。

著者らは、マウスの経口投与による胎児毒性に関するNOAELを70 mg/kg体重/日とし、高用量での催奇形性の可能性を示している（Shiota et al. 1980）。

ATSDR（2002）は、胚吸収と胎児死亡の増加に基づきこの試験のNOAELを83 mg/kg体重/日、LOAELを170 mg/kg体重/日（混餌中0.05、0.1%のATSDR換算による）としている。

本専門調査会としては、本試験の発表年が1980年と古いため、TDIの設定根拠として用いることが適切でないと判断した。

④二世代生殖・発生毒性試験（マウス）

CD-1マウス（雌、各群28～29匹）にDEHP（0、0.01、0.025、0.05%：0、19、48、95 mg/kg体重/日）を妊娠0～17日に混餌投与し、雑種第二代（F_2）世代の出生までを観察する二世代試験が行われた。

全投与群で母動物への有害影響は認められなかったが、0.05%投与群のF_0では分娩後 4 日、7 日の体重増加に抑制傾向がみられた。児動物については 0.01、0.025 %投与群に投与による影響は認められなかったが、0.05%投与群のF_1世代では、出生前死亡（着床痕数と 1 日生存児数の差）率及び 1～4 日齢の死亡率が上昇した（$p<0.05$）（F_2世代では出生前後の死亡率に有意差なし）。

著者らは、0.05%投与群で雌のF_1個体の思春期（early maturity）の体重増加がわずかに抑制された以外には、4～169日齢においては、いかなる影響も認められなかったとし、母動物毒性及びF_1動物の~~発達~~発生指標についてのNOELを48 mg/kg体重/日としている（Price et al. 1988）。

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

本専門調査会としては、0.05%投与により F_1 世代での出生前死亡率及び 1～4 日齢の死亡率の上昇がみられたことから、本試験の NOAEL を 0.05%（95 mg/kg 体重/日）と判断した。

⑤発生毒性試験（マウス）

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

全投与群の雄胎児において、用量依存的な肛門生殖器間距離（AGD）短縮、尿道下裂の増加（対照群 0%に対し、低用量から 7.1、14.0、75.7%）がみられた（$p<0.05$）。前方尿道距離も用量依存的に短縮し、200 mg/kg 体重/日以上投与群で有意であった（$p<0.05$）。また投与群の生殖結節では、生殖結節の発生において重要な役割を果たすと考えられているトランスフォーミング増殖因子-β1 遺伝子（~~*TGF*~~*Tgf-β1*）の mRNA 及びそのタンパク質の発現が用量依存的に上昇した（いずれも $p<0.05$）。著者らは、DEHP 投与による ~~*TGF*~~*Tgf-β1* の発現上昇~~は、~~により、生殖結節の発達及び尿道閉鎖の臨界期の尿道を阻害~~しているかもしれない~~と~~が示唆されると考察している。また、生殖結節のアポトーシス阻害に関与している可能性にも言及している（Liu et al. 2008）。

本専門調査会としては、最低用量の 100 mg/kg 体重/日以上の投与により、胎齢 19 日の雄胎児において AGD 短縮及び尿道下裂の増加が認められたことから、本試験の LOAEL を 100 mg/kg 体重/日と判断した。

⑥生殖毒性試験（ラット）

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

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

ATSDR（2002）は本試験における DEHP の NOAEL を 20 mg/kg 体重、LOAEL を 100 mg/kg 体重とし、EU（RAR 2008）も NOAEL を 20 mg/kg 体重としている。

本専門調査会としては、100 mg/kg 体重以上の投与により、精巣での異常生殖細胞の出現及びセルトリ細胞の増殖抑制がみられたことから、本試験の NOAEL を 20 mg/kg 体重と判断した。

⑦生殖毒性試験（ラット）

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

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

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

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

本専門調査会としては、1,000 mg/kg 体重/日以上の投与により精巣重量低下、精巣セルトリ細胞数の減少、精母細胞及び精子細胞の消失がみられたことから、本試験の NOAEL を 100 mg/kg 体重/日と判断した。

⑧2 週間／4 週間亜急性毒性試験[20]及び生殖毒性試験（ラット）

雌の SD ラット（各投与期間各群 10 匹）における DEHP（0、300、1,000、3,000 mg/kg[21]）の 2 週間又は 4 週間の経口投与試験が行われた。

4 週間 3,000 mg/kg 投与群では、剖検時体重（$p<0.01$）及び卵巣重量（$p<0.05$）の低値、発情周期の延長（$p<0.01$）（2 週間試験の全投与群でも延長）がみられ、子宮の小型化、黄体の減少、粘液産生を伴う膣上皮のひ薄化が認められた（各 1 例）。また両期間ともに全投与群で卵巣の軽度な間質細胞の空胞変性（4 週間投与では、対照群から 0、4、10、10 匹）が、1,000 mg/kg 以上投与群で大きな閉鎖

[19]著者らは、雌に SD ラットをではなく、F344 ラットに代替しを用いたことに特に意図はなく、繁殖効率をが損なうわれる証拠もなかったとしている。

[20]（２）②と同じ試験

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

卵胞がみられた。（Takai et al. 2009）。

さらに、雌の SD ラット（各群 10 匹）に DEHP（0、300、1,000、3,000 mg/kg[22]）を交配 2 週間前から交配期間を通して妊娠 7 日まで経口投与し、生殖への影響が調べられた。交配には非投与の雄 SD ラットが用いられた。1,000 mg/kg 以上投与群では妊娠 13 日の母動物体重が低値を示した（$p<0.01$）。3,000 mg/kg 投与群では妊娠動物は対照群の 10 匹に対し 7 匹に減少したが、黄体数、着床数、着床前胚損失率に有意差はなかった。また、全投与群で発情周期の延長（$p<0.01$）がみられ、3,000 mg/kg 投与群では 5.65±1 日となり、不規則な発情周期[23]はこの投与群にのみ観察（5/10 匹）された。著者らは、300、1,000 mg/kg 投与群に認められた延長した発情周期は、正常範囲（4～5 日）内にあり、毒性学的に重大な影響ではないとしている。

また、本試験では卵巣以外の影響として、300 mg/kg 以上投与で肝細胞肥大及び肝重量増加等がみられている（Takai et al. 2009）。

本専門調査会としては、最低用量の 300 mg/kg 体重/日以上投与により卵巣間質細胞空胞変性、肝細胞肥大及び肝重量増加等がみられたことから、本試験の LOAEL を 300 mg/kg 体重/日と判断した。

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

ATSDR（2002）はこの試験の LOAEL を 2,000 mg/kg 体重/日としている。

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

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

本専門調査会としては、これらの試験はいずれも 2 群構成であることから、

[22] 脚注 23 に同様

[23] 5 日より長い発情周期又は発情休止とされている。

NOAEL を設定することはできないと判断した。

⑨生殖・発生毒性試験（ラット）

LE ラット（雌、各投与期間各群 7 匹）の妊娠 12 ～21 日（子宮内暴露）又は分娩後 1～21 日（授乳を介した暴露）に DEHP（ 0（対照群：コーン油）、100 mg/kg 体重/日）を強制経口投与し、21 日齢、35 日齢、90 日齢の雄児動物（それぞれ 18、10、9 匹）が観察された。

子宮内暴露された 100 mg/kg 体重/日投与群の雄児動物では、血清テストステロン及び LH 濃度が 21 日齢、35 日齢で低下し（$p<0.05$）、精巣ライディッヒ細胞によるテストステロン産生量（ライディッヒ細胞数当たり、*ex vivo*）は、LH 刺激下、LH 刺激がない場合のいずれも 21 日齢に減少し（$p<0.01$）、35 日齢、90 日齢に有意差はなかった。授乳を介して暴露された 100 mg/kg 体重/日投与群の雄児動物では、血清テストステロン濃度は 21 日齢のみ低下した（$p<0.05$）が、血清 LH 濃度に有意差は認められず、ライディッヒ細胞のテストステロン産生量も LH 刺激の有無にかかわらず有意差はなかった（Akingbemi et al. 2001）。

EU は 21 日齢、35 日齢の若齢ラットの血清テストステロン濃度の低下に基づき LOAEL を 100 mg/kg 体重/日とした（EU RAR 2008）。

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

思春期前のいずれの投与期間の試験においても体重及び精巣、精嚢重量に有意差はみられなかった。思春期前の 14 日間試験において、21～34 日齢及び 35～48 日齢における投与では、血清 LH 及びテストステロン濃度に有意差はみられなかった。ライディッヒ細胞のテストステロン産生量は、LH、LH 刺激下、LH 刺激がない場合のいずれも 35～48 日齢 10 mg/kg 体重/日以上及び 21～34 日齢 100 mg/kg 体重/日以上の投与群で減少し、その他では有意差はなかった。また、35～48 日齢 10 mg/kg 体重/日以上の投与群で、ライディッヒ細胞における 17β-水酸化ステロイド脱水素酵素（17β-HSD）の活性低下（$p<0.05$）が認められた。著者らは、このようなステロイド合成酵素活性の阻害が、アンドロゲン産生の低下に結び付くとしている。

一方、思春期前の 28 日間試験（21～48 日齢の投与）では、10 mg/kg 体重/日以上の投与群で血清 LH 及びテストステロン濃度が上昇した。ライディッヒ細胞のテストステロン産生量は、LH 刺激下、LH 刺激がない場合のいずれも、10 mg/kg 体重/日以上の投与群で増加し、1 mg/kg 体重/日投与群では有意差はなかった（いずれも $p<0.05$）。著者らは、これらのテストステロンの血清中濃度と生合成の上昇は、おそらく代償性によるものとしている。

青年期にあたる 62～89 日齢の投与では、全投与群で血清 LH 及びテストステ

ロン濃度、ライディッヒ細胞のテストステロン産生量に有意差はみられなかった。

著者らは、ステロイド産生に及ぼす影響と血清 LH 及びテストステロン濃度の変化に基づき、この思春期前後の雄ラットへの経口投与試験の LOEL を 10 mg/kg 体重/日、NOEL を 1 mg/kg 体重/日としている。（Akingbemi et al. 2001）

Akingbemi らの続報（2004）では、21 日齢の雄ラット（各投与群 10 匹以上）に DEHP（ 0（対照群；コーン油）、10、100 mg/kg 体重/日）を 48 日齢、90 日齢又は 120 日齢まで強制経口投与し、ライディッヒ細胞に対する慢性影響が観察された。

90 日齢までの両投与群と 120 日齢までの 100 mg/kg 体重/日投与群で血清中 LH 及びテストステロン濃度が上昇した。ライディッヒ細胞のテストステロン産生量は、LH 刺激下、LH 刺激がない場合のいずれも 90 日齢までの両投与群と 120 日齢までの 100 mg/kg 体重/日投与群で減少（90 日齢の方が顕著で 50%以下に減少）したが（いずれも $p<0.01$）、120 日齢の 10 mg/kg 体重/日投与群では有意差はなかった。また、90 日齢までの投与では細胞周期調節因子等（PCNA、Cyclin D3 及び G1、p53（10 mg/kg 体重/日投与は有意差なし））の遺伝子のライディッヒ細胞における mRNA 発現上昇（$p<0.05$）、精巣単位重量当たりのライディッヒ細胞数増加（50%以上）、120 日齢でのライディッヒ細胞のトリチウムチミジン取込み量増加、精巣当たりのライディッヒ細胞数増加（40～60%）（いずれも $p<0.01$）が両投与群において確認され、著者らは、DEHP の慢性投与がライディッヒ細胞の過形成を誘導することを示すものであるとしている。なお、LH 濃度の上昇はライディッヒ細胞の過形成を促進することを言い添えている。また、48 日齢までの両投与群とも、血清 E2 濃度が上昇（約 50%）し、ライディッヒ細胞による LH 刺激下の E2 産生量（ライディッヒ細胞数当たり、*ex vivo*）が増加（対照群の 1.5～2.5 倍）した（$p<0.01$）。LH 刺激がない場合では、10 mg/kg 体重/日投与群では E2 産生量に有意差はなかったが、100 mg/kg 体重/日投与群では増加（対照群の約 2.7 倍）がみられた（$p<0.01$）。100 mg/kg 体重/日投与群ではライディッヒ細胞のアロマターゼ（アンドロゲンをエストロゲンへ変換する酵素）遺伝子（*Cyp19*）の mRNA 発現も上昇していた（$p<0.01$）。一方、90 日齢までの投与では、両投与群ともライディッヒ細胞による LH 刺激下の E2 産生量は減少（$p<0.01$）したにもかかわらず、血清 E2 濃度に有意差はなく、著者らはライディッヒ細胞数の増加を示唆するものとしている。（Akingbemi et al. 2004）

本専門調査会としては、Akingbemi らの一連の試験はホルモン濃度の変動のみを指標としていることから、NOAEL を設定することはできないと判断した。

また、Parks ら（2000）による、SD ラット（雌、4～5 匹）における DEHP（0、750 mg/kg 体重）の妊娠 14 日～分娩後 3 日の強制経口投与試験では、雄児動物において精巣のテストステロン産生（*ex vivo*）、精巣内及び全身のテストステロン濃度の減少、AGD 短縮、精巣重量減少、ライディッヒ細胞肥大の増加、多核生殖細胞数の増加等が報告されている。

本専門調査会としては、本試験は2群構成であることから、NOAELを設定することはできないと判断した。

⑩生殖毒性試験（ラット）

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

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

本専門調査会としては、本試験は用量反応関係の評価には用量設定が不適切であるため、NOEALは設定しないことと判断した。

⑪生殖毒性試験（ラット）[24]

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

試験①では、全動物の観察によりLEラットは300 mg/kg体重/日以上、SDラットは900 mg/kg体重/日の投与群において、包皮分離の日齢を指標とした性成熟の遅延が認められた（LEラットでは対照群39.4±0.6日に対し、低用量から41.6±0.8、46.0±0.7日、SDラットでは対照群40.4±0.7日に対し43.0±0.7日、いずれも$p<0.05$）。56～58日齢の剖検では、副腎重量がLEラットの900 mg/kg体重/日でのみ増加した（$p<0.05$）。アンドロゲン依存性の生殖器官への影響は、SDラットでは、100 mg/kg体重/日以上投与群で前立腺の重量が減少し、300 mg/kg体重/日以上投与群で精巣上体及び、肛門挙筋・球海綿体筋（LABC）の、900 mg/kg体重/日投与群で精巣、カウパー腺の重量減少がみられた。重量減少の傾向はLEラットでより鋭敏（ただし、前立腺は900 mg/kg体重/日投与群のみ）で、LABCとカウパー線はSDラットより一段階低い用量から減少がみられたほか、900 mg/kg体重/日投与群では亀頭と精嚢の重量も減少した（いずれも$p<0.05$）。また病理組織学的には、両系統とも300 mg/kg体重/日以上の投与群で精巣変性、

[24]（２）⑤（ラット）と同じ試験

精巣上体胚上皮変性、及び精巣上体の精子減少が観察されたが、SD ラットでより重篤であった。98 日齢の剖検では、SD ラットの 900 mg/kg 体重/日投与群でのみ精巣及び精巣上体重量の減少（$p<0.01$）や精巣変性がみられた。また、56～58 日齢､98 日齢とも血清テストステロン濃度は両系統とも有意差は認められず、血清 LH 濃度は SD ラットの 900 mg/kg 体重/日投与群で増加した。（$p<0.05$）。

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

本専門調査会としては、300 mg/kg 体重/日以上の投与により生殖系器官の重量減少、精巣・精巣上体の組織学的変化及び包皮分離遅延がみられたことから、本試験の NOAEL を 100 mg/kg 体重/日と判断した。

⑫13 週間亜急性毒性試験（ラット）[25]

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

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

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

本専門調査会としては、本試験は、試験設計は適切であるものの、セルトリ細胞空胞変性のみで生殖・発生毒性を評価することは困難であることから、TDI 設定の根拠として用いることが適切でないと判断した。

⑬103 週間慢性毒性試験（ラット）[26]

[25] （２）③と同じ試験

NTP により DEHP の発がん性試験が実施された。

F344 ラット（雌雄、各投与群 50 匹）に DEHP（0、6,000、12,000 ppm：雄 0、322、674 mg/kg 体重/日、雌 0、394、774 mg/kg 体重/日）を 103 週間混餌投与したところ、12,000 ppm 投与群の雄ラットでは精巣間細胞腫が減少し、精細管の変性が増加した（$p<0.05$）。また、6,000 ppm 以上の投与により用量依存的な肝細胞癌及び肝臓の明細胞性変異肝細胞巣の増加がみられた（Kluwe et al. 1982、NTP 1982）。

ATSDR（2002）は、生殖毒性の LOAEL を精細管変性等に基づき 674 [27]mg/kg 体重/日とした。

本専門調査会としては、12,000 ppm 投与により精細管の変性が増加していることから、本試験の生殖毒性の NOAEL を 6,000 ppm（322 mg/kg 体重/日）とした。なお、最低用量である 6,000 ppm 以上の投与により用量依存的な~~肝細胞癌及び~~肝臓の明細胞性変異肝細胞巣の増加がみられたことから、本試験の LOAEL を 6,000 ppm（~~精細管変性：~~322 mg/kg 体重/日~~、発がん性：394 mg/kg 体重/日~~）と判断した。

⑭104 週間慢性毒性試験（ラット）[28]

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

104 週間 500 ppm 以上投与群の雄で両側性の無精子症が用量に依存して増加し、12,500 ppm 投与群で精巣重量の減少がみられた。78 週目の病理組織学的観察において、無精子症は 12,500 ppm 投与群（10 匹）では全例に認められたが、2,500 ppm 投与群（10 匹）では認められなかったため、著者らは、104 週間投与後に認められた 500、2,500 ppm 投与群での無精子症は、DEHP 投与によるものよりむしろ老化に関係したものであることが示唆されるとした。また、12,500 ppm 投与群の雄では脳下垂体の去勢細胞（castration cell）の増加（対照群 1/60 匹に対し 30/60 匹）、精巣間細胞腫の減少（対照群 59/64 匹に対し 20/64 匹）がみられた（いずれも $p \leqq 0.05$）（David et al. 2000a）。

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

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

---

[26] （３）②と同じ試験

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

[28] （３）③と同じ試験。マウスでも試験を実施。

（EU RAR 2008）。

本専門調査会としては、500 ppm 以上の投与でみられた用量依存的な無精子症の増加は、加齢性変化によるものと判断した。また、本試験では、精巣間細胞腫の発生頻度が対照群においてもほぼ 100%でみられたことから、慢性毒性試験で精巣毒性を評価することは困難であるとし、精巣影響を根拠に NOAEL を設定することは不適切であると判断した。

⑮生殖毒性試験（ラット）

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

5,000 ppm 以上の投与群では体重、精巣、精巣上体及び前立腺の重量が用量依存的に低下した($p<0.05$)。20,000 ppm 投与群では精細管萎縮が観察され、精巣の亜鉛含有量減少、精巣上体の精子濃度及び運動能の低下、形態異常の精子の増加を伴っていた。また、有意差はないが、血清中のテストステロン減少、LH 及び FSH 増加の傾向がみられた。妊娠率、死産及び新生児死亡率、児動物の 1 日齢及び 7 日齢の平均体重に有意差は認められなかったが、20,000 ppm 投与群で一腹当たりの出生児数が減少した($p<0.05$)。また上記の交配後、65 日の回復期間をおいた雄ラット（各群 16 匹）を、同様な方法で非投与雌と交配させる試験も行われたが、著者らはすべての指標について部分的又は完全に回復したとしている（Agarwal et al. 1986）。

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

本専門調査会としては、5,000 ppm 以上投与により精巣、精巣上体及び前立腺の重量の用量依存的な低下がみられたことから、本試験の NOAEL を 1,250 ppm（69 mg/kg 体重/日）と判断した。

⑯二世代生殖・発生毒性試験（ラット）

F344 ラット（雌、各群 19～23 匹）に DEHP（0、0.25、0.5、1.0%：0、164、313、573 mg/kg 体重/日）を妊娠 0～20 日まで混餌投与し、F_2 世代の出生までを観察する二世代試験が行われた。

母動物について、0.5%以上の投与群で摂餌量の低下が、1.0%投与群で体重増加抑制が認められたが（$p<0.01$）、妊娠率や着床数等の生殖指標への影響はみられなかった。F_1 世代において、0.5%投与群で出生前死亡率が増加（$p<0.05$）し、対照群 7.80%に対し、0.25%投与群から 8.57、21.40、19.52%であった。1.0%投与群で 1 日齢の体重が低値を示した（$p<0.01$）。しかし、開眼、切歯萌出、精巣下降、膣開口等の発達指標に有意な変化はなく、自発運動への影響はみられず、また、F_1 世代の生殖と F_2 世代の発生にも影響は認められなかったとしている。

著者らは、母動物及び F_1 動物の全評価指標についての NOEL を 164 mg/kg 体重/日とし、F344 ラットにおける DEHP の発生毒性は、313 mg/kg 体重/日以上

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

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

本専門調査会としては、0.5%以上投与により F_1 出生前及び出生後の死亡率の増加及び母動物の摂餌量低下がみられたことから、本試験の NOAEL を 0.25%（164 mg/kg 体重/日）と判断した。

⑰生殖・発生毒性試験（ラット）[29]

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

母動物については 1.0%以上の投与群で体重増加抑制が、全投与群で肝絶対及び相対重量の増加が用量依存的に認められた。著者らは肝相対重量の増加について、DEHP 代謝が肝臓において行われることから、少なくとも一部は適応反応によるものと推察している。胚吸収、死亡胎児は用量依存的に増加し、2.0%投与群では有意に増加していた。また、胎児の体重が 1.0%以上の投与群で低値を示したが、奇形はみられなかった。

以上より、著者らは DEHP の母動物毒性及び胎児毒性（催奇形性を含む）の NOEL を 357 mg/kg 体重/日とした（Tyl et al. 1988）。

ATSDR（2002）は胎児体重低値に基づき、NOAEL を 357 mg/kg 体重/日、LOAEL を 666 mg/kg 体重/日としている。また EU は、母動物毒性及び発生毒性の NOAEL を 357 mg/kg 体重/日としている（EURAR 2008）。

本専門調査会としては、1.0%以上の投与で胎児の低体重及び母動物の体重増加抑制がみられたことから、本試験の NOAEL を 0.5%（357 mg/kg 体重/日）と判断した。

⑱生殖・発生毒性試験（ラット）

Wistar ラット（雌、各群 9～10 匹）における DEHP（0、40、200、1,000 mg/kg 体重/日）の妊娠 6～15 日の強制経口投与試験が行われ、妊娠 20 日に胎児への影響が観察された。

1,000 mg/kg 体重/日投与群では母動物の肝及び腎重量の増加、子宮重量の減少が認められた（$p<0.05$）。胎児については、1,000 mg/kg 体重/日投与群の生存胎児数の減少、胎児体重低値、奇形（尾、脳、泌尿器、生殖腺、脊柱、胸椎）の著しい増加（$p<0.01$）、骨格や軟組織の変異（過剰胸椎等）及び骨化遅延の増加（$p<0.05$）がみられたが、200 mg/kg 体重/日以下の投与群では影響は認められなかったとしている。

[29] マウス、ラットで同様な試験を実施しており、（６）③にマウスを記載

著者らは、生存胎児数及び胎児体重の低値は母動物への毒性によるものであるが、1,000 mg/kg 体重/日の DEHP には明らかな催奇形性があるとし、閾値は 200～1,000 mg/kg 体重/日の間にあるだろうと結論している（Hellwig et al. 1997）。

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

本専門調査会としては、1,000 mg/kg 体重/日投与により母動物において肝及び腎重量の増加並びに子宮重量の減少が、胎児において生存胎児数の減少、胎児体重低値、骨格・軟組織の変異増加、奇形の増加及び骨化遅延の増加がみられたことから、本試験の NOAEL を 200 mg/kg 体重/日と判断した。

⑲生殖・発生毒性試験（ラット）

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

妊娠 21 日の母動物の体重、出産率及び同腹児数、児動物の性比、雄児動物の体重に有意差はなかった。750 mg/kg 体重/日投与群で雄児動物の AGD 短縮が認められた。100 mg/kg 体重/日以上投与群で精巣重量、胎児ライディッヒ細胞の数及び体積が減少した。また、全投与群でライディッヒ細胞の単体が減少し、細胞 6～30 個からなるクラスターの割合が増加した。精巣のテストステロン濃度は 10 mg/kg 体重/日投与群で増加し、750 mg/kg 体重/日投与群で減少した。その他、精巣における mRNA 発現が調べられており、著者らは、c-Kit ligand 遺伝子（*Kitl*）及びインスリン様成長因子 1 遺伝子（*Igf1*）の mRNA の 10 mg/kg 体重/日投与群での増加、白血病抑制因子遺伝子（*Lif*）の mRNA の 750 mg/kg 体重/日投与群での減少が上記所見に寄与する可能性に言及している。また、750 mg/kg 体重/日投与群でインスリン様因子 3 遺伝子（*Insl-3*）及び *Kitl* の mRNA が減少している（Lin et al. 2008）。

本専門調査会としては、10 mg/kg 体重/日でみられた精巣のテストステロン濃度のみの変化及び 100 mg/kg 体重/日でみられたライディッヒ細胞への影響が有害影響であるとは評価できないと判断し、750 mg/kg 体重/日投与により雄児動物の AGD 短縮がみられたことから、本試験の NOAEL を 100 mg/kg 体重/日と判断した。

また、Song ら（2008）による、Kuming マウス（雌、各群 10 匹）への DEHP（0、100、200、500 mg/kg 体重/日）の妊娠 12 日～分娩後 3 日の強制経口投与試験では、全投与群の 5 日齢及び 15 日齢の雄児動物の精巣で、精原細胞の変性、ライディッヒ細胞の増殖、*Insl-3* の mRNA の減少がみられた。著者らは、胎児期の精巣下降を調節する *Insl-3* 発現の抑制が、DEHP 暴露による停留精巣を引き起こすメカニズムの一つではないかと推察している。別に検討された胎齢 16 日の雄マウス胚から単離培養したライディッヒ細胞の *in vitro* 実験では、*Insl-3* の

mRNA 発現は DEHP 共存下で減少した（Song et al.2008）。なお、Laguë と Tremblay（2008）は、35 日齢の SD ラットから単離したライディッヒ細胞は DEHP の代謝物である MEHP の共存下でテストステロン誘導性の *Insl-3* の転写が抑制されることを報告している。本専門調査会としては、本試験では *Insl-3* の mRNA の増減はみられるものの、精巣下降に関する試験データが示されておらず、~~*Insl-3* の mRNA の増減との~~関連性については判断できなかった。

そのほか、Saillenfait ら（2009）は、妊娠 12～21 日に DEHP（0（対照群；オリーブ油）、500、625 mg/kg 体重/日）を強制経口投与された SD ラット（雌、各群 9～12 匹）の児動物では、両投与群で 1 日齢の生存率の減少（$p<0.05$）、625 mg/kg 体重/日投与群で 1 日齢の体重の低値、雄児動物では 500 mg/kg 体重/日投与群の AGD 短縮（1 日齢）、乳輪又は乳頭を持つ個体割合が増加したほか、両投与群で、尿道下裂、精巣欠損及又は精巣低形成、停留精巣等の生殖器の異常が観察されたと報告している。本専門調査会としては、本試験は高用量の試験であることから、TDI 設定の根拠として用いることは適切でないと判断した。

⑳発生毒性試験（ラット）

Wistar ラット（雌、各群 8 匹）における DEHP（0（対照群；コーン油）、10、30、100、300 mg/kg 体重/日）の妊娠 7～21 日の強制経口投与試験が行われ、妊娠 21 日に雄胎児の精巣が調べられた。

300 mg/kg 体重/日投与群で精巣のテストステロン濃度及び *ex vivo* でのテストステロン産生量が減少した。血漿テストステロン濃度に有意差はなかった。病理組織学的検査において、100 mg/kg 体重/日以上投与群で生殖細胞の変性（精細管中央への転位、細胞数増加、多核細胞化）がみられ、300 mg/kg 体重/日投与群ではセルトリ細胞質の空胞化、紡錘形を呈したライディッヒ細胞クラスターも観察された。また、300 mg/kg 体重/日投与群の精巣における定量的 RT-PCR では、ステロイド産生に関わるスカベンジャー受容体 B1（SR-B1）、ステロイド産生急性調節タンパク質（StAR）、末梢型ベンゾジアゼピン受容体（PBR）、シトクロム P450scc（CYP11A1）の遺伝子や核内受容体であるステロイド産生因子 1（SF-1）遺伝子、精巣下降に関わる *Insl-3* 等の mRNA 発現量が低下しており、免疫組織化学的にも、ライディッヒ細胞の STAR、PBR、シトクロム P450scc 及び核内受容体 PPARγ の発現が低下していた（Borch et al. 2006）。

本専門調査会としては、100 mg/kg 体重/日以上の投与で雄胎児における生殖細胞の組織学的変化がみられたことから、本試験の NOAEL を 30 mg/kg 体重/日と判断した。

また、Wilson ら（Wilson et al. 2007）による SD ラット及び Wistar ラット（雌、各系統各投与群 17～30 匹）における DEHP（0、750 mg/kg 体重）の妊娠 14～18 日の強制経口投与試験では、両系統とも、投与群の雄児動物に AGD の短縮、雌様の乳輪又は乳頭数の増加、120 日齢の剖検において乳頭遺残の増加、腹側前立腺、精嚢、LABC、精巣、及び精巣上体の重量低値及び精巣上体欠損の増加が

観察された。また、DEHP の出生前暴露によるテストステロン及び *Insl-3* の mRNA 発現量への影響を調べるため、DEHP（0、750 mg/kg 体重）を妊娠 14～18 日に強制経口投与された、妊娠 18 日目の母動物（各群 4～6 匹）を用いて、雄胎児精巣が調べられた。その結果、*Insl-3* の mRNA 発現量及びテストステロン産生量（*ex vivo*）減少が認められた。なお著者らは、DEHP 投与の有無にかかわらず、*Insl-3*mRNA 発現量は SD ラットの方が多く、精巣一個当たりテストステロン産生量は Wistar ラットの方が多かったことも報告している。

本専門調査会としては、本試験は 2 群構成であることから、NOAEL を設定することはできないと判断した。

Vo ら(2009)による、SD ラット（雌、各投与群 8 匹）における DEHP（0（対照群；コーン油）、10、100、500 mg/kg 体重/日）の妊娠 11～21 日の強制経口投与試験では、妊娠 21 日の雄胎児（各投与群母動物 4 匹から）において 500 mg/kg 体重/日投与群の体重が、血清テストステロン及び LH 濃度が減少（$p<0.01$）した。一方、残りの母動物から得た 63 日齢の雄児動物では、100 mg/kg 体重/日投与群の AGD の短縮、500 mg/kg 体重/日投与群では 1 匹当たりの乳頭又は乳輪数の増加、尿道下裂（23 例、100%）及び停留精巣（4 例、17.4%）が認められた。また、10 及び 500 mg/kg 体重/日投与群で精子の濃度及び生存率が低下し、全投与群で精子の運動性が低下した。血清テストステロン及び LH 濃度に有意差はなかった。なお、妊娠 21 日の雄胎児精巣の定量的 RT-PCR では *StAR*、*Cyp11a1*、3β 水酸化ステロイド脱水素酵素 1 遺伝子（*Hsd3b1*）mRNA の発現が 10 mg/kg 体重/日投与群のみ減少した（$p<0.01$）（Vo et al. 2009）。

本専門調査会としては、低下した指標の用量相関性が不明であることから、NOAEL を設定することは不適切であると判断した。

㉑生殖・発生毒性試験（ラット）

SD ラット（雌、各群 5～8 匹）における DEHP（0、375、750、1,500 mg/kg 体重/日）の妊娠 3 日から分娩後 21 日の強制経口投与試験では、750 mg/kg 体重/日以上の投与群において、母動物の妊娠 20 日までの体重増加抑制、児動物の生存率の低下が認められた。雄児動物では、全投与群で乳輪又は乳頭の遺残が、750 mg/kg 体重/日以上投与群で AGD（生後 1 日）の短縮、1,500 mg/kg 体重/日投与群で包皮分離不全が増加した。21 日齢、63 日齢、105（～112）日齢の剖検では、750 mg/kg 体重/日以上投与群で全期間にわたり精巣、精巣上体、亀頭、前立腺の重量が低下し（105 日齢の精巣重量は有意差なし）、精巣上体の精子数減少（63 日齢）、前方前立腺の形成不全及び停留精巣（21 日齢）の増加が認められた。また、77 日齢の観察における生殖行動は不活発であり、中でも 1,500 mg/kg 体重/日投与群のマウンティング頻度が低下した。雌児動物では、投与群の AGD、膣開口あるいは初回発情期までの期間に有意差はなかったが、1,500 mg/kg 体重/日群で膣開口時の体重低値がみられた（いずれも $p<0.05$）（Moore et al. 2001）。

ATSDR（2002）及び EU（RAR 2008）は、雄児動物の性分化の変化に基づき

LOAEL を 375 mg/kg 体重/日としている。

本専門調査会としては、本試験は比較的高用量の試験であることから、TDI 設定の根拠として用いることが適切でないと判断した。

㉒生殖・発生毒性試験（ラット）

Andrade と Grande らのドイツの研究グループは、非常に低い用量範囲[30]を含む DEHP をラットの妊娠及び授乳期間に強制経口投与し、その試験成績を複数の論文として報告している（Grande et al. 2007、2006、Andrade et al. 2006a、b、c）。

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

Grande ら（2006）は、雌児動物の生殖発生への影響について観察した。投与群において母動物毒性は観察されなかったと報告されている。雌児動物において、15 mg/kg 体重/日以上の投与群で膣開口の遅延（約 2 日、$p<0.05$）、135 mg/kg 体重/日以上投与群で初回発情期の遅延傾向が観察された（約 2 日、有意差なし）。肝重量増加は 135 mg/kg 体重/日以上投与群の 1 日齢で認められた。また、投与群の AGD（22 日齢）及び乳頭数（13 日齢）に対照群と有意差はみられなかった。

著者らは、膣開口を指標とした雌の性成熟開始の遅延に基づき、雌の生殖発生に対する NOAEL を 5 mg/kg 体重/日と設定している（Grande et al. 2006）。

Grande ら（2007）は、同様な DEHP の子宮内暴露及び授乳を介した暴露を受けた雌児動物において、より後期の生殖機能が調べている。9 週齢（19～21 匹/群）で膣スメアを指標とした発情周期が観察（3 周期以上）された後、発情期において剖検に付された。投与群の体重及び臓器重量（肝臓、腎臓、脾臓、胸腺、甲状腺、卵巣、及び子宮）に対照群との有意差は認められなかった。投与群の発情周期は正常であり、血清 E2 及びプロゲステロン濃度に対照群との有意差はみられなかった。ステージごとの卵胞数の計数（9～10 匹/群）において、405 mg/kg 体重/日投与群で三次閉鎖卵胞数の増加が認められ（対照群 8±2 に対して 16±2、$p<0.05$）、著者らは、この試験で成熟期に認められる有害影響はこれのみとしている。投与群の子宮及び膣における内腔上皮の厚さに対照群との有意差はみられなかった（Grande et al. 2007）。

また、Andrade ら（2006a）により、同様な DEHP の子宮内暴露及び授乳を介した暴露を受けた、雄児動物の性成熟までの生殖発生への影響について調べられ

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

た。雄児動物（14～63 匹/11～16 腹/群）について、15 mg/kg 体重/日以上の投与群で包皮分離遅延が認められ、405 mg/kg 体重/日投与群に乳頭遺残数増加（13 日齢）及び AGD 短縮（22 日齢、剖検時）が観察された（$p<0.05$）。また、精巣下降が確認（触診による）された日齢に有意差はみられなかった。1 日齢（13～26 匹/10～16 腹/群）の精巣内テストステロン濃度に対照群と有意差はみられなかった。22 日齢（11～20 匹/7～12 腹/群）の精巣重量は 5 ～135 mg/kg 体重/日投与群で増加（$p<0.05$）し、405 mg/kg 体重/日投与群では有意ではないが減少傾向を示した。精巣の病理組織検査では、135 mg/kg 体重/日以上の投与群で組織学的変化が認められ、1 日齢では精細管における二核及び多核生殖細胞の出現、退縮した生殖細胞の増加、間質における疎性結合組織が、22 日齢では生殖細胞の分化抑制が観察された。

著者らは、この結果は DEHP が高用量で抗アンドロゲンとして作用するとしたこれまでの観察結果と一致し、更により低い用量でも発生に対するわずかな影響（包皮分離遅延、精巣重量増加）を与えることが示されたとし、評価を行った性成熟までのエンドポイントに基づき NOAEL を 1.215 mg/kg 体重/日としている。

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

以上より著者らは、1 日精子産生量低下及び停留精巣の LOAEL をそれぞれ 15 及び 5 mg/kg 体重/日とし、この論文における NOAEL を 1.215 mg/kg 体重/日としている。

さらに Andrade らは別の論文において（Andrade et al. 2006c）、同様な DEHP の子宮内暴露及び授乳を介した暴露を受けた雌雄の児動物において、1 日齢（10～12 匹/群）及び 22 日齢（10～12 匹/群）の視床下部／視索前野領域（HPOA）におけるアロマターゼ活性の変化を報告している。対照群において、アロマターゼ活性は脳全体より HPOA で高く、HPOA では雌雄ともに 22 日齢より 1 日齢の

[31]文献中、1.3g 未満と定義されている。

方が高く、1 日齢では雌より雄の方が高いことが確認された。投与群における HPOA のアロマターゼ活性は、雄の 1 日齢では低用量範囲で低下されたが（0.135、0.405 mg/kg 体重/日投与群で有意）、高用量範囲では上昇し（15、45、405 mg/kg 体重/日投与群で有意）、J 型曲線に似た非単調な用量反応特性を示した。雌の 1 日齢では有意差がなかった。22 日齢の HPOA のアロマターゼ活性は、雄では 0.405 mg/kg 体重/日のみで有意に上昇したが、雌の方がより顕著に変化し、0.045、5 mg/kg 体重/日投与群を除く全投与群で上昇した。

本専門調査会としては、Andrade と Grande らによる一連の五つの文献を一つの試験ととらえ、それぞれの~~試験~~文献で認められた膣開口遅延及び精子産生量低下等の指標を全て合わせて考えた場合に、一連の試験としての NOAEL を 5 mg/kg 体重/日とすることも可能であるが、いずれの指標においても用量依存的な変化がみられないことから、TDI の設定根拠として用いることは適切でないと判断した。

㉓生殖・発生毒性試験（ラット）

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

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

続く思春期以降の観察において、PUB 群では、投与群の包皮分離の完了が用量依存的に遅延し、300 mg/kg 体重/日投与群で有意であった（$p<0.01$）。63～65 日齢での剖検では、100 mg/kg 体重/日以上投与群で肝重量が増加し、300 mg/kg 体重/日投与群で副腎、腹側前立腺精嚢、LABC、カウパー腺及び精巣上体の重量減少及び精巣上体の精子数の減少が認められた。血清中テストステロン及び E2 濃度に有意差はなかった（いずれも $p<0.05$）。また、IUL 群では投与群に包皮分離の遅延は観察されなかった。また、300 mg/kg 体重/日投与群で一匹当たりの乳頭遺残が増加した（$p<0.01$）。7 か月齢での剖検では、100 mg/kg 体重/日以上投与群で精嚢重量の低値、300 mg/kg 体重/日投与群において亀頭、腹側前立腺、LABC、カウパー腺、精巣上体、精巣及び腎臓の重量の低値がみられた（$p<0.05$）。また、精巣一個の重量では、100 mg/kg 体重/日以上の投与群で、対照群平均から標準偏差の 5 倍を下回るものが認められた。そのほか、血清中テストステロン濃度に有

意差はなかった。

PUB 群、IUL 群いずれも、剖検時の肉眼的観察と組織学的検査において、~~投与群では、~~精巣~~ではの、~~無形成、液体充満、弛緩、わずかな出血、及び下降不全（精巣導帯＞10 mm）、精細管萎縮・変性、セルトリ細胞空胞化~~が~~を、精巣上体~~では、~~の無形成、肉芽腫、及び上皮肥厚~~が~~を、また、生殖付属器や凝固腺の欠損又は奇形、前立腺の病変、乳頭遺残（乳輪なし）~~がについてがを~~観察された。~~さらになお、IUL 群の 100 mg/kg 体重/日投与群で内生殖器の真性半陰陽が 1 例認められた。~~その結果、これらの何らかの生殖器系への影響が観察された雄児動物は、PUB 群で対照群から 0/20、2/16、0/19，2/17、7/20 匹、PUB 群と同じ母動物を持つ IUL 群で対照群から 0/23、3/25、6/31，5/25、17/23 匹、並びに PUB 群と異なる母動物を持つ IUL 群で対照群から 0/40、3/30、4/36、5/51、14/31 匹であった。なお、IUL 群の 100 mg/kg 体重/日投与群で内生殖器の真性半陰陽が 1 例認められた~~ている。~~著者らはこれらの結果を合わせると、全投与群において影響が観察された雄児動物の有意な増加がみられるとしている（匹（%）：対照群から 0/83（0.0）、8/71（11.3）、10/86（11.6）、12/93（12.9）、38/74（51.3）；カイ二乗分析、$p<0.005$）。

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

本専門調査会としては、最低用量の 11mg/kg 体重/日以上投与により雄出生児における乳頭遺残、精巣上体及び精巣の変性・奇形等の何らかの生殖影響を有する個体の割合の増加がみられたことから、本試験の LOAEL を 11 mg/kg 体重/日と判断した。

㉔生殖・発生毒性試験

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

試験①、②ともに、全投与群で母動物の体重、妊娠期間及び児動物の性比、生存出生児数、着床前胚損失数に有意差はなかったが、児動物の出生時体重は 300 mg/kg 体重/日以上投与群の雄、及び 900 mg/kg 体重/日投与群の雌で低値を示した（$p<0.05$）。雄児動物の観察において、外部生殖器の mild[32]な形成不全（16 日

[32]著者らは 16 日齢の雄の外部生殖器の形成不全を、スコア 0（no effect）、スコア 1（mild）、スコア 2（moderate）、スコア 3（severe）の 4 段階で評価している。“スコア 1（mild）”は、具体的には、「生殖結節では吻側表面の小腔又は包皮開口部の小裂が観察され、会陰部では肛門周辺の体毛のない領域が生殖結節基部に向かって拡大しているが、生殖突起基部には密集した体毛が観察される」外形とされている。

齢）を持つ割合は、試験①では 100、600、900 mg/kg 体重/日投与群で、試験②では 3 mg/kg 体重/日投与群で増加した。なお、この形成不全はすべての投与群に認められ、対照群には一例のみ生じた。AGD（出生時）は、試験①では 10 mg/kg 体重/日以上の投与群で用量依存的に短縮し、試験②では 100 mg/kg 体重/日投与群で短縮した。一匹当たりの乳頭遺残数（12 日齢）は試験①のみで 10 mg/kg 体重/日以上の投与群で増加した。

また、16 日齢の剖検によると、生殖器官やその付属器等について、腹側前立腺の重量は試験①でのみ 30 mg/kg 体重/日以上の投与群で減少し、LABC の重量は試験①では 10 mg/kg 体重/日以上の投与群（600 mg/kg 体重/日投与は有意差なし）で、試験②では 10、30 mg/kg 体重/日投与群で低値を示した。また、各側の精巣重量は、試験①でのみ 100、600、900 mg/kg 体重/日投与群で左側が、600、900 mg/kg 体重/日投与群で右側が低値を示した。そのほか、試験①でのみ 10 mg/kg 体重/日以上の投与群で副腎重量の低値が、300 mg/kg 体重/日以上の投与群で肝重量の増加が認められた。（以上、いずれも $p<0.05$）。

精巣の病理組織学的検査においては、300 mg/kg 体重/日以上の投与群で精細管直径の用量依存的な減少（$p<0.05$）が認められ、さらに、精細管上皮の発生遅延を伴う未成熟な精巣がライディッヒ細胞の過形成を伴って観察された。これらの所見は 900 mg/kg 体重/日投与群で顕著であり、精巣切片の免疫組織化学的検査では、900 mg/kg 体重/日投与群でセルトリ細胞の細胞質はビメンチン（細胞骨格マーカー）が強陽性であった。

また、試験①と②の結果を合わせた解析では、AGD 短縮、乳頭遺残の増加、生殖器系の臓器（腹側前立腺、LABC）の重量の低値、外部生殖器の mild な形成不全それぞれについて、いずれも 10 mg/kg 体重/日以上の投与量でほとんどの投与群で有意な変化が見いだされることから、著者らは、雄ラットの生殖発生に対して、これらの抗アンドロゲン作用が DEHP10 mg/kg 体重/日の投与で生じることが示唆されるとし、EU の NOAEL　5 mg/kg 体重/日と一致すると結論している。なお、外部生殖器の mild な形成不全は、下表に示すように 3 mg/kg 体重/日投与群から増加しているが、この用量では他の抗アンドロゲン作用に有意差がなく、さらに検証が必要であると考察している。（Christiansen et al. 2010）

本専門調査会としては、最低用量の 3 mg/kg 体重/日でみられた外部生殖器の mild な形成不全については、スコアが 0～3 まであるにもかかわらず、スコア 1 のみの発生率しか評価していないこと、スコア自体も必ずしも一般的なものではないこと、また、著者らも抗アンドロゲン作用の一端ではあるが有害性は低いと考察していることから、LOAEL の指標とすることは妥当ではないと判断した。したがって、10 mg/kg 体重/日以上投与された雄出生児において有意な変化が見いだされた AGD 短縮、生殖器官の重量減少に基づき、NOAEL を 3 mg/kg 体重/日と判断した。

表 III-2 ：mild な外部生殖器の形成不全を伴う雄児動物の頻度

実験	DEHP（mg/kg 体重/日）

		対照群	3	10	30	100	300	600	900
すべての雄のうち、影響がみられた雄	①	2% (1/48)		14% (4/28)	4% (1/26)	17% (4/23)*	17% (4/23)*	17% (4/23)*	50% (13/26)*
	②	0% (0/37)	12% (6/49)*	10% (2/26)	8% (2/26)	15% (3/20)*			
	①と②	0.1% (1/85)	12% (6/49)*	11% (6/54)*	6% (3/52)	16% (7/43)**	17% (4/23)**	17% (4/23)**	50% (13/26)**
すべての腹のうち、影響がみられた雄を持つ腹	①	7% (1/15)		38% (3/8)	14% (1/7)	57%* (4/7)	43% (3/7)	50% (3/6)*	67% (4/6)*
	②	0% (0/15)	29% (4/14)*	17% (1/6)	33% (2/6)	25% (2/8)			
	①と②	3% (1/30)	29% (4/14)*	29% (4/14)*	23% (3/13)	40% (6/15)**	43% (3/7)*	50% (3/6)*	67% (4/6)*

Fisher's exact test により解析。* $p<0.05$　** $p<0.01$

㉕三世代生殖・発生毒性試験（ラット）

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

精巣毒性については、精巣の絶対及び相対重量の減少が 7,500 ppm 投与群（F_1～F_3）及び 10,000 ppm 投与群（F_0、F_1）でみられた。肉眼的観察では、精巣の小型化又は無形成が 300 ppm 投与群（F_1 非交配雄 3/45 匹、F_2 非交配雄 1/21 匹）、1,000 ppm 投与群（F_2 非交配雄 3/25 匹）、7,500 ppm 投与群（F_1 非交配雄 10/30 匹・交配雄 7/10 匹、F_2 非交配雄 11/20 匹・交配雄 8/10 匹）、10,000 ppm 投与群（F_0 交配雄 2/10 匹、F_1 非交配雄 21/21 匹・交配雄 10/10 匹）でみられた。病理組織検査では、精細管萎縮が 7,500 ppm 投与群（F_1 の 10/10 匹、F_2 の 10/10 匹）、10,000 ppm 投与群（F_0 の 6/10 匹、F_1 の 10/10 匹）でみられ、生殖細胞の消失、セルトリ細胞のみで構成される精細管、内腔への精子放出不全も観察されたが、セルトリ細胞の空胞化は観察されなかった。100 ppm 投与群（F_1 の 1/10 匹）及び 300 ppm 投与群（F_1 の 1/10 匹）でわずかな精細管萎縮が観察された。300 ppm 以上の投与群では雄性生殖付属器（精巣上体、精嚢、前立腺）の小型化及び低重量、組織変化等も認められた（Wolfe and Layton 2004）。

EU は、精巣毒性の NOAEL を F_1 及び F_2 における精巣の肉眼的病理所見（小型精巣あるいは精巣無形成）及び F_1 での精細管萎縮に基づき 100 ppm（F_0 では

約 8 mg/kg 体重/日、F_1 及び F_2 では約 5 mg/kg 体重/日に相当）としている。この際、100 ppm の F_1 でみられた精細管の萎縮は、1 世代の 1 匹のみに観察されたものであり、他の所見を伴わないことから除外している（EU RAR 2008）。

~~繁殖~~生殖能に対する影響としては、精子の減少が 7,500 ppm 投与群（F_1～F_3）及び 10,000 ppm 投与群（F_0、F_1）で観察され、10,000 ppm 投与群の F_1 では精子細胞が確認できず、10,000 ppm 投与群では F_2 が得られなかった。7,500ppm 投与群の F_2 では妊娠率が低下した。同腹児数及び一腹当たりの雄児数が 7,500ppm 及び 10,000 ppm 投与群の F_1 で減少した。10,000 ppm 投与群の F_1、7,500 ppm 投与群の F_2 に低体重にみられた。なお、7,500 ppm 及び 10,000 ppm 投与群に試みられた、非投与動物との Crossover mating において、投与雄の交配では 7,500 ppm 以上の投与群で一腹当たりの着床数減少及び受胎率低下がみられ、投与雌の交配では 7,500 ppm 以上の投与群で雄児動物の AGD 短縮、10,000 ppm 投与群で雌雄の児動物に低体重がみられ、雌雄いずれに対する投与においても生殖指標への影響が認められた。

その他の生殖系の発達に対する影響としては、AGD 短縮が 7,500 ppm 投与群（F_1～F_2）及び 10,000 ppm 投与群（F_1）でみられ、性発達への影響（精巣下降、包皮分離、膣開口の遅延）が 7,500 ppm 投与群（F_1～F_3）及び 10,000ppm 投与群（F_1）でみられ、残留乳頭が 7,500 ppm 投与群（F_3）で認められた（Wolfe and Layton 2004）。

EU は、繁殖に対する毒性の NOAEL を、F_1～F_3 の精子減少、F_2 の妊娠率低下、F_1 の同腹児数減少に基づき 1,000 ppm（F_1、F_2 ではそれぞれ 48、46 mg/kg 体重/日に相当）としている。さらに、発生毒性の NOAEL については、精巣への影響が F_0 より F_1、F_2 ではるかに強く、発生時の精巣毒性への感受性の高さが示唆されることに基づき、100 ppm（F_0 では約 8 mg/kg 体重/日、F_1 及び F_2 では約 5 mg/kg 体重/日に相当）としている（EU RAR 2008）。

~~一般毒性~~体重や肝臓、腎臓等に対する影響については、最終体重の低下が 7,500 ppm 投与群（F_1 及び F_2 の雄）、10,000 ppm 投与群（F_0 及び F_1 の雄雌）でみられた。肝臓については、絶対又は相対どちらかの肝重量の増加が 300 ppm 投与群（F_0 雌）、1,000 ppm 投与群（F_0 雌~~、F_1 雄~~）、7,500 ppm 投与群（~~F_0 雌雄、F_1 雌雄、~~F_2 雌）、10,000 ppm 投与群（~~F_0 雌雄、~~F_1 雌~~、F_2 雌雄~~）でみられ、絶対~~、及び~~相対とも~~肝重量~~の増加~~が~~は~~ 1,000 ppm 投与群（F_1 雄）、7,500 ppm 投与群（F_0 ~~雌雄、~~及び F_1 の雌雄）、10,000 ppm 投与群（F_0 ~~雌雄~~及び~~、~~F_2 の雌雄）でみられ~~、~~た。また、肝細胞肥大が 1,000 ppm 投与群（F_1 雄、F_2 雌）、7,500 ppm 投与群（F_0～F_2 の雌雄）、10,000 ppm 投与群（F_0 及び F_1 の雌雄）で認められた。腎臓については、相対腎重量の増加が 7,500 ppm 以上の投与群でみられ、絶対及び相対腎重量の増加が 10,000 ppm 投与群の F_0 雄でみられた。腎髄質において、尿細管の拡張又は硬質沈着が 1,000 ppm 投与群（F_1 雌 1/10 匹~~のみ~~）、7,500 ppm 投与群（F_1 及び F_2 の雌雄）、10,000 ppm 投与群（F_1 雌雄）で観察され、しばしば慢性

腎盂腎炎を併発していた。副腎については、副腎相対重量の増加が 10,000 ppm 投与群（F_0 及び F_1 の雄）でみられ、副腎皮質の空胞化が 7,500 ppm 投与群（F_1 雄）、10,000 ppm 投与群（F_0 雄、F_1 雌雄）で認められた（Wolfe and Layton 2004）。

EU は、成獣における生殖毒性に関連しない影響の NOAEL を、体重減少は 7,500 ppm 以上に、肝臓、腎臓等の重量変化や組織学的な病理所見は、ほぼ 1,000 ppm 以上にみられることに基づき 300 ppm（F_0 では 23 mg/kg 体重/日、F_1 及び F_2 では 14 mg/kg 体重/日に相当）としている（EU RAR 2008）。

得られた試験成績より、著者らは~~、得られた試験成績より~~次のように結論している。（1）DEHP は食餌中 7,500 ppm 及び 10,000 ppm において肝臓、腎臓及び副腎への毒性を伴った生殖毒性物質である。（2）1,000 ppm における肝細胞毒性を除き、1,000 ppm 以下では一般毒性は認められなかった。（3）300 ppm 及び/又は 1,000 ppm における小型精巣及び小型前立腺の増加の可能性、雄性生殖器官の発達異常の発生頻度上昇を除き、7,500 ppm より低い用量では生殖毒性は認められなかった。（Wolfe and Layton ~~2003~~2004）

EU（RAR 2008）及び EFSA（2005）では[33]、本試験における精巣毒性及び発生毒性の NOAEL を 5 mg/kg 体重/日、~~繁殖~~生殖毒性の NOAEL を 46 mg/kg 体重/日と結論している。

また Benson（2009）は、この試験における NOAEL を 3～5 mg/kg 体重/日とし、さらに、F_1、F_2 の雄生殖器の異常発生頻度データを基に US EPA により開発されたベンチマークドースソフトウェア ver.1.4.1c（BMDS 1.4.1c）を用いた用量反応関係の検討を行ったところ、最も適合したモデルは log-logistic モデルであり、対照群に比べて異常が 10%増加するベンチマーク用量（BMD_{10}）を 42 mg/kg 体重/日、BMD_{10} の 95%信頼下限値（$BMDL_{10}$）を 27 mg/kg 体重/日と算出している。

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

SD ラット（各群雌雄 17 組）における DEHP （1.5（対照群）、10、30、100、300、1,000、7,500、10,000 ppm）の交配前 6 週間から交配期間 9 週間を通して混餌投与を行い、1 世代につき 3 回の分娩を行わせ、投与を継続しながら雑種第 3 代（F_3）世代の誕生まで観察された。なお、飼料から DEHP が検出されたため、

[33]本評価書では、Wolfe と Laytone（2004）の試験について、NTP より入手した最終報告書を~~用い~~参照している。EU 及び EFSA では、この報告の unaudited draft を Wolfe et al. (2003)として評価に採用した。

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

対照群は 1.5 ppm に設定された。摂餌量に基づく体重当たりの投与量は、P_0 が 0.12、0.78、2.4、7.9、23、77、592、775 mg/kg 体重/日であり、F_1 が 0.09、0.48、1.4、4.9、14、48、391、543 mg/kg 体重/日、F_2 が 0.1、0.47、1.4、4.8、14、46、359 mg/kg 体重/日であった。

体重については、7,500 ppm 投与群の雄の F_1 親動物と雌雄の F_2 動物で減少し、10,000 ppm 投与群では親（P_0）世代の雌の出産時、F_1 世代の雌雄で全投与期間を通して減少し、摂餌量については、P_0 世代では一貫した増減がみられず、7,500 ppm 以上の投与群の F_1 雄と F_2 の雌雄で全投与期間を通しておおむね増加した。ただし、摂餌量及び体重データの詳細は不明であるとされている。また、出産ごとの妊娠率（出産動物数/交配組数）は、P_0 世代に有意差はみられなかったが、F_1 世代の 10,000 ppm 投与群では産児が得られず、F_2 世代では 7,500 ppm 投与群で低下がみられた。

F_3 を除く雄動物は性成熟し生殖器系が発育した後に剖検され、生殖器（精巣、精巣上体、前立腺、精嚢）の奇形~~（精巣、精巣上体、前立腺、精嚢、外性器を含む生殖器系における何らかの奇形）~~が肉眼的に観察された。何らかの奇形を持った雄児動物は、対照群では、F_2 の 1 匹のみに精巣白膜の無形成が認められたが、これは Gray と Foster（2004）によって報告されたフタル酸エステル類の投与によって生じる奇形の特徴とは一致しなかった。10 ppm 投与群の F_1 で精嚢奇形が 1 匹に、30 ppm 投与群の F_1 で前立腺奇形が 1 匹に観察された。300 ppm 及び 1,000 ppm 投与群でも F_1 及び F_2 で雄生殖器の奇形が観察されたが有意差はなかった（腹単位（以下、同じ）で対照群では F_1 は 0/14 腹、F_2 は 0/10 腹に対し、300 ppm 投与群で F_1 は 4/17 腹、F_2 は 1/8 腹。1,000 ppm 投与群で F_1 は 2/15 腹、F2 は 3/10 腹）~~とされている~~。7,500 ppm 投与群では F_1 及び F_2 における雄生殖器の奇形の頻度が上昇した（F_1 は 9/13 腹、F_2 は 9/9 腹、いずれも $p<0.001$）。10,000 ppm 投与群ではすべての F_1 雄動物に生殖器の奇形が認められた（8/8、$p<0.001$）。

さらに、F_1 及び F_2 の結果を合わせる（F_1+F_2）と、用量依存的に 300 ppm 以上の投与群で何らかの雄生殖器の奇形を持つ雄児動物が増加したとして~~おり~~いる（対照群から 0/24 ~~に対し~~、~~300、1,000、7,500 ppm で~~ 1/23、1/26、0/23、5/25*、5/25*、18/22*~~、~~腹、*$p<0.05$）~~、~~。

著者らは F_1+F_2 における、何らかの生殖器の奇形を持つ雄児動物の増加~~これ~~に基づき、NOAEL を 4.8 mg/kg 体重/日、LOAEL を 14 mg/kg 体重/日と報告している。なお、F_1 の 10 ppm 及び 30 ppm 投与群で各 1 匹に認められた生殖器の奇形については、F_1 のみであるため DEHP の投与による影響であるかどうかは疑わしいとしているが、特徴的な奇形であるため、投与との関連性を完全に否定することはできないと考察している。

また、何らかの雄生殖器奇形の発生頻度（腹単位）について、F_1、F_2、及び F_1+F_2 ごとに US EPA の BMDS 2.1.1（Build 11-6-09）を用いて用量反応関係の検討を行ったところ、最も適合したモデルは Weibull model であり、BMD_5 をそれぞれ 257、233~~、~~及び 198 ppm、$BMDL_5$ を 169、77~~、~~及び 142 ppm と推算している（Blystone et al. 2010）。

本専門調査会としては、Wolfe と Layton（2004）及び Blystone ら（2010）の報告において 300 ppm 以上投与により F_1＋F_2 で雄の生殖系器官への影響がみられたことから、本試験の NOAEL を 100 ppm（4.8 mg/kg 体重/日）と判断した。

㉖65 週間生殖毒性試験（サル）

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

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

本専門調査会としては、500 mg/kg 体重/日以上投与により卵巣重量増加、大型黄体の出現及び血清エストラジオールの増加がみられたことから、本試験の NOAEL を 100 mg/kg 体重/日と判断した。

また、Kurata ら（1998）[35]は、マーモセット（雌雄、群 4 匹）における DEHP（0、100、500、2,500 mg/kg 体重/日）の 13 週間強制経口投与試験を行い、2,500 mg/kg 体重/日投与群の雄では体重増加抑制が認められたが、精巣、卵巣等の臓器に重量に有意差や組織所見は認められず、精巣の亜鉛含量、血中テストステロン、E2 及びコレシストキニンの濃度にも有意差は認められなかったと報告している。

本専門調査会としては、本試験は最高用量の 2,500 mg/kg 体重/日で毒性所見が認められていないが、TDI 設定の根拠として用いることが適切でないと判断した。

㉗その他（ラット、ブタ）

LEラット（雌、各群12匹）におけるDEHP（0、32.5、325 μg/L ; 0、3.0～3.5、30～35 mg/kg体重/日）の妊娠1日～分娩後21日の飲水投与試験（飲水量不明）では、雄児動物の56日齢までの経時的な観察において、両投与群で腎絶対重量、精巣の絶対及び相対重量が減少し、肝相対重量が増加した。また、精巣の組織所見において精細管上皮の崩壊等の異常が認められたが、著者らは精巣への影響は

[35] （２）⑤その他（サル）と同じ試験

不可逆なように思われるとしている。この他、325 μg/L投与群の21日齢の雌児動物において、ビーム歩行試験で歩行に要する時間の有意な延長がみられたと報告されている（Arcadi et al. 1998）。

EU（RAR 2008）は不可逆的な精巣障害に基づきLOAELを約3.5 mg/kg体重/日としている。

本専門調査会としては、本試験では飲水量が不明であり正確なDEHP摂取量が不明であることから、NOAELを設定することはできないと判断した。

その他、Wistar ラット（雌、各投与群 5 匹）の妊娠 16 日～分娩後 14 日における DEHP（0、1%（w/w））の混餌投与試験では、投与群の児動物において、肺胞中隔が減少して肺胞が拡張すると同時に肺胞数が減少し、末梢の肺実質ではガス交換表面積が顕著に減少した。また、上皮細胞、間葉細胞の増殖率が上昇したことが報告されている（Rosicarelli and Stefanini 2009）。

本専門調査会としては、本試験は 2 群構成であることから、NOAEL を設定することはできないと判断した。

参考データであるが、去勢 SD ラット（雄、各投与群 6 匹、6 週齢に去勢後 1 週間）に対する、テストステロン（プロピオン酸塩、0.4 mg/kg 体重/日）の皮下投与を並行した、DEHP（0、20、100、500 mg/kg 体重/日）の強制経口投与による 10 日間ハーシュバーガー試験が実施されている。テストステロン投与のみの対照群に比べ、全投与群で用量依存的な腹側前立腺の重量減少、100 mg/kg 体重/日以上投与群で精嚢腺（凝固腺を含む）重量の減少、500 mg/kg 体重/日投与群で LABC の重量減少及び肝重量の増加が認められた。また、100 mg/kg 体重/日以上投与群では血中の LH 濃度が増加した（いずれも $p<0.05$）。なお、MEHP（0、10、50、250 mg/kg 体重/日）による同様なハーシュバーガー試験では、250 mg/kg 体重/日投与群で腎及び腹側前立腺の重量の減少、50 mg/kg 体重/日以上投与群で精嚢及び LABC の重量の減少、10 mg/kg 体重/日以上投与群では血中テストステロン濃度の低下がみられた（いずれも $p<0.05$）（Lee and Koo 2007）。

ブタ（雄、~~各群 20 匹~~）における DEHP（0、300 mg/kg 体重）の 3～7 週齢の間（週 3 回）の強制経口投与試験では、7 週齢（各群 10 匹）の投与群 3/7 匹に尿道球腺の早期成熟が認められたが、投与群の精巣の精細管上皮の病理組織学的変化は見られず、セルトリ細胞数、精巣でのライディッヒ細胞の占める割合、生殖細胞生存率等も有意差は認められなかった（Ljungvall et al. 2008）。なお、Ljungvall らは 2006 年に、同じ試験において思春期後（各群 8 匹）に合成性腺刺激ホルモン放出ホルモン刺激性血中 LH 濃度が暴露群で一時的に低下した（$p<0.05$）が、血中テストステロン濃度には有意差はなく、性行動に変化はみられなかったことを報告している（Ljungvall et al. 2006）。

また、Spjuth らの研究グループが同様に DEHP（0、300 mg/kg 体重）を 3~7 週齢の間、週 3 回強制経口投与した雄ブタ（各群 8 匹）から、精液を~~精子~~

~~（spermatozoa）を~~6～9か月齢の期間（Spjuth et al. 2006b）~~及び8～9か月齢の期間（Spjuth et al. 2006a、2007）及び6～9か月齢の期間（Spjuth et al. 2006b）でに~~採取して影響を調べているが、精子産生及び精子の質にはDEHP投与による明らかな有害影響は認められなかった。~~と報告している~~（Spjuth et al. 2006b）。また、8～9 か月齢の期間に採取し、分離して低温保管した精子（spermatozoa）については、解凍後~~の精子~~に直線運動性の低下、精子頭部の振幅の増加がみられたほか（Spjuth et al. 2006a）、先体反応誘導等（*in vitro*）に対照群と有意差はなかったと報告している（Spjuth et al. 2007）。

本専門調査会においては、これらのブタの試験は 2 群構成であることから、NOAELを設定することはできないと判断した。

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

＜参考：発生毒性の作用機序＞

妊娠期のげっ歯類にDEHPを投与することによって、胚吸収の増加、胎児及び新生児の生存率低下や体重低下が起こると報告されている（Lamb et al. 1987、Tyl et al. 1988、Hayashi et al. 2011）。このような発生毒性の作用機序を解明するため、Hayashiら（2011）は雌雄のSv/129野生型マウス（*mPPARα*）、*Pparα*欠損マウス及び*hPPARα*マウス（*Pparα*欠損マウスに肝臓のみで*hPPARα*を発現させたもの）に、交配4週間前から妊娠18日又は分娩後2日まで、DEHP（0.01%、0.05%、0.1%）を混餌投与した（野生型マウスについては別項（６）②参照）。野生型マウスと*hPPARα*マウスでは、生存新生児数減少（野生型マウスでは0.05%以上投与群、*hPPARα*マウスでは0.1%投与群）及び胚吸収率増加（野生型マウスでは0.1%投与群、*hPPARα*マウスでは0.05%以上投与群）がみられたが、*Pparα*欠損マウスではこのような児への影響はまったく観察されないことから、DEHPによる発生毒性には母体の肝臓におけるPPARαの発現が重要な役割を果たすと報告されている。また、野生型マウスではDEHPの投与によって血漿中TG濃度の低下（0.1%投与群）、肝臓のTG濃度の上昇（0.1%投与群）、肝臓のミクロソームTG輸送タンパク質（microsomal triglyceride transfer protein ：MTP）のmRNA発現の低下（0.05%投与群）が観察された。一方、*hPPARα*マウスでは肝臓における*hPPARα*のmRNA発現量が野生型マウスの約100倍であるにもかかわらず、PPARα標的遺伝子の発現誘導は野生型よりも弱く、TG及びMTPに野生型と同様な変化は観察されなかった。

これらの結果からHayashiら(2011)は、野生型マウスにおける発生毒性にはPPARα
を介した脂質代謝への影響が関与すると報告している。

＜参考：生殖毒性の作用機序＞

これまでに得られている試験結果（Gray et al.1999, 2000、Moore et al. 2001、Parks et al. 2000 等）から、DEHP はアンドロゲン受容体のアンタゴニストではないが、性分化の臨界期である出生前後に暴露されるとテストステロンのレベルを下げ、抗アンドロゲンとして作用し、雄の生殖システムに長期的な変調を来たす可能性が示唆されている（ATSDR 2002)。

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

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

（７）遺伝毒性

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

①*in vitro* 試験

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

表 III-3　DEHP *in vitro* 遺伝毒性試験結果

試験	対象	結果		著者名、発行年
		代謝活性化なし	代謝活性化あり	
原核生物				
復帰突然変異	*Salmonella typhimurium*	－	－	Astill et al. 1986 Barber et al. 1987 Tennant et al. 1987

	S. typhimurium TA97、TA98 、 TA100 、TA102 、 TA1535 、TA1537 、TA1538	－	－	Agarwal et al. 1985a Baker and Bonin1985 CMA 1982d DiVincenzo et al. 1985 Jung et al. 1992 Kirby et al. 1983 Matsushima et al. 1985 Rexroat and Probst1985 Sato et al. 1994 Schmezer et al. 1988 Seed 1982 Warren et al. 1982 Yoshikawa et al. 1983 Zeiger et al. 1982、1985a、1985b
	S. typhimurium TA98、TA100	＋	－	Kozumbo et al. 1982
	S. typhimurium TA100		(+)	Tomita et al. 1982b
	Escherichia coli WP2UVRA	－	－	Yoshikawa et al. 1983
	E. coli WP2UVRA^{+}	－	－	Yoshikawa et al. 1983
	E. coli PQ37	－	－	Sato et al. 1994
突然変異	*S. typhimurium* TM677	－		Liber 1985
DNA 損傷	*Bacillus subtilis* H17（rec^{+}）	－	－	Tomita et al. 1982b
	Bacillus subtilis M45（rec^{-}）	－	－	Tomita et al. 1982b
真核生物				
遺伝子突然変異	*Saccharomyces cerevisae* XV185-14C、D7、RM52、D6、D5、D6-1	－	－	Parry et al. 1985
	S. cerevisiae PV-1、PV-2、PV-3	－		Inge-Vechtomov et al. 1985
	S. cerevisiae D7	－		Arni 1985
	S. cerevisiae XV185-14C、RM52	＋[*1]		Mehta and van Borstel 1985
	Schizosaccharomyces pombe P1	－	－	Parry et al. 1985
		＋[*2]		Loprieno et al. 1985
遺伝子変換	*S. cerevisiae* JD1、D7-144、D7	－	－	Parry et al. 1985
有糸分裂異数性	*S. cerevisiae* D61M、D6	＋	＋	Parry et al. 1985
体細胞乗換え（mitotic segregation）	*S. cerevisiae* D61M、D6	－	－	Parry et al. 1985
	Aspergillus niger (P1)	－	NS	Parry et al. 1985
哺乳類細胞				

変異原性	マウスリンパ腫細胞	－	－	Kirby et al. 1983 Tennant et al. 1987
	マウスリンパ腫細胞（L51784Y）	－	－	Astill et al. 1986
	マウスリンパ腫細胞（L5178Y TK$^{+/-}$）	inconclusive	－	Amacher and Turner 1985
	マウスリンパ腫細胞（L5178Y）	－		Garner and Campbell 1985
		NA	(+)	Ashby et al. 1985
	マウス胚細胞（Balb/c-3T3）	－		Matthews et al. 1985
	CHO 細胞（CHO-K1-BH4）	－		CMA 1985
	ヒトリンパ芽球（TK6、AHH-1）	－		Crespi et al. 1985
マウスリンフォーマ試験	マウスリンパ腫細胞（L5178Y TK$^{+/-}$、L5178Y clone 372$^{+/+}$）	－		Styles et al. 1985
	マウスリンパ腫細胞（L5178Y TK$^{+/-}$）	－		Nuodex 1981d Kirby et al. 1983 Myhr et al. 1985
		－	＋	Oberly et al. 1985
DNA 損傷	ラット肝細胞	NA	－	Schmezer et al. 1988
		－		Bradley 1985
	ハムスター肝細胞	NA	－	Schmezer et al. 1988
	CHO 細胞	－		Douglas et al.1985、1986
	SHE 細胞	±[*3]		Hatch and Anderson 1985
	HeLa細胞	＋[*4]	－	Park and Choi 2007[*5]
DNA 修復	マウス肝細胞	NA	－	Smith-Oliver and Butterworth 1987
	ラット肝細胞	NA	－	Astill et al. 1986 Butterworth 1984 Hodgson et al. 1982 Kornbrust et al. 1984 Probst and Hill 1985
	V79細胞	NA	－	Kornbrust et al. 1984
	ヒト肝細胞	NA	－	Butterworth et al. 1984
不定期 DNA 合成	ラット肝細胞	NA	－	Probst and Hill 1985 Butterworth et al. 1984、1989 Kornbrust et al. 1984 Williams et al. 1985 Nuodex 1981e
	マウス肝細胞	NA	－	Smith-Oliver and Butterworth 1987

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

＋ 陽性、（＋） 擬陽性、－ 陰性
NS; 詳細不明（not specified）、NA; 哺乳類細胞培養には適用できない（not applicable to mammalian cell cultures）
*1 著者らの判定。EU は用量-反応関係がないため”equivocal”としている（EU RAR 2008）。
*2 連続する 3 用量群で突然変異の頻度が 3 倍に増加したが、2 回目の試験では認められなかったため、EU は”equivocal”としている（EU RAR 2008）。
*3 最初の試験では陰性、2 回目の試験では 2 高用量群で陽性であることから、EU には”equivocal”としている（EU RAR 2008）。
*4 IC_{50} 以上の濃度では陽性だがそれ以下の濃度では陰性。
*5 EU RAR 2008、ATSDR 2002 以外の知見。

（EU RAR 2008、ATSDR 2002 を基に作成）

②*in vivo*試験

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

表 III-4 DEHP *in vivo* 遺伝毒性試験結果

試験	対象	試験結果	著者名、発行年
小核	マウス骨髄	－	Astill et al. 1986 Putman et al. 1983
	マウス末梢血	－	Douglas et al. 1986
	ラット骨髄	－	Putman et al. 1983
	ラット肝	－	Suzuki et al. 2005*2
	ラット末梢血	－	Suzuki et al. 2005*2
染色体異常（分裂指数）	ラット骨髄	－	Putman et al. 1983
染色体異常	ハムスター胚細胞	＋	Tomita et al. 1982b
	ヒト白血球	－*1	Thiess and Fleig 1978
DNA 結合	ラット肝	＋	Albro et al. 1982a
		－	Gupta et al. 1985 Lutz 1986 Von Däniken et al. 1984
DNA 修復	マウス肝	－	Smith-Oliver and Butterworth 1987
	ラット肝	－	Butterworth et al. 1984 Cattley et al. 1988 Kornbrust et al. 1984
		＋	Hayashi et al. 1998
DNA 損傷	ヒト白血球	＋	Anderson et al. 1999
DNA 損傷（塩基修飾）	ラット肝	－	Cattley and Glover 1993
		＋	Takagi et al. 1990a,b
DNA 切断	ラット肝	－	Butterworth et al. 1984 Elliott and Elcombe 1985 Tamura et al. 1991 Pogribny et al. 2008*2
DNA 合成（四倍体核）	ラット肝	＋	Ahmed et al. 1989
変異原性	guanine phosphoribosyltransferase (gpt) delta ラット肝	－	Kanki et al. 2005*2
	*lacZ*遺伝子改変マウス肝	＋	Boerrigter 2004*2
	*lacZ*遺伝子改変マウス腎	－	Boerrigter 2004*2
	*lacZ*遺伝子改変マウス脾臓	－	Boerrigter 2004*2
優性致死	マウス	－	Rushbrook et al. 1982 Hamano et al. 1979 Nuodex 1981b
		＋	Autian 1982 Singh et al. 1974
伴性劣性致死	ショウジョウバエ	－	Yoon et al. 1985 Zimmering et al. 1989

＋ 陽性、（＋） 擬陽性、－ 陰性
*1 EU は調査数（10 名）が少なく暴露レベルが低い（0.0006～0.01 ppm）ためヒトの遺伝毒性の評価に用いるには不適と考えられるとしている（EU RAR 2008）。
*2 EU RAR 2008、ATSDR 2002 以外の知見

（EU RAR 2008、ATSDR 2002 を基に作成）

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

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

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

３．ヒトにおける影響

（１）急性影響

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

（２）亜急性及び慢性影響

尿や血液等の生体試料中の DEHP や代謝物の濃度を暴露指標として、主として生殖・発生等に関する多様なエンドポイントとの関連が調べられ多数報告されている。ただし、生体試料中の代謝物濃度に基づいて DEHP の正確な暴露量を推定する方法は確立されておらず、経口暴露量と各種エンドポイントの間の正確な用量反応関係の検討には至っていない。また、生体試料中からは DEHP 以外にも DBP、BBP 等の複数のフタル酸エステル類やその代謝物が検出されており、同様の調査及び検討がなされている。

①職業暴露

単独の暴露経路による亜急性及び慢性影響のうち、経口暴露のみによる健康影響に関する知見は得られなかったが、職業的吸入暴露による影響に関する調査が報告されている。

DEHP を含むフタル酸エステル類を吸入した労働者の神経症状に関する疫学調査として、Milkov ら（1973）、Gilioli ら（1978）、及び Nielsen ら（1985）による報告があるが、EU は、これらの調査では適切な対照群が設定されていないこと、被験者数が少ないこと、DEHP 以外の物質に混合暴露されている等の限界があることから、DEHP の神経毒性を評価するには不適切としている（EU

RAR 2008）。

EU によると、Thiess ら（1978a）が行ったドイツの DEHP 製造工場（バックグラウンド濃度 0.001～0.004 ppm、化学反応炉周辺では 0.01 ppm まで上昇）で平均 12 年間（4 か月～35 年間）吸入により暴露された労働者 101 名（男性 97 名、女性 4 名）を対象とした調査では、定期血液検査での異常や何らかの病態の増加はみられず、暴露男性の子ども 58 名にも異常は観察されなかった（EU RAR 2008）。しかし、EU はこの報告について、被験者の暴露濃度が低いこと、また対照群を設定していないことから、評価に用いるには不適切としている（EU RAR 2008）。さらに、Thiess ら（1978b）は同工場において 3 か月～24 年間 DEHP（濃度不明）に暴露された労働者 221 名を平均 11.5 年追跡した死亡率調査を行ったところ、うち 8 名が死亡し（ドイツの死亡期待値は 17.0）、そのうち膵臓がん及び膀胱乳頭腫が各 1 例認められた（EU RAR 2008）。EU はこの調査についてもコホートのサイズが小さく追跡期間が短いこと、暴露濃度が低いことから、評価に用いるには不適切とした（EU RAR 2008）。EPA/IRIS（US EPA 1997）も発がん性の~~観点~~評価において~~から~~同様の見解である。

Hardell らはスウェーデンのがん登録における精巣癌症例と PVC 暴露の関連について調査を行っている。~~をし人のうち、~~1989～1992 年にがん登録された精巣癌症例 148 名と対照 315 名の症例対照~~象~~研究では、各種プラスチックへの職業暴露歴を自己申告した人のうち、PVC 暴露群（症例 7 名、対照 2 名）に精巣癌のリスク増加（オッズ比（OR）=6.6、95%CI：1.4～32）がみられ、著者らは精巣癌のリスク増加に PVC の可塑剤である DEHP 等のフタル酸エステル類の暴露が関連している~~による~~可能性に触れ~~られ~~ている（Hardell et al. 1997）。続いて Hardell らは 1993～1997 年に登録された精巣癌症例と~~症例と~~マッチした対照からなる 791 組の症例~~対象~~対照研究を行った。PVC 暴露レベルは専門家による職業歴などの問診により 6 段階[36]に評価され、暴露群全体の精巣がんの OR（95% CI）は 1.35（1.06～1.71）であった。また、潜伏期間が長いほどリスクが増加し、10 年を超える場合の OR~~（~~（95%CI~~）~~）は 1.45（1.06～1.98）となった。柔軟化のために主として DEHP を用いることが知られている軟質 PVC に着目し、上位 2, 3 段階の暴露群を合わせて解析すると、いずれも有意なリスク増加ではないが、軟質 PVC 暴露群（症例群 54 名、対照群 37 名）のがんの OR（95%CI）は 1.48（0.94～2.34）で、硬質 PVC 暴露群（症例群 23 名、対照群 26 名）の OR（95% CI）の 1.06（0.55～2.91）より高かった。著者らは、用量反応関係がないため精巣癌と PVC 暴露の関連については明らかではないとしている~~。~~（Hardell et al. 2004、Westberg et al. 2005[37]）。なお、デンマークにおける調査では、精巣がんのリスクは、PVC（OR(95%CI)=0.7（0.5～1.2））又はプラスチック一般（OR(95%CI)=1.0（0.8～1.2））に暴露された労働者において増加はみられなかっ

[36] 0～5 の 6 段階のうち、最大暴露群とされたのは対照 1 名のみであり、最大暴露群は Hardell ら（2004）の解析からは除外された。

[37] Hardell ら（2004）と同データを用いているが、最大暴露群を除外せずに解析している。両者の結論は同様であるが、本評価書中には Hardell ら（2004）の結果を記載した。

たと報告されている（Hansen, 1999）。

また、Hardell ら（1997）はスウェーデンにおいて精巣がん症例 148 名及び対照群 315 名を対象とした症例対照研究を行った。対象者のうち、各種プラスチックへの職業暴露歴を自己申告した症例群 21 名及び対照群 26 名において、PVC 暴露群（症例群 7 名、対照群 2 名）に精巣がんのリスク増加（オッズ比（OR）=6.6、95%信頼区間（95%CI）：1.4-～32）が観察された。著者らは、可塑剤である DEHP 等のフタル酸エステル類への暴露とこのリスク増加が関連する可能性に言及している。

また、Pan ら（2006）は、中国で横断的調査を行い、DEHP、DBP を可塑剤として使用している PVC 製フローリング製造工場の男性労働者 74 名（職業暴露群）と、年齢及び喫煙状況をマッチした建設会社の男性労働者 63 名（対照群）について、MEHP 及び MBP の尿中濃度と血清中性ホルモン（FSH、LH、遊離テストステロン、E2）との関係について調べた。その結果、職業暴露群では対照群に比べて、尿中の MEHP 濃度が高く（幾何平均 565.7 対 5.7 μg/g クレアチニン（Cr）、p<0.001）、血清遊離テストステロン濃度が低かった（8.4 対 9.7ng/dL、p=0.019）。尿中 MEHP 濃度と血清中遊離テストステロンとの間の負の関連は、職業暴露群と対照群を個別にみると有意でなかったが（それぞれ p=0.095、p=0.728）、両群を合わせると有意であった（p=0.005）。なお、フタル酸モノ-n-ブチル（MBP）についても MEHP とほぼ同様の結果であった（Pan et al. 2006）。その後、Pan ら（2011）は前述この調査（Pan et al. 2006）での 2006 年の尿及び血液データを再解析し、尿中代謝産物濃度から推定した DEHP 暴露量から、暴露群では 90.5%（67/74 名）が 30 μg/kg 体重/日を超過する暴露を受けたと見積もっている。推定暴露量を U.S. EPA の参照用量（RfD30 ug/kg/日）との比（HQ）を計算し、30 μg/kg 体重/日で除した値は、暴露群と対照群の HQ 幾何平均はで、それぞれ 12.69 と 0.08 で、暴露群では 90.5%（67/74 名）が RfD を超過していたと見積もっている。なおあった。なお、DBP 暴露については 100 μg/kg 体重/日を超えて暴露したものはなかった。（Pan et al. 2011）。

Wang ら（2011）は、中国湖南省にある土壌と水が DEHP に汚染された廃プラスチックリサイクル施設の労働者 181 名と DEHP 汚染のない対照施設の労働者 160 名を比較したところ、リサイクル施設の労働者の方が尿中 8-ヒドロキシデオキシグアノシン濃度（酸化ストレスマーカー）が有意に高かったと報告している。

②男性の生殖系に対する影響

a. 精子

暴露指標として尿中代謝物を用い、DEHP 暴露と精液パラメータ（精子濃度、精子運動性、精子形態、精子の DNA 損傷等）との関連について調べた研究が報告されている。DEHP 暴露と精子の DNA 損傷との間に関連があったとする報告（Hauser et al. 2007）がある一方で、精液パラメータとの間に関連を見いだせな

かったとする報告（Duty et al. 2003、Hauser et al. 2006、Herr et al. 2009、Jönsson et al. 2005、Wirth et al. 2008）もある。

2003年にDutyらが初めてフタル酸エステルの尿中代謝物と精液パラメータとの関連を調べた。米国人の不妊相談を受診したカップルの男性パートナー168名を対象に、MEHPを含むフタル酸モノエステル類~~の代謝物~~8種~~（MEP、MMP、MEHP、MBP、MBzP、MOP、MINP、MCHP）~~の尿中濃度と精液パラメータ（精子濃度、精子運動性、精子形態）との関連について横断的調査を行った。その結果、比重補正後の尿中MEHP濃度（中央値6.3 ng/mL、範囲＜検出限界（LOD）～446 ng/mL）と精液パラメータとの間に有意な関連はなかった。尿中MBP濃度（中央値16.2 ng/mL、範囲＜LOD～434 ng/mL）及びフタル酸モノベンジル（MBzP）濃度（中央値9.3 ng/mL、範囲＜LOD～540 ng/mL）と精液パラメータの間に有意な負の関連があった。

Hauserらによる、2000年から2004年にかけて、~~、~~米国の不妊症の疑いで受診した男性の調査では、~~400名前後の男性の~~スポット尿中のDEHP代謝物の比重補正後の濃度（ng/mL）の~~の比重補正後の~~中央値（範囲）は、MEHP（463名）が7.9（＜LOD～876 ng/mL）、代謝物VI（230名）が32.1（＜LOD～3,063）、代謝物IX（230名）が48.1（＜LOD～4,806）であったが、これらの~~尿中代謝物~~濃度と精子の濃度、運動性、形態との間には有意な関係はみられないこと~~を~~が報告~~し~~されている（Hauser et al. 2006）。一方、同じ集団の379名について、代謝物IXによる交絡の影響を調整した解析では、比重補正後の尿中MEHP濃度（中央値7.7 ng/mL、範囲＜LOD～876 ng/mL）の第1四分位（2.9 ng/mL）から第3四分位（19.7 ng/mL）の上昇に対して、精子のDNA損傷の有意な増加がみられており、Comet extentの増加は17.3%（95%CI：8.7～25.7%）、tail distributed momentの増加は14.3%（95%CI：6.8～21.7%）、さらにTail%の増加は17.5%（95%CI：3.5～31.5%）であった（Hauser et al. 2007）。

Herrら（2009）によるドイツでの横断的調査では、不妊相談を受診したカップルの男性パートナー349名（年齢の中央値34歳）のスポット尿~~における~~中のDEHP代謝物の合計（ΣDEHP）~~DEHP代謝物4種~~（MEHP、代謝物V、VI、IXの合計）~~の~~濃度~~の合計~~と精液パラメータとの間に有意な関連はみられなかった。なお、各代謝物の尿中濃度（μg/L）の中央値（範囲）は、MEHPが4.35（0.13～175.43）、代謝物VIが12.66（0.34～325.73）、代謝物Vが9.02（0.38～224.65）、代謝物Vが14.53（1.41～323.47）である。

Jönssonら（2005）はスウェーデンで横断的調査を行い、18～21歳の男性234名から尿、精液及び血液を採取しMEHPを含むフタル酸モノエステル類~~のモノエステル体~~4種~~（MEHP、MBP、MEP、MBzP）~~及びフタル酸の尿中濃度と生殖マーカーとの関連について調べた。生殖マーカーとしては、精液量、精子濃度、精子運動性、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、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濃度を測定した。MEHPのクレアチニン補正後の尿中濃度（nmol/mmol Cr）の中央値（95%タイル値）は、＜LOD（12）であった。尿中

MEHP 濃度が LOD（15 ng/mL）未満であった 63%の男性と 6.22 nmol/mmol Cr 以上であった 18%の男性との間で各種生殖マーカーを比較したが、いずれの生殖マーカーも MEHP との間に明らかな関連性はみられなかった。

Wirth ら（2008）は米国ミシガン州で予備的調査を行い、不妊クリニックを訪れたカップルの男性パートナー45 名について、フタル酸エステル類代謝物 8 種の尿中濃度（MEHP、代謝物 VI、IX~~、MMP、MEP、MBP、MiBP、MBzP、MCPP~~を含む）を測定し、精液パラメータ （精子濃度、精子運動性、精子形態）との関連を調べた。DEHP 代謝物の尿中濃度（μg/L）の中央値（95 タイル値）は、MEHP では 10.1、85.4、代謝物 VI では 37.6（263.8）、代謝物 IX では 56.6（507.0）であった。~~DEHP 代謝物 3 種の合計（~~ΣDEHP~~）~~（MEHP、代謝物 VI、IX の合計）の尿中濃度が中央値以下の群（低暴露群）と中央値より上の群（高暴露群）に分けて比較すると、低暴露群に対する高暴露群の低い精子濃度の OR は 5.4 であったが、有意ではなかった（95%CI：0.9～30.8、交絡調整後）。

以上のように、尿中 DEHP 代謝物濃度を暴露指標として精液パラメータとの関連を調べた調査では、唯一 Hauser ら （2007）の調査のみで精子の DNA 損傷との間に関連がみられており（尿中 MEHP 濃度が 2.9 ng/mL から 19.7 ng/mL に上昇した場合に DNA 損傷が有意に増加）、それ以外では関連はみられていない。

また、暴露指標として精液中の DEHP 濃度を用いた Pant ら（2008）がインドで行った調査では、地方及び都市部の健康な男性（21～40 歳）から精液を採取し、パートナーの妊娠状況や受胎障害の診断に基づいて分類した受胎可能群（100 名）と不妊群（200 名）を比較したところ、精液中の DEHP 濃度はそれぞれ受胎可能群（平均 μg/mL±SD μg/mL：地方 0.13±0.02、都市部 0.19±0.07）より不妊群（平均 μg/mL±SD μg/mL：地方 0.33±0.08、都市部 0.77±1.20）の方が地方と都市部それぞれで高かった（いずれも $p<0.05$）。また、精液中の DEHP 濃度は精子の濃度及び運動性とは負の関連、異常精子、精子の脂質過酸化、ミトコンドリア脱分極、DNA 断片化、及び活性酸素とは正の関連がみられた（$p<0.05$、相関係数（r）の絶対値は 0.18～0.25）と報告している。ただし精液中の DEHP 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。

b.性ホルモン

暴露指標として尿中代謝物を用い、DEHP 暴露と性ホルモン等の血中濃度（FSH、LH、インヒビン B、テストステロン、SHBG、E2 等）との関連について調べた研究が報告されている。

前述の DEHP 暴露と精液との関係の項で記載した Jönsson ら（2005）の調査では、スウェーデンの 18～21 歳の男性 234 名を対象に、尿中 MEHP 濃度が LOD 未満の群（63%）と 6.22 nmol/mmol Cr 以上の群（18%）を比較したが、血清中 FSH、LH、SHBG、テストステロン、E2、インヒビン B 濃度との間には明らかな関連はなかった。

一方、Meeker らは、米国の不妊相談を受診したカップルの男性パートナー425 名について、フタル酸エステル類の代謝物 6 種（MEP、MBP、MBzP、MEHP、

MEHHP代謝物IX、IVMEOHP)の尿中濃度と血清中性ホルモン等の濃度(FSH、LH、インヒビン B、テストステロン、SHBG、E2、プロラクチン）との関係を調べる横断的研究を行った。各 DEHP 代謝物の比重補正した尿中濃度（ng/mL）の中央値(95%タイル値)は、MEHP では 7.89(122)、代謝物 IX では 47.0(784)、代謝物 VI では 32.2（446）であった。重回帰モデルを用いた交絡因子の調整後、尿中 MEHP 濃度（中央値 7.89 ng/mL、最大値 876 ng/mL）の第 1 四分位（3.18 ng/mL）から第 3 四分位（20.7 ng/mL）の上昇に対して、血中テストステロン濃度（中央値 408 ng/dL）は 3.7%（95%CI=0.5～6.8%）の有意な減少を、さらに及び血中 E2 濃度（中央値 30.0 pg/mL）もそれぞれ 3.7%（95%CI：0.5～6.8%）及び 6.8%（95%CI：2.4～11.2%）の有意な減少を示したと報告している（Meeker et al. 2009a）。

Mendiola ら（2011）は、米国の五つの医療施設で行われた調査（Study for Future Families）に参加した妊娠女性の男性パートナー425 名について、フタル酸エステル類の暴露と血中の性ホルモンとの関係について調べる横断的研究を行った。DEHP 代謝物 4 種（MEHP、代謝物 V、IV、IX）を含むフタル酸エステル代謝物 11 種（MEHP、代謝物 V、IV、IX を含む）の尿中濃度と、血清中の性ホルモン等の（FSH、LH、テストステロン、インヒビン B、E2、SHBG）の濃度を測定した。DEHP 代謝物の尿中濃度（ng/mL）の中央値（95%タイル値）は、MEHP では 3.2（33.6）、代謝物 IX では 23.7（271）、代謝物 VI では 12.9（143）、代謝物 V では 32.3（350）であった。重回帰分析を用いて交絡を調整すると、MEHP、代謝物 VI、IX 及びΣDEHP（MEHP、代謝物 VI、IX、V の合計）の尿中濃度には遊離アンドロゲンインデックス[38]と有意な負の関連があった。また、SHBG は MEHP の尿中濃度と有意な正の関連があった。この結果から、妊孕力のある男性は DEHP 暴露によって遊離テストステロンの指標がわずかに変化することが示唆された。

③女性の生殖系に対する影響

a.子宮内膜症、子宮筋腫

暴露指標として DEHP 及び MEHP の血中濃度を用い、DEHP 暴露と子宮内膜症及び子宮筋腫との関係について、患者群と対照群を比較した研究が報告されている。子宮内膜症患者では血中の DEHP 又は MEHP 濃度が対照群より高いことに基づき、DEHP の暴露と子宮内膜症との間に関連があったとする報告がある（Cobellis et al. 2003、Reddy et al. 2006、Kim SH et al. 2011）が、これらの結果とは逆に、子宮筋腫群では対照群より血中濃度が低いとの報告もある（Luisi et al. 2006）。また、尿中 DEHP 代謝物を暴露指標とした調査も行われているが、子宮内膜症との関連は確認されていない（Itoh et al. 2009 、Weuve et al. 2010）。

Cobellisら（2003）は、イタリアにおいて調査を行い、子宮内膜症の女性35名（中央値 36.8±6.7歳、22～45歳）と年齢をマッチさせた対照群の女性24名（中

[38]遊離アンドロゲンインデックス＝総テストステロン濃度を SHBG 濃度×100 で除した指標：FAI

央値_37.8±5.1歳、18～48歳）について、血漿中のDEHP又はMEHP濃度を測定した。その結果、血中DEHP濃度（μg/mL）の中央値（四分位範囲及び範囲）は子宮内膜症群が0.57（0.06～1.23及び0～3.24）であり、対照群の0.18（0～0.44及び0～1.03）と比較して有意に高かった（p=0.0047）。しかし、血中MEHP濃度（μg/mL）の中央値（四分位範囲及び範囲）は子宮内膜症群の0.38（0.1～0.97及び0～26.47）と対照群の0.58（0.34～0.71、0～1.69）に有意差はみられなかった（p=0.12）。

Reddy ら（2006）は、インドにおいて症例対照研究を行い、子宮内膜症がある不妊の女性 49 名（症例群、平均 26.2±SD4.2 歳）と、年齢をマッチさせた対照群として、その他の婦人科疾患がある不妊の女性 38 名（対照群Ⅰ　平均 27.4±SD 4.7 歳）及び婦人科疾患がない妊娠可能な女性 21 名（対照群Ⅱ　平均 27.1±SD 3.4 歳）の血中フタル酸エステル類の濃度を測定した。その結果、血中 DEHP 濃度（μg/mL）の平均値±SD は、、対照群Ⅰの 0.50±0.80 及び対照群Ⅱの 0.45±0.68 に対し、症例群は 2.44±2.17 と有意に高く（p<0.0001）、血中 DEHP 濃度と子宮内膜症の重症度との間に正の相関関係（r=0.44、p<0.0014）がみられた。

一方、Luisi ら（2006）の調査では、子宮筋腫があり子宮及び卵巣を摘出した白人女性 15 名の血清中 MEHP 濃度（中央値 0 μg/mL、四分位範囲 0～0 μg/mL、範囲 0～0.57 μg/mL）は健康な白人女性 20 名（中央値 0.42 μg/mL、四分位範囲 0～0.51 μg/mL、範囲 0～1.20 μg/mL）と比べて低く（p=0.0034）、同様に、血清中の DEHP の濃度に関しても、子宮筋腫のため子宮及び卵巣を摘出した~~外科的閉経手術を受けた~~女性（平均値 0.27 μg/mL、範囲 0.14～0.59 μg/mL）の方が健康な女性（平均値 0.30 μg/mL、範囲 0～0.63 μg/mL）と比べて有意に低かった（p=0.0029）。

Kim SH ら（2011）は、韓国都市部の韓国人女性の進行期の子宮内膜症の患者 97 名（stage III 47 名、stage IV 50 名）、対照群 169 名について、血漿中の MEHP 及び DEHP 濃度を比較した。血漿中濃度（ng/mL）の平均値±標準誤差（SE）は、 MEHP では対照群 12.4±1.1 に対して患者群 17.4±1.5、DEHP では対照群 92.5±31.1 に対して患者群 179.7±32.5 であり、子宮内膜症群で血漿中 MEHP 及び DEHP 濃度が有意に高いことを報告している（それぞれ p<0.001、p=0.010）。

子宮内膜症のある女性が血中 DEHP あるいは MEHP 濃度が高い、という点で一貫性のある結果が報告されているが、ある研究の症例群の血中濃度レベルが別の研究の対照群のレベルよりも低いなど用量反応関係がはっきりしていない。

Itoh ら（2009）は、日本人の子宮内膜症患者 57 名（stages II～IV）、対照群 80 名（stages 0～I）について、フタル酸エステル類の代謝物 6 種（MEP、MnBP、MBzP、MEHP、代謝物 VI、IX）の尿中濃度と子宮内膜症との関係を調査したところ、尿中 MEHP 濃度（μg/g Cr）の中央値（四分位範囲）は stage 0 で 4.5（2.8～6.2）、stage I で 3.4（2.5～5.3）、stage II で 3.5（1.6～4.8）、stage III で 6.2（3.1～9.4）、stage IV で 4.9（3.5～6.9）であり、子宮内膜症との間に有意な関連はなかった（p for trend=0.25）。他の尿中代謝物についても有意な関連はなかったと報告している。

さらに、Weuve ら（2010）は、1999～2004 年に実施された NHANES に参加した 20～54 歳の女性 1,227 名を対象とした横断的研究を行った。このうち、87 名の女性が子宮内膜症（7%）、151 名の女性が子宮筋腫（12.3%）の診断を受けたと申告した。。DEHP 代謝物の~~それぞれの代謝物の~~クレアチニン補正後の幾何平均尿中濃度（μg/g Cr）は、①子宮内膜症のある女性、②子宮筋腫のある女性、③健康な女性で、それぞれ、MEHP で①2.5、②2.8、③3.4 μg/g Cr、代謝物 IX で①16.5、②20.0、③19.7、代謝物 VI で①11.5、②13.8、③13.5 であり、子宮内膜症や子宮筋腫との間には有意な関連はみられていない

b.性成熟

DEHP やその代謝物の血中濃度又は尿中濃度を暴露指標として、DEHP 暴露と女児の性成熟早発との関連について調べた研究が報告されている。DEHP 及び MEHP の血中濃度を暴露指標とした調査では DEHP 暴露と性成熟早発の関連が示唆されているが（Colón et al. 2000）、尿中代謝物濃度を暴露指標とした調査ではこのような関連は見いだされていない（Lomenick et al. 2010）。

Colón ら（2000）は、血中濃度を暴露指標として、プエルトリコに住む生後 6 か月～8 歳（平均 31 か月、中央値 20 か月）の早発乳房症（セラーチェ）の女児 41 名と、6～10 歳（平均 70 か月、中央値 46 か月）の対照群の女児 35 名を対象とした横断的研究を行った。その結果、症例群の血中から DEHP を 25 例（平均 440.9 μg/L）、MEHP を 5 例（平均 106.3 μg/L）から検出した一方、対照群からは DEHP を 5 例（平均 70.3 μg/L）から検出したものの、MEHP は検出されなかった。症例群の血中 DEHP 濃度は対照群より有意に高く、DEHP 暴露と早発乳房症の関連が示唆された。

一方、Lomenick ら（2010）が米国で行った尿中濃度を暴露指標とした横断的研究では、中枢性思春期早発症の女児 28 名と、年齢と人種をマッチさせた対照群の女児 28 名について、尿中の DEHP 代謝物（MEHP、代謝物 VI、IX）濃度を測定した。各代謝物のクレアチニン補正後の濃度（μg/g Cr）の平均値±SD は、MEHP が症例群で 4.79±0.84、対照群で 5.56±1.07、代謝物 VI が症例群で 32.2±4.7、対照群で 33.1±6.7、代謝物 IX が症例群で 47.9±7.1、対照群で 52.0±10.9 であったが、症例群と対照群の間でこれらの尿中代謝物濃度に有意差はなく、DEHP 暴露と中枢性思春期早発症との間に関連はみられなかった。

c. 乳がん

また最近、女性の乳がんとフタル酸エステル類代謝物の尿中濃度の関連が報告されている。北メキシコに住む、2007～2008 年に乳がんと診断された女性（症例群）233 名と年齢をマッチさせた対照群 221 名の症例対照研究が行われた。社会民族的性格及び生殖特性（reproductive characteristics）が聴取されたが、フタル酸エステル類の暴露に関するものを含め、個人的嗜好のデータはなく、暴露推定は生体試料のみに基づいた。試料には治療開始前の早朝尿が用いられ、フタル酸エステル類代謝物 9 種（MEHP、代謝物 IX、VI、V を含む）濃度が測定さ

れた。被験者の少なくとも 82%以上から代謝物が検出され、回帰分析の結果、DEHP の主要な代謝物のうち、代謝物 V のみ乳がんのリスク増加に関連し、交絡調整後、尿中濃度の最低三分位群（中央値（対照群）42.02 μg/gCr、範囲 11.59～57.88 μg/gCr）に対する最高三分位群(中央値（対照群）155.88 μg/gCr、範囲 97.68～1742.92 μg/gCr）の OR(95%CI)は 1.68（1.01～2.78）であった（p for trend=0.047)。一方、代謝物 VI:MEHOP の尿中濃度(μg/gCr)の幾何平均（95% CI）は症例群で 28.11(25.01～31.59)であり、対照群の 33.37(30.29～36.77)と比べ有意に低く（p=0.04)、回帰分析によれば有意ではないがリスク減少と関連があった。そのほかの代謝物については、尿中濃度の幾何平均について、MBP、フタル酸モノ（3-カルボキシプロピル）（MCPP）は対照群の方が、MEP は症例群の方が有意に高かった。また、尿中の MEP 濃度の増加は乳がんのリスク増加と有意な相関があった(最低三分位群に対する最高三分位群の OR(95%CI)=2.20（1.33～3.63)、p for trend=0.003)。また、MBzP、MCCP の尿中濃度増加はリスク減少と相関がみられ、測定した 9 種の代謝物の合計については有意な関連はみられなかった（López-Carrillo et al. 2010)。

④母親の暴露と児の生殖・発生に対する影響

げっ歯類において、妊娠動物に対する DEHP 投与は、児の生殖・発生に影響を及ぼし、胚吸収の増加、生存新生児数の減少、児の低体重、雄児の AGD 短縮、停留精巣、包皮分離遅延、生殖系臓器重量の減少、テストステロン産生低下、精子産生量低下、精巣毒性等が確認されている（III. 2（6）を参照）。ヒトにおいても、母親の DEHP 暴露（尿、血液、臍帯血等中の代謝物濃度）と妊娠期間や胎児の発育又は出生児の AGD や身体サイズ等とに着目した調査が数多く行われており、関連が研究されている。

a.出生児の AGD、身体サイズ、性ホルモン

子宮内暴露の指標に妊娠中の母親の尿中 DEHP 代謝物濃度を用い、出生児の AGD との関係を調べた研究が報告されている。~~妊娠中の母親の尿中 DEHP 代謝物濃度と出生児の AGD との間に負の関連がみられているおり~~、Swan ら(2008)と Suzuki ら（2011）は、妊娠中の母親の尿中 DEHP 代謝物濃度と男子出生児の AGD と負の関連があったと報告している。一方、Huang ら（2009）は女児では羊水中の MEHP 濃度と AGD との間に負の関連がみられたものの、男児で尿中、羊水中濃度とも~~は~~関連が確認できなかったと報告している。

Swanらは~~（2005）~~は、母親の尿中から検出されたフタル酸エステル代謝物の濃度と男子出生児のAGDとの間に負の関連がみられることを報告している。米国の2～36か月齢の男児85名を対象に、妊娠中期の母親から採取した尿中のフタル酸エステル類のモノエステル代謝物9種（MEHP、代謝物VI、IXを含む）の濃度と男児のAGI（AGDを体重で除した指標）の相関関係について回帰分析を行った。AGIはDEHP代謝物とは有意な相関はなかったが、MBP等との間には有意な負の

相関がみられた。なお、AGDとの間に、陰茎容積[39]と正の相関（p = 0.001）及び、精巣下降不全児の割合（AGIの25%タイル値及び75%タイル値で分けた3群における不全児の割合は、AGIの短い群から20.0、9.5、5.9%）に有意な相関（p=0.02）がみられている（Swan et al. 2005）。

その後、Swanらは対象者数を106名に拡大した調査を行った。子どもの年齢~~と~~による体重の~~パーセン~~%タイルで調整する混合モデルを用いて解析すると、母親の尿中DEHP代謝物3種（MEHP、代謝物VI、IX）の濃度（$\log_{10}$）と子ども（平均12.8か月齢）のAGDとの間に有意な負の関連があることを確認した（それぞれp=0.017、0.002、0.001）。各代謝物濃度の第1四分位から第3四分位の上昇に対するAGDの推定変化率は-4.4%、-3.9%、-4.5%であった。さらに子どもを年齢による体重%タイルから予測したAGD値と実測値との差に基づいて、上位25%タイルの“Longer” AGD群（26名）、下位25%タイルの“Shorter” AGD群（29名）、その中間の“Intermediate” –AGD群（51名）の三つのカテゴリーに分け、各代謝物の尿中濃度の比較を行った。その結果、MEHP、代謝物VI、IXの尿中濃度の中央値（ng/mL）は、それぞれLonger AGD群で2.3、8.2、7.3に対して、Shorter AGD群では6.2、19.8、21.3であり、Shorter AGD群の方がLonger AGD群より数倍も尿中濃度が高かった。また、MEHP濃度と陰茎幅及び精巣下降不全との間にも、それぞれ有意な負の関連（p=0.005及びp=0.048）がみられた（Swan et al. 2008）。

Huang ら（2009）は、台湾の母親と新生児 64 組（男児 33 名、女児 31 名）について、母親の尿及び羊水中の代謝物濃度（MEHP、MBP、フタル酸モノエチル（MEP））と、新生児の身長、体重及び AGD との関連を調べた。羊水中の MEHP 濃度によって新生児を高濃度群（女児 16 名の中央値 32.3 ng/mL、男児 17 名の中央値 38.8 ng/mL）と低濃度群（女児 15 名の中央値 15.3 ng/mL、男児 16 名の中央値 9.5 ng/mL）の 2 群に分けて比較したところ、女児では体重補正した AGD（AGI-W）及び身長補正した AGD（AGI-L）は高濃度群が低濃度群と比べて有意に低かった。しかし、男児では AGI-W 及び AGI-L ともに~~代謝物~~ MEHP 濃度と有意な関連がなかった。なお、羊水中の MBP についても女児に MEHP と同様の関連がみられている。

DEHP の尿中代謝物と男児の AGD との間に負の関連があったとする Swan ら（2008）と同様の結果が日本の調査でも報告されている。Suzuki らは、日本人の母親と男子新生児 111 組を対象とした調査を行った。母親の暴露指標として妊娠 9～40 週（平均 29±SD 9 週）に採取したスポット尿中の DEHP 代謝物 3 種（MEHP、代謝物 VI、IX）を含むフタル酸エステル類代謝物 7 種の濃度を測定し、男子新生児の AGD、体重、身長との関連について調べた。重回帰モデルを用いて交絡を調整した結果、比重補正した MEHP の尿中濃度（25%タイル値 2.92 ng/mL、中央値 4.68 ng/mL、75%タイル値 8.03 ng/mL）の対数値は、男児の AGI との間に有意な負の関連があった。なお、MEHP 濃度の四分位で対象集団を分け、

[39] （陰茎幅/2）^{2}×陰茎長

多重比較により出生男児の AGI を各四分位範囲群間で比較したところ、第 2 四分位範囲群と第 4 四分位範囲群間に有意な差が確認されている（p<0.05）。この結果により、出生前の DEHP 暴露が男性の生殖発生に影響を与えていることが示唆された。なお、E2 作用のあるイソフラボンは日本人における摂取量が多く、交絡因子となる可能性があったため、イソフラボンの尿中濃度も測定したが、AGD との関連はなかった（Suzuki et al. 2011、鈴木　2012）。

以上のように、妊娠中の DEHP 暴露と出生児の AGD との関連に関する調査数はまだ少なく、必ずしも一貫性のある結果が得られていないが、最近の 3 つの調査結果では DEHP 暴露によって AGD が短縮することを示唆する結果が得られ、動物実験の結果とも整合性がある。

また、母体血、母体尿、臍帯血、胎便の DEHP 及び代謝物濃度を暴露指標として、DEHP 暴露と新生児の身体サイズとの関連を調べた研究が報告されている。

Zhang ら（2009）は、中国上海に住む母子計 201 組を新生児の体重によって低体重群 88 組と対照群 113 組の 2 群に分け、コホート内症例対照研究を行った。母親から採取した血液、臍帯血、胎便中のフタル酸エステル類 5 種（フタル酸ジエチル（DEP）、DBP、DEHP、MBP、MEHP）の濃度を測定し、フタル酸エステル類の暴露と低体重との関係が調べられた。低体重群と対照群との間には、妊娠期間、妊娠中の Body Mass Index（BMI）[40]、~~出産後の~~哺育指標（Kessner index）、ビタミンサプリメントの摂取、社会経済的地位に有意差はなかった。フタル酸エステル類は 70%以上の生体試料中から定量可能なレベルで検出された。生体試料中の DEHP 濃度は低体重群と対照群で有意差はみられなかった。しかし、MEHP 濃度の中央値（25～75%タイル値の範囲）は、母体血では対照群 1.4 mg/L（1.2～2.1 mg/L）、低体重群 2.9 mg/L（1.8～3.5 mg/L）、臍帯血では対照群 1.1 mg/L（0.9～1.7 mg/L）、低体重群 2.5 mg/L（1.6～3.4 mg/L）、胎便では対照群 2.9 mg/g（1.8～4.4 mg/g）、低体重群 5.5 mg/g（3.4～9.3 mg/g）であり、いずれの生体試料においても低体重群で対照群より有意に高かった（いずれも p=0.000）。なお、母体血及び臍帯血では DBP 濃度も低体重群で有意に高かった。また、~~臍帯血及び胎便中のフタル酸エステル類の濃度と新生児の~~出生時の新生児身体サイズとの間のスピアマン相関~~を調べると、~~をみると、臍帯血中の DEHP 濃度は身長と有意な負の相関があり、臍帯血及び胎便中の MEHP 濃度は体重及び身長と有意な負の相関があった。条件付きロジスティック回帰モデルによる解析の結果、MEHP の生体試料中濃度の第 1 四分位群（最低）に対する第 4 四分位群の補正（妊娠年齢、たばこ煙等）後の低体重の OR（95%CI）は、臍帯血中では 2.05（1.17～3.70）~~（p=0.05）~~、胎便中では 3.23（1.31～5.94）~~（p=0.04）~~であり、DBP については臍帯血中では 3.53（1.54～6.15）~~（p=0.008）~~、胎便中では 4.68（2.14～6.85）~~（p<0.001）~~であった。

Wolff ら（2008）は、妊娠後期にニューヨークに居住していた母親 404 名の多

[40] BMI＝体重(kg)/身長(m)^2

民族コホートにおいて、母親の暴露指標として妊娠第 3 期に採取した尿中のフタル酸エステル類の代謝物 10 種(~~DEHP 代謝物 4 種~~MEHP、DEHP 代謝物 V、IV、IX を含む）の濃度を測定し、妊娠期間及び新生児の身体サイズとの関連について調査した。代謝物単独のほか、DEHP 代謝物 4 種を含む、フタル酸モノエステル高分子量（250 Da<）代謝物（High-MWP）の合計（ΣHigh-MWP、6 種）、ΣDEHP（MEHP、代謝物 V、IV、IX の合計）、フタル酸モノエステル低分子量（<250 Da）代謝物（Low-MWP）の合計（ΣLow-MWP、4 種）に対する解析も行われた。その結果、人種、子の性別、Cr 等で調製後、ΣLow-MWP の尿中濃度は、中央値がΣHigh-MWP より 5 倍高く、新生児の頭囲及び妊娠期間の間に有意な正の関連があった。DEHP 代謝物の尿中濃度では、MEHP と妊娠期間に有意な正の相関がみられたが、それ以外に関連はなかった（妊娠期間については（３.（２）④b. を参照））。

Suzuki ら（2010）は、日本~~人~~の母親と新生児 149 組について、母親の尿中代謝物濃度（MEHP、~~MEHHP~~ 代謝物 IV、IX~~、MEOHP~~）と、妊娠期間及び新生児の体重、身長、頭~~部周~~囲との関連について~~調べたが~~調査したが、有意な関連はみられなかった~~（Suzuki et al. 2010）~~。なお、Suzuki らは、妊娠中は Cr 排泄量が変化している可能性があることから、99 サンプルについて Cr 補正と比重補正を比較し、いずれの補正でも結果と DEHP 代謝物濃度に関連がないことを確認している。

Philippat ら（2012）は、フランスでの男児の外性器奇形に関する症例対照研究~~フランス~~において母子 287 組（症例 72 名、対照 215 名）について、妊娠 6～30 週のフタル酸エステル代謝物の尿中濃度（MEHP、DEHP 代謝物 V、VI、IX を含む 11 種）と新生児の体重、身長、頭~~部周~~囲との関連~~については~~を調べた~~が~~ところ、~~、体重等との間に~~~関連はみられなかった~~（Philippat et al. 2012）~~。なお、外性器奇形との関連に関する記載はなかった。

以上のように妊娠中の DEHP 暴露と新生児の身体サイズとの間にはこれまで関連が見出されていない。

母親の DEHP 暴露と児の停留精巣や性ホルモンとの関係についても研究が行われている。

Main ら（2006）は、1997 から 2001 年に行われたデンマーク・フィンランドの停留精巣前向きコホート調査に参加した母子 130 組（症例 62 名、対照 68 名）について、母乳（出産後 1～3 か月）中の 6 種類のフタル酸エステル類代謝物（MEHP を含む）濃度と 3 か月齢~~停留精巣の有無・新生~~男児の血中性ホルモン等の濃度や停留精巣の有無に関するコホート内症例対照研究を行った。母乳中 MEHP 濃度（中央値 11 μg/L、範囲~~が~~ 1.5～1,410 μg/L）と~~新生~~ 3 か月齢児の血中ホルモン濃度や停留精巣の有無と関連~~が~~はなかった。なお、~~母乳中~~その他の代謝物については、MEP 及び MBP ~~濃度~~は新生児の血中 SHBG 濃度（それぞれ r＝0.323、p＝0.002~~、~~及び r=0.272、p=0.01）と、MMP、MEP 及び MBP は遊離

LH とテストステロンの比（r=0.21～0.323、p=0.002～0.004）と、MINP は LH（r=0.243、p=0.019）とそれぞれ正の相関があり、MBP は遊離テストステロンと負の相関があった。これらの結果から、げっ歯類と同様にヒトでもライディッヒ細胞の発生と機能はいくつかのフタル酸エステル類の周産期暴露の影響を受けやすい可能性が示唆された。

一方、Lin ら（2011）は、台湾において母親と乳児 155 組（男児 81 名、女児 74 名）を対象に、フタル酸エステル代謝物 7 種（MMP、MEP、MBP、MBzP、MEHP、~~MEOHP、MEHHP~~代謝物 VI、IX）の母親の妊娠第 3 期の尿中濃度と臍帯血中の性ホルモンの関連を調査している。DEHP 代謝物に関しては、妊娠期間による補正を行うと、母親の尿中の Cr 補正した ΣDEHP（MEHP、代謝物 VI、IX の合計）濃度と女児の臍帯血中の遊離テストステロン及び遊離テストステロンと E2 の比に負の相関がみられた。しかし、男児については関連がなかったと報告している。なお、尿中 MEHP 濃度の中央値及び 95%タイル値は 19.1 μg/gCr（11.7 ng/mL）及び 100 μg/gCr（34.6 ng/mL）であった。

b.妊娠期間及び流産

妊娠中の尿中代謝物濃度を暴露指標として、DEHP 暴露と妊娠期間との関係について調べた研究が行われている。Adibi ら（2009）と Wolff ら（2008）は妊娠期間の延長と関連があったと報告しているが、これとは逆に、Meeker ら（2009b）は早産との関連、Whyatt ら（2009）は妊娠期間の短縮との関連があったと報告している。臍帯血中の代謝物濃度を暴露指標として用いた Latini ら（2003b）も妊娠期間の短縮との関連を報告している。さらに、Toft ら（2012）は妊娠前後の尿中代謝物と~~妊娠初期の~~流産との関連を報告している。

Adibi ら（2009）は、米国において、正常に妊娠した 283 名の妊婦を対象にコホート研究を行った。出産の平均 12.2 週間前に採取した尿中の DEHP 代謝物濃度と妊娠期間について、Cr 及びその他の交絡を調整すると尿中 MEHP 濃度が 75%タイル値（8.2 ng/mL）の女性は 25%タイル値（1.1 ng/mL）の女性に比べて平均 2.3 日（95%CI：1.4～3.3）妊娠期間が長かった。また、MEHP 及び代謝物 VI の尿中濃度の対数単位分の増加に対して、帝王切開のオッズ増加（OR（95%CI）：1.3（1.0～1.6）及び 1.5（1.1～1.9））、41 週以降の出産のオッズ増加（OR（95%CI）：2.0（1.1～3.5）及び 2.2（1.3～4.0））、早産のオッズ減少（OR（95%CI）：0.5（0.3～0.9）及び 0.4（0.2～0.9））がみられた（Adibi et al. 2009）。

また、Meeker ら（2009b）のメキシコにおける出生コホート内症例対照研究では、各種の交絡因子の調整後、37 週未満で分娩した早産群（30 名）は満期産群（30 名）と比較すると、妊娠第 3 期に採取した尿中 DEHP 代謝物~~であるフタル酸モノ（2-エチル-3-カルボキシプロピル）（代謝物 I：MCPP）、~~4 種（MEHP、代謝物 V、VI 、IX）の幾何平均濃度（比重あるいはクレアチニン補正後）が高かったものの有意ではなかった~~が、~~。MEHP に関しては、満期産群及び早産群の幾何平均尿中濃度（μg/g Cr）はそれぞれ 3.3 及び 4.7 であり、各群の中央値を超

える集団~~オッズ比は比較的高いままだったの比較では（~~OR=3.2~~、~~（95%CI：0.9～11.3）~~）。~~で補正前に比べ比較的高いままだった~~満期産群及び早産群の MEHP の幾何平均濃度（クレアチニン補正後）は、それぞれ 3.3 μg/g Cr 及び 4.7 μg/g Cr であった~~（Meeker et al. 2009b）。

Wolff ら（2008）の米国における調査（３.（２）④a. を参照）で~~も、~~は、妊娠第 3 期に採取した尿中 MEHP 濃度（中央値 6.0 μg/L、範囲＜LOD～526 μg/L、p<0.05）及びΣDEHP-MWP 濃度（中央値 0.27、範囲 0.005～20 μmol/L、p<0.20）は妊娠期間延長と有意な関連がみられている（Wolff et al. 2008）。

Whyatt ら（2009）は、ニューヨークに住むアフリカ系又はドミニカ系女性 331 名を対象としたコホート集団では、交絡の調整後、妊娠後期に採取された尿中の比重補正した MEHP 濃度（幾何平均 4.8 ng/mL、95%CI：4.1～5.7 ng/mL）1 対数単位の増加につき、妊娠期間が 1.1 日短縮し（95%CI：0.2～1.8 日、p=0.01）、最上位の四分位は最下位（LOD、25%タイル値、75%タイル値、95%タイル値：1.2、1.8、12.8、58.2 ng/mL）に比べ、平均 5.0 日短縮した（95%CI：2.1～8.0 日、p=0.001）。

なお、臍帯血中の DEHP 及び MEHP 濃度を暴露指標とした研究も報告されている。Latini ら（2003b）のイタリアの調査において、分析された臍帯血のサンプルの 77.4%（65/85 検体）から DEHP（平均 1.19±SD 1.15 μg/mL、95%CI：0.93～1.44）又は MEHP（平均 0.52±SD 0.61 μg/mL、95%CI：0.39～0.66）が検出され、MEHP が検出された新生児群は不検出群より在胎期間が短かった（平均日数 38.16±2.34 対 39.35±1.35、p=0.033）。ロジスティック回帰分析の結果、臍帯血中に MEHP が検出されないことと在胎期間との間に正の関連があった（OR=1.50、95%CI：1.01～2.21）。

以上のように、妊娠期間中の DEHP 暴露指標と妊娠期間の長さに関する疫学調査結果には一貫性が見られていない。

また、胎盤との関連を調べた研究も報告されている。Adibi ら（2010）のドミニカ系及びアフリカ系米国人女性を対象（合計 54 名）とした調査において、妊娠後期の尿中の各種 DEHP 代謝物（MEHP、~~MEOHP~~代謝物 VI、ΣDEHP（MEHP、代謝物 V、VI、IX の合計））~~が高濃度の群では~~濃度が高いほど胎盤の栄養膜分化に関する *PPARγ*、芳香族炭化水素受容体遺伝子、ヒト絨毛ゴナドトロピン遺伝子（*HCG*）の mRNA レベルが低いと報告されており（回帰係数は-0.15～-0.28、p≦0.03）、代謝物 VI 又はΣDEHP の第 1 五分位群に対する第 4、5 五分位群で有意な減少がみられた。著者らは胎児に影響を与えている可能性を示唆している。この集団における MEHP、代謝物 VI、ΣDEHP の幾何平均尿中濃度は、それぞれ 5.5 ng/mL、16.5 ng/mL、279.8 nmol/L であった（Adibi et al. 2010）。

流産との関連について調べた研究も報告されている。Toft ら（2012）は、デンマークの初回妊娠計画コホートに参加した~~に住む~~女性 128 名について、暴露指標

として妊娠前後のスポット尿中代謝物 6 種（MEHP、代謝物 IX~~MEHHP~~、VI~~MEOHP~~ を含む）を測定し、流産との関連について調査した。~~初期流産は~~無症候性の流産を尿中 ~~h~~HGC 検査で確認した。その結果、最終月経初日から 10 日後に採取した ~~Conception cycle の~~尿中 MEHP 濃度と関連がみられ、比重補正した尿中濃度（ng/mL）の平均値（範囲）は、流産群 48 名で 23.4（<LOD～84.0 ng/mL）であり、生児出産群 80 名の 16.2（<LOD～64.0）より有意に高かった（p=0.01）。年齢や BMI 等を調整した尿中 MEHP 濃度の第 1 三分位群（低濃度群、<LOD～9.9 ng/mL）に対する第 3 三分位群（高濃度群、22.0～64.0 ng/mL）の流産の OR は 2.9（95%CI：1.1～7.6）であった。~~流産の中でも~~特に妊娠初期の流産（尿中 HCG のみ上昇した 32 名）のリスクが高く、オッズ比は 40.7（95%CI：4.5～369.5）であった。また、最終月経の一周期前の尿と相関はなかったと報告している。

c.神経行動発達

子どもの神経行動発達との関連について、米国及び韓国の調査が報告されている。妊娠中の母親やこどもへの DEHP 暴露と子どもの神経行動発達との関連を示唆している報告もある（Swan et al. 2010、Yolton et al. 2011、Engel et al. 2009、Cho et al. 2010、Kim et al. 2009、Kim et al. 2011）。

Swan ら（2010）は、米国の 3～6 歳の男児 74 名及び女児 71 名とその母親を対象とした調査において、母親の妊娠中の尿中 DEHP 代謝物濃度と、母親への質問票調査に基づく男児の男らしい遊びのスコア低下との間の有意な関連を報告した。母親の年齢などの各種交絡因子を調整する重回帰分析の結果、男児において、代謝物 VI、代謝物 IX、及び ΣDEHP（MEHP、代謝物 VI、IX の合計）（$\log_{10}$）の増加と男の子らしい遊び（車や格闘）のスコア低下との間に有意な関連がみられた。男児 74 名の母親における各代謝物の尿中濃度（ng/mL）の中央値（四分位範囲）は、代謝物 VI が 9.0（4.7～17.9）、代謝物 IX が 9.8（5.2～17.3）、MEHP が 2.9（1.4～6.2）であった。他に、DBP 代謝物との同様な関連もみられた。

Whyatt ら（2012）は、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妊娠第 3 期の母親、合計 319 名を対象に前向きコホート調査を行い、DEHP 代謝物 4 種（MEHP、代謝物 V、VI、IX）と MBzP、フタル酸モノイソブチル（MiBP）、MBP の尿中濃度と、その子どもが 3 歳のときの認知能力及び問題行動についての関連を調べた。認知能力はベイリー乳幼児発達検査 II（Bayley Scales of Infant Development：BSID-II）（発達検査）の精神発達指標（Mental Development Index：MDI）及び心理動作発達指標（Physical Development Index：PDI）を用いて検査された。その結果、DBP 代謝物（MiBP、MBP）の尿中濃度に関しては、PDI スコアや運動遅延（motor delay）、女児における MDI スコアの有意な減少が確認されたほか、精神遅滞に有意な性差があり、女児において男児よりも精神遅滞の影響がみられたが、DEHP 代謝物濃度に関してはそのような関連はみられなかった。なお、DEHP 代謝物 4 種の尿中濃度（ng/mL）の

幾何平均（95%CI）及び範囲は、MEHP が 5.1（4.3～6.0）、＜LOD～613、~~MEHHP~~代謝物 IX が 23.0（20.1～26.3）~~、~~及び 1.1～1,750、~~MEOHP~~代謝物 VI が 19.2（16.8～22.0）及び 0.7～1,320、~~MECPP~~代謝物 V が 40.2（35.6～45.4）及び 3.0～1,840 であった。

Yolton ら（2011）は、米国オハイオ州において、母子 350 組を対象に、妊娠中の母親の妊娠 16 週、26 週の ~~2 回~~2 時点における尿サンプル中のフタル酸エステル類 6 種類の濃度と 5 週齢の子どもの NICU Network Neurobehavioral Scale（NINNS）のスコアによる神経行動の関係を調べた。妊娠 26 週齢の尿中濃度においてのみ関連が認められ、DBP 代謝物（MiBP、MBP）濃度は一部の指標で行動の実行機能の向上と有意に関連があった。DEHP 代謝物に関しては、が男児においてのみ、各種反射の異常（減弱・亢進とも含む）頻度と有意な正の関連を示した。このとき、MEHP の尿中濃度（ng/mL）は幾何平均 4.2、95%CI：3.7～4.9 であった。

Engel らは、米国ニューヨーク市に住む母子を対象に The Mount Sinai Children's Environmental Health Study と名付けられた前向きコホート調査を行い、母親の妊娠時の尿中のフタル酸エステル代謝物の濃度と子どもの認知行動発達への影響について一連の調査を行っている。5 日齢の新生児における影響を調べた調査では、女児においてフタル酸モノエステル類高分子量（250 Da<）代謝物（High Molecular Weight：HMW）の合計（DEHP 代謝物 4 種：MEHP、代謝物 V、VI、IX を含む 5 種の合計）の濃度上昇と Orientation（方向感覚）及び Alertness（注意力）のスコアとの間に有意な負の関連があることが示された。また、男児にはフタル酸エステル類の濃度上昇とともに運動機能が向上するという傾向がみられ、男児と女児で異なったパターンを示すことも分かった。なお、妊娠時の母親の尿中 MEHP 濃度（ng/mL）の中央値（四分位範囲）は 6.1（2.7～14.5）であった（Engel et al. 2009）。また、その後 4～9 歳になった子どもの行動と実行機能をみた報告では、フタル酸エステル類低分子量（<250 Da）代謝物（Low Molecular Weight：LMW）4 種の合計（ΣLMW）が活動の過剰性や攻撃性といった問題行動や実行機能の低下と関連していることが示された（Engel et al. 2010）。さらに、7～9 歳時に自閉症に関わる項目を検査した調査では、~~低分子量のフタル酸エステル類~~ΣLMW 及び MEP が社会性の欠損、コミュニケーションの低下などと有意な関連があることが分かったが、自閉症に関連する項目では有意な関連はみられなかった。

Kim Y ら（2011）は、韓国の母子 460 組を対象に、妊娠第三期の母親の尿中濃度を指標とした出生前のフタル酸エステル類代謝物（代謝物 IX、VI、MBP）への暴露と生後 6 か月における BSID-II の MDI と PDI との関連を調べるため、前向きコホート調査を行った。各交絡因子を調整した重回帰分析による解析の結果、女児においては有意な関連がみられなかったのに対し、男児においては MDI と母親の妊娠中の尿中の代謝物 VI 及び代謝物 IX 濃度との間に有意な負の関連がみられ、さらに PDI も代謝物 VI 及び代謝物 IX、MBP と有意な負の関連を示した。なお、母親の DEHP 代謝物の尿中濃度（ng/mL）の中央値（四分位範囲）は、代

謝物 IX では 10.1（4.3～21.4）、代謝物 VI では 7.9（3.8～17.1）であった。

また、子どもの尿中フタル酸エステル類代謝物とその神経行動発達の関連が調査されている。Cho ら（2010）は、韓国の小学生 621 名（平均年齢 9.0±SD0.7 歳、このうち女児 302 名）を対象とした横断的研究において、母親の知能指数（IQ）及びその他の交絡因子を調整した重回帰分析により、子どもの尿中 DEHP 代謝物濃度（$\log_e$）と語彙に関する IQ スコアとの間に負の相関がみられたことを報告している。相関がみられた DEHP 代謝物は、MEHP、代謝物 VI、MEHP と代謝物 VI の合計であり、各代謝物濃度（μg/L）の幾何平均値（中央値）は、MEHP が 21.3（24.7）、代謝物 VI が 18.0（20.6）であった。

Kim BN ら（2009）は、韓国の 8～11 歳の就学児童 261 名を対象に、DEHP 代謝物（MEHP 及び代謝物 VI~~MEOHP~~）と DBP 代謝物（MBP）の尿中濃度と ADHD 症候群に関するスコア（ADHD 兆候が増加するとスコアが増加）との間の関連を調べる横断的調査を行った。各交絡因子を調整すると、児童の尿中 DEHP 代謝物濃度と教師の採点による ADHD 症候群に関するスコアの間有意な正の関連がみられた（Kim et al. 2009）。ただし報告されている尿中代謝物濃度は全般的にきわめて高く、例えば MEOHP 中央値は 23.4 μg/dL=234 μg/L[ng/mL]で、前に述べた Cho ら（2010）の報告した韓国人学童の 10 倍以上、Kim Y ら（2011）の~~次に述べる~~韓国人妊婦の調査結果の中央値の 30 倍近い。

~~Kim ら（2011）は、韓国の母子 460 組を対象に、妊娠第三期の母親の尿中濃度を指標とした出生前のフタル酸エステル類（代謝物 IX、MEOHP、MBP）への暴露と生後 6 か月における BSID の MDI と PDI との関連を調べるため、前向きコホート調査を行った。各交絡因子を調整した重回帰分析による解析の結果、女児においては有意な関連がみられなかったのに対し、男児においては、MDI と母親の妊娠中の尿中代謝物 VI 及び IX 濃度との間に有意な負の関連がみられ、さらに PDI も代謝物 VI 及び IX、MBP と有意な負の関連を示した。なお、母親の DEHP 代謝物の尿中濃度（ng/mL）の中央値（四分位範囲）は、代謝物VI（MEHHP）では 10.1（4.3～21.4）、代謝物IX（MEOHP）では 7.9（3.8～17.1）であった。~~

以上のように、神経行動発達への DEHP 暴露の影響は、横断研究だけでなく、いくつかの前向きコホート研究の結果からも示唆されているが、その作用機序については不詳である。

⑤甲状腺ホルモンに対する影響

尿中代謝物を暴露指標として、DEHP 暴露と血中の甲状腺ホルモン（チロキシン（T_4）、T_3、甲状腺刺激ホルモン（TSH））との関連について研究が行われている。

Meeker らは、不妊症の疑いで米国の病院を受診した男性 478 名について、スポット尿中の比重補正した MEHP 濃度（幾何平均 8.28 ng/mL、中央値 7.95 ng/mL）を測定して五分位に分け、血中の遊離 T_4 又は総 T_3 濃度との関係を調べた。両者の間に直線的な関係はみられなかったものの、第 4 五分位でプラトーとなり、第

1 五分位と比較して、T_4 は 0.11 ng/dL（95%CI:-0.18～-0.03）の減少を、T_3 は 0.05 ng/mL（95%CI: -0.10～0.01）の減少を示した。MEHP と T_4 の有意な負の関連は交絡を調整した後も確認された（Meeker et al. 2007）。

その後、Meeker らは、米国の NHANES （2007～2008 年）における 20 歳以上の成人男女 1,346 名及び又は 12～19 歳の男女 329 名の尿及び血液のデータを用い、フタル酸エステル類の暴露と甲状腺ホルモンの関係について横断的研究を行った。フタル酸エステル類代謝物 7 種（MEHP、代謝物 V、VI、IX を含む）の尿中濃度、甲状腺ホルモンの血清中濃度、重要な共変数（BMI、血清中コチニン等）について重回帰分析を行った。その結果、成人では、尿中 DEHP 代謝物（このうち MEHP 尿中濃度（μg/g Cr）は中央値 2.29、95%タイル値 21.3、範囲<LOD～890）は、総 T_4、遊離 T_4、総 T_3 及びチログロブリンとの間に有意な負の関連が、TSH との間に正の関連がみられた。総 T_4 との間に最も強い一貫した関連がみられ、DEHP の酸化的代謝物濃度の五分位あたりの補正後の回帰係数は単調な用量依存的な減少を示した（~~MEHHP:~~代謝物 IX について、p for trend<0.0001）。これに対して、12～19 歳の尿中 DEHP 代謝物（このうち MEHP 尿中濃度（μg/g Cr）は幾何平均 2.38、中央値 2.00）は、総 T_3 との間に有意な正の関連がみられた。これらの結果は、フタル酸エステル類が甲状腺ホルモンの変化と関連するとしたこれまでの結果を支持するとしている（Meeker and Ferguson2011）。

Boas ら（2010）は、デンマークの 4～9 歳の子ども 845 名（男児 503 名、女児 342 名）の 12 種類のフタル酸エステル代謝物（~~DEHP 代謝物 4 種（~~MEHP、代謝物 IX、VI、V~~MEHHP、MEOHP、MECPP~~）を含む）の尿中濃度データを用い、甲状腺機能、IGF-1 及び成長（身体サイズの増加）との関連について横断的調査を行った。甲状腺機能の指標として血清中の総 T_4、遊離 T_4、総 T_3 及び遊離 T_3 、TSH が用いられた。Cr 補正後の尿中代謝物濃度とこれらの血中ホルモン~~レベル~~濃度との関連を多変量線形回帰分析では~~との関係は~~、男女で異なった関係差がみられた。総 T_4 及び遊離 T_4 については、男児において、代謝物 IX（中央値 52 μg/g Cr、範囲 4.9～1,818 μg/g Cr）と正の関連がみられた（それぞれ p=0.019、0.027）。また、総 T_3 については、女児の~~尿中 DEHP 代謝物 4 種、ΣDEHP（DEHP 代謝物 4 種の合計値）、MEP、MBP、MBzP、のうち、クレアチニン補正後は~~MEP ~~のみ総 T_3 レベル~~と有意な関連があった（p=0.026）~~。~~が~~男児の尿中代謝物濃度は総 T_3 と関連がなかった~~。~~、遊離 T_3 ~~レベルについても、クレアチニンによる補正を行うと~~については、両性のいずれの代謝物とも有意な関連がなかった。TSH については、女児の~~尿中~~ MEHP（中央値 6.7μg/g Cr、範囲 0.0～186 μg/g Cr）~~がクレアチニン補正後のみ~~と有意な正の関連があった（p=0.038）。この他、この他、DEHP 代謝物とは、男児の IGF、男女合わせた身体サイズの増加に有意な負の関連がみられている（IGF 、身体サイズに関する詳細は、３（２）⑥の該当部分を参照）。

~~IGF-1 については、クレアチニン補正後の男児の尿中 MEHP、MEHHP、MEOHP、MECPP、ΣDEHP 及び MCiOP と負の関連があった（p=0.001～0.023）。身体サイズの増加に関する指標（$\Delta HSDS_{childhood}$）については、クレアチニン補~~

~~正後の男女合わせた解析において MEHP、MEHHP、MEOHP、MECPP 及び Σ DEHP の尿中濃度と有意な負の関連がみられている（IGF-1 、身体サイズに関する詳細、MEHP の尿中濃度及び分布は、３（２）⑥の該当部分を参照）~~。

一方、Huang ら（2007）は、妊娠女性のフタル酸エステル類暴露と甲状腺ホルモンとの関連を報告している。妊娠第二期の台湾人女性 76 名を対象として、スポット尿中のフタル酸エステル代謝物 5 種（MBP、 MBzP、MEP、MEHP、MMP）と血清中甲状腺ホルモン濃度（TSH、T_3、T_4、遊離 T_4）を測定した結果、MBP の尿中濃度は血清中 T_4、遊離 T_4 濃度と有意な負の関連があったが、MEHP の尿中濃度（中央値 60.8 μg/g Cr、範囲 12.2～1251.0 μg/g Cr）はいずれの甲状腺ホルモン濃度とも関連がみられなかった。

以上のように、DEHP 暴露と甲状腺ホルモン類の血中濃度との間の負の関連は、作用機序は不詳ではあるが、一報（Huang et al. 2007）を除く複数の信頼性の高い調査（小児、成人とも）で一貫性のある結果が得られている。

⑥脂質代謝及び糖代謝に対する影響

尿中代謝物を暴露指標として用い、DEHP の暴露と BMI や腹囲を指標とした肥満やインスリン抵抗性、糖尿病との関連及び身体サイズについて研究が行われている。

Stahlhut ら（2007）は、米国 NHANES の 1999～2002 年の成人男性 1,451 名のデータを用い、6 種類のフタル酸エステル代謝物（~~MBP、MEP、~~MEHP、~~MBzP、~~代謝物 VI ~~及び、~~ IX を含む）の尿中濃度と腹囲及びインスリン抵抗性の関係について横断的調査を行った。インスリン抵抗性の指標として、Homeostatic model assessment（HOMA）[41]が用いられた。全年齢層における DEHP 代謝物 4 種の尿中濃度（μg/g Cr）の平均値±SE（中央値）は、MEHP が 11±1.3（3.8）、代謝物 IX~~MEHHP~~ が 65.8±7.9（19.6）、代謝物 VI~~MEOHP~~ が 38.7±4.5（13.2）であった。二つの重回帰モデルが解析に用いられており、腹囲とインスリン抵抗性のそれぞれに対して、年齢、人種、運動量、Cr などによる交絡を調整した結果、DEHP 代謝物では、代謝物 VI、代謝物 IX の尿中濃度が腹囲と有意に正に関連していたがインスリン抵抗性との間の関連は有意ではなかった。DEHP 代謝物以外には、MEP、MBzP が腹囲、インスリン抵抗性いずれとも有意な正の関連を示した。

Hatch ら（2008）は、1999～2002 年の NHANES のデータから、6～80 歳の米国の男女 4,369 名におけるフタル酸エステル代謝物 6 種（MEHP、代謝物 VI、IX を含む ~~DEHP 代謝物 3 種を含む~~）の尿中濃度と BMI（kg/m^2）及び腹囲（cm）の関係について横断的調査を行った。対象者を年齢・性別ごとに八つのカテゴリー（男女それぞれ 6～11 歳、12～19 歳、20～59 歳、60～80 歳）に分けたうえで、年齢、Cr、人種、社会経済的地位、一日脂質摂取量と割合、喫煙などによる交絡を調整した重回帰分析が行われた。その結果、最も顕著な用量反応関係は 20

[41] HOMA=［fasting insulin（μU/mL）× fasting glucose（mmol/L）］/ 22.5

～59 歳の男性（895 名）において確認され、代謝物 VI、IX、MEP、MBP、MBzP の尿中濃度増加と BMI 上昇及び腹囲増加との間に関連がみられたが、MBzP 以外とはいずれも有意ではなかった。このカテゴリーにおける尿中 MEHP 濃度（μg/gCr）の幾何平均±SD は 4.0±2.9 μg/gCr であった。女性においては、思春期の 12～19 歳の女児（682 名）において、MEP の濃度上昇とともに BMI~~（調整後の BMI＝22.9、23.8、24.1、24.7、p=0.03）~~及び腹囲（~~調整後の腹囲＝77.4、79.7、80.1、81.6、p=0.02）~~が有意に増加しており、また、20～59 歳の女性（761 名）においても、有意ではないものの同様の傾向がみられた~~（BMI：p=0.14、腹囲：p=0.1）~~。一方、MEHP と BMI の間には、12～19 歳の女児（尿中 MEHP 濃度（μg/gCr）の幾何平均±SD＝3.8±2.9、調整後の四分位ごとの BMI＝25.4、23.8、23.4、22.9、p for trend=0.02）及び 20～59 歳の女性（尿中 MEHP 濃度（μg/gCr）の幾何平均±SD＝4.0±2.9、調整後の四分位ごとの BMI＝29.9、29.9、27.9、27.6、p for trend =0.02）において負の関連がみられた。なお、6～11 歳の子ども（MEHP の尿中濃度（μg/gCr）の幾何平均±SD は 5.4±2.8）においては、特に関連がみられなかったほか、60～80 歳のカテゴリーではしばしば負の関連がみられた~~）~~。

Teitelbaum ら（2012）が、DEHP 代謝物 4 種を含む 9 種のフタル酸エステル代謝物の尿中濃度と BMI 及び腹囲等の関連を調べるため、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 歳の子ども合計 387 名を対象に前向きコホート調査を行った結果~~、~~。尿採取の約一年後の身体サイズと比較した結果、過体重の子どもにおいて、MEP 及び Low-MWP（MEP、MiBP、MBP の合計）の尿中濃度が上昇すると BMI 及び腹囲が有意に増加したが、DEHP 代謝物についてはこのような関連はみられなかった。

一方、Boas ら（2010）は、デンマークの 4～9 歳の子ども 845 名の 12 種類のフタル酸エステル代謝物（MEHP、代謝物 IX、VI、V~~DEHP 代謝物 4 種~~を含む）の尿中濃度データを用い、甲状腺機能、IGF 及び成長（身体サイズの増加）との関連について横断的調査を行った。Cr 補正後の尿中代謝物濃度との多変量線形回帰分析によると、血清中 IGF 濃度のうち IGF-1 と男児の DEHP 代謝物（MEHP、代謝物 IX、VI、V の各代謝物、及びこれらの合計：ΣDEHP）と負の関連があった（p=0.001～0.023）ほか、DINP の酸化代謝物とも負に関連した。また、身体サイズに関しては、身長 SD スコア（HSDS）[42]や身長の増加に関する指標~~とした~~ $\Delta HSDS_{childhood}$（1.5 歳時と今回調査時の HSDS の差）~~身体サイズの増加に関する指標（$\Delta HSDS_{childhood}$）については~~との間に関連がみられ、男女合わせた解析において、MEHP、代謝物 IX、VI、V~~MEHP、MEHHP、MEOHP、MECPP~~及びΣDEHP の尿中濃度との間に有意な負の関連があり、男女別の解析では、男児に代謝物 VI、V 及びΣDEHP と、女児に代謝物 VI ~~と~~及びΣDEHP ~~又は代謝物 V において男児の MEOHP、MECPP 及びΣDEHP と、女児の MEOHP 及びΣDEHP~~との間に有意な負の関連があった（p=0.003～0.050）。なお、MEHP の尿中濃度（μg/g Cr）の中央値（幾何平均、範囲）は男児が 6.8（6.9、0.0～210）、女児が

[42]身長の実測値から母集団の平均身長を差し引き、母集団の身長の標準偏差で除した指標

6.7（7.2、0.0～186）であった。Boas らは、詳細なメカニズムは不明であるものの、本研究でみられた尿中のフタル酸エステル代謝物と甲状腺や成長関連の指標の関係から、フタル酸エステル暴露によって子どもの発育に悪影響が及ぶ可能性が示唆されると報告している。

Hong ら（2009）は、韓国都市部に住む成人 960 名を対象に、フタル酸エステル類 3 種（代謝物 VI、IX、MBP）を含むさまざまな化学物質 8 種の尿中濃度とインスリン抵抗性との関連について横断的調査を行った。代謝物 IX の尿中濃度の 90%タイル値（59.5 ng/mL）を境目にして二群に分けると、空腹時血糖値は高暴露群（102.3 mg/dL）の方が低暴露群（93.5 mg/dL）と比較して有意に~~血糖値が~~高かった（p=0.018）。なお、交絡因子の調整後、代謝物 VI、IX、MBP はいずれもマロンジアルデヒド（MDA）の尿中濃度を指標とした酸化ストレスとの間に有意な関連があった。なお、尿中 MDA 濃度と空腹時血糖値や HOMA などのインスリン抵抗性指標との間に有意な正の関連がみられた。

Svensson ら（2011）は、メキシコの成人女性 221 名を対象に、尿中における DEHP 代謝物 4 種類を含む 9 種類フタル酸エステル類代謝物の濃度と対象者自らの申告による糖尿病の有無の関係について横断的調査を行った。その結果、交絡因子を調整すると、有意ではないものの代謝物 VI と IX と糖尿病との正の関連がみられた。

以上のように報告されている腹囲や BMI と DEHP 暴露との間の関連の方向は一貫性がなく、また男女差も存在するとの示唆がある。

⑦アレルギー性疾患に対する影響

小児のぜんそく、鼻炎、皮膚炎等のアレルギー症状とハウスダスト中の DEHP との関連が報告されている。

Bornehag ら（2004）は、スウェーデンにおけるコホート内症例対照研究において、~~小児のアレルギー症状とハウスダスト中のフタル酸エステル類の関係について調査した。小児 10,852 名のコホートから~~アレルギー症状のある 3～8 歳の子ども（症例群）198 名と対照群 202 名を選び、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類 6 種(DEHP を含む)の濃度との関連を調査した。その結果、DEHP のハウスダスト中濃度については、症例群と対照群の中央値に有意差はなかった。しかし、症例群を医師の診断による疾患（ぜんそく（asthma）、鼻炎、皮膚炎）別に解析すると、 DEHP はぜんそくとの間に関連がみられ、ハウスダスト中濃度（mg/g Dust）の幾何平均（95%CI）は、ぜんそく群（106 名）では 0.996（0.807～1.156）であり、対照群の 0.741（0.643～0.855）に比べて高かった（p=0.022）。また、DEHP 濃度の第 1 四分位群に対する各四分位群のぜんそくの OR に用量反応性がみられた（第 4 分位群の OR=2.93（95%CI :1.36～6.34、p=0.009）。~~各四分位（0.00～0.46、0.46～0.77、0.77～1.30、1.30～40.46 mg DEHP/g dust）のぜんそくのオッズ比は 1.0、1.56（0.70～3.46）、2.05（0.94～4.47）、2.93（1.36～6.34）であった。~~併せて行われた居室環境の調査では、子どもの寝室が PVC 床材の場合、それ以外の床材に対する症例（case status）

のリスクが増加し、OR は 1.56（95%CI:1.05～2.41）であった。この結果は、室内環境で通常検出される範囲内で、DEHP 暴露は小児のアレルギー症状と関連することを示すと報告している。

Kolarik ら（2008）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類濃度（DEHP を含む 6 種）との関連を調査した。その結果、ハウスダスト中の DEHP 濃度中央値は症例群（1.24 mg/g Dust）が対照群（0.86 mg/g Dust）より高かた（p=0.035）また、第 1 四分位群に対する第 4 四分位群の症例（case status）及び喘鳴の OR（95%CI）は、それぞれ 2.9（1.1～7.5）及び 3.7（1.4～9.9）であり、用量反応関係がみられた（p for trend=0.058 及び 0.023）。Kolarik らは、これらの結果から、ブルガリアの入学前の子どもにおいてハウスダスト中の DEHP 濃度と喘鳴との間に関連が示唆されるとしている。

また、Jaakkola と Knight（2008）が試みたメタアナリシスでは、DEHP や BBP を可塑剤とすることが知られている PVC 製の床材などを屋内暴露の指標とし、これらの存在により子どものぜんそくやアレルギーのリスクが増加することが示されている（固定効果モデル、ぜんそく:OR=1.55、95%CI : 1.18～2.05、対象調査 4 例。アレルギー:OR=1.32、95%CI : 1.09～1.60、対象調査 3 例）。

Hsu ら（2012）は、台湾に住む 3～9 歳の子ども 101 名を対象に、ハウスダスト中の DEHP を含むフタル酸エステル類（親化合物）5 種の濃度、及び、それらの代謝物 7 種（MEHP、代謝物 VI、IX を含む）の尿中濃度と、小児の皮膚炎、アレルギー性鼻炎及びぜんそくとの関係について調査した。ハウスダスト中の DEHP 濃度とアレルギー症状等の間には関連がみられなかったが、尿中 MEHP 濃度の 10 μg/g Cr の増加に対するアレルギー性鼻炎の OR は 1.47（95%CI : 1.09～1.99）であった。同様に、室内細菌への暴露も、特に呼吸器症状に対して大きなリスク因子であったと報告している（Hsu et al. 2012）。

⑧その他

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

（３）その他

in vitro における知見として、性分化期のヒト胎児精巣原基を用いた器官培養系において、MEHP は、10^{-4} mol/L 共存下の培養でカスパーゼ 3 陽性の生殖細胞数の増加（$p<0.05$）が認められ、生殖系列の細胞のアポトーシスを増加させた（Lambrot

et al. 2009）。

また、体外授精に用いられる受精卵の培養液 15 検体と精子洗浄用の培養液 9 検体から DEHP 及び MEHP がそれぞれ<10～114 ng/mL、<2.0～263 ng/mL で検出された。培養液に添加されるヒト血清アルブミン又は血清代替物 6 検体から DEHP 及び MEHP がより高濃度の<10～982、47.0～1840 ng/mL で検出されたことから、受精卵の培養液と精子洗浄用培養液から検出された DEHP 及び MEHP は血清代替物由来であった（Takatori et al. 2012）。

IV. ヒトに対する暴露量の推定

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チが一般に用いられている。

１．環境媒体からの暴露

一般に、飲食物は一般集団における主な DEHP 暴露源であり、脂肪性食品（例えば、乳、魚、油類）には高レベルの含有がみられる（SCENIHR 2008~~Clark et al. 2003b、Meek and Chan 1994、Peterson and Breindahl 2000、Wormuth et al. 2006~~）。食品の DEHP 汚染は生物濃縮のほか、食品の加工、出荷、運搬、包装及び貯蔵の際にも生じうると推定されている。さらに、追加的な DEHP 暴露源は室内空気、ハウスダスト、消費者製品及び医療処置である。

（１）空気

①大気・室外空気

1999 年に全国の工業地域（6 地点）の一般環境が調査されており、すべての地点で大気中に DEHP が検出され、平均 0.023 μg/m^3、中央値 0.025 μg/m^3（範囲 0.008～0.031μg/m^3）であった。なお、本調査における採取季節~~の記載はないは~~不明である（~~旧~~環境庁 2000）。

また、室外空気に関する東京都の 2000 年度の調査では、住宅やオフィスビルのベランダ、軒下又は非常階段などの戸外の空気が、夏期（2000 年 7～9 月）及び冬期（2000 年 12 月～2001 年 3 月）に各 17 地点、計 34 地点において測定された。DEHP はすべての測定において検出され、濃度（μg/m^3）の中央値（範囲）は、夏期では 0.068（0.0318～0.547）、冬期では 0.0339（0.0153～0.112）であった（斉藤ら 2002）。さらに 2001 年 8～9 月に全国の 95 世帯について行われた調査では、各戸の戸外の空気からの DEHP の検出範囲は 0.040～0.51 μg/m^3 であった（環境省 2002）。

②室内空気

室内空気の DEHP 濃度は、室内のプラスチック製品から徐々に揮散することにより高い可能性があることが指摘されている。（~~EPA 1981;Wams 1987、~~

ATSDR 2002)。

東京都の 2000 年度の調査では、夏期（2000 年 7～9 月）又は冬期（2000 年 12 月～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）の室内空気を 24 時間採取・測定した。DEHP はすべての測定で検出され、DEHP 濃度（μg/m³）の中央値（範囲）は、住宅については夏期で 0.495（0.0755～2.37)、冬期で 0.158（0.0149～0.592)、オフィスビルについては夏期で 0.401（0.0108～0.829)、冬期で 0.257（0.326～1.28）であった。DEHP 濃度はいずれも冬期に比べ夏期が有意に高かった。また、夏期においては、併せて調査した戸外の空気（4.（１）②参照）に比べ、室内空気の方が有意に DEHP 濃度が高かった。ただし 1 部屋 2 か所で測定した結果には、最大で 20 倍程度の差が認められている(斉藤ら 2002)。同時期の東京都の別の調査では、春期(2000 年 4～5 月）に 6 世帯、秋期（2000 年 11～12 月）に 21 世帯の住宅の空気を 3 日間にわたり採取した。DEHP の検出濃度（μg/m³）は平均 0.32 ±SD0.60、中央値 0.11（範囲<0.001～3.13）であった（Otake et al 2004)。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、寝室の空気から DEHP が 0.023～3.4 μg/m³ の範囲で検出された（環境省 2002)。2006 年 10 月～2007 年 1 月の札幌市における調査では、室内空気（n=40）から中央値～最大値で 0.147～1.66 μg/m³ の DEHP が検出されている（金澤ら 2008)。最近行われた 2009 年（季節不明）の関東近郊の一般家庭 24 件の調査では、寝室及び居間 48 室の室内空気を 8 時間採取した。DEHP の検出濃度(μg/m³)は中央値が 0.16、最大値は 1.05 であり、各世帯ごとの平均値の 95 パーセンタイル値は 0.6 であった。なお、DEHP のほとんどが粒子状物質捕集用フィルターに捕集されたと報告されている（神野 2010)。

最近のデータでは夏期と特定できるものがなかったが、少なくとも夏期以外では、室内空気の DEHP 濃度は、2000～2001 年における調査結果と最近の調査結果にさほど変化はみられない。

（２）飲料水

表 IV-1 に DEHP の水道水質モニタリング結果(日本水道協会 2011)を示す。全国の 1,957 件の給水栓水が調査対象とされ、定量下限とした 0.010mg/L を超えた検体は 4 検体のみで、水道水質管理目標値（0.1mg/L）を超えたものはなかった。原水であっても 1,535 の調査対象中、定量下限値超過は 2 検体で、管理目標値は下回っている。このことから、我が国の国民が飲用している水道水中 DEHP 濃度はおおむね 0.010mg/L 未満と考えられる。

表 IV-1　平成 21 年度（2009 年度）水道統計　水質分布表　　最高値　(mg/L)

		計	区分				
			～0.010	～0.020	～0.030	～0.040	0.041～
原水	全体	1,535	1533	1	0	1	0
	表流水	450	449	0	0	1	0

	ダム湖沼	159	0	0	0	0	0
	地下水	767	0	0	0	0	0
	その他	159	158	1	0	0	0
浄水*	全体	1,957	1953	4	0	1	0
	表流水	458	458	0	0	0	0
	ダム湖沼	142	141	1	0	0	0
	地下水	945	942	3	0	0	0
	その他	405	404	0	0	0	0

＊ 給水栓水等　　（日本水道協会(2011)の原表を加工して作成）

（３）ハウスダスト

我が国におけるハウスダストの最近の調査として、以下のような報告がある。

Kim ら（2010）による調査では、家庭用真空掃除機に接続したステンレス製ホルダーに装着したシリカ繊維円筒ろ紙にハウスダストを採取した。採取したうち、ふるいで分画された 63 μm 以下のダスト中の DEHP を分析した。2008 年 10 月～2009 年 1 月の関東や静岡県の住宅 6 戸から得た 3 日分のダスト 9 検体からは DEHP が 0.49～1.60 μg/mg–Dust の範囲で検出されている。さらに神野ら（2010）による報告では、2009 年度に同様な方法で関東近郊の一般家庭 24 世帯について調査が行われ、1 日分のハウスダストから検出された DEHP 濃度(μg/mgDust)は平均 1.4、中央値 0.86(範囲 0.13～5.3)であった(神野 2010)。その他に 21 世帯のハウスダストから DEHP（μg/mgDust）が平均 1.6、中央値 0.81（範囲 0.14～8.4）検出され、併せて DEHP の 0.20～6.0%にあたる MEHP が確認されている（神野 2010)。また、金澤ら（2008）による札幌市の一般住宅（n＝41)の調査では DEHP が 0.22～10.2 μg/mg-Dust の範囲で検出されている。

（４）食物

①食品中からの DEHP の検出実態

食品中からの DEHP の検出実態に関しては、主に加工食品、包装食品、乳幼児用食品についての調査が報告されている。

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 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 DEHP を含む 6 種類の可塑剤の一斉分析を行っている。その結果を表 IV-2 に示す。

DEHP が比較的高い濃度で検出されたのはレトルト食品（ND~1,050 μg/kg)、フリーズドライ食品（240～1,070 μg/kg）やバター（1,020～2,830 μg/kg)、植物油（ND～1,750 μg/kg）であった。なお、レトルト、フリーズドライ食品については PVC 製の製造配管によると考察されている（外海 2001)。また、DEHP を含有する PVC 製手袋が製造に使用されていた 2000 年 5 月に製造されたベビーフード 1 検体（一食当たり DEHP 40 μg/kg 体重相当（4,250 μg/kg）検出）を除くと、検体それぞれについて DEHP 濃度を体重 50 kg（乳児向け食品にあっては製品表示の対象年齢の標準体重）のヒトにおける、一食当たりの DEHP 摂取量に換

算すると、最大 14.6 μg/kg 体重（レトルト離乳食、1,570 μg/kg 検出）と推定された。

ほぼ同時期に環境省の委託事業として（財）日本食品分析センターで実施された、2001 年 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 件の調査結果を表 IV-2 に整理した。インスタント食品及びフリーズドライの離乳食は表示の方法に従って簡単な調理を行ったもの、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とし、DEHP を含む 9 物質（フタル酸エステル 8 種及びアジピン酸ジ-2-エチルヘキシル）を一斉分析している。インスタント食品からは、15/16 検体から DEHP が検出され、最大 140 μg/kg、検出されたものの平均は 70 μg/kg であった。（環境省 2001）。

また、乳児用の食品に関してまとめると、外海（2001）は、粉ミルク（調製粉乳）から、製品中濃度として 31～279 μg/kg の範囲で DEHP を検出し、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重（3.1kg、ただしフォローアップミルクは 9 か月児 8.6kg）に基づき DEHP 摂取量を 0.66～7.48 μg/kg 体重/日の範囲と推定している（外海 2001）。産総研（2005）は標準的な調製ミルク濃度を 13.5%として、調製ミルク中の最大濃度を 37.7 μg/kg と換算している（フォローアップミルク除く）。一方、環境省（2001）による調製済み検体の分析から最大 86 μg/kg 検出された。

市販の離乳食については、外海（2001）の報告では、前述の 2000 年 5 月に製造された検体（4,250 μg/kg 検出）を除くと、DEHP の最大検出濃度は 1,840 μg/kg、一食当たりの換算では最大が 14.6 μg/kg 体重と推定されている（表 IV-2 参照）。環境省（2001）による調査では最大 140 μg/kg の検出であった。

一方、母乳中の DEHP については、海外ではカナダにおいて 86 サンプルから平均 222 μg/kg が検出された報告（Zhu et al. 2006、III. 1.（２）② 参照）などがある。日本のデータはほとんどみあたらなかったが、神奈川県の病院を受診した授乳婦からの母乳 24 検体に DEHP は検出されなかった（カットオフ値は 0.5 μg/kg）との報告がある（~~和泉ら~~牧野 200~~8~~7）。また、代謝物である MEHP については 1999 年に採取された日本人 11 名の母乳全てから中央値 27.9 μg/L（範囲 4.4～129 μg/L）が検出（DEHP 未測定）されている（高取ら 2007）。なお、母乳採取時に酸を添加しないと、採取後に DEHP が MEHP へ酵素的に加水分解される可能性が指摘されており（EU RAR 2008）、高取ら（2007）の報告では母乳採取時の酸添加の有無は不明だが、母乳中ですべての DEHP が加水分解されたと仮定すると、最高濃度では粉ミルクからの検出（89 μg/kg）より高かった。

表 IV-2　市販食品の DEHP 検出実態（2000 年 11 月～2001 年 9 月）

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 [1]*	2	8	ND～41	4.0、17.9	外海 2001
	ワイン	0	3	ND	4.0	
	ビール [1]*	1	6	ND～27	4.0、17.9	
	非アルコール飲料	0	3	ND	17.9	

油脂類(17)	バター	3	3	1,020～2,830	186.5	
	マーガリン	0	3	ND	186.5	
	ファットスプレッド	0	8	ND	186.5	
	植物油	7	3	ND～1,750	53.3	
調味料(9)	ケチャップ	3	3	140～455	17.9	
	ドレッシング	3	3	155～641	179.5	
	マヨネーズ	3	3	124～282	179.5	
乳製品(9)	チーズ	3	3	334～574	28.5	
	牛乳	3	3	63～100	24.6	
	アイスクリーム	3	3	165～392	49.3	
菓子類(9)	ビスケット	3	3	102～678	28.5	
	チョコレート	3	3	77～207	28.5	
	スナック菓子	3	3	tr～146	28.5	
パン・麺類(11)	麺類	3	6	ND～12	21.2	
	パン類	5	5	22～304	16.8	
魚肉・畜肉加工品(16)	ハム・ソーセージ類	8	8	31～202	21.2	
	餃子、焼売類	8	8	11～749	16.8[2*]、21.2	
惣菜類(23)	魚肉練製品、コロッケ・フライ、キムチ等	22	23	ND～453	16.8	
即席食品(17)	レトルト食品[1*]	12	14	ND～1,050	17.9，18.0	
	フリーズドライ食品	3	3	240～1,070	179.5	
	カップ麺	2	3	ND～421	28.5	
ベビーフード(31)	レトルト離乳食[1*]	21	23	tr～4,250[3*]	17.9、37.4	
	フリーズドライ離乳食	3	3	105～1,840	179.5	
	乳児用おやつ	5	5	118～446	28.5	
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	28～279	12.7	
インスタント食品（16）	レトルトカレーライス等、冷凍天丼、インスタントラーメン、カップうどん、カップラーメン、カップやきそば（表示に従い簡単に調理）	15	16	ND～140	25	環境省 2001
離乳食（16）	（フリーズドライ製品は表示に従い簡単に調理）	13	16	ND～140	25	
粉ミルク（4）	（調製済み）	3	4	ND～89	25	

ND：不検出、tr：検出下限値以上、定量下限値未満（痕跡量）

[1]*2 分析機関で分担したため検出下限値が異なる。

[2]*2 検体のみ。

[3]*2000 年 5 月に製造された製品の検出濃度、次に高濃度なものは 1,570 μg/kg。

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 DEHP の実態調査が実施されている。

厚生労働科学研究において、新潟県、愛知県、大阪府の計 3 病院における 2001

年の 7～9 月中の任意の連続一週間の病院給食 63 食が当該地方の計 3 分析機関により DEHP を含む 11 種類の可塑剤が一斉分析された。1 食を 1 検体として、内標準及びサロゲートに D_4-DEHP を用い、GC/MS にて分析され、2 試行の平均を検出量とした。各機関の検出下限値はそれぞれ 6.2、11.5 及び 15.6 μg/kg であり、 62/63 検体から 6～675 μg /kg の範囲で DEHP が検出（定量下限値未満の 4 検体を含む）された。また、不検出検体の DEHP 含量を 3 機関の最大検出下限値の 50%と仮定して、1 人当たりの給食 1 日からの DEHP 平均摂取量は、各病院当たり 116、171 及び 194 μg、総平均では 160 μg を推定している（Tsumura et al. 2003、外海 2002）。

同時期に環境省の委託により、全国 9 地域各 3 世帯について、2001 年 8～9 月における、家庭内の連続 3 日間の湯茶などの飲み物を含む食事の調査が（財）日本食品分析センターにおいて実施された。1 日分の食事を 1 検体とし、計 81 検体について、DEHP を含む 9 物質（フタル酸エステル 8 種及びアジピン酸ジ-2-エチルヘキシル）が GC/MS により一斉分析した結果を表 IV-3 に示す（環境省 2001）。DEHP の検出下限は 25 μg/kg であり、全 81 検体のうち 68 検体から検出され、検出濃度の最高は 330 μg/kg、検出検体における平均検出濃度は 66 μg/kg であった（環境省 2001）。

外食等については、厚生労働科学研究において、大阪市内で 2000 年 8 月（市販弁当）あるいは 2000 年 11 月～2001 年 2 月（ファーストフード）に購入した 19 検体について調査が行われている。DEHP を含む複数の可塑剤（弁当では 12 種類、ファーストフードでは 6 種類）を一斉分析した結果を表 IV-4 に整理した（津村ら ~~2000~~2001、外海 2001）。DEHP は弁当中 45～517 μg/kg の範囲で検出され、1 食当たりの摂取量は 20～233 μg、平均 82 μg であった（外海 2001）。ファーストフードでは最大 401 μg/kg 検出され、体重 50kg のヒトでは一食当たり 1.36 μg/kg 体重に相当した（外海 2001）。また、同時期の環境省の委託事業として（財）日本食品分析センターが実施した、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 件の調査結果を表 IV-4 に整理した。外食からは 45 検体中 39 件から検出（検出下限 25 μg/kg）され、一食分から最大検出濃度は 170 μg/kg、検出されたものの平均は 77 μg/kg であった（環境省 2001）。

表 IV-3　~~食事調査：~~家庭内の食事中の DEHP 濃度（2001 年 8～9 月、μg/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	48	48	29	43	44	110	47	33	280
2 日目	33	330	35	180	49	120	28	41	ND
3 日目	27	59	36	55	100	75	67	48	53
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	30	43	34	54	49	28	120	45	47
2 日目	42	100	190	56	82	40	49	ND	140
3 日目	30	83	35	38	46	81	72	30	100

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	57	ND	160	ND	ND	36	ND	ND	83
２日目	36	31	71	29	57	36	ND	ND	83
３日目	55	ND	73	35	ND	59	ND	26	ND

ND：不検出、検出下限値：25 μg/kg （環境省 2001）

表 IV-4　市販弁当、外食等の DEHP 検出実態（2000 年 8 月～2001 年 2 月）

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
弁当(10)	（幕の内弁当）	10	10	45～517	14.9	津村ら 2001
ファーストフード(9)	ハンバーガーセット	1	3	ND～39	18.0	外海 2001
	牛丼	0	3	ND	37.0	
	宅配ピザ	3	3	96～401	37.0	
外食（45）	ファーストフード	4	5	ND～100	25	環境省 2001
	和風ファーストフード	2	5	ND～54	25	
	ファミリーレストラン	9	10	ND～170	25	
	ステーキレストラン	5	5	28～170	25	
	すし店	4	5	ND～160	25	
	その他食堂	5	5	29～130	25	
	デパート食堂	10	10	28～130	25	

ND：不検出

なお、我が国で市販弁当から DEHP が検出されたのは、弁当詰に使用された PVC 製手袋から可塑剤の DEHP が食品に移行したことが主な原因であったことから、2000 年 6 月に DEHP を可塑剤とする PVC 製手袋の食品への使用自粛が通知されている（厚生省 2000）。これに続き、2002 年 8 月に食品衛生法に基づき規格基準が改正され、油脂、脂肪性食品を含有する食品へ接触する器具及び容器包装に、DEHP を原材料とした PVC の使用を原則として禁止することが公布され、2003 年より施行されている（厚生労働省 2002）。したがって現時点での食品中の DEHP 濃度は上記の調査時点（2000～2001 年）より低減していると予想されるが、改正規格基準施行以降の食品中の DEHP 実態調査やトータルダイエットスタディ調査の報告は見当たらなかった。

（５）その他

①医療暴露

PVC 製の医療用具の使用中に、可塑剤として用いられた DEHP が一部溶出することが知られている（Rubin and Schiffer, 1976 等）。2 週間を超える点滴を受けた米国の 6 名の早産新生児における DEHP の尿中代謝物量の調査結果（Calafat et al. 2004）から、NTP はその新生児たちは 130～6000 μg/kg 体重/日の DEHP 暴露を受けたと推定している（NTP 2006）。

我が国においても、国内流通製品において、DEHP を可塑剤として含有する

PVC 製の医療用具を対象に、医療行為に伴う DEHP 暴露量の評価研究が行われ、患者への比較的多量に及ぶ暴露（静脈投与等において、経口の TDI である 40～140 μg/kg 体重/日を超える量）が指摘された（佐藤ら 2002）。厚生労働省はこの結果を踏まえ、2002 年に医療関係者へ情報提供を行うとともに、比較的感受性が高いと考えられる患者群（新生児、乳児、これらに影響を与えうる妊婦、授乳婦）への当該医療用具の適正な使用について注意喚起し、医療機器製造業者へ代替製品の開発を進めるよう通知している（厚生労働省 2002~~b~~c、~~e~~d）。なお、この通知において、こうした医療用具を用いた医療行為の多くが、切迫した生命の危機を回避するための措置であり、一般に治療終了に伴い医療用具も使用されなくなることが多いため（厚生労働省 2002~~e~~d）、本食品健康影響評価では暴露量の推定には含めないこととする。

②玩具からの暴露

乳幼児に特有な暴露経路の一つに、DEHP を含有するおもちゃ等の 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（EU RAR 2008、NTP 2006）。EU は乳幼児の暴露評価において、最悪シナリオを想定し、この経路に 200 μg/kg 体重/日未満の暴露を割り当てている（Scientific Committee for Toxicity, Ecotoxicity and the Environment (DG SANCO)：CSTEE 1989、EU RAR 2008）。

我が国では 2010 年 2 月の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会器具・容器包装部会において、日本の乳幼児のビデオ記録で観察された、おしゃぶり、おもちゃや手指、その他の身の回りの品物の Mouthing 実態と、成人の Chewing による、可塑剤として DINP を含有する試験片からの溶出モデル実験に基づき、乳幼児の DBP 、DEHP、BBP、DIDP、DINP 又は DNOP のいずれかを含有するおもちゃの Mouthing による推定暴露量が試算されている。乳幼児はおもちゃ（おしゃぶりを除く[43]）とそれ以外を区別せず Mouthing するため、~~おしゃぶりを除い~~観察された~~た~~ Mouthing 時間（おしゃぶりを除く）を、すべて DEHP を含有するおもちゃによるものと仮定した場合、モンテカルロ・シミュレーションによると暴露量の 50～95%タイル値が 13.5～36.4 μg/kg 体重/日と、点推定法による最大暴露量が 74.2 μg/kg 体重/日と推定された。さらに DEHP を含有する「おしゃぶり」の Mouthing を~~加える~~含めると、それぞれ 15.1～49.3 μg/kg 体重/日及び 169 μg/kg 体重/日と推定された（厚生労働省 2010a）。厚生労働省はこの検討を踏まえて、2010 年 9 月より食品衛生法における規格基準を改正し、乳幼児用のおもちゃ[44]の可塑化された材料部分は DEHP を 0.1%を超えて含んではならな

[43] 「おしゃぶり」は親が口にくわえさせ、子どもはくわえたまま遊んだり、はいはいし、親が外したり自然に口から外れるまでくわえているため、Mouthing が長時間続くことが多く、それ以外のおもちゃなどに置き換わる可能性が低いことから、暴露評価において別に取扱われた。

[44] 食品衛生法第六十二条第一項に規定される、乳幼児が接触することによりその健康を損なうおそれがあるものとして厚生労働大臣の指定するおもちや。食品衛生法施行規則第七十八条において、次のとおり規定されている。一　乳幼児が口に接触することをその本質とするおもちや 。二　アクセサリーがん具（乳幼児がアクセサリーとして用いるがん具をいう。）、うつし絵、起き上がり、おめん、折り紙、がらがら、知育がん具（口に接触する可能性があるものに限り、この号に掲げる

いとした（厚生労働省 2010b）。当該規制以降、乳幼児の Mouthing による DEHP 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（例えば DEHP を含有する日用品等）によるものは継続しており、実態は不明である。

③化粧品、パーソナルケア用品

我が国における調査データは見当たらなかったが、韓国における市販の香水、ヘアケア用品、デオドラント及びマニキュア液 102 製品の調査では、香水 2 製品から最大 18.315 mg/L 、マニキュア液 2 件から最大 25.077 mg/L 検出され、暴露量の中央値は、皮膚吸収～全量吸入暴露を想定すると 0.6～26 μg/kg 体重/日と推定とされた（Koo and Lee 2004、NTP 2006）。また、カナダで 2007 年に市販された、乳幼児用の 98 製品を含む化粧品及びパーソナルケア用品 525 製品の調査では ~~89~~ 製品から DEHP が検出され~~、~~た。最大はマニキュア液で 1,045 μg/g が検出されたほか、香水 2 製品から 521 μg/g 及び 252 μg/g ~~で~~検出され、成人女性の最大暴露量は 0.82 μg/kg 体重/日と推定されている。また、乳幼児（0～4 歳）用製品からはベビーローション 1 製品から 15 μg/g 検出され、最大 0.01～0.02 μg/kg 体重/日の暴露と推定された~~なお、乳幼児（0～4 歳）の暴露について言及はなかった~~（Koniecki et al. 2011）。我が国における~~これらの製品の~~調査データは見当たらず、海外での検出頻度から主として成人女性の暴露に多少の寄与が予想されるが、実態は明らかではない。

（６）暴露経路の積算に基づくヒトの一日摂取量推定

これまでに、我が国における暴露経路の積算による暴露推定について、以下のような報告がある。

産総研では食事及び屋内外の空気を介した DEHP の摂取量を推計している。食事中濃度として環境省が 1998 年に測定した全国 9 地域における陰膳調査のデータが、屋内外の空気中濃度として東京都が 2000 年度に測定したデータが用いられた。食事中濃度分布、一日の食事重量（男女、年齢別）、体重（男女、年齢別）は対数正規分布に従い、空気濃度分布は対数三角分布に従うと仮定された。空気吸入量は体重 70 kg の場合を 20 m^3/日として体重補正した値が用いられ、屋内外の活動時間は屋内 21.6 時間/日、屋外 2.4 時間/日と仮定された。これらを基に DEHP の摂取量を 1 歳以上の年齢群別にモンテカルロ・シミュレーションを用いて DEHP の一日摂取量の分布が推定された。表 IV－6 に 1998 年の食事中 DEHP 濃度を用いて推定した男性一般住民の摂取量を示す（産総研 2005）。

表 IV－6　年齢群別 DEHP 摂取量推計値（男性）

年齢群［歳］	DEHP 摂取量［μg/kg/日］			
	平均	5%タイル	50%タイル	95%タイル
全体	6.7	0.86	4.1	21.3

ものを除く。）、つみき、電話がん具、動物がん具、人形、粘土、乗物がん具、風船、ブロツクがん具、ボール、ままごと用具 。三　前号のおもちやと組み合わせて遊ぶおもちや。

1	21.7	2.6	13.0	68.2
5	13.6	1.7	8.2	42.2
10	10.0	1.3	6.2	30.5
13～15	7.1	1.0	4.5	21.6
16～19	5.9	0.81	3.7	18.0
20～29	5.3	0.75	3.4	16.6
30～39	5.6	0.78	3.5	17.2
40～49	5.6	0.82	3.5	17.3
50～59	6.2	0.92	4.0	18.6
60～69	6.1	0.86	3.8	17.8

（産総研 2005）

表 IV－6 から明らかなように、成人よりも幼児及び児童期で DEHP 摂取量が高い。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すると、両暴露経路を合計する手法の適切性については留意する必要があるものの、摂取量には食事経由の摂取が大きく寄与し、屋内外空気の吸入はほとんど寄与しないと考えられる。しかし、これらの DEHP 摂取量には PVC 製の手袋等から一部食品への移行分が含まれる可能性も考えられる。陰膳調査のデータから得られた食事を介した摂取量は、事業者による排出抑制対策が進行中であった時期のものと考えられたため、産総研は 1998 年のかわりに 2001 年に測定された食事中濃度を用いて同様の推定を行った場合であっても、DEHP の一日摂取量（μg/kg 体重/日）の平均（5～95%タイルの範囲）は、1 歳男児で 6.1（1.1～17.5）、女児で 5.7（0.8～15.9）で、男女とも摂取量の 95%が食事からの寄与であり、室内空気中の DEHP は摂取量にほとんど寄与しない（産総研 2005）。また、全年齢群での DEHP の一日摂取量（μg/kg 体重/日）の平均（5～95%タイルの範囲）は男性で 1.9（0.4～5.4）、女性で 1.8（0.4～5.0）と推定された（産総研 2005）。

さらに、産総研は、1 歳未満の乳幼児について、以下のように、母乳、人工乳及び離乳食由来の DEHP 摂取量（μg/kg 体重/日）の平均値（5～95%タイル値の範囲）を、母親の年齢群別、乳児の日齢または月齢群別に推計している。母乳経由の DEHP 摂取量については、（財）日本食品分析センターの 1998 年の陰膳調査をもとに推定された母親の DEHP 摂取量に、乳牛の乳汁への移行係数を乗じて推定された母乳中 DEHP 濃度（最も推定値が高い 40～49 歳の母親では平均 7.5 μg/kg、5～95%タイル値の範囲：1.1～21.9 μg/kg）が用いられ、最も高い摂取量となった 40～49 歳の母親をもつ出生時の乳児では 2.4（0.28～7.4）と推定されている。人工乳経由の DEHP 摂取量については、最も高い値となった出生時の乳児（男児）で 13（0.96～44）と推定されている。離乳食経由の DEHP 摂取量については、最も高い値となった生後 11～12 か月未満の乳児（男児）で 8.8（1.1～27）と推定されている。また、実際には成長に伴い乳類と離乳食を併用することから、乳児の乳類及び離乳食経由の合計摂取量として、乳類には母乳よりも DEHP 濃度が高いと推定された人工乳を用いると、推定最高摂取量となったのは生後 11～12 か月未満の乳児（男児）で 11（2.0～30）と推定している（産総研 2005）。

なお、最近、主要な暴露源の一つとしてハウスダストの寄与が注目されている。神野（2009）は、関東近郊の一般家庭 24 世帯のハウスダストと室内空気中の DEHP 濃度を測定し、得られた 95%タイル値（5.3 μg/mg–Dust、0.6 μg/m^3）を用いて、体重 50 kg（成人）、空気吸入量 20 m^3/日（室内空気を 24 時間吸入）、ハウスダスト摂食量 50 mg/日（オランダ公衆衛生環境研究所 2008）と仮定し、ハウスダストに基づく経口摂取量を 5.3 μg/kg 体重/日、室内空気に基づく吸入摂取量を 0.24 μg/kg 体重/日と推定している。また、飲料水中、及び食物中の濃度に（独）製品評価技術基盤機構（2005）による化学物質の初期リスク評価書の評価値（水道技術研究センター（2004）による 2001 年度の浄水の最高検出濃度 13 μg/L の飲料水を 2 L/日摂取する、及び環境省（2001）による 2001 年度の食事調査の 95%タイル値（0.16 μg/g の食物を 2 kg/日摂取すると仮定した経口摂取量 6.9 μg/kg 体重/日）を採用し、推定一日摂取量を約 12 μg/kg 体重/日と概算した結果、飲料水及び食物を暴露媒体として摂取する量の約 80%に相当する量をハウスダストから摂取する可能性があると報告している（神野 2009）。なお、各暴露媒体の寄与率は、飲料水及び食物 55%、ハウスダスト 43%、室内空気 1.9%に相当する。

高木と吉永（2009）は、金沢ら（2008）が報告したハウスダスト中の DEHP 濃度（範囲 0.22～10.2 μg/mgDust）とハウスダスト一日摂食量（50 パーセンタイル～最大値を 25～200 mg/日とする）に対数正規分布を、体重（日本人小児 0～6 歳、16±5kg）に正規分布を仮定し、モンテカルロ・シミュレーションを用いて、ハウスダストを介した子どもの暴露量の分布を推定し、50～95%タイル値を 2.5～8.7 μg/kg 体重/日と報告している。ハウスダスト以外の媒体からの暴露量は一定とすると、ハウスダストを介した暴露量に 50%タイル値（2.5 μg/kg 体重/日）を用いた場合の寄与率は 22%（食事の寄与率は 77%）、95%タイル値（8.7 μg/kg 体重/日）を用いた場合は 52%（食事は 47%）となり、神野（2009）同様、ハウスダストの寄与率が比較的大きかった（高木と吉永 2009）。

２．バイオモニタリングデータ

尿中に排泄される各種の DEHP 代謝物、特に MEHP とその酸化代謝物の濃度は、さまざまな経路による DEHP 暴露を横断的に反映するため（NTP 2006）、ヒトの DEHP 暴露量の推定に用いられている（NTP 2006、EU RAR 2008）。

（１）DEHP の尿中代謝物濃度と一日摂取量の換算

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るための換算式［1］が報告されている（David 2000、Koch et al. 2003a）。

$$\text{Intake（μg/kg 体重/日）} = \frac{\text{UE（μg/g Cr）} \times \text{CE（mg/kg 体重/日）}}{F_{UE} \times 1000\text{（mg/g）}} \times \frac{MW_d}{MW_m} \quad \cdots［1］$$

式［1］において、UE はクレアチニン 1 g 当たりの各代謝物尿中排泄量（μg）、

CE は kg 体重当たりのクレアチニン一日排泄量（g）、F_{UE} は摂取されたフタル酸ジエステル（親化合物）に対する各代謝物の尿中排泄量の~~モル~~比（モル分画排泄率値：fractional excretion values（mol basis））、MW_d はフタル酸ジエステルの分子量（DEHP ならば 390.6）、MW_m は各代謝物の分子量（MEHP ならば 278.3）である（David 2000、Koch et al. 2003a）。UE は個々の生体試料ごとに求められる分析値であるが、それ以外の係数については実験的に得られた値などがいくつか知られている。なお、Kohn ら（2000）も尿中に排泄されたモノエステル体（MEHP など）からの、やや異なる換算モデルを報告[45]しているが、同じデータ（Blount et al. 2000）の換算において、David（2000）の式を用いた場合とよく近似した結果を与えている（Koch and Calafat 2009）。

DEHP の経口摂取量に対する代謝物の尿中への排泄量の比 F_{UE} について、いくつかの値が推定されている。Koch らは、ドイツ人一般集団 85 名（早朝尿）におけるフタル酸エステル類代謝物の尿中排泄実態（Koch et al. 2003b）から一日摂取量を推定するに当たり、Schmid と Schlatter（1985）によるヒトでの DEHP の単回経口投与試験から、代謝物 IX は 0.0074、代謝物 VI は 0.055、及び MEHP は 0.024 の F_{UE} を導き、代謝物 VI、代謝物 IX について結果換算式［1］に代入して得られた結果平均に基づき、DEHP の推定一日摂取量を中央値で 13.8 μg/kg 体重/日、95%タイル値で 52.1 μg/kg 体重/日と報告した（Koch et al. 2003a）。

その後、Koch らは、ドイツ人男性健常者 1 名へ D_4-DEHP を単回経口投与後 44 時間までの尿中に、代謝物 IX が投与量の 24.7%、代謝物 VI が 14.9%、及び MEHP が 7.3%排泄されることを観察した（Koch et al. 2004）。EU はこれらの値に基づき、前述の集団（Koch et al. 2003a）の DEHP 推定一日摂取量の 95%タイル値を 17 μg/kg 体重/日と改めて推計し、暴露評価において生体試料データに基づくヒトの推定一日摂取量として採用した（EU RAR 2008）。

Koch らは 2005 年に、3 用量（4.7、28.7、650 μg/kg）の D_4-DEHP 経口投与試験結果をまとめ、投与後 24 時間の投与量に対する排泄量（%）の平均（範囲）は総排泄量で 67.0（64.6～70.5）であり、代謝物個別では代謝物 IX は 23.3（22.7～24.1）、代謝物 V は 18.5（15.5～20.7）、代謝物 VI は 15.0（13.0～17.3）、MEHP は 5.9（4.3～7.3）及び代謝物 IV は 4.2（3.7～5.2%）であったと報告している（Koch et al. 2005）。したがって、これらの F_{UE} を換算式[１]に代入した場合、計算される一日推定摂取量は 24 時間前までの経口摂取量を反映する。なお、DEHP 経口摂取後 44 時間までの観察では、代謝物の尿中排泄は摂取後 23.5 時間で 70.5%、44 時間で 74.3%とのデータがある（Koch et al. 2005）。また、尿中排泄のピークは、MEHP は投与後 2 時間、代謝物 IX、代謝物 VI は 4 時間にみられた（Koch et al. 2004、2005）。

最近、Anderson ら（2011）によって英国の白人成人男女各 10 名に 0.31 及び 2.8

[45] Kohn ら（2000）は線形 2-コンパーメントモデルに基づく換算を検討し、式は F_{UE} にあたる値が全消失一次速度定数に対する尿中排泄一次速度定数の比とするほかは［1］と同じ形をとる。

mg（TDI の 1/10 及び TDI 相当）の D_4-DEHP を単回経口投与し、投与後 48 時間までの 4 種の代謝物の尿中排泄量が液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計により分析された。そのうち、MEHP、代謝物 VI 及び IX の 24 時間までのモル分画排泄率値の平均値±SD（%）は 6.2±1.95、10.9±2.72 及び 14.9±2.83、48 時間までででは 6.3±1.96、11.3±2.69 及び 15.6±3.17 であった。

また、CE については、一般に Harper ら（1977）からの、男性の 23 mg/kg 体重/日 、女性の 18 mg/kg 体重/日が用いられている（Koch et al. 2003a、Kohn et al. 2000）。日本人の CE について、明確な根拠のあるものは見当たらなかったが、年齢、身長、体重、性別等から日本人の尿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、20 代の女性（51 名）で平均 20.2±SD2.6 mg/kg 体重/日、30 代の女性（13 名）で平均 21.8±2.3 mg/kg 体重/日、これらを含む全体の被験女性 231 名（70 歳以上の 40 名を含む）では 17.5±3.4 mg/kg 体重/日との実測データ得られている（川崎ら 1985、Kawasaki et al. 1991）。

（２）DEHP の尿中代謝物濃度実態及び日本人の一日摂取量推定

我が国における DEHP の尿中代謝物濃度については、以下のような報告があり、一部の報告では尿中代謝物濃度から DEHP の一日推定摂取量が算出されている。これらの報告を表 III-5 にまとめた。

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 名を調査し、スポット尿中 MEHP 濃度の中央値 4.5 μg/g cre（範囲 0.79～27 μg/g cre）に基づき、DEHP の一日摂取量を中央値 1.80 μg/kg 体重/日（範囲 0.37～7.3 μg/kg 体重/日）と推定している。推定には、IV.２.（１）に記載されている式［１］（David 2000、Koch et al. 2003a）を用い、MEHP の F_{UE} として 0.073（Koch et al. 2004）を用いた。CE は、Kawasaki ら（1991）の式にしたがって、対象者の身長、体重、年齢及び性別をもとに一人一人の個別の値を算出した。

牧野らは、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 名の尿中 MEHP 濃度の中央値 7.73 μg/g Cr（範囲<LOQ～56.2 μg/g cre）に基づく DEHP の推定一日摂取量の中央値を 5.69 μg/kg 体重/日（範囲 1.71～51.5 μg/kg 体重/日）と報告している。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）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、対照群及び周産期女性の尿中 MEHP 濃度の中央値 4.03 μg/g Cr（範囲 2.35～12.9 μg/g Cr）、3.54 μg/g cre（0.99～13.1 μg/g Cr）に基づく DEHP の推定一日摂取量の中央値をそれぞれ 5.86 μg/kg 体重/日（範囲 2.70～18.9 μg/kg 体重/日）、3.80 μg/kg 体重/日（1.10 ～13.2 μg/kg 体重/日）と報告している。2006 及び 2007 年度双方の調査において、摂取量の推定には式［１］（David 2000、Koch et al. 2003a）を用い、MEHP の F_{UE} として 0.024（Koch et al. 2003a）が採用され、CE には Kawasaki ら（1991）の式を用いて個人ごとに算出された値が用いられた。

藤巻ら（2006）は 2003 年 6～10 月に都内の産婦人科を定期健診で訪れた日本人

妊婦 42 名を対象とした調査を行い、スポット尿中の MEHP、代謝物 VI、代謝物 IX の濃度を測定した。尿中クレアチニン濃度測定が行われた妊婦 40 名における各代謝物の尿中濃度（μg/g Cr）の中央値（範囲）は MEHP が 9.83 （3.27～39.5）、代謝物 VI が 10.4（1.51～41.0）及び代謝物 IX が 10.9（4.60～26.6 Cr）であり、これらに基づく推定一日摂取量（μg/kg 体重/日）の中央値（範囲）はそれぞれ 10.4（3.45～41.6）、4.55（0.66～17.9）及び 3.51（1.47～8.57）と報告されている。式［１］（David 2000、Koch et al. 2003a）を用いて摂取量の推定を行い、CE は 18 mg/kg 体重/日（女性）とし（Harper et al. 1977）、F_{UE} は MEHP については 0.024、代謝物 VI については 0.055、代謝物 IX については 0.074 とした（Koch et al. 2003a）。

また、Suzuki らの 2005～2008 年に採取した 149 名の妊婦のスポット尿中の 9 種のフタル酸エステル代謝物濃度と出生児への影響に関する調査では、DEHP 代謝物濃度（μg/g Cr）の最低値、25%タイル値、50%タイル値、75%タイル値、最大値及び幾何平均値は、それぞれ MEHP で 0.01、3.20、5.84、9.48、67.8 及び 5.45 μg/g cre、代謝物 VI で 1.34、7.43、11.0、17.2、174 及び 11.3 μg/g cre 及び代謝物 IX で 0.86、7.29、10.1、16.0、164 及び 10.6 μg/g cre であった（Suzuki et al. 2010）。この調査ではフタル酸エステル代謝物濃度と出生児への影響（体重、身長、頭囲、妊娠期間）に相関は認められなかった~~が、著者らは妊娠中はクレアチニン排泄量が変化している可能性があることから、99 サンプルについてクレアチニン補正と比重補正を比較しており、いずれの補正でも妊娠の結果と尿中フタル酸エステル代謝物濃度に相関がないことを確認している~~（Suzuki et al. 2010）。

Suzuki ら（2010）は、論文中で一日摂取量の推定を行っていなかったため、日本人妊婦の CE や F_{UE} が、既存値と変わらないと仮定して、式［１］（David 2000、Koch et al. 2003a）を用いて試算を行った。式の係数として、F_{UE} はこれまでに報告されている Koch ら（2003a）、Koch ら（2004）、Koch ら（2005）、Anderson ら（2011）により報告された値をすべて用いて推定を行った。CE は、18 mg/kg 体重/日（女性）とした（Harper et al. 1977）。DEHP に対する各代謝物の分子量比である MWd/MWm には、MEHP は 1.404、代謝物 IX は 1.424、代謝物 VI は 1.336 を用いた。

試算の結果、Suzuki ら（2010）の調査した 149 名の日本人妊婦における DEHP の各代謝物の濃度（クレアチニン補正値）の最小値、25 パーセンタイル値、50 パーセンタイル値、75 パーセンタイル値、最大値及び幾何平均値から推定される一日摂取量は、それぞれ MEHP で 0.00～0.01、1.11～3.37、2.02～6.15、3.28～9.98、23.5～71.4、1.89～5.74、代謝物 VI では 0.21～0.59、1.19～3.25、1.76～4.81、2.76～7.52、27.9～76.1、1.81～4.94、代謝物 IX では 0.09～0.30、0.76～2.53、1.05～3.50、1.66～5.54、17.0～56.8、1.10～3.67 となった。

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について、表 IV-5 にまとめた。

表 IV－7　日本人の DEHP 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	尿 採取年月	測定 代謝物	尿中濃度（μg/g Cr）				推定摂取量（μg/kg 体重/日）				文献
				中央値	最小	最大	幾何平均	中央値	最小	最大	幾何平均	
35 名 （男 10・女 25）	成人	スポット 2004. 5	MEHP	4.5	0.79	27		1.81	0.37	7.31		Itoh et al. 2005
36 名 （男 23・女 13）	成人	スポット	MEHP	7.76	<LOQ	56.2		5.69	1.71	51.5		牧野 2006
12 名 （男 7・女 5）	平均 31.8 才	スポット	MEHP	4.03	2.35	12.9		5.86	2.72*	18.9		牧野 2007
			IX	13.2	8.71	64.3						
51 名 （周産期女性）	平均 31.4 才	（分娩翌日）	MEHP	3.54	0.99	13.1		3.80	1.10	13.2		
			IX	15.5	5.69	70.8						
40 名 （妊婦）		スポット 2003. 6～9	MEHP	9.83	3.27	39.5		10.4	3.45	41.6		藤巻ら. 2006
			IX	10.9	4.6	26.6		3.51	1.47	8.57		
			VI	10.4	1.51	41.0		4.55	0.66	17.9		
149 名 （妊婦）	平　均 31.9± 4.5 才	スポット 2005～2008	MEHP	5.84	0.01	67.8	5.45	2.02～ 6.15	0.00～ 0.01	23.5～ 71.4	1.89～ 5.74	Suzuki et al. 2010
			IX	10.1	0.86	164	10.6	1.05～ 3.50	0.09～ 0.30	17.0～ 56.8	1.10～ 3.67	
			VI	11	1.34	174	11.3	1.76～ 4.81	0.21～ 0.59	27.9～ 76.1	1.81～ 4.94	

＜LOQ：定量下限値未満

Suzuki et al. 2010 の推定摂取量は、本専門調査会による~~計算~~試算

以上のとおり、一日暴露量の推定には二通りの方法があり、環境媒体中の DEHP 濃度から推定した一日推定摂取量は 1 歳児では 5.7～6.1 μg/kg 体重/日で、成人を含む全年齢では、1.8～12 μg/kg 体重/日であったのに対し、尿中代謝産物の濃度から推定した摂取量（成人）は 1.81～10.4 μg/kg 体重/日であった。二つの方法による推定の間には比較的良い一致があるものの、いずれの推定方法とも以下のとおりそれぞれ不確かさが存在する。

環境媒体中の DEHP 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、すべ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グ・分析過程の汚染によってそもそも暴露媒体中の DEHP 測定値が信頼できな可能性、などのいくつかの不確かさが存在する。また、我が国の場合、暴露に主要な寄与をするであろう食物について、2003 年の厚生労働省による規制後のデータが不足しているため、暴露の現状について不明であるという問題もある。

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、上記のような問題点があまりないのに対し、DEHP のトキシコキネティクスがヒト集団内（個人間）・集団間で異なるために、尿中代謝産物の組成・レベルが変動する可能性（たとえば Fue）が最も大きな不確かさの要因である。

なお、環境媒体中 DEHP 濃度から摂取量を推定する方法とは逆に、2003 年以前には日本人の DEHP 代謝産物の尿中排泄データがないために、環境媒体からの推定方法と尿中排泄に基づく推定方法との比較検討ができないという点も問題である。

Ⅴ．国際機関等の評価

１．国際がん研究機関構（IARC）（IARC 2000）

IARC は 2000 年の評価において、DEHP のヒトへの発がん性をグループ 3（ヒトに対する発がん性に関して分類できない）に分類したが、2011 年に再評価を行い、グループ 2B（ヒトに対しておそらく発がん性がある）に分類した（Grosse et al. 2011）（モノグラフ未公開）。

２．FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）（FAO/WHO 1988）

DEHP は、JECFA の第 28 回会合（1984）において、ラット及びマウスに肝発がん性があると評価され、食品接触材料中の DEHP 及びその食品への移行、拡散を技術的に可能な限り低濃度にとどめるならば、暫定的に許容すると勧告された（FAO/WHO 1984）。その後、JECFA は、第 33 回会合（1988）における再評価において、DEHP によりラットで生じる精巣萎縮は年齢に依存した反応であり、若いラットではより感受性が高いこと、また、ラット、マウスにおける DEHP 等のフタル酸エステル類による肝発がんに先立ち、肝細胞のペルオキシソームが増殖するが、その増殖機構は未だ解明されていないことなどに言及している。さらに、プ

ラスチック材料の可塑化（柔軟化）のために最低限の濃度（技術的な最適レベルは20～50 重量%）の DEHP が食品接触材料に含まれているが、食品への DEHP の移行濃度は、包装材料中の DEHP 濃度や食品組成及び包装された食品の加工、保存の時間や温度といった因子に影響されることを指摘している（FAO/WHO 1989）。

以上の検討結果から、JECFA は、食品中の DEHP による暴露を可能な限り削減することを改めて勧告し、DEHP を溶出しうる食品接触材料の使用は、食品中への溶出量が技術的に可能な限り低レベルまで削減されるならば、暫定的に許容されるとしている（FAO/WHO 1989）。

３. WHO 飲料水水質ガイドライン第 4 版（WHO 2011）及び根拠文書（WHO 2003）

WHO は飲料水水質ガイドライン第 4 版（WHO 2011）において、DEHP の急性毒性は低く、短期毒性試験において最も顕著な影響は肝臓のペルオキシソームの増殖であり、得られている情報からはヒトを含む霊長類では、この増殖に対する感受性はげっ歯類より低いことが示されているとしている。また、長期経口発がん性試験では、ラット及びマウスで肝細胞癌が認められており、変異原性についてはさまざまな *in vitro* 及び *in vivo* 試験において、DEHP とその代謝物質（MEHP と 2-EH）には、染色体異数性及び細胞形質転換誘発以外に認められていないことに言及している。

また、IARC 及び 1988 年の JECFA の評価も踏まえ、遺伝毒性が証明されないこと及び肝細胞がんの発生と肝ペルオキシソームの持続的な増殖の間に関連が示唆されていることから、最も鋭敏な動物種のエンドポイントである、ラット肝臓におけるペルオキシソーム増殖に基づく NOAEL 2.5 mg/kg 体重/日（Morton 1979）に不確実係数 100（種差及び個体差）を適用し、TDI を 25 μg/kg 体重/日とした。

４. 米国

（１）米国環境保護庁（US EPA）

統合リスク情報システム（Integrated Risk Information System ：IRIS）（US EPA 1993,1997）

①経口参照用量（Oral RfD）（US EPA 1997）

EPA/IRIS による経口 RfD 算出

臨界影響	用量	不確実係数（UF）	修正係数（MF）	参照用量（RfD）
肝臓相対重量の増加 モルモット 亜慢性～慢性経口試験 （Carpenter et al.1953）	NOAEL: なし LOAEL: 飼料中 0.04% （19 mg/kg 体重/日）	1,000*	1	2×10^{-2} mg/kg 体重/日

* 10（種差）×10（個人差）×10（暴露期間が生涯より短いことと、用いた LOAEL が最小の有害性と考えられることを合わせて）

②発がん性（US EPA 1993）

a.発がん性分類

DEHPを経口投与された雌雄のラット及びマウスにおいて有意かつ用量依存的な肝腫瘍の増加がみられたことに基づき、グループ B2（ヒトに対しておそらく発がん性がある）に分類した。

US EPA は、ヒトでの発がん性について、DEHP 製造労働者の死亡率研究（Thiess et al.1978）があるが、追跡期間が短く、暴露濃度が明らかでないなどの限界があり、因果関係の立証には不十分であるとした。一方、動物での発がん性については、NTP（1982）の試験において、DEHP を混餌投与された雌ラット及び雌雄マウスにおける肝細胞の癌又は癌と腺腫を合わせた発生頻度の増加、高用量（12,000 ppm）投与群の雄ラットにおける肝細胞癌と腫瘍性結節を合わせた発生頻度の増加がいずれも用量依存的にみられたことから、十分なデータがあるとしている。

b.経口暴露によるリスク評価

US EPA は、用量-反応評価に NTP（1982）による雄 $B6C3F_1$ マウスの DEHP 混餌[46]投与試験における肝細胞癌及び腺腫を併せた発生率を用いて、線形多段階モデルを用いたベンチマークドース法により $BMDL_{10}$ を導き、これから直接外挿して、ヒトが生涯にわたり当該物質 1mg を体重 1 kg 当たり毎日経口摂取するときの過剰発がんリスク（経口傾斜係数）を 1.4×10^{-2} と算出した。また、この値から、成人体重 70 kg、一日の飲水量 2 L と仮定して、DEHP の飲料水ユニットリスク（生涯にわたり当該物質を 1 L 当たり 1 μg 含む飲料水を毎日摂取するときの過剰発がんリスク） を 4.0×10^{-7} と算出した。この値に基づき、摂取したときに、一定の発がんリスクレベルとなる飲料水中の濃度を算出すると、下表のようになる。

・経口傾斜係数： 1.4×10^{-2} /（mg/kg 体重/日）
・飲料水ユニットリスク： 4.0×10^{-7} /（μg/L）

特定のリスクレベルにおける飲料水中濃度

リスクレベル	濃度（μg/L）
10^{-4} （1/10,000）	300
10^{-5} （1/100,000）	30
10^{-6} （1/1,000,000）	3

（２）米国環境健康科学研究所（NIEHS）
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 2006）

NTP による、2006 年の DEHP のヒト生殖発生影響に関する評価では、ヒトでの直接的な証拠はないが、DEHP はげっ歯類による動物試験では発生及び生殖に有害

[46]測定された摂餌量には、実際に摂取された量のほか、廃棄や食べこぼし分などがかなり含まれていたため、EPA は餌中濃度からの換算は標準的な摂餌量であるマウス体重の 13%を用いた。

影響を及ぼす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の悪影響を及ぼす可能性が潜在し、DEHP の暴露が十分高い場合、ヒトの生殖又は発生に悪影響を及ぶであろうと判断された。また、米国の一般集団における DEHP の暴露範囲は 1～30 μg/kg 体重/日[47]と推定され（ただし、男児の暴露は推定範囲の上限、1 歳未満の乳児は母乳を介した暴露を含むとする）、NTP は CERHR の専門家パネルの以下の見解に同意している。

- 1 歳未満の男児の生殖器系の発達に影響する懸念[48]がある。
- 1 歳以上の男児及び妊娠中に医療的に DEHP に暴露されていない母親を持つ男児の生殖器系発生への影響にいくらかの懸念がある。
- 成人の生殖影響に最小限の懸念がある。

そのほか、男児又は妊婦や授乳婦への医療処置により、男児又は出生男児の生殖系発生に影響するような高濃度の暴露が生じる可能性について、重大な懸念、又は懸念があるとしている。また、成人の生殖影響については、医療処置を受けた場合にも懸念レベルは変わらないとしている。

CERHR 専門家パネルは、発生毒性については、妊娠中及び出産後から性成熟まで DEHP に暴露したラットにおいて、ほとんどは雄出生児への影響に着目して評価されているとし、健康な乳幼児、小児（toddler）への評価においては、雄の新生児ラットに DEHP を投与した試験のうち、生後 3 日に 100 mg/kg 体重/日を単回経口投与した試験にみられたセルトリ細胞の増殖の低下に基づき、20 mg/kg 体重/日を NOAEL（Li et al. 2000）として挙げている。また、妊娠、授乳中への評価においては、最も低い LOAEL として、多世代混餌投与試験における雄児の精巣系の発生への影響（雄泌尿生殖器系における小型化や欠損）に基づく 14～23 mg/kg 体重/日、NOAEL として 4.8～7.9 mg/kg 体重/日（NTP 2004）を挙げている。

また、同パネルは生殖毒性について、NTP（2004）の試験における小型の雄生殖器官の増加（LOAEL : 14～23 mg/kg 体重/日、NOAEL : 4.8～7.9 mg/kg 体重/日）、Akingbemi ら（2001、2004）の試験におけるライディッヒ細胞の過形成に係る知見（LOAEL:10 mg/kg 体重/日、NOAEL : 1 mg/kg 体重/日）及び Poon ら（1997）の試験における精上皮空胞化（LOAEL : 約 38 mg/kg 体重/日）のデータを総合すると、LOAEL はおそらく約 10～30 mg/kg 体重/日の範囲内であると推定され、ラットにおける DEHP の経口暴露の NOAEL は 1～10 mg/kg 体重/日にあることが既存データから裏付けられるとしている。

---

[47] NHANES2001-2002 の結果（n=2782）に基づき、尿中代謝物濃度から暴露量を推定。National Health and Nutrition Examination Survey 、Centers for Disease Control and Prevention (CDC) http://www.cdc.gov/nchs/nhanes.htm

[48] NTP は生じうる懸念（concern）を低い方から高い方へ次の 5 段階で表している。無視できる懸念（neglible concern）、最小限の懸念（minimal concern）、いくらかの懸念（some concern）、懸念（concern）、重大な懸念（serious concern）。

（３）その他

米国における最近の状況は、米国消費者製品安全委員会（CPSC）により、消費者製品安全性改善法 2008（Consumer Product Safety Improvement Act of 2008；CPSIA 2008）の Section 108 に従い、広範囲のフタル酸エステル類及びその代替可塑剤について、子ども用品やパーソナルケア製品などからの暴露による子どもや妊婦などの影響について評価が行われており、2012 年には委員会報告文書（commission briefing package）を作成する予定となっている（CPSIA 2008、CPSC 2010）。

５．欧州連合（EU）

物質及び混合物の分類、表示、包装に関する欧州議会及び理事会規則（EC）No 1272/2008[49] に示されるように、2001 年より DEHP は生殖毒性物質として以下のように分類されている（EU 2001、EC 2008）。

カテゴリー2；R60：ヒトの生殖能力を害するとみなされるべき物質；生殖能力を損なうおそれ（substances that should be regarded as if they impair fertility in humans；may impair fertility）

カテゴリー2；R61：ヒトの発達毒性の原因とみなされるべき物質；胎児に害を引き起こすおそれ（substances that should be regarded as if they cause developmental toxicity in humans）；may cause harm to the unborn child）

（１）欧州食品医薬品庁（EFSA）（EFSA 2005）

2005 年に EFSA は、EU の 2004 年のリスク評価書及びそれに対する CSTEE からの意見を踏まえ、食品接触材料としての DEHP の使用に関するリスク評価にあたり、入手できたすべての毒性学的証拠に基づけば、生殖及び発生への影響がもっとも敏感な指標であると結論した。そして、Wolfe と Laytone の試験（2003）は、これまでの生殖毒性に基づく NOAEL の根拠となった試験より堅実であるとし、その試験から導かれる精巣毒性に基づく NOAEL 5 mg/kg 体重/日に不確実係数 100 を適用し、TDI を 0.05 mg/kg 体重/日とした。

（２）EU （EU RAR 2008）

EU は 2008 年の評価[50]において、労働者、消費者（成人及び小児、患者）、環境を介した暴露についてヒト健康影響を評価した。複数の暴露シナリオ（吸入、経皮、経口の各暴露経路、大気、室内空気、車の内装、玩具、医療機器、食品等の各暴露媒体）及びバイオモニタリング結果から得られた推定暴露量に対して、次に述べる動物試験の NOAEL を用いてヒトの安全マージン（MOS）を算出し、リスク評価を行った。反復投与毒性の NOAEL としては、混餌投与した雌雄のラットにおける

[49] Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending Regulation (EC) No 1907/2006

[50] この評価は COUNCIL REGULATION (EEC) No 793/93 of 23 March 1993 on the evaluation and control of the risks of existing substances に従って行われた。

相対腎重量の増加に基づく 28.9 mg/kg 体重/日（Moore 1996）が選択された。また、生殖毒性の NOAEL としては、混餌投与したマウスにおける一腹当たりの児の数及び生存率の低下に基づく 20 mg/kg 体重/日（Lamb et al. 1987）が選択された。精巣毒性及び発生毒性の NOAEL としては、混餌投与によるラットの 3 世代試験において、混餌中 300 ppm 以上で雄の矮小な生殖器官（睾丸/精巣上体/精嚢）及び精巣の委縮が生じたことに基づく 4.8 mg/kg 体重/日（100 ppm）（Wolfe et al. 2003）が選択された。なお、暴露経路により生体利用率が考慮され、例えば経口摂取（消化管吸収）での利用率は成人の 50%に対し、子どもでは 100%とされている。また、許容される MOS の cut-off 値は毒性に応じて検討され、精巣及び生殖毒性に対する 0～3 か月齢児の 250、3～12 か月齢児の 200 以外は 100 が選択された。

その結果、DEHP を含む製品の製造、加工及び最終利用の過程で吸入及び経皮暴露を受けている労働者、消費者のうち DEHP を含有するおもちゃやケア製品を使用している小児、DEHP を含有する医療機器からの長期的な暴露を受けている成人及び小児、DEHP を取扱う工業地域で生産された食品を介した暴露を受けている小児については、精巣、腎臓、生殖能力への影響及び発生毒性の懸念があるとして、「リスクを低減する必要がある；すでに実施されているリスク低減措置は考慮されるべきである」と結論している。また、物理化学的性質によるリスクの懸念はないとしている。

６．日本

（１）厚生労働省 薬事・食品衛生審議会（厚労省 2002b）

平成 12 年（2000 年）6 月 14 日食品衛生調査会毒性部会・器具容器包装部会合同部会における DEHP の安全性評価では、精巣及び生殖毒性について、ラット及びマウスに関する試験成績のうち、明確な NOAEL の得られているものは、マウスの生殖発生毒性試験（Lambet al.1987）における生殖発生に関する明確な有害影響（胚致死、胎児の形態異常等）を指標とした NOAEL 14 mg/kg 体重/日、Poon ら（1997）によるラットの試験における精巣の病理組織学的変化を指標とした NOAEL 3.7 mg/kg 体重/日であるとし、DEHP の TDI については、精巣毒性及び生殖毒性試験における NOAEL 3.7 mg/kg 体重/日及び 14 mg/kg 体重/日から不確実係数 100 を適用して、当面の TDI を 40～140 μg/kg 体重/日とすることが適当であるとされた（厚生省 2000）。

その後、平成 14 年（2002 年）6 月 11 日に開催された薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会において、平成 12 年（2000 年）に行った評価（厚生省 2000）以降の知見が整理され、DEHP の TDI は精巣毒性試験及び生殖発生毒性試験における無毒性量 3.7～14 mg/kg 体重/日を踏まえ、不確実係数 100 を適用して、40～140 μg/kg 体重/日とされた。また、油分を含む食品に DEHP を含有する PVC 製製品が接触する場合には、DEHP が食品に容易に移行することがより明確になったことから、脂肪性食品などの器具・容器包装に DEHP 含有 PVC の使用を原則として禁止するよう決議された（厚労省 2002b）。

（２）厚生労働省　厚生科学審議会　水質基準の見直し（厚労省 2003）

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水質基準の見直しの検討がなされた。その結果、2000 年に厚生省により当面の TDI が 40～140 μg/kg 体重/日と設定されたことから（厚生省 2000）、水質管理目標値について、TDI 40 μg/kg 体重/日を基に、DEHP の主要摂取経路は食品である（Kavlock et al. 2002）ことから寄与率を 10%、ヒトの 1 日摂水量を 2L とし、評価値を 40 μg/kg × 50 kg × 0.1 ÷ 2L = 100 μg/L とすることが妥当と考えられるとされた。

Ⅵ. 食品健康影響評価

＜別紙１：MEHP の主な酸化代謝物名、略号等＞

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

（Silva et al. 2006 、Albro 1986、Koch et al. 2005）

1　<別紙２：略号等＞

-ir（接尾語）	免疫活性（immunoreactive）
^{14}C-DEHP	^{14}C 標識 DEHP
17β-HSD	17β-水酸化ステロイド脱水素酵素
2-EH	2-エチルヘキサノール
3β-HSD	3β−水酸化ステロイド脱水素酵素
ADHD	注意欠陥多動性障害
AGD	肛門生殖器間距離
AGI	AGD を体重で除した指標
AGI-L	身長補正した AGD
AGI-W	体重補正した AGD
ATSDR	（米国）毒性物質疾病登録機関
BBP	フタル酸ベンジルブチル
BMD	ベンチマーク用量、ベンチマークドース
BMDL	ベンチマークドース信頼下限値
BMDS	ベンチマークドースソフトウェア
BMI	Body Mass Index
BSID-II	ベイリー乳幼児発達検査 II
CAR	構成的アンドロスタン受容体
CAS No.	ケミカル・アブストラクト・サービス番号
CE	クレアチニン一日排泄量
CERHR	（米国の）ヒト生殖リスク評価センター
CHO 細胞	チャイニーズハムスター卵巣細胞
CI	信頼区間
CPSC	（米国）消費者製品安全委員会
CPSIA	消費者製品安全性改善法
CSTEE	（EC）毒性、生態毒性及び環境に関する科学委員会
CYP11A1	シトクロム P450scc
CoA	補酵素 A
Cr	クレアチニン
D_4-DEHP	3、4、5、6 位重水素標識 DEHP
DBP	フタル酸ジブチル
DEHP	フタル酸ビス（２-エチルヘキシル）
DEHP-NWP	DEHP モノエステル代謝物
DEP	フタル酸ジエチル
DIDP	フタル酸ジイソデシル
DINP	フタル酸ジイソノニル
DNA	デオキシリボ核酸
DNOP	フタル酸ジ-n-オクチル
DOP	フタル酸ジオクチル
E2	エストラジオール

EC	欧州委員会
EFSA	欧州食品安全機関
EPA/IRIS	（米国） 環境保護庁/統合リスク情報システム
EU	欧州連合
EU RAR	EU リスク評価書
F_0 、F_1 、F_2 、F_3	親、雑種第一代、雑種第二代、雑種第三代
F344 ラット	Fischer 344 ラット
FAO	国際連合食糧農業機関
FSH	卵胞刺激ホルモン
F_{UE}	尿中モル分画排泄率値
GC/MS	ガスクロマトグラフ質量分析計
HMW	フタル酸モノエステル類高分子量（250 Da<）代謝物
HOMA	Homeostatic model assessment
HPOA	視床下部／視索前野領域
HSDS	身長 SD スコア
High-MWP	フタル酸モノエステル高分子量（250 Da<）代謝物
IARC	国際がん研究機関構
IC_{50}	50%阻害濃度
ICSC	国際化学物質安全性カード
IEG	Immediate Early Genes
IGF	インスリン様成長因子
INSL-3	インスリン様因子 3
IQ	知能指数
IUL 群	*in utero*-lactational cohort
JECFA	合同食品添加物専門家会議
LABC	肛門挙筋・球海綿体筋
LD_{50}	半数致死量
LE ラット	Long Evans ラット
LH	黄体形成ホルモン
LIF	白血病抑制因子
LMW	フタル酸モノエステル低分子量（<250 Da）代謝物
LOAEL	最小毒性量
LOD	検出限界
LOEL	最小作用量
LOQ	定量限界
Low-MWP	フタル酸モノエステル低分子量（<250 Da）代謝物
MBP	フタル酸モノブチル
MBzP	フタル酸モノベンジル
MCPP	フタル酸モノ（3-カルボキシプロピル）
MDA	マロンジアルデヒド
MDI	精神発達指標（Mental Development Index）

MEHP	フタル酸モノ（2-エチルヘキシル）
MEP	フタル酸モノエチル
MF	修正係数
MINP	フタル酸モノイソプロピル
MMP	フタル酸モノエチル
MOS	安全マージン
MRL	Minimal Risk Level
MTP	ミクロソーム TG 輸送タンパク質
MW_d	フタル酸ジエステル（親化合物）分子量
MW_m	フタル酸ジエステル（親化合物）各代謝物分子量
MiBP	フタル酸モノイソブチル
MiBP	フタル酸モノイソブチル
NA	哺乳類細胞培養には適用できない（not applicable to mammalian cell cultures）
ND	不検出
NHANES	米国国民健康栄養調査
NIEHS	（米国）環境健康科学研究所
NINNS	NICU Network Neurobehavioral Scale
NOAEL	無毒性量
NOEL	無作用量
NORA	National Occupational Research Agenda
NS	詳細不明（not specified）
NTP	**（米国）国家毒性プログラム**
OR	オッズ比
P_0	親
PCNA	増殖細胞核抗原
PDI	心理動作発達指標（Physical Development Index）
PLD	ホスホリパーゼ D
PPAR	Peroxisome Proliferator Activated Receptor
PPRE	ペルオキシソーム増殖剤応答配列
PUB 群	pubertal cohort
PVC	ポリ塩化ビニル
PXR	Pregnan X 受容体
RNA	リボ核酸
RT-PCR	逆転写ポリメラーゼ転写反応
RfD	参照用量
SD	標準偏差
SD ラット	Sprague-Dawley ラット
SE	標準誤差
SHBG	性ホルモン結合グロブリン
SHE 細胞	シリアンハムスター胚細胞

SML	Specific Migration Limit
StAR	ステロイド産生急性調節タンパク質
T_3	トリヨードチロニン
T_4	チロキシン
TDI	耐容一日摂取量
TG	トリグリセリド
TH	チロシンヒドロキシラーゼ
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UDP	ウリジン 5'-二リン酸
UDPGA	ウリジン 5'-二リン酸グルクロン酸、
UE	Cr 1 g 当たりの各代謝物尿中排泄量
UF	不確実係数
UGT	ウリジン 5'-二リン酸グルクロン酸トランスフェラーゼ
US EPA	米国 環境保護庁
US NML HSDB	米国国立医学図書館有害物質データバンク
WHO	世界保健機関
hPPARα マウス	PPARα-humanized　マウス
mRNA	メッセンジャーRNA
r	相関係数
ΣDEHP	DEHP 代謝物の合計
ΣHigh-MWP	High-MWP の合計
ΣLMW	LMW の合計
ΣLow-MWP	Low-MWP の合計

1
2 ＜参照＞
3

ATSDR ~~Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR).~~ Toxicological profile for di (2-ethylhexyl) phthalate. 2002.

Adibi JJ, Hauser R, Williams PL, Whyatt RM, Calafat AM, Nelson H et al. Maternal urinary metabolites of Di-(2-Ethylhexyl) phthalate in relation to the timing of labor in a US multicenter pregnancy cohort study. American Journal of Epidemiology. 2009; 169(8): 1015-1024.

Adibi JJ, Whyatt RM, Hauser R, Bhat HK, Davis BJ, Calafat AM, Hoepner LA, Perera FP, Tang D, Williams PL. Transcriptional biomarkers of steroidogenesis and trophoblast differentiation in the placenta in relation to prenatal phthalate exposure. Environ Health Perspect. 2010 Feb; 118(2):291-6.

Agarwal DK, Eustis S, Lamb JCIV, Reel JR, Kluwe WM. Efffects of di (2-ethylhexyl) phthalate on the gonadal pathophysiology, sperm morphology, and reproductive performance of male rats. Environmental Health Perspectives. 1986; 65: 343-350.

Akingbemi BT, Ge R, Klinefelter GR, Zirkin BR, Hardy MP Phthalate-induced Leydig cell hyperplasia is associated with multiple endocrine disturbances. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004 Jan 20; 101(3):775-80. Epub 2004 Jan 8.

Akingbemi BT, Youker RT, Sottas CM, Ge R, Katz E, Klinefelter GR et al. Modulation of rat Leydig cell steroidogenic function by di (2-ethylhexyl) phthalate. Biology of Reproduction. 2001; 65: 1252-1259.

Albro PW and Thomas RO (1973) Enzymatic hydrolysis of di-(2-ethylhexyl) phthalate by lipases. Biochem.Biophys. Acta. **360**, 380-390.

Albro PW, Chae K, Philpot R, Corbett JT, Schroeder J and Jordan S (1984) In vitro metabolism ofmono-2-ethylhexyl phthalate by microsomal enzymes. Similarity to omego-and (omega-1) oxidation of fatty acids.Drug Metab. Dispos. 12 (6), 742-748.

Albro PW, Corbett JT, Schroeder JL, Jordan S, Matthews HB. Pharmacokinetics, interactions with macromolecules and species differences in metabolism of DEHP. Environmental Health Perspectives. 1982; 45: 19-25.

Albro PW. Absorption, metabolism, and excretion of di (2-ethylhexyl) phthalate by rats and mice. Environmental Health Perspectives 1986; 65: 293-298.

Anderson WA, Castle L, Hird S, Jeffery J, Scotter MJ.(2011), A twenty-volunteer study using deuterium labelling to determine the kinetics and fractional excretion of primary and secondary urinary metabolites of di-2-ethylhexylphthalate and di-iso-nonylphthalate. Food Chem Toxicol. Sep;49(9):2022-9.

Andrade AJ, Grande SW, Talsness CE, Gericke C, Grote K, Golombiewski A, Sterner-Kock A, Chahoud I. A dose response study following in utero and lactational exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP): reproductive effects on adult male offspring rats. Toxicology. 2006b; 228(1): 85-97.

Andrade AJ, Grande SW, Talsness CE, Grote K, Chahoud I. A dose-response study following in utero and lactational exposure to di-(2-ethylhexyl)-phthalate (DEHP): non-monotonic dose-response and low dose effects on rat brain aromatase

activity. Toxicology. 2006c; 227(3): 185-192.

Andrade AJ, Grande SW, Talsness CE, Grote K, Golombiewski A, Sterner-Kock A, Chahoud I. A dose-response study following in utero and lactational exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP): effects on androgenic status, developmental landmarks and testicular histology in male offspring rats. Toxicology. 2006a; 225(1): 64-74.

Arcadi FA, Costa C, Imperatore C, Marchese A, Rapisarda A, Salemi M et al. Oral toxicity of bis (2-ethylhexyl) phthalate during pregnancy and suckling in the Long-Evans rat. Food and Chemical Toxicology. 1998; 36: 963-970.

Astill BD. Metabolism of DEHP: Effects of prefeeding and dose variation, and comparative studies in rodents and the Cynomolgus monkey (CMS studies). Drug Metabolism Reviews. 1989; 21: 35-53.

Benson R. Hazard to the developing male reproductive system from cumulative exposure to phthalate esters--dibutyl phthalate, diisobutyl phthalate, butylbenzyl phthalate, diethylhexyl phthalate, dipentyl phthalate, and diisononyl phthalate. Regulatory Toxicology and Pharmacology. 2009; 53(2): 90-101.

Blount, B. C., Silva, M. J., Caudill, S. P., Needham, L. L.,Pirkle, J. L., Sampson, E. J., Lucier, G. W., Jackson, R. J. & Brock, J. W. 2000 Levels of seven urinary phthalate metabolites in a human reference population. Environ. Health Perspect. 108, 979–982. (doi:10.2307/3435058)

Blystone CR, Kissling GE, Bishop JB, Chapin RE, Wolfe GW, Foster PM. Determination of the di-(2-ethylhexyl) phthalate NOAEL for reproductive development in the rat: importance of the retention of extra animals to adulthood. Toxicol Sci. 2010 Aug;116(2):640-6.

Boas M, Frederiksen H, Feldt-Rasmussen U, Skakkebæk NE, Hegedüs L, Hilsted L, Juul A, Main KM. Childhood exposure to phthalates: associations with thyroid function, insulin-like growth factor I, and growth. Environ Health Perspect. 2010 Oct;118(10):1458-64.

Boerrigter ME. Mutagenicity of the peroxisome proliferators clofibrate, Wyeth 14,643 and di-2-ethylhexyl phthalate in the lacZ plasmid-based transgenic mouse mutation assay. Journal of Carcinogenesis. 2004; 3(1): 7.

Borch J, Metzdorff SB, Vinggaard AM, Brokken L, Dalgaard M. Mechanisms underlying the anti-androgenic effects of diethylhexyl phthalate in fetal rat testis. Toxicology. 2006; 223(1-2): 144-155.

Bornehag et al. The association between asthma and allergic symptoms in children and phthalates in house dust: A nested case-control study. EHP, 2004, 112, 1393-

CPSC 2010. Chronic hazard advisory Panel （CHAP） on phthalates meeting: CHAP on phthalates and phthalate substitutes.

http://www.cpsc.gov/about/cpsia/chappres.pdf

CPSIA 2008. Public law 110–314—AUG. 14, 2008. Consumer product safety improvement act of 2008, http://www.cpsc.gov/cpsia.pdf

CSTEE Phthalate migration from soft PVC toys and child-care articles Opinion expressed at the CSTEE third plenary meeting Brussels, 24 April 1998

Calafat AM, Brock JW, Silva MJ, Gray LE Jr, Reidy JA, Barr DB et al. Urinary and amniotic fluid levels of phthalate monoesters in rats after the oral administration of di(2-ethylhexyl) phthalate and di-n-butyl phthalate. Toxicology. 2006; 217(1): 22-30.

Calafat AM, Needham LL, Silva MJ, Lambert G. Exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate among premature neonates in a neonatal intensive care unit. Pediatrics 2004a; 113:429-34.

Calafat AM, Slakman AR, Silva MJ, Herbert AR, Needham LL. Automated solid phase extraction and quantitative analysis of human milk for 13 phthalate metabolites. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2004b Jun 5;805(1):49-56

Cho SC, Bhang SY, Hong YC, Shin MS, Kim BN, Kim JW, Yoo HJ, Cho IH, Kim HW. Relationship between Environmental Phthalate Exposure and the Intelligence of School-Age Children. Environ Health Perspect. 2010 Jul;118(7):1027-32. Epub 2010 Mar 1.

Christiansen S, Boberg J, Axelstad M, Dalgaard M, Vinggaard AM, Metzdorff SB, Hass U. Low-dose perinatal exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate induces anti-androgenic effects in male rats. Reprod Toxicol. 2010 Sep;30(2):313-21. Epub 2010 Apr 24.

Clark K, Cousins I, MacKay D, Yamada K. Observed Concentrations in the Environment. In:Staples CA, editors, The Handbook of Environmental Chemistry, 3Q: Phthalate Esters New York:Springer; 2003b

Cobellis L, Latini G, De Felice C, Razzi S, Paris I, Ruggieri F, Mazzeo P, Petraglia F. High plasma concentrations of di-(2-ethylhexyl)-phthalate in women with endometriosis. Hum Reprod. 2003 Jul;18(7):1512-5.

Colón I, Caro D, Bourdony CJ, Rosario O. Identification of phthalate esters in the serum of young Puerto Rican girls with premature breast development. Environ Health Perspect. 2000 Sep;108(9):895-900.

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

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

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

David, R. M. 2000 Exposure to phthalate esters. Environ. Health Perspect. 108, A440. (doi:10.2307/3435032)

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

DeKeyser JG, Laurenzana EM, Peterson EC, Chen T, Omiecinski CJ. Selective phthalate activation of naturally occurring human constitutive androstane receptor splice variants and the pregnane X receptor. Toxicol Sci. 2011 Apr;120(2):381-91.

DeKeyser JG, Stagliano MC, Auerbach SS, Prabhu KS, Jones AD, Omiecinski CJ.

Di(2-ethylhexyl) phthalate is a highly potent agonist for the human constitutive androstane receptor splice variant CAR2. Mol Pharmacol. 2009 May;75(5):1005-13.

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

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

Duty et al. Phthalate exposure and human semen parameters. Epidemiology 2003, 14: 269-277.

EC 2001. Commission Directive 2001/59/EC of 6 August 2001 adapting to technical progress for the 28th time Council Directive 67/548/EEC on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions relating to the classification, packaging and labelling of dangerous substances. http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:225:0001:0333:EN:PDF

EC 2008. Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending Regulation (EC) No 1907/2006

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

EPA 1997 EPA Exposure factor handbook 1997 http://cfpub.epa.gov/si/si_public_record_report.cfm?dirEntryId=12464

EPA 1997 EPA Exposure factor handbook 1997 http://cfpub.epa.gov/si/si_public_record_report.cfm?dirEntryId=12464

EPA 2009. Existing Chemicals: Phthalates action plan, 12/30/2009. http://www.epa.gov/oppt/existingchemicals/pubs/actionplans/phthalates_ap_2009_1230_final.pdf

EPA 2011. Existing Chemicals: Action plan fact sheet, April 2011. http://www.epa.gov/oppt/existingchemicals/pubs/overview.pdf

EU 2001 COMMISSION REGULATION (EU) No 10/2011 of 14 January 2011 on plastic materials and articles intended to come into contact with food, OJ L 12, p. 1, 15.1.2011, Amended by:Commission Implementing Regulation (EU) No 321/2011 of 1 April 2011, OJ L 87, p. 1, 2.4.2011 Commission Regulation (EU) No 1282/2011 of 28 November 2011 OJ L L 328 p.22 10.12.2011

Elcombe CR, Mitchell AM. Peroxisome proliferation due to di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP): Species differences and possible mechanisms. Environmental Health Perspectives. 1986; 70: 211-219.

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

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

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

Eveillard A, Lasserre F, de Tayrac M, Polizzi A, Claus S, Canlet C, Mselli-Lakhal L, Gotardi G, Paris A, Guillou H, Martin PG, Pineau T. Identification of potential mechanisms of toxicity after di-(2-ethylhexyl)-phthalate (DEHP) adult exposure in the liver using a systems biology approach. Toxicol Appl Pharmacol. 2009b May 1;236(3):282-92.

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

FAO/WHO 1984 no587. Bis (2-ethylhexyl) phthalate(WHO Food Additives Series, No. 19, Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants.) on INCHEM. http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v19je14.htm.

FAO/WHO （1989）.no. 660. Bis(2-ethylhexyl)phthalateon (WHO Food Additives Series, No. 24 ,Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants. Cambridge University Press) on INCHEM. http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v024je10.htm

FAO/WHO ~~(~~(1988)~~ ~~Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Summary of Evaluations Performed by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA)、bis(2-ETHYLHEXYL)PHTHALATE http://www.inchem.org/documents/jecfa/jeceval/jec_766.htm

Frederiksen H, Skakkebaek NE, Andersson AM. Metabolism of phthalates in humans. Molecular Nutrition and Food Research. 2007; 51(7): 899-911.

Fromme H, Bolte G, Koch HM, Angerer J, Boehmer S, Drexler H et al. Occurrence and daily variation of phthalate metabolites in the urine of an adult population. International Journal of Hygiene and Environmental Health. 2007; 210(1): 21-33.

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

Ge RS, Chen GR, Dong Q, Akingbemi B, Sottas CM, Santos M et al. Biphasic effects of postnatal exposure to diethylhexylphthalate on the timing of puberty in male rats. Journal of Andrology 2007; 28(4): 513-520.

Ghisari M, Bonefeld-Jorgensen EC. Effects of plasticizers and their mixtures on estrogen receptor and thyroid hormone functions. Toxicology Letters. 2009; 189(1): 67-77.

~~Gilioli R, Bulgheroni C, Terrana T, Filippini G, Massetto N and Boeri R (1978) Horizontal and longitudinal study of a population employed in the production of phthalates.~~

~~Med. Lav. 69, 620-631. EURAR での引用。アブスト~~

Grande SW, Andrade AJ, Talsness CE, Grote K, Chahoud I. A dose-response study following in utero and lactational exposure to di(2-ethylhexyl)phthalate: effects on female rat reproductive development. Toxicological Sciences. 2006; 91(1): 247-254.

Grande SW, Andrade AJ, Talsness CE, Grote K, Golombiewski A, Sterner-Kock A et al. A dose-response study following in utero and lactational exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP): reproductive effects on adult female offspring rats. Toxicology. 2007; 229(1-2): 114-122.

Gray LE Jr, Barlow NJ, Howdeshell KL, Ostby JS, Furr JR, Gray CL. Transgenerational effects of Di (2-ethylhexyl) phthalate in the male CRL:CD(SD) rat: added value of assessing multiple offspring per litter. Toxicological Sciences. 2009; 110(2):411-425.

Gray LE, Ostby J, Furr J, et al. 2000. Perinatal exposure to the phthalates DEHP, BBP, and DINP, butnot DEP, DMP, or DOTP, alters sexual differentiation of the male rat. Toxicol sci 58:350-365.

Gray LE, Wolf C, Lambright C, et al. 1999. Administration of potentially antiandrogenic pesticides(procymidone, linuron, iprodione, chlozolinate, *p,p'*DDE, and ketoconazole) and toxic substances(dibutyl- and diethylhexyl phthalate, PCB 169, and ethane dimethane sulphonate) during sexualdifferentiation produces diverse profiles of reproductive malformation in the male rat. Toxicol Ind Health15:94-118.

Grosse Y, Baan R, Secretan-Lauby B, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Islami F, Galichet L, Straif K , 2011 Carcinogenicity of chemicals in industrial and consumer products, food contaminants and flavourings, and water chlorination byproducts. Lancet Oncol. 2011 Apr;12(4):328-9.

Guyton KZ, Chiu WA, Bateson TF, Jinot J, Scott CS, Brown RC, et al. 2009. A reexamination of the PPAR-α activation mode of action as a basis for assessing human cancer risks of environmental contaminants. Environ Health Perspect 117:1664–1672.

Hansen J.Risk for testicular cancer after occupational exposure to plastics. Int J Cancer. 1999 Sep 9;82(6):911-2.

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 Apr 10;109(3):425-9.

Hardell L, Ohlson C-G, Fredrikson M. Occupational exposure to polyvinyl chloride as a risk factor for testicular cancer evaluated in a case-control study. International Journal of Cancer. 1997; 73: 828-830.

Hatch EE, Nelson JW, Qureshi MM, Weinberg J, Moore LL, Singer M, Webster TF.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 Jun 3;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(6): 682-691.

Hauser R, Meeker JD, Singh NP, Silva MJ, Ryan L, Duty S et al. DNA damage in human sperm is related to urinary levels of phthalate monoester and oxidative metabolites. Human Reproduction. 2007; 22(3): 688-695.

Hayashi Y, Ito Y, Yamagishi N, Yanagiba Y, Tamada H, Wang D, Ramdhan DH, Naito H, Harada Y, Kamijima M, Gonzales FJ, Nakajima T. Hepatic peroxisome proliferator-activated receptor α may have an important role in the toxic effects of di(2-ethylhexyl)phthalate on offspring of mice. Toxicology. 2011 Oct 28;289(1):1-10.

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 Apr;86(4):563-9.

Hellwig J, Freudenberger H, Jäckh R. Differential prenatal toxicity of branched phthalate esters in rats. Food and Chemical Toxicology. 1997; 35: 501-512.

Herr C, zur Nieden A, Koch HM, Schuppe HC, Fieber C, Angerer J, Eikmann T, Stilianakis NI. Urinary di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP)--metabolites and male human markers of reproductive function. Int J Hyg Environ Health. 2009 Nov;212(6):648-53.

Hirosawa N, Yano K, Suzuki Y, Sakamoto Y. Endocrine disrupting effect of di-(2-ethylhexyl) phthalate on female rats and proteome analyses of their pituitaries. Proteomics. 2006; 6(3): 958-971.

Hong et al. Community level exposure to chemicals and oxidative stress in adult population. Toxicol. Lett. 2009, 184: 139-144.

Howdeshell KL, Furr J, Lambright CR, Rider CV, Wilson VS, Gray LE Jr. Cumulative effects of dibutyl phthalate and diethylhexyl phthalate on male rat reproductive tract development: altered fetal steroid hormones and genes. Toxicological Sciences. 2007; 99(1): 190-202.

Howdeshell KL, Wilson VS, Furr J, Lambright CR, Rider CV, Blystone CR et al. A mixture of five phthalate esters inhibits fetal testicular testosterone production in the sprague-dawley rat in a cumulative, dose-additive manner. Toxicological Sciences. 2008: 153-165.

Hsu 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 Jan;35(1):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 Oct;22(10):2715-22.

IARC carcinogens Views and Expert opinions of an IARC/NORA expert group meeting Lyon, France: 30 June – 2 July 2009 ; Identification of research needs to resolve the carcinogenicity of highpriority.IARC Technical Publication No. 42 http://monographs.iarc.fr/ENG/Publications/techrep42/index.php

IARC Di(2-ethylhexyl)phthalate. In: IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. 2000; vol.77: 41-148.

IARC 2012 Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Agents Classified by the IARC Monographs, Volumes 1–105 http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/ClassificationsAlphaOrder.pdf [accessed by 20120821]

Ikeda GJ, Sapienza PP, Couvillion JL, Farber TM and van Loon EJ. Comparative distribution, excretion and metabolism of di-(2-ethylhexyl) phthalate in rats, dogs and miniature pigs. Food and Cosmetics Toxicology. 1980; 18: 637-642

Ito Y, Nakamura T, Yanagiba Y, Ramdhan DH, Yamagishi N, Naito H, Kamijima M, Gonzalez FJ, Nakajima T.(2012), Plasticizers May Activate Human Hepatic Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α Less Than That of a Mouse but May Activate Constitutive Androstane Receptor in Liver. PPAR Res. 2012;2012:201284. Epub 2012 Jun 20.

Ito Y, Yamanoshita O, Asaeda N, Tagawa Y, Lee CH, Aoyama T et al. Di(2-ethylhexyl)phthalate induces hepatic tumorigenesis through a peroxisome proliferator-activated receptor alpha-independent pathway. Journal of Occupational Health. 2007; 49(3): 172-182

Ito Y, Yokota H, Wang R Yamanoshita O, Ichihara G, Wang H, Kurata Y et al. Species differences in the metabolism of di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) in several organs of mice, rats, and marmosets. Archives of Toxicology. 2005; 79: 147-154.

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 Dec 15;408(1):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(4):237-45.

Jaakkola JJ, and Knight TL. The role of exposure to phthalates from polyvinyl chloride products in the development of asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. Environ Health Perspect. 116(7):845-53.

Jinno H, Tanaka-Kagawa T, Hanioka N, Ishida S, Saeki M, Soyama A, Itoda M, Nishimura T, Saito Y, Ozawa S, Ando M, and Sawada J (2004) Identification of novel alternative splice variants of human constitutive androstane receptor and characterization of their expression in the liver. Mol Pharmacol 65:496–502.

Jönsson BA, Richthoff J, Rylander L, Giwercman A, Hagmar L. Urinary phthalate metabolites and biomarkers of reproductive function in young men. Epidemiology. 2005 Jul;16(4):487-93.

Kanki K, Nishikawa A, Masumura K, Umemura T, Imazawa T, Kitamura Y et al. In vivo mutational analysis of liver DNA in gpt delta transgenic rats treated with the hepatocarcinogens N-nitrosopyrrolidine, 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline, and di(2-ethylhexyl)phthalate. Molecular Carcinogenesis. 2005; 42(1): 9-17.

Kavlock R, Boekelheide K, Chapin R, Cunningham M, Faustman E, FosterP et al. NTP Center for the Evaluation of Risk to Human Reproduction: phthalates expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of di(2-ethylhexyl) phthalate. Reproductive Toxicology. 2002; 16: 529-653.

Kawasaki T, Uezono K, Itoh K, Ueno M. Prediction of 24-hour urinary creatinine excretion

from age, body weight and height of an individual and its application. Jap J Public Health 1991; 38: 567-574, (in Japanese).

Kayano Y, Watanabe K, Matsunaga T, Yamamoto I, Yoshimura H.Involvement of a novel mouse hepatic microsomal esterase, ES46.5K, in the hydrolysis of phthalate esters. Biol Pharm Bull. 1997 Jul;20(7):749-51.

Kessler W, Numtip W, Grote K, Csanády GA, Chahoud I, Filser JG. Blood burdenof di(2-ethylhexyl) phthalate and its primary metabolite mono(2-ethylhexyl) phthalate in pregnant and nonpregnant rats and marmosets. Toxicol Appl Pharmacol.2004 Mar 1;195(2):142-53. PubMed PMID: 14998681.

Keys DA, Wallace DG, Kepler TB, Conolly RB. Quantitative evaluation of alternative mechanisms ofblood and testes disposition of di(2-ethylhexyl) phthalate and mono(2-ethylhexyl) phthalate in rats.
Toxicological Sciences. 1999; 49: 172-185.

Kim BN, Cho SC, Kim Y, Shin MS, Yoo HJ, Kim JW, Yang YH, Kim HW, Bhang SY, Hong YC. Phthalates exposure and attention-deficit/hyperactivity disorder in school-age children. Biol Psychiatry. 2009 Nov 15;66(10):958-63.

Kim Hyun tae、田辺新一、岡田厚太郎、日本・韓国の住宅におけるハウスダスト中 DEHP 濃度の測定、日本建築学会環境系論文集　第 75 巻第 654 号，713-720，2010 年 8 月

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 Jan;95(1):357-9.

Kim Y, Ha EH, Kim EJ, Park H, Ha M, Kim JH, Hong YC, Chang N, Kim BN. Prenatal exposure to phthalates and infant development at 6 months: prospective Mothers and Children's Environmental Health (MOCEH) study. Environ Health Perspect. 2011 Oct;119(10):1495-500.

Kluwe WM, Haseman JK, Douglas JF, Huff JE.. The carcinogenicity of dietary di (2-ethylhexyl) phthalate in Fischer 344 rats and B6C3F$_1$ mice. Journal of Toxicology and Environmental Health. 1982; 10: 797-815.

Koch H, Calafat, A. M., Human body burdens of chemicals used in plastic manufacturePhil. Trans. R. Soc. B (2009) 364, 2063–2078

Koch HM, Bolt HM, Angerer J. Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) metabolites in human urine and serum after a single oral dose of deuterium-labelled DEHP. Archives of Toxicology. 2004a; 78: 123-130.

Koch HM, Bolt HM, Preuss R, Angerer J. New metabolites of di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) in human urine and serum after single oral doses of deuterium-labelled DEHP. Archives of Toxicology. 2005; 79: 367-376.

Koch HM, Drexler H, Angerer J. Internal exposure of nursery-school children and their parents and teachers to di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP). Int J Hyg Environ Health. 2004b Jan;207(1):15-22.

Koch HM, Preuss R, Angerer J. Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP): human metabolism and internal exposure-- an update and latest results.International Journal of Andrology. 2006; 29(1): 155-165

Koch M, Drexler H and Angerer J (2003a) An estimation of the daily intake of

di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) and other phthalates in the general population. Int. J. Environ. Health 206, 77-83.

Koch, H. M., Rossbach, B., Drexler, H. & Angerer, J.（2003b）Internal exposure of the general population to DEHP and other phthalates—determination of secondary and primary phthalate monoester metabolites in urine. Environ. Res. 93, 177–185. (doi:10.1016/S0013-9351(03)00083-5)

Kohn, M. C., Parham, F., Masten, S. A., Portier, C. J.,Shelby, M. D., Brock, J. W. & Needham, L. L. 2000 Human exposure estimates for phthalates. Environ. Health Perspect. 108, A440–A442. (doi:10.2307/3435033)

Kolarik B, Naydenov K, Larsson M, Bornehag CG, Sundell J.The association between phthalates in dust and allergic diseases among Bulgarian children. Environ Health Perspect. 2008 Jan;116(1):98-103

Koniecki D, Wang R, Moody RP, Zhu J. Phthalates in cosmetic and personal care products: concentrations and possible dermal exposure. Environ Res. 2011 Apr;111(3):329-36. Epub 2011 Feb 18.

Koo HJ, Lee BM. Estimated exposure to phthalates in cosmetics and risk assessment.J Toxicol Environ Health A. 2004 Dec;67(23-24):1901-14.

Kurata Y, Kidachi F, Yokoyama M, Toyota N, Tsuchitani M, Katoh M. Subchronic toxicity of di (2-ethylhexyl) phthalate in common marmosets: Lack of hepatic peroxisome proliferation, testicular atrophy, or pancreatic acinar cell hyperplasia. Toxicological Sciences. 1998; 42: 49-56.

Laguë E, Tremblay JJ. Antagonistic effects of testosterone and the endocrine disruptor mono-(2-ethylhexyl) phthalate on INSL3 transcription in Leydig cells. Endocrinology. 2008; 149(9): 4688-4694.

Lamb JC 4th, Chapin RE, Teague J, Lawton AD, Reel JR. Reproductive effects of four phthalic acid esters in the mouse. Toxicology and Applied Pharmacology. 1987; 88: 255-269.

Lambrot R, Muczynski V, Lécureuil C, Angenard G, Coffigny H, Pairault C, Moison D, Frydman R, Habert R, Rouiller-Fabre V. Phthalates impair germ cell development in the human fetal testis in vitro without change in testosterone production. Environ Health Perspect. 2009 Jan;117(1):32-7. Epub 2008 Sep 9.

Latini G, De Felice C, Presta G, Del Vecchio A, Paris I, Ruggieri F et al. Exposure to Di(2-ethylhexyl)phthalate in Humans during Pregnancy. Biology of the Neonate. 2003a; 83(1): 22-24

Latini G, De Felice C, Presta G, Del Vecchio A, Paris I, Ruggieri F, Mazzeo P. In Utero Exposure to Di-(2-ethylhexyl)phthalate and Duration of Human Pregnancy. Environ Health Perspect. 2003b Nov;111(14):1783-5.

Latini G, Wittassek M, Del Vecchio A, Presta G, De Felice C, Angerer J. Lactational exposure to phthalates in Southern Italy. Environment International. 2009; 35(2): 236-239.

Lee BM, Koo HJ. Hershberger assay for antiandrogenic effects of phthalates. Journal of Toxicology and Environmental Health A. 2007; 70(15-16): 1365-1370.

Li LH, Jester WF Jr, Laslett AL, Orth JM. A single dose of Di-(2-ethylhexl) phthalate in

neonatal rats alters gonocytes, reduces sertoli cell proliferation, and decreases cyclin D2 expression. Toxicology and Applied Pharmacology. 2000; 166: 222-229.

Lin H, Ge RS, Chen GR, Hu GX, Dong L, Lian QQ et al. Involvement of testicular growth factors in fetal Leydig cell aggregation after exposure to phthalate in utero. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2008; 105(20): 7218-7222.

Lin LC, Wang SL, Chang YC, Huang PC, Cheng JT, Su PH, Liao PC. Associations between maternal phthalate exposure and cord sex hormones in human infants. Chemosphere. 2011 May;83(8):1192-9.

Liu X, He DW, Zhang DY, Lin T, Wei GH. Di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) increases transforming growth factor-beta1 expression in fetal mouse genital tubercles. Journal of Toxicology and Environmental Health A. 2008; 71(19): 1289-1294.

Ljungvall K, Spjuth L, Hultén F, Einarsson S, Rodriguez-Martinez H, Andersson K et al. Early post-natal exposure to low dose oral di(2ethylhexyl) phthalate affects the peripheral LH-concentration in plasma, but does not affect mating behavior in the post-pubertal boar. Reproductive Toxicology. 2006; 21(2): 160-166.

Ljungvall K, Veeramachaneni DN, Hou M, Hultén F, Magnusson U. Morphology and morphometry of the reproductive organs in prepubertal and postpubertal male pigs exposed to di(2-ethylhexyl) phthalate before puberty: Precocious development of bulbourethral glands. Theriogenology. 2008; 70(6): 984-991.

Lomenick JP, Calafat AM, Melguizo Castro MS, Mier R, Stenger P, Foster MB, Wintergerst KA. Phthalate exposure and precocious puberty in females. J Pediatr. 2010 Feb;156(2):221-5.

Lorber M, Angerer J, Koch HM. A simple pharmacokinetic model to characterize exposure of Americans to Di-2-ethylhexyl phthalate. Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology. 2010 Jan;20(1):38-53. 2009; Jan 7: Epub ahead of print

Luisi S, Latini G, de Felice C, Sanseverino F, di Pasquale D, Mazzeo P, Petraglia F. Low serum concentrations of di-(2-ethylhexyl)phthalate in women with uterine fibromatosis. Gynecological Endocrinology. 2006; 22(2): 92-95.

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

Main KM, Mortensen GK, Kaleva MM, Boisen KA, Damgaard IN, Chellakooty M, Schmidt IM, Suomi AM, Virtanen HE, Petersen DV, Andersson AM, Toppari J, Skakkebaek NE. Human breast milk contamination with phthalates and alterations of endogenous reproductive hormones in infants three months of age. Environ Health Perspect. 2006 Feb;114(2):270-6.

Maloney EK and Waxman DJ. trans-Activation of PPARa and PPARg by Structurally Diverse Environmental Chemicals. Toxicology and Applied Pharmacology 161, 209–218 (1999)

Meek ME, Chan PK. Bis(2-ethylhexyl)phthalate: evaluation of risks to health from environmental exposure in Canada. Journal of Environmental Science and Health. Part C,Environmental Carcinogenesis & Ecotoxicology Reviews 1994; 12:179-194.

Meeker JD, Calafat AM, Hauser R. Di(2-ethylhexyl) phthalate metabolites may alter thyroid hormone levels in men. Environmental Health Perspectives. 2007; 115(7): 1029-1034.

Meeker JD, Calafat AM, Hauser R. Urinary metabolites of di(2-ethylhexyl) phthalate are associated with decreased steroid hormone levels in adult men. Journal of Andrology. 2009a; 30(3): 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 Oct;119(10):1396-402.

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

Mendiola J, Jørgensen N, Andersson AM, Calafat AM, Silva MJ, Redmon JB, Sparks A, Drobnis EZ, Wang C, Liu F, Swan SH. Associations between urinary metabolites of di(2-ethylhexyl) phthalate and reproductive hormones in fertile men. Int J Androl. 2011 Aug;34(4):369-78.

Milkov LE, Aldyreva MV, Popova TB, Lopukhova KA, Makarenko YL, Malyar LM and Shakhova TK (1973) Health status of workers exposed to phthalate plasticizers in the manufacture of artificial leather and films based on PVC resins. Environ. Health Perspect. **3**, 175-178.

Miodovnik A, Engel SM, Zhu C, Ye X, Soorya LV, Silva MJ, Calafat AM, Wolff MS. Endocrine disruptors and childhood social impairment. Neurotoxicology. 2011 Mar;32(2):261-7.

Mitchell FE, Price SC, Hinton RH, Grasso P, Bridges JW. Time and dose-response study of the effects on rats of the plasticizer di (2-ethylhexyl) phthalate. Toxicology and Applied Pharmacology. 1985; 81: 371-392.

Moore RW, Rudy TA, Lin TM, Ko K, Peterson RE.. Abnormalities of sexual development in male rats with in utero and lactational exposure to the antiandrogenic plasticizer. Environmental Health Perspectives. 2001; 109: 229-237.

Morton SJ. The hepatic effects of dietary di-2-ethylhexyl phthalate. Ann Arbor, MI, Johns Hopkins University, 1979 (dissertation; abstract in Dissertation abstracts international, 1979, B 40(09):4236).

Moser VC, Cheek BM, MacPhail RC. A multidisciplinary approach to toxicological screening: III. Neurobehavioral toxicity. Journal of Toxicology and Environmental Health. 1995; 45: 173-210.

National Toxicology Program(NTP). Carcinogenesis bioassay of di (2-ethylhexyl) phthalate (CAS No. 117-81-7) in F344 rats and B6C3F$_1$ mice (feed study). NTP publication No. 217. 1982

National Toxicology Program. NTP-CERHR Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Di (Ethylhexyl) Phthalate (DEHP). 2006; 18: i-III76. -http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/ohat/phthalates/dehp/DEHP-Monograph.pdf

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

Noriega N, Howdeshell KL, Furr J, Lambright CR, Wilson VS, Gray LE Jr. Pubertal administration of DEHP delays puberty, suppresses testosterone production and inhibits reproductive tract development in male Sprague-Dawley and Long-Evans Rats. Toxicological Sciences. 2009; 111(1): 163-178

Otake T, Yoshinaga J, Yanagisawa Y. Exposure to phthalate esters from indoor environment. J Expo Anal Environ Epidemiol. 2004 Nov;14(7):524-8.

Palmer CNA, Griffin KJ, Raucy JL, et al. Peroxisome proliferator activated receptor-alpha expression in human liver. Molecular and Pharmacology. 1998; 53: 14-22

Pan G, Hanaoka T, Yoshimura M, Zhang S, Wang P, Tsukino H et al. Decreased serum free testosterone in workers exposed to high levels of di-n-butyl phthalate (DBP) and di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP): a cross-sectional study in China. Environmental Health Perspectives. 2006; 114(11): 1643-1648.

Pan G, Hanaoka T, Yu L, Na J, Yamano Y, Hara K, Ichiba M, Nakadate T, Kishi R, Wang P, Yin H, Zhang S, Feng Y. 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 Oct;34(5 Pt 2):e397-406.

Pant N, Shukla M, Kumar Patel D, Shukla Y, Mathur N, Kumar Gupta Y et al. Correlation of phthalate exposures with semen quality. Toxicology and Applied Pharmacology. 2008; 231(1): 112-116.

Park SY, Choi J. Cytotoxicity, genotoxicity and ecotoxicity assay using human cell and environmental species for the screening of the risk from pollutant exposure. Environment International. 2007; 33(6): 817-822.

Parks LG, Ostby JS, Lambright CR, Abbott BD, Klinefelter GR, Barlow NJ et al. The plasticizer diethylhexyl phthalate induces malformations by decreasing fetal testosterone synthesis during sexual differentiation in the male rat. Toxicological Sciences. 2000; 58: 339-349.

Parmar D, Srivastava SP, Srivastava SP, Seth PK. Hepatic mixed function oxidases and cytochrome P-450 contents in rat pups exposed to di-(2-ethylhexyl) phthalate through mother's milk. Drug Metabolism and Disposition. 1985; 13: 368-370.

Pauley CJ, Ledwith BJ, Kaplanski C. Peroxisome proliferators activate growth regulatory pathways largely via peroxisome proliferator-activated receptor a-independent mechanisms. Cellular Signalling 14 (2002) 351–358

Peterson JH, Breindahl T. Plasticizers in total diet samples, baby food and infant formulae.Food Additives and Contaminants 2000; 17:133-141.

Philippat C, Mortamais M, Chevrier C, Petit C, Calafat AM, Ye X, Silva MJ, Brambilla C, Pin I, Charles MA, Cordier S, Slama R. Exposure to phthalates and phenols during pregnancy and offspring size at birth. Environ Health Perspect. 2012 Mar;120(3):464-70.

Pogribny IP, Tryndyak VP, Boureiko A, Melnyk S, Bagnyukova TV, Montgomery B et al.

Mechanisms of peroxisome proliferator-induced DNA hypomethylation in rat liver. Mutation Research. 2008; 644(1-2): 17-23.

Poon R, Lecavalier P, Mueller R, Valli VE, Procter BG, Chu I. Subchronic oral toxicity of di-n-octyl phthalate and di (2-ethylhexyl) phthalate in the rat. Food and chemical toxicology. 1997; 35: 225-239.

Price CJ, Tyl RW, Marr MC, Myers CB, Sadler BM. Reproduction and fertility of diethylhexyl phthalate (CAS No. 117-81-7) in CD-1-mice exposed during gestation. NTP, PB-88204300. 1988.

Price CJ, Tyl RW, Marr MC, Sadler BM. Reproduction and fertility evaluation of diethylhexyl phthalate (CAS No. 117-81-7) in Fischer 344 rats exposed during gestation. Final report. NTP-86-309. 1986.

Pugh G Jr, Isenberg JS, Kamendulis LM, Ackley DC, Clare LJ, Brown R et al.. Effects of Di-isononyl phthalate, Di-2-ethylhexl phthalate, and clofibrate in cynomolgus monkeys. Toxicological Sciences. 2000; 56: 181-188.

Reddy BS, Rozati R, Reddy BV, Raman NV. Association of phthalate esters with endometriosis in Indian women. BJOG. 2006; 113(5): 515-520.

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

Rhodes C, Orton TC, Pratt IS, Batten PL, Bratt H, Jackson SJ, Elcombe CR. Comparative pharmacokinetics and subacute toxicity of di (2-ethylhexyl) phthalate in rats and marmosets: Extrapolation of effects in rodents to man. Environmental Health Perspectives. 1986; 65: 299-307.

Rider CV, Wilson VS, Howdeshell KL, Hotchkiss AK, Furr JR, Lambright CR et al. Cumulative effects of in utero administration of mixtures of "antiandrogens" on male rat reproductive development. Toxicologic Pathology. 2009; 37(1): 100-113.

Rosicarelli B, Stefanini S. DEHP effects on histology and cell proliferation in lung of newborn rats. Histochemistry and Cell Biology. 2009; 131(4): 491-500.

Roth B, Herkenrath P, Lehmann HJ, Ohles HD, Hömig HJ, Benz-Bohm G et al. Di-(2-ethylhexyl)-phthalate as plasticizer in PVC respiratory tubing systems: indications of hazardous effects on pulmonary function in mechanically ventilated, preterm infants. European Journal of Pediatrics. 1988; 147: 41-46.

Rubin RJ and Schiffer CA. Fate in humans of the plasticizer di-2-ethylhexyl phthalate, arising from transfusion of platelets stored in vinyl plastic bags. Transfusion (1976)**16** (4), 330-335.

Rusyn I, Peters JM, Cunningham ML. Modes of action and species-specific effects of di-(2-ethylhexyl)phthalate in the liver. Critical Reviews in Toxicology. 2006; 36(5): 459-479.

Ryu JY, Whang J, Park H, Im JY, Kim J, Ahn MY et al. Di(2-ethylhexyl) phthalate induces apoptosis through peroxisome proliferators-activated receptor-gamma and ERK 1/2 activation in testis of Sprague-Dawley rats. Journal of Toxicology and

Environmental Health A. 2007; 70(15-16): 1296-1303.

SCENIHR 2008：Scientific Committee on Emerging and Newly-Identified Health Risks Opinion onthe safety of medical devices containing dehpplasticized pvc or other plasticizers on neonates and other groups possibly at risk. Adopted after public consultation by the SCENIHR during the 22nd Plenary of 6 February 2008.

Saillenfait AM, Sabaté JP, Gallissot F. Effects of in utero exposure to di-n-hexyl phthalate on the reproductive development of the male rat. Reproductive toxicology. 2009; Jul 3: Epub ahead of print

Satake S, Nakamura C, Minamide Y, Kudo S, Maeda H, Chihaya Y, Kamimura Y, Miyajima H, Sasaki J, Goryo M, Okada K. Effect of a Large Dose of Di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) on Hepatic Peroxisome in Cynomolgus Monkeys (Macaca Fascicularis). J Toxicol Pathol. 2010 Jun;23(2):75-83.

Schmid P, Schlatter Ch. Excretion and metabolism of di (2-ethylhexyl)-phthalate in man. Xenobiotica. 1985; 15 (3): 251-256.

Shaffer CB, Carpenter CP, Smyth HF. Acute and subacute toxicity of di (2-ethylhexyl) phthalate with note upon its metabolism. The Journal of Industrial Hygiene and Toxicology. 1945; 27: 130-135.

Sharpe RM. "Additional" effects of phthalate mixtures on fetal testosterone production. Toxicological Sciences. 2008; 105(1): 1-4.

Shiota K, Chou MJ, Nishimura H. Embryotoxic effects of di (2-ethylhexyl) phthalate and di-n-butyl phthalate (DB) in mice. Environmental Research. 1980; 22: 245-253.

Silva MJ, Barr DB, Reidy JA, Kato K, Malek NA, Hodge CC, Hurtz D 3rd, Calafat AM, Needham LL, Brock JW. Glucuronidation patterns of common urinary and serum monoester phthalate metabolites. Arch Toxicol (2003) 77: 561–567

Silva MJ, Reidy JA, Herbert AR, Preau JL Jr, Needham LL, Calafat AM. Detection of phthalate metabolites in human amniotic fluid. Bulletin of environmental contamination and toxicology. 2004; 72(6): 1226-1231

Silva MJ, Samandar E, Preau JL Jr, Needham LL, Calafat AM. Urinary oxidative metabolites of di(2-ethylhexyl) phthalate in humans. Toxicology. 2006 Feb 15;219(1-3):22-32.

Silva MJ, Samandar E, Preau JL Jr, Needham LL, Calafat AM. Urinary oxidative metabolites of di(2-ethylhexyl) phthalate in humans. Toxicology. 2006 Feb 15;219(1-3):22-32.

Sjöberg P, Bondesson U, Kjellen L, Lindquist NG, Montin G, Plöen L.. Kinetics of di (2-ethylhexyl) phthalate in immature and mature rats and effect on testis. Acta Pharmacologica et Toxicologica. 1985; 56: 30-37.

Sjöberg P, Bondesson U, Sedin G, Gustafsson. Dispositions of di- and mono-(2-ethylhexyl) phthalate in newborn infants subjected to exchange transfusions.J.Eur J Clin Invest. 1985b Dec;15(6):430-6.

Sjöberg P, Lindquist NG, Ploen L.. Age-dependent response of the rat testes to di (2-ethylhexyl) phthalate. Environmental Health Perspectives. 1986; 65: 237-242.

Song XF, Wei GH, Liu X, Zhang DY, Chen X, Deng YJ. Effects of diethylhexyl phthalate

(DEHP) on INSL3 mRNA expression by Leydig cells derived from mouse embryos and in newborn mice. The Journal of International Medical Research. 2008; 36(3): 512-521.

Spjuth L, Johannisson A, Lundeheim N, Rodríguez-Martínez H. Early pre-pubertal exposure to low-dose oral di(2-ethylhexyl) phthalate does not affect sperm plasma membrane stability, acrosomal integrity or chromatin structure in the post-pubertal boar. Theriogenology. 2007; 68(2): 186-195.

Spjuth L, Ljungvall K, Saravia F, Lundeheim N, Magnusson U, Hultén F, Rodríguez-Martínez H. Does exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate in pre-pubertal boars affect semen quality post-puberty? Int Journal of Andrology. 2006b; 29(5): 534-542.

Spjuth L, Saravia F, Johannisson A, Lundeheim N, Rodríguez-Martínez H. Effects of exposure of pre-pubertal boars to di(2-ethylhexyl) phthalate on their frozen-thawed sperm viability post-puberty. Andrologia. 2006a; 38(5): 186-194.

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 Jun;115(6):876-82.

Stroheker T, Regnier JF, Lassurguere J, Chagnon MC. Effect of in utero exposure to di-(2-ethylhexyl)phthalate: distribution in the rat fetus and testosterone production by rat fetal testis in culture. Food and Chemical Toxicology . 2006; 44(12): 2064-2069.

Suzuki H, Ikeda N, Kobayashi K, Terashima Y, Shimada Y, Suzuki T et al. Evaluation of liver and peripheral blood micronucleus assays with 9 chemicals using young rats. A study by the Collaborative Study Group for the Micronucleus Test (CSGMT)/Japanese Environmental Mutagen Society (JEMS)-Mammalian Mutagenicity Study Group (MMS). Mutation Research. 2005; 583(2): 133-145.

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 Oct;36(7):699-704. Epub 2010 Jun 1. PubMed PMID: 20605637.

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

Suzuki Y, Yoshinaga J, Mizumoto Y, Serizawa S, Shiraishi H. Foetal exposure to phthalate esters and anogenital distance in male newborns. Int J Androl. 2011 Jun 22. doi: 10.1111/j.1365-2605.2011.01190.x.

Svechnikova I, Svechnikov K, Söder O. The influence of di-(2-ethylhexyl) phthalate on steroidogenesis by the ovarian granulosa cells of immature female rats. The Journal of Endocrinology. 2007; 194(3): 603-609.

Svensson K, Hernández-Ramírez RU, Burguete-García A, Cebrián ME, Calafat AM, Needham LL, Claudio L, López-Carrillo L. Phthalate exposure associated with self-reported diabetes among Mexican women. Environ Res. 2011 Aug;111(6):792-6.

Swan SH, Liu F, Hines M, Kruse RL, Wang C, Redmon JB, Sparks A, Weiss B.Prenatal phthalate exposure and reduced masculine play in boys. Int J Androl. 2010 Apr;33(2):259-69.

Swan SH, Main KM, Liu F, Stewart SL, Kruse RL, Calafat AM et al. Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. Environmental Health Perspectives. 2005; 113(8): 1056-1061.

Swan, S. H. Environmental phthalate exposure in relation to reproductive outcomes and other health endpoints in humans. Environ Res2008 108(2):177-84.

Takai R, Hayashi S, Kiyokawa J, Iwata Y, Matsuo S, Suzuki M et al. Collaborative work on evaluation of ovarian toxicity. 10) Two- or four-week repeated dose studies and fertility study of di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) in female rats. The Journal of Toxicological Sciences. 2009; 34 Suppl 1: SP111-119.

Takashima K, Ito Y, Gonzalez FJ, Nakajima T. Different mechanisms of DEHP-induced hepatocellular adenoma tumorigenesis in wild-type and Ppar alpha-null mice. Journal of Occupational Health. 2008; 50(2): 169-180.

Takatori S, Akutsu K, Kondo F, Ishii R, Nakazawa H, Makino T. Di(2-ethylhexyl)phthalate and mono(2-ethylhexyl)phthalate in media for in vitro fertilization. Chemosphere. 2012 Feb;86(5):454-9.

Tanaka T. Reproductive and neurobehavioral effects of bis (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) in a cross-mating toxicity study of mice. Food and Chemical Toxicology. 2005; 43: 581-589.

Tanaka T. Reproductive and neurobehavioral toxicity study of bis (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) administered to mice in the diet. Food and Chemical Toxicology. 2002; 40: 1499-1506.

Tandon R, Chowdhary SR, Seth PK, Srivastava SP. Altered development of testis of rat exposed to di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) during lactation. Journal of Environmental Biology. 1990; 11: 345-354.

Tanida T, Warita K, Ishihara K, Fukui S, Mitsuhashi T, Sugawara T et al. Fetal and neonatal exposure to three typical environmental chemicals with different mechanisms of action: mixed exposure to phenol, phthalate, and dioxin cancels the effects of sole exposure on mouse midbrain dopaminergic nuclei. Toxicology Letters. 2009; 189(1): 40-47.

Teitelbaum SL, Mervish N, Moshier EL, Vangeepuram N, Galvez MP, Calafat AM, Silva MJ, Brenner BL, Wolff MS. Associations between phthalate metabolite urinary concentrations and body size measures in New York City children. Environ Res. 2012 Jan;112:186-93.

Toft G, Jönsson BA, Lindh CH, Jensen TK, Hjollund NH, Vested A, Bonde JP. Association between pregnancy loss and urinary phthalate levels around the time of conception. Environ Health Perspect. 2012 Mar;120(3):458-63.

Tomonari Y, Kurata Y, David RM, Gans G, Kawasuso T, Katoh M. Effect of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) on genital organs from juvenile common marmosets: I. Morphological and biochemical investigation in 65-week toxicity study. Journal of Toxicology and Environmental Health A. 2006; 69(17): 1651-1672.

Tsumura Y, Ishimitsu S, Saito I, Sakai H, Kobayashi Y and Tonogai Y (2003) Estimated

daily intake of plasticizers in 1-week duplicate diet samples following regulation of DEHP-containing PVC-gloves in Japan. Food Addit. Contam. 20 (4), 317-324.

Tyl RW, Price CJ, Marr MC, Kimmel CA. Developmental toxicity evaluation of dietary di (2-ethylhexyl) phthalate in Fischer 344 rats and CD-1 mice. Fundamental and Applied Toxicology. 1988; 10: 395-412.

U.S. National Library of Medicine　Hazardous Substances Data Bank,（米国国立医学図書館　有害物質データバンク）2010　http://toxnet.nlm.nih.gov/index.html

US Environmental Protection Agency Integrated Risk Information System (IRIS). Di (2-ethylhexyl)phthalate (DEHP); CASRN 117-81-7. 1991,1993.

Vo TT, Jung EM, Dang VH, Jung K, Baek J, Choi KC et al. Differential Effects of Flutamide and Di-(2-ethylhexyl) phthalate on Male Reproductive Organs in a Rat Model. The Journal of Reproduction and Development. 2009; 55(4): 400-411

Voss C, Zerban H, Bannasch P, Berger MR. Lifelong exposure to di-(2-ethylhexyl)-phthalate induces tumors in liver and testes of Sprague-Dawley rats. Toxicology. 2005; 206: 359-371.

WHO. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality, Di (2-ethylhexyl) phthalate in drinking-water. WHO/SDE/WSH/03.04/29. 2003.

WHO. Guidelines for Drinking Water Quality, 4th edition. 2011

Wang Q, Wang L, Chen X, Rao KM, Lu SY, Ma ST, Jiang P, Zheng D, Xu SQ, Zheng HY, Wang JS, Yu ZQ, Zhang R, Tao Y, Yuan J. Increased urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine levels in workers exposed to di-(2-ethylhexyl) phthalate in a waste plastic recycling site in China. Environ Sci Pollut Res Int. 2011 Jul;18(6):987-96.

Ward JM, Peters JM, Perella CM, Gonzalez FJ. Receptor and Nonreceptor-Mediated Organ-Specific Toxicity of Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) in Peroxisome Proliferator-Activated Receptor a-Null Mice. Toxicol Pathol. 1998 Mar-Apr; 26(2): 240-6.

Westberg HB, Hardell LO, Malmqvist N, Ohlson CG, Axelson O.On the use of different measures of exposure-experiences from a case-controlstudy on testicular cancer and PVC exposure. J Occup Environ Hyg. 2005 Jul;2(7):351-6

Weuve J, Hauser R, Calafat AM, Missmer SA, Wise LA. Association of Exposure to Phthalates with Endometriosis and Uterine Leiomyomata: Findings from NHANES, 1999-2004. Environ Health Perspect. 2010 Jun;118(6):825-32. Epub 2010 Feb 25

Whyatt RM, Adibi JJ, Calafat AM, Camann DE, Rauh V, Bhat HK, Perera FP, Andrews H, Just AC, Hoepner L, Tang D, Hauser R. Prenataldi(2-ethylhexyl)phthalate exposure and length of gestation among an inner-city cohort. Pediatrics. 2009 Dec;124(6):e1213-20.

Wilson VS, Howdeshell KL, Lambright CS, Furr J, Earl Gray L Jr. Differential expression of the phthalate syndrome in male Sprague-Dawley and Wistar rats after in utero DEHP exposure. Toxicology Letters. 2007; 170(3): 177-184.

Wirth et al. A pilot study associating urinary concentrations of phthalate metabolites and

semen quality. System Biol Reprod Med, 2008, 54: 143-154.

Wolfe and Laytone. Diethylhexylphtalate: Multigenerational reproductive assessment by continuous breeding when administered to Sprague-Dawley rats in the diet. Fainal Report。(2004) TherImmune Research Corporation (TRC) Study No. 7244-200. http://ntp.niehs.nih.gov/go/15182 : NTP-RACB 98-004NTP Study Number: RACB98004 としてデータが公開されている。

Wolff MS, Engel SM, Berkowitz GS, Ye X, Silva MJ, Zhu C, Wetmur J, Calafat AM. Prenatal phenol and phthalate exposures and birth outcomes. Environ Health Perspect. 2008 Aug;116(8):1092-7.

World Health Organization（WHO）. Air Quality Guidelines for Europe, Second edition. 2000

Wormuth M, Scheringer M, Vollenweider M, Hungerbuhler K. What are the sources ofexposure to eight frequently used phthalic acid esters in Europeans? Risk Anal 2006;26:803-24.

Xu Y, Agrawal S, Cook TJ, Knipp GT. Di-(2-ethylhexyl)-phthalate affects lipid profiling in fetal rat brain upon maternal exposure. Archives of Toxicology. 2007; 81(1): 57-62.

Yamada A. Toxicity of phthalic acid esters and hepatotoxicity of di-(2-ethyl hexyl) phthalate. Shokuhin Eiseigaku Zasshi. 1974; 15(3): 147-152.

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 Sep-Oct;33(5):558-66.

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 Oct;155(4):500-4.

Zhu J, Phillips SP, Feng YL, Yang X. Phthalate esters in human milk: concentration variations over a 6-month postpartum time. Environmental Science and Technology. 2006; 40(17): 5276-5281

（独）製品評価技術基盤機構（2005）化学物質の初期リスク評価書 Ver. 1.0 No. 7 フタル酸ビス(2-エチルヘキシル) Bis(2-ethylhexyl) phthalate 化学物質排出把握管理促進法政令号番号: 1-272 CAS 登録番号: 117-81-7 2005 年 5 月 新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託先 財団法人 化学物質評価研究機構 委託先 独立行政法人 製品評価技術基盤機構 2005

オランダ公衆衛生環境研究所 2008 RIVM Report 609021064/2008 Exposure to chemicals via house dust
http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/609021064.pdf

化学工業日報社 2004　14504 の化学商品　科学日報工業社 2004

化学物質ファクトシート 2011 年版　. 3 5 5 335. フタル酸ビス(2-エチルヘキシル) pp865-870 環境省

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）2012 年

外海康秀　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“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”pp1-39. (2001)

外海康秀　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“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”pp1-28(2002)

環境省 2009 平成 21 年 11 月 30 日 環水大水発第 091130004 号、環水大土発第 091130005 号環境省水・大気環境局長 「水質汚濁に係る環境基準についての一部を改正する件及び地下水の水質汚濁に係ル環境基準についての一部を改正する件の施行について（通知）

~~環境省 2002 環境省 中央環境審議会 土壌汚染対策法に係る技術的事項について（答申）平成１４年９月２０日~~

環境省 2002 環境省総合環境政策局環境保健部平成１４年１０月７日平成１４年度第２回内分泌攪乱化学物質問題検討会資料 3-2 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

環境省 委託事業 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 財団法人日本食品分析センター（2001）

環境庁 2000、平成 12 年度第２回内分泌攪乱化学物質問題検討会資料 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環境庁大気保全局大気規制課（2000）http://www.env.go.jp/chemi/end/kento1202/ref02.pdf

金澤文子，斎藤育江，荒木敦子，竹田誠，矢口久美子，岸玲子，札幌市一般住宅におけるフタル酸エステル，リン酸トリエステルによる室内汚染－実態調査とシックハウス症候群との関連－，日本衛生学雑誌，63，357（2008）

経済産業省 2010 平成 22 年 10 月 28 日 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~~監視化学物質の輸入製造数量~~
http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/volume_monitor.html

厚生省 2000 衛化第 31 号 平成 12 年 6 月 14 日 厚生省生活衛生局食品化学課長 塩化ビニル製手袋の食品への使用について
http://www1.mhlw.go.jp/houdou/1206/h0614-1_13.html

~~厚生省 2000 平成 12 年 6 月 14 日 衛化第 31 号 塩化ビニル製手袋の食品への使用について 別添 2 食品衛生調査会毒性部会・器具容器包装部会合同部会の審議結果について（概要）厚生省生活衛生局食品化学課（2000）~~

厚生省 昭和 34 年告示第 370 号 食品、添加物等の規格基準

厚生労働省 2003a 水質基準に関する省令の制定及び水道法施行規則の一部改正等について（平成 15 年 10 月 10 日健発第 1010004 号 厚生労働省健康局長）

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

厚生労働省 2002a 平成14年8月2日 食基発第０８０２００１ 号 厚生労働省医薬局食品保健部基準課長 食品、添加物等の規格基準の一部改正について

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

~~e7877d5c7702ad49256ab10008b1e3?OpenDocument~~

厚生労働省 ~~2002b~~ 2002c 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　http://www.mhlw.go.jp/houdou/2002/10/h1031-1a.html#7

厚生労働省 ~~2002c~~ 2002d 平成 14 年 10 月 17 日 薬安発第 1017001 号、同 1017002 号、同 1017003 号　厚生労働省医薬局安全対策課長通知、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 2003. 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.

厚生労働省 2010a　平成 22 年 2 月 22 日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会器具・容器包装部会資料１－１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（案）（薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会器具・容器包装部会 平成 22 年 2 月 22 日）、別添２　おもちゃの Mouthing によるフタル酸エステルの暴露及び別添３　リスクの試算　http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/02/s0222-6.html

厚生労働省 2010b 平成 22 年 9 月 6 日　食安発 0906 第 1 号　厚生労働省医薬食品局食品安全部長　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　2003b 厚生科学審議会生活環境水道部会水質管理専門委員会 水質基準の見直しにおける検討概要 平成 15 年 4 月

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: 分析化学: Vol. 56, p.1025-1031 (2007)

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, 12(2): 103-114 (2009)

佐藤温重　プラスチック製用具に係る溶出物質の暴露量の評価に関する研究 :研究報告書 : 平成 13 年度厚生労働科学研究費補助金医薬安全総合研究事業 （2002）

斎藤 育江, 大貫 文, 瀬戸 博, 上原 眞一, 鈴木 孝人：室内空気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 53, 199-205, （2002）

産総研　2005:（独）産業技術総合研究所　詳細リスク評価書　シリーズ 1　フタル酸エステル -DEHP-（（独）新エネルギー・産業技術総合開発機構委託事業）丸善株式会社　2005

神野透人　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“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”pp89-121　2010

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）－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　九州大学健康科学センター

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, 42, 128-132 (2001) .

通商産業省 通商産業広公報（1975 年 8 月 27 日）

藤巻可弓, 吉永 淳, 渡辺知保, 芹澤滋子, 白石寛明, 水本賀文 : 3 種の尿中代謝産物分析に基づく日本人妊婦のフタル酸ジ（2-エチルヘキシル）（DEHP)摂取量の推定。 日本衛生学雑誌, 2006, 61, 340-347

那須民江：フタル酸ジ-（2-エチルヘキシル）（DEHP）　萩野影規，小栗一太監修，環境化学

物質の代謝とその周辺，財団法人日本公衆衛生協会，東京，2003；61-78

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

日本水道協会: 水道統計 平成 21 年度版 2011

米国連邦規則集第 21 巻 § 175.105、175.300、175.380、175.390、176.170、176.180、176.210、177.1010、177.1200、177.1210、177.1400、178.3910、181.27 http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm (Page Last Updated: 04/01/2012)

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ー2－エチルヘキシルの代謝の種差および個人差の検討。日本衛生学雑誌，2012，67，p292

牧野恒久 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“化学物質による子どもへの健康影響に関する研究”pp68-89、2007

1

別紙　**DEHPの毒性試験におけるNOAEL等**

試験分類・番号	動物種	系統	性別・動物数/群	投与期間	用量 (mg/kg体重/日) 〈混餌等中濃度〉	投与方法	エンドポイント (mg/kg体重/日) または〈混餌等中濃度〉	NOAEL (mg/kg体重/日)	LOAEL (mg/kg体重/日)	文献	備考	検討
(2)×	ラット	SD	性別不明 ①8 ②12 ③15	4日間 ①16日齢～ ②36日齢～ ③56日齢～	①0、500 ②0、750 ③0、750	強制経口	①・②：血漿中副腎皮質刺激ホルモン及びコルチコステロン濃度増加(雄：500-) ③：①、②にみられた変化を認めず。			Spornsilchai et al. 2007		×
(2)①	ラット	SD	不明	7日間	0、2.5、5、25 〈0、50、100、500 mg/kg〉	混餌	肝ペルオキシソーム増殖(5-)	2.5 [著、W(TDI)]、— [専]	5 [著、W]	Morton 1979		△
(2)②	ラット	SD	①・②雌10	①2週間 ②4週間	0、300、1,000、3,000 mg/kg(単位は原著のまま)	経口	①・②：肝細胞肥大、②：肝重量増加、近位尿細管の好酸性変化(300 mg/kg-)	— [専]	300 mg/kg [専]	Takai et al. 2009	生殖への影響は(6)⑧に記載	○
(2)③	ラット	SD	雌雄10	13週間	雄： 0、0.4、3.7、37.6、375.2 雌： 0、0.4、4.2、42.2、419.3 〈0、5、50、500、5,000 ppm〉	混餌	肝重量増加、肝肥大、肝ペルオキシソーム増殖、腎重量増加、雄：赤血球数・ヘモグロビン減少 ＜5,000 ppm＞	37.6 [T、U(腎)、専]	375 [T、専]	Poon et al. 1997	精巣への影響は(6)⑫に記載	◎
(2)④	ラット	Wistar	雌雄4	3日～9か月間(3、7、14、28日間、9か月間)	0、50、200、1,000	混餌	肝重量増加、肝ペルオキシソーム増殖(50-)		50 [T、U、専]	Mitchell et al. 1985		○
(2)⑤	ラット	SD、LE	雄 各系統10	34～36、76日間（22日齢～）	0、10、100、300、900	強制経口	56～58日齢のＬＥラットの肝重量増加(10-)	— [専]		Noriega et al. 2009	生殖への影響は(6)⑪に記載（実験①）	◎※
(2)⑤	カニクイザル		2歳未満 雄4	14日間	0、500	強制経口	肝・腎・精巣、血液･生化学検査結果に投与による影響みられず	500 [T]、— [専]		Pugh et al. 2000		△
(2)⑤	マーモセット		雌雄4	13週間	0、100、500、2,500	強制経口	肝・腎・膵臓・精巣・卵巣、血液･生化学検査結果に投与による影響みられず	2500 [T]		Kurata et al. 1998	生殖への影響は(6)㉖に記載	△
(3)×	ラット	Sherman	雌雄32	2年間	0、20、60、190～200 〈0、0.04、0.13、0.4%〉	混餌	肝重量増加〈0.4%〉	60 [T]	190 [T]	Carpenter et al. 1953	[T]ATSDR換算	×
(3)×	ラット	SD	雄 数不明	102週間	0、14、140、1,400 〈0、0.02、0.2、2%〉	混餌	肝ペルオキシソーム増殖、体重減少〈0.2%-〉	14(体重) [T]	140(肝・体重) [T]	Ganning et al. 1991	[T]ATSDR換算	×
(3)×	モルモット		雌雄 22～24	1年間	0、19、64 〈0、0.04、0.13%〉	混餌	肝重量増加〈雌：0.04%-〉		19 [EP:経口RfD]	Carpenter et al. 1953	[EP]EPA換算	×

試験分類・番号	動物種	系統	性別・動物数/群	投与期間	用量 (mg/kg体重/日) 〈混餌等中濃度〉	投与方法	エンドポイント (mg/kg体重/日) または〈混餌等中濃度〉	NOAEL (mg/kg体重/日)	LOAEL (mg/kg体重/日)	文献	備考	検討
(3)①	マウス	B6C3F1	雌雄 60～70	104週間	雄：0、19.2、98.5、292.2、1,266.1 雌：0、23.8、116.8、354.2、1,458.2 〈0、100、500、1,500、6,000 ppm〉	混餌	発がん：肝腫瘍増加〈vs同時併行対照：雄 500 ppm-　vs背景データ対照：雄 1,500 ppm->、肝ペルオキシソーム増殖〈500 ppm-> 肝重量増加〈雄：絶対500 ppm-、雌雄：相対1,500 ppm-> 雄：腎重量減少〈絶対1,500 ppm-、相対500 ppm->雌：慢性進行性腎症〈1,500 ppm->	19～24(肝腫瘍・肝ﾍﾟﾙｵｷｼｿｰﾑ増殖)[著(NOEL)]、雄98.5(肝腫瘍)[U、専] 雄19(肝) [U]、19.2(肝・腎)[専]、 98.5～116.8 [著]、117(肝・腎) [T]	発がん(肝)：292.2[専]、雄292 [U、T]、雌354 [T] 雄98.5(肝) [U、専]、 雄292(肝) [T]、雌354(腎) [T]	David et al. 1999、2000b [U] 参照：Moore (1997)	[T]ATSDR換算 精巣への影響は(6)①に記載	◎
(3)②	ラット	F344	雌雄50	103週間	雄：0、322、674 雌：0、394、774 〈0、6,000、12,000 ppm〉	混餌	発がん：肝細胞癌の用量依存的増加〈雌：6,000 ppm->、肝細胞癌+肝腫瘍性結節の増加〈雌：6,000 ppm-、雄12,000 ppm〉 肝明細胞性細胞巣〈6,000 ppm->、内分泌系（下垂体肥大）〈雄：12,000 ppm〉		発がん(肝)：322[T]、320 [U] 、394[専] 322(肝) [T、専]、674(内) [T]	Kluwe et al. 1982; NTP 1982	[U]EU換算 精巣毒性は(6)⑬に記載	○
(3)(②)	マウス	B6C3F1	雌雄50	103週間	雄：0、672、1,325 雌：0、799、1,821 〈0、3,000、6,000 ppm〉	混餌	発がん：肝細胞癌＋肝細胞腺腫増加〈3,000 ppm->　 腎臓慢性炎症、精細管変性〈雄：6,000 ppm〉	雄672(腎、精) [T]	発がん(肝)：672 [T]、670 [U] 雄1,325(腎、精)[T]	Kluwe et al. 1982; NTP 1982	[U]EU換算	△
(3)③	ラット	F344	雌雄 50～80	104週間	雄： 0、5.8、28.9、146.6、789 雌： 0、7.3、36.1、181.7、938.5 〈0、100、500、2,500、12,500 ppm〉	混餌	発がん：肝細胞癌＋肝細胞腺腫増加〈雄：2,500 ppm-、雌：12,500 ppm〉、肝ペルオキシソーム増加〈2,500 ppm->、単核球性白血病〈雄：2,500 ppm->　 肝重量増加〈2,500 ppm->、肝海綿状変性増加、腎重量増加〈雄：2,500 ppm->	28.9 [専]、雄29[U]、28.9～36.1[著(NOEL)] 28.9 [専]、36 [T]、 雄28.9・雌36.1 [U]	146.6 [専]、雄147[U] 147 [T、U]	David et al. 1999、2000a [U] 参照: Moore 1996	精巣への影響は(6)⑭に記載	◎
(3)④	ラット	SD	雄 60～180	生涯(最大159週間)	0、30、95、300	混餌	肝腫瘍増加、精巣腫瘍増加(300)	95 [著、専]		Voss et al. 2005		○
(4)	ラット	F344	雌8	①単回 ②14日間反復	①単回：0、150、500、1,500、5,000 mg/kg体重/回 ②反復：0、50、150、500、1,500	強制経口	機能観察総合評価 (FOB)、自発運動測定に影響なし			Moser et al. 1995		△
(4)①	マウス	ICR	雌 4～7	妊娠8～17日及び分娩後3～7日	0、1	経口	2～6週齢の雄出生児における中脳ドーパミン作動性神経核のチロシンヒドロキシラーゼ、Fosの免疫組織学活性の変化、体重の減少(1)	— [専]		Tanida et al. 2009、	参考：Ghisari &Bonefeld-Jorgensen, 2009	△
(4)②	マウス	ICR(CD-1)	雄雌10	交配前4週～F19週齢	F0平均用量 雄：0、15.59、46.53、142.08 雌：0、19.86、56.23、168.17 〈0、0.01、0.03、0.09%〉	混餌	F1の行動発達指標にわずかな影響：平面正向反射の遅延・抑制<4日齢雌：0.01%、0.09%、7日齢雄：0.09%〉 生殖影響：同腹児数、性比変化なし		19.86 [専]	Tanaka 2002	経世代試験	◎

試験分類・番号	動物種	系統	性別・動物数/群	投与期間	用量 (mg/kg体重/日) 〈混餌等中濃度〉	投与方法	エンドポイント (mg/kg体重/日) または〈混餌等中濃度〉	NOAEL (mg/kg体重/日)	LOAEL (mg/kg体重/日)	文献	備考	検討
(4)②	マウス	ICR (CD-1)	雄雌10	交配前4週～F19週齢	0、42～171〈0、0.03%〉	混餌	F1の行動発達指標:投与の影響なし 生殖影響：同腹児数、F1体重、性比変化等なし、	42～171 [専]		Tanaka 2005	経世代試験 cross-mating	◎
(5)	ラット	Wistar	雌雄25	F0交配前73日～離乳	0、113、340、1,088 〈0、1,000、3,000、9,000 ppm〉	混餌	F1 の脾臓重量減少		113 [U]	EU RAR 2008 (参照: Schilling et al. 2001)	二世代試験 原著入手不可	△
(6)×	ラット	SD	雌	①5日間(分娩後2日～、分娩後6日～、分娩後14日～) ②3日間(分娩後15日～)	①・②0、2,000	強制経口	母動物：体重低下、肝相対重量増加、ペルオキシソーム酵素活性上昇、乳腺重量低下、乳汁組成変化、乳汁中にDEHP・MEHP検出、血漿中にMEHP検出(2000) 児動物：体重低下、ペルオキシソーム酵素活性上昇(2000)			Dostal et al. 1987		△
(6)×	ラット		雌5	分娩後1～21日	0、2,000	強制経口	乳児の体重減少、肝臓絶対重量の減少、肝臓でのDEHP検出(2000)			Parmar et al. 1985		△
(6)×	ラット	アルビノ	雌4	分娩後1～21日	0、2,000	経口	雄出生児の31、61日齢での精巣のγ-GTP等の活性に影響、91日齢での精巣上体の精子数減少(2000)			Tandon et al. 1990		△
(6)①	マウス	B6C3F2	雌雄60-71	104週間	雄：0、19.2、98.5、292.2、1,266.1 雌：0、23.8、116.8、354.2、1,458.2 <0、100、500、1,500、6,000 ppm>	混餌	精巣重量減少<相対500 ppm-、絶対1,500 ppm-> 精巣の精子減少、精巣上体の精子の未成熟・形態異常<1,500 ppm->	98.5 [T、著、U、専]	292 [T]、292.2 [専]	David et al. 1999、2000b [U] 参照：Moore 1999	[T]ATSDR換算 精巣以外への影響は(3)①に記載	◎
(6)②	マウス	ICR (CD-1)	雌雄20、対照は雌雄40	交配前 7日～交配期間 98日	0、14、140、420 <0、0.01、0.1、0.3%>	混餌	妊娠率、生存児数、生児出生率の低下<0.1%->	14 [T(MRL) 、厚(TDI)、専]、児20 [U] 、母600 [U]	140 [T、専]、144 [厚]	Lamb et al. 1987	連続交配試験 [T]ATSDR換算、[U] EU換算	◎
(6)②	マウス	Sv/129	雌雄14～22	交配前4週間～妊娠18日または分娩後2日	0、10～12、55～64、119～145 <0、0.01、0.05、0.1%>	混餌	2日齢の生存新生児数減少<0.05%->	10～12 [専]	55～64 [専]	Hayashi et al. 2011		◎
(6)③	マウス	ICR (CD-1)	雌24～30	妊娠0～17日	0、44、91、191、292 <0、0.025、0.05、0.10、0.15%>	混餌	発生毒性：胎児外表異常増加<0.05%-> 母動物：体重増加抑制<0.10%->	44 [T、厚、著(児)、U(発生)、専] 母91[U、専]	91 [T、厚、専]	Tyl et al. 1988		◎
(6)((③))	マウス	ICR	雌	妊娠0～18日	0、70、190、400、830、2,200 <0、0.05、0.1、0.2、0.4、1.0%>	混餌	胎児死亡率増加<0.1%->	70 [著]、83 [T]	170 [T]	Shiota et al. 1980	[T]ATSDR換算	△
(6)④	マウス	ICR (CD-1)	雌28～29	F0妊娠0～17日	0、19、48、95 〈0、0.01、0.025、0.05%〉	混餌	児動物：F1の出生前死亡率、生後1～4日の死亡率増加<0.05%> 母動物：F0の分娩後4～7日の体重増加抑制傾向<0.05%>	48 [著(NOEL)、T(生殖)、専(F1)]	95 [T(生殖)、専(F1)]	Price et al. 1988	二世代試験	◎

試験分類・番号	動物種	系統	性別・動物数/群	投与期間	用量 (mg/kg体重/日) 〈混餌等中濃度〉	投与方法	エンドポイント (mg/kg体重/日) または〈混餌等中濃度〉	NOAEL (mg/kg体重/日)	LOAEL (mg/kg体重/日)	文献	備考	検討
(6)⑤	マウス	C57BL/6	雌10	妊娠12～17日	0、100、200、500	強制経口	胎齢19日の雄児のAGD短縮、尿道下裂増加(100-)	— [専]	100 [専]	Liu et al. 2008		○
(6)⑥	ラット	SD	雄5	単回 (3日齢)	①0、20、100、200、500 mg/kg体重/回、 ②DEHP 500と等モルの2 - EHまたはMEHP	強制経口	①精巣での異常生殖細胞出現、セルトリ細胞の増殖抑制 (②MEHPで同様の影響を確認)	20 mg/kg体重/回 [T、U、専]	100 mg/kg体重/回 [T、専]	Li et al. 2000	[T]単位:mg/kg体重/日	○
(6)⑦	ラット	SD	①雄7～10 ②雄50	①5日間 (1、2、3、6、12週齢～) ②5日間 (6日齢～)	①0、10、100、1,000、2,000 ②0、200、500、1,000	強制経口	①:精巣重量低下、精巣セルトリ細胞減少、精母細胞・精子細胞消失(1,000-) ②:8、10、11、12、15週齢の各時点で非投与雌F344ラットと交配、生殖指標に有意な変化なし	①：100 [T、専]	①：1,000 [T、専]	Dostal et al. 1988		○
(6)⑧	ラット	SD	①②雌10 ③雌雄11	①2週間、 ②4週間 ③交配前2週間～妊娠7日(雌)	0、300、1,000、3,000 mg/kg (単位は原著記載のまま)	経口	①・②:卵巣間質細胞空胞変性(300 mg/kg-) ③:非投与雄と交配、妊娠動物減少、正常範囲外な発情周期延長(3,000 mg/kg)	— [専]	300 mg/kg [専]	Takai et al. 2009	卵巣以外への影響は(2)②に記載	○
(6)((⑧))	ラット	SD	雌42	1～12日間	0、2,000	強制経口	発情周期の延長、卵巣の顆粒膜細胞の小型化、血清E2減少、FSH増加、LHサージ消失、無排卵 (2,000)	— [専]	2,000 [T]	Davis 1994		△
(6)((⑧))	ラット	SD	雌10	10日間 (20日齢～)	0、500	強制経口	血中E2・プロゲステロン減少(500)	— [専]		Svechnikova et al. 2007		△
(6)((⑧))	ラット	SD	雌10	26週間	0、1,400 mg/kg体重/回 (2回/週)	経口	血清E2・FSH減少、下垂体のFSH・LH減少、発情休止期延長(1,400/週２)	— [専]		Hirosawa et al. 2006		△
(6)⑨	ラット	LE	①②雌７	①妊娠12～21日 ②授乳1～21日	0、100	強制経口	21、35日齢の雄児の血清中テストステロン低下 (100)	— [専]	100 [U]	Akingbemi et al. 2001		◎※
(6)⑨	ラット	LE	雄10	①14日間(21日齢～、35日齢～) ②28日間((21日齢～) ③28日間(62日齢～)	0、1、10、100、200	強制経口	①：35日齢～の投与でライディッヒ細胞のテストステロン産生低下、精巣の17β-水酸化ステロイド脱水素酵素活性減少(10-) ②：血清中LH・テストステロン濃度上昇(用量依存的)、精巣内テストステロン上昇、ライディッヒ細胞のテストステロン産生上昇(*exo vivo*)(10-) ③：血清中LH・テストステロン濃度、ライディッヒ細胞のテストステロン産生(*exo vivo*)に有意な変化なし	1 [N、著(NOEL)] — [専]	10 [N、著(LOEL)]	Akingbemi et al. 2001		◎※
(6)⑨	ラット	LE	雄10以上	28、70、100日間 (21日齢～)	0、10、100	強制経口	90日齢で血清中LH・テストステロン濃度上昇、精巣ライディッヒ細胞のテストステロン産生減少、90日齢、120日齢でライディッヒ細胞過形成(10-)	— [専]	10 [N]	Akingbemi et al. 2004		◎※
(6) ((⑨))	ラット	SD	雌4-5	妊娠14日～分娩後3日	0、750	強制経口	雄児の精巣内・全身のテストステロン濃度低下、AGD短縮、精巣重量減少、ライディッヒ細胞肥大の増加、多核生殖細胞の増加(750)	— [専]		Parks et al. 2000		△

試験分類・番号	動物種	系統	性別・動物数/群	投与期間	用量 (mg/kg体重/日) 〈混餌等中濃度〉	投与方法	エンドポイント (mg/kg体重/日) または〈混餌等中濃度〉	NOAEL (mg/kg体重/日)	LOAEL (mg/kg体重/日)	文献	備考	検討
(6)⑩	ラット	LE	雄10	28日間 (21日齢～)	0、10、500、750	強制経口	性成熟への影響：体重増加・精嚢重量増加・血清テストステロン増加・包皮分離の早期完了 (10) 、体重減少・精巣重量減少・前立腺重量減少・血清テストステロン減少・包皮分離の遅延 (750)	— [専]		Ge et al. 2007		◎※
(6)⑪	ラット	①SD、LE ②SD	①雄10 ②雄17	①34～36、76日間 (22日齢～) ②20～21、40～41日間 (23日齢～)	①0、10、100、300、900 ②0、100、300、900	強制経口	①、②生殖系器官の重量減少、精巣・精巣上体の組織学的変化 (精巣変性、精巣上体胚上皮変性、精巣上体の精子減少) 、包皮分離遅延 (300-)	100 [専]	300 [専]	Noriega et al. 2009	肝臓への影響①は(2)⑤に記載	◎※
(6)⑫	ラット	SD	雌雄10	13週間	雄： 0、0.4、3.7、37.6、375.2 雌： 0、0.4、4.2、42.2、419.3 〈0、5、50、500、5,000 ppm〉	混餌	精巣セルトリ細胞空胞変性〈500 ppm-〉	3.7 [著、T、U、N、厚(TDI)]	37.6 [著、T、U、N、厚]	Poon et al. 1998	精巣以外への影響は(2)③に記載	◎
(6)⑬	ラット	F344	雌雄50	103週間	雄：0、322、674 雌：0、394、774 〈0、6,000、12,000 ppm〉	混餌	精細管変性増加〈12,000 ppm〉	322 [専]	674 or 322 [T]	Kluwe et al. 1982; NTP 1982	精巣以外への影響は(3)②に記載	○
(6)⑭	ラット	F344	雌雄50～80	104週間	雄： 0、5.8、28.9、146.6、789 雌： 0、7.3、36.1、181.7、938.5 〈0、100、500、2,500、12,500 ppm〉	混餌	104週間投与終了時の両側精巣性無精子症の用量依存的な増加〈500 ppm-〉	5.8 [T(MRL)]、28.9 [U]、— [専]	29 [T]	David et al. 1999、2000a [U] 参照: Moore 1998	精巣以外への影響は(3)③に記載	◎
(6)⑮	ラット	F344	雌雄24	交配前60日間 (雄のみ)	0、18、69、284、1,156 〈0、320、1,250、5,000、20,000ppm〉	混餌	精巣重量低下、精巣上体重量低下、前立腺重量低下〈5,000 ppm-〉	69 [U、専]	284 [専]	Agarwal et al. 1986		○
(6)⑯	ラット	F344	雌19～23	F0妊娠0～20日	0、164、313、573 〈0、0.25、0.5、1.0%〉	混餌	児動物：F1の出生前後の死亡率増加〈0.5%-〉 母動物：F0の摂餌量低下〈0.5%-〉	164 [専、T(児)、著(児、母、NOEL)]	313 [専、T(児)]	Price et al. 1986	二世代試験	
(6)⑰	ラット	F344	雌22～25	妊娠0～20日	0、357、666、856、1,055 〈0、0.5、1.0、1.5、2.0%〉	混餌	児動物(胎齢20日)：体重低値〈1.0%-〉 母動物：体重増加抑制〈1.0%-〉	357 [専、T(児)、U(発生、母) 、著(児、母、NOEL)]	666 [T、専]	Tyl et al. 1988		◎

試験分類・番号	動物種	系統	性別・動物数/群	投与期間	用量 (mg/kg体重/日) 〈混餌等中濃度〉	投与方法	エンドポイント (mg/kg体重/日) または〈混餌等中濃度〉	NOAEL (mg/kg体重/日)	LOAEL (mg/kg体重/日)	文献	備考	検討
(6)⑱	ラット	Wistar	雌9～10	妊娠6～15日	0、40、200、1,000	強制経口	児動物(胎齢21日)：生存胎児数減少、胎児体重低値、骨格・軟組織の変異増加、奇形増加、骨化遅延増加(1,000) 母動物：肝重量増加、腎重量増加、子宮重量減少(1,000)	200 [T、専、U(発生、母)]	1,000 [T、専、U(発生、母)、著(催奇形性)]	Hellwig et al. 1997		○
(6)⑲	ラット	LE	雌6～9	妊娠2～20日	0、10、100、750	強制経口	雄児(胎齢21日)：精巣におけるテストステロン濃度、*Kitl*・*Igf-1*転写変化(10:増加、750:減少)、ライディッヒ細胞凝集体増加(10-)、精巣重量減少、ライディッヒ細胞数・体積減少(100-)、精巣における*Ins1-3*転写減少、AGD短縮(750)	100(AGD短縮) [専]	750(AGD短縮) [専]	Lin et al. 2008		○
(6)(⑲)	マウス	Kuming	雌10	妊娠12日～分娩後3日	0、100、200、500	強制経口	雄児精巣における精原細胞の変性、ライディッヒ細胞の増殖、*Ins1-3*のmRNA発現低下(100-)			Song et al. 2008、	参考：Laguë& Tremblay 2008	△
(6)(⑲)	ラット	SD	雌9～12	妊娠12～21日	0、500、625	強制経口	1日齢の児動物の生存率減少(500-)、 雄児動物：尿道下裂、精巣欠損・低形成、停留精巣 (500-)、AGD短縮、乳輪・乳頭遺残(500)			Saillenfait et al. 2009		△
(6)⑳	ラット	Wistar	雌8	妊娠7～21日	0、10、30、100、300	強制経口	胎齢21日の雄児の生殖細胞の組織学的変化（精細管中央への転位、細胞数増加、多核細胞化)(100-)	30 [専]	100 [専]	Borch et al. 2006		○
(6)(⑳)	ラット	SD、Wistar	雌17-30	妊娠14～18日	0、750	強制経口	雄児のAGD短縮、乳輪・乳頭遺残、生殖系器官の重量低値、欠損(750)	— [専]		Wilson et al. 2007		△
(6)(⑳)	ラット	SD	雌8	妊娠11～21日	0、10、100、500	強制経口	63日齢の雄児の精子運動性低下(10-)、AGD短縮(100)、乳頭数等の増加、尿道下裂、停留精巣(500) 精子の濃度・生存率低下(10、500)	— [専]		Vo et al. 2009		△
(6)㉑	ラット	SD	雌5-8	妊娠3日～分娩後21日	0、375、750、1,500	強制経口	雄児の乳輪/乳頭残留増加(375-)		375 [T、U]	Moore et al. 2001		△

試験分類・番号	動物種	系統	性別・動物数/群	投与期間	用量 (mg/kg体重/日) 〈混餌等中濃度〉	投与方法	エンドポイント (mg/kg体重/日) または〈混餌等中濃度〉	NOAEL (mg/kg体重/日)	LOAEL (mg/kg体重/日)	文献	備考	検討
(6)㉒	ラット	Wistar	雌11-16	妊娠6日～分娩後21日	0、0.015、0.045、0.135、0.405、1.215、5、15、45、135、405	強制経口	雌児の膣開口遅延(15-)	5 [著]		Grande et al. 2006	本専門調査会では(6)㉒の5つの文献を一連の試験とみなし、「雌児動物の膣開口遅延」並びに「雄児動物の一日精子生産量の低下」に基づき、LOAELを15 mg/kg体重/日、NOAELを5 mg/kg体重/日と判断。	△
							9週齢以上の雌児の三次閉鎖卵胞増加(405)			Grande et al. 2007		△
							22日齢の雄児の精巣重量増加(5-135)、包皮分離遅延 (15-)、精巣組織変化(135-)、残留乳頭数増加・AGD短縮(405)	1.215 [著]		Andrade et al. 2006a		◎※
							144±7日齢の雄児の停留精巣(5、135、405で各一例) 、一日精子産生量低下(15-)	1.215(停留精巣)[著]	5(停留精巣)[著] 、15(精子産生量低下)[著]	Andrade et al. 2006b		◎※
							視床下部/視索前野領域のアロマターゼ活性変化 1日齢：阻害 (雄0.135-0.405) 、増加(雄15-)、 22日齢：増加(雌0.045、5を除く投与群、雄0.405のみ)			Andrade et al. 2006c		◎※
(6)㉓	ラット	SD	①雌13-14 ②①の雄出生児16-20	①妊娠8日～分娩後17日 ②引続き、雄児へ18～65日齢	0、11、33、100、300	強制経口	雄出生児における乳頭遺残、精巣上体や精巣の変性・奇形等の何らかの生殖影響を有する個体の割合の増加(11-)	— [著]	11 [著、専]	Gray et al. 2009		◎※
(6)㉔	ラット	Wistar	①雌8、対照は16 ②雌8、用量3と対照は16	妊娠7日～分娩後16日	①0、10、30、100、300、600、900 ②0、3、10、30、100	強制経口	①、②を合わせた雄出生児のAGD短縮、残留乳頭数の増加、生殖器官 (腹側前立腺、LABC) の重量減少(10-)、外部生殖器のmildな形成不全(3-)	3 [専]	10 [著、専]	Christiansen et al. 2010		◎※
(6)㉕	ラット	SD	雌雄17	F0交配前6週間～F3出生	F0：0.12、0.78、2.4、7.9、23、77、592、775 F1：0.09、0.48、1.4、4.9、14、48、391、543 F2：0.1、0.47、1.4、4.8、14、46、359 〈1.5、10、30、100、300、1,000、7,500、10,000 ppm〉	混餌	精巣、発生毒性：F1及びF2の小型精巣、精巣無形成、F1の精細管萎縮 <300 ppm-> 生殖毒性：F1、F2、F3の精子減少、F2の妊娠率低下、F1の同腹雄児減少 <7,500 ppm-> 肝臓、腎臓等への影響：相対及び絶対肝重量の増加 (F1雄) 、肝細胞肥大 (F1雄、F2雌) 、腎髄質の尿細管拡張、硬質沈着 (F1雌1/10) 等 <1,000 ppm->	4.8(精巣・発生)[U、E(TDI)] 46(生殖) [U、E] 14(肝、腎) [U]	14(精巣・発生)[U、E]、300～1,000 ppm [著] 359(生殖) [U] 、7,500 ppm[著] 46(肝、腎) [U] 、1,000 ppm(肝細胞毒性) [著]	Wolfe& Layton 2004	三世代試験 本専門調査会では (6) ㉕を一まとまりとし、混餌中300ppm以上でみられたF1+F2雄の生殖系器官への影響に基づき、NOAELを4.8 mg/kg体重/日と判断。	◎※
							F1、F2雄の生殖器異常の発生頻度に対するベンチマークドーズ (BMD)法の適用	BMDL10=27 [著]		Benson 2009 ($BMDL_{10}$算出)		◎※
							F1+F2雄における何らかの生殖系 (精巣、精巣上体、前立腺、精嚢)の奇形を有する頻度 雄における何らかの生殖系 (精巣、精巣上体、前立腺、精嚢)の奇形を有する頻度に対するベンチマークドーズ(BMD)法の適用	4.8 [著] BMDL5=169 ppm(F1)、77 ppm (F2)、142 ppm (F1+F2) [著]	14 [著]	Blystone et al. 2010		◎※

試験分類・番号	動物種	系統	性別・動物数/群	投与期間	用量 (mg/kg体重/日) 〈混餌等中濃度〉	投与方法	エンドポイント (mg/kg体重/日) または〈混餌等中濃度〉	NOAEL (mg/kg体重/日)	LOAEL (mg/kg体重/日)	文献	備考	検討
(6)㉖	コモンマーモセット		雌雄5～6	65週間(離乳直後～)	0、100、500、2,500	強制経口	雄：精巣、精子、血清テストステロン等へ影響なし 雌：卵巣重量増加･大型黄体、血清エストラジオール増加(500-)	100 [専]	500 [専]	Tomonari et al. 2006		○
(6)(㉖)	マーモセット		雌雄4	13週間	0、100、500、2,500	強制経口	精巣・卵巣・生化学検査結果に影響なし	2,500 [T、専]		Kurata et al. 1998	精巣、卵巣等以外への影響は(2)⑤に記載	△
(6)㉗	ラット	LE	雌12	妊娠1日～分娩後21日	0、3.0～3.5、30～35 〈0、32.5、325 μL/L〉	飲水	雄児の腎臓絶対重量低下、肝相対重量増加、精巣の絶対・相対重量低下、精細管上皮崩壊<32.5μL/L->	— [専]	3.5 [U]	Arcadi et al. 1998	飲水量未測定	△
(6)㉗	ラット	Wistar	雌5	妊娠16日～分娩後14日	〈0、1% (w/w) 〉	混餌	児動物の肺胞中隔減少、肺胞の拡張、肺胞数減少、ガス交換表面積減少等<1%>	— [専]		Rosicarelli & Stefanini 2009		△
(6)㉗	ラット	SD	雄6 (6週齢で去勢した7週齢の雄)	10日間	DEHP (0、20、100、500) 又はMEHP (0、10、50、250) ＋テストステロン (プロピオン酸塩0.4) 皮下投与	強制経口	DEHP+T：肝重量増加、LABC重量減少(500)、精嚢腺の重量減少、血中LH上昇(100-)、腹側前立腺重量減少(20-) MEHP+T：腎重量減少、腹側前立腺の重量減少(250)、精嚢腺の重量減少、LABC重量減少(50-)、血中テストステロン減少(10-)			Lee&Koo 2007	〈参考データ〉ハーシュバーガー試験	△
(6)㉗	ブタ		雄10	3～7週齢	0、300 mg/kg体重/回 (3回/週)	強制経口	7週齢で尿道球腺の早期成熟。精巣のセルトリ細胞数、ライディッヒ細胞、生殖細胞に影響なし	— [専]		Ljungvall et al. 2008		△
(6)㉗	ブタ		雄8	3～7週齢	0、300 mg/kg体重/回 (3回/週)	強制経口	GnRH刺激によるLH産生低下(0.5～1時間) 、血中テストステロンに有意差なし、性行動に変化なし	— [専]		Ljungvall et al. 2006		△
(6)㉗	ブタ		雄8	3～7週齢	0、300 mg/kg体重/回 (3回/週)	強制経口	精子の直線運動低下、精子頭部の水平運動の振幅増加傾向	— [専]		Spjuth et al. 2006a		△
(6)㉗	ブタ		雄8	3～7週齢	0、300 mg/kg体重/回 (3回/週)	強制経口	精子産生、精子の質への有害影響なし	— [専]		Spjuth et al. 2006b		△
(6)㉗	ブタ		雄8	3～7週齢	0、300 mg/kg体重/回 (3回/週)	強制経口	*in vitro*における精子の受胎能獲得、先体反応誘導に有意差なし	— [専]		Spjuth et al. 2007		△

●試験分類･番号:2. 動物への影響(2)亜急性毒性、(3)発がん性及び慢性毒性、(4)神経への影響、(5)免疫系への影響、(6)内分泌系及び生殖系への影響
丸囲み数字は試験番号、カッコつきの試験番号はサポートデータとしての記載。×は未掲載

●著者または国際機関によるNOAEL/LOAEL:[著]著者、[T]ATSDR、[E]EFSA、[EP]EPA、[U]EU-RAR、[N]NTP、[W]WHO、[厚]厚労省薬食審

●検討:評価書に取り上げるべき文献(NOAEL/LOAELの検討に用いる): ◎※(特に重要)、◎(重要)、○(取り上げるべき)
評価書において参考データとして記載する文献: △
評価書に取り上げるべき重要性が低い文献: ×