

(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 5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	8
（２）分布	9
（３）代謝	11
（４）排泄	14
2．実験動物等における影響	15
（１）急性毒性	15
（２）亜急性毒性	15
（３）発がん性及び慢性毒性	18
（４）神経への影響	23
（５）免疫系への影響	25
（６）内分泌系及び生殖系への影響	26
（７）遺伝毒性	52
3．ヒトにおける影響	56
（１）急性影響	56
（２）亜急性及び慢性影響	57
Ⅳ．ヒトに対する暴露量の推定	62
1．環境媒体からの暴露	63
（１）空気	63
（２）飲料水	64
（３）ハウスダスト	64
（４）食物	65
（５）その他	68
（６）曝露経路の積算に基づくヒトの一日摂取量推定	69

1	2. バイオモニタリングデータ	69
2	（1）DEHP の尿中代謝物濃度と一日摂取量の換算	70
3	（2）DEHP の尿中代謝物濃度実態.....	71
4	（3）尿中代謝物実態データに基づくヒトの一日摂取量推定	72
5	V. 国際機関等の評価	72
6	VI. 食品健康影響評価	72
7	<参照>	74
8		

9

＜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

＜食品安全委員会委員名簿＞

(2009 年 7 月 1 日から)	(2011 年 1 月 7 日から)
小泉 直子（委員長）	小泉直子（委員長）
見上 彪（委員長代理*）	熊谷 進（委員長代理**）
長尾 拓	長尾 拓
野村 一正	野村一正
畑江 敬子	畑江敬子
廣瀬 雅雄	廣瀬雅雄
村田 容常	村田容常
*：2009 年 7 月 9 日から	**：2011 年 1 月 13 日から

＜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	吉永 淳
中江 大	山添 康（座長代理）	

1
2
3

要約

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。（Clark et al 2003b; SCENIHR¹ 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

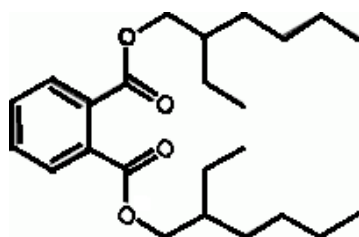
別名： フタル酸ジ（2 - エチルヘキシル）、フタル酸ジオクチル²、DEHP、DOP³

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

² フタル酸ジ（n-オクチル）を指すこともある。

³ 脚注1に同じ

2. 物理化学的特性

物理的性状：特徴的な臭気のある、無色から淡色の粘ちゅう液体

融点： -50 °C、 -55 °C*

沸点： 385 °C

引火点： 215°C (O.C.)

蒸気圧： 0.001 kPa (20 °C)

比重（水＝1）： 0.986

水への溶解性：溶けない

オクタノール／水分配係数： Log Pow＝5.03、7.60*

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

（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 DEHP⁴の国内生産量・輸出入量等（2006～2010 年）

単位（数量：トン）

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

（可塑剤工業会 2012、*財務省貿易統計 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。

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

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

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

2 *四捨五入により、用途別出荷割合（％）の和は 100.1 になる

3 4 5. 各国規制等

5 (1) 食品用の器具・容器包装に関する規制

6 ①国内規制

7 食品衛生法において、食品、添加物等の規格基準（厚生省告示第三百七十号）
8 第3 器具及び容器包装⁷ A器具若しくは容器包装又はこれらの原材料一般の規
9 格7により、DEHP を原材料として用いた PVC を主成分とする合成樹脂を、油
10 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
11 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
12 工されている場合を除き禁止されている。そのほか、DEHP を可塑剤とした PVC
13 製手袋の食品への使用を避けるよう通知（平成12年6月14日付け衛化第31
14 号）されている。

16 ②米国

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

⁵脚注4に同じ

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

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

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。

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。

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

環境基準値（mg/L）： なし

要監視項目指針値（mg/L）： 0.06

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（WHO AQG 2000）： 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 のリスク評価書（EU RAR）、米国毒性物質疾病登録機関（ATSDR）の毒性学的プロファイル、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 GDWQ 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 (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 (EU RAR 2008)。

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、Nasu 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 $\mu\text{g/mL}$ ）及び MEHP（25 $\mu\text{g/mL}$ ）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 $\mu\text{g/L}$ であり、他には代謝物 V（次項（3）参照）が 1 サンプル（0.6 $\mu\text{g/L}$ ）に検出されたことが報告されている（Latini et al. 2006）。また、米国の母乳バンクのプール母乳（3 サンプル）から、MEHP（平均 $7.8 \pm \text{S.D. } 6.8 \text{ ng/mL}$ 、このうち非抱合体は $7.7 \pm 6.8 \text{ ng/mL}$ ）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. 2004）（グルクロン酸抱合、代謝物 IX、VI については本節（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、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 $\mu\text{g/mL}$ 、臍帯血の 44%、平均 2.05 $\mu\text{g/mL}$ ）、MEHP（母の 75%、平均 0.68 $\mu\text{g/mL}$ 、臍帯血の 72%、平均 0.68 $\mu\text{g/mL}$ ）が検出された。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. 2003）。

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（Albro 1986、ATSDR 2002）。

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、特に脾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、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）。げっ歯類について詳細に調べられた、MEHP の酸化代謝物を中心とした DEHP の代謝を図 1 に示す。

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 (EU RAR 2008)。一方、マウスとモルモットでは尿中に MEHP が、マウスでは更に代謝物 I も検出されている (EU 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、健康な男性 2 名に DEHP (30 mg) を単回経口投与し、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、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、II、III、IV、VII 及び VIII 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 (D₄-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、IX をモニタリングした。その結果、血中では MEHP、尿中では VI、IX 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. 2004)。さらに尿中の代謝物 IV 及び V についても検討されており (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、代謝物 IX (投与量の 23.3%)、V (18.5%)、VI (15%)、MEHP (5.9%)、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、V で 12~15 時間、VI 及び IX で 10 時間、MEHP で 5 時間であること等を報告している (Koch et al. 2006、2004、2005)。この他、ヒトの尿中代謝物に関しては、フタル酸エステ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 (中央値 4.9 µg/L)、代謝物 IV (8.3 µg/L)、VI (19.2 µg/L)、IX (14.7 µg/L)、及び V (26.2 µg/L) を検出した報告 (Fromme et al. 2007) 等がある。

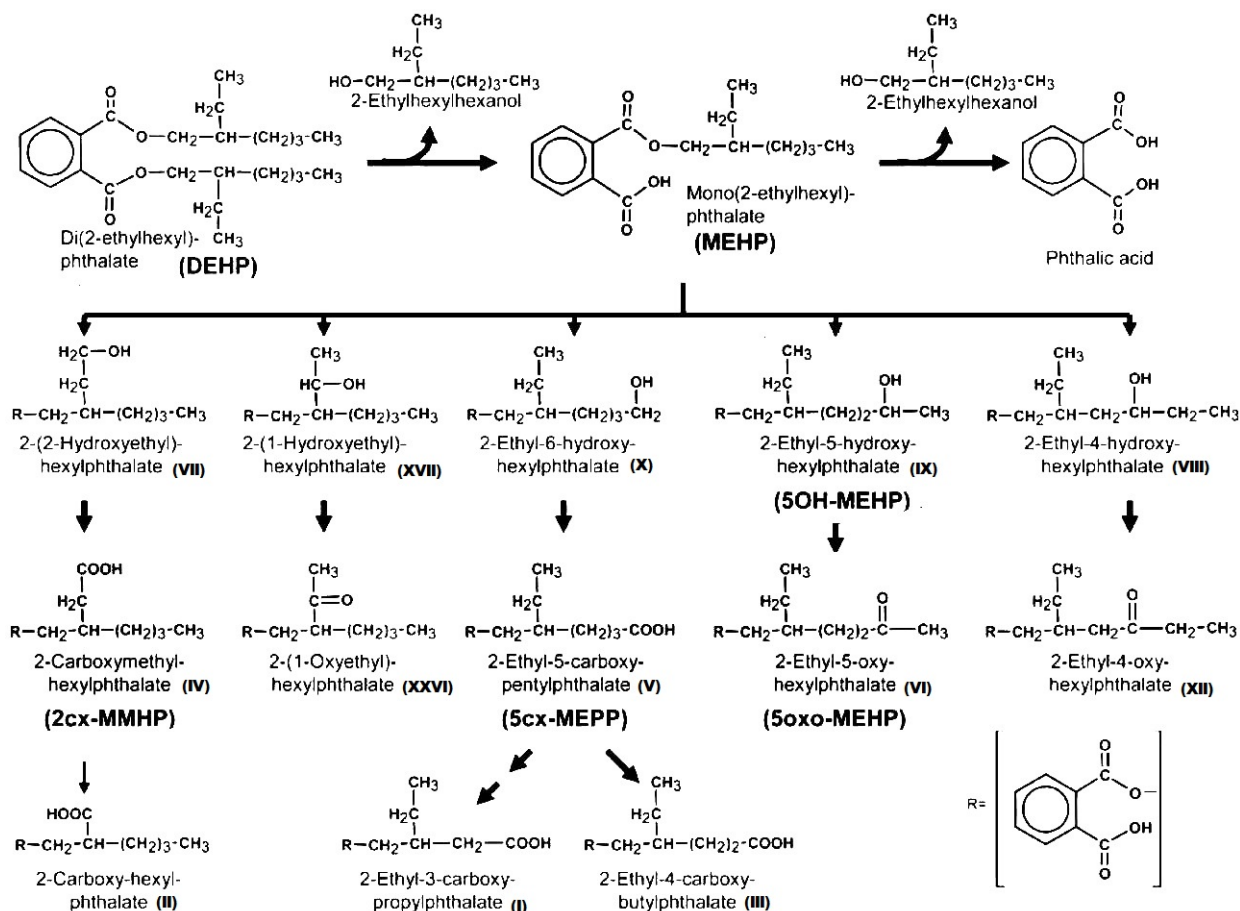


図1 DEHPの代謝(Koch et al. 2005 fig1を改変)

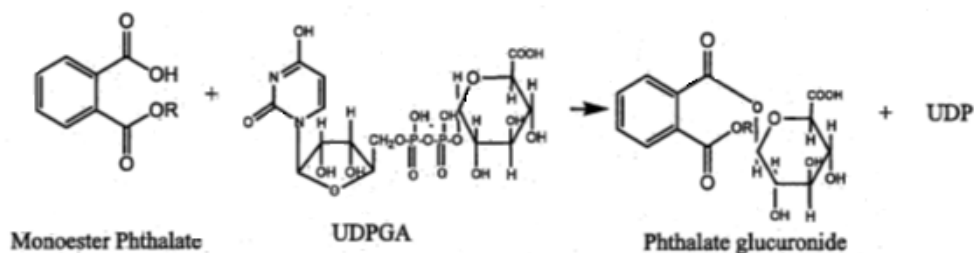
③グルクロン酸抱合

DEHP代謝物の多くは、排泄される前にグルクロン酸抱合を受ける (Albro et al., 1982)。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により触媒される。

グルクロン酸抱合体として排泄される代謝物の割合は単回経口投与ではハムスターで 15%、モルモット及びマウスでは 65%程度で、ラットでは全く認められなかった (Albro 1982)。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 1982)。また、ヒトでは、尿中代謝物のうちMEHPは、その約84%がグルクロン酸抱合体であるとの報告がある (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）。



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

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）

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（2-EHA）に変換され、2-EHAは肝臓で ω 又は $\omega-1$ 酸化や β 酸化を受けた後に排泄される（那須 2003）。

（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をマーカールとした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1名にD₄-DEHP（4.7～650 $\mu\text{g/kg}$ 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 $\mu\text{g/kg}$ 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。¹⁴C-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（2006）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IX及びVIの割合が高いところが報告されており（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 らの生理学的薬物動態（PBPK）モデル（Keys et al. 1999、ATSDR 2002）など、最近ヒトにおける 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（PK）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 の経口半数致死量（LD₅₀）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） 小グループ検討番号 2△

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、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（Morton 1979、WHO 2003）。

WHO（2003）では、肝臓におけるペルオキシソーム増殖の NOAEL 2.5 mg/kg

1 体重/日を TDI 算出に用いている。

2 ②2 週間／4 週間亜急性毒性試験（ラット）⁸小グループ検討番号 3〇

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

6 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
7 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
8（ $p<0.01$ ）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
9 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
10 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
11 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
12 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
13 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
14 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
15 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
16 mg/kg 投与群で束状帯細胞の肥大が観察された（副腎の重量、所見例数不明）
17（Takai et al. 2009）。

18 ③13 週間亜急性毒性試験（ラット）¹⁰小グループ検討番号 4〇

20 SD ラット（雌雄、各群 10 匹）における DEHP（0、5、50、500、5,000 ppm：
21 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
22 体重/日）の 13 週間混餌投与試験が行われた。

23 5,000 ppm 投与群の雌雄に肝重量及び腎重量の増加（ $p<0.05$ ）、肝肥大、肝の
24 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
25 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
26 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（ $p<0.05$ ）、
27 血清アラニントランスアミナーゼの減少（ $p<0.01$ ）も観察された（Poon et al.
28 1997）。

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

32 ④3 日～9 か月間亜急性毒性試験（ラット）小グループ検討番号 5〇

34 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
35 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
36 試験が行われ、肝臓の経時的変化が主に観察された。

⁸生殖への影響は（6）⑧に記載

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

¹⁰ 精巣への影響は（6）⑫に記載

1 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
2 1000 mg/kg 体重/日（高用量）投与群で減少した。肝重量は、用量依存的な肝細
3 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
4 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
5 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、
6 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
7 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
8 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
9 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
10 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
11 降認められた。

12 電子顕微鏡（電顕）による組織観察では、ペルオキシソームの増殖が、雄では
13 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、中用量投
14 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
15 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
16 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
17 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
18 以上の投与群で 28 日目以降に認められた。

19 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
20 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
21 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
22 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
23 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
24 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、
25 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
26 活性は雄の中用量投与群で 3 日目に、高用量投与群の 3 日、7 日目に、雌では全
27 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
28 投与群と雌の高用量投与群の 3 日以降増大がみとめられ、雌の低、中用量投与群
29 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
30 （G6Pase）の活性が、雄では中用量以上投与群で 9 か月後に、雌では全投与群
31 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
32 al. 1985）。

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

35 ⑤その他（ラット、サル）

36 Noriega ら（2009）による、雄の SD ラット及び LE ラット（各群 10 匹）に
37 DEHP（0、10、100、300、900 mg/kg 体重/日）を 21 日齢から毎日強制経口投
38 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
39 の投与で、98 日齢に 100 mg/kg 体重/日以上
40 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/日以上以上の投与で肝重量の増加がみられた。（いずれも $p < 0.05$ ）（Noriega et al. 2009 **小グループ検討番号 32◎※**）¹¹。

また、カニクイザルの若い成熟個体（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、精巣への影響は認められなかったことが報告されている（Pugh et al. 2000）。**小グループ検討番号 6△**

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、脾臓、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）¹²。ATSDR 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（ATSDR 2002）**小グループ検討番号 7△**。

（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）¹³**小グループ検討番号 9◎**

B6C3F₁ 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 以上の投与群の雄及び 6,000 ppm 投与群の雌で、肝相対重量の増加は雌雄とも 1,500 ppm 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。1,500 ppm 以上投与の雌で慢性進行性腎症が増加（対照群 58% に対し、低用量から 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、低用量から 32、42、53%）及び 1,500 ppm 以上投与の雌（対照群 4% に対し、低用量から 29、63%）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

¹¹ 生殖への影響は（6）⑪に記載

¹² （6）⑫にも記載

¹³ 生殖への影響は（6）①に記載

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 ($p \leq 0.05$)。

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 (RAR 2008) 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、肝に対する非発がん影響の LOAEL を 98 mg/kg 体重/日、NOAEL を 19 mg/kg 体重/日としている (EU RAR 2008)。

②103 週間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）¹⁴小グループ検討番号 120

NTP (1982) により DEHP の発がん性試験が実施された。Fischer 344 (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 (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、発がんの LOAEL を、肝細胞癌に基づき 322 mg/kg

¹⁴ 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

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）。

なお、NTP（1982）は、B6C3F₁ 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 **小グループ検討番号 8**）。

③104 週間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）¹⁵ **小グループ検討番号 13◎**

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

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。肝細胞癌と腺腫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 $p \leq 0.05$ ）。

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 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（ $p \leq 0.05$ ）。

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（RAR 2008）では、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

¹⁵ 精巢毒性は（6）⑭に記載。マウスでも試験を実施

を 500 ppm (29 mg/kg 体重/日) としている。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、発がんと同様の値としている。。

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

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 mg/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）。

<参考：DEHP による肝発がんメカニズム>

DEHP の発がん性のメカニズムに関する試験を表 III-1 に示す。

表 III-1 DEHP 試験結果（発がん性のメカニズム関連）

<i>in vitro</i>				
試験	対象	結果		著者
		代謝活性化 なし	代謝活性化 あり	
細胞形質転換	マウス JB6 表皮細胞	NA	+	Diwan et al. 1985
	マウス C3H/10T1/2 線維芽細胞	NA	—	Sanchez et al. 1987 Lawrence & McGregor 1985
	マウス胚細胞 (Balb/c-3T3)	—		Matthews et al. 1985
	マウス (Balb/c-3T3) (clone A31 cells)	+	—	Nuodex 1981f
	ラット気管上皮細胞	+		Steele et al. 1989
	チャイニーズハムス ター (CHO) 卵巣細胞	NS	+	Sanner & Rivedal 1985
	シリアンハムスター 胚 (SHE) 細胞	NA	—	Astill et al. 1986
		NA	+	Mikalsen et al. 1990
		—	+	Tsutsui et al. 1993
		NS	+	Jones et al. 1988 Sanner et al. 1991 Barrett and Lamb 1985 Sanner & Rivedal 1985 Mikalsen & Sanner 1993

ギャップ結合 細胞間コミュニ ケーション	チャイニーズハムス ター線維芽細胞	NS	－	Kornbrust et al. 1984
		NS	＋	Malcolm & Mills 1989
<i>in vivo</i>				
細胞形質転換	SHE 細胞	＋		Tomita et al. 1982
イニシエーション／ プロモーション (プ ロモーション作用)	ラット腎	＋		Kurokawa et al. 1982

EU RAR（2008）、ATSDR（2002）を基に作成。

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）

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

EU（EU RAR 2008）も ATSDR と同様の肝発がんメカニズムを挙げているが、酸化ストレスはあまり関与しないと思われ、PPAR α 活性化が重要な役割を果たすのではないかと指摘している。しかしながら、実験動物でみられた肝発がんはげっ歯類に特異的でありヒトとの関連はないと推測されるが、種差については、PPAR α の発現の違いは質的ではなく量的なものでありヒトでの個体差もあること、そのほかギャップ結合を介した細胞内伝達への影響、ミトコンドリアへの影響やシトクロム P452 の調節等のペルオキシソームに関連しない指標への影響による発がんメカニズムが存在し得ること等から、DEHP によるヒトでの肝発がんリスクを完全に除外することはできないと推察している。

Rusyn ら（2006）もそのレビューの中で、DEHP による肝発がんの作用機序は、①親化合物から生理活性のある一次・二次代謝物への迅速な代謝と全身への分布、②受容体に依存しない肝臓のマクロファージ活性化とオキシダント産生、③肝細胞における PPAR α 活性化と代謝関連遺伝子発現の持続的な増加、④肝細胞小器官の肥大、⑤細胞分裂の一時的だが急速な増加とアポトーシス減少、⑥持続的な肝腫大、⑦慢性的な弱い酸化ストレスと DNA 損傷の蓄積、⑧イニシエートされた細胞の選

1 択的なクローン増殖、⑨前がん結節の様相、⑩腺腫や癌の発達、等の重要な事象が
2 連なり、多様な分子シグナルと経路が組み合わさったものである、としている。

3 最近、野生型マウスと *Ppara* 欠損マウスに 0.05% の DEHP を 22 か月混餌投与し
4 たときの肝腫瘍の発生頻度は、*Ppara* 欠損マウス（25.8%）の方が野生型マウス
5 （10.0%）よりも高く、マウスにおける DEHP の腫瘍形成は PPAR α 経路に依存し
6 ないことが報告された（Ito et al. 2007）。また、DEHP を投与された野生型マウス
7 と *Ppara* 欠損マウスの肝細胞腺腫の組織では、マイクロアレイ解析において発現量
8 が増加または減少した遺伝子が全く異なっており、両者では腫瘍形成のメカニズム
9 が異なることが示唆された（Takashima et al. 2008）。2009 年の Guyton らのレビ
10 ューでは、PPAR α を活性化する化合物には多面的作用があり、遺伝毒性、エピジェ
11 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
12 加えて、実質細胞内の他の受容体と細胞内小器官に影響を与える多様な生体応答が
13 存在することが報告されていることから、PPAR α アゴニストはヒトに発がんリスク
14 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）。
15 IARC と米国職業研究課題¹⁶（NORA）のワークショップでも、発がん性の解明に
16 向けた検討においてこれらの報告が取り上げられた。検討にあたったエキスパート
17 グループから、IARC による既存のモノグラフ（IARC 2000）では、動物にみられ
18 る PPAR α の誘導及びペルオキシゾーム増殖に起因する肝臓がんはヒトに関連しな
19 いと結論されたが、いくつかの証拠は DEHP に複数の発がんメカニズムがあるこ
20 とを示唆しており、そのうちのいくつかにはヒトとの関連性があるかもしれないと
21 の見解が示されている（IARC/NORA 2009）。
22

23 （４）神経への影響

24 F344 ラット（雌、各群 8 匹）を用いた DEHP（0、150、500、1,500、5,000 mg/kg
25 体重）の単回、又は DEHP（0、50、150、500、1,500 mg/kg 体重/日）の 14 日間
26 強制経口投与試験において、機能観察総合評価（FOB）、自発運動測定試験が行わ
27 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
28 al., 1995 **小グループ検討番号 16△**）。

29 また、B6C3F₁ マウス又は F344 ラットに DEHP をそれぞれ 6,000 ppm 又は
30 12,500 ppm を混餌投与した 104 週間慢性毒性・発がん性試験（David et al., 1999;
31 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
32 2002）。

33 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
34 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））
35 5mL/kg 体重/日を強制経口投与¹⁷された SD ラット（各群 3-4 匹）の妊娠 20 日の胎
36 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
37 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

¹⁶ National Occupational Research Agenda

¹⁷ 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。

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）**小グループ未検討**。

①発達神経毒性試験（マウス）**小グループ検討番号 21（P）**

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（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（T3）と似た作用を弱いながら（15%）有することを指摘している（Ghisari and Bonefeld-Jorgensen, 2009）。

②経世代生殖発生及び神経行動毒性試験（マウス）**小グループ検討番号 23◎、24◎**

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 F₁ 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 F₀ 雄 0、15.59、46.53、142.08 mg/kg 体重/日、F₀ 雌 0、19.86、56.23、168.17 mg/kg 体重/日と算出された。F₁ 雌雄の投与量は F₀ 雌雄とほぼ同等であった。

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 F₁ 雄で出生時体重が低値を示し、0.09% 投与群の F₁ 雌で 4、7、14 日齢の

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、F₁ 児動物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 F₁ 雌で有意な遅延¹⁸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 F₁ 雄で有意な遅延（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 **小グループ検討番号 23◎**）。

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 F₁ 世代が 9 週齢になるまで継続して投与し、生殖発生及び神経行動への影響が調べられた。投与群同士の交配において、F₁ 雌（14 日齢）の体重増加が抑制されたが、生殖影響（同腹児数、F₁ の体重や性比の変化等）はみられなかった。また、対照群同士以外の交配群の F₁ では、行動発達指標である遊泳行動のほか、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 **小グループ検討番号 24◎**）。

（５）免疫系への影響

B6C3F₁ マウスに 6,000ppm（雄 322、雌 394 mg/kg 体重/日）又は F344 ラットに 12,000ppm（雄 674、雌 774 mg/kg 体重/日）を混餌投与した 103 週間発がん性試験（Kluwe et al. 1982、NTP 1982）、及び B6C3F₁ 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. 1999、2000b）では、いずれも脾臓、骨髓、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（RAR 2008）は Schilling 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：F₀ 世代 0、113、340、1,088 mg/kg 体重/日）の交配 73 日以前から離乳までの混餌投与による二世世代試験（F₀ 世代以外の投与状況の詳細不明）では、脾臓重量の減少が全投与群の F₁ 雌雄及び 9,000 ppm 投与群の F₂ 雌雄で、胸腺重量の減少が 3,000 ppm 以上投与群の F₁ 雄、F₂ 雄、9,000 ppm 投与群の F₁ 雌、F₂ 雌で観察された。1,000 ppm 投与群の F₁ 雌雄の脾臓重量減少、及び 3,000 ppm 投与群の F₁ 雄、F₂ 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）。**小ゲ**

¹⁸ 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。

ループ検討番号 56 (P)

(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) ¹⁹小グループ検討番号 9◎

B6C3F₁ 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 ($p \leq 0.05$)。78 週目の病理組織学検査では 6,000 ppm 投与群の全例 (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、低用量から 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、低用量から 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 $p \leq 0.05$)。なお、子宮、卵巣、下垂体、甲状腺、脾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 を 98.5 mg/kg 体重/日、LOAEL を 292 mg/kg 体重/日とした。

また EU (EU RAR 2008) では、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 (EU RAR 2008)。

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

②生殖・発生毒性試験 (マウス) 小グループ検討番号 17◎

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

¹⁹ (3) ①と同じ試験

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MRL（minimal risk level）の算出に用いている。EUでは餌中濃度から投与量を20、200、600 mg/kg 体重/日相当と換算して発生毒性の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。

追加：小グループ未検討

Hayashiら（2011）は、Sv/129野生型マウス（12週齢の雌雄、各用量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日または分娩後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日齢の生産児数及び体重を調べた。すべての生存胎児及び生産児を屠殺し、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。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、PPAR α 欠損マウス、PPAR α humanized マウスに対しても同様なDEHPの投与が行われているが、詳細は別項の＜参考：発達毒性の作用機序＞に示す。

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 ($p<0.05$)。

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%投与群では胚吸収率が増加し、対照群 0.8 ± 1.0 ($10.6\pm13.2\%$) に対して 4.3 ± 2.7 ($61.5\pm32.8\%$) であった ($p<0.05$)。0.05%以上の投与群で 2 日齢の生産児数が減少し、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。

さらに、著者らは母動物の栄養状態に着目し、妊娠18日及び分娩後2日に、血漿及び肝臓のトリグリセリド濃度、肝臓のPPAR α 標的遺伝子の発現レベルを調べている。血漿中トリグリセリドは、対照群で分娩後2日に比べて妊娠18日で有意に高かったが、妊娠18日の0.1%投与群で減少した ($p<0.05$)。肝臓のトリグリセリドは0.1%投与群で増加した ($p<0.05$)。肝臓から血中にトリグリセリドを輸送するMTP (microsomal triglyceride transfer protein) のmRNA発現量は、対照群で分娩後2日より妊娠18日で有意に高かったが、妊娠18日の0.05%以上の投与群で有意に減少した。母体肝のPPAR α のmRNA 発現に有意な変化はみられなかったが、0.05%以上又は0.1%投与群でPPAR α 標的遺伝子のmRNA及び/又はタンパク質の発現レベルが増加した。

0.05%以上の投与群において認められた 2 日齢の生産児数減少に基づき、この試験における発達毒性の NOAEL は 0.01% (10~12 mg/kg 体重/日) と考えられる。

③生殖・発生毒性試験 (マウス) ²⁰小グループ検討番号 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 では発生毒

²⁰ マウス及びラットで同様な試験を実施しており、(6) ⑩にラットを記載

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。

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 **小グループ検討番号 19△**)。ATSDR (2002) は、胚吸収と胎児死亡の増加に基づきこの試験の NOAEL を 83 mg/kg 体重/日、LOAEL を 170 mg/kg 体重/日 (餌中濃度 0.05、0.1%の ATSDR 換算による) としている。

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

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、F₂ 世代の出生までを観察する二世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 F₀ 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 F₁ 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 ($p<0.05$) (F₂ 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 F₁ 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 F₁ 動物の発達指標についての NOEL を 48 mg/kg 体重/日としている (Price et al. 1988 (NTP))。

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。

⑤発生毒性試験 (マウス) **小グループ検討番号 20○**

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 (*TGFβ1*) 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-β1 の発現上昇は、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)。

⑥生殖毒性試験 (ラット) 小グループ検討番号 26〇

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

⑦生殖毒性試験 (ラット) 小グループ検討番号 27〇

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。

3 週齢までの投与群では 2,000 mg/kg 体重/日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²¹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）。

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

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/kg²³）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（ $p<0.01$ ）及び卵巢重量（ $p<0.05$ ）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、粘液産生を伴う膈上皮のひ薄化が認められた（各 1 例）。また両期間ともに全投与群で卵巢の軽度な間質細胞の空胞変性（4 週間投与では、対照群 0 匹に対し、低用量から 4、10、10 匹）が、1,000 mg/kg 以上投与群で大きな閉鎖卵胞がみられた。（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/kg²⁴）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²⁵はこの投与群にのみ観察（5/10）された。著者らは、300、1,000 mg/kg 投与群に認められた延長した発情周期は、正常範囲（4～5 日）内にあり、毒性学的に重大な影響ではないとしている。（Takai et al. 2009）。

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

²¹著者らは、雌 SD ラットを F344 ラットに代替したことに特に意図はなく、繁殖効率を損なう証拠もなかったとしている。

²²（2）②と同じ試験

²³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。

²⁴脚注 11 に同様

²⁵5 日より長い発情周期又は発情休止とされている。

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、卵巢重量に有意差はみられなかったが、投与群では血中 E2 及びプロゲステロン濃度の減少（ $p<0.01$ ）、血中 LH 濃度の増加傾向が認められたことを報告している（Svechnikova et al. 2007 **小グループ検討番号 28△**）。

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

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

LE ラット（雌、各投与期間各群 7 匹）の妊娠 12～21 日（子宮内暴露）又は分娩後 1～21 日（授乳を介した暴露）に DEHP（0（対照群：コーン油）、100 mg/kg 体重/日）を強制経口投与し、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。

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障害が、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、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 **小グループ検討番号 31◎※**）

Akingbemi らの続報（2004 **小グループ検討番号 65◎※**）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日齢の両投与群と120日齢の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日齢の両投与群と120日齢の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日齢での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での 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り込み量増加、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（アンドロゲンを経ステ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している。（Akingbemi et al. 2004）

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。（Parks et al. 2000 **小グループ検討番号 50△**）。

⑩生殖毒性試験（ラット） **小グループ検討番号 33◎※**

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囊重量が増加し、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（*LHB*）及びアンドロゲンレセプター遺伝子（*AR*）の mRNA 発現レベルにも変化がみられなかった。（Ge et al. 2007）。

⑪生殖毒性試験（ラット）²⁶ **小グループ検討番号 32◎※**

SD ラット及び LE ラット（雄、各系統各群 10 匹、22 日齢（離乳時））に DEHP（0、10、100、300、900 mg/kg 体重/日）が 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、肛門挙筋と球海綿体筋（LABC）の、900 mg/kg 体重/日投与群で精巣、カウパー腺の重量減少がみられた。重量減少の傾向は LE ラットでより鋭敏（ただし、前立腺は 900 mg/kg 体重/日投与群のみ）で、LABC とカウパー腺は SD ラットより一段階低い用量から減少がみられたほか、900 mg/kg 体重/日投与群では亀頭と精囊の重量も減少した（いずれも $p < 0.05$ ）。また病理組織学的には、両系統とも 300 mg/kg 体重/日以上の投与群で精巣変性、

²⁶（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 ラットにより重篤であった。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/日以上投与群で精巣、精囊、LABC に、900 mg/kg 体重/日投与群で精巣上体に重量減少がみられた。63～64 日齢の剖検では 300 mg/kg 体重/日以上投与群で精巣上体と LABC に、900 mg/kg 体重/日投与群でカウパー腺、精巣、精囊に加え、龟头にも重量減少がみられた。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）。

⑫13 週間亜急性毒性試験（ラット）²⁷ **小グループ検討番号 4◎**

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

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

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

⑬103 週間慢性毒性試験（ラット）²⁸ **小グループ検討番号 12◎**

NTP（1982）により DEHP の発がん性試験が実施された。

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

²⁷ （2）③と同じ試験

²⁸ （3）②と同じ試験²⁹ 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。

ATSDR（2002）は、生殖毒性の LOAEL を精細管変性等に基づき 674 ²⁹mg/kg 体重/日とした。

⑭104 週間慢性毒性試験（ラット）³⁰小グループ検討番号 13◎

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

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 $p \leq 0.05$ ）（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（RAR 2008）では、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。

⑮生殖毒性試験（ラット）小グループ検討番号 35○

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、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

²⁹ 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。

³⁰ （3）③と同じ試験。マウスでも試験を実施。

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

⑩二世世代生殖・発生毒性試験（ラット）小グループ検討番号 57◎

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、F₂ 世代の出生までを観察する二世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。F₁ 児動物において、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、F₁ 世代の生殖と F₂ 世代の発生にも影響は認められなかったとしている。著者らは、母動物及び F₁ 動物の全評価指標についての NOEL を 164 mg/kg 体重/日とし、F344 ラットにおける DEHP の発生毒性は、313 mg/kg 体重/日以上投与群における投与期間（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。

⑪生殖・発生毒性試験（ラット）³¹⁾小グループ検討番号 36◎

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（RAR 2008）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。

³¹⁾ 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

⑩生殖・発生毒性試験 (ラット) 小グループ検討番号 38〇

Wistar ラット (雌、各群 7~10 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。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。

⑪生殖・発生毒性試験 (ラット) 小グループ検討番号 37〇

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)。

また、Song ら (2008 小グループ検討番号 22△) 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 **小グループ検討番号 22△**) 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。

そのほか、Saillenfait ら (2009 **小グループ検討番号 41△**) 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。

⑳発生毒性試験 (ラット) **小グループ検討番号 39○**

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、ステロイド産生急性調節タンパク質、末梢型ベンゾジアゼピン受容体、シトクロム P450_{scc} (CYP11A1) の遺伝子 (*SR-B1*、*STAR*、*PBR*、*P450scc* (*CYP11A1*)) や核内受容体であるステロイド産生因子 1 遺伝子 (*SF-1*)、精巣下降に関わる *Insl-3* 等の mRNA 発現量が低下しており、免疫組織化学的にも、ライディッヒ細胞の *STAR*、*PBR*、*P450scc* 及び核内受容体 PPAR γ の発現が低下していた (Borch et al. 2006 **小グループ検討番号 39○**)。

また、Wilson ら (Wilson et al. 2007 **小グループ検討番号 42△**) による SD ラット及び Wistar ラット (雌、各系統各投与群 9～11 匹) における DEHP (0、750 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、精囊、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 5～6 匹）を用いて、雄胎児精巣が調べられた。その結果、*Ins1-3* 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、*Ins1-3* 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。

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、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 (*HSD3 β 1*) mRNA の発現が 10 mg/kg 体重/日投与群で減少した ($p<0.01$) (Vo et al. 2009 小グループ検討番号 40△)。

②生殖・発生毒性試験（ラット）小グループ検討番号 44△

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残留が、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（105 日齢の有意差なし）、精巣上体、亀頭、前立腺の重量が低下し、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。

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

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³²を含

³² 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

1 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
2 論文として報告している (Grande et al. 2007、2006、Andrade et al. 2006a、b、
3 c)。

4 Wistar 系ラット (雌、各群 11～16 匹) を用いて DEHP (0 (対照群；落花生
5 油)、0.015、0.045、0.135、0.405、1.215 mg/kg 体重/日 (以上、低用量範囲)
6 及び 5、15、45、135、405 mg/kg 体重/日 (以上、高用量範囲)) が妊娠 6 日～
7 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
8 の児動物における生殖系及び脳への影響が調べられた。

9 Grande ら (2006) では、雌児動物の生殖発生への影響について調べられた。
10 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
11 いて、15 mg/kg 体重/日以上投与群で膈開口の遅延 (約 2 日、 $p<0.05$)、135 mg/kg
12 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)。
13 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
14 群の AGD (22 日齢) 及び乳頭数 (13 日齢) に有意差はみられなかった。著者ら
15 は、膈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
16 NOAEL を 5 mg/kg 体重/日と設定している (Grande et al. 2006 **小グループ検討**
17 **番号 46△**)。

18 Grande ら (2007) では、同様な DEHP の子宮内暴露及び授乳を介した暴露を
19 受けた雌児動物において、より後期の生殖機能が調べられている。9 週齢 (19～
20 21 匹/群) で膈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
21 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
22 腺、甲状腺、卵巣、及び子宮) に有意差は認められなかった。投与群の発情周期
23 は正常であり、血清 E2 及びプロゲステロン濃度に有意差はみられなかった。ス
24 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
25 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
26 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
27 の子宮及び膈における内腔上皮の厚さに有意差はみられなかった (Grande et al.
28 2007 **小グループ検討番号 45△**)。

29 また、Andrade ら (2006a) により、同様な DEHP の子宮内暴露及び授乳を介
30 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
31 た。雄児動物 (14～63 匹/11～16 腹/群) について、15 mg/kg 体重/日以上投与
32 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
33 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
34 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～
35 26 匹/10～16 腹/群) の精巣内テストステロン濃度に有意差はみられなかった。22
36 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
37 加 ($p<0.05$) し、405 mg/kg 体重/日投与群では減少傾向を示したが有意差はなか

の中央値 (0.0138 mg/kg 体重/日) と同程度の用量を最低用量 (0.015 mg/kg 体重/日) に設定した
と説明されている。

1 った。精巣の病理組織検査では、135 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で組織学的変化
2 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
3 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
4 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
5 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
6 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
7 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/
8 日としている（Andrade et al. 2006a **小グループ検討番号 48◎※**）。

9 Andrade ら（Andrade et al. 2006b）では、同様な DEHP の子宮内暴露及び授
10 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
11 が調べられている。成熟後の 144±7 日齢の剖検では（19～20 匹/群、1 腹当たり
12 1～2 匹）、405 mg/kg 体重/日投与群で精囊（凝固腺を含む）重量の低値がみられ、
13 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
14 （ $p<0.05$ ）。陰囊内の小型精巣³³が対照群で 1 例、405 mg/kg 体重/日投与群で 3
15 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）
16 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
17 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
18 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
19 （ $p<0.05$ ）、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
20 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/
21 群）の非投与雌との交配試験では、受胎能や生殖行動への影響は観察されなかつ
22 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
23 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/
24 日としている（Andrade et al. 2006b **小グループ検討番号 47◎※**）。

25 さらに Andrade らは別の論文において（Andrade et al. 2006c）、同様な DEHP
26 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
27 ～12 匹/群）及び 22 日齢（10～12 匹/群）の視床下部／視索前野領域（HPOA）
28 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
29 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
30 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
31 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、
32 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
33 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
34 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
35 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、
36 5 mg/kg 体重/日投与群を除く全投与群で上昇した（Andrade et al. 2006c **小グル
37 ープ検討番号 49◎※**）。

³³1.3g 未満と定義したとされている。

②生殖・発生毒性試験 (ラット) 小グループ検討番号 52◎※

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) には引き続き 18 日齢から強制経口投与を行い、63~65 日齢まで観察された (pubertal cohort: PUB 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 か月齢まで観察が行われた (*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、腹側前立腺精囊、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残留乳頭が増加した ($p<0.01$)。7 か月齢での剖検では、100 mg/kg 体重/日以上投与群で精囊重量の低値、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、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、精巣上体では、無形成、肉芽腫、及び上皮肥厚が、また、生殖付属器や凝固腺の欠損又は奇形、前立腺の病変、乳頭遺残 (乳輪なし) が観察された。さらに、IUL 群の 100 mg/kg 体重/日投与群で内生殖器の真性半陰陽が 1 例認められた。これらの何らかの生殖器系への影響が観察された雄児動物の割合は、PUB 群 (対照群 0/20 に対し、低用量から 2/16、0/19、2/17、7/20)、PUB 群と同じ母動物を持つ IUL 群 (対照群 0/23 に対し、低用量から 3/25、6/31、5/25、17/23)、及び PUB 群と異なる母動物を持つ IUL 群 (対照群 0/40 に対し、低用量から 3/30、4/36、5/51、14/31) であった。著者らはこれらの結果を合わせると、全投与群において有意な増加がみられるとしている (対照群 0.0% に対し、低用量から 11.3%、11.6%、12.9%、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)。

④生殖・発生毒性試験 小グループ検討番号 66◎※

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 mild³⁴な形成不全 (16 日齢) 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/日以上投与群で副腎重量の低値が、300 mg/kg 体重/日以上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

³⁴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。

全それぞれについて、いずれも 10 mg/kg 体重/日以上で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）

Mild な外部生殖器の形成不全を伴う雄児の頻度

	DEHP (mg/kg 体重/日)							
	対照群	3	10	30	100	300	600	900
実験①の全ての雄のうち影響を受けた雄	2% (1/48)		14% (4/28)	4% (1/26)	17% (4/23)*	17% (4/23)*	17% (4/23)*	50% (13/26)*
実験②の全ての雄のうち影響を受けた雄	0% (0/37)	12% (6/49)*	10% (2/26)	8% (2/26)	15% (3/20)*			
実験①及び②の全ての雄のうち影響を受けた雄	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)**
実験①の全ての腹のうち影響を受けた腹	7% (1/15)		38% (3/8)	14% (1/7)	57%* (4/7)	43% (3/7)	50% (3/6)*	67% (4/6)*
実験②の全ての腹のうち影響を受けた腹	0% (0/15)	29% (4/14)*	17% (1/6)	33% (2/6)	25% (2/8)			
実験①及び②の全ての腹のうち影響を受けた腹	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 を用いて解析された。* p<0.05 ** p<0.01

⑤三世代生殖・発生毒性試験（ラット）小グループ検討番号 58◎※、67◎※

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 回の出産を行わせ、1 回目及び 2 回目の出産で得られた雄を次世代の交配に用いた。対照群の投与量は、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、F₀ 世代では 0.12、0.78、2.4、7.9、23、77、592、775 mg/kg、F₁ 世代では 0.09、0.48、1.4、4.9、14、48、391、543 mg/kg 体重/日、F₂ 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。以下、EU-RAR (2008) によるレビューに基づいて、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 ($F_1 \sim F_3$) 及び 10,000 ppm 投与群 (F_0 、 F_1) でみられた。肉眼的観察では、精巣の小型化又は欠損が 300 ppm 投与群 (F_1 の交配させなかった雄 3/45 例、 F_2 の交配させなかった雄 1/21 例)、1,000 ppm 投与群 (F_2 の交配させなかった雄 3/25 例)、7,500 ppm 投与群 (F_1 の交配させなかった雄 10/30 例、交配させた雄 7/10 例、 F_2 の交配させなかった雄 11/20 例、交配させた雄 8/10 例)、10,000 ppm 投与群 (F_0 の交配させた雄 2/10 例、 F_1 の交配させなかった雄 21/21 例、交配させた雄 10/10 例) でみられた。病理組織検査では、精細管萎縮が 7,500 ppm 投与群 (F_1 の 10/10 例、 F_2 の 10/10 例)、10,000 ppm 投与群 (F_0 の 6/10 例、 F_1 の 10/10 例) 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 例) 及び 300 ppm 投与群 (F_1 の 1/10 例) でも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、精囊、前立腺)の小型化及び低重量、組織変化等も認められた。EU (RAR 2008) 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。

繁殖能に対する影響としては、精子の減少が 7,500 ppm 投与群 ($F_1 \sim F_3$) 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。7,500 ppm 投与群の F_2 では妊娠率が低下した。同腹仔数及び一腹当たりの雄児数が 7,500 ppm 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 ($F_1 \sim F_2$) 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 ($F_1 \sim F_3$) 及び 10,000 ppm 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。EU (RAR 2008) は、繁殖に対する毒性の NOAEL を、 $F_1 \sim F_3$ 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。

一般毒性については、最終体重の低下が 7,500 ppm 投与群 (F₁ 及び F₂ の雄)、10,000 ppm 投与群 (F₀ 及び F₁ の雄雌) でみられた。肝臓については、絶対又は相対肝重量の増加が 300 ppm 投与群 (F₀ 雌)、1,000 ppm 投与群 (F₀ 雌、F₁ 雄)、7,500 ppm 投与群 (F₀ 雌雄、F₁ 雌雄、F₂ 雌)、10,000 ppm 投与群 (F₀ 雌雄、F₁ 雌、F₂ 雌雄) でみられ、絶対及び相対肝重量の増加が 1,000 ppm 投与群 (F₁ 雄)、7,500 ppm 投与群 (F₀ 雌雄、F₁ 雌雄)、10,000 ppm 投与群 (F₀ 雌雄、F₂ 雌雄) でみられ、肝細胞肥大が 1,000 ppm 投与群 (F₁ 雄、F₂ 雌)、7,500 ppm 投与群 (F₀ ~ F₂ の雌雄)、10,000 ppm 投与群 (F₀ 及び F₁ の雌雄) で認められた。腎臓については、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 F₀ 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 (F₁ 雌 1/10 例のみ)、7,500 ppm 投与群 (F₁ 及び F₂ の雌雄)、10,000 ppm 投与群 (F₁ 雌雄) で観察され、しばしば慢性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 (F₀ 及び F₁ の雄) でみられ、副腎皮質の空胞化が 7,500 ppm 投与群 (F₁ 雄)、10,000 ppm 投与群 (F₀ 雄、F₁ 雌雄) で認められた。EU (RAR 2008) は、成獣における生殖毒性に関連しない影響の NOAEL を、体重減少が 7,500 ppm 以上や肝臓、腎臓等の重量変化や組織学的な病理所見は、ほぼ 1000 ppm 以上にみられることに基づき 300 ppm (F₀ では 23 mg/kg 体重/日、F₁ 及び F₂ では 14 mg/kg 体重/日に相当) としている。

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。(Wolf and Layton, 2003)

EU (RAR 2008) 及び EFSA (2005) では³⁵、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、繁殖毒性の NOAEL を 46 mg/kg 体重/日と結論している **小グループ検討番号 58◎※**。

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、F₁、F₂ の雄生殖器の異常発生頻度データを基に EPA により開発さ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、BMD₁₀ を 42 mg/kg 体重/日、BMDL₁₀ を 27 mg/kg 体重/日と算出している。

一方、Blystone ら (2010) は、DEHP を混餌投与した SD ラットの連続交配

³⁵本評価書では、Wolfe と Layton (2004) の試験について、NTP より入手した最終報告書を用いている。EU 及び EFSA では、unaudited draft を Wolfe et al. (2003) として評価に採用した。

による多世代繁殖毒性試験³⁶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 回の出産を行わせ、投与を継続しながら同様の方法により F₃ 世代の誕生までが観察された。なお、飼料から DEHP が検出されたため、対照群は 1.5 ppm に設定された。摂餌量に基づく体重当たりの投与量は、P₀ が 0.12、0.78、2.4、7.9、23、77、592、775 mg/kg 体重/日であり、F₁ が 0.09、0.48、1.4、4.9、14、48、391、543 mg/kg 体重/日、F₂ が 0.1、0.47、1.4、4.8、14、46、359 mg/kg 体重/日であった。体重については、7,500 ppm 投与群の雄の F₁ 親動物と雌雄の F₂ 動物で減少し、10,000 ppm 投与群では P₀ 世代の雌の出産時、F₁ 世代の雌雄で全投与期間を通して減少し、摂餌量については、P₀ 世代では一貫した増減がみられず、7,500 ppm 以上の投与群の F₁ 雄と F₂ の雌雄で全投与期間を通しておおむね増加した。ただし、摂餌量及び体重データの詳細は不明であるとされている。また、出産ごとの妊娠率 (出産動物数/交配組数) は、P₀ 世代に有意差はみられなかったが、F₁ 世代の 10,000 ppm 投与群では産児が得られず、F₂ 世代では 7,500 ppm 投与群で低下がみられた。

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

³⁶ 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。

できないと考察している。(Blystone et al. 2010 **小グループ検討番号 67◎※**)

また、何らかの雄生殖器奇形の発生頻度 (腹単位) について、F₁、F₂、及び F₁ + F₂ ごとに EPA による BMD_S 2.1.1 (Build 11-6-09) を用いて用量反応関係の検討を行ったところ、最も適合したモデルは Weibull model であり、BMD₅ をそれぞれ 257、233、198 ppm、BMDL₅ を 169、77、142 ppm と推算している。(Blystone et al. 2010 **小グループ検討番号 67◎※**)

②65 週間生殖毒性試験 (サル) **小グループ検討番号 64○**

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。精巣のライディッシュ細胞の 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)。

また、Kurata ら (1998 **小グループ検討番号 7△**)³⁷⁾ は、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を行い、2,500 mg/kg 体重/日投与群の雄では体重増加抑制が認められたが、精巣、卵巣等の臓器に重量に有意差や組織所見は認められず、精巣の亜鉛含量、血中テストステロン、E₂ 及びコレシストキニンの濃度にも有意差は認められなかったと報告している。

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

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

³⁷⁾ (2) ⑤その他 (サル) と同じ試験

1 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
2 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
3 されている (Arcadi et al. 1998 **小グループ検討番号43△**)。EU (RAR 2008) は
4 LOAELを約3.5 mg/kg体重/日としている。

5 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
6 (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
7 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
8 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
9 告されている (Rosicarelli and Stefanini, 2009 **小グループ検討番号 51△**)。

10 そのほか、去勢 SD ラット (雄、各投与群 6 匹、6 週齢に去勢後 1 週間) に対
11 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
12 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
13 ハーシュバーガー試験では、テストステロン投与のみの対照群に比べ、全投与群
14 で用量依存的な腹側前立腺の重量減少、100 mg/kg 体重/日以上投与群で精囊腺
15 (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
16 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
17 LH 濃度が増加した (いずれも $p<0.05$)。なお、MEHP (0、10、50、250 mg/kg
18 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
19 腎及び腹側前立腺の重量の減少、50 mg/kg 体重/日以上投与群で精囊及び LABC
20 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
21 がみられた (いずれも $p<0.05$) (Lee and Koo 2007 **小グループ検討番号 29△**)。

22
23 ブタ (雄、各群 20 匹) における DEHP (0、300 mg/kg 体重) の 3 週齢～7 週
24 齢の間 (週 3 回) の強制経口投与試験では、7 週齢の投与群 3/7 匹に尿道球腺の
25 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
26 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
27 率等も有意差は認められなかった (Ljungvall et al. 2008 **小グループ検討番号 59**
28 **△**)。なお、Ljungvall らは 2006 年に、同じ試験において思春期後に合成性腺刺
29 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
30 ($p<0.05$) 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
31 れなかったことを報告している (Ljungvall et al. 2006 **小グループ検討番号 60△**)。

32 また、Spjuth らの研究グループが同様の方法で強制経口投与試験を行った雄ブ
33 タの精子 (spermatozoa) を 8～9 か月齢の期間 (Spjuth et al. 2006a **小グルー**
34 **プ検討番号 61△**) 及び 6～9 か月齢の期間 (Spjuth et al. 2006b **小グループ検討**
35 **番号 62△**) で採取して影響を調べているが、精子産生及び精子の質には DEHP
36 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。

37
38 フタル酸エステル類の複合作用に関して、妊娠 14～18 日のラットに DEHP
39 とフタル酸ジブチル (DBP) を併せて経口投与した雄胎児に尿道下裂、精巣上体
40 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 に加えてフタル酸ベンジルブチルや DBP 等を複合的に経口投与した場合、雄胎児のステロイド産生が累積的、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：発達毒性の作用機序＞

げっ歯類において、妊娠期の DEHP 投与によって、胚吸収の増加、胎児およ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)。このような発達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 (mPPAR α)、PPAR α 欠損マウス、及び PPAR α humanized マウス (mPPAR α 欠損マウスに肝臓のみで hPPAR α を発現させたもの) に交配 4 週間前から DEHP (0.01%、0.05%、0.1%) を混餌投与した。Sv/129 野生型マウスと Humanized PPAR α マウスでは、生存胎児数減少及び胚吸収率増加がみられたが、PPAR α 欠損マウスではこのような変化は観察されず、DEHP による発達毒性には母体での PPAR α 発現が重要な役割を果たすと報告されている。

＜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、性分化の臨界期に当た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す可能性が示唆されているとしている (ATSDR 2002)。

精巣障害のメカニズムについて、仮説の一つとして亜鉛依存的な酵素活性を挙げられている (EU RAR 2008)。また他の精巣毒性メカニズムとしてホルモン状態、代謝相互作用、FSH 依存的な経路等も挙げられている (EU RAR 2008) が、例えば Ryu ら (Ryu et al. 2007) が DEHP (250～750 mg/kg) 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される (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 (ATSDR 2002)、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
		代謝活性化 なし	代謝活性化 あり	
原核生物				
復帰突然変異	<i>Salmonella typhimurium</i>	—	—	Astill et al. 1986 Barber et al. 1987 Tennant et al. 1987
	<i>S. typhimurium</i> TA97、 TA98、TA100、TA102、 TA1535、TA1537、 TA1538	—	—	Agarwal et al. 1985a Baker and Bonin1985 CMA 1982d DiVincenzo et al. 1985 Jung et al. 1992 Kirby et al. 1983 Matsushima et al. 1985 Rexroat & 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
	<i>S. typhimurium</i> TA98、 TA100、	+	—	Kozumbo et al. 1982
	<i>S. typhimurium</i> TA100、		(+)	Tomita et al. 1982b
	<i>Escherichia coli</i> WP2UVRA	—	—	Yoshikawa et al. 1983
	<i>E. coli</i> WP2UVRA ⁺	—	—	Yoshikawa et al. 1983
	<i>E. coli</i> PQ37	—	—	Sato et al. 1994
	突然変異	<i>S. typhimurium</i> TM677	—	
DNA 損傷	<i>Bacillus subtilis</i> H17 (rec ⁺)	—	—	Tomita et al. 1982b
	<i>Bacillus subtilis</i> M45 (rec ⁻)	—	—	Tomita et al. 1982b
真核生物				

遺伝子突然変異	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> XV185-14C、D7、 RM52、D6、D5、D6-1	—	—	Parry et al. 1985
	<i>S. cerevisiae</i> PV-1、PV-2、PV-3	—		Inge-Vechtomov et al. 1985
	<i>S. cerevisiae</i> D7	—		Arni 1985
	<i>S. cerevisiae</i> XV185-14C、RM52	+*1		Mehta and van Borstel 1985
	<i>Schizosaccharomyces pombe</i> P1	—	—	Parry et al. 1985
	<i>Schizosaccharomyces pombe</i> P1	+*2		Loprieno et al. 1985
遺伝子変換	<i>S. cerevisiae</i> JD1、D7-144、D7	—	—	Parry et al. 1985
有糸分裂異数性	<i>S. cerevisiae</i> D61M、D6	+	+	Parry et al. 1985
体細胞乗換え (mitotic segregation)	<i>S. cerevisiae</i> D61M、D6	—	—	Parry et al. 1985
	<i>Aspergillus niger</i> (P1)	—	NS	Parry et al. 1985
哺乳類細胞				
変異原性	マウスリンパ腫細胞	—	—	Kirby et al. 1983 Tennant et al. 1987
	マウスリンパ腫細胞 (L51784Y)	—	—	Astill et al. 1986
	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK ^{+/+})	inconclusive	—	Amacher & Turner 1985
	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)	—		Garner & Campbell 1985
		NA	(+)	Ashby et al. 1985
	マウス胚細胞 (Balb/c-3T3)	—		Matthews et al. 1985
	CHO 細胞 (CHO-K1-BH4)	—		CMA 1985
マウスリンフ ーマ試験	ヒトリンパ芽球 (TK6、AHH-1)	—		Crespi et al. 1985
	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK ^{+/+} 、 L5178Y clone 372 ^{+/+})	—		Styles et al. 1985
	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK ^{+/+})	—		Nuodex 1981d Kirby et al. 1983 Myhr et al. 1985
		—	+	Oberly et al. 1985
DNA 損傷	ラット肝細胞	NA	—	Schmezer et al. 1988
		—		Bradley 1985
	ハムスター肝細胞	NA	—	Schmezer et al. 1988
	CHO 細胞	—		Douglas et al.1985、1986

	SHE 細胞	±*3		Hatch and Anderson (1985)
	HeLa細胞	+*4	—	Park & Choi 2007
DNA 修復	マウス肝細胞	NA	—	Smith-Oliver & Butterworth 1987
	ラット肝細胞	NA	—	Astill et al. 1986 Butterworth 1984 Hodgson et al. 1982 Kornbrust et al. 1984 Probst and Hill 1985
	V79細胞	NA	—	Kornbrust et al. 1984
	ヒト肝細胞	NA	—	Butterworth et al. 1984
不定期 DNA 合成	ラット肝細胞	NA	—	Probst and Hill 1985 Butterworth et al. 1984、1989 Kornbrust et al. 1984 Williams et al. 1985 Nuodex 1981e
	マウス肝細胞	NA	—	Smith-Oliver & Butterworth 1987
	ヒト肝細胞	NA	—	Butterworth et al. 1984、1989
選択的 DNA 増幅	CH SV40-変換肝細胞	NA	—	Schmezer et al. 1988
DNA 結合	ラット肝細胞	NA	—	Gupta et al. 1985
姉妹染色分体交換	ラット肝細胞（RL4）	NA	—	Priston & Dean 1985
	CHO細胞	NA	—	Abe & Sasaki 1977 Phillips et al. 1982 Tennant et al. 1987
		—		Douglas et al. 1985、1986
	ヒト末梢リンパ球	—		Obe et al. 1985
染色体異常	ラット肝細胞（RL4）（倍数性）	NA	—	Priston & Dean 1985 Shell 1983
	CHO細胞	NA	—	Tennant et al. 1987 Phillips et al. 1982
		—		Gulati et al. 1985、1989
	チャイニーズハムスター肝（CH1-L）細胞	+	NS	Parry et al. 1984 Parry 1985
	チャイニーズハムスター肺線維芽（CHL）細胞	—		Ishidate & Sofuni 1985
	SHE細胞	—	+	Tsutsui et al. 1993
	ヒト肝細胞	NA	—	Turner et al. 1974
	ヒト白血球	NA	—	Stenchever et al. 1976

	ヒト胎児肺細胞（異数性）	NA	—	Stenchever et al. 1976
小核試験	CHO細胞	—		Douglas et al. 1985、1986

EU（RAR 2008）、ATSDR（2002）を基に作成。

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（RAR 2008）には用量-反応関係がないため“equivocal”との記載あり。

*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（RAR 2008）には“equivocal”と記載されている。

*3；最初の試験では陰性、２回目の試験では２高用量群で陽性であることから、EU（RAR 2008）には“equivocal”と記載されている。

*4；IC₅₀以上の濃度では陽性だがそれ以下の濃度では陰性。

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
	ラット末梢血	—	Suzuki et al. 2005
染色体異常 (分裂指数)	ラット骨髄	—	Putman et al. 1983
染色体異常	ハムスター胚細胞	+	Tomita et al. 1982b
	ヒト白血球	—*1	Thiess & Fleig 1978
DNA 結合	ラット肝	+	Albro et al. 1982a
		—	Gupta et al. 1985 Lutz 1986 Von Däniken et al. 1984
DNA 修復	マウス肝	—	Smith-Oliver & Butterworth 1987
	ラット肝	—	Butterworth et al. 1984 Cattley et al. 1988 Kornbrust et al. 1984
		+	Hayashi et al. 1998
DNA 損傷	ヒト白血球	+	Anderson et al. 1999
DNA 損傷 (塩基修飾)	ラット肝	—	Cattley & Glover 1993
		+	Takagi et al. 1990

DNA 切断	ラット肝	—	Butterworth et al. 1984 Elliott & Elcombe 1985 Tamura et al. 1991 Pogribny et al. 2008
DNA 合成 （四倍体核）	ラット肝	+	Ahmed et al. 1989
変異原性	guanine phosphoribosyltransferase (gpt) delta ラット肝	—	Kanki et al. 2005
	lacZ遺伝子改変マウス肝	+	Boerrigter 2004
	lacZ遺伝子改変マウス腎	—	Boerrigter 2004
	lacZ遺伝子改変マウス脾臓	—	Boerrigter 2004
優性致死	マウス	—	Rushbrook et al. 1982 Hamano et al. 1979 Nuodex 1981b
		+	Autian 1982 Singh et al. 1974
伴性劣性致死	ショウジョウバエ	—	Yoon et al. 1985 Zimmering et al. 1989

EU（RAR 2008）、ATSDR（2002）を基に作成。

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

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（本節（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（本節（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

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ついての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報告がなされている。

DEHP を含むフタル酸エステル類に吸入暴露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、これらには適切な対照群が設定されておらず、被験者数が少なく、DEHP 以外の物質に混合暴露されている等の限界があるため、DEHP の神経毒性を評価するには不適當としている（EU RAR 2008）。

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）吸入暴露した労働者 101 名（男性 97 名、女性 4 名）を対象とした Thiess ら（1978a）の調査において、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。しかし、EU はこの被験者の暴露濃度は低く、また対照群を設定していないため、評価に用いるには不適切としている（EU RAR 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）に暴露した労働者 221 名を平均 11.5 年追跡した死亡率調査を行い、8 例が死亡し（ドイツの死亡期待値は 17.0）、そのうち膵臓癌及び膀胱乳頭腫が各 1 例認められたと報告している。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ており（EU RAR 2008）、EPA/IRIS（EPA 1997）も発がん性の観点から同様の見解である。

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

また、中国における横断調査では、DEHP、DBP を可塑剤とする PVC 製フローリング製造工場の男性労働者 74 名（暴露群）は建設会社の男性労働者 63 名（対照群）に比べ、尿中の MEHP 濃度が高く（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（FT）濃度が低かった（8.4 対 9.7 ng/dL、 $p<0.05$ ）。なお、フタル酸モノ-*n*-ブチル（MBP）についても MEHP と同様の結果が報告されている（Pan et al. 2006）。

DEHP の暴露指標として、尿や血液等の生体試料中の DEHP や代謝物の濃度を測定した研究が多数報告され、以下に示すような生殖発生や神経発達等に関する様々なエンドポイントとの関連性が調べられている。ただし、生体試料中の代謝

物濃度に基づき DEHP の正確な暴露量を推定することは難しく、詳細な用量反応関係の検討には至っていない。

②男性の生殖発生に対する影響

不妊症の疑いで病院を受診した男性を対象に、生体試料中の DEHP 代謝物濃度と精子の障害及び血中のステロイドホルモン濃度との関係に関する調査が行われている。米国では 400 名前後を対象とし、各種の交絡因子を調整した複数の疫学調査が行われている。Hauser らの 2006 年の報告では、スポット尿中の DEHP 代謝物の濃度の比重補正後の中央値は、MEHP が 7.9 ng/mL (範囲<LOD~876 ng/mL)、代謝物 VI (MEOHP) が 32.1 ng/mL (範囲<LOD~3,063 ng/mL)、代謝物 IX (MEHHP) が 48.1 (範囲<LOD~4,806 ng/mL) 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ていない (Hauser et al. 2006)。一方、Hauser らの 2007 年の代謝物 IX (MEHHP) による交絡の影響を調整した解析では、尿中 MEHP 濃度 (中央値 7.7 ng/mL、範囲<LOD~876 ng/mL) の 1 四分位範囲 (2.9~19.7 ng/mL) の増加に対して、精子の DNA 損傷の有意な増加がみられており、Comet extent (CE) の増加は 17.3% (95%CI=8.7~25.7%)、tail distributed moment (TDM) 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)。また、Meeker ら (2009) の報告では、尿中 MEHP 濃度の比重調整後の中央値は 7.89 ng/mL (最大値 876 ng/mL、幾何平均 8.22 ng/mL) であり、多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、幾何平均 8.22 ng/mL、最大値 876 ng/mL) の 1 四分位範囲 (3.18~20.7 ng/mL) の増加に対して、血中テストステロン濃度 (中央値 408 ng/dL) は 3.7% (95%CI=-6.8~-0.5%) の有意な減少を、さらに血中 E2 濃度 (中央値 30.0 pg/mL) も 6.8% (95%CI=-11.2~-2.4%) の有意な減少を示した (Meeker et al. 2009)。

また、インドで行われた調査では、地方及び都市部の健康な男性 (21~40 歳) 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 (地方 0.13 ± 0.02 $\mu\text{g/mL}$ 、都市部 0.19 ± 0.07 $\mu\text{g/mL}$) より不妊群 (地方 0.33 ± 0.08 $\mu\text{g/mL}$ 、都市部 0.77 ± 1.20 $\mu\text{g/mL}$) で高く ($p < 0.05$)、精液中の DEHP 濃度は精子の濃度及び運動性とは負の相関、異常精子、精子の脂質過酸化、ミトコンドリア脱分極、DNA 断片化、及び活性酸素とは正の相関がみられたこと ($p < 0.05$ 、相関係数 r の絶対値は 0.18~0.25) が報告されている (Pant et al. 2008)。

母親の暴露と出生児の生殖発生との関係について、Swan ら (2005) は米国の 2~36 か月齢の男児 85 名を対象に、母親から妊娠中期に採取した尿中のフタル酸エステル類のモノエステル代謝物 9 種の濃度と男児の AGI (AGD を体重で除した指標) の相関関係について回帰分析を行っている。AGI は DEHP 代謝物とは有意な相関はなかったが、MBP 等について有意な負の相関がみられたと報告

した。続く 2008 年の調査では、対象者数を 106 名に拡大し、AGD を年齢と体重のパーセンタイルで調整する混合モデルを用いた回帰分析を行うことで、DEHP 代謝物 3 種（MEHP、代謝物 VI 及び IX）と AGD との間に負の関連（それぞれ $p=0.017$ 、 0.002 、 0.001 ）が認められた。各代謝物濃度の四分位範囲の増加に対する AGD の推定変化率は -4.4% 、 -3.9% 、 -4.5% であった。また、MEHP 濃度と陰茎幅及び精巣下降との間に、それぞれ負の関連（ $p=0.005$ 及び $p=0.048$ ）がみられたと報告している（Swan et al. 2008）。

その他、ヒト組織を用いた実験では、性分化期のヒト胎児精巣原基を用いた器官培養系において、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との報告がある（Lambrot et al. 2009）。

また、*in vitro* に関する知見として、体外授精に用いられる受精卵の培養液（IVFM）15 検体と精子洗浄用の培養液（SWM）9 検体から DEHP 及び MEHP がそれぞれ $<10\sim114$ ng/mL、 $<2.0\sim263$ ng/mL で検出され、培養液に添加されるヒト血清アルブミンまたは血清代替物（PS）6 検体から DEHP 及び MEHP がより高濃度の $<10\sim982$ 、 $47.0\sim1840$ ng/mL で検出されたことから、IVFM と SWM から検出された DEHP 及び MEHP は PS 由来であったことが報告されている（Takatori et al. 2012）

③女性の生殖発生に対する影響

DEHP 代謝物と妊娠期間との関係について調査が行われている。米国のコホート調査において、正常に妊娠した 283 名の妊婦を対象に、出産の平均 12.2 週間前に採取した尿中の DEHP 代謝物濃度と妊娠期間との関連を調べたところ、交絡を調整すると尿中 MEHP 濃度が 75 パーセンタイル値（8.2 ng/mL）の女性は 25 パーセンタイル値（1.1 ng/mL）の女性に比べて平均 2.3 日（95%CI：1.4～3.3）長く、DEHP 代謝物濃度と妊娠期間の延長の相関が示された。また、尿中の MEHP 及び代謝物 VI（MEOHP）濃度の対数単位分の増加は、帝王切開のオッズ増加（MEHP：OR=1.3、95%CI：1.0～1.6、代謝物 VI（MEOHP）：OR=1.5、95%CI：1.1～1.9）、41 週以降の出産のオッズ増加（MEHP：OR=2.0、95%CI：1.1～3.5、代謝物 VI：OR=2.2、95%CI：1.3～4.0）、早産のオッズ減少（MEHP：OR=0.5、95%CI：0.3～0.9、代謝物 VI：OR=0.4、95%CI：0.2～0.9）と関連すると報告されている（Adibi et al. 2009）。また、メキシコの症例対照研究では、各種の交絡因子の調整後、早産（37 週未満での分娩）群（30 名）は妊娠後期に採取した尿中 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 VI、IX、V（MEHP、MEHHP、MEOHP、MECPP））の幾何平均濃度（補正前）が満期産群（30 名）より高かったものの、比重又はクレアチニン補正を行うと、オッズ比は小さくなったが、MEHP に関しては、オッズ比は比較的高いままだった（OR=3.2、95%CI：0.9～11.3）。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 $\mu\text{g/g Cr}$ 及び 4.7 $\mu\text{g/g Cr}$ であった（Meeker et al. 2009）。な

1 お、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
2 体）から DEHP（平均 $1.19 \pm 1.15 \mu\text{g/mL}$ 、95%CI : $0.93 \sim 1.44$ ）又は MEHP（平
3 均 $0.52 \pm 0.61 \mu\text{g/mL}$ 、95%CI : $0.39 \sim 0.66$ ）が検出され、MEHP が検出された新
4 生児群は不検出群より在胎期間が短く（平均日数 38.16 ± 2.34 対 39.35 ± 1.35 、
5 $p=0.033$ ）、ロジスティック回帰分析により臍帯血中に MEHP が検出されないこ
6 とと在胎期間との間に正の関連があった（OR=1.50、95%CI : $1.013 \sim 2.21$ ）
7 （Latini et al. 2003b）。

8 また、ドミニカ系及びアフリカ系米国人女性を対象とした調査において、妊娠
9 後期の尿中の各種 DEHP 代謝物（MEHP、MEOHP、 Σ DEHP（MEHP、MEOHP、
10 MEHHP、MECPP の合計））が高濃度の群では胎盤の栄養膜分化に関する *PPAR*
11 γ 、*AhR*、*HCG* といった mRNA レベル（DEHP 代謝物の回帰係数は -0.19
12 （ $p=0.03$ ））が低いと報告されており、著者らは胎児への影響を示唆している
13 （Adibi et al. 2010）。この集団における MEHP、MEOHP、 Σ DEHP の幾何平
14 均濃度は、それぞれ 5.5 ng/mL 、 16.5 ng/mL 、 279.8 nmol/L であった。

15 その他、DEHP やその代謝物とエストロゲン依存性疾患等との関係について調
16 査が行われている。インドで行われた年齢をマッチさせた症例対照研究では、子
17 宮内膜症がある不妊の女性 49 名（症例群、平均 26.2 ± 4.2 歳）とその他の婦人科
18 疾患がある不妊の女性 38 名（対照群 I、平均 27.4 ± 4.7 歳）及び婦人科疾患がな
19 い妊娠可能な女性 21 名（対照群 II、平均 27.1 ± 3.4 歳）における血中フタル酸エ
20 ステル類の濃度を調査した。その結果、血中 DEHP 濃度は症例群（平均 2.44 ± 2.17
21 $\mu\text{g/mL}$ ）において、対照群 I（平均 : $0.50 \pm 0.80 \mu\text{g/mL}$ ）及び対照群 II（平均
22 $0.45 \pm 0.68 \mu\text{g/mL}$ ）より有意に高く（ $p<0.0001$ ）、血中 DEHP 濃度と子宮内膜症
23 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（Reddy et al.
24 2006）。イタリアで行われた年齢をマッチさせた症例対照研究では、子宮内膜症
25 の女性 35 名（中央値 36.8 ± 6.7 歳、 $22 \sim 45$ 歳）と対照群の女性 24 名（中央値
26 37.8 ± 5.1 歳、 $18 \sim 48$ 歳）の血漿中の DEHP 又は MEHP 濃度を比較したところ、
27 子宮内膜症群は対照群と比較して DEHP の濃度が有意に高かった（中央値 0.57
28 $\mu\text{g/mL}$ 、四分位範囲 $0.06 \sim 1.23 \mu\text{g/mL}$ 、範囲 $0 \sim 3.24 \mu\text{g/mL}$ 対 中央値 0.18
29 $\mu\text{g/mL}$ 、四分位範囲 $0 \sim 0.44 \mu\text{g/mL}$ 、範囲 $0 \sim 1.03 \mu\text{g/mL}$ 、 $p=0.0047$ ）（Cobellis
30 et al. 2003）。一方、子宮筋腫のため外科的閉経手術を受けた白人女性 15 名（中
31 央値 $0 \mu\text{g/mL}$ 、四分位範囲 $0 \sim 0 \mu\text{g/mL}$ 、範囲 $0 \sim 0.57 \mu\text{g/mL}$ ）は健康な白人女
32 性 20 名（中央値 $0.42 \mu\text{g/mL}$ 、四分位範囲 $0 \sim 0.51 \mu\text{g/mL}$ 、範囲 $0 \sim 1.20 \mu\text{g/mL}$ ）
33 と比べて血清中 MEHP の濃度は低く（ $p=0.0034$ ）、同様に、血清中の DEHP の
34 濃度に関しても、子宮筋腫のため外科的閉経手術を受けた女性（平均値 0.27
35 $\mu\text{g/mL}$ 、範囲 $0.14 \sim 0.59 \mu\text{g/mL}$ ）の方が健康な女性（平均値 $0.30 \mu\text{g/mL}$ 、範囲
36 $0 \sim 0.63 \mu\text{g/mL}$ ）と比べて有意に低かった（ $p=0.0029$ ）（Luisi et al. 2006）。さ
37 らに、1999-2004 年に実施された米国国民健康栄養調査（NHANES）に参加し
38 た $20 \sim 54$ 歳の女性 1,227 名を対象として横断的研究が行われた。このうち、87
39 名の女性が子宮内膜症（7%）、151 名の女性が子宮筋腫（151 名）の診断を受け
40 たと報告した。それぞれの代謝物のクレアチニン補正後の尿中幾何平均濃度は、

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 (①2.5、②2.8、③3.4 $\mu\text{g/g Cr}$)、MEHHP (①16.5、②20.0、③19.7 $\mu\text{g/g Cr}$)、MEOHP (①11.5、②13.8、③13.5 $\mu\text{g/g Cr}$) であった。尿中のフタル酸エステル代謝物の濃度と子宮内膜症の関連を調べた結果、MEHP の尿中濃度四分位値の下位 3 群に対する最上位 1 群のオッズ比は 0.44 であったが、有意な関連はみられなかった (95%CI : 0.19~1.02)。MEHHP 及び MEOHP に関しても同様に、負の関連がみられたものの有意ではなかった。なお、子宮筋腫に関する結果は、MEHP (OR=0.66、95%CI : 0.32~1.37)、MEHHP (OR=0.97、95%CI : 0.55~1.71)、MEOHP (OR=1.43、95%CI : 0.87~2.37) となり、いずれも有意ではなく代謝物ごとに異なる傾向がみられた (Weuve et al. 2010)。

また、性成熟の早発との関連についても調べられている。プエルトリコにおいて、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) の女兒 41 名と 6~10 歳 (平均 70 か月、中央値 46 か月) の対照群の女兒 35 名を対象とした横断的研究が行われた。その結果、症例群の血中から DEHP を 25/41 例 (算術平均 440.9 $\mu\text{g/L}$)、MEHP を 5/41 例 (106.3 $\mu\text{g/L}$) から検出した一方、対照群からは DEHP を 5/35 例 (70.3 $\mu\text{g/L}$) から検出、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ている (Colon et al. 2000)。一方、米国の横断的研究では、中枢性思春期早発症の女兒 28 名と年齢と人種を一致させた対照群の女兒 28 名の尿中の DEHP 代謝物 (MEHP、代謝物 VI (MEOHP)、IX (MEHHP)) の濃度に有意差はなく、DEHP 暴露と中枢性思春期早発症との関連はみられなかった。各代謝物のクレアチニン補正後の濃度は、MEHP (症例群 : $4.79 \pm 0.84 \mu\text{g/g Cr}$ 、対照群 : $5.56 \pm 1.07 \mu\text{g/g Cr}$)、代謝物 VI (症例群 : $32.2 \pm 4.7 \mu\text{g/g Cr}$ 、対照群 : $33.1 \pm 6.7 \mu\text{g/g Cr}$)、代謝物 IX は (症例群 : $47.9 \pm 7.1 \mu\text{g/g Cr}$ 、対照群 : $52.0 \pm 10.9 \mu\text{g/g Cr}$) であった (Lomenick et al. 2010)。

④神経発達に対する影響

米国の 3~6 才の男児 74 名及び女兒 71 名とその母親を対象とした調査において、母親の妊娠中の尿中 DEHP 代謝物濃度 ($\log_{10}$) と、母親への質問票調査に基づく男児の男らしい遊び (車や格闘) のスコア低下との間に関連がみられた。各種交絡因子を調整する重回帰モデルを用いた解析によると、男児において、代謝物 VI (MEOHP)、代謝物 IX (MEHHP)、これら 2 種と MEHP の合計と男の子らしい遊びのスコア低下との間に関連がみられた。男児 74 名における各代謝物の濃度の平均値及び中央値は、代謝物 VI (MEOHP) が 14.3 及び 9.0 ng/mL 、代謝物 IX (MEHHP) が 16.0 及び 9.8 ng/mL 、MEHP が 5.2 及び 2.9 ng/mL であった (Swan et al. 2010)。

また、韓国の小学生 621 名 (平均年齢 9.0 ± 0.7 歳、このうち女兒 302 名) を対象とした横断的研究において、母親の IQ 及びその他の交絡因子を調整する重回帰モデルを用いた解析により、子どもの尿中 DEHP 代謝物濃度 ($\log_e$) と語彙に関する IQ スコアとの間に負の相関がみられた。相関がみられた DEHP 代謝物は、

MEHP、代謝物 VI (MEOHP)、MEHP 及び代謝物 VI の合計であり、各代謝物の幾何平均値及び中央値は、MEHP が 21.3 及び 24.7 $\mu\text{g/L}$ 、代謝物 VI が 18.0 及び 20.6 $\mu\text{g/L}$ だった (Cho et al. 2010)。

⑤その他

Roth ら (1988) による症例報告では、DEHP を含むポリ塩化ビニル (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傷害を発症し、うち 1 名が生後 2 週で死亡した。DEHP の吸入暴露量は 1 ～4,200 $\mu\text{g/時}$ 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。

また、ブルガリアにおける、2～7 歳の子どもを対象とした症例対照研究 (症例群 102 名、対照群 82 名) では、調査の行われる 12 か月以内の喘鳴が報告された子どもの方が、室内の塵中の DEHP 濃度 (対照 0.86 mg/g に対し症例群 1.24 mg/g) が高かった ($p=0.035$) (Kolarik 2008)、また、Jaakkola and 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 PVC 製の床材などからの屋内暴露と子どものぜんそく (asthma) やアレルギーのリスクの関連性が示されている (固定効果モデル、それぞれ $\text{OR}=1.55$ 、95%CI : 1.18～2.05、調査 4 例。OR=1.32、95%CI : 1.09～1.60、調査 3 例)

そのほか、不妊症の疑いで米国の病院を受診した男性 478 名では、スポット尿中の MEHP 濃度 (幾何平均値 8.28 ng/mL、中央値 7.95 ng/mL) が、五分位数濃度を用いてカテゴリー分けされ、血中の遊離チロキシシン (T_4) 又は総トリヨードチロニン (T_3) 濃度と比較された。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 の有意な関係は交絡を調整した後も確認されている (Meeker et al. 2007)。

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

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 2 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（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 $0.023 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、中央値 $0.025 \mu\text{g}/\text{m}^3$ （範囲 $0.008 \sim 0.031 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ）であった。採取季節の記載はない（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 は全ての測定において検出され、夏期では中央値 $0.068 \mu\text{g}/\text{m}^3$ （範囲 $0.0318 \sim 0.547 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ）、冬期では中央値 $0.0339 \mu\text{g}/\text{m}^3$ （範囲 $0.0153 \sim 0.112 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ）で検出された（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 $0.040 \sim 0.51 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった（環境省 2002）。

②室内空気

室内空気の DEHP 濃度は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、住宅では夏期の中央値は $0.495 \mu\text{g}/\text{m}^3$ （範囲 $0.0755 \sim 2.37 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ）、冬期では中央値 $0.158 \mu\text{g}/\text{m}^3$ （範囲 $0.0149 \sim 0.592 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ）、オフィスビルでは夏期の中央値 $0.401 \mu\text{g}/\text{m}^3$ （範囲 $0.0108 \sim 0.829 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ）、冬期の中央値 $0.257 \mu\text{g}/\text{m}^3$ （範囲 $0.326 \sim 1.28 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ）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（斉藤ら 2002）。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。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、DEHP の検出濃度は平均 $0.32 \pm \text{標準偏差 (SD)} 0.60 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、中央値 $0.11 \mu\text{g}/\text{m}^3$ （範囲 $<0.001 \sim 3.13 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ）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 $0.023 \sim$

3.4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の範囲で検出された（環境省 2002）。最近では、2006 年 10 月～2007 年 1 月に札幌市の室内空気（ $n=40$ ）から中央値～最大値で 0.147～1.66 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の DEHP が検出されている（金澤ら 2008）。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、DEHP の検出濃度は中央値が 0.16 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、最大値は 1.05 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、各世帯の平均値の 95 パーセンタイル値は 0.6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 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）。

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もさほど変化はみられない。

（２）飲料水

表 IV-1 に水道水質モニタリング結果を示す。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）

水質項目：フタル酸ジ (2-エチルヘキシル)		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、以下のようなものがある。

金ら（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 $\mu\text{g}/\text{mg}$ Dust の範囲で検出されている。さらに神野ら（2010）による報告書では、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平均 1.4 $\mu\text{g}/\text{mg}$ Dust、中央値 0.86 $\mu\text{g}/\text{mg}$ Dust（範囲 0.13～5.3 $\mu\text{g}/\text{mg}$ Dust）の DEHP が検出された（神野 2010）。その他に、21 世帯のハウスダストから DEHP が平均 1.6 $\mu\text{g}/\text{mg}$ Dust、中央値 0.81 $\mu\text{g}/\text{mg}$ Dust（範囲 0.14～8.4 $\mu\text{g}/\text{mg}$ Dust）検出され、併せて DEHP の 0.20～6.0%にあたる MEHP の検出が確認されている（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 $\mu\text{g}/\text{mg}$ 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

主に加工食品、包装食品、乳幼児用食品について調査されている。

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た結果を表 IV-2 に整理した。DEHP が比較的高い濃度で検出されたのはレトルト食品（1,050 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）、フリーズドライ食品（1,070 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）やバター（1,020～2,830 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）、植物油（ND～1,750 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）で、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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重相当（4,250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）検出）を除くと、検体それぞれについて DEHP 濃度を体重 50 kg（乳児向け食品にあつ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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重（レトルト離乳食、1,570 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 検出）と推定された（外海 2001）。

乳児用の食品について、粉ミルク（調製粉乳）からは（表 IV-2 参照）、外海（2001）は製品中濃度として 31～279 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の範囲で DEHP を検出しており、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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ と換算している（フォローアップミルク除く）。なお外海（2001）は、製品表示に従った月齢のもっと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 カ月児 8.6kg）に基づき DEHP 摂取量を 0.66～7.48 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日の範囲と推定している（産総研 2005）。市販の離乳食については（表 IV-2 参照）、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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 検出）を除くと、DEHP の最大検出濃度は 1,840 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、一食あたりの換算では最大が 14.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重と推定されている。

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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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、神奈川県を診療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 2008）。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 人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

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 d4-DEHP を用い、ガスクロマトグラフ質量分析計（GC/MS）にて分析され、2 試行の算術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、63 検体中、62 検体（定量下限値未満の 4 検体を含む）から 6～675 µg /kg の範囲で DEHP が検出された。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）。

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 V-4 に整理した（津村ら 2000、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）。

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 2000
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	

ND：不検出

1 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
2 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、
3 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
4 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
5 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、
6 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
7 年より施行されている（厚生労働省 2002）状況にある。したがって現時点での食
8 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
9 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ツト
10 スタディ調査の報告は見当たらなかった。

11 12 (5) その他

13 ①医療暴露

14 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
15 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
16 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
17 （Calafat et al. 2004）から、その新生児たちは 130～6000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日の DEHP
18 暴露を受けたと推定されている（NTP2006）。

19 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
20 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、
21 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～
22 140 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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
23 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
24 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
25 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
26 替製品の開発を進めるよう通知している（厚生労働省 2002b、c）。なお、この通
27 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
28 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
29 ることが多いため（厚生労働省 2002c）、本食品健康影響評価では暴露量の推定
30 には含めないこととする。

31 32 ②玩具からの暴露

33 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
34 （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
35 2008、NTP 2006）。EU は暴露評価において、最悪シナリオを想定し、この経路
36 に 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日未満の暴露を割り当てている（CSTEE 1989、EU RAR
37 2008）。

38 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
39 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 Mouthing 実態と、成
40 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）とそれ以外を区別せず Mouthing するため、おしゃぶりを除いた Mouthing 時間をすべて 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・シミュレーションでは 50～95 パーセントイル値の暴露量が 13.5～36.4 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日と、点推定法による最大暴露量が 74.2 $\mu\text{g/kg}$ 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 を加えると、それぞれ 15.1～49.3 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日及び 169 $\mu\text{g/kg}$ 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³⁸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、デオドラント及び除光液 102 製品の調査では、香水 2 製品から最大 18.315 mg/L、除光液 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 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日と推定とされた（Koo and Lee 2004、NTP 2006）。また、2007 年のカナダで市販された、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 8 製品から DEHP が検出され、成人女性の最大暴露量は 0.82 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日と推定されている。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）曝露経路の積算に基づくヒトの一日摂取量推定

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）。

³⁸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ゃ。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ゃ。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、ブロックがん具、ボール、ままごと用具。三 前号のおもちゃと組み合わせて遊ぶおもちゃ。

（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 1 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)。

$$\text{Intake } (\mu\text{g/kg 体重/日}) = \frac{\text{UE } (\mu\text{g/g cre}) \times \text{CE } (\text{mg/kg 体重/日})}{\text{F}_{\text{UE}} \times 1000 \text{ (mg/g)}} \times \frac{\text{MW}_{\text{d}}}{\text{MW}_{\text{m}}} \dots [1]$$

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、 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)。なお、Khon 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³⁹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 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 (2003a) は、ドイツ人 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(5OH-MEHP)は 0.0074、代謝物 VI(5oxo-MEHP)は 0.055、及び MEHP は 0.024 の F_{UE} を導き、換算式 [1] に代入して DEHP の推定一日摂取量を、二次代謝物 VI、IX(5OH-MEHP, 5oxo-MEHP)から得られた結果の平均に基づき、中央値 13.8 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日、95 パーセンタイル値で 52.1 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日と報告した。(Koch et al. 2003a)。Koch らはさらに、ドイツ人男性一名へ D_4 -DEHP を単回経口投与後、44 時間までの尿中に代謝物 IX(5OH-MEHP)は投与量の 24.7%が、代謝物 VI(5oxo-MEHP)は 14.9%が、及び MEHP は 7.3%排泄されることを観察した (Koch et al. 2004) ことから、EU はこれらの値に基づき、前述の集団の DEHP 推定一日摂取量 95 パーセンタイル値 (Koch et al. 2003a) を 17 $\mu\text{g/kg}$ 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一日推定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 $\mu\text{g/kg}$) の d_4 -DEHP 経口投与試験結果をまとめ、投与後 24 時間の排泄量は投与量の平均 67.0% (範囲 64.6~70.5%) であり、内訳は、代謝物 IX(5OH-MEHP)は投与量の平均 23.3% (範囲 22.7~24.1%)、代謝物 V(5cx-MEPP)は平均 18.5% (範囲 15.5~20.7%)、代謝物 VI(5oxo-MEHP)は平均

³⁹ Kohn ら (2000) は線形 2-コンパート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。

15.0% (範囲 13.0~17.3%)、MEHP は平均 5.9% (範囲 4.3~7.3%)、及び代謝物 IV(2cx-MMHP)は平均 4.2% (範囲 3.7~5.2%) 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、経口摂取後 24 時間までの尿中排泄量から一日推定摂取量が計算される。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(5OH-MEHP、5oxo-MEHP)は 4 時間にみられた (Koch et al. 2004、2005)。最近、Anderson ら (2011) によって白人成人男女各 10 名に 0.31 及び 2.8 mg (TDI の 1/10 及び TDI 相当) の d4-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 LC-MS/MS 分析された。そのうち、MEHP、代謝物 VI(5oxo-MEHP)及び IX(5OH-MEHP)のモル分画排泄率値 (fractional excretion values (mol basis)) は、24 時間までの平均値 $\pm$ SD (%) は 6.2 ± 1.95 、 10.9 ± 2.72 及び 14.9 ± 2.83 、48 時間までは 6.3 ± 1.96 、 11.3 ± 2.69 及び 15.6 ± 3.17 であった (Anderson et al. 2011)。

また、CE については、一般に Harper ら (1977) からの、男性の 23mg/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、Khon 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、日本人の年齢、身長、体重、性別等から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 $20.2\pm SD 2.6$ 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/日とのデータがある (川崎ら 1985、Kawasaki et al. 1991)。

(2) DEHP の尿中代謝物濃度実態

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 $4.5 \mu\text{g/g cre}$ (範囲 $0.79\sim 27 \mu\text{g/g cre}$) に基づき、DEHP の 1 日摂取量を中央値 $1.80 \mu\text{g/kg 体重/日}$ (範囲 $0.37\sim 7.3 \mu\text{g/kg 体重/日}$) と推定している。

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 $7.73 \mu\text{g/g cre}$ (範囲 $<LOQ\sim 56.2 \mu\text{g/g cre}$) に基づく DEHP の推定 1 日摂取量の中央値を $5.69 \mu\text{g/kg 体重/日}$ (範囲 $1.71\sim 51.5 \mu\text{g/kg 体重/日}$) 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 $4.03 \mu\text{g/g cre}$ (範囲 $2.35\sim 12.9 \mu\text{g/g cre}$)、 $3.54 \mu\text{g/g cre}$ (範囲 $0.99\sim 13.1 \mu\text{g/g cre}$) に基づく DEHP の推定 1 日摂取量の中央値をそれぞれ $5.86 \mu\text{g/kg 体重/日}$ (範

1 囲 2.70～18.9 µg/kg 体重/日）、3.80 µg/kg 体重/日（範囲 1.10 ～13.2 µg/kg 体重/
2 日）と報告している。

3 藤巻ら（2006）は 2003 年 6 月～10 月に都内の産婦人科を定期健診で訪れた日
4 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
5 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
6 ける各代謝物の尿中濃度中央値は MEHP 9.83 µg/g cre（範囲 3.27～39.5 µg/g cre）、
7 代謝物 VI（MEOHP）10.4 µg/g cre（範囲 1.51～41.0 µg/g cre）、代謝物 IX
8 （MEHHP）10.9 µg/g cre（範囲 4.60～26.6 µg/g cre）であり、これらに基づく 1
9 日摂取量の中央値はそれぞれ 10.4 µg/kg 体重/日（範囲 3.45～41.6 µg/kg 体重/日）、
10 4.55 µg/kg 体重/日（範囲 0.66～17.9 µg/kg 体重/日）、3.51 µg/kg 体重/日（範囲
11 1.47～8.57 µg/kg 体重/日）と報告されている。

12 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
13 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
14 謝物濃度（µg/g cre）の最低値、25 パーセンタイル値、50 パーセンタイル値、75
15 パーセンタイル値、最大値及び幾何平均値は、それぞれ MEHP で 0.01、3.20、
16 5.84、9.48、67.8 及び 5.45 µg/g cre、代謝物 VI（MEOHP）で 1.34、7.43、11.0、
17 17.2、174 及び 11.3 µg/g cre 及び代謝物 IX（MEHHP）で 0.86、7.29、10.1、16.0、
18 164 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
19 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
20 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増加している可能性
21 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
22 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
23 いことを確認している（Suzuki et al. 2010）。

24 25 （3）尿中代謝物実態データに基づくヒトの一日摂取量推定

26
27

28 V. 国際機関等の評価

29
30

31 VI. 食品健康影響評価

32

1 MEHP の酸化代謝物

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

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

1 <参照>

2

- Adibi JJ, Hauser R, Williams PL, Whyatt RM, Calafat AM, Nelson H et al. Maternal urinary metabolites of Di-(2-Ethylhexyl) phthalate in relation to the timing of labor in a US multicenter pregnancy cohort study. American Journal of Epidemiology. 2009; 169(8): 1015-1024.
- Adibi JJ, Whyatt RM, Hauser R, Bhat HK, Davis BJ, Calafat AM, Hoepner LA, Perera FP, Tang D, Williams PL. Transcriptional biomarkers of steroidogenesis and trophoblast differentiation in the placenta in relation to prenatal phthalate exposure. Environ Health Perspect. 2010 Feb; 118(2):291-6.
- Agarwal DK, Eustis S, Lamb JCIV, Reel JR, Kluwe WM. Effects of di (2-ethylhexyl) phthalate on the gonadal pathophysiology, sperm morphology, and reproductive performance of male rats. Environmental Health Perspectives. 1986; 65: 343-350.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological profile for di (2-ethylhexyl) phthalate. 2002.
- Akingbemi BT, Ge R, Klinefelter GR, Zirkin BR, Hardy MP Phthalate-induced Leydig cell hyperplasia is associated with multiple endocrine disturbances. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004 Jan 20; 101(3):775-80. Epub 2004 Jan 8.
- Akingbemi BT, Youker RT, Sottas CM, Ge R, Katz E, Klinefelter GR et al. Modulation of rat Leydig cell steroidogenic function by di (2-ethylhexyl) phthalate. Biology of Reproduction. 2001; 65: 1252-1259.
- Albro PW and Thomas RO (1973) Enzymatic hydrolysis of di-(2-ethylhexyl) phthalate by lipases. Biochem.Biophys. Acta. **360**, 380-390.
- Albro PW, Chae K, Philpot R, Corbett JT, Schroeder J and Jordan S (1984) In vitro metabolism of mono-2-ethylhexyl phthalate by microsomal enzymes. Similarity to omega-and (omega-1) oxidation of fatty acids. Drug Metab. Dispos. 12 (6), 742-748.
- Albro PW, Corbett JT, Schroeder JL, Jordan S, Matthews HB. Pharmacokinetics, interactions with macromolecules and species differences in metabolism of DEHP. Environmental Health Perspectives. 1982; 45: 19-25.
- Albro PW. Absorption, metabolism, and excretion of di (2-ethylhexyl) phthalate by rats and mice. Environmental Health Perspectives 1986; 65: 293-298.
- 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.
- 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, Metzдорff SB, Vinggaard AM, Brokken L, Dalgaard M. Mechanisms underlying the anti-androgenic effects of diethylhexyl phthalate in fetal rat testis. *Toxicology*. 2006; 223(1-2): 144-155.
- Calafat AM, Brock JW, Silva MJ, Gray LE Jr, Reidy JA, Barr DB et al. Urinary and amniotic fluid levels of phthalate monoesters in rats after the oral administration of di(2-ethylhexyl) phthalate and di-n-butyl phthalate. *Toxicology*. 2006; 217(1): 22-30.
- Calafat AM, 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*. 2004 Jun 5;805(1):49-56
- Cho SC, Bhang SY, Hong YC, Shin MS, Kim BN, Kim JW, Yoo HJ, Cho IH, Kim HW. Relationship between Environmental Phthalate Exposure and the Intelligence of School-Age Children. *Environ Health Perspect.* 2010 Jul;118(7):1027-32. Epub 2010 Mar 1.

- Christiansen S, Boberg J, Axelstad M, Dalgaard M, Vinggaard AM, Metzdorff SB, Hass U. Low-dose perinatal exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate induces anti-androgenic effects in male rats. *Reprod Toxicol*. 2010 Sep;30(2):313-21. Epub 2010 Apr 24.
- Clark K, Cousins I, MacKay D, Yamada K. Observed Concentrations in the Environment. In: Staples CA, editors, *The Handbook of Environmental Chemistry*, 3Q: Phthalate Esters. New York: Springer; 2003b
- 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.
- Dostal LA, Chapin RE, Stefanski SA, Harris MW, Schwetz BA. Testicular toxicity and reduced Sertoli cell numbers in neonatal rats by di (2-ethylhexyl) phthalate and the recovery of fertility as adults. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 1988; 95: 104-121.
- Dostal LA, Weaver RP, Schwetz BA. Transfer of di (2-ethylhexyl) phthalate through rat milk and effects on milk composition and the mammary glands. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 1987; 91: 315-325.
- EFSA Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC) on a request from the Commission related to Bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) for use in food contact materials, The EFSA Journal (2005) 243, 1-20 <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/243.pdf>
- EPA 1997 EPA Exposure factor handbook 1997
- http://cfpub.epa.gov/si/si_public_record_report.cfm?dirEntryId=12464

- 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. European Union Risk Assessment Report(EU RAR, CAS No. 117-81-7, bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP), volume 80. 2008
- Frederiksen H, Skakkebaek NE, Andersson AM. Metabolism of phthalates in humans. *Molecular Nutrition and Food Research.* 2007; 51(7): 899-911.
- Fromme H, Bolte G, Koch HM, Angerer J, Boehmer S, Drexler H et al. Occurrence and daily variation of phthalate metabolites in the urine of an adult population. *International Journal of Hygiene and Environmental Health.* 2007; 210(1): 21-33.
- Fujimaki K, Yoshinaga J, Watanabe C, Serizawa S, Shiraishi H, Mizumoto Y. [Estimation of intake level of di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) in Japanese pregnant women based on measurement of concentrations of three urinary metabolites]. *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, but not 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.

- Guyton KZ, Chiu WA, Bateson TF, Jinot J, Scott CS, Brown RC, et al. 2009. A reexamination of the PPAR- α activation mode of action as a basis for assessing human cancer risks of environmental contaminants. *Environ Health Perspect* 117:1664-1672.
- Hardell L, Ohlson C-G, Fredrikson M. Occupational exposure to polyvinyl chloride as a risk factor for testicular cancer evaluated in a case-control study. *International Journal of Cancer*. 1997; 73: 828-830.
- Hauser R, Meeker JD, Duty S, Silva MJ, Calafat AM. Altered semen quality in relation to urinary concentrations of phthalate monoester and oxidative metabolites. *Epidemiology*. 2006; 17(6): 682-691.
- Hauser R, Meeker JD, Singh NP, Silva MJ, Ryan L, Duty S et al. DNA damage in human sperm is related to urinary levels of phthalate monoester and oxidative metabolites. *Human Reproduction*. 2007; 22(3): 688-695.
- Hayashi Y, Ito Y, 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*. 2011b 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*. 20121a Apr;86(4):563-9Dec 13. [Epub ahead of print]
- Hellwig J, Freudenberger H, Jäckh R. Differential prenatal toxicity of branched phthalate esters in rats. *Food and Chemical Toxicology*. 1997; 35: 501-512.
- Hirosawa N, Yano K, Suzuki Y, Sakamoto Y. Endocrine disrupting effect of di-(2-ethylhexyl) phthalate on female rats and proteome analyses of their pituitaries. *Proteomics*. 2006; 6(3): 958-971.
- Howdeshell KL, Furr J, Lambright CR, Rider CV, Wilson VS, Gray LE Jr. Cumulative effects of dibutyl phthalate and diethylhexyl phthalate on male rat reproductive tract development: altered fetal steroid hormones and genes. *Toxicological Sciences*. 2007; 99(1): 190-202.
- Howdeshell KL, Wilson VS, Furr J, Lambright CR, Rider CV, Blystone CR et al. A mixture of five phthalate esters inhibits fetal testicular testosterone production in the sprague-dawley rat in a cumulative, dose-additive manner. *Toxicological Sciences*. 2008: 153-165.
- Hyun tae KIM、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
- IARC carcinogens Views and Expert opinions of an IARC/NORA expert group meeting Lyon, France: 30 June – 2 July 2009; Identification of research needs to resolve the carcinogenicity of highpriority.IARC Technical Publication No. 42 <http://monographs.iarc.fr/ENG/Publications/techrep42/index.php>
- Ikeda GJ, Sapienza PP, Couvillion JL, Farber TM and van Loon EJ. Comparative distribution, excretion and metabolism of di-(2-ethylhexyl) phthalate in rats, dogs

- and miniature pigs. Food and Cosmetics Toxicology. 1980; 18: 637-642
- International Agency for Research on Cancer (IARC). Di(2-ethylhexyl)phthalate. In: IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. 2000; vol.77: 41-148.
- Ito Y, Yamanoshita O, Asaeda N, Tagawa Y, Lee CH, Aoyama T et al. Di(2-ethylhexyl)phthalate induces hepatic tumorigenesis through a peroxisome proliferator-activated receptor alpha-independent pathway. Journal of Occupational Health. 2007; 49(3): 172-182
- Ito Y, Yokota H, Wang R, Yamanoshita O, Ichihara G, Wang H, Kurata Y et al. Species differences in the metabolism of di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) in several organs of mice, rats, and marmosets. Archives of Toxicology. 2005; 79: 147-154.
- 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.
- Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). Bis (2-ethylhexyl), WHO Food Additives Series 24. 1988, Summary of Evaluations Performed by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives 、 bis(2-ETHYLHEXYL)PHTHALATE
http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecval/jec_766.htm
- Kanki K, Nishikawa A, Masumura K, Umemura T, Imazawa T, Kitamura Y et al. In vivo mutational analysis of liver DNA in gpt delta transgenic rats treated with the hepatocarcinogens N-nitrosopyrrolidine, 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline, and di(2-ethylhexyl)phthalate. Molecular Carcinogenesis. 2005; 42(1): 9-17.
- Kavlock R, Boekelheide K, Chapin R, Cunningham M, Faustman E, Foster P et al. NTP Center for the Evaluation of Risk to Human Reproduction: phthalates expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of di(2-ethylhexyl) phthalate. Reproductive Toxicology. 2002; 16: 529-653.
- 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).
- Keys DA, Wallace DG, Kepler TB, Conolly RB. Quantitative evaluation of alternative mechanisms of blood and testes disposition of di(2-ethylhexyl) phthalate and mono(2-ethylhexyl) phthalate in rats. Toxicological Sciences. 1999; 49: 172-185.
- Kluwe WM, Haseman JK, Douglas JF, Huff JE.. The carcinogenicity of dietary di (2-ethylhexyl) phthalate in Fischer 344 rats and B6C3F₁ mice. Journal of Toxicology and Environmental Health. 1982; 10: 797-815.
- Koch H, Calafat, A. M., Human body burdens of chemicals used in plastic manufacture Phil. 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. 2004; 78: 123-130.
- 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. Arch Toxicol. 2004 Mar;78(3):123-30.
- 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.* 2003; 83(1): 22-24
- Latini G, De Felice C, Presta G, Del Vecchio A, Paris I, Ruggieri F, Mazzeo P. In Utero Exposure to Di-(2-ethylhexyl)phthalate and Duration of Human Pregnancy. *Environ Health Perspect.* 2003b Nov;111(14):1783-5.
- Latini G, Wittassek M, Del Vecchio A, Presta G, De Felice C, Angerer J. Lactational exposure to phthalates in Southern Italy. *Environment International.* 2009; 35(2): 236-239.
- Lee BM, Koo HJ. Hershberger assay for antiandrogenic effects of phthalates. *Journal of Toxicology and Environmental Health A.* 2007; 70(15-16): 1365-1370.
- Li LH, Jester WF Jr, Laslett AL, Orth JM. A single dose of Di-(2-ethylhexyl) phthalate in neonatal rats alters gonocytes, reduces sertoli cell proliferation, and decreases cyclin D2 expression. *Toxicology and Applied Pharmacology.* 2000; 166: 222-229.
- Lin H, Ge RS, Chen GR, Hu GX, Dong L, Lian QQ et al. Involvement of testicular growth factors in fetal Leydig cell aggregation after exposure to phthalate in utero. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2008; 105(20): 7218-7222.
- Liu X, He DW, Zhang DY, Lin T, Wei GH. Di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) increases transforming growth factor-beta1 expression in fetal mouse genital tubercles. *Journal of Toxicology and Environmental Health A.* 2008; 71(19): 1289-1294.
- Ljungvall K, Spjuth L, Hultén F, Einarsson S, Rodriguez-Martinez H, Andersson K et al. Early post-natal exposure to low dose oral di(2ethylhexyl) phthalate affects the peripheral LH-concentration in plasma, but does not affect mating behavior in the post-pubertal boar. *Reproductive Toxicology.* 2006; 21(2): 160-166.
- Ljungvall K, Veeramachaneni DN, Hou M, Hultén F, Magnusson U. Morphology and morphometry of the reproductive organs in prepubertal and postpubertal male pigs exposed to di(2-ethylhexyl) phthalate before puberty: Precocious development of bulbourethral glands. *Theriogenology.* 2008; 70(6): 984-991.
- Lomenick JP, Calafat AM, Melguizo Castro MS, Mier R, Stenger P, Foster MB, Wintergerst KA. Phthalate exposure and precocious puberty in females. *J Pediatr.* 2010 Feb;156(2):221-5.
- Lorber M, Angerer J, Koch HM. A simple pharmacokinetic model to characterize exposure of Americans to Di-2-ethylhexyl phthalate. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology.* 2010 Jan;20(1):38-53. 2009; Jan 7: Epub ahead of print
- Luisi S, Latini G, de Felice C, Sanseverino F, di Pasquale D, Mazzeo P, Petraglia F. Low serum concentrations of di-(2-ethylhexyl)phthalate in women with uterine fibromatosis. *Gynecological Endocrinology.* 2006; 22(2): 92-95.
- 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*. 2009; 30(3): 287-297.
- Meeker JD, Hu H, Cantonwine DE, Lamadrid-Figueroa H, Calafat AM, Ettinger AS, Hernandez-Avila M, Loch-Caruso R, Téllez-Rojo MM. Urinary phthalate metabolites in relation to preterm birth in Mexico city. *Environ Health Perspect*. 2009 Oct;117(10):1587-92.
- 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.
- Mitchell FE, Price SC, Hinton RH, Grasso P, Bridges JW. Time and dose-response study of the effects on rats of the plasticizer di (2-ethylhexyl) phthalate. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 1985; 81: 371-392.
- Moore RW, Rudy TA, Lin TM, Ko K, Peterson RE.. Abnormalities of sexual development in male rats with in utero and lactational exposure to the antiandrogenic plasticizer. *Environmental Health Perspectives*. 2001; 109: 229-237.
- Morton SJ. The hepatic effects of dietary di-2-ethylhexyl phthalate. Ann Arbor, MI, Johns Hopkins University, 1979 (dissertation; abstract in *Dissertation abstracts international*, 1979, B 40(09):4236).
- Moser VC, Cheek BM, MacPhail RC. A multidisciplinary approach to toxicological screening: III. Neurobehavioral toxicity. *Journal of Toxicology and Environmental Health*. 1995; 45: 173-210.
- National Toxicology Program(NTP). Carcinogenesis bioassay of di (2-ethylhexyl) phthalate (CAS No. 117-81-7) in F344 rats and B6C3F₁ mice (feed study). NTP publication No. 217. 1982
- National Toxicology Program. NTP-CERHR Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Di (Ethylhexyl) Phthalate (DEHP). 2006; 18: i-III76.
-<http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/ohat/phthalates/dehp/DEHP-Monograph.pdf>
- 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.

- Pan G, Hanaoka T, Yoshimura M, Zhang S, Wang P, Tsukino H et al. Decreased serum free testosterone in workers exposed to high levels of di-n-butyl phthalate (DBP) and di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP): a cross-sectional study in China. *Environmental Health Perspectives*. 2006; 114(11): 1643-1648.
- Pant N, Shukla M, Kumar Patel D, Shukla Y, Mathur N, Kumar Gupta Y et al. Correlation of phthalate exposures with semen quality. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2008; 231(1): 112-116.
- Park SY, Choi J. Cytotoxicity, genotoxicity and ecotoxicity assay using human cell and environmental species for the screening of the risk from pollutant exposure. *Environment International*. 2007; 33(6): 817-822.
- Parks LG, Ostby JS, Lambright CR, Abbott BD, Klinefelter GR, Barlow NJ et al. The plasticizer diethylhexyl phthalate induces malformations by decreasing fetal testosterone synthesis during sexual differentiation in the male rat. *Toxicological Sciences*. 2000; 58: 339-349.
- Parmar D, Srivastava SP, Srivastava SP, Seth PK. Hepatic mixed function oxidases and cytochrome P-450 contents in rat pups exposed to di-(2-ethylhexyl) phthalate through mother's milk. *Drug Metabolism and Disposition*. 1985; 13: 368-370.
- Peterson JH, Breindahl T. Plasticizers in total diet samples, baby food and infant formulae. *Food Additives and Contaminants* 2000; 17:133-141.
- Pogribny IP, Tryndyak VP, Boureiko A, Melnyk S, Bagnyukova TV, Montgomery B et al. Mechanisms of peroxisome proliferator-induced DNA hypomethylation in rat liver. *Mutation Research*. 2008; 644(1-2): 17-23.
- Poon R, Lecavalier P, Mueller R, Valli VE, Procter BG, Chu I. Subchronic oral toxicity of di-n-octyl phthalate and di (2-ethylhexyl) phthalate in the rat. *Food and chemical toxicology*. 1997; 35: 225-239.
- Price CJ, Tyl RW, Marr MC, Myers CB, Sadler BM. Reproduction and fertility of diethylhexyl phthalate (CAS No. 117-81-7) in CD-1-mice exposed during gestation. NTP, PB-88204300. 1988.
- Price CJ, Tyl RW, Marr MC, Sadler BM. Reproduction and fertility evaluation of diethylhexyl phthalate (CAS No. 117-81-7) in Fischer 344 rats exposed during gestation. Final report. NTP-86-309. 1986.
- Pugh G Jr, Isenberg JS, Kamendulis LM, Ackley DC, Clare LJ, Brown R et al.. Effects of Di-isooctyl phthalate, Di-2-ethylhexyl phthalate, and clofibrate in cynomolgus monkeys. *Toxicological Sciences*. 2000; 56: 181-188.
- RIVM 2008 RIVM Report 609021064/2008 Exposure to chemicals via house dust
<http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/609021064.pdf>
- Reddy BS, Rozati R, Reddy BV, Raman NV. Association of phthalate esters with endometriosis in Indian women. *BJOG*. 2006; 113(5): 515-520.
- Rhodes C, Orton TC, Pratt IS, Batten PL, Bratt H, Jackson SJ, Elcombe CR. Comparative pharmacokinetics and subacute toxicity of di (2-ethylhexyl) phthalate in rats and marmosets: Extrapolation of effects in rodents to man. *Environmental Health Perspectives*. 1986; 65: 299-307.

- Rider CV, Wilson VS, Howdeshell KL, Hotchkiss AK, Furr JR, Lambright CR et al. Cumulative effects of in utero administration of mixtures of "antiandrogens" on male rat reproductive development. *Toxicologic Pathology*. 2009; 37(1): 100-113.
- Rosicarelli B, Stefanini S. DEHP effects on histology and cell proliferation in lung of newborn rats. *Histochemistry and Cell Biology*. 2009; 131(4): 491-500.
- Roth B, Herkenrath P, Lehmann HJ, Ohles HD, Hömig HJ, Benz-Bohm G et al. Di-(2-ethylhexyl)-phthalate as plasticizer in PVC respiratory tubing systems: indications of hazardous effects on pulmonary function in mechanically ventilated, preterm infants. *European Journal of Pediatrics*. 1988; 147: 41-46.
- Rubin RJ and Schiffer CA. Fate in humans of the plasticizer di-2-ethylhexyl phthalate, arising from transfusion of platelets stored in vinyl plastic bags. *Transfusion* (1976)16 (4), 330-335.
- Rusyn I, Peters JM, Cunningham ML. Modes of action and species-specific effects of di-(2-ethylhexyl)phthalate in the liver. *Critical Reviews in Toxicology*. 2006; 36(5): 459-479.
- Ryu JY, Whang J, Park H, Im JY, Kim J, Ahn MY et al. Di(2-ethylhexyl) phthalate induces apoptosis through peroxisome proliferators-activated receptor-gamma and ERK 1/2 activation in testis of Sprague-Dawley rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health A*. 2007; 70(15-16): 1296-1303.
- Saillenfait AM, Sabaté JP, Gallissot F. Effects of in utero exposure to di-n-hexyl phthalate on the reproductive development of the male rat. *Reproductive toxicology*. 2009; Jul 3: Epub ahead of print
- Schmid P, Schlatter Ch. Excretion and metabolism of di (2-ethylhexyl)-phthalate in man. *Xenobiotica*. 1985; 15 (3): 251-256.
- Shaffer CB, Carpenter CP, Smyth HF. Acute and subacute toxicity of di (2-ethylhexyl) phthalate with note upon its metabolism. *The Journal of Industrial Hygiene and Toxicology*. 1945; 27: 130-135.
- Sharpe RM. "Additional" effects of phthalate mixtures on fetal testosterone production. *Toxicological Sciences*. 2008; 105(1): 1-4.
- Shiota K, Chou MJ, Nishimura H. Embryotoxic effects of di (2-ethylhexyl) phthalate and di-n-butyl phthalate (DB) in mice. *Environmental Research*. 1980; 22: 245-253.
- Silva MJ, Barr DB, Reidy JA, Kato K, Malek NA, Hodge CC, Hurtz D 3rd, Calafat AM, Needham LL, Brock JW. Glucuronidation patterns of common urinary and serum monoester phthalate metabolites. *Arch Toxicol* (2003) 77: 561-567
- Silva MJ, Reidy JA, Herbert AR, Preau JL Jr, Needham LL, Calafat AM. Detection of phthalate metabolites in human amniotic fluid. *Bulletin of environmental contamination and toxicology*. 2004; 72(6): 1226-1231
- Sjöberg P, 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.
- 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.
- Svechnikova I, Svechnikov K, Söder O. The influence of di-(2-ethylhexyl) phthalate on steroidogenesis by the ovarian granulosa cells of immature female rats. *The Journal of Endocrinology*. 2007; 194(3): 603-609.
- Swan SH, Liu F, Hines M, Kruse RL, Wang C, Redmon JB, Sparks A, Weiss B. Prenatal phthalate exposure and reduced masculine play in boys. *Int J Androl*. 2010 Apr;33(2):259-69.
- Swan SH, Main KM, Liu F, Stewart SL, Kruse RL, Calafat AM et al. Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. *Environmental Health Perspectives*. 2005; 113(8): 1056-1061.
- Swan, S. H. Environmental phthalate exposure in relation to reproductive outcomes and other health endpoints in humans. *Environ Res* 2008 108(2):177-84.
- Takai R, Hayashi S, Kiyokawa J, Iwata Y, Matsuo S, Suzuki M et al. Collaborative work on evaluation of ovarian toxicity. 10) Two- or four-week repeated dose studies and fertility study of di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) in female rats. *The Journal of*

- Toxicological Sciences. 2009; 34 Suppl 1: SP111-119.
- Takashima K, Ito Y, Gonzalez FJ, Nakajima T. Different mechanisms of DEHP-induced hepatocellular adenoma tumorigenesis in wild-type and Ppar alpha-null mice. *Journal of Occupational Health*. 2008; 50(2): 169-180.
- 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, Mitsunashi T, Sugawara T et al. Fetal and neonatal exposure to three typical environmental chemicals with different mechanisms of action: mixed exposure to phenol, phthalate, and dioxin cancels the effects of sole exposure on mouse midbrain dopaminergic nuclei. *Toxicology Letters*. 2009; 189(1): 40-47.
- Tomonari Y, Kurata Y, David RM, Gans G, Kawasuso T, Katoh M. Effect of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) on genital organs from juvenile common marmosets: I. Morphological and biochemical investigation in 65-week toxicity study. *Journal of Toxicology and Environmental Health A*. 2006; 69(17): 1651-1672.
- 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

Weuve J, Hauser R, Calafat AM, Missmer SA, Wise LA. Association of Exposure to Phthalates with Endometriosis and Uterine Leiomyomata: Findings from NHANES, 1999-2004. Environ Health Perspect. 2010 Jun;118(6):825-32. Epub 2010 Feb 25

Wilson VS, Howdeshell KL, Lambright CS, Furr J, Earl Gray L Jr. Differential expression of the phthalate syndrome in male Sprague-Dawley and Wistar rats after in utero DEHP exposure. Toxicology Letters. 2007; 170(3): 177-184.

Wolfe and Laytane. Diethylhexylphthalate: Multigenerational reproductive assessment by continuous breeding when administered to Sprague-Dawley rats in the diet. Fainal Report. (2004) TherImmune Research Corporation (TRC) Study No. 7244-200. <http://ntp.niehs.nih.gov/go/15182> : NTP-RACB 98-004NTP Study Number: RACB98004 としてデータが公開されている。

World Health Organization (WHO) . Air Quality Guidelines for Europe, Second edition. 2000

Wormuth M, Scheringer M, Vollenweider M, Hungerbuhler K. What are the sources of exposure 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.

Zhu J, Phillips SP, Feng YL, Yang X. Phthalate esters in human milk: concentration variations over a 6-month postpartum time. Environmental Science and Technology. 2006; 40(17): 5276-5281

（独）産業技術総合研究所 2007 暴露係数ハンドブック
<http://unit.aist.go.jp/riss/crm/exposurefactors/index.html>

（独）産業技術総合研究所産総研 2005 （独）産業技術総合研究所 詳細リスク評価書 シリーズ 1 フタル酸エステル-DEHP-（（独）新エネルギー・産業技術総合開発機構委託事業）丸善株式会社 2005

（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

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

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 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 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 平成 12 年 6 月 14 日衛化第 31 号厚生省生活衛生局食品化学課長通知 塩化ビニル製手袋の食品への使用について 別添 2 (2000)
http://www1.mhlw.go.jp/houdou/1206/h0614-1_13.html

厚生省 衛化第 31 号 平成 12 年 6 月 14 日 塩化ビニル製手袋の食品への使用について 別添 2 食品衛生調査会毒性部会・器具容器包装部会合同部会の審議結果について（概要）
厚生省生活衛生局食品化学課 (2000)
http://www1.mhlw.go.jp/houdou/1206/h0614-1_13.html

厚生労働省. 水質基準の見直しにおける検討概要 平成 15 年 4 月、厚生科学審議会、生活環境水道部会、水質管理専門委員. (2003)

厚生労働省 2002b 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 (2002 年) 10 月 <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2002/10/h1031-1a.html#7>

厚生労働省 2002c 薬安発第 1017001 号、同 1017002 号、同 1017003 号 平成 14 年 10 月 17 日 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 2010a 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）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、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通知 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 2011 厚生労働省雇用均等・児童家庭局 平成 22 年乳幼児身体発育調査 <http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/73-22.html>

厚生労働省 薬食審第 0611001 号 平成 14 年 6 月 11 日 器具及び容器包装の規格基準の改正並びにおもちゃの規格基準の改正に関する薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会報告

について 別添 分科会報告 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2002/06/s0611-5.html>、
（参考）平成 13 年 7 月 27 日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会毒性・器具容器
包装合同部会 資料 2 フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)(DEHP)の毒性評価について
食 品 保 健 部 基 準 課
(2002)<http://www.ffcr.or.jp/zaidan/MHWinfo.nsf/0f9d5ee834a5bcff492565a10020b585/18e7877d5e7702ad49256ab10008b1e3?OpenDocument>、

厚労省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 2003

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、室内空气中化学物質の実態調査（フタ
ル酸エステル類及びリン酸エステル類等）・平成 12 年度・東京衛研年報 53, 199-205,
(2002)

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) 一年齢・身長・体重・除脂肪量からの 24 時間排泄量予測一、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

米久保明得、菅野貴治 (1999) .栄養法別に見た乳児の哺育、哺乳量、便性並びに罹病傾向に
関する調査成績 (第 8 報)、小児保健研究 58 (1) :93-103

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) 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