

(案)

器具・容器包装評価書

フタル酸ジブチル(DBP)

2013年 11月  
食品安全委員会  
器具・容器包装専門調査会

1	<b>目次</b>	
2	<審議の経緯> .....	4
3	<食品安全委員会委員名簿> .....	4
4	<食品安全委員会器具・容器包装専門調査会専門委員名簿> .....	4
5	要約.....	6
6	I. 評価要請の経緯 (審議済み) .....	7
7	II. 評価対象物質の概要 (審議済み) .....	7
8	1. 名称・分子式・分子量・構造式 .....	7
9	2. 物理化学的特性 .....	8
10	3. 国内製造量・輸出入量 .....	8
11	4. 用途.....	8
12	5. 各国規制等.....	9
13	(1) 食品用の器具・容器包装に関する規制.....	9
14	(2) その他.....	9
15	III. 安全性に係る知見の概要 .....	10
16	1. 体内動態 (審議済み) .....	10
17	(1) 吸収 .....	10
18	(2) 分布 .....	10
19	(3) 代謝 .....	13
20	(4) 排泄 .....	15
21	(5) 生理学的薬物動態学モデル .....	16
22	(6) 体内動態のまとめ .....	16
23	2. 実験動物等における影響 .....	17
24	(1) 急性毒性試験 (審議済み) .....	17
25	(2) 亜急性毒性試験 (審議済み) .....	17
26	(3) 慢性毒性試験及び発がん性試験 (一部未審議) .....	26
27	(4) 神経への影響 (審議済み) .....	27
28	(5) 免疫系への影響 (審議済み) .....	30
29	(6) 内分泌系及び生殖・発生への影響 (新規追加、未審議) .....	30
30	(7) 遺伝毒性 (審議済み) .....	48
31	(8) 作用機序、その他の知見 (新規追加項目、未審議) .....	53
32	3. ヒトにおける影響.....	63
33	(1) 急性毒性 (審議済み) .....	63
34	(2) 亜急性及び慢性影響 (一部未審議) .....	63
35	(3) ヒトにおける影響のまとめ (新規追加項目、未審議) .....	80

1	IV. ヒトに対する暴露量の推定.....	81
2	1. 環境媒体からの暴露.....	81
3	(1) 空気 (審議済み) .....	81
4	(2) 飲料水 (審議済み) .....	82
5	(3) ハウスダスト (審議済み) .....	83
6	(4) 食品 (審議済み) .....	83
7	(5) その他 (審議済み) .....	86
8	(6) 暴露経路の積算に基づくヒトの一日摂取量推定 (一部未審議) .....	87
9	(7) バイオモニタリングデータ (審議済み) .....	89
10	(8) ヒトに対する暴露状況のまとめ (一部未審議) .....	91
11	V. 国際機関等の評価 (審議済み) .....	92
12	1. 米国.....	92
13	(1) 米国環境保護庁 (EPA) .....	92
14	(2) 米国環境健康科学研究所 (NIEHS) .....	93
15	2. 欧州連合 (EU) .....	94
16	(1) 欧州化学品庁 (European Chemical Bureau : ECB) .....	94
17	(2) 欧州食品安全機関 (EFSA) .....	94
18	(3) 欧州化学品機関 (European Chemicals Agency : ECHA) .....	95
19	3. オーストラリア .....	96
20	4. 日本.....	97
21	VI. 食品健康影響評価 (未審議) .....	98
22	<別紙：略号等>.....	99
23	<参照>.....	101
24		
25		

1 <審議の経緯>

- 2 | 2009年 12月 14日 厚生労働大臣より食品健康影響評価について要請（厚生労働省発  
3 食安第1214第4号）、関係書類の接受  
4 2009年 12月 17日 第314回食品安全委員会（要請事項説明）  
5 2013年 3月 21日 第22回器具・容器包装専門調査会  
6 2013年 7月 11日 第23回器具・容器包装専門調査会  
7 2013年 9月 19日 第24回器具・容器包装専門調査会  
8 | 2013年 11月 13日 第25回器具・容器包装専門調査会

9  
10 <食品安全委員会委員名簿>

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

\* : 2009年7月9日から \*\* : 2011年1月13日から

11  
12 <食品安全委員会器具・容器包装専門調査会専門委員名簿>

(2011年9月30日まで)

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

13  
(2011年10月1日から)

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

◆ : 2012年6月30日まで  
◆◆ : 2012年7月13日から  
◆◆◆ : 2012年10月1日から

(2013年10月1日から)

石原 陽子

田中 亮太

松永 民秀

小野 敦

中江 大

六鹿 元雄

小林 カオル

那須 民江

横井 毅

曾根 秀子

能美 健彦

吉永 淳

1

2

3 <第23回器具・容器包装専門調査会 専門参考人>

4 六鹿 元雄

5

6 <第24回器具・容器包装専門調査会 専門参考人>

7 六鹿 元雄

8

9 <第25回器具・容器包装専門調査会 専門参考人>

10 井口 泰泉

11

12

## 要約

1

2

3 器具・容器包装の規格基準の改正に係る物質として、フタル酸ジブチル (DBP) (CAS No.

4 84-74-2) の食品健康影響評価を実施した。

1 I. 評価要請の経緯 (審議済み)

2 フタル酸ジブチル (DBP) は、フタル酸エステル的一种であり、フタル酸エステルはポ  
3 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  
4 ある。今回、フタル酸ビス(2-エチルヘキシル) (DEHP)、フタル酸ジイソノニル (DINP)、  
5 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  
6 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  
7 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  
8 請された。

9  
10

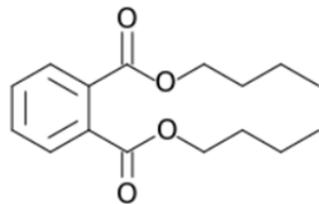
11 II. 評価対象物質の概要 (審議済み)

12 可塑剤に使用されるフタル酸エステルは、分子レベルの「潤滑剤」としてプラスチック  
13 に添加され、プラスチックに柔軟性と成型加工性を与える。その役割のため、フタル酸エ  
14 ステルはプラスチックと化学的に結合しないままにしておく必要がある。フタル酸エス  
15 テルはプラスチックから移行や滲出することが可能なため、これら含有する製品の使用に  
16 よりヒトが暴露するおそれがある ([オーストラリア化学物質通知評価スキーム \(NICNAS\)](#)  
17 2009)。

18  
19

1. 名称・分子式・分子量・構造式

- 一般名： フタル酸ジブチル
- IUPAC： <和名> フタル酸ジブチル  
<英名> Dibutyl phthalate
- 別名： フタル酸ジ(n-ブチル)、Di-n-butyl phthalate、DBP、  
1,2-Benzenedicarboxylic acid dibutyl ester
- CAS No.： 84-74-2
- 分子式：  $C_{16}H_{22}O_4$
- 分子量： 278.3
- 構造式\*：



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

22  
23  
24

1 2. 物理化学的特性

物理的性状： 特徴的な臭気のある、無色から黄色の粘ちゅう液体

融点： -35℃、-69℃\*

沸点： 340℃

引火点： 157℃ (c.c.)

蒸気圧： < 0.01 kPa (20℃)

比重 (水=1) : 1.05

水への溶解度： 0.001 g/100 mL (25℃)

オクタノール/水分配係数： log Pow=4.72

生分解性： 濃縮性が無い又は低い (化学物質審査規制法) \*\*

2 (ICSC 日本語版 2002、\*欧州連合 リスク評価書 (EU RAR) 2004、\*\*通商産業省 1975)

3

4

5 3. 国内製造量・輸出入量

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

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

13

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

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

15 (可塑剤工業会 2011、\*2013、\*\*財務省 貿易統計)

16

17

18 4. 用途

19 DBP はポリ塩化ビニル、ポリスチレン、アクリル系樹脂との間に良好な相溶性がある  
20 ため、これらプラスチックの可塑剤として用いられる。そのほかラッカー、接着剤、レザー  
21 ー、印刷インキ、セロハン、染料、殺虫剤の製造、織物用潤滑剤としても用いられている

22 (化学工業日報社 2012)。また、(財)化学物質評価研究機構 (CERI) ・ (独) 製品評価  
23 技術基盤機構 (NITE) の化学物質の初期リスク評価書によれば、DBP は、1999 年度には  
24 約 7 割が塗料、顔料、接着剤に使われていた (CERI ・ NITE 2005)。

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37

## 5. 各国規制等

### (1) 食品用の器具・容器包装に関する規制

#### ① 国内規制

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

#### ② 米国

連邦規則集第 21 巻（カッコ内に該当セクションを示す）における間接食品添加物として、DBP は接着剤（§ 175.105）及びコーティング（§ 175.300）の成分、水性・脂肪性食品用の紙及び板紙の成分（§ 176.170、§ 176.180）としての使用及びセロファンへの使用（§ 177.1200）、架橋ポリエステルへの使用（§ 177.2420）、ゴム製品への使用（§ 177.2600）が、一部条件付ではあるが、認められている（FDA 2012）。

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

#### 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 DBP を認めている (EC 2011)。

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

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

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

- a) 非脂肪性食品に繰り返し使用する材料又は製品への可塑剤
- b) ポリオレフィン類の加工助剤として、最終製品中 0.05%以下

### (2) その他

国内 水質基準 要検討項目 目標値 (mg/L) : 0.2 (暫定)

### 1 III. 安全性に係る知見の概要

2 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  
3 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  
4 リスク評価センター (NTP-CERHR) のモノグラフ、欧州化学物質庁の報告書 (ECHA)、  
5 米国消費者製品安全委員会 (CPSC) のレビュー、WHO/UNEP の報告書等を基に、毒性  
6 に関する主な科学的知見を整理した (EU RAR 2003、ATSDR 2001、EFSA 2005、  
7 NTP-CERHR 2000、ECHA 2010、2012、CPSC 2010、WHO/UNEP 2013)

#### 8 9 1. 体内動態 (審議済み)

##### 10 (1) 吸収

11 ラット及びハムスターに  $^{14}\text{C}$  で標識した DBP ( $^{14}\text{C}$ -DBP) を 0.06~2.3 g/kg 体重を単回  
12 経口投与した試験が実施されている。DBP は消化管から容易に吸収され、投与量の 63~  
13 90%以上が 48 時間以内に尿中に排泄された (Foster et al. 1983、Tanaka et al. 1978、  
14 Williams and Blanchfield 1975)。

15 ヒトにおいても DBP は消化管から吸収される。芳香環水素を重水素で置換した  $\text{D}_4$ -DBP  
16 60  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重を健常男性 1 名へ単回投与したところ、投与後 48 時間までに、投与量の  
17 92.5%が尿中排泄された (Koch et al. 2012)。また、1 群 8 名の健常人に、 $^{13}\text{C}$ -DBP (255  
18 又は 510  $\mu\text{g}/\text{人}$ ) を単回投与した試験では、投与後 24 時間の尿中に、代謝物であるフタル  
19 酸モノブチル (MBP) が、低用量及び高用量投与群それぞれ平均で、投与量の 64 及び 73%  
20 が排泄された (Anderson et al. 2001)。

21 経皮吸収について、 $^{14}\text{C}$ -DBP のエタノール溶液を Fisher 344 ラット (F344 ラット) の  
22 剃毛した皮膚に塗布 (157  $\mu\text{mol}/\text{kg}$ ) し、プラスチックキャップで覆って 7 日間暴露した  
23 試験が実施された。試験期間内 (7 日間) に尿中に投与量の約 60%が、糞中へは約 12%  
24 が排泄された (Elsisi et al. 1989)。 *in vitro* 試験では、ヒトの皮膚の吸収速度 (無希釈の  
25 DBP の場合 2.40  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ ) はラットの皮膚 (93.4  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ ) に比べ遅かった (Scott et  
26 al. 1989)。

##### 27 28 (2) 分布

###### 29 ① 全身への分布、蓄積性

30 雄の Wistar ラットに、コーン油に溶解した 0.27 又は 2.31 g/kg 体重の  $^{14}\text{C}$ -DBP を単  
31 回経口投与した試験では、組織・臓器 (血液、脾臓、肝臓、腎臓、脂肪、筋肉、肺、精  
32 巣) への分布は両投与群ともそれぞれ類似していた。投与 4 時間後の放射活性は、低用  
33 量投与群の腎臓で最も高く (投与放射活性の 0.66%)、脳で最も低かった (0.03%)。高  
34 用量投与群では投与後 24 時間まで、投与放射活性の 0.4%が血中に検出された<sup>1</sup>。投与

---

<sup>1</sup> 低用量投与群でも投与 8 時間後まで投与放射活性の 0.36~0.41%が血中に検出されているが、24 時間時点でのデータの記載がない。

1 48 時間後では、両投与群とも血中及び組織中に痕跡量 (0.01%未満) しか検出されず、  
2 残存はほとんど認められなかった (Williams and Blanchfield 1975)。ジメチルスルホ  
3 キシド (DMSO) に溶解した  $^{14}\text{C}$ -DBP 60 mg/kg 体重を雄ラットに単回経口投与した試  
4 験では、投与 24 時間後に脳、心臓、肺、脾臓、睾丸、前立腺及び胸腺には放射活性の  
5 残存はみられず、検出された放射活性は、肝臓に 0.06%、腎臓に 0.02%、筋肉に 0.30%、  
6 脂肪組織に 0.70%、腸に 1.53%、胃に 0.01%及び血液中に 0.02%であった。著者らは  
7 この結果から、組織特異的な残存はないと結論付けている (Tanaka et al. 1978)。  
8

9 雄の Wistar ラット (8 匹/群) に 4、8 及び 12 週間にわたり DBP を混餌 (DBP 0.1%  
10 含有) 投与した。4 週間投与群のうち、4 匹には  $^{14}\text{C}$ -DBP を投与し、残りの 4 匹及び 8、  
11 12 週間投与群には、試験終了前の 24 時間まで非標識 DBP を投与し、最終 24 時間のみ  
12  $^{14}\text{C}$ -DBP を投与した。投与終了後、器官・組織 (脾臓、腎臓、脂肪組織、精巣、骨格筋、  
13 心臓、肺、脳) が摘出された。4 週間投与群では、脾臓、腎臓、脂肪及び精巣における  
14 放射活性は、 $^{14}\text{C}$ -DBP の継続及び最終 24 時間投与群いずれもそれぞれ同レベル (例え  
15 ば腎臓では 195~231 cpm/g、本測定条件において 20 cpm/g は DBP 1  $\mu\text{g/g}$  に相当) を  
16 示し、他の組織では痕跡量であった。また、12 週間投与群の組織のガスクロマトグラフ  
17 及び放射活性 (1.4 cpm/g は DBP 1  $\mu\text{g/g}$  相当) 測定では、DBP は脾臓及び心臓で 0.5  
18 及び < 1.0  $\mu\text{g/g}$ 、代謝物である MBP は脾臓で 0.6 及び 1.8  $\mu\text{g/g}$ 、腎臓で 6.9 及び 8.0  $\mu\text{g/g}$ 、  
19 脂肪で 2.2 及び 3.9  $\mu\text{g/g}$  検出された。著者らは、これらは最終 24 時間の DBP 摂取によ  
20 るもので、いずれの組織にも実質的な蓄積は認められないとしている (Williams and  
21 Blanchfield 1975)。  
22

23 1 名の健常男性における検討では、D<sub>4</sub>-DBP 60  $\mu\text{g/kg}$  体重を単回経口投与し、投与後  
24 24 時間以内の分布を観察すると、投与量の 92.24%が排泄され、血清中の代謝物は、い  
25 ずれの測定時点でも MBP (血漿中最大値 169  $\mu\text{g/L}$ 、83.98%排泄) 及びフタル酸モノ (3-  
26 ヒドロキシブチル) (3OH-MBP、13.5  $\mu\text{g/L}$ 、6.91%) が検出され、MBP の方が 3OH-MBP  
27 よりはるかに多かった。また、投与後 130 分からフタル酸モノ (3-カルボキシプロピル)  
28 (MCPP) がわずかに検出された。いずれの代謝物も尿中における  $T_{\text{max}}$  は 3.75 時間で  
29 あった。そのほか、唾液中には MBP のみ分泌が認められ、投与 30 分後 (初回測定時)  
30 に最大値 670  $\mu\text{g/L}$  を示し、7 時間後には約 1  $\mu\text{g/L}$  まで減少した。なお、本試験では DBP  
31 は測定対象とされていない (Koch et al. 2012)。  
32

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

37 暴露源は特定されていないが、精液中にも DBP が確認されており (Pant et al. 2008,

2011)、インド都市部の不妊傾向の男性 112 名及び不妊症ではない男性 60 名では、それぞれ平均 1.65 及び 0.63  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の DBP が検出された (Pant et al. 2008)。また、デンマーク及びフィンランドのコホートでは、全母乳検体 (n=130) から MBP が検出され、中央値は 9.6  $\mu\text{g}/\text{L}$  (範囲 0.6~10,900  $\mu\text{g}/\text{L}$ ) であった (Main et al. 2006)。同様に、日本人の母乳 11 検体の全てから MBP が検出され、中央値 26.0  $\mu\text{g}/\text{L}$  (範囲 1.8~156  $\mu\text{g}/\text{L}$ ) であった。母乳中の濃度はその母体血清中 (n=12) の MBP 濃度 (中央値 13.9  $\mu\text{g}/\text{L}$ 、範囲 3.6~22.9  $\mu\text{g}/\text{L}$ ) と比較して高濃度であり、同時に測定されたフタル酸モノエチル (MEP)、フタル酸モノ (2-エチルヘキシル) (MEHP) にも同様の傾向が認められている (牧野 2007、高取ら 2007)。

## ② 胎盤通過

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

妊娠 SD ラットに ~~GD-妊娠 12 日から~19 日にかけて~~ DBP (50、100 又は 500 mg/kg 体重/日) を反復強制経口投与した試験では、最終投与から 0.25~48 時間の血漿 (母、胎児)、胎盤、羊水中の分布が調べられた。投与群の血漿中 MBP 濃度の  $C_{\text{max}}$  は、それぞれ低用量投与群から、母体で 169、502 及び 959 mg/L、胎児で 48、142 及び 386 mg/L であった。母体及び胎児血漿中の MBP 濃度には非線形の増加がみられた。また、胎児血漿中の MBP 濃度推移は母体血漿中の MBP 濃度推移と類似していた ( $T_{\text{max}}$  は母体で 0.75~2 時間、胎児で 1~4 時間、血中半減期は母体で 3.0~4.5 時間、胎児で 4.8~5.9 時間) が、胎児血漿中における MBP-グルクロン酸抱合体の出現と消失は、母体血漿と比較して遅延した ( $T_{\text{max}}$  は母体で 1~4 時間、胎児で 4~12 時間、血中半減期は母体で 2.4~3.5 時間、胎児で 3.7~8.2 時間)。母体及び胎児の体内に MBP 及び MBP-グルクロン酸抱合体の蓄積性はみられず、羊水中の MBP-グルクロン酸抱合体以外のすべての代謝物は、24 時間後にはほとんどが消失した。羊水中には、MBP-グルクロン酸抱合体が母体血漿中濃度と同程度かそれ以上の濃度で存在した (Clewel et al. 2009)。

また、Struve らは妊娠 SD ラットへ、~~GD-妊娠 12 日から~19 日にかけて~~ DBP を混餌投与 (100 又は 500 mg/kg 体重/日 ; 実測摂取量 112 又は 582 mg/kg 体重/日) し、投与終了後 4 又は 24 時間の MBP 及び MBP-グルクロン酸抱合体の分布を調べた。いずれの血漿中濃度も母体、胎児ともに高用量投与群の方が高く、また用量の 5 倍の差異に対し、MBP 濃度の差異は 8~100 倍高かった。著者らは、このことは MBP の血漿にお

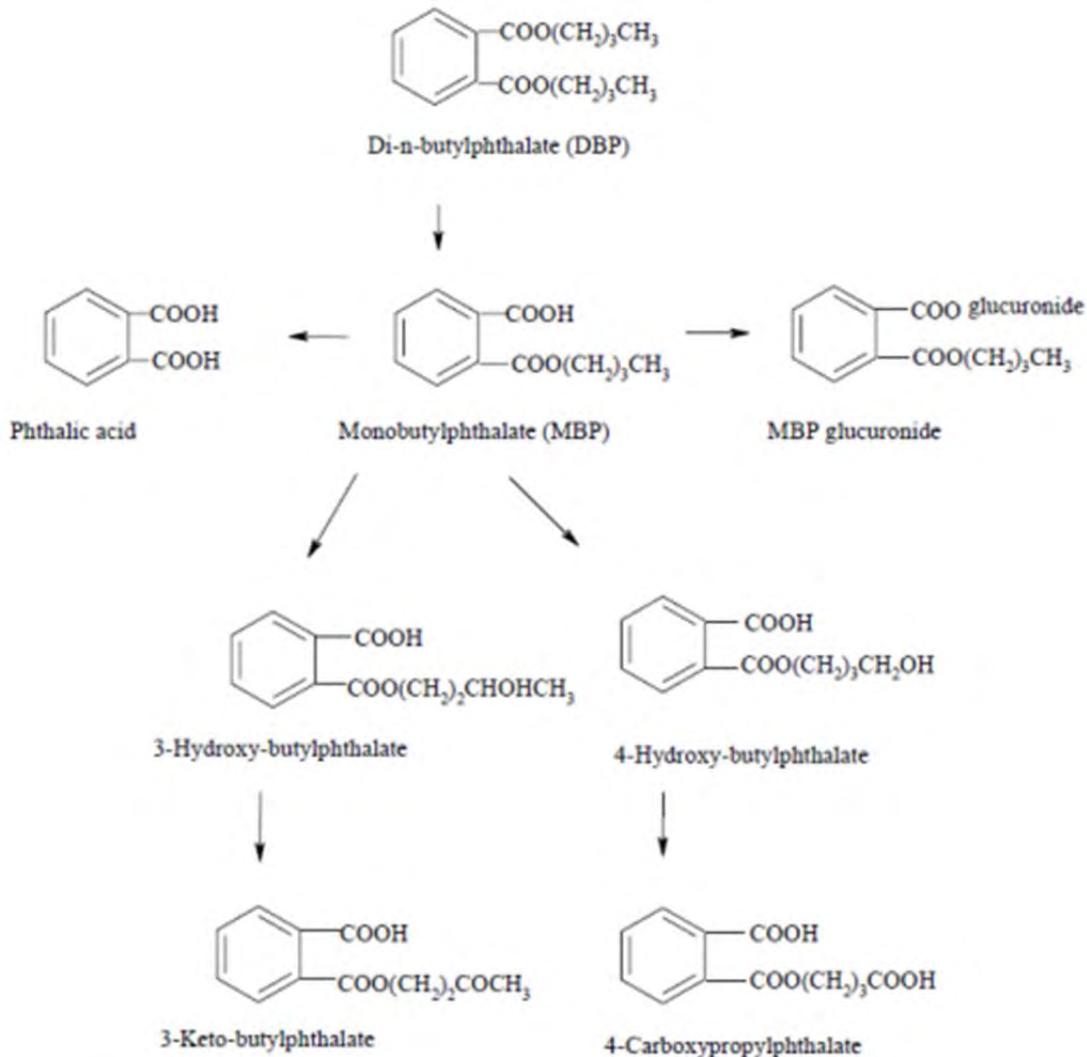
1 ける動態が非線形であるとする Clewell ら (2009) の仮説に合致すると述べている。一  
 2 方、母動物の尿及び羊水中では、MBP、MBP-グルクロン酸抱合体いずれの濃度差も、  
 3 5 倍の用量差に近かった。また 24 時間後の MBP 濃度を 4 時間後の濃度と比較すると、  
 4 母体血漿中では、0.05%未満に減少していたのに対し、羊水中及び胎児血漿中では 30  
 5 ~60%が残存していた (Struve et al. 2009)。

6

7 (3) 代謝

8 ラットへの DBP の経口投与試験では、尿中に MBP とともに、MBP のグルクロン酸抱  
 9 合体、MBP の種々の  $\omega$ -及び  $\omega$ -1-酸化生成物 (より極性の高いケトン及びカルボン酸) 並  
 10 びに少量の遊離フタル酸が検出されていることから (Albro and Moore 1974, Foster et al.  
 11 1983, Tanaka et al. 1978, Williams and Blanchfield 1975)、EU は DBP の主な代謝経  
 12 路を図のように推定している (EU RAR 2004)。

13



14

15 図 DBP の主な代謝経路 (EU RAR 2004)

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

1

## 2 ① モノエステル体への加水分解及び酸化

3 雄ラットに  $^{14}\text{C}$ -DBP 0.27 又は 2.31 g/kg 体重を単回経口投与した試験では、尿中への  
4 排泄は速く、48 時間後にそれぞれ 92%又は 83%が排泄され、尿中には MBP が 88%、  
5 3OH-MBP が 8%、フタル酸モノ (4-ヒドロキシブチル) (4OH-MBP) が 2%及びフタル  
6 酸が 2%の割合で検出された (Williams and Blanchfield 1975)。ここではグルクロン酸抱  
7 合体の検討はしていない。また牝牛では、第一胃内投与 (約 70mg/kg 体重) すると、胆汁、  
8 血漿、尿及び糞中に主として MBP のほか、脂肪族残基が水酸化された MBP 水酸化体及  
9 び MEP と MBP-グルクロン酸抱合体がみられた。また、肝細胞に 10  $\mu\text{M}$  DBP を 20 時間  
10 暴露した場合には、培養上清中に MBP (60%) と MEP (28%) とともに、MBP 水酸化  
11 体(6.0%)と MBP-グルクロン酸抱合体(6.0%)が確認されている (Coldham et al. 1998)。  
12 ヒトにおいては、 $\text{D}_4$ -DBP 60  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重を男性健常者 1 名へ単回経口投与した試験では、  
13 投与後 24 時間で投与量のほとんど (92.2%) が尿中排泄された。内訳は MBP が投与量に  
14 対して 83.98%、その他の酸化代謝物である 3OH-MBP が 6.91%、フタル酸モノ (2-ヒド  
15 ロキシブチル) (2OH-MBP) が 0.70%、4OH-MBP が 0.17%及び MCP が 0.48%であ  
16 った (Koch et al. 2012)。また、 $^{13}\text{C}$ -DBP を 255 又は 510  $\mu\text{g}/\text{人}$  で単回経口投与した試験  
17 でも投与量の 64 又は 73%の MBP が排泄された (Anderson et al. 2001)。いずれにおい  
18 ても、MBP-グルクロン酸抱合体への代謝の検討はしていない。

19

### 20 ~~【参考 : *in vitro* 試験】~~

21 *in vitro* 試験では、ラット肝ミクロソーム画分による DBP の MBP への非常に速やかな  
22 加水分解が確認されている。肝ミクロソーム画分のフタル酸ジエステル加水分解酵素の活  
23 性に種差が認められ、活性はヒヒ>ラット>フェレットの順であり (Lake et al. 1977)、  
24 また、ハムスターにの肝ホモジネートはラットの約 2.0 倍程度の DBP 加水分解活性があ  
25 った (Foster et al. 1983)。~~また、~~ヒト肝臓ミクロソーム画分でも DBP から MBP への加  
26 水分解が確認されており ( $S_{50}$  : 99.7  $\mu\text{M}$ 、 $CL_{\text{max}}$  : 85.6  $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$  protein)、 $CL_{\text{max}}$   
27 は BBP から MBzP への加水分解の約 0.9 倍で、DEHP から MEHP への約 3 倍であった  
28 (Hanioka et al. 2012)。ラット腎ホモジネートでも DBP の MBP への加水分解が確認  
29 されている (Kaneshima et al. 1978)。また、ラット、ヒヒ、フェレット及びハムスター  
30 の小腸粘膜細胞ホモジネート、さらにヒトの小腸ホモジネートにも DBP の MBP への加  
31 水分解酵素活性があった (Lake et al. 1977、Foster et al. 1983)。ラットの消化管内容物  
32 による DBP の MBP への加水分解速度は、小腸内容物が最も速く、盲腸では格段に遅く、  
33 胃では無視できた (Rowland et al. 1977)。

34 ラットの反転小腸を用いた *in vitro* 試験では、腸粘膜を通過した DBP のうち、未変化  
35 の DBP はわずかに 4.5%であり、95.5%は漿膜灌流液に達する前の粘膜上皮中で加水分解  
36 された MBP であった。有機リン剤を用いてエステラーゼ活性を阻害すると、MBP へ加  
37 水分解される DBP 量は減少し、DBP では吸収量が有意に減少した。一方、MBP は DBP

1 より吸収量が高く、エステラーゼ阻害による影響を受けなかった (White et al. 1980)。  
2 上記のいずれの報告においても、グルクロン酸抱合代謝については、~~は~~検討していない。

3

## 4 ② グルクロン酸抱合

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

8 Kremer ら (2005) が ~~GD~~妊娠 19 日の SD ラットへ MBP (10、30 又は 50 mg/kg 体  
9 重) を急速に尾静脈内投与したところ、投与 5 分後にはグルクロン酸抱合された MBP-抱  
10 合体が血漿 (頸静脈カニューレより採取) 中に認められた。投与 24 時間後の血漿中 MBP-  
11 グルクロン酸抱合体濃度は、一般に胎児の方が母体より高く、最高用量では統計学的に有  
12 意となった。

13 MBP 及びそのグルクロン酸抱合体の排泄に関して種差が認められており、非抱合体に  
14 対する MBP のグルクロン酸抱合体の比は、ラットを 1 とした場合、モルモットで 1.5、  
15 ハムスターで 2.3 と報告されている (Tanaka et al. 1978)。また、DBP 2 g/kg 体重を経口  
16 投与後、24 時間までのラット及びハムスターの尿中には、MBP のグルクロン酸抱合体が  
17 それぞれ投与量の 37.6%及び 52.5%、非抱合体が 14.4%及び 3.5%検出されたという報告  
18 もある (Foster et al. 1983)。また DBP を投与された牛においても MBP のグルクロン酸  
19 抱合体が血漿や胆汁中に検出されている (Coldham et al. 1998)。

20 ヒトでは、米国国民健康栄養調査 (NHANES) (1999~2000) における尿サンプル 328  
21 検体について、β-グルクロニダーゼ処理の有無により、総 MBP と非抱合体の MBP を区  
22 別して分析したところ、283 検体から総 MBP (幾何平均 29.0 ng/mL) が検出された。そ  
23 のうち非抱合体の占める割合が、5%未満の検体が半分で、10%未満の検体は 3/4 であり、  
24 幾何平均は 5.60%であった (Silva et al. 2003)。

25

## 26 ③ ブタノール (DBP の加水分解物) の代謝

27 DBP の代謝物である n-ブタノールは、第一級アルコールであり、アルコール脱水素酵  
28 素及びアルデヒド脱水素酵素により、容易に酪酸 (n-ブタン酸) に酸化される  
29 (NTP-CERHR 2003)。さらに、炭素数 3~7 の直鎖飽和脂肪酸は、容易にβ酸化を受け  
30 て代謝経路の中間段階にあるアセチル-CoA に変換される (Di Carlo1990)。

31

## 32 (4) 排泄

### 33 ① 尿中排泄

34 ラット、ハムスターにおいて、DBP は経口投与後に急速に吸収され、最大 90%以上  
35 が 24~48 時間以内に尿中へ排泄される (Foster et al. 1983、Tanaka et al. 1978、  
36 Williams and Blanchfield 1975)。糞中への排泄は 1.0~8.2%であった (Tanaka et al.  
37 1978)。

1 ヒトにおいては、1群8名に<sup>13</sup>C-DBPを255又は510 µg/人で単回経口投与すると、投  
2 与後24時間の尿中に投与量の平均64%又は平均73%が排泄される (Anderson et al.  
3 2001)。また、D<sub>4</sub>-DBP 60 µg/kg 体重を健常男性1名へ単回経口投与し、代謝物の尿中  
4 排泄を投与後48時間まで観察した試験では、投与後24時間までに投与量の92.2%が尿  
5 中へ排泄され、2日目の排泄は1%未満であった(合計92.5%)。測定された代謝物(MBP  
6 及びその酸化代謝物4種)のいずれの尿中濃度も投与後3.75時間に最高となり、その  
7 後減少した。排泄半減期はMBPが2.6時間、3OH-MBPが2.9時間で、MCPDは6.9  
8 時間であった (Koch et al. 2012)。

## 9 10 ② 胆汁中排泄

11 胆管カニューレが挿入された雄ラットに、50%エタノールに溶解した500 mg/kg 体重  
12 の<sup>14</sup>C-DBPを単回経口投与すると、投与後6時間にわたり採取された胆汁中から、投  
13 与量の4.5%が回収された (Kaneshima et al. 1978)。また、胆管カニューレが挿入さ  
14 れた2匹の雄ラットに60 mg/kg 体重の<sup>14</sup>C-DBPを単回経口投与した試験では、投与後  
15 3日間、胆汁が採取された。胆汁への排泄量は投与量に対し、1日目は2匹のラットで  
16 それぞれ27.6及び52.8%、2日目は4.5及び3.8%であった。3日間の合計で32.2及び  
17 56.7%であった。胆汁中からは、MBP及び未変化のDBPが比率1:1でみられた (Tanaka  
18 et al. 1978)。

## 19 20 (5) 生理学的薬物動態学モデル

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

## 28 29 (6) 体内動態のまとめ

30 経口投与されたDBPは速やかに吸収され、排泄される。ラット、ハムスター及びヒト  
31 では、投与後24~48時間以内に63~90%以上が尿に排泄された。ヒトでも、げっ歯類で  
32 も、経口摂取されたDBPの加水分解反応は非常に速やかに進行し、最初の代謝物である  
33 MBPが生成する。また、実験動物では大部分のDBPは小腸で吸収される前にMBPと対  
34 応するアルコール (n-ブタノール) に加水分解されると考えられる。なお、加水分解は肝  
35 臓や腎臓でも起こりうる。MBPはほとんどがグルクロン酸抱合されるが、10%を超えな  
36 い範囲でω、ω-1-酸化を受け、DBPを経口投与した実験動物の尿中には、MBP、そのグ  
37 ルクロン酸抱合体、MBPの種々の酸化生成物及び少量のフタル酸がみられる。MBPのグ

1 ルクロン酸抱合体の排泄には種差が認められたが、ラット、ハムスター及びヒトとも、MBP  
2 (グルクロン酸抱合体を含む) が主排泄物であった。結果として、経口暴露した DBP の  
3 ほとんどの部分がグルクロン酸抱合体として、速やかに尿中へ排泄されていた。そのほか、  
4 ラットへの経口投与試験では胆汁中への排泄が認められている。組織における有意な蓄積  
5 は、経口暴露したげっ歯類ではみられず、組織蓄積性は非常に低いと考えられた。妊娠ラ  
6 ットに DBP を経口投与した試験で、DBP 及びその代謝物である MBP の胎盤透過性が明  
7 らかにされている。14C-DBP を投与した試験では、胚組織や胎盤の放射活性は母体血漿の  
8 1/3 以下で胚組織の投与放射活性は投与放射活性の 0.12~0.15%未満であった。また、胎  
9 児血漿や羊水中には MBP のグルクロン酸抱合体も認められた。

10 DBP の代謝に関係する加水分解酵素 (エステラーゼ、リパーゼ等) やグルクロン酸抱合  
11 酵素には様々な分子種 ~~(種類)~~ があり、また、多くの遺伝子多型が知られている。DBP に  
12 対してどのような酵素がどの程度作用しているか、詳しく検討した報告は見あたらなかつ  
13 たが、代謝、排泄が比較的速いといった点において、おそらく大きな種差はないと推察さ  
14 れた。ただし、DEHP に対するヒト肝リパーゼ活性のように (伊藤ら 2012 Ito et al. 2013)、  
15 DBP の代謝にも、個人差が比較的大きいことが予想される。なお、一般に、生後すぐの新  
16 生児には、グルクロン酸抱合能が低い場合が知られ、さらに、発達段階に伴って、成人レ  
17 ベルの活性になる期間は、分子種によって異なっていることが知られている (加藤 2009)。  
18 また、妊娠第 2 三半期までは脂肪の貯蔵が進み、第 3 三半期以降には速やかな脂肪の分解  
19 に転じるなど、リパーゼ活性の変化を伴い、妊娠・授乳期には母体の脂質代謝が非妊娠時  
20 から変化する。また、この変化は胎児などの栄養や代謝にも影響する (Hayashi et al. 2011、  
21 Hererra 2002)。これらについては、フタル酸エステルの生殖・発生毒性を検討する際に  
22 留意する必要があると思われる。

## 23 24 2. 実験動物等における影響

### 25 (1) 急性毒性試験 (審議済み)

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

### 29 30 (2) 亜急性毒性試験 (審議済み)

#### 31 ① 13 週間試験 (マウス)

32 B6C3F1 マウス (雌雄、各群 10 匹、6 週齢) における、DBP (0、1,250、2,500、5,000、  
33 10,000、20,000 ppm : 雄 0、163、353、812、1,601、3,689 mg/kg 体重/日、雌 0、238、  
34 486、971、2,137、4,278 mg/kg 体重/日) の 13 週間混餌投与試験が実施された。

35 その結果、投与に関係した臨床兆候は認められず、全てのマウスは試験終了まで生存し  
36 た。対照群と比べ、雌雄とも 5,000 ppm 以上の投与群では、体重増加の抑制及び体重減  
37 少がみられた (いずれも  $p \leq 0.05$ )。雌では、全投与群で腎臓の絶対及び相対重量が増加

1 し、20,000 ppm 投与群の絶対重量を除き、統計学的に有意だったが、雄では 20,000 ppm  
2 投与群の腎臓絶対重量が統計学的に有意に減少した。なお、腎臓には肉眼的、組織学的  
3 病変はみられなかった。一方、肝臓の相対重量は、雌雄とも 5,000 ppm 以上の投与群で  
4 増加した (いずれも  $p \leq 0.05$ )。そのうち、10,000 ppm 投与群の雄及び、20,000 ppm 投  
5 与群の雄雌では、肝臓の絶対重量も増加し、肝臓の細胞質変化 (好酸性変化、グリコー  
6 ゲンの枯渇を示す小空胞の減少及びペルオキシゾーム増殖と同時に現れた微細な好酸  
7 性顆粒) が伴った。また、10,000 ppm 以上の投与群では、雌雄の肝細胞にリポフスチ  
8 ンの蓄積がみられた。そのほか、20,000 ppm 投与群の雌に、ヘマトクリット値の減少  
9 がみられ ( $p \leq 0.01$ )、軽微な貧血が示唆された。これらの結果から、著者は、肝臓が唯  
10 一の DBP の毒性部位であるとしている (Marsman 1995◎)。

11 NTP は、体重増加の抑制に基づき雄の NOAEL を 353 mg/kg 体重/日、腎臓重量の増  
12 加に基づき雌の LOAEL を 238 mg/kg 体重/日とした (NTP-CERHR 2000)。EU は、  
13 雄の LOAEL を 812 mg/kg 体重/日 (混餌飼料中 0.5%) と設定しているほか、NTP と  
14 同じ値を選択している (EU RAR 2004)。

15 本専門調査会としては、本試験の雄の LOAEL を NOAEL を体重増加の抑制に基づ  
16 き 812 mg/kg 体重/日、NOAEL を 353 mg/kg 体重/日、雌の LOAEL を腎臓の絶対及び  
17 相対重量の増加に基づき 238 mg/kg 体重/日と判断した。

## 18 19 ② 2 週間試験 (ラット)

20 Zhou らは DBP の精巣毒性と酸化ストレスの関係について、雄の SD ラット (各群  
21 10 匹、成体ラット獣) への DBP (0 (コーン油)、100、250、500 mg/kg 体重/日) の 2  
22 週間強制経口投与試験を用いて検討し、二つの報告を行った。

23 2010 年の報告では、精巣について検討された。その結果、500 mg/kg 体重/日投与群で  
24 は、体重及び精巣絶対重量が減少し、250 mg/kg 体重/日以上投与群で、精巣上体の精  
25 子数及び精子運動率が減少していた (いずれも  $p < 0.05$ )。500 mg/kg 体重/日投与群の  
26 病理組織学的検査では、精細管の萎縮、精細管上皮細胞の崩壊、脱落及び精原細胞の減  
27 少や管腔の精子欠乏が認められ、精巣ではマロンジアルデヒド (MDA) レベルの増加や  
28 スーパーオキシドジスムターゼ (SOD) 活性、グルタチオンペルオキシダーゼ (GSH-Px)  
29 活性及びグルタチオン (GSH) レベルの減少が認められた (いずれも  $p < 0.05$ ) (Zhou et  
30 al. 2010 無)。

31 次に、2011 年に精巣上体への影響について報告された。精巣上体は 500 mg/kg 体重/日  
32 投与群で絶対重量が減少し ( $p < 0.05$ )、精巣上体管の萎縮、間質脈管の充血及び管腔の  
33 精子欠乏を伴った。また、精巣上体において、250 mg/kg 体重/日以上投与群で、MDA  
34 レベルの増加及び SOD 活性の減少がみられ、500 mg/kg 体重/日投与群では  $\alpha$ -グルコシ  
35 ダーゼ活性及び GSH-Px 活性が減少した (いずれも  $p < 0.05$ ) (Zhou et al. 2011 無)。  
36 以上の結果から、著者らは、成体ラットの DBP 暴露による精巣及び精巣上体の構造及  
37 び機能の変化は、それぞれの器官での酸化ストレスの誘導のためと結論している (Zhou

1 et al. 2010、 2011)。

2 本専門調査会としては、本試験の LOAEL を NOAEL を精巣上体の精子数及び精子運  
3 動率の減少に基づき 250 mg/kg 体重/日、NOAEL を 100 mg/kg 体重/日と判断したが、  
4 精巣毒性の評価を目的としたものであっても単性で、かつ、短期間の試験であることに  
5 留意すべきであると考えた。

### 6 7 ③ 30 日間試験 (ラット)

8 成熟前の雄の SD ラット (各群 16 匹、5 週齢) に DBP (0 (コーン油)、250、500、  
9 1,000、2,000 mg/kg 体重/日) を 30 日間強制経口投与後、半数をと殺し (暴露時：  
10 exposure)、残りの半数は DBP を投与せずに、さらに 15 日間飼育し (休薬後：post  
11 exposure)、精巣、精巣上体、副腎及び血中ホルモン濃度が調べられた。

12 その結果、暴露時又は休薬後それぞれの投与群と対照群との間に、統計学的に有意な  
13 体重の差はなかった。また、暴露時には 500 mg/kg 体重/日以上 of 投与群で精巣の相対  
14 重量が、1,000 mg/kg 体重/日以上 of 投与群で精巣上体の相対重量が統計学的に有意に減  
15 少し、500 mg/kg 体重/日以上 of 投与群において用量依存的に精細管変性及びライディッ  
16 ヒ細胞数の減少を伴う精原細胞の減少が観察された。一方、休薬後では、1,000 mg/kg  
17 体重/日以上 of 投与群における精巣及び精巣上体の相対重量に引き続き有意な低下がみ  
18 られたが、精巣に組織学的病変はみられず、むしろライディッヒ細胞の生成が増加して  
19 いた。なお、いずれの投与群にも副腎の相対重量に統計学的に有意な変化はみられな  
20 かった。また、休薬後にはこれらの変化は有意ではなくなったが、暴露時には、500 mg/kg  
21 体重/日以上 of 投与群に血清テストステロンの減少、1,000 mg/kg 体重/日以上 of 投与群に  
22 血清糖質コルチコイドの増加がみられ、又、精巣では、1,000 mg/kg 体重/日以上 of 投与  
23 群において、11 $\beta$ -ヒドロキシステロイド脱水素酵素 1 (11 $\beta$ -Hsd1) の mRNA 発現及び  
24 糖質コルチコイド受容体の mRNA 発現が増加する一方、ステロイド産生急性調節タン  
25 パク質 (StAR) の mRNA 発現が減少した (いずれも  $p < 0.05$ )。著者らは、DBP 暴露  
26 により、糖質コルチコイド経路を介してテストステロン産生が阻害され、暴露が終了す  
27 るとその産生が回復する可能性を示唆している (Zhang et al. 2009b $\times$ )。

28 一本専門調査会としては、本試験の LOAEL を NOAEL を精巣の相対重量減少、精  
29 細管変性及びライディッヒ細胞数の減少を伴う精原細胞の減少に基づき 500 mg/kg 体  
30 重/日、NOAEL を 250 mg/kg 体重/日と判断したが、精巣毒性の評価を目的としたもの  
31 であっても単性で、かつ、短期間の試験であることに留意すべきであると考えた。

### 32 33 ④ 30 日間試験 (ラット)

34 成熟前の雄 SD ラット (各群 20 匹、5 週齢) への DBP (0 (コーン油)、0.1、1.0、  
35 10、100、500 mg/kg 体重/日) の 30 日間の強制経口投与試験が行われ、精巣 (低用量：  
36 10 mg/kg 体重/日以下投与群のプロテオミクスを含む) や血清ホルモンレベルの変化が  
37 調べられた。

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

20 本専門調査会としては、本試験の LOAEL を NOAEL を精巣組織の障害やセルトリ  
21 細胞数及び精細管の生殖細胞数の減少に基づき 100 mg/kg 体重/日、NOAEL を 10  
22 mg/kg 体重/日と判断したが、毒性変化の発現に関与する可能性のある変化がそれより低  
23 い用量で発生していることと、精巣毒性の評価を目的としたものであっても単性で、か  
24 っ、短期間の試験であることに留意すべきであると考えた。

## 25 26 ⑤ 13 週間試験 (ラット)

27 F344 ラット (雌雄、各群 10 匹、5~6 週齢) における DBP (0、2,500、5,000、10,000、  
28 20,000、40,000 ppm : 雄 0、176、359、720、1,540、2,964 mg/kg 体重/日、雌 0、177、  
29 356、712、1,413、2,943 mg/kg 体重/日) の 13 週間混餌投与試験が実施された。  
30 雄では 10,000 ppm 以上、雌では 20,000 ppm 以上の投与群において、体重増加の抑制  
31 及び最終体重の低値が示された (いずれも  $p \leq 0.01$ )。投与に関連した臨床兆候は 40,000  
32 ppm 投与群の全動物にるいそう羸瘦 (最終体重 : 対照群の 45% (雄) 及び 73% (雌))  
33 がみられた以外になかった。血液学的検査において、雄では 5,000 ppm 以上の投与群で  
34 ヘモグロビン濃度及び赤血球数の減少、20,000 ppm 以上の投与群でヘマトクリット値  
35 の減少がみられ (いずれも  $p \leq 0.05$ )、著者らは 5,000 ppm 以上の投与で雄に軽微な貧

<sup>2</sup> heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2/B1

1 血を認めたと判断している。また、雄の 5,000 ppm 以上の投与群で血小板数が増加した  
2 ( $p \leq 0.01$ )。雄の最高用量投与群の肝臓絶対重量を除き、肝臓の絶対重量と相対重量及  
3 び腎臓の相対重量は、雄で 5,000 ppm 以上の投与群で増加し、雌で 10,000 ppm 以上の  
4 投与群で、それぞれ増加した (いずれも  $p \leq 0.01$ )。血清の生化学的検査では、雄では全  
5 投与群にアルブミン濃度の増加が観察された ( $p \leq 0.05$ )。トリ グリセリドアシルグリセ  
6 ロール (TG) は雄が 2,500 ppm、雌が 10,000 ppm 以上で、コレステロール ~~(Chol)~~  
7 は雌雄ともに 20,000 ppm で、それぞれ減少した (いずれも  $p \leq 0.05$ )。一方、アルカリ  
8 ホスファターゼ (ALP) は、雌が 10,000 ppm、雄が 20,000 ppm 以上で、胆汁酸は、  
9 雌が 5,000 ppm、雄が 20,000 ppm 以上で、それぞれ増加した (いずれも  $p \leq 0.05$ )。ま  
10 た、雌雄の肝臓においては、10,000 ppm 以上の投与群の細胞質変化がみられ、好酸性  
11 増加及びグリコーゲン枯渇による空胞減少が観察された。雌雄とも、肝パルミトイル  
12 CoA オキシダーゼ (PCoA) 活性は用量依存的に増加して、5,000 ppm 以上の投与群で  
13 対照群より 統計学的に有意に高値となり、40,000 ppm 投与群では肝細胞質に微細な好  
14 酸性顆粒が組織学的に観察され、電顕的にペルオキシゾーム増殖であることが証明され  
15 た。さらに、20,000 ppm 以上の投与群では肝細胞にリポフスチンの有意な蓄積がみら  
16 れた。また、精巣の絶対及び相対重量は 20,000 ppm 以上の投与群で減少した ( $p \leq 0.01$ )。  
17 精巣の病理学的変化としては、10,000 ppm 投与群に限局性の精細管変性が 4/10 例に、  
18 20,000 ppm 投与群では同様の変化が全例にみられた。40,000 ppm 投与群では、全例に  
19 びまん性で著しい精細管変性がみられ、ほぼ全ての精細管で上皮細胞が完全に脱落し、  
20 精子生成が行われず、細胞質が空胞化したセルトリ細胞のみを観察した。著者らは精巣  
21 病変の無影響量を 5,000 ppm としている。精巣上体については、20,000 ppm 以上の投  
22 与群で精子減少症 (hypospermia) がみられた。なお、精巣の亜鉛濃度は 20,000 ppm  
23 以上の投与群で有意に低く、テストステロンについては、精巣中濃度には対照群と投与  
24 群で 統計学的には有意な差がはななかったが、血清中濃度は 20,000 ppm 以上の投与群では  
25 有意に減少した。生殖指標は、別途評価され、雄の 20,000 ppm 投与群の精巣及び精巣  
26 上体等の重量、精子細胞数及び精巣パラメーターに減少がみられたが ( $p \leq 0.01$ )、雌の  
27 性周期について投与による影響がみられなかった (Marsman 1995<sup>◎</sup>)。

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

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

32 本専門調査会としては、雄の肝臓及び腎臓の相対重量の増加、雌雄のペルオキシゾー  
33 ム増殖及び雄の貧血に基づき、本試験の雄の LOAEL を 359 mg/kg 体重/日、NOAEL  
34 を 176 mg/kg 体重/日、雌の LOAEL を 356 mg/kg 体重/日、NOAEL を 177 mg/kg 体  
35 重/日と判断した。

## 36 ⑥ 3 か月間試験 (ラット)

1 Wistar ラット (雌雄、対照群 20 匹、各投与群 10 匹、体重 90~120 g) における DBP  
2 (0 (オリーブ油)、120、1,200 mg/kg 体重/日) の 3 か月間強制経口投与試験が行われ  
3 た。その結果、両投与群とも肝臓の相対重量が統計学的に有意に増加したが、肝臓をは  
4 じめ、腎臓及び脾臓いずれにも肉眼的、組織学的変化は認められなかった。また、血液  
5 学的、生化学的検査において、ヘモグロビン含量、赤血球、白血球及び血清タンパク分  
6 画に投与の影響は認められなかった (Nikoronow et al. 1973 事務局)。

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

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

## 11 12 ⑦ 代謝物 (MBP) を用いた亜急性毒性試験

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

### 14 15 a. 4~6 日間試験 (ラット)

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

25 本専門調査会としては、予備的な試験で精巣障害がみられたことも考慮し (第 24  
26 回調査会コメント)、本試験の DPBP の LOAEL を精巣相対重量の減少に基づき 500  
27 mg/kg 体重/日と判断したが、精巣毒性の評価を目的としたものであっても単性で、か  
28 つ、短期間の試験であることに留意すべきであると考えた。

### 29 30 b. 2 週間及び 4 週間試験 (ラット)

31 ラットを用いて、DBP と MBP の作用が、投与期間を変えて観察されている。  
32 雄の SD ラット (各群 6 匹、5 週齢) に、DBP 500 mg/kg 体重/日又は MBP 250 mg/kg  
33 体重/日を 2 週間強制経口投与したところ、両投与群に体重増加の抑制がみられ、DBP  
34 投与により肝臓相対重量の増加が認められた。また、血液学的に有意な変化はみられ  
35 なかった。そのほか、生化学検査<sup>3</sup>において、血清中のアスパラギン酸アミノ基転移酵

<sup>3</sup> 血清の生化学検査値は、両報告とも、最小桁の数字のみ異なるほぼ同じ数値であった。また、2009

1 | 素 (AST)、ALP (両投与群) 及び TG (MBP 投与群) の統計学的に有意な増加がみ  
2 | られた。(Kwack et al. 2010 無)。

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

11 | 著者らは、SD ラットの 2 週間試験において、MBP は DBP と類似した有害作用を  
12 | 生じ、又、4 週間試験において、精子パラメータ=精巢上体中の精子数及び精子運動  
13 | 率 (第 24 回調査会コメント反映) への有害影響は DBP のほうが MBP より強いこと  
14 | が示されたと結論している (Kwack et al. 2009、2010)。

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

#### 18 | <参考 : 3 か月間試験 (ラット) ><sup>4</sup>

19 | NTP-CERHR (2000) 及び EU RAR (2004) に引用されている BASF による OECD  
20 | テスト ガイドライン 408 に従った 3 か月試験<sup>④</sup>の報告がある。試験の詳細は不明であ  
21 | るが、Wistar ラット (雌雄、各群 10 匹、6 週齢) における DBP (0、400、2,000、10,000  
22 | ppm) の 3 か月混餌投与間試験 (雄 0、27、142、688 mg/kg 体重/日、雌 0、33、162、  
23 | 816 mg/kg 体重/日 : NTP 換算) が行われた。有意な影響は最高用量投与群のみに認め  
24 | られ、雌では体重変化なしに肝臓及び腎臓の相対重量の減少がみられた。雄では赤血球  
25 | 数、ヘモグロビン及びヘマトクリット値の一時的な減少並びに血清アルブミン及びグル  
26 | コースの増加がみられたほか、雌雄に血清 TG 及びトリヨードチロニン ( $T_3$ ) の減少が  
27 | みられた。雌雄とも PCoA 活性が有意に上昇し、病理組織学的には肝細胞の脂肪沈着の  
28 | 減少が認められた。なお、精巢 (ブアン液固定) に病理学的な影響はなかった。さらに  
29 | 神経系の機能が、EPA の総合機能観察評価 (Functional observational battery) を用い  
30 | て評価されたが、影響は観察されなかった。

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

---

年の報告の table 名には、4 週間試験を示す語句が使用されていない。

<sup>4</sup> NTP では BASF 1992、EU では Schilling et al. 1992 と記載されている。試験の詳細が不明であるため、参考扱いとした。

1 本専門調査会としては、一、本試験の雄および雌の NOAEL を、それぞれ、142 およ  
2 び 162 mg/kg 体重/日と判断した。一。

#### 4 <参考：ペルオキシゾーム増殖活性>

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

19 本専門調査会としては、一、本試験が DBP のげっ歯類における肝毒性に関して有益な  
20 情報を与えるものであるが、肝臓の絶対重量に変化がなく、また、肝臓の相対重量およ  
21 び組織学的変化についてのデータが欠落していることから、本試験において  
22 NOAEL/LOAEL を評価すべきでないものと判断した。

23  
24 また、DBP の経口暴露による、ラットの代謝物プロフィール (メタボロミクス) の変  
25 化とペルオキシゾーム増殖の関係が調べられている。Wistar ラット (雌雄、各群 5 匹、  
26 9~11 週齢) に DBP (0、150、1,000、7,000 ppm) が 28 日間混餌投与され、各ラッ  
27 トの血漿サンプルのメタボロミクスが調べられた。その結果、肝臓の絶対重量が雌雄の  
28 7,000 ppm 投与群で、相対重量が雄の 1,000 ppm 以上の投与群と雌の 7,000 ppm 投与  
29 群で増加したが (いずれも  $p \leq 0.05$ )、精巣重量に影響はみられなかった。また、肝臓の  
30 PCoA 酸化レベルは、雄の 7,000 ppm 投与群でのみ統計学的に有意に増加した。メタボ  
31 ロームについては、雄で、7,000 ppm 投与で測定代謝物 238 種中 47 種に変化 (増加 6  
32 種、減少 41 種) があり、1,000 ppm 投与群で変化が非常に弱くなり、150 ppm 投与群  
33 に至って生物学的意義の乏しい変化をみるのみとなった。雌では、7,000 ppm 投与群で  
34 238 種中 12 種 (増加 6 種、減少 6 種) が変化したのみで、1,000 ppm 投与群でわずか  
35 かな変化に留まり、150 ppm 投与群でさらに軽微な変化となった。著者らは、DBP のメ  
36 タボロミクスにおける最大無作用量を 150 ppm としている。また、このメタボロミク  
37 スの一部は、著者らがすでに確立したペルオキシゾーム増殖における変化のパターンと

1 よく一致し、PCoA 酸化レベルの増加によって裏付けられるとしている (van  
2 Ravenzwaay et al. 2010 無)。

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

#### 6 7 <参考：精巣毒性の種差>

8 4~6 週齢の雄の SD ラット、TO 系マウス、Dunkin-Hartley 系モルモット及び DSN  
9 系シリアンハムスターに DBP (2,000 mg/kg 体重/日) を 7 日間 (ハムスターのみ 9 日  
10 間) 強制経口投与したところ、体重はモルモットのみで統計学的に有意に減少し、~~精巣~~  
11 ~~の絶対重量は~~ハムスター以外の動物種の精巣の絶対重量に有意な減少がみられた。精巣  
12 に対する病理組織学的検査において、ラット及びモルモットでは、ほとんど全ての精細  
13 管が萎縮し、精子細胞と精原細胞の減少がみられたが、マウスでは軽度な巣状萎縮のみ  
14 が観察され、ハムスターでは対照動物と区別できる変化を観察しなかった (Gray et al.  
15 1982)。

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

18 ~~(事務局：(8) 作用機序、その他へ移動) また、MBP をラット (800 mg/kg 体重/日、~~  
19 ~~5 日) 又はハムスター (1,600 mg/kg 体重/日、9 日) に経口投与すると、ラットは全 6~~  
20 ~~例とも精細管の 90%以上が萎縮したが、ハムスターでは散発的な萎縮が 2/7 例に生じた~~  
21 ~~(Gray et al. 1982)。この報告に対し、Foster ら (1983) は、ラット及びハムスター~~  
22 ~~に DBP 又は MBP を経口投与すると、いずれもよく似た排泄プロフィールが示され、~~  
23 ~~尿中に異なる代謝物は観察されないこと、又、in vitro において、小腸における DBP の~~  
24 ~~加水分解活性は、ハムスターとラットで同レベルであり、一方、精巣の  $\beta$ -グルクロニダ~~  
25 ~~ゼ活性は、ハムスターよりもラットの方が有意に高いことを調べ (基質により 2.2~~~  
26 ~~6.5 倍)、DBP 又は MBP 経口投与後のハムスターにおける精巣障害の欠如は、精巣での~~  
27 ~~非抱合型 MBP 濃度がラットと異なる可能性があることで説明しうるとしている。~~

#### 28 29 <参考：フタル酸エステルによる差>

30 5 週齢の雄 SD ラットに、DBP、DNOP、フタル酸ジエチル (DEP)、DEHP、フタ  
31 ル酸ジメチル (DMP)、BBP、DIDP、フタル酸ジウンデシル (DUP) 又は 500mg/kg  
32 体重/日を 4 週間強制経口投与した報告がある。次のように統計学的に有意な変化がみら  
33 れた。体重は BBP>DBP≒DINP のみで減少した。赤血球数及びヘマトクリット値は  
34 DBP のみ減少し、ヘモグロビン濃度は DMP のみ減少した。血糖値は DEHP のみ、血  
35 清蛋白濃度は DUP のみ、AST 活性は DUP>DINP≒DBP のみ、ALP 活性は DBP>  
36 DINP>DMP>DIDP>DNOP のみ、TG 量は DINP のみ、CA 量は DNOP≒DEP≒  
37 BBP≒DEHP のみで増加した。肝臓相対重量は、DEHP>DINP>DIDP>DBP>BBP

のみで増加した。精巣相対重量は DBP $\geq$ DEHP のみ、精巣上体の精子数は DEHP $<$ DNOP $<$ DBP $<$ BBP $<$ DUP $<$ DNOP $<$ DINP のみで減少した。また、精子運動率は DEHP $<$ DBP $<$ DNOP $<$ DUP $<$ DIDP $<$ BBP のみで減少した (Kwack et al. 2009)。

### (3) 慢性毒性試験及び発がん性試験 (一部未審議)

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

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

肺発がんのリスク要因と考えられているオゾン、タバコ煙由来のニトロソアミンの一つである NNK、DBP との単独又は併用による亜慢性及び慢性毒性試験が実施され、発がん性についても検討されている。B6C3F1 マウス (雌雄、各群 20 匹、5~6 週齢) に、オゾン 0.5 ppm (吸入投与)、NNK 1.0 mg/kg 体重/回 (皮下投与、3 回/週)、DBP 5,000 ppm (混餌投与) をそれぞれ単独又はオゾンを含む 2 種ないし 3 種併用で投与した 16 週間、32 週間試験 (Kim and Cho 2009b) 及び 1 年間試験 (Kim and Cho 2009a) が行われた。

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

1       ン+NNK 併用投与群の雌において 2 例 (10%) に、それぞれみられたが、いずれも統  
2       計学的に有意な発現頻度の増加が認められなかった (統計学的処理は論文中になく、対  
3       照群の発現頻度を 0% と推察し、調査会が行った)。(Kim and Cho 2009a 無、2009b 無)。

4       著者らは、一年間試験の結果、オゾンが単独で肺発がん性を示さず、DBP または NNK  
5       との 2 種または 3 種併用でも B6C3F1 マウスに発がん性を示さないと結論した (Kim  
6       and Cho 2009a 無)。

7       本専門調査会としては、~~一、~~ DBP を含む本試験に用いられた 3 物質のいずれについ  
8       ても、一用量で実施されたものであるため NOAEL/LOAEL を評価すべきでないが、それ  
9       らの単独投与又はオゾンを含む 2 種ないし 3 種の併用投与のいずれにも、少なくとも本  
10      試験の実験条件下において特記すべき(亜)慢性毒性や発がん性が認められないものと  
11      判断した。ただし、発がん性については、本試験の最長投与期間が 1 年間であるので、  
12      その点でも十分な評価ができないものと判断した。

## 13 14      ② 1 年間試験 (ラット)

15      Wistar ラット (雌雄、各群 20 匹、体重 80~100 g) に 0 又は 1,250 ppm の DBP を  
16      1 年間混餌投与したところ、投与群の摂餌量に変化がみられた。しかし、死亡率は、対  
17      照群 10% に対して投与群で 15% であり、体重にも 統計学的に有意な変化はなかった。  
18      また、肝臓、腎臓及び脾臓重量に有意な変化はなく、これらの器官に肉眼的及び鏡検的  
19      変化も見いだされなかった。血液学的、生化学的検査では、ヘモグロビン含量、赤血球、  
20      白血球及び血清タンパク分画に投与の影響は認められなかった (Nikoronow et al. 1973  
21      **事務局**)。EU は、1 用量しかない極めて限定的な試験としながらも、本試験の NOAEL  
22      を 62.5 mg/kg 体重/日 (1,250 ppm~~-~~、EU 換算) と判断している (EU RAR 2004)。  
23      本専門調査会としては、~~一、~~一用量の試験であることから、本試験において NOAEL/  
24      LOAEL を評価すべきでないが、少なくとも本試験の実験条件下において特記すべき慢  
25      性毒性が認められないものと判断した。

## 26 27      ~~＜参考：形質転換試験＞ ((8) 作用機序、その他の知見へ移動)~~

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

## 32 33      (4) 神経への影響 (審議済み)

### 34      ① 発達神経毒性試験 (ラット)

35      妊娠雌の Wistar ラット (各群 9~10 匹) に DBP (0, 370, 1,110, 3,330, 10,000 ppm :  
36      0, 30.6~55.1, 93.9~165.2, 291.4~485.5, 797~1,483 mg/kg 体重/日) を、**GD-妊**  
37      娠 6 日~PND-児動物の生後 28 日に混餌投与し、児動物の発生及び神経行動学的パラ

1      メーターが測定された。

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

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

## 23     ② ~~発達神経毒性試験 (ラット)~~

24     Li らの続報では、妊娠 Wistar ラット (各群 8 匹) に DBP (0、25、75、225、675 mg/kg  
25     体重/日) を、**GD-妊娠 6 日~児動物の PND-生後 21 日**の間、強制経口投与し、雄児動  
26     物の海馬における脳由来神経栄養因子 (BDNF) に対する DBP の影響が調べられた。ま  
27     た、**PND-生後 21 日**に離乳させた雄児動物のうち、各腹一匹はについて PND-生後 28  
28     日まで母動物と同用量の強制経口投与を継続し、空間学習課題により迷路行動がを評価  
29     されした。

30     その結果、対照群に比べ、675 mg/kg 体重/日投与群において、PND-生後 1 日の児動  
31     物の体重減少、雄の AGD (無補正及び体重補正) の短縮並びに PND-生後 21 日の雄児  
32     動物の体重、精巣の絶対及び相対重量の減少がみられた (いずれも  $p < 0.01$ )。また、モ  
33     ーリス水迷路試験の結果、対照群と比較して有意な影響がみられたのは **675 mg/kg** 体重  
34     /日投与群の雄児動物のみで、**PND-生後 30~33 日**における空間習得に増強がみられ、  
35     学習訓練 4 日目の逃避潜時及び遊泳距離が対照群より短縮した ( $p=0.014$  及び  $0.013$ )。  
36     また、**675 mg/kg 体重/日**この投与群の **PND-生後 60~62 日**におけるリバーストライア  
37     ル後のプローブトライアルでは、逃避台位置付近の滞在時間が対照群より長く

1 (p=0.041)、より良好な空間記憶の保持がみられた。さらに、PND-生後 1 日、7 日及  
2 び 21 日の雄児動物の海馬を調べたところ、PND-生後 21 日におけるいて675 mg/kg 体  
3 重/日最高用量投与群でのみ、のBDNF-(タンパク質及び mRNA)の発現が増加してい  
4 た (いずれも  $p \leq 0.01$ )。

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

8 本専門調査会では、Li らによる 2 試験 (2009、2010b) を一連のものとして合わせて  
9 検討した。妊娠ラットへの高用量 (700~900 mg/kg 体重/日) の経口投与により DBP  
10 に子宮内及び経母乳暴露した雄児動物では、迷路行動における空間学習の増強が 2 試験  
11 で一致して観察された。一方、低用量 (30~40 mg/kg 体重/日) 投与時にみられた空間  
12 学習の阻害には、十分な再現性がなかった。したがって本知見において、神経発達への  
13 影響について評価することは困難と判断した。(第 24 回調査会コメント反映)

#### 14 15 <参考①: 3 か月試験 (ラット) ><sup>5</sup>

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

#### 22 23 <参考②: 神経発達毒性試験 (ラット) ><sup>6</sup>

24 また、妊娠 SD ラット (各群 2 匹) に、GD-妊娠 8 日から出産まで、DBP (0、0.010、1  
25 mg/kg 体重/日) 混餌投与し、児動物への影響が調べられている。妊娠時の母動物体重、  
26 雄児動物 (各腹 5 匹) の体重と AGD 及び、全児動物の運動機能 (正向反射) に有意な  
27 影響はみられなかったが、生後 21 週目に雄児動物 (各群 2 匹) を新しいケージに移し、  
28 情動安定性の指標として、身づくろい動作を観察したところ、0.010 mg/kg 体重/日投与  
29 群において、観察初日及び 2 日目の夜間における身づくろい動作の頻度が対照群より減  
30 少した ( $p < 0.05$ )。 (Hoshi and Ohtsuka 2009 無)。

31 1 群 2 腹 (各腹雄児動物 5 匹) のデータであり、また、本試験の方法で情動安定性を  
32 評価可能かどうか疑問がある。

33  

---

<sup>5</sup> 試験の詳細は不明であるため、参考扱いとした。

<sup>6</sup> 1 群 2 腹 (各腹雄児動物 5 匹) のデータであり、また、本試験の方法で情動安定性を評価可能かどうか疑問があるため、参考扱いとした。

1 (5) 免疫系への影響 (審議済み)

事務局：構成を全体的に見直しました。経口の免疫毒性試験は見あたらなかったことを記載し、3 か月～1 年の反復経口投与試験では、免疫毒性を示唆する白血球数や免疫系臓器に異常がないという記載といたしました。

2 DBP の経口投与による免疫毒性試験の報告はみあたらなかった。しかし、Marsmann  
3 による雌雄の B6C3F<sub>1</sub> マウス又は F344 ラットに、DBP を 20,000 ppm 又は 40,000 ppm  
4 を 13 週間混餌投与した試験<sup>7</sup>では、白血球数、分葉核好中球数、単球数、好塩基球数及び  
5 リンパ球数に投与による増減はなく、胸腺、脾臓、骨髄及びリンパ節に投与による病変は  
6 みられなかった。さらに同じ著者による、妊娠 F344 ラットへ DBP を 10,000 ppm 混餌投  
7 与により胎児期、授乳期を通じて DBP を経母体暴露した児動物に、離乳後、引き続き  
8 40,000 ppm を 13 週間混餌投与した試験では、雌雄の児動物に、リンパ球数の増加がみ  
9 られたほか、周産期暴露しなかった 13 週間試験と同様に免疫系への投与による影響はみ  
10 られなかった (Marsman 1995)。また、雌雄の Wistar ラットに DBP を 1,250 ppm を 1  
11 年間混餌投与した試験<sup>8</sup>でも脾臓に投与による重量や組織像の変化はみられなかった  
12 (Nikoronow et al. 1973)。~~B6C3F<sub>1</sub> マウスに DBP を 20,000 ppm (雄：3,689 mg/kg 体~~  
13 ~~重/日、雌：4,278 mg/kg 体重/日) 又は F344 ラットに 40,000 ppm (雄：2,964 mg/kg 体~~  
14 ~~重/日、雌：2,943 mg/kg 体重/日) を、11 週齢から 13 週間混餌投与した試験では、いづれ~~  
15 ~~も脾臓、骨髄、リンパ節に病理組織学的変化はみられていない。さらに、同系統の母動物~~  
16 ~~への混餌投与 (B6C3F<sub>1</sub> マウス：5,000 ppm、F344 ラット：10,000ppm) により、胎児~~  
17 ~~期、授乳期を通じて DBP を経母体暴露し、離乳後、引き続き 13 週間混餌投与された児動~~  
18 ~~物 (B6C3F<sub>1</sub> マウス：20,000 ppm、F344 ラット：40,000ppm) においても、脾臓、骨髄、~~  
19 ~~リンパ節に病変はみられなかった (Marsman 1995)。~~また、Wistar ラット (雌雄、各群  
20 ~~20 匹) に 1,250 ppm の DBP を 1 年間混餌投与したが、脾臓に肉眼的及び鏡検的变化は~~  
21 ~~みられなかった (Nikoronow et al. 1973 事務局)。~~

22

23

24 (6) 内分泌系及び生殖・発生への影響 (新規追加、未審議)

25 ① 生殖・発生毒性試験 (マウス)

26 CD-1 (ICR) マウス (雌雄、対照群 40 匹、各投与群 20 匹、7 週齢) に DBP (0、300、  
27 3,000、10,000 ppm : 0、53、525、1,750 mg/kg 体重/日) を交配前 7 日から混餌投与  
28 し、投与を継続しながら雌雄を同居させ、98 日間にわたる連続交配を行った。

29 その結果、対照群と比較して、10,000 ppm 投与群にのみ、妊娠率<sup>9</sup>、妊娠のあったペ  
30 アごとの出産回数、腹当たりの出生児数及び妊娠があったペアごとの出生児割合の減少

7 (2) ①及び⑤として記載

8 (3) ②として記載

9 同居ペア数に対する妊娠 (死産を含め、一回以上出産) したペア数の割合

1 が認められた ( $p < 0.01$ )。連続交配後に試みられた対照群と 10,000 ppm 投与群の交差  
2 交配では、対照群同士に比べ、対照群の雄と投与群の雌の交配で、妊娠率、一腹当たり  
3 の出生児数、出生児率及び出生児体重が減少し ( $p < 0.05$ )、雌に DBP の影響が認めら  
4 れた。交差交配後の親動物については、対照群に比べ、投与群では、雄に剖検時体重の  
5 減少及び肝臓相対重量の増加が、雌に肝臓絶対重量の増加及び子宮絶対重量の減少がみ  
6 られた (いずれも  $p < 0.01$ )。一方、雌雄の生殖器官に肉眼的及び組織学的異常は認めら  
7 れず、精巣上体の精子の濃度、運動率及び奇形率にも投与による影響はみられなかった  
8 (Lamb et al. 1987◎)。

9 NTP-CERHR (2003) は、妊娠率及び一腹当たり出生児数の減少に基づき、雌の生  
10 殖毒性の LOAEL を 1,750 mg/kg 体重/日、雌雄の生殖毒性及び発生毒性の NOAEL を  
11 525 mg/kg 体重/日としている。EFSA (2005) 及び NICNAS (2008) は母動物の受胎  
12 性への影響と胎児毒性に基づき、NOAEL を飼料中 3,000 ppm、420 mg/kg 体重/日相当  
13 (EU RAR 2004 換算) としている。

小野専門委員：本試験では、中、低用量投与群について剖検は実施されていない。  
曾根専門委員：特に重要な試験 (◎) としてよい。

## 14 ② 発生毒性試験 (マウス)

15 妊娠 ICR マウス (各群 7~21 匹) の妊娠 0 日~18 日に、DBP (0、500、1,000、2,000、  
16 4,000、10,000 ppm : 0、80、180、370、660、2,100 mg/kg 体重/日) を混餌投与し、  
17 妊娠 18 日に帝王切開して胎児が調べられた。

18 その結果、対照群と比較して、10,000 ppm 投与群で母動物の妊娠中の体重増加が抑  
19 制され ( $p < 0.05$ )、4,000 ppm 以上の投与群で雌雄の生存胎児体重が減少した (4,000  
20 ppm 投与群の雄のみ統計学的有意差あり)。また、10,000 ppm 投与群では出生前死亡 (胚  
21 吸収及び死亡胎児の和) 率が有意に高く ( $p < 0.05$ )、生存胎児 3 匹のうち、2 匹に神経  
22 管欠損 (外脳症) がみられた。また、全投与群の胎児で骨化した尾椎数が減少した (い  
23 ずれも  $p < 0.05$ )。

24 著者らは、胚・胎児毒性の生じない DBP の最大量を 370 mg/kg 体重/日と推定した。  
25 (Shiota and Nishimura 1982◎)。

26 NTP-CERHR (2003) は、体重増加の抑制に基づき、母動物毒性の LOAEL を 2,100  
27 mg/kg 体重/日、NOAEL を 660 mg/kg 体重/日とした。また、全投与群における胎児の  
28 骨化遅延 (骨化した尾椎数の減少) に基づき、最低用量の 80 mg/kg 体重/日を発生影響  
29 の LOAEL として選択し、この試験に NOAEL は設定できないとした。

30 曾根専門委員：特に重要な試験 (◎) としてよい。

田中専門委員：本試験について、胎児の骨化遅延 (骨化した尾椎数の減少) に基づき、  
発生影響の LOAEL を 80 mg/kg 体重/日とし、NOAEL は設定できないとすることに  
同意します。

### ③ 発生毒性試験（マウス）

妊娠 C57 マウス（各群 12 匹）に、DBP（0（オリーブ油）、50、300 mg/kg 体重/日）を妊娠 7～9 日に強制経口投与後、妊娠 16 日に帝王切開し、胎児が調べられた。その結果、300 mg/kg 体重/日投与群で、対照群に比べ、腹あたりの胚吸収数の増加及び同腹生存胎児数の減少並びに胎盤の絶対重量の減少がみられた（いずれも  $p < 0.001$ ）。生存胎児については、体重及び心臓、脳、肝臓の絶対重量が減少し、300 mg/kg 体重/日投与群で有意となった（いずれも  $p < 0.05$ ）。また、300 mg/kg 体重/日投与群でのみ外部奇形（主として眼の欠損、次いで脳ヘルニア）が生じ、その頻度は対照群 0/82（0/12 腹）に対し、16/64 匹（6/12 腹）であった（Xia et al. 2011×）。

曾根専門委員：NOAEL/LOAEL の検討に用いることが可能（○）ですが、参考・サポートデータ（△）としてもよい。用量（300 と 50 mg/kg 体重/日）の間が空いているため NOAEL を 50 mg/kg 体重/日としなければなりません。

田中専門委員：本試験について、NOAEL/LOAEL は設定できない。催奇形性試験として評価するには投与期間（GD7-9）が短い。通常の投与期間（GD6-15）であれば 50 mg/kg 体重/日でも影響がみられたかもしれません。

### ④ 生殖・発生毒性試験（マウス）

雄の C3H マウスと交尾が成立した雌の C57BL/6 マウス（各投与群最大 20 匹、対照群 20 匹）の妊娠及び授乳期間（妊娠 0 日～）に、DBP（0、1,250、2,500、5,000、7,500、10,000、20,000 ppm、NTP 推定：0、227、454、908、1,359、1,816、3,632 mg/kg 体重/日）<sup>10</sup>を混餌投与し、児動物の B6C3F1 マウス（雌雄、各群 10 匹、20,000 及び雌の 10,000 ppm を除く）には離乳時（生後 28 日）から 4 週間にわたって母動物と同用量の混餌投与（雄 0、199、437、750、1,286、3,804 mg/kg 体重/日、雌 0、170、399、714、1,060 mg/kg 体重/日）を継続した。

その結果、母動物については、対照群に比べ、2,500 ppm 以上の投与群で妊娠期間が延長し（ $p \leq 0.05$ ）、7,500 ppm 以上の投与群では妊娠 0 日～妊娠 17 日の体重増加が抑制された（ $p \leq 0.05$ ）。また、10,000 及び 20,000 ppm 投与群では出産率が減少し、対照群 55%に対してそれぞれ 25%（統計学的有意差なし）及び 0%（ $p \leq 0.01$ ）であった。児動物については、7,500 ppm 以上の投与群では同腹児数が減少し（ $p \leq 0.05$ ）、10,000 ppm 投与群では生後 0 日の体重が低値であった（ $p \leq 0.01$ ）。離乳後の児動物への直接投与 1、4 週目及び剖検時に体重が測定されたが、雄では 2,500 ppm～7,500 ppm の投与群で持続的に、雌では 7,500 ppm 投与群で剖検時のみ体重が低値であった（いずれも  $p \leq 0.05$ ）。また、全投与群で雄の肝臓の相対重量及び雌の腎臓の絶対及び相対重量が増加した（いずれも  $p \leq 0.05$ 、ただし 20,000 ppm 投与群における雌の腎臓の絶対重量は有

<sup>10</sup>NTP-CERHR（2003）は、二つの NTP 試験（Tyl et al. 1988、Price et al. 1988）におけるマウスの飼料摂取率及び体重の平均値、すなわち 7.18 g/日及び 39.63 g から、体重当たりの DBP 摂取量（mg/kg 体重/日）を推定した。

1 意差なし)。(Marsman 1995○)。

2 NTP-CERHR (2003) は児動物の肝臓と腎臓の相対重量の増加に基づくと、発生毒  
3 性の NOAEL は特定されないとした。

曾根専門委員：特に重要な試験 (◎) としてもよいと思いますが、Lamb et al.1987 ((6)  
①) もあるため、LOAEL/NOAEL の検討に用いる試験 (○) としてもよいかもしれ  
ません。

田中専門委員：本試験について、発生影響の NOAEL は、1,250 ppm (227 mg/kg 体重  
/日) と考えられる。

4

#### 5 ⑤ 発生毒性試験 (ラット)

6 Ema ら (1993、1994、1995、1998) は、妊娠 Wistar ラットに DBP を経口投与し、  
7 胚・胎児死亡や胎児の外部、骨格及び内部奇形を調べる一連の発生毒性試験を行った。

8 1993 年の報告では、妊娠 Wistar ラット (各群 11~12 匹) の妊娠 7~15 日に DBP  
9 (0 (オリーブ油)、500、630、750、1,000 mg/kg 体重/日) を強制経口投与し、GD20  
10 に帝王切開した。その結果、母動物では対照群と比較して 630 mg/kg 体重/日以上  
11 の投与群で妊娠中の体重増加抑制が認められた ( $p < 0.05$ )。この用量以上の投与群では、着  
12 床後胚損失率及び腹あたりの出生前死亡数 (吸収胚と死亡胎児の和) が増加し、同腹生  
13 存胎児数が減少した (いずれも  $p < 0.05$ )。また、750 及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群  
14 では、全胚吸収が対照群の 0/11 匹に対してそれぞれ 10/12 匹及び 9/9 (母動物 2 匹死亡)  
15 匹に増加した ( $p < 0.05$ )。生存胎児については、対照群と比べて 630 mg/kg 体重/日  
16 以上の投与群で体重が低値であった ( $p < 0.05$ )。また、腹あたりの奇形の発生頻度は 630  
17 mg/kg 体重/日投与群から増加し、750 mg/kg 体重/日投与群で有意となった ( $p < 0.05$ )。  
18 奇形は主に口蓋裂が観察された (Ema et al. 1993◎)。

19 NTP-CERHR (2003) は、母動物の体重増加抑制及び児動物の出生前死亡率の増加、  
20 胎児体重の低下に基づき、母動物毒性と発生毒性の LOAEL を 630 mg/kg 体重/日、  
21 NOAEL を 500 mg/kg 体重/日としている。

曾根専門委員：特に重要な試験 (◎) としてよい。

田中専門委員：本試験について、母動物の体重増加抑制及び児動物の出生前死亡率の増  
加、胎児体重の低下に基づき、母動物毒性と発生毒性の LOAEL を 630 mg/kg 体重/  
日、NOAEL を 500 mg/kg 体重/日とすることに同意します。

22

23 1998 年の報告では、妊娠 Wistar ラット (各群 11 匹) の妊娠 11~21 日に DBP (0、  
24 5,000、10,000、20,000 ppm : 0、331、555、661 mg/kg 体重/日) を混餌投与し、妊娠  
25 21 日に帝王切開した。その結果、母動物では対照群と比べて 10,000 ppm 以上の投与群  
26 で妊娠 11~21 日における体重増加抑制が認められた ( $p < 0.05$ )。生存胎児については、  
27 5,000 ppm 投与群では雌の体重が有意に高かったが、20,000 ppm 投与群で雌雄の体重  
28 が低値を示し、腹あたりの外部奇形 (主として口蓋裂) 及び骨格奇形 (主として胸骨分

1 節の癒合：fused sternebrae)が増加した(いずれも  $p < 0.05$ )。さらに、10,000 ppm  
2 以上の投与群の雄児動物では、肛門生殖突起間距離 (AGD) が短縮し、一群及び腹あた  
3 りの停留精巣が増加した(いずれも  $p < 0.05$ )。(Ema et al. 1998 無)。

4 NTP-CERHR (2003) 及び NICNAS (2008) は、母動物の体重増加抑制、雄児動物  
5 の AGD の短縮及び停留精巣の増加に基づき、母動物毒性と発生毒性の LOAEL を 555  
6 mg/kg 体重/日、NOAEL を 331 mg/kg 体重/日とした。

曾根専門委員：参考・サポートデータ (△) としてよい。Table2 の 0.5%群の body weight  
of live fetus female が有意に上昇しているが、2.0%群では低下しており、説明の記載  
がないため。

田中専門委員：本試験について、母動物の体重増加抑制、雄児動物の AGD の短縮及び  
停留精巣の増加に基づき、母動物毒性と発生毒性の LOAEL を 555 mg/kg 体重/日、  
NOAEL を 331 mg/kg 体重/日とすることに同意します。

7  
8 Ema らは DBP による発生毒性の時期特異性を検討するため、妊娠 Wistar ラット (各  
9 群 10~13 匹) の妊娠 7~9 日、10~12 日又は 13~15 日における DBP (0 (オリーブ  
10 油)、750、1,000、1,500 mg/kg 体重/日：Ema et al. 1994◎又は 0 (オリーブ油)、750、  
11 1,000、1,250 mg/kg 体重/日：Ema et al. 1995a◎) の強制経口投与試験を実施した。母  
12 動物を妊娠 20 日に帝王切開して調べた結果、着床後胚損失率は投与時期に関わらず対  
13 照群に比べて全投与群で増加し(いずれも  $p < 0.05$ )、1,500 mg/kg 体重/日投与群では  
14 100%に達した。一方、発生する奇形の種類及び頻度(腹あたり)は投与時期により異  
15 なった。妊娠 10~12 日の投与では対照群と比べて奇形発生頻度に有意差はなかったが、  
16 妊娠 7~9 日の投与では全用量で骨格奇形(主として椎弓及び肋骨の癒合又は欠損)が  
17 用量依存的に増加し、妊娠 13~15 日の投与で奇形発生頻度は最大となり、全用量で外  
18 部奇形(主として口蓋裂)及び骨格奇形(主として胸骨分節の癒合)が用量依存的に増  
19 加した(いずれも  $p < 0.05$ )。

20 なお、Saillenfait ら (1998◎) は、SD ラットを用いて発生毒性試験を実施した。妊  
21 娠 SD ラット (各群 27 匹) の妊娠 14 日に、DBP (0 (ミネラル油)、500、1,000、1,500、  
22 2,000 mg/kg 体重) を強制経口単回投与し、妊娠 21 日に帝王切開して胎児を観察した。  
23 その結果、対照群と比較し、1,500 mg/kg 体重以上の投与群で母動物の体重増加抑制(妊  
24 娠 14~21 日及び 0~21 日)、生存胎児体重の減少並びに胚吸収の増加がみられた(い  
25 ずれも  $p < 0.05$ )。催奇形性については、1,000 mg/kg 体重以上の投与群で骨格変異(過剰  
26 第 14 肋骨)を持つ胎児が増加し、1,500 mg/kg 体重以上では何らかの骨格変異を持つ胎  
27 児が増加した(いずれも  $p < 0.05$ )。2,000 mg/kg 体重投与群では骨格奇形(胸骨分節癒  
28 合)頻度が増加し、骨格変異胎児(胸骨分節の不完全骨化、第 11、12 及び/又は 13 肋  
29 骨の短縮)を持つ腹数も増加した(いずれも  $p < 0.05$ )。著者らは胚毒性又は催奇形性の  
30 無影響量を 500 mg/kg 体重としている。なお、予備試験では、DBP 2,000 又は 3,000  
31 mg/kg 体重を妊娠 13 日、14 日又は 15 日に強制経口単回投与した。妊娠 14 日の投与に

1 おける着床後死亡率が最も高く、一方、3,000 mg/kg 体重投与群では、いずれの投与日  
2 にも、低頻度ながら口蓋裂がみられた。

曾根専門委員：Ema ら (1994、1995a) Saillenfait ら (1998) について、特に重要な試験 (◎) としてよい。

田中専門委員：Ema ら (1994、1995a)はメカニズム解明試験のため、NOAEL/LOAEL は設定できなくても、DBPの毒性を理解するために、記載が必要。Saillenfait ら (1998) について、胚毒性又は催奇形性の無影響量を 500 mg/kg 体重とすることに同意します。

3

#### 4 ⑥ 発生毒性試験 (ラット)

5 妊娠 F344/N ラット (対照群 30 匹、各投与群 18~19 匹) の妊娠及び授乳期間 (妊娠  
6 0 日~) に DBP (0、1,250、2,500、5,000、7,500、10,000、20,000 ppm : 0、92、184、  
7 551、736、1,472 mg/kg 体重/日<sup>11</sup>) を混餌投与し、児動物 (雌雄、各群 10 匹、20,000 ppm  
8 を除く) には離乳時 (生後 28 日) から 4 週間にわたって母動物と同用量の混餌投与を  
9 継続した (雄 0、143、284、579、879、1,165 mg/kg 体重/日、雌 0、133、275、500、  
10 836、1,104 mg/kg 体重/日)。

11 その結果、母動物については、出産率が対照群の 93%に対し 5,000 及び 20,000 ppm  
12 投与群でそれぞれ 68%及び 21%に減少し、5,000 ppm 投与群では妊娠期間がわずかに  
13 短縮した (いずれも  $p \leq 0.05$ )。10,000 ppm 投与群では妊娠 18 日及び分娩後 0 日 (生  
14 後 0 日) の体重が高値を示したが、授乳 0 日から 28 日の体重増加に抑制が認められた  
15 (いずれも  $p \leq 0.05$ )。20,000 ppm 投与群では妊娠 18 日の体重が低値を示し、妊娠 0  
16 ~18 日の体重増加抑制が認められた (いずれも  $p \leq 0.01$ )。児動物については、10,000  
17 ppm 投与群では、生後 1 日及び 4 日における一腹当たりの生存率が減少した ( $p \leq 0.01$ )。  
18 20,000 ppm 投与群では、一腹当たりの総産児数及び生産児率が減少し ( $p \leq 0.01$ )、生  
19 産児は 1 匹のみで生後 1 日までに死亡した。授乳中の出生児の体重は 2,500 ppm 投与群  
20 では生後 21 日から、5,000 ppm 投与群では生後 1 日から、7,500 及び 10,000 ppm 投与  
21 群では生後 0 日から離乳まで有意な低値を示した。離乳後の体重は、雄の 5,000 ppm 以  
22 上の投与群で持続的な低値 (離乳後 1、4 週及び剖検時) を示し、雌の 7,500 ppm 以上  
23 の投与群で一時的な低値 (離乳後 1 週のみ) を示した (いずれも  $p \leq 0.05$ )。試験終了時  
24 の児動物の剖検において、雄では全投与群で肝臓及び腎臓の相対重量が増加し、5,000  
25 ppm 以上の投与群で肝臓の絶対重量が増加した (いずれも  $p \leq 0.05$ )。雌は 2,500 ppm  
26 以上の投与群で肝臓の絶対及び相対重量が増加し、5,000 ppm 以上の投与群で腎臓の相  
27 対重量が増加した (いずれも  $p \leq 0.05$ )。また、雄の 10,000 ppm 投与群で精巣の相対重  
28 量が減少した ( $p \leq 0.01$ )。病理組織検査において、肝臓及び腎臓に組織変化は認められ

<sup>11</sup> NTP-CERHR (2003) は、二つの NTP 試験 (Tyl et al. 1988、Price et al. 1986) におけるラットの飼料摂取率及び体重の平均値、すなわち 14.8 g/日及び 203.71 g から、体重当たりの DBP 摂取量 (mg/kg 体重/日) を推定した。

1 なかったが、精巣上体では 5,000 ppm 投与群の 4/10 例に軽微な精子減少症、7,500 及  
2 び 10,000 ppm 投与群の全例に中程度以上の精子減少症が認められた。(Marsman 1995  
3 ㊟)。

4 NTP-CERHR (2003) は、出産率の減少及び妊娠期間の短縮に基づき、母動物毒性  
5 の NOAEL を 184 mg/kg 体重/日 (2,500 ppm) としたが、全投与群の雄児動物におけ  
6 る肝臓及び腎臓の相対重量の増加に基づくと、発生毒性の NOAEL は設定できないとし  
7 た。

曾根専門委員：特に重要な試験 (㊟) としてよい。

#### 8 9 ㊟ 生殖・発生毒性試験 (ラット)

10 Mylchreest ら (1998、1999、2000) は、SD ラットの妊娠から授乳期、または妊娠  
11 後期に DBP (コーン油に溶解) を強制経口投与し、出生児の性成熟を含む生殖発生影響  
12 のエンドポイントを観察した一連の試験を行っている。

13 1998 年に報告された試験では、妊娠 CD (SD) ラット (各群 7~10 匹) の妊娠 3 日  
14 ~児動物の生後 20 日 (生後 1 日~2 日を除く) に DBP (0、250、500、750 mg/kg 体  
15 重/日) を強制経口投与し、児動物の剖検が 100~105 日齢で行われた。

16 その結果、対照群と比較して、500 mg/kg 体重/日以上投与群で、母動物の子宮絶対  
17 重量が減少し ( $p < 0.05$ 、750 mg/kg 体重/日投与群では有意差なし)、750 mg/kg 体重/  
18 日投与群では腹あたりの出生児数が減少した ( $p < 0.05$ )。雄児動物については、500  
19 mg/kg 体重/日以上投与群で AGD (生後 1 日) が短縮した ( $p < 0.05$ )。剖検では、500  
20 mg/kg 体重/日以上投与群で精巣及び精囊の絶対重量が、750 mg/kg 体重/日投与群で  
21 前立腺及び精巣上体の絶対重量が減少した ( $p < 0.05$ )。また、対照群にはみられない雄  
22 性生殖器系の奇形又は異常が投与群に生じ、250、500 及び 750 mg/kg 体重/日投与群で  
23 は、それぞれ児動物の 9、50 及び 71%が精巣上体の欠損又は発育不全を有しており、  
24 精巣萎縮と広範囲 (50~100%) の精細管に中程度以上の変性及び萎縮に伴う、生殖細  
25 胞の損失がみられた。また、250、500 及び 750 mg/kg 体重/日投与群では、尿道下裂が  
26 3、21 及び 43%に、異所性精巣又は精巣欠損が 3、6 及び 29%に、精囊欠損が 0、6 及  
27 び 50%に認められた。雌児動物では、膈開口及び性周期に投与の影響はみられなかつた  
28 が、剖検において 500 mg/kg 体重/日投与群の 1 例に子宮、膈及び右腎臓の欠損が認め  
29 られ、500 及び 750 mg/kg 体重/日投与群の各 1 例に短い子宮角 (片側) が認められた  
30 (Mylchreest et al. 1998㊟)。

31 NTP-CERHR (2003) は、全投与群における雄の生殖器系の構造及び性成熟指標に  
32 対する有害影響に基づき、LOAEL を 250 mg/kg 体重/日と設定している。NICNAS  
33 (2008) も本試験に NOAEL を設定できず、精細管萎縮及び尿道下裂、精巣上体の発  
34 達不全/欠損に基づき生殖影響 (F1) 及び発生影響の LOAEL を 250 mg/kg 体重/日とし  
35 た。

曾根専門委員：特に重要な試験 (◎) としてよい。

田中専門委員：本試験に NOAEL を設定できず、精細管萎縮及び尿道下裂、精巣上体の発達不全/欠損に基づき LOAEL を 250 mg/kg 体重/日とすることに同意します。

1  
2 1999 年には妊娠後期に DBP を投与した試験が報告された。妊娠 CD (SD) ラット (各  
3 群 10 匹) の妊娠 12~21 日に DBP (0、100、250、500 mg/kg 体重/日) を強制経口投  
4 与し、出生児の剖検が雄は 100~105 日齢、雌は 25~30 日齢で行われた。

5 その結果、雄児動物については、対照群と比較し、全投与群において包皮分離の遅延  
6 が観察された ( $p < 0.05$ 、ただし 250 mg/kg 体重/日投与群のみ有意差なし)。250 及び  
7 500 mg/kg 体重/日投与群では、AGD の短縮 (生後 1 日、いずれも  $p < 0.05$ )、胸部の  
8 乳頭遺残 (生後 14 日、対照 0/57 に対し 35/62 及び 47/54 匹) がみられた。剖検では、  
9 250 及び 500 mg/kg 体重/日投与群の 10 及び 50% が精巣上体の形成不全・欠損を有して  
10 おり、2 及び 27% に輸精管の欠損がみられた。さらに 500 mg/kg 体重/日投与群では、  
11 精巣、精巣上体及び精囊の絶対重量が減少し ( $p < 0.05$ )、尿道下裂 (動物の 40%)、停  
12 留精巣 (10%) 又は前立腺の形成不全 (6%) が認められた。精巣の病理組織検査では、  
13 500 mg/kg 体重/日投与群に精細管上皮変性及び精巣の間質細胞過形成が認められ、さら  
14 に精巣の間質細胞腺腫が同腹の 2 例に認められた。なお、乳頭遺残と雄の生殖器系の奇  
15 形は対照群及び 100 mg/kg 体重/日投与群ではみられなかった。また、雌児動物の剖検  
16 では、子宮、卵巣及び膈が調べられたが、1998 年の報告と異なり投与による異常は認め  
17 られなかった。著者らは、包皮分離の遅延に基づいて、DBP の LOAEL を 100 mg/kg  
18 体重/日とし、NOAEL は確立できなかったとしている (Mylchreest et al. 1999◎)。

19 NICNAS (2008)、NTP (2004) も著者らと同じ所見に基づき、同様に、発生毒性の  
20 NOAEL は確立できなかったとしている。

曾根専門委員：特に重要な試験 (◎) としてよい。

田中専門委員：本試験について、包皮分離の遅延に基づき、LOAEL を 100 mg/kg 体重  
/日とし、NOAEL は確立できないとすることに同意します。

21  
22 2000 年の続報では、NOAEL を確立するために 1999 年の報告よりも低用量の試験が  
23 報告された。妊娠 CD (SD) ラット (各群 19~20 匹 (最高用量投与群のみ 11 匹)) の  
24 妊娠 12~21 日に、DBP (0、0.5、5、50、100、500 mg/kg 体重/日) を強制経口投与  
25 し、出生児は性成熟に達した時期 (雄：生後 110±10 日、雌：生後 80±5 日) に剖検  
26 された。

27 その結果、雄児動物において 500 mg/kg 体重/日投与群で AGD (生後 1 日) が有意に  
28 短縮し、100 及び 500 mg/kg 体重/日投与群で残留乳輪又は乳頭を有する雄児 (生後 14  
29 日) が対照群の 7% に対してそれぞれ 31% (16/20 腹) 及び 90% (11/11 腹) に増加し  
30 た (いずれも  $p < 0.05$ )。外部生殖器が正常な雄児ではいずれの投与群でも包皮分離の遅  
31 延は観察されなかった。500 mg/kg 体重/日投与群では、尿道下裂 (5/58 匹、4/11 腹)、

1 小型の腹腔内停留精巣 (4/58 匹、3/11 腹) の他、精巣上体 (23/58 匹、9/11 腹)、輸精  
2 管 (16/58 匹、9/11 腹)、精嚢 (4/58 匹、4/11 腹) 及び前立腺 (1/58 匹、1/11 腹) の欠  
3 損又は形成不全がみられ (いずれも p 値不明)、精巣、精巣上体、前立腺、球海綿体筋-  
4 肛門挙筋 (LABC) の絶対重量が減少した ( $p < 0.05$ )。精巣の病理組織学検査では、グ  
5 レード 4 の精細管変性<sup>12</sup>が対照群の 0/134 匹 (0/19 腹) に対し、100 及び 500 mg/kg  
6 体重/日投与群で 1/140 匹 (1/20 腹) 及び 25/58 匹 (9/11 腹) にみられ、500 mg/kg 体  
7 重/日投与群では精巣間質細胞の過形成 (14/58 匹) 及び腺腫 (1/58 匹) も認められた (p  
8 値不明)。しかし、雌児動物においては、膈開口日齢、生殖器官の重量及び肉眼的所見  
9 に投与の影響はみられなかった。

10 著者らは、乳頭の発達は可逆的変化の可能性があるが、臨界期におけるアンドロゲン  
11 の変化を反映する指標と考えられるとし、雄児動物で観察された乳輪又は乳頭遺残に基  
12 づき、発生毒性の LOAEL を 100 mg/kg 体重/日、NOAEL を 50 mg/kg 体重/日と報告  
13 している (Mylchreest et al. 2000<sup>◎</sup>)。

14 NTP-CERHR (2003) は発生毒性として、EFSA (2005) 及び ECHA (2012b) は  
15 雄の生殖発生影響として、雄児動物の乳頭遺残に基づき LOAEL を 100 mg/kg 体重/日、  
16 NOAEL を 50 mg/kg 体重/日とした。NICNAS (2008) も発生毒性について、同じ NOAEL、  
17 LOAEL 値を設定しているが、エンドポイントは乳頭遺残の増加及び精細管萎縮の増加  
18 である。

曾根専門委員：特に重要な試験 (◎) としてよい。

田中専門委員：雄児動物の乳頭遺残に基づき、発生毒性又は生殖発生毒性の LOAEL を  
100 mg/kg 体重/日、NOAEL を 50 mg/kg 体重/日とすることに同意します。

## 19 ⑧ 生殖・発生毒性試験 (ラット)

20 妊娠 CD (SD) IGS ラット (各群 6~8 匹) に、妊娠 15 日から児動物が生後 21 日に  
21 なるまで DBP (0、20、200、2,000、10,000 ppm : 0、1.5~3、14~29、148~291、  
22 712~1,372 mg/kg 体重/日) を混餌投与した発生毒性試験が実施された。出生児 (F1、  
23 雌雄各群 8~10 匹、少なくとも 1 匹/腹) は生後 21 日、生後 11 週及び生後 20 週に剖検  
24 した。雄の 10,000 ppm 投与群は動物数が不足したため剖検は実施されなかった。  
25

26 その結果、対照群と比較し、20 及び 10,000 ppm 投与群で妊娠 15~20 日の母動物の  
27 体重増加がわずかに抑制された (いずれも  $p < 0.05$ )。児動物については、2,000 ppm 以  
28 上の投与群で出生児に占める雄の割合が減少した (いずれも  $p < 0.05$ )。20 ppm 投与群  
29 では雌雄とも生後 2 日に体重が高値を示した (腹あたり、 $p < 0.05$ )。10,000 ppm 投与  
30 群では雄に AGD の短縮 (生後 2 日) 及び乳頭/乳輪の保持の増加 (生後 14 日) がみら  
31 れた (腹あたり、いずれも  $p < 0.01$ )。剖検において、生後 21 日では 10,000 ppm 投与

<sup>12</sup> 精細管上皮の変性は 2 横断面が調べられ、部分的または完全な変性の観察された精細管の割合により次のように重篤さがグレード付けられた。50%超：グレード 4、21~50%：グレード 3、6~20%：グレード 2、5%以下：グレード 1、変性した精細管なし：グレード 0。

1 群で精巣の相対重量が減少し、雌雄ともに肝臓の相対重量が増加した（いずれも  $p < 0.05$ ）。成獣では下垂体の相対重量に変化がみられ、雄では生後 11 週の 10,000 ppm 以  
2 外の投与群で増加したが、雌では生後 11 週の 10,000 ppm 投与群で減少し、生後 20 週  
3 では 200 ppm 以上の投与群で減少した（いずれも  $p < 0.01$ ）。

4 児動物の病理組織学検査では、所見の観察された動物数（発生頻度）及び重篤度<sup>13</sup>が  
5 評価された。雄では、生後 21 日の全投与群で、精巣の精細管に精母細胞の少ない、精  
6 母細胞の形成の低下（reduction of spermatocyte development）がみられる動物の頻度  
7 及び重症度が用量依存的に増加した（ $p < 0.05$ 、ただし重篤度は 2,000 ppm 以上の投与  
8 群で有意）。2,000 ppm 以上の投与群では散在性のライディッヒ細胞凝集巣が全例に認  
9 められ、統計学的に有意な増加であった。また、コイリングの減少を示唆する精巣上体  
10 管横断面の減少した動物の頻度及び重篤度が増加した（いずれも  $p < 0.05$ ）。生後 11 週  
11 の成獣では、2,000 ppm 以上の投与群でわずかに生殖細胞の発生の欠損（loss of germ  
12 cell development）した精細管を有する動物が増加し（ $p < 0.05$ ）、欠損程度には個体差  
13 や精細管による差がみられた。さらに 10,000 ppm 投与群では生殖細胞の発生の欠損の  
14 重篤度が有意に増加し（ $p < 0.01$ ）、セルトリ細胞の空胞化や巨細胞の出現を伴い、セル  
15 トリ細胞のみとなっている精細管がみられた。

16 また、雄の乳腺に変化がみられており、統計学的に有意ではないが、生後 21 日の全  
17 投与群で腺房乳芽（alveolar buds）の拡張及び乳管の拡張した動物がみられた。生後 11  
18 週では全投与群で腺房細胞の空胞変性及び腺房萎縮が認められる動物の頻度及び重篤  
19 度が有意（いずれも  $p < 0.05$ 、200 ppm 投与群の腺房萎縮を除く）に増加したが、投与  
20 群間で頻度及び重篤度は同程度だった。そこで、腺房乳芽のサイズ（面積）測定を行わ  
21 ったところ、全投与群でサイズの減少が認められた（ $p < 0.05$ ）。生後 20 週では、全投  
22 与群に腺房細胞の空胞変性又は腺房萎縮が認められる動物が存在し、腺房細胞の空胞変  
23 性は 200 ppm 投与群で、腺房萎縮は 200 及び 2,000 ppm 投与群で発生頻度及び重篤度  
24 が有意となった（いずれも  $p < 0.05$ ）。

25 一方雌では、生後 21 日において全投与群で乳腺の腺房乳芽の形成不全がみられる動  
26 物が増加し（200 ppm 投与群は統計学的有意差なし）、生後 11 週では 10,000 ppm 投与  
27 群で小型化した下垂体の発生頻度（8/8 匹）が増加したが（ $p < 0.05$ ）、生後 20 週では内  
28 分泌に関連する器官に投与による病理組織学的な影響はみられなかった。

29 著者らは、発生期の DBP 暴露は雌に対して下垂体機能を含んだ性成熟に影響を及ぼ  
30 し、一方、雄に対して精巣毒性はほぼ可逆的であったが、乳腺毒性は 20 ppm でも持続  
31 したとし、本試験の LOAEL を母動物の飼料中 20 ppm（1.5～3.0 mg/kg 体重/日）と報  
32 告している（Lee et al. 2004©）。

33 EFSA（2005）及び ECHA（2012b）は最低用量からみられた、雄児における生後 21  
34

---

<sup>13</sup>本報告では、組織病理学的変化のグレードは、±：minimal、+：slight、++：moderate、+++：sever の 4 段階が用いられた。重篤度の検定は Mann-Whitney の U 検定による。

1 日の精母細胞の形成低下及び生後 11 週の乳腺の組織変化（空胞変性又は腺房萎縮）に  
2 基づき、F1 の雄の生殖発生に対する毒性の LOAEL を 2 mg/kg 体重/日（飼料中 20 mg/kg、  
3 1.5～3.0 mg/kg 体重/日相当）とした。なお、EFSA は雌雄の生後 21 日の乳腺の変化に  
4 も言及している。一方、NICNAS（2008）は、乳腺腺房細胞の空胞変性の増加の雄の生  
5 殖能に対する意義は不明とし、雄児動物の生後 21 日における精母細胞発達の減少、散  
6 在性ライディッヒ細胞凝集巣及び精巣上体管横断面の減少の発生頻度の増加に基づき、  
7 生殖能への影響及び発生毒性の LOAEL を飼料中 2,000 ppm（148～291 mg/kg 体重/  
8 日）、NOAEL を飼料中 200 ppm（14～29 mg/kg 体重/日）とした。

曾根専門委員：特に重要な試験（◎）としてよいと思います。

田中専門委員：本試験について最低用量からみられた、雄児における生後 21 日の精母  
細胞の形成低下及び生後 11 週の乳腺組織の変化（空胞変性又は腺房萎縮）に基づき、  
雄児の生殖発生に対する毒性の LOAEL を 2 mg/kg 体重/日（飼料中 20 mg/kg、1.5  
～3.0 mg/kg 体重/日相当）することについて、発生毒性の LOAEL として同意します。

NICNAS（2008）の評価について、繁殖能に対する NOAEL であれば形態変化よ  
りも機能変化を根拠にすべきと考えます。2,000 ppm 以上の投与群で出生児に占める  
雄の割合の減少が根拠になるのでは

9

#### 10 ⑨発生毒性試験（ラット）

11 妊娠 SD ラット（対照群 10 匹、各投与群 4～5 匹）の妊娠 12～20 日に、DBP（0（コ  
12 ーン油）、0.1、1、10、30、50、100、500 mg/kg 体重/日）を強制経口投与し、妊娠 21  
13 日に帝王切開した。各母動物の雄胎児 2 匹の精巣各一個が、組織学的及び形態計測学  
14 的方法により調べられた。その結果、対照群と比べて 30 mg/kg 体重/日以上  
15 の投与群で、精巣あたりの総細胞数の減少、50 mg/kg 体重/日以上  
16 の投与群で、精巣容積（回転楕円体の公式を用いて計算）及び横断面の精細管数の減少、  
17 100 mg/kg 体重/日以上  
18 の投与群で、多核化した生殖細胞数の増加がみられた（いずれも  $p \leq 0.05$ ）。

19 著者らは妊娠ラットへの 30 mg/kg 体重/日程度の暴露による有意な異常を検出したと  
している（Boekelheide et al. 2009△）。

曾根専門委員：参考・サポートデータ（△）とすることに同意します。

田中専門委員：本試験について、精巣毒性に特化した試験のため、発生毒性の  
NOAEL/LOAEL は設定できないが、DBP の毒性を理解するために、記載が必要。

20

#### 21 ⑩発生毒性試験（ラット）

22 妊娠 SD ラット（各群 3 匹以上）の妊娠 10 日～19 日に、DBP（0（コーン油）、250、  
23 500、700 mg/kg 体重/日）を強制経口投与し、娩出された雄児動物を生後 31 日に剖検  
24 して雄性生殖器系の発生への影響が調べられた。なお、雌児は生後 11 日に取り除かれ  
25 た。また、陽性対照としてフルタミド（1、12.5、25 mg/kg 体重/日）が用いられた。  
26 その結果、対照群に比べ、700 mg/kg 体重/日投与群で生後 26 日及び生後 31 日（剖検

1 日)の体重が減少し、500及び700 mg/kg 体重/日投与群では、乳頭遺残(生後11日)  
2 が対照群0/201匹に対して3/36匹及び31/55匹にみられ、体重で除したAGD(生後11  
3 日)が対照群に比べ短縮した(いずれも $p<0.05$ )。また、700 mg/kg 体重/日投与群に  
4 のみ、尿道下裂(動物の47%)及び停留精巣(46%)が生じ、統計学的に有意に増加し  
5 た。生後31日における剖検では、500 mg/kg 体重/日以上投与群でLABCの絶対重量  
6 が減少し、700 mg/kg 体重/日投与群で精巣、精巣上体、精囊、腹側前立腺、及びカウパ  
7 ー腺の絶対重量が減少した(いずれも $p<0.05$ )。また、700 mg/kg 体重/日投与群にお  
8 いて、精細管上皮変性、精巣上体尾部の形成不全及び腹側前立腺の萎縮が観察された。  
9 (Kim et al. 2010△)。

曾根専門委員：参考・サポートデータ(△)とでよいと思います。

田中専門委員：検査に用いた雄出生児数が不明(母動物数は少なくとも3腹以上だが群  
によって使用匹数のバラツキが大きすぎる。)のためNOAEL/LOAELは設定でき  
ない。

10  
11 なお、Jiangら(2011無)は、妊娠SDラット(各群10匹)の妊娠12日~18日に  
12 DBP(850 mg/kg 体重/日)を投与したところ、対照群(0(コーン油))には生じな  
13 かった肛門直腸奇形(ARM)が雄出生児の39.5%にみられたことを報告している( $p<$   
14  $0.05$ )。ARM児の会陰部に陰囊及び精巣がみられず、全例に鎖肛による二次的な巨大結  
15 腸症が併発した。病理組織学的検査では、ARM児には直腸線上皮細胞と肛門の角化重  
16 層細胞の間の移行部がなく、腸上皮で覆われていた。

曾根専門委員：興味深い影響ですが、これまでの報告よりも高い用量ですから、  
NOAEL/LOAELには資料となりません。よって、重要性は低い試験(×)です。

田中専門委員：2群(DBPは850 mg/kg 体重/日の高用量)の試験のためNOAEL/LOAEL  
は設定できない。参考程度です。

## 17 18 ⑪発生毒性試験(ラット)

19 複数の報告において、妊娠ラットへのDBPの強制経口投与による、雄胎児精巣中等  
20 のテストステロン濃度変化に用量反応性が観察されている。

21 妊娠SDラット(対照群7匹、各投与群5匹)の妊娠12~19日にDBP(0(コーン  
22 油)、0.1、1.0、10、50、100、500 mg/kg 体重/日)を強制経口投与し、妊娠19日に帝  
23 王切開し、雄胎児の精巣が調べられた。対照群に比べ、精巣のテストステロン濃度(3  
24 ~4匹/1~4腹/群)は50 mg/kg 体重/日以上投与群で減少し( $p<0.05$ )、スカベンジ  
25 ャー受容体クラスB1型(SR-B1)及びステロイド産生急性調節タンパク質(StAR)の  
26 m-RNA及びタンパク質の減少が伴った。著者らは、精巣内テストステロンの減少を伴  
27 うステロイド合成に関する遺伝子及びタンパク質の発現低下に関する無影響量  
28 (NOEL)及び最小影響量(LOEL)を10及び50 mg/kg 体重/日とした(Lehmann et  
29 al. 2004事務局)。

1       なお、Struve ら (2009△) は、同系統、同投与期間の試験を混餌投与 (DBP112 又  
2       は 582 mg/kg 体重/日) で行い、高用量投与群では投与終了後 4 及び 24 時間時点で、低  
3       用量投与群では 24 時間時点で精巣中テストステロン濃度の有意な低下を観察している。

4       また、Howdeshell ら (2008×) による妊娠 SD ラット (対照群 3 匹、各投与群 4  
5       匹) の妊娠 8 日～ 18 日の DBP (33～600 mg/kg 体重/日) 経口投与試験では、妊娠 18  
6       日の胎児精巣の *ex vivo* におけるテストステロン産生量が、対照群と比較し 300 mg/kg  
7       体重/日以上投与群で減少したことが観察されている。

8       ECHA (2012b) は妊娠 19 日のラット精巣のテストステロン濃度の減少に基づき、  
9       NOAEL 及び LOAEL を 10 及び 50 mg/kg 体重/日とした。

曾根専門委員：Lehmann et al. 2004 については、LOAEL/NOAEL の検討に用いるこ  
とができる試験 (○) と思います。信頼性のある雑誌での論文、複数の指標で影響が  
出ている点です。Struve ら (2009) については、参考・サポートデータ (△) でよ  
いです。Howdeshell ら (2008) については、1 群あたりの匹数も少ないですが、コ  
ンビネーションの実験で興味深い論文です。しかし、NOAEL/LOAEL を出すには、  
重要性は低い (×) です。

田中専門委員：Lehmann et al. 2004 については、精巣毒性に特化した試験のため、発  
生毒性の NOAEL/LOAEL は設定できない。Struve ら (2009)、Howdeshell ら  
(2008) の試験も同様です。

10  
11       また、Johnson ら (2011×) は妊娠 F344 ラット (対照群 6 匹、各投与群 5 匹) を  
12       用い、妊娠 12 日～20 日に DBP (0 (コーン油)、100、500 mg/kg 体重/日) を強制経  
13       口投与後、妊娠 20 日に帝王切開した。その結果、母動物及び生存胎児の体重に投与の  
14       影響はみられなかった。雄児動物では両投与群で精細管の多核生殖細胞発生頻度が増加  
15       し、500 mg/kg 体重/日投与群で腹あたりの平均 AGD の短縮、精巣内テストステロン濃  
16       度の減少及び精巣内総コレステロールの減少がみられ (いずれも  $p < 0.05$ )、ライディッ  
17       ヒ細胞ではステロール調節エレメント結合蛋白質 2 (SREBP2) の発現が有意に抑制さ  
18       れていた。

曾根専門委員：参考データ (△) としてもよいのではないのでしょうか。Fig.7 の免疫染  
色によると SREBP2 の発現が有意に抑制されています。

田中専門委員：精巣毒性に特化した試験のため、発生毒性の NOAEL/LOAEL は設定で  
きない。

19  
20       Shirai ら (2013 事務局) は、妊娠 SD ラット (各群 4 匹) の妊娠 12 日～21 日に DBP  
21       (0 (コーン油)、10、30、50、100 mg/kg 体重/日) を強制経口投与し、雄出生児 (4  
22       匹/群/時点) を 5、7、9、14 又は 17 週齢時に調べた。その結果、同腹児数及び出生時性  
23       比等に投与の影響はみられず、いずれの雄児動物も同様の体重であった。しかし 100  
24       mg/kg 体重/日投与群において、対照群と比較して 9 週齢以降に精巣相対重量の減少及び

1 ライディッヒ細胞数の増加が認められた ( $p < 0.05$ )。さらに血清テストステロン濃度は  
2 5~17 週齢を通じて低値を示し、一方、黄体刺激ホルモン濃度は 5、7 週齢に減少し、9  
3 週齢以降では増加した (いずれも  $p < 0.05$ )。なお、この 100 mg/kg 体重/日投与群の精  
4 巢ライディッヒ細胞では滑面小胞体に変化が生じており、5 週齢から非膨張嚢に富んだ  
5 滑面小胞体が観察され、9 週齢以降では存在量<sup>14</sup>が減少し ( $p < 0.05$ )、17 週齢には存在  
6 が認められなかった。

曾根専門委員： NOAEL の算出の用いることのできる試験 (○) と思います。  
井口専門参考人： 毒性評価には使えないと思います。メカニズム情報としては役に立ち  
そうです。

7

## 8 ⑫2 世代生殖・発生毒性試験 (ラット)

9 SD ラット (雄雌、対照群 40 匹、各投与群 20 匹、10 週齢) に DBP (0、1,000、5,000、  
10 10,000 ppm、NTP 換算：雄 0、52、256、509 mg/kg 体重/日、雌 0、80、385、794 mg/kg  
11 体重/日) を交配前 7 日から混餌投与し、投与を継続しながら 14 週間にわたり雌雄を同  
12 居させ、連続交配が行われた。母動物 ( $F_0$ ) は連続交配の最終出生児 ( $F_1$ ) の離乳時ま  
13 で投与を継続した。離乳後の  $F_1$  (雌雄、各群 20 匹) は  $F_0$  と同用量の投与を継続し、約  
14 88 日齢で同用量投与群の非同腹児を交配させた。

15 連続交配の結果、対照群に比べ全投与群で用量依存的に同腹出生児数が減少した ( $p$   
16  $< 0.05$ )。また、5,000 ppm 以上の投与群で、出生児体重が減少した ( $p < 0.05$ )。連続  
17 交配後に試みられた対照群と 10,000 ppm 投与群の交差交配では、対照群同士に比べ、  
18 対照群の雄と投与群の雌の交配による出生児の体重が減少し ( $p < 0.001$ )、雌に DBP 投  
19 与の影響が認められた。交差交配後の親動物では、対照群と比べ、投与群の雌に剖検時  
20 体重の減少、雌雄に肝臓及び腎臓の相対重量の増加がみられた (いずれも  $p \leq 0.004$ )。

21  $F_1$  の交配では、対照群に比べ 10,000 ppm 投与群で交尾率<sup>15</sup>、妊娠率及び受胎率<sup>16</sup>が  
22 減少し (それぞれ対照群の 30、5 及び 17%)、 $F_1$  母動物の剖検時体重に減少がみられた  
23 (いずれも  $p < 0.001$ )。児動物 ( $F_2$ ) については、全投与群で出生時体重が用量依存的  
24 な低値を示した (いずれも  $p < 0.05$ )。 $F_1$  の交配後の剖検では、対照群に比べ、10,000 ppm  
25 投与群の雄で前立腺、精囊及び精巢の相対重量が減少したほか、精巢の精子細胞が減少  
26 し ( $p < 0.05$ )。一方、雌では卵巣が調べられたが、卵巣相対重量に投与による統計学的  
27 有意差はなかった (絶対重量の記載なし)。さらに病理組織学検査が対照群、5,000 ppm  
28 及び 10,000 ppm 投与群の雄 (各群 10 匹) に対して行われ、それぞれ精細管変性が 1、  
29 3 及び 8 例、精巢間質細胞の過形成が、1、1 及び 7 例に観察されたほか、10,000 ppm

<sup>14</sup> ~~本調査において、~~電子顕微鏡写真のライディッヒ細胞の細胞質上の滑面小胞体塊のそれぞれに、直径 1 $\mu$ m の単位円を重ねないようにかぶせ、面積 5  $\mu$ m  $\times$  5  $\mu$ m 面積当たりの単位円数を滑面小胞体相対量数として定量した。

<sup>15</sup> 雌の交配動物数に対する交尾動物数の割合

<sup>16</sup> 雌の交尾動物数に対する妊娠動物数の割合

1 投与群にのみ精巣上体の発育不全又は部分的欠損 (5 例) が観察された (Wine et al. 1997  
2 ◎)。

3 全投与群における腹あたりの F<sub>1</sub> 出生児数及び F<sub>2</sub> 体重の減少に基づき、NICNAS (2008)  
4 は発生毒性として、EFSA (2005) は胎児毒性として LOAEL を 52 (雄) ~80 (雌)  
5 mg/kg 体重/日 (1,000 ppm) とした。一方、NTP-CERHR (2003) は同じ所見を F<sub>0</sub> の  
6 交配による同腹児数及び F<sub>1</sub> の交配による児動物の体重の減少と捉え、生殖影響及び雌の  
7 発生毒性の LOAEL を 52 (雄) ~80 (雌) mg/kg 体重/日、NOAEL を設定できないと  
8 した。また NICNAS (2008) 及び ECHA (2012b) は、F<sub>1</sub> の精細管変性及び精巣萎縮  
9 に基づき生殖影響の LOAEL を 256 (雄) ~385 (雌) mg/kg 体重/日、NOAEL を 52  
10 (雄) ~80 (雌) mg/kg 体重/日とした。なお、NTP-CERHR (2003) 及び EU RAR (2004)  
11 は、F<sub>0</sub> 及び F<sub>1</sub> 母動物の体重減少及び F<sub>0</sub> 母動物の肝臓と腎臓の重量増加に基づき、母動  
12 物毒性の NOAEL を 385 mg/kg 体重/日としている。

13 曾根専門委員：特に重要な試験 (◎) としてよいです。

田中専門委員：全投与群でみられた F<sub>1</sub> 出生児数及び F<sub>2</sub> 体重の減少に基づき、発生毒性  
及び胎児毒性の LOAEL を 52 (雄) ~80 (雌) mg/kg 体重/日とすることに同意しま  
す。

#### 14 ⑬2 世代生殖・発生毒性試験 (ラット)

15 Long Evans 頭巾斑ラット (雌雄、各群 10~12 匹) に DBP (0 (コーン油)、雄: 250、  
16 500、1,000 mg/kg 体重/日、雌: 250、500 mg/kg 体重/日) を離乳時 (生後 21 日) から  
17 強制経口投与し、性成熟時点で、投与群と対照群を交差交配した。母動物 (F<sub>0</sub>) には児  
18 動物 (F<sub>1</sub>) の離乳時まで投与を継続した。離乳後は DBP を投与せずに飼育し、性成熟  
19 した F<sub>1</sub> を用いて同一用量投与群間で連続交配が行われた。

20 その結果、F<sub>0</sub> の雄では性成熟の遅延がみられ、対照群に比べ全投与群で包皮分離の日  
21 齢が遅延した (いずれも p<0.05)。交差交配では、500 mg/kg 体重/日以上投与群で、  
22 雌雄ともに受胎能の低下 (p<0.001) が認められた。雄の不妊は精巣萎縮及び精子数の  
23 低下に起因し、雌では性周期及び交尾は良好であったが、多くが妊娠中期で流産した。  
24 DBP に子宮内及び経母乳暴露した F<sub>1</sub> は、対照群に比べて両投与群で腹あたり又は動物  
25 の発生頻度に基づく泌尿生殖器奇形/異常が増加し (いずれも p<0.05)、低頻度の尿道  
26 下裂、停留精巣、無眼球症、単角子宮及び少数の無腎症が含まれた。また、雄では、精  
27 巣上体尾部の精子数が減少し、低用量投与群で対照群の 19% (統計学的有意差なし)、  
28 高用量投与群で 34% (p<0.05) であった。この F<sub>1</sub> を用いた 11 繁殖周期 (breeding cycle)  
29 にわたる連続交配では、得られた児動物 (F<sub>2</sub>) 数が、対照群 (F<sub>2</sub> 179 匹/24 腹/18 組) に  
30 比べ、両投与群で減少した (低用量群から 78/10/18 (p<0.05) 及び 20/4/4)。

31 著者らは F<sub>1</sub> の LOAEL を 250 mg/kg 体重/日とし、NOAEL は確立されなかったとして  
32 いる (Wolf et al. 1999△)。  
33

1 NTP-CERHR (2003) は、F<sub>0</sub> の雄の性成熟遅延、F<sub>1</sub> の精巣上体の精子数減少 (統計  
2 学的有意差なし)、繁殖能低下、泌尿生殖器系の奇形増加、及び F<sub>1</sub> から得られた産児 (F<sub>2</sub>)  
3 の減少に基づき、生殖影響の LOAEL を 250 mg/kg 体重/日とし、NOAEL は設定しな  
4 かった。NICNAS (2008) では、F<sub>1</sub> の精巣上体の精子数の減少に基づく生殖影響に対  
5 する LOAEL と、性成熟の遅延及び F<sub>1</sub> 雄の奇形増加に基づく発生毒性に対する LOAEL  
6 を、いずれも 250 mg/kg 体重/日とした。

曾根専門委員：参考・サポートデータ (△) としてよいと思います。

田中専門委員：F<sub>1</sub> の精巣上体の精子数の減少に基づく生殖影響に対する LOAEL と、性  
成熟の遅延及び F<sub>1</sub> 雄の奇形増加に基づく発生毒性に対する LOAEL を、いずれも 250  
mg/kg 体重/日とすることに同意します。

7

#### 8 ⑭ 生殖・発生毒性試験 (ウサギ)

9 妊娠オランダベルトウサギ (Dutch belted rabbits) (対照群 5 匹、投与群 8 匹) の妊  
10 娠 15~30 日に DBP (0 (コーンシロップ水溶液)、400 mg/kg 体重/日) を強制経口投  
11 与した。出生児は、生後 3 週に雌を間引いた後、生後 6 週に離乳した雄 (対照群 12 匹  
12 /5 腹、投与群 17 匹/8 腹) を 12 及び 25 週齢で剖検した (*in utero exposure*、子宮内暴  
13 露)。併行して、若齢の雄 (11 匹/4 腹、4 週齢) の生後 4~12 週に DBP 400 mg/kg 体  
14 重/日を強制経口投与し、12 及び 25 週齢で剖検して、子宮内曝露と比較した (*adolescente*  
15 *exposure*、思春期投与)。そのほか、成獣の雄 (各群 6 匹、6~8 か月齢) を用いた DBP  
16 (0、400 mg/kg 体重/日) の 12 週間強制経口投与試験が実施された。なお、25 週齢で  
17 の剖検は各群 6 匹に調整された。

18 その結果、母動物の生存や妊娠維持に投与の影響はみられなかった。また、対照群と  
19 比べて、三つの試験とも雄の体重に投与の影響はみられなかったが、子宮内曝露群では  
20 12 週齢の精巣、12 及び 25 週齢の副性腺の絶対重量が減少し、思春期投与群でも 12 週  
21 齢の副性腺の絶対重量が減少した (いずれも  $p < 0.05$ )。なお、子宮内曝露群の 1 匹に、  
22 未発達なペニス、包皮の奇形、尿道下裂、精囊及び前立腺の形成不全、尿道球腺欠損及  
23 び両側の停留精巣がみられた。試験終了時の精巣の病理組織学的検査では、三つの試験  
24 とも投与群の精細管胚上皮の欠損率が増加し (対照群を 3.5~3.6 とすると、投与群 5.3  
25 ~6.7。いずれも  $p < 0.05$ )、停留精巣 (子宮内曝露群、思春期投与群各 1 例) に上皮内  
26 癌様の細胞がみられた。また、DBP 投与終了後に 22~24 週齢で採取した精液中の精子  
27 奇形率が、対照群 (16%) に比べ子宮内曝露群 (30%) 及び思春期投与群 (25%) で増  
28 加し (いずれも  $p < 0.01$ )、子宮内曝露群では精液量及び精子濃度も減少していた (い  
29 ずれも  $p < 0.05$ )。しかし、子宮内曝露群及び思春期投与群の交尾行動に投与の影響はみら  
30 れなかった。そのほか、血清テストステロンレベルが子宮内曝露群及び思春期投与群で  
31 6 週齢に低下したが ( $p < 0.05$ )、12 及び 25 週齢では投与による影響はみられなかった。  
32 しかし、12 週齢における性腺刺激ホルモン放出ホルモン負荷試験では、思春期投与群で  
33 血清テストステロン濃度増加が抑制され、負荷 120 分間後の濃度も対照群より減少した

1 (p<0.05)。著者らは、発達期の DBP 暴露は非げっ歯類である、雄ウサギへ有害影響  
2 を及ぼし、子宮内又は青年期の雄は、成獣より生殖系への障害に対して感受性が高いと  
3 している (Higuchi et al. 2003 事務局)。

4 NICNAS (2008) は、母動物影響の NOAEL を 400 mg/kg 体重/日、児動物の精巣  
5 への影響に基づく発生に対する LOAEL 及び正常精子及び精子数減少、精巣重量減少、  
6 副性腺重量減少、テストステロンレベル減少、精巣の病理組織学的変化に基づく繁殖に  
7 対する LOAEL を 400 mg/kg 体重/日とした。

曾根専門委員:参考・サポートデータ(△)としてよいと思います。400 mg/kg が LOAEL  
はラットでも同レベルで出ています。

田中専門委員:DBP は 400 mg/kg/day 投与のみの試験のため、NOAEL/LOAEL は設定  
できない。非げっ歯類への影響、曝露期間の比較情報があるため、記載が必要。

## 8 9 ⑮代謝物 (MBP) による 発生毒性試験

### 10 a. 発生毒性試験 (ラット) (MBP)

11 Ema ら (1995b◎、1996a◎) は、妊娠 Wistar ラットに DBP 又は BBP の一次代謝  
12 物である MBP (アンモニア塩水溶液) を強制経口投与し、妊娠 20 日に帝王切開して催  
13 奇形性を調べた一連の発生毒性試験を行った。

14 1995 年の報告では、妊娠ラット (各群 11~15 匹) の妊娠 7 日~ 15 日に MBP (0  
15 (塩化アンモニウム水溶液)、250、500、625 mg/kg 体重/日) を強制経口投与した試験  
16 が行われた。その結果、対照群と比べ、500 及び 625 mg/kg 体重/日において、母動物の  
17 体重増加 (妊娠 7~16 日、16~20 日、及び 0~20 日) が抑制され、摂餌量 (妊娠 7~  
18 16 日、及び 0~20 日) が低下した (いずれも p<0.05)。これらの用量において、腹あ  
19 当たりの着床後胚損失率の増加及び生存胎児数の減少並びに生存胎児体重が減少した (い  
20 ずれも p<0.01)。625 mg/kg 体重/日投与群では全胚吸収例も増加し (p<0.01)、生存  
21 胎児は 4 匹/2 腹のみであった。また、奇形発生のなかった対照群と比べ、500 mg/kg 体  
22 重/日投与群では外部、骨格又は内部奇形の、625 mg/kg 体重/日投与群では外部奇形の  
23 腹あたりの発生頻度が増加した (いずれも p<0.05)。主な所見は、口蓋裂、頸椎弓の癒  
24 合又は欠損、胸骨分節の癒合及び腎盂の拡張であった。著者らは、MBP によって生じ  
25 た奇形のパターンが BBP 及び DBP と同様であることから、MBP 及び/又はその代謝物  
26 が BBP 及び DBP の催奇形性の原因となる可能性が示唆されると報告している (Ema et  
27 al. 1995b)。

28 NTP-CERHR (2003) は、本試験における体重増加の抑制に基づく母動物毒性、及  
29 び出生前死亡の増加、胎児体重の減少、外部・骨格奇形の増加、及び内臓変異に基づく  
30 発生毒性について、NOAEL を 250 mg MBP /kg 体重/日、LOAEL を 500 mg MBP /kg  
31 体重/日とした。

田中専門委員:本試験について、NOAEL を 250 mg MBP /kg 体重/日、LOAEL を 500 mg

MBP /kg 体重/日とすることに同意します。

1  
2 続報では、発生毒性の時期特異性を評価するために、投与期間を変えた試験を行った。  
3 妊娠ラット（各群 10～15 匹）の妊娠 7～9 日、10～12 日又は 13～15 日（対照群：妊  
4 娠 7～15 日）に MBP（0（塩化アンモニウム水溶液）、500、625、750 mg/kg 体重/日）  
5 を強制経口投与した。その結果、母動物では投与期間及び妊娠 0 日～妊娠 20 日におけ  
6 る体重増加抑制が、妊娠 7～9 日又は 10～12 日に 625 mg/kg 体重/日以上を投与した群  
7 と、妊娠 13～15 日に 500 mg/kg 体重/日以上を投与した群に認められ、これらの投与群  
8 では腹あたりの着床後胚損失率も増加した（いずれも  $p < 0.05$ ）。催奇形性は妊娠 10～  
9 12 日に投与した群で観察されなかったが、妊娠 7～9 日又は 13～15 日に 625mg/kg 体  
10 重/日以上を投与した群では外部奇形の発生頻度が増加し、妊娠 7～9 日に投与した全用  
11 量群及び妊娠 13～15 日に 625 mg/kg 体重/日以上を投与した群では、骨格奇形の発生  
12 頻度が増加した（いずれも  $p < 0.05$ ）。このうち、頸椎弓の癒合又は欠損が妊娠 7～9 日  
13 に投与した全用量群で増加し、口蓋裂又は胸骨分節の癒合が妊娠 13～15 日に 625 mg/kg  
14 体重/日以上を投与した群で増加していた（いずれも  $p < 0.05$ ）。また、腎盂の拡張につ  
15 いて、投与による有意な増加はみられなかった（Ema et al. 1996a）。

16 NTP-CERHR（2003）は、本試験の結果は DBP による所見と一致しており、MBP  
17 （及び又はそれに続く代謝物）は DBP の発生毒性（胚死亡及び奇形）の主な原因とな  
18 る可能性を示唆するとしている。

#### 19 20 b. 発生毒性試験（ラット）（MBP）

21 妊娠 Wistar-King A ラット（各群 3～5 匹）の妊娠 15～18 日に MBP 約 1,000 mg/kg  
22 体重/日相当（300 mg/日）を強制経口投与し、雄児動物の精巣の位置を評価したところ、  
23 対照群では妊娠 20 日には全ての精巣は下腹部に位置し、生後 30～40 日には陰嚢内に下  
24 降したが、子宮内で MBP に暴露した雄児では妊娠 20 日の精巣は対照群より腹腔内の  
25 高い位置にあり（膀胱頸部-腎下極間距離で相対化した膀胱頸部-精巣間距離の増加、 $p <$   
26  $0.01$ ）、生後 30～40 日には 22/26 匹（5 腹）が停留精巣（片側性 14 例、両側性 8 例）  
27 を示した（ $p < 0.001$ ）。また、停留精巣の 87%は腹腔内にあり、残りの 13%は外鼠径輪  
28 （external inguinal ring）に位置していた（Imajima et al. 1997 無）。

田中専門委員：2 群の試験のため NOAEL/LOAEL は設定できない。参考程度です。

#### 29 30 c. 生殖発生毒性試験（コモンマーモセット）

31 妊娠コモンマーモセット<sup>17</sup>（9 匹）の妊娠 7 週から妊娠 15 週にかけて MBP（500 mg/kg  
32 体重/日）を投与し、雄の出生児を生後 1 日～5 日（6 匹）又は成獣となった 18～21 か  
33 月齢（5 匹）にと殺した。対照として溶媒投与動物、年齢をマッチさせた未処置動物、

<sup>17</sup> 1973 年から維持されたコロニーで飼育繁殖された

1 成獣の参照データが用いられた。また、雄のコモンマーモセット新生双生児 5 組（生後  
2 4～7 日）について、各組の一方を対照として、他方に MBP（0、500 mg/kg 体重/日）  
3 を 14 日間投与し、投与終了 4 時間後にと殺した。その結果、母動物を介して MBP に  
4 胎児期暴露した雄出生児並びに新生児期又は成獣期に経口暴露した雄マーモセットい  
5 ずれにも、投与による生殖器系の発達異常及び精巣の病変はみられなかった。また、投  
6 与による多核生殖細胞の誘導はみられず、血清テストステロン濃度、生殖細胞の分化に  
7 も影響はみられなかった。なお、胎児期暴露群 2 匹に未分化の生殖細胞凝集がみられた  
8 が、一貫性が無く統計学的有意差は不明とされている（McKinnell et al. 2009）。なお、  
9 生後 7 日～12 日の雄のコモンマーモセットへの MBP の単回投与では、5 時間後に有  
10 意な血清テストステロンの減少が観察されている（ $p < 0.019$ ）（Hallmark et al. 2007  
11 事務局）。

曾根専門委員：本試験については、コモンマーモセットにおける DBP の動態がよくわ  
からないので、現段階では、コメントできません。従って、参考。サポートデータ（△）  
と評価します。

田中専門委員：2 群の試験のため NOAEL/LOAEL は設定できない。MBP の非げっ歯  
類への影響を理解するために記載が必要。

12

## 13 (7) 遺伝毒性（審議済み）

事務局：第 24 回調査会で、表 III-1、2 に記載された判定が、著者や他の評価書によるも  
のか、本専門調査会の判定かわかりにくいこと、*in vitro* 試験について用量の記載がない  
ことから、構成を全体的に見直し、説明を追加しました。

14

### 15 ① *in vitro* 試験

16 ~~IPCS EHC 1997、ATSDR 2001 及び EU RAR 2004 に基づき、DBP の *in vitro* 遺伝~~  
17 ~~毒性試験結果をまとめたものを表 III-1 に示す。判定結果は、EU RAR 2004 の知見を中~~  
18 ~~心に、IPCS EHC 1997 及び ATSDR 2001 の判定結果を示した。各機関の判定が異な~~  
19 ~~る場合などについては表中に注（\*）を付した。~~

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

25 ~~哺乳類細胞を用いた試験では、ヒトの粘膜細胞を用いたコメットアッセイにおいて一本鎖~~  
26 ~~DNA 切断がみられた。マウスリンフォーマ試験では、代謝活性化系の存在下では陽性が認~~  
27 ~~められ、代謝活性化しない条件下では陰性であった。別のマウスリンフォーマ試験では、~~  
28 ~~代謝活性化系非存在下でのみ実施され、高い細胞毒性が観察される用量で遺伝子突然変異~~  
29 ~~が誘発されたとしている。また、代謝活性化しない条件下で三つの染色体異常試験が行わ~~

1 ~~れ、いずれも陰性となっている。染色体異常試験のうちの一つでは、姉妹染色分体交換も~~  
 2 ~~観察しており、用量依存性はないが、統計学的には有意な2倍未満の弱い陽性反応を報告~~  
 3 ~~している。~~

4

5 表 III-1 DBP の *in vitro* 遺伝毒性試験 (差し替え)

試験	対象	結果		出典
		代謝活性化系あり	なし	
原核生物				
復帰突然変異	<del><i>Salmonella typhimurium</i></del>	=	=	Rubin et al. 1979
	<del><i>S. typhimurium</i> (株未特定)</del>	=	=	Yagi et al. 1976、1978
	<del><i>S. typhimurium</i> TA 98、TA100、TA1535、TA1537</del>	=	=	Florin et al. 1980、Zeiger et al. 1985
	<del><i>S. typhimurium</i> TA 98、TA100</del>	=	=	Kozumbo et al. 1982
	<del><i>S. typhimurium</i> TA100</del>	=	(+)	Seed 1982
	<del><i>S. typhimurium</i> TA 98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538、TA2637</del>	=	(+) <sup>1*</sup> TA100 (TA1535)	Agarwal et al. 1985
	<del><i>S. typhimurium</i> TA 98、TA100</del>	=	データなし	Kurata 1975
	<del><i>Escherichia coli</i> (<i>uvrA</i>)</del>	=	データなし	
DNA修復試験	<del><i>Bacillus subtilis</i> H17(<i>rec+</i>)、M45(<i>rec</i>)</del>	データなし	=	Sato et al. 1975
	<del><i>B. subtilis</i> (<i>recA</i>-)</del>	データなし	=	Kurata 1975
	<del><i>E. coli</i> (<i>polA</i>-、<i>recA</i>-)</del>	データなし	=	
真核生物				
突然変異	<del><i>Saccharomyces cerevisiae</i> XV185-14C</del>	=	=	Shahin and von Borstel 1977
哺乳類細胞				
コメットアッセイ	ヒト口腔咽頭粘膜細胞	データなし	+	Kleinsasser et al. 2000
	ヒト鼻粘膜細胞	データなし	+	
突然変異	マウスリンパ腫L5178Y <i>Tk</i> <sup>+</sup> / <sub>-</sub>	+	=	Hazleton Biotechnologies 1986、Barber et al. 2000
		データなし	+ <sup>2*</sup>	Marshman 1995
染色体異常	チャイニーズハムスター卵巣細胞 (Don)	データなし	=	Abe and Sasaki, 1977
	チャイニーズハムスター肺線維芽細胞	データなし	= <sup>3*</sup>	Ishidate and Odashima 1977
	ヒト白血球	データなし	=	Tsuchiya and Hattori 1976
姉妹染色分体交換	チャイニーズハムスター卵巣細胞 (Don)	データなし	+ <sup>4*</sup>	Abe and Sasaki 1977

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

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

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

11 <sup>4\*</sup> EU RAR 2004 は、SCE の増加は<2×で、わずかに (marginally) に陽性とし、用量依存性はないとしてい

- 1 ~~る。また、IPCS EHC 1997では、陰性とされている。~~
- 2 ~~<sup>5\*</sup>IPCS EHC 1997、ATSDR 2001 及び EU RAR 2004 以外の知見~~

試験	対象	用量	判定結果		出典
			代謝活性化系あり	なし	
原核生物					
復帰突然変異	<i>Salmonella typhimurium</i> TA 98、TA100	10 mg/plate	—	n.d.	Kurata 1975
	<i>S. typhimurium</i>	不明	— (有無不明)		Yagi et al. 1976、1978
	<i>S. typhimurium</i>	不明	—	—	Rubin et al. 1979
	<i>S. typhimurium</i> TA 98、TA100、TA1535、TA1537	DBPの沈殿生成濃度	—	—	Florin et al. 1980
	<i>S. typhimurium</i> TA 98、TA100	≤1,000 µg/plate	—	—	Kozumbo et al. 1982
	<i>S. typhimurium</i> TA100	0.045、0.09、0.18 mM (≒12.5、25、50 µg/mL)、懸濁法、8-アザグアニン耐性試験	—	+	Seed 1982
	<i>S. typhimurium</i> TA 98、TA100、TA1535、TA1537	100~10,000 µg/plate、DMSO、プレインキュベーション法	—	—	Zeiger et al. 1985
	<i>S. typhimurium</i> TA 98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538、TA2637	100~2,000 µg/plate	—	+ <sup>1*</sup> TA100	Agarwal et al. 1985
	<i>Escherichia coli</i> ( <i>uvrA</i> -)	10 mg/plate	n.d.	—	Kurata 1975
DNA修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> H17( <i>rec</i> +), M45( <i>rec</i> -)	62.5 µg/L (溶解限度)	n.d.	—	Sato et al. 1975
	<i>B. subtilis</i> ( <i>recA</i> -)	10 mg/plate	n.d.	—	Kurata 1975
	<i>E. coli</i> ( <i>polA</i> -、 <i>recA</i> -)	10 mg/plate	n.d.	—	
真核生物					
突然変異	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> XV185-14C	10、20、100 µg/mL	—	—	Shahin and von Borstel 1977
哺乳類細胞					
コメントアッセイ	ヒト口腔咽頭粘膜細胞	不明	n.d.	+	Kleinsasser et al. 2000
	ヒト鼻粘膜細胞	不明	n.d.	+	
突然変異	マウスリンパ腫 L5178Y <i>Tk</i> +/-	12.5~150 nL/mL	+	—	Hazleton Biotechnologies 1986
		0.0125~0.150 µL/mL (-S9)、0.015~0.060 µL/mL (+S9)	+	—	Barber et al. 2000 <sup>2*</sup>
		12、30、38、46、54、62、70 µg/mL	n.d.	+	Marshman 1995
染色体異常	チャイニーズハムスター卵巣細胞 (Don)	0.28、2.78、27.8 mg/mL	n.d.	—	Abe and Sasaki 1977
	チャイニーズハムスター肺線維芽細胞	≥0.03 mg/mL	n.d.	- <sup>3*</sup>	Ishidate and Odashima 1977
	ヒト白血球	0.03 mg/mL	n.d.	—	Tsuchiya and Hattori 1977
姉妹染色分体交換	チャイニーズハムスター卵巣細胞 (Don)	0.28、2.78、27.8 mg/mL	n.d.	+ <sup>4*</sup>	Abe and Sasaki 1977

3 — : 陰性、+ : 陽性、+/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

4 n.d. : データなし

5 <sup>1\*</sup> EU RAR 2004 による。IPCS EHC 1997 では TA100 と TA1535 が弱陽性 (mildly positive) を示したとしている。

6

1 2\* IPCS EHC 1997、ATSDR 2001 及び EU RAR 2004 以外の知見、著者による判定。

2 3\*EU RAR 2004 による。IPCS EHC 1997 では equivocal、ATSDR 2001 では (+) とされている

3 4\* EU RAR 2004 にて marginally な陽性とされた。IPCS EHC 1997 では陰性とされている。

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

5  
6 細菌を用いた突然変異試験では、DBP は代謝活性化系の存在しない条件下での一部の  
7 試験で、細胞毒性のみられる用量において弱い陽性を示した。EU RAR 2004 は、Seed  
8 (1982) について S9 非存在下で細胞毒性のある 0.09 及び 0.18 mM で 2 倍未満の突然  
9 変異の誘発がみられ、弱い陽性と判定した。また、EU RAR 2004 は Agarwal ら (1985)  
10 の試験について、EU RAR 2004 は S9 非存在下での TA100 は 100 µg/plate で復帰突然  
11 変異率の増加が最大 (3.5 倍) を示し (著者らによると有意な増加とされる)、200 µg/plate  
12 での増加は 2 倍未満で、それ以上の用量ではプラトー傾向を認め、equivocal な陽性と  
13 判定した。S9 非存在下の TA1535 の試験では、極めて弱い増加が二つの最高用量で  
14 みられるとしたうえで陰性と判定している。以外、陰性であった。また、細菌を用いた  
15 DNA 修復試験については、代謝活性化系の非存在下で調べられており実施され、報告  
16 されている試験はおり、いずれも陰性であったと判定されている。また、酵母  
17 (Saccharomyces cerevisiae) における突然変異試験は陰性であった。

18 哺乳類細胞を用いた試験では、ヒトの粘膜細胞を用いたコメットアッセイにおいて一  
19 本鎖 DNA 切断がみられ報告されている。マウスリンフォーマ試験では、代謝活性化  
20 系の存在下では陽性が認められ、代謝活性化しない条件下ではは陰性であったとの報告  
21 がある (Hazleton Bio technologies 1986、Barber et al. 2000)。別のマウスリンフォー  
22 マ Marshman (1995) による試験では、代謝活性化系非存在下でのみ実施され、EU  
23 RAR 2004 は高い細胞毒性が観察される生存率の減少を伴う用量においてで遺伝子突然  
24 変異が統計学的に有意に誘発されたとしている、陽性と判定した。また、代謝活性化し  
25 ない条件下で三つの染色体異常試験が行われ報告されて、おり、このうち Ishidate と  
26 Odashima (1977) について IPCS EHC 1997 では suspicious あるいは equivocal な誘  
27 導としているが、EU RAR 2004 はいずれも陰性と判定しなっている。また、Abe と  
28 Sasaki (1977) は染色体異常試験のうちの一つでは、姉妹染色分体交換も観察しており  
29 ており、ICPS EHC1997 は陰性と判定しているが、EU RAR 2004 は、用量依存性は  
30 ないが、統計学的には有意な 2 倍未満の弱い陽性反応が報告されていることから反応を  
31 報告している、わずか (marginally) に陽性としている。

## 32 33 ② *in vivo* 試験

34 DBP の *in vivo* 遺伝毒性試験を表 III-2 に示す。小核試験については、IPCS EHC 1997、  
35 EU RAR 2004 の判定結果を示し、DNA 損傷試験及び優性致死試験については、著者の  
36 判定結果を示した。(事務局：以降は表の後に移動) 小核試験については、IPCS (EHC  
37 1997) 及び EU (RAR 2004) を示し、DNA 損傷試験及び優性致死試験については、著  
38 者の判定結果を示した。やの評価において考慮された、二つの試験 (BASF 1990d、

Marshman 1995)を中心に、DBPの *in vivo* 遺伝毒性試験結果をまとめたものを表 III-2 に示す。

(事務局：表の後ろに移動) マウスを用いた二つの小核試験は、いずれも陰性の結果であった。

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

表 III-2 DBP の *in vivo* 遺伝毒性試験

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

— : 陰性、(+) = 弱い陽性

<sup>1\*</sup>試験の詳細は (2) ①にも記載

<sup>2\*</sup>IPCS EHC 1997、EU RAR 2004 以外の知見、著者による判定

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

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

マウスを用いた二つの小核試験は、いずれも陰性と判定されている結果であった。Dobrzynska ら (2010) が、雄マウスに 2,000 mg/kg 体重/回 (3 回/週) を 8 週間経口投与したところ、肝臓細胞のコメットアッセイにおいて、DNA 損傷の増加がみられたが、その増加は有意ではなかった。一方、骨髄細胞においては、DNA 損傷の頻度の増加は観察されなかった。著者らは、DBP は体細胞において弱い変異原性 (陽性) を示すと報告している。しかし、本報告はポーランド語で記載されており、入手できた抄録以

1 外に、試験や結果の詳細は明らかではない。また、同じ著者らが DBP を 8 週間（3 回/  
2 週）経口投与した雄マウスを、未投与の雌と 1 回交配させたところ、優性致死率は 500  
3 及び 2,000 mg/kg 体重/回投与でそれぞれ 4 及び 10% であり、有意な増加ではな~~か~~  
4 ~~い~~としている（Dobrzynska et al. 2011）。

5  
6 DBP の遺伝毒性に関して、IPCS（EHC 1997）~~で~~は DBP に関する多くの変異原性及  
7 び関連エンドポイントをレビューした結果、証拠の重みから DBP は遺伝毒性を有しない  
8 ことが示唆されると結論している。一方、ATSDR（2001）は *in vitro* 試験では、陰性か、  
9 わずかに陽性の結果であり、DBP は *in vitro* における弱い変異原である可能性を指摘した。  
10 ~~ている~~また、これらの後の EU（RAR 2004）の評価では、*in vitro* 試験のうち 1 試験（代  
11 謝活性化条件下のマウスリンフォーマ試験）が陽性であったが、同時に実験されていたフ  
12 タル酸ジエチルでは陰性であったこと、また、*in vivo* で染色体異常が検出されていないこ  
13 とに言及し、様々な遺伝毒性試験及びその考察並びに他のフタル酸エステルが非遺伝毒性  
14 であることに基づき、フタル酸ジブチル-DBP のも非遺伝毒性物質と考えることが可能で  
15 あると結論している。

16  
17 本専門調査会としては、以上の DBP の遺伝毒性試験結果から、*in vitro* で陽性を示す報  
18 告はあるが、DNA との反応に基づく変異を誘発することを示唆するものではなく、少な  
19 くとも *in vivo* では非遺伝毒性物質として考えるのが妥当であると判断した。

## 20 21 22 (8) 作用機序、その他の知見（新規追加項目、未審議）

### 23 ①エストロゲン様作用

#### 24 a. *in vitro*

25 *in vitro* にて DBP のエストロゲン受容体（ER）への結合性、アゴニスト又はアンタ  
26 ゴニスト活性が調べられており、一部の報告で代謝物である MBP も検討された。  
27 ラット子宮細胞質の ER へのリガンド結合試験では、DBP は共存する 1 nM の<sup>3</sup>H] 17β-  
28 エストラジオール（E2）を競合阻害し、50%阻害濃度（IC<sub>50</sub>）は 47 μM であった。  
29 Zacharewski et al. 1998）。

30 ヒト ER-レポーター遺伝子を組込んだ酵母を用いた試験（recombinant cell yeast  
31 bioassay）では、DBP（0.5～1,000 μM）の最大応答は E2（～0.01 μM）の 0～35%で  
32 あり、エストロゲン様作用は、E2 を 1 とした場合、DBP は 0～10<sup>-7</sup> であった。（Harris  
33 et al. 1997、Coldham et al. 1997）。また、MBP（0.48～1,000 μM）にエストロゲン様  
34 作用はみられなかった。そのほか、DBP、BBP 及び E2 の間に、エストロゲン応答性の  
35 相加又は相乗作用はみられなかった（Harris et al. 1997）。

36 ヒト乳癌細胞由来であるエストロゲン応答性の MCF-7 又は ZR-75 細胞を用いた増殖  
37 試験では、10 μM の DBP に暴露すると、溶媒対照に対し MCF-7 細胞数は 8 倍程度の

1 増加を示し、ZR-75 細胞数は統計学的に有意な 2 倍未満の増加を示した。なお、陽性対  
2 照の E2 (0.01 $\mu$ M) では MCF-7 細胞数は 13 倍程度に、ZR-75 細胞数は約 3 倍に増加  
3 した (Jobling et al. 1995、Harris et al. 1997)。

4 哺乳類細胞にヒト ER-ルシフェラーゼレポーター遺伝子を組み込んだ転写活性化試験  
5 が行われている。安定発現型 HeLa 細胞 (ヒト子宮頸癌由来) を用いた試験では、DBP  
6 (0.1~10  $\mu$ M) による有意な誘導の増加はみられなかった (Jobling et al. 1995、  
7 Zacharewski et al. 1998)。一過性発現型 MCF-7 細胞に DBP を暴露すると、10  $\mu$ M で  
8 有意にルシフェラーゼを誘導したが (対照の 14 倍)、E2 (10 nM) の 37%程度であっ  
9 た (Harris et al. 1997、Zacharewski et al. 1998)。また、MCF-7 細胞の安定発現型  
10 である MVLN 細胞を用いた試験では、DBP (50  $\mu$ M) のルシフェラーゼの誘導は E2  
11 (0.1 nM) の 38%であり、一方、共存する E2 (25 pM) による誘導を 5  $\mu$ M で 121%  
12 に促進したが、50  $\mu$ M では 71%に阻害した (Ghisari et al. 2009)。また、ミドリザル  
13 腎臓線維芽腫由来の CV-1 細胞にラット ER-レポーター遺伝子を導入した細胞を用いた  
14 試験では、10~100  $\mu$ M の DBP はルシフェラーゼを有意に誘導し、100  $\mu$ M で溶媒対  
15 照の 2.6 倍にルシフェラーゼ活性が増加したが、代謝物の MBP (1~100  $\mu$ M) では誘  
16 導は認められなかった。なお、E2 (10 nM) の最大誘導は溶媒対照の 15 倍であった (Shen  
17 et al. 2009)。

#### 18 19 20 b. *in vivo*

21 卵巣摘出 SD ラットへの DBP (20~2,000mg/kg 体重/日) の 4 日間強制経口投与  
22 (Zacharewski et al. 1998) 及び 18 日齢の雌の CFLP マウスへの単回皮下投与 (0.05  
23 ~5 mg/匹) では (Coldham et al. 1997)、E2 投与時に観察される子宮湿重量増加又は  
24 膈上皮細胞の角化はみられなかった。

25 若齢の雄ラットへの DBP 投与によるエストロゲン依存性の生殖細胞アポトーシスが  
26 報告されている。3 週齢の雄の SD ラットへ DBP (500 mg/kg 体重) 又は陽性対照の安  
27 息香酸エストラジオール (EB) (200  $\mu$ g/kg 体重) を経口投与すると、対照群に比べ精  
28 細胞アポトーシス数<sup>18</sup>の増加が *in situ* で認められたが、抗エストロゲン物質 ICI  
29 182,780 (ICI) (3 mg/kg 体重、腹腔内投与) によるラットの前処置により、アポトー  
30 シスの誘導は有意に阻害された (いずれも  $p < 0.001$ )。なお、DBP、EB、ICI+DBP 又  
31 は ICI+EB 投与群では、精巣中テストステロン及び血清 LH 濃度が有意に減少した  
32 (Alam et al. 2010 Repro)。

#### 33 34 ②アンドロゲン様作用

---

<sup>18</sup> *in situ* Terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated-dUTP-Nick End Labeling 法により精巣  
を測定。

1 a. *in vitro*

2 アンドロゲン受容体 (AR) -ルシフェラーゼレポーター遺伝子の安定発現型細胞であ  
3 る MDA-kb2 細胞 (ヒト乳線細胞由来) を用いた転写活性化試験が行われている。Shen  
4 ら (2009) による試験では、DBP 又は MBP のアンドロゲン様活性の EC<sub>50</sub> は 6.17 又  
5 は 11.3 μM であった。また、DBP 又は MBP (いずれも 100 μM) によるルシフェラー  
6 ゼ誘導の最大応答は、溶媒対照の 3.97 又は 11.3 倍で、統計学的に有意な増加であった。  
7 なお、MDA-kb2 細胞には糖質コルチコイド受容体も存在するが、DBP 及び MBP によ  
8 る転写の誘導はフルタミドの共存で有意に減少した。また、陽性対照としたジヒドロテ  
9 ストステロン (DHT) の EC<sub>50</sub> は 29.4 nM であり、最大応答は 0.1 μM における 9.23 倍  
10 であった。抗アンドロゲン活性については、DHT (1 nM) に対する DBP 又は MBP の  
11 IC<sub>50</sub> は 1.05 又は 0.122 μM であった。Christen ら (2010) による試験では DBP (3.5  
12 ~374 μM) によるルシフェラーゼの誘導は溶媒対照の 2 倍未満であり、アンドロゲン  
13 様作用は特に示されなかった。一方、DBP は 3.5~925 μM の範囲で共存する DHT (0.5  
14 nM) のルシフェラーゼ誘導を用量反動的に最大 80% 阻害し、IC<sub>50</sub> は 74 μM であった。  
15 著者らは DBP に強い抗アンドロゲン作用が認められたと報告している。

16  
17 b. *in vivo*

18 出生前 (発生期間中) に DBP 又は MBP に暴露した雄ラットの生殖器官の奇形及び  
19 AGD 短縮、残留乳頭の増加又は包皮分離遅延といったアンドロゲン関連エンドポイン  
20 トへの影響は (Wolf et al. 1999, Mylchreest et al. 1999, 2000, Imajima et al. 1997,)、  
21 DBP 及び MBP による抗アンドロゲン活性を示唆する<sup>19</sup>。

22  
23 c. 精巣におけるテストステロン産生

24 *in vitro* において、成体マウスのライディッヒ細胞腫由来の MA-10 細胞を用いた 6 種  
25 類のフタル酸モノエステル (MEHP、MBP、MEP、MOP、MBzP 及び MMP) (1~  
26 100 μM、MEHP のみ 1~1,000 μM) のテストステロン産生に対する直接作用が測定さ  
27 れた。MEHP は 1 μM、MBP は 3 μM 以上の全濃度範囲で MA-10 細胞の LH (1 nM)  
28 刺激テストステロン産生を用量依存的に阻害し (p<0.05)、IC<sub>50</sub> は MEHP で 4.11 μM、  
29 MBP で 3.31 μM であった。MOP は 10 μM 以上で最大 50% (100 μM) まで阻害し、  
30 MEHP、MBP と類似していた。MBzP は 3 μM 以上から阻害したが (p<0.05、10 μM  
31 を除く)、最大で 35% (100 μM) と微弱であった。MMP (10 μM を除く) 及び MEP  
32 は有意な阻害はみられなかった (Clewell et al. 2010)。

33  
34 Howdeshell ら (2008×) が、妊娠 SD ラット (対照群 3 匹、各投与群 4 匹) の妊娠  
35 8 日~18 日に DBP (0 (コーン油)、33、50、100、300、600 mg/kg 体重/日) を強制

---

<sup>19</sup> 試験の詳細は 2. (6) に記載

1 経口投与し、妊娠 18 日で帝王切開し、胎児精巣（対照群 9 匹/3 腹、各投与群 12 匹/4  
2 腹）の *ex vivo* におけるテストステロン産生量を調べたところ、対照群と比べて 300  
3 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で減少し（ $p < 0.01$ ）、ED<sub>50</sub>は 440 mg/kg 体重/日であった。  
4 なお、母動物体重や腹あたりの生存胎児数、胚吸収及び胎児死亡率に投与の影響はみら  
5 れなかった。また、同時に試験した BBP、DEHP 及び DiBP では 300 mg/kg 体重/日以  
6 上の投与群で、フタル酸ジペンチルは 100 mg/kg 体重/日以上以上の投与群でテストステロ  
7 ン産生量が減少し、影響のみられない最大用量はそれぞれ 100 及び 50 mg/kg 体重/日  
8 あった。

9 また、母動物への DBP 投与により子宮内暴露した雄ラットの胎児精巣中テストステ  
10 ロン濃度減少や（Lehmann et al. 2004、Struve et al. 2009、Johnson et al. 2011 ）、  
11 出生後に血清テストステロン濃度の減少が報告されている（Shirai et al. 2013）<sup>20</sup>。

12 Lehmann ら（2004）及び Struve ら（2009）は、妊娠 SD ラットの妊娠 12 日～19  
13 日に DBP を強制経口又は混餌投与し、精巣のテストステロン濃度の低下した濃度（50  
14 ～100 mg/kg 体重/日）において、精巣のコレステロール合成経路遺伝子（*Cyp11a1*、  
15 *Cyp17a1*、*Scarb1*、*Star*）の m-RNA 濃度やタンパク質（SCARB1、STAR）の発現が  
16 減少がみとめられた（ $p < 0.05$ ）。

17  
18 そのうち、Johnson ら（2011）は、ステロール調節エレメント結合タンパク質（SREBP）  
19 に着目し、妊娠 F344 ラットの妊娠 12 日から DBP（500 mg/kg 体重/日）を強制経口  
20 投与し、妊娠 20 日に帝王切開し胎児精巣を調べた。その結果、対照群と比べ *Srebf2* 及  
21 びコレステロール合成経路遺伝子（*Cyp11a1*、*Cyp17a1*、*Scarb1*、*Star*）の m-RNA 濃  
22 度が減少していた（いずれも  $p < 0.05$ ）。SREBP2 はライディッヒ細胞で免疫発現が統  
23 計学的に有意に減少していたが、精巣ホモジネートのウェスタンブロット解析による精  
24 巣全体の濃度では統計学的有意差はなかった。なお、雄胎児の AGD 短縮並びに胎児精  
25 巣のテストステロン及び総コレステロール濃度の減少が伴った（いずれも  $p < 0.05$ ）。

26 Shirai ら（2013 事務局）が、母ラットの妊娠 12 日～21 日に DBP（100 mg/kg 体重  
27 /日）を強制経口投与し、雄出生児を 5～17 週齢にかけて観察したところ、精巣では思  
28 春期以前（5 週齢）からライディッヒ細胞の滑面小胞体に形態変化が生じており、対照  
29 群では多数が膨張していたのに対し、多くが非膨張囊であった。さらに性成熟（9 週齢）  
30 以降に、統計学的に有意なライディッヒ細胞数の増加並びにその滑面小胞体量の減少が  
31 認められた。なお、血清テストステロン濃度はほぼ一定（1 ng/mL 未満）して対照群よ  
32 り低値を示し、血清 LH 濃度は性成熟に達した 9 週齢以降で増加していた（ $p < 0.05$ ）。  
33 著者らは、分子機構や用量反応性は完全に明らかではないが、これらの観察結果とテス  
34 トステロン及び LH の血清濃度変化の間に関連が示されるとしている。

20 試験の詳細は 2. (6) ⑪に記載

1 一方、若齢（3週齢）の雄SDラットへDBP（500 mg/kg 体重/日）を単回経口投与  
2 すると、投与3時間後に血清LH及び精巣中テストステロンの減少がみられたが、7日  
3 間の反復投与では、精細胞の喪失による精巣委縮が生じたものの、精巣中テストステロ  
4 ン濃度は対照群の値とほとんど同一だったとの報告がある（Alam et al. 2010 Repro）。

#### 5 6 d. 複合影響

7 フタル酸エステル類は、抗アンドロゲン作用が知られている他の環境化学物質とともに  
8 に、複合影響をおよぼす可能性が指摘されている。妊娠ラットの妊娠14日～妊娠18日  
9 に、DBPとDEHP又はDBPとBBP、あるいはこれらにARアンタゴニスト4種を加  
10 えた混合物の経口投与を行うと、雄出生児にAGD短縮<sup>21</sup>、残留乳頭/乳輪数<sup>22</sup>並びに尿  
11 道下裂及び精巣上体や精巣導帯の形成不全の発生頻度に用量相加的<sup>23</sup>あるいはそれ以上  
12 の増加がみられたとの報告（Rider et al. 2008、2009、Howdeshell et al. 2007）や、ラ  
13 ット胎児精巣のテストステロン産生（*ex vivo*）を阻害する5種類のフタル酸エステル  
14 （DBP、DiBP、DPP、BBP及びDEHP）を、妊娠ラットの妊娠8日～妊娠18日に混  
15 合物として経口投与すると、累積的に作用し、用量相加的な雄胎児精巣のステロイド産  
16 生（*ex vivo*）の阻害や胎児死亡率の増加がみられたとの報告（Howdeshell et al. 2008）  
17 がある。さらに、妊娠SDラットに芳香族炭化水素受容体を介して作用する2,3,7,8-テ  
18 トラクロロジベンゾパラダイオキシン（妊娠14日、単回）とARを介して作用するDBP  
19 （妊娠14日～妊娠18日、4日間反復）を経口投与すると、雄出生児に精巣上体又は精  
20 巣の奇形、輸精管形成不全、尿道下裂及び肝臓の肉眼的病理所見の発生頻度並びに精巣  
21 上体又は精巣の重量減少度に反応相加的<sup>24</sup>な予想を上回る増加がみられたことが報告さ  
22 れている（Rider et al. 2010）。

23 Sharpe（2008）のレビューでは、雄ラット胎児のフタル酸エステル暴露により、雄  
24 性プログラム期間（male programming window）内にテストステロン濃度が低下する  
25 と雄性生殖障害が誘導されると考えられるが、各物質単独では濃度が低く影響がないか  
26 少ない場合でも、混合物では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  
27 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。Riderら（2010）は、雄  
28 性生殖器官の発生に作用する化学物質混合物の子宮内暴露において、全く毒性機序のこ  
29 となる化合物も含め、反応相加的な予測を上回る用量相加的な累積作用が頻繁に認めら  
30 れたことから、分化した組織において相互に接続するシグナル経路の動的相互作用をか  
31 く乱することにより、個々の化合物のメカニズムや作用様式に関わらず累積的な用量相

<sup>21</sup> 対照群の平均AGDに対する減少率（%）

<sup>22</sup> 最大乳輪数（12）に対する残留乳輪数率（%）

<sup>23</sup> 用量相加：複合物質へのばく露の影響がそれぞれの組成成分を効力で補正した合計の影響と等しい  
（CERI 2013）

<sup>24</sup> 反応相加：（複合物質へのばく露の影響がそれぞれの組成成分により）起こりうるリスクの総計（CERI  
2013を一部改変）

1 加的影響があることを指摘している。

### 3 ③ 精巣毒性及び雄生殖器系の発生への影響に関する作用機序

4 Zhou ら (2010、2011) は、成体ラットに精巣及び精巣上体の構造及び機能の変化が  
5 生じる DBP 投与量 250～500 mg/kg 体重/日で、それぞれの器官に酸化ストレスマーカ  
6 ーである MDA 濃度の増加、SOD 及び GSH-Px 活性の減少、そのほか精巣に GSH 濃  
7 度の減少、精巣上体に  $\alpha$  グルコシダーゼ活性の減少がみられたことから、酸化ストレス  
8 の誘導による影響を示唆している。

9 Boekelheide ら (2009) による妊娠 SD ラットに DBP 500 mg/kg 体重/日を妊娠 12  
10 日から妊娠 16 日～妊娠 20 日の 1 日毎 (帝王切開前日) 又は妊娠 21 日まで強制経口投  
11 与し、雄の胎児 (妊娠 17 日～21 日) 及び出生児 (生後 1 日～2 日) の精巣を観察した  
12 報告がある。胎児の精巣では DBP 投与によって体細胞の増殖が阻害されたが、アポト  
13 ーシスは影響されなかった。また、出生後には投与群の細胞増殖は亢進し、生後 2 日ま  
14 までに精巣容積及び総細胞数は対照群と同程度になった。著者らは、DBP はラット胎児  
15 精巣の体細胞増殖の阻害により可逆的な精巣サイズの減少をもたらすが、発育不全の一  
16 因となる精細管の発生を変化させる根本的なメカニズムは、アポトーシスの増加より、  
17 むしろ体細胞増殖の低下であると結論している。

18 van den Driesche ら (2012) は、妊娠 Wistar ラットへ DBP (500～750 mg/kg 体  
19 重/日) を強制経口投与し、胎齢 13.5 日 (e13.5) ～e20.5、e15.5～e18.5 又は e19.5～e20.5  
20 に胎児を暴露した。e21.5 の雄胎児を調べると、e19.5～e20.5 に暴露した群を除き、暴  
21 露群では AGD の短縮並びにライディッヒ細胞の大きい凝集<sup>25</sup>の面積率の増加 (精巣の  
22 形成不全) がみられた (いずれも  $p < 0.001$ )。なお、精巣あたりのテストステロン量は  
23 投与期間に関わらず減少した ( $p < 0.05$ )。また、全ての児動物データを用いた線形回帰  
24 分析では e21.5 の AGD とライディッヒ細胞の大きい凝集の面積率に関連がみられ、暴  
25 露期間を e13.5～20.5 に限定すると、AGD と精巣あたりのテストステロン量との間に  
26 正の関連が、精巣あたりのテストステロン量とライディッヒ細胞の大きい凝集の面積率  
27 との間に負の関連がみられた (いずれも  $p < 0.001$ )。著者らは e15.5～e18.5 に DBP に  
28 暴露した動物にライディッヒ細胞の大きい凝集の増加が生じることを見出し、AGD の  
29 短縮は精巣の巣状形成不全と強く関連し、DBP による精巣の形成不全及び初期の胎児  
30 ライディッヒ細胞機能不全の両方を決定する共通の初期メカニズムのために生じると  
31 考察している。

32  
33 胎齢 13.5 日 (e13.5) から暴露 (妊娠 Wistar ラットへの 500mg/kg 体重/日の経口投  
34 与) を開始した様々な胎齢の雄ラット胎児 (又は乳児) の生殖細胞の発生が調べられて  
35 いる。DBP 暴露群の生殖細胞数は e14.5～生後 15 日まで一貫して対照群より少なく、

---

<sup>25</sup>精巣の 3 断面における総ライディッヒ細胞凝集面積の 5%以上の面積の凝集

1 その増減は e15.5 に極小 (対照群より 40%減少、 $p < 0.001$ ) になり、e19.5 で極大 (統  
2 計学的有意差なし) となった後、e21.5 で 38%減少、生後 6 日～生後 15 日では 77～67%  
3 減少した (いずれも  $p < 0.05$ )。この間の生殖細胞のアポトーシスは e14.5～e17.5 で部  
4 分的に観察されたが、e19.5～e21.5 では認められなかった (Jobling et al. 2011)。また、  
5 妊娠中の DBP 暴露によるラットの胎児生殖細胞において、対照群と比べ OCT4  
6 (Octamer-binding Transcription factor 3/4、胎児幹細胞に発現) や DMRT1  
7 (Doublesex and MAB-3-Related Transcription factor 1、雄の性決定) の発現や消失  
8 の遅延が観察されており、著者らは OCT4 及び DMRT1 発現の変化はこれらマーカー  
9 の性質上、ヒトに関係する可能性を示唆するものとしている (Boekelheide et al. 2009)。

10 一方、性成熟前である 3 週齢のラットへの DBP (500 mg/kg 体重) の単回投与によ  
11 り精細胞のアポトーシスが有意に増加することが報告されている (Alam et al., 2010)。  
12

13 ラットを用いて、DBP の雄性生殖器系発生への影響に関する分子メカニズムが調べ  
14 られている。Zhu ら (2009) 及び Liu ら (2012) は妊娠 SD ラット (各群 10 匹) の  
15 妊娠 14 日～妊娠 18 日に DBP (750 mg/kg 体重/日) を投与して作出した雄の尿道下裂  
16 モデル (発生頻度は 44～47%) を用いて検討した。Zhu らは生後 7 日において、ラン  
17 ダムに選んだ尿道下裂児 10 匹と対照群児動物 10 匹の生殖結節 (GT) における遺伝子  
18 発現を比べたところ、尿道下裂群は骨形成タンパク質 4 及び 7 (*Bmp 4*, *Bmp 7*)、*Shh*、  
19 パッチド 1 (*Ptch1*)、線維芽細胞増殖因子 (FGF) 8、10 及び r2 (*Fgf8*, *Fgf10*, *Fgfr2*)、  
20 トランスフォーミング増殖因子- $\beta$ 1 及び- $\beta$ rIII (*Tgf $\beta$  1*, *Tgf $\beta$ rIII*) の mRNA に減少が  
21 みられた (いずれも  $p < 0.05$ ) (Zhu et al. 2009)。続報では生後 7 日の尿道下裂児の GT  
22 における AR 及び FGF8 の mRNA 及びタンパク質の発現の減少並びに血清中テスト  
23 ステロン濃度の 43%の減少を確認しており、著者らは、胚発生に不可欠なアンドロゲン  
24 誘導増殖因子である FGF8 とアンドロゲンの間に相互作用が示され、DBP による尿道  
25 下裂や異常な器官発達に重要な役割を果たしている可能性がある」と結論した (Liu et al.  
26 2012)。

27 Zhang ら (2011) は妊娠 SD ラットの妊娠 14 日～妊娠 18 日に DBP (750 mg/kg 体  
28 重/日) を投与し、妊娠 19 日の雄胎児の生殖結節 (GT) に、投与により  $\beta$ -カテニン及び  
29 グリコーゲン合成酵素キナーゼ-3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ ) が減少し、Phospho-GSK-3 ベータ及び  
30 核内因子  $\kappa$ B (NF $\kappa$ B) が増加していることを見出した (いずれも  $p < 0.05$ )。なお、雌  
31 胎児の GT の  $\beta$ -カテニンレベルに投与の影響はみられなかった。著者らは、DBP は、  
32 Wnt/ $\beta$ -カテニン経路のダウンレギュレーションにより、ラットの雄の胎児の GT の発生  
33 に影響を及ぼす可能性を示唆している。なお、投与群の雄胎児の 41.3%に尿道下裂が、  
34 44.8%に停留精巣が発生し、体重で除した AGD の短縮がみられている。

35 Kim ら (2010 $\Delta$ ) は、妊娠 SD ラット (各群 3 匹以上) の妊娠 10 日～19 日に、DBP  
36 (0 (コーン油)、250、500、700 mg/kg 体重/日) を強制経口投与し、娩出された雄児  
37 動物を生後 31 日に剖検した。その結果、700 mg/kg 体重/日投与群で尿道下裂 (動物の

1 47%) 及び停留精巣 (46%) が増加し、ジヒドロテストステロン及びテストステロンの  
2 血清中濃度 (生後 31 日) が有意に減少した (いずれも  $p < 0.05$ )。さらに 500 mg/kg 体  
3 重/日以上投与群で停留精巣中のエストロゲン受容体  $\alpha$  の m-RNA 及びタンパク質の発  
4 現の増加がみられた ( $p < 0.05$ )。免疫組織化学的には (各群 6 匹、尿道下裂の有無不明)、  
5 700 mg/kg 体重/日投与群で近位陰茎でのアンドロゲン受容体及び 2 型  $5\alpha$  リダクターゼ  
6 の発現が著しく減少し、近位陰茎尿道上皮におけるソニックヘッジホッグ発現の有意な  
7 現象が認められた。

8 なお、高用量の試験であるが、Jiang ら (2011 無) は、妊娠 SD ラット (各群 10 匹)  
9 の妊娠 12 日~18 日に DBP (850 mg/kg 体重/日) を投与したところ肛門直腸奇形 (ARM)  
10 が雄出生児の 39.5% にみられた。この時の直腸末端組織では AR、Shh 及び骨形成タン  
11 パク質 4 (Bmp 4) の mRNA の発現低下がみられた。

#### 12 13 ④精巣毒性の種差

##### 14 a. *in vivo* 試験における種差 (亜急性毒性試験項目から移動)

15 4~6 週齢の雄の SD ラット、TO 系マウス、Dunkin-Hartley 系モルモット及び DSN  
16 シリアンハムスターに DBP (2,000 mg/kg 体重/日) を 7~9 日間強制経口投与したところ、  
17 ハムスター以外の動物種の精巣の絶対重量に有意な減少がみられ、ラット及びモルモッ  
18 トでは、ほとんど全ての精細管が萎縮し、精子細胞と精原細胞の減少がみられたが、マ  
19 ウスでは軽度な巣状萎縮のみが観察され、ハムスターでは対照動物と区別できる変化は  
20 観察されなかった (Gray et al. 1982)。非げっ歯類である雄ウサギに DBP を子宮内暴  
21 露 (400mg/kg 体重/日)、思春期及び成獣となつてから投与した試験でも投与により精  
22 細管に変性がみられている (Higuchi et al. 2003)。

23 また、MBP を雄ラット (800 mg/kg 体重/日) 又は雄ハムスター (1,600 mg/kg 体重/  
24 日) に 5 又は 9 日間経口投与すると、ラットでは全例で精細管の 90% 以上が萎縮した  
25 が、ハムスターでは散発的な萎縮が 2/7 匹に生じた (Gray et al. 1982)。この報告に対  
26 し Foster ら (1983) は、ラット及びハムスターに DBP 又は MBP を経口投与すると、  
27 いずれもよく似た排泄プロフィールが示され、尿中に異なる代謝物は観察されないこと、  
28 又、*in vitro* において、小腸ホモジネートによる DBP の加水分解活性はハムスターとラ  
29 ットで同レベルであり、一方、精巣ホモジネートの  $\beta$  グルクロニダーゼ活性は、ハムス  
30 ターよりもラットの方が統計学的に有意に高いことを調べ (基質により 2.2~6.5 倍)、  
31 DBP 又は MBP 経口投与後のハムスターにおける精巣障害の欠如は、精巣での非抱合型  
32 MBP 濃度がラットと異なる可能性があることで説明しようとしている。

##### 33 34 b. 異種移植によるヒト胎児精巣モデル

35 マウス、ラット及びヒト胎児の精巣切片を、免疫不全げっ歯類を宿主として異種移植  
36 し、宿主に DBP を経口投与して精巣移植片の病理変化やステロイド合成能が調べられ  
37 ている。

1 Micthell ら (2012) は正常に発育したヒト胎児精巣 (n=12、妊娠 12~20 週) を雄の  
2 去勢 CD-1 ノードマウスの背部皮下に異種移植した。移植期間 (6 週間) 中はヒトの妊  
3 娠状態を模するため全宿主にヒト絨毛性ゴナドトロピンを投与し、最終 4 又は 21 日間  
4 に宿主に溶媒 (対照、コーン油)、DBP 又は MBP (暴露群、いずれも 500 mg/kg 体重/  
5 日) を投与した。陽性対照としてラット胎児精巣 (n=5~6、e17.5) を用い、宿主に DBP  
6 (0、500 mg/kg 体重/日) を移植当日から 4 日間投与した。移植期間終了後に精巣を回  
7 収した結果、ヒト胎児精巣では生着率 (~80%) 及び総移植片重量は対照と DBP 暴露  
8 群で統計学的有意差はなかった。また、ヒト胎児の異種移植精巣のテストステロン合成  
9 能は宿主の血清中テストステロン濃度又は宿主の精囊重量で評価されたが、投与期間に  
10 関わらず DBP 暴露による影響はなかった。MBP を宿主に投与した場合も同様に投与の  
11 影響はみられなかった。対照的にラット (陽性対照) では、DBP 暴露により宿主の精  
12 囊重量及び血清テストステロン濃度に減少がみられ (いずれも  $p < 0.05$ )、暴露群の精巣  
13 移植片の *Cyp11a1* 及び *StAR* の mRNA 濃度が対照群より減少した。著者らは、ヒト胎  
14 児精巣への DBP 暴露では、ラットへの投与でみられるテストステロン合成傷害はおこ  
15 りそうにそうにないと結論している。

16 Hegar ら (2012) は、宿主として雄の成体 Crl:NIH-Foxn1<sup>tmu</sup> ノードラット<sup>26</sup> (各群  
17 7~9 匹) を用い、妊娠 F344 ラットの妊娠 16 日又は妊娠 C57BL/6NCrl マウスの妊娠  
18 15 日に採取した胎児精巣を腎被膜下に移植した。左側を移植した宿主 (対照群) には溶  
19 媒 (コーン油) を投与し、右側精巣を移植した宿主 (暴露群) には DBP (250、500 mg/kg  
20 体重/日) を 2 日間投与した。また、ヒト胎児精巣 (n=26、妊娠 10~23 週) は、1 mm<sup>3</sup>  
21 切片にして一個体を複数の宿主の腎被膜下に移植した。対照には自家対照 (own control)  
22 を用い、宿主には溶媒 (コーン油) を投与した。暴露群の宿主には DBP (100、250、  
23 500 mg/kg 体重/日) を 1~3 日間強制経口投与した。いずれも移植 24 時間後から投与  
24 を開始し、最終投与 6 時間後に移植片を回収して調べた結果、ラット及びマウスの胎児  
25 精巣ではいずれの暴露群でも多核生殖細胞が誘導され、対照群に比べ総生殖細胞あたり  
26 の多核生殖細胞 (MNG) 数が増加していた (いずれも  $p < 0.05$ )。しかし、ステロイド  
27 合成の抑制はラットにのみ生じた (500 mg/kg 体重/日投与群における *Cyp17a1*、*Scarb1*、  
28 *Insul3* 及び *ex vivo* の精巣テストステロン産生の有意な減少)。また、ヒト胎児精巣の異  
29 種移植細胞片 (各群 6 から 13 移植片、250 mg/kg 体重/日、2 日間投与群のみ 97 片) で  
30 は全暴露群で MNG が誘導されたが ( $p < 0.05$ )、ステロイド合成遺伝子の mRNA  
31 (*CYP11A1*、*CYP17A1*、*SCARB1*、*STAR*、*INSUL3*) 濃度に投与による有意な変化  
32 はなかった。

### 33 ⑤細胞形質転換試験 (発がん試験における参考知見から移動)

26ラット又はマウスの胎児精巣を雄の成体 BALB/c ノードマウス (8~10 週齢) を宿主 (各群 8 匹) に DBP (0、250 mg/kg 体重/日) を 2 日間投与した場合、生殖細胞数、MNG/生殖細胞及びステロイド合成 mRNA 濃度変化はノードラットを宿主とした場合と同じ結果を得たことが確認されている。

1 遺伝毒性発がん物質のほかに発がんプロモーターも検出可能な、哺乳類細胞を用いた  
2 細胞形質転換試験が実施された。マウス Balb3T3 細胞を、代謝活性化系非存在下で DBP  
3 (培養液中濃度：0.0034~0.082  $\mu$ LDBP/mL) に3日間暴露後、4週間培養したところ  
4 (細胞生存率 96.3~0.5%)、対照と比べて細胞形質転換単数に有意な増加はみられな  
5 かった (Barber et al. 2000)。なお、代謝活性化系存在下での試験は実施されなかった。  
6

## 7 ⑥その他

### 8 a. *in vitro*

9 甲状腺ホルモン系への影響が調べられている。ラット下垂体 GH3 細胞の甲状腺ホル  
10 モン依存性の増殖に関して DBP (10 mM) は  $T_3$  (5 nM) の13%の活性を示した。ま  
11 た、50 mM の DBP は共存する 0.5 nM の  $T_3$  の活性を50%阻害した (T-Screen 試験)  
12 (Ghisari et al. 2009)。また、ミドリザル腎臓線維芽腫由来の CV-1 細胞に甲状腺ホル  
13 モン受容体 (TR) -レポーター遺伝子を導入した細胞を用いた試験では、 $T_3$  (1 nM) に  
14 よる転写活性化は、共存する DBP 又は MBP (いずれも 1~100  $\mu$ M) により阻害され  
15 た。DBP 又は MBP の  $IC_{50}$  は 13.1 又は 2.77  $\mu$ M であった。(Shen et al. 2009)。

16 フタル酸エステルは糖質コルチコイド恒常性のかく乱作用が疑われている。DBP を調  
17 べたところ、コルチコステロン 10 nM 共存下で、DBP (1 mM) はヒト及びラット腎臓  
18 ミクロゾームの  $11\beta$ -ヒドロキシステロイド脱水素酵素 2 型 ( $11\beta$ -HSD2) 活性を有意に  
19 阻害し、 $11\beta$ -HSD2 に対する  $IC_{50}$  はラットで 13.7  $\mu$ M、ヒトでは阻害はより弱く >1 mM  
20 であった。また、MBP はどちらにも阻害を示さなかった (Zhao et al. 2010)。  
21

### 22 b. メタボロミクス

23 メタボロミクスにより、DBP による発生異常やペルオキシゾーム増殖に関する代謝変  
24 化が生じていることが報告されている。妊娠 C57 マウスの 妊娠 7日~妊娠 9日に DBP  
25 (0 (オリーブ油)、50、300 mg/kg 体重/日) を強制経口投与後妊娠 16日に母体血清、  
26 胎盤及び胎児脳組織のメタボロミクス解析が行われた。その結果、両投与群とも母体血  
27 清での分岐アミノ酸 (バリン、イソロイシン及びアミノマロン酸減少、高用量群ではイ  
28 ソロイシンのみ減少)、クエン酸回路中間代謝物 (フマル酸及びマレイン酸減少)、胎盤  
29 でのプリン体分解物 (尿素、アラントイン及びキサントシン増加、低用量投与ではキサ  
30 ントシンのみ増加)、脂質代謝物 (オレイン酸、ステアリン酸及びアラキドン酸増加、  
31 *cis*-5,8,11,14,17-エイコサペンタエン酸減少) 胎児の脳組織での神経伝達物質 (イソロイ  
32 シン、バリン、グリシン、グルタミン酸及び  $\gamma$ -アミノグルタミン酸減少、ピログルタ  
33 ミン酸増加、高用量群ではピログルタミン酸のみ増加) に濃度変化 ( $p < 0.05$ ) がみられ  
34 た。著者らは胎児の神経伝達物質代謝に影響をおよぼす母体の分岐アミノ酸の抑制、抗  
35 酸化系の混乱及び潜在的な胎児への脂肪酸輸送阻害が DBP の作用機序に含まれること  
36 を明らかにしたとしている (Xia et al. 2011)。  
37

Wistar ラット (雌雄、9~11 週齢) へ DBP (150、1,000、7,000 ppm) を 28 日間混

1 餌投与すると、肝臓の PCoA 酸化レベルは雄の 7,000 ppm 投与群でのみ統計学的に有意  
2 に増加した。血漿サンプルのメタボロミクスの一部は、著者らがすでに確立したペルオ  
3 キシゾーム増殖における変化のパターンとよく一致し、PCoA 酸化レベルの増加によっ  
4 て裏付けられるとしている (van Ravenzwaay et al. 2010)。

### 5 6 c. その他

7 雄の Pzh:Sfis マウス<sup>27</sup> (雄、20 匹<sup>28</sup>、8 週齢) に、DBP (0 (オリーブ油)、500、2,000  
8 mg/kg 体重/回) の強制経口投与 (3 回/週) を、精子形成サイクル全体にあたる 8 週間  
9 行い、投与雄 1 匹に対して無処置の雌 2 匹を交配した。さらに親世代の 1/4 (10 匹) の  
10 雌から得た児動物を 8 週齢で同用量投与群同士で交配した。親世代の残りの 3/4 (30 匹)  
11 の雌を分娩前日に帝王切開して胎児を調べたが、奇形発生頻度に投与による影響はみら  
12 れなかった。1/4 (10 匹) の雌が出産した児動物には、両投与群で一時的 (生後 2~5 週  
13 内) な平均体重の低値や成長遅滞<sup>29</sup>がみられ、開眼が遅れた ( $p < 0.01$ )。また、低用量  
14 投与群では雌が雄のほぼ 1/2 (36 : 64) で生まれ、膣開口に 2.5 日の遅れがみられた ( $p$   
15  $< 0.01$ )。また高用量投与群では、雄 (8 週齢) に精子頭部の奇形率が増加した ( $p < 0.001$ )。  
16 なお、親世代、児動物のいずれの交配でも受胎能及び胎児の生存に投与の影響はみられ  
17 なかった。著者らは、雄の DBP 暴露により次世代動物の性比のかく乱、雌児動物の性  
18 成熟の遅延及び雄児動物の精子の質のわずかな低下が引き起こされた可能性があるとし  
19 ている (Dobrzynska et al. 2011)。本試験では DBP が投与された F<sub>0</sub> 雄の生殖系に関  
20 するデータ及び F<sub>0</sub> 雌の帝王切開群と自然分娩群の振り分け方法が記載されていない。ま  
21 た、F<sub>1</sub> で観察された影響について腹単位の集計がなされていないようである。

## 22 23 24 3. ヒトにおける影響

### 25 (1) 急性毒性 (審議済み)

26 IPCS が引用している Sandmeyer と Kirwin (1981) による誤飲例の報告がある。23  
27 歳の健常男性労働者が DBP 10 g を誤飲したところ、遅発性の吐き気、嘔吐及びめまいの  
28 後、頭痛、目の痛みと炎症、流涙、羞明及び結膜炎がみられた。尿は黄褐色を呈し、沈渣  
29 に極めて多数の赤血球及び白血球が含まれ、中程度のシュウ酸結晶を伴った。2 週間のう  
30 ちに徐々に回復し、一か月後に完治した (IPCS EHC 1997 事務局)。

### 31 32 (2) 亜急性及び慢性影響 (一部未審議)

#### 33 ① 職業暴露

34 Pan ら (2006◎) は、中国において、DBP 及び DEHP を可塑剤に使用している PVC

27 アウトブレッドの集団

28 試験に用いた雄動物の総数なのか、一群当たりの動物数なのか明記されていない。

29 対照群の平均体重から、その標準偏差の 2 倍を差し引いた値未満の体重の動物

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

## 13 ②男性の生殖系に対する影響

### 14 a. 精液パラメーター

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

19  
20 Duty ら（2003㊦）は、2000～2001 年に不妊相談を受診したカップルの男性パート  
21 ナー 143 名を対象に、フタル酸エステル代謝物 8 種の尿中濃度と精液中の精子濃度、精  
22 子運動率及び精子形態との関連性について調べた。年齢、禁欲期間及び喫煙で調整した  
23 ロジスティック回帰分析の結果、比重補正後の尿中 MBP 濃度が中央値（16.2  $\text{ng/mL}$ ）  
24 より高い群の、は、WHO（1999）の精液検査マニュアルの参照値（以下、本項②では  
25 参照値という）未満の精子運動率精子無力症（運動精子率 50%未満、 $n = 63$ ）となるの  
26 おそれが 2.4 倍（95%CI = 1.1～5.0）となり、参照値未満の乏精子症（精子濃度  $(20 \times$   
27  $10^6/\text{mL}$  未満、 $n = 22$ ）又は精子正常形態率奇形精子症（正常形態精子 4%未満、 $n = 39$ ）  
28 のとなるオッズにも有意ではないが増加傾向がみられた<sup>30</sup>（OR（95%CI） = 2.4（0.8～  
29 7.2）又は 1.7（0.8～3.9））。また、MBP 濃度の三分位間の増加に対する、参照値未満の  
30 精子無力症及び乏精子症精子運動率又は精子濃度となるのオッズ増加に、量反応関係が  
31 みられた（ $p$  for trend = 0.02 及び又は 0.07）。なお、尿中 MBzP 濃度の増加に対する精  
32 子濃度が参照値未満となる乏精子症のオッズ増加にも有意な用量反応関係があった。

<sup>30</sup> WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. Fourth edition. World Health Organization. Cambridge : University Press, 1999。本項目「3. ヒトにおける影響」では、特記した知見を除き、参照値として精子運動率 = 50%以上、精子濃度 =  $20 \times 10^6/\text{mL}$  以上、精子正常形態率 = 4%以上が用いられている。

1 Hauser ら (2006 無) は、この調査を拡大し、2000～2004 年に不妊相談を受診したカ  
2 ップルの男性パートナー463 名 (20～54 歳) のうち不適格者を除いた 443 名について、  
3 年齢、禁欲期間及び喫煙で調整したロジスティック回帰分析を行った。その結果、比重  
4 補正した尿中 MBP 濃度 (中央値 17.7ng/mL) の増加に対し、参照値未満の精子濃度と  
5 なる乏精子症 (n=60) 及び精子無力症精子運動率 (n=212) のとなるリスクは用量反  
6 応関係を伴って増加した (第 1 四分位群に対する第 2、3、4 四分位群の OR (95%CI)  
7 =3.1 (1.2～8.1)、2.5 (0.9～6.7)、3.3 (1.2～8.5)、p for trend=0.04 及び OR (95%  
8 CI) =1.0、1.5 (0.8～2.6)、1.5 (0.8～2.6)、1.8 (1.1～3.2)、p for trend=0.04)。な  
9 お、MBzP 濃度の最高四分位群と精子濃度が参照値未満となる乏精子症のリスク増加に  
10 関連性が示唆された。一方、MEP、MMP 及び DEHP 代謝物濃度と精子パラメーター  
11 との関連性は有意ではなかった。なお、Hauser ら (2007 無) はこの集団の 379 名の精  
12 子を用いてコメットアッセイを実施し、年齢及び喫煙で調整したて重回帰分析した結果、  
13 比重補正した尿中 MBP 濃度の四分位範囲 (IQR) の増加に対し、DNA tail (%) が 1.63%  
14 (95%CI=0.20～3.08) 増加した。Wirth ら (2008 事務局) による予備調査では、米  
15 国ミシガン州の不妊クリニックを訪れたカップルの男性パートナー45名 (平均 34.8 歳)  
16 を対象に、早朝尿のフタル酸エステル類代謝物 8 種の濃度と精子濃度、精子運動率及び  
17 精子形態との関連を調べている。DBP 代謝物として、MBP と MiBP (中央値 : 24.7 と  
18 5.8 µg/L) を測定し、その合計を曝露暴露指標とした。検出率は 100%であった。年齢、  
19 飲酒、人種等で調整した多重ロジスティック回帰分析の結果、DBP 代謝物の尿中濃度の  
20 中央値を境にして比較すると、低濃度群に対する高濃度群における精子濃度、精子運動  
21 率又は形態正常精子率が参照値未満となる乏精子症、精子無力症及び精子奇形症のオッ  
22 ズ比 (0.5、0.8 及び 3.3) は有意ではなかった。

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

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

36 中国重慶市における二つの横断的調査が報告されている。Liu ら (2012 事務局) は、  
37 2009～2010 年に不妊診断を依頼したカップルの男性パートナー97名 (平均 31.5 才)

1 のフタル酸エステル代謝物 6 種の尿中濃度と精液量、精子濃度、精子運動率及び精子運  
2 動パラメーターとの関連を調べた。その結果、MBP のスポット尿中濃度（中央値 14.2  
3  $\mu\text{g/g Cr}$ ）の第 1 三分位群に対する、第 2 及び第 3 三分位群の~~乏精子症参照値未満とな~~  
4 ~~る精子濃度~~ (n=11) の、年齢、BMI、禁欲期間、喫煙及び教育で調整したオッズ比は、  
5 6.8 (95%CI=0.6~75.3) 及び 12.0 (95%CI=1.01~143) であり、ごく弱い用量反応  
6 関係があった (p for trend=0.05)。一方、Han ら (2013) ~~がは~~、泌尿器並びに生殖に  
7 関する疾患の無い 20~40 歳（平均 32 歳）の一般男性 232 名について、MBP、MEP  
8 及び MEHP の尿中濃度~~とと、に対して、~~精液量、精子の濃度、運動率、奇形、さらに  
9 精子のコメットアッセイ結果及び血清中性ホルモン濃度との関連を調べた。その結果、  
10 ~~有意ではないが~~、尿中 MBP 濃度が中央値 (23.3  $\mu\text{g/g Cr}$ ) より高い群では、低い群に  
11 比べ、精子濃度<sup>31</sup>が  $40 \times 10^6/\text{mL}$  より低くなるおそれが 1.97 倍（年齢と禁欲期間で調  
12 整、95%CI=0.97~4.03）あった。しかし、他の~~フタル酸~~モノエステルも含め、どの~~影~~  
13 ~~響エンドポイント~~とも有意な関連はみられなかった (Han et al. 2013 **事務局**)。

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

吉永専門委員コメント：「精子無力症」は正しいですか？

→男性不妊症の精液所見に基づく病態～診断用語であり、上記疫学調査のエンドポイン  
トとして診断まで至っていない場合、記載を「～症」から「参照値未満」と改めました。

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

21 Pant (2008 **事務局**) らは、インドの農村部及び都市部の健康な男性 (21~40 歳)  
22 から精液を採取し、パートナーの妊娠状況や受胎障害の診断に基づいて分類した受胎  
23 可能群 (100 名) と不妊群 (200 名) を比較した。その結果、精液中の DBP 濃度 (平  
24 均  $\mu\text{g/mL} \pm \text{SD } \mu\text{g/mL}$ ) はそれぞれ農村部と都市部について、受胎可能群 (農村部 0.18  
25  $\pm 0.03$ 、都市部 0.63  $\pm 0.10$ ) より不妊群 (農村部 1.10  $\pm 0.16$ 、都市部 1.65  $\pm 0.22$ ) の  
26 方が高かった (いずれも p<0.05)。また、精液中の DBP 濃度は、精子の濃度及び運  
27 動率とは負の相関、DNA 断片化及び活性酸素種とは正の相関がみられた (r=|0.18~  
28 0.20|、p<0.05)。また、Pant ら (2011 **無**) による、乏精子症の 65 名、精子無力症  
29 の 65 名及び受胎能力のある 50 名の男性 (21~40 歳) を対象とした調査では、乏精子  
30 症及び精子無力症群において、精液中 DBP 濃度と精子運動率との間に負の相関が示さ  
31

<sup>31</sup> Han らも WHO (1999) の~~精液検査マニュアルにおける参照値未満となる場合をエンドポイントと~~  
~~しているが~~、参照値として、精子濃度~~≧~~ $40 \times 10^6/\text{mL}$  ~~以上~~、精子運動率~~≧~~A+B=50%又は A=25% (A:  
高速前進運動精子、B:低速前進運動精子) 及び精子奇形率~~≧~~15%を選択している。

1 れた ( $r=-0.25$  及び  $-0.20$ 、いずれも  $p<0.01$ )。 *in vitro* にて、この調査における最  
2 高濃度 ( $13.5 \mu\text{g/mL}$ ) 以上の DBP を精子に暴露させたところ、精子運動率が暴露 12  
3 時間後から用量及び時間依存的に有意に低下し、最高濃度の 10 倍を 96 時間暴露した  
4 時に細胞毒性 (生存率 42%) がみられた。

5 以上のように、精液サンプル中の DBP 濃度と精子パラメーターとの間に関連がみら  
6 れているが、精液中の DBP 濃度が暴露の指標として適切かどうかの評価が必要である  
7 と考えられる。また、*in vitro* データからは、インドや中国で精液中 DBP との関連を  
8 みたデータは、精液をサンプリングした後に混入した DBP によって精子が影響を受け  
9 ている可能性もあるということを示しているとも考えられる。(吉永専門委員追加コメ  
10 ント)

## 11 12 b. 性ホルモンへの影響

13 Duty ら (2005a $\Delta$ ) は、1999年～2003年にマサチューセッツの総合病院で採取され  
14 た295名の男性 (18～54歳) の尿及び血液検体を用い、フタル酸エステル代謝物の尿中  
15 濃度と血中性ホルモン (FSH、LH、SHBG、テストステロン、インヒビンB) の関連に  
16 ついて調査した。年齢、BMI及び血液採取時刻で調整した線形回帰分析の結果、比重補  
17 正した尿中MBP濃度 (中央値  $16.2 \text{ ng/mL}$ ) とインヒビンB濃度との間に正の関連傾向が  
18 あり、四分位範囲IQRの増加に対するインヒビンB濃度の増加 ( $7.33 \text{ pg/mL}$  ( $95\% \text{ CI} =$   
19  $-0.55 \sim 15.2 \text{ pg/mL}$ 、 $p=0.07$ )) は中央値の4.8% ( $95\% \text{ CI} = 0 \sim 10$ ) に相当した。な  
20 お、尿中MBzP濃度とFSH濃度には有意な負の関連があった。著者らは、MBPはセルト  
21 リ細胞毒性が知られているが、血清中ホルモン濃度は予想されたパターン (インヒビン  
22 B減少、FSH増加) で変化せず、生理学的なものか、多重比較検定の繰り返しによるも  
23 のか不明としている。この続報として、Meekerら (2009a**事務局**) は、425名 (18～55  
24 歳) のサンプルを対象とし、測定ホルモンにE2、プロラクチンを追加した調査を行った  
25 が、尿中MBP濃度 (比重補正後の中央値  $17.7 \text{ ng/mL}$ ) は、いずれも有意な関連はみら  
26 れなかった。なお、この調査では、尿中MEHP濃度とテストステロンやE2濃度の間に  
27 有意な負の関連がみられた。また、Jönssonら (2005**事務局**) による、スウェーデンの  
28 18～21歳の男性234名を対象とした横断的調査では、MBPの尿中濃度 (未補正中央値  $78$   
29  $\text{ ng/mL}$ ) と血清中性ホルモン (FSH、LH、SHBG、テストステロン、E2、インヒビン  
30 B) 濃度に有意な関連はみられなかった。なお、同時に測定した尿中MEP濃度は血清LH  
31 の負に関連した ((2) ② b. に精液パラメーター等との関係を記載)。

32 Main ら (2006 無) は、~~ほ~~デンマーク及びフィンランドの 1997～2001 年の停留  
33 精巣に関する前向きコホート研究 (停留精巣男児 62 名、健常男児 68 名) において、出  
34 産出生後 1～3 か月後に母乳を採取されたし、その母乳サンプル中の 6 種のフタル酸モ  
35 ノエステル濃度がを分析されした。同時に、74%の男児 (中央値 3.01 か月齢) から採  
36 取した血清サンプル中のゴナドトロピン、SHBG、テストステロン及びインヒビン B が  
37 を測定されした。母乳中 MBP 濃度の中央値は  $9.6 \mu\text{g/L}$  (範囲  $0.6 \sim 10,900 \mu\text{g/L}$ ) であ

1 った。母乳中 MBP 濃度と、血清中の SHBG、LH/~~遊離テストステロン~~ft 比と正の、ft  
2 ~~遊離テストステロン~~と負の関連があった。(p=0.01、0.006 及び 0.033)。そのほかのフ  
3 タル酸モノエステルも同様な傾向があり、一部は有意な関連を示した。なお、いずれの  
4 フタル酸モノエステル濃度も、停留精巣との関連は有意ではなかった。

5 ~~—(Main et al. 2006 無)。~~

6 以上の報告から、成人男性では、尿中 MBP 濃度と性ホルモン類の血中濃度の関係は、~~—~~  
7 成人男性では明確でない。また、胎内暴露が寄与している可能性もあるが、母親の母乳  
8 中の MBP に暴露した乳男児の血清中ホルモン濃度~~に~~、げっ歯類のデータと類似する関  
9 連がみられたことから、乳幼児期は DBP 暴露の影響に対し脆弱である可能性が考えら  
10 れる。

### 11 12 ③ 女性の生殖系に対する影響

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

#### 15 16 a. 子宮内膜症、子宮筋腫、多嚢胞性卵巣症候群

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

25 米国では Weuve ら (2010 **事務局**) が、国民健康栄養調査 (National Health and  
26 Nutrition Examination Survey : NHANES) (1999~2004) に参加した 20~54 歳の  
27 女性 1,227 名について、子宮内膜症又は子宮筋腫と診断されたことがあると申告した女  
28 性とそれ以外の女性の尿中フタル酸エステル代謝物濃度を比較し、両疾患との関連を調  
29 べた。クレアチニン補正後の幾何平均尿中 MBP 濃度は、子宮内膜症の女性 (n=87、7%)、  
30 子宮筋腫の女性 (n=151、12%) 及び、それ以外の女性 (n=1,020) で 28.9、27.1 及び  
31 25.5 µg/g Cr であった。年齢、人種、初潮年齢及び現在の妊娠・授乳状況で調整したロ  
32 ジスティック回帰分析の結果、尿中 MBP 濃度による最高四分位群の下位 3 群合計に対  
33 する子宮内膜症又は子宮筋腫のオッズは有意でなかったが、両疾患を合わせた場合のみ、  
34 オッズ比は 1.71 (95%CI=1.07~2.75) と 増加し、有意であった。~~—~~

35  
36 インドにおいて、Reddy ら (2006◎) は、子宮内膜症のあるを持つ不妊の女性 49  
37 名 (症例群) と、症例群と年齢をマッチさせた、子宮内膜症ではないが、卵管障害、子

1 宮筋腫等の不妊の女性 38 名（対照群 I）及び、子宮内膜症を含めその他の婦人科疾患が  
2 なく、妊孕性が確認された女性 21 名（対照群 II）を対象として、子宮内膜症と血清中  
3 DBP 濃度の関連 ~~wp~~ を調べた。血液サンプルが採取された。症例群の女性の血清中 DBP  
4 濃度 ( $0.44 \pm 0.41 \mu\text{g/mL}$ ) は、子宮内膜症 ~~の~~ ではない女性と比較すると、有意に高かつ  
5 た（対照群 I:  $0.08 \pm 0.14 \mu\text{g/mL}$ 、 $p < 0.0001$  及び対照群 II:  $0.15 \pm \text{SD } 0.21 \mu\text{g/mL}$ 、  
6  $p = 0.004$ ）。また、DBP 濃度と子宮内膜症の重篤度（rAFS stage I~IV）の間には、有  
7 意な強い正の相関（ $r = 0.73$ 、 $p < 0.0001$ ）があった。同時に調査された BBP、DEHP  
8 及び DNOP にも同様な関連が認められた。また、中国の調査では、多嚢胞性卵巣症候  
9 群（PCOS）患者 18 名（平均 25 歳） の血清中 DBP 濃度がと、年齢をマッチさせた  
10 PCOS 及び子宮内膜症ではないが、卵管障害や骨盤内癒着症による不妊女性 16 名（対  
11 照群、平均 27.74 歳） よりも有意にを比較した。PCOS 患者群の血清中 DBP 濃度は対  
12 照群より高かった（平均  $0.53$  対  $0.41 \mu\text{g/mL}$ <sup>32</sup>、 $p = 0.027$ ）。また、血清中 DEP 濃度も  
13 PCOS 患者群の方が高 い かった（Xu et al. 2011 ×）。

#### 14 15 b. 妊娠期間、流産

16 Meeker ら（2009b 事務局）は、メキシコにおける出生コホート内症例対照研究で、  
17 妊娠第三期に採取した尿中のフタル酸エステル濃度と妊娠期間の関係を調べている。37  
18 週未満で分娩した早産群（30 名）と満期産群（30 名）の尿中 MBP 濃度の幾何平均値  
19 を比較すると、早産群の方が高かった（ $89.9$  対  $38.1 \mu\text{g/L}$ 、 $p = 0.005$ ）。また、配偶者  
20 状況や教育等で調整したロジスティック回帰分析では、尿中 MBP 濃度が中央値より高  
21 い群は、中央値より低い群に対して、早産のオッズ比が  $10.7$ （ $95\% \text{CI} = 2.4 \sim 47.4$ ）と  
22 高く、比重又はクレアチニン補正後も有意であった（OR（ $95\% \text{CI}$ ） =  $4.5$ （ $1.2 \sim 16.6$ ）  
23 又は  $5.4$ （ $1.5 \sim 19.3$ ））。一方、ニューヨークに居住する母子からなる多民族コホートの  
24 352 組では、母親の妊娠第三期に採取した尿の MBP 濃度と妊娠期間との間に有意な関  
25 連ははなかった。なお、DEHP 代謝物、MEP 等の尿中濃度 の増加は長いと 妊娠期間に  
26 有意な 正の 関連があった（Wolff et al. 2008 事務局）。さらに、日本の母親と新生児 149  
27 組の調査でも、母親の尿中 MBP 濃度と妊娠期間との間に有意な関連はなかった  
28 （Suzuki et al. 2010 事務局）。

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

1  
2 c. その他

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

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

19 また、~~Adibi ら (2010 事務局) は~~フタル酸エステル暴露と胎盤の栄養膜分化等との関  
20 連~~がを~~調べられて~~いるた~~。混合効果モデルを用いて解析した結果、米国人女性 54 名の  
21 妊娠第三期の尿中 MBP 濃度 (幾何平均 34.6  $\text{ng/mL}$ ) が高いほど、胎盤の栄養膜分化  
22 を反映する遺伝子 3 種<sup>33</sup>の発現が低かった ( $p=0.05$ )。なお、同時に調べた DEHP 代謝  
23 物、MiBP、MBzP の尿中濃度とも同様な関連があった。また、MBP 濃度の増加に伴う、  
24 ステロイド合成に関する遺伝子 4 種<sup>34</sup>の発現の用量反応関係は、U 字型の減少を示した  
25 ( $p$  for trend=0.001)~~—(Adibi et al. 2010 事務局)~~。

26  
27 以上のように、MBP の尿中濃度と子宮内膜症の間に有意な関連は報告されていない。  
28 また、一部の報告に妊娠期間との有意な関連がみ~~ら~~れた。

29  
30 ④ 母親の暴露と児の生殖・発生に対する影響、子どもの神経行動発達

31 ヒトの出生前の母親の尿サンプル中のフタル酸エステル代謝物濃度を指標として、出  
32 生前のフタル酸エステル暴露による生殖系や成長、神経発達等への影響が調べられてい  
33 る。また、血液 (母体血、臍帯血) 中、羊水中等のフタル酸エステル代謝物との関連の  
34 調査も行われている。

<sup>33</sup> *PPAR $\gamma$* 、芳香族炭化水素受容体遺伝子 (*AhR*) 及びヒト絨毛性ゴナドトロピン遺伝子 (*HCG*)

<sup>34</sup> *CYP19*、17 $\beta$ -水酸化ステロイド脱水素酵素遺伝子 (*17 $\beta$ -HSD*)、P450 コレステロール側鎖切断酵素  
遺伝子 (*P450 $sc$* )、シトクロム P450 1B1 遺伝子 (*CYP1B1*)

1  
2 a. 出生児の AGD、出生時の身体サイズ

3 Swan ら (2005◎) は、米国における妊娠コホート研究において、出生男児 (n=85)  
4 の AGD と出生前の母親の尿サンプル (1999~2002 年に採取) のフタル酸エステル代  
5 謝物濃度との関連がを調べられた。MBP は 96.5%の検体から検出され、回帰分析の結  
6 果、尿中 MBP 濃度と年齢補正した AGI (AGD 測定時の体重で除した指標、mm/kg)  
7 の間に負の相関 (p=0.031) が示された。また、年齢補正した ADI が 25%タイル値以  
8 下の Short 群 (n=25)、75%タイル値以上の Long 群 (n=17) 及びその中間の  
9 Intermediate (n=43) に区分した場合の母親の尿中 MBP 濃度の平均値 (中央値) は  
10 38.7 (24.5)、13.1 (11.5) 及び 22.2 (13.1) ng/mL であった。さらに、尿中 MBP 濃  
11 度による最低四分位群に比較して、最高四分位群で AGI が年齢に基づく回帰式で予  
12 測されるより短くなる場合のオッズ比は 10.2 (95%CI=2.5~42.2) であった。MEP、  
13 MBzP 及び MIBP にも同様な関連がみられた。著者らは、環境レベルのフタル酸エス  
14 テルによる出生前暴露によりは、ヒトの男性生殖器官の発生に有害な影響を与える可能  
15 性があるという仮説が支持されるとしている (Swan et al. 2005◎)。

16 続報では、106 組の母親—男児ペアを対象を拡大して、男児 (平均 12.8 か月齢) の  
17 AGD と出生前の母親の尿中フタル酸エステル濃度との関連性についてを調査が行われ  
18 した。その結果、年齢と体重のパーセンタイルで補正した回帰モデルに従うと、MBP  
19 増加はと AGD の減少と関連しとの間に負の関連がみられ (p=0.049)、尿中濃度の四分  
20 位範囲の上昇に関する対する AGD (中央値 70.2 mm) の推定変化率は-3.2%であった。  
21 その他、MEP 及び又は DEHP 代謝物の増加と AGD 減少がが負に関連した。また、子  
22 どもの年齢と体重のパーセンタイルから予測した AGD 値と実測値の差 (残差) により、  
23 上位 25%タイルの longer AGD 群 (26 名)、下位 25%タイルの shorter AGD 群 (29 名)  
24 及びその中間の intermediate AGD 群 (51 名) に区分すると、MBP の尿中濃度の幾何  
25 平均値 (中央値) はそれぞれ、12.6 (11.4)、24.0 (26.4) 及び 12.1 (14.2) ng/mL で  
26 あった。なお、MEP 及び DEHP 代謝物では shorter AGD 群の方が longer AGD 群よ  
27 り平均尿中濃度が数倍高く、また、陰茎幅又は精巣の下降不全と相関がみられした  
28 (Swan 2008◎)。

29 台湾では、Huang ら (2009 事務局) が 2005~2006 年の調査において母親と新生児  
30 64 組 (男児 33 名、女児 31 名) について、妊娠第一期の母親の尿及び羊水中のフタル  
31 酸エステル代謝物濃度 (MEHP、MBP、MEP) と、新生児の出生時の身長、体重及び  
32 AGD との関連を調べている。全ての尿及び羊水中から MBP が検出され、クレアチニ  
33 ン補正後の尿中濃度と羊水中濃度に有意な正の相関が認められた。MBP 濃度の中央値  
34 は、尿中で女児 78.0 ng/mL、男児 79.6 ng/mL、羊水中で女児 85.5 ng/mL、男児 81.3  
35 ng/mL であった。MBP の羊水中濃度の中央値を境に、新生児を高濃度群 (中央値: 女  
36 児 104 ng/mL、男児 98.7 ng/mL) と低濃度群 (中央値: 女児 67 ng/mL、男児 63.8 ng/mL)  
37 に分けて比較したところ、女児では、高濃度群が低濃度群と比べて、出生時の体重及び

1 身長が大きく ( $p=0.031$  及び  $0.018$ )、AGD ( $p=0.024$ ) 及び、体重又は身長で除した  
2 AGD (AGI-W 又は AGI-L) ( $p=0.007$  又は  $0.008$ ) が短かった。また線形回帰分析に  
3 よると、女兒 (29 名) では、羊水中 MBP 濃度と AGI-W 又は AGI-L との間に負の関  
4 連があった (いずれも  $p<0.05$ ) が、男児では有意な関連はみられなかった。なお、女  
5 児のみ、羊水中の MEHP と AGI-L 及び AGI-W の間に負の関連があった。

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

10  
11 Zhang ら (2009a○) は、中国上海在住の早産ではない母子 201 組を低出生体重児群  
12 (体重  $<2,500 \text{ g}$ ) 88 組と対照群 113 組の 2 群に分けたコホート内症例対照研究がを  
13 2005~2006 年に行われた。母親の血液、臍帯血、胎便中のフタル酸エステル 5 種  
14 (DEP、DBP、DEHP、MBP 及び MEHP) の濃度が測定され、母親のフタル酸  
15 エステルの暴露と出生時体重等との関係が調べられた。DBP は母体血及び臍帯血か  
16 らのみ検出され、MBP は胎便からのみ検出された。母体血中及び臍帯血中 DBP 濃度  
17 は症例群の方が対照群より有意に高く (中央値 :  $2.9 \text{ mg/L}$  対  $2.2 \text{ mg/L}$ 、 $p=0.02$  及び中  
18 央値 :  $2.7 \text{ mg/L}$  対  $1.8 \text{ mg/L}$ 、 $p=0.002$ )、胎便中 MBP 濃度も同様であった (中央値 :  
19  $2.2 \text{ mg/L}$  対  $1.7 \text{ mg/L}$ 、 $p=0.003$ )。また、出生時体重と臍帯血中 DBP 濃度又は胎便中  
20 MBP 濃度に負の相関がみられた ( $p=0.02$  又は  $0.000$ )。条件付きロジスティック回帰  
21 分析の結果、臍帯血中 DBP 濃度及び胎便中 MBP 濃度の最低四分位群に比較して、最  
22 高四分位群では低出生体重児となるオッズが有意に増加し、用量反応関係がみられた  
23 (OR (95%CI) =  $3.54 (1.54\sim6.15)$  及び  $4.68 (2.14\sim6.85)$ 、 $p \text{ for trend}=0.008$  及  
24 び  $0.000$ )。なお、母親の DEHP の暴露により、出生時体重や身長の低下及び低出生体  
25 重児のリスク上昇が推定されている。—(Zhang et al. 2009a○)—

26 Wolff らは、1998~2002 年にニューヨークに居住していた妊娠後期の母親とその出  
27 生児からなる多民族コホートの 367 組について、母のフタル酸エステル暴露と妊娠期間  
28 及び子の身体サイズの関連を調査した。妊娠第三期に採取した尿中のフタル酸エステル  
29 代謝物 10 種の濃度を測定したところ、~~MBP は 97.4% から検出された。~~ MBP の尿中濃  
30 度 (中央値  $6.2 \text{ }\mu\text{g/L}$ ) と妊娠期間及び出生時の体重、身長、頭囲との間の関連は有意で  
31 はなかった。代謝物個別のほか、フタル酸モノエステル低分子量代謝物 ( $<250 \text{ Da}$ 、  
32 Low-MWP : MMP、MEP、MBP 及び MiBP) の合計 ( $\Sigma \text{Low-MWP}$ ) に対する関係を  
33 を調べたところ、 $\Sigma \text{Low-MWP}$  の尿中濃度の増加はと頭囲及び妊娠期間の増加に間に  
34 正の関連したがみられた。なお、MEHP と妊娠期間にも同様な正の関連がみられた  
35 (Wolff et al. 2008 事務局)。また日本~~の~~では、~~母親と新生児 149 組についての調査で~~  
36 ~~は~~、母親の尿中のフタル酸エステル代謝物 9 種と妊娠期間及び新生児の出生時の体重、  
37 身長及び頭囲との間に有意な関連は見いだされなかった (幾何平均 MBP 濃度 :  $51.6$

1 µg/g Cr)。 (Suzuki et al. 2012 **事務局**)。フランスでは、の母子 287 組 (症例 72 名、対  
2 照 215 名) からなるについての男児外性器奇形に関する症例対照研究が行われにおいて、  
3 Philippat ら (2012 事務局)は、妊娠 6~30 週の尿中フタル酸エステル代謝物 11 種濃  
4 度と子の出生時の体重、身長、頭囲との間に、いずれも有意な関連はみられなかった。  
5 (尿中 MBP 濃度の中央値 : 48.1 µg/L) と報告している。外性器奇形との関連に関する  
6 記載はない (Philippat et al. 2012 事務局)。

7  
8 以上のように、妊娠中の母親の DBP 暴露によつての AGD が短縮することを示唆す  
9 る結果が得られ、動物実験の結果とも整合性があった。また、出生時の身体サイズとの  
10 関連は、一部を除き、ほとんどが有意ではないとする報告であった。

## 11 b. 性ホルモンレベル

12 Lin ら (2011 無)は、台湾における 155 組の母子 (男児 81 名、女児 74 名) につ  
13 いて、母親の妊娠第三期の尿中フタル酸エステル代謝物 7 種と臍帯血中の性ホルモン  
14 (fT、E2 及び fT/E2) 濃度の関係がを調べられた。尿中 MBP は全検体から検出され、  
15 濃度 (中央値は : 95.9 ng/g Cr であつたが、)と性ホルモン濃度にと有意な相関はなか  
16 った。なお、女児では尿中 DEHP 代謝物濃度と fT 濃度又は fT/E2 に負の相関がみられ  
17 た (Lin et al. 2011 無)。

## 18 c. 神経行動発達

19  
20 母親の妊娠期のフタル酸エステル暴露と、出生児の遊び行動の性差、新生児期から乳  
21 幼児期の神経行動発達、児童期の自閉症との関連が調べられている。さらに、小学生の  
22 尿中フタル酸エステル代謝物濃度と自閉症や知能指数の関係が調べられている。

23  
24  
25 Swan ら (2010◎) は、妊娠中期の母親の尿中のフタル酸エステル代謝物濃度に対  
26 する男児 (74 名、平均 5.0 歳) と女児 (71 名、平均 4.9 歳) それぞれの遊び行動スコ  
27 ア (男の子らしさ、女の子らしさ、複合) との関連がを調べた。母親の尿中 MBP 濃度  
28 は男児の中央値で 12.5 ng/mL、女児で 18.0 ng/mL であった。遊び行動スコアは、母親  
29 が記入した遊び行動における性的二型性検査 (改良 Pre-School Activity Inventory) を  
30 含む調査票、遊び行動における性的二型性検査 (改良 Pre-School Activity Inventory)  
31 を含む、により評価され、共変量 (子どもの年齢、母親の年齢と教育及び典型的でない  
32 遊びに対する保護者の態度) で調整した重回帰分析が行われた。その結果、男児におい  
33 て、MBP 濃度の増加は複合スコアの低下 (より男の子らしくない) と関連する傾向が  
34 あつた (p=0.07)。なお、尿中 DEHP 代謝物濃度は遊び行動の男の子らしさのスコア  
35 と、MiBP 濃度は遊び行動の混合複合スコア、及び女の子らしさの遊び行動スコアと  
36 正に有意に正に関連した。女児のスコアでは、いずれの代謝物の尿中濃度との間にも、  
37 有意な関連はみられなかった。著者らは、これらのデータから、男児は抗アンドロゲン

1 性のフタル酸エステルに出生前に暴露すると、男の子に典型的な遊び行動が減る可能性  
2 が示されたとしている。

3  
4 Yolton ら (2011○) は、米国オハイオ州の母子 350 組のコホートにおいて、妊娠中  
5 の 2 時点 (16 週と 26 週) における母のフタル酸エステルの尿中代謝物濃度と生後 5  
6 週間の出生児の神経行動学的影響の関係を調べられた。新生児の神経行動学的試験<sup>35</sup>  
7 の結果と比較すると、有意な関連性は 26 週の尿中代謝産物濃度とのみ認められた。妊  
8 娠 26 週 (n=332) における総 DBP 代謝物 (MBP 及び MiBP の合計) の幾何平均濃度  
9 は 113 nmol/L (MBP : 20.3 ng/mL 及び MiBP : 3.6 ng/mL) であった。新生児の試  
10 験時年齢及び性別のほか、新生児の体重変化やハイリスク要因 (早産、2,500g 未満の  
11 出生体重、新生児特定集中治療室 (NICU) への入院)、妊婦の飲酒、血清中コチニン  
12 濃度、結婚歴あるいは同居の有無などを共変量とした、線形重回帰分析の結果、高い  
13 DBP 暴露が高いによりほど、覚醒レベル (arousal) の低下、自己制御 (self-regulation)  
14 の増大及び新生児をハンドリング (handling) する必要性の低下がみられ (p=0.024  
15 ~、0.052 及び 0.052)、新生児の行動の組織化の向上に関連した。また、尿中同時に測  
16 定された DEHP 代謝物濃度の増加は、濃度の増加が非最適化反射の増加と関連し、男  
17 児では有意であった (p=0.02) (Yolton et al. 2011○)。

18 Kim ら (2011◎) は、韓国に住む母子の前向きコホートにおいて、2006~2009 年に  
19 かけて 460 組を対象に、生後 6 か月の出生児におけるベイリー乳幼児発達検査 II  
20 (Bayley Scales of Infant Development : BSID-II) を行い、妊娠第三期の母親の尿中  
21 MBP 濃度 (平均 12.4 µg/L) と精神発達指標 (Mental Development Index : MDI) 及  
22 び運動発達指標 (Phycomotor Development Index : PDI) との関連を調べた。共変量  
23 (子の出生時体重や性別、母親の年齢や教育レベル等) で補正調整した回帰分析の結果、  
24 子ども全体並びに及び女兒 (206 名) では有意な関連がみられなかったのに対し、男児  
25 (211 名) では、母親の尿中 MBP 濃度と MDI 及び PDI の間に負の関連があった (p=0.04  
26 及び 0.03)。なお、同時に測定した DEHP 代謝物濃度と子ども全体及び男児の MDI 及  
27 び PDI との間に負の関連があった (Kim et al. 2011◎)。

28 Whyatt らは (2012○)、米国ニューヨーク市に住むアフリカ系又はヒスパニック系  
29 の母子、合計 319 組を対象として、前向きコホート調査が実施された。この調査で  
30 はを行い、平均妊娠 33.1 週の母親のフタル酸エステルの尿中濃度と、1999~2006 年に  
31 出生した子どもが 3 歳の時の精神、運動及び行動発達との関連性を調べられた。  
32 BSID-II (男児 140 名、女児 156~157 名) を用いて MDI 及び PDI を求めが検査さ  
33 れ、問題行動は母親の記入した child behavior checklist (男児 129 名、女児 148 名)  
34 で評価したにより調べられた。その結果、MBP は全てのスポット尿サンプルから検出  
35 され (幾何平均値 38.0 ng/mL)、性別、人種、家庭環境の質等で調整補正した線形回

<sup>35</sup> NICU Network Neurobehavioral Scale (NNS)

1 帰分析の結果、子ども全体では、において、尿中 MBP 濃度 (幾何平均値 38.0 ng/mL)  
2 の増加とともに PDI スコアが減少しとの間に負の関連がみられた ( $p < 0.001$ )。また、  
3 運動発達遅滞 (PDI スコア  $\leq 85$ ) となるオッズが増加した ( $\log_e$  MBP ユニットの増加  
4 につき  $OR = 1.64$ ,  $95\%CI = 1.10 \sim 2.44$ ,  $p < 0.05$ )。そのうち女兒においてには、MBP  
5 濃度の増加とともに MDI スコアが減少したとの間に負の関連がみられた ( $p < 0.001$ )。  
6 さらに精神遅滞 (MDI スコア  $\leq 85$ ) のオッズ ( $OR = 女兒 1.44$ , 男児  $0.64$ ) には性差  
7 があった ( $p = 0.037$ )。問題行動については、MBP 濃度が増加すると、子ども全体の  
8 内向行動が増加し ( $p \leq 0.001$ )、その下位尺度である臨床域の引きこもり行動  
9 (withdrawn behavior) のオッズが増加 ( $OR = 2.23$ ,  $95\%CI = 1.27 \sim 3.92$ ,  $p \leq 0.01$ )  
10 した。そのうち男児では MBP 濃度と情動反応行動との間に正の関連がみられの増加と  
11 有意に関連し ( $p < 0.01$ )、性差が認められた ( $p = 0.03$ )。ほかに MiBP の増加はと PDI  
12 の減少とに負の、MBzP の増加はと内向行動の増加とに正の 関連がみられた。著者らは  
13 出生前のフタル酸エステル暴露により、子どもの精神及び運動発達が遅延し、内向行動  
14 が増加する可能性が示されたとしている (Whyatt et al. 2012  )。

15 Engel らは、1998~2002 年の米国ニューヨーク市に住む母子を対象とする多民族出  
16 生コホートにおいて、母親の妊娠 25~40 週の尿中のフタル酸エステル代謝物 10 種を  
17 高分子量 ( $>250$  Da, HMW, 6 種) と低分子量 ( $<250$  Da, LMW, MBP を含む 4  
18 種) に分け、それぞれの合計 ( $\Sigma$  HMW 又は  $\Sigma$  LMW) 濃度と子どもの認知行動発達と  
19 の関連について一連の調査を実施している。生後 5 日以内の新生児に Brazelton 新生児  
20 行動評価を行った調査 ( $n = 162 \sim 274$ ) では、 $\Sigma$  LMW の増加に伴い、男児では運動機  
21 能が非線形的に向上したが、女兒では反対のパターンを示した。また、女兒においては  
22  $\Sigma$  HMW の増加は Orientation (方位反応) 及び Quality of Alertness (敏活性  乳児  
23 の総合的な応答性) スコアの減少と有意に関連した。なお、MBP (中央値  $36.2 \mu\text{g/L}$ )  
24 のみに対する検討は示されていない (Engel et al. 2009 事務局)。その後、4~9 歳にな  
25 った子どもの行動と実行機能を調べた報告<sup>36</sup> ( $n = 149 \sim 171$ ) では、妊娠中の尿中 MBP  
26 の増加はと出生児の攻撃性増加や、外向行動の増加及び又はワーキングメモリーの低下  
27 の間に欠如と関連したがみられた。また、 $\Sigma$  LMW の増加が、注意の欠如、攻撃性、抑  
28 うつの増加や、適応性の低下といった問題行動や実行機能の低下と関連していた  
29 (Engel et al. 2010 事務局)。さらに、7~9 歳時に自閉症に関する検査<sup>37</sup>を行った調査  
30 ( $n = 134$ ) では、MBP に対する有意な関連はみられなかったが、 $\Sigma$  LMW の増加が、  
31 社会性のトータルスコア及び、その下位尺度である認知、コミュニケーション及び社会  
32 意識の欠失と有意に関連した (Miodovnik et al. 2011 事務局)。

33  
34 Kim ら (2009  ) は、 韓国の 8~11 歳の就学児童 261 名を対象に、MBP の尿中濃

<sup>36</sup> Behavior assessment system for children-parent rating scales 及び Behavior rating inventory of executive function.

<sup>37</sup> Social responsiveness scale

1 度と注意欠陥多動性障害 (ADHD) との関連を調べる横断的調査が行われた。共変  
2 量 (児童の IQ、性別、親の教育レベル等) を補正で調整した回帰分析の結果、児童の  
3 尿中 MBP 濃度 (平均 46.7 µg/L) と教師の採点による ADHD Rating Scale (ARS) ス  
4 コアの間には関連性はみられなかった。しかし、ADHD 児の不注意や衝動性を測定す  
5 る持続的遂行検査 (continuous performance tests) ではによると、尿中 MBP 濃度と  
6 見逃し (omission errors) と及びお手付き (commission errors) との間にはそれぞれ  
7 有意な正の相関関連が認められた ( $p=0.032$  及び  $0.030<0.032$ )。なお同時に測定した  
8 尿中 DEHP 代謝物濃度と ARS スコアの間に、有意な正の相関関連がみられた (~~Kim et~~  
9 ~~al. 2009~~)。

10 Cho ら (2010△) は、2008 年に韓国の都市における小学校 5 校からの小学生 621 名  
11 (平均 9.0 歳) のウェクスラー児童用知能検査結果と MBP の尿中濃度 (幾何平均 48.9  
12 µg/L) との関連について横断的調査が行われた。共変量 (年齢、性別、母乳哺育、  
13 居住地域、保護者の教育レベル、母親の知能指数) により補正調整した重回帰分析の結  
14 果、尿中 MBP 濃度と検査結果に有意な関連はみられなかった。なお、同時に調査した  
15 尿中 DEHP 代謝物濃度とはと、言語性下位検査の「単語 (vocabulary)」との間にとの  
16 間に有意な負の関連がみられた (~~Cho et al. 2010△~~)。

17  
18 以上のように、妊娠中の母親の DBP 暴露と、子の神経行動発達の変化について、い  
19 くつかの前向きコホート研究において関連が示されており、男女差も報告されている。  
20 しかし作用機序については不詳である。

## 21 ⑤ 甲状腺機能

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

24 フランスのニース地方で生まれた男児の停留精巣 (症例) に関する前向きコホート研  
25 究において、Brucker ら (2011 無) は対照群 76 名の臍帯血中の甲状腺ホルモン (TSH、  
26 遊離  $T_3$  及び遊離  $T_4$ ) 濃度と DBP 暴露との関係がを調査されているした。臍帯血及  
27 び母乳中の DBP 及び MBP を測定したところ、DBP は両試料の全検体から、MBP は  
28 約半数から検出された。多変量重回帰分析の結果、母乳中 DBP 濃度と遊離  $T_3$  濃度と  
29 の間に正の関連がみられた ( $p=0.0295$ )。なお、症例群 (60 例) の甲状腺ホルモン濃度  
30 は、対照群と同様に、正常範囲であった (~~Brucker et al. 2011 無~~)。

31 2006~2007 年に、Boas ら (2012) は 2006~2007 年に、デンマークでの 4~9 歳  
32 の男児 503 名及び女児 342 名を対象に、フタル酸エステル代謝物 12 種の尿中濃度と甲  
33 状腺機能 (血清中  $T_3$ 、 $T_4$  及び TSH)、インスリン様増殖因子 I (血清中 IGF-I) 及び成  
34 長 (身長 SD スコア及びその増加等) との関連性を調べた。年齢と性別で調整した回帰  
35 分析の結果、MBP の尿中濃度 (幾何平均値: 男児 124 µg/L、女児 114 µg/L) とは、い  
36

1 ずれの指標とも有意な関連はなかった。なお、女兒では、総フタル酸エステルスコア<sup>38</sup>  
2 と遊離及び総 T<sub>3</sub>濃度が、男児では DEHP 代謝物又はフタル酸モノカルボキシイソオク  
3 チル (DINP 代謝物) の尿中濃度と IGF-I 濃度が有意に負に関連した。また、男女とも  
4 に、大部分の尿中フタル酸エステル代謝物濃度は、身長、体重、体表面積並びに及び身  
5 長増加と負に関連したとしている。

6 Huang ら (2007 無) は、2005～2006 年に台湾の妊娠第 2 期の 75 名の女性 (平均  
7 33.6 歳) から採取されした血清中の甲状腺ホルモン (TSH、総 T<sub>3</sub>、総 T<sub>4</sub>及び遊離 T<sub>4</sub>)  
8 とフタル酸エステル代謝物の尿中濃度の関係がを調べられた。MBP は全検体 (n=76)  
9 から検出され、中央値は 195.0 µg/g Cr であった。尿中 MBP 濃度 (中央値 195.0 µg/g Cr)  
10 と総 T<sub>4</sub>の間には弱い軽度な負の相関 (r=-0.368, p<0.05) が認められた。さらに年  
11 齢、BMI 及び妊娠期間を調整に関して補正して重回帰分析の結果、MBP 濃度の増加  
12 がと遊離及び総 T<sub>4</sub>の減少との間に負の関連したがみられた (p<0.001 及び p=0.003)。  
13 著者らは影響作用機序については不詳としている—(Huang et al. 2007 無)。

14 Meeker らによる、米国の不妊症疑いの男性 478 名の調査では、スポット尿中の MBP  
15 濃度 (幾何平均 16.7 ng/mL、比重補正) と血中の総 T<sub>3</sub>、遊離 T<sub>4</sub>及び TSH 濃度との間  
16 の関連は有意ではなかった (Meeker et al. 2007 事務局)。その後、Meeker らは 2007  
17 ～2008 年の米国の NHANES に参加した 12 歳以上の男女 1,675 名の尿中のフタル酸  
18 エステルと甲状腺ホルモンの関係について横断的調査がを行われた。共変数量  
19 (BMI、血清中コチニン、尿中ヨウ素等) をで調整した重回帰分析の結果、MBP の尿  
20 中濃度と総及び遊離 T<sub>3</sub>、総及び遊離 T<sub>4</sub>、TSH 及びチログロブリンの血清中濃度との間  
21 に有意な関連はなかった。しかし、同時に測定した、DBP 及び DNOP の酸化代謝物で  
22 ある MCP 是遊離 T<sub>3</sub>との間に有意な負の関連があった。また、DEHP 代謝物と総 T<sub>3</sub>  
23 の低下、総 T<sub>4</sub>及び TSH のとの間に有意な正の関連があった (Meeker and Ferguson  
24 2011 事務局)。

25 以上のように、尿中 MBP 濃度の増加に伴い、一部の報告で胎児や妊婦に甲状腺ホル  
26 モンの減少傾向が認められている報告があるが、作用機序は不詳であり、子どもや、  
27 その他の成人に有意な関連は報告されていない。

## 28 29 ⑥ 呼吸器及びアレルギーへの影響

30 Jaakkola と Knight (2008 無) は 1950～2007 年の間に報告された PVC 製品から  
31 のフタル酸エステル暴露による呼吸器及びアレルギーへの影響に関する文献のレビュー  
32 を行った。メタアナリシスの結果、住宅内のにある内装又は家具等の PVC 表面の存  
33 在に対してついて、子どもの喘息 (固定効果モデル、OR=1.55、95%CI=1.18～2.05、  
34 4 調査) 及び子どものアレルギー (OR=1.32、95%CI=1.09～1.60、3 調査) のリスク

<sup>38</sup> MEP、MBP、MBzP、MCiOP、DEHP 代謝物について、尿中濃度を四分位してそれぞれ 0～3 のスコアをつけ、5 種のスコアを合計したもの (範囲 0～15)

1 | リスクとのに正の関連性が示された。

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

#### 18 | ⑦ 肥満度への影響、炎症及び酸化ストレスマーカー

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

34 | Stahlhut ら（2007 無）は、1999～2002 年に米国の NHANES に参加した 1,443 名  
35 | の 19 歳以上の男性について、6 種類のフタル酸エステル代謝物の尿中濃度と腹囲及び

1 HOMA<sup>39</sup>（インスリン抵抗性の指標）の関係を調べた。本報告では、MBP と MiBP の  
2 合計である総 MBP との関係が調べられており、MBP は MnBP と MiBP の合計として  
3 表され総 MBP の、尿中濃度は平均 33.8 µg/gCr であった。年齢、人種、摂取量（脂肪、  
4 総カロリー）摂取量、運動レベル、血清コチニン及び尿中クレアチニンにより補正した  
5 多重線形重回帰分析の結果、MBP 濃度と HOMA (n=622) との間に有意な関連がみら  
6 れたが MBP 濃度の増加は HOMA (n=622) の増加に有意に関連したが (p=0.011)、  
7 さらに腎臓機能や肝臓機能因子<sup>40</sup>で補正すると有意ではなくなった (p=0.081)。なお  
8 HOMA と尿中 MBzP、MEP 濃度の間には正の関連があった。また、有意ではないが、  
9 腹囲 (n=1,292) と尿中 MBP 濃度の間には正の関連がみられたの増加と関連した。なお、  
10 腹囲の増加はなお、腹囲と MBzP、MEHHP、MEOHP 及び MEP の増加に対して  
11 との間に正の関連が示された関連性を示し、HOMA の増加は MBzP 及び MEP の増加  
12 に対して関連した。

13 Teitelbaum ら (2012 事務局) は、は、2004～2007 年に米国ニューヨーク市に住む  
14 ヒスパニック及びアフリカ系の 6～8 歳の女兒 299 名及び男児 80 名を登録した前向きコ  
15 ホート調査が行われ、フタル酸エステル代謝物の尿中濃度と身体サイズの関連がを調  
16 べられた。尿採取の 1 年後の BMI 及び腹囲、身長とフタル酸エステル代謝物濃度を比  
17 較した結果、MBP を含め、いずれにとも有意な関連はみられなかった。しかし、体型  
18 別に解析すると、過体重<sup>41</sup>の女兒において、MBP を含む ΣLow-MWP 及び MEP の尿中  
19 濃度が増加すると、BMI 及び腹囲の幾何平均（年齢や運動などで補正）が増加し、用量  
20 反応関係がみられた (p for trend ≤ 0.007)。MBP の尿中濃度の中央値は女兒で 62.7  
21 µg/g Cr、男児で 74.0 µg/g Cr であった。(Teitelbaum et al. 2012 事務局)

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

28  
29 Ferguson らは米国の NHANES (1999～2006) の参加者のデータを用いて、尿中フ  
30 タル酸エステル代謝物濃度と酸化ストレスや炎症の関係を調べている。2011 年の報告で  
31 は、血中の炎症マーカー（C 反応性タンパク質 (CRP)）及び酸化ストレスマーカー（γ  
32 グルタミルトランスフェラーゼ (GGT)）との関係を調べているが、MBP との関連は有  
33 意ではなかった。なお、MBzP 及び MiBP の増加は CRP の上昇と、MEHP の増加は

<sup>39</sup> HOMA= [fasting insulin (µU/mL) × fasting glucose (mmol/L)] / 22.5

<sup>40</sup> 糸球体濾過率、アルカリホスファターゼ及び γ グルタミルトランスペプチダーゼ

<sup>41</sup> CDC 米国疾病予防管理センター (2000) による年齢別、性別成長データにおける当該 BMI の 85 パーセンタイル以上。

1 GGT の増加と有意に関連した (Ferguson et al. 2011△)。続いて、血中の酸化ストレス  
2 マーカー (ビリルビン) 及び炎症マーカー (アルカリホスファターゼ (ALP)、好中球  
3 絶対数 (ANC)、フェリチン及びフィブリノゲン) との関係について調べられた。共変  
4 量 (年齢、性別、人種、血清コチニン、貧困収入率 (poverty income ratio)、BMI、尿  
5 中クレアチニン) を調整に関して補正した多変量重回帰分析によると、MBP (幾何平均  
6 値 18.9 µg/gCr) の四分位範囲 IQR の増加に対して、ビリルビンに 4.38% の減少が、ALP  
7 及び ANC に 11.1 及び 1.98% の増加が推定された (n=5,523~6,343、いずれも p<0.05)。  
8 また、MBzP、MCPPE、MiBP 及び DEHP 代謝物の増加により、ビリルビンは低下し、  
9 ANC、ALP 及びフェリチンはおおむね上昇するという関連があった。著者らは、フタ  
10 ル酸エステルは、酸化ストレス及び炎症の増加と関係することが示唆されたとしている  
11 (Ferguson et al. 2012△)。

12 Hong ら (2009 事務局) は、韓国都市部に住む成人 513 名を対象に、MBP の尿中濃  
13 度と酸化ストレスとの関連について横断的調査を行った。年齢、性別、体重、喫煙及び  
14 運動を調整した回帰分析の結果、MBP の尿中濃度の増加は酸化ストレスマーカーとし  
15 たマロンジアルデヒド (MDA) の尿中濃度増加に有意に関連した (p=0.044)。(事務局:  
16 以下、DBP と直接関連はないため削除しました) なお、尿中 MDA 濃度増加はイン  
17 スリン抵抗性指標 (空腹時血糖値、血中インスリン濃度、HOMA) の増加と関連がみら  
18 れた。

19  
20 以上のように、報告されている DBP 暴露と腹囲、BMI 又はインスリン抵抗性との関  
21 連には、男女差の存在が示唆されるが、一貫性はみられていない。また、DBP 暴露は  
22 酸化ストレスや炎症の増加に関連すること可能性が示唆されている。

### 23 (3) ヒトにおける影響のまとめ (新規追加項目、未審議)

24 吉永専門委員コメント:

生体試料、主として尿中の DBP 代謝物を DBP 暴露の指標とした、男性又は女性の生殖系に対する影響、妊娠・授乳中の母親の DBP 暴露を介した出生児への影響などが調べられている。全体的に、DBP 暴露と調べられたエンドポイントとの関連について、一貫した傾向の結果が得られず、報告数自体も少ないことから、さらに調査結果の蓄積が必要と考えられる。

疫学調査において、DBP の暴露指標として、主に代謝物である MBP の尿中濃度が利用されている。コンタミネーションの問題のある環境媒体中の DBP 濃度に比べ、代謝物は環境中には通常存在しないため、サンプルのコンタミネーションのおそれが少なく、さらにヒトが複数のルートから受けた暴露を総合的に反映することから、暴露指標としての信頼性は高い。しかし、DBP のように吸収・代謝・排泄の速い化合物の尿中代謝物濃度は長期暴露を反映するものではなく、サンプリング時期周辺の比較的短期間の暴露状況を反

映しているものと考えべきである。したがって、エンドポイントの性質にもよるが、疫学調査結果を判断する際には、暴露時期と影響を観察した時期の隔たりに留意するべきで、そのような点に配慮していない調査結果の解釈には慎重さが必要であろう。そのほか、精液及び血中の DBP 濃度や母乳中の MBP 濃度が用いられているが、暴露指標として適切かどうか、体内動態の観点からの検討が必要である。

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32

#### IV. ヒトに対する暴露量の推定

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

##### 1. 環境媒体からの暴露

###### (1) 空気 (審議済み)

###### ① 大気

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

###### ② 室内空気・戸外の空気

東京都による 2000 年度の調査では、夏期 (2000 年 7~9 月) 又は冬期 (2000 年 12 月~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) の室内空気と戸外の空気 (各期 17 測定点) が 24 時間にわたり採取された。

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

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

1 寝室の空気から DBP が 0.026～5.7  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  の範囲で検出され、戸外の空気からの DBP  
 2 の検出範囲は 0.016～1.4  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  であった（環境省 2002）。

3  
 4 2006 年 10 月から 2007 年 1 月にかけて札幌で行われた室内気質中の有害物質暴露と  
 5 住居者のシックハウス症候群との関連についての調査では、DBP は全ての室内空気試料  
 6 (n=40) で検出され（検出下限 0.0136  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）、検出濃度の中央値は 0.200  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ （範  
 7 囲 0.0796～0.740  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）であった。なお、本調査では、室内空気はガス状物と粒子状  
 8 物との分離は行われず両者の合計で採取されている（Kanazawa et al. 2010）。

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

15  
 16 (2) 飲料水（審議済み）

17 全国の水道事業者及び水道用水供給事業者が 2006 年度～2011 年度に実施した要検討  
 18 項目の水質検査結果（原水及び浄水）が収集、集計されている。DBP の検出状況を表  
 19 IV-1 に示す。各年度の検出率は原水で 7%以下、浄水で 5%以下であった。原水におけ  
 20 る最高値は 0.01 mg/mL で、浄水における最高値は 0.03 mg/L であったが、この 1 地点  
 21 を除き 0.02 mg/L（要検討項目目標値 0.2 mg/L(暫定)の 10%） を超過する地点はなかつ  
 22 た（厚生労働省 2013）。

23  
 24 表 IV-1 フタル酸ジ（n-ブチル）の原水及び浄水での検出状況（2006 年度～2011 年度）

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

25 \* 要検討項目目標値 0.2 mg/L(暫定)の 10%

26 \*\* 測定地点数に対する割合

27 (厚生労働省 2013 を一部抜粋、加工)

### 1 (3) ハウスダスト (審議済み)

2 2006年10月から2007年1月にかけて札幌で行われた室内気質中の有害物質暴露と  
3 住居者のシックハウス症候群との関連についての調査では、ハウスダストは床全面及び  
4 棚上部(ドア、額縁等を含む)から採取された。DBPは棚試料の全て及び床試料の97.6%  
5 (n=41)に検出され(検出下限 0.0035 µg/mg)、検出濃度の中央値(範囲)は棚試料、  
6 床試料それぞれ 0.0223 µg/mg (0.0051~0.549 µg/mg) 及び 0.0198 µg/mg (0.0018~  
7 1.48 µg/mg)であった(Kanazawa et al. 2010)。

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

### 13 (4) 食物品 (審議済み)

#### 14 ① 食品中からのDBPの検出実態

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

17 外海(2001)は、愛知県、新潟県、大阪府、兵庫県、滋賀県内の小売店で、2000年  
18 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  
19 て分析を行っている。結果を表IV-2に示す。DBPが比較的高い濃度で検出されたのは  
20 植物油(ND~2,400 µg/kg)及びワイン(tr~659 µg/kg)であったが、汚染源は特定さ  
21 れていない(外海2001)。

22 外海(2001)の調査とほぼ同時期の、環境省による調査結果を表IV-2に示す。2001年  
23 8~9月の東京地区小売店で購入したインスタント食品、離乳食、粉ミルク計36件が調  
24 査された。インスタント食品及びフリーズドライの離乳食は製品表示の方法に従って簡  
25 単な調理を行ったもの、粉ミルクは製品表示の方法に従ってほ乳瓶で調製したものを試  
26 験試料としている。DBPはインスタント食品中5/16検体に検出され、最大検出濃度は  
27 170 µg/kgであった(環境省2001)。

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

35 また、市販の離乳食(レトルト及びフリーズドライ)については、外海(2001)の報  
36 告では、DBPはtr~66 µg/kgの範囲で検出され、食事量と体重から一食当たりの換算  
37 では最大摂取量は0.18 µg/kg体重と推定されている。環境省の調査では、離乳食16検

1 体からは DBP は検出されなかった（環境省 2001）（以上、表 IV-2 参照）。

2

3 表 IV-2 市販食品の DBP 検出実態（2000 年 11 月～2001 年 2 月：外海 2001、2001 年 8  
4 ～9 月：環境省 2001）

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

離乳食 *** (16)	離乳初期用・中期用・後期用・ 完了期用 各 (4)	0	16	ND	25
粉ミルク (4)	(表示に従い調製)	1	4	ND~30	25

1 ND：不検出 tr：検出下限値以上、定量下限値未満

2 \*分析を2機関で分担したため検出下限値が異なる。

3 \*\*表示に従い簡単に調理

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

5

## 6 ② 食事調査

7 2001年に陰膳方式による病院給食及び家庭内の食事におけるフタル酸エステル類の  
8 実態調査が実施されている。

9 外海(2002)、Tsumuraら(2003)は、新潟県、愛知県、大阪府の計3病院におけ  
10 る陰膳調査を実施した。2001年における、各病院の7~9月中の任意の連続一週間の病  
11 院給食21食(21検体)が、当該地方の計3分析機関により分析された。各機関のDBP  
12 の検出下限値は2.3、11.6及び15.1 ng/gであり、それぞれ15/21、3/21及び2/21検体  
13 からDBPが検出された。Tsumura著者ら(2003)は、この結果に基づき3病院全体  
14 での一日平均摂取量を8.913.1又は15.0 µg/人/日と推定している(不検出検体は機関ご  
15 との検出下限値の20% (外海2002) 又は50% (Tsumura et al. 2003) を含むものと  
16 して計算)<sup>42</sup>。

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

22

23 表IV-3 家庭内の食事中のDBP濃度(2001年8~9月、µg/kg)

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

<sup>42</sup> 3機関のうち、最も高い検出下限値を共通の下限値として用いると平均摂取量は15.0 µg/人/日と推定される(Tsumura et al. 2003)。なお、外海(2002)は、不検出検体は検出下限値の20%のDBPを含むとして、8.9 µg/人/日と推定した。

1 ND : 不検出、検出下限値 : 25 µg/kg

2 (環境省 2001)

3  
4  外食等については、大阪市内で 2000 年 8 月 (市販弁当) 又は 2000 年 11 月～2001  
5  年 2 月 (ファーストフード) に購入された 19 検体について調査が行われている。DBP  
6  は弁当、ファーストフードとも全ての検体で不検出であった(津村ら 2001、外海 2001)。  
7  また、同時期の環境省は 2001 年 8～9 月の東京地区のファーストフード店やレストラ  
8  ンで購入した外食 (ハンバーガーセット、丼もの、定食等) 45 件の調査が行われてい  
9  る。外食からは 4 検体から DBP が検出され、最大検出濃度は 46 µg/kg、検出されたも  
10  のの平均値は 35 µg/kg であった (環境省 2001)。

11  以上の結果を表 IV-4 に一覧した。

12

13 表 IV-4 市販弁当、外食等の DBP 検出実態

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

14 ND : 不検出    tr : 検出下限値以上、定量下限値未満

15

16 (5) その他 (審議済み)

17 ① 医療暴露

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

21

22 ② 玩具からの暴露

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

25 我が国では 2010 年に、日本の乳幼児の Mouthing 実態と可塑剤として DINP を含  
26 有する試験片による溶出モデル実験の結果に基づき推定暴露量が試算された。DBP の暴  
27 露量は、実験的に求められた DINP の推定値と同じとみなされ、おもちゃ (おしゃぶり

1 を除く) からの暴露量の 50~95%タイル値は 13.5~36.4 µg/kg 体重/日、最大暴露量は  
2 74.2 µg/kg 体重/日と推定された。さらに「おしゃぶり」の Mouthing を含めると、そ  
3 れぞれ 15.1~49.3 µg/kg 体重/日及び 169 µg/kg 体重/日と推定された (厚生労働省  
4 2010a)。

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

10 なお、EU は乳幼児の DBP の暴露評価において、この経路に 0.81 µg/kg 体重/日の暴  
11 露を割り当てている (CSTEE 1998、EU RAR 2004)。

### 13 ③ 化粧品、パーソナルケア用品

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

16 諸外国の状況を見ると、韓国では 2004 年に市販化粧品 102 検体の調査が行われてい  
17 る。香水 11/42 検体及びマニキュア液 19/21 検体から DBP が検出された。それぞれ検  
18 出されたものの平均値は 445 µg/mL、最大値 5,050 µg/mL 及び平均値 1,670 µg/mL、最  
19 大値 3,900 µg/mL であった。Koo らは、女性使用者が皮膚暴露又は経気道暴露 (100%  
20 吸収) すると仮定した場合、暴露量の中央値は 0.103 又は 22.9 µg/kg 体重/日となると  
21 推定している (Koo and Lee 2004)。

22 また、米国では、尿中代謝物濃度から推定すると、人口の 95%は 10 µg/kg 体重/日以  
23 下であるが、出産年齢 (20~40 歳) の女性の一部は、他の年齢層の女性や男性より高  
24 い DBP に暴露 (中央値 : 1.7、95 パーセンタイル値 : 32、最高値 : 113 µg/kg 体重/日)  
25 されていた (Kohn et al. 2000)。NTP は、この理由は明らかではないが、DBP を含  
26 むパーソナルケア製品 (香水、ネイルポリッシュマニキュア、ヘアスプレー等 (Blount  
27 et al. 2000) の使用に関係している可能性が示唆されているとしている (NTP-CERHR  
28 2003)。一方、米国で成人男性 406 名を対象としたパーソナルケア製品 (フタル酸エス  
29 テル含有量の記載なし) の使用パターンと尿中のフタル酸エステル代謝物濃度との関係  
30 の調査では、尿採取の 48 時間以内にローションを使用した男性 (14.9 ng/mL) は、使  
31 用しない男性 (16.8 ng/mL) に比べて尿中の MBP 濃度は有意に低下した。なお、フタ  
32 ル酸モノエチルについては、コロンやアフターシェーブの使用により尿中濃度が増加し  
33 ている (Duty et al. 2005)。

### 35 (6) 暴露経路の積算に基づくヒトの一日摂取量推定 (一部未審議)

36 DBP は主として、呼吸、飲料水及び食品、ハウスダスト等を通じて暴露すると考えられ  
37 ており、環境媒体の摂取量とその DBP 濃度を用いて、暴露シナリオに基づき積算したヒ

トの一日摂取量が推定されている。(事務局：以下、表の後ろから移動) なお、経気道暴露と経口暴露で、吸収・代謝等、また、生じる影響が必ずしも同じではないことを考慮すると、両暴露経路による DBP 摂取量を合計する手法の適切性について留意する必要がある。

### 初期リスク評価 (CERI・NITE 2005) における推定

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

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

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

暴露経路以上の積算に基づくヒトの一日摂取量推定結果を表 IV-5 に示す。

表 IV-5 暴露経路の積算に基づくヒトの一日摂取量推定 (初期リスク評価)

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

体重あたり	4.0 µg/kg 体重/日*	0.48 µg/kg 体重/日	0.1 µg/kg 体重/日	2010
暴露量	経口と吸入摂取の合計：約 4.6µg/kg 体重/日			

[ ] : 成人の体重、成人一人当たりの環境媒体一日摂取量の仮定値

\*CERI・NITE 2005 の仮定、評価値を採用

\*\* 神野 2010 の採用したもの。オランダ国立公衆衛生研究所の報告書 (RIVM 2008) に基づく。

(事務局：以下、項目に初めに移動) なお、~~経気道暴露と経口暴露で、吸収、代謝及び影響が必ずしも同じではないことを考慮すると、両暴露経路を合計する手法の適切性について留意する必要がある。~~

## (7) バイオモニタリングデータ (審議済み)

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

### ① DBP の尿中代謝物濃度からの一日摂取量の換算

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

$$\text{Intake } (\mu\text{g/kg 体重/日}) = \frac{\text{UE } (\mu\text{g/g Cr}) \times \text{CE } (\text{mg/kg 体重/日})}{\text{F}_{\text{UE}} \times 1000 \text{ (mg/g)}} \times \frac{\text{MW}_d}{\text{MW}_m} \quad [1]$$

式 [1] において、UE×CE の項はスポットサンプルのデータを 24 時間暴露に対応させるために外挿する際の補正項<sup>43</sup>であり、UE はクレアチニン 1 g 当たりの各代謝物尿中排泄量 (µg)、CE は kg 体重当たりのクレアチニン一日排泄量 (g/kg 体重/日) である。F<sub>UE</sub> は摂取したフタル酸エステルジエステル (親化合物) に対する各代謝物の尿中排泄量の比 (モル分画排泄率値：fractional excretion values (mol basis))、MW<sub>d</sub> はフタル酸ジエステルの分子量 (DBP ならば 278.3)、MW<sub>m</sub> は各代謝物の分子量 (MBP ならば 222.2) である (David 2000、Koch et al. 2003)。

なお、Kohn ら (2000) も尿中に排泄されたモノエステル体からジエステル体摂取量への、やや異なる換算モデルを報告<sup>44</sup>しているが、同じデータ (Blount et al. 2000) の換算において、お互いによく近似した結果を与えている (Koch and Calafat 2009)。

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

<sup>43</sup>クレアチニンによる補正のほか、容量による補正も用いられている (Koch and Calafat 2009)。

<sup>44</sup> Kohn ら (2000) は線形 2-コンパートメントモデルに基づく換算 (動物データ使用) を検討した。換算式は F<sub>UE</sub> にあたる値を尿中排泄一次速度定数/全消失一次速度定数とするほかは [1] と同形をとる。

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

## ② DBP の尿中代謝物濃度実態及び日本人の一日摂取量推定

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

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 MBP 濃度 (中央値 43 µg/L、範囲<1.8~280 µg/L)、及び各人のクレアチニン排泄量とから、DBP の一日摂取量を幾何平均値 2.10 µg/kg 体重/日、中央値 1.3 µg/kg 体重/日 (範囲 0.22~4.5 µg/kg 体重/日) と推定している。

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

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、フタル酸ジエステルの一日摂取量を推定している。MBP は全ての検体から検出された。対照群及び周産期女性の尿中 MBP 濃度の中央値 35.9 µg/g Cr (範囲 12.1~93.6 µg/g Cr) 及び 44.9 µg/g Cr (19.4~142 µg/g Cr) に基づき、DBP の推定一日摂取量は、それぞれ中央値 1.39 µg/kg 体重/日 (範囲 0.53~4.42 µg/kg 体重/日) 及び 1.22 µg/kg 体重/日 (0.51~3.87 µg/kg 体重/日) と推定された (牧野 2008)。

これらの日本人の DEHP の尿中代謝物濃度実態及び一日摂取量推定を表 IV-6 に示した。

表 IV-6 日本人の DBP の尿中代謝物濃度実態及び一日摂取量推定

n 数 (性別等)	年齢等 (歳)	尿 (採取年月)	MBP 尿中濃度 (µg/gCr)			DBP 推定摂取量 (µg/kg 体重/日)			文献
			中央値	最小	最大	中央値	最小	最大	
35 名 (男 10・女 25)	成人	スポット (2004 年 5 月)	31	<6.1	140	1.30	0.22	4.5	Itoh et al. 2005

36名 (男23・女13)	成人	スポット	58.7	22.8	554	1.50	0.69	9.41	牧野 2007
12名 (男7・女5)	(平均 31.8)	スポット	35.9	12.1	93.6	1.39	0.53	4.42	牧野 2008
51名 (周産期女性)	(平均 31.4)	分娩翌日	44.9	19.4	142	1.22	0.51	3.87	

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

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

9  
10 上記以外にも日本人の尿中 MBP 濃度の報告がある。

11 Suzuki らの 2005～2008 年に採取した 149 名の妊婦のスポット尿の調査では、全検  
12 体より MBP が検出され、尿中濃度の幾何平均値は  $51.6 \mu\text{g/g Cr}$  (範囲  $4.29 \sim 415 \mu\text{g/g Cr}$ )  
13 であった。(Suzuki et al. 2010)。環境省の調査によると、2011 年度に採取した 40 歳以上、  
14 60 歳未満の 15 名の早朝尿のすべてから MBP が検出され、中央値は  $20 \mu\text{g/g Cr}$  (範囲  $11$   
15  $\sim 670 \mu\text{g/g Cr}$ ) であった (環境省 2012)。また、東京の病院の不妊相談に訪れた 137 名  
16 の女性のデータではあるが、子宮内膜症ステージ 0 と I と診断された 80 名及びステージ  
17 II～IV と診断された 57 名について、診断前に採取されたすべての尿中から MBP が検出  
18 された。尿中 MBP 濃度は、それぞれ中央値で  $43.3$  及び  $63.1 \mu\text{g/gCr}$  であった。尿の採取  
19 年月の記載はない (Itoh et al. 2009)。やはり不妊相談を受けた男性のデータが報告されて  
20 いる。2010 年 1～6 月に東京の医院で不妊相談に訪れた男性 42 名の全員の尿中から MBP  
21 が検出され、比重補正<sup>45</sup>後の幾何平均値は  $62.4 \text{ ng/mL}$  (範囲  $18.3 \sim 183 \text{ ng/mL}$ ) であった  
22 (Toshima et al. 2012)。

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

26  
27 **(8) ヒトに対する暴露状況のまとめ (一部未審議)**

28 室内空気中の DBP 濃度は冬季より夏季が高く、また、室内空気濃度は外気濃度より  
29 高かった。室内空気濃度は、2000 年ごろと最近のデータの間に大きな差はみられなか

<sup>45</sup>  $C_c$  (補正濃度) =  $C_m$  (測定濃度)  $\times (1.020 - 1) / (SG$  (尿の比重)  $- 1)$  (Toshima et al. 2012)

1 った。飲料水については、2006年度から2011年度にかけての原水及び浄水の調査におい  
2 て、浄水中にDBPが最大30 µg/L 検出された地点があった。2000年前後以降の食品中  
3 のDBP濃度データは得られなかった。なお、食品用の容器包装についてDBPに対する  
4 特段の管理措置はとられていない。そのほか、ハウスダスト、化粧品などから暴露する  
5 可能性がある。環境媒体（飲料水、室内空気、食品、ハウスダスト）中のDBP濃度か  
6 ら積算した一日摂取量については、成人で約5 µg/kg 体重/日との推定があるが、各媒体  
7 の最大レベルの濃度を用いた最大見積もりと考えられた。また、一般に主要な暴露源と  
8 考えられている飲料水、室内空気、食品、ハウスダストのうち、食品については最近の  
9 データが不足していた。

10 DBP代謝産物である尿中MBP濃度から換算した推定摂取量（中央値）は、対象者数  
11 は多くないが、複数の報告において1~2 µg/kg 体重/日の範囲にあった。なお、ここ10  
12 年ほどの報告を比較すると、日本人の平均的な尿中MBP濃度に大きな違いはみられな  
13 かった。

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

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

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

## 29 V. 国際機関等の評価（審議済み）

### 30 1. 米国

#### 31 (1) 米国環境保護庁（EPA）

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

##### 33 ① 経口参照用量（Oral RfD）（EPA/IRIS 1990）

##### 34 EPA/IRISによる経口RfD算出

35 臨界影響	36 用量	37 不確実係数	38 修正係数	39 参照用量 (RfD)
---------	-------	----------	---------	------------------

死亡の増加 ラット	NOAEL: 飼料中 0.25% (125 mg/kg 体重/日*)	1,000**	1	1×10 <sup>-1</sup> mg/kg 体重/日
亜慢性～慢性経口試験 (Smith 1953)	LOAEL: 飼料中 1.25% (600 mg/kg 体重/日*)			

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

2 \*\*10 (種差) ×10 (ヒトにおける高感受性亜集団の保護) ×10 (慢性試験よりも試験期間が短いこと及  
3 び研究の欠陥 (例えば雄のみを使用) )

4

## 5 ② 発がん性 (EPA/IRIS 1993)

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

8

## 9 (2) 米国環境健康科学研究所 (NIEHS)

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

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

22 NTP は 2003 年に、専門家パネルの報告書やそれに対するパブリックコメント、さらに  
23 最新の知見を踏まえて、DBP のヒト生殖発生影響に関する評価をまとめた。NTP は、ヒ  
24 トでの直接的な証拠はないが、DBP はげっ歯類による試験では発生及び生殖に有害影響を  
25 及ぼすことが明確に示されることから、おそらく (probably) ヒトの発生又は生殖に同様  
26 又は別の悪影響を及ぼす可能性が潜在し、DBP の暴露が十分高い場合、ヒトの生殖又は発  
27 生に悪影響が及ぶであろうと判断した。また健康への懸念について、妊娠女性の DBP 暴  
28 露が専門家パネルの推定値 (2~10 µg/kg 体重/日) レベルである場合には、発生影響に対  
29 する懸念はごくわずか (minimal) であると結論した。しかし、出産年齢女性の一部につ  
30 いての最近の DBP 暴露推定値 (~100 µg/kg 体重/日、Kohn et al. 2000) に基づくと、ヒ  
31 トの発達、特に雄性生殖器系の発達への有害影響に関しては、ある程度の懸念 (some  
32 concern) があると結論している。NTP は暴露された成人における生殖毒性についての懸  
33 念は無視しうる (negligible) と結論した。

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37

## 2. 欧州連合 (EU)

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

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

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

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

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

### (2) 欧州食品安全機関 (EFSA)

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

最も低用量で影響がみられた試験はラットにおける発生毒性試験 (Lee et al. 2004) で、妊娠 15 日目から哺乳 21 日目児動物の生後 21 日まで母動物に DBP を混餌投与したところ、生後 21 日の児動物に最低用量から精巣精母細胞発達の減少及び低頻度の雌雄の乳腺にこの変化が雌雄に用量依存的に生じたみられた。また、雄児動物では用量相関性はないが有意な乳腺への影響が生後 11 週まで持続した。EFSA は、雄性生殖細胞の発達の欠損

1 及び乳腺の変化に基づくと、これらの所見は最低用量である混餌飼料中 20 mg/kg (1.5～  
2 3.0 mg/kg 体重/日) 以上の投与群からみられるため、NOAEL は設定できなかったと  
3 した。また、~~EFSA は~~これらの影響は非可逆性であり、他のより長期の生殖毒性試験  
4 における NOAEL 又は LOAEL が 30 倍程度高いことを考慮すると、当該 LOAEL に対し  
5 て不確実係数 200 を適用すれば十分であると考察した。

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

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

#### 10 ① 化学物質の登録・評価・認可・制限に関する規則 (REACH 規則) に規定された再評価 11 (2010)

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

#### 25 ② 4 種のフタル酸エステルの制限に対する意見及び背景文書 (2012)

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

31 RAC は、これら 4 種のもっとも感受性の高いエンドポイントと考えられる抗アンド  
32 ロゲン性作用機序を介した生殖毒性について、動物データにおける NOAEL 又は  
33 LOAEL から推定した導出無影響レベル (DNEL)<sup>46</sup>とヒトの推定暴露量と比較した。。  
34 具体的には、フタル酸エステルごとに、個別の又は組み合わせた暴露経路による推定摂

<sup>46</sup> DENL (Derived No-Effect Levels) は、本背景文書においては動物試験における NOAEL 又は LOAEL をアセスメント係数 (種間差、種内差又は NOAEL から LOAEL への外挿するための不確実性を示す) で除した値である。

1 取量、及び尿中代謝物から推定した摂取量に基づくリスク判定比 (RCR) <sup>47</sup>を確認した  
2 ほか、ハザードインデックス法<sup>48</sup>を選択して4種のRCRの総計を求めた。

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

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

### 22 23 3. オーストラリア

#### 24 化学物質通知評価スキーム (National Industrial Chemical Notification and Assessment 25 Scheme : NICNAS)

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

31 DBPについては、NICNASは米国NTP-CERHR(NTP 2003)及び欧州ECBの評価  
32 書(EU RAR 2004)をベースにし、さらに2006年9月までの文献検索で得られた知見を

---

<sup>47</sup> RCR (Risk characterization Ratio) = 暴露/DNEL

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

<sup>48</sup> ハザードインデックス =  $\sum C_i/DNEL_i$ 、 $C_i$ : 含まれる化学物質*i*の混合物中濃度又は推定暴露量、  
DNEL<sub>*i*</sub>: 含まれる化学物質*i*のDNEL。ハザードインデックスが1を超えると、そのリスクは制御され  
ていないことを示す。

1 基に DBP の有害性評価結果を公表した (NICNAS 2008)。

2 DBPの実験動物に対する経口暴露での急性毒性は低い (ラット LD50 6,300~8,000  
3 mg/kg体重、BASF 1961)。利用可能な全てのデータとその証拠の重み付けに基づくと、  
4 DBPは体細胞及び生殖細胞の両方において遺伝毒性を示さない物質であると考えられる。  
5 反復投与毒性について、ラットでの3か月間経口試験 (Schilling et al. 1992) における肝及  
6 び腎重量の変化及び血液学的・臨床化学的パラメータの変化に基づき、LOAELは752  
7 mg/kg体重/日、NOAELは152 mg/kg体重/日であった。この用量では精巣や神経系への影  
8 響はみられなかった。

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

10 ラットにおける生殖試験では精巣への影響がみられている。ラットの2世代試験では、  
11 繁殖影響のLOAELは、F1の精巣萎縮に基づき混餌飼料中0.5% (雄では256 mg/kg体重/  
12 日、雌では385 mg/kg体重/日) であり、NOAELは混餌飼料中0.1% (雄では52 mg/kg体重  
13 /日、雌では80 mg/kg体重/日) であった (NTP 1995)。GD妊娠 15日 から児動物のPND  
14 生後 21日 までDBP暴露したラットの1世代試験では生殖・発生影響のLOAELは精母細胞  
15 の有意な発達低下に基づき、混餌飼料中2000 ppm (148~291mg/kg体重/日) であり、  
16 NOAELは混餌飼料中200 ppm (14~29 mg/kg体重/日) であった (Lee et al. 2004)。発  
17 生時期のみの暴露でも同様の影響がみられており、最も感受性の高いエンドポイントは精  
18 巣の形態学的 (testicular morphology) 影響及び生殖成熟に対する影響である。GD妊娠 12  
19 ~21日にDBP暴露したラットではLOAELは雄児動物の精細管萎縮及び乳頭保持に基づき  
20 100 mg/kg体重/日であり、NOAELは50 mg/kg体重/日であった (Mylchreest et al. 2000)。  
21 ヒトにおけるDBPの生殖、発生に関するデータはないが、代謝物であるMBPについては  
22 性ホルモン結合グロブリンやFT遊離テストステロンレベルの変化、及び男児における発達  
23 影響に関する限定的な証拠がある。

24

#### 25 4. 日本

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

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

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

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

5

6

7 VI. 食品健康影響評価 (未審議)

8

9

1 <別紙：略号等>

略号	正式名称（英語）	日本語名称
AGD	anogenital distance	肛門生殖突起間距離
ALP	Alkaline Phosphatase	アルカリ・ホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AR	androgen receptor	アンドロゲンレセプター
AST	Aspartate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BBP	Butylbenzylphthalate	フタル酸ベンジルブチル
BMI	Body Mass Index	肥満度指数 BMI=体重(kg)/身長(m) <sup>2</sup>
CERHR	Center for The Evaluation of Risks to Human Reproduction	ヒト生殖リスク評価センター
DBP	dibutyl phthalate	フタル酸ジブチル
DEHP	di(2-ethylhexyl)phthalate	フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)
DEP	diethylphthalate	フタル酸ジエチル
DIDP	diisodecylphthalate	フタル酸ジイソデシル
DINP	diisononylphthalate	フタル酸ジイソノニル
DPP	dipentyl phthalate	フタル酸ジペンチル
DPrP	dipropyl phthalate	フタル酸ジプロピル
E2	17 $\beta$ -Estradiol	エストラジオール
EFSA	European Food Safety Authority	欧州食品安全機関
EPA	Environmental Protection Agency	環境保護庁
ER	Estrogen Receptor	エストロゲンレセプター
FSH	Follicle Stimulating Hormone	卵胞刺激ホルモン
fT	freeTestosterone	
GD	Gestational Day	妊娠日数
HPLC	High-Performance Liquid Chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IGF-I	insulin-like growth factor I	インスリン様増殖因子 I
IQ	Intelligence Quotient	知能指数
LH	Luteinizing Hormone	黄体形成ホルモン
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level	最小毒性量
MBP	monobutyl phthalate	フタル酸モノブチル
MBzP	monobenzyl phthalate	フタル酸モノベンジル
MCP	monocyclohexyl phthalate	モノサイクロヘキシルフタレート
MCPP	mono-(3-carboxypropyl) phthalate	フタル酸モノ-3-カルボキシプロピル
MDI	Mental Developmental Index	精神発達指数
MiBP	monoisobutyl phthalate	フタル酸モノイソブチル
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey	国民健康栄養調査

NNK	(4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone	4-(N-メチル-N-ニトロソアミノ)-1-(3-ピリジル)-1-ブタノン
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level	無毒性量
NTP	National Toxicology Program	米国国家毒性プログラム
PA	phthalic acid	フタル酸
PCoA	palmityl-CoA	パルミトイル CoA
PCOS	polycystic ovary syndrome	多嚢胞性卵巣症候群
PDI	Psychomotor Developmental Index	運動発達指数
PND	postnatal day	出生後日数
PNW	postnatal week	出生後週齢
PVC	polyvinyl chloride	ポリ塩化ビニル
RfD	reference dose	参照用量
S9	Supernatant fraction obtained from an organ homogenate by centrifuging at 9000×g	(肝)ホモジネート 9000 x g 上清画分
SCF	Scientific Committee for Food	食品科学委員会
SOD	superoxide dismutase 1	スーパーオキシドジスムターゼ
T	Testosterone	テストステロン
T3	Triiodothyronine	トリヨードチロニン
T4	Thyroxine	チロキシン
TG	triacylglycerol	中性脂肪

1  
2

1 <参照>

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

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

[Alam MS, Andrina BB, Tay TW, Tsunekawa N, Kanai Y, Kurohmaru M. Single administration of di\(n-butyl\) phthalate delays spermatogenesis in prepubertal rats. Tissue Cell. 2010b Apr;42\(2\):129-35.](#)

[Alam MS, Ohsako S, Matsuwaki T, Zhu XB, Tsunekawa N, Kanai Y, Sone H, Tohyama C, Kurohmaru M. Induction of spermatogenic cell apoptosis in prepubertal rattestes irrespective of testicular steroidogenesis: a possible estrogenic effect of di\(n-butyl\) phthalate. Reproduction. 2010a;139:427-37.](#)

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

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

[Auharek SA, de Franca LR, McKinnell C, Jobling MS, Scott HM, Sharpe RM. Prenatal plus postnatal exposure to Di\(n-Butyl\) phthalate and/or flutamide markedly reduces final sertoli cell number in the rat. Endocrinology. 2010;151:2868-2875.](#)

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

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

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

[Boekelheide K, Kleymenova E, Liu K, Swanson C, Gaido KW: Dose-dependent effects on cell proliferation, seminiferous tubules, and male germ cells in the fetal rat testis following exposure to di\(n-butyl\) phthalate. Microsc Res Tech. 2009; 72: 629-638.](#)

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

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

[CERI \( \(財\) 化学物質評価研究機構\) 平成 24 年度化学物質複合影響評価手法検討調査業務報告書. 環境省請負業務; 2013 <http://www.env.go.jp/chemi/report/h25-01.pdf>](#)

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

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

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

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

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

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

[Christen V, Crettaz P, Oberli-Schrämml A, Fent K. Antiandrogenic activity of phthalate mixtures: validity of concentration addition. \*Toxicol Appl Pharmacol.\* 2012;259:169-176.](#)

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

[Clewell RA, Campbell JL, Ross SM, Gaido KW, Clewell HJ 3rd, Andersen ME. Assessing the relevance of in vitro measures of phthalate inhibition of steroidogenesis for in vivo response. \*Toxicol In Vitro.\* 2010;24:327-234.](#)

Clewell RA, Kremer JJ, Williams CC, Campbell JL, Sochaski MA, Andersen ME, et al.: Kinetics of selected di-n-butyl phthalate metabolites and fetal testosterone following repeated and single administration in pregnant rats. *Toxicology* 2009; 255: 80-90

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

[Coldham NG, Dave M, Sivapathasundaram S, McDonnell DP, Connor C, Sauer MJ. Evaluation of a recombinant yeast cell estrogen screening assay. \*Environ Health Perspect\* 105:734-742\(1997\).](#)

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

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

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

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

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

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

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

[Drake AJ, van den Driesche S, Scott HM, Hutchison GR, Seckl JR, et al. Glucocorticoids amplify dibutyl phthalate-induced disruption of testosterone production and male reproductive development. \*Endocrinology\* 2009;150: 5055–5064.](#)

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

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

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

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

ECHA (European Chemicals Agency) : Committee for Risk Assessment (RAC) Opinion on an Annex XV dossier proposing restrictions on four phthalates ECHA/RAC/RES-O-0000001412-86-07/F  
Adopted 15 June 2012a

EFSA (European Food Safety Authority): Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC) on a request from the Commission related to Di-Butylphthalate (DBP) for use in food contact materials. *The EFSA Journal* 2005; 242: 1-17

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

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

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

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

[Ema M, Amano H, Itami T, Kawasaki H: Teratogenic evaluation of di-n-butyl phthalate in rats. \*Toxicol Lett.\* 1993; 69: 197-203](#)

[Ema M, Amano H, Ogawa Y: Characterization of the developmental toxicity of di-n-butyl phthalate in rats. \*Toxicology.\* 1994; 86:163-174](#)

[Ema M, Kurosaka R, Amano H, Ogawa Y: Comparative developmental toxicity of n-butyl benzyl phthalate and di-n-butyl phthalate in rats. \*Arch Environ Contam Toxicol.\* 1995 ; 28: 223-228](#)

[Ema M, Kurosaka R, Amano H, Ogawa Y: Developmental toxicity evaluation of mono-n-butyl phthalate](#)

- [in rats. Toxicol Lett. 1995; 78: 101-106](#)
- [Ema M, Kurosaka R, Harazono A, Amano H, Ogawa Y: Phase specificity of developmental toxicity after oral administration of mono-n-butyl phthalate in rats. Arch Environ Contam Toxicol. 1996; 31: 170-176](#)
- [Ema M, Miyawaki E, Kawashima K: Further evaluation of developmental toxicity of di-n-butyl phthalate following administration during late pregnancy in rats. Toxicol Lett. 1998; 98: 87-93](#)
- Engel SM, Miodovnik A, Canfield RL, Zhu C, Silva MJ, Calafat AM, et al.: Prenatal phthalate exposure is associated with childhood behavior and executive functioning. Environ Health Perspect 2010; 118: 565-571
- Engel SM, Zhu C, Berkowitz GS, Calafat AM, Silva MJ, Miodovnik A, et al.: Prenatal phthalate exposure and performance on the Neonatal Behavioral Assessment Scale in a multiethnic birth cohort. Neurotoxicology 2009; 30: 522-528
- FDA (US Food and Drug Administration): 21CFR (Code of Federal Regulations title 21) § 175.105, 175.300, 176.170, 176.180, 176.300, 177.1200, 177.2420, 177.2600. 2013, Last updated: 2013. 4. 1 <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm>
- Ferguson KK, Loch-Caruso R, Meeker JD. Exploration of oxidative stress and inflammatory markers in relation to urinary phthalate metabolites: NHANES 1999-2006. Environ Sci Technol. 2012; 46: 477-85.
- Ferguson KK, Loch-Caruso R, Meeker JD: Urinary phthalate metabolites in relation to biomarkers of inflammation and oxidative stress: NHANES 1999-2006. Environ Res. 2011; 111: 718-26.
- Foster PMD, Cook MW, Thomas LV, Walters DG, Gangolli SD: Differences in urinary metabolic profile from di-n-butyl phthalate-treated rats and hamsters. A possible explanation for species differences in susceptibility to testicular atrophy. Drug Metab Dispos 1983; 11: 59-61
- Fromme H, Bolte G, Koch HM, Angerer J, Boehmer S, Drexler H, et al.: Occurrence and daily variation of phthalate metabolites in the urine of an adult population. Int J Hyg Environ Health 2007b; 210: 21-33
- Fromme H, Gruber L, Schlummer M, Wolz G, Böhmer S, Angerer J, et al.: Intake of phthalates and di(2-ethylhexyl)adipate: Results of the Integrated Exposure Assessment Survey based on duplicate diet samples and biomonitoring data. Environ Int 2007a; 33: 1012-1020
- Ghisari M, Bonefeld-Jorgensen EC. Effects of plasticizers and their mixtures on estrogen receptor and thyroid hormone functions. Toxicol Lett. 2009;189:67-77
- [Ghisari M, Bonefeld-Jorgensen EC. Effects of plasticizers and their mixtures on estrogen receptor and thyroid hormone functions. Toxicol Lett. 2009 Aug 25;189\(1\):67-77.](#)
- Gray T, Rowland I, Foster P, Gangolli S. Species differences in the testicular toxicity of phthalate esters. Toxicol Lett 1982; 11: 141-147
- [Hallmark N, Walker M, McKinnell C, Mahood IK, Scott H, Bayne R, Coutts S, Anderson RA, Greig I, Morris K, Sharpe RM : Effects of monobutyl and di\(n-butyl\) phthalate in vitro on steroidogenesis and Leydig cell aggregation in fetal testis explants from the rat: comparison with effects in vivo in the fetal rat and neonatal marmoset and in vitro in the human. Environ Health Perspect. 2007; 115:390-396](#)
- Han X, Cui Z, Zhou N, Ma M, Li L, Li Y, Lin H, Ao L, Shu W, Liu J, Cao J. Urinary phthalate metabolites and male reproductive function parameters in Chongqing general population,

- China. *Int J Hyg Environ Health*. 2013 Jun 26. doi:pii: S1438-4639(13)00082-5. 10.1016/j.ijheh.2013.06.006. [Epub ahead of print]
- Hanioka N, Takahara Y, Takahara Y, Tanaka-Kagawa T, Jinno H, Narimatsu S: Hydrolysis of di-n-butyl phthalate, butylbenzyl phthalate and di(2-ethylhexyl) phthalate in human liver microsomes. *Chemosphere* 2012; 89: 1112-1117
- Hardell L, Malmqvist N, Ohlson CG, Westberg H, Eriksson M: [Testicular cancer and occupational exposure to polyvinyl chloride plastics: a case-control study](#). *Int J Cancer* 2004; 109: 425-429
- Hardell L, Ohlson C-G, Fredrikson M: Occupational exposure to polyvinyl chloride as a risk factor for testicular cancer evaluated in a case-control study. *Int J Cancer* 1997; 73: 828-830
- [Harris CA, Henttu P, Parker MG, Sumpter JP. The estrogenic activity of phthalate esters in vitro. Environ Health Perspect 1997 105:802-811\(1997\).](#)
- Hatch EE, Nelson JW, Qureshi MM, Weinberg J, Moore LL, Singer M, et al.: Association of urinary phthalate metabolite concentrations with body mass index and waist circumference: a cross-sectional study of NHANES data, 1999-2002. *Environ Health* 2008; 7: 27
- Hauser R, Meeker JD, Duty S, Silva MJ, Calafat AM: Altered semen quality in relation to urinary concentrations of phthalate monoester and oxidative metabolites. *Epidemiology* 2006; 17: 682-691
- Hauser R, Meeker JD, Singh NP, Silva MJ, Ryan L, Duty S, et al.: DNA damage in human sperm is related to urinary levels of phthalate monoester and oxidative metabolites. *Hum Reprod* 2007; 22: 688-695
- Hayashi Y, Ito Y, Yanagiba Y, Kamijima M, Naito H, Nakajima T: Differences in metabolite burden of di(2-ethylhexyl)phthalate in pregnant and postpartum dams and their offspring in relation to drug-metabolizing enzymes in mice. *Arch Toxicol* 2012; 86: 563-569
- [Heger NE, Hall SJ, Sandrof MA, McDonnell EV, Hensley JB, McDowell EN, Martin KA, Gaido KW, Johnson KJ, Boekelheide K. Human fetal testis xenografts are resistant to phthalate-induced endocrine disruption. Environ Health Perspect. 2012;120:1137-1143.](#)
- Heindel JJ, Powell CJ. Phthalate ester effects on rat Sertoli cell function in vitro: effects of phthalate side chain and age of animal. *Toxicol Appl Pharmacol*.1992; 115:116-123.
- [Heindel JJ, Powell CJ. Phthalate ester effects on rat Sertoli cell function in vitro: Effects of phthalate side chain and age of animal. Toxicol Appl Pharmacol1992 ;115:116-123\(\).](#)
- Herrera E. [Implications of dietary fatty acids during pregnancy on placental, fetal and postnatal development--a review](#). *Placenta*. 2002; 23 Suppl A:S9-19.
- [Higuchi TT, Palmer JS, Gray LE Jr, Veeramachaneni DN: Effects of dibutyl phthalate in male rabbits following in utero, adolescent, or postpubertal exposure. Toxicol Sci. 2003; 72: 301-313](#)
- Hirosawa N, Yano K, Suzuki Y, Sakamoto Y: Endocrine disrupting effect of di-(2-ethylhexyl) phthalate on female rats and proteome analyses of their pituitaries. *Proteomics* 2006; 6: 958-971
- Hong YC, Park EY, Park MS, Ko JA, Oh SY, Kim H, et al.: Community level exposure to chemicals and oxidative stress in adult population. *Toxicol Lett* 2009; 184: 139-144
- Hoshi H, Ohtsuka T. Adult rats exposed to low-doses of di-n-butyl phthalate during gestation exhibit decreased grooming behavior. *Bull Environ Contam Toxicol*. 2009; 83: 62-66.

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

[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. \*Toxicol Sci.\* 2008; 105: 153-165.](#)

Hsu NY, Lee CC, Wang JY, Li YC, Chang HW, Chen CY, et al.: Predicted risk of childhood allergy, asthma, and reported symptoms using measured phthalate exposure in dust and urine. *Indoor Air* 2012; 22: 186-199

Huang PC, Kuo PL, Chou YY, Lin SJ, Lee CC: Association between prenatal exposure to phthalates and the health of newborns. *Environ Int* 2009; 35: 14-20

Huang PC, Kuo PL, Chou YY, Lin SJ, Lee CC: Association between prenatal exposure to phthalates and the health of newborns. *Environ Int* 2009; 35: 14-20

Huang PC, Kuo PL, Guo YL, Liao PC, Lee CC: Associations between urinary phthalate monoesters and thyroid hormones in pregnant women. *Hum Reprod* 2007; 22: 2715-2722

IPCS/UNEP/ILO/WHO (International Programme On Chemical Safety/United Nations Environment Programme/International Labour Organisation/World Health Organization): EHC (Environmental Health Criteria) 189, Di-n-butyl Phthalate. WHO 1997 <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc189.htm>

[Imajima T, Shono T, Zakaria O, Suita S: Prenatal phthalate causes cryptorchidism postnatally by inducing transabdominal ascent of the testis in fetal rats. \*J Pediatr Surg.\* 1997; 32: 18-21.](#)

[Ito Y, Kamijima M, Hasegawa C, Tagawa M, Kawai T, Miyake M, Hayashi Y, Naito H, Nakajima T : Species and inter-individual differences in metabolic capacity of di\(2-ethylhexyl\)phthalate \(DEHP\) between human and mouse livers. \*Environ Health Prev Med.\* 2013 Sep 28. \[Epub ahead of print\] \(伊藤ら2012をさしかえ\)](#)

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

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

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

Jaakkola JJ, Knight TL: The role of exposure to phthalates from polyvinyl chloride products in the development of asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect* 2008; 116: 845-853

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

[Jiang Z, Guerrero-Netro HM, Juengel JL, Price CA. Divergence of intracellular signaling pathways and early response genes of two closely related fibroblast growth factors, FGF8 and FGF18, in bovine ovarian granulosa cells. \*Mol Cell Endocrinol.\* 2013;375:97-105.](#)

[Jobling MS, Hutchison GR, van den Driesche S, Sharpe RM. Effects of di\(n-butyl\) phthalate exposure on foetal rat germ-cell number and differentiation: identification of age-specific windows of vulnerability. Int J Androl. 2011 ;34:e386-396.](#)

[Jobling S, Reynolds T, White R, Parker MG, Sumpter JP. A variety of environmentally persistent chemicals, including some phthalate plasticizers, are weakly estrogenic. Environ Health Perspect 1995;103:582-587.](#)

[Johnson KJ, McDowell EN, Viereck MP, Xia JQ: Species-specific dibutyl phthalate fetal testis endocrine disruption correlates with inhibition of SREBP2-dependent gene expression pathways. Toxicol Sci. 2011; 120:460-474.](#)

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

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

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

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

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

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

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

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

[Kim TS, Jung KK, Kim SS, Kang IH, Baek JH, Nam HS, et al.: Effects of in utero exposure to DI\(n-Butyl\) phthalate on development of male reproductive tracts in Sprague-Dawley rats. J Toxicol Environ Health A. 2010; 73: 1544-1559.](#)

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

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

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

- Kohn MC, Parham F, Masten SA, Portier CJ, Shelby MD, Brock JW, et al.: Human exposure estimates for phthalates. *Environ Health Perspect* 2000; 108: A440-A442
- Kolarik B, Naydenov K, Larsson M, Bornehag CG, Sundell J: The association between phthalates in dust and allergic diseases among Bulgarian children. *Environ Health Perspect* 2008; 116: 98-103
- Koo HJ, Lee BM: Estimated exposure to phthalates in cosmetics and risk assessment. *J Toxicol Environ Health A* 2004; 67: 1901-1914
- Krauskopf LG. Studies on the toxicity of phthalates via ingestion. *Environ Health Perspect.* 1973; 3:61-72.
- Kremer JJ, Williams CC, Parkinson HD, Borghoff SJ: Pharmacokinetics of monobutylphthalate, the active metabolite of di-n-butylphthalate, in pregnant rats. *Toxicol Lett* 2005; 159: 144-153
- Kwack S-J, Han E-Y, Park J-S, Bae J-Y, Ahn, I-Y, Lim S-K, et al., Comparison of the Short Term Toxicity of Phthalate Diesters and Monoesters in Sprague-Dawley Male Rats *Toxicological Research*, 2010; 26: 75-82,
- Kwack SJ, Kim KB, Kim HS, Lee BM. Comparative toxicological evaluation of phthalate diesters and metabolites in Sprague-Dawley male rats for risk assessment. *J Toxicol Environ Health A.* 2009; 72:1446-1454.
- Lake BG, Phillips JC, Linnell JC, Gangolli SD: The in vitro hydrolysis of some phthalate diesters by hepatic and intestinal preparations from various species. *Toxicol Appl Pharmacol* 1977; 39: 239-248
- [Lamb JC 4th, Chapin RE, Teague J, Lawton AD, Reel JR: Reproductive effects of four phthalic acid esters in the mouse. \*Toxicol Appl Pharmacol.\* 1987; 88: 255-269](#)
- [Lee KY, Shibutani M, Takagi H, Kato N, Takigami S, Uneyama C, et al.: Diverse developmental toxicity of di-n-butyl phthalate in both sexes of rat offspring after maternal exposure during the period from late gestation through lactation. \*Toxicology.\* 2004; 203:221-238.](#)
- [Lehmann KP, Phillips S, Sar M, Foster PM, Gaido KW: Dose-dependent alterations in gene expression and testosterone synthesis in the fetal testes of male rats exposed to di \(n-butyl\) phthalate. \*Toxicol Sci.\* 2004; 81: 60-68](#)
- Li Y, Li T, Zhuang M, Wang K, Zhang J, Shi N. High-dose dibutyl phthalate improves performance of F1 generation male rats in spatial learning and increases hippocampal BDNF expression independent on p-CREB immunopositivity. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2010; 29: 32-38.
- Li Y, Zhuang M, Li T, Shi N. Neurobehavioral toxicity study of dibutyl phthalate on rats following in utero and lactational exposure. *J Appl Toxicol.* 2009; : 603-611.
- Lin LC, Wang SL, Chang YC, Huang PC, Cheng JT, Su PH, et al.: Associations between maternal phthalate exposure and cord sex hormones in human infants. *Chemosphere* 2011; 83: 1192-1199
- Liu L, Bao H, Liu F, Zhang J, Shen H: Phthalates exposure of Chinese reproductive age couples and its effect on male semen quality, a primary study. *Environ Int.* 2012 ; 42: 78-83. (原著未確認)
- [Liu SB, Ma Z, Sun WL, Sun XW, Hong Y, Ma L, Qin C, Stratton HJ, Liu Q, Jiang JT. The role of androgen-induced growth factor \(FGF8\) on genital tubercle development in a hypospadiac male rat model of prenatal exposure to di-n-butyl phthalate. \*Toxicology.\*](#)

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

[Macleod DJ, Sharpe RM, Welsh M, Fiskens M, Scott HM, Hutchison GR, Drake AJ, van den Driesche S. Androgen action in the masculinization programming window and development of male reproductive organs. Int J Androl. 2010;33:279-287.](#)

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

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

[Marsman D: NTP technical report on the toxicity studies of Dibutyl Phthalate \(CAS No. 84-74-2\) Administered in Feed to F344/N Rats and B6C3F1 Mice. Toxic Rep Ser. 1995; 30: 1-G5](#)

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

[McKinnell C, Mitchell RT, Walker M, Morris K, Kelnar CJ, Wallace WH, Sharpe RM: Effect of fetal or neonatal exposure to monobutyl phthalate \(MBP\) on testicular development and function in the marmoset Hum Reprod. 2009 ; 24:2244-2254.](#)

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

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

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

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

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

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

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

[Mitchell RT, Childs AJ, Anderson RA, van den Driesche S, Saunders PT, McKinnell C, Wallace WH, Kelnar CJ, Sharpe RM. Do phthalates affect steroidogenesis by the human fetal testis? Exposure of human fetal testis xenografts to di-n-butyl phthalate. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:E341-348.](#)

[Mylchreest E, Cattley RC, Foster PM: Male reproductive tract malformations in rats following gestational and lactational exposure to Di\(n-butyl\) phthalate: an antiandrogenic mechanism? Toxicol Sci. 1998; 43: 47-60](#)

[Mylchreest E, Sar M, Cattley RC, Foster PM: Disruption of androgen-regulated male reproductive development by di\(n-butyl\) phthalate during late gestation in rats is different from flutamide. Toxicol Appl Pharmacol. 1999; 156: 81-95](#)

[Mylchreest E, Wallace DG, Cattley RC, Foster PM: Dose-dependent alterations in androgen-regulated male reproductive development in rats exposed to Di\(n-butyl\) phthalate during late gestation. Toxicol Sci. 2000; 55: 143-151](#)

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

NICNAS: Existing Chemical Information Sheets, Phthalates December 2009

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

Nikonorow M, Mazur H, Piekacz H. Effect of orally administered plasticizers and polyvinyl chloride stabilizers in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1973; 253-9.

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

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

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

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

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

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

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

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

RIVM (National Institute for Public Health and the Environment) : RIVM Report 609021064,

Exposure to chemicals via house dust. 2008

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

[Rider CV, Furr J, Wilson VS, Gray LE Jr. A mixture of seven antiandrogens induces reproductive malformations in rats. \*Int J Androl.\* 2008 ;31:249-262.](#)

[Rider CV, Furr JR, Wilson VS, Gray LE Jr. Cumulative effects of in utero administration of mixtures of reproductive toxicants that disrupt common target tissues via diverse mechanisms of toxicity. \*Int J Androl.\* 2010;33:443-62.](#)

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

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

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

[Sharpe RM. "Additional" effects of phthalate mixtures on fetal testosterone production. \*Toxicol Sci.\* 2008;105:1-4.](#)

[Shen O, Du G, Sun H, Wu W, Jiang Y, Song L, Wang X: Comparison of in vitro hormone activities of selected phthalates using reporter gene assays. \*Toxicol Lett.\* 2009. 1;191: 9-14.](#)

[Shiota K, Nishimura H: Teratogenicity of di\(2-ethylhexyl\) phthalate \(DEHP\) and di-n-butyl phthalate \(DBP\) in mice. \*Environ Health Perspect.\* 1982; 45: 65-70](#)

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

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

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

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

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

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

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

Suzuki Y, Yoshinaga J, Mizumoto Y, Serizawa S, Shiraishi H: Foetal exposure to phthalate esters and

- anogenital distance in male newborns. *Int J Androl* 2012; 35: 236-244
- Svechnikova I, Svechnikov K, Söder O: The influence of di-(2-ethylhexyl) phthalate on steroidogenesis by the ovarian granulosa cells of immature female rats. *J Endocrinol* 2007; 194: 603-609
- Svensson K, Hernández-Ramírez RU, Burguete-García A, Cebrián ME, Calafat AM, Needham LL, et al.: Phthalate exposure associated with self-reported diabetes among Mexican women. *Environ Res* 2011; 111: 792-796
- Swan SH, Liu F, Hines M, Kruse RL, Wang C, Redmon JB, et al.: Prenatal phthalate exposure and reduced masculine play in boys. *Int J Androl* 2010; 33: 259-269
- Swan SH, Main KM, Liu F, Stewart SL, Kruse RL, Calafat AM, et al.: Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. *Environ Health Perspect* 2005; 113: 1056-1061
- Swan SH: Environmental phthalate exposure in relation to reproductive outcomes and other health endpoints in humans. *Environ Res* 2008; 108: 177-184
- Tanaka A, Matsumoto A, Yamaha T: Biochemical studies on phthalic esters. III. Metabolism of dibutyl phthalate (DBP) in animals. *Toxicology* 1978; 9: 109-123
- Teitelbaum SL, Mervish N, Moshier EL, Vangeepuram N, Galvez MP, Calafat AM, et al.: Associations between phthalate metabolite urinary concentrations and body size measures in New York City children. *Environ Res* 2012; 112: 186-193
- Toft G, Jönsson BA, Lindh CH, Jensen TK, Hjollund NH, Vested A, et al.: Association between pregnancy loss and urinary phthalate levels around the time of conception. *Environ Health Perspect* 2012; 120: 458-463
- Tomita I, Nakamura Y, Yagi Y: Phthalic acid esters in various foodstuffs and biological materials. *Ecotoxicol Environ Saf* 1977; 1: 275-287
- Toshima H, Suzuki Y, Imai K, Yoshinaga J, Shiraishi H, Mizumoto Y, et al.: Endocrine disrupting chemicals in urine of Japanese male partners of subfertile couples: A pilot study on exposure and semen quality. *Int J Hyg Environ Health* 2012; 215: 502-506
- Toshima H, Suzuki Y, Imai K, Yoshinaga J, Shiraishi H, Mizumoto et al.: Endocrine disrupting chemicals in urine of Japanese male partners of subfertile couples: a pilot study on exposure and semen quality. *Int J Hyg Environ Health*. 2012; 215 : 502-6.
- Tsumura Y, Ishimitsu S, Saito I, Sakai H, Tsuchida Y, Tonogai Y: Estimated daily intake of plasticizers in 1-week duplicate diet samples following regulation of DEHP-containing PVC-gloves in Japan. *Food Addit Contam* 2003; 20: 317-324
- US NML HSDB (U.S. National Library of Medicine: HSDB (Hazardous Substances Data Bank): DIBUTYL PHTHALATE. Last updated on 2010-09-07  
<http://toxnet.nlm.nih.gov/index.html>
- WHO/UNEP (World Health Organization/United Nations Environment Programme): State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals - 2012.  
[http://www.who.int/iris/bitstream/10665/78101/1/9789241505031\\_eng.pdf](http://www.who.int/iris/bitstream/10665/78101/1/9789241505031_eng.pdf)
- Weuve J, Hauser R, Calafat AM, Missmer SA, Wise LA: Association of exposure to phthalates with endometriosis and uterine leiomyomata: Findings from NHANES, 1999-2004. *Environ Health Perspect* 2010; 118: 825-832

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

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

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

[Wine RN, Li LH, Barnes LH, Gulati DK, Chapin RE: Reproductive toxicity of di-n-butylphthalate in a continuous breeding protocol in Sprague-Dawley rats. \*Environ Health Perspect.\* 1997; 105:102-107](#)

Wirth JJ, Rossano MG, Potter R, Puscheck E, Daly DC, Paneth N, et al.: A pilot study associating urinary concentrations of phthalate metabolites and semen quality. *System Biol Reprod Med* 2008; 54: 143-154

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

[Wolf C Jr, Lambright C, Mann P, Price M, Cooper RL, Ostby J, et al.: 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 sexual differentiation produces diverse profiles of reproductive malformations in the male rat. \*Toxicol Ind Health.\* 1999; 15: 94-118](#)

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

[Xia H, Chi Y, Qi X, Su M, Cao Y, Song P, et al. : Metabolomic evaluation of di-n-butyl phthalate-induced teratogenesis in mice. \*Metabolomics.\* 2011; 7: 559-571](#)

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

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

[Zacharewski TR, Meek MD, Clemons JH, Wu ZF, Fielden MR, Matthews JB. Examination of the in vitro and in vivo estrogenic activities of eight commercial phthalate esters. \*Toxicol Sci\* 1998;46:282-293.](#)

[Zhang LF, Qin C, Wei YF, Wang Y, Chang JK, Mi YY, Ma L, Jiang JT, Feng NH, Wang ZJ, Zhang W Differential expression of the Wnt/ \$\beta\$ -catenin pathway in the genital tubercle \(GT\) of fetal male rat following maternal exposure to di-n-butyl phthalate \(DBP\).\*Syst Biol Reprod Med.\* 2011 ;57:244-250.](#)

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

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

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

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

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

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

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

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

[van den Driesche S, Kolovos P, Platts S, Drake AJ, Sharpe RM Inter-relationship between testicular dysgenesis and Leydig cell function in the masculinization programming window in the rat. \*PLoS One.\* 2012;7:e30111.](#)

[伊藤由起, 上島通弘, 長谷川友恵, 田川雅大, 三宅美緒, 林 由美, 他: プラスチック可塑剤フタル酸ジ-2-エチルヘキシルの代謝の種差および個人差の検討。第 82 回日本衛生学会学術総会。日衛誌 2012; 67-292 \(Ito et al. 2013 に差し替え\)](#)

化学工業日報社: 16112 の化学商品 2012; 1198-1199

加藤隆一: 臨床薬物動態学 改訂第 4 版。南江堂, 2009; 261

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

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

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

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

環境省: 平成 13 年度内分泌攪乱化学物質における室内空気調査結果について。平成 14 年度第 2 回内分泌攪乱化学物質問題検討会資料 3-2, 2002 年 10 月 7 日  
[http://www.env.go.jp/chemi/end/speed98/commi\\_98/kento1402/mat03-2.pdf](http://www.env.go.jp/chemi/end/speed98/commi_98/kento1402/mat03-2.pdf)

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

環境庁: 平成 11 年度外因性内分泌攪乱化学物質大気環境調査結果について。平成 12 年度 第 2 回内分泌攪乱化学物質問題検討会資料 2, 2000 年 10 月 31 日  
[http://www.env.go.jp/chemi/end/speed98/commi\\_98/kento1202/ref02.pdf](http://www.env.go.jp/chemi/end/speed98/commi_98/kento1202/ref02.pdf)

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

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

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

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

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

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

厚生省: 食品、添加物等の規格基準. 告示第 370 号, 昭和 34 年, 1959

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

厚生労働省: フタル酸ジ (n-ブチル) (整理番号 12039)。水質基準の見直しにおける検討概要 平成 15 年 4 月, 厚生科学審議会, 生活環境水道部会, 水質管理専門委員会, 2003

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

神野透人: 家庭用品に由来する化学物質の多経路暴露評価手法の開発に関する調査研究。平成 21 年度厚生

科学研究費補助金(化学物質リスク研究事業)報告書 2010: 89-121

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

川崎晃一, 上園慶子, 吉川和利, 宇都宮弘子, 今村京子: 尿中クレアチニン排泄量に関する研究 (3) 一年齢・身長・体重・除脂肪量からの 24 時間排泄量予測一。健康科学 1985; 7: 35-42

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

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

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

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