

3. ヒトにおける影響

(1) 疫学研究

DNOP は生体内で速やかに代謝されることが知られていることから、本専門調査会では、生体試料中の DNOP の代謝物 (MCPP 及び MNOP) 濃度をばく露のバイオマーカーとしているものに限定してヒトにおける影響を検討することとした。また、ハウスダスト中の DNOP 濃度をばく露指標とした疫学研究についても検討した。

各エンドポイントとの関連性に関する疫学研究の詳細を表Ⅲ-15 に示す。

① 精液との関連性

米国で実施された不妊クリニックを受診したカップルの男性を対象とした横断研究において、人種、年齢、飲酒頻度等で調整したロジスティック回帰分析では、精子形態が世界保健機関 (WHO) の参照値以下であるオッズ比 (OR) について、尿中 MCPP 濃度との間に正の関連が認められた (Wirth ら 2008)。

【事務局より】

精液中の DNOP 濃度をばく露指標とした報告が以下のとおりありますが、DNOP は生体内で速やかに代謝されることが知られていることから本評価に採用しないとしてよろしいでしょうか。

インドで実施された男性を対象とした横断研究において、精液中 DNOP 濃度について、不妊群と妊娠群との間に有意差は認められなかった。また、精液中 DNOP 濃度と精子濃度、精子運動性などとの間に相関は認められなかった (Pant ら 2008)。

→ 【石原専門委員コメント】

評価に採用しなくても良いかと思います。

→ 【中江専門委員コメント】

評価書の代謝部分には、精液中への排出に関する記載がありません。この状況下で、DNOP が生体内で速やかに代謝される」とことと精液中濃度を指標に疫学調査をすることは別次元の問題で、前者を理由に後者を無視することはできません。

→ 【事務局より】

本評価書案の体内動態のまとめにおいて、「DNOP は、ラットの小腸及び肝臓において MNOP に加水分解された後、 ω -1 酸化又は ω 酸化によりそれぞれ 7-MHOP 又は 8-MHOP に代謝され、7-MHOP は MOOP に酸化を受け、また、8-MHOP は MCPP などに代謝され、一部はフタル酸まで代謝される。」としているため、通常のばく露レベルにおいて、精液中に未変化体に移行するとは考

えにくいと考えました。

1 ② 受胎能との関連性

2 米国で実施された妊娠するために避妊をしていないカップルを対象とした前
3 向きコホート研究において、年齢、肥満度指数 (BMI)、血清コチニン濃度等で
4 調整し、Cox 比例ハザードモデルで受胎能オッズ比を算出した結果、女性パート
5 ナーについて、尿中 MCPP 濃度と受胎待ち時間の短縮との間に関連が認められ
6 た (Buck Louis ら 2014)。

7

8 ③ 早産との関連性

9 メキシコで実施された妊娠後期の妊婦を対象としたコホート内症例対照研究
10 において、結婚歴、教育等で調整した多変量ロジスティック回帰分析では、早産
11 の OR について、尿中 MCPP 濃度との間に正の関連が認められた (Meeker ら
12 2009)。

13 米国で実施された妊婦を対象としたコホート内症例対照研究において、母親
14 の年齢、人種及び民族等で調整した多変量ロジスティック回帰分析では、自然早
15 産 (自然早期分娩及び早期前期破水) の OR について、尿中 MCPP 濃度との間
16 に正の関連が認められた (Ferguson ら 2014a)。

17

18 ④ 肛門生殖突起間距離 (AGD) 等との関連性

19 米国で実施された不妊治療を受けていない母親とその男児を対象としたコホ
20 ート研究において、男児の年齢で調整した回帰分析では、母親の尿中 MCPP 濃
21 度と男児の AGI (AGD (肛門生殖突起間距離) ÷ 体重) との間に関連は認めら
22 れなかった (Swan ら 2005)。

23 米国で実施された不妊治療を受けていない母親とその男児を対象としたコホ
24 ート研究において、男児の年齢等で調整した回帰分析では、母親の尿中 MCPP
25 濃度と男児の AGD との間に関連は認められなかった (Swan 2008)。

26

27 ⑤ 思春期の性発達等との関連性

28 米国で実施された女兒を対象とした横断研究において、中枢性思春期早発症
29 (CPP) の女兒と CPP ではない女兒の尿中 MCPP 濃度を比較した結果、尿中
30 MCPP 濃度と CPP との間に関連は認められなかった (Lomenick ら 2010)。

31 メキシコで実施された男児とその母親を対象としたコホート研究において、
32 尿の比重、男児の年齢及び BMI Z スコアで調整した直線回帰分析では、妊娠中
33 の母親及び男児の尿中 MCPP 濃度と男児の血清中性ホルモン結合グロブリン
34 (SHBG) との間に正の関連が認められた (Ferguson ら 2014b)。

35

⑥ 小児の神経行動発達との関連性

米国で実施された米国国民健康栄養調査 (NHANES) (2001~2004) に参加した小児を対象とした横断研究において、性別、年齢、人種等で調整したロジスティック回帰分析では、多動性障害 (ADD) 及び学習障害 (LD) の OR について、尿中 MCPP 濃度との間に関連は認められなかった (Chopra ら 2014)。

メキシコで実施された母子を対象とした出生コホート研究において、母親の年齢及び総在学年数、出生時体重、授乳期間等で調整した直線回帰分析では、妊娠中の母親の尿中 MCPP 濃度と MDI (心理発達指標) スコアとの間に関連は認められなかった。妊娠中の母親の尿中 MCPP 濃度と PDI (運動発達指標) スコアとの間に関連は認められなかったが、対象を男児のみにした場合、正の関連が認められた (Télliez-Rojo ら 2013)。

⑦ 小児の肥満及び身長との関連性

米国で実施された小児を対象としたコホート研究において、年齢等で調整した直線回帰分析では、女兒において、尿中 MCPP 濃度と身長との間に負の関連が認められた (Teitelbaum ら 2012)。

⑧ 糖尿病との関連性

メキシコで実施された女性を対象とした横断研究において、糖尿病の女性と糖尿病ではない女性の尿中 MCPP 濃度を比較した結果、糖尿病の女性の尿中 MCPP 濃度は糖尿病ではない女性より高かった (Svensson ら 2011)。

米国で実施された NHANES (2001~2008) に参加した女性を対象とした横断研究において、年齢、教育、総カロリー摂取量等で調整した多変量ロジスティック回帰分析では、糖尿病となる OR について、尿中 MCPP 濃度との間に正の関連が認められた (James-Todd ら 2012)。

米国で実施された NHANES (2001~2008) に参加した糖尿病と診断されたことのない男女を対象とした横断研究において、年齢、教育、総カロリー摂取量等で調整した中央値回帰分析では、尿中 MCPP 濃度と空腹時血糖値 (FBG)、空腹時インスリン及びインスリン抵抗性指標 (HOMA-IR) との間に正の関連が認められた。また、性別に分けて解析すると、FBG については男女ともに正の関連が認められ、空腹時インスリン及び HOMA-IR については男性のみに正の関連が認められた (Huang 2014)。

⑨ アレルギー性疾患との関連性

ブルガリアで実施された小児を対象としたコホート内症例対照研究において、アレルギー症状のあった小児とアレルギー症状のない小児の寝室から採取した

1 ハウスダスト中の DNOP 濃度を比較した結果、アレルギー症状のあった小児と
2 アレルギー症状のない小児との間に有意差はなく、子どものアレルギー症状と
3 の関連は認められなかった (Kolarik ら 2008)。

4 米国で実施された NHANES (2005~2006) に参加した成人及び若年者を対
5 象とした横断研究において、年齢、人種、性別等で調整したロジスティック回帰
6 分析では、成人において、アレルギー症状の OR について、尿中 MCPP 濃度と
7 の間に関連は認められなかった。が、石原専門委員修正アレルギー感作の OR に
8 ついて、尿中 MCPP 濃度との間に正の関連が認められた。若年者において、花
9 粉症の OR はについて石原専門委員修正、尿中 MCPP 濃度との間に負の関連が
10 認められた。が、石原専門委員修正アレルギー感作の OR については石原専門
11 委員追記、尿中 MCPP 濃度との間に関連は認められなかった (Hoppin ら 2013)。

12

【石原専門委員コメント】

成人と若年者でアレルギー感作との関連性が異なりますので、その点を明確
にするために、成人についての結果と若年者の結果を 2 つの文章にしました。
ご検討ください。

13

14 ⑩ 炎症及び酸化ストレスマーカーとの関連性

15 米国で実施された NHANES (1999~2006) に参加した 6 歳以上の男女を対
16 象とした横断研究において、年齢、性別、人種及び民族等で調整した多変量直線
17 回帰分析では、尿中 MCPP 濃度と酸化ストレスマーカー (GGT) との間に負の
18 関連が認められた (Ferguson ら 2011)。

19 米国で実施された NHANES (1999~2006) に参加した 6 歳以上の男女を対
20 象とした横断研究において、年齢、性別、人種及び民族等で調整した多変量直線
21 回帰分析では、尿中 MCPP 濃度と血中アルカリホスファターゼ (ALP) 及び絶
22 対好中球数 (ANC) との間に正の関連が認められた。尿中 MCPP 濃度と血中ビ
23 リルビン濃度との間に負の関連が認められた。また、これら 3 つのエンドポイ
24 ントについては、用量依存的な関連が認められた (Ferguson ら 2012)。

25

26 ⑪ 乳がんとの関連性

27 メキシコで実施された 18 歳以上の女性を対象とした集団ベース症例対照研究
28 において、年齢、初潮年齢、出産回数等で調整した多変量ロジスティック回帰分
29 析では、乳がん患者の尿中 MCPP 濃度は乳がんではない女性より低かった。尿
30 中 MCPP 濃度を三分位群に分けて解析すると、尿中 MCPP 濃度と乳がんとの
31 間に用量依存的な負の関連が認められた (López-Carrillo ら 2010、Martínez-
32 Nava ら 2013)。

1 表Ⅲ-15 DNOP のばく露に関する疫学研究の詳細

【石原専門委員コメント】
 表Ⅲ-15 ですが、論文によって有意水準が異なりますので、
 お手数でも解析方法のところに有意水準〇%と記入していただけないでし
 ょうか。

2 ① 精液との関連性

文献番号	1
参考文献	Wirth ら (2008)
研究デザイン	横断研究
対象集団等	米国 不妊クリニックを受診したカップルの男性パートナー45名 (平均 34.8 歳 (23~48 歳)) 調査時期記載なし
ばく露指標	9 種のフタル酸エステル代謝物 (MCPP など) の尿中濃度
エンドポイント	精液指標 (精子濃度: $2 \times 10^7/\text{mL}$ 未満、精子運動性: 50%未満、精子形態: 正 常が 4%未満) ※ WHO (1999) の精液検査マニュアルの参照値
調整因子	【尿中 MCPP 濃度を連続変数として解析した場合】 精子濃度: 人種 精子運動性: 年齢及び飲酒頻度 精子形態: 尿の比重 【尿中 MCPP 濃度を三分位群に分けて解析した場合】 精子濃度: 人種及び尿の比重 精子運動性: 年齢、飲酒頻度及び尿の比重 精子形態: 尿の比重
解析方法	ロジスティック回帰分析 <u>有意水準 5%</u> 石原専門委員コメントを踏まえ事務局追記

尿中代謝物濃度	非補正 (µg/L)	
	測定代謝物	MCPP
	検出率	88.9%
	中央値	4.6
	幾何平均値	2.5
	IQR	2.6~8.3
	範囲	0.0~40.8
結果など	<p>【尿中 MCPP 濃度を連続変数として解析した OR】 精子形態が WHO の参照値以下となる OR について、尿中 MCPP 濃度との間に正の関連が認められた (OR : 7.6 (95%CI : 1.7~33.3))。</p> <p>【尿中 MCPP 濃度を三分位群に分けて解析した OR】 精子濃度、精子運動性又は精子形態が WHO の参照値以下となる OR について、尿中 MCPP 濃度との間に関連が認められなかった。</p>	

1 <略称>

2 WHO : 世界保健機関

3 IQR : 四分位範囲

4

【松永専門委員コメント】

これまでのルールに従っているのであればそのまま結構ですが、これ以降も同じ略称が頻繁に出てくるものがありますから一箇所にまとめては如何でしょうか。

→ **【事務局より】**

略語につきましては、評価書の〈別紙：略語等〉(現時点のものは、資料2の52ページにございます)に一覧表の形式で記載する予定でございます。

分かりやすさという観点で、DINP、DIDP の評価書では、現在の DNOP の評価書案のとおり、各表の下にも略称を記載しております。

5

6

7

8

9

10

11

12

13

1 ② 受胎能との関連性

文献番号	2
参照文献	Buck Louis ら (2014)
研究デザイン	前向きコホート研究
対象集団等	米国 妊娠するために避妊をしていないカップル 501 組 (不妊と診断されていない) 男性平均 30.0±4.1 歳、女性平均 31.8±4.9 歳 2005～2009 年
ばく露指標	14種 of フタル酸エステル代謝物(MCPP、MOP(monooctyl phthalate) など) の尿中濃度
エンドポイント	受胎能、受胎待ち時間 ※ 妊娠検査で陽性とならない場合は、月経周期 12 サイクルまで追跡調査
調整因子	【男女別】 尿中クレアチニン、年齢、BMI、血清コチニン、調査場所 (ミシガン/テキサス) 【カップル別】 化学物質の濃度、尿中クレアチニン、女性の年齢、カップルの年齢差、調査場所 (ミシガン/テキサス)、BMI、血清コチニン
解析方法	Cox 比例ハザードモデルで受胎能オッズ比 (FOR) を算出 有意水準 5% <u>石原専門委員コメントを踏まえ事務局追記</u>

尿中代謝物濃度	非補正 (ng/mL)												
	【男性】												
	〈MCP P〉												
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>妊娠群</th> <th>非妊娠群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>検出率</td> <td colspan="2">97%</td> </tr> <tr> <td>幾何平均値</td> <td>4.69</td> <td>4.42</td> </tr> <tr> <td>95% CI</td> <td>4.03~5.46</td> <td>3.55~5.50</td> </tr> </tbody> </table>		妊娠群	非妊娠群	検出率	97%		幾何平均値	4.69	4.42	95% CI	4.03~5.46	3.55~5.50
		妊娠群	非妊娠群										
	検出率	97%											
	幾何平均値	4.69	4.42										
	95% CI	4.03~5.46	3.55~5.50										
	〈参考〉〈MOP〉												
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>妊娠群</th> <th>非妊娠群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>検出率</td> <td colspan="2">4%</td> </tr> <tr> <td>幾何平均値</td> <td>0.07</td> <td>0.08</td> </tr> <tr> <td>95% CI</td> <td>0.05~0.11</td> <td>0.05~0.13</td> </tr> </tbody> </table>		妊娠群	非妊娠群	検出率	4%		幾何平均値	0.07	0.08	95% CI	0.05~0.11	0.05~0.13
	妊娠群	非妊娠群											
検出率	4%												
幾何平均値	0.07	0.08											
95% CI	0.05~0.11	0.05~0.13											
【女性】													
〈MCP P〉													
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>妊娠群</th> <th>非妊娠群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>検出率</td> <td colspan="2">94%</td> </tr> <tr> <td>幾何平均値</td> <td>5.11</td> <td>3.95</td> </tr> <tr> <td>95% CI</td> <td>4.45~5.87</td> <td>3.19~4.91</td> </tr> </tbody> </table>		妊娠群	非妊娠群	検出率	94%		幾何平均値	5.11	3.95	95% CI	4.45~5.87	3.19~4.91	
	妊娠群	非妊娠群											
検出率	94%												
幾何平均値	5.11	3.95											
95% CI	4.45~5.87	3.19~4.91											
〈参考〉〈MOP〉													
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>妊娠群</th> <th>非妊娠群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>検出率</td> <td colspan="2">2%</td> </tr> <tr> <td>幾何平均値</td> <td>0.08</td> <td>0.05</td> </tr> <tr> <td>95% CI</td> <td>0.06~0.12</td> <td>0.02~0.11</td> </tr> </tbody> </table>		妊娠群	非妊娠群	検出率	2%		幾何平均値	0.08	0.05	95% CI	0.06~0.12	0.02~0.11	
	妊娠群	非妊娠群											
検出率	2%												
幾何平均値	0.08	0.05											
95% CI	0.06~0.12	0.02~0.11											
※ 妊娠群及び非妊娠群の人数の記載なし													
結果など	<p>【男女別】</p> <p>女性パートナーについて、尿中 MCP P 濃度の増加に対する FOR は 1.20 (95%CI : 1.00~1.43、p<0.05) であり、受胎待ち時間の短縮との関連が認められた。</p> <p>【カップル別】</p> <p>女性パートナーについて、尿中 MCP P 濃度の増加に対する FOR は 1.22 (95%CI : 1.02~1.47、p<0.05) であり、受胎待ち時間の短縮と</p>												

	<p>の関連が認められた。</p> <p>〈参考〉</p> <p>女性パートナーについて、尿中 MOP 濃度の増加に対する FOR は 1.18 (95%CI: 1.03~1.35、p<0.05) であり、受胎待ち時間の短縮との関連が認められた。</p>
--	--

1 〈略称〉

2 BMI : 肥満度指数 BMI = 体重 / (身長)² (kg/m²)

3 CI : 信頼区間

4

【事務局より】

尿中 MOP 濃度については、検出率が男性で 4%、女性で 2%と低いため、参考として記載しました。

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

1 ③ 早産との関連性

文献番号	3																																											
参照文献	Meeker ら (2009)																																											
研究デザイン	コホート内ケースコントロール																																											
対象集団等	メキシコ <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <thead> <tr> <th></th> <th>早産群 (妊娠 37 週未満)</th> <th>対照群 (妊娠 37 週以上)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>人数</td> <td>30 名</td> <td>30 名</td> </tr> <tr> <td>年齢中央値</td> <td>27 歳</td> <td>27 歳</td> </tr> <tr> <td>IQR</td> <td>23～32 歳</td> <td>23～30 歳</td> </tr> </tbody> </table> 2001～2003 年			早産群 (妊娠 37 週未満)	対照群 (妊娠 37 週以上)	人数	30 名	30 名	年齢中央値	27 歳	27 歳	IQR	23～32 歳	23～30 歳																														
	早産群 (妊娠 37 週未満)	対照群 (妊娠 37 週以上)																																										
人数	30 名	30 名																																										
年齢中央値	27 歳	27 歳																																										
IQR	23～32 歳	23～30 歳																																										
ばく露指標	妊娠後期 (第 3 期) の 11 種のフタル酸エステル代謝物 (MCPP など) の尿中濃度																																											
エンドポイント	早産 (妊娠 37 週未満での出産)																																											
調整因子	結婚歴、教育、幼児の性別、採尿時在胎週齢																																											
解析方法	多変量ロジスティック回帰分析 有意水準 記載なし 石原専門委員コメントを踏まえ事務局追記																																											
尿中代謝物濃度	比重補正 (µg/L) <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <thead> <tr> <th></th> <th>早産群</th> <th>対照群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>測定代謝物</td> <td colspan="2">MCPP</td> </tr> <tr> <td>検出率</td> <td colspan="2">95%</td> </tr> <tr> <td>人数</td> <td>30 名</td> <td>30 名</td> </tr> <tr> <td>中央値</td> <td>2.3</td> <td>1.6</td> </tr> <tr> <td>幾何平均値</td> <td>2.4</td> <td>1.4</td> </tr> <tr> <td>IQR</td> <td>1.4～4.1</td> <td>0.7～2.6</td> </tr> </tbody> </table> クレアチニン補正 (µg/g Cr) <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <thead> <tr> <th></th> <th>早産群</th> <th>対照群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>測定代謝物</td> <td colspan="2">MCPP</td> </tr> <tr> <td>検出率</td> <td colspan="2">95%</td> </tr> <tr> <td>人数</td> <td>30 名</td> <td>30 名</td> </tr> <tr> <td>中央値</td> <td>2.9</td> <td>1.9</td> </tr> <tr> <td>幾何平均値</td> <td>3.2</td> <td>1.9</td> </tr> <tr> <td>IQR</td> <td>1.9～5.3</td> <td>1.0～3.2</td> </tr> </tbody> </table>			早産群	対照群	測定代謝物	MCPP		検出率	95%		人数	30 名	30 名	中央値	2.3	1.6	幾何平均値	2.4	1.4	IQR	1.4～4.1	0.7～2.6		早産群	対照群	測定代謝物	MCPP		検出率	95%		人数	30 名	30 名	中央値	2.9	1.9	幾何平均値	3.2	1.9	IQR	1.9～5.3	1.0～3.2
	早産群	対照群																																										
測定代謝物	MCPP																																											
検出率	95%																																											
人数	30 名	30 名																																										
中央値	2.3	1.6																																										
幾何平均値	2.4	1.4																																										
IQR	1.4～4.1	0.7～2.6																																										
	早産群	対照群																																										
測定代謝物	MCPP																																											
検出率	95%																																											
人数	30 名	30 名																																										
中央値	2.9	1.9																																										
幾何平均値	3.2	1.9																																										
IQR	1.9～5.3	1.0～3.2																																										
結果など	早産群の尿中 MCPP 濃度 (対数) は対照群より高かった (比重補																																											

	正：p=0.009、クレアチニン補正：p=0.007)。 結婚歴や教育等で調整したロジスティック回帰分析では、比重補正した尿中 MCPP 濃度と早産の OR は 3.2 (95%CI：1.0~9.8) であった。
--	---

1 <略語> IQR：四分位範囲

2

文献番号	4																						
参照文献	Ferguson ら (2014a)																						
研究デザイン	コホート内ケースコントロール																						
対象集団等	米国 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>全体</th> <th>早産群 (妊娠 37 週 未満)</th> <th>対照群 (妊娠 37 週 以上)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>人数</td> <td>482 名</td> <td>130 名</td> <td>352 名</td> </tr> <tr> <td>年齢中央値</td> <td>32.7 歳</td> <td>32.8 歳</td> <td>32.7 歳</td> </tr> <tr> <td>IQR</td> <td>29.0~35.7 歳</td> <td>29.3~35.8 歳</td> <td>28.7~35.7 歳</td> </tr> </tbody> </table> <p>※ 早産群 130 名のうち自然早産（自然早期分娩及び/又は早期前期破水）57 名 2006~2008 年</p>				全体	早産群 (妊娠 37 週 未満)	対照群 (妊娠 37 週 以上)	人数	482 名	130 名	352 名	年齢中央値	32.7 歳	32.8 歳	32.7 歳	IQR	29.0~35.7 歳	29.3~35.8 歳	28.7~35.7 歳				
	全体	早産群 (妊娠 37 週 未満)	対照群 (妊娠 37 週 以上)																				
人数	482 名	130 名	352 名																				
年齢中央値	32.7 歳	32.8 歳	32.7 歳																				
IQR	29.0~35.7 歳	29.3~35.8 歳	28.7~35.7 歳																				
ばく露指標	妊娠中の 9 種のフタル酸エステル代謝物（MCPP など）の尿中濃度																						
エンドポイント	早産（妊娠 37 週未満での出産）																						
調整因子	母親の年齢、人種/民族、教育、健康保険																						
解析方法	多変量ロジスティック回帰分析 <u>有意水準 (statistically significant) 5%</u> 石原専門委員コメントを踏まえ事務局追記 <u>有意水準 (suggestively) 10%</u> 石原専門委員コメントを踏まえ事務局追記																						
尿中代謝物濃度	比重補正 (µg/L) <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>全体</th> <th>早産群</th> <th>対照群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>測定代謝物</td> <td colspan="3">MCPP</td> </tr> <tr> <td>人数</td> <td>482 名</td> <td>130 名</td> <td>352 名</td> </tr> <tr> <td>幾何平均値</td> <td>2.02</td> <td>2.27</td> <td>1.93</td> </tr> <tr> <td>IQR</td> <td>1.09~3.09</td> <td>1.25~3.36</td> <td>1.07~2.95</td> </tr> </tbody> </table>				全体	早産群	対照群	測定代謝物	MCPP			人数	482 名	130 名	352 名	幾何平均値	2.02	2.27	1.93	IQR	1.09~3.09	1.25~3.36	1.07~2.95
	全体	早産群	対照群																				
測定代謝物	MCPP																						
人数	482 名	130 名	352 名																				
幾何平均値	2.02	2.27	1.93																				
IQR	1.09~3.09	1.25~3.36	1.07~2.95																				
結果など	早産群の尿中 MCPP 濃度は対照群より高いことが示唆された (p<0.10)。 尿中 MCPP 濃度と自然早産との間に正の関連が認められた (OR : 1.36 (95%CI : 1.02~1.81)、p=0.04)																						

- 1 <略称>
- 2 IQR : 四分位範囲
- 3 CI : 信頼区間
- 4

1 ④ 肛門生殖突起間距離（AGD）等との関連性

文献番号	5	
参照文献	Swan ら（2005）	
研究デザイン	コホート	
対象集団等	米国 不妊治療を受けていない母親（18歳以上）とその男児（2～36ヶ月齢） 85組 1999年9月～2002年8月	
ばく露指標	妊娠中の9種のフタル酸エステル代謝物（MCPPE など）の尿中濃度	
エンドポイント	男児の AGI（AGD÷体重）	
調整因子	男児の年齢	
解析方法	回帰分析 <u>有意水準 5%</u> 石原専門委員コメントを踏まえ事務局追記	
尿中代謝物濃度	非補正 (ng/mL)	
	測定代謝物	MCPPE
	検出率	69.4%
	中央値	2.1
	IQR	0.7～3.6
結果など	尿中 MCPPE 濃度と男児の AGI との間に関連は認められなかった。	

2 〈略称〉

3 AGD：肛門生殖突起間距離

4 AGI：AGD÷体重

5 IQR：四分位範囲

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

文献番号	6		
参照文献	Swan (2008)		
研究デザイン	コホート		
対象集団等	米国 不妊治療を受けていない母親 (18 歳以上) とその男児 (2~36 ヶ月齢) 106 組 調査時期記載なし		
ばく露指標	妊娠中期の 9 種のフタル酸エステル代謝物 (MCPP など) の尿中濃度		
エンドポイント	男児の AGD		
調整因子	年齢、CDC による年齢別性別発育曲線に基づく体重のパーセンタイル		
解析方法	回帰分析 <u>有意水準 5%</u> 石原専門委員コメントを踏まえ事務局追記		
尿中代謝物濃度	非補正 (ng/mL)		
	AGD	第 4 四分位群	第 3、2 四分位群
	測定代謝物	MCPP	
	人数	26 名	51 名
	中央値	1.7	1.6
	平均値	8.1	2.9
	幾何平均値	1.8	1.7
結果など	Swan ら (2005) の続報。 母親の尿中 MCPP 濃度 (対数) と男児の AGD との間に関連は認められなかった。		

- 1 <略称>
- 2 CDC : 米国疾病管理予防センター
- 3 AGD : 肛門生殖突起間距離
- 4
- 5
- 6
- 7
- 8
- 9
- 10
- 11
- 12

1 ⑤ 思春期の性発達等との関連性

文献番号	7		
参照文献	Lomenick ら (2010)		
研究デザイン	横断研究		
対象集団等	米国 女兒		
		CPP 群	対照群 ¹⁾
	人数	28 名	28 名
	年齢 (平均値±SE)	7.24±0.24 歳	7.12±0.25 歳
	1) CPP 群と年齢及び人種をマッチさせた対照群 2005～2008 年		
ばく露指標	9 種のフタル酸エステル代謝物 (MCPPE など) の尿中濃度		
エンドポイント	中枢性思春期早発症 (CPP) 松永専門委員コメントを踏まえ事務局削除		
調整因子	なし		
解析方法	CPP 群と対照群の二群比較 <u>有意水準 5%</u> 石原専門委員コメントを踏まえ事務局追記		
尿中代謝物濃度	クレアチニン補正 (µg/g Cr)		
		CPP 群	対照群
	測定代謝物	MCPPE	
	人数	28 名	28 名
	検出率	100%	
	平均値	11.5	7.09
SE	2.9	0.88	
結果など	尿中 MCPPE 濃度と CPP との間に関連は認められなかった。		

2 <略称>

3 CPP : 中枢性思春期早発症

4 SE : 標準誤差

5

6

7

8

9

文献番号	8																								
参照文献	Ferguson ら (2014b)																								
研究デザイン	コホート																								
対象集団等	メキシコ 118名の男児(8.10~14.4歳)とその母親 1994~2004年(妊娠第1期) 出生児を8.10~14.4歳(血清中性ホルモン濃度測定、尿中MCPP濃度測定及び性発達検査時)まで追跡																								
ばく露指標	妊娠第3期の母親とその男児の9種のリタル酸エステル代謝物(MCPPなど)の尿中濃度																								
エンドポイント	男児の性ホルモン(DHEAS、エストラジオール、インヒビンB、SHBG、テストステロン、遊離テストステロン)濃度、男児の性発達(陰毛、性器発達、精巣容積)																								
調整因子	尿の比重、男児の年齢及びBMI Zスコア																								
解析方法	直線回帰分析 有意水準(suggestive associations) 10% 石原専門委員コメントを踏まえ事務局追記																								
尿中代謝物濃度	非補正 (ng/mL) <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>母親</th> <th>男児</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>測定代謝物</td> <td colspan="2">MCPP</td> </tr> <tr> <td>人数</td> <td>107名</td> <td>113名</td> </tr> <tr> <td>中央値</td> <td>1.29</td> <td>2.06</td> </tr> <tr> <td>幾何平均値</td> <td>1.23</td> <td>2.27</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>2.28</td> <td>1.97</td> </tr> <tr> <td>IQR</td> <td>0.76~1.93</td> <td>1.38~3.14</td> </tr> <tr> <td>最大値</td> <td>14.4</td> <td>22.2</td> </tr> </tbody> </table>		母親	男児	測定代謝物	MCPP		人数	107名	113名	中央値	1.29	2.06	幾何平均値	1.23	2.27	SD	2.28	1.97	IQR	0.76~1.93	1.38~3.14	最大値	14.4	22.2
	母親	男児																							
測定代謝物	MCPP																								
人数	107名	113名																							
中央値	1.29	2.06																							
幾何平均値	1.23	2.27																							
SD	2.28	1.97																							
IQR	0.76~1.93	1.38~3.14																							
最大値	14.4	22.2																							
結果など	母親及び男児の尿中MCPP濃度のIQR増加と男児の血清中SHBG濃度との間に正の関連が認められた(それぞれp=0.01及びp=0.09)。																								

- 1 <略称>
- 2 DHEAS: 硫酸デヒドロエピアンドロステンジオン
- 3 SHBG: 性ホルモン結合グロブリン
- 4 BMI: 肥満度指数 BMI=体重/(身長)² (kg/m²)
- 5 IQR: 四分位範囲
- 6 SD: 標準偏差
- 7

1 ⑥ 小児の神経行動発達との関連性

文献番号	9																						
参照文献	Chopra ら (2014)																						
研究デザイン	横断研究																						
対象集団等	米国 米国 NHANES (2001~2004) に参加した小児 (6~15 歳)、 エンドポイントごとの解析対象者数： 多動性障害 (ADD) <u>松永専門委員コメントを踏まえ事務局削除</u> 1,491 名 学習障害 (LD) <u>松永専門委員コメントを踏まえ事務局削除</u> 1,493 名 (ADD 及び LD の診断情報は親への調査に基づく) 2001~2004 年																						
ばく露指標	12 種のフタル酸エステル代謝物 (MCPP、MNOP など) の尿中濃度																						
エンドポイント	ADD、LD																						
調整因子	性別、年齢、人種、世帯収入、血中鉛、母親の妊娠期間中の喫煙																						
解析方法	ロジスティック回帰分析 <u>有意水準 10%</u> <u>石原専門委員コメントを踏まえ事務局追記</u>																						
尿中代謝物濃度	クレアチニン補正 (µg/g Cr) <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;">測定代謝物</th> <th style="width: 35%;">MCPP</th> <th style="width: 35%;">MNOP</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>人数</td> <td>1,493 名</td> <td>1,493 名</td> </tr> <tr> <td>検出率</td> <td>99.9%</td> <td>8.4%</td> </tr> <tr> <td>中央値</td> <td>4.5</td> <td><LOD</td> </tr> <tr> <td>幾何平均値</td> <td>5.3</td> <td>0.7</td> </tr> <tr> <td>95%CI</td> <td>5.0~5.7</td> <td>0.7~0.8</td> </tr> <tr> <td>IQR</td> <td>2.7~7.7</td> <td><LOD~<LOD</td> </tr> </tbody> </table> <p>※ MCPP 及び MNOP の LOD はそれぞれ 0.2 及び 1.0 µg/g Cr。 ※ MNOP の検出率は 75%未満であったため、エンドポイントとの関連は解析されなかった。</p>		測定代謝物	MCPP	MNOP	人数	1,493 名	1,493 名	検出率	99.9%	8.4%	中央値	4.5	<LOD	幾何平均値	5.3	0.7	95%CI	5.0~5.7	0.7~0.8	IQR	2.7~7.7	<LOD~<LOD
測定代謝物	MCPP	MNOP																					
人数	1,493 名	1,493 名																					
検出率	99.9%	8.4%																					
中央値	4.5	<LOD																					
幾何平均値	5.3	0.7																					
95%CI	5.0~5.7	0.7~0.8																					
IQR	2.7~7.7	<LOD~<LOD																					
結果など	尿中 MCPP 濃度と ADD 及び LD との間に関連は認められなかった。																						

2 (略称)

3 NHANES : 米国国民健康栄養調査

4 ADD : 多動性障害

5 LD : 学習障害

6 IQR : 四分位範囲

7 CI : 信頼区間

1

【松永専門委員コメント】

略称が下に記載されている用語については、表中は略称のみ記載してはいかがでしょうか。あるいは下の略称を削除。これまでのルールに従っているのであればそのまま結構です。

→ **【事務局より】**

修正しました。

2

3

文献番号	10																								
参照文献	Téllez-Rojo ら (2013)																								
研究デザイン	出生コホート																								
対象集団等	メキシコ 母子 135 組 (母親平均年齢 27.2 歳、男児 64 名、女児 71 名) 1997～2003 年 (妊娠第 1 期)																								
ばく露指標	妊娠第 3 期の 9 種 of フタル酸エステル代謝物 (MCPP など) の尿中濃度																								
エンドポイント	生後 24、30、36 か月の小児の MDI 及び PDI (ベイリー乳幼児発達検査 (BSID II))																								
調整因子	母親の年齢及び総在学年数、出生時体重、授乳期間、Z スコア (weight-for-age)、小児の年齢、尿中フタル酸エステル代謝物の測定機関																								
解析方法	直線回帰分析 <u>有意水準 5%</u> 石原専門委員コメントを踏まえ事務局追記																								
尿中代謝物濃度	<p>比重補正 (ng/mL)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>全員</th> <th>男児</th> <th>女児</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>測定代謝物</td> <td colspan="3">MCPP</td> </tr> <tr> <td>人数</td> <td>135 名</td> <td>64 名</td> <td>71 名</td> </tr> <tr> <td>検出率</td> <td colspan="3">99.3%</td> </tr> <tr> <td>幾何平均値</td> <td>1.75</td> <td>1.67</td> <td>1.83</td> </tr> <tr> <td>95%CI</td> <td>1.49～2.06</td> <td>1.28～2.18</td> <td>1.49～2.23</td> </tr> </tbody> </table> <p>※ LOD は 0.2 ng/mL</p>		全員	男児	女児	測定代謝物	MCPP			人数	135 名	64 名	71 名	検出率	99.3%			幾何平均値	1.75	1.67	1.83	95%CI	1.49～2.06	1.28～2.18	1.49～2.23
	全員	男児	女児																						
測定代謝物	MCPP																								
人数	135 名	64 名	71 名																						
検出率	99.3%																								
幾何平均値	1.75	1.67	1.83																						
95%CI	1.49～2.06	1.28～2.18	1.49～2.23																						
結果など	<p>母親の尿中 MCPP 濃度 (対数) と MDI スコアとの間に関連は認められなかった。</p> <p>母親の尿中 MCPP 濃度 (対数) と PDI スコアとの間に関連は認められなかったが、対象を男児のみにした場合、正の関連が認められた (β 係数 1.64 (95%CI : 0.15～3.12)、$p < 0.05$)。</p>																								

- 1 <略称>
- 2 MDI : 心理発達指標
- 3 PDI : 運動発達指標
- 4 CI : 信頼区間
- 5
- 6
- 7
- 8

1 ⑦ 小児の肥満及び身長との関連性

文献番号	1 1		
参照文献	Teitelbaum ら (2012)		
研究デザイン	コホート		
対象集団等	米国 ヒスパニック系又はアフリカ系の小児 387 名 (6~8 歳、男児 80 名、女児 307 名) 2004~2007 年		
ばく露指標	9 種のフタル酸エステル代謝物 (MCPP など) の尿中濃度		
エンドポイント	BMI、BMI Z スコア、腹囲、身長 ※採尿後 1 年後		
調整因子	年齢、性別、座っている時間、代謝当量、民族、カロリー摂取、採尿時の季節、親の教育		
解析方法	直線回帰分析 有意水準 5% <u>石原専門委員コメントを踏まえ事務局追記</u>		
尿中代謝物濃度	クレアチニン補正 (µg/g Cr)		
		男児	女児
	測定代謝物	MCPP	
	人数	80 名	299 名
	検出率	>97%	
	中央値	5.5	5.1
結果など	女児において、尿中 MCPP 濃度 (対数) と身長との間に負の関連が認められた (尿中 MCPP 濃度の対数単位の変化に対する身長の変動: -1.55 (95%CI: -2.33~-0.77))。		

2 <略称>

3 BMI: 肥満度指数 BMI=体重/(身長)² (kg/m²)

4 CI: 信頼区間

5

6

7

8

9

10

11

12

13

1 ⑧ 糖尿病との関連性

文献番号	1 2	
参照文献	Svensson ら (2011)	
研究デザイン	横断研究	
対象集団等	メキシコ 乳がんの症例対照研究 (López-Carrillo ら 2010) の対照群の健康な女性 221 名 (年齢及び居住地を乳がん症例群にマッチさせた) 糖尿病群 (39 名) : 60.5±8.5 歳 非糖尿病群 (182 名) : 52.4±12.8 歳 調査時期記載なし	
ばく露指標	9 種のフタル酸エステル代謝物 (MCPP など) の尿中濃度	
エンドポイント	糖尿病 (自己申告)	
調整因子	なし	
解析方法	糖尿病群と対照群の二群比較 <u>有意水準 5%</u> 石原専門委員コメントを踏まえ事務局追記	
尿中代謝物濃度	クレアチニン補正	
	糖尿病群	非糖尿病群
測定代謝物	MCPP	
人数	39 名	182 名
検出率	83~100%の範囲内	
幾何平均値	4.5	4.0
SD	2.0	2.3
	※ 単位の記載がないが、López-Carrillo ら (2010) では µg/g Cr と記載	
結果など	糖尿病群の尿中 MCPP 濃度は非糖尿病群より高かった (p=0.011)。	

2 <略語>

3 SD : 標準偏差

4

5

6

7

8

9

10

11

文献番号	13																				
参照文献	James-Todd ら (2012)																				
研究デザイン	横断研究																				
対象集団等	米国 NHANES (2001~2008) に参加した女性 2,350 名 (20~79 歳) このうち糖尿病と自己申告した女性は 215 名 2001~2008 年																				
ばく露指標	8 種のフタル酸エステル代謝物 (MCPP など) の尿中濃度																				
エンドポイント	糖尿病 (自己申告)、空腹時血糖値 (FBG)、インスリン抵抗性指標 (HOMA-IR)、糖化ヘモグロビン A1c (HbA1c) 松永専門委員コメントを踏まえ事務局削除																				
調整因子	【糖尿病】 尿中クレアチニン、年齢、人種/民族、教育、貧困、絶食時間、総カロリー摂取量、総脂肪摂取量 【FBG、HOMA-IR、HbA1c】 尿中クレアチニン、年齢、人種/民族、教育、貧困、絶食時間、総カロリー摂取量、総脂肪摂取量、喫煙、運動、BMI、腹囲																				
解析方法	【糖尿病】 多変量ロジスティック回帰分析 【FBG、HOMA-IR、HbA1c】 中央値回帰分析 有意水準 5% 石原専門委員コメントを踏まえ事務局追記																				
尿中代謝物濃度	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th></th> <th>全員</th> <th>糖尿病群</th> <th>非糖尿病群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>測定代謝物</td> <td colspan="3">MCPP</td> </tr> <tr> <td>人数</td> <td>2,350 名</td> <td>215 名</td> <td>2,135 名</td> </tr> <tr> <td>幾何平均値</td> <td>2.0</td> <td>2.2</td> <td>1.9</td> </tr> <tr> <td>95%CI</td> <td>1.8~2.1</td> <td>1.8~2.7</td> <td>1.8~2.1</td> </tr> </tbody> </table> <p>※ 単位の記載なし</p>		全員	糖尿病群	非糖尿病群	測定代謝物	MCPP			人数	2,350 名	215 名	2,135 名	幾何平均値	2.0	2.2	1.9	95%CI	1.8~2.1	1.8~2.7	1.8~2.1
	全員	糖尿病群	非糖尿病群																		
測定代謝物	MCPP																				
人数	2,350 名	215 名	2,135 名																		
幾何平均値	2.0	2.2	1.9																		
95%CI	1.8~2.1	1.8~2.7	1.8~2.1																		
結果など	糖尿病の OR について、尿中 MCPP 濃度の第 3 及び第 4 四分位群の OR は、それぞれ 1.55 (95%CI : 0.98~2.44) 及び 1.68 (95%CI : 1.03~2.75) であった。(尿中 MCPP 濃度の四分位群の数値の記載なし) 非糖尿病群において、尿中 MCPP 濃度と糖尿病リスクバイオマーカー (FBG、HOMA-IR、HbA1c) との間に関連は認められなかった。																				

1 (略称)

- 1 NHANES : 米国国民健康栄養調査
- 2 FBG : 空腹時血糖値
- 3 HOMA-IR : インスリン抵抗性指標
- 4 HbA1c : 糖化ヘモグロビン A1c
- 5

文献番号	14															
参照文献	Huangら(2014)															
研究デザイン	横断研究															
対象集団等	米国 NHANES(2001~2008)に参加した糖尿病と診断されたことのない(自己申告) 男性1,620名及び女性1,463名(12~80歳未満) 女性は妊娠検査陰性 2001~2008年															
ばく露指標	空腹時血糖値(FBG)、空腹時インスリン、インスリン抵抗性指標(HOMA-IR) 松永専門委員コメントを踏まえ事務局削除															
エンドポイント	8種のフタル酸エステル代謝物(MCPPなど)の尿中濃度															
調整因子	年齢、性別、人種、尿中クレアチニン、絶食時間、総カロリー摂取量、トリグリセリド、教育、貧困、喫煙															
解析方法	中央値回帰分析 有意水準 10% 石原専門委員コメントを踏まえ事務局追記															
尿中代謝物濃度	クレアチニン補正 (µg/g Cr) <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th></th> <th>男性</th> <th>女性</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>測定代謝物</td> <td colspan="2">MCPP</td> </tr> <tr> <td>人数</td> <td>1,620名</td> <td>1,463名</td> </tr> <tr> <td>中央値</td> <td>2.0</td> <td>2.3</td> </tr> <tr> <td>IQR</td> <td>1.2~3.3</td> <td>1.4~4.0</td> </tr> </tbody> </table>		男性	女性	測定代謝物	MCPP		人数	1,620名	1,463名	中央値	2.0	2.3	IQR	1.2~3.3	1.4~4.0
	男性	女性														
測定代謝物	MCPP															
人数	1,620名	1,463名														
中央値	2.0	2.3														
IQR	1.2~3.3	1.4~4.0														
結果など	<p>全員を対象とした解析において、尿中MCPP濃度はFBG、空腹時インスリン及びHOMA-IRとの間に正の関連が認められた(それぞれ $p \text{ trend} < 0.0001$、$p \text{ trend} = 0.0629$ 及び $p \text{ trend} = 0.0269$)。</p> <p>また、性別に分けて解析すると、FBGについては男女ともに正の関連が認められ(男性 $p \text{ trend} = 0.0017$、女性 $p \text{ trend} = 0.001$)、空腹時インスリン及びHOMA-IRについては男性のみに正の関連が認められた(空腹時インスリン $p \text{ trend} = 0.0175$、HOMA-IR $p \text{ trend} = 0.0083$)。</p>															

- 1 <略称>
- 2 FBG : 空腹時血糖値
- 3 HOMA-IR : インスリン抵抗性指標
- 4
- 5
- 6

1 ⑨ アレルギー性疾患との関連性

文献番号	15
参照文献	Kolarik ら (2008)
研究デザイン	コホート内症例対照研究
対象集団等	ブルガリア 【症例群】 アレルギー症状（喘鳴、鼻炎、湿疹）のあった小児（2～7歳）102名 【対照群】 アレルギー症状のない小児（2～7歳）82名 2004年12月～2005年3月
ばく露指標	子どもの寝室から採取したハウスダスト中の6種のパタル酸ジエステル（DNOPなど）の濃度
エンドポイント	子どもの喘鳴、鼻炎、湿疹 親への質問票調査において、過去12か月に上記のうち2つ以上のアレルギー症状があった子どもを症例群とした。 症例と対照のマッチングは行っていない。
調整因子	なし
解析方法	症例群と対照群の二群比較 <u>有意水準 記載なし</u> 石原専門委員コメントを踏まえ事務局追記
ハウスダスト中DNOP濃度	幾何平均値：0.25 mg/g dust （95%CI：0.20～0.30 mg/g dust） 検出率：80.8%
結果など	子どもの寝室から採取したハウスダスト中のDNOP濃度は症例群と対照群の間で有意差はなく、子どものアレルギー症状との関連は認められなかった。

2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13

文献番号	16																																										
参照文献	Hoppin ら (2013)																																										
研究デザイン	横断研究																																										
対象集団等	米国 NHANES (2005~2006) に参加した成人 1,546 名及び若年者 (6~17 歳) 779 名 2005~2006 年																																										
ばく露指標	15 種のフタル酸エステル代謝物 (MCPPE、MNOP など) の尿中濃度																																										
エンドポイント	アレルギー症状 (アレルギー、喘息、花粉症、かゆみを伴う発疹、鼻炎、喘鳴)、アレルギー感作 (血清中の 19 種 (卵白、ピーナッツ、マウス、ゴキブリ等のアレルゲン) の特異的 IgE を測定し、少なくとも 1 つのアレルゲンに対して 0.35 kU/L 以上を陽性と定義) アレルギー症状は過去 1 年の上記 6 種の症状の有無に関する質問票調査における自己申告に基づく																																										
調整因子	年齢、人種、性別、クレアチニン、BMI、コチニン																																										
解析方法	ロジスティック回帰分析 <u>有意水準 5%</u> 石原専門委員コメントを踏まえ事務局追記																																										
尿中代謝物濃度	非補正 (ng/mL) 【全員】 <table border="1"> <thead> <tr> <th>測定代謝物</th> <th>MCPPE</th> <th>MNOP</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>人数</td> <td>2,325 名</td> <td>2,325 名</td> </tr> <tr> <td>検出率</td> <td>96.1%</td> <td>1.1%</td> </tr> <tr> <td>中央値</td> <td>2.02</td> <td><LOD (1.8)</td> </tr> <tr> <td>幾何平均値</td> <td>2.04</td> <td>1.32</td> </tr> <tr> <td>標準誤差</td> <td>0.10</td> <td>0.00</td> </tr> <tr> <td>IQR</td> <td>0.98~4.21</td> <td><LOD~<LOD</td> </tr> <tr> <td>95 パーセンタイル値</td> <td>13.04</td> <td><LOD</td> </tr> </tbody> </table> 【若年者 (6~17 歳)】 <table border="1"> <thead> <tr> <th>測定代謝物</th> <th>MCPPE</th> <th>MNOP</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>人数</td> <td>779 名</td> <td>779 名</td> </tr> <tr> <td>検出率</td> <td>99.3%</td> <td>1.0%</td> </tr> <tr> <td>中央値</td> <td>4.09</td> <td><LOD (1.8)</td> </tr> <tr> <td>幾何平均値</td> <td>3.89</td> <td>1.32</td> </tr> <tr> <td>標準誤差</td> <td>0.27</td> <td>0.01</td> </tr> </tbody> </table>	測定代謝物	MCPPE	MNOP	人数	2,325 名	2,325 名	検出率	96.1%	1.1%	中央値	2.02	<LOD (1.8)	幾何平均値	2.04	1.32	標準誤差	0.10	0.00	IQR	0.98~4.21	<LOD~<LOD	95 パーセンタイル値	13.04	<LOD	測定代謝物	MCPPE	MNOP	人数	779 名	779 名	検出率	99.3%	1.0%	中央値	4.09	<LOD (1.8)	幾何平均値	3.89	1.32	標準誤差	0.27	0.01
測定代謝物	MCPPE	MNOP																																									
人数	2,325 名	2,325 名																																									
検出率	96.1%	1.1%																																									
中央値	2.02	<LOD (1.8)																																									
幾何平均値	2.04	1.32																																									
標準誤差	0.10	0.00																																									
IQR	0.98~4.21	<LOD~<LOD																																									
95 パーセンタイル値	13.04	<LOD																																									
測定代謝物	MCPPE	MNOP																																									
人数	779 名	779 名																																									
検出率	99.3%	1.0%																																									
中央値	4.09	<LOD (1.8)																																									
幾何平均値	3.89	1.32																																									
標準誤差	0.27	0.01																																									

	IQR	2.03~7.67	<LOD~<LOD
	95パーセンタイル値	17.91	<LOD
	【成人（18歳以上）】		
	測定代謝物	MCPP	MNOP
	人数	1,546名	1,546名
	検出率	95.4%	1.1%
	中央値	1.74	<LOD (1.8)
	幾何平均値	1.78	1.32
	標準誤差	0.08	0.00
	IQR	0.87~3.59	<LOD~<LOD
	95パーセンタイル値	11.26	<LOD
	※ MNOP の検出率は 25%未満であったため、エンドポイントとの関連は解析されなかった。		
結果など	<p>成人において、尿中 MCPP 濃度とアレルギー症状との間に関連は認められなかった。尿中 MCPP 濃度とアレルギー感作との間に正の関連が認められた (OR : 1.53 (95%CI : 1.12~2.10))。</p> <p>若年者において、尿中 MCPP 濃度と花粉症との間に負の関連が認められた (OR : 0.12 (95%CI : 0.02~0.63))。尿中 MCPP 濃度とアレルギー感作との間に関連は認められなかった。</p>		

- 1 <略称>
- 2 NHANES : 米国国民健康栄養調査
- 3 BMI : 肥満度指数 BMI = 体重 / (身長)² (kg/m²)
- 4 IQR : 四分位範囲
- 5
- 6
- 7
- 8
- 9
- 10
- 11
- 12
- 13
- 14
- 15

1 ⑩ 炎症及び酸化ストレスマーカーとの関連性

文献番号	17																						
参照文献	Ferguson ら (2011)																						
研究デザイン	横断研究																						
対象集団等	米国 NHANES (1999～2006) に参加した 6 歳以上の男女 (妊婦を除く) エンドポイントごとの解析対象者数： C 反応性タンパク (CRP) 松永専門委員コメントを踏まえ事務局削除 6,443 名 γ グルタミルトランスペプチダーゼ (GGT) 松永専門委員コメントを 踏まえ事務局削除 5,528 名 1999～2006 年																						
ばく露指標	15 種のフタル酸エステル代謝物 (MCPP、MNOP など) の尿中濃度																						
エンドポイント	血清中の炎症マーカー (CRP) と酸化ストレスマーカー (GGT)																						
調整因子	年齢、性別、人種/民族、血清中コチニン、世帯収入/貧困基準収入、BMI、尿中クレアチニン																						
解析方法	多変量直線回帰分析 有意水準 5% 石原専門委員コメントを踏まえ事務局追記																						
尿中代謝物濃度	クレアチニン補正 (μg/g Cr) <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>測定代謝物</th> <th>MCPP</th> <th>MNOP</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>人数</td> <td>7,600 名</td> <td>10,031 名</td> </tr> <tr> <td>検出率</td> <td>96.5%</td> <td>4.8%</td> </tr> <tr> <td>中央値</td> <td>2.34</td> <td><LOD</td> </tr> <tr> <td>幾何平均値</td> <td>2.43</td> <td>算出せず</td> </tr> <tr> <td>IQR</td> <td>1.40～4.04</td> <td><LOD～<LOD</td> </tr> <tr> <td>最大値</td> <td>426</td> <td>53.7</td> </tr> </tbody> </table> <p>※ MNOP の検出率は 75%以下であったため、エンドポイントとの関連は解析されなかった。</p>		測定代謝物	MCPP	MNOP	人数	7,600 名	10,031 名	検出率	96.5%	4.8%	中央値	2.34	<LOD	幾何平均値	2.43	算出せず	IQR	1.40～4.04	<LOD～<LOD	最大値	426	53.7
測定代謝物	MCPP	MNOP																					
人数	7,600 名	10,031 名																					
検出率	96.5%	4.8%																					
中央値	2.34	<LOD																					
幾何平均値	2.43	算出せず																					
IQR	1.40～4.04	<LOD～<LOD																					
最大値	426	53.7																					
結果など	尿中 MCPP 濃度 (対数) と酸化ストレスマーカー (GGT) (対数) との間に負の関連が認められた (β 係数: -0.026 (95%CI: -0.043 ~ -0.009, p=0.003))。																						

2 (略称)

3 NHANES : 米国国民健康栄養調査

4 CRP : C 反応性タンパク

5 GGT : γ グルタミルトランスペプチダーゼ

6 IQR : 四分位範囲

文献番号	18																					
参照文献	Ferguson ら (2012)																					
研究デザイン	横断研究																					
対象集団等	<p>米国</p> <p>NHANES (1999~2006) に参加した 6 歳以上の男女 (妊婦を除く) エンドポイントごとの解析対象者数 :</p> <p>アルカリホスファターゼ (ALP) 松永専門委員コメントを踏まえ事務局削除 5,524 名</p> <p>絶対好中球数(ANC) 松永専門委員コメントを踏まえ事務局削除 6,434 名</p> <p>フェリチン 3,408 名</p> <p>フィブリノゲン 1,871 名</p> <p>ビリルビン 5,523 名</p>																					
ばく露指標	15 種のフタル酸エステル代謝物 (MCPP、MNOP など) の尿中濃度																					
エンドポイント	<p>血中の炎症マーカー (アルカリホスファターゼ (ALP) 松永専門委員コメントを踏まえ事務局削除、絶対好中球数 (ANC) 松永専門委員コメントを踏まえ事務局削除、フェリチン及びフィブリノゲン)、酸化ストレスマーカー (ビリルビン)</p>																					
調整因子	年齢、性別、人種/民族、血清中コチニン、世帯収入/貧困基準収入、BMI、尿中クレアチニン																					
解析方法	<p>多変量直線回帰分析</p> <p>有意水準 5% 石原専門委員コメントを踏まえ事務局追記</p>																					
尿中代謝物濃度	<p>クレアチニン補正 (µg/g Cr)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;">測定代謝物</th> <th style="width: 35%;">MCPP</th> <th style="width: 35%;">MNOP</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>人数</td> <td>7,600 名</td> <td>10,031 名</td> </tr> <tr> <td>検出率</td> <td>96.5%</td> <td>4.8%</td> </tr> <tr> <td>中央値</td> <td>2.34</td> <td><LOD</td> </tr> <tr> <td>幾何平均値</td> <td>2.43</td> <td>算出せず</td> </tr> <tr> <td>IQR</td> <td>1.40~4.04</td> <td><LOD~<LOD</td> </tr> <tr> <td>最大値</td> <td>426</td> <td>53.7</td> </tr> </tbody> </table> <p>※ Ferguson ら (2011) と同じ</p> <p>※ MNOP の検出率は 75%以下であったため、エンドポイントとの関連は解析されなかった。</p>	測定代謝物	MCPP	MNOP	人数	7,600 名	10,031 名	検出率	96.5%	4.8%	中央値	2.34	<LOD	幾何平均値	2.43	算出せず	IQR	1.40~4.04	<LOD~<LOD	最大値	426	53.7
測定代謝物	MCPP	MNOP																				
人数	7,600 名	10,031 名																				
検出率	96.5%	4.8%																				
中央値	2.34	<LOD																				
幾何平均値	2.43	算出せず																				
IQR	1.40~4.04	<LOD~<LOD																				
最大値	426	53.7																				
結果など	<p>尿中 MCPP 濃度と血中 ALP 及び ANC との間に正の関連が認められた (変化率 (Percent change) はそれぞれ 11.1 (95%CI : -0.01~</p>																					

	13.3、 $p<0.0001$) 及び 1.38 (95%CI: 0.36~2.50、 $p<0.05$)。尿中 MCPP 濃度と血中ビリルビン濃度との間に負の関連が認められた (変化率 (Percent change) : -6.23 (95%CI : -7.64~-4.94)、 $p<0.0001$)。 尿中 MCPP 濃度と血中ビリルビン、ALP 及び ANC との間に用量依存的な関連が認められた (それぞれ $p<0.001$ 、 $p<0.001$ 、 $p=0.01$)。
--	--

- 1 <略称>
- 2 NHANES : 米国国民健康栄養調査
- 3 ALP : アルカリホスファターゼ
- 4 ANC : 絶対好中球数
- 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

1 ⑪ 乳がんとの関連性

文献番号	19	
参照文献	López-Carrillo ら (2010)	
研究デザイン	集団ベース症例対照研究	
対象集団等	メキシコ 【症例群】 乳がん患者の女性 233 名 (18 歳以上) 【対照群】 年齢及び居住地をマッチさせた健康な女性 221 名 2007 年 3 月～2008 年 8 月	
ばく露指標	9 種のフタル酸エステル代謝物 (MCPP など) の尿中濃度	
エンドポイント	乳がん	
調整因子	年齢、初潮年齢、出産回数、閉経前又は閉経後、他のフタル酸エステル	
解析方法	多変量ロジスティック回帰分析 有意水準 5% <u>石原専門委員コメントを踏まえ事務局追記</u>	
尿中代謝物濃度	クレアチニン補正 (µg/g Cr)	
	【全員】	
	症例群	対照群
測定代謝物	MCPP	
人数	233 名	221 名
検出率	97%	98%
幾何平均値	2.68	4.07
95%CI	2.43～2.95	3.66～4.54
	【閉経前】	
	症例群	対照群
測定代謝物	MCPP	
人数	88 名	74 名
幾何平均値	2.57	3.92
95%CI	2.23～2.95	3.22～4.78
	【閉経後】	
	症例群	対照群
測定代謝物	MCPP	
人数	145 名	174 名
幾何平均値	2.75	4.15

	95%CI	2.41~3.14	3.64~4.73
結果など	<p>症例群の尿中 MCPP 濃度は対照群と比較し低かった (p<0.001)。 尿中 MCPP 濃度を三分位群に分けて解析すると、尿中 MCPP 濃度は乳がんと用量依存的な負の関連が認められた (尿中 MCPP 濃度の第 1 三分位群に対する第 3 三分位群の OR は 0.44 (95%CI : 0.24~0.80)、p trend=0.007)。</p>		

- 1 <略称>
- 2 BMI : 肥満度指数 BMI = 体重 / (身長)² (kg/m²)
- 3 CI : 信頼区間
- 4
- 5
- 6
- 7
- 8
- 9
- 10
- 11
- 12
- 13
- 14
- 15
- 16
- 17
- 18
- 19
- 20
- 21
- 22
- 23
- 24
- 25
- 26

文献番号	20																		
参考文献	Martínez-Nava ら (2013)																		
研究デザイン	集団ベース症例対照研究																		
対象集団等	メキシコ 【症例群】 乳がん患者の女性 208 名 (18 歳以上) 【対照群】 年齢及び居住地をマッチさせた女性 220 名 ※ López-Carrillo ら (2010) の研究の一部																		
ばく露指標	9 種のフタル酸エステル代謝物 (MCPP など) の尿中濃度																		
エンドポイント	乳がん																		
調整因子	年齢、初潮年齢、出産回数、閉経前又は閉経後、他のフタル酸エステル代謝物																		
解析方法	多変量ロジスティック回帰分析 <u>有意水準 5%</u> 石原専門委員コメントを踏まえ事務局追記																		
尿中代謝物濃度	クレアチニン補正 (µg/g Cr) <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>症例群</th> <th>対照群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>測定代謝物</td> <td colspan="2">MCPP</td> </tr> <tr> <td>人数</td> <td>208 名</td> <td>220 名</td> </tr> <tr> <td>中央値</td> <td>2.78</td> <td>3.68</td> </tr> <tr> <td>5パーセンタイル値</td> <td>0.66</td> <td>1.29</td> </tr> <tr> <td>95パーセンタイル値</td> <td>8.26</td> <td>16.82</td> </tr> </tbody> </table>		症例群	対照群	測定代謝物	MCPP		人数	208 名	220 名	中央値	2.78	3.68	5パーセンタイル値	0.66	1.29	95パーセンタイル値	8.26	16.82
	症例群	対照群																	
測定代謝物	MCPP																		
人数	208 名	220 名																	
中央値	2.78	3.68																	
5パーセンタイル値	0.66	1.29																	
95パーセンタイル値	8.26	16.82																	
結果など	尿中 MCPP 濃度は乳がん症例群で対照群よりも低かった (p<0.05)。PPAR γ Pro12Ala 及び PPAR γ コアクチベーターの PPARGC1B Ala203Pro 遺伝子多型が尿中 MCPP 濃度と乳がんリスクとの関係に及ぼす影響が調べられたが、有意な影響は認められなかった。																		

1 <略称>

2 PPAR : ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体

3

4

5

6

7

8

9

1 (2) 疫学報告における尿中 DNOP 代謝物 (MNOP) 濃度からの DNOP 摂取量試算
2 文献で報告されている尿中 MNOP 濃度から DNOP 摂取量を以下の換算式を
3 用いて試算した。

$$\text{Intake} \quad (\mu\text{g}/\text{kg} \text{ 体重}/\text{日}) = \frac{\text{UE} \quad (\mu\text{g}/\text{L}) \times \text{一日尿量} \quad (\text{L})}{\text{Fue} \times \text{体重} \quad (\text{kg})} \times \frac{\text{MWd}}{\text{MWm}}$$

5 UE : 尿 1L 当たりのフタル酸モノエステル尿中排泄量 (μg)

6 Fue : フタル酸ジエステル (親化合物) の摂取量に対するフタル酸モノエ
7 ステルの尿中排泄量のモル比 (モル分面排泄率値 : fractional
8 urinary excretion factor) 。DNOP の経口摂取量に対する MNOP
9 の尿中へのモル分面排泄率値 Fue は、0.043 が用いられている。

10 (Koch ら 2003)

11 MWd : フタル酸ジエステル (親化合物) の分子量。DNOP は 390.56。

12 MWm : フタル酸モノエステルの分子量。MNOP は 292。 (Albro and
13 Moore 1974)

14 一日尿量 : 男性 1.5 L、女性 1.2 L を用いる (杉 2003)。男女別に示されて
15 いない場合は、男女の平均値 1.35 L を用いる。

16 体重 : 米国人の成人男性 88.3 kg、女性 74.7 kg を用いる (CDC 2008)。男
17 女別に示されていない場合は、男女の平均値 81.5 kg を用いる。

18 試算対象

19 体重のパラメータの値が得られている集団は成人のみであることから、本専
20 門調査会において、成人のみを対象として報告された Hoppin ら (2013) によ
21 る報告の尿中 MNOP 濃度を用いて、DNOP の一日摂取量を試算した。なお、尿
22 中 MNOP は全て DNOP 由来の代謝物であると仮定した。

23 試算結果

24 Hoppin ら (2013) は、2005~2006 年に米国の成人 1,546 名の尿を採取した。
25 MNOP は 1.1% の検体から検出された。検出下限値は 1.8 ng/mL であったこと
26 から、本専門調査会で尿中 MNOP 濃度から算出した DNOP の推定一日摂取量
27 の中央値は 0.93 μg/kg 体重/日未満であった。

1 (3) ヒトにおける影響のまとめ

2 尿中 DNOP 代謝物 (MCPP) 濃度等を DNOP ばく露の指標とした疫学報告
3 は、精液、受胎能、早産、AGD 等、思春期の性発達等、小児の神経行動発達、
4 小児の肥満及び身長、糖尿病、アレルギー性疾患、炎症及び酸化ストレスマーカ
5 ー並びに乳がんとの関連性に関するものであった。

6 複数の疫学報告において尿中 MCPP 濃度と早産や糖尿病の有病率との間に統
7 計学的に有意な関連性が認められたが、MCPP は DBP など DNOP 以外のフタ
8 ル酸エステルの代謝物でもあること、糖尿病に関する報告は横断研究であるこ
9 と、早産や糖尿病の有病率の増加は DNOP ばく露以外の要因の関与も否定でき
10 ないと考えられることなどから、現時点において、DNOP のばく露と早産や糖
11 尿病との関連性を明らかにすることはできなかった。

12 また、尿中 MCPP 濃度と早産及び糖尿病以外のエンドポイントとの関連性に
13 ついては、報告数が限られていること、MCPP は DBP など DNOP 以外のフタ
14 ル酸エステルの代謝物でもあることなどから、MCPP は DBP など DNOP 以外
15 のフタル酸エステルの代謝物でもあること、また、尿中 MCPP は全て DNOP 由
16 来の代謝物であると仮定した場合においても、各エンドポイントについて文献
17 数が限られていること、横断研究が主であること、尿中 MCPP 濃度と早産や糖
18 尿病の有病率の増加との間に関連があるとする報告があるが、これらには
19 DNOP ばく露以外の要因が関与すると考えられることから、石原専門委員、吉
20 永専門委員コメントを踏まえ事務局修正現時点で疫学研究の結果を基に、
21 DNOP ばく露量と健康影響との関係について明らかにすることはできなかった。
22 今後の疫学知見の蓄積が望まれる。
23

【石原専門委員コメント】

6 行目以降、疫学研究で尿中 MCPP 濃度と早産や糖尿病の有病率との間に統計学的に有意な関連性が認められたが、尿中 MCPP が DNOP 以外のフタル酸エステルの代謝物でもあること、エンドポイントについての文献数が限られていること、報告が主に横断研究であること等から、DNOP 暴露以外の要因の関与も否定できないと考えられた。従って、現時点で疫学研究の結果をもとに、DNOP のばく露量と健康影響の関係について明確にすることはできなかった。今後の……。ではいかがでしょうか。

【吉永専門委員コメント】

論旨がしっかりしていないと思います。
5 行目まで、さまざまなアウトカムとの関連を見たと書いているところまでは OK。このあと、糖尿病と早産について、複数の調査で類似の結果が得られて

いることを指摘するべき。

しかし、6行以降のさまざまな理由で、この2分野について、まだ疫学データを基に曝露との関連性ははっきりと判定することができない。

というつながりにならないといけないのでは。

この2分野以外では、まだまだデータが不足しているので何とも言えない。

1