

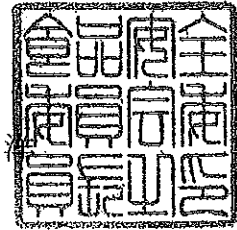


府 食 4 8 5 号
平成 2 8 年 7 月 2 6 日

厚生労働大臣
塩崎 恭久 殿

食品安全委員会

委員長 佐藤



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 2 1 年 1 2 月 1 4 日付け厚生労働省発食安 1 2 1 4 第 4 号をもって貴省から当委員会に意見を求められたフタル酸ジオクチル (DNOP) に係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法 (平成 1 5 年法律第 4 8 号) 第 2 3 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

フタル酸ジオクチル (DNOP) の耐容一日摂取量を 0.37 mg/kg 体重/日とする。

器具・容器包装評価書

フタル酸ジオクチル(DNOP)

2016年 7月
食品安全委員会

目次	
<審議の経緯>	3
<食品安全委員会委員名簿>	3
<食品安全委員会器具・容器包装専門調査会専門委員名簿>	4
要約	5
I. 評価要請の経緯	7
II. 評価対象物質の概要	7
1. 名称・分子式・分子量・構造式	7
2. 物理化学的特性	8
3. 国内製造量・輸出入量	8
4. 用途	8
5. 各国規制	9
(1) 国内規制	9
(2) 米国	9
(3) 欧州連合 (EU)	9
III. 安全性に係る知見の概要	10
1. 体内動態	10
(1) 吸収・排泄	10
(2) 分布	10
(3) 代謝	11
(4) 体内動態のまとめ	16
2. 実験動物等における影響	17
(1) 急性毒性試験	17
(2) 亜急性毒性試験	18
(3) 慢性毒性試験及び発がん性試験	24
(4) 内分泌系及び生殖・発生への影響	28
(5) 遺伝毒性試験	31
(6) その他の知見	34
(7) 実験動物等における影響のまとめ	35
3. ヒトにおける影響	43
(1) 疫学研究	43
(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	75
(3) ヒトにおける影響のまとめ	76
IV. ヒトに対するばく露量の推定	77
1. 食品からのばく露	77

2. 環境媒体からのばく露.....	78
(1) 空気.....	78
(2) 水質.....	78
(3) ハウスダスト.....	78
3. おもちゃからのばく露.....	78
4. ばく露経路の積算に基づくヒトの一日摂取量推定.....	79
5. バイオモニタリングデータ.....	83
(1) DNOP の尿中代謝物濃度からの推定一日摂取量の換算.....	83
(2) DNOP の尿中代謝物濃度実態及び日本人の推定一日摂取量.....	83
6. ヒトに対するばく露状況のまとめ.....	84
V. 国際機関等の評価.....	85
1. 米国.....	85
(1) 米国環境健康科学研究所 (NIEHS).....	85
(2) 米国消費者製品安全委員会 (CPSC).....	86
2. 欧州連合 (EU).....	88
3. オーストラリア.....	89
4. 日本.....	91
(1) 厚生労働省 薬事・食品衛生審議会.....	91
(2) 環境省.....	92
VI. 食品健康影響評価.....	93
1. 体内動態.....	93
2. 毒性.....	93
3. TDI の設定.....	94
<別紙：略称等>.....	96
<参照>.....	99

<審議の経緯>

2009年 12月 14日	厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 1214 第 4 号）、関係書類の接受
2009年 12月 17日	第 314 回食品安全委員会（要請事項説明）
2013年 3月 21日	第 22 回器具・容器包装専門調査会
2016年 3月 30日	第 42 回器具・容器包装専門調査会
2016年 5月 23日	第 43 回器具・容器包装専門調査会
2016年 6月 14日	第 610 回食品安全委員会（報告）
2016年 6月 15日	から 2016年 7月 14日まで 国民からの意見・情報の募集
2016年 7月 20日	器具・容器包装専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2016年 7月 26日	第 616 回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣に通知）

<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)		(2015年 6月 30日まで)	
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

(2015年 7月 1日から)

佐藤 洋（委員長）
山添 康（委員長代理）
熊谷 進
吉田 緑
石井 克枝
堀口 逸子
村田 容常

<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

(2013年9月30日まで)

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

(2015年9月30日まで)

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 (座長代理)
曾根 秀子	能美 健彦 (座長)	吉永 淳

(2015年10月1日から)

井口 泰泉	曾根 秀子	松永 民秀
石原 陽子	田中 亮太	六鹿 元雄
尾崎 麻子	中江 大	横井 毅 (座長代理)
小野 敦	那須 民江	吉永 淳
小林 カオル	能美 健彦 (座長)	

要約

器具・容器包装の規格基準の改正に係る物質として、フタル酸ジオクチル (DNOP) (CAS 117-84-0) の食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、体内動態 (ラット、ヒヒ、フェレット及びヒト)、急性毒性 (マウス、ラット及びモルモット)、亜急性毒性 (マウス及びラット)、慢性毒性及び発がん性 (マウス及びラット)、生殖・発生毒性 (マウス及びラット)、遺伝毒性試験等であった。

得られた各種動物試験の結果から、DNOP の急性毒性は弱く、亜急性毒性試験及び慢性毒性／発がん性試験における主な標的臓器は肝臓であった。生殖・発生への主な影響として、発生毒性試験において、第 14 肋骨の発生頻度の増加が認められた。繁殖能への影響は認められなかった。発がん性試験の結果から、ヒトにおける発がん性の懸念はないと判断した。

遺伝毒性試験の結果から、DNOP は生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと判断した。したがって、TDI を設定することが可能であると判断した。

疫学研究は、DNOP の尿中主要代謝物である MCPP を DNOP ばく露指標とした報告が多かったが、MCPP は DBP など DNOP 以外のフタル酸エステルの代謝物でもあることなどから、現時点で疫学研究の結果を基に、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。

以上より、実験動物を用いた試験の結果に基づき TDI を設定することが適切であると判断した。

亜急性毒性試験、慢性毒性／発がん性試験及び生殖・発生毒性試験を評価した結果、最も低い NOAEL が得られた試験は Poon ら (1997) が実施したラットを用いた 13 週間亜急性毒性試験であった。雄 350.1 mg/kg 体重/日、雌 402.9 mg/kg 体重/日投与群において、肝臓の細胞質容積の増加を伴った静脈周辺性細胞質空胞化が認められたことから、当該試験の NOAEL は雄 36.8 mg/kg 体重/日、雌 40.8 mg/kg 体重/日であった。

最も低い LOAEL が得られた試験は Wood ら (2014) が実施したマウスを用いた 2 年間慢性毒性／発がん性試験であった。最低用量 (113 mg/kg 体重/日) から肝細胞細胞質変化及び肝細胞肥大が認められたことから、当該試験の LOAEL は 113 mg/kg 体重/日、NOAEL は設定できなかった。

本専門調査会としては、Poon ら (1997) の試験は公比が大きいこと、及びより長期の試験であるマウスを用いた 2 年間慢性毒性／発がん性試験 (Wood ら 2014) において、NOAEL は得られていないが、最も低い LOAEL が得られていることから、当該試験の結果に基づき TDI を設定することとした。

113 mg/kg 体重/日投与群で認められた肝細胞肥大及び肝細胞細胞質変化に

については、肝臓の重量変化を伴わないこと、80～104 週で認められた肝細胞肥大の発生頻度及び重篤度は投与量依存的に増加していないこと及び肝細胞細胞質変化は 60 週以降対照群においても認められ 80～104 週では有意差は示されていないことから、軽度な変化であると考え、LOAEL から NOAEL への外挿については、3 で除すことで十分であると判断した。

また、LOAEL から NOAEL への外挿に係る不確実係数を 3 として TDI を算出すると 0.37 mg/kg 体重/日となる。一方、発生毒性試験 (Saillenfait ら 2011) において、最低用量 (250 mg/kg 体重/日) から第 14 肋骨を持つ胎児数の増加が認められたため NOAEL を得られなかった。この LOAEL (250 mg/kg 体重/日) でみられた第 14 肋骨はラットに自然発生する所見であり、かつ、LOAEL における発生頻度の増加は腹数当たりでの解析では対照群と比較して有意差がないことを踏まえると、軽度な影響であると考えられた。その結果として、当該試験の LOAEL (250 mg/kg 体重/日) から NOAEL への外挿にあたって 3 で除した場合に算出される TDI は 0.83 mg/kg 体重/日となり、0.37 mg/kg 体重/日がより低い値となる。

以上から、Wood らの試験 (2014) で得られた LOAEL 113 mg/kg 体重/日を不確実係数 300 (種差 10、個体差 10、LOAEL から NOAEL への外挿 3) で除し、DNOP の TDI を 0.37 mg/kg 体重/日と設定した。

I. 評価要請の経緯

フタル酸ジオクチル (DNOP) は、フタル酸エステル的一种であり、フタル酸エステルはポリ塩化ビニル (PVC) を主成分とするプラスチックの可塑剤として使用される化学物質である。

フタル酸ビス (2-エチルヘキシル) (DEHP)、フタル酸ジブチル (DBP)、フタル酸ベンジルブチル (BBP)、フタル酸ジイソノニル (DINP)、フタル酸ジイソデシル (DIDP) 及び DNOP について、食品衛生法における食品用器具・容器包装の規格基準の改正に係る意見が取りまとめられたことから、これら 6 種類について厚生労働省から食品健康影響評価が要請された。

II. 評価対象物質の概要

1. 名称・分子式・分子量・構造式

一般名：フタル酸ジオクチル、フタル酸ジ-n-オクチル

IUPAC 名*：dioctyl benzene-1,2-dicarboxylate

別名**,***,****：Di-n-octyl phthalate

1,2-benzenedicarboxylic acid, dioctyl ester

phthalic acid, dioctyl ester; n-dioctyl phthalate

n-octyl phthalate

dioctyl o-benzenedicarboxylate; bis(n-octyl)phthalate

DnOP

DNOP

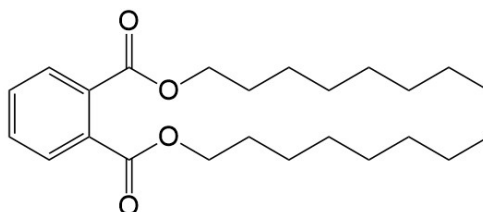
DOP¹

CAS No**,***：117-84-0

分子式**,***：C₂₄H₃₈O₄

分子量****：390.56

構造式：



(*米国国立医学図書館 PubChem 2016、**NTP-CERHR 2003、
NICNAS 2015、*ECHA 2010、*****東京化学同人 化学大辞典
1989)

¹ DOP は、DEHP 及び DNOP の別名として用いられる (NICNAS 2015)。

2. 物理化学的特性

DNOP の物理化学的特性は以下のとおり。

物理化学的性状：無色及び無臭の液体*

融点：-25°C^{*,**}

沸点：390°C^{*,**}

密度：978 kg/m³ (25°C) *

蒸気圧：1.0×10⁻⁷ mmHg (25°C) ^{**}、1.92×10⁻⁵ kPa (25°C) *

引火点：219°C*

水への溶解性：3.0×10⁻³ g/L (25°C) *

オクタノール/水分配係数：Log Kow=8.06^{**}、8.10^{***}

生物分解性：好氣的分解 分解率：BOD 67%、HPLC 95%^{****}

(試験期間 4 週間、被験物質濃度 100 mg/L、活性汚泥濃度 30 mg/mL)

生物濃縮性：生物濃縮係数 (BCF²)：1,019^{****}

(*NICNAS 2015、**NTP-CERHR 2003、

米国国立医学図書館 PubChem 2016、*環境省 2011)

3. 国内製造量・輸出入量

DNOP のみの最近の国内製造量及び輸出入量の情報は見当たらなかった。オルトフタル酸ジオクチルの 2015 年の輸入量は 18,608 トン、輸出量は 3,541 トンであった (財務省貿易統計 2016a、b)。ただし、ここに記載のオルトフタル酸ジオクチルは DEHP の別称として用いられるほか、アルコール部分の炭素数が 8 のフタル酸エステル類の総称でもあるため、DNOP に限定したものではない。

4. 用途

日本では、DNOP は電線被覆材、自動車部品並びに工業用及び建材用フィルムに使用されているが、食品用器具及び容器包装への使用は確認されていない。(厚生労働省 2016)

海外では、NTP-CERHR (2003) によると、DNOP は DNOP 単体ではなく、アルコール部分の炭素数が 6~10 のフタル酸エステル類の混合物 (DNOP が約 20%を占める) として使用されている。この混合物は、フローリング、カーペッ

² 生物濃縮係数 (BCF: Bioconcentration Factor)：一定の期間水生生物が化学物質のばく露を受けたときの生物体内の化学物質濃度を、その期間の周辺水中の化学物質濃度で割った値 (環境省 2012)。

トタイル、防水布、プールの内張り、ノートカバー、トラフィックコーン、おもちゃ、PVC 製手袋、水撒ホース、ウェザーストリップ、ペット用ノミよけ首輪、靴、食品向用途（シーム接合剤、ボトルキャップライナー、ベルトコンベア）などに使用されている。

また、ECHA（2010）では、ECPI（European Council for Plasticizers and Intermediates）によると、EU 内において DNOP としての商業的な使用はないとしている。

5. 各国規制

食品用の器具・容器包装に関する各国規制は下記のとおりである。

（1）国内規制

食品衛生法において、DNOP に関する器具又は容器包装の規格又は基準は設定されていない。

（2）米国

連邦規則集（CFR）第 21 卷（カッコ内は該当セクション）における間接食品添加物として、DNOP は接着剤の成分（§ 175.105）、メラミン-ホルムアルデヒド樹脂（潤滑剤として使用、§ 177.1460）、ゴム製品（可塑剤として使用、§ 177.2600）への使用が認められている（FDA 2014）。

また、消費者製品安全性改善法 2008（Consumer Product Safety Improvement Act of 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³がある（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おける許可物質のリストに DNOP は収載されていない（Official Journal of the European Union 2011）。

³ こぼれないように吸い口のある蓋のついた子ども用のカップで、液体を飲むようにする訓練のために使われる。

Ⅲ. 安全性に係る知見の概要

1. 体内動態

(1) 吸収・排泄

CD ラット (雄、匹数記載なし) に DNOP 0.5 mmol を 24 時間ごとに 2 回強制経口投与し、初回投与から 48 時間尿を回収した。尿からは、DNOP の代謝物が投与量に対し 31.0%回収された。尿中から主に MCPP (フタル酸モノ-(3-カルボキシ-n-プロピル))、MOOP (フタル酸モノ-7-オキシ-n-オクチル) 及び 7-MHOP (フタル酸モノ-7-ヒドロキシ-n-オクチル) が検出され、尿から回収された全代謝物に対して各代謝物の占める割合はそれぞれ 61.7%、11.5%及び 10.8%であった。DNOP は検出されなかった。MNOP (フタル酸モノ-n-オクチル) 及びフタル酸はそれぞれ 0.1%及び 2.6%であった。(Albro and Moore 1974)

(2) 分布

Wistar ラット (雄、各群 4 匹) に DNOP 2,000 mg/kg 体重を単回経口投与した。投与 1、3、6、12 及び 24 時間後において、尾静脈から採血し血中の MNOP 濃度を測定した。また、採血と同時に精巣を摘出し、精巣中の MNOP 濃度を測定した。血中 MNOP 濃度は投与 3 時間後に最大になり、その後、速やかに消失した。精巣中 MNOP 濃度は投与 6 時間後に最大になった。測定結果から得られた薬物動態学的パラメータを表Ⅲ-1 に示す。(Oishi 1990)

表Ⅲ-1 MNOP の薬物動態学的パラメータ

	血中	精巣中
半減期 (h)	3.3	5.0
AUC (µg・h/mL 又は g)	1,066	358
MRT (h)	5.4	6.2
VRT (h ²)	19.5	21.7

〈略語〉

AUC : 血中又は精巣中濃度-時間曲線下面積

(area under the blood or testis concentration-time curve)

MRT : 平均滞留時間 (mean residence time)

VRT : 滞留時間の分散 (variance of residence time)

SD ラット (雌雄、各群 10 匹) に DNOP (飼料中 0、5、50、500 及び 5,000 ppm) を 13 週間混餌投与し、肝臓及び脂肪組織中の DNOP 濃度を測定した。測定結果を表Ⅲ-2 に示す。肝臓中の DNOP 濃度は検出下限値未満 (3 ppm 未満) 又は 500 ppm 以上の投与群において僅かに (4~5 ppm) 検出された。5,000

ppm 投与群において、脂肪組織中の DNOP 濃度は肝臓中の DNOP 濃度の 3～6 倍高かった。(Poon ら 1997)

表Ⅲ-2 肝臓及び脂肪組織中の DNOP 濃度

DNOP 濃度 (ppm)	肝臓 (ppm)		脂肪組織 (ppm)	
	雄	雌	雄	雌
0	<3	<3	<3	<3
5	<3	<3	<3	7 ± 5
50	<3	4 ± 2	4 ± 2	<3
500	<3	5 ± 3	7 ± 7	<3
5,000	5 ± 4	4 ± 2	15 ± 4	25 ± 7

注) DNOP 濃度は、各群 4 匹における平均濃度±標準偏差を示す。

(3) 代謝

SD ラット (雌、2 匹) に DNOP 300 mg/kg を単回強制経口投与し、24 時間ごとに投与 72 時間後まで採尿を行い、DNOP 代謝物の尿中濃度を測定した。投与後 24 時間の尿から得られた尿中 DNOP 代謝物濃度を表Ⅲ-3 に示す。

表Ⅲ-3 尿中 DNOP 代謝物濃度

DNOP 代謝物	尿中濃度 (µg/mL) ¹⁾	
MNOP	0.278	± 0.17
MHOP	23.6	± 3.1
MOOP	21.2	± 5.0
MCHpP	71.6	± 32.2
MCPeP	11.3	± 4.0
MCPP	163.6	± 22.0
MCMP	0.83	± 0.4
PA	2.68	± 0.04

〈略語〉

MNOP: フタル酸モノ-n-オクチル、MHOP: フタル酸モノ-ヒドロキシ-n-オクチル、MOOP: フタル酸モノオキシ-n-オクチル、MCHpP: フタル酸モノ-(7-カルボキシ-n-ヘプチル)、MCPeP: フタル酸モノ-(5-カルボキシ-n-ペンチル)、MCPP: フタル酸モノ-(3-カルボキシ-n-プロピル)、MCMP: フタル酸モノ-カルボキシメチル、PA: フタル酸

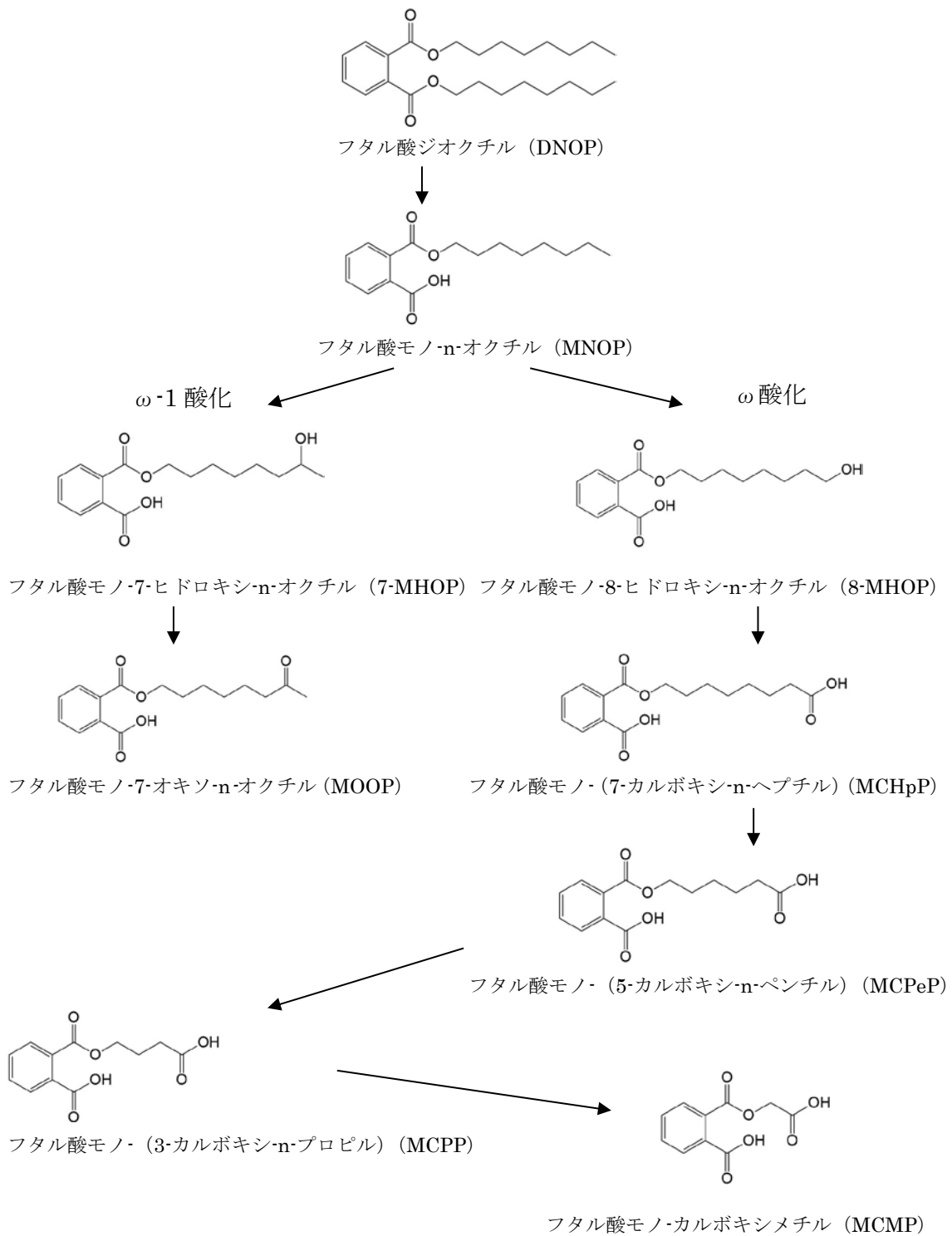
1) 平均濃度±標準偏差

DNOP 代謝物は速やかな消失とそれに続く緩やかな消失を伴う二相性の消失

パターンを示した。さらに、第 2 相において、MCP P の消失半減期 (20.4 時間) は MHOP (14.2 時間)、MCHpP (16.2 時間) 及び MOOP (14.9 時間) の消失半減期より長かった。投与 24 から 48 時間後の尿中 MCP P、MCHpP、MHOP 及び MOOP の平均濃度は投与開始から投与後 24 時間までの尿中濃度に比べ 95%低かったが、投与 4 日後においても低濃度ではあるが、MCP P、MCHpP、MHOP 及び MOOP が検出された。一方、MCMP 及び MCPeP は投与開始から投与後 24 時間までの尿のみに検出された。

ラットの肝ミクロソーム画分を重水素標識 DNOP (D₄-DNOP) 及び MNOP とインキュベートし、DNOP 及び MNOP の *in vitro* における代謝を検討した。D₄-DNOP からは D₄-MNOP 及び D₄-MHOP が検出され、また MNOP からは MHOP 及び PA が検出されたことから、DNOP は肝臓で MNOP に加水分解され、さらに MNOP は酸化される可能性が示唆された。(Silva ら 2005)

ラットにおける DNOP の代謝経路は図 III-1 のように推定されている。(Silva ら 2005)



注) ラットに DNOP を経口投与した試験では尿からフタル酸が検出されていることなどから、DNOP は加水分解などを受け、一部はフタル酸に代謝されると考えられる。

図Ⅲ-1 ラットにおける DNOP の代謝経路

SD ラット（雌、2 匹）に DNOP 300 mg/kg を強制経口投与し、投与 24 時間後までの代謝物（MCPP、MNOP）の尿中濃度を測定した。MCPP 及び MNOP はそれぞれ $225 \pm 1.2 \mu\text{g}/\text{mg}$ クレアチニン ($164,000 \text{ ng}/\text{mL}$) 及び $0.4 \pm 0.2 \mu\text{g}/\text{mg}$ クレアチニン ($300 \text{ ng}/\text{mL}$) 検出された。尿中 MCPP は遊離体及びグルクロン酸抱合体として検出された。（Calafat ら 2006）

米国における職業ばく露がない成人 267 名を対象に尿中 MCPP 及び MNOP 濃度を測定した結果を表Ⅲ-4 に示す。尿中 MCPP は遊離体及びグルクロン酸抱合体として検出され、遊離 MCPP の割合の中央値は 40%であった。MCPP は遊離体として 76%の検体に検出され、遊離体とグルクロン酸抱合体をあわせた総 MCPP として 86%の検体に検出された。遊離 MCPP 濃度と総 MCPP 濃度は正の相関 ($r=0.94$ 、 $p<0.0001$) が認められた。MNOP はグルクロン酸抱合体として 10%の検体に検出されたが、遊離体はどの検体においても検出されなかった。（Calafat ら 2006）

表Ⅲ-4 米国人における尿中 MCPP 及び MNOP 濃度

		検出率 (%)	幾何平均値 ¹⁾ (ng/mL)	濃度 (ng/mL)					
				5パーセンタイル値	25パーセンタイル値	50パーセンタイル値	75パーセンタイル値	90パーセンタイル値	95パーセンタイル値
MCPP	総	86	1.4	<LOD	0.6	1.7	2.8	5.5	8.7
	遊離	76	0.9	<LOD	<LOD	0.5	1.5	3.8	4.8
MNOP	総	10	ND	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	2.6

〈略語〉 総：グルクロン酸抱合体を酵素で脱抱合化し、測定した。

遊離：グルクロン酸抱合されていない MCPP

1) LOD 未満の検体は $\text{LOD}/\sqrt{2}$ の値を用いて幾何平均値を算出した。LOD は MCPP で $0.4 \text{ ng}/\text{mL}$ 、MNOP で $1 \text{ ng}/\text{mL}$ 。また、検出率が 60%未満であった場合は、幾何平均値を算出しなかった。LOD：検出限界、ND：算出せず。

[カルボキシル ^{14}C] DNOP を雄の Wistar ラットの各消化管内容物（胃、小腸及び盲腸）で 16 時間インキュベートした結果、DNOP がモノエステルに代謝された割合は胃で $4.2 \pm 2.2\%$ 、小腸で $11.1 \pm 0.6\%$ 及び盲腸で $0.7 \pm 0.1\%$ であった。（Rowland ら 1977）

ラット、ヒヒ及びフェレットの肝臓のホモジネート及び小腸の粘膜細胞のホモジネート並びにヒトの小腸（十二指腸、空腸）のホモジネートに 5 mM とな

るよう [カルボキシル ¹⁴C] DNOP を添加し、10～40 分間インキュベートした。DNOP の加水分解速度を表Ⅲ-5 に示す。

著者らは、ラット、ヒヒ、フェレット及びヒトにおいて、小腸でフタル酸ジエステルがモノエステルに加水分解されるという点で類似しており、経口摂取されたフタル酸ジエステルは主にモノエステルとして小腸で吸収されるとしている (Lake ら 1977)。

表Ⅲ-5 ラット、ヒヒ、フェレット及びヒトにおける DNOP の加水分解速度

		肝臓		小腸	
		コール酸ナトリウムなし	コール酸ナトリウム ¹⁾	コール酸ナトリウムなし	コール酸ナトリウム ¹⁾
SD ラット (雄、4 匹) (μmol 生成物/h/g 肝臓又は mg 小腸粘膜細胞蛋白質)		3.85 \pm 0.66	5.25 \pm 0.64	0.027 \pm 0.009	0.219 \pm 0.018
Olive ヒヒ (雄、4 匹) (μmol 生成物/h/g 肝臓又は mg 小腸粘膜細胞蛋白質)			9.96 \pm 1.21		0.190 \pm 0.024
アルビノフェレット (雄、3 匹) (μmol 生成物/h/g 肝臓又は mg 小腸粘膜細胞蛋白質)			3.53 \pm 0.91		0.083 \pm 0.026
ヒト (μmol 生成物/h/mg 蛋白質)	十二指腸				0.0058、 0.0353
	空腸				0.0575

1) 界面活性作用を持つコール酸ナトリウム 29 mM 存在下で実施。

注) ラット、ヒヒ及びフェレットにおける代謝物濃度は、平均濃度 \pm 標準誤差を示す。

(4) 体内動態のまとめ

経口投与された DNOP は消化管において加水分解を受け、主に MNOP として速やかに吸収される。

組織分布について、ラットに経口投与された DNOP は肝臓、精巣及び脂肪組織に分布した。他の臓器への分布に関する知見はなかった。

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。

ラットに経口投与された DNOP の尿中への未変化体の排泄は認められず、全て代謝物として尿から排泄された。糞中など他の排泄経路に関する知見はなかった。DNOP 代謝物は、速やかな消失に続き緩やかに消失する二相性を示して排泄され、蓄積性はないと考えられる。

ヒトにおいて、DNOP の代謝経路に関する知見は見当たらなかったが、DINP や DIDP など他のフタル酸エステルの代謝においてラットとヒトで同様の代謝経路が推定されていること、及び DNOP のラットにおける尿中主要代謝物 MCPP がヒトにおいても検出されていることから、DNOP についてもラットと同様の代謝経路をとるものと考えられる。排泄については、尿中 MCPP の検出率は MNOP より高く、MCPP はグルクロン酸抱合体又は遊離体として尿中から排泄された。

2. 実験動物等における影響

実験動物等を用いた試験について、〈実験動物等における影響を検討するために参考にした文献〉(39 ページ) に記した報告について原著又は海外評価機関のリスク評価書における記載を調査した。これらのうち、信頼性が確認された試験並びに本専門調査会として定量的な評価が可能と判断した試験及びDNOPの毒性プロファイルを検討するために必要と判断した試験について、(1) から(6) に、原著又は海外評価機関のリスク評価書の記載を基に、評価を行うに当たって重要と考えられる所見等を取りまとめた。

実験動物等における影響に関する本専門調査会の見解を「(7) 実験動物等における影響のまとめ」に記載した。

(1) 急性毒性試験

DNOP を経口投与した試験において、LD₅₀ はマウスで 6,513~13,000 mg/kg 体重 (Dogra ら 1989、GTPZAB 1973[#]、Eastman Kodak Company 1978[#])、ラットで 47,000~53,700 mg/kg 体重 (Dogra ら 1987、Balynina and Berezovkaia 1976[#]) であった。

〈参考〉

DNOP をモルモットに皮膚適用した試験において、LD₅₀ は 75 mL/kg 体重であった (Bisesi 1994[#]、CMA 1999[#])。

DNOP を 20%含む C6~C10 フタル酸エステル混合物をラットに経口投与した試験において、LD₅₀ は 2,000 以上~61,000 mg/kg 体重であった。(Huels 1965[#]、1988[#])。

[#] CPSC (2010) からの引用

(2) 亜急性毒性試験

① 13 週間亜急性毒性試験 (ラット、混餌)

Poon ら (1997) は、SD ラット (雌雄、各群 10 匹) を用いて、DNOP (飼料中 0、5、50、500 及び 5,000 ppm) の混餌投与による 13 週間亜急性毒性試験を実施した。各投与群の DNOP 摂取量は、雄が 0、0.4、3.5、36.8 及び 350.1 mg/kg 体重/日、雌が 0、0.4、4.1、40.8 及び 402.9 mg/kg 体重/日であった。

体重及び摂餌量は、毎週測定された。外観観察は毎日行われた。13 週間投与終了後に剖検し、血液学的検査 (ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数、血小板数、白血球数及び白血球百分率及び血清生化学的検査 (アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アルカリホスファターゼ (ALP)、アルブミン、カルシウム、コレステロール、グルコース、無機リン、カリウム、ナトリウム、ビリルビン、尿酸、クレアチニン、血中尿素窒素及び総蛋白量) を行った。大腿骨の骨髄についてメイ・グリュンワルド・ギムザ染色を行った。肝臓をホモジネートし、10,000 g の遠心上清についてアニリンヒドロキシラーゼ活性、アミノピリン *N*-デメチラーゼ活性及びエトキシレゾルフィン *O*-デエチラーゼ活性の測定を行った。副腎、大動脈、骨髄、脳、食道、目、心臓、腸管、腎臓、肝臓、乳腺、下顎及び腸間膜リンパ節、卵巣、膵臓、脳下垂体、前立腺、唾液腺、坐骨神経、精囊、骨格筋、皮膚、脾臓、胃、気管、肺、甲状腺、副甲状腺、舌、膀胱、子宮、精巣並びに精巣上体について病理組織学的検査を行った。

当該試験の結果を表 III-6 に示す。

また、肝臓については電子顕微鏡観察及びジアミノベンジジンを用いたカタラーゼ染色によるペルオキシソームの定量観察を行った。5,000 ppm 投与群において、ペルオキシソームの数及びサイズは対照群と差がみられなかったことから、著者らは、5,000 ppm 投与群において、DNOP はペルオキシソーム増殖剤として作用しないことが示されたとしている。

著者らは、50 ppm 投与群において肝臓で軽微な病理組織学的変化がみられたが、肉眼的、病理組織学的及び生化学的に観察された有意な毒性学的変化は、5,000 ppm 投与群で認められたとしている。また、5,000 ppm 投与群において、甲状腺の病理組織学的変化が認められたとしている。これらの結果に基づき、NOAEL を 500 ppm (36.8 mg/kg 体重/日) としている。

環境省 (2011) では、肝臓組織への影響に基づき、NOAEL を雄 36.8 mg/kg 体重/日、雌 40.8 mg/kg 体重/日としている。

NICNAS (2015) では、肝臓毒性 (組織学的及び臨床化学変化を伴った肝臓重量の増加) に基づき、NOAEL を 37 mg/kg 体重/日としている。

表Ⅲ-6 13週間亜急性毒性試験 (SD ラット、混餌) (Poon et al. 1997)

投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (各群 10 匹)	雌 (各群 10 匹)
雄 : 350.1 雌 : 402.9 (飼料中 5,000 ppm)	↑血清中カルシウム濃度* 【肝臓】 ↑内皮細胞肥大 ・小葉構造の明瞭化 ↑細胞質容積の増加を伴った 静脈周辺性細胞質空胞化 ↑エトキシレゾルフィン <i>O</i> - エチラーゼ活性* 【甲状腺】 ↓濾胞サイズ ↓コロイド密度	【肝臓】 ↑内皮細胞肥大 ・小葉構造の明瞭化 ↑細胞質容積の増加を伴った 静脈周辺性細胞質空胞化 ↑エトキシレゾルフィン <i>O</i> - エチラーゼ活性* 【甲状腺】 ↓濾胞サイズ ↓コロイド密度
雄 : 36.8 雌 : 40.8 (飼料中 500 ppm)	所見なし	所見なし
雄 : 3.5 雌 : 4.1 (飼料中 50 ppm)		
雄 : 0.4 雌 : 0.4 (飼料中 5 ppm)		

* : 有意な変化

〈参考〉

② 3～21 日間亜急性毒性試験（ラット、混餌）

Mann ら（1985）は、Wistar ラット（約 4 週齢、雄、対照群 6 匹、投与群各 4 匹）を用いて、DNOP（飼料中 0 及び 20,000 ppm）の混餌投与による 3、10 及び 21 日間投与試験を実施した。CPSC（2010）によると各投与群の DNOP 摂取量は、3、10 及び 21 日間投与群で 2,266、2,078 及び 1,906 mg/kg 体重/日であった。

毎日観察を行い、摂餌量は最低 2 週間に 1 回計量した。投与開始 3、10 及び 21 日後に剖検し、主要臓器について肉眼的観察をした。肝臓及び生殖器（精巣、精巣上体及び精嚢）の重量を測定し、肝臓及び一部の腎臓について電子顕微鏡観察を行った。肝臓、腎臓、脾臓及び生殖器について光学顕微鏡観察を行い、残りの肝臓について生化学検査を行った。

当該試験の結果を表Ⅲ-7 に示す。

表Ⅲ-7 3～21 日間亜急性毒性試験（Wistar ラット、混餌）（Mann et al. 1985）

投与期間	雄（各群 4 匹）
21 日	<p>【肝臓】</p> <p>↓5'-ヌクレオチダーゼ活性*</p> <p>↓コハク酸エステルデヒドロゲナーゼ活性*</p> <p>↓グルコース 6 ホスファターゼ活性*</p> <p>・ペルオキシソームの増加</p>
10 日以降	<p>【肝臓】</p> <p>↑相対肝重量*</p> <p>・小葉中心の脂肪蓄積（一部壊死と関連）</p> <p>↑シアン非感受性パルミトイル CoA オキシダーゼ活性*</p> <p>↑カタラーゼ活性（10 日のみ、蛋白量当たり）*</p> <p>↑カタラーゼ活性（ホモジネート中のカタラーゼ活性に対するペルオキシソーム中のカタラーゼ活性の割合）*</p> <p>・肝細胞中の微小脂肪滴の蓄積（21 日では大きな脂肪滴の形成）</p>
3 日以降	<p>【肝臓】</p> <p>・小葉中心のグリコーゲン欠損（10 日以降顕著）</p> <p>・滑面小胞体の変性（増殖と拡張）</p>

*：有意な変化

Hinton ら（1986）は、Mann ら（1985）の試験にて採取した血清サンプル及び甲状腺を用い、血清中チロキシン（T₄）及びトリヨードチロニン（T₃）の測定並びに甲状腺組織の電子顕微鏡観察を行った。その結果、3、10 及び 21 日間投与した全ての投与群で血清中 T₄ の有意な減少が認められた。T₃ はいずれの投与群でも影響がなかった。甲状腺組織の電子顕微鏡所見では、リソソームの数及び大きさの増加、ゴルジ

装置の肥大並びにミトコンドリアの損傷が報告されている。

〈参考〉

③ 14日間亜急性毒性試験（ラット、強制経口）

Lake ら (1984) は、SD ラット (35 日齢、雄、各群 6 匹) を用いて、等モルの DNOP 及び MNOP (0、DNOP:1,000 mg/kg 体重/日、MNOP:715 mg/kg 体重/日、コーン油に溶解) の強制経口投与による 14 日間亜急性毒性試験を実施した。

投与終了後一晩絶食させ肝臓を採取し、生化学的検査 (総蛋白、パルミトイル CoA 酸化、エノイル CoA ヒドラターゼ、カルニチンアセチルトランスフェラーゼ、D-アミノ酸オキシダーゼ、ミクロソーム蛋白、ラウリン酸水酸化、7-エトキシクマリン *O*-デエチラーゼ、エチルモルヒネ *N*-デメチラーゼ、7-エトキシレゾルフィン *O*-デエチラーゼ、シトクロム P450、エチルイソシアニド差スペクトル) 及び形態学的観察⁴ (ジアミノベンジジン染色によるペルオキシソームの組織観察) を行った。

DNOP 投与群において、肝臓の相対重量の有意な増加並びに D-アミノ酸オキシダーゼ、7-エトキシクマリン *O*-デエチラーゼ及び 7-エトキシレゾルフィン *O*-デエチラーゼ活性の有意な減少が認められた。

MNOP 投与群では、肝臓の相対重量の有意な増加並びに D-アミノ酸オキシダーゼ及び 7-エトキシレゾルフィン *O*-デエチラーゼ活性の有意な減少が認められた。

著者らは、当該試験において、DNOP 及び MNOP についてペルオキシソーム増殖活性が認められなかったとしている。

⁴ 形態学的観察は、DNOP を 2,000 mg/kg 体重/日並びに MNOP を 750 及び 1,000 mg/kg 体重/日で 14 日間投与した動物 (匹数は記載なし) の肝臓について実施された。

〈参考〉

④ 2週間及び4週間亜急性毒性試験（マウス及びラット、混餌）

Smith ら（2000）は、B6C3F1 マウス（7～9 週齢、雄、各群 5 匹）を用いて、DNOP（飼料中 0、500 及び 10,000 ppm⁵）の混餌投与による 2 週間及び 4 週間亜急性毒性試験を実施した。

投与終了後、肝臓の重量並びに肝臓におけるギャップ結合細胞間伝達能（GJIC）、ペルオキシソームのβ酸化（PBOX）活性及び 5-ブロモ-2'-デオキシウリジン（BrdU）を用いた DNA 合成量を測定した。

2 週間投与の 10,000 ppm 投与群及び 4 週間投与の 500 ppm 以上の投与群において、肝臓における PBOX 活性の有意な上昇が認められた。

上記のマウスを用いた試験と併せて Fischer344 ラット（7～9 週齢、雄、各群 5 匹）を用いて、DNOP（飼料中 0、1,000 及び 10,000 ppm⁶）の混餌投与による 2 週間及び 4 週間亜急性毒性試験を実施した。

投与終了後、肝臓の重量並びに肝臓における GJIC、PBOX 活性及び BrdU を用いた DNA 合成量を測定した。

10,000 ppm 投与群において、2 週間の投与では、肝臓の相対重量の有意な増加、肝臓における PBOX 活性の有意な上昇及び門脈周辺の DNA 合成の有意な増加が、4 週間の投与では、門脈周辺の DNA 合成の有意な増加が認められた。

⁵ IPCS (International Programme on Chemical Safety) Environmental Health Criteria 240 に記載されている混餌濃度 (mg/kg) から体重当たりの一日摂取量 (mg/kg 体重/日) の換算法によると、500 ppm 及び 10,000 ppm 投与群の DNOP の一日摂取量はそれぞれ 75 mg/kg 体重/日及び 1,500 mg/kg 体重/日と算出される (IPCS 2009)。

⁶ IPCS (International Programme on Chemical Safety) Environmental Health Criteria 240 に記載されている混餌濃度 (mg/kg) から体重当たりの一日摂取量 (mg/kg 体重/日) の換算法によると、1,000 ppm 及び 10,000 ppm 投与群の DNOP の一日摂取量はそれぞれ 100 mg/kg 体重/日及び 1,000 mg/kg 体重/日と算出される (IPCS 2009)。

(3) 慢性毒性試験及び発がん性試験

① 2年間慢性毒性/発がん性試験（マウス、混餌）

Woodら（2014）は、B6C3F1マウス（雄、各群80～83匹）を用いて、DNOP（飼料中0、0.10、0.50及び1.00%）の混餌投与による2年間慢性毒性/発がん性試験を実施した。各投与群の平均DNOP摂取量は、0、113、755及び1,281 mg/kg 体重/日であった。

104週間の混餌投与を行い、4、15、30、35及び52週に各群6匹、60～79週に各群10匹について試験途中の病理組織学的検査を実施した。

臨床所見について毎日観察を行い、摂餌量及び体重の測定を定期的に行った。試験途中での死亡例を含む全ての動物について剖検して肉眼所見の観察を実施した。剖検時には、体重並びに肝臓、腎臓、脾臓及び精巣の重量を測定し、各臓器について病理組織学的検査を行った。当該試験はGLP準拠で実施された。

当該試験の結果を表Ⅲ-8に示す。

また、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 α (PPAR α) 活性を検討するために、肝臓におけるシアン非感受性パルミトイル CoA オキシダーゼ (PCoA) の酵素活性を測定した。最高用量 (1,281 mg/kg 体重/日) 投与群における15、30、35、52及び60～79週、755 mg/kg 体重/日投与群における35及び52週、並びに113 mg/kg 体重/日投与群における52週で、PCoA 活性の有意な増加（対照群に比べて0.4倍増加）が認められた。

^3H -チミジンを皮下投与し肝細胞増殖を評価した。35週のみで肝細胞増殖の有意な増加傾向が認められたが、他の投与期間では認められなかった。

肝細胞毒性を評価するために、血清中乳酸脱水素酵素 (LDH) 活性を測定した。DNOP 投与群において、対照群と比較し LDH 活性に影響は認められなかった。

精巣への影響並びにストレス及び視床下部-下垂体-副腎系への影響を評価するために、それぞれ、血清中テストステロン濃度及び血清中コルチコステロン濃度を測定した。精巣重量について、DNOP 投与群において、全ての投与期間で対照群と比較し有意な差は認められなかった。血清中テストステロン濃度及び血清中コルチコステロン濃度について、DNOP 投与による一貫性のある変化は認められなかった。

DNOP 投与による肝臓の遺伝子発現に対する影響を検討するために、投与30週後に、遺伝子発現をマイクロアレイで網羅的に解析し、核内受容体標的遺伝子の定量をハイブリダイゼーション法及びqPCR (quantitative polymerase chain reaction) 法により行った。標的とした遺伝子を表Ⅲ-9に示す。最高用量 (1,281 mg/kg 体重/日) 投与群において、*Cyp4a10* の遺伝子発現の有意な増加及び *Akr1b7* の遺伝子発現の有意な減少が認められた。

著者らは、肝細胞腫瘍の発生頻度の有意な増加は認められなかったとしている。ま

た、精巣組織及び腎臓について、DNOP 投与による影響は認められなかったとしている。

表Ⅲ-8 2年間慢性毒性/発がん性試験 (B6C3F1 マウス、混餌) (Wood et al. 2014)

投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (80~83 匹)
1,281 (飼料中 1.00%)	<p>【肝臓】 ↑肝臓相対重量 (15 及び 80~104 週) * ↑肝細胞細胞質変化 (小葉中心性及び中間性肝細胞細胞質変化) ¹⁾ (15、30、52 及び 80~104 週) * ↑肝細胞肥大 (小葉中心性及び中間性肝細胞肥大) (80~104 週) * ↑肝細胞異常核分裂 (52 週) * 【腎臓】 ↓腎臓絶対重量 (80~104 週) *</p>
755 (飼料中 0.50%)	<p>【肝臓】 ↑肝臓絶対重量 (80~104 週) * ↑肝臓相対重量 (15、30 及び 80~104 週) * ↑肝細胞細胞質変化 (小葉中心性及び中間性肝細胞細胞質変化) ¹⁾²⁾ (30、35 及び 52 週) * ↑肝細胞肥大 (小葉中心性及び中間性肝細胞肥大) (80~104 週) * 【脾臓】 ↑脾臓相対重量 (30 週) *</p>
113 (飼料中 0.10%)	<p>【肝臓】 ↑肝細胞細胞質変化 (小葉中心性及び中間性肝細胞細胞質変化) ¹⁾ (35 及び 52 週) * ↑肝細胞肥大 (小葉中心性、中間性及びびまん性肝細胞肥大) (80~104 週) * 【脾臓】 ↑髓外造血 (52 週) *</p>

* : 対照群に対して有意な変化

1) 滑面小胞体及びペルオキシソーム増殖を示唆する顆粒状好酸性細胞質を伴った肝細胞変化であった。DEHP 投与群と比較し、DNOP 投与群の細胞質変化は、粗面小胞体の増加を示唆する両染色又は好塩基性変化が強かった。

2) 755 mg/kg 体重/日 (飼料中 0.50%) 投与群において、60~79 週でびまん性肝細胞細胞質変化の有意な増加が認められた。

表Ⅲ-9 検討した標的遺伝子

受容体	ハイブリダイゼーション法 (対照群、高用量群)	qPCR 法 (すべての群)
AhR	<i>Cyp1a1</i> , <i>Cyp1b1</i>	<i>Cyp1a1</i>
CAR/PXR	<i>Cyp2b10</i> , <i>Akr1b7</i>	<i>Cyp2b10</i> , <i>Cyp3a11</i>
PPAR α	<i>Cyp4a10</i> , <i>Pdk4</i>	<i>Pdk4</i>

AhR : 芳香族炭化水素受容体

CAR : 恒常型アンドロスタン受容体

PXR : プレグナン X 受容体

PPAR : ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体

Cyp : シトクロム P450 遺伝子

Akr : アルド-ケト還元酵素遺伝子

Pdk : ピルビン酸脱水素酵素キナーゼ遺伝子

〈参考〉

② ジエチルニトロソアミン (DEN) 誘発発がんモデル (ラット、混餌)

DeAngelo ら (1986) は、SD ラット (雄、各群 5 匹) を用いて、肝部分切除ラットにおけるジエチルニトロソアミン (DEN) 誘発発がんモデルに対する DNOP 投与の影響を検討した。

DNOP (飼料中 0 及び 1% : 0 及び 500mg/kg 体重/日⁷) を 10 週間混餌投与し、肝臓のγグルタミルトランスフェラーゼ (GGT) 陽性細胞巢を観察した。

DNOP 投与群で、肝臓の GGT 陽性細胞巢の数及び面積の割合が対照群に対して有意に増加した。肝臓の GGT 活性は有意に増加した。ペルオキシソームのマーカ酵素であるカルニチンアセチルトランスフェラーゼは、僅かに有意な増加が認められたが、肝臓相対重量の増加は認められなかった。肝臓の軽度な脂肪化が認められたが、壊死は認められなかった。

〈参考〉

③ ジエチルニトロソアミン (DEN) 誘発発がんモデル (ラット、混餌)

Carter ら (1992) は、Fischer 344 ラット (雄、各群 6 匹) を用いて、肝部分切除ラットにおける DEN 誘発発がんモデルに対する DNOP 投与の影響を検討した。

DNOP (飼料中 0、0.5 及び 1.0%⁸) を 26 週間混餌投与し、肝臓の GGT 及び胎盤型グルタチオン-S-トランスフェラーゼ (GST-P) 陽性細胞巢を観察した。

肝臓絶対重量について DNOP 投与による影響は認められなかったが、体重減少のため相対重量が 5~16%増加した。GST-P 陽性部位の肝組織重量は、1.0%投与群で対照群の 8 倍であった。GST-P 陽性の組織の割合が対照群 (2.79±0.56%) に比べて 1.0%投与群 (19.96±1.73%) で高かった。1.0%投与群で GGT 陽性の結節が 6 匹中 4 匹で確認された。GST-P 陽性の結節は 1.0%投与群でのみ認められた。

著者らは、DEN で誘発される肝がんが DNOP 投与により統計学的に有意に促進されたとしている。

⁷ DeAngelo ら (1986) では、飼料中濃度 (1%) の記載のみであるが、NICNAS (2015) によると DNOP 摂取量は 0 及び 500 mg/kg 体重/日であった。

⁸ IPCS (International Programme on Chemical Safety) Environmental Health Criteria 240 に記載されている混餌濃度 (mg/kg) から体重当たりの一日摂取量 (mg/kg 体重/日) の換算法によると、0.5% 及び 1.0%投与群の DNOP の一日摂取量はそれぞれ 500 mg/kg 体重/日及び 1,000 mg/kg 体重/日と算出される (IPCS 2009)。

(4) 内分泌系及び生殖・発生への影響

① 一世代繁殖毒性試験 (マウス、混餌)

Heindelら(1989)は、CD-1(ICR)マウス(雌雄、対照群:各40匹、投与群:各群20匹)を用いて、DNOP(飼料中0、1.25、2.5及び5.0%)の混餌投与による一世代繁殖毒性試験を実施した。各投与群のDNOP摂取量は、0、1,800、3,600及び7,500 mg/kg体重/日であった。当該試験は、NTPの連続繁殖プロトコール(Continuous Breeding protocol)に基づきGLP準拠で実施された。

F0親動物については、交配前7日間の飼育後、98日間交配を行った。臨床症状、親動物体重、受胎率(fertility)、ペア当たりの腹数、腹当たりの出生児数、生児出生率、雌雄比、出生後18時間以内の児動物体重、摂餌量及び飲水量をエンドポイントとした。98日経過後、雌雄別々にして混餌投与を継続した。F1児動物については、0及び5.0%投与群の児動物のみを、離乳後、性成熟する(74±10日)まで雌雄別々に飼育し、F0親動物と同じ濃度の飼料を与えた。その後同腹でない同じ投与群の雌雄を交配し、出産させた。繁殖能を上記と同じエンドポイントを用いて評価した。F1親動物については、95±10日齢で剖検し、臓器重量測定(肝臓、腎臓、右側精巣上体、右側精巣上体尾部、右側精巣、精囊及び前立腺)及び組織観察並びに体重、精巣上体精子運動能、精子形態、精子数及び性周期の測定を行った。

F0親動物に臨床症状及び体重の変化並びに繁殖毒性は認められなかった。F1児動物にDNOP投与による影響は認められなかった。F1親動物について、雄の5.0%投与群において、肝臓絶対重量の有意な増加及び精囊絶対重量の有意な減少が認められた。雌の5.0%投与群において、肝臓絶対重量の有意な増加及び腎臓絶対重量の有意な増加が認められた。

著者らは、DNOP投与による繁殖毒性は認められなかったとしている。

NTP-CERHR(2003)では、生殖毒性について、最高用量の7,500 mg/kg体重/日でF0及びF1(最高用量のみ実施)の繁殖能、精子及び性周期に影響が認められなかったため、NOAELを7,500 mg/kg体重/日としている。一般毒性について、F1親動物で認められた肝臓及び腎臓の絶対重量の増加に基づき、LOAELを7,500 mg/kg体重/日としているが、より低用量の試験データ欠如のため、NOAELは設定できないとしている。発生毒性については、最高用量の7,500 mg/kg体重/日で腹当たりの出生児数及び出生児体重に影響が認められなかったことに基づき、NOAELを7,500 mg/kg体重/日としている。

環境省(2011)では、当該試験のNOAELを2.5%(3,600 mg/kg体重/日)としている。

② 発生毒性試験（ラット、妊娠 6～20 日、強制経口）

Saillenfait ら（2011）は、SD ラット（妊娠雌、各群 22～23 匹）を用いて、DNOP（0、250、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日、オリーブ油に溶解）の強制経口投与による発生毒性試験を行った。

妊娠 6 日目から 20 日目まで DNOP を強制経口投与した。臨床所見を毎日観察し、摂餌量は妊娠 6 日目から 3 日毎に、母動物体重を妊娠 0、6、9、12、15、18 及び 21 日目に測定した。21 日目に剖検を行い、子宮の重量測定を行った。着床痕数、胚吸収、死亡及び生存胎児数並びに卵巣中の黄体数を測定した。生存胎児の体重、性別及び口腔を含めた外表異常を検査し、肛門生殖突起間距離（AGD）及び膀胱頸部・精巣間距離を測定した。生存胎児の半数について、内部軟組織の変化を、残りの半数は骨格異常を検査した。

当該試験の結果を表Ⅲ-10 に示す。

サテライト試験として、DNOP 投与による母動物への影響について検討した。上記試験と同じ条件の DNOP を妊娠動物（各群 8～10 匹）に投与し、妊娠 21 日目に剖検を行った。血清中の AST（GPT）、ALT（GOT）、ALP 及びコレステロールを測定した。肝臓重量を測定し、組織学的検査をした。

当該試験の結果を表Ⅲ-11 に示す。

著者らは、第 14 肋骨の発生頻度の有意な増加に基づき、発生毒性に関する LOAEL を最低用量の 250 mg/kg 体重/日とし、NOAEL は設定できないとしている。同腹胎児の第 14 肋骨の発生頻度を用いたベンチマークドーズ法により、BMD₀₅ 及び BMDL₀₅ を 58 及び 19 mg/kg 体重/日としている。

NICNAS（2015）では、親動物に影響がみられない用量において骨格変異が認められたことに基づき、LOAEL を 250 mg/kg 体重/日（最低用量）としている。また、ヒトのリスク評価においては、発生毒性の NOAEL について LOAEL を不確実係数 3 で除して、83 mg/kg 体重/日としている。

また、著者らは、サテライト試験での血清中 AST 及び ALT の僅かな増加並びに肝臓絶対及び相対重量の増加が認められた結果から、DNOP の 1,000 mg/kg 体重/日投与群で肝臓への影響が認められたとしている。

表Ⅲ-10 発生毒性試験 (SD ラット、強制経口) (Saillenfait et al. 2011)

投与群 (mg/kg 体重/日)	母動物 (各群 22~23 匹)	胎児	
		雄	雌
1,000	所見なし	↑ 頸肋 (腹数及び胎児数) *	
250 以上		↑ 第 14 肋骨 (胎児数) *	

* : 有意な変化

表Ⅲ-11 サテライト試験-母動物の肝臓変化- (SD ラット、強制経口)
(Saillenfait et al. 2011)

投与量 (mg/kg 体重/日)	母動物 (各群 8~10 匹)
1,000	↑ 肝臓絶対及び相対重量* ↑ 肝臓相対重量 (補正值) 1)*
500 以上	【血液】 ↑ AST (GPT) * ↑ ALT (GOT) *
250	所見なし

1) 肝臓重量/ (妊娠 21 日目の体重-妊娠子宮重量)

〈参考〉

③ エストロゲン様作用の検討

a. *in vivo*における検討

子宮肥大試験及び膈上皮角化試験の結果、DNOP を 2,000 mg/kg 体重/日まで投与しても、再現性のある用量依存的なエストロゲン様作用は認められなかった。

(Zacharewski ら 1998)

b. *in vitro*における検討

ラット子宮エストロゲン受容体結合能試験、MCF-7 及び HeLa 細胞を用いたレポーター遺伝子アッセイ並びにエストロゲン受容体導入酵母の増殖試験の結果、DNOP にはエストロゲン様作用は認められなかった。(Zacharewski ら 1998)

(5) 遺伝毒性試験

DNOP の遺伝毒性試験の結果を表Ⅲ-12 に示す。

表Ⅲ-12 DNOP の遺伝毒性試験

試験	対象	試験条件	試験結果		文献
			S9 -	S9 +	
DNOP					
復帰突然 変異試験	<i>S.typhimurium</i> (TA 98、TA 100、TA 1535、TA 1537)	100～10,000 μg/plate	陰性	陰性	Zeiger ら (1985)
復帰突然 変異試験	<i>S.typhimurium</i> (TA 98、TA 100)	100～10,000 μg/plate	陰性	陰性	Shibamoto ら (1986) (NICNAS 2015 より引用)
復帰突然 変異試験	<i>S.typhimurium</i> (TA 98)	0.03～30 μmol/plate	陰性	陰性	Florin ら (1980) 1)
復帰突然 変異試験	<i>S.typhimurium</i> (TA 98、TA 100、TA 1535、TA 1537)	100～10,000 μg/plate	陰性	陰性	Goodyear Tire & rubber company (1981) (NICNAS 2015 より引用)
復帰突然 変異試験	<i>S.typhimurium</i> (TA 98)	0.25～500 μmol/plate	陰性	陰性	Sato ら (1994)
前進突然 変異試験	<i>S.typhimurium</i> (TA 100)	記載なし	陰性	陰性	Seed (1982)
DNA 損傷試験	<i>E.coli</i>	S9-: 100～2,000 μg/mL S9+: 2,000 μg/mL	陰性	陰性	Goodyear Tire & rubber company (1981) (NICNAS 2015 よ り引用)

試験	対象	試験条件	試験結果		文献
			S9 -	S9 +	
SOS 試験	<i>Escherichia coli</i> PQ37	0.025～50 μmol	陰性	陰性	Sato ら (1994)

1) Florin ら (1980) は、Diocetyl phthalate と記しているが、CPSC (2010) 及び NICNAS (2015) では DNOP と記している。

注) DNOP の *in vivo* 遺伝毒性試験は見当たらなかった。

〈参考〉

試験	対象	試験条件	試験結果		文献
			S9 -	S9 +	
C6～C10 フタル酸エステル混合物 (DNOP を含む)					
突然変異 試験	<i>S.typhimurium</i>	記載なし	陰性		CMA (1999) (CPSC 2010 より 引用)
突然変異 試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y <i>Tk</i> +/-)	S9-: 0.50～5.00 μL/mL S9+: 0.15～0.40 μL/mL	疑陽 性 ²⁾	疑陽 性 ²⁾	Barber ら (2000)
突然変異 試験	チャイニーズハムスター 一卵巣細胞 (CHO/ <i>Hprt</i>)	記載なし	陰性		CMA (1999) (CPSC 2010 より 引用)

2) 著者らは、当該試験結果について、変異発生率と処理濃度との間に用量-反応関係がないこと、被験物質の処理濃度が水への溶解度を超えていたことなどから、変異原性を示すものではなく、アーティファクトである可能性が高いとしている。

CPSC (2010) では、通常、細菌を用いた試験 (*S.typhimurium* 又は *E.coli*)、マウスリンパ腫細胞を用いた試験 (*in vitro* 試験、L5178Y *Tk*^{+/+}) 又は哺乳類細胞を用いた細胞遺伝学的試験 (*in vitro* 試験、チャイニーズハムスター線維芽細胞、ヒト又は哺乳類末梢血リンパ球) 及び哺乳類の赤血球を用いた小核試験 (*in vivo* 試験) より遺伝毒性の評価を行っている。DNOP については、*in vitro* 及び *in vivo* における哺乳類の遺伝毒性に関するデータが不足していること及び主たる遺伝毒性試験の結果は陰性であることから、DNOP を遺伝毒性物質とする根拠は不十分であるとしている。

NICNAS (2015) では、*in vivo*における情報はないものの、*in vitro*における細菌を用いた突然変異試験及び DNA 損傷試験が陰性であったことを根拠として、DNOP は遺伝毒性を示さないと考えられるとしている。

〈参考〉

(6) その他の知見

C6～C10 フタル酸エステル混合物 (DNOP を含む) の細胞形質転換試験の結果を表Ⅲ-13 に示す。

表Ⅲ-13 C6～C10 フタル酸エステル混合物 (DNOP を含む) の細胞形質転換試験

対象	試験条件	試験結果 (S9-のみ)	文献
マウス線維芽細胞 (Balb/c-3T3 A- 31)	0.063～6.320 μ L/mL	陰性	Barber ら (2000)

(7) 実験動物等における影響のまとめ

得られた各種動物試験の結果から、DNOPの急性毒性は弱く、亜急性毒性試験及び慢性毒性／発がん性試験における主な標的臓器は肝臓であった。生殖・発生への主な影響として、発生毒性試験において、第14肋骨の発生頻度の増加が認められた。繁殖能への影響は認められなかった。

本専門調査会としては、亜急性毒性、慢性毒性／発がん性及び生殖・発生毒性のそれぞれに関する知見のうち、最も低い用量で影響が認められた試験など特にTDI設定に当たり重要な試験を選定した。それらの試験についてNOAELの設定根拠とした毒性所見を表Ⅲ-14に示す。

表Ⅲ-14 TDI設定に当たり重要な試験及びその評価

試験の種類	動物種 投与期間 DNOP投与量 投与経路	LOAEL (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	NOAELの設定根拠 とした毒性所見	参照文献
亜急性毒性	ラット 13週間 雄:0、0.4、3.5、 36.8、350.1 mg/kg 体重/日 雌:0、0.4、4.1、 40.8、402.9 mg/kg 体重/日 混餌投与	雄:350.1 雌:402.9 (飼料中 5,000 ppm)	雄:36.8 雌:40.8 (飼料中 500 ppm)	↑肝臓の細胞質容積の 増加を伴った静脈周 辺性細胞質空胞化	Poonら (1997)
慢性毒性 / 発がん性	マウス 2年間 0、113、 755、1,281 mg/kg 体重/日 混餌投与	113 (飼料中 0.10%)	最低用量が LOAELであるた め、NOAELは設定 できない	↑肝細胞細胞質変化*1) (小葉中心性及び中間 性) ↑肝細胞肥大* (小葉中心性、中間性 及びびまん性)	Woodら (2014)

試験の種類	動物種 投与期間 DNOP 投与量 投与経路	LOAEL (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	NOAEL の設定根拠 とした毒性所見	参照文献
生殖・発生毒性	マウス 一世代繁殖毒性試験 F0:交配前7日から妊娠期間(出産)まで F1:離乳後から妊娠期間(出産)まで F0 親動物	【親動物】 F1 親動物の所見は単用量のみの評価であるため、設定できない	F1 親動物の所見は単用量のみの評価であるため、設定できない	F0 親動物に毒性所見なし。 F1 親動物の 7,500 mg/kg 体重/日投与群において、雌雄の肝臓絶対重量の増加*、雄の精囊絶対重量の減少*及び雌の腎臓絶対重量の増加*が認められた。	Heindel ら (1989)
	0、1,800、3,600、7,500 mg/kg 体重/日 F1 親動物	【繁殖能】 設定できない	7,500 (飼料中 5.0%) (F0)	最高用量 (7,500 mg/kg 体重/日) において毒性所見なし	
	0、7,500 mg/kg 体重/日 児動物 0、1,800、3,600、7,500 mg/kg 体重/日 混餌投与	【児動物】 設定できない	7,500 (飼料中 5.0%) (F1)	最高用量 (7,500 mg/kg 体重/日) において毒性所見なし	
発生毒性	ラット 妊娠6日目から20日目まで 0、250、500、1,000 mg/kg 体重/日 強制経口投与	250	最低用量が LOAEL であるため、NOAEL は設定できない	↑第14肋骨(胎児数) *	Saillenfait ら (2011)

* : 有意な変化

- 滑面小胞体及びペルオキシソーム増殖を示唆する顆粒状好酸性細胞質を伴った肝細胞変化であった。DEHP 投与群と比較し、DNOP 投与群の細胞質変化は、粗面小胞体の増加を示唆する両染色又は好塩基性変化が強かった。

SD ラットを用いた 13 週間混餌投与試験 (Poon ら 1997) において、最高用量 (雄 350.1 mg/kg 体重/日、雌 402.9 mg/kg 体重/日) で、肝臓の細胞質容積の増加を伴った静脈周辺性細胞質空胞化が認められた。この結果から、当該試験の NOAEL を雄 36.8 mg/kg 体重/日、雌 40.8 mg/kg 体重/日と判断した。なお、最高用量より低用量から雌雄で肝臓の内皮細胞肥大及び小葉構造の明瞭化が認められたが、これらの変化は軽微であり毒性学的な意義は低いと判断し、本専門調査会としては、NOAEL の設定根拠所見とはしなかった。また、最高用量において雌雄で甲状腺の濾胞サイズの減少及びコロイド密度の低下が認められたが、これらの所見については、肝臓における酵素誘導により甲状腺機能が活性化した結果として生じた可能性が高いと考え、本専門調査会としては、NOAEL の設定根拠所見とはしなかった。

B6C3F1 マウスを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性試験 (Wood ら 2014) において、最低用量 (113 mg/kg 体重/日) から肝細胞における小胞体及びペルオキシソーム増殖を示唆する顆粒状好酸性細胞質を伴った細胞質変化及び肝細胞肥大が認められた。113 mg/kg 体重/日投与群で認められたこれらの毒性所見については、肝臓の重量変化を伴わないこと、80~104 週で認められた肝細胞肥大の発生頻度及び重篤度は投与量依存的に増加していないこと及び肝細胞細胞質変化は 60 週以降対照群においても認められ 80~104 週では有意差は示されていないことから、軽度な変化であると考えた。この結果から、当該試験の LOAEL を 113 mg/kg 体重/日、NOAEL は設定できないと判断した。当該試験において、腫瘍の発生頻度の有意な増加は認められなかった。なお、最低用量において、髄外造血が認められたが、最低用量かつ 52 週のみ認められた所見であることから、本専門調査会としては、NOAEL の根拠所見とはしなかった。

Fischer 344 ラットを用いた DEN 誘発発がんモデルにおいて、DNOP 投与により肝がんが有意に促進されたとする報告がある (Carter ら 1992) が、DNOP 投与による肝がんへの影響はげっ歯類特異的な PPAR への作用による影響と考えられ、ヒトへ外挿することは適切でないと考えた。

CD-1 マウスを用いた一世代繁殖毒性試験 (Heindel ら 1989) において、親動物については、F1 親動物の 7,500 mg/kg 体重/日投与群において、雌雄の肝臓絶対重量の増加、雄の精嚢絶対重量の減少及び雌の腎臓絶対重量の増加が認められた。本専門調査会では、これらの変化は DNOP 投与による毒性影響であると考えたが、F1 親動物については単用量 (7,500 mg/kg 体重/日) のみで実施されており、当該試験の LOAEL 及び NOAEL は設定できないと判断した。当該試験において、親動物の繁殖能及び F1 児動物への影響は、最高用量の 7,500 mg/kg 体重/日投与によっても認められなかった。

SD ラットを用いた発生毒性試験 (Saillenfait ら 2011) において、250 mg/kg 体重/日投与群で第 14 肋骨を持つ胎児数の有意な増加が認められた。この毒性所見につ

いては、第 14 肋骨はラットに自然発生で見られる所見であり、250 mg/kg 体重/日投与群における発生頻度の増加は、腹数当たりでの解析では対照群と比較し有意差がないことを踏まえ、軽度な影響であると考えた。この結果から、当該試験の LOAEL を最低用量である 250 mg/kg 体重/日とし、NOAEL は設定できないと判断した。

遺伝毒性について、DNOP は *in vitro* 試験（復帰突然変異試験、前進突然変異試験、DNA 損傷試験及び SOS 試験）で陰性であった。これらの試験結果から、DNOP は突然変異を誘発しないと考えられた。染色体の異常を判断できる十分なデータはなかった。

DNOP 以外のフタル酸エステル（DEHP、DBP、BBP、DINP 及び DIDP）について、本専門調査会において、「DNA に対して直接的な反応性を示すものではない」又は「生体にとって問題となる遺伝毒性はない」と判断している。DNOP については、他のフタル酸エステルとの構造や代謝の類似性から、遺伝子や染色体への影響に差はないと考えられた。

以上から、本専門調査会としては、DNOP は生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと判断した。

〈実験動物等における影響を検討するために参考にした文献〉

1. CPSC (2010) から引用した文献

- Balynina, E.S. and I.V. Berezovskaia. 1976, Comparative evaluation of the methods of determination of the orientation reaction of rats in a toxicological experiment. *Farmakol. Toksikol.* 39(5): 635-8.
- Bisesi, M.S. 1994. Esters. In: Clayton, G.D. and F.E. Clayton (eds). *Patty's industrial hygiene and toxicology* 4th edition. New York, John Wiley and Sons, Inc.
- CMA (Chemical Manufacturers Association). 1999. Comments of the Chemical Manufacturers Association Phthalate Esters Panel in response for public input on seven phthalate esters. FR Document 99-9484. Washington, D.C.
- Eastman Kodak Company 1978. Toxicity and health hazard summary. Rochester, NY; EPA/OTS Document No. 878214345
- Goldemberg, R.L. and L. Safrin. 1977. Reduction of topical irritation. *J. Soc. Cosmet. Chem.* 28: 667-79.
- GTPZAB (Gigiena Truda i Professional'nye Zabolevaniya). 1973. Labor Hygiene and Occupational Diseases. 17(11): 51.
- Huels, A.G. 1965. Acute oral toxicity (LD50) study in rats - AFOL 6-10. Scientific Associates for Vista Chemical Company.
- Huels, A.G. 1988. Safepharm Project Number 11/116. Unpublished report.
- Huels, A.G. 1989. Report number 1538 and 1539. Unpublished report.
- NICNAS (National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme). 2007. Draft human health hazard assessment; Di-C6-10 alkyl phthalate (Di-C6-C10 PE) (CAS No.68515-51-5). Australian Government: Department of Health and Ageing: 22pp.
- Singh, A.R., Lawrence, W.H., and J. Autian. 1972. Teratogenicity of phthalate esters in rats. *J. Pharmaceut. Sci.* 61: 51-5.

2. NICNAS (2015) から引用した文献

- Goodyear Tire & Rubber Company 1981. DNA damage by dioctyl phthalate BASF, Tank 28 in the E. coli Pol A - Assay. Goodyear Tire and Rubber Company Laboratory Report No. 81-42-2. Akron, OH.
- Shibamoto T & Wei CI. Mutagenicity of materials extracted from synthetic rubber. *Agricultural and Biological Chemistry.* 1986; 50:513-4.

3. 原著論文

- Barber ED, Cifone M, Rundell J, Przygoda R, Astill BD, Moran E, Mulholland A, Robinson E, Schneider B. Results of the L5178Y mouse lymphoma assay and the Balb/3t3 cell in vitro transformation assay for eight phthalate esters. *J Appl Toxicol.* 2000; 20(1):69-80.
- Carter JH, Carter HW, DeAngelo AB, Daniel FB. Sub-lethal autolysis in livers of rats exposed to phthalates. *J Cell Biol.* 1989; 109(4):182a. Abstract no. 1003.
- Carter JH, Richmond RE, Carter HW, Potter CL, Daniel FB, DeAngelo AB. Quantitative image cytometry of hepatocytes expressing gamma-glutamyl transpeptidase and glutathione S-transferase in diethylnitrosamine-initiated rats treated with phenobarbital and/or phthalate esters. *J Histochem Cytochem.* 1992;40(8):1105-15.
- DeAngelo AB, Garrett CT, Manolukas LA, Yario T. Di-n-octyl phthalate (DOP), a relatively ineffective peroxisome inducing straight chain isomer of the environmental contaminant di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP), enhances the development of putative preneoplastic lesions in rat liver. *Toxicology.* 1986; 41(3):279-88.
- DeAngelo AB, Cicmanec J, McMillan LP & Wernsing PA 1988. Comparative toxicity of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) and di-n-octyl phthalate (DOP)[abstract]. *The Toxicologist.* 1988;8(1):38. Abstract no. 150.
- Dogra RK, Khanna S, Shukla L, Srivastava S, Gupta S, Katiyar JC, Shanker R. Modification of the immune response in rats by di-octyl phthalate. *Ind Health.* 1987; 25(2):97-101.
- Dogra RK, Chandra K, Chandra S, Khanna S, Srivastava SW, Shukla L, Katiyar JC, Shanker R. Di-octyl phthalate induced altered host resistance: viral and protozoal models in mice. *Ind Health.* 1989; 27(2):83-7.
- Florin I, Rutberg L, Cyrvall M, Enzell CR. Screening of tobacco smoke constituents for mutagenicity using Ames test. *Toxicology.* 1980; 15:219-32.
- Foster PM, Thomas LV, Cook MW, Gangolli SD. Study of the testicular effects and changes in zinc excretion produced by some n-alkyl phthalates in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1980; 54(3):392-8.
- Gray TJ, Butterworth KR. Testicular atrophy produced by phthalate esters. *Arch Toxicol Suppl.* 1980; 4:452-5.
- Hardin BD, Schuler RL, Burg JR, Booth GM, Hazelden KP, MacKenzie KM, Piccirillo VJ, Smith KN. Evaluation of 60 chemicals in a preliminary developmental toxicity test. *Teratog Carcinog Mutagen.* 1987; 7(1):29-48.
- Heindel JJ, Gulati DK, Mounce RC, Russell SR, Lamb JC IV. Reproductive toxicity of three

- phthalic acid esters in a continuous breeding protocol. *Fundam Appl Toxicol*. 1989; 12(3):508-18.
- Hinton RH, Mitchell FE, Mann A, Chescoe D, Price SC, Nunn A, Grasso P, Bridges JW. Effects of phthalic acid esters on the liver and thyroid. *Environ Health Perspect*. 1986; 70:195-210.
- IPCS (International Programme on Chemical Safety) Environmental Health Criteria 240 Principles and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Food. 2009 Annex 2 DOSE CONVERSION TABLE
- Jones HB, Garside DA, Liu R, Roberts JC. The influence of phthalate esters on Leydig cell structure and function in vitro and in vivo. *Exp Mol Pathol*. 1993; 58(3):179-93.
- Lake BG, Rijcken WR, Gray TJ, Foster JR, Gangolli SD. Comparative studies of the hepatic effects of di- and mono-n-octyl phthalates, di-(2-ethylhexyl) phthalate and clofibrate in the rat. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*. 1984; 54(3):167-76.
- Mann AH, Price SC, Mitchell FE, Grasso P, Hinton RH, Bridges JW. Comparison of the short-term effects of di (2-ethylhexyl) phthalate, di(n-hexyl) phthalate, and di(n-octyl) phthalate in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1985; 77(1):116-32.
- Oishi S, Hiraga K. Testicular atrophy induced by phthalic acid monoesters: effects of zinc and testosterone concentrations. *Toxicology*. 1980; 15(3):197-202.
- Poon R, Lecavalier P, Mueller R, Valli VE, Procter BG, Chu I. Subchronic oral toxicity of di-n-octyl phthalate and di(2-Ethylhexyl) phthalate in the rat. *Food Chem Toxicol*. 1997; 35(2):225-39.
- Saillenfait AM, Roudot AC, Gallissot F, Sabaté JP. Prenatal developmental toxicity studies on di-n-heptyl and di-n-octyl phthalates in Sprague-Dawley rats. *Reprod Toxicol*. 2011; 32(3):268-76.
- Sato T, Nagase H, Sato K, Niikawa M, Kito H. Enhancement of the mutagenicity of amino acid pyrolysates by phthalate esters. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 1994; 24(4):325-31.
- Seed JL. Mutagenic activity of phthalate esters in bacterial liquid suspension assays. *Environ Health Perspect*. 1982; 45:111-4.
- Smith JH, Isenberg JS, Pugh G Jr, Kamendulis LM, Ackley D, Lington AW, Klaunig JE. Comparative in vivo hepatic effects of Di-isononyl phthalate (DINP) and related C7-C11 dialkyl phthalates on gap junctional intercellular communication (GJIC), peroxisomal beta-oxidation (PBOX), and DNA synthesis in rat and mouse liver. *Toxicol Sci*. 2000; 54(2):312-21.

- Wood CE, Jokinen MP, Johnson CL, Olson GR, Hester S, George M, Chorley BN, Carswell G, Carter JH, Wood CR, Bhat VS, Corton JC, DeAngelo AB. Comparative time course profiles of phthalate stereoisomers in mice. *Toxicol Sci.* 2014; 139(1):21-34.
- 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(2):282-93.
- Zeiger E, Haworth S, Mortelmans K, Speck W. Mutagenicity testing of di(2-ethylhexyl)phthalate and related chemicals in Salmonella. *Environ Mutagen.* 1985; 7(2):213-32

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 (MCPD 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 MCPD 濃度との間に正の関連が認められた (Wirth ら 2008)。

② 受胎能との関連性

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、女性パートナーについて、尿中 MCPD 濃度が上昇すると受胎待ち時間が短縮するという関連が認められた (Buck Louis ら 2014)。

③ 早産との関連性

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、早産の OR について、尿中 MCPD 濃度との間に正の関連が認められた (Meeker ら 2009)。

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、自然早産 (自然早期分娩及び早期前期破水) の OR について、尿中 MCPD 濃度との間に正の関連が認められた (Ferguson ら 2014a)。

④ 肛門生殖突起間距離 (AGD) 等との関連性

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 MCPD 濃度と男児の AGI (AGD÷体重) との間に関連は認められなかった (Swan ら 2005)。

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 MCPD 濃度と男児の

AGD との間に関連は認められなかった (Swan 2008)。

⑤ 思春期の性発達等との関連性

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 (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 MCPP 濃度と CPP との間に関連は認められなかった (Lomenick ら 2010)。

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、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 (SHBG) との間にも正の関連が認められた (Ferguson ら 2014b)。

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の関連は認められなかった (Kolarik ら 2008)。

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 濃度との間に関連は認められなかったが、アレルギー感作の OR について、尿中 MCPP 濃度との間に正の関連が認められた。若年者において、花粉症の OR は、尿中 MCPP 濃度との間に負の関連が認められたが、アレルギー感作の OR については、尿中 MCPP 濃度との間に関連は認められなかった (Hoppin ら 2013)。

⑩ 炎症及び酸化ストレスマーカーとの関連性

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回帰分析では、尿中 MCPP 濃度と GGT との間に負の関連が認められた (Ferguson ら 2011)。

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回帰分析では、尿中 MCPP 濃度と血中 ALP 及び絶対好中球数 (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 つのエンドポイントについては、用量依存的な関連が認められた (Ferguson ら 2012)。

⑪ 乳がんとの関連性

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 濃度と乳がんとの間に用量依存的な負の関連が認められた (López-Carrillo ら 2010、Martínez-Nava ら 2013)。

表Ⅲ-15 DNOP のばく露に関する疫学研究の詳細

① 精液との関連性

文献番号	1												
参照文献	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 有意水準 5%												
尿中代謝物濃度	非補正 (µg/L) <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%;">測定代謝物</th> <th style="width: 50%;">MCPP</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>検出率</td> <td>88.9%</td> </tr> <tr> <td>中央値</td> <td>4.6</td> </tr> <tr> <td>幾何平均値</td> <td>2.5</td> </tr> <tr> <td>IQR</td> <td>2.6~8.3</td> </tr> <tr> <td>範囲</td> <td>0.0~40.8</td> </tr> </tbody> </table>	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
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	【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>【尿中 MCPP 濃度を三分位群に分けて解析した OR】</p> <p>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>
--	--

〈略称〉

WHO : 世界保健機関

IQR : 四分位範囲

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 種のフタル酸エステル代謝物 (MCPPE、MOP (mono-octyl 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%

尿中代謝物濃度	非補正 (ng/mL)		
	【男性】		
	〈MCP〉		
		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〉		
		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〉			
	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〉			
	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	【男女別】 女性パートナーについて、尿中 MCP 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。 【カップル別】 女性パートナーについて、尿中 MCP 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の		

	<p>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>
--	--

〈略称〉

BMI: 肥満度指数 $BMI = \text{体重} / (\text{身長})^2 \text{ (kg/m}^2\text{)}$

CI: 信頼区間

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																																											
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	<p>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 : $p=0.007$)。</p> <p>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。</p>
------	---

〈略語〉 IQR : 四分位範囲

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" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <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 有意水準（statistically significant） 5% 有意水準（suggestively） 10%																						
尿中代謝物濃度	比重補正 (µg/L) <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <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)。																						

〈略称〉

IQR : 四分位範囲

CI : 信頼区間

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（MCPP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 有意水準 5%	
尿中代謝物濃度	非補正 (ng/mL)	
	測定代謝物	MCPP
	検出率	69.4%
	中央値	2.1
	IQR	0.7～3.6
結果など	尿中MCPP濃度と男児のAGIとの間に関連は認められなかった。	

〈略称〉

AGD：肛門生殖突起間距離

AGI：AGD÷体重

IQR：四分位範囲

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 有意水準 5%		
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。		

〈略称〉

CDC : 米国疾病管理予防センター

AGD : 肛門生殖突起間距離

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 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	CPP		
調整因子	なし		
解析方法	CPP 群と対照群の二群比較 有意水準 5%		
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	MCPP	
	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 MCPP 濃度と CPP との間に関連は認められなかった。		

〈略称〉

CPP：中枢性思春期早発症

SE：標準誤差

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種のパ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%																								
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)。																								

〈略称〉

DHEAS : 硫酸デヒドロエピアンドロステジオン

SHBG : 性ホルモン結合グロブリン

BMI : 肥満度指数 BMI = 体重 / (身長)² (kg/m²)

IQR : 四分位範囲

SD : 標準偏差

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： ADD 1,491 名 LD 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 有意水準 10%																						
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。																						

〈略称〉

NHANES：米国国民健康栄養調査

ADD：多動性障害

LD：学習障害

IQR：四分位範囲

CI：信頼区間

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 有意水準 5%																										
尿中代謝物濃度	比重補正 (ng/mL) <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <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> ※ LOD は 0.2 ng/mL				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	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。 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)、 $p < 0.05$)。																										

〈略称〉

MDI : 心理発達指標

PDI : 運動発達指標

CI : 信頼区間

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 種のパ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	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%		
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	MCPPE	
	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 MCPPE 濃度 (対数) と身長との間に負の関連が認められた (尿中 MCPPE 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))。		

〈略称〉

BMI: 肥満度指数 BMI=体重/(身長)² (kg/m²)

CI: 信頼区間

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 有意水準 5%																			
尿中代謝物濃度	クレアチニン補正 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;"></th> <th style="width: 35%;">糖尿病群</th> <th style="width: 35%;">非糖尿病群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>測定代謝物</td> <td colspan="2">MCPP</td> </tr> <tr> <td>人数</td> <td>39 名</td> <td>182 名</td> </tr> <tr> <td>検出率</td> <td colspan="2">83~100%の範囲内</td> </tr> <tr> <td>幾何平均値</td> <td>4.5</td> <td>4.0</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>2.0</td> <td>2.3</td> </tr> </tbody> </table> ※ 単位の記載がないが、López-Carrillo ら (2010) では $\mu\text{g/g Cr}$ と記載			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
	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																		
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 ($p=0.011$)。																			

〈略語〉

SD : 標準偏差

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)、FBG、HOMA-IR、HbA1c																				
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%																				
尿中代謝物濃度	<table border="1"> <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	<p>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)</p> <p>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。</p>																				

〈略称〉

NHANES : 米国国民健康栄養調査

FBG : 空腹時血糖値

HOMA-IR : インスリン抵抗性指標

HbA1c : 糖化ヘモグロビン A1c

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	FBG、空腹時インスリン、HOMA-IR															
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%															
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;"> <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" style="text-align: center;">MCPP</td> </tr> <tr> <td>人数</td> <td style="text-align: center;">1,620 名</td> <td style="text-align: center;">1,463 名</td> </tr> <tr> <td>中央値</td> <td style="text-align: center;">2.0</td> <td style="text-align: center;">2.3</td> </tr> <tr> <td>IQR</td> <td style="text-align: center;">1.2~3.3</td> <td style="text-align: center;">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>															

〈略称〉

FBG : 空腹時血糖値

HOMA-IR : インスリン抵抗性指標

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種のフタル酸ジエステル（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 有意水準 記載なし
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。

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 (MCPP、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ギー) の特異的 IgE を測定し、少なくとも 1 つのアレルギーに対して 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 有意水準 5%																																										
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>MCPP</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>MCPP</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	MCPP	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	MCPP	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	MCPP	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	MCPP	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>		

〈略称〉

NHANES：米国国民健康栄養調査

BMI：肥満度指数 BMI=体重/(身長)² (kg/m²)

IQR：四分位範囲

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： CRP 6,443 名 GGT 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%																						
尿中代謝物濃度	クレアチニン補正 (µg/g Cr) <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <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: $-0.043 \sim -0.009$, $p=0.003$))。																						

〈略称〉

NHANES : 米国国民健康栄養調査

CRP : C 反応性タンパク

GGT : γ グルタミルトランスフェラーゼ

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	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： ALP 5,524 名 ANC 6,434 名 フェリチン 3,408 名 フィブリノゲン 1,871 名 ビリルビン 5,523 名																					
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	血中の炎症マーカー (ALP、ANC、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)																					
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%																					
尿中代謝物濃度	クレアチニン補正 (µg/g Cr) <table border="1" data-bbox="432 1198 1174 1563"> <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>※ Ferguson ら (2011) と同じ ※ 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 : -0.01~13.3, 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 $p < 0.001$ 、 $p < 0.001$ 、 $p = 0.01$ ）。
--	--

〈略称〉

NHANES : 米国国民健康栄養調査

ALP : アルカリホスファターゼ

ANC : 絶対好中球数

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%																																																	
尿中代謝物濃度	クレアチニン補正 (µg/g Cr) 【全員】 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <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" style="text-align: center;">MCPP</td> </tr> <tr> <td>人数</td> <td style="text-align: center;">233 名</td> <td style="text-align: center;">221 名</td> </tr> <tr> <td>検出率</td> <td style="text-align: center;">97%</td> <td style="text-align: center;">98%</td> </tr> <tr> <td>幾何平均値</td> <td style="text-align: center;">2.68</td> <td style="text-align: center;">4.07</td> </tr> <tr> <td>95%CI</td> <td style="text-align: center;">2.43～2.95</td> <td style="text-align: center;">3.66～4.54</td> </tr> </tbody> </table> 【閉経前】 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <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" style="text-align: center;">MCPP</td> </tr> <tr> <td>人数</td> <td style="text-align: center;">88 名</td> <td style="text-align: center;">74 名</td> </tr> <tr> <td>幾何平均値</td> <td style="text-align: center;">2.57</td> <td style="text-align: center;">3.92</td> </tr> <tr> <td>95%CI</td> <td style="text-align: center;">2.23～2.95</td> <td style="text-align: center;">3.22～4.78</td> </tr> </tbody> </table> 【閉経後】 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <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" style="text-align: center;">MCPP</td> </tr> <tr> <td>人数</td> <td style="text-align: center;">145 名</td> <td style="text-align: center;">174 名</td> </tr> <tr> <td>幾何平均値</td> <td style="text-align: center;">2.75</td> <td style="text-align: center;">4.15</td> </tr> <tr> <td>95%CI</td> <td style="text-align: center;">2.41～3.14</td> <td style="text-align: center;">3.64～4.73</td> </tr> </tbody> </table>			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		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		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
	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																																																
	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																																																
	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 ($p < 0.001$)。</p> <p>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)、$p \text{ trend} = 0.007$)。</p>
------	--

〈略称〉

BMI : 肥満度指数 $BMI = \text{体重} / (\text{身長})^2 \text{ (kg/m}^2\text{)}$

CI : 信頼区間

文献番号	20																		
参照文献	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 有意水準 5%																		
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;"> <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" style="text-align: center;">MCPP</td> </tr> <tr> <td>人数</td> <td style="text-align: center;">208 名</td> <td style="text-align: center;">220 名</td> </tr> <tr> <td>中央値</td> <td style="text-align: center;">2.78</td> <td style="text-align: center;">3.68</td> </tr> <tr> <td>5パーセンタイル値</td> <td style="text-align: center;">0.66</td> <td style="text-align: center;">1.29</td> </tr> <tr> <td>95パーセンタイル値</td> <td style="text-align: center;">8.26</td> <td style="text-align: center;">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)。 PPARγPro12Ala 及び PPARγ 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。																		

〈略称〉

PPAR：ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体

(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

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。

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

UE : 尿 1L 当たりのフタル酸モノエステル尿中排泄量 (μg)。

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ステルの尿中排泄量のモル比 (モル分画排泄率値 : fractional urinary excretion factor)。DNOP の経口摂取量に対する MNOP の尿中へのモル分画排泄率値 Fue は、0.043 が用いられている。(Koch ら 2003)

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

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

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

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。

試算対象

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、尿中 MNOP は全て DNOP 由来の代謝物であると仮定した。

試算結果

Hoppin ら (2013) は、2005~2006 年に米国の成人 1,546 名の尿を採取した。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 の推定一日摂取量の中央値は 0.93 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日未満であった。

(3) ヒトにおける影響のまとめ

尿中 DNOP 代謝物 (MCP) 濃度等を DNOP ばく露の指標とした疫学報告は、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、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ー並びに乳がんとの関連性に関するものであった。

複数の疫学報告において尿中 MCP 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、MCP は DBP など DNOP 以外のフタ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尿病との関連性を明らかにすることはできなかった。

また、尿中 MCP 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ついては、報告数が限られていること、MCP は DBP など DNOP 以外のフタル酸エステルの代謝物でもあることなどから、現時点で疫学研究の結果を基に、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。今後の疫学知見の蓄積が望まれる。

IV. ヒトに対するばく露量の推定

フタル酸ジエステルのヒトに対するばく露量の推定には、食品及び環境媒体中のジエステル体分析値からの推定と、モノエステル体などの代謝物の尿中排泄量からの推計の二つの方法がある。

1. 食品からのばく露

① 食品中からの DNOP の検出実態

豊田（1998）は、日本国内で市販されている食品について、4分析機関により分担して DNOP の濃度を測定した。測定結果を表IV-1に示す。DNOP は、豚肉 8 検体中 1 検体（2 µg/kg）、鶏肉 6 検体中 1 検体（2 µg/kg）及び魚 8 検体中 1 検体（1 µg/kg）から検出された。

表IV-1 日本国内で市販されている食品における DNOP 濃度

分類 (µg/kg)	検体数	検出数	最大濃度 (µg/kg)	検出下限値 (µg/kg)
バター	3	0	ND	25
牛乳	6	0	ND	1
豚肉	8	1	2	1
牛肉	3	0	ND	1
鶏肉	6	1	2	1
魚	8	1	1	1
ほうれんそう	5	0	ND	1
馬鈴薯	3	0	ND	1
ぶどう	7	0	ND	1
りんご	3	0	ND	1
精白米	8	0	ND	1

ND：検出下限値未満

② 食事調査

豊田（1998）は、日本国内で市販されている弁当 15 検体及び給食施設等の定食 6 検体について、4分析機関により分担して DNOP の濃度を測定した。いずれも DNOP は検出されなかった（検出下限値 1 µg/kg）。

津村ら（2001）は、大阪市内で 2000 年 8 月に購入した市販弁当 10 検体について DNOP の濃度を測定した。いずれの市販弁当においても DNOP は検出されなかった（検出下限値 0.8 µg/kg）。

2. 環境媒体からのばく露

(1) 空気

① 大気

1996年度に日本国内で採取された一般環境大気6検体のDNOPの濃度を測定した結果、いずれの検体においてもDNOPは検出されなかった(検出下限値 0.012 µg/m³) (環境省 2011)。

② 室内空気

1998年6月に神奈川県内の築後3か月の集合住宅1軒における居間において、DOP (Diocetyl phthalate)⁹の濃度を測定した結果、粒子状が0.560 µg/m³、ガス状が0.0053 µg/m³であった(大塚ら 2002)。

(2) 水質

2000年度に全国の91地点(河川59検体、湖沼6検体、海域11検体及び地下水15検体)におけるDNOPの濃度を測定した水質調査では、河川7検体においてDNOPが検出され、最大値は0.10 µg/Lであった(検出下限値 0.01 µg/L) (環境省 2000)。

2002年度に全国の50地点(河川25検体、湖沼5検体、海域10検体及び地下水10検体)におけるDNOPの濃度を測定した水質調査では、いずれの検体においてもDNOPは検出されなかった(検出下限値 0.01 µg/L) (環境省 2002)。

(3) ハウスダスト

我が国におけるハウスダスト中のDNOPの濃度を測定した知見は見当たらなかった。

3. おもちゃからのばく露

乳幼児に特有なばく露経路の一つに、フタル酸エステル類を含有するおもちゃ等のマウジング(mouthing)¹⁰などによる経口ばく露が指摘されている。

阿部ら(2012)は、2009年に市販PVC製おもちゃ中の可塑剤使用実態を調査した。東京都内、神奈川県内及び茨城県内で購入したPVC製おもちゃ101検体について調

⁹ 原著には「DOP」の記載のみで、DNOPに限定した結果か否かの判断ができない。そのため、DEHPなどDNOP以外のアルコール部分の炭素数が8であるフタル酸エステルも測定対象としている可能性がある。

¹⁰ 乳幼児の自発的行動で、目的は探索行動と感覚的満足と考えられている。具体的にはおもちゃやおしゃぶりを含め、乳幼児の手の届く範囲の品物を口に入れる行動(厚生労働省 2010a)。

査したところ、DNOP は指定おもちゃ¹¹及びその部品 46 検体からは検出されず、指定外おもちゃ及びその部品 55 検体からも検出されなかった（検出下限値 0.01%）。

2010 年に、厚生労働省（2010a）は、日本の乳幼児のマウジング行動調査の結果及び可塑剤として DINP を含有する PVC 製の試験片を用いた成人による唾液中溶出試験の結果に基づき、乳幼児のマウジングによる 6 種のフタル酸エステル（DEHP、DBP、BBP、DINP、DIDP、DNOP）の推定ばく露量を試算した。全てのフタル酸エステルについて、おもちゃからの溶出挙動等が同じであると仮定し、ばく露量を試算すると、おもちゃ（おしゃぶりを除く）からの DNOP ばく露量の 50 パーセンタイル値は 13.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、95 パーセンタイル値は 36.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、最大ばく露量は 74.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と推定された。また、おしゃぶりのマウジングを含めた総ばく露量はそれぞれ 15.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、49.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日及び 169 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と試算された。

なお、国内では、2010 年以降、指定おもちゃのうち、乳幼児が口に接触することを本質とする部分について、可塑化された材料¹²からなる部分に DNOP の使用が禁止されている（厚生労働省 2010b）。

4. ばく露経路の積算に基づくヒトの一日摂取量推定

本専門調査会において、1. 及び 2. に記載した食品、空気及び水質中の DNOP 検出濃度に関する文献データを用いて、日本人の DNOP 摂取量（最大見積もり）を試算した。

食事については、弁当及び給食施設等の定食を対象に DNOP 濃度を測定したデータがあるが、いずれの検体も DNOP は検出されていないため、食品中の DNOP 濃度は最も低い検出下限値である 0.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ （津村ら 2001）を上回るとは考えにくく、0.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を用いた。

空気については、大気及び室内空気における DNOP 又は DOP の検出濃度を報告した文献のうち、最も高い値である 0.560 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ （大塚ら 2002）を用いた。ただし、測定された DOP を DNOP と仮定して試算した。また、この値は粒子状の測定結果であるため、ハウスダストも含まれている可能性があると考えられる。

水については、水道水中の DNOP 濃度のデータが見当たらなかったため、水質調査における DNOP 検出濃度の最大値である 0.10 $\mu\text{g}/\text{L}$ （環境省 2000）を用いた。

上記の文献データを用いて算出した日本人の DNOP の推定一日摂取量（最大見積もり）は 0.24 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日であった。それぞれのばく露経路からの DNOP の一日撰

¹¹ 乳幼児（6 歳未満）が接触することによりその健康を損なうおそれがあるものとして、厚生労働大臣の指定するおもちゃ。指定おもちゃについては、基本的に飲食器等に準じた規制（原材料の規格など）が課されている（厚生労働省 2010b,c）。

¹² 「可塑化された材料」とは、可塑剤が使用された材料をいう。ここでいう「可塑化」とは、樹脂に対して、その成形加工を容易にし、若しくは、柔軟性を与えるために、樹脂の分子鎖間に入り込むように配合される添加剤である（厚生労働省 2010b）。

取量の推定結果を表IV-2に示す。

表IV-2 ばく露経路（食事、空気、水）の積算に基づく日本人のDNOP推定一日摂取量（最大見積もり）

ばく露経路		ばく露媒体中 DNOP濃度	ばく露媒体の 一日摂取量 [仮定]	推定一日摂取 量 (µg/人/日)	体重 1 kg あた り推定一日摂 取量 (µg/kg 体 重/日) [体重 55.1 kg ⁵⁾ と仮定]
経口	食事	0.8 µg/kg ¹⁾	2 kg/人/日 ⁴⁾	1.6	/
	水	0.10 µg/L ²⁾	2 L/人/日 ⁴⁾	0.2	
吸入、 経口	空気	0.560 µg/m ³ ³⁾	20 m ³ /人/日 ⁴⁾	11.2	
合計				13	

1) 津村ら（2001）

2) 環境省（2000）

3) 大塚ら（2002）測定されたDOPをDNOPと仮定して試算。

4) 内閣府食品安全委員会（2015）

5) 内閣府食品安全委員会（2014）

環境省（2011）は、一般環境大気、地下水、公共用水域淡水及び食物の実測値を用いて、ヒトに対するばく露の推定を行った。各媒体中のDNOP濃度及びヒトの一日の呼吸量、飲水量及び食事量をそれぞれ15 m³、2 L及び2,000 gと仮定し、体重を50 kgと仮定した時の推定一日ばく露量を表IV-3、ヒトの一日ばく露量の集計結果を表IV-4に示す。

環境省（2011）では、経口ばく露の予測最大ばく露量として、0.004 µg/kg 体重/日程度を採用している。また、公共用水域淡水のデータ及び過去のデータではあるが食物のデータを用いると、0.004 µg/kg 体重/日以上0.04 µg/kg 体重/日未満になると試算している。

表IV-3 各媒体中のDNOP濃度と推定一日ばく露量（環境省 2011）

	媒体	濃度	推定一日ばく露量
平均	大気		
	一般環境大気	0.012 µg/m ³ 未満程度	0.0036 µg/kg 体重/日未満程度
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質		
	飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	0.01 µg/L 未満程度	0.0004 µg/kg 体重/日未満程度
	公共用水域 ・淡水	0.01 µg/L 未満程度	0.0004 µg/kg 体重/日未満程度
	食物	0.001 µg/g 未満程度	0.04 µg/kg 体重/日未満程度
土壌	データは得られなかった	データは得られなかった	
最大値	大気		
	一般環境大気	0.012 µg/m ³ 未満程度	0.0036 µg/kg 体重/日未満程度
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質		
	飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	0.01 µg/L 未満程度	0.0004 µg/kg 体重/日未満程度
	公共用水域 ・淡水	0.10 µg/L 未満程度	0.004 µg/kg 体重/日程度
	食物	0.001 µg/g 未満程度	0.04 µg/kg 体重/日未満程度
土壌	データは得られなかった	データは得られなかった	

表IV-4 ばく露経路の積算に基づくヒトの一日ばく露量の集計 (環境省 2011)

媒体		平均ばく露量 (μg/kg 体重/日)	最大ばく露量 (μg/kg 体重/日)
大気	一般環境大気	(過去のデータではあるが <u>0.0036</u>)	(過去のデータではあるが <u>0.0036</u>)
水質	公共用水域・淡水	<u>0.0004</u>	0.004
食物		(過去のデータではあるが <u>0.04</u>)	(過去のデータではあるが <u>0.04</u>)
経口ばく露量合計		<u>0.0004</u>	0.004
	参考値 1 ¹⁾	<u>0.0404</u>	0.004+ <u>0.04</u>
総ばく露量		<u>0.0004</u>	0.004
	参考値 1 ¹⁾	(<u>0.0404</u>)	(0.004+ <u>0.04</u>)
	参考値 2 ²⁾	(<u>0.004</u>)	(0.004+ <u>0.0036</u>)
	参考値 3 ³⁾	(<u>0.044</u>)	(0.004+ <u>0.0436</u>)

注) 下線を付した値は、ばく露量が「検出下限値未満」とされたものであることを示す。()内の数字は、ばく露量合計の算出に用いていない。表中の値は、環境省(2011)の記載に従った。

- 1) 参考値1は、食物に過去のデータを用いた場合を示す。
- 2) 参考値2は、一般環境大気に過去のデータを用いた場合を示す。
- 3) 参考値3は、食物及び一般環境大気に過去のデータを用いた場合を示す。

5. バイオモニタリングデータ

尿中に排泄されるモノエステル体など各種のフタル酸エステル代謝物の濃度は、様々な経路によるフタル酸エステルばく露を横断的に反映するため、ヒトのフタル酸エステルばく露量の推定に用いられている。

(1) DNOP の尿中代謝物濃度からの推定一日摂取量の換算

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（親化合物）の一日摂取量を推定するための以下の換算式が報告されている（内閣府食品安全委員会 2015）。

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

UE：尿 1L 当たりのフタル酸モノエステル尿中排泄量（ μg ）

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ステルの尿中排泄量のモル比（モル分画排泄率値：fractional urinary excretion factor）。DNOP の経口摂取量に対する MNOP の尿中へのモル分画排泄率値 Fue は、0.043 が用いられている。（Koch ら 2003）

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

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

(2) DNOP の尿中代謝物濃度実態及び日本人の推定一日摂取量

Suzuki ら（2010）は、2005～2008 年に採取した日本人の妊婦 149 名（平均±標準偏差 31.9±4.5 歳）のスポット尿の調査を行った。MNOP は 14%の検体から検出された。尿中 MNOP 濃度の実測値の範囲は<LOD（0.027 ng/mL）～1.09 ng/mLであった。

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¹³の中央値は 0.017 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日未満、最大値は 0.695 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日であった。

¹³ 日本人妊婦の平均体重について 58.5 kg（内閣府食品安全委員会 2014）、女性の一 日尿量について 1.2 L（杉 2003）を用いて算出。

6. ヒトに対するばく露状況のまとめ

本専門調査会において、室内空気の粒子状物質のデータを考慮し、食品、空気及び水中の DNOP 検出濃度に関する文献データを用いて推定した日本人の DNOP の推定一日摂取量は、最大見積もりで $0.24 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日であった。各媒体における DNOP 濃度の測定結果はほとんどが不検出であったことから、日本人の平均的摂取量を推定することはできなかった。

DNOP 代謝物である MNOP の尿中濃度から換算した DNOP の推定一日摂取量の中央値は $0.017 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日未満、最大値は $0.695 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日であった。

室内空気のデータについては DNOP に限定した結果か否かの判断ができないこと、食事及び水の DNOP 濃度はほとんどが不検出であったこと、ハウスダスト中の DNOP 濃度のデータが見当たらないことなどから、日本人における DNOP の主なばく露源を判断することは困難であった。なお、DNOP は揮発性が低いことから、ガス状物質として経気道的にばく露される量は少ないと考えた。

V. 国際機関等の評価

1. 米国

(1) 米国環境健康科学研究所 (NIEHS)

国家毒性プログラム-ヒト生殖リスク評価センター (NTP-CERHR)

2000年にCERHR (The U.S. Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction)の専門家パネルによる報告書がとりまとめられ、これを踏まえて2003年にNTP (National Toxicology Program) -CERHRはDNOPの生殖発生影響に関するモノグラフを公表した。

NTP-CERHR (2003)によると、DNOPは、単体での用途はなく、C6～C10フタル酸エステルとして知られている商業的に重要なフタル酸エステル混合物の構成成分(約20%)として使用されている。

家庭内や職場において、空気、水、食品及びDNOPを含有する製品との接触などを通じ、環境中でばく露される可能性がある。DOP (アイソマー未同定)は多様な食品及びハウスダストの試料中から検出されているが、一般集団における正確なばく露量を推定するために十分なデータはなかった。DNOPのばく露に関する情報が不十分であるため、CERHR専門家パネルは保守的な立場に立ち、より広範に使用されているDEHPの推定ばく露量(3～30 µg/kg 体重/日)を基に、米国におけるDNOPばく露量を3～30 µg/kg 体重/日と推定している。

CERHRにおける専門家パネルの報告書では、2つ(ラット及びマウス)の発生毒性試験が評価に用いられた。ラットを用いた試験では、妊娠ラットにDNOP約5,000又は10,000 mg/kg 体重/日を妊娠5、10及び15日目に腹腔内投与し、妊娠20日目に胎児の観察が行われた。両用量において、奇形の増加及び体重低値が認められた。マウスを用いた試験では、妊娠マウスにDNOP約10,000 mg/kg 体重/日を妊娠6～13日目に強制経口投与し、自然分娩させた。DNOP投与により一腹当たりの産児数減少及びPND1～3の体重増加抑制が認められたが、出生時体重及びPND3の生存率に影響はなかった。DNOPの繁殖毒性については、マウスを用いた連続繁殖プロトコール試験を用いて評価された。マウスにDNOP約1,800、3,600、7,500 mg/kg 体重/日を混餌投与した結果、親動物及び児動物において繁殖毒性はみられなかった。同様に、雄ラットを用いた2つの試験(limited study)においては、DNOPの4日間及び13週間の経口投与により、精巣の重量及び組織に影響は認められなかった。

以上より、NTPは、DNOPがヒトの生殖系に影響を与える可能性はおそくないと判断している。ヒトの発達への影響の可能性については、発生毒性について高用量での試験結果しか得られておらず、判断に十分なデータがないとしている。

ヒトにおけるばく露に関する確かなデータは入手できなかったが、米国の一般集団について、生殖及び発達への有害影響を生じる差し迫った懸念があるばく露量ではないと考えられる。

以上より、NTP は、成人の生殖系への影響の懸念は無視できると結論付けた。

(NTP-CERHR 2003)

(2) 米国消費者製品安全委員会 (CPSC)

2010 年、CPSC は DNOP の毒性レビューの結果を公表した。

短期経口投与試験において、雄の SD ラットを用いた 14 日間経口投与試験 (Lake ら (1984, 1986)) では、DNOP 1,000 mg/kg 体重/日において肝臓相対重量の増加及び肝臓に関連した他の生化学的機能 (パルミトイル CoA 酸化、易熱変性エノイル CoA ヒドラターゼ活性、カルニチンアセチルトランスフェラーゼ活性、ラウリン酸水酸化、エチルモルヒネ *N*-デメチラーゼ活性) の増加が認められた。これらの変化は、急性試験において認められた他の病理組織学的変化より低い用量で生じた。これらの影響に基づき、短期経口投与に対する ADI (acute oral ADI) を LOAEL である 1,000 mg/kg 体重/日を不確実係数 1,000 (種差 10、個体差 10、LOAEL から NOAEL への外挿 10) で除し、1.0 mg/kg 体重/日とした。

中期経口投与試験において、雄の SD ラットを用いた 13 週間経口投与試験 (Poon ら (1997)) では、350.1 mg/kg 体重/日投与群で、DNOP はエトキシレゾルフィン *O*-デエチラーゼ活性の増加、中程度の小葉構造の明瞭化 (moderate accentuation of zonation)、核大小不同、核濃染、静脈周辺性細胞質空胞化 (perivenous cytoplasmic vacuolation) 及び内皮細胞肥大を伴う肝臓の変化が認められた。これら組織病理学的及び生化学的変化は肝臓重量増加を引き起こす用量より低い用量で起こった。これらの影響に基づき、中期経口投与に対する ADI (subchronic oral ADI) を NOAEL 36.8 mg/kg 体重/日を不確実係数 100 (種差 10、個体差 10) で除し、0.368 mg/kg 体重/日とした。

DNOP 投与による慢性毒性、生殖発生毒性等に対する ADI は、試験が不足していることから算出されなかった。

連邦有害物質法 (Federal Hazardous Substances Act) では、DNOP は実験動物における肝臓、腎臓、甲状腺及び免疫系への毒性に基づき、ヒトにおいて毒性を有する可能性があるとして結論された。

(CPSC 2010)

2014 年、CPSC の CHAP (Chronic Hazard Advisory Panel) は、小児のおもちゃ及び保育用品に使用されるすべてのフタル酸エステル類及び代替物質に関するリスク評価書を公表した。

評価に十分な繁殖毒性試験の報告はない。発生毒性試験については、1 報 (Saillenfait ら 2011) あるが、再現性の確認 (replication) が必要である。実験動物における DNOP によって引き起こされる一般的な有害影響 (カッコ内は報告数) は甲

状腺（2報）、免疫系（3報）、腎臓（3報）及び肝臓（8報）でみられた。CPSC（2010）は、経口投与における亜急性毒性に関する ADI を、肝臓影響に基づく NOAEL 37 mg/kg 体重/日（Poon ら 1997）を不確実係数 100 で除し、0.37 mg/kg 体重/日としている。

DNOP にばく露される頻度や期間は定かではないが、DNOP の代謝物である MNOP 及び MCPP は米国及びドイツでヒトの尿から検出されている。しかし、ヒトのバイオモニタリングデータに基づき、99%のサンプルでは MNOP 濃度が定量限界未満であったことから、DNOP のばく露量は無視できると思われる。これらの代謝物の経時変化は不明である。生殖年齢の女性及び小児における累積ばく露量推定に基づき、大部分の DNOP ばく露量は食品由来であった。乳幼児では、保育用品が最大のばく露源である可能性がある。乳幼児における DNOP の推定一日摂取量は 4.5 µg/kg 体重/日（平均、乳児）～16 µg/kg 体重/日（上限、幼児）であった。

37 mg/kg 体重/日の POD（point of departure）に基づき、CHAP は乳幼児における MOE を 2,300～8,200 と推定した。

（CPSC 2014）

2. 欧州連合 (EU)

欧州化学物質庁 (ECHA)

化学物質の登録・評価・認可・制限に関する規則 (REACH 規則) において、可塑剤として DNOP を 0.1% を超えて含有する小児の口に入る可能性があるおもちゃ及び保育用品の上市の禁止が定められている。EU は 2010 年 1 月 16 日までにこの規制について再評価をする義務が定められていたことから、EU は欧州化学物質庁 (ECHA) に対し、当該制限が最新の知見を加味して適切か検討するよう依頼し、ECHA は 2010 年 7 月に意見書を公表した。

DNOP は以前、「di-n-octyl phthalate (CAS No. 117-84-0)」とは異なる名称及び CAS 番号が使用されていたこと、及び産業界によると EU 内において DNOP は商業的用途がないとされているが、石鹸の包装などから DNOP が検出されていることから、REACH 規則の再評価をする前に DNOP についてさらに明確にする必要がある。DNOP のハザードの特性やばく露に関する情報は限られているが、得られた知見からハウスダスト及びいくつかの消費者製品中の DNOP のリスクという観点では、ヒトの健康に対しリスクは存在しないと結論付けた。

(ECHA 2010)

3. オーストラリア

工業化学品届出・審査制度当局 (National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme: NICNAS)

NICNAS は DNOP の有害性評価を行い、2008 年に既存化学物質ハザード評価報告書を、2015 年に優先既存化学物質評価報告書を公表した。

DNOP の実験動物に対する急性毒性は低い。皮膚及び眼に対して軽微な刺激性がある。皮膚感作性について決定するのに十分なデータはないが、一般的に、フタル酸エステル類は皮膚感作性が弱い。

DNOP は遺伝毒性及び変異原性はない。発がん性に関する限られたデータから、DNOP はペルオキシソームの増殖とは異なる機序で、ラット肝臓の前がん病変に対するプロモータとして作用しうることが示唆される。証拠の重み付け (weight of evidence) に基づき、DNOP は、ヒトにおいて、発がん性の証拠はない。DNOP の反復投与から、肝臓が主な標的臓器である。複数の反復投与試験から、肝臓毒性 (重量、組織学的及び臨床化学的变化) がみられた。DNOP の反復投与から、母動物毒性が認められなかった 250 mg/kg 体重/日の投与において、発生毒性 (骨格変異) が認められた。DNOP 投与による重要な影響を示す試験として表 V-1 に示す試験が選ばれた。

表 V-1 DNOP 投与による重要な影響を示す試験

	動物種	NOAEL (mg/kg 体重日)	LOAEL (mg/kg 体重/日) 所見	参照文献
一般毒性	ラット	37	350 肝臓毒性 〔組織学的又は臨床〕 化学的变化を伴った肝臓重量の増加	Poon ら (1997)
発生毒性 (骨格変異)	ラット	83 ¹⁾	250 ↑骨格変異 母動物毒性なし	Saillenfait ら (2011)

1) LOAEL からの外挿

DNOP のばく露によるヒトの健康リスクは、小児のおもちゃ及び保育用品の使用に対する MOE により評価され、一般消費者に対する評価は行われていない。

小児におけるおもちゃ及び保育用品の使用に対する MOE を表 V-2 に示す。

表V-2 小児におけるおもちゃ及び保育用品の使用に対する MOE

	NOAEL (mg/kg 体重/日)	MOE	
		一般的なケース	ワーストケース
一般毒性 (肝臓毒性)	37	1,220	209
発生毒性 (骨格変異)	83	2,736	469

小児におけるおもちゃ及び保育用品の使用に対する MOE は、ワーストケースでも 200 以上あり、十分な安全マージンがあることが確認され、小児における有害な健康影響は無視できるリスクであることが示された。

(NICNAS 2015)

4. 日本

(1) 厚生労働省 薬事・食品衛生審議会

厚生労働省 薬事・食品衛生審議会は、2010年に指定おもちゃについて、リスク管理の観点からフタル酸エステルを使用する／しないの判断をすることを目的として、動物試験におけるNOAELを評価し、ヒトでの推定ばく露量と比較し、MOSを用いてリスクの試算を行った。

一般毒性について、SDラットを用いた90日間の混餌投与試験における肝臓毒性及び甲状腺毒性に基づきNOAEL 37 mg/kg 体重/日が得られた。生殖毒性については十分なデータがないことから、SDラットを用いた90日間の混餌投与試験において最高用量で生殖系臓器への影響が認められなかったことから、NOAEL 350 mg/kg 体重/日が評価に用いられた。発生毒性について、SDラットを用いた妊娠5、10、15日目の腹腔内投与試験における胎児の発育遅延及び形態異常に基づき、最小毒性量 4,890 mg/kg 体重/日が得られた。

モンテカルロ法又は点推定法による乳幼児における推定一日ばく露量によるリスク試算の結果を表V-3、V-4及びV-5に示す。

表V-3 モンテカルロ法による推定ばく露量分布によるリスク試算 (50パーセントイル)

NOAEL mg/kg 体重/日 (試験の種類)	推定ばく露量分布 による試算値 mg/kg 体重/日	MOS		MOSの目安
		総マウジ ング	おしゃぶ り除く	
37 (一般毒性試験)	総マウジング 0.0151 おしゃぶり除く 0.0135	2,450	2,740	100~300

表V-4 モンテカルロ法による推定ばく露量分布によるリスク試算 (95パーセントイル)

NOAEL mg/kg 体重/日 (試験の種類)	推定ばく露量分布 による試算値 mg/kg 体重/日	MOS		MOSの目安
		総マウジ ング	おしゃぶ り除く	
37 (一般毒性試験)	総マウジング 0.0493 おしゃぶり除く 0.0364	750	1,016	100~300

表V-5 点推定法による最大ばく露シナリオによるリスク試算

NOAEL mg/kg 体重/日 (試験の種類)	最大ばく露量の 試算値 mg/kg 体重/日	MOS		MOS の目安
		総マウジ ング	おしゃぶ り除く	
37 (一般毒性試験)	総マウジング 0.169 おしゃぶり除く 0.0742	218	498	100~300

モンテカルロ法による 50 パーセンタイル値の推定ばく露量を用いたリスク試算では、おしゃぶりを含めた総マウジングによるばく露量推定でも、安全域の目安を割り込むばく露は起こりにくいと予想され、平均的な乳幼児では、フタル酸エステルの健康影響は大きくないと考えられる。一方、点推定法による推定最大ばく露量を用いたリスク試算では、おしゃぶりを含む総マウジングによるばく露で、安全域の目安を割り込むおそれがある。

(厚生労働省 2010)

(2) 環境省

環境省は、2011年にDNOPの環境リスク初期評価を行った。

非発がん影響については、一般毒性及び生殖・発生毒性等に関する知見が得られているが、発がん性については十分な知見が得られず、ヒトに対する発がん性の有無については判断できない。このため、閾値の存在を前提とする有害性について、非発がん影響に関する知見に基づき無毒性量等を設定することとする。

経口ばく露については、Poonら(1997)のラットの試験から得られたNOAEL 0.05% (雄 36.8 mg/kg 体重/日、雌 40.8 mg/kg 体重/日、肝臓組織への影響)を試験期間が短かったことから10で除して丸めた4 mg/kg 体重/日が信頼性のある最も低用量の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

経口ばく露については、公共用水域・淡水を摂取すると仮定した場合、平均ばく露量は0.0004 µg/kg/日未満程度、予測最大ばく露量は0.004 µg/kg/日程度であった。無毒性量等4 mg/kg/日と予測最大ばく露量から、動物実験結果より設定された知見であるために10で除して求めたMOEは100,000となる。また、食物のデータとして、豊田(1998)で報告された濃度を用いた場合には最大ばく露量は0.004 µg/kg/日程度以上0.04 µg/kg/日未満程度となり、MOEは10,000~100,000となる。

従って、本物質の経口ばく露による健康リスクについては、現時点では作業(詳細な評価、情報収集等)は必要ないと考えられる。(環境省 2011)

VI. 食品健康影響評価

DNOP はフタル酸エステル的一种であり、フタル酸エステルは PVC を主成分とするプラスチックの可塑剤として使用される化学物質である。DNOP は、日本において、食品、空気及び水の多くの検体で検出されなかった。

1. 体内動態

経口投与された DNOP は消化管において加水分解を受け、主に MNOP として速やかに吸収される。

組織分布について、ラットに経口投与された DNOP は肝臓、精巣及び脂肪組織に分布した。他の臓器への分布に関する知見はなかった。

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。

ラットに経口投与された DNOP の尿中への未変化体の排泄は認められず、全て代謝物として尿から排泄された。糞中など他の排泄経路に関する知見はなかった。DNOP 代謝物は、速やかな消失に続き緩やかに消失する二相性を示して排泄され、蓄積性はないと考えられる。

ヒトにおいて、DNOP の代謝経路に関する知見は見当たらなかったが、DINP や DIDP など他のフタル酸エステルの代謝においてラットとヒトで同様の代謝経路が推定されていること、及び DNOP のラットにおける尿中主要代謝物 MCPP がヒトにおいても検出されていることから、DNOP についてもラットと同様の代謝経路をとるものと考えられる。排泄については、尿中 MCPP の検出率は MNOP より高く、MCPP はグルクロン酸抱合体又は遊離体として尿中から排泄された。

2. 毒性

得られた各種動物試験の結果から、DNOP の急性毒性は弱く、亜急性毒性試験及び慢性毒性／発がん性試験における主な標的臓器は肝臓であった。生殖・発生への主な影響として、発生毒性試験において、第 14 肋骨の発生頻度の増加が認められた。繁殖能への影響は認められなかった。発がん性試験の結果から、ヒトにおける発がん性の懸念はないと判断した。

遺伝毒性試験の結果から、DNOP は生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと判断した。したがって、TDI を設定することが可能であると判断した。

疫学研究は、DNOP の尿中主要代謝物である MCPP を DNOP ばく露指標とした報告が多かったが、MCPP は DBP など DNOP 以外のフタル酸エステルの代謝物でもあることなどから、現時点で疫学研究の結果を基に、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。

以上より、実験動物を用いた試験の結果に基づき TDI を設定することが適切であると判断した。

3. TDI の設定

亜急性毒性試験、慢性毒性／発がん性試験及び生殖・発生毒性試験を評価した結果、最も低い NOAEL が得られた試験は Poon ら（1997）が実施したラットを用いた 13 週間亜急性毒性試験であった。雄 350.1 mg/kg 体重/日、雌 402.9 mg/kg 体重/日投与群において、肝臓の細胞質容積の増加を伴った静脈周辺性細胞質空胞化が認められたことから、当該試験の NOAEL は雄 36.8 mg/kg 体重/日、雌 40.8 mg/kg 体重/日であった。

最も低い LOAEL が得られた試験は Wood ら（2014）が実施したマウスを用いた 2 年間慢性毒性／発がん性試験であった。最低用量（113 mg/kg 体重/日）から肝細胞細胞質変化及び肝細胞肥大が認められたことから、当該試験の LOAEL は 113 mg/kg 体重/日、NOAEL は設定できなかった。

本専門調査会としては、Poon ら（1997）の試験は公比が大きいこと、及びより長期の試験であるマウスを用いた 2 年間慢性毒性／発がん性試験（Wood ら 2014）において、NOAEL は得られていないが、最も低い LOAEL が得られていることから、当該試験の結果に基づき TDI を設定することとした。

113 mg/kg 体重/日投与群で認められた肝細胞肥大及び肝細胞細胞質変化については、肝臓の重量変化を伴わないこと、80～104 週で認められた肝細胞肥大の発生頻度及び重篤度は投与量依存的に増加していないこと及び肝細胞細胞質変化は 60 週以降対照群においても認められ 80～104 週では有意差は示されていないことから、軽度な変化であると考え、LOAEL から NOAEL への外挿については、3 で除すことで十分であると判断した。

また、LOAEL から NOAEL への外挿に係る不確実係数を 3 として TDI を算出すると 0.37 mg/kg 体重/日となる。一方、発生毒性試験（Saillenfait ら 2011）において、最低用量（250 mg/kg 体重/日）から第 14 肋骨を持つ胎児数の増加が認められたため NOAEL を得られなかった。この LOAEL（250 mg/kg 体重/日）でみられた第 14 肋骨はラットに自然発生する所見であり、かつ、LOAEL における発生頻度の増加は腹数当たりでの解析では対照群と比較して有意差がないことを踏まえると、軽度な影響であると考えられた。その結果として、当該試験の LOAEL（250 mg/kg 体重/日）から NOAEL への外挿にあたって 3 で除した場合に算出される TDI は 0.83 mg/kg 体重/日となり、0.37 mg/kg 体重/日がより低い値となる。

以上から、Wood らの試験（2014）で得られた LOAEL 113 mg/kg 体重/日を不確実係数 300（種差 10、個体差 10、LOAEL から NOAEL への外挿 3）で除し、DNOP の

TDI を 0.37 mg/kg 体重/日 と設定した。

TDI	0.37 mg/kg 体重/日
(TDI 設定根拠試験)	慢性毒性／発がん性試験
(動物種)	マウス
(投与期間)	2 年間
(投与方法)	混餌投与
(LOAEL 設定根拠所見)	肝細胞細胞質変化及び肝細胞肥大
(LOAEL)	113 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	300 (種差 10、個体差 10、LOAEL から NOAEL への外挿 3)

<別紙：略称等>

略称	日本語名称
ADD	多動性障害
ADI	一日摂取許容量
AGD	肛門生殖突起間距離
AhR	芳香族炭化水素受容体
Akr	アルド-ケト還元酵素
ANC	絶対好中球数
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血中又は精巢中濃度・時間曲線下面積
BBP	フタル酸ベンジルブチル
BCF	生物濃縮係数
BMD	ベンチマーク ドーズ
BMI	肥満度指数
BOD	生物化学的酸素要求量
BrdU	5-ブロモ-2'-デオキシウリジン
CAR	恒常型アンドロスタン受容体
CDC	米国疾病管理予防センター
CFR	連邦規則集
CI	信頼区間
CPP	中枢性思春期早発症
CPSC	米国消費者製品安全委員会
CRP	C 反応性タンパク
Cyp	シトクロム P450
DBP	フタル酸ジブチル
DEHP	フタル酸ビス (2-エチルヘキシル)
DEN	ジエチルニトロソアミン
DHEAS	硫酸デヒドロエピアンドロステンジオン
DIDP	フタル酸ジイソデシル
DINP	フタル酸ジイソノニル
DNOP	フタル酸ジオクチル
ECHA	欧州化学物質庁
EU	欧州連合
FBG	空腹時血糖値
FDA	米国食品医薬品庁
GGT	γグルタミルトランスフェラーゼ

GJIC	ギャップ結合細胞間伝達能
GLP	優良試験所基準
GST	グルタチオン-S-トランスフェラーゼ
HbA1c	糖化ヘモグロビン A1c
HOMA-IR	インスリン抵抗性指標
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
IQR	四分位範囲
LD	学習障害
LD50	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
LOAEL	最小毒性量
LOD	検出下限
MCHpP	フタル酸モノ-(7-カルボキシ-n-ヘプチル)
MCMP	フタル酸モノ-カルボキシメチル
MCPeP	フタル酸モノ-(5-カルボキシ-n-ペンチル)
MCPP	フタル酸モノ-(3-カルボキシ-n-プロピル)
MDI	心理発達指標
7-MHOP	フタル酸モノ-7-ヒドロキシ-n-オクチル
8-MHOP	フタル酸モノ-8-ヒドロキシ-n-オクチル
MNOP	フタル酸モノ-n-オクチル
MOE	ばく露マージン
MOOP	フタル酸モノ-7-オキシ-n-オクチル
MOS	安全マージン
MRT	平均滞留時間
NHANES	米国国民健康影響調査
NICNAS	工業化学品届出・審査制度当局
NOAEL	無毒性量
NTP-CERHR	国家毒性プログラム-ヒト生殖リスク評価センター
OR	オッズ比
PA	フタル酸
PBOX	ペルオキシソームのβ酸化
PCoA	パルミトイルコエンザイム A オキシダーゼ
PDI	運動発達指標
Pdk	ピルビン酸脱水素酵素
PND○	出生後○日
PPAR	ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体
PVC	ポリ塩化ビニル
PXR	プレグナン X 受容体

SD	標準偏差
SE	標準誤差
SHBG	性ホルモン結合グロブリン
T ₃	トリヨードチロニン
T ₄	チロキシン
VRT	滞留時間の分散
WHO	世界保健機関

<参照>

- Albro PW, Moore B. Identification of the metabolites of simple phthalate diesters in rat urine. *J Chromatogr.* 1974; 94: 209-18.
- Barber ED, Cifone M, Rundell J, Przygoda R, Astill BD, Moran E, Mulholland A, Robinson E, Schneider B.: Results of the L5178Y mouse lymphoma assay and the Balb/3t3 cell in vitro transformation assay for eight phthalate esters. *J Appl Toxicol.* 2000; 20(1):69-80.
- Buck Louis GM, Sundaram R, Sweeney AM, Schisterman EF, Maisog J, Kannan K : Urinary bisphenol A, phthalates, and couple fecundity: the Longitudinal Investigation of Fertility and the Environment (LIFE) Study. *Ferti Steril* 2014; 101: 1359-66
- Calafat AM, Silva MJ, Reidy JA, Earl Gray L, Samandar E, Preau JL, Herbert AR, Needham LL. Mono-(3-carboxypropyl) phthalate, a metabolite of di-n-octyl phthalate. *J Toxicol Environ Health A.* 2006; 69(3-4):215-27.
- Carter JH, Richmond RE, Carter HW, Potter CL, Daniel FB, DeAngelo AB. Quantitative image cytometry of hepatocytes expressing gamma-glutamyl transpeptidase and glutathione S-transferase in diethylnitrosamine-initiated rats treated with phenobarbital and/or phthalate esters. *J Histochem Cytochem.* 1992; 40(8):1105-15.
- Chopra V, Harley K, Lahiff M, Eskenazi B : Association between phthalates and attention deficit disorder and learning disability in U.S. children, 6-15 years. *Environ Res* 2014; 128: 64-9.
- CPSC (Consumer Product Safety Commission): Toxicity Review for Di-n-Octyl Phthalate (DnOP), 2010
- CPSC (Consumer Product Safety Commission): FAQs: Bans on Phthalates in Children's 2011.
- CPSC (Consumer Product Safety Commission): Chronic hazard advisory panel on Phthalates and phthalate alternatives, 2014
- DeAngelo AB, Garrett CT, Manolukas LA, Yario T. Di-n-octyl phthalate (DOP), a relatively ineffective peroxisome inducing straight chain isomer of the environmental contaminant di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP), enhances the development of putative preneoplastic lesions in rat liver. *Toxicology.* 1986; 41(3):279-88.
- Dogra RK, Chandra K, Chandra S, Khanna S, Srivastava SW, Shukla L, Katiyar JC, Shanker R. Di-octyl phthalate induced altered host resistance: viral and protozoal models in mice. *Ind Health.* 1989; 27(2):83-7.
- Dogra RK, Khanna S, Shukla L, Srivastava S, Gupta S, Katiyar JC, Shanker R. Modification of the immune response in rats by di-octyl phthalate. *Ind Health.* 1987; 25(2):97-101.
- ECHA (European Chemicals Agency): Evaluation of new scientific evidence concerning the restrictions contained in Annex XVII to REGULATION (EC) NO 1907/2006 (REACH) Review of new available information for di-n-octyl phthalate (DNOP), 2010.

EU (European Union): COMMISSION REGULATION (EU) No 10/2011 of 14 January 2011 on plastic materials and articles intended to come into contact with food, 2011.

Ferguson KK, McElrath TF, Meeker JD. Environmental phthalate exposure and preterm birth. *JAMA Pediatr* 2014a; 168: 61-7

Ferguson KK, Peterson KE, Lee JM, Mercado-Garcia A, Blank-Goldenberg C, Téllez-Rojo MM et al. : Prenatal and peripubertal phthalates and bisphenol A in relation to sex hormones and puberty in boys. *Reprod Toxicol* 2014b; 47: 70-6.

FDA (US Food and Drug Administration): 21CFR (Code of Federal Regulations Title 21) Revised as of April 1, 2014.

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

Ferguson KK, Loch-Carusio 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.

Florin I, Rutberg L, Curvall M, Enzell CR. Screening of tobacco smoke constituents for mutagenicity using the Ames' test. *Toxicology*. 1980; 15(3): 219-32.

Heindel JJ, Gulati DK, Mounce RC, Russell SR, Lamb JC 4th. Reproductive toxicity of three phthalic acid esters in a continuous breeding protocol. *Fundam Appl Toxicol*. 1989; 12(3):508-18.

Hinton RH, Mitchell FE, Mann A, Chescoe D, Price SC, Nunn A, Grasso P, Bridges JW. Effects of phthalic acid esters on the liver and thyroid. *Environ Health Perspect*. 1986; 70:195-210.

Hoppin JA, Jaramillo R, London SJ, Bertelsen RJ, Salo PM, Sandler DP : Phthalate exposure and allergy in the U.S. population: results from NHANES 2005-2006. *Environ Health Perspect* 2013; 121: 1129-34.

Huang T, Saxena AR, Isganaitis E, James-Todd T : Gender and racial/ethnic differences in the associations of urinary phthalate metabolites with markers of diabetes risk: national health and nutrition examination survey 2001-2008. *Environ Health* 2014; 13(6): 1-10

IPCS (International Programme on Chemical Safety) Environmental Health Criteria 240.

James-Todd T, Stahlhut R, Meeker JD, Powell SG, Hauser R, Huang T et al. : Urinary phthalate metabolite concentrations and diabetes among women in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2001-2008. *Environ Health Perspect* 2012; 120: 1307-13.

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(2):77-83.

- 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
- 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(2):239-48.
- Lake BG, Rijcken WR, Gray TJ, Foster JR, Gangolli SD. Comparative studies of the hepatic effects of di- and mono-n-octyl phthalates, di-(2-ethylhexyl) phthalate and clofibrate in the rat. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh).* 1984; 54(3):167-76.
- Lomenick JP, Calafat AM, Melguizo Castro MS, Mier R, Stenger P, Foster MB et al. : Phthalate exposure and precocious puberty in females. *J Pediatr.* 2010; 156: 221-5.
- 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: 539-44.
- Mann AH, Price SC, Mitchell FE, Grasso P, Hinton RH, Bridges JW. Comparison of the short-term effects of di(2-ethylhexyl) phthalate, di(n-hexyl) phthalate, and di(n-octyl) phthalate in rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1985; 77(1):116-32.
- Martínez-Nava GA, Burguete-García AI, López-Carrillo L, Hernández-Ramírez RU, Madrid-Marina V, Cebrián ME : PPAR γ and PARGC1B polymorphisms modify the association between phthalate metabolites and breast cancer risk. *Biomarkers* 2013; 18: 493-501
- Meeker JD, Hu H, Cantonwine DE, Lamadrid-Figueroa H, Calafat AM, Ettinger AS : Urinary phthalate metabolites in relation to preterm birth in Mexico city. *Environ Health Perspect* 2009; 117: 1587-92
- NICNAS (National Industrial Chemicals Notification And Assessment Scheme): Priority Existing Chemical Assessment Report No.39 Diisodecyl phthalate Di-n-octyl phthalate, 2015.
- NTP-CERHR (National Toxicology Program-Centre For The Evaluation Of Risks To Human Re-production): Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Di-n-Octyl Phthalate (DnOP), 2003.
- Oishi S. Effects of phthalic acid esters on testicular mitochondrial functions in the rat. *Arch Toxicol.*1990; 64(2):143-7.
- Pant N, Shukla M, Kumar Patel D, Shukla Y, Mathur N, Kumar Gupta Y, Saxena DK. Correlation of phthalate exposures with semen quality. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2008; 231(1):112-6.
- Poon R, Lecavalier P, Mueller R, Valli VE, Procter BG, Chu I. Subchronic oral toxicity of di-n-octyl phthalate and di(2-ethylhexyl) phthalate in the rat. *Food Chem Toxicol.* 1997; 35 (2):225-39.

- Rowland IR, Cottrell RC, Phillips JC. Hydrolysis of phthalate esters by the gastro-intestinal contents of the rat. *Food Cosmet Toxicol.* 1977; 15(1):17-21.
- Saillenfait AM, Roudot AC, Gallissot F, Sabaté JP. Prenatal developmental toxicity studies on di-n-heptyl and di-n-octyl phthalates in Sprague-Dawley rats. *Reprod Toxicol.* 2011; 32(3):268-76.
- Sato T, Nagase H, Sato K, Niikawa M, Kito H. Enhancement of the mutagenicity of amino acid pyrolysates by phthalate esters. *Environ Mol Mutagen.* 1994; 24(4):325-31.
- Seed JL.: Mutagenic activity of phthalate esters in bacterial liquid suspension assays. *Environ Health Perspect.* 1982; 45:111-4.
- Silva MJ, Kato K, Gray EL, Wolf C, Needham LL, Calafat AM. Urinary metabolites of di-n-octyl phthalate in rats. *Toxicology.* 2005; 210(2-3):123-33.
- Smith JH, Isenberg JS, Pugh G Jr, Kamendulis LM, Ackley D, Lington AW, Klaunig JE. Comparative in vivo hepatic effects of di-isononyl phthalate (DINP) and related C7-C11 dialkyl phthalates on gap junctional intercellular communication (GJIC), peroxisomal beta-oxidation (PBOX), and DNA synthesis in rat and mouse liver. *Toxicol Sci.* 2000; 54(2):312-21.
- 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(7):699-704.
- 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: 792-6.
- 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: 1056-61
- Swan SH : Environmental phthalate exposure in relation to reproductive outcomes and other health endpoints in humans. *Environ Res* 2008; 108: 177-84.
- 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: 186-93.
- Téllez-Rojo MM, Cantoral A, Cantonwine DE, Schnaas L, Peterson K, Hu H, Meeker JD : Prenatal urinary phthalate metabolites levels and neurodevelopment in children at two and three years of age. *Sci Total Environ* 2013; 461-2: 386-90.
- Wirth JJ, Rossano MG, Potter R, Puscheck E, Daly DC, Paneth N et al. : A pilot study associating urinary concentration of phthalate metabolites and semen quality. *Syst Biol Reprod Med.* 2008; 54: 143-54

- Wood CE, Jokinen MP, Johnson CL, Olson GR, Hester S, George M, Chorley BN, Carswell G, Carter JH, Wood CR, Bhat VS, Corton JC, DeAngelo AB. Comparative time course profiles of phthalate stereoisomers in mice. *Toxicol Sci.* 2014; 139(1):21-34.
- 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(2): 282-93.
- Zeiger E, Haworth S, Mortelmans K, Speck W. Mutagenicity testing of di(2-ethylhexyl)phthalate and related chemicals in *Salmonella*. *Environ Mutagen.* 1985; 7(2):213-32.
- 阿部 裕、山口 未来、六鹿 元雄、平原 嘉親、河村 葉子 2012：ポリ塩化ビニル製玩具中の可塑剤使用実態。食衛誌：53：19-27
- 大塚 建次、松村 年郎、濱田 実香 2002：居住環境内における化学物質汚染の実態調査；室内環境学会誌;5(1) 23-35
- 環境省 2000：平成 12 年度 水質調査（一般水域）要調査項目 測定結果
- 環境省 2002：平成 14 年度 要調査項目 測定結果
- 環境省 2011：化学物質の環境リスク評価 第 9 巻 [11] フタル酸ジ-n-オクチル
- 環境省 2012：POPs 残留有機汚染物質
- 厚生労働省 2009：平成 20 年度第 2 回薬事・食品衛生審議会食品分科会器具・容器包装部会
- 厚生労働省 2010a：薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会器具・容器包装部会（平成 22 年 2 月 22 日開催）資料 1-1”おもちゃに係るフタル酸エステルの規格基準の一部改正について（案）（薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会器具・容器包装部会 平成 22 年 2 月 22 日）”，別添 2 “おもちゃの Mouthing によるフタル酸エステルの暴露”，及び別添 3 ”リスクの試算”
- 厚生労働省 2010b：食安発 0906 第 1 号（平成 22 年 9 月 6 日厚生労働省医薬食品局食品安全部長通知），“食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件について”
- 厚生労働省 2010c：食安基発 0914 第 2 号（平成 21 年 9 月 14 日厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課長通知），“指定おもちゃの範囲等に関する Q&A について” 及び別添 “指定おもちゃの範囲等に関する Q&A”
- 厚生労働省 2016：生食基第 0512 第 1 号 食品健康影響評価に係る補足資料の提出について（回答）
- 財務省貿易統計 2016a：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 輸出 2011～2015 年全期 品目コード 291732000（オルトフタル酸ジオクチル）
- 財務省貿易統計 2016b：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 2011～2015 年全期 品目コード 291732000（オルトフタル酸ジオクチル）
- 杉晴夫編 2003：人体機能生理学 改訂第 4 版，株式会社 南江堂：504

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 2001 : 調理用 PVC 製手袋使用規制後における市販弁当中のフタル酸エステル類及びアジピン酸ジ(2-エチルヘキシル)濃度。 食品衛生学雑誌; 42: 128-32

東京化学同人 化学大辞典 第1版 株式会社東京化学同人 1989; 1994

豊田正武 1998 : フタル酸エステル等の暴露に関する調査研究 内分泌かく乱物質の食品、食器等からの曝露に関する調査研究報告書 225-50

内閣府食品安全委員会 2014 : 食品健康影響評価に用いる平均体重の変更について 平成 26 年 3 月 31 日 食品安全委員会決定

内閣府食品安全委員会 2015 : 器具・容器包装評価書 フタル酸ジイソノニル

米国国立医学図書館 2016 : PubChem OPEN CHEMISTRY DATABASE Compound Summary for CID 8346. <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/8346#section=Top>