部分翻訳

Center For The Evaluation Of Risks To Human Reproduction

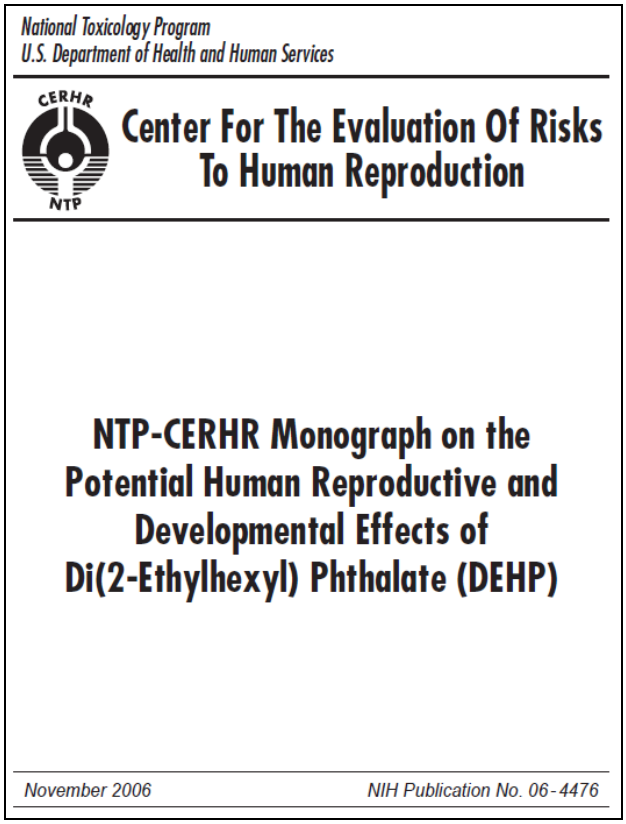
NTP-CERHR Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Di(2-Ethylhexyl) Phthalate (DEHP)

November 2006 NIH Publication No. 06-4476

NTPヒト生殖リスク評価センター(NTP-CERHR)
フタル酸ジエチルヘキシルのヒト生殖発生影響に関するNTP-CERHRモノグラフ

November 2006 NIH Publication No. 06-4476

フタル酸ジエチルヘキシル (CAS No: 117-81-7)



国立医薬品食品衛生研究所　安全情報部

2009 年 10 月

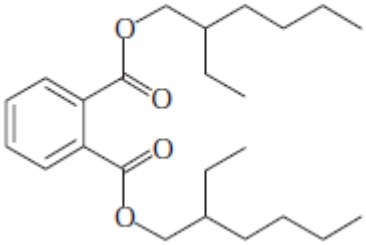
本部分翻訳文書は，Di(2-Ethylhexyl) Phthalate (DEHP) (CAS No: 117-81-7)に関する NTP-CERHR Monograph (NIH Publication No. 06-4476, November 2006) の NTP 概要 (NTP Brief on Di(2-Ethylhexyl) Phthalate (DEHP))および付属書 II の Di(2-Ethylhexyl) Phthalate (DEHP)に関する専門委員会報告 (Appendix II. NTP-CERHER EXPERT PANEL UPDATA ON THE REPRODUCTIVE AND DEVELOPMENTAL TOXICITY OF DI(2-ETHYLHEXYL) PHTHALATE, October 2005, NTP-CERHR-DEHP-05)の第 5 章「要約、結論および必要とされる重要データ」を翻訳したものである。原文（モノグラフ全文）は,
http://cerhr.niehs.nih.gov/chemicals/dehp/DEHP-Monograph.pdf を参照のこと。

フタル酸ジエチルヘキシル（DEHP）に関する NTP 概要

DEHP とは？

DEHP は、化学式 $C_{24}H_{38}O_4$ および Fig.1 に示す化学構造を持つ油状の液体であり、フタル酸として知られる工業的に重要な化学物質の 1 つである。

Figure 1.
Chemical structure of DEHP



フタル酸は元来プラスチックに柔軟性を加える可塑剤として使用されている。DEHP は、床張り材、壁紙、自動車の内張り、レインコート、玩具および食品包装材をはじめとして、多種多様な製品に使用されているが、哺乳瓶の吸い口または輪形おしゃぶりなど、口に入れる用途の玩具には使用されていない。DEHP は現在、血液バッグおよびチューブなど、ポリ塩化ビニル（PVC）製の医療用具に使用される唯一のフタル酸可塑剤である。

DEHP は 2-エチルヘキサノールと無水フタル酸との反応から生成される。2002 年、有害物質疾病登録局（ATSDR）は、1999 年に米国で生産されたフタル酸ジオクチル（DEHP を含む）は 2 億 4100 万ポンドと推定した。

ヒトはDEHPに暴露されているか？[3]

回答：はい。

[3] この質問と以降の質問に対する回答。はい、おそらく、多分、おそらくいいえ、いいえ、あるいは不明。

ヒトは、家庭および職場で、あるいは医療処置を介してなど、いくつもの場面で DEHP に暴露される可能性がある。DEHP へのヒトの暴露は、DEHP の製造中、DEHP 含有製品の製造中、およびこれらの製品の使用中に、また、環境中に存在する DEHP を介して起こりうる。
環境暴露は、大気、水、または食品を介して発生する。多くのヒトにおいて DEHP の主な暴露源は食品である。DEHP は、食品の加工および包装に用いられる DEHP 含有材料から食品、特に高脂肪性食品へ移行する。室内大気および塵も一般的な暴露源である。疾病予防管理センターが実施した 1999～2000 年の米国の国民健康栄養調査（NHANES）では、検討した 2541 の尿サンプルの 78%に DEHP 代謝物であるフタル酸モノ-2-エチルヘキシル（MEHP）が含まれている。この値は、DEHP に暴露されたヒトの暴露の一部を過小評価している可能性があるが、これは、この 1999～2000 年調査でスクリーニングされなかった DEHP の別の 2 つの尿中代謝物がヒトの尿中で MEHP よりも高い濃度で発生することが報告されたためである（Silva ら, 2004）。

専門委員会は、米国の一般集団における DEHP 暴露は約 1～30 µg/kg 体重/日（訳注：以下 kg 体重の「体重」を略）と推定した。この推定では、70 kg（155 ポンド）のヒトで DEHP の総暴露量は 1 日当たり約 70～2100 µg になる。

DEHP は、血液バッグおよび輸液、薬剤ならびに栄養物の静脈内投与に用いられるバッグやチューブなど、多くの医療用具の製造に使用されている。DEHP は、プラスチックバッグまたはチューブから投与されている輸液中に浸出しうる。DEHP 高暴露の機会は、血液透析、血液または血液製剤の輸血、体外膜型酸素供給、心臓バイパス手術、および静脈内輸液投与など、医療処置中に発生する。ヒトの DEHP への最も高い暴露は、輸血、体外膜型酸素供給、および中心静脈栄養など、各種医療処置を受けている新生児および乳児に発生しうる。専門委員会は、このような医療処置を受けている新生児は 130～6000 µg/kg/日の DEHP に暴露する可能性があると推定した。十分な証拠から、特定の医療処置を受けているすべての年齢群は、一般集団が遭遇する濃度よりもはるかに高い濃度の DEHP に暴露すると結論づけられる。

DEHP はヒトの発生あるいは生殖に影響を及ぼす可能性があるか？

回答：おそらく。
DEHP へのヒトの暴露が生殖また発生に有害な影響を及ぼすという直接的な証拠はないが、実験用齧歯類による試験では、DEHP は発生および生殖に有害影響を及ぼしうることが明確に示される（Fig. 2a および 2b 参照）。ヒトが DEHP を吸収、代謝および排泄する程度に関する最新のデータに基づき、NTP は、実験動物に報告された結果から、ヒトの集団においても同様の有害影響の可能性が示されるという結論は妥当かつ賢明であると考える。

Figure 2a. *The weight of evidence that DEHP causes adverse developmental or reproductive effects in humans*

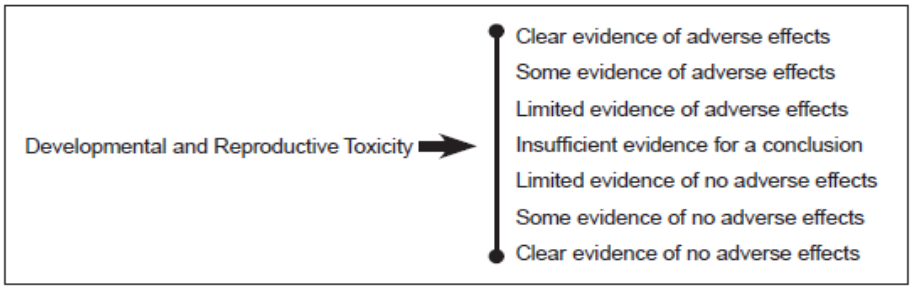
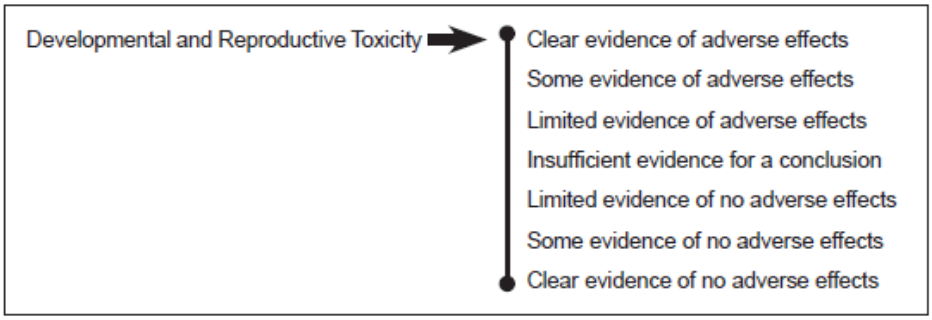
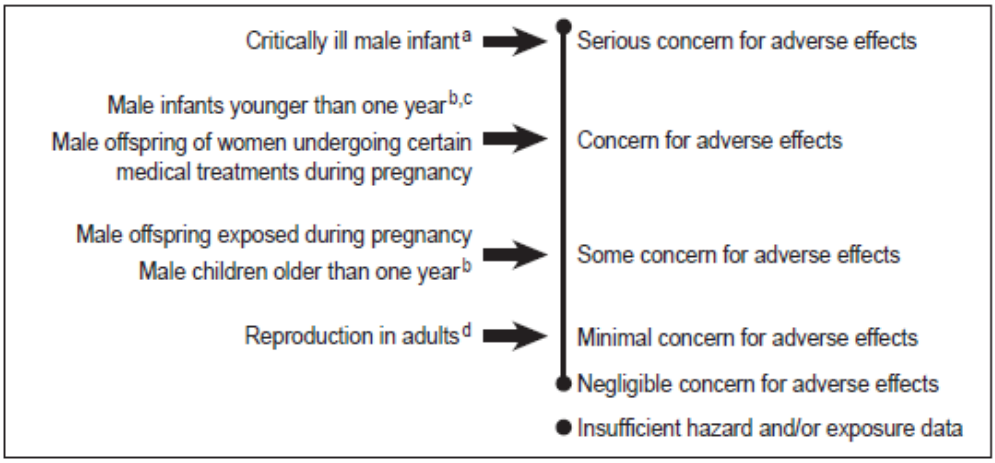


Figure 2b. *The weight of evidence that DEHP causes adverse developmental or reproductive effects in laboratory animals*



健康リスクに関する科学的な決定は、通常「証拠の重み」に基づいている。この場合、ヒトにおける DEHP の影響に関する十分なデータの欠如、および実験動物における影響の明白な証拠を認めた上で、NTP は、暴露が十分に高い場合 DEHP はヒトの生殖または発生に有害な影響を及ぼす可能性があると結論づけるのに十分な科学的証拠があると判断する（Fig. 3 参照）。

Figure 3. *NTP conclusions regarding the possibilities that human development or reproduction might be adversely affected by exposure to DEHP*



[a] Based on estimated DEHP exposures as high as 6000 µg/kg bw/day
[b] Based on exposures at the high end of an estimated exposure range of 1–30 µg/kg bw/day
[c] Includes exposure through breast-feeding in infants younger than 1 year
[d] Based on estimated exposures of 1–30 µg/kg bw/day

支持所見

DEHP に関する CERHR 専門委員会の最新版の報告（Appendix II）には、DEHP の生殖および発生毒性の可能性に関する試験に関する詳細および引用が収載されている。

専門委員会はいくつかのヒトの研究を評価したが、出生前または幼児期の暴露により DEHP が発生毒性を引き起こすか否かを結論づける証拠は不十分であった。DEHP に暴露された成人の研究において、DEHP が生殖毒性を引き起こすか否かを結論づける証拠も不十分であった。これらヒトの研究の有用性を制限している方法論的要因は、サンプルサイズが小さいこと、およ

び多くの場合、暴露測定値に不確実性が存在することであった。

DEHP 専門委員会の初期および現在の報告が示すように、多くのデータが、実験動物における DEHP の有害な発生毒性および生殖毒性を提起している。マウスおよびラットにおける発生毒性試験の結果からは、DEHP 暴露後の有害影響に一定のパターンが示されている。妊娠期の約 100～200 mg/kg/日の DEHP 経口暴露では、通常、骨格奇形および心血管奇形、神経管欠損、発生遅延、および児の子宮内死亡が発生する。出生前または出生直後に児を調べるこのような試験では、DEHP の影響に関して限られた情報しか得られない。これは、生殖器系への有害影響は、発生のより後期においてのみ明確となるかもしれないからである。DEHP 暴露は、マウス、ラット、モルモットおよびフェレットなど、数種において生殖に有害な影響を及ぼすことが示されている。影響は雌雄において報告されているが、子宮内および出生後早期の雄生殖器系発生は、DEHP の有害影響に対して感受性がより高いようだ。

ラットを妊娠中や出生後早期に 14～23 mg/kg/日以上の用量で DEHP 含有飼料に暴露させると、異常に小さな生殖器や生殖器の欠損など、発生中の雄生殖器系への有害影響が発現する。高用量の別の試験では、発生中の雄生殖器系への類似の有害影響が示されている。発生中の雌生殖器系への有害影響は、1088 mg/kg/日の DEHP の混餌暴露ラットで発生する。

新しい DEHP 専門委員会は、非ヒト霊長類における新規の生殖毒性試験を入手した。マーモセットを幼若期から若成体期まで 100、500 または 2,500 mg/kg/日の用量で DEHP に経口暴露した。65 週間の DEHP 暴露後、雄生殖器系に有害な変化は観察されなかった。マーモセットとヒトでは、腸管リパーゼ活性、DEHP の吸収および排泄、および雄生殖器系発生時のテストステロン濃度が異なる。これらの相違により、ヒト男性の生殖器系発生への DEHP の影響の可能性を検討するモデルとしてのマーモセットの使用には不確実性が生じる。さらに、このマーモセットの試験では、試験動物の健康および成長に問題が生じ、雄生殖器系の発生において感受性が最も高い段階、すなわち、周産期を検討していなかった。

現在の DEHP 暴露は懸念を生じるほど十分に高いか？

回答：はい。
胎児および乳児は DEHP 暴露が潜在的に高く、発生中の雄生殖器系に有害影響が生じる可能性がある。胎児および乳児の DEHP の高暴露は、妊婦および授乳婦が DEHP 含有ポリ塩化ビニル製医療用具を用いる特定の医療処置を受ける場合に発生しうる。乳児はまた、医療処置、食事または DEHP 含有物を口に入れることによって高レベルの DEHP に暴露される可能性がある。Wormuth ら（2006）は最近発表した論文において、乳幼児は一般集団における他のグループよりも高いレベルの DEHP に暴露されると予測した。Wormuth らは、この暴露の多くおそらく 35%は、DEHP に汚染された塵の摂食に起因すると結論した。

高レベルの暴露は病気の乳児の集中医療において発生しうること、および DEHP に対する発生中の雄性生殖器系の明白な感受性が示されることから、この亜集団は特に懸念される。齧歯類の雄生殖器の発生への有害影響は、DEHP に誘発される異常に低いテストステロン濃度に起因する。このような影響の懸念は、女性の胎児および乳児にまでは及んでいない。一般の成人集団は現在、生殖系に有害影響を引き起こさないことが予測される濃度で DEHP に暴露されると思われる。しかし、ヒトの DEHP 暴露レベルおよびこれらの暴露が集団間でどのように異なる

かをよりよく理解するためには、さらに多くのデータが必要である。NTP は、ヒトの生殖および小児の発達に有害な影響を及ぼす可能性のある DEHP に関して以下のように結論する。

NTP は、男性乳児へのある種の集中医療は、生殖器系の発生に有害影響を及ぼす DEHP レベルとなる可能性があることは重大な懸念であるとする CERHR DEHP 新専門委員会の見解に同意する。

本結論は、発生中の雄性生殖器系が明白な感受性を示し、高レベルの DEHP 暴露が病気の乳児の集中医療中に発生しうることの推定に基づいている。このような暴露は、一般集団の暴露よりも 100～1000 倍も高いと推定された。NTP はまた、専門委員会が認識したように、これらの医療処置による健康上の恩恵は、いかなるリスクにも勝る可能性があることを認識している。米国食品医薬品局（2001）およびカナダ保健省（2002）はいずれも、DEHP 含有医療用具の両機関独自の安全性評価の実施において、DEHP に関する CERHR フタル酸専門委員会の報告を使用したことは注目すべきである。両機関は、特定の医療処置を受けている乳児および小児は、DEHP 暴露の有害影響に対してリスクが増加する可能性があることを指摘している。

NTP は、高レベルの DEHP 暴露の可能性のあるある種の医療処置を受けている妊婦や授乳婦の出生男児の生殖器系の発生に関し、有害影響が懸念されるとする CERHR DEHP 新専門委員会の見解に同意する。

ある種の医療処置を受けている成人の DEHP 暴露レベルは、一般集団の暴露より 1000 倍ほど高くなりうる。DEHP 代謝物は、胎盤を通過し、母乳に入りうることから、胎児および母乳を飲む乳児は、母親が当該医療処置を受ける場合、通常より高いレベルの DEHP に暴露される可能性がある。

NTP は、1 歳未満乳児の生殖器系発生に関し、DEHP 暴露の影響が懸念されるとする CERHR DEHP 新専門委員会の見解に同意する。

この懸念レベルは、本集団における DEHP 暴露レベルに関する不確実性、DEHP を毒性を有する形態に変換する酵素（リパーゼ）のより大きな活性、ならびに乳児は 1 歳以上の小児よりも発生中の雄生殖器系の DEHP の有害影響に対する感受性が高い可能性に基づいている。この年齢群では DEHP 暴露レベルに関して不確実性が存在するが、DEHP 暴露は一般集団を上回る可能性がある。このような高い暴露は、医療処置、食事（母乳の授乳を含む）、あるいは DEHP 含有物を口に入れることによって生ずる可能性がある。

NTP は、1 歳以上の男児における生殖器系発生に関する DEHP 暴露の影響は、いくらかの懸念があるとする CERHR DEHP 新専門委員会の見解に同意する。

この懸念レベルは、DEHP の有害影響に対する発生中の雄性生殖器系の明白な感受性、および一般集団の暴露を上回る小児における DEHP 暴露の可能性に基づいている。最近の研究では、医療処置、食事、あるいは DEHP 含有物を口に入れることで生ずる可能性のある小児の DEHP 暴露レベルの推定値に一層の信頼性が示されている。

NTP は、医療的に DEHP に暴露していない妊婦の出生男児において、生殖器系発生に関する

DEHP 暴露の有害影響にいくらかの懸念があるとするCERHR DEHP 新専門委員会の見解に同意する。

「いくらかの懸念」は、妊婦および授乳婦に関して以前のCERHRフタル酸専門委員会が表した懸念よりも低いレベルの懸念である[4]。このより低い懸念レベルは、妊娠可能年齢の女性の推定DEHP暴露レベルのより高い信頼性、実験用齧歯類において有害影響が観察されるDEHP暴露レベルのより高い信頼性、ならびにヒトは齧歯類よりもDEHPを活性化する酵素（リパーゼ）のレベルが低いという証拠に基づいている。さらに、妊娠可能年齢、すなわち、妊娠または授乳期の年齢群でDEHPに医療的に暴露していない女性に関する暴露推定値は、一般集団と同じである（1～30 µg/kg/日）。ヒトおよび非ヒト霊長類におけるDEHP影響試験は、結論を引き出すには十分ではないが、最近の齧歯類試験のデータから、妊娠雌動物への 10 mg/kg/日までのDEHP暴露により雄生殖器系発生に有害影響は認められないという証拠が示されている。

NTP は、1～30 µg/kg/日で暴露された成人では生殖毒性に関する懸念は最小限であるとするCERHR DEHP 新専門委員会の見解に同意する。この懸念レベルは、医療的にDEHP に暴露された成人においても変わらない。

一般集団に対するこの結論は、DEHP 暴露の推定範囲 1～30 µg/kg/日に基づく。齧歯類試験のデータに基づき、成人の生殖器系は、発生中の生殖器系よりも DEHP 暴露の有害影響に対して感受性が極めて低いと考えられる。最後に、成体齧歯類は、成人のヒトよりも高い腸管リパーゼ活性を示し、高レベルの生物活性代謝物 MEHP を生成すると考えられる。したがって、成人のヒトは、DEHP の既知用量による生殖毒性影響に対して成体齧歯類よりも感受性が低いと考えられる。以前の専門委員会報告の発表以降、職業暴露に関する重要な新規情報は入手できなかったことから、新専門委員会は職業暴露を特に取り上げなかった。

以上の結論は、本概要作成時に入手した情報に基づいている。新たな毒性および暴露情報が蓄積された場合には、結論で述べた懸念のレベルは上下する可能性がある。

[4] DEHP 新専門委員会の 2005 年 10 月の会合後、本委員会のメンバー3名がこの結論を再検討し、懸念レベルを下げるべきではなかったとの見解を示した。

参考文献

Health Canada(2002) Expert Advisory Panel on DEHP in Medical Devices. Available at <*http://www.mindfully.org/Plastic/DEHP-Health-Canada11jan02.htm*>

Silva MJ, Barr DB, Reidy JA, Malek NA, Hodge CC, Caudill SP, Brock JW, Needham LL and Calafat AM (2004) Urinary levels of seven phthalate metabolites in the U.S. population from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2000. *Environmental Health Perspectives 112(3):331-338*.

U.S. Food and Drug Administration (2001) Safety Assessment of Di(2-ethlhexyl) phthalate (DEHP) Released from PVC Medical Devics. Available at<:*http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM080457.pdf*>

Wormuth M, Scheringer M, Vollenweider M, and Hungerbühler K. (2006) What are the souces of exposure to eight frequency used phthalic acid esters in Europeans? *Risk Analysis* 26:803-824.

Appendix II. NTP-CERHR EXPERT PANEL UPDATA ON THE REPRODUCTIVE AND DEVELOPMENTAL TOXICITY OF DI(2-ETHYLHEXYL) PHTHALATE, “5.0 SUMMARY, CONCLUSIONS, AND CRITICAL DATA NEEDS”

5.0 要約、結論および必要とされる重要データ

5.1 発生および生殖毒性

5.1.1 発生毒性（最新版）

ヒトの研究の 1 つは、母体の出生前尿中 MEHP 排泄量と出生男児の肛門生殖器指標(訳注:肛門生殖器間距離)との関連性評価に有用であると考えられたが、有意な関連は認められなかった。小児期の DEHP 暴露および発生の評価に有用と考えられた 2 つのヒト研究は、サンプルサイズが小さく、正確な暴露の特定が困難であった。ヒトにおける DEHP 暴露の出生前または小児期への影響を評価するには、これらのデータは不十分である。

発生毒性は、妊娠中および出産後から性成熟まで DEHP に暴露したラットにおいて評価されている。ほとんどの関連するラット試験は、雄出生児への影響に着目した。用量 14～23 mg/kg/日で混餌暴露した多世代試験のデータは、雄泌尿生殖器系における減少や欠損を示した。高レベルの混餌暴露および経口暴露のいずれにおいても、子宮内生存性、肛門生殖器間距離の短縮、停留精巣、乳頭/乳輪の遺残、不完全な包皮分離、および精子形成障害への影響は、出生後の動物で明白であった。新生児雄ラットに DEHP を強制経口投与した 2 試験に基づき、精巣への影響の重要な時期は、出生直後の時期まで延長される。このうち 1 つの試験では、セルトリ細胞増殖の低下が、出生後 3 日に 100 mg/kg/日の DEHP を強制経口投与した雄ラットに見られた。もう 1 つの試験では、新生児ラットを出生後 3～5 日に静脈内経路で暴露を開始し、21 日間継続した。300 mg/kg/日以上の暴露では、精巣重量の低下、胚上皮の減少、および精細管直径の短縮が生じた。精巣重量の低下は少なくとも 90 日齢まで持続した。本試験の NOAEL は 60 mg/kg/日であった。静脈内投与の結果は、同じ用量の経口投与後に観察されたものと同様であった。

これらのデータは、DEHP は示された用量での混餌投与、経口投与および静脈内投与では、ラットの発生毒性物質であることを結論づけるのに十分である。これらの動物データはヒトのリスク評価に妥当であると考えられる。

5.1.2. 生殖毒性（更新版）

いくつかのヒトの研究では、成人男性の MEHP 暴露と各種生殖エンドポイントとの関連性が検討された。MEHP と精子速度および血清テストステロンの減少との関連性が示唆されたが、MEHP 暴露と有害な精液パラメータ、ホルモン濃度、受胎待ち時間、または不妊診断との間に有意な関連は認められなかった。有用と判断される成人女性暴露研究は無かった。このデータは、ヒトにおける DEHP 暴露の生殖影響を評価するには不十分である。

DEHP 経口暴露が雌マーモセットの生殖過程に影響を及ぼしうることを示すデータがある。

Mitsubishi の研究では、52 週および 65 週に血清 17-β エストラジオールの増加、および 500 および 2500 mg/kg/日群の剖検時に卵巣重量および子宮重量の増加が見られた。雌生殖機能に関する他の新規試験はなかった。

Akingbemi ら、Schilling ら、および NTP の経口暴露試験は、DEHP が雄ラットにおいて示された用量では生殖毒性物質であると結論付けるのに十分である。これらのデータのすべてが妥当であると考えられる。Akingbemi の試験にはいくつかの内在的な矛盾があるにもかかわらず、そのデータからは他の試験で観察されたライディッヒ細胞過形成がもっともらしく説明され、LOAEL は 10 mg/kg/日および NOAEL は 1 mg/kg/日としている。これらのデータはヒトの生殖に妥当なものと考えられる。Schilling らのデータは、多世代試験の雄ラットにおける約 113 mg/kg/日での DEHP 暴露の影響（精上皮空胞化の増加）を示している。NTP の試験は、多世代において剖検時に肉眼で小さな雄生殖組織の増加が認められ、これは飼料中 300 ppm（約 14～23 mg/kg/日）で最初に観察され、より高用量で用量関連的に増加した。これらの影響は、Poon らが観察した影響の範囲内にあり、ラット多世代試験において 500 ppm（約 38 mg/kg/日）で精上皮空洞化を認めたと DEHP に関する以前の専門委員会報告に引用されている。NTP の試験で得られた全動物の評価は完全ではなかったにもかかわらず、本試験の NOAEL は 4.8～7.9 mg/kg/日であり、これも Akingbemi らの LOAEL を下回る。約 10～30 mg/kg/日の範囲にある NTP 試験、Akingbemi および Poon のデータをまとめると、これは最低影響用量の範囲とする確信が高まる。ラットの DEHP 経口暴露に対する NOAEL 1～10 mg/kg/日は、既存データから裏付けられるというのが専門委員会の見解である。

5.2 ヒト暴露

本報告の情報は、DEHP に関する最初の専門委員会報告の更新版であり、読者は、次に述べる背景および前後関係に関して、最初の報告の第 5.1 節に記載の暴露の要約を参照されたい。

DEHP は環境中に遍在する。ヒトは、摂食（食品、乳児用粉ミルク、および母乳）、汚染された家庭内塵および消費者製品（化粧品および玩具）との接触、吸入、および医療処置など、多くの経路から DEHP に暴露する可能性がある。一般集団の DEHP の最大暴露源は食事である。食品調査は、最も含有量が高い高脂肪性食品(乳製品、魚、肉および油など)の DEHP 含量を明らかにしている。

DEHP は現在、PVC 含有医療用具に用いられる主要なフタル酸可塑剤である。医療暴露は、静脈内、経口、および吸入経路から生じ、DEHP 単独暴露あるいは DEHP と MEHP の混合暴露がありうる。

DEHP 暴露は、環境中の測定値からの確率論的計算、または尿中代謝物測定値からの用量再構築によって推定可能である。確率論的推定では、暴露の全経路が説明されており、これらの経路の環境基盤が十分に特徴づけられる場合、暴露が正確に推定される。尿中測定値からの用量再構築は、トキシコキネティクスが十分に求められ、かつ適度に安定している場合に、暴露を正確に推定しうる。いずれの暴露推定法にも不確実性は存在する。たとえば、確率論的推定では、医療暴露、職業暴露、室内大気暴露、および DEHP 含有物を口に入れることによる暴露の可能性など、別の暴露経路が著しく寄与する可能性がある。同様に、用量再構築も以下の理由から制限がある、すなわち、トキシコキネティクスはヒト集団内およびヒト集団間で異なり、

また排泄された全画分に起因しうる既知代謝物の割合も、ヒト集団内およびヒト集団間で異なる可能性があるからである。加えて、定常状態の排泄量は仮定されるが、尿中の測定値はピーク暴露またはバックグラウンド暴露のいずれかが得られる可能性がある。両用量推定法における上述した制限により、暴露推定値には不確実性が生じるが、確率論的アプローチおよび用量再構築アプローチのいずれも一桁以内で一致し、これらの方法が、確実性レベルが妥当な用量範囲の推定において適切であることが示唆される。

本報告では比較を目的として、専門委員会は主に、DEHP の 1 日摂取量を推定するために、尿中代謝物からの用量再構築に依存した。専門委員会は、暴露範囲の決定において、報告された尿中 MEHP 濃度の全範囲を使用したが、用量再構築のための 2 つの別々のアプローチが文献で示され、それらは主に MEHP の排泄画分に基づく相違であった。いずれの代謝物排泄画分の推定値も限定的データに基づいており、現時点では、最も正確な排泄画分推定値を決定することはできない。したがって、専門委員会は、米国の集団および選択した亜集団に関する暴露範囲の決定において両方の用量再構築アプローチを用いた。用量再構築からの暴露範囲の決定において、専門委員会は、各試験の MEHP の中央平均濃度または幾何平均濃度および MEHP の分布の 95 パーセンタイルを使用して暴露範囲を推定した（Table 36）。

Table 36. Estimated DEHP Dose Ranges for Selected US Population Groups

Population Group		*Estimated dose range (µg/kg bw/day)*
General population[a]	20+ years	1–30
	12–19 years	1–25
	6–11 years	1–30
	<6 years	Unknown[c]
Medical exposures, neonates[b]		130–6000

Lower range estimate is median or geometric mean values estimated using the excretion fraction used by David (37). Upper range estimate is 95th percentile using the excretion fraction used by Koch (31, 36), which gives higher values.

a Based upon NHANES 2001–2002 data (n=2782) (27).

b Based upon Calafat 2004 (n=6) (5).

c US population-level urinary excretion data not available; the previous Expert Panel concluded that the level could be several-fold higher than in the general adult population.

米国の最近の尿中 MEHP データに基づく一般集団の用量推定値は、以前の報告に含まれた推定値と類似している。さらに、最近公表された一般集団用量に関する確率論的推定値は、Table 36 に示した範囲とよく一致し、これらの推定値をさらに裏付けている。しかし、用量再構築推定値および確率論的推定値の両方を用いた新生児における医療処置からの用量推定値は非常にばらついており、実施された処理とその期間によって大きく依存している。最近の用量推定値を Table 37 に示す。

Table 37. Dose Estimates for DEHP/MEHP Exposures from Medical Procedures in Neonates

Dose Estimation Method	*Estimate (µg/kg bw/day)*	*Reference*
Dose reconstruction	130–6000[a]	Calafat et al. *(5)*
Dose reconstruction	1–170[a,b]	Green et al. *(63)*
Probabilistic	7000	Loff et al. *(56)*
Probabilistic	2800	FDA *(2)*
Probabilistic	800–2000	Kambia et al. *(59)*

[a]Estimated by Expert Panel according to the methods used in Table 36.
[b]Upper bound is 75th percentile.

妊婦および授乳婦の暴露は胎児および授乳児に影響する可能性があることから、妊婦および授乳婦は特に懸念される集団である。たとえば、データは、代謝物が胎盤を通過し、遊離型として母乳に入ることを示している。さらに、妊娠中または授乳中に医療処置を受けている女性では、その暴露は一般集団レベルを著しく上回る可能性があり、その結果、胎児および授乳児への暴露はより高くなる可能性がある。別の乳児への潜在的暴露源は、DEHP 含有搾乳器で搾乳し、保管された母乳である。

5.3 全体的結論

専門委員会は、DEHP および別のフタル酸のいくつかが、同じ作用様式で作用し、暴露動物に類似の影響を誘発することを認識した。複数のフタル酸暴露の複合影響は、暴露およびリスク評価と密接に関連する。本報告の結論は、DEHP への暴露のみを仮定している。

5.3.1. 一般の成人集団

最初の報告：

DEHP の活性 MEHP への変換は、霊長類よりも齧歯類で有意に高いレベルにあると思われる腸管リパーゼが関与し、成体齧歯類では、幼若齧歯類で必要とされる DEHP より 1〜2 桁多い量で精巣への影響が生じ、成体マーモセット（霊長類）では、幼若齧歯類に精巣毒性が生じた条件、すなわち DEHP の 13 週間経口暴露（2500 mg/kg/日）により精巣への影響はみられなかった。これらのデータに基づき、専門委員会は、一般環境のヒト暴露が成人のヒトの生殖に有害な影響を及ぼすという懸念は最小限とする。この懸念レベルは、DEHP または MEHP に医療上暴露した成人に関しても大きな変更はない。

更新版：

最初の報告で考慮されなかったデータは、ヒトはフェレットやラットよりも腸リパーゼレベルが約 2〜3 倍低いことを示していた。新規情報は、マーモセットは、ラットおよびヒトを含む、他の動物種よりも DEHP 毒性の重要な特徴であるホルモン撹乱への感受性が低い可能性があることを示唆している。成体齧歯類毒性の有意な新規データがない場合、以前の Lamb らのデータ、すなわち混餌経口投与の LOAEL 値 425 mg/kg/日が有益である。これらのデータに基づき、

専門委員会は、一般集団暴露がヒト成人の生殖に有害な影響を与える懸念は最小限とする。さらに、わずかながら、一般集団の暴露による生殖影響を扱っているヒト研究もあるが、これらの研究から我々の懸念レベルが上昇することはない。この懸念レベルに、DEHP または MEHP に医療的に暴露した成人に関して大きな変更はない。この結論は、最初の DEHP 専門委員会の結論と一致する。

5.3.2 健康な乳幼児

最初の報告：

DEHP は成体よりも若年の齧歯類により低い用量で精巣毒性を発生させる。生殖系は（具体的にはセルトリ細胞が）思春期まで増殖状態にあり、齧歯類では生殖系の発生は MEHP に感受性があることが示されている。6 カ月齢を超える乳児の腸リパーゼ活性は成人レベルで認められる。これらの点はすべて懸念レベルを増加させる。成体マーモセットは、成体ラットで毒性を生じた用量では精巣毒性を示さなかったが、幼少期の霊長類に関して入手できるデータはない。健常ヒト乳児/幼児の暴露が成人より数倍高い場合、専門委員会は、暴露が雄生殖器系の発生に有害な影響を及ぼす可能性があることを懸念する。

更新版：

新たな 2 つの試験は、ラットに出生後にのみ DEHP を暴露した影響を検討した。DEHP は新産児の経口暴露により精巣毒性を誘発することが示され、これらの試験で若年動物の精巣の感受性は成体よりも高いことが確認された。最初の試験では、精巣重量への影響に関する BMDL10 は 77 mg/kg/日であった（本試験では NOAEL は求められず、最低用量は 300 mg/kg/日であった）。第 2 の試験では、セルトリ細胞増殖に関する影響として 20 mg/kg/日の NOAEL が認められた。

1 歳未満の健常乳児の暴露濃度に関するデータはない。1～6 歳児の暴露は、一般集団の暴露推定値 1～30 µg/kg/日より 7 倍高いと推定されている。より若年の小児は、年齢の高い小児と比較して、尿中の MEHP 代謝物の割合の増加が示されており、このことは DEHP の代謝物に対する特異的体内暴露を示唆している。これらの代謝物の毒性は、この年齢群では検討されていない。

暴露レベルが推定範囲の上端にある場合、専門委員会は、DEHP の暴露は、1 歳以上の男児において生殖発生に有害な影響を及ぼす可能性があるとするいくらかの懸念を有する。専門委員会は、1 歳未満の乳児のより大きな感受性および暴露に関する不確実性のために、DEHP 暴露は 1 歳未満の乳児における生殖発生に有害な影響を及ぼしうるという懸念を有する。本結論は、乳幼児カテゴリー内での年齢群ごとの懸念を区別する際の最初の専門委員会の結論を改良したものである。

5.3.3 重症の乳児

最初の報告：

重症状態の乳児への DEHP 非経口医療暴露は、一般集団暴露を数桁上回る可能性がある。血液

および血液製剤に関連する DEHP への非経口暴露には、MEHP への同時暴露を含む。最も感受性の高いプロセス（生殖系発生）は継続中であり、ヒトの非経口暴露はラットの非経口 NOAEL に達する可能性がある。一方、非経口暴露経路による DEHP から MEHP への変換は生じにくいという事実から懸念は低下するが、低下の正確な程度は不明である。霊長類のセルトリ細胞が齧歯類のセルトリ細胞と比較して、MEHP の影響に対して感受性が高いのか、同等なのか、あるいは低いのか不明である。入手できる生殖および発生毒性データ、および限定的だが示唆に富むヒト暴露データは、集中治療を受ける乳児/幼児の暴露は、齧歯類の毒性用量に達する可能性を示しており、そのことが、委員会に、暴露が男性生殖器系の発生に有害な影響を及ぼすという重大な懸念を生じさせる。委員会は、医療処置の恩恵はあらゆるリスクを上回る可能性があることを認識している。

更新版：

DEHP 誘発性発生毒性機構に関する新情報は、生殖腺内分泌作用に焦点を当てている。最近追加されたヒト研究により、集中治療を受ける乳児は、齧歯類で毒性を示す用量に暴露されるという我々の以前の仮説と懸念が確認された。委員会は、このような暴露は男性生殖器系の発生および機能に有害な影響を及ぼす可能性があることに重大な懸念を示す。委員会は、医療処置の恩恵は極めて大きいが、DEHP 暴露の最小化は目標にすべきと考える。この結論は、最初の専門委員会の結論と一致する。

5.3.4 妊娠および授乳

最初の報告：

子宮内発生は、特有の脆弱性を示す生命段階であり、暴露は約 3～30 µg/kg/日と思われる。最も妥当な齧歯類データは、精巣／発生影響に関して 3.7～14 mg/kg/日の NOAEL を示唆している。DEHP は齧歯類に奇形を誘発し、NOAEL は約 40 mg/kg/日である。期限付き暴露であっても不可逆的な影響の発生には効果的である。活性毒性物質の MEHP は母乳中に移行し胎盤を通過する。一方、霊長類の腸からの吸収は、齧歯類の腸よりも効率が悪いと思われることから、経口暴露に関する懸念レベルは低下する。ヒトにおける経口暴露は<30 µg/kg/日であり、毒性影響が齧歯類では>3 mg/kg/日で見られる場合、吸収に有意な種差があったとしても、委員会は、妊婦または授乳婦への経口 DEHP 暴露は出生児の発生に有害な影響を及ぼす可能性があるという懸念を有する。

更新版：

最終報告以降、妊娠中ラットの DEHP への暴露を含む有用な 4 つの試験が実施されており、このうち 2 試験は多世代試験である。試験全般に見られる発生中の雄生殖器系および副生殖器に関するさまざまな影響に基づき、抗アンドロゲン性の作用様式が確認された。多くの他の機構的研究がこれらの観察を支持している。精巣管発生に関する影響の最低 LOAEL は 14～23 mg/kg/日であり、NOAEL は 5～8 mg/kg/日であった。このレベルは、さまざまな世代における反応の全体評価に基づき、専門委員会により決定された。成人ヒト集団の DEHP 暴露推定値は 1～30 µg/kg/日である。

推定暴露レベルおよび投与ラットの出生児に観察された毒性に基づき、専門委員会は、妊娠中に一般集団レベルに暴露されたヒトの出生男児へのDEHPの影響について、いくらかの懸念を有する。懸念レベルが最初の専門委員会のレベルから低下したのは、集団暴露レベルおよび実験動物の影響レベルの信頼性が高まったことに起因する。専門委員会は、DEHPへの追加暴露が発生しうるある特定の医療処置を受けている女性の男性胎児への影響の可能性に関して懸念が示されることを指摘する。授乳の懸念は、1歳未満の小児に関し、上述の第5.3.2.節に記述する。

5.4 必要とされる重要データ

1. 最初の報告：

DEHP暴露が極めて高いヒト集団（例、未熟児）の同定および追跡試験。これは、最も重篤かつ最も脆弱なヒト集団に機能的影響があるか否かという問題を直接的に扱っている。これは、主に生殖系の発生および機能の追跡評価から構成されるであろう。

更新版：

Rais-Bahramiらによる1つの試験では、ECMO治療を受けていた青年の性的発達および血清ホルモンレベルを評価した。しかし、専門委員会は、この試験はヒトの発生毒性に関する結論を引き出すには不十分であるとした。このデータは依然として必要である。

2. 最初の報告：

よりよい医療暴露データの入手。施設間の統一解析アプローチによる共通の臨床研究デザインは、癌治療の大規模共同研究に汎用されているように、よりよいデータを入手する1つのアプローチと思われる。医療暴露からの潜在的毒性は、動物毒性試験に基づく生殖、発生およびその他の転帰の懸念を実体のあるものととらえるために、DEHP/MEHPに暴露された新生児および成人を数十年間にわたり長期的に研究するために、多施設モデルを用いて評価される。最後に、これらの処置に用いられた医療用具の製造者を混じえた議論は、PVC血液バッグ、ECMO回路、血液透析器、およびDEHPまたはMEHPを含む他の医療用具の組成が時間とともに変化してきたか否か、ならびにどの程度変化してきたかを判断する上で有用であろう。

更新版：

医療用具からのDEHP放出に関する追加データがある。委員会はさらに、集中治療を受けている乳児における医療暴露をよりよく特徴づける3つの試験を認めた。これらの試験では、DEHP尿中代謝物レベルを測定し、多系路を介したDEHP暴露に関する情報を提示している。複数の代謝物の体内用量の測定値を用いて、処置の性質と暴露レベルを関連づける多数の被験者を用いた研究が必要である。

3. 周産期暴露の重要性

3.1 最初の報告：

雌雄生殖器系奇形の用量反応性。MEHP 血中濃度と生殖影響を相互に関連付けるためには、母動物および子における低暴露の広範囲にわたる用量反応データを収集することが必要である。

更新版：

NTP の連続繁殖試験は、10～10,000 ppm（0.47～775 mg/kg/日）の DEHP を混餌投与したラットの雌雄生殖器官を検討した。用量は、集中治療を受けている乳児の推定暴露量の範囲としている。用量範囲には、発生毒性が観察された LOAEL（300 ppm）未満の 3 用量段階が含まれた。MEHP 血中濃度および生殖影響に関する情報は依然として限定的である。

3.2 最初の報告：

影響と用量を相関させ、それがある場合は、これらの用量を有害影響が実際に生じる齧歯類のものと比較するための、モルモットまたは非ヒト霊長類の妥当な動物モデル（子宮内生殖器系成熟）。

更新版：

非齧歯類における出生前発生毒性を扱っている新規試験はない。これは依然としてデータが必要であることを示す。カニクイザルの出生前/出生後の試験が最も有用と思われる。

3.3 最初の報告：

時期、PPAR、代謝。

更新版：

発生毒性に関する暴露時期の影響を検討する新規試験はない。発生毒性における PPAR の役割を検討する新規試験はない。専門委員会は、発生毒性の機序がこのクラスの受容体に依存しないこと示す試験を考慮すると、PPAR は必要な重要データとは思えない。妊娠動物における代謝あるいはトキシコキネティクスを検討した 3 つの試験がある。2 つの試験はラット、および 1 つの試験はマーモセットのものであった。

4. 最初の報告：

PBPK モデルを以下まで拡大する。

- 妊娠。これはヒトが最もリスクが高いと考えられることから。
- 動物種（マーモセット／ヒト）。ヒトは関心のある動物種であることから。マーモセットデータは、PBPK モデルが公表されたように機能することを示すための陽性対照となる。
- ADME。特に種間および妊娠中のヒトにおける第 I 相代謝および第 II 相代謝。
- 未成熟な動物やヒトを含む、霊長類／ヒトのトキシコキネティクスに関するよりよいデータを得るために、PBPK モデルにおける胎児コンパートメント、および吸収、代謝および

排泄に関する胎児および新生児の速度定数が必要である。

- 静脈内暴露のためのモデル DEHP/MEHP 用量。これは、化合物の除去能が低下している可能性のある極めて多くのヒトについての別の暴露経路である。

更新版：

PBPK モデリングに関する新しい妥当な発表はなく、これは依然として、必要とされる最も重要なデータの 1 つである。上述の通り、最も好ましい試験にはカニクイザルが含まれる。

- 現在の専門委員会が同定した必要な追加データを以下に示す。
- リパーゼ、チトクロム P450、グルクロニル転移酵素、および脱水素酵素キネティクスに関する年齢および動物種別の情報を含む、in vitro および in vivo の代謝データ。
- DEHP およびその代謝物に関する遺伝子発現および酵素誘導試験。特に、用量反応関係の理解をさらに深めるための DEHP 標的組織およびヒト細胞を用いる試験。
- 毒性を外挿するための適切な用量計測の理解を深めるための暴露の C_{max} および AUC 測定値の比較。
- 交絡影響および大型のサンプルサイズを考慮した男性における内分泌介在影響を評価するヒトの試験。
- 妊婦、乳児および 1～6 歳児に関する追加の暴露およびトキシコキネティクス情報。この情報には、搾乳器からの汚染の可能性など、母乳による暴露を含めるべきである。
- 作用様式/機構の検討。
- 相加性および干渉の問題を含めたフタル酸混合物の影響。