

するため、第三者による検査を義務づける制度が導入され、2010年2月に施行されることとなっていたが、2009年12月、施行を延期（期限未定）することとされた。

このように、EU及び米国においては、規制の対象とするフタル酸エステルの種類等が拡大されてきていることを踏まえ、我が国の現在の規制を見直す必要があるか検討することとし、当部会において審議を行った。

なお、フタル酸エステルは食品用の器具・容器包装にも使用されているが、食品用の器具・容器包装に係るフタル酸エステルの使用規制については、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項の規定に基づき、平成21年12月14日付けで食品安全委員会に食品健康影響評価が依頼されているところであり、同委員会の評価結果を待って取りまとめることとする。

2 審議結果

審議に当たり、まず、日欧米のおもちゃに関するフタル酸エステルの使用規制の経緯とその背景について整理した後、

- ①フタル酸エステルのトキシコキネティクス及び毒性
- ②おもちゃのMouthingによるフタル酸エステルの暴露
- ③リスクの試算

について、それぞれ別添1、別添2及び別添3のとおり整理し、その上で、検討課題として、

- (1) 規制対象とするフタル酸エステルの範囲
- (2) 規制対象とする材料の範囲
- (3) 規格の限度値
- (4) 代替物質に関する情報収集
- (5) 規制の拡大に伴う実施上の留意点

について検討した。審議では、フタル酸エステルの毒性及び暴露評価に関する有識者も招聘し、さらに、関係業界として(社)日本玩具協会の代表者からの意見聴取を行った。その後検討結果を中間的に取りまとめ、広くパブリックコメントを求めたところであり、寄せられた意見も踏まえて、以下のとおり、審議の結果を取りまとめた。

(1) 規制対象とするフタル酸エステルの範囲

①DEHP、DBP、BBP

DEHPに認められた精巢毒性については、幼若ラットで感受性が高いこ

とが明らかとなっており、DEHPと同様に精巣毒性及び次世代での精巣発育異常が認められたDBP及びBBPについては、乳幼児への暴露について慎重に対応することが必要であると考え。これら3物質については、別添3に示したリスクの試算において、点推定法による最大暴露シナリオにおいて、おしゃぶりのような長時間にわたるMouthingを想定した場合はもちろん、長時間にわたるMouthingを想定しないおもちゃのみに使用された場合にも健康上問題となる暴露が起こる可能性を否定できないとされており、従来のDEHPと同様に指定おもちゃ全体について使用を禁止することが適当と考える。

②DINP、DIDP、DNOP

精巣毒性及び次世代での精巣発育異常は認められていないものの、一般毒性として肝臓等への影響が認められるDINP、DIDP及びDNOPについては、別添3に示したリスクの試算において、点推定法による最大暴露シナリオにおいては、いずれの物質も、おしゃぶりのような長時間にわたるMouthingを想定した場合には、健康上問題となる暴露が起こる可能性を否定できないとされていることから、おしゃぶりなどの乳幼児が口に接触することをその本質とするおもちゃについては、口に接触することをその本質とする部分への使用は禁止することが適当と考える。

EU及び米国では、これら3物質について、乳幼児が口に接触することをその本質とする部分だけでなく、口に入れられる部分についても使用を規制しているが、これら3物質については科学的な知見が不足している部分もあり、その規制は見直しが必要とされている。すなわち、米国ではこれら3物質のおもちゃ等への使用禁止については、暫定措置として、これらについての健康影響等について詳細な評価を行うべく、Chronic Hazard Advisory Panelが2009年12月に設置され、2012年1月頃までに結論を出すとしている。また、EUにおいては、これら3物質については再評価を行うこととしており、2010年1月までに評価を終え、その結果に従って必要な規制の見直しを行うとされていたが、2010年2月現在未だ結論は公表されていない。一方、我が国では、おしゃぶりなどの乳幼児が口に接触することをその本質とするおもちゃ以外の指定おもちゃには、これまで規制されていなかったDINPやDNOPが使用されている実態があり、DINPやDNOPの使用が禁止されると、安全性がまだ評価されていない他の代替可塑剤の使用が促進されることになるとする懸念も指摘されている。以上のような欧米の状況及び国内の状況を踏まえ、指定おもちゃのおしゃぶりなどの乳幼児が口に接触することをその本質とするおもちゃの口に接触する

ことをその本質とする部分以外に使用される DINP、DIDP 及び DNOP については、現在、食品安全委員会に依頼されているフタル酸エステルに関する食品健康影響評価の結果を踏まえて、結論を得ることとする。

また、その他の代替物質については、今後の海外の動向や使用状況を注視しながら、安全性に関する情報を調査・分析し、その結果を公表するとともに、必要があれば規制の検討を行うことが必要である。

(2) 規制対象とする材料の範囲

食品衛生法における現行の規制では、ポリ塩化ビニルを主成分とする合成樹脂を規制対象の材料として規定している。フタル酸エステルは主にポリ塩化ビニルの可塑剤として60%程度までの配合割合で使用されているが、その他の一部の材料に可塑剤として使用されている実態がある。EUでは規制対象とする材料を「可塑化された材料 (Plasticised Material)」とし、また米国では規制対象とする材料について法律には明示的に規定していないが、2009年8月に公表されたStatement of Policy: Testing of Component Parts With Respect to Section 108 of the Consumer Product Safety Improvement Act において、フタル酸エステルを含む可能性のある材料として「可塑化された構成部品 (Plasticized Component Parts)」を規制に基づく試験の対象とするとしている。

以上のような使用実態、欧米の規制状況を踏まえ、規制の対象とする材料の範囲は、ポリ塩化ビニルを主成分とする合成樹脂に限定せず、「可塑化された材料」とすることが適当と考える。

なお、「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「可塑剤」とは、樹脂に対して、その成形加工を容易にし、もしくは、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。

(3) 規格の限度値

我が国では指定おもちゃについて、これまで、ポリ塩化ビニルを主成分とする合成樹脂に DEHP 及び DINP を使用することを禁止し、その遵守を確認する方法として、0.1%を超えて含有することを確認できる分析法により管理してきた。EU及び米国の現行の規制においても、0.1%を限度値としており、我が国と同じレベルで管理している。これは材質への製造工程からのコンタミネーション等を考慮したものである。

今回、規制対象とするフタル酸エステルの範囲、規制対象とする材料の範囲を拡大することに合わせ、規制の限度値については、「0.1%以下」と明記す

ることが国際整合の観点から妥当であると考えている。

なお、「0.1%以下」という限度値を設定する場合、EUでは、フタル酸エステル類全体の総和として0.1%以下という相加的な制限を課しているが、この限度値が安全性評価から導かれたものではなく、可塑剤としての意図的な使用を規制する趣旨であるので、米国と同様に、個々のフタル酸エステルごとに0.1%以下という制限を課す対応で十分と考える。

(4) 代替物質に関する情報収集

EU及び米国では、使用を禁止した6物質以外の代替可塑剤についても、今後調査等を行い、必要な場合には規制の見直しを行うとされている。我が国においても、代替物質については、海外の動向や使用状況もみながら、今後、必要な規制の見直しを行うことが適当と考える。

(5) 規制の拡大に伴う実施上の留意点

今回の見直しにより、規制対象とするフタル酸エステル及び材料の範囲が拡大されるが、フタル酸エステルの主たる使用はポリ塩化ビニルの可塑剤としての使用である。また、フタル酸エステルは、ポリプロピレンやポリエチレン等一部のポリオレフィン類の重合時に触媒として使用されている実態があるが、こうした使用は、可塑剤としての使用ではなく、極めて微量な使用（数ppm程度）であり、この規制の限度値を超えることはない。このようなフタル酸エステルを可塑剤として、又は大量に使用している可能性の低い合成樹脂等については、輸入時等に必要以上に検査を求めることのないようにすべきとの指摘があった。

規制の円滑な実施のためには、安全性を確保しつつ、事業者に対し過度な負担とならないよう配慮することが必要と考える。

以上、審議の結果、当部会では、おもちゃに係るフタル酸エステルの規格基準の見直しについて、以下のとおり、取りまとめた。

① 以下の規格基準の改正を行うことが適当と考える。

- 指定おもちゃに対して使用を禁止するフタル酸エステルの種類を2物質（DEHP、DINP）から6物質（DEHP、DINP、DBP、BBP、DIDP、DNOP）に拡大する。ただし、おしゃぶりなどの乳幼児が口に接触することを本質とするおもちゃの乳幼児の口に接触することをその本質とする部分以外に使用されるDINP、DIDP及びDNOPの規制の見直しについては、食品安全委員会の評価結果を待って検討する。

○規制の対象とする材料をポリ塩化ビニルを主成分とする合成樹脂に限定せず、可塑化された材料からなる部分に拡大する。

○規制対象とするフタル酸エステルの限度値については、0.1%を超えて含有してはならないものとする。

② 代替物質についての情報を収集するとともに、必要により、規制の見直しを行う。

③ 規制を実施する際には安全性を確保しつつ、事業者にとって過度な負担とならないような運用を行うべきである。

(参 考)

○ 審議経過

平成 20 年 11 月 5 日薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会器具・容器包装部会

平成 21 年 2 月 13 日薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会器具・容器包装部会

平成 21 年 2 月 27 日厚生労働大臣より、薬事・食品衛生審議会におもちゃ等の
規格基準の一部改正について諮問

平成 21 年 4 月 10 日薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会器具・容器包装部会

平成 21 年 6 月 8 日薬事・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 日薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会器具・容器包装部会

○ 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会器具・容器包装部会委員(◎は部会長)

阿 南 久 全国消費者団体連絡会事務局長

井 口 泰 泉 大学共同利用機関法人自然科学研究機構岡崎バイオサイ
イエンスセンター教授

河 村 葉 子 国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長

◎西 島 正 弘 国立医薬品食品衛生研究所長

野 田 衛 国立医薬品食品衛生研究所食品衛生管理部第四室長

早 川 和 一 金沢大学医薬保健研究域薬学系教授

広 瀬 明 彦 国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究
センター総合評価研究室長

堀 江 正 一 大妻女子大学家政学部食物学科食安全学教室教授

松 岡 厚 子 国立医薬品食品衛生研究所療品部長

山 本 都 国立医薬品食品衛生研究所安全情報部第三室長

鰐 淵 英 機 大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

〈平成20年11月5日部会まで〉(任期終了時の職位を記載)

菅 野 純 国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究
センター毒性部長

品 川 邦 汎 岩手大学農学部教授

望 月 恵美子 山梨県衛生公害研究所生活科学部長

〈平成21年4月10日部会まで〉(任期終了時の職位を記載)

棚 元 憲 一 国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長

土 屋 利 江 国立医薬品食品衛生研究所療品部長

フタル酸エステルのトキシコキネティクス及び毒性

フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)(DEHP)、フタル酸ベンジルブチル(BBP)、フタル酸ジ-n-ブチル(DBP)、フタル酸ジイソノニル(DINP)、フタル酸ジイソデシル(DIDP)、フタル酸ジオクチル(DNOP)に関するトキシコキネティクスおよび毒性情報についての情報収集を行い、リスク評価に資するための情報の整理を行った。毒性情報の収集にあたって、DEHPについては、2000年の食品衛生調査会毒性部会・器具容器包装部会合同部会の際に取りまとめられたDEHPの毒性評価文章を、その他のフタル酸エステルについては米国国家毒性プログラム—ヒト生殖リスク評価センターの専門家委員会報告書及びモノグラフを、また各フタル酸エステルのヒトへの影響に関しては、昨年公表されたMatsumotoら(2008)の総説を基に最新情報を適宜追加し、トキシコキネティクスおよび毒性情報を整理した。

なお、これらの物質の内分泌かく乱物質様の作用やその可能性については、現時点で得られた知見ではその評価は定まっておらず、女性ホルモン受容体親和性で見るとDEHPでのそれより弱いことが知られるのみである。従って引き続き新規知見の情報収集に努めることとするが、前回その詳細評価を待たずとも従前の生殖発生毒性や一般毒性に対する影響を検討することで、リスク管理上の評価が行われたDEHPとDINPに対して、今回BBP、DBP、DIDP、DNOPについてこれらと同程度のリスク管理が必要であるかどうかを比較判定するという観点に立てば、生殖発生毒性や一般毒性に対する影響を中心に検討することで差し支えないと判断した。

一方、近年、妊娠母動物あるいは性成熟期にDEHP、BBP、DBPを複合暴露することにより、雄性生殖器の発育不全やテストステロン生成レベル抑制に対して相加作用を示すという知見が報告されているが、これら相加性の情報は断片的でその毒性学的意味付けは定量的評価も含めて今後の課題であり、本章では各研究報告で得られている知見をそれに資するために整理することとした。

1. Di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP)

(1) トキシコキネティクス

ラットにおいて皮膚からの吸収は遅く、皮膚適用7日後でも適用量の86%が適用部位に残っていた(Melnick et al. 1987; Elsisi et al. 1989)。消化管吸収について、吸収には大きな種差があるとされており、2 g/kg強制経口または混餌

投与したラットにおいては90%以上が尿中に排泄されると報告している(Williams and Blanchfield 1974)。餌に混ぜたDEHP (1,000-12,000 ppm)のほとんどは吸収された(Arther D. Little Inc. 1983)。マーモセットにおける吸収はラットと比べて少なく、100-2000 mg/kgで約45%と推定されている(Rhodes et al. 1986)。多くの場合、DEHPは小腸内のリパーゼあるいは小腸組織内の加水分解酵素により加水分解され、フタル酸モノ(2-エチルヘキシル)(MEHP)および2-ethylhexanolとなった後に吸収されると考えられる(Lhuguenot and Cornu 1993)。DEHPの加水分解酵素活性は膵液、消化管内容物、また消化管組織に存在している。消化管組織での活性はマウス>ラット>モルモット>ハムスターの順で高い(Albro and Thomas 1973)。また、消化管粘膜での活性は、ヒトはラットと同程度、フェレットで低かった。例数は少ないがヒト消化管でもフェレットと同じかそれ以下の活性を有している(Lake et al. 1977)。カニクイザルではラットやマウスと比較して消化管でのDEHPの分解活性は低い(Astill 1989)。従って、吸収に種差が生じた理由は腸内リパーゼ活性に差があることにより、DEHPの加水分解に差が生ずることによると考えられる。志願者に30 mgのDEHPを経口投与したところ、24時間以内に投与したDEHPのうち約13% (11-15%)が代謝物として尿中に排泄された(Schmid and Schlatter 1985)。同じ志願者に10 mgを4日間投与した場合も同様の結果が得られた。但し、彼らは糞中への排泄量は調べておらず、胆汁中排泄も想定されることから、吸収率はこれ以上であると推定される。この結果はヒトでのDEHPの消化管吸収はラットより少ないが、マーモセットと同じ程度であることを示唆している。

臓器や組織中への有意な蓄積性はいずれの種においても認められていない。1000 ppmのDEHP (14C-carbonyl)を餌に混ぜてラットに反復投与したところ5週間後には肝及び脂肪中濃度が定常状態に達しており、それぞれの組織中濃度は35-50 ppm及び4-9 ppmであった(Woodward et al. 1986; Woodward 1988)。一方、投与を停止すると3週間後には肝臓中には検出できなくなったが、脂肪組織中には3 ppmの濃度で残っていた。DEHP及びそのモノエステル体代謝物は胎盤を通過する。また、母乳中へも移行する(NTP and NIEHS 1999)。

DEHPの血中半減期はヒトで28分と報告されている(Rubin and Schiffer 1976)。また、血清中DEHPの50%が32分で消失すると報告されている(Lewis et al. 1978)。DEHPを18-38 mg/dL含む血小板濃縮液を投与された患者の血漿中レベルは0.34-0.83 mg/dLであり、24時間以内の排泄の60-90%が尿中に認められた。また、95-174 mgのDEHPを注入された癌患者では尿中代謝物の約80%がグルクロニドであった(Peck and Albro 1982)。

ヒトへの暴露の研究でDEHPの一次、二次代謝物 (MEHP、5-OH-MEHP、5-oxo-MEHP) の測定結果から、これらの産生、排出には年齢により差があり、特に若齢の子供で、5-OH-MEHPと5-oxo-MEHPの比率がMEHPに比較して高いことが報告されている。また、乳幼児では低い糸球体濾過率による低い腎臓のクリアランスと未熟なグルクロン酸抱合能により、毒性のある代謝物の体内量を増やす可能性があることを指摘している。また、遊離のDEHPの酸化的代謝物が母乳や羊水中に存在することから、それらが追加のリスクとなる可能性があること、また、新生児及び乳幼児では消化管のリパーゼだけでなく、母乳中のリパーゼも加わって、総合的にDEHPの消化管からの吸収を決定するだろうと予測し、さらなる詳細な研究が必要であるとしている(NTP 2006)。

(2) 一般毒性

DEHPの急性毒性は弱く、経口LD₅₀値は、30 g/kg以上(マウス)、25 g/kg以上(ラット)、経皮LD₅₀値は、10 g/kg(モルモット)、25 g/kg(ウサギ)であった(IPCS (WHO) 1991)。

雌雄SDラットに、DEHPを0、50、500、5000 ppmの濃度で13週間混餌投与した結果、5000 ppm群で雌雄とも肝細胞肥大が認められた。雄では500 ppm以上の群で精巣のセルトリ細胞の空胞化が認められた。この結果、DEHPのNOAELは50 ppm (3.7 mg/kg)であった(Poon et al. 1997)。

幼若Long-Evans雄ラット(生後21日)にDEHPを0、1、10、100、200 mg/kgの用量で14日間投与したところ、血清のLH、テストステロンの値に変化は見られなかったが、精巣のライディッヒ細胞のテストステロン産生が100 mg/kg以上の投与群で減少した。また、生後35日のラットにDEHPを同様に投与したところ、同じく血清のLH、テストステロンの値に変化は見られなかったが、精巣のライディッヒ細胞のテストステロン産生がより低用量の10 mg/kg以上の投与群で減少し、17β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ活性の減少を伴っていた。一方、雄生後28日のラットにDEHPを28日間投与したところ、血清テストステロンとLHの増加が10 mg/kg以上の投与群で認められ、精巣のライディッヒ細胞のテストステロン産生が10 mg/kg以上の投与群で増加した。一方、さらに成長した生後62日のラットにDEHPを28日間投与しても、血清のテストステロン、LH、精巣のライディッヒ細胞のテストステロン産生に影響は認められなかった。これらの結果、幼若ラットはDEHPに対する精巣への感受性が高く、投与時期、期間により影響が異なることが明らかとなった。さらに、同じ著者らのグループはLong-Evans雄ラット(生後21日)にDEHPを10または100 mg/kgの用量で70-100日間投与すると、精巣のライディッヒ細胞の数とDNA合成の増加が10または100

mg/kg 群で認められたことを報告している。これらの実験から、LOAEL は 10 mg/kg、NOAEL は 1 mg/kg と判断された(Akingbemi et al. 2001; Akingbemi et al. 2004)。

F-344ラットにDEHPを104週間以上混餌投与 (0, 100, 500, 2500, 12500 ppm (雄: 0, 5.8, 28.9, 146.6, 789.0 mg/kg; 雌: 0, 7.3, 36.1, 181.7, 938.5 mg/kg) した結果、雌雄の腎臓重量の増加が2500ppmでみられたことから、慢性毒性試験におけるNOAELは500ppm(雄: 28.9mg/kg;雌: 36.1mg/kg)と判断された(Moore 1996)。

NTP による 2 年間の発がん性試験で雌 F344 ラット (DEHP を 6000 または 12000 ppm で飼料に添加) と雌雄 B6C3F1 マウス (DEHP を 3000 または 6000 ppm で飼料に添加) に肝発がん性が認められた(NTP 1982a)。なお、IARC は 2000 年に DEHP は Group3 (ヒトに対して発がん性があると分類出来ない) と判定している(IARC 2000)。

(3) 生殖毒性

生後 3 日の雄 SD ラット新生仔に DEHP を 0、20、100、200 あるいは 500 mg/kg bw の用量で単回経口投与した結果、24 時間後の精巣で多くの異常な大型多核 (2-4 核) の雄性生殖細胞が 100-500 mg/kg 群で認められた。また、セルトリ細胞の増殖の減少が 100 mg/kg 以上の群で認められた。この結果、NOAEL は 20 mg/kg bw であった(Li et al. 2000)。

NTP により多世代試験が実施されている(NTP 2004)。SD ラットに DEHP を 0、10、30、100、300、1000、7500 または 10000 ppm の濃度で飼料に添加して、F₀: 交配 6 週間前から出産を通し F₁ 離乳後 2 週まで、F₁: 離乳後から交配・出産を通し F₂ 離乳後 2 週まで、F₃: 離乳後から剖検時まで混餌投与した。なお、Control の 0 ppm 群では実際には、飼料中に 1.5 ppm の DEHP が含まれていた。10000 ppm 群では F₂ を得ることが出来なかったため、F₁ で実験を終了した。DEHP の F₀ での DEHP 摂取量は、0.12、0.78、2.4、7.9、23、77、592、775 mg/kg、F₁ では、0.09、0.48、1.4、4.9、14、48、391、543 mg/kg、F₂ では 0.1、0.47、1.4、14、46、359 mg/kg であった。その結果、体重増加抑制が 7500 ppm 群の F₁、F₂ の雄で、10000 ppm 群の F₀、F₁ の雌雄でそれぞれ認められた。臓器重量の変化が、肝、腎、雄副生殖器官で認められている。肝の絶対及び相対重量増加が、1000 ppm の F₁ 雄、7500 ppm 群の F₀、F₁、F₂、F₃ 雄、10000 ppm の F₀ 雄で認められた。雌では 7500 ppm 群で全ての世代で肝の絶対及び相対重量増加が認められた。腎の絶対及び相対重量の増加が 7500 ppm 群の F₀、F₁、F₂ 雄、F₀ 雌で、10000 ppm 群の雌雄 F₀ で認められた。10000 ppm 群の腎絶対重量が F₁ 雌で増加した。精巣及

び精巣上体の絶対及び相対重量の減少が7500 ppm群のF₁、F₂、F₃雄で、10000 ppm群のF₀、F₁雄でそれぞれ認められた。組織学的には精細管の萎縮（生殖細胞の減少、セルトリ細胞のみ存在の精細管等）が10000 ppm群のF₁雄、7500 ppm群のF₁及びF₂雄で認められた。精巣上体では剥がれ落ちた上皮と遺残体が10000 ppm群のF₀雄で、7500と10000 ppm群のF₁雄で、7500 ppm群のF₂雄でそれぞれ認められた。肝細胞肥大が10000 ppm群のF₀とF₁動物で、7500 ppm群のF₀、F₁、F₂動物で、1000 ppm群のF₁、F₂動物でそれぞれ認められた。しばしば、慢性腎盂腎炎を伴う尿細管の拡張と鉍質沈着が1000 ppm群のF₁動物で、7500 ppm群のF₁、F₂動物で、10000 ppm群のF₁動物でそれぞれ認められた。副腎皮質の空胞化が7500 ppm群のF₁動物で、10000 ppm群のF₀、F₁動物でそれぞれ認められた。生殖毒性は7500 ppmと10000 ppm群で認められた。7500 ppm群以上のF₁で母体当たりの児の減少が認められた。10000 ppm群ではさらに児の体重減少が認められた。雄の肛門生殖突起間距離（AGD）は7500 ppm群以上のF₁で減少した。10000 ppmのF₁群の交配では児は生まれなかった。7500 ppm群のF₂では児の体重、AGDがF₁と同様に減少した。7500 ppm群のF₂では妊娠率の減少が認められ、F₃のAGDが減少した。剖検で7500 ppm以上の群で精子の減少が認められた。7500 ppm以上の群で精巣及び精巣上体重量が減少したが、300及び1000 ppm群でも少数例の精巣と精巣上体の小型化が認められ、実験施設の背景データを超えていた。これらの結果、NTPのexpert panelは本試験の生殖発生毒性のNOAELは100 ppm（3.5 mg/kg）とした（NTP 2006）。

雌雄のCD-1マウスに0.01、0.1または0.3%のDEHPを含む飼料を与えながら交配実験を行ったところ、0.1%投与群で出産回数、母体当たりの出生児数及び生児出生率の低下を認めたことから、LOAELは144 mg/kg(0.1%)、NOAELは14 mg/kg(0.01%)とされている（Lamb et al. 1987）。

DEHPは新生児期のラットセルトリ細胞に対して影響を及ぼす。生後6日のSDラットにDEHPを500 mg/kg以上で5日間経口投与し、精巣重量の低下を伴ったセルトリ細胞数の減少を認めたが、200 mg/kgでは影響は見られなかった（Dostal et al. 1988）。セルトリ細胞は生後10-14日までに細胞分裂を終了するため、生後2日のSDラットの精巣から調製したセルトリ細胞及び原生殖細胞の共培養系を用いてMEHPの作用が検討された（Li et al. 1998）。MEHPは用量依存的なセルトリ細胞からの原生殖細胞の分離を引き起こすと共に、セルトリ細胞の増殖を抑制した。また、MEHPはFSH刺激によるセルトリ細胞の増殖を抑制したが、MEHPのセルトリ細胞の増殖抑制に対するcAMPの添加効果は認められなかった。これらのことから、新生児期にラットがMEHPに暴露されるとセルトリ細胞数の減少を招き、その結果成熟期での精子形成減少を生じ

ることが推定される。

一方、2歳未満の若いカニクイザルにDEHPを500 mg/kgで14日間投与しても精巣に変化の見られないことを報告されている(Pugh et al. 2000)。また、マーモセットにおいても精巣毒性が発現していない(Kurata et al. 1998; Tomonari et al. 2006)。しかし、サルで精巣毒性の発現しないメカニズムが充分解明されていないことから、TDI設定にげっ歯類の無毒性量を用いることもまた適切であると考えられる(Koizumi et al. 2001)。

なお、環境省は DEHP (10,50,250ug/kg,1.25,40,50,100,200,1000mg/kg) を 42 日間強制経口投与した一世代試験の結果、影響が既に報告されている用量付近(100mg/kg)で F0 母動物の肝臓細胞腫大などの有意な所見が認められたと報告している。

(<http://www.env.go.jp/chemi/end/speed98/speed98-19.pdf>)。

なお、DEHP を含む複数のフタル酸エステルを投与してその影響を検討したいくつかの研究が報告されている。SD ラットの妊娠 14-18 日に DBP と DEHP (それぞれ 500mg/kg) を混合投与した研究において、性成熟した雄の児を剖検した結果、DBP+DEHP の混合投与は、DBP または DEHP 単独の投与と比較して、尿道下裂や精巣上体不全、生殖器重量の低下、生殖細胞の変異などを相加的に増加させることが示された。また、生後 13 日での AGD 減少と、妊娠 18 日でのテストステロン生成、insl3 および cyp11a の遺伝子発現に、DBP・DEHP の相加的作用が認められた(Howdeshell et al. 2007)。

BBP、DBP、DEHP、フタル酸ジエチル (DEP)、フタル酸ジイソブチル (DiBP)、フタル酸ジペンジル (DPP) のテストステロン生成に対する複合作用を調べるために、それぞれのフタル酸エステルがテストステロン生成を同レベルに減少させるように投与量を設定し (DPP : 最高投与量として 100 mg/kg、それ以外のフタル酸エステルは最高投与量として 300 mg/kg)、SD ラットの妊娠 8-18 日に単独または混合投与を行った研究では、混合投与において、胎児のテストステロン生成が相加的に減少することが示された(Howdeshell et al. 2008b)。

BBP、DBP、DEHP、vinclozolin、procymidone、prochloraz、linuron のテストステロン生成に対する相加的な作用を調べるために、SD ラットの妊娠 14-18 日に単独または混合投与を行った。混合投与のそれぞれの最高投与量を BBP (150 mg/kg)、DBP (150 mg/kg)、DEHP (150 mg/kg)、vinclozolin (15 mg/kg)、procymidone (15 mg/kg)、prochloraz (35 mg/kg)、linuron (20 mg/kg) とし、0、25、50、75%の投与量を用いて比較を行った。これらの物質は、①テストステロン生成の抑制 (BBP、DBP、DEHP)、②アンドロゲン受容体アンタゴニズム (vinclozolin、procymidone、prochloraz、linuron) という異