

「フタル酸エステル類の食品健康影響評価に  
関する知見の整理、情報収集及び分析」  
調査概要

2013年3月21日

株式会社三菱化学テクニサーチ

## 調査目的

器具・容器包装に係るフタル酸エステル類6物質については、平成21年、評価要請者から、「仕様書 別添1」に掲載の文献等とともに評価要請書が提出されている。当該6物質のうち、フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)(DEHP)については、平成21年度に実施した「清涼飲料水中の汚染物質に係る食品健康影響評価に関する情報収集調査」で収集した知見を活用して評価を実施しているが、他の5物質については、既存の文献等の整理、分析が必要である。このため、本調査では、これら5物質の食品健康影響評価を行うに当たり、既存の文献等の整理・分析を行うとともに、最新の文献等の収集を行い、食品健康影響評価に必要な情報について整理・分析を行うことを目的とする。

## 対象物質

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)  
フタル酸ジオクチル(DNOP)

## 検討委員会名簿

	所 属
江馬 眞	産業技術総合研究所安全科学研究部門 招聘研究員
岸 玲子	北海道大学環境健康科学研究教育センター 特任教授
那須 民江	中部大学生命健康科学部 客員教授

(50音順, 敬称略)

## 調査検討会検討事項

検討会	検討事項
第一回検討会 (H24年12月5日)	<ul style="list-style-type: none"><li>・実施計画説明</li><li>・文献等の収集・整理方法案</li><li>・国際機関等の評価書情報案</li><li>・科学的知見の取りまとめ方針案</li></ul>
第二回検討会 (H25年1月11日)	<ul style="list-style-type: none"><li>・実施計画修正</li><li>・国際機関等の評価書情報案修正</li><li>・引用文献収集結果報告</li><li>・取りまとめ対象文献案報告</li><li>・和文抄訳対象案報告</li><li>・整理・分析項目ごとの取りまとめ案報告</li></ul>
第三回検討会 (H25年3月1日)	<ul style="list-style-type: none"><li>・文献等の選定結果修正</li><li>・毒性のまとめの表修正</li><li>・取りまとめ案報告</li></ul>

# 調査の内容

## (1) 検討会の設置・運営

専門家の決定

検討会の設置

疫学、毒性学、分析化学等の有識者3名以上から構成

第1回検討会

調査方針、調査項目の検討

第2回検討会

情報内容の分析・検討・整理

第3回検討会

調査報告書の検討

## (3) 報告会の開催

報告会

## (2) 文献等の収集、和文抄録の作成・整理

指定された文献

評価書の選定と入手  
(最新の評価書2012年)

商用データベースによる検索  
(2009年以降)

物質及び整理項目  
の分類

引用文献の整理・分類  
(評価書ごと)

評価書の引用文献との重複削除

評価・分析項目  
ごとに作業

必要な引用文献の抽出

必要な文献の抽出・分類

文献のデータのまとめ

評価書の各試験データのまとめ

必要な文献のデータのまとめ

整理・分析項目ごとの取りまとめ(物質ごと)

## (4) 成果物の作成

総合とりまとめ

調査全体として物質ごと  
に取りまとめ

報告書(案)

報告書

# フタル酸エステル類に関する情報の収集

## 1) 指定された文献等の整理

指定された文献([仕様書 別添1])に示されている文献)  
原著文献の題名、アブストラクト、さらには本文から判断して、物質名と整理項目に分類。  
文献の書誌事項及び分類情報を文献データベース(一覧表)に記入。

### 指定された文献等の内訳

1. 総説(毒性):約6件
2. その他(毒性):約280件
3. DEHPの食品影響評価において検討された文献等:約260件
4. 暴露:約40件
5. 内分泌:約10件

## 情報整理項目

整理・分析項目	整理・分析項目(試験項目等)、及び注意点(*)
(ア) 一般情報	<ul style="list-style-type: none"> <li>・物質の特定情報(CAS 番号、IUPAC 名等) ・存在形態 ・物理化学的性質 ・主たる用途 ・環境中の挙動 ・使用実績 ・現行規制 ・環境媒体(特に食品及び飲料水等)からの検出状況 ・曝露状況(食品由来/由来以外、一日推定摂取量(尿中代謝物量からの換算は換算根拠を示すこと)等)</li> <li>・測定方法と検出限界値</li> </ul> <p style="margin-left: 20px;">* 現在の日本人の曝露実態を可能な限り把握する</p>
(イ) 代謝 (生体内運命)	<p>ヒト又は実験動物がフタル酸エステルに曝露された際の代謝等の体内運命</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・吸収 ・分布・蓄積 ・代謝 ・排泄 ・毒性発現メカニズム</li> </ul> <p style="margin-left: 20px;">* 吸収及び分布・蓄積については、経口(曝露)投与の知見を中心に、 曝露(投与)経路及び投与量(体重当たり摂取量)が分かるように知見を整理する</p>
(ウ) 実験動物 に対する毒性	<p>動物を用いた各種毒性試験等の毒性情報</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・急性毒性試験 ・反復投与毒性試験 ・生殖・発生毒性試験 ・遺伝毒性試験</li> <li>・発がん性試験 ・神経毒性試験 ・免疫毒性試験 ・その他</li> </ul> <p style="margin-left: 20px;">* 経口摂取に関する知見について、投与量が分かるように</p> <p style="margin-left: 20px;">* 混餌、飲水投与試験の場合は、必ず、混餌、飲水中濃度(ppm、mg/L等)に 体重当たり摂取換 算量(mg/kg 体重/日)を併記するとともに、その換算根拠を示す</p> <p style="margin-left: 20px;">* 該当する毒性試験がない場合には、その旨記載</p>
(エ) 疫学調査 及び中毒事例 (ヒトへの影響)	<p>ヒトがフタル酸エステルに曝露された際の健康影響</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・急性毒性 ・慢性毒性、発がん性 ・次世代影響(特に、胎児、乳幼児への影響等)</li> </ul> <p style="margin-left: 20px;">* 経口曝露の知見を中心に、曝露経路及び曝露量(体重当たり摂取量)が分かるように</p> <p style="margin-left: 20px;">* 吸入曝露等や尿中代謝物を指標とした知見等についても広く整理</p>
(オ) 国際機関 等の評価と その根拠	<p>耐容摂取量等の設定の有無とその科学的な根拠</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・国際機関(FAO/WHO合同食品添加物専門家会合(JECFA)</li> <li>・WHO(飲料水水質ガイドライン、IARC)等)</li> <li>・諸外国(EU(EFSA、BfR、ANSES 等の欧州各国における評価) ・米国(FDA、EPA)等)</li> <li>・日本</li> </ul> <p style="margin-left: 20px;">* 耐容摂取量等の設定の有無とその科学的な根拠について、整理</p>

# フタル酸エステルに関する情報の収集

## 2) 国際評価機関等の評価書の引用文献

以下の国際評価機関等から2009年12月以降に公表された評価書から引用文献を抽出して一覧表に加え、分類を付与する。

### 国際評価機関等について

1	世界保健機関: World Health Organization (WHO)
2	コーデックス委員会: Codex Alimentarius Commission (CAC)
3	FAO/WHO 合同食品添加物専門委員会: Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA)
4	国際がん研究機関: International Agency for Research Cancer (IARC)
5	欧州委員会: European Commission (EC)
6	欧州食品安全機関: European Food Safety Authority (EFSA)
7	米国食品医薬品庁: Food and Drug Administration (FDA)
8	米国環境保護庁: Environmental Protection Agency (EPA)
9	米国毒性物質疾病登録機関: The Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR)
10	米国産業衛生専門家会議: American Conferences of Governmental Industrial Hygimits (ACGIH)
11	英国環境・食料・農村地域省: Department for Environment, Food and Rural Affairs (DEFRA)
12	仏食品環境労働衛生安全庁: ANSES
13	独連邦リスク評価研究所: BfR
14	カナダ保険省: Health Canada
15	カナダ食品検査庁: Canadian Food Inspection Agency (CFIA)
16	オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関: Food Standards Australia New Zealand (FSANZ)
17	その他 (日本など)

## フタル酸エステルに関する情報の収集

### 国際評価機関等の評価書の引用文献

- ・評価書は、ホームページや弊社データベースから検索する。
- ・引用文献を抽出する評価書を選定する。
- ・引用文献抽出として選定しなかった評価書は、必要に応じて文献に加える。
- ・選定した評価書の引用文献を一覧表に追加し、重複を除く。

商用データベース及び評価書の引用文献から選択する文献数は以下のとおり

対象物質	文献数
BBP	100以上
DBP	100以上
DINP	20以上
DIDP	10以上
DNOP	10以上

# フタル酸エステルに関する情報の収集

## 引用論文を収集した評価書

青字は収集した文献数を示す

機関	情報名	年	BBP	DBP	DINP	DIDP	DNOP	
CPSC	Review of exposure data and assessments for selected dialkyl ortho-phthalates pp240	2010						
CPSC	Toxicity Review	2010	pp38 4	pp38 4	pp164 10	pp29 3	pp97 9	
ECHA	Evaluation of new scientific evidence concerning DINP and DIDP pp312	2012						
ECHA	Evaluation of new scientific evidence concerning the restrictions contained in Annex XVII to Regulation (EC) No 1907/2006 (REACH)	2010	pp15 7	pp18 10	pp27 81	pp20 97	pp11 4	
NTP-CERCHR	Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects	2003	pp163 83	pp169 88	pp153 52	Pp147 44	Pp130 37	
EFSA	Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC) on a request from the Commission	2005	pp14	pp17	pp18	pp14	-	
食品安全委員会	器具・容器包装評価書 フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)(DEHP)	2013	pp148 273					
食品安全委員会	本調査で指定された文献	-	268					
	合計件数		214	229	230	152	149	

黄色は2008年以降の文献が中心 (集計中、重複を含む)

## 3) 商用DBによる検索

- ・検索期間： 2009年～現在
- ・対象物質： フタル酸エステル全般
- ・データベース： JST、Medline(PubMed)、CA(TOXLIN)

	BBP	DBP	DINP	DIDP	DNOP
一般情報	314	269	102	67	181
代謝	82	30	21	6	24
動物に対する毒性	107	49	14	6	11
ヒトへの毒性	171	69	14	9	25

(集計中)

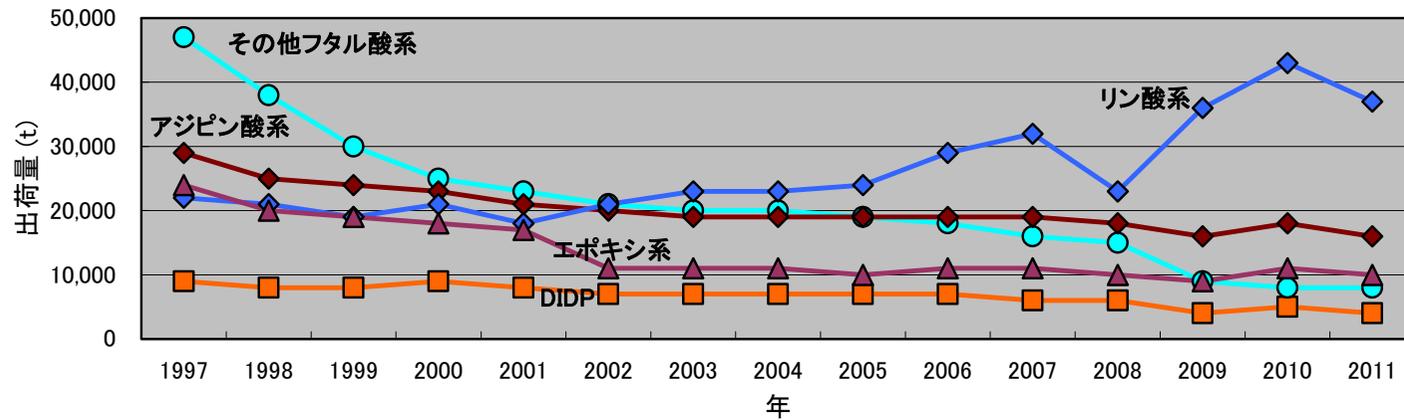
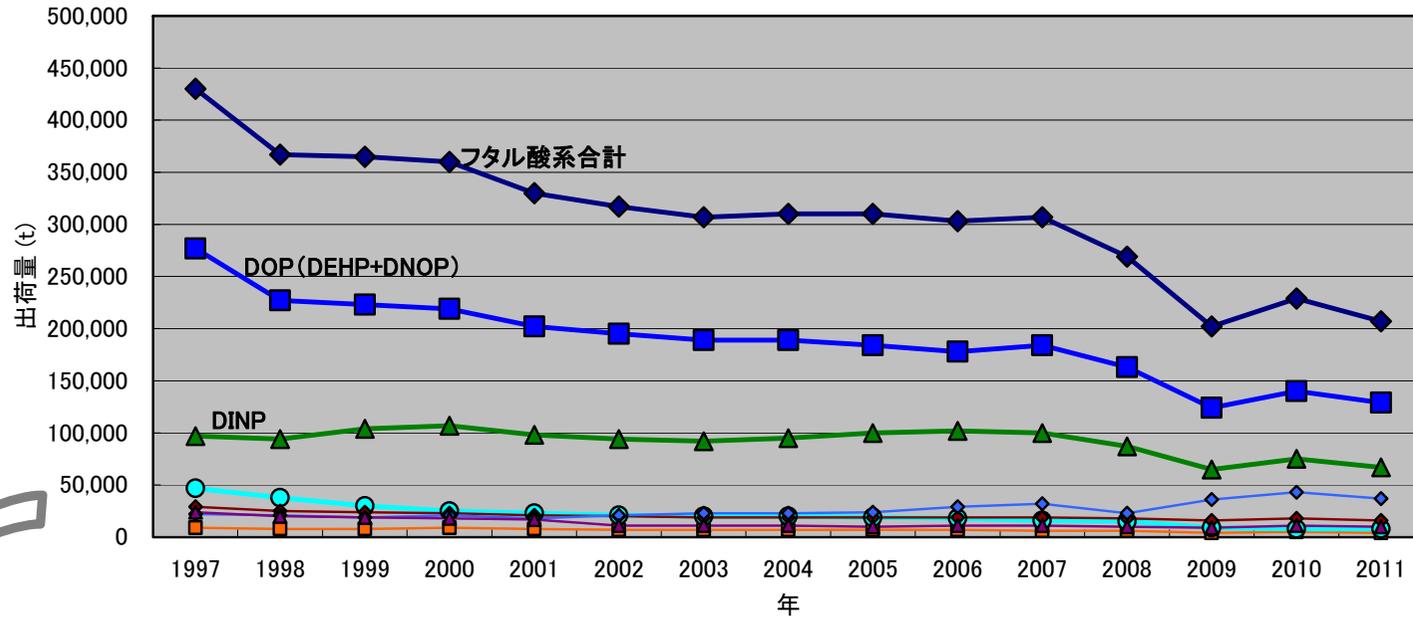
# 情報の整理・分析

収集した文献情報の一覧表(一部抜粋)

番号	BBP	DBP	DINP	DIDP	DNOP	一般情報	体内動態	動物実験	疫学調査	海外評価機関	国内外機関の評価				取りまとめ	タイトル	発行年
											CSC	CHA	DEHP	EFSA			
1	○		○					○					○	○		● Gray, L. E., Jr., J. Ostby, et al. (2000). "Perinatal exposure to the phthalates DEHP, BBP, and DINP, but not DEP, DMP, or DOTP, alters sexual differentiation of the male rat." <i>Toxicol Sci</i> 58(2): 350-65	2000
2			○	○				○						○		● Cho SC, Bhang SY, Hong YC, Shin MS, Kim BN, Kim JW, Yoo HJ, Cho IH, Kim HW. Relationship between Environmental Phthalate Exposure and the Intelligence of School-Age Children. <i>Environ Health Perspect</i> . 2010 Jul;118(7):1027-32.	2010
3			○	○				○						○	○	● DeKeyser JG, Laurenzana EM, Peterson EC, Chen T, Omiecinski CJ. Selective phthalate activation of naturally occurring human constitutive androstane receptor splice variants and the pregnane X receptor. <i>Toxicol Sci</i> . 2011 Apr;120(2):381-91.	2011
4	○	○							○					○		● Hauser R, Meeker JD, Duty S, Silva MJ, Calafat AM. Altered semen quality in relation to urinary concentrations of phthalate monoester and oxidative metabolites. <i>Epidemiology</i> . 2006; 17(6): 682-691.	2006
5	○	○	○	○				○		○	○		○	○	○	● Howdeshell KL, Wilson VS, Furr J, Lambright CR, Rider CV, Blystone CR et al. A mixture of five phthalate esters inhibits fetal testicular testosterone production in the sprague-dawley rat in a cumulative, dose-additive manner. <i>Toxicological Sciences</i> . 2008: 153-165.	2008

# 調査の結果

## フタル酸エステル類の国内出荷量 (食品用器具・容器包装以外の用途を含む)



### (1) 食品用の器具・容器包装に関する規制

#### ① 日本

- ・ 食品衛生法 食品、添加物等の規格基準

厚生省告示第370号（昭和34年12月28日）

改正 厚生労働省告示第267号（平成14年8月2日）

#### DEHPのみ基準有り：

油脂又は脂肪性食品を含有する食品に接触する器具又は容器包装には、フタル酸ビス(2—エチルヘキシル)を原材料として用いたポリ塩化ビニルを主成分とする合成樹脂を原材料として用いてはならない。ただし、フタル酸ビス(2—エチルヘキシル)が溶出又は浸出して食品に混和するおそれのないように加工されている場合にあっては、この限りでない。

- ・ 厚労省通知：塩化ビニル製手袋の食品への使用について

厚生省生活衛生局食品化学課長通知，衛化第31号，平成12年6月14日

#### DEHPのみ対象

可塑剤としてDEHPを含有するPVC製手袋の食品への使用を避けるように通知

## 調査の結果 フタル酸エステル類の法規制

### ② 米国：食品に直接接触する製品等への使用(21CFR175～181)

●：使用可。ただし、場合により制限がある。

○：物質が特定されていないが、「コーティングの成分」で許容されているものは使用可。

	DEHP	BBP	DBP	DIDP	DINP	DNOP
接着剤の成分	●	●	●	●		●
コーティングの成分	●		●	●		
キシレン-ホルムアルデヒド樹脂	○		○	○		
亜鉛-シリカ コーティング	○		○	○		
紙及び板紙の成分 水性、脂肪性食品		●	●			
乾燥食品用		●				
紙及び板紙製造時の脱泡剤	●					
ポリマーへの使用 アクリル樹脂	●					
セロファン	●		●			
パッキング				●		
ポリエステル			●			
ゴム製品			●	●		●
金属表面の潤滑剤		●			●	
可塑剤	●					

## 調査の結果 フタル酸エステル類の法規制

### ③ EU: 食品に直接接触する製品等への使用

COMMISSION REGULATION (EU) No 10/2011  
on plastic materials and articles intended to come into contact with food

	SML 1) (mg/kg)	使用可能な用途
BBP	30	(a) 繰り返し使用する材料または製品への可塑剤 (b) 非脂肪性食品に1回のみ使用する材料または製品の可塑剤 但し 幼児用フォーミュラ、加工食品、幼児及び小児向離乳食は除く (c)最終製品中濃度0.1 %以下の加工助剤
DBP	0.3	(a) 非脂肪性食品に繰り返し使用する材料及び製品への可塑剤 (b) 最終製品中濃度0.05 %以下の加工助剤.
DIDP	9 (DIDPと DINPの 合計)	(a) 繰り返し使用する材料または製品への可塑剤 (b) 非脂肪性食品に1回のみ使用する材料または製品の可塑剤 但し 幼児用フォーミュラ、加工食品、幼児及び小児向離乳食は除く (c)最終製品中濃度0.1 %以下の加工助剤
DINP		(a) 繰り返し使用する材料または製品への可塑剤 (b) 非脂肪性食品に1回のみ使用する材料または製品の可塑剤 但し 幼児用フォーミュラ、加工食品、幼児及び小児向離乳食は除く (c)最終製品中濃度0.1 %以下の加工助剤
DNOP	収載なし	収載なし(収載されていない物質は使用できない)
DEHP	1.5	(a) 非脂肪性食品に繰り返し使用する材料または製品への可塑剤 (b) 最終製品中濃度0.1 %以下の加工助剤

1) SML: specific migration limit 特定移行限度;物質ごとに定められた包装材料等から食品への移行限量

## 調査の結果 フタル酸エステル類の法規制

### (2) 水道水基準値・目標値 (mg/L)

国・地域	規制項目	BBP	DBP	DIDP	DINP	DNOP	DEHP
日本	水質基準項目	—	—	—	—	—	—
	水質管理目標 設定項目	—	—	—	—	—	0.1
	要検討項目	0.5(暫定)	0.2(暫定)	—	—	—	—
WHO	GDWQ	—	—	—	—	—	0.008
US	NPDWR	—	—	—	—	—	0.006
	NSDWR	—	—	—	—	—	—
EU	飲料水指令	—	—	—	—	—	—

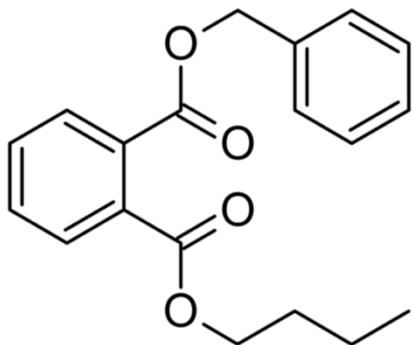
GDWQ: Guidelines for Drinking Water Quality 4th ed. (ガイドライン値)

NPDWR: National Primary Drinking Water Regulation (規制値)

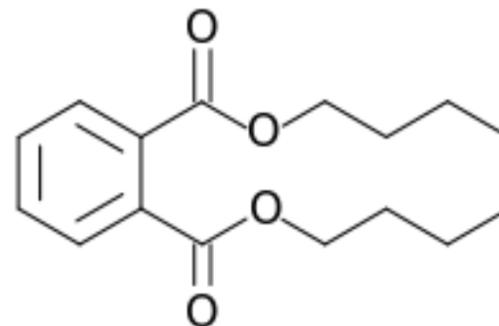
NSDWR: National Secondary Drinking Water Regulation (目標値)

飲料水指令: DIRECTIVE 98/83/EC (規制値)

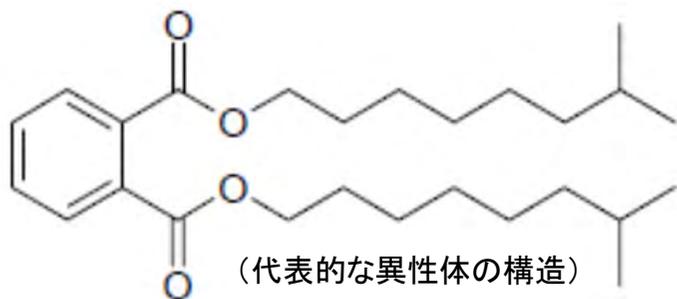
## (ア) 一般情報(フタル酸エステル類の構造式)



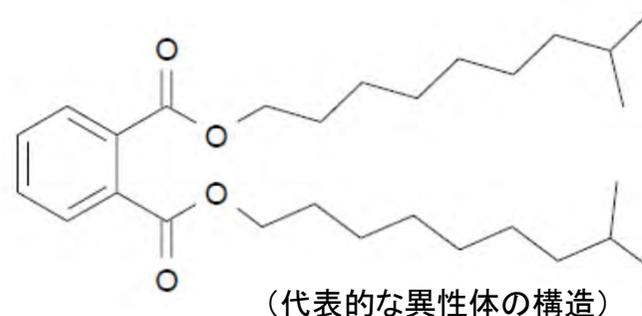
フタル酸ブチルベンジル(BBP)



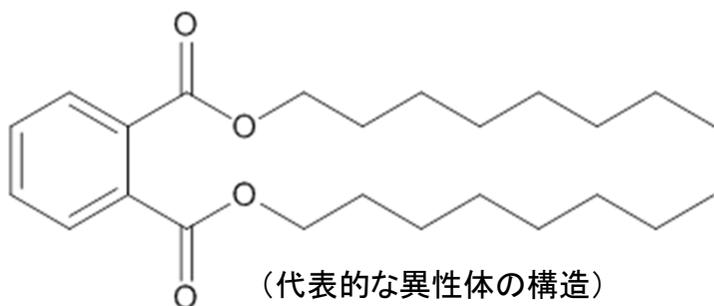
フタル酸ジブチル(DBP)



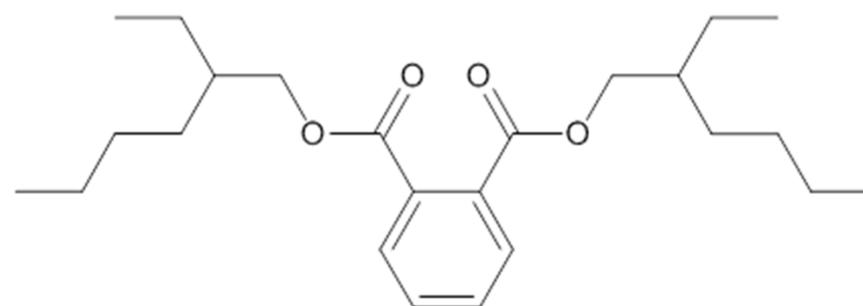
フタル酸ジイソノニル(DINP)



フタル酸ジイソデシル(DIDP)



フタル酸ジオクチル(DNOP)



フタル酸ビス(2-ジエチルヘキシル)(DEHP)

## フタル酸ブチルベンジル(BBP)

### 物理化学的性状

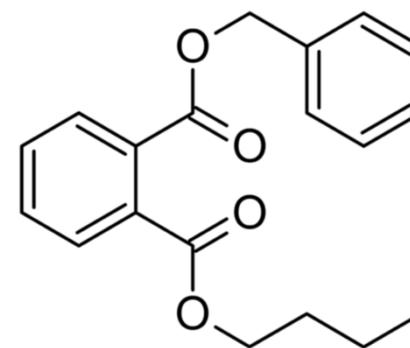
性状：常温で無色の油状液体

融点：84.5 °C

蒸気圧：ほとんどない(20 °C)

水への溶解性：非常に溶けにくい(0.71 mg/L)

オクタノール／水分配係数：LogPow 4.77



### 用途・出荷量

プラスチックの可塑剤。塩化ビニル及びニトロセルロース用に適し、床壁用タイル、塗料、人造皮革、室内装飾用製品、及び中間製品であるペーストに使用される。

出荷数量(2010 年度)：1,000 トン未満(製造・輸入数量の合計数量)  
(経済産業省 2012)。

### 吸収:

ヒトにおいては、経口摂取後、速やかに吸収され、また24時間で大部分が尿中に排泄される。

ラットにおいても同様であるが、高濃度投与の場合は糞中排泄が増加することから、吸収には飽和があると考えられる。

経皮経路ではラットにおいてはゆるやかに吸収される。

吸入経路については、試験データがない。

### 分布:

BBPは吸収後、速やかに排泄されるが、ラットの試験では微量が肝臓、腎臓、小腸及び腸の内容物に分布する。また、組織への蓄積はない。

血中のBBP、モノエステル、BBP及びモノエステルの合計についてのラットにおける半減期はそれぞれ10分、5.9時間、6.3時間であった。

### 代謝:

BBPは急速にフタル酸モノエステルに加水分解される。加水分解物にはフタル酸モノブチル(MBP)とフタル酸モノベンジル(MBzP)があるが、ヒトではMBzPが主代謝物である。

### 排泄:

BBPは吸収後、速やかに代謝され、ラットにおける代謝物排泄の主経路は胆汁中排泄である。代謝物は再吸収され、最終的に尿中に排泄される。ヒトでは24時間中に尿中に67～78%が排泄された。

### 急性毒性:

BBPの急性毒性は低く、ラットにおける経口急性毒性は、2-20 g/kgである。また、ウサギにおける感作性試験(皮膚)及び刺激性試験(皮膚及び眼)から、BBPには重大な懸念がないことが知られている。

### 亜急性毒性:

ラット(又はイヌ)におけるBBPの反復投与毒性試験行われ、主要な毒性として、体重、腎臓、肝臓及び精巣に対する影響が報告されている。これらの試験のうち、最も低いLOAELは、3ヶ月間の混餌試験におけるラット肝臓の相対重量の増加に基づいて、151-171 mg/kg 体重/日であった。

## 調査の結果(BBP) (ウ)実験動物に対する毒性

### 亜急性毒性試験:

動物種・試験系	性別・動物数/群	投与期間	用量(mg/kg体重/日)	主な影響(mg/kg体重/日) ↓ ↑	NOAEL(mg/kg体重/日)	LOAEL(mg/kg体重/日)	引用評価書	文献
ラット Fischer 344	成体雄 10匹/群	14日・混餌	0, 447, 890, 1,338 又は1,542	↓精巣, 精嚢, 精巣上体重量 組織病理学的影響(精巣, 精嚢, 前立腺) 、↑LH, FSH、↓テストステロン、肝臓, 腎臓, 胸腺重量、組織学的変化(肝臓, 胸腺) 、↓骨髄細胞密度	設定なし	447 ↑LH、 ↑肝臓, 腎臓重量	NTP-CERHR, 2003	Agarwal et al., 1985
ラット Wistar	4-6週齢、27-45匹/性/群	3ヶ月混餌	雄: 0, 151, 381, 960 雌: 0, 171, 422, 1,069	↑肝臓, 腎臓重量 肝臓病変、膵臓病変、貧血 ↓尿 pH (M) 精巣病変なし	設定なし	雄: 151; 雌: 171 ↑肝臓重量(4%)	NTP-CERHR, 2003	Hammond et al., 1987
ラットSD	10匹/性/群	3ヶ月混餌	0, 188, 375, 750, 1125又は1500	膵臓, 肝臓又は 精巣病変又は 盲腸腫大なし, 尿pH又は血液学的パラメータ変化なし	375	750	NTP-CERHR, 2003	Hammond et al., 1987
ラットSD	25匹/性/群	13週間吸入	6時間/日, 5日/週, (雄)9.2, 39.4及び143(雌) 9.8, 42.0, 及び152	体重変化又は組織病理学的変化なし	39.4(雄) 42.0(雌)	143 (雄)、152 (雌) 肝臓及び腎臓の相対重量増加、(雄)血清グルコース値低下	NTP-CERHR, 2003	Hammond et al., 1987
ラット F344	雄15匹/性/群	26週間混餌	0, 0.03, 0.09, 0.28, 0.83, 2.5%(0, 17, 51, 159, 470, 1417)	2.5%: ↓体重増加、↓心臓・腎臓・肺・精嚢・精巣の重量, 細精管の萎縮, 精巣上体における成熟した精子生成に関するほとんど完全欠損及び顕著な精液減少、 0.83%: ↑肝臓の絶対・相対重量、↑肝臓の脳重量比、↑平均赤血球血色素量	0.28% (159)	0.83%(470)	EFSA, 2005	NTP, 1985(IRIS)
ラット Fischer 344/N	雄6週齢 15匹/群	26週間混餌	0、300、900、2 800、8 300及び 25 000 ppm(0, 30, 60, 180, 550, 1,650)	↓精巣, 精嚢, 精巣上体重量 精巣, 精巣上体に病変 ↓精子数、↑肝臓, 腎臓重量、貧血	180	550 ↑肝臓重量 ↑ヘモグロビン	NTP-CERHR, 2003	NTP, 1997
イヌ Beagles	3頭/性/群	90日間混餌	雄: 0, 400, 1,000, 1,852、雌: 0, 700, 1,270, 1,973	組織学的影響なし(肝臓又は精巣)	雄: なし 雌: 700	M: 400 F: 1,270 体重減少	NTP-CERHR, 2003	Hammond et al., 1987

慢性毒性/発がん性

マウス及びラットにおける106週間慢性毒性試験及びラットにおける2年間慢性毒性/発がん性試験が報告された。ラットの2年間の試験では、明確ではないものの膀胱及び膵臓に発がん性が認められている。

試験の種類	動物種・試験系統	性別・動物数/群	用量(mg/kg体重/日)	主な影響(mg/kg体重/日)	NOAEL(mg/kg体重/日)	LOAEL(mg/kg体重/日)	文献
2年間慢性毒性試験	ラット Fischer 344/N	6週齢 60匹/性/ 群	M: 0, 120, 240, 500 ; F: 0, 300, 600 又は 1,200	↑ 肝臓重量、↑ 腎臓重量、腎症 (F)、貧血 ↓ 甲状腺ホルモン(F)、膵臓がんに関するある 程度の証拠(M)、膀胱がん、膵臓がんに関する あいまいな証拠(F)精巣病変なし	設定なし	M: 120; F: 300 ↑ 腎臓重量 (M)、腎症(F)	NTP, 1997
106週間慢性毒性試験	ラット F344/N	50匹/性/ 群	M: 0, 474, 948 F: 0, 550, 1 100	↓ 体重増加、生存率又は腫瘍形成に変化なし 生殖器官の病変なし(雄又は雌) 体重増加・飼料摂取量: ↓ 雄雌。単核細胞白血 病(MNCL): ↑ 発生頻度(雌)、高用量群: 脾 臓の鬱血及び単核球による浸潤	設定なし	設定なし	NTP, 1982
106週間慢性毒性試験	マウス B6C3F1	4-5週齢 50匹/性/ 群	M: 0, 1,029, 2,058 ; F: 0, 1,037, 2,074	↓ 体重増加 生存率又は腫瘍形成に変化なし 生殖器官の病変なし(雄又は雌)	設定なし	M: 1,029; F: 1,037 ↓ 体重増加	NTP, 1982

## 調査の結果(BBP) (ウ)実験動物に対する毒性

### 生殖発生毒性:

実験動物を用いたBBPの生殖毒性試験について、Tylら及びNagaoらによるBBPに関する二世世代及び多世代生殖毒性試験等が報告されている。また、フタレート代謝物、他の性ホルモンアゴニスト、アンタゴニストの共存下での複合作用などが報告されている。

動物種・試験系	投与期間	投与方法	用量(mg/kg体重/日)	主な影響(mg/kg体重/日)	NOAEL(mg/kg体重/日)	LOAEL(mg/kg体重/日)	引用評価書	文献
ラット Sprague- Dawley	二世世代	強制経口投与	0, 20, 100, 500	100:(F0 雄)↑血清FSH 500: ↓テストステロンレベル、F1雄(18週齢): ↓体重, ↑肝臓及び腎臓の相対重量, ↓精巣, 精巣上体, 腹側前立腺重量, ↓テストステロン及びLHレベル, 生殖細胞数の減少を伴った精細管の萎縮, ↓精巣上体における精子数	生殖NOAEL: なし 発生NOAEL: 20		EFSA, 2005 NOAEL=100:(雄及び雌F1児動物) ↓体重	Nagao et al., 2000
ラット	二世世代	混餌	0, 50, 250, 750	750: 成体F0: 全身毒性, 成体F1の全身毒性, 生殖毒性, ↓F1とF2雄の肛門性器間距離(AGD), ↓授乳期間中の体重/同腹児, F1雄と雌の性成熟の獲得遅延, F1とF2雄の乳首と乳輪の停留, 雄の生殖器官の奇形 250: ↓F1とF2児の雄AGD, 生殖発生, 生殖構造又は生殖機能: 影響なし 50: 親動物又は児動物: 影響なし	F1親の全身毒性及生殖毒性 NOAEL: 250 児動物NOAEL: 50	250: ↓出生時のF1とF2雄におけるAGD	EFSA, 2005	Tyl et al, 2001, 2004

## 調査の結果(BBP) (ウ)実験動物に対する毒性

### 発生毒性試験:

発生毒性試験には、ラット、マウス又はウサギにBBPを投与した出生前試験及び出生後の雄における生殖器官の機能に対する影響を調べた試験がある。また、多世代にわたって繁殖試験への影響が調べられた。ジエステルと比較してモノエステルの発生への影響が調べられた。その他、妊娠期間における投与の時期と発生への影響を調べた試験などがある。

動物種・試験系	投与期間	性別・動物数/群	投与方法、期間	用量(mg/kg体重/日)	主な影響(mg/kg体重/日)	NOAEL(mg/kg体重/日)	LOAEL(mg/kg体重/日)	引用評価書	文献
ラット Wistar	GD 7-9, GD 10-12, GD 13-15	15-18 匹/群	強制 経口 GD0-20	0, 185, 375, 654, 974	高用量レベルで観察された発生への影響: ↑ 出生前死亡率 ↓ 胎児体重	母体: 375 発生: 185	母体: 654 ↓ 体重増加. 発生: 375 ↑ 出生前死亡率	NTP- CERHR, 2003	Ema et al., 1990
ラット Wistar	GD 7-9, GD 10-12, GD 13-15	10匹/ 群	強制 経口 GD7-15	0, 500, 750, 1000	高用量レベルで観察された発生への影響:出生前全死亡	母体: 500 発生: 500	母体:750 ↓ 体重増加. 発生:750 ↑ 出生前死亡率、↓ 胎児体重、↑ 外部及び骨格奇形	NTP- CERHR, 2003	Ema et al., 1992a
ラット Sprague -Dawley	GD 14- PND 3	5-9匹/ 群	強制 経口	750	雄児動物:生殖器官の奇形 雄児動物の91及び84%に多発奇形	設定され ず	設定されず	NTP- CERHR, 2003	Gray, 2000
ラット Sprague -Dawley CD	GD 12-21 (性成熟期 で評価)	10、20 匹/群	経口	0, 0.5, 5, 50, 100, 500	雄の500:雄性生殖器官の奇形, 精巢病変(ライディヒ細胞の過形成及びライディヒ細胞腺腫), 停留睪丸の発生頻度の増加, 肛門性器間距離の減少及び乳首と乳輪の停留	母体毒性: 500 発生毒性: 50	雄の100:離乳前の乳首と乳輪の停留	NTP- CERHR, 2003	Mylchreest et al., 2000

### 神経毒性:

今回調査された範囲では、実験動物を対象とした神経系に対する影響に関する報告は得られなかった。

### 免疫毒性:

アレルギー疾患におけるフタレート関与を明らかにするため、マウスに誘導された免疫応答の活性に対するBBPの影響が調べられた試験では、免疫応答への影響はみられなかった(Dearman et al., 2009)。

### 遺伝毒性:

BBPの遺伝毒性については、証拠の重みから明らかに陰性であり、活性は弱く、DNAに対する化学物質の二次的作用と一致する。しかし、BBPが染色体異常誘発性ではないと明確に結論するためにはデータは十分ではない。

### (ヒトへの影響)

#### (乳幼児の生殖系)

胎児が妊娠中に暴露することによる、男児の生殖器官への影響が報告されている。母親の妊娠中の尿サンプル中に見いだされたフタレート代謝物(MEP、MBP、MBzP及びMiBP)は、肛門性器インデックス(AGI)と負の相関を示した。

#### (男性の生殖系)

米国での不妊相談を受診したカップルの男性パートナーに関する横断的調査から、フタレートエステルの尿中代謝物と精液パラメータとの関連性が明らかとなった。尿中MBP濃度及びMBzP濃度と精子運動率及び精子濃度の間に、負の用量相関性が認められた。

#### (女性の生殖系)

インドにおける調査から、子宮内膜症の女性は、子宮内膜症のない対照群の女性に比べて、有意に高い血液中BBP濃度が認められた。フタレート濃度と子宮内膜症の重篤度との間には、有意で強い相関関係が認められた。ところが、本邦における調査結果は、インドの場合と異なり、尿中フタレート代謝物濃度と子宮内膜症との間に有意な関連性は見られなかった。

## 調査の結果(BBP) (工)疫学調査

### (ヒトへの影響)

試験の種類	調査対象	系統	性別	主な影響(mg/kg体重/日)	文献
疫学調査(精子パラメータと尿中フタレート濃度)	米国人	不妊相談を受診した夫婦	男性パートナー168名	尿中MBP濃度と精子運動率及び精子濃度に負の用量相関性MBzP濃度と精子濃度の三分位値の間に負の用量相関性。	Duty et al. 2003
疫学調査(精子パラメータと尿中フタレート濃度)	米国(2000-2004年)	不妊傾向のある夫婦463組	男性	MBPと低精子濃度及び運動率の間に用量相関あり。最大MBzPと低精子濃度の間に示唆的証拠あり。MEP, MMP代謝物と精子パラメータとの間には関連性なし。	Hauser et al. 2006
疫学調査(BMIと腹囲と尿中フタレート濃度)	米国		男女	平均BMIとWC: 男性(20-59歳)で良好な関連性あり、BMIとWCはMBzPで増加。MEOHP, MEHHP, MEP及びMBPで正の相関あり。女性では、思春期の女子で、BMIとWCはMEP増加。20-59歳では、増加傾向。	Hatch et al., 2008
疫学調査(妊娠中の甲状腺機能とフタレート暴露: MBP, MBzP, MEP, MEHP, MMP)	ヒト	妊娠中期	女性76名	尿中MBPとT4の間には、軽度な負の相関。尿中MBPレベルは、遊離T4及びT4と負の関係。妊娠中にDBPに暴露すると、甲状腺機能に影響を及ぼす可能性あり。	Huang et al., 2007
疫学調査(臍帯血性ホルモンと尿中フタレート代謝物)	台湾	母親と乳児	母親と乳児155組(男児81名、女児74名)	男児の尿中フタレート代謝物と性ステロイドホルモンレベル: 相関性なし(MMPは、E2とわずかに有意)。母親の尿中フタレート代謝物と臍帯血からの男児の血清E2: 相関性なし。	Lin et al., 2011
疫学調査(子宮内膜症と尿中フタレート代謝物)	日本	不妊相談に来院した患者	対照群80名(stages 0-I)及び子宮内膜症57名(stages II-IV)	MBP, MBzP: 尿中フタレート代謝物の濃度と子宮内膜症との間に有意な関連性なし。	Itoh et al., 2009

### 1. 国際がん研究機関(IARC)(1999)

グループ3:ヒトに対する発がん性については分類できない物質

- ・ヒトでの発がん性の証拠は不十分
- ・動物に対しては発がん性の証拠が限られている

### 2. US EPA (IRIS) (1990)

・RfD 0.2 mg/kg 体重/日

NOAEL: 159 mg/kg/ 体重/日

肝臓の体重及び脳に対する相対重量の増加;

ラット6か月間混餌投与試験(NTP, 1985)

UF:1,000(種差 10、個体差 10、試験期間・雄のみ使用 10)

・発がん性

発がん性の分類C:ヒトに対する発がん物質であるかもしれない

雌ラットで単核球白血病(mononuclear cell leukemia, MCL)の増加

雄ラットでは反応は明らかではなく、マウスではこのような反応はみられない

### 3. NTP-CERHR(2003)

- ・発生毒性:明確な証拠がある。
- ・生殖毒性(雄):ある程度の証拠がある。
- ・生殖毒性(雌):限定的

4. CPSC(2010) (未確定であり参考値)

・一般毒性 ADI 1.2 mg/kg 体重/日

LOAEL: 120 mg/kg 体重/日

腎臓への影響;ラット慢性毒性試験(NTP 1997)

UF : 100(種差及び個体差)

・生殖毒性 ADI 2.0 mg/kg 体重/日

NOAEL: 200mg/kg 体重/日

精巣及び精巣上体における顕著な組織病変、精子数低下、高い不妊率;

ラット10 週間交配試験(NTP 1997)

UF : 100 (種差及び個体差)

5. EFSA(2005)

TDI 0.5 mg/kg 体重/日

NOAEL: 50 mg/kg 体重/日

F1、F2雄におけるAGD低下;ラット多世代試験(Tyl 2001,2004)

UF : 100(内訳記載なし)

## 6. ECB(EU RAR)(2007)

### MOSによる評価に使用したNOAEL

- ・反復投与毒性 経口 NOAEL: 151 mg/kg 体重/日  
雄ラットの腎重量増加、肝臓形態変化、膵臓の組織病理学的変化;  
ラット 3ヵ月間混餌投与試験(Hammond et al. 1987)
- ・反復投与毒性 吸入 NOAEC: 218 mg/m<sup>3</sup>  
雌雄ラットの肝及び腎相対重量の減少;  
ラット13週間吸入曝露試験(Monsanto 1982)
- ・反復投与毒性 経皮 : 吸入経路のNOAECを換算
- ・生殖毒性 NOAEL: 100 mg/kg 体重/日  
精巣、精巣上体、精囊の委縮、子宮重量減少;  
ラット2世代試験(Nagao et al. 2000)
- ・発生毒性NOAEL: 50 mg/kg 体重/日  
F1、F2雄におけるAGD低下;  
ラット多世代試験(Tyl 2001,2004)

## 7. NICNAS(2008)

- ・一般毒性 経口 NOAEL: 151 mg/kg 体重/日  
雄ラットの相対腎重量増加、雌すい臓、肝臓組織変化;  
ラット 3ヵ月間混餌投与試験(Hammond et al. 1987)
- ・繁殖影響 NOAEL: 200 mg/kg 体重/日  
F1世代における小型精巣、精細管のびまん性萎縮、ライディッヒ細胞過形成;  
ラット2世代生殖毒性試験(Aso et al. 2005)
- ・発生毒性NOAEL: 50 mg/kg 体重/日  
F1、F2出生児におけるAGD低下;  
ラット多世代試験(Tyl 2004)

## フタル酸ジブチル(DBP)

### 物理化学的性状

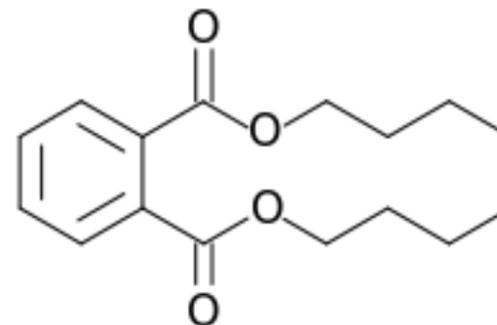
性状：特徴的な臭気のある、無色～黄色の粘稠液体

融点：-35 °C

蒸気圧：ほとんどない(20 °C)

水への溶解性：非常に溶けにくい(1 mg/L)

オクタノール／水分配係数：LogPow 4.72



### 用途・出荷数量

#### プラスチックの可塑剤

レザーなどの塩化ビニル製品、ラッカー、接着剤、印刷インキ、セロハンなどの製品に可塑剤として用いられている。

その他、染料、殺虫剤の製造、織物用潤滑剤。

出荷数量(2011年):1,531トン(可塑剤工業会 2013)。

### 吸収

経口投与されたフタル酸ジブチルは速やかに吸収され排泄される。ラット及びハムスターの場合、経口投与量の90%以上が24～48時間以内に尿に排泄された。糞への排泄は少量であった(1.0～8.2%)。ヒトにおいてもDBPは経口吸収される。

ラットに皮膚適用した際も吸収され、適用量の約60%が7日間以内に尿に排泄された。糞への排泄は約12%であった。  
in vitro試験で、DBPのヒト皮膚での吸収は、ラット皮膚よりも遅いことが示された。

吸入経路のデータは得られなかった。

### 分布

ラットにおいては、DBPの大部分は吸収後、先ず胆汁に排泄され、その後腸肝循環に入る。

試験動物では経口、経皮の両経路とも組織蓄積はほとんど認められなかった。ラットの吸入暴露から組織になんらかの蓄積があるが示唆される。

### 代謝

実験動物では大部分のDBPは小腸で吸収される前にMBPと対応するアルコールに加水分解される。加水分解は肝臓や腎臓でも起こりうる。

ラット尿中の代謝物はMBP、MBP-グルクロン酸抱合体、種々のMBPの $\omega$ -及び $\omega$ -1-酸化生成物(より極性の高いケトンやカルボン酸)、及び少量の遊離フタル酸である。

### 排泄

MBP及びそのグルクロン酸抱合体の排泄に関し、種差が認められた。尿中に排泄された非抱合MBPの比率は、ハムスターよりもラットの方が高かった。

皮膚暴露及び吸入暴露後の代謝についてはデータがない。

### 急性毒性:

DBPの急性毒性は弱く、ラットにおける経口LD<sub>50</sub>は 8,000～20,000 mg/kgであると報告されている。

### 亜急性毒性:

ラット(又はイヌ)におけるDBPの反復投与毒性試験行われ、主要な毒性として、体重、腎臓、肝臓及び精巣に対する影響が報告されている。

### 慢性毒性/発がん性

本調査では、DBP の慢性毒性や発がん性試験は見られなかった。

## 調査の結果(DBP) (ウ)実験動物に対する毒性

### 亜急性毒性:

試験名	動物種/ 試験系	性別/ 動物/ 群	投与方法	用量(mg/kg体 重/日)	主な影響 (mg/kg体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/ 日)	LOAEL (mg/kg 体重/日)	引用 評価 書	文献
13週間亜 急性試験	マウス B6C 3F1	6週齢 10匹/ 性/群	混餌	M: 0, 163, 353, 812, 1,601, 3,689 F: 0, 238, 486, 971, 2,137, 4,278	↑腎臓重量(F)(用量相 関又は組織学的変化な し)、肝臓重量、↓体重 増加、肝臓における軽 度組織学的影響、精巢 病変なし	M: 353 F: None	M: 812 F: 238 ↑腎臓重量(F) (用量相関又は組織学的 変化なし) ↑肝臓重量(M) ↓体重増加(M)	NTP- CERH R, 2000	Mars man, 1995
3ヶ月亜急 性試験	ラッ ト Wist er	6週齢 10匹/ 性/群	混餌	M: 0, 27, 142, 688 F: 0, 33, 162, 816.	高用量での主要な影響 : 高用量での試験なし	M: 142 F: 162	M: 688; F: 816 ↑肝臓及び腎臓重量(F) ペルオキシゾーム増殖 組織学的肝臓変化. ↓甲状腺ホルモン 貧血(M) 精巢病変なし	NTP- CERH R, 2000	BAS F, 1992
13週間亜 急性試験	ラッ ト F344	5-6週 齢 10匹/ 性/群	混餌	M: 0, 176, 359, 720, 1,540, 2,964 F: 0, 177, 356, 712, 1,413, 2,943	↑肝臓, 腎臓重量 肝臓病変、肝臓酵素活 性の変化、ペルオキシ ゾーム増殖、精巢病変 精子減少、↓精巣重量 、↓精巣テストステロン レベル、貧血(M).	M: 176 F: 177	M: 359; F: 356  ↑肝臓, 腎臓の重量(M). 、ペルオキシゾーム増殖 、貧血(M)	NTP- CERH R, 2000	Mars man, 1995

### 生殖・発生毒性試験

DBPの毒性学的知見において、生殖及び発生に対する影響が最も感受性の高いエンドポイントとされている。生殖毒性試験では、ラットで精巣への影響がみられている。

DBPの発生毒性試験では、ラットで MBuP がDBPと同一のプロトコルに従って評価され、母体と発生毒性に間の比較、及びDBPの代謝物(MBuP)の試験との比較により出生前のエンドポイントが確認された(Ema et al., 1995a)。胎児の出生前死亡、雄での生殖器官の奇形等がみられている。また、ラットで最小用量において、最も感受性のあるエンドポイントが調べられた(Mylchreest et al. 2000)。

## 調査の結果(DBP) (ウ)実験動物に対する毒性

### 生殖毒性試験:

試験	動物種/ 系統	動物数・ 性別/群	投与期 間	投与 方法	投与量	主な影響	NOAEL (mg/kg 体重/日 )	LOAEL(mg/kg体重/日 )	文献
生殖 毒性 試験	マウス CD-1	20対/群	14週間 交配期 間中	混餌	0, 53, 525, 1750	高用量レベルで観察された生殖影響: 高用量レベルでの試験なし	生殖: (M): 525 (F): 525 全身: 不 明	生殖:M: 決定不可 F: 1750 ↓F0雌: 受胎能、↓F0雌 :子宮重量 ↓生存児動物/同腹児、 F0:精子への影響なし、 全身:1750, ↓雄:体重、 ↑肝臓重量	Lamb, 1987, Reel et al., 1984
2世 代生 殖毒 性試 験	ラット Sprague -Dawley	20対/群	14週間 交配期 間中	混餌	M: 0, 52, 256, 509 F: 0, 80, 385, 794	高用量レベルで観察された生殖影響 :↑F1雄:生殖器官の奇形、↓F1:交配, 妊娠, 受胎能、↓F1雄:生殖器官重量、 ↑F1雄:精巣病変、↓F1:精子数、↓F1 同腹児数、↑F1児動物死亡率、↓F1, F2児動物体重	生殖: 設定な し 全身: 256 (M) 385 (F)	生殖:M: 52;F: 80 ↓F1 生存同腹児数 ↓F2 児動物体重 全身: M: 509; F: 794 ↓F0雌及びF1雄雌: 体重 増加、↑F0雄雌及びF1 雄: 肝臓及び腎臓重量	Wine et al., 1997
2世 代生 殖毒 性試 験	ラットCD Sprague Dawley	繁殖用: 20ペア対 照群:40 ペア	7日間交 配前, 14 週間繁 殖ペア	混餌	0, 0.1, 0.5, 1.0% (雄:0, 52, 256, 509, 雌:0, 80, 385, 794)	すべての用量群:F2児体重低下 中-高用量群:精細管変性 高用量F1群:交配, 妊娠, 受胎能低下、 高用量F1雌:卵巣, 子宮病変なし	NOAEL なし	LOAEL: 52-80 F0同腹児 数及びF2児体重の低下	Wine et al., 1997
多世 代生 殖毒 性試 験	ラット Long Evans頭 巾斑	10-12対 /群	離乳, 性 成熟期, 成体期 間, 交配, 授乳期 間	強制 経口	0, 250, 500 雄: 1000 F1は,離乳後 の処置なし	高用量レベルで観察された生殖影響:F0 雄:性成熟の遅延、↓F0雄雌:受胎能、 ↑F0雌:中期の流産、↑F0雄:精巣病変 、↓F0及びF1雄:精子生産、↓F1:繁殖 力、↑F1:生殖器官の奇形、↓F2:同腹 児数	生殖: 設定な し	生殖: 250 F0雄:性成熟の遅延 ↓F1雄:精子生産(有意 でない)、↓F1:繁殖力、 ↑F1:生殖器官の奇形、 ↓F2:同腹児数	Gray et al., 1999

## 調査の結果(DBP) (ウ)実験動物に対する毒性

### 発生毒性試験:

動物種・試験系	投与期間	性別・動物数/群	投与方法、期間	用量(mg/kg体重/日)	主な影響(mg/kg体重/日)	NOAEL(mg/kg体重/日)	LOAEL(mg/kg体重/日)	引用評価書	文献
ラット Wistar	GD 7-9, GD 10-12, GD 13-15	15-18 匹/群	強制 経口 GD0-20	0, 185, 375, 654, 974	高用量レベルで観察された発生への影響: ↑ 出生前死亡率 ↓ 胎児体重	母体: 375 発生: 185	母体: 654 ↓ 体重増加. 発生: 375 ↑ 出生前死亡率	NTP- CERHR , 2003	Ema et al., 1990
ラット Wistar	GD 7-9, GD 10-12, GD 13-15	10匹/ 群	強制 経口 GD7-15	0, 500, 750, 1000	高用量レベルで観察された発生への影響:出生前全死亡	母体: 500 発生: 500	母体:750 ↓ 体重増加. 発生:750 ↑ 出生前死亡率、↓ 胎児体重、↑ 外部及び骨格奇形	NTP- CERHR , 2003	Ema et al., 1992a
ラット Sprague -Dawley	GD 14- PND 3	5-9匹/ 群	強制 経口	750	雄児動物:生殖器官の奇形 雄児動物の91及び84%に多発奇形	設定されず	設定されず	NTP- CERHR , 2003	Gray, 2000
ラット Sprague -Dawley CD	GD 12-21 (性成熟期 で評価)	10, 20 匹/群	経口	0, 0.5, 5, 50, 100, 500	雄の500: 雄性生殖器官の奇形, 精巣病変(ライディヒ細胞の過形成及びライディヒ細胞腺腫), 停留睾丸の発生頻度の増加, 肛門性器間距離の減少及び乳首と乳輪の停留	母体毒性: 500 発生毒性: 50	雄の100: 離乳前の乳首と乳輪の停留	NTP- CERHR , 2003	Mylchreest et al., 2000
ラット	GD15-PND 21		混餌	0, 20, 200, 2000, 10000 ppm	PND2: 10000 ppm: F1雄の肛門性器間距離低下 PND14: すべての用量: F1雄の停留乳首/乳輪増加: 10000 ppmのみ, 有意 PND21: すべての用量: F1雄の精母細胞数の減少, F1雌の乳腺腺房乳芽の低形成	なし	20 ppm	EFSA	Lee et al., 2004

### 神経毒性:

今回調査した範囲では、神経毒性に関する文献は得られなかった。

### 免疫毒性:

今回調査した範囲では、免疫毒性に関する文献は得られなかった。

### 遺伝毒性:

今回の調査で得られた情報では、遺伝毒性が明確にあるとする文献は得られなかった。

## 調査の結果(DBP) (工)疫学調査

### (ヒトへの影響)

生殖機能への影響、新生児及び乳幼児への影響、乳がんとの関連性についての報告がみられた。

疫学調査	国	対象	対象数	主な結果	文献
疫学調査(新生児体重とフタレート暴露)	中国	上海在住	母子(201組)、新生児体重により2群	DBP: 低体重群: 母体血及び臍帯血で有意に高かった。	Zhang et al., 2009
疫学調査(男の子らしい遊びとフタレート暴露)	米国	母子	3-6 歳の男児74 名及び女児71 名とその母親	DBP 代謝物: 男の子らしい遊び(車や格闘)のスコア低下との間に関連性	Swan et al., 2010
疫学調査(子どもの認知能力及び問題行動とフタレート暴露)	米国	ニューヨーク市に住むアフリカ系又はヒスパニック系の妊娠第3 期の母親	319 名	DBP代謝物(MiBP, MBP)の尿中濃度に関しては, PDIスコアや運動遅延, 女児におけるMDIスコアの有意な減少, 精神遅滞に有意な性差があり, 女児は男児よりも精神遅滞の影響がみられた。	Whyatt et al., 2009
疫学調査(子どもの神経行動とフタレート暴露)	米国	オハイオ州の母子	350組	DBP 代謝物(MiBP, MBP)濃度: 行動の実行機能の向上と関連	Yolton et al., 2011
疫学調査(精子パラメータと尿中フタレート濃度)	米国	不妊相談を受診したカップル	男性パートナー168 名	尿中MBP濃度と精子運動率及び精子濃度の間には, 負の用量相関性。	Duty et al. 2003
疫学(乳がんと尿中フタレート代謝物濃度)		乳がん患者	女性(症例群)233名	症例群のMEPの幾何平均濃度は, 対照群よりも高値。尿中MEP濃度は, 乳がんとの正の相関が認められた	López-Carrillo et al. 2010

1. US EPA(1990, 1993)

・RfD 0.1 mg/kg 体重/日

NOAEL 125 mg/kg 体重/日

死亡の増加;ラット亜慢性～慢性経口投与試験(Smith 1953)

UF 1,000(種差 10、個体差 10、試験期間短・雄のみ使用 10)

・発がん性: 分類D(分類できない:データなし)

2. NTP-CERHR(2003)

・生殖発生毒性の明確な証拠有り

・生殖毒性 NOAEL 50 mg/kg 体重/kg

F1雄ラット生殖器系発達への影響;ラット生殖毒性試験(Mylchreest et al. 2000)

3. CPSC(2010) (未確定であり参考値)

・ADI 0.2 mg/kg 体重/日

NOAEL 20 mg/kg 体重/日

胎児暴露の雄繁殖力低下;ラット発生毒性試験(Mahoon et al. 2007)

UF 100(種差、個体差)

#### 4. EFSA(2005)

- ・TDI 0.01 mg/kg 体重/日  
LOAEL 2 mg/kg 体重/日  
胎児生殖細胞形成の低下、乳腺の変化;ラット生殖発生試験(Lee et al. 2004)
- UF 200(内訳記載なし)

#### 5.ECB (EU RAR) (2004)

MOSによる評価に使用したNOAEL/LOAEL

- ・反復投与毒性 経口 LOAEL: 52 mg/kg 体重/日  
胚毒性;ラット 2世代生殖毒性試験(NTP 1995, Wine et al. 1997)
- ・反復投与毒性 吸入 LOAEC: 509 mg/m<sup>3</sup>  
最高濃度で影響なし;ラット28日間吸入曝露試験(Gamer et al. 2000)
- ・急性毒性 : 吸入経路のNOAEC 1.18 mg/m<sup>3</sup>  
上気道への影響;ラット28日間吸入曝露試験(Gamer et al. 2000)
- ・反復投与毒性 経皮 下記経口、吸入経路のデータから外挿  
経口: NOAEL: 152 mg/kg 体重/日;吸収率 10%としてMOS 評価  
血液学的・生化学的変化、肝・腎重量増加 等(Schilling et al. 1992)  
吸入: LOAEC 509 mg/m<sup>3</sup>(上記);吸収率 100%としてMOS評価
- ・生殖毒性 LOAEL: 52 mg/kg 体重/日  
胚毒性;ラット 2世代生殖毒性試験(NTP 1995, Wine et al. 1997)

## 6. NICNAS(2008)

- ・反復投与毒性のNOAEL: 152 mg/kg 体重/日  
血液学的・生化学的変化、肝・腎重量増加 等 (Schilling et al. 1992)
- ・繁殖影響のNOAEL: 52 mg/kg 体重/日  
F1精巣萎縮: ラット 2世代生殖毒性試験 (NTP 1995, Wine et al. 1997)
- ・生殖・発生影響のNOAEL: 14 mg/kg 体重/日  
精母細胞の発達低下; ラット生殖発生試験 (Lee et al. 2004)
- ・発生期暴露影響のNOAEL 50 mg/kg 体重/日  
精細管萎縮、乳頭保持; 発生毒性試験 (Lee et al. 2004)

## フタル酸ジイソノニル(DINP)

### 物理化学的性状

DINP市販品は異性体の混合物

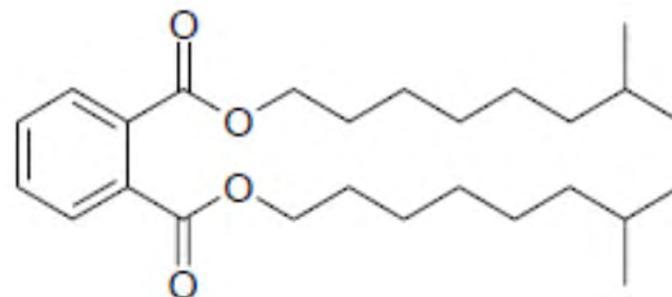
性状：油状の粘稠液体

融点：-43 °C

蒸気圧：ほとんどない(20 °C)

水への溶解性：非常に溶けにくい

オクタノール／水分配係数：LogPow 8.8



(代表的な異性体の構造)

### 用途・出荷数量

プラスチックの可塑剤

塩化ビニル用の可塑剤として、高級レザー、フィルム、シート、電線、高級壁紙などの製品、及び中間製品であるペーストゾルに用いられている。

汎用性があり、耐寒性、耐熱性、対揮発性、加工性に優れている。

出荷数量(2011年)：66,772トン(可塑剤工業会 2013)。

### 吸収

ラットに経口投与されたDINPの一部は消化管から容易に吸収される。低用量での吸収率は約50%であるが、高用量の場合は糞中からの回収率が増加し、また未変化ジエステル体が増加するため、吸収には飽和があるものと考えられる。ヒトにおいても速やかに吸収、排泄され、48時間での尿中の回収率は投与量の33～44%であった。

皮膚吸収は極めてゆるやかであり、ラットでは7日間で投与量の4%であった。ヒトの場合は、他のフタル酸エステルからの類推により、さらに吸収性は低下すると考えられている。

吸入経路のデータは得られていない。

### 分布

ラットでは、経口経路の場合は主に消化管、肝臓及び腎臓に分布し、経皮経路では肝臓、筋肉及び脂肪組織に分布する。  
DINP及びその代謝物の血液及び組織への蓄積はない。

### 代謝

DINPは加水分解を受けてモノエステルを生成し、次いでエステル基の側鎖酸化またはフタル酸への加水分解により、さらに代謝される。ヒト、試験動物のいずれも尿中の主要代謝物は、側鎖酸化生成物であり、モノエステルはほとんど存在しない。DINPのバイオマーカーとしては、モノエステルよりも酸化生成物が適切であろうと提案されている。

### 排泄

尿への排泄は速やかであり、ラットの場合、投与の大部分は24時間以内に尿及び糞に排泄され、72時間後の組織での残存量は0.1%であった。ヒトの場合も、吸収されたDINPの90%は24時間以内に尿中に排泄されていた。

### 急性毒性:

DINPの急性毒性は、経口、経皮及び吸入毒性は低いと見なすことができる。(EC, 2003)。(ECHA, 2012)

### 亜急性毒性:

齧歯類及びイヌにおけるDINPの経口投与による亜急性及び亜慢性毒性の標的臓器は肝臓であり、肝重量の増加及び齧歯類での肝臓増殖物質ペルオキシソーム酵素活性に有意の変化があると考えられている。(EC 2003)

ペルオキシソーム増殖が齧歯類に特異的であり、サルを用いたDINPの13週間経口投与データではDINPがペルオキシソーム増殖を誘導する証拠は得られていない(Huntington Life Science, 1998)。

## 調査の結果(DINP) (ウ)実験動物に対する毒性

### 亜急性毒性:

試験	動物種/系統	性別・動物数/群	投与方法	投与量	主な影響	NOAEL (mg/kg体重/日)	LOAEL(mg/kg体重/日)	文献
21日間亜急性毒性試験	ラット Fischer 344	5匹/性/群, 6週齢	混餌	雄: 0, 639, 1,192, 2,195; 雌: 0, 607, 1,193, 2,289 異なったDINPタイプの混合物	↑肝臓重量, ペルオキシゾーム増殖 ↑腎臓重量 ↑精巣重量 精巣病変なし	設定なし	雄: 639, 雌: 607 ↑肝臓重量、↑ペルオキシゾーム増殖 雄: ↑腎臓重量	BIBRA, 1985
2週間亜急性毒性試験	カンクイザル	雄4匹/群, 2歳性成熟前	強制経口	0, 500 DINP-1	高用量における試験なし	設定なし	500: 好中球数及びリンパ球数の変化、精巣病変なし、ペルオキシゾーム増殖を含み肝臓影響なし	Pugh et al., 2000
13週間亜急性毒性試験	マーモセット	1-2匹/性/群, 16-25ヶ月齢	強制経口	0, 100, 500, 2,500 DINP(タイプ不明)	高用量における試験なし	500	2,500: ↓重量増加又は重量低下、ペルオキシゾーム増殖なし 顕微鏡での所見なし	Hall et al., 1999

## 調査の結果(DINP) (ウ)実験動物に対する毒性

### 慢性毒性/発がん性

ラット及びマウスを用いたDINPの慢性毒性/発がん性試験において、肝臓及び腎臓への影響が認められている。

#### 2年間発がん性試験

動物種/系統	性別・動物数/群	用量 (mg/kg体重/日)	主な影響	NOAEL (mg/kg体重/日)	LOAEL (mg/kg体重/日)	文献
マウス B6C3F1	70匹/性/群, 6週齢	DINP-1: 雄: 0, 90, 276, 742 or 1,560 雌: 0, 112, 336, 910, 1,888	肝臓腫瘍 肝細胞の染色性変化 ペルオキシゾーム増殖, 高用量での腎毒性(雌)、↑肝臓重量、↓腎臓重量(雄)、精巣病変なし	雄: 276 雌: 112	雄: 742, 雌: 336 肝臓腫瘍 ↑肝臓重量(雄) ↓腎臓重量(雄)	Moore, 1998b
ラット Fischer 344	110匹/性/群, 6週齢	DINP-1: 雄: 0, 15, 152, 307 雌: 0, 18, 184, 375	肝毒性 ↑肝臓重量、精巣病変なし、単核球性白血病、貧血、↑腎臓重量及び排泄量の変化、ペルオキシゾーム増殖なし	雄: 15 雌: 18	雄: 152, 雌: 184 肝臓への影響 ↑肝臓重量 単核球性白血病 ↑腎臓重量	Lington et al., 1997
ラット Fischer 344	70-85匹/性/群, 6週齢	DINP-1: 雄: 0, 29, 88, 359, 733 雌: 0, 36, 109, 442, 885	高用量での肝臓及び腎臓腫瘍(M)、貧血、腎毒性、↑肝臓重量、ペルオキシゾーム増殖、単核球性白血病、↑腎臓重量、精巣病変なし	雄: 88 雌: 109	雄: 359, 雌: 442 腎毒性、排泄量の変化、貧血、↑肝臓重量、ペルオキシゾーム増殖(雌)、単核球性白血病、↑腎臓重量	Moore, 1998a

## 調査の結果(DINP) (ウ)実験動物に対する毒性

### 2世代生殖・発生毒性混餌投与試験(ラット)

動物種/ 系統	動物 数/群	投与期間	投与量	主な影響	NOAEL( mg/kg体重 /日)	LOAEL(mg/kg体重/日)	文献
ラット Sprague- Dawley	30匹/ 群	交配前10週間 から妊娠及び 授乳期間を通 じて	0, 0.2, 0.4又は0.8% DINP-1: (交配前) 0, 182-197, 356-397, 696- 802 (妊娠) 0, 143-146, 287-288, 555- 560 (授乳) 0, 254-285, 539-553, 1,026-1,129**	高用量レベルで観察さ れた発生への影響: ↓F1:重量増加:PND 0(雄), 7, 14及び21 ↓F2:重量増加:PND 4(雌), 7, 14及び21	設定なし [250 (95% LCL) 児動物:体 重増加の 低下	母体:143-285 ↑F0及びF1:軽度の組織 学的肝臓変化 ↑F0:腎臓重量 発生:143-285 ↓F1:重量増加:PND 21 ↓F2雌:重量増加:PND 7	Water man et al., 2000
ラット Sprague- Dawley	30匹/ 群	交配前10週間 から妊娠及び 授乳期間を通 じて	0, 0.2, 0.4及び0.8% DINP-1 雄: 0, 165-189, 331-379, 665-779 雌: 0, 182-197, 356-397, 696-802**	高用量レベルでの発 生影響なし	生殖: 雄:665- 779 雌:696- 802  全身:なし	生殖:生殖器官の構造又は 機能に対する影響:なし、 全身:雄: 165-189;雌: 182- 197 ↑F0及びF1:軽度な肝臓 への影響、 ↑F0:雌:腎臓重量	Water man et al., 2000
ラット Sprague- Dawley	30匹/ 群	交配前10週間 から妊娠及び 授乳期間を通 じて	0, 0.2, 0.4及び 0.8% DINP- 1 雄s: 0, 165-189, 331-379, 665-779 雌: 0, 182-197, 356-397, 696-802**	高用量レベルでの発 生影響なし	発生:0.2%	Waterman et al., 2000にお けるF0及びF1母動物の児 の出生後の体重増加の推 定:中及び高用量群: ↓F1児とF2児の体重増加	ACC, 2000

## 調査の結果(DINP) (ウ)実験動物に対する毒性

### 発生毒性

ラットを用いた発生毒性においては、1000 mg/kg 体重/日において、骨格変異(痕跡状腰肋及び過剰頸肋)が、観察された。また、この用量においては、同時に軽度の母体毒性の兆候が示された。

動物種/ 系統	投与方法	投与量	主な影響	NOAEL (mg/kg体重/日)	LOAEL (mg/kg体重/日)	文献
ラット Wistar	強制経口	DINP-1, DINP-2, DINP-3: 0, 40, 200又は 1,000	高用量レベルで観察された 発生への影響:発生: N/A	母体 & 発生: 200	母体 :1,000: ↑腎臓及び肝臓重量 発生: 1,000 ↑頸肋及び腰肋	Hellwig et al., 1997
ラット Sprague -Dawley	強制経口	DINP-1: 0, 100, 500又は 1,000	高用量レベル: ↑胎児及び同腹児:内臓変異(主に腎盂拡張). ↑胎児及び同腹児:腰肋 ↑胎児:頸肋	500 (母体) 100 *** (発生) [MLE(95%LCL): 193 (162) 腰肋]	母体:1,000 ↓重量増加. 発生 :500 ↑胎児:椎骨の変異	Waterman et al., 1999
ラット Sprague Dawley	強制経口	CAS 68515-48-0 MRD 92-455 0-100-500-1000	1,000: ↑児動物:内臓変異、骨格変異 母動物毒性:軽微又はなし	500 :母体毒性及び発生影響	1,000:母体毒性及び発生影響	Exxon, 1994

### 神経毒性:

本調査では情報は得られなかった。

### 免疫毒性:

生産者のSqwish Ball®から、DINPの誤用に関連した5例の皮膚炎について、報告されたが、いずれの症例もDINPに直接関係していなかった。総合的にみると、この症例からは、DINPは、ヒトにおいて、感作性を惹起する可能性があるかも知れない弱い証拠が与えられている。ヒトで行われた累積刺激パッチテスト(RIPT)では、陽性反応は報告されていない。(ECHA, 2012)

### 遺伝毒性:

エームス試験、染色体異常に関するチャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞、マウスリンフォーマ前進突然変異アッセイ(L5178Y TK -/-細胞株)、ラット初代肝臓細胞不定期DNA合成アッセイ及びBalb/c-3T3 A31マウス細胞のクローン 1-13を用いるインビトロ形質転換アッセイが、必要に応じて、外因性の代謝活性化系を使用して行なわれた。遺伝毒性を示す情報は得られなかった。

(ヒトへの影響)

子供の成長に関する影響及び母親の暴露と児の生殖・発生に対する影響が報告されている。デンマークの男児, 女児(4-9歳, 845例)について、フタレート代謝物は、男児及び女児の身長、体重、体表面積及び身長増加と負の相関を示した。(Boas, 2010)

疫学調査	国	調査対象	主な結果	文献
尿中フタレートと甲状腺, 子どもの成長パラメータ	デンマーク	男児, 女児(4-9歳, 845例)	フタレート代謝物:(男児, 女児)身長, 体重, 体表面積及び身長増加と負の相関	Boas, 2010
停留精巣と母乳中のフタレート及び幼児の血中ホルモンレベル	デンマーク・フィンランド	母子130組(症例62名, 健常68名)	MINP はLHとそれぞれ正の相関があり, げっ歯類と同様にヒトでもライディッチ細胞の発生と機能はいくつかのフタル酸エステル類の周産期暴露による影響を受けやすい可能性が示唆された。これらの所見は, 出生前の暴露による男児の不完全な男性化のデータともする。	Main et al., 2006

1. US EPA(2005)

- ・NOAEL 15、および88 mg/kg 体重/日  
肝臓影響(肝海綿状変性発生頻度の統計学的に有意な増加など);  
ラット2年間慢性試験(Aristech 1994及びExxon 1986)  
(\* いずれの値が妥当化の判断は示されていない)

2. CPSC(2010)(未確定であり参考値)

- ・肝毒性ADI 0.12 mg/kg 体重/日  
ベンチマーク用量 12 mg/kg 体重/日  
肝に海綿状変性発生; ラット2年間摂餌投与試験(Lington 1997)  
UfF100(種差10、個体差 10)
- ・腎毒性ADI(暫定) 0.88 mg/kg 体重/日  
NOAEL 88 mg/kg 体重/日  
腎毒性; ラット2年間摂餌投与試験(Moore)  
UF 100(種差 10、個体差 10)
- ・生殖毒性ADI 6.6 mg/kg 体重/日  
試験最高濃度 665 mg/kg 体重/日  
生殖への影響なし; ラット2世代生殖毒性試験(Waterman et al. 2000)  
UF 100(種差10、個体差 10)
- ・出生前暴露ADI(暫定) 1.0 mg/kg 体重/日  
ベンチマーク用量 100 mg/kg 体重/日  
出生時の体重減少; 出生前暴露試験(Masutomi et al. 2003)  
UF 100(種差 10、個体差 10)

3. EFSA(2005)

- ・TDI 0.15 mg/kg 体重/日  
NOAEL 15 mg/kg 体重/日  
肝・腎への影響;2年間慢性毒性試験(Exxon 1986)  
UF 100(内訳記載なし)

4. NICNAS(2008)

- ・反復投与毒性のNOAEL 108 mg/kg 体重/日  
血液生化学所見、肝・腎重量増加と組織変化;  
ラット2年間慢性試験(Aristech Chemical 1994)
- ・繁殖毒性のNOAEL 622 mg/kg 体重/日  
産児数・産児生存率の低下;  
ラット2世代生殖毒性試験(Waterman et al. 2000)
- ・生殖毒性のNOAEL 275 mg/kg 体重/日  
精巣重量の減少;マウス2年間発がん試験(Aristech Chemical 1995)
- ・発生毒性のNOAEL 500 mg/kg 体重/日  
骨格、内臓変異;ラット2世代生殖毒性試験(Waterman et al. 2000)

5. 厚生労働省(2002)

- ・TDI 150  $\mu$ g/kg 体重/日  
NOAEL 15 mg/kg 体重/日  
ラット2年間混餌投与試験(Lington et al 1997)  
不確実係数100(内訳記載なし)

## フタル酸ジイソデシル(DIDP)

### 物理化学的性状

DIDP市販品は異性体の混合物

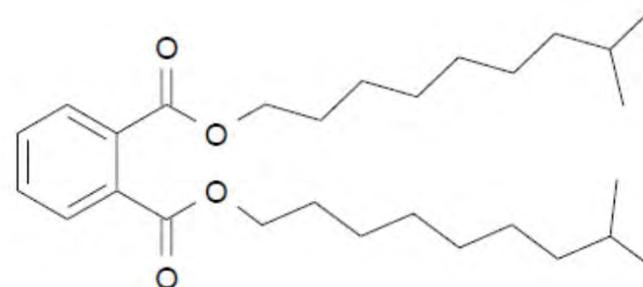
性状：澄明な粘稠液体

融点：-50 °C

蒸気圧：ほとんどない(20 °C)、147Pa(200°C)

水への溶解性：溶けない

オクタノール／水分配係数：LogPow 4.9



(代表的な異性体の構造)

### 用途・出荷数量

#### プラスチックの可塑剤

耐熱性可塑剤として、耐熱電線、農ビ用フィルム、レザー、シート等の製品及びペースト用に用いられている。

DEHPに比べ相溶性は低いが、対揮発性、保留性、電気特性が優れている  
出荷数量(2011年)：4,316トン(可塑剤工業会 2013)。

### 吸収

ラットに経口投与されたDIDPの一部は消化管から容易に吸収される。低用量での吸収率は約50%であるが、高用量では低下するため、吸収には飽和があるものと考えられる。

ラットにおける皮膚吸収は極めてゆるやかであり、吸収性はDEHPに比べ1/10程度である。

吸入経路では、ラットに投与後72時間後までに肺に取り込まれたDIDPの約73%が体内に取り込まれ、尿と糞とに排泄される。

### 分布

ラットに経口投与後、肝臓、腎臓及び消化管に分布するが、投与72時間後の臓器中分布量は、投与の1%以下である。臓器への蓄積性は認められない。

ラットに吸入暴露した場合は、肺、消化管、肝臓及び腎臓に分布し、72時間後、肺には体内負荷の27%が残存していたが、他の組織では1%以下であった。

ラット皮膚に適用7日後に筋肉、脂肪組織及び皮膚に残存していた。

### 代謝

DIDPは加水分解を受けてモノエステルを生成し、次いでエステル基の側鎖酸化またはフタル酸への加水分解により、さらに代謝される。試験動物の尿中の主要代謝物は、側鎖酸化生成物であり、フタル酸も検出されている。モノエステルは検出されていない。糞中には、未変化のDIDP及びモノエステル体が検出された。129人のヒトモニタリングデータでも、モノエステルはいずれの試料にも検出されなかったが、酸化生成物はほぼすべての試料に検出された。

DIDPのバイオマーカーとしては、モノエステルよりも酸化生成物が適切であろうと提案されている。

### 排泄

ラットに経口投与した場合の主要排泄経路は糞であり、投与量の約60～80%であった。糞中排泄の一部は、胆汁中排泄によるものである。排泄量の合計は用量にかかわらず、99%以上であった。

ラットの吸入暴露では、尿と糞とに概ね同量が排泄された。

ラット皮膚に適用後7日間で、適用量の0.5%が糞中に回収され、尿中には検出されなかった。

### 急性毒性:

DIDPの経口・経皮・吸入経路の急性毒性に関する動物試験の大部分については、実験の詳細は入手できないか、もしくはOECD 又はEUガイドラインが作成される前に実施された。(ECHA, 2012)

### 亜急性毒性:

齧歯類及びイヌ におけるDIDPの経口投与による亜急性毒性の標的臓器は肝臓であり、肝重量の増加及び齧歯類での肝臓増殖物質ペルオキシソーム酵素活性の有意な変化がある。ラットの研究から得られる最大無有害性影響量 (NOAEL) が、通常種特異的と考えられているペルオキシソーム増殖の肝臓への影響に関係しており、ヒトはラットに比べ遙かに感受性が低いと考えられている。(EC 2003)

## 調査の結果(DIDP) (ウ)実験動物に対する毒性

### 亜急性毒性:

試験	動物種/ 系統	投与量	主な影響	NOAEL(mg/kg 体重/日)	LOAEL( mg/kg体 重/日)	文献
21日間亜急性 毒性試験 DIDP 純度99.84%	若年ラッ トFischer 344	0, 0.3, 1.2, 2.5%	<ul style="list-style-type: none"> <li>・一般状態 変化なし</li> <li>・生化学/血液学的検査 ↓血清トリグリセリド、コレステロール、 (1.2, 2.5% 雄) 等</li> <li>・鏡検 ↓肝細胞細胞質の好塩基性変化 (1.2, 2.5%)、↑好酸球増多症 (2.5%) 精巣の変化なし</li> </ul>	0.3% 雄:304 雌:264	雄:0.3%( 300)	BIBRA (1986)
28日間亜急性 毒性試験	ラット Fischer 344	0.020, 0.05, 0.1, 0.3, 1.0%	<ul style="list-style-type: none"> <li>・一般状態 変化なし</li> <li>・生化学/血液学的検査 ↑シアン非感受性パルミトイルCoAの酸化 (0.1%以上)</li> <li>・鏡検 精巣の委縮なし</li> </ul>	0.05%(57)		Lake et al. (1991)
28日間亜急性 毒性試験 Panatinol Z	ラット Sprague Dawley	5,000, 10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・一般状態 変化なし</li> <li>・生化学/血液学的検査 変化なし</li> <li>・鏡検 変化なし</li> </ul>	5,000 ppm 雄:600 雌:1,100		BASF (1969a)
90日間亜急性 毒性試験 Panatinol Z	ラット Sprague Dawley	800, 1,600, 3,200, 6,400 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>一般状態臨床兆候 変化なし</li> <li>・生化学/血液学的検査 変化なし</li> <li>・鏡検 変化なし</li> </ul>	3,200 ppm 雄:200 800 ppm 雌:60 *		BASF (1969b)
12週間及び36 週間亜慢性毒 性	ラット Fischer 344	0, 400, 2000, 8000 ppm	カタラーゼ活性の増加(8000 ppm, 12週のみ)	雄:4.31 雌:3.03		Cho et al., 2008

## 調査の結果(DIDP) (ウ)実験動物に対する毒性

### 慢性毒性/発がん性

試験	動物種/ 系統	性別・動物 数/群	投与量	主な影響	NOAEL (mg/kg体 重/日)	文献
2年間発がん 性試験	ラット Fischer 344	雌雄	0, 400, 2000, 8000 ppm (雄:0.85, 4.31, 17.37 mg/kg/day 雌:0.53, 3.03, 13.36 mg/kg/day)	生存率の減少、体重低値、腎臓 及び肝臓の相対重量の増加( 8000 ppm) 諸器官に投与に起因した腫瘍性 変化は見られなかった		Cho et al., 2008

## 調査の結果(DIDP) (ウ)実験動物に対する毒性

### 生殖毒性:

ラットを用いた一世代及び二世代試験の結果から、DIDPはラットにおいて受胎能に影響を与えないことが示された。また、親ラットから生まれた雄児動物では、乳頭遺残は認められず、肛門生殖突起間距離は正常であったことから、抗アンドロゲン作用は示されていない(Hushka et al. 2001)。

試験	動物種/ 系統	投与量	NOAEL (mg/kg体重/日)	LOAEL (mg/kg体重/日)	文献
2世代生殖・ 発生毒性試験	ラット Crl: CDBR	0-0.2-0.4-0.8% (雄:0; 103-216; 211-437; 427-929 雌:0; 127-329; 253-761; 508- 1582)	生殖毒性NOAEL 0.8% (427) 発生毒性のNOAEL 0.4% F1お よびF2の体重減少に基づく	親の一般全身毒性LOAEL 0.2% (103) 軽度な肝臓障害 F1及びF2の発生毒性LOAEL 0.2% (103) 哺育0及び4日の生存率の減少に 基づく	Exxon Biomedical Sciences (1997d); Hushka et al. (2001)
2世代生殖・ 発生毒性試験	ラット Crl: CDBR	0, 0.02, 0.06, 0.2, 0.4% (雄:0; 11-26; 33- 76; 114-254; 233- 516 雌:0; 13-40; 38- 114; 134-377; 254- 747)	親の一般毒性NOAEL 0.06% (33) P1動物の肝臓および腎臓の変 化に基づく 生殖毒性NOAEL 0.4% 児動物NOAEL 0.06% (33) F2の生存率の減少に基づく		Exxon Biomedical Sciences (2000); Hushka et al. (2001)

## 調査の結果(DIDP) (ウ)実験動物に対する毒性

### 発生毒性

ラットを用いた発生毒性試験が行われている。母動物では肝重量増加および膣出血が認められ、200 mg/kg以上の投与群の胎児で、痕跡状過剰頸肋や過剰腰肋などの骨格変異の増加が認められた(Hellwig et al. 1997)。

動物種	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	投与量	主な影響	文献
ラット	SD	妊娠ラット 23-25匹/投与群	妊娠 6-15日	コーンオイル溶液強制経口投与	0-100- 500-1,000	母動物NOAEL 500; 体重増加抑制(一過性) 発生毒性NOAEL 500; 骨変異の増加	Waterman et al. (1999)b
ラット	Chbb: THOM	妊娠ラット 7-10匹/投与群	妊娠 6-15日	オリーブオイル溶液強制経口投与	0-40- 200-1,000	母動物NOAEL200; 肝臓重量増加(及び膣出血及び皮毛の汚れ) 発生毒性NOAEL200; 骨及び内臓変異(痕跡頸肋及び14頸椎)の増加、腎盂拡張、水尿管症	BASF (1995); Hellwig et al. (1997)c

### 神経毒性:

モルモットを用いたビューラー法による皮膚感作試験が行なわれ、一つで感作性ありの結果が出されている。

### 免疫毒性:

今回調査した範囲では、免疫毒性に関する文献は得られなかった。

### 遺伝毒性:

復帰変異原性、復帰変異原性、マウスリンフォーマ、マウスリンフォーマ、小核試験、in vivo エストロゲン受容体結合活性試験、in vitro エストロゲン受容体結合活性試験 DIDPが行われたが、インビボ、インビトロのいずれにおいても陰性であった。

### 急性毒性

皮膚感作性試験(累積刺激パッチテスト)及び皮膚刺激性およびアレルギー性パッチテストでは感作性なしとされている(Hill Top Research 1995b)。

### 疫学調査:

また、ポリ塩化ビニル(PVC)中のDIDPによるアレルギー性接触皮膚炎の事例の報告がある。

1. NTP-CERHR(2003)

- ・ヒトに対し発生毒性の可能性あり(ラットに対しては発生毒性の明らかな証拠がある)
  - 骨発達の異常 NOAEL:40-100 mg/kg 体重/日
    - 胎児の骨発達異常(Waterman et al. 1999、Hellwig et al.1997)
  - 児動物体重増加抑制、生存率低下のNOAEL:
    - 妊娠期間 38-44 mg/kg 体重/日、授乳期間 52-114 mg/kg 体重/日
    - (Exxon 1997、Exxon 2000)
- ・ラットに対し生殖毒性はないとするある程度の証拠

2.CPSC(2010) (未確定であり参考値)

- ・肝臓影響のADI 0.15 mg/kg 体重/日
  - NOAEL 15 mg/kg 体重/日
    - 肝臓に対する影響; イヌ13週間混餌投与試験(Hazelton Laboratories 1968)
  - UF100(種差 10、個体差 10)
- ・腎臓影響のADI 0.13 -0.17 mg/kg 体重/日
  - LOAEL 13.6-17.37 mg/kg 体重/日
    - 腎臓に対する影響; ラット2年間混餌投与発がん試験(Cho et al. 2008)
  - UF100(最低用量からの算出 10、個体差 10)

(続く)

## 2. CPSC(2010)(続き)

- ・生殖影響のADI 2.3-6.5 mg/kg 体重/日

NOAEL 233-645 mg/kg 体重/日

卵巣重量減少、精巣等の重量増加 等；

ラット2世代生殖試験(Hushka et al. 2001)

UF100(種差 10、個体差 10)

- ・発生毒性のADI 0.4 mg/kg 体重/日

MOAEL 40 mg/kg 体重/日

胎児骨格変化；ラット2発生毒性試験(Hellwig et al. 1997)

UF100(種差10、個体差 10)

## 3.CSTEE(2001)

- ・リスク評価に用いるNOAEL:25 mg/kg 体重/日

肝臓の重量増加；以下の試験を総合的に勘案

イヌ 13週間試験 LOAEL 77-88 mg/kg 体重/日

(Hazelton Laboratories 1968)

ラット90日間試験 雌NOAEL 60 mg/kg 体重/日(BASF 1969)

雄 LOAEL 55mg/kg 体重/日

ラット28日間試験 NOAEL 57 mg/kg 体重/日(Lake 1991)

4. EFSA(2005)

- ・TDI 0.15 mg/kg 体重/日  
NOAEL 15 mg/kg 体重/日  
肝臓に対する影響；イヌ13週間混餌投与試験(Hazelton Laboratories 1968)  
UF100(内訳記載なし)

5. 健康及び環境リスクに関する化学専門委員会(SCHER)(2008)

- ・TDI 0.15 mg/kg 体重/日  
NOAEL 15 mg/kg 体重/日  
肝臓に対する影響；イヌ13週間混餌投与試験(Hazelton Laboratories 1968)  
UF100(内訳記載なし)

## 6. ECHA (2012)

- ・DNEL (成人、経口) 0.15 mg/kg 体重/日  
NOAEL 15 mg/kg 体重/日  
肝臓に対する影響; イヌ13週間混餌投与試験(Hazleton Laboratories 1968)  
Bioavailability factor 1  
AF100(種差10、個体差 10、暴露期間 1、  
その他1(用量-反応関係に関する問題点、データの質 等))
- ・DNEL(成人、吸入) 0.35 mg/m<sup>3</sup>  
NOAEC 8.7 mg/m<sup>3</sup>(経口NOAELより、呼吸容量・生体利用率を考慮して算出)  
AF 25(種差 2.5、個体差 10、その他 1)
- ・DNEL(成人、経皮) 1.88 mg/kg 体重/日  
NOAEL 187.5 mg/kg 体重/日(ラット/ヒトの経皮吸収率比適用し算出)  
AF 100(種差 10、個体差 10、その他1)

## 7. NICNAS(2008)

- ・反復投与毒性のNOAEL 60 mg/kg 体重/日  
ラット90日間試験 雌NOAEL 60 mg/kg 体重/日(BASF 1969)
- ・繁殖に対するNOAEL 427-927 mg/kg 体重/日  
ラット2世代生殖試験(Hushka et al. 2001)
- ・児の生存率に関するNOAEL 38-114 mg/kg 体重/日  
ラット2世代生殖試験(Hushka et al. 2001)
- ・発生毒性のNOAEL 500mg/kg 体重/日  
骨格変異発生頻度の増加;発生毒性試験(Waterman et al. 1999)

## フタル酸ジオクチル(DNOP)

### 物理化学的性状

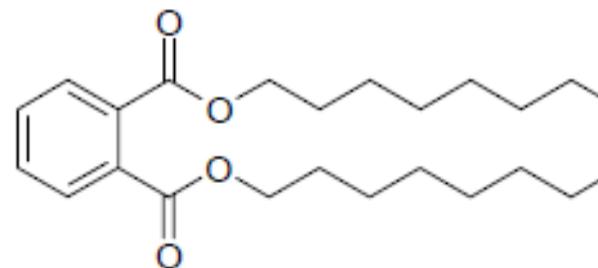
性状：無色透明液体

融点：-25 °C

蒸気圧：ほとんどない(20 °C)、<0.2 mmHg(150°C)

水への溶解性：3 mg/L

オクタノール／水分配係数：LogPow 5.22



(代表的な異性体の構造)

### 用途・出荷数量

国内での使用状況、用途は不明である。

米国では、純品での使用はないが、C6-10 フタル酸類混合物の約20%を占めている。この混合物は、フローリング材、カーペット用タイル、防水シート、プールのライニング材および園芸用ホース等に用いられている。

出荷数量(2011年)：DNOP単品の数量は不明

DEHPとの合計で 128,772 トン(可塑剤工業会 2013)

(DNOPはほとんど出荷されていないと思われる)

### 吸収

DNOPはラットでは小腸壁のエステラーゼによりMNOP に加水分解され、生成したモノエステル体とアルコールは腸管吸収され、主に尿中排出されると考えられているが、詳細なデータはない。

### 分布

ラットに経口投与後のモノエステル体濃度は、血液中で3時間、精巣中で6時間でピークに達し、以後急速に減少した。

### 代謝

ラットに経口投与した場合、尿中の主代謝物はフタル酸モノ-(3-カルボキシプロピル)(MCPP)であり、その他、各種の酸化生成物、モノエステル体及びフタル酸が検出された。

代謝経路は、DNOPの加水分解後、 $\omega$ -酸化とその後の $\beta$ -酸化がメインと考えられる。

### 排泄

ラットに経口投与した場合、24時間後の尿中MCPP濃度は、MNOPの約550倍の濃度であった。

ヒト尿(n=267)のモニタリング調査で、86%の試料からMCPPが検出されたが、MNOPの検出頻度は10%であった。

### 急性毒性:

DNOPの実験動物に対する急性毒性は低い。経口LD50値は、13g/kg(マウス)、53.7g/kg(ラット)、経皮LD50値は、75mL/kg(モルモット)であった。

### 亜急性毒性:

DNOPの反復投与毒性の主な標的は肝臓であり、その他腎臓、甲状腺、免疫系に有害影響を引き起こすことが報告されている。雄ラット13週間混餌試験におけるNOAELは肝臓変化(酵素活性の変化及び組織学的変化)(Poon et al. 1997)に基づき、36.8 mg/kg 体重/日であった。

### 慢性毒性/発がん性

ラットにおいて、ペルオキシゾーム増殖を介さないメカニズムにより前がん性肝病変のプロモーターとして作用する可能性が示唆されたが、発がん性試験は行われていないため、判定はできない。

## 調査の結果(DNOP) (ウ)実験動物に対する毒性

### 亜急性毒性:

試験の種類	系統	性別・動物数/群	用量(mg/kg体重/日)	主な影響(mg/kg体重/日)	NOAEL(mg/kg体重/日)	LOAEL(mg/kg体重/日)	国際機関等によるNOAEL/LOAELとその根拠	文献
13週間亜慢性毒性	ラットSD	雌雄・10匹/群	5, 50, 500, 5000ppm 雄(0, 0.4, 3.5, 36.8, 350.1)、 雌(0, 0.4, 4.1, 40.8, 402.9)	肝Ethoxyresorufin-O-dedthylase活性の増加(雄350.1、雌402.9)、内皮の隆起、核の濃染、核の大小不同(雄350.1、雌402.9)、甲状腺濾胞の大きさ及びコロイド密度の減少(雄350.1、雌402.9)	雄36.8 雌40.8	雄350.1 雌402.9	【ATSDR】肝Ethoxyresorufin-O-dedthylase活性の増加、内皮の隆起、核の濃染、核の大小不同、甲状腺濾胞の大きさ及びコロイド密度の減少 LOAEL雄350.1、雌402.9、 NOAEL 雄36.8、雌40.8	Poon et al., 1997
4週間亜急性毒性	ラットF344	雄	0, 1000, 10000	肝臓相対重量の増加、ペルオキシゾームのβ酸化活性増加(2週)、小葉辺縁性肝細胞複製DNA合成増加(2、4週)(10000)	1000	10000	【CPSC】肝臓相対重量の増加、ペルオキシゾームのβ酸化活性増加、小葉辺縁性肝細胞複製DNA合成増加	Smith et al., 2000
4週間亜急性毒性	マウスB6C3F1	雄	0、500、10000	肝臓ペルオキシソームβ酸化活性増加(2,4週)(10000)肝臓ペルオキシソームβ酸化活性増加(4週)(500)		500	【CPSC】肝臓ペルオキシソームβ酸化活性増加	Smith et al., 2000
26週間亜慢性	ラットF344	雌雄	0, 0.5, 1.0% 換算値(250、500)	肝臓相対重量増加(体重低値と相関)、GGTを発現している肝臓容積率、GGT及びGST-Pを発現している肝臓のグラム数、GST-P陽性結節数の増加(1.0%)	0.5% 換算値 250	1.0% 換算値 500	【CPSC】GST-P陽性結節数の増加など	Carter et al., 1992

## 調査の結果(DNOP) (ウ)実験動物に対する毒性

### 生殖毒性

マウスへの連続混餌投与生殖発生毒性試験で、親動物及び出生児に対する生殖影響は見られず(14週間、最大用量 7,500 mg/kg 体重/日)、雄ラットへの13週間経口投与試験で、精巣の変化はみられていない(13週間混餌投与、最大用量 350.1 mg/kg 体重/日)。

### 発生毒性

マウスへの多世代生殖発生毒性試験で、発生への影響は見られず(14週間、最大用量 7,500 mg/kg 体重/日)、発生毒性を有する可能性は低い。

動物種/系統/性	投与期間	投与方法	用量(mg/kg体重/日)	主な影響(mg/kg体重/日)	NOAEL(mg/kg体重/日)	LOAEL(mg/kg体重/日)	国際機関等によるNOAEL/LOAELとその根拠	文献
マウス CD-1 雌雄	26週間(F0) 10-11週間(F1)	混餌	1.25, 2.5, 5.0%、 (1800, 3600, 7500)、(F1 8640)	F0毒性影響なし F1の肝臓実重量及び腎臓実重量の増加、精嚢重量の減少、(7500)(生殖パラメータに影響なし)	F0 7500	F1 8640	【CPSC】F0毒性影響なし、F1の肝臓実重量及び腎臓実重量の増加、精嚢重量の減少	Heindel et al., 1989
ラット SD 雌	GD 6-20	強制経口	0, 250, 500, 1000	ASAT, ALAT増加(500以上)、肝臓重量(1000)、痕跡頸肋の増加(250以上)		250	【著者】痕跡頸肋の増加	Sailenfai t et al., 2011

### 神経毒性:

今回調査した範囲では、神経毒性に関する文献は得られなかった。

### 免疫毒性:

DNOPをラットに90日間腹腔投与した試験で、胸腺とリンパ節(腸間膜mesenteric、門脈portal、及び周辺部peripheral)の絶対重量の用量依存的な減少が見られている。

### 遺伝毒性:

DNOPは細菌を用いた変異原性試験とDNA損傷試験で陰性であったが、哺乳動物を用いたin vivo、及びin vitro 試験は行われていない。

### 急性毒性:

DNOPは、173人に対する刺激パッチテストでは刺激発生頻度は1.2%で、軽度の皮膚刺激物質である。(Kanerva et al., 1997) 呼吸器刺激性は、DNOPを含むフタル酸エステル類混合物に暴露した作業員で報告されている以外にみられなかった。

### 疫学調査:

疫学調査では、血中のDNOPレベルと子宮内膜症、尿中のDNOP代謝物濃度と早産又は乳がんとの関連性が報告されている。日本における妊娠女性(149人)から生まれた新生児(149人)では、尿中のDNOP代謝物(MNOP)濃度は低く、検出率は14%であった。出生時体重、誕生時身長、頭囲、妊娠期間と、検出された各フタル酸エステル代謝物(MMP、MEP、MNBP、MBZP、MEHP、MEHH、MEOH)濃度及び測定した全フタル酸エステル代謝物(MMP、MEP、MNBP、MBZP、MEHP、MEHHP、MEOHP、MINP、MNOP)の合計濃度との間には有意な相関は認められなかった(Suzuki et al., 2010)。

## 調査の結果(DNOP) (エ)ヒトへの影響

### 疫学調査:

疫学調査	インド	健康な男性300人(21-40歳)	約66%の被験者の尿中DNOPレベルは検出限界以下であった。 尿中のDNOPレベルと精子の濃度、運動性、形態異常、ミトコンドリア脱分極細胞の割合、反応性酸素種、脂質の過酸化、DNA断片化インデックスに有意な関係はなかった。	Pant et al., 2008
疫学調査	インド	子宮内膜症の不妊女性(49人)、子宮内膜症のない不妊女性(38人)、不妊でなく子宮内膜症およびその他の婦人科疾患のない女性(21人)	子宮内膜症の女性では血中のDNOPレベルが有意に高かった。血中のDNOPレベルと子宮内膜症の重篤度には強い有意な相関が認められた。	Reddy et al., 2006
疫学調査(症例対照研究)	メキシコ	早産女性(妊娠37週未満で出産)(30人)、対照女性(妊娠37週以上で出産)(30人)	妊娠第3期の尿中のDNOP代謝物(MCPP)濃度は、尿中クレアチニンによる補正の有無によらず、早産女性で満期産女性より有意に高かった。多変量ロジスティック回帰分析を行ったところ、尿中の代謝物濃度が中央値より高い女性が早産女性であるオッズ比は有意に高く(6.3(1.8-21.9))、尿中クレアチニンで補正すると有意ではなくなったが高かった(3.0(0.9-10.0))。	Meeker et al., 2009
疫学調査(症例対照研究)	メキシコ	乳がん女性(233人)、健康女性(221人)	尿中のDNOP代謝物(MCPP)濃度は対照群で患者群より高かった。乳がんと尿中のMCPP濃度には有意な負の相関がみられた。閉経前女性のMCPPの最低三分位に対する最高三分位の乳がんのオッズ比は0.18(0.05-0.59)であった。	Lopez-Carrillo et al., 2010
疫学調査(横断研究)	日本	妊娠女性(149人)から生まれた新生児(149人)	妊娠9週および40週の尿中のDNOP代謝物(MNOP)濃度は低く、検出率は14%であった。出生時体重、誕生時身長、頭囲、妊娠期間と、検出された各フタル酸エステル代謝物(MMP、MEP、MNBP、MBZP、MEHP、MEHH、MEOH)濃度及び測定した全フタル酸エステル代謝物(MMP、MEP、MNBP、MBZP、MEHP、MEHHP、MEOHP、MINP、MNOP)の合計濃度との間には有意な相関は認められなかった。	Suzuki et al., 2010
疫学調査(症例対照研究)	ブルガリア	2-7歳の喘鳴、鼻炎、湿疹のある子供102人および症状のない子供82人	子供の部屋の埃サンプル中、DNOPは19.2%で検出されなかった。患者及び対照の埃サンプル中のDNOP濃度には違いは認められなかった。	Kolarik et al., 2008

### 1. CPSC(2010)(未確定であり参考値)

- ・短期暴露のADI 1.0 mg/kg 体重/日  
LOAEL 1,000 mg/kg 体重/日  
肝重量増加、生化学的機能変化;  
ラット14日間試験(Lake et al. 1984、1986)  
UF 1,000(種差 10、個体差 10、LOAEL 使用 10)
- ・中期暴露のADI 0.368 mg/kg 体重/日  
NOAEL 36.8 mg/kg 体重/日  
肝臓変化(組織学的、酵素活性);  
雄ラット13週間混餌試験(Poon et al. 1997)  
UF 100(種差 10、個体差 10)

### 2. NICNAS(2008)

- ・反復投与毒性のNOAEL 37 mg/kg 体重/日  
肝臓変化;雄ラット13週間試験(Poon et al.)
- ・繁殖能への影響のNOAEL 7,500 mg/kg 体重/日  
生殖毒性の所見なし;  
マウス多世代生殖発生毒性試験(Heindel et al. 1989)
- ・発生毒性のNOAEL 7,500 mg/kg 体重/日  
発生毒性の所見なし;  
マウス多世代生殖発生毒性試験(Heindel et al. 1989)

摂取量の推定

次の二つの方法で摂取量の推定が行われている

- (1) 環境媒体のジエステル体分析値からの推計
- (2) モノエステル体などの代謝物の尿中排泄からの推計

(1) 環境媒体のジエステル体分析値からの推計

	測定濃度(95%タイル値)		一日摂取量 <sup>1)</sup>			
	ハウスダスト	室内空気	ハウスダスト <sup>2)</sup>	室内空気 <sup>3)</sup>	飲料水及び食物 <sup>4)</sup>	合計
フタル酸エステル	$\mu\text{g}/\text{mg-dust}$	$\text{mg}/\text{m}^3$	$\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日	$\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日	$\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日	$\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日
DBP	0.1	1.2	0.1	0.48	4.0	4.6
DEHP	5.3	0.6	5.3	0.24	6.9	12

(神野 2009)

- 1) 体重 50kg
- 2) 摂取量 50mg/日 (RIVM 2008)
- 3) 空気吸入量 20 m<sup>3</sup>/日
- 4) (独)製品評価技術基盤機構 による推定

## 調査の結果 摂取量の推定

- (2) モノエステル体などの代謝物の尿中排泄からの推計  
国内では以下の摂取量推計が行われている。  
いずれも、モノエステル体の測定値に基づいている。

調査対象	フタル酸エステル		検出率 (%)	推定一日摂取量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)		出典
				中央値	範囲	
東京及び横浜地区に居住する日本人成人35名 (2004年)	BBP				0.22~4.5	Itoh ら (2005)
	DEHP			1.8	0.37~7.3	
愛知県衛生研究所職員男女36名 (2006年)	BBP		75	0.27	0.04~1.00	牧野 (2007)
	DBP		100	1.50	0.69~9.41	
	DINP		6	(算出せず)	(算出せず)	
	DEHP			5.69	1.71~51.5	
20及び30歳代の日本人男女12名(対照群)母子ともに健康な周産期女性51名 (2007年)	BBP	対照群	100	0.07	0.05~0.78	牧野 (2008)
		妊婦群	100	0.17	0.09~0.72	
	DBP	対照群	100	1.39	0.53~4.42	
		妊婦群	100	1.22	0.51~3.87	
	DINP	対照群	0	(算出せず)	(算出せず)	
		妊婦群	3.9			
	DEHP	対照群	100	5.86	2.70~18.9	
		妊婦群	100	3.80	1.10~13.2	