

(案)

器具・容器包装評価書

フタル酸ジイソノニル(DINP)

2015年 56月

食品安全委員会

器具・容器包装専門調査会

1	目次	
2	<食品安全委員会委員名簿>	3
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>	3
4	要約	5
5	Ⅰ. 評価要請の経緯	6
6	Ⅱ. 評価対象物質の概要	6
7	1. 名称・分子式・分子量・構造式	6
8	2. 物理化学的特性	9
9	3. 国内製造量・輸入量	9
10	4. 用途	10
11	5. 各国規制	10
12	6. 評価対象物質に関する考え方 事務局追記	11
13	Ⅲ. 安全性に係る知見の概要	14
14	1. 体内動態	14
15	(1) 吸収・排泄	14
16	(2) 分布	16
17	(3) 代謝	18
18	(4) 体内動態のまとめ	22
19	2. 実験動物等における影響	23
20	3. ヒトにおける影響	23
21	Ⅳ. ヒトに対するばく露量の推定	23
22	Ⅴ. 国際機関等の評価	24
23	1. 米国	24
24	(1) 米国環境健康科学研究所 (NIEHS)	24
25	(2) 米国消費者製品安全委員会 (CPSC)	25
26	2. 欧州連合 (EU)	26
27	(1) 欧州食品安全機関 (EFSA)	26
28	(2) 欧州化学物質局 (ECB)	28
29	(3) 欧州化学物質庁 (ECHA)	30
30	3. オーストラリア	31
31	4. 日本	32
32	<別紙：略称等>	34
33	<参照>	37
34		
35		

1 <審議の経緯>

- 2 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
3 省発食安1214第4号）、関係書類の接受
4 2009年12月17日 第314回食品安全委員会（要請事項説明）
5 2013年3月21日 第22回器具・容器包装専門調査会
6 2015年5月28日 第36回器具・容器包装専門調査会
7 2015年6月22日 第37回器具・容器包装専門調査会 事務局追記

8
9 <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)	(2012年7月1日から)
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

10

11 <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

12

(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

13

(2013年10月1日から)

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

1

2 <第 36、37 事務局追記 回器具・容器包装専門調査会 専門参考人>

3 井口 泰泉

4

5

1 I. 評価要請の経緯

2 フタル酸ジイソノニル (DINP¹) は、フタル酸エステル的一种であり、フタル酸エ
3 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
4 れる化学物質である。

5 フタル酸ビス (2-エチルヘキシル) (DEHP)、DINP、フタル酸ジブチル (DBP)、
6 フタル酸ジイソデシル (DIDP)、フタル酸ジオクチル (DNOP) 及びフタル酸ベンジ
7 ルブチル (BBP) 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
8 改正に係る意見がと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より
9 食品健康影響評価が要請された。

10

11 II. 評価対象物質の概要

12 1. 名称・分子式・分子量・構造式

13 一般名： フタル酸ジイソノニル

IUPAC： ① 1,2-benzenedicarboxylic acid, di-C8-10-branched alkyl es-
ters, C9-rich^{*,**,***}

② di-“isononyl”phthalate^{*,**,***}

14 別名： Di-isononylphthalate^{*,**,***}、DINP

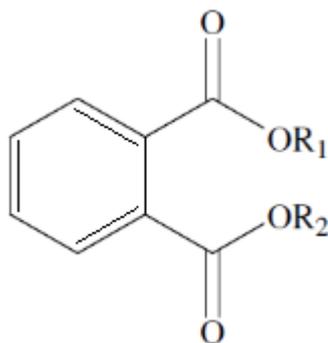
15 CAS No.: ①68515-48-0 (1,2-benzenedicarboxylic acid, di-C8-10-branched alkyl
16 esters, C9-rich, DINP-1)

17 ②28553-12-0 (di-“isononyl”phthalate, DINP-2, DINP-3)

18 平均分子式： $C_{26}H_{42}O_4$ ^{*,**,***,****} (主要成分としてである C9 アルキルエステル
19 体として[六鹿専門委員修正]) [事務局追記]

20 平均分子量： 418.6^{****} (主要成分としてである C9 アルキルエステル体として
21 [六鹿専門委員修正]) [事務局追記]

22 構造式^{**}：



R1 及び R2 は、C8～C10 の直鎖状又は分岐鎖
アルキル基。大部分は C9。

23

¹ 原著に DINP の種類についての記載がない場合は、本評価書において「DINP」と記載した。
原著に DINP の種類が記載されている場合はその CAS 番号等を記した。

「フタル酸ジイソノニル」という名称における「イソ」とは、異性体の混合物を意味しており、IUPAC の定義を参照しているものではない。(EU-RAR 2003) [事務局追記]

1 (*ECHA 2013、** EFSA 2005、***EU-RAR 2003、****厚生労働省 2002、無印は
2 上記 4 つの評価書中に共通して記載)

3
4 DINP は、 σ -フタル酸の C9 を中心とした C8~C10 分岐鎖ジアルキルエステルの混
5 合物である。(CPSC 2010)。井口専門参考人修正

6 DINP は無水フタル酸とイソノニルアルコール (C₉H₂₀O、ジメチルヘプタノール等
7 事務局追記) のエステル化によって製造されるが、その異性体組成は原料として用い
8 るイソノニルアルコールにより異なる。イソノニルアルコールは種々の分岐アルコー
9 ル異性体の混合物であり、その組成は製造方法により異なる。

10 各 DINP のアルコール部分の構造及び生産量を表 II-1 に示した。

11 現在、プラスチックの添加剤として六鹿専門委員追記市販されている DINP は次の
12 2 種類である。

13 ①DINP-1 : CAS 68515-48-0

14 ②DINP-2 : CAS 28553-12-0

15 ~~DINP-A は DINP-2 と組成が類似していると報告されているが、商業生産はされて~~
16 ~~いない。~~六鹿専門委員削除DINP-3 (CAS 28553-12-0) は異なる製造方法によるイソ

17 ノニルアルコールを用いて製造されたものであるが、現在は製造中止となっている。

18 DINP-A (CAS 71549-78-5) は DINP-2 と組成が類似していると報告されているが、

19 商業生産はされていない。六鹿専門委員追記また、3,5,5-トリメチルヘキサノールをア

20 ルコール部分とする DINP (CAS 14103-61-8)六鹿専門委員追記は、生産量が少なく、

21 実験用試薬として市販されているものである (CPSC 2010)。

22 DINP-1~3 のアルコール部分の推定組成比を表 II-2 に示した。

23 DINP-1 は、オクテンを原料とし“Polygas”プロセスで製造されたイソノニルアルコ
24 ールを用いて製造される。DINP-1 のアルコール部分はジメチルヘプタノールが 45~
25 55%程度で、他にイソデカノールやメチルオクタノールなどのアルコール部分を含む
26 と推定されている (EU-RAR 2003)。一方、95%以上がほぼ等量の 3,4-、3,5-、3,6-、
27 4,5-、4,6-及び 5,6-ジメチルヘプタノールから構成される (CPSC 2010、Hellwig et al.
28 1997) との報告もある。

29 DINP-2 は、n-ブテンを原料とし製造されたイソノニルアルコールを用いて製造さ
30 れる。DINP-2 のアルコール部分は、メチルオクタノール及びジメチルヘプタノール
31 が主成分である。

32 ただし、異性体組成が異なる DINP であっても、商業的用途においては同様に特に
33 区別することなく中江専門委員修正使用されている。互換性があると考えられている
34 事務局修正 (CPSC 2010)。

35
36 表 II-1 各種 DINP におけるアルコール部分の構造及び生産量 六鹿専門委員のコ

1 **メントを踏まえ事務局修正**

CAS 番号	種類	アルコール部分		生産量
		出発材料	組成	
68515-48-0	DINP-1	オクテン	3,4-, 3,5-, 3,6-, 4,5-, 4,6-, 及び 5,6-ジメチルヘプタノールが $\geq 95\%$	> 10,000 ¹⁾ ポンド 4,500 kg/年 ²⁾
28553-12-0	DINP-2	n-ブテン	主にメチルオクタノール及びジメチルヘプタノール	> <u>4,500</u> kg 10,000 ¹⁾ ポンド/年 ²⁾
	DINP-3	n-ブテン+イソブテン	メチルエチルヘキサノールが 60%	製造中止
71549-78-5	DINP- A ³⁾ 事務局 削除	n-ブテン	主にメチルオクタノール及びジメチルヘプタノール	商業生産なし
14103-61-8	NA ²⁾	NA	3,5,5-トリメチルヘキサノール	< <u>4,500</u> kg 10,000 ¹⁾ ポンド/年 ²⁾

(CPSC 2010 一部改編)

2

3 1) DINP-2 と組成が類似していると報告されている。 **事務局削除**

4 2) not applicable. 可塑剤としては適用外。実験用試薬として製造。

5 3) 1 ポンド=0.45 kg として換算。

【六鹿専門委員コメント】

ポンドはなじみがないので、kg/年またはトン/年の記載があってもいいと思います。

→ **【事務局より】**

表 II - 1 中の生産量の数値について、1 ポンドを 0.45kg として換算し、kg 単位で記載いたしました。

6 **表 II-2 DINP アルコール部分の推定含有量 (%)**

CAS 番号	68515-48-0	28553-12-0	
	DINP-1	DINP-2	DINP-3
メチルエチルヘキサノール	5~10	5~10	65~70
ジメチルヘプタノール	45~55	40~45	20~25
メチルオクタノール	5~20	35~40	-
n-ノナノール	0~1	0~10	-

イソデカノール	15～25	-	-
---------	-------	---	---

(EU-RAR 2003 一部改編)

1
2
3 ~~—上記のとおり、DINP は構造異性体又は DIDP との混合物であり、それぞれについ~~
4 ~~て毒性学的性質が異なる可能性がある。そのため、食品用器具・容器包装に用いられ~~
5 ~~る DINP はそれぞれ評価すべきである。DINP-A (CAS 71549-78-5) は商業生産され~~
6 ~~ておらず、NA (CAS 14103-61-8) は実験用試薬として製造されているため、これら~~
7 ~~を本評価の対象外とする。~~ 事務局削除

10 2. 物理化学的特性

11 DINP の物理化学的特性は以下のとおり (EU-RAR 2003、EFSA 2005、可塑剤工業
12 会 2013)。 事務局追記

13 物理的性状： 油状の粘稠液体

14 におい：ほとんど無臭

15 融点： 約—事務局修正 50℃ (常圧)

16 沸点： 400℃以上 (常圧)

17 密度： 約 0.975 g/cm³ (20℃)

18 蒸気圧： 6×10⁻⁷事務局修正 Pa (20℃)

19 引火点： 200℃以上

20 水への溶解性： 0.6 µg/L (20℃)

21 オクタノール／水分配係数： Log Kow=8.8 (測定値)

22 生分解性： 良分解性 (化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律 (昭和 48
23 年法律第 117 号))

24 生物濃縮性： 生物濃縮係数 (BCF)² : <14

25 ~~—(EU-RAR 2003、EFSA 2005、可塑剤工業会 2013)~~ 事務局削除

28 3. 国内製造量・輸入量

29 DINP の 2009～2013 年の 5 年間の国内生産量及び輸出入量を表 II-3 に示す。輸
30 出入量は DINP と DIDP の合計値である。

31 我が国における 2013 年の可塑剤生産量に対する DINP の割合は約事務局追記 25%
32 であり、DEHP に次いで多く生産されている (塩ビ工業・環境協会)。

² 生物濃縮係数 (BCF: Bioconcentration Facotor) : 一定の期間水生生物が化学物質の暴露を受けたときの生物体内の化学物質を、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)

表Ⅱ-3 DINP の国内生産量・輸入量等（2009～2013 年）

単位（数量：事務局削除トン）

西暦	2009	2010	2011	2012	2013
国内生産量	59,822	77,613	66,773	67,719	60,329
輸入量 *	8,723	5,294	9,979	15,529	20,680
輸出量 *	116	163	25	45	206

* 輸入量及び輸出量は DINP と DIDP の合計

（可塑剤工業会 2014、財務省 2014）

4. 用途

DINP は主に PVC の可塑剤として、高級レザー、フィルム、シート、電線被覆、高級壁紙などに用いられている。（厚生労働省 2002）。

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、DINP 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 巻（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、DINP は原料ポリマー中の可塑剤（§ 178.3740）への使用が一部条件付³ではあるが、認められている（FDA 2013）。

また、消費者製品安全性改善法 2008（Consumer Product Safety Improvement Act of 2008: CPSIA 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

³ 室温を超えない温度で、認可された塩化ビニルのホモ及び/又は共重合体の重量の 43% を超えないレベルであることなどが規定されている。

1 ボトル、シッピーカップ⁴がある（CPSC 2011）。

2

3 (3) 欧州連合（EU）

4 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
5 ついて、以下の条件で DINP（CAS 28553-12-0 及び 68515-48-0）⁵を認めている
6 (Official ~~J~~ 井口専門参考人修正 Journal of the European Union 2011)。

7 Specific Migration Limit (T) (SML：特定移行限度値、グループ制限)：

8 9 mg/kg (DINP と DIDP⁶の合計として)

9 60 mg/kg (DINP を含む 20 種⁷の物質の合計として)

10 Restrictions and specifications (制限事項及び規格)：

11 (a) 繰り返し使用する材料又は製品への可塑剤

12 (b) 非脂肪性食品に単回使用する材料又は製品の可塑剤

13 ただし、乳児用調整乳、乳幼児用の穀類加工品及びベビーフードは除く

14 (c) 加工助剤、最終製品中濃度 0.1%以下

15

16 6. 評価対象物質に関する考え方 事務局追記

17 DINP はには少なくとも 5 種類のアルコール部分の異なる製造方法やアルコール部
18 分の原料から 4 種類の CAS 番号の 六鹿専門委員修正 DINP が存在しているが、DINP-
19 A (CAS 71549-78-5) (DINP-A) 六鹿専門委員修正 及び NA (CAS 14103-61-8) (NA)
20 はプラスチックの添加剤として商業生産されていないため、は実験用試薬として製造
21 されているため、六鹿専門委員修正 これらをは六鹿専門委員修正 本評価の対象外とす
22 るした 小野専門委員、中江専門委員修正。一方、DINP-3 も現在は製造中止となっ

23 ているが、その CAS 番号は DINP-2 と同じであり、一部の報告ではいずれの DINP が

4 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。

5 フタル酸と C8～C10 の飽和分岐鎖の一級アルコール（ただし、C9 が 60%以上）のジエステル
体として。 六鹿専門委員追記

6 フタル酸と C9～C11 の飽和一級アルコール（ただし、C10 が 90%以上）のジエステルとし
て。 六鹿専門委員追記

7 アセチル化脂肪酸モノ及びジグリセリド、アジピン酸とグリセロール又はペンタエリスリトールのポリエステル、アジピン酸と 1,2-プロパンジオール、1,3-又は 1,4-ブタンジオール又はポリプロピレングリコールのポリエステル、アセチルクエン酸トリブチル、クエン酸トリエチル、DBP、BBP、アジピン酸ビス（2-エチルヘキシル）、セバシン酸ジブチル、DEHP、エポキシ化大豆油、ジアセチルモノラウリン酸グリセロール、DINP、DIDP、1,2-シクロヘキサンジカルボン酸ジイソノニル、水素添加ヒマシ油のアセチル化モノグリセリド、アジピン酸と 1,3-ブタンジオール、1,2-プロパンジオール及び 2-エチル-1-ヘキサノールのポリエステル、テレフタル酸ビス（2-エチルヘキシル）、ネオペンチルグリコールと安息香酸及び 2-エチルヘキサン酸のジエステル及びモノエステル、トリメチロールプロパンと安息香酸及び 2-エチルヘキサン酸のトリエステル及びジエステル。これらの物質は一般的に可塑剤として使用される。

1 使用されたのか判断できない。六鹿専門委員追記そのため、CAS 68515-48-0 及び
 2 28553-12-0 (DINP-1、-2 及び-3) を本評価の対象とする。六鹿専門委員追記ただし、
 3 これらについては、DINP-1、-2 及び-3については、④含まれる成分は重複しており、
 4 小野専門委員追記アルコール部分の組成比が異なるが、六鹿専門委員修正表 II-1 及び
 5 表 II-2 から六鹿専門委員修正報告されているアルコール部分の組成比にはばらつ
 6 き幅六鹿専門委員修正があるため事務局修正、組成比から六鹿専門委員削除 DINP-
 7 1、-2 及び-3 を明確に区別することが現実的に中江専門委員追記困難であることから、
 8 これら 3 種の DINP の毒性学的な影響の差異については後述の III. 安全性に係る知見
 9 の概要に示す試験結果に基づき判断することとした。能美専門委員、中江専門委員、
 10 六鹿専門委員の意見をふまえ事務局修正、及び六鹿専門委員削除②DINP-1、-2 及び-
 11 3 をそれぞれ雌ラットに投与した試験結果 (表 II-4 松永専門委員修正) 及び後述す
 12 る中江専門委員追記妊娠ラットに投与した試験結果 (表 III-11) から、毒性学的影響に
 13 大きな差異がない中江専門委員修正と考えられることから、DINP-1、-2 及び-3 を区
 14 別せずに六鹿専門委員修正評価することとした。中江専門委員修正

15
16

表 II-4 松永専門委員修正 3 種の DINP の比較

	<u>症状 体重変化</u>	<u>非特異的な生化学 指標の変化</u>	<u>肉眼的及び組織学 的所見</u>	<u>特異的な酵素 (<u>EROD、pNP、 PROD、LCoA、 DOS</u>)の変化</u>
<u>DINP-1 (CAS 68515- 48-0)</u>	<u>↓体重(すべての投 与群)</u> <u>↓摂餌量(すべての 投与群)</u>	<u>↓アルブミン、総タ ンパク、コレステロ ール及び TG (1,500)</u> <u>↓赤血球数と Hb (1,500)</u> <u>↓Ht (150)</u>	<u>↑肝重量(絶対及び 相対、1,500)</u>	<u>↑DOS (25)</u> <u>↑LCoA (1,500)</u> <u>↑PROD (1,500)</u>
<u>DINP-2 (CAS 28553- 12-0)</u>	<u>↓体重(すべての投 与群)</u> <u>↓摂餌量 (75 以上 の投与群)</u>	<u>↓アルブミン (150 及び1,500)</u> <u>↓総タンパク、コレ ステロール及び TG (1,500)</u> <u>↑PAL (1,500)</u>	<u>↑肝重量(絶対及び 相対、1,500)</u>	<u>↑DOS (75)</u> <u>↑LCoA (1,500)</u> <u>↑PROD (1,500)</u> <u>↑EROD (1,500)</u>
<u>DINP-3 (CAS 28553- 12-0)</u>		<u>↓アルブミン (150 及び1,500)</u> <u>↓総タンパク、コレ ステロール及び TG (1,500)</u>	<u>↑肝重量(絶対及び 相対、1,500)</u> <u>↑腎重量(1,500、背 景データの範囲内 の僅かな増加)</u>	<u>↑DOS (75)</u> <u>↑LCoA (1,500)</u> <u>↑PROD (1,500)</u>

17

(EU-RAR 2003)

1 ~~（略称）DOS：ドデカン酸 12-ヒドロキシラーゼ（ラウリン酸ヒドロキシラーゼ）、EROD：エト~~
2 ~~キシレゾルフィン O 松永専門委員修正・デアルキラーゼ、Hb：ヘモグロビン、Ht：ヘマトクリッ~~
3 ~~ト、LCoA：ラウリル CoA オキシダーゼ、pNP：p-ニトロフェノールヒドロキシラーゼ、PROD：~~
4 ~~ペントキシレゾルフィン O 松永専門委員修正・デアルキラーゼ、PAL：パルミトイル CoA オキシ~~
5 ~~ダーゼ EU-RAR(2003)に名称の記載なし 事務局修正、TG:トリグリセリド~~
6 ~~・当該試験では、Fischer 松永専門委員追記 344 ラット（雌、各群 5 匹）を用いて DINP-1、-2 及~~
7 ~~び-3（0、25、75、150 及び 1,500 mg/kg 体重/日、コーン油に溶解、CAS 68515-48-0、CAS~~
8 ~~28553-12-0 及び CAS 28553-12-0 六鹿専門委員削除）の 14 日間強制経口投与試験が実施され、~~
9 ~~ペルオキシソームの増殖性が検討された。~~
10 ~~・表中の括弧内の数字は影響がみられた投与量（mg/kg 体重/日 松永専門委員追記）を示す。 事務~~
11 ~~局追記~~

12

【能美専門委員コメント】

評価書案 1 2 ページ、「表 II-3 3 種の DINP の比較」は毒性データなので、毒性の部分に入れても良いかと思います。

→ **【事務局より】**

3 種の DINP の比較の試験をⅢ. 安全性に係る知見の概要の項目に移動させました。

13

【曾根専門委員コメント】

1. 評価対象物質の項立てすることに賛成ですが、毒性学的な差異が大きいと考えられることから、合わせて評価した。と記載されていますが、毒性の項には、1,2,3 と区別してあります。またこの表は雌の結果だけで、次の代謝の項では、雄のデータの説明から入ります。Reader friendly ではないと感じました。前の書き振りの方が良いような気がします。また、妊娠ラットでは、1, 2, 3 で差があるようです。資料 2 の 45 頁「合わせて評価」の意味は何でしょうか？DINP とすべて記載ということでしょうか？そうだと、資料 2 では、DINP だけの記載と、CASNAo が記載のものもあり、この点のばらつきについてもことわりを記載する必要はありませんか？

14

15

16

17

18

19

1 Ⅲ. 安全性に係る知見の概要

2 1. 体内動態

3 (1) 吸収・排泄

4 EU-RAR (2003) によれば、Hazleton (1972) の報告によると、雄アルビノラット
5 (DINP 投与群 4 匹、対照群 2 匹) に 0.5 mL の非標識 DINP (CAS 68515-48-0) を
6 5 日間連続強制経口投与後、6 日目に 0.5 mL の ¹⁴C で標識した DINP ([¹⁴C]-DINP 、
7 CAS 68515-48-0) (約 2,500 mg/kg 体重/日) を強制経口投与し、12 時間ごとに 72 時
8 間後まで呼気、糞及び尿の放射活性を測定した。

9 最終投与後 72 時間以内に尿中へ排泄された放射活性は投与量の 8%から 18.34%
10 (平均 12.05%) であった。尿中に排泄された放射活性の大部分は最終投与後 12 時間
11 以内に検出され、その後、尿中に検出される放射活性は急速に低下し、72 時間後まで
12 に検出された尿の放射活性は、① 1 匹を除き、投与量の 0.1%未満であった。

13 最終投与後 72 時間以内に投与量の 80%以上が糞中に排泄され、糞中に排泄された
14 放射活性の大部分は最終投与後 24 時間以内に検出された。最終投与後 60 時間～72
15 時間までの間の糞の放射活性は投与量の 0.2%以下であった。

16 呼気中に放射活性は検出されなかった。

17 以上から、強制経口投与された [¹⁴C]-DINP の一部は消化管から吸収されるが、高用
18 量 (2,500 mg/kg 体重/日) 投与されたこと及び糞からの [¹⁴C]-DINP の回収率が高い
19 ことを考慮すると、吸収過程に飽和がみられた可能性がある。また、経口投与された
20 [¹⁴C]-DINP は速やかに排泄され、主要な排泄経路は糞中であった。

【井口専門参考人コメント】

①について、この 1 匹はどうだったのかの記載は必要ないですか？

→【事務局より】

当該報告は EU-RAR (2003) から引用いたしました。EU-RAR (2003) ではこの
1 匹における尿の放射活性についての記載はございませんでした。

21

22 EU-RAR (2003) によれば、Midwest Research Institute (1983) の報告によると、
23 雌雄 Fischer 344 ラットに 50 (低用量) 又は 500 mg/kg 体重 (高用量) の [¹⁴C]-DINP
24 (CAS 68515-48-0) を単回強制経口投与、若しくは雄の Fischer 事務局追記 344 ラ
25 ットに 50、150 又は 500 mg/kg 体重/日の [¹⁴C]-DINP を 5 日間連続強制経口投与し、
26 最終投与後 72 時間まで尿及び糞の放射活性を測定した。

27 単回強制経口投与試験では、 [¹⁴C]-DINP は雌雄ともに投与 72 時間後以内に尿中
28 (低用量では 49%まで、高用量では 39%まで) 及び糞中 (両用量とも 51%まで) に排
29 泄され、その大部分は投与後 24 時間以内に排泄された。低用量の試験において、最初
30 は尿中への排泄が糞中への排泄より多かったが、投与後 72 時間までに尿中及び糞中
31 に同量の [¹⁴C]-DINP が排泄された。一方、高用量の試験において、最初は尿中及び糞

1 中に同量（投与後 24 時間以内に 38%まで）が排泄されたが、投与後 72 時間以内では
2 糞中への排泄が尿中への排泄より多かった（糞では 52%まで、尿では 39%まで）。単
3 回強制経口投与試験の雌における尿中及び糞中への排泄は雄と同様であった。

4 5 日間連続強制経口投与試験では、放射活性のほとんどは最終投与後 72 時間以内
5 に尿中及び糞中から回収され、その大部分は最終投与後 48 時間までに体外へ排泄さ
6 れた。三用量とも尿中への排泄が糞中への排泄よりも多かった。糞中の DINP 代謝物
7 のプロファイルから、糞中排泄は、消化管から吸収されなかった DINP の残り及び胆
8 汁中へ排泄された代謝物であることが示された。

9 ラットに¹⁴C]-DINP を低用量で単回強制経口投与した試験において、糞中から回収
10 された DINP 代謝物は胆汁排泄の結果であることから、DINP は容易に吸収された
11 （少なくとも 49%）ことが示された。単回強制経口投与した試験（高用量）及び 5 日
12 間連続強制経口投与した試験（三用量）において、DINP は完全には吸収されなかつ
13 た。DINP 代謝物は尿中に排泄され、糞中には尿中より少ない量が排泄された。

14 McKee ら（2002）の報告によると、DINP 代謝物の胆汁排泄及び腸肝循環の程度に
15 関する情報が不足しているため、DINP の吸収の程度について完全に評価することは
16 できないが、DINP の吸収率の範囲の推定値を算出している。ラットを用いた上述の
17 試験の尿中排泄のデータから、DINP の吸収率は少なくとも、単回強制経口投与試験
18 で 46%、5 日間連続強制経口投与試験で 56%と推定された。また、雄の Fischer 事務
19 局追記 344 ラット（3～6 匹）に 0.1～0.2mL の¹⁴C]-DINP（CAS 68515-48-0）を皮
20 膚に適用した試験において、消化管及び糞中の放射活性の存在から胆汁排泄が示唆さ
21 れ、胆汁排泄は尿中排泄の 60%と推定された。この情報から、DINP の吸収率の最大
22 値は、単回強制経口投与試験で 75%、5 日間連続強制経口投与試験で 90%と推定され
23 た。

24
25 ECHA（2013）によれば、ExxonMobil（2011b）の報告によると、妊娠した SD ラ
26 ット（妊娠 12～19 日）に 1 日 1 回、50、250 又は 750 mg/kg/日 の DINP（CAS 番
27 号等不明）を強制経口投与し、最終投与（妊娠 19 日目）から 24 時間後までの母動物
28 の尿について MINP（フタル酸モノイソノニル）、carboxy-MINP（フタル酸モノカル
29 ボキシイソオクチル）、OH-MINP（フタル酸モノヒドロキシイソノニル）、oxo-MINP
30 （フタル酸モノオキシイソノニル）及び MINP グルクロン酸抱合体の濃度測定が行わ
31 れた。最終投与後 24 時間以内の DINP 投与量に対する総 DINP 代謝物の尿中排泄比
32 率は、それぞれの投与量（50、250 又は 750 mg/kg/day）において、54、47 又は 22%
33 であった。尿から回収された代謝物は carboxy-MINP が最も多く（76～81%）、次い
34 で OH-MINP（15～20%）、oxo-MINP（4%）であった。MINP 及び MINP グルクロ
35 ン酸抱合体の尿中排泄量は尿中総 DINP 代謝物排泄量の 1%未満であった。

36

1 健康な男性 1 名（欧州出身ドイツ在住、63 歳、77kg）に重水素標識した DINP（CAS
2 28553-12-0、DINP-2）1.27 mg/kg 体重を朝食のバターに混ぜて摂取し、摂取 48 時
3 間後まで採尿を行い、OH-MINP、oxo-MINP、carboxy-MINP 及び MINP の 4 種の
4 DINP 代謝物について尿中排泄量を測定した。DINP 摂取量に対する尿からのこれら
5 代謝物の回収率はそれぞれ 20.2%、10.6%、10.7%及び 2.2%であった。DINP 代謝物
6 の尿中排泄について、少なくとも二相性が認められた。第一相（投与 8 時間後～24 時
7 間後）において、MINP の半減期は約 3 時間、MINP 酸化物は約 5 時間であったが、
8 第二相（投与 24 時間後以降）において、MINP の半減期は約 5 時間、MINP 酸化物
9 は、OH-MINP 及び oxo-MINP で 12 時間、carboxy-MINP で 18 時間であった。（Koch
10 and Angerer 2007）。

11
12 男女各 10 人（白色人種、男性：20～42 歳、女性：18～77 歳）に重水素標識した
13 DINP（CAS 28553-12-0、DINP-2 に相当~~井口専門参考人削除~~）0.78 mg（男性平均：
14 0.010 mg/kg 体重、女性平均：0.011 mg/kg 体重）⁸又は 7.3 mg（男性平均：0.090
15 mg/kg 体重、女性平均：0.107 mg/kg 体重）⁵を朝食のパンに混ぜて摂取し、摂取 48
16 時間後まで採尿を行い、OH-MINP、oxo-MINP、carboxy-MINP 及び MINP の 4 種
17 の DINP 代謝物について尿中濃度を測定した。摂取後 48 時間以内に排泄された DINP
18 代謝物の割合は、DINP 摂取量に対し MINP は $3.1 \pm 1.01\%$ 、oxo-MINP は $6.6 \pm 1.77\%$ 、
19 OH-MINP は $12.3 \pm 3.20\%$ 及び carboxy-MINP は $10.9 \pm 3.08\%$ であり、これら DINP
20 代謝物の合計は $32.9 \pm 6.37\%$ であった。また、これら尿中の DINP 代謝物の消失半減
21 期は 4～8 時間であった。なお、DINP 代謝物の合計について、性別及び摂取量による
22 有意差はなかった⁹。（Anderson et al. 2011）。~~井口専門参考人修正~~

23 24 （2）分布

25 EU-RAR（2003）によれば、Hazleton（1972）の報告によると、雄アルビノラット
26（DINP 投与群 4 匹、対照群 2 匹）に 0.5 mL の非標識 DINP（CAS 68515-48-0）を
27 5 日間連続強制経口投与後、6 日目に¹⁴C]-DINP（CAS 68515-48-0）（約 2,500 mg/kg/
28 日）を強制経口投与した後、投与 72 時間後に剖検し、各組織の放射活性を測定した。

29 剖検時における肉眼的観察では、すべての動物について、組織及び器官とも正常で
30 あった。検査したいずれの組織（心臓、肝臓、腎臓、腸、胃及び脂肪と筋肉の一部）
31 とも、組織 1g あたりの放射活性は投与量の 0.001% 以下であった。消化管においては、
32 微量の放射活性がみられた。測定した臓器の中では肝臓の放射活性が最も大きかった
33（投与量の平均 0.010%）。

⁸ 本専門調査会において、原著論文の Table 1 に記載されている平均体重の値を用いて換算した。

⁹ ~~低用量摂取に対する高用量摂取の MINP 尿中排泄量は有意に大きかった。~~ ~~事務局削除~~

1
2 EU-RAR (2003) によれば、Midwest Research Institute (1983) の報告によると、
3 雌雄 Fischer^{事務局追記}344 ラットに 50 又は 500 mg/kg の¹⁴C]-DINP (CAS 68515-
4 48-0) を単回強制経口投与、若しくは雄の Fischer^{事務局追記}344 ラットに 50、150
5 又は 500 mg/kg の¹⁴C]-DINP を 5 日間連続強制経口投与し、血液及び組織（肝臓、
6 精巣、脂肪等）の放射活性を測定した。

7 ¹⁴C]-DINP を単回強制経口投与された雄では、両用量とも血液中及び大部分の組
8 織中の放射活性は投与 1 時間後が最高値であり、肝臓が最も高く（投与量に対し 4.7
9 ± 0.07%、～53 µg 当量/g）、次いで腎臓（投与量に対し 0.31 ± 0.03%、～13µg 当量
10 /g）、血液（投与量に対し 1.62 ± 0.07%、～11.6 µg 当量/g）であった。検査した各回
11 とも血液中の放射活性の多くは血漿から回収され、肝臓では主に細胞質に局在してい
12 た。放射活性は、血液、肝臓及び腎臓から速やかに消失し、投与 72 時間後には低レベ
13 ル（肝臓では投与量の 0.05%未満）となった。その他の組織からの消失速度は血液、
14 肝臓及び腎臓よりも遅かった。組織中レベルは雌雄で両用量とも概ね同様であった。

15 ラットに¹⁴C]-DINP を低用量で単回強制経口投与した試験において、DINP は主な
16 組織、特に肝臓に分布したことが示された。

17 高用量の試験では、肝臓からの放射活性の回収率が低いこと、その他の組織からの
18 回収率が高いこと及び、肝臓/血液濃度比が低いことから、肝臓への放射活性の取り込
19 みには制限又は飽和がある可能性がある。

20 5 日間連続強制経口投与後、剖検されたラットの血液中及び大部分の組織における
21 放射活性は、最終投与後 1 時間が最高値であった。最も放射活性が高かった組織は肝
22 臓で、次いで腎臓、血液、皮膚の順であった。肝臓における放射活性の回収率は低用
23 量の方が高いことから、肝臓への吸収に制限がある又は肝臓への放射活性の取り込み
24 に飽和があることが示唆された。反復投与による DINP 及びその代謝物の血液及び組
25 織への蓄積は認められなかった。

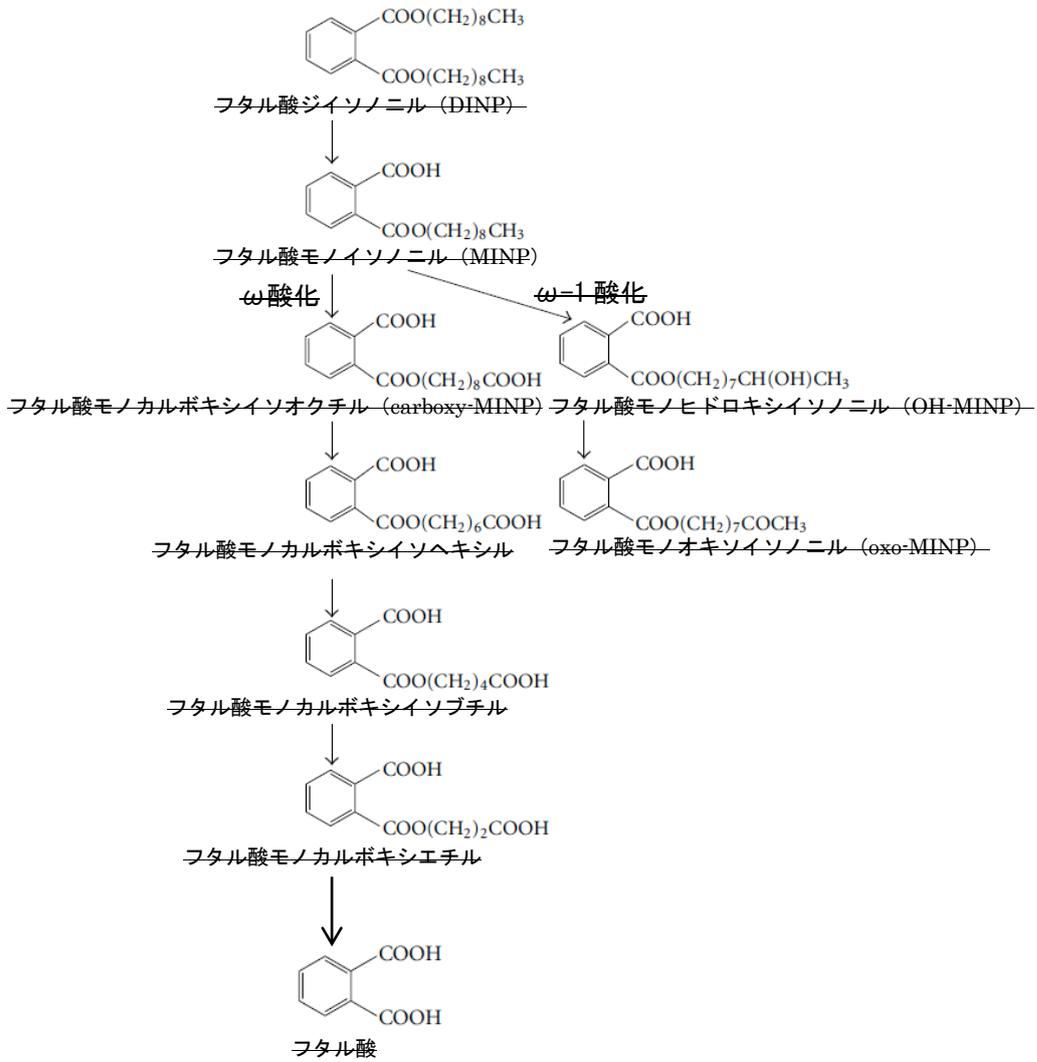
26
27 ECHA (2013) によれば、ExxonMobil (2011b) の報告によると、妊娠した SD ラ
28 ット（妊娠 12～19 日）に 1 日 1 回、50、250 又は 750 mg/kg/日 の DINP (CAS 番
29 号等不明) を強制経口投与し、最終投与（妊娠 19 日目）から 0.5、1、2、6、12 又は
30 24 時間後に、母動物の血清、肝臓、胎盤、尿及び胎児の血漿、精巣、羊水について、
31 MINP、carboxy-MINP、OH-MINP、oxo-MINP 及び MINP のグルクロン酸抱合体
32 の濃度の測定が行われた。

33 血漿及び組織には carboxy-MINP が最も高い濃度で存在し、次いで MINP、OH-
34 MINP、oxo-MINP、MINP のグルクロン酸抱合体の順に多く存在した。MINP の血
35 漿中の半減期は、すべての投与量において、母動物で 4 時間、胎児で 4.5～4.7 時間で
36 あった。

1

2 (3) 代謝

3 Saravanabhavan ら (2012) によれば、DINP のヒト及びげっ歯類における生体内
4 における代謝経路は図Ⅲ-1 のように推定されている。



5

6

7

8 (注) 構造式は簡略化のために側鎖を直鎖として示した。

9 図Ⅲ-1 DINP の代謝経路 (Saravanabhavan et al. 2012 (一部改編))

10

11

12

13

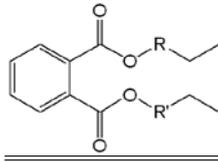
14

15

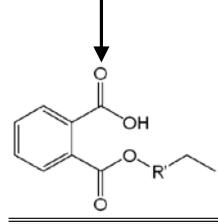
16

17

1
2
3



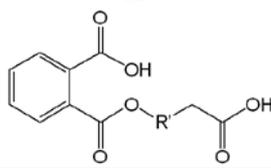
フタル酸ジイソノニル (DINP)



フタル酸モノイソノニル (MINP)

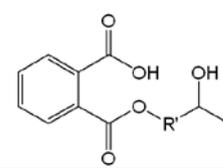
ω酸化

ω-1酸化



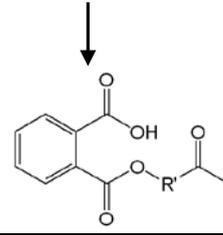
フタル酸モノカルボキシイソオクチル

(carboxy-MINP)



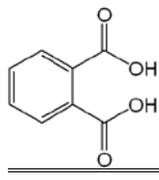
フタル酸モノヒドロキシイソノニル

(OH-MINP)



フタル酸モノオキシイソノニル

(oxo-MINP)



フタル酸

10
11
12
13
14
15

16
17

(注) 構造式中の R 及び R'は C6~C8 の直鎖状及び分岐鎖アルキル基。大部分は C7。

図Ⅲ-1 DINP の代謝経路 事務局修正

20
21
22

DINP はエステル加水分解によりモノエステルである MINP に代謝される。
MINP はω酸化又はω-1酸化によりそれぞれ carboxy-MINP 又は OH-MINP に酸化

1 され、さらに代謝される。これらの代謝物の一部はグルクロン酸及び硫酸抱合体とし
2 て尿中へ排泄される (Saravanabhavan et al. 2012)。

3

4 EU-RAR (2003) によれば、Midwest Research Institute (1983) の報告によると、
5 雌雄 Fischer 事務局追記 344 ラットに 50 (低用量) 又は 500 mg/kg 体重 (高用量)
6 の¹⁴C]-DINP (CAS 68515-48-0) を単回強制経口投与、若しくは雄の Fischer 事務局
7 追記 344 ラットに 50、150 又は 500 mg/kg 体重/日の¹⁴C]-DINP を 5 日間連続強制
8 経口投与し、糞、尿、血液及び組織 (肝臓、精巣、脂肪等) の放射活性を測定した。
9 尿及び糞における放射活性の消失は最終投与から 72 時間後まで測定された。血液及
10 び組織の放射活性は、雄においては、投与 1、4、8、24 及び 72 時間後の剖検時に測
11 定し、雌においては、投与 24 時間後の剖検時に測定した。

12 ¹⁴C]-DINP を単回強制経口投与した雄ラットから投与 0~8 時間後の間に採取し
13 た尿の HPLC 分析では、フタル酸に相当する放射活性の主要部分 (最大 28%) と、ク
14 ロマトグラムのはじめに溶出する少量部分 (最大 7%、極性成分¹⁰) が認められた。回
15 収された放射活性の大部分 (58~83%) は MINP よりも極性が高く、幅広いピークと
16 して溶出された。このピークは暫定的に MINP 側鎖の酸化物と同定され、投与 8~24
17 時間後の間に採取した尿により多く含まれた (フタル酸及び極性成分の回収量は減少
18 した)。フタル酸の排泄は¹⁴C]-DINP の投与量に依存し、高用量投与されたラットの
19 尿ではフタル酸の排泄率が減少していた。雌から回収された尿は雄と同様の傾向を示
20 した。採取したすべての尿について、MINP 及び DINP は存在しないか、存在してい
21 ても微量であった。

22 糞については、放射活性の 8% (低投与量) 及び 41% (高投与量) が DINP として
23 検出された。残りの放射活性は MINP 及び MINP 側鎖の酸化物の区画に溶出し、フ
24 タル酸は存在しない (高用量) 若しくは存在していても少量 (低用量) だった。極性
25 成分に関連した放射活性はなかった。低用量投与した雌から採取した糞は、雄から採
26 取した糞と比べ若干の量的な相違があったが、高用量投与した雌から採取した糞は、
27 雄から採取した糞と比べ、DINP の量が多く、酸化物の量は少なかった。消化管内に
28 おける代謝物の分布は、糞中の分布ときわめて類似しており、低投与量の試験では、
29 放射活性の 83% は MINP 側鎖の酸化物に関連していた。(少量の DINP、MINP、及
30 びフタル酸も回収された)。高投与量の試験では、低投与量を単回強制経口投与した試
31 験と比べ、消化管内からは多くの DINP が回収された一方、MINP 側鎖の酸化物は少

¹⁰ 極性成分の詳細は不明である。β-松永専門委員追記 グルクロニダーゼ及びアリアルスルファターゼで尿をインキュベーションした後に極性成分のプロファイルに変化が見られなかったため、極性成分はグルクロン酸及び硫酸抱合体ではないと予想される。この極性成分は ¹⁴C 炭酸ナトリウムと共溶出する。フタル酸からの二酸化炭素の発生はないと思われるが、尿を保存又は分析中に細菌の酸化によって発生することは考えられる。

1 なかった。

2 肝臓における主要な代謝物は MINP 及び MINP 側鎖の酸化物であった。低投与量
3 の試験では、少量のフタル酸も回収された。投与 1 時間後～72 時間後までにおいて、
4 経時的に MINP 及びフタル酸が減少するとともに MINP 側鎖の酸化物が増加した。
5 高投与量の試験では、投与 1 時間後～4 時間後までにおいて、少量の DINP が回収さ
6 れ、投与 1 時間後にフタル酸はわずか 1%が回収された。

7 精巣における主要な代謝物は、MINP、MINP の酸化物、フタル酸などであり、少
8 量の極性成分も存在した。高投与量の試験は低投与量の試験と比較し、MINP がわず
9 かに多く、フタル酸は少なかった。DINP は低投与量及び高投与量の試験ともに検出
10 されなかった。

11 脂肪については、低投与量の試験において、MINP、MINP の酸化物及び微量の極
12 性成分に相当するピークがあった。DINP は高投与量の試験のみに検出された。

13 ^[14C]-DINP を 5 日間連続強制経口投与した試験において、尿では放射活性の大部
14 分 (79～91%) が MINP 側鎖の酸化物に対応する幅広いピークとして溶出された。こ
15 の代謝物の量は、投与 0～8 時間後の間及び投与 8～24 時間に採取された尿では同等
16 であったが、高用量投与されたラットの尿の方が低用量投与されたラットよりわずか
17 に多かった。少量のフタル酸 (最大 13%) が尿中から回収されたが、5 日間連続強制
18 経口投与試験においては、フタル酸の排泄量は投与量に依存していなかった。極性成
19 分は、高用量では微量回収されたが、低用量では尿中放射活性の最大 6%であった。
20 DINP 及び MINP はいずれの投与量においても存在しないか存在しても微量であっ
21 た。

22 糞の放射活性は DINP、MINP 及び酸化物に分かれ、高用量では低用量より多量の
23 DINP が回収された。フタル酸及び極性成分は微量のみ回収された。消化管において
24 も糞中と同様の代謝物等の分布が認められた。

25 MINP 及び MINP の酸化物の大部分は肝臓に含有されていた。最終投与後から剖
26 検までの時間が長いラットにおいて、肝臓の放射活性の大部分 (71～90%) は酸化物
27 に相当していた。フタル酸及び極性成分はごく少量が検出されたが、DINP は存在し
28 ないか存在していても微量であった。肝臓での代謝物のプロファイルは投与量に関わ
29 らず類似していた。

30 精巣での代謝物のプロファイルは、高用量では主に酸化物であり、放射活性の最大
31 89%であった。MINP 及びフタル酸は少量回収された。DINP 及び極性成分はほとん
32 ど存在しなかった。

33 脂肪では MINP 及び MINP の酸化物が主成分であり、少量の DINP が含まれてい
34 た。フタル酸及び極性成分がまれに検出されることもあった。

35 以上のことから、DINP は MINP へ脱エステル化を受け、MINP は、エステル基側
36 鎖の酸化又は加水分解により、フタル酸に代謝される。酸化物の生成は、高用量投与

1 により増加し、一方フタル酸への加水分解は減少していた。DINP 代謝物は高用量で
2 は精巣にも存在し、また脂肪にも検出された。反復投与による DINP やその代謝物の
3 血液及び組織への蓄積はなかったが、MINP の酸化物の生成と排泄の増加が認められ
4 た。

5 McKee ら (2002) の報告によると、DINP は肝臓で高用量投与後のみごく少量しか
6 検出されず、また、組織中からもほとんど検出されなかったことから、DINP から
7 MINP へは、吸収される前に消化管で代謝されるか、吸収後、非常に速やかに肝臓で
8 代謝されるとしている。消化管や糞中からほとんどフタル酸が検出されなかったこと
9 から、フタル酸を生成する加水分解の過程は主に肝臓で進行すると考えられるとして
10 いる。

11
12 雌 SD ラットに DINP 300 mg/kg 体重 (CAS 68515-48-0 又は CAS 28553-12-0、
13 いずれの投与群においても 2 匹ずつ、対照群 4 匹) を強制経口投与し、投与 1 日前か
14 ら投与 3 日後までの尿を採取 (24 時間ごとに蓄尿) し、尿中 DINP 代謝物の濃度を
15 測定した。主要な尿中代謝物は、carboxy-MINP $126.7 \pm 55.5 \mu\text{g/mL}$ であり、次いで
16 OH-MINP $11.8 \pm 4.6 \mu\text{g/mL}$ であった。他に oxo-MINP $4.9 \pm 3.1 \mu\text{g/mL}$ 及び
17 MINP $0.059 \pm 0.041 \mu\text{g/mL}$ も少量検出された。DINP 代謝物の排泄には二相性が認
18 められ、初期の排泄の方が速やかであった。また、ラットとヒトの代謝における種差
19 により代謝物の相対量に違いがみられたが、代謝物の種類は同じであった。(Silva e
20 t al. 2006a)。井口専門参考人修正

21
22 米国人成人男女 129 名から尿を採取し、尿中の MINP、OH-MINP、oxo-MINP 及
23 び carboxy-MINP について測定した結果、すべての被験者において MINP は検出さ
24 れなかったが、MINP 酸化物である OH-MINP、oxo-MINP 及び carboxy-MINP はほ
25 ぼ全員から検出された。これら 3 種の MINP 酸化物の尿中濃度は OH-MINP > carboxy-
26 MINP > oxo-MINP の順であり、互いに有意な相関が認められた ($p < 0.001$)。また、
27 carboxy-MINP は遊離体が多く、oxo-MINP はグルクロン酸抱合体が多く、OH-MINP
28 は遊離体と抱合体が同じ割合だった。MINP よりも MINP 酸化物の検出率及び尿中
29 濃度の方が高いことから、著者は、DINP 暴ばく露事務局修正のバイオマーカーとし
30 て、MINP より MINP 酸化物の方が適切であると結論付けている。(Silva et al. 2006b)

31 32 (4) 体内動態のまとめ

33 経口投与された DINP は吸収される前に消化管で MINP へ代謝され、速やかに吸
34 収される。又は未変化体のまま消化管で速やかに吸収され、吸収された後、肝臓で速
35 やかに MINP に代謝される。生体内での MINP の半減期は短く、多くは速やかに

1 carboxy-MINP、OH-MINP 及び oxo-MINP などの MINP 酸化物に代謝される。car-
2 boxy-MINP はさらに主に肝臓でフタル酸に代謝される。DINP 代謝物の尿中排泄は、
3 ヒトとラットの両方において二相性が認められたが、尿中に排泄された MINP 酸化物
4 の構成比がヒトとラットでは異なるという知見があることから、DINP の代謝には量
5 的な種差がある可能性がある。

6 組織分布について、ラットへの経口投与では、肝臓に最も多く分布した。消化管、
7 血液、腎臓、精巣、脂肪にも分布したものの、全体に蓄積性は極めて低かった。

8 DINP の排泄経路は、ラットでは尿及び胆汁であり、高投与量では、消化管からの
9 吸収が低下し、糞中へ排泄される割合が大きくなった。経口投与された DINP は主に
10 MINP 酸化物として速やかに尿及び糞に排泄され、DINP、MINP 及びフタル酸は少
11 量であった。

12 ヒトでは、尿中に排泄された代謝物の割合は、MINP 酸化物 (carboxy-MINP、OH-
13 MINP 及び oxo-MINP) が MINP より高かった。carboxy-MINP は遊離体が多く、
14 oxo-MINP はグルクロン酸抱合体が多く、OH-MINP は遊離体と抱合体の割合が同程
15 度であった。

16 17 2. 実験動物等における影響

18 19 3. ヒトにおける影響

20 21 IV. ヒトに対する**暴ばく**露量の推定

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33

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) はDINPの生殖発生影響に関するモノグラフを公表した。

モノグラフでは、DINPはDINPの異性体混合物を含有する複合物質として評価された。

家庭内や職場においてDINPに暴ばく露されることが予想されるが、食品は主要な暴ばく露源ではないと推測される。DINP暴ばく露量に関する情報は不十分であるため、CERHR専門家パネルは保守的な立場に立ち、米国における一般成人のDINP暴ばく露量を3~30 µg/kg 体重/日未満と推定した。Kohnら(2000)及びDavidら(2000)による、DINP代謝物の尿中濃度に基づいたDINPの一日暴ばく露量の試算では、調査対象者の95%における暴ばく露量は1.7 µg/kg 体重/日未満、最高暴ばく露量は22 µg/kg 体重/日であった。CPSCの報告書(2001)によれば、DINPを含む玩具をマウジング (mouthing) ¹¹することにより、0~18か月の子どもは最大280 µg/kg 体重/日、19~36か月の子どもは最大70 µg/kg 体重/日のDINPに暴ばく露される可能性があるとしている。

NTP(2003)は、ヒトでは、DINPを暴ばく露することにより生殖又は発達に有害影響が生じるという直接的な証拠はないとしている。実験動物を用いた研究では、DINP暴ばく露によりげっ歯類の生殖に有害影響を与えないが、発生に有害影響を与えることを示しているとしている。

CERHRにおける専門家パネルの報告書では、妊娠ラットにDINPを暴ばく露させた試験における、胎児の泌尿生殖器の奇形 (DINP-3のみに認められた松永専門委員追記) 及び腎臓や骨格の変異から (DINP-1、-2、-3) (Waterman et al. 1999、Hellwig et al. 1997)、そのNOAELは100~200 mg/kg 体重/日と判断した。また、2-二世代繁殖生殖田中専門委員修正試験 (DINP-1) (Waterman et al. 2000) における出生児の体重増加抑制から、そのLOAELは143~285 mg/kg 体重/日でNOAELは特定できないと判断した。専門家パネルが確認した生殖毒性試験において、ラット生殖器系には有害影響の証拠はみられていない。

¹¹ 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 2010)。

1 専門家パネルの報告書公表後、妊娠 14 日から出生 3 日後までの間に DINP (CAS
2 番号~~松永専門委員削除~~ 68515-48-0) 750 mg/kg 体重/日を雌ラットに投与し、雄の
3 児動物の抗アンドロゲン様作用について調べられた (Gray et al. 2000)。その結
4 果、一部の雄ラットに雌のような乳輪/乳頭がみられたが、精巣重量、AGD、包皮分
5 離の時期、尿道下裂、停留精巣などを含む雄性生殖器系の発達には影響が認められな
6 かった。NTP (2003) は、この試験は DEHP 及び DBP など他のフタル酸エステル
7 類と同様、雄ラットにおける生殖器系の発達について有害影響を示唆する証拠になり
8 得るが、高用量かつ一用量で行われた試験であるため、ヒトへのリスクを評価する上
9 での有用性は限定的であるとしている。

10 以上より、NTP (2003) は、DINP によるヒトにおける生殖及び胎児の発達に有
11 害影響を起こす懸念は最小限 (minimal concern) であるとした。さらに、小児の発
12 達影響についても、ラットで発生影響が報告されている**暴ばく露**レベル (143~285
13 mg/kg 体重/日) は小児の**暴ばく露**推定値 (70~280 µg/kg 体重/日) の約 1000 倍高
14 いため、懸念は最小限 (minimal concern) であるとしている。(NTP-CERHR
15 2003)

17 (2) 米国消費者製品安全委員会 (CPSC)

18 2010 年、CPSC は DINP の毒性レビューの結果を公表した。

19 近年、DINP は異なる製法による~~り~~、~~事務局修正~~2 種類 (DINP-1 又は DINP-2)
20 の形態で流通され、製品に対し**互換的**~~同様~~~~事務局修正~~に使用されている。これらの
21 違いを直接比較した知見はほとんどないが、毒性学的な相違は小さいと考えられると
22 している。

23 ラット及びマウスを用いた 2 年間の発がん試験では、DINP は肝細胞腫瘍を生じさ
24 せたが、これはペルオキシソーム増殖によって引き起こされると考えられるため、ヒ
25 トではほとんど起こらず、この肝細胞腫瘍はヒトに関連性がないと考えられる。ま
26 た、Fischer ラットにおいて、単核細胞白血病を生じさせたが、マウスでは生じな
27 かった。Fischer ラットでは単核細胞白血病の自然発生率が高いため、ヒトへの関連性
28 は不確実だと考えられた。DINP は雄ラットのみで低頻度で尿細管細胞がんを誘導し
29 たが、これらの腫瘍についても発生機序により雄ラットのみで生じることが示され
30 た。

31 動物試験でみられる非発がん性変化の主要なエンドポイントは肝臓及び腎臓であ
32 り、肝臓が最も感受性が高かった。2001 年、CHAP (Chronic Hazard Advisory Panel)
33 は、肝臓への影響について、雄ラットの肝臓における海綿状変性 (嚢胞変性) の発生

1 (Lington et al. 1997) に基づくベンチマークドーズ¹² (D₀₅) 12 mg/kg 体重/日に不
2 確実係数 100 を適用して、ADI を 120 µg/kg 体重/日に設定した。腎臓への影響につ
3 いて、ラットにおける腎毒性の NOAEL 88 mg/kg 体重/日 (Moore 1998a) に不確実
4 係数 100 を適用して、ADI を 0.88 mg/kg 体重/日に設定した。

5 生殖毒性について、二世代生殖繁殖田中専門委員修正毒性試験において受胎能及
6 び他の生殖系への影響を示さなかった (Waterman et al. 2000) ため、ADI は、この
7 試験における最高投与量である NOAEL 665~802 mg/kg 体重/日に不確実係数 100 を
8 適用し、6.6 mg/kg 体重/日に設定した。

9 発生毒性について、ラットの児動物の体重減少のベンチマークドーズである 100
10 mg/kg 体重/日 (Masutomi et al. 2003) に基づき不確実係数 100 を適用して ADI を
11 1.0 mg/kg 体重/日に設定した。

12 2001 年、CHAP は子どもが DINP を含有する歯固めや玩具をなめることによるリ
13 スクは最小限又は存在しない (minimal to non-existent) とし、CPSC は歯固めや玩
14 具からの DINP 暴ばく露は子どもにハザードを与えないと結論付けた。2003 年、
15 CERHR は、現在の暴ばく露レベルでは発生影響や生殖影響のリスクは最小限である
16 と結論付けた。しかし、これらの評価はいずれも複数のフタル酸エステル類の累積暴
17 ばく露影響について考慮しておらず、得られた結果をもとに、今後、CHAP により累
18 積暴ばく露影響の評価が行われる予定である (CPSC 2010)。

20 2. 欧州連合 (EU)

21 (1) 欧州食品安全機関 (EFSA)

22 EFSA (European Food Safety Authority) は、食品接触材料の製造に用いられる
23 DINP の使用について再評価を行い、2005 年に意見書を公表した。現在、2 種の DINP
24 (CAS 68515-48-0、CAS 28553-12-0) が使用されているが、構成成分の多くが共通
25 であること及び異性体の分布曲線によって異なることから両者を合わせて評価した。

26 以前の評価で小野専門委員追記はげっ歯類の肝臓におけるペルオキシソーム増殖
27 に基づき、DIDP とのグループ TDI として 0.15 mg/kg 体重が設定されていた
28 (Scientific Committee for Food 1995)。現在、げっ歯類における肝臓のペルオキシ
29 ソーム増殖はヒトのリスク評価に関連性がないという科学的合意が得られている。フ
30 タル酸エステル類によく認められる重要な影響は肝臓毒性、精巣毒性及び生殖毒性に
31 関連している。入手した DINP に関する試験成績において、DINP に対する重要な影
32 響は次のとおりである。

33 ラットでは生殖器官への明確な毒性は認められなかった。発生毒性について、軽微

¹² ベンチマークドーズ：動物実験から得られる「用量-反応レベル」のグラフにおいて、有意な影響がある
とされる反応レベル (BMR: Benchmark Response、通常発生毒性で 5%、一般毒性で 10%) をも
たらす用量。(内閣府 食品安全委員会 2015b) 事務局追記

1 な発生影響並びに生児出生率及び生存率の低下に対し、それぞれの NOAEL は 500
2 mg/kg 体重/日及び 622 mg/kg 体重/日であった。母動物に対する毒性は体重低値と肝
3 臓の変化のみであり、LOAEL は 114 mg/kg 体重/日であった。

4 DINP における毒性学的に重要な影響は、各種の試験で認められた肝臓への影響で
5 ある。ラットを用いた 2 年間慢性毒性試験において、雄で血清中の肝臓酵素濃度の上
6 昇を伴う肝海綿状変性の発生頻度増加並びに雌雄で肝臓及び腎臓の絶対及び相対重量
7 の増加が認められた (Exxon 1986)。専門家パネルはペルオキシソーム増殖に関連し
8 ない慢性の肝臓及び腎臓への影響についての NOAEL 15 mg/kg 体重/日に不確実係数
9 100 を適用して、TDI 0.15 mg/kg 体重/日を導出した。

10 英国 (1996、1998) 及びデンマーク (2003) における食品及び食事の DINP 濃
11 度に関する情報をもとに食事由来の DINP 暴ばく露量の推定を行った。英国では、食
12 事由来の DINP の一日暴ばく露量は検出限界に基づき 0.17 µg/kg 体重/日未満と推定
13 された。新生児 (0~6 か月) 及び幼児 (6 ヶ月以上) については調整粉乳の消費に基
14 づき、それぞれ 2.4 µg/kg 体重/日及び 1.8 µg/kg 体重/日と推定された。デンマークで
15 は、DINP の総経口暴ばく露量は成人で 5 µg/kg 体重/日と推定された。幼児 (6~12
16 か月)、子ども (1~6 歳) 及び子ども (7~14 歳) では、総経口暴ばく露量はそれぞ
17 れ、216 µg/kg 体重/日、63 µg/kg 体重/日及び 10 µg/kg 体重/日であった。6 歳以下の
18 子どもの経口による推定暴ばく露量が多かったのは、主に玩具によるものだった。EU
19 では 1999 年以降暫定的に玩具に DINP を使用することを禁止している。さらに、推
20 定に用いたプログラム (EUSES) は保守的なものであり、得られた結果は食品接触材
21 料を介した想定しうる暴ばく露を代表するものではない。しかし、この研究から得ら
22 れた 10 µg/kg 体重/日を、食事由来の DINP 暴ばく露のワーストケースにおける推定
23 値とした。

24 専門家パネルは上記の食事由来の DINP 推定一日暴ばく露量である約 10 µg/kg 体
25 重/日は、TDI を十分下回っているとしている。しかし、近年、食品中の DINP 濃度が
26 高まっている可能性があるという報告があり、より最新の暴ばく露推定が望まれる。

27 また、DINP 及び DIDP は混合物として用いられており、化学構造が重複している
28 ため、混合物中では分析により明確に識別することが不可能であることから、食品接
29 触材料からの移行について DINP 及び DIDP をグループとして規制することが提案
30 されている。(EFSA 2005)

【井口専門参考人コメント】

EFSA の 2005 年の報告書について、「1999 年以降暫定的に玩具に DINP を使用することを禁止している。近年、食品中の DINP 濃度が高まっている可能性...より最新の曝露推定が望まれる。」等とかかれています。その後、10 年もたっているのに、最近の EFSA の対応は無いのでしょうか？

→【事務局より】

把握できた限りにおいて、2005年の報告書以降、再評価等は行われていません。

1 (2) 欧州化学物質局 (ECB)

2 ECB (European Chemicals Bureau) は DINP のリスク評価を行い、2003年に EU
3 リスク評価報告書 (RAR) を公表した。

4 DINP には 3 種の DINP (DINP-1、DINP-2 及び DINP-3) が存在し、化学構造が
5 異なるため物理化学的及び毒性学的特性も異なる可能性があり、個別に評価すべきで
6 ある。しかし、①DINP-3 は 1995 年に製造中止になったこと、②これまで報告されて
7 いる物理化学的及び毒性学的試験において、試験対象に用いた DINP の種類が必ずし
8 も特定できず、かつ DINP-2 及び DINP-3 は共通の CAS 番号であり、試験対象物質
9 の CAS 番号が判明しても、DINP-2 又は DINP-3 について特定ができないこと、③
10 DINP は混合物であり、物理化学的的特性が十分に特定されておらず、さらに、3 種の
11 DINP は共通の構成成分を有している可能性があり、物理化学的的特性から 3 種の DINP
12 を識別することはできないことなどから、3 種の DINP を個別に評価することは不可
13 能であるとし、ひとつのリスク評価報告書としてまとめた。

14 反復投与毒性及び生殖影響が DINP のヒト健康へのリスク評価における重要なエン
15 ドポイントであるとして、表 V-1 の試験が重要なエンドポイントを示す試験とされた。

16
17 表 V-1 重要なエンドポイントを示している試験

エンドポイント	試験	LOAEL 所見	NOAEL	参照
反復投与毒性	2 年間、 混餌、 ラット	358~442 mg/kg/日 (6,000 ppm) ALT 及び AST 増加 肝及び腎重量の増加 (絶対及び相対) 肝臓における病理組 織学的所見	88 mg/kg 体 重/日 (1,500 ppm)	Aristech (1994)
生殖毒性	単一世代 <u>繁殖毒性</u> 試験、 混餌、 ラット	966 mg/kg/日 (1.5%) 出生率及び生存率低 下	622 mg/kg 体 重/日 (1%)	Exxon Bio- medical Sciences (1996i)
	104 週	742 mg/kg/日	276 mg/kg 体	Aristech

	間 試 験 ¹³ 、 混餌、 マウス	(4,000ppm) 精巣重量の減少	重/日 (1,500 ppm)	(1995c)
発生毒性	発生毒性 試験、 混餌、 ラット	1,000 mg/kg/日 骨格及び内臓の変異	500 mg/kg 体 重/日	Exxon Bio- medical Sciences (1994)
	<u>2-2</u> 世代 <u>繁殖毒性</u> 試験、 混餌、 ラット	159 mg/kg/日 (0.2%) 児動物の体重減少	設定されてい ない	Exxon Bio- medical Sciences (1996)

(EU-RAR 2003)

【田中専門委員コメント】

網掛の試験について、毒性指標は生殖器（精巣）の変化だが、試験は反復投与毒性の分類

リスク評価は、労働者、消費者、環境を介した暴ばく露及び複合暴ばく露について、暴ばく露シナリオで想定される体外暴ばく露量（経口摂取量、吸入量、皮膚接触量）に生体利用率を乗じた体内暴ばく露量（体重あたりに換算）と、動物試験データから得られた NOAEL 又は LOAEL 値に生体利用率を乗じた体内暴ばく露量との比として表される MOS（安全マージン）の値によるリスク判定により行われた。

また、選定されたキースタディはいずれも経口経路であり、消費者及び労働者における重要な暴ばく露経路である吸入及び経皮については適切な試験が得られていないため、経口投与試験の NOAEL を用いた経路間の外挿が行われた。

労働者について、最小の MOS は、40（体内暴ばく露量 1.10 mg/kg/日、Aristech（1994）の試験における肝臓及び腎臓への影響に対する NOAEL 88 mg/kg 体重/日に生体利用率を乗じた値から算出）であった。消費者について、最小の MOS は、176（新生児（6 か月児未満）及び幼児（6 ヶ月～3 歳）が対象、体内暴ばく露量 0.25 mg/kg 体重/日、Aristech（1994）の試験における肝臓及び腎臓への影響に対する NOAEL 88 mg/kg 体重/日に生体利用率を乗じた値から算出）であった。環境を介した暴ばく

¹³ 当該試験は反復投与毒性試験として実施された試験である。田中専門委員コメントをふまえ事務局追記

1 露について、最小の MOS は、282（幼児が対象、体内暴ばく露量 0.156 mg/kg/日、
2 Aristech（1994）の試験における肝臓及び腎臓への影響に対する NOAEL 88 mg/kg
3 体重/日に生物学的利用率を乗じた値から算出）であった。それらを合算した複合暴ば
4 く露について、最小の MOS は、成人において、職業暴ばく露がある場合で 39、ない
5 場合で 2,200 であり、小児（3～15 歳）において 2,200、幼児（6 か月～3 歳）におい
6 て 107 であった。

7 EU は、算出された MOS の結果から労働者、消費者、環境を介した暴ばく露及び
8 複合暴ばく露のいずれについても、「現時点では、更なる情報及び試験の必要はなく、
9 また既に実施されているリスク低減措置以上の措置を実施する必要はない」と結論付
10 けた。（EU-RAR 2003）

11 12 （3）欧州化学物質庁（ECHA）

13 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
14 剤として DINP を 0.1%を超えて含有する小児の口に入る可能性がある玩具及び保育
15 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
16 て再評価をする義務が定められていることから、EU は欧州化学物質庁（ECHA）に
17 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 2013
18 年に意見書を公表した。

19 反復投与毒性試験において、肝毒性の兆候を伴った肝海綿状変性の発生頻度の増加
20 に基づき、NOAEL 15 mg/kg 体重/日、LOAEL 152 mg/kg 体重/日（Exxon 1986）
21 が得られた。

22 生殖毒性試験において、胎児の雄性化に重要な時期での胎児精巣テストステロン濃
23 度の減少、多核生殖細胞の発生頻度の増加及びライディッヒ細胞の凝集に基づき、
24 NOAEL 50 mg/kg 体重/日 が得られた。2 世代生殖毒性試験において、児動物の体重
25 減少に基づき LOAEL 159 mg/kg 体重/日（NOAEL は得られていない）が得られた。
26 出生前発生毒性試験において、骨格変異の増加に基づき NOAEL 100 mg/kg 体重/日
27 が得られた。生殖への影響は高用量で認められ、生児出生率及び生存率の減少に基づ
28 き NOAEL 622 mg/kg 体重/日並びに精巣重量の減少に基づき NOAEL 276 mg/kg 体
29 重/日 が得られた。

30 小児の食品及び室内環境を介した DINP 及び DIDP の複合暴ばく露についての
31 RCR¹⁴は 0.5 以下であったことから、食品及び室内環境に由来する DINP 及び DIDP
32 のリスクは想定されないと結論した。

14 RCR（Risk Characterization Ratio、リスク判定比）：ヒトの推定暴露量を導出無影響レベル（動物試験における NOAEL 又は LOAEL をアセスメント係数（種差、個体差等不確実性を示す）で除した値）で除した値。ある化学物質の RCR が 1 を超えると、その化学物質のリスクは制御されていないことを示す。（内閣府 食品安全委員会 2015a）

1 0～18 か月齢の小児における DINP を含む玩具及び保育用品をマウジングすること
2 による肝毒性リスクに対する RCR はワーストケースで 1.3～2.0 であった。

3 成人では、バイオモニタリングデータから、食品及び室内環境に由来する DINP の
4 暴ばく露はほとんどなかった。

5 リスク評価の結果、成人及び小児いずれについても DINP 暴ばく露を減少させるた
6 めに、追加のリスク管理措置を講ずる必要はないと結論した。(ECHA 2013)

8 3. オーストラリア

9 工業化学品届出・審査制度当局 (National Industrial Chemicals Notification and 10 Assessment Scheme: NICNAS)

11 NICNAS は DINP 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
12 書を、2012 年に優先既存化学物質評価報告書を公表した。

13 DINP の実験動物に対する急性毒性は低く、皮膚及び眼に対する刺激性は軽微であ
14 る。皮膚感作をおこす可能性は最小限 (minimal) である。DINP に遺伝毒性は認め
15 られず、げっ歯類で認められた腫瘍性変化はヒトへ外挿性のない変化と判断された。
16 リスク評価における重要な毒性学的エンドポイントは反復投与毒性 (肝臓及び腎臓重
17 量の増加並びに肝臓の組織学的所見) 及び発生毒性 (児動物の体重低値、テストステ
18 ロンの減少及び性分化の変化) と判断された。

19 全身毒性について、反復投与毒性の標的臓器は肝臓及び腎臓である。雌雄 Fischer
20 事務局追記 344 ラットの 2 年間混餌試験 (Moore 1998a) では、DINP (CAS 番号松
21 永専門委員削除 68515-48-0) 投与による、雌雄における肝臓及び腎臓の相対及び絶
22 対重量の増加並びに血清中 AST 及び ALT の上昇 (雄の方がより低用量で発現)、雄
23 における肝臓病理組織学的変化に基づき、NOAEL は 88 mg/kg 体重/日と判断された。
24 この試験で認められた肝毒性はペルオキシソーム増殖と直接関連しない、ヒトへ外挿
25 性のある変化と判断された。

26 生殖に関連した影響について、ラットにおいて、DINP 投与による交尾、受胎能、
27 繁殖力及び妊娠期間に影響は認められなかった。マウスでは精巣及び精巣上体の重量
28 の減少がみられた。雄の児動物において、DINP 900 mg/kg 体重/日以上での投与量で
29 AGD 及び AGI¹⁵の短縮、600 mg/kg 体重/日以上での投与量で乳頭遺残がみられた。妊
30 娠ラットへの DINP (CAS 68515-48-0) 投与 (GD 12～19) における胎児精巣テスト
31 ステロン量及び産生の減少 (Clewel et al. 2011) 等、得られた知見の証拠の重み付け
32 から、NOAEL は 50 mg/kg 体重/日と判断した。

33 児動物の発生に対する影響について、ラットの単一代及び 2 世代生殖発生繁殖
34 毒性田中専門委員修正試験において、約 100 mg/kg 体重/日の投与量で、雌雄の児動

¹⁵ AGI:AGD÷身長で計算される値 (内閣府 食品安全委員会 2015a) 事務局追記

1 物の体重変化が認められた。この投与量では母動物に対し毒性を示さなかった。児動
2 物の体重低値は生後 21 日まで続いた。また、Clewell (2011) において、生後 14 日
3 において、250 mg/kg 体重/日以上以上の投与量で児動物の体重低値が認められた。これら
4 のことから、児動物の体重低値が DINP 投与による児動物の発達への影響のうち最も
5 感受性の高い毒性であると判断し、100mg/kg 体重/日以上以上の投与量での児動物の体重
6 低値に基づき、NOAEL を 50 mg/kg 体重/日と判断した。

7 DINP の暴ばく露によるヒトの健康リスクは、小児の玩具及び保育用品の使用に対
8 する MOE (margin of exposure) により評価され、一般消費者に対する評価は行われ
9 ていない。海外の知見から 6~12 か月の小児が最も長時間マウジング行動をしている
10 ことが知られており、当該月齢の小児からワーストケースにおける MOE を算出した。
11 全身 (肝臓及び腎臓) 毒性の MOE は、典型例で 2,895、ワーストケースで 497 であ
12 った。生殖及び発生影響の MOE は、典型例で 1,645、ワーストケースで 283 であっ
13 った。いずれの場合においても MOE が 100 以上であったので、玩具及び保育用品の使
14 用による DINP の有害影響は十分な安全マージンがあることが確認された。したがっ
15 て、小児について、現在、報告されている玩具及び保育用品に含まれる DINP のレベ
16 ルにおけるリスクの懸念は低い (low concern) としている。

17 このリスク評価結果から、玩具及び保育用品における DINP の使用に関する現行規
18 制に更なる規制の追加の勧告は必要ないとされた (NICNAS 2012)。

20 4. 日本

21 2002 年、食品衛生法におけるおもちゃの規格基準の改正に関して DINP (CAS
22 68515-48-0、28553-12-0) の評価が実施された。

23 一般毒性及び発がん性について、Lington ら (1997) の報告では、雌雄の Fischer
24 事務局追記 344 ラットに 0、0.03、0.3、0.6% (雄 : 0、15、152、307 mg/kg 体重/日 ;
25 雌 : 0、18、184、375 mg/kg 体重/日) の DINP 混餌食を 2 年間与えた結果、0.3 及び
26 0.6%群の雄で有意な体重減少、肝、腎の比重量の増加、0.6%の雄で貧血、0.3%以上の
27 雄で軽度の肝機能障害が認められ、病理組織学的には 0.6%群の雌雄で肝細胞肥大、雄
28 で腎尿細管の色素沈着が観察されたが、肝臓の那須専門委員追記ペルオキシソームの
29 増殖はみられなかった。また、単核球性白血病を除いては投与に起因する腫瘍あるい
30 は前がん性病変の増加は認められなかった。論文では、肝機能障害や貧血は単核球性
31 白血病による二次的な影響とみなしているが、肝機能障害についてこの評価を十分支
32 持できる情報はない。単核球性白血病は Fischer 事務局追記 344 ラットに特有の病変
33 であり、自然発生的によく見られているものである。本試験の NOAEL を 15 mg/kg
34 体重/日とした。

35 精巣毒性について、DINP は通常の暴ばく露ではヒトに対して精巣毒性を発現する
36 可能性は極めて低いと考えられる。

1 生殖毒性について、SD ラットにおける単一世代試験及び2-~~二~~世代繁殖毒性田中専門委員修正試験において生殖指標への影響は認められていない。

2
3 発生毒性について、Waterman ら (1999) の報告では、DINP-1 (CAS 68515-48-
4 0) を SD ラットの妊娠 6~15 日に 100、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日で強制経口投
5 与した結果、500 mg/kg 体重/日以上^の投与群において、胎児に骨格変異及び腎盂拡張
6 が認められていることから、DINP の発生毒性の無毒性量を 100 mg/kg 体重/日とし
7 た。

8 以上の結果ことなど小野専門委員修正から、DINP の TDI を、ラットを用いた 2 年
9 の混餌投与試験 (Lington et al 1997) における無毒性量 15mg/kg 体重/日を踏まえ、
10 不確実係数として 100 をとり、150 μ g/kg 体重/日とした。

11 DINP のおもちゃ由来の暴ばく露量推定の結果から、おしゃぶりに使用されたとし
12 ても、TDI を大きく超える暴ばく露はまず生じないものと考えられるが、極端な条件
13 を想定すると TDI を超える暴ばく露が生じる可能性は否定しきれないとした。(厚生
14 労働省 2002)。井口専門参考人修正

15 16 VI. 食品健康影響評価

1
2
3
4
5
6
7

<別紙：略称等>

略称	日本語名称
ADI	一日摂取許容量
AGD	肛門生殖突起間距離
<u>ALP</u> 事務局 追記	<u>アルカリホスファターゼ</u> 事務局追記
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
BBP	フタル酸ベンジルブチル
BCF	生物濃縮係数
<u>BUN</u> 事務局 局追記	<u>血中尿素窒素</u> 事務局追記
carboxy- MINP	フタル酸モノカルボキシイソオクチル
CERHR	ヒト生殖リスク評価センター
CFR	連邦規則集
CPSC	米国消費者製品安全委員会
CPSIA	消費者製品安全性改善法
<u>Cr</u> 事務局追 記	<u>クレアチニン</u> 事務局追記
DBP	フタル酸ジブチル
DEHP	フタル酸ビス (2-エチルヘキシル)
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
<u>DOS</u> 事務局 追記	<u>ドデカン酸 12-ヒドロキシラーゼ (ラウリン酸ヒドロキシラーゼ)</u> 事務局追記
ECB	欧州化学物質局
ECHA	欧州化学物質庁
EFSA	欧州食品安全機関
<u>EPA</u> 事務局 追記	<u>米国環境保護庁</u> 事務局追記

<u>EROD</u> 事務局 局追記	<u>エトキシレゾルフィン o-デアアルキラーゼ</u> 事務局追記
EU	欧州連合
FDA	米国食品医薬品庁
<u>GD</u> 事務局 局追記	<u>妊娠日数</u> 事務局追記
<u>GLP</u> 事務局 局追記	<u>優良試験所基準</u> 事務局追記
<u>Hb</u> 事務局 局追記	<u>ヘモグロビン</u> 事務局追記
<u>Ht</u> 事務局追 局追記	<u>ヘマトクリット値</u> 事務局追記
<u>LC50</u> 事務 局追記	<u>半数致死濃度</u> 事務局追記
<u>LCoA</u> 事務 局追記	<u>ラウリル CoA オキシダーゼ</u> 事務局追記
LOAEL	最小毒性量
MINP	フタル酸モノイソノニル
<u>MNCL</u> 事務 局追記	<u>単核細胞白血病</u> 事務局追記
MOE	ばく露マージン
MOS	安全マージン
NICNAS	工業化学品届出・審査制度当局
NIEHS	米国環境健康科学研究所
NOAEL	無毒性量
NTP	国家毒性プログラム
<u>OECD</u> 事務 局追記	<u>経済協力開発機構</u> 事務局追記
OH-MINP	フタル酸モノヒドロキシイソノニル
oxo-MINP	フタル酸モノオキシイソノニル
<u>PCoA</u> 事務 局追記	<u>パルミトイル CoA オキシダーゼ</u> 事務局追記
<u>PND</u> 事務局 局追記	<u>出生後〇日</u> 事務局追記
<u>pNP</u> 事務局 局追記	<u>p-ニトロフェノールヒドロキシラーゼ</u> 事務局追記
<u>PNW</u> 事務局 局追記	<u>出生後〇週</u> 事務局追記

<u>PROD</u> <u>事務局</u> <u>局追記</u>	<u>ペントキシレゾルフィン o-デアルキラーゼ</u> <u>事務局追記</u>
PVC	ポリ塩化ビニル
RAR	リスク評価報告書
<u>RBC</u> <u>事務局</u> <u>追記</u>	<u>赤血球</u> <u>事務局追記</u>
RCR	リスク判定比
SML	特定移行限度値
TDI	耐容一日摂取量
<u>TG</u> <u>事務局</u> <u>追記</u>	<u>トリグリセリド</u> <u>事務局追記</u>

- 1
- 2
- 3
- 4
- 5
- 6
- 7
- 8
- 9
- 10
- 11
- 12
- 13
- 14
- 15
- 16
- 17
- 18
- 19
- 20
- 21
- 22
- 23
- 24
- 25
- 26

1
2
3
4
5
6
7

<参照>

Anderson WA, Castle L, Hird S, Jeffery J, Scotter MJ. A twenty-volunteer study using deuterium labelling to determine the kinetics and fractional excretion of primary and secondary urinary metabolites of di-2-ethylhexylphthalate and di-iso-nonylphthalate. *Food Chem Toxicol.* 2011 Sep;49(9):2022-9. doi: 10.1016/j.fct.2011.05.013. Epub 2011 May 15. 井口専門参考人修正

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. 事務局追記

Caldwell DJ, Eldridge SR, Lington AW, McKee RH. Retrospective evaluation of alpha 2u-globulin accumulation in male rat kidneys following high doses of diisononyl phthalate. *Toxicol Sci.* 1999a 51(1):153-60. 事務局追記

Caldwell DJ. Review of mononuclear cell leukemia in F-344 rat bioassays and its significance to human cancer risk: A case study using alkyl phthalates. *Regul Toxicol Pharmacol.* 1999b 30(1):45-53. 事務局追記

CPSC(Consumer Product Safety Commission):Toxicity Review for Diisononyl Phthalate (DINP), 2010

CPSC(Consumer Pruduct Safety Commission):FAQs: Bans on Phthalates in Children's Toys, November 15, 2011 <http://www.cpsc.gov/Regulations-Laws--Standards/CPSIA/Phthalates/FAQs-Bans-on-Phthalates-in-Childrens-Toys/>

ECHA(European Chemicals Agency):Evaluation of new scientific evidence concerning DINP and DIDP in relation to entry 52 of Annex XVII to Regulation (EC) No 1907/2006 (REACH). Final Rreview Report 2013. 井口専門参考人修正

EFSA (European Food Safety Authority) , Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC) on a request from the Commission related to Di-isononylphthalate (DINP) for use in food contact materials, Question N° EFSA-Q-2003-194, *The EFSA Journal* 2005, 244, 1-18

EU RAR (European Union Risk Assessment Report) : 1,2-benzenedicarboxylic acid,di-C8-10-branched alkyl esters, C-9-rich and di-"isononyl" phthalate (DINP), European Comission 2003

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, OJ 2011. 1. 15; No L12:1-89, 15.1.2011, Amended by: Commission Implementing Regulation (EU) No 321/2011 of 1 April 2011, OJ 2011. 4. 2; No L 87:1-2, Commission Regulation (EU) No 1282/2011 of 28 November 2011. OJ 2011. 12.10; L328: 22-29.

- FDA (US Food and Drug Administration):21CFR(Code of Federal Regulations title 21)
21CFR178.3740 Revised as of April 1, 2014. [井口専門参考人追記](#)
- Hall M, Matthews A, Webley L, Harling R. Effects of di-isononyl phthalate (DINP) on peroxisomal markers in the marmoset-DINP is not a peroxisome proliferator. J Toxicol Sci. 1999 24(3):237-44. [事務局追記](#)
- Hellwig J, Freudenberger H, Jäckh R. Differential prenatal toxicity of branched phthalate esters in rats. Food Chem Toxicol. 1997 35(5):501-12. [事務局追記](#)
- Koch HM, Angerer J. Di-iso-nonylphthalate (DINP) metabolites in human urine after a single oral dose of deuterium-labelled DINP. *Int J Hyg Environ Health.* 2007, ~~Jan~~;210(1):9-19. ~~Epub 2006 Dec 19.~~
- Lington AW, Bird MG, Plutnick RT, Stubblefield WA, Scala RA. Chronic toxicity and carcinogenic evaluation of diisononyl phthalate in rats. Fundam Appl Toxicol. 1997 36(1):79-89. [事務局追記](#)
- Masutomi N, Shibutani M, Takagi H, Uneyama C, Takahashi N, Hirose M. Impact of dietary exposure to methoxychlor, genistein, or diisononyl phthalate during the perinatal period on the development of the rat endocrine/reproductive systems in later life. Toxicology. 2003 192(2-3):149-70. [事務局追記](#)
- McKee RH, Przygoda RT, Chirdon MA, Engelhardt G, Stanley M. Di(isononyl) phthalate (DINP) and di(isodecyl) phthalate (DIDP) are not mutagenic. J Appl Toxicol. 2000 20(6):491-7. [事務局追記](#)
- McKee RH, El-Hawari M, Stoltz M, Pallas F, Lington AW. Absorption, disposition and metabolism of di-isononyl phthalate (DINP) in F-344 rats. *J Appl Toxicol.* 2002 ~~Sep-Oct~~; [井口専門参考人削除](#) 22(5):293-302.
- NICNAS (National Industrial Chemicals Notification And Assessment Scheme):Existing Chemical Hazard Assessment Report Diisononyl Phthalate, 2008. [井口専門参考人追記](#)
- NICNAS (National Industrial Chemicals Notification And Assessment Scheme):Priority Existing Chemical Assessment Report No.35 Diisononyl Phthalate, 2012. [井口専門参考人追記](#)
- NTP-CERHR (National Toxicology Program-Centre For The Evaluation Of Risks To Human Reproduction): Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Di-isononyl Phthalate (DINP), 2003. [井口専門参考人追記](#)
- Saravanabhavan G, Murray J. Human biological monitoring of diisononyl phthalate and diisodecyl phthalate: a review. *J Environ Public Health.* 2012;2012:810501. doi:10.1155/2012/810501. ~~Epub 2012 Feb 9. Review.~~ [井口専門参考人修正](#)
- Silva MJ, Kato K, Wolf C, Samandar E, Silva SS, Gray EL Urinary biomarkers of di-isononyl phthalate in rats. *Toxicology.* 2006a ~~Jun 1~~;223(1-2):101-12. ~~Epub 2006a Mar 22.~~ [井口専門参考人修正](#)
- Silva MJ, Reidy JA, Preau JL Jr, Needham LL, Calafat AM. Oxidative metabolites of diisononyl phthalate as biomarkers for human exposure assessment. *Environ Health Perspect.* 2006 ~~Aug~~;114(8):1158-61. Erratum in: *Environ Health Perspect.* 2006b, ~~Aug~~;114(8):1160. [井口専門参考人修正](#)
- Waterman SJ, Keller LH, Trimmer GW, Freeman JJ, Nikiforov AI, Harris SB, Nicolich MJ, McKee RH. Two-generation reproduction study in rats given di-isononyl phthalate in the

diet. Reprod Toxicol. 2000 14(1):21-36.事務局追記

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.事務局追記

塩ビ工業・環境協会 可塑剤の種類と使われ方 http://www.vec.gr.jp/anzen/anzen2_2.html

可塑剤工業会 2013 安全データシート (DINP)
http://www.kasozai.gr.jp/msds/pdf2/110415_DINP.pdf

可塑剤工業会 2014 生産実績
<http://kasozai.gr.jp/data/toukei-pdf/2014-12seisan.pdf>

環境省 POPs 残留有機汚染物質 2012 年 3 月

厚生省 昭和 34 年告示第 370 号 食品、添加物等の規格基準 1959. 井口専門参考人追記

厚生労働省 2002 小野専門委員修正：薬食審第 0611001 号（平成 14 年 6 月 11 日）：器具及び容器包装並びにおもちゃの規格基準の改正に関する薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会報告について。 井口専門参考人追記

厚生労働省 2010：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”
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/02/s0222-6.html> 事務局追記

財務省貿易統計：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 2004～2014 年全期 品目コード 291733000（オルトフタル酸ジノニル及びオルトフタル酸ジデシル）<http://www.customs.go.jp/JCWSV19/servlet/JCWSV19>

財務省貿易統計：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 2004～2014 年全期 品目コード 291733000（オルトフタル酸ジノニル及びオルトフタル酸ジデシル）<http://www.customs.go.jp/JCWSV19/servlet/JCWSV19>

内閣府食品安全委員会 2015a 事務局追記：器具・容器包装評価書 フタル酸ベンジルブチル (BBP) 2015 年 4 月。 井口専門参考人追記

内閣府食品安全委員会 2015b：食品の安全性に関する用語集（第 5 版）2015 年 4 月。 事務局追記