

(案)

器具・容器包装評価書

フタル酸ジイソデシル(DIDP)

2015年 10月
食品安全委員会
器具・容器包装専門調査会

1	目次	
2	<審議の経緯>	4
3	<食品安全委員会委員名簿>	4
4	<食品安全委員会器具・容器包装専門調査会専門委員名簿>	4
5	要約	6
6	I. 評価要請の経緯	7
7	II. 評価対象物質の概要	7
8	1. 名称・分子式・分子量・構造式	7
9	2. 物理化学的特性	8
10	3. 国内製造量・輸入量等	9
11	4. 用途	9
12	5. 各国規制	9
13	(1) 国内規制	9
14	(2) 米国	9
15	(3) 欧州連合 (EU)	10
16	6. 評価対象物質に関する考え方	11
17	III. 安全性に係る知見の概要	12
18	1. 体内動態	12
19	(1) 吸収	12
20	(2) 分布	12
21	(3) 代謝	13
22	(4) 排泄	18
23	(5) 体内動態のまとめ	18
24	2. 実験動物等における影響	19
25	3. ヒトにおける影響	19
26	IV. ヒトに対するばく露量の推定	19
27	1. 環境媒体からのばく露	19
28	2. バイオモニタリング	19
29	V. 国際機関等の評価	20
30	1. 米国	20
31	(1) 米国環境健康科学研究所 (NIEHS)	20
32	(2) 米国消費者製品安全委員会 (CPSC)	22
33	2. 欧州連合 (EU)	24
34	(1) 欧州食品安全機関 (EFSA)	24
35	(2) 欧州化学物質局 (ECB)	26
36	(3) 欧州化学物質庁 (ECHA)	29

1	3. オーストラリア	31
2	4. 日本	32
3	VI. 食品健康影響評価	32
4	<別紙：略称等>	33
5	<参照>	35
6		
7		

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10月22日 第39回器具・容器包装専門調査会

7

8 <食品安全委員会委員名簿>

(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)	(2015年6月30日まで)
小泉 直子（委員長）	小泉 直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
見上 彪（委員長代理*）	熊谷 進（委員長代理**）	佐藤 洋（委員長代理）
長尾 拓	長尾 拓	山添 康（委員長代理）
野村 一正	野村 一正	三森 国敏（委員長代理）
畑江 敬子	畑江 敬子	石井 克枝
廣瀬 雅雄	廣瀬 雅雄	上安平 洌子
村田 容常	村田 容常	村田 容常

*：2009年7月9日から

**：2011年1月13日から

(2015年7月1日から)

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

9

10 <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

11

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

1

2 (2015年9月30日まで)

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

3

4 (2015年10月1日から)

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

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

1 I. 評価要請の経緯

2 フタル酸ジイソデシル (DIDP¹) 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)、フタル酸ジイソノニル (DINP)、フ
6 タル酸ジブチル (DBP)、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 改正に係る意見が取りまとめられたことから、これら 6 種類について厚生労働省から
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： フタル酸ジイソデシル

IUPAC： ① 1,2-benzenedicarboxylic acid, di-C9-11-branched alkyl es-
ters, C10-rich*

② di-“isodecyl”phthalate

14 別名： Di-isodecyl phthalate**、DIDP

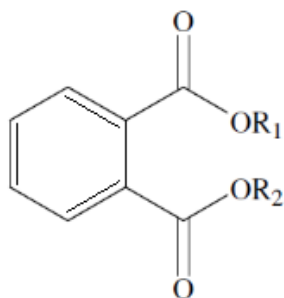
15 CAS No.： ① 68515-49-1 (1,2-benzenedicarboxylic acid, di-C9-11-branched
16 alkyl esters, C10-rich)

17 ② 26761-40-0 (di-“isodecyl”phthalate)

18 分子式： C₂₈H₄₆O₄ (主要成分である C10 アルキルエステル体として)

19 分子量： 446.68 (主要成分である C10 アルキルエステル体として)

20 構造式**：



R1 及び R2 は、C9～C11 の直鎖状又は分岐鎖
アルキル基。大部分は C10。

21

22 (*EU-RAR 2003、**EFSA 2005、無印は左記 2 つの評価書中に共通して記載)

23

24 DIDP は、アルコール部分のアルキル鎖が、主に C10 分岐異性体からなる複雑な混

¹ 「フタル酸ジイソデシル」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)。

本評価書においては、原著に DIDP の CAS 番号が記載されている場合はその CAS 番号を記し、原著に DIDP の CAS 番号の記載がない場合は、「DIDP」と記載した。

1 合物であり、2種のCAS番号のものが市販されている。しかし、これら2種のDIDP
 2 は同じ出発原料から、同じオレフィンオリゴマー合成過程並びに同様類似事務局修正
 3 のオキシアルコール製造過程及びフタル酸エステル形成過程により製造され（EU-
 4 RAR 2003）、用途において完全に互換性があると考えられている（EFSA 2005）。こ
 5 れら2種のDIDPの相違については明らかにされていない（ECHA 2013）。

6
 7 原料であるノネン（CAS 97593-01-6）の異性体分布分析及びイソデシルアルコール
 8 の¹H-NMR分析に基づいた、DIDPのイソデシルアルコール部分の異性体構成比を表
 9 II-1に示す（EU-RAR 2003）。

10
 11 表II-1 DIDPのイソデシルアルコール部分の異性体構成比

DIDP (CAS 68515-49-1、26761-40-0)	推定含有量 (%)
トリメチルヘプタノール	0～10
ジメチルオクタノール	70～80
メチルノナノール	0～10
n-デカノール	0

12 (EU-RAR 2003)

13
 14 **2. 物理化学的特性**

15 DIDPの物理化学的特性は以下のとおり。

16 物理的性状：油状の粘稠液体*

17 におい：ほとんど無臭***松永専門委員修正

18 融点：-53～-39℃（平均 -45℃）*、***松永専門委員修正

19 沸点：400℃以上（常圧）*、***松永専門委員修正

20 密度：0.966 g/cm³（20℃）*、***松永専門委員修正

21 蒸気圧：5.1×10⁻⁵Pa（25℃）

22 引火点：200℃以上*

23 水への溶解性：0.2 μg/L（20℃）

24 オクタノール／水分配係数：Log Kow=8.8

25 生分解性：培養活性汚泥による微生物分解度試験 分解率 77%（28日）***松
 26 永専門委員修正

27 生物濃縮性：生物濃縮係数（BCF）²：14.4以下***松永専門委員修正

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

1 (*EU-RAR 2003、**EFSA 2005、***可塑剤工業会 2013、***EFSA 2005、松永専
2 門委員修正無印は左記 3 つの評価書中に共通して記載)

3. 国内製造量・輸入量等

5 DIDP の 2010～2014 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
6 出入量は DINP と DIDP の合計値である。

8 表 II-2 DIDP の国内生産量・輸入量等 (2010～2014 年)

9 単位 (トン)

西暦	2010	2011	2012	2013	2014
国内生産量	4,541	4,814	2,947	3,143	3,219
輸入量 *	5,294	9,979	15,529	20,680	24,001
輸出量 *	163	25	45	206	316

10 * 輸入量及び輸出量は DINP と DIDP の合計

11 (可塑剤工業会 2015、財務省貿易統計 2015)

4. 用途

14 耐熱電線被覆用、農業用ビニルフィルム、レザー、シート及びペースト用 (化学工
15 業日報社 2012)

5. 各国規制

18 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

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

(2) 米国

25 連邦規則集 (CFR) 第 21 卷 (括弧内は当該セクション) における間接食品添加物
26 として、DIDP は接着剤成分 (§ 175.105)、金属表面の潤滑剤 (§ 178.3910)、さら
27 に一部条件付きではあるが、パッキング (§ 177.1210)、樹脂製コーティング (§
28 175.300) 及びゴム製品 (§ 177.2600) への使用が認められている (FDA 2014)。

29 また、消費者製品安全性改善法 2008 (Consumer Product Safety Improvement
30 Act of 2008) の § 108 に基づくフタル酸エステル類規制により、3 歳以下の乳幼児の
31 食事を容易にするための子ども用品に、DEHP、DBP、BBP、DINP、DIDP 又は
32 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、

1 DIDP 及び DNOP は暫定禁止措置)。対象製品例として、乳幼児用ボトル、シッピー
2 カップ³がある (CPSC 2011)。

3

4 (3) 欧州連合 (EU)

5 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
6 ついて、以下の条件で DIDP (CAS 68515-49-1 及び CAS 26761-40-0)⁴を認めている
7 (Official Journal of the European Union 2011)。

8 Total specific migration limit (T) 松永専門委員コメントを踏まえ事務局修正

9 (SML : 特定移行限度値、グループ制限) :

10 9 mg/kg (DIDP と DINP⁵の合計として)

11 60 mg/kg (DIDP を含む 20 種⁶の物質の合計として)

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

13 (a) 繰り返し使用する材料又は製品の可塑剤

14 (b) 非脂肪性食品に単回使用する材料又は製品の可塑剤

15 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

16 (c) 加工助剤、最終製品中濃度 0.1%以下

17

【松永専門委員コメント】

(T)の意味が分かり難いように思います。「Total Specific Migration Limit」の
事でしょうか。

→ 【事務局より】

委員会規則 (EU) No 10/2011 の 69 ページにおいて、SML(T)は「total specific
migration limit for the sum of substances applicable to this group.」と記載がご
ざいます。これに基づき評価書案を修正いたしましたので御確認ください。

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

⁴ フタル酸と C9～C11 の飽和一級アルコール (C10 が 90%以上) のジエステル体として。

⁵ フタル酸と C8～C10 の飽和分岐鎖の一級アルコール (C9 が 60%以上) のジエステル体とし
て。

⁶ 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 6. 評価対象物質に関する考え方

2 2種の DIDP (CAS 68515-49-1 及び 26761-40-0) は、同じ出発物質から、同じオ
3 レフィンオリゴマー形成過程を経て、類似の事務局追記オキシアルコール生成及びフ
4 タル酸エステル形成過程を通じて合成され、用途において完全に互換性があると考え
5 られている。以上のことから、これら 2 種の DIDP を区別せず評価を行った。

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

1 III. 安全性に係る知見の概要

2 1. 体内動態

3 (1) 吸収

4 EU-RAR (2003) における General Motors Research Laboratories (1983) の報告
5 によると、SD ラット (匹数記載なし) に 0.1、11.2 及び 1,000 mg/kg 体重/日の [カ
6 ルボキシル ¹⁴C] -DIDP を単回強制経口投与し、投与 72 時間後まで尿の放射活性を
7 測定した。また、カニユーレを用い胆汁中の放射活性を測定した。

8 投与 72 時間後までにおいて、~~DIDP~~ は、放射活性は松永専門委員修正投与量の少
9 ない順に、投与量に対して 41.3、32.1 及び 12.6%が尿中から排泄された。投与 72 時
10 間後までにおいて、~~DIDP~~ は、放射活性は松永専門委員修正投与量の少ない順に、投
11 与量に対して 14.3、13.8 及び 4.7%が胆汁中から排泄された。尿及び胆汁排泄量の和
12 から試算した放射活性の事務局追記総吸収率 (概算) は、投与量の少ない順に、投与
13 量に対して 55.6、45.9 及び 17.3%であった。

14
15 経皮投与における知見ではあるが、EU-RAR (2003) によれば、Fischer 344 ラッ
16 トに 0.2mL 又は 0.1mL (1.2 mL/kg 又は 0.6 mL/kg) の [¹⁴C] -DINP を皮膚に適用
17 し、組織及び排泄物の放射活性を測定した結果⁷(Midwest Research Institute(1983))
18 から類推される DIDP の最大経皮吸収率は 7 日間で約 4%であった。横井専門委員コ
19 メントを踏まえ事務局追記

20

21 (2) 分布

22 EU-RAR (2003) における General Motors Research Laboratories (1983) の報告
23 によると、SD ラット (匹数記載なし) に 0.1、11.2 及び 1,000 mg/kg 体重/日の [カ
24 ルボキシル ¹⁴C] -DIDP を単回強制経口投与し、投与 72 時間後に剖検し、各組織 (カ
25 ーカス⁸、脳、肺、心臓、胸腺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、脂肪及び消化管) の
26 放射活性を測定した。

27 カーカスには、投与量の少ない順に、投与量に対して 0.5、0.8 及び 0.2%の放射活
28 性が検出された。投与 72 時間後において、肝臓 (投与量の少ない順に、投与量に対し
29 て 0.06%、0.08%及び 0.03%)、腎臓 (投与量の少ない順に、投与量に対して 0.01、
30 0.01 及び 0.00%) 及び消化管 (投与量の少ない順に、投与量に対して 0.49、0.77 及び
31 0.17%) のみに放射活性が検出された。投与量が多いほど組織中の μ モル等量が多か
32 った。以上のことから、全身への分布は限定的であることが示唆された。

33

⁷ DINP は 7 日間で投与量の 2~4%が吸収された。事務局追記

⁸ 臓器、組織を取り除いた残渣のことをカーカスという。

1 EU-RAR (2003) における Exxon Biomedical Sciences (1997d) の報告によると、
2 SD ラットを用いた二世代繁殖毒性事務局追記試験において、対照群の児動物が高用
3 量群（飼料中 0.8%投与群）の母動物と交叉哺育された。

4 高用量群の母動物と交叉哺育された児動物の体重は、対照群の児動物より低値であ
5 った。雌雄ともに PND (postnatal day) 1 (出生後 1 日目) から児動物の体重低値 (対
6 照群に対し最大 19%低下) が認められたが、高用量群の母動物と交叉哺育された児動
7 物と対照群との間に有意差が認められたのは PND14 及び 21 のみであった。このこ
8 とから、DIDP が母乳から少量移行した結果、僅かな体重低下を引き起こし、その後、
9 授乳によるばく露と摂餌による直接ばく露 (PND14 から固形飼料が与えられた) が
10 複合して、有意差がある体重低下を引き起こしたことが示唆された。さらに、高用量
11 群の母動物と交叉哺育された児動物と対照群の母動物と交叉哺育された児動物を比較
12 すると、肝臓及び腎臓などのいくつかの臓器重量は有意に増加した。児動物は PND14
13 から固形飼料にもばく露されるが、DIDP が母乳に移行したことは否定できないとし
14 ている。

15
【松永専門委員コメント】

この部分の記載のみ分析結果が示されておらず、体重減少から母乳への移行を示
唆している点が他の文章と比較して異質に感じます。体重低値から母乳への移行を
示唆しているだけのように思われますので、もし母乳中の母化合物あるいは代謝物
のデータが無ければ母乳移行の箇所は削除しても良いように思いますが如何でし
ょうか。

16
17 (3) 代謝

18 EU-RAR (2003) における General Motors Research Laboratories (1983) の報告
19 によると、SD ラット (匹数記載なし) に 0.1、11.2 及び 1,000 mg/kg 体重/日の [カ
20 ルボキシル ¹⁴C] -DIDP を単回強制経口投与し、投与 72 時間後まで尿、糞及び胆汁の
21 放射活性を測定した。

22 尿中での松永専門委員修正は、いずれの投与量においても、フタル酸及びモノエス
23 テル酸化物が検出されたが、フタル酸モノイソデシル (MIDP) 及び DIDP は検出さ
24 れなかった。モノエステル誘導体に関連する放射活性の割合は、投与量依存的に増加
25 した (0.1 mg/kg 体重/日投与群で 52%、1,000 mg/kg 体重/日投与群で 72%)。この時、
26 フタル酸に関連する放射活性の割合は、投与量依存的に減少した (0.1 mg/kg 体重/日
27 で 38%、1,000 mg/kg 体重/日で 18%)。

28 糞中での松永専門委員修正は、モノエステル酸化物、MIDP 及び DIDP が検出され
29 た。糞中において、DIDP 及びその代謝物は微生物によって分解を受ける可能性がある
30 ため、試験で得られた結果を定量化することは困難である。しかし、糞から回収さ

1 れる親化合物の放射活性は投与量依存的に明らかに増加した（投与量の少ない順に 30、
2 55 及び 60%）。モノエステル酸化物及び MIDP の排泄割合はそれぞれ、0.1 mg/kg 体
3 重/日投与群で 25%及び 30%、11.2 mg/kg 体重/日投与群で 14%及び 26%、1,000 mg/kg
4 体重/日投与群で 13%及び 13%であった。

5 投与 24 時間後までの胆汁並びに投与 72 時間後における肝臓及び腎臓から DIDP は
6 検出されなかった。胆汁中において、モノエステル代謝物のみが検出され、糞中成分
7 の一部が胆汁から排泄されたモノエステル代謝物であることが示された。

8

9 EU-RAR (2003)では、以下の考察が記載されている。

10 最終産物のデータに基づき、代謝経路は DEHP と同等であることが示唆された。
11 DEHP は、吸収される前に非特異的な膵臓のリパーゼ及び腸粘膜のエステラーゼによ
12 ってモノエステル体とアルコール部分に脱エステル化される。糞中に高用量の MIDP
13 が存在していることは DEHP の代謝経路と一致している。さらに、モノエステルは、
14 肝臓で ω 又は $\omega-1$ 酸化される可能性がある。

15 0.1 mg/kg 体重/日投与群と 1,000 mg/kg 体重/日投与群を比較し、1,000 mg/kg 体
16 重/日投与群の方が糞中の親化合物に関連した放射活性の割合が 2 倍大きかったこと
17 から、エステラーゼ活性が一部飽和された可能性がある。最低用量でも糞中の親化合
18 物が検出されており、一回の投与における吸収の閾値が 200 mg/kg 体重/日と報告さ
19 れている DEHP とは異なっている。200 mg/kg 体重/日以下の DEHP を投与した場
20 合、親化合物は検出されない。一方、ごく少量の投与であっても、DIDP は吸収への
21 必須条件となる加水分解を受けにくい可能性がある。

22 尿中では、フタル酸の割合は、0.1 mg/kg 体重/日投与群で 38%、1,000 mg/kg 体重
23 /日投与群で 18%であり、DEHP 投与によるフタル酸の割合である 3%をはるかに超え
24 ていた。フタル酸の割合が DEHP 投与より多いことは、高度に分岐したエステル基ア
25 ルコール部分のアルキル鎖松永専門委員修正によるエステル結合の不安定化により、
26 DIDP 誘導体は脱エステル化がより受けやすい可能性がある。また、DIDP の投与量
27 を増加させるとフタル酸の量が減少し、代謝能に一部飽和があることが示唆された。

28

29 雌 SD ラット（投与群 4 匹、対照群 4 匹）に 300 mg/kg 体重/日の DIDP（CAS
30 68515-49-1）を強制経口投与し、投与 4 日後まで採尿を行い、DIDP 代謝物の測定を
31 行った。表 III-1 に各代謝物の尿中濃度（投与 1 日目及び 4 日後松永専門委員修正）
32 及び推定消失半減期を示す。

33

34

35

36

1 表Ⅲ-1 DIDP 松永専門委員追記代謝物の尿中濃度（投与 1 日後松永専門委員修正
2 及び 4 日後）及び推定消失半減期

代謝物	尿中濃度 (µg/mL)		推定消失半減期 (時間)
	1 日後	4 日後	
MCEP	0.8 ± 0.6	<0.01	14.5
MCIBP	19.1 ± 15.2	0.1 ± 0.02	13.2
MCIEPEP	7.3 ± 5.7	0.2 ± 0.1	13.6
MCIHXP	58.6 ± 36.9	2.4 ± 0.9	12.7
MCIHPP	109.4 ± 66.4	0.5 ± 0.1	13.0
MOINP	9.4 ± 5.1	0.1 ± 0.02	14.1
MHINP	68.8 ± 59.7	0.6 ± 0.04	13.6
MCIOP	46.9 ± 33.5	0.3 ± 0.1	14.2
MOIDP	94.0 ± 43.7	0.3 ± 0.1	13.8
MHIDP	285.0 ± 149.0	0.7 ± 0.3	13.5
MCINP	459.0 ± 33.0	2.1 ± 0.1	13.3
MCIDP	26.0 ± 13.5	0.4 ± 0.19	22.4

3 〈略語〉

MCEP	フタル酸モノカルボキシエチル
MCIBP	フタル酸モノカルボキシイソブチル
MCIEPEP	フタル酸カルボキシイソペンチル
MCIHXP	フタル酸モノカルボキシイソヘキシル
MCIHPP	フタル酸モノカルボキシイソヘプチル
MOINP	フタル酸オキシイソノニル
MHINP	フタル酸ヒドロキシイソノニル
MCIOP	フタル酸モノカルボキシイソオクチル
MOIDP	フタル酸モノオキシイソデシル
MHIDP	フタル酸モノヒドロキシイソデシル
MCINP	フタル酸モノカルボキシイソノニル
MCIDP	フタル酸モノカルボキシイソデシル

4

5 DIDP を強制経口投与されたラットの尿において、DIDP の ω 酸化物である MCINP
6 が最も高濃度に検出された。DIDP が加水分解され生成した MIDP は尿中において少
7 量しか検出されなかったことから、MIDP は速やかに酸化代謝物に代謝されること、
8 MIDP が糞中へ排泄されること、⑨及び⑩又は那須専門委員コメントを踏まえ事務局修
9 正 MIDP の脂質への分配が増加したことが示唆された。ラットにおいて、DIDP 代謝
10 物の消失は早く、主要な代謝物である MCINP は、投与 48 時間後では投与 24 時間後
11 と比べ 90.3%減少した。測定されたすべての代謝物の消失半減期は、毒物動態学的デ

1 一タから約 14 時間と推定された。

2

【松永専門委員コメント】

表Ⅲ-1 には MIDP の測定値はありませんが、どこかに測定値は記載されていますでしょうか。

→ **【事務局より】**

Kato ら (2007) の報告の 120 ページに「The hydrolytic monoester MiDP was only present as a minor metabolite in the urine from dosed rats suggesting rapid metabolism of MiDP to its oxidative metabolites, fecal elimination of MiDP and/or increased lipid partition of MiDP.」と記載がありますが、具体的な測定値の記載はございません。

【那須専門委員コメント】

(@について、) スラッシュは必要でしょうか。

→ **【事務局より】**

修正いたしました。

3

4 以上のことから、DIDP は、DINP、DEHP 及び DNOP とは異なる物理化学的性質
5 を持っているが、同様な代謝経路であることが示唆された。特に、上記 4 種のフタル
6 酸エステルについて、尿中において、モノエステルの二次代謝物が主流である。DIDP
7 のばく露評価には MCINP、MHIDP 及び MOIDP が適切であることが示唆された
8 (Kato ら (2007))。

9

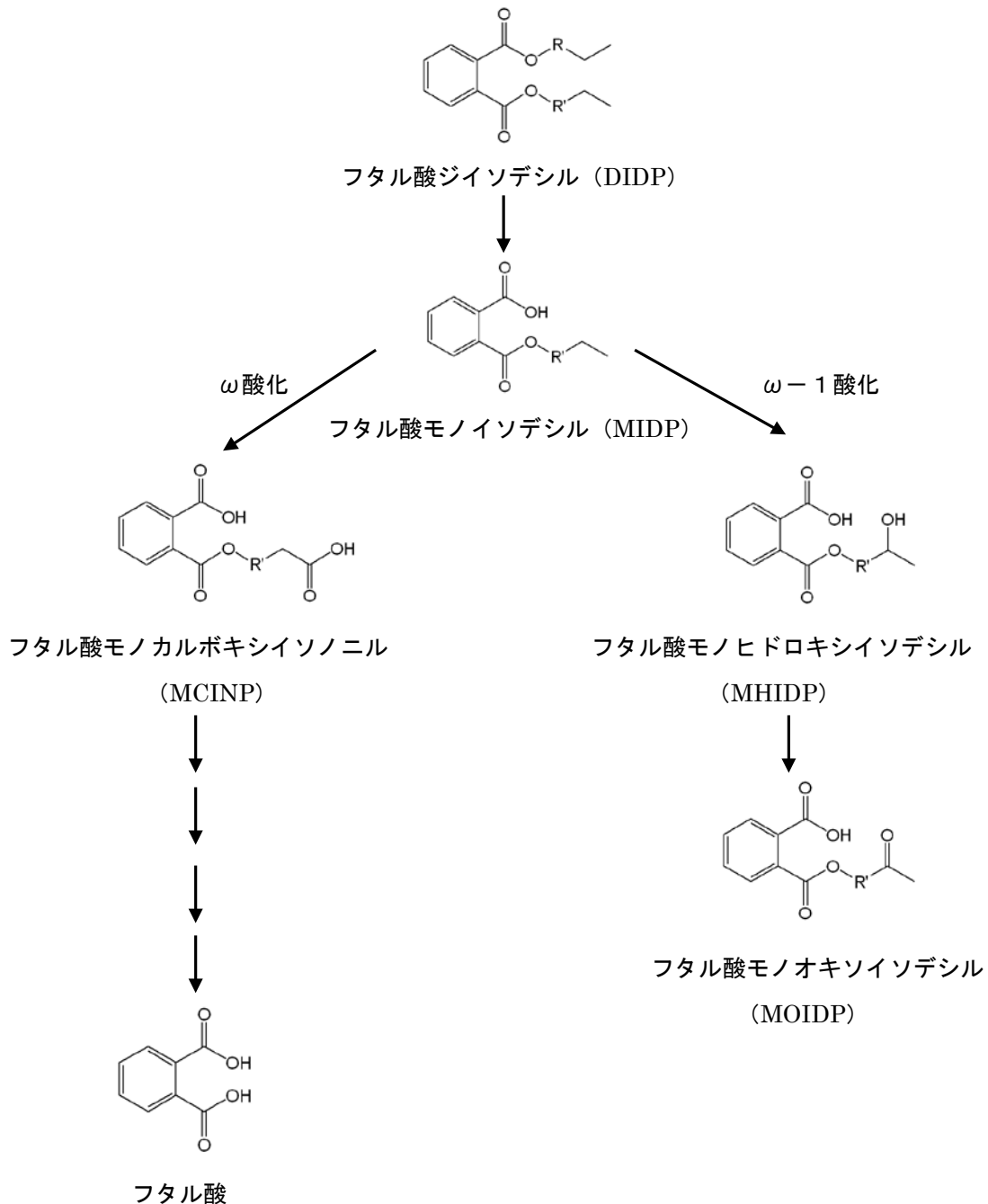
10 米国の成人男女 129 名を対象に 2003～2004 年に採取した尿中の DIDP 代謝物
11 (MIDP、MCINP、MHIDP 及び MOIDP) の濃度を測定した結果、MIDP はすべて
12 の人において検出されなかったが、MCINP、MHIDP 及び MOIDP はそれぞれ 98%、
13 96%及び 85%の人において検出された。これら酸化代謝物の尿中濃度は互いに有意に
14 相関していた ($p < 0.0001$)。MCINP、MHIDP 及び MOIDP の最大値 (幾何平均値)
15 はそれぞれ、335 ng/mL (5.1 ng/mL)、589 ng/mL (5.2 ng/mL) 及び 127 ng/mL (1.4
16 ng/mL) であった。MCINP は遊離体が多く、MOIDP 及び MHIDP はグルクロン酸
17 抱合体が多かった。以上の結果から、ヒトにおける DIDP のばく露評価には、MIDP
18 より MIDP 酸化物 (MCINP、MHIDP 及び MOIDP) の方が適切であることが示唆さ
19 れた (Silva ら (2007))。

20

21

22

1 Silva ら (2007) 及び Saravanabhavan ら (2012) によれば、DIDP のヒト及びげ
 2 つ歯類における生体内の代謝経路は図Ⅲ-1 のように推定されている。



20 (注) 構造式中の R 及び R' は C7~C9 の直鎖状及び分岐鎖アルキル基。大部分は C8。

21 図Ⅲ-1 DIDP のヒト及びげつ歯類における事務局追記代謝経路

22

23 DIDP はエステルの加水分解によりモノエステルである MIDP に代謝される。

24 MIDP は ω 酸化又は ω-1 酸化によりそれぞれ MCINP 又は MHIDP に酸化されとな

25 り松永専門委員修正、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

1 硫酸抱合体として尿中へ排泄される (Saravanabhavan ら (2012))。

3 (4) 排泄

4 EU-RAR (2003) における General Motors Research Laboratories (1983) の報告
5 によると、SD ラット (匹数記載なし) に 0.1、11.2 及び 1,000 mg/kg 体重/日の [カ
6 ルボキシル ¹⁴C] -DIDP を単回強制経口投与し、投与 72 時間後まで糞、尿及び胆汁の
7 放射活性を測定した。

8 放射活性の排泄の主要経路は糞中であり、投与量の少ない順に、投与量に対して、
9 57.5%、65.6%及び 81.7%であった。胆汁排泄は糞中成分の一部を占めていた。尿中排
10 泄は二相性を示した。投与量と消失速度との間に明確な関係はなかった。投与 72 時
11 間後までの全投与量に対する尿中排泄の割合は投与量依存的に減少し、投与量の少な
12 い順に、投与量に対して、41.3%、32.1%及び 12.6%であった。

14 (5) 体内動態のまとめ

15 ラットに経口投与された DIDP は、投与量依存的に吸収率が低下し、吸収されず排
16 泄される割合が増加したことから、特に高投与量 (1,000 mg/kg 体重/日) では、横井
17 専門委員追記吸収過程に飽和が生じる可能性が示唆された。

18 組織分布について、ラットへの経口投与では、肝臓、腎臓及び消化管に分布した。
19 ラットを用いた二世代繁殖毒性事務局追記試験の結果から、経口投与された DIDP が
20 母乳に移行したことは否定できない。

21 DIDP はエステルの加水分解によりモノエステルである MIDP に代謝される。
22 MIDP は ω 酸化又は ω -1酸化によりそれぞれ MCINP 又は MHIDP に酸化代謝松永
23 専門委員修正される。さらに MCINP の一部はフタル酸まで代謝される。

24 DIDP は組織中から速やかに排泄され、蓄積性はなかった。経口投与された DIDP
25 の排泄経路は尿及び糞であった。尿中では、DIDP 及び MIDP が検出されず、MIDP
26 酸化物及びフタル酸が検出された。胆汁中では、モノエステル代謝物のみが検出され、
27 松永専門委員追記DIDP は検出されなかった。糞中では、DIDP、MIDP 及び MIDP
28 酸化物が検出された。

29 ヒトでは、尿中に MCINP、MHIDP 及び MOIDP が検出され、MIDP は検出され
30 なかった。MCINP は遊離体が多く、MOIDP 及び MHIDP はグルクロン酸抱合体が
31 多かった。

【横井専門委員コメント】

EU-RAR には、inhalation や経皮吸収について比較的詳しく記載されていますが、基本的には投与した場合のデータが大切ですので、良いかと思いますが、最後のこのセクションに少し summarize しても良いかと思いました。

→【事務局より】

EU-RAR は本評価書案 27 ページの表 V-2 のとおり食品を介したばく露だけでなく、労働者ばく露や環境中ばく露なども対象にしているため、経皮経路や吸収経路についても記載されているものと考えられます。

本評価書案は経口投与の試験結果をもとに作成しておりますが、DIDP の体内動態を検討する上で、経皮経路、吸入経路など経口投与以外の知見について評価に特に重要な知見がございましたら、その内容をご教示下さい。

→【横井専門委員コメント】

基本的には経口投与での結果が一番重要ですので、これで良いと思います。しかし、経皮吸収等についても詳しく検討された報告もあります。という程度の 1 文を入れておいては如何でしょうか？

→【事務局より】

経皮吸収について、(1) 吸収の項目に、知見の概要を記載いたしましたので御確認ください。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11

2. 実験動物等における影響

3. ヒトにおける影響

IV. ヒトに対するばく露量の推定

1. 環境媒体からのばく露

2. バイオモニタリング

1 V. 国際機関等の評価

2 1. 米国

3 (1) 米国環境健康科学研究所 (NIEHS)

4 国家毒性プログラム-ヒト生殖リスク評価センター (NTP-CERHR)

5 2000年にCERHR (The U.S. Center for the Evaluation of Risks to Human Re-
6 production) 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
7 年にNTP (National Toxicology Program) -CERHRはDIDPの生殖発生影響に関
8 するモノグラフを公表した。

9 モノグラフでは、DIDPは、主に分岐したC10フタル酸エステルの異性体の混合
10 物として評価された。

11 NTP-CERHR (2003) では、事務局追記家庭内や職場においてDIDPにばく露さ
12 れることが予想されるが、数報の報告によると、食品中からDIDPは検出されてい
13 ないとしている事務局追記。ヒトにおけるDIDPばく露量を決定する研究は行われ
14 ておらず、DIDPのばく露に関する情報が十分でないため、CERHR専門家パネルは
15 保守的な立場に立ち、米国におけるDIDPのばく露量をより広範に使用されている
16 DEHPの推定ばく露量 (3~30 µg/kg 体重/日) より少ないと仮定し、⑥DIDPばく
17 露量を3~30 µg/kg 体重/日未満と推定した。この値はより広範に使用されているフ
18 タル酸エステルであるDEHPのばく露推定値である。石原専門委員コメントを踏ま
19 え事務局修正

20

【石原専門委員コメント】

(⑥について、) DIDPの暴露に関する情報が十分でない状況で、何を根拠に推
定値を算出したのでしょうか。DEHPをもとに推定したのでしょうか。

→【事務局より】

DIDPばく露量に関する情報が十分でないため、米国におけるDIDPのばく露
量をより広範に使用されているDEHPの推定ばく露量 (3~30 µg/kg 体重/日) より
少ないと仮定し、DIDPのばく露量を3~30 µg/kg 体重/日未満と推定していま
す。

→【石原専門委員コメント】

了承しました。DIDP暴露量から推定したという本文章を本文に加えることに
問題がなければ、根拠として加えてはいかがでしょうか。本文章の方が、理解し
易いと思います。

→【事務局より】

修正いたしました。

21

22 NTP-CERHR (2003) は、ヒトでは、DIDPをばく露することにより生殖又は発

1 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
2 では、DIDP のばく露によりラットの生殖に影響を与えないが、ばく露が高い場合には
3 小野専門委員追記発生に有害影響を与えうることを示しているとしている。

4 CERHR における専門家パネルの報告書では、妊娠ラットに DIDP を経口投与し
5 た出生前発生毒性試験における、児動物の骨格発達への影響（Waterman ら
6 （1999）、Hellwing ら（1997））から、その NOAEL を 40～100 mg/kg 体重/日
7 と判断した事務局修正。さらに、ラットに DIDP を経口投与した二世世代繁殖
8 毒性試験（~~©Exxon Mobil (2000)~~ Exxon Biomedical (2000) 松永専門委員コメント
9 を踏まえ事務局修正）における、児動物の生存率低下及び児動物の体重増加量の減
10 少から、その NOAEL を妊娠期 38～44 mg/kg 体重/日及び授乳期 52～114 mg/kg
11 体重/日と判断した。ラットを用いた出生前発生毒性試験及び二世世代繁殖毒性試験の
12 結果から、DIDP はラットの雌雄 小野専門委員追記生殖器系に影響を与えないことが
13 示された。ラットを用いた二世世代繁殖毒性試験（~~©Exxon Biomedical~~ 松永専門委員
14 コメントを踏まえ事務局追記（1997））における生殖毒性の NOAEL を 427～929
15 mg/kg 体重/日と判断した。

16 以上より、NTP-CERHR（2003）は、一般集団における DIDP ばく露量に関する
17 データはないが、DIDP の化学的性質及び用途から、DIDP へのばく露量が DEHP
18 より大きい可能性は低いと想定され、いとした。小野専門委員修正もしこの仮定の
19 とおりであれば、毒性学的知見から、DIDP ばく露によるは 小野専門委員修正ヒトの
20 有害な 小野専門委員修正生殖及び発生への有害 小野専門委員追記影響に関する差
21 し迫った懸念はないとした。従って、胎児及び小児への発達影響について、懸念は最
22 小限（minimal concern）とし、成人への生殖影響について、懸念は無視できる
23 （negligible concern）と結論付けた。

24 (NTP-CERHR 2003)

25 **【松永専門委員コメント】**

（©について、） Exxon Biomedical Sciences (2000) でしょうか？

→ **【事務局より】**

NTP-CERHR (II-33ページ) の36番の2000年のExxon Mobil Biomedical Incorporatedの文献です。NTP-CERHR (II-40ページ) の記載を参考に「Exxon Biomedical (2000)」という表現に修正いたしました。

【松永専門委員コメント】

（@について、） Exxon Biomedical Sciences (1997b) でしょうか？それとも Exxon Chemical Corporation (1997) でしょうか？

→ **【事務局より】**

NTP-CERHR (II-33ページ) の35番の1997年のExxon Biomedical Sciences Incorporatedの文献です。NTP-CERHR (II-38ページ) の記載を参考に「Exxon Biomedical (1997)」という表現に修正いたしました。

1 (2) 米国消費者製品安全委員会 (CPSC)

2 2010年、CPSCはDIDPの毒性レビューの結果を公表した。

3 毒性レビューではDIDP (CAS 68515-49-1及び26761-40-0)は、 $C_{28}H_{46}O_4$ の
4 小野
5 専門委員修正主にC10異性体 ($C_{28}H_{46}O_4$) 小野専門委員追記を含むC9～C11の分岐
6 鎖異性体の混合物として評価した。

7 亜急性毒性試験において、肝臓の重量増加及び病理変化(肝細胞の腫脹及び空胞化
8 形成小野専門委員修正)を伴った肝臓ペルオキシソーム酵素レベルの上昇が認められ
9 た(Hazelton (1986b))。この肝臓影響に基づく小野専門委員修正ADIを、
10 最も低いNOAELである15 mg/kg 体重/日(Hazelton (1986b))に小野専門委員
11 修正安全係数100(種差10、個体差10)で除し、0.15 mg/kg 体重/日とした。

12 また、DIDP投与により有意な相対腎臓重量増加が認められたとする報告が複数あ
13 る(BIBRA (1986)、BASF (1969)、Hazelton (1968a)、Choら(2008))。そ
14 の腎臓影響に対する小野専門委員修正ADIを、最も低いLOAELである13.36
15 ～17.37 mg/kg 体重/日⁹(Choら(2008))に小野専門委員修正安全係数100(lowest
16 dose safety factor 10、個体差10)で除し、0.13～0.17 mg/kg 体重/日とした。

17 遺伝毒性試験、発がん性試験等の結果から、DIDPはヒトにとって発がん性及び変
18 異原性はないことが示された。

19 2つの二世代繁殖毒性試験において、有意な卵巣重量の有意な小野専門委員修正減
20 少、有意な膣開口年齢の有意な遅延-(significant increase in age of vaginal opening)-
21 小野専門委員修正、精巣、精巣上体及び精囊の相対重量の有意な増加、正常精子レベ
22 ルの有意な減少並びにF0雌の発情周期の延長が認められた。生殖器の病理学的変化
23 は認められなかった。また、どの世代においても交尾率、授精率、受胎率及び妊娠指
24 標に影響は認められなかった。授精率に関するNOAELは0.4%(233～645 mg/kg 体
25 重/日)であった(Hushkaら(2001))。以上より、生殖に関するADIをNOAEL
26 233～645 mg/kg 体重/日に安全係数100(種差10、個体差10)を除し、2.3～6.5 mg/kg
27 体重/日とした。

28 発生毒性について、200 mg/kg 体重/日以上投与群において、痕跡頸肋(第14)、
29 過剰肋骨(第7)を含む、胎児の変異の有意な増加が認められた。F1及びF2児動物
30 の生存率低下及びF2児動物の体重低値が認められた。発生に関する最も低いNOAEL

⁹ 2010年に、DIDPの投与量(8,000 ppm)は雄で419.20 mg/kg 体重/日、雌で619.59 mg/kg 体重/日と訂正されている(Choら(2010))。

1 は、胎児の変異（頸肋及び又は事務局削除過剰肋骨変異）発生頻度に基づき、40 mg/kg
2 体重/日であった。なお、母動物毒性は 1,000 mg/kg 体重/日で認められた。以上より、
3 発生に関する ADI を NOAEL 40 mg/kg 体重/日に安全係数 100（種差 10、個体差 10）
4 で除し、0.4 mg/kg 体重/日とした。

5 上記の結果に基づき、DIDP は経口摂取により小野専門委員追記ヒトにおいて毒性
6 を有する可能性（probable toxicant）があると考えられ、通常の使用における経口ば
7 く露量が最も低い ADI（0.13～0.18 mg/kg 体重/日）を上回る場合は、DIDP を含む
8 製品は連邦有害物質法（Federal Hazardous Substances Act）の下で「有害物質（haz-
9 arduous substances）」と判断されるとしている。

10 (CPSC 2010)

11
12 2014 年、CPSC の CHAP（Chronic Hazard Advisory Panel）は、小児の玩具及び
13 保育用品に使用されるすべてのフタル酸エステル類及び代替物質に関するリスク評価
14 書を公表した。

15 ラット及びイヌを用いた試験において、試験結果が定性的に一致しており、DIDP
16 の標的臓器は肝臓であった。さらに、ラットを用いた経口投与試験では、NOAEL が
17 116～264 mg/kg 体重/日であった。これらの試験結果から、DIDP によって引き起こ
18 される肝臓影響（肝臓重量の増加及び組織学的変化）について、最も低い NOAEL が
19 得られた試験（Hazleton（1968b））の NOAEL 15 mg/kg 体重/日に基づき、ADI を
20 0.15 mg/kg 体重/日とした。DIDP によって引き起こされる有意な腎臓毒性（腎臓相
21 対重量の増加）について、最も低い用量で影響が認められた試験（Cho ら（2008））
22 の LOAEL 13.36～17.37 mg/kg 体重/日¹⁰に基づき、ADI を 0.13～0.17 mg/kg 体重
23 /日とした。Waterman ら（1999）及び Hellwig ら（1997）が行った発生毒性試験に
24 おいても、同様な投与量で腰肋及び頸肋の増加など同様な影響が認められた。これら
25 の試験結果から、DIDP によって引き起こされる過剰肋骨について、最も低い NOAEL
26 が得られた試験の NOAEL 40 mg/kg 体重/日に基づき、ADI を 0.4 mg/kg 体重/日と
27 した。生殖毒性については、3つの信頼できるラットの試験で使用された DIDP の経
28 口投与量では認められなかった。

29 妊婦を対象とした NHANES バイオモニタリングデータから、DIDP の推定一日ば
30 く露量を中央値 1.5 µg/kg 体重/日、95 パーセンタイル値 4.6 µg/kg 体重/日と推定し
31 た。さらに、女性及び小児を対象とした SFF（Study for Future Families）バイオモ
32 ニタリングデータから、女性及び小児の DIDP の推定一日ばく露量をそれぞれ、中央
33 値 1.9 及び 6.0 µg/kg 体重/日、95 パーセンタイル値 14.2 及び 16.5 µg/kg 体重/日と

¹⁰ 2010 年に、DIDP の投与量（8,000 ppm）は雄で 419.20 mg/kg 体重/日、雌で 619.59 mg/kg 体
重/日と訂正されている（Cho ら（2010））

1 推定した。累積ばく露量推計に基づき、女性及び小児の DIDP の推定一日ばく露量を
2 それぞれ、中央値 3.2 及び 10 µg/kg 体重/日、95 パーセンタイル値 12.2 及び 26.4
3 µg/kg 体重/日と推定した。

4 最も低い POD (point of departure、15 mg/kg 体重/日) に基づき、小野専門委員
5 修正、DIDP の MOE (margin of exposure) 松永専門委員追記をは、小野専門委員
6 修正ばく露量の中央値に対して 2,500~10,000、ばく露量の 95 パーセンタイル値に
7 対して 586~3,300 と推定したであった小野専門委員修正。

8 (CPSC 2014)

11 2. 欧州連合 (EU)

12 (1) 欧州食品安全機関 (EFSA)

13 EFSA (European Food Safety Authority) は、食品接触材料の製造に用いられる
14 DIDP 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 DIDP
15 (CAS 68515-49-1、CAS 26761-40-0) が使用されている。The European Council for
16 Plasticisers and Intermediates (ECPI) によると、小野専門委員追記これら 2 種の
17 DIDP は、同じ出発物質から、同じオレフィンオリゴマー形成過程を経て小野専門委
18 員追記、類似の小野専門委員追記オキシアルコール生成及びフタル酸エステル形成過
19 程を通じて合成される。2 種の DIDP は、用途において完全に互換性があると考えら
20 れている。以上のことから、これら 2 種の DIDP を区別せずに検討した。

21 以前の評価では、げっ歯類の肝臓におけるペルオキシソーム増殖に基づき、DINP
22 とのグループ TDI として 0.15 mg/kg 体重/日が設定されていた (Scientific Commit-
23 tee for Food 1995)。現在、げっ歯類の肝臓におけるペルオキシソーム増殖はヒトの
24 リスク評価に重要ではないという科学的合意が得られている。フタル酸エステル類に
25 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関連している。入手
26 した DIDP に関する試験成績において、重要な所見は次のとおりである。

27 反復投与毒性試験の結果から、における小野専門委員修正病理学的観察から生殖器
28 への影響は認められなかった。ラットを用いた二世代繁殖毒性事務局追記試験におい
29 て、F2 児動物の生存率低下が認められ、この影響に基づき NOAEL を 33 mg/kg 体
30 重/日とした。

31 イヌ (ペルオキシソーム増殖非感受性の種と考えられている) を用いた 13 週間経
32 口試験において、肝臓の変化 (肝細胞の腫脹及び空胞形成空胞化)小野専門委員修正並
33 びに用量相関的な肝臓重量増加) が LOAEL である雄 77 mg/kg 体重/日及び雌 88
34 mg/kg 体重/日以上での投与群で認められ、NOAEL を 15 mg/kg 体重/日とした。

35 上記 2 種の試験結果より、最も低い NOAEL は 15 mg/kg 体重/日であり、この
36 NOAEL に不確実係数 100 を適用して、TDI 0.15 mg/kg 体重/日を導出した。

1 英国（1996、1998）及びデンマーク（2003）における食品及び食事中の DIDP 濃
2 度に関する情報をもとに食事由来の DIDP ばく露量の推定を行った。英国では、食事
3 由来の DIDP の一日ばく露量は検出限界に基づき 0.17 µg/kg 体重/日未満と推定され
4 た。新生児（0～6 か月）及び幼児（6 か月以上）については調製粉乳の消費に基づき、
5 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。デンマークでは、
6 DIDP の総経口ばく露量は成人で 3 µg/kg 体重/日と推定された。幼児（6～12 か月）、
7 子ども（1～6 歳）及び子ども（7～14 歳）では、総経口ばく露量はそれぞれ、210 µg/kg
8 体重、53 µg/kg 体重、7 µg/kg 体重であった。6 歳以下の子どもにおける高い小野専
9 門委員追記経口推定ばく露量の多く推定値小野専門委員修正は、主に玩具からのばく
10 露に由来よす小野専門委員修正るものだった。1999 年以降、EU では暫定的に玩具に
11 DIDP を使用することを禁止している。さらに、推定に用いたプログラム（EUSES）
12 は保守的な（conservative）高めに見積もった石原専門委員修正ものであり、得られ
13 た結果は食品接触材料を介した想定しうるばく露量を代表するものではない。しかし
14 ながら、この研究から得られた 7 µg/kg 体重/日を、食事由来の DIDP ばく露量のワー
15 ストケースにおける推定値とした。

16 専門家パネルは上記の食事由来の DIDP 推定一日ばく露量である約 7 µg/kg 体重/
17 日は、TDI を十分下回っているとしている。しかし、EFSA（2005）では、石原専門
18 委員コメントを踏まえ事務局追記近年、◎食事中の DIDP 濃度が高まっている可能性
19 があるという報告があり、より最新のばく露推定が望まれるとしている石原専門委員
20 コメントを踏まえ事務局追記。

21 また、DIDP 及び DINP はそれぞれが混合物であり、同一の化学構造を持つ構成成
22 分を含んでいるため、混合物中では分析により DIDP 及び DINP を明確に識別するこ
23 とが不可能であることから、食品接触材料からの移行について DIDP 及び DINP をグ
24 ループとして規制することが提案されている。

25 (EFSA 2005)

26

【石原専門委員コメント】

(◎について、) 出典元は？

→ 【事務局より】

EFSA 2005 に出典は記載されておりません。

→ 【石原専門委員コメント】

EFSA2005 に書かれている内容で、出典元が記載されていないならば、
EFSA2005 を出典元として記載するか、あるいは EFSA2005 は...としていると、
書き直しが必要と思います。..「報告があり」という書き方は適さないと思います。

→ 【事務局より】

EFSA 2005 からの引用であることが分かるよう修正いたしました。

【松永専門委員コメント】

「二世代試験」と「二世代繁殖毒性試験」が表V-1 や文中にあります。それらの使い分けはありますか。

→【事務局より】

「two-generation study」を二世代試験と記載し、「two-generation reproductive toxicity study」を二世代繁殖毒性試験と記載しましたが、ここでは、同一の試験を指していますので、「二世代繁殖毒性試験」と修正いたしました。

1
2 (2) 欧州化学物質局 (ECB)

3 ECB (European Chemicals Bureau) は DIDP のリスク評価を行い、2003 年に EU
4 リスク評価報告書 (EU-事務局追記 RAR) を公表した。

5 DIDP には 2 種の異なる CAS 番号がある。2 種の DIDP は、同じ原料から同じオレ
6 フィンオリゴマー形成過程を経て、類似の小野専門委員追記オキソアルコール生成及
7 びフタル酸エステル形成過程を経て通じて小野専門委員修正合成される (ECPI) 小
8 野専門委員追記。2 種の DIDP は、用途において完全に互換性があると考えられてい
9 る。

10 反復投与毒性及び生殖影響が DIDP のヒト健康へのリスク評価における重要なエン
11 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。

12
13 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	90 日間、 混餌、 ラット	雌：120 mg/kg/日 (1,600ppm) 雄：400 mg/kg/日 (6,400 ppm) 肝臓重量増加	雌：60 mg/kg/ 日 (800 ppm)	BASF (1969b)
	13 週間、 混餌、 イヌ ¹⁾	75 mg/kg/日 (0.3%) 肝細胞の腫脹及び空 胞化形成 <small>小野専門委 員修正</small>	15 mg/kg/日 (0.05%)	Hazleton (1968b)
生殖毒性 (児動物の)	二世代繁殖毒性事	117 mg/kg/日 (F2) (0.2%)	33 mg/kg/日 (0.06%)	Exxon Biomedical

生存も含む)	務局追記 試験、 混餌、 ラット	生存率低下		Sciences (1997d、2000)
発生毒性	発生試験、 混餌、 ラット	1,000 mg/kg/日 骨格変異 (痕跡腰肋、過剰頸 肋)	500 mg/kg/日	Exxon biomedical Sciences (1995b)
	二世代繁殖毒性事 務局追記 試験、 混餌、 ラット	508 mg/kg/日 (0.8%) F1、F2 児動物の体重 低値	253 mg/kg 体 重/日 (0.4%)	Exxon biomedical Sciences (1997d)

(EU-RAR 2003)

1) 当該試験について信頼性が低いとしている。

リスク評価は、労働者、消費者、環境を介したばく露及び複合ばく露について、ばく露シナリオで想定される体外ばく露量（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 値に生体利用率を乗じた体内ばく露量との比として表される MOS（安全マージン）(margin of safety) [松永専門委員修正] の値によるリスク判定により行われた。

労働者、消費者、環境を介したばく露及び複合ばく露について、最も低い MOS とそのリスク判定について表 V-2 に示す。

表 V-2 各ばく露シナリオにおける最小 MOS とそのリスク判定

ばく露シナリオ	条件		MOS		リスク判定
労働者	DIDP を含有する最終製品の製造者		①	27	A
			②	7	A
	DIDP を含有する最終製品の使用		①	27	A
			②	7	A
消費者	3 歳以上		①	5,172	A
			②	1,293	A
	6 か月～3 歳	おもちゃに DIDP を 使用 ¹⁾ した場合	①	132	A
			②	33	B

		(予測)				
		おもちゃに DIDP を 使用しない場合 (現状)	①	1,154	A	
	6 か月未満	おもちゃに DIDP を 使用 ¹⁾ した場合 (予測)	②	288	A	
			①	132	A	
		おもちゃに DIDP を 使用しない場合 (現状)	②	33	B	
			①	1,154	A	
環境	3 歳以上	PVC に使用	①	2,140	A	
			②	535	A	
	6 か月～3 歳	PVC に使用	①	180	A	
			②	45	A	
	複合ばく露	15 歳以上	職業ばく露あり	①	27	A
				②	6.6	A
職業ばく露なし			①	1,500	A	
			②	375	A	
3～15 歳			①	1,500	A	
			②	375	A	
6 か月～3 歳		おもちゃに DIDP を 使用 ¹⁾ した場合 (予測)	①	75	A	
			②	18.8	B	
	おもちゃに DIDP を 使用しない場合 (現状)	①	150	A		
		②	37.6	A		

- 1 <MOS>
- 2 ① BASF (1969b) の試験 (ラット) における肝臓影響に対する NOAEL 60 mg/kg/日
- 3 に生体利用率を乗じた値から算出。
- 4 ② Hazleton (1968b) の試験 (イヌ) における肝臓影響に対する NOAEL 15 mg/kg/日に生体
- 5 利用率を乗じた値から算出。
- 6 <リスク判定>
- 7 A : 現時点では、更なる情報及び試験の必要はなく、また既に実施されているリスク低減措

1 置以上の措置を実施する必要はない。

2 B：リスクを制限する必要がある；リスク低減措置はすでに実施されている措置を考慮する
3 必要がある。

4 1) 玩具に、DIDP を他のフタル酸エステル類の代替として将来小野専門委員削除使用する
5 と想定した場合。

6
7 ほとんどのばく露シナリオにおいて、「現時点では、更なる情報及び試験の必要はな
8 く、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」とし
9 た判断された小野専門委員修正。一方、他のフタル酸エステルの代替として DIDP を
10 用いて製造された玩具を使用すると想定した場合、3 歳以下の小児において、「リスク
11 を制限する必要がある；リスク管理措置はすでに実施されている措置を考慮する必要
12 がある。」と結論付けた。

13 (EU-RAR 2003)

14 (3) 欧州化学物質庁 (ECHA)

15 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
16 剤として DIDP 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
17 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
18 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
19 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
20 年に意見書を公表した。

21 亜急性毒性試験において、イヌ (Hazleton (1968b)) 及びラット (BASF (1969))
22 を用いた試験結果が得られた。ラットを用いた試験では、雌における用量依存的な相
23 対肝臓重量の増加に基づき NOAEL を 60 mg/kg 体重/日とした。イヌを用いた試験
24 では、肝臓への影響に基づき NOAEL を 15 mg/kg 体重/日とした。しかし、Hazleton
25 (1968b) の試験には大きな制約 (large limitation) (亜急性試験であること、GLP 及
26 びガイドラインに準拠して行われていないこと、試験に使用した動物数が各群 3 匹で
27 あったこと) があった。最近、ラットを用いた 2 年間発がん性試験 (Cho ら (2008、
28 2010)) の結果から、肝臓の海綿状変性に基づき LOAEL 22 mg/kg 体重/日が得られ
29 た。しかし、この試験で認められた肝臓の海綿状変性の発生率は、背景データの範囲
30 内であることから、無毒性量の根拠として得られた所見について、①信頼性にいくつ
31 か疑問があるとしている小野専門委員修正、事務局追記。

32 【石原専門委員コメント】

33 (①について、) どのような疑問ですか。

→ 【事務局より】

ECHA 2013 85 ページでは、下記のとおり記載されております。

・ (spongiosis hepatitisについて) The fact that the incidences observed in Cho et al. are within the historical control range and could perhaps be due to chance findings casts some doubts on the reliability of these findings.

・ RAC (2013a) was of the opinion that as it can be questioned whether the LOAEL in the Cho et al. (2008, 2010) study is dose related and considering that the relevance of spongiosis hepatitis for humans has been questioned, it was not recommended to exclusively use the Cho et al. study to identify the repeated dose NOAEL for DIDP.

→ 【石原専門委員コメント】

Choの論文を引用するならば、信頼性が低い理由の概要を明記する必要はありませんか？

→ 【事務局より】

当該記述について、小野専門委員より修正意見をいただき、修文中に信頼性に疑問があるとする理由（背景データの範囲内であること）が明記されています。

1

2

3 DIDP 投与による最も重要な生殖影響は、ラットを用いた二世世代繁殖毒性試験にお

4 ける F2 児動物の生存率低下であり、その NOAEL は 33 mg/kg 体重/日であった。出

5 生前発生毒性試験において、胎児の変異が認められ、その NOAEL は 40 mg/kg 体重

6 /日であった。入手できた試験において、DIDP は実質的に抗アンドロゲン作用を引き

7 起こさなかった。特に、胎児精巣におけるテストステロン量の減少及び発達過程の臨

8 界期^{事務局追記} (critical time window) における雄性化に関連する遺伝子発現への影

9 響は認められなかった。DIDP は、DINP、DEHP 及び DBP のような他のフタル酸エ

10 ステル類とは一部異なる毒性学的性質を持つ可能性がある。二世世代繁殖毒性試験にお

11 ける他の生殖への影響は、より高い用量で起こり、その NOAEL は 427 mg/kg 体重/

12 日（飼料中濃度 0.8%）であった。

13 小児の食品及び室内環境を介した DIDP 及び DINP の複合ばく露についての RCR¹¹

14 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 DIDP 及び DINP の複合

15 ばく露によるリスクはないと考えられた (no risk is expected) 推定されない^{事務局}

16 ^{修正}と結論した。

17 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 DIDP の

¹¹ RCR (Risk Characterization Ratio、リスク判定比) : ヒトの推定ばく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 2015)

1 ばく露はほとんどなかった。
2 リスク評価の結果、成人及び小児いずれについても DIDP ばく露を減少させるため
3 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。

4 (ECHA 2013)

7 3. オーストラリア

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

10 NICNAS は DIDP 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
11 書を、2015 年に優先既存化学物質評価報告書を公表した。

12 DIDP 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
13 った。皮膚感作性物質で 小野専門委員修正 はないと考えられた。証拠の重み付け
14 (weight of evidence) に基づき、入手し得た知見から、DIDP は、ヒトにおいて、変
15 異原性、遺伝毒性及び発がん性を有していないことが示された。DIDP の反復投与に
16 関連した毒性影響は、肝臓毒性 (ラットにおける肝臓重量の増加) 及び発生影響 (ラ
17 ットにおける骨格変異の発生頻度の増加) であった。DIDP 投与による重要な影響を
18 示す試験として表 V-3 が選ばれた。

19

20 表 V-3 DIDP 投与による重要な影響を示す試験

	動物種	NOAEL (mg/kg 体重/日)	LOAEL (mg/kg 体重/日) 所見	参照文献
一般毒性	ラット	60	120 肝臓重量の増加	BASF (1969)
発生毒性 (骨格変異)	ラット	100	200 骨格変異の増加 (同用量で母動物毒性 なし)	Hellwig ら (1997) Waterman ら (1999)

21

22 DIDP の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す
23 る MOE (margin of exposure) 松永専門委員削除 により評価され、一般消費者に対す
24 る評価は行われていない。

25 小児における玩具及び保育用品の使用に対する MOE を表 V-4 に示す。

26

1 表V-4 小児における玩具及び保育用品の使用に対する MOE

	NOAEL (mg/kg 体重/日)	MOE	
		一般的なケース	ワーストケース
一般毒性	60	1,980	339
発生毒性 (骨格変異)	100	3,297	565

2

3 小児における玩具及び保育用品の使用に対する MOE は、ワーストケースでも 300
 4 以上であり、十分な安全マージン (adequate safety margin) 事務局追記があること
 5 が確認され、小児における健康影響は無視できるリスクであることが示された。

6

(NICNAS 2015)

7

8

9 4. 日本

10 総合的なリスク評価を行ったものはない。

11

12 VI. 食品健康影響評価

13

14

1 <別紙：略称等>

略称	日本語名称
ADI	一日摂取許容量
BBP	フタル酸ベンジルブチル
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
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
EFSA	欧州食品安全機関
ECHA	欧州化学物質庁
EU	欧州連合
LOAEL	最小毒性量
MCEP	フタル酸モノカルボキシエチル
MCIBP	フタル酸モノカルボキシイソブチル
MCIDP	フタル酸モノカルボキシイソデシル
MCIHPP	フタル酸モノカルボキシイソヘブチル
MCIHXP	フタル酸モノカルボキシイソヘキシル
MCINP	フタル酸モノカルボキシイソノニル
MCIOP	フタル酸モノカルボキシイソオクチル
MCIPEP	フタル酸カルボキシイソペンチル
MHIDP	フタル酸モノヒドロキシイソデシル
MHINP	フタル酸ヒドロキシイソノニル
MOE	ばく露マージン
MOIDP	フタル酸モノオキシイソデシル
MOINP	フタル酸オキシイソノニル
MOS	安全マージン
NHANES	米国国民健康栄養調査
NICNAS	工業化学品届出・審査制度当局
NOAEL	無毒性量
NTP	国家毒性プログラム
NMR	核磁気共鳴
PND〇	出生後〇日
PVC	ポリ塩化ビニル
RAR	リスク評価報告書

RCR	リスク判定比
SML	特定移行限度値
TDI	耐容一日摂取量

- 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 <参照>

- CPSC(Consumer Product Safety Commission):Toxicity Review for Di(isodecyl) Phthalate (DIDP), 2010
- CPSC(Consumer Pruduct Safety Comission):FAQs: Bans on Phthalates in Children's Toys, November 15, 2011
- CPSC(Consumer Pruduct Safety Comission):CHRONIC HAZARD ADVISORY PANEL ON PHTHALATES AND PHTHALATE ALTERNATIVES, 2014
- 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 Review Report 2013.
- 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-isodecylphthalate (DIDP) for use in food contact materials, Question N° EFSA-Q-2003-195, The EFSA Journal 2005; 245: 1-14
- EU RAR (European Union Risk Assessment Report) : 1,2-benzenedicarboxylic acid,di-C9-11-branched alkyl esters, C-10-rich and di-"isodecyl" phthalate (DIDP), 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) Revised as of April 1, 2014.
- Kato K, Silva MJ, Wolf C, Gray LE, Needham LL, Calafat AM. Urinary metabolites of diisodecyl phthalate in rats. Toxicology. 2007;236(1-2):114-22.
- NICNAS (National Industrial Chemicals Notification And Assessment Cheme):Existing Chemical Hazard Assessment Report Diisodecyl Pthalate, 2008.
- NICNAS (National Industrial Chemicals Notification And Assessment Cheme):Priority Exsting Chemical Assessment Report No.39 Diisodecyl phthalate Di-n-octyl phthalate, 2015.

NTP-CERHR (National Toxicology Program-Centre For The Evaluation Of Risks To Human Reproduction): Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Di-isodecyl Phthalate (DIDP), 2003.

Silva MJ, Reidy JA, Kato K, Preau JL Jr, Needham LL, Calafat AM. Assessment of human exposure to di-isodecyl phthalate using oxidative metabolites as biomarkers. *Biomarkers*. 2007;12(2):133-44.

化学工業日報社 2012 16112 の化学商品

可塑剤工業会 2013 安全データシート (DIDP)

http://www.kasozai.gr.jp/msds/pdf2/110415_DIDP.pdf

可塑剤工業会 2014 生産実績

<http://www.kasozai.gr.jp/data/toukei-pdf/2015-07seisan.pdf>

厚生労働省: 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会器具・容器包装部会 (平成 22 年 2 月 22 日開催) 資料 1-1 ”おもちゃに係るフタル酸エステルの規格基準の一部改正について (案) (薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会器具・容器包装部会 平成 22 年 2 月 22 日)”, 別添 2 “おもちゃの Mouthing によるフタル酸エステルの暴露”, 及び別添 3 ”リスクの試算”, 2010a;

厚生労働省 2010b : 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>

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 2010~2014 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)

内閣府食品安全委員会: 器具・容器包装専門調査会評価書 フタル酸ベンジルブチル (BBP) 2015 年 4 月