内閣府食品安全委員会事務局
平成24年度食品安全確保総合調査

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

調査報告書（２）

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）

平成25年3月

株式会社三菱化学テクノリサーチ

目次

フタル酸ジイソノニル（DINP） ..... DINP 1

Ⅰ．評価対象物質の概要 ..... DINP 5
１．名称・分子式・分子量・構造式 5
２．物理化学的性状 6
３．国内製造量・輸出入量 7
４．用途 7
５．各国規制等 7
Ⅱ．安全性に係る知見の概要 9
１．体内動態 9
（１）吸収 9
（２）分布 9
（３）代謝 10
（４）排泄 13
（５）皮膚吸収 15
２．実験動物等における影響 17
（１）急性毒性試験 17
（２）亜急性毒性試験 17
（３）慢性毒性試験及び発がん性試験 25
（４）神経への影響 39
（５）免疫系への影響 40
（６）内分泌系及び生殖系への影響 41
（７）遺伝毒性 53
３．ヒトにおける影響 57
（１）急性毒性 57
（２）亜急性及び慢性影響 57
III. ヒトに対する暴露量の推定 60
１．環境媒体からの暴露 60
（１）空気 60
（２）飲料水 60
（３）ハウスダスト 60
（４）食物 60
（５）その他 62
（６）暴露経路の積算に基づくヒトの一日摂取量推定 64
２．バイオモニタリングデータ 64
（１）DINP の尿中代謝物濃度と一日摂取量の換算 64
IV. リスク評価と規制 72
V. 国際評価機関等の評価 74
１．米国 74

（１）米国環境健康科学研究所（NIEHS） 74
（２）米国消費者製品安全委員会（CPSC, 2010） 74
２．欧州連合（EU） 75
（１）欧州連合リスク評価（２００３） 75
（２）欧州食品安全機関（EFSA　2005b） 77
（３）欧州化学品機関（ECHA 2012） 77
３．オーストラリア（National Industrial Chemical Notification and Assessment Scheme、NICNAS） 80
４．日本（厚生労働省 2002） 83
VI. 毒性試験のまとめ 83
＜モノエステルの主な酸化代謝物名、略号等＞ 117
＜参照＞ 119

フタル酸ジイソデシル（DIDP） ..... DIDP 1

Ⅰ．評価対象物質の概要 DIDP5
１．名称・分子式・分子量・構造式 5
２．物理化学的性状 5
３．国内製造量・輸出入量 6
４．用途 6
５．各国規制等 6
Ⅱ．安全性に係る知見の概要 7
１．体内動態 7
（１）吸収 7
（２）分布 9
（３）代謝 10
（４）排泄 11
２．実験動物等における影響 15
（１）急性毒性試験 15
（２）亜急性毒性試験 15
（３）慢性毒性試験及び発がん性試験 18
（４）神経への影響 20
（５）免疫系への影響 20
（６）内分泌系及び生殖系への影響 21
（７）遺伝毒性 24
３．ヒトにおける影響 28
（１）急性毒性 28
（２）亜急性及び慢性影響 28
Ⅲ．ヒトに対する暴露量の推定 30
１．環境媒体からの暴露 30

（１）空気 30
（２）飲料水 30
（３）ハウスダスト 30
（４）食物 30
（５）その他 30
（６）暴露経路の積算に基づくヒトの一日摂取量推定 32
２．バイオモニタリングデータ 32
（１）DIDP の尿中代謝物濃度と一日摂取量の換算 32
（２）DIDP の尿中代謝物濃度実態及び日本人の一日摂取量推定 34
Ⅳ．リスク評価と規制 36
Ⅴ．国際評価機関等の評価 37
１．米国 37
（１）米国環境健康科学研究所（NIEHS） 37
（２）米国消費者製品安全委員会（CPSC） 37
２．欧州連合（EU） 38
欧州食品安全機関（EFSA　2005ｂ） 38
３．オーストラリア（National Industrial Chemical Notification and Assessment Scheme, NICNAS） 38
ⅥⅠ．毒性試験のまとめ 40
＜モノエステルの主な酸化代謝物名、略号等＞ 55
＜参照＞ 58

フタル酸ジオクチル（DNOP） ..... DNOP 1

Ⅰ．評価対象物質の概要 DNOP5
１．名称・分子式・分子量・構造式 5
２．物理化学的性状 5
３．国内製造量・輸出入量 5
４．用途 6
５．各国規制等 6
Ⅱ．安全性に係る知見の概要 8
１．体内動態 8
（１）吸収 8
（２）分布 8
（３）代謝 8
（４）排泄 9
２．実験動物等における影響 11
（１）急性毒性試験 11
（２）亜急性毒性試験 13
（３）慢性毒性試験及び発がん性試験 20
（４）免疫系への影響 20

（５）代謝物（MNOP）を用いた毒性試験 22
（６）分泌系及び生殖発生への影響 22
＜発生毒性＞ 23
（７）遺伝毒性 25
３．ヒトにおける影響 27
（１）急性毒性 27
（２）亜急性及び慢性影響 28
Ⅲ．ヒトに対する暴露量の推定 31
１．環境媒体からの暴露 31
（１）空気 31
（２）飲料水 31
（３）ハウスダスト 31
（４）食物 31
（５）その他 31
（６）暴露経路の積算に基づくヒトの一日摂取量推定 33
２．バイオモニタリングデータ 33
（１）DNOP の尿中代謝物濃度と一日摂取量の換算 33
（２）DNOP の尿中代謝物濃度実態及び日本人の一日摂取量推定 34
Ⅳ．国際評価機関等の評価 35
１．米国 35
（１）米国環境健康科学研究所（NIEHS） 35
（２）米国消費者製品安全委員会（CPSC） 35
２．欧州連合（EU） 36
欧州化学品機関（ECHA） 36
３．オーストラリア（National Industrial Chemical Notification and Assessment Scheme, NICNAS） 36
Ⅴ．毒性試験のまとめ 38
＜主な酸化代謝物名、略号等＞ 53
＜参照＞ 55

フタル酸ジイソノニル（DINP）

目次
（フタル酸ジイソノニル（DINP）

Ⅰ．評価対象物質の概要 5
１．名称・分子式・分子量・構造式 5
２．物理化学的性状 6
３．国内製造量・輸出入量 7
４．用途 7
５．各国規制等 7
Ⅱ．安全性に係る知見の概要 9
１．体内動態 9
（１）吸収 9
（２）分布 9
（３）代謝 10
（４）排泄 13
（５）皮膚吸収 15
２．実験動物等における影響 17
（１）急性毒性試験 17
（２）亜急性毒性試験 17
（３）慢性毒性試験及び発がん性試験 25
（４）神経への影響 39
（５）免疫系への影響 40
（６）内分泌系及び生殖系への影響 41
（７）遺伝毒性 53
３．ヒトにおける影響 57
（１）急性毒性 57
（２）亜急性及び慢性影響 57
III. ヒトに対する暴露量の推定 60
１．環境媒体からの暴露 60
（１）空気 60
（２）飲料水 60
（３）ハウスダスト 60
（４）食物 60
（５）その他 62
（６）暴露経路の積算に基づくヒトの一日摂取量推定 64
２．バイオモニタリングデータ 64
（１）DINP の尿中代謝物濃度と一日摂取量の換算 64
IV. リスク評価と規制 72
V. 国際評価機関等の評価 74
１．米国 74
（１）米国環境健康科学研究所（NIEHS） 74

（２）米国消費者製品安全委員会（CPSC, 2010）.....74
２．欧州連合（EU）.....75
（１）欧州連合リスク評価（２００３）.....75
（２）欧州食品安全機関（EFSA　2005b）.....77
（３）欧州化学品機関（ECHA 2012）.....77
３．オーストラリア（National Industrial Chemical Notification and Assessment Scheme、NICNAS）.....80
４．日本（厚生労働省 2002）.....83
VI. 毒性試験のまとめ.....83
＜モノエステルの主な酸化代謝物名、略号等＞.....117
＜参照＞.....119

Ⅰ．評価対象物質の概要

１．名称・分子式・分子量・構造式

一般名： フタル酸ジイソノニル

IUPAC：＜和名＞ フタル酸ジイソノニル

＜英名＞ Diisononyl phthalate

別名： DINP、1,2-Benzenedicarboxylic acid, diisononyl ester、1,2-Benzenedicarboxylic acid, 1,2-diisononyl ester

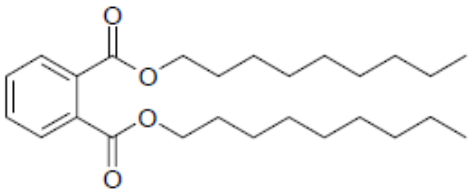
CAS No.：68515-48-0（1,2-Benzenedicarboxylic acid, di-C8-10-branched alkyl esters, C9-rich）

28553-12-0 Di-'iso'nonyl phthalate

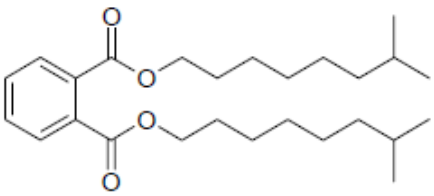
分子式： $C_{26}H_{42}O_4$

分子量： 420.6

構造式：



CAS 68515-48-0



CAS 28553-12-0

出典 EU ECB 2003

それぞれの CAS 番号は多数の異性体の混合物に対して付与されたものであり、ここに示した構造はそのうちの一つの異性体の構造である。

DINP（フタル酸ジイソノニル）は、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合物である。

DINP は無水フタル酸とイソノナノール（$C_9H_{20}O$）のエステル化で製造されるが、イソノナノールは C9 の種々の分岐アルコール異性体を含み、その組成は製造法により異なっている。従って原料として用いるイソノナノールの製法により、生成する DINP の異性体組成が異なる。

現在、DINP は次の２種類が市販されている。

①DINP-1 （CAS 68515-48-0）：“Polygas”プロセスで製造

②DINP-2 （CAS 28553-12-0）：n-butene から製造

なお、かつてはさらに異なる製法による３種類目の DINP-3（CAS 28553-12-0）もあったが、現在は製造中止となっている。

イソノナノールは炭素数 9(C9)の種々の分岐アルコール異性体を含む。２個の分岐アルコール(分子量 R1 及び R2)は必ずしも同じものではなく、主に C8H17～C10H21 (DINP-1)と C9H19 (DINP-2)で構成されている。

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ールを用いている。DINP-1 のアルコール部分は、95%以上がほぼ等量の 3,4-、3,5-、3,6-、4,5-、4,6-、及び 5,6-ジメチルヘプタノールから成っている（Hellwig et al. 1997）との情報もあるが、ジメチルヘプタノールは 45～55%であり、また C9 アルコールのほか、C8 及び C10 アルコールを含むという推定もある（ECPI 1997、EC 2003)。Jayflex®という商品名で市販されている。

DINP-2 は、n-ブテンを出発原料として製造されたアルコールを用いている。この場合はメチルオクタノール及びジメチルヘプタノールが主成分である。商品名は Palatinol N®、Palatinol DN®である。

なお DINP-3 は、n-ブテンとイソブテンを原料としたアルコールを用い、60%はメチルエチルヘキサノールである。

一般的に DINP のアルコール部分は、70%以上が C9（ノニル）アルコールであり、残りは C8（オクチル）または C10（デシル）アルコールである。DINP アルコール部分の組成推定値を表に示した。DINP-1、-2 は異性体組成が異なるが、両者は商業的用途では互換性があると考えられている（EC 2003、CPSC 2010)。

表１　DINP アルコール部分の推定含有量（%）

	DINP-1	DINP-2
Methylethyl hexanols	5-10	5-10
Dimethyl heptanols	45-55	40-45
Methyl octanols	5-20	35-40
n-Nonanol	0-1	0-10
Isodecanol	15-25	--

（ECPI 1997、EC 2003）

２．物理化学的性状

物理的性状： 油状な粘稠液体

融点： -43 ℃

沸点： 244～252℃（0.7 kPa）

引火点： 221℃（c.c.）

蒸気圧： <0.01 Pa（20 ℃）

水への溶解性： 0.6 μg/L *

オクタノール／水分配係数： Log Kow＝8.8（測定値）*

生分解性： 良分解性（化学物質審査規制法）**

（日本語版 ICSC 2004　*EC 2003　** 通商産業省 1975）

３．国内製造量・輸出入量

DINP の 2007～2011 年の 5 年間の国内生産量及び輸出入量等を表 2 に示す。輸出入量は DINP と DIDP の合計値である。

表 2　DINP の国内生産量・輸入量等（2007～2011 年）単位（数量：トン）

暦年	2007	2008	2009	2010	2011
国内生産	101,396	91,841	59,822	77,613	66,773
輸入量 *	1,278	5,197	8,723	5,294	9,979
輸出量 *	639	592	116	163	25
国内出荷量	100,079	86,508	65,451	75,130	66,772

* 輸入量及び輸出量は DIDP と DINP の合計

出典　可塑剤工業会　2013、財務省 貿易統計

４．用途

DINP は主に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、ポリ塩化ビニルペーストゾル加工性に優れている。(化学工業日報社 2012)。

５．各国規制等

（1）食品用の器具・容器包装に関する規制

①国内規制

食品用器具・容器包装に関して、米国や EU では当該用途に使用可能として法令の条文や付表（ポジティブリスト）に掲載された物質のみ使用可能となるポジティブリスト制度により規制しているが、日本では食品衛生法において、器具又は容器包装の規格・基準を制定することにより規制を行っている。

DINP は食品衛生法において規格基準は設定されていないため、これに基づく使用制限はない。

② 米国

連邦規則集第 21 巻 §178.3740 における間接食品添加物等として、DINP（CAS No. 28553-12-0）はポリマー用の可塑剤としての使用が、一部条件付ではあるが、認められている（FDA 2013)。

CPSIA2008 の§.108 に基づくフタル酸エステル類規制により、子ども用ケア用品のうち、3 歳以下の乳幼児の食事を容易にするための消費者製品に、DEHP、DBP、BBP、DINP ((CAS No. 28553-12-0 及び 68515-48-0)、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、乳幼児用ボトル、シッピーカップ）が挙げられている（CPSC、2011)。

③欧州連合（EU）

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ついて以下の条件で DINP（CAS No. 28553-12-0 及び 68515-48-0）を認めている（EU 2011）。

Specific Migration Limit（SML、特殊移行量制限）： 9 mg/kg（DINP と DIDP の合計）

使用可能な用途：

（a）繰り返し使用する材料又は製品への可塑剤

（b）非脂肪性食品に 1 回のみ使用する材料又は製品の可塑剤

ただし、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

Ⅱ．安全性に係る知見の概要

EU のリスク評価書、EFSA の意見書、NTP-CERHR のモノグラフ、欧州化学物質庁の報告書（ECHA）、米国消費者製品安全委員会（CPSC）のレビュー等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した（EU RAR 2003、EFSA 2005、NTP-CERHR　2003、ECHA 2012, CPSC 2010）。

１．体内動態

体内動態については、EU ECB 2003 の主な知見に、それ以降の新しい情報を ECHA 2012 を参考にしてまとめた。

（１）吸収

4 匹のラットに日 1 回 0.5 mL の非標識（cold）DINP を 5 日間投与後、6 日目に標識（hot）DINP（約 2,500 mg/kg/d）を強制経口投与した試験で、72 時間で尿に排泄された被験物質量は投与量の 8%から 18.34%であった。放射活性の大部分は第 1 回目の尿収集時（12 時間）に検出された。投与量の 80%以上が糞に排泄され、放射活性の大部分は投与後 24 時間以内に排泄された。以上から、経口投与された DINP の一部は消化管から吸収されるが、高用量投与（2,500 mg/kg/d）であること、投与した放射活性は糞からの回収率が高いことを考慮すると、おそらく、吸収は飽和していたものと考えられる（Hazleton 1972、EC 2003）。

雌雄 Fischer 344 ラットに 50 又は 500 mg/kg の[C14]-DINP を単回経口投与、又は 50、150 及び 500 mg/kg を 5 日間経口投与しファーマコキネティクス及び代謝挙動が調べられた。

単回投与では、雌雄とも投与された放射活性の全てが基本的に投与後 72 時間以内に尿（低用量では～49%、高用量では 39%）及び糞（両用量とも～51%）に排泄された。大部分は 24 時間以内に排泄された。

5 日間投与後と殺されたラットの肝臓における放射活性の回収量は低用量の方が高く、吸収に制限があるか又は肝臓への取り込みが飽和していることを示唆している。投与された放射活性のほとんど全ては最終投与後 72 時間以内に尿と糞から回収された。大部分は最初の 48 時間に排泄されていた。3 用量とも尿中への排泄が糞への排泄よりも多かった。

これらのデータから、ラットに低用量で経口単回投与された[C14]-DINP は、容易に吸収された（少なくとも 49%）と結論付けられる。その理由は、糞から回収された代謝物は胆汁中排泄の結果であること、及び主要な組織、特に肝臓に分布していることによる。高用量での[14C]-DINP 投与、及び反復投与の全用量では完全には吸収されなかった（Midwest Research Institute 1983、EC 2003）。

（２）分布

4 匹のラットに日 1 回 0.5 mL の非標識（cold）DINP を 5 日間投与後、6 日目に標識（hot）DINP（約 2,500 mg/kg/d）を強制経口投与した体内分布、排泄についての試験が行われた。

試験動物は投与 72 時間後にと殺され体内分布が調べられた。剖検での肉眼的観察では、全動物の組織、器官とも正常であった。検査したいずれの組織とも、組織 1g あたりの被験物質量は投与量の 0.001%以下であった。主要な器官では、肝臓での放射活性が最も大きかった（平均 0.010%）。

カーカス、内臓及び組織中での残存は 0.5%未満であった（Hazleton 1972、EC 2003）。

雌雄 Fischer 344 ラットに 50 又は 500 mg/kg の[C14]-DINP を単回経口投与、又は 50、150 及び 500 mg/kg を 5 日間経口投与しファーマコキネティクス及び代謝挙動が調べられた。

[^{14}C]-DINP を単回投与された雄では、両用量とも血中及び大部分の組織中の放射活性は投与後 1 時間が最高値であった。肝臓中濃度が最も高く（投与の 4.7 ± 0.07%、～53 µg Equiv/g）、次いで腎臓（0.31 ± 0.03%、～13µg Equiv./g）、血液（1.62 ± 0.07%、～11.6 µg Equiv./g）であった。検査した各回とも血液中の放射活性は血漿中から回収され、肝臓では主に細胞質ゾルに局在していた。

放射活性は、血液、肝臓及び腎臓から速やかに消失し、72 時間後には低濃度（肝臓では投与の 0.05%未満）となった。その他の組織からの消失速度は遅かった。組織中濃度は雌雄で両用量とも概ね同様であった。

高用量では、肝臓からの回収率が低く、同時にその他の組織からの回収率が高くまた肝臓/血液濃度比が低いことから、肝臓への取り込み uptake には制限があるか又は飽和している可能性がある。

5 日間投与後と殺されたラットの血液中及び大部分の組織での放射活性濃度は、最終投与後 1 時間が最高値であった。肝臓中濃度が最も高く、次いで腎臓、血液、皮膚であった。肝臓における放射活性の回収量は低用量の方が高く、吸収に制限があるか又は肝臓への取り込みが飽和していることを示唆している。反復投与による DINP やその代謝物の血液及び組織への蓄積はなかった（Midwest Research Institute 1983、EC 2003）。

妊娠 Spargue-Dawley ラットに妊娠 12～19 日に 1 日 1 回、0、50、250 又は 750 mg/kg/day の DINP が強制経口投与された。試験動物は最終投与（GD 19）から 0.5、1、2、6、12 及び 24 時間後に安楽死させ代謝物の測定が行われた。母動物の血清、肝臓、胎盤、尿、及び胎児の血漿、精巣及び羊水について、MINP、mono（4-methyl-7-carboxyheptyl）phthalate （MCIOP）、mono（4-methyl-7-hydroxyoctyl）phthalate （MHINP）、mono（4-methyl-7-oxooctyl）phthalate（MOINP）及び MOINP）MINP-G（フタル酸エステルモノイソノニルのグルクロン酸抱合体）の測定が行われた。対照群は 2 及び 24 時間後にと殺された。母動物の尿は最終投与の 7 及び 24 時間後にまとめて採取され、代謝物の分析が行われた。

血漿及び組織には MCIOP が最も多く存在し、次いで MINP、MHINP、MOINP、MINP-G の順であった。MINP の血漿中の半減期は、全投与量で 4 時間であり、胎児の場合は 4.5～4.7 時間であった（ExxonMobil, 2011d、ECHA 2012）。

（3）代謝

雌雄 Fischer 344 ラットに 50 又は 500 mg/kg の[C14]-DINP を単回経口投与、又は 50、150 及び 500 mg/kg を 5 日間経口投与しファーマコキネティクス及び代謝挙動が調べられた。[14C]-DNIP を単回投与した雄ラットから 0-8 時間の間に採取した尿の HPLC 分析では、フタル酸エステルに相当する放射活性の主要部分（最大 28%）と、クロマトグラムの原点に溶出する小部分（最大 7%、極性成分 4）が認められた。回収された放射活性の大部分（58-83%）はモノエステル（フタル酸エステルモノイソノニル、MINP）よりも極性の高いブロードなピークとして

溶出されていた。このピークは暫定的に MINP 側鎖の酸化生成物（MINPox）と同定されたが、8-24 時間に採取された尿により多く含まれていた（また、回収フタル酸エステル（PA）量は減少したが、極性成分濃度は同等であった)。フタル酸エステルの排泄は用量に依存し、高用量投与のラットの尿中では減少していた。雌から採取した尿は雄と同様のプロファイルを示していた。全ての尿サンプルに、モノエステル及びジエステルは存在しないか、存在していても痕跡程度であった。

単回投与群の糞には、高低両用量で放射活性のそれぞれ 8 及び 41%がジエステルに対応していた。残りは MINP 及び MINPox の区画に溶出し、フタル酸エステルは存在しない（高用量）か又は少量（低用量）であった。極性成分には放射活性がなかった。低用量の雌ラットから採取した糞は、雄から採取した試料とは若干の量的な相違があるのみであったが、高用量では雌ラットの糞は親化合物の量がより多く、酸化代謝物の量はより少なかった。消化管における代謝物パターンはきわめて類似していた。DINP の低用量投与では、放射活性の 83%は MINPox に対応していた（少量の DINP、MINP、及び PA も回収されてる)。高用量群の消化管からはより多く DINP が回収され、MINPox はより少なかった。

肝臓では主要代謝物は両用量とも MINP と MINPox であった。低用量では少量の PA も回収された。投与後 1 時間から 72 時間まで漸次 MINP 及び PA が減少すると同時に MINPox が増加していた。高用量では 1-4 時間の間に少量の DINP が回収され、PA はわずか 1%が 1 時間後に回収されたのみであった。

[14C]-DINP 単回投与群の精巣における主要代謝物は、モノエステル、その酸化代謝物及び酸などであり、少量の極性物質も存在していた。高用量の場合は低用量に対し、モノエステルがわずかに多く、酸は少なかった。親化合物は両用量とも検出されなかった。

低用量群から採取された脂肪にはモノエステル、その酸化生成物、及び痕跡程度の極性成分に相当するピークが得られた。ジエステルは高用量群から採取された脂肪にのみ検出された（Midwest Research Institute 1983)。

5 日間投与では、糞中の DINP の代謝物プロファイルを検討すると、糞への排泄は吸収されなかった DINP の残余の部分及び胆汁中へ排泄された代謝物であることが判明した。

尿中では放射活性の大部分（79～91%）は MINPox に対応するブロードなピークに溶出されていた。

この代謝物の量は、0～8 時間の間及び 8～24 時間の間に採取された尿中で同等であり、高用量群の尿の方がわずかに高めであった。少量のフタル酸エステル（最大 13%）が尿中に回収された。反復投与後のフタル酸エステルの排泄は用量に依存していなかった。極性成分は高用量投与では痕跡量の回収であったが、低用量投与では尿中放射活性の最大 6%を占めていた。ジエステル及びモノエステルはいずれの用量においても存在しないか存在しても痕跡量であった。

糞中の放射活性はジエステル、モノエステル及び酸化生成物とに分かれ、高用量ではより多量のジエステルが回収された。フタル酸エステル及び酸化生成物の回収は痕跡量であった。消化管においても同様の分布が認められた。

モノエステル及びその酸化生成物の大部分は肝臓に含有されていた。後にと殺した場合は肝臓の放射活性の大部分（71～90%）は酸化生成物に相当していた。フタル酸エステル及び極性成分はごく少量が検出されたが、ジエステルは存在しないか存在していても痕跡量であった。肝臓での代謝物プロファイルは用量にかかわらず類似したものであった。

精巣での代謝物プロファイルは、高用量では主に酸化生成物であり、放射活性の最大 89%の量であった。モノエステル及びフタル酸エステルが少量回収された。ジエステル及び極性成分は存在しないか存在していても痕跡量であった。

5 回投与のラットの脂肪では、モノエステル及びその酸化生成物が主成分であり、少量のジエステルが含まれていた。フタル酸エステル及び極性成分が検出されることもあった。

以上のデータから、DINP はモノエステルへ脱エステル化を受け、モノエステルはエステル基の側鎖酸化又はフタル酸エステルへの加水分解により、さらに代謝される。酸化生成物の生成は、高用量投与により増加し、一方フタル酸エステルへの加水分解は減少していた。DINP 代謝物は高用量では精巣にも存在し、また脂肪にも検出された。反復投与による DINP やその代謝物の血液及び組織への蓄積はなかったが、モノエステルの酸化生成物の生成と排泄の増加が認められた（Midwest Research Institute 1983、EC 2003）。

Silva ら（2006a）は 2 種の市販 DINP（CAS 68515-48-0 及び 28553-12-0）.をラットに単回経口投与（300 mg/kg）した際の尿中の主要代謝物として mono（4-methyl-7-carboxyheptyl）phthalate （MCIOP）を同定した。mono（4-methyl-7-hydroxyoctyl）phthalate （MHINP）及び mono（4-methyl-7-oxooctyl）phthalate（MOINP）も検出された。MINP はわずかに低濃度で存在していた。各代謝物の量は投与した市販 DINP のグレードにより異なっていたが、同じ代謝物が同定された（Silva et al. 2006a）。

妊娠 Sprague-Dawley ラットに妊娠 12～19 日に 1 日 1 回、0、50、250 又は 750 mg/kg/day の DINP が強制経口投与された。試験動物は最終投与（GD 19）から 0.5、1、2、6、12 及び 24 時間後に安楽死させ代謝物の測定が行われた。母動物の血清、肝臓、胎盤、尿、及び胎児の血漿、精巣及び羊水について、MINP、MCIOP、MHINP、MOINP 及び MINP-G（フタル酸エステルモノイソノニルのグルクロン酸抱合体）の測定が行われた。対照群は 2 及び 24 時間後にと殺された。母動物の尿は最終投与の 7 及び 24 時間後にまとめて採取され、代謝物の分析が行われた。

血漿及び組織には MCIOP が最も多く存在し、次いで MINP、MHINP、MOINP、MINP-G の順であった。MINP の血漿中の半減期は、全投与量で 4 時間であり、胎児の場合は 4.5～4.7 時間であった。

最終投与後 24 時間以内の排泄量は、それぞれの用量（50、250 及び 750 mg/kg/day）において、54、47 及び 22%であった。尿から回収された代謝物は MCIOP が最も多く（76～81%）、次いで MHINP（15～20%）、MOINP（4%）であった。MINP と MINP-G は尿中代謝物の 1%未満であった。

母動物及び胎児のキネティックデータは PBPK モデルに DEHP のパラメータを適用して解析されたが、MINP の血漿中のデータ、尿中代謝物のデータの予測値として、妥当な結果が得られた。このことは DINP の ADME は DEHP と酷似していることを示している（ExxonMobil 2011d、ECHA 2012）。

CPSC（2010）は、DINP の酸化的代謝を次のようにまとめている。

MINP 側鎖の ω-位炭素が酸化を受け、mono(carboxyisooctyl)phthalate（CO2-MINP）が生成する。また MINP は ω-1-位でも酸化され hydroxy-MINP（OH-MINP）を生成し、さらに酸化さ

れてケトン体（oxo-MINP）を生成する。この代謝経路を図に示した。各酸化的代謝物は異性体混合物から成っている。酸化的代謝物はその後、β-グルクロン酸抱合を受ける（CSPC 2010）。

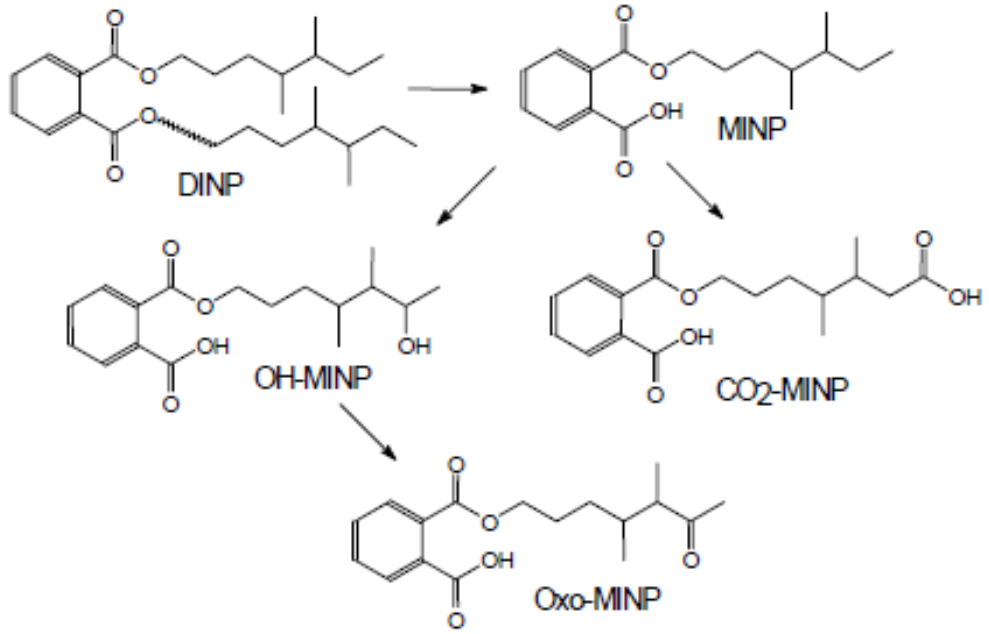


図 提案されている DINP のラット及びヒトにおける代謝経路
（出典： CSPC 2010）

DINP：Diisononylphthalate（DINP-1 の構成成分の一つである di(4,5-dimethyl heptyl) phthalate を示している）
MINP：mono-isononyl phthalate
CO2-MINP：mono(carboxyisooctyl) phthalate
OH-MINP：hydroxy- mono-isononyl phthalate
OXo-MINP：oxo- mono-isononyl phthalate

（4）排泄

4 匹のラットに日 1 回 0.5 mL の非標識（cold）DINP を 5 日間投与後、6 日目に標識（hot）DINP（約 2,500 mg/kg/d）を強制経口投与した体内分布、排泄についての試験が行われた。

72 時間で尿に排泄された被験物質量は投与量の 8%から 18.34%であった。放射活性の大部分は第 1 回目の尿収集時（12 時間）に検出された。その後、検出される放射活性は急速に低下し、72 時間までに検出された放射活性は、1 匹を除き、投与量の 0.1%未満であった。

投与量の 80%以上が糞に排泄され、放射活性の大部分は投与後 24 時間以内に排泄された。投与後 60-72 時間の間には、いずれの動物も投与量の 0.2%以上の排泄はなかった。

呼気中に[14C]DINP は認められなかった。

以上から、経口投与された DINP の一部は消化管から吸収されるが、高用量投与（2,500 mg/kg/d）であること、投与した放射活性は糞からの回収率が高いことを考慮すると、おそらく、

吸収は飽和していたものと考えられる。

経口投与された[14C]DINP は速やかに排泄される。排泄の主経路は糞である（Hazleton 1972、EC 2003）。

雌雄 Fischer 344 ラットに 50 又は 500 mg/kg の[C14]-DINP を単回経口投与、又は 50、150 及び 500 mg/kg を 5 日間経口投与しファーマコキネティクス及び代謝挙動が調べられた。

雌雄とも投与された放射活性の全てが基本的に投与後 72 時間以内に尿（低用量では～49%、高用量では 39%）及び糞（両用量とも～51%）に排泄された。大部分は 24 時間以内に排泄された。

低用量投与後、初期は尿への排泄が糞への排泄よりも多かったが、72 時間までででは両者から同量が回収された。高用量投与では、当初尿と糞への排泄は同量（24 時間後で～38%）であったが、72 時間後の糞への排泄量は尿への併設量を上回っていた（それぞれ～52%、～39%）。高低両用量とも雌雄の尿及び糞への排泄は同様のものであった

5 日間投与では、投与された放射活性のほとんど全ては最終投与後 72 時間以内に尿と糞から回収された。大部分は最初の 48 時間に排泄されていた。3 用量とも尿中への排泄が糞への排泄よりも多かった。糞中の DINP の代謝物プロファイルを検討すると、糞への排泄は吸収されなかった DINP の残余の部分及び胆汁中へ排泄された代謝物であることが判明した（Midwest Research Institute 1983、EC 2003）。

Koch and Angerer（2007）は一名のボランティアに 1.27 mg/kg bw を投与した試験で DINP の主代謝物の尿経由の排泄について記述している。この結果、動物の場合と同様に DINP はヒトにおいてもかなり速やかに分布し消失することが示されている：。48 時間での尿中の 4 種の代謝物の測定から、特別に合成された DINP-2（CAS 28553-12-0 7）の回収率は 43.6%と算出された。単純なモノエステル（MINP）としての回収はわずか 2.2%であり、主要代謝物は酸化生成物から成っていた（MHINP 20.2%、MCIOP 10.7%、MOINP 10.6%）。その他の想定される代謝物（2 以上の官能基を有する物質、側鎖のより短い物質など）は測定されていない。従って、回収率は DINP の実際の尿経由の排泄を低く見積もっている可能性がある（Koch and Angerer 2007）。

DINP の側鎖は種々あること、種々の酸化位置が可能であること（ω-、ω-1-及び β-酸化）から、実際の DINP のモノエステル代謝物の酸化物は 100 を超えると推定される（Koch et al. 2007）。従って Koch and Angerer（2007）における各「代謝物」は実際には同一の官能基を有する一連の構造異性体である（ECHA 2012）。

Anderson ら（2011）は男女各 10 人のヒトボランティアにおける DINP と DEHP のキネティクスについて試験を行った。重水素標識の DINP 及び DEHP について 2 用量が投与された。DINP の投与量は 7.3 mg（男性では 0.090 mg/kg bw、女性では 0.107 mg/kg）、及び 0.78 mg（男性では 0.010 mg/kg bw、女性では 0.011 mg/kg）であった。標識 DINP の回収率は、48 時間の尿中の 4 種の代謝物の測定から、32.9 ± 6.4%と算出された。代謝物の半減期は、最初の 24 時間に採取した尿に 90%以上が排泄されていたことから、4～8 時間と推定された。著者らはこれらの測定値は Koch と Angerer（2007）により報告された値と同様であるが、概して低めであるとした（Anderson et al. 2011）。

Silva ら（2006）の検討では、モノエステル（MINP）は 129 人の尿サンプルのいずれにも検出されなかったが、酸化代謝物である MHINP、MCIPO、MOINP はほぼ全てから検出されていた。この知見は DINP 暴露のバイオマーカーとして酸化代謝物は MINP よりも適切であることを示している（Silva et al. 2006）。

妊娠 Spargue-Dawley ラットに妊娠 12～19 日に 1 日 1 回、0、50、250 又は 750 mg/kg/day の DINP が強制経口投与された。試験動物は最終投与（GD 19）から 0.5、1、2、6、12 及び 24 時間後に安楽死させ代謝物の測定が行われた。母動物の血清、肝臓、胎盤、尿、及び胎児の血漿、精巣及び羊水について、MINP、MCIOP、MHINP、MOINP 及び MINP-G（フタル酸エステルモノイソノニルのグルクロン酸抱合体）の測定が行われた。対照群は 2 及び 24 時間後にと殺された。母動物の尿は最終投与の 7 及び 24 時間後にまとめて採取され、代謝物の分析が行われた。

最終投与後 24 時間以内の排泄量は、それぞれの用量（50、250 及び 750 mg/kg/day）において、54、47 及び 22%であった。尿から回収された代謝物は MCIOP が最も多く（76～81%）、次いで MHINP（15～20%）、MOINP（4%）であった。MINP と MINP-G は尿中代謝物の 1%未満であった（ExxonMobil 2011d、ECHA 2012）。

（5）皮膚吸収

（カルボキシ-[^{14}C]）フタル酸エステルジイソノニル（CAS 68515-48-0）を成熟雄 Fischer 344 ラットの皮膚に適用した経皮動態試験が行われた。[^{14}C]標識化合物（0.6 mL/kg 又は 1.2 mL/kg）は希釈せずに 3 群のラットの剃毛した背中に適用された。

適用 24 時間後の尿、糞、消化管及び組織からの回収率は、適用量に対しわずかに約 0.3%であり、[^{14}C]DNIP の吸収は遅い。吸収速度は適用後 3 ないし 7 日間で若干上昇したが、7 日間での合計吸収量は、高用量の適用を受けたラットにおいては適用量の 4%を超えることはなかった。

適用した放射活性の大部分（92～103%）は処理部位から回収された。血液及び組織での放射活性は低かった。非処理部位の放射活性は他の組織に比べ最も高く、肝臓（0.01%）、筋肉（0.02～0.25%）、脂肪（0.02%）よりも 0.06 ないし 0.78%高かった。

DINP の成熟 Fischer 344 雄ラットにおける経皮吸収は遅い。全ての処理条件下で、大部分の適用放射活性は適用部位から回収され（92～103%）、吸収量は低く 7 日間で適用量の 2～4%の範囲であった。糞と消化管における放射活性は、胆汁中排泄を示唆している。

なお、この試験結果は Elsisi ら（1989）による DIDP について行われた試験で得られた結果に酷似している（Midwest Research Institute 1983b、EC 2003）。

DINP の皮膚吸収性について、EC は以下の見解を述べている（EC 2003）。

さまざまなフタル酸エステルの皮膚透過性試験データを比較検討することによって以下の一般論（Scott et al., 1987; Elsisi et al., 1989）が言えるであろう。

- ヒトの皮膚はラットの皮膚に比べ著しく透過性が低い（4～30 倍）。このことは既に実証され（Bartek et al., 1972）、またその後フタル酸エステル類について確認されている（Barber et al., 1992）。
- 分子量が大きくなる（少なくとも DBP に対して）に従い、皮膚透過性は低下する。
- 透過の遅延時間がありこれは分子量とともに増加する傾向がある。ただし、この関係は絶

対的なものではない。

これらの試験では標準化された方法が用いられていないので正確な皮膚透過係数を推定することは無理なように思われる。しかし、DINP は無傷なヒトの皮膚をほとんど透過しないと結論付けてよいだろう（EC, 2003）。

ECHA（2012）は、これらの体内データをレビューし、リスク評価に用いる生体利用率について、以下のように提案している。

動物及びヒトでの試験から、経口投与された DINP は速やかに吸収され、また急速に代謝されることが示されている。

経口での生体利用率は、EU リスク評価（EC 2003）で仮定された値、成人に対し 50%、新生児、幼児及び子供に対し 100%を保持することを提案する。ただし、成人に対する値は最近のヒトでのデータ（Anderson ら 2011）を考慮すると幾分安全サイドに寄ったものであることを承知の上である。

吸入経路についての生体利用率は、成人に対し 75%、感受性の高いサブグループである新生児及び幼児に対し 100%と仮定することが妥当である。消費者の経皮経路での内部暴露は、経皮吸収速度の最高値 0.024 μg/cm²/h から誘導すればよい。

尿中代謝物に関する知見は EU リスク評価以降増大し、特に酸化代謝物である MCIOP、MHINP 及び MOINP が動物及びヒトの両者から回収されたことが示されている。これは暴露評価におけるバイオモニタリングへの利用に特に関連が深い（ECHA 2012）。

２．実験動物等における影響

（１）急性毒性試験

① 急性毒性試験

ECHA, 2012 では、EU Risk Assessment Report の急性毒性に関するまとめを引用して、「全ての経路における暴露結果に関する整合性を考慮すると、DINP の経口、経皮及び吸入毒性は低いとみなすことができるとしている」。これらの経路における暴露について、LD_{50}/LC_{50} の報告はなかったが、Fischer 344 ラット(雌雄各 5 匹)において、非常に高い経口投与量（40,000 mg/kg 体重まで）で、衰弱、呼吸困難（努力呼吸、喘ぎ呼吸）及び外観の変化に関する所見が認められた。また、記載は不十分であるが、ラット(Sprague-Dawley) (雌雄各 5 匹)に、エアロゾル 4.4 mg/L を適用した 4 時間の急性吸入試験においては、わずかな流涙と透明な鼻汁が認められ、体重変化や肉眼的病変又は肺の顕微鏡的変化は報告されなかった。そのため、DINP に関しては、EU 基準に従った分類はされていない（EC, 2003a）。（ECHA, 2012）

② 刺激性試験

ECHA（2012）では、刺激性について以下の見解を示している。

全体的に見ると、DINP は、短時間で可逆性のある作用をもった、ごく軽度の皮膚及び眼刺激性を有するとみなすことができる。そのため、このようなエンドポイントに関しては、EU 基準に従って、分類は必要とされない。このエンドポイントに関する EU リスク評価書における情報及び結論は、正当性があるとみなされている。従って、このエンドポイントに関しては、積極的に情報収集する必要性があるとはみなされなかった（EC, 2003a）。（ECHA, 2012 より引用）。

③ 腐食性試験

EU Risk Assessment Report（EC, 2003a）では、次のように、DINP の刺激性を記述している。全体的にみると、DINP は短時間で可逆性のある作用をもった、ごく軽度の皮膚及び眼刺激性を有するとみなされるようである。そのため、このように異なったエンドポイントに関しては、EU 基準に従って、分類は必要とされない。このエンドポイントに関する EU Risk Assessment Report（EC, 2003a）における情報及び結論は、正当性があるとみなされている。従って、このエンドポイントに関しては、積極的に情報収集する必要性があるとはみなされなかった。(ECHA, 2012)

ECHA, 2012 では、刺激性に関する所見から、DINP は腐食性を有しないとしている。

（２）亜急性毒性試験

① 4 週間試験（マウス）

B6C3F1 マウス(雌雄各 10 匹/群)における DINP（0、3,000、6,000、12,500、25,000 ppm、CAS 28553-12-0 EPA）(雄 635-1,377-2,689 及び 6,518 mg/kg 体重/日、雌 780-1,671-3,287 及び 6,920 mg/kg 体重/日)の混餌投与による 4 週間試験が実施された。

その結果、6,000ppm（1300 mg/kg 体重/日）では、精巣の絶対及び相対重量が低下した。一方、≥6,000ppm では、雌雄の動物において、肝臓の絶対及び相対重量が増加した（Hazleton, 1991b）。

EU Risk Assessment Report では、これらの結果から、NOAEL は設定できなかった。肝臓重量に対する影響に基づいて、LOAEL は 635(雄)-780(雌)mg/kg 体重/日であった。精巣重量に対する影響に基づいて、NOAEL は 3,000ppm（635mg/kg 体重/日）と設定された(EC, 2003a)。

② 2 週間又は 4 週間試験（ラット、マウス）

Fischer 344 ラット（雄、5 匹/群）における（飼料中 0、1,000、12,000 ppm）及び B6C3F1 マウス（雄、5 匹/群）における（飼料中 0、500、6,000 ppm）、DINP-1（CAS 68515-48-0）、DINP-A（CAS 71549-78-5）、DIDP（CAS 68515-49-1）、DIHP（CAS 71888-89-6）、DNOP（CAS 117-84-0）、C7-C11 ジフタル酸エステル（D711P、CAS 指定なし）の経口投与による 2 週間又は 4 週間試験が実施された。肝臓重量及び肝臓における PBOX(peroxisomal beta-oxidation activity)、複製 DNA 合成(replicative DNA synthesis)及び GJIC(gap junctional intercellular communication)について調べられた。

その結果、試験されたすべてのフタル酸エステルは、2 週間及び 4 週間で、ラット及びマウスにおいて高用量で肝臓の相対重量が増加した。また、ラットにおいては、2 週間及び 4 週間で、DINP-1、DINP-A、DIDP、DIHP の高用量で PBOX 活性が増加した。マウスにおいては、2 週間及び 4 週間で、すべてのフタル酸エステルの高用量で、PBOX 活性が増加した。GJIC 阻害については、ラットにおいては、2 週間又は 4 週間で、DINP-1、DINP-A、D711P の高用量で示され、マウスにおいては、4 週間で、DINP-1 及び DINP-A の高用量で示された。一方、DNA 複製については、ラットにおいては、2 週間で、すべてのフタル酸エステルの高用量で上昇し、マウスにおいては、2 週間で、DINP-1、DIDP、DIHP の高用量で上昇したが、DINP-A と DNOP では、2 週間又は 4 週間で、影響はみられなかった（Smith et al., 1999、2000）。

EFSA, 2005 では、これらの結果から、DINP について、2 週間又は 4 週間で、ラットにおける肝臓重量の増加、PBOX、DNA 合成及び GJIC 阻害に基づき、LOAEL は 12,000ppm で、NOAEL は 1,000ppm と設定した。

③ 13 週間亜急性毒性試験（マウス）

B6C3F1 マウス(雌雄各 10 匹/群)における DINP（0、1,500、4,000、10,000、20,000 ppm、CAS 28553-12-0　EPA ）の混餌投与による 13 週間試験が実施された。

その結果、10,000 ppm（2,600mg/kg 体重/日）においては、 精巣上体と精巣の絶対重量が低下した。また、4,000 ppm（972 mg/kg 体重/日）において、雌雄の動物に、肝臓肥大と肝臓の絶対及び相対重量の増加がみられた。また、4,000 ppm（972 mg/kg 体重/日）では、雄において、腎臓の絶対及び相対重量の低下がみられた（Hazleton, 1992）。

これらのデータから、EU Risk Assessment Report では、肝臓肥大と肝臓の絶対及び相対重量

の増加に基づいて、NOAEL は 1,500 ppm（365mg/kg 体重/日）、LOAEL は 4,000ppm（972 mg/kg 体重/日）と設定した。また、生殖器官における NOAEL として、10,000 ppm（2,600mg/kg 体重/日）における精巣上体と精巣の絶対重量が低下に基づいて、4,000ppm（972 mg/kg 体重/日）と設定した(EC, 2003a)。

④ 1 週間亜急性毒性試験（ラット）

Fischer 344 ラット(雄 8 匹/群)における DINP（飼料中 0、2%、CAS 68515-48-0）の 1 週間混餌投与試験が実施された。

その結果、DINP 2%用量群において、腎臓と肝臓の絶対及び相対重量が増加した。また、肝臓に肉眼的変化(肝臓のうっ血)がみられた。臨床化学的所見として、コレステロール及びトリグリセリドの減少がみられた（Biodynamics, 1982a）。

EU Risk Assessment Report for DINP(EC, 2003a)では、肝臓及び腎臓に関する所見から、LOAEL は 2%（1700 mg/kg 体重/日）であるとした。

⑤ 2 週間亜急性毒性試験（ラット）

Sprague-Dawley ラット(雄 6 匹/群)において、フタル酸（250 mg/kg 体重/日（モノエステル及び PA）又は 500 mg/kg 体重/日（ジエステル）の 2 週間経口投与試験が行われた。9 種類のフタル酸ジエステル（DEHP、DBP、BBP、DnOP、DIDP、DINP など）及び 5 種類のモノエステル（MEHP、MBP、MBeP、MEP、MMP）が調べられた。

その結果、体重増加の低下（BBP、DBP、DINP、MEHP、MBuP、PA）、肝臓重量の増加（DEHP、DBP、DnOP、DIDP、MEHP）、精巣重量の低下（DEHP、DNOP、DIDP）が認められた。すべての投与群において、血液学的変化はなかった。血糖の増加（DEHP、 MEHP 及び MBeP 群）、AST レベルの増加（DBP、DUP、DINP、MBuP、MBeP 投与群）、ALT レベルの増加（DEHP 及び MEHP 投与群のみ）、血清 ALP レベルの増加（ジエステル（500 mg/kg 体重/日）投与群、T-Cho の低下（DEHP 及び DIDP 投与群）、血清 TG の高値（DINP、 MEHP 及び MBuP 投与群）が認められた（Kwack et al., 2010）。

⑥ 2 週間亜急性毒性試験（ラット）

Fischer 344 ラット（雌 5 匹/群）における DINP-1（25、75、150、1500mg/kg 体重/日、CAS 68515-48-0,）の強制経口投与による 2 週間試験が実施された。

その結果、1500 mg/kg 投与群において、肝臓の絶対及び相対重量の増加がみられた。また、1500 mg/kg 投与群では、フタレートの脂質低下活性に一致して TG 値が軽度に減少した。さらに、同群では、RBC と Hb の有意な低下がみられた。一方、150 mg/kg 投与群では、HCT 値の有意な低下が観察された。さらに、最高投与群では、PROD 活性(pentoxyresorufin O-desalkylase)が 4 倍及び LCoA 活性(lauryl-CoA oxidase)が 5.8 倍増強した。一方、DOS 活性(dodecanoic acid 12-hydroxylase 又は lauric acid hydroylase)は、試験された最少用量から最高用量まで(対照群に

比較して 2.8 倍)、用量依存的に増加した（Hüls, 1992)。

EU Risk Assessment Report for DINP(EC, 2003a)では、統計学的に有意な DOS 活性の増加に基づき、LOAEL を 25 mg/kg であるとして、NOAEL は設定しなかった。

⑦ 2 週間亜急性毒性試験（ラット）

上記と同一試験において、Fischer 344 ラット（雌 5 匹/群）における DINP-2（25、75、150、1,500 mg/kg 体重/日、CAS 28553-12-0）の強制経口投与による 2 週間試験が実施された。

その結果、1500 mg/kg 投与群において、肝臓の絶対及び相対重量の増加がみられた。また、1500 mg/kg 投与群では、フタレートの脂質低下活性に一致して TG 値が軽度に減少した。さらに、同群では、EROD 活性(ethoxyresorufin O-desalkylase) が 1.8 倍、PROD 活性が 6.3 倍及び LCoA 活性が 5.4 倍増加した。一方、DOS 活性は、試験された最少用量から最高用量まで(対照群に比較して 2 倍)、用量依存的に増加した（Hüls, 1992)。

EU Risk Assessment Report (EC, 2003a)では、DINP-2 に関して、統計学的に有意な DOS 活性の増加に基づき、NOAEL を 25 mg/kg 体重/日と設定した。

⑧ 21 日間亜急性毒性試験（ラット）

F344 ラット（6 週齢）における 21 日間混餌投与試験が実施された。ラット（雄雌各 5 匹/群）に、DINP 濃度 0、0.6、1.2、2.5%（雄: 0、639、1,192、2,195 mg/kg 体重/日、雌: 0、607、1,193、2,289 mg/kg 体重/日相当）が混餌投与された。被験物質は、CAS 番号 68515-48-0 及び 28553-12-0（DINP-1 及び DINP-2）によって表される DINP 混合物から構成された。陽性対照群（雄雌各 5 匹）は、1.2% DEHP（M: 1,084 mg/kg 体重/日、F: 1,063 mg/kg 体重/日相当）に暴露された。体重及び飼料摂取量は、1 週間に 2 回測定された。試験開始後 21 日に、ラットはと殺され、剖検された。肝臓、腎臓及び精巣は、ホルマリンに保存され、組織学的に検査された。ペルオキシゾーム増殖については、電子顕微鏡による肝臓組織の検査によって、ペルオキシゾーム増殖酵素活性を測定して評価された。

その結果、中及び高用量群では、体重増加における有意な減少が観察された。また、雄では飼料摂取量が有意に低下した。肝臓及び腎臓を含めて、体重に対する器官重量比は有意に増加した。肝臓及び腎臓における対照群の値に対する増加は、それぞれ対照群の値に対して、雄: 136、173、232%、雌: 131、175、237%、並びに雄: 115、122、124%、雌: 107、108、114% であった。組織病理学的変化は、腎臓では観察されなかった。また、肝臓における変化は、中及び高用量群における細胞質の好塩基性の低下及び高用量群における細胞質の好酸性の増加に限定された。中及び高用量群においては、パルミトイル CoA（PCoA）オキシダーゼ活性は有意に増加した（対照群に対して、それぞれ、M: 452 及び 1,035%、F: 376 及び 1,104%の増加)。また、電子顕微鏡検査では、高用量群の肝臓においてペルオキシゾーム数の増加が観察された。全ての投与群の雄及び高用量群の雌においては、11-ヒドロキシラーゼ及び 12-ヒドロキシラーゼの活性が有意に増加した。全投与群において観察された有意な変化として、総肝臓蛋白質の増加及び血清コレステロ

ールレベルの低下がみられた。全投与群の雄において、血清トリグリセリドレベルは有意に低下したが、中及び高用量群の雌においては増加した。高用量群の雌においては、精巣の体重比は有意に増加（対照に対して 135%）したが、精巣の絶対重量に有意な影響はみられなかった。また、中用量群の雄 1 例における片側性の重度の委縮を例外として、精巣病変は観察されなかった。

陽性対照の DEHP による投与では、1,063 及び 1,084 mg/kg 体重/日の用量で、以下に示すように、同様の影響が生じた。すなわち、体重増加の減少、肝臓及び腎臓の体重比の増加、肝臓酵素活性の増加及び血清トリグリセリド及び血清コレステロールレベルの低下。雄の 1 例に、中等度の精巣委縮が認められた。ペルオキシゾーム増殖については、特に関心があり、DEHP による処理の後では、ペルオキシゾーム数の増加が観察された。また、雄及び雌においては、PCoA 活性は、それぞれ、対照値の 683 及び 540%まで有意に増加した。よって、DEHP 1,063 及び 1,084 mg/kg 体重/日の用量で投与されたラットにおけるペルオキシゾーム酵素活性の増加は、DINP の 1,192 及び 1,193 mg/kg 体重/日の用量で得られたものよりも大きかった（雄及び雌においては、それぞれ、対照値の 452 及び 376%）（BIBRA, 1985）。

NTP-CERHR, 2003 では、これらの結果から、以下のように結論した。すなわち、肝臓が、DINP の標的器官であるという証拠が提供された。DEHP に関して示された影響と類似したパターンがみられており、肝臓重量の増加と肝臓ペルオキシゾーム増殖の誘導が認められた。精巣は、これらの投与量では標的器官であるとはみられなかった。この試験から、LOAEL として、0.6%（雌 607 及び 雄 639 mg/kg 体重/日）が設定された。NOAEL は確認されなかった。

⑨ 4 週間亜急性毒性試験（ラット）

Sprague-Dawley ラット（雄）において、フタル酸エステル（250 mg/kg 体重/日（モノエステル及び PA）又は 500 mg/kg 体重/日（ジエステル））の 4 週間経口投与試験が行われ、全身毒性と精子パラメータが比較検討された。試験には、9 種類のフタル酸ジエステル（DEHP、DBP、BBP、DNOP、DIDP、DINP など）及び 5 種類のモノエステル（MEHP、MBP、MBeP、MEP、MMP）が調べられた。

その結果、肝臓重量の増加（DEHP、DBP、BBP、DIDP、DINP、MEHP、MBuP 投与群）。精巣重量の低下（DEHP、DBP 及び MEHP 投与群）。RBC 及び Ht レベルの減少（DEHP 投与群）。MCH、MCHC、PLT レベルの上昇（DEHP 投与群）。Hb レベルの低下（DMP 投与群のみ）。さらに、DEHP 及び MEHP 投与群では、精巣及び精巣上体への影響に加えて、精子数及び精子運動率が低下した。特に、DNOP、DBP、BBP、MEP、MBuP、DUP、DINP 及び MBeP 投与群においては、精巣上体中の精子数及び精子運動率が低下した。精子運動率に対する有害影響の順位（強から弱）は次のようであった。DEHP > DBP > DnOP > DUP > DIDP > BBP（ジエステル）及び MBuP > MEP > MEHP（モノエステル及び PA）。これらの結果から、著者らは次のように結論した。すなわち、精子パラメータに対する有害な影響について、ジエステルはモノエステルに比べて明らかに強いことが示された（Kwack et al., 2009）。

⑩ 4 週間亜急性毒性試験（ラット）

Fischer 344 ラット(雌雄各 5 匹/群)における DINP（飼料中 0.2、0.67、2%、CAS 28553-12-0）

の経口投与による 4 週間混餌試験(28 日間)が実施された。投与量は、次のように算定された。雄(150、500、1,500 mg/kg 体重/日)及び雌(125、420、1,300 mg/kg 体重/日)。

その結果、0.67%及び 2%用量群では、雌雄に、組織病理学的変化なしに、肝臓の絶対及び相対重量の有意な増加がみられた。雄では、0.67%及び 2%用量群で、血清 TG の有意な減少がみられた。雌雄のすべての用量群では、肝臓カタラーゼ及び CAT(carnitine acetyltransferase)が有意に増加した（Midwest Res.Inst., 1981a）。

EU Risk Assessment Report (EC, 2003a)では、肝臓カタラーゼ及び CAT の増加に基づき、LOAEL として 0.2%（125 mg/kg 体重/日）を設定した。この試験からは、NOAEL は確認されなかった。

⑪ 13 週間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（動物数、性別、匹数不明）における DINP（0、50、150、500mg/kg 体重/日、CAS 68515-48-0）の混餌投与による 13 週間試験が実施された。

その結果、500 mg/kg 体重/日で、肝細胞肥大とともに、腎臓及び肝臓重量が増加した（Hazleton, 1971b）。(詳細不明)

EU Risk Assessment Report (EC, 2003a)では、腎臓、肝臓重量の増加及び肝細胞肥大に基づき、LOAEL を 500 mg/kg 体重/日及び NOAEL を 150 mg/kg 体重/日としている。

⑫ 13 週間亜急性毒性試験（ラット）

Fischer 344 ラット（動物数、性別、匹数不明）における DINP（飼料中 0、0.1、0.3、0.6、1、2%、CAS 68515-48-0）の混餌投与による 13 週間試験が実施された。

その結果、0.3%(227 mg/kg 体重/日)以上の用量で、腎臓及び肝臓重量の増加及びコレステロールの増加がみられた（Bio/dynamics, 1982b）。(詳細不明)

EU Risk Assessment Report (EC, 2003a)では、腎臓及び肝臓重量の増加及びコレステロールの増加に基づき、LOAEL を 0.3%(227 mg/kg 体重/日)及び NOAEL を 0.1% (77 mg/kg 体重/日)としている。

⑬ 13 週間亜急性毒性試験（ラット）

Sprague Dawley ラット(15 匹/雌雄/群)における DINP（飼料中 0、0.3、1%、CAS 68515-48-0)(雄 201-690、雌 251-880)の混合餌投与による 13 週間試験が実施された。

その結果、0.3% (201 – 251 mg/kg 体重/日)の用量において、腎臓及び肝臓重量が増加した。また、TG の減少と尿科学に変化がみられた（Bio/dynamics, 1982c）。

EU Risk Assessment Report(EC, 2003a)では、腎臓及び肝臓重量の増加、トリグリセリド（TG）の低下及び尿化学の変化に基づき、LOAEL は 0.3%（201-251mg/kg 体重/日）としている。

⑭ 13 週間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（動物数、性別、匹数不明）における DINP（飼料中 0、3,000、10,000、30,000ppm、CAS 28553-12-0、OECD n°408）の混餌投与による 13 週間試験が実施された。

その結果、最少用量の 3,000 ppm（152-200 mg/kg 体重/日）で、TG の低下、肝細胞の食事性末梢脂肪沈着の低下がみられた（BASF, 1987f）。

EU Risk Assessment Report（EC, 2003a)では、TG の低下及び肝細胞の食事性末梢脂肪沈着の低下に基づき、LOAEL を 3,000 ppm（152-200 mg/kg 体重/日）としている。

⑮ 13 週間亜急性毒性試験（ラット）

Fischer 344 ラット（動物数、性別、匹数不明）における DINP（飼料中 0、2,500、5,000、10,000、20,000 ppm、CAS 28553-12-0、EPA）の混餌投与による 13 週間試験が実施された。

その結果、2,500ppm（176-218mg/kg 体重/日）において、腎臓と肝臓重量の増加がみられた(Hazleton, 1991a)。

EU Risk Assessment Report for DINP(EC, 2003a)では、腎臓と肝臓重量の増加に基づき、LOAEL を 2,500ppm（176-218mg/kg 体重/日）としている。

⑯ 13 週間亜急性毒性試験（ラット）

Sprague Dawley ラット（動物数、性別、匹数不明）における DINP（飼料中 1,000、3,000、10,000ppm、CAS 指定なし）(60 - 180 and 600 mg/kg 体重/日)の混餌投与による 13 週間試験が実施された。

その結果、1,000 ppm（60mg/kg 体重/日）で、雄においては、単核球（MC）浸潤、腎臓石灰化の頻度の増加がみられた。また、3,000 ppm（180mg/kg 体重/日）で、雄において、軽微な貧血の所見及び雌において、腎臓の相対重量の増加、軽微なグロブリンの低下がみられた（Hazleton, 1981）。

EU Risk Assessment Report（EC, 2003a)では、3,000 ppm（180mg/kg 体重/日）において、雌雄に見られた所見(貧血、雌における腎臓の相対重量の増加、グロブリンの低下)に基づいて、NOAEL を 1,000 ppm（60mg/kg 体重/日）としている。

⑰ 13 週間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（動物数、性別、匹数不明）における DINP（0.125、0.5、2% ; 37、160、2,000 mg/kg 体重/日）、CAS 68515-48-0）の混餌投与による 13 週間試験が実施された。

その結果、最少用量の 0.125%(37 mg/kg 体重/日)で、雌において AST の増加及び肝臓重量の増加がみられた（Hazleton, 1971a）。

EU Risk Assessment Report (EC, 2003a)では、雌における AST の増加及び肝臓重量の増加に基づき、LOAEL を 0.125%(37 mg/kg 体重/日)としている。

⑱ 14 日間亜急性毒性試験（サル）

性成熟期前（生後 2 年）のカニクイザル（cynomolgus monkeys）（4 頭/群）に、メチルセルロース（methylcellulose）に溶解した DINP-1（CAS 68515-48-0）（0、500 mg/kg 体重/日を 14 日間強制経口投与した。著者らは、Short らのカニクイザルにおける DEHP（100 及び 500 mg/kg 体重/日）を用いた強制経口投与試験に従うと（Short RD, et al. 1987）500 mg/kg 体重/日はサルによって吸収することができる DINP の最大用量と予想した。動物は、投与 15 日目にと殺され、組織が摘出され重量測定された後、組織病理学的評価のためにホルマリンに保存された。血液学は血清化学及び尿分析が実施された。ペルオキシゾーム増殖はペルオキシゾームベータ酸化活性及び複製 DNA 合成を測定して調べられた。肝臓のギャップジャンクションの細胞間コミュニケーションが測定された。

その結果、臨床所見又は体重増加における変化は認められなかった。一方、血液中の好中球数の有意な増加及びリンパ球数の減少が、報告された唯一の影響であった。精巣又は肝臓病変及び検査された全身性のパラメータに対するいかなる影響も認められなかった（Pugh G et al. 1999、2000）。（NTP-CERHR, 2003 より引用）

＜参考：Short RD, et al. 1987＞

Short らによるサルを用いた反復投与試験における最大用量は次のような実験から示された。雄のラット及びカニクイザルにおける DEHP を用いた 21 日間の混餌投与（ラット）及び強制経口投与（サル）が実施された。ラットにおける混餌投与の用量は、100、1,000、6,000、12,000 及び 25,000 ppm（雄 11、105、667、1,223、2,100 mg/kg /日）であった。また、サルにおいては、100 及び 500 mg/kg/日の用量が用いられた。

その結果、ラットにおいては、DEHP 1,000 ppm（100 mg/kg /日）以上の用量で、ペルオキシゾーム増殖が認められた。対照的に、サルにおいては、500 mg/kg/日までの強制経口投与では、ペルオキシゾーム増殖は観察されなかった。また、^{14}C-DEHP を用いた反復投与試験では、100 及び 500 mg/kg/日における尿中回収率は 40%から 10%に低下した。一方、糞中での放射能の回収率はそれぞれ、40%及び 60%であった。この結果から、ラットは、高等霊長類におけるペルオキシゾーム増殖モデルを提供しないことが示唆される（Short et al., 1987）。

⑲ 13 週間亜急性毒性試験（サル）

マーモセット（25 か月齢、16 頭の 2 頭/雌雄/群）において、DINP（CAS 番号なし）（0、100、

500 又は 2,500 mg/kg 体重/日、1%メチルセルロース及び 0.5% Tween に溶解）の 13 週間強制経口投与が実施された。陽性対照のクロフィブレート（clofibrate）は、500 mg/kg 体重/日の用量で投与された。血液学的検査（0、6、13 週）、血液化学的検査（0、4、13 週）、エストラジオール及びテストステロンレベル（12 週）及び尿組成（0、5、12 週）の分析が行なわれた。主要器官（肝臓、精巣及び精巣上体などを含む）の重量が測定され、組織学的的検査が実施された（精巣及び精巣上体はブアン固定液で保存された）。ペルオキシゾーム増殖については、シアン非感受性 PCoA オキシダーゼ活性が測定された。

その結果、マーモセットには、被毛の汚れ（ungroomed coats）及び被験物質が糞中に排泄されたことによって引き起こされた可能性がある肛門と脚部周辺における皮膚の限局性発赤の臨床所見が観察された。また、2,500 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例には、13%の体重損失及び活動低下並びに円背が認められた。一方、2,500 mg/kg 体重/日投与群の雄 2 例及び雌 1 例においては体重低下又は体重増加の減少が観察された。ペルオキシゾーム増殖については用量相関性が欠如した PCoA オキシダーゼ活性の増加みられ、明らかではなかった。エストラジオール又はテストステロンレベル、血液学、血液化学、器官重量、尿組成又は顕微鏡所見では DINP による投与に関係した変化はみられなかった。一方、陽性対照として投与されたクロフィブレート（clofibrate）では、PCoA オキシダーゼ活性はおよそ 100%増加した。陽性対照を投与されたマーモセットにおける他の影響には、雄における 11-ヒドロキシラーゼ活性の増加、体重増加の抑制、貧血及び腎臓の相対並びに絶対重量における軽度の増加が認められた。

これらの結果から、著者らは、NOAEL として 500 mg/kg 体重/日を設定した（Hall et al. 1999）。（NTP-CERHR, 2003 より引用）

EFSA, 2005 では、ラットを用いた亜急性毒性試験及び亜慢性毒性試験（Biodynamics 1982a, b, c、Hazleton, 1991a）について、以下のように纏めている。すなわち、Fischer 344 ラットを用いた飼料中 2%までの混餌投与による幾つかの亜急性毒性試験及び亜慢性毒性試験においては、精巣の絶対重量の増加の有無にかかわらず、精巣の相対重量は統計学的に有意に増加した。高用量においては、体重が減少した。

（3）慢性毒性試験及び発がん性試験

① 2 年間慢性毒性試験/発がん性試験（マウス）

B6C3F1/CrlBR マウス（6 週齢、70 匹/性/群）における、DINP-1（0、500、1,500、4,000 及び 8,000 ppm（雄：0、90.3、276、742、1,560 mg/kg 体重/日、雌：0、112、336、910、1,888 mg/kg 体重/日相当））の混餌投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。体重及び飼料摂取量は、16-17 週を通じて、毎週及びその後は毎月測定された。標準的な血液学、臨床化学及び尿パラメータについては、26 週ごとに測定された。ペルオキシゾーム増殖に関しては、試験の中間及び終了時に、対照群及び高用量群（5 匹/性）で測定された。動物（15 匹/性/群）は、79 週にと殺され剖検された。残りのマウスは、2 年間試験の終了時にと殺及び剖検された。すべての投与群

の主要な器官について組織病理学的評価が実施された。

一方、もう一つのマウスの試験群は、DINP（8,000 ppm）の 78 週間混餌投与が行なわれた。DINP への投与終了後、回復が起こるかどうかを決定するために、105-106 週でと殺された。

その結果、742 mg/kg 体重/日以上の二つの投与群において、毒性学的及び非腫瘍性の影響が観察された。また、試験を通じて、体重増加における統計学的に有意な低下がみられた。しかし、この低下には、飼料摂取量の減少がともなわなかった。回復群における雌の体重増加は 104 週では低下しなかったことから、この影響は、部分的に可逆的であることが示された。また、雄における体重増加の低下はより顕著でなかった。一方、毒性の臨床兆候が観察された。毒性所見として、742 mg/kg 体重/日以上投与群の雄における腹部膨満、及び高用量群の雄における円背、活性低下並びに糞量の減少がみられた。高用量（1,560 mg/kg 体重/日）投与群の雄においては生存率が有意に低下し、試験終了時までには雄の 63%のみが生存した。一方、回復群における生存率には、有意な影響はみられなかった。また、2 高用量群の雄では肝臓の体重比における有意な増加（それぞれ、7 及び 24%の増加）がみられたが、腎臓の体重比においては有意な低下が観察された（それぞれ、13 及び 25%の低下）。最高用量である 1,888 mg/kg 体重/日投与群の雌では、79 週から 104 週まで肝臓の体重比において 37% 増加した。組織学的検査から、高用量群の雌マウスにおける腎症の発生頻度と重篤度の増加が認められた。尿検査の所見には、52-104 週の高用量群のマウスにおける尿量の有意な増加及び対応したナトリウム、カリウム及びクロライドレベルの減少が含まれた。このような所見から、尿細管上皮における濃縮能力障害が示唆された。また、回復群のマウスにおいては、試験終了時までこれらの所見は、より顕著でなかったことから、腎臓の構造及び機能に対する影響は部分的に可逆的であることが示された。最高用量群のマウスにおいては組織病理学的な肝臓変化が観察された。所見としては、び慢性の肝細胞肥大（雄 56/70 及び雌 65/70）及び細胞質好酸性の増加（雄 67/70 及び雌 68/70）並びに色素沈着（雄 64/70 及び雌 53/70）が含まれた。その他の肝臓への影響には、試験を通じて様々な時点で、高用量の雄における血清アラニンアミノトランスフェラーゼ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼレベルの増加がみられた。また、回復群における非腫瘍性肝臓変化は可逆的あることが示された。一方、1,560-1,888 mg/kg 体重/日に暴露したマウスにおいては、ペルオキシゾーム酵素活性が増加したことから、肝細胞肥大は、ペルオキシゾーム増殖に原因したことが示唆された。精巣及び雌の生殖器官における組織病理学的変化は観察されなかった。

腫瘍性の影響としては、以下の腫瘍の発生頻度の増加が認められた。すなわち、336 mg/kg 体重/日投与群の雌における肝細胞腺腫及び肝臓がんの合計（10/60 対 3/70）、742 及び 1,560 mg/kg 体重/日投与群の雄における腺腫（15/60 及び 13/60 対 10/70）及びがん（17/60 及び 20/60 対 10/70）、及び 1,888 mg/kg 体重/日投与群の雌における(腺腫 18 例及びがん 18 例/70 対腺腫 2 例及びがん 1 例/70）であった。一方、試験期間の間暴露した高用量群と比較すると、回復群においては肝臓腫瘍の発生は低かった（発生頻度 37-39%対 50-56%）。

これらの結果から、著者らは、肝臓腫瘍に基づいて、NOAEL は、雌に関しては 500 ppm（112 mg/kg 体重/日）及び 雄に関しては 1,500 ppm（276 mg/kg 体重/日）を設定した（Moore MRCL, 1998b）。（NTP-CERHR, 2003 より引用）

NTP（2005）では、腎臓への影響について以下の見解を示している。

雄ラットにおける腎臓腫瘍は、ヒトに関係しているとは見なされないメカニズムであるアルファ-2-ミクログロブリン腎症に起因するように考えられている（Caldwell DJ. 1999、＜参考＞に後述）。しかし、Moore MRCL（1998b）の試験における 1,888 mg/kg 体重/日に暴露した雌マウスにおいてみられた腎症の増加率は、アルファ-2-ミクログロブリンメカニズムと一致してはいないであろう。

② 2 年間発がん性試験（マウス）

B6C3F1 マウスにおける DINP（0、500、1,500、4,000、8,000 ppm、CAS 68515-48-0）を含有する飼料を用いて、2 年間の GLP 混餌投与試験が実施された。

その結果、雌においては、1,500 ppm（335 mg/kg 体重/日）では、総肝細胞腫瘍の増加がみられた。また、雄においては、4,000 ppm（742 mg/kg 体重/日）で、肝細胞腺腫と肝臓がんの両方の増加がみられた(Aristech, 1995c, Covance, 1998)。

EU Risk Assessment Report (EC, 2003)では、雌に関する NOAEL は、総肝細胞腫瘍の増加に基づいて、500 ppm（112 mg/kg 体重/日）としている。また、雄に関する NOAEL は、肝細胞腺腫と肝臓がんの増加に基づいて、1500 ppm（275 mg/kg 体重/日）としている（詳細不明）。

③ 2 年間発がん性試験（ラット）

F344 ラット（6 週齢、70-85 匹/性/群）において、DINP-1（0、500、1,500、6,000、12,000 ppm（雄: 0、29.2、88.3、359、733 mg/kg 体重/日; 雌: 0、36.4、109、442、885 mg/kg 体重/日相当））の混餌投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。体重及び飼料摂取量は 16-17 週までは毎週、その後は毎月測定された。標準的な血液学、臨床化学及び尿パラメータは 26 週ごとに測定された。ペルオキシゾーム増殖は、1、2 及び 13 週では対照群及び高用量群（5 匹/性）において分析され、104 週では対照群及び 2 高用量群（3-5 匹/性）において分析された。1、2 及び 13 週のラット（5 匹/性/群）、及び 79 週のラット（15 匹/性/群）はと殺及び剖検された。残りのラットは、79 週でと殺及び剖検された。

一方、もう一つの試験群（55 匹/性）では、DINP-1（12,000 ppm（雄 637 mg/kg 体重/日、雌：774 mg/kg 体重/日相当））の 78 週間混餌投与による試験が行われた。DINP への投与終了後、回復するかどうかを決定するために 104 週でと殺された。すべての用量群のラットの主要な器官について組織病理学的評価が実施された。

その結果、毒性に関する臨床所見は、359 mg/kg 体重/日以上投与群において観察された。所見としては、円背、活性低下、青ざめて痩せ、糞の減少が認められた。また、733 及び 885 mg/kg 体重/日投与群では、統計学的に有意な体重増加の減少が認められ、飼料摂取量の減少がともなわれた。高用量群の雄においては、生存率が有意に低下し、試験終了までに 54%が生存した。体重に対する影響は部分的に可逆性であることが示された。その理由は、雄の回復群における体重増加は 104 週では低下しなかったことによる。また、雌の体重増加の低下はさらに明白ではなかった。回復試験群においては、生存率に有意な影響はみられなかった。二つの高用量における体重増加

に関する用量相関性のある低下には、臨床化学的所見又は肝臓及び腎臓における組織形態学的影響の関与が示された。また、359 mg/kg 体重/日以上投与群では、試験を通じて赤血球、ヘモグロビン及びヘマトクリットレベルにおける減少にみられるように、貧血の発生頻度の有意な増加が観察された。しかし、このような影響は回復群では観察されなかった。359 mg/kg 体重/日以上投与群の 79 週から 104 週まで、腎臓の体重比における有意な増加が観察された（104 週では、2 最高用量群において、それぞれ、雄：8.1 及び 25%並びに雌：14.4 及び 22%増加）。359 mg/kg 体重/日以上投与群において肝臓重量比が試験を通じて有意に増加した（104 週では、2 最高用量群において、雄：35 及び 61%及び雌：26 及び 71%増加）。一方、359 mg/kg 体重/日以上投与群の 79 及び 104 週において、肝臓については、雄では重度の腎乳頭石灰化の発生頻度の増加（2 最高用量群において、59/85 及び 57/85）が認められた。また、尿細管細胞の色素沈着の増加が観察されたが、発生頻度は対照群及び用量群の間では等しいように思われた（55-59 性/用量）。また、104 週における尿検査の所見には、高用量の雄における尿量の有意な増加及び対応したカリウム、カルシウム、クレアチニン及びクロライドレベルの減少が認められた。このような所見から、尿細管上皮における濃縮能力障害が示唆された。また、359 mg/kg 体重/日以上投与群においては、試験の後半を通じて血清尿素レベルが有意に増加した。733 mg/kg 体重/日投与の回復群において、尿量の増加及び腎臓病変が観察され、359-442 mg/kg 体重/日投与群の病変より重度であった。一方、359 mg/kg 体重/日以上投与群の肝臓は、79 及び 104 週で肥大し、顆粒状にみえた。高用量群の肝臓における組織病理学影響には、び慢性の肝細胞肥大（雄 37/85 及び雌 52/85）、細胞質好酸性の増加（雄 43/85 及び雌 45/85）並びにクッパー細胞/毛細胆管の色素沈着（雄 12/85 及び雌 17/85）が観察された。これらの影響は、それぞれ、2、13 及び 79 週で最初に検出された。一方、血清アラニンアミノトランスフェラーゼ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ活性の変動もみられたが、変化には一貫性がなく、用量相関性もあるようにはみえなかった。回復群においては、非腫瘍性の肝臓変化は可逆的であることが認められた。また、442 mg/kg 体重/日投与群の雌においては 104 週で、及び高用量群の両性においては試験を通じて、ペルオキシソーム酵素が有意に増加した。回復群においてはペルオキシソーム酵素活性に関して検査は行なわれなかった。精巣又は雌の生殖器官においては、組織病理学的影響は観察されなかった。

高用量群の雄における 104 週での腫瘍性の影響には、肝臓腺腫（10/80 対 4/80）及び肝臓がん（11/80 対 1/80）が認められた。104 週では、高用量群のラットの雄 2 例及び回復群の雄 4 例に、尿細管細胞癌が観察された。また、2 高用量群のラットの 45-49%に、単核球性白血病が認められた。一方、回復群においては、肝臓腫瘍は観察されなかったが、雄における尿細管細胞癌及び単核球性白血病の発生頻度は、対照群に比べて上昇したままであった。

この試験に関して、著者らは、6,000 ppm（雄 359、雌 442 mg/kg 体重/日相当）以上の用量群に観察された臨床所見及び肝臓病変に基づいて、NOAEL として 1,500 ppm（88.3-109 mg/kg 体重/日相当）を選択した（Moore MRCL, 1998a）。（NTP-CERHR, 2003 より引用）

④ 2 年間慢性毒性/発がん性試験（ラット）

CDF®(F-344) CrlBR ラット(70-85 匹/性)における、2 年間(104 週間)の混餌投与試験(0 - 500 - 1,500 - 6,000 - 12,000 ppm DINP、(雄: 0、 29.2、88.3、359 又は 733 mg/kg 体重/日; 雌 0、36.4、109、442 又は 885 mg/kg 体重/日、CAS 68515-48-0)が行なわれた。

その結果、6,000、12,000 ppm では、雌雄の動物に、肝毒性の組織病理学的兆候所見（腫大及び/又は顆粒状瘢痕/線状瘢痕/粗面変化像）（enlargement and/or granular/pitted/rough changes）をともなう肝腫大がみられ、肝臓の絶対及び相対重量の有意な増加が観察された。両用量群では、雌雄に、有意な肝蔵の生化学的変化（ALT 及び AST 増加）がみられた。また、6,000、12,000 ppm では、雌雄の動物に、腎臓の絶対及び相対重量の有意な増加が観察された。両用量群では、雄に、腎乳頭の石灰化の頻度及び重篤度が増加した。また、雄の肝海綿状変性（spongiosis hepatis）発生頻度が明らかに増加した。そして、雌雄に、尿細管細胞の色素沈着の頻度と重篤度が増加した。高用量群では、雄のみに悪性の腎尿細管細胞がんが観察されたが、動物種及び性特異的なアルファ 2u グロブリン(alpha 2u globulin)によるものであり、ヒトに関係するとはみなされなかった。高用量群では、雌雄に、肝細胞がんの発生頻度が増加した(処置群 31%対照群 6%)。一方、6,000、12,000 ppm では、雌雄の動物に、単核球性白血病(MNCL、mononuclear cell leukemia)の発生率が増加した（Aristech, 1994）。

EU Risk Assessment Report (EC, 2003a)では、6,000 ppm で観察された雌雄の MNCL の発生頻度の増加に基づいて、発がん性ポテンシャルの NOAEL を 1,500 ppm (雄 88 mg/kg 体重/日、雌 109 mg/kg 体重/日)と設定した。

一方、ECHA, 2012 では、肝蔵の生化学的変化（ALT 及び AST 増加)、雌雄共にみられた肝及び腎の絶対及び相対重量増加、並びに肝毒性を意味する他の組織病理学的所見に基づき、NOAEL として、1,500 ppm（雌雄それぞれ 88 及び 109 mg/kg 体重/日相当）を設定した。

また、試験から、新生物以外の所見として肝臓と腎臓が標的臓器であると結論された。中-高用量である6,000 ppmで両性共にみられた肝毒性の組織病理学的兆候をともなう肝重量増大（絶対及び相対）及び肝トランスアミナーゼレベル（ALT及び AST）を基にしてNOAELが決定されたが、これは、同じく中-高用量である6,000 ppmで79週から試験終了までに両性ともににみられた、絶対/相対重量の増加に基づく腎臓への影響から求めたNOAELと同値であった。（ECHA, 2012より引用）

⑤ 2 年間慢性毒性試験/発がん性試験（ラット）

上記の試験について、EFSA, 2005（EFSA, 2005 ANNEX 1）ではラット慢性/発がん性試験 (Aristech Chemical Corporation, 1994)の NOAEL を 88 mg/kg 体重/日として設定し、2001 年における EU リスク評価書から以下のように試験の概要を抜粋している。

Fischer 344 ラットにおける DINP（0、500、1,500、6,000、12,000 ppm、CAS 68515-48-0）を含有する飼料を用いて、2 年間の GLP 混餌投与試験が実施された。

その結果、12,000 ppm（733-885 mg/kg 体重/日）では、肝細胞腫瘍及び尿細管がんの発生が認められた。また、6,000 ppm（359-442 mg/kg 体重/日）では、MNCL が増加した（肝臓及び腎臓毒性)。NOAEL は 1,500 ppm（88-103 mg/kg 体重/日）であった（Covance, 1998, Aristech, 1995a, Aristech, 1995b）（詳細は④ 2 年間慢性毒性/発がん性試験（ラットを参照)。

⑥ 2 年間慢性毒性/発がん性試験（ラット）

Fischer 344 ラットを用いた DINP（飼料中 0-0.03-0.06%）の混餌投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

その結果、中用量投与群の雄における肝重量増加は 18 か月で 11-19%であり、有意な増加ではなかった。高用量の雄における肝重量増加は 10-30%で、試験の終わりに近づくほど増加分は少なくなった。腎臓の大きさの増加は中用量で 5-10%と、18 か月において有意な増加はみられなかった。高用量の雄では、腎臓の重量増加は 8-20%であった。雌では中用量投与での肝重量増加は 11 から 16%、高用量では約 30%であった。中用量投与での腎重量増加は 7-10%、高用量では 9-14%であった。

18 か月の DINP の混餌投与により、肝臓は肥大したが、肝臓酵素（ALT、AST、ALP）の上昇は少なかった。対照群と比較すると、中用量及び高用量投与群では、組織病理学的に確認される病変は認められず、肝機能臨床化学検査値は 1.5 倍から 2 倍以上には上昇しなかった。中用量群では、ALT 及び AST が 24 か月目の雄においてのみ上昇した。AST は、中用量群の 6 及び 12 か月で上昇したが、24 か月では上昇せず、また雄のみで確認された。高用量群の雄では、AST は 6 及び 12 か月で上昇したが、24 か月では上昇しなかった。高用量群での ALT 値は、6 及び 18 か月で上昇したが、12 及び 24 か月では上昇しなかった。雄の ALP は 6 及び 24 か月のみ上昇した（Exxon, 1986）。

EU Risk Assessment Report (EC, 2003a)では、これらの所見から、慢性の肝臓及び腎臓への影響に対する NOAEL として 0.03%（雌雄、それぞれに 15 及び 18 mg/kg 体重/日）が設定された。NOAEL は、雌の生存頻度の若干の減少及び肝海綿状変性（spongiosis hepatis）発生頻度の増加、雄の肝トランスアミナーゼの血清レベル上昇（1.5-2 倍）、雌雄ともに肝臓（11-19%）及び腎臓（5-10%）の絶対及び相対重量増加、並びに雄で 0.3%レベルの脾臓の相対及び絶対重量増加に基づいた。高用量レベルの両性並びに 0.3%レベルの雄では、MNCL は統計学的に有意で、極めて明瞭な用量依存性がみられた。MNCL に対する NOAEL として 15 mg/kg 体重/日（0.03%）が設定された（Exxon, 1986）。（ECHA 2012、EC, 2003 より引用））。

⑦ 2 年間慢性毒性試験（ラット）

成体 Fischer344 ラット（6 週齢、110 匹/性）における、DINP（CAS No. 68515-48-0）（0、0.03、0.3、0.6%（雄: 0、15、152、307 mg/kg 体重/日、雌: 0、18、184、375 mg/kg 体重/日相当））の混餌投与による 2 年間慢性毒性試験が行なわれた。体重及び飼料摂取量は、毎週測定された。試験の 6、12 及び 18 か月に、動物（10 匹/性/群）はと殺、剖検された。残ったラットは、2 年間試験の終了時にと殺、剖検された。血液学、尿及び血液化学における影響については、6、12、18 及び 24 か月で実施されて評価された。全ての投与群における肝臓及び腎臓並びに対照群及び高用量群において、残っている器官について、組織病理学的評価が実施された。ペルオキシゾーム増殖の証拠は、24 か月の肝臓（2 匹/性/群）の顕微鏡検査によって測定された。雄においては、152 mg/kg 体重/日投与群の 18-24 か月、及び 307 mg/kg 体重/日投与群の 12-24 か月に、体重増加の有意な低下が観察された。飼料摂取量についての報告はなかった。184 及び 375 mg/kg 体重/日投与群の雌において生存率は有意に減少した。152 及び 375 mg/kg 体重/日投与群においては、

雄雌の両性の試験のすべてにおいて肝臓及び腎臓重量の体重比が有意に増加した。307 及び 375 mg/kg 体重/日投与群の 24 か月においては、雄及び雌の脾臓の体重比は有意に増加した。また、375 mg/kg 体重/日投与群の 6-12 か月の雌、307 及び 375 mg/kg 体重/日投与群の 24 か月の両性で、副腎の体重比について小さいが有意な増加が報告された。副腎重量は報告されなかった。投与を通じて、高用量群の雄雌において、肝細胞肥大が用量相関性のある変化として観察された。用量相関性のある肝臓影響として、二つの最高用量群の 24 か月の両性において、再生結節（regenerative nodules）及び巣状壊死がみられ、高用量群の雄におけるスポンジ様肝炎（spongiosis hepatitis）が認められた。中及び高用量群の雄においては、血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（SGOT）及び血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（SGPT）の一貫した増加が観察された。しかし、SGOT に関しては中用量群の 6 及び 12 か月及び高用量群の 6-18 か月でのみ、統計学的に有意であった。また、雄においては、SGPT 活性の増加は、中用量群の 24 か月及び高用量群の 6 、18 か月で、統計学的に有意であった。中及び高用量群の両性においては、単核球性白血病（MNCL）の発症頻度の有意な増加が観察された。すなわち、雄においては、中及び高用量群では、それぞれ、48%及び 51%（対照 33%）、雌においては、中及び高用量群では、それぞれ、30%及び 43%（対照 22%）の MNCL が観察された。

精巣又は雌の生殖器官においてはペルオキシゾーム増殖は生じなかった。また、投与に関係した病変の兆候はみられなかった。血液学における唯一の有意な用量相関性のある変化は、雄の 307 mg/kg 体重/日投与群の 24 か月における赤血球数及びヘモグロビン並びにヘマトクリット値の低下であった。高用量群のすべての時点で雄において、尿量の増加及びカリウム並びにグルコースの一過性の増加が観察された。

筆者らはこの試験の NOAEL として、肝臓、腎臓への影響、MNCL の増加に基づいて、17 mg/kg 体重/日が設定された（Lington et al., 1997）。（NTP-CERHR, 2003 より引用）

⑧ 2 年間慢性毒性/発がん性試験（ラット）

Sprague Dawley ラット（70 匹/性/群)において、DINP（0、500、5,000、10,000 ppm、CAS 71549-78-5：Sancitizer 900、商業生産はされなかった）を含有する飼料を用いて、2 年間(24 か月間)の混餌投与試験が実施された。投与用量は以下のように算定された。すなわち、500 - 5,000 - 10,000 ppm について、それぞれ、雄 27 (19 - 61)、271 (183 - 611) 及び 553 (383 - 1,194)mg/kg 体重/日及び雌 33 (22 - 59)、331 (218 - 579)及び 672 (439 - 1,128) mg/kg 体重/日であった。

その結果、雄の高用量群においては、腎臓及び肝臓の絶対及び相対重量が増加した。中、高用量群の雌においては、腎臓及び肝臓の絶対及び相対重量が増加した。雌雄のすべての用量群において、甲状腺の絶対及び相対重量が増加した。中、高用量群の雄では、血清 SGOT 及び SGPT レベル、同様に、ALP レベルが増加した。中、高用量群の雄及び高用量群の雌では、肝海綿状変性（spongiosis hepatis）の発生頻度が増加した。雄のすべての用量群では、軽度から重度の肝細胞壊死巣の増加が観察された。また、高用量群の雄では、精巣間質細胞過形成が、対照及び背景レンジに比較して発生頻度が増加した（Bio/dynamics study 1986）。

EU Risk Assessment Report (EC, 2003a)では、処置されたすべての雄における肝臓病変(肝細

胞壊死巣)に基づいて、慢性毒性に関する LOAEL として、500 ppm (27 mg/kg 体重/日)を設定した。

＜反復投与毒性に対する評価＞

ECHA による、EU の REACH（化学物質の登録、評価、認可、制限 - EC1907/2006）規制に関して DIDP 及び DINP の新たな科学的証拠を評価したドラフトレビュー（2012）では、反復投与毒性に対する国際機関及び産業界による評価および ECHA の検討、結論が以下のように報告されている(ECHA, 2012)。

① 毒性・環境毒性・環境に関する科学委員会（CSTEE, 2001）

DINP に対する欧州連合リスク評価の結果（EC, 2003a）に関する意見の中で、毒性・環境毒性・環境に関する科学委員会（CSTEE, 2001a）は、次のように結論づけた： 「欧州連合リスク評価の報告書（RAR）では、ペルオキシソーム増殖とは関係のない肝臓の病理所見がこの試験でみられたため、88 mg/kg 体重/日というこの NOAEL 値を、リスク解析目的で採用している。しかしながら、Fischer 344 ラットを用いた Exxon 試験（Lington et al., 1997）では、雌雄ともに投与量に依存した肝臓及び腎臓の相対重量の増加が存在し、明確な最大無有害性影響量（NOAEL）値 15（雄）～18（雌）mg/kg 体重/日となった。152（雌）～184（雄）mg/kg 体重/日という最低有害性影響量（LOAEL）での肝臓及び腎臓重量の増加に加え、雄では肝海綿状変性（spongiosis hepatis）の発生頻度、及び血清中アルカリフォスファターゼ、トランスアミナーゼレベルの増加があった。肝海綿状変性（spongiosis hepatis）は肝類洞壁細胞（parasinusoidal cells）の病巣が変性したもので、ペルオキシソーム増殖とは無関係であると考えられているが、これもまた Aristech 試験で雄に見出されている（Moore, 1998)。肝海綿状変性（spongiosis hepatis）における NOAEL/LOAEL 比は、これら 2 つの試験で、肝臓と腎臓重量の増加の場合と等しい。RAR では肝海綿状変性（spongiosis hepatis）に関する NOAEL/LOAEL 比を、リスク解析のためには用いていない。RAR が最終的に完成した後、米国消費者製品安全性委員会の DINP に関する慢性ハザード諮問委員会（CPSC）が、重要エンドポイントとして肝海綿状変性（spongiosis hepatis）を採用したリスク解析を報告している。CPSC は、この影響に対する 5% 反応点に対応する基準用量を、Exxon 試験に基づいた場合 12 mg/kg 体重/日、Aristech 試験[sic[14]]では 15 mg/kg 体重/日と算定した。CSTEE はこの検討を科学的に妥当と認定し、肝海綿状変性（spongiosis hepatis）に対し基準用量を用いる事を、リスク解析の出発点として支持した。（ECHA, 2012）

②欧州連合（EC, 2003）

欧州連合リスク評価では、何故 Aristech の研究に基づいて NOAEL 値 88 mg/kg 体重/日を選択し、もう一つの候補である Exxon, 1986）による長期毒性試験から得られる、より低値（15 mg/kg）を採用しなかったのか、明瞭に説明されていない。

DINP は齧歯類に対し発がん性である。食事での DINP 経口暴露はラット及びマウス雌雄共に肝腫瘍を、雄ラットには腎腫瘍を、そして MNCL(単核細胞白血病;大顆粒リンパ性白血病(LGLL)とも呼ばれる）をラット両性に引き起こす。欧州連合リスク評価（EC, 2003a）は、齧歯類にお

ける DINP を介した肝腫瘍の誘発は、おそらくはペルオキシソーム増殖（PP）によるものと結論した。

ラットの腎腫瘍に関しては、2 種類の腫瘍が見つかっている：移行上皮細胞癌（transitional cell Carcinomas）及び尿細管細胞癌（tubular cell carcinomas）である。どちらのタイプの癌も、発生頻度は対照群と比較しても統計学的に有意でなかった。加えて、投与に関連した前腫瘍病変の証拠がなかった。欧州連合リスク評価は、腎腫瘍は α2u グロブリン腎症によると考えられ、そのメカニズムはヒトに当てはまるとは考えられないと結論した。雄及び雌ラットにおける MNCL についても、欧州連合リスク評価では、ヒトの健康には意味がないとの再評価結果であった。

③欧州食品安全機関（EFSA, 2005）

欧州食品安全機関（EFSA）は、食物に接触する材料への DINP の使用に関し、自らの見解に影響するような新たな大規模リスク評価は実施しなかった（EFSA, 2005）。EFSA は、DINP に関する毒性学的に鍵となる影響は、様々な研究から、肝臓の変化と考えられると結論づけた。2 件の研究結果（Aristech, 1994 及び Exxon, 1986）から得られた肝海綿状変性（spongiosis hepatis）の最大無有害性影響量（NOAEL）／最低有害性影響量（LOAEL）の値は、肝臓と腎臓重量の増加に対して得られた値と同様であると述べられている。同機関の委員会は、Exxon, 1986）によるラットでの 2 年間の慢性毒性試験と、肝海綿状変性の発生頻度増加を引き合いに出した。その肝海綿状変性には、雌雄共にみられた肝酵素の血清レベル増加、並びに肝臓と腎臓の絶対及び相対重量増加を伴っていた。同委員会は、ペルオキシソーム増殖に関係しない慢性の肝及び腎への影響に基づき、15 mg/kg 体重/日を NOAEL として用い、耐容一日摂取量（TDI）を 0.15 mg/kg 体重/日とすることに同意した。（ECHA, 2012）

④欧州食品安全機関（SCCP, 2007）

消費者製品化学委員会（SCCP）は、DINP に関し、まだ新規ハザード評価を実施していない。化粧品に使われている 10 種類のフタル酸エステル化合物に関する SCCP の見解（SCCP, 2007）には、EFSA によって得られた、DINP の耐容一日摂取量（TDI）として 0.15 mg/kg 体重/日が用いられている。EFSA は最大無有害性影響量（NOAEL）として 15 mg/kg 体重/日を用い、不確かさ係数を 100 としていた。（ECHA, 2012）

⑤健康及び環境リスクに関する化学専門委員会（SCHER, 2008）

健康及び環境リスクに関する化学専門委員会（SCHER）は、DINP に関し、まだ新規ハザード評価を実施していない。学校教材に使われているフタル酸エステル化合物に関する SCHER の見解（SCHER, 2008）では、ペルオキシソーム増殖に関係しない慢性の肝及び腎への影響に対し、最大無有害性影響量（NOAEL）を 15 mg/kg 体重/日としたことに基づき、不確かさ係数を 100 として、TDI を 0.15 mg/kg 体重/日と想定している。（ECHA, 2012）

⑥新興健康リスク科学専門委員会（SCENIHR, 2008）

新興健康リスク科学専門委員会（SCENIHR）は、DINP に関し、まだ新規ハザード評価を実施していない。DEHP 可塑化 PVC や他の可塑剤を含む医療用具の安全に関する SCENIHR の見解（SCENIHR, 2008）の中では、新生児やその他リスクがありそうなグループを考慮し、公けに

入手可能な情報（発表論文）や業界からの届出情報が検討されている。SCENIHR は反復投与毒性試験で適切な出発点をどう選択するかで、DINP に関する欧州リスク評価（EC 2003a）と、毒性・環境毒性・環境に関する科学委員会（CTEE）の見解（CSTEE, 2001a）の間の意見の相違を問題にしているが、SCENIHR が実際にどちらの最大無有害性影響量（NOAEL）を支持しているか（両者とも DEHP と代替品の比較表で 15 及び 88 mg/kg 体重/日と表示しているが、後者の値はカッコ付きである）、述べていない。（ECHA, 2012）

⑦米国環境保護庁（EPA, 2005）

2000 年 9 月に米国環境保護庁（US EPA）は DINP を、いわゆる緊急計画・地域社会の知る権利法 313 条の管轄リストに含めることを提案し、技術報告書で支持された（US EPA , 2005a）。US EPA は DINP に対し、自らのハザード評価を改訂した。DINP の改訂技術報告書（US EPA, 2005b）には肝臓と腎臓が DINP 由来の毒性の標的臓器であるとされていた。肝海綿状変性（spongiosis hepatis）は最も鋭敏な非がん性応答であると見なされた。

US EPA, 2005b によれば、肝海綿状変性が肝臓の肝類洞壁（Ito）細胞から発達するのに対し、ペルオキシソーム増殖で引き起こされる肝腫瘍、および他の肝における DINP 毒性の影響が肝実質細胞に関係するということには、一般の同意がある。肝海綿状変性の発達に関し、種特異的な結果であるという明瞭な証拠がないので、ラットでのこれら病変の発生はヒトにも当てはまりうると想定された。

US EPA は、ラットの 2 研究（Aristech, 1994 及び Exxon, 1986）で観察された肝海綿状変性の見かけ上の相違は試験の用量設定範囲の違いを反映しており、また両研究の方法論上の違いが、Exxon（1986）研究で細胞変性病巣および肝海綿状変性の発生頻度がずっと高いことの説明になると論じている。

US EPA は Exxon, 1986 及び Aristech, 1994 の 「*DINP に 2 年間慢性暴露された雄ラットにおける肝臓の重大な傷害の兆候（即ち、 肝海綿状変性発生頻度の統計学的に有意な増加、肝臓重量及び肝臓酵素活性増加）研究に基づき*」最大無有害性影響量（NOAEL）を 15 及び 88 mg/kg 体重/日と定めた。US EPA は、リスク評価に関して 2 つの研究のどちらの値の方が好ましいと考えたのかは明らかにしていない。

腎臓への影響については、腎腫瘍は α2 尿中グロブリン腎症（nephropathy）に起因しているようで、これはヒトには当てはまらないと同庁は述べている。それにもかかわらず、雌マウスにおける腎症の発生と重症例の増加（Aristech, 1995c ; EC, 2003a で引用）、及び雌ラットにおける腎臓重量の増加（Aristech, 1994）は、α2 尿中グロブリンの作用では説明できないとしている。US EPA がどの NOAEL 値を腎臓への影響と想定したのかは明らかでない。（ECHA, 2012）

⑧可塑剤及び中間材料に関する欧州連合（ECPI, 2009）

欧州の産業界においては、「フタル酸エステルジイソノニル（DINP）に関する最近の科学データ、並びに玩具や保育用具への使用に対するリスク解析」の中で、可塑剤及び中間材料に関する

欧州連合（ECPI）は、Aristech 1994 の研究に基づき、最大無有害性影響量（NOAEL）として 88 mg/kg 体重/日をリスク評価に用いた。*「肝海綿状変性（spongiosis hepatis）は、老齢ラットにみられる自然発生的な変性過程であり、人の肝の病理には対応するものがなく、それ故に子供におけるリスク評価には該当しない」*、と ECPI は述べた。そのため、肝海綿状変性は NOAEL の選択肢としては適切なエンドポイントではないと、ECPI は結論づけた。ECPI は、NOAEL として 88 mg/kg 体重/日を選択した根拠を、「高用量での肝の生化学的変化（ALT、AT の増加）、及び同時に組織病理学的所見を伴う雌雄共にみられる肝重量増加から成る肝毒性」、並びに Aristech, 1994 の研究における雌雄共にみられた肝及び腎重量増加においた。更には、Aristech, 1994 で用いられた投与間隔方式及び研究結果に基づき、ECPI は「真の」無有害性影響量（NAEL）は、15 から 152 mg/kg 体重/日の間（Exxon, 1986 研究における NOAEL が 15 から 152 mg/kg 体重/日、Aristech, 1994 研究における NOAEL が 88.3 mg/kg 体重/日で、最低有害性影響量（LOAEL）が 359 mg/kg 体重/日）にあると論じた。

⑨米国化学会フタル酸エステル分科会（ACC 2005）

米国の産業界においては、米国化学会フタル酸エステル分科会（ACC, 2005）が、US EPA の提案及び US EPA の技術報告（上記 US EPA, 2005a,b 参照）に応じ、一連のコメントを提出した。

反復投与毒性に関しては、次のことが言える。

ACC は肝海綿状変性（spongiosis hepatis）がヒトに起こる証拠はないが、起こらない証拠はあると反論した。文献にはヒトでの海綿状病変の報告はなく（Bannash と Zerban（1997）を例外として）、また、200 近くの病気のヒト肝の研究で、肝海綿状変性もしくは類似の病変は報告されていないとした。ACC は、肝海綿状変性は未知の病理学的出来事を伴う組織学的観察の一つにすぎないと見なした。ACC は肝腫大はペルオキシソーム 増殖のせいであるとし、従ってヒトには当てはまらないであろうと主張した。肝酵素の変化は如何なる病理学的変化とも対応しておらず、故にヒトは置くとしても、ラットではそれ自体が毒性の影響ではなかろうと主張された。更に加えて、類人猿のデータは、肝の有害な影響を示していないと反論した。

腎毒性に関しては、類人猿の試験では腎臓の重量変化はみられず、その他腎臓への影響は、推測としての毒性の意義に止まるか、または齧歯類個有のものだと主張した。ACC は腎臓に関する研究報告には、DINP がヒトに腎毒性をもたらすと合理的に期待出来ると結論づけるだけの根拠を欠くと結論づけた。（ECHA, 2012）

⑩ECHA, 2012 における検討

Bio/dynamics study 1986（補完研究）は「Santicizer 900」（DINP-A）と呼ばれる物質を用いて行われた。本物質の CAS 番号は、伝えられるところでは本研究からは分からない（EC 2003a）。

この点に関し慢性ハザード勧告委員会（CHAP）（2001）は「Santicizer 900（CAS# 71549-78-5）は市販されていないが、サンプルはドイツ（BASF AG）.で分析された。BASF の Patrick Harmon 氏によれば、『Santicizer 900 は当社の現行製品 Palatinol（R）N や、イソノナノールからブテンの二量化を経て作られる CAS# 28553-12-0 のような DINP 類に、化学的には似通っている。』。」

としている。（Harmon, US CPSC への私信 2000）

欧州連合リスク評価では、DINP の異なるタイプ間で区別をしていない（EC 2003a）。CAS 68515-48-0 及び CAS 28553-12-0 の DINP 同士で、毒性学的な差は少ないようであるが、これら 2 化合物の毒性を直接検討比較した研究は 2、3 あるに過ぎない（US CPSC, 2010a）。慢性毒性の類似性を確認出来る 2 年間試験で入手可能なものはない。

DINP 近縁物質に関する欧州連合リスク評価結果は、DIDP その他からもたらされた（EC , 2003a,b）。DIDP の産業化学物質安全性報告書によれば、DINP と DIDP は構造的に似通っていると言われている。DINP と DIDP の化学物質安全性報告書は、お互いに類推を利用している。

専門機関と産業界共に、異なる構造の DINP 間、また DINP と DIDP 間に類推を適用することを容認しているという上記の状況に照らすと、化学的には CAS 28553-12-0（DINP-2）に類似していると言われている物質で実施された 2 年間の慢性毒性試験を無視するのは理に適っていないように思われる。にもかかわらず欧州化学品庁（ECHA）は、類推には限界があるとし、故にこの研究は CAS 68515-48-0（DINP-1）と共に実施された反復投与毒性試験に関して 2 件の主要研究にみられる影響、特に雄で有意に上昇した肝海綿状変性（spongiosis hepatis）の発生頻度（中用量で 43%、高用量で 46%）に対する補完的意味合いがあると捉えている。

Aristech（1994）及び Exxon（1986）双方の研究で、肝海綿状変性（spongiosis hepatis）発生頻度、肝臓トランスアミナーゼの血清レベル、並びに肝臓及び腎臓重量の統計学的に有意な上昇が、研究で得られた最低有害性影響量（LOAEL）（それぞれ 358 及び 152 mg/kg 体重/日）で観察された。「新規試験/記載主要研究」の項で論じたように、Bio/dynamics 研究（1986）において雄ラットに 271 mg/kg 体重/日でみられた肝海綿状変性は、これら 2 研究に対し補完的たり得ると考えられる。

主要 2 研究で、雌での肝海綿状変性発生頻度は全ての対照群、投与群で似通っており、低かった。両研究で肝海綿状変性は明瞭に雄への影響として認められ、このことは外因性物質への暴露で生ずる肝海綿状変性に関して観測される雄への偏向と符合している（Box 1 参照）。肝海綿状変性の発生頻度増加は、明らかに両研究、Aristech（1994）及び Exxon, 1986 において投与と関係しており、用量依存的であった。

最大無有害性影響量（NOAEL）が 15 mg/kg 体重/日で最低悪影響量（LOAEL）が 152 mg/kg 体重/日（Exxon, 1986）、及び NOAEL が 88 mg/kg 体重/日で LOAEL が 359 mg/kg 体重/日（Aristech, 1994）という結果が、2 つの主要反復投与毒性試験から、肝海綿状変性（spongiosis hepatis）発生頻度の統計学的に有意な増加、及びその他の肝毒性兆候に基づいて得られた。

Aristech, 1994 研究でより多くの肝臓切片試験が行われていれば、観測された肝海綿状変性より一律に高い発生頻度が示されていたと思われる。統計学的解析の結果、両研究での所見は類似している（言い換えれば、2 つの主要研究における肝海綿状変性の「真の」発生頻度は、統計学的に違いが無かったであろう）と考えられる。

全体として、これら 2 研究に矛盾はないと思われる。15 及び 88 mg/kg 体重/日という値は NOAEL や導出無影響量（DNEL）を決定するときには問題となり得るが、Aristech, 1994 研究での 88 mg/kg 体重/日投与群は、肝海綿状変性発生頻度が対照群より低いことと、2 研究の蓄積データの用量-反応カーブを考慮すると、異常飛び値と見なし得る。（ECHA, 2012）

⑪ECHA, 2012 の結論

DINP の発がん性に関する新たな入手可能情報は、肝臓及び腎臓腫瘍についての欧州連合リスク評価の結論を更に支持している。これらの新生物はヒトには当てはまらない作用機序（α2u-グロブリンないしはペルオキシソーム増殖）のため、ヒトには当てはまらないと推定される。しかしながら単核細胞白血病（MNCL）関しては、従来の見方とは異なり、ラットの MNCL がヒトと同等かもしれないと Thomas et al., 2007 の再評価は示唆している。Exxon 及び Aristech の研究でみられた MNCL が偶然である可能性は低いと思われるにもかかわらず、MNCL の発生頻度増加の意味づけは、背景頻度の高さとばらつき並びにヒトへの関連性の曖昧さを考えると、依然困難である。DINP には遺伝毒性はなく、MNCL が閾値作用機序に従うのか議論のあるところである。この点に関し、入手可能な情報からははっきりした結論は引き出せない。とはいうものの合理的対応として MNCL の所見は、反復投与毒性で選択された最大無有害性影響量（NOAEL）、15 及び 88 mg/kg 体重/日を補強するものであると結論づけることは可能であろう。こうした結論は現行のリスク評価の成果に影響するものではないので、本評価項目から更に踏み込んだリスク解析は行わない。（ECHA, 2012）

＜参考＞

①雄ラット腎における α2U グロブリンの蓄積の確認

Lington et al., 1997 に報告された試験（earlier Exxon study）で保存された腎臓標本が調べられた。

試験 12 ヶ月か月で摘出された雄ラットの腎臓の免疫染色の結果から、染色陽性領域の平均%及び平均液的サイズで評価すると、α2UG の蓄積の重篤度は有意に増加した。対照群と比較すると 0.6%（307 mg/kg 体重/日）では、染色陽性領域の平均%では 5.14%（対照 2.34%）及び平均液的サイズ 70（対照 21）であった。しかし、雌の全投与群及び雄の 0.03%（15 mg/kg 体重/日）及び 0.3%（152 mg/kg 体重/日）投与群においてはこのような変化は見られみられなかった。雄の高用量群（0.6%）における腎臓切片では、PCNA 陽性細胞の増加が認められた（増殖指数 PI＝2.01、対照 1.61）。α2UG の過剰な蓄積及び増殖細胞巣が主として P2 セグメントの近位尿細管細胞に観察された。著者らは、ヒトに関連するとみなされない、雄ラットに特異的な腫瘍形成における α2UG メカニズムを支持するものとしている（Caldwell et al., 1999a）。

②F-344 ラットにおける単核球性白血病に関する検討

Caldwell, 1999b は F-344 ラットのバイオアッセイにおける単核球性白血病（MNCL）のレビューを実施した。

F-344 ラットにおいて、DINP を含めたフタル酸エステルは、高用量群で MNCL の発症頻度の増加が観察される化合物である。このような MNCL における発生の増加の重要性について、広範な毒性データベースを調査したところ、MNCL を含めて、腫瘍は相対的に高用量でのみ発生し、明確な閾値（0.03%, Lington et al., 1997）を超えた用量でのみ発生することが分かった。フタル酸エステルは、遺伝毒性を有しない化合物であることから、閾値の存在に関する仮説が支持される。総合的にこれらの事実を検討すると、たとえ、統計学的に有意な MNCL の発生頻度の増加が観察されたとしても、遺伝毒性を有しない化合物に生涯暴露された F-344 ラットにおける MNCL

の発生増加に関する所見は、毒性学的にヒトに関係していないと結論できる。従って、DINP などの特定のフタル酸エステルに暴露された F-344 ラットに観察された MNCL の発症頻度の増加に関しては、種特異的な現象であり、ヒトに関連性がないと見なすことは可能である。それ故、F-344 ラットにおける MNCL の増加に基づいた発がん物質として、このような化合物を特性化することは、科学的に支持されない（Caldwell DJ, 1999b）。

③DINP のペルオキシゾーム増殖作用と肝臓腫瘍との関係

NTP は、以下の見解を示している。

Moore による試験から（Moore MRCL, 1998.）、最高用量群の雄のみにみられるラットの肝臓腫瘍が明らかにされた。ラットにおいては、最高用量群の雄及び雌並びに 2 番目に高い用量群の雌に（雄ではなく）に、ペルオキシゾーム増殖が観察された。また、2 番目に高い用量レベルにおいては、いずれの性にも肝臓腫瘍は観察されなかった。その上、回復群においては、肝臓腫瘍は認められなかった。これらの結果は、肝臓腫瘍誘導に関するペルオキシゾーム増殖の作用様式モデルと一致している。ペルオキシゾーム増殖は、マウスにおいては、最高用量でのみ評価された。また、肝臓腫瘍はより低い用量においても観察された。（NTP-CERHR, 2003 より引用）

④DINP の PPARα に対する作用（マウス）

DINP に対する肝臓応答におけるペルオキシゾーム増殖-活性化レセプターアルファ（PPARα）の役割に関しては、SV 129 PPARα ノックアウトマウスを用いて調べられた。

雄及び雌の SV 129 PPAR a-ノックアウトマウス（-/-）、SV 129 PPARα（+/+）及び B6C3F1 マウスにおいては、DINP を 8,000 ppm 含有する飼料で、1 又は 3 週間の間、混餌投与が行われた。

その結果、1 週間暴露された SV 129 PPARα（+/+）及び B6C3F1 マウスの雄及び雌において、肝臓重量の増加が認められた。しかし、同様に 1 週間暴露された SV 129 PPAR a-ノックアウトマウス（-/-）では、このような増加はみられなかった。肝臓蛋白質のウエスタンブロット解析から、アシル CoA オキシダーゼ及び CYTP450 4a 蛋白質が、PPAR α（+/+）では誘導されたが、3 週間の暴露後でも、PPARα（-/-）雌マウスでは誘導されなかった。さらに、薬物代謝及び蛋白質輸送に関与する特定の遺伝子が PPAR α（+/+）の雌の肝臓では変化したが、PPARα（-/-）マウスでは、変化しなかった（Valles et al., 1999）。

EU Risk Assessment Report (EC, 2003)では、これらのデータから、次のように結論している。すなわち、DEHP (Lee et al., 1995)のように DINP 又は他のペルオキシゾーム増殖物質は、PPARα 依存性のメカニズムを介して、肝臓作用を誘導することが裏付けられる。

⑤ ペルオキシソーム増殖を介する肝発がんの作用機序

EC, 2003 では、ペルオキシゾーム増殖に関して、以下の見解を述べている。ノックアウトマウスで示されたように（Valles et al., 1999）、PPARα が肝臓での腫瘍促進に関与して、アポトーシスの抑制にも寄与していると推測された（Van den Heuvel, 1999）。ヒトへの外挿（あるいは関連性）については、次のように議論がなされている。すなわち、癌における PPAR の重要性

を示す研究に基づくと、疑問点は、ヒトは肝臓に PPARα を持っているか、クローン化したヒト PPARα はげっ歯類の PPARα と同じように機能するかである。しかしながら、ヒト細胞はペルオキシソーム増殖に不応性であり、PPAR-応答遺伝子の誘導はラットやマウスの細胞より少ないことが、以前から知られていた。PP への応答性が弱い理由は、げっ歯類に比べて、ヒト細胞では PPAR 発現が低いことで部分的には説明される。疫学的データの大部分は、フィブラート系脂質低下薬を服用したヒトで、発がんリスクは増加しないという事実を支持している。最近の情報によれば、ヒトが PP の肝発がん効果に不応答であることに対し、遺伝子レベルでの説明が可能であると説明している。データによれば、応答遺伝子の一つであるヒト ACO（アシル CoA オキシダーゼ）遺伝子プロモーターが、ほとんどのヒトで不活化されている（Woodyatt, 1999）。（EC, 2003 より引用）

⑥ ペルオキシソーム増殖剤と成長調節

ペルオキシソーム増殖剤（PP）は、成長調節に関わって、PP 活性化レセプター（PPAR-alfa）を要求するメカニズムを介して、げっ歯類の肝臓発がんを誘導する。そこで、雄 SD ラットから作製された初代培養肝細胞を用いて、PP によって誘導された成長シグナル伝達経路が、PPAR-alfa が介在するペルオキシソーム増殖関連性の応答から解離できるかどうか検討された。

その結果、PP の WY-14,643（0.5、1.0 mM : Max）と MEHP（1.0 mM）は、ラット肝細胞で、c-fos、c-jun、junB、egr-1 などの IEG（Immediate Early Genes）の発現を上昇させた。ラットの初代培養肝細胞を用いた実験から、PP によるシグナル伝達経路は、PPAR-alfa による活性化から解離することができたことから、PPAR-alfa に依存しない経路により、成長調節経路を活性化する可能性がある（Pauley et al., 2002）。

（4）神経への影響

① 発達神経毒性試験（ラット）

妊娠ラット(Wistar、16 匹/群)において、DINP（溶媒、300、600、750、900 mg /kg 体重/日）の GD 7- PND 17 の間での強制経口投与が行なわれた。DINP の抗アンドロゲン作用が疑われていることから、生殖と性的二相性行動に対する DINP の影響が検討された。

その結果、PND 13 における児動物の体重は、雄では 900 mg /kg 体重/日で、雌では 750 mg /kg 体重/日で、有意に低下した。また、組織病理学的に、胎児の精巣でフタル酸エステルに特有の影響が観察された。すなわち、雄児動物では、PND 1 において、900 mg /kg 体重/日で、肛門性器間距離(AGD)が有意に短縮した。PND 13 では、雄児動物では、750 及び 900 mg /kg 体重/日において、用量依存的に、乳頭保持率が有意に増加した。PND 90 においては、600 mg /kg 体重/日用量群から、用量依存的に、精子運動率の低下がみられた。精子運動率の低下及び精子数の増加が引き起こされた。児動物の 2-3 か月齢でのモーリス水迷路においては、高用量群の雌児動物は、対照群に比較して、より良好な成績であり、対照群の雄と同様な成績であったことから、DINP は空間学習に影響を及ぼした。このことは、DINP に暴露された雌では、行動における雄性化が示唆される。

これら結果から、著者らは次のように結論した。すなわち、DINP は、生殖発生に対して、抗アンドロゲン作用を引き起こすことが示される。しかしながら、DEHP, DBP 及び BBP に比べるとより強くはなく、さらに、DINP の安全性評価が必要とされる（Boberg et al., 2011）。

（5）免疫系への影響

① 皮膚感作性

ビューラー法（Buehler）に従って、感作性試験が実施された。

その結果、一つの試験では、再チャレンジにより陽性結果を示したため、EU 基準に従って、分類が可能であった。また、ビューラー（一回チャレンジ）に従ったもう一つの試験では、陰性結果であった（EC, 2003a より引用）。

また、生産者の Sqwish Ball®からは、DINP の誤用に関連した 5 例の皮膚炎について、報告がなされた。しかし、どの症例も、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、感作性を惹起する場合があるかも知れない弱い証拠が与えられた。

② 呼吸器感作性

これまで、いずれのフタル酸エステルに関しても、特に、DEHP 及び DBP に関しては、肺の感作特性は証明されていない。従って、DINP について、感作ポテンシャルは低いと予測できる。（ECHA, 2012 より引用）

③ アトピー性皮膚炎モデル（マウス、*in vitro*）

DINP は、多くのポリ塩化ビニル製品における主要な可塑剤であり、マウスの Ig 産生に関するアジュバント作用を有することが示された。しかし、アレルギー性疾患に対する DINP の作用は、十分に解明されていない。この研究では、アトピー体質を有するマウスにおけるヤケヒョウヒダニ（Dp）によるアトピー性皮膚炎（AD）様皮膚病変に対する DINP の影響が研究された。マウスは、耳介に、Dp を皮内注射され、腹腔内投与により、0, 0.15, 1.5, 15, or 150 mg/kg/日の用量で DINP に暴露された。そして、臨床成績、耳介厚、組織学的所見、耳介のサイトカイン/ケモカイン蛋白質の発現及び Ig とヒスタミンの血清レベルが評価された。さらに、骨髄誘導の樹状細胞（BMDC）又は脾細胞に対する DINP の影響が、インビトロで調べられた。DINP（0-100 pM）への暴露の後で、細胞の表現型及び機能が評価された。

その結果、DINP は、Dp に関係する AD 様皮膚病変を悪化させた。また、耳介における好酸球性炎症、肥満細胞の脱顆粒及び胸腺間質性リンホポイエチン（TSLP）の発現と一致して増悪した。DINP により、Dp 特異的 T 細胞増殖を刺激する能力と同様に、BMDC 上の細胞表面活性化マーカーの発現及び TARC/CCL17（胸腺及び活性化-調節ケモカイン）並びに MDC/CCL22（マクロファージ誘導ケモカイン）の産生が増強した。同様に、DINP により、インターロイキン（IL）

-4 産生及び Dp 刺激による脾細胞の増殖が増強された。DINP は、Dp に関係する AD 様皮膚病変を悪化させることが可能である。増悪のメカニズムには、少なくとも部分的には、樹状細胞の TSLP 関連の活性化を通じて、免疫細胞の直接的又は間接的活性化によって、介在される可能性が指摘された（Koike et al., 2010）。

④ 呼吸器喘息モデル（マウス）

気管支喘息は、部分的には、免疫調節サイトカインのインターロイキン（IL-4 及び IL-13）によって介在される。これらのサイトカインは、IgE 合成を刺激し、結果的に気道過敏を引き起こすことが知られている。また、フタル酸エステルが子どもの喘息に寄与している可能性が仮説として取り上げられてきた。DEHP、DINP、DIHP、BBP について、Dearman によって提唱されたプロトコルを用いて、マウスの局所に適用後、血清中の IgE を測定することによって試験が行われた。そして、耳介リンパ節を摘出して、IL-4 と IL-13 蛋白質、対応する mRNA が測定された。

フタル酸エステル投与したマウスの ELISA 及び RNAse 保護アッセイにおいては、IgE、IL-4, 及び IL-13 蛋白質並びに IL-4 及び IL-13 mRNA レベルは、対照群と同様なレベルであった。一方、陽性対照物質の無水トリメリット酸（TMA）は、すべてのパラメータにおいて、有意で大きな増加が認められた。

これらの所見から、試験されたフタル酸エステルが、抗体を介在する呼吸器アレルギーを引き起こす可能性はありそうにない（Butala et al., 2004）。

（6）内分泌系及び生殖系への影響

＜生殖・発生毒性試験＞

以下の Waterman et al., 2000 には、①一世代及び②二世代生殖毒性試験が含まれる。

① 一世代生殖毒性試験（ラット）

CD（SD）BR ラット（30 匹/性/群）において、DINP-1（0、0.5、1.0、1.5% w/w、雄：0、301-591、622-1,157、966-1,676 mg/kg 体重/日（推定用量は ACC, 2000 による、NTP-CERHR, 2003 からの引用）、雌：交配前　0、363-624、734-1,169、1,114-1,694 mg/kg 体重/日、妊娠中 0、377-404、741-796 及び 1,087-1,186 mg/kg 体重/日、授乳期間　490-923、1,034-1,731、1,274-2,246 mg/kg 体重/日相当））（CAS 68515-48-0）の交配前 10 週間からの混餌投与が行われた。雌は、交配、妊娠及び授乳を通じて、PND 21 まで混餌投与された。一方、雄は、交配期間の後で、直ちにと殺された。剖検では、肝臓、腎臓及び生殖器官が摘出され、重量が測定された。

DINP の 1 及び 1.5%において体重増加が低下した。しかし、交配又は受胎能（同腹児数）の指標に対して影響は認められなかった。剖検では、肝臓及び腎臓の絶対重量が、すべての用量レベルで、両性において増加した。高用量においては、精巣の絶対重量が増加した。また、最高用量においては卵巣重量が約 30%まで低下した。また、高用量においては児動物の生存率が低下した。二世代試験(後述)と同様に、PND 21 での児動物の体重増加はすべての投与群で低下した。最高用量までのすべての用量で雄又は雌の生殖パラメータに影響は見られなかった。

これらの所見から、著者らは、生殖毒性 NOAEL として、最高用量の 1.5%(原報では、1,000 mg/kg 体重/日)を確認した。（Waterman et al., 2000）。

② 二世代生殖毒性試験（ラット）

CD（SD）BR ラット（30 匹/群）において、DINP（0、0.2、0.4 又は 0.8%（w/w））の、交配に先立って 10 週間､妊娠中及び授乳中を通じて混餌投与が行われた｡推定された試験中の用量は、雄について、交配前の期間では、0、165、331、665 mg/kg 体重/日、雌について、交配前の期間の用量では、0、182、356、696 mg/kg 体重/日、妊娠期間の用量では、0、146、287、555 mg/kg 体重/日並びに授乳期間の用量では、0、254、539 及び 1,026 mg/kg 体重/日であった（、推定用量は ACC, 2000 より、NTP-CERHR, 2003 からの引用）。体重及び摂餌量は、一週間ごとに測定された。交配前暴露の 10 週間後で、雄と雌は、同一用量群内で 1：1 で一組にされた。そして、雌は、膣内の精子の確認のために、3 週間まで観察された。F_0 雄は、最後の同腹児の分娩後まで投与が行われた。その後、と殺、剖検された。一方、雌は同腹児が離乳した後でと殺された。また、PND 4 では一腹当たり 4 匹の雄児と 4 匹の雌児になるよう同腹児は間引かれた。離乳時にはそれぞれの同腹児から 1 匹の雄及び 1 匹の雌が選別され、交配のために成体まで飼育された。残りのラットは外部が検査された後でと殺され、剖検なしに廃棄された。F_1 児動物は、残りの試験を通じ、親動物と同一の飼料で飼育された。成体の F_1 ラットは、膣栓の確認の後、3 週間の間、同一用量群内で交配された。F_1 ラットに関して推定された用量は、交配前の雄においては、0、189、379、779 mg/kg 体重/日、交配前の雌においては、0、197、397 及び 802 mg/kg 体重/日、妊娠中の雌においては、0、143、288 及び 560 mg/kg 体重/日並びに授乳中の雌においては、0、285、553 及び 1,129 mg/kg 体重/日（推定用量は ACC, 2000 による、NTP-CERHR, 2003 からの引用）であった。

母動物は分娩後 PND 1 まで児動物を授乳し、その時点で同腹児とともにと殺された。成体は剖検され、器官重量が測定され保存された。精子の測定は実施されなかった。精巣は、ブアン固定液で固定された。

その結果、高用量の母動物が、対照群の体重に満たない場合、F_0 ラットに関する体重増加は、PND 14 及び 21 まで、DINP の摂取によっては、影響されなかった。F_0 ラットにおいては、肝臓の絶対重量は、中用量群の雌及び高用量群の雄と雌の両方で増加した。腎臓の絶対重量は、雄の二つの高用量群及び雌のすべての暴露群で増加した。生殖器官（精巣、精巣上体、前立腺及び精嚢）の絶対重量は、DINP の投与に関連した変化はみられなかった。高用量においては右の卵巣重量は変化しなかったが、左の卵巣の絶対重量は対照に比べて低下したことから、左の卵巣重量の低下は異常な変化とみなされた。一方、F_0 の交配に関する受胎能の指標は、DINP の投与に関連した変化はみられなかった。受胎能の指標には、同腹児数、交配の尺度、死亡児動物の数及び性比が含まれる。また、F_1 及び F_2 児動物の両方において、体重増加は減少した。F_1 世代の交配の間、高用量群においては、体重は、約 8-10%まで一定しないで低下した。F_1 動物が成体として用量群内で交配された場合、DINP は交配能及び産出能、同腹児数、児動物の体重又は生存率又は性比に変化を与えなかった。F_1 成体の剖検においては、高用量群の雌で肝臓の絶対重量が増加した。また、高用量群の雄で腎臓の絶対重量が増加した。しかし、生殖器官の絶対重量には変

化はみられなかった。投与された全ての F_0 及び F_1 ラットにおいて、肝臓においてはより好酸性が観察された。また、中及び高用量群の雄の腎臓では軽微-軽度の腎盂拡張を呈した。精巣は顕微鏡検査においては対照と同等であった（Waterman et al., 2000）。

これらの所見から、二世代試験においては、生殖パラメータにいかなる影響もみられなかった。著者らによって、全体的な生殖に関する NOAEL は、最高用量の 0.8%（雄においては、665–779 mg/kg 体重/日及び雌においては、696–802 mg/kg 体重/日）として設定された(原報では、～500 mg/kg 体重/日)。生殖毒性が観察されなかったことから、生殖に関する LOAEL は設定されなかった。 また、著者らは、P_1 又は P_2 (F_1)雄の精巣に影響がみられなかったことから、雄の精巣に対する NOAEL を 0.8%(470 mg/kg 体重/日)と設定した。

一方、体重増加に対する影響が 0.2%において F_1 児動物の PND 21 までみられたことから、妊娠から授乳期間を通じて、発生毒性 LOAEL として 143-285 mg/kg 体重/日が示唆された。著者らは、ベンチマーク用量法（BMD、polynomial model with ICF Kaiser software package THC）を使用することによって、5%体重減少に関する 95%下側信頼限界を 250 mg/kg 体重/日と報告した。

③ 発生毒性試験（ラット）

Sprague Dawley ラット（24 匹/群）において、DINP（CAS No. 68515-48-0）（0、100、500、1,000 mg/kg 体重/日）の GD 6-15 の強制経口投与による発生毒性試験が実施された。母動物は、GD 21 にと殺され、胎児が評価された。

その結果、DINP の 1,000 mg/kg 体重/日投与群において母体毒性が観察され、体重増加及び飼料摂取の低下が認められた。また、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群で胎児に骨格変異が観察された。腰肋をもった同腹児においては用量相関性のある増加（DINP：25.0、20.2、54.2 及び 78.3%）が観察され、高用量において統計学的に有意であった。また、痕跡状腰肋をもった胎児の割合に用量相関性のある増加（DINP：3.7、5.4、18.6 及び 34.5%）がみられ、中用量群及び高用量群においては統計学的に有意に達した。DINP 投与群においては過剰頚肋をもった胎児の割合が、高用量群においてのみ統計学的に増加（1.6、1.6、1.0、5.7%）したが、高用量群において一腹当たりの発生頻度が 2.5 倍増加したが、統計学的に有意でなかった（12.5、12.0、8.3、30.4%）。DINP 投与群においては、腎盂拡張をもった同腹児の割合は、用量相関性のある増加を示し（0、12.0、16.7、26.1%）、高用量群において統計学的に有意であった。また、腎盂拡張をもった胎児の割合は全ての投与群において有意に増加した（0、100、500、1,000 mg/kg 体重/日で、それぞれ、0、3.7、4.0、4.5%）。

これらの所見に基づいて、著者らは、最高用量で観察された母体の体重増加への影響及び胎児の骨格変異に基づいて、母体毒性及び発生毒性の LOAEL は、1,000 mg/kg 体重/日、また、NOAEL は 500 mg/kg 体重/日として設定した。この結果から、DINP は、催奇形性もしくは選択的発生毒性物質ではないことが示された（Waterman et al., 1999）。(この試験では、DINP とともに、DIDP（CAS No. 68515-49-1）についても試験されている。DIDP については本報告書の該当部分を別途参照ください)。

また、Waterman らの結果について、NTP-CERHR, 2003 では以下のような検討を行った。

胎児の発生頻度データ（Waterman et al., 1999）について、一般化推定方程式（GEE：generalized estimating equations）による方法（Ryan, 1992）を用いて、再度解析された。この方法は、同腹児の影響、すなわち、一腹当たりの児動物について測定された影響の間の相互関係を明らかにするため、一般化推定方程式を用いたモデル内における児動物レベルでの解析法である。投与群は、対照群に対してペアワイズで検定された。これにより、関心のある用量までのすべての用量レベル適合した用量相関モデルに基づいた傾向検定と類似した結果が得られた。脊椎データに関する再分析データを以下に示した（表 1）。

表 3　影響を有する児動物の割合の平均（有意水準）

所見	用量群（mg/kg 体重/日 DINP）			
	0	100	500	1,000
骨格変異	16.4	15.0（0.91）	28.3*（0.05）	43.4**（0.001）
内臓変異	0.5	3.3（0.08）	3.7（0.09）	5.8*（0.04）
痕跡状腰肋	3.5	4.7（0.18）	18.1**（0.001）	34.2**（0.001）
過剰頚肋	1.6	1.5（0.81）	1.0（0.64）	5.5*（0.05）

*p≤0.05, **p≤0.01

GEE 法は、対照群における発生頻度がゼロであるため、腎盂拡張データを検定するためには使用できなかった。そこで、二種類の解決法が試みられた。最初の方法は、児動物の 1 例が影響を受けたと仮定することによって、対照群におけるゼロ発生頻度が変更された。二番目の方法は、同腹児作用を考慮しているもう一つの別の統計学的解析法が使用された（Chen, 1996）。このような統計学的検定結果には、下に示されているように、合理的な一致がみられた（McKee, 2000）（表 2）。

表 4　同腹における腎盂拡張を有する児動物の平均%（二種類の方法を用いた有意水準）

	用量群（mg/kg 体重/日 DINP）			
	0	100	500	1000
腎盂	0.0	3.3	3.7	5.3
対照に追加した事例による有意性		（0.06）	（0.10）	（0.05）*
ネスト化解析による有意性		（0.18）	（0.14）	（0.04）*

これらの結果により、腎盂拡張に基づいた発生毒性影響は、低用量まで拡大する懸念は減少した。これらのデータから、100 mg/kg 体重/日用量が NOAEL であると結論された。

同様に、モデルフィッティング法を用いた計算が試みられた。すなわち、痕跡状腰肋の変異に関しては、乗法（又は余分）過剰リスク関数に基づいて、5 及び 10% 過剰リスクレベルにおけるベンチマーク用量（BMD）である。5%過剰リスクレベルにおいては、BMD05（そして、ブートストラップ法によって推定された 95%信頼区間の下限）は、193 mg/kg 体重/日（162 mg/kg 体重/日）であった。その他の変異に関しては、ベンチマーク用量は計算されなかった。（NTP-CERHR,

2003 より引用）

④ 発生毒性試験（ラット）

Clewell らによって実施された最初の試験では、妊娠ラットの GD-12 から PND-19 まで、DINP（0、50、250 又は 750 mg/kg 体重/日）の強制経口投与がおこなわれた。雄児動物の生殖器官の発生に関して、各投与群及び同時対照群において、3 種類の確実なマーカーとして、AGD、胎児の精巣中のテストステロン及び胎児精巣に組織病理学について検査が行われた。

その結果、AGD（絶対及び体重補正）は、750 mg/kg 体重/日の用量まで DINP 投与に影響されなかった。一方、250 及び 750 mg/kg 体重/日用量群においては、雄胎児の精巣中のテストステロン濃度は、投与 2 時間後では有意に減少した。しかし、投与 24 時間後では、テストステロンレベルは、統計学的に対照群と差はみられず、ホルモンレベルが回復したことが示された。また、組織病理学検査から、平均精細管直径に影響は認められなかった。一方、250 及び 750 mg/kg 体重/日用量群のラットの精巣では、多核生殖細胞(MNG)数の増加がみられた。

著者らにより、テストステロン及び MNG に対する影響に基づいて、明確な NOAEL として 50 mg/kg 体重/日が確認された。テストステロン濃度に関する解析から、胎児のテストステロン変化を考慮すると、DINP は 120 mg /kg 体重/日のベンチマーク用量が与えられた。また、最高用量群においては、大きなライディッヒ細胞凝集体の発生頻度の増加が観察された。従って、ライディッヒ細胞凝集体の形成に関する NOAEL として、250 mg/kg 体重/日が確認された（Clewell et al., 2011a）。

ECHA, 2012 では、最も感受性の高い生殖毒性のエンドポイントにおける NOAEL として、50 mg/kg 体重/日としている。（ECHA, 2012）

⑤ 発生毒性試験（ラット）

Clewell らによる 2 回目の試験においては、妊娠ラットに GD-12 から PND-14 まで、DBP（0、760、3,800 又は 11,400 ppm DINP （Jayflex™, CAS 68515-48-0）、又は 7,600 ppm）で混餌投与された。この雌ラットから産出された雄児動物は、PND 2、PND 14 及び PND 49 において、AGD の低下、乳頭保持、精巣テストステロン阻害、尿道下裂、形態及び組織重量を含む複数の影響に関して検査が行われた。また、1 日の目標用量は、0、50、250 及び 750 mg DINP/kg 体重/日及び 500 mg DBP/kg 体重/日であった。妊娠期間中の推定有効用量は、0、56、288 及び 720 mg DINP/kg 体重/日又は 642 mg DBP/kg 体重/日及び授乳中の推定有効用量は、0、109、555 及び 1513 mg DINP/kg 体重/日又は 1,138 mg DBP/kg 体重/日であった。

その結果、PND 2 では、750 mg/kg 体重/日用量群において、また、PND 14 では、250 及び 750 mg/kg 体重/日用量群において、児動物の体重が減少した。しかし、PND 49 では、体重への影響はみられなかった。一方、PND 2 では、児動物の精巣又は精巣上体における相対重量に変化はなかったが、精巣中のテストステロン濃度に有意な変化が認められた。また、PND 2 では、絶対又はスケーリングされた AGD あるいは精細管の直径に変化はみられなかったが、PND 14 では最高用量において、AGD の低下が観察された。しかし、PND 49 までにこの AGD への影響は消失した。乳頭保持及び包皮分離における増加はみられなかった。性成熟期の遅延を示す平均包皮分離スコアは、DBP 投与された動物においては低下したが、DINP 投与された動物においては低下しなかった。また、＞250 mg/kg 体重/日投与群に関して、PND 2 でみられた多核生殖細胞

(MNG)数を有する動物の増加は、PND 49 では消失した。一方、最高用量群においては、ライディッヒ細胞凝集体を有する動物数の増加が観察された。組織病理学的検索から、精巣上体の発生において、有意で恒久的な変性がないことが明らかになった。DBP 処置では、陰茎、精巣又は精巣上体に奇形を生じさせたが、DINP 処置によっては、雄の生殖器官に奇形を生じさせることはなかった。

これらの結果から、著者らにより、発生中の雄生殖器官に関する明確な NOAEL として、56-109 mg/kg 体重/日及び PND 2 における MNG の有意な増加及び PND 14 における児動物体重の低下に基づいて、LOAEL として、288-555 mg/kg 体重/日が示された。母動物の NOAEL は、最高用量群で観察された飼料摂取量及び体重における低下に基づき、288-555 mg/kg 体重/日として設定された(Clewell et al., 2011b)。(ECHA, 2012)

⑥ 発生毒性試験（ラット）

妊娠ラット(Wistar、16 匹/群)において、0、300、600、750 又は 900 mg DINP (CAS No 28553-12-0)/kg 体重/日の用量で、 GD-7 から PND-17 まで強制経口投与された。

その結果、明白な母体毒性はみられなかった。また、受胎能及び児動物の出生時体重に影響はなかった。しかしながら、雄児動物では次のような影響が認められた。すなわち、PND 1 では、高用量において、雄児動物の AGD が減少した。また、PND 13 では、750 及び 900 m/kg 体重/日投与群において、雄児動物の乳頭保持が増加した。高用量では、PND 13 における雄児動物の体重が減少した。600 m/kg 体重/日以上投与群においては、精巣の組織学に影響がみられた。これらの影響は、PND 90 に消失した。精巣における変化は、多核生殖細胞 (multinucleated germ cells ; MNG)、精細管の中心における精原細胞数の増加、直径が有意に増大した精細管から構成された。PND 90 における検査では、精巣重量に影響はなかった。しかし、精子の分析から、600 及び 900 mg/kg 体重/日投与群において精子運動率が有意に低下した。著者らは、DINP は、精巣中の精子生産に影響を与えないと推測したが、精巣上体機能及び精子の成熟に影響した可能性がある。しかし、精巣上体の組織病理には変化はみられなかった(European Council for Plasticizers and Intermediates, 2012 からの引用)。著者らは、精子運動率に対する影響及び精巣の組織学的影響に基づいて、生殖毒性に関する NOAEL は、300 m/kg 体重/日、LOAEL は、600 m/kg 体重/日と設定した。(Boberg et al., 2011)。(ECHA, 2012)

⑦ 発生毒性試験（ラット）

Wistar ラット（8-10 匹/群）の精子陽性の雌において、GD 6-15 に 3 種類の DINP 試料（0、40、200、1,000 mg/kg 体重/日、オリーブ油中）の強制経口投与がそれぞれ行われ、フタル酸エステルの比較発生毒性が調べられた。DINP 試料として、CAS RN 68515-48-0 は DINP-1、別の生産ラインの CAS RN 28553-12-0 の 2 種類の試料は DINP-2 及び DINP-3 として同定された。母動物は、GD 20 にと殺され、着床痕が検査された。胎児の体重が測定され、外部奇形について検査された。また、胎児の半数は骨格奇形について検査され、残りの半数は内臓奇形について検査された。

その結果、DINP-1 に関しては、高用量における母体毒性には、摂餌量の低下及び肝臓（約 6%; 統計学的に有意でない）及び腎臓（約 13%）の相対重量増加が認められた。生児数/母動物又は胎児体重に関しては、投与に関係した影響はみられなかった。最高用量群では、変異を有する一腹

当たりの胎児%において（0、40、200、1,000 mg/kg 体重/日投与群において、それぞれ、35.3、41.5、29.5、58.4%）、統計学的に有意な増加が認められ、発生毒性は明らかであった。これらの変異は、痕跡状頚肋及び又は過剰第 14 肋骨から構成されていた。同様に、高用量群では、腎盂拡張における微小な増加が示された（対照 12/135（8.9%）対投与群 22/131（16.8%）、同腹あたりでは、対照 7/9（78%）対投与群 9/10（90%）。一方、40 又は 200 mg/kg 体重/日投与群における母体又は発生影響はみられなかった。

DINP-2 に関しては、統計学的に有意な用量相関性のある母体毒性の兆候はみられなかった。しかし、有意でない肝臓（約 5%）及び腎臓（約 7%）の相対重量の増加がみられた。高用量群では、発生毒性に対する影響は、胎児における過剰第 14 肋骨の増加に限定された。同様に、高用量群における腎盂拡張の小幅な増加が示された（対照 12/135（8.9%）対投与群 15/141（10.6%）、同腹あたりでは、対照 7/9（78%）対投与群 8/10（80%）。

DINP-3 に関しては、高用量群では、投与期間の一部の間、平均体重増加の低下及び摂餌量の低下として表される母体毒性が認められた。また、高用量群では、肝臓の相対重量の増加（~11%）及び腎臓の相対重量の有意でない増加（~9%）が観察された。一方、最高用量群では、変異を有する胎児%/同腹児において、統計学的に有意な増加がみられたことから、発生毒性は、明らかであった（0、40、200、1,000 mg/kg 体重/日投与群において、それぞれ、25.9、18.8、30.4、44.1%）。また、高用量群では、特定の影響の発生毒性が認められ、骨化遅延（胸骨分節の未骨化又は不完全骨化）及び骨格変異（痕跡状頚肋及び又は過剰第 14 肋骨）の発生頻度が増加した。高用量群で観察された低発生頻度の変異及び奇形は、投与に関係したものと仮定した。すなわち、軟組織の変異（水尿管）、尿生殖路に影響を及ぼす内臓奇形（腎臓及び尿管の形成不全）及び長骨に影響を及ぼす骨格奇形（短縮及び弯曲した上腕骨及び大腿骨）。同様に、高用量群においては、腎盂拡張が、軽度に増加した（対照同腹児 78%における胎児 8.9%対投与同腹児 100%における胎児 16.7%）。

これらの結果から、著者らは、最高用量の 1,000 mg/kg 体重/日投与群における 3 種類の DINP (DINP-1、DINP-2、DINP-3)の胎児への影響に関する有意性は境界領域であると結論した。発生毒性 NOAEL は確認されなかった（Hellwig et al., 1997）。

一方、 NTP-CERHR, 2003 では、最高用量の 1,000 mg/kg 体重/日でみられた胎児への影響に基づいて、3 種類の DINP に関する、母体及び発生毒性 NOAEL として、200 及び LOAEL として 1,000 mg/kg 体重/日がそれぞれ確認された。

⑧ 発生毒性試験（ラット）

妊娠した Sprague-Dawley ラットにおいて、GD 14 から PND 3 の間に、DEHP（16）、BBP（13）及び DINP（14）、DEP（3）、DMP（4）又は DOTP（diethylhexyl terephthalate, DEHT）（8）（750 mg/kg 体重/日、コーン油に溶解）の強制経口投与が行われた（括弧内は、母動物数、対照群 19）。

その結果、DEHP、BBP 及び DINP 投与群の雄においては、13 日齢の雄に乳輪保持が観察された。また、雄児動物の性成熟後（3-5 又は 4-7 か月後）に、より重篤な生殖器官の奇形が引き起こされた。DINP については男性ホルモン（DHT）依存性の生殖器官の多発奇形（精巣、精巣上体、副生殖器及び外生殖器の奇形）が、対照の 0%に対して雄児動物の 7.7%（4/52 児動物、$p<0.04$）でみられた。（Ostby et al., 2000、Gray et al., 2000）。

⑨ 発生毒性試験（ラット）

妊娠した Sprague-Dawley ラット(5 匹/群)において、脳における性分化の感受性が高い期間である GD 15 から PND 10 まで、DINP（400、4000、20,000 ppm）の混餌投与による影響が調べられた。児動物(8 匹/群)は、成体段階（11 週齢）における肛門性器間距離、性成熟期前の器官重量、性成熟の開始、性周期、性成熟後の器官重量及び内分泌器官の組織病理及び視索前野性的二型核（SDN-POA）について、検査が行われた。

その結果、高用量において母体毒性を引き起こした。DINP による投与では、20,000 ppm では、精巣において、減数分裂の精母細胞とセルトリ細胞の変性が引き起こされた。また、11 週齢では、卵巣の黄体が減少した。これらの変化は軽度又は軽微であった。視索前野性的二型核（SDN-POA）容積に変化はみられなかった（Masutomi et al. 2003）。

⑩ 発生毒性試験（ラット）

Masutomi らは、妊娠した Sprague-Dawley ラット(5-8 匹/群)において、DINP（0、400、4,000、20,000 ppm）の GD 15 から PND 10 までの間の混餌投与を行い、周産期に暴露した後で、下垂体前葉における下垂体ホルモン陽性細胞を免疫組織化学的に評価して、視床下部下垂体軸を含む生殖機能に対する影響を評価した。

その結果、DINP は、20,000 ppm において、以下の毒性影響が観察された。PND 2–10 では、雌雄の体重増加が減少した。また、PND 21–42 では、雄の体重増加が減少した。さらに、PNW 3 では、精巣の絶対及び相対重量が減少した。さらに、成体(PNW 11)では、生殖器官に組織化学的変化が観察された。すなわち、雄では、減数分裂期の精母細胞(stage XIV)と精巣中のセルトリ細胞の空胞変性及び雌では、卵巣中の黄体の減少を引き起こした。しかしながら、PNW 3 の雌雄において、LH-、FSH-及び PRL-陽性細胞の%に影響を与えなかった。また、母体の毒性用量においても、児動物における視索前野性的二型核(sexually dimorphic nucleus of preoptic area：SDN-POA)の容積に影響を与えることはなかった（Masutomi et al. 2004）。

⑪ 発生毒性試験（ラット）

妊娠した Sprague-Dawley ラット(7 匹/群)において、DINP（0、400、4,000、20,000 ppm）の GD 15 から PND 10 までの間の混餌投与が行われ、脳における性分化の感受性が高い期間、混餌投与による影響が調べられた。この実験では、PND 10 において、視床下部の内側視索前野（MPOA）の顕微解剖標本の ER α 及び β、PR、性腺刺激ホルモン放出ホルモン、ステロイドレセプターコアクチベーターの（SRC）-1 及び-2、カルビンジン-D に関する 領域特異的な mRNA の発現が、リアルタイム RT-PCR によって解析が行われた。、

その結果、DINP（4,000 及び 20,000 ppm）に暴露された動物における ERα 及び β、PR 及び SRC-1 に関する発現の変化を調べると、DINP（20,000 ppm）は、雌において PR のダウンレギュレーションが示された。これらの所見から、著者らは、次のように結論した。すなわち、後年に発生毒性及び又は生殖毒性を引き起こす物質は、幼少期における暴露の期間、視床下部の PR

の発現に影響を与える可能性がある（Takagi et al. 2005）。

⑫ 発生毒性試験（ラット）

ラットを用いた発生毒性試験が行われた。その結果、1,000 mg/kg 体重/日までの用量で、内臓変異（拡張した腎盂及び水尿管）（dilated renal pelvis and hydroureter）が認められた。

母動物毒性及び発生影響の両方に関する NOAEL は 500 mg/kg 体重/日であった（Exxon, 1994）。（詳細不明、EFSA, 2005 より引用）

⑬ 発生毒性試験（ラット）

ラットを用いた発生毒性試験が行われた。その結果、骨格変異（痕跡及び過剰 14 頚肋）が観察された。NOAEL は 200 mg/kg 体重/日であった（BASF, 1995a）。（詳細不明、EFSA, 2005 より引用）

＜代謝物（イソノニルアルコール）を用いた発生毒性試験＞

発生毒性試験（ラット）

Wistar ラットにおける 2 種類のイソノニルアルコールに関する出生前発生毒性試験が実施された。1 型アルコールは、中等度分岐をもった異性体及び 16%のイソデカノール（isodecanol）、2 型アルコールは低度の分岐をもった異性体から構成された。ラット（10 匹/群）においては、0.005% Cremophor EL で水に溶解されたアルコールを、0、1、5、10 mmol/kg 体重/日（0、144、720、1,440 mg/kg 体重/日）の用量で、GD 6-15 に、強制経口投与が行われた。その後、ラット（10 匹/群）において、0 又は、1 型あるいは 2 型アルコールの 7.5 mmol/kg 体重/日（~1080 mg/kg 体重/日）の用量で、追加試験が実施された。主及び追加試験において、それぞれ 10 匹のラットからなる 2 対照群においては、水又は溶媒が投与された。そして、胎児及び母動物は、PND 20 において評価された。

その結果、1 型イソノニルアルコールに関しては、1,440 mg/kg 体重/群において、母動物の全例が死亡した。また、1,080 mg/kg 体重/日用量群においては、母動物の 1 /10 例が死亡した。臨床兆候/所見については、720 及び 1,440 mg/kg 体重/日投与群の母動物において用量相関性が観察された。1,080 mg/kg 体重/日投与群においては、母動物の体重増加における有意な低下及び胎児の吸収増加が観察された。また、720 mg/kg 体重/日投与群においては胎児体重の減少が起こったが、統計学的には有意でなかった。一方、1080 mg/kg 体重/日投与群の胎児及び同腹児においては、主として心臓に影響を及ぼした奇形が有意に増加した。1,080 mg/kg 体重/日投与群（統計学的に有意）及び 720 mg/kg 体重/日投与群においては骨格変異（頚肋）又は遅延（胸骨分節の骨化の低下）が増加した。

一方、2 型イソノニルアルコールで投与された 1,440 mg/kg 体重/日群においては、母動物の死亡が観察され、母動物の 3/10 例が死亡した。母動物の臨床兆候と症状は、144、720、1,440 mg/kg 体重/日投与群において観察された。そして、720 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物においては、有意ではない体重増加の低下と吸収率の軽微な増加が観察された。一方、1440 mg/kg 体重/日投与群においては胎児体重は有意に低下した。1,440 mg/kg 体重/日投与群においては骨格変異及び

遅延（骨化の低下）を有する胎児に有意な増加が認められた。いずれの型の変異が増加したかについては、明らかでなかった。1,080 mg/kg 体重/日群において、奇形（主として、胸椎に影響を及ぼしている）を有する胎児数が上昇したことが報告された（Hellwig & Jackh, 1997）。

＜エストロゲンレセプター結合活性、抗アンドロゲン活性＞

NTP-CERHR, 2003 では、フタル酸エステルの生殖毒性の作用機序について、以下のように纏めている。

特定のフタル酸エステルのエストロゲンレセプター（ER）に対する結合に関して、標識エストラジオール（E2）との競合が調べられた。ER 蛋白質源にはラット子宮サイトゾル（Zacharewski et al., 1998）、ニジマス肝臓サイトゾル（Jobling et al., 1995）、バキュロウイルス系を用いた SF9 昆虫細胞で過剰発現された組み換えヒト ER（rhER）（Bolger et al., 1998, Nakai et al., 1999）及び酵母中で発現されたニジマス ER が用いられた（Petit et al., 1997）。また、トリチウム標識 E2 は、組織サイトゾル結合アッセイに使用された。一方、高親和性蛍光 E2 誘導体は、rhER 結合アッセイに使用された。選択されたフタル酸エステルについて、種々のインビトロ遺伝子発現アッセイ系で調べられた。アッセイには安定的に形質移入された細胞（Zacharewski et al., 1998）、一過性に形質移入された細胞（Zacharewski et al., 1998, Jobling et al., 1995）、酵母を基礎としたアッセイ（Zacharewski et al., 1998, Petit et al., 1997, Coldham et al., 1997, Harris et al., 1997）及びニジマス肝臓培養細胞におけるビデロゲニン（vitellogenin）誘導（Petit et al., 1997）が使用された。

その結果、DINP は、エストロゲンレセプターに対するフタル酸エステルの結合性を測定するインビトロアッセイ（Zacharewski et al., 1998）及びエストロゲン-誘導遺伝子発現アッセイ（Harris et al., 1997）において活性を示さなかった。しかし、DINP を MINP に代謝するエステラーゼ又はリパーゼの添加系含むアッセイではなかった。

卵巣摘出された未成熟又は成熟ラットにおける *in vivo* アッセイから、2 000 mg/kg 体重までの用量で、4 日間処理された。その結果、DINP は子宮湿重量又は膣上皮細胞の角化を増加させないことが明らかになった（Zacharewski et al., 1998）。

成体マーモセットにおいては、2,500 mg/kg 体重/日でような高用量で、13 週間の暴露においても、甲状腺及びエストロゲンの血清レベルには影響はみられなかった（Hall et al., 1999）

抗アンドロゲン活性に関する研究はなかった（NTP-CERHR, 2003）。

最近の報告では、広く使用されている一連のフタル酸エステル及びフェノールについて、インビトロにおけるエストロゲン活性が ER ルシフェラーゼレポーターベクターで安定的にトランスフェクションされた MVLN 細胞で評価された。DINP はトランス活性を活性化しなかった（Ghisari et al., 2009）。

＜その他の作用/毒性影響＞

① 胎児のテストステロン産生（ラット）

妊娠した Harlan Sprague DawleyD（SD）ラット(3-6 匹/群)において、DINP（0、500、750、1,000、1,500 mg /kg 体重/日)、DPP (0（対照：コーン油)、11、33、100、300 mg /kg 体重/日)、DIBP 及び DIHP (0、100、300、600、900 mg /kg 体重/日)及び DEHP(0、100、300、500、625、750、875 mg /kg 体重/日)の GD14-18 の間の強制経口投与が行われ、た。そして、フタル酸エステルの子宮内暴露による雄の生殖発生に対する影響に関して、胎児の精巣のエンドポイントとして、胎児のテストステロン(T)産生(ex vivo)、定量的 PCR 解析による StAR 及び Cyp11a 遺伝子発現レベルが調べられた。

その結果、DINP は、500 mg/kg 体重($p < 0.05$)又はこれを超える用量で ($p < 0.01$)、用量依存的に胎児の T 産生を阻害した。調べられたフタル酸エステルについて、胎児(SD 雄)の T 産生に関する ED_{50} 値(mg/kg 体重/日)(ex vivo で 3 時間インキュベート)を以下に示した。DPP(47)、DIBP(305)、DIHP(410)、 DEHP(426)、DINP(852)。胎児の T 産生については、DINP は、DEHP のに比べると 2.3 倍活性が低かった。一方、DINP は、1,000 及び 1,500 mg/kg 体重/日($p=0.005$)に用量で、StAR 及び Cyp11a($p < 0.001$)の発現を低下させた。DINP の StAR 及び Cyp11a に関する ED_{50} は、それぞれ、901 及び 1,356 mg/kg であった。しかし、同時に試験された他のフタル酸エステルと比較すると、DINP は、StAR 及び Cyp11a 遺伝子発現レベルを低下させる活性は低かった。すなわち、ED_{50} で比較すると、StAR 及び Cyp11a 発現の強さの順序は、それぞれ、DPP > DIBP＝DEHP> DINP 及び DPP＝DIBP > DEHP > DINP となった。また、DEHP、DINP 及び DPP に関しては、胎児の T 産生は、5 日間の子宮内暴露におけるもっとも感受性の高いエンドポイントであった。一方、DIBP に関しては、Cyp11a 発現が最も感受性が高かった(Hannas et al., 2011)。

② 性分化の臨界期暴露における視床下部プロゲステロンレセプター（PR）への影響（ラット）

妊娠ラット（CD（SD）IGS）(3 匹/群）において、DINP（0、4,000、20,000 ppm）の GD 15 から PND 10 までの混餌投与が行なわれ、性分化の臨界期（Rhees et al. 1990a; Rhees et al. 1990b）を含む児動物の視床下部プロゲステロンレセプター（PR）への影響が調べられた。

その結果、雌においては、高用量の 20,000 ppm で PR の発現レベルが減少した。しかし、雄では変化はみられなかった（Takagi et al. 2005)。

本文献には摂餌量の記載がなく、用量の mg/kg 換算は不明である。(厚生労働省　2010a より引用)

なお、ラットの脳における視索前野性的二型核（SDN-POA）に容積の性差が知られているが、性分化の臨界期（開始と終結）に関して、Rhees et al., 1990a、b では、SDN-POA 容積がホルモン環境によって大きく影響されるのは GD 18 から PND 5 までであることを確認している。

＜参考：Rhees et al. 1990a; Rhees et al. 1990b＞

性分化の臨界期 (開始と終結) に関する重要な発見は、次のように Rhees らによって行われた。ラットの脳における視索前野性的二型核（SDN-POA）の容積は、雌に比べて、雄は 7 倍大きいことが知られている。SDN-POA 容積は、周産期における脳の性分化の臨界期の間、ホルモン環

境によって大きく影響される。そこで、SDN-POA における性分化の開始時期を決定するため、妊娠した SD ラットにおけるセサミ油（対照：GD 17、18 又は 20）又はテストステロン（T：5 mg、GD 16-22）の皮下注射が行われた。GD 16 又は 17 に T への暴露を受けた雌児動物における PND 15 では、片側性の SDN-POA 容積について無投与又は対照群の SDN-POA 容積との違いは見られなかった。一方、母動物が GD 18、19 又は 20 に T 投与を受けた雌児動物では、対照動物の値を超えて、有意に SDN-POA 容積が増加した。しかし、GD 21 又は 22 に T への暴露を受けた雌児動物の SDN-POA 容積は、対照群よりも大きいものの統計学的に差異は見られなかった。従って、SDN-POA の発生は、ホルモン感受性期間が開始する GD 18 以前では非感受性であると結論された（Rhees et al. 1990a）。

次に、SDN-POA における性分化の終結時期を決定するため、妊娠した SD ラットにおけるアンドロゲン（プロピオン酸テストステロン、TP 500 µg）の皮下注射によって、PND 1 に性腺を摘出された雄児（fale）又は無投与の雌児における SDN-POA の容積が調べられた。その結果、PND 2、3、4 又は 5 に TP 投与された雄（fale）では、対照に比べて、SDN-POA 容積が有意に増加した。対照的に、PND 6、7 又は 8 に投与された雄（fale）では、SDN-POA 容積の増加は見られなかった。同様なパターンは雌においても観察された。すなわち、SDN-POA の発達は、PND 5 までの期間、感受性を有しており、その期間以後は、急激に TP の用量に非感受性となる。この TP に対する SDN-POA の応答性は、一過性であるが、雌雄で類似している。出生後のアンドロゲンへの暴露により、雄の SDN-POA 容積は、雌に比べて一貫性をもって大きく増加する。この雄の大きな応答性は、出生前に内因性のアンドロゲンに暴露されたことによるものかも知れない（Rhees et al. 1990b）。

＜*in vitro* 試験＞

① 甲状腺ホルモン（TH）様活性（ラット）、エストロゲン活性

広く使用されている一連のフタル酸エステル及びフェノールについて、*in vitro* における甲状腺ホルモン（TH）様及びエストロゲン活性が調べられた。調べられた化合物は、BBP、DBP、DOP、DIDP、DINP、DEHP、DEHA、tOP、CMP、2,4-DCP、2-PP 及びレゾルシノールである。TH 撹乱ポテンシャルは、TH-依存性ラット下垂体 GH3 細胞増殖（T-screen）に対する作用によって測定された。エストロゲン活性は、ER ルシフェラーゼレポーターベクターで安定的にトランスフェクションされた MVLN 細胞で評価された。 さらに、6 種類のフタル酸エステルの混合物について、複合効果も調べられた。

その結果、2-PP を除き、全ての化合物は、有意に GH3 細胞の増殖に影響を及ぼした。また、tOP、BBP 及び DBP は ER トランス活性を活性化したが、DEHP は、17β-エストラジオールが誘導した ER 機能に拮抗した。混合物は、相加的に、ER トランス活性を有意に誘導した。T-screen においては、観察された混合物の作用は、予想よりも低かったが、このことは、混合物の作用に拮抗するポテンシャルの可能性が示唆される（Ghisari et al., 2009）。

② 腎ミクロゾーム（ヒト、ラット）11β-HSD2 に対する阻害活性

ヒトとラットの腎臓（ミクロゾーム）11β-HSD2 を用いて、12 種類のフタル酸エステルジエステル及び 4 種類のモノエステルの阻害活性試験が行われ、フタル酸エステルによるグルココルチコイドホメオスタシスのかく乱性、特に、11β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ（11β-HSD2）の機能不全、阻害様式及び阻害活性と化学構造との関係が調べられた。

その結果、8 種類のジエステル（DMP、DEP、DEHP、DNPP、DHP、DNOP、DINP、DIDP）は、11β-HSD2 酵素活性に影響を与えなかった。阻害作用のあるジエステルと比較すると、8 種類の阻害作用のないジエステルはアルコール基が 1-2 炭素少ないか、あるいは分岐鎖又は非分岐鎖として 5-10 炭素多いかのいずれかであった。しかしながら、6 炭素のアルコール基をもったフタル酸エステルは、炭素が環化すると DCHP のように阻害作用を示し、ラット 11β-HSD2 に対する IC50 は 32.64 μM（P<0.001）であった。

したがって、フタル酸エステルが阻害剤であるかどうかは、化合物の大きさと形を反映している。ヒトの血清及び尿中から検出されるフタル酸エステル代謝物は、モノエステルである。親化合物の DEHP が阻害作用を示さなくとも、モノエステルの MEHP は、ヒト（IC50 = 110.8 ± 10.9 μM）及びラット（121.8 ± 8.5 μM）の 11β-HSD2 活性を有意に拮抗阻害した。特定のサイズと形状を有するフタル酸エステルは、拮抗阻害剤として作用することが示された（Zhao et al., 2010）。

③ ヒト核内アンドロスタンレセプターの活性化

ヒトの核内アンドロスタンレセプター（CAR、NR1I3）は、異物代謝に関与して肝臓で発現する。ヒト CAR のスプライシングバリアントとして、リガンド結合領域に 4-5 個のアミノ酸が挿入された CAR2 及び CAR3 が同定された。CAR2 はリガンドで活性化し、ヒト肝細胞では CAR2 が CAR 転写産物の約 30%を占める。マウス、ラット及びマーモセットでは、CAR2 様転写産物を生成できない（DeKeyser et al., 2009）。

この研究から、DINP は、COS-1 細胞で CAR2 と PXR を選択的に活性化し、ヒト初代培養肝細胞で CYP2B6 と CYP3A4 を誘導することが示された。これらの蛋白質誘導は、最小濃度 100 nM でも明らかであった。ヒト尿中の代謝物の分析から DINP は広範囲に代謝されていることから、CAR2 を活性化することが可能なレベルで、健常人でもかなり暴露されている可能性がある（DeKeyser et al., 2011）。

（7）遺伝毒性

OECD, 1998 では、以下にように DINP に関する遺伝毒性を纏めている。

①*in vitro* 試験

DINP は、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 *in vitro* 形質転換アッセイにより評価された。必要に応じて、外因性の代謝活性化系が使用された。多くの評価は、GLP 基準（OECD, 1998）に従って実施された。これらの試験結果に基づくと、DINP はバクテ

リアの突然変異アッセイ及びほ乳類遺伝子アッセイにおいて、変異原性を有するとはみなされていない。また、DINP は、CHO 細胞を用いる *in vitro* における 1 種類の細胞遺伝学アッセイ系において、染色体異常誘発を有するとはみなされていない。

②*in vivo* 試験

DINP は、Fischer ラットの骨髄細胞を用いる 1 種類の *in vivo* 系において、染色体異常誘発を有するとはみなされていない。

このような結果から、OECD, 1998 では、次のように結論している。すなわち、DINP は、*in vivo* 又は *in vitro* において、遺伝毒性を有さないことが示唆される。

一方、NTP-CERHR, 2003 では、以下のように DINP に関する遺伝毒性を纏めている。
細胞形質転換試験からは、様々な結果が得られている。アッセイにおける実験条件は、全く同一であったわけではないが、結果には一貫性がある。陽性の結果は良く知られたペルオキシゾーム増殖物質の場合に一致している（OECD, 1998）。マウスリンフォーマ前進突然変異アッセイ及び Balb/c-3T3 細胞形質転換アッセイ（Barber E et al. 2000）における試験では、DINP は陰性であった。突然変異及び細胞形質転換アッセイのデータについては、OECD によってレビューされた。（NTP-CERHR, 2003 から引用）

DINP は *in vitro* でのバクテリア変異試験、あるいは哺乳動物細胞遺伝子変異試験（代謝活性化の有無に拘わらず）では変異原性はみられず、*in vitro* で CHO 細胞を用いた細胞遺伝学的試験、及び *in vivo* で Fisher 344 ラットの骨髄細胞を用いた試験において、染色体異常誘発性を示さなかった。このことから DINP は、*in vivo* 及び *in vitro* において、遺伝毒性がないことが示唆される。（EC 2003a、ECHA 2012、EFSA, 2005c）

EU Risk Assessment Report では、以下に示すように、*in vitro* 及び *in vivo* における変異原性試験結果について纏めている(EC, 2003 より引用)。

表 5　主な遺伝毒性試験のまとめ

試験	系統	方法	結果	References
in vitro 試験				
Bacterial test (gene mutation) CAS 28553-12-0	*S typhimurium* TA 98-100-1535-1537-1538	Ames test From 0.1 to 10 uL/plate +/- S9	Negative	EG and G Mason research institute (1980)
Bacterial test (gene mutation) CAS 28553-12-0	*S typhimurium* TA 98-100-1535-1537	Ames test From 20 to 5,000 ug/plate in DMSO +/- S9 standard and	Negative	BASF (1995c)

試験	系統	方法	結果	References
		preincubation method		
Bacterial test (gene mutation) CAS 28553-12-0	*S typhimurium* TA 98-100-1535-1537	Ames test From 100 to 10,000 ug/plate +/- S9 (SD rat liver and Syrian Hamster liver)	Negative	Zeiger (1985)
Bacterial test (gene mutation) CAS 28553-12-0	*S typhimurium* TA 98-100-1535-1537	Ames test From 20 to 5,000 ug/plate in DMSO +/- S9	Negative	BASF (1986a)
Bacterial test (gene mutation) CAS 68515-48-0	*S typhimurium* TA 98-100-1535-1537-1538	Ames test From 0.5 to 5,000 ug/plate +/- S9	Negative	Exxon Biomedical Sciences Sciences (1996g)
Mammalian test (gene mutation) CAS 28553-12-0	L5178Y TK +/-	Mouse lymphoma assay (forward mutation) From 7.5 to 100 uL/mL with and without metabolic activation	Negative	EG and G Mason Research Institute (1981)
Mammalian test (toxicity assay) CAS 28553-12-0	L5178Y TK +/-	Mouse lymphoma assay (toxicity study) From 9.77 nL/mL to 5,000 nL/mL with and without metabolic activation	Moderately high to not toxic from 313 nL/mL to 9.77 nL/mL	Litton bionetics (1985a)
Mouse lymphoma assay CAS 68515-48-0	L5178Y TK +/-	Mouse lymphoma forward mutation assay from 1,500 to 8,000 nL/mL without metabolic activation and from 500 to 6,000 nL/mL with metabolic activation	Negative	Hazleton (1986b)

試験	系統	方法	結果	References
Mammalian test (toxicity assay) CAS 28553-12-0	CHO-K1	CHO cytotoxicity assay with and without metabolic activation. 2 tests, 1 from 10^{-7} to 10 mg/ml and 2 from 1 to 14.1 mg/mL.	The cytotoxicity noted in the 1st assay at 10 mg/ml but not confirmed in the 2nd assay up to 14.1 mg/mL	BASF (1986b)
Cytogenetic assay *in vitro* CAS 68515-48-0	CHO cells	5, 10, 20, 40, 80 and 160 ug/mL +/- S9	+/-	Exxon Biomedical Sciences (1996h)
Mammalian test (Unscheduled DNA synthesis assay) CAS 28553-12-0	Rat hepatocytes	UDS in rat hepatocytes From 0.625 to 10 uL/mL	Negative	Litton Bionetics (1981a)
in vivo 試験				
Cytogenetic assay	Fisher 344 rat	Cytogenetic assay on bone marrow cells 5-1.7 and 0.5 mg/kg/d during 5 days via oral route	Negative	Microbiological Associates (1981d)

(EC, 2003 より引用)

３．ヒトにおける影響

（１）急性毒性

本調査においては、ヒトの急性毒性に関するデータは得られなかった。

感作性については、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おらず、これまで、いずれのフタル酸エステルに関しても感作性は証明されていない。従って、DINP の感作性は、弱いことが予測される。また、全体的には、EU 基準に従うと、DINP の感作特性は正当化されない。また、DINP 2（CAS 28553-12-0）に関する実験データは入手できないことに考慮すべきである。しかし、両方の DINP に関して、同一の結果を予測することができる。（ECHA, 2012 からの引用）

ヒトとラットの皮膚における DEHP の吸収性を比較した *in vitro* 試験（ Scott et al., 1987）においては、ラットの皮膚よりもヒトの皮膚を経由した場合は、より緩慢であった。したがって、DINP の皮膚吸収速度は、ラットの皮膚に比べて、ヒトの皮膚を経由する場合は、より緩慢であることが推定される。また、Deisinger らによって実施された試験（Deisinger et al., 1998）から、可塑剤が入ったフィルムからの DEHP の皮膚吸収は、純粋な DEHP の皮膚吸収に比較するとより緩慢であることが証明された。これらの結果は DINP に適用できると仮定することは合理的である。（NTP-CERHR, 2003 からの引用）

NTP-CERHR, 2003 では、専門家パネルがレビューすべき一般毒性に関するヒトのデータは得られていない、また、専門家パネルがレビューすべき発生毒性に関するヒトのデータは得られていないとしている。

（２）亜急性及び慢性影響

① 母親の暴露と児の生殖・発生に対する影響

a. 出生児の身体サイズ、性ホルモン

著者らはこの研究の背景として、最近の研究から、フタル酸エステルは甲状腺かく乱性を有する可能性が指摘されたとしている(Boas M, Feldt-Rasmussen U, Skakkebaek NE, Main KM. 2006. Environmental chemicals and thyroid function. Eur J Endocrinol 154:599–611)。そのため、デンマークの子どもの尿サンプル中のフタル酸エステル代謝物濃度と甲状腺機能、インスリン様増殖因子 I（IGF-I）及び成長との関連性が調べられた。年齢が 4-9 歳の子供 845 例について、尿サンプル中の 12 種類のフタル酸エステル代謝物濃度、血清中の TSH レベル、甲状腺ホルモン及び IGF-I が測定された。

その結果、フタル酸エステル代謝物は、すべての尿サンプルから検出され、MBP が最高濃度であった。女児においては、フタル酸エステル代謝物は、遊離及び総トリヨードサイロニンの血清

レベルと統計学的に有意な負の関連性があった。DEHP と DINP の代謝物は、男児において、IGF-I と負の関連性があった。また、大部分のフタル酸エステル代謝物は、男女ともに、身長、体重、体表面積及び身長増加と負の関連性があった。

これらの結果から、子どもの尿中フタル酸エステル濃度と甲状腺ホルモン、IGF-I 及び成長との間の負の関連性が示された。この研究は、作用メカニズムを明らかにするように計画されたものではなかったが、尿中フタル酸エステル濃度と甲状腺及び成長パラメータとの間の全体的に一貫性のある負の関連性から、子どもの健康に関するフタル酸エステル暴露の原因的な負の役割の可能性が示唆される（Boas et al., 2010）。

b. 新生児の精巣の形成不全、性ホルモン

母乳中のフタル酸モノエステルの汚染が、精巣の形成不全の兆候としての新生児の男児における生殖ホルモンの出生後のサージに対して、どのように影響を及ぼすかが調べられた。1997-2001 年の間の停留精巣に関するデンマーク-フィンランドの前向きコホート研究における生物サンプルが用いられ、出生後 1-3 か月に収集された個々の母乳サンプル中の（n = 130; 62 停留精巣男児/68 健康男児）フタル酸エステルモノエステル（MMP、MEP、MBP、MBzP、MEHP、MINP）が分析された。また、同時に、血清サンプルのゴナドトロピン、性ホルモン結合グロブリン（SHBG）、テストステロン及びインヒビン B についても測定された。

その結果、すべてのフタル酸エステルモノエステルが、母乳中に見いだされたが、濃度変化が大きかった。中央値（最低–最高）: MMP 0.10（< 0.01–5.53 µg/L）, MEP 0.95（0.07–41.4 µg/L）, MBP 9.6（0.6–10,900 µg/L）, MBzP 1.2（0.2–26 µg/L）, MEHP 11（1.5–1,410 µg/L）, MINP 95（27–469 µg/L）。

フィンランド人の母乳には、MBP、MBzP、MEHP の濃度が高く、デンマーク人の母乳には、MINP の値が高かった（p = 0.0001–0.056）。一方、フタル酸エステルモノエステルレベルと停留精巣の間には関係は認められなかった。しかしながら、MEP と MBP は、SHBG（それぞれ、r = 0.323, p = 0.002 及び r = 0.272, p = 0.01）に関して、また、MMP, MEP, 及び MBP は、LH：遊離テストステロン比（r = 0.21–0.323, p = 0.002–0.044）及び MINP は、LH に関して（r = 0.243, p = 0.019）、正の相関を示した。また、MBP は、遊離テストステロンに関して、負の相関を示した（r = –0.22, p = 0.033）。他のフタル酸エステルモノエステルも同様な傾向を示したが有意ではなかった。

得られた生殖ホルモンプロフィール及び新生児におけるフタル酸エステル暴露に関するデータは、げっ歯類のデータと一致しており、ヒトのライディヒ細胞の発生と機能は、特定のフタル酸エステルの出生前暴露に対して傷つきやすい可能性が示された。同様に、これらの所見は、出生前にフタル酸エステルに暴露した男の小児における不完全な男性化を示す最近のヒトのデータとも合致していた（Main et al., 2006）。

c. 母親と乳児の尿中フタル酸エステル代謝物、性ホルモン

台湾における 155 組の母親と乳児 155 組（男児 81 名、女児 74 名）の 尿中フタル酸エステ

ル代謝物 7 種（MMP、MEP、MBP、MBzP、MEHP、MEHHP、MEOHP）と性ステロイドホルモンレベルについて、LC-ESI-MS/MS と RIA を用いて測定が行われた。

その結果、男児の尿中フタル酸エステル代謝物と性ステロイドホルモンレベルに相関性はなかった（MMP は、E2 とわずかに有意）。母親の年齢に関する補正の後、母親の尿中フタル酸エステル代謝物と臍帯血からの男児の血清 E2 の間には相関性はなかった。女児の場合、母親の尿中 MEHP と MEHHP レベルは臍帯血の血清遊離テストステロン（fT）及び fT/E2 レベルと逆相関がみられた（ピアソン相関係数：-0.24 及び-0.29 の範囲、$p < 0.05$）。妊娠期間を補正すると、母親の尿中 DEHP レベルは、臍帯血の血清遊離 fT 及び fT/E2 レベルと逆相関性がみられた。

フタル酸エステルに母体が暴露されると、胎児及び新生児のステージでの性ホルモンの状態に影響する可能性が示された（Lin et al., 2011）。

② 炎症及び酸化ストレスに対する影響

炎症及び酸化ストレスにおける潜在的なメカニズムとして、種々のフタル酸エステルの関与を明らかにするため、1999 及び 2006 年の間の国民健康栄養調査（NHANES）における 10026 名の参加者からのデータを用いて、尿中フタル酸エステル代謝物濃度と酸化ストレスに関係のある血液マーカー（ビリルビン:Bil）及び炎症（アルカリホスファターゼ（ALP）、好中球絶対数（ANC）、フェリチン（鉄）の状態及びフィブリノゲン）との関係について調査が行われた。

その結果、尿中には、MEHP、MEHHP、MEOHP、MECPP、MnBP、MiBP、MBzP、MEP、MCPP、MCNP、MCOP、MCHP、MiNP、MnOP、MnMP が含有することが明らかになった。また、共変量に関する補正をすると、ビリルビンは種々の代謝物を含むフタル酸エステル代謝物に関して、逆相関（すべての p 値<0.0001）を示した。ビリルビンは強力な抗酸化剤であり、このような関係からフタル酸エステルは酸化ストレスの増加と関係している可能性が示された。同一代謝物の多くは、ANC、ALP 及びフェリチンと有意な正の相関関係が認められたことから、フタル酸エステルは炎症の増加と関係することが示唆された（Ferguson, 2012）。

III. ヒトに対する暴露量の推定

フタル酸エステルジエステル類のヒトに対する暴露量の推定には、環境媒体のジエステル体分析値からの推計と、モノエステル体などの代謝物の尿中排泄からの摂取量推計の二つのアプローチが一般に用いられている。

１．環境媒体からの暴露

（１）空気

①大気・室外空気

平成 12 年春期に全国 20 地点における一般環境（工業地域、住居地域、郊外）について調査が行われている。DINP はいずれの地点の大気中でも検出下限値（0.011 μg/m^3）未満であった（環境庁 2000）。

②室内空気

2006 年 10 月から 2007 年 1 月にかけて、室内気質中の有害物質暴露と住居者のシックハウス症候群との関連についての調査が札幌で行われた。この際、室内空気、及びハウスダスト中のフタル酸エステル類の測定が行われた。室内空気はガス状物と粒子状物との分離は行われず両者の合計で採取された。DINP は 12.8%の試料（n＝39）に検出され（検出下限 0.0649 μg/m^3）、検出濃度の中央値は <0.0649（範囲 <0.0649～0.129 μg/m^3）であった。

（２）飲料水

DINP は水道水質モニタリングの対象ではなく、また環境中の存在状況についての調査も行われていない。

（３）ハウスダスト

我が国におけるハウスダストの最近の調査として、以下のような報告がある。

2006 年 10 月から 2007 年 1 月にかけて、室内気質中の有害物質暴露と住居者のシックハウス症候群との関連についての調査が札幌で行われた。この際、室内空気、及びハウスダスト中のフタル酸エステル類の測定が行われた。ハウスダストは床全面及び棚上部（ドア、額縁等を含む）に分けて採取された。DINP は棚試料及び床試料の全ての試料（n＝41）に検出され（検出下限 0.004 μg/mgDust）、検出濃度の中央値は棚試料、床試料それぞれ 0.116 μg/mgDust（範囲 0.004～13.1 μg/mgDust）、及び 0.126 μg/mgDust（範囲 0.0106～1.2 μg/mgDust）であった。

（４）食物

① 食品中からの DINP の検出実態

食品中からの DINP の検出実態に関しては、主に加工食品、包装食品、乳幼児用食品についての調査が報告されている。

外海（2001）は、愛知県、新潟県、大阪府、兵庫県、滋賀県内の小売店で、2000 年 11 月～2001 年 2 月に購入した市販食品 171 検体について、3 分析機関により分担して DINP を含む 6 種類の可塑剤の一斉分析を行っている。その結果を表に示す。

なお、外海（2001）の報告では、乳幼児の摂取量について、市販の離乳食（レトルト及びフリーズドライ）食事量と体重から一食当たりの換算では最大摂取量は 2.80 μg/kg 体重と推定されている。

表 6　DINP の検出状況

大分類（検体数）	小分類	検出数	検体数	検出範囲（μg/kg）	検出下限値（μg/kg）
飲料（20）	日本酒 1*	0	8	ND	3、20
	ワイン	0	3	ND	3
	ビール 1*	0	6	ND	20、20
	非アルコール飲料	0	3	ND	20
油脂類（17）	バター	0	3	ND	200
	マーガリン	0	3	ND	200
	ファットスプレッド	0	3	ND	200
	植物油	0	8	ND	200
調味料（9）	ケチャップ	0	3	ND	20
	ドレッシング	0	3	ND	200
	マヨネーズ	0	3	ND	200
乳製品（9）	チーズ	0	3	ND	60
	牛乳	0	3	ND	30
	アイスクリーム	0	3	ND	60
菓子類（9）	ビスケット	0	3	ND	60
	チョコレート	0	3	ND	60
	スナック菓子	0	3	ND	60
パン・麺類（11）	麺類	0	6	ND	3
	パン類	0	5	ND	3
魚肉・畜肉加工品（16）	ハム・ソーセージ類	0	8	ND	3
	餃子、焼売類	0	8	ND	3
惣菜類（23）	魚肉練製品、コロッケ・フライ、キムチ等	1	23	ND～358	3
即席食品（20）	レトルト食品 1*	0	14	ND	20、6
	フリーズドライ食品	0	3	ND	200
	カップ麺	0	3	ND	60
ベビーフフード（31）	レトルト離乳食 1*	2	23	ND～64	6、20
	フリーズドライ離乳食	1	3	ND～2430	200
	乳児用おやつ	3	5	ND～1830	60
粉ミルク（6）	粉ミルク（うち、フォローアップミルク 1 検体）	0	6	ND	20

外海（2001）

母乳中の DINP については、国内での測定例は見当たらなかったが、代謝物であるフタル酸エステルモノベンジル（MINP）の測定が行われている。11 検体の全てで MINP が検出され、中央値 1.2 μg/L（範囲 0.7～8.7 μg/L）であった。母乳中の濃度は母体血清中の濃度（中央値 <0.2 μg/L）と比較して高濃度であり、同時に測定された他のフタル酸エステルモノエステルにも同様の傾向が認められている（牧野 2007、高野 2007）。

② 食事調査

2001 年に陰膳方式による病院給食及び家庭内の食事におけるフタル酸エステル類の実態調査が実施されている。

厚生労働科学研究において、新潟県、愛知県、大阪府の計 3 病院における 2001 年の 7～9 月中の任意の連続一週間の病院給食 63 食について当該地方の計 3 分析機関により DINP を含む 11 種類の可塑剤が一斉分析された。1 食を 1 検体として、内標準及びサロゲートに D4-DEHP を用い、GC/MS にて分析された。この結果に基づき 3 病院で全体での DINP 平均摂取量を 4.7 μg と推定している（Tsumura et al. 2003、外海 2002）。

外食等については、厚生労働科学研究において、大阪市内で 2000 年 8 月（市販弁当）又は 2000 年 11 月～2001 年 2 月（ファーストフード）に購入した 19 検体について調査が行われている。DINP を含む複数の可塑剤（弁当では 12 種類、ファーストフードでは 6 種類）を一斉分析した結果を表 IV-4 に示す。DINP は弁当 10 検体中の 1 検体に 76 μg/kg の濃度で検出された。ファーストフードには検出されなかった（外海 2001）。

表 7　食品中の DINP の検出状況

大分類（検体数）	小分類	検出数	検体数	検出範囲（μg/kg）	検出下限値（μg/kg）	出典
弁当（10）	（幕の内弁当）	1	10	ND～76	40	外海 2001
ファーストフード（9）	ハンバーガーセット	0	3	ND	6	
	牛丼	0	3	ND	10	
	宅配ピザ	0	3	ND	10	

（5）その他

① 医療暴露

PVC 製の医療用具の使用中に、可塑剤として用いられた DEHP が一部溶出することが知られている（Rubin and Schiffer 1976 等）。

国内での調査結果に基づき、厚生労働省は

当該医療用具の適正な使用について注意喚起し、医療機器製造業者へ代替製品の開発を進める

よう通知している（厚生労働省 2002a、b）。

医療用具における DEHP 以外の可塑剤の使用実態については不明である。

② 玩具からの暴露

乳幼児に特有な暴露経路の一つに、フタル酸エステル類を含有するおもちゃ等の Mouthing（乳幼児のおしゃぶり行為）などによる経口暴露が指摘されている（EU RAR 2008、NTP 2006）。EU は乳幼児の暴露評価において、最悪シナリオを想定し、この経路に 200 μg/kg 体重/日未満の暴露を割り当てている（CSTEE 1989、EU RAR 2008）。

我が国では 2010 年 2 月の薬事･食品衛生審議会食品衛生分科会器具･容器包装部会において、おもちゃの Mouthing による乳幼児のフタル酸エステル類の推定暴露量が試算されている。ビデオ記録調査により観察された、日本の乳幼児がおしゃぶり、おもちゃや手指、その他の身の回りの品物を Mouthing する実態と、可塑剤として DINP を含有する試験片を成人が Chewing することによる溶出モデル実験の結果に基づき、乳幼児の DBP、DEHP、BBP、DIDP、DINP、DNOP のいずれかを含有するおもちゃの Mouthing による推定暴露量が試算された。フタル酸エステル類の溶出量は、実験的に求められた DINP の値が他にも適用された。乳幼児はおもちゃ（おしゃぶりを除く）とそれ以外を区別せず Mouthing するため、観察された Mouthing 時間（おしゃぶりを除く）を、全てフタル酸エステル類を含有するおもちゃによるものと仮定した場合、モンテカルロ・シミュレーションによると暴露量の 50～95%タイル値は 13.5～36.4 μg/kg 体重/日と、点推定法による最大暴露量は 74.2 μg/kg 体重/日と推定された。さらにフタル酸エステル類を含有するを含有する「おしゃぶり」の Mouthing を含めると、それぞれ 15.1～49.3 μg/kg 体重/日及び 169 μg/kg 体重/日と推定された（厚生労働省 2010a）。

厚生労働省はこの検討を踏まえて、2010 年 9 月より食品衛生法における規格基準を以下のように改正した（厚生労働省 2010b）。

① おもちやの可塑化された材料からなる部分は、DBP、DEHP、、BBP を 0.1%を超えて含有してはならない。
② 指定おもちゃに DINP 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。
③ 乳幼児の口に接触することをその本質とする部分であつて可塑化された材料からなる部分は、DIDP、DINP、DNOP を 0.1%を超えて含有してはならない。

当該規制以降、乳幼児の Mouthing によるフタル酸エステル類への暴露は、おもちゃによるものは低減していると予想されるが、それ以外の製品（例えばフタル酸エステル類を含有する日用品等）によるものは継続しており、実態は不明である。

③ 化粧品、パーソナルケア用品

我が国における調査データは見当たらなかった。韓国、カナダにおける化粧品及びパーソナルケア用品の調査で、香水、マニキュア液から高濃度で DEHP が検出されている（食品安全委員会

2013）が、DINP の実態態は明らかではない。

（6）暴露経路の積算に基づくヒトの一日摂取量推定

わが国では暴露経路の積算による DINP の一日摂取量推定は行われていない。

英国（1996、1998）及びデンマーク（2003）において、食品及び食事に含まれる DINP 濃度に関して、少数ではあるが入手できたデータが、食事からの暴露推定に用いられた。英国では、食事由来の DINP への暴露可能性は、測定方法の検出限界に基づいて、0.17 μg/kg 体重/日と推定された。新生児（0-6 か月）及び幼児（>6 か月）に関しては、乳児用調製粉乳の消費から導かれた DINP への潜在的な暴露量は、それぞれ、2.4 μg/kg 体重/日及び 1.8 μg/kg 体重/日であった。

デンマークの調査では、総経口暴露量は、成人に関しては、5 μg/kg 体重/日と推定された。幼児（6-12 か月）、小児（1-6 歳）及び小児（7-14 歳）に関しては、より高い総経口暴露量（それぞれ、216、63 及び 10 μg/kg 体重/日）が報告された。ただし、低年齢小児に関する 2 つの最高値は、主として、おもちゃ関連の推定経口暴露量に起因している。1999 年以来、おもちゃ用の DINP は、EU においては、暫定的に禁止されている（欧州委員会決定、1999 年及び 2004 年）。さらに、このような摂取量の推定に用いられているコンピュータモデル（EUSES）は、安全側に立ったものであり、また得られた値は、食品接触材料に起因しうる暴露量を代表する値ではない。この調査から得られた値である 10 μg/kg 体重/日は、DINP への食事による暴露のワーストケースとして考えられている（EFSA 2005）。

2．バイオモニタリングデータ

尿中に排泄される各種のフタル酸エステル代謝物、特にモノエステル体とその酸化代謝物の濃度は、様々な経路によるフタル酸エステル暴露を横断的に反映するため（NTP 2006）、ヒトのフタル酸エステル暴露量の推定に用いられている（NTP 2006、EU RAR 2008）。

（1）DINP の尿中代謝物濃度と一日摂取量の換算

ヒトの尿中のフタル酸エステル代謝物濃度からフタル酸エステルの一日摂取量を推定するための換算式［1］が報告されている（David 2000、Koch et al. 2003a）。

$$\text{Intake（μg/kg 体重/日）} = \frac{\text{UE（μg/g Cr）} \times \text{CE（mg/kg 体重/日）} \times \text{MWd}}{\text{FUE} \times 1000\text{（mg/g）} \quad \text{MWm}}$$

式［1］において、UE×CE の項はスポットサンプルのデータを 24 時間暴露に対応させるために外挿する際の補正項であり、UE はクレアチニン 1 g 当たりの各代謝物尿中排泄量（μg）、CE

は kg 体重当たりのクレアチニン一日排泄量（g/日）である。FUE は摂取されたフタル酸エステルジエステル（親化合物）に対する各代謝物の尿中排泄量の比（モル分画排泄率値： fractional excretion values（mol basis)）、MWd はフタル酸エステルジエステルの分子量（DEHP ならば 390.6)、MWm は各代謝物の分子量（MEHP ならば 278.3）である（David 2000、Koch et al. 2003a)。

UE（クレアチニン 1 g 当たりの各代謝物尿中排泄量）は個々の生体試料ごとに求められる分析値である。それ以外の係数については実験的に得られた値などがいくつか知られている。

CE（クレアチニン一日排泄量）の値については、一般に Harper ら（1977）からの、男性の 23 mg/kg 体重/日 、女性の 18 mg/kg 体重/日が用いられている（Koch et al. 2003a、Kohn et al. 2000)。

日本人の CE について、明確な根拠のあるものは見当たらなかったが、年齢、身長、体重、性別等から日本人の尿中クレアチニン一日排泄量の予測式が作成される過程において、20 代から 80 代の男性（平均 54±SD 18 歳；256 名）で平均 22.5±SD 4.9 mg/kg 体重/日、20 代から 70 代の女性（平均 52±SD 19 歳；231 名）で平均 17.5±SD 3.4 mg/kg 体重/日との実測データが得られている（川崎ら 1985、1991)。

F_{UE}（モル分画排泄率値： 経口摂取量に対する代謝物の尿中への排泄量の比）については、ヒトにおける投与試験から得られた値が用いられている。

Kohn ら（2000）も尿中に排泄されたモノエステル体（MEHP など）からの、やや異なる換算モデルを報告しているが、同じデータ（Blount et al. 2000）の換算において、David（2000）の式を用いた場合とよく近似した結果を与えている（Koch and Calafat 2009)。

なお、スポットサンプルデータの外挿にはクレアチニンによる補正のほか、容量による補正も用いられているが、同様の値が得られ（Wittassek 2007)、また、スポットサンプルと 24 時間サンプルとから算出した場合も同等の値が得られている（Wittassek 2008)。

Silva ら（2006）の検討では、DINP 代謝物の測定を行い、モノエステル（MINP）は 129 人の尿サンプルのいずれにも検出されなかったが、酸化代謝物である MHINP、MCIPO、MOINP はほぼ全てから検出さたと報告している。この知見は DINP 暴露のバイオマーカーとして酸化代謝物は MINP よりも適切であることを示している。

米国の 6 歳以上のヒト尿サンプル 2,548 件について DINP と DIDP の測定が行われた。試料の 95.2%から MCOP（monocarboxyisooctyl phthalate；DINP の代謝物）が検出され、また 89.9%から MCNP（monocarboxyisononyl phthalate；DIDP の代謝物）が検出された。DINP が加水分解されたのみの MNP（monoisononyl phthalate）は、検出頻度（12.9%）と低く、検出濃度（0.8 µg/L～148.1 µg /L）は MCOP（0.7 µg /L～4,961 µg /L）に比べ極めて低濃度であった。また、MCOP 及び MCNP の平均検出濃度は、それぞれ青年や大人よりも子供のほうが優位に高かった。このことから、DINP 及び DIDP の暴露評価には適切なバイオマーカーの選択が重要であること

が示された（Calafat et al. 2011）。

これらの尿中酸化代謝物をバイオマーカーとして DINP の一日摂取量の推定が、ドイツを始め、デンマーク、オランダ、ノルウェー、米国、台湾、イスラエルで行われている（後述の我が国の調査では指標として MINP を用いた推定が行われている）。

これらの推定結果は表にまとめたが、多くの調査結果では、中央値は 1μg /kg 体重/日前後であり、95 パーセンタイル値は、概ね 10 μg/kg 体重/日以下であった（ECHA 2012）。

表 8　DINP の一日摂取量の推定

Country	Number of subjects	Age（y）	Year	Intake		Basis of estimated intake
				50th p	95th p（max）	
Germany Wittassek et al.（2007）	60	20-29	1988	0.2	1.4	24 hour urine concentrations of MHiNP and MOiNP Estimate based on %dose excreted in urine over 24 hours following administration of deuterium labelled DINP to single human volunteer（Koch and Angerer, 2007）
	60	20-29	1989	0.24	2.2	
	60	20-29	1991	0.22	4.5	
	60	20-29	1993	0.27	1.7	
	145	20-29	1996	0.33	1.6	
	68	20-29	1998	0.3	7.8	
	60	20-29	1999	0.32	1.9	
	60	20-29	2001	0.34	2.3	
	59	20-29	2003	0.4	1.5	
Germany Göen et al.（2011）as cited in Kransler et al.（2012）	60	20-29	2002	1.11　2)	3.78	Estimated using 24 hour urine concentrations of MHiNP, MOiNP and MCiOP Fractional urinary excretion values from Anderson et al.（2011） Calculation by Kransler et al.（2012）
	60	20-29	2004	1.09　2)	3.6	
	60	20-29	2006	1.34　2)	8.58	
	60	20-29	2008	1.67　2)	7.36	
Germany Koch et al.（2011b）	108	5.6-6.7	2007	2.4	9.5 （31.2）	Spot urine samples Based on urine levels of MHiNP, MOiNP, MCiOP Children specific creatinine based calculation model based on excretion of DINP metabolites in urine in adult volunteers（Koch et al. 2007; Wittassek et al. 2007）
Germany Koch and Calafat（2009）	45	adults	2007	1.21	4.04	Spot urine samples（moring） Based on urine levels of MHiNP, MOiNP and MCiOP Calculation by Kransler et al.（2012）
Germany Mother-child pairs Kasper-Sonnenberg et al.（2012）as cited in Kransler et al.（2012）	96	mean 6.8	Sep-07	2.85	N.R.	Spot urine samples（moring） Based on urine levels of MHiNP, MOiNP and MCiOP Fractional urinary excretion values from Anderson et al.（2011） Calculation by Kransler et al.（2012）
	93	mean 39.2		1.52	N.R.	
Germany Wittassek and Angerer（2008）	102	6-80	Feb-01	0.6	（36.8）	Sampling regime not stated. Based on urine levels of MHiNP, MOiNP and MCiOP. Estimation of intake based on fractions of dose excreted in urine in adult volunteers（Anderson et al. 2001; Koch and Angerer, 2007）
Germany Fromme et al.（2007b）as	27 women	14-60	2005	1.42	3.07	Spot samples Based on urine levels of MHiNP and MOiNP

Country	Number of subjects	Age（y）	Year	Intake		Basis of estimated intake
				50th p	95th p（max）	
cited in Kransler et al.（2012）	23 men			1.83	2.99	Fractional urinary excretion values from Anderson et al.（2011） Calculation by Kransler et al.（2012）
Germany Children Becker et al.（2009） as cited in Kransler et al.（2012）	137	3-5	Jun-03	8.45	38.85	Spot samples（morning urine） MHiNP, MOiNP, MCiOP
	145	6-8		7.74	34.69	
	149	9-11		7.24	39.62	
	168	12-14		2.82	12	
Denmark Frederiksen et al.（2011）	129	Boys 6-10	Aug-06	2.04	9.02（9.88）	24 hour urine samples Based on urine levels of MiNP, MHiNP, MOiNP and MCiOP intake based on fractions of dose excreted in urine in adult volunteer experiment（Anderson et al. 2011）using child specific model（Koch, 2007; Wittassek et al. 2007）
		11-16		1.42	5.26（5.36）	
		17-21		1.52	N.R.（3.63）	
		Girls 6-10		1.93	10.4（11.9）	
		11-16		1.53	6.99（7.96）	
		17-21		1.01	N.R.（2.49）	
Denmark Frederiksen et al.（2010） as cited in Kransler et al.（2012）	60	18-26	2006	1.26　2）	3.48	Spot samples Based on urine levels of MiNP, MHiNP, MOiNP and MCiOP Calculation by Kransler et al.（2012）
Denmark Boas et al.（2010）as cited in Kransler et al.（2012）	250 girls	4-9	Jul-06	2.13	3.03	Spot samples Based on urine levels of MiNP, MHiNP, MOiNP and MCiOP Fractional urinary excretion values from Anderson et al.（2011） Calculation by Kransler et al.（2012）
	250 boys	4-9		2.25	3.41	
Netherlands pregnant women Ye et al.（2008）as cited in Kransler et al.（2012）	99	18-41	2002-6	1.18　2）	13.48	Spot samples Based on urine levels of MHiNP and MOiNP Fractional urinary excretion values from Anderson et al.（2011） Calculation by Kransler et al.（2012）
Norway pregnant women Ye et al.（2009）as cited in	11	15-53	2004-6	1.75　2）	N.R.	Spot samples Based on urine levels of MHiNP and MOiNP Fractional urinary excretion values from Anderson et al.（2011）

Country	Number of subjects	Age（y）	Year	Intake		Basis of estimated intake
				50th p	95th p（max）	
Kransler et al.（2012）						Calculation by Kransler et al.（2012）
USA CDC（2010）as cited in Kransler et al.（2012）	389	6-11	2007-8	2.56　2）	12.32	Spot samples Based on urine levels of MiNP and MCiOP Fractional urinary excretion values from Anderson et al.（2011） Calculation by Kransler et al.（2012）
	401	12-19		1.76　2）	14.55	
	1814	20-59		1.34　2）	10.97	
USA NHANES ExxonMobil（2011a）		6-11	2005-6	1.77　2）	7.64	Spot samples Calculation by ExxonMobil（2011a）
		12-40		1.03　2）	7.86	
		40+		1.20　2）	7.28	
		6-60		1.46　2）	9.32	
USA NHANES III David（2000）	289	20-60	1988-1994	0.21　1）	1.08	Published estimate: Spot urine samples, metabolites of MiNP estimated based on fractions of dose excreted in urine in adult volunteer experiment later published by Anderson et al.（2001）and assumed creatinine excretion rates over 24 hours
USA NHANES III Kohn et al.（2000）	289	20-60	1988-1994	<LOD	1.7	Published estimate: Spot urine samples, metabolites of MiNP –fractional urinary excretion of MiNP and total DINP metabolites over 24 hours; 2 compartment model
USA Calafat et al.（2011）as cited in Kransler et al.（2012）	356	6-11	2005-6	2.35	8.16	Spot sampling Based on urine levels of MiNP and MCiOP Fractional urinary excretion values from Anderson et al.（2011） Calculation by Kransler et al.（2012）
	702	12-19		1.58	9.15	
	1040	20-59		1.38	9.52	
	450	60+		1.37	8.55	
USA Silva et al.（2006a）	129	adults	Apr-03	2.49	11.39	24 hour urine samples Based on urine levels of MiNP, MHiNP, MOiNP and MCiOP Fractional urinary excretion values from Anderson et al.（2011） Calculation by Kransler et al.（2012）
Taiwan Children and pregnant women Lin et al.（2011）as cited in Kransler et al.（2012）	30	2-3	Apr-03	1.92　2）	2	MHiNP, MOiNP, MCiOP As calculated in the original publication
	59	5-6	Jul-06	0.95　2）	3	
	100	23-35	Feb-01	0.05　2）	0.2	
Israel Pregnant women Berman et al.（2009）	19	24-41	2006	0.74　2）	N.R.	Spot sampling Based on urine levels of MHiNP and MOiNP（note that from Berman et al. 2009 the only measured metabolite seems to be

Country	Number of subjects	Age（y）	Year	Intake		Basis of estimated intake
				50th p	95th p（max）	
						MCiOP） Fractional urinary excretion values from Anderson et al.（2011） Calculation by Kransler et al.（2012）
Japan Pregnant women Suzuki et al.（2009）as cited in Kransler et al.（2012）	50		Jun-05	0.06　2）	4.38	MiNP As calculated in the original publication

1）geometric mean
2）mean
N.R. = not reported

（ECHA　2012）

（1） DINP の尿中代謝物濃度実態及び日本人の一日摂取量推定

我が国における DINP の尿中代謝物濃度については、以下のような報告があり、一部の報告では尿中代謝物濃度から DINP の一日推定摂取量が算出されている。

牧野は、2006 年度に調査した愛知県衛生研究所に勤務する健常な日本人成人男女 36 名の尿中のフタル酸エステルモノエステル濃度から、フタル酸エステルジエステルの一日摂取量を推定している。MINP についてはほとんど検出されなかった（検出率 6%）ため、DINP の一日摂取量推定は行われなかった（牧野 2007）。

続く 2007 年度の調査では健常な 20 及び 30 歳代の日本人男女 12 名（対照群）のスポット尿と母子ともに健康な周産期女性 51 名の分娩翌日の尿を調査し、フタル酸エステルジエステルの一日摂取量を推定している。MINP については周産期女性の 2 例に検出されたのみであり（検出率 3.9%）、DINP の一日摂取量推定は行われなかった（牧野 2008）。

また、Suzuki らの 2005～2008 年に採取した 149 名の妊婦のスポット尿中の 9 種のフタル酸エステル代謝物濃度と出生児への影響に関する調査では、DINP 代謝物である MINP 濃度（クレアチニン補正値）の幾何平均値は、0.031 μg /gCr であった。この調査ではフタル酸エステル代謝物濃度と出生児への影響（体重、身長、頭囲、妊娠期間）に相関は認められなかった（Suzuki et al. 2010）。

IV. リスク評価と規制

バイオモニタリング等価（BE）は、生物学的媒体（血液、尿又はその他の媒体）中の化学物質又はその代謝物の濃度又は濃度範囲として、定義され、参照用量（RfD）又は耐容一日摂取量（TDI）のような既存の健康に基づく暴露指針と一致している。既存のリスク評価の枠組みの中で、集団に基づくバイオモニタリングデータを評価するために、BE 値は、スクリーニングの道具として利用されることができる。

この研究では、DINP に関する利用可能な健康に基づくリスク評価及び暴露指針値（カナダ保健省、米国消費者製品安全委員会（CPSC）及び欧州食品安全機関（EFSA））がレビューされた。そして、標識 DINP の投与の後で、主要な DINP 代謝物の尿中排泄画分を報告している管理された投与データがレビューされた。一方、入手可能な暴露指針値に相当する BE 値は、これらの暴露値において、慢性的に、定常状態での摂取と排泄を想定して導きだされた。

すなわち、3 種類の酸化代謝物の合計に基づくと、BE 値は、1,500-3,600 ug/L（1,900-4,600 ug/g クレアチニン）の範囲で変動した。BE 値に関する根拠及びバイオモニタリングデータの評価における使用の両方に関する不確実性の源について、議論された。そして、これらには、暴露頻度に関連したバイオマーカーの一過性も含まれる。ここで導かれた BE 値は、既存のリスク評価の枠組みにおいて、DINP に関する集団バイオモニタリングデータを評価するために、スクリーニングの道具として利用されることができる。そして、BE 値により、他の化学物質と比較して、DINP に対する追加的なリスク評価の取り組みに関する潜在的必用性の優先順位付けの支援が可能である（Hays et al., 2011）。

最近のフタル酸エステルへのリスクに対する評価のレビューが行われた。そして、公布された規制による公衆衛生に対する影響について検討が行われた。フタル酸エステルに関しては、米国州政府及び欧州の関係当局により、とりわけ、小児が暴露される消費者製品において、特定のフタル酸エステル（DOP、DIDP、DINP、BBP、DBP、DEHP）の使用を制限する規制が公布された。また、類似した規制は、2008 年の消費者製品安全法のもとで、米国によって公布された。

検討された課題には、以下が含まれる。すなわち、暴露評価（源、規模及び時間経過、[環境分析及び挙動からのデータを使用した暴露のモデル化、生物モニタリングデータに基づいた暴露の推定])、毒性評価（6 種類のフタル酸エステルに関するリスク判定、複数のフタル酸エステルへの複合暴露、疫学調査からの証拠)、公衆衛生に対する影響である。

入手可能な全てのデータを解析すると、以下のような結論に導かれた。すなわち、フタル酸エステル暴露によるリスクは、当初考えられたよりもさらに低く、ヒトに対して、有害な影響があるという説得力のある証拠は得られていない。科学的な証拠から、ヒトに対するリスクが低いことが強く示唆されるから、制定されたフタル酸エステル規制により、公衆の健康に、いかなる顕著な改善がなされる可能性は低い（Kamrin, 2009）。

米国及びドイツにおける集団におけるフタル酸エステルに関する累積リスク評価が実施された。有害な影響を引き起こすフタル酸エステル（DBP、DIBP、BBP、DEHP、DPH、DINP）について、参照用量（RfD）が導かれた。これらのフタル酸エステルは、同一の作用メカニズムを有

し、類似した有害な生物作用を生ずることから、用量相加モデルを用いて、これらの化学物質への累積暴露による潜在的な有害作用を検討することは、リスク評価において適切であると考えられた。

ここでは、有害性指標（hazard index）と実験動物における試験及び人々の暴露情報から誘導された RfD による相対的効力法を使用して、累積リスク評価の実施例が提供された。米国及びドイツにおける両集団に関する累積リスク評価の結果から、有害性指標は、1 未満であることが示された。従って、現在の環境ではフタル酸エステルへの暴露により、ヒトが発生への悪影響を被ることは考えにくいと結論された（Benson, 2009）。

V. 国際評価機関等の評価

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, 2003）

食品は DINP の意味のある暴露源ではないようである。ヒトの DINP 暴露量に関する情報は十分ではないため、CERHR 専門家パネルは米国の一般市民の DINP 暴露量について保守的な値として、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タル酸エステルである DEHP の暴露推定値である。尿中の濃度に基づく Kahnet al., 2000 及び David, 2000 の計算によると、研究対象の 95%では暴露量が 1.7 μg/kg 体重/日未満であり、最高暴露量は 22 μg/kg 体重/日であった。CPSC の 2001 年の報告書によると、DINP を含む玩具を口に入れることにより、0-18 か月の子供は 280 μg/kg 体重/日の DINP に暴露される可能性があり、19-36 か月の子供は 70 μg/kg 体重/日の DINP に暴露される可能性がある。

NTP は DINP がヒトの発生や生殖に影響を与える可能性はないとはいえないと判断している。実験動物での研究は、DINP 暴露が、げっ歯類の生殖には有害影響を与えないが、発生には有害影響を与えうることを示している。

専門家パネルの報告書は、妊娠中のラットを比較的高用量の DINP に暴露させると、胎児の腎臓及び骨の発達に影響を与え（Waterman et al., 1999、Hellwig et al., 1997）、出生児の体重を低下させる（Water man et al., 2000）としている。前者の NOAEL は 100-200 mg/kg 体重/日、後者の LOAEL は 143-285 mg/kg 体重/日とされている。専門家パネルがレビューした生殖毒性試験ではラットの生殖器系には有害影響の証拠はみられていない。

専門家パネルの報告書公表後、妊娠 14 日から出生後 3 日まで 750 mg/kg/体重/日の DINP に暴露された雄ラットに抗アンドロゲン様の影響を生じるかどうかが調べられた（Gray et al., 2000）。その結果、雌のような乳輪/乳頭が一部の児にみられ、雄生殖器系に構造的な影響を与えるという限定的な証拠が得られたが、精巣重量、AGD、包皮分離の時期、尿道下裂、停留精巣には影響はみられなかった。NTP はヒトの生殖と胎児の発達が DINP 暴露により有害な影響を受ける可能性については、ごくわずかな懸念しかないと結論した。ラットで発生影響が報告されている暴露レベル（143-285 mg/kg/体重/日）は子供の暴露推定値（70-280 μg/kg 体重/日）の約 1000 倍高い。

（２）米国消費者製品安全委員会（CPSC, 2010）

CPSC は 2010 年、DINP の毒性レビューの結果を公表した。その概要は下記の通りである。

DINP についてはラット及びマウスで 2 年間の発がん試験が実施されている。DINP はラット及びマウスに肝細胞腫瘍を生じる。また、Fischer ラットに単核球白血病を、雄ラットのみに低頻度で尿細管細胞がんを誘導する。これらの腫瘍はいずれも、ヒトには当てはまらないと考えられている。

動物試験でみられるがん以外の主要な影響は肝臓及び腎臓でみられ、肝臓が最も感受性が高い。2001 年に CPSC の DINP に関する Chronic Hazard Advisory Panel（CHAP）は Lington et al., 1997 の雄ラット肝における海綿状変性の発生に基づき、ベンチマーク用量として 12 mg/kg 体重/日を求め、この値に不確実係数 100（10：種差、10：個人差）を適用して DINP の ADI を 120 μg/kg

体重/日に設定した。また、CPSC のスタッフは Moore, 1998a にみられたラットにおける腎毒性の NOAEL の 88 mg/kg 体重/日に不確実係数 100（10：種差、10：個人差）を適用して、DINP の暫定的 ADI を 0.88 mg/kg 体重/日に設定した。

DINP は 2 世代生殖毒性試験（Waterman et al., 2000）において生殖への影響を示さなかった。そのため、生殖毒性に関する ADI は、この試験における最高濃度（665-802 mg/kg 体重/日）に不確実係数 100 を適用し、6.6 mg/kg 体重/日に設定された。

出生前の DINP 暴露は出生児に様々な奇形を生じ、出生前後の暴露は雄児に生殖器の奇形を引き起こす。ただし、DINP は他のフタル酸エステルに比較して相対的に有害性が低い。CPSC のスタッフは Masutomi et al., 2003 によるラットの出生児の体重減少のベンチマーク用量である 100 mg/kg 体重/日に不確実係数 100（10：種差、10：個人差）を適用して DINP の発生影響に対する暫定的 ADI を 1.0 mg/kg 体重/日に設定した。（抄録者注：Summary では元となったデータを示さずに 1.2 mg/kg 体重/日と記載されていたが、本文では根拠と計算方法と共に 1.0 mg/kg 体重/日という記載があったため、こちらを採用した。）

最近、DINP と他のフタル酸エステル類が相加的に作用して出生前後の暴露による雄性生殖器への影響を生じることが示されている。2001 年、DINP に関する CHAP は子供が DINP を含む歯固めや玩具をなめることによるリスクはごくわずか（minimal）ないしは存在しない（non-existent）と結論した。CPSC スタッフは 2002 年、DINP への暴露は子供にハザードを与えないと結論した。CERHR も 2003 年に現在の暴露レベルでは発生影響や生殖影響のリスクはごくわずかであると結論している。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露の影響については考慮していない。

２．欧州連合（EU）

（１）欧州連合リスク評価（２００３）

EC リスク評価書では、DINP のリスク評価では反復投与毒性と生殖への影響がキーとなるエンドポイントであるとして、以下の試験がキースタディとして選定され、労働者、消費者（成人、3～15 歳の子供、6 か月～3 歳の幼児、新生児～6 か月の乳児）、環境経由での暴露についてのリスク評価が行われている。

表 9 クリティカルエンドポイントとキースタディ

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/d (6,000 ppm) ALT、AST 増加 肝、腎重量の増加（絶対/相対） 肝臓における組織病理学的所見	88 mg/kg/d (1,500 ppm)	Aristech (1994)
生殖毒性	1 世代試験、混餌、ラット	966 mg/kg/d (1.5%) 生児出生率、生存率低下	622 mg/kg/d (1%)	Exxon Biomedical Sciences (1996i)

エンドポイント	試験	LOAEL 所見	NOAEL	参照
	104 週間試験、混餌、マウス	742 mg/kg/d (4,000ppm) 精巣重量の減少	276 mg/kg/d (1,500 ppm)	Aristech (1995c)
発生毒性	発生毒性試験、混餌、ラット	1,000 mg/kg/d 骨格及び内臓の変異	500 mg/kg/d	Exxon Biomedical Sciences (1994)
	2 世代試験、混餌、ラット	159 mg/kg/d (0.2%) 新生児の体重減少		Exxon Biomedical Sciences (1996j)

（EC 2003）

これら選定されたキースタディはいずれも経口経路であり、吸入及び皮膚経路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ている。

外挿には、経路ごとの生体利用率（バイオアベイラビリティ）が考慮されている。

経口経路では、成人に対しては吸収率 50%が用いられている。乳幼児に対しては、DHEP による試験で幼若ラットのほうが成熟ラットよりも経口経路での吸収率が高かった（Sjoberg et al. 1985）ため、吸収率 100%と設定された。

吸入経路のバイオアベイラビリティについては、成人は DIDP からの類推で 75%と推定され、乳幼児では影響を受けやすい世代であることを考慮して 100%と設定された。

経皮経路については、皮膚透過性試験から得られた吸収係数が用いられている。

リスク評価は、労働者、消費者、及び環境からの暴露に対する暴露シナリオで想定される体外暴露量（経口摂取量、吸入量、皮膚接触量）に吸収率や透過率を乗じた体内暴露量（体重あたりに換算）と、NOAEL 値に対応する体内暴露量（各経路の吸収率、透過率を乗じた値）との比として表される MOS（安全マージン）の値によりリスクの判定が行われている。

吸入の体内暴露量は例えば労働者の場合、吸入量を 10m3/8 時間/日、体重を 70kg として算出している。暴露濃度が 10 mg/m3 の場合、体内暴露は 1.07 mg/kg 体重/日（=10 mg/m3 ×10m3/日×75% / 70 kg）と算出される。一方、経口投与の NOAEL 値に対応する体内暴露量は 30mg/kg 体重/日（=NOAEL（rat）60 mg/kg 体重/日×50%）である。MOS は、NOAEL 対応値 30 mg/kg 体重/日と体内暴露値 1.07 mg/kg 体重/日の比として、27 と算出される。

経皮経路については、in vivo の DINP 皮膚透過性試験結果、及びフタル酸エステルのラットとヒト皮膚透過性の比較結果を考慮して、吸収率が設定されている。ラットにおける DINP の 7 日間の皮膚吸収率が適用量の 4%（Midwest Research Institute 1983）、ヒトとラットの皮膚透過性の試験結果（Mint and Hotchkiss, 1993、Mint et al. 1994）と、一連のフタル酸エステルの皮膚透過性の比較（Melnick 1987）結果を考慮し、ヒトでの皮膚透過率はラットの 1/10 と設定された。

労働者の場合の経皮暴露量については以下のように算出されている。接触面を両手（840 cm2）、接触時間を毎日 8 時間、DINP への暴露を 5 mg/cm2 とした最悪のケースを想定すると、接触量は 4,200 mg であり、7 日間あたりのラットでの透過率 4%を用いて、吸収量（体内暴露量）は 168

mg/7 日となり、これにヒト皮膚の透過率はラットの 1/10 を適用すると 16.8 mg/7 日すなわち 2.4 mg/日となる。体重を 70kg として、最終的に 0.03 mg/kg 体重/日が採用された。

結論は以下のとおりである。
労働者、消費者（乳児、幼児を含む）、環境経由の暴露のいずれも、「現時点では更なる情報収集/試験実施の必要はなく、また既に実施されているリスク軽減措置以上の措置をとる必要もない。」

（2）欧州食品安全機関（EFSA　2005b）

欧州食品安全機関（EFSA）は、食品接触材料の製造における DINP の使用について再評価を行った。この評価では、2 種の DINP（CAS 68515-48-0、CAS 28553-12-0）は異性体分布が異なるのみであるとして、区別せずに考察が行われている。

入手した毒性データから、肝臓、生殖及び発生への影響がリスク評価の対象となるエンドポイントと考えられた。フタル酸エステルに関する以前のレビューでは、ラットの生殖毒性試験が重要と判断され、これらの NOAEL または LOAEL は 15～150 mg/kg 体重/日の範囲であった。

DINP については、生殖器官への明確な影響は認められていない。発生毒性については、発生上の軽微な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 NOAEL 500、622 mg/kg 体重/日であった。母動物毒性は体重減少と肝臓の変化のみであり、LOAEL 114 mg/kg 体重/日であった。

DINP の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ある。ラットを用いた 2 年間慢性毒性試験で、肝海綿状変性の発生頻度上昇、これに伴う血清中の肝臓酵素レベルの上昇及び絶対/相対肝、腎重量の増加が雌雄で認められた（Exxon 1986）。

EFSA は非ペルオキシソーム増殖性の慢性肝臓及び腎臓への影響の NOAEL 15 mg/kg 体重/日を耐容一日摂取量（TDI）導出に用いることとし、この 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（EFSA 2005b）。

（3）欧州化学品機関（ECHA 2012）

欧州化学品機関（ECHA）は、EC リスク評価書（EC 2003）の見直しを行い、労働者、消費者（成人、3-15 歳の子供、6 か月～3 歳の幼児、新生児～6 か月の乳児）、環境経由での暴露についてのリスク評価を行っている（ECHA 2012）。

見直しとして、新たに得られた試験を含めた有害性、暴露の再評価とともに、リスク判定に EC リスク評価書（EC 2003）で用いられていた MOS（安全マージン）に代えて、REACH 規則で定められている RCR（リスク判定比）を用いている。RCR は暴露量と DNEL（導出無毒性量）の比であり、小さいほどリスクは小さいと評価される。DNEL は試験で得られた NOAEL、LOAEL に総合 AF（総合アセスメント係数：個別 AF の積）を適用したものである。また AF は不確実係数に相当する。

キースタディとして下表の試験が選定され、このうち反復投与毒性については NOAEL 15 mg/kg 体重/日、生殖発生毒性については、出生前後発生毒性試験での NOAEL 50 mg/kg 体重/日が DNEL 導出に用いられた。

表 10 クリティカルエンドポイントとキースタディ

エンドポイント	試験	LOAEL 所見	NOAEL	参照
反復投与毒性	CAS 68515-48-0 2 年間、 混餌、 ラット	152-184 mg/kg 体重/日 （0.3%） 雄： 肝海綿状変性の発生頻度上昇 血清中肝酵素レベルの上昇 膵臓重量増加（絶対/相対） 雌雄： 腎臓、肝臓重量（絶対/相対） 増加 肝毒性の組織病理学的所見	15-18 mg/kg 体重/日 （0.03%）	Exxon （1986）
	CAS 68515-48-0 2 年間、 混餌、 ラット	358-442mg/ kg 体重/日 （6,000ppm） 雄： 肝海綿状変性の発生頻度上昇 雌雄： 血清中肝酵素レベルの上昇 腎臓、肝臓重量（絶対/相対） 重量増加 肝毒性の組織病理学的所見	88-103 mg/kg 体重/日 （1500 ppm）	Aristech, （ 1995b, 1994）
生殖毒性	CAS 68515-48-0 1 世代試験、 混餌、 ラット	966 mg/kg 体重/日 （1.5 %） 生児出生率、生存率低下	622 mg/kg 体重/日 （1 %）	Waterman （2000）
	CAS 68515-48-0 104 週間、混餌、 マウス	742 mg/kg 体重/日 （4000ppm） 精巣重量減少	276 mg/kg 体重/日 （1500ppm）	Aristech （1995c）
発生毒性	CAS 68515-48-0 出生前発生毒性、強制経口、 ラット	500/1000 mg/kg 体重/日* 骨格及び内臓変異	100/500* mg/kg 体重/日	Exxon （1994）
	CAS 68515-48-0 2 世代試験、 混餌、 ラット	159 mg/kg/d （0.2%） 新生児の体重減少	No NOAEL	Waterman （2000）
	出生前後発生毒性試験 暴露： GD 12-19 又は GD 12 -PND 14	250 mg/kg 体重/日 胎児精巣テストステロンの 50%減少 MNG（multinucleated gonocyte；多核ゴノサイト）の増加	50 mg/kg 体重/日	Clewell et al. （2011a and b）

（ECHA 2012）

*高いほうの値は EC（2003）における値。低いほうの値は再解析した値で、NTP-CERHR（2003）、US EPA（2005）、CSPC（2010）で採用。

これら選定されたキースタディはいずれも経口経路であり、吸入及び皮膚経路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/LOAEL を吸入または経皮経路での

NOAEC/NOAEL に換算が行われている。

外挿に当たっては、経路及び種による吸収率の相違、及びラットの呼吸容積が考慮されている。

吸収率はラットの経口経路では、50%、ラット及びヒトの吸入経路では 75%と設定された。

経口 NO(L)OAEL から吸入 N(L)OAEC への換算は次式による。

$$\text{吸入 N(L)OAEC} = \text{経口 NO(L)OAEL} \times \frac{1}{sRV_{rat}} \times \frac{ABS_{oral\text{-}rat}}{ABS_{in\text{-}rat}} \quad \frac{ABS_{inh\text{-}rat}}{ABS_{inh\text{-}human}}$$

$$= \text{経口 NO(L)OAEL} \times \frac{1}{sRV_{rat}} \times \frac{ABS_{oral\text{-}rat}}{ABS_{inh\text{--}human}}$$

sRV_{rat}： ラットの標準呼吸容積

0.2 L/min

体重 250 g を用いると

sRV_{rat}=1.15 m3/kg 体重/日

経皮経路については、ラットにおける DINP の 7 日間での最大皮膚吸収率（Midwest Research Institute 1983）は適用量の 4%であり、ヒトに対しても 4%が採用された。

なお、吸収経路では、ラットからヒトへの外挿に当たり、AF のうち代謝率の差についての補正（相対成長係数：AS）は考慮されていない。

以上を考慮して、ECHA は成人、妊婦（胎児発生に対する影響）、子供についての、DINP 経口、吸入及び経皮経路の DNEL を導出している。例として下表に成人に対する各経路の DNEL を示した。

表 11　DINP の DNEL（成人対象）

経路	経口	吸入	経皮
用量記述子	NOAEL = 15 mg/kg bw/day（2 年間、経口、ラット）	NOAEL = 15 mg/kg bw/day（2 年間、経口、ラット）	LOAEL = 15 mg/kg bw/day（2 年間、経口、ラット）
開始点の補正	バイオアベイラビリティ係数= 1 (50% rats, 50% 成人) NOAEL = 15 mg/kg 体重/日	吸入 NOAEC=8.7 mg/m3	吸収係数 50/4 50% 経口 ラット 4% 経皮 ヒト 経皮 NAEL=187.5g 体重/日
AF 総合	100	25	100
種間	10	2.5	10
AS	4	1	4
残存する差	2.5	2.5	2.5
個体差	10	10	10
暴露期間	1	1	1
用量-反応関係の不確実性	1	1	1

経路	経口	吸入	経皮
データベースの質	1	1	1
DNEL mg/kg 体重/日	0.15	0.35	1.88

（ECHA 2012）

ここで得られた各 DNEL と、暴露評価から得られた約 20 の暴露シナリオ（暴露経路の複合、DIDP との複合暴露も含む）における暴露推定量とから RCR を算出し、各暴露シナリオにおけるリスクが評価されている。

総合的な結論は次のとおりである。

食品及び室内環境暴露による体内負荷は、明らかに少ない（特に成人の場合）。一方、直接接触はかなり大きな体内負荷をもたらす可能性がある。

RCR からは、18 か月未満の乳幼児に玩具や育児用品のマウシングによるリスクが示された（これら製品に対する既存の規制がきちんとなされていない場合を仮定）。さらに成人層には DINP 含有性器具の使用によるリスクの可能性がある。

３．オーストラリア（National Industrial Chemical Notification and Assessment Scheme、NICNAS）

NICNAS は 2006 年 9 月までの文献検索で得られた最新知見を基に米国 CERHR 及び欧州 ECB の評価書をベースにし、さらに DINP の有害性評価結果を 2008 年に公表した。

DINP の実験動物に対する急性毒性は低い。皮膚及び眼に対する刺激性は殆どなく、皮膚感作をおこす可能性は殆どないと考えられる。経口反復投与毒性試験の標的は肝臓及び腎臓であり、ラットの 2 年間の経口試験の NOAEL は肝臓酵素（ALT、AST）の増加、肝臓の相対及び絶対重量の増加と組織変化、腎臓の相対及び絶対重量の増加に基づき、108 mg/kg 体重/日であった（Aristech Chemical Corporation, 1994）。サルでは DINP の 13 週間経口試験で 2500 mg/kg 体重/日以下では肝臓の重量、生化学パラメータ、組織には投与に関係した所見は認められず、投与に関係しないわずかな肝臓酵素の変化のみが認められた（Huntingdon Life Sciences, 1998）。得られているデータから、DINP は遺伝毒性を持たないと考えられる。長期動物試験では、単核球白血病（MCL）、腎臓及び肝臓の新生物が観察されたが（Exxon Biochemical Sciences, 1986, Aristech Chemical Corporation, 1994）、観察されたこれらの腫瘍はヒトにはあてはまらないものであると考えられた。

DINP は雄の交配、雌の受胎能や妊娠指標には影響を示さなかった。生殖に関する NOAEL は高用量での生産及び児動物の生存率の低下に基づき 622 mg/kg 体重/日であった（Waterman et al., 2000）。生殖器官への影響に関しては DINP の精巣重量への影響はラットとマウスの研究で一貫しておらず、殆どの研究で精巣の組織病理学的変化は観察されていなかった。生殖に関する NOAEL はマウスの 2 年間発がん試験で 742 mg/kg 体重/日で精巣重量の減少がみられたことから、275 mg/kg 体重/日とされた（Aristech Chemical Corporation, 1995）。DINP は妊娠初期に暴露されると母動物に毒性を示す用量（LOAEL：1000 mg/kg 体重/日）で骨格及び内臓変異を生じ、

NOAEL は 500mg/kg 体重/日であった（Waterman et al., 1999）。妊娠後期の暴露では雄の乳頭遺留を生じ、雄性生殖器官の奇形が増加した。LOAEL は 750 mg/kg 体重/日であり NOAEL は得られなかった（Gray ら、2000）。ラットの 2 世代試験では児動物の体重減少が PND21 にみられ、LOAEL は 159-395 mg/kg 体重/日であった。NOAEL は得られなかった（Waterman et al., 2000）。

NICNAS は 2012 年の評価書によると、DINP のリスク評価に当たり、以下の観点から対象を玩具及び育児用品からの暴露による子供への健康影響に絞り、評価の指標に MOE（暴露マージン）を用いてリスク評価を行った。

- オーストラリアでの DINP の用途として、子供用玩具、育児用品及び化粧品が届けられているが、化粧品に用いられている証拠は過去、現在ともにない。
- 現在、化粧品に使用されている低～中分子量フタル酸エステル（DEP、DBP）が、将来、DINP などの高分子量フタル酸エステルで代替されることは考えにくい。
- DINP は International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook[1]に収載されていない。
- EU（EC 2003）や NTP（NTP-CERHR 2003）の評価書でも DINP の化粧品への使用は特定されていない。

健康影響のエンドポイントとして、反復投与毒性（組織病理学的な変化を伴う、肝臓、腎臓重量の増加）、並びに繁殖に関連した指標及び発生への影響（精巣テストステロン減少、新生児体重減少）が選択され、NOAEL は 88（反復投与毒性）、50（繁殖への影響）及び 50（発生毒性）mg/kg 体重/日とされた（表参照）。

表 12　リスク評価用エンドポイント

エンドポイント	試験動物	LOAEL	NOAEL	参照文献
全身毒性 （肝、腎臓重量の増加）	ラット F344 成熟	358 肝、腎臓重量の増加	88	Lington et al. 1997; Moore et al. 1998a
繁殖への影響 （テストステロン減少）	ラット SD 又は Wistar 胎児	250 精巣テストステロン含有量/産生の減少	50	Boberg et al. 2011; Clewell et al. 2011a; Hannas et al. 2011
発生への影響 （新生児体重減少）	ラット SD 新生児	～100 新生児体重減少 PND 21（F1）、PND 7（F2）	50	Waterman et al. 2000; Clewell et al. 2011b

暴露経路は、プラスチック玩具や育児用品の通常の使用による経皮暴露、及びこれら製品のそしゃく（chewing）、おしゃぶり（sucking）、かみつき（biting）による経口暴露を対象とし、典型ケースと最悪ケースの 2 つのシナリオで評価が行われた。
暴露評価に採用された数値は下表のとおりである。

[1] 国際化粧品成分事典。米国化粧品工業会が編集、出版。化粧品成分となり得る物質の国際化粧品成分名称（INCI）、化学名、等を包括的に収載。

表 13　暴露量の算出

経路	典型ケース	最悪ケース	参照
経口			
マウシングによる製品からの移行量　μg/cm2/hr	26	58	Chen 1998
体重　kg	7.5	7.5	US EPA 2006
口腔内表面積　cm2	10	10	LGC 1998
マウシング時間　hr/日	0.8*1	2.2*2	*1 各種報告値の平均 *2 Green 2002
生体利用率　%	100	100	設定
経口摂取量　μg/kg 体重/日	27.8	169.9	
経皮			
製品からの吸収量　μg/cm2/hr	0.24	0.24	DEHP の in vivo 実測値 Deisinger et al. 1998
体重（6 か月児）　kg	7.5	7.5	
接触面積（両手、唇）　cm2	100	100	Exponent, Inc. 2007
接触時間　hr/日	0.8	2.2	マウシング時間と同一
経皮吸収量　μg/kg 体重/日	2.6	7.0	
合計暴露量	30.4	176.9	

表 14　MOE の算出

エンドポイント	NOAEL	典型ケース	最悪ケース
全身毒性 （肝、腎臓重量の増加）	88	2,895	497
繁殖への影響 （テストステロン減少）	50	1,645	283
発生への影響 （新生児体重減少）	50	1,645	283

この結果、MOE はいずれのシナリオでも 100 を超えていた。

NICNAS はリスク推定における以下のデータ欠如による不確実性に言及している。

・オーストラリアにおける、製品中 DINP 含有量

・オーストラリアにおける子供のマウシング挙動に関するデータ

・プラスチック製品中の DINP の皮膚透過性データ

・動物試験で見られた生殖発生毒性のヒトへの適用性

・DINP 反復投与後の健康影響に関する疫学調査

上記の不確実性を上げながらも、NICNAS はここで得られた MOE は最悪ケースでも安全マージンとして適切であり、特にリスクが懸念される領域はないと結論している。

他のフタル酸エステルとの複合暴露については､プラスチック製品中に DINP とともに最大 1%含有される DEHP、及び化粧品中最大 0.5%含有される DEP と同時に暴露されるとした場合のリスクも低いと判断された。

このリスク評価結果から、DINP に関する現行規制に更なる規制の追加の勧告はなしとされた（NICNAS 2012）。

４．日本（厚生労働省 2002）

食品衛生法におけるおもちゃの規格基準改正に関して DINP の評価が実施された。

DINP の TDI を、ラットを用いた 2 年の混餌投与試験（Lington et al 1997）における無毒性量 15mg/kg 体重/日を、安全係数 100 で除し、150μg/kg 体重/日とした。

VI. 毒性試験のまとめ

NIDP の毒性影響に関する主要な試験について、以下に要約した。

＜急性毒性＞

全ての経路における暴露結果に関する整合性を考慮すると、DINP の経口、経皮及び吸入毒性は低いとみ見なすことができる(ECHA, 2012)。

＜亜急性毒性＞

ラットにおける 21 日間亜急性毒性試験において、DINP の混餌投与(0、0.6、1.2、2.5%)により、肝臓重量の増加と肝臓ペルオキシゾーム増殖の誘導が認められた。精巣は、これらの投与量では標的器官であるとはみなされなかった。LOAEL として、0.6%（雌 607 及び 雄 639mg/kg 体重/日）が設定された。NOAEL は確認されなかった（BIBRA, 1985）。

ラットにおける 13 週間亜急性毒性試験では、DINP の混餌投与（0、0.1、0.3、0.6、1、2%）により、0.3%(227 mg/kg 体重/日)以上の用量で、腎臓及び肝臓重量の増加及びコレステロールの増加がみられた。LOAEL を 0.3%(227 mg/kg 体重/日)及び NOAEL を 0.1%（77 mg/kg 体重/日）と設定された（Bio/dynamics, 1982b）。

マーモセットにおける DINP の 13 週間強制経口投与（0、100、500 又は 2,500 mg/kg 体重/日）により、2,500 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に、体重低下又は体重増加の減少が観察された。ペルオキシゾーム増殖については、用量相関性が欠如した PCoA オキシダーゼ活性の増加みられて、明らかではなかった。エストラジオール又はテストステロンレベル、血液学、血液化学、器官重量、尿組成又は顕微鏡所見では DINP による投与に関係した変化はみられなかった。NOAEL として 500 mg/kg 体重/日が設定された（Hall et al. 1999）。

NTP-CERAR では反復投与毒性試験は、以下の表に要約されている。

表 15　DINP の反復投与毒性試験

試験系	動物種	プロトコル	NOAEL	LOAEL と観察された影響	参照
経口					
1 週間前慢性経口試験	ラット Fischer 344	CAS 68515-48-0 飼料中 0-2%		2%（1700 mg/kg）腎臓、肝臓重量↑、肉眼的肝臓変化、コレステロール,トリグリセリド減少↓	Bio/dynamics, 1982a
2 週間試験	ラット Fischer344、雌	CAS 68515-48-0、25-75-150-1500mg/kg 体重/日、強制経口		25 mg/kg DOS 活性（ペルオキシソーム増殖）1500 mg/kg 肝臓重量変化	Hüls, 1992
2 週間試験	ラット Fischer344、雌	CAS 28553-12-0 25-75-150-1500mg/kg 体重/日、強制経口	25 mg/kg 体重/日 DOS 活性	75 mg/kg 体重/日 DOS 活性（ペルオキシソーム増殖）1500mg/kg 体重/日 肝臓重量↑	Hüls, 1992
2 週間又は 4 週間試験	ラット Fischer 344、雄	CAS 指定なし、飼料中 0-1000 -12000ppm	1000ppm	12000ppm 肝臓重量↑、PBOx、DNA 合成、GJIC 阻害	Smith et al., 1999; 2000
3 週間試験	ラット Fischer344	CAS 68515-48-0 飼料中 0-0.6-1.2-2.5%		0.6%（607-639 mg/kg 体重/日）肝臓重量↑、ラウリン酸 11 & 12-ヒドロキシラーゼ↑、Chol、TG↓	BIBRA, 1985
4 週間試験	ラット Fischer344	CAS 28553-12-0 飼料中 0.2-0.67-2%		0.2%（125 mg/kg 体重/日） CAT ↑	Midwest Res.Inst., 1981a
13 週間試験	ラット	CAS 68515-48-0 飼料中 0-50-150-500mg/kg 体重/日	150 mg/kg 体重/日	500 mg/kg 体重/日 腎臓、肝臓重量↑、肝細胞肥大	Hazleton, 1971b
	ラット	CAS	0.1%	227 mg/kg 体重/日	Bio/dynami
	Fischer 344	68515-48-0 飼料中 0-0.1-0.3-0.6-1-2 %	（77mg/kg 体重/日）	腎臓、肝臓重量↑、≥0.3% Chol、↓	cs, 1982b
	ラット Sprague Dawley	CAS 68515-48-0 飼料中 0-0.3-1%		0,3%（201-251mg/kg 体重/日） 腎臓、肝臓重量↑、TG↓、尿化学の変化	Bio/dynamics, 1982c
13 週間試験	ラット Wistar	CAS 28553-12-0 OECD n°408 飼料中 0-3000-10000-30000ppm		152-200 mg/kg bw/day 3,000 ppm TG↓,肝細胞の食事性末梢脂肪沈着↓	BASF, 1987f
	ラット Fischer 344	CAS 28553-12-0 EPA 飼料中 0-2500-5000-10000-20000 ppm		176-218mg/kg 体重/日 2500ppm 腎臓、肝臓重量↑	Hazleton, 1991a
13 週間試験	ラット Sprague Dawley	CAS 指定なし飼料中 1000-3000-10000 ppm	1000 ppm（60mg/kg 体重/日）	1000 ppm（60mg/kg 体重/日）MC 浸潤、腎臓石灰化の頻度↑♂ 3000 ppm（180mg/kg 体重/日）軽微な貧血所見♂、腎臓相対重量↑、グロブリンの軽微な減少♀	Hazleton, 1981a

試験系	動物種	プロトコル	NOAEL	LOAEL と観察された影響	参照
2 年間慢性毒性試験	ラット Fischer 344	CAS 68515-48-0 飼料中 0-0.03-0.3-0.6%	0.03%（15-18mg/kg 体重/日）	0.3%（152-184 mg/kg 体重/日）腎臓、肝臓重量↑、非腫瘍性変化の頻度↑	Exxon, 1986
2 年間慢性毒性試験	ラット Fischer 344	CAS 68515-48-0 飼料中 0-500-1500-6000-12000ppm	1500 ppm（88-103 mg/kg 体重/日）	6,000ppm（358-442mg/ kg 体重/日）腎臓重量↑♂、♀; 組織病理学的所見♂、肝臓毒性（ALT、AST↑、肝臓重量↑、組織病理学的所見）	Covance, 1998 Aristech, 1995b, 1994
2 年間慢性毒性試験	ラット Sprague Dawley	CAS 71549-78-5 飼料中 0-500-5000-10000 ppm		500 ppm（27-33 mg/kg 体重/日）極微-軽度の巣状肝細胞壊死♂	Bio/dynamics, 1986
2 週間又は 4 週間試験	マウス B6C3F1	CAS 指定なし 飼料中 0-500-6000ppm	500ppm	6000ppm 肝臓変化、肝臓重量↑、PBOx、DNA 合成; 阻害 GJIC	Smith et al.,1999; 2000
4 週間試験	マウス B6C3F1	CAS 28553-12-0 EPA 飼料中 0-3000-6000-12000-25000 ppm	3000ppm（635mg/kg 体重/日）	635-780mg/kg 体重/日 ≥3000ppm 肝臓重量↑（絶対/相対） 6000ppm（1300 mg/kg 体重/日） 精巣重量↓（絶対/相対）	Hazleton, 1991b
13 週間試験	マウス B6C3F1	CAS 28553-12-0 EPA 飼料中 0-1500-4000-10000-20000 ppm	肝臓影響 1500 ppm（365mg/kg 体重/日）4000 ppm（972 mg/kg 体重/日）	4000 ppm（972 mg/kg 体重/日） 肝臓肥大、肝臓重量↑（絶対/相対） 10000 ppm（2600mg/kg 体重/日） 精巣上体、精巣重量↓（絶対）	Hazleton, 1992
2 年間慢性毒性試験	マウス B6C3F1 mice	CAS 68515-48-0 飼料中 0-500-1500-4000-8000ppm	500ppm（90.3mg/kg 体重/日） 1500ppm（276mg/kg 体重/日）	1500ppm（275-335mg/kg 体重/日） 腎臓、肝臓重量↑ 4000ppm（742 mg/kg 体重/日） 精巣重量↓（絶対/相対、脳重量に対して）	Aristech, 1995c Covance, 1998
13 週間試験	イヌ beagle	CAS 68515-48-0 飼料中 0.125-0.5-2%（37-160-2000 mg/kg 体重/日）		37 mg/kg 体重/日 AST ↑♀、肝臓重量↑.	Hazleton, 1971a
2 週間試験	サル 成体♂ Cynomolgus monkeys	CAS 指定なし 強制経口投与 0-500mg/kg 体重/日	500 mg/kg 体重/日	体重、臓器重量、尿検査、血液学、臨床化学に変化なし、肝臓、腎臓、精巣に炎症又は壊死なし、肝臓ペルオキシソームのベータ酸化又は複製 DNA 合成の変化なし、イン・ビトロで GIJC に影響なし	Pugh et al.,1999;2000
13 週間試験	サル Marmoset monkeys（16-25 月齢）	CAS 指定なし 0-100-500-2500mg/kg 体重/日	500mg/kg 体重/日	2500mg/kg 体重/日 軽度な変化: 体重↓、体重増加↓	Huntington, 1998

increased CAT activity at 0.2%、slight decreased of globulin、500 mg/kg bw/day
（NTP-CERAR, 2003 より引用）

＜慢性毒性・発がん性＞

ラットにおける DINP-1（0、500、1,500、6,000、12,000 ppm）の混餌投与による 2 年間慢性毒性試験では、12,000 ppm の雌雄で有意な体重増加の減少が認められ、雄においては、生存率が有意に低下した。また、6,000、12,000 ppm では、雌雄に肝臓及び腎臓重量が有意に増加した。2 高用量群の雄では、肝臓に重度の腎乳頭石灰化の発生頻度の増加がみられた。また、高用量群の肝臓における組織病理学影響には、雌雄にび慢性の肝細胞肥大、細胞質好酸性の増加及びクッパー細胞/毛細胆管の色素沈着が観察された。精巣又は雌の生殖器官に組織病理学的影響は観察されなかった。

高用量群の雄における腫瘍性の影響には、肝臓腺腫及び肝臓がんが認められた。また、2 高用量群のラットに、単核球性白血病が認められた。この試験では、6,000 ppm（雄 359、雌 442 mg/kg 体重/日相当）以上の用量群に観察された臨床所見及び肝臓病変に基づいて、NOAEL として 1,500 ppm（88.3-109 mg/kg 体重/日相当）が設定された（Moore MRCL, 1998a）。

ラットを用いた DINP（飼料中 0-0.03-0.06%）の混餌投与による 2 年間慢性毒性試験では、高用量で、雌雄に肝臓及び腎臓重量の増加が認められた。DINP の混餌投与により、肝臓は肥大したが、中用量及び高用量投与群では、組織病理学的に確認される病変は認められなかった。精巣は、これらの投与量では標的器官であるとはみられなかった（Exxon, 1986）。EU Risk Assessment Report (EC, 2003)では、これらの所見から、慢性の肝臓及び腎臓への影響に対する NOAEL として 0.03%（雌雄、それぞれに 15 及び 18 mg/kg 体重/日）が設定された。

同様に、ラットにおける DINP（0、0.03、0.3、0.6%）の混餌投与による 2 年間慢性毒性試験では、中、高用量群の雌雄で、肝臓及び腎臓重量が有意に増加した。高用量群の雄雌において、肝細胞肥大が用量相関性のある変化として観察された。用量相関性のある肝臓影響として、2 高用量群の雌雄で、再生結節及び巣状壊死がみられ、高用量群の雄では、スポンジ様肝炎が認められた。中及び高用量群の雌雄で、単核球性白血病（MNCL）の発症頻度が有意に増加した。精巣又は雌の生殖器官では、ペルオキシゾーム増殖は生じなかった。また、投与に関係した病変の兆候はみられなかった。NOAEL として、肝臓、腎臓への影響、MNCL の増加に基づいて、17 mg/kg 体重/日が設定された（Lington et al., 1997）。

NTP-CERAR では発がん性は以下のように要約されている。

表 16　DINP の発がん性試験

試験系	動物種	プロトコル/用量	結果 NOAEL	試験物質 ♂♀↓↑	妥当性	参照
慢性毒性/発がん性試験 腎臓 a2u グロブリン蓄積の後ろ向き評価	Fischer 344 ラット♂ Fischer 344 ラ	0-0.03-0.3-0.6%飼料中、2 年間	NOAEL = 0.03%（15-18 mg/kg 体重/日） 0.3%（152-184 mg/kg 体重/日）から: ↑MNCL、新生物の所見なし	CAS 68515-48-0 、MRD 83-260	あり GLP	Exxon, 1986 Caldwell et al., 1999a

試験系	動物種	プロトコル/用量	結果 NOAEL	試験物質♂♀↓↑	妥当性	参照
（ラット♂）	ット♂					
発がん性試験	Fischer 344 ラット	0-500-1500-6000-12000ppm 飼料中、2 年間	NOAEL=1 500ppm（88-103 mg/kg 体重/日） 6000 ppm（359-442mg/kg 体重/日）：↑MNCL（肝臓,腎臓毒性） 12000ppm（733-885 mg/kg 体重/日）：肝細胞新生物、尿細管細胞がん	CAS 68515-48-0	あり GLP	Covance, 1998; Aristech, 1995b; Aristech. 1995a
慢性毒性発がん性混餌試験	Sprague Dawley ラット	0-500-5000-10000ppm 飼料中、2 年間	NOAEL = 500 ppm（27-33 mg/kg 体重/日） 5000 ppm（271-333 mg/kg 体重/日）から肝細胞がん（MNCL なし）	CAS 71549-78-5 Sancitizer 900	DINP, 商業生産なし	Bio/dynamics,1986
発がん性試験	B6C3F1mice	0-500-1500-4000-8000ppm 飼料中、2 年間	NOAEL（♀）= 500 ppm（112 mg/kg 体重/日） 1500 ppm （335 mg/kg 体重/日）総肝細胞新生物増加 NOAEL（♂）= 1500 ppm（275 mg/kg 体重/日） 4000 ppm（742mg/kg 体重/日）肝臓腺腫と肝臓がんの増加	CAS 68515-48-0	あり GLP	Aristech, 1995c; Covance, 1998

（NTP-CERAR, 2003 より引用）

＜生殖・発生毒性試験＞

ラットにおける DINP の混餌投与（0、0.2、0.4 又は 0.8%）による二世代生殖毒性試験では、F_0 ラットの肝臓の絶対重量は、中用量群の雌及び高用量群の雌雄で増加した。腎臓の絶対重量は、雄の二つの高用量群及び雌のすべての暴露群で増加した。生殖器官（精巣、精巣上体、前立腺及び精嚢）の絶対重量には、変化はみられなかった。F_0 の交配に関する受胎能の指標は、投与に関連した変化はみられなかった。F_1 及び F_2 児動物では、体重増加が減少した。F_1 動物が交配された場合、DINP は交配能及び産出能、同腹児数、児動物の体重又は生存率又は性比に変化を与えなかった。F_1 成体の剖検においては、高用量群の雌で肝臓の絶対重量が増加した。また、高用量群の雄で腎臓の絶対重量が増加した。しかし、生殖器官の絶対重量には変化はみられなかった。顕微鏡検査においては、精巣に変化は見られなかった。

これらの所見から、二世代試験においては、生殖パラメータにいかなる影響もみられなかった。全体的な生殖に関する NOAEL は、最高用量の 0.8%（雄においては、665-779 mg/kg 体重/日及び雌においては、696-802 mg/kg 体重/日）として設定された。生殖毒性が観察されなかったことから、生殖に関する LOAEL は設定されなかった。 また、P_1 又は P_2 (F_1)雄の精巣に影響がみられなかったことから、雄の精巣に対する NOAEL を 0.8%(470 mg/kg 体重/日)と設定された。一方、体重増加に対する影響が 0.2%において F_1 児動物の PND 21 までみられたことから、妊娠から授乳期間を通じて、発生毒性 LOAEL として 143-285 mg/kg 体重/日が示唆された。ベンチマーク用量法を使用することによって、5%体重減少に関する 95%下側信頼限界が 250 mg/kg 体

重/日と報告された（Waterman et al., 2000）。

NTP-CERHR, 2003 では、ラットでの生殖毒性および発生毒性に関する研究によると、妊娠中の雌が比較的高濃度の DINP に曝露された場合、胎児の腎臓や骨格系の発生に影響を及ぼし、出生時体重が減少する可能性があることが示されたとしている

NTP-CERAR では発生毒性試験は、以下の表に要約されている。

表 17　DINP の発生毒性試験

動物種	プロトコル/用量	結果 NOAEL/LOAEL	試験物質	参照
一世代試験				
ラット Crl: CDBR	0.5-1-1.5%	LOAEL 親動物、児動物 0.5%	CAS 68515-48-0 MRD 92-455	Exxon, 1996i
二世代試験（経口）				
ラット Crl: CDBR	飼料中 0-0.2-0.4-0.8%	LOAEL 親動物、児動物 0.2%（159 mg/kg 体重/日）	CAS 68515-48-0 MRD 92-455	Exxon, 1996j, Nikiforov et al., 1995
発生毒性試験				
ラット Sprague Dawley	強制経口 0-100-500-1000 mg/kg 体重/日	NOAEL（F、母動物）500 mg/kg 体重/日	CAS 68515-48-0 MRD 92-455	Exxon, 1994
ラット CDBR	用量設定試験 強制経口投与 0-40-200-500-1000mg/kg 体重/日	NOAEL（F、母動物）1,000 mg/kg 体重/日	CAS 68515-48-0	Nikiforov & Koehler, 1994
ラット Wistar	スクリーニング試験 0-40-200-1000mg/kg 体重/日	NOAEL（F、母動物）200mg/kg 体重/日	DINP1 CAS 68515-48-0	Hellwig et al., 1997b
ラット Wistar	スクリーニング試験 0-40-200-1000mg/kg 体重/日	NOAEL（F、母動物）200 mg/kg 体重/日	CAS 28553-12-0 DINP 2、PalatinolN（91/26）、純度:99.8%	BASF, 1995b, Hellwig et al., 1997b
ラット Wistar	スクリーニング試験 0-40-200-1000mg/kg 体重/日	NOAEL（F、母動物）200 mg/kg 体重/日	CAS 28553-12-0 DINP 3、Palatinol DN（92/64） 純度: >99.9%	BASF, 1995a、Hellwig et al., 1997b
ラット Sprague Dawley	強制経口投与 0-10-500-1000 mg/kg 体重/日	NOAEL（F、母動物）1000mg/kg 体重/日	DINP	Hazleton, 1981b

（NTP-CERAR, 2003 より引用）

また、EFSA, 2005 では、DINP の有害性について、毒性学的な証拠の全てに基づいて、肝臓、生殖及び発生に対する影響が、リスク評価の基礎となるエンドポイントであると結論された。フタル酸エステルに関する以前のレビューから、幾つかの極めて重要なラットを用いた生殖毒性試

験が確認された。そして、これらの試験に基づいて、15-150 mg/kg 体重/日の範囲にある NOAEL 又は LOAEL が導かれた。ラットにおいては、生殖器官に明白な毒性は観察されなかった。ラットを用いた 2 年間慢性毒性試験（Exxon, 1986）では、雌雄に、肝臓酵素の血清中レベルの増加及び肝臓と腎臓重量の増加とともに肝海綿状変性の発生頻度の増加が認められた。EFSA, 2005 では、TDI を確定するに当たって、非ペルオキシゾーム性増殖に関連した慢性肝臓及び腎臓影響に関して、15 mg/kg 体重/日の NOAEL を用いることに合意がなされた。

本表は、本調査で検討対象とした毒性試験等の結果をまとめたものである。また、各文献のクライテリアは本調査における検討に基づき設定されたものである。

表 18　DINP の毒性試験等のまとめ

番号	試験の種類	動物種・試験系	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg 体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	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	文献の重要度
2.(2)①	4 週間亜急性毒性試験	マウス	B6C3F1	雌雄各 10 匹/群	4 週間	混餌	CAS 28553-12-0 EPA 飼料中 0-3000-6000-12000-25000 ppm				○	3000ppm(雄 635-雌 780)： ↑肝臓重量(絶対/相対) 6000ppm(1300)： ↓精巣重量(絶対/相対)	雄（精巣）：3000ppm(635)	(肝臓への影響)3000ppm(雄 635-雌 780) (精巣への影響)6000ppm(1300)	EFSA, 2005	Hazleton, 1991b	◇EFSA, ECHA
2.(2)②	2 週間又は 4 週間亜急性毒性試験(肝臓への影響)	ラット, マウス	Fischer 344, B6C3F1	雄：5 匹/群	2 週間又は 4 週間	混餌	0-1000-12000ppm(ラット) 0-500-6000(マウス)				○	12000ppm(ラット), 6000ppm(マウス)：↑肝臓重量(肝臓)PBOX, DNA 合成, GJIC 阻害	1000ppm(ラット)	12000ppm(ラット) 6000ppm(マウス)	EFSA, 2005	Smith et al., 1999; 2000	◇EFSA, ECHA
2.(2)③ VI. 毒性試験のまとめ(表)	13 週間亜急性毒性試験	マウス	B6C3F1	雌雄各 10 匹/群	13 週間	混餌	CAS 28553-12-0 EPA 飼料中 0-1500-4000-10000-20000 ppm				○	4000 ppm (972)： ↑肝臓肥大, 肝臓重量(絶対/相対) 10000 ppm(2600)： ↓精巣上体, 精巣重量(絶対)	肝臓影響：1500ppm(365) 4000ppm(972)	(肝臓への影響)4000 ppm (972) (精巣への影響)10000 ppm(2600)	EFSA, 2005	Hazleton, 1992	◇EFSA, ECHA
2.(2)④	1 週間亜急性毒性	ラット	Fischer 344	雄 8 匹/群	1 週間	混餌	CAS 68515-48-0 飼料中 0, 2%				○	2%(1700 mg/kg)： ↑腎臓, 肝臓重量 肉眼的肝臓変化 ↓コレステロール,トリグリセリド減少		(腎臓, 肝臓への影響) 2%(1700 mg/kg)	EFSA, 2005	Biodynamics, 1982a	◆EFSA, ◇ECHA

番号	試験の種類	動物種・試験系	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg 体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	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	文献の重要度
(2)⑤	短期毒性(DEHP, DBP, BBP, DnOP, DIDP, DINP など)	Sprague-Dawley	ラット	雄 6 匹/群	2 週間	経口投与	250 (モノエステル), 500 (ジエステル)				○	↓体重増加：BBP, DBP, DINP, MEHP, MBuP ↑肝臓重量：DEHP, DBP, DnOP, DIDP, MEHP ↓精巣重量：DEHP, DnOP, DIDP ↑AST レベル：DBP, DUP, DINP, MBuP, MBeP ↑ALT レベル：DEHP, MEHP ↑血清 ALP レベル：ジエステル(500)処置群 モノエステルはジエステルと類似した有害作用を生ずる				Kwack et al., 2010	－
2.(2)⑥	2 週間亜急性毒性試験	ラット	Fischer344	雌 5 匹/群	2 週間試験	強制経口	DINP-1CAS 68515-48-0 25-75-150-1500				○	すべての用量：↑DOS 活性(ペルオキシソーム増殖)用量依存的 1500：↑肝臓重量, ↑PROD 活性 (pentoxyresorufin O-desalkylase),↑LCoA 活性 (lauryl-CoA oxidase)		25(DOS)	EFSA, 2005	Huls, 1992	◇EFSA, ECHA
2.(2)⑦	2 週間亜急性毒性試験	ラット	Fischer344	雌 5 匹/群	2 週間試験	強制経口	DINP-2CAS 28553-12-0 25-75-150-1500				○	すべての用量：↑DOS 活性(ペルオキシソーム増殖)用量依存的 (25：有意でない) 1500：↑肝臓重量, ↑EROD 活性 (ethoxyresorufin O-desalkylase), ↑PROD 活性 (pentoxyresorufin O-desalkylase),↑LCoA 活性 (lauryl-CoA oxidase)	25 DOS 活性	75：DOS 活性 (ペルオキシソーム増殖)	EFSA, 2005	Huls, 1992	◇EFSA, ECHA

番号	試験の種類	動物種・試験系	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg 体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	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	文献の重要度
2.(2)⑧	21 日間亜急性毒性試験	ラット	Fischer 344	5 匹/性/群, 6 週齢	21 日間	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	0.6%(雄 : 639, 雌 : 607) ↑肝臓 重量 ↑ペルオキシゾーム増殖 雄 : ↑ 腎臓重量, ↑ラウリン酸 11 & 12-ヒドロキシラーゼ ↓Chol, TG	NTP-CERHR, 2003 EFSA, 2005	BIBRA, 1985	◆NTP ◇EFSA, ECHA
2.(2)⑨	短期毒性 (DEHP, DBP, BBP, DnOP, DIDP, DINP など)	Sprague-Dawley	ラット	雄	4 週間	経口投与	250 (モノエステル), 500 (ジエステル)				○	↑肝臓重量 : DEHP, DBP, BBP, DIDP, DINP, MEHP, MBuP ↓精巣重量 : DEHP, DBP, MEHP ↓RBC, Ht : DEHP ↑MCH, MCHC, PLT : DEHP ↓Hb レベル : DMP ↓精子数及び精子運動率 : DEHP, MEHP ↓精巣上体中の精子数及び精子運動率 : DnOP, DBP, BBP, MEP, MBuP, DUP, DINP, MBeP 精子運動率に対する有害影響の順位(強から弱) : DEHP > DBP > DnOP > DUP				Kwack et al., 2009	−

番号	試験の種類	動物種・試験系	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg 体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	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	文献の重要度
2.(2)⑩	4 週間亜急性毒性試験	ラット	Fischer344	雌雄各 5 匹/群	28 日間	混餌	CAS 28553-12-0 飼料中 0.2-0.67-2% 雄(150, 500, 1,500), 雌(125, 420, 1,300)				○	0.67%, 2%：(雌雄)↑肝臓重量(絶対及び相対) (雄)↓血清 TG すべての用量群：(雌雄)↑肝臓カタラーゼ，↑CAT(carnitine acetyltransferase)		0.2%(125)：(カタラーゼ, CAT)	EFSA, 2005	Midwest Res.Inst., 1981a	◇EFSA, ◇ECHA
2.(2)⑪	13 週間亜急性毒性試験	ラット				混餌	CAS 68515-48-0 飼料中 0-50-150-500				○		15000.00%	500： ↑腎臓, 肝臓重量 肝細胞肥大	EFSA, 2005	Hazleton, 1971b	◇EFSA, ◇ECHA
2.(2)⑫	13 週間亜急性毒性試験	ラット	Fischer344	15 匹/雌雄/群	13 週間	混餌	CAS 68515-48-0 飼料中 0-0.1-0.3-0.6-1-2% (77?227?460?767-1554)				○	0.6%(767)：↑相対精巣重量 ?0.3%(227)：↑腎臓重量, 肝臓重量, ↓Cho	0.1%(77)	0.3%(227)：腎臓，肝臓重量への影響 0.6%(767)：精巣重量への影響	EFSA, 2005 EURAR 参照 TDI 設定の参考値	Biodynamics, 1982b	◆EFSA, ◇ECHA
2.(2)⑬	13 週間亜急性毒性試験	ラット	Sprague Dawley	15 匹/雌雄/群	13 週間	混餌	CAS 68515-48-0 飼料中 0-0.3-1% (雄)201-690 (雌)251-880.				○	0.3%(201?251)：↑腎臓, 肝臓重量, ↓TG 尿化学の変化 1%：↑精巣相対重量	設定なし	0.3%：腎臓，肝臓重量変化, 血液化学尿，化学の変化	EFSA, 2005 EURAR 参照 TDI 設定の参考値	Biodynamics, 1982c	◆EFSA, ◇ECHA
2.(2)⑭	13 週間亜急性毒性試験	ラット	Wistar			混餌	CAS 28553-12-0 OECD n°408 飼料中 0-3000-10000-30000ppm				○			3000 ppm(152-200)： ↓TG ↓肝細胞の食事性末梢脂肪沈着	EFSA, 2005	BASF, 1987f	◇EFSA, ◇ECHA

番号	試験の種類	動物種・試験系	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg 体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	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	文献の重要度
2.(2)⑮	13 週間亜急性毒性試験	ラット	Fischer 344	10 匹/雌雄/群	13 週間	混餌	CAS 28553-12-0 EPA 飼料中 0-2500-5000-10000-20000 ppm (雄)176?354?719-1545 (雌) 218?438?823-1687				○	2500ppm：(雌雄)↑肝臓，腎臓重量(相対又は絶対) 1000ppm(雄)：巣状単核細胞浸潤	設定なし	2500ppm(176-218)： ↑腎臓，肝臓重量	EFSA, 2005 EURAR GLP TDI 設定の参考値	Hazleton, 1991a	◆EFSA, ◇ECHA
2.(2)⑯	13 週間亜急性毒性試験	ラット	Sprague Dawley			混餌	CAS 指定なし 飼料中 1000-3000-10000ppm				○	1000 ppm(60)： ↑雄：MC 浸潤，腎臓石灰化の頻度 3000 ppm(180)： 雄：軽微な貧血所見 ↑腎臓相対重量 雌：グロブリンの軽微な減少	1000 ppm(60)	3000 ppm(180)： (雄)貧血，腎臓重量 (雌)グロブリンの減少	EFSA, 2005	Hazleton, 1981	◇EFSA, ◆ECHA
2.(2)⑰	13 週間亜急性毒性試験	イヌ	beagle			混餌	CAS 68515-48-0 飼料中 0.125-0.5-2%(37-160-2000)				○	0.125%(37)： ↑雌：AST ↑肝臓重量		37	EC, 2003	Hazleton, 1971a	◇EC, ◇ECHA
2.(2)⑱	2 週間亜急性毒性試験	サル	Cynomolgus monkeys	雄 4 頭/群(2 歳)	14 日間	強制経口投与	CAS 指定なし 0-500				○	体重，臓器重量，尿検査，血液学，臨床化学：変化なし 肝臓，腎臓，精巣に炎症又は壊死：なし 肝臓ペルオキシソームのベータ酸化又は複製 DNA 合成の変化：なし イン・ビトロで GIJC：影響なし 500：好中球数，リンパ球数の変化	500		EFSA, 2005 NTP-CERHR, 2003	Pugh et al.,1999; 2000	◇EFSA, ◇ECHA ◆NTP

番号	試験の種類	動物種・試験系	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg 体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	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	文献の重要度
2.(2)⑱<参考>	代謝(DEHP)	サル，ラット	Fischer 344 カニクイザル	雄 12 匹/群(ラット) 雄 2 頭/群(サル)	21 日間	混餌強制経口	(ラット)100, 1000, 6000, 12000, 25000 ppm(雄 11, 105, 667, 1223, 2100) (サル)100, 500				○	100 ppm 以上：(ラット)↑ペルオキシゾーム増殖 500：(サル)ペルオキシゾーム増殖なし 14C-DEHP 回収率 尿中：100(40%), 500(10%) 糞中：100(40%), 500(60%) サルが吸収できる最大用量：500			NTP-CERHR, 2003	Short et al., 1987	◇NTP
2.(2)⑲,(6)<ｴｽﾄﾛｹﾞﾝﾚｾﾌﾟﾀｰ結合活性、抗ｱﾝﾄﾞﾛｹﾞﾝ活性>①	13 週間亜急性毒性試験	マーモセット		2 匹/性/群，成体 16-25 ヶ月齢	13 週間	強制経口	0, 100, 500, 2500 DINP(タイプ不明)				○	2500：(雄, 雌)↓体重, ↓体重増加 ペルオキシゾーム増殖：明確でない エストラジオール，テストステロンレベル，血液学，血液化学，器官重量，尿組成，顕微鏡所見：影響なし	500	2500	NTP-CERHR, 2003	Hall et al., 1999	◆NTP, ◇ECHA
2.(3)①,	2 年間慢性毒性試験	マウス	B6C3F1	70 匹/性/群，6 週齢	2 年間	混餌	DINP-1: 雄： 0, 90, 276, 742 or 1,560 雌：0, 112, 336, 910, 1,888				○	1560：(雄)↓生存率，肝細胞肥大 742, 1560：(雄)↑肝臓相対重量,↓腎臓相対重量 1888：(雌)↑肝臓相対重量，肝細胞肥大 336：(雌)↑肝細胞腺腫，肝臓がん 742, 1560：(雄)↑腺腫，がん 1888：(雌)↑腺腫，がん	雄：276 雌：112	雄： 742, 雌：336 肝臓腫瘍 ↑肝臓重量(雄) ↓腎臓重量(雄)	NTP-CERHR, 2003	Moore, 1998b	◆NTP, ◇ECHA

番号	試験の種類	動物種・試験系	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg 体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	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	文献の重要度
2.(3)②	104 週間慢性毒性試験	マウス	B6C3F1	70 匹/雌雄/群	104 週間	混餌	DINP(CAS 68515-48-0) 0-500-1500-4000-8000ppm (雄)0?90.3?275.6?741.8-1560.2 (雌)112?335.6?910.3-1887.6				○	(雌) 1500ppm 以上(275-335)：↑肝臓重量,↑肝細胞がん (雄) 1500ppm 以上：↓腎臓, 4000ppm(742)：↑肝臓腺腫と肝臓がん，↓精巣重量(絶対/相対，脳重量に対して)	雌，雄：500ppm (生殖) 雄：1500ppm(276)	雌，雄：1500ppm(肝臓，腎臓重量への影響，肝細胞がん) (雄)4000ppm(742)：精巣重量への影響(絶対/相対，脳重量に対して)	EFSA, 2005 EC, 2003 GLP TDI 設定の参考値	Aristech, 1995c Covance, 1998	◆EFSA ◆EC, ◇ECHA
2.(3)< 参考>③	2 年間慢性毒性試験	ラット	Fischer 344	70-85 匹/性/群，6 週齢	2 年間	混餌	DINP-1：0, 500, 1,500, 6000, 12000ppm 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	NTP-CERHR, 2003 EFSA, 2005	Moore, 1998a	◆NTP, ◆ECHA ◇EFSA
2.(3)④	2 年間慢性・発がん性試験	ラット	Fischer 344	70-85 匹/性	2 年間	混餌	飼料中 0-500-1500-6000-12000 ppm(88-103) (雄)29.2-88.3-358.7, 733.2 (雌)36.4-108.6-442.2, 885.4				○	6,000ppm(358-44)：↑(雄，雌)腎臓重量，(雄)組織病理学的所見，肝臓毒性(↑ALT,↑ AST，↑肝臓重量，組織病理学的所見)肝臓への影響は、ペルオキシゾーム増殖に関係していない(ヒトのリスクに関与)	1500ppm (88-103)【著者】	6000ppm(358-442)：【著者】↑(雄，雌)腎臓重量，(雄)組織病理学的所見，肝臓毒性(↑ALT,↑ AST，↑肝臓重量，組織病理学的所見)	EFSA, 2005 ECHA, 2012 EC, 2003 (TDI 設定の参考値・Key study)	Aristech, 1994	◆EFSA ◆EC ◆ECHA

番号	試験の種類	動物種・試験系	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg 体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	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	文献の重要度
GLP 2.(3)⑤	発がん性試験	ラット	Fischer 344		2 年間	混餌	0-500-1500-6000-12000 ppm				○	6000 ppm(359-442): ↑MNCL（肝臓, 腎臓毒性） 12000ppm(733-885): 肝細胞新生物, 尿細管細胞がん	1500ppm(88-103)	6000 ppm(359-442)	EFSA, 2005	Covance, 1998 Aristech, 1995b; Aristech. 1995a	◆EFSA, ◇ECHA
2.(3)⑥	2 年間慢性毒性試験	ラット	Fischer 344	110 匹/性	2 年間	混餌	CAS 68515-48-0 MRD 83-260 飼料中 0-0.03-0.3-0.6% (雄)15, 152, 307 (雌)18, 184, 375				○	0.6%：体重減少 ↑肝臓・腎臓の相対重量 ↑精巣の相対重量 ↑血清アルカリホスファターゼ ↑血清トランスアミナーゼ 0.3、0.6%：↑雄の肝臓海綿状変性, (雌雄)↑MNCL 0.3%：(雌雄)↑肝臓・腎臓の相対重量 腎臓 a2u グロブリン蓄積の後ろ向き評価(雄)：↑α2UG 蓄積の重篤度(0.6%), ↑PCNA 陽性細胞(0.6%) 雄ラットの腎臓腫瘍：ヒトに関係しているとは見なされないメカニズム(アルファ-2-ミクログロブリン腎症による)	【著者】 0.03% 雄：15 雌：18	雄：184 雌：152 0.3% (152-184): ↑MNCL 新生物の所見なし	EFSA, 2005 GLP TDI 設定の根拠となった値	Exxon, 1986 Lington et al., 1997 Caldwell et al., 1999a	◆EFSA, ◆ECHA

番号	試験の種類	動物種・試験系	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg 体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	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	文献の重要度
2.(3)< 参考>⑥	作用機序(ペルオキシソーム増殖と発がん)	培養細胞					WY-14,643(0.5、1.0 mM) MEHP(1.0 mM)				○	ペルオキシソーム増殖剤(PP)： PP 活性化レセプター(PPAR-alfa)を介して，げっ歯類の肝臓発がんを誘導 PP の WY-14,643 と MEHP:(ラット肝細胞) c-fos, c-jun, junB, egr-1 などの IEG(Immediate Early Genes)の発現を上昇 PP によるシグナル伝達経路：PPAR-alfa に依存しない経路により，成長調節経路を活性化する可能性			DEHP	Pauley et al., 2002	－
2.(3)⑦	2 年間慢性毒性試験	ラット	Fischer 344	110 匹/性/群，6 週齢	2 年間	混餌	DINP-1：0, 0.03, 0.3, 0.6% 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(0.3, 0.6%) 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(0.3%)，雌：184(0.3%) 肝臓への影響 ↑肝臓 重量 単核球性白血病 ↑腎臓 重量	NTP-CERHR, 2003	Lington et al., 1997	◆NTP, ◆ECHA
2.(3)⑧	慢性毒性発がん性試験	ラット	Sprague Dawley	70 匹/性/群	2 年間	混餌	0-500-,5000-10,000ppm 雄 27(19-61), 271(183-611), 553(383-1,194) 雌 33(22-59), 331(218-579), 672(439-1,128)				○	5000 ppm(271-333)から肝細胞がん(MNCL なし) 10,000ppm：(雄)↑腎臓，肝臓重量，↑精巣間質細胞過形成 5000,10,000ppm：(雌)↑腎臓，肝臓重量 すべての用量：(雌雄)↑甲状腺重量 5000,10,000ppm：(雄)↑血清 SGOT,↑SGPT, ↑ALP レベル,↑肝海綿状変性 10,000ppm：(雌)↑肝海綿状変性 すべての用量：(雄)↑肝細胞壊死巣		500 ppm(27)肝臓病変	EFSA, 2005 EC, 2003	Biodynamics,1986	◇EFSA ◆EC

番号	試験の種類	動物種・試験系	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg 体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	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	文献の重要度
2.(4)< 神経への影響>①	神経毒性(性的二相性行動に対するDINP の影響)	ラット	Wistar	妊娠雌 16 匹/群	GD 7-PND 17	強制経口	0、300, 600, 750、900		○	○	○	胎児の精巣：(雄児)↑乳頭保持率、↓肛門性器間距離、↓精子運動率、↑精子数 モーリス水迷路：(雌児)対照群より良好な成績、対照群の雄と同様な成績 DINP：(雌児)行動における雄性化が示唆、抗アンドロゲン作用を誘起するが、DEHP, DBP、BBP に比べ強くはない。				Boberg et al., 2011	－
2.(5)③	免疫毒性(アレルギー性疾患, DINP)	マウス	アトピー疾患モデル			Dp：皮内(耳介) DINP：腹腔内	感作：ヤケヒョウヒダニ(Dp) DINP：0, 0.15, 1.5, 15, 150 インビトロ(0-100 pM)：骨髄誘導の樹状細胞（BMDC）又は脾細胞				○	DINP：Dp 関与の AD 様皮膚病変を悪化、耳介の好酸球性炎症、肥満細胞の脱顆粒、胸腺間質性リンホポイエチン(TSLP)の発現 BMDC：Dp 特異的 T 細胞増殖刺激、細胞表面活性化マーカーの発現、TARC/CCL17(胸腺及び活性化-調節ケモカイン)とMDC/CCL22（マクロファージ誘導ケモカイン)の産生増強 脾細胞：インターロイキン-4 産生と Dp 刺激による脾細胞の増殖増強 AD 様皮膚病変の増悪：樹状細胞の TSLP 関連の活性化、免疫細胞の直接的又は間接的活性化によって、介在される				Koike et al., 2010	－
2.(5)④	免疫毒性(DEHP, DINP, DIHP, BBP)	マウス	喘息モデル,								○	ELISA, RNAse 保護アッセイ：(IgE, IL-4, IL-13 蛋白質, IL-4, IL-13 mRNA レベル)対照群と同様なレベル 試験されたフタレート：呼吸器アレルギー生じない			ECHA, 2012	Butala et al., 2004	△ ◇ECHA

番号	試験の種類	動物種・試験系	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg 体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	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	文献の重要度
2.(6)< 生殖・発生毒性試験 >①	1 世代生殖毒性試験*	ラット	CD (SD) BR ラット	（30 匹/性/群）	交配前 10 週間から妊娠及び授乳期間を通じて (PND21)	混餌	0、0.5、1.0、1.5% w/wDINP-1 :	○	○	○	○	中, 高用量 ↓F0(雌雄) : 体重 低, 中, 高用量 ↑F0(雌雄) : 肝臓, 腎臓の絶対重量 高用量 ↑F0(雄) : 精巣の絶対重量 ↓F0(雌) : 卵巣重量 高用量 ↓F1 : 生存率, 体重増加 すべての用量 : 生殖パラメータ (交配又は受胎能に影響なし)	(生殖)1.5%(1000 mg/kg 体重/日)	設定なし	NTP-CERHR, 2003	Waterman et al., 2000	◇NTP, ◆ECHA
2.(6)< 生殖・発生毒性試験 >① (関連)	2 世代生殖・発生毒性試験	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	混餌	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	○	○	○	○ F1	高用量レベルで観察された所見: 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	NTP-CERHR, 2003	ACC, 2000	○ ◇NTP

番号	試験の種類	動物種・試験系	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg 体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	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	文献の重要度
2.(6)< 生殖・発生毒性試験 >① (関連)	発生毒性試験 (DINP, DIDP)	ラット	Sprague-Dawley	22-25 匹/群	GD 6～15, 母動物及び児動物：妊娠後期に評価	強制経口	DINP, DIDP 0, 100, 500 又は 1,000		○			高用量レベルで観察された発生への影響: ↑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：頚肋	500（母体) 100 ***（発生） [MLE(95%LCL): 193 (162) 腰肋] (500 by Waterman et al., 1999)	母体: 1,000 ↓重量 増加. 発生： 500 ↑ 胎児：椎骨の変異	NTP-CERHR, 2003 専門家ﾊﾟﾈﾙが選択した NOAEL は、著者らによるものよりも低値	Waterman et al., 1999	◎ ◆NTP, ◆ECHA
2.(6)< 生殖・発生毒性試験 >② * 母体及び発生影響のみ記載 ** F1 及び F2 母動物の用量範囲	2 世代生殖・発生毒性試験 *	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	混餌	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 **	○	○	○	○ F1	低, 中, 高用量レベルで観察された発生への影響: ↓F1：体重：PND21(雄) ↓F2：体重：PND 4, 7, 14, 21(雌) 中、高用量：(F1, F2)↑肝臓及び又は腎臓重量	0.8%(470 mg/kg 体重/日)(雄の生殖器官) 設定なし(児動物：体重増加の低下)	F1, F2：0.2, 0.4%(肝臓, 腎臓重量) 発生： 0.2%(体重低下)	NTP-CERHR, 2003	Waterman et al., 2000	◎ ◆NTP, ◆ECHA
2.(6)< 生殖・発生毒性試験 >③	発生毒性データの統計学的解析法											一般化推定方程式(GEE)により, 発生毒性試験において, 同腹児の影響, すなわち, 同一同腹児内における児について測定された結果の間の相互関係を明らかにする児のレベルでの解析法			NTP-CERHR, 2003	Ryan, 1992	× ◇NTP

番号	試験の種類	動物種・試験系	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg 体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	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	文献の重要度
2.(6)< 生殖・発生毒性試験 >③	発生毒性データの解析法											発生毒性試験データの用量関係において，同腹児作用を考慮する統計学的解析法			NTP-CERHR, 2003	Chen, 1996	× ◇NTP
2.(6)< 生殖・発生毒性試験 >③	発生毒性データの再解析											Waterman et al., 1999 のデータに関する GEE による再検討: 用量群は，対照群に対してペアワイズで検定。これにより，関心のある用量までのすべての用量レベル適合した用量相関モデルに基づいた傾向検定と類似した結果が得られた。再分析データは，脊椎データに関する専門家パネルの解釈と一致。			NTP-CERHR, 2003	McKee, 2000	× ◇NTP
2.(6)< 生殖・発生毒性試験 >④	発生毒性試験	ラット	不明	妊娠ラット	GD-12 から PND-19	強制経口投与	0, 50, 250, 750		○	○		～750：AGD(絶対及び体重補正)：影響なし 250, 750：(雄胎児)↓精巣中のテストステロン濃度(投与 2 時間後) 平均精細管直径：影響なし 250, 750：(精巣)↑多核生殖細胞(MNG)	50 120(ベンチマーク用量) 250(ライディッヒ細胞凝集体の形成)	250(テストステロン，MNG に対する影響)	ECHA, 2012	Clewell et al., 2011a	◆ECHA

番号	試験の種類	動物種・試験系	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg 体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	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	文献の重要度
2.(6)< 生殖・発生毒性試験 >⑤	発生毒性試験	ラット	不明	妊娠ラット	GD-12 から PND-14	混餌投与	0, 760, 3,800, 11,400 ppm(目標値：0, 50, 250, 750, 妊娠期間中の推定有効用量：0, 56, 288, 720, 授乳中の推定有効用量 : 0, 109, 555, 1,513)		○	○		750：PND 2：(児動物)↓体重 250, 750：PND 14：(児動物)↓体重 PND 2 : (児動物)精巣, 精巣上体の相対重量：変化なし, 精巣中のテストステロン濃度：有意な変化 PND 2 : :(児動物)AGD, 精細管の直径：変化なし 750：PND 14：(児動物)↓AGD ＞250：PND 2：↑多核生殖細胞(MNG)を有する動物 750：↑ライディッヒ細胞凝集体を有する動物 DINP : 雄の生殖器官：奇形を生じさせない	(児動物)50(56-109) (母体)250(288-555)	250(288-555) ：PND 2：(児動物)↑MNG, PND 14 :(児動物)↓体重 750 (720-1,513) ：(母体)↓飼料摂取量, ↓体重	ECHA, 2012	Clewell et al., 2011b	◆ECHA
2.(6)< 生殖・発生毒性試験 >⑥	発生毒性試験	ラット	Wistar	妊娠雌 16 匹/群	GD-7 から PND-17	強制経口投与	0, 300, 600, 750, 900		○	○		母体毒性：なし 受胎能, 児動物の出生時体重:影響なし 900：PND 1：(雄児動物)↓AGD 900：PND 13：(雄児動物)↓体重 75, 900：PND 13：(雄児動物)↑乳頭保持 600 以上：精巣の組織学に影響 PND 90：これらの影響：消失 精巣における変化：多核生殖細胞, 精細管の中心に精原細胞数の増加, 直径が増大した精細管 600, 900：↓精子運動率	300	600(精子運動率に対する影響，精巣の組織学的影響)	ECHA, 2012	Boberg et al., 2011	◇ECHA

番号	試験の種類	動物種・試験系	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg 体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	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	文献の重要度
2.(6)< 生殖・発生毒性試験 >⑦	発生毒性試験	ラット	Wistar	8-10 匹/群/試験	GD 6?15, 母動物及び児動物：妊娠後期に評価	強制経口	DINP-1, DINP-2, DINP-3: 0, 40, 200 又は 1,000		○			DINP-1 1,000：(母体)↑腎臓及び肝臓 重量, (児動物)↑変異(痕跡状頚肋, 過剰第 14 肋骨), ↑腎盂拡張 DINP-2 1,000：(児動物)↑変異(過剰第 14 肋骨), ↑腎盂拡張 DINP-3 1,000：(母体)↑肝臓 重量, (児動物)↑変異(痕跡状頚肋, 過剰第 14 肋骨), ↑骨化遅延, ↑腎盂拡張	母体，発生：200(NTP-CERHR, 2003)	母体，発生：1,000(NTP-CERHR, 2003)	NTP-CERHR, 2003 EFSA, 2005	Hellwig et al., 1997	◎ ◆NTP ◇EFSA, ◆ECHA
2.(6)< 生殖・発生毒性試験 >⑧	発生毒性試験	ラット	Sprague-Dawley						○			DEHP, BBP, DINP(not DEP, DMP or DOTP)：恒久的にアンドロゲン依存性組織発生の変化, 雄児の雄性性徴の消失			NTP-CERHR, 2003	Ostby et al., 2000	△ ◇NTP
2.(6)< 生殖・発生毒性試験 >⑧	発生毒性試験	ラット	Sprague-Dawley	雄	GD 14-PND 3	経口暴露	750		○	○		DEHP, BBP 及び DINP(DEP, DMP 又は DOTP：なし)： 雄児動物：生殖器官の奇形(7.7%), 雄児の雄性性徴の消失			NTP-CERHR, 2003 EFSA, 2005	Gray et al., 2000	△ ◇NTP ◇EFSA ◇ECHA
2.(6)< 生殖・発生毒性試験 >⑨	発生毒性(MXC, GEN, DINP)	ラット	CD(SD)IGS	妊娠雌 5-6 匹/群	GD 15-PND 10	混餌	DINP：400, 4000, 20000 ppm MXC：24, 240, 1200 ppm GEN：20, 200, 1000 ppm		○	○		MXC：(1200 ppm)(雌, 雄)性成熟の開始の促進, 遅延, (雌)不規則な性周期, 生殖器官と下垂体前葉における組織病理学的病変 GEN:(11 週齢のすべての用量)↓体重, 内分泌パラメータに影響なし DINP：(20000 ppm) 精巣の減数分裂の精母細胞とセルトリ細胞の変性, (11 週齢) ↓卵巣の黄体減少 すべての物質：SDN-POA 容積に変化なし			MHLW	Masutomi et al., 2003	△ ◇ MHLW, ◇ECHA

番号	試験の種類	動物種・試験系	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg 体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	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	文献の重要度
2.(6)< 生殖・発生毒性試験>⑩	発生毒性試験 (MXC, BPA, DINP, EE, GEN)	ラット	CD(SD)IGS	妊娠雌 5-8 匹/群	GD15-PND10	混餌	DINP：400, 4000, 20000 ppm MXC：24, 240, 1200 ppm GEN：20, 200, 1000 ppm NP：60, 600, 3000 ppm BPA：60, 600, 3000 ppm EE：0.5 ppm		○	○		(DINP)20000 ppm：成熟後(PNW11) 軽微な組織病理学的変化(精巣での減数分裂期の精母細胞およびセルトリ細胞の変性，卵巣での黄体の減少)			MHLW	Masutomi et al. 2004	△ ◇ MHLW, ◇ECHA
2.(6)< 発生毒性>⑪	発生毒性試験	ラット	Wistar	妊娠雌 9-10 匹/群	GD 6?15	強制経口	スクリーニング試験 CAS 28553-12-0 DINP 3, Palatinol DN (92/64) 純度：>99.9% 0-40-200-1000		○			親動物 1000：↓体重，↓体重増加，↑肝臓相対重量 児動物 1000：↑骨化遅延(胸骨分節)，↑骨格変異(痕跡状頚肋，過剰第 14 肋骨)	200：母体毒性及び発生影響	1000：母体毒性及び発生影響	EFSA, 2005	BASF, 1995a, Hellwig et al., 1997b GLP EURAR を参照	◎ ◇EFSA, ◆ECHA
2.(6)< 生殖・発生毒性試験>⑪, <その他の作用 / 毒性影響>②	発生毒性試験 (MXC, GEN, DINP)	ラット	CD(SD)IGS	妊娠雌 7 匹/群	GD15-PND10	混餌	DINP：0, 4000, 20000 ppm		○	○		20000 ppm: DINP：(PR の発現レベル)↓雌児 1200 ppm MXC：(PR の発現レベル)↓雄児，↑雌児			MHLW	Takagi et al. 2005	△ ◇ MHLW, ◆ECHA

番号	試験の種類	動物種・試験系	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg 体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	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	文献の重要度
2.(6)< 生殖・発生毒性試験 >⑫	発生毒性試験 (DINP)	ラット	Sprague Dawley /Crl:CD BR	25 匹/群	GD 6?15	強制経口	CAS 68515-48-0 MRD 92-455 0-100-500-1000		○			1,000: ↑児動物:内臓変異(腎盂拡張腎及び水尿管)及び骨格変異(痕跡状頚肋及び過剰第 14 肋骨) 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	EFSA, 2005 EC, 2003	Exxon, 1994	○ ◆EFSA ◆EC, ◆ECHA
2.(6)< 生殖・発生毒性試験 >⑬	発生毒性試験	ラット	Wistar	妊娠雌 8-10 匹/群	GD 6?15	強制経口	スクリーニング試験 DINP1 CAS 68515-48-0 0-40-200-1000		○			(親動物) 1000:↑腎臓相対重量, ↓飼料摂取量 (児動物) 1000：↑骨格変異(痕跡状頚肋, 過剰第 14 肋骨)	200 ：母体毒性及び発生影響	1000：母体毒性及び発生影響	EFSA, 2005	BASF, 1995a, Hellwig et al., 1997b GLP EURAR を参照	○ ◆EFSA, ◆ECHA
2.(6)< 代謝物(イソノニルアルコール)を用いた発生の毒性試験>	発生毒性試験	ラット	Wistar	10 匹/群	GD 6-15, PND 20 で評価	強制経口	1 型イソノニルアルコール(中等度分岐+16%イソデカノール), 2 型イソノニルアルコール(低度分岐)：0, 1, 5, 10 mmol/kg 体重/日(0, 144, 720, 1440)(Cremophor EL 水溶液中), 7.5mmol/kg 体重/日(~1080)の追加試験		○			1 440：母動物：死亡例 1080：母動物：死亡例 720, 1080：胎児・児：骨格変異又は遅延増加 1 440：母動物：死亡例 胎児:体重低下, 骨格変異及び遅延増加 1080：胎児：奇形(胸椎)増加			NTP-CERHR, 2003 EFSA, 2005	Hellwig & Jackh, 1997	△ ◇NTP ◇EFSA, ◇ECHA

番号	試験の種類	動物種・試験系	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg 体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	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	文献の重要度
2.(6)<ｴｽﾄﾛｹﾞﾝﾚｾﾌﾟﾀｰ結合活性、抗ｱﾝﾄﾞﾛｹﾞﾝ活性>	ER 結合アッセイ	ラット子宮サイトゾル										DINP：子宮湿重量又は膣上皮細胞の角化：増加させない			NTP-CERHR, 2003	Zacharewski et al., 1998	◇NTP, ◇ECHA
2.(6)<ｴｽﾄﾛｹﾞﾝﾚｾﾌﾟﾀｰ結合活性、抗ｱﾝﾄﾞﾛｹﾞﾝ活性>	ER 結合アッセイ	ニジマス肝臓サイトゾル													NTP-CERHR, 2003	Jobling et al., 1995	◇NTP, ◇ECHA
2.(6)<ｴｽﾄﾛｹﾞﾝﾚｾﾌﾟﾀｰ結合活性、抗ｱﾝﾄﾞﾛｹﾞﾝ活性>	ER 結合アッセイ	組み換えヒト ER (rhER)	バキュロウイルス系 -SF9 昆虫細胞で過剰発現												NTP-CERHR, 2003	Bolger et al., 1998, Nakai et al., 1999	◇NTP
2.(6)<ｴｽﾄﾛｹﾞﾝﾚｾﾌﾟﾀｰ結合活性、抗ｱﾝﾄﾞﾛｹﾞﾝ活性>	ER 結合アッセイ	ニジマス ER	酵母で発現												NTP-CERHR, 2003	Petit et al., 1997	◇NTP
(6)<ｴｽﾄﾛｹﾞﾝﾚｾﾌﾟﾀｰ結合活性、抗ｱﾝﾄﾞﾛｹﾞﾝ活性>	ER 結合アッセイ		酵母を基礎としたアッセイ									エストロゲン-誘導遺伝子発現アッセイ：活性なし			NTP-CERHR, 2003	Harris et al., 1997	◇NTP, ◇ECHA

番号	試験の種類	動物種・試験系	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg 体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	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	文献の重要度
(6)<ｴｽﾄﾛｹﾞﾝﾚｾﾌﾟﾀｰ結合活性、抗ｱﾝﾄﾞﾛｹﾞﾝ活性>	ER 結合アッセイ		酵母を基礎としたアッセイ												NTP-CERHR, 2003	Coldham et al., 1997	◇NTP
2.(6)< その他の作用 / 毒性影響>①	発生毒性(胎児のテストステロン産生への影響)(DEHP, DBP, BBP, DINP など), 動物種差	ラット	SD, Wistar	妊娠雌 3-6 匹/群	GD14-18				○		○	↓胎児のテストステロン(T)産生 : DIBP, DIHP, DINP(2.3 倍効力低い) ↓StAR 及び Cyp11a 遺伝子発現レベル : DINP の効力低い。DIBP は, DEHP に比べわずかに効力高い。 ↓胎児の T 産生 : フタレート混合物(DEHP, DIHP, DIBP, DBP, BBP, DCHP, DHepP, DHexP 及び DPP) , 用量依存的に低下。				Hannas et al., 2011	◇ECHA
2.(6)< その他の作用 / 毒性影響><in vitro 試験>①	TH 様及びエストロゲン活性(インビトロ)	TH- 依存性ラット下垂体 GH3 細胞 (T-screen), MVLN 細胞										BBP, DBP, DOP, DIDP, DINP, DEHP, DEHA など : すべての化合物は GH3 細胞の増殖に影響した。BBP 及び DBP は ER トランス活性を活性化。DEHP は, 17 ベータ-エストラジオールが誘導した ER 機能に拮抗。 混合物は, 相加的に, ER トランス活性を誘導。ヒト健康のリスク評価には, 化合物の複合作用が重要。				Ghisari et al., 2009	◇ECHA

番号	試験の種類	動物種・試験系	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg 体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	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	文献の重要度
2.(6)< その他の作用/毒性影響><in vitro 試験>②	生殖毒性(グルココルチコイド系への影響、DBP、BBP, DEHP, DNOP, DINP, DIDP など)	インビトロ	11 ベータ-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ(11 ベータ -HSD2)									腎臓 11 ベータ-HSD2 (ジエステル) DPrP と DBP：ヒトとラット酵素の活性阻害 BBP：ヒト酵素の活性阻害 IC50(ラット)：DPrP 85.59 uM, DBP 13.69 uM 6 炭素のアルキル鎖が環化した場合、IC50(ラット)：32.64 uM(DCHP) DMP, DEP, DEHP, DNPP, DHP, DNOP, DINP, DIDP：ヒトとラット酵素の活性阻害なし (モノエステル) MEHP：ヒト(IC50 = 110.8 ± 10.9 uM)及びラット(121.8 ± 8.5				Zhao et al., 2010	× －
2.(6) <その他の作用/毒性影響><in vitro 試験>③	作用機序（レセプターレベル：DEHP）	培養細胞	COS-1, HepG2									ヒトの構成的アンドロスタンレセプター(CAR, NR1I3)：異物代謝に関与, 肝臓で発現 ヒトの CAR 変異型：CAR2(リガンドで活性化), CAR3 の同定 ヒトの肝細胞：CAR2 が CAR 転写産物の約 30% DEHP：強力で選択的な CAR2 アゴニスト 培養肝細胞： DEHP 暴露により, CAR の標的遺伝子の CYP2B6 と CYP3A4 の転写を誘導 マウス, ラット, マーモセット：ヒト肝臓の DEHP 毒性を反映していない(CAR2 様転写産物を生成できない)			DEHP	DeKeyser et al., 2009	－

番号	試験の種類	動物種・試験系	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg 体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	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	文献の重要度
2.(6) <その他の作用/毒性影響><in vitro 試験>③	作用機序（レセプターレベル：DEHP, DINP, フタレート）	培養細胞	COS-1, ヒト初代培養肝細胞									DEHP, DINP：(COS-1 細胞) CAR2, PXR の選択的活性化 ,（ヒト初代培養肝細胞)CYP2B6, CYP3A4 の誘導(100nM) DEHP と DINP 代謝物：(ヒト) 低レベルの暴露で CAR2 を活性化			DEHP	DeKeyser et al., 2011	－
2.(7)	変異原性試験	マウスリンフォーマ前進突然変異アッセイ Balb/c-3T3 細胞形質転換アッセイ										陰性			NTP-CERHR, 2003	Barber et al., 2000	◇NTP
2.(7)	変異原性試験	インビボ又はインビトロ										遺伝毒性を有さない			NTP-CERHR, 2003	OECD, 1998	◇NTP
3.(1)	薬物動態	インビトロ										ヒトとラットの皮膚における DEHP の吸収性を比較したインビトロ試験: ヒトの皮膚：ラットの皮膚に比べてより緩慢な吸収性			NTP-CERHR, 2003	Scott et al., 1987	◇NTP
3.(1)	薬物動態	ラット	Fischer 344	雄								可塑剤が入ったフィルムからの DEHP の皮膚吸収：純粋な DEHP の皮膚吸収に比較するとより緩慢			NTP-CERHR, 2003	Deisinger et al., 1998	◇NTP, ◇ECHA

番号	試験の種類	動物種・試験系	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg 体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	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	文献の重要度
Ⅲ 1.(5)②	暴露量の推定	乳幼児										DBP, DEHP, BBP, DIDP, DINP 又は DNOP のいずれかを含有するおもちゃの Mouthing による推定暴露量の試算：すべて DEHP を含有するおもちゃによるものと仮定した場合； モンテカルロ・シミュレーションによる暴露量の 50-95%タイル値：13.5-36.4 ug/kg 体重/日 点推定法による最大暴露量：74.2 ug/kg 体重/日 DEHP を含有する「おしゃぶり」の Mouthing を含めた場合;それぞれ 15.1-49.3 ug/kg 体重/日及び 169 ug/kg 体			DEHP	厚生労働省, 2010a	－
Ⅲ 1.(5)②	食品衛生法の規格基準											厚生労働省, 2010a の結果に基づき、2010 年 9 月より、食品衛生法の規格基準が改正された。 乳幼児用のおもちゃの可塑剤を含有する材料部分：DEHP は 0.1%を超えて含んではならない。			DEHP	厚生労働省, 2010b	－
IV.ﾘｽｸ評価と規制	バイオモニタリング等価値(BE)の利用(DINP)	集団バイオモニタリング										3 種類の酸化代謝物の合計に基づく BE 値：1500-3600 ug/L (1900-4600 ug/g クレアチニン) (DINP に対する追加的なリスク評価の取り組みに関する優先順位付けに利用)				Hays et al., 2011	◇ECHA

番号	試験の種類	動物種・試験系	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg 体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	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	文献の重要度
IV.ﾘｽｸ評価と規制 ﾚｳﾞｭｰ (exposure assessments)	フタレートのリスク評価と規制の影響 (DOP, DIDP, DINP, BBP, DBP, DEHP)											フタレート暴露によるリスクは，当初考えられたよりもさらに低く，ヒトに対して，有害な影響があるという説得力のある証拠は得られていない。科学的な証拠から，ヒトに対するリスクが，低いことが強く示唆される。制定されたフタレート規制により，公衆の健康に，顕著な改善がなされる可能性は低い。			CPSC, 2010	Kamrin, 2009	△CPSC
IV.ﾘｽｸ評価と規制	累積リスク評価 (DBP, DIBP, BBP, DEHP, DPH, DINP)	ヒト										DBP, DIBP, BBP, DEHP, DPH, DINP に関する参照用量(RfD)の算出。有害性指標(hazard index)と実験動物試験及び人々の暴露情報から誘導された RfD による相対的効力法を使用して，累積リスク評価の実施例が提供された。米国及びドイツに関する累積リスク評価の結果から，有害性指標は, 1 未満である。現在の環境では，フタレートエステルへの暴露によりヒトが発生への悪影響を被ることは考えにくい。				Benson, 2009	◇ECHA
VI. 毒性試験のまとめの表	13 週間亜急性毒性試験	サル	Marmoset monkeys	16-25 月齢			CAS 指定なし 0-100-500-2500						500	2500： 軽度な変化: ↓体重 ↓体重増加	EFSA, 2005	Huntington, 1998	◇EFSA, ◇ECHA

番号	試験の種類	動物種・試験系	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg 体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	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	文献の重要度
VI. 毒性試験のまとめ(表)	生殖毒性試験	ラット	Crl: CDBR	30 匹/性/群	交配前 10 週間から妊娠及び授乳期間(PND21)	混餌	CAS 68515-48-0 MRD 92-455 飼料中 0.5-1-1.5%	○	○	○	○	1.5%(966-2,246): ↓生児出生率及び生存率 0.5%以上：↑肝臓, 腎臓重量(親動物) ↓児動物体重	設定なし(親動物及び児動物) 生殖：1.0%(622)(↓生児出生率及び生存率)	0.5%：親動物及び児動物 1.5%(966-2,246):↓生児出生率及び生存率	EFSA, 2005 EC, 2003 TDI 設定の参考値	Exxon, 1996i Exxon, 1996j による二世代試験に引き継がれた。	○ ◆EFSA ◆EC, ◆ECHA
VI. 毒性試験のまとめ(表)	2 世代生殖・発生毒性試験(DINP)	ラット	Crl: CDBR	30 匹/性/群	交配前 10 週間から妊娠及び授乳期間(PND21)	混餌	CAS 68515-48-0 MRD 92-455 飼料中 0-0.2(159, P1, P2)-0.4-0.8 %	○	○	○	○	用量依存性：(P1, P2：雌, 雄)↑ 肝臓, 腎臓重量 0.8%：(P2：雄)↓平均体重 生殖, 受胎能：影響なし	設定なし	0.2%(159)：親動物及び児動物	EFSA, 2005 EC, 2003 TDI 設定の参考値	Exxon, 1996j, Nikiforov et al., 1995	○ ◆EFSA ◆EC, ◆ECHA
VI. 毒性試験のまとめ(表)	発生毒性試験(DINP, DIDP)	ラット	Crl:CDBR	妊娠雌 7 匹/群	GD 6～15	強制経口	用量設定試験 DINP: CAS 68515-48-0 DINP: CAS 68515-49-1 0-40-200-500-1000		○			(母体毒性) 体重, 解剖所見, 吸収：影響なし (児動物) 体重, 臨床所見：影響なし	1000		EFSA, 2005	Nikiforov & Koehler, 1994 EURAR を参照(詳細不明) TDI 設定の参考値	○ ◇EFSA, ◆ECHA

番号	試験の種類	動物種・試験系	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg 体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	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	文献の重要度
VI. 毒性試験のまとめ(表)	発生毒性試験	ラット	Wistar	妊娠雌 9-10 匹/群	GD 6～15	強制経口	スクリーニング試験 CAS 28553-12-0 DINP 2, PalatinolN(91/26), 純度:99.8% 0-40-200-1000		○			(親動物) 1000：膣出血 (児動物) 1000:↑骨格変異(過剰第 14 肋骨)	200：母体毒性及び発生影響	1000：母体毒性及び発生影響	EFSA, 2005	BASF, 1995b, Hellwig et al., 1997b GLP EURAR を参照	◎ ◇EFSA, ◆ECHA
VI. 毒性試験のまとめ(表)	発生毒性試験	ラット	Sprague Dawley	妊娠雌 25 匹/群	GD 6?15	強制経口	DINP(CAS 不明) 0-10-500-1000		○			親動物：影響なし 児動物：影響なし	1000		EFSA, 2005	Hazleton, 1981b GLP EURAR を参照	◎ ◇EFSA, ◆ECHA

*LOAEL 以上の高用量で生じた影響のほか、当該化合物に特徴的な毒性影響、メカニズムを示唆するような影響を記載した。

試験分類番号：II. 2．実験動物等における影響（1）急性毒性試験、（2）亜急性毒性試験、（3）慢性毒性試験及び発がん性試験、（4）神経への影響、（5）免疫系への影響、（6）内分泌系及び生殖系への影響、（7）その他、丸囲み数字は試験番号。×は未掲載。

文献の重要性※

分類：◆評価機関名 重要性が高い、◇評価機関名 重要、－調査対象評価書の引用文献以外で有用性がある又は参考になる

検討会コメント：◎特に重要、○NOAEL/LOAEL の検討に用いることができる、△参考データ、×重要性が低い、（無印）特に異議はない

※ 文献の重要性の判断基準は、本報告書「第１章　調査の概要 ４．調査方法 （２）文献等の収集、和文抄録の作成、整理」に記載

表 19　DINP の疫学調査等のまとめ

番号	試験の種類	地域	対象集団、性別、人数	主な影響	引用評価書	文献	文献の重要度
3.(2)①	疫学疫学調査(尿中フタレートと甲状腺, 子どもの成長パラメータ, MBP, DEHP, DINP 代謝物)	デンマーク	男児, 女児 (4-9 歳, 845 例)	(尿サンプル中の 12 種類のフタレート代謝物濃度, 血清中の TSH, 甲状腺ホルモン及び IGF-I レベルの測定) フタレート代謝物：すべての尿サンプルから検出, MBP が最高濃度 女児：フタレート代謝物は, 遊離及び総トリヨードサイロニンと負の相関 男児：DEHP と DINP の代謝物は, 血清中 IGF-I と負の相関。 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	DEHP	Boas, 2010	◎
3.(2)①	疫学調査(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）	母乳中 MEHP 濃度, 3 ヶ月齢児の血中ホルモン濃度及び停留精巣の有無との間に関連性はなかった。MEP 及び MBP は新生児の血中 SHBG 濃度と, MMP, MEP 及び MBP は遊離 LH とテストステロンの比と, MINP は LH とそれぞれ正の相関があり, MBP は遊離テストステロンと負の相関があった。これらの結果から, げっ歯類と同様にヒトでもライディッヒ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	DEHP	Main et al., 2006	○
3.(2)①	疫学調査(臍帯血性ホルモンと尿中フタレート)	台湾	155 組の母親と乳児 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)。母親の年齢に関する調整後、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。女児の場合、母親の尿中 MEHP と 5OH-MEHP レベルは臍帯血の血清遊離テストステロン(fT)及び fT/E2：逆相関性あり。妊娠期間を調整後、母親の尿中 DEHP レベル：臍帯血の血清遊離 fT 及び fT/E2 と逆相関性あり。母体のフタレートへの暴露：胎児及び新生児の段階の性ホルモンの状態に影響することが示唆される。	DEHP	Lin et al., 2011	◎
3.(2)②	疫学(フタレートの炎症, 酸化ストレスへの影響, MBzP, DBP, DEHP 代謝物)	米国	10026 名国民健康栄養調査 (NHANES)(1999 及び 2006 年)	ビリルビン:MBzP, MCPP, DEHP 及び DBP の代謝物と逆相関(p 値<0.0001) ANC, ALP, フェリチン：同一代謝物の多くと正の相関 フタレート：炎症の増加に関与の可能性		Ferguson, et al., 2012	×
3.(2)②	疫学(フタレートの炎症, 酸化ストレスへの影響, MBzP, DBP, DEHP 代謝物)		米国	10026 名国民健康栄養調査(NHANES)(1999 及び 2006 年)			
IV.ﾘｽｸ評価と規制	バイオモニタリング等価値(BE)の利用(DINP)	集団バイオモニタリング		3 種類の酸化代謝物の合計に基づく BE 値:1500-3600 ug/L (1900-4600 ug/g クレアチニン)(DINP に対する追加的なリスク評価の取り組みに関する優先順位付けに利用)		Hays et al., 2011	×

番号	試験の種類	地域	対象集団、性別、人数	主な影響	引用評価書	文献	文献の重要度
IV.ﾘｽｸ評価と規制	累積リスク評価(DBP, DIBP, BBP, DEHP, DPH, DINP)			DBP, DIBP, BBP, DEHP, DPH, DINP に関する参照用量(RfD)の算出。有害性指標(hazard index)と実験動物試験及び人々の暴露情報から誘導された RfD による相対的効力法を使用して，累積リスク評価の実施例が提供された。米国及びドイツに関する累積リスク評価の結果から，有害性指標は，1 未満である。現在の環境では，フタレートエステルへの暴露によりヒトが発生への悪影響を被ることは考えにくい。		Benson, 2009	△

試験分類番号：II．３．ヒトにおける影響（１）急性毒性、（２）亜急性及び慢性影響、丸囲み数字は試験番号。×は未掲載。

文献の重要性※

分類：◆評価機関名 重要性が高い、◇評価機関名 重要、－調査対象評価書の引用文献以外で有用性がある又は参考になる

検討会コメント：◎特に重要、○NOAEL/LOAEL の検討に用いることができる、△参考データ、×重要性が低い、（無印）特に異議はない

※ 文献の重要性の判断基準は、本報告書「第１章　調査の概要 ４．調査方法 （２）文献等の収集、和文抄録の作成、整理」に記載

＜モノエステルの主な酸化代謝物名、略号等＞

略称	正式名称（英語）	日本語名称
AGD	anogenital distance	肛門性器間距離
ALP	alkaline phosphatase	アルカリ・ホスファターゼ
ALT	Alanine aminotranferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANC	absolute neutrophil count	好中球絶対数
AR	androgen receptor	アンドロゲンレセプター
AST	Aspartate aminotranferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CAT	catalase	カタラーゼ
CERHR	Center for The Evaluation of Risks to Human Reproduction	ヒト生殖リスク評価センター
Chol	cholesterol	コレステロール
DBP (DnBP)	dibutyl phthalate	フタル酸ジブチル
DCHP	dicyclohexyl phthalate	ジシクロヘキシルフタレート
DEHA	bis(2-ethylhexyl) adipate	アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル)
DEHP	diethylhexyl phthalate	フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)
DEP	diethylphthalate	ジエチルフタレート
DHepP	diheptyl phthalate	ジヘプチルフタレート
DIBP (DiBP)	diisobutyl phthalate	フタル酸ジイソブチル
DIHP	diisoheptyl phthalate	ジイソヘプチルフタレート
DINP	diisononyl phthalate	フタル酸ジイソノニル
DMP	dimethylphthalate	ジメチルフタレート
DOS	dodecanoic acid 12-hydroxylase	ドデカン酸 12-ヒドロキシラーゼ
DPP	dipentyl phthalate	ジペンチルフタレート
EFSA	European Food Safety Authority	欧州食品安全機関
EPA	Environmental Protection Agency	環境保護庁
ER	estrogen receptor	エストロゲンレセプター
FQPA	Food Quality Protection Act	食品品質保護法
FSH	follicle stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
GD	Gestation days	妊娠日数

略称	正式名称（英語）	日本語名称
GJIC	gap junctional intercellular communication	ギャップ結合細胞間コミュニケーション
LH	luteinizing hormone	黄体形成ホルモン
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level	最小毒性量
MBP (MBuP)	mono-n-butyl phthalate	モノブチルフタレート
MBzP (MBeP)	monobenzyl phthalate	モノベンジルフタレート
MCPP	mono (3-carboxypropyl) phthalate	モノ(3-カルボキシプロピル)フタレート
MECPP	mono (2-ethyl-5-carboxypentyl)phthalate	モノ(2-エチル-5-カルボキシペンチル)フタレート(V)
MEHHP	mono (2-ethyl-5-hydroxyhexyl) phthalate	モノ(2-エチル−5−ヒドロキシヘキシル)フタレート(IX)
MEHP	mono (2-ethylhexyl) phthalate	モノ(2-エチルヘキシル)フタレート
MEOHP	mono (2-ethyl-5-oxohexyl) phthalate	モノ(2-エチル-5-オキソヘキシル)フタレート(VI)
MEP	monoethyl phthalate	モノエチルフタレート
MEP	monomethylphthalate	モノメチルフタレート
MiBP	monoisobutyl phthalate	モノイソブチルフタレート
MNCL	mononuclear cell leukemia	単核球性白血病
MOP	mono-n-octyl phthalate	モノオクチルフタレート
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level	無毒性量
NTP	National Toxicology Program	米国国家毒性プログラム
PBOx	peroxisomal beta-oxidation	ペルオキシソームベータ酸化
PND	Postnatal days	出生後日数
PND	post natal day	出生後日数
PR	progesterone receptor	プロゲステロンレセプター
PVC	polyvinyl chloride	ポリ塩化ビニル
RBC	red blood cells	赤血球
RfD	reference dose	参照用量
T	testosterone	テストステロン

＜参照＞

ACC, 2000, American Chemistry Council Phthalate Esters Panel. Comments on Draft CERHR Evaluation of Di- Isononyl Phthalate (DINP).

Anderson WA, Castle L, Hird S, Jeffery J and Scotter MJ (2011). 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. 49(9): 2022-2029.

Aristech Chemical Corporation, 1994, 2-Year Dietary Oral Toxicity Study in Rats with Diisononyl Phthalate. TSCA 8(e) Submission 8EHQ-0794-13083. CAS Number 68515-48-0. Dated July 13, 1994.Aristech Chemical Corporation, 1995a,
TSCA 8(e) Submission 8EHQ-0794-13083. Follow-up letter dated January 13, 1995.

Aristech Chemical Corporation, 1995b, TSCA 8(e) Submission 8EHQ-0794-13083. Follow-up letter dated March 20, 1995.

Aristech Chemical Corporation, 1995c, TSCA 8(e) Submission 8EHQ-0794-13083. Corroborative information in second species. Dated April 12, 1995.

Barber E, Cifone M, Rundell J, Przygoda R, Astill B, Moran E, Mulholland A, Robinson E, Schneider B, 2000, Results of the L5178Y mouse lymphoma assay and the Balb/3t3 cell invitro transformation assay for eight phthalate esters. J Appl Toxicol 20:69-80.

Barber ED, Teetsel NM, Kolberg KF, Guest D (1992). A comparative study of the rates of in vitro percutaneous absorption of eight chemicals using rat and human skin. Fund. Appl. Toxicol. 19, 493–497.

Bartek MJ, LaBudde JA, Maibach HI (1972). Skin permeability in vivo: comparison in rat rabbit, pig and man. J. Investig. Dermatol. 58(3), 114-123.

BASF AG (1986a). Report on the Study of Palatinol N (ZNT test substance N° 85/513) in the Ames Test (standard plate test with Salmonella typhimurium) performed by BASF Aktiengesellschaft department of toxicology FRG. Project N° 40/1M0513/85, December 10, 1986.

BASF AG (1986b). Cytotoxicity Assessment in CHO Cells with the Test Substance Palatinol N. Unpublished Results.

BASF AG (1995c). Report on the Study of Diisononylphthalat IGS 21002 (ZHT test substance N° 95/91) in the Ames Test performed by BASF Aktiengesellschaft Department of Toxicology FRG. Project N° 40M0091/954045, April 13 1995.

BASF AG, 1987f, Bericht Prüfung der oralen Toxizität von Palatinol N an Ratten Verabreichung im Futter über 3 Monate, (Study of the oral toxicity of Palatinol N in rats. Administration in the diet over 3 months). Project No 31S0513/85103, Dec. 11, 1987.

BASF AG, 1995a, Study of the Prenatal Toxicity of Palatinol DN (test substance N° 92/64) in Rats after Oral Administration (gavage) performed by BASF Aktiengesellschaft Department of Toxicology, FRG. Project N° 10R0126/91088, Report dated 06 September 1995, Study carried out in 1992.

BASF AG, 1995b, Study of the Prenatal Toxicity of Palatinol N (test substance N° 91/126) in Rats after Oral Administration (gavage) performed by BASF Aktiengesellschaft Department of Toxicology, FRG. Project N° 10R0126/91088, Report dated 04 May 1995, Study carried out in 1992.

Becker K, Göen T, Seiwert M, Conrad A, Pick-Fuss H, Müller J, Wittassek M, Schulz C and Kolossa-Gehring M (2009). GerES IV: phthalate metabolites and bisphenol A in urine of German children. Int J Hyg Environ Health. 212(6): 685-692.

Benson, Robert, 2009, Hazard to the developing male reproductive system from cumulative exposure to phthalate esters-dibutyl phthalate, diisobutyl phthalate, butylbenzyl phthalate, diethylhexyl phthalate, dipentyl phthalate, and diisononyl phthalate, Regulatory Toxicology and Pharmacology, 53(2), 90-101.

Berman T, Hochner-Celnikier D, Calafat AM, Needham LL, Amitai Y, Wormser U and Richter E (2009). Phthalate exposure among pregnant women in Jerusalem, Israel: results of a pilot study. Environ Int. 35(2): 353-357.

BIBRA, 1985, A 21-Day Feeding Study of Diisononyl phthalate to Rats: Effects on the Liver and Liver Lipids. British Industrial Biological Research Association (BIBRA), Unpublished Laboratory Report, Report 0495/6/85 submitted to the Chemical Manufacturers Association (CMA).

Bio/dynamics, 1982a, One Week Prechronic Oral Feeding Study. Test Materials: MRD 8240, MRD 8241. Project number VO 4053, performed by Bio/dynamics, Inc., Unpublished Laboratory Report submitted to Exxon Biomedical Sciences, Inc., ¸ November 19, 1982.

Bio/dynamics, 1982b, Thirteen Week Pre-chronic Oral Feeding Study in Fischer 344 Rats. Test Material: MRD-82-41. Project VO 4154-F, performed by Bio/Dynamics, Inc., Report submitted to Exxon Biomedical Sciences, Inc., December 8, 1982.

Bio/dynamics, 1982c, Thirteen Week Pre-chronic Oral Feeding Study in Sprague-Dawley Rats. Test Material: MRD-82-41. Project No VO 4154-S, performed by Bio/Dynamics, Inc., Report submitted to Exxon Biomedical, Inc., December 8, 1982.

Bio/Dynamics, 1986, A Chronic Toxicity Carcinogenicity Feeding Study in Rats with Santicizer 900 final report. Project N° 81-2572 (BD-81-244) performed by Bio/dynamics, Inc., Unpublished Laboratory Report (incomplete report, appendices not available) submitted to Monsanto Company, June 20, 1986.

Blount BC, Silva MJ, Caudill SP, Needham LL,Pirkle JL, Sampson EJ, et al.: Levels of seven urinary phthalate metabolites in a human reference population. Environ Health Perspect 2000; 108: 979–982

Boas M, Frederiksen H, Feldt-Rasmussen U, Skakkebæk NE, Hegedüs L, Hilsted L, 2010, Childhood exposure to phthalates: associations with thyroid function, insulin-like growth factor I, and growth. Environ Health Perspect; 118: 1458-1464

Boberg, Julie; Christiansen, Sofie; Axelstad, Marta; Kledal, Thuri Seidler; Vinggaard, Anne Marie; Dalgaard, Majken; Nellemann, Christine; Hass, Ulla, 2011, Reproductive and behavioral effects of diisononyl phthalate (DINP) in perinatally exposed rats, Reproductive Toxicology, 31(2), 200-209.

Bolger R, Wiese TE, Ervin K, Nestich S, Checovich W, 1998, Rapid screening of environmental chemicals for estrogen receptor binding capacity. Environ Health Perspect 106:551-7.

Butala JH, David RM, Gans G, McKee RH, Guo TL, Peachee VL and White KL Jr, 2004, Phthalate treatment does not influence levels of IgE or TH2 cytokines in B6C3F1 mice. Toxicology 201: 77–85.

Calafat AM, Wong LY, Silva MJ, Samandar E, Preau JL Jr, Jia LT and Needham LL (2011). Selecting adequate exposure biomarkers of diisononyl and diisodecyl phthalates: data from the 2005-2006 National Health and Nutrition Examination Survey. Environ Health Perspect. 119(1): 50-55.

Caldwell DJ et al., 1999a, Restrospective evaluation of alpha 2u globulin accumulation in

male rat kidneys following high doses of diisononyl phthalate. Toxicological Sciences 51(1), 153-160.

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

CDC (2011). Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals 2009 and the Updated Tables, February 2011. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta. Available at: http://www.cdc.gov/ExposureReport/index.html

Chen JJ, 1996, Dose-response modeling of growth for develomental toxicity. Environmetrics 7:135-144.

Clewell R, Andersen M and Sochaski M (2011a). Pharmacokinetics and fetal testes effects after diisononyl phthalate administration in rat gestation. The Hamner Protocol #09016 Final Report, DiNP Phase I Study. The Hamner Institutes for Health Sciences, Research Triangle Park, NC 27709-2137. Sponsored by ExxonMobil Biomedical Sciences Inc. （ECHA 2012 より引用）

Clewell R, Andersen M and Sochaski M (2011b). A dose response study of the effects on male rat sexual development after adminstration of diisononyl phthalate to the pregnant and lactating dam. The Hamner Protocol #10003 Final Report, DiNP Phase II Study. The Hamner Institutes for Health Sciences, Research Triangle Park, NC 27709-2137. Sponsored by ExxonMobil Biomedical Sciences Inc. （ECHA 2012 より引用）

Coldham NG, Dave M, Sivapathasundaram S, McDonnell DP, Connor C, Sauer MJ, 1997, Evaluation of a recombinant yeast cell estrogen screening assay. Environ Health Perspect 105:734-742.

Covance, 1998, Oncogenicity Study in Rats with DINP Including Ancillary Hepatocellular Proliferation and Biochemical Analyses. Unpublished Report; Study number 2598-104, Final Report, May, 1998, 1-82.

CPSC 2010. Chronic hazard advisory Panel （CHAP） on phthalates meeting: CHAP on phthalates and phthalate substitutes. http://www.cpsc.gov/about/cpsia/chappres.pdf

CPSC, 2011: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/

CSTEE (EU Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment): Phthalate migration from soft PVC toys and child-care articles. Opinion expressed at the CSTEE third plenary meeting Brussels, 24 April 1998

David RM: Exposure to phthalate esters. Environ Health Perspect 2000; 108: A440-A443

Deisinger PJ, Perry LG, Guest D, 1998, In vivo percutaneous absorption of DEHP from DEHP- plasticized polyvinyl chloride film in male Fischer 344 rats. Food Chem Toxicol 36:521-527.

DeKeyser JG, Laurenzana EM, Peterson EC, Chen T, Omiecinski CJ, 2011, Selective phthalate activation of naturally occurring human constitutive androstane receptor splice variants and the pregnane X receptor. Toxicol Sci, 120: 381-391

DeKeyser JG, Stagliano MC, Auerbach SS, Prabhu KS, Jones AD, Omiecinski CJ, 2009, Di(2-ethylhexyl) phthalate is a highly potent agonist for the human constitutive androstane receptor splice variant CAR2. Mol Pharmacol, 75: 1005-1013.

EC (2003) : Risk Assessment Report for DINP. Final report, European Commission, EUR 20784EN, European Union Risk Assessment Report, Volume 35, Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities.

EC (2008) : RAR (European Union Risk Assessment Report (EU RAR): bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP), European Commission 2008; EUR 23384 EN

ECHA, 2012, Evaluation of new scientific evidence concerning DINP and DIDP in relation to entry 52 of Annex XVII to Regulation (EC) No 1907/2006 (REACH). Draft review report. Version 3. 7 May 2012.

ECPI (1997). European Council for Plasticizsers and Intermediates (ECPI), Information letter of D. Cadogan to the Ministère de l'Environnement and to the Institut National de Recherche et de Sécurité, on the differences between the various DINPs, Brussels, 22 sept. 1997.

EFSA, 2005c, The EFSA Journal, 244, 1-18, 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,
http://www.efsa.eu.int/science/afc/catindex_en.html

EG&G Mason Research Institute (1980). Salmonella/Mammalian-Microsome Plate Incorporation Mutagenesis Assay. Unpublished Laboratory Report from EG&G Mason Res. Inst. submitted to Tenneco Chemicals, 12/10/80.

EG&G Mason Research Institute (1981). Evaluation of Test Article R-1218 (MRI#549) for Mutagenic Potential Employing the L5178Y TK+/- Mutagenesis Assay. Unpublished Laboratory Report from EG and G Mason Res. Inst. for Tenneco Chemicals, 2/12/81.

Exponent, Inc. (2007) Review and risk analysis of child exposure to di-isononyl phthalate in toys. Prepared for Toy Industry Association Inc. （NICNA 2012 より引用）

Exxon Biomedical Sciences (1996g). Microbiological Mutagenesis in Salmonella Mammalian Microsome Plate Incorporation Assay (MRD 95-389). Project Number 138925, performed by Exxon Biomedical Sciences, Inc. for Exxon Chemical Europe, March 8, 1996.

Exxon Biomedical Sciences (1996h). In vitro Chromosomal Aberration Assay in Chinese Hamster Ovary (CHO) Cells (MRD 95-389). Project Number 138932, performed by Exxon Biomedical Sciences, Inc. for Exxon Chemical Europe, March 8, 1996.

Exxon, 1986, Exxon Biomedical Sciences, Chronic Toxicity/Oncogenicity Study in F-344 Rats. Test Material: MRD-83-260. Project No 326075 performed at Exxon Biomedical Sciences, Inc., Unpublished Laboratory Report, January 13, 1986.

Exxon, 1994, Developmental Toxicity Study in Rats with Diisononyl Phthalate (DINP; MRD-92-455). Project No 145534 performed for Exxon Chemical Company and Exxon Chemical International, Inc., Unpublished Laboratory Report from Exxon Biomedical Sciences, Inc., November 30, 1994.

ExxonMobil (2011a). Comments to the Consumer Product Safety Commission Chronic Hazard Advisory Panel on Phthalates by ExxonMobil Chemical Company. Technical Contributors: Ammie N. Bachman and Kevin M. Kransler. ExxonMobil Chemical Company (ExxonMobil), 29 March 2011. Available at: www.cpsc.gov/about/cpsia/chap/exxonmobil.pdf

ExxonMobil (2011d). Review of the effects of DINP on male reproductive tract development: reference to two new studies conducted at the Hamner Institutes for Health Sciences. Technical Contributors: Ammie N. Bachman and Kevin M. Kransler. ExxonMobil Biomedical Sciences Inc., 14 November 2011.

FDA (US Food and Drug Administration): 21CFR (Code of Federal Regulations title 21)

Ferguson, Kelly K.; Loch-Caruso, Rita; Meeker, John D., 2012, Exploration of Oxidative Stress and Inflammatory Markers in Relation to Urinary Phthalate Metabolites: NHANES 1999-2006, Environmental Science & Technology, 46(1), 477-485.

Frederiksen H, Aksglæde L, Sørensen K, Skakkebæk NE, Juul A and Andersson AM (2011). Urinary excretion of phthalate metabolites in 129 healthy Danish children and adolescents: estimation of daily phthalate intake. Environ Res. 111(5): 656-663.

Frederiksen H, Jørgensen N and Andersson AM (2010). Correlations between phthalate metabolites in urine, serum, and seminal plasma from young Danish men determined by isotope dilution liquid chromatography tandem mass spectrometry. J Anal Toxicol. 34(7): 400-410.（ECHA 2012 より引用）

Fromme H, Gruber L, Schlummer M, Wolz G, Böhmer S, Angerer J, Mayer R, Liebl B and Bolte G. (2007b). Intake of phthalates and di(2-ethylhexyl)adipate: results of the Integrated Exposure Assessment Survey based on duplicate diet samples and biomonitoring data. Environ Int. 33(8): 1012-1020.（ECHA 2012 より引用）

Ghisari, Mandana; Bonefeld-Jorgensen, Eva Cecilie, 2009, Effects of plasticizers and their mixtures on estrogen receptor and thyroid hormone functions, Toxicology Letters, 189(1), 67-77

Glue et al., 2005, Glue C, Platzer MH, Larsen ST, Nielsen GD, Skov PS and Poulsen LK, 2005, Phthalates potentiate the response of allergic effector cells, Basic. Clin. Pharmacol. Toxicol. 96: 140-142.

Göen T, Dobler L, Koschorreck J, Müller J, Wiesmüller GA, Drexler H and Kolossa-Gehring M (2011). Trends of the internal phthalate exposure of young adults in Germany-Follow-up of a retrospective human biomonitoring study. Int J Hyg Environ Health. 215(1): 36-45. （ECHA 2012 より引用）

EU：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.

Gray LE, Ostby J, Furr J, Price M, 2000, Veeramachaneni DNR, Parks L. Perinatal exposure to the phthalates in DEHP, BBP and DINP but not DEP, DMP or DOTP alters sexual differentiation of the male rat. Toxicol. Sci. 58 (2): 350-365.

Greene MA (2002) Mouthing times among young children from observational data. Bethesda, MD, US Consumer Product Safety Commission. （NICNS 2012 より引用）

Hall M, Matthews A, Webley L, Harling R, 1999, Effects of dii-isononyl phthalate (DINP) on peroxisomal markers in the marmoset - DINP is not a peroxisome proliferator. The Journal of Toxicological Sciences 24:237-244.

Hannas, Bethany R.; Lambright, Christy S.; Furr, Johnathan; Howdeshell, Kembra L.; Wilson, Vickie S.; Gray, Leon E., Jr., 2011, Dose-Response Assessment of Fetal Testosterone Production and Gene Expression Levels in Rat Testes Following In Utero Exposure to Diethylhexyl Phthalate, Diisobutyl Phthalate, Diisoheptyl Phthalate, and Diisononyl Phthalate, Toxicological Sciences, 123(1), 206-216.

Harris CA, Henttu P, Parker MG, Sumpter JP, 1997, The estrogenic activity of phthalate esters in vitro. Environ Health Perspect 1997 105:802-811.

Hays, Sean M.; Aylward, Lesa L.; Kirman, Christopher R.; Krishnan, Kannan; Nong, Andy, 2011, Biomonitoring Equivalents for di-isononyl phthalate (DINP), Regulatory Toxicology and Pharmacology, 60(2), 181-188.

Hazleton (1972). Metabolism Study of 14C Phthalate Ester in Rats. Unpublished Laboratory Report from Hazleton Laboratories submitted to Esso Research and Engineering Company,. Final Report, September 25, 1972.(EC 2003 より引用)

Hazleton (1986b). Four Final Mutagenicity Reports Regarding Diisononyl Phthalate, Di-(heptyl, nonyl, undecyl) Phthalates, Diisodecyl Phthalate and Diundecyl Phthalate. Mutagenicity of 1J in a Mouse Lymphoma Assay. HBC Unpublished Laboratory Report from Hazleton Biotechnologies Company submitted to the Chemical Manufacturers Association, Project No 20989, Genetics assay No 7158, Final Report, June 1986.

Hazleton, 1971a, Thirteen Week Dietary Administration - Dogs. MRD-70-46 (Diisononyl phthalate). Unpublished, laboratory Report from Hazleton Laboratories, Inc. submitted to Esso Research and Engineering Company, January 28, 1971.
Hazleton, 1971b, Three-Month Dietary Administration - Rats. MRD-70-46 (diisononyl phthalate). Project N° 145-475, performed by Hazleton Laboratories, Inc. and submitted to Esso Research and Engineering Company. January, 1971.

Hazleton, 1981, Thirteen-Week Toxicity Study in Rats, DINP., Final Report submitted to Nissan Chemical Industries, Ltd., Tokyo, Japan, Unpublished Results, September 15, 1981.

Hazleton, 1991a, A Subchronic (13-week) Dietary Oral Toxicity Study of Di(isononyl)Phthalate in Fischer 344 Rats with attachments and cover letter dated 082291. Unpublished Laboratory Report from Hazleton Laboratories submitted to Aristech Chem. Corporation.

Hazleton, 1991b, A Subchronic (4-week) Dietary Oral Toxicity Study of Di(isononyl)Phthalate in B6C3F1 Mice (final report) with cover sheet dated 052991. Unpublished Laboratory Report from Hazleton Laboratories submitted to Aristech Chemical Corporation. HWA study No 2598- 100, Study completion date: April 22, 1991. Hazleton, 1992, A 13-Week Subchronic Dietary Oral Toxicity Study in Mice with Di(isononyl)Phthalate Including Ancillary Hepatocellular Proliferation and Biochemical Analyses. Hazleton Project HWA 2598-103. 1992.

Hellwig, J. and R. Jackh, 1997, Differential prenatal toxicity of one straight-chain and five branched-chain primary alcohols in rats. Food Chem Toxicol, 35, 489-500.

Hellwig, J., H. Freudenberger and R. Jackh, 1997, Differential prenatal toxicity of branched phthalate esters in rats. Food Chem Toxicol, 35, 501-512.
Hill Top Research, 1995b, Repeated Insult Patch Test (Modified Draize Procedure). Performed by Hill Top Research, Inc. for Exxon Biomedical Sciences, Inc. Report No 95-1641-70B, C, October 1995.

Hüls AG, 1992, A 14-Days Oral Toxicity Study with Three Different Types of Di-isononylphthalates in Female Fischer 344 Rats; Final Report SA-92/0062. Enzyme Activities in Liver Fractions from Female Fischer-344 Rats Treated with Three Isomeric Di-isononyl Phthalates (14-day oral gavage study): Final Report BT-92/0062. Dodecanoic Acid 12-Hydroxylase Activity in Liver Microsomes from Female Fischer-344 Rats Treated with Three Isomeric Di-isononyl Phthalates (14-day oral gavage study) - Results of Individual Animals and Statistical Evaluation; Final Report BT-92/0062-1.

Huntingdon,1994, Huntingdon Research Centre. Jayflex DINP. Skin Sensitisation in the Guinea Pig. Performed at Huntingdon Research Centre and submitted to Exxon Chemical International, Inc. Report November 1994.

Huntington, 1998, Huntingdon Life Sciences. DINP: Toxicity Study by Oral Gavage Administration to Marmosets for 13 Weeks. Report n° 98 3532, October 1998.

Imai Y, Kondo A, Iizuka H, Maruyama T, Kurohane K, 2006, Effects of phthalate esters on the sensitization phase of contact hypersensitivity induced by fluorescein isothiocyanate. Clin.

Exp. Allergy. 36: 1462–1468.

Jaakkola and Knight, 2008, Jaakkola JJK and Knight TL. The Role of Exposure to Phthalates from Polyvinyl Chloride Products in the Development of Asthma and Allergies: A Systematic Review and Meta-analysis. Environ Health Perspect. 116 (7): 845-853.

Jobling S, Reynolds T, White R, Parker MG, Sumpter JP, 1995, A variety of environmentally persistent chemicals, including some phthalate plasticizers, are weakly estrogenic. Environ Health Perspect 103:582-587.

Kamrin, Michael A., 2009, Phthalate risks, phthalate regulation, and public health, Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B: Critical Reviews, 12(2), 157-174.

Kanazawa A, Saito I, Araki A, Takeda M, Ma M, Saijo Y, Kishi R : Association between indoor exposure to semi-volatile organic compounds and building-related symptoms among the occupants of residential dwellings. Indoor Air. 2010 Feb;20(1):72-84

Kasper-Sonnenberga M, Koch HM, Wittsiepea J and Wilhelma M (2012). Levels of phthalate metabolites in urine among mother–child-pairs – Results from the Duisburg birth cohort study, Germany. International Journal of Hygiene and Environmental Health 215: 373-382.（ECHA 2012 より引用）

Kimber I and Dearman RJ, 2010, An assessment of the ability of phthalates to influence immune and allergic responses. Toxicology 271(3): 73-82.

Koch HM and Angerer J (2007). Di-iso-nonylphthalate (DINP) metabolites in human urine after a single oral dose of deuterium-labelled DINP. Int J Hyg Environ Health. 210(1): 9-19.

Koch HM, Calafat AM: Human body burdens of chemicals used in plastic manufacture. Phil Trans R Soc B 2009; 364: 2063-2078

Koch HM, Drexler H, Angerer J: An estimation of the daily intake of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) and other phthalates in the general population. Int J Environ Health 2003a; 206: 77-83

Koch HM, Müller J and Angerer J (2007). Determination of secondary, oxidised di-isononylphthalate (DINP) metabolites in human urine representative for the exposure to commercial DINP plasticizers. J Chromatogr. B. 847: 114-125.

Koch HM, Wittassek M, Brüning T, Angerer J and Heudorf U (2011b). Exposure to phthalates

in 5-6 years old primary school starters in Germany-A human biomonitoring study and a cumulative risk assessment. Int J Hyg Environ Health. 214(3): 188-195.

Kohn MC, Parham F, Masten SA, Portier CJ, Shelby MD, Brock JW, et al.: Human exposure estimates for phthalates. Environ Health Perspect 2000; 108: A440-A442

Koike, Eiko; Yanagisawa, Rie; Sadakane, Kaori; Inoue, Ken-ichiro; Ichinose, Takamichi; Takano, Hirohisa, 2010, Effects of Diisononyl Phthalate on Atopic Dermatitis in Vivo and Immunologic Responses in Vitro, Environmental Health Perspectives, 118(4), 472-478.

Kransler KM, Bachman AN and McKee RH (2012). A comprehensive review of intake estimates of di-isononyl phthalate (DINP) based on indirect exposure models and urinary biomonitoring data. Regul Toxicol Pharmacol. 62: 248-256.

Kwack, Seung Jun; Kim, Kyu Bong; Kim, Hyung Sik; Lee, Byung Mu, 2009, Comparative toxicological evaluation of phthalate diesters and metabolites in Sprague-Dawley male rats for risk assessment, Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A: Current Issues, 72(21 & 22), 1446-1454.

Kwack、 Seung Jun; Han、 Eun Young; Park、 Jae Seok; Bae、 Jung Yun; Ahn、 Il Young; Lim、 Seong Kwang; Kim、 Dong Hyun; Jang、 Dong Eun; Choi、 Lan; Lim、 Hyun Jung; Kim、 Tae Hyung; Patra、 Nabanita、 2010; Park、 Kui Lea; Kim、 Hyung Sik; Lee、 Byung Mu、 Comparison of the short term toxicity of phthalate diesters and monoesters in Sprague-Dawley male rats 、 Toxicological Research (Seoul、 Republic of Korea)、26(1)、75-82

Larsen et al., 2002, Larsen ST, Lund RM, Nielsen GD, Thygesen P and Poulsen OM, 2002, Adjuvant effect of di-nbutyl-, di-n-octyl-, di-iso-nonyl- and di-iso-decyl phthalate in a subcutaneous injection model using BALB/c mice. Pharmacol Toxicol. 91(5): 264-72.

LGC (1998) Laboratory-based agitation methods for the determination of phthalate plasticiser migration from PVC toy and child-care articles: LGC Technical Report No.: LGC/1998/DTI/009. Teddington, Middlesex, UK, Laboratory of the Government Chemist.（NICNAS 2012 より引用）

Lin LC, Wang SL, Chang YC, Huang PC, Cheng JT, Su PH, 2011, Associations between maternal phthalate exposure and cord sex hormones in human infants. Chemosphere, 83: 1192-1199

Lin S, Ku HY, Su PH, Chen JW, Huang PC, Angerer J and Wang SL (2011). Phthalate exposure in pregnant women and their children in central Taiwan. Chemosphere. 82(7):

947-955.

Lington AW, Bird MG, Plutnick RT, Stubblefield WA, Scala RA, 1997, Chronic toxicity a carcinogenic evaluation of diisononyl phthalate in rats. Fundam Appl Toxicol 36:79-89.

Litton Bionetics (1981a). Evaluation of R-1218 in the Primary Rat Hepatocyte Unscheduled DNA Synthesis Assay. Unpublished Laboratory Report from Litton Bionetics submitted to Tenneco Chemicals Inc. LBI Project No 20991, Final Report, February 1981.

Litton Bionetics (1985a). Evaluation of 1J in the Mouse Lymphoma Toxicity Assay. Unpublished Laboratory Report from Litton Bionetics Inc. submitted to Chemical Manufacturers Association, Genetics Assay No 7158, LBI Project No 20989, Final report, July 1985.

Main, K. M., G. K. Mortensen, M. M. Kaleva, K. A. Boisen, I. N. Damgaard, M. Chellakooty, I. M. Schmidt, A. M. Suomi, H. E. Virtanen, D. V. Petersen, A. M. Andersson, J. Toppari and N. E. Skakkebaek, 2006, Human breast milk contamination with phthalates and alterations of endogenous reproductive hormones in infants three months of age. Environ Health Perspect, 114, 270-276.

Masutomi N, Shibutani M, Takagi H, Uneyama C, Takahashi N, Hirose M., 2003, 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 Nov 5;192(2-3):149-70.

Masutomi, N., M. Shibutani, H. Takagi, C. Uneyama, K. Y. Lee and M. Hirose, 2004, Alteration of pituitary hormone-immunoreactive cell populations in rat offspring after maternal dietary exposure to endocrine-active chemicals. Arch Toxicol, 78, 232-40.

Masutomi, N., M. Shibutani, H. Takagi, C. Uneyama, N. Takahashi and M. Hirose , 2003, 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, 192, 149-70.

McKee, R., 2000, Personal communication to Jack Moore.

Melnick RL, Morrissey RE, Tomaszewski KE (1987). Studies by the national toxicology program on di(2-ethylhexyl)phthalate. Toxicol. Ind. Health 3(1), 99-118

Microbiological Associates (1981d). Activity of T1646 in the In Vitro Cytogenetics Assay in

Rodents. Unpublished Laboratory Report from Microbiological Associates submitted to Tenneco Chemicals Company, MA study No T1646.112.

Midwest Research Institute (1983a). Single and Repeated Oral Dose Pharmacokinetics of 14 C-Labeled Diisononyl Phthalate, with cover letter. Unpublished Laboratory Report from Midwest Research Institute prepared for Exxon Corporation, MRI Project No 7282-B, December 19, 1983.

Midwest Research Institute (1983b). Dermal Disposition of 14C-Di-isononyl Phthalate in Rats. Unpublished Laboratory Report from Midwest Res. Inst. prepared for Exxon Corporation, MRI Project No 7572-E, Final Report August 4, 1983.（EC 2003 より引用）

Midwest Research Institute, 1981a, Repeated Dose 28-Day Toxicity Study with Rodents. Unpublished Laboratory Report from Midwest Res. Inst. submitted to Tenneco Chemicals, Inc., MRI Project No 7180-B(1), September 16, 1981.

Mint A, Hotchkiss SAM (1993). Percutaneous absorption of dimethyl phthalate and di-n-butyl phthalate through rat and human skin in vitro. In: Prediction of Percutaneous Penetration 3B, 646-657.

Mint A, Hotchkiss SAM, Caldwell J (1994). Percutaneous absorption of diethyl phthalate through rat and human skin in vitro. Toxicol. in vitro 8(2), 251-256.

Moore MRCL, 1998a, Oncogenicity study in rats with di(isononyl)phthalate including ancillary hepatocellular proliferation and biochemical analyses. Covance 2598-104 Volume 1 of 5. Vienna, VA: Aristech Chemical Corporation.

Moore MRCL, 1998b, Oncogenicity study in mice with di(isononyl)phthalate including ancillary hepatocellular proliferation and biochemical analyses. Covance 2598-105 Volume 1 of 6. Vienna, VA: Aristech Chemical Corporation Performing Laboratory.

Nakai M, Tabira Y, Asa D, Yakabe Y, Shimyozu T, Noguchi M, Takatsuki M, Shimohigashi Y, 1999, Binding characteristics of dialkyl phthalates for the estrogen receptor. Biochemical and Biophysical Research Communications 254:311-314.

Nikiforov AI, Keller LH, Harris SB, 1995, Book of Abstracts. Eurotox'95. Toxicology Letters Supplement1/78, p 61. Two generation reproduction study in rats with diisononyl phthalate (DINP).

Nikiforov AI, Koehler GD, 1994, Developmental toxicity studies on diisononyl phthalate

(DINP) and di-isodecyl phthalate (DIDP). Book of Abstracts - Eurotox'94, p 57.

NTP-CERHR, 2006, Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Di(Ethylhexyl)Phthalate (DEHP). U.S. Department of Health and Human Services, National Toxicology Program, Center for the Evaluationof Risks to Human Reproduction, NIH pubrication No 06-4476,

NTP-CERHR, 2003, NTP-CERHR Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Di-isononyl Phthalate (DINP), NIH Publication No. 03-4484.

OECD, 1998, Risk assessment - 1,2-Benzenedicarboxylic acid, di-C8-10-branched alkyl esters C9-rich and di-"isononyl"phthalate CAS No.: 68515-48-0 and CAS No.: 28553-12-0: EINECS-No.: 271-090-9 and EINECS-No.: 249-079-5.

Ostby J, Price M, Furr J, Lambright C, Hotchkiss A, Parks l, Gray Jr LE, 2000, Perinatal exposure to the phthalates DEHP, BBP, DINP, but not DEP, DMP or DOTP permanently alters androgen-dependent tissue development in Sprague-Dawley rats. Triangle Consortium or Reproductive Biology Jan 29, 2000. Submission Number: JOS-4-34-27, Abstract Number: 198.

Pauley CJ, Ledwith BJ, Kaplanski C, 2002, Peroxisome proliferators activate growth regulatory pathways largely via peroxisome proliferator-activated receptor a-independent mechanisms. Cell Signal, 14: 351–358

Petit F, Le Goff P, Cravedi J-P, Valotaire Y, Pakdel F, 1997, Two complementary bioassays for screening the estrogenic potency of xenobiotics: Recombinant yeast for trout estrogen receptor and troup hepatocyte cultures. Journal of Molecular Endocrinology 19:321-335.

Pugh et al.,1999, Pugh G, Isenberg J, Kamendulis L, Clare L, Brown W, Lington A, Ackley D, Smith J, Klaunig J, 1999, Absence of liver effects in Cynomolgus monkeys treated with peroxisomal proliferators, Abstract #1 102. The Toxicologist 48(5).

Pugh G, Isenberg J, Kamendulis L, Clare L, Brown W, Lington A, Ackley D, Smith J, Klaunig J, 2000, Effects of di-isononyl phthalate, di-2-ethylhexyl phthalates, and clofibrate in Cynomolgus monkeys, Toxicological Sciences 56(1), 181-188.

Rhees, R., J. Shryne and R. Gorski, 1990a, Onset of the hormone-sensitive perinatal period for sexual differentiation of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area in female rats. J Neurobiol. , 21, 781-6.

Rhees, R., J. Shryne and R. Gorski, 1990b, Termination of the hormone-sensitive period for differentiation of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area in male and female rats. Brain Res Dev Brain Res., 52, 17-23.

Rubin RJ, Schiffer CA: Fate in humans of the plasticizer di-2-ethylhexyl phthalate, arising from transfusion of platelets stored in vinyl plastic bags. Transfusion 1976; 16: 330-335

Ryan L, 1992, The use of generalized estimating equations for risk assessment in developmental toxicity. Risk Analysis 12:439-447.

Scott RC, Dugard PH, Ramsey JD, Rhodes C, 1987, In vitro absorption of some o-phthalate diesters through human and rat skin. Environ Health Perspect 74:223-227.

Short RD, Robinson EC, Lington AW, Chin EC, 1987, Metabolic and peroxisome proliferation studies with di (2-ethylhexyl) phthalate in rats and monkeys. Toxicol Ind Health 3:185-194.

Silva MJ, Reidy JA, Preau JL Jr, Needham LL and Calafat AM (2006a). Oxidative metabolites of diisononyl phthalate as biomarkers for human exposure assessment. Environ Health Perspect. 114(8): 1158-1161.

Silva MJ, Kato K, Wolf C, Samandar E, Silva SS, Gray EL, Needham LL and Calafat AM (2006b). Urinary biomarkers of di-isononyl phthalate in rats. Toxicology 223(1-2): 101-112.

Silva MJ, Reidy A, Kato K, Preau L, Needham L and Calafat AM (2007a). Assessment of human exposure to di-isodecyl pthtalate using oxidative metabolites as biomarkers. Biomarkers 12(2): 122-144.

Smith JH et al., 1999, The hepatic effects of diisononyl phthalate (DINP) and related analogs in rats and mice. Toxicological Sciences 48(15), 338.(EC, 2003 より引用、未確認)

Smith JH et al., 2000, Comparative in vivo hepatic effects of diisononyl phthalate (DINP) and related C7-C11 dialkyl phthalates on gap junctional intercellular communication (GJIC), peroxisomal beta-oxidation (PBOX), and DNA synthesis in rat and mouse liver. Toxicological Sciences 54, 312-321.

Staples CA, Dennis R. Peterson 2, Thomas F. Parkerton 2 and William J. Adams, The environmental fate of phthalate esters: 1997, A literature review, Chemosphere 35 (4), 667-749

Suzuki Y, Niwa M, Yoshinaga J, Mizumoto Y, Serizawa S and Shiraishi H (2010). Prenatal

exposure to phthalate esters and PAHs and birth outcomes. Environ Int. 36(7): 699–704

Suzuki Y, Niwa M, Yoshinaga J, Watanabe C, Mizumoto Y, Serizawa S and Shiraishi H (2009). Exposure assessment of phthalate esters in Japanese pregnant women by using urinary metabolite analysis. Environ Health Prev Med. 14(3): 180-187.

Takagi, H., M. Shibutani, K. Y. Lee, N. Masutomi, H. Fujita, K. Inoue, K. Mitsumori and M. Hirose, 2005, Impact of maternal dietary exposure to endocrine-acting chemicals on progesterone receptor expression in microdissected hypothalamic medial preoptic areas of rat offspring. Toxicol Appl Pharmacol, 208, 127-36.

Tsumura Y, Ishimitsu S, Saito I, Sakai H, Kobayashi Y, Tonogai Y: Estimated daily intake of plasticizers in 1-week duplicate diet samples following regulation of DEHP-containing PVC gloves in Japan. Food Addit Contam 2003; 20: 317-324

US EPA (2009) US Environmental Protection Agency Phthalates Action Plan. （NICNS 2012 より引用）

Valles et al., 1999, Valles EG, Laugher A, Dunn C, Cattley RC, Corton JC (1999). Role of PPAR ALPHA in hepatic resposes to diisononyl phthalate (DINP. Personal communication, CIIT, 1999.

Van den Heuvel, 1999, Peroxysome proliferator-activated receptors (PPARS) and carcinogenesis. Toxicological Sciences 47, p1-8.

Waterman SJ, Ambroso JL, Keller LH, Trimmer GW, Nikiforov AI, Harris SB, 1999, Developmental toxicity of di-isodecyl and di-isononyl phthalates in rats. Reprod Toxicol 13:131-136.

Waterman SJ, Keller LH, Trimmer GW, Freeman JJ, Nikiforov AI, Harris SB, Nicolich MJ, McKee RH, 2000, Two-generation reproduction study in rats given di-isononyl phthalate in the diet. Reprod Toxicol 14:21-36.

Wittassek M and Angerer J (2008). Phthalates: metabolism and exposure. Int J Androl. 31(2): 131-138.

Wittassek M, Wiesmüller GA, Koch HM, Eckard R, Dobler L, Müller J, Angerer J and Schlüter C (2007). Internal phthalate exposure over the last two decades--a retrospective human biomonitoring study. Int J Hyg Environ Health. 210(3-4): 319-333.

Woodyatt NJ et al., 1999, The Peroxisome Proliferator (PP) Response Element Upstream of the Human Acyl CoA Oxidase Gene is Inactive Among a Sample Human Population: Significance for Species Differences in Response to PPs. Carcinogenesis 20(3), 369-72.

Ye CW, Gao J, Yang C, Liu XJ, Li XJ and Pan SY (2009). Development and application of an SPME/GC method for the determination of trace phthalates in beer using a calix[6]arene fiber. Anal Chim Acta. 641(1-2): 64-74. （ECHA 2012 より引用）

Ye X, Pierik FH, Hauser R, Duty S, Angerer J, Park MM, Burdorf A, Hofman A, Jaddoe VW, Mackenbach JP, Steegers EA, Tiemeier H and Longnecker MP (2008). Urinary metabolite concentrations of organophosphorous pesticides, bisphenol A, and phthalates among pregnant women in Rotterdam, the Netherlands: the Generation R study. Environ Res. 108(2): 260-267. （ECHA 2012 より引用）

Zacharewski TR, Meek MD, Clemons JH, Wu ZF, Fielden MR, Matthews JB, 1998, Examination of the in vitro and in vivo estrogenic activities of eight commercial phthalate esters. Toxicol Sci 46:282-293.

Zeiger E, Haworth S, Mortelmans K, Speck W (1985). Mutagenicity testing of di(2-ethylhexyl)phthalate and related chemicals in Salmonella. Environmental Mutagenesis 7, 213-232.

Zhao, Binghai; Chu, Yanhui; Huang, Yadong; Hardy, Dianne O.; Lin, Shaoqiang; Ge, Ren-Shan, 2010, Structure-dependent inhibition of human and rat 11ß-hydroxysteroid dehydrogenase 2 activities by phthalates, Chemico-Biological Interactions, 183(1), 79-84.

可塑剤工業会　2013、生産・出荷統計データ

川崎晃一, 上園慶子, 吉川和利, 宇都宮弘子, 今村京子: 尿中クレアチニン排泄量に関する研究（3）－年齢・身長・体重・除脂肪量からの 24 時間排泄量予測－。健康科学 1985; 7: 35-42

川崎晃一上園慶子, 伊藤和枝, 上野道雄: 年齢・身長・体重を用いた 24 時間尿中クレアチニン排泄量予測式の作成とその検討 。日本公衛誌 1991; 8: 567-574

環境庁: 平成 11 年度外因性内分泌攪乱化学物質大気環境調査結果について。平成 12 年度 第 2 回内分泌攪乱化学物質問題検討会資料 2, 2000 年 10 月 31 日
http://www.env.go.jp/chemi/end/speed98/commi_98/kento1202/ref02.pdf

厚生労働省, 2010a, 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。同別添 1 フタル酸エステルのトキシコキネティクス及び毒性。同別添 2 おもちゃの Mouthing によるフタ

ル酸エステルの暴露。同別添 3 リスクの試算。 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会資料, 平成 22 年 6 月 2 日; 25-97.

厚生労働省, 2010b: 食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件について。厚生労働省医薬食品局食品安全部長通知, 食安発 0906 第 1 号, 平成 22 年 9 月 6 日, http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/kigu/dl/100906-1.pdf

厚生労働省: ポリ塩化ビニル製の医療用具から溶出する可塑剤（DEHP）について。厚生労働省医薬局安全対策課長通知, 薬安発第 1017001 号, 同 1017002 号, 同 1017003 号, 平成 14 年 10 月 17 日, 2002a http://www.info.pmda.go.jp/mdevices/md2002-1017001.html

厚生労働省: 医薬品・医療用具等安全性情報 第 128 号. 厚生労働省医薬局, 平成 14 年 10 月, 2002b

財務省 貿易統計

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

高取聡, 阿久津和彦, 近藤文雄, 和泉俊一郎, 牧野恒久, 中澤裕之: 高速液体クロマトグラフィー/タンデム型質量分析法によるヒト母乳中のフタル酸モノエステル類の分析。 分析化学 2007

外海康秀: フタル酸エステル類及びフェノール類の食品汚染実態及び摂取量に関する調査研究。平成 12 年度厚生科学研究費補助金(生活安全総合研究事業)報告書 2001; 1-39

外海康秀: フタル酸エステル類及びフェノール類の食品汚染実態及び摂取量に関する調査研究。平成 13 年度厚生科学研究費補助金(生活安全総合研究事業)報告書 2002; 1-28

通商産業省: 通産省公報 No.7725, 昭和 50 年 8 月 27 日 1975

日本語版 ICSC 2002 国立医薬品食品衛生研究所 国際化学物質安全性カード（ICSC）日本語版 http://www.nihs.go.jp/ICSC/

牧野恒久: 化学物質による子どもへの健康影響に関する研究。平成 18 年度厚生科学研究

費補助金（化学物質リスク研究事業）総括・分担研究報告書 2007: 68-89

牧野恒久: 化学物質による子どもへの健康影響に関する研究。平成 19 年度厚生科学研究

費補助金（化学物質リスク研究事業）総括・分担研究報告書 2008: 44-53

フタル酸ジイソデシル（DIDP）

目次
フタル酸ジイソデシル（DIDP）

Ⅰ．評価対象物質の概要 ..... DIDP 5
１．名称・分子式・分子量・構造式 5
２．物理化学的性状 5
３．国内製造量・輸出入量 6
４．用途 6
５．各国規制等 6
Ⅱ．安全性に係る知見の概要 7
１．体内動態 7
（１）吸収 7
（２）分布 9
（３）代謝 10
（４）排泄 11
２．実験動物等における影響 15
（１）急性毒性試験 15
（２）亜急性毒性試験 15
（３）慢性毒性試験及び発がん性試験 18
（４）神経への影響 20
（５）免疫系への影響 20
（６）内分泌系及び生殖系への影響 21
（７）遺伝毒性 24
３．ヒトにおける影響 28
（１）急性毒性 28
（２）亜急性及び慢性影響 28
Ⅲ．ヒトに対する暴露量の推定 30
１．環境媒体からの暴露 30
（１）空気 30
（２）飲料水 30
（３）ハウスダスト 30
（４）食物 30
（５）その他 30
（６）暴露経路の積算に基づくヒトの一日摂取量推定 32
２．バイオモニタリングデータ 32
（１）DIDP の尿中代謝物濃度と一日摂取量の換算 32
（２）DIDP の尿中代謝物濃度実態及び日本人の一日摂取量推定 34
Ⅳ．リスク評価と規制 36
Ⅴ．国際評価機関等の評価 37
１．米国 37

（１）米国環境健康科学研究所（NIEHS） 37
（２）米国消費者製品安全委員会（CPSC） 37
２．欧州連合（EU） 38
欧州食品安全機関（EFSA　2005ｂ） 38
３．オーストラリア（National Industrial Chemical Notification and Assessment Scheme, NICNAS） 38
ＶＩ．毒性試験のまとめ 40
＜モノエステルの主な酸化代謝物名、略号等＞ 55
＜参照＞ 58

Ⅰ．評価対象物質の概要

１．名称・分子式・分子量・構造式

一般名：　フタル酸ジイソデシル

IUPAC：　＜和名＞ フタル酸ジイソデシル

＜英名＞ Diisodecyl phthalate

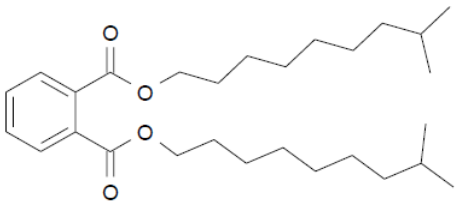
別名：　DIDP、1,2-Benzenedicarboxylic acid, diisodesyl ester、
1,2-Benzenedicarboxylic acid, 1,2-diisodecyl ester

CAS No.：26761-40-0（1,2-Benzenedicarboxylic acid, 1,2-diisodecyl ester、Diisodecyl phthalate）
68515-49-1（1,2-benzenedicarboxylic acid, di-C9-11-branched alkyl esters, C10-rich）

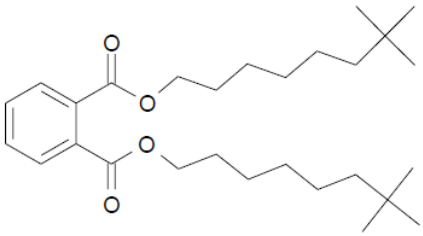
分子式：　$C_{28}H_{46}O_4$（平均）

分子量：　446.7（上記平均分子式による）

構造式：



CAS 68515-49-1



CAS 26761-40-0

出典　EU ECB 2003

DIDP はアルコール成分アルキル鎖が、主に C-10 分岐異性体からなる複雑な混合物である（EC 2003b）。2 つの CAS 番号の DIDP が市場流通しているが、DIDP のタイプの違いを判別するデータはなく、又、EU のリスク評価（EC 2003b）では異なる構造を区別していない（ECHA 2012）。

２．物理化学的性状

物理的性状：　澄明な粘稠液

融点：　-50 ℃

沸点：　250～257℃（0.5 kPa）
引火点：　229℃（c.c.）
蒸気圧：　147 Pa（200 ℃）
比重（水＝1）：　0.96
水への溶解性：　0. 028 mg/L*[2]
オクタノール／水分配係数：　log Pow＝4.9
log Pow＝10.35** (EPI Suite ver.3.12 による推定値)
生分解性：　良分解性／低濃縮性（化学物質審査規制法）***
（日本語版 ICSC 1998、Nite CHRIP*、NLM HSDB**、通商産業省 1975***）

３．国内製造量・輸出入量

DIDP の 2007～2011 年の 5 年間の国内生産量及び輸出入量等を表 に示す。輸出入量は DINP と DIDP の合計値である。

表　DIDP の国内生産量・輸入量等（2007～2011 年）単位（数量：トン）

暦年	2007	2008	2009	2010	2011
国内生産	7,320	6,640	4,041	4,541	4,814
輸入量 *	1,278	5,197	8,723	5,294	9,979
輸出量 *	639	592	116	163	25
国内出荷量	6,461	5,827	4,038	4,885	4,316

* 輸入量及び輸出量は DIDP と DINP の合計

出典　可塑剤工業会　2013、財務省 貿易統計

４．用途

DIDP は主に塩化ビニル用の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。（化学工業日報社 2012）。

５．各国規制等

（１）食品用の器具・容器包装に関する規制

① 国内規制

食品衛生法において規格基準は設定されていないため、これに基づく使用制限はない。

② 米国

連邦規則集第 21 巻（カッコ内に該当セクションを示す）における間接食品添加物とし

[2]出典 Yalkowsky SH; HANDBOOK of Aqueous Solubility Data, CRC Press

て、DIDP（CAS No. 26761-40-0）は接着剤成分（§175.105）、金属表面の潤滑剤（§178. 3910）として、又、パッキング（§177. 1210）、容器のサイドシームセメント（§177.300）及びゴム製品（§177.2600）へ可塑剤としての使用が、一部条件付ではあるが、認められている（FDA 2012）

CPSIA2008 の§.108 に基づくフタル酸エステル類規制により、子ども用ケア用品のうち、3 歳以下の乳幼児の食事を容易にするための消費者製品に、DEHP、DBP、BBP、DINP、DIDP（CAS No. 26761-40-0 及び 68515-49-1）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、乳幼児用ボトル、シッピ―カップ）が挙げられている（CPSC、2011）。

③ 欧州連合（EU）

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ついて、以下の条件で DIDP（CAS No. 26761-40-0 及び 68515-49-1）を認めている（EU 2011）。

SML： 9 mg/kg（DINP と DIDP の合計）

使用可能な用途：（a）繰り返し使用する材料又は製品への可塑剤

（b）非脂肪性食品に 1 回のみ使用する材料又は製品の可塑剤
ただし 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

Ⅱ．安全性に係る知見の概要

欧州食品安全機関（EFSA）の意見書、欧州化学物質庁（ECHA）のレビュー、米国消費者製品安全委員会（CPSC）の毒性レビューに加え、米国国家毒性プログラム-ヒト生殖リスク評価センター（NTP-CERHR）のモノグラフ等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した（EFSA 2005、ECHA 2010、2012、CPSC 2010、NTP-CERHR 2003）。

１．体内動態

EU の RAR（2003）及び ECHA のドラフトレビュー報告（2012）を中心に体内動態の知見をまとめた。

（１）吸収

Sprague Dawley ラット（体重 200 g）へ標識 DIDP（カルボキシ-^{14}C）が用量 0.1～11.2、及び 1,000 mg/kg 体重でコーン油を媒体として強制経口投与された。72 時間の収集期間に尿への排泄量（放射活性を測定）。の全投与量（尿、糞、カーカス、組織及びケージ洗浄液の放射活性の合計）に対する比率は用量の増加とともに減少し、低用量、中用量、高用量でそれぞれ 41.3%、32.1%、12.6%であった。72 時間での胆汁からの回収率（麻酔にかけた動物の胆管への挿管による）は、用量が 0.1 から 1,000 mg/kg に増加するとともに減少した（それぞれ 14.3%、13.8%及び 4.7%）吸収された量は尿及び胆汁への排泄の合計として概略の推定ができ、投与量が 0.1 mg/kg 体重では 55.6%、11.2 mg/kg 体重では 45.9%、

1,000 mg/kg 体重では 17.3%であった（General Motors Research Laboratories, 1983、EU RAR 2003）。

吸入経路については 6 匹の雄 Sprague Dawley ラット（平均体重 200 g）を、設定濃度 100 mg/m3 の ^{14}C -DIDP のエアロゾル雰囲気に頭部のみ 6 時間暴露させ、体内動態試験が行われた（General Motors Research Laboratories, 1981）。DIDP エアロゾルの空気動力学的中央粒子径は 0.98 µm であった。3 匹の動物は暴露直後にと殺され、残りは 72 時間の試料採取後にと殺された。糞は 24 時間間隔、尿は 12 時間間隔で 72 時間にわたり採取された。放射活性は液体シンチレーションスペクトロメーターにより測定された（General Motors Research Laboratories, 1981、EU RAR 2003）。

経皮吸収については EU(RAR 2003)では以下のような検討がなされている。

[^{14}C]-DIDP 単独での結果がフタル酸ジエステル（DMP から DIDP）の F344 ラットを用いた in vivo 試験で得られている（NIEHS, 1988; Elsisi et al., 1989）。皮膚に適用された用量は 5～8 mg/cm2 近辺であった。環標識フタル酸エステルの純エタノール溶液が適用され、自然蒸発後、適用された背中の皮膚に針で穴をあけた円形のプラスチックキャップのカバーが施された。全排泄量が時間をおいて測定された。結果は表 4.20 にまとめられている。本試験では DIDP は DEHP よりも皮膚吸収性が著しく低いことを示している（7 日間の糞＋尿への排泄を比較すると約 10 倍）。

DEHP については、7 日間の回収率は適用箇所に 86%、合計で 105%であった。5 日間の累積排泄データでは適用量の 5%が回収された。

DIDP については適用箇所に 75%の回収であり、7 日間の全回収量は 82%であった。7 日間の累積排泄データから糞への排泄量は適用量の 0.5%であった。尿には放射活性は検出されなかった。糞中排泄のみがみられたことは注目すべきである。著者は側鎖長の増大により胆汁中排泄が優先されていることを示唆しているが、DINP で認められた消失スキーム及び放射活性が尿と糞とに分配される他の二つの経路との一貫性がない。合計回収率が大きく異なることがデータの定量的な比較の妨げとなっている。体内残存の大部分は筋肉、脂肪組織及び皮膚に含まれていた。7 日間の合計吸収率は 1%と推定されるが、回収率が低いため、過少評価である可能性が高い。

皮膚の適用箇所は残存 DIDP の評価前に、明らかに洗浄されていない。側鎖長が C-4 を超えて長くなると全ての場合で、経皮吸収は低下した。側鎖の分岐により皮膚吸収は低下するものと思われた。

定性的には、この試験結果は Elsisi ら（1989）による DINP について行われた試験で得られた結果に酷似している（EU RAR 2003）。

さまざまなフタル酸エステルの皮膚透過性試験データを比較検討することによって以下の一般論が言えるであろう（Scott et al., 1987; Elsisi et al., 1989）。

・ヒトの皮膚はラットの皮膚に比べ著しく透過性が低い（4～30 倍）。このことは既に実証され（Bartek et al., 1972）、またその後フタル酸エステル類について確認されている（Barber et al., 1992）。

・分子量が大きくなる（少なくとも DBP に対して）に従い、皮膚透過性は低下する。
・透過の遅延時間がありこれは分子量とともに増加する傾向がある。ただし、この関係は絶対的なものではない。

これらの試験では標準化された方法が用いられていないので正確な皮膚透過係数を推定することは無理なように思われる。しかし、DIDP の無傷なヒトの皮膚透過は非常に低いことは間違いない。7 日間での吸収率の最高値は DINP（Midwest Research Institute, 1983）からの類推により、投与の 4%と推定される。ヒトでの皮膚吸収は、in vitro の SSAR（steady state absorption rates ; 定常状態吸収率）で比較すると、ラットに比べさらに低いことが示されている（Mint and Hotchkiss, 1993）。（EU ECB, 2003）。

（２）分布

Sprague Dawley ラット（体重 200 g）へ標識 DIDP（カルボキシ-^{14}C）が用量 0.1～11.2、及び 1,000 mg/kg でコーン油を媒体として強制経口投与された。等よ 72 時間後のカーカス、脳、肺、心臓、胸腺、肝臓、膵臓、腎臓、副腎、精巣、脂肪及び全消化管を調べると、投与した放射活性の 0.5、0.8%及び 0.2%が低用量、中用量、高用量投与動物のカーカスに検出されたに過ぎなかった。投与 72 時間後の放射活性は肝臓、腎臓及び消化管にのみ検出され、0.1、11.2 及び 1,000 mg/kg 体重の投与に対しそれぞれ、消化管で投与量の 0.49%、0.77%、0.17%、肝臓で 0.06%、0.08%、0.03%、腎臓では 0.01%、0.01%、0.00%であった。組織での含有量は、投与量増加により、DIDP の µmole 当量で整理すると増加していた。本試験結果は全身への分布は限られていることを示している（General Motors Research Laboratories, 1983、EU RAR 2003）。

母乳への分布に関して、EU（RAR 2003）は、母乳からの児動物への移行に言及している。二世代試験で、対照群の一腹の児動物が高用量群の母動物と交差哺育された。高用量群母動物に交差養育された児動物の体重は主試験対照群の児動物に比べ減少した。体重の減少は雌雄の出生 1 日（PND1）からみられたが、交差哺育された高用量群の児動物と主試験対照群の児動物との体重差は PND14 及び 21 にのみ統計学的に有意であった。

このことは、DIDP は母乳経由で移行するものの低レベルであり、若干の体重の減少を引き起こす程度であって、統計学的に有意な相異は、授乳による曝露の影響と食餌による直接の毒性（PND14 から固形餌料が与えられた）が複合されて発現されたものであることを示している。更に、高用量群母動物に交差哺育された児動物のいくつかの器官に、対照群母動物に交差哺育された児動物に比べ、統計学的に有意な重量増がみられた。児動物は 14 日目から固形餌料にも暴露されているが、母乳からの DINP の移行を否定することはできない（Exxon Biomedical Sciences, 1997d、EU RAR 2003）。

吸入経路について、6 匹の雄 Sprague Dawley ラット（平均体重 200 g）を、設定濃度 100 mg/m3 の ^{14}C -DIDP のエアロゾル雰囲気に頭部のみ 6 時間暴露させ、体内動態試験が行われた（General Motors Research Laboratories, 1981）。DIDP エアロゾルの空気動

力学的中央粒子径は 0.98 μm であった。6 時間吸入曝露直後及び 72 時間後のラット組織における分布は表 4.19 に示されているとおりである。暴露直後では、放射活性（放射活性は液体シンチレーションスペクトロメーターにより測定）は肺で最高値であり、次いで消化管、肝臓及び腎臓であった。残りの組織でははるかに少量であった。脳、膵臓及び精巣では放射活性は検出できなかった（General Motors Research Laboratories, 1981、EU RAR 2003）。

（３）代謝

Sprague Dawley ラット（体重 200 g）への DIDP の投与量を増加した際の分布と代謝への影響を評価するための試験で、標識 DIDP（カルボキシ-^{14}C）が用量 0.1～11.2、及び 1,000 mg/kg でコーン油を媒体として強制経口投与された。組織、胆汁及び排泄物中の DIDP 及びその代謝物は HPLC により分離された。DIDP の代謝物の同定は標準品の共溶出法により行われた。

尿中では、フタル酸及びモノエステルの酸化物が検出されたが、フタル酸モノイソデシル（MIDP）、又は DIDP はいずれの用量においても検出されなかった。モノエステル誘導体に係る放射活性の比率は投与量の増加に伴い増加し、0.1 mg/kg 体重で 52%に対し、1,000 mg/kg 体重では 72%であった。同時にフタル酸に係る放射活性は減少し、0.1 及び 1,000 mg/kg 体重投与でそれぞれ 38 及び 18%であった。

糞中では、モノエステルの酸化誘導体、MIDP 及び DIDP が検出された。糞中では細菌による DIDP 又はその代謝物の分解の可能性があるため、このデータの定量化は困難である。

しかし、投与量の増加に伴い、糞中に回収された親化合物の比率は明らかに増加し、0.1、0.11 及び 1,000 mg/kg 体重投与でそれぞれ 30%、55%及び 60%であった。モノエステルの酸化誘導体及び MIDP の比率は、0.1、0.11 及び 1,000 mg/kg 体重投与でそれぞれ、25 と 30%、14 と 26%、13 と 13%であった。

投与後 0～24 時間の胆汁や投与後 72 時間の肝臓及び腎臓からの抽出物中に、DIDP は検出されなかった。

最終生成物のデータから代謝経路は DEHP と同様であることが示唆される： 吸収される前に、明らかに非特異的膵リパーゼ及び小腸粘膜エステラーゼによるモノエステル体とアルコールへの脱エステル化が起こる； 糞中の MIDP 含有量が高いことは、この仮定経路と整合したものである。モノエステルの ω 又は ω-1 酸化による更なる代謝はおそらく肝臓で起こっているのであろう。

投与量の増加により、親化合物に係る糞中放射活性の比率は、0.1 と 1,000 mg/kg 体重用量との場合では 2 桁の増加が認められた。従って、エステラーゼの容量は部分的に飽和している可能性がある。親化合物は、DEHP の場合と異なり、最低用量でも糞から回収されていた。DEHP では単回摂取の場合、200 mg/kg 体重が吸収限度であることが報告されている。この値以下であれば、親化合物である DEHP は検出されなかった。これと対照的に、DIDP は極めて低用量であっても、吸収に先って必要な加水分解を受けにくいと考えられる。

フタル酸及びMIDPの酸化によることが明らかな生成物は尿中に検出された。胆汁では、

モノエステル代謝物のみ検出され、これが糞中成分の一部を占めていることが示されている。胆汁中の代謝物組成は、投与量の増加による変化はなかった。このことから、この経路による代謝容量は補償されていないことが示唆される。尿ではフタル酸エステルに関する放射活性の比率は投与量とともに減少し、一方でモノエステルの酸化誘導体の増加が認められている。フタル酸エステルの比率は 0.1　mg/kg 体重投与の 38%から 1,000 mg/kg 体重の 18%の範囲にあり、DEHP 暴露の場合の 3%をはるかに超えていた

フタル酸生成量が著しく高いことから、DIDP 誘導体は体内ではより脱エステル化を受けやすいことが示唆される。これはおそらく、エステル基が高度に分岐している結果、エステル結合が非安定化されていることによるものと考えられる。しかし、DIDP 投与量の増加に伴うフタル酸含有量の低下は、代謝能に部分的な飽和があることを示唆するものであろう（General Motors Research Laboratories, 1983、EU RAR 2003）。

NTP も General Motors Research Laboratories, 1983 のデータから、ラットでは 11mg/kg 体重より低い用量で DIDP の代謝が飽和することを示すとしている（NTP-CERHR 2003）。

Kato ら（2007）はラットに 300 mg/kg の DIDP（CAS 68515-49-1）を単回経口投与した試験について、尿中の主代謝物モノカルボキシイソノニルフタレート（MCINP）（モノカルボキシイソデシルフタレート（MCIDP）ではない：MCIDP も検出されているが、はるかに低濃度であった）で、DINP と同様にモノエステル MIDP は尿中の少量の代謝物として検出されたに過ぎなかった。ラットを用いた試験及びヒトのバイオモニタリングデータ結果に基づき、著者らはバイオモニタリング調査における適切なバイオマーカーとして MCINP、モノハイドロキシイソデシルフタレート（MHIDP）及びモノオキソイソデシルフタレート（MOIDP）を挙げている。また、フタル酸エステルジイソウンデシル（DIUDP）の酸化的代謝物及び DINP も検出されていることから、DIDP 中に DIUDP 及び DINP が混在していることが想定された（Kato et al. 2007、ECHA 2012）。

Silva ら（2007a）が 129 名のヒト成人について調査した結果、DIDP のモノエステル（MIDP）はいずれの尿試料にも検出されなかったが、MCINP、MHIDP 及び MOIDP はほぼ全ての試料に検出された。DINP と同様、これらの知見は DIDP 暴露のバイオマーカーとしてモノエステル MIDP よりも、酸化的代謝物の方がより適切であることを示している（Silva et al. 2007a、ECHA 2012）。Silva ら（2007a）によるヒトでの推定代謝経路を図に示す。DIDP が MIDP に加水分解され、MIDP から MHIDP を経て MOIDP に至る経路、あるいは MIDP から MCINP への経路が一異性体について例示されている。

（4）排泄

Sprague Dawley ラット（体重 200 g）への DIDP の投与量を増加した際の分布と代謝への影響を評価するための試験で、標識 DIDP（カルボキシ-^{14}C）が用量 0.1～11.2、及び 1,000 mg/kg でコーン油を媒体として強制経口投与された。放射活性の主要排泄経路は糞中であり、0.1、11.2 及び 1,000 mg/kg の投与で、それぞれ投与量の 57.5、65.6 及び 81.7%であった。糞中成分の一部は胆汁中排泄によるものである。尿中排泄は二相性であり、ま

た消失速度に明確な用量-影響の関係はみられなかった。尿を採取した 72 時間で、全投与に対する尿中排泄の比率は、用量の増加につれて減少し、低、中、高用量でそれぞれ 41.3%、32.1%、12.6%であった。また、尿及び糞への排泄の合計は、用量にかかわらず、投与量の 99%を超えていた（General Motors Research Laboratories, 1983、EU RAR 2003）。

Kato ら（2007）はラットに 300 mg/kg の DIDP（CAS 68515-49-1）を単回経口投与した試験について、DIDP 代謝物は速やかに消失することを見出した。尿中の主代謝物 MCINP（MCIDP ではない：MCIDP も検出されているが、はるかに低濃度であった）の濃度は、投与後 24 時間から 48 時間の間に 90.3%減少していた。全ての代謝物の半減期は 14 時間程度と推定された。DINP と同様にモノエステルである MIDP は尿中の少量の代謝物として検出されたに過ぎなかった。（Kato et al. 2007、ECHA 2012）。

吸入経路について、6 匹の雄 Sprague Dawley ラット（平均体重 200 g）を、設定濃度 100 mg/m3 の ^{14}C -DIDP のエアロゾル雰囲気に頭部のみ 6 時間暴露させ、体内動態試験が行われた。DIDP エアロゾルの空気動力学的中央粒子径は 0.98 µm であった。72 時間後、全組織とも濃度は低下していた。放射活性（放射活性は液体シンチレーションスペクトロメーターにより測定）が最高レベルであったのはやはり肺であり、暴露直後の放射活性の 27%が含まれていた。肺での負荷減少率は、脂肪以外の組織に比べ低かった。なお、脂肪での負荷は変化していなかった。暴露後の 72 時間の採取期間中に尿と糞に排泄された ^{14}C -DIDP に由来する放射活性は、全体内負荷のそれぞれ 45.3%、41%であった。

吸入暴露後 72 時間の試料採取期間における放射活性の尿への排泄は、1 次速度式により良く表された。12 時間間隔の排泄データに基づき、消失の半減期（T½）は 16 時間であり消失速度定数 Ke は 0.042/hr であった。

暴露後の 72 時間の採取期間中に ^{14}C -DIDP に由来する放射活性は、尿（45.3%）及び糞（41%）に排泄された。さらに 1.6%がケージの洗浄液から検出されたが、これは尿と糞による汚染に由来する。これらのデータから吸収された全放射活性の 88%が体内から排泄され、またカーカスの残存データから、DIDP 又はその代謝物の小部分が、より長期間体内に残留していることが示唆された。暴露直後の ^{14}C の体内含有量すなわち体内負荷として全回収放射活性を用い、経時の尿及び糞への排泄データを考慮すると、経時の体内からの放射活性消失を推定することができる。体内負荷の減少は線形で、T½は 26 時間、速度定数 Ke は 0.027/hr の明確な一次で表された。消失の半減期には肺での吸収時間が含まれていたものと思われる（General Motors Research Laboratories, 1981、EU RAR 2003）。

（5）まとめ

EU (RAR2003)では体内動態の概要を以下のようにまとめている。

雄ラットへ経口投与（0.1-1,000mg/kg）された DIDP は、その一部（0.1 mg/kg の投与で約 56%）が小腸エステラーゼによりモノエステル体（MIDP）に代謝された後、急速に吸収されて尿中、便中に排泄される。DIDP の吸収量には投与量による限界が認められ、小腸における代謝の飽和が示唆された（General Motors Corporation 1983、EU RAR 2003）。1. トキシコキネティクス尿中に検出される主な代謝物はフタル酸とモノエステル

体の側鎖酸化物であり、DIDP、MIDP は検出されない。未代謝の親化合物及び MIDP は便中に排泄される。

臓器への分布量は、吸収量に比例し蓄積性は認められない。また、1,000 mg/kg の投与 3 日後に、臓器中に検出される DIDP は 1%以下である

経皮吸収はほとんど認められず､ラットでは 7 日間で 2%以下である（Elsisi et al. 1989）。

DEHP を用いた *in vitro* ヒト、ラット皮膚吸収試験の結果から、ヒト皮膚を通した吸収はラットよりさらに少ないと想定される（Scott et al. 1987）。

SD ラットへの吸入暴露（91 mg/m3、6hr）では、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、臓器への分布後、尿と糞便を通して排出される。全排出経路からの排出による半減期は、26 時間であった（General Motors Research Laboratories 1981）。

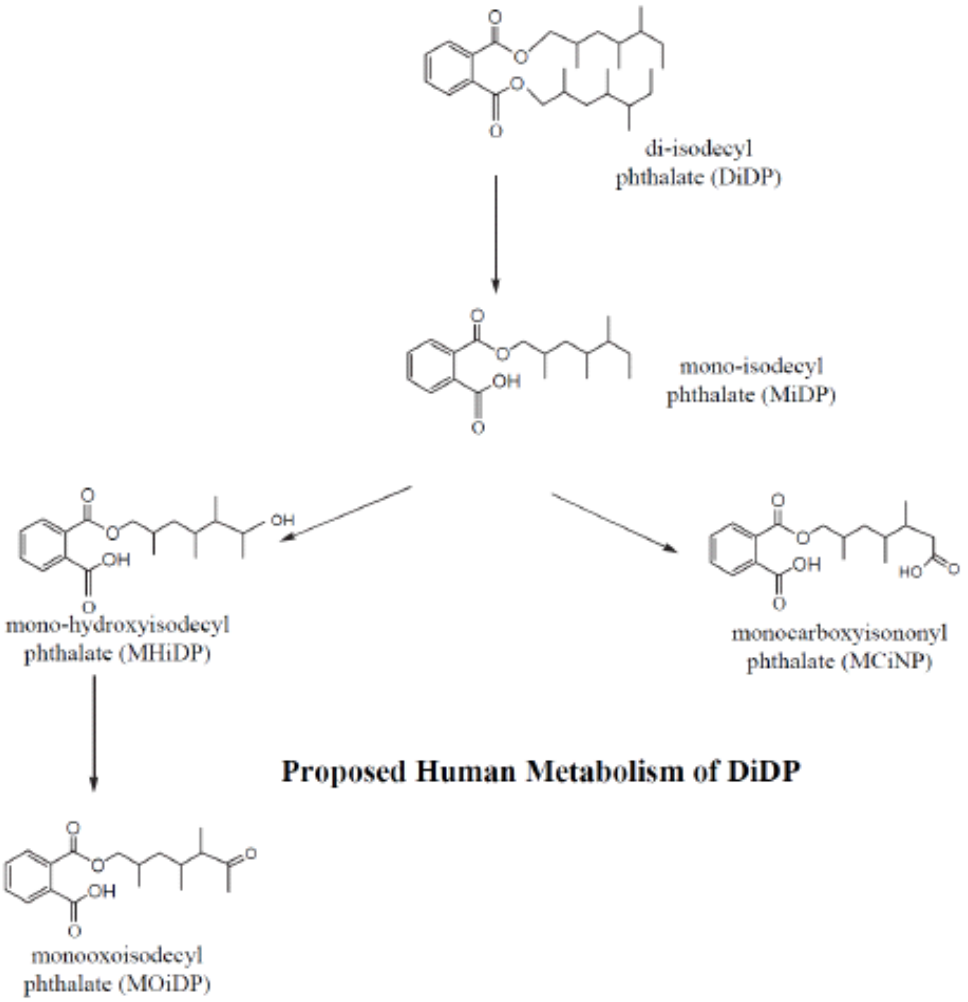
ECHA（2012）では、EU (RAR2003)での検討を踏まえ、kato ら（2005）、Silva ら（2007）の知見を追加し、ヒトのハザード評価のために以下のように結論している。

動物及びヒトでの試験から、経口投与された DINP は速やかに吸収され、また急速に代謝されることが示されている。

経口での生体利用率は、成人に対し 50%、新生児、幼児及び子供に対し 100%を経口での生体利用率は、EU リスク評価で仮定された値、成人に対し 50%、新生児、幼児及び子供に対し 100%を再評価が必要となるような新たなデータはない。吸入経路についての生体利用率は、成人に対し 75%、感受性の高いサブグループである新生児及び幼児に対し 100%と仮定することが妥当である。

消費者の経皮経路での内部暴露は､経皮吸収速度の最高値 0.024 µg/cm2/h から誘導すればよい。

尿中代謝物に関する知見は EU リスク評価以降増大し､特に酸化代謝物である MCINP、MHIDP 及び MOIDP が動物及びヒトの両者から回収されたことが示されている。これは暴露評価におけるバイオモニタリングへの利用に特に関連が深い（ECHA, 2012）。



図：DIDP のヒトにおける推定代謝経路
（ECHA2012）

２．実験動物等における影響

（１）急性毒性試験

①経口、経皮及び吸入毒性

経口投与におけるラットの急性毒性試験では、29,100 mg/kg 体重 までの用量では死亡はみられなかった（BASF,1961、Inveresk Research International, 1981、Krauskopf, 1973）。また、15,000 mg/kg では臨床的兆候や肉眼的変化は認められなかった（Inveresk Research International, 1981）。29,100 mg/kg 体重投与で下痢及び体重低下が認められた（Krauskopf, 1973）。DIDP の LD_{50} は 62,080 mg/kg 体重以上である（Smyth et al. 1962）。（EU-RAR 2003）

ウサギでは最小致死量は 21,825～29,100 mg/kg 体重と算出された（Krauskopf, 1973）。（EU-RAR 2003）

EC では、DIDP 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とした。しかしながら、全ての経路における暴露結果の整合性を考慮すると、DIDP の経口、経皮及び吸入毒性は低いと見なすことができる。そのため、いかなる DIDP は暴露経路についても、EU 基準に従って、分類は必要とされていない（EC, 2003）。（ECHA, 2012）

②刺激性

動物を用いた、5 分から 24 時間までの単回経皮暴露試験の結果から、DIDP は落屑をともなった可逆的な刺激性がないか又は中等度有することが示された。

眼刺激性は弱く、結膜に限定された。動物においては、上部気道刺激性の兆候はなかった。そのため、このように異なったエンドポイントに関しては、EU 基準に従って、分類は必要とされない。（EC, 2003）（ECHA, 2012）

③腐食性

刺激性に関する所見から、DIDP は腐食性を有しない。（ECHA, 2012）

（２）亜急性毒性試験

動物（齧歯類及びイヌ）における DIDP 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の有意の変化があると考えられている。ラットの研究から得られる 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いることは明らかである。ヒトはラットに比べ遙かに感受性が低いと考えられる。（EC 2003）

① 2 週間亜急性毒性試験（ラット）

Sprague-Dawley ラット（雄）において、フタル酸エステル 250 mg/kg 体重/日（モノエステル及びフタル酸）又は 500 mg/kg 体重/日（ジエステル））の 2 週間経口投与試験が行われた。9 種類のフタル酸ジエステル（DEHP、DBP、BBP、DnOP、DIDP、DINP など）及び

5 種類のモノエステル（MEHP、MBP、MBeP、MEP、MMP）が調べられた。

その結果、肝臓重量の増加（DEHP、DBP、DNOP、DIDP、MEHP）、精巣重量の低下（DEHP、DNOP、DIDP）が認められた。すべての投与群において、血液学的変化はなかった。血清 ALP レベルの増加（ジエステル（500 mg/kg 体重/日）投与群、T-Cho の低下（DEHP 及び DIDP 群）が認められた。Sprague-Dawley ラットの短期反復毒性試験においては、モノエステルはジエステルと類似した有害作用を生ずることが示された（Kwack et al., 2010）。

② 21 日間亜急性毒性試験（ラット）

F344 ラット（雌雄・5 匹/性/群）を用いた DIDP（0, 0.3, 1.2, 2.5%（0、300、1000、2000 mg/kg/day））の混餌投与による 21 日間試験が行われた。

血清トリグリセリド、コレステロール 増加(1.2, 2.5%、雄)、シアン非感受性パルミトイル CoA の酸化の増加(1.2%-2.5%、雌および雄)、ラウリン酸の 11、12 位水酸化の増加(0.3-1.2-2.5%、雄)、ラウリン酸の 12 の水酸化んも増加(2.5%、雌)、肝臓の絶対及び相対重量の増加(1.2%、2.5%)、腎臓相対重量の増加（1.2%、2.5%）、精巣相対重量の増加（2.5%雄）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%)、ペルオキシゾーム増殖の増加が認められた（BIBRA 1986、EU RAR 2003）。

③ 28 日間亜急性毒性試験（ラット）

F344 ラット（雄雌・5 匹/性/群、対照群）を用いた、DIDP（0.02、0.05、0.1、0.3、1.0%（0、25、57、116、353、1,287 mg/kg 体重/日：EU RAR 2003 より引用、原著に具体的な数値の記載なし）の 28 日間混餌投与による亜急性毒性試験が行なわれ、精巣の病理検査が実施された。

精巣における病理学的な影響は認められなかった。用量依存的に肝腫大が認められた。また、1.0%投与によりパルミトイル CoA の参加活性を誘発した。また、肝臓のペルオキシゾーム増殖が認められた（影響がみられた性別について記載なし）（Lake et al. 1991）。

著者らは、酵素活性の影響に基づいた NOEL は 0.5%（57.0 mg/kg 体重/日）と設定され、酵素活性の誘発により判定された肝ペルオキシゾーム増殖及び精巣萎縮の両方に関する NOEL が明確に設定されたとしている（Lake et al. 1991、EU RAR 2003）。

NTP-CERHR は、NOAEL を 116 mg/kg 体重/日、LOAEL を肝重量増加及びペルオキシゾーム増殖に基づいて 353 mg/kg 体重/日と設定した（NTP-CERHR, 2003）。一方、ECHA は NOAEL をシアン化物不感受性パルミトイル CoA 酸化活性の増加に基づき 0.5%（57 mg/kg 体重/日）としている（ECHA, 2012）。

④ 28 日間亜急性毒性試験（ラット）

Sprague-Dawley ラット（雄雌・20 匹/群）を用いた、DIDP（0、5,000、10,000 ppm）の混餌投与による 28 日間反復投与毒性試験が行われた。

ペルオキシゾーム増殖に関係した肝臓及び甲状腺に対する影響が生じるとともに、肝臓重量が増加した（BASF, 1969a）。

NTP-CERHR は、LOAEL を肝重量増加に基づいて雄 600 mg/kg 体重/日、雌 1,100 mg/kg 体重/日と設定した（NTP-CERHR, 2003）。一方、ECHA は NOAEL を 0.5%（57 mg/kg

体重/日）としている（根拠となる影響の記載なし）（ECHA, 2012）。

⑤ 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Sprague-Dawley ラット（雄雌・20 匹/群）を用いた DIDP（Palatinol Z）（0、800、1,600、3,200、6,400 ppm、（雄；0、55、100、200、400 mg/kg 体重/日、雌；0、60、120、250、500 mg/kg 体重/日相当））の混餌投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

ペルオキシゾーム増殖に関係した肝臓及び甲状腺に対する影響が生じるとともに、以下のように肝臓重量の増加がみられた。800ppm 以上投与群の雄及び 1,600 ppm 以上投与群の雌において肝臓相対重量増加がみられた。また、6,400 ppm 投与群の雄及び 3,200ppm 以上投与群の雌において肝臓絶対重量増加、並びに 800 ppm 以上投与群の雄においては腎臓相対重量増加が認められた。

1,600 ppm 以上投与群の雌において肝及び腎の相対重量の増加が認められたことから、ラット混餌投与による NOAEL は、雌で 60mg/kg 体重/日であった。雄では、肝臓を除き器官絶対重量が増加しなかったため NOAEL は 200 mg/kg 体重/日であった。（BASF 1969b、EU RAR 2003）。

EFSA は、ペルオキシゾーム増殖に基づいた NOAEL であることから、この試験は、TDI の決定には関係していないと判断した。（EFSA, 2005c）

⑥ 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

CD ラットを用いた DIDP（0.05、0.3、1.0 %（雄；0、28、170、586 mg/kg 体重/日、雌；0、35、211、686 mg/kg 体重/日相当））90 日間混餌投与試験が実施された。精巣の病理検査が実施されたが、影響は認められなかった。雌雄とも最高用量で肝臓の接待及び相対重量が増加した。586 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 686 mg/kg 体重/日投与群の雌で、腎重量増加並びに甲状腺の小胞の大きさ、コロイド及び上皮の組織学的変化が認められた（Hazleton Laboratories 1968a）。。

NTP は本試験の NOAEL は肝臓の絶対及び相対重量の増加に基づき 0.3%（雄；170、雌；211 mg/kg）とした（NTP-CERHR 2003）

⑦ 13 週間亜急性毒性試験（イヌ）

イヌ（ビーグル、雄雌・3 匹/性/群）において、DIDP（0.05、0.3、1.0 %（0、15、75、300 mg/kg 体重/日））の経口投与による 13 週間亜急性試験が行われた。

肝臓変化（肝細胞の腫脹及び空胞化並びに用量依存性の肝重量の増加）が、75 及び 300 mg/kg 体重/日投与群において認められた（Hazleton, 1968b）。

著者ら及び 2003 年の欧州連合のリスク評価書（RAR）によって、肝臓への影響（高用量での膨潤し空包形成のある肝細胞）に基づき、NOAEL は 15 mg/kg 体重/日であると確認された（Hazleton Laboratories, 1968b）。（EU RAR 2003）

EFSA は本試験について、イヌは、ペルオキシゾーム増殖に対して、無反応性又は不応性であると考えられていることから、イヌにおいて認められた軽度の肝臓障害は、ペルオキシゾーム増殖とは異なったメカニズムによって発現したことを示唆している可能性があるとしている。また、この 2001 年の EU RAR に対する CSTEE opinion の見解を抜粋し、

AFC パネルは、RAR 及び CSTEE は、試験動物数が少ないために、統計解析が妨げられたこと、そして、そのため、この NOAEL の妥当性は疑わしいとの見解をコメントしたことに留意した。同様に、AFC パネルは、NTP-CERHR 専門家パネルの結論、すなわち、この試験から NOAEL を導くことは不可能であるが、雄イヌ及び雌イヌに関する LOAEL をそれぞれ、77 mg/kg 体重/日及び 88 mg/kg 体重/日と結論したことにも留意した（EFSA, 2005c）。最終的には、EFSA は NOAEL を 15 mg/kg 体重/日を設定している（EFSA, 2005c）。

⑧ 2 週間間亜急性毒性試験（ラット）〔参考〕

ラットを用いた 2 週間吸入試験（505 mg/m^3）では、肺で限局的な炎症性変化が認められた以外には変化は認められなかった（General Motors Research Laboratories 1981）。

（３）慢性毒性試験及び発がん性試験

① 26 週間発がん性試験（マウス）

rasH2 野生型マウスにおいて 4 週間の用量確認試験の後、CB6F1-トランスジェニック rasH2 マウスに対し DIDP（CAS No. 26761-40-0、0.1、0.33、1%）の混餌投与による 26 週間の発がん性試験が行われた。野生型マウスには溶媒のみの対照と、1% DIDP（n = 15/性/群）の混餌投与が行なわれた。rasH2 マウスはマウスプロモーター／エンハンサーを備えたヒトのプロトタイプ c-Ha-ras 遺伝子が導入された半接合トランスジェニックマウスである。この rasH2 マウスは遺伝毒性のある発がん物質、遺伝毒性がない発がん物質のいずれにも感受性があり、短期間発がん性試験において有望と考えられている（Kanno 2003）。

トランスジェニックマウスの高用量群の雌雄において、特に肝臓及び腎臓の相対重量が有意に増加した。また野生型マウスの雌雄においては肝臓の、雌群では腎臓の相対重量が有意に増加していた。雄では中用量群でも肝重量増加が有意に増加していた。

rasH2 及び野生型マウスの肝臓では、肝実質部の炎症（parenchymal inflammation）、好酸性顆粒を伴う、び慢性肝細胞肥大（diffuse hepatocyte hypertrophy）、壊死病巣（focal necrosis）、着色肝細胞／Kupffer 細胞（pigmented hepatocytes/Kupffer cells）あるいは Kupffer 細胞の発生頻度が有意に高かった。1% DIDP 投与の雄 rasH2 マウスに、統計学的に高度に有意な数（5/15）で肝細胞腺腫が観察された。

腎臓に関しては、rasH2 マウスで高用量投与の雄、及び野生型の雄において、尿細管好塩基球増多症（tubular basophilia）及び尿細管肥大（tubular hyperplasia）の発生頻度の上昇が観察された。他の自然発生的病変の発生頻度は、背景データ範囲以内と報告された（Cho et al. 2011）。ペルオキシソーム増殖が DIDP 投与での肝腫瘍への発達機序とされている（Cho et al. 2008, 2011 ,Lington ら 1997）。

② 2 年間発がん性試験（ラット）

Fischer 344 ラット（n = 52/性/群）に DIDP（0.04、0.2 、0.8%）が混餌投与され齧歯類の DIDP に関する 2 年間発がん性試験及び新生物以外の全身性影響の評価も含めた試験が行なわれた。平均 1 日当たり投与量は、雄ラットで 21.86、110.25 及び 479.20 mg/kg 体重/日、雌で 22.92、128.18 及び 619.59 mg/kg 体重/日であった。本試験はガイドライ

ンにも GLP にも依っていないが、欧州化学品庁（ECHA）は、試験は今日でも通用し信頼出来（Klimisch コード 2「制限付きで信頼出来る」）適切であるとしている。

雌雄ともに高用量群で腎臓及び肝臓の相対重量は有意に増加していた。雄の全投与群において、対照群にはない肝海綿状変性（spongiosis hepatis）を含む肝臓の組織病理学的変化が低頻度ではあるが統計学的に有意に観察された。雄では中及び高用量群で、雌では高用量群で、肝臓の変性細胞病巣の減少が観察された。雌雄ともに 0.8%投与群では肝臓壊死が有意に増加した。0.04、0.2 及び 0.8%投与群の雄に肝臓の小肉芽腫（Microgranuloma）が増加したが、明瞭な用量依存性はなかった。雄の最高用量群のみに起きた影響には、卵形細胞過形成（oval cell hyperplasia）、肥大及び紫斑病（peliosis；多嚢胞様で血液で満たされた空洞）の増加が含まれていた。雌では、最高用量群で小肉芽腫と変性細胞病巣が減少していた。雌の 0.8%投与群では、対照群と比べて腎臓の硝子円柱（Hyaline cast）、間質性腎炎（interstitial nephritis）及び慢性進行性腎症（chronic progressive nephropathy）が減少した。雄の腎臓では石灰化と間質性腎炎が最高用量で増加していた。腎臓の炎症は、雌の 0.04 及び 0.2%投与群で増加したが、最高用量群では増加はみられなかった。

雌雄ともに 0.8%暴露群で腎臓及び肝臓の相対重量は有意に増加していた。0.2 及び 0.8%投与群の雌、あるい 0.8%投与群の雄において、脾臓での髄外血球産生（extramedullary hematopoiesis）発生が対照と比較し減少していた。0.04 及び 0.2%投与群の雌及び 0.2%投与群の雄で甲状腺の C 細胞過形成が増加した。前立腺の炎症及び肥大が、それぞれ 0.04 及び 0.2% 投与群の雄で増加した。また前立腺の変性が最低用量群に存在した。0.04 及び 0.2%投与の雄で、副腎髄質過形成（Medullary hyperplasia of the adrenal glands）が増加した。

臨床化学あるいは血液分析結果については報告されていない。（Cho ら 2008 及び誤植 Cho ら 2010）（注:Cho らは 2008 年に発表したデータに誤植があったとして 2010 年に論文を発表した。）

単核細胞白血病（MNCL）発生頻度の有意な増加が、雌雄ともに最高用量混餌濃度である 0.8%で観察された。発生頻度は、米国国家毒性プログラム（NTP）データベースの同時期対照背景頻度内（Haseman ら 1998；Cho ら 2008 が引用）であったが、研究施設／動物繁殖者に特異的な範囲の情報は入手出来ない。DIDP に関する Cho らの研究における MNCL 発生頻度は雌雄共、DIDP に関する Exxon（1986）研究における MNCL 発生頻度より低く、また雄では DINP に関する Aristech（1994）研究における MNCL 発生頻度より低かった。（ECHA, 2012）

③ ペルオキシゾーム増殖と肝腫瘍

ECHA（2012）はペルオキシゾーム増殖と肝腫瘍に関して、EU RAR（2003）の検討を踏まえて次のような考察を行っている。

ECHA では、欧州連合リスク評価（EC 2003b）の最終稿において、DIDP に関する発がん性研究で入手可能なものはなかったとした。しかしながらリスク評価は、ある種の反復投与毒性研究（BIBRA 1986）から得られる情報が、DEHP 及び DINP のように DIDP が

ペルオキシソーム増殖応答を引き起こし、齧歯類の肝臓で、DIDP への暴露後に肝腫瘍発生頻度の増加が予想され得る事を示しているとして、以下のように結論した。

EU DIDP に対する発がん性長期試験結果は入手出来なかったが、ラットにおけるペルオキシソーム増殖に関連した肝細胞腫瘍の発生頻度上昇は、DEHP と DINP の発がん性試験で観察された肝細胞腫瘍発生頻度増加との関連から予期されたことであった。実際、DINP と DIDP は同等の投与量レベルで、ペルオキシソーム増殖変数に対し同等の応答を示す（BIBRA, 1986）。しかし、ペルオキシソーム増殖物質に反応して明瞭な種差がみられることがある。現行の文献によれば、ラットとマウスだけがペルオキシソーム増殖物質の発がん性効果に反応し、イヌ、ヒト以外の類人猿、及びヒトは本質的に不応答ないしは耐性である（IARC, 1995、Doull, 1999）。このように、発がん性に関する懸念はない。実際、今日ペルオキシソーム増殖が齧歯類特異的であることは十分に受け入れられている。ペルオキシソーム増殖物質は PPARα の活性化によって多彩な影響を示すが、ヒトでは PPARα は低レベルでしか発現されないという評価が定着しており、そのことが、ヒトではペルオキシソーム増殖物質作用に対する有意の応答のなさを説明している（EC 2003b）。

ECHA（2012）は、DIDP のヒトにおける発がん性への懸念はないとする、この欧州連合リスク評価（EC 2003b）の結論に対する反対意見は知られていないとした。（ECHA 2012）

（４）神経への影響

本調査では神経への影響に関する報告はみられなかった。

（５）免疫系への影響

① 感作性

ECHA（2012）は以下の判断を示している。

ビューラー法に従って実施された一つの試験では、明確な陽性結果を示した。ビューラー法又は Magnusson 及び Kligman のどちらか一方に従って実施された他の二つの試験では、刺激性の証拠を示さず、陰性の結果を与えている。

EC（2003）では、この二つの試験からは、前の試験の結果を無効にすることはできないとされた。その理由は、この二つの試験では、特に、誘導相における刺激性の欠如に関して、試験プロトコルにある種の弱点を提示しているからである。しかし、通常、弱い感作性を有すると見なされることから、最初のビューラー試験における顕著な反応は、分かりにくい。この試験においてのみ観察された誘導相における強い刺激性もまた意外である。これらの三つの試験のいずれの場合においても、DIDP の組成は確立していない。不純物又は添加物が、結果における相違点を説明できる可能性がある。

また、これまでに、いずれのフタル酸エステルに関しても、特に DEHP 及び DBP に関して、感作特性は証明されていない。たとえあったとしても感作の可能性は低いと予測される。総合的に見ると分類を正当化するためには、証拠の重みは不十分であると判断される。（ECHA, 2012）

② 呼吸器感作性

ECHA は、これまで、DBP に関して肺の感作特性は証明されていない。また、ヒトの症例も報告されていない。したがって、DIDP による感作の可能性は低いと予測できるとしている。（ECHA, 2012）

（６）内分泌系及び生殖系への影響

＜生殖・発生毒性毒性＞

（２）に記載したラット（BASF, 1969a and 1996b）及びイヌ（Hazelton, 1968b）の反復投与毒性試験における組織学的観察からは、生殖組織に対する影響の兆候は、得られていない。（EFSA, 2005c）

① ２世代生殖毒性毒性試験（ラット）

Crl:CDBR、VAF Plus（Sprague-Dawley）ラット（雌雄・30 匹/性/群）への DIDP（0、0.25、0.5、0.75、1%を交配 10 週前から離乳まで投与）の混餌投与による 1 世代及び 2 世代試験（試験 A：0、0.2、0.4、0.8%及び 試験 B：0、0.02、0.06、0.2、0.4%を F0 動物交配 10 週前から F2 離乳まで投与）が実施された。

2 世代試験では、正常精子のわずかな減少及び発情周期の短縮が最高用量群（0.8%）の F0 動物で認められたが、F1 動物ではこれらの変化は認められなかった。試験 A、B いずれにおいても繁殖成績や生殖系臓器における病理検査に影響は認められず、著者らは、生殖毒性の NOAEL は、0.8%（雄: 427-929 mg/kg 体重/日、雌: 508-927 mg/kg 体重/日）としている。

この 2 世代試験において DIDP 0.4%（295 mg/kg 体重/日）までを投与され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（AGD）は正常であったことから、本用量では抗アンドロゲン作用は示されない（Hushka et al. 2001、ECHA 2012）。

EFSA は、Hushka ら（2001）が所属する試験施設である Exxon Biomedical Sciences からの報告（Exxon 1997b、2000）を生殖毒性について参照している。１世代及び 2 世代試験の結果（Exxon, 2000）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としている（EFSA, 2005c）

② 発生毒性試験（ラット）

Wistar ラット（雌、10 匹/群）を用い、妊娠 6-15 日に DIDP （0、40、200、1000 mg/kg）を強制経口投与試験が行われた。妊娠 20-21 日に胎児が剖検された。

1000 mg/kg 体重/日投与群では、母動物において肝重量増加及び膣出血が認められた。200 mg/kg 体重/日以上の投与群の胎児では、痕跡状過剰頚肋や過剰腰肋などの骨格変異の増加が認められた。

著者は、この試験の NOAEL を 200 mg/kg 体重/日と報告している（Hellwig et al. 1997）が、NTP では 200 mg/kg 体重/日群における胎児の骨格変異が統計学的に有意であることから、発生毒性の NOAEL を 40 mg/kg 体重/日と判断している（NTP-CERHR 2003）。

③ 発生毒性試験（ラット）

Sprague Dawley ラット（23～25 匹/群）において、DINP（CAS No. 68515-48-0）及び DIDP（CAS No. 68515-49-1）（0、100、500 及び 1 000 mg/kg 体重/日）の GD 6-15 の強制経口投与による発生毒性試験が実施された。母動物は、GD 21 にと殺され、胎児が評価された。（ここには DIDP 投与の結果を記載する。DINP については、本報告書の DINP 部分に記載した）

DINP 1000 mg/kg 体重/日投与群において母体毒性が観察され、体重増加及び飼料摂取の低下が認められた。また、500 及び 1 000 mg/kg 体重/日投与群で胎児に骨格変異が観察された。腰肋をもった同腹児においては用量相関性のある増加（40.0、36.4、62.5 及び 95.8）が観察され、これは高用量において統計学的に有意であった。また、痕跡状腰肋をもった胎児の割合に用量相関性のある増加（8.2 、9.0 、21.2 及び 52.0）がみられ、中用量群及び高用量群においては統計学的に有意に達した。DIDP 投与群においては、過剰頚肋をもった胎児及び同腹児の割合は、中用量群及び又は高用量群において有意であった（それぞれ、1.0、2.3、6.2、 9.2 及び 8.0、18.2、25.0、41.7 %）。DINP 投与群においては、腎盂拡張がみられたが、DIDP の全ての投与群において、有意な腎盂拡張はみられなかった。

著者らは、これらの所見に基づいて、DIDP の母体毒性及び発生毒性の LOAEL は、1000 mg/kg 体重/日、また、NOAEL は 500 mg/kg 体重/日が設定された。この結果から、DIDP は、催奇形性もしくは選択的発生毒性物質ではないことが示されたとしている（Waterman et al., 1999）。

NTP では、頚肋や腰肋の有意な増加より発生毒性の NOAEL を 100 mg/kg と判断している（NTP-CERHR 2003）

EU は Waterman ら（1999）の報告のほか、Waterman らの所属する試験施設である Exxon Biomedical Sciences (1995b)からの報告を参照し、1,000 mg/kg 体重/日において、骨格変異（痕跡状腰肋及び過剰頚肋）が観察され、また、この用量において、同時に軽度の母動物毒性の兆候が示されたことから、母動物毒性及び発生への影響に関する NOAEL は、それぞれ、500 mg/kg 体重/日及び 100 mg/kg 体重/日が確定したとしている（EU RAR 2003）。

④ 2 世代発生毒性試験（ラット）

Crl:CDBR、VAF Plus（Sprague-Dawley）ラットへの DIDP による 1 世代（雌雄 10 匹/性/群、0、0.25、0.5、0.75、1%を交配 10 週前から離乳まで混餌投与）及び 2 世代試験（雌雄・30 匹/性/群、試験 A：0、0.2、0.4、0.8%及び 試験 B：0、0.02、0.06、0.2、0.4%を F0 動物交配 10 週前から F2 離乳まで混餌投与）が実施された。（(6) ①と同じ報告）。

試験 A では 0.4%以上の投与群で F1 及び F2 の雌雄で肝肥大及び好酸性変化が、認められた。0.8%群の F1 及び F2 雌雄で、生後の体重増加抑制が認められ、生後 0 及び 4 日の生存率は、0.8%群の F1 で低下した。さらに、F2 では、生後 1 及び 4 日の生存率低下が全ての投与群で、生後 7 及び 21 日の生存率低下が 0.8%群で認められた。これに先立って行われた 1 世代試験では、0.5%以上の投与群で新生児体重の低下が認められた。

さらに低用量の DIDP 0、0.02、0.06、0.2、0.4% を交配 10 週前から妊娠期、授乳期を通じて混餌投与した結果（試験 B）、母動物への影響は肝臓重量の増加と軽度の組織学的効果のみであった。F1 児動物の発達への影響は認められなかったが、0.2%以上の F2 児では、生後 1 及び 4 日生存率の低下及び新生児体重の低下が認められた。雄の肛門生殖突起間距離の変化や乳頭遺残は認められなかった。サテライトで実施された餌交換による交差養育試験により新生児体重の抑制は、授乳期暴露によるものであることが示されている。著者らは PND1～4 の F2 の生存率の低下に基づき、LOAEL を 0.2%、NOAEL を 0.06%（約 50 m g/kg 体重/日）としている（Hushka et al. 2001）。

EFSA は、Hushka ら（2001）が所属する試験施設である Exxon Biomedical Sciences からの報告（Exxon 1997b、2000）を生殖毒性について参照している。EFSA は、ラットを用いた 2 世代試験 2 件（Exxon 1997b、2000）において、生存率の減少が同様に観察されており、著者らにより妊娠及び授乳期間の NOAEL を飼料中 0.06% DIDP（妊娠期間 38-44 及び授乳期間 52-114 mg/kg 体重/日）とされているが、最近のほうの試験（Exxon 2000）における F2 児動物の生存率の減少に関する NOAEL として 33 mg/kg 体重/日（飼料中 0.06% DIDP）を得ることができたとしている（EFSA 2005）

＜生殖毒性の作用機序の検討＞

NTP-CERHR は生殖毒性の作用機序について、以下のような検討を行っている。

ラット子宮サイトゾルを用いた DIDP の *in vitro* 試験で、エストロゲン受容体への結合は認められなかった。DIDP のモノエステル体については *in vitro* 試験の情報は得られなかった。また、エストロゲンにより発現する遺伝子の発現活性は認められなかった（Harris et al. 1997、Zacharewski et al. 1998）。

また、幼若ラット又は成体子宮摘出ラットを用いた試験で、DIDP は、子宮重量や膣の上皮細胞角質化の増加を引き起こさなかった（Zacharewski et al. 1998）（NTP-CERHR）。

＜その他の内分泌系への影響＞

① *in vitro* 甲状腺ホルモン（TH）系への影響及びエストロゲン活性

広く使用されている一連のフタル酸エステル及びフェノールについて、甲状腺ホルモン（TH）様及びエストロゲン活性が *in vitro* で調べられた。調べられた化合物は、BBP、DBP、DOP、DIDP、DINP、DEHP、DEHA、tOP、CMP、2,4-DCP、2-PP 及びレゾルシノールであった。TH 撹乱ポテンシャルは、TH-依存性ラット下垂体 GH3 細胞増殖（T-screen）に対する作用によって測定された。エストロゲン活性は、ER ルシフェラーゼレポーターベクターで安定的にトランスフェクションされた MVLN 細胞で評価された。さらに、6 種類のフタル酸エステルの混合物について、複合効果も調べられた。

その結果、全ての化合物は 2-PP を除き有意に GH3 細胞の増殖に影響を及ぼした。また、tOP、BBP 及び DBP は ER トランス活性を活性化した。混合物は相加的に ER トランス活性を有意に誘導した。T-screen においては観察された混合物の作用は予想よりも低かったが、このことから混合物の作用に拮抗するポテンシャルの可能性が示唆されている（Ghisari et al., 2009）。

② *in vitro* 腎ミクロゾーム（ヒト、ラット）11β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ（11β-HSD2）阻害活性

ヒトとラットの腎臓（ミクロゾーム）11β-HSD2 を用いて、12 種類のフタル酸エステルジエステル及び 4 種類のモノエステルの阻害活性試験が行われ、フタル酸エステルによるグルココルチコイドホメオスタシスのかく乱性、特に、11β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ（11β-HSD2）の機能不全、阻害様式及び阻害活性と化学構造との関係が調べられた。

BBP（P<0.05）はヒト酵素のみを阻害した。一方、8 種類のジエステル（DMP、DEP、DEHP、DNPP、DHP、DNOP、DINP、DIDP）は、11β-HSD2 酵素活性に影響を与えなかった。阻害作用のあるジエステルと比較すると、8 種類の阻害作用のないジエステルはアルコール基が 1-2 炭素少ないか、あるいは分岐鎖又は非分岐鎖として 5-10 炭素多いかのいずれかであった。しかしながら、6 炭素のアルコール基をもったフタル酸エステルは、炭素が環化すると DCHP のように阻害作用を示し、ラット 11β-HSD2 に対する IC50 は 32.64 uM（P<0.001）であった。

したがって、フタル酸エステルが阻害剤であるかどうかは、化合物の大きさと形を反映している。ヒトの血清及び尿中から検出されるフタル酸エステル代謝物は、モノエステルである。親化合物の DEHP が阻害作用を示さなくとも、モノエステルの MEHP は、ヒト（IC50 = 110.8 ± 10.9 uM）及びラット（121.8 ± 8.5 uM）の 11β-HSD2 活性を有意に拮抗阻害した。特定のサイズと形状を有するフタル酸エステルは、拮抗阻害剤として作用することが示された（Zhao et al., 2010）。

（7）遺伝毒性

① *in vitro* 試験

NICNAS は、EU（RAR 2003）の情報を参考に、DIDP はバクテリア変異試験を用いる突然変異試験（代謝活性化系の存在及び非存在下）において変異原性はみられず、マウスのリンパ腫試験でも陰性であり、*in vitro* 遺伝毒性試験において陰性であることが確認されているとしている（NICNAS 2008）。OECD も同様の見解である（OECD, 1999）。（EU RAR 2003）（NICNAS 2008）

② *in vivo* 試験

NICNAS は、EU（RAR 2003）の情報を参考に、DIDP は *in vivo* 遺伝毒性試験において陰性であることが確認されている。*in vivo* でのマウス小核試験で染色体異常誘発性ではなかったことから DINP は遺伝毒性物質ではないはないと言えるとしている（NICNAS 2008）。OECD も同様の見解である（OECD, 1999）。

主要な in vitro 及び in vivo の遺伝毒性試験の結果を表 1 にまとめた。

表 1　遺伝毒性試験のまとめ

試験	対象	用量	代謝活性化	結果	著者名、発行年
in vitro 試験					
原核生物					
突然変異	*Salmonella Typhimurium TA98,TAW,TA1535,d TA1537*	100 – 1000 µg/plate	あり及びなし	陰性	Zeiger et al., 1985
	S. typhimurium TA100	データなし	データなし	陰性	Seed, 1982
哺乳類細胞					
変異原性	マウスリンパ腫細胞（L51784Y TK+/-）	-S9: 2000-10000 nl/mL +S9: 250-10000 nl/mL	あり及びなし	陰性	Hazelton Biotechnologies Company. 1986
	マウスリンパ腫細胞（L51784Y TK+/-）	-S9: 2-10 µl/mL +S9: 0.25-2 µl/mL	あり及びなし	陰性	Barber et al. 2000
in vivo 試験					
小核試験	CD-1 マウス（骨髄）	強制経口単回投与 : 0, 1250, 2500 or 5000 mg/kg 体重		陰性	Hazelton Washington. 1994

（NICNAS　2008 を基に作成）

＜肝臓影響及び発がん性に対する評価＞

ECHA の EU の REACH（化学物質の登録、評価、認可、制限 - EC1907/2006） 規制における DIDP 及び DINP の評価のドラフトレビュー（ECHA　2012）では、DIDP の肝臓影響及び発がん性に関する国際機関の判断や産業界からの意見を以下のようにまとめている。

①毒性・環境毒性・環境に関する科学委員会

毒性・環境毒性・環境に関する科学委員会（CSTEE 2001b）は、DIDP に対する欧州連合リスク評価についての見解の中で、反復投与試験の総合評価に基づき、肝臓の重量増加による NOAEL は、25 mg/kg 体重/日の辺りが最も妥当であると論じた。この結論は以下の検討に基づいたものである。

欧州連合リスク評価（EC 2003b）において、NOAEL を選択するために用いたラット試験でみられた、NOAEL が雌では 60 mg/kg 体重/日、雄では 200 mg/kg 体重/日という見かけ上の性差について、なぜ雄ラットの場合は NOAEL を肝臓の絶対重量に基づき、雌では肝臓の相対重量なのか明らかでない、と CSTEE は指摘した。特に、雄ラットでは全ての投与レベルで肝臓の相対重量が増加していたからである。もし雄でも肝臓の相対重量が用いられれば、LOAEL は 55 mg/kg 体重/日と求められる。

イヌの試験（Hazleton 1968b）に関し、用いられた動物の数が少ないと CSTEE は指摘し、NOAEL をこの研究から求めることは不可能であるという米国国家毒性プログラム-ヒト生殖リスク評価センター（NTP-CERHR）専門家委員会の結論に言及した。CSTEE はそのため LOAEL を雄、雌それぞれ 77 mg/kg 体重/日と 88 mg/kg 体重/日と想定し、NOAEL をおよそ 25 mg/kg 体重/日とした。

CSTEE は、イヌ試験からの LOAEL が 77-88 mg/kg 体重/日、雌ラット試験からの NOAEL が 60 mg/kg 体重/日、雄ラットの肝臓相対重量に基づいた LOAEL が 55 mg/kg 体重/日、そしてラットの追加 28 日間試験からの NOAEL が 57 mg/kg 体重/日であることから、リスク解析のための NOAEL として 25 mg/kg 体重/日を用いることが妥当であると決定した。（ECHA2012）

②欧州食品安全機関

欧州食品安全機関（EFSA）は、食物に接触する材料への DIDP の使用に関し、自らの見解に影響するような新たな大規模リスク評価は実施しなかった（EFSA 2005b）。食品科学委員会（SCF）の前回意見の中では、齧歯類肝臓におけるペルオキシソーム増殖に基づき、DIDP 及び DINP のグループ耐用一日摂取量（g-TDI）を 0.15 mg/kg 体重/日と設定されていた。しかしながら、齧歯類での肝臓ペルオキシソーム増殖がヒトのリスク評価には当てはまらないことは、科学的合意事項であり、イヌの方がペルオキシソーム増殖に対する感受性が低い種であると考えられることから、イヌ研究から得られた NOAEL である 15 mg/kg 体重/日（Hazleton 1968b）をリスク評価に用いるべきであると結論された。この NOAEL 値を用い、不確実係数を 100 として、DIDP に対する耐容一日摂取量（TDI）（g-TDI ではない）として 0.15 mg/kg 体重/日が得られた。（ECHA 2012）

③消費者製品化学委員会

消費者製品化学委員会（SCCP）は 2007 見解策定のための DIDP に関する新たなハザード評価は実施しなかった。化粧品製品中の 10 種類のフタル酸エステル化合物に関する SCCP の見解（SCCP 2007）には、欧州食品安全機関（EFSA）によって得られた、DIDP の耐容一日摂取量（TDI）として 0.15 mg/kg 体重/日が用いられている。（ECHA 2012）

④健康及び環境リスクに関する化学専門委員会

健康及び環境リスクに関する化学専門委員会（SCHER）は、2007 見解策定のための DIDP に関する新たなハザード評価は実施しなかった。学校教材に使われているフタル酸エステル化合物に関する SCHER の見解（SCHER2008）では、（ペルオキシソーム増殖に非感受性の種であることを考慮し）イヌの肝臓への影響に関する NOAEL を 15 mg/kg 体重/日としたことに基づき、不確実係数を 100 として、耐容一日摂取量（TDI）を 0.15 mg/kg 体重/日と想定した。（ECHA 2012）

⑤ExxonMobil

ExxonMobil により申請書類の一部とされる「指令 200584/EC 要求事項の、玩具及び育児用製品中の DIDP 再評価に関する公式見解」の更新版において、イヌ試験（Hazleton 1968b）はリスク評価として適切でないとされている（ExxonMobil 2011c）。化学品の登録、評価、許可及び制限（REACH）登録された書類からは、同試験は信頼性コード「3」（信頼できない）となっていて、付属説明として、「この研究は評価として「3」で、その訳は、GLP 試験ガイドラインが出来る前に行われていること、各性別、各用量当たり動物 3 頭しか使われてないこと、統計学的評価も行われていないことによる。」と報告されている。2009 年のあとすぐに出された公式見解では、90 日間ラット試験（BASF 1969b）は、導出無影響量（DNEL）計算用として適切な試験だとの反論があった。新規の発がん性試験（Cho ら 2008）からの投与量レベル上方修正（Cho ら 2010）の後、Exxon からの公式見解は更新された。更新された見解では 90 日間ラット試験でなく、Cho らの研究が DNEL を求めるのに用いられよう、と提案されている。ExxonMobil は最大無影響量（NOEL）を 2,000 ppm と推測した。これは雄雌それぞれ 110.25 と 128.18 mg/kg 体重/日に相当する。

⑥ECHA による肝臓影響と肝発がん性に関する検討

欧州連合リスク評価（EU RAR 2003b）では、イヌ（Hazleton 1968b）及びラット（BASF 1969）双方の研究共、リスク解析用としてはいくつか足らないところがあると理解している。両研究共、亜慢性試験で、ガイドライン及び GLP に適合していない。更に、イヌ試験では、一群当たりわずか 3 頭の動物しか使われず、ラット研究でみられるペルオキシソーム増殖の影響は、一般に種特異的とみられている。上記に示した 2 研究の不足点のため、反復投与試験の主要研究として、新たに Cho ら（2008、2010）による DIDP に関する 2 年間の齧歯類発がん性試験が選ばれた。肝海綿状変性（spongiosis hepatis）は本研究でもっとも敏感に影響が出たが、雄の全投与群で用量依存的に有意に増加していた。高用量群では他にもいくつかの有意な変化が腎臓及び肝臓で観察された（雄で 479.20 mg/kg 体重/日、雌で 619.59 mg/kg 体重/日）。対照動物や雌では肝海綿状変性は観察されなかった。従って、肝海綿状変性は明らかに雄に対する影響であり、DINP での所見とも、また肝海綿状変性が他の生体異物への暴露で雄に好発することとも符合する。

肝海綿状変性は、最低用量暴露群（0.04% 又は 21.86 mg/kg 体重/日）で 3/48（6.3%）の動物に、中用量（0.2%又は 110.25 mg/kg 体重/日）では 3/49（6.1%）の動物に、そして高用量（0.8%又は 479.20 mg/kg 体重/日）では 5/39（12.8%）の動物に見出される。この結果から、雄ラットの DIDP に対する暴露は、DINP 暴露の場合に極めて類似した肝毒性をひきおこすことを示している。即ち DINP では、肝海綿状変性及び他の肝毒性に基づき、NOAEL として 15 mg/kg 体重/日（Exxon 1986）及び 88 mg/kg 体重/日（Aristech 1994）と決定されている。Exxon（1986）及び Aristech（1994）の研究で観察された発生頻度は、Cho ら（2008、2010）の研究と比べ、一律に（対照含め）高いが、3 研究共に Fischer 344 ラットを用いた 2 年間の研究である。

DIDP を用いた、新たなラットによる 2 年間の主要研究（Cho ら 2008、2010）では、統計学的に有意な肝海綿状変性（spongiosis hepatis）の発生頻度増加に基づき、LOAEL として 22 mg/kg 体重/日が決定された。

ラットにおける 2 年間の発がん試験で、DINP に類似した単核細胞白血病（MNCL）発生頻度の増加 が観察された（Cho ら 2008、2010)。雄における発生頻度は、DINP を用いた主要研究でみられるよりは低かったが、高用量群のみでは有意に上昇した。Cho ら（2011）によりマウスで行われた発がん性試験で、1%の DIDP を混餌で 26 週間投与された雄に肝腺腫の発生頻度の有意な増加がみられた。ペルオキシソーム増殖が DIDP 暴露で観察された肝細胞腺腫生成メカニズムであると推定された（Box 1 参照)。Cho ら（2011）の研究で用いられた rasH2 マウスの感受性に関し、文献上は合意がみられないようであることには注意する必要があろう[19]。興味深いことに、ラットによる 2 年間の発がん試験（Cho ら 2008、2010）では、肝細胞腺腫は観察されなかった。

ラットによる 2 年間の発がん試験では、投与に関連した腫瘍は観察されなかったが、rasH2 マウスの 26 週間試験で、DIDP が肝臓に腺腫を誘発するのがみられた。マウスにおける肝腺腫発生頻度の増加はペルオキシソーム増殖に関係していると推定されている。マウスにみられる肝腫瘍はヒトには当てはまらないと考えられている(ECHA2012)。

⑦ECHA による単核細胞白血病に関する検討

単核細胞白血病（MNCL）の発生頻度増加の意味づけは、背景頻度の高さとばらつき、並びにヒトへの関連性の曖昧さを考えると、依然困難である。この点に関し、入手可能な情報からははっきりした結論は引き出せない。もし MNCL の所見がヒトにも当てはまるとするなら、合理的対応は、MNCL が閾値作用機序に従うとするものである。こうした議論を踏まえるなら、この結論が現行のリスク評価の成果に影響するものではないので、本評価項目から更に踏み込んだリスク解析は行わない（ECHA 2012)。

３．ヒトにおける影響

（１）急性毒性

ヒトで実施されたパッチテストでは、陽性反応は報告されなかった（Kanerva et al. 1996)。これまでに、ヒトでは、一例の皮膚炎が報告された。従って、DIDP がヒトにおいて感作性を惹起する可能性を示す証拠は弱い。

EU リスク評価書（EC, 2003）からは、刺激性の可能性に関する兆候はないとされている。（ECHA, 2012）

（２）亜急性及び慢性影響

炎症及び酸化ストレス

炎症及び酸化ストレスにおける潜在的なメカニズムとして、種々のフタル酸エステルの関与を明らかにするため、1999 及び 2006 年の間の国民健康栄養調査（NHANES）における 10,026 名の参加者からのデータを用いて、尿中フタル酸エステル代謝物濃度と酸化

ストレスに関係のある血液マーカー（ビリルビン：Bil）及び炎症（アルカリホスファターゼ（ALP)、好中球絶対数（ANC)、フェリチン（鉄）の状態及びフィブリノゲン）との関係について調査が行われた。

尿中には、MEHP、MEHHP、MEOHP、MECPP、MnBP、MiBP、MBzP、MEP、MCPP、MCNP、MCOP、MCHP、MiNP、MnOP、MnMP が含まれていた。共変量に関する補正をすると、ビリルビンは種々の代謝物を含むフタル酸エステル代謝物に関して、逆相関（すべての p 値<0.0001）を示した。ビリルビンは強力な抗酸化剤であり、このような関係からフタル酸エステルは酸化ストレスの増加と関係している可能性が示された。同一代謝物の多くは、ANC、ALP 及びフェリチンと有意な正の相関関係が認められたことから、フタル酸エステルは炎症の増加と関係することが示唆された（Ferguson, 2012)。

Ⅲ．ヒトに対する暴露量の推定

フタル酸エステルジエステル類のヒトに対する暴露量の推定には、環境媒体のジエステル体分析値からの推計と、モノエステル体などの代謝物の尿中排泄からの摂取量推計の二つのアプローチが一般に用いられている。

１．環境媒体からの暴露

（１）空気

①大気・室外空気

大気・室外空気中のフタル酸エステル類の測定は、主に DEHP、DBP 及び BBP について行われており、DIDP についての測定結果は得られなかった。

②室内空気

室内空気中のフタル酸エステル類の測定は、主に DEHP、DBP 及び BBP について行われており、DIDP についての測定結果は得られなかった。

（２）飲料水

DIDP は水道水質モニタリングの対象ではなく、また環境中の存在状況についての調査も行われていない。

（３）ハウスダスト

最近はフタル酸エステル類の暴露原の一つとして、ハウスダストが注目されているが、我が国での DIDP についてのハウスダストの調査結果は得られなかった。

（４）食物

①食品中からの DIDP の検出実態

食品中のフタル酸エステル類の調査は主に DEHP、DBP 及び BBP について行われており、我が国における DIDP についての測定結果は得られなかった。

②食事調査

食品中のフタル酸エステル類の調査は主に DEHP、DBP 及び BBP について行われており、我が国における DIDP についての測定結果は得られなかった。

（５）その他

①医療暴露

PVC 製の医療用具の使用中に、可塑剤として用いられた DEHP が一部溶出することが

知られている（Rubin and Schiffer 1976 等）、国内での調査結果に基づき、厚生労働省は当該医療用具の適正な使用について注意喚起し、医療機器製造業者へ代替製品の開発を進めるよう通知している（厚生労働省 2002c、d）。

医療用具における DEHP 以外の可塑剤の使用実態については不明である。

②玩具からの暴露

乳幼児に特有な暴露経路の一つに、フタル酸エステル類を含有するおもちゃ等の Mouthing（乳幼児のおしゃぶり行為）などによる経口暴露が指摘されている（EU RAR 2008、NTP 2006）。EU は乳幼児の暴露評価において、最悪シナリオを想定し、この経路に 200 µg/kg 体重/日未満の暴露を割り当てている（CSTEE 1989、EU RAR 2008）。

我が国では 2010 年 2 月の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会器具・容器包装部会において、おもちゃの Mouthing による乳幼児のフタル酸エステル類の推定暴露量が試算されている。ビデオ記録調査により観察された、日本の乳幼児がおしゃぶり、おもちゃや手指、その他の身の回りの品物を Mouthing する実態と、可塑剤として DINP を含有する試験片を成人が Chewing することによる溶出モデル実験の結果に基づき、乳幼児の DBP、DEHP、BBP、DIDP、DINP 、DNOP のいずれかを含有するおもちゃの Mouthing による推定暴露量が試算された。フタル酸エステル類の溶出量は、実験的に求められた DINP の値が他にも適用された。乳幼児はおもちゃ（おしゃぶりを除く）とそれ以外を区別せず Mouthing するため、観察された Mouthing 時間（おしゃぶりを除く）を、全てフタル酸エステル類を含有するおもちゃによるものと仮定した場合、モンテカルロ・シミュレーションによると暴露量の 50～95%タイル値は 13.5～36.4 µg/kg 体重/日と、点推定法による最大暴露量は 74.2 µg/kg 体重/日と推定された。さらに DEHP を含有する「おしゃぶり」の Mouthing を含めると、それぞれ 15.1～49.3 µg/kg 体重/日及び 169 µg/kg 体重/日と推定された（厚生労働省 2010a）。

厚生労働省はこの検討を踏まえて、2010 年 9 月より食品衛生法における規格基準を以下のように改正した（厚生労働省 2010b）。

① おもちやの可塑化された材料からなる部分は、DBP、DEHP、及び BBP を 0.1%を超えて含有してはならない。
② 指定おもちゃに DINP 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。
③ 乳幼児の口に接触することをその本質とする部分であつて可塑化された材料からなる部分は、DIDP、DINP、DNOP を 0.1%を超えて含有してはならない。

当該規制以降、乳幼児の Mouthing によるフタル酸エステル類への暴露は、おもちゃによるものは低減していると予想されるが、それ以外の製品（例えばフタル酸エステル類を含有する日用品等）によるものは継続しており、実態は不明である。

③化粧品、パーソナルケア用品

我が国における調査データは見当たらず、実態は明らかではない。

（６）暴露経路の積算に基づくヒトの一日摂取量推定

暴露経路の積算による DIDP の一日摂取量推定は行われていない。

２．バイオモニタリングデータ

尿中に排泄される各種のフタル酸エステル代謝物、特にモノエステル体とその酸化代謝物の濃度は、様々な経路によるフタル酸エステル暴露を横断的に反映するため（NTP 2006）、ヒトのフタル酸エステル暴露量の推定に用いられている（NTP 2006、EU RAR 2008）。

（１）DIDP の尿中代謝物濃度と一日摂取量の換算

ヒトの尿中のフタル酸エステル代謝物濃度からフタル酸エステルの一日摂取量を推定するための換算式［1］が報告されている（David 2000、Koch et al. 2003a）。

$$\text{Intake（μg/kg 体重/日）} = \frac{\text{UE（}\mu\text{g/g Cr）} \times \text{CE（mg/kg 体重/日）} \times \text{MWd}}{\text{FUE} \times 1000\text{（mg/g）} \quad \text{MWm}}$$

式［1］において、UE×CE の項はスポットサンプルのデータを 24 時間暴露に対応させるために外挿する際の補正項であり、UE はクレアチニン 1 g 当たりの各代謝物尿中排泄量（μg）、CE は kg 体重当たりのクレアチニン一日排泄量（g/日）である。FUE は摂取されたフタル酸エステルジエステル（親化合物）に対する各代謝物の尿中排泄量の比（モル分画排泄率値： fractional excretion values（mol basis））、MWd はフタル酸エステルジエステルの分子量（DEHP ならば 390.6）、MWm は各代謝物の分子量（MEHP ならば 278.3）である（David 2000、Koch et al. 2003a）。

Kohn ら（2000）も尿中に排泄されたモノエステル体（MEHP など）からの、やや異なる換算モデルを報告しているが、同じデータ（Blount et al. 2000）の換算において、David（2000）の式を用いた場合とよく近似した結果を与えている（Koch and Calafat 2009）。

なお、スポットサンプルデータの外挿にはクレアチニンによる補正のほか、容量による補正も用いられているが、同様の値が得られ（Wittassek 2007）、また、スポットサンプルと 24 時間サンプルとから算出した場合も同等の値が得られている（Wittassek 2008）。

CE（クレアチニン 1 g 当たりの各代謝物尿中排泄量）は個々の生体試料ごとに求められる分析値である。それ以外の係数については実験的に得られた値などがいくつか知られている。

CE（クレアチニン一日排泄量）の値については、一般に Harper ら（1977）からの、男性の 23 mg/kg 体重/日 、女性の 18 mg/kg 体重/日が用いられている（Koch et al. 2003a、Kohn et al. 2000）。

日本人の CE について、明確な根拠のあるものは見当たらなかったが、年齢、身長、体重､性別等から日本人の尿中クレアチニン一日排泄量の予測式が作成される過程において、20 代から 80 代の男性（平均 54±SD 18 歳 ; 256 名）で平均 22.5±SD 4.9 mg/kg 体重/日、20 代から 70 代の女性（平均 52±SD 19 歳 ; 231 名）で平均 17.5±SD 3.4 mg/kg 体重/日との実測データが得られている（川崎ら 1985、1991）。

FUE（モル分画排泄率値： 経口摂取量に対する代謝物の尿中への排泄量の比）については、ヒトにおける投与試験から得られた値が用いられている。

2003~2004 年に、米国の成人男女 129 名の尿中の DIDP 代謝物の調査が行われた。酸化的代謝物である MCINP、MHIDP、及び MOIDP がほぼ全検体から検出され、一方、モノエステル MIDP はいずれの検体にも検出されなかった。代謝物の検出濃度等を表に示した。なお、代謝物はフリー体及びグルクロン酸抱合体として存在していたが、表には合計値を示している（Silva et al 2007）。

表 2　米国成人の尿中 DIDP 代謝物濃度(抱合体と非抱合体の合計値)

代謝物	検体数（名）	検出率（%）	検出範囲（μg /L）	平均値（μg /L）	中央値（μg /L）
MCINP	129	98	<0.25～335	5.1	4.4
MHIDP	129	96	<0.25～589	5.2	4.9
MOIDP	129	85	<0.25～127	1.4	1.2
MIDP	129	0	<0.3	<0.3	<0.3

検出下限： MCINP、MHIDP、及び MOIDP 0.25 μg/L、MIDP 0.3 μg/L

MCINP : Mono（2,7-dimethyl-7-carboxyheptyl）phthalate

MOIDP : monooxoisodecyl phthalate

MHIDP : mono（4-methyl-7-hydroxyoctyl）phthalate

MIDP : Mono-isodecyl phthalate

（Silva et al 2007）

さらに、米国の 6 歳以上のヒト尿サンプル 2,548 件について DINP と DIDP の測定が行われた。試料の 95.2%から MCOP（monocarboxyisooctyl phthalate ; DINP の代謝物）が検出され、また 89.9%から MCNP（monocarboxyisononyl phthalate ; DIDP の代謝物）が検出された。DINP が加水分解されたのみの MNP（monoisononyl phthalate）は、検出頻度（12.9%）と低く､検出濃度（0.8 μg/L～148.1 μg/L）は MCOP（0.7 μg/L～4,961 μg/L）に比べ極めて低濃度であった。また、MCOP 及び MCNP の平均検出濃度は、それぞれ青年や大人よりも子供のほうが優位に高かった。このことから、DINP 及び DIDP の暴露評

価には適切なバイオマーカーの選択が重要であることが示された（Calafat et al. 2011）。

また、Kato ら（2007）はラットに 300 mg/kg の DIDP を単回経口投与した試験で尿中主代謝物として MCINP を同定し、モノエステル MIDP は尿中の少量の代謝物として検出されたに過ぎなかった。ラットを用いた試験及び上記のヒトのバイオモニタリングデータ結果に基づき、著者らはバイオモニタリング調査における適切なバイオマーカーとして MCINP、MHIDP 及び MOIDP を挙げている。

尿中代謝物量から摂取量推定を行った複数の報告がある。

Koch らは 2007 年にドイツの 5-6 歳の子ども（primary school starters ）の尿中代謝物として上記の MCINP、MHIDP 及び MOIDP を測定し、その結果に基づいて、一日摂取量を推定し、中央値 0.3 µg/kg 体重/日、95 パーセンタイル値 1.20 µg/kg 体重/日と報告している（Koch et al.,2011b）。

ExxonMobile（2011a）は米国の 2005/2006 全国健康栄養調査（National Health and Nutrition Examination Survey； NHANES）における DIDP の尿中濃度測定結果から、上式[1]を用いて年代別の一日摂取量を推定している。全年代（6-60 歳）の値は中央値 0.75 µg/kg 体重/日、95 パーセンタイル値 3.72 µg/kg 体重/日であった。表 3 に年代別の値を示した。

また、Berman（2009）らは、イスラエルの 11 名妊婦（24-41 歳）の尿サンプルから DIDP 代謝物を検出し、これに基づき、一日摂取量推定値を、平均値 0.41 µg/kg 体重/日と報告している。

これらの推定結果を表 3 にまとめた（ECHA 2012）。

（２）DIDP の尿中代謝物濃度実態及び日本人の一日摂取量推定

我が国における DIDP の尿中代謝物濃度についての報告は得られなかった。

表 3　DIDP の一日摂取量の推定

Country	Number of subjects	Age（y）	Year	Intake		Basis of estimated intake
				50th p	95th p（max）	
Germany Koch et al.（2011b）	108	5.6-6.7	2007	0.3	1.20 （2.2）	Spot urine samples Based on urine levels of MHiDP, MOiDP, and MCiNP
USA NHANES ExxonMobil（2011a）	(データなし)	6-11 12-40 40+ 6-60	2005-6	1.27 0.56 0.71 0.75	5.99 2.56 3.03 3.72	Spot samples Calculation by ExxonMobil（2011a）
Israel Pregnant women Berman et al.（2009） as cited in ExxonMobil（2011a）	19	24-41	2006	0.41	N.R.	Spot sampling Based on urine levels of MCiNP Calculation by ExxonMobil（2011a）

Koch HM, Wittassek M, Brüning T, Angerer J and Heudorf U（2011b）. Exposure to phthalates in 5-6 years old primary school starters in Germany-A human biomonitoring study and a cumulative risk assessment. Int J Hyg Environ Health. 214（3）：188-195.

ExxonMobil（2011a）. Comments to the Consumer Product Safety Commission Chronic Hazard Advisory Panel on Phthalates by ExxonMobil Chemical Company. Technical Contributors: Ammie N. Bachman and Kevin M. Kransler. ExxonMobil Chemical Company（ExxonMobil）, 29 March 2011. Available at: www.cpsc.gov/about/cpsia/chap/exxonmobil.pdf

Berman, T., Hochner-Celnikier, D., Calafat, A. M., Needham, L. L., and Amitai, Y.（2009）. Phthalate exposure among pregnant women in Jerusalen, Isreal: Results of a pilot study. Environment International 35, 353-357

（ECHA　2012）

Ⅳ．リスク評価と規制

最近のフタル酸エステルへのリスクに対する評価のレビューが行われた。そして、公布された規制による公衆衛生に対する影響について検討が行われた。フタル酸エステルに関しては、米国州政府及び欧州の関係当局により、とりわけ、小児が暴露される消費者製品において、特定のフタル酸エステル（DOP、DIDP、DINP、BBP、DBP、DEHP）の使用を制限する規制が公布された。また、類似した規制は、2008 年の消費者製品安全法のもとで、米国によって公布された。

検討された課題には、以下が含まれる。すなわち、暴露評価（源、規模及び時間経過、[環境分析及び挙動からのデータを使用した暴露のモデル化、生物モニタリングデータに基づいた暴露の推定])、毒性評価（6 種類のフタル酸エステルに関するリスク判定、複数のフタル酸エステルへの複合暴露、疫学調査からの証拠)、公衆衛生に対する影響である。

入手可能な全てのデータを解析すると、以下のような結論に導かれた。すなわち、フタル酸エステル暴露によるリスクは、当初考えられたよりもさらに低く、ヒトに対して、有害な影響があるという説得力のある証拠は得られていない。科学的な証拠から、ヒトに対するリスクが低いことが強く示唆されるから、制定されたフタル酸エステル規制により、公衆の健康に、いかなる顕著な改善がなされる可能性は低い（Kamrin, 2009)。

Ⅴ．国際評価機関等の評価

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）（NTP 2003）

DIDP は食品からは検出されていない。ヒトの DIDP 暴露量に関する研究は十分に行われていないため、CERHR 専門家パネルは米国の一般市民の DIDP 暴露量について保守的な値として、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タル酸エステルである DEHP の暴露推定値である。

NTP は DIDP がヒトの発生や生殖に影響を与える可能性はないとはいえない（possibly）と判断している。DIDP はラットに発生毒性を持つという明らかな証拠があり、生殖毒性についには影響を与えないとするある程度の証拠がある。

専門家パネルの報告書は、妊娠中のラットを比較的高用量の DIDP に暴露させると、胎児動物の骨の発達に異常を生じ（Waterman ら、1999、Hellwig ら、1997）、児動物の体重増加抑制及び生存率の低下がみられる（Exxon、1997、Exxon, 2000）としている。専門家パネルは骨の異常に関して NOAEL を 40-100mg/kg 体重/日としている。児動物の体重増加抑制及び生存率の低下は 2 世代生殖毒性試験でみられた発生影響であり、この試験の NOAEL は妊娠期間については 38-44 mg/kg 体重/日、授乳期間については 52-114 mg/kg 体重/日とされている。DIDP のラットに対する二つの 2 世代生殖毒性試験では雌雄の生殖器系に構造及び機能的影響を示さなかった。また、DIDP はラットの雄児に抗アンドロゲン作用を示さなかった。

一般市民の DIDP 暴露量に関するデータはないが、NTP は DIDP の化学的性質や用途から、DIDP への暴露が DEHP よりも大きいことは有りそうにないと考えている。もしそうであれば、科学的証拠は、ヒトの発生や生殖への有害影響に関する差し迫った懸念を示していないと言える。NTP は DIDP による胎児や子供の発達への影響に関する懸念はごくわずか（minimal）であると結論した。また、暴露された成人に対する生殖毒性の懸念は無視できる（negligible）と結論した。

ただし、DIDP を含むものを口に入れる子供の暴露レベルや、DIDP に職業的に暴露される妊婦の暴露レベルに関する情報は得られていないため、このような暴露状況におけるハザードに関しては結論を示すことはできないとしている。

（２）米国消費者製品安全委員会（CPSC）

CPSC は 2010 年、DIDP の毒性レビューを公表した。その概要は下記のとおりである。

DIDP は実験動物に対する亜慢性試験で肝重量の増加、ペルオキシゾーム酵素の増加及び肝細胞の肥大を引き起こす。肝臓に対する影響に基づく ADI は最も低い NOAEL である 15mg/kg 体重/日（イヌに対する 13 週間混餌試験、Hazelton Laboratories、1968）に安全係数 100（種間外挿に 10、高感受性集団に 10）を適用し、0.15 mg/kg 体重/日とされた。DIDP は実験動物に腎の相対重量の増加も引き起こす。腎臓に対する影響に基づく ADI は、ラットの 2 年間混餌投与発がん試験でみられた雌雄ラットにおける有意な相対腎重量の増加に対する LOAEL である 13.6-17.37 mg/kg 体重/日に安全係数 100（最低用量に 10、

高感受性集団に 10）を適用し、0.13-0.17 mg/kg 体重/日とされた（Cho ら、2008）。DIDP は全ての遺伝毒性試験で陰性であり、ラットの 2 年間混餌投与発がん試験でも腫瘍の増加はみられず、発がん性はないと考えられた。

ラットに対する二つの 2 世代生殖試験において、生殖器官の組織変化や、交尾、繁殖能、妊娠指標に影響はみられなかったが、卵巣重量の有意な減少、精巣・精巣上体・精嚢の相対重量の有意な増加、正常精子レベルの有意な低下、F0 雌の発情周期の延長がみられ、NOAEL は 0.4%（233-645 mg/kg 体重/日）とされた（Hushka ら、2001）。生殖に関する ADI は NOAEL に安全係数 100（種間外挿に 10、高感受性集団に 10）を適用して、2.3-6.5 mg/kg 体重/日とされた。

発生毒性試験では 200 mg/kg 体重/日において、胎児の骨格変異がみられ（Hellwig ら、1997）、2 世代生殖試験においては F1、F2 の児動物の生存率低下及び F2 の児動物の体重減少がみられた（Hushka ら,2001）。最も低い発生毒性に関する NOAEL は胎児の骨格変異に基づく 40 mg/kg 体重/日であり、ADI はこの NOAEL に安全係数 100（種間外挿に 10、高感受性集団に 10）を適用して 0.4mg/kg 体重/日となった。

DIDP は上記のデータに基づくと毒性を示す可能性があり、通常の取り扱いにおける経口暴露が最も小さい ADI である 0.13-0.18 mg/kg 体重/日を超える場合は、DIDP を含む製品は連邦有害物質法（Federal Hazardous Substances Act, FHSA）の下で「有害である」とみなされうる。

２．欧州連合（EU）

欧州食品安全機関（EFSA　2005ｂ）

EFSA は EU のリスク評価書及び CSTEE のそれに対するコメントを踏まえ、入手した全ての毒性学的証拠に基づき、肝臓、生殖又は発生への影響が DIDP のリスク評価におけるエンドポイントと考え、そのうちのもっとも低い NOAEL から TDI を導いた。

犬（ペルオキシソーム増殖に非感受性種と考えられた動物種）を用いた DIDP の 13 週間混餌投与試験（Hazleton Laboratories 1968b）において、LOAEL を 77mg/kg 体重/日（雄）及び 88 mg/kg 体重/日（雌）とする肝臓の変化がみられ、その NOAEL 15 mg/kg 体重/日に不確実係数 100 を適用して、DIDP の TDI 0.15 mg/kg 体重/日が導かれた。

３．オーストラリア（National Industrial Chemical Notification and Assessment Scheme, NICNAS）

Existing Chemical Hazard Assessment Report Butylbenzyl Phthalate（June 2008）

NICNAS は米国 CERHR 及び欧州 ECB の評価書をベースにし、さらに 2006 年 9 月までの文献検索で得られた最新知見を基に DIDP の有害性評価結果を公表した。その概要は下記のとおりである。

DIDP の実験動物に対する急性毒性は低い。DIDP は皮膚及び眼に弱い刺激性を示す。DIDP は皮膚感作をおこさないと考えられる。反復投与経口試験では 120 mg/kg 体重/日以上で肝重量の増加及び肝の脂質代謝の増加が認められたが、病理組織的変化はなかった。

NOAEL は 60 mg/kg 体重/日であった（BASF、1969）。信頼性が低いイヌの 13 週間反復投与試験では LOAEL の 75 mg/kg 体重/日で肝重量の増加と組織学的変化が認められ、NOAEL は 15 mg/kg 体重/日であった（Hazelton Laboratories、1968）。DIDP は *in vitro* のバクテリア突然変異試験、マウス・リンフォーマ試験、in vivo のマウス小核試験の結果より、変異原性はないと考えられる。DIDP の発がん性試験はなく、2 件の *in vitro* 細胞トランスフォーメーション試験のうち 1 件が陽性であった。

ラットの 2 つの 2 世代試験では、DIDP は親動物の肝及び腎重量の増加を引き起こし、児動物の生存率が低下した。児動物の生存率低下は F2 世代でより顕著であった。DIDP が繁殖能を損なうことを示す証拠はなかった（Hushka ら、2001）。また、反復投与試験でも 2000 mg/kg 体重/日までの用量では精巣障害は報告されていない。繁殖に対する NOAEL は 0.8%（427-927mg/kg 体重/日）であった。2 つの 2 世代試験とも、児動物の生存率が F2 世代で低下した。これは授乳期暴露によるものである可能性がある。児動物の生存率に関する LOAEL は 0.2%（134-352 mg/kg 体重/日）であり、NOAEL は 0.06%（38-114 mg/kg 体重/日）であった（Hushka ら、2001）。ラットの発生毒性試験では胎児の骨格変異が認められた。発生毒性に関する NOAEL は 1000 mg/kg 体重/日で認められた同腹児当たりの骨格変異の有意な増加に基づき 500mg/kg 体重/日と判定された（Waterman ら、1999）。

ＶＩ．毒性試験のまとめ

毒性学的な証拠の全てに基づいて、パネルは、肝臓、生殖及び発生に対する影響は、リスク評価の基礎となるエンドポイントであると結論した。フタル酸エステルに関する以前のレビューは、この 10 年間に実施された幾つかの極めて重要なラットを用いた生殖毒性試験であることが確認された。そして、これらの試験に基づいて、15-150 mg/kg 体重/日の範囲にある NOAEL 又は LOAEL が導かれた。

ラット（BASF, 1969b）及びイヌ（Hazelton, 1968b）の反復投与毒性試験における組織学的観察からは、生殖器官に対する影響は示唆されていない。ラットを用いた最近の二世代試験（Exxon Biomedical Sciences, 2000）においては、F2 児動物の生存率が減少した。この影響に基づいて、NOAEL の 33 mg/kg 体重/日を導くことができるかも知れない。

イヌの 13 週間経口試験においては、2 高用量において、肝臓変化が認められた。そして、雄イヌ及び雌イヌに関する LOAEL は、それぞれ、77 mg/kg 体重/日及び 88 mg/kg 体重/日であった。パネルは、この試験からの NOAEL である 15 mg/kg 体重/日は、リスク評価に使用されるべきであることを結論した。

イヌにおける肝臓影響に関する NOAEL である 15 mg/kg 体重/日（イヌは、ペルオキシゾーム増殖に対して、非感受性と考えられている）及び F2 児動物の生存率の減少に関する NOAEL である 33 mg/kg 体重/日に基づき、総合的に最小の NOAEL である 15 mg/kg 体重/日が検討された。この NOAEL 及び 100 の不確実係数を用いて、TDI として 0.15 mg/kg 体重/日が導かれる。

英国（1996, 1998）及びデンマーク（2003）における食品及び食事に含まれる DIDP 濃度に関しては、入手できるデータは限定的であるが、食事性暴露の予測するために利用された。英国においては、食事由来の DIDP への潜在的な暴露は、測定方法の検出限界に基づいて、0.17 µg/kg 体重/日未満であると予測された。新生児（0-6 ヶ月）及び幼児（>6 months）に関して、乳児用調製粉乳の消費から導かれた DIDP への潜在的な暴露量は、それぞれ、2.4 µg/kg 体重/日及び 1.8 µg/kg 体重/日に相当する。

デンマークにおける総経口暴露量は、最近報告され（Müller et al, 2003）、成人に関しては、3 µg/kg 体重/日であると予測された。幼児（6-12 ヶ月）、小児（1-6 歳）及び小児（7-14 歳）に関しては、より高い総経口暴露量（それぞれ、210、53 及び 7 µg/kg 体重/日）が報告された。

しかしながら、低年齢小児に関する 2 つの最高値は、主として、おもちゃに関係した予測経口暴露量の寄与から導かれて、上記の値に含まれている。1999 年以来、おもちゃ用の DIDP は、EU においては、暫定的に禁止されている（欧州委員会決定、1999 年及び 2004 年）。さらに、このような摂取量の予測に使用されてきたコンピュータモデル化プログラム

（EUSES）は、安全側に立ったものであり、得られた値は、食品に接触する物質を経由した可能性のある暴露の代表ではない。しかしながら、この調査から得られた値である 7 µg/kg 体重/日は、DIDP への食事による暴露の最悪の場合として考えられてきた。

パネルは、7 µg/kg 体重/日前後の食事を経由した既述の予測暴露量は、TDI をはるかに下回っていることを指摘する。しかしながら、食品中の DINP レベルは、近年、増加しているというある種の徴候がみられる。それだから、より最新の食品からの暴露予測が望ましい。

同様に、パネルは、以下の点について指摘する。すなわち、DINP 及び DIDP は（C9 に富んだ一級飽和 C8-C10 分岐アルコールとのフタル酸エステルジエステル、CAS n° 28553-12-0 及び 68515-48-0、PM/REF 75100）（phthalic acid, diester with primary saturated C8-C10 branched alcohols, C9 rich, CAS n° 28553-12-0 and 68515-48-0, PM/REF 75100）、化学的に相互に重複する混合物である。そして、もし、混合物で存在しているならば、両者は、分析的に明確に区別することはできない。この理由のために、食品接触物質からの移動に関しては、グループ制限（group restriction）が確立している。（EFSA, 2005c）

反復投与毒性に関する要約

反復投与毒性試験は、以下の表に纏められる。

表 4　DIDP の反復投与毒性

動物種	投与	試験物質の純度/用量	体重	臨床所見	生化学/血液学	器官に対する影響		NOAEL	参照
						肉眼検査	顕微鏡検査		
若齢ラット Fisher344	21 日間混餌	DIDP 98.84 % /0-0.3-1.2-2.5 %	2.5 % 体重↓	変化なし	1.2、2.5%（♂）血清 TG、Chol ↑ 1.2-2.5%（♂、♀）シアン化物不感受性パルミトイル CoA 酸化 ↑ 0.3-1.2-2.5%（♂）ラウリン酸 11-、12-水酸化↑ 2.5%（♀）ラウリン酸 12-水酸化↑	≥0.3%（♂）肝臓重量↑ ≥1.2%（♀）2.5% 腎臓重量↓ 2.5% 精巣重量軽微↓	1.2-2.5% 肝細胞細胞質の好塩基性↓ 好酸性↑ 2.5% 精巣に変化なし	0.3%（♂）304mg/kg/日（♀）264 mg/kg/日	BIBRA, 1986
ラット Fisher344	28 日間混餌	0.02-0.05-0.1-0.3-1 %	変化なし	-	≥0.1% シアン化物不感受性パルミトイル CoA 酸化↑	精巣委縮なし	精巣委縮なし	0.05%（57mg/kg/日）	Lake et al., 1991

ラット Sprague Dawley	28 日間混餌	5000、10000 ppm Palatinol Z	（♂）軽微↓	変化なし	変化なし	5000 、10000ppm 肝臓重量↑	変化なし	5000ppm（♂）600mg/kg/日（♀）1100 mg/kg/日	BASF, 1969a
ラット Sprague Dawley	90 日間混餌	Palatinol Z 800-1600-3200-6400ppm	（♂）軽微↓	変化なし	変化なし	6400ppm（♂）肝臓重量↑（絶対）≥1600ppm（♀）肝臓重量↑用量依存性	変化なし	3200ppm（200mg/kg/日♂）（60 mg/kg/日♀）	BASF, 1969b
ラット	90 日間混餌	DIDP-FDA grade 0.05-0.3-1%	≥0.05（♂）軽微↓1%（♀）	変化なし	変化なし	1%肝臓重量↑	変化なし	0.3%（200mg/kg/日）	Hazlton, 1968b
イヌ（Beagles）	90 日間s in diet 混餌	0.05-0.3-1%	1%軽微↓	変化なし	変化なし	0.3-1% 肝臓重量↑	≥0.3%Swollen & vacuolated hepatocytes from 0.3%	0.05%（15mg/kg/日）	Hazelton, 1968b

（Hazlton, 1968b より引用）

生殖及び受胎能に対する毒性

反復投与毒性試験及び二世代試験における組織学的観察から明らかにされたように、42-44 日齢（春期発動期）又は成体ラットにおいては、臓器に対する生殖毒性の兆候はみられていない。

二世代試験においては、平均パーセント正常精子（mean percent normal sperm）の減少が観察されたが、発生頻度は低く P_1 世代のみであった。児動物においては（F_1、F_2 及び交叉哺育並行投与群（fostering satellite group））、精巣重量の減少及び F_2 高用量群における停留精巣（cryptorchidism）が観察された。この所見は、成体の精巣に組織病理学的損傷は観察されなったことから、低体重による可能性が高い。

生殖に関する指標には、変化はなかった。これらの試験から、受胎能に対する有害影響は、予測されないかも知れない。生殖毒性に関連して、両方の二世代試験においては、生存率の低下が、一貫して観察されたことから、DIDP は発生毒性物質である（Exxon Biomedical

Sciences, 1997b、2000)。二世代試験から導かれた NOAEL は、0.06% (Exxon Biomedical Sciences, 2000）であった。NOAEL の 0.06%（33 mg/kg 体重/日 DIDP）は、リスク判定（risk characterisation）に考慮されている。発生への影響に関しては、発生毒性試験において、1000 mg/kg 体重/日で、骨格変異が観察されている。この用量においては、同時に軽微な母動物毒性の所見がみられており、500 mg/kg 体重/日の NOAEL が導かれている。ラットの二世代試験においては（Exxon Biomedical Sciences, 1997b)、児動物に、最高用量の 0.8%で、部分的に授乳に関連して、体重減少が観察された。そして、NOAEL として、0.4%が導かれている（投与された用量は、大いに検討された期間に依存することから、253-761 mg/kg 体重/日)。これらの NOAEL は、リスク判定に考慮されている。受胎能に対する影響はみられなかった。それだから、EU に従った分類は必要とされていない。発生に関して、二世代試験において、主として F_2 における生存率の減少は（生後 1 日及び 4 日)、発生毒性試験における骨格変異と同様に、分類を正当化するに十分であるほど重篤ではない。

本表は、本調査で検討対象とした毒性試験等の結果をまとめたものである。また、各文献のクライテリアは本調査における検討に基づき設定されたものである。

表 5　DIDP の毒性試験等のまとめ

番号	試験の種類	動物種・試験系	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg 体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	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	論文の重要度
(2)①	2 週間亜急性毒性試験	ラット	Sprague-Dawley	雄	2 週間	経口	250（モノエステル及び PA)、500 （ジエステル）				○	肝臓重量の増加、精巣重量の低下、T-Cho の低下、血清 ALP レベルの増加				Kwack et al., 2010	○
(2)②	21 日間亜急性毒性試験 DIDP 純度 99.84%	ラット	Fischer 344	雌雄・5 匹 / 性 / 群	21 日間	混餌	0, 0.3, 1.2, 2.5% (0、300、1000、2000 mg/kg/day)				○	血清トリグリセリド、コレステロール 増加(1.2, 2.5% 雄) シアン非感受性パルミトイル CoA の酸化の増加 (1.2%-2.5% 雌および雄) ラウリン酸の 11、12 位水酸化の増加 (0.3-1.2-2.5% 雄) ラウリン酸の 12 の水酸化んも増加 (2.5% 雌) 肝臓の絶対及び相対重量の増加 (1.2%、2.5%)、 腎臓相対重量の増加（1.2%、2.5%)、 精巣相対重量の増加（2.5%雄） 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%）	雌；0.3％(300)	雄；03%（300）	NTP-CERHR 2003、ECHA 2012	BIBRA(1986)	○ ◆NTP、ECHA
(2)③	28 日間亜急性毒性試験	ラット	Fischer 344	雄雌・5 匹 / 性 / 群	28 日間	混餌	0.02, 0.05, 0.1, 0.3, 1.0%（0、25、57、116、353、1287 mg/kg/day)				○	肝臓相対重量増加（0.1%)、肝臓絶対重量の増加（0.3%） シアン非感受性パルミトイル CoA の酸化増加（0.1%以上）	0.05%（57）		ECHA 2012	Lake et al. (1991)	○◆NTP、ECHA

番号	試験の種類	動物種・試験系	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg 体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	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	論文の重要度
(2)④	28 日間亜急性毒性試験 Panatinol Z	ラット	Sprague Dawley	雄雌・20 匹/群	28 日間	混餌	0, 5,000, 10,000 ppm				○	ペルオキシゾーム増殖に関係した肝臓及び甲状腺に対する影響、肝臓重量増加	5,000 ppm 雄：600 雌：1,100			BASF (1969a)	○◆NTP 、ECHA
(2)⑤	90 日間反復投与混餌試験 Panatinol Z	ラット	Sprague Dawley	雄雌・20 匹/群	90 日間	混餌	0, 800, 1,600, 3,200, 6,400 ppm (雄；0, 55, 100, 200, 400 mg/kg/day 雌；0, 60, 120, 250, 500 mg/jkg/day)				○	肝臓相対重量増加（800ppm 以上雄、1600 以上雌）、肝臓絶対重量増加（6400 ppm 雄、3200ppm 以上雌）、腎臓相対重量増加（800ppm 以上雄）	3,200 ppm 雄：200 800 ppm 雌：60 *		ECHA 2012	BASF (1969b)	○◆NTP 、ECHA
(2)⑥	90 日間反復投与混餌試験 DIDP-FD A Grade	ラット	CD	雄雌・10 匹/性/群	90 日間	混餌	0.05, 0.3, 1.0 %（雄；0, 28, 170, 586mg/kg/day、雌；0, 35, 211, 686 mg/kg/day)				○	肝臓絶対重量及び相対重量の増加（1.0%雌雄）、腎臓相対重量の増加（0.3%以上雄）	0.3% 雄；170 雌；211			Hazleton (1968a)	○◆NTP 、ECHA
(2)⑦	13 週間亜急性毒性試験	イヌ	beagle	雄雌・3 匹/性/群	13 週間	経口	0.05, 0.3, 1.0 %（0, 15, 75, 300 mg/kg/day)				○	肝臓絶対重量の増加（0.05%雌雄）、肝臓相対重量の増加（1%）、肝細胞の腫大および空胞化（0.5%以上)	0.05% 15	雄：77、雌：88	ECHA 2012	Hazleton (1968b)	○◆NTP 、ECHA
(2)⑧	2 週間亜急性毒性試験	ラット			2 週間	吸入					○	肺で限局的な炎症性変化				General Motors Research Laboratories 1981	×

番号	試験の種類	動物種・試験系	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg 体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	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	論文の重要度
(3)①	26 週間発がん性試験	ラット	rasH2 野生型、CB6F1-トランスジェニック rasH2	52/ 性 / 群	26 週	混餌	0.04、0.2 、0.8%（雄：21.86、110.25 、479.20 、雌：22.92、128.18、619.59 mg/kg 体重/日）				○	肝臓及び腎臓の相対重量が有意に増加			ECHA 2012	Cho et al.,（2008, 2011）	◎
(3)②	2 年間発がん性試験	ラット	Fischer 344	雌雄	2 年間	混餌	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（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			ECHA 2012	Cho et al.,（2008）	
(5)①	ビューラー法 (Buehler test) DIDP: MRD-92-256	モルモット	Hartley albino								○	感作性あり			ECHA 2012	Exxon Biomedical Sciences (1992)	
(5)①	ビューラー法 (Buehler test) Jayflex DIDP	モルモット	Dunkin Hartley								○	感作性なし			ECHA 2012	Huntingdon (1994)	

番号	試験の種類	動物種・試験系	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg 体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	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	論文の重要度
(5)①	マキシマイゼーション法 (Magnusson and Kligman test)	モルモット									○	感作性なし				Inveresk Research International (1981)	
(6)1①、(6)1④	2 世代生殖・発生毒性試験	ラット											生殖毒性、妊娠期間:38-44、授乳期間 : 52-114		ECHA 2012	Exxon Biomedical Sciences (2000)	○
(6)1①、(6)1④	2 世代生殖・発生毒性試験 DIDP（推定純度 100%)	ラット	SD	雌雄・30 匹/性/群	交配開始前 10 週間－哺育期終了まで	混餌	0, 0.2, 0.4, 0.8% (雄 : 0; 103-216; 211-437; 427-929 雌 : 0; 127-329; 253-761; 508-1582)	○	○	○	○	F1 児動物の出生時及び生後 4 日の生存児数の減少（0.8%)、F2 動物の出生後 1 及び 4 日の生存児数の増加（0.2%以上)、生後 7 日の生存児数の減少（0.8%)、F1 及び F2 の生後時動物の体重増加抑制（0.8%)、F1 の肝臓相対重量の増加(0.8%雄雌、0.4%雌)、F1 及び F2 の肝細胞腫大及び好酸性変化（0.4%以上）		FI 及び F2 の発生毒性 LOAEL 0.2% (103)	ECHA 2012	Exxon Biomedical Sciences (1997d); Hushka et al. (2001)	◎
(6)1①、(6)1④	2 世代生殖・発生毒性試験 DIDP (No 68515-49-1, 純度 >99.7%)	ラット	SD	雌雄・30 匹/性/群	交配開始前 10 週間－哺育期終了まで	混餌	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)	○	○	○	○	F2 児動物の生後 1 及び 4 日の生存率の減少（0.2%以上)、F2 の体重低値（0.2%以上）	児動物 NOAEL 0.06% (33)		ECHA 2012	Hushka et al. (2001)	◎

番号	試験の種類	動物種・試験系	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg 体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	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	論文の重要度
(6)1②	1 世代生殖・発生毒性試験	ラット	Wistar	雌雄・7-10 ペア/群	交配開始前 14 日－哺育 6 日	強制経口	0, 40, 200 ,1000	○	○	○		母動物：摂餌量減少、肝臓の相対及び絶対重量の増加、膣出血（1000） 児動物：痕跡頸肋、14 本肋骨の増加（200 以上）、腎盂の拡張、水尿細管症（20 以上）	親：200 児：40		ECHA 2012 RAR 2003 NTP-CERHR 2003 DEHP	Hellwig et al.,（1997）	○
(6)1②	発生毒性試験 DIDP 純度 99.9%(CAS No. 26761-40-0 NTPCERHR, 2003 に記載)	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 頚椎）の増加、腎盂拡張、水尿管症		ECHA 2012 RAR 2003 NTP-CERHR 2003 DEHP	Hellwig et al. 1997	○
(6)1③	1 世代生殖・発生毒性試験	ラット	SD	雌雄：25 ペア/群	GD6-15	強制経口	0, 100, 500, 1000		○			親：体重増加抑制、摂餌量減少（1000） 児：痕跡要肋（14th）、過剰頸肋（7th）の増加（500 以上）	親：500 児：100		ECHA 2012	Waterman et al.,（1999）	

番号	試験の種類	動物種・試験系	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg 体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	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	論文の重要度
(6)1③	発生毒性試験 DIDP (CAS No. 68515-49-1)	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		ECHA 2012	Waterman et al.,（1999）	○
(6)1④	発生毒性試験	ラット	Crl:CDBR VAF Plus						○	○	○	児動物：生後の体重増加抑制、生存率低下、母動物：肝臓重量の増加	発生毒性：0.06%（妊娠期：38-44、授乳期：52-114 mg/kg）		ECHA 2012	Hushka et al. 2001	○
(6)1④	in vivo エストロゲン受容体結合活性試験 DIDP 純度 99.6%	ラット	SD	卵巣摘出ラット 10 匹/群	4 日間	強制経口投与	0-20-200-2,000					子宮重量の増加、及び膣細胞の角質化認められず エストロゲン受容体を介する活性陰性				Zacharewski et al.,(1998)	○
(6)1④	in vitro エストロゲン受容体結合活性試験 DIDP 純度 99.6%	ラット; 動物細胞; 酵母	SD; MCF7,HeLa 細胞; Yeast	子宮サイトゾル; 細胞培養; 培養		添加	1-1,000μM; 0-0.1-1-10μM; 10μM					エストロゲン受容体を介する活性陰性				Zacharewski et al.,(1998)	○

番号	試験の種類	動物種・試験系	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg 体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	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	論文の重要度
(6)2①	TH 様及びエストロゲン活性(インビトロ)	TH-依存性ラット下垂体 GH3 細胞(T-screen), MVLN 細胞										DINP など：すべての化合物は GH3 細胞の増殖に影響した。混合物は，相加的に，ER トランス活性を誘導。ヒト健康のリスク評価には，化合物の複合作用が重要。			ToxHum_BBP	Ghisari et al., 2009	×
(6)2②	生殖毒性(グルココルチコイド系への影響、DBP、BBP, DEHP, DNOP, DINP, DIDP など)	インビトロ	11 ベータ-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ(11 ベータ -HSD2)									腎臓 11 ベータ-HSD2 (ジエステル) DPrP と DBP：ヒトとラット酵素の活性阻害 BBP：ヒト酵素の活性阻害 IC50(ラット)：DPrP 85.59 uM, DBP 13.69 uM 6 炭素のアルキル鎖が環化した場合、IC50(ラット)：32.64 uM(DCHP) DMP, DEP, DEHP, DNPP, DHP, DNOP, DINP, DIDP：ヒトとラット酵素の活性阻害なし (モノエステル) MEHP：ヒト(IC50 = 110.8 ± 10.9 uM)及びラット(121.8 ± 8.5			ToxHum_DBP-2	Zhao et al., 2010	×

番号	試験の種類	動物種・試験系	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg 体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	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	論文の重要度
(7)①	復帰変異原性	サルモネラ菌	TA98, TA100, TA1535, TA1537				100-1000μ g /plate （－S9, ＋S9)					陰性			NICNAS (2008)	Zeiger et al., （1985）	×
(7)①	復帰変異原性	サルモネラ菌	TA100									陰性			NICNAS (2008)	Seed, （1982）	×
(7)①	マウスリンフォーマ	L5178Y TK+/-					2000-10000 nL/mL(-S9), 250-2000 nL/mL (+S9)					陰性			NICNAS (2008)	Hazleton Biotechnologies company, （1986）	×
(7)①	マウスリンフォーマ	L5178Y TK+/-					2-10 μL/mL (-S9) 0.25-2 μL/mL (+S9)					陰性			NICNAS (2008)	Barber et al., （2000）	×
(7)②	小核試験	マウス	CD-1		単回	強制経口	0, 1250, 2500, 5000 mg/kg					陰性			NICNAS (2008)	Hazleton Washinton, （1994）	×
（2）×	12 週間及び 36 週間亜急性毒性	ラット	Fischer 344	雌雄・50 匹/群	12 及び 36 週		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)				○	カタラーゼ活性の増加（8000 ppm, 12 週のみ）	雄：4.31 雌：3.03		ECHA 2012	Cho et al., （2008）	

番号	試験の種類	動物種・試験系	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg 体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	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	論文の重要度
(5)×	IgE, IgG1, IgG2a に対するアジュバント作用	マウス	BALB/c								○	IgE および IgG1 に対するアジュバント作用あり			ECHA 2012 CPSC 2010	Larsen et al. (2002)	△
(5) ×	免疫およびアレルギー反応調節の可能性に関するレビュー	ヒト、動物									○	アトピー性疾患と暴露との関係性について、因果関係は実証されなかった			ECHA 2012	Kimber and Dearman (2010)	
(5) ×	in vitro ヒスタミン遊離試験	ヒト好塩基球									○	恐らく弱い陽性			ECHA 2012	Glue et al. (2005)	△
（6）×	生殖・発生毒性試験 DIDP（推定純度 100%）	ラット	Crl: CDBR	雌雄		混餌	0, 0.25, 0.5. 0.75, 1.0 %(雄 : 0, 132-264, 262-521, 414-776, 542-1014 雌 ; 0, 165-479, 314-897, 500-1334, 631-1571)						一般毒性 NOAEL 親 : 0.5% (262) 子 : 0.25% (165) 体重の減少に基づく 生殖毒性 NOAEL 1%			Exxon Biomedical Sciences (1997e)	○

番号	試験の種類	動物種・試験系	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg 体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	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	論文の重要度
（6）×	3 世代生殖・発生毒性試験	メダカ	Japanese medaka fish	1 世代目・雌:雄 =2:1、250 匹/群 2 世代目・250 匹/群		混餌	（並行して実施された DINP 試験の用量から、推定用量 1 mg/kg/日と思われる）					テストステロンヒドロキシラーゼ活性の軽度な上昇（2 倍未満）			DEHP	CPSC, (2010)	×
（6）×	発生毒性試験	ラット	SD	去勢ラット 6 匹/投与群	10 日間	プロピオン酸テストステロンとの併用強制経口投与	0-20-100-500					肝臓重量の増加、及び精嚢と腹側前立腺重量の減少（500 mg/kg/日） 抗アンドロゲン効果			DEHP	Lee et al., (2007) CPSC, (2010)	△
（6）×	発生毒性	マウス	CD-1	妊娠マウス 50 匹/投与群	妊娠 6-13 日	強制経口投与	9650		○			毒性影響は見られなかった	9650		ECHA 2012	Hardin et al, (1987)	△

*LOAEL 以上の高用量で生じた影響のほか、当該化合物に特徴的な毒性影響、メカニズムを示唆するような影響を記載した。

試験分類番号：II．２．実験動物等における影響（１）急性毒性試験、（２）亜急性毒性試験、（３）慢性毒性試験及び発がん性試験、（４）神経への影響、（５）免疫系への影響、（６）内分泌系及び生殖系への影響、（７）その他、丸囲み数字は試験番号。×は未掲載。

文献の重要性※

分類：◆評価機関名 重要性が高い、◇評価機関名 重要、－調査対象評価書の引用文献以外で有用性がある又は参考になる

検討会コメント：◎特に重要、○NOAEL/LOAEL の検討に用いることができる、△参考データ、×重要性が低い、（無印）特に異議はない

※ 文献の重要性の判断基準は、本報告書「第１章　調査の概要 ４．調査方法 （２）文献等の収集、和文抄録の作成、整理」に記載

表 6　DIDP の疫学調査等のまとめ

番号	試験の種類	地域	対象集団、性別、人数	主な影響	引用評価書	文献	論文の重要度
3.（1）	累積刺激パッチテスト(RIPT)			感作性なし	ECHA 2010	Hill Top Research (1995b)	△ECHA
3.（1）	刺激性およびアレルギー性パッチテスト			アレルギー反応なし	ECHA 2010	Kanerva et al. (1996)	△ECHA
3.（1）	アレルギー性パッチテスト	男性・13 例	職業上 DIDP を含む殺生物剤の暴露あり,2% pet. 溶液	2/13 例でアレルギー反応陽性			－
3.（1）	症例研究			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	ECHA 2010	Hills and Ive (1993)	△ECHA
3.（2）①	疫学(フタレートの炎症，酸化ストレスへの影響，MBzP, DBP，DEHP 代謝物)	米国	10026 名国民健康栄養調査(NHANES)(1999 及び 2006 年)	ビリルビン：MBzP，MCPP，DEHP 及び DBP の代謝物と逆相関(p 値<0.0001) ANC，ALP，フェリチン：同一代謝物の多くと正の相関 フタレート：炎症の増加に関与の可能性			－
3.（2）②	フタレートのリスク評価と規制の影響(DOP，DIDP，DINP, BBP，DBP，DEHP)			フタレート暴露によるリスクは，当初考えられたよりもさらに低く，ヒトに対して，有害な影響があるという説得力のある証拠は得られていない。科学的な証拠から，ヒトに対するリスクが，低いことが強く示唆される。制定されたフタレート規制により，公衆の健康に，顕著な改善がなされる可能性は低い。			－

試験分類番号：II．３．ヒトにおける影響（１）急性毒性、（２）亜急性及び慢性影響、丸囲み数字は試験番号。×は未掲載。

文献の重要性※

分類：◆評価機関名 重要性が高い、◇評価機関名 重要、－調査対象評価書の引用文献以外で有用性がある又は参考になる

検討会コメント：◎特に重要、○NOAEL/LOAEL の検討に用いることができる、△参考データ、×重要性が低い、（無印）特に異議はない

※ 文献の重要性の判断基準は、本報告書「第１章　調査の概要 ４．調査方法 （２）文献等の収集、和文抄録の作成、整理」に記載

＜モノエステルの主な酸化代謝物名、略号等＞

略称	正式名称（英語）	日本語名称
AGD	anogenital distance	肛門性器生殖突起間性器間距離
AIGF	androgen-induced growth factor	アンドロゲン誘導増殖因子
ALP	alkaline phosphatase	アルカリ・ホスファターゼ
ALT	Alanine aminotranferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANC	absolute neutrophil count	好中球絶対数
AR	androgen receptor	アンドロゲンレセプター
ARM	anorectal malformation	直腸肛門奇形
AST	Aspartate aminotranferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BaP	benzo(a)pyrene	ベンゾ(a)ピレン
BBP	butylbenzyllphthalate	ブチルベンジルフタレート
BMI	Body Mass Index	肥満度指数 BMI＝体重(kg)/身長(m)^2
CB	cord blood	臍帯血
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	米国疾病管理予防センター
CED	Critical Effect Doses	臨界影響用量
CERHR	Center for The Evaluation of Risks to Human Reproduction	ヒト生殖リスク評価センター
CMA	Chemical Manufacturers Association(USA)	米国化学品製造業者協会
DDE	dichloro di-Ph dichloroethylene	ジシクロジフェニルジクロルエチレン
DEHP	di(2-ethylhexyl)lphthalate	フタル酸 2-（ビスエチルヘキシル）
DEP	diethylphthalate	ジエチルフタレート
DIDP	diisodecylphthalate	フタル酸ジイソデシル
DINP	diisononyllphthalate	フタル酸ジイソノニル
DPP	dipentyl phthalate	ジペンチルフタレート
DPrP	di-n-propyl phthalate	ジ-n-プロピルフタレート
E2	estradiol	エストラジオール
EFSA	European Food Safety Authority	欧州食品安全機関
EPA	Environmental Protection Agency	環境保護庁
ER	estrogen receptor	エストロゲンレセプター
EU-SCF	EFSA Scientific Committee on Food	ヨーロッパ共同体食品科学委員会 / 欧州食品安全機関
FGF 8	Fibroblast growth factor 8	線維芽細胞成長因子 8
FQPA	Food Quality Protection Act	食品品質保護法

略称	正式名称（英語）	日本語名称
FSH	Follicle Stimulating Hormone	卵胞刺激ホルモン
FSH	follicle stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
fT4	free thyroxine	遊離サイロキシン
GD	gestational day	妊娠日数
GD	Gestation days	妊娠日数
GT	genital tubercle	生殖結節
HPLC	high-performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IGF-I	insulin-like growth factor I	インスリン様増殖因子 I
IQ	Intelligence Quotient	知能指数
LH	luteinizing hormone	黄体形成ホルモン
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level	最小毒性量
MAFF	Ministry of Agriculture, Fisheries and Food (UK)	農漁食糧省（英国）
MBP	mono-Bu phthalate	モノブチルフタレート
MBzP	monobenzyl phthalate	モノベンジルフタレート
MCP	monocyclohexyl phthalate	モノサイクロヘキシルフタレート
MCPP	mono-(3-carboxypropyl) phthalate	モノ-(3-カルボキシプロピル)フタレート
MDI	Mental Developmental Index	精神発達指数
MEHHP	mono(2-ethyl-5-hydroxyhexyl) phthalate	モノ(2-エチル-5-ヒドロキシヘキシル)フタレート(IX)
MEHP	mono-2-ethylhexyl phthalate	モノ(2-エチルヘキシル)フタレート
MEOHP	mono(2-ethyl-5-oxohexyl) phthalate	モノ(2-エチル-5-オキソヘキシル)フタレート(VI)
MEOP	mono-2-ethyl-5-oxohexylphthalate	モノ(2-エチル-5-オキソヘキシル)フタレート(VI)
MiBP	mono-iso-Bu phthalate	モノイソブチルフタレート
MnBP	mono-Bu phthalate	モノブチルフタレート
MProP	monopropyl phthalates	モノプロピルフタレート
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey	国民健康栄養調査
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level	無毒性量
NP	nonyl phenol	ノニルフェノール
NTP	National Toxicology Program	米国国家毒性プログラム
PA	Phthalic acid	フタル酸
PCB	polychlorinated biphenyl	ポリクロロビフェニル

略称	正式名称（英語）	日本語名称
PCoA	palmityl-CoA	パルミトイル CoA
PCOS	polycystic ovary syndrome	多嚢胞性卵巣症候群
PDI	Psychomotor Developmental Index	運動発達指数
PND	postnatal day	出生後日数
PNW	postnatal week	出生後週齢
p,p'-DDE	p,p'-Dichlorodiphenyldichloroethylene	p,p'-ジクロロジフェニルジクロロエチレン
PRL	prolactin	プロラクチン
PVC	polyvinyl chloride	ポリ塩化ビニル
RBC	red blood cells	赤血球
RfD	reference dose	参照用量
S9	Supernatant fraction obtained from an organ homogenate by centrifuging at 9000×g	(肝)ホモジネート 9000 x g 上清画分
SC	Scientific Committee	科学委員会
SCF	Scientific Committee for Food	食品科学委員会
SOD1	superoxide dismutase 1	スーパーオキシドジスムターゼ
T	testosterone	テストステロン
tOP	4-tert-octylphenol	4-tert-オクチルフェノール
t-TDI	temporary Tolerable Daily Intake	暫定耐容一日摂取量

＜参照＞

Aristech Chemical Corporation (1994). 2-Year Dietary Oral Toxicity Study in Rats with Diisononyl Phthalate. TSCA 8(e) Submission 8EHQ-0794-13083. CAS Number 68515-48-0. (as cited in EC 2003a).

Barber ED, Teetsel NM, Kolberg KF, Guest D (1992). A comparative study of the rates of in vitro percutaneous absorption of eight chemicals using rat and human skin. Fund. Appl. Toxicol. 19, 493–497.

Bartek MJ, LaBudde JA, Maibach HI (1972). Skin permeability in vivo: comparison in rat rabbit, pig and man. J. Investig. Dermatol. 58(3), 114-123.

BASF AG (1961). Bericht über die toxikologische Prüfung von Palatinol C, IC, AH, DN und Z. Subakute Toxizität für Kaninchen per os, (Report on the toxicological testing of Palatinol C, IC, AH, DN and Z). Unpublished results (VII/3-6).

BASF (1969a) "Bericht uber den 28-tage-ratten Futterungsversuch mit PALATINOL Z.".

BASF (1969b) "German Studies for DIDP. Bericht uber den
90-tage-ratten-Futterungsversuch mit PALATINOL Z."

BASF AG (1995). Study of the Prenatal Toxicity of Di(isodecyl)phthalate (DIDP) in Rats After Oral Administration (Gavage). Project No 10R124/91086.

Berman T, Hochner-Celnikier D, Calafat AM, Needham LL, Amitai Y, Wormser U and Richter E (2009). Phthalate exposure among pregnant women in Jerusalem, Israel: results of a pilot study. Environ Int. 35(2): 353-357.

BIBRA (1986). Rat Liver and Lipid Effects of Representative Phthalate Esters with EPA Acknowledgement letter. British Industrial Biological Research Association (BIBRA), Unpublished Laboratory Report (BIBRA Project No 3.0542) submitted to the Chemical Manufacturers Association (CMA) (as cited in EC 2003a).

Blount BC, Silva MJ, Caudill SP, Needham LL,Pirkle JL, Sampson EJ, et al.: Levels of seven urinary phthalate metabolites in a human reference population. Environ Health Perspect 2000; 108: 979-982

Calafat AM, Wong LY, Silva MJ, Samandar E, Preau JL Jr, Jia LT and Needham LL (2011). Selecting adequate exposure biomarkers of diisononyl and diisodecyl

phthalates: data from the 2005-2006 National Health and Nutrition Examination Survey. Environ Health Perspect. 119(1): 50-55.

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. Environ Health Perspect. 2010 Jul;118(7):1027-32. Epub 2010 Mar 1.

Cho W-S, Han BS, Ahn B, Nam KT, Choi M, Oh SY, Kim SH, Jeong J, Jang DD (2008) Peroxisome proliferator di-isodecyl phthalate has no carcinogenic potential in Fischer 344 rats; Toxicology Letters 178 (2008) 110–116

Cho WS, Jeong J, Choi M, Park SN, Han BS and Son WC (2011). 26-Week carcinogenicity study of di-isodecyl phthalate by dietary administration to CB6F1-rasH2 transgenic mice. Arch Toxicol. 85(1): 59-66.

CPSC 2010 Osterhout C, Toxicity review of Di(isodecyl) Phthalate. U.S. Consumer Product Safety Commission, Bethesda, MD 20814. April 2010.

CPSC 2011: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/

CSTEE (EU Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment): Phthalate migration from soft PVC toys and child-care articles. Opinion expressed at the CSTEE third plenary meeting Brussels, 24 April 1998

CSTEE (2001b). Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment. Opinion on the results of the Risk Assessment of: 1,2 – Benzenedicarboxylic acid di-C9-11-branched alkyl esters, C10-rich and di-“isodecyl” phthalate. Report version Human health effects: Final report, May 2001. Opinion expressed at the 24th CSTEE plenary meeting, Brussels, 12 June 2001.

David RM: Exposure to phthalate esters. Environ Health Perspect 2000; 108: A440-A443.

Doull 1999

EC 2003

EC (2003b). Risk Assessment Report for DIDP. Final report, European Commission, EUR 20785EN, European Union Risk Assessment Report, Volume 36, Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities.

ECHA, 2010, Evaluation of new scientific evidence concerning the restrictions contained in annex XVII to regulation (EC) No 1907/2006 (REACH), Review of new available information for di-'isodecyl' Phthalate (DIDP), July 2010.

ECHA, 2012, Evaluation of new scientific evidence concerning DINP and DIDP in relation to entry 52 of Annex XVII to Regulation（EC）No 1907/2006（REACH）. Draft review report. Version 3. 7 May 2012.

EFSA (2005) 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. The EFSA Journal:245,1-14.

EFSA (2005b-1). Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) related to Di-isodecylphthalate (DIDP) for use in food contact materials. Available at: http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/245.pdf

Elsisi AE, Carter DE, Sipes IG. Dermal absorption of phthalate diesters in rats. Fundam Appl Toxicol. 1989 Jan;12(1):70-7.

EU Risk Assessment Report （RAR） (2003) "1,2-benzenedicarboxylic acid,di-C9-11-branched alkyl esters, C10-rich and di-“isodecyl” phthalate (DIDP) final report, EUR20785EN."

EU Risk Assessment Report（RAR） (2008) "bis(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) final report, EUR23384EN. "

Exxon Biomedical Sciences (1986). Chronic Toxicity/Oncogenicity Study in F-344 Rats. Test Material: MRD-83-260. Project No 326075 performed at Exxon Biomedical Sciences, Inc. Unpublished Laboratory Report (as cited in EC 2003a).

Exxon Biomedical Sciences (1997b). Two Generations Reproduction Toxicity Study in Rats with Di-isodecyl Phthalate (DIDP; MRD-94-775). Project No 177535 performed for Exxon Chemical Company and Exxon Chemical Europe.

Exxon Biomedical Sciences (1997d). Two Generations Reproduction Toxicity Study in Rats with Di-isodecyl Phthalate (DIDP; MRD-94-775). Project No 177535 performed for Exxon Chemical Company and Exxon Chemical Europe (as cited in EC 2003b).

Exxon Biomedical Sciences (2000). Two Generations Reproduction Toxicity Study in Rats with Di-isodecyl Phthalate (DIDP; MRD-94-775). Project No 177535A performed for Exxon Chemical Company and Exxon Chemical Europe (as cited in 2003b).

ExxonMobil (2011a). Comments to the Consumer Product Safety Commission Chronic Hazard Advisory Panel on Phthalates by ExxonMobil Chemical Company. Technical Contributors: Ammie N. Bachman and Kevin M. Kransler. ExxonMobil Chemical Company (ExxonMobil), 29 March 2011. Available at: www.cpsc.gov/about/cpsia/chap/exxonmobil.pdf

ExxonMobil (2011c). Attachment to DIDP REACH Registration Dossier. Statement relevant to the re-evaluation of DIDP in toys and childcare articles as required by Directive 2005/84/EC. ExxonMobil Biomedical Sciences Inc., 9 October 2009 – updated 18 July 2011.

Ferguson, Kelly K.; Loch-Caruso, Rita; Meeker, John D., 2012, Exploration of Oxidative Stress and Inflammatory Markers in Relation to Urinary Phthalate Metabolites: NHANES 1999-2006, Environmental Science & Technology, 46(1), 477-485.

General Motors Corporation. (1983) "Effect of dose on di-isodecyl phthalate disposition in rats 878213821. Warren, MI: U.S. Environmental Protection Agency,."

General Motors Research Laboratories. (1981) "Toxicity and fate of di-isodecyl phthalate following the inhalation exposure in rats 878210881. Warren, Michigan."

Ghisari M and Bonefeld-Jorgensen EC (2009). Effects of plasticizers and their mixtures on estrogen receptor and thyroid hormone functions. Toxicol Lett. 189: 67–77.

Harper HA, Rodwell VW, Mayes PA. Review of Physiological Chemistry. Los Altos, CA:Lange Medical Publications, 1977.

Harris, C. A., P. Henttu, M. G. Parker and J. P. Sumpter, 1997, The estrogenic activity of phthalate esters in vitro. Environ Health Perspect, 105, 802-11.

Haseman et al 1998

Hazelton Laboratories. (1968a) "13-Week Dietary Administration - Dogs Plasticizer (DIDP) -Final Report Project No. 161-168. Clarksville, MD: W.R. Grace and Company."

Hazelton Laboratories. (1968b) "Three-Month Dietary Administration – Albino Rats DIDP –FDA Grade (Plasticiser) submitted to Dewey and Almy Chemical Division, WR Grace and Company."

Hellwig, J., H. Freudenberger and R. Jackh, 1997, Differential prenatal toxicity of branched phthalate esters in rats. Food Chem Toxicol, 35, 501-12.

Hushka, L. J., S. J. Waterman, et al. (2001). "Two-generation reproduction studies in Rats fed di-isodecyl phthalate."Reprod Toxicol 15(2): 153-69. (internal-pdf:Hushka-2001-Two-generation repro-1449178880/Hushka-2001-Two-generation repro.pdf)

IARC 1995

Inveresk Research International (1981). Safety Tests on Vestinol DZ diisodecylphthalate. IRI Project N° 416730. Report N° 1930 to Chemische Werke Hüls AG, 1981.

Kamrin, Michael A.(2009). Phthalate risks, phthalate regulation, and public health: a review Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B: Critical Reviews, 12, 157-174

Kanerva, L., Jolanki, R., and T. Estlander. 1997. Allergic and irritant patch test reactions
to plastic and glue allergens. Contact Dermatitis. 37(6): 301-302

Kato et al 2007

Koch HM, Calafat AM: Human body burdens of chemicals used in plastic manufacture. Phil Trans R Soc B 2009; 364: 2063-2078

Koch HM, Drexler H, Angerer J: An estimation of the daily intake of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) and other phthalates in the general population. Int J Environ Health 2003a; 206: 77-83

Kohn MC, Parham F, Masten SA, Portier CJ, Shelby MD, Brock JW, et al.: Human

exposure estimates for phthalates. Environ Health Perspect 2000; 108: A440-A442

Koch HM, Wittassek M, Bruning T, Angerer J and Heudorf U (2011b). Exposure to phthalates in 5-6 years old primary school starters in Germany-A human biomonitoring study and a cumulative risk assessment. Int J Hyg Environ Health. 214(3): 188-195.

Krauskopf LG (1973). Studies on the toxicity of phthalates via ingestion. Environ. Health Perspectives 3, 61-72.

Kwack, Seung Jun; Han, Eun Young; Park, Jae Seok; Bae, Jung Yun; Ahn, Il Young; Lim, Seong Kwang; Kim, Dong Hyun; Jang, Dong Eun; Choi, Lan; Lim, Hyun Jung; Kim, Tae Hyung; Patra, Nabanita; Park, Kui Lea; Kim, Hyung Sik; Lee, Byung Mu, Comparative toxicological evaluation of phthalate diesters and metabolites in Sprague-Dawley male rats for risk assessment, Toxicological Research (Seoul, Republic of Korea) (2010), 26(1), 75-82

Lake, B. G., W. M. Cook, N. R. Worrell, M. E. Cunningham, J. G. Evans, R. J. Price, P. J. Young and F. M. B. Carpanini, 1991, Dose-response relationships for induction of hepatic peroxisome proliferation and testicular atrophy by phthalate esters in the rat. Hum Exp Toxicol, 10, 67-68.

Lington, A. W., M. G. Bird, et al. (1997). "Chronic toxicity and carcinogenic evaluation of diisononyl phthalate in rats."Fundam Appl Toxicol 36(1): 79-89.(internal-pdf://Lington 1997-3049582336/Lington 1997.pdf)

Mint A and Hotchkiss SAM (1993) Percutaneous absorption of dimetyl phthalate and di-n-butyl phthalate through rat and human skin in vitro. Prediction of Percutaneous Penetration, Volume 3B.

Müller, A.M., Nielsen, A. and Ladefoged, O., Ministeriet for Fødevarer, Landbrug og Fiskeri Veterinær- og Fødevaredirektoratet, 2003, Human exposure to selected phthalates in Denmark, rapport 2003:15.

National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (NICNAS) 2008 Existing Chemical Hazard Assessment Report. Diisodecyl Phthalate. Australian Government, Department of Health and Aging. Sydney, Australia. June 2008.

NIEHS 1988

NTP (2003) "NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of Di-isodecyl Phthalate (DIDP)."

NTP 2006

NTP-CERHR (2003b). National Toxicology Program. Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction (NTP-CERHR). NTP-CERHR Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Di-isononyl Phthalate (DIDP). NIH Publication No 03-4485.

OECD 1999: SODS INITIAL ASSESSMENT PROFILE. SIAM 9, 29 June-1 July 1999

Rubin RJ, Schiffer CA: Fate in humans of the plasticizer di-2-ethylhexyl phthalate, arising from transfusion of platelets stored in vinyl plastic bags. Transfusion 1976; 16: 330-335

SCCP (2007). Opinion on Phthalates in cosmetic products. Scientific Committee on Consumer Products, SCCP/1016/06, 21 March 2007.

SCHER (2008). Opinion on phthalates in school supplies. Scientific Committee on Health and Environmental Risks. Opinion adapted by written procedure on 17 October 2008.

Scott RC, Dugard PH, Ramsey JD, Rhodes C, 1987, In vitro absorption of some o-phthalate diesters through human and rat skin. Environ Health Perspect 74:223-227.

Silva MJ, Reidy A, Kato K, Preau L, Needham L and Calafat AM (2007a). Assessment of human exposure to di-isodecyl pthtalate using oxidative metabolites as biomarkers. Biomarkers 12(2): 122-144.

Smyth HF et al. (1962). Range-finding toxicity data: List VI. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 23, 95-107.

Waterman SJ, Ambroso JL, Keller LH, Trimmer GW, Nikiforov AI and Harris SB (1999). Developmental toxicity of di-isodecyl and di-isononyl phthalates in rats. Reprod Toxicol. 13(2): 131-136.

Waterman, S. J., J. L. Ambroso, et al. (1999). "Developmental toxicity of di-isodecyl and di-isononyl phthalates in rats."Reprod Toxicol 13(2): 1-6. (internal-pdf:Waterman 1999-3060062208/Waterman 1999.pdf)

Wittassek, M., W. Heger, H. M. Koch and K. Becker (2007) Daily intake of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) by German children - A comparison of two estimation models based on urinary DEHP metabolite levels. Int. J Hyg Environ-Health 210:35-42.

Wittassek M and Angerer J (2008). Phthalates: metabolism and exposure. Int J Androl. 31(2): 131-138.

Zacharewski, T. R., M. D. Meek, et al. (1998). "Examination of the in vitro and in vivo estrogenic activities of eight commercial phthalate esters."Toxicol Sci 46(2): 282-93. (internal-pdf://Zacharewski-1998-Examination of the i-4066424576Zacharewski-1998-Examination of the i.pdf)

Zhao, Binghai; Chu, Yanhui; Huang, Yadong; Hardy, Dianne O.; Lin, Shaoqiang; Ge, Ren-Shan, 2010, Structure-dependent inhibition of human and rat 11b-hydroxysteroid dehydrogenase 2 activities by phthalates, Chemico-Biological Interactions, 183（1）, 79-84.

化学工業日報社: 16112 の化学商品 2012

可塑剤工業会: 生産・出荷統計データ: 生産実績推移 月別・品種別, 国内出荷実績推移 月別・品種別, 2013

川崎晃一, 上園慶子, 吉川和利, 宇都宮弘子, 今村京子: 尿中クレアチニン排泄量に関する研究（3）－年齢・身長・体重・除脂肪量からの 24 時間排泄量予測－。健康科学 1985; 7: 35-42

川崎晃一上園慶子, 伊藤和枝, 上野道雄: 年齢・身長・体重を用いた 24 時間尿中クレアチニン排泄量予測式の作成とその検討 。日本公衛誌 1991; 8: 567-574

厚生労働省: 医薬品・医療用具等安全性情報 第 128 号. 厚生労働省医薬局, 平成 14 年 10 月. 2002c http://www.mhlw.go.jp/houdou/2002/10/h1031-1a.html#7

厚生労働省: ポリ塩化ビニル製の医療用具から溶出する可塑剤（DEHP）について。厚生労働省医薬局安全対策課長通知, 薬安発第 1017001 号, 同 1017002 号, 同 1017003 号, 平成 14 年 10 月 17 日, 2002d http://www.info.pmda.go.jp/mdevices/md2002-1017001.html

厚生労働省, 2010a, 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。同

別添 1 フタル酸エステルのトキシコキネティクス及び毒性。同別添 2 おもちゃの Mouthing によるフタル酸エステルの暴露。同別添 3 リスクの試算。 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会資料, 平成 22 年 6 月 2 日; 25--97.

厚生労働省 2010b 平成２２年９月６日 食安発 0906 第１号 厚生労働省医薬食品局食品安全部長通知 食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件について

財務省貿易統計

通商産業省 通商産業省公報（1975 年 8 月 27 日）

日本語版国際化学物質安全性カード 2001 国際化学物質安全性計画 国立医薬品食品衛生研究所

フタル酸ジオクチル（DNOP）

目次

フタル酸ジオクチル（DNOP）

Ⅰ．評価対象物質の概要 5
１．名称・分子式・分子量・構造式 5
２．物理化学的性状 5
３．国内製造量・輸出入量 5
４．用途 6
５．各国規制等 6
Ⅱ．安全性に係る知見の概要 8
１．体内動態 8
（１）吸収 8
（２）分布 8
（３）代謝 8
（４）排泄 9
２．実験動物等における影響 11
（１）急性毒性試験 11
（２）亜急性毒性試験 13
（３）慢性毒性試験及び発がん性試験 20
（４）免疫系への影響 20
（５）代謝物（MNOP）を用いた毒性試験 22
（６）分泌系及び生殖発生への影響 22
＜発生毒性＞ 23
（７）遺伝毒性 25
３．ヒトにおける影響 27
（１）急性毒性 27
（２）亜急性及び慢性影響 28
Ⅲ．ヒトに対する暴露量の推定 31
１．環境媒体からの暴露 31
（１）空気 31
（２）飲料水 31
（３）ハウスダスト 31
（４）食物 31
（５）その他 31
（６）暴露経路の積算に基づくヒトの一日摂取量推定 33
２．バイオモニタリングデータ 33
（１）DNOP の尿中代謝物濃度と一日摂取量の換算 33
（２）DNOP の尿中代謝物濃度実態及び日本人の一日摂取量推定 34
Ⅳ．国際評価機関等の評価 35
１．米国 35

（１）米国環境健康科学研究所（NIEHS） 35
（２）米国消費者製品安全委員会（CPSC） 35
２．欧州連合（EU） 36
欧州化学品機関（ECHA） 36
３．オーストラリア（National Industrial Chemical Notification and Assessment Scheme, NICNAS） 36
Ⅴ．毒性試験のまとめ.....38
＜主な酸化代謝物名、略号等＞.....53
＜参照＞.....55

Ⅰ．評価対象物質の概要

１．名称・分子式・分子量・構造式

一般名： フタル酸ジ-n-オクチル

IUPAC：＜和名＞ フタル酸ジ-n-オクチル

＜英名＞ Di-n-octyl phthalate

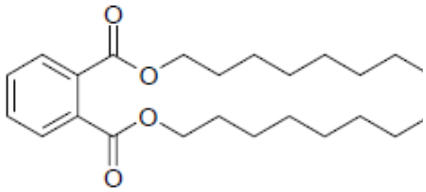
別名： 1,2-Benzenedicarboxylic acid, di-n-octyl ester、1,2-Benzenedicarboxylic Acid、1,2-di-n-octyl ester、DNOP、DOP

CAS No.： 117-84-0

分子式： $C_{24}H_{38}O_4$

分子量： 390.6

構造式：



２．物理化学的性状

物理的性状： 無色透明液体 *1

融点： -25 ℃

沸点： 220℃（4 mmHg）

引火点： 218℃

蒸気圧： <0.2 mmHg（150℃）

比重（水＝1）： 0.978

水への溶解性： 0.003 g/L（25℃）

オクタノール／水分配係数： Log Kow＝ 8.10（実測値*2）

8.54（推算値*3）

生分解性： 良分解性（化学物質審査規制法）

（NITE CHRIP、*1NIES Webkis-plus、*2 Ellington ら（1996）

*3 EPIWIN を用いた推算）

３．国内製造量・輸出入量

DNOP の国内生産量及び輸出入量等に関し、DNOP 単独での統計データはない。「DOP」という品目名での統計データがあるが、DOP は DNOP を意味することもあるが、フタル酸ビス（2-エチルヘキシル）（DEHP）と DNOP を包含するものである。さらに、かつては DEHP を DOP と称していた時期もあり、またプラスチック用の可塑剤としては DEHP が主流であるため、DOP 統計データは主に DEHP の生産量等を示しているものと考えられる。参考のため、DOP の 2007～2011 年の 5 年間の統計量を表 に示す。

表１　DOP の国内生産量・輸入量等（2007～2011 年）単位（数量：トン）

暦年	2007	2008	2009	2010	2011
国内生産	187,983	166,311	125,281	143,539	132,988
輸入量 *	9,508	20,359	25,012	16,005	36,198
輸出量 *	7,863	7,219	7,155	7,920	6,863
国内出荷量	184,349	162,520	123,859	140,389	128,772

出典　可塑剤工業会　2013、財務省 貿易統計

４．用途

DNOP の国内での使用状況、用途は不明であるが、米国 NTP の Center For The Evaluation Of Risks To Human Reproduction が公表しているモノグラフには以下の記載がある。

DNOP は、純品では商業用途に使用されていないが、フタル酸ジ C6-10 エステル類として知られる商業的に重要なフタル酸エステル類混合物の約 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、プールのライン材及び園芸用ホースなどの様々な商業製品の製造に使用されている（NTP-CERHR, 2003)。

また、ECHA は今回のレビュー（2010）で、欧州内での DNOP の商業的な使用はない可能性があることが明らかとなったと述べている。

５．各国規制等

食品用の器具・容器包装に関する規制

①国内規制

食品用器具・容器包装に関して、米国や EU では当該用途に使用可能として法令の条文や付表（ポジティブリスト）に掲載された物質のみ使用可能となるポジティブリスト制度により規制しているが、日本では食品衛生法において、器具又は容器包装の規格・基準を制定することにより規制を行っている。

DINP は食品衛生法において規格基準は設定されていないため、これに基づく使用制限はない。

② 米国

連邦規則集第 21 巻に定められた間接食品添加物として、接着剤の成分（§175.105)、メラミンーホルムアルデヒド樹脂（潤滑剤としての使用、§177.1460)、ゴム製品（可塑剤として使用、§177.2600）に使用可能である（FDA 2013)。

CPSIA2008 の§.108 に基づくフタル酸エステル類規制により、子ども用ケア用品のうち、3 歳以下の乳幼児の食事を容易にするための消費者製品に、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、乳幼児用ボトル、シ

ッピ―カップ）が挙げられている（CPSC、2011)。

③欧州連合

委員会規則(EU)No 10/2011 の食品接触用途のプラスチック材料又は製品における食品接触物質リストに収載されていない(EU 2011)。

Ⅱ．安全性に係る知見の概要

米国消費者製品安全委員会の毒性レビューに加え、米国毒性物質疾病登録機関（ATSDR）の毒性学的プロファイル、米国国家毒性プログラム-ヒト生殖リスク評価センター（NTP-CERHR）のモノグラフ、オーストラリアの評価書、欧州化学物質庁のレビュー等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した（CPSC 2010、ATSDR 1997、NTP-CERHR 2003、NICANS 2008、ECHA 2010）。

１．体内動態

（１）吸収

DNOP はラットでは小腸壁のエステラーゼにより MNOP と n-オクタノール 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た（Rowland et al, 1977）。

経口投与された DNOP の消化管からの吸収は速やかであると考えられている。しかし、吸収前に”DNOP ヒドロラーゼ“によるフタル酸モノ-n-オクチル（MNOP）への加水分解が必要であるか否か、また、他のフタル酸エステル類（例えば DEHP ; Albro 1986）のように吸収に飽和があるか否かについては不明である（CSPC 2010）。

（２）分布

ラットに DNOP 2,000 mg/kg 体重を強制経口投与し、投与後 24 時間までの血液及び精巣中の MNOP 濃度の測定が行われた。MNOP は血液中で 3 時間後、精巣で 6 時間後にピーク濃度に達した後に急速に減少した。MNOP の半減期及び薬物濃度時間曲線下面積（AUC）は血液中で 3.3 時間、1,066 μg･h/mL、精巣で 5.0 時間、358 μg･h/g であった（Oishi 1990）。

Sprague-Dawley ラット（雌雄、10 匹/群）に DNOP を 13 週間、混餌投与（5～5,000 ppm）した試験で、肝臓の DNOP 濃度は 5,000 ppm 群でも検出限界値（3 ppm）をわずかに上回 4～5 ppm であった。脂肪組織の DNOP 濃度は 500 ppm 以下の群では 7 ppm 以下であったが、5,000 ppm 群では雄で 15 ppm、雌で 25 ppm であった（Poon et al. 1995）。

（３）代謝

DNOP の成熟雌 Sprague Dawley ラット（SD ラット）におけるトキシコキネティクスに関する試験が Silva ら（2005）により行われた。

DNOP を経口投与（300mg/kg）後、尿中への DNOP 代謝物の排泄がモニターされた。標準品との比較により主代謝物としてフタル酸モノ-（3-カルボキシプロピル）（MCPP）が確認され、その他、フタル酸（PA）及びフタル酸モノ-n-オクチル（MNOP）の存在が確認された。また、クロマトグラフィでの挙動と質量分析の開裂パターンから、さらに 5 種の尿中の DNOP 酸化代謝物が同定された。これらはフタル酸モノカルボキシメチル（MCMP）、フタル酸モノ-（5-カルボキシ-n-ペンチル）（MCPeP）、フタル酸モノ-（7-カルボキシ-n-ヘプチル）（MCHpP）、及びフタル酸モノヒドロキシ-n-オクチルの異性体

（MHOP ; フタル酸モノ-（7-ヒドロキシ-n-オクチル）など)、及びフタル酸モノ（オキソオクチル）（MOOP ; フタル酸モノ-（7-オキソ-n-オクチル）など）と推定された。MCHpP（72 µg/mL）は MCPP（164 µg/mL）に次いで高濃度で検出された。

MCPP 及び MCHpP が高濃度であったことから、ω-酸化とその後の β-酸化がラットの *in vivo* における DNOP 代謝の主経路であることが強く示唆された。また、MHOP 及び MOOP のピークに重なりが認められることから ω−1 から ω−n の経路が存在することも示唆された（Silva et al. 2005)。

Silva らは尿中代謝物の中で酸化生成物が占める比率が高いことは DEHP の場合と類似しているも踏まえ、DEHP と同様の代謝経路を提案しおり、DNOP が MNOP と n-オクタノール に加水分解後、MNOP が ω－1 酸化（7-MHOP、7-MOOP）される経路及び ω 酸化（8-MHOP、MCHpP）後、繰り返し β 酸化され MCMP に至る図が示されている（図）（Silva et al. 2005)。

米国在住の人口統計学的に多様な人口集団の匿名成人 267 名から収集した尿について MCPP 及び MNOP の測定が行われ、86%の試料から MCPP が最高 49.9 ng/mL の濃度で検出され（検出限界 0.4 ng/mL)、平均濃度は 1.4 ng/mL であった。一方 MNOP の検出頻度は 10%であった（Calafat et al., 2006)。

ラット、フェレット、又はヒヒの肝臓及び小腸、ヒトの小腸のホモジネート（抽出上澄液 0.5 mL）とともに緩衝液中（総液量 4 mL）インキュベートした *in vitro* 代謝試験が行われた。肝臓ホモジネートは、遠心分離後の上澄み液 0.5 mL、小腸ホモジネートは 1mL を用い、5mM の DNOP を緩衝液中（総液量 4 mL)、37℃で 10～40 分間インキュベートした結果、いずれも DNOP の代謝物としてフタル酸モノ-n-オクチル（MNOP）が検出された（Lake et al, 1977)。

ラット肝ミクロソームを用いた *in vitro* の DNOP 及び MNOP の変換が検討され、DNOP は in vitro で MNOP、MHOP 及び PA を生成していた。このことは肝臓も DNOP の代謝にかかわる器官であることを強く示唆している。なお、MNOP の場合、MHOP と PA は検出可能な程度の濃度でしか生成していなかった（Silva et al. 2005）。

（4）排泄

ラットに DNOP を含む 7 種のフタル酸エステル類 300 mg/kg を強制経口投与し、24 時間で尿中に排泄された代謝物について、対応するモノエステル及びフタル酸エステルモノ-（3-カルボキシプロピル）（MCPP）に着目した測定が行われた。DNOP 投与群の尿では、極めて高濃度で MCPP（164 mg/L）が検出され、MNOP（0.3 mg/L）の約 550 倍の濃度であった。なお、MCPP は DIOP、DINP、DIDP 投与群の尿からも DNOP ほどの高濃度ではないものの、モノエステル濃度を相当に上回る濃度で検出された（Calafat et al., 2006)。

DNOP 代謝物の尿中排泄は二相性であった。代謝物濃度は DNOP 投与の 1 日後には著しく減少していたが、MCPP、MCHpP、MHOP 及び MOOP は 4 日後も検出された。一方、MCMP 及び MCPeP は初期の 24 時間に採取した尿にのみ検出された（Silva et al. 2005）。

ラットに本物質 0.2 mL を 24 時間間隔で強制経口投与したところ、初回投与から 48 時間までの尿中に投与量の 31%に相当する代謝物が排泄されており、それらは主にフタル酸のモノエステル体であった（Albro and Moore, 1974）。

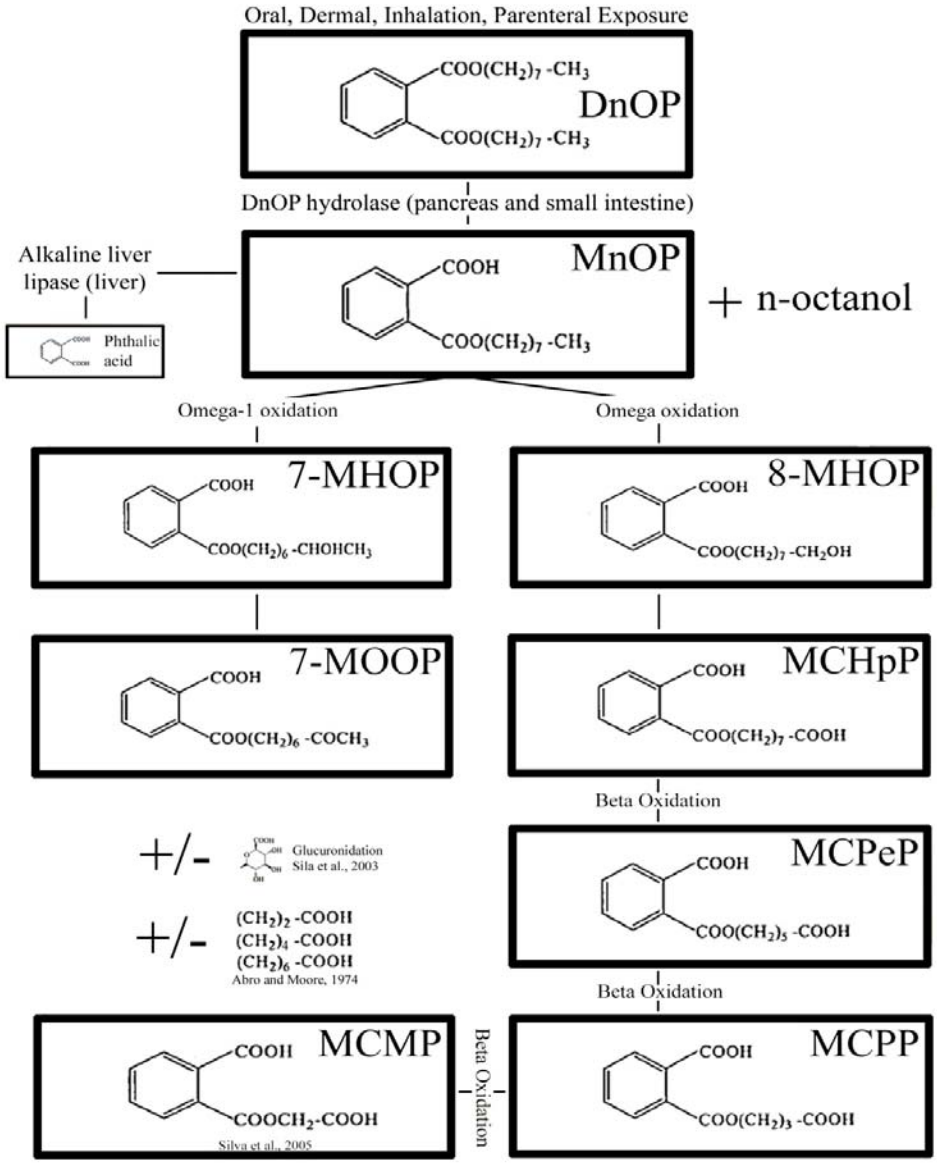


図　DNOP の推定代謝経路
（CPSC 2010）より引用）

２．実験動物等における影響

（１）急性毒性試験

経口半数致死量（LD_{50}）は、13g/kg 体重（マウス）、53.7g/kg 体重（ラット）、(CMA 1999)。（厚生労働省　2010a、NTP 2003）

①急性経口毒性

DNOP の経口半数致死量（LD_{50}）は、マウスで 6,513 mg/kg 体重（GTPZAB, 1973)、>12,800～13,000 mg/kg 体重（Dogra et al., 1989、Eastman Kodak Company, 1978 NICNAS, 2008 より引用)、ラットで 53,700 mg/kg 体重（Dogra et al., 1987)、47,000 mg/kg 体重（Balynina and Berezovkaia, 1976）と報告（ATSDR, 1997; CERHR, 2003,、NICNAS 2008）されており、マウスよりラットの方が急性経口毒性は低い（CPSC 2010)。マウスに関しては、経口 LD_{50} は、腹腔内投与によるもの（65,700 mg/kg 体重（Goldemberg and Safrin, 1977、Lawrence *et al.,* 1975)）に比べはるかに低い。対照的に、ラットに対する経口 LD_{50} は、腹腔内注射によるもの（>48,900 mg/kg 体重（Singh *et al.,* 1972)）と類似している。フタル酸ジ-C6-C10 エステル混合物（20%の DNOP 含有）もラットで試験した場合は低い急性経口毒性をもつ（LD_{50} > 2,000、39,900～61,000、及び > 30,720 mg/kg 体重（Huels, 1965, 1988、ECB, 2000a 及び NICNAS, 2007 より引用))。

CPSC（2010）のレビューでは急性経口毒性試験実施に関わる方法論的詳細はあまり提供されていない。省略されている詳細として、動物の数及び系統、DNOP 用量、死亡時期並びに臨床兆候が含まれる。方法論の不足は、FHSA が化学物質を急性毒性的であると結論付けるのに必要な事実、つまり「DNOP に対して引用されたマウス及びラットの全ての経口 LD_{50} は、経口 LD_{50} 範囲（50～5,000 mg/kg）より一貫して高い」という事実を曇らせるほどの重要性はないと考えられた。考えられる動物データを含み、その証拠の重みは、「DNOP は FHSA（Federal Hazardus Substance Act)による“急性毒性”の指定（16 CFR §1500.3（c）（2）（i）（A））には適合しない」という結論を支持するに十分であるとしている。（CPSC 2010）

②急性経皮毒性

モルモットは 75 mL/kg 体重の経皮 LD_{50} を示した（Bisesi, 1994)。（CMA, 1999、NICNAS, 2008）

ウサギの試験では、フタル酸ジ-C6-C10 エステル混合物（20% DNOP 含有）は低い急性経皮毒性を示し、LD_{50} は> 20,000 mg/kg 体重であった（Huels)。（CMA, 1999、ECB、2000a NICNAS, 2008、CPSC 2010）

CPSC（2010）では、急性経皮毒性試験実施に関する方法論的詳細（例えば mg/kg 体重

中の用量レベル、インキュベーション期間と状態）は、提供されていない。これらの事実は、追加試験の欠如と併せ、「FHSA による“急性毒性”（16 CFR §1500.3（c）（2）（i）（C））として DNOP を指定するには“証拠不十分”である」という結論が支持された。

③急性吸入毒性

ラットにおける試験では、フタル酸ジ C6-C10 エステル混合物（20%の DNOP 含有）は低い急性吸入毒性を示した（飽和大気中８時間後の死亡なし）（Huels)。（ECB, 2000a、CPSC 2010）

CPSC 2010 では、DNOP に関する急性吸入毒性データの欠如は、データギャップと考えられ、「FHSA による“急性毒性”（16 CFR §1500.3（c）（2）（i）（B））として DNOP を指定するには“証拠不十分”である」という結論が支持されている。

④一次皮膚刺激性

脱毛モルモット又はウサギの皮膚に塗布した試験では、DNOP は軽度の皮膚刺激物質であった（Eastman Kodak Company 1978、Marhold 1986、RTECS 2004、カナダ政府 1993、NICNAS, 2008)。

OECD TG 404 法によるウサギを用いた試験において、フタル酸ジ C6-C10 エステル混合物も軽度の皮膚刺激物質であった（Scientific Associates 1975、Huels, 1989、ECB, 2000a、NICNAS, 2007)。

CPSC 2010 では、皮膚刺激試験実施に関する方法論的詳細は提供されておらず、省略された詳細は、動物の数及び系統、DNOP 用量、閉塞か否か、作用のタイミング並びに臨床兆候を含むが、限定的ヒトデータ及び利用可能な動物データを含む証拠の重みから、「DNOP は FHSA で概説されている“腐食性”の定義（16 CFR §1500.3（c）（3））や、FHSA による“一次刺激性”としての指定（16 CFR §1500.3（c）（4））に合致しない」という結論が支持されている。

⑤一次眼刺激性

モルモットを用いた試験では、DNOP の投与により軽度の結膜刺激を引き起こした（Kodak Company 1978、NICNAS 2008)。

ウサギを用いた、DNOP　500 mg 用量による 24 時間の試験では、軽度の眼刺激を引き起こした（RTECS 2004、Marhold 1986、NICNAS,2008)。

ウサギの眼に、20 mg の DNOP を点滴した試験では、眼に重度の影響を誘発した（不明, 1946、NICNAS,2008)。

ウサギを用いたフタル酸ジ C6-C10 エステル混合物を投与した試験においても、DNOP

は軽度の眼刺激を引き起こした（Scientific Associates 1975b、Huels 1989、ECB, 2000a、NICNAS, 2007）。

CPSC（2010）では、一次眼刺激試験実施に関する方法論的詳細は提供されておらず、省略された試験の詳細は、動物の数及び系統、DNOP 用量、作用のタイミング並びに臨床兆候を含んでいるが、利用可能な動物データを含む証拠の重みは、「DNOP 投与は FHSA による“眼刺激性”（16 CFR §1500.3（c）（4））の指定に適合しない」という結論を支持するとした。

⑥感作性

DNOP 誘発による感作性が、動物試験で評価されている。DNOP で誘導後に惹起した脱毛モルモットによる試験では、感作性反応は引き起こされなかった（Eastman Kodak Company 1978、NICNAS, 2008）。

モルモットを用いたフタル酸ジ C8-C10 エステル（DNOP 含有）の感作性試験が、Good Laboratory Practices（GLP）及び OECD テストガイドラインに則り行なわれた。感作性反応はみとめられなかった（ECB 2000b、NICNAS 2008）。

CPSC（2010）では、動物データは、DNOP は感作性物質ではないと示唆しているが、ヒト職業データでは感作は暴露に伴って起こりうると示唆しているため、これらの対照的な議論から「FHSA による“感作性物質”（16 CFR §1500.3（c）（5）（i））として DNOP を指定するには“ヒト及び動物の証拠が限定的または不十分である」という結論を支持している。

（２）亜急性毒性試験

① 5 日間亜急性毒性試験（マウス）

Albino マウス（性別不明）40 匹/群に DNOP を 0、650、2500 mg/kg 体重/日の用量で 5 日間強制経口投与し、投与 48 時間後に脳心筋炎ウイルス（EMCV)及びマラリア原虫（plasmodium berghei)を感染させた。

EMCV 感染マウスでは 650 mg/kg 体重/日以上で有意に死亡率が高くなり、マラリア原虫感染では 2,500 mg/kg 体重/日で生存時間の短縮がみられた。（Dogra et al., 1989）

CPSC は、本試験の LOAEL を 650 mg/kg 体重/日であったとしている。（CPSC、 2010）

② 4 週間亜急性毒性試験（マウス）

B6C3F1 マウス雄 5 匹/群に DNOP を 0、500、10,000 ppm の用量で 4 週間混餌投与した。2 週目に中間と殺群を置いた。

ペルオキシゾームβ酸化（PBOX)の上昇が 4 週間投与では 500 ppm 以上投与群に、2 週間投与では 10,000 ppm 投与群にみられた。肝臓相対重量、ギャップ結合細胞間コミュニケーション及び門脈周辺肝細胞複性 DNA 合成に対する影響は、いずれの用量でもみられなかった。しかしながら、DNOP の投与は、ペルオキシソーム β 酸化活性を、2 週間目（500

ppm）及び2週間目と4週間目（10,000 ppm）に増加させた。（Smith et al., 2000）

CPSC では、本試験の LOAEL を 2 週間投与試験の PBOX の上昇に基づき 500 ppm であったと判断した。(CPSC 2010)

③ 2日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット雄 3 匹/群に DNOP を 0、2,000 mg/kg 体重/日の用量で 2 日間強制経口投与した。

投与群において、電顕検査で精巣ライディッヒ細胞の変化（ミトコンドリアの膨潤/変性、局所的な SER の拡張、糸状仮足並びにペルオキシゾームの数及び長さの増大がみられた。（Johnes et al., 1993)

④ 4日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット雄 12 匹/群に DNOP を 0、2,800 mg/kg/kg の用量で 4 日間強制経口投与した。

投与群において、体重、摂餌量、精巣重量、精巣の組織検査、精巣の Zn-65 含量及び尿中排泄量の変化並びに肝臓及び腎臓中 Zn-65 含量に変化はみられなかった。(Foster et al., 1980)

⑤ 7日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット雄 10 匹/群に DNOP 0, 2%の濃度（換算値 1000 mg/kg 体重/日)で混餌投与し、血清及び精巣中のテストステロン及びデヒドロテストステロン濃度、血清、精巣、肝臓、腎臓の Zn 濃度測定、器官重量及び精巣の組織検査を行った。

投与群では摂餌量の減少、精巣中 Zn 濃度の減少がみられた。その他の測定項目に変化はみられなかった。（Oishi and Hiraga, 1980)

⑥ 10日間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（4 週齢、10 週齢及び 15 週齢）における DNOP の 10 日間経口投与が実施され、DNOP の作用及び精巣委縮の誘導に対するラットの齢の影響について検討された。

その結果、4 週齢のラットにおいては精子細胞と精母細胞の欠損からなる精巣委縮が引き起こされた。同様に、10 週齢のラットにおいては精細管の 50%までが委縮を生じたが、残りの精細管には影響がみられなかった。一方、15 週齢のラットでは精巣損傷は生じなかった。4 週齢のラットに生じた精巣病変の可逆性は、対照群の動物が性成熟に達する前に投与を停止したか、あるいはその後まで継続したかどうかによった。正常な精巣重量及び組織学は、それぞれ、12 週及び 20 週以内に回復した。フタル酸エステルの毒性メカニズムは、セルトリ細胞の機能に対する作用に基づいている可能性がある（Gray and Butterworth., 1980)。（NTP-CERHR, 2003）

⑦ 2週間亜急性毒性試験（ラット）

雄の SD ラットに DNOP を 0, 500 mg/kg 体重/日の用量で 2 週間強制経口投与した。

その結果、肝臓重量の増加及び精巣重量の低下がみとめられた。血液学的変化はなかった。血清 ALP レベルの増加がみとめられた。（Kwack et al., 2010)。

⑧ 14 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット雄（6 匹/群）に DNOP を 0, 715 mg/kg 体重/日の用量で 14 日間強制経口投与した。肝臓相対重量の増加、肝酵素（Palmitoyl-CoA oxidation、 Enoyl-CoA hydratase heat labile、carunitine acetyltransfelase、lauric acid hydroxylation）活性の増加、D-アミノ酸酸化酵素活性低下がみられた。（Lake et al. 1984）

⑨ 14 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット雄 6 匹/群に DNOP を 0, 1,000 mg/kg 体重/日の用量で 14 日間強制経口投与し、肝臓重量及び肝酵素活性について検討した。

肝相対重量は投与群において有意に増加した。肝酵素では、Palmitoyl-CoA oxidation, Enoyl-CoA hydratase heat labile 、 p450 、 ethylmorphin N-demethylase 、 7-ethoxycoumarine O-deethylase、Lauric acid 11-hydroxylation 及び Lauric acid 12-hydroxylation の活性上昇又は上昇傾向がみられた。（Lake et al.1986）

⑩ 21 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット雄 6 匹/群に DNOP を 0, 20,000ppm で 21 日間混餌投与した。投与 3 日及び 10 日に中間と殺群を設けた。それぞれの群の投与量は 3 日；2266、10 日；2078、21 日；1906 mg/kg 体重/日であった。

摂餌量及び体重の高値が投与期間を通してみられた。10 日群に精巣相対重量の減少、10 及び 21 日群に肝相対重量の増加、分裂指数の増加/壊死を伴う小葉中心性脂肪蓄積、肝細胞の脂肪滴の蓄積、シアン化合物非反応性パルミチル CoA 酸化活性及び大粒子画分のカタラーゼ活性の増加、全群で小葉中心性グリコーゲン消失、sER の増生及び拡張、3 日群のみに毛細胆管微絨毛の短縮、10 日群のみにライソゾーム数の増加、21 日群のみに肝臓腫大、ペルオキシゾーム増生、5'-ヌクレオチダーゼ、コハク酸脱水素酵素及びグルコース-6-リン酸化酵素活性の低下がみられた。（Mann et al.1985）

⑪ 3 週間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar 雄ラット（6 匹～4 匹/と殺時点）に DNOP を 0, 2000 mg/kg 体重/日の用量で 21 日間混餌投与し、肝臓及び甲状腺に対する影響について検討した。なお、3 及び 10 日に中間と殺群を設けた。

いずれのと殺時点においても、肝臓の外観は淡く脂っぽく、小葉中心性のグリコーゲン消失、小葉中心性壊死、小葉中心脂肪蓄積、滑面小胞体増生、粗面小胞体消失がみられた。21 日のと殺時のみに、肝腫大、ペルオキシゾーム増生が見られた。また、甲状腺ホルモンである T4 及び T3 の血清中濃度を測定したが、いずれのと殺時点においても、対照群との間に有意差は見られなかった。（Hinton *et al.,* 1986）

⑫ 4 週間亜急性毒性試験（ラット）

F344 ラット雄 5 匹/群に DNOP を 0、1000、10000 ppm の用量で 4 週間混餌投与し、2 週に中間と殺群を設け、肝臓に対する影響を検討した。

10,000 ppm の 2 週間投与群で肝臓相対重量の増加、ペルオキシゾームβ酸化（PBOX)の上昇、小葉辺縁性 DNA 合成の上昇がみられた。小葉辺縁性 DNA 合成の上昇については 4 週間投与群においてもみられたが､その他の所見は 4 週間投与群ではみられなかった。1,000 ppm では 2 及び 4 週間投与群のいずれにおいても有意な変化は観察されなかった。（Smith et al.2000）

CPSC では、2 週間投与時の PBOX の上昇と 2 及び 4 週間投与時の小葉辺縁性 DNA 合成の上昇の増加について、いずれも LOAEL を 10,000 ppm、NOAEL を 1,000 ppm と判断した。(CPSC 2010)

⑬ 4 週間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット雄 6 匹/群に DNOP を 0、500 mng/kg 体重/日の用量で 4 週間経口投与した。

投与群で ALP の増加､Ca の増加､精子数の減少､精子死亡率の増加がみられた。(Kwach et al., 2009)

⑭ 13 週間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット雌雄各 10 匹/群に DNOP を 5、50、500、5,000 ppm（雄 ; 0、0.4、3.5、36.8、350.1 mg/kg 体重/日、雌 ; 0、0.4、4.1、40.8、402.9 mg/kg 体重/日）の用量で 13 週間混餌投与した。

5,000 ppm 投与群の雌雄で肝 Etoxyresorfin-O-deethylase 活性の低下、内皮の隆起、核の濃染/大小不同、甲状腺濾胞の大きさ及びコロイド密度の減少がみられた。

著者らは本試験の NOAEL を 500 ppm（雄 36.8、雌 40.8 mg/kg 体重/日）と判断した。（Poon et al., 1997）

⑮ 10 週間亜急性毒性試験（ラット）〔参考〕

部分肝切除を行った SD ラット雄（5 匹/群）に、ジエチルニトロソアミンを腹腔内単回投与後、DNOP を 0 及び 1%含有する飼料を 10 週間混餌投与した。

軽度なカルニチンアセチルトランフェラーゼ（ペルオキシゾーム増殖の指標）の上昇を伴うγグルタミルトランスペプチダーゼ（GGT)増殖巣の有意な増加（対照群の 6 倍）がみられた。(DeAngelo et al. 1986、CPSC 2010)

⑯ 26 週間亜急性毒性試験（ラット）〔参考〕

2/3 部分肝切除した F344 ラット雌雄に、ジエチルニトロソアミン 30 mg/kg 体重の腹腔内単回投与によりイニシエートし、10 日後から DNOP を 5,000、10,000 ppm の用量で 26 週間混餌投与した。肝臓での発がんと関連するγグルタミルトランスペプチダーゼ（GGT)及び GST-P の発現状況を免疫染色により検討した。

5,000 ppm 以上投与群において、肝臓重量の増加、GGT を発現している容積率の増加並びに GGT 及び GSTP を発現している肝臓重量の増加がみられた。10,000 ppm 投与群

では GGT 陽性結節及び GSTP 陽性結節がみられた。（Carter et al.1992、CPSC 2010 ）

⑰ 45 又は 90 日亜急性毒性試験（ラット）〔参考〕

Albino ラット雄に DNOP を 100、300、600 mg/kg 体重/日の用量で 45 日又は 90 日間、5 回/週で腹腔内投与し脾臓に対する影響を検討した。

100 mg/kg 体重/日以上投与群で脾臓の退色浮腫、白皮髄の末梢濾胞細胞数の減少及び赤皮髄の浮腫が、600 mg/kg 体重/日投与群で胸腺皮髄境界部の不明瞭、皮質細胞の減少及び髄質の過形成がみられた。（Dogra et al., 1985）

⑱ 90 日間亜急性毒性試験(ラット）〔参考〕

Albino マウス雄に DNOP を 0、100、300、600 mg/kg 体重/日の用量で 90 日間、5 回/週で腹腔内投与し、腎臓に対する影響を検討した。

100 mg/kg 体重/日投与群から用量相関的に腎臓糸球体の萎縮/細胞密度の減少、近位尿細管の膨潤/内腔閉塞、遠位尿細管の拡張/硝子円柱、直細血管の浮腫及び間質のリンパ球浸潤がみられた。（Khanna et al., 1990）

＜その他＞

①ペルオキシソーム増殖

CPSC (2010)は、DNOP のペルオキシゾーム増殖について、以下のようにまとめている。

ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体（PPAR）は DNOP により誘発される肝臓及び他の病態の原因となっている。Bility *et al., (*2004）は、マウスの 3T3-L1 線繊芽細胞を MnOP に 24 時間暴露させた後、トランスフェクトされたマウス及びヒトの PPARα、マウスの PPARβ、マウス及びヒトの PPARγ 受容体活性は、用量依存的にそれぞれ 32.4 倍、7.6 倍、 13.7 倍、11 倍、 及び 19.1 倍増加したことを実証した。同報告書によると、MnOP に 48 時間暴露させると、mRNA が二つの PPARα 標的遺伝子、アシル CoA オキシダーゼ-（ACOX; ラット肝細胞癌 FaO、2.6～5.6 倍；ヒト肝細胞癌 HepG2 細胞、1.1～1.3 倍）及びシトクローム p4504A（Cyp4A; ラット肝細胞癌 FaO 細胞、3.8～10.9 倍）をエンコードする誘因となった。MnOP はまた、未分化線維芽細胞 3T3-L1 において脂肪細胞（脂肪産生）を強力に誘導した。

マウス及びヒト受容体 PPAR 活性及び PPARα 標的遺伝子の誘導は MnOP により著しく増大したが、それに対応する肝臓のペルオキシソーム増殖増加は大半のラット及びマウスの試験で見受けられなかった。Smith *et al.,*（2000）の $B6C3F_1$ マウスにおける試験において、ペルオキシソームベータ酸化は増加したが、相対的肝臓重量、ギャップ結合細胞間コミュニケーション、門脈周囲肝細胞複製 DNA は報告されていない。肝臓重量の増加は、7,500 mg/kg 体重/日を 74 日間投与した CD-1 マウスの仔動物（F_1 世代）で報告されている（Heindel *et al.,* 1989）。肝臓重量の増加は、微細構造的変化と関連性はなかった。Sprague-Dawley ラット試験においても、脂肪酸の酸化、輸送、水和に重要なラット酵素（パルミトイル CoA、エノイル CoA ヒドラターゼ、カルニチンアセチルトランスフェラ

ーゼ）の活性や酸化、及びミクロソーム CYP 活性（ラウリン酸及びエチルモルヒネ N-デメチラーゼ）の誘導において、有意な変化が記載されているが、ペルオキシソーム増殖は記載されていない（Poon *et al.,* 1997、Lake *et al.,* 1984, 1986)。

DNOP に関して、PPAR 受容体の活性化、遺伝子誘導、酵素変化及び限定的なペルオキシソーム増殖における不一致は、低分子量代謝物への DNOP の急速な代謝の要因となっている（Bility *et al.,* 2004)。この仮説は、限定的ペルオキシソーム増殖は、Wistar ラットでは、より高用量でのみ発生するという所見により裏付けられる（Mann *et al.,* 1985、Hinton *et al.,* 1986)。

②甲状腺毒性

CPSC (2010)は、DNOP の甲状腺毒性について、以下のようにまとめている。

甲状腺における DNOP 誘発影響もピアレビュー刊行物に記載されている。3.5 及び 40.8 mg/kg 体重/日の DNOP を飼料中でそれぞれ投与した後、雌 SD ラットにおいて甲状腺濾胞の大きさが小さくなり、雌雄両方のラットにおいてコロイド密度が減少したことが報告された。飼料中で 2%の DNOP に 3、10、21 日間暴露させた Wistar ラットにおいて微細構造的及びホルモンの変化もみられた（Hinton *et al.,* 1986)。DNOP 投与は、血清チロキシン（T_4）を 3、10 及 21 日目に減少させ、トリヨードサイロニン（T_3）を 21 日目に増加させた。*in vitro* 試験において、DNOP 投与はまた、F344 ラットの甲状腺細胞株（FRTL）におけるヨウ化物取り込み（10-5 ～10-3 M）を、おそらくナトリウム-ヨウ素共輸送体の特定の活動を通じて、用量依存的に増加させる結果となった（NIS、Wenzel *et al.,* 2005)。微細構造的に、DNOP はまた、リソソームの数と大きさを増加させ、ゴルジ装置を増大させ、甲状腺のミトコンドリア損傷を誘導した（Hinton *et al.,*1986)。

DNOP が誘導する甲状腺構造と機能の変化は“持続的機能亢進反応”と呼ばれている（Hinton *et al.,* 1986)。しかしながら、この用語は甲状腺機能の文脈では誤解を招く。というのも、多くの別の甲状腺機能又は疾病状態が活動過多又は“機能亢進”と称され得るからである。生化学的には、“機能亢進”甲状腺はバセドウ病で発生するような、T3 及び T4 ホルモンの持続的な上昇に象徴される（Robbins *et al.,* 1994)。明らかに、減少した T4 及び軽度に上昇した T3 を含む経口暴露後のホルモン結果は、この定義に合致しない。構造的病変と、実際には全身性の甲状腺機能低下を示唆しているにもかかわらず。甲状腺機能亢進症の患者又は動物に典型的な臨床影響（体重減少、摂餌量の増加、多尿/多飲）もまた、レビュー試験では観察されず報告もされていない。

しかしながら、病理的及び微細構造的所見は甲状腺活性増加のいわば代表的なものである。Poon *et al.,*（1997）に記載されているように、DNOP が誘発する、卵胞の大きさやコロイド密度の減少は、活発にサイログロブリンと甲状腺ホルモンを合成したり分泌したりしている機能亢進甲状腺濾胞において一般的にみられる（Krstic, 1991)。

Hinton *et al.,*（1986）が述べているリソソームの数及び大きさの増加やゴルジ装置の肥大を含む DNOP 誘発微細構造的変化も、活発な甲状腺では一般的にみうけられる（Krstic, 1991、Krupp 及び Lee, 1986)。頂端小胞（ホルモンを合成している非常に活発な濾胞細胞に典型的なもの、Krstic, 1991、Tsujio *et al.,* 2007）又はコロイド液胞（Nilsson *et al.,* 1988）が増加していないため、そして他の全ての微細構造的、病理学的変化（ミトコンドリア損傷）が存在しているため、生合成又は分泌メカニズムが主に DNOP 暴露により標的にされ/影響を受けているかどうかを決定することは難しい。

DNOP 誘発性甲状腺毒性の実質的証拠がレビュー研究に提示されている。構造的及び機能的不全がラット及び *in vitro* の両方で観察されている。T3 及び T4 甲状腺ホルモンの変化がそうであるように、甲状腺濾胞の大きさを減少させコロイド密度を減少させるなどの構造的変化が報告された。

上記試験は「FHSA による“推定甲状腺毒性”として DNOP を指定することに対する十分な動物の証拠がある」という結論を支持するものである。

③副腎毒性

CPSC (2010)は、DNOP の副腎毒性について、以下のようにまとめている。

DNOP が誘発する副腎への影響は、45 日又は 90 日間 1 週間に 5 日毎日 DNOP を腹腔内注射した後のラット重量及び微細構造的変化を記載した唯一の試験に限定される（Dogra *et al.,* 1985)。これらの試験では、2,500 及び 5,000 mg/kg 体重/日に暴露した 5 日目に、副腎重量の有意な増加が観察され、10,000 mg/kg 体重/日の暴露では、有意でない増加が報告された。脂質空胞の増加と束状帯の細胞列の配置の損失も、90 日間 600 mg/kg 体重/日の投与の後に副腎皮質で報告された。

動物において DNOP が誘発する副腎毒性の証拠は、非伝統的な暴露方法（腹腔内暴露）を使用した唯一の試験に限られている。

方法論的欠陥及び追加データの欠損は、「FHSA による“既知あるいは推定される副腎毒性物質”として DNOP を指定することに対しては“動物の証拠が限定的あるいは不十分”である」という結論を支持するものである。

④胃腸毒性

CPSC (2010)は、DNOP の胃腸毒性について、以下のようにまとめている。

DNOP 暴露の胃腸への影響は限定的に調べられている。雄の Wistar ラットのある経口投与試験では、3、10、又は 21 日間飼料中で 2%の DNOP（1,906～2,266 mg/kg 体重/日、Mann *et al.,* 1985）に暴露した後、膵臓の外観に何ら変化は報告されなかった。この臓器系統について検討している他の試験はみあたらない。

上記のとおり、DNOP が消化器系（口腔、食道、胃、腸、膵臓）に与える影響を評価す

るために利用可能な情報は限定的である。吸収に関する付随的なデータは、これらの器官が DNOP を血液中に輸送する能力を維持していることを示唆している。

⑤肝臓毒性発現機序

CPSC（2010）は、DNOP が誘発する肝臓毒性の発現機序について、以下のようにまとめている。

DNOP 誘発肝臓毒性の実質的な証拠がレビュー研究で報告されている。肝臓の構造的機能的不全がラットとマウス両方の様々な系統で観察されている。 肝臓重量の増加、小葉中心性脂肪沈着のような構造的変化、及び細胞レベルでの微細構造的変化が報告されている。Wistar ラットではペルオキシソーム増殖が報告されているが、Sprague-Dawley ラットでは報告されていない。カルニチンアセチルトランスフェラーゼ活性の変更は、DNOP 暴露が脂肪酸代謝を変化させたことを示す。この機能は、多くのペルオキシソーム増殖によって初期の肝細胞中で誘導されるからである（Lake *et al.,* 1986)。ペルオキシソーム増殖に関連する他の酵素活性（すなわちシアン化物非感受性パルミトイル-CoA オキシダーゼ及びエノイル-CoA ヒドラターゼ活性）は DNOP 暴露によりわずかに誘導された。生化学的変化もまた、シトクロム p450 の調節に重要な酵素（すなわち、ラウリン酸、7-エトキシレゾルフィン O-デエチラーゼ、エチルモルヒネ N-デメチラーゼ、及び 7-エトキシクマリン O-デエチラーゼ）で観察された。（CPSC 2010）

（３）慢性毒性試験及び発がん性試験

DNOP 及びその代謝物について、経口投与による 1 年以上の慢性毒性試験や発がん性試験の報告は見当たらなかったな。

（４）免疫系への影響

DNOP 及び MNOP による有意な免疫学的影響が報告されている。DNOP は免疫適格細胞の構造的機能的構成要素に干渉し、体液媒介免疫 humorally mediated immunity も損なわれる可能性が示唆されている。

①5 日間亜急性毒性試験（マウス）（（２）①と同一試験）

Albino マウス（性別不明）40 匹/群に DNOP を 0、650、2500 mg/kg 体重/日の用量で 5 日間強制経口投与し、投与 48 時間後に脳心筋炎ウイルス（EMCV)及びマラリア原虫（plasmodium berghei)を感染させた。

用量及び時間に相関的な死亡率の増加（EMCV の接種後 4～10 日で 0 から 70%に、*P. berghei* 接種後 3～19 日で 20 から 80+%に）及び寄生虫 parasitemia の増加（*P. berghei* 接種後 5～14 日で 0.2 から 7%に）がみられた。

著者らは、本結果は、DNOP により宿主がインターフェロン及び抗体を生成する能力を損ない、白血球細胞の機能を変化させたことを示唆しているとしている。（Dogra *et al.,* 1989）

②13 週間亜急性毒性試験（ラット）（（２）⑭と同一試験）

SD ラット雌雄（10 匹/性/群）に 0, 5, 50, 500, 5000 ppm の DNOP を 13 週間混餌投与した。

投与により、アルブミン、カルシウム、無機リン、総タンパク質、白血球数、平均赤血球色素量及び容積並びに血小板数について、有意な用量相関的変化は報告されていない（Poon *et al.,* 1997)。

本報告により、DNOP による免疫学的影響は、試験動物の臨床化学や血液学的変化に依存していないことが示唆される。

③5 日間亜急性毒性試験（ラット）

Albino ラット雄 21 匹/群に DNOP を 0、2500、5000、10000 mg/kg 体重/日の用量で 5 日間強制経口投与し、このうちの 6 匹/群について、48 時間後に剖検して組織検査をした。残りの 5 匹/群については投与 48 時間後に SRBC（ヒツジ赤血球）を腹腔内投与し、体液性免疫の変化をみるために、IGM クラス抗体をプラーク形成細胞法により検出した。さらに血清中の抗 SRBC 抗体を測定した。残りの 10 匹については、間接的免疫性の変化を評価するために、投与 48 時間後に腹腔滲出液中細胞を採取してニトロブルーテトラゾリウム還元性及びオプソニン化された（呑食されやすくした）SRBC の呑食能について検討した。

組織検査では、2,500mg/kg 体重/日以上投与群で、白脾髄小動脈周囲リンパ鞘の細胞密度減少、胸腺の皮髄境界域の不明瞭化、局所又は末梢リンパ節胚中心活性の低下がみられた。その他の器官に異常はみられなかった。SRBC 摂取に対する抗体産生に用量相関的な低下がみられた。

ニトロブルーテトラゾリウム還元の減少が 5,000 mg/kg 体重/日以上投与群でみられ、代謝能の障害が示唆された（Dograet al, 1987)。

本調査では、本試験の LOAEL を 2,500 mg/kg 体重/日と判断した。ATSDR も抗体合成の減少に基づき LOAEL を 2,685 mg/kg 体重/日（ATSDR 換算）としている。

④5 又は 90 日間亜急性毒性試験（ラット）（（２）⑰と同一試験）〔参考〕

Albino ラット雄（2 匹/群/と殺時期）に DNOP を 100、300、600 mg/kg 体重/日の用量で 45 又は 90 日間、週 5 日腹腔内投与した。

600 mg/kg 体重/日で、胸腺及びリンパ節（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みられた。脾臓の変化（浮腫及び青白くなること paling）も全投与群において投与 45 日目までに明らかにみられた。600 mg/kg 体重/日投与群ではまた、投与 45 日目までに胸腺の皮質及び髄質の区別の喪失を、投与 90 日目までに皮質細胞及び髄質過形成の著しい減退をもたらした。白脾髄の周辺卵胞の脾臓細胞の枯渇､脾臓の赤脾髄における浮腫､リンパ節の皮質領域で報告された卵胞数の減少、脂質空胞の増加や副腎皮質束状帯での細胞列の配置の損失もまた､600 mg/kg 体重/日投与群において 90 日目までに明らかにみられた。

本試験の追加的な試験が行われ、ラット雄(6 匹/群）に 5 日間連続で 0, 2,500, 5,000 又

は 10,000 mg/kg 体重/日が腹腔内投与された。

2,500 及び 5,000 mg/kg 体重で副腎及び脾臓重量の有意な増加がみられた。高用量投与群（10,000 mg/kg 体重/日）においてもこれらの臓器重量のわずかな増加が報告された。胸腺、腸間膜リンパ節及び門脈リンパ節重量の有意な減少並びに末梢リンパ節重量の有意な増加もまた、高用量群でみられた。脾臓細胞も DNOP により影響を受け、T リンパ球マイトジェン（ヘマグルチニン - PHA）に対する脾細胞応答性は 10,000 mg/kg 体重でのみ有意に減少した。B リンパ球マイトジェン（リポポリサッカライド（LPS)）に対する応答性も DNOP の中用量以上投与群で有意に低下した。遅延型過感作 delayed hypersensitization を含む最終的な試験では、5,000 mg/kg 体重以上で DNOP 誘発のわずかで非有意な反応性減少を示した（Dogra *et al.,* 1985)。

（５）代謝物（MNOP）を用いた毒性試験

①皮下投与試験（マウス）（参考）

6-7 週齢の雌 Balb / c マウスに 1μg のオボアルブミン（OV）を皮下注射後、0、0.0053、0.053、0.53、5.3 mg/kg 体重の用量の MNOP を 1 回皮下投与した。

IgE 及び IgG1 の生成の減少が 5.3 mg/kg 体重でみられた。IgG_1 生成に対するアジュバント効果もまた、0.53、0.053 及び 0.0053 mg/kg 体重の MnOP 投与群で観察された（Larsen *et al.,* 2001)。

（６）分泌系及び生殖発生への影響

＜生殖毒性＞

①2 世代生殖・発生毒性試験（マウス）

CD-1 マウス雌雄 20 匹/性/群に DNOP を 0、1.25、2.5、5.0%含有する飼料を（F0; 1,800、3,600、3,800 mg/kg 体重/日、F1; 8640 mg/kg 体重/日)、交配 1 週間前から 98 日間同居-（Contenuou Breeding Protocol）中投与した生殖毒性試験を行った。

F0 ではいずれの用量でも毒性変化はみられなかった。腹あたりの出生児数及び児動物体重に影響はなかった。F1 では高用量投与群のみが調べられているが、肝臓及び腎臓重量の増加並びに精嚢重量の減少がみられたが、生殖パラメータに影響はみられなかった（Heindel et al、1989、Galti et al. 1985、)。

NTP-CERHR では、本試験の発生毒性及び生殖毒性の NOAEL を 7,500mg/kg/day、F1 の肝臓及び腎臓重量の増加に基づき全身毒性の LOAEL を 8,640 mg/kg 体重/日と判断した。（NTP-CERHR 2003）

②生殖毒性試験（ラット）

SD ラット（10 匹/性/群）に DNOP を 0, 5, 50, 500, 5000 ppm（雄; 0-350 mg/kg 体重/日、雌; 0-403 mg/kg 体重/日）用量で 13 週間混餌投与した試験（Poon et al. 1997)、及び SD ラット雄(12 匹/群）に DNOP を 2,800 mg/kg 体重/日の用量で 4 日間の強制経口投

与試験が行われた（Foster et al. 1980)。

いずれの試験においても生殖系臓器への影響は認められていない。

NTP は、Poon ら（1997)、Foster ら（1980）の試験のみでは、繁殖に対する十分な検討がなされていないため、生殖毒性がないとは判断できないものの、生殖毒性の NOAEL は、Poon ら（1997）の試験を基にラットでは 350mg/kg 体重/日であるとしている。（NTP-CERHR 2003）

そのほか、（２）亜急性毒性試験の部分に記載したように、ラットの DNOP 経口投与試験における精巣への影響については、2000 mg/kg 体重/日の 2 日間反復投与において、電顕検査で精巣ライディッヒ細胞の変化が（Johneset al. , 1993),、4 週齢、10 週齢における 10 日間反復投与では、4 週齢のラットにおいては精子細胞と精母細胞の欠損からなる精巣委縮、10 週齢のラットにおいては精細管の 50%に委縮が（Gray and Butterworth., 1980)、500 mg/kg 体重/日の 2 週間反復投与で精巣重量の減少、4 週間反復投与で精子数の減少、精子死亡率の増加（Kwach et al., 2009、2010）がみられている（詳細は（２）に記載の当該試験を参照)。

＜発生毒性＞

①発生毒性試験（マウス）

CD-1 マウス雌 40 匹/群に DNOP を 0、9,780 mg/kg 体重/日の用量で妊娠 6-13 日に強制経口投与した。

全ての母動物は正常に出産したが、投与により同腹児数の減少及び生後 1-3 日の体重増加の減少が認められた。投与により 1 腹当りの生存児数の減少及び児動物体重の減少がみられた（Hardin et al., 1987)。

②発生毒性試験（ラット）

SD ラット雌 21-24 匹/群に DNOP を 0、250、500、1,000 mg/kg 体重/日の用量で妊娠 6-20 日に強制経口投与した。

全投与群で痕跡頸肋の増加、500 mg/kg 体重/日以上投与群でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ASAT）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALAT）の増加、1000 mg/kg/day で肝臓重量の増加がみられた。

著者らは、本試験の LOAEL を 250 mg/kg 体重/日と判断した。(Saillenfait et al., 2011）

③発生毒性試験（ラット）〔参考〕

妊娠 SD ラットにおける DNOP（0、5、10 mL/kg（換算値：0、4,890、9,780 mg/kg 体重/日、DNOP の比重を 0.978 g/mL とした場合)）を妊娠 5、10 及び 15 日に腹腔内投与し、妊娠 20 日に母体及び胎児の検査を行った。

その結果、母動物に毒性は認められなかった。胎児体重は全投与群で減少し、奇形発生率の用量依存的な増加が認められた（Singh et al. 1972)。

＜代謝物（n-オクタノール）を用いた毒性試験＞

①生殖・発生毒性試験（ラット）

妊娠 Wister ラットの妊娠 6-15 日における､DNOP の代謝物である n-オクタノール(0、1、5、7.5、10 mmol/kg（130、650、945、1,300 mg/kg 体重/日 DNOP に相当)）の強制経口投与試験が行われた。

650 mg/kg 体重/日 以上投与群で母動物に摂餌量低下、体重低下及び死亡が認められたが、出産成績及び出生児への影響は認められなかった（Hellwig and Jackh 1997)。(厚生労働省　2010a）

＜その他＞

① フタル酸エステルによる腎ミクロゾーム（ヒト、ラット）11β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ（11β-HSD2）の阻害活性及びエストロゲン活性

ヒトとラットの腎臓（ミクロゾーム）11β-HSD2 を用いて、12 種類のフタル酸エステルジエステル及び 4 種類のモノエステルの阻害活性試験が行われ、フタル酸エステルによるグルココルチコイドホメオスタシスのかく乱性、特に、11β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ（11β-HSD2）の機能不全、阻害様式及び阻害活性と化学構造との関係が調べられた。

BBP（P<0.05）はヒト酵素のみを阻害した。一方、8 種類のジエステル（DMP、DEP、DEHP、DNPP、DHP、DNOP、DINP、DIDP）は、11β-HSD2 酵素活性に影響を与えなかった。阻害作用のあるジエステルと比較すると、8 種類の阻害作用のないジエステルはアルコール基が 1-2 炭素少ないか､あるいは分岐鎖又は非分岐鎖として 5-10 炭素多いかのいずれかであった。しかしながら、6 炭素のアルコール基をもったフタル酸エステルは、炭素が環化すると DCHP のように阻害作用を示し、ラット 11β-HSD2 に対する IC50 は 32.64 uM（P<0.001）であった。

したがって、フタル酸エステルが阻害剤であるかどうかは、化合物の大きさと形を反映している。ヒトの血清及び尿中から検出されるフタル酸エステル代謝物は、モノエステルである。親化合物の DEHP が阻害作用を示さなくとも、モノエステルの MEHP は、ヒト（IC50 = 110.8 ± 10.9 uM）及びラット（121.8 ± 8.5 uM）の 11β-HSD2 活性を有意に拮抗阻害した。特定のサイズと形状を有するフタル酸エステルは、拮抗阻害剤として作用することが示された（Zhao et al., 2010)。

② エストロゲン様作用

DNOP は、Zacharewski らによる受容体結合試験、MCF-7 細胞を用いたレポーター試験などの様々な *in vitro* 試験でエストロゲン様作用は認められていない。また、卵巣摘出ラットにおいても子宮肥大作用は認められていない（Zacharewski et al. 1998)。(厚生労働省　2010a）

③ *in vitro* 試験

また､MNOP は思春期ラットから単離したセルトリ細胞と生殖細胞の *in vitro* 共培養系における生殖細胞の脱離が認められた｡作用は､MEHP の 100 倍弱い(Gray and Beamand

1984）ものの、NTP-CERHP は他のフタル酸エステル類と同様の作用があることを示唆している。しかし、*in vivo* では DNOP 投与による生殖細胞やセルトリ細胞への影響は報告されていない。（NTP-CERHR 2003）

④ 生殖影響に関する考察

CPSC はペルオキシゾーム増殖に関するまとめ（（２）＜その他＞ ①ペルオキシソーム増殖を参照）を踏まえ、DNOP の生殖影響について、以下の様な考察を行っている。

PPAR の活性化に続く二次的な downstream 事象の継続的活性化が欠如していることは、DNOP に誘発される生殖影響の少なさを説明している点で重要性をもつかもしれない。フタル酸エステル類への暴露は、PPARα、ß、及び γ に影響を及ぼすことが報告されており、それらは全てラットとヒトの精巣で特定（describe）されている（Corton 及び Lapinskas, 2005）。これらの受容体の正常な機能の変更は、アロマターゼ遺伝子発現の阻害、エストラジオール代謝酵素 17ß-HSD IV 活性の誘導、 脂肪酸結合タンパク質の量の増加（Latini *et al.,* 2008）、及びマウス及びラットのセルトリ細胞におけるレチノイン酸受容体 α のシグナル伝達の干渉（Dufour *et al.,* 2003）に相関している。他の試験において、PPARα の無い Sv/129 マウスに高レベルのフタル酸エステルを飼料中で投与した場合もまた、正常な対照マウスに比べるとテストステロンの増加及びそれほど重度ではない精巣の病変をもたらした（Ward *et al.,* 1998）。これらの試験が示唆することは、フタル酸エステル誘発生殖影響は、PPAR 受容体への継続的影響に部分的には依存しているということである。したがって、DNOP の急速な代謝は、PPAR が媒介する生殖事象が他のフタル酸エステル類に同程度に発生しない理由の一つであろう（CPSC 2010）。

（７）遺伝毒性

NICNAS は以下のデータから、DNOP は細菌の変異と直接的 DNA 損傷アッセイにおいて陰性であり、in vivo の遺伝毒性の潜在性に関する情報はないが、DNOP は非遺伝毒性物質と結論している（NICNAS, 2008）。

ネズミチフス菌株 TA100、TA1535、TA1537、及び TA98 について、100～10,000 µg/プレートで 試験した場合、DNOP は（S-9 活性化の存在下及び非存在下で）変異原性に対して陰性であった（Zeiger et al., 1985）。 ネズミチフス菌での追加的な試験でも同様の所見が報告されている（Florin et al., 1980、Goodyear, 1981a、Sato et al., 1994、Seed, 1982、Shibamoto 及び Wei, 1986 ATSDR, 1997 より引用）。さらに、DNOP（2,000 µg/mL 活性化非存在下、100～2,000 µg/mL 活性化存在下）は大腸菌 DNA 損傷アッセイ（Goodyear, 1981b　ATSDR, 1997 及び NICNAS, 2008 より引用）及び SOS DNA 損傷クロモテストアッセイ（Sato et al., 1994　NICNAS, 2008 より引用）で陰性であった。

DNOP 含有混合物もまた遺伝毒性に関しては可能性がほとんど報告されていない。フタル酸ジ-C6-C10 エステル混合物（DNOP 含有）はマウスのリンパ腫アッセイで、活性化の存在下又は非存在下で（非用量相関的に）多義的であった（Barber et al., 2000　NICNAS,

2008 より引用）し、フタル酸ジ C8-10 エステル混合物（DNOP 含有）でもネズミチフス細菌変異及び CHO/HRRT 遺伝子座試験で陰性であった（CMA, 1999　NICNAS, 2008 より引用)。

さらに、NICNAS（2008）の検討した情報を踏まえ、CPSC は DNOP に関して、FDA のレッドブック 2000 で勧告されている遺伝毒性を誘発する化学物質の総合的能力を測定するために用いられる *in vitro* 及び *in vivo* の哺乳動物遺伝毒性試験データが見つからないので、。以下の遺伝毒性試験を補足する必要があるとしている（CPSC 2010)。

1）点突然変異 point mutations を検知するための細菌性アッセイ（ネズミチフス菌又は大腸菌使用）

2）点突然変異、染色体欠失、転座、有糸分裂組換え/遺伝子変換及び異数性を検知するための *in vitro* の L51784 TK+/-- 3.7.2C マウスリンパ腫細胞アッセイ、又は *in vitro* の哺乳動物細胞（例えば、チャイニーズハムスターの線維芽細胞、ヒト又は哺乳動物の末梢血リンパ球）の構造的染色体損傷のための細胞遺伝学的アッセイ

3）赤血球染色体の構造異常を検知するための *in vivo* 哺乳動物赤血球小核試験（FDA, 2000)。

CPSC のレビューでは、Federal hazardous Substance Act (FHSA）において、DNOP に関する *in vitro* 及び *in vivo* での哺乳動物遺伝毒性データが欠落していることと、レビューされた遺伝毒性試験の結果が主に陰性であることは、“既知又は推定遺伝毒性物質”として DNOP を指定するためには“動物又はヒトの証拠が不十分である”という結論を支持するものであるとしている（CPSC 2010)。

３．ヒトにおける影響

（１）急性毒性

ヒトにおける DNOP の急性毒性を決定する試験はみられない。

ヒトにおける感作性は、呼吸器刺激性について 173 名の被験者に対する症例が報告されている（Kanerva *et al.,* 1997）。閉塞性アレルギーパッチ試験において、2%DNOP の刺激発生頻度は 1.2%で本質的には陰性ではあるが、DNOP は軽度の呼吸器刺激物質であることが示唆されている。NICNAS（2008）は、本報告では、呼吸器刺激はフタル酸エステル混合物（DNOP 含有）に暴露した作業員で報告されており、複数のフタル酸エステルへの暴露を含むので、呼吸器刺激を直接 DNOP 暴露に関連づけることはできないとしている。DNOP 誘発呼吸器刺激データの欠落及び試験方法論の無記載はデータギャップであり、「“呼吸器刺激性”として DNOP を指定するには“証拠不十分である”」という結論を支持している。CPSC（2010）では、DOP の閉塞刺激パッチテストが行なわれたが、DEHP も本試験中で直接テストされたため、DNOP だと解釈されるとしている。

皮膚病変を持つ 30 名のプラスチック靴工場作業員グループと、皮膚病変を持たない 30 名のプラスチック靴工場作業員グループにパッチテストをして“物質の標準バッテリー”と四つの幅広く使用されている可塑剤に対する感作性が調べられた。皮膚病変のあるグループの 6 名の作業員がフタル酸エステルに対する感作性反応に陽性で、５名がコールタールへの反応に陽性であった。ECB 及び NICNAS は、本報告に明確に記載されてはいないが、フタル酸エステルジオクチルに対しても反応は観察されたとしている（ECB, 2000a、NICNAS, 2008）。

プラスチック製靴工場で働く作業員 400 人のうち 60 人について検査したところ 11 人が接触性皮膚炎、6 人が感作性を示した。また、別の症例報告において、１名が DNOP 蒸気への暴露後に喘息症状を起こした。この喘息症状はクロモグリク酸ナトリウム、肥満細胞安定剤の投与によって緩和した。（ECB, 2000a、NICNAS, 2008）

他の急性試験と同様に、DNOP の感作性能を支持する方法論的詳細は入手できていない。概要について“それ以上の詳細は報告されていない”（ATSDR, 1997）し、di-C8-C10 概要においても、実際の試験について OECD406 ガイドラインに従っていても、混合物中の相対比率に関する情報は取り上げられていない。いずれの試験概要も陽性対照結果を報告していない。Kanerva（1997）のパッチ試験、靴工場作業員試験、及び喘息試験では、誘導用量、惹起用量、以前の職業暴露の推定は報告されていない。これらは、仮定として暴露後なので、標準的な誘導後惹起のプロトコルは使用されておらず、職業的暴露が十分高度な人々への潜在的陽性結果は“誘導”をシミュレートしたものという限定的なものになっている。これらの試験のうち少なくとも１つにおいて、継続時間（2 日間の誘導/惹起、及び 2～4 日間の観察）も、実験動物における *de novo* 感作反応を生成するため典型的に使用されるもの（1～3 週間の誘導と誘導後 1～2 週間での惹起、EPA, 1998d）よりはるかに短かった。その上、その作業現場において、複数のフタル酸エステル及び他の化学物質への暴

露が関与していたため、他のフタル酸エステル又は化学物質による交差感作はその職業的試験から排除できていないとしている（Eastman Kodak Company, 1978　NICNAS, 2008 より引用)。

（２）亜急性及び慢性影響

① 男性の生殖系に対する影響

a. 精子

21～40 歳のインドの健康な男性 300 名（不妊男性 200 名（都会 88 名、田舎 112 名)、不妊でない男性 100 名（都会 40 名、田舎 60 名)）について、精液中のフタル酸エステル（DEP、DNBP、DEHP、DMP、DNOP）の濃度と精子のパラメータとの関係、及びフタル酸エステルの潜在的作用機序として、ミトコンドリア膜電位（MMP)、反応性酸素種（ROS)、脂質の過酸化（LPO）及び精子の DNA 断片化指標（DFI）を調べた。四つのグループで、精子の濃度、運動性、形態異常の割合には有意な違いは認められなかった。DEP、DNBP、DEHP レベルは田舎に比較して都会で高く、また、DEP、DNBP、DEHP、DMP レベルは不妊男性で不妊でない男性に比較して有意に高かった。しかし、DNOP は約 66%の被験者で検出限界以下であった。また、DEHP レベルは、精子濃度及び運動性と有意な負の相関を、形態異常、LPO、MMP、DFI、ROS と有意な正の相関を示したが、DNOP はいずれのパラメータとも有意な関係を示さなかった（Pant et al., 2008)。

なお、in vitro の知見ではあるが、精子の平均運動性、曲線速度、直線速度、直線性に対するフタル酸エステル（DMP、DEP、DNBP、DEHP、DNOP）の影響が、スウェーデン男性の精子を用いて精子液に添加することにより調べられている。（DNOP の試験濃度は 0, 64, 640 μM)。フタル酸エステルの影響は中程度であり、暴露時間の増加に伴い影響は強まった。DNOP は運動性に対してのみ有意な影響を与え、調べた 5 物質の中で最も毒性が低かった（Fredricsson et al., 1993)。

② 女性の生殖系に対する影響

a. 子宮内膜症、子宮筋腫

（子宮内膜症-インド）

フタル酸エステルと子宮内膜症の発症との関連性を調べるために、インドにおいて症例対照研究が実施された。インド人で子宮内膜症を有する不妊の女性 49 例（試験群；平均年齢 26.2 歳）と同年齢で子宮内膜症はないが、腹腔鏡検査で診断された卵管障害、子宮筋腫、多嚢胞性卵巣、突発性不妊、骨盤内感染症に関係する不妊の女性 38 例（対照群 I；平均年齢 27.1 歳）及び腹腔鏡検査の間、子宮内膜症及びその他の婦人科疾患がないことが証明され、妊孕性が確認された同年齢の女性 21 例（対照群 II；平均年齢 27.1 歳）から、血液サンプルが採集された。血液中のフタル酸エステルは、ガスクロマトグラフィーで測定された。

その結果、子宮内膜症の女性は、子宮内膜症のない女性と比較すると、有意に高い血中 DBP、BBP、DNOP 及び DEHP 濃度を示した。試験群（子宮内膜症）: 平均 0.44 [SD 0.41]; 0.66 [SD 0.61]; 3.32 [SD 2.17]; 2.44 [SD 2.17] μg/mL、対照群 I : 平均 0.08 [SD 0.14]; 0.12

[SD 0.20]; 0; 0.50 [SD 0.80] µg/mL）及び対照群 II : 平均 0.15 [SD 0.21]; 0.11 [SD 0.22]; 0; 0.45 [SD 0.68] µg/mL。

各ステージの子宮内膜症患者の血清中 DNOP レベルの分散分析では F 値が 94.88 と高く、フタル酸エステルの濃度と子宮内膜症の重篤度との間には、有意（$P < 0.05$）で強い相関関係が、4 種類のフタル酸エステルの全てで認められた（DnBP: $r = +0.73$、$P < 0.0001$; BBP: $r = +0.78$、$P < 0.0001$; DNOP: $r = +0.57$、$P < 0.0001$ 及び DEHP: $r = +0.44$、$P < 0.0014$）（Reddy et al., 2006）。

b. 乳癌

メキシコ北部においてフタル酸エステル暴露と乳がんの関係を調べる症例対照研究が実施された。乳がん女性 233 名（患者、平均年齢 53.41 歳）、及び患者と年齢及び居住地を対応させた健康女性 221 名（対照、平均年齢 53.83 歳）より尿を採取し、尿中のフタル酸エステル代謝物（MEP、MBP、MIBP、MBZP、MCPP、MEHP、MEHHP、MEOHP、MECPP）の濃度を調べた。MBP、MCPP（DNOP 及び他のフタル酸エステルの代謝物）、MEOHP の濃度は対照群で患者群より高かった。乳がんと尿中の MEP 濃度との間には有意な正の関係がみられ、MIBP、MBZP、MCPP 濃度との間には有意な負の関係がみられた。これらの関係は閉経前の女性でのみ有意であり、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（95 %CI : 0.05-0.59）であった（Lopez-Carrillo et al., 2010）。

③ 母親の暴露と児の生殖・発生に対する影響

（出生児の身体サイズ）

妊娠中のフタル酸エステルへの暴露と出産結果との関係を 149 名の日本人妊婦（平均年齢 31.9 歳）について調べた。フタル酸エステルへの暴露の指標として、妊娠 9 週から 40 週の間に 1 回、尿中の代謝物濃度（MMP、MEP、MNBP、MBZP、MEHP、MEHHP、MEOHP、MINP、MNOP）を測定した。DINP 代謝物（MINP）および DNOP 代謝物（MNOP）の濃度は低く、検出率はそれぞれ、7%、14%であった。出生時体重、誕生時身長、頭囲、妊娠期間と、それ以外の各フタル酸エステル代謝物濃度及び測定した全フタル酸エステル代謝物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）。

（妊娠期間及び流産）

メキシコの出生コホート研究に参加している妊婦を対象に、早産とフタル酸エステル暴露に関する症例対照研究を行った。早産女性（妊娠 37 週未満で出産、平均年齢 27 歳）（30 名）及び、対照女性（妊娠 37 週以上で出産、平均年齢 27 歳）（30 名）の妊娠第 3 期の尿中のフタル酸エステル代謝物濃度（MEHP、MBZP、MBP、MEP、MIBP、NEHHP、NEOHP、MECPP、MCPP、MCOP、MCNP）を測定したところ、DBP の代謝物である MBP 及び DNBP と DNOP の代謝物である MCPP の濃度は、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、尿中のこれら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（95%CI）は有意に高く MBP で 10.7（2.4-47.4)、MCPP で 6.3（1.8-21.9）であった。オッズ比は、MBP ではクレアチニンで補正しても有意に高く（5.4（1.5-19.3))、MCPP では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)。

④ 炎症及び酸化ストレス

炎症及び酸化ストレスにおける潜在的なメカニズムとして、種々のフタル酸エステルの関与を明らかにするため、1999 及び 2006 年の間の国民健康栄養調査（NHANES）における 10,026 名の参加者（男性 5102 人、女性 4924 人；年齢 6-50<）からのデータを用いて、尿中フタル酸エステル代謝物濃度と酸化ストレスに関係のある血液マーカー（ビリルビン：Bil）及び炎症（アルカリホスファターゼ（ALP)、好中球絶対数（ANC)、フェリチン（鉄）の状態及びフィブリノゲン）との関係について調査が行われた。

尿中には、MEHP、MEHHP、MEOHP、MECPP、MnBP、MiBP、MBzP、MEP、MCPP、MCNP、MCOP、MCHP、MiNP、MnOP、MnMP が含まれていた。共変量に関する補正をすると、ビリルビンは種々の代謝物を含むフタル酸エステル代謝物（DNOP の代謝物として、MNOP 及び Mono(carboxy octyl)phthalate を測定)に関して、逆相関（すべての p 値<0.0001）を示した。ビリルビンは強力な抗酸化剤であり、このような関係からフタル酸エステルは酸化ストレスの増加と関係している可能性が示された。同一代謝物の多くは、ANC、ALP 及びフェリチンと有意な正の相関関係が認められたことから、フタル酸エステルは炎症の増加と関係することが示唆された（Ferguson, 2012)。

⑤ アレルギー性疾患に対する影響

ブルガリアの子供（2-7 歳）を対象に、アレルギー疾患とフタル酸エステル暴露に関する症例対照研究が実施された。過去 12 か月の間に喘鳴、鼻炎、かゆみを伴う湿疹性皮疹の症状のうち二つ以上の症状のあった子供 102 名（患者）と、これらの症状のなかった 82 名（対照）について、子供部屋の埃中の DMP、DEP、DNOP、BBP、DEHP 濃度を測定したところ、患者の部屋では対照の部屋に比較して DEHP 濃度が高く、DEHP 濃度は過去 12 か月の喘鳴と有意に関連していた。また、DEHP 濃度と症状及び過去 12 か月の喘鳴との間に用量－反応関係が認められた。しかし、DNOP は 19.2%の部屋で検出されず、患者の部屋と対照の部屋で濃度は異ならなかった（Koolarik et al., 2008)。

Ⅲ．ヒトに対する暴露量の推定

フタル酸エステルジエステル類のヒトに対する暴露量の推定には、環境媒体のジエステル体分析値からの推計と、モノエステル体などの代謝物の尿中排泄からの摂取量推計の二つのアプローチが一般に用いられている。

１．環境媒体からの暴露

（１）空気

①大気・室外空気

大気・室外空気中のフタル酸エステル類の測定は、主に DEHP、DBP 及び BBP について行われており、DNOP についての測定結果は得られなかった。

②室内空気

室内空気中のフタル酸エステル類の測定は、主に DEHP、DBP 及び BBP について行われており、DNOP についての測定結果は得られなかった。

（２）飲料水

DNOP は水道水質モニタリングの対象となっていないため、飲料水中の検出状況は不明であるが、環境中の存在状況について、調査が行われている（環境省 2001、2003)。平成 13 年 1～3 月の調査では河川 59 地点中、7 地点から検出され、DNOP 濃度は 0.01～0.10 μg/L であった。湖沼 6 地点、地下水 15 地点ではいずれも未検出（検出下限 0.01 μg/L）であった。また、平成 14 年 10 月～平成 15 年 1 月の調査では、河川 25 地点、湖沼 6 地点、地下水 10 地点のいずれも未検出であった。

（３）ハウスダスト

我が国におけるフタル酸エステル類に関するハウスダストの調査はとして、主に DEHP、DBP 及び BBP について行われており、DNOP についての測定結果は得られなかった。

（４）食物

①食品中からの DNOP の検出実態

食品中からの DEHP の検出実態に関しても調査結果は見当たらなかった。

②食事調査

外食等については、厚生労働科学研究において、大阪市内で 2000 年 8 月に購入した市販弁当 10 検体について DNOP を含む複数の可塑剤（弁当では 12 種類）の一斉分析が行われた。DNOP は弁当 10 検体中からは検出されなかった（外海 2001)。

（５）その他

①医療暴露

PVC 製の医療用具の使用中に、可塑剤として用いられた DEHP が一部溶出することが

知られている（Rubin and Schiffer 1976 等)。我が国においても、国内での調査結果に基づき、厚生労働省は当該医療用具の適正な使用について注意喚起し、医療機器製造業者へ代替製品の開発を進めるよう通知している（厚生労働省 2002a、b)。

医療用具への可塑剤としての DNOP の使用実態については不明である。

②玩具からの暴露

乳幼児に特有な暴露経路の一つに、フタル酸エステル類を含有するおもちゃ等の Mouthing（乳幼児のおしゃぶり行為）などによる経口暴露が指摘されている（EU RAR 2008、NTP 2006)。EU は乳幼児の暴露評価において、最悪シナリオを想定し、この経路に 200 μg/kg 体重/日未満の暴露を割り当てている（CSTEE 1998、EU RAR 2008)。

我が国では 2010 年 2 月の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会器具・容器包装部会において、おもちゃの Mouthing による乳幼児のフタル酸エステル類の推定暴露量が試算されている。ビデオ記録調査により観察された、日本の乳幼児がおしゃぶり、おもちゃや手指、その他の身の回りの品物を Mouthing する実態と、可塑剤として DINP を含有する試験片を成人が Chewing することによる溶出モデル実験の結果に基づき、乳幼児の DBP、DEHP、BBP、DIDP、DINP 又は DNOP のいずれかを含有するおもちゃの Mouthing による推定暴露量が試算された。フタル酸エステル類の溶出量は、実験的に求められた DINP の値が他にも適用された。乳幼児はおもちゃ（おしゃぶりを除く）とそれ以外を区別せず Mouthing するため、観察された Mouthing 時間（おしゃぶりを除く）を、全てフタル酸エステル類を含有するおもちゃによるものと仮定した場合、モンテカルロ・シミュレーションによると暴露量の 50～95%タイル値は 13.5～36.4 μg/kg 体重/日と、点推定法による最大暴露量は 74.2 μg/kg 体重/日と推定された。さらにフタル酸エステル類を含有する「おしゃぶり」の Mouthing を含めると、それぞれ 15.1～49.3 μg/kg 体重/日及び 169 μg/kg 体重/日と推定された（厚生労働省 2010a)。

厚生労働省はこの検討を踏まえて、2010 年 9 月より食品衛生法における規格基準を以下のように改正した（厚生労働省 2010b)。

① おもちやの可塑化された材料からなる部分は、DBP、DEHP、及び BBP を 0.1%を超えて含有してはならない。
② 指定おもちゃに DINP 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。
③ 乳幼児の口に接触することをその本質とする部分であつて可塑化された材料からなる部分は、DIDP、DINP 又は DNOP を 0.1%を超えて含有してはならない。

当該規制以降、乳幼児の Mouthing によるフタル酸エステル類への暴露は、おもちゃによるものは低減していると予想されるが、それ以外の製品（例えばフタル酸エステル類を含有する日用品等）によるものは継続しており、実態は不明である。

③化粧品、パーソナルケア用品

我が国における調査データは見当たらず、実態は明らかではない。

（６）暴露経路の積算に基づくヒトの一日摂取量推定

DNOP については、暴露経路の積算に基づくヒトの一日摂取量推定の結果は見当たらなかった。

２．バイオモニタリングデータ

尿中に排泄される各種のフタル酸エステル代謝物、特にモノエステル体とその酸化代謝物の濃度は、様々な経路によるフタル酸エステル暴露を横断的に反映するため（NTP 2006)、ヒトのフタル酸エステル暴露量の推定に用いられている（NTP 2006、EU RAR 2008)。

（１）DNOP の尿中代謝物濃度と一日摂取量の換算

ヒトの尿中のフタル酸エステル代謝物濃度からフタル酸エステルの一日摂取量を推定するための換算式［1］が報告されている（David 2000、Koch et al. 2003a)。

$$\text{Intake（μg/kg 体重/日）} = \frac{\text{UE（}\mu\text{g/g Cr）} \times \text{CE（mg/kg 体重/日）} \times \text{MWd}}{\text{FUE} \times 1000\text{（mg/g）} \quad \text{MWm}}$$

式［1］において、UE×CE の項はスポットサンプルのデータを 24 時間暴露に対応させるために外挿する際の補正項であり、UE はクレアチニン 1 g 当たりの各代謝物尿中排泄量（μg)、CE は kg 体重当たりのクレアチニン一日排泄量（g/日）である。FUE は摂取されたフタル酸エステルジエステル（親化合物）に対する各代謝物の尿中排泄量の比（モル分画排泄率値： fractional excretion values（mol basis))、MWd はフタル酸エステルジエステルの分子量（DEHP ならば 390.6)、MWm は各代謝物の分子量（MEHP ならば 278.3）である（David 2000、Koch et al. 2003a)。

UE（クレアチニン 1 g 当たりの各代謝物尿中排泄量）は個々の生体試料ごとに求められる分析値である。それ以外の係数については実験的に得られた値などがいくつか知られている。

CE（クレアチニン一日排泄量）については、一般に Harper ら（1977）からの、男性の 23 mg/kg 体重/日 、女性の 18 mg/kg 体重/日が用いられている（Koch et al. 2003a、Kohn et al. 2000)。

日本人の CE について、明確な根拠のあるものは見当たらなかったが、年齢、身長、体重､性別等から日本人の尿中クレアチニン一日排泄量の予測式が作成される過程において、20 代から 80 代の男性（平均 54±SD 18 歳 ; 256 名）で平均 22.5±SD 4.9 mg/kg 体重/日、20 代から 70 代の女性（平均 52±SD 19 歳 ; 231 名）で平均 17.5±SD 3.4 mg/kg 体重/日との実測データが得られている（川崎ら 1985、1991)。

F_{UE}（モル分画排泄率値： 経口摂取量に対する代謝物の尿中への排泄量の比）については、ヒトにおける投与試験から得られた値が用いられている。

Kohn ら（2000）も尿中に排泄されたモノエステル体（MEHP など）からの、やや異なる換算モデルを報告しているが、同じデータ（Blount et al. 2000）の換算において、David（2000）の式を用いた場合とよく近似した結果を与えている（Koch and Calafat 2009)。

なお、スポットサンプルデータの外挿にはクレアチニンによる補正のほか、容量による補正も用いられているが、同様の値が得られ（Wittassek 2007)、また、スポットサンプルと 24 時間サンプルとから算出した場合も同等の値が得られている（Wittassek 2008)。

Koch らはドイツ人一般男女 85 名（早朝尿）におけるフタル酸エステル類代謝物の尿中排泄実態（Koch et al.2003b）における DNOP の一日摂取量の推定に、Albro らのラットを用いた試験結果から導出した FUE 0.043 を[1]式に適用し、DNOP の推定一日摂取量を中央値で<LOQ、95%タイル値で 0.42 μg/kg 体重/日と報告した（Koch et al. 2003a)。

（2）DNOP の尿中代謝物濃度実態及び日本人の一日摂取量推定

我が国における DNOP の尿中代謝物濃度については、以下のような報告がある。

Suzuki らの 2005～2008 年に採取した 149 名の妊婦のスポット尿中の 9 種のフタル酸エステル代謝物濃度と出生児への影響に関する調査で、DNOP 代謝物である MNOP 濃度（クレアチニン補正値）の幾何平均値は、0.025 μg/gCr であった。この調査ではフタル酸エステル代謝物濃度と出生児への影響（体重、身長、頭囲、妊娠期間）に相関はみとめられなかった（Suzuki et al. 2010)。

なお、Suzuki ら（2010）の論文では一日摂取量の推定は行われていない。

Ⅳ．国際評価機関等の評価

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）（NTP 2003）

DNOP は様々な食品中に検出される。しかし、ヒトの DNOP 暴露量に関する情報は十分ではないため、CERHR 専門家パネルは米国の一般市民の DNOP 暴露量について保守的な値として、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タル酸エステルである DEHP の暴露推定値である。

NTP は DNOP がヒトの発生や生殖に影響を与える可能性は恐らくない（probably not）と判断している。これは、DNOP によりヒトが発生や生殖に有害な影響を受けるという直接的な証拠はなく、マウスやラットの研究で、高濃度の DNOP 暴露が発生に有害な影響を与えるかもしれないとする限定的な証拠（limited evidence）はあるが、生殖については、有害な影響を与えないとするある程度の証拠（some evidence）があるためである。

DNOP については二つの発生毒性試験が実施されている。高濃度の DNOP（約 5,000、10,000 mg/kg 体重/日）を妊娠中のラットに妊娠 5、10、15 日目に腹腔内投与した試験では、胎児の奇形の増加及び低体重がみられた（Singh et al., 1972）。9,780 mg/kg 体重/日の DNOP をマウスに妊娠 6-13 日に強制経口投与した試験では、同腹児数の減少及び生後 1-3 日の体重増加が抑制された（Hardin et al., 1987）。

マウスに約 1,800、3,600、7,500 mg/kg 体重/日の DNOP を連続混餌投与した研究では、親動物にも出生児にも生殖影響はみられなかった（Guati et al., 1985、Heindel et al., 1989）。また、雄ラットに 4 日間（Foster et al., 1980）あるいは 13 週間（Poon et al., 1997）DNOP を経口投与した試験では精巣重量や組織に変化がみられなかった。

NTP は現在の DNOP 暴露が懸念をもたらすことは恐らくない（probably not）と考えている。この理由として、得られている知見は 2-3 の動物試験のみであるが、生殖影響はみられておらず、発生影響は非常に高暴露レベルでのみであることを挙げている。NTP は、ヒトの暴露レベルに関するしっかりしたデータはないが、米国一般人は有害な生殖あるいは発生影響に関して差し迫った懸念をもたらすような DNOP レベルには暴露されていないようであるとしている。

NTP はヒトの DNOP 暴露レベルが 30μg/kg 体重/日未満であるとの仮定に基づき、成人の生殖系についての懸念は無視できる（negligible）と結論している。また、DNOP がヒトの発生に有害な影響を与える可能性に関しては、高レベルの DNOP はマウスの胎児に致死的であると報告されているが、有害な影響を与えないレベルに関するデータが得られていないことから、発生毒性に関する結論をえるためには有害性及び暴露に関する情報が不十分であるとしている。

（２）米国消費者製品安全委員会（CPSC）

CPSC は 2010 年、DNOP の毒性レビューを公表した。その概要は下記のとおりである。

DNOP については、単回経口投与で恐らく急性毒性を示さないであろうという十分な動

物データがある。腐食性及び眼及び皮膚刺激性についても恐らく影響を示さないであろうとする十分な動物データ及び限られたヒトデータがある。感作性については、動物では陰性、ヒトでは陰性と陽性のデータがあり、判定ができない。亜慢性毒性については DNOP が実験動物の甲状腺、免疫系、腎臓、肝臓に有害影響を引き起こすことがそれぞれ、公表論文で報告されている。DNOP の発がん性、神経毒性、生殖又は発生毒性、経皮又は吸入毒性、呼吸器刺激性、遺伝毒性については、不十分あるいはわずかな動物データしかなく、これらの影響については「毒性を示す可能性がある（possibly toxic)」と結論することはできない。

全体として、DNOP は短期及び亜慢性毒性に基づき「毒性」とみなされる。この結論は DNOP が動物試験で肝臓、腎臓、甲状腺及び免疫系に毒性を誘導するという十分な証拠に基づいている。短期の経口暴露については、ラットの 14 日間の強制経口投与試験（Lake et al., 1984、1986）での相対肝重量の増加と肝に関連した生化学的機能変化の LOAEL である 1,000 mg/kg 体重/日に不確実係数 1,000（種差：10、個体差及び高感受性集団：10、LOAEL から NOAEL への変換：10）を適用して、ADI は 1.0 mg/kg 体重/日と算出された。中期の経口暴露については、雄ラットの 13 週間混餌試験（Poon et al., 1997）における肝臓変化（酵素活性の変化及び組織学的変化）の LOAEL である 350.1 mg/kg 体重/日に不確実係数 100（種差：10、個体差及び高感受性集団：10）を適用して、ADI は 0.368 mg/kg 体重/日 と算出された。DNOP を含む製品は、「妥当な予測できる取り扱い及び使用」において、短期及び中期の ADI（それぞれ、1.0 mg/kg 体重/日、0.368 mg/kg 体重/日）を超える短期（急性）及び中期（亜慢性）暴露を生じる場合は「有害」であるとみなされうる。

２．欧州連合（EU）

欧州化学品機関（ECHA）

DNOP は REACH 規則において製品中の含有量や用途が規制されているが、ただし書きに新たな知見を交え再評価することが規定されている。このため ECHA は 2010 年に DNOP の再評価を行ったものの、一方で DNOP には物質の同一性に関する混乱が懸念され、他方で欧州市場における本物質の実際の使用量に関する矛盾する情報があるため、REACH 規則の規定見直しを行うに足る有害性や曝露に関する新たな情報は現時点ではないと判断した。（ECHA, 2010）

なお、今回のレビューで、欧州内での DNOP の商業的な使用はない可能性があることが明らかとなったと述べている。

３．オーストラリア（National Industrial Chemical Notification and Assessment Scheme, NICNAS）

Existing Chemical Hazard Assessment Report Diisononyl Phthalate（June 2008）

NICNAS は米国 CERHR 及び ATSDR の評価書をベースにし、さらに 2006 年 9 月までの文献検索で得られた最新知見を基に DNOP の有害性評価結果を公表した。その概要は下記のとおりである。

DNOP の実験動物に対する急性毒性は低い。皮膚及び眼に対する刺激性はほとんどない。皮膚感作性については情報がないが、フタル酸エステル類は一般に皮膚感作性が低い。反復投与毒性試験の主な標的は肝臓であり、ペルオキシゾーム増幅を伴わないようである。13 週間のラット混餌試験の LOAEL は、肝臓及び甲状腺の組織学的変化に基づき 350 mg/kg 体重/日、NOAEL は 37 mg/kg 体重/日であった（Poon et al., 1997）。DNOP はバクテリア突然変異試験及び DNA の直接的損傷試験で陰性であった。得られている *in vitro* データより DNOP は変異原性ではないと考えられる。発がん性に関する限られたデータでは、DNOP は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の肝病変のプロモータとして作用する可能性があることを示している。全体として DNOP の発がん性を判定するにはデータは不十分である。

DNOP はマウスの連続混餌試験（Heindel et al., 1989）で試験された最高用量である 7,500 mg/kg 体重/日及びラットの 13 週間亜慢性試験（Poon et al., 1997）の最高用量である 350 mg/kg 体重/日で生殖毒性を誘導しないようであった。代謝物である MNOP を用いた *in vitro* の試験では精巣への影響が示唆されたが（Gray and Beamand, 1984）、マウスでもラットでも亜慢性試験において精巣への影響は認められず、繁殖能への影響の NOAEL は 7,500 mg/kg 体重/日であった。マウスでの試験は DNOP が発生毒性を誘導する潜在性が低いことを示唆しており、NOAEL は 7,500 mg/kg 体重/日であった。エストロゲン様作用を調べる *in vivo*、*in vitro* の試験ではエストロゲン反応を誘導せず、ヒトのエストロゲン受容体との結合親和性もみられなかった（Zacharewski et al., 1998、Takeuchi et al., 2005）。

Ｖ．毒性試験のまとめ

DNOP の実験動物を用いた経口投与による急性毒性試験での LD50 値はマウスで 6,513 - 13,000 mg/kg 体重、ラットで 47,000 - 53,700 mg/kg 体重であり、急性毒性は弱い。

DNOP の刺激性については、皮膚刺激性及び眼刺激性とも軽度であった。また、di-C8-C10 アルキルエステル（DNOP 含有）でのモルモット皮膚感作性試験では感作性は認められなかった。反復投与により、主に肝臓、精巣、甲状腺及び免疫系に影響が見られた。

肝臓に対する影響として、ラットで肝臓重量の増加、小葉中心性脂肪沈着、小葉中心性グリコーゲン消失、小葉中心性壊死、ペルオキシゾーム増生がみられ、また肝臓中の P450 関連酵素、即ちラウリン酸水酸化酵素、7-エトキシレゾルフィン O-デエチラーゼ、エチルモルヒネ N-デメチラーゼ、エトキシクマリン O-デエチラーゼの活性の上昇、さらにペルオキシゾーム関連酵素、即ちカルニチンアセチルトランスフェラーゼ、パルミトイル-CoA 酸化酵素、熱不安定エノイル-CoA ヒドラターゼ活性の上昇及びペルオキシゾーム β 酸化活性増加が報告されている(Poon et al., 1997 ; Hinton et al., 1986 ; Lake et al., 1984、1986 ; Smith et al., 2000)。

甲状腺に対する影響として、ラットで甲状腺濾胞の縮小、コロイド密度の減少、甲状腺濾胞細胞のリソソームの数及び大きさの増加、ゴルジ装置の肥大、ミトコンドリア損傷を引き起こし、血中 T4、T3 濃度も変化したと報告されている（Poon et al., 1997 ; Hinton et al., 1986)。

精巣に対する影響として、ラットで精巣重量低下、精子数の減少、精子死亡率の増加やライディッヒ細胞への影響（ミトコンドリアの膨潤/変性、SER 拡張など）が見られた試験もあるが、高用量投与でも精巣に対する影響の見られていない試験もある。また暴露週齢によって精巣に対する影響が異なり、性成熟前の暴露で影響が大きいとの報告もある（Kwack et al., 2009 ; Johnes et al., 1993 ; Gray and Butterworth,1980)。

免疫系に対する影響として、脳心筋炎ウイルス又はマラリア原虫を感染させたマウスにおいて、DNOP の用量に相関して死亡率が増加した。また、ラットでは DNOP 投与により組織学的に白脾隋小動脈周囲リンパ鞘の細胞密度減少、胸腺皮髄境界域の不明瞭化、末梢リンパ節胚中心活性低下が見られ、腹腔内投与したヒツジ赤血球の呑食に用量相関的な低下が見られたと報告されている（Dogra et al., 1987, 1989)。

NTP は亜急性毒性の NOAEL として、Poon et al., 1997）の試験を基に、雄で 36.8、雌で 40.8 mg/kg 体重/日であるとしている。

DNOP の慢性毒性試験及び発がん性試験については実施されていない。

生殖毒性については、マウスを用いて連続同居方式による混餌投与二世代試験をおこなった。F0 ではいずれの用量でも毒性変化は見られなかった。F1 では高用量（5%）で肝臓及び腎臓重量の増加、並びに精嚢重量の減少が見られたが、生殖パラメータに影響は見られなかった（Heindel et al., 1989)。なお、ラットでは亜急性毒性試験の項で示したように、精巣や精子細胞に対する影響が見られているが、生殖に関する検討は行われていない。

発生毒性については、マウスでは妊娠期間中に DNOP を強制経口投与したが、

9780mg/kg体重の高用量で1腹当たりの生存児数の減少及び児動物体重の減少が見られたのみで、催奇形性やその他の発生毒性は見られなかった（Hardin et al., 1987)。ラットでは 250-1000 mg/kg 体重の用量を妊娠 6-20 日に強制経口投与した。AST 及び ALT の増加及び肝臓重量の増加といった肝障害及び痕跡頸肋（変異）が見られたが、催奇形性やその他の発生毒性は見られなかった（Saillenfait et al., 2011)。

生殖毒性の NOAEL として NTP はマウスで 7500、ラットで 350 mg¥kg 体重/日であるとしている。

遺伝毒性に関して、細菌を用いた復帰突然変異試験及び DNA 損傷試験、マウスリンフォーマ試験、トランスフォーメーション試験、CHO 細胞による HPRT 遺伝子座試験の全てで陰性又は曖昧な結果であり、陽性反応は示されなかった。

DNOP のヒトにおける急性毒性を決定する試験は得られていない。

DNOP のヒトでの刺激性については本質的に陰性であるが、軽度の呼吸器感作性を持つことが示唆されている。

DNOP はヒトの精子濃度､運動性､形態に影響しないという報告と（Pant et al., 2008)、精子運動性に影響するという報告が（Fredricsson et al., 1993）ある。

子宮内膜症と血中DNOP濃度との間に相関性のあることが前向き症例対照研究で報告されている（Reddy et al., 2006)。

DNOP の代謝物である MCPP 濃度は満期産女性と比較して早産女性で有意に高いことが出生コホート研究で報告されている（Meeker et al., 2009)。

DNOP の部屋中濃度と子供のアレルギー疾患との関係について症例対照研究が行われたが、DNOP の部屋中濃度が低く関係は見出されなかった（Koolarik et al., 2008)。

CPSC では、合理的に予見可能な取り扱い及び使用に当たって、FHSA による短期（急性）又は中期（亜急性）暴露での ADI（1 日可能摂取量）である 1.0 又は 0.368 mg DNOP/kg 体重/日を上回るならば、DNOP を含有する製品は危険であると思われるとしている。

本表は、本調査で検討対象とした毒性試験等の結果をまとめたものである。また、各文献のクライテリアは本調査における検討に基づき設定されたものである。

表 12　DINP の毒性試験等のまとめ

番号	試験の種類	動物種	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg 体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	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	文献の重要度
2.(1)①	急性毒性	ラット	albino	雄	単回	強制経口					○	死亡		LD50＝５３,７００		Dogra, 1987	
2.(1)①	急性毒性	ラット			単回	経口					○	死亡		LD50 ＝ 47,000		Balynina and Berezovkaia, 1976	
2.(1)①	急性毒性	マウス			単回	腹腔内					○	死亡		LD50 ＝ 65,700		Goldemberg and Safrin, 1977 、Lawrence et al., 1975	
2.(1)①	急性毒性	ラット	SD		単回	強制経口					○	死亡		LD50 ＞ 48.900		Singh et al., 1972	
2.(1)①	急性毒性	モルモット			単回	経皮					○	死亡		LD50=75 mL/kg		Bisesi, 1994	
2.(1)②	急性経皮毒性	モルモット		脱毛		塗布					○	感作性なし			NICNAS 2008	Eastman Kodak Company 1978	
2.(1)②	急性経皮毒性	ウサギ			単回	塗布					○	軽度の皮膚刺激性				Huels, 1989	
2.(1)②	急性経皮毒性	モルモット									○	感作性なし			NICNAS 2008	ECB 2000b	

番号	試験の種類	動物種	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg 体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	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	文献の重要度
2.(1)②	眼刺激性	ウサギ			単回（24時間）	点眼	500 mg				○	軽度の眼刺激性			NICNAS 2008	RTECS 2004、Marhold 1986	
2.(1)②	眼刺激性	モルモット									○	軽度の皮膚刺激性			NICNAS 2008	Kodak Company 1978	
2.(2)①(4)①	5 日間反復投与（＋EMCV）	マウス	Swiss albino		5 日間	強制経口	0, 650, 2600				○	ウイルス及び寄生虫接種による死亡率の増加、平均生存時間の減少、(650)		650	CPSC 2010	Dogra et al., 1989	△
2.(2)②	4 週間亜急性毒性	マウス	B6C3F1	雄	2 及び 4 週間	混餌	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 2010	Smith et al., 2000	○
2.(2)×	10 週間亜急性毒性試験	マウス			週に 5 日、1-10 週間	腹腔内					○	死亡		LD50=6.40 ml/kg(1week) ～ 1.37 ml/kg(10 weeks)		Autian, 1973	
2.(2)③	2 日間亜急性毒性試験	ラット	Wistar	雄・3 匹/群	2 日間反復投与	強制経口	2000				○	精巣のライディッヒ細胞の超微形態学的変化（ミトコンドリアの膨潤、変性、SER の局所的拡張、糸状仮足及びペルオキシゾームの数及び長さの増加（2000）		2000	CPSC 2010	Johnes et al., 1993	△

番号	試験の種類	動物種	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	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	文献の重要度
2.(2)④(6)<生殖毒性>②	4 日間亜急性毒性試験	ラット	SD	雄・12 匹/群	4 日間	強制経口	0, 2800				○	体重、摂餌量、精巣相対重量、精巣の組織検査、Zn-65 含量及び尿中排泄量に変化なし、肝臓及び腎臓中 Zn-65 含量にも変化なし	2800		CPSC 2010	Foster et al., 1980	△
2.(2)⑤	7 日間亜急性毒性試験	ラット	Wistar	雄	7 日間	混餌	1000(2%)				○	摂餌量減少、精巣中 Zn 濃度減少(1000)（血清 Zn 及びテストステロン濃度に影響なし）		1000	CPSC 2010	Oishi and Hiraga, 1980	△
2.(2)⑥	10 日間亜急性毒性試験	ラット		4 週齢、10 週齢及び 15 週齢	10 日間	経口					○	精子細胞と精母細胞の欠損からなる精巣委縮、精細管の 50%委縮た					
2.(2)⑦	2 週間亜急性毒性	ラット	SD	雄	2 週間		500				○	肝重量増加、精巣重量減少、ALP 増加（500）		500		Kwack et al., 2010	△
2.(2)⑧	14 日間亜急性毒性試験	ラット	SD	雄	14 日間	強制経口	715				○	肝臓相対重量の増加、肝酵素活性の増加 (palmitoyl-CoA oxidation, ethylmorphin N-demethylase, enoyl-CoA hydrase heat labile, carnitine acetyltransfarase, lauric acid hydroxilation), D-アミノ酸酸化酵素活性の減少（715）		715	CPSC 2010	Lake et al., 1984	△
2.(2)⑨	14 日間亜急性毒性試験	ラット	SD	雄	14 日間	強制経口	1000				○	肝臓相対重量の増加、肝酵素活性の上昇 (palmitoyl-CoA oxidation, ethylmorphin N-demethylase, enoyl-CoA hydrase heat labile)、lauric acid 11-12 hydroxylation 及び 7-ethoxycoumarin 0-deethylase 活性低下（1000）		1000	CPSC 2010	Lake et al., 1986	△

番号	試験の種類	動物種	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	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	文献の重要度
2.(2)⑩	21 日間亜急性毒性	ラット	Wistar	雄・6 匹/群	3、10、21 日間	混餌	2266（3 日間）、2078（10 日間）、1906（21 日間）				○	摂餌量及び体重の高値(3, 10 21 日)、精巣相対重量の減少（10 日)、肝相対重量の増加、分裂指数の増加、壊死を伴う小葉中心性脂肪蓄積、肝細胞への脂肪滴の蓄積、シアン化合物非反応性パルミチル CoA 酸化及び大粒子画分のカタラーゼ活性の増加（10,21 日)、小葉中心性グリコーゲン消失、sER 増生及び拡張（3,10,21 日)、毛細胆管の微絨毛の短縮（3 日)、ライソゾーム数の増加（10 日)、肝腫大の増加、ペルオキシゾームの増加、5'-ヌクレオチダーゼ、コハクさん脱水素酵素及び Glucose-6-phosphatase の活性低下(21 日)		2078（10 日間）、1906（21 日間）	CPSC 2010	Mann et al., 1985	△
2.(2)⑪	21 日間亜急性毒性	ラット	SD	雄	3、10、21 日間	混餌	2000				○	外表の退色及び油状汚れ、肝臓腫大（21 日)、小葉中心性脂肪蓄積、ペルオキシゾーム増生（21 日)、滑面小胞体の増生、粗面小胞体の消失、小葉中心性グリコーゲン消失及び壊死、血清 T4 減少、T3 増加、甲状腺のライソゾームの数及び大きさの増加、ゴルジ装置の肥大、ミトコンドリアの損傷		2000	CPSC 2010	Hinton et al., 1986	

番号	試験の種類	動物種	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg 体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	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	文献の重要度
2.(2)⑫	4 週間亜急性毒性	ラット	F344	雄	2 及び 4 週間	混餌	0, 1000, 10000				○	肝相対重量増加（2 週）（10000）、肝臓ペルオキシソーム β 酸化活性増加（2 週）（10000）、門脈周囲肝細胞複製 DNA 合成増加（2,4 週）（10000）	1000			Smith et al., 2000	
2.(2)⑬	4 週間反復投与毒性	ラット	SD	雄・6 匹/群	4 週間	強制経口	0, 500				○	ALP 増加、Ca 増加、精子数減少、精子死亡率増加（500）		500		Kwach et al., 2009	
2.(2)⑭(4)②	13 週間亜慢性毒性	ラット	SD	雌雄・10 匹/群	13 週間	混餌	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	CPSC 2010	Poon et al., 1997	○
2.(2)⑮	10 週間亜慢性毒性	ラット	SD	雄	10 週間	混餌	0, 500				○	肝臓の脂肪変性、γGT＋病巣の増加、肝臓の総病巣面積、肝臓に占める病巣割合、γGT 活性及び carnitine acetyltransferase 活性の増加（500）		500	CPSC 2010	DeAngelo et al., 1986	

番号	試験の種類	動物種	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg 体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	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	文献の重要度
2.(2)⑯	26 週間亜慢性	ラット	F344	雌雄	26 週間	混餌	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 2010	Carter et al., 1992	○
2.(2)⑰(4)④	45 又は 90 日間亜慢性	ラット	albino	雄	45 又は 90 日間（5 日/週）	腹腔	100, 300, 600				○	ﾘﾝﾊﾟ節皮質部の濾胞数の減少（600）、胸腺皮髄境界部不明瞭、皮質細胞の減少及び髄質過形成（600）、脾臓の退色浮腫、白皮髄の末梢濾胞の細胞数減少及び赤皮髄の浮腫（100）		100	CPSC 2010	Dogra et al., 1985	△～○
2.(2)⑱	90 日間亜慢性毒性試験	マウス	albino	雄	90 日間（5 日/週）	腹腔	0, 100, 300, 600				○	腎臓の糸球体の萎縮及び細胞密度の減少、近位尿細管の膨潤/内腔閉塞、遠位尿細管の拡張/硝子体円柱、直細血管の浮腫、間質のﾘﾝﾊﾟ球浸潤(100 から用量依存的に)		100	CPSC 2010	Khanna et al.. 1990	○～△
2.(2)③	5 日間反復投与（＋SRBC)	ラット	albino	雄	5 日間	強制経口	0, 650, 1300, 2600				○	白脾髄小動脈周囲ﾘﾝﾊﾟ鞘の細胞密度減少、皮髄境界域の不明瞭、局所又は末梢ﾘﾝﾊﾟ節の胚中心活性の減少、SRBC 抗体産生の低下（650 以上）		650		Dogra et al., 1987	△
2. (2)<その他>①	4 週間亜急性毒性	ラット	F344	雄	2 及び 4 週間	混餌	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 2010	Smith et al., 2000	○

番号	試験の種類	動物種	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	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	文献の重要度
2.(4)③	5 日間亜急性毒性試験	ラット	albino	雄	5 日間	腹腔	0、2500、5000 、10000				○	遅延型過敏反応の減少(5000)、脾臓実重量の増加（2500)、門脈及び腸間膜リンパ節の実重量の減少（10000)、末梢ﾘﾝﾊﾟ節実重量の増加（10000)、胸腺実重量の減少（10000)、PHA に対する脾細胞の反応性の低下（10000)、LPS に対する脾細胞の反応性の低下（5000）		2500	CPSC 2010	Dogra et al., 1985	△
2.(5)①	皮下投与試験	マウス	Balb / c		単回	皮下注射	0 、0.0053、0.053 、0.53、5.3				○	IgE及びIgG1の生成の減少が5.3 mg/kg 体重でみられた。IgG1 生成に対するアジュバント効果もまた、0.53、0.053及び 0.0053 mg/kg 体重のMnOP 投与群で観察された				Larsen et al., 1985	
2. (6)<生殖毒性>①	2 世代生殖・発生毒性試験	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 7600	F1 8640	CPSC 2010	Heindel et al., 1989	◎
2. (6)<生殖毒性>①	2 世代生殖・発生毒性試験	マウス	CD-1	雌雄											NTP-CERHR 2003	Galti et al. 1985	

番号	試験の種類	動物種	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	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	文献の重要度
2. (6)<生殖毒性>②	生殖毒性試験	ラット	SD	雌雄（10匹/性/群）	13 週間	混餌	0, 5, 50, 500, 5000 ppm（雄;0-350, 雌;0-403）					生殖系臓器への影響なし	350		NTP-CERHR 2003	Poon et al. 1997	◇NTP
2. (6)<発生毒性>①	発生毒性試験	マウス	CD-1	雌・50/群	GD6-13	強制経口	9780		○			1 腹当りの生存児数の減少、児動物体重の減少(9780)		9780	CPSC 2010	Hardin et al., 1987	△ ◇CPSC
2. (6)<発生毒性>②	発生毒性試験	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	－	Saillenfait et al., 2011	○
2. (6)<発生毒性>③	発生毒性試験	ラット	SD	雌・5 匹/群	GD 5, 10, 15	腹腔	5, 10 mL/kg (0, 4890, 9780)		○			胎児平均体重の減少、胎児奇形の増加(4890)		4890	CPSC 2010	Singh et al., 1972	× ◇CPSC
2. (6)<代謝物を用いた試験>①	発生毒性試験	ラット	Wistar	雌	GD6-15	強制経口	130, 650, 945, 1300		○			死亡（2/10 例)、横臥位、腹臥位、よろめき歩行、流涎、立毛、鼻汁、肺炎(130)	130（母動物）	650（母動物）	CPSC 2010	Hellwig and Jackh, 1997	× ◇CPSC

番号	試験の種類	動物種	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg 体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	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	文献の重要度
2. (6)<その他>①	12 種類のフタル酸エステルジエステル及び 4 種類のモノエステルの阻害活性試験	ヒトとラットの腎臓（ミクロゾーム）11β-HSD2										BBP（P<0.05）はヒト酵素のみを阻害 DMP、DEP、DEHP、DNPP、DHP、DNOP、DINP、DIDP は 11□-HSD2 酵素活性に影響なし フタル酸エステルのラットに対する IC50 : 32.64 uM（P<0.001） MEHP のヒトに対する IC50 : 110.8 ± 10.9 uM、ラット : 121.8 ± 8.5 uM				Zhao et al., 2010	－
2. (6)<その他>②	ER 結合試験	インビトロ試験										ラット子宮由来エストロゲン受容体への結合試験で陰性				Zacharewski et al., 1998	
2. (6)<その他>②	ER 結合試験	インビトロ試験										ヒトエストロゲン受容体遺伝子とレポーター遺伝子を導入した MCF-7 細胞/HeLa 細胞で陰性				Zacharewski et al., 1998	
2. (6)<その他>②	ER 結合試験	インビトロ試験										ヒトエストロゲン受容体遺伝子導入酵母の選択培地におけるエストロゲン誘導増殖試験で陰性				Zacharewski et al., 1998	
2. (6)<その他>②	ER 結合試験	卵巣除去ラット	SD	雌	4 日間	強制経口投与	20, 200, 2000				○	卵巣除去ラットの子宮湿重量増加なし	>2000			Zacharewski et al., 1998	
2. (6)<その他>②	ER 結合試験	卵巣除去ラット	SD	雌	4 日間	強制経口投与	20, 200, 2000				○	卵巣除去ラットの膣上皮細胞角化に影響なし	>2000			Zacharewski et al., 1998	

番号	試験の種類	動物種	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	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	文献の重要度
2. (6)<その他>③	In vitro 試験	思春期ラットから単離したセルトリ細胞及び生殖細胞										in vitro 共培養系において生殖細胞が脱離 作用は MEHP の 100 倍弱い			NTP-CERHR 2003	Gray and Beamand 1984	
2. (7)	遺伝毒性	TA100, TA1535, TA1537, TA98				－S9, ＋S9						陰性				Zeiger et al., 1985	
2. (7)	遺伝毒性	MLA										equivocal				Barber et al., 2000	
2. (7)	遺伝毒性	セルトランスフォーメーション										陰性				Barber et al., 2000	
2. (7)	遺伝毒性	大腸菌 DNA 損傷				－S9, ＋S9						陰性				Goodyear, 1981	
2. (7)	遺伝毒性	SOS DNA 損傷				－S9, ＋S9						陰性				Sato et al., 1994	
×	10 週間亜慢性毒性	ラット	SD	雄	10 週間	混餌	500				○	肝臓の脂肪変性、γGT＋病巣の増加、肝臓の総病巣面積、肝臓に占める病巣割合、γGT 活性及び carnitine acetyltransferase 活性の増加（500）		500	CPSC 2010	DeAngelo et al., 1986	
×	4 週間反復投与毒性	ラット	SD	雄	4 週間	強制経口	500				○	ALP 増加、Ca 増加、精子数減少、精子死亡率増加（500）		500		Seung et al., 2009	

番号	試験の種類	動物種	系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量（mg/kg 体重/日）	交配前	妊娠期間	授乳期間	離乳後	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	文献の重要度
×	急性毒性	マウス	albino		単回	強制経口					○	死亡		LD50=13,000		Dogra, 1989	
×	急性毒性	マウス			単回	経口					○	死亡		LD50=13.0 g/kg		Autian, 1973	
×	急性毒性	ラット			単回	腹腔内					○	死亡		LD50=50.0 ml/kg		Autian, 1973	
×	急性毒性	モルモット			単回	経皮					○	死亡		LD50=5.0 ml/kg		Autian, 1973	
×	急性毒性試験	ラット	Wistar	雄・5 匹/群	1 回（単回投与）	強制経口	2000				○	精巣ミトコンドリアの第 3 相酸素消費量の減少及び呼吸調節率の減少（2000）		2000	CPSC 2010	Oishi, 1990	△

*LOAEL 以上の高用量で生じた影響のほか、当該化合物に特徴的な毒性影響、メカニズムを示唆するような影響を記載した。

試験分類番号：II. ２．実験動物等における影響（１）急性毒性試験、（２）亜急性毒性試験、（３）慢性毒性試験及び発がん性試験、（４）神経への影響、（５）免疫系への影響、（６）内分泌系及び生殖系への影響、（７）その他、丸囲み数字は試験番号。×は未掲載。

文献の重要性※

分類：◆評価機関名 重要性が高い、◇評価機関名 重要、－調査対象評価書の引用文献以外で有用性がある又は参考になる

検討会コメント：◎特に重要、○NOAEL/LOAEL の検討に用いることができる、△参考データ、×重要性が低い、（無印）特に異議はない

※ 文献の重要性の判断基準は、本報告書「第１章　調査の概要 ４．調査方法 （２）文献等の収集、和文抄録の作成、整理」に記載

表 13　DINP の疫学調査等のまとめ

番号	試験の種類	地域	母集団	主な影響（mg/kg 体重/日）	引用評価書	文献	文献の重要度
3. (1)	閉塞性アレルギーパッチ試験		173 名	2%DNOP の刺激発生頻度:1.2%で本質的には陰性 DNOP は軽度の呼吸器刺激物質を示唆	CPSC 2010	Kanerva et al., 1997	◇CPSC
3. (1)	パッチテスト		プラスチック靴工場作業員、皮膚病変を持つグループ及び皮膚病変を持たないグループの各 30 名	皮膚病変のあるグループの 6 名が感作性反応に陽性、5 名がコールタールへの反応に陽性	NICNAS, 2008 CPSC 2010	ECB, 2000a、NICNAS, 2008	◇NICNAS ◇CPSC
3. (1)	パッチテスト		プラスチック靴工場作業員 60 人	11 名が接触性皮膚炎、6 人が感作性に陽性 １名が吸入チャンバーにおいてエアロゾル化 DNOP 蒸気への暴露後に喘息症状を発現	NICNAS, 2008 CPSC 2010	ECB, 2000a、NICNAS, 2008	◇NICNAS ◇CPSC
3. (2)①a	疫学調査	インド	健康な男性 300 人（21-40 歳）	約 66%の被験者の精液中 DNOP レベルは検出限界以下 精液中の 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なし	DEHP	Pant et al., 2008	○
3. (2)①a	インビトロ研究	スウェーデン	男性の精子	影響は中程度 暴露時間の増加に伴い影響は拡大 DNOP は運動性に対してのみ影響あり、5 物質の中で毒性最低	－	Fredricsson et al., 1993	－
3. (2)②a	疫学調査(症例対照研究)	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 濃度高 血中の DNOP レベルと子宮内膜症の重篤度には強い相関関係あり	DEHP	Reddy et al., 2006	○
3. (2)②b	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 代謝物濃度: 対照群＞患者群 乳がんと尿中の MCPP 濃度には有意な負の相関あり 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: 0.18（0.05-0.59）	DEHP	Lopez-Carrillo et al., 2010	

番号	試験の種類	地域	母集団	主な影響（mg/kg 体重/日）	引用評価書	文献	文献の重要度
3. (2)③	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 MINP および MNOP 濃度はそれぞれ 7%、14% 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濃度及び測定した全フタル酸エステル代謝物の合計濃度との間には有意な相関なし	DEHP	Suzuki et al., 2010	○
3. (2)③	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 MCPP（DBP および DNOP の代謝物）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＞満期産女性 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)）	ECHA 2010	Meeker et al., 2009	◎ ◇ECHA
3. (2)④	疫学調査(症例対照研究)		0,026 名（男性 5102 人、女性 4924 人 ; 年齢 6-50<）	MEHP、MEHHP、MEOHP、MECPP、MnBP、MiBP、MBzP、MEP、MCPP、MCNP、MCOP、MCHP、MiNP、MnOP、MnMP を検出 ビリルビンは MNOP 及び Mono(carboxyoctyl)phthalate に関して、逆相関関係（すべての p 値<0.0001）	－	Ferguson, 2012	－
3. (2)⑤	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	DEHP 濃度:患者の部屋＞対照の部屋 子供の部屋の埃サンプル中、DNOP は 19.2%で未検出 患者及び対照の埃サンプル中の DNOP 濃度に違いなし	DEHP	Kolarik et al., 2008	○

試験分類番号：II. ３．ヒトにおける影響（１）急性毒性、（２）亜急性及び慢性影響、丸囲み数字は試験番号。×は未掲載。

文献の重要性※

分類：◆評価機関名 重要性が高い、◇評価機関名 重要、－調査対象評価書の引用文献以外で有用性がある又は参考になる

検討会コメント：◎特に重要、○NOAEL/LOAEL の検討に用いることができる、△参考データ、×重要性が低い、（無印）特に異議はない

※ 文献の重要性の判断基準は、本報告書「第１章　調査の概要 ４．調査方法 （２）文献等の収集、和文抄録の作成、整理」に記載

＜主な酸化代謝物名、略号等＞

略称	正式名称（英語）	日本語名称
AGD	anogenital distance	肛門性器間距離
ALP	alkaline phosphatase	アルカリ・ホスファターゼ
ALT	Alanine aminotranferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANC	absolute neutrophil count	好中球絶対数
AR	androgen receptor	アンドロゲンレセプター
AST	Aspartate aminotranferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CAT	catalase	カタラーゼ
CERHR	Center for The Evaluation of Risks to Human Reproduction	ヒト生殖リスク評価センター
Chol	cholesterol	コレステロール
DBP (DnBP)	dibutyl phthalate	フタル酸ジブチル
DCHP	dicyclohexyl phthalate	ジシクロヘキシルフタレート
DEHA	bis(2-ethylhexyl) adipate	アジピン酸ビス(2-エチルヘキシル)
DEHP	diethylhexyl phthalate	フタル酸ビス（2-エチルヘキシル）
DEP	diethylphthalate	ジエチルフタレート
DHepP	diheptyl phthalate	ジヘプチルフタレート
DIBP (DiBP)	diisobutyl phthalate	ジイソブチルフタレート
DIHP	diisoheptyl phthalate	ジイソヘプチルフタレート
DINP	diisononyl phthalate	フタル酸ジイソノニル
DMP	dimethylphthalate	ジメチルフタレート
DOS	dodecanoic acid 12-hydroxylase	ドデカン酸 12-ヒドロキシラーゼ
DPP	dipentyl phthalate	ジペンチルフタレート
EFSA	European Food Safety Authority	欧州食品安全機関
EPA	Environmental Protection Agency	環境保護庁
ER	estrogen receptor	エストロゲンレセプター
FQPA	Food Quality Protection Act	食品品質保護法
FSH	follicle stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
GD	Gestation days	妊娠日数

略称	正式名称（英語）	日本語名称
GJIC	gap junctional intercellular communication	ギャップ結合細胞間コミュニケーション
LH	luteinizing hormone	黄体形成ホルモン
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level	最小毒性量
MBP (MBuP)	mono-n-butyl phthalate	モノブチルフタレート
MBzP (MBeP)	monobenzyl phthalate	モノベンジルフタレート
MCPP	mono (3-carboxypropyl) phthalate	モノ(3-カルボキシプロピル)フタレート
MECPP	mono (2-ethyl-5-carboxypentyl)phthalate	モノ(2-エチル-5-カルボキシペンチル)フタレート(V)
MEHHP	mono (2-ethyl-5-hydroxyhexyl) phthalate	モノ(2-エチル-5-ヒドロキシヘキシル)フタレート(IX)
MEHP	mono (2-ethylhexyl) phthalate	モノ(2-エチルヘキシル)フタレート
MEOHP	mono (2-ethyl-5-oxohexyl) phthalate	モノ(2-エチル-5-オキソヘキシル)フタレート(VI)
MEP	monoethyl phthalate	モノエチルフタレート
MEP	monomethylphthalate	モノメチルフタレート
MiBP	monoisobutyl phthalate	モノイソブチルフタレート
MNCL	mononuclear cell leukemia	単核球性白血病
MOP	mono-n-octyl phthalate	モノオクチルフタレート
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level	無毒性量
NTP	National Toxicology Program	米国国家毒性プログラム
PBOx	peroxisomal beta-oxidation	ペルオキシソームベータ酸化
PND	Postnatal days	出生後日数
PND	post natal day	出生後日数
PR	progesterone receptor	プロゲステロンレセプター
PVC	polyvinyl chloride	ポリ塩化ビニル
RBC	red blood cells	赤血球
RfD	reference dose	参照用量
T	testosterone	テストステロン

＜参照＞

Albro PW, Moore B: Identification of the metabolites of simple phthalate diesters in rat urine. J Chromatography 1974; 94: 209-218

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry): Toxicological profile for di-n-octyl phthalate. US Department of Health and Human Services 1997

Balynina, Berezovkaia: Comparative evaluation of the methods of determination of the orientation reaction of rats in a toxicological experiment. Farmakol. Toksikol 1976; 39(5): 635-638

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: 69-80

Bility MT, Thompson JT, McKee RH, David RM, Butala JH, Vanden Heuvel JP, Peters JM: Activation of mouse and human peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) by phthalate monoesters. Toxicological Sciences 2004; 82: 170-182

Bisesi MS (1994) Esters. In: Clayton GD and Clayton FE (Eds.) Patty's Industrial Hygiene and Toxicology 4th ed. New York, John Wiley and Sons, Inc.

Blount BC, Silva MJ, Caudill SP, Needham LL,Pirkle JL, Sampson EJ, et al.: Levels of seven urinary phthalate metabolites in a human reference population. Environ Health Perspect 2000; 108: 979-982

Calafat AM, Silva MJ, Reidy JA, Gray LE, Samandar E, Preau JL, Herbert AR, Needham LL: Mono-(3-carboxypropyl) phthalate, a metabolite of di-*n*-octyl phthalate. J Toxicol Environ Health 2006; 69: 215-227

Carter JH, Richmond RE, Carter HW, Potter CL, Daniel FB, DeAngelo AB: Quantitative image cytometry of hepatocytes expressing gammaPage 47 of 88 KRC glutamyltranspeptidase and glutathione S-transferase in diethylnitrosamine-initiated rats treated with phenobarbital and/or phthalate esters. The Journal of Histochemistry and Cytochemistry 1992; 40 (8): 1105-1115

CMA: Comments of the Chemical Manufacturers Association phthalate esters

panel in response to request for public input on seven phthalate esters. FR Doc. 99-9484. Washington, DC: Chemical Manufacturers Association 1999

Corton JC, Lapinskas PJ: Peroxisome proliferator-activated receptors: Mediators of phthalate ester-induced effects in the male reproductive tract. Toxicological Sciences2005; 83: 4-17

CPSC (United States Consumer Product Safety Communication): Kent RC, Toxicity Review of Di-n-Octyl Phthalate (DnOP), 2010

CPSC: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/

CSTEE (EU Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment): Phthalate migration from soft PVC toys and child-care articles. Opinion expressed at the CSTEE third plenary meeting Brussels, 24 April 1998

David RM: Exposure to phthalate esters. Environ Health Perspect 2000; 108: A440-A443.

DeAngelo AB, Garrett CT, Manolukas LA, Yario T: Di-n-octylphthalate (DOP) a relatively ineffective peroxisome inducing straight chain isomer of the environmental contaminant di-(2-ethylhexyl) phthalate enhances the development of putative preneoplastic lesions in the rat liver. Toxicology 1986; 41(3): 279-288

Dogra RKS, Khanna S, Nagale SL, Shukla LJ, Srivastava SN, Bhatnagar MC, Gupta PK, Shanker R: Effect of dioctyl phthalate on immune system of rat. Indian Journal of Experimental Biology 1985; 23(6): 315-319

Dogra RK, Khanna S, Shukla L et al.: Modification of the immune response in rats by dioctyl phthalate. Industrial Health 1987; 25: 97-101

Dogra RK, Chandra K, Chandra S et al.: Dioctyl phthalate induced altered host resistance: Viral and protozal models in mice. Industrial Health 1989; 27: 83-87

Dufour JM, Vo MN, Bhattacharya N, Okita J, Okita R, Kim KH: Peroxisome proliferators disrupt retinoic acid receptor alpha signaling in the testis. Biology of Reproduction 2003; 68: 1215-1224

Eastman Kodak Company: Toxicity and health hazard summary. Rochester, NY: EPA/OTS Document No. 878214345 1978

EC (2008) : RAR (European Union Risk Assessment Report (EU RAR): bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP), European Commission 2008; EUR 23384 EN
ECB (European Chemicals Bureau) (2000) IUCLID Dataset Existing Chemical Substance ID: 71662-46-9. 1,2-Benzenedicarboxylic acid, di-C8-10-alkyl esters European Commission

ECB (European Chemicals Bureau): IUCLID Dataset for Existing Chemical: 68515-51-5. 1,2-Benzenedicarboxylic acid, di-C6-10-alkyl esters European Commission 2000a

ECB (European Chemicals Bureau): IUCLID Dataset Existing Chemical Substance ID: 71662-46-9. 1,2-Benzenedicarboxylic acid, di-C8-10-alkyl esters European Commission 2000

ECHA (European Chemical Agency): Evaluation of new scientific evidence concerning the restrictions contained in annex XVII to regulation (EC) No 1907/2006 (REACH), Review of new available information for di-n-octyl Phthalate (DNOP), July 2010

EPA 1998d. OPPTS 870.2600: Skin sensitization

EU : 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.

Ferguson Kelly K, Loch-Caruso Rita, Meeker John D: Exploration of Oxidative Stress and Inflammatory Markers in Relation to Urinary Phthalate Metabolites: NHANES 1999-2006, Environmental Science & Technology 2012; 46(1): 477-485

Florin I, Rutberg L, Curvall M, et al.: Screening of tobacco smoke constituents for mutagenicity using the Ames test. Toxicology 1980; 18: 219-232

Foster PM, Thomas LV, Cook MW, GangolliSD: Study of the testicular effects and changes in zinc excretion produced by some n-alkyl phthalates in the rat. Toxicol Appl Pharmacol 1980; 54: 392-8

Fredricsson B, Moller L, et al.: Human sperm motility is affected by plasticizers and diesel particle extracts. Pharmacol Toxicol 1993; 72(2): 128-33.(internal-pdf://Fredricsson 1993-0679696896/Fredricsson 1993.pdf)

Goldemberg RL, Safrin L: Reduction of topical irritation. J Soc Osmet Chem 1977; 28: 667-679

Goodyear Tire and Rubber Company: Mutagenicity evaluation of dopine (dioctyl phthalate), BASF, Tank 28. Salmonella typhimurium/microsome bioassay. Akron, OH: Goodyear Tire and Rubber Company Laboratory Report No. 80-l l-5 1981a

Gray TJ, Butterworth KR: Testicular atrophy produced by phthalate esters. Arch Toxicol Suppl 1980; 4: 452-455 [Abstract]

Gray TJ, Beamand JA: Effect of some phthalate esters and other testicular toxins on primary cultures of testicular cells. Food Chem Toxicol 1984; 22: 123-31

GTPZAB (Gigiena Truda i Proffessional'nye Zabolevaniya): Labor Hygiene and Occupational Diseases 1973; 17(11): 51

Gulati D, Chambers R, Shaver S, Sabehrwal P, Lamb J: Di-n-octyl phthalate reproductive and fertility assessment in CD-1 mice when administered in feed. Research Triangle Park: National Toxicology Program 1985

Hardin BD, Schuler RL, Burg JR, G. M. Booth, K. P. Hazelden, K. M. MacKenzie, V. J. Piccirillo and K. N. Smith, 1987, Evaluation of 60 chemicals in a preliminary developmental toxicity test. Teratog Carcinog Mutagen, 7, 29-48.

Harper HA, Rodwell VW, Mayes PA. Review of Physiological Chemistry. Los Altos, CA:Lange Medical Publications, 1977.

Heindel, J. J., D. K. Gulati, R. C. Mounce, S. R. Russell and J. C. t. Lamb, 1989, Reproductive toxicity of three phthalic acid esters in a continuous breeding protocol. Fundam Appl Toxicol, 12, 508-18.

Hellwig, J. and R. Jackh, 1997, Differential prenatal toxicity of one straight-chain and five branched-chain primary alcohols in rats. Food Chem Toxicol, 35, 489-500.

Hinton, R. H., F. E. Mitchell, A. Mann, D. Chescoe, S. C. Price, A. Nunn, P. Grasso

and J. W. Bridges, 1986, Effects of phthalic acid esters on the liver and thyroid. Environ Health Perspect, 70, 195-210.

Huels 1965. Acute oral toxicity (LD50) study in rats - AFOL 6-10. Scientific Associates for Vista Chemical Company.

Huels 1988. Safepharm Project Number 11/116. Unpublished report.

Huels 1989. Report number 1538 and 1539. Unpublished report.

Jones, H.B., Garside, D.A., Liu, R., and J.C. Roberts. 1993. The influence of phthalate esters on Leydig cell structure and function in vitro and *in vivo*. Experimental and Molecular Pathology. 58(3): 179-193.

Kanerva, L., Jolanki, R., and T. Estlander. 1997. Allergic and irritant patch test reactions to plastic and glue allergens. Contact Dermatitis. 37(6): 301-302.

Khanna, S. Dogra, R.K.S., Bhatnagar, M.C., Shukla, L.J., Srivastava, S.N., and R. Shanker. 1990. Nephrotoxicity of dioctyl phthalate treated rats – histological evidence. J.Environ. Biol. 11(1): 27-34.

Koch HM, Calafat AM: Human body burdens of chemicals used in plastic manufacture. Phil Trans R Soc B 2009; 364: 2063-2078

Koch HM, Drexler H, Angerer J: An estimation of the daily intake of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) and other phthalates in the general population. Int J Environ Health 2003a; 206: 77-83

Koch HM, Rossbach B, Drexler H, Angerer J: Internal exposure of the general population to DEHP and other phthalates—determination of secondary and primary phthalate monoester metabolites in urine. Environ Res 2003b; 93: 177-185

Kohn MC, Parham F, Masten SA, Portier CJ, Shelby MD, Brock JW, et al.: Human exposure estimates for phthalates. Environ Health Perspect 2000; 108: A440-A442

Kodak Company (Eastman Kodak Company): EPA/OTS Document No. 878214345.. 1978. Toxicity and health hazard summary. Rochester, NY; EPA/OTS Document No. 878214345.

Kohn MC, Parham F, Masten SA, Portier CJ, Shelby MD, Brock JW, et al.: Human

exposure estimates for phthalates. Environ Health Perspect 2000; 108: A440-A442

Kolarik B, Naydenov K, Larsson M, Bornehag CG, Sundell J. The association between Phthalates in dust and allergic diseases among Bulgarian children. Environ Health Perspect. 2008 Jan;116(1):98-103

Krstic, R.V. 1991. Human microscopic anatomy. Edition 3. Springer, 1991: 616pp.

Krupp, P.P. and K.P. Lee. 1986. Ultrastructure and cytochemistry of thyroid lysosomes following subtotal thyroidectomy. Anat. Rec. 214(2): 177-82.

Kwack SJ, Kim KB, Kim HS and Lee BM (2009). Comparative Toxicological Evaluation of Phthalate Diesters and Metabolites in Sprague-Dawley Male Rats for Risk Assessment. J Toxicol Environ Health A. 72(21-22): 1446-1454.

Kwack, Seung Jun; Han, Eun Young; Park, Jae Seok; Bae, Jung Yun; Ahn, Il Young; Lim, Seong Kwang; Kim, Dong Hyun; Jang, Dong Eun; Choi, Lan; Lim, Hyun Jung; Kim, Tae Hyung; Patra, Nabanita; Park, Kui Lea; Kim, Hyung Sik; Lee, Byung Mu, Comparative toxicological evaluation of phthalate diesters and metabolites in Sprague-Dawley male rats for risk assessment, Toxicological Research (Seoul, Republic of Korea) (2010), 26(1), 75-82

Lake, B. G., J. C. Phillips, et al. (1977). "The in vitro hydrolysis of some phthalate diesters by hepatic and intestinal preparations from various species."Toxicol Appl Pharmacol 39(2): 239-48. (internal-pdf://Lake 1977-3037633024/Lake 1977.pdf)

Lake, B.G., Rijcken, W.R., Gray, T.J., Foster, J.R., and S.D. Gangolli. 1984. Comparative studies of the hepatic effects of di- and mono-n-octyl phthalates, di-(2-ethylhexyl) phthalate and clofibrate in the rat. Acta Pharmacol. et Toxicol. 54(3): 167-76.

Lake, B. G., T. J. Gray and S. D. Gangolli, 1986, Hepatic effects of phthalate esters and related compounds--in vivo and in vitro correlations. Environ Health Perspect, 67, 283-90.

Larsen ST, Lund RM, Nielsen GD, Thygesen P and Poulsen OM (2002). Adjuvant effect of di-nbutyl-, di-n-octyl-, di-iso-nonyl- and di-iso-decyl phthalate in a subcutaneous injection model using BALB/c mice. Pharmacol Toxicol. 91(5): 264-72.

Latini, G., Scoditti, E., Verrotti, A., De felice, C., and M. Massaro. 2008. Peroxisome proliferator-activated receptors as mediators of phthalate-induced effects in the male and female reproductive tract: epidemiological and experimental evidence. PPAR Research. 1-13.

Lawrence, W.M., Malik, M., Turner, J.E., Singh, A.R., and J. Autian. 1975. A ethylhexyl phthalate (DEHP) and some other phthalate esters. Environ. Res. 9: 1-11.

Lopez-Carrillo L, Hernandez-Ramirez RU, Calafat AM, Torres-Sanchez L, Galvan-Portillo M, Needham LL, Ruiz-Ramos R, Cebrian ME. Exposure to phthalates and breast cancer risk in northern Mexico. Environ Health Perspect. 2010 Apr;118(4):539-44.

Mann, A. H., S. C. Price, F. E. Mitchell, P. Grasso, R. H. Hinton and J. W. Bridges, 1985, Comparison of the short-term effects of di（2-ethylhexyl）phthalate, di（n-hexyl）phthalate, and di（n-octyl）phthalate in rats. Toxicol Appl Pharmacol, 77, 116-32.

Marhold J (1986) Prehled Prumyslove Toxikologie; Organicke Latky. Prague, Czechoslovakia, Avicenum, 1986 (390, 1986).

Meeker JD, Hu H, Cantonwine DE, Lamadrid-Figueroa H, Calafat AM, Ettinger AS, Hernandez- Avila M, Loch-Caruso R and Tellez-Rojo MM (2009). Urinary Phthalate Metabolites in Relation to Preterm Birth in Mexico City. Environ Health Perspect. 117(10): 1587-1592.

NICNAS (National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme). 2007.Draft human health hazard assessment; Di-C6-10 alkyl phthalate (Di-C6-C10 PE) (CAS No.68515-51-5). Australian Government: Department of Health and Ageing: 22pp.

National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (NICNAS) 2008 Existing Chemical Hazard Assessment Report. Di-n-octyl Phthalate. Australian Government, Department of Health and Aging. Sydney, Australia. June 2008.

NIES（(独）国立環境研究所）； 化学物質データベース Webkis-plus
http://w-chemdb.nies.go.jp/

Nilsson M., Mölne J., Jörtsö E., Smeds S., and L.E. Ericson. 1988. Plasma membrane shedding and colloid vacuoles in hyperactive human thyroid tissue. Virchows. Arch. B Cell. Pathol. Incl. Mol. Pathol. 56(2): 85-94.

NITE（(独）製品評価技術基盤機構）; 化学物質総合情報提供システム（CHRIP）
http://www.safe.nite.go.jp/japan/db.html

NTP: NTP-CERHR Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Di-n-octyl Phthalate (DnOP). U.S. Department of Health and Human Services, National Toxicology Program, Center for the Evaluationof Risks to Human Reproduction, NIH pubrication No 03-4488, 2003
http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/ohat/phthalates/dnop/DnOP_Monograph_Final.pdf

NTP-CERHR, 2006, Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Di(Ethylhexyl)Phthalate (DEHP). U.S. Department of Health and Human Services, National Toxicology Program, Center for the Evaluationof Risks to Human Reproduction, NIH pubrication No 06-4476,

Oishi, S. (1990). "Effects of phthalic acid esters on testicular mitochondrial functions in the rat."Arch Toxicol 64(2): 143-7. (internal-pdf://Oishi 1990-0426281984/Oishi1990.pdf)

Oishi, S. and K. Hiraga. 1980. Testicular atrophy induced by phthalic acid monoesters: Effect of zinc and testosterone concentrations. Toxicology. 15: 197-202.

Pant N, Shukla M, Kumar Patel D, Shukla Y, Mathur N, Kumar Gupta Y, et al.:Correlation of phthalate exposures with semen quality. Toxicol Appl Pharmacol 2008; 231: 112-116

Poon, R., P. Lecavalier, R. Mueller, V. E. Valli, B. G. Procter and I. Chu, 1997, Subchronic oral toxicity of di-n-octyl phthalate and di（2-Ethylhexyl）phthalate in the rat. Food Chem Toxicol, 35, 225-39.

Reddy BS, Rozati R, Reddy BV, Raman NV: Association of phthalate esters with endometriosis in Indian women. BJOG 2006; 113: 515-520

Robbins; Pathologic basis of disease. 5th edition. W.B. Saunders Company. Philadelphia, PA. 1994.

Rowland, I. R., R. C. Cottrell, et al. (1977). "Hydrolysis of phthalate esters by the gastro-intestinal contents of the rat."Food Cosmet Toxicol 15(1): 17-21.(internal-pdf://Rowland 1977-0520276481/Rowland 1977.pdf)

RTECS (2004) Phthalic acid, dioctyl ester. Registry of toxic effects of chemical substances. US National Institute of Occupational Safety and Health.

Rubin RJ, Schiffer CA: Fate in humans of the plasticizer di-2-ethylhexyl phthalate, arising from transfusion of platelets stored in vinyl plastic bags. Transfusion 1976; 16: 330-335

Saillenfait AM, Roudot AC, Gallissot F, Sabaté JP. Prenatal developmental toxicity studies on di-n-heptyl and di-n-octyl phthalates in Sprague-Dawley rats.

Sato T, Nagase H, Sato K, et al. (1994) Enhancement of the mutagenicity of amino acid pyrolysates by phthalate esters. Environ Mol Mut, 24:325-331.

Scientific Associates. 1975a. Dermal irritation test in rabbits – ALFOL 6-10. Scientific Associates for Vista Chemical Company.

Scientific Associates. 1975b. Eye irritation test in rabbits – ALFOL 8-10. Scientific Associates for Vista Chemical Company.

Seed JL. 1982. Mutagenic activity of phthalate esters in bacterial liquid suspension assays. Environ Health Perspect 45:111-114.

Shibamoto T, Wei CI. 1986. Mutagenicity of materials extracted from synthetic rubber. Agric Biol Chem 50:513-514.

Silva MJ, Kato K, Gray EL, Wolf C, Needham LL, Calafat AM (2005) Urinary metabolites of di-n-octyl phthalate in rats Toxicology; 2005 Jun 1;210(2-3):123-33

Singh, A. R., W. H. Lawrence and J. Autian, 1972, Teratogenicity of phthalate esters in rats. J Pharm Sci, 61, 51-5.

Smith, J.H., Isenberg J.S., Pugh, G. Jr, Kamendulis, L.M., Ackley, D., Lington, A.W., and J.E. Klaunig. 2000. Comparative in vivo hepatic effects of di-isononyl phthalate (DINP) and related C7-C11 dialkyl phthalates on gap junctional intercellular communication (GJIC), peroxisomal beta-oxidation (PBOX), and DNA synthesis in rat and mouse liver. Toxicological Sciences. 54(2): 312-21.

Staples, C.A., Peterson, D.R., Parkerton, T.F., and W.J. Adams. 1997. The environmental fate of phthalate esters: a literature review. Chemosphere. 4: 667-749.

Suzuki Y, Niwa M, Yoshinaga J, Mizumoto Y, Serizawa S, Shiraishi H: Prenatal exposure to phthalate esters and PAHs and birth outcomes. Environ Int 2010; 36: 699-704

Takeuchi S, Iida M, Kobayashi S, Jin K, Matsuda T, & Kojima H (2005) Differential effects of phthalate esters on transcriptional activities via human oestrogen receptors alpha and beta and androgen receptor. Toxicology, 210: 223-233.

Tsujio, M., Watahiki, Y., Yoshioka, K., and K. Mutoh. 2007. Morphology of thyroid follicular cells of methimazole-treated rats. Anatomia, Histologia, Embryologia. 36(4): 290–294.

Ward, J.M., Peters, J.M., Perella, C.M., and F.J. Gonzalez. 1998. Receptor and nonreceptor-mediated organ-specific toxicity of di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) in peroxisome proliferator-activated receptor α-null mice. Toxicologic Pathology. 26(2): 240-246.

Wittassek, M., W. Heger, H. M. Koch and K. Becker (2007) Daily intake of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) by German children - A comparison of two estimation models based on urinary DEHP metabolite levels. Int. J Hyg Environ-Health 210:35-42.

Wittassek M, Angerer J (2008) Phthalates: metabolism and exposure. International Journal of Andrology 31: 131-138

Zacharewski, T. R., M. D. Meek, J. H. Clemons, Z. F. Wu, M. R. Fielden and J. B. Matthews, 1998, Examination of the in vitro and in vivo estrogenic activities of eight commercial phthalate esters. Toxicol Sci, 46, 282-93.

Zeiger E, Haworth S, Mortelmans K, et al. 1985. Mutagenecity testing of di(Zethylhexyl)phthalate and related chemicals in salmonella. Environ Mutagen 7:213-232.

Zhao, Binghai; Chu, Yanhui; Huang, Yadong; Hardy, Dianne O.; Lin, Shaoqiang; Ge, Ren-Shan, 2010, Structure-dependent inhibition of human and rat 11b-hydroxysteroid dehydrogenase 2 activities by phthalates, Chemico-Biological Interactions, 183（1）, 79-84.

国立環境研究所 Webkis-plus

可塑剤工業会: 生産・出荷統計データ: 生産実績推移 月別・品種別, 国内出荷実績推移 月別・品種別, 2013

川崎晃一, 上園慶子, 吉川和利, 宇都宮弘子, 今村京子: 尿中クレアチニン排泄量に関する研究（3）－年齢・身長・体重・除脂肪量からの 24 時間排泄量予測－。健康科学 1985; 7: 35-42

環境省 委託事業 平成 13 年度 内分泌攪乱化学物質に関する食事調査（フタル酸エステル類）報告書 財団法人日本食品分析センター（2001）

環境省 2001：平成 12 年度水質調査（一般水域）要調査項目測定結果
http://www.env.go.jp/water/chosa/h12.pdf

環境省 2003：平成 14 年度要調査項目測定結果
http://www.env.go.jp/water/chosa/h14_rev.pdf

厚生労働省, 2010a, 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。同別添 1 フタル酸エステルのトキシコキネティクス及び毒性。同別添 2 おもちゃの Mouthing によるフタル酸エステルの暴露。同別添 3 リスクの試算。 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会資料, 平成 22 年 6 月 2 日; 25-97.

厚生労働省, 2010b: 食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件について。厚生労働省医薬食品局食品安全部長通知, 食安発 0906 第 1 号, 平成 22 年 9 月 6 日,
http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/kigu/dl/100906-1.pdf

厚生労働省: ポリ塩化ビニル製の医療用具から溶出する可塑剤（DEHP）について。厚生労働省医薬局安全対策課長通知, 薬安発第 1017001 号, 同 1017002 号, 同 1017003 号, 平成 14 年 10 月 17 日, 2002a
http://www.info.pmda.go.jp/mdevices/md2002-1017001.html

厚生労働省: 医薬品・医療用具等安全性情報 第 128 号. 厚生労働省医薬局, 平成 14 年 10 月, 2002b

財務省貿易統計、http://www.customs.go.jp/toukei/info/

外海康秀: フタル酸エステル類及びフェノール類の食品汚染実態及び摂取量に関する調査研究。平成 12 年度厚生科学研究費補助金(生活安全総合研究事業)報告書 2001; 1-39