

(案)

器具・容器包装評価書

フタル酸ジイソデシル(DIDP)

20156年 12月

食品安全委員会

器具・容器包装専門調査会

1	目次	
2	<審議の経緯> .....	4
3	<食品安全委員会委員名簿> .....	4
4	<食品安全委員会器具・容器包装専門調査会専門委員名簿> .....	5
5	要約 .....	6
6	I. 評価要請の経緯 .....	7
7	II. 評価対象物質の概要 .....	7
8	1. 名称・分子式・分子量・構造式 .....	7
9	2. 物理化学的特性 .....	8
10	3. 国内製造量・輸入量等 .....	9
11	4. 用途 .....	9
12	5. 各国規制 .....	9
13	(1) 国内規制 .....	9
14	(2) 米国 .....	9
15	(3) 欧州連合 (EU) .....	10
16	6. 評価対象物質に関する考え方 .....	11
17	III. 安全性に係る知見の概要 .....	12
18	1. 体内動態 .....	12
19	(1) 吸収 .....	12
20	(2) 分布 .....	12
21	(3) 代謝 .....	13
22	(4) 排泄 .....	17
23	(5) 体内動態のまとめ .....	17
24	2. 実験動物等における影響 .....	18
25	(1) 急性毒性試験 .....	18
26	(2) 亜急性毒性試験 .....	23
27	(3) 慢性毒性試験及び発がん性試験 .....	32
28	(4) 内分泌系及び生殖・発生への影響 .....	35
29	(5) 遺伝毒性試験 .....	49
30	(6) 実験動物等における影響のまとめ .....	51
31	3. ヒトにおける影響 .....	57
32	IV. ヒトに対するばく露量の推定 .....	57
33	1. 環境媒体からのばく露 .....	57
34	2. バイオモニタリング .....	57
35	V. 国際機関等の評価 .....	58
36	1. 米国 .....	58

1	(1) 米国環境健康科学研究所 (NIEHS) .....	58
2	(2) 米国消費者製品安全委員会 (CPSC) .....	59
3	2. 欧州連合 (EU) .....	61
4	(1) 欧州食品安全機関 (EFSA) .....	61
5	(2) 欧州化学物質局 (ECB) .....	62
6	(3) 欧州化学物質庁 (ECHA) .....	65
7	3. オーストラリア .....	66
8	4. 日本 .....	68
9	VI. 食品健康影響評価 .....	69
10	<別紙：略称等> .....	70
11	<参照> .....	72
12		
13		

1 <審議の経緯>

- 2 2009年12月14日 厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請（厚  
3 生労働省発食安1214第4号）、関係書類の接受  
4 2009年12月17日 第314回食品安全委員会（要請事項説明）  
5 2013年3月21日 第22回器具・容器包装専門調査会  
6 2015年10月22日 第39回器具・容器包装専門調査会  
7 2015年12月17日 第40回器具・容器包装専門調査会  
8 2016年1月20日 第41回器具・容器包装専門調査会事務局追記

9  
10 <食品安全委員会委員名簿>

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

\*：2009年7月9日から

\*\*：2011年1月13日から

(2015年7月1日から)

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

11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18

1 <食品安全委員会器具・容器包装専門調査会専門委員名簿>

(2011年9月30日まで)

井口 泰泉	遠山 千春	広瀬 明彦
河村 葉子	中江 大	山添 康 (座長代理)
川本 伸一	長尾 哲二	横井 毅
渋谷 淳	那須 民江	渡辺 知保
清水 英佑 (座長)	能美 健彦	吉田 武美

2

3

(2013年9月30日まで)

井口 泰泉	中江 大	山添 康◆
川本 伸一	那須 民江	横井 毅
小林 カオル◆◆◆	能美 健彦 (座長)	吉田 武美
田中 亮太	広瀬 明彦 (座長代理◆◆)	吉永 淳

◆ : 2012年6月30日まで

◆◆ : 2012年7月13日から

◆◆◆ : 2012年10月1日から

4

5 (2015年9月30日まで)

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

6

7 (2015年10月1日から)

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

8

9

10

11

12



1 I. 評価要請の経緯

2 フタル酸ジイソデシル (DIDP) <sup>1)</sup> 六鹿専門委員修正 は、フタル酸エステルの  
3 一種であり、フタル酸エステルはポリ塩化ビニル (PVC) を主成分とするプラス  
4 チックの可塑剤として使用される化学物質である。

5 フタル酸ビス(2-エチルヘキシル) (DEHP)、フタル酸ジイソノニル (DINP)、  
6 フタル酸ジブチル (DBP)、DIDP、フタル酸ジオクチル (DNOP) 及びフタル  
7 酸ベンジルブチル (BBP) について、食品衛生法における食品用器具・容器包装  
8 の規格基準の改正に係る意見が取りまとめられたことから、これら 6 種類につ  
9 いて厚生労働省から食品健康影響評価が要請された。

10

11 II. 評価対象物質の概要

12 1. 名称・分子式・分子量・構造式

13 一般名： フタル酸ジイソデシル

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

② di-“isodecyl”phthalate

14 別名： Di-isodecyl phthalate\*\*、DIDP

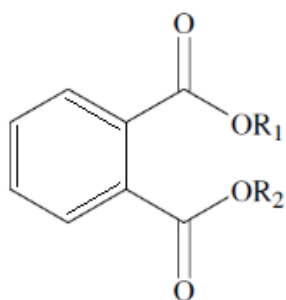
CAS No.： ① 68515-49-1 (1,2-benzenedicarboxylic acid, di-C9-  
11-branched alkyl esters, C10-rich)

② 26761-40-0 (di-“isodecyl”phthalate)

15 分子式： C<sub>28</sub>H<sub>46</sub>O<sub>4</sub> (主要成分である C10 アルキルエステル体として)

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

17 構造式\*\*：



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

18

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

20

---

<sup>1</sup> 「フタル酸ジイソデシル」という名称における「イソ」とは、異性体の混合物を意味し  
ており、IUPAC の定義を参照しているものではない (EU-RAR 2003)。

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

1 DIDP は、アルコール部分のアルキル鎖が、主に C10 分岐異性体からなる複  
 2 雑な混合物であり、2 種の CAS 番号のものが市販されている。しかし、これら  
 3 2 種の DIDP は同じ出発原料から、同じオレフィンオリゴマー合成過程並びに  
 4 類似のオキシアルコール製造過程及びフタル酸エステル形成過程により製造さ  
 5 れ (EU-RAR 2003)、用途において完全に互換性があると考えられている (EFSA  
 6 2005)。これら 2 種の DIDP の相違については明らかにされていない (ECHA  
 7 2013)。

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

12  
 13 表 II-1 DIDP のイソデシルアルコール部分の異性体構成比

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

(EU-RAR 2003)

14  
 15  
 16 **2. 物理化学的特性**

17 DIDP の物理化学的特性は以下のとおり。

18 物理的性状：油状の粘稠液体\*

19 におい：ほとんど無臭\*\*

20 融点：-53~-39 °C (平均 -45 °C) \*、\*\*\*

21 沸点：400 °C以上 (常圧) \*、\*\*\*

22 密度：0.966 g/cm<sup>3</sup> (20 °C) \*、\*\*\*

23 蒸気圧：5.1×10<sup>-5</sup>Pa (25 °C)

24 引火点：200 °C以上\*

25 水への溶解性：0.2 µg/L (20 °C)

26 オクタノール/水分配係数：Log Kow=8.8

27 生分解性：培養活性汚泥による微生物分解度試験 分解率 77%  
 28 (28日) \*\*

1 生物濃縮性：生物濃縮係数（BCF）<sup>2</sup>：14.4 以下\*\*  
2 （\*EU-RAR 2003、\*\*可塑剤工業会 2013、\*\*\*EFSA 2005、無印は左記 3 つの  
3 評価書中に共通して記載）

### 4 3. 国内製造量・輸入量等

6 DIDP の 2010～2014 年の 5 年間の国内生産量及び輸出入量を表 II-2 に示す。  
7 輸出入量は DINP と DIDP の合計値である。

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

10 単位（トン）

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

11 \* 輸入量及び輸出量は DINP と DIDP の合計

12 （可塑剤工業会 2015a、財務省貿易統計 2015a,b）

### 14 4. 用途

15 日本では、電線用（電線被覆等）、フィルムレザ、シート、塗料・顔料・接  
16 着剤等に使用されている。（可塑剤工業会 2015b）六鹿専門委員、事務局修正  
17 海外ではあるが事務局削除、NTP-CERHR 2003 によると、DIDP は食品用器  
18 具・容器包装に使用されている可能性がある。

### 20 5. 各国規制

21 食品用の器具・容器包装に関する各国規制は下記のとおりである。

#### 23 （1）国内規制

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

#### 27 （2）米国

28 連邦規則集（CFR）第 21 卷（括弧内は当該セクション）における間接食品  
29 添加物として、DIDP は接着剤成分（§ 175.105）、金属表面の潤滑剤（§

<sup>2</sup> 生物濃縮係数（BCF: Bioconcentration Factor）：一定の期間水生生物が化学物質のばく露を受けたときの生物体内の化学物質を、その期間の周辺水中の化学物質濃度で割った値（環境省 2012）

1 178.3910)、さらに一部条件付きではあるが、パッキング (§ 177.1210)、樹脂  
2 製コーティング (§ 175.300) 及びゴム製品 (§ 177.2600) への使用が認めら  
3 れている (FDA 2014)。

4 また、消費者製品安全性改善法 2008 (Consumer Product Safety Improve-  
5 ment Act of 2008) の § 108 に基づくフタル酸エステル類規制により、3 歳以  
6 下の乳幼児の食事を容易にするための子ども用品に、DEHP、DBP、BBP、  
7 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  
8 されている (DINP、DIDP 及び DNOP は暫定禁止措置)。対象製品例とし  
9 て、乳幼児用ボトル、シッピーカップ<sup>3</sup>がある (CPSC 2011)。

### 11 (3) 欧州連合 (EU)

12 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  
13 製品について、以下の条件で DIDP (CAS 68515-49-1 及び CAS 26761-40-0)<sup>4</sup>を  
14 認めている (Official Journal of the European Union 2011)。

15 Total specific migration limit (SML : 特定移行限度値、グループ制限) :

16 9 mg/kg (DIDP と DINP<sup>5</sup>の合計として)

17 60 mg/kg (DIDP を含む 20 種<sup>6</sup>の物質の合計として)

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

19 (a) 繰り返し使用する材料又は製品の可塑剤

20 (b) 非脂肪性食品に単回使用する材料又は製品の可塑剤

21 但し、乳児用調整乳、乳幼児用の穀類加工品及びベビーフードは除く

22 (c) 加工助剤、最終製品中濃度 0.1%以下

---

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

<sup>4</sup> フタル酸と C9~C11 の飽和の一級アルコール (C10 が 90%以上) のジエステル体として。

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

<sup>6</sup> アセチル化脂肪酸モノ及びジグリセリド、アジピン酸とグリセロール又はペンタエリスリトールのポリエステル、アジピン酸と 1,2-プロパンジオール、1,3-又は 1,4-ブタンジオール又はポリプロピレングリコールのポリエステル、アセチルクエン酸トリブチル、クエン酸トリエチル、DBP、BBP、アジピン酸ビス (2-エチルヘキシル)、セバシン酸ジブチル、DEHP、エポキシ化大豆油、ジアセチルモノラウリン酸グリセロール、DINP、DIDP、1,2-シクロヘキサンジカルボン酸ジイソノニル、水素添加ヒマシ油のアセチル化モノグリセリド、アジピン酸と 1,3-ブタンジオール、1,2-プロパンジオール及び 2-エチル-1-ヘキサノールのポリエステル、テレフタル酸ビス (2-エチルヘキシル)、ネオペンチルグリコールと安息香酸及び 2-エチルヘキサノール酸のジエステル及びモノエステル、トリメチロールプロパンと安息香酸及び 2-エチルヘキサノール酸のトリエステル及びジエステル。これらの物質は一般的に可塑剤として使用される。

1 6. 評価対象物質に関する考え方

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

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

32

33

34

35

### 1 Ⅲ. 安全性に係る知見の概要

#### 2 1. 体内動態

##### 3 (1) 吸収

4 EU-RAR (2003) における General Motors Research Laboratories (1983)  
5 の報告によると、SD ラット (匹数記載なし) に 0.1、11.2 及び 1,000 mg/kg 体  
6 重/日の [カルボキシル <sup>14</sup>C] -DIDP を単回強制経口投与し、投与 72 時間後まで  
7 尿の放射活性を測定した。また、カニューレを用い胆汁中の放射活性を測定した。  
8 投与 72 時間後までにおいて、放射活性は投与量の少ない順に、投与量に対し  
9 て 41.3、32.1 及び 12.6%が尿中から排泄された。投与 72 時間後までにおいて、  
10 放射活性は投与量の少ない順に、投与量に対して 14.3、13.8 及び 4.7%が胆汁中  
11 から排泄された。尿及び胆汁排泄量の和から試算した放射活性の総吸収率 (概算)  
12 は、投与量の少ない順に、投与量に対して 55.6、45.9 及び 17.3%であった。  
13

14 経皮投与における知見ではあるが、雄の Fischer 344 ラット (投与群及び対照  
15 群ともに 3 匹) の背部に 30~40 mg/kg (5~8 mg/cm<sup>2</sup>) の [ベンゼン環 <sup>14</sup>C] -  
16 DIDP を塗布し、塗布面を保護するために穴あきのプラスチックキャップで覆っ  
17 た。7 日間の投与により、投与量の 0.57%が脂肪組織や筋肉に分布し、塗布部位  
18 及びプラスチックキャップからそれぞれ 75%及び 5.5%が検出された (Elsisi ら  
19 (1989))。当該試験について、EU-RAR (2003) では、投与後 7 日間における  
20 総経皮吸収率を 1%と推定した。なお、この値について、放射活性の回収率が低  
21 い (82±12%) ため、過小評価をしている可能性があるとしている。  
22

##### 23 (2) 分布

24 EU-RAR (2003) における General Motors Research Laboratories (1983)  
25 の報告によると、SD ラット (匹数記載なし) に 0.1、11.2 及び 1,000 mg/kg 体  
26 重/日の [カルボキシル <sup>14</sup>C] -DIDP を単回強制経口投与し、投与 72 時間後に剖  
27 検し、各組織 (カーカス<sup>7</sup>、脳、肺、心臓、胸腺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精  
28 巢、脂肪及び消化管) の放射活性を測定した。

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

35 また、フタル酸エステル類の加水分解によりアルコール類やその二次代謝物

<sup>7</sup> 臓器、組織を取り除いた残渣のことをカーカスという。

1 が生成し、体内に分布することが知られている (Yamazoe ら (2015)) ことか  
2 ら、DIDP についてもアルコール部分やその二次代謝物が生成している可能性  
3 があるが、それらの分布については不明である。横井専門委員追記

### 4 5 (3) 代謝

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

10 尿中には、いずれの投与量においても、フタル酸及びモノエステル酸化物が検  
11 出されたが、フタル酸モノイソデシル (MIDP) 及び DIDP は検出されなかつ  
12 た。モノエステル酸化物に関連する放射活性の割合は、投与量依存的に増加した  
13 (0.1 mg/kg 体重/日投与群で 52%、1,000 mg/kg 体重/日投与群で 72%)。この  
14 時、フタル酸に関連する放射活性の割合は、投与量依存的に減少した (0.1 mg/kg  
15 体重/日で 38%、1,000 mg/kg 体重/日で 18%)。

16 糞中には、モノエステル酸化物、MIDP 及び DIDP が検出された。糞中にお  
17 いて、DIDP 及びその代謝物は微生物によって分解を受ける可能性があるため、  
18 試験で得られた結果を定量化することは困難である。しかし、糞から回収される  
19 親化合物の放射活性は投与量依存的に明らかに増加した (投与量の少ない順に  
20 30、55 及び 60%)。モノエステル酸化物及び MIDP の排泄割合はそれぞれ、0.1  
21 mg/kg 体重/日投与群で 25%及び 30%、11.2 mg/kg 体重/日投与群で 14%及び  
22 26%、1,000 mg/kg 体重/日投与群で 13%及び 13%であった。

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

27  
28 EU-RAR (2003)では、以下の考察が記載されている。

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

34 0.1 mg/kg 体重/日投与群と 1,000 mg/kg 体重/日投与群を比較し、1,000  
35 mg/kg 体重/日投与群の方が糞中の親化合物に関連した放射活性の割合が 2 倍  
36 大きかったことから、エステラーゼ活性が一部飽和された可能性がある。0.1

1 mg/kg 体重/日投与群でも糞中の親化合物が検出されており、200 mg/kg 体重/  
 2 日以下を投与した場合、親化合物は検出されず、一回の投与における吸収の閾値  
 3 が 200 mg/kg 体重/日と報告されている DEHP とは異なる。以上の結果から、  
 4 DIDP はごく少量の投与であっても、吸収への必須条件となる加水分解を受けに  
 5 くい可能性がある。

6 尿中では、フタル酸の割合は、0.1 mg/kg 体重/日投与群で 38%、1,000 mg/kg  
 7 体重/日投与群で 18%であり、DEHP 投与によるフタル酸の割合である 3%をは  
 8 るかに超えていた。フタル酸の割合が DEHP 投与より多いことは、高度に分岐  
 9 したアルコール部分のアルキル鎖によるエステル結合の不安定化により、DIDP  
 10 誘導体は脱エステル化がより受けやすい可能性がある。また、DIDP の投与量を  
 11 増加させるとフタル酸の量が減少し、代謝能に一部飽和があることが示唆され  
 12 た。

13  
 14 雌 SD ラット (投与群 4 匹、対照群 4 匹) に 300 mg/kg 体重/日の DIDP (CAS  
 15 68515-49-1) を強制経口投与し、投与 4 日後まで採尿を行い、DIDP 代謝物の測  
 16 定を行った。表Ⅲ-1 に各代謝物の尿中濃度 (投与 1 及び 4 日後) 及び推定消失  
 17 半減期を示す。

18  
 19 表Ⅲ-1 DIDP 代謝物の尿中濃度 (投与 1 及び 4 日後) 及び推定消失半減期

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

20 注 1) 略語の名称は下記のとおり。

MCEP                      フタル酸モノカルボキシエチル  
 MCIBP                     フタル酸モノカルボキシイソブチル

MC�PEP	フタル酸カルボキシイソペンチル
MC�HXP	フタル酸モノカルボキシイソヘキシル
MC�HPP	フタル酸モノカルボキシイソヘプチル
MOINP	フタル酸オキシイソノニル
MHINP	フタル酸ヒドロキシイソノニル
MC�OP	フタル酸モノカルボキシイソオクチル
MOIDP	フタル酸モノオキシイソデシル
MHIDP	フタル酸モノヒドロキシイソデシル
MCINP	フタル酸モノカルボキシイソノニル
MCIDP	フタル酸モノカルボキシイソデシル

1 注 2) MIDP は尿中に少量のみ検出された。

2

3 DIDP を強制経口投与されたラットの尿において、MIDP の  $\omega$  酸化物である  
4 MCINP が最も高濃度に検出された。DIDP が加水分解され生成した MIDP は  
5 尿中において少量のみ検出されたことから、MIDP は速やかに酸化代謝を受  
6 けること、MIDP が糞中へ排泄されること、及び MIDP の脂質への分配が増加  
7 したことが示唆された。ラットにおいて、DIDP 代謝物の消失は早く、主要な代  
8 謝物である MCINP は、投与 48 時間後では投与 24 時間後と比べ 90.3%減少し  
9 た。測定されたすべての代謝物の消失半減期は、毒物動態学的データから約 14  
10 時間と推定された。

11

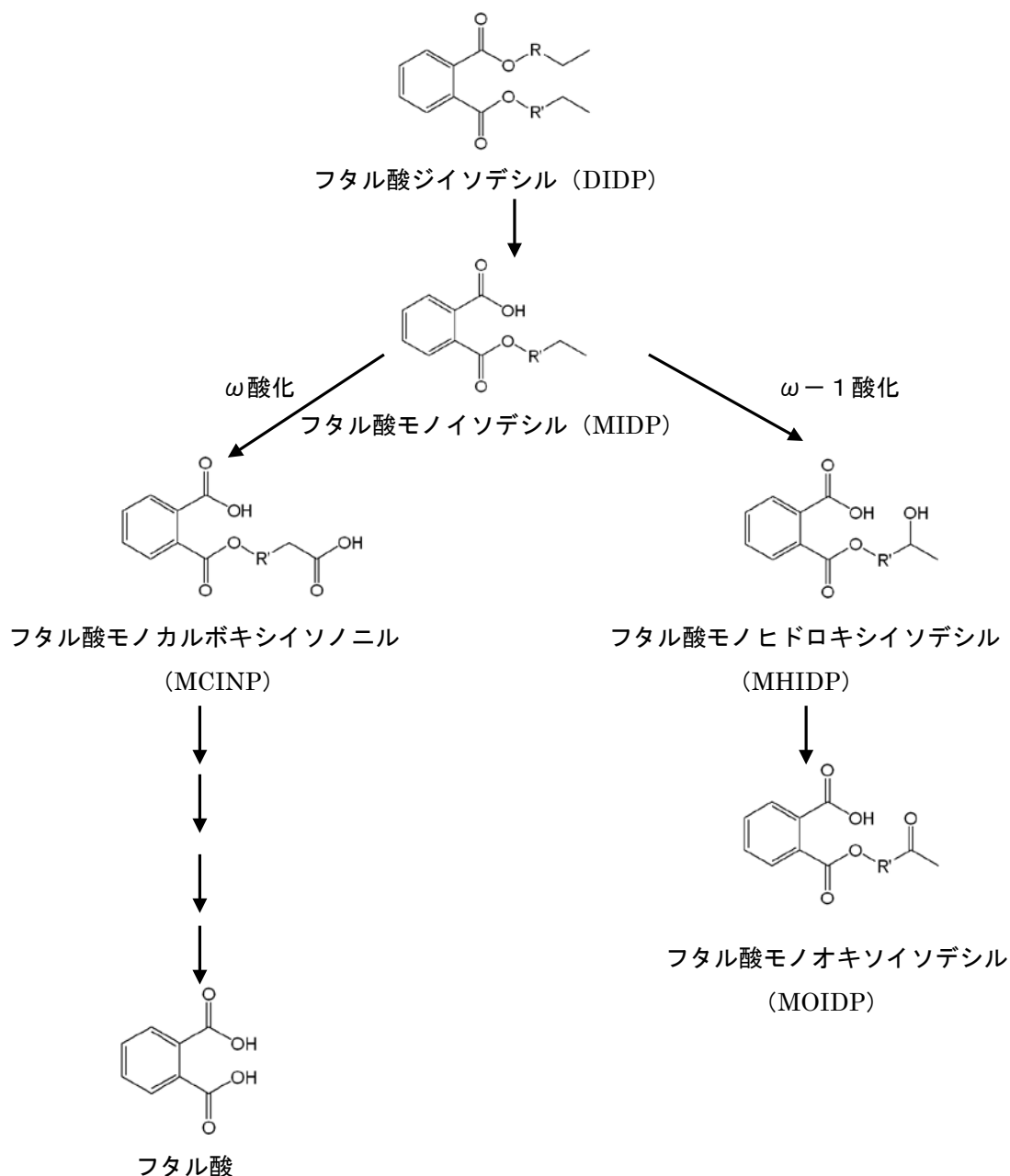
12 以上のことから、DIDP は、DINP、DEHP 及び DNOP とは異なる物理化学  
13 的性質を持っているが、同様な代謝経路であることが示唆された。特に、上記 4  
14 種のフタル酸エステルについて、尿中において、モノエステルの二次代謝物が主  
15 流である。DIDP のばく露評価には MCINP、MHIDP 及び MOIDP が適切であ  
16 ることが示唆された (Kato ら (2007))。

17

18 米国の成人男女 129 名を対象に 2003~2004 年に採取した尿中の DIDP 代謝  
19 物 (MIDP、MCINP、MHIDP 及び MOIDP) の濃度を測定した結果、MIDP は  
20 すべての人において検出されなかったが、MCINP、MHIDP 及び MOIDP はそ  
21 れぞれ 98%、96%及び 85%の人において検出された。これら酸化代謝物の尿中  
22 濃度は互いに有意に相関していた ( $p < 0.0001$ )。MCINP、MHIDP 及び MOIDP  
23 の最大値 (幾何平均値) はそれぞれ、335 ng/mL (5.1 ng/mL)、589 ng/mL (5.2  
24 ng/mL) 及び 127 ng/mL (1.4 ng/mL) であった。MCINP は遊離体が多く、  
25 MOIDP 及び MHIDP はグルクロン酸抱合体が多かった。以上の結果から、ヒト  
26 における DIDP のばく露評価には、MIDP より MIDP 酸化物 (MCINP、MHIDP

1 及び MOIDP) の方が適切であることが示唆された (Silva ら (2007))。

2  
3  
4 Silva ら (2007) 及び Saravanabhavan ら (2012) によれば、DIDP のヒト  
5 及びげっ歯類における生体内の代謝経路は図Ⅲ-1 のように推定されている。



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

25 図Ⅲ-1 DIDP のヒト及びげっ歯類における代謝経路

1 DIDPはエステル加水分解によりモノエステルであるMIDPに代謝される。  
2 MIDPは $\omega$ 酸化又は $\omega-1$ 酸化によりそれぞれMCINP又はMHIDPとなり、さ  
3 らに代謝される。これらの代謝物の一部はグルクロン酸及び硫酸抱合体として  
4 尿中へ排泄される (Saravanabhavan ら (2012))。

#### 5 6 (4) 排泄

7 EU-RAR (2003) における General Motors Research Laboratories (1983)  
8 の報告によると、SD ラット (匹数記載なし) に 0.1、11.2 及び 1,000 mg/kg 体  
9 重/日の [カルボキシル  $^{14}\text{C}$ ] -DIDP を単回強制経口投与し、投与 72 時間後まで  
10 糞、尿及び胆汁の放射活性を測定した。

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

#### 17 18 (5) 体内動態のまとめ

19 カルボキシル基を  $^{14}\text{C}$  で標識した DIDP をラットに経口投与した試験におい  
20 て、DIDP は、投与量依存的に吸収率が低下し、吸収されず排泄される割合が増  
21 加したことから、特に高投与量 (1,000 mg/kg 体重/日) では、吸収過程に飽和  
22 が生じる可能性が示唆された。

23 組織分布について、ラットへの経口投与では、肝臓、腎臓及び消化管に分布し  
24 たが、カルボキシル基を  $^{14}\text{C}$  で標識した DIDP を用いた検討であり、加水分解  
25 で生じるアルコール部分の分布については不明である。

26 DIDPはエステル加水分解によりモノエステルであるMIDPに代謝される。  
27 MIDPは $\omega$ 酸化又は $\omega-1$ 酸化によりそれぞれMCINP又はMHIDPに代謝され  
28 る。さらにMCINPの一部はフタル酸まで代謝される。

29 DIDPは組織中から速やかに排泄され、蓄積性はなかった。経口投与された  
30 DIDPの排泄経路は尿及び糞であった。尿中では、DIDP及びMIDPが検出さ  
31 れず、MIDP酸化物及びフタル酸が検出された。胆汁中では、モノエステル代謝  
32 物のみが検出され、DIDPは検出されなかった。糞中では、DIDP、MIDP及び  
33 MIDP酸化物が検出された。

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

## 2. 実験動物等における影響

実験動物等を用いた試験について、~~亜急性毒性試験、慢性毒性/発がん性試験及び生殖発生毒性試験~~について、事務局修正〈実験動物等における影響を検討するために参考にした文献〉(54 ページ) に記した報告について原著又は海外評価機関のリスク評価書における記載を調査した。これらのうち、信頼性が確認された試験並びに本専門調査会として定量的な評価が可能と判断した試験及び DIDP の毒性プロファイルを検討するために必要と判断した試験について、(1) から (5) に、「(2) ~~亜急性毒性試験~~」、「(3) ~~慢性毒性及び発がん性試験~~」及び「(4) ~~内分泌系及び生殖・発生への影響~~」事務局修正に中江専門委員削除試験概要を記載した。なお、~~表Ⅲ-2 から表Ⅲ-18 は、事務局修正~~原著又は海外評価機関のリスク評価書に記載を基にされ、評価を行うに当たって重要基となった小野専門委員修正と考えられる所見等を取りまとめたものである事務局修正。実験動物等における影響に関する本専門調査会の見解を「(6) 実験動物等における影響のまとめ」に記載した。事務局追記

### (1) 急性毒性試験

急性毒性試験に関する知見について、原著が入手できなかったため、EU-RAR (2003) を参考とした。

EU-RAR (2003) を基に、急性毒性試験に関する試験概要を表Ⅲ-2 に示す。

EU-RAR (2003) では、DIDP の急性毒性試験に関する動物試験の多くは、詳細な内容が入手できない、若しくは OECD 又は EU ガイドラインの制定以前に実施されたものであるが、経口、経皮及び吸入ばく露による結果は一貫しており、これらの経路による DIDP の急性毒性は弱いとしている。

#### 【曾根専門委員コメント】

(表Ⅲ-2 の用量欄について、) 頭の部分の単位は、mg/kg 体重ですが、吸入試験では、mg/L となっています。修正する必要はありませんか？

→【事務局より】

修正しました。

1 表Ⅲ-2 急性毒性試験一覧

番号	投与方法	動物種、系統、性別、匹数	被験物質	用量 (mg/kg 体重) 曾根専門委員コメントを踏まえ削除	所見 (mg/kg 体重)	LD50 (mg/kg 体重)	EU-RAR (2003) が参照した文献
1	経口	ラット 系統、性別及び匹数 記載なし	DIDP (CAS 番号記載 なし)	設定用量詳細記載なし	所見記載なし。	> 29,100	BASF (1961)
2	経口	ラット 系統、性別及び匹数 記載なし	DIDP (CAS 番号記載 なし)	設定用量詳細記載なし	15,000 : 臨床症状及び肉眼所見なし。	> 29,100	Inveresk Research International (1981)
3	経口	ラット 系統、性別及び匹数 記載なし	DIDP (CAS 番号記載 なし)	設定用量詳細記載なし	29,100 : 下痢、体重減少。	> 29,100	Krauskopf et al. (1973)
4	経口	ラット 系統、性別及び匹数 記載なし	DIDP (CAS 番号記載 なし)	設定用量詳細記載なし	所見記載なし。	> 62,080	Smyth et al. (1962)
5	経口	ウサギ 系統、性別及び匹数 記載なし	DIDP (CAS 番号記載 なし)	設定用量詳細記載なし	所見記載なし。	MLD(最小致死 量) 21,825~29,100	Krauskopf et al. (1973)
その他の投与経路							
6	吸入 8時間	ラット 雌雄各6匹/群	DIDP (CAS 番号記載 なし)	設定用量詳細記載なし	死亡例なし(その他の所見記載なし)。	記載なし	Smyth et al. (1962)
7	吸入 6時間	ラット、マウス モルモット 各種雌雄各5匹/群	DIDP (CAS 番号記載 なし)	0.13 mg/L	死亡例及びその他の所見なし(14日間の観察期間)。	記載なし	Industrial Bio-test Laborato- ries (1975)

番号	投与方法	動物種、系統、性別、匹数	被験物質	用量 (mg/kg 体重) — 曾根専門委員コメントを踏まえ削除	所見 (mg/kg 体重)	LD50 (mg/kg 体重)	EU-RAR (2003) が参照した文献
8	吸入 4 時間	ラット 雌雄各 5 匹/群	DIDP (CAS 番号記載なし)	0、5.6、9.72、12.54 mg/L	<ul style="list-style-type: none"> <li>ばく露終了後、興奮及び粗毛（用量記載なし）。</li> <li>12.54 mg/L 投与群：ばく露 2 日後に体重減少が認められ、3 日後から回復。</li> <li>全ての投与群：剖検時に、肺の濃赤色部位が数多く認められた（23/30 匹、対照群 2/10 匹）。</li> <li>投与群の肺相対重量が対照群に対して増加傾向（正常範囲内）。</li> </ul>	LC50 > 12.54 mg/L	Inveresk Research International (1981) GLP 準拠試験
9	皮膚適用 24 時間	ウサギ 雌雄各 2 匹/群	DIDP (CAS 番号記載なし)	200、3,160 mg/kg 体重	<ul style="list-style-type: none"> <li>死亡例及び全身毒性なし（14 日間の観察期間）。</li> <li>24 時間閉塞後、明瞭な紅斑。7 及び 14 日後に軽度の落屑。</li> <li>上記以外の肉眼的な病理所見なし。</li> </ul>	> 3,160	Industrial Bio-test Laboratories (1975)
10	皮膚適用 24 時間	ウサギ 雄 4 匹/群	DIDP (CAS 番号記載なし)	10 mL（純度不明）	死亡例及びその他の所見なし。	> 10 mL/kg 体重 ( >9,700 mg/kg 体重)	Smyth et al. (1962)

番号	投与方法	動物種、系統、性別、匹数	被験物質	用量 (mg/kg 体重) 曾根専門委員コメントを踏まえ削除	所見 (mg/kg 体重)	LD50 (mg/kg 体重)	EU-RAR (2003) が参照した文献
11	皮膚適用 擦過皮膚への24時間適用	ウサギ 4匹/群 性別記載なし	DIDP (CAS 番号記載なし)	3,160 mg/kg 体重	<ul style="list-style-type: none"> <li>死亡例なし (14 日間の試験期間)。</li> <li>軽度から強度の摂食低下及び軽度から中程度の行動抑制 (4/4 匹)。 →試験終了時は異常なし (4/4 匹)。</li> <li>24 時間後において非常に軽度から明瞭な紅斑 (4/4 匹)。 →3 日後において、非常に軽度な紅斑 (2/4 匹)。</li> <li>14 日後において、濃赤色の肺 (3/4 匹) 及び全ての肺葉に隆起 (1/4 匹)。</li> </ul>	> 3,160	Hazleton Laboratories America (1978)
12	皮膚適用 24 時間	ラット 雌雄各 8 匹/群	DIDP (CAS 番号記載なし)	3 mL/kg 体重 (2,910 mg/kg 体重)	死亡例及びその他の所見なし (14 日間の観察期間)。	> 3 mL/kg 体重 ( >2,910 mg/kg 体重)	Inveresk Research International (1981) GLP 準拠試験
13	腹腔内注射	マウス ICR 雄 匹数記載なし	DIDP (CAS 番号記載なし)	100 mL/kg 体重	死亡例及びその他の所見なし。	100 mL/kg 体重 ( >97,000 mg/kg 体重)	Lawrence et al. (1975)
14	腹腔内注射 7 日間	マウス 系統、性別及び匹数記載なし	DIDP (CAS 番号記載なし)	10 mL (9,800 mg/kg 体重)	死亡例及びその他の所見なし。	> 9,800	BASF (1961)
15	静脈内注射	ウサギ 各群 2 又は 4 匹 性別記載なし	DIDP (CAS 番号記載なし)	0.5、0.8、1.6 mL ( 490、784、1,568 mg/kg 体重)	1,568: 死亡 2/2 匹 (投与後数分から数時間に死亡)。 784: 死亡 1/2 匹、強直性・間代性痙攣、努力性呼吸 (784 以上)。	490、784、1,568 各投与量で 2/4、1/2、2/2 匹が死亡	BASF (1961)

番号	投与方法	動物種、系統、性別、匹数	被験物質	用量 (mg/kg 体重) 曾根専門委員コメント トを踏まえ削除	所見 (mg/kg 体重)	LD50 (mg/kg 体重)	EU-RAR (2003) が参照した文献
					490 : 死亡 2/4 匹 (2~3 日生存)。		

1

1 (2) 亜急性毒性試験

2 ① 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ、混餌)

3 EU-RAR (2003) を基に、Hazleton Laboratories (1968b) で実施されたイ  
4 ヌにおける 13 週間亜急性毒性試験に関する試験概要を以下に示す。

5 ビーグル犬 (雌雄、各群 3 匹) を用いて、DIDP (飼料中 0、0.05、0.3 及び  
6 1%、CAS 番号記載なし) の混餌投与による 13 週間亜急性毒性試験が実施され  
7 た。各投与群の DIDP 摂取量は、0、15、75 及び 300 mg/kg 体重/日であった。

8 13 週間の投与終了後、血液検査 (ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血  
9 球数、全白血球数、白血球百分率、血中尿素窒素、絶食時血糖値、血清中のナト  
10 リウム、カリウム、塩素、カルシウム、アルカリホスファターゼ、AST、ALT、  
11 ビリルビン、二酸化炭素、総蛋白及びアルブミンの測定及び血清電気泳動)、ス  
12 ルフォブプロモフタレイン (BSP) 肝機能検査及び尿検査 (外観、比重、pH、蛋  
13 白、グルコース、ケトン体、ビリルビン及び沈渣の顕微鏡検査) を実施した。

14 当該試験の試験結果を表Ⅲ-3 に示す。

15  
16 EU-RAR (2003) では、用いた動物数が少ないなどの大きな制約があるが、  
17 0.3% (75 mg/kg 体重/日) 投与群で肝臓への影響 (肝細胞の腫脹及び空胞化等)  
18 が見られたことから、NOAEL を 0.05% (15 mg/kg 体重/日) としている。

19 NTP-CERHR (2003) では、0.3% (雄 77 mg/kg 体重/日、雌 88 mg/kg 体  
20 重/日) 投与群で肝臓への影響 (肝細胞の腫脹及び空胞化並びに肝臓の絶対重量  
21 の増加) が見られたことから、LOAEL を 0.3% (雄 77 mg/kg 体重/日、雌 88  
22 mg/kg 体重/日) とした。用いた動物数が少ないことから、NOAEL は設定でき  
23 ないとしている。

1 表Ⅲ-3 13週間亜急性毒性試験（イヌ、混餌）（EU-RAR 2003）

投与群 (mg/kg 体重/日)	雄（各群 3 匹）	雌（各群 3 匹）
300 (飼料中 1%)	↓体重（軽度～中程度） <sup>1)</sup>	↓体重（軽度～中程度） <sup>1)</sup>
75 (飼料中 0.3%) 以上	【肝臓】 ↑肝臓絶対重量 ・軽度から中程度の肝細胞の腫脹及び空胞化(0.3 及び 1% 投与群で 2 及び 1 匹) <sup>2)</sup>	【肝臓】 ↑肝臓絶対重量 ・軽度から中程度の肝細胞の腫脹及び空胞化(0.3 及び 1% 投与群で 2 及び 3 匹) <sup>2)</sup>
15 (飼料中 0.05%) 以上 事務局修正	0.05%投与群では事務局修正 所見なし	0.05%投与群では事務局修正 所見なし

2 1) EU-RAR (2003) では、体重低値は雌雄合わせて 3 匹に認められ、そのうち 2 匹は摂餌  
3 量減少と関連性はないとしている。

4 NTP-CERHR (2003) では、雄 2 匹及び雌 1 匹に体重減少がみられたとしている。

5 2) EU-RAR (2003) では、重篤度と匹数に有意な用量相関性はないとしている。

6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24

1       ② 28日間亜急性毒性試験（ラット、混餌）

2       EU-RAR（2003）を基に、BASF社（1969a）によるラットにおける28日間  
3 亜急性毒性試験に関する試験概要を以下に示す。

4       SDラット（雌雄、投与群：各群20匹、対照群：各10匹）を用いて、DIDP  
5 （飼料中0、5,000及び10,000 ppm、CAS番号記載なし）の混餌投与による28  
6 日間亜急性毒性試験が実施された。各投与群のDIDP摂取量は、雄が0、600及  
7 び1,250 mg/kg 体重/日、雌が0、1,100及び2,200 mg/kg 体重/日であった。試  
8 験開始14又は15日目に各群雌雄5匹ずつについて、血液検査（ヘモグロビン  
9 量、赤血球数、白血球数、ヘマトクリット値、白血球百分率、血中尿素及びALT  
10 （GPT））を実施した。28日目に剖検し、肝臓、腎臓及び心臓重量を測定した。  
11 肉眼所見の記録並びに肝臓及び腎臓の組織学的検査を行った。

12       雌雄ともに全ての投与群において、肉眼的な毒性所見及び摂餌量の減少は認  
13 められなかった。雄の全ての投与群において、対照群に比べて、体重は低下傾向  
14 を示した。血液検査では雌雄ともに全ての投与群において、対照群と比較し、影  
15 響は認められなかった。雌雄ともに肝臓の絶対及び相対重量は、対照群と比較し  
16 て用量依存的に増加した。しかし、肝臓及び腎臓の組織学的な変化は認められな  
17 かった。

18  
19       EU-RAR（2003）では、肝臓重量の僅かな増加に基づき、NOAELを5,000  
20 ppm（600 mg/kg 体重/日）としている。

21       一方、NTP-CERHR（2003）では、肝臓の絶対及び相対重量の増加に基づき、  
22 LOAELを5,000 ppm（600 mg/kg 体重/日）としている。

23  
24  
25

1       ③ 90日間亜急性毒性試験（ラット、混餌）

2       EU-RAR（2003）を基に、BASF社（1969b）によるラットにおける90日間  
3 亜急性毒性試験に関する試験概要を以下に示す。

4       ②の試験結果に基づき、SDラット（雌雄、投与群：各群20匹、対照群：各  
5 10匹）を用いて、DIDP（飼料中0、800、1,600、3,200及び6,400ppm、CAS  
6 番号記載なし）の混餌投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。各投与  
7 群のDIDP摂取量は、雄が0、55、100、200及び400mg/kg体重/日、雌が0、  
8 60、120、250及び500mg/kg体重/日であった。また、雌雄各10匹のラット  
9 にDIDP（6,400ppm（雄：400mg/kg体重/日、雌：500mg/kg体重/日））を  
10 90日間混餌投与し、21日間の回復期間の後、剖検する回復試験群が設定された。

11       試験開始32～36日後及び74～78日後に血液検査（ヘモグロビン量、赤血球  
12 数、白血球数、ヘマトクリット値、白血球百分率、血中尿素及びGPT）及び尿  
13 検査（蛋白、グルコース、ウロビリノーゲン、沈渣及びpH）を実施した。90日  
14 間の投与終了後、肝臓、腎臓及び心臓の肉眼的観察及び重量測定並びに中枢神経  
15 系、心臓、肺、甲状腺、気管、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、胃、小腸、生殖器（精  
16 巣、卵巣）及び膀胱の病理組織学的評価を行った。

17       当該試験の試験結果を表Ⅲ-4に示す。

18  
19       EU-RAR（2003）では、雄では、6,400ppm投与群で肝臓の絶対重量増加に  
20 基づき、NOAELを3,200ppm（200mg/kg体重/日）と設定している。雌では、  
21 肝臓の相対重量の1,600ppm以上及び絶対重量の3,200ppm以上での投与群で  
22 の用量相関的な増加に基づき、NOAELを800ppm（60mg/kg体重/日）と設定  
23 している。

1 表Ⅲ-4 90日間亜急性毒性試験（SDラット、混餌）（EU-RAR 2003）

投与群 (mg/kg 体重/日)	雄（各群 20 匹）	雌（各群 20 匹）
雄：400 雌：500 (飼料中 6,400 ppm)	↑ 肝臓絶対重量*	最高用量のみの所見はなし
雄：200 雌：250 (飼料中 3,200 ppm) 以上	3,200 ppm 以下の投与群では 所見なし	↑ 肝臓絶対重量（用量相関的） *
雄：100 雌：120 (飼料中 1,600 ppm) 以上		↑ 肝臓相対重量*
雄：55 雌：60 (飼料中 800 ppm) 以上 <span style="border: 1px solid black;">事務局修正</span>		800 ppm 投与群で れは所見なし <span style="border: 1px solid black;">事務局修正</span>

2 \*：有意な変化（EU-RAR（2003）において significant 等と記載された所見）

3

④ 3 か月間亜急性毒性試験（ラット、混餌）

EU-RAR（2003）を基に、Hazleton Laboratories（1968a）で実施されたラットにおける3 か月間亜急性毒性試験に関する試験概要を以下に示す。

CD（SD）ラット（雌雄、各群10匹）を用いて、DIDP（飼料中0、0.05、0.3及び1%、CAS番号記載なし）の混餌投与による3 か月間亜急性毒性試験が実施された。各投与群のDIDP摂取量は、0、35、200及び650 mg/kg 体重/日であった。一般状態、行動、体重、摂餌量、生存率及び臨床検査値を測定した。3か月の投与終了後、臓器重量の測定並びに肉眼及び病理組織学的観察を行った。当該試験の試験結果を表Ⅲ-5に示す。

EU-RAR（2003）では、肝臓及び甲状腺への影響に基づき、NOAELを0.3%（200 mg/kg 体重/日）と設定している。

表Ⅲ-5 3 か月間亜急性毒性試験（CD（SD）ラット、混餌）（EU-RAR 2003）

投与群 (mg/kg 体重/日)	雄（各群10匹）	雌（各群10匹）
650 (飼料中1%)	<b>【肝臓】</b> ・肝肥大 ↑肝臓の絶対及び相対重量* <b>【甲状腺】</b> ↑甲状腺活性（minimal increase）	<b>【肝臓】</b> ・肝肥大 ↑肝臓の絶対及び相対重量* <b>【甲状腺】</b> ↑甲状腺活性（minimal increase）
200 (飼料中0.3%) 以上事務局削除	200 mg/kg 体重/日以下の投与群では所見なし事務局修正	200 mg/kg 体重/日以下の投与群では所見なし事務局修正
35 (飼料中0.05%) 以上事務局削除		

\*：有意な変化（EU-RAR（2003）において significant 等と記載された所見）

1       〈参考〉

2       ⑤ 21 日間亜急性毒性試験（ラット、混餌）

3       EU-RAR（2003）を基に、BIBRA（1986）によるラットにおける 21 日間亜  
4 急性毒性試験に関する試験概要を以下に示す。EU-RAR（2003）では、当該試  
5 験はペルオキシソーム増殖を評価するために実施された試験としている。

6       Fischer 344 ラット（雌雄、各群 5 匹）を用いて、DIDP（飼料中 0、0.3、1.2、  
7 及び 2.5%、CAS 番号記載なし）の混餌投与による 21 日間亜急性毒性試験が実  
8 施された。各投与群の DIDP 摂取量は、雄が 0、304、1,134 及び 2,100 mg/kg  
9 体重/日、雌が 0、264、1,042 及び 1,972 mg/kg 体重/日であった。当該試験は  
10 EPA の GLP 基準に準拠して実施された。

11       当該試験の試験結果を表Ⅲ-6 に示す。

12  
13       EU-RAR（2003）では、NOAEL の根拠所見の記載はないが、NOAEL を 0.3%  
14 （雄 304 mg/kg 体重/日、雌 264 mg/kg 体重/日）と設定している。

15       NTP-CERHR（2003）では、雄については、0.3%投与群以上で肝臓重量の増  
16 加及びラウリン酸の 11-及び 12-水酸化活性の増加に基づき、LOAEL を最低用  
17 量の 0.3%（304 mg/kg 体重/日）とし、NOAEL は設定できなかつたとしてい  
18 る。雌については、肝臓重量の増加、肝臓のペルオキシソーム増殖及び肝細胞細  
19 胞質の好塩基性の低下に基づき、LOAEL を 1.2%（1,042 mg/kg 体重/日）とし、  
20 NOAEL を 0.3%（264 mg/kg 体重/日）と設定している。

1  
2

表Ⅲ-6 21日間亜急性毒性試験 (Fischer 344 ラット、混餌)  
(EU-RAR 2003)

投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (各群 5 匹)	雌 (各群 5 匹)
雄：2,100 雌：1,972 (飼料中 2.5%)	【肝臓】 ↑電顕観察によるペルオキシソーム数及び大きさの顕著な増加 ↑肝細胞細胞質の好酸性	【肝臓】 ↑ラウリン酸の12-水酸化活性* ↑電顕観察によるペルオキシソーム数及び大きさの顕著な増加 (雌で顕著) ↑肝細胞細胞質の好酸性
雄：1,134 雌：1,042 (飼料中 1.2%) 以上	【血液】 ↓血清 TG 及びコレステロール (用量相関性なし) 【肝臓】 ↓肝細胞細胞質の好塩基性 ↑シアン非感受性パルミトイルコエンザイム A (PCoA) 酸化*	【肝臓】 ↑肝臓の絶対及び相対重量* ↓肝細胞細胞質の好塩基性 ↑シアン非感受性パルミトイルコエンザイム A (PCoA) 酸化*
雄：304 雌：264 (飼料中 0.3%) 以上	【肝臓】 ↑肝臓の絶対及び相対重量* ↑ラウリン酸の11-及び12-水酸化活性*	0.3%投与群では所見なし

3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15

\* : 有意な変化 (EU-RAR (2003) では、significant 等と記載された所見)

1 <参考>

2 ⑥ 4週間亜急性毒性試験（ラット、混餌）

3 EU-RAR（2003）を基に、BIBRA（1990）及びLakeら（1991）によるラッ  
4 トにおける4週間亜急性毒性試験に関する試験概要を以下に示す。EU-RAR  
5 （2003）では、当該試験はペルオキシソーム増殖を評価するために実施された  
6 試験としている。

7 Fischer 344 ラット（雄 42 日齢、各群 5 匹）を用いて、DIDP（飼料中 0、  
8 0.02、0.05、0.1、0.3 及び 1.0%、CAS 番号記載なし）の混餌投与による 4 週間  
9 亜急性毒性試験が実施された。各投与群の DIDP 摂取量は、0、25、57、116、  
10 353 及び 1,287 mg/kg 体重/日であった。

11 摂餌量及び体重を週 2 回測定した。4 週間の投与終了後、肝ペルオキシソーム  
12 増殖をシアン非感受性パルミトイル CoA オキシダーゼ（PCoA）活性によって  
13 評価した。また、精巢の臓器重量及び組織学的変化を観察した。当該試験は GLP  
14 基準に準拠して実施された。

15 当該試験の試験結果を表Ⅲ-7 に示す。

16  
17 EU-RAR（2003）では、NOAEL を 0.05%（57 mg/kg 体重/日）としている。  
18

19 表Ⅲ-7 4週間亜急性毒性試験（Fischer 344 ラット、混餌）（EU-RAR 2003）

投与群 (mg/kg 体重/日)	雄（各群 5 匹）
雄：1,287 (飼料中 1.0%)	最高用量のみの所見はなし
雄：353 (飼料中 0.3%) 以上	【肝臓】 ↑肝臓絶対重量（用量相関的）* ↑PCoA 活性（蛋白量又は肝重量あたり、用量相関的）*
雄：116 (飼料中 0.1%) 以上	【肝臓】 ↑肝臓相対重量（用量相関的）* ↑PCoA 活性（相対肝重量あたり、用量相関的）*
雄：57 (飼料中 0.05%) 以上 事務局削除	0.05%以下の投与群では所見なし事務局修正
雄：25 (飼料中 0.02%) 以上 事務局削除	

20 \*：有意な変化（EU-RAR（2003）では、significant 等と記載された所見）

### 1 (3) 慢性毒性試験及び発がん性試験

#### 2 ① 2年間慢性毒性/発がん性試験 (ラット、混餌)

3 Choら(2008、2010)は、Fischer 344ラット(雌雄、各群52匹)を用いて、  
4 DIDP(飼料中0、400、2,000及び8,000 ppm、CAS 26761-40-0)の混餌投与  
5 による2年間慢性毒性/発がん性試験を実施した。各投与群のDIDP摂取量は、  
6 雄が0、21.86、110.25及び479.20 mg/kg体重/日、雌が0、22.92、128.18及  
7 び619.59 mg/kg体重/日であった。

8 生死について1日2回確認し、臨床所見について毎日観察した。体重及び摂  
9 餌量について13週まで週1回、それ以降は試験終了まで2週毎に測定した。全  
10 体の動物について、副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、卵巣、脾臓、精巣の重量を測  
11 定し、病理組織学的検査を実施した。病理組織の判定は2人の病理学者による  
12 ピアレビューが実施された。

13 当該試験の試験結果を表III-8に示す。

14  
15 また、ペルオキシソーム増殖活性をペルオキシソームのカタラーゼを指標に  
16 検討した。計50匹の雄Fischer 344ラットを用いて0、400、2,000及び8,000  
17 ppmのDIDPを12又は32週間混餌投与し、肝細胞のカタラーゼについて、ウ  
18 ェスタンブロットティングによる蛋白発現分析、活性測定及び免疫染色による組  
19 織観察を行った。

20 12週間投与後では、最高用量(8,000 ppm)のみにおいて、有意な蛋白レベ  
21 ル及び酵素活性の増加が認められた。一方、32週間投与後では、すべての投与  
22 群において有意な変化は認められなかった。

23  
24 著者らは、8,000 ppm投与群で認められたMNCL(単核細胞白血病)の僅か  
25 な増加を除き、雌雄のFischer 344ラットにおいて、DIDPは発がん性の証拠は  
26 ないとしている。MNCLはヒトへの外挿性はないと考えられるとしている。

27  
28 ECHA(2013)では、肝臓の海綿状変性にに基づき、LOAELを最低用量の22  
29 mg/kg体重/日(400 ppm)と設定し、NOAELは設定していないが、ECHAの  
30 リスク評価委員会は、このLOAELの用量相関性及び海綿状変性のヒトへの外  
31 挿性について疑問視している。ECHA(2013)は、DIDPの反復投与毒性の評価  
32 値(導出無影響レベル)の算出に、当該試験のLOAEL 22 mg/kg体重/日、  
33 Hazletonら(1968b)のイヌを用いた90日間試験のNOAEL 15 mg/kg体重/  
34 日及びBASF社(1969)のラットを用いた90日間試験のNOAEL 60 mg/kg体  
35 重/日を用いた。また、MNCLに関するNOAELを110 mg/kg体重/日(2,000  
36 ppm)と設定している。

NICNAS (2015) では、肝臓重量の有意な増加及び病理組織学的な変化に基づき、LOAEL を 479~620 mg/kg 体重/日 (8,000 ppm)、NOAEL を 100~128 mg/kg 体重/日 (2,000 ppm) と設定している。

CPSC (2014) では、最高用量の雌雄で、生存率及び体重の有意な低下並びに肝臓及び腎臓の相対重量の有意な増加が認められ、投与に関連した腫瘍性病変は認められなかったとしている。12 週間投与後において、最高用量では、対照群と比較しカタラーゼレベルの上昇が認められたが、32 週間投与後においては、カタラーゼレベル及び活性について対照群と差は認められなかったとしている。

表Ⅲ-8 2年間慢性毒性/発がん性試験 (Fischer 344 ラット、混餌)  
(Cho et al. 2008、2010)

投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (各群 52 匹)	雌 (各群 52 匹)
雄 : 479.20 雌 : 619.59 (飼料中 8,000 ppm)	↓生存率* ↓体重* 【腎臓】 ↑腎臓相対重量* ↑鉍質沈着* ↑間質性腎炎* 【肝臓】 ↑肝臓相対重量* ↓脂肪化* ↑オーバル細胞過形成* ↑肝肥大* ↑壊死* ↑紫斑* 【腫瘍性変化】 ↑MNCL*	↓生存率* ↓体重* 【腎臓】 ↑腎臓相対重量*  【肝臓】 ↑肝臓相対重量* ↑壊死*  【腫瘍性変化】 ↑MNCL*
雄 : 110.25 雌 : 128.18 (飼料中 2,000 ppm) 以上	2,000 ppm 投与群のみでは 所見なし	2,000 ppm 以下の投与群で は所見なし
雄 : 21.86 雌 : 22.92 (飼料中 400 ppm) 以上	【肝臓】 ↑小肉芽腫* ↑海綿状変性*	

\* : 統計学的有意差あり

1 <参考>

2 ② 26 週間発がん性試験（マウス、混餌）

3 Cho ら（2011）は、~~CB6F1-rasH2~~CB6F1-Tg(HRAS)2Jic<sup>事務局修正</sup>トランスジェニックマウス（雌雄、各群 15 匹、以下「rasH2 マウス<sup>8</sup>」という。）を用いて、DIDP（rasH2 マウス：飼料中 0、0.1、0.33 及び 1%、野生型マウス：飼料中 0、1%、CAS 26761-40-0）の混餌投与による 26 週間発がん性試験を実施した。

8 生死について 1 日 2 回確認し、臨床所見について毎日観察した。体重及び摂餌量は毎週測定した。全ての動物について、副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、脾臓、精巣の重量を測定し、病理組織学的検査を実施した。

11 雄の rasH2 マウスの最高用量（1%）投与群のみにおいて、腫瘍性変化（肝細胞腺腫）が認められたが、野生型マウスでは全ての投与群において腫瘍性変化は認められなかった。

15 ECHA（2013）では、雄の rasH2 マウスで認められた肝細胞腺腫に基づき、LOAEL を 1%（1,500 mg/kg 体重/日<sup>9</sup>）、NOAEL を 0.33%（500 mg/kg 体重/日）と設定している。

18

【小林専門委員コメント】

rasH2 マウスでの結果が記載されていますので、rasH2 マウスの説明を脚注に記載されてはいかがでしょうか。

→【事務局より】

Cho ら（2011）の 60 ページにおいて、「The rasH2 mouse is a hemizygous transgenic mouse carrying the human prototype c-Ha-ras gene with its own promoter/enhancer (Saitoh et al. 1990), and the rasH2 mouse is known to be sensitive to both genotoxic and non-genotoxic carcinogens (Alden et al. 2002; Morton et al. 2002).」という記載がございますので、これを参考に脚注に追記いたしました。

19

<sup>8</sup> rasH2 マウスはヒトの c-Ha-ras 遺伝子を導入したマウス（Cho ら（2011））。<sup>小林専門委員コメントを踏まえ事務局追記</sup>

<sup>9</sup> Cho ら（2011）には DIDP 摂取量の記載はないが、ECHA（2013）は、マウスの体重を 0.02 kg、一日摂餌量を 3 g と仮定し、各投与群の DIDP 摂取量を、0、150、500 及び 1,500 mg/kg 体重/日と推定した。

1 (4) 内分泌系及び生殖・発生への影響

2 ① 一世代繁殖毒性試験（ラット、混餌）

3 Hushka ら（2001）は、SD ラット（雌雄、各群 10 匹）を用いて、DIDP（飼  
4 料中 0、0.25、0.5、0.75 及び 1.0%、CAS 68515-49-1）の混餌投与による一世  
5 代繁殖毒性試験を実施した。各投与群の DIDP 摂取量を表Ⅲ-9 に示す。当該試  
6 験は EPA 等の GLP 基準及び試験ガイドラインに準拠して実施された。

7  
8 表Ⅲ-9 各投与群の DIDP 摂取量

DIDP 摂取量 (mg/kg 体重/日)		投与群 (%)			
		0.25	0.5	0.75	1.0
雄	交配前	132~264	262~521	414~776	542~1,014
雌	交配前	165~257	335~484	521~709	688~908
	妊娠期間	165~191	314~358	500~552	631~702
	授乳期間	176~479	354~897	580~1,334	697~1,571

9  
10 交配前約 10 週間から DIDP の投与を行い、雄は交配後に剖検し、雌は出産  
11 後、児動物が離乳する出生後 21 日まで投与した。親動物について、生存率、臨  
12 床所見、摂餌量、体重及び繁殖能を測定した。児動物について、生存率、体重及  
13 び授乳期間中の体重増加量を測定した。

14 当該試験の試験結果を表Ⅲ-10 に示す。

15  
16 Hushka ら（2001）は、繁殖能の NOAEL を 1.0%（1,000 mg/kg 体重/日）  
17 としている。

18 EU-RAR（2003）では、0.75%以上の投与群で見られた体重低値に基づき、親  
19 動物の一般毒性に関する NOAEL を 0.5%（262 mg/kg 体重/日）と設定してい  
20 る。また、0.5%以上の投与群で見られた体重低値に基づき、児動物の一般毒性  
21 に関する NOAEL を 0.25%（165 mg/kg 体重/日）と設定している。繁殖能につ  
22 いては、最高用量である 1.0%でも影響は認められなかったとしている。

1 表Ⅲ-10 一世代繁殖毒性試験 (SD ラット、混餌) (Hushka et al. 2001)

飼料中 濃度	親動物 (F0)		児動物 (F1)
	雄(各群 10 匹)	雌(各群 10 匹)	
1.0%	最高用量のみの所見はなし	↓F0 の体重 (時期不明) * ★ ↓ 妊娠期の平均摂餌量 (用量相関的) *	↓ F1 の出生時の体重
0.75% 以上	↓ 交配前 F0 の体重* ★ ↓ 摂餌量 (用量相関的、3、5 及び 9 週) *	★ ↓ 出産後の体重*	↓ F1 の授乳期の体重
0.5% 以上	0.5%以下の投与群では所見なし	0.5%以下の投与群では所見なし	★ ↓ 体重 (用量相関的、0.5%投与群では、生後 28 日において、対照群と有意差はなく、少なくとも部分的に可逆的) *
0.25% 以上 事務局 削除			0.25%投与群では所見なし 事務局修正

- 2 \* : 有意な変化 (Hushka ら (2001) の報告で統計学的有意差があるもの又は EU-RAR (2003)  
3 で significant 等と記載された所見)  
4 ★ EU-RAR (2003) のみに記載されている所見

② 二世世代繁殖毒性試験（ラット、混餌）

a. Study A

Hushka ら（2001）は、SD ラット（雌雄、各群 30 匹）を用いて、DIDP（飼料中 0、0.2、0.4 及び 0.8%、CAS 68515-49-1）の混餌投与による二世世代繁殖毒性試験を実施した。

一世代繁殖毒性試験（上記①）における F0 及び F1 の体重低値に基づき、当該試験における DIDP の投与量を 0、0.2、0.4 及び 0.8% と設定した。各投与群の DIDP 摂取量を表Ⅲ-11 に示す。当該試験は EPA 等の GLP 基準及び試験ガイドラインに準拠して実施された。

表Ⅲ-11 各投与群の DIDP 摂取量 松永専門委員修正

DIDP 投与群摂取量 —(mg/kg 体重/日)—			DIDP 摂取量 (mg/kg 体重/日) 投与群 (%)—		
			飼料中 0.2%	飼料中 0.4%	飼料中 0.8%
F0	雄	交配前	103~198	211~405	427~787
	雌	交配前	127~203	253~416	508~775
		妊娠期間	131~149	262~287	524~551
		授乳期間	172~361	359~734	641~1,582
F1	雄	交配前	117~216	229~437	494~929
	雌	交配前	135~218	273~433	566~927
		妊娠期間	135~152	262~297	574~611
		授乳期間	162~379	334~761	637~1,424

雌雄（各群 30 匹/性）の F0 親動物に交配前 10 週間から DIDP を投与し、同用量の投与群の雌雄を交配させ、F1 動物を得た。膣栓形成又は膣洗浄液中の精子を確認した日を GD 0 とし、出産日を PND 0 とした。雄の F0 親動物は全ての F1 児動物の出産が終了するまで投与が行われた。雌の F0 親動物は PND21（F1 離乳時）まで投与し、剖検した。

F1 児動物について、PND4 に一腹当たり雌雄各 4 匹ずつ選別した。残りの児動物のうち外表異常がある児動物について剖検して肉眼検査を行った。PND21 に、F1 動物を雌雄各群 30 匹ずつ F1 親動物として選別し、F0 親動物と同様に交配させて F2 児動物を得た。F1 親動物には PND21 から DIDP を投与した。

PND21 以降の親動物について、生死及び毒性兆候の確認を毎日行った。詳細な臨床所見観察及び体重測定は、妊娠及び授乳期間を除き週に 1 回行い、妊娠及び授乳期間は GD 0、7、14 及び 21 並びに PND 0、4、7、14 及び 21 に行った。親動物の摂取量は、交配期間以外は、体重測定と同時に測定した。

児動物について、外観観察及び生死の確認を 1 日に 2 回行った。PND 0、1、

1 4、7、14 及び 21 に全ての児動物について生存匹数及び雌雄の確認、体重測定  
2 並びに外観観察を行った。雌の児動物について、膣開口を確認できるまで PND  
3 29 から毎日観察し、性周期を交配 3 週前から毎日スメアにより観察した。雄の  
4 F2 児動物について、前進精子運動率、精子形態及び精子数の測定を行った。

5 親動物について、肝臓、腎臓、精巣、前立腺、精嚢、右精巣上体、卵巣、子宮  
6 及び脳の重量を測定した。対照群及び 0.8%投与群の親動物について、脳下垂体、  
7 精巣、精巣上体、前立腺、精嚢、膣、子宮、卵巣、乳腺、輸卵管、胸腺、副腎、  
8 凝固腺、腎臓、肝臓及び肉眼的病変部位の顕微鏡観察が行われた。0.2 及び 0.4%  
9 投与群について、精子異常、性周期の異常及び死産が認められた親動物の生殖器  
10 のみ精査された。

11 Study A の結果を表 III-12 に示す。

#### 12 13 b. サテライト試験

14 児動物の体重に対する子宮内ばく露及び出生後ばく露の影響を判別するため  
15 に、2 つのサテライト試験を行った。

16 1 つ目の試験では交叉哺育を行い、0.8%投与群の F1 児動物 10 匹を PND 0 に  
17 同数の対照群の F1 児動物と交換した。

18 0.8%投与群の F0 親動物から出生後、対照群の F0 親動物に交叉哺育された  
19 F1 児動物の体重は、出生後の期間を通じて Study A の対照群と同様であった。  
20 一方、対照群の F0 親動物から出生後、0.8%投与群の F0 親動物に交叉哺育され、  
21 離乳後、0.8%DIDP を含む飼料を摂餌した F1 児動物の体重は、Study A の対照  
22 群と比べ PND14 及び 21 で有意に低値であった。離乳後、対照群の母動物に交  
23 叉哺育された児動物と比べ、体重は有意に低値であり、肝臓及び腎臓重量は有意  
24 に増加した。

25  
26 2 つ目の試験では、投与の影響が可逆性を検討するために、餌交換を行った。  
27 対照群と 0.8%投与群の F2 作製に用いられなかった F1 児動物を用い、対照群  
28 の児動物には 0.8%DIDP を含む飼料、0.8%投与群の児動物には対照群の飼料を  
29 交配前まで与え続けた。

30 0.8%投与群の F0 親動物から出生後、同じ親動物に離乳まで哺育を受け、離  
31 乳後、対照群の飼料を摂餌した F1 児動物の体重は、離乳後、直ちに回復傾向を  
32 示し、正常な成長パターンを示した。一方、対照群の F0 親動物から出生後、同  
33 じ親動物に離乳まで哺育を受け、離乳後、0.8%DIDP を含む飼料を摂餌した F1  
34 児動物は、雌雄ともに試験の進行とともに体重増加量の僅かな減少を示し、  
35 Study A の 0.8%投与群（交配前まで）と同様な体重変化であり、腎臓及び肝臓  
36 重量の有意な増加が認められた。

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

Hushka ら (2001) は、繁殖能の NOAEL を 0.8% (約 600 mg/kg 体重/日) としている。

EU-RAR (2003) では、最低用量の 0.2%投与群から肝臓で病理学的変化が見られたことから、親動物の一般毒性に関する NOAEL は設定できず、LOAEL を 0.2% (103~361 mg/kg 体重/日) としている。また、当該試験では明らかな生殖毒性がなかったことから、親動物の生殖毒性に関する NOAEL を最高用量である 0.8%としている。

児動物の生存について、最低用量の 0.2%投与群から F2 の生後 1 及び 4 日目の生存率が低下したことから、LOAEL を 0.2%としている。母動物の 0.8%投与群における F1 及び F2 児動物の体重低値に基づき、発生毒性に関する NOAEL を 0.4% (253~761 mg/kg 体重/日) としている。

また、交叉哺育及び餌交換のサテライト試験結果から、DIDP 又は代謝物の乳汁を介した影響が示唆されたとしている。

NTP-CERHR (2003) では、肝細胞肥大に基づき、母動物に関する LOAEL を最低用量の 0.2% (131~379 mg/kg 体重/日) とし、NOAEL は設定できないとしている。F2 児動物の生存率の低下に基づき、発生毒性に関する LOAEL を最低用量の 0.2% (131~379 mg/kg 体重/日) とし、NOAEL は設定できないとしている。交叉哺育及び餌交換のサテライト試験結果から、乳汁を介したばく露は、児動物の体重増加量の減少において、意味のある要因であることが示唆されたとしている。

1  
2

表Ⅲ-12 二世世代繁殖毒性試験 Study A (SD ラット、混餌)  
(Hushka et al. 2001)

	飼料中濃度	親：F0、児：F1		親：F1、児：F2	
		雄	雌	雄	雌
親動物	0.8%	<p>↓体重（交配前）*</p> <p>【腎臓】 ↑尿細管顆粒円柱の発生頻度（α2u グロブリン腎症に見られるものと一致） ★↑腎盂拡張の発生頻度</p> <p>【脾臓】 ↓脾臓絶対重量</p>	<p>↓体重（交配前、妊娠期、授乳期）*</p> <p>★↓出産後の摂餌量*</p> <p>【生殖器・繁殖能】 ↓子宮及び左卵巢絶対重量*</p>	<p>【肝臓】 ↑肝臓絶対重量*</p> <p>【腎臓】 ★↑尿細管の顆粒円柱の発生頻度（α2u グロブリン腎症の可能性）</p>	<p>↓体重（出産10及び14日後、それ以外は低下しているが有意差なし）*</p> <p>★↓出産後の摂餌量*</p> <p>【生殖器・繁殖能】 ↓左右卵巢絶対重量*</p> <p>【胃】 ★・粘液腺拡張</p>
	0.4%以上	<p>【肝臓】 ↑肝臓絶対重量*</p> <p>【生殖器・繁殖能】 ↑右精巣上体尾部絶対重量*</p>	<p>【肝臓】 ★↑肝臓相対重量* ★↑小葉中心性又はびまん性の好酸性細胞質を伴う肝細胞肥大の発生頻度及び重篤度</p> <p>【胃】 ★・胃粘膜びらん</p>	<p>↓体重（0.4%投与群では試験後半、0.8%投与群では試験全期間）*</p> <p>【肝臓】 ★↑肝臓絶対及び相対重量* ★↑小葉中心性又はびまん性の好酸性細胞質を伴う肝細胞肥大の発生頻度及び重篤度</p>	<p>0.4%投与群のみでは所見なし</p>



③ 二世世代繁殖毒性試験（ラット、混餌）

Study B

Hushka ら（2001）は、SD ラット（雌雄、各群 30 匹）を用いて、DIDP（飼料中 0、0.02、0.06、0.2 及び 0.4%、CAS 68515-49-1）の混餌投与による二世世代繁殖毒性試験を実施した。各投与群の DIDP 摂取量を表Ⅲ-13 に示す。当該試験は EPA 等の GLP 基準及び試験ガイドラインに準拠して実施された。

表Ⅲ-13 各投与群の DIDP 摂取量 松永専門委員修正

DIDP 投与群摂取量 (mg/kg 体重/日)			DIDP 摂取量 (mg/kg 体重/日) 投与群 (%)			
			飼料中 0.02%	飼料中 0.06%	飼料中 0.2%	飼料中 0.4%
F0	雄	交配前	12~23	33~68	114~225	233~453
	雌	交配前	14~20	40~58	139~191	274~380
		妊娠期間	13~15	39~43	127~147	254~295
		授乳期間	19~37	57~112	178~377	356~744
F1	雄	交配前	11~26	33~76	144~254	235~516
	雌	交配前	14~25	41~77	137~266	271~524
		妊娠期間	13~15	38~44	134~150	256~284
		授乳期間	19~40	52~114	166~352	356~747

当該試験は、②a. Study A で認められた 0.2 及び 0.4% 投与群における児動物の生存率への影響の再現性を評価するとともに NOAEL を算出し、さらに、内分泌系の影響を評価することを目的として用量設定された。試験方法は基本的に Study A と同様であるが、病理検査は、Study A で所見の認められた肝臓及び腎臓についてのみ実施した。膣開口及び包皮分離とともに、乳頭遺残及び肛門生殖突起間距離（AGD）を測定した。

当該試験の結果を表Ⅲ-14 に示す。

Hushka ら（2001）は、Study A 及び Study B の結果から、F2 児動物の生存率に関する NOAEL を 0.06%（50 mg/kg 体重/日）としている。両試験データを用いたベンチマークドーズ法による解析から、NOAEL の理論値を 108 mg/kg 体重/日と算出した。

EU-RAR（2003）では、F1 親動物の雄の肝臓及び腎臓の変化に基づき、親動物の一般毒性に関する NOAEL を 0.06%（33~76 mg/kg 体重/日）としている。F2 児動物における生後 1 及び 4 日目の生存率の低下に基づき、児動物に関する NOAEL を 0.06%（33 mg/kg 体重/日）としている。発達指標については、どの

1 用量でも影響がなかったとしている。

2 NTP-CERHR(2003)では、肝臓重量の増加に基づき、母動物に関する LOAEL  
3 を 0.2% (127~377 mg/kg 体重/日)、NOAEL を 0.06% (38~114 mg/kg 体重  
4 /日)としている。F2 児動物の出生後の生存率の低下及び体重増加量の減少に基  
5 づき、発生毒性に関する LOAEL を 0.2% (127~377 mg/kg 体重/日)、NOAEL  
6 を 0.06% (38~114 mg/kg 体重/日)としている。

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

32

33

34

35

36

1  
2

表Ⅲ-14 二世世代繁殖毒性試験 Study B (SD ラット、混餌)  
(Hushka et al. 2001)

	飼料中濃度	親：F0、児：F1		親：F1、児：F2	
		雄	雌	雄	雌
親動物	0.4%	【肝臓】 ↑肝臓絶対重量* ★↑肝臓相対重量* 【腎臓】 ↑腎臓絶対重量* ★↑腎臓相対重量	【肝臓】 ↑肝臓絶対重量* ★↑肝臓相対重量* 【腎臓】 ★↑腎臓相対重量*	【肝臓】 ↑肝臓絶対重量* ★↑肝臓相対重量* 【腎臓】 ★↑腎盂拡張の発生頻度	最高用量のみの所見はなし
	0.2% 以上	0.2%以下の投与群では所見なし	0.2%以下の投与群では所見なし	【腎臓】 ↑腎臓絶対重量* ★↑腎臓相対重量*	★・喰殺 (PND 1 及び 2) 【肝臓】 ↑肝臓絶対重量* ★↑肝臓相対重量*
	0.06% 以上 <span style="border: 1px solid black; padding: 1px;">事務局修正</span>			0.06%以下の投与群では所見なし <span style="border: 1px solid black; padding: 1px;">事務局修正</span>	0.06%以下の投与群では所見なし <span style="border: 1px solid black; padding: 1px;">事務局修正</span>
児動物	0.02% 以上 <span style="border: 1px solid black; padding: 1px;">事務局修正</span>				
	0.4%	全ての投与群で所見なし <span style="border: 1px solid black; padding: 1px;">事務局修正</span>	全ての投与群で所見なし <span style="border: 1px solid black; padding: 1px;">事務局修正</span>	★↓体重 (PND 14、背景データの範囲内) *	最高用量のみの所見はなし
	0.2% 以上			★↓体重 (0.2%投与群：PND 35、0.4%投与群：PND 28 及び 35) *	★↓体重 (0.2%投与群：PND 14、0.4%投与群：PND 14 及び 21、背景データの範囲内) *
	0.06% 以上 <span style="border: 1px solid black; padding: 1px;">事務局修正</span>			↓生存率 (PND 1 及び 4) *	
	0.02% 以上 <span style="border: 1px solid black; padding: 1px;">事務局修正</span>			0.06%以下の投与群では所見なし <span style="border: 1px solid black; padding: 1px;">事務局修正</span>	0.06%以下の投与群では所見なし <span style="border: 1px solid black; padding: 1px;">事務局修正</span>

- 3 \* : 有意な変化 (Hushka ら (2001) の報告で統計学的有意差があるもの又は EU-RAR (2003)  
4 で significant 等と記載された所見)  
5 ★ EU-RAR (2003) のみに記載されている所見

1       ④ 発生毒性試験（ラット、妊娠 6～15 日、強制経口）

2       Waterman ら（1999）は、SD ラット（妊娠雌、各群 25 匹）を用いて、DIDP  
3       （0、100、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日、コーン油に溶解、CAS 68515-49-1）  
4       の強制経口投与による発生毒性試験を行った。当該試験は GLP 基準及び EPA  
5       等の試験ガイドラインに準拠して実施された。

6       妊娠 6 日目から 15 日目までの妊娠動物に DIDP の投与を行い、21 日目で親  
7       動物の剖検を行った。胎児について、重量測定、性別及び形態異常の観察が行わ  
8       れた。各腹の約半数について内臓異常について観察した。また、残りの半数につ  
9       いては骨格奇形及び変異について観察した。

10       当該試験の結果を表Ⅲ-15 に示す。

11  
12       著者らは、1,000 mg/kg 体重/日で認められた母動物の僅かな体重増加量の減  
13       少及び摂餌量の減少に基づき、母動物に関する NOAEL を 500 mg/kg 体重/日  
14       と設定している。また、1,000 mg/kg 体重/日で認められた胎児の骨格変異の発  
15       生頻度の有意な増加に基づき、発生に関する NOAEL を 500 mg/kg 体重/日と  
16       設定している。

17       EU-RAR（2003）では、1,000 mg/kg 体重/日で認められた体重増加量の減少  
18       及び摂餌量の減少に基づき、母動物に関する NOAEL を 500 mg/kg 体重/日と  
19       設定している。但し、投与終了後、体重が回復し一過性であったことから、保守  
20       的な NOAEL と考えている。1,000 mg/kg 体重/日で認められた胎児における腹  
21       単位<sup>10</sup>での骨格変異の有意な増加に基づき、発生に関する NOAEL を 500 mg/kg  
22       体重/日と設定している。

23       NTP-CERHR（2003）では、体重増加量の減少及び摂餌量の減少に基づき、  
24       母動物に関する LOAEL を 1,000 mg/kg 体重/日、NOAEL を 500 mg/kg 体重/  
25       日としている。同腹胎児の頸肋及び第 14 過剰腰肋の発生頻度の有意な増加に基  
26       づき、発生毒性に関する LOAEL を 500 mg/kg 体重/日、NOAEL を 100 mg/kg  
27       体重/日としている。

28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  

---

<sup>10</sup> EU-RAR（2003）では、発生毒性試験について過剰な有意差を避けるため、腹単位での解析を適当としている。

1  
2

表Ⅲ-15 発生毒性試験 (SD ラット、妊娠 6~15 日、強制経口)  
(Waterman et al. 1999)

投与群 (mg/kg 体重/日)	母動物 (各群 25 匹)	胎児
1,000	↓ 体重増加量 (GD 6~9、9~12、6~15) * ↑ 体重増加量 (GD 15~18) * ↓ 摂餌量 (GD 6~9、9~12、6~15) * ↑ 摂餌量 (GD 18~21) *	↑ 変異をもった胎児数* ↑ 骨格変異のあった割合 (腹単位) * ↑ 痕跡状過剰腰肋 (腹単位) *1) ↑ 第 7 頸椎上の過剰肋骨 (腹単位) *
500 以上	500 mg/kg 体重/日以下の投与群では所見なし	↑ 骨格変異のあった割合 (胎児数) * ↑ 痕跡状過剰腰肋 (胎児数) * ↑ 第 7 頸椎上の過剰肋骨 (胎児数) *
100 以上 <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">事務局削除</span>		<del>100 mg/kg 体重/日投与群では所見なし</del> <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">事務局削除</span>

3  
4  
5  
6  
7  
8

\* : 統計学的有意差あり

1) 痕跡状過剰腰肋は 13 胸肋骨の長さの 1/2 未満のものと定義した。骨格変異の中で最も多かった。

⑤ 発生毒性試験（ラット、妊娠 6～15 日、強制経口）

Hellwig ら（1997）は、Wistar ラット（妊娠雌、各群 7～10 匹）を用いて、DIDP（0、40、200 及び 1,000 mg/kg 体重/日、オリーブ油に溶解、CAS 26761-40-0）の強制経口投与による発生毒性試験を行った。当該試験は OECD の GLP 基準及び OECD 等の試験ガイドラインに準拠して実施された。

妊娠 6 日目から 15 日目までの妊娠動物に DIDP の投与を行い、20 日目で動物の剖検を行った。胎児については、重量測定並びに外表、内臓及び骨格検査を行った。

当該試験の結果を表Ⅲ-16 に示す。

著者らは、40 及び 200 mg/kg 体重/日では、DIDP 投与による影響は認められなかったとしている。

EU-RAR（2003）では、1,000 mg/kg 体重/日投与群における肝臓重量の増加に基づき、母動物に関する NOAEL を 200 mg/kg 体重/日としている。1,000 mg/kg 体重/日投与群における骨格変異（痕跡状過剰頸肋及び第 14 過剰腰肋）の発生頻度の増加及び軟部組織の変異（水尿管）が観察されたことに基づき、胎児に関する NOAEL を 200 mg/kg 体重/日としている。

NTP-CERHR（2003）では、肝臓の相対重量の有意な増加、臍出血（3 例）及び摂餌量の有意な減少に基づき、母動物に関する LOAEL を 1,000 mg/kg 体重/日、NOAEL を 200 mg/kg 体重/日としている。変異の発生頻度の有意な増加に基づき、発生毒性に関する LOAEL を 200 mg/kg 体重/日、NOAEL を 40 mg/kg 体重/日としている。

表Ⅲ-16 発生毒性試験（Wistar ラット、妊娠 6～15 日、強制経口）  
（Hellwig et al. 1997）

投与群 (mg/kg 体重/日)	母動物（各群 7～10 匹）	胎児
1,000	↓ 摂餌量（妊娠 8～10 日）* ・ 臍出血（妊娠 14 及び 15 日） ・ 被毛の尿汚れ（妊娠 12～15 日）  【肝臓】 ↑ 肝臓絶対及び相対重量*	↑ 痕跡状過剰頸肋（15 匹/6 腹、 対照群 1 匹/1 腹） ↑ 第 14 過剰腰肋（21 匹/8 腹、 対照群 1 匹/1 腹）
200 以上	200 mg/kg 体重/日以下の投与群では 所見なし	↑ 変異を持った胎児数（腹当たり）*
40 以上		40 mg/kg 体重/日投与群では 所見なし

\*：統計学的有意差あり

1 <参考>

2 ⑥ ハーシュバーガー試験（ラット、強制経口）

3 Lee ら（2007）は、SD ラット（去勢雄、各群 6 匹）を用いたハーシュバーガー試  
4 験（DIDP：0、20、100、500 mg/kg 体重/日、コーン油に溶解、CAS 番号記載なし、  
5 テストステロンプロピオネート併用投与）を実施し、500 mg/kg 体重/日投与群で腹側  
6 前立腺及び精嚢重量の有意な減少が認められたことから、DIDP が抗アンドロゲン活  
7 性を有していると報告している。

8 CPSC（2014）では、500 mg/kg 体重/日投与群における腹側前立腺及び精嚢重量の  
9 有意な減少に基づき、NOAEL を 100 mg/kg 体重/日とし、DIDP は抗アンドロゲン  
10 活性があると示唆されたとしている。

11

12 <参考>

13 ⑦ エストロゲン様作用の検討

14 a. *in vivo*における検討

15 子宮肥大試験及び膈上皮角化試験（Zacharewski ら（1998））の結果、DIDP を 2,000  
16 mg/kg 体重/日まで投与しても、再現性のある用量依存的なエストロゲン様作用は認  
17 められなかった。

18

19 b. *in vitro*における検討

20 MCF-7、HeLa 細胞及び酵母を用いたレポーター遺伝子アッセイ（Zacharewski ら  
21 （1998）、Harris ら（1997））、ラット子宮エストロゲン受容体結合能試験  
22 （Zacharewski ら（1998））、MCF-7 及び ZR-75 を用いたエストロゲン感受性細胞増  
23 殖試験（Harris ら（1997））並びにエストロゲン受容体導入酵母の増殖試験の結果、  
24 DIDP にはエストロゲン様作用は認められなかった。

25

26

27

28

29

30

31

32

33

34

35

36

1 (5) 遺伝毒性試験

2 ① *in vitro* 試験

3 DIDP の *in vitro* 遺伝毒性試験の結果を表Ⅲ-17 に示す。

4

5

表Ⅲ-17 DIDP の *in vitro* 遺伝毒性試験

試験	対象	試験条件 (被験物質の CAS 番号)	試験結果		文献
			S9 -	S9 +	
微生物					
復帰突然 変異試験	<i>S.typhimurium</i> (TA 98、TA 100、TA 1535、TA 1537)	100~10,000 μg/plate (CAS 26761-40-0)	陰性	陰性	Zeiger ら (1985)
前進突然 変異試験	<i>S.typhimurium</i> (TA 100)	CAS 記載なし	陰性	陰性	Seed(1982)
突然変異 試験	S9-: <i>E.coli</i> (野生型、 <i>uvrA</i> -) S9+: <i>S.typhimurium</i> (TA98、TA100)	10、100 mg/plate CAS 記載なし	陰性	陰性	Kurata(1975) (Omori 1976 より 引用)
DNA 修復試験	<i>B.subtilis</i> ( <i>recA</i> -) <i>E.coli</i> ( <i>uvrA</i> -、 <i>PolA</i> -、 <i>recA</i> -)	10、100 mg/plate CAS 記載なし	陰性	デー タ なし	Kurata(1975) (Omori 1976 より 引用)
哺乳類細胞					
突然変異 試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK+/-)	S9-: 2~10 μL/mL S9+: 0.25~2 μL/mL CAS 記載なし ※ GLP 準拠	陰性	陰性	Hazleton Biotech- nologies Company (1986) (EU-RAR 2003 よ り引用)
突然変異 試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK+/-)	S9-: 2.0~10.0 μL/mL S9+: 0.25~2.00 μL/mL (CAS 68515-49- 1)	陰性	陰性	Barber ら (2000)

② *in vivo* 試験

DIDP の *in vivo* 遺伝毒性試験の結果を表Ⅲ-18 に示す。

表Ⅲ-18 DINP の *in vivo* 遺伝毒性試験

試験	対象	試験条件 (被験物質の CAS 番号)	試験 結果	文献
小核試験	CD-1 マウス骨髄細胞	1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重をマウス (各群 10 匹) に強制経口投与し、24、48、 72 時間後に骨髄を採取 CAS 記載なし ※ GLP 準拠	陰性	Hazleton Washing- ton (1994) (EU-RAR 2003 より 引用)

5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27

1 (6) 実験動物等における影響のまとめ

2 得られた各種動物試験の結果から、DIDP の急性毒性は弱く、亜急性毒性試験及び  
3 慢性毒性／発がん性試験における主な標的臓器は肝臓であった。次世代の発生及び発  
4 達への影響としては、主に体重低値、生存率の低下、過剰腰肋等の骨格の変異であっ  
5 た。また、繁殖能への影響は認められなかった。

6 本専門調査会としては、亜急性毒性、慢性毒性／発がん性及び生殖・発生毒性のそ  
7 れぞれに関する知見のうち、多くの試験に共通して認められた毒性影響（肝臓絶対及  
8 び相対重量の増加、肝臓の病理変化、児動物の生存率の低下等）が示されているもの  
9 の中から、特に TDI 設定に当たり重要な試験として、最も低い用量で影響が認められ  
10 た試験を選定した。それらの試験について NOAEL の設定根拠とした毒性所見を表Ⅲ  
11 -19 に示す。

12

13

表Ⅲ-19 TDI 設定に当たり重要な試験及びその評価

試験の種類	動物種 投与期間 DIDP 投与量 投与経路	LOAEL (mg/kg 体重/ 日)	NOAEL (mg/kg 体重/ 日)	NOAEL の設定根拠 とした毒性所見	文献
亜急性毒性	イヌ 13 週間 0、15、75、300 mg/kg 体重/日 混餌投与	75 (0.3%)	15 (0.05%)	・軽度から中程度の肝細胞の腫脹及び空胞化	EU-RAR (2003) (Hazleton Laboratories (1968b))
慢性毒性 / 発がん性	ラット 2 年間 雄：0、21.86、 110.25、479.20 mg/kg 体重/日 雌：0、22.92、 128.18、619.59 mg/kg 体重/日 混餌投与	雄：479.20 雌：619.59 (8,000ppm)	雄：110.25 雌：128.18 (2,000ppm)	雌雄 ↓生存率* ↓体重* ↑腎臓相対重量* ↑肝臓相対重量* ↑肝臓の壊死* 雄 ↑腎臓の硬質沈着* ↑間質性腎炎* ↑肝臓のオーバル細胞過形成* ↑肝肥大* ↑肝臓の紫斑*	Cho ら (2008、 2010)

試験の種類	動物種 投与期間 DIDP 投与量 投与経路	LOAEL (mg/kg 体重/ 日)	NOAEL (mg/kg 体重/ 日)	NOAEL の設定根拠 とした毒性所見	文献
生殖・発生毒性	ラット 二世世代繁殖毒性試験 雄 交配前 DIDP 投与量は表Ⅲ-13 を参照 混餌投与	【親動物】 雄 199 雌 201 (0.2%) (F1)	雄 55 雌 60 (0.06%) (F1)	雄 ↑ F1 親動物の腎臓絶対 及び相対重量* 雌 ↑ F1 親動物の肝臓絶対 及び相対重量*	Hushka ら (2001)
		【繁殖能】 設定できない (F0、F1)	雄 <b>F0</b> 雄 343 雌 360 <b>F1</b> 雄 376 雌 403 (0.4%)	最高用量 (0.4%) において、 毒性所見なし	
		【児動物】 201 (0.2%) (F1 雌)	60 (0.06%) (F1 雌)	↓ F2 児動物の体重* ↓ F2 児動物の生存率 (PND1 及び 4) *	

1 \* : 有意な変化

2 注) 生殖・発生毒性試験 (Hushka ら (2001)) における LOAEL 及び NOAEL は、本専門調査会が下  
3 記に基づいて平均値又は加重平均値を算出した値である。

4 ① 雄

5 表Ⅲ-13 に示されている各投与群における交配前 10 週間の DIDP 摂取量の最大値と最小値を用い、  
6 それらの平均値を算出した。

7 (例) 0.06%投与群における F1 親動物の雄の DIDP 摂取量は下記のとおり算出した。

8  $(33+76)/2=55 (54.5)$

9 ② 雌

10 表Ⅲ-13 に示されている各投与群における期間 (交配前、妊娠期間、授乳期間) ごとの DIDP 摂取量  
11 の最大値と最小値を用い、それぞれの期間における平均値を算出した。次に、妊娠期間を 22 日、授乳  
12 期間を 22 日と仮定し、Hushka ら (2001) に交配前は 10 週間投与したことが記載されていることか  
13 ら、全投与期間の DIDP 摂取量の加重平均 ((各期間の DIDP 摂取量の平均値×当該期間の日数) の和  
14 /投与日数) を算出した。

1 (例) 0.06%投与群における F1 親動物の雌の DIDP 摂取量は下記のとおり算出した。

2  $(59 \times 70 + 41 \times 22 + 83 \times 22) / 114 = 60$  (60.1)

3  
4 ビーグル犬を用いた 13 週間混餌投与試験 (Hazleton Laboratories (1968b)) にお  
5 いて、75 mg/kg 体重/日以上の投与群で軽度から中程度の肝細胞の腫脹及び空胞化が  
6 認められた。に基づき、これらの結果から、当該試験の NOAEL を 15 mg/kg 体重/日  
7 と判断した。当該試験における肝臓の絶対重量について、EU-RAR (2003) によると、  
8 15、75 及び 300 mg/kg 体重/日の投与群で、それぞれ雄で 248、274 及び 317 g (対  
9 照群 253g) であり、雌で 212、220 及び 287 g (対照群 190g) であった。本専門調  
10 査会としては、肝臓絶対重量の増加について、増加の程度から 300 mg/kg 体重/日投  
11 与群のみを毒性所見と判断した。

12 EU-RAR (2003) によると、肝臓絶対重量は、15、75 及び 300 mg/kg 体重/日の投  
13 与群で、それぞれ雄で 248、274 及び 317 g (対照群 253g) であり、雌で 212、220  
14 及び 287 g (対照群 190g) であった。本専門調査会としては、肝臓絶対重量の増加に  
15 ついては、300 mg/kg 体重/日投与群のみを毒性所見と判断した。従って、75 mg/kg  
16 体重/日以上の投与群で認められた軽度から中程度の肝細胞の腫脹及び空胞化に基づ  
17 き、当該試験の NOAEL を 15 mg/kg 体重/日と判断した。 事務局修正

18 Fischer 344 ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性試験 (Cho ら (2008、  
19 2010)) において、雌雄のラットに MNCL が認められたが、MNCL は Fischer 344  
20 ラットに系統特異的な影響であり、ヒトのリスク評価には重要ではないと判断した。  
21 Fischer 344 ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性試験 (Cho ら (2008、  
22 2010)) において、また、事務局修正雄の全ての投与群で、肝臓の小肉芽腫及び海綿  
23 状変性の有意な増加が認められたが、本専門調査会としては、いずれの所見も対照群  
24 の発生頻度が低く、さらに、投与群の発生頻度は自然発生の範囲内と考え、ヒトのリ  
25 スク評価には重要ではないと判断した。従って、最高用量 (雄 479.20 mg/kg 体重/  
26 日、雌 619.59 mg/kg 体重/日)で認められた事務局修正肝臓の相対重量増加、壊死  
27 等が認められた。これらの結果から、に基づき、事務局修正当該試験の NOAEL を  
28 雄 110.25 mg/kg 体重/日、雌 128.18 mg/kg 体重/日と判断した。

29 SD ラットを用いた二世世代繁殖毒性試験 (Hushka ら (2001)) において、親動物の  
30 繁殖能への影響は認められなかった。児動物については、134~352事務局修正201  
31 mg/kg 体重/日投与群で F2 児動物の体重低値並びに PND1 及び 4 における生存率の  
32 低下が認められた。これらの結果から、当該試験の事務局修正NOAEL を 60 mg/kg  
33 体重/日と判断した。発生への影響については、Wistar ラットを用いた発生毒性試験  
34 (Hellwig ら (1997)) から、腹当たりの変異を持った胎児数の有意な増加に基づき、  
35 NOAEL 40 mg/kg 体重/日 (NTP-CERHR (2003)) が得られている。

36 SD ラットを用いて交叉哺育をした試験 (Hushka ら (2001)) において、DIDP 又

1 は DIDP 代謝物が乳汁に移行し、児動物の体重低値等が生じた可能性が示唆されたと  
2 考えた。

3 遺伝毒性について、*in vitro* 試験（復帰突然変異試験、突然変異試験、DNA 修復  
4 試験）及び *in vivo* 試験（小核試験）で陰性であった。本専門調査会としては、  
5 DIDP は生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと判断した。

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

32

33

34

35

36

1 <実験動物等における影響を検討するために参考にした文献>

2 1. EU-RAR (2003) から引用した文献

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 AG (1969a) Bericht über den 28-Tage-Ratten –Fütterungsversuch mit PALATINOL Z.

BASF AG (1969b) Bericht über den 90-Tage-Ratten-Fütterungsversuch mit PALATINOL Z.

BIBRA (1986) A 21 Day Feeding Study of Di-isodecyl Phthalate to Rats: Effects on the Liver and Liver Lipids. British Industrial Biological Research Association (BIBRA), Project No 3.0495.5, Report No 0495/5/85 submitted to the Chemical Manufacturers Association (CMA).

BIBRA (1990) An Investigation of the Effect of Di-isodecyl Phthalate (DIDP) on Rat Hepatic Peroxisomes. Report No 841/1/90 to CEFIC.

Hazleton Biotechnologies Company (1986) Mutagenicity of 1 L in a Mouse Lymphoma Mutation Assay. ProjectN° 20989 submitted to CMA.

Hazleton Laboratories America (1978). Acute Dermal Application Study in Rabbits. MRD-78-44. Final Report, Project N° 145-588 submitted to Exxon Corporation/REHD, 1978.事務局追記

Hazleton Laboratories (1968a) Three-Month Dietary Administration – Albino Rats DIDP – FDA Grade (Plasticiser) submitted to Dewey and Almy Chemical Division, WR Grace and Company.

Hazleton Laboratories (1968b) 13-Week Dietary Administration - Dogs Plasticiser (DIDP) submitted to WR Grace and Company.

Hazleton Washington (1994). Mutagenicity Test on Jayflex DIDP in an in vivo Mouse Micronucleus Assay. Project No 20996 submitted to Exxon Biomedical Sciences.事務局追記

Industrial Bio-Test Laboratories (1975). Acute Dermal Toxicity Study, Eye Irritation Test and Acute Vapour Inhalation Toxicity Study with MRD-ECH-75-29. Report to Exxon Research and Engineering Company.事務局追記

Inveresk Research International (1981). Safety Tests on Vestinol DZ diisodecylphthalate. IRI Project N° 416730. Report N° 1930 to Chemische Werke Hüls AG, 1981.事務局追記

Krauskopf LG. Studies on the toxicity of phthalates via ingestion. Environ Health Perspect.

1973;3:61-72. 事務局追記

Lawrence WH, Malik M, Turner JE, Singh AR, Autian J. A toxicological investigation of some acute, short-term, and chronic effects of administering di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) and other phthalate esters. Environ Res. 1975;9:1-11. 事務局追記

Lin LI (1986) The Effect of 9 Different Plasticizers on Rat Hepatic Peroxisome Proliferation (21-day feeding studies). Unpublished Report of the Travenol Laboratories, Round lake.

Smyth HF, Carpenter CP, Weil CS, Pozzani UC, Striegel JA. Range-finding toxicity data: List VI. Am Ind Hyg Assoc J. 1962;23:95-107. 事務局追記

## 1 2. 原著論文

Barber ED, Cifone M, Rundell J, Przygoda R, Astill BD, Moran E, Mulholland A, Robinson E, Schneider B. Results of the L5178Y mouse lymphoma assay and the Balb/3t3 cell in vitro transformation assay for eight phthalate esters. *J Appl Toxicol.* 2000;20(1):69-80.

Cho WS, Han BS, Ahn B, Nam KT, Choi M, Oh SY, Kim SH, Jeong J, Jang DD. Peroxisome proliferator di-isodecyl phthalate has no carcinogenic potential in Fischer 344 rats. *Toxicol Lett.* 2008;178(2):110-6.

Cho WS, Han BS, Ahn B, Nam KT, Choi M, Oh SY, Kim SH, Jeong J, Jang DD. Corrigendum to “Peroxisome proliferator di-isodecyl phthalate has no carcinogenic potential in Fischer 344 rats” [*Toxicol Lett.* 178 (2008) 110–116]. *Toxicol Lett.* 2010;197(2):156.

Cho WS, Jeong J, Choi M, Park SN, Han BS, Son WC. 26-Week carcinogenicity study of di-isodecyl phthalate by dietary administration to CB6F1-rasH2 transgenic mice. *Arch Toxicol.* 2011;85(1):59-66.

Hardin BD, Schuler RL, Burg JR, Booth GM, Hazelden KP, MacKenzie KM, Piccirillo VJ, Smith KN. Evaluation of 60 chemicals in a preliminary developmental toxicity test. *Teratog Carcinog Mutagen.* 1987;7(1):29-48.

Hellwig J, Freudenberger H, Jackh R. Differential prenatal toxicity of branched phthalate esters in rats. *Food Chem Toxicol.* 1997;35(5):501-12.

Hushka LJ, Waterman SJ, Keller LH, Trimmer GW, Freeman JJ, Ambroso JL, Nicolich M, McKee RH. Two-generation reproduction studies in rats fed di-isodecyl phthalate. *Reprod Toxicol.* 2001;15(2):153-69.

Kwack SJ, Kim KB, Kim HS, Lee BM. Comparative toxicological evaluation of phthalate

diesters and metabolites in Sprague-Dawley male rats for risk assessment. *J Toxicol Environ Health A*. 2009;72(21-22):1446-54.

Kwack SJ, Han EY, Park JS, Bae JY, Ahn IY, Lim SK, Kim DH, Jang DE, Choi L, Lim HJ, Kim TH, Patra N, Park KL, Kim HS, Lee BM. Comparison of the short term toxicity of phthalate diesters and monoesters in Sprague-Dawley male rats. *Toxicol Res*. 2010;26(1):75-82.

Lake BG, Cook WM, Worrell NR, Cunninghame ME, Evans JG, Price RJ, Young PJ, Carpanini FMB. Dose-response relationships for induction of hepatic peroxisome proliferation and testicular atrophy by phthalate esters in the rat. *Hum Exp Toxicol*. 1991;10:67-8.

Omori Y. Recent progress in safety evaluation studies on plasticizers and plastics and their controlled use in Japan. *Environ Health Perspect*. 1976;17:203-9.

Seed JL. Mutagenic activity of phthalate esters in bacterial liquid suspension assays. *Environ Health Perspect*. 1982;45:111-4.

Waterman SJ, Ambroso JL, Keller LH, Trimmer GW, Nikiforov AI, Harris SB. Developmental toxicity of di-isodecyl and di-isononyl phthalates in rats. *Reprod Toxicol*. 1999;13(2):131-6.

Zeiger E, Haworth S, Mortelmans K, Speck W. Mutagenicity testing of di(2-ethylhexyl)phthalate and related chemicals in Salmonella. *Environ Mutagen*. 1985;7(2):213-32

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7

### 3. ヒトにおける影響

## IV. ヒトに対するばく露量の推定

### 1. 環境媒体からのばく露

### 2. バイオモニタリング

## 1 V. 国際機関等の評価

### 2 1. 米国

#### 3 (1) 米国環境健康科学研究所 (NIEHS)

##### 4 国家毒性プログラム-ヒト生殖リスク評価センター (NTP-CERHR)

5 2000年にCERHR (The U.S. Center for the Evaluation of Risks to Human Re-  
6 production)の専門家パネルによる報告書がとりまとめられ、これを踏まえて2003  
7 年にNTP (National Toxicology Program) -CERHRはDIDPの生殖発生影響に関  
8 するモノグラフを公表した。

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

11 NTP-CERHR (2003)では、家庭内や職場においてDIDPにばく露されることが  
12 予想されるが、数報の報告によると、食品中からDIDPは検出されていないとして  
13 いる。ヒトにおけるDIDPばく露量を決定する研究は行われておらず、DIDPのば  
14 く露に関する情報が十分でないため、CERHR専門家パネルは保守的な立場に立ち、  
15 米国におけるDIDPのばく露量をより広範に使用されているDEHPの推定ばく露量  
16 (3~30 µg/kg 体重/日)より少ないと仮定し、DIDPばく露量を3~30 µg/kg 体重/  
17 日未満と推定した。

18 NTP-CERHR (2003)は、ヒトでは、DIDPをばく露することにより生殖又は発  
19 達に有害影響が生じるという直接的な証拠はないとしている。実験動物を用いた研究  
20 では、DIDPのばく露によりラットの生殖に影響を与えないが、ばく露が高い場合に  
21 は、発生に有害影響を与えることを示しているとしている。

22 CERHRにおける専門家パネルの報告書では、妊娠ラットにDIDPを経口投与し  
23 た出生前発生毒性試験における、児動物の骨格発達への影響 (Waterman ら  
24 (1999)、Hellwig ら (1997))から、そのNOAELを40~100 mg/kg 体重/日と  
25 判断している。さらに、ラットにDIDPを経口投与した二世世代繁殖毒性試験  
26 (Exxon Biomedical (2000))における、児動物の生存率低下及び児動物の体重増加  
27 量の減少から、そのNOAELを妊娠期 38~44 mg/kg 体重/日及び授乳期 52~114  
28 mg/kg 体重/日と判断した。ラットを用いた出生前発生毒性試験及び二世世代繁殖毒性  
29 試験の結果から、DIDPはラットの雌雄生殖器系に影響を与えないことが示された。  
30 ラットを用いた二世世代繁殖毒性試験 (Exxon Biomedical (1997))における生殖毒  
31 性のNOAELを427~929 mg/kg 体重/日と判断した。

32 以上より、NTP-CERHR (2003)は、一般集団におけるDIDPばく露量に関する  
33 データはないが、DIDPの化学的性質及び用途から、DIDPへのばく露量がDEHP  
34 より大きい可能性は低いと想定され、もしこの仮定のとおりであれば、毒性学的知見  
35 から、DIDPばく露によるヒトの生殖及び発生への有害影響に関する差し迫った懸念  
36 はないとした。従って、胎児及び小児への発達影響について、懸念は最小限

1 (minimal concern) とし、成人への生殖影響について、懸念は無視できる (negli-  
2 gible concern) と結論付けた。

3 (NTP-CERHR 2003)

## 4 (2) 米国消費者製品安全委員会 (CPSC)

5 2010年、CPSCはDIDPの毒性レビューの結果を公表した。

6 毒性レビューではDIDP (CAS 68515-49-1 及び 26761-40-0) は、主にC10異性体  
7 (C<sub>28</sub>H<sub>46</sub>O<sub>4</sub>) を含むC9~C11の分岐鎖異性体の混合物として評価した。

8 亜急性毒性試験において、肝臓の重量増加及び病理変化 (肝細胞の腫脹及び空胞化)  
9 を伴った肝臓ペルオキシソーム酵素レベルの上昇が認められた (Hazelton (1986b))。

10 この肝臓影響に基づくADIを、最も低いNOAELである15 mg/kg 体重/日 (Hazelton  
11 (1986b)) を安全係数100 (種差10、個体差10) で除し、0.15 mg/kg 体重/日とし  
12 た。

13 また、DIDP投与により有意な相対腎臓重量増加が認められたとする報告が複数あ  
14 る (BIBRA (1986)、BASF (1969)、Hazelton (1968a)、Choら (2008))。そ  
15 の腎臓影響に基づくADIを、最も低いLOAELである13.36~17.37 mg/kg 体重/日<sup>11</sup>  
16 (Choら (2008)) を安全係数100 (lowest dose safety factor 10、個体差10) で除  
17 し、0.13~0.17 mg/kg 体重/日とした。

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

20 2つの二世世代繁殖毒性試験において、F0親動物及びF1動物で、卵巣重量の有意な  
21 減少、膣開口の有意な遅延、精巣、精巣上体及び精囊の相対重量の有意な増加、正常  
22 精子レベルの有意な減少並びにF0親動物の雌の発情周期の延長が認められた。生殖  
23 器の病理学的変化は認められなかった。また、どの世代においても交尾率、授精率、  
24 受胎率及び妊娠指標に影響は認められなかった。繁殖能に関するNOAELは0.4% (233  
25 ~645 mg/kg 体重/日) であった (Hushkaら (2001))。以上より、生殖に関する  
26 ADIをNOAEL 233~645 mg/kg 体重/日に安全係数100 (種差10、個体差10) を除  
27 し、2.3~6.5 mg/kg 体重/日とした。

28 発生毒性について、200 mg/kg 体重/日以上投与群において、痕跡頸肋 (第14)、  
29 過剰肋骨 (第7) を含む、胎児の変異の有意な増加が認められた。F1及びF2児動物  
30 の生存率低下及びF2児動物の体重低値が認められた。発生に関する最も低いNOAEL  
31 は、胎児の変異 (頸肋及び過剰肋骨変異) 発生頻度に基づき、40 mg/kg 体重/日であ  
32 った。なお、母動物毒性は1,000 mg/kg 体重/日で認められた。以上より、発生に関す  
33

---

<sup>11</sup> 2010年に、DIDPの投与量 (8,000 ppm) は雄で419.20 mg/kg 体重/日、雌で619.59 mg/kg 体重/日と訂正されている (Choら (2010))。

1 る ADI を NOAEL 40 mg/kg 体重/日に安全係数 100 (種差 10、個体差 10) で除し、  
2 0.4 mg/kg 体重/日とした。

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

8 (CPSC 2010)

9  
10 2014 年、CPSC の CHAP (Chronic Hazard Advisory Panel) は、小児の玩具及び  
11 保育用品に使用されるすべてのフタル酸エステル類及び代替物質に関するリスク評価  
12 書を公表した。

13 ラット及びイヌを用いた試験において、試験結果が定性的に一致しており、DIDP  
14 の標的臓器は肝臓であった。さらに、ラットを用いた経口投与試験では、NOAEL が  
15 116~264 mg/kg 体重/日であった。これらの試験結果から、DIDP によって引き起こ  
16 される肝臓影響 (肝臓重量の増加及び組織学的変化) について、最も低い NOAEL が  
17 得られた試験 (Hazleton (1968b)) の NOAEL 15 mg/kg 体重/日に基づき、ADI を  
18 0.15 mg/kg 体重/日とした。DIDP によって引き起こされる有意な腎臓毒性 (腎臓相  
19 対重量の増加) について、最も低い用量で影響が認められた試験 (Cho ら (2008))  
20 の LOAEL 13.36~17.37 mg/kg 体重/日<sup>12</sup>に基づき、ADI を 0.13~0.17 mg/kg 体重  
21 /日とした。Waterman ら (1999) 及び Hellwig ら (1997) が行った発生毒性試験に  
22 おいても、同様な投与量 (200~1,000 mg/kg 体重/日) で腰肋及び頸肋の増加など同  
23 様な影響が認められた。これらの試験結果から、DIDP によって引き起こされる過剰  
24 肋骨について、最も低い NOAEL が得られた試験の NOAEL 40 mg/kg 体重/日に基  
25 づき、ADI を 0.4 mg/kg 体重/日とした。生殖毒性については、3つの信頼できるラッ  
26 トの試験で使用された DIDP の経口投与量では認められなかった。

27 妊婦を対象とした NHANES バイオモニタリングデータから、DIDP の推定一日ば  
28 く露量を中央値 1.5 µg/kg 体重/日、95 パーセンタイル値 4.6 µg/kg 体重/日と推定し  
29 た。さらに、女性及び小児を対象とした SFF (Study for Future Families) バイオモ  
30 ニタリングデータから、女性及び小児の DIDP の推定一日ばく露量をそれぞれ、中央  
31 値 1.9 及び 6.0 µg/kg 体重/日、95 パーセンタイル値 14.2 及び 16.5 µg/kg 体重/日と  
32 推定した。累積ばく露量推計に基づき、女性及び小児の DIDP の推定一日ばく露量を  
33 それぞれ、中央値 3.2 及び 10 µg/kg 体重/日、95 パーセンタイル値 12.2 及び 26.4

---

<sup>12</sup> 2010 年に、DIDP の投与量 (8,000 ppm) は雄で 419.20 mg/kg 体重/日、雌で 619.59 mg/kg 体  
重/日と訂正されている (Cho ら (2010))

1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日と推定した。

2 最も低い POD (point of departure、15 mg/kg 体重/日) に基づく、DIDP の MOE  
3 (margin of exposure) は、ばく露量の中央値に対して 2,500~10,000、ばく露量の  
4 95 パーセンタイル値に対して 586~3,300 であった。

5 (CPSC 2014)

## 6 2. 欧州連合 (EU)

### 7 (1) 欧州食品安全機関 (EFSA)

10 EFSA (European Food Safety Authority) は、食品接触材料の製造に用いられる  
11 DIDP の使用について再評価を行い、2005 年に意見書を公表した。現在、2 種の DIDP  
12 (CAS 68515-49-1、CAS 26761-40-0) が使用されている。The European Council for  
13 Plasticisers and Intermediates (ECPI) によると、これら 2 種の DIDP は、同じ出  
14 発物質から、同じオレフィンオリゴマー形成過程を経て、類似のオキシアルコール生  
15 成及びフタル酸エステル形成過程を通じて合成される。2 種の DIDP は、用途におい  
16 て完全に互換性があると考えられている。以上のことから、これら 2 種の DIDP を区  
17 別せずに検討した。

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

24 反復投与毒性試験における病理学的観察から生殖器への影響は認められなかった。  
25 ラットを用いた二世世代繁殖毒性試験において、F2 児動物の生存率低下が認められ、こ  
26 の影響に基づき NOAEL を 33 mg/kg 体重/日とした。

27 イヌ (ペルオキシソーム増殖非感受性の種と考えられている) を用いた 13 週間経  
28 口試験において、肝臓の変化 (肝細胞の腫脹及び空胞化並びに用量相関的な肝臓重量  
29 増加) が LOAEL である雄 77 mg/kg 体重/日及び雌 88 mg/kg 体重/日以上  
30 の投与群で認められ、NOAEL を 15 mg/kg 体重/日とした。

31 上記 2 種の試験結果より、最も低い NOAEL は 15 mg/kg 体重/日であり、この  
32 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。

33 英国 (1996、1998) 及びデンマーク (2003) における食品及び食事  
34 中の DIDP 濃度に関する情報を基として事務局修正に食事由来の DIDP ばく露量の推定を行った。英  
35 国では、食事由来の DIDP の一日ばく露量は検出限界に基づき 0.17  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日未  
36 満と推定された。新生児 (0~6 か月) 及び幼児 (6 か月以上) については調製粉乳の

1 消費に基づき、それぞれ 2.4 µg/kg 体重/日及び 1.8 µg/kg 体重/日と推定された。デン  
2 マークでは、DIDP の総経口ばく露量は成人で 3 µg/kg 体重/日と推定された。幼児 (6  
3 ~12 か月)、子ども (1~6 歳) 及び子ども (7~14 歳) では、総経口ばく露量はそれ  
4 ぞれ、210 µg/kg 体重、53 µg/kg 体重、7 µg/kg 体重であった。6 歳以下の子どもに  
5 おける高い経口推定ばく露量推定値は、主に玩具からのばく露に由来するものだった。  
6 1999 年以降、EU では暫定的に玩具に DIDP を使用することを禁止している。さら  
7 に、推定に用いたプログラム (EUSES) は高めに見積もったものであり、得られた結  
8 果は食品接触材料を介した想定しうるばく露量を代表するものではない。しかしなが  
9 ら、この研究から得られた 7 µg/kg 体重/日を、食事由来の DIDP ばく露量のワースト  
10 ケースにおける推定値とした。

11 専門家パネルは上記の食事由来の DIDP 推定一日ばく露量である約 7 µg/kg 体重/  
12 日は、TDI を十分下回っているとしている。EFSA (2005) では、近年、食事中的 DIDP  
13 濃度が高まっている可能性があるという報告があり、より最新のばく露推定が望まれ  
14 るとしている。

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

19 (EFSA 2005)

## 21 (2) 欧州化学物質局 (ECB)

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

24 DIDP には 2 種の異なる CAS 番号がある。2 種の DIDP は、同じ原料から同じオレ  
25 フィンオリゴマー形成過程を経て、類似のオキシアルコール生成及びフタル酸エステ  
26 ル形成過程を通じて合成される (ECPI)。2 種の DIDP は、用途において完全に互換  
27 性があると考えられている。

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

30

1 表V-1 重要なエンドポイントを示している試験

エンドポイント	試験	LOAEL 所見	NOAEL	参照
反復投与毒性	90 日間、 混餌、 ラット	雌：120 mg/kg/日 (1,600ppm) 雄：400 mg/kg/日 (6,400 ppm) 肝臓重量増加	雌：60 mg/kg/日 (800 ppm)	BASF (1969b)
	13 週間、 混餌、 イヌ <sup>1)</sup>	75 mg/kg/日 (0.3%) 肝細胞の腫脹及び 空胞化	15 mg/kg/日 (0.05%)	Hazleton (1968b)
生殖毒性 (児動物の 生存も含 む)	二世世代繁殖 毒性試験、 混餌、 ラット	117 mg/kg/日 (F2) (0.2%) 生存率低下	33 mg/kg/日 (0.06%)	Exxon Biomedical Sci- ences (1997d、 2000)
発生毒性	発生試験、 混餌、 ラット	1,000 mg/kg/日 骨格変異 (痕跡腰肋、過剰頸 肋)	500 mg/kg/日	Exxon biomedical Sci- ences (1995b)
	二世世代繁殖 毒性試験、 混餌、 ラット	508 mg/kg/日 (0.8%) F1、F2 児動物の体 重低値	253 mg/kg 体 重/日 (0.4%)	Exxon biomedical Sci- ences (1997d)

(EU-RAR 2003)

1) 当該試験について信頼性が低いとしている。

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

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

1 表V-2 各ばく露シナリオにおける最小MOSとそのリスク判定

ばく露シナリオ	条件		MOS		リスク判定	
			①	②		
労働者	DIDPを含有する最終製品の製造者		①	27	A	
			②	7	A	
	DIDPを含有する最終製品の使用		①	27	A	
			②	7	A	
消費者	3歳以上		①	5,172	A	
			②	1,293	A	
	6か月～3歳	おもちゃにDIDPを使用 <sup>1)</sup> した場合 (予測)	①	132	A	
			②	33	B	
		おもちゃにDIDPを使用しない場合 (現状)	①	1,154	A	
			②	288	A	
	6か月未満	おもちゃにDIDPを使用 <sup>1)</sup> した場合 (予測)	①	132	A	
			②	33	B	
		おもちゃにDIDPを使用しない場合 (現状)	①	1,154	A	
			②	288	A	
	環境	3歳以上	PVCに使用	①	2,140	A
				②	535	A
6か月～3歳		PVCに使用	①	180	A	
			②	45	A	
複合ばく露	15歳以上	職業ばく露あり	①	27	A	
			②	6.6	A	
		職業ばく露なし	①	1,500	A	
			②	375	A	
	3～15歳		①	1,500	A	
			②	375	A	
	6か月～3歳	おもちゃにDIDPを使用 <sup>1)</sup> した場合 (予測)	①	75	A	
			②	18.8	B	

		おもちゃに DIDP を 使用しない場合 (現状)	①	150	A
			②	37.6	A

1 <MOS>

2 ① BASF (1969b)の試験 (ラット) における肝臓影響に対する NOAEL 60 mg/kg/日  
3 に生体利用率を乗じた値から算出。

4 ② Hazleton (1968b)の試験 (イヌ) における肝臓影響に対する NOAEL 15 mg/kg/日に生体  
5 利用率を乗じた値から算出。

6 <リスク判定>

7 A: 現時点では、更なる情報及び試験の必要はなく、また既に実施されているリスク低減措  
8 置以上の措置を実施する必要はない。

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

11 1) 玩具に、DIDP を他のフタル酸エステル類の代替として使用すると想定した場合。

12

13 ほとんどのばく露シナリオにおいて、「現時点では、更なる情報及び試験の必要はな  
14 く、また既に実施されているリスク低減措置以上の措置を実施する必要はない」と判  
15 断された。一方、他のフタル酸エステルの代替として DIDP を用いて製造された玩具  
16 を使用すると想定した場合、3 歳以下の小児において、「リスクを制限する必要がある;  
17 リスク管理措置はすでに実施されている措置を考慮する必要がある。」と結論付けた。

18 (EU-RAR 2003)

19

### 20 (3) 欧州化学物質庁 (ECHA)

21 化学物質の登録・評価・認可・制限に関する規則 (REACH 規則) において、可塑  
22 剤として DIDP を 0.1%を超えて含有する小児の口に入る可能性がある玩具及び保育  
23 用品の上市の禁止が定められている。EU は 2010 年 1 月 16 日までにこの規制につい  
24 て再評価をする義務が定められていることから、EU は欧州化学物質庁 (ECHA) に  
25 対し、当該制限が最新の知見を加味して適切か検討するよう依頼し、ECHA は 2013  
26 年に意見書を公表した。

27 亜急性毒性試験において、イヌ (Hazleton (1968b)) 及びラット (BASF (1969))  
28 を用いた試験結果が得られた。ラットを用いた試験では、雌における用量依存的な相  
29 対肝臓重量の増加に基づき NOAEL を 60 mg/kg 体重/日とした。イヌを用いた試験  
30 では、肝臓への影響に基づき NOAEL を 15 mg/kg 体重/日とした。しかし、Hazleton  
31 (1968b) の試験には大きな制約 (large limitation) (亜急性試験であること、GLP 及  
32 びガイドラインに準拠して行われていないこと、試験に使用した動物数が各群 3 匹で  
33 あったこと) があった。最近、ラットを用いた 2 年間発がん性試験 (Cho ら (2008、

1 2010)) の結果から、肝臓の海綿状変性に基づき LOAEL 22 mg/kg 体重/日が得られ  
2 た。しかし、この試験で認められた肝臓の海綿状変性の発生率は、背景データの範囲  
3 内であることから、無毒性量の根拠として、信頼性に疑問があるとしている。

4 DIDP 投与による最も重要な生殖影響は、ラットを用いた二世世代繁殖毒性試験にお  
5 ける F2 児動物の生存率低下であり、その NOAEL は 33 mg/kg 体重/日であった。出  
6 生前発生毒性試験において、胎児の変異が認められ、その NOAEL は 40 mg/kg 体重  
7 /日であった。入手できた試験において、DIDP は実質的に抗アンドロゲン作用を引き  
8 起こさなかった。特に、胎児精巣におけるテストステロン量の減少及び発達過程の臨  
9 界期 (critical time window) における雄性化に関連する遺伝子発現への影響は認めら  
10 れなかった。DIDP は、DINP、DEHP 及び DBP のような他のフタル酸エステル類と  
11 は一部異なる毒性学的性質を持つ可能性がある。二世世代繁殖毒性試験における他の生  
12 殖への影響は、より高い用量で起こり、その NOAEL は 427 mg/kg 体重/日 (飼料中  
13 濃度 0.8%) であった。

14 小児の食品及び室内環境を介した DIDP 及び DINP の複合ばく露についての RCR<sup>13</sup>  
15 は 0.5 以下であったことから、食品及び室内環境に由来する DIDP 及び DINP の複合  
16 ばく露によるリスクはないと考えられた (no risk is expected) と結論した。

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

19 リスク評価の結果、成人及び小児いずれについても DIDP ばく露を減少させるため  
20 に、追加のリスク管理措置を講ずる必要はないと結論した。

21 (ECHA 2013)

### 22 23 24 3. オーストラリア

#### 25 工業化学品届出・審査制度当局 (National Industrial Chemicals Notification and 26 Assessment Scheme: NICNAS)

27 NICNAS は DIDP の有害性評価を行い、2008 年に既存化学物質ハザード評価報告  
28 書を、2015 年に優先既存化学物質評価報告書を公表した。

29 DIDP の実験動物に対する急性毒性は低く、皮膚及び眼に対する刺激性は軽微であ  
30 った。皮膚感作性はないと考えられた。証拠の重み付け (weight of evidence) に基づ  
31 き、入手し得た知見から、DIDP は、ヒトにおいて、変異原性、遺伝毒性及び発がん  
32 性を有していないことが示された。DIDP の反復投与に関連した毒性影響は、肝臓毒

---

<sup>13</sup> RCR (Risk Characterization Ratio、リスク判定比) : ヒトの推定ばく露量を導出無影響レベル (動物試験における NOAEL 又は LOAEL をアセスメント係数 (種差、個体差等不確実性を示す) で除した値) で除した値。ある化学物質の RCR が 1 を超えると、その化学物質のリスクは制御されていないことを示す。(内閣府 食品安全委員会 2015)

1 性（ラットにおける肝臓重量の増加）及び発生影響（ラットにおける骨格変異の発生  
 2 頻度の増加）であった。DIDP 投与による重要な影響を示す試験として表 V-3 が選ば  
 3 れた。

4

5 表 V-3 DIDP 投与による重要な影響を示す試験

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

6

7 DIDP のばく露によるヒトの健康リスクは、小児の玩具及び保育用品の使用に対す  
 8 る MOE により評価され、一般消費者に対する評価は行われていない。

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

10

11 表 V-4 小児における玩具及び保育用品の使用に対する MOE

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

12

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

16

(NICNAS 2015)

17

18

19

1 4. 日本

2 厚生労働省 薬事・食品衛生審議会

3 厚生労働省 薬事・食品衛生審議会は、2010年に指定おもちゃについて、リスク管  
4 理の観点からフタル酸エステルを使用する／しないの判断をすることを目的として、  
5 動物試験における NOAEL を評価し、ヒトでの推定ばく露量と比較し、MOS を用い  
6 てリスクの試算を行っている。

7 一般毒性について、ビーグル犬を用いた 90 日間の混餌投与試験における肝臓毒性  
8 に基づき NOAEL 15mg/kg 体重/日が得られた。生殖毒性について、Crl: CD BR VAF  
9 Plus ラットを用いた二世世代繁殖毒性試験において最高用量でも影響が認められな  
10 ったことから、NOAEL 429~929 mg/kg 体重/日が得られた。発生毒性について、Wistar  
11 ラットを用いた妊娠 6~15 日目の強制経口投与試験における胎児の形態異常に基づ  
12 き、NOAEL 40 mg/kg 体重/日が得られた。

13 モンテカルロ法又は点推定法による推定一日ばく露量によるリスク試算の結果を表  
14 V-5、V-6 及びV-7 に示す。

15

16 表V-5 モンテカルロ法による推定ばく露量分布によるリスク試算 (50 パーセンタイ  
17 ル)

NOAEL mg/kg 体重/日 (試験の種類)	推定ばく露量分 布による試算値 mg/kg 体重/日	MOS		MOS の目安
		総マウジ ング	おしゃぶ り除く	
40 (発生毒性試験)	総マウジング 0.0151 おしゃぶり除く 0.0135	2,649	2,962	100~1,000

18

19 表V-6 モンテカルロ法による推定ばく露量分布によるリスク試算 (95 パーセンタイ  
20 ル)

NOAEL mg/kg 体重/日 (試験の種類)	推定ばく露量分 布による試算値 mg/kg 体重/日	MOS		MOS の目安
		総マウジ ング	おしゃぶ り除く	
40 (発生毒性試験)	総マウジング 0.0493 おしゃぶり除く 0.0364	811	1,098	100~1,000

21

1 表V-7 点推定法による最大ばく露シナリオによる試算

NOAEL mg/kg 体重/日 (試験の種類)	最大ばく露量の 試算値 mg/kg 体重/日	MOS		MOS の目安
		総マウジ ング	おしゃぶ り除く	
40 (発生毒性試験)	総マウジング 0.169 おしゃぶり除く 0.0742	236	538	100~1,000

2

3 モンテカルロ法による 50 パーセンタイル値の推定ばく露量を用いたリスク試算で  
 4 は、おしゃぶりを含めた総マウジングによるばく露量推定でも、安全域 (MOS) の目  
 5 安を割り込むばく露は起こりにくいと予想され、平均的な乳幼児では、フタル酸エス  
 6 テルの健康影響は大きくないと考えられる。モンテカルロ法による 95 パーセンタイ  
 7 ル値の推定ばく露量を用いたリスクの試算では、おしゃぶりを含む総マウジングによ  
 8 るばく露量推定では、安全域の目安を割り込むばく露が起こるおそれがある。さらに、  
 9 点推定法による最大ばく露量を用いたリスク試算では、おしゃぶりを除いたマウジン  
 10 グによるばく露量推定でも安全域の目安を割り込むおそれのあるばく露が起こる可能  
 11 性を否定できないと予想される。

(厚生労働省 2010a)

12

13

14

15 VI. 食品健康影響評価

16

1 <別紙：略称等>

略称	日本語名称
ADI	一日摂取許容量
<u>AGD</u> 事務局追記	肛門生殖突起間距離 事務局追記
<u>ALT</u> 事務局追記	アラニンアミノトランスフェラーゼ 事務局追記
<u>AST</u> 事務局追記	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 事務局追記
BBP	フタル酸ベンジルブチル
<u>BSP</u> 事務局追記	スルフォブプロモフタレイン 事務局追記
CERHR	ヒト生殖リスク評価センター
CFR	連邦規則集
CPSC	米国消費者製品安全委員会
DBP	フタル酸ジブチル
DEHP	フタル酸ビス (2-エチルヘキシル)
DIDP	フタル酸ジイソデシル
DINP	フタル酸ジイソノニル
DNOP	フタル酸ジオクチル
EFSA	欧州食品安全機関
ECHA	欧州化学物質庁
<u>EPA</u> 事務局追記	米国環境保護庁 事務局追記
EU	欧州連合
<u>GD</u> 事務局追記	妊娠日数 事務局追記
<u>GPT</u> 事務局追記	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ 事務局追記
<u>GLP</u> 事務局追記	優良試験所基準 事務局追記
<u>LC50</u> 事務局追記	半数致死濃度 事務局追記
<u>LD50</u> 事務局追記	半数致死量 事務局追記
LOAEL	最小毒性量
MCEP	フタル酸モノカルボキシエチル
MCIBP	フタル酸モノカルボキシイソブチル
MCIDP	フタル酸モノカルボキシイソデシル
MCIHPP	フタル酸モノカルボキシイソヘプチル
MCIHXP	フタル酸モノカルボキシイソヘキシル
MCINP	フタル酸モノカルボキシイソノニル
MCIOP	フタル酸モノカルボキシイソオクチル
MCIPEP	フタル酸カルボキシイソペンチル
MHIDP	フタル酸モノヒドロキシイソデシル
MHINP	フタル酸ヒドロキシイソノニル
<u>MLD</u> 事務局追記	最小致死量 事務局追記
<u>MNCL</u> 事務局追記	単核細胞白血病 事務局追記

MOE	ばく露マージン
MOIDP	フタル酸モノオキシイソデシル
MOINP	フタル酸オキシイソノニル
MOS	安全マージン
NHANES	米国国民健康栄養調査
NICNAS	工業化学品届出・審査制度当局
NOAEL	無毒性量
NTP	国家毒性プログラム
NMR	核磁気共鳴
<u>OECD</u> 事務局追記	経済協力開発機構事務局追記
<u>PCoA</u> 事務局追記	パルミトイルコエンザイム A オキシダーゼ事務局追記
PND〇	出生後〇日
<u>PPAR</u> 事務局追記	ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体事務局追記
PVC	ポリ塩化ビニル
RAR	リスク評価報告書
RCR	リスク判定比
SML	特定移行限度値
TDI	耐容一日摂取量

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19

1 <参照>

Barber ED, Cifone M, Rundell J, Przygoda R, Astill BD, Moran E, Mulholland A, Robinson E, Schneider B. Results of the L5178Y mouse lymphoma assay and the Balb/3t3 cell in vitro transformation assay for eight phthalate esters. J Appl Toxicol. 2000;20(1):69-80.事務局追記

Cho WS, Han BS, Ahn B, Nam KT, Choi M, Oh SY, Kim SH, Jeong J, Jang DD. Peroxisome proliferator di-isodecyl phthalate has no carcinogenic potential in Fischer 344 rats. Toxicol Lett. 2008;178(2):110-6.事務局追記

Cho WS, Han BS, Ahn B, Nam KT, Choi M, Oh SY, Kim SH, Jeong J, Jang DD. Corrigendum to "Peroxisome proliferator di-isodecyl phthalate has no carcinogenic potential in Fischer 344 rats" [Toxicol Lett. 178 (2008) 110–116]. Toxicol Lett. 2010;197(2):156.事務局追記

Cho WS, Jeong J, Choi M, Park SN, Han BS, Son WC. 26-Week carcinogenicity study of di-isodecyl phthalate by dietary administration to CB6F1-rasH2 transgenic mice. Arch Toxicol. 2011;85(1):59-66.事務局追記

CPSC (Consumer Product Safety Commission): Toxicity Review for Di(isodecyl) Phthalate (DIDP), 2010.

CPSC (Consumer Product Safety Commission): FAQs: Bans on Phthalates in Children's Toys, 2011.

CPSC (Consumer Product Safety Commission): CHRONIC HAZARD ADVISORY PANEL ON PHTHALATES AND PHTHALATE ALTERNATIVES, 2014.

ECHA (European Chemicals Agency): Evaluation of new scientific evidence concerning DINP and DIDP in relation to entry 52 of Annex XVII to Regulation (EC) No 1907/2006 (REACH) Final Review Report 2013.

EFSA (European Food Safety Authority) Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC) on a request from the Commission related to Di-isodecylphthalate (DIDP) for use in food contact materials, Question N° EFSA-Q-2003-195, The EFSA Journal. 2005; 245: 1-14

EU RAR (European Union Risk Assessment Report) : 1,2-benzenedicarboxylic acid, di-C9-11-branched alkyl esters, C-10-rich and di-"isodecyl" phthalate (DIDP), 2003.

EU (European Union): COMMISSION REGULATION (EU) No 10/2011 of 14 January 2011 on

plastic materials and articles intended to come into contact with food, 2011.

FDA (US Food and Drug Administration): 21CFR(Code of Federal Regulations Title 21) Revised as of April 1, 2014.

Hardin BD, Schuler RL, Burg JR, Booth GM, Hazelden KP, MacKenzie KM, Piccirillo VJ, Smith KN. Evaluation of 60 chemicals in a preliminary developmental toxicity test. Teratog Carcinog Mutagen. 1987;7(1):29-48.事務局追記

Hellwig J, Freudenberger H, Jackh R. Differential prenatal toxicity of branched phthalate esters in rats. Food Chem Toxicol. 1997;35(5):501-12.事務局追記

Hushka LJ, Waterman SJ, Keller LH, Trimmer GW, Freeman JJ, Ambroso JL, Nicolich M, McKee RH. Two-generation reproduction studies in rats fed di-isodecyl phthalate. Reprod Toxicol. 2001;15(2):153-69.事務局追記

Kato K, Silva MJ, Wolf C, Gray LE, Needham LL, Calafat AM. Urinary metabolites of diisodecyl phthalate in rats. Toxicology. 2007;236(1-2):114-22.

Kwack SJ, Kim KB, Kim HS, Lee BM. Comparative toxicological evaluation of phthalate diesters and metabolites in Sprague-Dawley male rats for risk assessment. J Toxicol Environ Health A. 2009;72(21-22):1446-54.事務局追記

Kwack SJ, Han EY, Park JS, Bae JY, Ahn IY, Lim SK, Kim DH, Jang DE, Choi L, Lim HJ, Kim TH, Patra N, Park KL, Kim HS, Lee BM. Comparison of the short term toxicity of phthalate diesters and monoesters in Sprague-Dawley male rats. Toxicol Res. 2010;26(1):75-82.事務局追記

Lake BG, Cook WM, Worrell NR, Cunninghame ME, Evans JG, Price RJ, Young PJ, Carpanini FMB. Dose-response relationships for induction of hepatic peroxisome proliferation and testicular atrophy by phthalate esters in the rat. Hum Exp Toxicol. 1991;10:67-8.事務局追記

NICNAS (National Industrial Chemicals Notification And Assessment Scheme): Existing Chemical Hazard Assessment Report Diisodecyl Pthalate, 2008.

NICNAS (National Industrial Chemicals Notification And Assessment Scheme): Priority Existing Chemical Assessment Report No.39 Diisodecyl phthalate Di-n-octyl phthalate, 2015.

NTP-CERHR (National Toxicology Program-Center For The Evaluation Of Risks To Human Reproduction): Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects

of Di-Isodecyl Phthalate (DIDP), 2003.

Omori Y. Recent progress in safety evaluation studies on plasticizers and plastics and their controlled use in Japan. Environ Health Perspect. 1976;17:203-9. 事務局追記

Seed JL. Mutagenic activity of phthalate esters in bacterial liquid suspension assays. Environ Health Perspect. 1982;45:111-4. 事務局追記

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

Waterman SJ, Ambroso JL, Keller LH, Trimmer GW, Nikiforov AI, Harris SB. Developmental toxicity of di-isodecyl and di-isononyl phthalates in rats. Reprod Toxicol. 1999;13(2):131-6. 事務局追記

Yamazoe Y, Yamada T, Mitsumori K. Embryo- and Testicular-toxicities of Methoxyacetate and the Related: a Review on Possible Roles of One-carbon Transfer and Histoone Modification. 2015; Food Safety: 92-107 事務局追記

Zeiger E, Haworth S, Mortelmans K, Speck W. Mutagenicity testing of di(2-ethylhexyl)phthalate and related chemicals in Salmonella. Environ Mutagen. 1985;7(2):213-32 事務局追記

可塑剤工業会 2013 : 安全データシート (DIDP)

[http://www.kasozai.gr.jp/msds/pdf2/110415\\_DIDP.pdf](http://www.kasozai.gr.jp/msds/pdf2/110415_DIDP.pdf)

可塑剤工業会 2015a : 生産実績

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

可塑剤工業会 2015b : 平成 26 年 (暦年) フタル酸系可塑剤 品種別・用途別出荷実績

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

厚生労働省 2010b : 食安発 0906 第 1 号 (平成 22 年 9 月 6 日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” ,

<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/kigu/dl/100906-1.pdf>

財務省貿易統計 2015a : 全国の貿易統計 : 外国貿易等に関する統計 : 普通貿易統計 : B.集計結果 :

検索ページ：統計品別表 輸出 2010～2014 年全期 品目コード 291733000（オルトフタル酸ジノニル及びオルトフタル酸ジデシル）

財務省貿易統計 2015b：全国の貿易統計：外国貿易等に関する統計：普通貿易統計：B.集計結果：

検索ページ：統計品別表 輸入 2010～2014 年全期 品目コード 291733000（オルトフタル酸ジノニル及びオルトフタル酸ジデシル）

内閣府食品安全委員会 2015：器具・容器包装評価書 フタル酸ベンジルブチル（BBP）