

器具・容器包装専門調査会における審議結果について

1. 審議結果

厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められた器具及び容器包装に係るフタル酸ジイソノニル(DINP)の規格基準制定に係る食品健康影響評価(平成21年12月14日付 厚生労働省発食安1214 第4号)については、平成27年7月23日に開催された第38回器具・容器包装専門調査会(座長:能美健彦)において審議結果(案)が取りまとめられた。

審議結果(案)については、幅広く国民に意見・情報を募った後に、食品安全委員会に報告することとなった。

2. フタル酸ジイソノニル(DINP)に係る食品健康影響評価に関する審議結果(案)についての意見・情報の募集について

上記品目に関する「審議結果(案)」を食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。

1) 募集期間

平成27年9月8日(火)開催の食品安全委員会(第576回会合)の翌日の平成27年9月9日(水)から平成27年10月8日(木)までの30日間。

2) 受付体制

電子メール(ホームページ上)、ファックス及び郵送

3) 意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等を取りまとめ、器具・容器包装専門調査会の座長の指示のもと、必要に応じて専門調査会を開催し、審議結果を取りまとめ、食品安全委員会に報告する。

(案)

器具・容器包装評価書

フタル酸ジイソノニル(DINP)

2015年 9月

食品安全委員会

器具・容器包装専門調査会

目次	
＜食品安全委員会委員名簿＞	3
＜食品安全委員会器具・容器包装専門調査会専門委員名簿＞	4
要約	5
I. 評価要請の経緯	7
II. 評価対象物質の概要	7
1. 名称・分子式・分子量・構造式	7
2. 物理化学的特性	10
3. 国内製造量・輸入量	10
4. 用途	11
5. 各国規制	11
(1) 国内規制	11
(2) 米国	11
(3) 欧州連合 (EU)	11
6. 評価対象物質に関する考え方	12
III. 安全性に係る知見の概要	13
1. 体内動態	13
(1) 吸収・排泄	13
(2) 分布	15
(3) 代謝	18
(4) 体内動態のまとめ	22
2. 実験動物等における影響	23
(1) 急性毒性試験	23
(2) 亜急性毒性試験	27
(3) 慢性毒性試験及び発がん性試験	42
(4) 内分泌系及び生殖・発生への影響	65
(5) 遺伝毒性	75
(6) 実験動物等における影響のまとめ	78
3. ヒトにおける影響	88
(1) 疫学研究	88
(2) 疫学報告における尿中 DINP 代謝物 (MINP 及び carboxy-MINP) 濃度からの DINP 摂取量試算	88
(3) ヒトにおける影響のまとめ	89
IV. ヒトに対するばく露量の推定	114

1. 環境媒体からのばく露	114
(1) 空気	114
(2) 飲料水等	114
(3) ハウスダスト	114
(4) 食品	115
(5) 玩具	117
(6) ばく露経路の積算に基づくヒトの一日摂取量推定	118
2. バイオモニタリングデータ	121
(1) DINP の尿中代謝物濃度からの推定一日摂取量の換算	121
(2) DINP の尿中代謝物濃度実態及び日本人の推定一日摂取量	122
3. ヒトに対するばく露状況のまとめ	123
V. 国際機関等の評価	124
1. 米国	124
(1) 米国環境健康科学研究所 (NIEHS)	124
(2) 米国消費者製品安全委員会 (CPSC)	125
2. 欧州連合 (EU)	126
(1) 欧州食品安全機関 (EFSA)	126
(2) 欧州化学物質局 (ECB)	127
(3) 欧州化学物質庁 (ECHA)	129
3. オーストラリア	130
4. 日本	131
VI. 食品健康影響評価	133
1. 体内動態	133
2. 毒性	133
3. TDI の設定	134
＜別紙：略称等＞	135
＜参照＞	137

<審議の経緯>

2009 年 12 月 14 日	厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 1214 第 4 号）、関係書類の接受
2009 年 12 月 17 日	第 314 回食品安全委員会（要請事項説明）
2013 年 3 月 21 日	第 22 回器具・容器包装専門調査会
2015 年 5 月 28 日	第 36 回器具・容器包装専門調査会
2015 年 6 月 22 日	第 37 回器具・容器包装専門調査会
2015 年 7 月 23 日	第 38 回器具・容器包装専門調査会
2015 年 9 月 8 日	第 576 回食品安全委員会（報告）

<食品安全委員会委員名簿>

（2011 年 1 月 6 日まで）	（2012 年 6 月 30 日まで）	（2012 年 7 月 1 日から）
小泉 直子（委員長）	小泉 直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
見上 彪（委員長代理*）	熊谷 進（委員長代理**）	佐藤 洋（委員長代理）
長尾 拓	長尾 拓	山添 康（委員長代理）
野村 一正	野村 一正	三森 国敏（委員長代理）
畑江 敬子	畑江 敬子	石井 克枝
廣瀬 雅雄	廣瀬 雅雄	上安平 冽子
村田 容常	村田 容常	村田 容常

*：2009 年 7 月 9 日から

**：2011 年 1 月 13 日から

（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

＜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

(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

(2013 年 10 月 1 日から)

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

＜第 36～38 回器具・容器包装専門調査会 専門参考人＞

井口 泰泉

要約

器具・容器包装の規格基準の改正に係る物質として、フタル酸ジイソノニル (DINP) (CAS No. 68515-48-0 及び 28553-12-0) の食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、体内動態 (ラット及びヒト)、急性毒性 (マウス、ラット、モルモット及びウサギ)、亜急性毒性試験 (マウス、ラット、マーモセット及びイヌ)、慢性毒性及び発がん性 (マウス及びラット)、生殖・発生毒性 (ラット)、遺伝毒性等の試験成績であった。

DINP-1 (CAS 68515-48-0)、DINP-2 (CAS 28553-12-0) 及び DINP-3 (CAS 28553-12-0) について、比較可能な試験結果などから、DINP-1、DINP-2 及び DINP-3 は動物体内において毒性学的影響に大きな差異がなく、3 種を区別せずに評価することが適当と判断した。

DINP を投与した各種毒性試験の結果から、DINP の急性毒性は弱く、慢性毒性/発がん性試験における主な標的臓器は肝臓 (絶対及び相対重量の増加、海綿状変性、限局性壊死等) 及び腎臓 (絶対及び相対重量の増加等) であった。次世代の発生及び発達への影響としては、主に体重低値、出生率及び生存率の低下、過剰腰肋等の骨格及び内臓の変異並びに精細管組織変化等の生殖器への影響がみられた。

慢性毒性/発がん性試験において、Fischer 344 ラットの雌雄の単核細胞白血病 (MNCL) 及び雄ラットの腎臓腫瘍それぞれの発生数が増加したが、MNCL は Fischer 344 ラットに系統特異的な影響であること、及び腎臓腫瘍の発生率に有意差はなく、 $\alpha 2u$ グロブリン蓄積による腎臓腫瘍は雄ラットに特異的な影響であることが報告されていることから、食品安全委員会器具・容器包装専門調査会としては、これらの腫瘍性病変はヒトのリスク評価には重要ではないと判断した。

遺伝毒性試験の結果から、DINP 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。したがって、耐容一日摂取量 (TDI) を設定することが可能であると判断した。

疫学研究について、エンドポイントによって、尿、血清又は母乳中のフタル酸モノイソノニル (MINP) 又は MINP 酸化物濃度との関連が認められたものや認められなかったものがあるが、各エンドポイントについての文献数が限られており、疫学研究の結果を基にヒトにおけるばく露量と健康影響との関係を推定することはできないと考えた。

以上より、実験動物を用いた試験の結果に基づき TDI を設定することが適切

であると判断した。

亜急性毒性試験、慢性毒性/発がん性試験及び生殖・発生毒性試験を評価した結果、最も低い無毒性量（NOAEL）が得られた試験は Lington ら（1997）が実施した Fischer 344 ラットを用いた慢性毒性/発がん性試験であった。主な標的臓器は肝臓及び腎臓であった。当該試験の NOAEL は雄 15 mg/kg 体重/日、雌 18 mg/kg 体重/日であった。

以上より、NOAEL 15 mg/kg 体重/日を不確実係数 100（種差 10、個体差 10）で除し、DINP の TDI を 0.15 mg/kg 体重/日と設定した。

I. 評価要請の経緯

フタル酸ジイソノニル (DINP¹) は、フタル酸エステル的一种であり、フタル酸エステルはポリ塩化ビニル (PVC) を主成分とするプラスチックの可塑剤として使用される化学物質である。

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

II. 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： ① 1,2-benzenedicarboxylic acid^{*,**,***}、
di-C8-10-branched alkyl esters, C9-rich^{*,**,***}
② di-“isononyl”phthalate^{*,**,***}

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

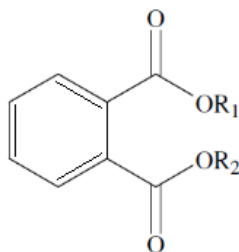
CAS No.：①68515-48-0 (1,2-benzenedicarboxylic acid、di-C8-10-branched alkyl esters, C9-rich、DINP-1)

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

分子式： C₂₆H₄₂O₄^{*,**,****} (主要成分である C9 アルキルエステル体として)

分子量： 418.6^{****} (主要成分である C9 アルキルエステル体として)

構造式^{**}：



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

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

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

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

DINP は、 σ -フタル酸の C9 を中心とした C8~C10 分岐鎖ジアルキルエステルの混合物である (CPSC 2010)。DINP は無水フタル酸とイソノニルアルコール ($C_9H_{20}O$ 、ジメチルヘプタノール等) のエステル化によって製造されるが、その異性体組成は原料として用いるイソノニルアルコールにより異なる。イソノニルアルコールは種々の分岐アルコール異性体の混合物であり、その組成は製造方法により異なる。

各 DINP のアルコール部分の構造及び生産量を表 II-1 に示した。

現在、プラスチックの添加剤として市販されている DINP は次の 2 種類である。

① DINP-1 : CAS 68515-48-0

② DINP-2 : CAS 28553-12-0

DINP-3 (CAS 28553-12-0) は異なる製造方法によるイソノニルアルコールを用いて製造されたものであるが、現在は製造中止となっている。DINP-A (CAS 71549-78-5) は DINP-2 と組成が類似していると報告されているが、商業生産はされていない。また、3,5,5-トリメチルヘキサノールをアルコール部分とする DINP (CAS 14103-61-8) は、生産量が少なく、実験用試薬として市販されているものである (CPSC 2010)。

DINP-1~3 のアルコール部分の推定組成比を表 II-2 に示した。

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製造される。DINP-1 のアルコール部分はジメチルヘプタノールが 45~55%程度で、他にイソデカノールやメチルオクタノールなどのアルコール部分を含むと推定されている (EU-RAR 2003)。一方、95%以上がほぼ等量の 3,4-、3,5-、3,6-、4,5-、4,6-及び 5,6-ジメチルヘプタノールから構成される (CPSC 2010、Hellwig ら (1997)) との報告もある。

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

ただし、異性体組成が異なる DINP であっても、商業的用途においては特に区別することなく使用されている (CPSC 2010)。

表Ⅱ-1 各種 DINP におけるアルコール部分の構造及び生産量

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

(CPSC 2010 一部改編)

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

2) 1 ポンド=0.45 kg として換算。

表Ⅱ-2 DINP アルコール部分の推定含有量 (%)

CAS 番号	68515-48-0	28553-12-0	
	DINP-1	DINP-2	DINP-3
メチルエチルヘキサノール	5～10	5～10	65～70
ジメチルヘプタノール	45～55	40～45	20～25
メチルオクタノール	5～20	35～40	—
n-ノナノール	0～1	0～10	—
イソデカノール	15～25	—	—

(EU-RAR 2003 一部改編)

2. 物理化学的特性

DINP の物理化学的特性は以下のとおり（EU-RAR 2003、EFSA 2005、可塑剤工業会 2013）。

物理的性状：油状の粘稠液体

におい：ほとんど無臭

融点：約 -50°C （常圧）

沸点： 400°C 以上（常圧）

密度：約 0.975 g/cm^3 （ 20°C ）

蒸気圧： $6 \times 10^{-5}\text{Pa}$ （ 20°C ）

引火点： 200°C 以上

水への溶解性： $0.6\text{ }\mu\text{g/L}$ （ 20°C ）

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（化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律（昭和48年法律第117号））

生物濃縮性：生物濃縮係数（BCF）²： <14

3. 国内製造量・輸入量

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

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

表Ⅱ-3 DINP の国内生産量・輸入量等（2009～2013 年）

単位（トン）

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

* 輸入量及び輸出量は DINP と DIDP の合計

（可塑剤工業会 2014、財務省貿易統計 2014）

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

4. 用途

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

5. 各国規制

食品用の器具・容器包装に関する各国規制は下記のとおりである。

（１）国内規制

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

（２）米国

連邦規則集（CFR）第 21 巻（カッコ内は該当セクション）における間接食品添加物として、DINP は原料ポリマー中の可塑剤（§ 178.3740）への使用が一部条件付³ではあるが、認められている（FDA 2014）。

また、消費者製品安全性改善法 2008（Consumer Product Safety Improvement Act of 2008）の § 108 に基づくフタル酸エステル類規制により、3 歳以下の乳幼児の食事を容易にするための子ども用品に、DEHP、DBP、BBP、DINP、DIDP 又は DNOP は、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⁴がある（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 28553-12-0 及び 68515-48-0）⁵を認めている(Official Journal of the European Union 2011)。

Specific Migration Limit (T)（SML：特定移行限度値、グループ制限）：
9 mg/kg（DINP と DIDP⁶の合計として）

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

⁴ こぼれないように吸い口のある蓋のついた子ども用のカップで、液体を飲めるようにする訓練のために使われる。

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

⁶ フタル酸と C9～C11 の飽和一級アルコール（ただし、C10 が 90%以上）のジエステル体

60 mg/kg (DINP を含む 20 種⁷の物質の合計として)

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

- (a) 繰り返し使用する材料又は製品の可塑剤
- (b) 非脂肪性食品に単回使用する材料又は製品の可塑剤
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
- (c) 加工助剤、最終製品中濃度 0.1%以下

6. 評価対象物質に関する考え方

DINP は製造方法やアルコール部分の原料から 4 種類の CAS 番号の DINP が存在しているが、CAS 71549-78-5 (DINP-A) 及び CAS 14103-61-8 (NA) はプラスチックの添加剤として商業生産されていないため、これらは本評価の対象外とした。一方、DINP-3 も現在は製造中止となっているが、その CAS 番号は DINP-2 と同じであり、一部の報告ではいずれの DINP が使用されたのか判断できない。そのため、CAS 68515-48-0 及び 28553-12-0 (DINP-1、DINP-2 及び DINP-3) を本評価の対象とする。ただし、これらについては、含まれる成分は重複しており、表 II-1 及び表 II-2 で報告されているアルコール部分の組成比には幅があるため、DINP-1、DINP-2 及び DINP-3 を明確に区別することが現実的に困難であることから、これら 3 種の DINP の毒性学的な影響の差異については後述の III. 安全性に係る知見の概要に示す試験結果に基づき判断することとした。

として。

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

Ⅲ. 安全性に係る知見の概要

1. 体内動態

(1) 吸収・排泄

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

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

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

呼気中に放射活性は検出されなかった。

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

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

単回強制経口投与試験では、 ^{14}C -DINP は雌雄ともに投与 72 時間後以内に尿中 (低用量では 49% まで、高用量では 39% まで) 及び糞中 (両用量とも 51% まで) に排泄され、その大部分は投与後 24 時間以内に排泄された。低用量の試験において、最初は尿中への排泄が糞中への排泄より多かったが、投与後 72 時間までに尿中及び糞中に同量の ^{14}C -DINP が排泄された。一方、高用量の試験において、最初は尿中及び糞中に同量 (投与後 24 時間以内に 38% まで) が排泄されたが、投与後 72 時間以内では糞中への排泄が尿中への排泄より多かった (糞

では 52%まで、尿では 39%まで)。単回強制経口投与試験の雌における尿中及び糞中への排泄は雄と同様であった。

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

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

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

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

MINP (4%) であった。MINP 及び MINP グルクロン酸抱合体の尿中排泄量は尿中総 DINP 代謝物排泄量の 1%未満であった。

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

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

(2) 分布

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

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

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

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

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

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

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

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

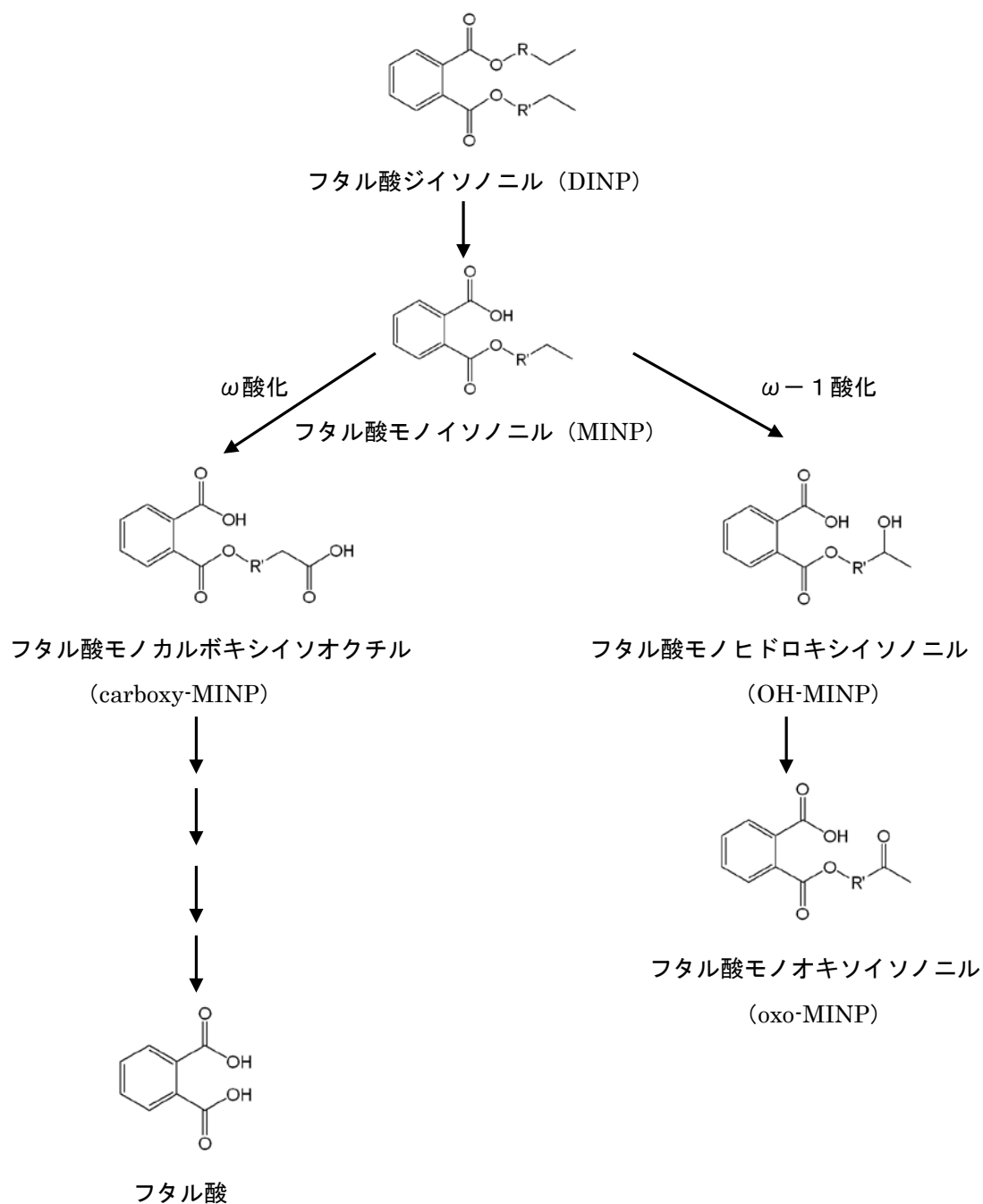
ECHA（2013）における ExxonMobil（2011b）の報告によると、妊娠した SD ラット（妊娠 12～19 日）に 1 日 1 回、50、250 又は 750 mg/kg/日 の DINP

(CAS 番号等不明) を強制経口投与し、最終投与 (妊娠 19 日目) から 0.5、1、2、6、12 又は 24 時間後に、母動物の血清、肝臓、胎盤及び尿並びに胎児の血漿、精巢及び羊水について、MINP、carboxy-MINP、OH-MINP、oxo-MINP 及び MINP のグルクロン酸抱合体の濃度の測定が行われた。

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

(3) 代謝

Saravanabhavan ら (2012) によれば、DINP のヒト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。



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

図Ⅲ-1 DINP の代謝経路

DINP はエステルの加水分解によりモノエステルである MINP に代謝される。MINP は ω 酸化又は ω -1酸化によりそれぞれ carboxy-MINP 又は OH-MINP に酸化され、さらに代謝される。これらの代謝物の一部はグルクロン酸及び硫酸抱合体として尿中へ排泄される (Saravanabhavan ら (2012))。

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

^{14}C -DINP を単回強制経口投与した雄ラットから投与 0~8 時間後の間に採取した尿の HPLC 分析では、フタル酸に相当する放射活性の主要部分 (最大 28%) と、クロマトグラムの始めに溶出する少量部分 (最大 7%、極性成分⁹⁾) が認められた。回収された放射活性の大部分 (58~83%) は MINP よりも極性が高く、幅広いピークとして溶出された。このピークは暫定的に MINP 側鎖の酸化物と同定され、投与 8~24 時間後の間に採取した尿により多く含まれた (フタル酸及び極性成分の回収量は減少した)。フタル酸の排泄は ^{14}C -DINP の投与量に依存し、高用量投与されたラットの尿ではフタル酸の排泄率が減少していた。雌から回収された尿は雄と同様の傾向を示した。採取した全ての尿について、MINP 及び DINP は存在しないか、存在していても微量であった。

糞については、放射活性の 8% (低投与量) 及び 41% (高投与量) が DINP として検出された。残りの放射活性は MINP 及び MINP 側鎖の酸化物の区画に溶出し、フタル酸は存在しない (高用量) 若しくは存在していても少量 (低用量) だった。極性成分に関連した放射活性はなかった。低用量投与した雌から採取した糞は、雄から採取した糞と比べ若干の量的な相違があったが、高用量投与した雌から採取した糞は、雄から採取した糞と比べ、DINP の量が多く、酸化物の量は少なかった。消化管内における代謝物の分布は、糞中の分布と極めて類似して

⁹ 極性成分の詳細は不明である。 β -グルクロニダーゼ及びアリースルファターゼで尿をインキュベーションした後に極性成分のプロファイルに変化がみられなかったため、極性成分はグルクロン酸及び硫酸抱合体ではないと予想される。この極性成分は ^{14}C 炭酸ナトリウムと共溶出する。フタル酸からの二酸化炭素の発生はないと思われるが、尿を保存又は分析中にバクテリアの酸化によって発生することは考えられる。

おり、低投与量の試験では、放射活性の 83%は MINP 側鎖の酸化物と関連していた。(少量の DINP、MINP、及びフタル酸も回収された)。高投与量の試験では、低投与量を単回強制経口投与した試験と比べ、消化管内からは多くの DINP が回収された一方、MINP 側鎖の酸化物は少なかった。

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

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

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

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

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

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

精巣での代謝物のプロファイルは、高用量では主に酸化物であり、放射活性の

最大 89%であった。MINP 及びフタル酸は少量回収された。DINP 及び極性成分はほとんど存在しなかった。

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

以上のことから、DINP は MINP へ脱エステル化を受け、MINP は、エステル基側鎖の酸化又は加水分解により、フタル酸に代謝される。酸化物の生成は、高用量投与により増加し、一方フタル酸への加水分解は減少していた。DINP 代謝物は高用量では精巣にも存在し、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、MINP の酸化物の生成と排泄の増加が認められた。

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

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

米国人成人男女 129 名から尿を採取し、尿中の MINP、OH-MINP、oxo-MINP 及び carboxy-MINP について測定した結果、全ての被験者において MINP は検出されなかったが、MINP 酸化物である OH-MINP、oxo-MINP 及び carboxy-MINP はほぼ全員から検出された。これら 3 種の MINP 酸化物の尿中濃度は OH-MINP > carboxy-MINP > oxo-MINP の順であり、互いに有意な相関が認められた ($p < 0.001$)。また、carboxy-MINP は遊離体が多く、oxo-MINP はグルクロン酸抱合体が多く、OH-MINP は遊離体と抱合体が同じ割合だった。MINP より

も MINP 酸化物の検出率及び尿中濃度の方が高いことから、著者は、DINP ばく露のバイオマーカーとして、MINP より MINP 酸化物の方が適切であると結論付けている (Silva ら (2006b))。

(4) 体内動態のまとめ

経口投与された DINP は吸収される前に消化管で MINP へ代謝され、速やかに吸収される。又は未変化体のまま消化管で速やかに吸収され、吸収された後、肝臓で速やかに MINP に代謝される。生体内での MINP の半減期は短く、多くは速やかに carboxy-MINP、OH-MINP 及び oxo-MINP などの MINP 酸化物に代謝される。carboxy-MINP はさらに主に肝臓でフタル酸に代謝される。DINP 代謝物の尿中排泄は、ヒトとラットの両方において二相性が認められたが、尿中に排泄された MINP 酸化物の構成比がヒトとラットでは異なるという知見があることから、DINP の代謝には量的な種差がある可能性がある。

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

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

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

2. 実験動物等における影響

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、〈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〉(82 ページ) の1. から4. まで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、信頼性が確認できかつ比較的低用量の DINP 投与において影響が認められた試験及び DINP の毒性プロファイルを検討するために必要な試験について、「(2) 亜急性毒性試験」、「(3) 慢性毒性/発がん性試験」及び「(4) 内分泌系及び生殖・発生への影響」に試験概要を記載した。

なお、表Ⅲ-1 から表Ⅲ-16 は、原著又は海外評価機関のリスク評価書に記載されている所見及び試験結果を取りまとめたものである。

(1) 急性毒性試験

EU-RAR (2003) を基に、急性毒性試験に関する試験概要を表Ⅲ-1 に示す。

EU-RAR (2003) では、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 DINP の急性毒性は弱いとしている。

表Ⅲ-1 急性毒性試験一覧 (EU-RAR 2003)

投与方法	動物種、系統、性別、匹数	被験物質	用量 (mg/kg 体重)	所見 (mg/kg 体重)	LD50 (mg/kg 体重)	EU-RAR (2003) が参照した文献
経口	ラット SD 雄 30 匹	DINP (CAS 68515-48-0)	34.6、120、417、 1,450、5,000、 10,000	5,000 以上：努力性呼吸の抑制及び油脂 性被毛 (3～7 日以内に回復) 10,000：体重減少 死亡例なし	> 10,000	Hazleton (1968c)
経口	ラット Fischer 344 雌雄各 5 匹/群	DINP (CAS 28553-12-0)	5,000、10,000、 20,000、40,000 ※GLP 準拠	5,000 以上：被毛の乱れ、活動低下等	> 40,000	Midwest Research Institute (1981b)
経口	ラット 性別及び動物数 不明	DINP (CAS 28553-12-0)	9,800	死亡例及びその他の所見なし	> 9,800	BASF (1961)
経口	ラット SD 雌雄各 5 匹	DINP (CAS 28553-12-0、DINP-2)	10,000	喘ぎ呼吸、無気力、痙攣性歩行、立毛、脱 毛、全身状態の悪化	> 10,000	BASF (1981d)
経口	ラット Bor: WISW 動物数不明	DINP (CAS 28553-12-0、DINP-2)	～10,000 ※OECD 試験ガイ ドライン 401 準拠	投与日における頻尿、油脂性被毛、投与 物質による非特異的異臭等	> 10,000	Hüls (1985a)
経口	ラット SD 雌雄各 10 匹/群	DINP (CAS 番 号不明)	5,000、15,000、 30,000、35,000、 50,000	【死亡】 50,000：雄 4/10 匹及び雌 4/10 匹 35,000：雄 1/10 匹 30,000：雄 1/10 匹 【一般状態】50,000：流涎	> 50,000	Hazleton (1980b)

投与方法	動物種、系統、性別、匹数	被験物質	用量 (mg/kg 体重)	所見 (mg/kg 体重)	LD50 (mg/kg 体重)	EU-RAR (2003) が参照した文献
				30,000 以上：るい瘦、流涙（30,000 のみ） 15,000 以上：脱毛、眼及び又は鼻の赤色着色、円背位、振戦（35,000 を除く）、努力性呼吸（50,000 を除く） 5,000 以上：軟便、被毛の乱れ、着色尿 【剖検】 肺、肝臓、脾臓及び胃の退色、胃及び腸の膨張、胃及び又は腸、胸腔及び腹腔内の液体又は内容物の退色、胃壁の肥厚または菲薄化		
吸入	ラット マウス モルモット 各雌雄 5 匹ずつ	DINP (CAS 68515-48-0)	0.067 mg/L	死亡例及びその他の所見なし	LC50 > 0.067 mg/L	Industrial Bio-test Laboratories (1975a、b、c)
吸入	ラット SD 雌雄各 3 匹	DINP (CAS 28553-12-0、DINP-2)	0.07 mg/L、7 時間	死亡例及びその他の所見なし	LC50 > 0.07 mg/L	BASF (1981a)
吸入	ラット SD 雌雄各 5 匹	DINP (CAS 番号不明)	4.4 mg/L (分析値)、4 時間	全例において、ばく露開始後 40 分に僅かな流涙及び透明な鼻汁。雄 1 例において、4 日目に両眼周囲の出血、5～10 日目に両眼周囲の僅かな褐色分泌物、8～10 日目に片眼不透明スポット	LC50 > 4.4 mg/L	Hazleton (1980a)

投与方法	動物種、系統、性別、匹数	被験物質	用量 (mg/kg 体重)	所見 (mg/kg 体重)	LD50 (mg/kg 体重)	EU-RAR (2003) が参照した文献
皮膚適用	ウサギ 4 匹/群 性別不明	DINP (CAS 68515-48-0)	50、200、794、3,160 mg/kg 体重	全投与群で 24 時間後に中等度の紅斑 (6 日目までに引く)、僅かな表皮剥離 (各群 2～4 匹、12 日目までに消失)	> 3,160	Hazleton (1968a)
その他の投与経路						
腹腔内注射	マウス 動物数及び性別 不明	DINP (CAS 28553-12-0)	9,800	死亡例及びその他の所見なし	> 9,800	BASF (1961)
静脈内注射	ウサギ 4 又は 2 匹/群 性別不明	DINP (CAS 28553-12-0)	490、784、1,568	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 : 死亡 2/4 匹 (2～3 日生存)	490、784、1,568 各投与量で 2/4、1/2、2/2 匹が死亡	BASF (1961)

（２）亜急性毒性試験

① ４週間亜急性毒性試験（マウス、混餌）

EU-RAR（2003）を基に、Hazleton（1991b）によるマウスにおける４週間亜急性毒性試験に関する試験概要を以下に示す。

B6C3F1 マウス（雌雄、各群 10 匹）を用いた DINP（飼料中 0、3,000、6,000、12,500 及び 25,000 ppm、CAS 28553-12-0）の混餌による４週間投与試験が実施された。各投与群の DINP 摂取量は、雄が 0、635、1,377、2,689 及び 6,518 mg/kg 体重/日、雌が 0、780、1,671、3,287 及び 6,920 mg/kg 体重/日であった。なお、当該試験は、②の 13 週間亜急性毒性試験の用量設定試験に位置づけられている。当該試験は GLP 基準及び米国環境保護庁（EPA）ガイドラインに準拠して実施された。

雌雄各 25,000 ppm（雄 6,518 mg/kg 体重/日、雌 6,920 mg/kg 体重/日）投与群で体重増加量の減少が認められた。3,000 ppm（635 mg/kg 体重/日）以上の投与群の雄及び 6,000 ppm（1,671 mg/kg 体重/日）以上の投与群の雌で肝臓の絶対及び相対重量の増加並びに病理組織学的に観察された肝細胞肥大が認められた。雄の 6,000 ppm（1,377 mg/kg 体重/日）以上の投与群で腎臓及び精巣の絶対及び相対重量の減少が認められた。25,000 ppm（6,920 mg/kg 体重/日）投与群で卵巣の小型化、黄体欠如、子宮の小型化及び子宮腺の欠如が認められた。

EU-RAR（2003）では、肝臓への影響に基づき、当該試験の LOAEL は最低用量の 3,000 ppm（635（雄）～780（雌）mg/kg 体重/日）であり、NOAEL は設定できなかったとしている。生殖器官については、精巣絶対及び相対重量減少に基づき、NOAEL を 3,000 ppm（635 mg/kg 体重/日）と設定している。

② 13 週間亜急性毒性試験（マウス、混餌）

EU-RAR（2003）を基に、Hazleton（1992）によるマウスにおける 13 週間混餌投与試験に関する試験概要を以下に示す。

①の試験結果に基づき、B6C3F1 マウス（雌雄、各群 10 匹）を用いた DINP（飼料中 0、1,500、4,000、10,000 及び 20,000 ppm、CAS 28553-12-0）の混餌による 13 週間投与試験が実施された。各投与群の DINP 摂取量は、0、365、972、2,600 及び 5,770 mg/kg 体重/日であった。当該試験は GLP 基準及び EPA ガイドラインに準拠して実施された。

当該試験結果を表Ⅲ-2 に示す。

EU-RAR（2003）では、肝臓肥大並びに肝臓の絶対及び相対重量の増加に基づき、当該試験の NOAEL を 1,500 ppm（365 mg/kg 体重/日）、LOAEL を 4,000

ppm (972 mg/kg 体重/日) と設定している。また、生殖器官については、精巣上体及び精巣の絶対重量減少に基づき、NOAEL を 4,000 ppm (972 mg/kg 体重/日)、LOAEL を 10,000 ppm (2,600 mg/kg 体重/日) と設定している。

なお、肝細胞増殖及びペルオキシソーム増殖について評価するため、雌雄各群 15 匹のマウスに同じ用量の DINP 又は陽性対照物質 (WY 14,463) を投与し、試験開始 3、30 及び 90 日後に生化学パラメータ及び組織を評価した。陽性対照 (WY 14,463) 群では細胞増殖及びパルミトイル CoA オキシダーゼ (PCoA) 活性の著しい増加が認められた。一方、全ての DINP 投与群で PCoA 活性が著しく増加したにもかかわらず、10,000 ppm (2,600 mg/kg 体重/日) 投与群及び対照群では細胞増殖の増加は認められなかった。

表Ⅲ-2 13 週間亜急性毒性試験 (B6C3F1 マウス、混餌) (EU-RAR 2003)

投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (各群 10 匹)	雌 (各群 10 匹)
5,770 (飼料中 20,000 ppm)	↓ 体重及び体重増加量* 【血液】 ↑ ALT 及び AST 【尿】 ↓ 尿中 Na、Cl、Cr* (僅かな尿量増加と尿比重の低下を伴った) 【腎臓】 ・腎表面の顆粒状変化・凹凸粗面化 ・尿細管ネフローゼ 【肝臓】 ・中等度のびまん性肝細胞肥大 ・中等度のクッパー細胞及び毛細胆管の色素沈着 ・肝細胞の軽微・軽度な変性/壊死 【生殖器】 ・精巣上体における未成熟な	↓ 体重及び体重増加量* 【腎臓】 ・腎表面の顆粒状変化・凹凸粗面化 ・尿細管ネフローゼ 【肝臓】 ・肝臓の蒼白色域 ・中等度のびまん性肝細胞肥大 ・中等度のクッパー細胞及び毛細胆管の色素沈着 ・肝細胞の軽微・軽度な変性/壊死 【生殖器】 ・子宮の小型化

投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (各群 10 匹)	雌 (各群 10 匹)
	精子又は精子形態異常 【脾臓及び胸腺】 ・脾臓及び胸腺のリンパ球枯渇	↓ 子宮の絶対及び相対重量 ・子宮の低形成 ・卵巣の黄体欠如 【脾臓及び胸腺】 ・脾臓及び胸腺のリンパ球枯渇
2,600 (飼料中 10,000 ppm) 以上	↑ 平均総摂餌量* 【肝臓】 ・肝臓の蒼白色域 ・小葉中心部～小葉中間部の肝細胞肥大 (10,000 ppm のみ) 【生殖器】 ↓ 精巣/精巣上体の絶対重量	↑ 平均総摂餌量* (10,000 ppm のみ) 【肝臓】 ・肝臓肥大 ・小葉中心部～小葉中間部の肝細胞肥大 (10,000 ppm のみ) 【生殖器】 ・子宮壁肥厚 (2/8 匹、10,000 ppm のみ)
972 (飼料中 4,000 ppm) 以上	【腎臓】 ↓ 腎臓の絶対及び相対重量 【肝臓】 ・肝臓肥大 ↑ 肝臓の絶対及び相対重量	【肝臓】 ↑ 肝臓の絶対及び相対重量
365 (飼料中 1,500 ppm)	所見なし	【生殖器】 ・子宮壁肥厚 (1/10 匹、1,500 ppm のみ) ¹⁾

* : 有意な変化

1) 1,500 ppm 投与群において子宮壁肥厚 (1/10 匹) がみられているが、EU RAR (2003) にはこれについて解釈等の記載なし。

<略称>ALT : アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、PCoA : パルミトイル CoA オキシダーゼ、Cr : クレアチニン

③ 13 週間亜急性毒性試験（ラット、混餌）

EU-RAR（2003）を基に、BASF 社（1987f）によるラットにおける 13 週間亜急性毒性試験に関する試験概要を以下に示す。

Wistar ラット（雌雄、各群 10 匹）を用いた DINP-2（飼料中 0、3,000、10,000 及び 30,000 ppm、CAS 28553-12-0）の混餌による 13 週間投与試験が実施された。各投与群の DINP-2 摂取量は、雄の 7 日目が 0、333、1,101 及び 3,074 mg/kg 体重/日、雄の 91 日目が 0、152、512 及び 1,543 mg/kg 体重/日、雌の 7 日目が 0、379、1,214 及び 3,224 mg/kg 体重/日、雌の 91 日目が 0、200、666 及び 2,049 mg/kg 体重/日であった。当該試験は GLP 基準及び OECD 試験ガイドライン 408 に準拠して実施された。

当該試験結果を表Ⅲ-3 に示す。

EU-RAR（2003）では、TG の低下傾向及び肝細胞の食事性小葉周辺性脂肪沈着の減少（the decrease of alimentary peripheral fat deposits in hepatocytes）に基づき、LOAEL を 3,000 ppm（152 mg/kg 体重/日）とし、NOAEL は設定できなかったとしている。

表Ⅲ-3 13 週間亜急性毒性試験（Wistar 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）
雄：1,543～3,074 雌：2,049～3,224 (飼料中 30,000 ppm)	↓ 摂餌量（第 1 及び第 13 週、13%減少） ↓ 体重（最大 18%減少）^{*1)} 【一般状態】 ・性器部分の被毛の変色（橙褐色） ↑ 瞳孔膜残留物（第 7 週 6/10、対照群 2/10 匹、試験終了時 8/10、対照群 4/10 匹）²⁾ 【血液】 ↓ Hb^{*3)}、平均赤血球容積^{*3)} ↑ ALP[*] ↑ ビリルビン（軽度） ↑ 血中尿素、Cr	↓ 摂餌量（第 1 週、17%減少） ↑ 飲水量（54%増加） ↓ 体重（最大 11%減少）^{*1)} 【一般状態】 ・性器部分の被毛の変色（橙褐色） 【血液】 ↓ Hb^{*3)}、平均赤血球容積^{*3)}、平均赤血球 Hb^{*3)}、Ht^{*3)} ↑ 多染性赤血球症³⁾、赤血球大小不同症（僅かな増加）³⁾ ↑ ビリルビン^{*5)}

投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (各群 10 匹)	雌 (各群 10 匹)
	【腎臓】 ・ 腎皮質における尿細管上皮細胞の変性 (全例) ¹⁰⁾ 【肝臓】 ・ 肝臓の暗色化	【肝臓】 ・ 肝臓の暗色化
雄：512～1,101 雌：666～1,214 (飼料中 10,000 ppm) 以上	【血液】 ↓ 平均赤血球 Hb ³⁾ ↓ TG ^{*4)} ↑ ALT (軽度) * 【尿】 ↑ 尿蛋白 (10,000 ppm のみ) * ↑ 尿中アルブミン (用量依存的) 【腎臓】 ↑ 腎臓相対重量* ↑ 腎臓絶対重量 (10,000 ppm のみ) ^{*9)} 【肝臓】 ↑ 肝臓絶対及び相対重量 ^{*6)} ・ 肝細胞肥大 ・ 小葉中心部の肝細胞における核濃縮を伴う脂肪変性 ⁷⁾ ・ 小葉周辺部の肝細胞における食事性脂肪沈着の消失 ⁸⁾	↑ 飲水量 (19%増加) 【血液】 ↓ TG ^{*4)} ↑ ALT (軽度) * ↑ ALP* 【腎臓】 ↑ 腎臓相対重量* 【肝臓】 ↑ 肝臓絶対及び相対重量 ^{*6)} ・ 肝細胞肥大 ・ 小葉周辺部の肝細胞における食事性脂肪沈着の消失 ⁸⁾
雄：152～333 雌：200～379 (飼料中 3,000 ppm) 以上	【血液】 ・ TG 低下傾向 ⁴⁾ 【肝臓】 ・ 小葉周辺部の肝細胞における食事性脂肪沈着の減少 ⁸⁾	【血液】 ・ TG 低下傾向 ⁴⁾ 【肝臓】 ・ 小葉周辺部の肝細胞における食事性脂肪沈着の減少 ⁸⁾

*：有意な変化

＜略称＞Hb：ヘモグロビン、Ht：ヘマトクリット、TG：トリグリセリド、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、ALP：アルカリホスファターゼ、Cr：クレアチニン

- 1) 体重については、3,000 ppm から雄で減少傾向がみられ、30,000 ppm の雌雄で有意であった。
 - 2) 検眼鏡検査において、瞳孔膜残留物の増加が観察されたが、屈折媒体に対する有害影響は認められなかった。
 - 3) 血球検査において、Hb、Ht 及び赤血球容積等が変化した、おそらく軽度の貧血の進行過程によるものであり、小赤血球性貧血及び低色素性貧血の徴候は鉄欠乏又は鉄利用障害を示すと推察されている。
 - 4) TG は 3,000 ppm の雌雄で低下傾向がみられ、10,000 ppm 以上の雌雄で有意であった。TG は、30,000 ppm では対照群と比較して雄で 75%、雌で 64%減少した。この顕著な TG 低下は、おそらくペルオキシソームの β 酸化が亢進した結果、肝臓における脂肪酸異化が亢進したことによるものと推察されている。しかし、コレステロールレベルに対する明白な影響はなかった。
 - 5) 雌のビリルビン濃度の増加傾向は 10,000 ppm から観察され、30,000 ppm で有意であった。
 - 6) 30,000 ppm における肝臓は、絶対重量が雄で約 30%、雌で 69%、相対重量が雄で 59%、雌で 89%増加し、肝臓の色が対照群よりも暗かった。
 - 7) 小葉中心性脂肪変性は、被験物質が誘発した肝実質に対する障害とみなされている。
 - 8) 小葉周辺性脂肪沈着の減少は、被験物質が誘発したペルオキシソーム増殖によるものと推察されている。
 - 9) 雄の腎臓絶対重量は、30,000 ppm では統計学的有意差がなかったが、10,000 ppm でみられた有意な増加は被験物質による影響と考えられ、この影響は 30,000 ppm では体重減少によってマスクされたとしている。
 - 10) 尿細管上皮細胞の損傷は、被験物質が誘発した変化として 30,000 ppm の雄の全例で認められ、細胞質の空胞又は小胞構造や染色性の変化を特徴とした。
- 注 1) 60 日目に 10,000 ppm の雄 1 匹が死亡したが、著者ら (BASF 1987f) は、被験物質との関連性はほとんどないとしている。また、30,000 ppm において、雌の副腎絶対重量の減少、雄の精巣相対重量の増加が観察されたが、著者らは、これらは体重減少によるもので、被験物質による影響ではないと判断している。
- 注 2) EU-RAR (2003) では、精巣の絶対重量の増加もなく、病理組織検査においても、精巣及び卵巣に有害影響は認められていないが、(切片作製において) 精巣が (通常用いられる) ブラン固定ではなく 4%ホルムアルデヒド固定であること及び子宮重量が測定されていないことが指摘されている。

④ 13 週間亜急性毒性試験（ラット、混餌）

EU-RAR（2003）を基に、Hazleton（1991a）によるラットにおける 13 週間亜急性毒性試験に関する試験概要を以下に示す。

Fischer 344 ラット（雌雄、各群 10 匹）を用いた DINP（飼料中 0、2,500、5,000、10,000 及び 20,000 ppm、CAS 28553-12-0）の混餌による 13 週間投与試験が実施された。各投与群の DINP 摂取量は、雄が 0、176、354、719 及び 1,545 mg/kg 体重/日、雌が 0、218、438、823 及び 1,687 mg/kg 体重/日であった。当該試験は GLP 基準及び EPA ガイドラインに準拠して実施された。

当該試験の結果を表Ⅲ-4 に示す。

EU-RAR（2003）では、雌雄の腎臓及び肝臓重量の増加に基づき、LOAEL を 2,500 ppm（176 mg/kg 体重/日）とし、NOAEL は設定できなかったとしている。

表Ⅲ-4 13 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 10 匹）	雌（各群 10 匹）
雄：1,545 雌：1,687 (飼料中 20,000 ppm)	↓ 体重増加量* 【一般状態】 ・ 着色尿 ¹⁾ 【肝臓】 ・ 肝臓の肥大及び暗色化（2/10 匹） ・ 小葉周辺性肝細胞肥大 【胃】 ・ 前胃の暗色領域（3/10 匹）	↓ 体重増加量* 【血液】 ↑ BUN 【尿】 ↑ 尿比重（軽微）、尿蛋白、白血球、無定型物質 【肝臓】 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 【生殖器】 ↓ 子宮絶対及び相対重量 ²⁾ 【胃】 ・ 前胃の暗色領域（雌 3/10 匹） ³⁾
雄：719	【血液】	【血液】

投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (各群 10 匹)	雌 (各群 10 匹)
雌 : 823 (飼料中 10,000 ppm) 以上	↑ BUN ↑ 血中アルブミン、アルブミン/グロブリン比 【尿】 ↑ 尿比重 (軽微)、尿蛋白、白血球、無定型物質 【生殖器】 ↑ 精巣/精巣上体の相対重量 ²⁾ 【胃】 ・前胃の重層扁平上皮における小胞形成及び急性炎症の重篤化	↓ 平均 RBC 数、平均 Ht 及び平均 Hb ↓ 血中グロブリン ↑ 血中アルブミン、アルブミン/グロブリン比 (10,000 ppm のみ) 【胃】 ・前胃の重層扁平上皮における小胞形成及び急性炎症の重篤化
雄 : 354 雌 : 438 (飼料中 5,000 ppm) 以上	【血液】 ↓ 平均 RBC 数、平均 Ht 及び平均 Hb ↓ 血中グロブリン 【尿】 ・顆粒円柱 (尿) (用量依存的な増加) 【腎臓】 ↑ 腎臓絶対重量 ・再生尿細管 (用量依存的な重篤化) 【肝臓】 ↑ 肝臓絶対重量	【腎臓】 ↑ 腎臓相対重量 【肝臓】 ↑ 肝臓相対重量
雄 : 176 雌 : 218 (飼料中 2,500 ppm)	【腎臓】 ↑ 腎臓相対重量 【肝臓】	・着色尿 ¹⁾ 【腎臓】 ↑ 腎臓絶対重量 【肝臓】

投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (各群 10 匹)	雌 (各群 10 匹)
以上	↑ 肝臓相対重量	↑ 肝臓絶対重量 【胃】 ・ 前胃の暗色領域 (雌 1/10 匹、 2,500 ppm のみ) ³⁾

* : 有意な変化

〈略称〉 BUN : 血中尿素窒素、RBC : 赤血球、Ht : ヘマトクリット、Hb : ヘモグロビン

- 1) 着色尿は、雌の全投与群 (低用量からそれぞれ 1/10、1/10、6/10 及び 9/10 匹)、雄の最高用量投与群 (1/10 匹) で観察された。
- 2) 精巣、精巣上体、子宮の臓器重量変化と関連する肉眼的及び病理組織学的所見はなかった。
- 3) 前胃に暗色領域が認められた雌は、2,500 及び 20,000 ppm でそれぞれ 1/10 及び 3/10 匹。
- 4) 貧血の兆候がみられた。

⑤ 13 週間亜急性毒性試験 (ラット、混餌)

EU-RAR (2003) を基に、Bio/dynamics 社 (1982b) によるラットにおける 13 週間亜急性毒性試験に関する試験概要を以下に示す。

Fischer 344 ラット (雌雄、各群 15 匹) を用いた DINP (飼料中 0、0.1、0.3、0.6、1.0 及び 2.0%、CAS 68515-48-0) の混餌による 13 週間投与試験が実施された。各投与群の DINP 摂取量は、0、77、227、460、767 及び 1,554 mg/kg 体重/日であった。

当該試験の結果を表Ⅲ-5 に示す。なお、EU-RAR (2003) によると、組織学的な所見は原著に記載されていない。

EU-RAR (2003) では、0.3% (227 mg/kg 体重/日) 投与群で認められた腎臓及び肝臓の重量増加並びにコレステロールの低下に基づき、NOAEL を 0.1% (77 mg/kg 体重/日) と設定している。

表Ⅲ-5 13 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 15 匹)	雌 (各群 15 匹)
1,554 (飼料中 2.0%)	↓ 体重増加量* ↓ 摂餌量*	↓ 体重増加量* ↓ 摂餌量*

投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (各群 15 匹)	雌 (各群 15 匹)
	【血液】 ↑ ALT* (軽度) 【尿】 ・血尿 (4 週) ・尿酸性化 (軽度) 【生殖器】 ↑ 精巣相対重量 (軽度、ただし軽度の絶対重量減少及び体重減少と関連)	【血液】 ↑ ALP* 【尿】 ↑ 尿蛋白* ・尿酸性化 (軽度)
767 (飼料中 1.0%) 以上	【血液】 ↑ ALP* ↑ 血小板数 (軽度) * ↑ アルブミン (軽度) * 【尿】 ↑ 尿蛋白* 【腎臓】 ↑ 腎臓相対重量* ↑ 腎臓絶対重量 (1.0%投与群のみ) 【肝臓】 ・褐色斑	【肝臓】 ・褐色斑
460 (飼料中 0.6%) 以上	【血液】 ↓ TG* (用量依存的) 【尿】 ↓ 尿浸透圧* 【腎臓】 腎臓の暗褐色化 (用量依存的) ¹⁾ 【肝臓】 ↑ 肝臓絶対重量 (用量依存的) *	【血液】 ↓ TG* (用量依存的) 【腎臓】 腎臓の暗褐色化 (用量依存的) ¹⁾ 【肝臓】 ↑ 肝臓絶対重量 (用量依存的) * ↑ 肝臓相対重量*
227 (飼料中 0.3%)		【血液】 ↓ コレステロール*

投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (各群 15 匹)	雌 (各群 15 匹)
以上	【尿】 ↑尿量 (1.0%以上で有意) ↑尿中グルコース* ↑尿中の腎上皮細胞 (重度) 【肝臓】 ↑肝臓相対重量*	【腎臓】 ↑腎臓絶対及び相対重量*
77 (飼料中 0.1%) 以上	【尿】 ・尿中ケトン体 (13 週) ²⁾	【尿】 ・尿中ケトン体 (13 週) ²⁾

*有意な変化

1) 腎臓の茶赤褐色または薄緑色の変色も観察された。

2) 全ての群 (all groups) で認められた。

注 1) 試験中死亡例は認められなかった。また、目やに、着色尿及び生殖器から肛門部の着色が高頻度で観察された。

⑥ 2 週間亜急性毒性試験 (ラット、強制経口)

EU-RAR (2003) を基に、Hüls 社 (1992) によるラットにおける 2 週間亜急性毒性試験に関する試験概要を以下に示す。

Fischer 344 ラット (雌、各群 5 匹) を用いて DINP-1 (CAS 68515-48-0)、DINP-2 (CAS 28553-12-0) 及び DINP-3 (CAS 28553-12-0) (0、25、75、150 及び 1,500 mg/kg 体重/日、コーン油に溶解) の 14 日間強制経口投与試験が実施され、ペルオキシソームの増殖性が検討された。

当該試験の結果を表Ⅲ-6 に示す。

表Ⅲ-6 2 週間亜急性毒性試験 (Fischer 344 ラット、強制経口) (EU-RAR 2003)

投与群 (mg/kg 体重/日)	所見 (雌、各群 5 匹)		
	DINP-1	DINP-2	DINP-3

1,500	【非特異的な生化学指標の変化】 ↓アルブミン、総タンパク、コレステロール及びTG ↓赤血球数及びHb 【肉眼的及び組織学的所見】 ↑肝重量（絶対及び相対） 【特異的な酵素（EROD、pNP、PROD、LCoA、DOS）の変化】 ↑LCoA ↑PROD	【非特異的な生化学指標の変化】 ↓総タンパク、コレステロール及びTG ↑PAL 【肉眼的及び組織学的所見】 ↑肝重量（絶対及び相対） 【特異的な酵素（EROD、pNP、PROD、LCoA、DOS）の変化】 ↑LCoA ↑PROD ↑EROD	【非特異的な生化学指標の変化】 ↓総タンパク、コレステロール及びTG 【肉眼的及び組織学的所見】 ↑肝重量（絶対及び相対） ↑腎重量（背景データの範囲内の僅かな増加） 【特異的な酵素（EROD、pNP、PROD、LCoA、DOS）の変化】 ↑LCoA ↑PROD
150 以上	【非特異的な生化学指標の変化】 ↓Ht（150 mg/kg 体重/日の投与群のみ）	【非特異的な生化学指標の変化】 ↓アルブミン	【非特異的な生化学指標の変化】 ↓アルブミン
75 以上	所見なし	↓摂餌量 【特異的な酵素（EROD、pNP、PROD、LCoA、DOS）の変化】 ↑DOS（75 mg/kg 体重/日の投与群のみ）	【特異的な酵素（EROD、pNP、PROD、LCoA、DOS）の変化】 ↑DOS（75 mg/kg 体重/日の投与群のみ）

25 以上	↓体重 ¹⁾ ↓摂餌量 ¹⁾ 【特異的な酵素 (EROD、pNP、 PROD、LCoA、 DOS) の変化】 ↑DOS (25 mg/kg 体 重/日の投与群のみ)	↓体重 ¹⁾	↓摂餌量 ¹⁾ (25、75、 150 mg/kg 体重/日の 投与群のみ)
-------	---	-------------------	---

(EU-RAR (2003)一部改変)

1) EU-RAR (2003)では、3 種の DINP 投与でみられた体重及び摂餌量の減少について、統計学的な有意差はなく、用量相関性がないとしている。

〈略称〉DOS：ドデカン酸 12-ヒドロキシラーゼ（ラウリン酸ヒドロキシラーゼ）、EROD：エトキシレゾルフィン O-デアルキラーゼ、Hb：ヘモグロビン、Ht：ヘマトクリット、LCoA：ラウリル CoA オキシダーゼ、pNP：*p*-ニトロフェノールヒドロキシラーゼ、PROD：ペントキシレゾルフィン O-デアルキラーゼ、PAL：EU-RAR(2003)に名称の記載なし、TG：トリグリセリド

⑦ 非げっ歯類を用いた亜急性毒性試験

a. 13 週間亜急性毒性試験（マーモセット、強制経口）

Hall ら (1999) は、マーモセット (16～25 か月齢の雌雄、各群 4 匹) を用いて、DINP (0、100、500 及び 2,500 mg/kg 体重/日、1%メチルセルロース及び 0.5% Tween に溶解、CAS 番号等不明) の 13 週間強制経口投与試験を実施した。EU-RAR (2003) では、当該試験は OECD 試験ガイドライン及び GLP 基準に準拠して実施されたとしている。

陽性対照としてクロフィブラート (500 mg/kg 体重/日) が投与された。血液学的検査、血液化学的検査、血中エストラジオール及びテストステロンレベルの測定並びに尿検査が行われた。13 週で全ての動物について主要臓器（肝臓、精巣及び精巣上体などを含む）の重量測定及び病理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）。ペルオキシソーム増殖については、シアン非感受性 PCoA 活性が測定された。

当該試験の結果を表Ⅲ-7 に示す。

マーモセットに対する DINP の 13 週間の経口投与では 2,500 mg/kg 体重/日の投与量まで顕著な毒性を示さなかった。陽性対照（クロフィブラート）群では

雌雄ともにPCoA活性の100%の増加が認められた一方、DINP投与群ではPCoA活性への影響は認められなかった。DINPはペルオキシソーム増殖剤としては作用せず、投与に関連した病理組織学的変化もなかった。著者らは、2,500 mg/kg 体重/日での僅かな変化に基づき、無作用量 (NOEL) を 500 mg/kg 体重/日としている。

EU-RAR (2003) では、2,500 mg/kg 体重/日の投与群で僅かな変化ではあるが、体重及び体重増加量の減少が観察されたとし、一般毒性に関する保守的なNOAELを 500 mg/kg 体重/日としている。

表Ⅲ-7 13週間亜急性毒性試験（マーモセット、強制経口）
(Hall et al. 1999)

投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (各群 4 匹)	雌 (各群 4 匹)
2,500	・2/4 例で体重減少又は体重増加量が減少 【一般状態】 ・被毛の汚れ (ungroomed coats) ¹⁾ ・肛門周囲及び脚部後方の皮膚における軽度～中等度の紅斑 ²⁾ ・1/4 例で活動低下、円背位、及び 13%の体重減少 (投与開始前と比較) ³⁾	・1/4 例で体重減少又は体重増加量が減少 【一般状態】 ・被毛の汚れ (ungroomed coats) ¹⁾ ・肛門周囲及び脚部後方の皮膚における軽度～中等度の紅斑 ²⁾
500 以下	所見なし	所見なし

1) 被毛の汚れは被験物質が油性であることを反映したものと考察している。

2) 紅斑は表面の局所的反応で、被験物質が糞中に存在した可能性があるとしている。

3) DINP 投与によって引き起こされた可能性があるとしている。

注 1) いずれの所見も有意差は認められなかった。

注 2) 血液学及び血液化学パラメータ、血中エストラジオール又はテストステロンレベル、尿組成、臓器重量、病理組織については、DINP 投与に関連した変化は認められなかった。

注 3) 対照群で雌 1 匹及びクロフィブラート群で雄 1 匹が死亡したが、著者らは、投与との関連性はないとしている。

b. 13 週間亜急性毒性試験（イヌ、混餌）

EU-RAR（2003）を基に、Hazleton（1971a）によるイヌにおける 13 週間亜急性毒性試験に関する試験概要を以下に示す。

ビーグル犬（雌雄、各群 4 匹）を用いた DINP（飼料中 0、0.125、0.5 及び 2%、CAS 68515-48-0）の混餌による 13 週間投与試験が実施された。各投与群の DINP 摂取量は、0、37、160 及び 2,000 mg/kg 体重/日であった。¹⁰

肝臓について、雌雄の 37 mg/kg 体重/日以上投与群で軽度～中等度の ALT 上昇、雄の 160 mg/kg 体重/日以上投与群及び雌の 2,000 mg/kg 体重/日投与群で肝臓の絶対及び相対重量の増加並びに雌雄の 2,000 mg/kg 体重/日投与群で肝細胞肥大及び顕著な胆嚢粘膜の乳頭状陥入を伴う胆管貯留が認められた（有意差の記載なし）。

腎臓について、雌の 2,000 mg/kg 体重/日の投与群で腎臓の絶対及び相対重量の増加、腎尿細管上皮細胞肥大及び腎臓の変色が認められた（有意差の記載なし）。

精巣及び卵巣において投与に関連した影響は認められなかった。

EU-RAR（2003）では、ALT の増加に基づき、LOAEL を 0.125%（37 mg/kg 体重/日）とし、NOAEL は設定できなかったとしている。しかし、当該報告に関して、統計学的データがないこと及び本文と表にいくつかの不一致があることから、試験の妥当性に疑問を呈している。

¹⁰投与 9 週目に最高用量投与群の飼料中 DINP 濃度を 2%から 4%に引き上げた。

(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、混餌）

EU-RAR (2003) 及び NTP-CERHR (2003) を基に、Aristech 社 (1995c) によるマウスにおける慢性毒性試験/発がん性試験に関する試験概要を以下に示す。

B6C3F1/CrlBR マウス（6 週齢の雌雄、各群 70 匹）を用い、DINP（飼料中 0、500、1,500、4,000 及び 8,000 ppm、CAS 68515-48-0）の混餌投与による 2 年間慢性毒性/発がん性試験が実施された。各投与群の DINP 摂取量は、雄が 0、90.3、275.6、741.8 及び 1,560.2 mg/kg 体重/日、雌が 0、112、335.6、910.3 及び 1,887.6 mg/kg 体重/日であった。当該試験は EPA の GLP 基準及び EPA 試験ガイドラインに準拠して実施された。

体重及び摂餌量は 16～17 週まで毎週、その後は毎月測定された。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。中間評価として雌雄各群 15 匹が 79 週で剖検された。残りのマウスは、2 年間試験の終了時に剖検された。さらに、DINP 投与終了後の回復を調べるために、雌雄各 55 匹のマウスに DINP（8,000 ppm（雄：1,377 mg/kg 体重/日、雌：1,581 mg/kg 体重/日））を 78 週間混餌投与し、26 週間の回復期間をおいた後、105～106 週で剖検する群が設定された。全ての群のマウスについて主要臓器の病理組織学的評価が行われた。また、DINP による肝細胞増殖及びペルオキシソーム増殖作用を検討するために、試験の中間時点（79 週）及び 2 年間の試験終了時に最高用量群及び対照群の雌雄各群 5 匹の肝臓について、細胞増殖、PCoA 活性、DNA 濃度及び蛋白質濃度が測定された。

当該試験の結果を表Ⅲ-8 に示す。

NTP-CERHR (2003) によると、当該試験報告書の著者らは、肝腫瘍発生に基づき、雄の NOAEL を 1,500 ppm（276 mg/kg 体重/日）、雌の NOAEL を 500 ppm（112 mg/kg 体重/日）とした。

EU-RAR (2003) では、雄の腎臓絶対及び相対重量の試験期間を通じた減少及び肝腫瘍の発生頻度上昇並びに雌の肝絶対重量増加（試験終了時 23.4%増加）及び体重増加量減少が 1,500 ppm 以上の投与群で認められたことに基づき、慢性の一般毒性に関する NOAEL を 500 ppm（雄 90.3 mg/kg 体重/日、雌 112 mg/kg 体重/日）と推定した。また、発がん性については、雄で 4,000 ppm 以上の投与群で認められた肝臓の腺腫及び癌の発生頻度増加に基づき NOAEL を 1,500 ppm（275.6 mg/kg 体重/日）と設定している。雌では 1,500 ppm 以上の投与群で認められた腺腫及び癌を合わせた総肝細胞腫瘍の発生頻度の増加に基

づき NOAEL を 500 ppm (112 mg/kg 体重/日) と設定している。PCoA 活性増加等の結果から、肝臓の発がん性は、マウスにおけるペルオキシソーム増殖により生じた可能性があるとしている。

表Ⅲ-8 2年間慢性毒性/発がん性試験 (B6C3F1 マウス、混餌)

EU-RAR			NTP-CERHR		
投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (各群 70 匹)	雌 (各群 70 匹)	投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (各群 70 匹)	雌 (各群 70 匹)
雄 : 1,560.2 雌 : 1,887.6 (飼料中 8,000 ppm)	↓生存率* 【一般状態】 ・円背位、活動低下、糞量減少、着色尿 【血液】 ↓白血球、リンパ球及び/又は分葉核好中球数 ↑血清中総蛋白、アルブミン、グロブリン ↑血清中AST、ALT 【尿】 ↑尿量 (Na、Cl、K の低下を伴う)	【一般状態】 ・円背位、活動低下、糞量減少、着色尿 ・腹部膨満¹⁾ 【血液】 ↓白血球、リンパ球及び/又は分葉核好中球数 【尿】 ↑尿量 (Na、Cl、K の低下を伴う) 【腎臓】 ・腎臓の顆粒状変化・凹凸粗面化 (104 週、投与に関連した腎症の発生頻度及び重篤度の増加に対応する)	雄 : 1,560.2 雌 : 1,887.6 (飼料中 8,000 ppm)	↓生存率* 【一般状態】 ・円背位、活動低下、糞量減少 【血液】 ↑血清中AST*、ALT* 【尿】 ↑尿量 (52~104 週、Na、Cl、K の低下*を伴う) *	【尿】 ↑尿量 (52~104 週、Na、Cl、K の低下*を伴う) * 【腎臓】 ↑腎障害の発生頻度及び重篤度*

EU-RAR			NTP-CERHR		
投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (各群 70 匹)	雌 (各群 70 匹)	投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (各群 70 匹)	雌 (各群 70 匹)
	【肝臓】 ↑ 肝臓絶対重量 (79 週) * ↑ 肝臓の非腫瘍性組織変化の発生頻度 (細胞質好酸性、びまん性肝細胞肥大及び色素) ・肝臓における細胞増殖指標への影響なし ²⁾ ↑ 肝 PCoA (78、104 週、重度のペルオキシソーム増殖) *²⁾ ↑ 肝臓の平均蛋白質濃度 (78、104 週) ²⁾ 【膀胱】 ・膀胱拡張 (79 週)	【肝臓】 ↑ 肝臓絶対重量 (79 週) * ↑ 肝臓腫瘍の発生頻度 (79 週) ↑ 肝肥大の発生頻度 (79 週) ↑ 肝臓の非腫瘍性組織変化の発生頻度 (細胞質好酸性、びまん性肝細胞肥大及び色素) ・肝臓における細胞増殖指標への影響なし ²⁾ ↑ 肝 PCoA (78、104 週、重度のペルオキシソーム増殖) *²⁾ ↑ 肝臓の平均蛋白質濃度 (78、104 週) ²⁾ 【腫瘍性変化】 ↑ 死亡例も含めた肝細胞腺腫*		【肝臓】 ↑ 肝臓の非腫瘍性組織変化の発生頻度 (細胞質好酸性及びびまん性肝細胞肥大及び色素) * ↑ ペルオキシソーム酵素活性 ⁱ⁾	【肝臓】 ↑ 肝臓相対重量* ↑ 肝臓の非腫瘍性組織変化の発生頻度 (細胞質好酸性及びびまん性肝細胞肥大及び色素) * ↑ ペルオキシソーム酵素活性 ⁱ⁾ 【腫瘍性変化】 ↑ 死亡例も含めた肝細胞腺腫 (18/70 匹、対照群 2/70 匹)

EU-RAR			NTP-CERHR		
投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (各群 70 匹)	雌 (各群 70 匹)	投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (各群 70 匹)	雌 (各群 70 匹)
	↓ 精巣の絶対重量及び脳に対する相対重量 (104 週、組織変化なし) 【腫瘍性変化】 ↑ 死亡例も含めた肝細胞癌* ↑ 死亡例も含めた肝細胞腫瘍 (腺腫及び癌)	【腫瘍性変化】 ↑ 死亡例も含めた肝細胞癌*		【腫瘍性変化】 ↑ 死亡例も含めた肝細胞腺腫 (4,000 及び 8,000 ppm で 15/60 及び 13/60 匹、対照群 10/70 匹) ↑ 死亡例も含めた肝細胞癌 (4,000 及び 8,000 ppm で 17/60 及び 20/60 匹、対照群 10/70 匹)	
雄 : 275.6 雌 : 335.6 (飼料中 1,500 ppm) 以上	【腎臓】 ↓ 腎臓絶対重量 (79、104 週)* 【肝臓】 ↑ 肝腫瘍の発生頻度 (79 週)	↓ 体重増加量 (1~78 週) 【肝臓】 ↑ 肝臓絶対及び相対重量 (104 週) ³⁾ 【腫瘍性変化】 ↑ 死亡例も含めた肝細胞腫瘍 (腺腫及び癌)*	雄 : 275.6 雌 : 335.6 (飼料中 1,500 ppm) 以上	所見なし	【腫瘍性変化】 ↑ 死亡例も含めた肝細胞腫瘍 (腺腫及び癌) (10/60 匹、対照群 3/70 匹)

EU-RAR			NTP-CERHR		
投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (各群 70 匹)	雌 (各群 70 匹)	投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (各群 70 匹)	雌 (各群 70 匹)
雄：90.3 雌：112 (飼料中 500 ppm) 以上	【肺】 ・肺腫瘍 (104 週) ⁵⁾ 【脾臓】 ・脾臓肥大 ⁴⁾	【肺】 ・肺腫瘍 (104 週) ⁵⁾ 【脾臓】 ・脾臓肥大 ⁴⁾	雄：90.3 雌：112 (飼料中 500 ppm) 以上	所見なし	所見なし

回復試験群

EU-RAR			NTP-CERHR		
投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (55 匹)	雌 (55 匹)	投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (55 匹)	雌 (55 匹)
雄：1,377 雌：1,581 (飼料中 8,000 ppm) 最高用量で 78 週間投 与した後、 105 ～ 106 週で剖検	↓平均体重* ↑体重増加量 (79～104 週) 【血液】 ↓白血球、リンパ球及び/又は分葉核好中球数 ↑血清中 AST、ALT 【尿】 ↑尿量 (Na、Cl、K の低下を伴う)	↑体重増加量 (79～104 週) 【血液】 ↓白血球、リンパ球及び/又は分葉核好中球数 ↑血清中 AST、ALT 【尿】 ↑尿量 (Na、Cl、K の低下を伴う)	雄：1,377 雌：1,581 (飼料中 8,000 ppm) 最高用量で 78 週間投 与した後、 105 ～ 106 週で剖検	・Na、Cl、K の低下を伴う尿量増加は、対応する 8,000 ppm 群に比べ軽微であり、部分的に可逆的。 【腎臓】	・腎障害並びに Na、Cl、K の低下を伴う尿量増加は、対応する 8,000 ppm 群に比べ軽微であり、部分的に可逆的。

EU-RAR			NTP-CERHR		
投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (55 匹)	雌 (55 匹)	投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (55 匹)	雌 (55 匹)
	【肝臓】 ↑ 肝腫瘍の発生頻度 (104 週) 【精巣】 ↓ 精巣の絶対重量及び脳に対する相対重量 (104 週、組織変化なし)	【肝臓】 ↑ 肝腫瘍の発生頻度 (104 週) 【腫瘍性変化】 ↑ 死亡例を除く肝細胞腫瘍 ↑ 死亡例も含めた肝細胞腺腫* ↑ 死亡例も含めた肝細胞癌*		↓ 腎臓相対重量* 【肝臓】 ・ 肝臓の非腫瘍性変化は可逆的 【腫瘍性変化】 ・ 対応する 8,000 ppm 群に比べて肝腫瘍発生頻度が減少	【肝臓】 ・ 肝臓の非腫瘍性変化は可逆的 【腫瘍性変化】 ・ 対応する 8,000 ppm 群に比べて肝腫瘍発生頻度が減少

*：有意な変化

- 1) 腹部膨満の発生頻度増加は、剖検で認められた肝腫瘍の発生頻度増加と関連していた。4,000 ppm のみ。
- 2) 最高用量群と対照群のみ測定を実施した。
- 3) 1,500ppm 以上の雌にみられた肝臓絶対及び相対重量の増加は統計学的有意差がないが、絶対重量は対照群と比べて 1,500、4,000 及び 8,000 ppm でそれぞれ 23.4、18 及び 35%増加した。
- 4) 全ての群でみられた脾臓肥大は、髄外造血や、血管腫、血管肉腫、造血系腫瘍の関与による。
- 5) 全ての群（all groups）で認められた。

*：有意な変化

- i) 最高用量群と対照群のみ測定を実施した。

② 2年間慢性毒性/発がん性試験（ラット、混餌）

Lington ら（1997）は、Fischer 344 ラット（6 週齢の雌雄、各群 110 匹）を用いて、DINP（飼料中 0、0.03、0.3 及び 0.6%、CAS 68515-48-0）の混餌投与による 2 年間慢性毒性/発がん性試験を実施した。各投与群の DINP 摂取量は、雄が 0、15、152 及び 307 mg/kg 体重/日、雌が 0、18、184 及び 375 mg/kg 体重/日であった。EU-RAR（2003）では、当該試験は GLP 基準並びに OECD 及び EU ガイドラインに準拠し実施されたとしている。

体重及び摂餌量は、毎週測定された。雌雄各群 10 匹のラットが 6、12 及び 18 か月の時点で剖検され、残りのラットは 2 年間試験の終了時に剖検された。血液学、尿及び血液化学検査は、6、12、18 及び 24 か月で実施された。病理組織学的検査は、全投与群の肝臓及び腎臓並びに対照群及び高用量群の残りの臓器について実施された。ペルオキシソーム増殖については、24 か月の肝臓（雌雄各群 2 匹）の電子顕微鏡検査によって評価された。

当該試験の結果を表Ⅲ-9 に示す。対照群を含む全群において、電子顕微鏡検査で肝ペルオキシソームの増殖は観察されなかった。

著者らは、当該試験の NOEL を肝重量の増加等を根拠として飼料中 DINP 濃度 0.03%（約 17 mg/kg 体重/日）としている。

当該試験では、腫瘍性変化として、雄で腎尿細管腺癌及び腎臓移行上皮癌が、また雌雄で単核細胞白血病（MNCL）の増加が認められた。これらの腫瘍性変化に関連して以下に示す 2 報が報告されている。

a. 雄ラットの腎臓腫瘍について

Caldwell ら（1999a）は、保存してあった当該試験の腎臓標本を用いて、高用量群（飼料中濃度 0.6%）の雄の腎臓に $\alpha 2u$ グロブリンが蓄積していることを確認した。雄のラットにみられた腎臓の腫瘍は、 $\alpha 2u$ グロブリンの蓄積による組織損傷に応答して細胞が増殖することによって引き起こされると考えられ、ヒトでは $\alpha 2u$ グロブリンを生成しないことから、これらの腎臓の腫瘍はヒトのリスク評価には重要でないと記載している。

b. Fischer 344 ラットの MNCL について

Caldwell ら（1999b）は、Fischer 344 ラットで発生した MNCL のヒトとの関連性についてレビューを行い、MNCL は非投与の老齢 Fischer 344 ラットに高頻度で発生するが他の系統では一般的でないこと、他の哺乳類ではみられないこと、ヒトでは組織学的に同等な腫瘍が見つからないこと等の理由から、MNCL

はヒトに対する生物学的関連性に疑問のある、Fischer 344 ラット系統特異的腫瘍であると結論した。

また、CPSC (2010) は、MNCL は Fischer 344 ラットで自然発症率が高いこと及び SD ラット (Bio/dynamics 1986) やマウス (Aristech 1995c) に対する DINP 反復投与試験において造血器腫瘍が観察されなかったことから、MNCL をヒトにおける発がんリスクの予測には用いないとしている。

EU-RAR (2003) では、Lington ら (1997) の 2 年間試験における非腫瘍性の慢性毒性について、飼料中 DINP 濃度 0.3% 以上で認められた雌の軽度の生存率低下、雄の肝臓所見 (肝海綿状変性の発生頻度増加、肝臓パラメータの血清レベル上昇)、雌雄の肝臓及び腎臓の絶対及び相対重量増加並びにその他の所見 (雄の脾臓絶対及び相対重量増加等) に基づき、慢性の肝臓及び腎臓影響に関する NOAEL を 0.03% (雄 15、雌 18 mg/kg 体重/日) とした。発がん性については、0.3% 以上の投与群で認められた MNCL の増加に基づき、発がん性の NOAEL を 0.03% (15~18 mg/kg 体重/日) とした。ただし、MNCL は Fischer 344 ラットでよくみられる腫瘍性病変で、化学物質の慢性ばく露後に生じる MNCL はヒトとの関連性がほとんどない系統特異的影響だと考察している。さらに、国際がん研究機関 (IARC) が MNCL をヒトでは同等の腫瘍が知られておらず、分類できない白血病としていることにも言及している。

EFSA (2005) は、当該試験を TDI の設定根拠とした。当該試験では、雄の肝海綿状変性の発生頻度の増加、雄の肝酵素の血清中レベル上昇並びに雌雄の肝臓及び腎臓の絶対及び相対重量の増加が認められた。これらペルオキシソーム増殖に関連しない肝臓及び腎臓の慢性影響に関する NOAEL (15 mg/kg 体重/日) に不確実係数 100 を適用して TDI を 0.15 mg/kg 体重/日と設定している。

表Ⅲ-9 2 年間慢性毒性/発がん性試験 (Fischer 344 ラット、混餌)
(Lington et al. 1997)

投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (各群 110 匹)	雌 (各群 110 匹)
雄 : 307 雌 : 375 (飼料中 0.6%)	↓ 体重 (12~24 か月) * 【血液】 ↓ RBC、Hb、Ht (24 か月) * ↑ 血清 AST (6~18 か月) *、 ALT (6、18 か月) *、ALP (6、	↓ 生存率*1)

投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (各群 110 匹)	雌 (各群 110 匹)
	24 か月) * 【尿】 ↑ 尿量 (6～24 か月) * ↑ 尿中 K 及びグルコース (6～18 か月) * ↑ 尿中腎上皮細胞 (6 か月) * 【腎臓】 ↑ 腎臓相対重量 (6～24 か月) * 2) ↑ 尿細管上皮細胞の色素 (18 か月) 【肝臓】 ↑ 肝臓相対重量 (6～24 か月) * 2) ・小葉中心～中間性肝細胞肥大 (18、24 か月) ・肝病変：限局性壊死、海綿状変性、再生性結節及び白血病に関連した肝障害 (24 か月) ³⁾ 【脾臓】 ↑ 脾臓絶対及び相対重量 (24 か月) * 【副腎】 ↑ 副腎相対重量 (24 か月) * 【腫瘍性変化】 ↑ MNCL *³⁾ ・尿細管腺癌 (2/80 匹) ⁴⁾	【腎臓】 ↑ 腎臓相対重量 (6～24 か月) * 2) 【肝臓】 ↑ 肝臓相対重量 (6～24 か月) * 2) ・小葉中心～中間性肝細胞肥大 (18、24 か月) ・肝病変：限局性壊死、再生性結節、及び白血病に関連した肝障害 (24 か月) ³⁾ 【脾臓】 ↑ 脾臓絶対及び相対重量 (24 か月) * 【副腎】 ↑ 副腎絶対及び相対重量 (6、12 か月) * ↑ 副腎相対重量 (24 か月) * 【腫瘍性変化】 ↑ MNCL *³⁾
雄：152 雌：184 (飼料中 0.3%)	↓ 体重 (18～24 か月) * 【血液】 ↑ 血清 AST (6、12 か月) *、ALT	↓ 生存率*¹⁾

投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (各群 110 匹)	雌 (各群 110 匹)
	(24 か月) *、ALP (24 か月) * 【尿】 ↑尿中 K 及びグルコース (6～18 か月) * 【腎臓】 ↑腎臓相対重量 (6、12、24 か月) * ²⁾ 【肝臓】 ↑肝臓相対重量 (6、12、24 か月) * ²⁾ ・肝病変：限局性壊死、海綿状変性、再生性結節及び白血病に関連した肝障害 (24 か月) ³⁾ 【脾臓】 ↑脾臓絶対及び相対重量 (24 か月) * 【腫瘍性変化】 ↑MNCL * ³⁾ ・腎臓移行上皮癌 (3/80 匹) ⁴⁾	【腎臓】 ↑腎臓相対重量 (12、18、24 か月) * ²⁾ 【肝臓】 ↑肝臓相対重量 (6、12、24 か月) * ²⁾ ・肝病変：限局性壊死、再生性結節及び白血病に関連した肝障害 (24 か月) ³⁾ 【腫瘍性変化】 ↑MNCL * ³⁾
雄：15 雌：18 (飼料中 0.03%)	所見なし	所見なし

＜略称＞RBC：赤血球、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALP：アルカリホスファターゼ、Hb：ヘモグロビン、Ht：ヘマトクリット値、MNCL：単核細胞白血病

*：有意な変化

- 1) 主な死亡原因は MNCL であった。
- 2) 著者らは、肝臓及び腎臓の絶対重量は同様の傾向を示した（データは示されていない）としている。EU-RAR（2003）では、0.3%以上の投与群の雌雄で肝臓及び腎臓の絶対重量は有意に増加したとしている。
- 3) 著者らは、多くのラットにおいて MNCL は肝類洞内の単核細胞増加に限定されてい

たこと、及び MNCL は様々な非腫瘍性肝病変（限局性壊死、海綿状変性、再生性結節及び白血病に関連した肝障害を含む）と関連があったことを報告している。

4) 著者らは、統計学的有意差及び前がん病変がなく、腎臓への明白な影響なしとしている。

注 1) 著者らは、血清中の BUN、アルブミン/グロブリンの割合及びクレアチニンが有意に増加したが、用量反応性がないため、生物学的意義はないと判断したとしている。

注 2) 全投与群で肝臓の前がん病変及び腫瘍性病変の誘発なし。

③ 2 年間慢性毒性/発がん性試験（ラット、混餌）

EU-RAR（2003）及び NTP-CERHR（2003）を基に、Aristech 社（1994、1995）によるラットにおける 2 年間慢性毒性/発がん性試験に関する試験概要を以下に示す。

Fischer 344 ラット（6 週齢の雌雄、各群 70 又は 85 匹）を用い、DINP（飼料中 0、500、1,500、6,000 及び 12,000 ppm、CAS 68515-48-0）の混餌投与による 2 年間慢性毒性/発がん性試験が実施された。各投与群の DINP 摂取量は、雄が 0、29.2、88.3、358.7 及び 733.2 mg/kg 体重/日、雌が 0、36.4、108.6、442.2 及び 885.4 mg/kg 体重/日であった。当該試験は EPA の GLP 基準及び EPA 試験ガイドラインに準拠して実施された。

1、2、13、79 及び 104 週で雌雄各群 5～15 匹について、肝細胞増殖率の測定及び生化学分析（蛋白質濃度、シアン非感性 PCoA 活性及び DNA 濃度）が行われた。さらに、雌雄各 55 匹のラットに DINP（12,000 ppm（雄：637.3 mg/kg 体重/日、雌：773.6 mg/kg 体重/日））を 78 週間混餌投与し、26 週間の回復期間の後、105～106 週で剖検する回復試験群が設定された。死亡例も含め全てのラットについて主要臓器の病理組織学的評価が行われた。

当該試験の結果を表Ⅲ-10 に示す。

NTP-CERHR（2003）によると、当該試験報告者の著者らは、当該試験の NOAEL を 1,500 ppm（88.3～109 mg/kg 体重/日）とした。

EU-RAR（2003）では、非腫瘍性所見について、肝臓及び腎臓が標的臓器であったとし、6,000 ppm 以上の投与群の雌雄で認められた肝毒性の病理組織学的変化と関連した肝重量（絶対及び相対重量）及び肝生化学パラメータ（ALT、AST）の増加に基づき、NOAEL を 1,500 ppm（88～108 mg/kg 体重/日）とした。腎臓影響についても、6,000 ppm 以上の投与群で認められた雌雄の腎臓絶対及び相対重量増加に基づき、NOAEL を同じく 1,500 ppm（88～108 mg/kg 体重/日）

とした。腫瘍性所見について、6,000 ppm 投与群で観察された雌雄の MNCL の発生頻度の増加に基づき、げっ歯類における発がん性に関する NOAEL を 1,500 ppm（雄：88 mg/kg 体重/日、雌：109 mg/kg 体重/日）とした。また、12,000 ppm 投与群では雌雄の肝細胞腫瘍及び雄の尿細管腺癌の発生頻度が増加したとした。しかしながら、MNCL は Fischer 344 ラットの系統特異的影響、肝腫瘍はげっ歯類のペルオキシソーム増殖をメカニズムとする種特異的影響、腎腫瘍は $\alpha 2u$ グロブリン蓄積をメカニズムとする種及び性特異的影響であるとし、これらの腫瘍性病変のヒトに対する関連性は限定的とした。

表Ⅲ-10 2年間慢性毒性/発がん性試験 (Fischer 344 ラット、混餌)

[illegible]

EU-RAR			NTP-CERHR		
投与群 (mg/kg 体重/日)	雄（各群 70 又は 85 匹）	雌（各群 70 又は 85 匹）	投与群 (mg/kg 体重/日)	雄（各群 70 又は 85 匹）	雌（各群 70 又は 85 匹）
	↑ 肝細胞細胞質好酸性変性（13 週～） （104 週） ↑ クッパー細胞/毛細胆管の色素（79 週～） 【腫瘍性変化】 ↑ 腺腫及び癌を合わせた肝細胞腫瘍の発生頻度 ・尿細管腺癌（2/60 匹、対照群 0/60 匹）	の色素（104 週） 【腫瘍性変化】 ↑ 腺腫及び癌を合わせた肝細胞腫瘍の発生頻度		【腫瘍性変化】 ・尿細管腺癌（104 週） ・肝腺腫（104 週）* ・肝細胞癌（104 週）*	
雄：358.7 雌：442.2 （飼料中 6,000 ppm） 以上	↓ 体重増加量 [#] 【一般状態】 ・着色尿 [#] 、円背位 [#] 、全身蒼白 [#] 、るい痩 [#] 、活動低下 [#] 、糞の減少 [#] 【血液】 ↓ 赤血球量（赤血球数、Ht、Hb）（大半の測定時において） ↑ 血清尿素窒素（26、52、78、104 週） [#] ↑ 血清中 AST、ALT（52、78、104 週）	↓ 体重増加量 [#] 【一般状態】 ・着色尿 [#] 、円背位 [#] 、全身蒼白 [#] 、るい痩 [#] 、活動低下 [#] 、糞の減少 [#] 【血液】 ↓ 赤血球量（赤血球数、Ht、Hb）（大半の測定時において） ↑ 血清尿素窒素（26、52、78、104 週） [#] ↑ 血清中 AST、ALT（52、78、104 週）	雄：359 雌：442 （飼料中 6,000 ppm） 以上	↓ 体重増加量（傾向） 【一般状態】 ・円背位、全身蒼白、るい痩、活動低下、糞の減少 【血液】 ↑ 貧血発症率* ↓ 赤血球数、Ht、Hb（1～104 週） ↑ 血清尿素窒素（78、104 週）* ↑ 血清中 AST*、ALT*	↓ 体重増加量（傾向） 【一般状態】 ・円背位、全身蒼白、るい痩、活動低下、糞の減少 【血液】 ↑ 貧血発症率* ↓ 赤血球数、Ht、Hb（1～104 週） ↑ 血清尿素窒素（78、104 週）* ↑ 血清中 AST*、ALT*

EU-RAR			NTP-CERHR		
投与群 (mg/kg 体重/日)	雄（各群 70 又は 85 匹）	雌（各群 70 又は 85 匹）	投与群 (mg/kg 体重/日)	雄（各群 70 又は 85 匹）	雌（各群 70 又は 85 匹）
	【腎臓】 ・ 暗色の外観 ↑ 腎臓絶対及び相対重量（79、104 週）* ↑ 腎乳頭鉍質沈着の発生頻度及び重篤度（79、104 週）# ↑ 尿細管上皮細胞色素沈着の発生頻度及び重篤度（79、104 週）# 【肝臓】 ・ 肝臓の肥大及び又は顆粒状変化・陥凹形成・粗面化（79、104 週、途中死亡例） ↑ 肝臓相対重量（1～104 週）* ↑ 肝臓絶対重量（104 週）* ↑ 肝海綿状変性の発生頻度# 【腫瘍性変化】	【腎臓】 ・ 暗色の外観 ↑ 腎臓絶対及び相対重量（79、104 週）* ↑ 尿細管上皮細胞色素沈着の発生頻度及び重篤度（104 週）# 【肝臓】 ・ 肝臓の肥大及び又は顆粒状変化・陥凹形成・粗面化（79、104 週、途中死亡例） ↑ 肝臓絶対及び相対重量（1～104 週）* ↑ PCoA 活性（104 週）*²⁾ 【腫瘍性変化】		【尿】 ↑ 尿量 【腎臓】 ↑ 腎臓相対重量（79、104 週）* ↑ 腎乳頭鉍質沈着の発生頻度及び重篤度（79、104 週） 【肝臓】 ↑ 肝臓の肥大及び顆粒状変化（79、104 週） ↑ 肝臓相対重量（1～104 週）* 【腫瘍性変化】	【腎臓】 ↑ 腎臓相対重量（79、104 週）* 【肝臓】 ↑ 肝臓の肥大及び顆粒状変化（79、104 週） ↑ 肝臓相対重量（1～104 週）* ↑ PCoA 活性（104 週）* 【腫瘍性変化】

EU-RAR			NTP-CERHR		
投与群 (mg/kg 体重/日)	雄（各群 70 又は 85 匹）	雌（各群 70 又は 85 匹）	投与群 (mg/kg 体重/日)	雄（各群 70 又は 85 匹）	雌（各群 70 又は 85 匹）
	↑ MNCL（104 週で 32/65 匹（49%）、対照群 22/65 匹（34%）） ³⁾	↑ MNCL（104 週で 29/65 匹（45%）、対照群 17/65 匹（26%）） ³⁾		↑ MNCL（45～49%）	↑ MNCL（45～49%）
雄：88.3 雌：108.6 （飼料中 1,500 ppm） 以上	所見なし	【血液】 ↓赤血球数（26 週）*、Ht（26、52 週）*（1,500 ppm のみ有意、いずれも軽度で研究施設の参照値の範囲内） ↑血清中 AST、ALT（78 週） ⁷⁾	雄：88.3 雌：109 （飼料中 1,500 ppm） 以上	所見なし	所見なし
雄：29.2 雌：36.4 （飼料中 500 ppm） 以上	所見なし	所見なし	雄：29.2 雌：36.4 （飼料中 500 ppm） 以上	所見なし	所見なし

回復試験群

EU-RAR			NTP-CERHR		
投与群 (mg/kg 体重/日)	雄（55 匹）	雌（55 匹）	投与群 (mg/kg 体重/日)	雄（55 匹）	雌（55 匹）
雄：637.3 雌：773.6 （飼料中 12,000	↓体重増加量（対照群より 5.8%少ないが回復性あり） [#]	↓体重増加量（対照群より 9.1%少ないが回復性あり） [#]	雄：637 雌：774 （飼料中 12,000		

EU-RAR			NTP-CERHR		
投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (55 匹)	雌 (55 匹)	投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (55 匹)	雌 (55 匹)
ppm) 最高用量で 78 週間 投与した後、105 ～106 週で剖検	【一般状態】 ・着色尿 [#] 、円背位 [#] 、全身蒼白 [#] 、るい瘦 [#] 、活動低下 [#] 、糞の減少 [#] 【血液】 ↓赤血球量（赤血球数、Ht、Hb）（104 週では対照群と有意差がなく可逆的） ↑血清尿素窒素（26、52、78、104 週） ・血清中 AST、ALT の増加に関する可逆性の兆候なし 【腎臓】 ・腎肥大は可逆的（腎臓絶対及び相対重量は対照群と同等） ・腎乳頭鉍質沈着の発生	【一般状態】 ・着色尿 [#] 、円背位 [#] 、全身蒼白 [#] 、るい瘦 [#] 、活動低下 [#] 、糞の減少 [#] 【血液】 ↓赤血球量（赤血球数、Ht、Hb）（104 週では対照群と有意差がなく可逆的） ・血清中 AST、ALT の増加に関する可逆性の兆候なし 【腎臓】 ・腎肥大は可逆的（腎臓絶対及び相対重量は対照群と同等） ・尿管上皮細胞色素沈着	ppm) 最高用量で 78 週間 投与した後、 105～106 週で と殺	【尿】 ↑尿量（6,000 ppm 群と同等）* 【腎臓】 ・6,000 ppm 群と同等な腎障害レベル	【腎臓】 ↑腎臓相対重量*

EU-RAR			NTP-CERHR		
投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (55 匹)	雌 (55 匹)	投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (55 匹)	雌 (55 匹)
	頻度及び重篤度の増加 (26 週間の回復期間 では非可逆的) # - 尿細管上皮細胞色素沈 着の発生頻度及び重篤 度の増加は 26 週間の 回復期間で一部可逆的 【肝臓】 - 肝肥大は可逆的 (肝臓 絶対及び相対重量は対 照群と同等) - 肝臓の組織変化も可逆 的 (びまん性肝細胞肥 大、クッパー細胞/毛細 胆管の色素の発生頻度 は対照群と同程度) ↑ 肝腫瘍# 【腫瘍性変化】 - 肝細胞腫瘍の発生頻度 は対照群に対して有意 な増加せず 4) - 尿細管腺癌 (4/50 匹、	の発生頻度及び重篤度の 増加は 26 週間の回復期間 で一部可逆的 【肝臓】 - 肝肥大は可逆的 (肝臓絶対 及び相対重量は対照群と 同等) - 肝臓の組織変化も可逆的 (びまん性肝細胞肥大、ク ッパー細胞/毛細胆管の色 素の発生頻度は対照群と 同程度) 【腫瘍性変化】 - 肝細胞腫瘍の発生頻度は 対照群に対して有意な増 加せず 4) ↑ MNCL (104 週で 24/50 匹		【肝臓】 - 非腫瘍性変化は可逆的 【腫瘍性変化】 104 週で尿細管腺癌 4 例 対照群に比べて増加 - 肝腫瘍性変化は観察され ず	【肝臓】 - 非腫瘍性変化は可逆的 【腫瘍性変化】 - 肝腫瘍性変化は観察され ず - MNCL が対照群に比べ て増加

EU-RAR			NTP-CERHR		
投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (55 匹)	雌 (55 匹)	投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (55 匹)	雌 (55 匹)
	対照群 0/60 匹) ⁵⁾ ↑ MNCL (104 週で 31/50 匹 (62%)、対照 群 22/65 匹 (26%)) ⁶⁾	(48%)、対照群 17/65 匹 (26%)) ⁶⁾		・MNCL が対照群に比べて 増加	

* : 有意な変化

: treatment-related と記載

- 1) 12,000 ppm の雌で摂餌量が有意に減少したが、回復試験群の雌では同じ時期の摂餌量に影響がないことから、この所見は解釈に疑問があると考えられるとし、摂餌量に対して投与に関連した影響はないと報告されている。
- 2) 12,000 ppm の雌雄において、1 週間投与後は有糸分裂細胞数、肝細胞平均標識指数及び PCoA 活性が増加した。しかし、2、13、79 及び 104 週では有糸分裂細胞数及び肝細胞平均標識指数は対照群と同程度で、びまん性肝細胞肥大と PCoA 活性の有意な増加のみが認められたことは、細胞増殖が起らずにペルオキシソーム増殖が起きていることを示す。ペルオキシソーム増殖は 1 週間投与後のみ細胞増殖と関連していたことを示すが、陽性対照群に信頼できる結果が得られなかったため、結論を出すには限界があるとしている。
- 3) MNCL の発生頻度の増加と相関し、104 週における雌雄の脾臓絶対及び相対重量の有意な増加がみられた (投与量の記載なし)。

* : 有意な変化

- 4) 12,000 ppm 投与群の雌雄でみられた肝細胞腫瘍は当該試験の後半の 26 週間の中で発生したことを示しているとしている。
- 5) 尿細管腺癌は雄 4 例でみられ、4 例中 3 例を剖検した。後に Caldwell(1999b)は、 α 2u グロブリン性の腎障害を確認した。
- 6) 回復試験群の MNCL の発生頻度は、試験施設及びブリーダーにおける背景頻度の範囲（雄 36.2～46%及び 0～31.3%、雌 13.3～40%及び 0～26.4%）を超過していた。
- 7) 雌の 1,500 ppm 投与群で血清中 AST 及び ALT の上昇が認められたが、NOAEL を 1500 ppm と設定した理由は示されていない。

(4) 内分泌系及び生殖・発生への影響

① 一世代繁殖毒性試験（ラット、混餌）

Waterman ら（2000）は、SD ラット（雌雄、各群 30 匹）を用いて、DINP（飼料中 0、0.5、1.0 及び 1.5%、CAS 68515-48-0）の混餌投与による一世代繁殖毒性試験を実施した。EU-RAR（2003）によると、各投与群の DINP 摂取量は、雄の交配前が 0、301～591、622～1,157 及び 966～1,676 mg/kg 体重/日、雌の交配前が 0、363～624、734～1,169 及び 1,114～1,694 mg/kg 体重/日、雌の妊娠期間が 0、377～404、741～796 及び 1,087～1,186 mg/kg 体重/日、雌の授乳期間が 0、490～923、1,034～1,731 及び 1,274～2,246 mg/kg 体重/日であった。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実施された。

交配前約 10 週間から DINP の投与を行い、雄は交配後に剖検し、雌は妊娠及び授乳期間も投与を継続し、離乳する出生後 21 日まで投与した。生存率、一般状態、体重、繁殖能、授乳中の児動物生存率及び児動物の体重を測定した。親動物の肝、腎及び生殖器の肉眼的検査並びに重量測定を行った。

当該試験の結果を表Ⅲ-11 に示す。

著者らは、生殖指標（交尾率、授精率、受胎率、妊孕率、出産率及び妊娠期間）の変化が最高用量（1.5%）でも認められなかったことに基づき、当該試験での生殖に関する NOAEL を 1.5%（1,000 mg/kg 体重/日）としている。また、1.5%投与群での出生率と授乳期の児動物の生存率の減少に基づき、その NOAEL を 1%（760 mg/kg 体重/日）と設定している。

EU-RAR（2003）では、当該試験において、親動物の肝臓及び腎臓の重量増加が最低用量の 0.5%以上の投与群で認められたことに基づき、一般毒性の NOAEL は設定できなかったとしている。また、児動物の体重低値が最低用量から認められたことから、その NOAEL は設定できなかったとしている。さらに、生殖指標に影響は認められなかったものの、1.5%投与群での出生率及び児動物の生存率の減少に基づき、その NOAEL を 1%と設定している。

表Ⅲ-11 一世代繁殖毒性試験（SD ラット、混餌）（Waterman et al. 2000）

投与群 (mg/kg 体重/日)	親動物 (F0)		児動物 (F1)
	雄(各群 30 匹)	雌(各群 30 匹)	
雄：交配前 966～1,676 雌 交配前：1,114～ 1,694	↑ F0 精巣絶対重量* ¹⁾	↓ F0 卵巣絶対重量*	↓ F1 の出生率及 び授乳期 (PND4、14) の 生存率* ↓ F1 離乳時の生

投与群 (mg/kg 体重/日)	親動物 (F0)		児動物 (F1)
	雄(各群 30 匹)	雌(各群 30 匹)	
妊娠期：1,087～ 1,186 授乳期：1,274～ 2,246 (飼料中 1.5%)			存率 (PND21) *
雄：交配前 622～1,157 雌 交配前：734～ 1,169 妊娠期：741～796 授乳期：1,034～ 1,731 (飼料中 1.0%) 以上	↓ F0 の体重 (交配前) *	↓ F0 の体重 (交配前、 妊娠期、授乳期) *	↑ F1 離乳時の生 存率 (PND21) * (1.0%のみ)
雄：交配前 301～591 雌 交配前：363～624 妊娠期：377～404 授乳期：490～923 (飼料中 0.5%) 以上	↑ F0 の肝臓及び腎臓 絶対重量*	↑ F0 の肝臓及び腎臓 絶対重量 (1.5%投与 群では腎臓絶対重量 は有意ではないが、腎 臓相対重量は有意) *	↓ F1 の出生時 ²⁾ 及 び授乳期の体重*

*：有意な変化

1) 雄の副生殖器官に大きな影響はなかった。

2) 0.5%及び 1%投与群では PND0 の体重は背景データの範囲内。

注 1) 生殖指標や出生雌雄比率に有意差はなかった。

② 二世世代繁殖毒性試験 (ラット、混餌)

Waterman ら (2000) は、SD ラット (雌雄、各群 30 匹) を用いて、DINP (飼料中 0、0.2、0.4 及び 0.8%、CAS 68515-48-0) の混餌投与による二世世代繁殖毒性試験を行った。NTP-CERHR (2003) によれば、各投与群の DINP 摂取量は、F0 及び F1 の雄の交配前が 0、165～189、331～379 及び 665～779 mg/kg 体重/日、F0 及び F1 の雌の交配前が 0、182～197、356～397 及び 696～802 mg/kg 体重/日、F0 及び F1

の雌の妊娠期間が 0、143～146、287～288 及び 555～560 mg/kg 体重/日、F0 及び F1 の雌の授乳期間が 0、254～285、539～553 及び 1,026～1,129 mg/kg 体重/日であった。

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実施された。

雌雄（F0）各群 30 匹ずつに交配約 10 週間前から DINP の投与を行い、雄は交配後に剖検し、雌は妊娠及び授乳期間も投与を継続した。10 週後、同じ投与量の雄と雌を任意に交配し、交配期間は 3 週間とした。膣栓形成又は膣洗浄液中の精子の確認をもって、妊娠日数（GD） 0 とした。また、分娩日を出生後日数（PND） 0 とした。PND 4 に一腹当たり雌雄各 4 匹ずつ選別した。F1 は雌雄各群 30 匹ずつ選定した。DINP 投与は PND 21 から F0 と同様に行われた。

児動物について、離乳後以降生死及び毒性兆候確認を毎日行い、詳細な症状観察や体重測定は妊娠・授乳期間を除き週に 1 回行った。妊娠・授乳期間は、GD 0、7、14 及び 21 並びに PND 0、4、7、14 及び 21 に臨床評価を行った。親の摂餌量は、妊娠中の雌で 3 又は 4 日に 1 回測定した以外は、週に 1 回測定した。

PND 0、1、4、7、14 及び 21 に児動物の数及び雌雄の確認、体重測定並びに外観観察を行った。親動物の対照群及び 0.8%投与群についてのみ、親動物の脳下垂体、精巣、精巣上体、前立腺、精囊、膣、子宮、卵巣、乳腺及び肉眼的病変部位の顕微鏡観察が行われた。

当該試験の結果を表Ⅲ-12 に示す。

著者らは、生殖指標（交尾率、授精率、受胎率、妊孕率、出産率及び妊娠期間）の変化が最高用量（0.8%）でも認められなかったことに基づき、当該試験での生殖に関する NOAEL を 0.8%（500 mg/kg 体重/日）としている。また、F0 及び F1 の精巣への影響が認められなかったことに基づき、精巣に関する NOAEL を 0.8%（470 mg/kg 体重/日）と設定している。

EU-RAR（2003）では、0.2%以上の投与群でみられた肝臓の病理変化に基づき、親動物の一般毒性に関する NOAEL を 0.2%（114～395 mg/kg 体重/日、投与時期により DINP 摂取量が異なる）未満としている。用量依存的な雌雄の平均体重の低値に基づき、児動物に対する LOAEL を 0.2%（159 mg/kg 体重/日）とし、NOAEL は設定できなかったとしている。

表Ⅲ-12 二世世代繁殖毒性試験（SD ラット、混餌）（Waterman et al. 2000）

投与群 (mg/kg 体重/ 日)		親：F0、児：F1		親：F1、児：F2	
		雄	雌	雄	雌
親	雄：交配前 665～779		↓ F0 体重(分娩後 14、21 日) *	↓ F1 体重（交配 前） *	↓ F1 体重(分娩後) *

投与群 (mg/kg 体重/ 日)		親 : F0、児 : F1		親 : F1、児 : F2	
		雄	雌	雄	雌
雌 : 交配前 696～802 妊娠期 555～560 授乳期 1,026～ 1,129 (飼料中 0.8%)		【肝臓】 ↑ F0 肝臓絶対重量*	【生殖器】 ↓ F0 左側卵巢絶対重量* (片側のみ有意、相対重量は有意差なし)	【腎臓】 ↑ F1 腎臓絶対重量*	【肝臓】 ↑ F1 肝臓絶対重量*
雄 : 交配前 331～379 雌 : 交配前 356～397 妊娠期 287～288 授乳期 539～553 (飼料中 0.4%) 以上		【腎臓】 ↑ F0 腎臓絶対重量*	【肝臓】 ↑ F0 肝臓絶対重量*	所見なし	所見なし
雄 : 交配前 165～189 雌 : 交配前 182～197 妊娠期 143～146 授乳期		【肝臓】 ・ F0 の肝細胞変化 (まれに肝細胞肥大を伴う軽微から中程度の	【腎臓】 ↑ F0 腎臓絶対重量* 【肝臓】 ・ F0 の肝細胞変化 (まれに肝細胞肥大を伴う軽微から中程度の	【肝臓】 ・ F1 の肝細胞変化 (まれに肝細胞肥大を伴う軽微から中程度の	【肝臓】 ・ F1 の肝細胞変化 (まれに肝細胞肥大を伴う軽微から中程度の細

投与群 (mg/kg 体重/ 日)		親 : F0、児 : F1		親 : F1、児 : F2	
		雄	雌	雄	雌
	254～285 (飼料中 0.2%) 以上	細胞質好酸性 化) ²⁾	細胞質好酸性 化) ²⁾ ↑ F0 一腹当たり の産児数*	細胞質好酸性 化) ²⁾	胞質好酸性化) ²⁾ ↑ F1 一腹当たりの 産児数*
児 動 物	雄 : 交配前 665～779 雌 : 交配前 696～802 妊娠期 555～560 授乳期 1,026～ 1,129 (飼料中 0.8%)	所見なし	所見なし	所見なし	所見なし
	雄 : 交配前 331～379 雌 : 交配前 356～397 妊娠期 287～288 授乳期 539～553 (飼料中 0.4%) 以上	所見なし	所見なし	↓ F2 体重 (生後 7 ～21 日) *1)	↓ F2 体重 (生後 4 ～21 日) *1)
	雄 : 交配前 165～189 雌 :	↓ F1 体重 (生後 7、14 日では、 0.4%以上、生	↓ F1 体重 (生後 7、 14 日では、0.4% 以上、生後 21 日	所見なし	所見なし

投与群 (mg/kg 体重/ 日)		親：F0、児：F1		親：F1、児：F2	
		雄	雌	雄	雌
交配前 182～197 妊娠期 143～146 授乳期 254～285 (飼料中 0.2%) 以上		後 21 日では 0.2%以上の投 与群で有意差 あり。) *1)	では0.2%以上の 投与群で有意差 あり。) *1)		

*：有意な変化

1) 有意な変化であるが、背景データの範囲内

2) 著者らは、生理的適応反応であるペルオキシソーム増殖と関連するとしている。

注 1) F0 の雄の生殖器、精巣組織、交尾率、受胎率及び妊娠期間並びに F1 の出生率、性比及び授乳中の生存率に影響はなかった。

注 2) F1 の雌雄の生殖器、精巣組織、交尾率、受胎率及び妊娠期間並びに F2 の出生率、性比、授乳中の生存率及び出生時体重に影響はなかった。

③ 出生前発生毒性試験（ラット、妊娠 6～15 日、強制経口）

Hellwig ら (1997a) は、Wistar ラット（妊娠雌、各群 8～10 匹）を用いて、DINP-1 (CAS 68515-48-0)、DINP-2 (CAS 28553-12-0) 及び DINP-3 (CAS 28553-12-0) (0、40、200 及び 1,000 mg/kg 体重/日、オリーブ油に溶解) の強制経口投与による出生前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実施された。

妊娠 6 日目から 15 日目までの妊娠動物に DINP の投与を行い、20 日目で親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-13 に示す。

EU-RAR (2003) では、DINP-1 については、1,000 mg/kg 体重/日投与群における骨格系の変異（痕跡状過剰頸肋及び第 14 過剰腰肋）の発生頻度の増加に基づき、胎児に関する NOAEL を 200 mg/kg 体重/日とし、摂餌量の僅かな減少及び腎臓の相対重量の僅かな増加に基づき、母動物に関する NOAEL を 200 mg/kg 体重/日と設定している。DINP-2 についても、骨格系の変異（第 14 過剰腰肋）の発生頻度の僅かな増加に基づき、胎児に関する NOAEL を 200 mg/kg 体重/日とし、母動物に関する NOAEL を 200 mg/kg 体重/日と設定している。

NTP-CERHR (2003) では、いずれの化合物についても、腎及び肝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、頸肋及び腰肋の増加並びに DINP-3 の泌尿生殖器及び骨格系の奇形の発生頻度の増加に基づき、発生影響に関する NOAEL を 200 mg/kg 体重/日としている。

表Ⅲ-13 出生前発生毒性試験 (Wistar ラット、妊娠 6～15 日、強制経口)
(Hellwig et al. 1997a)

投与群 (mg/kg 体重/日)	母動物 (各群 8～10 匹)	胎児
1,000	DINP-1 ↓ 摂餌量 ・ 膣出血、尿にまみれた被毛 (1 匹) 【腎臓】 ↑ 腎臓相対重量* 【肝臓】 ↑ 肝臓相対重量 (軽度)	DINP-1 ↑ 一腹当たりの変異を有する胎児の割合 (58.4%、対照群 35.3%) * ↑ 痕跡状過剰頸肋 (11 匹/5 腹、対照群 0 匹) ↑ 第 14 過剰腰肋 (37 匹/10 腹、対照群 0 匹) ↑ 腎盂拡張 (20 匹/9 腹、対照群 12 匹/7 腹)
	DINP-2 ・ 膣出血 (1 匹)	DINP-2 ↑ 痕跡状過剰頸肋 (4 匹/4 腹、対照群 0 匹) ↑ 第 14 過剰腰肋 (10 匹/5 腹、対照群 0 匹) ↑ 腎盂拡張 (15 匹/8 腹、対照群 12 匹/7 腹)
	DINP-3 ↓ 摂餌量* ↓ 体重増加量 (GD 6～15) ↓ 体重 (GD 13、15、17) * 【肝臓】 ↑ 肝臓相対重量*	DINP-3 ↑ 一腹当たりの奇形を有する胎児の割合 (7.3%、対照群 4.3%) ¹⁾ ↑ 一腹当たりの変異を有する胎児の割合 (60.7%、対照群 35.3%) * ↑ 痕跡状過剰頸肋 (12 匹/7 腹、対照群 0 匹) ↑ 第 14 過剰腰肋 (34 匹/8 腹、

投与群 (mg/kg 体重/日)	母動物 (各群 8～10 匹)	胎児
		対照群 0 匹) ↑ 水尿管 (12 匹/8 腹、対照群 4 匹/3 腹) ↑ 腎盂拡張 (20 匹/9 腹、対照群 12 匹/7 腹) ↑ 胸骨分節の骨化遅延 (未骨化 26 匹/7 腹、対照群 6 匹/3 腹)
200	DINP-1 所見なし	DINP-1 所見なし
	DINP-2 所見なし	DINP-2 所見なし
	DINP-3 所見なし	DINP-3 所見なし
40	DINP-1 所見なし	DINP-1 所見なし
	DINP-2 ↓ 一腹当たりの着床痕数*2) 【腎臓】 ↑ 腎臓相対重量*2)	DINP-2 ↓ 一腹当たりの生存胎児数*2)
	DINP-3 所見なし	DINP-3 所見なし

*：有意な変化

1) 主に泌尿器及び長骨の奇形

2) これらの所見は、著者ら、EU-RAR(2003)及び NTP-CERHR(2003)のいずれも影響とはしていない。

④ 発生毒性試験（ラット、妊娠 15 日～出生後 10 日、混餌）

Masutomi ら (2003) は、SD ラット (妊娠雌、各群 5～6 匹) を用いて、DINP (飼料中 0、400、4,000 及び 20,000 ppm、CAS 28553-12-0) の混餌投与による出生後の発生毒性について試験を行った。各投与群の DINP 摂取量は、妊娠期が 0、30.7、306.7 及び 1,164.5 mg/kg 体重/日、授乳期が 0、66.2、656.7 及び 2,656.7 mg/kg 体重/日であった。

妊娠 15 日目 (GD 15) から出生後 10 日目 (PND 10) までの母動物に投与を行った。児動物について、PND 21 に離乳させ食餌を通常食 (CRF-1) にし、性成熟期前の剖検に雌雄各 5 匹、成体の剖検に雌雄各 8 匹を任意に選択した。性成熟期前の剖検を PND 27 に行った。雌については出生後週数 (PNW) 8～11 の期間、スメアチェックを行い性周期の観察を行った。成体の剖検は、雄は PNW 11 の初日、雌は PNW 11 の発情休止期に行った。

当該試験の結果を表Ⅲ-14 に示す。

CPSC (2010) では、児動物の体重減少に基づく NOAEL を 400 ppm (30～66 mg/kg 体重/日) とし、精細管萎縮及び組織変化に基づく NOAEL を 4,000 ppm (307～657 mg/kg 体重/日) と設定している。

表Ⅲ-14 発生毒性試験 (SD ラット、妊娠 15 日～出生後 10 日、混餌)
(Masutomi et al. 2003)

投与群 (mg/kg 体重/日)	母動物 (各群 5～6 匹)	児動物
妊娠期 : 1,164.5 授乳期 : 2,656.7 (飼料中 20,000 ppm)	↓ 1 日当たりの体重増加量 (GD 15～20、PND 2～10) * ↓ 摂餌量 (GD 15～20、PND 2～10) *	↓ 1 日当たりの体重増加量 (雌雄、PND 2～10) * ↓ 体重 (雌、PND 27) * ↓ 1 日当たりの体重増加量 (雄、PND 21～42) * ↓ 膈開口日の体重* ↓ 包皮分離日の体重* 【副腎】 ↑ 副腎相対重量 (雌、PND 27) * 【生殖器】 ↓ 精巣絶対及び相対重量 (PND 27) * ↓ 卵巣絶対重量 (PND 27) * ↓ 子宮絶対重量 (PND 27) * ↑ 精巣管のステージ XIV の減数分裂している精母細胞の変性 (PNW 11、軽微 4/5 匹) * ↑ セルトリ細胞の空胞変性 (PNW 11、軽微 4/5 匹) * ↑ 全精細管に対する空胞を有する精細管の頻度* ↑ 精巣上体の散在性管腔内細胞残渣 (PNW 11、軽微 4/5 匹) * ↓ 黄体数 (PNW 11) * 【脳】 ↓ 脳絶対重量 (雌雄、PND 27) *

投与群 (mg/kg 体重/日)	母動物（各群 5～6 匹）	児動物
		↑ 脳相対重量（雌雄、PND 27） *
妊娠期：306.7 授乳期：656.7 （飼料中 4,000 ppm） 以上	所見なし	↓ 体重（雄、PND 27）*
妊娠期：30.7 授乳期：66.2 （飼料中 400 ppm）	所見なし	所見なし

*：有意な変化

(5) 遺伝毒性

① *In vitro* 試験

DINP の *in vitro* 遺伝毒性試験の結果を表Ⅲ-15 に示す。

表Ⅲ-15 DINP 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>Salmonella typhi- murium</i> (TA 98、TA 100、TA 1535、TA 1537、TA 1538)	0.1～10 μL/plate (28553-12-0)	陰性	陰性	EG & G Mason Research Institute (1980) (EU-RAR 2003 より引用)
復帰突然 変異試験	<i>Salmonella typhi- murium</i> (TA 98、TA 100、TA 1535、TA 1537)	20～5,000 μg/plate (28553-12-0)	陰性	陰性	BASF(1995) (EU-RAR 2003 より引用)
復帰突然 変異試験	<i>Salmonella typhi- murium</i> (TA 98、 TA 100、TA 1535、TA 1537)	100～10,000 μg/plate (28553-12-0)	陰性	陰性	Zeiger et al. 1985
復帰突然 変異試験	<i>Salmonella typhi- murium</i> (TA 98、TA 100、TA 1535、TA 1537)	20～5,000 μg/plate (28553-12-0)	陰性	陰性	BASF (1986) (EU-RAR 2003 より引用)
復帰突然 変異試験	<i>Salmonella typhi- murium</i> (TA 98、TA 100、TA 1535、TA 1537、TA 1538)	0.5～5,000 μg/plate (68515-48-0)	陰性	陰性	Exxon Biomedical Sciences (1996) (EU-RAR 2003 より引用)

試験	対象	試験条件 (被験物質の CAS 番号)	試験結果		文献
			S9 —	S9 +	
復帰突然 変異試験	<i>Salmonella typhi- murium</i> (TA 98、TA 100、TA 1535、TA 1537、TA 1538)	0.5～5,000 µg/plate (68515-48-0、28553- 12-0)	陰性	陰性	McKee et al. 2000
哺乳類細胞					
突然変異 試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK+/-)	S9-:1.50～8.00 µL/mL S9+:0.050～0.600 µL/mL (28553-12-0) S9+/-ともに4時間処理	陰性	陰性	Barber et al. 2000
突然変異 試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK+/-)	7.5～100 µL/mL (28553-12-0) S9+/-ともに4時間処理	陰性	陰性	EG & G Mason Research Institute (1981) (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-:1,500～8,000 nL/mL S9+:500～6,000 nL/mL (68515-48-0) S9+/-ともに4時間処理	陰性	陰性	Hazleton (1986) (EU-RAR 2003 より引用)
染色体異 常試験	チャイニーズハム スター卵巣細胞	5、10、20、40、80、 160 µL/mL (68515-48-0) S9- : 3時間処理、20時 間処理 S9+ : 3時間処理	陰性	陰性	Exxon Biomed- ical Sciences (1996) (EU-RAR 2003 より引用)

試験	対象	試験条件 (被験物質の CAS 番号)	試験結果		文献
			S9 －	S9 ＋	
染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣細胞	40、80、160 µg/mL (68515-48-0) S9- : 3 時間処理、20 時間処理 S9+ : 3 時間処理	陰性	陰性	McKee et al. 2000
不 定 期 DNA 合 成試験	ラット肝細胞	0.625～10 µL/mL (28553-12-0)	陰性	実施 せず	Litton Bionetics 1981 (EU-RAR 2003 より引用)

② *In vivo* 試験

DINP の *in vivo* 遺伝毒性試験の結果を表Ⅲ-16 に示す。

表Ⅲ-16 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	500、1,000、2,000 mg/kg 体重を雄（各群 5 匹）に 2 日間強制経口投与し、3 日目に大腿骨の骨髄を採取 (68515-48-0)	陰性	McKee et al. 2000
染色体異常試験	Fischer 344 ラット骨髄細胞	0.5、1.7、5 mg/kg 体重/日を 5 日間経口投与した後、大腿骨の脊髄を採取 (28553-12-0)	陰性	Microbiological Associates (1981) (EU-RAR 2003 より引用)

（６）実験動物等における影響のまとめ

DINP-1 (CAS 68515-48-0)、DINP-2 (CAS 28553-12-0) 及び DINP-3 (CAS 28553-12-0) をそれぞれ雌ラットに投与した試験結果（表Ⅲ-6）、妊娠ラットに投与した試験結果（表Ⅲ-13）などから、DINP-1、DINP-2 及び DINP-3 は動物体内において毒性的影響に大きな差異がなく、3 種を区別せずに評価することが適当と判断した。

得られた各種動物試験の結果から、DINP の急性毒性は弱く、慢性毒性/発がん性試験における主な標的臓器は肝臓及び腎臓であった。次世代の発生及び発達への影響としては、主に体重低値、出生率及び生存率の低下、過剰腰肋等の骨格及び内臓の変異並びに精細管組織変化等の生殖器への影響がみられた。

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（肝臓及び腎臓の絶対及び相対重量の増加等）が示されており、かつ試験結果の信頼性が確認されたものの中から、特に TDI の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た試験を選定した。それらの試験について NOAEL 又は LOAEL の設定根拠とした毒性所見を表Ⅲ-17 に示す。

表Ⅲ-17 TDI 設定にあたり重要な試験結果

試験 の 種類	動物種 投与期間 DINP 投与量 投与経路	LOAEL (mg/kg 体 重/日)	NOAEL (mg/kg 体 重/日)	NOAEL 又は LOAEL の 設定根拠とした毒性所見	文献名
亜 急 性 毒 性	Wistar ラット 13 週間 雄：0、 152～333、512～ 1,101、1,543～ 3,074 mg/kg 体重/日 雌：0、 200～379、 666～1,214、 2,049～3,224 mg/kg 体重/日 混餌投与	雄：512～ 1,101 雌：666～ 1,214	雄：152～ 333 雌：200～ 379	↑ALT（軽度、雌雄）* ↑ALP（雌）* ↑腎臓相対重量（雄）* ↑腎臓絶対重量（雄、512 ～1,101 mg/kg 体重/日 投与群のみ） ^{1)*} ↑肝臓絶対及び相対重量 （雌雄）*	EU-RAR 2003 （BASF 1987f）

試験 の 種類	動物種 投与期間 DINP 投与量 投与経路	LOAEL (mg/kg 体 重/日)	NOAEL (mg/kg 体 重/日)	NOAEL 又は LOAEL の 設定根拠とした毒性所見	文献名
慢 性 毒 性 / 発 が ん 性	Fischer 344 ラット 2 年間 雄：0、15、152、 307 mg/kg 体重/ 日 雌：0、18、184、 375 mg/kg 体重/ 日 混餌投与	雄：152 雌：184	雄：15 雌：18	↓体重（雄）* ↓生存率（雌）* ↑血清 AST、ALT、ALP （雄）* ↑腎臓相対重量（雌雄） ^{2)*} ↑肝臓相対重量（雌雄） ^{2)*} ・肝病変（雄：海綿状変性、 雌雄：限局性壊死、再生性 結節）	Lington et al. 1997
生 殖 ・ 発 生 毒 性	SD ラット 2 世代 F0、F1 雄の交配 前：0、165～ 189、331～379、 665～779 mg/kg 体重/日 F0、F1 雌の交配 前：0、182～ 197、356～397、 696～802 mg/kg 体重/日 F0、F1 雌の妊娠 期間：0、143～ 146、287～288、	【親動物】 143～285 （最低投与 量）		・ F0、F1 肝細胞変化（肝 細胞肥大、細胞質好酸性 化）（雌雄）	Waterman et al. 2000
		【親動物の 生殖能】		生殖指標（交尾率、授精率、 受胎率、妊孕率、出産率、 妊娠期間）への影響なし	

試験 の 種類	動物種 投与期間 DINP 投与量 投与経路	LOAEL (mg/kg 体 重/日)	NOAEL (mg/kg 体 重/日)	NOAEL 又は LOAEL の 設定根拠とした毒性所見	文献名
	555～560 mg/kg 体重/日 F0、F1 雌の授乳 期間：0、254～ 285、539～553、 1,026～1,129 mg/kg 体重/日 混餌投与	【児動物】 143～285 (最低投与 量)		↓ F1 体重（雌雄）*	

*：有意な変化

- 1) 1,543～3,074 mg/kg 体重/日投与群の雄において、腎皮質における尿細管上皮細胞の変性が認められた。
- 2) Lington ら（1997）の著者らは、肝臓及び腎臓の絶対重量は同様の傾向を示した（データは示されていない）としており、EU-RAR（2003）では、0.3%以上の投与群の雌雄で肝臓及び腎臓の絶対重量は有意に増加したとしている。

Wistar ラットを用いた 13 週間混餌投与試験（BASF 1987f）において、EU-RAR(2003)によると、152 mg/kg 体重/日以上で TG の低下傾向及び小葉周辺部の肝細胞における食事性脂肪沈着の減少がみられたが、本専門調査会としては、毒性学的な意義は不明確であると考え、これらの所見はヒトのリスク評価には重要ではないと判断し、当該試験の NOAEL を 152～333 mg/kg 体重/日と判断した。

発がん性について、雌雄ラットに MNCL 及び雄ラットに腎臓腫瘍がみられた（Lington ら（1997））が、MNCL は Fischer 344 ラットに系統特異的な影響であること、及び腎臓腫瘍の発生率に有意差はなく、α₂u グロブリン蓄積による腎臓腫瘍は雄ラットに特異的な影響であることが報告されていることから、本専門調査会として

は、これらの腫瘍性病変はヒトのリスク評価には重要ではないと判断した。

Fischer 344 ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性試験 (Lington ら (1997)) において、152 mg/kg 体重/日以上雄で体重低値、血清中 AST、ALT 及び ALP の増加、肝海綿状変性、雌で生存率の低下並びに雌雄で腎臓相対重量の増加、肝臓相対重量の増加及び肝病変 (限局性壊死、再生性結節) が認められた一方、対照群を含む全群において、電子顕微鏡で肝ペルオキシソームの増殖は観察されなかったことから、認められた所見はペルオキシソーム増殖に関連しない影響と考えた。当該試験の NOAEL を 15 mg/kg 体重/日と判断した。

SD ラットを用いた二世世代繁殖毒性試験 (Waterman ら (2000)) において、親動物の生殖能への影響は認められなかった。児動物については、雌雄の児動物の体重低値が認められ、当該試験の LOAEL を 143~285 mg/kg 体重/日と判断した。なお、児動物の体重低値に関しては、発生毒性試験 (Masutomi ら (2003)) において NOAEL 30.7~66.2 mg/kg 体重/日が得られている。

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、染色体異常試験及び不定期 DNA 合成試験) 及び *in vivo* 試験 (小核試験及び染色体異常試験) で陰性であった。本専門調査会としては、DINP 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。

〈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〉

1. EU-RAR (2003) から引用した文献

- 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 (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.
- Baker TK, Kalimi GH, Lington AW, Isenberg JS, Klaunig J and Nikiforov AI. Gap junctional inter-cellular communication (GJIC) studies on 5 phthalate monoesters in hepatocytes of four species: implications for cancer risk assessment. *The Toxicologist*.1996;30(1, Pt 2): #1063.
- 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 (1981a). Gewerbetoxikologische Grundprüfung. Akutes Inhalationsrisiko (Ratte), (Report on the study of the acute toxicity of Palatinol CE 5250 by inhalation route in rats). Unpublished Results (80/266).
- BASF AG (1981d). Gewerbetoxikologische Grundprüfung. Akutes orale Toxizität (Ratte), (Report on the study of the acute oral toxicity of Palatinol CE 5250 by oral route in rats). Unpublished Results (80/266).
- 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.
- 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 No 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.

Butala JH, Moore MR, Cifone MA, Bankston JR, Astill B. Oncogenicity study of di(isononyl phthalate) in rats. *The Toxicologist*.1996;30(A1031): 202.

Butala JH, Moore MR, Cifone MA, Bankston JR, Astill B. Oncogenicity study of di(isononyl phthalate) in mice. *The Toxicologist*.1997;36(A879): 173.

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.

Hazleton (1968a). Acute Dermal Application - Rabbits. MRD 68-27, MRD 68-28, MRD 68-29, MRD 68-30. Unpublished Laboratory Report from Hazleton Laboratories, Inc. submitted to Esso Research and Engineering Company, May 20, 1968.

Hazleton (1968c). Acute Oral Administration - Rats. MRD 68-27, MRD 68-28, MRD 68-29, MRD 68-30. Unpublished Laboratory Report from Hazleton Laboratories, Inc. submitted to Esso Research and Engineering Company, May 20, 1968.

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 (1980a). Acute Inhalation Toxicity Study in Rats, DINP. Final Report from Hazleton Laboratories America, Inc. submitted to Nissan Chemical Industries, Ltd., Tokyo, Japan,. Unpublished Results, December 18, 1980.

Hazleton (1980b). Acute Oral Toxicity Study in Rats, DINP. Final Report. Project No 2096-101 performed by Hazleton Laboratories America, Inc. submitted to Nissan Chemical Industries, Ltd, Tokyo, Japan, Unpublished Laboratory Report, August 29, 1980.

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

Hazleton (1981b). Teratology Study in Rats DINP. Project N° 2096-103 from Hazleton Laboratories America, Inc. submitted to Nissan Chemical Industries, Ltd., Tokyo, Japan, Final Report, March 25, 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.
- Hüls AG (1985a). Akute orale Toxizität von Vestinol (R)9 für Ratten. Bericht Nr. 0436.
- 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 Mitochondria 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.
- Industrial Bio-test Laboratories (1975a). Acute Vapour Inhalation Toxicity Studies in Albino Rats. Unpublished Laboratory Report (IBT No 663-06262) from Industrial Bio-test Laboratories, Inc. submitted to Exxon Research and Engineering Company, April 18, 1975.
- Industrial Bio-test Laboratories (1975b). Acute Vapour Inhalation Toxicity Studies in Mice. Unpublished Laboratory Report from Industrial Bio-test Laboratories, Inc. submitted to Exxon Research and Engineering Company, April 18, 1975.
- Industrial Bio-test Laboratories (1975c). Acute Vapour Inhalation Toxicity Studies in Guinea Pigs. Unpublished Laboratory Report from Industrial Bio-test Laboratories, Inc. submitted to Exxon Research and Engineering Company, April 18, 1975.
- 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.
- Midwest Research Institute (1981b). Acute Oral Toxicity Study in Rats of TCI Compounds: R-1268, R-1272, R-1286 and R-1287, with cover letters and index. Unpublished Laboratory Report from Midwest Res. Inst. Submitted to Tenneco Chemicals, Inc., MRI Project No 7180-B(1), June 2, 1981.
- Nikiforov AI, Koehler GD (1994). Developmental toxicity studies on diisononyl phthalate (DINP) and diisodecyl phthalate (DIDP). Book of Abstracts - Eurotox'94, p 57.

Shellenberg et al. Comparative 28-day oral toxicity of selected phthalate esters (abstract). The Toxicologist.1983;3: 157.

2. NTP-CERHR (2003) から引用した文献

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 No 0495/6/85 submitted to the Chemical Manufacturers Association (CMA).

Moore MRCL. 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, 1998.

Moore MRCL. 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, 1998.

3. CPSC (2010) から引用した文献

Hass U, Filinska M, Kledal TS. Antiandrogenic effects of diisononyl phthalate in rats. Reprod Toxicol.2003; 17: 493-4.

4. 原著論文

Boberg J, Christiansen S, Axelstad M, Kledal TS, Vinggaard AM, Dalgaard M, Nellemann C, Hass U. Reproductive and behavioral effects of diisononyl phthalate (DINP) in perinatally exposed rats. Reprod Toxicol.2011;31(2): 200-9.

Borch J, Ladefoged O, Hass U, Vinggaard AM. Steroidogenesis in fetal male rats is reduced by DEHP and DINP, but endocrine effects of DEHP are not modulated by DEHA in fetal, prepubertal and adult male rats. Reprod Toxicol.2004;18: 53-61.

Borch J, Vinggaard AM, Ladefoged O. The effect of combined exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate and diisononyl phthalate on testosterone levels in foetal rat testis. Reprod Toxicol.2003;17: 487-8.

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

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

- Clewell RA, Sochaski M, Edwards K, Creasy DM, Willson G, Andersen ME. Disposition of diisononyl phthalate and its effects on sexual development of the male fetus following repeated dosing in pregnant rats. *Reprod Toxicol.*2013a;35: 56-69.
- Clewell RA, Thomas A, Willson G, Creasy DM, Andersen ME. A dose response study to assess effects after dietary administration of diisononyl phthalate (DINP) in gestation and lactation on male rat sexual development. *Reprod Toxicol.*2013b;35: 70-80.
- Gray LE Jr, Ostby J, Furr J, Price M, Veeramachaneni DN, Parks L. Perinatal exposure to the phthalates DEHP, BBP, and DINP, but not DEP, DMP, or DOTP, alters sexual differentiation of the male rat. *Toxicol Sci.*2000;58(2): 350-65.
- Hall M, Matthews A, Webley L, Harling R. Effects of di-isononyl phthalate (DINP) on peroxisomal markers in the marmoset-DINP is not a peroxisome proliferator. *J Toxicol Sci.*1999;24(3): 237-44.
- Hannas BR, Lambright CS, Furr J, Howdeshell KL, Wilson VS, Gray LE Jr. Dose-response assessment of fetal testosterone production and gene expression levels in rat testes following in utero exposure to diethylhexyl phthalate, diisobutyl phthalate, diisooheptyl phthalate, and diisononyl phthalate. *Toxicol Sci.*2011;123(1): 206-16.
- Hass U, Filinska M, Kledal TS. Antiandrogenic effects of diisononyl phthalate in rats. *Reprod Toxicol.*2003;17: 493-4.
- Hellwig J, Freudenberger H, Jäckh R. Differential prenatal toxicity of branched phthalate esters in rats. *Food Chem Toxicol.*1997a;35(5): 501-12.
- Hellwig J, Jäckh R. Differential prenatal toxicity of one straight-chain and five branched-chain primary alcohols in rats. *Food Chem Toxicol.*1997b;35(5): 489-500.
- 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.
- 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.
- Lee HC, Yamanouchi K, Nishihara M. Effects of perinatal exposure to phthalate/adipate esters on hypothalamic gene expression and sexual behavior in rats. *J Reprod Dev.*2006;52(3): 343-52.
- Li L, Bu T, Su H, Chen Z, Liang Y, Zhang G, Zhu D, Shan Y, Xu R, Hu Y, Li J, Hu G, Lian Q, Ge RS. In utero exposure to diisononyl phthalate caused testicular dysgenesis of rat fetal testis. *Toxicol Lett.* 2015;232(2):466-74.
- Lington AW, Bird MG, Plutnick RT, Stubblefield WA, Scala RA. Chronic toxicity and carcinogenic evaluation of diisononyl phthalate in rats. *Fundam Appl Toxicol.*1997;36(1): 79-89.

- Masutomi N, Shibutani M, Takagi H, Uneyama C, Lee KY, Hirose M. Alteration of pituitary hormone-immunoreactive cell populations in rat offspring after maternal dietary exposure to endocrine-active chemicals. *Arch Toxicol*.2004;78(4): 232-40.
- Masutomi N, Shibutani M, Takagi H, Uneyama C, Takahashi N, Hirose M. Impact of dietary exposure to methoxychlor, genistein, or diisononyl phthalate during the perinatal period on the development of the rat endocrine/reproductive systems in later life. *Toxicology*.2003;192(2-3): 149-70.
- Ostby J, Price M, Furr J, Lambright C, Hotchkiss A, Parks LG, Gray LE Jr. Perinatal exposure to the phthalates DEHP, BBP, DINP, but not DEP, DMP or DOTP permanently alters androgen-dependent tissue development in Sprague-Dawley rats. *Biol Reprod*.2000;62 Suppl 1: 184-5.
- Ostby JS, Hotchkiss AK, Furr JR, Gray LE Jr. Investigation of the ability of diisononyl phthalate (DINP) to alter androgen-dependent tissue development in Sprague-Dawley rats. *The Toxicologist*.2001;60: 225.
- Pugh G Jr, Isenberg JS, Kamendulis LM, Ackley DC, Clare LJ, Brown R, Lington AW, Smith JH, Klaunig JE. Effects of di-isononyl phthalate, di-2-ethylhexyl phthalate, and clofibrate in cynomolgus monkeys. *Toxicol Sci*.2000;56(1): 181-8.
- Smith JH, Isenberg JS, Pugh G Jr, Kamendulis LM, Ackley D, Lington AW, Klaunig JE. 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. *Toxicol Sci*.2000;54(2): 312-21.
- Takagi H, Shibutani M, Lee KY, Masutomi N, Fujita H, Inoue K, Mitsumori K, Hirose M. 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*. 2005;208(2): 127-36.
- 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.
- Waterman SJ, Keller LH, Trimmer GW, Freeman JJ, Nikiforov AI, Harris SB, Nicolich MJ, McKee RH. Two-generation reproduction study in rats given di-isononyl phthalate in the diet. *Reprod Toxicol*.2000;14(1): 21-36.

3. ヒトにおける影響

(1) 疫学研究

DINP は生体内で速やかに代謝、排泄されることが知られていることから、本専門調査会では、生体試料中の DINP の代謝物 (MINP 及び MINP の酸化物) 濃度をばく露のバイオマーカーとしているものに限定し、バイオマーカーとヒトにおける影響との関連性についてエンドポイントが明確な 15 報を基に検討した。

DINP のばく露と以下の①～⑧との関連性に関する疫学研究の詳細を表Ⅲ-18 に示す。

- ① 成人男性の生殖系への影響
- ② 受胎能に対する影響
- ③ 妊婦、胎児及び乳幼児に対する影響
- ④ 思春期の性発達等に対する影響
- ⑤ アレルギー性疾患との関連性
- ⑥ 炎症及び酸化ストレスマーカーとの関連性
- ⑦ 甲状腺機能に対する影響
- ⑧ 体格への影響

(2) 疫学報告における尿中 DINP 代謝物 (MINP 及び carboxy-MINP) 濃度からの DINP 摂取量試算

本専門調査会において、成人のみを対象とした疫学研究について、報告された DINP 代謝物 (MINP 及び carboxy-MINP) の尿中濃度を用いて、DINP の一日摂取量を試算した。なお、尿中 MINP 及び carboxy-MINP は全て DINP 由来の代謝物であると仮定した。本専門調査会において試算した DINP 推定一日摂取量を表Ⅲ-19 に示す。

試算方法

疫学研究には尿中 MINP 及び carboxy-MINP 濃度をクレアチニン補正值として報告しているものと、比重補正值又は実測値で報告しているものがあった。

尿中 MINP 及び carboxy-MINP 濃度がクレアチニン補正されている場合は式 1 を用いて DINP の推定一日摂取量の試算を行った。(Ⅳ.ヒトに対するばく露量の推定 2. バイオモニタリングデータ (1) DINP の尿中代謝物濃度からの推定一日摂取量の換算を参照。)

〈式 1〉

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

UE : クレアチニン 1 g 当たりの MINP 及び carboxy-MINP 尿中排泄量 (μg)

CE : kg 体重当たりのクレアチン 1 日排泄量 (mg/kg 体重/日)

男性は 23 mg/kg 体重/日、女性は 18 mg/kg 体重/日を用いた。(Kohn ら (2000))

Fue : DINP の摂取量に対する MINP 及び carboxy-MINP の尿中排泄量のモル比 (モル分画排泄率値)

MINP については 0.03、carboxy-MINP については 0.099 を用いた。(Qian ら 2015))

MWd : DINP の分子量 (418.6)

MWm : MINP 及び carboxy-MINP の分子量 (それぞれ 292.4 及び 322.4)

尿中 MINP 及び carboxy-MINP 濃度がクレアチニン補正されていない場合は、式 1 を基にした式 2 を用いて DINP の一日摂取量の試算を行った。一日尿量として男性 1.5 L、女性 1.2 L (杉 2003) と仮定した。男女別に示されていない場合は、一日尿量として男女の平均値である 1.35 L を用いた。欧米人 (妊婦を含む) の体重には米国人の成人男性 88.3 kg、女性 74.7 kg (CDC 2008) を用いた。男女別に示されていない場合は、欧米人の体重として米国人の成人男女の平均値である 81.5 kg を用いた。アジア人 (日本人を含む) 体重には日本人の国民平均 55.1 kg (妊婦を除く)、アジア人 (日本人を含む) 妊婦の体重には、日本人の妊婦の平均 58.5 kg (内閣府食品安全委員会 2014) を用いた。比重補正された尿中 MINP 及び carboxy-MINP 濃度が報告されている場合は、比重補正值を用いた。

〈式 2〉

$$\text{Intake} \left(\frac{\mu\text{g}}{\text{kg 体重/日}} \right) = \frac{\text{UE} \left(\frac{\mu\text{g}}{\text{L}} \right) \times \text{一日尿量 (L)}}{\text{Fue} \times \text{体重 (kg)}} \times \frac{\text{MWd}}{\text{MWm}}$$

UE : 尿 1L 当たりの MINP 及び carboxy-MINP 尿中排泄量 (μg)

Fue : DINP の摂取量に対する MINP 及び carboxy-MINP の尿中排泄量のモル比 (モル分画排泄率値)

MINP については 0.03、carboxy-MINP については 0.099 を用いた。(Qian ら (2015))

MWd : DINP の分子量 (418.6)

MWm : MINP 及び carboxy-MINP の分子量 (それぞれ 292.4 及び 322.4)

(3) ヒトにおける影響のまとめ

近年、DINP の代謝物である MINP 及び MINP 代謝物 (carboxy-MINP、OH-MINP、oxo-MINP) の尿中濃度を DINP ばく露の指標として、様々な影響との関連を調べた疫学研究が実施されている。これらの疫学研究は、成人男性の生殖系への影響、受胎

能に対する影響、妊婦、胎児及び乳幼児に対する影響、思春期の性発達等に対する影響、アレルギー性疾患との関連性、炎症及び酸化ストレスマーカーとの関連性、甲状腺機能に対する影響、体格への影響に関するものであった。

エンドポイントによって、尿、血清又は母乳中の MINP 又は MINP 酸化物濃度との関連が認められたものや認められなかったものがある。しかし、各エンドポイントについての文献数が限られており、現時点で疫学研究の結果から、DINP ばく露量と健康影響との関係について明確な判断をすることはできない。今後の疫学知見の蓄積が望まれる。

表Ⅲ-18 DINP のばく露に関する疫学研究の詳細

① 成人男性の生殖系への影響

文献番号	1										
参照文献	Jurewicz et al. 2013										
研究デザイン	横断研究										
対象集団等	ポーランド、 不妊クリニックを受診した男性（精子濃度が正常又は軽度の精子減少症）269 名、 22.0 歳～42.2 歳、 調査時期記載なし										
ばく露指標	6 種のフタル酸エステル代謝物（MINP など）の尿中濃度										
エンドポイント	精子濃度、精子運動性、精子形態、精子のクロマチン構造、染色体異数性、血漿中性ホルモン（テストステロン、FSH、エストラジオール）										
調整因子	年齢、喫煙、禁欲期間、過去の病気										
解析方法	多変量回帰分析										
尿中代謝物濃度	クレアチニン補正 ($\mu\text{g/g Cr}$) <table> <tr> <td>測定代謝物</td><td>MINP</td></tr> <tr> <td>検出率</td><td>42%</td></tr> <tr> <td>中央値</td><td>0.9</td></tr> <tr> <td>幾何平均値 (SD)</td><td>1.2 (1.9)</td></tr> <tr> <td>範囲</td><td>0.2～5.6</td></tr> </table>	測定代謝物	MINP	検出率	42%	中央値	0.9	幾何平均値 (SD)	1.2 (1.9)	範囲	0.2～5.6
測定代謝物	MINP										
検出率	42%										
中央値	0.9										
幾何平均値 (SD)	1.2 (1.9)										
範囲	0.2～5.6										
結果など	尿中 MINP 濃度と精子運動性との間に負の関連が認められた ($p=0.033$)。										

〈略称〉 FSH：卵胞刺激ホルモン

文献番号	2																																											
参照文献	Joensen et al. 2012																																											
研究デザイン	横断研究																																											
対象集団等	デンマーク、 健康なデンマーク人男性 881 名、 平均 19.5±1.3 歳、 2007～2009 年																																											
ばく露指標	14 種のフタル酸エステル代謝物（MINP など）の尿中濃度																																											
エンドポイント	血清中 FSH、LH、SHBG、エストラジオール、インヒビン B、総テストステロン、遊離テストステロン、FAI、精液量、精子濃度、精子数、精子形態、精子運動性																																											
調整因子	年齢、BMI、喫煙、アルコール摂取、採血日時																																											
解析方法	多変量直線回帰分析																																											
尿中代謝物濃度	非補正 (ng/mL) <table border="1"> <tr> <th>測定代謝物</th><th>MINP</th><th>OH-MINP</th><th>oxo-MINP</th><th>carboxy-MINP</th></tr> <tr> <td>検出率</td><td>79.6%</td><td>98.7%</td><td>98.3%</td><td>100%</td></tr> <tr> <td>中央値</td><td>0.6</td><td>4.5</td><td>2.3</td><td>7.7</td></tr> <tr> <td>平均値</td><td>1.5±4.3</td><td>8.2±17</td><td>4.1±9.2</td><td>13±26</td></tr> <tr> <td>5パーセンタイル値</td><td>0.1</td><td>0.5</td><td>0.3</td><td>1.5</td></tr> <tr> <td>95パーセンタイル値</td><td>4.7</td><td>23</td><td>12</td><td>41</td></tr> </table> <table border="1"> <tr> <th></th><th>第 1 四分位</th><th>第 2 四分位</th><th>第 3 四分位</th><th>第 4 四分位</th></tr> <tr> <td>尿中%MINP</td><td>0.28 ～ 3.17</td><td>3.18 ～ 4.97</td><td>4.99 ～ 8.30</td><td>8.31 ～ 27.4</td></tr> </table> %MINP：尿中の DINP 代謝物の合計に対する MINP の割合				測定代謝物	MINP	OH-MINP	oxo-MINP	carboxy-MINP	検出率	79.6%	98.7%	98.3%	100%	中央値	0.6	4.5	2.3	7.7	平均値	1.5±4.3	8.2±17	4.1±9.2	13±26	5パーセンタイル値	0.1	0.5	0.3	1.5	95パーセンタイル値	4.7	23	12	41		第 1 四分位	第 2 四分位	第 3 四分位	第 4 四分位	尿中%MINP	0.28 ～ 3.17	3.18 ～ 4.97	4.99 ～ 8.30	8.31 ～ 27.4
測定代謝物	MINP	OH-MINP	oxo-MINP	carboxy-MINP																																								
検出率	79.6%	98.7%	98.3%	100%																																								
中央値	0.6	4.5	2.3	7.7																																								
平均値	1.5±4.3	8.2±17	4.1±9.2	13±26																																								
5パーセンタイル値	0.1	0.5	0.3	1.5																																								
95パーセンタイル値	4.7	23	12	41																																								
	第 1 四分位	第 2 四分位	第 3 四分位	第 4 四分位																																								
尿中%MINP	0.28 ～ 3.17	3.18 ～ 4.97	4.99 ～ 8.30	8.31 ～ 27.4																																								
結果など	%MINP と SHBG との間に正の関連が認められた（第 1 四分位群と第 4 四分位群の比較、p=0.02、p trend=0.008）。%MINP と FSH、FAI、総テストステロン/LH 及び FAI/LH との間に負の関連が認められた。 （第 1 四分位群と第 4 四分位群の比較、p 値はそれぞれ 0.04、<0.001、0.04、0.001 及び p trend はそれぞれ 0.03、<0.001、0.06、<0.001） %MINP と精液量（対数）、精子運動性（2 乗）との間に正の関連が認められた。（第 1 四分位群と第 4 四分位群の比較、p 値はそれぞれ 0.01、																																											

	0.04 及び p trend は 0.38、0.18)。
--	-------------------------------

〈略称〉 FSH : 卵胞刺激ホルモン、LH : 黄体形成ホルモン、SHBG : 性ホルモン結合グロブリン、FAI : 遊離アンドロゲン指数、BMI : 肥満度指数 BMI=体重/(身長)² (kg/m²)

文献番号	3																												
参照文献	Specht et al. 2014																												
研究デザイン	横断研究																												
対象集団等	グリーンランド、ポーランド、ウクライナ																												
		グリーンランド	ポーランド	ウクライナ																									
	人数	男性 196 名	男性 190 名	男性 203 名																									
	年齢	18.5～51.3 歳	20.4～46.3 歳	16.2～45.3 歳																									
	2002 年 5 月～2004 年 2 月																												
ばく露指標	6 種のフタル酸エステル代謝物 (OH-MINP、oxo-MINP、carboxy-MINP など) の血清中濃度																												
エンドポイント	血清中ホルモン量 (テストステロン、SHBG、T/LH、LH、FSH、エストラジオール、インヒビン B、FAI)、精液パラメータ (精液量、精子濃度、精子数、精子形態、精子運動性)																												
調整因子	<table><tr><td></td><td>ホルモン</td><td>精液 (量、精子数)</td><td>精液 (精子濃度)</td></tr><tr><td>調整因子</td><td>年齢、血清中 コチニン、 BMI、調査場 所 (国)</td><td>年齢、血清中 コチニン、禁 欲期間、 BMI、性器感 染症、精巣障 害、調査場所 (国)</td><td>年齢、血清中コ チニン、禁欲期 間、採取中のこ ぼれ、BMI、性 器感染症、精巣 障害、調査場所 (国)</td></tr></table>					ホルモン	精液 (量、精子数)	精液 (精子濃度)	調整因子	年齢、血清中 コチニン、 BMI、調査場 所 (国)	年齢、血清中 コチニン、禁 欲期間、 BMI、性器感 染症、精巣障 害、調査場所 (国)	年齢、血清中コ チニン、禁欲期 間、採取中のこ ぼれ、BMI、性 器感染症、精巣 障害、調査場所 (国)																	
	ホルモン	精液 (量、精子数)	精液 (精子濃度)																										
調整因子	年齢、血清中 コチニン、 BMI、調査場 所 (国)	年齢、血清中 コチニン、禁 欲期間、 BMI、性器感 染症、精巣障 害、調査場所 (国)	年齢、血清中コ チニン、禁欲期 間、採取中のこ ぼれ、BMI、性 器感染症、精巣 障害、調査場所 (国)																										
解析方法	直線回帰分析																												
血清中代謝物濃度	非補正 【グリーンランド】 <table><tr><td>測定代謝物</td><td>Proxy-MINP (nM)</td><td>OH-MINP (ng/mL)</td><td>oxo-MINP (ng/mL)</td><td>caboxy-MINP (ng/mL)</td></tr><tr><td>検出率</td><td></td><td>99.0%</td><td>45.9%</td><td>100%</td></tr><tr><td>中央値</td><td>0.003</td><td>0.3</td><td>0.03</td><td>0.5</td></tr><tr><td>平均値</td><td>0.004</td><td>0.4</td><td>0.04</td><td>0.8</td></tr><tr><td>最大値</td><td>0.03</td><td>2.3</td><td>0.3</td><td>7.4</td></tr></table> 【ポーランド】				測定代謝物	Proxy-MINP (nM)	OH-MINP (ng/mL)	oxo-MINP (ng/mL)	caboxy-MINP (ng/mL)	検出率		99.0%	45.9%	100%	中央値	0.003	0.3	0.03	0.5	平均値	0.004	0.4	0.04	0.8	最大値	0.03	2.3	0.3	7.4
測定代謝物	Proxy-MINP (nM)	OH-MINP (ng/mL)	oxo-MINP (ng/mL)	caboxy-MINP (ng/mL)																									
検出率		99.0%	45.9%	100%																									
中央値	0.003	0.3	0.03	0.5																									
平均値	0.004	0.4	0.04	0.8																									
最大値	0.03	2.3	0.3	7.4																									

	測定代謝物	Proxy-MINP (nM)	OH-MINP (ng/mL)	oxo-MINP (ng/mL)	carboxy-MINP (ng/mL)
	検出率		95.8%	37.9%	100%
	中央値	0.003	0.2	<LOD (0.03)	0.6
	平均値	0.003	0.3	0.03	0.7
	最大値	0.02	1.5	0.4	5.6
	【ウクライナ】				
	測定代謝物	Proxy-MINP (nM)	OH-MINP (ng/mL)	oxo-MINP (ng/mL)	carboxy-MINP (ng/mL)
	検出率		85.2%	34.0%	98.5%
	中央値	0.002	0.2	<LOD (0.03)	0.4
	平均値	0.007	0.4	0.1	1.7
	最大値	0.15	6.8	2.8	42.0
	【3か国の合計】				
	測定代謝物	Proxy-MINP (nM)	OH-MINP (ng/mL)	oxo-MINP (ng/mL)	carboxy-MINP (ng/mL)
	検出率		93.2%	29.8%	99.5%
	中央値	0.01	0.2	<LOD (0.03)	0.5
	平均値	0.01	0.3	0.1	1.1
	最大値	0.14	6.8	2.8	42.0
	※ Proxy-MINP : OH-MINP、oxo-MINP 及び carboxy-MINP のモル濃度の和				
	結果など	血清中 DINP 代謝物濃度を四分位に分け、血清中ホルモン濃度との関連性を調べた結果、テストステロンと Proxy-MINP、OH-MINP 及び carboxy-MINP との間に負の傾向が認められ (p trend<0.05)、SHBG と carboxy-MINP との間に負の傾向が認められた (p trend<0.05)。			

〈略称〉 T/LH : テストステロンと黄体形成ホルモンの比、LH : 黄体形成ホルモン、FSH : 卵胞刺激ホルモン、SHBG : 性ホルモン結合グロブリン、FAI : 遊離アンドロゲン指数、BMI : 肥満度指数 BMI=体重/(身長)² (kg/m²)

② 受胎能に対する影響

文献番号	4																												
参考文献	Buck Louis et al. 2014																												
研究デザイン	前向きコホート																												
対象集団等	米国、 妊娠するために避妊をしていないカップル 501 組（不妊と診断されていない）、 男性平均 30.0±4.1 歳 女性平均 31.8±4.9 歳 2005～2009 年																												
ばく露指標	14 種のフタル酸エステル代謝物（MINP など）の尿中濃度																												
エンドポイント	受胎能、受胎待ち時間 妊娠検査で陽性とならない場合は、月経周期 12 サイクルまで追跡して調査																												
調整因子	尿中クレアチニン、年齢、BMI、血清中コチニン、調査場所（ミシガン/テキサス）																												
解析方法	Cox 比例ハザードモデルで FOR を算出																												
尿中代謝物濃度	非補正 (ng/mL) <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th colspan="2">男性</th><th colspan="2">女性</th></tr> <tr> <th></th><th>妊娠</th><th>非妊娠</th><th>妊娠</th><th>非妊娠</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>測定代謝物</td><td colspan="4">MINP</td></tr> <tr> <td>検出率</td><td colspan="2">5%</td><td colspan="2">3%</td></tr> <tr> <td>幾何平均 (95%CI)</td><td>0.07 (0.05~0.09)</td><td>0.05 (0.03~0.07)</td><td>0.11 (0.08~0.14)</td><td>0.07 (0.05~0.10)</td></tr> </tbody> </table>					男性		女性			妊娠	非妊娠	妊娠	非妊娠	測定代謝物	MINP				検出率	5%		3%		幾何平均 (95%CI)	0.07 (0.05~0.09)	0.05 (0.03~0.07)	0.11 (0.08~0.14)	0.07 (0.05~0.10)
	男性		女性																										
	妊娠	非妊娠	妊娠	非妊娠																									
測定代謝物	MINP																												
検出率	5%		3%																										
幾何平均 (95%CI)	0.07 (0.05~0.09)	0.05 (0.03~0.07)	0.11 (0.08~0.14)	0.07 (0.05~0.10)																									
結果など	尿中 MINP 濃度の幾何平均値について、男女ともに妊娠の有無との関連は認められなかった。さらに、尿中 MINP 濃度の増加に対する FOR は男女ともに関連は認められなかった。																												

〈略称〉 BMI：肥満度指数 BMI＝体重/(身長)² (kg/m²)、FOR：受胎能オッズ比

③ 妊婦、胎児及び乳幼児に対する影響

文献番号	5																															
参考文献	Meeker et al. 2009																															
研究デザイン	コホート内ケースコントロール																															
対象集団等	メキシコ、 <table border="1"> <tr> <td></td><td>早産群 (妊娠 37 週未満)</td><td>対照群</td></tr> <tr> <td>人数</td><td>30 名</td><td>30 名</td></tr> <tr> <td>年齢中央値</td><td>27 歳</td><td>27 歳</td></tr> <tr> <td>IQR</td><td>23～32 歳</td><td>23～30 歳</td></tr> </table> 2001～2003 年			早産群 (妊娠 37 週未満)	対照群	人数	30 名	30 名	年齢中央値	27 歳	27 歳	IQR	23～32 歳	23～30 歳																		
	早産群 (妊娠 37 週未満)	対照群																														
人数	30 名	30 名																														
年齢中央値	27 歳	27 歳																														
IQR	23～32 歳	23～30 歳																														
ばく露指標	妊娠後期 (第 3 期) の 11 種のフタル酸エステル代謝物 (carboxy-MINP など) の尿中濃度																															
エンドポイント	早産 (妊娠 37 週未満での出産)																															
調整因子	結婚歴、教育、幼児の性別、採尿時在胎週齢																															
解析方法	多変量ロジスティック回帰分析																															
尿中代謝物濃度	比重補正 (μg/L) <table border="1"> <tr> <td></td><td>早産群</td><td>対照群</td></tr> <tr> <td>測定代謝物</td><td colspan="2">carboxy-MINP</td></tr> <tr> <td>検出率</td><td colspan="2">67%</td></tr> <tr> <td>中央値</td><td>1.0</td><td>0.49</td></tr> <tr> <td>IQR</td><td><LOD(0.7)～1.5</td><td><LOD(0.7)～1.3</td></tr> </table> クレアチニン補正 (μg/g Cr) <table border="1"> <tr> <td></td><td>早産群</td><td>対照群</td></tr> <tr> <td>測定代謝物</td><td colspan="2">carboxy-MINP</td></tr> <tr> <td>検出率</td><td colspan="2">67%</td></tr> <tr> <td>中央値</td><td>0.90</td><td>0.68</td></tr> <tr> <td>IQR</td><td><LOD～1.7</td><td><LOD～1.8</td></tr> </table>			早産群	対照群	測定代謝物	carboxy-MINP		検出率	67%		中央値	1.0	0.49	IQR	<LOD(0.7)～1.5	<LOD(0.7)～1.3		早産群	対照群	測定代謝物	carboxy-MINP		検出率	67%		中央値	0.90	0.68	IQR	<LOD～1.7	<LOD～1.8
	早産群	対照群																														
測定代謝物	carboxy-MINP																															
検出率	67%																															
中央値	1.0	0.49																														
IQR	<LOD(0.7)～1.5	<LOD(0.7)～1.3																														
	早産群	対照群																														
測定代謝物	carboxy-MINP																															
検出率	67%																															
中央値	0.90	0.68																														
IQR	<LOD～1.7	<LOD～1.8																														
結果など	尿中の carboxy-MINP 不検出率が 33%だったため、幾何平均値について、早産群と対照群との二群比較の統計学的検定は行われなかった。 結婚歴や教育等で調整したロジスティック回帰分析では、尿中 carboxy-MINP 濃度と早産との関連が認められなかった。																															

〈略称〉 IQR : 四分位範囲

文献番号	6															
参照文献	Main et al. 2006															
研究デザイン	コホート															
対象集団等	デンマーク及びフィンランド、 停留精巣を持つ男児の母親（21.8～39.5 歳）と男児の 62 組、 対照群の母親（22.2～40.5 歳）と男児の 68 組、 1997～2001 年															
ばく露指標	出産後 1～3 か月の 6 種のフタル酸エステル代謝物（MINP など）の 母乳中濃度															
エンドポイント	停留精巣、3 か月齢の男児の血清中性ホルモン（SHBG、LH、テスト ステロン、遊離テストステロン、FSH、インヒビン B）															
調整因子	国															
解析方法	重回帰分析															
母乳中代謝物濃 度	(μg/L) <table><tr><td></td><td>デンマーク</td><td>フィンランド</td></tr><tr><td>測定代謝物</td><td colspan="2">MINP</td></tr><tr><td>検出率</td><td>100%</td><td>100%</td></tr><tr><td>中央値</td><td>101</td><td>89</td></tr><tr><td>範囲</td><td>27～469</td><td>28～230</td></tr></table>		デンマーク	フィンランド	測定代謝物	MINP		検出率	100%	100%	中央値	101	89	範囲	27～469	28～230
	デンマーク	フィンランド														
測定代謝物	MINP															
検出率	100%	100%														
中央値	101	89														
範囲	27～469	28～230														
結果など	母乳中 MINP 濃度（対数）と停留精巣との間に関連は認められなかつた。 母乳中 MINP 濃度（対数）と停留精巣を持つ男児を含む全員の血清中 LH 濃度との間に正の相関が認められた（p=0.019）。さらに、男児の対象を対照群のみにした場合、母乳中 MINP 濃度（対数）と血清中 LH: テストステロン比及び LH:遊離テストステロン比との間に正の相関が認められた（p=0.034 及び p=0.038）。															

〈略称〉 SHBG：性ホルモン結合グロブリン、LH：黄体形成ホルモン、FSH：卵胞刺激ホルモン

文献番号	7																	
参照文献	Hart et al. 2014																	
研究デザイン	コホート																	
対象集団等	オーストラリア、 121 名（中央値 15.1 歳（13.3～17.6 歳））の女兒とその母親、 1989～1991 年（母親の妊娠第 18 週）、 出生児を 13.3～17.6 歳まで追跡																	
ばく露指標	妊娠 18 週及び 34/36 週の母親の 11 種のフタル酸エステル代謝物（MINP、carboxy-MINP など）の血清中濃度																	
エンドポイント	母親の血清中性ホルモン（アンドロステンジオン、硫酸デヒドロエピアンドロステンジオン(DHEAS)、総テストステロン、SHBG、遊離テストステロン、FAI）濃度 女兒の血清中性ホルモン（抗ミューラー管ホルモン、FSH、インヒビン B）、女兒の初潮年齢、子宮容積、BMI 又は BMI Z スコア、卵巢容積、胞状卵巢数、多嚢胞卵巢症候群																	
調整因子	なし																	
解析方法	直線回帰分析																	
血清中代謝物濃度	(ng/mL) <table><tr><td>測定代謝物</td><td>MINP</td><td>carboxy-MINP</td></tr><tr><td>検出率</td><td>7%</td><td>74%</td></tr><tr><td>中央値</td><td><LOD(0.20)</td><td>0.17</td></tr><tr><td>IQR</td><td><LOD～<LOD</td><td><LOD(0.10)～0.34</td></tr><tr><td>最大値</td><td>1.22</td><td>2.03</td></tr></table>			測定代謝物	MINP	carboxy-MINP	検出率	7%	74%	中央値	<LOD(0.20)	0.17	IQR	<LOD～<LOD	<LOD(0.10)～0.34	最大値	1.22	2.03
測定代謝物	MINP	carboxy-MINP																
検出率	7%	74%																
中央値	<LOD(0.20)	0.17																
IQR	<LOD～<LOD	<LOD(0.10)～0.34																
最大値	1.22	2.03																
結果など	妊娠 18 週の母親の血清中 carboxy-MINP 濃度（対数）と母親の血清中 DHEAS 濃度（対数）との間に負の相関が認められた（p<0.05）。妊娠 18 週の母親の血清中 DINP 代謝物（MINP と carboxy-MINP の和）と母親の血清中アンドロステンジオン及び DHEAS 濃度との間に正の相関が認められた（それぞれ p<0.05、p<0.01）。 母親の血清中 carboxy-MINP 濃度と女兒の子宮容積との間に正の関連が認められた（p=0.024）。																	

〈略称〉DHEAS：硫酸デヒドロエピアンドロステンジオン、SHBG：性ホルモン結合グロブリン、FAI：遊離アンドロゲン指数、FSH：卵胞刺激ホルモン、BMI：肥満度指数 $BMI = \text{体重}/(\text{身長})^2$ (kg/m^2)、IQR：四分位範囲

④ 思春期の性発達等に対する影響

文献番号	8																																																		
参照文献	Mieritz et al. 2012																																																		
研究デザイン	横断研究																																																		
対象集団等	デンマーク、 健康な男児 555 名 (6.07～19.83 歳)、このうち思春期女性化乳房 38 名 (11.24～17.36 歳)、 2006～2008 年																																																		
ばく露指標	12 種のフタル酸エステル代謝物 (MINP、OH-MINP、oxo-MINP、carboxy-MINP など) の尿中濃度																																																		
エンドポイント	女性化乳房、思春期のタイミング、血清中テストステロン濃度																																																		
調整因子	年齢																																																		
解析方法	多変量直線回帰分析																																																		
尿中代謝物濃度	非補正 【MINP】 (ng/mL) <table> <tr> <th></th><th>①女性化乳房 を持っている 群</th><th colspan="2">②女性化乳房を持っていない群</th></tr> <tr> <td></td><td></td><th>①と年齢をマ ッチ</th><th>全員</th></tr> <tr> <td>検出率</td><td>51.0%</td><td>90.0%</td><td>53.0%</td></tr> <tr> <td>中央値</td><td>0.68</td><td>0.51</td><td>0.65</td></tr> <tr> <td>平均値</td><td>1.23</td><td>0.86</td><td>1.54</td></tr> <tr> <td>範囲</td><td><LOD(0.61)～ 6.90</td><td>0.00～8.68</td><td><LOD～209.3</td></tr> </table> 【OH-MINP】 (ng/mL) <table> <tr> <th></th><th>①女性化乳房 を持っている 群</th><th colspan="2">②女性化乳房を持っていない群</th></tr> <tr> <td></td><td></td><th>①と年齢をマ ッチ</th><th>全員</th></tr> <tr> <td>検出率</td><td>100%</td><td>100%</td><td>100%</td></tr> <tr> <td>中央値</td><td>5.78</td><td>4.74</td><td>5.6</td></tr> <tr> <td>平均値</td><td>8.19</td><td>6.83</td><td>9.13</td></tr> <tr> <td>範囲</td><td>0.62～38.55</td><td>0.56～43.34</td><td>0.27～588.2</td></tr> </table>				①女性化乳房 を持っている 群	②女性化乳房を持っていない群				①と年齢をマ ッチ	全員	検出率	51.0%	90.0%	53.0%	中央値	0.68	0.51	0.65	平均値	1.23	0.86	1.54	範囲	<LOD(0.61)～ 6.90	0.00～8.68	<LOD～209.3		①女性化乳房 を持っている 群	②女性化乳房を持っていない群				①と年齢をマ ッチ	全員	検出率	100%	100%	100%	中央値	5.78	4.74	5.6	平均値	8.19	6.83	9.13	範囲	0.62～38.55	0.56～43.34	0.27～588.2
	①女性化乳房 を持っている 群	②女性化乳房を持っていない群																																																	
		①と年齢をマ ッチ	全員																																																
検出率	51.0%	90.0%	53.0%																																																
中央値	0.68	0.51	0.65																																																
平均値	1.23	0.86	1.54																																																
範囲	<LOD(0.61)～ 6.90	0.00～8.68	<LOD～209.3																																																
	①女性化乳房 を持っている 群	②女性化乳房を持っていない群																																																	
		①と年齢をマ ッチ	全員																																																
検出率	100%	100%	100%																																																
中央値	5.78	4.74	5.6																																																
平均値	8.19	6.83	9.13																																																
範囲	0.62～38.55	0.56～43.34	0.27～588.2																																																

	【oxo-MINP】			(ng/mL)
		①女性化乳房 を持っている 群	②女性化乳房を持っていない群	
			①と年齢をマ ッチ	全員
	検出率	99.4%	99.5%	97.4%
	中央値	3.47	2.53	3.29
	平均値	4.69	3.94	5.64
	範囲	<LOD(0.25)～ 22.21	0.22～26.26	<LOD～506.8
	【carboxy-MINP】			(ng/mL)
		①女性化乳房 を持っている 群	②女性化乳房を持っていない群	
			①と年齢をマ ッチ	全員
	検出率	100%	100%	100%
	中央値	7.22	6.83	7.66
	平均値	11.39	9.17	12.11
	範囲	0.82～90.86	0.65～38.95	0.65～671.0
	【DINP 代謝物合計】			
		①女性化乳房 を持っている 群	②女性化乳房を持っていない群	
			①と年齢をマ ッチ	全員
	中央値	23.55	20.14	23.48
	平均値	34.13	27.82	38.09
	範囲	2.20～202.7	2.76～141.3	2.24～2,665
結果など	尿中 MINP、OH-MINP、oxo-MINP、carboxy-MINP 及び DINP 代謝物合計の濃度と女性化乳房、思春期のタイミングとの間に関連は認められなかった。尿中総 DINP 代謝物濃度の第 4 四分位群において、血清中テストステロン濃度が検出された男児の数は、第 1 四分位群より低かった (p<0.01)。			

文献番号	9				
参照文献	Frederiksen et al. 2012				
研究デザイン	横断研究				
対象集団等	デンマーク、 健康な女兒 725 名（5.6～19.1 歳）、 このうち思春期早発症 25 名、 2005～2008 年				
ばく露指標	12 種のフタル酸エステル代謝物（MINP、OH-MINP、oxo-MINP、carboxy-MINP など）の尿中濃度				
エンドポイント	性発達（乳房、陰毛）、血清中性ホルモン濃度（FSH、LH、エストラジオール、テストステロン）				
調整因子	年齢				
解析方法	多変量直線回帰分析				
尿中代謝物濃度	非補正 (ng/mL)				
	測定代謝物	MINP	OH-MINP	oxo-MINP	caboxy-MINP
	検出率	54%	99.7%	99.7%	100%
	中央値	0.7	6.1	3.6	8.7
	平均値	1.3	9.3	5.7	13
	範囲	<LOD(0.61) ～21	<LOD(0.26) ～49	<LOD(0.25) ～103	0.2～284
結果など	乳房発達度を 5 段階（B1～B5）に分けた場合、B1 の尿中総 DINP 代謝物濃度が B2 より高く（p<0.05）、B3 が B4 より高く（p<0.05）、さらに B1 が B4 より高かった（p<0.005）。陰毛発達度を 5 段階（PH1～PH5）に分けた場合、PH1 の尿中総 DINP 代謝物濃度が PH4 より高かった（p<0.005）。さらに、PH2 に入る推定平均年齢について、尿中総 DINP 代謝物濃度の第 3 四分位群の年齢は第 1 四分位群より有意に高かった(p<0.05)。(尿中総 DINP 代謝物濃度の四分位群の数値の記載なし) 尿中 MINP、OH-MINP、oxo-MINP 及び carboxy-MINP 濃度と血清中性ホルモン濃度との間に関連が認められなかった。 ※総 DINP 代謝物：MINP、OH-MINP、oxo-MINP、carboxy-MINP の和				

〈略称〉 FSH：卵胞刺激ホルモン、LH：黄体形成ホルモン

文献番号	10													
参照文献	Mouritsen et al. 2013													
研究デザイン	コホート													
対象集団等	デンマーク、 健康な男児 84 名及び女児 84 名、 6 か月毎に 5 年間追跡、 5.9～12.8 歳（調査開始時）、2006～2010 年													
ばく露指標	14 種のフタル酸エステル代謝物（MINP、OH-MINP、oxo-MINP、carboxy-MINP など）の尿中濃度													
エンドポイント	血清中ホルモン濃度（FSH、LH、エストラジオール、テストステロン、IGF-1、DHEAS、 Δ 4-アンドロステンジオン（Adion））、思春期発達（乳房、精巣容積、陰毛）													
調整因子	記載なし													
解析方法	記載なし													
尿中代謝物濃度	非補正 (ng/mL) <table border="1" data-bbox="432 996 1289 1205"> <tr> <td></td><td>男児</td><td>女児</td></tr> <tr> <td>測定代謝物</td><td colspan="2">総 DINP 代謝物</td></tr> <tr> <td>幾何平均値</td><td>36</td><td>27</td></tr> <tr> <td>範囲</td><td>2～1,194</td><td>3～336</td></tr> </table> ※ 総 DINP 代謝物：MINP、OH-MINP、oxo-MINP 及び carboxy-MINP の和			男児	女児	測定代謝物	総 DINP 代謝物		幾何平均値	36	27	範囲	2～1,194	3～336
	男児	女児												
測定代謝物	総 DINP 代謝物													
幾何平均値	36	27												
範囲	2～1,194	3～336												
結果など	【男児】 11 歳男児では、血清中 LH 濃度は尿中総 DINP 代謝物排泄量低値群（体重当たりの尿中排泄量が幾何平均値より少ない群）が高値群より高かった（$p<0.05$）。13 歳男児では、血清中 FSH、テストステロン及び IGF-1 濃度並びに体重は尿中総 DINP 代謝物排泄量低値群が高値群より高かった（$p<0.05$）。 思春期発達度及び他の血清中ホルモン濃度においては尿中総 DINP 排泄量との間に関連が認められなかった。 【女児】 10 歳女児では、体重は尿中総 DINP 代謝物排泄量低値群が高値群より大きかった（$p<0.05$）。 思春期発達度及び血清中ホルモン濃度においては尿中総 DINP 排泄量との間に関連が認められなかった。													

〈略称〉 FSH：卵胞刺激ホルモン、LH：黄体形成ホルモン、IGF-1：インスリン様成長因子-1、

DHEAS : 硫酸デヒドロエピandroステンジオン

⑤ アレルギー性疾患との関連性

文献番号	1 1																					
参照文献	Hoppin et al. 2013																					
研究デザイン	横断研究																					
対象集団等	米国、 NHANES(2005～2006)に参加した成人 1,546 名及び若年者(6～17 歳)779 名、 2005～2006 年																					
ばく露指標	15 種のフタル酸エステル代謝物(MINP、carboxy-MINP など)の尿中濃度																					
エンドポイント	アレルギー症状（アレルギー、喘息、花粉症、かゆみを伴う発疹、鼻炎、喘鳴）、アレルギー感作（血清中の 19 種（卵白、ピーナッツ、マウス、ゴキブリ等のアレルゲン）の特異的 IgE を測定し、少なくとも 1 つのアレルゲンに対して 0.35 kU/L 以上を陽性と定義） アレルギー症状は過去の 1 年の上記 6 種の症状の有無に関する質問票調査における自己申告に基づく																					
調整因子	年齢、人種/民族、性別、クレアチニン、BMI、コチニン																					
解析方法	ロジスティック回帰分析																					
尿中代謝物濃度	クレアチニン補正 (μg/g Cr) <table><tr><td>測定代謝物</td><td>MINP</td><td>carboxy-MINP</td></tr><tr><td>検出率</td><td>13.0%</td><td>95.1%</td></tr><tr><td>中央値</td><td><LOD(1.2)</td><td>4.98</td></tr><tr><td>幾何平均値</td><td>1.05</td><td>5.35</td></tr><tr><td>幾何平均誤差</td><td>0.02</td><td>0.36</td></tr><tr><td>IQR</td><td><LOD～<LOD</td><td>2.35～10.86</td></tr><tr><td>最大値</td><td>3.52</td><td>52.74</td></tr></table>	測定代謝物	MINP	carboxy-MINP	検出率	13.0%	95.1%	中央値	<LOD(1.2)	4.98	幾何平均値	1.05	5.35	幾何平均誤差	0.02	0.36	IQR	<LOD～<LOD	2.35～10.86	最大値	3.52	52.74
測定代謝物	MINP	carboxy-MINP																				
検出率	13.0%	95.1%																				
中央値	<LOD(1.2)	4.98																				
幾何平均値	1.05	5.35																				
幾何平均誤差	0.02	0.36																				
IQR	<LOD～<LOD	2.35～10.86																				
最大値	3.52	52.74																				
結果など	尿中 carboxy-MINP 濃度とアレルギー症状との間に関連は認められなかった。さらに、アレルギー感作についても関連は認められなかった。 ※ MINP は検出率が 25%未満だったためエンドポイントとの関連性は解析されなかった。																					

〈略称〉 NHANES：米国国民健康栄養調査、BMI：肥満度指数 BMI＝体重/(身長)² (kg/m²)、
IQR：四分位範囲

⑥ 炎症、酸化ストレスマーカーとの関連性

文献番号	1 2																			
参考文献	Ferguson et al. 2011																			
研究デザイン	横断研究																			
対象集団等	米国、 NHANES(1999～2006)に参加した男女 10,031 名(妊婦を除く)、 6 歳以上、 1999～2006 年																			
ばく露指標	15 種のフタル酸エステル代謝物(MINP、carboxy-MINP など)の尿中濃度																			
エンドポイント	血清中の炎症マーカー(C 反応性タンパク(CRP))と酸化ストレスマーカー(γ グルタミルトランスペプチダーゼ(GGT))																			
調整因子	年齢、性別、人種・民族、血清中コチニン、世帯収入/貧困基準収入、BMI、尿中クレアチニン																			
解析方法	多変量直線回帰分析																			
尿中代謝物濃度	クレアチニン補正 (μg/g Cr) <table> <tr> <th>測定代謝物</th><th>MINP</th><th>carboxy-MINP</th></tr> <tr> <td>検出率</td><td>8.1%</td><td>96.3%</td></tr> <tr> <td>中央値</td><td><LOD</td><td>4.56</td></tr> <tr> <td>幾何平均値</td><td>算出せず</td><td>5.29</td></tr> <tr> <td>IQR</td><td><LOD～<LOD</td><td>2.61～9.26</td></tr> <tr> <td>最大値</td><td>133</td><td>3,876</td></tr> </table> ※ LOD 値の記載なし		測定代謝物	MINP	carboxy-MINP	検出率	8.1%	96.3%	中央値	<LOD	4.56	幾何平均値	算出せず	5.29	IQR	<LOD～<LOD	2.61～9.26	最大値	133	3,876
測定代謝物	MINP	carboxy-MINP																		
検出率	8.1%	96.3%																		
中央値	<LOD	4.56																		
幾何平均値	算出せず	5.29																		
IQR	<LOD～<LOD	2.61～9.26																		
最大値	133	3,876																		
結果など	尿中 carboxy-MINP 濃度(対数)と炎症マーカー(CRP)(対数)及び酸化ストレスマーカー(GGT)(対数)との間に関連は認められなかった。 ※ MINP は検出率が 75%未満であったため、エンドポイントとの関連性について解析されなかった。																			

〈略称〉CRP：C 反応性タンパク、GGT：γ グルタミルトランスペプチダーゼ、BMI：肥満度指数 BMI＝体重/(身長)² (kg/m²)、IQR：四分位範囲

文献番号	1 3		
参照文献	Ferguson et al. 2012		
研究デザイン	横断研究		
対象集団等	米国、 NHANES（1999～2006）に参加した男女 10,026 名（妊婦を除く）、 6 歳以上、 1999～2006 年		
ばく露指標	15 種のフタル酸エステル代謝物（MINP、carboxy-MINP など）の尿中濃度		
エンドポイント	血中の炎症マーカー（アルカリホスファターゼ（ALP）、絶対好中球数（ANC）、フェリチン及びフィブリノゲン）、酸化ストレスマーカー（ビリルビン）		
調整因子	年齢、性別、人種・民族、血清中コチニン、PIR(世帯収入/貧困基準収入)、BMI、尿中クレアチニン		
解析方法	多変量直線回帰分析		
尿中代謝物濃度	クレアチニン補正 (μg/g Cr)		
	測定代謝物	MINP	carboxy-MINP
	検出率	8.1%	96.3%
	中央値	<LOD	4.56
	幾何平均値	算出せず	5.29
	IQR	<LOD～<LOD	2.61～9.26
	最大値	133	3,876
	※ LOD 値の記載なし		
結果など	尿中 carboxy-MINP 濃度と炎症マーカー（ALP、ANC、フェリチン、フィブリノゲン）及び酸化ストレスマーカー（ビリルビン）との間に関連は認められなかった。 ※ MINP は検出率が 75%未満であったため、エンドポイントとの関連性について解析されなかった。		

〈略称〉 NHANES：米国国民健康栄養調査、ALP：アルカリホスファターゼ、ANC：絶対好中球数、BMI：肥満度指数 $\text{BMI} = \text{体重}/(\text{身長})^2$ (kg/m^2)、IQR：四分位範囲

⑦ 甲状腺機能に対する影響

文献番号	1 4																																																										
参照文献	Boas et al. 2010																																																										
研究デザイン	横断研究																																																										
対象集団等	デンマーク、 小児 845 名（男児 503 名、女児 342 名）、 4～9 歳、 2006 年 1 月～2007 年 8 月																																																										
ばく露指標	12 種のフタル酸エステル代謝物（MINP、OH-MINP、oxo-MINP、carboxy-MINP など）の尿中濃度																																																										
エンドポイント	甲状腺機能（血清中の総 T4、遊離 T4、総 T3、遊離 T3 及び TSH）、 血清中 IGF-1、血清中インスリン様成長因子結合タンパク-3(IGFBP-3)及び身長（身長 SD スコア及びその増加等）																																																										
調整因子	年齢、性別、出生時身長（全て又は一部）																																																										
解析方法	多変量直線回帰分析																																																										
尿中代謝物濃度	クレアチニン補正 【MINP】 (µg/g Cr) <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>男児</th><th>女児</th><th>全員</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>検出率</td><td></td><td></td><td>49%</td></tr> <tr> <td>中央値</td><td>1.0</td><td>1.1</td><td>1.0</td></tr> <tr> <td>幾何平均値</td><td>1.7</td><td>2.0</td><td>1.6</td></tr> <tr> <td>範囲</td><td><LOD～1,194</td><td><LOD～45</td><td><LOD～1,194</td></tr> <tr> <td>IQR</td><td><LOD～2.7</td><td><LOD～3.3</td><td><LOD～2.9</td></tr> </tbody> </table> ※ LOD:0.62 µg/L（非補正值） 【OH-MINP】 (µg/g Cr) <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>男児</th><th>女児</th><th>全員</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>検出率</td><td></td><td></td><td>98%</td></tr> <tr> <td>中央値</td><td>8.4</td><td>7.4</td><td>7.8</td></tr> <tr> <td>幾何平均値</td><td>8.9</td><td>7.6</td><td>8.0</td></tr> <tr> <td>範囲</td><td>1.6～754</td><td><LOD～292</td><td><LOD～754</td></tr> <tr> <td>IQR</td><td>5.5～14</td><td>4.9～9.9</td><td>5.3～12</td></tr> </tbody> </table> ※ LOD: 0.31 µg/L（非補正值） 【oxo-MINP】 (µg/g Cr) <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>男児</th><th>女児</th><th>全員</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>検出率</td><td></td><td></td><td>99%</td></tr> </tbody> </table>				男児	女児	全員	検出率			49%	中央値	1.0	1.1	1.0	幾何平均値	1.7	2.0	1.6	範囲	<LOD～1,194	<LOD～45	<LOD～1,194	IQR	<LOD～2.7	<LOD～3.3	<LOD～2.9		男児	女児	全員	検出率			98%	中央値	8.4	7.4	7.8	幾何平均値	8.9	7.6	8.0	範囲	1.6～754	<LOD～292	<LOD～754	IQR	5.5～14	4.9～9.9	5.3～12		男児	女児	全員	検出率			99%
	男児	女児	全員																																																								
検出率			49%																																																								
中央値	1.0	1.1	1.0																																																								
幾何平均値	1.7	2.0	1.6																																																								
範囲	<LOD～1,194	<LOD～45	<LOD～1,194																																																								
IQR	<LOD～2.7	<LOD～3.3	<LOD～2.9																																																								
	男児	女児	全員																																																								
検出率			98%																																																								
中央値	8.4	7.4	7.8																																																								
幾何平均値	8.9	7.6	8.0																																																								
範囲	1.6～754	<LOD～292	<LOD～754																																																								
IQR	5.5～14	4.9～9.9	5.3～12																																																								
	男児	女児	全員																																																								
検出率			99%																																																								

	中央値	4.1	3.9	4.0
	幾何平均値	4.4	3.9	4.1
	範囲	<LOD～296	0.2～137	<LOD～296
	IQR	2.8～6.2	2.6～5.2	2.7～5.8
	※ LOD: 0.16 µg/L (非補正值)			
	【carboxy-MINP】 (µg/g Cr)			
		男児	女児	全員
	検出率			100%
	中央値	10	12	11
	幾何平均値	12	12	12
結果など	範囲	1.9～2,241	1.4～574	1.4～2,241
	IQR	6.9～18	7.5～18	7.2～18
	【全員】			
	尿中 oxo-MINP 及び carboxy-MINP 濃度 (対数) と血清中 IGF-1 濃度との間に負の関連が認められた (それぞれ p=0.028、p=0.006)。			
	尿中 carboxy-MINP 濃度 (対数) と身長 SD スコアとの間に負の関連が認められた (p=0.039)。			
	尿中 OH-MINP 及び oxo-MINP 濃度 (対数) と 0 歳から 3 歳までの身長 SD スコアの変化との間に負の関連が認められた (それぞれ p=0.046、p=0.036)。			
	【男児】			
	尿中 OH-MINP、oxo-MINP 及び carboxy-MINP 濃度 (対数) と血清中 IGF-1 濃度との間に負の関連が認められた (それぞれ p=0.016、p=0.034、p=0.020)。			
	【女児】			
	尿中 OH-MINP 及び carboxy-MINP 濃度 (対数) と血清中 TSH 濃度との間に負の関連が認められた (それぞれ p=0.025、0.048)。			
	尿中 oxo-MINP 濃度 (対数) と身長 SD スコアとの間に負の関連が認められた (p=0.031)。			
	尿中 oxo-MINP 濃度 (対数) と 0 歳から 3 歳までの身長 SD スコアの変化との間に負の関連が認められた (p=0.032)。			

〈略称〉 TSH : 甲状腺刺激ホルモン、IGF-1 : インスリン様成長因子-1、IGFBP-3 : インスリン様成長因子結合タンパク-3、IQR : 四分位範囲

⑧ 体格への影響

文献番号	1 5														
参照文献	Buser et al. 2014														
研究デザイン	横断研究														
対象集団等	米国、 NHANES（2007～2010）に参加した小児・青年（6～19 歳）及び成人（20 歳以上） 調査に参加した人数は記載なし、 2007～2010 年														
ばく露指標	10 種のフタル酸エステル代謝物（carboxy-MINP など）の尿中濃度														
エンドポイント	肥満、過体重 【小児・青年】 BMI Z スコアに基づき肥満を判断 肥満（obesity）：BMI が 95 パーセンタイル以上 過体重（over weight）：BMI が 85 以上 95 パーセンタイル未満 【成人】 BMI に基づき肥満を判断 肥満（obesity）：BMI が 30 以上 過体重（over weight）：BMI が 25～29.9														
調整因子	【小児・青年】 年齢、人種／民族、カロリー摂取量、血清中コチニン量、尿中クレアチニン、収入 【成人】 年齢、性別（gender）、人種／民族、カロリー摂取量、レクリエーション活動、血清中コチニン量、教育水準、喫煙、飲酒、糖尿病														
解析方法	多変量ロジスティック回帰分析														
尿中代謝物濃度	非補正 測定代謝物：carboxy-MINP 【小児・青年】 (ng/mL) <table border="1" data-bbox="427 1715 1295 2022"> <thead> <tr> <th></th><th>幾何平均値 SE</th><th>第 1 四分位群</th><th>第 4 四分位群</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全員</td><td>12.43 0.94</td><td>≤5.50</td><td>>26.09</td></tr> <tr> <td>過体重</td><td>12.28 1.37</td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>				幾何平均値 SE	第 1 四分位群	第 4 四分位群	全員	12.43 0.94	≤5.50	>26.09	過体重	12.28 1.37		
	幾何平均値 SE	第 1 四分位群	第 4 四分位群												
全員	12.43 0.94	≤5.50	>26.09												
過体重	12.28 1.37														

	肥満	14.81		
		1.84		
	正常体重※	11.85		
		0.92		
	※ 低体重を含む			
	【成人】			
		幾何平均値	第 1 四分位群	第 4 四分位群
		SE		
	全員	8.59	≤3.46	>20.59
		0.52		
過体重	8.69			
	0.72			
肥満	10.44			
	0.67			
正常体重※	6.84			
	0.55			
※ 低体重を含む				
結果など	【小児・青年】			
	尿中 carboxy-MINP 濃度と肥満及び過体重との間に関連は認められなかった。			
	【成人】			
	〈全員〉			
	肥満の OR について、尿中 carboxy-MINP 濃度の第 1 四分位群に対する第 4 四分位群の OR は 1.75(95%CI:1.25～2.47)であった。			
	〈男性〉			
	尿中 carboxy-MINP 濃度と肥満及び過体重との間に関連は認められなかった。			
	〈女性〉			
	肥満の OR について、尿中 carboxy-MINP 濃度の第 1 四分位群に対する第 4 四分位群の OR は 1.97(95%CI:1.33～2.92)であった。			

〈略称〉 BMI：肥満度指数 BMI＝体重/(身長)² (kg/m²)

表Ⅲ-19 DINP 推定一日摂取量の試算結果 (μg/kg 体重/日)

文献 番号	測定 代謝物等	中央値	平均値 (SD)	範囲等	文献名
1	MINP	1.0	1.3 ¹⁾ (2.1)	範囲 0.2～6.1	Jurewicz et al. 2013
2	MINP	0.5	1.2 (3.5)	5パーセンタイル～ 95パーセンタイル 0.1～3.8	Joensen et al. 2010
	carboxy-MINP	1.7	2.9 (5.8)	5パーセンタイル～ 95パーセンタイル 0.3～9.1	
4	MINP	男	妊娠	/	Buck Louis et al. 2014
			非妊娠	0.04 ¹⁾ (0.02～ 0.06 ²⁾)	
		女	妊娠	0.08 ¹⁾ (0.06～ 0.11 ²⁾)	
			非妊娠	0.05 ¹⁾ (0.04～ 0.08 ²⁾)	
5	carboxy-MINP	早産群	0.21	/	Meeker et al. 2009
		非早産群	0.16	/	
15	carboxy-MINP	全員	/	1.87 ¹⁾ (0.11 ³⁾)	Buser et al. 2014
		過体重	/	1.89 ¹⁾ (0.16 ³⁾)	
		肥満	/	2.27 ¹⁾ (0.15 ³⁾)	

		正 常 体 重		1.49 ¹⁾ (0.12 ³⁾)		
--	--	------------	--	---	--	--

1) 幾何平均値

2) 幾何平均値の 95%CI

3) 幾何平均誤差

Ⅳ. ヒトに対するばく露量の推定

フタル酸ジエステル類のヒトに対するばく露量の推定には、環境媒体中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量からの推計の二つの方法が一般に用いられている。

1. 環境媒体からのばく露

(1) 空気

① 大気

環境庁が 2000 年春期に行った全国 20 地点における一般環境（工業地域、住居地域、郊外各 6 地点、東京及び大阪各 1 地点）についての調査では、20 地点全てにおいて大気中から DINP は検出されなかった（検出下限値 $0.011 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、定量下限値 $0.036 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ）（環境庁 2000）。

② 室内空気

Kanazawa ら（2010）が 2006 年 10 月から 2007 年 1 月にかけて札幌で行った室内空気中の半揮発性有機物質ばく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において、室内空気が 48 時間にわたり採取された。DINP は室内空気試料（ $n=39$ ）の 12.8% で検出され（検出下限値 $0.0649 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ）、検出濃度の範囲は $0.0649 \sim 0.192 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。なお、本調査では、室内空気はガス状物と粒子状物に分離せずに採取された。

(2) 飲料水等

可塑剤工業会が 1993 年～1997 年春季及び秋季に行った関東及び関西の計 22 地点（水源湖・河川水／8 か所、地下水／6 か所、水道水／4 か所、海水／4 か所）における DINP 濃度測定調査では、全ての時期及び地点において DINP は検出されなかった（定量下限値 $0.005 \text{ mg}/\text{L}$ ）（可塑剤工業会 1998）。

(3) ハウスダスト

Kanazawa ら（2010）が 2006 年 10 月から 2007 年 1 月にかけて札幌で行った室内中の半揮発性有機物質ばく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において、ハウスダストが床全面及び棚上部（ドア、額縁等を含む）から採取された。ハウスダスト中の DINP は棚試料の全て（ $n=41$ ）及び床試料の全て（ $n=41$ ）に検出され（検出下限値 $4.0 \text{ mg}/\text{kg}$ ）、検出濃度の中央値（範囲）は棚試料、床試料それぞれ $116 \text{ mg}/\text{kg}$ （ $4.0 \sim 13,100 \text{ mg}/\text{kg}$ ）及び $126 \text{ mg}/\text{kg}$ （ $10.6 \sim 1,200 \text{ mg}/\text{kg}$ ）であった。

上記の Kanazawa ら（2010）と同じ研究グループである Ait Bamai ら（2014a）は、2006 年 9 月～12 月に札幌、福島、名古屋、大阪、岡山及び福岡の一戸建て住宅 156 軒から採取したハウスダスト中の DINP を測定し、居住者 516 名の喘息及びアレルギーとの関連について調査した。ハウスダスト中の DINP は棚試料の 98.3%（n=120）及び床試料の全て（n=148）に検出され（検出下限値 4.0 mg/kg）、検出濃度の中央値（範囲）は棚試料、床試料それぞれ、92.3 mg/kg（4.0～13,100 mg/kg）及び 95 mg/kg（9.12～5,820 mg/kg）であった。

Ait Bamai ら（2014b）は、2009 年 10 月～11 月及び 2010 年 10 月～11 月に札幌の公立小学校に通う生徒の自宅 128 軒から採取したハウスダスト中の DINP を測定し、内装材との関連について調査した。ハウスダスト中の DINP は棚試料のすべて（n=128）及び床試料の全て（n=128）に検出され（検出下限値 2.0 mg/kg）、検出濃度の中央値（範囲）は棚試料、床試料それぞれ、203 mg/kg（18.0～15,500 mg/kg）及び 139 mg/kg（11.9～2,100 mg/kg）であった。

（４）食品

① 食品中からの DINP の検出実態

市販食品中からの DINP の検出実態に関しては、主に加工食品、包装食品及び乳幼児用食品についての調査が 2000～2001 年に行われている。調査結果を表 IV-1 に示す。

外海ら（2001）は、愛知県、新潟県、大阪府、兵庫県及び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 177 検体について、3 分析機関により分担して分析を行った。DINP は、フリーズドライ離乳食 3 検体中 1 検体（2,430 µg/kg）、乳幼児用おやつ 5 検体中 3 検体（171～1,830 µg/kg）、惣菜類 23 検体中 1 検体（358 µg/kg）及びレトルト離乳食 23 検体中 2 検体（27～64 µg/kg）から検出された。著者らは、DINP が最も高濃度に検出されたフリーズドライ離乳食について、1 回の摂食量及び対象月齢の乳児の標準体重に基づき、1 食当たりの DINP 摂取量を 2.80 µg/kg 体重と推定した。

表 IV-1 市販食品の DINP 検出実態（2000～2001 年）

大分類 (検体 数)	小分類	検体数	検出数	検出範囲 (µg/kg)	検出下限値 (µg/kg)	出典
飲料 (20)	日本酒	8	0	ND	3 又は 20 ¹⁾	外海ら 2001
	ワイン	3	0	ND	3	
	ビール	6	0	ND	20	

	非アルコール飲料	3	0	ND	20
油脂類 (17)	バター	3	0	ND	200
	マーガリン	3	0	ND	200
	ファットスプレッド	3	0	ND	200
	植物油	8	0	ND	200
調味料 (9)	ケチャップ	3	0	ND	20
	ドレッシング	3	0	ND	20
	マヨネーズ	3	0	ND	20
乳製品 (9)	チーズ	3	0	ND	60
	牛乳	3	0	ND	30
	アイスクリーム	3	0	ND	60
菓子類 (9)	ビスケット	3	0	ND	60
	チョコレート	3	0	ND	60
	スナック菓子	3	0	ND	60
パン・麺 類 (11)	麺類	6	0	ND	3
	パン類	5	0	ND	3
魚肉・畜 肉加工品 (16)	ハム・ソーセージ類	8	0	ND	3
	餃子、焼売類	8	0	ND	3
惣菜類 (23)	魚肉練製品、コロッ ケ・フライ、キムチ 等	23	1	358	3
即席食品 (20)	レトルト食品	14	0	ND	6 又は 20 ¹⁾
	フリーズドライ食品	3	0	ND	200
	カップ麺	3	0	ND	60
ベビーフ ード (31)	レトルト離乳食	23	2	27～64	6 又は 20 ¹⁾
	フリーズドライ離乳 食	3	1	2,430	200
	乳児用おやつ	5	3	171～ 1,830	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）	6	0	ND	20

ND：不検出

1) 分析を2機関で分担したため検出下限値が異なる。

② 食事調査

外海ら（2002）及び Tsumura ら（2003）は、新潟県、愛知県及び大阪府の計3病院における陰膳調査を実施した。2001年7～9月における、各病院の任意の連続一週間の病院給食21食（計63検体）が、当該地方の計3分析機関により分析された。各機関におけるDINPの検出下限値は6、5及び4 ng/gであり、検出下限値5 ng/gの分析機関が測定した21検体中3検体からDINPが検出（7～24 ng/g）された。一方、他の2機関が測定した検体からは検出されなかった。Tsumura ら（2003）は、この結果に基づき3病院全体での一日平均摂取量を4.7 µg/人/日と推定している（不検出検体は各分析機関における検出下限値の50%のDINPを含むと仮定）¹¹。

市販弁当等について、津村ら（2001）及び外海ら（2001）は、大阪市内で2000年8月（市販弁当）又は2001年1月（ファストフード）に購入した19検体について調査を行った。DINPは弁当10検体のうち1検体から検出されたが、ファストフードからは検出されなかった。結果を表IV-2に示す。

表 IV-2 市販弁当等のDINP 検出実態

大分類 (検体数)	小分類	検出数	検体数	検出濃度 (µg /kg)	検出下限値 (µg /kg)	購入時期	出典
弁当(10)	幕の内弁当	1	10	76	40	2000年8月	津村ら 2001
ファスト フード(9)	ハンバーガーセット	0	3	ND	6	2001年1月	外海ら 2001
	牛丼	0	3	ND	10		
	宅配ピザ	0	3	ND	10		

ND：不検出

（5）玩具

乳幼児に特有なばく露経路の一つに、フタル酸エステル類を含有するおもちゃ等のマウジング（mouthing）¹²などによる経口ばく露が指摘されている。

阿部ら（2012）は、2009年に市販PVC玩具中の可塑剤使用実態を調査した。東京都内、神奈川県内及び茨城県内で購入したPVC製玩具101検体について調査したところ、DINPは指定玩具¹³及びその部品46検体からは検出されなかったが、指定外

¹¹ 外海ら（2002）及び Tsumura ら（2003）は同じデータを用いているが、DINPの平均摂取量の算出方法が異なる。外海ら（2002）は、不検出検体は各分析機関における検出下限値の20%のDINPを含むと仮定し、2.4 µg/人/日と算出した。

¹² 乳幼児の自発的行動で、目的は探索行動と感覚的満足と考えられている。具体的にはおもちゃやおしゃぶりを含め、乳幼児の手の届く範囲の品物を口に入れる行動（厚生労働省 2010a）。

¹³ 乳幼児が接触することによりその健康を損なうおそれがあるものとして、厚生労働大臣の指定するおもちゃ

玩具及びその部品 55 検体からは 14 検体で検出され（検出率 25%）、含有量の平均値は 9.8%、最大値は 32%であった（定量下限値：0.025%）。

2010 年に、厚生労働省は、日本の乳幼児のマウジング行動調査の結果及び可塑剤として DINP を含有するポリ塩化ビニル製の試験片を用いた成人による唾液中溶出試験の結果に基づき、乳幼児のマウジングによる推定ばく露量を試算した。おもちゃ（おしゃぶりを除く）からの DINP ばく露量の 50 パーセンタイル値は 13.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、95 パーセンタイル値は 36.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、最大ばく露量は 74.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と推定された。また、おしゃぶりのマウジングを含めた総ばく露量はそれぞれ 15.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、49.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日及び 169 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と試算された（厚生労働省 2010a）。

なお、国内では、指定おもちゃ¹³について、2010 年以前から 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使用することは禁止されており、2010 年以降、規制対象とする材料が、ポリ塩化ビニルを主成分とする合成樹脂に限定せず、可塑化された材料¹⁴からなる部分に拡大された（厚生労働省 2010b）。

（6）ばく露経路の積算に基づくヒトの一日摂取量推定

本専門調査会において、上記（1）～（4）に記載した空気、飲料水等、食事及びハウスダスト中の DINP 検出濃度に関する文献データを用いて、日本人（成人）の DINP 摂取量を試算した。

① DINP の推定一日摂取量（平均的な見積もり）

空気については、大気から DINP は検出されておらず、室内空気における DINP の検出率は 12.8%であったため、検出下限値の 50%の DINP を含むと仮定し、室内空気中の DINP の検出濃度を報告した文献（Kanazawa ら（2010））の検出下限値（0.0649 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）の 1/2 である 0.0325 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ を用いた。

飲料水については、水道水や水源湖・河川水等で検出されなかったため、検出下限値の 50%の DINP を含むと仮定し、飲料水等の DINP の検出濃度を報告した文献（可塑剤工業会 1998）の検出下限値（0.005 mg/L ）の 1/2 である 0.0025 mg/L を用いた。

食事については、病院給食の陰膳調査の結果が報告されており、調査した 3 病院全体での一日平均摂取量（63 検体中 3 検体から検出、不検出検体は各分析機関における検出下限値の 50%の DINP を含むと仮定）である 4.7 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ （Tsumura ら（2003））を用いた。

¹⁴ 「可塑化された材料」とは、可塑剤が使用された材料をいう。ここでいう「可塑化」とは、樹脂に対して、その成形加工を容易にし、若しくは、柔軟性を与えるために、樹脂の分子鎖間に入り込むように配合される添加剤である（厚生労働省 2010b）。

ハウスダストについては、床及び棚上部（ドア、額縁等を含む）から採取されたハウスダスト中の DINP 検出濃度を報告した文献のうち、最も高い中央値である 203 mg/kg（棚試料、Ait Bamai ら（2014b））を用いた。

上記の文献データを用いて算出した日本人（成人）の DINP の推定一日摂取量（平均的な見積もり）は、0.4 µg/kg 体重/日であった。それぞれのばく露経路からの DINP の一日摂取量の推定結果を表Ⅳ-3 に示す。

なお、空気、飲料水及び食事については DINP 検出率が低く、不検出検体は検出下限値の 1/2 の値と仮定して推定したこと及びハウスダストについては検出値の幅が大きくかつ分布が不明であることから検体間の差が大きく、当該推定一日摂取量については日間変動や個人差が大きいと考えられる。

表Ⅳ-3 ばく露経路（空気、食事、ハウスダスト）の積算に基づく日本人の DINP 推定一日摂取量（平均的な見積もり）

ばく露経路		ばく露媒体中 DINP 濃度	ばく露媒体の 一日摂取量 [仮定]	推定一日摂取 量 (µg/人/日)	体重 1 kg あた り推定一日摂 取量 (µg/kg 体 重/日) [体 重 55.1 kg ⁶⁾ と仮定]
吸入	空気	0.0325 µg/m ³ ¹⁾	20 m ³ /人/日 ³⁾	0.65	
	飲料水	2.5 µg/L	2 L/日 ³⁾	5	
経口	食事			4.7 ⁵⁾	
	ハウスダ スト	203,000 µg/kg ²⁾	0.00005 kg/人/ 日 ⁴⁾	10.15	
合計				20.50	0.4

1) Kanazawa ら（2010）

2) Ait Bamai ら（2014b）

3) 内閣府 食品安全委員会（2015a）

4) Oomen ら(2008) (RIVM Report no.609021064)

5) Tsumura ら（2003）

6) 日本人の国民平均（内閣府食品安全委員会（2014））

② DINP の推定一日摂取量（最大見積もり）

空気については、大気及び室内空気における DINP 検出濃度を報告した文献のうち、

最も高い値である 0.192 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (Kanazawa ら (2010)) を用いた。

飲料水については、水道水や水源湖・河川水等で検出されなかったため、飲料水等の DINP の検出濃度を報告した文献 (可塑剤工業会 1998) の検出下限値である 0.005 mg/L を用いた。

食事については、病院給食の陰膳調査の結果が報告されており、調査した 3 病院における一食当たりの DINP 検出濃度のうち、最も高い値である 0.024 $\mu\text{g}/\text{g}$ (Tsumura ら (2003)) を用いた。

ハウスダストについては、床及び棚上部 (ドア、額縁等を含む) から採取されたハウスダスト中の DINP 検出濃度を報告した文献のうち、最も高い値である 15,500 mg/kg (棚試料、Ait Bamai ら (2014b)) を用いた。

上記の文献データを用いて算出した日本人 (成人) の DINP の推定一日摂取量 (最大見積もり) は、15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日であった。それぞれのばく露経路からの DINP の一日摂取量の推定結果を表IV-4 に示す。

表IV-4 ばく露経路 (空気、食事、ハウスダスト) の積算に基づく日本人の DINP 推定一日摂取量 (最大見積もり)

ばく露経路		ばく露媒体中 DINP 濃度	ばく露媒体の 一日摂取量 [仮定]	推定一日摂取 量 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)	体重 1 kg あた り推定一日摂 取量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体 重/日) [体 重 55.1 kg ⁶⁾ と仮定]
吸入 経口	空気	0.192 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ¹⁾	20 $\text{m}^3/\text{人}/\text{日}$ ⁴⁾	3.84	
	飲料水	5 $\mu\text{g}/\text{L}$	2 $\text{L}/\text{日}$ ⁴⁾	10	
	食事	0.024 $\mu\text{g}/\text{g}$ ²⁾	2000 $\text{g}/\text{人}/\text{日}$ ⁴⁾	48	
	ハウスダ スト	15,500,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ³⁾	0.00005 $\text{kg}/\text{人}/$ 日 ⁵⁾	775	
合計				836.84	15

1) Kanazawa ら (2010)

2) Tsumura ら (2003)

3) Ait Bamai ら (2014b)

4) 内閣府 食品安全委員会 (2015a)

5) Oomen ら (2008) (RIVM Report no.609021064)

6) 日本人の国民平均 (内閣府食品安全委員会 2014)

2. バイオモニタリングデータ

尿中に排泄されるモノエステル体など各種のフタル酸エステル代謝物の濃度は、様々な経路によるフタル酸エステルばく露を横断的に反映するため、ヒトのフタル酸エステルばく露量の推定に用いられている。

(1) DINP の尿中代謝物濃度からの推定一日摂取量の換算

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（親化合物）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 ら（2003））。

$$\text{Intake } (\mu\text{g/kg 体重/日}) = \frac{\text{UE } (\mu\text{g/g Cr}) \times \text{CE } (\text{mg/kg 体重/日})}{\text{Fue} \times 1000 \text{ (mg/g)}} \times \frac{\text{MWd}}{\text{MWm}} \quad [1]$$

式 [1] において、UE×CE の項はスポット尿サンプルのデータを 24 時間ばく露に対応させるために外挿する際の補正項¹⁵であり、UE はクレアチニン 1 g 当たりのフタル酸モノエステル尿中排泄量 (μg)¹⁶、CE は kg 体重当たりのクレアチニン一日排泄量 (mg/kg 体重/日)¹⁷である。F_{ue} はフタル酸ジエステル（親化合物）の摂取量に対するフタル酸モノエステルの尿中排泄量のモル比（モル分画排泄率値：fractional urinary excretion factor）、MWd はフタル酸ジエステル（親化合物）の分子量（DINP では 418.6）、MWm はフタル酸モノエステルの分子量（MINP では 292.4、carboxy-MINP では 322.4）である（David 2000、Qian ら（2015））。

DINPの経口摂取量に対するMINP及びcarboxy-MINPの尿中へのモル分画排泄率値F_{ue}はそれぞれ、0.03及び0.099が用いられている（Qianら（2015））。

CEについては、男性は23 mg/kg体重/日、女性は18 mg/kg体重/日が用いられている（Kohnら（2000））。

¹⁵ クレアチニンによる補正のほか、尿量による補正も用いられている（Koch and Calafat 2009）。

¹⁶ スポット尿の場合、尿の濃縮・希釈の影響を除外するため、同じ尿のクレアチニン濃度を測定し、単位クレアチニン濃度あたりに換算したフタル酸モノエステルの排泄量が用いられる（内閣府食品安全委員会 2010）。

¹⁷ クレアチニンの尿中排出量（24 時間）は主として筋肉のクレアチン総量（したがって筋肉量）に比例し、成人では体重当たりほぼ一定しており食事性因子や尿量などにはほとんど影響されない（南山堂医学大辞典 1998）。尿中クレアチニン量は、筋肉量と関連しているために、男性では女性より高く、また、高齢者では低くなる傾向がある（内閣府食品安全委員会 2010）。

（２）DINP の尿中代謝物濃度実態及び日本人の推定一日摂取量

牧野ら（2007）は、2006 年度に調査した愛知県衛生研究所に勤務する健康な日本人成人男女計 36 名（男性 23 名、女性 13 名、24～59 歳）の尿中のフタル酸モノエステル濃度から、フタル酸ジエステルの一日摂取量を推定した。MINP はほとんどの検体で検出されず（検出率は 6%）、検出濃度の範囲は定量下限値未満（定量下限値は実測値で 1 ng/mL）～6.38 µg/g Cr であった。DINP の推定一日摂取量は算出されなかった¹⁸。

また、牧野ら（2008）は、2007 年度の調査で健康な 20 及び 30 歳代の日本人男女計 12 名（男性 7 名、女性 5 名、平均 31.8 歳）（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（平均 31.4 歳）の分娩翌日の尿を調査し、フタル酸ジエステルの一日摂取量を推定した。MINP はほとんど検出されず（検出率は対照群で 0%、周産期女性で 3.9%）、周産期女性における検出濃度の範囲は 0.5 未満～1.21 µg/g Cr であった。DINP の推定一日摂取量は算出されなかった¹⁹。

Suzuki ら（2010）は、2005～2008 年に採取した日本人の妊婦 149 名（平均±標準偏差 31.9±4.5 歳）のスポット尿の調査を行った。MINP は 7%の検体から検出された。尿中 MINP 濃度（実測値）の幾何平均値は 0.024 ng/mL、中央値は <LOD²⁰、範囲は<LOD～23.1 ng/mL であった。尿中 MINP 濃度（クレアチニン補正值）の幾何平均値は 0.031 µg/g Cr、最大値は 52.3 µg/g Cr であった。

これらの日本人の DINP の尿中代謝物濃度から算出した DINP の推定一日摂取量を表Ⅳ-5 に示す。

表Ⅳ-5 日本人の DINP の尿中代謝物濃度実態及び DINP の推定一日摂取量

n 数 (性別等)	年齢等 (歳)	尿の採取方法 (採取年月)	クレアチニン補正尿中 MINP 濃度 (µg/gCr)				文献	DINP の推定一日摂取量 (µg/kg 体重/日) 〈本専門調査会試算〉			
			平均値	中央値	最小	最大		平均値	中央値	最小	最大
36 名 (男 23・ 女 13)	24～ 59	スポット			<LOQ ₁₎	6.38	牧野ら 2007				6.24 ₂₎
12 名 (男 7・ 女 5)	20 及 び 30 歳代	スポット		<0.61	<0.61	<0.61	牧野ら 2008		<0.60 ₂₎	<0.60 ₂₎	<0.60 ₂₎

¹⁸ 牧野ら（2007）の LOQ（定量下限値）は MINP の実測値で 1 ng/mL であった。

¹⁹ 牧野ら（2008）の LOQ（定量下限値）は MINP の実測値で 0.2 ng/mL であった。MINP の検出率が低かった要因として、DINP は DEHP に次ぐ使用実績があるものの、DINP から生成された MINP から更に代謝され、その側鎖部分の水酸化様式が多岐にわたるため、MINP として検出されなかったと推測している。

²⁰ Suzuki ら（2010）の LOD（検出限界）は MINP の実測値で 0.036 ng/mL であった。

	平均 31.8										
51 名 (周産期 女性)	平均 31.4	スポッ ト (分娩 翌日)		<0.5	<0.5	1.21			<0.43	<0.43	1.04
149 名 (妊婦)	平均 31.9± 4.5	スポッ ト (2005 ～8 年)	0.031 ₃₎			52.3	Suzuki ら 2010	0.03 ₃₎			44.92

1) LOQ (定量下限値) は MINP の実測値で 1 ng/mL

2) 評価書案の換算式 [1] における CE について、男女の平均値である 20.5 mg/kg 体重/日を用いた。

3) 幾何平均値

3. ヒトに対するばく露状況のまとめ

本専門調査会において、空気、飲料水、食事及びハウスダスト中の DINP 検出濃度に関する文献データを用いて推定した日本人（成人）の DINP の推定一日摂取量（平均的な見積もり）は、0.4 µg/kg 体重/日であった。限られた検体数での調査ではあるが、一部の市販食品中に DINP が検出された報告があり、今後の市販食品中における DINP の検出実態に関する知見の蓄積が望まれる。

DINP 代謝物である MINP の尿中濃度から換算した DINP の推定一日摂取量（平均値）は 0.03 µg/kg 体重/日であった。DINP 推定一日摂取量の最大値の中には高い値（44.92 µg/kg 体重/日）もあった。

現時点で入手し得た文献から、日本人における DINP の平均的な摂取は、経口ばく露によるものが主であることが推測された。

V. 国際機関等の評価

1. 米国

(1) 米国環境健康科学研究所 (NIEHS)

国家毒性プログラム-ヒト生殖リスク評価センター (NTP-CERHR)

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

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

家庭内や職場において DINP にばく露されることが予想されるが、食品は主要なばく露源ではないと推測される。DINP ばく露量に関する情報は不十分であるため、CERHR 専門家パネルは保守的な立場に立ち、米国における一般成人の DINP ばく露量を 3~30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日未満と推定した。Kohn ら (2000) 及び David ら

(2000) による、DINP 代謝物の尿中濃度に基づいた DINP の一日ばく露量の試算では、調査対象者の 95%におけるばく露量は 1.7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日未満、最高ばく露量は 22 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日であった。CPSC の報告書 (2001) によれば、DINP を含む玩具をマウジング (mouthing) ²¹することにより、0~18 か月の子どもは最大 280 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、19~36 か月の子どもは最大 70 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日の DINP にばく露される可能性があるとしている。

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

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

専門家パネルの報告書公表後、妊娠 14 日から出生 3 日後までの間に DINP (CAS

²¹ 乳幼児の自発的行動で、目的は探索行動と感覚的満足と考えられている。具体的にはおもちゃやおしゃぶりを含め、乳幼児の手の届く範囲の品物を口に入れる行動 (厚生労働省 2010a)。

68515-48-0) 750 mg/kg 体重/日を雌ラットに投与し、雄の児動物の抗アンドロゲン様作用について調べられた (Gray ら (2000))。その結果、一部の雄ラットに雌のような乳輪/乳頭がみられたが、精巣重量、AGD、包皮分離の時期、尿道下裂、停留精巣などを含む雄性生殖器系の発達には影響が認められなかった。NTP (2003) は、この試験は DEHP 及び DBP など他のフタル酸エステル類と同様、雄ラットにおける生殖器系の発達について有害影響を示唆する証拠になり得るが、高用量かつ一用量で行われた試験であるため、ヒトへのリスクを評価する上での有用性は限定的であるとしている。

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

(2) 米国消費者製品安全委員会 (CPSC)

2010 年、CPSC は DINP の毒性レビューの結果を公表した。

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

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

動物試験でみられる非発がん性変化の主要なエンドポイントは肝臓及び腎臓であり、肝臓が最も感受性が高かった。2001 年、CHAP (Chronic Hazard Advisory Panel) は、肝臓への影響について、雄ラットの肝臓における海綿状変性 (嚢胞変性) の発生 (Lington ら (1997)) に基づくベンチマークドーズ²² (D₀₅) 12 mg/kg 体重/日に不確実係数 100 を適用して、ADI を 120 µg/kg 体重/日に設定した。腎臓への影響につ

²² ベンチマークドーズ：動物実験から得られる「用量-反応レベル」のグラフにおいて、有意な影響があるとされる反応レベル (BMR: Benchmark Response、通常発生毒性で 5%、一般毒性で 10%) をもたらす用量。(内閣府 食品安全委員会 2015b)

いて、ラットにおける腎毒性の NOAEL 88 mg/kg 体重/日 (Moore 1998a) に不確実係数 100 を適用して、ADI を 0.88 mg/kg 体重/日に設定した。

生殖毒性について、二世世代繁殖毒性試験において受胎能及び他の生殖系への影響を示さなかった (Waterman ら (2000)) ため、ADI は、この試験における最高投与量である NOAEL 665~802 mg/kg 体重/日に不確実係数 100 を適用し、6.6 mg/kg 体重/日に設定した。

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

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

2. 欧州連合 (EU)

(1) 欧州食品安全機関 (EFSA)

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

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

ラットでは生殖器官への明確な毒性は認められなかった。発生毒性について、軽微な発生影響並びに生児出生率及び生存率の低下に対し、それぞれの NOAEL は 500 mg/kg 体重/日及び 622 mg/kg 体重/日であった。母動物に対する毒性は体重低値と肝臓の変化のみであり、LOAEL は 114 mg/kg 体重/日であった。

DINP における毒性学的に重要な影響は、各種の試験で認められた肝臓への影響である。ラットを用いた 2 年間慢性毒性試験において、雄で血清中の肝臓酵素濃度の上昇を伴う肝海綿状変性の発生頻度増加並びに雌雄で肝臓及び腎臓の絶対及び相対重量

の増加が認められた (Exxon 1986)。専門家パネルはペルオキシソーム増殖に関連しない慢性の肝臓及び腎臓への影響についての NOAEL 15 mg/kg 体重/日に不確実係数 100 を適用して、TDI 0.15 mg/kg 体重/日を導出した。

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

専門家パネルは上記の食事由来の DINP 推定一日ばく露量である約 10 µg/kg 体重/日は、TDI を十分下回っているとしている。しかし、近年、食品中の DINP 濃度が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る。

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

(2) 欧州化学物質局 (ECB)

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

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

能であるとし、ひとつのリスク評価報告書としてまとめた。

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

表V-1 重要なエンドポイントを示している試験

エンドポイント	試験	LOAEL 所見	NOAEL	参照
反復投与毒性	2年間、 混餌、 ラット	358～442 mg/kg/日 (6,000 ppm) ALT 及び AST 増加 肝及び腎重量の増加 (絶対及び相対) 肝臓における病理組織学的所見	88 mg/kg 体重/日 (1,500 ppm)	Aristech (1994)
生殖毒性	一世代繁殖毒性試験、 混餌、 ラット	966 mg/kg/日 (1.5%) 出生率及び生存率低下	622 mg/kg 体重/日 (1%)	Exxon Biomedical Sciences (1996i)
	104 週間試験 ²³ 、 混餌、 マウス	742 mg/kg/日 (4,000ppm) 精巣重量の減少	276 mg/kg 体重/日 (1,500 ppm)	Aristech (1995c)
発生毒性	発生毒性試験、 混餌、 ラット	1,000 mg/kg/日 骨格及び内臓の変異	500 mg/kg 体重/日	Exxon Biomedical Sciences (1994)
	二世代繁殖毒性試験、 混餌、 ラット	159 mg/kg/日 (0.2%) 児動物の体重減少	設定されていない	Exxon Biomedical Sciences (1996)

²³ 当該試験は反復投与毒性試験として実施された試験である。

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（体重当たりに換算）と、動物試験データから得られた NOAEL 又は LOAEL 値に生体利用率を乗じた体内ばく露量との比として表される MOS（安全マージン）の値によるリスク判定により行われた。

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

労働者について、最小の MOS は、40（体内ばく露量 1.10 mg/kg/日、Aristech（1994）の試験における肝臓及び腎臓への影響に対する NOAEL 88 mg/kg 体重/日に生体利用率を乗じた値から算出）であった。消費者について、最小の MOS は、176（新生児（6 か月児未満）及び幼児（6 ヶ月～3 歳）が対象、体内ばく露量 0.25 mg/kg 体重/日、Aristech（1994）の試験における肝臓及び腎臓への影響に対する NOAEL 88 mg/kg 体重/日に生体利用率を乗じた値から算出）であった。環境を介したばく露について、最小の MOS は、282（幼児が対象、体内ばく露量 0.156 mg/kg/日、Aristech（1994）の試験における肝臓及び腎臓への影響に対する NOAEL 88 mg/kg 体重/日に生物学的利用率を乗じた値から算出）であった。それらを合算した複合ばく露について、最小の MOS は、成人において、職業ばく露がある場合で 39、ない場合で 2,200 であり、小児（3～15 歳）において 2,200、幼児（6 か月～3 歳）において 107 であった。

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

（3）欧州化学物質庁（ECHA）

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、可塑剤として DINP を 0.1%を超えて含有する小児の口に入る可能性がある玩具及び保育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 年に意見書を公表した。

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

が得られた。

繁殖毒性試験において、胎児の雄性化に重要な時期での胎児精巣テストステロン濃度の減少、多核生殖細胞の発生頻度の増加及びライディッヒ細胞の凝集に基づき、NOAEL 50 mg/kg 体重/日が得られた。二世世代繁殖毒性試験において、児動物の体重減少に基づき LOAEL 159 mg/kg 体重/日 (NOAEL は得られていない) が得られた。出生前発生毒性試験において、骨格変異の増加に基づき NOAEL 100 mg/kg 体重/日が得られた。生殖への影響は高用量で認められ、生児出生率及び生存率の減少に基づき NOAEL 622 mg/kg 体重/日並びに精巣重量の減少に基づき NOAEL 276 mg/kg 体重/日が得られた。

小児の食品及び室内環境を介した DINP 及び DIDP の複合ばく露についての RCR²⁴ は 0.5 以下であったことから、食品及び室内環境に由来する DINP 及び DIDP のリスクは想定されないと結論した。

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

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

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

3. オーストラリア

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

NICNAS は DINP の有害性評価を行い、2008 年に既存化学物質ハザード評価報告書を、2012 年に優先既存化学物質評価報告書を公表した。

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

全身毒性について、反復投与毒性の標的臓器は肝臓及び腎臓である。雌雄 Fischer 344 ラットの 2 年間混餌試験 (Moore 1998a) では、DINP (CAS 68515-48-0) 投与

²⁴ RCR (Risk Characterization Ratio、リスク判定比) : ヒトの推定暴露量を導出無影響レベル (動物試験における NOAEL 又は LOAEL をアセスメント係数 (種差、個体差等不確実性を示す) で除した値) で除した値。ある化学物質の RCR が 1 を超えると、その化学物質のリスクは制御されていないことを示す。(内閣府 食品安全委員会 2015a)

による、雌雄における肝臓及び腎臓の相対及び絶対重量の増加並びに血清中 AST 及び ALT の上昇（雄の方がより低用量で発現）、雄における肝臓病理組織学的変化に基づき、NOAEL は 88 mg/kg 体重/日と判断された。この試験で認められた肝毒性はペルオキシソーム増殖と直接関連しない、ヒトへ外挿性のある変化と判断された。

生殖に関連した影響について、ラットにおいて、DINP 投与による交尾、受胎能、繁殖力及び妊娠期間に影響は認められなかった。マウスでは精巣及び精巣上体の重量の減少がみられた。雄の児動物において、900 mg/kg 体重/日以上での投与量で AGD 及び AGI²⁵の短縮、600 mg/kg 体重/日以上での投与量で乳頭遺残がみられた。妊娠ラットへの DINP (CAS 68515-48-0) 投与 (GD 12~19) における胎児精巣テストステロン量及び産生の減少 (Clewell ら (2011)) 等、得られた知見の証拠の重み付けから、NOAEL を 50 mg/kg 体重/日と判断した。

児動物の発生に対する影響について、ラットの一世代及び二世代繁殖毒性試験において、約 100 mg/kg 体重/日の投与量で、雌雄の児動物の体重変化が認められた。この投与量では母動物に対し毒性を示さなかった。児動物の体重低値は生後 21 日まで続いた。また、Clewell ら (2011) において、生後 14 日において、250 mg/kg 体重/日以上での投与量で児動物の体重低値が認められた。これらのことから、児動物の体重低値が DINP 投与による児動物の発達への影響のうち最も感受性の高い毒性であると判断し、100 mg/kg 体重/日以上での投与量での児動物の体重低値に基づき、NOAEL を 50 mg/kg 体重/日と判断した。

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

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

4. 日本

2002 年、食品衛生法におけるおもちゃの規格基準の改正に関して DINP (CAS

²⁵ AGI:AGD÷身長で計算される値 (内閣府 食品安全委員会 2015a)

68515-48-0、28553-12-0) の評価が実施された。

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

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

生殖毒性について、SD ラットにおける一世代試験及び二世代繁殖毒性試験において生殖指標への影響は認められていない。

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

以上の結果から、DINP の TDI を、ラットを用いた 2 年の混餌投与試験 (Lington ら (1997)) における無毒性量 15 mg/kg 体重/日を踏まえ、不確実係数として 100 をとり、150 µg/kg 体重/日とした。

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

VI. 食品健康影響評価

DINP はフタル酸エステル的一种であり、フタル酸エステルは PVC を主成分とするプラスチックの可塑剤として使用される化学物質である。

1. 体内動態

経口投与された DINP は吸収される前に消化管で MINP へ代謝され、速やかに吸収される。又は未変化体のまま消化管で速やかに吸収され、吸収された後、肝臓で速やかに MINP に代謝される。生体内での MINP の半減期は短く、多くは速やかに carboxy-MINP、OH-MINP、oxo-MINP などの MINP 酸化物に代謝される。carboxy-MINP はさらに主に肝臓でフタル酸に代謝される。

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

DINP の排泄経路は、ラットでは尿及び胆汁であった。経口投与された DINP は主に MINP 酸化物として速やかに尿及び糞に排泄された。

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

2. 毒性

DINP-1 (CAS 68515-48-0)、DINP-2 (CAS 28553-12-0) 及び DINP-3 (CAS 28553-12-0) について、比較可能な試験結果などから、DINP-1、DINP-2 及び DINP-3 は動物体内において毒性学的影響に大きな差異がなく、3 種を区別せずに評価することが適当と判断した。

DINP を投与した各種毒性試験の結果から、DINP の急性毒性は弱く、慢性毒性/発がん性試験における主な標的臓器は肝臓（絶対及び相対重量の増加、海綿状変性、限局性壊死等）及び腎臓（絶対及び相対重量の増加等）であった。次世代の発生及び発達への影響としては、主に体重低値、出生率及び生存率の低下、過剰腰肋等の骨格及び内臓の変異並びに精細管組織変化等の生殖器への影響がみられた。

慢性毒性/発がん性試験において、Fischer 344 ラットの雌雄の MNCL 及び雄ラットの腎臓腫瘍それぞれの発生数が増加したが、MNCL は Fischer 344 ラットに系統特異的な影響であること、及び腎臓腫瘍の発生率に有意差はなく、 $\alpha 2u$ グロブリン蓄積による腎臓腫瘍は雄ラットに特異的な影響であることが報告されていることから、本専門調査会としては、これらの腫瘍性病変はヒトのリスク評価には重要ではないと判断した。

遺伝毒性試験の結果から、DINP 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。したがって、TDI を設定することが可能であると判断した。

疫学研究について、エンドポイントによって、尿、血清又は母乳中の MINP 又は MINP 酸化物濃度との関連が認められたものや認められなかったものがあるが、各エンドポイントについての文献数が限られており、疫学研究の結果をもとにヒトにおけるばく露量と健康影響との関係を推定することはできないと考えた。

以上より、実験動物を用いた試験の結果に基づき TDI を設定することが適切であると判断した。

3. TDI の設定

亜急性毒性試験、慢性毒性/発がん性試験及び生殖・発生毒性試験を評価した結果、最も低い NOAEL が得られた試験は Lington ら（1997）が実施した Fischer 344 ラットを用いた慢性毒性/発がん性試験であった。主な標的臓器は肝臓及び腎臓であった。当該試験の LOAEL は雄 152 mg/kg 体重/日、雌 184 mg/kg 体重/日、NOAEL は雄 15 mg/kg 体重/日、雌 18 mg/kg 体重/日であった。

以上より、本専門調査会としては、Lington らの試験（1997）で得られた NOAEL 15 mg/kg 体重/日を不確実係数 100（種差 10、個体差 10）で除し、DINP の TDI を 0.15 mg/kg 体重/日と設定した。

TDI	0.15 mg/kg 体重/日
（TDI 設定根拠試験）	慢性毒性/発がん性試験
（動物種）	ラット
（投与期間）	2 年間
（投与方法）	混餌投与
（NOAEL 設定根拠所見）	血清 AST、ALT、ALP の上昇（雄） 腎臓絶対及び相対重量の増加（雌雄） 肝臓絶対及び相対重量の増加（雌雄） 肝臓の海綿状変性（雄）
（NOAEL）	15 mg/kg 体重/日
（不確実係数）	100（種差 10、個体差 10）

<別紙：略称等>

略称	日本語名称
ADI	一日摂取許容量
AGD	肛門生殖突起間距離
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANC	絶対好中球数
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BBP	フタル酸ベンジルブチル
BCF	生物濃縮係数
BMI	肥満度指数
BUN	血中尿素窒素
carboxy-MINP	フタル酸モノカルボキシイソオクチル
CERHR	ヒト生殖リスク評価センター
CFR	連邦規則集
CI	信頼区間
CPSC	米国消費者製品安全委員会
CPSIA	消費者製品安全性改善法
Cr	クレアチニン
CRP	C 反応性タンパク
DBP	フタル酸ジブチル
DEHP	フタル酸ビス (2-エチルヘキシル)
DHEAS	硫酸デヒドロエピアンドロステンジオン
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
DOS	ドデカン酸 12-ヒドロキシラーゼ (ラウリン酸ヒドロキシラーゼ)
ECB	欧州化学物質局
ECHA	欧州化学物質庁
EFSA	欧州食品安全機関
EPA	米国環境保護庁
EROD	エトキシレゾルフィン O-デアアルキラーゼ
EU	欧州連合
FAI	遊離アンドロゲン指数
FDA	米国食品医薬品庁
FOR	受胎能オッズ比
FSH	卵胞刺激ホルモン
GD	妊娠日数

GGT	γ グルタミルトランスぺプチダーゼ
GLP	優良試験所基準
Hb	ヘモグロビン
Ht	ヘマトクリット値
IGF-1	インスリン様成長因子-1
IGFBP-3	インスリン様成長因子結合タンパク-3
IQR	四分位範囲
LC50	半数致死濃度
LCoA	ラウリル CoA オキシダーゼ
LH	黄体形成ホルモン
LOAEL	最小毒性量
MINP	フタル酸モノイソノニル
MNCL	単核細胞白血病
MOE	ばく露マージン
MOS	安全マージン
NICNAS	工業化学品届出・審査制度当局
NIEHS	米国環境健康科学研究所
NOAEL	無毒性量
NTP	国家毒性プログラム
OECD	経済協力開発機構
OH-MINP	フタル酸モノヒドロキシイソノニル
oxo-MINP	フタル酸モノオキシイソノニル
PCoA	パルミトイル CoA オキシダーゼ
PND〇	出生後〇日
pNP	<i>p</i> -ニトロフェノールヒドロキシラーゼ
PNW〇	出生後〇週
PROD	ペントキシレゾルフィン O-デアアルキラーゼ
PVC	ポリ塩化ビニル
RAR	リスク評価報告書
RBC	赤血球
RCR	リスク判定比
SHBG	性ホルモン結合グロブリン
SML	特定移行限度値
TDI	耐容一日摂取量
TG	トリグリセリド
TSH	甲状腺刺激ホルモン

<参照>

- Ait Bamai Y, Araki A, Kawai T, Tsuboi T, Saito I, Yoshioka E, Kanazawa A, Tajima S, Shi C, Tamakoshi A, Kishi R. Associations of phthalate concentrations in floor dust and multi-surface dust with the interior materials in Japanese dwellings. *Sci Total Environ*. 2014b; 468: 147-57
- Ait Bamai Y, Shibata E, Saito I, Araki A, Kanazawa A, Morimoto K, Nakayama K, Tanaka M, Takigawa T, Yoshimura T, Chikara H, Saijo Y, Kishi R. Exposure to house dust phthalates in relation to asthma and allergies in both children and adults. *Sci Total Environ*. 2014a; 485: 153-63
- Anderson WA, Castle L, Hird S, Jeffery J, Scotter MJ. A twenty-volunteer study using deuterium labelling to determine the kinetics and fractional excretion of primary and secondary urinary metabolites of di-2-ethylhexylphthalate and di-iso-nonylphthalate. *Food Chem Toxicol*. 2011;49(9):2022-9.
- 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.
- Boas M, Frederiksen H, Feldt-Rasmussen U, Skakkebaek NE, Hegedüs L, Hilsted L, Juul A, Main KM. Childhood exposure to phthalates: associations with thyroid function, insulin-like growth factor I, and growth. *Environ Health Perspect*. 2010;118(10):1458-64.
- Buck Louis GM, Sundaram R, Sweeney AM, Schisterman EF, Maisog J, Kannan K. Urinary bisphenol A, phthalates, and couple fecundity: the Longitudinal Investigation of Fertility and the Environment (LIFE) Study. *Fertil Steril*. 2014;101(5):1359-66.
- Buser MC, Murray HE, Scinicariello F. Age and sex differences in childhood and adulthood obesity association with phthalates: analyses of NHANES 2007-2010. *Int J Hyg Environ Health*. 2014;217(6):687-94.
- Caldwell DJ, Eldridge SR, Lington AW, McKee RH. Retrospective evaluation of alpha 2u-globulin accumulation in male rat kidneys following high doses of diisononyl phthalate. *Toxicol Sci*. 1999a;51(1):153-60.
- Caldwell DJ. Review of mononuclear cell leukemia in F-344 rat bioassays and its significance to human cancer risk: A case study using alkyl phthalates. *Regul Toxicol Pharmacol*. 1999b;30(1):45-53.
- CDC (Centers for Disease Control and Prevention) : Anthropometric reference data for children and adults: United States, 2003-2006. 2008 (National Health Statistics Reports. No. 10)
- CPSC (Consumer Product Safety Commission):Toxicity Review for Diisononyl Phthalate (DINP), 2010
- CPSC (Consumer Pruduct Safety Comission):FAQs: Bans on Phthalates in Children's Toys, November 15, 2011
- David RM: Exposure to phthalate esters. *Environ Health Perspect* 2000; 108: A440-A443
- 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-isononylphthalate (DINP) for use in food contact materials, Question N° EFSA-Q-2003-194, The EFSA Journal 2005; 244: 1-18

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

EU (European Union): COMMISSION REGULATION (EU) No 10/2011 of 14 January 2011 on plastic materials and articles intended to come into contact with food, OJ 2011. 1. 15; No L12:1-89, 15.1.2011, Amended by: Commission Implementing Regulation (EU) No 321/2011 of 1 April 2011, OJ 2011. 4. 2; No L 87:1-2, Commission Regulation (EU) No 1282/2011 of 28 November 2011. OJ 2011. 12.10; L328: 22-29.

FDA (US Food and Drug Administration): 21CFR (Code of Federal Regulations title 21) 21CFR178.3740 Revised as of April 1, 2014.

Ferguson KK, Loch-Caruso R, Meeker JD. Urinary phthalate metabolites in relation to biomarkers of inflammation and oxidative stress: NHANES 1999-2006. *Environ Res.* 2011 ;111(5):718-26.

Ferguson KK, Loch-Caruso R, Meeker JD. Exploration of oxidative stress and inflammatory markers in relation to urinary phthalate metabolites: NHANES 1999-2006. *Environ Sci Technol.* 2012;46(1):477-85.

Frederiksen H, Sørensen K, Mouritsen A, Aksglaede L, Hagen CP, Petersen JH, Skakkebaek NE, Andersson AM, Juul A. High urinary phthalate concentration associated with delayed pubarche in girls. *Int J Androl.* 2012;35(3):216-26. doi: 10.1111/j.1365-2605.2012.01260.x. Epub 2012 Mar 19.

Hall M, Matthews A, Webley L, Harling R. Effects of di-isononyl phthalate (DINP) on peroxisomal markers in the marmoset-DINP is not a peroxisome proliferator. *J Toxicol Sci.* 1999;24(3):237-44.

Hart R, Doherty DA, Frederiksen H, Keelan JA, Hickey M, Sloboda D, Pennell CE, Newnham JP, Skakkebaek NE, Main KM. The influence of antenatal exposure to phthalates on subsequent female reproductive development in adolescence: a pilot study. *Reproduction.* 2014;147(4):379-90.

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

Hoppin JA, Jaramillo R, London SJ, Bertelsen RJ, Salo PM, Sandler DP : Phthalate exposure and allergy in the U.S. population: results from NHANES 2005-2006. *Environ Health Perspect* 2013; 121: 1129-34

Joensen UN, Frederiksen H, Blomberg Jensen M, Lauritsen MP, Olesen IA, Lassen TH, Andersson AM, Jørgensen N. Phthalate excretion pattern and testicular function: a study of 881 healthy Danish men. *Environ Health Perspect.* 2012;120(10):1397-403..

Jurewicz J, Radwan M, Sobala W, Ligocka D, Radwan P, Bochenek M, Hawula W, Jakubowski L, Hanke W. Human urinary phthalate metabolites level and main semen parameters, sperm chromatin structure, sperm aneuploidy and reproductive hormones. *Reprod Toxicol.* 2013;42:232-41

- 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; 20: 72-84
- Koch HM, Angerer J. Di-iso-nonylphthalate (DINP) metabolites in human urine after a single oral dose of deuterium-labelled DINP. *Int J Hyg Environ Health*. 2007; 210(1):9-19.
- Koch HM, Calafat AM: Human body burdens of chemicals used in plastic manufacture Review. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2009; 364: 2063-2078
- Kohn MC, Parham F, Masten SA, Portier CJ, Shelby MD, Brock JW, Needham LL: Human exposure estimates for phthalates. *Environ Health Perspect* 2000; 108: A440-2
- Lington AW, Bird MG, Plutnick RT, Stubblefield WA, Scala RA. Chronic toxicity and carcinogenic evaluation of diisononyl phthalate in rats. *Fundam Appl Toxicol*. 1997;36(1):79-89.
- Main KM, Mortensen GK, Kaleva MM, Boisen KA, Damgaard IN, Chellakooty M, Schmidt IM, Suomi AM, Virtanen HE, Petersen DV, Andersson AM, Toppari J, Skakkebaek NE. Human breast milk contamination with phthalates and alterations of endogenous reproductive hormones in infants three months of age. *Environ Health Perspect*. 2006;114(2):270-6.
- Masutomi N, Shibutani M, Takagi H, Uneyama C, Takahashi N, Hirose M. Impact of dietary exposure to methoxychlor, genistein, or diisononyl phthalate during the perinatal period on the development of the rat endocrine/reproductive systems in later life. *Toxicology*. 2003; 192(2-3):149-70.
- McKee RH, El-Hawari M, Stoltz M, Pallas F, Lington AW. Absorption, disposition and metabolism of di-isononyl phthalate (DINP) in F-344 rats. *J Appl Toxicol*. 2002;22(5):293-302.
- McKee RH, Przygoda RT, Chiridon MA, Engelhardt G, Stanley M. Di(isononyl) phthalate (DINP) and di(isodecyl) phthalate (DIDP) are not mutagenic. *J Appl Toxicol*. 2000; 20(6):491-7.
- Meeker JD, Hu H, Cantonwine DE, Lamadrid-Figueroa H, Calafat AM, Ettinger AS, Hernandez-Avila M, Loch-Caruso R, Téllez-Rojo MM. Urinary phthalate metabolites in relation to preterm birth in Mexico city. *Environ Health Perspect*. 2009;117(10):1587-92.
- Mieritz MG, Frederiksen H, Sørensen K, Aksglaede L, Mouritsen A, Hagen CP, Skakkebaek NE, Andersson AM, Juul A. Urinary phthalate excretion in 555 healthy Danish boys with and without pubertal gynaecomastia. *Int J Androl*. 2012;35(3):227-35.
- Mouritsen A, Frederiksen H, Sørensen K, Aksglaede L, Hagen C, Skakkebaek NE, Main KM, Andersson AM, Juul A. Urinary phthalates from 168 girls and boys measured twice a year during a 5-year period: associations with adrenal androgen levels and puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(9):3755-64.
- NICNAS (National Industrial Chemicals Notification And Assessment Scheme): Existing Chemical Hazard Assessment Report Diisononyl Phthalate, 2008.
- NICNAS (National Industrial Chemicals Notification And Assessment Scheme): Priority Existing Chemical Assessment Report No.35 Diisononyl Phthalate, 2012.
- NTP-CERHR (National Toxicology Program-Centre For The Evaluation Of Risks To Human Reproduction): Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects

of Di-isononyl Phthalate (DINP), 2003.

Oomen AG, Janssen PJCM, Dusseldorp a, Noorlander CW RIVM (National Institute for Public Health and the Environment) : Exposure to chemicals via house dust. RIVM Report 609021064 2008

Qian H, Chen M, Kransler KM, Zaleski RT. Assessment of chemical coexposure patterns based upon phthalate biomonitoring data within the 2007/2008 National Health and Nutrition Examination Survey. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2015;25(3):249-55.

Saravanabhavan G, Murray J. Human biological monitoring of diisononyl phthalate and diisodecyl phthalate: a review. *J Environ Public Health*. 2012;2012, doi:10.1155/2012/810501.

Silva MJ, Kato K, Wolf C, Samandar E, Silva SS, Gray EL Urinary biomarkers of di-isononyl phthalate in rats. *Toxicology*. 2006a;223(1-2):101-12.

Silva MJ, Reidy JA, Preau JL Jr, Needham LL, Calafat AM. Oxidative metabolites of diisononyl phthalate as biomarkers for human exposure assessment. *Environ Health Perspect*. 2006 Aug;114(8):1158-61. Erratum in: *Environ Health Perspect*. 2006b,114(8):1160.

Specht IO, Toft G, Hougaard KS, Lindh CH, Lenters V, Jönsson BA, Heederik D, Giwercman A, Bonde JP. Associations between serum phthalates and biomarkers of reproductive function in 589 adult men. *Environ Int*. 2014;66:146-56.

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(7):699-704.

Tsumura Y, Ishimitsu S, Saito I, Sakai H, Kobayashi Y and 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: 317-24.

Waterman SJ, Keller LH, Trimmer GW, Freeman JJ, Nikiforov AI, Harris SB, Nicolich MJ, McKee RH. Two-generation reproduction study in rats given di-isononyl phthalate in the diet. *Reprod Toxicol*. 2000;14(1):21-36.

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.

阿部裕, 山口未来, 六鹿元雄, 平原嘉親, 河村葉子 : ポリ塩化ビニル製玩具中の可塑剤使用実態 食衛誌 2012; 53: 19-27

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

可塑剤インフォメーション No.9 1998

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

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

環境省 POPs 残留有機汚染物質 2012 年 3 月

環境庁: 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 “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・環境庁大気保全局大気規制課” 2000

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

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：全国の貿易統計：外国貿易等に関する統計：普通貿易統計：B.集計結果：検索ページ：統計品別表 輸出 2004～2014 年全期 品目コード 291733000（オルトフタル酸ジノニル及びオルトフタル酸ジデシル）<http://www.customs.go.jp/JCWSV19/servlet/JCWSV19>

財務省貿易統計：全国の貿易統計：外国貿易等に関する統計：普通貿易統計：B.集計結果：検索ページ：統計品別表 輸入 2004～2014 年全期 品目コード 291733000（オルトフタル酸ジノニル及びオルトフタル酸ジデシル）

杉晴夫編：人体機能生理学 改訂第 4 版，株式会社 南江堂 2003：504

津村ゆかり，石光進，中村優美子，吉井公彦，開原亜樹子，外海泰秀：調理用 PVC 製手袋使用規制後における市販弁当中のフタル酸エステル類及びアジピン酸ジ(2-エチルヘキシル)濃度．食品衛生学雑誌 2001；42：128-32

外海康秀：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 “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”，2001；1-39

外海康秀：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 “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”，2002；1-28

内閣府食品安全委員会 2010：汚染物質評価書 カドミウム（第 2 版）2010 年 4 月

内閣府食品安全委員会 2014：食品健康影響評価に用いる平均体重の変更について 平成 26 年 3 月 31 日 食品安全委員会決定

内閣府食品安全委員会 2015a：器具・容器包装評価書 フタル酸ベンジルブチル（BBP）2015 年 4 月．

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

南山堂：医学大辞典 第 18 版 株式会社南山堂 1998；p535

牧野恒久：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 “化学物質による子どもへの健康影響に関する研究”，2007；68-89

牧野恒久：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 “化学物質による子どもへの健康影響に関する研究”，2008；44-53