

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デシル (DIDP) 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 28 年 1 月 20 日に開催された第 41 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. フタル酸ジイソデシル (DIDP) 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 28 年 3 月 1 日(火)開催の食品安全委員会(第 597 回会合)の翌日の平成 28 年 3 月 2 日(水)から平成 28 年 3 月 31 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

フタル酸ジイソデシル(DIDP)

2016年 3月

食品安全委員会

器具・容器包装専門調査会

目次	
＜審議の経緯＞	3
＜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	6
II. 評価対象物質の概要	6
1. 名称・分子式・分子量・構造式	6
2. 物理化学的特性	7
3. 国内製造量・輸入量等	8
4. 用途	8
5. 各国規制	8
(1) 国内規制	8
(2) 米国	8
(3) 欧州連合 (EU)	9
6. 評価対象物質に関する考え方	10
III. 安全性に係る知見の概要	11
1. 体内動態	11
(1) 吸収	11
(2) 分布	11
(3) 代謝	12
(4) 排泄	16
(5) 体内動態のまとめ	16
2. 実験動物等における影響	17
(1) 急性毒性試験	17
(2) 亜急性毒性試験	21
(3) 慢性毒性試験及び発がん性試験	29
(4) 内分泌系及び生殖・発生への影響	32
(5) 遺伝毒性試験	45
(6) 実験動物等における影響のまとめ	47
3. ヒトにおける影響	54
(1) 疫学研究	54
(2) 疫学報告における尿中 DIDP 代謝物 (MCINP) 濃度からの DIDP 摂取量 試算	61
(3) ヒトにおける影響のまとめ	62
IV. ヒトに対するばく露量の推定	63

1. 環境媒体からのばく露.....	63
2. バイオモニタリングデータ.....	64
3. ヒトに対するばく露状況のまとめ.....	64
V. 国際機関等の評価.....	65
1. 米国	65
(1) 米国環境健康科学研究所 (NIEHS)	65
(2) 米国消費者製品安全委員会 (CPSC)	66
2. 欧州連合 (EU)	68
(1) 欧州食品安全機関 (EFSA)	68
(2) 欧州化学物質局 (ECB)	69
(3) 欧州化学物質庁 (ECHA)	72
3. オーストラリア	73
4. 日本	75
VI. 食品健康影響評価	77
1. 体内動態	77
2. 毒性	77
3. TDI の設定.....	78
<別紙：略称等>	79
<参照>	81

＜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 10 月 22 日	第 39 回器具・容器包装専門調査会
2015 年 12 月 17 日	第 40 回器具・容器包装専門調査会
2016 年 1 月 20 日	第 41 回器具・容器包装専門調査会
2016 年 3 月 1 日	第 597 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） （2015 年 6 月 30 日まで）

小泉 直子（委員長）	小泉 直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
見上 彪（委員長代理*）	熊谷 進（委員長代理**）	佐藤 洋（委員長代理）
長尾 拓	長尾 拓	山添 康（委員長代理）
野村 一正	野村 一正	三森 国敏（委員長代理）
畑江 敬子	畑江 敬子	石井 克枝
廣瀬 雅雄	廣瀬 雅雄	上安平 冽子
村田 容常	村田 容常	村田 容常

*：2009 年 7 月 9 日から

**：2011 年 1 月 13 日から

（2015 年 7 月 1 日から）

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

＜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

(2015年9月30日まで)

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

(2015年10月1日から)

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

要約

器具・容器包装の規格基準の改正に係る物質として、フタル酸ジイソデシル (DIDP) (CAS 68515-49-1 及び 26761-40-0) 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、ウサギ及びモルモット）、亜急性毒性（ラット及びイヌ）、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）、遺伝毒性であった。

2 種の DIDP (CAS 68515-49-1 及び 26761-40-0) は、同一の出発物質から、同一のオレフィンオリゴマー形成過程を経て、類似のオキシアルコール生成及びフタル酸エステル形成過程を通じて合成され、用途において完全に互換性があると考えられている。以上のことから、これら 2 種の DIDP を区別せず評価を行った。

DIDP を投与した各種動物試験の結果から、DIDP の急性毒性は弱く、亜急性毒性試験及び慢性毒性／発がん性試験における主な標的臓器は肝臓（絶対重量及び相対重量の増加、肝細胞の腫脹及び空胞化等）であった。次世代の発生及び発達への影響としては、主に頸肋等の骨格変異の発生増加並びに親動物に影響がある用量において体重低値及び生存率の低下が認められた。また、繁殖能への影響は認められなかった。

発がん性試験の結果から、ヒトにおける発がん性の懸念はないと判断した。遺伝毒性試験の結果から、DIDP は生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと判断した。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、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をもとに、DIDP 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 NOAEL が得られた試験はビーグル犬を用いた亜急性毒性試験であった。75 mg/kg 体重/日投与群において、軽度から中程度の肝細胞の腫脹及び空胞化が認められたことから、当該試験の NOAEL は 15 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、DIDP の TDI を 0.15 mg/kg 体重/日と設定した。

I. 評価要請の経緯

フタル酸ジイソデシル (DIDP)¹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)、フタル酸ジイソノニル (DINP)、フタル酸ジブチル (DBP)、DIDP、フタル酸ジオクチル (DNOP) 及びフタル酸ベンジルブチル (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： フタル酸ジイソデシル

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

② di-“isodecyl”phthalate

別名： Di-isodecyl phthalate**、DIDP

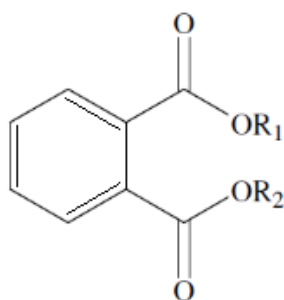
CAS No.： ① 68515-49-1 (1,2-benzenedicarboxylic acid, di-C9-11-branched alkyl esters, C10-rich)

② 26761-40-0 (di-“isodecyl”phthalate)

分子式： $C_{28}H_{46}O_4$ (主要成分である C10 アルキルエステル体として)

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

構造式**：



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

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

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

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

DIDP は、アルコール部分のアルキル鎖が、主に C10 分岐異性体からなる複雑な混合物であり、2 種の CAS 番号のものが市販されている。しかし、これら 2 種の DIDP は同一の出発原料から、同一のオレフィンオリゴマー合成過程並びに類似のオキシアルコール製造過程及びフタル酸エステル形成過程により製造され (EU-RAR 2003)、用途において完全に互換性があると考えられている (EFSA 2005)。これら 2 種の DIDP の相違については明らかにされていない (ECHA 2013)。

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

表 II-1 DIDP のイソデシルアルコール部分の異性体構成比

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

(EU-RAR 2003)

2. 物理化学的特性

DIDP の物理化学的特性は以下のとおり。

物理的性状：油状の粘稠液体*

におい：ほとんど無臭**

融点： $-53 \sim -39$ °C (平均 -45 °C) *、***

沸点：400 °C 以上 (常圧) *、***

密度：0.966 g/cm³ (20 °C) *、***

蒸気圧： 5.1×10^{-5} Pa (25 °C)

引火点：200 °C 以上*

水への溶解性：0.2 µg/L (20 °C)

オクタノール／水分配係数：Log K_{ow}=8.8

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

生物濃縮性：生物濃縮係数 (BCF)²：14.4 以下**

² 生物濃縮係数 (BCF: Bioconcentration Factor)：一定の期間、水生生物が化学物質のばく露

(*EU-RAR 2003、**可塑剤工業会 2013、***EFSA 2005、無印は左記 3 つの評価書中に共通して記載)

3. 国内製造量・輸入量等

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

表 II-2 DIDP の国内生産量・輸入量等 (2010～2014 年)

単位 (トン)

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

* 輸入量及び輸出量は DINP と DIDP の合計

(可塑剤工業会 2015a、財務省貿易統計 2015a,b)

4. 用途

日本では、電線被覆、フィルム・シート、塗料・顔料・接着剤等に使用されている (可塑剤工業会 2015b)。

海外では、NTP-CERHR 2003 によると、DIDP は食品用器具・容器包装に使用されている可能性がある。

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、DIDP に関する器具又は容器包装の規格又は基準は設定されていない。

(2) 米国

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

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)。

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 が、いずれも 0.1%を超えて含まれてはならないとされている (DINP、DIDP 及び DNOP は暫定禁止措置)。対象製品例として、乳幼児用ボトル、シッピーカップ³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 DIDP (CAS 68515-49-1 及び CAS 26761-40-0)⁴を認めている (Official Journal of the European Union 2011)。

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

9 mg/kg (DIDP と DINP⁵の合計として)

60 mg/kg (DIDP を含む 20 種⁶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

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

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

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

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

6. 評価対象物質に関する考え方

2 種の DIDP (CAS 68515-49-1 及び 26761-40-0) は、同一の出発物質から、同一のオレフィンオリゴマー形成過程を経て、類似のオキソアルコール生成及びフタル酸エステル形成過程を通じて合成され、用途において完全に互換性があると考えられている。以上のことから、これら 2 種の DIDP を区別せず評価を行った。

Ⅲ. 安全性に係る知見の概要

1. 体内動態

(1) 吸収

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

投与 72 時間後までにおいて、放射活性は投与量の少ない順に、投与量に対して 41.3、32.1 及び 12.6%が尿中から排泄された。投与 72 時間後までにおいて、放射活性は投与量の少ない順に、投与量に対して 14.3、13.8 及び 4.7%が胆汁中から排泄された。尿及び胆汁排泄量の和から試算した放射活性の総吸収率 (概算) は、投与量の少ない順に、投与量に対して 55.6、45.9 及び 17.3%であった。

経皮投与における知見ではあるが、雄の Fischer 344 ラット (投与群及び対照群ともに 3 匹) の背部に 30~40 mg/kg (5~8 mg/cm²) の [ベンゼン環 ^{14}C] -DIDP を塗布し、塗布面を保護するために穴あきのプラスチックキャップで覆った。7 日間の投与により、投与量の 0.57%が脂肪組織や筋肉に分布し、塗布部位及びプラスチックキャップからそれぞれ 75%及び 5.5%が検出された (Elsisi ら (1989))。当該試験について、EU-RAR (2003) では、投与後 7 日間における総経皮吸収率を 1%と推定した。なお、この値について、放射活性の回収率が低い (82±12%) ため、過小評価をしている可能性があるとしている。

(2) 分布

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

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

また、フタル酸エステル類の加水分解によりアルコール類やその二次代謝物

⁷ 臓器、組織を取り除いた残渣のことをカーカスという。

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

(3) 代謝

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

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

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

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

EU-RAR (2003)では、以下の考察が記載されている。

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

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

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

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

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

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

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

注 1) 略語の名称は下記のとおり。

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

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

注 2) MIDP は尿中に少量のみ検出された。

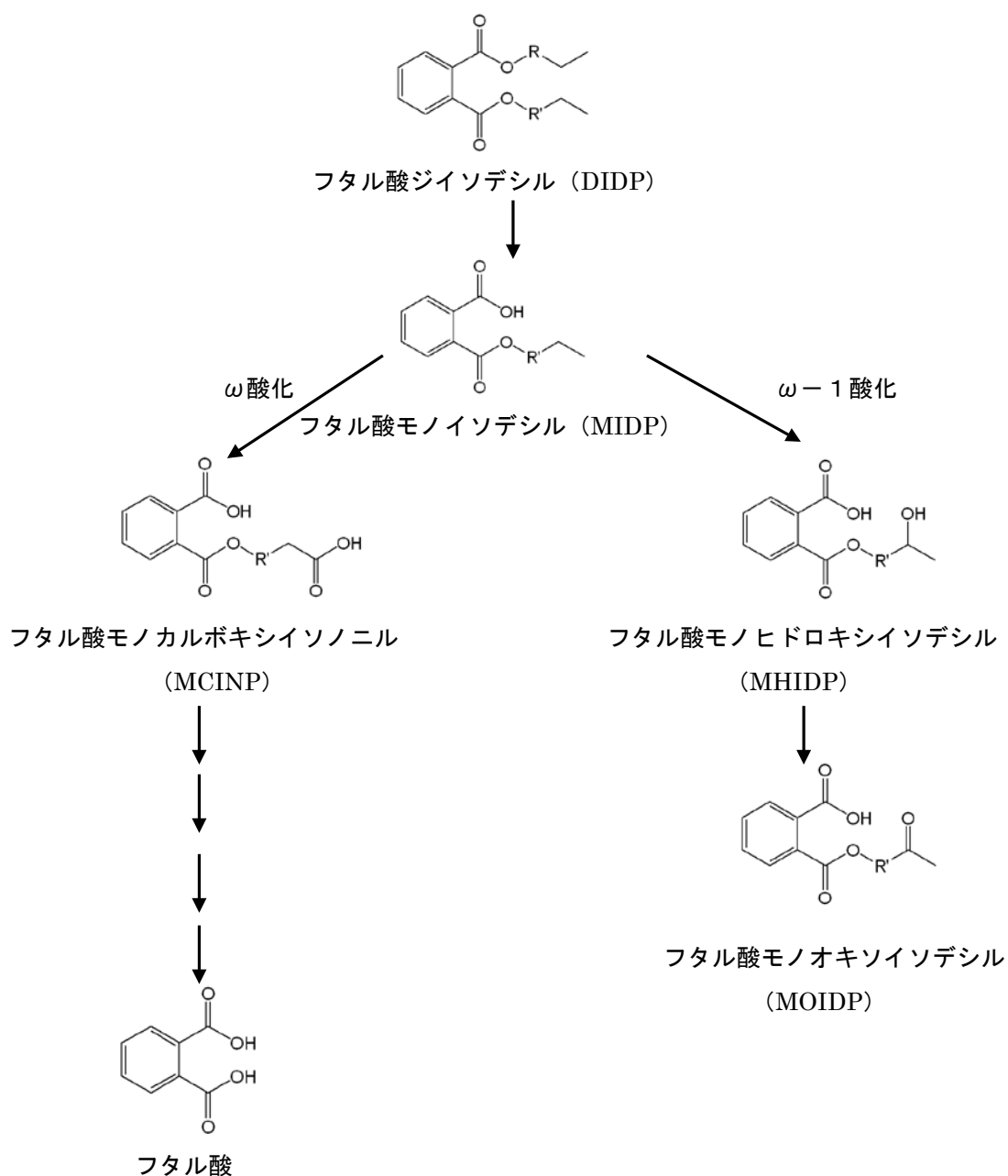
DIDP を強制経口投与されたラットの尿において、MIDP の ω 酸化物である MCINP が最も高濃度に検出された。DIDP が加水分解され生成した MIDP は尿中において少量のみ検出されたことから、MIDP は速やかに酸化代謝を受けること、MIDP が糞中へ排泄されること、及び MIDP の脂質への分配が増加したことが示唆された。ラットにおいて、DIDP 代謝物の消失は早く、主要な代謝物である MCINP は、投与 48 時間後では投与 24 時間後と比べ 90.3% 減少した。測定されたすべての代謝物の消失半減期は、毒物動態学的データから約 14 時間と推定された。

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

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

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

Silva ら (2007) 及び Saravanabhavan ら (2012) によれば、DIDP 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 C7~C9 の直鎖状及び分岐鎖アルキル基。大部分は C8。

図Ⅲ-1 DIDP のヒト及びげっ歯類における代謝経路

DIDPはエステル加水分解によりモノエステルであるMIDPに代謝される。MIDPは ω 酸化又は ω -1酸化によりそれぞれMCINP又はMHIDPとなり、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)。

(4) 排泄

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

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

(5) 体内動態のまとめ

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

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

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

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

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

2. 実験動物等における影響

実験動物等を用いた試験について、〈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〉(51 ページ) に記した報告について原著又は海外評価機関のリスク評価書における記載を調査した。これらのうち、信頼性が確認された試験並びに本専門調査会として定量的な評価が可能と判断した試験及び DIDP の毒性プロファイルを検討するために必要と判断した試験について、(1) から (5) に、原著又は海外評価機関のリスク評価書の記載を基に、評価を行うに当たって重要と考えられる所見等を取りまとめた。

実験動物等における影響に関する本専門調査会の見解を「(6) 実験動物等における影響のまとめ」に記載した。

(1) 急性毒性試験

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

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

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

表Ⅲ-2 急性毒性試験一覧

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

番号	投与方法	動物種、系統、性別、匹数	被験物質	用量	所見 (mg/kg 体重)	LD50 (mg/kg 体重)	EU-RAR (2003) が参照した文献
8	吸入 4 時間	ラット 雌雄各 5 匹/群	DIDP (CAS 番号記載なし)	0、5.6、9.72、12.54 mg/L	・ばく露終了後、興奮及び粗毛（用量記載なし）。 ・12.54 mg/L 投与群：ばく露 2 日後に体重減少が認められ、3 日後から回復。 ・全ての投与群：剖検時に、肺の濃赤色部位が数多く認められた（23/30 匹、対照群 2/10 匹）。 ・投与群の肺相対重量が対照群に対して増加傾向（正常範囲内）。	LC50 > 12.54 mg/L	Inveresk Research International (1981) GLP 準拠試験
9	皮膚適用 24 時間	ウサギ 雌雄各 2 匹/群	DIDP (CAS 番号記載なし)	200、3,160 mg/kg 体重	・死亡例及び全身毒性なし（14 日間の観察期間）。 ・24 時間閉塞後、明瞭な紅斑。7 及び 14 日後に軽度の落屑。 ・上記以外の肉眼的な病理所見なし。	> 3,160	Industrial Bio-test Laboratories (1975)
10	皮膚適用 24 時間	ウサギ 雄 4 匹/群	DIDP (CAS 番号記載なし)	10 mL（純度不明）	死亡例及びその他の所見なし。	> 10 mL/kg 体重 (>9,700 mg/kg 体重)	Smyth et al. (1962)

番号	投与方法	動物種、系統、性別、匹数	被験物質	用量	所見 (mg/kg 体重)	LD50 (mg/kg 体重)	EU-RAR (2003) が参照した文献
11	皮膚適用 擦過皮膚への 24 時間適用	ウサギ 4 匹/群 性別記載なし	DIDP (CAS 番号記載なし)	3,160 mg/kg 体重	・死亡例なし (14 日間の試験期間)。 ・軽度から強度の摂食低下及び軽度から中程度の行動抑制 (4/4 匹)。 →試験終了時は異常なし (4/4 匹)。 ・24 時間後において非常に軽度から明瞭な紅斑 (4/4 匹)。 →3 日後において、非常に軽度な紅斑 (2/4 匹)。 ・14 日後において、濃赤色の肺 (3/4 匹) 及び全ての肺葉に隆起 (1/4 匹)。	> 3,160	Hazleton Laboratories America (1978)
12	皮膚適用 24 時間	ラット 雌雄各 8 匹/群	DIDP (CAS 番号記載なし)	3 mL/kg 体重 (2,910 mg/kg 体重)	死亡例及びその他の所見なし (14 日間の観察期間)。	> 3 mL/kg 体重 (>2,910 mg/kg 体重)	Inveresk Research International (1981) GLP 準拠試験
13	腹腔内注射	マウス ICR 雄 匹数記載なし	DIDP (CAS 番号記載なし)	100 mL/kg 体重	死亡例及びその他の所見なし。	100 mL/kg 体重 (> 97,000 mg/kg 体重)	Lawrence et al. (1975)
14	腹腔内注射 7 日間	マウス 系統、性別及び匹数記載なし	DIDP (CAS 番号記載なし)	10 mL (9,800 mg/kg 体重)	死亡例及びその他の所見なし。	> 9,800	BASF (1961)
15	静脈内注射	ウサギ 各群 2 又は 4 匹 性別記載なし	DIDP (CAS 番号記載なし)	0.5、0.8、1.6 mL (490、784、1,568 mg/kg 体重)	1,568 : 死亡 2/2 匹 (投与後数分から数時間に死亡)。 784 : 死亡 1/2 匹、強直性・間代性痙攣、努力性呼吸 (784 以上)。 490 : 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 13 週間亜急性毒性試験（イヌ、混餌）

EU-RAR（2003）を基に、Hazleton Laboratories（1968b）で実施されたイヌにおける 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 3 匹）を用いて、DIDP（飼料中 0、0.05、0.3 及び 1%、CAS 番号記載なし）の混餌投与による 13 週間亜急性毒性試験が実施された。各投与群の DIDP 摂取量は、0、15、75 及び 300 mg/kg 体重/日であった。

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

当該試験の試験結果を表Ⅲ-3 に示す。

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

NTP-CERHR（2003）では、0.3%（雄 77 mg/kg 体重/日、雌 88 mg/kg 体重/日）投与群で肝臓への影響（肝細胞の腫脹及び空胞化並びに肝臓の絶対重量の増加）が見られたため、LOAEL を 0.3%（雄 77 mg/kg 体重/日、雌 88 mg/kg 体重/日）とし、動物数が少ないため、NOAEL は設定できないとしている。

表Ⅲ-3 13 週間亜急性毒性試験（イヌ、混餌）（EU-RAR 2003）

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

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

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

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

② 28 日間亜急性毒性試験（ラット、混餌）

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

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

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

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

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

③ 90 日間亜急性毒性試験（ラット、混餌）

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

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

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

当該試験の試験結果を表Ⅲ-4 に示す。

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

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

投与群 (mg/kg 体重/日)	雄（各群 20 匹）	雌（各群 20 匹）
雄：400 雌：500 (飼料中 6,400 ppm)	↑ 肝臓絶対重量*	最高用量のみの所見はなし
雄：200 雌：250 (飼料中 3,200 ppm) 以上	3,200 ppm 以下の投与群では 所見なし	↑ 肝臓絶対重量（用量相関的） *
雄：100 雌：120 (飼料中 1,600 ppm) 以上		↑ 肝臓相対重量*
雄：55 雌：60 (飼料中 800 ppm)		所見なし

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

④ 3 か月間亜急性毒性試験（ラット、混餌）

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

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

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

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

投与群 (mg/kg 体重/日)	雄（各群 10 匹）	雌（各群 10 匹）
650 (飼料中 1%)	【肝臓】 ・肝肥大 ↑肝臓の絶対及び相対重量* 【甲状腺】 ↑甲状腺活性（minimal increase）	【肝臓】 ・肝肥大 ↑肝臓の絶対及び相対重量* 【甲状腺】 ↑甲状腺活性（minimal increase）
200 (飼料中 0.3%)	所見なし	所見なし
35 (飼料中 0.05%)		

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

〈参考〉

⑤ 21 日間亜急性毒性試験（ラット、混餌）

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

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

当該試験の試験結果を表Ⅲ-6 に示す。

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

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

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

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

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

〈参考〉

⑥ 4 週間亜急性毒性試験（ラット、混餌）

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

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

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

当該試験の試験結果を表Ⅲ-7 に示す。

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

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

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

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

(3) 慢性毒性試験及び発がん性試験

① 2年間慢性毒性/発がん性試験（ラット、混餌）

Cho ら（2008、2010）は、Fischer 344 ラット（雌雄、各群 52 匹）を用いて、DIDP（飼料中 0、400、2,000 及び 8,000 ppm、CAS 26761-40-0）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 DIDP 摂取量は、雄が 0、21.86、110.25 及び 479.20 mg/kg 体重/日、雌が 0、22.92、128.18 及び 619.59 mg/kg 体重/日であった。

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

当該試験の試験結果を表Ⅲ・8 に示す。

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

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

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

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

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

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

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

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

* : 統計学的有意差あり

〈参考〉

② 26 週間発がん性試験（マウス、混餌）

Cho ら（2011）は、CByB6F1-Tg (HRAS)2Jic トランスジェニックマウス（雌雄、各群 15 匹。以下「rasH2 マウス⁸」という。）を用いて、DIDP（rasH2 マウス：飼料中 0、0.1、0.33 及び 1%、野生型マウス：飼料中 0、1%、CAS 26761-40-0）の混餌投与による 26 週間発がん性試験を実施した。

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

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

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

⁸ rasH2 マウスはヒトの *c-Ha-ras* 遺伝子を導入したマウス（Cho ら（2011））。

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

(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）

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

表Ⅲ-9 各投与群の DIDP 摂取量

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

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

当該試験の試験結果を表Ⅲ-10 に示す。

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

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

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

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

*：有意な変化（Hushka ら（2001）の報告で統計学的有意差があるもの又は EU-RAR（2003）で significant 等と記載された所見）

★ EU-RAR（2003）のみに記載されている所見

② 二世代繁殖毒性試験（ラット、混餌）

a. Study A

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

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

表Ⅲ-11 各投与群の DIDP 摂取量

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

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

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

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

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

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

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

Study A の結果を表Ⅲ-12 に示す。

b. サテライト試験

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

	飼料中 濃度	親：F0、児：F1		親：F1、児：F2	
		雄	雌	雄	雌
親動物	0.8%	↓体重（交配前）* 【腎臓】 ↑尿細管顆粒円柱の発生頻度（ $\alpha 2u$ グロブリン腎症に見られるものと一致） ★↑腎盂拡張の発生頻度 【脾臓】 ↓脾臓絶対重量	↓体重（交配前、妊娠期、授乳期）* ★↓出産後の摂餌量* 【生殖器・繁殖能】 ↓子宮及び左卵巢絶対重量*	【肝臓】 ↑肝臓絶対重量* 【腎臓】 ★↑尿細管の顆粒円柱の発生頻度（ $\alpha 2u$ グロブリン腎症の可能性）	↓体重（出産 10 及び 14 日後、それ以外は低下しているが有意差なし）* ★↓出産後の摂餌量* 【生殖器・繁殖能】 ↓左右卵巢絶対重量* 【胃】 ★・粘液腺拡張
	0.4% 以上	【肝臓】 ↑肝臓絶対重量* 【生殖器・繁殖能】 ↑右精巣上体尾部絶対重量*	【肝臓】 ★↑肝臓相対重量* ★↑小葉中心性又はびまん性の好酸性細胞質を伴う肝細胞肥大の発生頻度及び重篤度 【胃】 ★・胃粘膜びらん	↓体重（0.4%投与群では試験後半、0.8%投与群では試験全期間）* 【肝臓】 ★↑肝臓絶対及び相対重量* ★↑小葉中心性又はびまん性の好酸性細胞質を伴う肝細胞肥大の発生頻度及び重篤度	0.4%投与群のみでは所見なし

	飼料中濃度	親：F0、児：F1		親：F1、児：F2	
		雄	雌	雄	雌
	0.2%以上	【肝臓】 ★ ↑ 肝臓絶対及び相対重量* ★ ↑ 小葉中心性又はびまん性の好酸性細胞質を伴う肝細胞肥大の発生頻度及び重篤度 【腎臓】 ↑ 腎臓絶対重量* ★ ↑ 腎臓相対重量* ★ ・ 腎皮質尿細管の濃オレンジ又は好酸性細胞質顆粒状色素の蓄積及び腎皮質尿細管変性	【肝臓】 ↑ 肝臓絶対重量* 【胃】 ★ ・ 粘液腺拡張	 【腎臓】 ↑ 腎臓絶対重量* ★ ↑ 腎臓相対重量* ★ ・ 腎皮質尿細管の濃オレンジ又は好酸性細胞質顆粒状色素の蓄積及び腎皮質尿細管変性	【肝臓】 ↑ 肝臓絶対重量 ★ ↑ 肝臓相対重量 ★ ↑ 小葉中心性又はびまん性の好酸性細胞質を伴う肝細胞肥大の発生頻度及び重篤度
児動物	0.8%	↓ 体重 (PND 0) * 【肝臓】 ★ ↑ 肝臓相対重量*	↓ 体重 (PND 0) *	↓ 体重 (PND 0) ↓ 体重増加量 (PND 1、4、7、14、21) * 【生殖器・繁殖能】 ★ ↑ 停留精巣	★ ↓ 体重 (PND 0) ↓ 体重増加量 (PND 1、4、7、14、21) *
		↓ F1 の生児出生率 ¹⁾ 及び PND 4 の生存率*		↓ 離乳率 ²⁾ * ★ ↓ PND 7 の生存率*	
	0.4%以上	【肝臓】 ・ 好酸性細胞質を伴った用量相関的な肝細胞肥大	【肝臓】 ・ 好酸性細胞質を伴った用量相関的な肝細胞肥大 ★ ↑ 肝臓相対重量* 【生殖器・繁殖能】 ・ 膣開口日の遅れ*	【肝臓】 ・ 好酸性細胞質を伴った肝細胞肥大	【肝臓】 ・ 好酸性細胞質を伴った肝細胞肥大
	0.2%以上	0.2%投与群では所見なし		↓ PND 1 及び 4 の生存率 (0.4%投与群は PND 14、0.8%投与群は PND 7 も有意な低下) *	

* : 有意な変化 (Hushka ら (2001) の報告で統計学的有意差があるもの又は EU-RAR 2003 で significant 等と記載された所見)

★ EU-RAR (2003) のみに記載されている所見

- 1) 著者らは、生児出生率について、出生児数／出産児数×100 と定義している。
- 2) 著者らは、離乳率について、離乳児数(PND21)／生存児数(PND 4)×100 と定義している。

③ 二世代繁殖毒性試験（ラット、混餌）

Study B

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

表Ⅲ-13 各投与群の DIDP 摂取量

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

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

当該試験の結果を表Ⅲ-14 に示す。

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

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

用量でも影響がなかったとしている。

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

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

	飼料中 濃度	親 : F0、児 : F1		親 : F1、児 : F2	
		雄	雌	雄	雌
親 動物	0.4%	【肝臓】 ↑ 肝臓絶対重量* ★ ↑ 肝臓相対重量* 【腎臓】 ↑ 腎臓絶対重量* ★ ↑ 腎臓相対重量	【肝臓】 ↑ 肝臓絶対重量* ★ ↑ 肝臓相対重量* 【腎臓】 ★ ↑ 腎臓相対重量*	【肝臓】 ↑ 肝臓絶対重量* ★ ↑ 肝臓相対重量* 【腎臓】 ★ ↑ 腎盂拡張の発生頻度	最高用量のみの所見はなし
	0.2% 以上	0.2%以下の投与群では所見なし	0.2%以下の投与群では所見なし	【腎臓】 ↑ 腎臓絶対重量* ★ ↑ 腎臓相対重量*	★・喰殺 (PND 1 及び 2) 【肝臓】 ↑ 肝臓絶対重量* ★ ↑ 肝臓相対重量*
	0.06%			所見なし	所見なし
	0.02%			所見なし	所見なし
児 動物	0.4%	所見なし	所見なし	★ ↓ 体重 (PND 14、背景データの範囲内) *	最高用量のみの所見はなし
	0.2% 以上			★ ↓ 体重 (0.2%投与群 : PND 35、0.4%投与群 : PND 28 及び 35) *	★ ↓ 体重 (0.2%投与群 : PND 14、0.4%投与群 : PND 14 及び 21、背景データの範囲内) *
				↓ 生存率 (PND 1 及び 4) *	
	0.06%			所見なし	所見なし
	0.02%			所見なし	所見なし

* : 有意な変化 (Hushka ら (2001) の報告で統計学的有意差があるもの又は EU-RAR 2003 で significant 等と記載された所見)

★ EU-RAR (2003) のみに記載されている所見

④ 発生毒性試験（ラット、妊娠 6～15 日、強制経口）

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

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

当該試験の結果を表Ⅲ-15 に示す。

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

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

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

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

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

投与群 (mg/kg 体重/日)	母動物（各群 25 匹）	胎児
1,000	↓ 体重増加量（GD 6～9、9～12、6～15）* ↑ 体重増加量（GD 15～18）* ↓ 摂餌量（GD 6～9、9～12、6～15）* ↑ 摂餌量（GD 18～21）*	↑ 変異をもった胎児数* ↑ 骨格変異のあった割合（腹単位）* ↑ 痕跡状腰肋（腹単位）* ¹⁾ ↑ 頸肋（腹単位）*
500 以上	500 mg/kg 体重/日以下の投与群では所見なし	↑ 骨格変異のあった割合（胎児数）* ↑ 痕跡状腰肋（胎児数）* ↑ 頸肋（胎児数）*
100		所見なし

*：統計学的有意差あり

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

⑤ 発生毒性試験（ラット、妊娠 6～15 日、強制経口）

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

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

当該試験の結果を表Ⅲ-16 に示す。

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

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

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

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

投与群 (mg/kg 体重/日)	母動物（各群 7～10 匹）	胎児
1,000	↓ 摂餌量（妊娠 8～10 日）* ・ 膣出血（妊娠 14 及び 15 日） ・ 被毛の尿汚れ（妊娠 12～15 日） 【肝臓】 ↑ 肝臓絶対及び相対重量*	↑ 頸肋（15 匹/6 腹、対照群 1 匹/1 腹） ↑ 第 14 肋骨（21 匹/8 腹、対照群 1 匹/1 腹） ↑ 変異を持った胎児の割合（腹当たり）*
200	所見なし	所見なし
40		

*：統計学的有意差あり

〈参考〉

⑥ ハーシュバーガー試験（ラット、強制経口）

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

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

〈参考〉

⑦ エストロゲン様作用の検討

a. *in vivo*における検討

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

b. *in vitro*における検討

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

(5) 遺伝毒性試験

① *in vitro* 試験

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

表Ⅲ-17 DIDP の *in vitro* 遺伝毒性試験

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

② *in vivo* 試験

DIDP の *in vivo* 遺伝毒性試験の結果を表Ⅲ-18 に示す。

表Ⅲ-18 DINP の *in vivo* 遺伝毒性試験

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

（６）実験動物等における影響のまとめ

得られた各種動物試験の結果から、DIDP の急性毒性は弱く、亜急性毒性試験及び慢性毒性／発がん性試験における主な標的臓器は肝臓であった。次世代の発生及び発達への主な影響として、二世世代繁殖毒性試験において、親動物に影響がある用量における体重低値及び生存率の低下が認められたが、繁殖能への影響は認められなかった。また、発生毒性試験において、頸肋等の骨格変異の発生増加が認められた。

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（肝臓絶対及び相対重量の増加、肝臓の病理変化、児動物の生存率の低下等）が示されているものの中から、最も低い用量で影響が認められた試験など特に TDI 設定に当たり重要な試験を選定した。それらの試験について NOAEL の設定根拠とした毒性所見を表Ⅲ-19 に示す。

表Ⅲ-19 TDI 設定に当たり重要な試験及びその評価

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

試験 の 種類	動物種 投与期間 DIDP 投与量 投与経路	LOAEL (mg/kg 体重/ 日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	NOAEL の設定根拠 とした毒性所見	参照文献
生 殖 ・ 発 生 毒 性	ラット 二世世代繁殖毒性 試験 DIDP 投与量は 表Ⅲ-13 を参照 混餌投与	【親動物】 雄 199 雌 201 (飼料中 0.2%) (F1)	雄 55 雌 60 (飼料中 0.06%) (F1)	雄 ↑ F1 親動物の腎臓絶対 及び相対重量* 雌 ↑ F1 親動物の肝臓絶対 及び相対重量*	Hushka ら (2001)
		【繁殖能】 設定できない (F0、F1)	F0 雄 343 雌 360 F1 雄 376 雌 403 (飼料中 0.4%)	最高用量 (0.4%) におい て、毒性所見なし	
		【児動物】 201 (飼料中 0.2%) (F1 雌)	60 (飼料中 0.06%) (F1 雌)	↓ F2 児動物の体重* ↓ F2 児動物の生存率 (PND1 及び 4) *	
発 生 毒 性	ラット 妊娠 6 日目から 15 日目まで 0、100、500、 1,000 mg/kg 体重/日 強制経口	500	100	↑ 骨格変異のあった割合 (胎児数) * ↑ 痕跡状腰肋 (胎児数) * ↑ 頸肋 (胎児数) *	Waterman ら (1999)
	ラット 妊娠 6 日目から 15 日目まで 0、40、200、 1,000 mg/kg 体 重/日 強制経口	1,000	200	↑ 頸肋 ↑ 第 14 肋骨	Hellwig ら (1997)

*：有意な変化

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

① 雄

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

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

$$(33+76)/2=55 \text{ (54.5)}$$

② 雌

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

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

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

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

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

SD ラットを用いた二世代繁殖毒性試験 (Hushka ら 2001) において、親動物につ

いては、F1 親動物の雄の 144～254 mg/kg 体重/日投与群で腎臓絶対及び相対重量の増加並びに F1 親動物の雌の 134～352 mg/kg 体重/日投与群で肝臓絶対及び相対重量の増加が認められた。親動物の繁殖能への影響は認められなかった。児動物については、134～352 mg/kg 体重/日投与群で F2 児動物の体重低値並びに PND1 及び 4 における生存率の低下が認められた。これらの結果から、親動物の NOAEL を雄 55 mg/kg 体重/日、雌 60 mg/kg 体重/日、親動物の繁殖能の NOAEL を当該試験の最高用量 (F0 親動物の雄 343 mg/kg 体重/日、雌 360 mg/kg 体重/日、F1 親動物の雄 376 mg/kg 体重/日、雌 403 mg/kg 体重/日)、児動物の NOAEL を 60 mg/kg 体重/日と判断した。なお、SD ラットを用いて交叉哺育をしたサテライト試験 (Hushka ら 2001) において、DIDP 又は DIDP 代謝物が乳汁に移行し、児動物の体重低値等が生じた可能性が示唆されたと考えた。

発生への影響については、SD ラットを用いた発生毒性試験 (Waterman ら 1999) において、500 mg/kg 体重/日投与群で痕跡状腰肋等の骨格変異を有する胎児数の有意な増加が認められた。これらの結果から、当該試験の NOAEL を 100 mg/kg 体重/日と判断した。また、Wistar ラットを用いた発生毒性試験 (Hellwig ら 1997) においては、200 mg/kg 体重/日投与群で腹当たりの変異 (腎盂拡張及び水尿管) を持った胎児の割合の有意な増加が認められたが、著者らは毒性影響としていない。本専門調査会としては、腎盂拡張等の内臓変異については用量相関性がなくラットに一般的にみられる所見であり、DIDP 投与による影響と考えることは困難であること、及び頸肋等の骨格変異の増加が認められたのは 1,000 mg/kg 体重/日投与群のみであることから、1,000 mg/kg 体重/日投与群のみを毒性所見とした。

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

〈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

BASF AG: 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). 1961

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

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

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

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

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

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

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

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

Hazleton Washington: Mutagenicity Test on Jayflex DIDP in an in vivo Mouse Micronucleus Assay. Project No 20996 submitted to Exxon Biomedical Sciences. 1994

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

Inveresk Research International: Safety Tests on Vestinol DZ diisodecylphthalate. IRI Project N° 416730. Report N° 1930 to Chemische Werke Hüls AG, 1981.

Krauskopf LG. Studies on the toxicity of phthalates via ingestion. Environ Health Perspect. 1973;3:61-72.

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

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

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

2. 原著論文

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

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

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

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

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

Harris CA, Henttu P, Parker MG, Sumpter JP. The estrogenic activity of phthalate esters in vitro. *Environ Health Perspect.* 1997;105(8):802-11.

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

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

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

- diesters and metabolites in Sprague-Dawley male rats for risk assessment. *J Toxicol Environ Health A*. 2009;72(21-22):1446-54.
- Kwack SJ, Han EY, Park JS, Bae JY, Ahn IY, Lim SK, Kim DH, Jang DE, Choi L, Lim HJ, Kim TH, Patra N, Park KL, Kim HS, Lee BM. Comparison of the short term toxicity of phthalate diesters and monoesters in Sprague-Dawley male rats. *Toxicol Res*. 2010;26(1):75-82.
- Lake BG, Cook WM, Worrell NR, Cunninghame ME, Evans JG, Price RJ, Young PJ, Carpanini FMB. Dose-response relationships for induction of hepatic peroxisome proliferation and testicular atrophy by phthalate esters in the rat. *Hum Exp Toxicol*. 1991;10:67-8.
- Lee BM, Koo HJ. Hershberger assay for antiandrogenic effects of phthalates. *J Toxicol Environ Health A*. 2007 ;70(15-16):1365-70.
- Omori Y. Recent progress in safety evaluation studies on plasticizers and plastics and their controlled use in Japan. *Environ Health Perspect*. 1976;17:203-9.
- Seed JL. Mutagenic activity of phthalate esters in bacterial liquid suspension assays. *Environ Health Perspect*. 1982;45:111-4.
- Waterman SJ, Ambroso JL, Keller LH, Trimmer GW, Nikiforov AI, Harris SB. Developmental toxicity of di-isodecyl and di-isononyl phthalates in rats. *Reprod Toxicol*. 1999;13(2):131-6.
- Zacharewski TR, Meek MD, Clemons JH, Wu ZF, Fielden MR, Matthews JB. Examination of the in vitro and in vivo estrogenic activities of eight commercial phthalate esters. *Toxicol Sci*. 1998;46(2):282-93.
- 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

3. ヒトにおける影響

(1) 疫学研究

ヒトにおける DIDP ばく露と健康影響との関連性に関する疫学研究 5 報が得られた。DIDP 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、5 報の報告は全て尿中の DIDP の代謝物 (MCINP) 濃度をばく露のバイオマーカーとしていた。なお、現時点でハウスダストなどの環境媒体中の DIDP 濃度をばく露指標とした疫学報告は見当たらなかった。

DIDP のばく露と早産、肥満及び過体重、アレルギー性疾患並びに炎症及び酸化ストレスマーカーとの関連性に関する疫学研究の詳細を表Ⅲ-20 に示す。

2001～2003 年にメキシコで実施された妊娠後期の妊婦を対象としたコホート内症例対照研究において、結婚歴や教育等で調整した多変量ロジスティック回帰分析では、尿中 MCINP 濃度と早産との関連は認められなかった (Meeker ら 2009)。

2007～2010 年に米国の NHANES (米国国民健康栄養調査) に参加した小児・青年 (6～19 歳) 及び成人 (20 歳以上) を対象とした横断研究では、年齢やカロリー摂取量等で調整した多変量ロジスティック回帰分析において、小児・青年については、尿中 MCINP 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。成人については、尿中 MCINP 濃度の第 1 四分位群に対して第 4 四分位群では肥満のオッズ比 (OR) が有意に増加した。また、対象を成人男性に限定した場合、肥満の OR は有意に増加した一方、対象を成人女性に限定した場合、尿中 MCINP 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 (Buser ら 2014)。

2005～2006 年に米国の NHANES に参加した若年者及び成人 (6 歳以上) を対象とした横断研究では、年齢、性別等で調整した回帰分析において、尿中 MCINP 濃度と自己申告による喘息症状及び血清中酸化ストレスマーカー (GGT) との間に有意な関連が認められたが、いずれも負の関連であった (Hoppin ら 2013、Ferguson ら 2011)。また、尿中 MCINP 濃度と血清中アルカリホスファターゼ (ALP) との間に有意な正の関連が認められた (Ferguson ら 2012)。

表Ⅲ-20 DIDP のばく露に関する疫学研究の詳細

① 早産との関連性

文献番号	1																															
参考文献	Meeker ら (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"> <thead> <tr> <th></th><th>早産群 (妊娠 37 週満)</th><th>対照群</th></tr> </thead> <tbody> <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> </tbody> </table> 2001～2003 年			早産群 (妊娠 37 週満)	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 (MCINP 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"> <thead> <tr> <th></th><th>早産群</th><th>対照群</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>測定代謝物</td><td colspan="2">MCINP</td></tr> <tr> <td>検出率</td><td colspan="2">67%</td></tr> <tr> <td>中央値</td><td>0.91</td><td>0.86</td></tr> <tr> <td>IQR</td><td><LOD(0.6)～1.3</td><td><LOD(0.6)～1.4</td></tr> </tbody> </table> クレアチニン補正 (μg/g Cr) <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>早産群</th><th>対照群</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>測定代謝物</td><td colspan="2">MCINP</td></tr> <tr> <td>検出率</td><td colspan="2">67%</td></tr> <tr> <td>中央値</td><td>1.1</td><td>1.2</td></tr> <tr> <td>IQR</td><td><LOD～1.5</td><td><LOD～1.7</td></tr> </tbody> </table>			早産群	対照群	測定代謝物	MCINP		検出率	67%		中央値	0.91	0.86	IQR	<LOD(0.6)～1.3	<LOD(0.6)～1.4		早産群	対照群	測定代謝物	MCINP		検出率	67%		中央値	1.1	1.2	IQR	<LOD～1.5	<LOD～1.7
	早産群	対照群																														
測定代謝物	MCINP																															
検出率	67%																															
中央値	0.91	0.86																														
IQR	<LOD(0.6)～1.3	<LOD(0.6)～1.4																														
	早産群	対照群																														
測定代謝物	MCINP																															
検出率	67%																															
中央値	1.1	1.2																														
IQR	<LOD～1.5	<LOD～1.7																														
結果など	尿中 MCINP の不検出率が 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 MCINP 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

② 肥満及び過体重との関連性

文献番号	2																			
参照文献	Buser ら (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 (MCINP 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 : MCINP (ng/mL) <table><tr><td></td><td>小児・青年</td><td>成人</td></tr><tr><td></td><td>幾何平均値</td><td>幾何平均値</td></tr><tr><td></td><td>SE</td><td>SE</td></tr><tr><td rowspan="2">全員</td><td>3.08</td><td>2.54</td></tr><tr><td>0.13</td><td>0.10</td></tr><tr><td rowspan="2">正常体重※</td><td>3.01</td><td>2.14</td></tr><tr><td>0.14</td><td>0.12</td></tr></table>		小児・青年	成人		幾何平均値	幾何平均値		SE	SE	全員	3.08	2.54	0.13	0.10	正常体重※	3.01	2.14	0.14	0.12
	小児・青年	成人																		
	幾何平均値	幾何平均値																		
	SE	SE																		
全員	3.08	2.54																		
	0.13	0.10																		
正常体重※	3.01	2.14																		
	0.14	0.12																		

	過体重	2.98	2.60
		0.28	0.15
	肥満	3.45	2.93
		0.24	0.15
※ 低体重を含む			
結果など	【小児・青年】 尿中 MCINP 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 MCINP 濃度の第 1 四分位群に対する第 4 四分位群の OR は 1.78(95%CI:1.08～2.94)であった。 〈男性〉 肥満の OR について、尿中 MCINP 濃度の第 1 四分位群に対する第 4 四分位群の OR は 2.18(95%CI:1.07～4.45)であった。 〈女性〉 尿中 MCINP 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。		

〈略称〉 BMI：肥満度指数 $BMI = \text{体重} / (\text{身長})^2$ (kg/m²)

③ アレルギー性疾患との関連性

文献番号	3														
参照文献	Hoppin ら (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(MCINP 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	<table border="1"> <tr> <td>測定代謝物</td><td>MCINP</td></tr> <tr> <td>検出率</td><td>89.9%</td></tr> <tr> <td>中央値</td><td>2.61</td></tr> <tr> <td>幾何平均値</td><td>2.71</td></tr> <tr> <td>幾何平均誤差</td><td>0.11</td></tr> <tr> <td>IQR</td><td>1.32～5.21</td></tr> <tr> <td>95 パーセンタイル値</td><td>17.42</td></tr> </table> ※ 単位の記載なし	測定代謝物	MCINP	検出率	89.9%	中央値	2.61	幾何平均値	2.71	幾何平均誤差	0.11	IQR	1.32～5.21	95 パーセンタイル値	17.42
測定代謝物	MCINP														
検出率	89.9%														
中央値	2.61														
幾何平均値	2.71														
幾何平均誤差	0.11														
IQR	1.32～5.21														
95 パーセンタイル値	17.42														
結果など	若年者において、尿中 MCINP 濃度と喘息との間に負の関連が認められた (OR:0.50 (95%CI:0.25～0.97))。アレルギー感作については、成人及び若年者ともに尿中 MCINP 濃度との関連は認められなかった。														

(略称) NHANES : 米国国民健康栄養調査、BMI : 肥満度指数 $BMI = \text{体重} / (\text{身長})^2$ (kg/m^2)、

IQR : 四分位範囲

④ 炎症及び酸化ストレスマーカーとの関連性

文献番号	4												
参照文献	Ferguson ら (2011)												
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 6 歳以上の男女(妊婦を除く)、 エンドポイントごとの解析対象者数： C 反応性タンパク(CRP) 2,070 名 γ グルタミルトランスペプチダーゼ(GGT) 1,777 名 2005～2006 年												
ばく露指標	15 種のフタル酸エステル代謝物(MCINP など)の尿中濃度												
エンドポイント	血清中の炎症マーカー(CRP)と酸化ストレスマーカー(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>MCINP</th></tr> <tr> <td>検出率</td><td>91.5%</td></tr> <tr> <td>中央値</td><td>2.48</td></tr> <tr> <td>幾何平均値</td><td>2.67</td></tr> <tr> <td>IQR</td><td>1.47～4.50</td></tr> <tr> <td>最大値</td><td>702</td></tr> </table>	測定代謝物	MCINP	検出率	91.5%	中央値	2.48	幾何平均値	2.67	IQR	1.47～4.50	最大値	702
測定代謝物	MCINP												
検出率	91.5%												
中央値	2.48												
幾何平均値	2.67												
IQR	1.47～4.50												
最大値	702												
結果など	尿中 MCINP 濃度 (対数) と酸化ストレスマーカー (GGT) (対数) との間に負の関連が認められた (β 係数: -0.031 (95%CI: -0.059、-0.002) p=0.03)。												

〈略称〉 BMI：肥満度指数 BMI＝体重/(身長)² (kg/m²)、IQR：四分位範囲

文献番号	5												
参照文献	Ferguson ら (2012)												
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 6 歳以上の男女 (妊婦を除く)、 エンドポイントごとの解析対象者数： アルカリホスファターゼ (ALP) 1,776 名 絶対好中球数 (ANC) 2,065 名 フェリチン 578 名 フィブリノゲン 1,871 名 ビリルビン 1,775 名 2005～2006 年												
ばく露指標	15 種のフタル酸エステル代謝物 (MCINP 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、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 border="1"> <tr> <td>測定代謝物</td><td>MCINP</td></tr> <tr> <td>検出率</td><td>91.5%</td></tr> <tr> <td>中央値</td><td>2.48</td></tr> <tr> <td>幾何平均値</td><td>2.67</td></tr> <tr> <td>IQR</td><td>1.47～4.50</td></tr> <tr> <td>最大値</td><td>702</td></tr> </table> ※ Ferguson ら (2011) と同じ	測定代謝物	MCINP	検出率	91.5%	中央値	2.48	幾何平均値	2.67	IQR	1.47～4.50	最大値	702
測定代謝物	MCINP												
検出率	91.5%												
中央値	2.48												
幾何平均値	2.67												
IQR	1.47～4.50												
最大値	702												
結果など	尿中 MCINP 濃度と ALP との間に正の関連が認められた (変化率 (Percent change) : 4.31 (95%CI: 1.17、7.37)、p<0.05)。												

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

（２）疫学報告における尿中 DIDP 代謝物（MCINP）濃度からの DIDP 摂取量試算

文献で報告されている尿中代謝産物（MCINP）濃度と健康影響との関係から DIDP ばく露量と健康影響との関係を検討するため、尿中 MCINP 濃度から DIDP 摂取量を以下の方法で試算した。本専門調査会において試算した DIDP 推定一日摂取量を表Ⅲ-21 に示す。

試算方法

以下の式を用いて DIDP 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。比重補正された尿中 MCINP 濃度が報告されている場合は、比重補正值を用いた。

〈式〉

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

UE：尿 1L 当たりの MCINP 尿中排泄量（ μg ）

Fue：DIDP の摂取量に対する MCINP の尿中排泄量のモル比（モル分画排泄率値）
0.04 を用いた。（CPSC 2014）

MWd：DIDP の分子量（446.68）

MWm：MCINP の分子量（336）（CPSC 2014）

試算対象

体重のパラメータの値が得られている集団は成人のみであることから、本専門調査会において、成人のみを対象として報告された MCINP の尿中濃度（Meeker ら 2009、Buser ら 2014）を用いて、DIDP の一日摂取量を試算した。なお、尿中 MCINP は全て DIDP 由来の代謝物であると仮定した。

表Ⅲ-21 DIDP 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	幾何 平均値 (幾何平 均誤差)	IQR	文献
1	MCINP	早産群 (30 名)	0.49		<LOD(0.32) ~0.69	Meeker ら (2009)
		対照群 (30 名)	0.46		<LOD(0.32) ~0.75	
2	MCINP	全員 (人数記載 なし)		1.40 (0.06)	0.68~2.70	Buser ら (2014)
		正常 体重 (人数記載 なし)		1.18 (0.07)		
		過体重 (人数記載 なし)		1.43 (0.08)		
		肥満 (人数記載 なし)		1.61 (0.08)		

(3) ヒトにおける影響のまとめ

MCINP の尿中濃度を DIDP ばく露の指標とした疫学報告は、早産との関連性、肥満及び過体重との関連性、アレルギー性疾患との関連性並びに炎症及び酸化ストレスマーカーとの関連性に関するものであった。

各エンドポイントについての文献数が限られていること、尿中 MCINP 濃度と関連が認められた肥満、血中 ALP レベル等は多くの要因により変動すると考えられること、及び得られた疫学的知見の多くは横断研究であることから、現時点で疫学研究の結果を基に、DIDP ばく露量と健康影響との関係について明らかにすることはできなかった。今後の疫学知見の蓄積が望まれる。

Ⅳ. ヒトに対するばく露量の推定

1. 環境媒体からのばく露

長谷川（2003）が神奈川県平塚市における大気及び室内空気中の DIDP 濃度を測定した結果、大気中では DIDP が $0.1 \sim 0.3 \text{ ng/m}^3$ 、室内空気中では $0.1 \sim 1.4 \text{ ng/m}^3$ であった（長谷川 2003a、2003b）。

我が国における飲料水、ハウスダスト及び食品中の DIDP 含有量を測定した知見は見当たらなかった。

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）¹¹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 おもちゃ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 製おもちゃ 101 検体について調査したところ、DIDP は指定おもちゃ¹²及びその部品 46 検体からは検出されなかったが、指定外おもちゃ及びその部品 55 検体からは 1 検体で検出され（検出率 2%）、含有量は 1.0%であった（定量下限値 0.025%）。

2010 年に、厚生労働省（2010a）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 6 種のフタル酸エステル（DEHP、DBP、BBP、DINP、DIDP、DNOP）の推定ばく露量を試算した。全てのフタル酸エステルについて、おもちゃからの溶出挙動等が同じであると仮定し、ばく露量を試算すると、おもちゃ（おしゃぶりを除く）からの DIDP ばく露量の 50 パーセンタイル値は $13.5 \mu\text{g/kg}$ 体重/日、95 パーセンタイル値は $36.4 \mu\text{g/kg}$ 体重/日、最大ばく露量は $74.2 \mu\text{g/kg}$ 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 $15.1 \mu\text{g/kg}$ 体重/日、 $49.3 \mu\text{g/kg}$ 体重/日及び $169 \mu\text{g/kg}$ 体重/日と試算された（厚生労働省 2010a）。

なお、国内では、2010 年以降、指定おもちゃのうち、乳幼児が口に接触することを本質とする部分について、可塑化された材料¹³からなる部分に DIDP（CAS 26761-

¹¹ 乳幼児の自発的行動で、目的は探索行動と感覚的満足と考えられている。具体的にはおもちゃやおしゃぶりを含め、乳幼児の手の届く範囲の品物を口に入れる行動（厚生労働省 2010a）。

¹² 乳幼児（6 歳未満）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。指定おもちゃについては、基本的に飲食器等に準じた規制（原材料の規格など）が課されている。（厚生労働省 2010b,c）

¹³ 「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）。

40-0) の使用が禁止されている (厚生労働省 2010b)。

海外のデータではあるが、Bradley (2012) によると、2008 年のトータルダイエツトスタディーのために集められた英国で市販されている食品 261 検体¹⁴中の DIDP 濃度を測定した結果、全ての検体において DIDP は検出されなかった¹⁵ (検出下限値及び定量下限値 28.2~6,243.9µg/kg)。

2. バイオモニタリングデータ

日本人の DIDP の尿中代謝物濃度を測定した知見は見当たらなかった。

米国のデータではあるが、NHANES (2011~2012) に参加した 6 歳以上の米国人 2,487 人における尿中 MCINP 濃度は、50 パーセンタイル値 2.50 µg/g Cr、95 パーセンタイル値 14.6 µg/g Cr 及び幾何平均値 2.83 µg/g Cr であった。(NHANES 2015)

3. ヒトに対するばく露状況のまとめ

現時点で、我が国における食品、飲料水及びハウスダスト中の DIDP 含有量の文献データ及びバイオモニタリングデータは見当たらなかった。

DIDP の国内生産量・輸入量¹⁶は DEHP¹⁷より少ないことから、DIDP ばく露量は DEHP ばく露量¹⁸を上回るとは考えにくい。

¹⁴ パン、乳製品、油脂、肉製品、卵、シリアル、魚介類、乳児用食品等

¹⁵ ただし、魚介類 1 検体 (Craster kipper fillets) については、「2,164.9 µg/kg (not confirmed)」と記載されている。

¹⁶ DIDP の国内生産量・輸入量等は 8 ページ 表 II-2 を参照。

¹⁷ DEHP (DOP) の国内生産量・輸入量等 (2010~2014 年) 単位 (トン)

西暦	2010	2011	2012	2013	2014
国内生産量	143,539	132,988	135,360	130,569	122,854
輸入量	16,005	36,198	27,684	27,895	36,654
輸出量	7,920	6,863	5,330	4,402	4,226

※ フタル酸ジオクチル (DOP) としての集計結果 (財務省貿易統計 2015c,d)

¹⁸ 本専門調査会で推定した日本人 (成人) の DEHP の推定一日ばく露量は、1.81~10.4 µg/kg 体重/日である。また、Suzuki ら (2010) の報告から試算した日本人 (妊婦) における推定一日ばく露量は 0.0~76 µg/kg 体重/日である (食品安全委員会 2013)。

V. 国際機関等の評価

1. 米国

(1) 米国環境健康科学研究所 (NIEHS)

国家毒性プログラム-ヒト生殖リスク評価センター (NTP-CERHR)

2000 年に CERHR (The U.S. Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction) の専門家パネルによる報告書がとりまとめられ、これを踏まえて 2003 年に NTP (National Toxicology Program) -CERHR は DIDP 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、DIDP は、主に分岐した C 10 フタル酸エステルの異性体の混合物として評価された。

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

NTP-CERHR (2003) は、ヒトでは、DIDP をばく露することにより生殖又は発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、DIDP のばく露によりラットの生殖に影響を与えないが、ばく露が高い場合には、発生に有害影響を与えうることを示しているとしている。

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

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

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

(NTP-CERHR 2003)

（２）米国消費者製品安全委員会（CPSC）

2010 年、CPSC は DIDP の毒性レビューの結果を公表した。

毒性レビューでは DIDP（CAS 68515-49-1 及び 26761-40-0）は、主に C10 異性体（C₂₈H₄₆O₄）を含む C9～C11 の分岐鎖異性体の混合物として評価した。

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

また、DIDP 投与により有意な相対腎臓重量増加が認められたとする報告が複数ある（BIBRA 1986、BASF 1969、Hazelton 1968a、Cho ら 2008）。その腎臓影響に基づく ADI を、最も低い LOAEL である 13.36～17.37 mg/kg 体重/日¹⁹（Cho ら 2008）を安全係数 100（lowest dose safety factor 10、個体差 10）で除し、0.13～0.17 mg/kg 体重/日とした。

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

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

発生毒性について、200 mg/kg 体重/日以上投与群において、痕跡頸肋（第 14）、過剰肋骨（第 7）を含む、胎児の変異の有意な増加が認められた。F1 及び F2 児動物の生存率低下及び F2 児動物の体重低値が認められた。発生に関する最も低い NOAEL は、胎児の変異（頸肋及び過剰肋骨変異）発生頻度に基づき、40 mg/kg 体重/日であった。なお、母動物毒性は 1,000 mg/kg 体重/日で認められた。以上より、発生に関する ADI を、NOAEL 40 mg/kg 体重/日を安全係数 100（種差 10、個体差 10）で除し、

¹⁹ 2010 年に、DIDP の投与量（8,000 ppm）は雄で 419.20 mg/kg 体重/日、雌で 619.59 mg/kg 体重/日と訂正されている（Cho ら（2010））。

0.4 mg/kg 体重/日とした。

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

(CPSC 2010)

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

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

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

²⁰ 2010 年に、DIDP の投与量 (8,000 ppm) は雄で 419.20 mg/kg 体重/日、雌で 619.59 mg/kg 体重/日と訂正されている (Cho ら (2010))

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

(CPSC 2014)

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

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

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

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

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

英国 (1996、1998) 及びデンマーク (2003) における食品及び食事中的 DIDP 濃度に関する情報を基に食事由来の DIDP ばく露量の推定を行った。英国では、食事由来の DIDP の一日ばく露量は検出限界に基づき 0.17 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 か月以上) については調製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、DIDP

の総経口ばく露量は成人で 3 $\mu\text{g/kg}$ 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、210 $\mu\text{g/kg}$ 体重、53 $\mu\text{g/kg}$ 体重、7 $\mu\text{g/kg}$ 体重であった。6 歳以下の子どもにおける高い経口推定ばく露量推定値は、主に玩具からのばく露に由来するものだった。1999 年以降、EU では暫定的に玩具に DIDP を使用することを禁止している。さらに、推定に用いたプログラム（EUSES）は高めに見積もったものであり、得られた結果は食品接触材料を介した想定しうるばく露量を代表するものではない。しかしながら、この研究から得られた 7 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日を、食事由来の DIDP ばく露量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 DIDP 推定一日ばく露量である約 7 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日は、TDI を十分下回っているとしている。EFSA (2005) では、近年、食事中の DIDP 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としている。

また、DIDP 及び DINP はそれぞれが混合物であり、同一の化学構造を持つ構成成分を含んでいるため、混合物中では分析により DIDP 及び DINP を明確に識別することが不可能であることから、食品接触材料からの移行について DIDP 及び DINP をグ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 DIDP のリスク評価を行い、2003 年に EU リスク評価報告書（EU-RAR）を公表した。

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

反復投与毒性及び生殖影響が DIDP のヒト健康へのリスク評価における重要なエン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	90 日間、 混餌、 ラット	雌：120 mg/kg/日 (1,600ppm) 雄：400 mg/kg/日 (6,400 ppm) 肝臓重量増加	雌：60 mg/kg/日 (800 ppm)	BASF (1969b)
	13 週間、 混餌、 イヌ ¹⁾	75 mg/kg/日 (0.3%) 肝細胞の腫脹及び 空胞化	15 mg/kg/日 (0.05%)	Hazleton (1968b)
生殖毒性 (児動物の 生存も含 む)	二世世代繁殖 毒性試験、 混餌、 ラット	117 mg/kg/日 (F2) (0.2%) 生存率低下	33 mg/kg/日 (0.06%)	Exxon Biomedical Sci- ences (1997d、 2000)
発生毒性	発生試験、 混餌、 ラット	1,000 mg/kg/日 骨格変異 (痕跡腰肋、過剰頸 肋)	500 mg/kg/日	Exxon biomedical Sci- ences (1995b)
	二世世代繁殖 毒性試験、 混餌、 ラット	508 mg/kg/日 (0.8%) F1、F2 児動物の体 重低値	253 mg/kg 体 重/日 (0.4%)	Exxon biomedical Sci- ences (1997d)

(EU-RAR 2003)

1) 当該試験について信頼性が低いとしている。

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

労働者及び消費者のばく露、環境を介したばく露並びに複合ばく露について、最も低い MOS とそのリスク判定について表V-2 に示す。

表V-2 各ばく露シナリオにおける最小MOSとそのリスク判定

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

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

〈MOS〉

- ① BASF (1969b)の試験（ラット）における肝臓影響に対する NOAEL 60 mg/kg/日
に生体利用率を乗じた値から算出。
- ② Hazleton (1968b)の試験（イヌ）における肝臓影響に対する NOAEL 15 mg/kg/日に生体
利用率を乗じた値から算出。

〈リスク判定〉

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

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

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

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

(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 DIDP を 0.1%を超えて含有する小児の口に入る可能性がある玩具及び保育
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たことから、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。

亜急性毒性試験において、イヌ（Hazleton 1968b）及びラット（BASF 1969）を用
いた試験結果が得られた。ラットを用いた試験では、雌における用量依存的な相対肝
臓重量の増加に基づき NOAEL を 60 mg/kg 体重/日とした。イヌを用いた試験では、
肝臓への影響に基づき NOAEL を 15 mg/kg 体重/日とした。しかし、Hazleton (1968b)
の試験には大きな制約（large limitation）（亜急性試験であること、GLP 及びガイド
ラインに準拠して行われていないこと、試験に使用した動物数が各群 3 匹であったこ
と）があった。最近、ラットを用いた 2 年間発がん性試験（Cho ら 2008、2010）の

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

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

小児の食品及び室内環境を介した DIDP 及び DINP の複合ばく露についての RCR²¹ は 0.5 以下であったことから、食品及び室内環境に由来する DIDP 及び DINP の複合ばく露によるリスクはないと考えられた (no risk is expected) と結論した。

成人では、バイオモニタリングデータから、食品及び室内環境に由来する DIDP の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 DIDP 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 DIDP の有害性評価を行い、2008 年に既存化学物質ハザード評価報告書を、2015 年に優先既存化学物質評価報告書を公表した。

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

²¹ RCR (Risk Characterization Ratio、リスク判定比) : ヒトの推定ばく露量を導出無影響レベル (動物試験における NOAEL 又は LOAEL をアセスメント係数 (種差、個体差等不確実性を示す) で除した値) で除した値。ある化学物質の RCR が 1 を超えると、その化学物質のリスクは制御されていないことを示す。(内閣府 食品安全委員会 2015)

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

表 V-3 DIDP 投与による重要な影響を示す試験

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

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

小児における玩具及び保育用品の使用に対する MOE を表 V-4 に示す。

表 V-4 小児における玩具及び保育用品の使用に対する MOE

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

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

(NICNAS 2015)

4. 日本

厚生労働省 薬事・食品衛生審議会

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

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

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

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

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

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

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

表 V-7 点推定法による最大ばく露シナリオによる試算

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

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

(厚生労働省 2010a)

VI. 食品健康影響評価

DIDP 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。2 種の DIDP (CAS 68515-49-1 及び 26761-40-0) は、同一の出発物質から、同一のオレフィンオリゴマー形成過程を経て、類似のオキシアルコール生成及びフタル酸エステル形成過程を通じて合成され、用途において完全に互換性があると考えられている。以上のことから、これら 2 種の DIDP を区別せず評価を行った。

1. 体内動態

ラットに経口投与された DIDP は、投与量依存的に吸収率が低下し、特に高投与量では、吸収過程に飽和が生じる可能性が示唆された。組織分布について、肝臓、腎臓及び消化管に分布した。

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

DIDP は組織中から速やかに排泄され、蓄積性はなかった。経口投与された DIDP の排泄経路は尿及び糞であった。

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

2. 毒性

DIDP を投与した各種動物試験の結果から、DIDP の急性毒性は弱く、亜急性毒性試験及び慢性毒性／発がん性試験における主な標的臓器は肝臓（絶対重量及び相対重量の増加、肝細胞の腫脹及び空胞化等）であった。次世代の発生及び発達への影響としては、主に頸肋等の骨格変異の発生増加並びに親動物に影響がある用量において体重低値及び生存率の低下が認められた。また、繁殖能への影響は認められなかった。

発がん性試験の結果から、ヒトにおける発がん性の懸念はないと判断した。遺伝毒性試験の結果から、DIDP は生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと判断した。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、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を基に、DIDP 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 Hazleton Laboratories (1968b) で実施されたビーグル犬を用いた亜急性毒性試験であった。主な標的臓器は肝臓であった。75 mg/kg 体重/日投与群において、軽度から中程度の肝細胞の腫脹及び空胞化が認められたことから、当該試験の LOAEL は 75 mg/kg 体重/日、NOAEL は 15 mg/kg 体重/日であった。

以上より、本専門調査会としては、当該試験で得られた NOAEL 15 mg/kg 体重/日を不確実係数 100（種差 10、個体差 10）で除し、DIDP 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)	亜急性毒性試験
(動物種)	イヌ
(投与期間)	13 週間
(投与方法)	混餌投与
(NOAEL 設定根拠所見)	軽度から中程度の肝細胞の腫脹及び空胞化
(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
BCF	生物濃縮係数
BBP	フタル酸ベンジルブチル
BMI	肥満度指数 BMI＝体重/（身長） ² （kg/m ² ）
BSP	スルフォブプロモフタレイン
CERHR	ヒト生殖リスク評価センター
CFR	連邦規則集
CPSC	米国消費者製品安全委員会
CRP	C 反応タンパク
DBP	フタル酸ジブチル
DEHP	フタル酸ビス（2-エチルヘキシル）
DIDP	フタル酸ジイソデシル
DINP	フタル酸ジイソノニル
DNOP	フタル酸ジオクチル
EFSA	欧州食品安全機関
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
EU	欧州連合
FDA	米国食品医薬品庁
GD	妊娠日数
GGT	γ グルタミルトランスぺプチダーゼ
GPT	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
GLP	優良試験所基準
IQR	四分位範囲
LC50	半数致死濃度
LD50	半数致死量
LOAEL	最小毒性量
LOD	検出限界
LOQ	定量限界

MCEP	フタル酸モノカルボキシエチル
MCIBP	フタル酸モノカルボキシイソブチル
MCIDP	フタル酸モノカルボキシイソデシル
MCIHPP	フタル酸モノカルボキシイソヘプチル
MCIHXP	フタル酸モノカルボキシイソヘキシル
MCINP	フタル酸モノカルボキシイソノニル
MCIOP	フタル酸モノカルボキシイソオクチル
MCIPEP	フタル酸カルボキシイソペンチル
MHIDP	フタル酸モノヒドロキシイソデシル
MHINP	フタル酸ヒドロキシイソノニル
MIDP	フタル酸モノイソデシル
MLD	最小致死量
MNCL	単核細胞白血病
MOE	ばく露マージン
MOIDP	フタル酸モノオキシイソデシル
MOINP	フタル酸オキシイソノニル
MOS	安全マージン
NHANES	米国国民健康栄養調査
NICNAS	工業化学品届出・審査制度当局
NOAEL	無毒性量
NTP	国家毒性プログラム
NMR	核磁気共鳴
OECD	経済協力開発機構
OR	オッズ比
PCoA	パルミトイルコエンザイム A オキシダーゼ
PND〇	出生後〇日
PPAR	ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体
PVC	ポリ塩化ビニル
RAR	リスク評価報告書
RCR	リスク判定比
SE	標準誤差
SML	特定移行限度値
TDI	耐容一日摂取量
TG	トリグリセリド

<参照>

- Barber ED, Cifone M, Rundell J, Przygoda R, Astill BD, Moran E, Mulholland A, Robinson E, Schneider B. Results of the L5178Y mouse lymphoma assay and the Balb/3t3 cell in vitro transformation assay for eight phthalate esters. *J Appl Toxicol*. 2000;20(1):69-80.
- 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.
- Bradley EL. Determination of phthalates in foods and establishing methodology to distinguish their source. London: Foods Standards Agency;2012. 305p Report No.:FD 10/05.
- Cho WS, Han BS, Ahn B, Nam KT, Choi M, Oh SY, Kim SH, Jeong J, Jang DD. Peroxisome proliferator di-isodecyl phthalate has no carcinogenic potential in Fischer 344 rats. *Toxicol Lett*. 2008;178(2):110-6.
- Cho WS, Han BS, Ahn B, Nam KT, Choi M, Oh SY, Kim SH, Jeong J, Jang DD. Corrigendum to “Peroxisome proliferator di-isodecyl phthalate has no carcinogenic potential in Fischer 344 rats” [*Toxicol Lett*. 178 (2008) 110–116]. *Toxicol Lett*. 2010;197(2):156.
- Cho WS, Jeong J, Choi M, Park SN, Han BS, Son WC. 26-Week carcinogenicity study of di-isodecyl phthalate by dietary administration to CB6F1-rasH2 transgenic mice. *Arch Toxicol*. 2011;85(1):59-66.
- CPSC (Consumer Product Safety Commission): Toxicity Review for Di(isodecyl) Phthalate (DIDP), 2010.
- CPSC (Consumer Pruduct Safety Commission): FAQs: Bans on Phthalates in Children's Toys, 2011.
- CPSC (Consumer Pruduct Safety Commission): CHRONIC HAZARD ADVISORY PANEL ON PHTHALATES AND PHTHALATE ALTERNATIVES, 2014.
- ECHA (European Chemicals Agency): Evaluation of new scientific evidence concerning DINP and DIDP in relation to entry 52 of Annex XVII to Regulation (EC) No 1907/2006 (REACH) Final Review Report 2013.
- EFSA (European Food Safety Authority) Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC) on a request from the Commission related to Di-isodecylphthalate (DIDP) for use in food contact materials, Question N° EFSA-Q-2003-195, *The EFSA Journal*. 2005; 245: 1-14

- EU RAR (European Union Risk Assessment Report) : 1,2-benzenedicarboxylic acid, di-C9-11-branched alkyl esters, C-10-rich and di-"isodecyl" phthalate (DIDP), 2003.
- EU (European Union): COMMISSION REGULATION (EU) No 10/2011 of 14 January 2011 on plastic materials and articles intended to come into contact with food, 2011.
- FDA (US Food and Drug Administration): 21CFR(Code of Federal Regulations Title 21) Revised as of April 1, 2014.
- 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.
- Ferguson KK, Loch-Caruso R, Meeker JD. Urinary phthalate metabolites in relation to bi-omarkers of inflammation and oxidative stress: NHANES 1999-2006. *Environ Res*. 2011;111(5):718-26.
- Harris CA, Henttu P, Parker MG, Sumpter JP. The estrogenic activity of phthalate esters in vitro. *Environ Health Perspect*. 1997;105(8):802-11.
- Hardin BD, Schuler RL, Burg JR, Booth GM, Hazelden KP, MacKenzie KM, Piccirillo VJ, Smith KN. Evaluation of 60 chemicals in a preliminary developmental toxicity test. *Teratog Carcinog Mutagen*. 1987;7(1):29-48.
- Hellwig J, Freudenberger H, Jackh R. Differential prenatal toxicity of branched phthalate esters in rats. *Food Chem Toxicol*. 1997;35(5):501-12.
- Hoppin JA, Jaramillo R, London SJ, Bertelsen RJ, Salo PM, Sandler DP, Zeldin DC. Phthalate exposure and allergy in the U.S. population: Results from NHANES 2005-2006. *Environ Health Perspect*. 2013;121(10):1129-34.
- Hushka LJ, Waterman SJ, Keller LH, Trimmer GW, Freeman JJ, Ambroso JL, Nicolich M, McKee RH. Two-generation reproduction studies in rats fed di-isodecyl phthalate. *Reprod Toxicol*. 2001;15(2):153-69.
- Kato K, Silva MJ, Wolf C, Gray LE, Needham LL, Calafat AM. Urinary metabolites of diisodecyl phthalate in rats. *Toxicology*. 2007;236(1-2):114-22.
- Kwack SJ, Kim KB, Kim HS, Lee BM. Comparative toxicological evaluation of phthalate diesters and metabolites in Sprague-Dawley male rats for risk assessment. *J Toxicol Environ Health A*. 2009;72(21-22):1446-54.
- Kwack SJ, Han EY, Park JS, Bae JY, Ahn IY, Lim SK, Kim DH, Jang DE, Choi L, Lim HJ, Kim TH,

- Patra N, Park KL, Kim HS, Lee BM. Comparison of the short term toxicity of phthalate diesters and monoesters in Sprague-Dawley male rats. *Toxicol Res.* 2010;26(1):75-82.
- Lake BG, Cook WM, Worrell NR, Cunninghame ME, Evans JG, Price RJ, Young PJ, Carpanini FMB. Dose-response relationships for induction of hepatic peroxisome proliferation and testicular atrophy by phthalate esters in the rat. *Hum Exp Toxicol.* 1991;10:67-8.
- Lee BM, Koo HJ. Hershberger assay for antiandrogenic effects of phthalates. *J Toxicol Environ Health A.* 2007 ;70(15-16):1365-70.
- 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 pre-term birth in Mexico city. *Environ Health Perspect.* 2009;117(10):1587-92.
- NHANES (National Health And Nutrition Examination Survey):Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals(Updated Tables).Centers for Disease Control and Prevention;2015 Feb.
- NICNAS (National Industrial Chemicals Notification And Assessment Scheme): Existing Chemical Hazard Assessment Report Diisodecyl Phthalate, 2008.
- NICNAS (National Industrial Chemicals Notification And Assessment Scheme): Priority Existing Chemical Assessment Report No.39 Diisodecyl phthalate Di-n-octyl phthalate, 2015.
- NTP-CERHR (National Toxicology Program-Center For The Evaluation Of Risks To Human Reproduction): Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Di-Isodecyl Phthalate (DIDP), 2003.
- Omori Y. Recent progress in safety evaluation studies on plasticizers and plastics and their controlled use in Japan. *Environ Health Perspect.* 1976;17:203-9.
- Saravanabhavan G, Murray J. Human biological monitoring of diisononyl phthalate and diisodecyl phthalate: a review. *J Environ Public Health.* 2012;1-11
- Seed JL. Mutagenic activity of phthalate esters in bacterial liquid suspension assays. *Environ Health Perspect.* 1982;45:111-4.
- Silva MJ, Reidy JA, Kato K, Preau JL Jr, Needham LL, Calafat AM. Assessment of human exposure to di-isodecyl phthalate using oxidative metabolites as biomarkers. *Biomarkers.* 2007;12(2):133-44.
- Waterman SJ, Ambroso JL, Keller LH, Trimmer GW, Nikiforov AI, Harris SB. Developmental toxicity

of di-isodecyl and di-isononyl phthalates in rats. *Reprod Toxicol.* 1999;13(2):131-6.

Yamazoe Y, Yamada T, Mitsumori K. Embryo- and Testicular-toxicities of Methoxyacetate and the Related: a Review on Possible Roles of One-carbon Transfer and Histone Modification. *Food Safety.* 2015;3(3):92-107

Zacharewski TR, Meek MD, Clemons JH, Wu ZF, Fielden MR, Matthews JB. Examination of the in vitro and in vivo estrogenic activities of eight commercial phthalate esters. *Toxicol Sci.* 1998;46(2):282-93.

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

可塑剤工業会 2013：安全データシート（DIDP）。

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

可塑剤工業会 2015a：生産実績。 <http://www.kasozai.gr.jp/data/toukei-pdf/2015-07seisan.pdf>

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

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

厚生労働省 2010b：食安発 0906 第 1 号（平成 22 年 9 月 6 日厚生労働省医薬食品局食品安全部長通知），“食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件について”。

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

厚生労働省 2010c：食安基発 0914 第 2 号（平成 21 年 9 月 14 日厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課長通知），“指定おもちゃの範囲等に関する Q&A について”及び別添“指定おもちゃの範囲等に関する Q&A”。

財務省貿易統計 2015a：全国の貿易統計：外国貿易等に関する統計：普通貿易統計：B.集計結果：検索ページ：統計品別表 輸出 2010～2014 年全期 品目コード 291733000（オルトフタル酸ジノニル及びオルトフタル酸ジデシル）。

財務省貿易統計 2015b：全国の貿易統計：外国貿易等に関する統計：普通貿易統計：B.集計結果：検索ページ：統計品別表 輸入 2010～2014 年全期 品目コード 291733000（オルトフタル酸ジノニル及びオルトフタル酸ジデシル）。

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

ージ：統計品別表 輸出 2010～2014 年全期 品目コード 291732000（オルトフタル酸ジオクチル）。

財務省貿易統計 2015d：全国の貿易統計：外国貿易等に関する統計：普通貿易統計：B.集計結果：検索ページ：統計品別表 輸入 2010～2014 年全期 品目コード 291732000（オルトフタル酸ジオクチル）。

長谷川敦子：大気中高分子量フタル酸エステル分析。 全国環境研会誌 2003a;28(4):215-21

長谷川敦子：液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法による大気中のフタル酸エステル類の定量。 分析化学 2003b;52(1):15-20

内閣府食品安全委員会 2013：器具・容器包装評価書 フタル酸ビス(2-エチルヘキシル) (DEHP)。

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