

(案)

器具・容器包装評価書

フタル酸ジオクチル(DNOP)

2016年 3月

食品安全委員会

器具・容器包装専門調査会

1	目次	
2	<審議の経緯>	3
3	<食品安全委員会委員名簿>	3
4	<食品安全委員会器具・容器包装専門調査会専門委員名簿>	3
5	要約	5
6	I. 評価要請の経緯	6
7	II. 評価対象物質の概要	6
8	1. 名称・分子式・分子量・構造式	6
9	2. 物理化学的特性	7
10	3. 国内製造量・輸出入量	7
11	4. 用途	9
12	5. 各国規制	9
13	(1) 国内規制	9
14	(2) 米国	9
15	(3) 欧州連合 (EU)	10
16	III. 安全性に係る知見の概要	11
17	1. 体内動態	11
18	(1) 吸収・排泄	11
19	(2) 分布	11
20	(3) 代謝	12
21	(4) 体内動態のまとめ	18
22	2. 実験動物等における影響	20
23	(1) 急性毒性	20
24	(2) 亜急性毒性試験	21
25	(3) 慢性毒性試験及び発がん性試験	28
26	(4) 内分泌系及び生殖・発生への影響	33
27	(5) 遺伝毒性試験	36
28	(6) その他の知見	39
29	(7) 実験動物等における影響のまとめ	40
30	3. ヒトにおける影響	48
31	IV. ヒトに対するばく露量の推定	48
32	V. 国際機関等の評価	49
33	1. 米国	49
34	(1) 米国環境健康科学研究所 (NIEHS)	49
35	(2) 米国消費者製品安全委員会 (CPSC)	50
36	2. 欧州連合 (EU)	52

1	3. オーストラリア	53
2	4. 日本	55
3	(1) 厚生労働省 薬事・食品衛生審議会	55
4	(2) 環境省	56
5	VI. 食品健康影響評価	57
6	<別紙：略称等>	58
7	<参照>	60
8		
9		
10		
11		
12		
13		
14		
15		
16		
17		
18		
19		
20		
21		
22		
23		
24		
25		
26		
27		
28		
29		
30		
31		
32		
33		
34		
35		
36		

1 <審議の経緯>

- 2 2009年12月14日 厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請（厚
3 生労働省発食安1214第4号）、関係書類の接受
4 2009年12月17日 第314回食品安全委員会（要請事項説明）
5 2013年3月21日 第22回器具・容器包装専門調査会
6 2016年3月30日 第42回器具・容器包装専門調査会

7
8 <食品安全委員会委員名簿>

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

9

10

11 <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

12

(2013年9月30日まで)

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

◆: 2012年6月30日まで

◆◆: 2012年7月13日から

◆◆◆: 2012年10月1日から

1

2 (2015年9月30日まで)

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

3

4 (2015年10月1日から)

井口 泰泉	曾根 秀子	松永 民秀
石原 陽子	田中 亮太	六鹿 元雄
尾崎 麻子	中江 大	横井 毅 (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)	

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

1 I. 評価要請の経緯

2 フタル酸ジオクチル (DNOP) は、フタル酸エステル的一种であり、フタル酸
3 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
4 て使用される化学物質である。

5 フタル酸ビス (2-エチルヘキシル) (DEHP)、フタル酸ジブチル (DBP)、フ
6 タル酸ベンジルブチル (BBP)、フタル酸ジイソノニル (DINP)、フタル酸ジイ
7 ソデシル (DIDP) 及び DNOP について、食品衛生法における食品用器具・容
8 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
9 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。

10

11 II. 評価対象物質の概要

12 1. 名称・分子式・分子量・構造式

13 一般名：フタル酸ジオクチル、フタル酸ジ-n-オクチル

14 IUPAC 名*：dioctyl benzene-1,2-dicarboxylate

15 別名**,***,****：Di-n-octyl phthalate

16 1,2-benzenedicarboxylic acid, dioctyl ester

17 phthalic acid, dioctyl ester; n-dioctyl phthalate

18 n-octyl phthalate

19 dioctyl o-benzenedicarboxylate; bis(n-octyl)phthalate

20 DnOP

21 DNOP

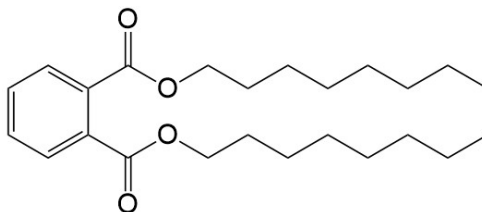
22 DOP¹

23 CAS No**,***：117-84-0

24 分子式**,***：C₂₄H₃₈O₄

25 分子量****：390.56

26 構造式：



27

28 (*米国国立医学図書館 PubChem 2016、**NTP-CERHR 2003、
29 ***NICNAS 2015、****ECHA 2010、*****東京化学同人 化学大辞典
30 1989)

¹ DOP は、DEHP 及び DNOP の別名として用いられる (NICNAS 2015)。

1 2. 物理化学的特性

2 DNOP の物理化学的特性は以下のとおり。

3 物理化学的性状*：無色及び無臭の液体

4 融点：-25 °C*,**

5 沸点：390 °C*,**

6 密度：978 kg/m³ (25 °C) *

7 蒸気圧：1.0×10⁻⁷ mmHg (25°C) **, 1.92×10⁻⁵ kPa (25 °C) *

8 引火点：219 °C*

9 水への溶解性：3.0×10⁻³ g/L (25°C) *

10 オクタノール/水分配係数：Log Kow=8.06**, 8.10***

11 生物分解性：好氣的分解 分解率：BOD 67%、HPLC 95%****

12 (試験期間 4 週間、被験物質濃度 100 mg/L、活性汚泥濃度 30 mg/mL)

13 生物濃縮性：生物濃縮係数 (BCF²)：1,019****

14 (*NICNAS 2015、**NTP-CERHR 2003、

15 ***米国国立医学図書館 Pub Chem 2016、****環境省 2011)

18 3. 国内製造量・輸出入量

19 ~~「オルトフタル酸ジオクチル」としての 2011～2015 年の 5 年間の輸出入量~~
20 ~~を表 II-3 に示す。なお、DNOP の最近の国内製造量の情報は見当たらなかった。~~
21 DNOP が含まれているかは不明であるが、オルトフタル酸ジオクチルの 2011～
22 2015 年の 5 年間の輸出入量を表 II-1 に示す。ただし、このオルトフタル酸ジオ
23 クチルは DEHP の別称として用いられるほか、アルコール部分の炭素数が 8 の
24 フタル酸エステル類の総称でもあるため、DNOP に限定したものではない。 六
25 鹿専門委員修正を踏まえ事務局修正

27 表 II-1 オルトフタル酸ジオクチルの輸出入量 (2011～2015 年)

28 単位 (トン)

西暦	2011	2012	2013	2014	2015
輸入量	36,198	27,684	27,895	36,654	18,608
輸出力	6,863	5,330	4,402	4,226	3,541

29 (財務省貿易統計 2016a、b)

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

【横井専門委員コメント】

「オルトフタル酸ジオクチル」この化合物名称（別名？）が6頁に記載が無いので、加える必要があると思います。「に換算した量として」という意味でしょうか？それとも純度 20%ですので、純品量だけ、1/5 計算ということでしょうか？

→【事務局より】

DNOP の輸出入量についてのデータが見当たらないため、DNOP が含まれている可能性がある「オルトフタル酸ジオクチル」のデータを記載いたしました。頂いたコメントを踏まえ、「DNOP が含まれているかは不明であるが、」と追記いたしました。

→【六鹿専門委員コメント】

「財務省貿易統計」では（オルト、メタ、パラを含む）benzenedicarboxylic acid の総称を「フタル酸」としている。すなわち、ここで言う「オルトフタル酸」は本評価書でいう「フタル酸（1,2-benzenedicarboxylic acid）」を指す。

参考

オルト（1,2-）＝フタル酸

メタ（1,3-）＝イソフタル酸

パラ（1,4-）＝テレフタル酸

可塑剤工業会では DOP=DEHP としています。

この統計資料がどのように検索されたものなのか分かりませんが、DEHP に関するものである可能性がありますので、確認をお願いします。

【小林専門委員コメント】

2015 年の輸入量が半減している理由はございますか？

→【六鹿専門委員コメント】

2015 年に欧州の RoHS 指令で DEHP の制限が追加されたためと思われます。

RoHS 指令：電子・電気機器における特定有害物質の使用制限についての欧州連合(EU)による指令

【中江専門委員コメント】

「DNOP が含まれているかは不明である」のに、DNOP の「国内製造量・輸出入量」として「オルトフタル酸ジオクチル」のそれを示すのは、論理が破綻しています。ここは、「DNOP の最近の国内製造量の情報は見当たらなかった。」で

終わるべきです。「オルトフタル酸ジオクチルの国内製造量・輸出入量」をどうしても載せたいなら、何故載せるのか論理的に説明すべきであり、その場合でも脚注とすべきです。

→【事務局より】

御議論をお願いいたします。

1

2

3 4. 用途

4 海外では、NTP-CERHR (2003) によると、DNOP は DNOP 単体ではなく、
5 アルコール部分の炭素数が 6~10 のフタル酸エステル類の混合物 (DNOP が約
6 20%を占める) として使用されている。

7 この混合物は、フローリング、カーペットタイル、防水布、プールの内張り、
8 ノートカバー、トラフィックコーン、おもちゃ、PVC 製手袋、水撒ホース、ウ
9 ェザーstripp、ペット用ノミよけ首輪、靴、食品向用途 (シーム接合剤、ボ
10 トルキャップライナー、ベルトコンベア) などに使用されている。

11 また、ECHA (2010) では、ECPI (European Council for Plasticizers and
12 Intermediates) によると、EU 内において DNOP として事務局追記の商業的な
13 使用はないとしている。

14

15

16 5. 各国規制

17 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。

18

19 (1) 国内規制

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

22

23 (2) 米国

24 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
25 添加物として、DNOP は接着剤の成分 (§ 175.105)、メラミン-ホルムアルデ
26 ヒド樹脂 (潤滑剤として使用、§ 177.1460)、ゴム製品 (可塑剤として使用、§
27 177.2600) への使用が認められている (FDA 2014)。

28 また、消費者製品安全性改善法 2008 (Consumer Product Safety Improve-
29 ment Act of 2008) の § 108 に基づくフタル酸エステル類規制により、3 歳以下
30 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、
31 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

1 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
2 ボトル、シッピーカップ³がある (CPSC 2011)。

3

4 (3) 欧州連合 (EU)

5 委員会規則 (EU) No.10/2011 において、食品接触用途のプラスチック材料又
6 は製品における許可物質のリストに DNOP は収載されていない (Official Jour-
7 nal of the European Union 2011)。

8

9

10

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、液体を飲めるようにする訓練のために使われる。

1 Ⅲ. 安全性に係る知見の概要

2 1. 体内動態

3 (1) 吸収・排泄

4 CD ラット (雄、匹数記載なし) に DNOP 0.5 mmol を 24 時間ごとに 2 回
5 ~~0.2mL~~ を 24 時間ごとに 横井専門委員修正 強制経口投与し、初回投与から 48 時
6 間尿を回収した。

7 **【横井専門委員コメント】**

原報では、99%以上の純度と述べており、比重 0.978、分子量 390.56 ですので、0.2mL はぴったり 0.5mmol になります。さらに投与方法は、24 時間間隔で 2 回投与と記載してあります。

8

9 尿からは、DNOP の代謝物が投与量に対し 31.0%回収された。尿中から主に
10 MCPP (フタル酸モノ- (3-カルボキシ-n-プロピルカルボキシプロピル 松永専門
11 委員修正)), MOOP (フタル酸モノ-7 松永専門委員追記-オキシ-n-オクチル) 及
12 び 7-MHOP (フタル酸モノ-7-ヒドロキシ-n-オクチル) が検出され、尿から回収
13 された全代謝物に対して各代謝物の占める割合はそれぞれ 61.7%、11.5%及び
14 10.8%であった。DNOP は検出されなかった。MNOP (フタル酸モノ-n-オクチ
15 ル) 及びフタル酸はそれぞれ 0.1%及び 2.6%であった。(Albro and Moore 1974)

16

17 (2) 分布

18 Wistar ラット (雄、各群 4 匹) に DNOP 2,000 mg/kg 体重を単回経口投与
19 した。投与 1、3、6、12 及び 24 時間後において、尾静脈から採血し血中の MNOP
20 濃度を測定した。また、採血と同時に精巣を摘出し、精巣中の MNOP 濃度を測
21 定した。血中 MNOP 濃度は投与 3 時間後に最大になり、その後、速やかに消失
22 した。精巣中 MNOP 濃度は投与 6 時間後に最大になった。測定結果から得られ
23 た薬物動態学的パラメータを表Ⅲ-1 に示す。(Oishi 1990)

24

25 表Ⅲ-1 MNOP の薬物動態学的パラメータ

	血中	精巣中
半減期 (h)	3.3	5.0
AUC (μg・h/mL 又は g)	1,066	358
MRT (h)	5.4	6.2
VRT (h ²)	19.5	21.7

26

〈略語〉

27

AUC : 血中又は精巣中濃度-時間曲線下面積

1 (area under the blood or testis concentration-time curve)

2 MRT：平均滞留時間 (mean residence time)

3 VRT：滞留時間の分散 (variance of residence time)

4
5 SD ラット (雌雄、各群 10 匹) に DNOP (飼料中 0、5、50、500 及び 5,000
6 ppm) の DNOP 松永専門委員修正 を 13 週間混餌投与し、肝臓及び脂肪組織中
7 の DNOP 濃度を測定した。

8 測定結果を表Ⅲ-2 に示す。13 週間の混餌投与の結果、肝臓中の DNOP 濃度
9 は検出下限値未満 (3 ppm 未満) 又は 500 ppm 以上の投与群において僅かに (4
10 ~5 ppm) 検出された。5,000 ppm 投与群において、脂肪組織中の DNOP 濃度
11 は肝臓中の DNOP 濃度の 3~6 倍高かった。(Poon ら 1997)

12
13 表Ⅲ-2 肝臓及び脂肪組織中の DNOP 濃度

DNOP 濃度 (ppm)	肝臓 (ppm)		脂肪組織 (ppm)	
	雄	雌	雄	雌
0	<3	<3	<3	<3
5	<3	<3	<3	7 ± 5
50	<3	4 ± 2	4 ± 2	<3
500	<3	5 ± 3	7 ± 7	<3
5,000	5 ± 4	4 ± 2	15 ± 4	25 ± 7

14 注) DNOP 濃度は、各群 4 匹における平均濃度 ± 標準偏差を示す。

15
16 (3) 代謝

17 SD ラット (雌、2 匹) に DNOP 300 mg/kg の DNOP 松永専門委員修正 を単
18 回強制経口投与し、24 時間ごとに投与 72 時間後まで採尿を行い、DNOP 代謝
19 物の尿中濃度を測定した。投与後 24 時間の尿から得られた尿中 DNOP 代謝物
20 濃度を表Ⅲ-3 に示す。

21
22 表Ⅲ-3 尿中 DNOP 代謝物濃度

DNOP 代謝物	尿中濃度 (µg/mL) ¹⁾
MNOP	0.278 ± 0.17
MHOP	23.6 ± 3.1
MOOP	21.2 ± 5.0
MCHpP	71.6 ± 32.2
MCPeP	11.3 ± 4.0
MCPP	163.6 ± 22.0

MCMP	0.83	±	0.4
PA	2.68	±	0.04

1 〈略語〉

2 MNOP: フタル酸モノ-*n*-オクチル、MHOP: フタル酸モノ-ヒドロキシ-*n*-オクチル、MOOP:
3 フタル酸モノ-~~7-~~松永専門委員削除オキシ-*n*-オクチル、MCHpP: フタル酸モノ- (7-カルボ
4 キシ-*n*-ヘプチル)、MCPeP: フタル酸モノ- (5-カルボキシ-*n*-ペンチル)、MCP: フタル酸
5 モノ- (3-カルボキシ-*n*-プロピル)、MCMP: フタル酸モノ-カルボキシメチル、PA: フタル
6 酸

7 1) 平均濃度±標準偏差

8

9 DNOP 代謝物は速やかな消失とそれに続く緩やかな消失を伴う二相性の消失
10 パターンを示した。さらに、第 2 相において、MCP の消失半減期 (20.4 時間)
11 は MHOP (14.2 時間)、MCHpP (16.2 時間) 及び MOOP (14.9 時間) の消失
12 半減期より長かった。投与 24 から 48 時間後の尿中 MCP、MCHpP、MHOP
13 及び MOOP の平均濃度は投与開始から投与後 24 時間までの尿中濃度に比べ
14 95%低かったが、投与 4 日後においても低濃度ではあるが、MCP、MCHpP、
15 MHOP 及び MOOP が検出された。一方、MCMP 及び MCPeP は投与開始から
16 投与後 24 時間までの尿のみに検出された。

17 ラットの肝臓の松永専門委員削除マイクロソーム画分を重水素標識 DNOP
18 (~~D²H₄~~松永専門委員コメントを踏まえ事務局修正-DNOP) 及び MNOP とイン
19 キュベートし、DNOP 及び MNOP の *in vitro* における代謝を検討した。²H~~D₄~~
20 松永専門委員コメントを踏まえ事務局修正-DNOP からは²H~~D₄~~松永専門委員コ
21 メントを踏まえ事務局修正-MNOP 及び ²H~~D₄~~松永専門委員コメントを踏まえ
22 事務局修正-MHOP が検出され、また MNOP からは MHOP 及び PA が検出さ
23 れたことから、DNOP は肝臓で MNOP に加水分解され、さらに MNOP は酸化
24 される可能性が示唆された。(Silva ら 2005)

25

【松永専門委員コメント】

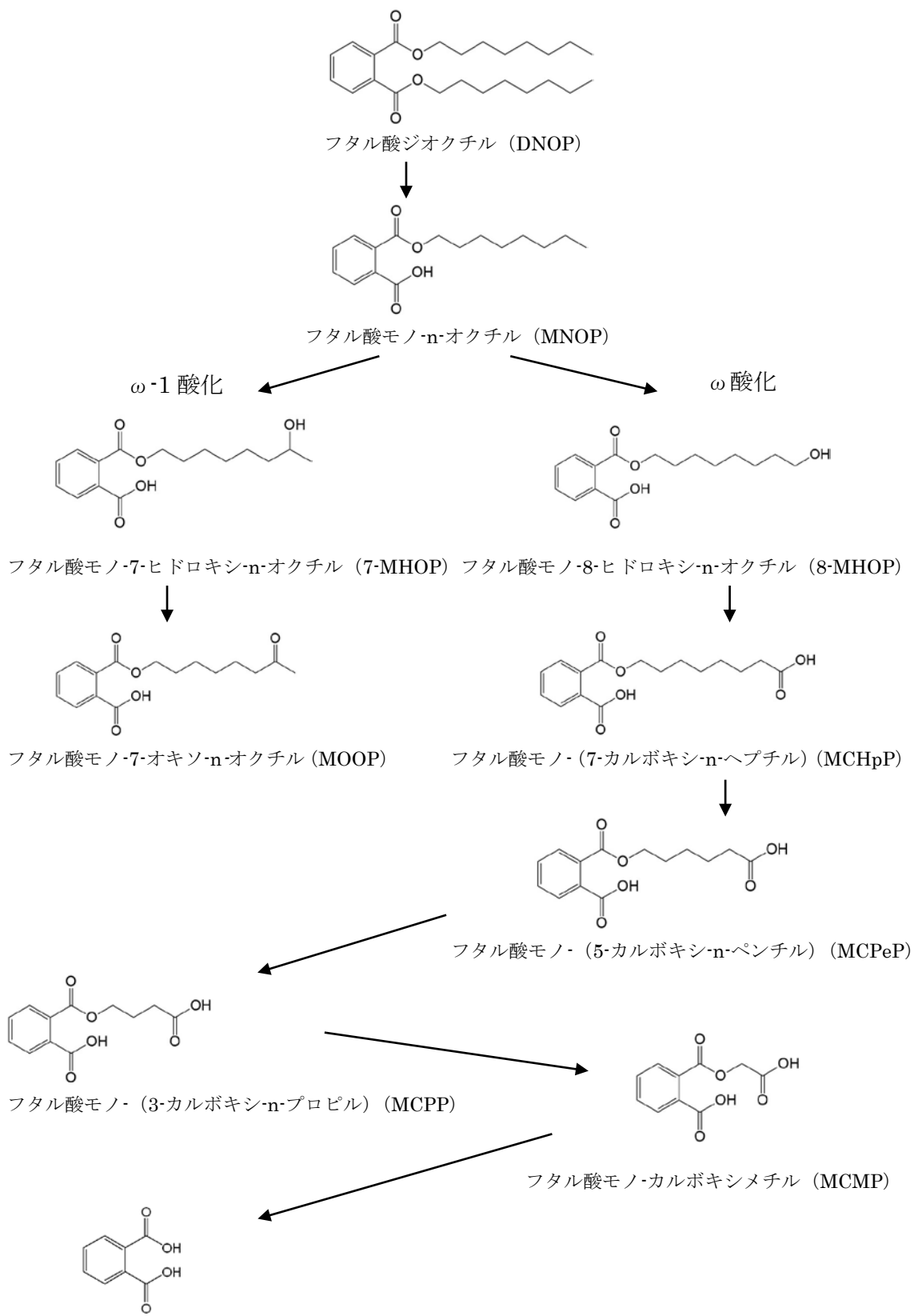
「D₄」の意味が分かり難いかと思います。

26

27 ラットにおける DNOP の代謝経路は図 III-1 のように推定されている。(Silva
28 ら 2005 一部改編)

29

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



小林専門委員、横井専門委員コメントを踏まえ事務局追記

図Ⅲ-1 ラットにおける DNOP の代謝経路

【小林専門委員コメント】

図Ⅲ-1 にフタル酸が含まれていた方がよいと思います。

【横井専門委員コメント】

原著のままですが、表Ⅲ-3 にありますように、PA も少なからず検出されていますので、MCMP から PA への pathway を、改変という型で追加しても良いかと思います。

→【事務局より】

図Ⅲ-1 について、Silva ら (2005) の報告では、代謝経路にフタル酸の記載がないため、Silva ら (2005) の報告の一部改編という形式で、図Ⅲ-1 にフタル酸を追記いたしました。

→【松永専門委員コメント】

前回改編としてフタル酸の記載を考えましたが、フタル酸モノ-カルボキシメチル (MCMP) から生成するとは必ずしも言えないのではないのでしょうか。論文でも MNOP から PA が検出されたとありますが、MCMP から生成したとの結果はありません。修正後の案では、MCMP からのみ生成することになります。

→【事務局より】

御議論をお願いいたします。

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

SD ラット (雌、2 匹) に DNOP 300 mg/kg の ~~DNOP~~ 松永専門委員修正 を強制経口投与し、投与 24 時間後までの代謝物 (MCPP、MNOP) の尿中濃度を測定した。MCPP 及び MNOP はそれぞれ $225 \pm 1.2 \mu\text{g}/\text{mg}$ クレアチニン 石原専門委員追記 ($164,000 \text{ ng}/\text{mL}$) 及び $0.4 \pm 0.2 \mu\text{g}/\text{mg}$ クレアチニン ($300 \text{ ng}/\text{mL}$) 検出された。尿中 MCPP は遊離体及びグルクロン酸抱合体として検出された。(Calafat ら 2006)

米国における職業ばく露がない成人 267 名を対象に尿中 MCPP 及び MNOP 濃度を測定した結果を表Ⅲ-4 に示す。尿中 MCPP は遊離体及びグルクロン酸抱合体として検出され、遊離 MCPP の割合の中央値は 40%であった。MCPP は遊離体として 76%の検体に検出され、遊離体とグルクロン酸抱合体をあわせた総 MCPP として 86%の検体に検出された。遊離 MCPP 濃度と総 MCPP 濃度は正の相関 ($r=0.94$, $p<0.0001$) が認められた。MNOP はグルクロン酸抱合体として 10%の検体に検出されたが、遊離体はどの検体においても検出されなかった。(Calafat ら 2006)

1 表Ⅲ-4 米国人における尿中 MCPP 及び MNOP 濃度

		検出率 (%)	幾何平均値 ¹⁾ (ng/mL)	濃度 (ng/mL)					
				5パーセンタイル値	25パーセンタイル値	50パーセンタイル値	75パーセンタイル値	90パーセンタイル値	95パーセンタイル値
MCPP	総	86	1.4	<LOD	0.6	1.7	2.8	5.5	8.7
	遊離	76	0.9	<LOD	<LOD	0.5	1.5	3.8	4.8
MNOP	総	10	ND	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	2.6

2 〈略語〉 総：グルクロン酸抱合体を酵素で脱抱合化し、測定した。

3 遊離：グルクロン酸抱合されていない MCPP

4 1) LOD 未満の検体は $LOD/\sqrt{2}$ の値を用いて幾何平均値を算出した。LOD は MCPP で 0.4
5 ng/mL、MNOP で 1 ng/mL。また、検出率が 60%未満であった場合は、幾何平均値を算出
6 しなかった。LOD：検出限界、ND：算出せず。

7
8 [カルボキシル¹⁴C] DNOP を雄の Wistar ラットの各消化管内容物（胃、小
9 腸及び盲腸）で 16 時間インキュベートした結果、DNOP がモノエステルに代謝
10 された割合は胃で $4.2 \pm 2.2\%$ 、小腸で $11.1 \pm 0.6\%$ 及び盲腸で $0.7 \pm 0.1\%$ であつ
11 た。（Rowland ら 1977）

12
13 ラット、ヒヒ及びフェレットの肝臓のホモジネート及び小腸の粘膜細胞のホ
14 モジネート並びにヒトの小腸（十二指腸、空腸）のホモジネートに 5 mM とな
15 るよう[カルボキシル¹⁴C]DNOP を添加し 5 mM を混合し松永専門委員修正、
16 10~40 分間インキュベートした。DNOP の加水分解速度を表Ⅲ-5 に示す。

17 著者らは、ラット、ヒヒ、フェレット及びヒトにおいて、小腸でフタル酸ジエ
18 ステルがモノエステルに加水分解されるという点で類似しており、経口摂取さ
19 れたフタル酸ジエステルは主にモノエステルとして小腸で吸収されると考えら
20 れる石原専門委員削除としている（Lake ら 1977）。

1 表Ⅲ-5 ラット、ヒヒ、フェレット及びヒトにおける DNOP の加水分解速度 中江
 2 専門委員、松永専門委員修正

	肝臓		小腸	
	コール酸ナトリウムなし	コール酸ナトリウム ¹⁾	コール酸ナトリウムなし	コール酸ナトリウム ¹⁾
SD ラット (雄、 <u>4匹</u> 匹数記載なし) (μmol 生成物/h/g 肝臓又は mg 小腸粘膜細胞 <u>蛋白タンパク質</u>)	3.85±0.66	5.25±0.64	0.027 ± 0.009	0.219 ± 0.018
Olive ヒヒ (雄、4匹) (μmol 生成物/h/g 肝臓又は mg 小腸粘膜細胞 <u>蛋白タンパク質</u>)	/	9.96±1.21	/	0.190 ± 0.024
アルビノフェレット (雄、3匹) (μmol 生成物/h/g 肝臓又は mg 小腸粘膜細胞 <u>蛋白タンパク質</u>)	/	3.53±0.91	/	0.083 ± 0.026
ヒト (nmol 生成物/h/mg <u>蛋白タンパク質</u>)	十二指腸	/	/	5.8、35.3
	空腸	/	/	57.5

3 1) 29 mM のコール酸ナトリウム存在下で実施

4 注) ラット、ヒヒ及びフェレットにおける代謝物濃度は、平均濃度±標準誤差を示す。

5

【小林専門委員コメント】
 コール酸ナトリウムなしのデータは不要ではありませんか？
 → **【事務局より】**
 表Ⅲ-5 のコール酸ナトリウムなしのデータは、Lake ら (1977) の Table1 の「No cholate in assay」を基に作成いたしました。コール酸ナトリウムなしのデータの必要性について御意見をいただけますでしょうか。

【石原専門委員コメント】
 表内の数値を全て小数点以下 2 桁に統一してはいかがでしょうか。
 → **【事務局より】**
 Lake ら (1977) の Table1、2、3 のデータをそのまま記載しました。

1 (4) 体内動態のまとめ

2 経口投与された DNOP は消化管において速やかに吸収される。

3 ③組織分布について、ラットへの経口投与では、ラットに経口投与された
4 DNOP は石原専門委員コメントを踏まえ事務局修正肝臓、精巣及び脂肪組織に
5 僅かに事務局追記分布した。肝臓への分布は脂肪組織より少なかった。事務局
6 削除 ④他の臓器への分布に関する知見はなかった。

7
8 【中江専門委員コメント】

肝への分布が少ないことがわかるように書くべきです。

9
10 【石原専門委員コメント】

(③について、) 主語 DNOP が必要ではないでしょうか。あるいは、「経口投与された DNOP は、速やかに消化管で吸収され、肝臓、精巣及び脂肪組織に分布した。

11
12 【石原専門委員コメント】

(④について、) 肝臓、精巣及び脂肪組織以外に分布が観察されなかったという
意味でしょうか。もしそうであれば、上のコメントの文章に……肝臓、精巣及
び脂肪組織にのみ分布が見られた。ご検討ください。

→【事務局より】

Poon ら (1997) では、DNOP の肝臓及び脂肪組織中の濃度、Oishi ら (1990)
では、MNOP の血中及び精巣中濃度のみを調べているため、他の組織の分布に
関する情報はございませんでした。

9
10 DNOP はラットの小林専門委員追記小腸及び肝臓において MNOP に加水分
11 解された後、 ω -1 酸化又は ω 酸化によりそれぞれ 7-MHOP 又は 8-MHOP に代
12 謝され、7-MHOP は MOOP に酸化を受け、8-MHOP は MCPP などを経て一部
13 はフタル酸まで代謝される。

14 ラットに経口投与された DNOP は、全てが代謝物として尿から排泄されたが、
15 糞中など他の排泄経路に関する知見はなかった。DNOP は、速やかな消失に続
16 き緩やかに消失する二相性を示して排泄され、蓄積性はないと考えられる。

17 ヒトにおいて、DNOP の代謝経路に関する知見は見当たらなかったが、DINP
18 や DIDP など他のフタル酸エステルの代謝においてラットとヒトで同様の代謝
19 経路が推定されていること、及び DNOP のラットにおける尿中主要代謝物
20 MCPP がヒトにおいても検出されていることから、DNOP についてもラットの
21 代謝経路と同様であると考えられる。中江専門委員、横井専門委員コメントを踏

1 まえ事務局、小林専門委員修正排泄については、尿中の MCPP の検出率は
2 MNOP より高く、MCPP はグルクロン酸抱合体又は遊離体として尿中から排泄
3 された。
4

【中江専門委員コメント】

ヒトに関する情報は、他にもあります。ここに書くべきもっとも重要なことは、ヒトと動物の代謝が似ているのかどうか、似ていないのならどう異なるか、ということです。

【横井専門委員コメント】

最後のまとめの部分ですが、これでも simple で OK ですが、ヒトにおける記載もう少し詳しく記載されてはいかがでしょうか？

→【事務局より】

これまで評価してきたフタル酸エステルの代謝を踏まえ、DNOP の代謝は、ラットとヒトで類似していると考え、その旨を評価書案に追記いたしましたので、代謝を御担当いただいている先生方を含めて、御検討いただけますでしょうか。

→【小林専門委員コメント】

これまでの評価をふまえ、DNOP についてもヒトの代謝経路がラットと同様であると考えられる、のは適切かと思えます。ただ、MNOP の ω -1 酸化により生成する代謝物はヒトでは検出されていない（解析されていない）ので、どこまで同様とするかは難しい点かと思えます。例えば、

「.....他のフタル酸エステルの代謝においてラットとヒトで同様の代謝経路が推定されていること、および DNOP のラットにおける尿中主要代謝物 MCPP がヒトにおいても検出されていることから、DNOP についてもラットの代謝経路と同様であると考えられる。」としてもよいかと思えます。

5
6

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〉(45 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DNOP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(6) 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「(7) 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

DNOP を経口投与した試験において、LD₅₀ はマウスで 6,513~13,000 mg/kg 体重 (Dogra ら 1989、GTPZAB 1973[#]、Eastman Kodak Company 1978[#])、ラットで 47,000~53,700 mg/kg 体重 (Dogra ら 1987、Balynina and Berezovkaia 1976[#]) であった。

〈参考〉

DNOP をモルモットに皮膚適用した試験において、LD₅₀ は ~~50~~ 松永専門委員修正 は 75 mL/kg 体重であった (Bisesi 1994[#]、CMA 1999[#])。

DNOP を 20% 含む C6~C10 フタル酸エステル混合物をラットに経口投与した試験において、LD₅₀ は 2,000 以上~61,000 mg/kg 体重であった。(Huels 1965[#]、1988[#])。

[#] CPSC (2010) からの引用

1 (2) 亜急性毒性試験

2 ① 13 週間亜急性毒性試験 (ラット、混餌)

3 Poon ら (1997) は、SD ラット (雌雄、各群 10 匹) を用いて、DNOP (飼料中 0、
4 5、50、500 及び 5,000 ppm) の混餌投与による 13 週間亜急性毒性試験を実施した。
5 各投与群の DNOP 摂取量は、雄が 0、0.4、3.5、36.8 及び 350.1 mg/kg 体重/日、雌
6 が 0、0.4、4.1、40.8 及び 402.9 mg/kg 体重/日であった。

7 体重及び摂餌量は、毎週測定された。外観観察は毎日行われた。13 週間投与終了後
8 に剖検し、血液学的検査 (ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数、血小板数、
9 白血球数及び白血球百分率 (total and differential white blood cell counts)) 及び血
10 清中の生化学的検査 (ALT、AST、ALP、アルブミン、カルシウム、コレステロール、
11 グルコース、無機リン、カリウム、ナトリウム、ビリルビン、尿酸、クレアチニン、
12 血中尿素窒素及び総蛋白量) を行った。大腿骨の骨髄についてメイ・グリェンワルド・
13 ギムザ染色を行った。肝臓をホモジネートし、10,000 g の遠心上清についてアニリン
14 ヒドロキシラーゼ活性、アミノピリン *N*-デメチラーゼ活性及びエトキシレゾルフィ
15 ン *O*-デエチラーゼ活性の測定を行った。副腎、大動脈、骨髄、脳、食道、目、心臓、
16 腸管、腎臓、肝臓、乳腺、下顎及び腸間膜リンパ節、卵巣、膵臓、脳下垂体、前立腺、
17 唾液腺、坐骨神経、精囊、骨格筋、皮膚、脾臓、胃、気管、肺、甲状腺、副甲状腺、
18 舌、膀胱、子宮、精巣並びに精巣上体について病理組織学的検査を行った。

19 当該試験の結果を表 III-6 に示す。

20 また、肝臓については電子顕微鏡観察及びジアミノベンジジンを用いたカタラーゼ
21 染色によるペルオキシソームの定量観察を行った。5,000 ppm 投与群において、ペル
22 オキシソームの数及びサイズは対照群と差がみられなかったことから、著者らは、
23 5,000 ppm 投与群において、DNOP はペルオキシソーム増殖剤として作用しないこ
24 とが示されたとしている。

25
26 著者らは、50 ppm 投与群において肝臓で光学顕微鏡的に軽微な病理組織学的変化
27 が認められたものの、肉眼的、病理組織学的及び生化学的に観察された毒性学的に有
28 意な変化は、5,000 ppm 投与群で認められたとしている。また、5,000 ppm 投与群に
29 おいて、甲状腺の病理組織学的変化が認められたとしている。これらの結果に基づき、
30 NOAEL を 500 ppm (36.8 mg/kg 体重/日) としている。

31 環境省 (2011) では、肝臓組織への影響に基づき、NOAEL を雄 36.8 mg/kg 体重
32 /日、雌 40.8 mg/kg 体重/日としている。

33 NICNAS (2015) では、肝臓毒性 (組織学的及び臨床化学変化を伴った肝臓重量の
34 増加) に基づき、NOAEL を 37 mg/kg 体重/日としている。

1 表Ⅲ-6 13週間亜急性毒性試験 (SD ラット、混餌) (Poon et al. 1997)

投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (各群 10 匹)	雌 (各群 10 匹)
雄 : 350.1 雌 : 402.9 (飼料中 5,000 ppm)	↑血清中カルシウム濃度* 【肝臓】 ↑内皮細胞肥大 ・細葉のゾーン小葉構造の明瞭化 〔曾根専門委員修正を踏まえ事務局修正〕 ↑細胞質容積の増加を伴った静脈周辺性細胞質空胞化 ↑エトキシレゾルフィン O-デエチラーゼ活性* 【甲状腺】 ↓濾胞サイズ ↓コロイド密度	【肝臓】 ↑内皮細胞肥大 ・細葉のゾーン小葉構造の明瞭化 〔曾根専門委員修正を踏まえ事務局修正〕 ↑細胞質容積の増加を伴った静脈周辺性細胞質空胞化 ↑エトキシレゾルフィン O-デエチラーゼ活性* 【甲状腺】 ↓濾胞サイズ ↓コロイド密度
雄 : 36.8 雌 : 40.8 (飼料中 500 ppm)	所見なし	所見なし
雄 : 3.5 雌 : 4.1 (飼料中 50 ppm)		
雄 : 0.4 雌 : 0.4 (飼料中 5 ppm)		

2 * : 有意な変化

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

1 <参考>

2 ② 3～21 日間亜急性毒性試験（ラット、混餌）

3 Mann ら（1985）は、Wistar ラット（約 4 週齢、雄、対照群 6 匹、投与群各 4 匹）
4 を用いて、DNOP（飼料中 0 及び 20,000 ppm）の混餌投与による 3、10 及び 21 日
5 間投与試験を実施した。CPSC 2010 によると各投与群の DNOP 摂取量は、3、10 及
6 び 21 日間投与群で 2,266、2,078 及び 1,906 mg/kg 体重/日であった。

7 毎日観察を行い、摂餌量は最低 2 週間に 1 回計量した。投与開始 3、10 及び 21 日
8 後に剖検し、主要臓器について肉眼的観察をした。肝臓及び生殖器（精巣、精巣上体
9 及び精嚢）の重量を測定し、肝臓及び一部の腎臓について電子顕微鏡観察を行った。
10 肝臓、腎臓、脾臓及び生殖器について光学顕微鏡観察を行い、残りの肝臓について生
11 化学検査を行った。当該試験の結果を表Ⅲ-7 に示す。

12
13 表Ⅲ-7 3～21 日間亜急性毒性試験（Wistar ラット、混餌）（Mann et al. 1985）

投与期間	雄（各群 4 匹）
21 日	【肝臓】 ↓5'-ヌクレオチダーゼ活性* ↓コハク酸エステルデヒドロゲナーゼ活性* ↓グルコース 6 ホスファターゼ活性* ・ペルオキシソームの増加
10 日 以降	【肝臓】 ↑相対肝重量* ・小葉中心の脂肪蓄積（一部壊死と関連） ↑シアン非感受性パルミトイル CoA オキシダーゼ活性* ↑カタラーゼ活性（10 日のみ、蛋白量当たり）* ↑カタラーゼ活性（ホモジネート中のカタラーゼ活性に対するペル オキシソーム中のカタラーゼ活性の割合）* ・肝細胞中の微小脂肪滴の蓄積（21 日では大きな脂肪滴の形成）
3 日 以降	【肝臓】 ・小葉中心のグリコーゲン欠損（10 日以降顕著） ・滑面小胞体の変性（増殖と拡張）

14 *：有意な変化

15
16 Hinton ら（1986）は、Mann ら（1985）の試験にて採取した血清サンプル及び甲
17 状腺を用い、血清中チロキシン（T₄）及びトリヨードチロニン（T₃）の測定並びに甲
18 状腺組織の電子顕微鏡観察を行った。その結果、3、10 及び 21 日間投与した全ての
19 投与群で血清中 T₄ の有意な減少が認められた。T₃ はいずれの投与群でも影響がなか
20 った。甲状腺の組織所見ではを電子顕微鏡観察したところ石原専門委員修正を踏まえ
21 事務局修正、リソソームの数及び大きさの増加、ゴルジ装置の肥大並びにミトコンド

1 リアの損傷が報告されている。

2

1 <参考>

2 ③ 14日間亜急性毒性試験（ラット、強制経口）

3 Lakeら（1984）は、SDラット（35日齢、雄、各群6匹）を用いて、等モルのDNOP
4 及びDNOPの代謝物であるMNOP（0、DNOP:1,000 mg/kg 体重/日、MNOP:715
5 mg/kg 体重/日、コーン油に溶解）の強制経口投与による14日間亜急性毒性試験を実
6 施した。

7 投与終了後一晩絶食させ肝臓を採取し、生化学的（総蛋白、パルミトイル CoA 酸
8 化、エノイル CoA ヒドラターゼ、カルニチンアセチルトランスフェラーゼ、D-アミ
9 ノ酸オキシダーゼ、ミクロソーム蛋白、ラウリン酸水酸化、7-エトキシマリン O-デ
10 エチラーゼ、エチルモルヒネ N-デメチラーゼ、7-エトキシレゾルフィン O-デエチラ
11 ーゼ、シトクロム P450、エチルイソシアニド差スペクトル）及び形態学的観察⁴（ジ
12 アミノベンジジン染色によるペルオキシソームの組織観察）を行った。

13 DNOP 投与群において、肝臓の相対重量の有意な増加並びに肝臓における石原専
14 門委員削除 D-アミノ酸オキシダーゼ、7-エトキシマリン O-デエチラーゼ及び7-エ
15 トキシレゾルフィン O-デエチラーゼ活性の有意な減少が認められた。

16 MNOP 投与群ではにおいて石原専門委員修正、肝臓の相対重量の有意な増加並び
17 に肝臓における事務局削除 D-アミノ酸オキシダーゼ及び7-エトキシレゾルフィン
18 O-デエチラーゼ活性の有意な減少が認められた。

19 【石原専門委員コメント】

DNOP 群と文章内容が O-デエチラーゼを除いて同じなので、書き方を少し変
えた方が良いかと思えます。例えば、一方、MNOP 投与群では、あるいは「にお
いて→では」

20
21 著者らは、当該試験において、DNOP 及び MNOP についてペルオキシソーム増殖
22 活性が認められなかったとしている。

23
24
25
26
27
28
29
30

⁴ 形態学的観察は、DNOP を 2,000 mg/kg 体重/日並びに MNOP を 750 及び 1,000 mg/kg 体重/日で
14 日間投与した動物（匹数は記載なし）の肝臓について実施された。

1 <参考>

2 ④ 2週間及び4週間亜急性毒性試験（マウス及びラット、混餌）

3 Smithら（2000）は、B6C3F1マウス（7～9週齢、雄、各群5匹）を用いて、DNOP
4（飼料中0、500及び10,000 ppm⁵）の混餌投与による2週間及び4週間亜急性毒性
5試験を実施した。

6 投与終了後、肝臓の重量、並びに肝臓における石原専門委員コメントを踏まえ事務局
7局追記③ギャップ結合による細胞間伝達(GJIC)、ペルオキシソームのβ酸化(PBOX)
8活性及び5-ブロモ-2'-デオキシウリジン(BrdU)を用いた松永事務局修正DNA合成量
9を測定した。

10 【石原専門員コメント】

(③について)「肝臓組織の」ですか?測定試料を明確にしてください。

11
12 2週間投与の10,000 ppm投与群及び4週間投与の500 ppm以上の投与群におい
13て、肝臓におけるPBOX活性の有意な上昇増加石原専門委員修正が認められた。

14
15 ~~③Smithら(2000)は、曾根専門委員コメントを踏まえ事務局削除~~上記のマウスを
16用いた試験と併せてFischer344ラット(7～9週齢、雄、各群5匹)を用いて、DNOP
17(飼料中0、1,000及び10,000 ppm⁶)の混餌投与による2週間及び4週間亜急性毒
18性試験を実施した。

19 投与終了後、肝臓の重量、並びに肝臓における石原専門委員コメントを踏まえ事務局
20局追記③ギャップ結合による細胞間伝達(GJIC)、ペルオキシソームのβ酸化(PBOX)
21活性及び5-ブロモ-2'-デオキシウリジン(BrdU)松永専門委員削除を用いた事務局
22修正DNA合成量を測定した。

23 10,000 ppm投与群において、2週間の投与では、肝臓の相対重量の有意な増加、
24肝臓におけるPBOX活性の有意な上昇増加石原専門委員修正及び門脈周辺のDNA
25合成の有意な増加が、4週間の投与では、門脈周辺のDNA合成の有意な増加が認め
26られた。

5 IPCS (International Programme on Chemical Safety) Environmental Health Criteria 240に記載
されている混餌濃度 (mg/kg) から体重当たり一日摂取量 (mg/kg 体重/日) の換算法によると、
500 ppm 及び 10,000 ppm 投与群の DNOP の一日摂取量はそれぞれ 75 mg/kg 体重/日及び 1,500
mg/kg 体重/日と算出される (IPCS 2009)。

6 IPCS (International Programme on Chemical Safety) Environmental Health Criteria 240に記載
されている混餌濃度 (mg/kg) から体重当たり一日摂取量 (mg/kg 体重/日) の換算法によると、
1,000 ppm 及び 10,000 ppm 投与群の DNOP の一日摂取量はそれぞれ 100 mg/kg 体重/日及び 1,000
mg/kg 体重/日と算出される (IPCS 2009)。

【曾根専門委員コメント】

(ギャップ結合による細胞間伝達 (GJIC)) ギャップ結合細胞間伝達能あるいはギャップ結合性細胞間伝達能ぐらいが良いのでは？

→【事務局より】

Smith ら (2000) の論文では、「Gap Junctional Intercellular Communication (GJIC)」と記載されていることから、ギャップ結合による細胞間伝達 (GJIC) と和訳をいたしました。

【曾根専門委員コメント】

(@について、) 頭出しの表現の問題ですが、Smith ら(2000)は、と同じようにあると、同じことの繰り返しと誤解を生じてしまいます。Fischer344 ラットを用いた試験では、などに変えていただけると、読みやすいです。

1
2

1 (3) 慢性毒性試験及び発がん性試験

2 ① 2年間慢性毒性/発がん性試験 (マウス、混餌)

3 Woodら(2014)は、B6C3F1マウス(雄、各群80~83匹)を用いて、DNOP(飼
4 料中0、0.10、0.50及び1.00%)の混餌投与による2年間慢性毒性/発がん性試験を
5 実施した。各投与群の平均DNOP摂取量は、0、113、755及び1,281 mg/kg体重/日
6 であった。

7 104週間の混餌投与を行い、中江専門委員追記4、15、30、35及び52週に各群6
8 匹、60~79週に各群10匹について試験途中の病理評価を実施した。

9 臨床所見について毎日観察を行い、摂餌量及び体重の測定を定期的に行った。試験
10 途中での死亡例を含む全ての動物について剖検して肉眼所見の観察を実施した。剖検
11 時には、体重並びに肝臓、腎臓、脾臓及び精巣の重量を測定し、各臓器について病理
12 組織学的評価を行った。当該試験はGLP準拠で実施された。

13 当該試験の結果を表Ⅲ-8に示す。

14 また、PPAR α 活性を検討するために、肝臓におけるシアン非感受性パルミトイル
15 CoAオキシダーゼ(PCoA)の酵素活性を測定した。最高用量(1,281 mg/kg体重/日)
16 投与群における15、30、35、52及び60~79週、755 mg/kg体重/日投与群における
17 35及び52週、並びに113 mg/kg体重/日投与群における52週で、石原専門委員追
18 記PCoA活性の有意な増加(対照群に比べて0.4倍増加)が認められた。

19 ③³H-チミジンを皮下投与し石原専門委員コメントを踏まえ事務局追記肝細胞増殖
20 を評価した。35週のみで肝細胞増殖の有意な増加傾向が認められたが、他の投与期間
21 では認められなかった。

22 **【石原専門委員コメント】**

(③について、) どのような投与方法なのか明記が必要。

23 肝細胞毒性を評価するために、血清中乳酸脱水素酵素(LDH)活性を測定した。
24 DNOP投与群において、対照群と比較しLDH活性に影響は認められなかった。

25 精巣への影響並びにストレス及び視床下部-下垂体-副腎系へ石原専門委員追記の影
26 響を評価するために、それぞれ、血清中テストステロン濃度及び血清中コルチコステ
27 ロン濃度を測定した。精巣重量について、DNOP投与群において、全ての投与期間で
28 対照群と比較し有意な差は認められなかった。血清中テストステロン濃度及び血清中
29 コルチコステロン濃度について、DNOP投与による一貫性のある変化は認められな
30 かった。

31
32 DNOP投与による肝臓の遺伝子発現に対する影響を検討するために、投与30週後
33 において石原専門委員削除、網羅的遺伝子の全体的な発現プロファイル石原専門委員
34 修正をマイクロアレイ解析し、核内受容体標的遺伝子の定量をハイブリダイゼーショ

1 ン法及び qPCR (quantitative polymerase chain reaction) 法により行った。標的と
2 した遺伝子を表Ⅲ-9 に示す。最高用量 (1,281 mg/kg 体重/日) 投与群において、
3 *Cyp4a10* の遺伝子発現の有意な増加及び *Akr1b7* の遺伝子発現の有意な減少が認め
4 られた。

5
6 著者らは、4週における肝臓重量、PCoA 活性及び細胞増殖に関するデータを用い
7 たベンチマークドーズ法による解析から、平均の BMD_{1SD} を 287 mg/kg 体重/日と報
8 告している。小野専門委員コメントを踏まえ事務局削除肝細胞腫瘍の発生頻度の有意
9 な増加は認められなかったとしている。また、精巣組織及び腎臓について、DNOP 投
10 与による影響は認められなかったとしている。事務局追記

11
【小野専門委員コメント】

この BMD 値は、リスク評価値 (NOAEL 等) としてというよりも、同時に試験実
施した DEHP との強さの比較のために計算されたものですので、その点を記載しな
いと唐突に思われます。(もしくは削除でも良いと思います。)

【事務局より】

Wood ら (2014) の 29、30 ページに腎臓、精巣組織に関する著者らの見解がござ
いましたので追記いたしました。

12

13

1 表Ⅲ-8 2年間慢性毒性/発がん性試験 (B6C3F1 マウス、混餌) (Wood et al. 2014)

投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (80~83 匹)
1,281 (飼料中 1.00%)	【肝臓】 ↑肝臓相対重量 (15 及び 80~104 週) * ↑肝細胞細胞質変化 (小葉中心性及び中間性肝細胞細胞質変化) 1) (15、30、52 及び 80~104 週) * ↑肝細胞肥大 (小葉中心性及び中間性肝細胞肥大) (80~104 週) * ↑肝細胞異常核分裂 (52 週) * 【腎臓】 ↓腎臓絶対重量 (80~104 週) *
755 (飼料中 0.50%)	【肝臓】 ↑肝臓絶対重量 (80~104 週) * ↑肝臓相対重量 (15、30 及び 80~104 週) * ↑肝細胞細胞質変化 (小葉中心性及び中間性肝細胞細胞質変化) 1)2) (30、35 及び 52 週) * ↑肝細胞肥大 (小葉中心性及び中間性肝細胞肥大) (80~104 週) * 【脾臓】 ↑脾臓相対重量 (30 週) *
113 (飼料中 0.10%)	【肝臓】 ↑肝細胞細胞質変化 (小葉中心性及び中間性肝細胞細胞質変化) 1) (35 及び 52 週) * ↑肝細胞肥大 (小葉中心性、中間性及びびまん性肝細胞肥大) (80~104 週) * 【脾臓】 ↑髓外造血 (52 週) *

2 * : 対照群に対して有意な変化

3 1) 滑面小胞体及びペルオキシソーム増殖を示唆する顆粒状好酸性細胞質を伴った肝細胞変化であっ
 4 た。DEHP 投与群と比較し、DNOP 投与群の細胞質変化は、粗面小胞体の増加を示唆する両染色又
 5 は好塩基性変化が強かった。

6 2) 755 mg/kg 体重/日 (飼料中 0.50%) 投与群において、60~79 週でびまん性肝細胞細胞質変化の有
 7 意な増加が認められた。

8

9

10

11

12

13

14

1 表Ⅲ-9 検討した標的遺伝子

受容体	ハイブリダイゼーション法 (対照群、高用量群)	qPCR 法 (すべての群)
AhR	<i>Cyp1a1</i> , <i>Cyp1b1</i>	<i>Cyp1a1</i>
CAR/PXR	<i>Cyp2b10</i> , <i>Akr1b7</i>	<i>Cyp2b10</i> , <i>Cyp3a11</i>
PPARα	<i>Cyp4a10</i> , <i>Pdk4</i>	<i>Pdk4</i>

2 AhR : 芳香族炭化水素受容体 CAR : 恒常型アンドロスタン受容体

3 PXR : プレグナン X 受容体

4 *Cyp* : シトクロム P450 遺伝子 *Akr* : アルド-ケト還元酵素遺伝子

5 *Pdk* : ピルビン酸脱水素酵素キナーゼ遺伝子

6

7

8

9

1 <参考>

2 ② ジエチルニトロソアミン (DEN) 誘発発がんモデル (ラット、混餌)

3 DeAngelo ら (1986) は、SD ラット (雄、各群 5 匹) を用いて、肝部分切除ラッ
4 トにおけるジエチルニトロソアミン (DEN) 誘発発がんモデルに対する DNOP 投与
5 の影響を検討した。

6 DNOP (飼料中 0 及び 1% : 0 及び 500mg/kg 体重/日⁷) を 10 週間混餌投与し、
7 肝臓のγグルタミルトランスペプチダーゼ (GGT) 陽性細胞巢を観察した。

8 DNOP 投与群で、肝臓の GGT 陽性細胞巢の数及び肝臓中の石原専門委員削除面積
9 の割合が対照群に対して有意に増加した。肝臓の GGT 活性は有意に増加した。ペル
10 オキシソームのマーカー酵素であるカルニチンアセチルトランスフェラーゼは、石原
11 専門委員追記僅かに有意な増加が認められたが、肝臓相対重量の増加は認められな
12 かった。肝臓の軽度の石原専門委員修正脂肪化が認められたが、壊死は認められな
13 かった。

14
15 <参考>

16 ③ ジエチルニトロソアミン (DEN) 誘発発がんモデル (ラット、混餌)

17 Carter ら (1992) は、Fischer 344 ラット (雄、各群 6 匹) を用いて、肝部分切除
18 ラットにおける DEN 誘発発がんモデルに対する DNOP 投与の影響を検討した。

19 DNOP (飼料中 0、0.5 及び 1.0%⁸) を 26 週間混餌投与し、肝臓の GGT 及び胎盤型
20 グルタチオン-S-トランスフェラーゼ (GST-P) 陽性細胞巢を観察した。

21 肝臓絶対重量について DNOP 投与による影響は認められなかったが、体重減少のた
22 め相対重量が 5~16%増加した。GST-P 陽性の部位の肝組織重量は、が石原専門委員
23 修正 1.0%投与群で対照群の 8 倍であった。GST-P 陽性の組織の割合が対照群 (2.79
24 ±0.56%) に比べて 1.0%投与群 (19.96±1.73%) で高かった。1.0%投与群で GGT 陽
25 性の結節が 6 匹中 4 匹で確認された。GST-P 陽性の結節は 1.0%投与群のみでのみ石
26 原専門委員修正認められた。

27 著者らは、DEN で誘発される肝がんが DNOP 投与により統計学的に有意に促進さ
28 れたとしている。

7 DeAngelo ら (1986) では、飼料中濃度 (1%) の記載のみであるが、NICNAS (2015) によると
DNOP 摂取量は 0 及び 500 mg/kg 体重/日であった。

8 IPCS (International Programme on Chemical Safety) Environmental Health Criteria 240 に記載
されている混餌濃度 (mg/kg) から体重当たり一日摂取量 (mg/kg 体重/日) の換算法によると、
0.5%及び 1.0%投与群の DNOP の一日摂取量はそれぞれ 500 mg/kg 体重/日及び 1,000 mg/kg 体重/
日と算出される (IPCS 2009)。

1 (4) 内分泌系及び生殖・発生への影響

2 ① 一世代繁殖毒性試験 (マウス、混餌)

3 Heindelら (1989) は、CD-1 (ICR) マウス (雌雄、対照群：各 40 匹、投与群：
4 各群 20 匹) を用いて、DNOP (飼料中 0、1.25、2.5 及び 5.0%) の混餌投与による一
5 世代繁殖毒性試験を実施した。各投与群の DNOP 摂取量は、0、1,800、3,600 及び
6 7,500 mg/kg 体重/日であった。当該試験は、NTP の連続繁殖プロトコール (Contin-
7 uous Breeding protocol) に基づき GLP 準拠で実施された。

8 F0 親動物については、交配前 7 日間の飼育後、98 日間交配を行った。臨床症状、
9 親動物体重、受胎率 (fertility)、ペア当たりの腹数、腹当たりの出生児数、生児出生
10 率、雌雄比、出生後 18 時間以内の児動物体重、摂餌量及び飲水量をエンドポイントと
11 した。98 日経過後、雌雄別々にして混餌投与を継続した。F1 児動物については、0 及
12 び 5.0%投与群の児動物のみを、離乳後、性成熟する (74±10 日) まで雌雄別々に飼
13 育し、F0 親動物と同じ濃度の飼料を与えた。その後同腹でない同じ投与群の雌雄を交
14 配し、出産させた。繁殖能を上記と同じエンドポイントを用いて評価した。F1 親動物
15 については、95±10 日齢で剖検し、臓器重量測定 (肝臓、腎臓、右側精巣上体、右側
16 精巣上体尾部、右側精巣、精囊及び前立腺) 及び組織観察並びに体重、精巣上体精子
17 運動能、精子形態、精子数及び性周期の測定を行った。

18 F0 親動物に臨床症状及び体重の変化並びに繁殖毒性は認められなかった。F1 児動
19 物に DNOP 投与による影響は認められなかった。F1 親動物について、雄の 5.0%投与
20 群において、肝臓絶対重量の有意な増加及び精囊絶対重量の有意な減少が認められた。
21 雌の 5.0%投与群において、肝臓絶対重量の有意な増加及び腎臓絶対重量の有意な増
22 加が認められた。

23 著者らは、DNOP 投与による繁殖毒性は認められなかったとしている。

24 NTP-CERHR (2003) では、生殖毒性について、最高用量の 7,500 mg/kg 体重/日
25 で F0 及び F1 (最高用量のみ実施) の繁殖能、精子及び性周期に影響が認められな
26 かったため、NOAEL を 7,500 mg/kg 体重/日としている。一般毒性について、F1 親動
27 物で認められた肝臓及び腎臓の絶対重量の増加に基づき、LOAEL を 7,500 mg/kg 体
28 重/日としているが、より低用量の試験データ欠如のため、NOAEL は設定できないと
29 している。発生毒性については、最高用量の 7,500 mg/kg 体重/日で腹当たりの出生
30 児数及び出生児体重に影響が認められなかったことに基づき、NOAEL を 7,500
31 mg/kg 体重/日としている。

32 環境省 (2011) では、当該試験の NOAEL を 2.5% (3,600 mg/kg 体重/日) として
33 いる。

1 ② 発生毒性試験（ラット、妊娠 6～20 日、強制経口）

2 Saillenfait ら（2011）は、SD ラット（妊娠雌、各群 22～23 匹）を用いて、DNOP
3 （0、250、500 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
4 る発生毒性試験を行った。

5 妊娠 6 日目から 20 日目まで DNOP を強制経口投与した。臨床所見を毎日観察し、
6 摂餌量は妊娠 6 日目から 3 日毎に、母動物体重を妊娠 0、6、9、12、15、18 及び 21
7 日目に測定した。21 日目に剖検を行い、子宮の重量測定を行った。着床痕数、胚吸収、
8 死亡及び生存胎児数並びに卵巣中の黄体数を測定した。生存胎児の体重、性別及び口
9 腔を含めた外表異常を検査し、肛門生殖突起間距離（AGD）及び膀胱頸部・精巣間距
10 離を測定した。生存胎児の半数について、内部軟組織の変化を、検査した。石原専門
11 委員削除残りの半数は骨格異常を検査した。

12 当該試験の結果を表Ⅲ-10 に示す。

13 サテライト試験として、DNOP 投与による母動物への影響について検討した。上記
14 試験と同じ条件の DNOP を妊娠動物（各群 8～10 匹）に投与し、妊娠 21 日目に剖検
15 を行った。血清中の AST（GPT）、ALT（GOT）、ALP 及びコレステロールを測定し
16 た。肝臓重量を測定し、組織学的検査をした。

17 当該試験の結果を表Ⅲ-11 に示す。

18
19 著者らは、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
20 を最低用量の 250 mg/kg 体重/日とし、NOAEL は設定できないとしている。同腹胎
21 児の第 14 肋骨の発生頻度を用いたベンチマークドーズ法により、BMD₀₅ 及び
22 BMDL₀₅ を 58 及び 19 mg/kg 体重/日としている。

23 NICNAS（2015）では、親動物に影響がみられない用量において骨格変異が認めら
24 れたことに基づき、LOAEL を 250 mg/kg 体重/日（最低用量）としている。また、ヒ
25 トのリスク評価においては、発生毒性の NOAEL について LOAEL を不確実係数 3 で
26 除して、83 mg/kg 体重/日としている。

27 また、著者らは、サテライト試験での血清中 AST 及び ALT の僅かな増加並びに肝
28 臓絶対及び相対重量の増加が認められた結果から、DNOP の 1,000 mg/kg 体重/日投
29 与群で肝臓への影響が認められたとしている。

30
31
32
33
34
35
36

1 表Ⅲ-10 発生毒性試験 (SD ラット、強制経口) (Saillenfait et al. 2011)

投与群 (mg/kg 体重/日)	母動物 (各群 22~23 匹)	胎児	
		雄	雌
1,000	所見なし	↑ 頸肋 (腹数及び胎児数) *	
		↑ 第 14 肋骨 (腹数) *	
		↓ 前肢基節骨の骨化点数*	
		↓ 後肢基節骨の骨化点数*	
250 以上		↑ 第 14 肋骨 (胎児数) *	

2 * : 有意な変化

3

4 表Ⅲ-11 サテライト試験-母動物の肝臓変化- (SD ラット、強制経口)

5 (Saillenfait et al. 2011)

投与量 (mg/kg 体重/日)	母動物 (各群 8~10 匹)
1,000	↑ 肝臓絶対及び相対重量* ↑ 肝臓相対重量 (補正值) ¹⁾ *
500 以上	【血液】 ↑ AST (GPT) * ↑ ALT (GOT) *
250	所見なし

6 1) 肝臓重量/ (妊娠 21 日目の体重-妊娠子宮重量)

7

8

9 <参考>

10 ③ エストロゲン様作用の検討

11 a. *in vivo*における検討

12 子宮肥大試験及び膈上皮角化試験の結果、DNOP を 2,000 mg/kg 体重/日まで投与
13 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。

14 (Zacharewski ら 1998)

15

16 b. *in vitro*における検討

17 ラット子宮エストロゲン受容体結合能試験、MCF-7 及び HeLa 細胞を用いたレポ
18 ーター遺伝子アッセイ並びにエストロゲン受容体導入酵母の増殖試験の結果、DNOP
19 にはエストロゲン様作用は認められなかった。(Zacharewski ら 1998)

20

21

22

1 (5) 遺伝毒性試験

2 ① *in vitro* 試験

3 DNOP の *in vitro* 遺伝毒性試験の結果を表Ⅲ-12 に示す。

4

5

表Ⅲ-12 DNOP の *in vitro* 遺伝毒性試験

試験	対象	試験条件	試験結果		文献
			S9 -	S9 +	
DNOP					
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	陰性	陰性	Zeiger ら (1985)
復帰突然 変異試験	<i>S.typhimurium</i> (TA 98、TA 100)	100~10,000 μg/plate	陰性	陰性	Shibamoto ら (1986) (NICNAS 2015 より引用)
復帰突然 変異試験	<i>S.typhimurium</i> (TA 98)	0.03~30 μmol/plate	陰性	陰性	Florin ら (1980) 1)
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	陰性	陰性	Goodyear Tire & rubber company (1981) (NICNAS 2015 より引用)
復帰突然 変異試験	<i>S.typhimurium</i> (TA 98)	0.25~500 μmol/plate	陰性	陰性	Sato ら (1994)
前進突然 変異試験	<i>S.typhimurium</i> (TA 100)	記載なし	陰性	陰性	Seed (1982)
DNA 損傷試験	<i>E.coli</i>	S9-: 100~2,000 μg/mL S9+: 2,000 μg/mL	陰性	陰性	Goodyear Tire & rubber company (1981) (NICNAS 2015 よ り引用)

試験	対象	試験条件	試験結果		文献
			S9 -	S9 +	
SOS 試験	<i>Escherichia coli</i> PQ37	0.025~50 µmol	陰性	陰性	Sato ら (1994)

1) Florin ら (1980) は、Diocetyl phthalate と記しているが、CPSC (2010) 及び NICNAS (2015) では DNOP と記している。

〈参考〉

試験	対象	試験条件	試験結果		文献
			S9 -	S9 +	
C6~C10 フタル酸エステル混合物 (DNOP を含む)					
突然変異 試験	<i>S.typhimurium</i>	記載なし	陰性		CMA (1999) (CPSC 2010 より 引用)
突然変異 試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y <i>Tk⁺</i> +/-) 能美専門委員修正	S9-: 0.50~5.00 µL/mL S9+: 0.15~0.40 µL/mL	疑陽 性 ²⁾	疑陽 性 ²⁾	Barber ら (2000)
突然変異 試験	チャイニーズハムスタ ー卵巣細胞 (CHO/ <i>Hprt⁺</i>) 能 美専門委員修正	記載なし	陰性		CMA (1999) (CPSC 2010 より 引用)

1 2) 著者らは、当該試験結果について、変異発生率と処理濃度との間に用量-反応関係相関性石原専門
2 委員修正がないこと、被験物質の処理濃度が水への溶解度を超えていたことなどから、変異原性を
3 示すものではなく、アーティファクトである可能性が高いとしている。

4

5

6 ② *in vivo* 試験

7 DNOP の *in vivo* 遺伝毒性試験は見当たらなかった。

8

9 CPSC (2010) では、細菌を用いた試験 (*S.typhimurium* 又は *E.coli*)、マウスリン
10 パ腫細胞を用いた試験 (*in vitro* 試験、L5178Y4 *Tk⁺*) 又は哺乳類細胞を用いた細
11 胞遺伝学的試験 (*in vitro* 試験、チャイニーズハムスター織線事務局修正維芽細胞、

1 ヒト又は哺乳類末梢血リンパ球)並びに哺乳類の赤血球を用いた小核試験 (*in vivo* 試
2 験)より遺伝毒性の評価を行っている。DNOPについては、*in vitro* 及び *in vivo* にお
3 ける哺乳類の遺伝毒性に関するデータが不足しているが、主たる遺伝毒性試験の結果
4 は陰性であったため、DNOP を遺伝毒性物質とする根拠は不十分であるとしている。
5 NICNAS (2015) では、*in vivo* における情報はないものの、*in vitro* における細菌
6 を用いた突然変異試験及び DNA 損傷試験が陰性であったことを根拠として、DNOP
7 は遺伝毒性を示さないと考えられるとしている。

8

9

1 <参考>

2 (6) その他の知見

3 C6～C10 フタル酸エステル混合物 (DNOP を含む) の細胞形質転換試験の結果を
4 表Ⅲ-13 に示す。

5

6 表Ⅲ-13 C6～C10 フタル酸エステル混合物 (DNOP を含む) の細胞形質転換試験

対象	試験条件	試験結果 (S9-のみ)	文献
マウス織線維芽 細胞事務局修正 (Balb/c-3T3 A- 31)	0.063 ～ 6.320 μL/mL	陰性	Barber ら (2000)

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

1 (7) 実験動物等における影響のまとめ

2 得られた各種動物試験の結果から、DNOPの急性毒性は弱く、亜急性毒性試験及び
 3 慢性毒性／発がん性試験における主な標的臓器は肝臓であった。次世代の発生及び発
 4 達への主な影響として、発生毒性試験において、第14肋骨の発生頻度の増加が認め
 5 られた。また、石原専門委員削除繁殖能への影響は認められなかった。

6 本専門調査会としては、亜急性毒性、慢性毒性／発がん性及び生殖・発生毒性のそ
 7 れぞれに関する知見のうち、最も低い用量で影響が認められた試験など特にTDI設定
 8 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
 9 性所見を表Ⅲ-14に示す。

10

11 表Ⅲ-14 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 DNOP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	参考文献
亜急性毒性	ラット 13週間 雄:0、0.4、3.5、 36.8、350.1 mg/kg 体重/日 雌:0、0.4、4.1、 40.8、402.9 mg/kg 体重/日 混餌投与	雄:350.1 雌:402.9 (飼料中5,000 ppm)	雄:36.8 雌:40.8 (飼料中500 ppm)	↑肝臓の細胞質容積の増加を伴った静脈周辺性細胞質空胞化	Poonら (1997)
慢性毒性 / 発がん性	マウス 2年間 0、113、 755、1,281 mg/kg 体重/日 混餌投与	113 (飼料中 0.10%)	最低用量が LOAELであるため、NOAELは設定できない	↑肝細胞細胞質変化* ¹⁾ (小葉中心性及び中間性) ↑肝細胞肥大* (小葉中心性、中間性及びびまん性)	Woodら (2014)

試験の種類	動物種 投与期間 DNOP 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	マウス 一世代繁殖毒性試験 F0:交配前7日から妊娠期間(出産)まで F1:離乳後から妊娠期間(出産)まで F0 親動物	【親動物】 F1 親動物の所見は単用量のみの評価であるため、設定できない	F1 親動物の所見は単用量のみの評価であるため、設定できない	F0 親動物に毒性所見なし。 F1 親動物の 7,500 mg/kg 体重/日投与群において、雌雄の肝臓絶対重量の増加*、雄の精囊絶対重量の減少*及び雌の腎臓絶対重量の増加*が認められた。	Heindel ら (1989)
	0、1,800、3,600、7,500 mg/kg 体重/日 F1 親動物	【繁殖能】 設定できない	7,500 (飼料中 5.0%) (F0)	最高用量 (7,500 mg/kg 体重/日) において毒性所見なし	
	0、7,500 mg/kg 体重/日 児動物 0、1,800、3,600、7,500 mg/kg 体重/日 混餌投与	【児動物】 設定できない	7,500 (飼料中 5.0%) (F1)	最高用量 (7,500 mg/kg 体重/日) において毒性所見なし	
発生毒性	ラット 妊娠6日目から20日目まで 0、250、500、1,000 mg/kg 体重/日 強制経口投与	250	最低用量が LOAEL であるため、NOAEL は設定できない	↑第14肋骨(胎児数)*	Saillenfait ら (2011)

1 * : 有意な変化

2 1) 滑面小胞体及びペルオキシソーム増殖を示唆する顆粒状好酸性細胞質を伴った肝細胞変化であった。

3 DEHP 投与群と比較し、DNOP 投与群の細胞質変化は、粗面小胞体の増加を示唆する両染色又は好

4 塩基性変化が強かった。 中江専門委員コメントを踏まえ事務局追記

1
2 SD ラットを用いた 13 週間混餌投与試験 (Poon ら 1997) において、最高用量 (雄
3 350.1 mg/kg 体重/日、雌 402.9 mg/kg 体重/日) で、肝臓の細胞質容積の増加を伴っ
4 た静脈周辺性細胞質空胞化が認められた。この結果から、当該試験の NOAEL を雄
5 36.8 mg/kg 体重/日、雌 40.8 mg/kg 体重/日と判断した。なお、最高用量より低用量
6 から雌雄で肝臓の内皮細胞肥大及び細葉のゾーン小葉構造^{曾根専門委員修正}の明瞭
7 化が認められたが、これらの変化は軽微であり毒性学的な意義は低いと判断し、本専
8 門調査会としては、NOAEL の設定根拠所見とはしなかった。また、④最高用量にお
9 いて雌雄で甲状腺の濾胞サイズの減少及びコロイド密度の低下が認められたが、これ
10 らの所見については、肝臓における酵素誘導の結果として生じた影響であると考え、
11 本専門調査会としては、NOAEL の設定根拠所見とはしなかった。
12

【曾根専門委員コメント】

(④について、) 意味がわかりにくい。毒性ととらなかつた。だけではだめな
しょうか？この文章だけでは、甲状腺の濾胞サイズの変化が、酵素誘導の結果であ
るといふ、直接的な知見が引用されていないので、わかりにくいと感じました。一
般的な読者では、なぜ、肝臓の酵素が誘導されると甲状腺の濾胞サイズが変化する
のか、わかりませんと思います。

13
14 B6C3F1 マウスを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性試験 (Wood ら 2014) におい
15 て、最低用量 (113 mg/kg 体重/日) から肝細胞における小胞体及びペルオキシソーム
16 増殖を示唆する^{中江専門委員追記}顆粒状好酸性細胞質を伴った^{中江専門委員コメン}
17 ^{トを踏まえ事務局追記}細胞質変化及び肝細胞肥大が認められた。これらの結果から、
18 当該試験の LOAEL を 113 mg/kg 体重/日、NOAEL は設定できないと判断した。当
19 該試験において、肝細胞腫瘍の発生頻度の有意な増加は認められなかったことから、
20 ヒトにおける発がん性の懸念はないと判断した^{事務局修正}。なお、最低用量において、
21 髄外造血が認められたが、最低用量かつ 52 週のみ認められた所見であることから、
22 本専門調査会としては、NOAEL の根拠所見とはしなかった。
23

【中江専門委員コメント】

「細胞質変化」では、抽象的すぎて、なんのことを言っているのかわかりません。
せめて「小胞体・ペルオキシゾームの増殖を示唆する細胞質の変化」くらいは書いて
おくべきです。表中も同様です。

24
25 CD-1 マウスを用いた一世代繁殖毒性試験 (Heindel ら 1989) において、親動物に
26 ついては、F1 親動物の 7,500 mg/kg 体重/日投与群において、雌雄の肝臓絶対重量の

1 増加、雄の精囊絶対重量の減少及び雌の腎臓絶対重量の増加が認められた。本専門調
2 査会では、これらの変化は DNOP 投与による毒性影響であると考えたが、F1 親動物
3 については単用量 (7,500 mg/kg 体重/日) のみで実施されており、当該試験の LOAEL
4 及び NOAEL は設定できないと判断した。当該試験において、親動物の繁殖能及び F1
5 児動物への影響は、石原専門委員追記最高用量の 7,500 mg/kg 体重/日投与によっ
6 て認められなかった。

7 SD ラットを用いた発生毒性試験 (Saillenfait ら 2011) において、250 mg/kg 体
8 重/日投与群で第 14 肋骨を持つ胎児数の有意な増加が認められた。この結果から、当
9 該試験の LOAEL を最低用量である 250 mg/kg 体重/日、NOAEL は設定できないと
10 判断した。

11
12 ⑥遺伝毒性について、DNOP は石原専門委員コメントを踏まえ事務局追記*in vitro*
13 試験 (復帰突然変異試験、前進突然変異試験、DNA 損傷試験及び SOS 試験) で陰性
14 であった。これらの試験結果から、DNOP は突然変異を誘発しないと考えられた石
15 原専門委員修正。⑥染色体の異常をについて判断できる十分なデータはなかった。石
16 原専門委員コメントを踏まえ事務局修正

17 本専門調査会としては、B6C3F1 マウスを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性試験
18 (Wood ら 2014) 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ている。
19 事務局追記

20
21
22 **【石原専門委員コメント】**

(⑥について、) 主語を挿入してください。

23 また、事務局追記DNOP 以外のフタル酸エステル (DEHP、DBP、BBP、DINP 及
24 び DIDP) について、本専門調査会において、「DNA に対して直接的な反応性を示す
25 ものではない」又は「生体にとって問題となる遺伝毒性はない」と判断している。
26 DNOP については、他のフタル酸エステルとの構造や代謝の類似性から、遺伝子や染
27 色体への影響に差はないと考えられる石原専門委員修正。

28 以上から、本専門調査会としては、DNOP は生体にとって問題となる遺伝毒性はな
29 いものと判断した。

【能美専門委員コメント】

(⑥について、) この文章で良いと思いますが、染色体に異常を起こしても、標的
が蛋白であれば「閾値あり」として TDI の設定ができるので、最も大切な点は
DNA と反応するか=突然変異を起こすかという点です。

【石原専門委員コメント】

(⑤について、) ついては (何を判断できる? 影響を)

1

2

1 <実験動物等における影響を検討するために参考にした文献>

2 1. CPSC (2010) から引用した文献

3 Balynina, E.S. and I.V. Berezovskaia. 1976, Comparative evaluation of the methods of deter-
4 mination of the orientation reaction of rats in a toxicological experiment. Farmakol.
5 Toksikol. 39(5): 635-8.

6 Bisesi, M.S. 1994. Esters. In: Clayton, G.D. and F.E. Clayton (eds). Patty's industrial
7 hygiene and toxicology 4th edition. New York, John Wiley and Sons, Inc.

8 CMA (Chemical Manufacturers Association). 1999. Comments of the Chemical
9 Manufacturers Association Phthalate Esters Panel in response for public input on seven
10 phthalate esters. FR Document 99-9484. Washington, D.C.

11 Eastman Kodak Company 1978. Toxicity and health hazard summary. Rochester, NY;
12 EPA/OTS Document No. 878214345

13 Goldemberg, R.L. and L. Safrin. 1977. Reduction of topical irritation. J. Soc. Cosmet.
14 Chem. 28: 667-79.

15 GTPZAB (Gigiena Truda i Professional'nye Zabolevaniya). 1973. Labor Hygiene and
16 Occupational Diseases. 17(11): 51.

17 Huels, A.G. 1965. Acute oral toxicity (LD50) study in rats - AFOL 6-10. Scientific
18 Associates for Vista Chemical Company.

19 Huels, A.G. 1988. Safepharm Project Number 11/116. Unpublished report.

20 Huels, A.G. 1989. Report number 1538 and 1539. Unpublished report.

21 NICNAS (National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme). 2007.

22 Draft human health hazard assessment: Di-C6-10 alkyl phthalate (Di-C6-C10 PE) (CAS
23 No.68515-51-5). Australian Government: Department of Health and Ageing: 22pp.

24 Singh, A.R., Lawrence, W.H., and J. Autian. 1972. Teratogenicity of phthalate esters in
25 rats. J. Pharmaceut. Sci. 61: 51-55.

26
27 2. NICNAS (2015) から引用した文献

28 Goodyear Tire & Rubber Company 1981. DNA damage by dioctyl phthalate BASF, Tank 28 in
29 the E. coli Pol A - Assay. Goodyear Tire and Rubber Company Laboratory Report No. 81-
30 42-2. Akron, OH.

31 Shibamoto T & Wei CI. Mutagenicity of materials extracted from synthetic rubber. Agricultural
32 and Biological Chemistry. 1986; 50:513-4.

33
34
35
36

1 **3. 原著論文**

- 2 Barber ED, Cifone M, Rundell J, Przygoda R, Astill BD, Moran E, Mulholland A, Robinson E,
3 Schneider B. Results of the L5178Y mouse lymphoma assay and the Balb/3t3 cell in
4 vitro transformation assay for eight phthalate esters. *J Appl Toxicol.* 2000; 20(1):69-80.
- 5 Carter JH, Carter HW, DeAngelo AB, Daniel FB. Sub-lethal autolysis in livers of rats exposed
6 to phthalates. *J Cell Biol.* 1989; 109(4):182a. Abstract no. 1003.
- 7 Carter JH, Richmond RE, Carter HW, Potter CL, Daniel FB, DeAngelo AB. Quantitative image
8 cytometry of hepatocytes expressing gamma-glutamyl transpeptidase and glutathione S-
9 transferase in diethylnitrosamine-initiated rats treated with phenobarbital and/or
10 phthalate esters. *J Histochem Cytochem.* 1992;40(8):1105-15.
- 11 DeAngelo AB, Garrett CT, Manolukas LA, Yario T. Di-n-octyl phthalate (DOP), a relatively
12 ineffective peroxisome inducing straight chain isomer of the environmental contaminant
13 di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP), enhances the development of putative preneoplastic le-
14 sions in rat liver. *Toxicology.* 1986; 41(3):279-88.
- 15 DeAngelo AB, Cicmanec J, McMillan LP & Wernsing PA 1988. Comparative toxicity of di(2-
16 ethylhexyl) phthalate (DEHP) and di-n-octyl phthalate (DOP)[abstract]. *The Toxicologist.*
17 1988;8(1):38. Abstract no. 150.
- 18 Dogra RK, Khanna S, Shukla L, Srivastava S, Gupta S, Katiyar JC, Shanker R. Modification
19 of the immune response in rats by di-octyl phthalate. *Ind Health.* 1987; 25(2):97-101.
- 20 Dogra RK, Chandra K, Chandra S, Khanna S, Srivastava SW, Shukla L, Katiyar JC, Shanker
21 R. Di-octyl phthalate induced altered host resistance: viral and protozoal models in mice.
22 *Ind Health.* 1989; 27(2):83-7.
- 23 Florin I, Rutberg L, Cyrvall M, Enzell CR. Screening of tobacco smoke constituents for muta-
24 genicity using Ames test. *Toxicology.* 1980; 15:219-32.
- 25 Foster PM, Thomas LV, Cook MW, Gangolli SD. Study of the testicular effects and changes in
26 zinc excretion produced by some n-alkyl phthalates in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol.*
27 1980; 54(3):392-8.
- 28 Gray TJ, Butterworth KR. Testicular atrophy produced by phthalate esters. *Arch Toxicol Suppl.*
29 1980; 4:452-5.
- 30 Hardin BD, Schuler RL, Burg JR, Booth GM, Hazelden KP, MacKenzie KM, Piccirillo VJ, Smith
31 KN. Evaluation of 60 chemicals in a preliminary developmental toxicity test. *Teratog Car-*
32 *cinog Mutagen.* 1987; 7(1):29-48.
- 33 Heindel JJ, Gulati DK, Mounce RC, Russell SR, Lamb JC IV. Reproductive toxicity of three

1 phthalic acid esters in a continuous breeding protocol. *Fundam Appl Toxicol.* 1989;
2 12(3):508-18.

3 Hinton RH, Mitchell FE, Mann A, Chescoe D, Price SC, Nunn A, Grasso P, Bridges JW. Effects
4 of phthalic acid esters on the liver and thyroid. *Environ Health Perspect.* 1986; 70:195-210.

5 IPCS (International Programme on Chemical Safety) Environmental Health Criteria 240
6 Principles and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Food. 2009 Annex 2 DOSE
7 CONVERSION TABLE

8 Jones HB, Garside DA, Liu R, Roberts JC. The influence of phthalate esters on Leydig cell
9 structure and function in vitro and in vivo. *Exp Mol Pathol.* 1993; 58(3):179-93.

10 Lake BG, Rijcken WR, Gray TJ, Foster JR, Gangolli SD. Comparative studies of the hepatic
11 effects of di- and mono-n-octyl phthalates, di-(2-ethylhexyl) phthalate and clofibrate in the
12 rat. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh).* 1984; 54(3):167-76.

13 Mann AH, Price SC, Mitchell FE, Grasso P, Hinton RH, Bridges JW. Comparison of the short-
14 term effects of di (2-ethylhexyl) phthalate, di(n-hexyl) phthalate, and di(n-octyl) phthalate
15 in rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1985; 77(1):116-32.

16 Oishi S, Hiraga K. Testicular atrophy induced by phthalic acid monoesters: effects of zinc and
17 testosterone concentrations. *Toxicology.* 1980; 15(3):197-202.

18 Poon R, Lecavalier P, Mueller R, Valli VE, Procter BG, Chu I. Subchronic oral toxicity of di-n-
19 octyl phthalate and di(2-Ethylhexyl) phthalate in the rat. *Food Chem Toxicol.* 1997;
20 35(2):225-39.

21 Saillenfait AM, Roudot AC, Gallissot F, Sabaté JP. Prenatal developmental toxicity studies on
22 di-n-heptyl and di-n-octyl phthalates in Sprague-Dawley rats. *Reprod Toxicol.* 2011;
23 32(3):268-76.

24 Sato T, Nagase H, Sato K, Niikawa M, Kito H. Enhancement of the mutagenicity of amino acid
25 pyrolysates by phthalate esters. *Environmental and Molecular Mutagenesis.* 1994;
26 24(4):325-31.

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

29 Smith JH, Isenberg JS, Pugh G Jr, Kamendulis LM, Ackley D, Lington AW, Klaunig JE. Com-
30 parative in vivo hepatic effects of Di-isononyl phthalate (DINP) and related C7-C11 dialkyl
31 phthalates on gap junctional intercellular communication (GJIC), peroxisomal beta-oxida-
32 tion (PBOX), and DNA synthesis in rat and mouse liver. *Toxicol Sci.* 2000; 54(2):312-21.

1 Wood CE, Jokinen MP, Johnson CL, Olson GR, Hester S, George M, Chorley BN, Carswell G,
2 Carter JH, Wood CR, Bhat VS, Corton JC, DeAngelo AB. Comparative time course profiles
3 of phthalate stereoisomers in mice. *Toxicol Sci.* 2014; 139(1):21-34.

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

7 Zeiger E, Haworth S, Mortelmans K, Speck W. Mutagenicity testing of di(2-
8 ethylhexyl)phthalate and related chemicals in *Salmonella*. *Environ Mutagen.* 1985;
9 7(2):213-32

10

11

12

13 3. ヒトにおける影響

14

15

16 IV. ヒトに対するばく露量の推定

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

1 V. 国際機関等の評価

2 1. 米国

3 (1) 米国環境健康科学研究所 (NIEHS)

4 国家毒性プログラム-ヒト生殖リスク評価センター (NTP-CERHR)

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

9 NTP-CERHR (2003)によると、DNOPは、単体での用途はなく、C6~C10フタ
10 ル酸エステルとして知られている商業的に重要なフタル酸エステル混合物の構成成分
11 (約20%)として使用されている。

12 家庭内や職場において、空気、水、食品及びDNOPを含有する製品との接触などを
13 通じ、環境中でからばく露されるする石原専門委員修正可能性がある。DOP (アイソ
14 マー未同定)は多様な食品及びハウスダストの試料中から検出されているが、一般集
15 団における正確なばく露量を推定するために石原専門委員追記十分なデータはなか
16 った。DNOPのばく露に関する情報は石原専門委員修正不十分であるため、CERHR
17 専門家パネルは保守的な立場に立ち、より広範に使用されているDEHPの推定ばく
18 露量(3~30 µg/kg 体重/日)を基に、米国におけるDNOPばく露量を3~30 µg/kg
19 体重/日と推定している。

20 CERHRにおける専門家パネルの報告書では、2つ(ラット及びマウス)の発生毒
21 性試験が評価に用いられた。ラットを用いた試験では、妊娠ラットにDNOP約5,000
22 又は10,000 mg/kg 体重/日を妊娠5、10及び15日目に腹腔内投与し、妊娠20日
23 目に胎児の観察が行われた。両用量において、奇形の増加及び体重低値が認められた。
24 マウスを用いた試験では、妊娠マウスにDNOP約10,000 mg/kg 体重/日を妊娠6~
25 13日目に強制経口投与し、自然分娩させた。DNOP投与により一腹当たりの産児数
26 減少及びPND1~3の体重増加抑制が認められたが、出生時体重及びPND3の生存
27 率に影響はなかった。DNOPの繁殖毒性については、マウスを用いた連続繁殖プロト
28 コール試験を用いて評価された。マウスにDNOP約1,800、3,600、7,500 mg/kg 体
29 重/日を混餌投与した結果、親動物及び児動物において繁殖毒性はみられなかった。同
30 様に、雄ラットを用いた2つの試験(limited study)においては、DNOPの4日間及
31 び13週間の経口投与により、精巣の重量及び組織に影響は認められなかった。

32 以上より、NTPは、DNOPがヒトの生殖系に影響を与える可能性はおそらくない
33 と判断している。ヒトの発達への影響の可能性については、発生毒性について高用量
34 での試験結果しか得られておらず、判断に十分なデータがないとしている。

35 ヒトにおけるばく露に関する確かなデータは入手できなかった石原専門委員修
36 正が、米国の一般集団について、生殖及び発達への有害影響を生じる差し迫った懸念

1 があるべく露量ではないと考えられる。

2 以上より、NTP は、成人の生殖系への影響の懸念は無視できると結論付けた。

3 (NTP-CERHR 2003)

4 (2) 米国消費者製品安全委員会 (CPSC)

5 2010 年、CPSC は DNOP の毒性レビューの結果を公表した。

6 短期経口投与試験において、雄の SD ラットを用いた 14 日間経口投与試験 (Lake
7 ら (1984、1986)) では、DNOP 1,000 mg/kg 体重/日において肝臓相対重量の増加
8 及び肝臓に関連した他の生化学的機能 (パルミトイル CoA 酸化、易熱性エノイル CoA
9 ヒドラターゼ活性、カルニチンアセチルトランスフェラーゼ活性、ラウリン酸水酸化、
10 エチルモルヒネ *N*-デメチラーゼ活性) の増加が認められた。これらの変化は、急性試
11 験において認められた他の病理組織学的変化より低い用量で生じた。これらの影響に
12 基づき、短期経口投与に対する ADI を LOAEL である 1,000 mg/kg 体重/日を不確実
13 係数 1,000 (種差 10、個体差 10、LOAEL から NOAEL への外挿 10) で除し、1.0
14 mg/kg 体重/日とした。

15 中期経口投与試験において、雄の SD ラットを用いた 13 週間経口投与試験 (Poon
16 ら (1997)) では、350.1 mg/kg 体重/日投与群で、DNOP はエトキシレゾルフィン
17 *O*-デエチラーゼ活性の増加、中程度の小葉構造細葉のゾーン 曾根専門委員修正を踏ま
18 え事務局修正の明瞭化 (moderate accentuation of zonation) 、核大小不同、核濃色
19 化、静脈周辺性細胞質空胞化 (perivenous cytoplasmic vacuolation) 及び内皮細胞肥
20 大を伴う肝臓の変化が認められた。これら組織病理学的及び生化学的変化は肝臓重量
21 増加を引き起こす用量より低い用量で起こった。これらの影響に基づき、中期経口投
22 与に対する ADI を NOAEL 36.8 mg/kg 体重/日を不確実係数 100 (種差 10、個体差
23 10) で除し、0.368 mg/kg 体重/日とした。

24 DNOP 投与による慢性毒性、生殖発生毒性等に対する ADI は、試験が不足してい
25 ることから算出されなかった。

26 連邦有害物質法 (Federal Hazardous Substances Act) では、DNOP は実験動物に
27 おける肝臓、腎臓、甲状腺及び免疫系への毒性に基づき、ヒトにおいて毒性を有する
28 可能性がある」と結論された。

29 (CPSC 2010)

30
31 2014 年、CPSC の CHAP (Chronic Hazard Advisory Panel) は、小児のおもちゃ
32 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
33 評価書を公表した。

34 評価に十分な繁殖毒性試験の報告はない。発生毒性試験については、1 報
35 (Saillenfait ら 2011) あるが、再現性の確認 (replication) が必要である。実験動物
36

1 における DNOP によって引き起こされる一般的な有害影響（カッコ内は報告数）は甲
2 状腺（2 報）、免疫系（3 報）、腎臓（3 報）及び肝臓（8 報）でみられた。CPSC（2010）
3 は、経口投与における亜急性毒性に関する ADI を、肝臓影響に基づく NOAEL 37
4 mg/kg 体重/日（Poon ら 1997）を不確実係数 100 で除し、0.37 mg/kg 体重/日とし
5 ている。

6 DNOP にばく露される頻度や期間は定かではないが、DNOP の代謝物である
7 MNOP 及び MCPP は米国及びドイツでヒトの尿から検出されている。しかし、ヒト
8 のバイオモニタリングデータに基づき、99%のサンプルでは MNOP 濃度が定量限界
9 未満であったことから、DNOP のばく露量は無視できると思われる。これらの代謝物
10 の経時変化は不明である。生殖年齢の女性及び小児における累積ばく露量推定に基づ
11 き、大部分の DNOP ばく露量は食品由来であった。乳幼児では、保育用品が最大のば
12 く露源である可能性がある。乳幼児における DNOP の推定一日摂取量は 4.5 µg/kg 体
13 重/日（平均、乳児）～16 µg/kg 体重/日（上限、幼児）であった。

14 37 mg/kg 体重/日の POD（point of departure）に基づき、CHAP は乳幼児におけ
15 る MOE を 2,300～8,200 と推定した。

16 (CPSC 2014)

17
18

1 2. 欧州連合 (EU)

2 欧州化学物質庁 (ECHA)

3 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
4 剤として DNOP を 0.1% を超えて含有する小児の口に入る可能性があるおもちゃ及び
5 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
6 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)
7 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 2010
8 年 7 月に意見書を公表した。

9 DNOP は以前、「di-n-octyl phthalate (CAS No. 117-84-0)」とは異なる名称及び
10 CAS 番号が使用されていたこと、及び産業界によると EU 内において DNOP は商業
11 的用途がないとされているが、石鹼の包装などから DNOP が検出されていることか
12 ら、REACH 規則の再評価をする前に DNOP についてさらに明確にする必要がある。
13 DNOP のハザードの特性やばく露に関する情報は限られているが、得られた知見から
14 ハウスダスト及び ① いくつかの消費者製品中の DNOP のリスク という観点では、ヒ
15 トの健康に対しリスクは存在しないと結論付けた。

16 (ECHA 2010)

【石原専門委員コメント】

(①について、) ?

→ 【事務局より】

ECHA (2010) 9 ページ 6. Conclusions and suggestions for further action に

「However, the only conclusions in terms of risks from the presence of DNOP in indoor dust and some (limited) consumer products which are reported in the available documentation indicate that there is no risk for human health.」とありましたので、いくつかの消費者製品中の DNOP のリスクと記載いたしました。

17

18

1 3. オーストラリア

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

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

6 DNOP の実験動物に対する急性毒性は低い。皮膚及び眼に対して軽微な刺激性があ
7 る。皮膚感作性について決定するのに十分なデータはないが、一般的に、フタル酸エ
8 ステル類は皮膚感作性が弱い。

9 DNOP は遺伝毒性及び変異原性はない。発がん性に関する限られたデータから、
10 DNOP はペルオキシソームの増殖を介さず、ラット肝臓の前がん病変に対するプロモ
11 ーターとして作用しうることが示唆される。証拠の重み付け (weight of evidence) に基
12 づき、DNOP は、ヒトにおいて、発がん性の証拠はない。DNOP の反復投与から、肝
13 臓が主な標的臓器である。複数の反復投与試験から、肝臓毒性 (重量、組織学的及び
14 臨床化学的变化) がみられた。DNOP の反復投与から、母動物毒性が認められなかつ
15 た 250 mg/kg 体重/日の投与において、発生毒性 (骨格変異) が認められた。DIDP 投
16 与による重要な影響を示す試験として表 V-1 に示す試験が選ばれた。

17
18

19 表 V-1 DNOP 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	37	350 肝臓毒性 〔組織学的又は臨 床化学的变化を 伴った肝臓重量 の増加〕	Poon ら (1997)
発生毒性 (骨格変異)	ラット	83 ¹⁾	250 ↑骨格変異 母動物毒性なし	Saillenfait ら (2011)

20 1) LOAEL からの外挿

21

22 DNOP のばく露によるヒトの健康リスクは、小児のおもちゃ及び保育用品の使用に
23 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。

24 小児におけるおもちゃ及び保育用品の使用に対する MOE を表 V-2 に示す。

1
2

表V-2 小児におけるおもちゃ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 (肝臓毒性)	37	1,220	209
発生毒性 (骨格変異)	83	2,736	469

3
4
5
6
7
8
9
10

小児におけるおもちゃ及び保育用品の使用に対する MOE は、ワーストケースでも 200 以上あり、十分な安全マージンがあることが確認され、小児における有害な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)

1 4. 日本

2 (1) 厚生労働省 薬事・食品衛生審議会

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

7 一般毒性について、SD ラットを用いた 90 日間の混餌投与試験における肝臓毒性及
8 び甲状腺毒性に基づき NOAEL 37 mg/kg 体重/日が得られた。生殖毒性について、SD
9 ラットを用いた 90 日間の混餌投与試験において最高用量で影響が認められなかったこ
10 とから、NOAEL 350 mg/kg 体重/日が得られた。発生毒性について、SD ラットを用
11 いた妊娠 5、10、15 日目の腹腔内投与試験における胎児の発育遅延及び形態異常に基
12 づき、最小毒性量 4,890 mg/kg 体重/日が得られた。

13 モンテカルロ法又は点推定法による乳幼児における推定一日ばく露量によるリスク
14 試算の結果を表 V-3、V-4 及び V-5 に示す。

15
16

17 表 V-3 モンテカルロ法による推定ばく露量分布によるリスク試算 (50 パーセンタイ
18 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	
37 (一般毒性試験)	総マウジング 0.0151 おしゃぶり除く 0.0135	2,450	2,740	100~300

19

20 表 V-4 モンテカルロ法による推定ばく露量分布によるリスク試算 (95 パーセンタイ
21 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	
37 (一般毒性試験)	総マウジング 0.0493 おしゃぶり除く 0.0364	750	1,016	100~300

1

2 表V-5 点推定法による最大ばく露シナリオによるリスク試算

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	
37 (一般毒性試験)	総マウジング 0.169 おしゃぶり除く 0.0742	218	498	100~300

3

4 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
5 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、安全域の目安を割り
6 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
7 康影響は大きくないと考えられる。一方、点推定法による推定最大ばく露量を用いた
8 リスク試算では、おしゃぶりを含む総マウジングによるばく露で、安全域の目安を割
9 り込むおそれがある。

(厚生労働省 2010)

10

11

12 (2) 環境省

13 環境省は、2011 年に DNOP の環境リスク初期評価を行った。

14 非発がん影響については、一般毒性及び生殖・発生毒性等に関する知見が得られて
15 いるが、発がん性については十分な知見が得られず、ヒトに対する発がん性の有無に
16 ついては判断できない。このため、閾値の存在を前提とする有害性について、非発がん
17 影響に関する知見に基づき無毒性量等を設定することとする。

18 経口ばく露については、Poon ら(1997)のラットの試験から得られた NOAEL 0.05%
19 (雄 36.8 mg/kg 体重/日、雌 40.8 mg/kg 体重/日、肝臓組織への影響)を試験期間が
20 短かったことから 10 で除して ①丸めた 4 mg/kg 体重/日が信頼性のある最も低用量
21 の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

22 経口ばく露については、公共用水域・淡水を摂取すると仮定した場合、平均ばく露
23 量は 0.0004 µg/kg/日未満程度、予測最大ばく露量は 0.004 µg/kg/日程度であった。無
24 毒性量等 4 mg/kg/日と予測最大ばく露量から、動物実験結果より設定された知見であ
25 るために 10 で除して求めた MOE は 100,000 となる。また、食物のデータとして、④
26 豊田 (1998) で報告された濃度を用いた場合には最大ばく露量は 0.004 µg/kg/日程度
27 以上 0.04 µg/kg/日未満程度となり、MOE は 10,000~100,000 となる。

28 従って、本物質の経口ばく露による健康リスクについては、現時点では ①作業(詳

1 細な評価、情報収集等) 石原専門委員コメントを踏まえ事務局追記は必要ないと考え
2 られる。

3 (環境省 2011)

【石原専門委員コメント】

(①について、) 求めた？

→ 【事務局より】

環境省 (2011) の表現をそのまま記載しています。

【石原専門委員コメント】

(①について、) 何の作業ですか？

【石原専門委員コメント】

(⑥について、) 60 ページからの引用文献のどれにあたりますか？

→ 【事務局より】

豊田 (1998) は DNOP のばく露量に関する文献であり、DNOP のばく露を御審議いただきます際に、60 ページからの文献リストに追記する予定です。

4

5 VI. 食品健康影響評価

6

7

8

1 <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
AhR	芳香族炭化水素受容体
Akr	アルド-ケト還元酵素
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
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血中又は精巣中濃度・時間曲線下面積
BBP	フタル酸ベンジルブチル
BCF	生物濃縮係数
BMD	ベンチマークドーズ
BrdU	5-ブロモ-2'-デオキシウリジン
CAR	恒常型アンドロスタン受容体
CFR	連邦規則集
CPSC	米国消費者製品安全委員会
Cyp	シトクロム P450
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
ECHA	欧州化学物質庁
EU	欧州連合
FDA	米国食品医薬品庁
GJIC	ギャップ結合による細胞間伝達
GLP	優良試験所基準
LD50	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
LOAEL	最小毒性量
LOD	検出下限
MCHpP	フタル酸モノ- (7-カルボキシ-n-ヘプチル)
MCMP	フタル酸モノ-カルボキシメチル
MCPeP	フタル酸モノ- (5-カルボキシペンチル)
M CPP	フタル酸モノ- (3-カルボキシプロピル)
MHOP	フタル酸モノ-7-ヒドロキシ-n-オクチル
MNOP	フタル酸モノ-n-オクチル

MOE	ばく露マージン
MOOP	フタル酸モノ-オキシソ-n-オクチル
MOS	安全マージン
MRT	平均滞留時間
NICNAS	工業化学品届出・審査制度当局
NOAEL	無毒性量
NTP-CERHR	国家毒性プログラム-ヒト生殖リスク評価センター
PA	フタル酸
PBOX	ペルオキシソームの β 酸化
PCoA	パルミトイルコエンザイム A オキシダーゼ
Pdk	ピルビン酸脱水素酵素
PND〇	出生後〇日
PVC	ポリ塩化ビニル
PXR	プレグナン X 受容体
T ₃	トリヨードチロニン
T ₄	チロキシン
VRT	滞留時間の分散

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

1 <参照>

- 2 Albro PW, Moore B. Identification of the metabolites of simple phthalate diesters in rat urine.
3 J Chromatogr. 1974; 94(0):209-18.
- 4 Barber ED, Cifone M, Rundell J, Przygoda R, Astill BD, Moran E, Mulholland A, Robinson E,
5 Schneider B.: Results of the L5178Y mouse lymphoma assay and the Balb/3t3 cell in
6 vitro transformation assay for eight phthalate esters. J Appl Toxicol. 2000; 20(1):69-80.
- 7 Calafat AM, Silva MJ, Reidy JA, Earl Gray L, Samandar E, Preau JL, Herbert AR, Needham
8 LL. Mono-(3-carboxypropyl) phthalate, a metabolite of di-n-octyl phthalate. J Toxicol En-
9 viron Health A. 2006; 69(3-4):215-27.
- 10 Carter JH, Richmond RE, Carter HW, Potter CL, Daniel FB, DeAngelo AB. Quantitative image
11 cytometry of hepatocytes expressing gamma-glutamyl transpeptidase and glutathione S-
12 transferase in diethylnitrosamine-initiated rats treated with phenobarbital and/or
13 phthalate esters. J Histochem Cytochem. 1992; 40(8):1105-15.
- 14 CPSC (Consumer Product Safety Commission): Toxicity Review for Di-n-Octyl Phthalate (DnOP),
15 2010
- 16 CPSC (Consumer Product Safety Commission): FAQs: Bans on Phthalates in Children's 2011.
- 17 CPSC (Consumer Product Safety Commission): Chronic hazard advisory panel on Phthalates
18 and phthalate alternatives, 2014
- 19 DeAngelo AB, Garrett CT, Manolukas LA, Yario T. Di-n-octyl phthalate (DOP), a relatively
20 ineffective peroxisome inducing straight chain isomer of the environmental contaminant
21 di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP), enhances the development of putative preneoplastic
22 lesions in rat liver. Toxicology. 1986; 41(3):279-88.
- 23 Dogra RK, Chandra K, Chandra S, Khanna S, Srivastava SW, Shukla L, Katiyar JC, Shanker
24 R. Di-octyl phthalate induced altered host resistance: viral and protozoal models in mice.
25 Ind Health. 1989; 27(2):83-7.
- 26 Dogra RK, Khanna S, Shukla L, Srivastava S, Gupta S, Katiyar JC, Shanker R. Modification
27 of the immune response in rats by di-octyl phthalate. Ind Health. 1987; 25(2):97-101.
- 28 ECHA (European Chemicals Agency): Evaluation of new scientific evidence concerning the re-
29 strictions contained in Annex XVII to REGULATION (EC) NO 1907/2006 (REACH) Review
30 of new available information for di-n-octyl phthalate (DNOP), 2010.
- 31 EU (European Union): COMMISSION REGULATION (EU) No 10/2011 of 14 January 2011 on
32 plastic materials and articles intended to come into contact with food, 2011.
- 33 FDA (US Food and Drug Administration): 21CFR (Code of Federal Regulations Title 21) Re-
34 vised as of April 1, 2014.
- 35 Florin I, Rutberg L, Curvall M, Enzell CR. Screening of tobacco smoke constituents for muta-
36 genicity using the Ames' test. Toxicology. 1980; 15(3): 219-232.

1 Heindel JJ, Gulati DK, Mounce RC, Russell SR, Lamb JC 4th. Reproductive toxicity of three
2 phthalic acid esters in a continuous breeding protocol. *Fundam Appl Toxicol.* 1989;
3 12(3):508-18.

4 Hinton RH, Mitchell FE, Mann A, Chescoe D, Price SC, Nunn A, Grasso P, Bridges JW. Effects
5 of phthalic acid esters on the liver and thyroid. *Environ Health Perspect.* 1986; 70:195-210.

6 IPCS (International Programme on Chemical Safety) Environmental Health Criteria 240
7 Lake BG, Phillips JC, Linnell JC, Gangolli SD. The in vitro hydrolysis of some phthalate
8 diesters by hepatic and intestinal preparations from various species. *Toxicol Appl Pharma-*
9 *col.* 1977; 39(2):239-48.

10 Lake BG, Rijcken WR, Gray TJ, Foster JR, Gangolli SD. Comparative studies of the hepatic
11 effects of di- and mono-n-octyl phthalates, di-(2-ethylhexyl) phthalate and clofibrate in the
12 rat. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh).* 1984; 54(3):167-76.

13 Mann AH, Price SC, Mitchell FE, Grasso P, Hinton RH, Bridges JW. Comparison of the short-
14 term effects of di(2-ethylhexyl) phthalate, di(n-hexyl) phthalate, and di(n-octyl) phthalate
15 in rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1985; 77(1):116-32.

16 NICNAS (National Industrial Chemicals Notification And Assessment Scheme): Priority Ex-
17isting Chemical Assessment Report No.39 Diisodecyl phthalate Di-n-octyl phthalate, 2015.

18 NTP-CERHR (National Toxicology Program-Centre For The Evaluation Of Risks To Human
19Re-production): Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Ef-
20fects of Di-n-Octyl Phthalate (DnOP), 2003.

21 Oishi S. Effects of phthalic acid esters on testicular mitochondrial functions in the rat. *Arch*
22 *Toxicol.* 1990; 64(2):143-7.

23 Poon R, Lecavalier P, Mueller R, Valli VE, Procter BG, Chu I. Subchronic oral toxicity of di-n-
24 octyl phthalate and di(2-Ethylhexyl) phthalate in the rat. *Food Chem Toxicol.* 1997; 35
25 (2):225-39.

26 Rowland IR, Cottrell RC, Phillips JC. Hydrolysis of phthalate esters by the gastro-intestinal
27 contents of the rat. *Food Cosmet Toxicol.* 1977; 15(1):17-21.

28 Saillenfait AM, Roudot AC, Gallissot F, Sabaté JP. Prenatal developmental toxicity studies on
29 di-n-heptyl and di-n-octyl phthalates in Sprague-Dawley rats. *Reprod Toxicol.* 2011;
30 32(3):268-76.

31 Sato T, Nagase H, Sato K, Niikawa M, Kito H. Enhancement of the mutagenicity of amino acid
32 pyrolysates by phthalate esters. *Environmental and Molecular Mutagenesis.* 1994;
33 24(4):325-31.

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

1 Silva MJ, Kato K, Gray EL, Wolf C, Needham LL, Calafat AM. Urinary metabolites of di-n-
2 octyl phthalate in rats. *Toxicology*. 2005; 210(2-3):123-33.

3 Smith JH, Isenberg JS, Pugh G Jr, Kamendulis LM, Ackley D, Lington AW, Klaunig JE. Com-
4 parative in vivo hepatic effects of Di-isononyl phthalate (DINP) and related C7-C11 dialkyl
5 phthalates on gap junctional intercellular communication (GJIC), peroxisomal beta-oxida-
6 tion (PBOX), and DNA synthesis in rat and mouse liver. *Toxicol Sci*. 2000; 54(2):312-21.

7 Wood CE, Jokinen MP, Johnson CL, Olson GR, Hester S, George M, Chorley BN, Carswell G,
8 Carter JH, Wood CR, Bhat VS, Corton JC, DeAngelo AB. Comparative time course profiles
9 of phthalate stereoisomers in mice. *Toxicol Sci*. 2014; 139(1):21-34.

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

13 Zeiger E, Haworth S, Mortelmans K, Speck W. Mutagenicity testing of di(2-
14 ethylhexyl)phthalate and related chemicals in *Salmonella*. *Environ Mutagen*. 1985;
15 7(2):213-32.

16 環境省 2011 : 化学物質の環境リスク評価 第9巻 [11] フタル酸ジ-n-オクチル。
17 環境省 2012 : POPs 残留有機汚染物質。

18 厚生労働省 2009 : 平成 20 年度第 2 回薬事・食品衛生審議会食品分科会器具・容器包装部会。
19 厚生労働省 2010: 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
20 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
21 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
22 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”。

23 財務省貿易統計 2016a : 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 :
24 検索ページ : 統計品別表 輸出 2011~2015 年全期 品目コード 291732000 (オルトフタル酸
25 ジオクチル)。

26 財務省貿易統計 2016b : 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 :
27 検索ページ : 統計品別表 輸入 2011~2015 年全期 品目コード 291732000 (オルトフタル酸
28 ジオクチル)。

29 東京化学同人 化学大辞典 第 1 版 株式会社東京化学同人 1989; p1994
30 米国国立医学図書館 2016 : PubChem OPEN CHEMISTRY DATABASE Compound Summary
31 for CID 8346. <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/8346#section=Top>
32