

(案)

器具・容器包装評価書

フタル酸ジオクチル(DNOP)

2016年 35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 .....	8
12	5. 各国規制 .....	8
13	(1) 国内規制 .....	8
14	(2) 米国 .....	8
15	(3) 欧州連合 (EU) .....	9
16	III. 安全性に係る知見の概要 .....	10
17	1. 体内動態 .....	10
18	(1) 吸収・排泄 .....	10
19	(2) 分布 .....	10
20	(3) 代謝 .....	11
21	(4) 体内動態のまとめ .....	16
22	2. 実験動物等における影響 .....	17
23	(1) 急性毒性 .....	17
24	(2) 亜急性毒性試験 .....	18
25	(3) 慢性毒性試験及び発がん性試験 .....	24
26	(4) 内分泌系及び生殖・発生への影響 .....	28
27	(5) 遺伝毒性試験 .....	31
28	(6) その他の知見 .....	34
29	(7) 実験動物等における影響のまとめ .....	35
30	3. ヒトにおける影響 .....	42
31	IV. ヒトに対するばく露量の推定 .....	42
32	V. 国際機関等の評価 .....	43
33	1. 米国 .....	43
34	(1) 米国環境健康科学研究所 (NIEHS) .....	43
35	(2) 米国消費者製品安全委員会 (CPSC) .....	44
36	2. 欧州連合 (EU) .....	46

1	3. オーストラリア .....	47
2	4. 日本 .....	49
3	(1) 厚生労働省 薬事・食品衛生審議会 .....	49
4	(2) 環境省 .....	50
5	VI. 食品健康影響評価 .....	51
6	<別紙：略称等> .....	52
7	<参照> .....	54
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 2016年5月23日 第43回器具・容器包装専門調査会事務局追記

8  
9 <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

10

11

12 <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

13

(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

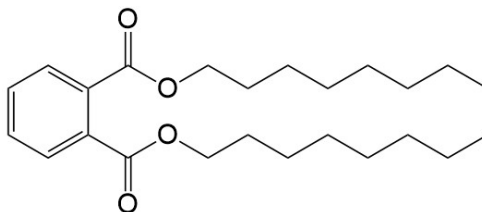
22 DOP<sup>1</sup>

23 CAS No\*\*,\*\*\*：117-84-0

24 分子式\*\*,\*\*\*：C<sub>24</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub>

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)

---

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

## 2. 物理化学的特性

DNOP の物理化学的特性は以下のとおり。

物理化学的性状\*：無色及び無臭の液体

融点：-25-事務局修正°C\*,\*\*

沸点：390°C\*,\*\*

密度：978 kg/m<sup>3</sup> (25-事務局修正°C) \*

蒸気圧：1.0×10<sup>-7</sup> mmHg (25°C) \*\*, 1.92×10<sup>-5</sup> kPa (25-事務局修正°C)

\*

引火点：219-横井専門委員修正°C\*

水への溶解性：3.0×10<sup>-3</sup> g/L (25°C) \*

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

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

(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)

生物濃縮性：生物濃縮係数 (BCF<sup>2</sup>)：1,019\*\*\*\*

(\*NICNAS 2015、\*\*NTP-CERHR 2003、

\*\*\*米国国立医学図書館 Pub-松永専門委員削除 Chem 2016、\*\*\*\*  
環境省 2011)

## 3. 国内製造量・輸出入量

DNOP のみの最近の国内製造量及び輸出入量の情報は見当たらなかった。オルトフタル酸ジオクチルの 2011～2015 年の輸入量は 18,608 トン、輸出量は 3,541 トンであった(財務省貿易統計 2016a、b) 5 年間の輸出入量を表 II-1 に示す。ただし、ここに記載の事務局修正オルトフタル酸ジオクチルは 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。

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

単位 (トン)

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

~~(財務省貿易統計 2016a、b)~~

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



#### 4. 用途

日本では、DNOP は電線被覆材、自動車部品並びに工業用及び建材用フィルムに使用されているが、食品用器具及び容器包装への使用は確認されていない。

(厚生労働省 2016) 事務局追記

海外では、NTP-CERHR (2003) によると、DNOP は DNOP 単体ではなく、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 20%を占める) として使用されている。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、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、ウェザーストリップ、ペット用ノミよけ首輪、靴、食品向用途 (シーム接合剤、ボ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。

また、ECHA (2010) では、ECPI (European Council for Plasticizers and Intermediates) によると、EU 内において DNOP としての商業的な使用はないとしている。

#### 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、DNOP に関する器具又は容器包装の規格又は基準は設定されていない。

##### (2) 米国

連邦規則集 (CFR) 第 21 巻 (カッコ内は該当セクション) における間接食品添加物として、DNOP は接着剤の成分 (§ 175.105)、メラミン-ホルムアルデヒド樹脂 (潤滑剤として使用、§ 177.1460)、ゴム製品 (可塑剤として使用、§ 177.2600) への使用が認められている (FDA 2014)。

また、消費者製品安全性改善法 2008 (Consumer Product Safety Improvement Act of 2008) の § 108 に基づくフタル酸エステル類規制により、3 歳以下の乳幼児の食事を容易にするための子ども用品に、DEHP、DBP、BBP、DINP、DIDP 又は DNOP 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<sup>3</sup>がある (CPSC 2011)。

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

1

2 (3) 欧州連合 (EU)

3 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  
4 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-  
5 nal of the European Union 2011)。

6

7

8

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 回強  
5 制経口投与し、初回投与から 48 時間尿を回収した。尿からは、DNOP の代謝物  
6 が投与量に対し 31.0%回収された。尿中から主に MCPP (フタル酸モノ-(3-カ  
7 ルボキシ-n-プロピル))、MOOP (フタル酸モノ-7-オキシ-n-オクチル) 及び 7-  
8 MHOP (フタル酸モノ-7-ヒドロキシ-n-オクチル) が検出され、尿から回収され  
9 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 10.8%  
10 であった。DNOP は検出されなかった。MNOP (フタル酸モノ-n-オクチル) 及  
11 びフタル酸はそれぞれ 0.1%及び 2.6%であった。(Albro and Moore 1974)

12

13 (2) 分布

14 Wistar ラット (雄、各群 4 匹) に DNOP 2,000 mg/kg 体重を単回経口投与  
15 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  
16 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  
17 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  
18 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  
19 た薬物動態学的パラメータを表Ⅲ-1 に示す。(Oishi 1990)

20

21 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 <sup>2</sup> )	19.5	21.7

22

〈略語〉

23

AUC : 血中又は精巣中濃度-時間曲線下面積

24

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

25

MRT : 平均滞留時間 (mean residence time)

26

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

27

28 SD ラット (雌雄、各群 10 匹) に DNOP (飼料中 0、5、50、500 及び 5,000  
29 ppm) を 13 週間混餌投与し、肝臓及び脂肪組織中の DNOP 濃度を測定した。  
30 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 濃度は  
31 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

1 ~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  
 2 は肝臓中の DNOP 濃度の 3~6 倍高かった。(Poon ら 1997)

3

4 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

5 注) DNOP 濃度は、各群 4 匹における平均濃度±標準偏差を示す。

6

7 (3) 代謝

8 SD ラット (雌、2 匹) に DNOP 300 mg/kg を単回強制経口投与し、24 時間  
 9 ごとに投与 72 時間後まで採尿を行い、DNOP 代謝物の尿中濃度を測定した。投  
 10 与後 24 時間の尿から得られた尿中 DNOP 代謝物濃度を表Ⅲ-3 に示す。

11

12 表Ⅲ-3 尿中 DNOP 代謝物濃度

DNOP 代謝物	尿中濃度 (µg/mL) <sup>1)</sup>	
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

13 <略語>

14 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:  
 15 フタル酸モノオキシ-n-オクチル、MCHpP: フタル酸モノ-(7-カルボキシ-n-ヘプチル)、  
 16 MCPeP: フタル酸モノ-(5-カルボキシ-n-ペンチル)、MCPP: フタル酸モノ-(3-カルボキ  
 17 シ-n-プロピル)、MCMP: フタル酸モノ-カルボキシメチル、PA: フタル酸

18 1) 平均濃度±標準偏差

19

20 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

1 パターンを示した。さらに、第 2 相において、MCP P の消失半減期 (20.4 時間)  
2 は MHOP (14.2 時間)、MCHpP (16.2 時間) 及び MOOP (14.9 時間) の消失  
3 半減期より長かった。投与 24 から 48 時間後の尿中 MCP P、MCHpP、MHOP  
4 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  
5 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 P、MCHpP、  
6 MHOP 及び MOOP が検出された。一方、MCMP 及び MCPeP は投与開始から  
7 投与後 24 時間までの尿のみに検出された。

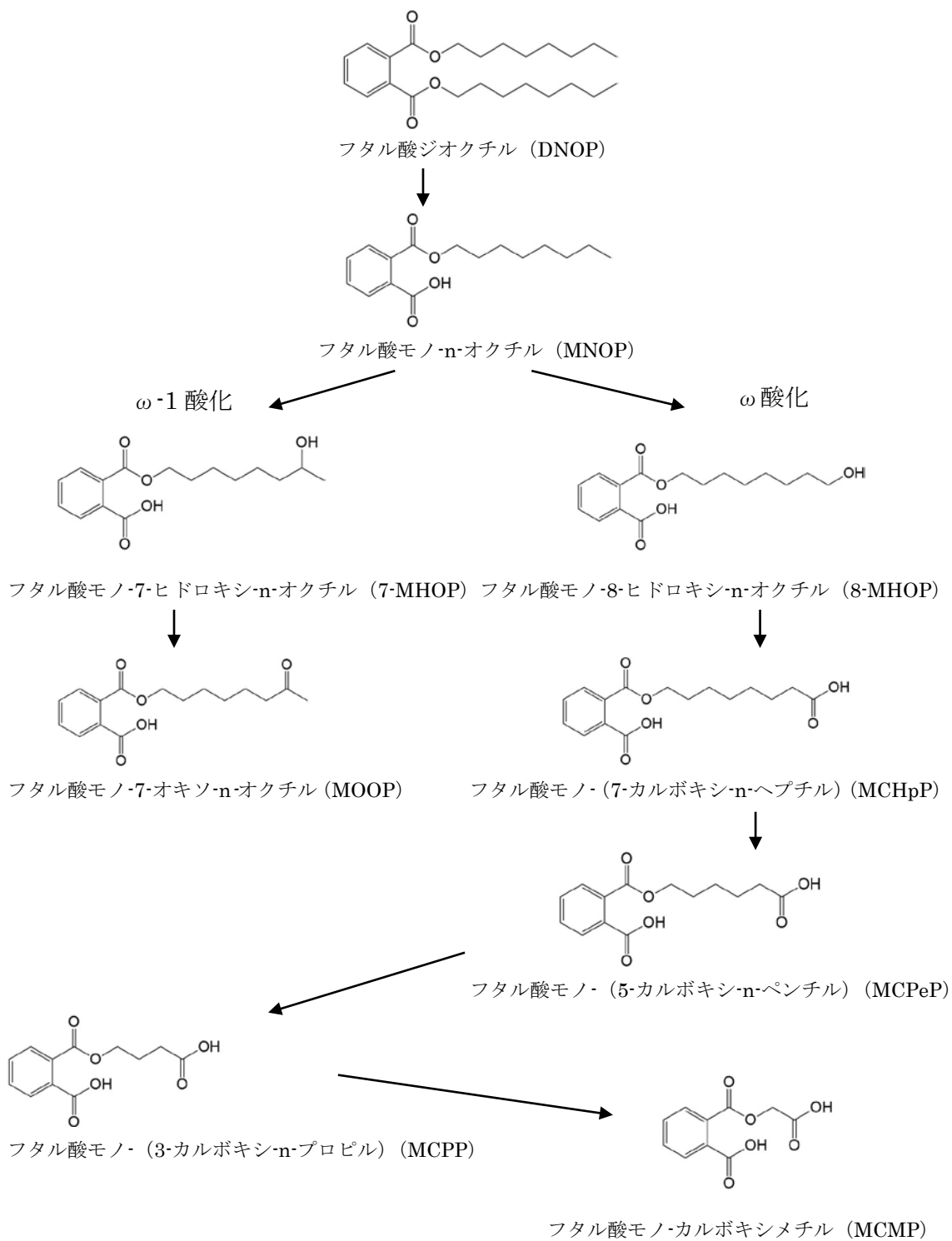
8 ラットの肝ミクロソーム画分を重水素標識 DNOP ( $^2\text{HD}_4$ -DNOP) 及び MNOP  
9 とインキュベートし、DNOP 及び MNOP の *in vitro* における代謝を検討した。  
10  $^2\text{HD}_4$ -DNOP からは  $^2\text{HD}_4$ -MNOP 及び  $^2\text{HD}_4$ -MHOP が検出され、また MNOP  
11 からは MHOP 及び PA が検出されたことから、DNOP は肝臓で MNOP に加水  
12 分解され、さらに MNOP は酸化される可能性が示唆された。(Silva ら 2005)

13

14 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  
15 ら 2005—一部改編 事務局削除)

16

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



注) ラットに DNOP を経口投与した試験では尿からフタル酸が検出されていることなどから、  
 DNOP は加水分解などを受け、一部はフタル酸に代謝されると考えられる。事務局追記

図Ⅲ-1 ラットにおける DNOP の代謝経路

1 SD ラット（雌、2 匹）に DNOP 300 mg/kg を強制経口投与し、投与 24 時間  
 2 後までの代謝物（MCPP、MNOP）の尿中濃度を測定した。MCPP 及び MNOP  
 3 はそれぞれ  $225 \pm 1.2 \mu\text{g}/\text{mg}$  クレアチニン ( $164,000 \text{ ng}/\text{mL}$ ) 及び  $0.4 \pm 0.2 \mu\text{g}/\text{mg}$   
 4 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  
 5 酸抱合体として検出された。（Calafat ら 2006）

6  
 7 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  
 8 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  
 9 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  
 10 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  
 11 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  
 12 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  
 13 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つた。  
 14 （Calafat ら 2006）

15  
 16 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 <sup>1)</sup> (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

17 〈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。

18 遊離：グルクロン酸抱合されていない MCPP

19 1) LOD 未満の検体は  $\text{LOD}/\sqrt{2}$  の値を用いて幾何平均値を算出した。LOD は MCPP で 0.4  
 20 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  
 21 しなかつた。LOD：検出限界、ND：算出せず。

22  
 23 [カルボキシル <sup>14</sup>C] DNOP を雄の Wistar ラットの各消化管内容物（胃、小  
 24 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  
 25 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  
 26 た。（Rowland ら 1977）

27  
 28 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  
 29 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

1 るよう [カルボキシル <sup>14</sup>C] DNOP を添加し、10~40 分間インキュベートした。

2 DNOP の加水分解速度を表Ⅲ-5 に示す。

3 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  
4 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  
5 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してい  
6 る (Lake ら 1977)。

7

8 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

		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、4 匹) ( $\mu\text{mol}$ 生成物/h/g 肝臓又は mg 小腸粘膜細胞蛋白質)		3.85 $\pm$ 0.66	5.25 $\pm$ 0.64	0.027 $\pm$ 0.009	0.219 $\pm$ 0.018
Olive ヒヒ (雄、4 匹) ( $\mu\text{mol}$ 生成物/h/g 肝臓又は mg 小腸粘膜細胞蛋白質)			9.96 $\pm$ 1.21		0.190 $\pm$ 0.024
アルビノフェレット (雄、3 匹) ( $\mu\text{mol}$ 生成物/h/g 肝臓又は mg 小腸粘膜細胞蛋白質)			3.53 $\pm$ 0.91		0.083 $\pm$ 0.026
ヒト ( $\mu\text{mol}$ 生 成物 /h/mg 蛋白質)	十二指腸				<del>5.80.0058、</del> <del>35.30.0353</del>
	空腸				<del>57.50.0575</del>

9 1) 29 mM のコール酸ナトリウム (界面活性剤) 横井専門委員追記存在下で実施

10 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 $\pm$ 標準誤差を示す。

11



#### 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 DNOP 又はその代謝物として 那須  
3 専門委員コメントを踏まえ事務局修正 速やかに吸収される。

4 組織分布について、ラットに経口投与された DNOP は肝臓、精巣及び脂肪組  
5 織に僅かに分布した。他の臓器への分布に関する知見はなかった。

6 DNOP は、ラットの小腸及び肝臓において MNOP に加水分解された後、 $\omega$ -  
7 1 酸化又は $\omega$ 酸化によりそれぞれ 7-MHOP 又は 8-MHOP に代謝され、7-MHOP  
8 は MOOP に酸化を受け、また、8-MHOP は MCPP などに代謝され、を経て 事  
9 務局修正 一部はフタル酸まで代謝される。

10 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、  
11 糞中など他の排泄経路に関する知見はなかった。DNOP 代謝物 事務局追記 は、  
12 速やかな消失に続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  
13 と考えられる。

14 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  
15 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  
16 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  
17 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  
18 代謝経路と同様であると考えられる。排泄については、尿中の MCPP の検出率  
19 は 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  
20 排泄された。

21

22

23

1    **2. 実験動物等における影響**

2        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  
3        に参考にした文献〉(39 ページ) に記した報告について原著又は海外評価機関の  
4        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  
5        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  
6        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)  
7        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  
8        重要と考えられる所見等を取りまとめた。

9        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  
10        おける影響のまとめ」に記載した。

11

12        **(1) 急性毒性**

13        DNOP を経口投与した試験において、LD<sub>50</sub> はマウスで 6,513~13,000 mg/kg  
14        体重 (Dogra ら 1989、GTPZAB 1973<sup>#</sup>、Eastman Kodak Company 1978<sup>#</sup>)、  
15        ラットで 47,000~53,700 mg/kg 体重 (Dogra ら 1987、Balynina and Berezov-  
16        kaia 1976<sup>#</sup>) であった。

17

18        **〈参考〉**

19        DNOP をモルモットに皮膚適用した試験において、LD<sub>50</sub> は 75 mL/kg 体重で  
20        あった (Bisesi 1994<sup>#</sup>、CMA 1999<sup>#</sup>)。

21        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  
22        た試験において、LD<sub>50</sub> は 2,000 以上~61,000 mg/kg 体重であった。(Huels  
23        1965<sup>#</sup>、1988<sup>#</sup>)。

24

25

26

---

# 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)) 小野専  
10 門委員削除及び血清中の小野専門委員削除生化学的検査 (ALT、AST、ALP、アルブ  
11 ミン、カルシウム、コレステロール、グルコース、無機リン、カリウム、ナトリウム、  
12 ビリルビン、尿酸、クレアチニン、血中尿素窒素及び総蛋白量) を行った。大腿骨の  
13 骨髄についてメイ・グリュンワルド・ギムザ染色を行った。肝臓をホモジネートし、  
14 10,000 g の遠心上清についてアニリンヒドロキシラーゼ活性、アミノピリン *N*-デメ  
15 チラーゼ活性及びエトキシレゾルフィン *O*-デエチラーゼ活性の測定を行った。副腎、  
16 大動脈、骨髄、脳、食道、目、心臓、腸管、腎臓、肝臓、乳腺、下顎及び腸間膜リン  
17 パ節、卵巣、膵臓、脳下垂体、前立腺、唾液腺、坐骨神経、精囊、骨格筋、皮膚、脾  
18 臓、胃、気管、肺、甲状腺、副甲状腺、舌、膀胱、子宮、精巣並びに精巣上体につ  
19 て病理組織学的検査を行った。

20 当該試験の結果を表 III-6 に示す。

21 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  
22 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  
23 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、  
24 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  
25 とが示されたとしている。

26  
27 著者らは、50 ppm 投与群において肝臓で光学顕微鏡的に小野専門委員削除軽微な  
28 病理組織学的変化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  
29 れた毒性学的に有意な変化は、5,000 ppm 投与群で認められたとしている。また、  
30 5,000 ppm 投与群において、甲状腺の病理組織学的変化が認められたとしている。こ  
31 れらの結果に基づき、NOAEL を 500 ppm (36.8 mg/kg 体重/日) としている。

32 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  
33 /日、雌 40.8 mg/kg 体重/日としている。

34 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  
35 増加) に基づき、NOAEL を 37 mg/kg 体重/日としている。

36

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* <b>【肝臓】</b> ↑内皮細胞肥大 ・小葉構造の明瞭化 ↑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 <i>O</i> - エチラーゼ活性* <b>【甲状腺】</b> ↓濾胞サイズ ↓コロイド密度	<b>【肝臓】</b> ↑内皮細胞肥大 ・小葉構造の明瞭化 ↑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 <i>O</i> - エチラーゼ活性* <b>【甲状腺】</b> ↓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

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。

12 当該試験の結果を表Ⅲ-7 に示す。

13  
 14 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	<b>【肝臓】</b> ↓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	<b>【肝臓】</b> ↑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	<b>【肝臓】</b> ・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）

15 \*：有意な変化

16  
 17 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  
 18 状腺を用い、血清中チロキシン（T<sub>4</sub>）及びトリヨードチロニン（T<sub>3</sub>）の測定並びに甲  
 19 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  
 20 投与群で血清中 T<sub>4</sub> の有意な減少が認められた。T<sub>3</sub> はいずれの投与群でも影響がなか  
 21 った。甲状腺の組織の電子顕微鏡所見では、リソソームの数及び大きさの

1 増加、ゴルジ装置の肥大並びにミトコンド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の代謝物である松永専門委員削除MNOP（0、DNOP:1,000 mg/kg 体重  
5 /日、MNOP:715 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  
6 急性毒性試験を実施した。

7 投与終了後一晩絶食させ肝臓を採取し、生化学的検査小野専門委員追記（総蛋白、  
8 パルミトイル CoA 酸化、エノイル CoA ヒドラターゼ、カルニチンアセチルトランス  
9 フェラーゼ、D-アミノ酸オキシダーゼ、ミクロソーム蛋白、ラウリン酸水酸化、7-エ  
10 トキシクマリン O-デエチラーゼ、エチルモルヒネ N-デメチラーゼ、7-エトキシレゾ  
11 ルフィン O-デエチラーゼ、シトクロム P450、エチルイソシアニド差スペクトル）及  
12 び形態学的観察<sup>4</sup>（ジ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  
13 行った。

14 DNOP 投与群において、肝臓の相対重量の有意な増加並びに D-アミノ酸オキシダ  
15 ーゼ、7-エトキシクマリン O-デエチラーゼ及び 7-エトキシレゾルフィン O-デエチ  
16 ラーゼ活性の有意な減少が認められた。

17 MNOP 投与群では、肝臓の相対重量の有意な増加並びに D-アミノ酸オキシダーゼ及  
18 び 7-エ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。

19  
20 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  
21 活性が認められなかったとしている。

---

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 ppm<sup>5</sup>）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ギャップ結合細胞間伝達能ギャップ結  
7合による細胞間伝達事務局修正（GJIC）、ペルオキシソームのβ酸化（PBOX）活性  
8及び5-ブromo-2'-デオキシウリジン（BrdU）を用いたDNA合成量を測定した。

9 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  
10て、肝臓におけるPBOX活性の有意な上昇が認められた。

11 上記のマウスを用いた試験と併せてFischer344ラット（7～9週齢、雄、各群5匹）  
12を用いて、DNOP（飼料中0、1,000及び10,000 ppm<sup>6</sup>）の混餌投与による2週間及  
13び4週間亜急性毒性試験を実施した。

14 投与終了後、肝臓の重量並びに肝臓におけるGJIC、PBOX活性及びBrdUを用い  
15たDNA合成量を測定した。

16 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、  
17肝臓におけるPBOX活性の有意な上昇及び門脈周辺のDNA合成の有意な増加が、4  
18週間の投与では、門脈周辺のDNA合成の有意な増加が認められた。

19 【松永専門委員コメント】

GJICに対する作用が何も記載されておきませんので、必要なければ削除する  
かあるいは、「作用は認められなかった」等と記載しては如何でしょうか。

→【事務局より】

本調査会では、これまで、測定された項目については実験方法を記載する箇所に  
全ての項目名を記載し、結果は変化がみられた項目のみ記載するという構成で  
作成しています。

20

21

<sup>5</sup> IPCS (International Programme on Chemical Safety) Environmental Health Criteria 240に記載  
されている混餌濃度 (mg/kg) から体重当たりの一日摂取量 (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)。

<sup>6</sup> IPCS (International Programme on Chemical Safety) Environmental Health Criteria 240に記載  
されている混餌濃度 (mg/kg) から体重当たりの一日摂取量 (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)。



### 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、4、15、30、35及び52週に各群6匹、60~79週に各  
8 群10匹について試験途中の病理組織学的検査評価小野専門委員修正を実施した。

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 組織学的検査評価小野専門委員修正を行った。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 (ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体) 事務局追記α活性を検討  
15 するために、肝臓におけるシアン非感受性パルミトイル CoA オキシダーゼ (PCoA)  
16 の酵素活性を測定した。最高用量(1,281 mg/kg体重/日)投与群における15、30、  
17 35、52及び60~79週、755 mg/kg体重/日投与群における35及び52週、並びに  
18 113 mg/kg体重/日投与群における52週で、PCoA活性の有意な増加(対照群に比べ  
19 て0.4倍増加)が認められた。

20 <sup>3</sup>H-チミジンを皮下投与し肝細胞増殖を評価した。35週のみで肝細胞増殖の有意な  
21 増加傾向が認められたが、他の投与期間では認められなかった。

22 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。  
23 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。

24 精巣への影響並びにストレス及び視床下部-下垂体-副腎系への影響を評価するため  
25 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ロン濃度を測定し  
26 た。精巣重量について、DNOP投与群において、全ての投与期間で対照群と比較し有  
27 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コルチコステロン  
28 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かった。

29 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  
30 に、網羅的遺伝子発現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  
31 ブリダイゼーション法及びqPCR (quantitative polymerase chain reaction) 法によ  
32 り行った。標的とした遺伝子を表Ⅲ-9に示す。最高用量(1,281 mg/kg体重/日)投  
33 与群において、*Cyp4a10*の遺伝子発現の有意な増加及び*Akr1b7*の遺伝子発現の有  
34 意な減少が認められた。

35  
36 著者らは、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としている。ま

1 た、精巣組織及び腎臓について、DNOP 投与による影響は認められなかったとしてい  
 2 る。

3

4 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%)	<b>【肝臓】</b> ↑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) * <b>【腎臓】</b> ↓腎臓絶対重量 (80~104 週) *
755 (飼料中 0.50%)	<b>【肝臓】</b> ↑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) * <b>【脾臓】</b> ↑脾臓相対重量 (30 週) *
113 (飼料中 0.10%)	<b>【肝臓】</b> ↑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) * <b>【脾臓】</b> ↑髓外造血 (52 週) *

5 \* : 対照群に対して有意な変化

6 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つ  
 7 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  
 8 は好塩基性変化が強かった。

9 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  
 10 意な増加が認められた。

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      PPAR : ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体  
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<sup>7</sup>) 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面積の割合が対照群に対して有  
9 意に増加した。肝臓の GGT 活性は有意に増加した。ペルオキシソームのマーカ酵素  
10 素であるカルニチンアセチルトランスフェラーゼは、僅かに有意な増加が認められた  
11 が、肝臓相対重量の増加は認められなかった。肝臓の軽度な脂肪化が認められたが、  
12 壊死は認められなかった。

13  
14 <参考>

15 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)

16 Carter ら (1992) は、Fischer 344 ラット (雄、各群 6 匹) を用いて、肝部分切除  
17 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。

18 DNOP (飼料中 0、0.5 及び 1.0%<sup>8</sup>) を 26 週間混餌投与し、肝臓の GGT 及び胎盤  
19 型グルタチオン-S-S-松永専門委員修正トランスフェラーゼ (GST-P) 陽性細胞巢を観  
20 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  
22 ため相対重量が 5~16%増加した。GST-P 陽性部位の肝組織重量は、1.0%投与群で対  
23 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±0.56%) に比べて  
24 1.0%投与群 (19.96±1.73%) で高かった。1.0%投与群で GGT 陽性の結節が 6 匹中  
25 4 匹で確認された。GST-P 陽性の結節は 1.0%投与群でのみ認められた。

26 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  
27 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) から体重当たりの一日摂取量 (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、残りの半数は骨格異  
11 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、BMD<sub>05</sub> 及び  
22 BMDL<sub>05</sub> 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) *	
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) <sup>1)</sup> *
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)

1 (5) 遺伝毒性試験

2 ① ~~in vitro~~試験事務局削除

3 DNOP の ~~in vitro~~事務局削除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~~事務局削除遺伝毒性試験

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。

注) DNOP の *in vivo* 遺伝毒性試験は見当たらなかった。事務局修正

### 〈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> +/-)	S9-: 0.50～5.00 μL/mL S9+: 0.15～0.40 μL/mL	疑陽 性 <sup>2)</sup>	疑陽 性 <sup>2)</sup>	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> )	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-反応関係がないこと、被  
2 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、変異原性を示すものではなく、アー  
3 ティファクトである可能性が高いとしている。

4

### ② *in vivo* 試験

6 DNOP の *in vivo* 遺伝毒性試験は見当たらなかった。事務局削除

7

8 CPSC (2010) では、通常、曾根専門委員コメントを踏まえ事務局追記細菌を用い  
9 た試験 (*S.typhimurium* 又は *E.coli*)、マウスリンパ腫細胞を用いた試験 (*in vitro* 試  
10 験、L5178Y *Tk*<sup>+</sup>) 又は哺乳類細胞を用いた細胞遺伝学的試験 (*in vitro* 試験、チャイ  
11 ニーズハムスター線維芽細胞、ヒト又は哺乳類末梢血リンパ球) 並びに哺乳類の赤血

1 球を用いた ①小核試験 (*in vivo* 試験) より遺伝毒性の評価を行っている。DNOP に  
2 ついては、*in vitro* 及び *in vivo* における哺乳類の遺伝毒性に関するデータが不足して  
3 いること及びが、事務局修正主たる遺伝毒性試験の結果は陰性であることからたため  
4 事務局修正、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* における情報は無いものの、*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

**【曾根専門委員コメント】**

(①について、) ここに *in vivo* とありますが、データがないのでしょうか？  
後の方で、データがないといっていますが、整合性がとれますでしょうか？

→ **【事務局より】**

32 ページ 8 行目から 33 ページ 1 行目までは、CPSC (2010) の 32 ページ第 1  
段落 (以下参照) をもとに、CPSC が遺伝毒性を評価するにあたり通常用いている  
試験を記載しています。33 ページ 1 行目から 4 行目までは、CPSC (2010) の 32  
ページ第 2 段落 (以下参照) をもとに、CPSC (2010) における DNOP の遺伝毒性  
に関する評価を記載しています。そのことが分かるよう、修正しました。

Data from *in vitro* and *in vivo* mammalian genetic toxicity studies were not found for DnOP. These are typically used to determine the overall potential of a chemical for inducing genotoxicity. A current genotoxicity testing complement includes: 1) a bacterial assay (using *S. typhimurium* or *E. coli*) to detect point mutations, and 2) an *in vitro* L51784 TK+/- 3.7.2C mouse lymphoma cell assay to detect point mutations, chromosomal deletions, translocations, mitotic recombinations/gene conversions and aneuploidy or an *in vitro* mammalian cell (i.e., Chinese hamster fibroblasts, human, or mammalian peripheral blood lymphocytes) cytogenetic assay for structural chromosomal damage, and 3) an *in vivo* mammalian erythrocyte micronucleus test for detecting structural aberrations in erythrocyte chromosomes (FDA, 2000).

The lack of *in vitro* and *in vivo* mammalian genetic toxicity data for DnOP and primarily negative results for reviewed genotoxicity studies support the conclusion that there is “inadequate animal or human evidence” for the designation of DnOP as a “known or probable genotoxicant” under the FHSA.

9  
10

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
マウス線維芽細胞 (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。⑥次世代の発生及び  
 4 発達生殖・発生曾根専門委員コメントを踏まえ事務局修正への主な影響として、発生  
 5 毒性試験において、第14肋骨の発生頻度の増加が認められた。繁殖能への影響は認  
 6 められなかった。

7 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  
 8 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  
 9 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  
 10 性所見を表Ⅲ-14に示す。

11

【曾根専門委員コメント】

(⑥について、) 流行語ですが、「次世代の」は、いらぬのではないか？また、急性、亜急性と表記順に記載していますので、ここでも(4)の表記と同様に、内分泌系及び生殖・発生への影響として、とすべきでは？

12

13 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	参照文献
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	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
がん性					
生殖・発生毒性	マウス 一代繁殖毒性試験 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 <u>F0 親動物</u> 0、1,800、 3,600、7,500 mg/kg 体重/日 <u>F1 親動物</u> 0、7,500 mg/kg 体重/日 <u>児動物</u> 0、1,800、 3,600、7,500 mg/kg 体重/日 混餌投与	<b>【親動物】</b> 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)
		<b>【繁殖能】</b> 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	
		<b>【児動物】</b> 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

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。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塩基性変化が強かった。

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 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 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から雌雄で肝臓の内皮細胞肥大及び小葉構造の明瞭化が認められたが、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、最高用量にお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、これらの所見については、肝臓における酵素誘導による結果、甲状腺機能が活性化した結果として生じた可能性が高い影響である。事務局修正と考へ、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。

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増殖を示唆する顆粒状好酸性細胞質を伴った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、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。当該試験において、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、ヒトにおける発がん性の懸念はないと判断した。事務局削除。なお、最低用量において、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、本専門調査会としては、NOAEL の根拠所見とはしなかった。

Fischer 344 ラットを用いた DEN 誘発発がんモデルにおいて、DNOP 投与により肝がんが有意に促進されたとする報告がある (Carter ら 1992) が、DNOP 投与による肝がんへの影響はげっ歯類特異的な PPAR への作用による影響と考えられ、ヒトへ外挿することは適切でないと考えた。

Fischer 344 ラットを用いた DEN 誘発発がんモデルにおいて、GST-P 陽性の組織の割合が対照群に比べて増加したことなどから、DEN で誘発される肝がんが DNOP 投与により有意に促進されたとする報告がある (Carter ら 1992)。しかし、この変化はげっ歯類特異的と考えられること、かつ上記のマウスを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性試験において、腫瘍の発生頻度の有意な増加が認められなかったことから、本専門調査会としては、DNOP について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

【松永専門委員コメント】

ラットを用いた試験で肝がんが有意に促進されたとの報告もありますことから、断定的な表現でなく「懸念はおそらくないと判断した」は如何でしょうか。

→【事務局より】

DNOP 投与による肝がんへの影響はげっ歯類特異的と考えられることから、「ヒトへ外挿することは適切でないと考えた。」と修正いたしました。

1  
2 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  
3 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  
4 増加、雄の精嚢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  
5 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  
6 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  
7 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  
8 児動物への影響は、最高用量の 7,500 mg/kg 体重/日投与によっても認められなかつ  
9 た。

10 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  
11 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  
12 該試験の LOAEL を最低用量である 250 mg/kg 体重/日とし、曾根専門委員追記、  
13 NOAEL は設定できないと判断した。

14  
15 遺伝毒性について、DNOP は *in vitro* 試験 (復帰突然変異試験、前進突然変異試験、  
16 DNA 損傷試験及び SOS 試験) で陰性であった。これらの試験結果から、DNOP は突  
17 然変異を誘発しないと考えられた。染色体の異常を判断できる十分なデータはなかつ  
18 た。

19 ~~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~~  
20 ~~(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。~~

21 事務局削除

22 また、事務局削除 DNOP 以外のフタル酸エステル (DEHP、DBP、BBP、DINP 及  
23 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  
24 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。  
25 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  
26 色体への影響に差はないと考えられた。

27 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  
28 いものと判断した。

29  
30

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の生殖発生影響に関する  
8 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、環境中でばく露される可能性がある。DOP (アイソマー未同定)は多様な食品  
14 及びハウスダストの試料中から検出されているが、一般集団における正確なばく露量  
15 を推定するために十分なデータはなかった。DNOPのばく露に関する情報が不十分で  
16 あるため、CERHR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  
17 DEHPの推定ばく露量(3~30 µg/kg 体重/日)を基に、米国におけるDNOPばく露  
18 量を3~30 µg/kg 体重/日と推定している。

19 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  
20 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  
21 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日目  
22 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。  
23 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~  
24 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  
25 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  
26 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  
27 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  
28 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  
29 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  
30 び13週間の経口投与により、精巢の重量及び組織に影響は認められなかった。

31 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と  
32 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  
33 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。

34 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が、米国の一般集団  
35 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があるばく露量ではな  
36 いと考えられる。

1 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。

2 (NTP-CERHR 2003)

## 3 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、易熱変<sup>事務局追記</sup>性  
9 エノイル CoA 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  
10 リン酸水酸化、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  
11 変化は、急性試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。  
12 これらの影響に基づき、短期経口投与に対する ADI を LOAEL である 1,000 mg/kg  
13 体重/日を不確実係数 1,000 (種差 10、個体差 10、LOAEL から NOAEL への外挿 10)  
14 で除し、1.0 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、中程度の小葉構造の明瞭化 (moderate accentuation of  
18 zonation)、核大小不同、核濃染色化<sup>事務局修正</sup>、静脈周辺性細胞質空胞化 (perivenous  
19 cytoplasmic vacuolation) 及び内皮細胞肥大を伴う肝臓の変化が認められた。これら  
20 組織病理学的及び生化学的変化は肝臓重量増加を引き起こす用量より低い用量で起こ  
21 った。これらの影響に基づき、中期経口投与に対する ADI を NOAEL 36.8 mg/kg 体  
22 重/日を不確実係数 100 (種差 10、個体差 10) で除し、0.368 mg/kg 体重/日とした。

23 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  
24 ることから算出されなかった。

25 連邦有害物質法 (Federal Hazardous Substances Act) では、DNOP は実験動物に  
26 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  
27 可能性があるとして結論された。

28 (CPSC 2010)

29  
30 2014 年、CPSC の CHAP (Chronic Hazard Advisory Panel) は、小児のおもちゃ  
31 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  
32 評価書を公表した。

33 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  
34 (Saillenfait ら 2011) あるが、再現性の確認 (replication) が必要である。実験動物  
35 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  
36 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)

1 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  
2 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  
3 ている。

4 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  
5 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  
6 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  
7 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  
8 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  
9 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  
10 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  
11 重/日 (平均、乳児) ~16 µg/kg 体重/日 (上限、幼児) であった。

12 37 mg/kg 体重/日の POD (point of departure) に基づき、CHAP は乳幼児におけ  
13 る MOE を 2,300~8,200 と推定した。

(CPSC 2014)

14  
15  
16

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、石鹸の包装などから 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、ヒト  
15 の健康に対しリスクは存在しないと結論付けた。

16 (ECHA 2010)

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とは異なる機序でを介さず[事務局修正]、ラット肝臓  
11 の前がん病変に対するプロモータとして作用しうることが示唆される。証拠の重み付  
12 け (weight of evidence) に基づき、DNOP は、ヒトにおいて、発がん性の証拠はな  
13 い。DNOP の反復投与から、肝臓が主な標的臓器である。複数の反復投与試験から、  
14 肝臓毒性 (重量、組織学的及び臨床化学的変化) がみられた。DNOP の反復投与から、  
15 母動物毒性が認められなかった 250 mg/kg 体重/日の投与において、発生毒性 (骨格  
16 変異) が認められた。DIDP 投与による重要な影響を示す試験として表 V-1 に示す試  
17 験が選ばれた。

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 化学的変化を伴っ た肝臓重量の増加〕	Poon ら (1997)
発生毒性 (骨格変異)	ラット	83 <sup>1)</sup>	250 ↑骨格変異 母動物毒性なし	Saillefait 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。

25



1 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

2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9

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。生殖毒性については十  
9 分なデータがないことから小野専門委員追記、SD ラットを用いた 90 日間の混餌投与  
10 試験において最高用量で生殖系臓器への小野専門委員追記影響が認められなかったこ  
11 とから、NOAEL 350 mg/kg 体重/日が評価に用いられた得られた小野専門委員修正。  
12 発生毒性について、SD ラットを用いた妊娠 5、10、15 日目の腹腔内投与試験におけ  
13 る胎児の発育遅延及び形態異常に基づき、最小毒性量 4,890 mg/kg 体重/日が得られ  
14 た。

15 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  
16 試算の結果を表V-3、V-4 及びV-5 に示す。

17

18 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  
19 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

20

21 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  
22 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	750	1,016	100~300

	0.0364			
--	--------	--	--	--

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  
17 ん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 で除して丸めた 4 mg/kg 体重/日が信頼性のある最も低用量の  
21 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、  
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。

1 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、現時点では作業（詳細  
2 な評価、情報収集等）は必要ないと考えられる。 （環境省 2011）

3

4 VI. 食品健康影響評価

5

6

7

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ギャップ結合細胞間伝達能事務局修正
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- <i>n</i> -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
PPAR	ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体
PVC	ポリ塩化ビニル
PXR	プレグナン X 受容体
T <sub>3</sub>	トリヨードチロニン
T <sub>4</sub>	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

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): 219-2~~横井専門委員削除~~32.

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-  
17 isting 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  
19 Re-production): Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Ef-  
20 fects 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-Ee 横井専門委員修正 thylhexyl) phthalate in the rat. *Food Chem*  
25 *Toxicol.* 1997; 35 (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. *Environ Mol Mutagen-Environmental and Molecular Mu-*  
33 *tagenesis* 横井専門委員修正. 1994; 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[横井専門委員修正]i-isononyl phthalate (DINP) and  
5 related C7-C11 dialkyl phthalates on gap junctional intercellular communication (GJIC),  
6 peroxisomal beta-oxidation (PBOX), and DNA synthesis in rat and mouse liver. *Toxicol Sci*.  
7 2000; 54(2):312-21.

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

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

14 Zeiger E, Haworth S, Mortelmans K, Speck W. Mutagenicity testing of di(2-  
15 ethylhexyl)phthalate and related chemicals in Salmonella. *Environ Mutagen*. 1985;  
16 7(2):213-32.

17 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。  
18 環境省 2012：POPs 残留有機汚染物質。

19 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。  
20 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  
21 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  
22 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  
23 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”。

24 厚生労働省 2016：生食基第0512第1号 食品健康影響評価に係る補足資料の提出について（回  
25 答）事務局追記

26 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：  
27 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  
28 ジオクチル）。

29 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：  
30 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  
31 ジオクチル）。

32 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  
33 米国国立医学図書館 2016：PubChem OPEN CHEMISTRY DATABASE Compound Summary  
34 for CID 8346. <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/8346#section=Top>  
35