部分翻訳

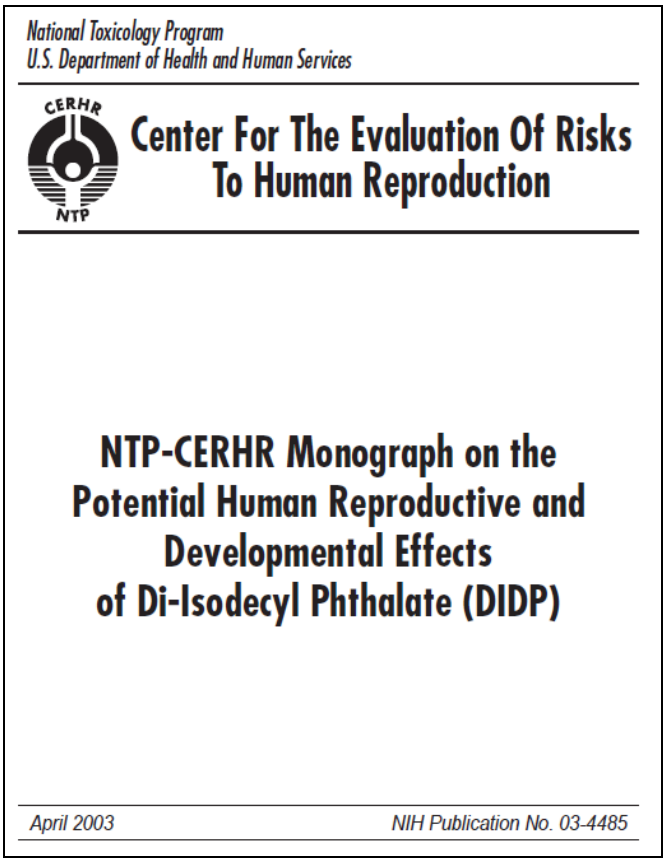
Center For The Evaluation Of Risks To Human Reproduction

NTP-CERHR Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Di-Isodecyl Phthalate (DIDP)

April 2003 NIH Publication No. 03-4485

NTPヒト生殖リスク評価センター(NTP-CERHR)
フタル酸ジイソデシルのヒト生殖発生影響に関するNTP-CERHRモノグラフ
April 2003 NIH Publication No. 03-4485

フタル酸ジイソデシル (CAS No: 26761-40-0)



国立医薬品食品衛生研究所　安全情報部
2009 年 10 月

本部分翻訳文書は，Di-Isodecyl Phthalate (CAS No: 26761-40-0)に関する NTP-CERHR Monograph (NIH Publication No. 03-4485, April 2003)の NTP 概要 (NTP Brief on Di-Isodecyl Phthalate)および付属書 II の Di-Isodecyl Phthalate に関する専門委員会報告 (Appendix II. NTP-CERHR EXPERT PANEL REPORT ON Di-Isodecyl Phthalate)の第 5 章「データの要約および統括」を翻訳したものである。原文（モノグラフ全文）は,
http://cerhr.niehs.nih.gov/chemicals/phthalates/didp/DIDP_Monograph_Final.pdf
を参照のこと。

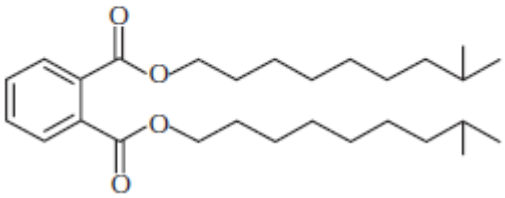
フタル酸ジイソデシル（DIDP）に関する NTP 概要

DIDP とは？

DIDP は、無水フタル酸とイソデシルアルコールを触媒の存在下で反応させることで得られる油状の異性体混合物質で、Fig. 1 に示すように、分岐のある主に炭素数 10 のフタル酸異性体の混合物を含む。この混合物の平均的な化学式は $C_{28}H_{46}O_4$ である。DIDP はフタル酸として知られる工業的に重要な化学物質の 1 つである。フタル酸は元来プラスチックに柔軟性を加える可塑剤として使用されている。DIDP は、多種多様なポリ塩化ビニル（PVC）プラスチック製品において可塑剤として使用されている。これらの製品には、電線およびケーブルの被覆材、人工皮革、玩具、カーペット裏地、およびプールライナーが含まれる。食品の包装または取扱時の使用は制限されており、医療用具には使用されていない。

専門委員会報告は、1998 年に米国で約 135,000 トン（約 2 億 9800 万ポンド）の DIDP が使用されたと述べている。

Figure 1. *Chemical structure of the di-isodecyl phthalate isomer, di-(8-methyl-nonyl) phthalate*



ヒトは DIDP に暴露されているか？*

回答：*はい。*
ヒトは家庭や職場でいくつかの経路を介して DIDP に暴露される可能性がある。ヒトの DIDP への暴露は、DIDP の製造中、DIDP 含有製品の製造中、これらの製品の使用中、あるいは環境中に存在する DIDP を介して起こりうる。環境暴露は、大気、水、または DIDP 含有製品との接触を介して起こりうる。いくつかの研究は、DIDP が食品中に検出されないことを示した。

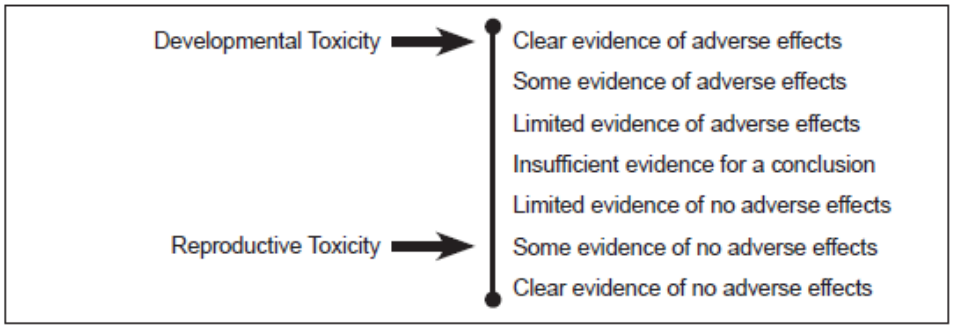
* この質問と以降の質問に対する回答。はい、おそらく、多分、おそらくいいえ、いいえ、あるいは不明。

ヒトの DIDP 暴露の程度を決定する試験は実施されていない。DIDP へのヒトの暴露に関する情報が不十分であることから、専門委員会は、米国の一般集団暴露は 3〜30 µg/kg 体重/日（訳注：以下 kg 体重の「体重」を略）未満であると仮定する保守的な立場をとった。これはより広範に使用されるフタル酸の DEHP で推定される暴露範囲である。比較として、水 1 滴の重量が約 30,000 µg、食卓塩 1 粒の重量が約 60 µg である。

DIDP はヒトの生殖あるいは発生に影響を及ぼす可能性があるか？

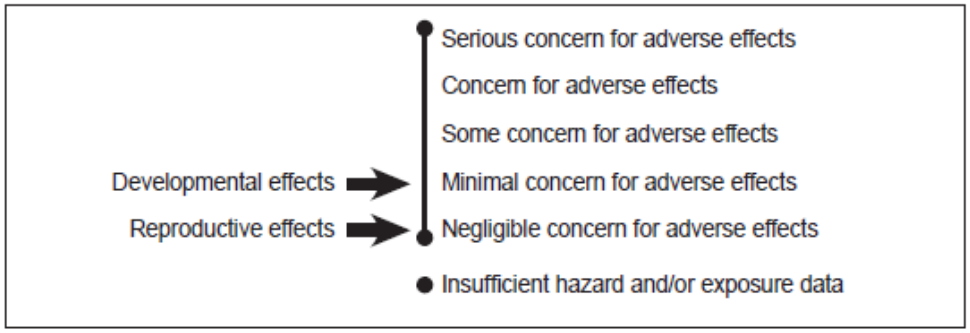
回答：*おそらく。*
ヒトの DIDP 暴露が生殖あるいは発生に有害影響を及ぼすという直接的な証拠はないが、ラットの試験において DIDP 暴露は発生への有害影響を引き起こしうるが、生殖には影響しないことが示されている（Fig. 2）。

Figure 2. *The weight of evidence that DIDP causes adverse developmental or reproductive effects in laboratory animals*



健康リスクに関する科学的な決定は、通常「証拠の重み」に基づいている。この場合、ヒトデータの欠落および実験動物における影響の証拠を認めた上で、NTP は、暴露濃度が十分に高い場合、DIDP は発生毒性物質であり、ヒトの発生に有害な影響を及ぼす可能性があると結論づける十分な科学的証拠があると判断する。科学的証拠からは、DIDP がヒトの生殖には有害影響を及ぼさないことが示される（Fig. 3）。

Figure 3. *NTP conclusions regarding the possibilities that human development or reproduction might be adversely affected by exposure to DIDP*



支持所見の要約

専門委員会報告に示されるように、ラットにおける DIDP 試験は、発生影響および生殖影響の両方を検討した。これらの試験は、比較的高用量の DIDP への妊娠雌動物の暴露は、胎児骨格の発生異常、児の体重増加抑制および生存率の低下を引き起こすことを報告した。場合によっては、DIDP 暴露は泌尿器系の異常に関連づけられた。データは、授乳暴露が、児の体重増加抑制の一因となりうることも示している。高暴露の 1 用量のみを用いたマウスの発生毒性試験が報告されたが、母体毒性および胎児毒性の証拠は認められなかった。

ラットにおける DIDP の生殖への影響を検討した完璧な 2 つの試験では、雌雄の生殖系の構造的および機能的に影響は見られなかった。雄の児ラットにおける DIDP の抗アンドロゲン性作用の証拠はなかった。上述の齧歯類試験で用いた DIDP 暴露レベルは、ヒトの暴露レベルよりも通常はるかに高いことに言及しておくことは重要である。

現在の DIDP 暴露は懸念を生じるほど十分に高いか？

回答：おそらくいいえ。
一般集団の DIDP 暴露に関して入手できるデータはないが、DIDP の化学的特性および用途から DIDP へのヒト暴露が DEHP 暴露よりも高い可能性は少ない。これが事実ならば、科学的証拠は生殖および発生への有害影響に関して差し迫った懸念を示さない。したがって、NTP は以下の結論を提案する。

NTP は、胎児および小児における発生影響の懸念は最小限であるとする CERHR フタル酸専門委員会の見解に同意する。

NTP は、暴露された成人における生殖毒性の懸念は無視できるとする CERHR 専門委員会の見解に同意する。

これらの結論は、米国の一般集団は 30 μg/kg/日未満の DIDP に暴露されるという仮説に基づいている。

DIDP 含有物を口に入れる小児および DIDP に職業的に暴露される妊婦における暴露レベルに関する情報は入手できていない。したがって、これらの暴露状況に関するハザードの可能性に関して結論づけることはできない。

以上の結論は、本概要作成時に入手した情報に基づいている。新たな毒性および暴露情報が蓄積された場合には、結論で述べた懸念のレベルは上下する可能性がある。

参考文献

新規論文はない。

Appendix II. NTP-CERHR EXPERT PANEL REPORT ON Di-Isodecyl Phthalate, “5.0 DATA SUMMARY & INTEGRATION”

5.0 データの要約および統括

5.1 要約

5.1.1 ヒトへの暴露

分岐のある主に炭素数 10 の異性体の複合物質 DIDP は、広範に使用される柔軟性のある PVC の汎用可塑剤である。DIDP は建設および一般消費者製品市場において広範に使用されている。一般集団暴露が生じる用途には、人工皮革（靴、手袋、衣類）およびプールライニングなどがある。DIDP は、小児用ビニール製玩具にも使用される。食品包装における使用は制限されており、医療用途では使用されていない。

職業暴露限度の規制はないが、製造者は、米国産業衛生専門家会議（ACGIH）の DEHP の勧告値 5 mg/m^3 について報告を受けている。環境モニタリングデータは十分ではない。しかし、大気、飲料水、および表流水と地下水における DIDP のモニタリングデータでは、通常陰性結果（すなわち、検出限界未満濃度）が得られている。食品および乳児用粉ミルクの少数の試験では、DIDP 濃度は検出限界以下（0.01～0.1 mg/kg）であった。玩具を口にすることによる暴露は極めて稀な状況である。玩具から浸出する DIDP に関する in vitro および in vivo データは入手していないが、DIDP 含有製品を口にする乳幼児において一般集団よりも数倍高い暴露を仮定することは妥当である。DINP 推定値との類似性から、これらの暴露は年齢のより高い小児および成人への暴露よりも乳児および年齢の低い幼児に関して 1 桁高い可能性がある。

5.1.1.1 CERHR 評価で用いたデータの有用性

専門委員会は、DIDP の物理化学的特性および限定的既存モニタリングデータに基づき、一般集団の DIDP 暴露濃度は、3～30 μg/kg/日と推定される DEHP よりも低いと仮定することは妥当と考える。小児における暴露は、DEHP データから DIDP 暴露を外挿する妥当性についての重要な例外事例と考えられる。DIDP 含有の可能性のある玩具および他の物品を口に入れることによる類を見ない暴露は、乳幼児における DIDP 暴露の推定に DEHP 推定値を使用する適切性についてわずかな確信しかない。

5.1.2 一般的な生物学的および毒性学的データ

一般毒性

本節で示すカテゴリーに関し、ヒトのデータは見つからなかった。

DIDP に関する一般毒性試験は、ラット 21 日間混餌試験、2 つのラット 4 週間混餌試験、2 つのラット 90 日間混餌試験、イヌ 90 日間混餌試験、およびラット 2 週間吸入試験で構成される。NOAEL、LOAEL および混餌試験でみられた影響を Table 4 に示す。BIBRA が実施した 21 日間

および28日間混餌試験では青年期ラット（6週齢）を使用した。他の試験ではラットの週齢は示されていないが、体重からは青年期に相当することが示唆される。動物の週齢および体重は、BASFのラット試験に関しては入手できなかった。ラット28日間試験を除き、精巣の組織学的検査を実施した。上述のように、精巣の組織診断では、21日間、28日間および90日間試験においてそれぞれ、2,100、1,287および586 mg/kg/日までの用量で影響を認めなかった。肝重量の増加が、全試験に一貫して観察された。肝重量の増加には、BIBRAおよびLakeが実施した21日間および28日間試験において、それぞれ304および353 mg/kg/日の用量でペルオキシソーム増殖の生化学的証拠が伴っていた。21日間のラット試験で報告された肝臓への追加の影響には、血清トリグリセライドおよびコレステロールの変化、および肝細胞細胞質染色特性の変化が含まれる。腎重量および甲状腺活性（濾胞サイズ、コロイド、および上皮の組織学的観察で示される）の増加が、ラット90日間混餌試験の586（雄）～686 mg/kg/日（雌）の用量でのみ報告された。

一般的な全身影響も、307（雄）～320 mg/kg/日（雌）までの用量で青年期イヌを用いた90日間混餌試験で検討した。77～320 mg/kg/日でイヌに肝細胞の肥大および空砲化が観察され、15 mg/kg/日では影響はみられなかった。精巣の病変は認められなかった。

吸入試験では、ラット（週齢規定なし）を2週間505 mg/m^{3}のDIDPに暴露した。全身影響は認められず、毒性は肺における局所の炎症性変化に限定していた。

ラットおよびイヌの結果は定性的に一致したことから（例えば、肝重量の増加、空砲化肝細胞の発現）、肝臓が標的臓器とされた。Table 4に示すように、NOAELは全てのラット混餌試験でかなり一致している（116～264 mg/kg/日）。

トキシコキネティクス

成体雄ラットに経口投与したDIDPは不完全であるが速やかに吸収され（用量0.1 mg/kgで約56%）、組織に蓄積することなく糞尿中に速やかに排泄される。11および1,000 mg/kgを投与後、それぞれ約46%および約17%が吸収されることから、用量限局性吸収が示された。本データは、この試験の用量範囲内で（0.1～1,000 mg/kg）でラット腸におけるモノエステル体へのDIDP代謝の部分飽和を示唆している。腸エステラーゼおよび膵臓リパーゼの飽和によって未代謝の親化合物は吸収される可能性があるが、DIDPは検出されなかったことから、親化合物の大部分は糞中排泄されたことが示唆される。組織への分布は吸収用量に比例したことから、蓄積は要因ではないことが示唆された。主要代謝物は、モノエステル体とその側鎖酸化生成物、およびフタル酸である。7日間の経皮取り込みは、ラットでは極めて少なかった（約2%）。ヒトおよびラットの皮膚を用いたDEHPのin vitro試験から、ヒト皮膚の吸収がより遅いことが判明した。したがって、ヒトにおけるDIDPの経皮吸収は、ラット皮膚試験に見られるものよりも多くはないとの仮定は妥当である。91 mg/m^{3}の6時間単回投与での成体雄Sprague Dawleyラットの吸入暴露から、肺における初期濃度は高く、72時間後でも27%濃度（放射活性）が残存していた。他の組織への分布は、その後糞尿中に速やか排泄された。

遺伝毒性

OECDは最近、微生物突然変異試験、マウスリンパ腫試験、およびマウス小核試験の陰性結果

に基づき、DIDP が非遺伝毒性物質であると結論した。続いて Barber が実施したマウスリンパ腫突然変異試験および細胞形質転換試験において陰性結果が得られた。

5.1.2.1 CERHR 評価で用いたデータの有用性

ラットおよびイヌの経口亜慢性試験は、DIDP に誘発される一般毒性の評価に適しており、肝臓が標的臓器であることが示している。いくつかの試験が GLP 基準に従い実施され、妥当な暴露経路が用いられた。これらの試験ではサンプルサイズが小さい傾向があったが、結果は大体一貫し、かつ再現性があり、データセットの適切性の信頼度を高めている。わずかな懸念は、齧歯類の精巣がホルマリン中に保存されたことであり、これによって微妙な構造変化を不明瞭にする病理組織学的アーチファクトが生じる可能性がある。しかし、2 世代ラット試験（第 5.1.4 節で議論）での生殖器官はブアン固定液で保存され、組織学的観察結果は一般毒性試験の所見と一致した。90 日間イヌ試験における精巣評価は、ブアン固定組織切片に基づいていた。ペルオキシソーム増殖は、90 日間暴露試験では検討されなかったが、21 日間および 28 日間ラット試験において示された。

DIDP に関して、ラットにおける経口用量全範囲にわたる吸収、分布、代謝および排泄から成る適切な一般的トキシコキネティクスデータが存在する。また、ラットの経皮および吸入暴露に関するデータも存在する。ヒトにおけるトキシコキネティクスの検討はこれまでに確認されていないが、ラットにおける DIDP のトキシコキネティクスデータは、齧歯類および霊長類のデータを含むフタル酸に関するデータの大部分と一致している。DIDP の齧歯類データがヒトに対し妥当であるという仮定は合理的である。

5.1.3 発生毒性

ヒトのデータは専門委員会レビューでは認められなかった。

DIDP に関する 2 報のラット出生前発生毒性試験を入手した。この 2 試験のプロトコールは類似し、妊娠 6～15 日の雌親への経口投与および妊娠 20～21 日における胎児の評価が含まれていたが、群サイズは異なっていた。発生毒性も、1 世代および 2 世代毒性試験で評価された。これらの試験における児への影響を以下で議論し、Table5 に要約する。1 世代および 2 世代試験の生殖影響は第 5.1.4 節に記載する。

Hellwig らは、Wistar ラット（10 匹/群）において 0、40、200、および 1,000 mg/kg/日の用量で DIDP（CAS no. 26761-40-0）を試験した。母体毒性は 1,000 mg/kg/日群で認められ、肝重量の増加および膣出血がみられた。同腹当たりの胎児の変異が 200 および 1,000 mg/kg/日用量群で増加した。これらは、1,000 mg/kg/日での痕跡頚肋および第 14 副肋骨の増加で、特異的変異は 200 mg/kg/日群については報告されなかった。Hellwig らは、試験した中間用量の 200 mg/kg/日までの用量で、雌親または胎児において「物質に関連しない影響」を報告した。専門委員会は、200 mg/kg/日で胎児変異総数に統計学的に有意な増加が報告されていることから、データは本用量を発生 NOAEL として支持しているとは認められず、NOAEL は 40 mg/kg/日であることに同意した。

専門委員会によってレビューされた 2 つの出生前毒性試験のうち、Waterman らの試験が、試験

群当たりの動物数（n=25）および報告データの完全性からより有益であった。Waterman らは、Sprague-Dawley ラット（25 匹/群）において 0、100、500、または 1,000 mg/kg/日の用量で DIDP（CAS no. 68515-49-1）を試験した。最高用量での母体毒性は、摂餌量および体重増加量の減少であった。出生児への影響は、影響を受けた胎児のパーセントおよび影響を受けた同腹児のパーセントとして示された。痕跡頚肋のある胎児のパーセントは、上位 2 つの高用量で有意に増加し、同腹児発生率において用量関連性の増加を伴っており、これは最高用量で有意であった。第 14 副肋骨に関して同様のパターンが示された。Waterman らは、この結果から、母体および発生毒性の LOAEL を 1,000 mg/kg/日、および NOAEL を 500 mg/kg/日と解釈した。専門委員会は母体毒性 NOAEL には同意したが、頚肋および第 14 副肋骨の有意な発生率に基づき、発生毒性 NOAEL には 100 mg/kg/日を選択した。試験スポンサーによるこれらの Waterman らのデータの再分析（第 3.2 節参照）では、直線化モデルへの GEE アプローチを使用しており、専門委員会の解釈と一致する結果が示された。

スポンサーは、乗法的（あるいは「余分な」）超過リスク関数に基づき、5%および 10%超えるリスクレベルでのベンチマーク用量を提供した。5%超過リスクレベルでは、ベンチマーク用量（およびブートストラップ法で推定した 95%下限信頼限界）は、痕跡腰肋、骨格変異、および過剰頚肋に関してそれぞれ、188、258、および 645 mg/kg/日と推定した。

専門委員会は、発生毒性が 2 つのラット試験で観察され、そこでは出生前暴露がなされ、児を出生直前に検査されていることに着目した。発生毒性は、以下で議論するラットの 2 世代試験の両世代でも観察された。いずれの出生前試験においても、骨格系は影響の標的であり、頚肋および第 14 副(腰)肋骨の発生頻度が増加した。いずれの部位の影響も発生評価に妥当であり、頚肋への影響は、より大きな毒性学的懸念である。対照群では頚肋の見られる頻度が低いが、より重要なことに、これらの存在は遺伝子発現の混乱を示す可能性がある。加えて、頚肋は正常な神経機能および血流を妨げる可能性があることに懸念を示す科学者もいる。肋骨の反応は、2 つの試験において共に 1,000 mg/kg/日で同じであった。より大きい群サイズ（n=25）の試験では、各影響（頚肋および腰肋）のこの用量での同腹児の発生率は統計学的に有意であった。同じ試験において、発生率を胎児パーセントに基づいて表わす場合（分析の適切な用語、すなわち、同腹当たりの影響を受けた胎児のパーセントは報告されなかった)、統計学的有意差が 2 つの最高用量で各影響について認められた。全用量において、用量増加による発生率増加の数的傾向が見られた。用量当たりの母体ラット数がより少ない試験では（n=7～10)、全投与群において尿管水腫および腎盂拡張の発生率が増加した。この影響は、少なくとも成熟化の遅延を示すが、論文では明確にされておらず、2 つの最高用量で統計学的有意差を認めた変異のある同腹当たりの影響を受けた胎児数の増加の報告を部分的に説明しているにすぎないと考えられる。委員会は、この泌尿器系への影響は胎児の体重減少を伴わないで生じたことに注目した。通常泌尿器への影響の当然の帰結である胎児体重の減少が認められないということは、成熟の遅延を仮定する論拠となる。委員会はさらに、これらの試験の LOAEL(500 および 200 mg/kg/日)および NOAEL(100 および 40 mg/kg/日)がまずまず一致していることにも注目している。値の違いは 2 つの試験間の用量設定の違いを最もよく表している。最後に、発生毒性の LOAEL は、母体毒性のない用量であることも注目される。

発生影響は、2 つの 2 世代生殖毒性試験においても認められた。試験手順の詳細は、第 5.1.4 節で取り上げる。最初の試験では、ラットを交配前および妊娠および授乳期間を通して 0、0.2、0.4、または 0.8%の DIDP を 10 週間混餌投与した。中間用量群および高用量群の F1 および F2

の雌雄児に肝肥大および好酸球増加が観察された。出生後の体重増加量は、高用量 F1 児（雌雄では出生後 0、7、14 および 21 日、雄では出生後 4 日）および F2 児（雌雄では出生後 1、4、7、14 および 21 日、雄では出生後 0 日）において減少した。出生後生存率の低下が出生後 0 日および 4 日で高用量群の F 1 児に認められた。F2 児では、出生後生存率は全用量群で出生後 1 日および 4 日に、ならびに高用量群では出生後 7 日および 21 日に低下した。出生児死亡率のこの増加は、1 世代用量設定試験では認められなかったが、児の体重は 3 つの最高用量群で減少した。NOAEL は、全用量群で児の死亡率増加のために設定できなかったことから、用量を下げ 0、0.02、0.06、0.2 および 0.4%の DIDP 混餌投与によって再試験した。F1 児に発生影響は観察されなかった。しかし、死亡率の増加が、出生後 1 日および 4 日で 2 つの最高用量群の F2 児にみられた。児の体重増加量の減少は、0.2%用量群（出生後 14 日の雌、および出生後 35 日の雄）および 0.4%用量群（出生後 14 日および 21 日の雌、および出生後 14、28 および 35 日の雄）の F2 児にもみられた。雄の肛門生殖器間距離および乳頭遺残など、ホルモン介在性指標は 0.4%までの混餌投与で認められなかった。母体影響は、軽度の組織学的影響を伴う肝重量の増加に限られていた。

0.8%混餌投与のラットによる交差育成および食餌交換のサテライト試験から、授乳暴露は、児の体重増加量減少の重要因子であることが示された。2 つの試験で認められた胎児生存率および体重の減少に基づき、混餌投与した DIDP はラットの発生毒性物質であると十分に結論付けられる。本試験の著者らは、発生 NOAEL を 0.06%（妊娠時および授乳時にそれぞれ、38～44 mg/kg/日および 52～114 mg/kg/日）と設定した。

9,650 mg/kg/日を妊娠 6～13 日に強制経口投与した、マウスのスクリーニング試験では、出生後 3 日まで発生毒性および母体毒性は報告されていない。十分な催奇形性の検討は実施されなかったので、本試験は、DIDP がマウスの発生毒性物質ではないと結論づけるには不十分である。ラットに影響を与える用量のほぼ 10 倍の用量でも、マウスでは妊娠結果または早期出生後生存率および成長に影響しないことが示されている。

5.1.3.1 CERHR の評価で用いたデータの有用性

DIDP の出生前経口暴露はラットに発生毒性を示すことを決定付ける適切なデータがある。Waterman らおよびHellwig らの試験結果は極めて一致しており、腰肋および頚肋の増加がみられた。さらに、影響を示す用量レベルも類似していた。2 つの 2 世代混餌試験のデータは、出生後生存率および成長への影響を証明するのに十分である。

5.1.4 生殖毒性

専門委員会のレビューのためのヒトのデータは認められなかった。

構造的および機能的生殖影響を、妊娠期間の子宮内暴露を含むラットの 1 世代試験（用量設定）および 2 つの 2 世代試験にて検討した。1 世代試験では、ラットに 0、0.25、0.5、0.75 および 1%の DIDP を混餌投与した。2 世代試験では、ラットに 0、0.2、0.4 および 0.8%の DIDP、または 0、0.02、0.06、0.2 および 0.4%の DIDP を混餌投与した。2 世代試験では、雄は 427-929 mg/kg/日、雌は 508-927 mg/kg/日までの用量で F0 または F1 の交配、受胎能、繁殖力および妊娠指数に影響は認められなかった。投与した F0 雄のすべてにおいて正常の精子のわずかな非用量関

連性の低下（<1.4%）が見られ、最高用量の F0 雌では発情周期の短縮が生じたが、これらの影響は F1 ラットでは認められなかった。F0 または F1 雌雄の生殖器に組織病変はなく、始原卵母細胞数または精子数に差は認められなかった。生殖機能への影響がないということは、1 世代用量設定試験で認められた影響と一致していた。より高用量を用いた 2 世代生殖毒性試験では、親ラットに以下の全身影響がみられた：全用量段階での肝細胞肥大、低用量の雄および中および高用量の全動物で腎重量の増加、および高用量雄で腎盂拡張および尿円柱。発生影響は肝肥大および出生後生存率の低下であり、第 5.1.3 節で詳細に検討されている。親の全身毒性および発生毒性は、2 つめの 2 世代生殖毒性試験で示されたものと類似していた。

DIDP は雄生殖器系の発生または機能に影響を及ぼさないと思われた。生殖機能は影響を受けておらず、かつ組織病理的影響が認められなかったことから、0.4%群の F1 雄における精嚢の相対体重比の増加、および 0.4%群の F0 および F1 雄における精巣上体の相対体重比の増加は、有害とは判断されなかった。したがって、最高用量の 0.8%（雄 : 427～929 mg/kg/日、雌 : 508-927 mg/kg/日）を生殖毒性の NOAEL として設定した。

作用機序

DIDP は、フタル酸のラット子宮細胞質エストロゲン受容体との結合を測定した *in vitro* 試験およびエストロゲン-誘導性遺伝子発現試験において、活性を示さなかった。DIDP のモノエステルは *in vitro* では検討されなかった。*In vivo* 試験では、卵巣を切除した未成熟または成熟ラットにおいて、DIDP は子宮湿重量または膣上皮細胞角質化を増加させないことが示された。妊娠期に 295 mg/kg/日までの DIDP に暴露したラットの雄出生児に乳頭遺残はなく、肛門生殖器間距離は正常であったことから、本用量では抗アンドロゲン活性はないことが示唆される。

5.1.4.1 CERHR 評価で用いたデータの有用性

経口 DIDP 暴露は、雄ラットでは 427～929 mg/kg/日雌ラットでは 508～927 mg/kg/日までの用量で検出可能な生殖への影響と関連しないことを示す十分なデータがある。精巣病変は、90 日間試験において 307 mg/kg/日に暴露したイヌの精巣の組織学的検討で認められなかった。2 世代試験のデータは、米国、EU およびその他の OECD 加盟国が容認するプロトコールを用いて収集された。これらの試験は GLP 要求に準拠して実施された。生殖器はブアン固定液に保存されたが、本法は組織学的アーチファクトを減少させるものである。本試験の 1 つには、他のフタル酸毒性の最も感受性の高い指標であるとされるホルモン介在性出生後影響の評価が含まれた。したがって、本データは、ラットにおける生殖毒性を評価するための有益なデータベースとなる。

5.2 統括評価

DIDP は分岐のある主に炭素数 10 の異性体混合物である。DIDP 暴露に関連するヒトへの影響を評価するためのヒトのデータはなく、DIDP 毒性試験は実験動物に限定されている。ヒトのデータが欠落している状態では、実験動物に認められる影響はヒトにも妥当なものと仮定する。

DIDP と DEHP との物理化学的類似性、および限定的 DIDP モニタリングデータに基づき、一般集団暴露は、3～30 µg/kg/日と推定される DEHP の暴露よりも低いことが予測される。ヒトは

主に経口経路を介して暴露されるとの推定は妥当である。データが不足しているとはいえ、食品を介したDIDPの摂取が一般的であるとは思われない。乳児および幼児は、DIDP含有玩具およびその他の物を口にし、DIDPが唾液に移行して飲み込まれることから、または成人よりも高濃度のDIDPに暴露される可能性がある。DIDPは医療用具には使用されていないことから、静脈内暴露は発生しない。

経口投与したDIDPは腸管酵素によって代謝され、生じた代謝物は血液中に吸収され、さらに代謝または結合され、速やかに尿中または糞中に排泄される。体内での残留または蓄積はないと考えられている。ラットのトキシコキネティクス試験で、DIDPは皮膚吸収に限られ、体内に残留または蓄積しないことが示された。

経口DIDP暴露に関連する発生および生殖への影響を評価するためのデータは、齧歯類に関して入手可能である。ラットの発生試験には、出生前影響への出生前暴露の評価が含まれる。出生前暴露後の出生後発生影響も、他のフタル酸を用いた試験で有害影響を示した指標を用いて評価された。妊娠6～15日に児に投与したラットの2つの出生前強制経口暴露試験では、構造奇形は誘発されなかったが、200～500 mg/kg/日以上の用量で発生毒性（胎児の頚肋および腰肋の増加）が一貫して示された。頑健なこの2試験から、専門委員会は、500 mg/kg/日の母体NOAELおよび100 mg/kg/日の発生毒性NOAELを設定したが、2つ目の試験では発生NOAELは40 mg/kg/日と設定した。発生毒性は、児の成長または生存への有害影響が、妊娠期における127～151 mg/kg/日以上の用量で、ならびに授乳期における166～377 mg/kg/日以上の用量で観察されたラットの2つの2世代生殖混餌試験で観察かつ再現され、発生NOAELは38～44 mg/kg/日（妊娠時）および52～114 mg/kg/日（授乳時）であった。9,650 mg/kg/日を強制経口投与したマウスの出生前暴露スクリーニング試験では、発生および母体毒性は報告されなかった。一方、マウスにおいてDIDPが発生毒性物質ではないと結論するには十分ではないが、ラットにおいて影響を示す用量よりほぼ10倍高い用量でも、マウスでは妊娠結果および早期出生後生存率と成長に影響を及ぼさないことが示されている。

生殖能および生殖器への組織学的影響を評価した。親動物への0.8%まで混餌投与（雄は約427～929 mg/kg/日、雌は508～927 mg/kg/日）は、親および雄雌F1児のいずれの受胎能および生殖器の組織診断に影響を及ぼさなかった。亜慢性試験（21～90日間暴露）において、ラットでは2,100 mg/kg/日まで、イヌでは307 mg/kg/日までの用量で精巣への影響の肉眼的あるいは組織学的証拠は認められなかった。これらの用量では、ラットにおいて毒性の軽度の証拠である肝肥大とペルオキシソーム増殖の明確な徴候が示された。専門委員会は、肝臓が成体ラットの一般毒性試験、ならびに発生および多世代試験のいずれにおいても標的臓器として同定されたことに注目している。子宮内暴露した出生児における肝臓への影響は、主に離乳時および成体に認められた肝腫大と関連していた。

5.3 専門委員会の結論

DIDPは構造物および一般消費者製品に使用されている。DIDPは以前の玩具調査では検出されたが、最近の調査では玩具中にDIDPは検出されていない。小売食品サンプルの調査では、DIDP濃度は検出限界を下回った。データは不十分であるが、食品を介した暴露はDEHP暴露を下回ると思われる。したがって専門委員会は、DIDPへの成人暴露はDEHPで得られた推定値の3～30 µg/kg/日を超えないと考える。DIDPへの暴露は本レベルを下回ると思われるが、委員会は

どの程度下回るか定量できなかった。職業暴露は、吸入および皮膚接触により生ずる可能性がある。職業暴露の限定的研究は、吸入暴露は、DIDP 生産中は 1 mg/m^3 未満および PVC 生産中は 2 mg/m^3 未満であることを示唆している。皮膚暴露の推定値は入手していないが、専門委員会は、皮膚暴露では体内への有意な吸収は示されないと確信している。DIDP への小児暴露は、汚染食品を介しても起こりうる。しかし、DIDP は乳児用粉ミルクの調査において検出されていない。

毒性データベースは、DIDP の経口母体暴露が受胎産物に対して発生毒性を示しうると結論付けるのに十分である。ラットでは、2 つの出生前発生試験で DIDP への経口暴露により骨格系の発生に影響がみられた。これらの試験の NOAEL は 40～100 mg/kg/日であった。さらに、発生毒性はラットの 2 つの経口 2 世代生殖毒性試験において認められた。いずれの試験でも、児の生存および成長への影響がみられた。これらの影響は、DIDP への出生前あるいは授乳期暴露によるものと思われる。これらの試験の NOAEL は、妊娠中では 38～44 mg/kg/日、授乳中では 52～114 mg/kg/日であった。毒性試験の結果に基づき、妊娠中のヒトへの経口暴露および小児への経口暴露を検討すべきである。現在のところ、入手可能な経口暴露情報のみが、DEHP と同じく 3～30 µg/kg/日が保守的な推定値のもととなっている。専門委員会は、周辺環境レベルの暴露のために、小児および胎児に関して最小限の懸念を有している。専門委員会は、暴露情報の不足から、DIDP 含有物を口に入れることによる小児における健康影響は判断できない。加えて、専門委員会は、吸入暴露による毒性データおよび職業暴露情報の不足から、母体の職業暴露による胎児への有害性も判断できない。

経口出生前発生毒性試験および経口 2 世代生殖毒性試験では、ラットの生殖系への影響は示されていない。専門委員会は、他のフタル酸で感受性が示された生殖発生の指標が、この 2 世代生殖毒性試験の 1 つで検討されたことに注目した。生殖毒性の NOAEL の範囲は 427～929 mg/kg/日である。したがって、専門委員会は、ヒトにおいて生殖毒性を示すおそれのある DIDP に関して最小限の懸念を示す。

5.4 必要とされる重要なデータ

必要とされる重要なデータは、実験的研究およびヒト暴露の 2 つのカテゴリーについて検討する。

実験的研究

専門委員会は、追加研究に関して連続的アプローチを推奨するが、まず最初に最も重要な情報を得ることに焦点を絞ることが必要である。その後の研究は、最初の研究の結果次第であろう。専門委員会は、データ収集は繰り返し行うべきであり、初期段階のデータが収集に伴い本推奨事項は変更される可能性があることを認識している。専門委員会は、次の連続的段階を考慮するよう推奨する。

非齧歯類における経口経路による周産期発生試験。他のフタル酸を用いた発生毒性には種差がある。DIDP の発生影響はラットで検討され、マウスではスクリーニング試験においてのみ検討された。したがって、他の種が同様の反応を示すか否か、またラットが潜在的なヒトリスク評価に適したモデルであるか否かについて、いくらかの不確実性がある。

ヒトの暴露

1）DIDP へのヒトの暴露は十分に検討されていない。生物試料（血液、尿など）のレベルは報告されておらず、環境データは主として推定値である。

2）環境媒体中の DIDP の測定は、使用パターン、予測環境レベル、および暴露集団の脆弱性を考慮してなされるべきである。たとえば、上述の使用パターンおよび脆弱性に基づくと、幼児における DIDP 暴露の決定が最優先事項である。PVC 製品製造労働者は第 2 優先となる。

3）暴露源に関する情報を得るには、新規の生物学的サンプルの収集が環境測定値とともに必要である。既存の生物学的サンプルは、可能であれば暴露に関して有益な情報が示される場合に利用すべきである。

4）幼児の暴露に関する情報は必要とされる重要なデータであるが、小児玩具製造者は、将来も継続して DIDP を製品中成分とするか否かを決定するよう調査されるべきである。この場合、DIDP 成分の推定は製造者が実施し、独立した試験によって確認されるべきである。DIDP 自体の唾液抽出は、暴露を直接的に評価するために重要であり、代用物（DINP）の使用によっていないことを示す。より多くの小児サンプルを使用し、特に 3～12 カ月の潜在的高リスクグループにおいて、口に入れる行動に関するよりよい推定が必要である。35 の米国玩具のサンプルでは DIDP は検出されず、1992～1996 年の英国の試験でも同じ陰性結果が報告されたことから、玩具中 DIDP の初期評価は特に重要である。