部分翻訳

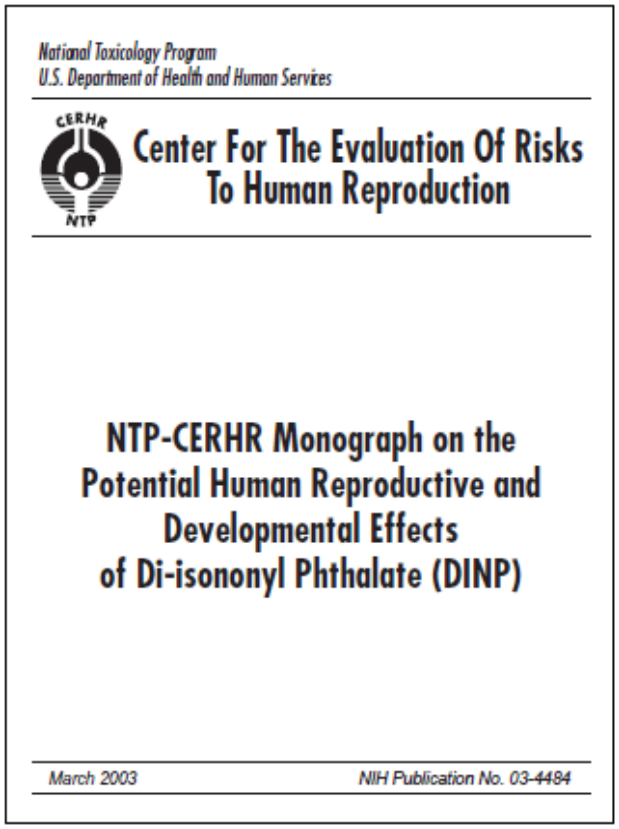
Center For The Evaluation Of Risks To Human Reproduction

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

March 2003 NIH Publication No. 03-4484

NTPヒト生殖リスク評価センター(NTP-CERHR)
フタル酸ジイソノニル (DINP)のヒト生殖発生影響に関するNTP-CERHRモノグラフ
March 2003 NIH Publication No. 03-4484

フタル酸ジイソノニル (CAS No: 28553-12-0)



国立医薬品食品衛生研究所　安全情報部
2010 年 10 月

本部分翻訳文書は, Di-isononyl Phthalate (CAS No: 28553-12-0)に関する NTP-CERHR Monograph (NIH Publication No. 03-4484, March 2003)の NTP 概要 (NTP Brief on Di-isononyl Phthalate)および付属書 II の Di-isononyl Phthalate に関する専門委員会報告 (Appendix II. Di-isononyl Phthalate Expert Panel Report)の第 5 章「データの要約および統合」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/evals/phthalates/dinp/DiNP_Monograph_Final.pdf
を参照のこと。

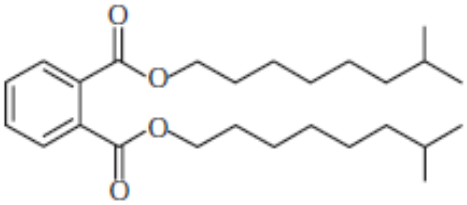
フタル酸ジイソノニル (DINP) に関する NTP の要約

DINP とは？

DINP は、$C_{26}H_{42}O_4$ の化学構造式をもつ油性の粘稠液である。DINP は、Fig1 に示すような DINP 異性体混合物を含有する複合物質である。DINP は、フタル酸類として知られる工業的に重要な化学物質群の一つである。フタル酸類は、主にプラスチックに柔軟性を与える可塑剤として用いられる。DINP は、園芸用ホース、簡易用プールの裏地、床タイル、防水シート、おもちゃなど、広範囲にわたる消費者製品の製造に使用されている。医療機器には使用されておらず、ごく限られた範囲の食品包装に使用されている。

最新データによると、1998 年に米国で使用された DINP は、約 1 億 7800 万キログラム（3 億 9200 万ポンド）である。

Figure 1. *Chemical structure of the DINP isomer, Di (7-methyloctyl) phthalate*



ヒトが DINP に曝露することはあるのか？[1]

回答：はい
ヒトが家や仕事場で DINP に曝露する経路はいくつかある。たとえば、DINP そのものを製造している場合、DINP 含有製品を製造している場合、DINP 含有製品を使用している場合、環境中に DINP が存在している場合などである。食物は重大な DINP 曝露源とは考えられていない。吸入、誤飲、皮膚接触により DINP に曝露されるが、消費者の場合、主に誤飲や皮膚接触によ

[1] 本質問および以後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*、*不明*。

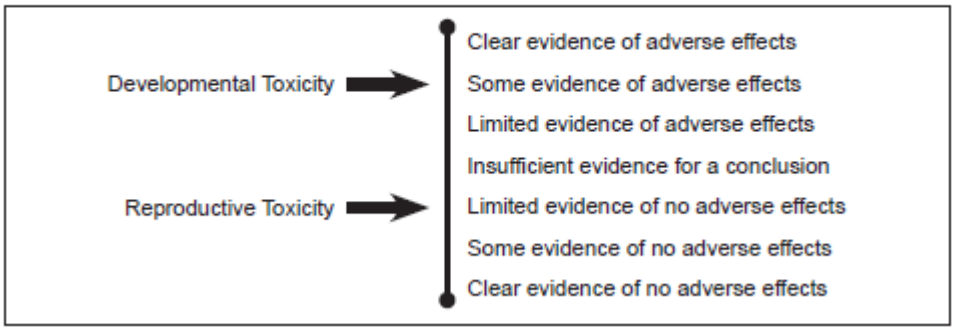
って曝露すると考えられる。乳児や小児が DINP 含有プラスチック製の柔らかいおもちゃを口にして、DINP に曝露するのではないかという社会的懸念が高まってきている。米国消費者製品安全委員会（Consumer Product Safety Commission, CPSC）は、フタル酸ジイソノニルに関する慢性有害性諮問委員会（Chronic Hazard Advisory Panel on Diisononyl Phthalate, CHAP-DINP）を開き、消費者製品に含まれる DINP が慢性的な健康被害をもたらすかどうかを究明した。本委員会は、DINP 含有製品を口にすることによる子供への有害性を考察した。フタル酸類専門家委員会報告書（CPSC, 2001）が公表された後、諮問委員会の報告書が 2001 年 6 月に発表された。

DINP のヒトへの曝露に関する情報が不十分であるため、専門家委員会は、米国における一般集団曝露は 3～30 μg/kg 体重/日（1 日あたり体重 1 キログラムにおけるマイクログラム）未満であろうと推測するだけの控えめな立場にとどまった。この値は、さらに広範に使用されているフタル酸化合物である DEHP に対して推定された曝露範囲に収まっている。この仮説は、Blount らによる尿素データを用いた曝露計算（Kohn et al, 2000；David, 2000）により支持された。1 日あたりの曝露推定値の計算結果によると、DINP に曝露された調査対象集団の 95%が 1.7 μg/kg 体重/日未満の暴露で、最大曝露量は 22 μg/kg 体重/日であった。CHAP-DINP（CPSC, 2001）は、DINP 含有おもちゃを口にすることによる生後 0～18 カ月までの子供の曝露量が、最大で 280 μg/kg 体重/日であると推定した。生後 19～36 カ月までの子供の場合は、最大で 70 μg/kg 体重/日であると推定された。約 15 ポンド（6.8 キロ）の子供が 280 μg/kg 体重/日に曝露された場合、1 日あたり約 2000 μg の DINP に曝露されることになる。約 30 ポンド（13.6 キロ）の子供が 70 μg/kg 体重/日に曝露された場合、1 日あたり約 1000 μg の DINP に曝露されることになる。比較として、1 滴の水の重さは約 30000 μg で、食卓塩 1 粒の重さは約 60 μg である。

DINP は、ヒトの生殖発生に影響を及ぼす可能性があるか？

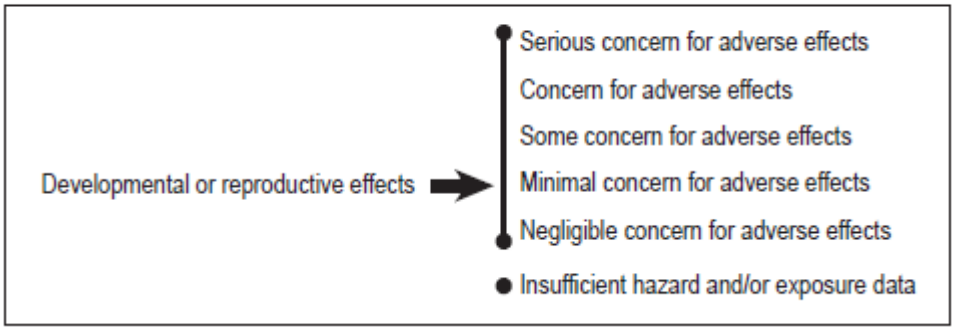
回答：多分。
ヒトが DINP に曝露することでヒトの生殖や発生に悪影響を及ぼすという直接の証拠はないが、実験動物による研究結果から、げっ歯類では DINP への曝露により発生に悪影響を及ぼす可能性はあるが、生殖に悪影響を及ぼす可能性はないことが示された（Fig 2）。

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



健康への有害性を科学的に決定するには、基本的には「証拠の重み付け」として知られるものに基づく。DINP の場合ヒトに関するデータがなく、動物に対する発生への影響に関する証拠がいくつかあり、また動物に対する生殖への影響に関する証拠が乏しいことを認識したうえで、NTP は、DINP は曝露量が著しく多い場合、ヒトの胎児に悪影響を及ぼす恐れがあることを結論付けるのに十分な証拠があると判断している（Fig 3）。

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



げっ歯類において DINP 曝露が発生に悪影響を及ぼす量は、通常、ヒトへの曝露量よりもはるかに多いことに留意しておくことが重要である。

支持所見の要約

専門家委員会の報告書に詳しく述べられているように、ラットでの生殖毒性および発生毒性に関する研究によると、妊娠中の雌が比較的高濃度の DINP に曝露された場合、胎児の腎臓や骨格系の発生に影響を及ぼし、出生時体重が減少する可能性があることが示された。当専門家委員会が検討した生殖毒性試験には、ラットの生殖系に悪影響を及ぼす証拠は報告されていない。

専門家委員会の報告書の発表後、げっ歯類に関する研究を実施し、DINP が雌ラットに対して 750 mg/kg 体重/日の曝露後、妊娠 14 日から出産後 3 日までの期間において抗アンドロゲン様作用を及ぼすかどうかを明らかにした（Gray et al, 2000）。曝露により、一部の雄児に雌のような乳輪・乳房が発現したが、雄の生殖器官の構造に及ぼす影響の証拠は乏しかった。精巣重量、肛門生殖器間距離、包皮分離日齢、尿道下裂、または停留精巣などを含む生殖器官の発生に関する指標には、影響は観察されなかった。本研究から、DINP は DEHP や DBP などの他のフタル酸類と同様に、雄ラットの生殖器官の発生に悪影響を及ぼす証拠が一部得られた。しかしながら、高用量の DINP の単回投与という方法のため、ヒトへの健康リスクを評価する際の本研究の有用性が限定されてしまっている。

DINP の現時点での曝露量は、懸念を生じさせるのに十分なほど高いか？

回答：おそらくいいえ。
ヒトが DINP に曝露する量および曝露が暴露集団でどのように異なっているかをより詳しく理解するには、より詳細なデータが必要である。米国の一般住民は、現時点において生殖および発生への悪影響を生じさせる直接の原因とはならない量の DINP に曝露していると思われるが、様々な年齢層、職業、社会経済階層による影響の可能性についての結論を下せるためのデータは得られていない。したがって、NTP では以下の結論を下した。

NTP は、DINP による、ヒトの生殖や胎児発生への悪影響に対する懸念はもとんどないとする CERHR フタル酸類専門家委員会の結論に同意する。

本結論は、米国の一般住民に対する最新の推定 DINP 曝露量に基づいている。米国消費者製品安全委員会が招集した CHAP-DINP（CPSC, 2001）は、「・・・・・DINP 曝露によるヒトの生殖過程および発生過程に対するリスクは、極めて低いか全く存在しない」と結論付けた。

NTP は、子供の発生への影響に対する懸念をほとんど持っていない。

これは、専門家委員会が表明した「低い懸念」よりもさらに低い懸念であり、子供が DINP 含有おもちゃを口にすることによる、DINP の潜在的曝露量の CHAP-DINP 推定値に基づいている。ラットで発生影響が報告された曝露量（143～285 mg/kg 体重/日）は、子供への曝露に対して推定された範囲（70～280 μg/kg 体重/日）の上限より約 1000 倍高い値である。

以上結論は、作成時に入手した情報に基づいている。毒性および曝露に関する新たな知見が蓄積されれば、本結論で述べた懸念のレベルが上下する根拠となりうる。

参考文献:

Blount BC, Silva MJ, Caudill SP, Needham LL, Pirkle JL, Sampson EJ, Lucier GW, Jackson RJ, Brock JW. Levels of seven urinary phthalate metabolites in a human reference population. *Environmental Health Perspectives* **108**: 979-982 (2000).

CPSC. Report to the U.S. Consumer Product Safety Commission by the Chronic Hazard Advisory Panel on Diisononyl Phthalate (DINP). June, 2001. (cited June 2002). *http://www.cpsc.gov/LIBRARY/FOIA/Foia01/os/dinp.pdf* David RM. Exposure to Phthalate Esters. *Environmental Health Perspectives* **108**: A440 (2000).

Gray LE, Ostby J, Furr J, Price M, Rao Veeramachaneni DN, Parks L. Perinatal exposure to the phthalates DEHP, BBP, and DINP, but not DEP, DMP, or DOTP, alters sexual differentiation of the male rat. *Toxicological Sciences* **58**: 350-365 (2000).

Kohn MC, Parham F, Masten SA, Portier CJ, Shelby MD, Brock JW, Needham LL. Human exposure estimates for phthalates. *Environmental Health Perspectives* **108**: A440-A442 (2000).

Appendix II. NTP-CERHR EXPERT PANEL REPORT ON DI-ISONONYL PHTHALATE, “5.0 DATA SUMMARY & INTEGRATION”

5.0 データ要約と総合評価

5.1 要約

5.1.1 ヒト曝露

DINP は分岐した、主に 9 つの炭素に係る異性体を有する複合物質であり、弾性 PVC の汎用可塑剤として用いられ、様々な用途を有している。DINP は、おもちゃ、建造物、一般消費者製品の各市場で広く用いられている。食品用包装材への用途は限られており、医療用には使用されていない。

大気、飲料水、地表水、地下水中の DINP の非常に限られた監視データからは、通常は否定的な結果が得られている（つまり、検出限界より低い濃度)。食物および特殊調製粉乳に関する数少ない研究では DINP 濃度は定量化されていないか、もしくは検出限界（0.01 mg/kg）以下であった。フタル酸類の職業曝露は、フタル酸類製造工程では 1 mg/m^3 未満、また可塑化 PVC の製造工程では 2 mg/m^3 未満であると報告されている。

DINP は子供用おもちゃに使用されている主要な可塑剤なので、おもちゃは幼児期特有の DINP 曝露源である。DINP 含有量は、31 種類のおもちゃで乾燥重量あたり 15.1～54.4%であり、42 種類中 27 種で乾燥重量あたり 3.9～44%と測定されている。唾液分泌促進剤による空気ピストン圧搾法を用いた場合の DINP 移動率は 1.0～48.4 μg/11cm^2/時間の範囲であったが、DINP 含有率と移動率との間に関連性はなかった。子供の代わりに成人志願者を対象として、in vivo による抽出試験を行った。おもちゃを口にした成人 10 人と研究室での模擬実験との抽出率の比較では、移動率は 5 種類のおもちゃで 22.9～72.6（平均 39.5）まで変化した。RIVM では成人 20 人を対象とし、1 種類のおもちゃから採取した 2 つの異なる試験片と 1 つの対照ディスクを試験したところ、in vivo での抽出率がより高いことが判明した。生後 3～36 カ月の子供 42 人を対象とした 2 日間の親の観察による研究では、口に入れる平均時間を年齢ごとに求めたところ、年齢の高い子供では 0 分/日であり、生後 6～12 カ月の年齢層では 171.5 分/日であった（第 1 節参照)。この数字を用い、Table 7 に示した様々な前提に基づいて、複数の年齢層ごとに DINP 曝露をモデル化した。皮膚曝露も起こりうるが、子供を対象とした研究は特にされていない。

Table 7: Toy Exposure Estimates for Children Aged 3−12 Months

	Estimated Intake Level (µg/kg bw/day)			
Agency	*Mean*	*95th Percentile*	*99th Percentile*	*Maximum*
RIVM*	6.53–14.4	20.7–39.7	39.8–77.3	70.7–204
CPSC	5.7	94.3	–	–
Health Canada**	44	73.9***	173.5***	320

* *Exposure range for 3−6 month-old and 6−12 month-old children; range includes results from 3 specimens tested.*

** *Calculated with mouthing times for teethers and other objects intended for mouthing.*

*** *Results using Monte Carlo simulations in children aged 3–6 months.*

5.1.1.1 CERHR 評価へのデータの有用性

専門家委員会では、DINP の物理化学的特性と限られた量の既存の監視データに基づき、子供を除く*一般住民*の DINP への曝露が、3〜30 g/kg 体重/日と推定されている DEHP 曝露量より低いことが予測されると仮定するのが妥当と考える。子供は成人との生理学的差異から、人口分布範囲の上限にいると考えられる。また委員会では、一部の小さな子供は、おもちゃなどの DINP 含有物を口にすることによる食物以外からの摂取により、一般住民の推定値を超える曝露量に曝される可能性があると考えている。食物以外の経口曝露の現行モデルから、年長児や歩き始めの子供は、一般住民に対して予測される曝露上限値の 10 倍までの曝露量に曝される可能性がある。

5.1.2 一般生物学的データおよび毒性データ

一般毒性：

確認されたヒトのデータはない。動物のデータは、2 つの霊長類の研究と 4 つのげっ歯類の研究からなる。13 週間の強制経口投与試験では、2500 mg/kg 体重/日までの用量の DINP を投与された成熟マーモセットは体重が減少したか、もしくは体重増加量が減少したが、精巣および精巣上体を含む試験対象器官でのペルオキシゾームの増殖または顕微鏡学的変化を示す生化学的証拠はなかった。思春期前（2 歳）のカニクイザルに、500 mg/kg 体重/日の用量で 2 週間強制経口投与したところ白血球数の減少がみられたが、ペルオキシゾームの増殖を含む精巣障害や肝臓への影響はみられなかった。成熟ラットに対して、21 日間の反復投与試験で肝臓でのペルオキシゾーム増殖作用に注目したところ、607(雌) mg/kg 体重/日および 639(雄) mg/kg 体重/日の LOAEL が確認されたが、NOAEL を確認することはできなかった。確認された作用には、雌雄両性における全用量での肝臓重量の増加、ペルオキシゾーム増殖の用量に関連した酵素的証拠、および高用量における肝細胞質の好塩基球増加症および好酸球増加症が含まれている。中用量の雄 1 例で重度の片側性委縮症が認められた以外は、2195 mg/kg 体重/日の用量まで投与された雄では、精巣への影響はみられなかった。1084 mg/kg 体重/日の用量を投与した DEHP 陽性対照動物 1 例に、中等度の精巣委縮が認められた。

同様の試験デザインおよび試験中に、複数回の毒性病理学評価を含む 3 つの慢性試験を評価した。2 つの試験は、6 週齢の F344 ラットを用い、もう 1 つの試験は、6 週齢の $B6C3F_1$ マウスを用いた。3 つの試験のいずれにおいても、精巣および雌の生殖器官の損傷はみられず、試験した最高用量はラットでは 885 mg/kg 体重/日で、マウスでは 1888 mg/kg 体重/日である。ラットでは 152 mg/kg 体重/日以上の用量、およびマウスでは 1560(雄)～1888(雌) mg/kg 体重/日の用量において、肝臓の非腫瘍性病変、または肝臓における酵素活性の変化が生じた。733(雄) mg/kg 体重/日および 885(雌) mg/kg 体重/日の用量を投与した Moore の研究では、ラットの両性において、試験中にペルオキシゾームの増殖という生化学的証拠が得られた。442 mg/kg の用量を投与した雌ラットでも、試験の最後に評価したところ、ペルオキシゾームの増殖という生化学的証拠が得られた。ペルオキシゾームの増殖は高用量（1560 [雄]、1888 [雌] mg/kg 体重/日）のマウスでは認められたが、中用量および低用量では検討されていない。Lington らによるラットの研究では、電子顕微鏡法によりペルオキシゾームの増殖を評価しており、試験の最後においても用量群および性あたり 2 例のラットにおいてその増殖は認められていない。307 mg/kg 体重/日以上の用量に曝露されたラット、および 1560(雄) mg/kg 体重/日および 1888(雌) mg/kg 体重/日の用量に曝露されたマウスでは、腎臓の非腫瘍性病変および尿排出量の変化がみられた。

307 mg/kg 体重/日以上の用量に曝露されたラットでは、赤血球数およびヘモグロビン値の減少などの貧血がみられた。733 mg/kg 体重/日の用量に曝露された雄ラット、および 336(雌) mg/kg 体重/日および 742(雄) mg/kg 体重/日以上の用量に曝露されたマウスのみに肝腫瘍が認められた。最高用量群（733 mg/kg 体重/日）の雄ラットのみに腎腫瘍が認められた。研究対象のラットでの肝臓および腎臓への影響（つまり、腫瘍対肝毒性）の明らかな定性的差異は、試験用量の範囲の差を反映している可能性がある。

吸入曝露に関する毒性試験はなかった。

作用様式：

雄ラットの腎腫瘍の原因は、ヒトに関連するとは考えられない機序である α-2-ミクログロブリン腎症であると考えられる。しかしながら、1888 mg/kg 体重/日に曝露された雌マウスにおいて、α-2-ミクログロブリン機序と一貫性がないと思われる腎症頻度の増加がみられた。Moore の研究では、最高用量群の雄ラットにのみ肝腫瘍が形成されることが証明された。ラットでのペルオキシゾームの増殖は最高用量群で雌雄ともに認められたが、2 番目に高い用量群では、雌のみで雄には認められていない。2 番目に高い用量群では、いずれの性においても肝腫瘍は認められなかった。さらに、回復群では肝腫瘍は認められていない。以上の結果は、肝腫瘍を誘導するペルオキシゾームの増殖機序と一致する。残念ながら、ペルオキシゾームの増殖は最高用量群のマウスにのみ定量されており、肝腫瘍は低用量で認められた。

Table 8: Summaries of NOAELs and LOAELs and Major Effects in General Toxicity Studies

Protocol & Study DINP Tested and Doses (mg/kg bw/day)	*NOAEL (mg/kg bw/day)*	*LOAEL (mg/kg bw/day) & Effects*	*Major Effects at Higher Doses*
13-week repeat-dose gavage study in adult marmosets 16–25 months of age, 1–2 per sex/group Doses: 0, 100, 500, 2,500 DINP type not specified (20)	500	2,500 ↓Weight gain or weight loss No peroxisomal proliferation No microscopic findings in organs	No higher doses in study
2-week repeat-dose gavage study in male prepubescent cynomolgus monkeys 2 years of age, 4/group Doses: 0, 500 DINP-1 (21)	Not determined	500 Changes in neutrophil and lymphocyte counts No testicular lesions No liver effects including peroxisomal proliferation	No higher doses in study
21-day repeat-dose dietary study in young adult Fischer 344 rats 6 weeks of age at start of study, 5 rats per sex/group Doses: (M) 0, 639, 1,192, 2,195; (F) 0, 607, 1,193, 2,289 Mixture of different DINP types (16)	None	M: 639, F: 607 ↑ Liver weight ↑ Peroxisomal proliferation (M) ↑ Kidney weight	↑ Liver weight, and peroxisomal proliferation ↑ Kidney weight ↑Testes weight No testicular lesions
2-year repeat-dose dietary study in Fischer 344 rats 6-week-old at beginning of study, 110 per sex/group Doses: (M) 0, 15, 152, 307; (F) 0, 18, 184, 375 DINP-1 (17)	M: 15 F: 18	M: 152, F: 184 Hepatic effects ↑Liver weight Mononuclear cell leukemia ↑Kidney weight	Hepatotoxicity ↑Liver weight No testicular lesions Mononuclear cell leukemia Anemia ↑Kidney weight and excretion changes No peroxisomal proliferation
2-year repeat-dose dietary study in Fischer 344 rats 6 weeks of age at start of study, 70–85 per sex/group Doses: (M) 0, 29, 88, 359, 733; (F) 0, 36, 109, 442, 885 DINP-1 (18)	M: 88 F: 109	M: 359, F: 442 Nephrotoxicity Excretion changes Anemia ↑ Liver weight, peroxisomal proliferation (F) Mononuclear cell leukemia ↑Kidney weight	Hepatic & renal neoplasia at high dose (M) Anemia Nephrotoxicity ↑ Liver weight and peroxisomal proliferation Mononuclear cell leukemia ↑Kidney weight No testicular lesions
2-year repeat-dose dietary study in $B6C3F_1$ mice 6 weeks of age at beginning of study, 70/sex/group Dose: (M) 0, 90, 276, 742 or 1,560; (F) 0, 112, 336, 910, 1,888 DINP-1 (19)	M: 276 F: 112	M: 742, F: 336 Liver neoplasia ↑Liver weight (M) ↓Kidney weight (M)	Liver neoplasia, hepatocyte staining variations, peroxisomal proliferation, and nephrotoxicity (F) at highest doses ↑Liver weight ↓Kidney weight (M) No testicular lesions

トキコキネティクス

ヒトに関するデータはない。DINP を成熟雄アルビノラットに、50、150、500 mg/kg 体重/日の各用量で経口投与した。DINP は腸管腔内で膵リパーゼにより代謝され、モノエステルとして迅速に吸収される。そして、組織内に蓄積されることなく糞尿を介して迅速に排泄される。DINP の皮膚吸収はラットでは遅い（7 日間で 4%未満）。ヒトにおける DINP の皮膚吸収は、DEHP

による in vivo 試験の結果から、ラットの皮膚吸収より遅いと予測される。ラットへの ^{14}C-DINP 皮膚投与による糞中および消化管内の放射能に基づき、胆汁を介して排泄される証拠もある。入手可能な吸入に関する試験はない。

遺伝毒性

DINP が陰性になったのは以下の変異原性および染色体異常誘発性試験である：
Ames 試験；
チャイニーズハムスター卵巣細胞およびラット骨髄染色体異常試験；
マウスリンパ腫突然変異試験；
不定期 DNA 合成試験；
Balb/c-3T3 マウス細胞形質転換試験

5.1.2.1 CERHR 評価に対するデータの有用性

肝臓および腎臓への影響を含む、経口投与による一般毒性を評価するためのラットおよびマウスに関する適切な亜慢性および慢性データ、および霊長類に関する適切な亜慢性データが利用可能である。雄あるいは雌の生殖系には影響はみられていない。ただし、これらの研究は、生殖系を評価するのに十分なデザインではない。

トキシコキネティクスのデータは、げっ歯類での経口および経皮試験からなる。このデータに基づき当委員会は、経皮吸収は遅く、消化管内でリパーゼにより形成されるモノエステルのため経口吸収は速いという結論を下した。生物種間での用量に関連したキネティクスは不明である。DINP およびその代謝物は組織内に蓄積されることなく、糞尿を介して迅速に排泄される。

5.1.3 発生毒性

専門家委員会の調査では、ヒトに関する試験は認められなかった。

DINP に関しては、2 つのラットにおける出生前発生毒性試験が発表されている。これらの試験プロトコルは類似しており、母動物の妊娠 6～15 日に強制投与し屠殺したものと、妊娠 20～21 日における胎児評価が含まれている。発生毒性も一世代毒性試験および二世代毒性試験の両方で認められた。児動物の体重への影響について以下で議論し、Table 9 にまとめた。生殖系への影響は 5.1.4 章に述べた。

Hellwig らの研究では、Wister 系ラット（各群 10 例）に、0、40、200 および 1000 mg/kg 体重/日の各用量を投与した。サンプルサイズ（n = 10）は小さいが、試験全体としては理論上、DINP の 3 つの個別試験に相当すると考えられる。全試験を通してある程度の一貫性があった。影響

は最高用量群でのみみられた。腎臓および肝臓の相対重量は、最高用量群の母動物でわずかな増加（5～13%）がみられたが、統計学的有意差は一律ではなかった。胎児の生存率および体重は、3 試験全てにおいて影響を受けなかった。骨格変異（痕跡様頸肋および第 14 過剰頸肋）は、各 DINP の増加とともに数が多くなり、2 例において各同腹で影響を受けた胎児数は対照よりも著しく多かった。最高用量群では腎盂拡張の傾向がみられ、1 つの試験においては腎臓および尿管の形成不全がみられ、著者らは、それらが DINP に関連していると推測している。この試験の最高用量群では、骨格奇形（上腕および大腿の短縮および弯曲）もみられた。臓器への影響が腎臓および骨格系に関連していることは明らかである。母体および発生に関する影響について、専門家委員会では、各 DINP に対して 200 mg/kg 体重/日の NOAEL および 1000 mg/kg 体重/日の LOAEL が確認され、Hellwig らによる有害影響量と一致した。

Waterman らによる出生前毒性試験は、試験群あたりのラット数および報告されたデータの完全性の観点から、Hellwig の試験より有益である。Waterman らは、Sprague-Dawley ラットにおいて、DINP-1 を 0、100、500 および 1000 mg/kg 体重/日の各用量で試験した。最高用量群での母体毒性は、摂餌量および体重増加量の減少であった。著者らは、児動物への影響を、影響を受けた胎児の百分率および影響を受けた同腹子の百分率として表し、解析した。Waterman らは、結果を、母体および発生毒性の LOAEL が 1000 mg/kg 体重/日、および NOAEL が 500 mg/kg 体重/日を示していると解釈した。当委員会は、母体 NOAEL には同意するが、500 mg/kg 体重/日では発生毒性があったと結論付けた。3.2 章で議論しているように、当委員会は試験委託者に対して、胎児における発生頻度データの統計解析法としてより最近の改良された方法があることを助言した。試験委託者は当委員会が検討した適切な再解析を実施し、委員会の骨格変異の解釈と一致したことを認めた。当委員会は、試験での NOAEL が 100 mg/kg 体重/日であると結論付けた。BMD は、試験委託者によって提供されたように 5%過剰リスクは、痕跡様腰肋に関して 193 mg/kg 体重/日（95% LCL = 162 mg/kg 体重/日）であると推定した。

当委員会は、発生毒性が Waterman および Hellwig の出生前試験で認められたことに注目した。Waterman の研究では、1000 mg/kg の用量における腎盂拡張の軽度増加にみられるように、泌尿器系が影響の標的であった。Hellwig らの 3 つの試験では腎盂拡張の軽度の増加がみられたのに対し、1 例において、より重篤な腎盂への影響（水尿管症、形成不全）がみられた。Waterman らおよび Hellwig らの試験では、頸肋および第 14 過剰腰肋の発生率の増加にみられるように、骨格系が影響の標的であった。これらの試験では、極めて類似したフタル酸の DIDP の評価もなされ、同じ標的器官が特定された。両試験では、共通の用量である 1000 mg/kg 体重/日において頸肋および腰肋の増加がみられた。腰肋への影響がより顕著であったが、毒性学的な懸念は頸肋への影響の方が高い。頸肋は対照群でまれに認められるが、その存在は遺伝子発現の撹乱を示唆している可能性がある。頸肋は、正常な神経機能および血流を阻害する可能性の証拠がある。

Waterman らと Hellwig らの試験において、NOAEL がそれぞれ 100 mg/kg 体重/日と 200 mg/kg

体重/日と異なるのは、ラットの系統による可能性があり、また用量選択に原因があるのは間違いないであろう。

Waterman らの二世代生殖試験によると、胎児期および離乳前において、児動物の体重増加への悪影響が示唆されている。他のフタル酸類に対して感受性がある標的として特定されている生殖器官の発生における特徴は検討されなかった。F_1 児動物の平均体重は、雄の 0.8% DINP において生後 0 日に著しく減少した（試験委託者の計算によると、妊娠中および授乳中でそれぞれ 555 mg/kg 体重/日と 1026 mg/kg 体重/日であった)。生後 7 日と 14 日における雌雄児動物の平均体重は、0.4%（妊娠中および授乳中でそれぞれ 287 mg/kg 体重/日と 539 mg/kg 体重/日）と 0.8%において著しく減少し、生後 21 日で、雌雄の平均体重は全用量において減少した。F_2 世代では、雌児の平均体重は 0.4%と 0.8%で、生後 4 日、7 日、14 日、21 日において著しく減少し、0.2%（妊娠中および授乳中でそれぞれ 143 mg/kg 体重/日と 285 mg/kg 体重/日）で、生後 7 日において著しく減少した。雄児の平均体重は、0.4%および 0.8%で、生後 7 日、14 日、21 日で著しく減少した。したがって、発生への影響の LOAEL は、専門家委員会は 0.2%（妊娠中から授乳中で 143～285 mg/kg 体重/日）であると特定した。

分岐度が異なる 2 つのイソノニルアルコールに関する試験から、720 mg/kg 体重/日以上の用量において、妊娠ラットの臨床的兆候および症状が明らかになった。高用量での用量値および報告された影響について、Table と本文の食い違いがみられた。毒性は、分岐度が大きい 1 型イソノニルアルコールの方が強かった。母動物の死亡が最高用量（1440 kg/mg 体重/日）では両アルコールにみられ、1080 kg/mg 体重/日では 1 型アルコールにみられた。胎児の奇形または変異は、1440 kg/mg 体重/日および 1080 kg/mg 体重/日で発生した。投与と関連していると考えられる軽微な影響が、720 kg/mg 体重/日でみられた。144 kg/mg 体重/日の用量では、両イソノニルアルコールでは影響がみられなかった。

Table 9: Summary of NOAELs and LOAELs and Major Effects in Developmental Toxicity Studies

Protocol & Study	*NOAEL (mg/kg bw/day) [Benchmark dose] ED_{05} in mg/kg bw/day*	*LOAEL (mg/kg bw/day) and Effects*		*Developmental Effects Observed at Higher Dose Levels*
		Maternal	*Developmental*	*Developmental*
Prenatal gavage study in Wistar rats. 10/group/study received 0, 40, 200, or 1,000 mg/kg bw/day on gd 6–15. Dams and pups examined in late gestation. DINP-1, DINP-2, and DINP-3 (35)	200 Maternal & Developmental	1,000 ↑Kidney and liver weights.	1,000 ↑Cervical and lumbar ribs-all. ↑Urogenital and skeletal malformation with DINP-3.	N/A
Prenatal gavage study in Sprague-Dawley rats. 25 per group received 0, 100, 500, or 1,000 mg/kg bw/day on gd 6–15. Dams and pups examined in late gestation. DINP-1 (31)	500 (Maternal) 100 *** (Developmental) [MLE(95%LCL): 193 (162) for lumbar ribs]	1,000 ↓Weight gain.	500 ↑ Fetuses with vertebral variations.	↑ Fetuses and litters with visceral variations (mainly dilated renal pelves). ↑ Fetuses and litters with lumbar ribs. ↑ Fetuses with cervical ribs.
Two generation reproductive dietary study in Sprague-Dawley rats. 30 per group were fed diets with 0, 0.2, 0.4, or 0.8% from 10 weeks prior to mating (0, 182–197, 356–397, and 696–802 mg/kg bw/day) through gestation (0, 143–146, 287–288, and 555–560 mg/kg bw/day and lactation 0, 254–285, 539–553, and 1,026–1,129 mg/kg bw/day during lactation)**. DINP-1 (36)*	None [250 (95% LCL) for decreased pup weight gain]	143–285 ↑ Mild histological liver changes in F_0 and F_1. ↑Kidney weight in F_0.	143–285 ↓ Weight gain on pnd 21in F_1. ↓ Weight gain on pnd 7 in F_2 females.	↓ Weight gain on pnd 0 (males), 7, 14, and 21 in F_1. ↓ Weight gain on pnd 4 (female), 7, 14, and 21 in F_2.

** Only maternal and developmental effects were listed in this table. Reproductive and male systemic effects are listed in Table 10.*
*** Range of doses for F_1 and F_2 dams.*
**** NOAEL selected by Expert Panel is lower than study author's selection*

5.1.3.1 CERHR 評価に対するデータの有用性

ラットに関して、DINP-1 の出生前経口曝露が発生毒性をもたらすと判断するために利用可能な適切なデータがある。Waterman らおよび Hellwig らの試験結果は、DINP-1 に関して際立った整合性がある。両試験とも、DINP-1 への曝露により腰肋および頸肋が増加した。さらに、有害影響量は類似したものであった。Hellwig らは、サンプルサイズが 1 群あたり 10 例で、LOAEL が 1000 mg/kg 体重/日および NOAEL が 200 mg/kg 体重/日であると特定した。当委員会では、

Waterman らの研究（サンプルサイズは 1 群あたり 25 例）から、有害影響量は 500 mg/kg 体重/日であり、100 mg/kg 体重/日の用量は、NOAEL を表していると特定した。さらに、Hellwig らは、3 種類の DINP には、それぞれ腰肋および頸肋の増加につながるという点で類似性があることを示している。泌尿器系および骨格系が、発生毒性を確認する標的器官であることは明らかである。二世代混餌試験の結果は生後の影響を証明するために十分なものであり、LOAEL は 143～285 mg/kg 体重/日で、NOAEL は特定できなかった。成長遅延が、両試験で一貫している。いずれの出生前試験でも、投与は他のフタル酸類に対する発生の重大な時期を示す妊娠後期にまで延長していない。さらに、試験デザインには生後の性成熟度の評価は盛り込まれていない。妊娠後期の曝露の問題については、5.1.4 章で評価した二世代生殖毒性試験で扱われている。イソノニルアルコール試験の信頼性は、高用量での用量値および報告された影響での Table と本文の食い違いにより限定されている。この試験は、これらの高容量における母体および発生毒性が認められること、および最低用量は影響なしと推測するのに適切なものである。

5.1.4　生殖毒性

構造および機能生殖毒性について、ラットに関して妊娠期間全体にわたる子宮内曝露を含む一世代および二世代混餌試験を行った。用量範囲を調べる一世代試験では、ラットに対して、0、0.5、1.0 および 1.5%DINP を混餌投与し、二世代試験では、ラットに 0、0.2、0.4、および 0.8% DINP を混餌投与した。二世代試験では、交配、出生率、精巣組織を含む生殖パラメータは、最高用量（0.8% ; 雄で 665～779 mg/kg 体重/日、雌で 696～802 mg/kg 体重/日）において両世代とも影響を受けておらず、しかもこの用量は生殖 NOAEL と特定された。児動物の体重増加量の減少（最も顕著なのは生後 21 日目）を含む発生への影響もみられた。児動物の体重増加量への影響については、第 5.1.3 章で詳しく述べている。組織学的影響には、両世代における全用量群で両性における母動物ラットの肝好酸球増加、および中・高用量群の F_1 雄親における腎盂拡張が含まれている。試験結果は以前に実施された一世代予備試験と一致する。一世代試験では、出生率は混餌 DINP 濃度が 1.5%（雄で 966～1676 mg/kg 体重/日で、雌で 1114～1694 mg/kg 体重/日）の高濃度に曝露された雌雄ラットでは影響を受けていない。これらの試験の結果から、雌雄ラットの出生率および生殖器官の構造は、妊娠中および授乳中それぞれにおいて母動物が 555～1129 mg/kg 体重/日の用量の DINP に曝露された場合、および成熟雄の場合は 1676 mg/kg 体重/日の高濃度、および成熟雌では 1694 mg/kg 体重/日までの高濃度に曝露された場合でも影響を受けないことが示された。

作用様式

フタル酸類のラット子宮細胞質エストロゲン受容体への結合性を測定した in vitro 試験、およびエストロゲン誘発遺伝子発現試験において、DINP の活性は認められなかった。これらの分析には DINP を MINP に代謝するエステラーゼやリパーゼの添加は含まれていない。In vivo 試験から、卵巣切除した未成熟または成熟ラットでは、DINP により子宮湿重量または膣上皮の角

質化の増加はみられないことが証明された。抗アンドロゲン活性に関する試験は確認されなかった。甲状腺およびエストロゲン血清濃度は、成熟マーモセットにおいて、13 週間の 2500 mg/kg 体重/日までの高用量で影響されなかった。

Table 10: Summary of NOAELs and LOAELs and Major Effects in Reproductive Toxicity Studies

Protocol & Study	*NOAEL (mg/kg bw/day)*	*LOAEL (mg/kg bw/day) and Effects*		*Reproductive Effects Observed at Higher Dose Levels*
		Repro	*Systemic*	
Two-generation reproductive dietary study in Sprague-Dawley rats. 30 per group were fed diets with 0, 0.2, 0.4, or 0.8% (Males: 0, 165–189, 331–379, and 665–779 mg/kg bw/day, Females: 0, 182–197, 356–397, and 696–802 mg/kg bw/day**) from 10 weeks prior to mating through gestation and lactation. DINP-1 (36)*	665–779 (M); 696–802 (F) (Reproductive) None (Systemic)	No effects on reproductive structure or function.	M: 165–189; F: 182–197 ↑ Mild liver effects in F_0 and F_1. ↑ Kidney weight in F_0 females.	None

* *Only effects in parental rats are listed. Developmental effects are listed in Table 9.*
** *Doses during the premating period-Combined for F_0 and F_1 rats.*

5.1.4.1. CERHR 評価に対するデータの有用性

データは、DINP への曝露が生殖機能に対する検出可能な影響に関連していないことを示すのに十分なものである。試験から、肝臓（重量および組織構造）および腎臓（重量）に対する一貫性のある影響が証明された。試験デザインの制約を考慮に入れると、データからは二世代試験では 779(雄)～802(雌) mg/kg 体重/日までの用量で、一世代試験では 1676(雄)～1694 (雌)mg/kg 体重/日の用量では生殖毒性はありそうもないことが証明された。しかしながら、それらの試験では、他のフタル酸類に対する感受性を示す生殖発生の指標を評価していない。

5.2 総合評価

DINP は、分岐した主に 9 つの炭素に係る異性体からなる複合物質である。DINP 曝露に関連した健康への影響を評価するためのヒトに関するデータがなく、DINP 毒性試験は実験動物に限られている。ヒトに関するデータがなく、その反対に証拠がなければ、実験動物で認められた影響はヒトに関連していると推測される。

DINP と DEHP との間の物理化学的類似性および DINP の監視データに基づき、一般住民の DINP

への曝露量は、3〜30 μg/kg 体重/日と推定されている DEHP より少ないと予測される。ヒトは、主に経口経路で曝露されると推測するのが妥当である。データは乏しいが、食物から DINP を摂取するのは、よくあることとは考えられない。幼児や小さな子供では、おもちゃなど DINP 含有物を口にして唾液に混じって飲みこまれる可能性があるので、子供は大人より DINP への曝露量が多い（最大で 10〜100 倍多い）と予測される。DINP は医療機器には使用されておらず、したがって静脈からの曝露は生じない。

DINP の皮膚吸収はラットでは遅い。ラットに経口投与した DINP は、消化管リパーゼによりモノエステルに代謝され、迅速に吸収される。DINP およびその代謝物は、糞尿中に迅速に排泄され、反復（5 回）1 日用量で組織内に蓄積される兆候はない。低用量では糞尿中に排泄される DINP 由来物質の量はほぼ同じであり、尿代謝産物はモノエステルおよびその酸化物から構成され、糞中には、こうした代謝産物とジエステルが含まれている。ヒトに関するトキシコキネティクス試験はないが、ヒトおよびラットの皮膚での他のフタル酸類の経皮摂取を比較した in vitro 試験では、ヒトの DINP の経皮摂取量は、おそらく無視できるものであろうと示唆されている。

DINP への経口曝露は成熟ラットおよびマウスで肝臓および腎臓への毒性を生じるが、マーモセットでは生じないことが示されている。肝臓への影響は、一般的にペルオキシゾームの増殖に関連した影響と一致している。肝腫瘍が認められたのは、733 mg/kg 体重/日に曝露された成熟雄ラットと 336 mg/kg 体重/日に曝露された雌マウス、および 742 mg/kg 体重/日に曝露された雄マウスであった。腎腫瘍は雄ラットに認められたが、この腫瘍がヒトに関連すると考えられていない機序と関連している（α-2-マイクログロブリン）。しかしながら、1888 mg/kg 体重/日に曝露された雌マウスで認められた腎症発生率の増加は、α-2-マイクログロブリン機序と矛盾している。

利用可能な発生研究には、出生前曝露による出生前発生への影響の検討、および一世代および二世代生殖試験での出生後発生影響の限定評価が含まれる。出生前試験からは矛盾しない結果が得られ、DINP の経口曝露が胎児の骨格変異（腰肋および頸肋）および場合によっては尿管への影響（水尿管症）を生ずることを示すのに十分なものである。当委員会では、500 mg/kg 体重/日が有害影響量であり、100 mg/kg 体重/日が NOAEL であると判断している。1 つの試験では試験委託者が 5%過剰リスクの BMD は 193 mg/kg (95%信頼限界下限値は 162 mg/kg 体重/日)と推定した。発生毒性に関する第 2 の試験では、専門家委員会は発生 NOAEL を 200 mg/kg 体重/日と特定した。さらに、一世代または二世代混餌生殖毒性試験の結果から、143〜285 mg/kg 体重/日という低用量（妊娠中および授乳中の用量）において児動物の平均体重は一貫した減少を示すことが証明されたが、NOAEL は特定することができなかった。本有害影響量は堅牢性がより高い出生前試験で得られた値と類似しているが、両者の影響は異なっており、類似した作用様式を想定することはできない。

DINP の主要な代謝産物であるイソノニルアルコールは、ラットでは高経口用量（～1000 mg/kg）において、発生および母体毒性物質である証拠がある。この用量は発生毒性に関連した DINP 用量より高いように考えられ、このことにより、さらに低用量での影響は、おそらくモノエステルに関連していることが示唆される。当委員会は、アルコールとモノエステル代謝産物との間の複合作用の影響に対する判断を下すことができるデータは存在しないと認識している。

繁殖成績、および生殖腺と副生殖器への組織学的影響を一世代および二世代混餌試験で評価した。親動物に 0.8%までの用量で混餌投与したが（665～779[雄] mg/kg 体重/日および 696～802[雌] mg/kg 体重/日）、F_0 および F_1 の雌雄児動物には生殖能および生殖器官の組織構造には影響はみられなかった。成熟マーモセットに対する 13 週間の強制経口投与試験では、体重増加に悪影響を与えた用量（2500 mg/kg 体重/日）では顕微鏡学的精巣変化の証拠は得られなかった。精巣傷害については、サルで吸収できる最大用量と報告されている 500 mg/kg 体重/日で、2 週間強制経口投与した思春期前のカニクイザルでは認められなかった。ラットおよびマウスでの 2 年間慢性試験では、肝臓および腎臓への影響、または他の毒性兆候を引き起こした用量において、精巣および卵巣への肉眼的または組織学的証拠は得られなかった。したがって以上のデータは、生殖器官または生殖能は DINP への長期経口曝露で影響を受けないと結論付けるのに十分なものである。しかしながら当委員会では、他のフタル酸類に対して感受性が高い一部のエンドポイント（例えば、包皮分離や乳頭保持）は、上記二世代試験では評価されていないことを確認している。当委員会は生殖器官の発生に関する予備データは収集段階にあるが、今までのところは評価のためには要約のみが利用可能なだけであると認識している。また、成熟ラットを対象とした試験での標的器官である肝臓や腎臓は、発生および多世代試験での標的器官であることにも注目している。これにより当委員会は、上記の影響は真実であり、成熟動物と幼若動物との間で器官系に対する感受性が異なることはあり得ないと確信している。

5.3 専門家委員会の結論

DINP は、おもちゃ、建造物および一般消費者製品に使用されている。データは乏しいが、食物を介しての曝露は DEHP の場合より低いと考えられる。したがって専門家委員会は、成人の DINP への曝露量は、DEHP に対する推定値である 3～30 μg/kg 体重/日の範囲を超えることはないと考えている。DINP への曝露は、この範囲より低いと予想されるが、当委員会は、どの程度低いかまでは定量化できない。職業性曝露は、吸入または皮膚接触により起こりうる。職業性曝露に関する限られた研究から、DINP 製造工程の吸入曝露は 1 mg/m^3 未満で、PVC 製造工程では 2 mg/m^3 未満であることが示唆されている。経皮曝露の推定値はないが、専門家委員会は経皮曝露によって充分量が体内に吸収されることはないであろうと確信している。子供は、汚染された食物を摂取することで DINP に曝露されることもありうる。しかしながら DINP は、特殊調製粉乳に対する数少ない調査においても検出されたことはない。類推により、当委員会は、食物を介する子供の DINP への曝露量は DEHP に対する推定量を超えないと考えている。これとは別に、おもちゃなどの DINP 含有物を口にすることで、子供が曝露される可能性はあ

る。食物以外の経口曝露の現行モデルから、年長児や歩き始めの子供が、大人が曝露する上限の 10 倍までの曝露量に曝される可能性があることが予測される。

毒性データベースは、母体の DINP への経口曝露により受胎産物に発生毒性が生じる可能性があることを判定するのに十分なものである。ラットにおける 2 つの出生前発生試験では、DINP の経口投与後に、骨格系の発生および腎臓への影響が示されている。これらの研究の NOAEL は 100～200 mg/kg 体重/日である。さらに発生毒性が、ラットでの二世代経口生殖毒性試験でみられた。この試験では、児動物の成長に対する影響が認められた。こうした影響は、出生前または授乳中の DINP への曝露による可能性がある。この研究の LOAEL は 143～285 mg/kg 体重/日であるが、NOAEL は特定されていない。毒性試験の結果に基づき、妊娠女性および子供への経口曝露を検討すべきである。当専門家委員会は、母体の DINP への環境曝露を原因とする胎児に対する懸念は、ごくわずか(minimal)しか持っていない。おもちゃなど子供が口にする可能性のあるものに含まれている DINP への曝露推定値に基づいて、専門家委員会が子供の健康への潜在的影響に対して持っている懸念は低い。吸入曝露後の毒性データがなく、職業性曝露の情報もないため、専門家委員会では母体の職業性曝露により胎児の健康に対して潜在的影響があるかどうか判断することはできない。

経口出生前発生毒性試験および経口二世代生殖毒性試験により、ラットに対して生殖系への影響がないことが示された。生殖毒性の NOAEL は 665～779(雄) mg/kg 体重/日、および 696～802(雌) mg/kg 体重/日である。当専門家委員会は、他のフタル酸類に感受性が高いことが示されている生殖発生のいくつかのエンドポイントは DINP の二世代試験では評価されていないことを確認しており、そのため NOAEL に対しての信頼性は、ごく控えめな(minimal)ものである。当専門家委員会のヒトに生殖毒性を引き起こす DINP に関する懸念は、極めてわずかである。

5.4 必要とされるデータ

必要とされる重要データは、実験的研究およびヒト曝露の 2 つの領域で議論している。

実験的研究

検証した研究の多くにおいて、いくつかの関連するエンドポイント（例えば、乳頭保持）が欠如しているため、このような付加情報が得られれば不確実性は少なくなる。当専門家委員会では、将来の研究のために段階的方法、つまり、最初に最も重要な情報の取得に焦点を置き、次いで最初の研究結果によって次の研究を行うという方法を推奨している。当委員会では、さらにデータ収集は繰り返し作業されるべきであり、第一段階のデータ収集により提言も変わる可能性があることを認識している。当専門家委員会は、以下の継続的段階を考慮することを推奨している。

1) 経口曝露されたラットを用いた周産期発生試験を実施。性成熟の特徴(例えば、乳頭保持、肛門生殖器間距離、精巣下降日齢、包皮分離日齢)および発生時に曝露された思春期または成熟動物における発生中の生殖器官構造を検討する。二世代生殖毒性試験はいくつかの関連するエンドポイントを評価しているが、推奨する試験は、DINP に関するそのような作用がないことを示す確実性が高められるであろう。もし、DINP がこうしたエンドポイントに影響を及ぼし、有害影響量がヒトの健康に懸念を与えるような場合には、当専門家委員会は以下の試験（2）を実施することを推奨する。

2) 非げっ歯類を用いた経口曝露による周産期発生試験を実施する。動物種により、他のフタル酸類に関連した発生毒性の相違がある。DINP の発生影響は、ラットのみで試験されている。したがって、他の動物種が同様の反応を示すかどうか、またラットは、ヒトへの潜在的リスクを評価するのに適切なモデルかどうかといういくらかの不確実性がある。

ヒトへの曝露

DINP のヒトへの曝露は十分研究されていないので、生物学的試料（血液、尿など）中の濃度に関する報告はなく、また環境データは主に推定値からなる。

使用形態、予測される環境濃度、曝露されたヒト集団の脆弱性は、環境媒体中の DINP 測定に関する決定に影響する。例えば、上記の使用形態および脆弱性に基づいて、幼い子供への DINP 曝露量の特定は最優先事項である。PVC 製造従事者は次に優先する。

新たな生物学的サンプルを採取する場合は環境測定を実施し、曝露源に関する情報を提供する。既存の生物学的サンプルが曝露に関する有益な情報を提供する場合は、可能な限り利用する。

幼い子供の曝露に関する情報は重要な必要データであるが、子供用おもちゃの製造者に対して、今後も製品に DINP を使用し続けるかどうかを確認するための聞き取り調査を実施する。もし今後も使用するのであれば、DINP 含有量の推定値を製造者が求め、独立した試験で確認されるべきである。DINP の唾液からの抽出およびおもちゃを口にする動作のよりよい推定を実施すべきであり、それは特に潜在的に高いリスクのある 3～12 カ月齢の子供を対象により多くの子供のデータを用いるべきである。