部分翻訳

Center For The Evaluation Of Risks To Human Reproduction

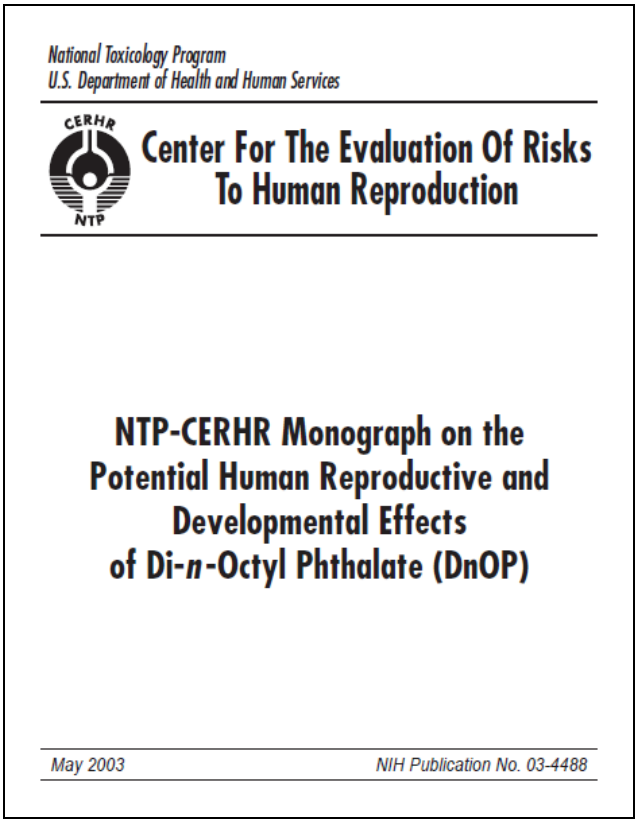
NTP-CERHR Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Di-*n*-Octyl Phthalate (DnOP)

May 2003 NIH Publication No. 03-4488

NTPヒト生殖リスク評価センター(NTP-CERHR)
フタル酸ジ-n-オクチル（DnOP）のヒト生殖発生影響に関する
NTP-CERHRモノグラフ

May 2003 NIH Publication No. 03-4488

フタル酸ジ-n-オクチル (CAS No: 117-84-0)



国立医薬品食品衛生研究所　安全情報部

2010 年 11 月

本部分翻訳文書は、Di-n-Octyl Phthalate (CAS No: 117-84-0)に関する NTP-CERHR Monograph (NIH Publication No. 03-4488, May 2003)の NTP 概要 (NTP Brief on Di-n-Octyl Phthalate および付属書 II の Di-n-Octyl Phthalate に関する専門委員会報告 (Appendix II. Expert Panel Report on Di-n-Octyl Phthalate)の第 5 章「データ要約と総合評価」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/dnop/DnOP_Monograph_Final.pdf
を参照のこと。

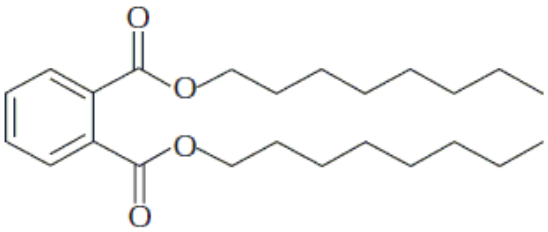
フタル酸ジ-n-オクチル（DnOP）に関する NTP の要約

DnOP とは？

DnOP とは、触媒存在下で無水フタル酸と直鎖オクタノールとの反応によって製造される油性物質である。DnOP の構造を Fig. 1 に示す。DnOP の化学構造式は $C_{24}H_{38}O_4$ である。DnOP はフタル酸類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。得られた情報によれば、DnOP は、純品では商業用途に使用されていないが、C6-10 フタル酸類として知られる商業的に重要なフタル酸類混合物の約 20%を占めている。この混合物は、フローリング材、カーペット用タイル、防水シート、プールのライン材および園芸用ホースなどの様々な商業製品の製造に使用されている。DnOP は FDA から間接食品添加物として認可されており、シームセメント、ボトルキャップライナー、ベルトコンベアに使用されている。DnOP 含有化合物の医療機器やおもちゃ類への使用は不明である。

5000 万ポンドといわれる C6-10 フタル酸類の推定年間製造量に基づけば、DnOP の年間製造量は、1000 万ポンド（C6-10 フタル酸類の 20%）である。

Figure 1. Chemical structure of DnOP



ヒトが DnOP に曝露されることはあるのか？[1]

回答：*はい。*

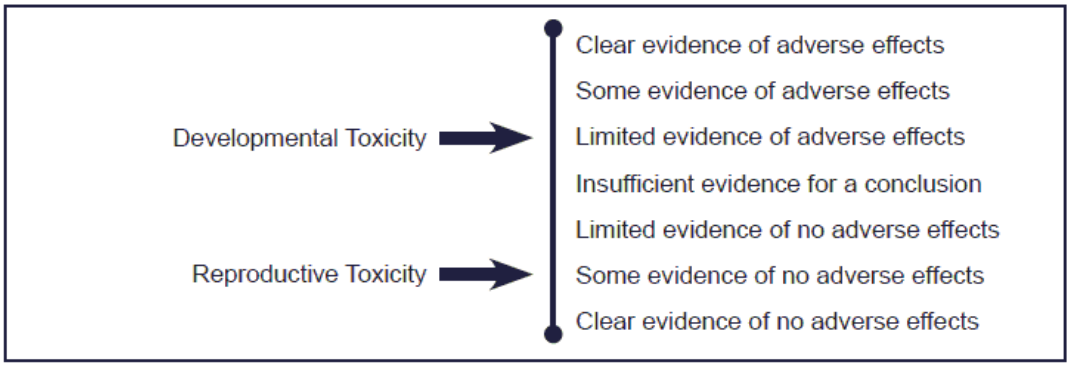
[1] 本質問および以後の質問にたいする回答：*はい、おそらく、多分、おそらくいいえ、いいえ、不明。*

ヒトが家や仕事場で DnOP に曝露する経路はいくつかある。たとえば、DnOP そのものを製造している場合、DnOP 含有製品を製造している場合、DnOP 含有製品を使用している場合、環境中に DnOP が存在している場合などである。環境曝露は、大気、水、食物、または DnOP 含有製品との接触で起こる可能性がある。研究結果から、DOP（フタル酸ジオクチル異性体が未特定）は様々な食品や家庭のダストサンプル中に含まれていることが示されているが、データは確信的な一般住民曝露推定には十分ではない。ヒトの DnOP 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、米国における一般住民曝露は 3～30 µg/kg 体重/日（1 日、体重 1 キロあたりマイクログラム）未満であろうと推測する多めに見積もる立場（conservative position）にとどまった。この値は、より広範に使用されているフタル酸類である DEHP の推定曝露範囲に収まっている。比較として、水 1 滴の重さは約 30000 µg であり、食卓塩 1 粒の重さは約 60 µg である。

DnOP は、ヒトの生殖発生に影響を及ぼす可能性があるか？

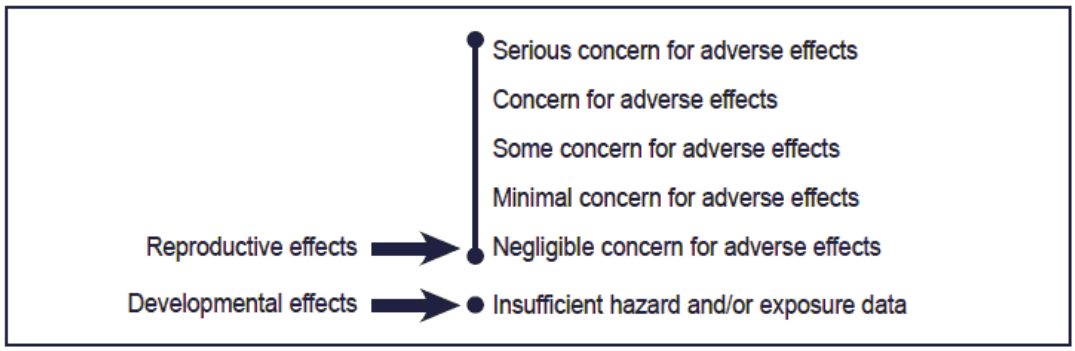
回答：*おそらくいいえ。*
ヒトが DnOP に曝露されることで、ヒトの生殖や発生に悪影響が及ぼされるという直接的な証拠はない。マウスやラットに関する数少ない試験結果から、DnOP への高曝露は発生に悪影響を及ぼす可能性があることが示されたが、生殖への影響に関する証拠は認められていない（Fig. 2）。

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



健康への有害性を科学的に判断するには、基本的には「証拠の重要性」として知られるものに基づく。ヒトにおける曝露や影響に関するデータはない。動物では高用量における発生影響の限定的な証拠があるが、動物への生殖影響がないとするいくらかの証拠がある。NTP は、科学的証拠が DnOP はヒトの生殖器系に悪影響を及ぼしそうも無いことを示していると判断した。データは、可能性のある発生影響を判断するためには不十分である（Fig. 3）。

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



支持所見の要約

専門家委員会の報告書に述べられているように、評価に利用可能なものは、2 件の発生毒性試験（ラットでの 1 試験とマウスでの 1 試験）であった。ラットの試験では、妊娠母獣に、妊娠 5、10、および 15 日に DnOP を腹腔内投与した。胎児は妊娠 20 日に評価した。非常に高用量である、約 5000 mg/kg 体重/日と約 10000 mg/kg 体重/日の 2 用量で投与が行われた。両用量において、胎児の奇形の増加および体重減少が観察された。マウスの試験では、妊娠母獣に対し妊娠 6～13 日に約 10000 mg/kg 体重/日の用量で強制経口投与を施し、出産させた。DnOP 投与により、同腹仔数（リッターサイズ）の減少および出生後 1～3 日における体重増加の減少がみられたが、出生時体重および生後 3 日生存率は影響を受けなかった。

DnOP の生殖毒性は、マウス連続繁殖試験において評価された。動物に、約 1800、3600、ないし 7500 mg/kg 体重/日の用量で混餌投与した。投与された親動物やその次世代仔には、生殖への悪影響は観察されなかった。同様に、雄ラットを用いた 2 件の限定的試験で生殖への影響は観察されなかった。それらの試験では、DnOP の 4 日間または 13 週間経口曝露により、精巣重量または組織学的に影響が認められなかった。

専門家委員会の報告書が完成して以降、DnOP の発生および生殖に対する影響について、新しいデータは得られていない。

DnOP 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。*
ヒトでの研究は実施されておらず、動物試験もほんのわずかである。しかしながら、評価した動物試験では、生殖への影響は無く発生影響も高用量暴露による可能性が示された。ヒトでの曝露に関する確固たるデータはないが、一般的な米国住民は生殖または発生への悪影響を及ぼす差し迫った懸念のある DnOP 量には曝露されていないと考えられる。NTP は、以下の結論を下した。

NTP は、CERHR フタル酸類専門家委員会（Phthalates Expert Panel）による、成人の生殖器系に及ぼす影響への懸念は無視できるとする結論に同意する。

上記の結論は、ヒトの DnOP 曝露量は 30 μg/kg 体重/日未満であるとの仮定に基づいている。

DnOP は、高用量ではマウス胎児に致死的であると報告されているが、悪影響を及ぼさない曝露量を確定するデータはない。したがって、NTP は、DnOP がヒトの発生に悪影響を及ぼす可能性に関する判断を下すには発生毒性に関する情報は不十分であると結論する。

上記の結論は、本要約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得る。

参考文献

新規のもの無し。

5.0 データ要約と総合評価

5.1 要約

5.1.1 ヒト曝露

DnOP 純品の既知の商業的使用例はないが、DnOP は商業用混合物である C6-10 フタル酸類の約 20%を占める。この商業用混合物は家庭用品や消費者製品として様々な用途があり、例えば、フローリング材やカーペット用タイル、キャンバス防水シート、プールのライン材、ノート表紙、ロードコーン、おもちゃ、ビニル手袋、家庭用ホース、すき間充填材、ノミ取り用首輪、靴などに使用される PVC 用可塑剤として使用されている。DnOP 含有 PVC の食品適用可能な用途として、シームセメント、ボトルキャップライナー、ベルトコンベアなどがある。

食物: 英国製特殊調製粉乳（infant formulas）の調査では、DEHP 以外のフタル酸ジオクチル類（DOP）濃度は、0.21～1.42 mg/kg であった。その後の 1998 年の調査では、DOP 異性体は対象とされなかったが、試験対象特殊調製粉乳の 39 のサンプルのいずれにも含まれていなかった。1995 年に発表された報告書では、ウォッカの 2 サンプルに DnOP が 57 ppb および 131 ppb 検出されたことが記録されている。ドイツの調査では、DnOP がナツメグ中に 0.02 mg/kg の濃度で検出されたが、ミルク（母乳および粉ミルク）、クリーム、ナッツおよび離乳食中では、検出限界値の 0.01 mg/kg 未満であった。フタル酸ジオクチルは、食品包装用に使用されるシーラントに含まれる間接食品添加物としての使用が認可されている。

曝露推定値: MAFF によると、粉ミルク（baby formula）中に検出された DOP 異性体（DEHP を除く）濃度に基づくと、DEHP 以外の DOP 異性体の乳幼児の曝露推定値は、出生時で 0.1～43 μg/kg 体重/日未満であり、生後 6 ヵ月で 0.1～24 μg/kg 体重/日未満である。しかしながら、MAFF がその 2 年後に実施した調査では、DOP 異性体が特殊調製粉乳に含まれるという証拠は得られなかった。

DnOP 含有化合物と DEHP 含有化合物との生産量の比較に基づくと、一般住民における DnOP 曝露量は、3～30 μg/kg 体重/日と推定された DEHP 曝露量よりも低いと考えられる。食事の好みがあったり、DnOP 含有品を口にしたりすることがあるので、子供の方が曝露量は高いと考えられる。年齢、性別、民族、サンプリングの時間、地理的な位置により、個人が摂取する食物には固有の変動があるので、食品曝露推定にはばらつきが見込まれる。就業環境における曝露は、軟質 PVC 製造工場での労働者が最も高いと考えられる。報告されているフタル酸類の一般的濃度に基づいて、軟質 PVC 製造での曝露量は、286 μg/kg 体重/就業日であると ACC は推定した。

5.1.1.1 CERHR 評価に対するデータの有用性

ヒトの DnOP への曝露および曝露経路に関する情報は非常に限られている。DnOP はそのまま商業用に使うことを目的として製造されることはないが、商業用 C6-10 フタル酸類物質の一成分（20%）である。C6-10 フタル酸類は、様々な消費者製品に使用されている。

5.1.2 一般生物学的データおよび毒性データ

本節に提示したデータは、実験動物および実験室での試験に由来する。ヒトに関するデータは見つからなかった。

一般毒性

ラットにおける 3 週間混餌投与試験および 90 日間混餌投与試験が行われた。ラットに 1821 mg/kg 体重/日で 3、10、または 21 日間、あるいは 350 mg/kg 体重/日で 90 日間混餌投与したところ、肝臓への影響が観察された。甲状腺への影響も、350 mg/kg 体重/日で 90 日間投与したラット、および 1821 mg/kg 体重/日で 21 日間投与したラットにおいて認められた。精巣への影響は、いずれの試験でも観察されなかった。ラットにおける亜慢性混餌投与試験での NOAEL は、36(雄)～40(雌) mg/kg 体重/日である。

トキシコキネティクス

ラットでは、DnOP は消化管にて代謝されモノエステルとして速やかに吸収され、主に尿中に排泄される。ラットの尿中で認められた主要な代謝物は、モノエステル由来であった。

遺伝毒性

DnOP は遺伝毒性に関して試験されていない。DnOP 含有混合物は、変異原性の決定的な証拠を示していない。Barber らは、C6-10 フタル酸類について、マウスリンパ腫細胞変異試験および Balb/3T3 細胞形質転換試験を実施した。C6-10 フタル酸類混合物は、マウスリンパ腫細胞変異試験において、代謝活性化の有無にかかわらず突然変異の増加が非用量依存的であったため、あいまいな結果しか得られなかったが（equivocal）、Balb/3T3 細胞形質転換試験では陰性を示した。ACC が調査した 2 件の試験によると、DnOP を一成分として含むフタル酸ジ（n-オクチル、n-デシル）は、Ames 試験およびチャイニーズハムスター卵巣細胞/HPRT 試験では陰性であったことが報告されている。

5.1.2.1 CERHR 評価に対するデータの有用性

データは、1 件の全身作用の検討ならびに肝臓および甲状腺を標的臓器と特定するのに適切なものである。データセットは 1 件の試験からなり、その試験は妥当なヒト曝露経路の一つである経口経路により、DnOP をラットに 90 日間反復投与した際の全身作用を調べたものである。

飼料中の DnOP 濃度が確認された。評価には、ツェンカー液で固定した生殖器官を含む様々な臓器の組織学的検査が含まれていた。懸念事項として、雄ラットが研究開始時において春期発動期にあったことから、フタル酸類が誘導する精巣障害に対して最も感度が高い時期を過ぎていたということがあげられる。しかしながら、マウスは生殖毒性の節に記載した連続繁殖試験においては、出生前発生期（精巣毒性に対し最も感度が高い時期）に曝露させている。

げっ歯類を用いた吸収、分布、代謝および排泄からなる DnOP に関する適切な一般トキシコキネティクスデータがある。ヒトにおけるトキシコキネティクス試験は見あたらないが、げっ歯類における DnOP トキシコキネティクスデータは、げっ歯類と霊長類に関するデータを含むフタル酸類に関する多くのデータと一致する。DnOP のげっ歯類のデータは、ヒトに関連があると推定するのは妥当なことである。

5.1.3 発生毒性

ヒトでの DnOP に関する発生毒性データはない。ラットまたはマウスに強制経口投与または腹腔内投与により高用量（4890 および 9780 mg/kg 体重/日）の DnOP を投与した 2 件の試験によると、出生前の悪影響、あるいは死亡、成長遅延または奇形として現れる周産期の悪影響の可能性が示唆されている。しかしながら、最大で 7500 mg/kg 体重/日の混餌投与濃度にマウスを曝露した連続繁殖試験では、同腹産仔数、出生仔体重および死亡率は影響を受けていない。主要な代謝物の一つである n-オクタノールは、ラットに 1300 mg/kg 体重/日までの用量で発生毒性の兆候を示さなかった。この用量では、母動物に重篤な中毒や死亡を生じ、さらに 4890 mg/kg 体重/日を投与した DnOP のラット試験も同様の重篤な母体中毒を生じたのではないかという憶測も持ち上がる。著者は、母動物への影響に関し何も述べていない。限定的試験デザインのため、両動物種における反応の一貫性を比較するための根拠が得られておらず、また用量反応関係の重要な評価および信頼性のある LOAEL や NOAEL 求められていない。利用可能な試験は、非常に高い用量での強制経口投与や腹腔内投与での発生毒性反応を示唆しているのみである。

Table 2: Summaries of NOAELs and LOAELs and Major Effects in Developmental Toxicity Studies

Protocol and Study	*NOAEL (mg/kg bw/day)*	*LOAEL (mg/kg bw/day) and Effects*		*Developmental Effects Observed at Higher Dose Levels*
		Maternal	*Developmental*	
Prenatal developmental toxicity study with IP exposure in Sprague-Dawley rats. 5 dams/group received 0, 4,890, or 9,780 mg/kg bw on gd 5, 10, and 15. Fetuses were evaluated on gd 20. (*23*)	Maternal: Not reported. Developmental: None.	Not reported.	4,890 ↑ Fetuses with external malformations. ↓ Fetal weight.	↑ Fetuses with external malformations. ↓ Fetal weight.
Prenatal gavage toxicity screening assay in CD-1 mice. 40 dams/group received 0 or 9,780 mg/kg bw/day on gd 6–13. Dams and pups evaluated on pnd 3 for litter size, survival, and body weight changes only. (*24*)	Maternal: Not reported. Developmental: None.	Not reported.	9,780 ↓ Litter size on pnd 0. ↓ Pup weight gain on pnd 1–3.	No higher doses.
Continuous breeding study in CD-1 mice. 20 dams/group received DnOP in feed at 0, 1,800, 3,600, or 7,500 mg/kg bw/day throughout mating and gestation. (25, *26*)	Maternal: * Developmental: 7,500	*	No effects on live pups/litter or pup weight.	

*Only developmental effects reported in this table. See Table 3 in Section in 5.1.4 for a description of effects in parental rats.
↑=Statistically Significant Increase
↓=Statistically Significant Decrease

5.1.3.1 CERHR 評価に対するデータの有用性

データセットは、発生毒性の評価に不適切である。1 つの試験では、少数のラット（一群 5 匹）をヒトの曝露とは関連性のない経路の腹腔内投与で曝露させたが、母体毒性に関する情報がなかった。マウスのスクリーニング試験では、単回投与のみで、次世代仔や母動物の内臓検査は実施されていない。

5.1.4 生殖毒性

ヒトにおける DnOP の生殖毒性に関するデータは見あたらない。マウスにおける DnOP の連続繁殖試験は、最大 7500 mg/kg 体重/日という大用量の混餌投与においても陰性であった。これは、第二世代についての有効な評価が実施されていないので、本当の多世代試験ではなかった。

影響が認められないことは、雄に 350 mg/kg 体重/日および雌に 403 mg/kg 体重/日という高用量の亜慢性曝露後に、生殖器官に組織学的影響が観察されなかったラットでの混餌投与試験により、厳密ではないが実証された。さらに、2800 mg/kg 体重/日の DnOP で 4 日間強制経口投与された Sprague-Dawley 雄ラットでは、精巣の損傷は観察されなかった。いずれの試験においても生殖への悪影響はなかったので、LOAEL を推定することはできない。マウスでの生殖毒性の NOAEL は 7500 mg/kg 体重/日であり、ラットでは 350 mg/kg 体重/日である。

データは、DnOP が約 7500 mg/kg 体重/日以下の用量において、成熟マウスで検出可能な生殖毒性を引き起こさないと結論づけるのに十分なものである。データは、成熟ラットを用いた亜慢性混餌投与試験では 403 mg/kg 体重/日以下の用量で、また若齢ラットを用いた 4 日間強制経口投与試験では 2800 mg/kg 体重/日以下の用量において生殖毒性が無いことも示しているが、生殖機能の評価に関するデータはない。データは、DnOP が発生中のラットやマウスに生殖毒性を起こさないと結論付けるには不十分である。In vitro および in vivo の両試験に基づくと、DnOP の、雄の生殖への影響を及ぼす潜在力は、同種の短鎖フタル酸類に比較して確実に低いと合理的に推測することができる。

ある用量範囲において種々のフタル酸モノエステルに曝露させた後、春機発動期のラットから単離したセルトリ細胞および生殖細胞の in vitro 共培養系において、生殖細胞剥離を検討した。結果は、n-オクチルモノエステルは、2-エチルヘキシルモノエステルに比べて、本作用の産生が約 100 倍低いことを示した。これら in vitro 共培養系試験から、DnOP は二桁高い濃度ではあるが、このモデル系において他のフタル酸類と同様の影響を及ぼすことが示唆された。DnOP 曝露による生殖細胞またはセルトリ細胞への影響を示す in vivo データはない。

DnOP は、様々な in vitro 試験においてエストロゲン活性を示さなかった。DnOP は、卵巣摘出ラットにおいて有意な in vivo の反応を誘発しなかった。試験結果から、DnOP 曝露の結果としての悪影響は、おそらく本フタル酸のエストロゲン活性によるものではないことが示唆された。

Table 3: Summaries of NOAELs, LOAELs, and Major Effects in Reproductive Toxicity Studies

Protocol & Study	*NOAEL (mg/kg bw/day)*	*LOAEL (mg/kg bw/day) and Effects*		*Effects Observed at Higher Dose Levels*
		Reproductive	*Systemic*	*Reproductive*
Continuous breeding study with mating of high dose and control F_1 offspring. 20 pairs of CD-1 mice were fed diets with DnOP (0, 1,800, 3,600, 7,500 mg/kg bw/day) for 7 days prior to mating and during a continuous 98-day mating period.* (25, *26*)	Reproductive: 7,500 Systemic: Not identified due to limited examination of lower dose groups.	None No effect on fertility, mating, sperm or estrous cycles in F_0 or high dose F_1 rats.	7,500 ↑Liver and kidney weight in F_1 rats	No higher doses in study

* Developmental effects are reported in Table 2 in Section 5.1.3.
↑=Statistically Significant Increase

5.1.4.1. CERHR 評価に対するデータの有用性

データは、DnOP の経口曝露がマウスにおいて最大 7500 mg/kg 体重/日までの用量で、検出可能な生殖への影響に関連しないことを示すのに十分なものである。適切な数のマウス（1 群あたり 20 対）に、十分な期間 DnOP を反復投与した。餌中の DnOP 濃度を分析した。生殖機能および精子の質を、出生前発生中に曝露させた F_1 マウスで評価したので、最も感度の高い時期に曝露させたマウスが評価されている。本試験の 1 つの懸念事項は、いくつかの出生後成熟影響（他のフタル酸類において最も感度の高い毒性指標であると考えられるもの）が評価されなかったことである。他の懸念事項は、病理組織学的影響が報告されていないこと、最高用量群の F_1 マウスしか検査しなかったこと、および低用量では剖検が為されていないこと等である。

5.2 総合評価

DnOP の健康影響を判断するためのヒトデータはない。DnOP や類縁構造を有する他のフタル酸類を用いたラットやマウスの毒性試験を含む実験の文献によると、ヒトへの潜在的有害性を判断するために、これらのデータを妥当なものとみなせる合理的根拠がある。

DnOP が、現在のところ医療機器に使用されていることを示すデータはない。DnOP への曝露は、C6-10 フタル酸類の商業用混合物に成分として 20%含まれていることに起因する。ヒトは家庭用品または消費者製品と接触することがあるだろうが、そうした接触での皮膚からの吸収量は低いと予想される。体内への吸収は食事由来であろう。食品中の含有は、食品包装からの移染、および環境中でのフタル酸類の消長や移動の痕跡を反映している可能性がある。他のフタル酸類と同様に、DnOP はモノエステルとして腸管から容易に吸収され、速やかに代謝・排泄される。

実験動物データは、DnOP がヒトに発生毒性ハザードをおよぼす可能性について確固たる判断を下すのに不十分である。発生影響の可能性を示唆する試験は、信頼性のある解釈をするには不十分なデザインであり、影響も非常に高い用量でのみ観察された。DnOP の主要な代謝物の一つである n-オクタノールの試験では、成長、生存率および発生への影響なしに、重篤な母体毒性が報告されている。DnOP について、発生毒性を示唆する用量より低い用量における肝臓への悪影響を示す適切なデータが利用可能であった。DnOP がエストロゲンの特性を示さないことを示すのデータがある。

DnOP の生殖毒性に関する実験データがある。このデータは、高用量（7500 mg/kg 体重/日）を混餌投与された成熟マウスには影響がないことを示している。ラットのデータは、成熟ラットで 350 mg/kg 体重/日までの混餌用量、および若齢ラットで 2800 mg/kg 体重/日までの強制経口投与用量において陰性だが、徹底的な評価と考えられる生殖系に関する試験が十分に行われていない。実験データは影響がないことを示しているが、全幅の信頼を持って、経口経路による

曝露が成熟ラットの生殖に有害でないと結論付けるには不十分である。後の生殖機能に関する発生中の DnOP 曝露の影響を評価した連続繁殖試験があるが、そのプロトコルでは二世代の評価が完全ではない。

5.3 専門家委員会の結論

DnOP 純品の商業使用は知られていない。しかしながら DnOP は、商業用 C6-10 フタル酸類混合物の約 20%を占めている。この商業用混合物は、様々な家庭用品や消費者製品に使用されている。DnOP は、食品包装用シーラントの間接食品添加物としての使用が認可されている。ヒトにおける DnOP 曝露および曝露経路に関する情報は非常に限られている。曝露および毒性情報の総合評価を下すために、当専門家委員会は、一般住民の DnOP への曝露量は DEHP 曝露量の 3～30 μg/kg 体重/日（DEHP 調査参照）以下であろうとの保守的な見積もり（つまり過大評価）をした。化学物質製造時の就業時曝露の研究では同様の手法がとられ、DEHP の測定濃度値を用いて、当該労働者への曝露は 286 μg/kg 体重/作業日未満であろうと推定されている。

高用量の DnOP を、ラットに腹腔内投与、あるいはマウスに強制経口投与した 2 件の試験によると、出生前の悪影響、あるいは死亡、成長遅延または奇形として現れる周産期の悪影響の可能性が示唆されている。しかしながら、同腹産仔数、出生仔体重および死亡率は、マウスに 7500 mg/kg 体重/日までを経口曝露させた連続繁殖試験では影響を受けなかった。主要な代謝物の一つである n-オクタノールは、ラットへの最大 1300 mg/kg 体重/日までの用量で発生毒性の兆候を示さなかった。これより高い用量では母動物が死亡した。データセットは、発生毒性の評価に不十分である。なぜならば、限定的試験デザインのため、両動物種における反応の一貫性を比較するための基準がとれないこと、ならびに用量反応関係の重要な評価および LOAEL や NOAEL の信頼性のある決定ができないからである。利用可能な試験は、非常に高用量での強制経口投与や腹腔内投与での発生毒性反応を示唆している。この発生毒性反応から、妊娠期または周産期の曝露による最小限の懸念が示唆される。

DnOP に関するマウスを用いた混餌曝露多世代試験が 1 件あり、7500 mg/kg 体重/日での曝露で陰性であった。影響がないことは、雄に 350 mg/kg 体重/日および雌に 403 mg/kg 体重/日という高用量の亜慢性曝露後に、生殖器官に組織学的影響が確認されなかったラットでの混餌試験により、厳密ではないが裏付けされている。さらに、2800 mg/kg 体重/日で 4 日間強制経口投与した若齢雄ラットには、精巣の損傷は観察されなかった。いずれの試験においても生殖への悪影響がなかったので、LOAEL を推定することはできない。マウスの生殖毒性 NOAEL は 7500 mg/kg 体重/日であり、ラットでは 350 mg/kg 体重/日である。

データは、DnOP の経口曝露が、マウスにおいて 7500 mg/kg 体重/日まで用量で、検出可能な生殖への影響と関連していないことを示すのに十分なものである。したがって当委員会は、成人の生殖器系への影響はほとんど無視できる懸念と考える。これらをもとに当専門家委員会は、

データベースは限られたもので、また不十分ではあるが、既存のデータは、DnOP がげっ歯類における生殖発生毒性物質であることを示していないと判断する。

5.4 必要とされる重要データ

必要とされる重要データは、ヒトが DnOP に曝露された場合、どの程度曝露されるかを判定するものである。DnOP は、主要な商業生産品で商業使用される C6-10 フタル酸類製品の重要成分の一つ（20%）である。もし、ヒトの生殖へのリスクを評価するためのデータの必要性が、フタル酸ジ-n-オクチル純品よりも DnOP 含有商業用混合物に焦点を当てるなら、公衆に役立つであろう。食品添加物としての DnOP の使用に関する情報は、DnOP 純品に対する必要とされる重要データがあるかどうかの判断に役立つであろう。