

議事次第

日時 平成22年2月22日(月) 16時～18時

場所 中央合同庁舎5号館(厚生労働省)5階共用第7会議室

議題

1 フタル酸エステル含有おもちゃ等の取り扱いについて

2 その他

<配布資料>

委員名簿、座席表

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1 フタル酸エステルのトキシコキネティクス及び毒性
別添2 おもちゃの Mouthing によるフタル酸エステルの曝露
別添3 リスクの試算

資料1-2 指定おもちゃに使用されるフタル酸エステルの規格基準の改正(イメージ図)

資料2 パブリックコメント等を踏まえた改正案の見直しについて
(平成 22 年 2 月 22 日)
別添 パブリックコメント一覧

参考資料 1 ポリ塩化ビニルを主成分とする合成樹脂製おもちゃにおける6種類のフタル酸エステル試験法(案)

参考資料 2 おもちゃの規格基準の改正並びに器具及び容器包装の規格基準の改正について(器具・容器包装部会 平成21年6月8日)

参考資料 3 食品健康影響評価について(厚生労働省発食安 1214 第 4 号 平成 21 年 12 月 14 日)

食品衛生法等抜粋

No.	氏名	フリガナ	現職
1	阿南 久	アナン ヒサ	全国消費者団体連絡会事務局長
2	井口 泰泉	イグチ タイセン	大学共同利用機関法人自然科学研究機構岡崎バイオサイエンスセンター教授
3	河村 葉子	カクルマ ヨコ	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
◎ 4	西島 正弘	ニシジマ マサヒロ	国立医薬品食品衛生研究所長
5	野田 衛	ノダ マモル	国立医薬品食品衛生研究所食品衛生管理部第四室長
6	早川 和一	ハヤカワ カズイチ	金沢大学医薬保健研究域薬学系教授
7	広瀬 明彦	ヒロセ アキヒコ	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター総合評価研究室長
8	堀江 正一	ホリエ マサカズ	大妻女子大学家政学部食物学科食安全学教室教授
9	松岡 厚子	マツオカ アツコ	国立医薬品食品衛生研究所療品部長
10	山本 都	ヤマモト ミヤコ	国立医薬品食品衛生研究所安全情報部第三室長
11	鱈 渕 英 機	ワニブチ ヒロキ	大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

◎は部会長

(平成22年2月22日)

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
 器具・容器包装部会座席表
 日時：平成22年2月22日（月） 16:00-18:00
 場所：中央合同庁舎5号館 共用第7会議室

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

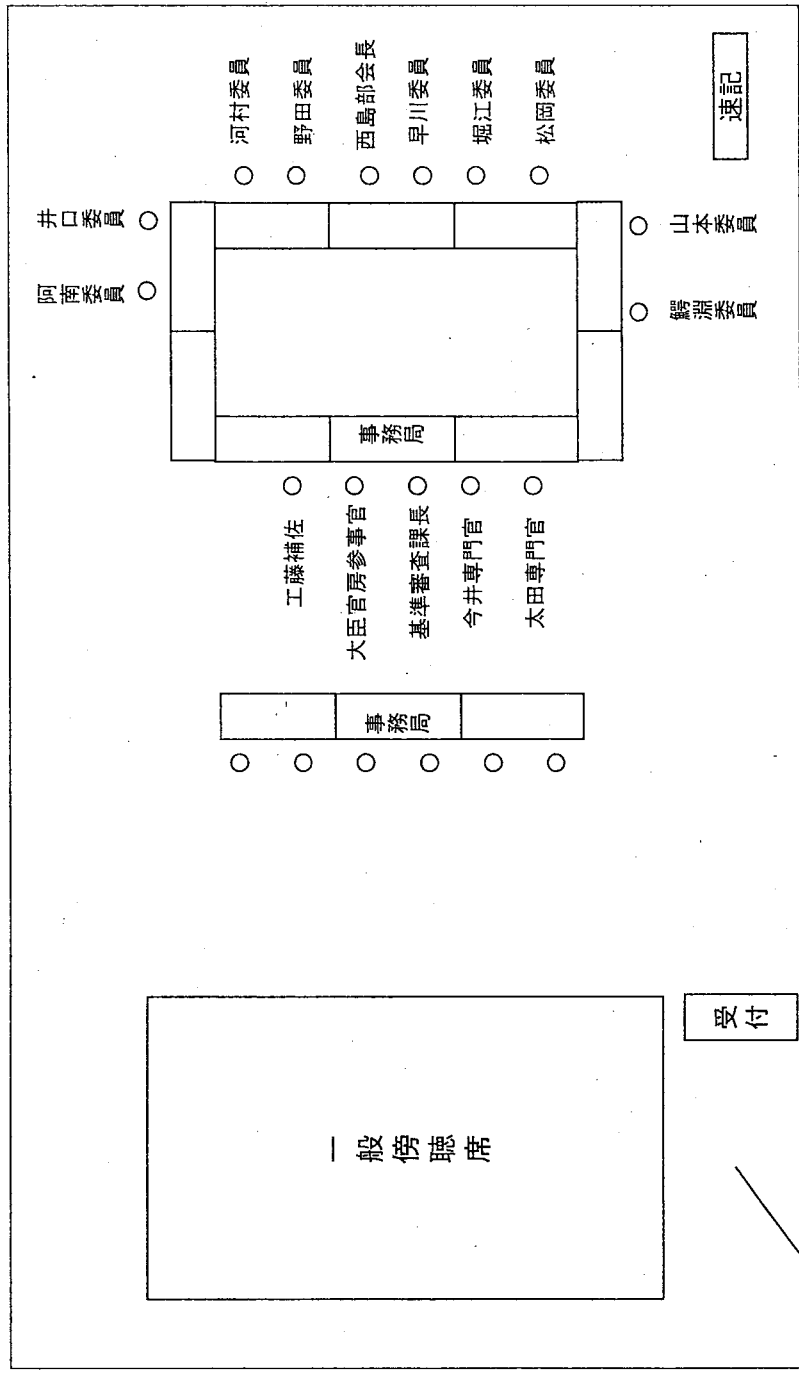
1 はじめに

フタル酸エステルは、ポリ塩化ビニルを主成分とする合成樹脂の可塑剤として汎用される化学物質である。

フタル酸エステルの一部については、胎児や乳幼児が多量の暴露を受けたときの毒性、特に生殖発生毒性が疑われたため、平成14(2002)年8月、食品衛生法に基づくおもちゃの規格基準が改正され、規制の強化が図られた。すなわち、乳幼児(6歳未満)が接触することによりその健康を損なうおそれがあるものとして厚生労働大臣が指定するおもちゃ(以下「指定おもちゃ」という。)について、フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)(DEHP)を原材料として用いたポリ塩化ビニルを主成分とする合成樹脂の使用が禁止され、さらに、指定おもちゃのうち歯固め、おしゃぶりなどの乳幼児が口に接触することをその本質とするおもちゃについては、フタル酸ジイソノニル(DINP)を原材料として用いたポリ塩化ビニルを主成分とする合成樹脂の使用も禁止された。

一方、EUでは、1999年12月、おもちゃ・育児用品のうち3歳未満の子どもが口に入れることを意図したものについて、DEHP、DINP、フタル酸ジ-n-ブチル(DBP)、フタル酸ジイソデシル(DIDP)、フタル酸ジオクチル(DNOP)又はフタル酸ベンジルブチル(BBP)を含有するポリ塩化ビニル製のものの販売が暫定的に禁止された。その後2005年12月に、恒久措置として、おもちゃ・育児用品のうち、可塑化された材料についてDEHP、DBP及びBBPを0.1%を超える濃度で含有してはならないとし、さらに、このうち口に入るものについてDINP、DIDP及びDNOPの使用も同様に規制するという指令が公布され、2007年1月から施行されている。

また、米国では、2008年8月、消費者製品安全性改善法により、おもちゃ・育児用品についてDEHP、DBP又はBBPを0.1%を超える濃度で含有してはならないとし、さらに、おもちゃのうち口に入るもの及び育児用品についてDINP、DIDP又はDNOPを0.1%を超える濃度で含有してはならないとする法規制が成立し、2009年2月10日から施行されている。なお、これらの規制の遵守を確保



するため、第三者による検査を義務づける制度が導入され、2010年2月に施行されることとなっていたが、2009年12月、施行を延期（期限未定）することとされた。

このように、EU及び米国においては、規制の対象とするフタル酸エステルの種類等が拡大されてきていることを踏まえ、我が国の現在の規制を見直す必要があるか検討することとし、当部会において審議を行った。

なお、フタル酸エステルは食品用の器具・容器包装にも使用されているが、食品用の器具・容器包装に係るフタル酸エステルの使用規制については、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項の規定に基づき、平成21年12月14日付けで食品安全委員会に食品健康影響評価が依頼されているところであり、同委員会の評価結果を待って取りまとめることとする。

2 審議結果

審議に当たり、まず、日欧米のおもちゃに関するフタル酸エステルの使用規制の経緯とその背景について整理した後、

- ①フタル酸エステルのトキシコキネティクス及び毒性
- ②おもちゃのMouthingによるフタル酸エステルの曝露
- ③リスクの試算

について、それぞれ別添1、別添2及び別添3のとおり整理し、その上で、検討課題として、

- (1) 規制対象とするフタル酸エステルの範囲
- (2) 規制対象とする材料の範囲
- (3) 規格の限度値
- (4) 代替物質に関する情報収集
- (5) 規制の拡大に伴う実施上の留意点

について検討した。審議では、フタル酸エステルの毒性及び曝露評価に関する有識者も招聘し、さらに、関係業界として(社)日本玩具協会の代表者からの意見聴取を行った。その後検討結果を中間的に取りまとめ、広くパブリックコメントを求めたところであり、寄せられた意見も踏まえて、以下のとおり、審議の結果を取りまとめた。

- (1) 規制対象とするフタル酸エステルの範囲

①DEHP、DBP、BBP

DEHPに認められた精巢毒性については、幼若ラットで感受性が高いこ

とが明らかとなっており、DEHPと同様に精巢毒性及び次世代での精巢発育異常が認められたDBP及びBBPについては、乳幼児への曝露について慎重に対応することが必要であると考えられる。これら3物質については、別添3に示したリスクの試算において、点推定法による最大曝露シナリオにおいて、おしゃぶりのような長時間にわたるMouthingを想定した場合はもちろん、長時間にわたるMouthingを想定しないおもちゃのみに使用された場合にも健康上問題となる曝露が起こる可能性を否定できないとされており、従来のDEHPと同様に指定おもちゃ全体について使用を禁止することが適当と考えられる。

②DINP、DIDP、DNOP

精巢毒性及び次世代での精巢発育異常は認められていないものの、一般毒性として肝臓等への影響が認められるDINP、DIDP及びDNOPについては、別添3に示したリスクの試算において、点推定法による最大曝露シナリオにおいては、いずれの物質も、おしゃぶりのような長時間にわたるMouthingを想定した場合には、健康上問題となる曝露が起こる可能性を否定できないとされていることから、おしゃぶりなどの乳幼児が口に接触することをその本質とするおもちゃについては、口に接触することをその本質とする部分への使用は禁止することが適当と考えられる。

EU及び米国では、これら3物質について、乳幼児が口に接触することをその本質とする部分だけでなく、口に入れられる部分についても使用を規制しているが、これら3物質については科学的な知見が不足している部分もあり、その規制は見直しが必要とされている。すなわち、米国ではこれら3物質のおもちゃ等への使用禁止については、暫定措置として、これらについての健康影響等について詳細な評価を行うべく、Chronic Hazard Advisory Panelが2009年12月に設置され、2012年1月頃までに結論を出すとしている。また、EUにおいては、これら3物質については再評価を行うこととしており、2010年1月までに評価を終え、その結果に従って必要な規制の見直しを行うとされていたが、2010年2月現在未だ結論は公表されていない。一方、我が国では、おしゃぶりなどの乳幼児が口に接触することをその本質とするおもちゃ以外の指定おもちゃには、これまで規制されていなかったDINPやDNOPが使用されている実態があり、DINPやDNOPの使用が禁止されると、安全性がまだ評価されていない他の代替可塑剤の使用が促進されることになるとする懸念も指摘されている。以上のような欧米の状況及び国内の状況を踏まえ、指定おもちゃのおしゃぶりなどの乳幼児が口に接触することをその本質とするおもちゃの口に接触する

ことをその本質とする部分以外に使用される DINP、DIDP 及び DNOP については、現在、食品安全委員会に依頼されているフタル酸エステルに関する食品健康影響評価の結果を踏まえて、結論を得ることとする。

また、その他の代替物質については、今後の海外の動向や使用状況を注視しながら、安全性に関する情報を調査・分析し、必要があれば規制の検討を行うことが必要である。

(2) 規制対象とする材料の範囲

食品衛生法における現行の規制では、ポリ塩化ビニルを主成分とする合成樹脂を規制対象の材料として規定している。フタル酸エステルは主にポリ塩化ビニルの可塑剤として60%程度までの配合割合で使用されているが、その他の一部の材料に可塑剤として使用されている実態がある。EUでは規制対象とする材料を「可塑化された材料 (Plasticised Material)」とし、また米国では規制対象とする材料について法律には明示的に規定していないが、2009年8月に公表されたStatement of Policy: Testing of Component Parts With Respect to Section 108 of the Consumer Product Safety Improvement Act において、フタル酸エステルを含む可能性のある材料として「可塑化された構成部品 (Plasticized Component Parts)」を規制に基づく試験の対象とするとしている。

以上のような使用実態、欧米の規制状況を踏まえ、規制の対象とする材料の範囲は、ポリ塩化ビニルを主成分とする合成樹脂に限定せず、「可塑化された材料」とすることが適当と考える。

なお、「可塑化された材料」とは、可塑剤が使用された材料をいう。ここでいう「可塑剤」とは、樹脂に対して、その成形加工を容易にし、もしくは、柔軟性を与えるために、樹脂の分子鎖間に入り込むように配合される添加剤である。

(3) 規格の限度値

我が国では指定おもちゃについて、これまで、ポリ塩化ビニルを主成分とする合成樹脂に DEHP 及び DINP を使用することを禁止し、その遵守を確認する方法として、0.1%を超えて含有することを確認できる分析法により管理してきた。EU及び米国の現行の規制においても、0.1%を限度値としており、我が国と同レベルで管理している。これは材質への製造工程からのコンタミネーション等を考慮したものである。

今回、規制対象とするフタル酸エステルの範囲、規制対象とする材料の範囲を拡大することに合わせ、規制の限度値については、「0.1%以下」と明記す

ることが国際整合の観点から妥当であると考ええる。

なお、「0.1%以下」という限度値を設定する場合、EUでは、フタル酸エステル類全体の総和として0.1%以下という相加的な制限を課しているが、この限度値が安全性評価から導かれたものではなく、可塑剤としての意図的な使用を規制する趣旨であるので、米国と同様に、個々のフタル酸エステルごとに0.1%以下という制限を課す対応で十分と考える。

(4) 代替物質に関する情報収集

EU及び米国では、使用を禁止した6物質以外の代替可塑剤についても、今後調査等を行い、必要な場合には規制の見直しを行うとされている。我が国においても、代替物質については、海外の動向や使用状況もみながら、今後、必要な規制の見直しを行うことが適当と考える。

(5) 規制の拡大に伴う実施上の留意点

今回の見直しにより、規制対象とするフタル酸エステル及び材料の範囲が拡大されるが、フタル酸エステルの主たる使用はポリ塩化ビニルの可塑剤としての使用である。また、フタル酸エステルは、ポリプロピレンやポリエチレン等一部のポリオレフィン類の重合時に触媒として使用されている実態があるが、こうした使用は、可塑剤としての使用ではなく、極めて微量な使用(数ppm程度)であり、この規制の限度値を超えることはない。このようなフタル酸エステルを可塑剤として、又は大量に使用している可能性の低い合成樹脂等については、輸入時等に必要以上に検査を求めることのないようにすべきとの指摘があった。

規制の円滑な実施のためには、安全性を確保しつつ、事業者に対し過度な負担とならないよう配慮することが必要と考える。

以上、審議の結果、当部会では、おもちゃに係るフタル酸エステルの規格基準の見直しについて、以下のとおり、取りまとめた。

① 以下の規格基準の改正を行うことが適当と考える。

○指定おもちゃに対して使用を禁止するフタル酸エステルの種類を2物質(DEHP、DINP)から6物質(DEHP、DINP、DBP、BBP、DIDP、DNOP)に拡大する。ただし、おしゃぶりなどの乳幼児が口に接触することを本質とするおもちゃの乳幼児の口に接触することをその本質とする部分以外に使用されるDINP、DIDP及びDNOPの規制のあり方については、食品安全委員会の評価結果を待って検討する。

○規制の対象とする材料をポリ塩化ビニルを主成分とする合成樹脂に限定せず、可塑化された材料からなる部分に拡大する。

○規制対象とするフタル酸エステルの限度値については、0.1%を超えて含有してはならないものとする。

② 代替物質についての情報を収集するとともに、必要により、規制の見直しを行う。

③ 規制を実施する際には安全性を確保しつつ、事業者にとって過度な負担とならないような運用を行うべきである。

(参考)

○ 審議経過

平成20年11月5日薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会器具・容器包装部会

平成21年2月13日薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会器具・容器包装部会

平成21年2月27日厚生労働大臣より、薬事・食品衛生審議会におもちゃ等の規格基準の一部改正について諮問

平成21年4月10日薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会器具・容器包装部会

平成21年6月8日薬事・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日薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会器具・容器包装部会

○ 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会器具・容器包装部会委員(◎は部会長)

阿南久	全国消費者団体連絡会事務局長
井口泰泉	大学共同利用機関法人自然科学研究機構岡崎バイオサイエンスセンター教授
河村葉子	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
◎西島正弘	国立医薬品食品衛生研究所長
野田衛	国立医薬品食品衛生研究所食品衛生管理部第四室長
早川和一	金沢大学医薬保健研究域薬学系教授
広瀬明彦	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター総合評価研究室長
堀江正一	大妻女子大学家政学部食物学科食安全学教室教授
松岡厚子	国立医薬品食品衛生研究所療品部長
山本都	国立医薬品食品衛生研究所安全情報部第三室長
鰐淵英機	大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

<平成20年11月5日部会まで>(任期終了時の職位を記載)

菅野純	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター毒性部長
品川邦汎	岩手大学農学部教授
望月恵美子	山梨県衛生公害研究所生活科学部長

<平成21年4月10日部会まで>(任期終了時の職位を記載)

棚元憲一	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
土屋利江	国立医薬品食品衛生研究所療品部長

フタル酸エステルのトキシコキネティクス及び毒性

フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)(DEHP)、フタル酸ベンジルブチル(BBP)、フタル酸ジ-n-ブチル(DBP)、フタル酸ジイソノニル(DINP)、フタル酸ジisonデシル(DIDP)、フタル酸ジオクチル(DNOP)に関するトキシコキネティクスおよび毒性情報についての情報収集を行い、リスク評価に資するための情報の整理を行った。毒性情報の収集にあたって、DEHPについては、2000年の食品衛生調査会毒性部会・器具容器包装部会合同部会の際に取りまとめられたDEHPの毒性評価文章を、その他のフタル酸エステルについては米国国家毒性プログラム-ヒト生殖リスク評価センターの専門家委員会報告書及びモニタグラフを、また各フタル酸エステルのヒトへの影響に関しては、昨年公表されたMatsumotoら(2008)の総説を基に最新情報を適宜追加し、トキシコキネティクスおよび毒性情報を整理した。

なお、これらの物質の内分泌かく乱物質様の作用やその可能性については、現時点で得られた知見ではその評価は定まっておらず、女性ホルモン受容体親和性で見限りではDEHPでのそれより弱いことが知られるのみである。従って引き続き新規知見の情報収集に努めることとするが、前回その詳細評価を待たずとも従前の生殖発生毒性や一般毒性に対する影響を検討することで、リスク管理上の評価が行われたDEHPとDINPに対して、今回BBP、DBP、DIDP、DNOPについてこれらと同程度のリスク管理が必要であるかどうかを比較判定するという観点に立てば、生殖発生毒性や一般毒性に対する影響を中心に検討することで差し支えないと判断した。

一方、近年、妊娠母動物あるいは性成熟期にDEHP、BBP、DBPを複合暴露することにより、雄性生殖器の発育不全やテストステロン生成レベル抑制に対して相加作用を示すという知見が報告されているが、これら相加性の情報は断片的でその毒性学的意味付けは定量的評価も含めて今後の課題であり、本章では各研究報告で得られている知見をそれに資するために整理することとした。

1. Di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP)

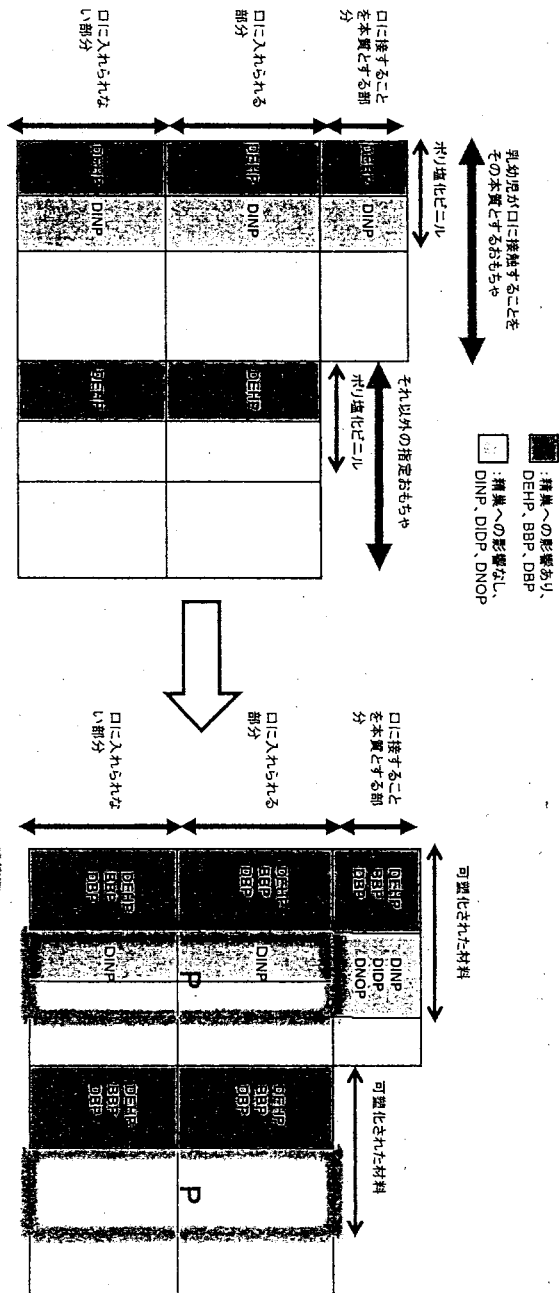
(1) トキシコキネティクス

ラットにおいて皮膚からの吸収は遅く、皮膚適用7日後でも適用量の86%が適用部位に残っていた(Melnick et al. 1987; Elsisi et al. 1989)。消化管吸収について、吸収には大きな種差があるとされており、2 g/kg強制経口または混餌



指定おもちゃに使用されるフタル酸エステルの規格基準の改正(イメージ図)

資料1-2



投与したラットにおいては90%以上が尿中に排泄されると報告している(Williams and Blanchfield 1974)。餌に混ぜたDEHP (1,000-12,000 ppm)のほとんどは吸収された(Arther D. Little Inc. 1983)。マーモセットにおける吸収はラットと比べて少なく、100-2000 mg/kgで約45%と推定されている(Rhodes et al. 1986)。多くの場合、DEHPは小腸内のリパーゼあるいは小腸組織内の加水分解酵素により加水分解され、フタル酸モノ(2-エチルヘキシル)(MEHP)および2-ethylhexanolとなった後に吸収されると考えられる(Lhuguenot and Cornu 1993)。DEHPの加水分解酵素活性は胆汁、消化管内容物、また消化管組織に存在している。消化管組織での活性はマウス>ラット>モルモット>ハムスターの順で高い(Albro and Thomas 1973)。また、消化管粘膜での活性は、ヒトはラットと同程度、フェレットで低かった。例数は少ないがヒト消化管でもフェレットと同じかそれ以下の活性を有している(Lake et al. 1977)。カニクイザルではラットやマウスと比較して消化管でのDEHPの分解活性は低い(Astill 1989)。従って、吸収に種差が生じた理由は腸内リパーゼ活性に差があることにより、DEHPの加水分解に差が生ずることによると考えられる。志願者に30 mgのDEHPを経口投与したところ、24時間以内に投与したDEHPのうち約13% (11-15%)が代謝物として尿中に排泄された(Schmid and Schlatter 1985)。同じ志願者に10 mgを4日間投与した場合も同様の結果が得られた。但し、彼らは糞中への排泄量は調べておらず、胆汁中排泄も想定されることから、吸収率はこれ以上であると推定される。この結果はヒトでのDEHPの消化管吸収はラットより少ないが、マーモセットと同じ程度であることを示唆している。

臓器や組織中への有意な蓄積性はいずれの種においても認められていない。1000 ppmのDEHP (14C-carbonyl)を餌に混ぜてラットに反復投与したところ5週間後には肝及び脂肪中濃度が定常状態に達しており、それぞれの組織中濃度は35-50 ppm及び4-9 ppmであった(Woodward et al. 1986; Woodward 1988)。一方、投与を停止すると3週間後には肝臓中には検出できなくなったが、脂肪組織中には3 ppmの濃度で残っていた。DEHP及びそのモノエステル体代謝物は胎盤を通過する。また、母乳中へも移行する(NTP and NIEHS 1999)。

DEHPの血中半減期はヒトで28分と報告されている(Rubin and Schiffer 1976)。また、血清中DEHPの50%が32分で消失すると報告されている(Lewis et al. 1978)。DEHPを18-38 mg/dL含む血小板濃縮液を投与された患者の血漿中レベルは0.34-0.83 mg/dLであり、24時間以内の排泄の60-90%が尿中に認められた。また、95-174 mgのDEHPを注入された癌患者では尿中代謝物の約80%がグルクロニドであった(Peck and Albro 1982)。

ヒトへの暴露の研究でDEHPの一次、二次代謝物(MEHP、5-OH-MEHP、5-oxo-MEHP)の測定結果から、これらの産生、排出には年齢により差があり、特に若齢の子供で、5-OH-MEHPと5-oxo-MEHPの比率がMEHPに比較して高いことが報告されている。また、乳幼児では低い糸球体濾過率による低い腎臓のクリアランスと未熟なグルクロン酸抱合能により、毒性のある代謝物の体内量を増やす可能性があることを指摘している。また、遊離のDEHPの酸化的代謝物が母乳や羊水中に存在することから、それらが追加のリスクとなる可能性があること、また、新生児及び乳幼児では消化管のリパーゼだけでなく、母乳中のリパーゼも加わって、総合的にDEHPの消化管からの吸収を決定するだろうと予測し、さらなる詳細な研究が必要であるとしている(NTP 2006)。

(2) 一般毒性

DEHPの急性毒性は弱く、経口LD₅₀値は、30 g/kg以上(マウス)、25 g/kg以上(ラット)、経皮LD₅₀値は、10 g/kg(モルモット)、25 g/kg(ウサギ)であった(IPCS (WHO) 1991)。

雌雄SDラットに、DEHPを0、50、500、5000 ppmの濃度で13週間間断投与した結果、5000 ppm群で雌雄とも肝細胞肥大が認められた。雄では500 ppm以上の群で精巣のセルトリ細胞の空胞化が認められた。この結果、DEHPのNOAELは50 ppm(3.7 mg/kg)であった(Poon et al. 1997)。

幼若Long-Evans雄ラット(生後21日)にDEHPを0、1、10、100、200 mg/kgの用量で14日間投与したところ、血清のLH、テストステロンの値に変化は見られなかったが、精巣のライディッシュ細胞のテストステロン産生が100 mg/kg以上の投与群で減少した。また、生後35日のラットにDEHPを同様に投与したところ、同じく血清のLH、テストステロンの値に変化は見られなかったが、精巣のライディッシュ細胞のテストステロン産生がより低用量の10 mg/kg以上の投与群で減少し、17β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ活性の減少を伴っていた。一方、雄生後28日のラットにDEHPを28日間投与したところ、血清テストステロンとLHの増加が10 mg/kg以上の投与群で認められ、精巣のライディッシュ細胞のテストステロン産生が10 mg/kg以上の投与群で増加した。一方、さらに成長した生後62日のラットにDEHPを28日間投与しても、血清のテストステロン、LH、精巣のライディッシュ細胞のテストステロン産生に影響は認められなかった。これらの結果、幼若ラットはDEHPに対する精巣への感受性が高く、投与時期、期間により影響が異なることが明らかとなった。さらに、同じ著者らのグループはLong-Evans雄ラット(生後21日)にDEHPを10または100 mg/kgの用量で70-100日間投与すると、精巣のライディッシュ細胞の数とDNA合成の増加が10または100

mg/kg 群で認められたことを報告している。これらの実験から、LOAEL は 10 mg/kg、NOAEL は 1 mg/kg と判断された(Akingbemi et al. 2001; Akingbemi et al. 2004)。

F-344ラットにDEHPを104週間以上混餌投与 (0, 100, 500, 2500, 12500 ppm (雄: 0, 5.8, 28.9, 146.6, 789.0 mg/kg; 雌: 0, 7.3, 36.1, 181.7, 938.5 mg/kg) した結果、雌雄の腎臓重量の増加が2500ppmでみられたことから、慢性毒性試験におけるNOAELは500ppm(雄: 28.9mg/kg;雌: 36.1mg/kg)と判断された(Moore 1996)。

NTPによる2年間の発がん性試験で雌F344ラット(DEHPを6000または12000ppmで飼料に添加)と雌雄B6C3F1マウス(DEHPを3000または6000ppmで飼料に添加)に肝発がん性が認められた(NTP 1982a)。なお、IARCは2000年にDEHPはGroup3(ヒトに対して発がん性があると分類出来ない)と判定している(IARC 2000)。

(3) 生殖毒性

生後3日の雄SDラット新生仔にDEHPを0, 20, 100, 200あるいは500 mg/kg bwの用量で単回経口投与した結果、24時間後の精巣で多くの異常な大型多核(2-4核)の雄性生殖細胞が100-500 mg/kg群で認められた。また、セルトリ細胞の増殖の減少が100 mg/kg以上の群で認められた。この結果、NOAELは20 mg/kg bwであった(Li et al. 2000)。

NTPにより多世代試験が実施されている(NTP 2004)。SDラットにDEHPを0, 10, 30, 100, 300, 1000, 7500または10000ppmの濃度で飼料に添加して、F₀: 交配6週前から出産を通しF₁離乳後2週まで、F₁: 離乳後から交配・出産を通しF₂離乳後2週まで、F₃: 離乳後から剖検時まで混餌投与した。なお、Controlの0ppm群では実際には、飼料中に1.5ppmのDEHPが含まれていた。10000ppm群ではF₂を得ることが出来なかったため、F₁で実験を終了した。DEHPのF₀でのDEHP摂取量は、0.12, 0.78, 2.4, 7.9, 23, 77, 592, 775 mg/kg、F₁では、0.09, 0.48, 1.4, 4.9, 14, 48, 391, 543 mg/kg、F₂では0.1, 0.47, 1.4, 14, 46, 359 mg/kgであった。その結果、体重増加抑制が7500ppm群のF₁、F₂の雄で、10000ppm群のF₀、F₁の雌雄でそれぞれ認められた。臓器重量の変化が、肝、腎、雄副生殖器官で認められている。肝の絶対及び相対重量増加が、1000ppmのF₁雄、7500ppm群のF₀、F₁、F₂、F₃雄、10000ppmのF₀雄で認められた。雌では7500ppm群で全ての世代で肝の絶対及び相対重量増加が認められた。腎の絶対及び相対重量の増加が7500ppm群のF₀、F₁、F₂雄、F₀雌で、10000ppm群の雌雄F₀で認められた。10000ppm群の腎絶対重量がF₁雌で増加した。精巣及

び精巣上体の絶対及び相対重量の減少が7500ppm群のF₁、F₂、F₃雄で、10000ppm群のF₀、F₁雄でそれぞれ認められた。組織学的には精細管の萎縮(生殖細胞の減少、セルトリ細胞のみ存在の精細管等)が10000ppm群のF₁雄、7500ppm群のF₁及びF₂雄で認められた。精巣上体では剥がれ落ちた上皮と遺残体が10000ppm群のF₀雄で、7500と10000ppm群のF₁雄で、7500ppm群のF₂雄でそれぞれ認められた。肝細胞肥大が10000ppm群のF₀とF₁動物で、7500ppm群のF₀、F₁、F₂動物で、1000ppm群のF₁、F₂動物でそれぞれ認められた。しばしば、慢性腎盂腎炎を伴う尿細管の拡張と鉍質沈着が1000ppm群のF₁動物で、7500ppm群のF₁、F₂動物で、10000ppm群のF₁動物でそれぞれ認められた。副腎皮質の空胞化が7500ppm群のF₁動物で、10000ppm群のF₀、F₁動物でそれぞれ認められた。生殖毒性は7500ppmと10000ppm群で認められた。7500ppm群以上のF₁で母体当たりの児の減少が認められた。10000ppm群ではさらに児の体重減少が認められた。雄の肛門生殖突起間距離(AGD)は7500ppm群以上のF₁で減少した。10000ppmのF₁群の交配では児は生まれなかった。7500ppm群のF₂では児の体重、AGDがF₁と同様に減少した。7500ppm群のF₂では妊娠率の減少が認められ、F₃のAGDが減少した。剖検で7500ppm以上の群で精子の減少が認められた。7500ppm以上の群で精巣及び精巣上体重量が減少したが、300及び1000ppm群でも少数例の精巣と精巣上体の小型化が認められ、実験施設の背景データを超えていた。これらの結果、NTPのexpert panelは本試験の生殖発生毒性のNOAELは100ppm(3-5 mg/kg)とした(NTP 2006)。

雌雄のCD-1マウスに0.01, 0.1または0.3%のDEHPを含む飼料を与えながら交配実験を行ったところ、0.1%投与群で出産回数、母体当たりの出産生児数及び生児出生率の低下を認めたことから、LOAELは144 mg/kg(0.1%)、NOAELは14 mg/kg(0.01%)とされている(Lamb et al. 1987)。

DEHPは新生児期のラットセルトリ細胞に対して影響を及ぼす。生後6日のSDラットにDEHPを500 mg/kg以上で5日間経口投与し、精巣重量の低下を伴ったセルトリ細胞数の減少を認めたが、200 mg/kgでは影響は見られなかった(Dostal et al. 1988)。セルトリ細胞は生後10-14日までに細胞分裂を終了するため、生後2日のSDラットの精巣から調製したセルトリ細胞及び原生殖細胞の共培養系を用いてMEHPの作用が検討された(Li et al. 1998)。MEHPは用量依存的なセルトリ細胞からの原生殖細胞の分離を引き起こすと共に、セルトリ細胞の増殖を抑制した。また、MEHPはFSH刺激によるセルトリ細胞の増殖を抑制したが、MEHPのセルトリ細胞の増殖抑制に対するcAMPの添加効果は認められなかった。これらのことから、新生児期にラットがMEHPに暴露されるとセルトリ細胞数の減少を招き、その結果成熟期での精子形成減少を生じ

ることが推定される。

一方、2歳未満の若いカニクイザルにDEHPを500 mg/kgで14日間投与しても精巣に変化の見られないことを報告されている(Pugh et al. 2000)。また、マーモセットにおいても精巣毒性が発現していない(Kurata et al. 1998; Tomonari et al. 2006)。しかし、サルで精巣毒性の発現しないメカニズムが充分解明されていないことから、TDI設定にげっ歯類の無毒性量を用いることもまた適切であると考えられる(Koizumi et al. 2001)。

なお、環境省は DEHP (10,50,250ug/kg,1.25,40,50,100,200,1000mg/kg) を42日間強制経口投与した一世代試験の結果、影響が既に報告されている用量付近(100mg/kg)で F0 母動物の肝臓細胞腫大などの有意な所見が認められたと報告している

(<http://www.env.go.jp/chemi/end/speed98/speed98-19.pdf>)。

なお、DEHP を含む複数のフタル酸エステルを投与してその影響を検討したいくつかの研究が報告されている。SD ラットの妊娠 14-18 日に DBP と DEHP (それぞれ 500mg/kg) を混合投与した研究において、性成熟した雄の児を剖検した結果、DBP+DEHP の混合投与は、DBP または DEHP 単独の投与と比較して、尿道下裂や精巣上体不全、生殖器重量の低下、生殖細胞の変異などを相加的に増加させることが示された。また、生後 13 日での AGD 減少と、妊娠 18 日でのテストステロン生成、insl3 および cyp11a の遺伝子発現に、DBP・DEHP の相加的作用が認められた(Howdeshell et al. 2007)。

BBP、DBP、DEHP、フタル酸ジエチル (DEP)、フタル酸ジイソブチル (DiBP)、フタル酸ジペンジル (DPP) のテストステロン生成に対する複合作用を調べるために、それぞれのフタル酸エステルがテストステロン生成を同レベルに減少させるように投与量を設定し (DPP：最高投与量として 100 mg/kg、それ以外のフタル酸エステルは最高投与量として 300 mg/kg)、SD ラットの妊娠 8-18 日に単独または混合投与を行った研究では、混合投与において、胎児のテストステロン生成が相加的に減少することが示された(Howdeshell et al. 2008b)。

BBP、DBP、DEHP、vinclozolin、procymidone、prochloraz、linuron のテストステロン生成に対する相加的な作用を調べるために、SD ラットの妊娠 14-18 日に単独または混合投与を行った。混合投与のそれぞれの最高投与量を BBP (150 mg/kg)、DBP (150 mg/kg)、DEHP (150 mg/kg)、vinclozolin (15 mg/kg)、procymidone (15 mg/kg)、prochloraz (35 mg/kg)、linuron (20 mg/kg) とし、0、25、50、75%の投与量を用いて比較を行った。これらの物質は、①テストステロン生成の抑制 (BBP、DBP、DEHP)、②アンドロゲン受容体アンタゴニズム (vinclozolin、procymidone、prochloraz、linuron) という異

なるメカニズムによって抗アンドロゲン作用を示すと考えられているが、これらの物質の混合投与についても、AGD の減少や乳頭保持など作用は相加的であった(Rider et al. 2008)。

Wistar ラットの妊娠 13-21 日に DEHP 単独(150mg/kg)、DBP 単独 (100、500mg/kg)、または、DEHP (150mg/kg) +DBP (100mg/kg) の混合投与を行った結果、胎児の精巣テストステロンレベルの減少が DBP の 500mg/kg 投与及び DEHP+DBP の混合投与で認められた。DEHP+DBP の混合投与は、精細管の径の減少や、原生殖細胞の多核細胞化などを引き起こしたが、単独投与では認められなかった(Martino-Andrade et al. 2008)。

ヒトへの影響としては、DEHP(MEHP)の暴露が精液量の減少、精子の形態異常の増加(Zhang et al. 2006)、血中フリーテストステロン量の減少(Pan et al. 2006)、精子の DNA 損傷の増加(Hauser et al. 2007)に関与していることが示唆されている。Colon らは、プエルトリコの女兒にみられる乳房の早熟と DEHP(MEHP)暴露とに相関関係があると報告している(Colon et al. 2000)。また、DEHP(MEHP)暴露 が子宮内膜症(Cobellis et al. 2003; Reddy et al. 2006)や在胎期間の短縮(Latini et al. 2003)と関連しているという報告もある。

(4) 発生毒性

DEHP をICR マウスに妊娠0-18日に0, 0.05, 0.1, 0.2, 0.4, 1.0% (0, 70, 190, 400, 830, 2,200 mg/kg)混餌投与した結果、400mg/kg以上の投与で生存胎児の体重減少、奇形児の増加が認められ、NOAELは70mg/kgとされた(Shiota et al. 1980; Shiota and Nishimura 1982)。CD-1マウスの妊娠0-17日に0.025, 0.05, 0.1または0.15%のDEHPを含む飼料を与えたとき、0.1% (191 mg/kg)以上の投与量で胚死亡の増加がみられ、0.05% (91 mg/kg)以上の投与量で形態異常胎児の増加が認められことから、LOAELは91 mg/kg(0.05%)、NOAELは44 mg/kg(0.025%)とされている(Tyl et al. 1988)。なお、環境省はDEHP (10,50,250 ug/kg, 1.25,40,50,100,200,1000 mg/kg)を42日間強制経口投与した一世代試験の結果、50ug/kgにおいてF₁雌の血清中FSH濃度の高値が得られたが、生理的変動の範囲内であると考えられたと報告している (<http://www.env.go.jp/chemi/end/speed98/speed98-19.pdf>)。

ヒトの児についての調査から、妊婦のDEHPを含むフタル酸エステル類の代謝物の量と男児の生殖器官の発達間に有意な関連性があることが最近報告された(Swan 2008)。

(5) その他

DEHP を周産期の Nc/Nga マウスに 100µg/匹の用量で腹腔内投与し、生後

8週の子豚の耳にアレルゲンを注射したところ、アレルギー反応が増加したとの報告が有る(Yanagisawa et al. 2008)。また、室内の塵中の DEHP 量と子供の子息との間に有意な相関が認められたとの報告があり(Kolarik et al. 2008)、DEHP による生殖・発生毒性に加えて、アレルギーとの関係にも注意しておく必要があると思われる。

なお、2000年の厚生省生活衛生局食品化学課長通知(平成12年6月14日 衛化第31号)のDHEPの評価においては、「フタル酸エステル類については内分泌ホルモン様の作用及びそれに基づく生体障害の可能性が問われている。DEHPにおける内分泌かく乱の可能性の如何は今後の研究を待たなければならぬが、in vitro試験における最低作用濃度(10 μ M=3.9mg/kg)でも従来の精巣毒性で求められている無毒性量に較べて著しく低用量とは言えず、さしあたり一般毒性についてこれまでの毒性試験の評価方法で判断することは差し支えない」とされている。

2. Benzyl Butyl Phthalate (BBP)

(1) トキシコキネティクス

ラットにおけるBBPの経皮吸収は遅い(7日間で27%) (Elsisi et al. 1989)。一方、ラットのBBP経口投与では速やかに吸収されるが、2-200 mg/kgの投与で75%が吸収され、2000 mg/kgの投与では22%しか吸収されないことから、吸収量に限度があると考えられる(Eigenberg et al. 1986)。BBPは腓リパーゼや小腸のエステラーゼによって、速やかにモノエステルや他のフタル酸エステルに代謝されると考えられる。代謝物のフタル酸モノブチル(MBuP)とフタル酸モノベンジル(MBeP)の比率は5:3とされ(IPCS (WHO) 1999)、グルクロン酸抱合の後、尿中に排出される(Erickson 1965; Eigenberg et al. 1986; Mikuriya et al. 1988)。ラットの2000 mg/kg投与では、モノ体代謝物に対するグルクロン酸抱合体の比率が20 mg/kgの投与と比較して減少することから、グルクロン酸経路は高濃度投与で飽和すると考えられる。BBP及びその代謝物の排出は早く、約90%が24時間以内に排泄される。BBPの血中における半減期は10分で、モノ体代謝物の半減期は約6時間である。ラットにおけるBBPのトキシコキネティクス試験情報は概ね整っており、これらの試験結果は、ヒトのトキシコキネティクスにも応用できるものと考えられる。

(2) 一般毒性

動物における経口及び経皮投与のLD₅₀が2 g/kg bwを超えることから、急性

毒性は強くないと考えられる(IPCS (WHO) 1999)。

ラットにおける慢性・亜慢性混餌投与試験では、体重、腎臓、肝臓、精巣における毒性が認められている(Agarwal et al. 1985; Hammond et al. 1987; NTP 1997)。初期の毒性兆候として腎・肝臓の相対重量増加が120-151 mg/kg以上の投与で認められており、肝臓の病理学的変化は960 mg/kg以上の投与で、また腎臓の影響は500(雄)-1,200(雌) mg/kg以上で報告されている。貧血は500 mg/kg以上の投与でみられた。381 mg/kgの投与では膵臓に影響がみられ、膵臓もラットにおける標的器官である可能性がある。精巣、精囊、精巣上体及び前立腺の影響は1,338 mg/kg以上の投与で確認されている。ラットにおける吸入試験では、肝・腎重量の増加が最高用量の789 mg/m³(約150 mg/kg)でみられた(Hammond et al. 1987)。BBPはラットにおいて、弱いペルオキシソーム増殖誘引剤と考えられる。

B6C3F1マウスの2年間混餌投与の結果、体重の減少が1,029 mg/kg以上の投与でみられたが、生殖器を含むいずれの器官においても影響が認められていないことから(NTP 1982b)、マウスはラットよりBBPの毒性に対する感受性が低いと考えられる。イヌの90日間経口投与においても体重減少がみられたものの、精巣や肝臓に病理学的変化がなく(Hammond et al. 1987)、イヌのBBP毒性に対する感受性も低いと考えられる。B6C3F1マウスの2年間の混餌投与試験では、発がん性は認められず、雌の単核白血球数がわずかに上昇したのみであった(NTP 1982b)。一方、ラットの2年間混餌投与試験では、雄の腎臓重量増加および雌の腎症を根拠にLOELを120 mg/kg(雄)、300 mg/kg(雌)としている。また、500 mg/kg投与で雄に膵臓がんの兆候が認められ、1,200 mg/kgで雌の膵臓及び膀胱の発がん性に対し疑わしい結果が得られた(NTP 1997)。一般毒性を示す動物試験は十分に存在し、肝臓が第一の標的器官であると示唆された。

BBPを含むフタル酸エステル混合物の職業曝露は、呼吸器系・神経系の疾病及び発がんに関連があるとされている(IPCS (WHO) 1999)。また、PVC(通常BBPが含まれている)製フロアカバーからの屋内曝露が幼児の気管支閉塞のリスクと関係するという報告もある(Jaakkola et al. 1999)

(3) 生殖毒性

交配前2週間WUラットに強制経口投与した生殖毒性スクリーニング試験の結果、1000 mg/kgでは受胎能の低下及び精巣の病理学的変化が認められた(Piersma et al. 1995)。また、妊娠母体数および一腹当たりの生存児数の減少も1,000 mg/kgで認められたが、これらの影響が雌雄どちらの親の毒性に起因したのかは明らかに出来なかった。この試験における生殖のNOAELは500

mg/kgとされた。Wistarラットに混餌投与した1世代生殖毒性試験の結果、生殖に影響はみられなかった(TNO NaFRI 1993)。この試験におけるNOAELは418 mg/kg (雄) - 446 mg/kg (雌)とされた。一方、SDラットの2世代繁殖試験では、F₀・F₁の全身毒性及びF₁の受胎能低下が750 mg/kgで認められ、BBPの受胎能のNOAELは250 mg/kgとされた(Tyl et al. 2004)。

慢性・亜慢性試験で、精巣に組織学的影響が見られた最も低い投与量は、F344ラットの混餌投与で得られた1,338 mg/kgとされていたが(Agarwal et al. 1985)、SDラットの2世代繁殖試験 (F₀雄：交配前12週から投与；F₀雌：交配前2週から出産後21日まで投与・F₁雌雄：離乳後から投与)において、精巣・精巣上体・精囊への影響が500 mg/kgの投与でF₁ラットの思春期以降に確認された(Nagao et al. 2000)。また、F₀ラットの卵巣重量の減少も500 mg/kgのみであったことから、この試験における生殖器に対するNOAELは100 mg/kgとされた。DBPやその代謝物のMBuPの胎内暴露や新生児暴露が、後の生殖に関連するとされる報告(Wine et al. 1997; Mylchreest et al. 2000)からも判断されるように、感受性の高い時期のBBP投与による評価が重要とされ得る。なお、F344ラットに200 mg/kgを10週間混餌投与した結果、精子減少が認められた報告もあるが(NTP 1997)、回復期が精子数を評価するためには短過ぎた点と、同じラボで550 mg/kgを26週間投与し精子数に影響が認められなかった点(NTP 1997)からNOAELの設定に考慮されなかった。なお、上述2つの試験では受胎能に影響は認められなかった(NTP 1997; Nagao et al. 2000)。

B6C3F1マウスへの混餌投与では、2,058 mg/kgまでの投与で生殖器への影響がなく、ビーグル犬への混餌投与でも、1,852 mg/kgまでの投与で精巣への影響が認められなかった。以上の結果から、BBPのラットの受胎能に対するNOAELは250 mg/kg、生殖器に対するNOAELは100mg/kgと判断された。

なお、経済産業省の報告によると、BBP(100,200,400mg/kg)を1群あたり雌雄各24匹のCrj:CD(SD)IGSラットに2世代にわたって強制経口投与した結果、親動物では、100mg/kg投与で流産、精巣の精細管のびまん性萎縮、精巣上体の管腔内精子減少がみられた。また、400mg/kgで受胎率の低下と雄の包皮分離に遅延がみられ、NOAELは100mg/kg未満とされた。

(<http://www.meti.go.jp/report/downloadfiles/g30701d46j.pdf>) また、環境省は、BBP (2,12,60,300ug/kg, 40,100,200,400,500,1000,2000mg/kg)を42日間強制経口投与した試験の結果、影響が既に報告されている用量付近(500mg/kg)でF₁生存児数の減少、F₁雄の体重減少やAGD短縮などの有意な所見が認められたと報告している

(<http://www.env.go.jp/chemi/end/speed98/speed98-19.pdf>)。

なお、BBPを含む複数のフタル酸エステルを投与して際の複合影響につい

て検討した以下の研究が報告されている。

BBP (500 mg/kg)と除草剤である linuron (75 mg/kg)の精巣テストステロンに対する影響、生殖発生における影響、新生児 AGD と若年期乳輪数と成体時の生殖変化の関係を調べるために、BBP 単独、linuron 単独、linuron+BBP の併用投与を妊娠 15-19 日のラットに投与した。何れの投与でも精巣 T 及び P 低下、雄 AGD 短縮・乳輪数増加がみられたが、併用投与の作用は相加的であった。また、新生児の AGD や乳輪数増加は成熟期の AGD や乳頭保持、生殖器の奇形や生殖器官や組織の重量と有意に関連していた(Hotchkiss et al. 2004)。

ラットの妊娠 14-18 日に DBP 単独 (500mg/kg)、BBP 単独(500mg/kg)、DBP+BBP の混合 (それぞれ 500mg/kg)を投与した結果、生殖器の外表・内部奇形は DBP+BBP の混合投与が相加的に増加した。また、vinclozolin (50 mg/kg) + procymidone (50 mg/kg)、DBP (500mg/kg)+procymidone (50mg/kg)の混合投与でも尿道下裂や陰囊の増加などに相加作用が認められた[(Hotchkiss ら、出版予定)、(Gray et al. 2006; Howdeshell et al. 2008a; Rider et al. 2009)より要旨入手可]。

妊娠 8-18 日の SD ラットに単独または混合で BBP、DBP、DEHP、DEP、DiBP、DPP を (DPP : 100 mg/kg、それ以外は 300 mg/kg) 投与し、テストステロン生成に対する相加的な作用を調べる研究で、胎児のテストステロン生成は相加的に減少した((Howdeshell et al. 2008b);DEHP の項参照)。また、妊娠 14-18 日の SD ラットに単独または混合投与で BBP、DBP、DEHP、vinclozolin、procymidone、prochloraz、linuron 投与した研究で、AGD の減少や乳頭保持などの抗アンドロゲン作用は相加的であった ((Rider et al. 2008) ; DEHP の項参照)。

ヒトへの影響としては、MBuP または MBzP の暴露が精子濃度の低下、精子の運動性の低下(Duty et al. 2003; Hauser et al. 2006)、血中フリーテストステロン量の減少(Pan et al. 2006)に関与していると示唆されている。しかし、インヒビンBや卵胞刺激ホルモンの血中濃度はMBuPまたはMBzPの影響を否定している(Duty et al. 2005)。また、BBPの暴露が子宮内膜症と関連しているという報告もある(Reddy et al. 2006)。

(4) 発生毒性

BBPの発生毒性に対する試験では、妊娠6-15日または妊娠7-15日の高用量の経口投与において、児死亡および催奇形性が確認されている。これらの毒性は、投与量および発育年齢に依存する。SDラット及びWistarラットの発生毒性に対するNOAELは、420-500 mg/kgとされ、750 mg/kg以上の投与では、

出生前死亡の増加、胎児の成長遅延、外表・骨格・内臓奇形がみられた(Field et al. 1989; Ema et al. 1992)。投与期間を妊娠0-20日に延長した結果、Wistarラットの発生毒性に対するNOAELは185 mg/kgであった。

MBuP及びMBePのラットの催奇形試験(Ema et al. 1995; Ema et al. 1996a)においても、BBPを用いた試験(Ema et al. 1992)と同様の結果が得られ、MBuP及びMBePがBBPの毒性に関与していることが示唆されたが、MBuP及びMBePまたはBBPの間の毒性に対する量的比較はできていない。MBuPを用いたラットの試験では、1,000 mg/kgで移動精巣や精巣下降との関連が示唆された(Imajima et al. 1997)。これらの影響は、摂餌量減少によるものでなく化学物質そのものの毒性影響と考えられ(Ema et al. 1991)、胚吸収のメカニズムは黄体機能の低下によるプロゲステロンの減少と推定される(Ema et al. 1994)。

SDラットの2世代繁殖試験では100 mg/kgにおいてF₁児の体重低下が、また500 mg/kgにおいてF₁児のAGD短縮、精巣・精巣上体重量減少、FSHレベルの減少、精原細胞・精母細胞の減少がみられ、この試験における発生毒性のNOAELは20 mg/kgとされた(Nagao et al. 2000)。また、最近行われたSDラットの2世代繁殖試験では、250 mg/kgの投与でF₁・F₂児の絶対及び体重補正後のAGDの短縮がみられ、この試験におけるNOAELは50 mg/kgとされた(Tyl et al. 2004)。

CD-1マウスの母体及び発生毒性におけるNOAELは、182 mg/kgとされ、910 mg/kg (LOAEL) 以上の投与で胚吸収や出産前死亡、一腹当たりの生存児数減少、外表・骨格奇形がみられた(Price et al. 1990)。ウサギを用いた試験では、母体および生殖に対する毒性が10 mg/kgまでの投与で認められなかったが(Monsanto 1978)、最大耐量が定められなかったので、この試験結果の有用性には限界がある。

Wistarラットの交配・妊娠・授乳期間の低用量の飲水投与では1及び3 mg/L (0.14 及び0.385 mg/kg)で、出産後の児の死亡が増加した(TNO NaFRI 1998)。3 mg/Lの投与では再現性が得られ、LOAELは0.385 mg/kg (3 ppm)、NOAELは0.140 mg/kg (1 ppm)と判断された。しかし、これらの試験を行ったラポでは同時期に行った他の試験においても、非投与群を含む動物の生後0-4日の死亡数が多くっており、試験の信頼性に疑問が残る。また、投与群単位の統計処理では有意差が認められたものの一腹単位では有意差が認められていない。更に、Wistarラットを用いた類似飲水投与試験 (1 mg/L) (Sharpe et al. 1995; Ashby et al. 1997)や、異なる飲水投与試験 (1 ppm: 0.170 µg/kg; 3 ppm: 0.540 µg/kg) や混餌投与試験 (1 ppm: 0.11 µg/kg; 3 ppm: 0.34 µg/kg) においても、児の死亡に影響はみられなかった(Bayer AG 1998)。

以上の結果より、発生毒性のNOAELは、2世代繁殖試験で抗アンドロゲン作用の指標とされるAGDの減少がみられたことから、50 mg/kgと判断された。

なお、経済産業省の報告

(<http://www.meti.go.jp/report/downloadfiles/g30701d46j.pdf>) によると、BBP(100,200,400mg/kg)を1群あたり雌雄各24匹のCrj:CD(SD)IGSラットに2世代にわたって強制経口投与した結果、児動物は100mgで雄動物の体重の低値及びAGDの低値がみられ、NOAELは100mg未満と判断された。また、環境省は、BBP (2,12,60,300ug/kg, 40,100,200,400,500,1000,2000mg/kg)を42日間強制経口投与した試験の結果、影響が既に報告されている用量付近(500mg/kg)でF₁生存児数の減少、F₁雄の体重減少やAGD短縮などの有意な所見が認められたと報告している。なお、F₂: F₁雌と無処置雄との2次交配結果の体重増加量の低値 (60,300ug/kg)でも有意な反応が認められたが、その意義は今後の検討課題としている

(<http://www.env.go.jp/chemi/end/speed98/speed98-19.pdf>) 。

ヒトへの影響としては、母乳中のMBuP及びMBzP濃度と児の精巣停留には相関関係がないものの、児の性ホルモン結合グロブリン量、卵胞刺激ホルモン/フリーテストステロン比率、フリーテストステロン量との相関関係がみられた(Main et al. 2006)。また、母親の血中MBuP及びMBzP濃度がAGD/体重の低下に関与していたという報告もある(Swan et al. 2005)。

(5) その他

IPCSの評価では、BBPの遺伝毒性は明らかに陰性であるが、2次的な影響であると考えられる染色体異常誘発性に関する曖昧な結果が示されている(IPCS (WHO) 1999)。

3. Di-n-Butyl Phthalate (DBP)

(1) トキシコキネティクス

DBPは、げっ歯類に経口投与すると、小腸に分泌される膵リパーゼにより、モノエステル体であるMBuPに急速に加水分解される(Rowland et al. 1977)。このモノエステル体は消化管から素早く吸収され、肝臓、腎臓や脂肪組織に分布するが、その後、主にグルクロン酸抱合体として急速に尿中に排泄されると考えられる(Williams and Blanchfield 1975; Foster et al. 1982)。他のフタル酸エステル類の様に、霊長類の消化管内における加水分解能や吸収能が、ラットと比較して低いというデータは得られていない。

ラットに 30-40 mg/kg の DBP を経皮投与した結果、24 時間以内に 10-12% が尿中に排泄された (Elsisi et al. 1989)。ヒト及びラットの表皮膜を用いた *in vitro* 試験では、ヒトの皮膚では DBP の透過性がラットと比較して顕著に低いことが明らかとなっている (Scott et al. 1987)。

妊娠 14 日に ^{14}C -DBP を投与したラットの胎盤や胎児中の放射活性は、母動物の血清中放射活性の約 65% であった (Saillenfait et al. 1998)。母動物の血清、胎盤及び胎児中の主要な代謝物は MBuP であった。

ラットにおける DBP の組織分布については、組織への MBuP の取り込みメカニズムとして、拡散限界や pH トラッピングを組み込んだ PBPK モデルが Keys らにより開発されている (Keys et al. 2000)。このモデルは、げっ歯類のデータからヒトでの推定値を得るために作られたが、胎児や小児における推定値を算出するためのパラメータは含まれていない。

(2) 一般毒性

DBP の急性毒性は弱く、ラットにおける経口 LD_{50} は 8,000-20,000 mg/kg であることが報告されている (IPCS (WHO) 1997)。

生後 5-6 週のラット及びマウスを用いた反復混餌投与試験では、350 mg/kg 以上の用量で毒性影響が認められた (BASF 1992; Marsman 1995)。主な標的臓器は肝臓であり、ラットでは、シアン化物非感受性パルミチル CoA 酸化活性の増加に加え、病理組織学的にもペルオキシソームの増殖が確認されている。ラットでは、赤血球数やヘモグロビンの低下などもみられており、さらに、720 mg/kg 以上の投与により精細管萎縮や精子減少も認められた。DBP の反復投与毒性に関する最も低い NOAEL は、Wistar ラットを用いた 3 ヶ月間試験の結果から 142 mg/kg と算出されている (BASF 1992)。DBP の慢性毒性や発がん性に関する報告はない。

(3) 生殖毒性

実験動物においては、上述の通り、ラットを用いた 13 週間混餌投与試験において、720 mg/kg 以上の投与群で雄生殖器系への影響が認められている (Marsman 1995)。一方、マウスを用いた 13 週間混餌投与試験では、3,689 mg/kg の投与でもこのような影響は引き起こされていない (Marsman 1995)。2,000 mg/kg の DBP を 7-9 日間強制経口投与したラットやモルモットでは、顕著な精細管萎縮が観察されたのに対し、同様な投与を行ったマウスでは軽度な巢状萎縮のみが観察され、さらに、ハムスターではこのような精巣病変は引き起こされなかった (Gray et al. 1982)。雄の生殖機能や生殖器発達への影響に関しては、ラットを用いた多くの研究結果が報告されている。

Sprague-Dawley ラットへの混餌投与による連続交配試験では、 F_1 雄動物において精細管変性が用量依存的に増加し、509-794 mg/kg 投与群では、精巣上体の欠損・発育不全、精巣の精子細胞数の低下や間細胞過形成、さらには交尾率/受胎率の低下が認められた (Wine et al. 1997)。この試験では、すべての投与群で生存同腹児数や生存児重量の低下がみられたことから、LOAEL は 52-80 mg/kg と結論された。Long Evans ラットを用い、離乳時より DBP を反復強制経口投与した試験では、250 mg/kg 以上のすべての投与群で亀頭包皮分離の遅れがみられ、さらに、500 mg/kg 以上の投与群では、精細管萎縮、精子産生能の低下及び繁殖能の低下 (未投与雌動物と交配) が認められた (Gray et al. 1999)。妊娠期及び授乳期のみ母体を介して暴露された F_1 動物においても、尿生殖器の奇形、精子数の低下や繁殖能の低下が観察されている。CD ラットの妊娠 12-21 日に DBP を強制経口投与した試験では、雄児の生殖器奇形や乳頭/乳輪保持などがみられ、NOAEL は 50 mg/kg と結論された (Mylchreest et al. 1999; Mylchreest et al. 2000)。この試験では、生後 3 ヶ月時に剖検を行ったところ、低頻度であるものの、ライディッヒ細胞の増殖性変化 (過形成及び腺腫) が観察されたことが報告されている。また、より低い用量でも生殖器発達への影響が引き起こされたことが研究報告されている (Lee et al. 2004)。この試験では、CD(SD)IGS ラットに妊娠 15 日から出産後 21 日まで DBP を混餌投与した結果、雄児では精母細胞の発達低下がみられ、さらに雌雄児において乳腺の変化が観察された。児を生後 8-11 週時に剖検した結果、精巣の病変は軽度であったものの、雄動物の乳腺にはより顕著な変化 (腺房変性や萎縮) が観察された。これらの変化は最低用量群である 1.5-3.0 mg/kg 投与群でも認められたため、NOAEL を設定することが出来なかった。

雌の生殖機能への影響については、CD-1 マウスを用いた連続交配試験において、1,750 mg/kg 投与群の雌動物を未投与雄動物と交配させた結果、受胎率や生存同腹児数の低下などが認められたことが報告されている (Lamb et al. 1987)。さらに、Long Evans ラットに、離乳後より、250, 500, 1000 mg/kg の DBP を強制経口投与し、未投与雄動物と交配させた試験では、500 mg/kg 以上の投与群で産率及び同腹児数の顕著な低下がみられ、DBP は妊娠中期に流産を引き起こすことが明らかとなった (Gray et al. 2006)。これらのことから、上述の Sprague Dawley ラットを用いた連続交配試験 (Wine et al. 1997) や Long Evans ラットを用いた多世代試験 (Gray et al. 1999) で観察された、繁殖能の低下や生存同腹児数の低下等には、雌の生殖機能への影響が関与している可能性も考えられる。

なお、環境省は DBP (31,63,125,250,500ug/kg, 40,50,200,250,1000mg/kg) を 42 日間強制経口投与した結果、影響が既に報告されている用量付近

(250mg/kg)でF1雄のAGD短縮や、生殖器及び副生殖器の欠損・低形成・萎縮などの有意な所見が認められたと報告している

(<http://www.env.go.jp/chemi/end/speed98/speed98-19.pdf>)。

なお、DBPを含む複数のフタル酸エステルを投与して際の複合影響について検討した以下の研究が報告されている。

Howdeshellらは、SDラットの妊娠14-18日にDBPまたはDEHPを単独または複合投与した研究において、性成熟した雄の尿道下裂や精巣上体不全、生殖器重量の低下、生殖細胞の変異などを相加的に増加させることや、生後13日でのAGDの減少、妊娠18日でのテストステロン生成、*insl3* および *cyp11a* の遺伝子発現に相加的作用が認められること報告している (Howdeshell et al. 2007) ; DEHPの項参照)。

DBP (500mg/kg) と BBP(500mg/kg)を単独または混合で性分化期に投与した研究で、生殖器の外表・内部奇形が増加した [(Hotchkissら) 出版予定]; 要旨は、(Gray et al. 2006b; Howdeshell et al. 2008a)より入手可]

妊娠8-18日のSDラットに単独または混合でBBP、DBP、DEHP、DEP、DiBP、DPPを (DPP: 100 mg/kg、それ以外は300 mg/kg) 投与し、テストステロン生成に対する相加的な作用を調べる研究で、胎児のテストステロン生成は相加的に減少した(Howdeshell et al. 2008b);DEHPの項参照)。また、妊娠14-18日のSDラットに単独または混合投与でBBP、DBP、DEHP、vinclozolin、procymidone、prochloraz、linuron投与した研究で、AGDの減少や乳頭保持などの抗アンドロゲン作用は相加的であった (Rider et al. 2008) ; DEHPの項参照)。

Wistarラットの妊娠13-21日にDEHP(150mg/kg)とDBP(100, 500mg/kg)を単独または混合投与を行った結果、精細管の径の減少や、原生殖細胞の多角細胞化などが混合投与で認められたが、単独投与では認められなかった (Martino-Andrade et al. 2008) ; DEHPの項参照)。

ヒトでのデータとしては、任意に抽出された大学生を対象とした研究で、精液の細胞分画中のDBP濃度と精子密度との間に負の相関関係が見られたことが報告されている(Murature et al. 1987)。しかし、精子の質とDBP濃度との因果関係については十分なデータは得られていない。また、近年DBP、MBuPまたはMBzPの暴露が、精液量の低下(Zhang et al. 2006)、精子濃度の低下、精子の運動性の低下(Duty et al. 2003; Hauser et al. 2006)、血中フリーテストステロン量の減少(Pan et al. 2006)に関与していると報告されている。しかし、インヒビンBや卵胞刺激ホルモンの血中濃度はMBuPまたはMBzPの影響を否定するものであった(Duty et al. 2005)。Colonらは、プエルトリコの女兒にみられる乳房の早熟とDBP暴露とに相関関係があると報告している

(Colon et al. 2000)。また、DBP暴露が子宮内膜症と関連しているという報告もある(Reddy et al. 2006)。

(4) 発生毒性

Wistarラットの妊娠7-15日にDBPを強制経口投与した結果、生存同腹胎児数及び生存胎児重量の低下や口蓋裂が引き起こされ、NOAELは500 mg/kgと結論された (Ema et al. 1993)。その後、Wistarラットの妊娠11-21日に混餌投与を行ったところ、555 mg/kg以上の投与群の雄児で停留辜丸や肛門生殖突起間距離の低下が引き起こされることが明らかとなった (Ema et al. 1998)。DBPによる生殖器発達への影響に関しては、上述の通り、多くの研究が報告されている(“3. 生殖毒性”参照)。特に、Leeらによる研究では、最低用量群 (1.5~3.0 mg/kg)でも、雄児の精母細胞の発達低下や乳腺の変化が観察されており、DBPの生殖器発達への影響に関するNOAELは得られていない (Lee et al. 2004)。

妊娠ラットにMBuPを投与した試験で観察された発生毒性プロファイルやその用量依存性、時期特異性は、DBPと類似していることが明らかになっている (Ema et al. 1995; Ema et al. 1996b; Imajima et al. 1997)。実際に、妊娠14日に放射標識したDBPを強制経口投与したSprague-Dawleyラットの胎児から検出された放射活性は、主にMBuPやそのグルクロン酸抱合体に由来するものであることが報告されていることから(Saillenfait et al. 1998)、DBPの発生毒性にはMBuPが原因物質として関与していると考えられる。

マウスの妊娠期や授乳期にDBPを投与した試験では、454 mg/kg以上の投与により同腹胎児/児数や胎児/児重量の低下が報告されている(Shiota et al. 1980; Shiota and Nishimura 1982; Marsman 1995)。さらに、ICRマウスの妊娠0~18日に混餌投与した試験では、80 mg/kg以上のすべての投与群で骨化遅延が見られたことから、マウスにおけるDBPの発生毒性に関するNOAELは得られていない(Shiota et al. 1980; Shiota and Nishimura 1982)。しかし、マウスを用いたこれらの試験では、各群の動物数が少ない、影響の見られる可能性がある投与群で剖検が行われていない、適切な発達/成熟指標の評価が行われていない、など、試験デザインが適切ではないため、DBPの発生毒性が十分に評価されているとは言えない。

ヒトへの影響としては、母乳中のMBuP及びMBzP濃度と児の精巣停留には相関関係がないものの、児の性ホルモン結合グロブリン量、卵胞刺激ホルモン/フリーテストステロン比率、フリーテストステロン量との相関関係がみられた(Main et al. 2006)。また、母親の血中MBuP及びMBzP濃度がAGD/体重の低下に関与していたという報告もある(Swan et al. 2005)。

(5) その他

変異原性や関連する多くのエンドポイントについてレビューが行われており、その結果、DBP は遺伝毒性を示さないと結論されている(IPCS (WHO) 1997)。

4. Diisononyl Phthalate (DINP)

(1) トキシコキネティクス

ラットに 500 mg/kg までを経口投与した場合、消化管で腓リパーゼによって代謝された後、フタル酸モノイソノール(MINP)として速やかに吸収され、蓄積せず糞尿に排出された(Midwest Research Institute 1983b)。ラットでの皮膚吸収は7日間で4%未満と少ない(Midwest Research Institute 1983a)が、DEHP の *in vitro* 試験から、ヒトでの吸収量はさらに少ないと考えられる(Scott et al. 1987)。また、胆汁経路の排出も認められた(Midwest Research Institute 1983a)。

(2) 一般毒性

13週間、成熟マーマセットに0、100、500、2,500 mg/kgを強制経口投与したところ、高用量で体重や体重増加量の減少がみられ(Hall et al. 1999)、NOAELは500 mg/kgであった。

2週間、思春期前(生後2年)のカニクイザルに0、500 mg/kgのDINPを強制経口投与したところ、500 mg/kgで白血球数に変化がみられ、本試験のNOAELは設定できなかった(Pugh et al. 2000)。

成熟F344ラットに雄で0、639、1,192、2,195 mg/kg、雌で0、607、1,193、2,289 mg/kgのDINP-1 (CAS: 68515-48-0)を21日間混餌投与した場合、全用量の雌雄に肝重量の増加がみられ、ペルオキシゾーム酵素活性の用量依存的増加、高用量で肝細胞質の好塩基性や好酸球増加も認められた(BIBRA 1985)。低用量から影響がみられたため、本試験のNOAELは設定できない。DEHP陽性対照の1例に1,084 mg/kgで中等度の精巣萎縮がみられたが、DINPでは高用量でも精巣影響は認められなかった。

同じ試験計画の2年間混餌投与試験が3通り行われた。F344ラットに、より低用量でDINP(異性体混合物)を投与した試験(雄:0、15、152、307、雌:0、18、184、375 mg/kg)(Lington et al. 1997)、F344ラットに、より高用量でDINP-1を投与した試験(雄:0、29、88、359、733、雌:0、36、

109、442、885 mg/kg)(Moore 1998b)、B6C3F1マウスにDINP-1を投与した試験(雄:0、90、276、742、1,560、雌:0、112、336、910、1,888 mg/kg)(Moore 1998a)である。これらの3試験で最高用量でも精巣や雌の生殖器に病変は認められなかった。肝海綿状変性(ラット)・肝細胞肥大(マウス)や肝酵素活性の変化が、ラットでは152 mg/kg以上、マウスでは最高用量で認められた。ペルオキシゾーム増殖については、ラットでは最高用量でペルオキシゾーム増殖に関する生化学的变化が雌雄の全期間で認められ、投与終了時には雌の442 mg/kgでも認められた。マウスでは最高用量で認められたが、それより低い用量ではペルオキシゾーム増殖について検査されていない。電子顕微鏡による評価ではラットにペルオキシゾーム増殖の影響は認められなかった(Lington et al. 1997)。非腫瘍性の腎臓障害や尿量の変化がラットでは307 mg/kg以上、マウスでは最高用量で認められた。貧血傾向が307 mg/kg以上のラットで認められた。肝腫瘍がラットでは雄のみに最高用量の733 mg/kgで、マウスでは雄で742 mg/kg以上、雌で336 mg/kg以上で認められた。腎腫瘍はラットの雄のみに最高用量の733 mg/kgで認められた。これらより、ラットでは152 mg/kg以上で肝臓障害や肝酵素活性変化がみられたことから、一般毒性のNOAELは雄で15 mg/kg、雌で18 mg/kgであった。マウスでは雄の742 mg/kg以上、雌の336 mg/kg以上で肝腫瘍がみられたことから、一般毒性のNOAELは雄で276 mg/kg、雌で112 mg/kgであった。

(3) 生殖毒性

生殖毒性については、SDラットによる一世代用量設定試験・二世代混餌投与試験で評価され、試験には妊娠全期間の子宮内曝露も含まれていた(Waterman et al. 2000)。一世代用量設定試験ではラットに0、0.5、1.0、1.5%のDINP-1がF₀雄では交配前10週から交配後まで、F₀雌では交配前10週から妊娠・授乳期を通して産後21日まで投与され、二世代試験ではラットに0、0.2、0.4、0.8%のDINP-1がF₀雄では交配前10週から最終児出産まで、F₀雌では交配前10週から妊娠授乳期を通して出産後21日まで、F₁雄では生後21日から交配を通して最終児出産まで、F₁雌では生後21日から交配・妊娠・授乳期を通して産後21日まで投与された。二世代試験において、交配・受胎能・精巣組織を含む生殖パラメータについて両世代の高用量(0.8%、雄:665-779<F₀-F₁。以下同じ>、雌:696-802 mg/kg)でも影響が認められず、また、一世代用量設定試験でも高用量(1.5%、雄:966-1,676、雌:1,114-1,694 mg/kg)で雌雄ラットの受胎能への影響はなかった。一般毒性としては、全用量で両世代の雌雄親ラットの肝臓に軽度の好酸球増加が認められ、中高用量の雄のF₁親では腎盂拡張がみられた。雌雄ラットの受胎能と生殖器について高

用量まで影響が認められなかったことから、NOAEL は妊娠ラットで 560 mg/kg、授乳期ラットで 1,129 mg/kg、成熟ラットの雄で 1,676 mg/kg、雌で 1,694 mg/kg であった。しかし、この試験では他のフタル酸エステル類で高感受性を示す生殖発生指標が評価されていないことを考慮する必要がある。

その他、妊娠ラットに性分化の臨界期を含む(Rhees et al. 1990a; Rhees et al. 1990b)妊娠 15 日から産後 10 日まで 0、4,000、20,000 ppm の DINP-2 を混餌投与し、児のプロゲステロン受容体 (PR) への影響について調査した試験では、雌において 20,000 ppm で PR の発現レベルが減少した(Takagi et al. 2005)。本文献には摂餌量の記載がなく、用量の mg/kg 換算は不明である。

(4) 発生毒性

ラットによる出生前発生毒性については、妊娠 6~15 日に DINP を強制経口投与し、妊娠 20~21 日に胎児を検査した 2 試験がある。

Wistar ラット (10 匹/群) に 0、40、200、1,000 mg/kg の DINP-1、DINP-2 (CAS 28553-12-0)、DINP-3 (CAS 番号は DINP-2 と同じ。製造法が異なる) を投与し、高用量でのみ影響が認められた(Hellwig et al. 1997)。一般毒性として雌の腎臓と肝臓の重量が増加し、発生については、骨格変異(腰肋と頸肋)が数的に増加し、骨格異常もみられた。また、腎盂拡張や腎臓・尿管の形成不全もみられた。胎児の生存率と体重には影響がなかった。これらから、母体毒性と発生毒性の NOAEL は 200 mg/kg であった。SD ラット (25 匹/群) に 0、100、500、1,000 mg/kg の DINP-1 を投与したところ、1,000 mg/kg で妊娠ラットに摂餌量と体重増加量の減少みられ(Waterman et al. 1999)、500 mg/kg で骨格変異(腰肋と頸肋)の増加が認められた(McKee 2000)。これらの結果から、母体毒性の NOAEL は 500 mg/kg、発生毒性の NOAEL は 100 mg/kg であった。また、腰肋の 5%BMD は 193 mg/kg (95% LCL=162 mg/kg) であった(McKee 2000)。2 試験における発生毒性の NOAEL は 200 mg/kg と 100 mg/kg であり、その差はラットの系統と用量選択の違いによると思われる。これらの 2 試験では、フタル酸エステル類の発生毒性の臨界期である妊娠後期に投与が行われておらず、さらに、試験計画的に出生後の性成熟の評価はできない。

妊娠後期投与については、生殖毒性の項で上述した二世代生殖試験により評価したところ、胎児期~離乳前に児の体重増加量の減少がみられたが(Waterman et al. 2000)、他のフタル酸エステルでは影響を受けやすいと考えられている生殖器官の発生影響については検査されていない。F₁ 児体重は生後 0 日の雄で 0.8%、生後 7、14 日の雌雄で 0.4%以上、生後 21 日の雌雄で

全用量において減少した。F₂ 児体重は生後 4、14、21 日の雌で 0.4%以上、生後 7 日の雌で 0.2% (胎児期 143 mg/kg、乳児期 285 mg/kg) 以上において減少し、生後 7、14、21 日の雄で 0.4%以上において減少した。したがって、低用量 (0.2%) で児体重の減少がみられたことから、発生毒性の LOAEL は胎児期で 143 mg/kg、乳児期では 285 mg/kg であり、NOAEL は設定できない。

その他、妊娠ラットに妊娠 15 日から産後 10 日まで 0、400、4,000、20,000 ppm の DINP-2 を混餌投与した試験では、成熟後の出生児において 20,000 ppm でわずかな組織病理学的変化(精巣での減数分裂期の精母細胞およびセルトリ細胞の変性、卵巣での黄体の減少)しか認められなかった(Masutomi et al. 2003; Masutomi et al. 2004)。本文献には摂餌量の記載がなく、用量の mg/kg 換算は不明である。

DINP の代謝物を含むイソノールアルコール類の発生毒性について試験が行われ、妊娠ラットへの 720 mg/kg 以上の投与により臨床的兆候や症状が認められた(Hellwig and Jackh 1997)。妊娠期死亡が高用量 (1,440 mg/kg) でみられ、イソノール基の分岐度がより高い場合には 1,080 mg/kg でも認められた。また、胎児の奇形や変異が 1,080 mg/kg 以上でみられ、720 mg/kg では些細な影響の可能性しか認められず、144 mg/kg では影響はみられなかった。これらより、DINP の NOAEL より低用量では、代謝物のイソノールアルコールによる母体毒性や発生毒性は発現しないと考えられる。

ヒトへの影響としては、母乳中の MINP 濃度と児の精巣停留には相関関係がないものの、児の卵巣刺激ホルモン量との間に相関関係がみられた(Main et al. 2006)。

(5) その他

OECD(1998)のリスク評価では、DINP は in vitro および in vivo 遺伝毒性試験において陰性であることが確認されている。

5. Diiododecyl Phthalate (DIDP)

(1) トキシコキネティクス

雄ラットへ経口投与(0.1・1,000mg/kg)された DIDP は、その一部(0.1 mg/kg の投与で約 56%) が小腸エステラーゼによりモノエステル体(MIDP)に代謝された後、急速に吸収されて尿中、便中に排泄される。DIDP の吸収量には投与量による限界が認められ、小腸における代謝の飽和が示唆された。

尿中に検出される主な代謝物はフタル酸エステルとモノエステル体の側鎖

酸化物であり、DIDP、MIDP は検出されない。未代謝の親化合物および MIDP は便中に排泄される。

臓器への分布量は、吸収量に比例し蓄積性は認められない。また、1,000 mg/kg の投与 3 日後に、臓器中に検出される DIDP は 1% 以下である (General Motors Corporation 1983)。

経皮吸収はほとんど認められず、ラットでは 7 日間で 2% 以下である (Elsisi et al. 1989)。DEHP を用いた *in vitro* ヒト、ラット皮膚吸収試験の結果から、ヒト皮膚を通じた吸収はラットよりさらに少ないと想定される (Scott et al. 1987)。

SD ラットへの吸入暴露 (91 mg/m³, 6hr) では、投与後 72 時間後までに肺に取り込まれた DIDP の約 73% が体内に取り込まれ、臓器への分布後、尿と糞便を通して排出される。全排出経路からの排出による半減期は、26 時間であった (General Motors Research Laboratories 1981)。

(2) 一般毒性

F344 ラットを用いた 21 日間 (BIBRA 1985) および 28 日間 (Lake et al. 1991)、Sprague-Dawley ラットを用いた 28 日間 (BASF 1969a) および 90 日間 (BASF 1969b)、Charles River CD ラットを用いた 90 日間 (Hazelton Laboratories 1968b) の混餌投与試験が実施されている。

BASF による 28 日間試験 (BASF 1969a) 以外では、精巣の病理検査が実施されているが、影響は認められなかった。全ての試験において肝重量の増加が認められ、BIBRA の試験 (BIBRA 1985) では、ペルオキシゾーム増殖、血清トリグリセリド、コレステロールの増加、肝細胞の好塩基性および好酸性変化が認められた。Lake らの試験では、ペルオキシゾーム増殖が認められた (Lake et al. 1991)。Charles River CD ラットを用いた、90 日間試験では、586 (雄)、686 (雌) mg/kg 投与群で、腎重量増加および甲状腺の小胞サイズおよびコロイド、上皮の組織学的変化が認められた (Hazelton Laboratories 1968b)。F344 雄ラット 28 日間試験 (Lake et al. 1991) では、116 mg/kg 以上において肝比重量増加が、Sprague-Dawley ラット 90 日間試験 (BASF 1969b) では、120 mg/kg 以上の雌において肝および腎の比重量増加が認められたことから、ラット混餌投与による NOAEL は、それぞれ 57 (雄)、60 (雌) mg/kg であった。

ラットを用いた 2 週間吸入暴露試験 (505 mg/m³) では、肺で限局的な炎症性変化が認められた以外には変化は認められなかった (General Motors Research Laboratories 1981)。

イヌを用いた 90 日間混餌試験において、77 mg/kg 以上の投与群で肝細胞性の腫脹および空泡化が認められ、NOAEL は、15 mg/kg (雄) であった。精

巣に障害は認められなかった (Hazelton Laboratories 1968a)。

(3) 生殖毒性

CrI:CDBR, VAF Plus ラットへの混餌投与による 1 世代 (0, 0.25, 0.5, 0.75, 1% を交配 10 週前から離乳まで投与) および 2 世代試験 (0, 0.2, 0.4, 0.8% および 0, 0.02, 0.06, 0.2, 0.4% を F₀ 動物交配 10 週前から F₂ 離乳まで投与) 試験が実施されている (Hushka et al. 2001)。2 世代試験では、正常精子のわずかな減少および発情周期の短縮が最高用量群 (0.8%) の F₀ 動物で認められたが、F₁ 動物ではこれらの変化は認められなかった。いずれの試験においても繁殖成績や生殖系臓器における病理検査に影響は認められず、生殖毒性の NOAEL は、0.8% (雄: 427-929 mg/kg、雌: 508-927 mg/kg) であった。

ラット子宮サイトゾルを用いた *in vitro* 試験でエストロゲン受容体への結合は認められなかった。また、エストロゲンにより発現する遺伝子の発現活性は認められなかった (Harris et al. 1997; Zacharewski et al. 1998)。

DIDP のモノエステル体について *in vitro* 試験は実施されていない。

DIDP は、幼若ラットもしくは成体子宮摘出ラットを用いた試験で子宮重量や膈の上皮細胞角質化の増加を引き起こさない (Zacharewski et al. 1998)。

上記 2 世代試験において DIDP 0.4% (295 mg/kg) までを投与された親ラットから生まれた雄児動物では、乳頭遺残は認められず、肛門生殖突起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作用は示されない (Hushka et al. 2001)。

(4) 発生毒性

1 群 10 匹の Wistar ラットを用い、妊娠 6-15 日に DIDP 0, 40, 200, 1000 mg/kg 強制経口投与し、妊娠 20-21 日に胎児を剖検検査した結果、1000 mg/kg 群では、母動物において肝重量増加および膈出血が認められた。200 mg/kg 以上の投与群の胎児で、痕跡状過剰頸肋や過剰腰肋などの骨格変異の増加が認められた (Hellwig et al. 1997)。報告者は、この試験の NOAEL を 200 mg/kg と報告しているが、NTP では、200 mg/kg 群における胎児の骨格変異が統計学的に有意であることから、発生毒性の NOAEL を 40 mg/kg と判断している。

1 群 25 匹の Sprague-Dawley ラットを用いて、妊娠 6-15 日に DIDP 0, 100, 500, 1000 mg/kg を強制経口投与し、妊娠 20-21 日に胎児を剖検検査した結果、1000 mg/kg 群の母動物では、摂餌量および体重の低下が認められた。痕跡様頸肋や腰肋を有する胎児の割合が 500 mg/kg 以上で用量依存かつ有意に増加し、変異を有する胎児を出産した母動物の割合も 1000 mg/kg で有意に増加した (Waterman et al. 1999)。報告者らは、母動物および発生毒性の

LOAELを1,000、NOAELを500 mg/kgと報告しているが、NTPでは、頸肋や腰肋の有意な増加より発生毒性のNOAELを100 mg/kgと判断している。

各群10匹のCrI:CDBR, VAF Plus ラットを用い DIDP 0, 0.2, 0.4, or 0.8% を交配10週前から妊娠期、授乳期を通じて混餌投与した結果、0.4%以上の投与群でF₁およびF₂の雌雄で肝肥大および好酸性変化が認められた。0.8%群のF₁およびF₂雌雄で、生後の体重増加抑制が認められ、生後0および4日の生存率は、0.8%群のF₁で低下した。さらに、F₂では、生後1および4日の生存率低下が全ての投与群で、生後7および21日の生存率低下が0.8%群で認められた。これに先立って行われた1世代試験では、0.5%以上の投与群で新生児体重の低下が認められた。さらに低用量のDIDP 0, 0.02, 0.06, 0.2, 0.4% を交配10週前から妊娠期、授乳期を通じて混餌投与した結果、母動物への影響は肝臓重量の増加と軽度の組織学的効果のみであった。F₁児の発達への影響は認められなかったが、0.2%以上のF₂児では、生後1および4日生存率の低下および新生児体重の低下が認められた。雄の肛門生殖突起間距離の変化や乳頭遺残は認められなかった。サテライトで実施された餌交換による交差養育試験により新生児体重の抑制は、授乳期暴露によるものであることが示されている(Hushka et al. 2001)。これらの結果から、DIDPは混餌投与により発生毒性を発現し、NOAELは0.06% (妊娠期: 38-44、授乳期: 52-114 mg/kg)であった。

(5) その他

最近 OECD(1999)では、DIDPはin vitro およびin vivo 遺伝毒性試験において陰性であることが確認されている。

6. Di-n-octyl phthalate (DNOP)

(1) トキシコキネティクス

DNOPはラットでは小腸壁のエステラーゼにより加水分解されてモノエステル体とアルコールに代謝されて腸管吸収され、主に尿中排出される(Rowland et al. 1977)。ラットに2,000 mg/kgを強制経口投与後3時間で最高血中濃度に達し、血中半減期は3.3時間、AUCは1,066 μg·h/mLである(Oishi 1990)。ラットに2,000 mg/kgを強制経口投与後3-6時間には、血中、精巣においてフタル酸モノオクチルが検出される(Oishi and Hiraga 1980)。ラットに0.2 mL DNOPを強制経口投与した後、48時間で31%が尿中に回収され、尿中代謝物は、主にモノエステル体由来する(Albro and Moore 1974)。

DNOPの代謝物として生成するn-オクタノールは酸化され脂肪酸となり、脂肪酸酸化経路で代謝される。

(2) 一般毒性

経口LD₅₀値は、13g/kg (マウス)、53.7g/kg (ラット)、経皮LD₅₀値は、75mL/kg (モルモット)であった(CMA 1999)。

生後4週のWistarラットに、DNOP 20,000 ppm(換算値: 1,821 mg/kg)を混餌投与期間中3, 10および21日に検査した結果、10日以降で肝重量増加が認められ、病理検査では3日には小葉中心性壊死、グリコーゲンの消失、10日以降では小葉中心性の脂肪蓄積が認められた(Mann et al. 1985; Hinton et al. 1986)。さらに、電子顕微鏡検査では、滑面小胞体の増殖、拡張および胆細管における微絨毛短縮、肝細胞脂肪滴、ライソゾーム・ペルオキシゾームの増殖が認められた。甲状腺への影響として、血清T4レベルの減少および微細構造の変化が認められた。精巣への影響は認められなかった(Hinton et al. 1986)。

雄Sprague-DawleyラットへのDNOP 1,000 mg/kgの14日間投与により、肝重量増加が認められたが、ペルオキシゾーム酵素活性に変化は認められなかった(Lake et al. 1986)。

生後4~6週のSprague-Dawleyラットへの13週間(90日間) 0, 5, 50, 500および5,000 ppm(換算値: 雄 0, 0.4, 3.5, 36.8, 350 mg/kg; 雌 0, 0.4, 4.1, 40.8, 403 mg/kg)混餌投与により、最高用量群において、肝臓の肝細胞核の大小不同、核の淡色化、小胞形成、空胞化、内皮の隆起、成帯亢進などが認められたが、ペルオキシゾーム増殖は認められなかった。甲状腺で濾胞サイズ、コロイド密度の減少が認められた。精巣への影響は、認められなかった。本試験におけるNOAELは、雄 36.8、雌 40.8 mg/kgであった(Poon et al. 1997)。

(3) 生殖毒性

CD-1マウスへの7,500 mg/kgまでの混餌投与による2世代試験(Heindel et al. 1989)、Sprague-Dawleyラットへの350(雄)、403(雌) mg/kgまでの13週間混餌投与(Poon et al. 1997)、雄Sprague-Dawleyラットへの、2,800 mg/kgの4日間強制経口投与(Foster et al. 1980)のいずれの試験においても生殖系臓器への影響は認められていない。これらの試験のみでは、繁殖に対する十分な検討がなされていないため、生殖毒性がないとは判断できないものの、生殖毒性のNOAELは、マウスでは7,500 mg/kg、ラットでは350(403) mg/kgである。

思春期ラットから単離したセルトリ細胞と生殖細胞のin vitro 共培養系における生殖細胞の脱離が認められた。作用は、2-ethylhexyl monoesterの100

倍弱いものの、他のフタル酸エステル類と同様の作用があることを示唆している。しかし、in vivo では DNOP 投与による生殖細胞やセルトリ細胞への影響は報告されていない(Gray and Beamand 1984)。

DNOP は、受容体結合試験、MCF-7 細胞を用いたレポーター試験、などの様々な in vitro 試験でエストロゲン様作用は認められていない。卵巣摘出ラットにおいても子宮肥大作用は認められていない(Zacharewski et al. 1998)。

(4) 発生毒性

妊娠 Sprague Dawley ラットに DNOP 0, 5, 10 mL/kg (換算値: 0, 4,890, 9,780 mg/kg、DNOP の比重を 0.978 g/mL とした場合)を妊娠 5, 10 および 15 日に腹腔内投与して、妊娠 20 日に母体および胎児の検査を行った結果、母体に毒性は認められなかった。胎児体重はいずれの投与群でも減少し、奇形発生率の投与量依存的な増加が認められた(Singh et al. 1972)。

CD-1 マウスを用いた Chernoff-Kavlock 試験において、1 群 40 匹の CD-1 マウスに、妊娠 6-13 日に 9,780mg/kg 強制経口投与して、生後 3 日まで検査を行った。全ての母動物は正常に産出したが、同腹児数の減少および生後 1-3 日の体重増加の減少が認められた(Hardin et al. 1987)。

CD-1 マウスに DNOP 0, 1.25, 2.5, 5% (0, 1,800, 3,600, or 7,500 mg/kg) 混餌投与による 2 世代試験では、交配 7 日前から 98 日間投与により出産成績に影響は認められなかった(Gulati et al. 1985; Heindel et al. 1989)。

妊娠 Wister ラットの妊娠 6-15 日に代謝物である n-オクタノール 1, 5, 7.5, and 10 mmol/kg (130, 650, 945, and 1,300 mg/kg DNOP に相当)を強制経口投与した結果、650 mg/kg 以上の投与群で母動物に摂餌量低下、体重低下、死亡が認められたが、出産成績および出生児への影響は認められなかった(Hellwig and Jackh 1997)。

(5) その他

DNOP を含む混合物で in vitro 試験と transformation 試験が行われており、MLA 試験では用量相関性のない曖昧な結果であった、transformation 試験は陰性の結果であった(Barber et al. 2000)。ACC のレビューでは、di(n-octyl, n-decyl) phthalate の混合物は Ames 試験と CHO 細胞による HPRT locus 試験では陰性の結果であった。

7. まとめ

各フタル酸エステルの急性毒性は弱く、ラットにおける経口 LD₅₀ 値は、25

g/kg 以上 (DEHP)、2 g/kg 以上 (BBP)、8~20 g/kg(DBP)、53.7g/kg (DNOP) と報告されている。また、各フタル酸エステルは経口投与においてはほとんどが腸リパーゼや小腸リパーゼによりモノエステル体に加水分解され、速やかに吸収されるが臓器等への蓄積性はなく、グルクロン酸抱合体化され、胆汁あるいは尿中に排泄されると考えられる。主な標的臓器は肝臓および腎臓であり、DEHP、BBP、DBP においては精巣への影響も認められる。一方、DINP、DIDP、DNOP では精巣への影響は認められていないが、DIDP と DNOP については、高用量で甲状腺への影響が認められる。BBP では脾臓も標的器官である可能性がある。生殖発生毒性に関して、DEHP、BBP、DBP では、受胎能低下などの生殖能力への影響が認められ、低用量でも次世代の生殖器発達等に影響を与えている。DINP、DIDP、DNOP では生殖能力への影響は高用量でもほとんど認められていない。生殖器官等の発達異常を除く一般的な催奇形性に関しては、ほとんどのフタル酸エステルの高用量暴露 (100~500mg/kg 以上) により外形異常を誘発することが示されている。

また、DEHP、BBP、DBP による生殖器官等の発達異常に関しては、複合投与による相加作用のあることが、テストステロンの生成レベルの抑制作用や抗アンドロゲン作用に対する検証結果も加えて報告されている。これら相加性の情報は断片的で、メカニズムを含めて、その毒性学的意味付けは定量的評価も含めて今後の課題と考えられる。

フタル酸エステルの発がん性については、高用量 DEHP の投与により雌雄のマウス及びラットで肝腫瘍の発生頻度の増加が認められている。ラットの BBP の 2 年間混餌投与試験で、500 mg/kg 投与で雄に脾臓がんの兆候が認められ、1,200 mg/kg で雌の脾臓及び膀胱の発がん性に対し疑わしい結果が得られている(NTP 1997)。DEHP は Group3 (ヒトに対して発がん性があると分類出来ない) と判定されている(IARC 2000)。一方、各フタル酸エステルの in vitro 遺伝毒性試験は陰性であり、ほとんどのフタル酸エステルで in vivo 遺伝毒性試験も陰性結果が報告されている。

反復投与毒性に関して、肝臓への影響としてラットに DEHP 及び DNOP を投与した結果、5,000 ppm 以上の投与で肝細胞肥大が認められ、NOAEL は 3.7 mg/kg (DEHP) 及び 37mg/kg(DNOP)とされた(Poon et al. 1997)。BBP の投与では肝臓の相対重量増加が最低用量の 120-151 mg/kg から認められている(Agarwal et al. 1985; Hammond et al. 1987; NTP 1997)。DBP の投与では、350 mg/kg 以上の用量で肝臓の毒性影響が認められ (BASF 1992; Marsman 1995)、ラットではシアン化物非感受性パルミチル CoA 酸化活性の増加に加え、ペルオ

キシソームの増殖が確認されており、NOAEL は 142 mg/kg とされている。DINP については、ラットでは 152 mg/kg 以上で肝臓障害や肝酵素活性変化がみられたことから、NOAEL は雄で 15 mg/kg、雌で 18 mg/kg、マウスでは雄の 742 mg/kg 以上、雌の 336 mg/kg 以上で肝腫瘍がみられたことから、NOAEL は雄で 276 mg/kg、雌で 112 mg/kg であった。イヌを用いた 90 日間混餌試験において、DIDP の 77 mg/kg 以上の投与群で肝細胞性の腫脹および空胞化が認められ、NOAEL は 15mg/kg (雄) であった(Hazleton Laboratories 1968a)。幼若ラットは DEHP に対する精巣への感受性が高く、DEHP を 70-100 日間投与した結果、精巣のライディッヒ細胞の数と DNA 合成の増加が 10 または 100 mg/kg 群で認められたことを報告しており、NOAEL は 1 mg/kg と判断された(Akingbemi et al. 2001; Akingbemi et al. 2004)。BBP の投与における精巣、精囊、精巣上体及び前立腺の変異は 1,338 mg/kg 以上の投与で確認されおり(Agarwal et al. 1985; Hammond et al. 1987; NTP 1997)、また DBP の投与では、720 mg/kg 以上で精細管萎縮や精子減少が認められている(BASF 1992)。肝臓や精巣への影響は霊長類においては、感受性が低いことが知られており、2 歳未満の若いカニクイザルやマーモセットに対して DEHP 投与は、精巣へ影響を示さないことが示されている(Pugh et al. 2000; Kurata et al. 1998; Tomonari et al. 2006)。

生殖毒性に関しては、DEHP を混餌投与した多世代試験の結果、ラットの精巣及び精巣上体の絶対及び相対重量の減少が 7500 ppm 以上の F₁、F₂、F₃ 雄で認められたことから、生殖発生毒性の NOAEL は 100 ppm (3.5 mg/kg) とされている(NTP 2004)。BBP の 2 世代繁殖試験では、F₀・F₁ ラットの全身毒性及び F₁ の受胎能低下が 750 mg/kg で認められ、BBP の受胎能の NOAEL は 250 mg/kg とされた(Tyl et al. 2004)。BBP を用いた SD ラットの 2 世代繁殖試験において、精巣・精巣上体・精囊への影響が 500 mg/kg の投与で F₁ ラットの思春期以降に確認され、NOAEL は 100 mg/kg とされた(Nagao et al. 2000)。DBP を用いた試験では、最低用量群である 1.5~3.0 mg/kg 投与群でもラットの生殖器発達への影響が認められたため、NOAEL を設定することが出来なかった(Lee et al. 2004)。

DINP の二世世代混餌投与試験では、雌雄ラットの受胎能と生殖器への影響について高用量まで影響が認められなかったことから、NOAEL は 560 mg/kg であった(Waterman et al. 2000)。DIDP を用いた 2 世代試験では、F₁ 動物で生殖系臓器の病理検査に影響は認められず、生殖毒性の NOAEL は、0.8%(雄: 427-929 mg/kg、雌: 508-927 mg/kg)であった(Waterman et al. 2000)。DNOP を用いたマウスの 2 世代試験(Heindel et al. 1989)、ラットの 13 週間混餌投与(Poon et al. 1997)、ラットへの 4 日間強制経口投与(Foster et al. 1980)のいずれの試験にお

いても生殖系臓器への影響は認められていない。繁殖に対する十分な検討がなされていないものの、生殖毒性の NOAEL は、ラットで 350(403) mg/kg と考えられる。

発生毒性に関しては、DEHP を用いたマウスの試験で、0.1% (191 mg/kg)以上の胚死亡増加、0.05% (91 mg/kg)以上での形態異常胎児の増加により NOAEL は 44 mg/kg(0.025%)と考えられる(Tyl et al. 1988)。BBP を用いたラットの 2 世代繁殖試験では、250 mg/kg の投与での F₁・F₂ 児の AGD 短縮が認められ、NOAEL は 50 mg/kg と考えられる(Tyl et al. 2004)。DBP を用いた試験では、最低用量群 (1.5~3.0 mg/kg)でも雄児の精母細胞の発達低下や乳腺への影響が観察されており NOAEL は得られていない(Lee et al. 2004)。DINP を用いたラットの二世世代生殖試験では、発生毒性の指標として児体重の減少が 143 mg/kg でも認められ NOAEL は設定できなかった(Waterman et al. 2000)が、妊娠 SD ラットに DINP-1 を投与した実験で、500 mg/kg で骨格変異の増加が認められた(McKee 2000)、NOAEL として 100 mg/kg が得られている。DIDP を用いた 2 世代試験の結果、F₁ 児の発達への影響は認められなかったが、0.2%以上の F₂ 児における生後生存率および新生児体重の低下が認められ、NOAEL は 0.06% (妊娠期: 38-44、授乳期: 52-114 mg/kg)であった(Hushka et al. 2001)。DNOP を用いたラットの催奇形試験では、胎児体重がいずれの投与群(換算値: 0, 4,890, 9,780 mg/kg)でも減少し、奇形発生率の投与量依存的な増加が認められた(Singh et al. 1972)が、DNOP 混餌投与によるマウス 2 世代試験では、出産成績に影響は認められていない(Gulati et al. 1985; Heindel et al. 1989)。

ヒトへの暴露の研究では、乳幼児では低い糸球体濾過率による低い腎臓のクリアランスと未熟なグルクロン酸抱合能により、毒性のある代謝物の体内量を増やす可能性や、遊離のDEHPの酸化的代謝物が母乳や羊水中に存在することによる追加リスクの可能性が指摘されている(NTP 2006)。一方、疫学研究に関しては、以下に示すようにDEHPやDBP代謝物の暴露と、精子や生殖器発達に関する異常とに関する様々な研究がおこなわれているが、未だ因果関係を明確に説明できる十分なデータは得られていない。

精子数に関しては、DEHP(MEHP)、DBP、MBuPまたはMBzPの暴露と精子の形態異常増加、血中フリーテストステロン量減少などとの関連性が指摘されているもの(Murature et al. 1987; Duty et al. 2003; Hauser et al. 2006; Pan et al. 2006; Zhang et al. 2006)、否定する結果も報告されている(Duty et al. 2005)。一方、プエルトリコの女兒にみられる乳房の早熟とDEHP (MEHP) 及びDBPの暴露に相関関係があるという報告があるが(Colon et al. 2000)、動物実験では性成熟を早める報告はない。発生異常に関する研究では、母乳中のフタ

ル酸エステル濃度と児の精巣停留に因果関係は示されなかったが、MBuP濃度やMINP濃度と児のテストステロン量や卵胞刺激ホルモン量との間に相関関係がみられた(Main et al. 2006)。また、母親の血中MBuP及びMBzP濃度がAGD/体重の低下に関与していたという報告もある(Swan et al. 2005)。さらに最近、妊婦のフタル酸エステル類の代謝物の量と男児の生殖器官の発達に有意な関連性があることも報告されているが(Swan 2008)、乳児期に院内でDEHPを高濃度暴露していたと推定される男女の健康状態(性成熟を含む)を青年期に調べた結果、正常の範囲内であったとの報告もある(Hack et al. 2002; Rais-Bahrami et al. 2004)。

Reference

- Agarwal, D. K., R. R. Maronpot, J. C. t. Lamb and W. M. Kluwe (1985) Adverse effects of butyl benzyl phthalate on the reproductive and hematopoietic systems of male rats. *Toxicology*, 35, 189-206.
- Akingbemi, B. T., R. Ge, G. R. Klinefelter, B. R. Zirkin and M. P. Hardy (2004) Phthalate-induced Leydig cell hyperplasia is associated with multiple endocrine disturbances. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101, 775-780.
- Akingbemi, B. T., R. T. Youker, C. M. Sottas, R. Ge, E. Katz, G. R. Klinefelter, B. R. Zirkin and M. P. Hardy (2001) Modulation of rat Leydig cell steroidogenic function by di(2-ethylhexyl)phthalate. *Biol Reprod*, 65, 1252-9.
- Albro, P. W. and B. Moore (1974) Identification of the metabolites of simple phthalate diesters in rat urine. *J Chromatogr*, 94, 209-18.
- Albro, P. W. and R. O. Thomas (1973) Enzymatic hydrolysis of di-(2-ethylhexyl) phthalate by lipases. *Biochim Biophys Acta*, 306, 380-90.
- Arther D. Little Inc. (1983) "Report to the Chemical Manufactures Association, part I, CMA REF: PE-18.0-PK-ADL."
- Ashby, J., H. Tinwell, P. A. Lefevre, J. Odum, D. Paton, S. W. Millward, S. Tittensor and A. N. Brooks (1997) Normal sexual development of rats exposed to butyl benzyl phthalate from conception to weaning. *Regul Toxicol Pharmacol*, 26, 102-18.
- Astill, B. D. (1989) Metabolism of DEHP: effects of prefeeding and dose variation, and comparative studies in rodents and the cynomolgus monkey (CMA studies). *Drug Metab Rev*, 21, 35-53.
- BASF (1969a) "Bericht uber den 28-tage-ratten Futterungsversuch mit PALATINOL Z."
- BASF (1969b) "German Studies for DIDP. Bericht uber den 90-tage-ratten-Futterungsversuch mit PALATINOL Z."
- BASF (1992) "Study on the oral toxicity of dibutyl phthalate in Wistar rats. Administration via the diet over 3 months. 31S0449//89020: Eastman Kodak Company."
- Bayer AG. (1998) "Developmental reproduction study in Wistar rats with application in the diet or drinking water 28215."
- BIBRA (1985) A 21-day feeding study of diisononyl phthalate to rats: effects

- on the liver and liver lipids. Unpublished Laboratory Report, Report No 0495/6/85, from the British Industrial Biological Research Association submitted to Chemical Manufacturers Association.
- CMA. (1999) "Comments of the Chemical Manufacturers Association phthalate esters panel in response to request for public input on seven phthalate esters. FR Doc. 99-9484. Washington, DC: Chemical Manufacturers Association."
- Cobellis, L., G. Latini, C. De Felice, S. Razzi, I. Paris, F. Ruggieri, P. Mazzeo and F. Petraglia (2003) High plasma concentrations of di-(2-ethylhexyl)-phthalate in women with endometriosis. *Hum Reprod*, 18, 1512-5.
- Colon, I., D. Caro, C. J. Bourdony and O. Rosario (2000) Identification of phthalate esters in the serum of young Puerto Rican girls with premature breast development. *Environ Health Perspect*, 108, 895-900.
- Dostal, L. A., R. E. Chapin, S. A. Stefanski, M. W. Harris and B. A. Schwetz (1988) Testicular toxicity and reduced Sertoli cell numbers in neonatal rats by di(2-ethylhexyl)phthalate and the recovery of fertility as adults. *Toxicol Appl Pharmacol*, 95, 104-21.
- Duty, S. M., R. M. Ackerman, A. M. Calafat and R. Hauser (2005) Personal care product use predicts urinary concentrations of some phthalate monoesters. *Environ Health Perspect*, 113, 1530-5.
- Duty, S. M., M. J. Silva, D. B. Barr, J. W. Brock, L. Ryan, Z. Chen, R. F. Herrick, D. C. Christiani and R. Hauser (2003) Phthalate exposure and human semen parameters. *Epidemiology*, 14, 269-77.
- Eigenberg, D. A., H. P. Bozigian, D. E. Carter and I. G. Sipes (1986) Distribution, excretion, and metabolism of butylbenzyl phthalate in the rat. *J Toxicol Environ Health*, 17, 445-56.
- Elsisi, A. E., D. E. Carter and I. G. Sipes (1989) Dermal absorption of phthalate diesters in rats. *Fundam Appl Toxicol*, 12, 70-7.
- Ema, M., H. Amano, T. Itami and H. Kawasaki (1993) Teratogenic evaluation of di-n-butyl phthalate in rats. *Toxicol Lett*, 69, 197-203.
- Ema, M., A. Harazono, E. Miyawaki and Y. Ogawa (1996a) Developmental toxicity of mono-n-benzyl phthalate, one of the major metabolites of the plasticizer n-butyl benzyl phthalate, in rats. *Toxicol Lett*, 86, 19-25.
- Ema, M., T. Itami and H. Kawasaki (1991) Evaluation of the embryoletality of butyl benzyl phthalate by conventional and pair-feeding studies in rats. *J Appl Toxicol*, 11, 39-42.
- Ema, M., T. Itami and H. Kawasaki (1992) Teratogenic evaluation of butyl benzyl phthalate in rats by gastric intubation. *Toxicol Lett*, 61, 1-7.
- Ema, M., R. Kurosaka, H. Amano and Y. Ogawa (1994) Embryoletality of butyl benzyl phthalate during early pregnancy in rats. *Reprod Toxicol*, 8, 231-6.
- Ema, M., R. Kurosaka, H. Amano and Y. Ogawa (1995) Developmental toxicity evaluation of mono-n-butyl phthalate in rats. *Toxicol Lett*, 78, 101-6.
- Ema, M., R. Kurosaka, A. Harazono, H. Amano and Y. Ogawa (1996b) Phase specificity of developmental toxicity after oral administration of mono-n-butyl phthalate in rats. *Arch Environ Contam Toxicol*, 31, 170-6.
- Ema, M., E. Miyawaki and K. Kawashima (1998) Further evaluation of developmental toxicity of di-n-butyl phthalate following administration during late pregnancy in rats. *Toxicol Lett*, 98, 87-93.
- Erickson, N. (1965) The metabolism of diphenyl phthalate and butylbenzyl phthalate in the beagle dog. *Dissertation Abstracts*, 26, 3014-3015.
- Field, E., C. Price, M. Marr and C. Myers. (1989) "Developmental toxicity evaluation of butyl benzyl phthalate (CAS No. 85-68-7) administered in feed to CD rats on gestational days 6 to 15 NTP-89-246".
- Foster, P. M., J. R. Foster, M. W. Cook, L. V. Thomas and S. D. Gangolli (1982) Changes in ultrastructure and cytochemical localization of zinc in rat testis following the administration of di-n-pentyl phthalate. *Toxicol Appl Pharmacol*, 63, 120-32.
- Foster, P. M., L. V. Thomas, M. W. Cook and S. D. Gangolli (1980) Study of the testicular effects and changes in zinc excretion produced by some n-alkyl phthalates in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol*, 54, 392-8.
- General Motors Corporation. (1983) "Effect of dose on di-isodecyl phthalate disposition in rats 878213821. Warren, MI: U.S. Environmental Protection Agency."
- General Motors Research Laboratories. (1981) "Toxicity and fate of di-isodecyl phthalate following the inhalation exposure in rats 878210881. Warren, Michigan."

Gray, L. E., Jr., J. Laskey and J. Ostby (2006a) Chronic di-n-butyl phthalate exposure in rats reduces fertility and alters ovarian function during pregnancy in female Long Evans hooded rats. *Toxicol Sci*, 93, 189-95.

Gray, L. E., Jr., V. S. Wilson, T. Stoker, C. Lambright, J. Furr, N. Noriega, K. Howdeshell, G. T. Ankley and L. Guillette (2006b) Adverse effects of environmental antiandrogens and androgens on reproductive development in mammals. *Int J Androl*, 29, 96-104; discussion 105-8.

Gray, L. E., Jr., C. Wolf, C. Lambright, P. Mann, M. Price, R. L. Cooper and J. Ostby (1999) Administration of potentially antiandrogenic pesticides (procymidone, linuron, iprodione, chlozolinate, p,p'-DDE, and ketoconazole) and toxic substances (dibutyl- and diethylhexyl phthalate, PCB 169, and ethane dimethane sulphonate) during sexual differentiation produces diverse profiles of reproductive malformations in the male rat. *Toxicol Ind Health*, 15, 94-118.

Gray, T. J. and J. A. Beaman (1984) Effect of some phthalate esters and other testicular toxins on primary cultures of testicular cells. *Food Chem Toxicol*, 22, 123-31.

Gray, T. J., I. R. Rowland, P. M. Foster and S. D. Gangolli (1982) Species differences in the testicular toxicity of phthalate esters. *Toxicol Lett*, 11, 141-7.

Gulati, D., R. Chambers, S. Shaver, P. Sabehrwal and J. Lamb. (1985) "Di-n-octyl phthalate reproductive and fertility assessment in CD-1 mice when administered in feed. Research Triangle Park: National Toxicology Program."

Hack, M., D. J. Flannery, M. Schluchter, L. Cartar, E. Borawski and N. Klein (2002) Outcomes in young adulthood for very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med*, 346, 149-57.

Hall, M., A. Matthews, L. Webley and R. Harling (1999) Effects of diisononyl phthalate (DINP) on peroxisomal markers in the marmoset-DINP is not a peroxisome proliferator. *J Toxicol Sci*, 24, 237-44.

Hammond, B. G., G. J. Levinskas, E. C. Robinson and F. R. Johannsen (1987) A review of the subchronic toxicity of butyl benzyl phthalate. *Toxicol Ind Health*, 3, 79-98.

Hardin, B. D., R. L. Schuler, J. R. Burg, G. M. Booth, K. P. Hazelden, K. M. MacKenzie, V. J. Piccirillo and K. N. Smith (1987) Evaluation of 60 chemicals in a preliminary developmental toxicity test. *Teratog*

Carcinog Mutagen, 7, 29-48.

Harris, C. A., P. Henttu, M. G. Parker and J. P. Sumpter (1997) The estrogenic activity of phthalate esters in vitro. *Environ Health Perspect*, 105, 802-11.

Hauser, R., J. D. Meeker, S. Duty, M. J. Silva and A. M. Calafat (2006) Altered semen quality in relation to urinary concentrations of phthalate monoester and oxidative metabolites. *Epidemiology*, 17, 682-91.

Hauser, R., J. D. Meeker, N. P. Singh, M. J. Silva, L. Ryan, S. Duty and A. M. Calafat (2007) DNA damage in human sperm is related to urinary levels of phthalate monoester and oxidative metabolites. *Hum Reprod*, 22, 688-95.

Hazelton Laboratories. (1968a) "13-Week Dietary Administration - Dogs Plasticizer (DIDP) - Final Report Project No. 161-168. Clarksville, MD: W.R. Grace and Company."

Hazelton Laboratories. (1968b) "Three-Month Dietary Administration - Albino Rats DIDP - FDA Grade (Plasticiser) submitted to Dewey and Almy Chemical Division, WR Grace and Company."

Heindel, J. J., D. K. Gulati, R. C. Mounce, S. R. Russell and J. C. t. Lamb (1989) Reproductive toxicity of three phthalic acid esters in a continuous breeding protocol. *Fundam Appl Toxicol*, 12, 508-18.

Hellwig, J., H. Freudenberger and R. Jackh (1997) Differential prenatal toxicity of branched phthalate esters in rats. *Food Chem Toxicol*, 35, 501-12.

Hellwig, J. and R. Jackh (1997) Differential prenatal toxicity of one straight-chain and five branched-chain primary alcohols in rats. *Food Chem Toxicol*, 35, 489-500.

Hinton, R. H., F. E. Mitchell, A. Mann, D. Chescoe, S. C. Price, A. Nunn, P. Grasso and J. W. Bridges (1986) Effects of phthalic acid esters on the liver and thyroid. *Environ Health Perspect*, 70, 195-210.

Hotchkiss, A. K., L. G. Parks-Saldutti, J. S. Ostby, C. Lambright, J. Furr, J. G. Vandenberg and L. E. Gray, Jr. (2004) A mixture of the "antiandrogens" linuron and butyl benzyl phthalate alters sexual differentiation of the male rat in a cumulative fashion. *Biol Reprod*, 71, 1852-61.

Howdeshell, K. L., J. Furr, C. R. Lambright, C. V. Rider, V. S. Wilson and L.

- E. Gray, Jr. (2007) Cumulative effects of dibutyl phthalate and diethylhexyl phthalate on male rat reproductive tract development: altered fetal steroid hormones and genes. *Toxicol Sci*, 99, 190-202.
- Howdeshell, K. L., C. V. Rider, V. S. Wilson and L. E. Gray, Jr. (2008a) Mechanisms of action of phthalate esters, individually and in combination, to induce abnormal reproductive development in male laboratory rats. *Environ Res*, 108, 168-76.
- Howdeshell, K. L., V. S. Wilson, J. Furr, C. R. Lambright, C. V. Rider, C. R. Blystone, A. K. Hotchkiss and L. E. Gray, Jr. (2008b) A mixture of five phthalate esters inhibits fetal testicular testosterone production in the sprague-dawley rat in a cumulative, dose-additive manner. *Toxicol Sci*, 105, 153-65.
- Hushka, L. J., S. J. Waterman, L. H. Keller, G. W. Trimmer, J. J. Freeman, J. L. Ambroso, M. Nicolich and R. H. McKee (2001) Two-generation reproduction studies in Rats fed di-isodecyl phthalate. *Reprod Toxicol*, 15, 153-69.
- IARC(2000) "Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans Volume 77:"
- Imajima, T., T. Shono, O. Zakaria and S. Suita (1997) Prenatal phthalate causes cryptorchidism postnatally by inducing transabdominal ascent of the testis in fetal rats. *J Pediatr Surg*, 32, 18-21.
- IPCS (WHO)(1991) "Environmental Health Criteria 131, Diethylhexyl Phthalate."
- IPCS (WHO) (1997) "Environmental health criteria 189: Di-n-butyl phthalate." from <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc189.htm>.
- IPCS (WHO).(1999) "Concise international chemical assessment document 17 -Butyl benzyl phthalate." from <http://www.inchem.org/documents/cicads/cicads/cicad17.htm>.
- Jaakkola, J. J., L. Oie, P. Nafstad, G. Botten, S. O. Samuelsen and P. Magnus (1999) Interior surface materials in the home and the development of bronchial obstruction in young children in Oslo, Norway. *Am J Public Health*, 89, 188-92.
- Keys, D. A., D. G. Wallace, T. B. Kepler and R. B. Conolly (2000) Quantitative evaluation of alternative mechanisms of blood disposition of di(n-butyl) phthalate and mono(n-butyl) phthalate in rats. *Toxicol Sci*, 53, 173-84.
- Koizumi, M., M. Ema, A. Hirose, A. Kurokawa and R. Hasegawa (2001) No observed adverse effect levels of phthalate esters on reproductive and developmental toxicity; the differences with age and species in testicular toxicity, and tolerable daily intake of DEHP. *Jpn. J. Food Chem*, 8, 1-10.
- Kolarik, B., K. Naydenov, M. Larsson, C. G. Bornehag and J. Sundell (2008) The association between phthalates in dust and allergic diseases among Bulgarian children. *Environ Health Perspect*, 116, 98-103.
- Kurata, Y., F. Kidachi, M. Yokoyama, N. Toyota, M. Tsuchitani and M. Katoh (1998) Subchronic toxicity of Di(2-ethylhexyl)phthalate in common marmosets: lack of hepatic peroxisome proliferation, testicular atrophy, or pancreatic acinar cell hyperplasia. *Toxicol Sci*, 42, 49-56.
- Lake, B. G., W. M. Cook, N. R. Worrell, M. E. Cunningham, J. G. Evans, R. J. Price, P. J. Young and F. M. B. Carpanini (1991) Dose-response relationships for induction of hepatic peroxisome proliferation and testicular atrophy by phthalate esters in the rat. *Hum Exp Toxicol*, 10, 67-68.
- Lake, B. G., T. J. Gray and S. D. Gangolli (1986) Hepatic effects of phthalate esters and related compounds--in vivo and in vitro correlations. *Environ Health Perspect*, 67, 283-90.
- Lake, B. G., J. C. Phillips, J. C. Linnell and S. D. Gangolli (1977) The in vitro hydrolysis of some phthalate diesters by hepatic and intestinal preparations from various species. *Toxicol Appl Pharmacol*, 39, 239-48.
- Lamb, J. C. t., R. E. Chapin, J. Teague, A. D. Lawton and J. R. Reel (1987) Reproductive effects of four phthalic acid esters in the mouse. *Toxicol Appl Pharmacol*, 88, 255-69.
- Latini, G., C. De Felice, G. Presta, A. Del Vecchio, I. Paris, F. Ruggieri and P. Mazzeo (2003) In utero exposure to di-(2-ethylhexyl)phthalate and duration of human pregnancy. *Environ Health Perspect*, 111, 1783-5.
- Lee, K. Y., M. Shibutani, H. Takagi, N. Kato, S. Takigami, C. Uneyama and M. Hirose (2004) Diverse developmental toxicity of di-n-butyl phthalate in both sexes of rat offspring after maternal exposure during the period from late gestation through lactation. *Toxicology*,

- 203, 221-38.
- Lewis, L. M., T. W. Flechtner, J. Kerkay, K. H. Pearson and S. Nakamoto (1978) Bis(2-ethylhexyl)phthalate concentrations in the serum of hemodialysis patients. *Clin Chem*, 24, 741-6.
- Lhuguenot, J. and M. Cornu (1993) Metabolism of di-(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) and di-(2-ethylhexyl)adipate (DEHA) and their relationship to peroxisome proliferation in different species. *Peroxisomes: Biology and Importance in Toxicology and Medicine*. G. G. Gibson and B. G. Lake. Routledge, UK CRC Press.
- Li, L. H., W. F. Jester, Jr., A. L. Laslett and J. M. Orth (2000) A single dose of Di-(2-ethylhexyl) phthalate in neonatal rats alters gonocytes, reduces sertoli cell proliferation, and decreases cyclin D2 expression. *Toxicol Appl Pharmacol*, 166, 222-9.
- Li, L. H., W. F. Jester, Jr. and J. M. Orth (1998) Effects of relatively low levels of mono-(2-ethylhexyl) phthalate on cocultured Sertoli cells and gonocytes from neonatal rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 153, 258-65.
- Lington, A. W., M. G. Bird, R. T. Plutnick, W. A. Stubblefield and R. A. Scala (1997) Chronic toxicity and carcinogenic evaluation of diisononyl phthalate in rats. *Fundam Appl Toxicol*, 36, 79-89.
- Main, K. M., G. K. Mortensen, M. M. Kaleva, K. A. Boisen, I. N. Damgaard, M. Chellakooty, I. M. Schmidt, A. M. Suomi, H. E. Virtanen, D. V. Petersen, A. M. Andersson, J. Toppari and N. E. Skakkebaek (2006) Human breast milk contamination with phthalates and alterations of endogenous reproductive hormones in infants three months of age. *Environ Health Perspect*, 114, 270-6.
- Mann, A. H., S. C. Price, F. E. Mitchell, P. Grasso, R. H. Hinton and J. W. Bridges (1985) Comparison of the short-term effects of di(2-ethylhexyl) phthalate, di(n-hexyl) phthalate, and di(n-octyl) phthalate in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 77, 116-32.
- Marsman, D. (1995) "NTP technical report on toxicity studies of dibutyl phthalate (CAS No. 84-74-2) administered in feed to F344 rats and B6C3F1 mice NIH Publication 95-3353. Research Triangle Park: National Toxicology Program, 1995."
- Martino-Andrade, A. J., R. N. Morais, G. G. Botelho, G. Muller, S. W. Grande, G. B. Carpentieri, G. M. Leao and P. R. Dalsenter (2008) Coadministration of active phthalates results in disruption of foetal testicular function in rats. *Int J Androl*.
- Masutomi, N., M. Shibutani, H. Takagi, C. Uneyama, K. Y. Lee and M. Hirose (2004) Alteration of pituitary hormone-immunoreactive cell populations in rat offspring after maternal dietary exposure to endocrine-active chemicals. *Arch Toxicol*, 78, 232-40.
- Masutomi, N., M. Shibutani, H. Takagi, C. Uneyama, N. Takahashi and M. Hirose (2003) Impact of dietary exposure to methoxychlor, genistein, or diisononyl phthalate during the perinatal period on the development of the rat endocrine/reproductive systems in later life. *Toxicology*, 192, 149-70.
- Matsumoto M, Hirata-Koizumi M, Ema M. (2008) Potential adverse effects of phthalic acid esters on human health: a review of recent studies on reproduction. *Regulat Toxicol Pharmacol*, 50, 37-49.
- McKee, R. (2000) Personal communication to Jack Moore.
- Melnick, R. L., R. E. Morrissey and K. E. Tomaszewski (1987) Studies by the National Toxicology Program on di(2-ethylhexyl)phthalate. *Toxicol Ind Health*, 3, 99-118.
- Midwest Research Institute. (1983a) "Dermal disposition of 14C-diisononyl phthalate in rats 35320."
- Midwest Research Institute. (1983b) "Single and repeated oral dose pharmacokinetics of 14C-labeled diisononyl phthalate with cover letter."
- Mikuriya, H., I. Ikemoto and A. Tanaken (1988) Urinary metabolites contributing to the testicular damage induced by butylbenzyl phthalate. *Jikeikai Med J*, 35, 403-409.
- Monsanto (1978) "Teratogenic study with sanitizer 160 in albino rabbits IBT No. 8580-09859."
- Moore, M. (1998a) "Oncogenicity study in mice with di(isononyl)phthalate including ancillary hepatocellular proliferation and biochemical analyses. Covance 2598-105 Volume 1 of 6. Vienna, VA: Aristech Chemical Corporation Performing Laboratory."
- Moore, M. (1998b) Oncogenicity study in rats with di(isononyl)phthalate including ancillary hepatocellular proliferation and biochemical analyses. Covance 2598-104 Volume 1 of 5. Vienna, VA: Aristech Chemical Corporation.
- Moore, M. R. (1996) "Oncogenicity Study in Rats with Di

- (2-ethylhexyl)phthalate Including Ancillary Hepatocellular Proliferation and Biochemical Analyses (unpublished)."
- Murature, D. A., S. Y. Tang, G. Steinhardt and R. C. Dougherty (1987) Phthalate esters and semen quality parameters. *Biomed Environ Mass Spectrom*, 14, 473-7.
- Mylchreest, E., M. Sar, R. C. Cattley and P. M. Foster (1999) Disruption of androgen-regulated male reproductive development by di(n-butyl) phthalate during late gestation in rats is different from flutamide. *Toxicol Appl Pharmacol*, 156, 81-95.
- Mylchreest, E., D. G. Wallace, R. C. Cattley and P. M. Foster (2000) Dose-dependent alterations in androgen-regulated male reproductive development in rats exposed to Di(n-butyl) phthalate during late gestation. *Toxicol Sci*, 55, 143-51.
- Nagao, T., R. Ohta, H. Marumo, T. Shindo, S. Yoshimura and H. Ono (2000) Effect of butyl benzyl phthalate in Sprague-Dawley rats after gavage administration: a two-generation reproductive study. *Reprod Toxicol*, 14, 513-32.
- NTP(1982a) "Carcinogenesis bioassay of di(2-ethylhexyl)phthalate in F344 rats and B6C3F1 mice (feed study), TR-217."
- NTP(1982b) "NTP. Carcinogenesis bioassay of butyl benzyl phthalate (CAS no. 85-68-7) in F344/N rats and B6C3F1 mice (feed study). Rep nr. NTP-80-25, NIH Publication No. 82-1769."
- NTP(1997) "Toxicology and carcinogenesis studies of butyl benzyl phthalate (CAS no. 85-68-7) in F344/N rats (feed studies). Rep nr. NTP TR 458, NIH Publication No. 97-3374."
- NTP(2004) "Diethylhexylphthalate: Multigenerational Reproductive Assessment by Continuous Breeding When Administered to Sprague-Dawley Rats in the Diet. Research Triangle Park NC: National Toxicology Program." from <http://ntp.niehs.nih.gov/index.cfm?objectid=21FA3229-F1F6-975E-78052E38CE3F314C>.
- NTP (2006) " NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of Di(2-ethylhexyl) Phthalate (DEHP). "
- NTP and NIEHS (1999) Federal Register Notice 11/19/99.
- Oishi, S. (1990) Effects of phthalic acid esters on testicular mitochondrial functions in the rat. *Arch Toxicol*, 64, 143-7.
- Oishi, S. and K. Hiraga (1980) Testicular atrophy induced by phthalic acid monoesters: effects of zinc and testosterone concentrations. *Toxicology*, 15, 197-202.
- Pan, G., T. Hanaoka, M. Yoshimura, S. Zhang, P. Wang, H. Tsukino, K. Inoue, H. Nakazawa, S. Tsugane and K. Takahashi (2006) Decreased serum free testosterone in workers exposed to high levels of di-n-butyl phthalate (DBP) and di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP): a cross-sectional study in China. *Environ Health Perspect*, 114, 1643-8.
- Peck, C. C. and P. W. Albro (1982) Toxic potential of the plasticizer Di(2-ethylhexyl) phthalate in the context of its disposition and metabolism in primates and man. *Environ Health Perspect*, 45, 11-7.
- Piersma, A. H., A. Verhoef and P. M. Dortant (1995) Evaluation of the OECD 421 reproductive toxicity screening test protocol using butyl benzyl phthalate. *Toxicology*, 99, 191-7.
- Poon, R., P. Lecavalier, R. Mueller, V. E. Valli, B. G. Procter and I. Chu (1997) Subchronic oral toxicity of di-n-octyl phthalate and di(2-Ethylhexyl) phthalate in the rat. *Food Chem Toxicol*, 35, 225-39.
- Price, C. J., E. A. Field, M. C. Marr and C. B. Myers. (1990) "Final report on the developmental toxicity of butyl benzyl phthalate (CAS No. 85-68-7) in CD-1-Swiss mice. NTP-90-114. Research Triangle Park: National Toxicology Program, National Institute of Environmental Health Sciences." from <http://ntp.niehs.nih.gov/objectid=073060CC-A572-CDA3-6942F443BAFC8404>.
- Pugh, G., Jr., J. S. Isenberg, L. M. Kamendulis, D. C. Ackley, L. J. Clare, R. Brown, A. W. Lington, J. H. Smith and J. E. Klaunig (2000) Effects of di-isobutyl phthalate, di-2-ethylhexyl phthalate, and clofibrate in cynomolgus monkeys. *Toxicol Sci*, 56, 181-8.
- Rais-Bahrami, K., S. Nunez, M. E. Revenis, N. L. Luban and B. L. Short (2004) Follow-up study of adolescents exposed to di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) as neonates on extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) support. *Environ Health Perspect*, 112, 1339-40.
- Reddy, B. S., R. Rozati, B. V. Reddy and N. V. Raman (2006) Association of phthalate esters with endometriosis in Indian women. *Bjog*, 113, 515-20.
- Rhees, R., J. Shryne and R. Gorski (1990a) Onset of the hormone-sensitive

- perinatal period for sexual differentiation of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area in female rats. *J Neurobiol.*, 21, 781-6.
- Rhees, R., J. Shryne and R. Gorski (1990b) Termination of the hormone-sensitive period for differentiation of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area in male and female rats. *Brain Res Dev Brain Res.*, 52, 17-23.
- Rhodes, C., T. C. Orton, I. S. Pratt, P. L. Batten, H. Bratt, S. J. Jackson and C. R. Elcombe (1986) Comparative pharmacokinetics and subacute toxicity of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) in rats and marmosets: extrapolation of effects in rodents to man. *Environ Health Perspect*, 65, 299-307.
- Rider, C. V., J. Furr, V. S. Wilson and L. E. Gray, Jr. (2008) A mixture of seven antiandrogens induces reproductive malformations in rats. *Int J Androl*, 31, 249-62.
- Rider, C. V., V. S. Wilson, K. L. Howdeshell, A. K. Hotchkiss, J. R. Furr, C. R. Lambright and L. E. Gray, Jr. (2009) Cumulative Effects of In Utero Administration of Mixtures of Antiandrogens on Male Rat Reproductive Development. *Toxicol Pathol.*
- Rowland, I. R., R. C. Cottrell and J. C. Phillips (1977) Hydrolysis of phthalate esters by the gastro-intestinal contents of the rat. *Food Cosmet Toxicol*, 15, 17-21.
- Rubin, R. J. and C. A. Schiffer (1976) Fate in humans of the plasticizer, di-2-ethylhexyl phthalate, arising from transfusion of platelets stored in vinyl plastic bags. *Transfusion*, 16, 330-5.
- Saillenfait, A. M., J. P. Payan, J. P. Fabry, D. Beydon, I. Langonne, F. Gallissot and J. P. Sabate (1998) Assessment of the developmental toxicity, metabolism, and placental transfer of Di-n-butyl phthalate administered to pregnant rats. *Toxicol Sci*, 45, 212-24.
- Schmid, P. and C. Schlatter (1985) Excretion and metabolism of di(2-ethylhexyl)phthalate in man. *Xenobiotica*, 15, 251-6.
- Scott, R. C., P. H. Dugard, J. D. Ramsey and C. Rhodes (1987) In vitro absorption of some o-phthalate diesters through human and rat skin. *Environ Health Perspect*, 74, 223-7.
- Sharpe, R. M., J. S. Fisher, M. M. Millar, S. Jobling and J. P. Sumpter (1995) Gestational and lactational exposure of rats to xenoestrogens results in reduced testicular size and sperm production. *Environ Health Perspect*, 103, 1136-43.
- Shiota, K., M. J. Chou and H. Nishimura (1980) Embryotoxic effects of di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) and di-n-butyl phthalate (DBP) in mice. *Environ Res*, 22, 245-253.
- Shiota, K. and H. Nishimura (1982) Teratogenicity of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) and di-n-butyl phthalate (DBP) in mice. *Environ Health Perspect*, 45, 65-70.
- Singh, A. R., W. H. Lawrence and J. Autian (1972) Teratogenicity of phthalate esters in rats. *J Pharm Sci*, 61, 51-5.
- Swan, S. H. (2008) Environmental phthalate exposure in relation to reproductive outcomes and other health endpoints in humans. *Environ Res*, 108, 177-84.
- Swan, S. H., K. M. Main, F. Liu, S. L. Stewart, R. L. Kruse, A. M. Calafat, C. S. Mao, J. B. Redmon, C. L. Ternand, S. Sullivan and J. L. Teague (2005) Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. *Environ Health Perspect*, 113, 1056-61.
- Takagi, H., M. Shibutani, K. Y. Lee, N. Masutomi, H. Fujita, K. Inoue, K. Mitsumori and M. Hirose (2005) Impact of maternal dietary exposure to endocrine-acting chemicals on progesterone receptor expression in microdissected hypothalamic medial preoptic areas of rat offspring. *Toxicol Appl Pharmacol*, 208, 127-36.
- TNO NaFRI (1993) "Dietary one-generation reproduction study with butyl benzyl phthalate in rats."
- TNO NaFRI (1998) "Oral developmental reproduction study with butyl benzyl phthalate in Wistar rats." 1.
- Tomonari, Y., Y. Kurata, R. M. David, G. Gans, T. Kawasuso and M. Katoh (2006) Effect of di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) on genital organs from juvenile common marmosets: I. Morphological and biochemical investigation in 65-week toxicity study. *J Toxicol Environ Health A*, 69, 1651-72.
- Tyl, R. W., C. B. Myers, M. C. Marr, P. A. Fail, J. C. Seely, D. R. Brine, R. A. Barter and J. H. Butala (2004) Reproductive toxicity evaluation of dietary butyl benzyl phthalate (BBP) in rats. *Reprod Toxicol*, 18, 241-64.
- Tyl, R. W., C. J. Price, M. C. Marr and C. A. Kimmel (1988) Developmental toxicity evaluation of dietary di(2-ethylhexyl)phthalate in Fischer 344

- rats and CD-1 mice. *Fundam Appl Toxicol*, 10, 395-412.
- Waterman, S. J., J. L. Ambroso, L. H. Keller, G. W. Trimmer, A. I. Nikiforov and S. B. Harris (1999) Developmental toxicity of di-isodecyl and di-isononyl phthalates in rats. *Reprod Toxicol*, 13, 1-6.
- Waterman, S. J., L. H. Keller, G. W. Trimmer, J. J. Freeman, A. I. Nikiforov, S. B. Harris, M. J. Nicolich and R. H. McKee (2000) Two-generation reproduction study in rats given di-isononyl phthalate in the diet. *Reprod Toxicol*, 14, 21-36.
- Williams, D. T. and B. J. Blanchfield (1974) Retention, excretion and metabolism of di-(2-ethylhexyl) phthalate administered orally to the rat. *Bull Environ Contam Toxicol*, 11, 371-8.
- Williams, D. T. and B. J. Blanchfield (1975) The retention, distribution, excretion, and metabolism of dibutyl phthalate 7 sup 1sup 4C in the rat. *J Agric Food Chem*, 23, 854-858.
- Wine, R. N., L. H. Li, L. H. Barnes, D. K. Gulati and R. E. Chapin (1997) Reproductive toxicity of di-n-butylphthalate in a continuous breeding protocol in Sprague-Dawley rats. *Environ Health Perspect*, 105, 102-7.
- Woodward, K. (1988) *Phthalic Esters: Toxicity and Metabolism*. Boca Raton Florida, CRC Press.
- Woodward, K., A. Smith, S. Mariscotti and N. Tomlinson. (1986) "Review of the toxicity of the esters of o-phthalic acid (phthalate esters). HSE Toxicity Review 14, Her Majesty's Stationary Office, London."
- Yanagisawa, R., H. Takano, K. Inoue, E. Koike, K. Sadakane and T. Ichinose (2008) Effects of maternal exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate during fetal and/or neonatal periods on atopic dermatitis in male offspring. *Environ Health Perspect*, 116, 1136-41.
- Zacharewski, T. R., M. D. Meek, J. H. Clemons, Z. F. Wu, M. R. Fielden and J. B. Matthews (1998) Examination of the in vitro and in vivo estrogenic activities of eight commercial phthalate esters. *Toxicol Sci*, 46, 282-93.
- Zhang, Y. H., L. X. Zheng and B. H. Chen (2006) Phthalate exposure and human semen quality in Shanghai: a cross-sectional study. *Biomed Environ Sci*, 19, 205-9.

おもちゃの Mouthing によるフタル酸エステルの曝露

1. 乳幼児におけるフタル酸エステルの生体曝露

フタル酸エステルの乳幼児の生体曝露にはフタル酸エステルの種類によって異なるが、吸入と経口と経皮の3つの経路があり、吸入曝露には室内や車内の空気(建材・家具、車内部品)、経口曝露には、①玩具・育児用品のMouthing、②食品・食品包装、粉ミルク・母乳からの摂取、経皮曝露には、玩具・育児用品を介した場合が考えられている。米国(NTP(2003,2006))、EU(EU RAR(2003,2007,2008)、CSTEE(1998)、EFSA AFC(2005))等においてフタル酸エステルの種類別、経路別に曝露量が推定されており、乳幼児特有の玩具・育児用品のMouthingを介した曝露量が最も多く、更に、呼吸や食事からの摂取量も成人より多い。発達過程にある乳幼児は特有の行動や生理特性のため、成人に比して曝露量が顕著に多く、且つ、毒性に対して高感受性の可能性もあるので、リスクを慎重に検討する必要がある。

以下、Mouthing(乳幼児のおしゃぶり行為)を介した推定曝露について主に検討した。

2. Mouthing 時間

1) 推定 Mouthing 時間(表1)

Mouthing 行動は乳幼児の自発的行動で、目的は探索行動と感覚的満足と考えられており、どの子どもも行うが実態調査は少ない。

Mouthing 時間は、一定時間の観察記録かビデオ記録により計測されて一日のMouthing 時間が推定されている。オランダのコンセンサスグループの研究(国立公衆衛生環境研究所(RIVM),1998)の一環として、Grootら(1998)は3~36カ月児42名の母親に家庭での観察記録を依頼し、1回15分ずつ10回、計150分の観察時間におけるMouthing 時間から、一日の活動時間(食事時間を除く覚醒時間)におけるMouthing 時間を推定した。おしゃぶりを除く1日のMouthing 時間は、6~12カ月で最も長く平均44.0分(最大171.5分)で、3~6カ月では36.9分(最大67.0分)、13~18カ月では16.4分(最大53.2分)、19~35ヶ月では9.3分(最大30.9分)と推定され、最大約3時間と結論された。EUのCSTEE(毒性、生態毒性と環境に関する科学委員会意見,1998.11)は、それまで6~12カ月の一日のMouthing 時間を最高6時間と見積もっていたが、RIVMの研究を

信頼性が高いと判断し、3時間に下げた。EU RAR(2008)も最大3時間を採用している。(DBPに対してのみ6時間が採用されているが理由は不明)。

米国 CPSC(米国消費者製品安全委員会,1998)は、Groot らのデータから、おしゃぶり以外の玩具のみの Mouthing 時間、3~12 カ月で平均 24.4 分、13~26 カ月で 2.54 分を算出した(Greene, 1998)。玩具以外のものは DINP を含まないとの理由で玩具に限定しているため値が低い。Juberg ら (2001) は親に1日の観察記録を依頼した結果、おしゃぶりを除く Mouthing 時間は 0~18 ヶ月児で平均 33 分/日、19~36 カ月児で 5 分/日、おしゃぶりについては、0~18 ヶ月児で平均 221 分/日、19~36 カ月児で 462 分/日であった。

日本ではビデオ記録による横断調査と縦断調査を 2002 年に行った。横断調査では、Groot らと同様の観察記録による 3~12 カ月児の予備調査の結果、6~10 ヶ月児が長かったため、6~10 ヶ月児各 10 名、計 50 名(男子 29 名、女子 21 名)の親にビデオ記録を依頼し、1回 15 分ずつ 10 回、計 150 分のビデオ記録中の Mouthing 時間の割合から、一日の活動時間中のおしゃぶりを除く Mouthing 時間は平均 70.4 分±32.3 (11.4~154.5)、おしゃぶりを含めると 88.0±59.9 と推定された(谷村ら、未発表)。今回はこの資料を用いてリスクを試算した。2002 年の厚生労働省 薬事・食品衛生審議会への報告(薬食審第 0529001 号、平成 14 年 5 月 29 日)によるリスク評価には同ビデオ記録の 40 名までの結果(おしゃぶりを除く 1 日の Mouthing 時間平均 71.4 分±30.5 (11.4~136.5)、おしゃぶりを含めると 91.7±61.3 (11.4~351.8))に基づいた推定値が用いられた。杉田ら(2003 年)により使用された推定 Mouthing 時間は同資料中の 25 名までのビデオ記録から推定した値で、おしゃぶりを除く 1 日の Mouthing 時間は平均 73.9±32.9 (11.4~136.5)、おしゃぶりを含めると 105.3±72.1 (11.4~351.8)であった。いずれも後に推定した上記 50 名の結果と近似の値である。カナダの 3-12 カ月児の調査では平均 5.5 時間、最長 6 時間(Health Canada, 1998)、米国の 0-18 カ月児では平均 221 分(Juberg ら、2001)であり、今回の日本の結果はこれらの範囲内であった。

表 1 Mouthing 時間の推定 (分/日)

文献	方法	対象 月齢 n(名)	除おしゃぶり		含おしゃぶり		おしゃぶりのみ	
			平均	最大	平均	最大	平均	最大
Groot ら 1998	観察 150 分	3-6M 5	36.9±67.0	67.0				
		6-12M 14	44.0±44.7	171.5				
		13-18M 12	16.4±53.2	53.2				
		19-35M 11	9.3±53.2	30.9				
			(約 3 時間)					
Greene 1998	観察 150 分	3-12M 19	24.4±32.9	141.0				
		13-26M 22	2.5±2.9	10.4				
Juber ら 2001	観察 1 日	0-18M 107	33±46				221	
		19-36M 110	5±14				462	
(谷村ら未発表)	ビデオ記録	6-10M 50	70.4±32.3	154.5	88.0±59.9	351.8		314.1
厚生労働省報告書	ビデオ記録	6-10M 40	71.4±30.5	136.5	91.7±61.3	351.8		314.1
2002	(谷村らの 50 名の一部)							
杉田ら 2003	ビデオ記録	6-10M 25	73.9±32.9	136.5	105.3±72.1	351.8		314.1
	(谷村らの 50 名の一部)							
Health Canada		3-12M					5.5h	6h
1998		12-36M					4h	6h

Mouthing による曝露量の推定においては、子どもは玩具と玩具以外を区別して Mouthing する訳ではないので、日本は EU と同様に、玩具以外の Mouthing 時間が玩具 Mouthing に差し変わる可能性を考慮し、Mouthing による曝露量推定に玩具以外のものの Mouthing 時間も含めて算出した。また、おしゃぶり与其他の物とでは Mouthing 行動が異なり、おしゃぶり以外の物は児が自発的に手で持って口に入れ、手でもったまま Mouthing し、手から離すことにより Mouthing が終了するが、おしゃぶりは親が口にくわえさせ、くわえたまま遊んだりはいはいし、親が外したり自然に口から外れるまで口にくわえているため長時間続くことが多い。従って、おしゃぶりの Mouthing 時間がおしゃぶり以外の物の Mouthing 時間に置き換わる可能性が低いので、おしゃぶりを除く場合と含む場合の両方について Mouthing 時間を推定した。リスク評価における Mouthing 時間の統計量は、日本も EU、米国も最大値を使用している。ビデオ記録から、1 回の Mouthing 持続時間は平均 8.9±26.6 秒と短い、Mouthing 対象に好みがあり、好みのものは持続時間も長く頻度も多いことが示された。また、2 名についての縦断調査(2 カ月から 12 カ月まで毎月 1 回ビデオ撮影)から、Mouthing の時間や対象には個人差があるが心身の発達と密接に関連してお

り、どの子どもも長時間行う時期があること、ある時期に好みのものを長時間 Mouthing する可能性が示唆された。従って、リスク評価においては最長のケースを考慮することが妥当と考えられる。

ビデオ記録により、Mouthing は玩具の他、室内の手が届く範囲のあらゆるものが対象となり得、それらはポリ塩化ビニル製であることが少なくないことが示された。玩具や育児用品に規制がかかっても、その他のものの Mouthing による摂取は避けられないので、この点でも最悪のケースを考慮することは妥当と考えられる。

2) Mouthing 時間推定値の整合性

Mouthing 時間には、おしゃぶりの使用時間、一日の活動時間、児の手が届く範囲にある玩具や室内雑貨の量、ベビーサークルや椅子などによる行動範囲の限定の有無、家族とのコミュニケーション時間などが関係し、特におしゃぶり使用時間が大きく関与すると考えられる。

子どもの一日の活動時間が限られているので、おしゃぶり使用が長いと他のものの Mouthing 時間は短くなる。日本は欧米よりおしゃぶり使用率が低いので、おしゃぶり以外のものの Mouthing 時間は欧米の報告より長い。おしゃぶり使用率は 2005 年に 0~24 カ月児で 27.7% で、0~3 カ月児では 4 割を超えるが 10 カ月を過ぎると急激に減少していた（ビジョン柵による調査、朝日新聞 2006.1.2）。2002 年の Mouthing 実態調査でも 28.0% と同程度であった。日本では、以前はおしゃぶりの使用が推奨されることもあったが、2005 年 6 月に日本小児科学会と日本小児歯科学会から「おしゃぶりについての考え方」が出され、おしゃぶりはできるだけ使用しない方が良く、使用する場合は 1 歳過ぎになったら常時使用しないようにすること、遅くとも 2 歳半までに使用を禁止することなどが勧告された（小児科と小児歯科の保健検討委員会、2005）。従って、その後におしゃぶり使用率が増加しているとは考えにくく、事実、出生数に対する製造量は平成 15 年以降減少傾向にある（事務局による聞き取り）。従って、おしゃぶり以外の Mouthing 時間が 2003 年の調査時より減少している可能性は低い。

その他の養育環境についても、活動時間の増加、コミュニケーション時間の減少などの変容があり、Mouthing 時間は増加している可能性の方が高いと考えられる。

3. 玩具・育児用品からの溶出量の推定（表 2）

乳幼児による口腔内溶出試験は適切でないため、成人 Chewing や疑似唾液中での機械的攪拌により、溶出試験が行われている。

杉田ら(2003)は成人の 15 分間の玩具片の Chewing による DINP の溶出試験の結果、個人差が大きいが一本人による再現性は高く、性別、唾液の量や pH との関係はみられず、口腔内での試験片の動きにより差が生じていると報告した。Fiala ら(2000)の溶出試験では、チューインガムのように歯で噛んだ Chewing では歯を使わなかった Sucking の倍近く溶出した。溶出量は DINP の含有率や形状によっても異なるが、表 2 の様に、Chewing による溶出試験での DINP 溶出量の範囲は、RIVM(Köneman,1998)も CPSC(Chen, 1998)、Steiner(1998)も杉田らの値と同程度であった。DINP の溶出量として、日本 2002 年は杉田らの中で溶出量がより多かった施設の試験結果を採用し、EU CSTEE(1998)も EU RAR(2008)でも、RIVM(1998)と Steiner(1998)の値が近いことから RIVM の結果を採用した。Fiala ら(2000)によると、疑似唾液中での浸出及び Shaking による溶出量は Sucking や Chewing より少なかった。Mouthing 行動は単に口に入れている状態から、なめる、吸う、噛む、かじるなど様々であり、歯形が残ったり削られたりする場合もあるので、機械による攪拌結果より成人の Chewing による値の方が乳幼児の Mouthing の実態を反映していると考えられる。また、Fiala らは、3 時間と 6 時間とで溶出量は大差なかったと報告しているが、実際の Mouthing では常に新鮮唾液に浸されるので、一定時間における溶出率から Mouthing 時間の溶出量を換算する方法は妥当と考えられる。

フタル酸エステルの種類による溶出挙動の相違については、Fiala らは DINP を含む歯がためと DEHP を含むポリ塩化ビニルシートで、疑似唾液での浸出のみ、Shaking、超音波による溶出、成人による Sucking、Chewing を 1 時間、3 時間、6 時間行った結果、いずれの条件においても溶出量は DEHP の方が DINP より少なかった。BBP および DBP は疑似唾液中での浸出および攪拌実験での最大溶出量が用いられているが、過小推定であるかも知れない。DIDP と DNOP の溶出試験の報告はない。2008 年現在も、DINP 以外のフタル酸エステルの溶出試験が少ない。DINP の結果からどのように推定するべきか、検討する必要がある。

リスク評価においては、日本も EU も最大値を採用し、日本 2002 年では DINP 241.0 μ g/10cm²/時間、DEHP は DINP を代用、EU RAR は RIVM の 534、DEHP は DINP を代用、BBP は 2.54、DBP は 1.08 としている。

表2 溶出量の推定 (単位 $\mu\text{g}/10\text{cm}^2/\text{時間}$)

引用文献	協力者数	フタル酸エステル含有率	試験片	表面積 cm^2	浸出時間	検出方法	平均	SD	最小	最大
—(杉田らの一部)	25	DINP 39%	玩具 (歯固め)	8.5	15分	Chewing				241.0
厚生労働省報告書										
杉田ら 2003	25	DINP 39%	歯固め	8.5	15	Chewing	109.0	55.5	13.7	240.4
	12	DINP 39%	歯固め	15	15×4	Chewing	57.9	43.9	13.2	137.3
	15	DINP 58%	おしゃぶり	15	15	Chewing	107.0	71.5	28.4	267.3
	25	DINP 39%	がらがら	15	15	Chewing	86.8	83.0	10.5	248.7
Chen 1998	10	DINP 43%	玩具	10.3	15×4	Chewing	268.10		63.28	596.64
Könemannら 1998	20	DINP 38%	玩具	10	15×4	Chewing	82.8		18.0	498.0
(RIVM 1998)	10	DINP 43%	玩具	10	15×4	Chewing	146.0		54.0	534.0
	10	DINP 43%	玩具	10	15×4	Chewing	97.8		54.0	342.0
Steiner 1998		DINP	シート			Sucking	132.0			
		DEHP	シート			Sucking	≒DINP			
Fialaら 2000	14	DEHP 32%	シート	2.5×2.5	3時間(h)	Sucking	79.3			
	—		シート	5×5	3h 疑似唾液で超音波		31.9			
	—		シート	5×5	6h 疑似唾液で超音波		61.1			
	—		シート	5×5	3h 疑似唾液でShaking		3.9			
	—		シート	5×5	6h 疑似唾液でShaking		4.0			
	—		シート	5×5	3h 疑似唾液に浸漬		3.8			
	14	DINP 36%	歯固め	2.5×2.5	1h	Chewing	133			
	14		歯固め	2.5×2.5	3h	Chewing	262.4			
	14		歯固め	2.5×2.5	1h	Sucking	83.3			
	14		歯固め	2.5×2.5	3h	Sucking	90.7			
	—		歯固め	5×5	3h 疑似唾液で超音波		116.2			
	—		歯固め	5×5	3h 疑似唾液でShaking		10.9			
	—		歯固め	5×5	3h 疑似唾液に浸漬		7.2			
デンマーク 1998	—	BBP	歯固め	20時間	疑似唾液で攪拌					2.54
			(14種)							
Rastogiら 1997	—	DBP	実験							1.08

4. 推定 Mouthing 時間と溶出量に基づく、Mouthing を介した生体曝露量の推定

杉田らは、Mouthing を介した生体曝露量を、玩具からの溶出量と推定 Mouthing 時間を用いて、3～10 カ月児の平均体重を 7.96kg と仮定して推定した。モンテカルロ法でおしゃぶりを除いた曝露量は 50、95、99 パーセンタイルの平均 $14.8\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、点推定法で $14.3\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、モンテカルロ法による 95 パーセンタイル値は $35.7\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、確率変数の誤差方法による 95 パーセンタイル値で $36.0\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と推定され、同様の値が得られた。おしゃぶりを含めた推定曝露量も 50、95、99 パーセンタイルの平均 $21.4\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、点推定法で $20.4\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、モンテカルロ法による 95 パーセンタイル値は $65.8\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、確率変数の誤差方法による 95 パーセンタイル値で $57.8\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日とほぼ同程度の値であった。

2002 年 (平成 14 年) の厚生労働省の報告書は曝露量を 3 つの方法で推定試算し、1)Mouthing 長時間群の平均 Mouthing 時間と高溶出群の平均値から、おしゃぶりを除く Mouthing による一日の曝露量は $40.7\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、総 Mouthing 時間では $61.9\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、2)Mouthing 時間の個々のデータ (n=40) と溶出量の個々のデータ (n=25) との積 (n=1000) を求め、TDI 下限値を超える率の推定、3)Mouthing 時間と溶出量の個々のデータのそれぞれから無作為に値を抽出し、その積を 10000 回求めて TDI 下限値を超える率を推定し、いずれの方法からでも TDI の下限値を超えるか近接の値となる可能性があるかと推定された。

RIVM1998 年は 3 種類の被験物別に月齢層別にモンテカルロ法で推定し、12 カ月までの子どもは TDI を上回る場合もわずかにあると推定した。

Reference

- Babich, A. M. (1998) The risk of chronic toxicity associated with exposure to diisononyl phthalate (DINP) in children's products. U. S. Consumer Product Safety Commission (CPSC).
- Chen, S. (1998) Migration of DINP from polyvinyl chloride (PVC) children's products. U. S. Consumer Product Safety Commission (CPSC).
- David, R. M. (2000) Exposure to Phthalate esters. *Environ Health Perspect* 108:A440.
- Deisinger, P. J., L. G. Perry and D. Guest (1998) In vivo percutaneous absorption of [¹⁴C]DEHP from [¹⁴C]DEHP-plasticized polyvinyl chloride film in male Fischer 344 rats. *Food Chem Toxicol* 36:521-527.
- EFSA (2005) Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC) on a request from the Commission related to Bis(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) for use in food contact materials. *The EFSA Journal*:243,1-20.
- EFSA (2005) Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC) on a request from the Commission related to Di-Butylphthalate (DBP) for use in food contact materials. *The EFSA Journal*:242,1-17.
- EFSA (2005) Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC) on a request from the Commission related to Butylbenzylphthalate (BBP) for use in food contact materials. *The EFSA Journal*:241,1-14.
- EFSA (2005) Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC) on a request from the Commission related to Diisononylphthalate (DINP) for use in food contact materials. *The EFSA Journal*:244,1-18.
- EFSA (2005) Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC) on a request from the Commission related to Di-isodecylphthalate (DIDP) for use in food contact materials. *The EFSA Journal*:245,1-14.
- EU Risk Assessment Report (RAR) (2008) "bis(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) final report, EUR23384EN. "
- EU Risk Assessment Report (RAR) (2003) "dibutyl phthalate with addendum 2004, final report, EUR19840EN. "
- EU Risk Assessment Report (RAR) (2007) "benzyl butyl phthalate (BBP) final report, EUR19840EN."
- EU Risk Assessment Report (RAR) (2003) "1,2-benzenedicarboxylic acid, di-C8-10-branched alkyl esters, C9-rich and di- "isononyl" phthalate (DINP) final report, EUR20784EN."
- EU Risk Assessment Report (RAR) (2003) "1,2-benzenedicarboxylic acid, di-C9-11-branched alkyl esters, C10-rich and di- "isodecyl" phthalate (DIDP) final report, EUR20785EN."
- EU Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment (CSTEE) (1998) Phthalate migration from soft PVC toys and child-care articles. Opinion expressed at the CSTEE third plenary meeting, Brussels, 24 April 1998.
- EU Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment (CSTEE) (1998) Phthalate migration from soft PVC toys and child-care articles. Opinion expressed at the 6th CSTEE plenary meeting, Brussels, 26/27 November 1998.
- Fiala, F., I. Steiner and K. Kubesch (2000) Migration of di-(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) and diisononyl phthalate (DINP) from PVC articles. *Dtsch Lebensmitt Rundsch* 96:51-57.
- Greene, M. A. (1998) Statistical analysis for prediction of DINP intake by young children. U. S. Consumer Product Safety Commission (CPSC).
- Groot, M. E., M. C. Lekkerkerk and L. P. A. Steenbekkers (1998) Mouthing behavior of young children: An observational study, (Summary report). Annex 3 in W.H. Könemann (ed.) (1998) "Phthalate release from soft PVC baby toys. Report from the Dutch Consensus Group, RIVM report 61330 002", RIVM. Bilthoven, The Netherland,
- Health Canada (1998) "Risk assessment on Diisononyl Phthalate in Vinyl Children's Products Investigation Report."
- IPCS (WHO) (1997,1999) "Environmental Health Criteria 195 Hexachlorobenzene"
- Juberg, D.R., K. Alfano, R. J. Coughlin and K. M. Thompson (2001) An observational study of object mouthing behavior by young children. *Pediatrics* 107(1):135-142.
- Kohn, M. C., F. Parham, S. A. Masten, C. I. Portier, M. D. Shelby, J. W. Brock and L. L. Needham (2000) Human exposure estimates for phthalates. *Environ Health Perspect* 108:A440-442.

厚生労働省 (2002) 薬事・食品衛生審議会 食品衛生分科会 毒性・器具容器包装合同部会報告について(薬食審第 0529001 号、平成 14 年 5 月 29 日) 別添: 器具及び容器包装の規格基準の改正並びにおもちゃの規格外の改正について。

近藤文雄, 林 留美子, 猪飼誉友, 高取 聡, 中澤裕之 (2007) ヒト生体試料中の化学物質の分布. 厚生労働省科学研究費補助金 (化学物質リスク研究事業)「化学物質による子どもへの健康影響に関する研究」平成 18 年度総括・分担報告書。

Könemann, W.H. (ed.) (1998) "Phthalate release from soft PVC baby toys. Report from the Dutch Consensus Group, RIVM report 613320 002." RIVM.

Marsee, K., T. J. Woodruff, D. A. Axelrad, A. M. Calafat and S. H. Swan (2006) Estimated daily phthalate exposures in a population of mothers of male infants exhibiting reduced anogenital distance. *Environ Health Perspect* 114:805-809.

Meek, M. E., M. Giddings and R. Gomes (1994) 1,2-Dichlorobenzene: Evaluation of risks to health from environmental exposure in Canada. *Journal of Environmental Science and Health, Part C, Environmental Carcinogenesis and Ecotoxicology Reviews* 12(2):269-275.

中澤裕之, 高取 聡, 阿久津和彦, 岡本 葉, 近藤文雄 (2008) 生体試料中のフタル酸エステル類の代謝物の分析. 厚生労働省科学研究費補助金 (化学物質リスク研究事業)「化学物質による子どもへの健康影響に関する研究」平成 19 年度総括・分担報告書。

NTP (2006) "NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of Di(2-ethylhexyl) Phthalate (DEHP)."

NTP "NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of Di-n-Butyl Phthalate (DBP)."

NTP (2003) "NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of Butyl Benzyl Phthalate (BBP)."

NTP (2003) "NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of Di-isononyl Phthalate (DINP)."

NTP (2003) "NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of Di-isodecyl Phthalate (DIDP)."

NTP (2003) "NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of Di-n-Octyl Phthalate (DnOP)."

Rastogi, S. C., J. Vikelsoe, G. H. Jensen, E. Johansen and L. Carlsen, Migration of phthalates from teething. Ministry of Environment and Energy, National Environmental Research Institute, Roskilde, Denmark. *Research notes from NERI* no.64.

杉田たき子, 河村葉子, 谷村雅子, 松田りえ子, 新野竜大, 石橋亨, 平林尚之, 松木容彦, 山田隆, 米谷民雄 (2003) 乳幼児用軟質ポリ塩化ビニル製玩具からのフタル酸エステル暴露量の推定. *食衛誌* 44(2):96-102.

Steiner, I., L. Scharf, F. Fiala, and J. Washüttl (1998) Migration of di-(2-ethylhexyl) phthalate from PVC child articles into saliva and saliva simulant. *Food Addit Contam* 15(7):812-817.

小児科と小児歯科の保健検討委員会 (2006) おしゃぶりについての考え方. *日本小児科学会雑誌*.109:780-781.

Wittassek, M., W. Heger, H. M. Koch and K. Becker (2007) Daily intake of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) by German children - A comparison of two estimation models based on urinary DEHP metabolite levels. *Int. J Hyg Environ-Health* 210:35-42

(別添3)

リスクの試算

リスクの試算については、2002年(平成14年)の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会毒性・器具容器包装合同部会報告の内容を参照し、検討した。ただし、ここでの評価は、総合的なリスク評価を行ったものではなく、リスク管理の観点からその物質を使用する／しないの判断をすることを目的として、動物試験における無毒性量(NOEL)を評価し、ヒトでの推定曝露量と比較し、安全域(Margin of safety、MOS)の広さについて状況判断することとした。

1. 無毒性量と安全域の目安

各物質についての一般毒性試験、生殖毒性試験、発生毒性試験における無毒性量(又は最小毒性量)及びその根拠となった動物試験の動物種、投与期間、投与方法もしくは毒性所見を表3に示す。

表3 フタル酸エステルの主な毒性試験結果まとめ

	無毒性量(又は最小毒性量)(mg/kg 体重/日)		
	一般毒性	生殖毒性	発生毒性
DEHP	1 LEラット 14日間 強制経口 精巣毒性	3-5 SDラット 多世代 混餌 F1・F2の精巣の発育異常	44 CD-1マウス 妊娠0日目から17日目まで 混餌 胎児の形態異常
BBP	120(最小毒性量) Fischer344/Nラット 2年間 混餌 雄の腎臓毒性、精巣毒性	100 SDラット 2世代 強制経口 F1の精巣の発育異常	50 CD(SD)ラット 2世代 混餌 F1・F2の雄のAGD短縮
DBP	142 Wistarラット 90日間 混餌 雌の肝臓・腎臓毒性、雄の赤血球の減少、精巣毒性	1.5-3.0(最小毒性量) CD(SD)IGSラット 妊娠15日目から生後21日目まで 混餌 雄児の精巣の発育異常、雌雄児の乳腺の変化	1.5-3.0(最小毒性量) CD(SD)IGSラット 妊娠15日目から生後21日目まで 混餌 雄児の精巣の発育異常、雌雄児の乳腺の変化

DINP	15 Fischer344ラット 2年間 混餌 肝臓毒性	560 SDラット 2世代 混餌 最高用量で影響なし	100 SDラット 妊娠6日目から15日目まで 強制経口 胎児の形態異常
DIDP	15 ビーグル犬 90日間 混餌 肝臓毒性	427-929 Crl:CDBR VAF Plusラット 2世代 混餌 最高用量で影響なし	40 Wistarラット 妊娠6日目から15日目まで 強制経口 胎児の形態異常
DNOP	37 SDラット 90日間 混餌 肝臓毒性、甲状腺毒性	350 SDラット 90日間 混餌 最高用量で影響なし	4890(最小毒性量) SDラット 妊娠5、10、15日目 臍管内 胎児の発育遅延 胎児の形態異常

表3より、各物質について無毒性量の最小値を求め、これを踏まえて、各物質について安全域の広さの目安を表4のとおり設定した。各物質の毒性指標は生殖発生毒性を中心に、また、DINP、DIDP、DNOPについては生殖発生毒性についての評価が十分でないという見解があるため、一般毒性も指標として考慮した。安全域の広さの目安にあたっては、不確実性として

- ①種差について×10
 - ②個体差について×10
- を考慮することを基本にしたが、物質によっては更に、
- ③動物試験の最小毒性量(LOEL)を低用量側へ外挿する場合×~10
 - ④動物試験の結果から、ヒトの生殖・発生への影響を評価するにはデータが不十分との見解がある場合×~10、
 - ⑤無毒性量が求められた動物試験の曝露期間が慢性毒性などを評価するために十分に長期間ではない場合×~3
- の不確実性を加味した。

表4 フタル酸エステルの安全域の目安

	生殖発生毒性又は一般毒性に関する無毒性量 (mg/kg体重日)	安全域の目安	種差及び個体差を考慮した100の安全域以上の安全域を設定した場合の考え方
DEHP	4	SDラット/多世代	100
BBP	50	CD(SD)ラット/2世代	100-1000 ヒトの生殖・発生への影響を評価するにはデータが不十分との見解があるため ×10
DBP	2 (LOAEL)	CD(SD)IGSラット/ 妊娠15日目～生後21日目	100-1000 最小毒性量を低用量側に外挿するため ×10
DINP	100	SDラット/ 妊娠6日目～15日目	100-1000 ヒトの生殖・発生への影響を評価するにはデータが不十分との見解があるため ×10
	15	Fischer344ラット/2年間	100
DIDP	40	Wistarラット/ 妊娠6日目～15日目	100-1000 ヒトの生殖・発生への影響を評価するにはデータが不十分との見解があるため ×10
	15	ビーグル犬/90日間	100-300 試験期間が短いため×3
DNOP	350	SDラット/90日間	100-1000 ヒトの生殖・発生への影響を評価するにはデータが不十分との見解があるため ×10
	37	SDラット/90日間	100-300 試験期間が短いため×3

は一般毒性に関する無毒性量

2. 曝露量の推定

乳幼児のフタル酸エステル類の曝露において、Mouthingが乳幼児に特有かつ主要な曝露経路と考えられており、Mouthingによる曝露量について推定した。

2002年(平成14年)の部会報告では、乳幼児のポリ塩化ビニル製のおもちゃからのフタル酸エステルの曝露量の推定については、1999、2000年度(平成11、12年度)に実施された乳幼児40例のMouthing行動調査によるMouthing時間と1999年度(平成11年度)の成人ボランティア25例によるDINP含有39%のポリ塩化ビニル製試験片のChewingによる15分間の唾液

中溶出試験の結果から、以下のとおりの仮定のもとに曝露量の推定を行っている。

- ① 曝露評価の対象となった6・10ヶ月児の平均体重は、算術平均の8.37kgを採用する(1990年のデータによる)。
- ② おもちゃは便宜的にすべてポリ塩化ビニル製とみなす。(当時の報告には、(社)日本玩具協会によると、日本で製造されたおしゃぶり、歯がためには、ポリ塩化ビニルは用いられていないとある)。
- ③ DEHPかDINPのどちらか一方のみがすべてのおもちゃに含まれるとし、その含量はChewing試験の条件と同じ39%とみなす。
- ④ おもちゃからのDEHPとDINPの溶出挙動は同じとみなす。
- ⑤ 成人のChewingと乳幼児のMouthingによるおもちゃからのDINPの溶出挙動は同じと見なす。
- ⑥ 乳幼児が口腔中に含むおもちゃの表面積は10cm²とする。

今回の曝露量の推定に当たっては、Mouthing時間について、乳幼児のMouthing行動について、前回報告後追加調査された10例を加えた計50例の調査結果を使用し、唾液中溶出量については、前回報告と同様の成人ボランティア25例によるDINP含有ポリ塩化ビニル製試験片のChewingによる唾液中溶出試験の結果を使用し、これらから、前回同様の上記①～⑥の仮定のもとに曝露量を推定した。ただし、6・10ヶ月児の平均体重については、2000年のデータを使用し、8.36kgとした。

曝露量の推定はモンテカルロ法による曝露量分布の推定及び点推定法を用いた最大曝露推定を行うこととし、前回同様、おしゃぶりとその他のものとはMouthing行動が異なり、おしゃぶりはMouthing時間が長くなる傾向があることを考慮し、おしゃぶりを除く場合と含む場合の両方についてMouthing時間を推定し試算することとした。

(1) モンテカルロ法による推定曝露量

モンテカルロ法により、推定曝露量の95パーセンタイル値と50パーセンタイル値を試算した。

乳幼児のおしゃぶりを含む「総Mouthing時間」または「おしゃぶりを除くMouthing時間」と「成人のChewingによる唾液中への溶出量のデータ」に連続分布を適合させ、その分布からそれぞれ無作為に値を抽出し、その積を20,000回求めた結果から得た曝露量分布の各パーセンタイル値を求めた。乳幼児のMouthing時間や成人のChewingによる溶出量はそのデータ分布が最も適合する分布を用いた。おしゃぶりを含む総Mouthing時間は長時間側では適合があまり良好ではなかったが、最大極値分布が適合した。これは、

Mouthing 時間が長くなる傾向にあるおしゃぶりの使用データによると考えられ、おしゃぶりを除く Mouthing 時間は正規分布に適合した。また、唾液中溶出試験結果については、例数が少なく二峰性の分布であり、単一の連続分布への適合が良好ではなかったが、ガンマ分布が適合した。

試算結果を表5に示す。推定曝露量の50パーセンタイル値は、おしゃぶりを含む総 Mouthing で 0.0151 mg/kg 体重/日、おしゃぶりを除く Mouthing で 0.0135 mg/kg 体重/日、95パーセンタイル値は、おしゃぶりを含む総 Mouthing で 0.0493 mg/kg 体重/日、おしゃぶりを除く Mouthing で 0.0364 mg/kg 体重/日と試算された。

表5 モンテカルロ法における曝露量分布のパーセンタイル値

パーセンタイル	モンテカルロ法により試算された曝露量 (mg/kg 体重/日)	
	総 Mouthing	おしゃぶりを除く Mouthing
50%	0.0151	0.0135
60%	0.0186	0.0162
70%	0.0228	0.0194
80%	0.0286	0.0234
90%	0.0388	0.0301
95%	0.0493	0.0364
99%	0.0762	0.0500
100%	0.1958	0.0966

(2) 点推定法による最大曝露量推定

Mouthing 時間として、乳幼児 50 例の Mouthing 行動調査の結果より、おしゃぶりを含まれた総 Mouthing 時間の最大値 351.8 分、おしゃぶりを除く Mouthing 時間の最大値 154.5 分を用い、また、成人の Chewing による唾液中溶出試験の結果から、唾液中溶出量の最大値 (10cm²・60 分換算量) 241.04 μg を用いて、点推定法による最大の曝露量推定を行った。その結果、最大推定曝露量は、総 Mouthing で 0.169mg/kg 体重/日、おしゃぶりを除いた総 Mouthing で 0.0742 mg/kg 体重/日と試算された。

なお、点推定法による最大推定曝露量は、モンテカルロ法による推定曝露量における 99.92 パーセンタイル値を超えるものであった。

3. リスクの試算

1. に示した各物質の無毒性量 A と 2. の (1)、(2) により試算した推定曝露量 B との比と、表4にまとめた各物質の安全域の目安の関係をみることで

リスクの程度を評価した。その結果を表6～8に示す。なお、一般毒性も指標として考慮した DINP、DIDP、DNOP の評価にあたっては、無毒性量とそれに対応した安全域の目安を勘案し、最も安全側に立って評価を実施した。

表6のモンテカルロ法による50パーセンタイル値の推定曝露量を用いたリスクの試算では、おしゃぶりを含まれた総 Mouthing による曝露量推定でも、DBPを除き、安全域の目安を割り込む曝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康影響は大きくないと考えられる。

しかしながら、表7のモンテカルロ法による95パーセンタイル値の推定曝露量を用いたリスクの試算では、DEHP、BBP、DBP 及び DIDP については、おしゃぶりを含む総 Mouthing による曝露量推定では、いずれも安全域の目安を割り込む曝露が起こるおそれがあり、このうち、DBP については、おしゃぶりを除いた Mouthing による曝露量推定でも安全域の目安を割り込むおそれのある曝露が起こる可能性を否定できない。

さらに、最大の曝露推定である点推定法による推定曝露量を用いたリスクの試算では、表8にあるように、6種全てのフタル酸エステルで、おしゃぶりを含む総 Mouthing で安全域の目安を割り込むおそれがあり、このうち、DEHP、BBP、DBP 及び DIDP については、おしゃぶりを除いた Mouthing による曝露量推定でも安全域の目安を割り込むおそれのある曝露が起こる可能性を否定できないと予想される。

なお、点推定法による曝露量の推定は、モンテカルロ法による 99.92 パーセンタイル値に該当し、極めて稀なケースを想定したものであるが、以下のような要素を勘案すると安全側に立った推定として考慮すべきであると考えられる。

- ・ どの子どもも発達中のある時期に長時間 Mouthing する期間を経ることが明らかにされていること。
- ・ 我が国の調査による、おしゃぶりを含まれた総 Mouthing 時間の最大値 351.8 分は米国、カナダで報告されている最大値の範囲であり、外れ値とは必ずしもみなせないこと。
- ・ 乳幼児のフタル酸エステルの曝露は、Mouthing の他にも、母体経由の曝露、粉ミルクによる曝露、身の回りの日用品の Mouthing による曝露又はその他環境からの追加の曝露が考えられること。

表6 モンテカルロ法による推定曝露量分布によるリスク試算(50パーセンタイル)

	NOAEL:A mg/kg 体重/日		推定曝露量分布による 試算値:B mg/kg 体重/日	MOS:A/B		MOSの 目安
				総 Mouthing	おしゃぶり除 く	
DEHP	4	ラット多世代	総 Mouthing 0.0151	264	296	100
BBP	50	ラット2世代	おしゃぶり除く 0.0135	3311	3703	100-1000
DBP	2(L0AEL)	ラット妊娠期		132	148	100-1000
DINP	100	ラット出生前		6622	7407	100-1000
DIDP	40	ラット妊娠期		2649	2962	100-1000
DNOP	37	ラット90日間		2450	2740	100-300

表7 モンテカルロ法による推定曝露量分布によるリスク試算(95パーセンタイル)

	NOAEL:A mg/kg 体重/日		推定曝露量分布による 試算値:B mg/kg 体重/日	MOS:A/B		MOSの 目安
				総 Mouthing	おしゃぶり 除く	
DEHP	4	ラット多世代	総 Mouthing 0.0493	51	109	100
BBP	50	ラット2世代	おしゃぶり除く 0.0364	1014	1373	100-1000
DBP	2(L0AEL)	ラット妊娠期		40	54	100-1000
DINP	100	ラット出生前		2028	2747	100-1000
DIDP	40	ラット妊娠期		81	1098	100-1000
DNOP	37	ラット90日間		750	1016	100-300

表8 点推定法による最大曝露シナリオによるリスク試算

	NOAEL:A mg/kg 体重/日		最大曝露量の試算値:B mg/kg 体重/日	MOS:A/B		MOSの 目安
				総 Mouthing	おしゃぶり 除く	
DEHP	4	ラット多世代	総 Mouthing 0.169	23	53	100
BBP	50	ラット2世代	おしゃぶり除く 0.0742	295	673	100-1000
DBP	2(L0AEL)	ラット妊娠期		1	26	100-1000
DINP	100	ラット出生前		59	1346	100-1000
DIDP	40	ラット妊娠期		236	538	100-1000
DNOP	37	ラット90日間		218	498	100-300

□: 精巢への影響が認められているもの

■: 安全域の目安を最大限考慮した場合、目安を割り込む曝露が起こりうる MOS

パブリックコメント等を踏まえた改正案の見直しについて(案)

平成22年2月22日

おもちゃに係るフタル酸エステルに関する規格基準の一部改正について、平成21年6月8日に開催された薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会器具・容器包装部会において取りまとめられた改正案について、同年9月30日から10月29日まで意見の募集を行った。寄せられたコメントは別添のとおりである。これらのコメントを踏まえ、以下のとおり、改正案の見直しを行うこととしたい。

1. フタル酸エステルの微量の意図的使用の取扱い

フタル酸エステルは、ポリプロピレンやポリエチレン等一部のポリオレフィン類の重合時に、触媒として微量(数ppm程度)の範囲で使用されている。

ポリプロピレンやポリエチレンにおけるフタル酸エステルの溶出について調査を行った結果、0.1%の限度値に比して、極めて微量であった。したがって、これらの使用は意図的使用であるものの、「0.1%を超えて含有されてはならない」とする規制の限度値を超えることはない。

2. DINP、DIDP及びDNOPの取扱い

フタル酸エステルのうち、DINP、DIDP及びDNOPの3物質については、リスクの試算において、点推定法による最大暴露シナリオを想定した場合に健康上問題となる曝露が起こる可能性を否定できないとされていることから、おしゃぶりなど口に接触することをその本質とするおもちゃのうち口に接することを本質とする部分への使用は禁止することとするが、それ以外の使用については、現在食品安全委員会に依頼している、食品用の器具・容器包装に含有されるフタル酸エステルに関する食品健康影響評価の結果を待ってさらに検討することとする。

3. 可塑化された材料の定義

規制の対象とする材料の範囲を「可塑化された材料」に拡大するが、その対象の範囲を明確化するため、「可塑化された材料」とは、「可塑剤が使用された材料」とする。代表的な材料としては、ポリ塩化ビニルがこれに該当する。ここでいう可塑剤とは、樹脂に対して、その成形加工を容易にし、もしくは、柔軟性を与えるために、樹脂の分子鎖間に入り込むように配合される添加剤である。

別添

おもちゃに使用されるフタル酸エステルに関する規格基準の一部改正について、パブリックコメントに寄せられたコメント一覧

分類	質問内容
可塑化された材料の定義	
	「可塑化された材料とはその原材料の材質に柔軟性を与え、形成加工を容易にするための添加剤(可塑剤)が0.1%を超えて使用された材料をいう」とあるが原材料と材料は具体的に何を指すのか？ 添加剤(可塑剤)とは具体的に何を指すのか？
	添加剤(可塑剤)の意味が不明瞭である。ここでいう添加剤(可塑剤)とは、樹脂の分子鎖間に入り込むことで、樹脂が配列するのを阻害し、柔軟性を増大させるために用いる低分子化合物」と解釈してよいか。
	添加剤(可塑剤)の意味が不明瞭である。ここでいう添加剤(可塑剤)とは、液状または固体物質であって、合成樹脂の加工性を改善し、製品に柔軟性を付与するいわゆる軟化剤であって、合成樹脂の使用時に配合される添加剤のことを指していると理解してよいか。
	形成加工を容易にすることを目的とせず、形成後の材料や製品に柔軟性を与えることを目的として添加する材料はここでいう「添加剤(可塑剤)」ではないと考えてよいか？
	樹脂製品を柔軟化する目的でより柔軟性のある同種もしくは他の合成樹脂を数%から数10%という範囲でブレンドすることがあり、この場合、添加する樹脂のことを当該業界では可塑剤とよばず、これが「可塑化」との認識はないが、今般提示された「可塑化された材料」の説明によると、合成樹脂により柔軟化された樹脂も「可塑化された材料」に該当する可能性がある。その場合、多くのポリ塩化ビニル樹脂以外の樹脂製品の製造メーカーに対して、フタル酸エステル類の0.1%を超えてならないことへの証明が求められることになり、製造メーカーにとって大きな負担となる。これは改正案が本来意図するものとは異なるものであり、本来の目的を明確化するために「可塑化された材料」を「ポリ塩化ビニル樹脂を可塑化した材料」としてほしい。
	可塑剤を用いる必要がない「PP,PE」等は「可塑化された材料」に該当しないか？
	規制対象外の可塑剤を含む材料の全体について、規制対象とされた可塑剤の意図的な使用が禁止されることになるが、この解釈は正しいか？
	「可塑化された材料」について、審議の経緯から運用では、該当するのは「塩化ビニル樹脂」であり、他のプラスチック類はこれに該当しないとして取り扱われると理解してよいか？
原則使用禁止について	
意図的な使用禁止	可塑化するための使用でなければ、意図的な使用には該当しないと考えるとよいか？プラスチック製法の中には触媒としてフタル酸エステル類を使用するものもあり、これら物質を微量のレベルで含有しているプラスチック類を玩具メーカーが原材料から排除することは非常に難しい。

	「0.1%を超えて含有してはならない」という文言が、「原則使用禁止である」を意味するとは読み取ることができないが、そうであるとすれば、フタル酸エステルを触媒の一部として微量使用しているポリプロピレン樹脂に影響がでてくる。このようなポリプロピレン樹脂は安全な樹脂として全世界で流通しているため、産業界への影響はかなり大きいと思われる。よってフタル酸エステル類を触媒に微量使用したポリプロピレン樹脂は適用除外とするか、可塑剤の定義をフタル酸エステル類に限定できるような文言に修正してほしい。
	分析結果が0.1%未満の場合可塑化以外の目的で意図的に配合した場合は不適合ということか？触媒に用いている場合はどう考えるか？
	「0.1%を超えて含有してはならない」については、原則禁止という意味であり、基準として0.1%以下としたのは、DEHP等の非意図的な混入を考慮したものであり、意図的な使用を容認するものではない」と規定しているが、意図的の意味が不明瞭である。意図的とは、「可塑化された材料に、添加することにより、その性能が発揮されたり効果が期待されている」と解釈してよろしいか？
0.1%を超えて含有してはならない	原材料の選定を行う際、分析結果が0.1%未満であれば、「非意図的に混入している」よって、「規格基準に適合している」と判断してよいか？
口に入れられる定義について	
	市場での混乱をさけるためにも明確な定義が必要。例えば大きさについては米国やEUのように「一辺の大きさが5cm未満」というように具体的大きさを示す。乳幼児の力で容易に変形できる「柔軟性」を圧縮応力等の数値で表し、定めた圧縮応力で変形させた時の大きさや形状をしめす等の方法が考えられるがどう考えているのか？
	「乳幼児の口に入れられる部分」の範囲はできるだけ限定するとともに、その該当性についての明確な判断基準をお願いする。欧州は自己適合宣言の規制方式であるので、事業者の責任で判断できる余地が大きく、自分で検査費用の効率化を図ることができるが、日本のように、事実上義務的な形で通関の際に検査機関の試験成績書が求められる場合には、適用範囲が明確でないと、検査現場での混乱や不必要な検査費用が発生する。
運用・監視について	
	輸入時の手続き、検査において一般的にフタル酸エステルを可塑剤として用いていない「ポリ塩化ビニル」以外の樹脂(PP,PE等)についてもフタル酸エステル類を分析する必要があるのか？その場合の試験法は？
	添加剤(可塑剤)の使用の有無については、各企業の「自己申告」でよいか？そうでない場合、使用の有無をどう判断するか？
	過剰規制にならないようにしてほしいとの要望もふまえ、運用において配慮する旨部会で合意されたと理解しているが、そのように理解してよいか？輸入時の自主検査において新規に拡大される部分について登録検査機関による自主検査は必要ないと考えるがよろしいか？
	基準値0.1%以下の場合に、検査所に「フタル酸エステル類を意図的に使用していない」旨の書面の提出を求めるものではないと考えてよいか？
対象物質について	
規制対象とするフタル酸エステルの範囲	DEHPについては国内ではこれまでにSPEED98、産総研、NITEにおいて評価が示され、NITEの報告書では「現状以上の法規制の必要はない」とされている。これまでの報告書と新たな資料に基づいたとき、BBP、DINP、DIDP、DNOPIに対する新たな規制は必要ない。

	<p>中間報告書案では最大暴露量の試算値に対するNOAELの比(MOS)が100を超えている物質はリスクがきわめて低く、安全域の目安としている。本中間報告書案によればDNOP、BBPでは100を遙かに超えており、追加規制対象物質に指定することに科学的根拠があるとは言えない。これら2物質は規制対象外とすべき。</p> <p>海外整合性に基づくリスク管理について、海外輸入品の安全確保の必要性について理解するも、今回の規制の背景にある欧州の規制は競争力理事会で政治的に合意されたものであることに留意する必要がある。海外整合性を是としてこれに追随することは、リスク管理の本質から離れるものであり、産業競争力上の損失は計り知れない。</p> <p>DINP、DIDP、DNOPについては、欧米とも暫定規制とし、欧州については2010年1月までに、米国では2011年までに再評価結果が示される。海外整合性を規制根拠とするならば、本意見募集の別紙にもあるように、これらフタレートの扱いについて見直しの機会を設定して頂きたい。</p> <p>今回の基準改正は国際整合化を大きな理由に挙げている。我が国がリスク評価し、安全性が確認された物質については科学的データに基づいた判断を置き、その結果を国際的にも推進していただきたい。</p> <p>DEHPのNOAELは3.7mg/kg/日。精巢毒性に係るリスク判定のマージンは30が妥当とされている。また、最新のデータによる乳幼児や子供への暴露量は本中間報告書(案)に示された試算値より遙かに低く、さらに医療器具から高濃度のDEHPを被曝した集中治療室の乳児に対する追跡調査でも性成熟には何ら影響が見られていない。こうした内容を精査してDEHPの評価に対応していただきたい。</p> <p>上記同様のリスク試算でDINP、DIDPのMOSは88であるが、その根拠とした最大暴露量は大多数のデータからかけ離れた一人の極端な数値を基にした結果である。このような異常データは削除するか、95%タイルを採用すべきであり、95%タイルのMOSは300以上である。よってこの2つの可塑性もリスクは低く、規制すべきではない。</p>
	<p>審議会で議論されたリスク評価についてはマウシングによる溶出量を基にしているのに対し、今回の規制案では材料中の含有量規制とした理由を明らかにしていただきたい。</p>
代替品の安全性	<p>規制拡大された6種のフタル酸以外の可塑性について、例えば、3ヶ月毎に調査し、どのような可塑性がどのようなおもちゃに、どの程度、含有していたか、公表していただきたい。同時にその可塑性の有害情報の公表していただきたい。</p> <p>規制対象品より安全データが少ない化学物質に代替される危険性については審議会でも議論されたところである。これは、おもちゃにネガティブリスト制度を適用している必然的帰結であり、常に問題が先送りされる危険がある。今回の規制対象品目については安全マージンがあるにもかかわらず、市場から排除される一方、規制対象以外の品目についてはたとえ安全マージンが1未満であっても何ら規制をうけずに使用が可能とされるのは合理性がない。</p> <p>ポジティブリスト制度への転換には相当な費用・労力が必要であるが、もし国がおもちゃのリスクが将来的に無視できないと判断するのであれば、国の負担により積極的転換を図らねばならない。将来的課題としてコメントするものである。</p>
試験法について	
	<p>いつ、どのような公開方法で、どのような試験方法が設定される予定か？</p> <p>ポリ塩化ビニル以外の樹脂に対するフタル酸エステル類の試験方法はでないが、実際に他の樹脂の分析を行う場合、どのように行うべきか？</p>

	<p>ポリ塩化ビニル以外の樹脂をポリ塩化ビニルの試験方法でフタル酸エステルの定量試験を行い、0.1%以上検出された場合、規格基準に適合していると判断してよろしいか？</p> <p>フタル酸エステル類分析の結果、各成分すべてに0.1%未満であれば、その具体的定量結果にかかわらず、「消費者」に対し、規格基準に「適合」と表現してよろしいか？</p> <p>小売店頭等で非意図的にフタル酸エステル類が移行汚染されてしまう可能性があるため、収去による検査の場合はその時の状況も記録していただきたい。</p>
その他	
	<p>中国からの輸出にあつては、仕向国の規制・基準に適合していることの確認が求められる。現場で混乱が生じた場合など必要に応じ、中国検疫当局に対し日本の食品衛生法の改定玩具規制について説明をお願いしたい。</p> <p>一般の消費者は製品やそれを構成している部品のやわらかさ(柔軟性)をある程度認識できますが、可塑性の使用の有無は全く判断できません。消費者に誤解や不安を与えぬよう、消費者が購入した商品についてこの規格の対象になるのか判断できるような説明が必要ではないか？</p> <p>おもちゃ使用対象者について食品衛生法施行規則によれば乳幼児としか記載されていないが、米国では年齢制限を設けているのが通例である。対象者の年齢を明確に記載するべきである。</p> <p>検討された内容も含めてこの結論に至った科学的根拠が不明瞭である。情報は公開されているか？もし公開されていないなら公開すべき。</p>
器具容器包装について	
	<p>「可塑性した合成樹脂」とは「フタル酸ジブチル、フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)又はフタル酸ブチルベンジルを可塑性として用いた合成樹脂」と解してよいか？</p> <p>「食品に混和する恐れのないように加工されている場合」とあるが、溶出しにくい場合と解してよいか？</p> <p>専ら乳幼児が用いる飲食器の可塑性化された部分は、フタル酸ジイソデシル、フタル酸ジイソノニル、フタル酸ジオクチル、フタル酸ジブチル、フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)又はフタル酸ブチルベンジルを0.1%を超えて含有してはならないと規定しているが、「可塑性」及び「部分」について具体的に明記してほしい。例えば、ここでいう「可塑性」とは可塑性を用いた可塑性のことと解してよいか？また、「部分」とは飲食器のすべての表面部分と解してよいか？</p>

参考資料 1

ポリ塩化ビニルを主成分とする合成樹脂製おもちゃにおける

6種類のパタル酸エステル試験法(案)

(2010. 2. 22)

1. 装置

ガスクロマトグラフ・質量分析計(GC/MS)又は水素炎イオン化検出器付きガスクロマトグラフ(GC-FID)を用いる。

2. 試薬・試液

(1) パタル酸エステル標準品

パタル酸ジブチル $C_8H_{14}[COO(CH_2)_3CH_3]_2$ 本品はパタル酸ジブチル 97%以上を含む。

パタル酸ベンジルブチル $C_8H_{14}(COOCH_2C_6H_5)COO(CH_2)_3CH_3$ 本品はパタル酸ベンジルブチル 95%以上を含む。

パタル酸ビス(2-エチルヘキシル) $C_8H_{14}[COOCH_2CH(C_2H_5)(CH_2)_3CH_3]_2$ 本品はパタル酸ビス(2-エチルヘキシル) 97%以上を含む。

パタル酸ジ-n-オクチル $C_8H_{14}(COO(CH_2)_7CH_3)_2$ 本品はパタル酸ジ-n-オクチル 97%以上を含む。

パタル酸ジイソノニル $C_8H_{14}(COOC_9H_{19})_2$ 本品はパタル酸ジイソノニル 96%以上を含む。

パタル酸ジイソデシル $C_8H_{14}(COOC_{10}H_{21})_2$ 本品はパタル酸ジイソデシル 97%以上を含む。

(2) 標準溶液

①パタル酸ジブチル、パタル酸ベンジルブチル、パタル酸ビス(2-エチルヘキシル)、パタル酸ジ-n-オクチル、パタル酸ジイソノニル、パタル酸ジイソデシル標準原液 各 10.0mg をそれぞれアセトンで溶解して 100ml とする (100 μ g/ml)。

②パタル酸エステル標準溶液 (GC/MS 用) 6種類のパタル酸エステル標準原液各 1ml を混合し、アセトンを加えて 100ml とする (各 1 μ g/ml)。

③パタル酸エステル標準溶液 (GC-FID 用) パタル酸ジブチル、パタル酸ベンジルブチル、パタル酸ビス(2-エチルヘキシル)及びパタル酸ジ-n-オクチル標準原液各 1ml を混合しアセトンで 10ml としたものを、パタル酸ジイソノニル標準原液 1ml をアセトンで 10ml としたものを、パタル酸ジイソデシル標準原液 1ml をアセトンで 10ml としたものの 3種類をパタル酸エステル標準溶液とする (各 10 μ g/ml)。

3. 試験溶液の調製

抽出法

試料を細切又は粉碎してその約 1g を精密に量り、100 ml の共栓付三角フラスコに入れる。アセトン及びヘキサンの混液(3:7) 50 ml を加えて密栓をし、振り混ぜたのち 40℃ で一晩放置する。冷後、ろ紙を用いてろ過し、ろ液及びアセトンによる洗液を 100 ml のメスフラスコに入れ、アセトンを加えて 100 ml としたものを GC-FID 用試験溶液とする。さらに、この液をアセトンで 10 倍希釈したものを GC/MS 用試験溶液とする。

4. 操作法

(1) 定性試験

GC/MS または GC-FID の下記の操作条件で、対応する試験溶液及びパタル酸エステル標準溶液をそれぞれ 1 μ l ずつ用いて試験を行い、試験溶液のクロマトグラム中のピークの検出時間とパタル酸エステル標準溶液のクロマトグラム中のパタル酸ジブチル、パタル酸ベンジルブチル、パタル酸ビス(2-エチルヘキシル)、パタル酸ジ-n-オクチル、パタル酸ジイソノニル及びパタル酸ジイソデシルの各ピークの検出時間及びそれぞれのピーク形状を比較する。なお、GC/MS ではイオンクロマトグラム、GC-FID ではガスクロマトグラムをクロマトグラムとする。

(2) 定量試験

試験溶液のクロマトグラム中のピークの検出時間と標準溶液のクロマトグラム中のいずれかのピークの検出時間及びピーク形状が一致するときは次の試験を行う。

(1) 定性試験の操作条件の下で得られた試験結果を基とし、試験溶液中の当該パタル酸エステルのピーク面積を測定するとき、その面積は、標準溶液中の当該パタル酸エステルのピーク面積より大きくてはならない。

これに適合するとき、試料中の当該パタル酸エステル量は 0.1% 以下となる。

(3) 確認試験

GC-FID を用いて定性及び定量を行い、いずれかのパタル酸エステルが 0.1% を超えて検出された場合は、GC/MS により定性試験を行い、試験溶液中の当該ピークと標準溶液のピークの保持時間及び形状が一致することを確認する。

操作条件

カラム 内径 0.25mm、長さ 30m のヒューズドシリカ製の細管に、ガスクロマトグラフ用の 5% フェニルシリコン含有メチルシリコンを 0.25 μ m の厚さでコーティングしたもの。

カラム温度 100℃ から毎分 20℃ で昇温し、320℃ に到達後 10 分間保持する。

試験溶液注入口温度 250℃

検出器 280℃ で操作する。GC/MS の場合は定量用イオンとして、パタル酸ジブチル、パタル酸ベンジルブチル及びパタル酸ビス(2-エチルヘキシル)は質量数 149、フタ

ル酸ジ-n-オクチルは質量数 279、フタル酸ジイソノニルは質量数 293、フタル酸ジイソデシルは質量数 307 を用いる。

キャリヤーガス ヘリウム又は窒素を用いる。フタル酸ビス (2-エチルヘキシル) が約 10 分で流出する流速に調節する。

5. 留意点

- (1) フタル酸ジブチル及びフタル酸ビス (2-エチルヘキシル) は環境中にも存在することから、試料を入れないで同様な操作を行った空試験を行い、空試験溶液中にこれらのピークが検出される場合には、その面積がそれぞれの規格値に相当するピーク面積の 1/10 以下であることを確認する。これを超える場合には溶媒を新しいものに交換するなどにより、1/10 以下とすることが望ましい。
- (2) GC-FID ではフタル酸ジ-n-オクチル、フタル酸ジイソノニルおよびフタル酸ジイソデシルの保持時間が近くピークが一部重なることから分別定量ができない。そのため、標準溶液は別々に調製する。また、ピークが規格値を超えて検出された場合には GC/MS による確認が必要である。

おもちゃの規格基準の改正並びに器具及び容器包装の規格基準の改正について(案)

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21年6月8日

1 はじめに

フタル酸エステルはポリ塩化ビニルを主成分とするプラスチックの可塑性として汎用される化学物質である。

フタル酸エステルの一部については、胎児や乳幼児が多量の暴露を受けたときの毒性、特に生殖発生毒性が疑われたため、我が国では 2002 年(平成 14 年)8 月、食品衛生法に基づくおもちゃの規格基準の改正によって、乳幼児が接触することによりその健康を損なうおそれがあるものとして厚生労働大臣が指定するおもちゃには、フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)(DEHP)を原材料として用いたポリ塩化ビニルを主成分とする合成樹脂の使用を禁止し、さらに、指定おもちゃのうち歯固め、おしゃぶりなどの乳幼児が口に接触することをその本質とするおもちゃには、フタル酸ジイソノニル(DINP)を原材料として用いたポリ塩化ビニルを主成分とする合成樹脂の使用も禁止した。また、油脂または脂肪性食品を含有する食品に接する器具・容器包装については DEHP を原材料として用いたポリ塩化ビニルを主成分とする合成樹脂の使用を原則禁止した。

他方、EUでは、1999 年 12 月、おもちゃ・育児用品のうち3歳以下の子どもが口に入れることを意図したものであって、DINP、DEHP、フタル酸ジブチル(DBP)、フタル酸ジイソデシル(DIDP)、フタル酸ジオクチル(DNOP)又はフタル酸ベンジルブチル(BBP)のいずれか1種類以上を含有するポリ塩化ビニル製のものに関して、販売を暫定的に禁止するという決定がなされ、以後、この決定は3か月毎に20回以上更新が行われた。2005年12月には、恒久措置として、おもちゃ・育児用品について DEHP、DBP 及び BBP の使用を禁止し、さらに、おもちゃ・育児用品のうち口に入るものについて DINP、DIDP 及び DNOP の使用も禁止するという指令が発布され、2007 年 1 月から実施された。

また、米国でも、2008 年 8 月、おもちゃ・育児用品について DEHP、DBP 又は BBP の使用を禁止し、さらに、おもちゃのうち口に入るもの及び育児用品について DINP、DIDP 又は DNOP の使用も暫定的に禁止するという法規制が成立し、2009 年 2 月 10 日から実施された。

このように、我が国では、ポリ塩化ビニル製のおもちゃ等について、2 種類のフタル酸エステルの使用を制限しているが、EU 及び米国では、規制の対象となるフタル酸エステルの種類等が拡大されてきたことから、我が国でも、現在の規制を見直す必要があるかを検討することとし、当部会における審議を行った。

2 審議の経過と概要

当部会では、フタル酸エステル含有おもちゃ等の取り扱いについて、厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課が作成した中間報告書(別添)を基に審議を行った。

審議では、①各国のおもちゃ等のフタル酸エステル使用規制とその背景を把握し、②フタル酸エステルのトキシコキネティクス・毒性と曝露を調査し、③おもちゃの Mouthing 等によるフタル酸エステル曝露についてのリスクを試算した。その上で、④検討課題として、(i)規制おもちゃ等の範囲、(ii)規制品の材質の範囲、(iii)リスクの程度と禁止物質の種類及び規制品の範囲の関係、(iv)その他のフタル酸エステルと非フタル酸系代替物質の取り扱い、(v)非意図的な混入の許容限度と物質群の取り扱いについて対応案を検討した。審議ではまた、当該報告書作成に携わった有識者も招聘し、さらに、関係業界として(社)日本玩具協会の代表者からの意見聴取を行った。これらの詳細は当該報告書及び当部会議事録に記載のとおりであるが、おもちゃ等の規格基準改正案をとりまとめるにあたり、主な議論の概要は次のとおりである。

(フタル酸エステル含有おもちゃの取り扱い)

リスクの試算の結果、DBP と BBP については、DEHP と同様に、精巢毒性を有する物質であるとともに、乳幼児がそれらの物質を含有するおもちゃを Mouthing した場合に健康上問題となる曝露が起こる可能性を否定できないことから、DEHP と同様におもちゃへの使用を禁止すること、また、DIDP と DNOP については、DINP と同様に、精巢毒性は有さないものの、乳幼児がそれらの物質を含有するおしゃぶりとおもちゃを Mouthing した場合に健康上問題となる曝露が起こる可能性を否定できないことから、DINP と同様におしゃぶりなどの口に接触することをその本質とするおもちゃへの使用を禁止することが必要と考えられた。

また、EU 及び米国では DINP、DIDP 及び DNOP の禁止範囲を、子ども向けおもちゃのうち子どもの口に入れられるものに拡大しており、結果として、国内の乳幼児の方が、欧米では規制されるが国内では規制されないそれらのおもちゃと接する分だけ、欧米の乳幼児よりも曝露量が多くなる懸念から、欧米と同様に子ども向けおもちゃのうち子どもの口に入れられるものに拡大することが適当である。

一方、DINP、DIDP 及び DNOP の3物質については科学的な知見が不足していることから、米国ではこれらの3物質のおもちゃ等への使用禁止を暫定措置とし、できるだけすみやかに、遅くとも2010年8月までに再評価が行われることになっている。また、EUでは、2010年1月までに規制物質とその代替可塑剤について再評価を行い、その結果に従って必要な規制の見直しを行うとされている。日本では、現在、乳幼児が口に接触することをその本質とするおもちゃ以外のおもちゃには、規制のかからない DINP や DNOP が使用されているものが少なくない。よって、これらのおもちゃに DINP や DNOP の使用が禁止されると、安全性がまだ評価さ

れていない他の可塑剤の代替使用が促進されることとなり、その結果、乳幼児はおもちゃの Mouthing を通じて、毒性が明らかでない代替物質に曝露される機会が増えるという懸念も生じる。我が国の実態調査によれば、EU の規制後、DEHP と類似構造をもつ化合物の使用がみられている。

したがって、これら3物質と代替物質については、今後の海外の動向や使用状況を注視しながら、安全性に関する情報を調査・分析し、必要があれば規制の検討を行うことも視野に入れることが必要である。

(フタル酸エステル含有器具及び容器包装の取り扱い)

器具及び容器包装へのフタル酸エステルの使用実態や食品への溶出実態については、1990年代後半から2000年代前半にかけていくつかの報告がある。それらによると、器具・容器包装や食品から検出されるフタル酸エステルは主に DEHP であったが、2000年の DEHP 含有手袋の使用規制等により、我が国の食品中の DEHP 含有量は大幅に減少した。そのため、現状では曝露低減対策を直ちに講じるほどの状況にはないと考えられた。一方、DEHP は油脂及び脂肪性食品を含有する食品に接触して使用されるポリ塩化ビニルを主成分とする合成樹脂製の器具・容器包装に原則使用禁止とされていることから、DEHP と類似した毒性を有する DBP と BBP については、DEHP の代替物質として使用されることがないよう、適切な対応が必要と考えられた。

また、曝露リスクを考えると、乳幼児が口に接触する製品からの曝露を少しでも低減することが重要であり、器具及び容器包装のうち、乳幼児が用いる飲食器については、口に接触することを本質とするおもちゃと同様の取り扱いが望ましいと考えられた。

(フタル酸エステル含有おもちゃ等の材質)

ポリ塩化ビニル以外の材質にフタル酸エステルが可塑剤として高濃度で使用されるケースはないが、低濃度で使用されるケースはないとはいえない。そのため、国際整合性を考慮して、フタル酸エステルへの曝露から乳幼児の健康をより高水準で保護するためには、EU 及び米国と同様、規制の対象となる材質をポリ塩化ビニルを主成分とする合成樹脂に限定はしないこととし、EU と同様、可塑化されたものに限ることとすることが適当と考えられる。

なお、おもちゃに使用されるすべての可塑化された材料について、精度良くフタル酸エステルが試験できる試験法を開発することは現実的ではない。現状では海外においてもおもちゃ等のフタル酸エステル試験法は、材質としてポリ塩化ビニルを対象としたもののみであり、当面は海外と同様な対応で十分と考えられる。

(フタル酸エステルの非意図的混入の許容限度)

我が国ではおもちゃ等の製品の材質中にフタル酸エステルが意図的に使用されていないことを確認するための基準については、従来は、告示 370 号の規格基準では使用禁止とし、

通知において運用上の基準値として DEHP、DINP それぞれについて「0.1%以下」を設定している。他方、EU 及び米国では、「0.1%以下」をフタル酸エステルの基準値として明示している。「0.1%以下」のフタル酸エステルは、意図的に使用されたものか、非意図的に混入したもののかの区別が困難であり、また、EU では子どもの健康に懸念を起ささない非意図的な不純物として許容している水準でもあることから、「0.1%以下」を規格基準値として明示することは、曖昧な表現を排除し国際整合化をはかる観点からも、合理的と考えられた。

一方、規格基準に「0.1%以下」という基準値を明示する点に対し、この値は安全性評価から導かれたものではないことや、DEHP 等の意図的な使用を禁止するという本来の目的が損なわれ、可塑剤の改質などを目的に DEHP 等が微量使用される行為を促すことにもなりかねず、その結果、微量とはいえ、フタル酸エステルへの曝露が増加するおそれがあるのではないかと指摘があり、「0.1%以下」という基準値は引き続き運用基準値として扱い、規格基準は現在の表現ぶりを踏襲するほうが好ましいという考えもある。

いずれにしても、基準値として「0.1%以下」という当該規制は DEHP 等の非意図的な混入を考慮したものであり、意図的な使用を容認するものではないという主旨を周知徹底することが必要である。

また、「0.1%以下」という基準値を設定する場合、EU のように「物質群として 0.1%以下」という相加的な制限を課す対応もあるが、この基準値が安全性評価から導かれたものではなく、意図的な使用・不使用を判断するという規制の趣旨に沿うならば、「個別物質毎に 0.1%以下」という制限を課す対応が妥当と考えられた。また、試験検査の上からも低濃度のフタル酸エステル、特に DINP や DIDP を精度良く定量することは容易ではなく、相加的な規制は現実的ではない。

(規制の拡大に伴う実施上の留意点)

規制の拡大にともない、一部の委員及び業界団体から、新たに規制がかかるフタル酸エステル又は合成樹脂等について、検査法が無い又はこれらのフタル酸エステルが使用される可能性の少ない合成樹脂等への検査の実施について、輸入時に不要な検査を求めることのないようにすべきとの要望があった。

規制の円滑な実施のためには、輸入時の手続きに当たっては、安全性を確保しつつ輸入者に対し過度な負担とならないよう適切な運用に配慮することが必要と考える。

審議の結果、当部会では、①おもちゃ等に対して使用を禁止するフタル酸エステルの種類を 2 物質から 6 物質に拡大する、また、②規制の対象となる材質をポリ塩化ビニルから可塑化された材料からなる部分に拡大するが、同時に、③規制を実施する際には安全性を確保しつつ、事業者にとって過度な負担とならないような運用を行う、また、④代替物質についての情報を収集するとともに、一定期間後に規制の必要な見直しを行う、という方針に従って、おもちゃ等の規格基準の改正案をとりまとめることとした。

次項に示すおもちゃ等の規格基準の改正案のとりまとめにおいては、6月8日開催の当部会における審議の結果、次の2点について、最終的に委員全員の合意には至らなかったことから、当部会としては出席委員(9名)の挙手によって採決(多数決)を行うことで了解した。

(イ) おもちゃの規格基準の改正案に(iii)の規定を含めることについて

案①DINP、DIDP 及び DNOP の禁止範囲に関して、現時点で 2 号及び 3 号おもちゃのうち口に入れられるものも原則として含めることとするが、その規制を実施するまでに十分な猶予期間をおき、その間、欧米の規制の見直しの動向もみながら必要な場合には、実施前であっても当該規制の見直しを行うことにする。

案②現時点で 2 号及び 3 号おもちゃは原則として含めないこととし、その後、欧米の規制の見直しの動向もみながら必要な場合には、当該規制の見直しを行うことにする。

(ロ) DEHP 等が意図的に使用されていないことを確認するために従来設定していた運用基準値「0.1%以下」を規格基準に明示することについて。

案①「... を 0.1%を超えて含有してはならない」という規定の仕方を採用する。

案②現行の「... を原材料として用いてはならない」という規定の仕方を踏襲する。

採決は以下に示す結果となり、次項に示すおもちゃ等の規格基準の改正案を部会として承した。

(イ) おもちゃの規格基準の改正案に(iii)の規定を含めることについて 案① 7 対 案② 2。

(ロ) 基準値「0.1%以下」を規格基準に明示することについて 案① 5 対 案② 4。

3 おもちゃの規格基準の改正案並びに器具及び容器包装の規格基準の改正案

今般、当部会における審議の結果、以下の趣旨を規定することが適当と結論する。

3-1 おもちゃの規格基準の改正案(食品、添加物等の規格基準第4おもちゃ A おもちゃ又はその原材料の規格として)

改正の概要

(i) 食品衛生法施行規則第 78 条に規定するおもちゃの可塑化された材料からなる部分は、フタル酸ジブチル、フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)又はフタル酸ベンジルブチ

- ルを0.1%を超えて含有してはならない。
- (ii) 食品衛生法施行規則第78条第1号に規定するおもちゃの可塑化された部分は、フタル酸ジイソデシル、フタル酸ジイソニル又はフタル酸ジオクチルを0.1%を超えて含有してはならない。ただし、口に接することを本質とする部分に限る。
 - (iii) 食品衛生法施行規則第78条第1号に規定するおもちゃの可塑化された材料からなる部分であって(ii)に規定するおもちゃの口に接することを本質とする部分以外の部分、並びに食品衛生法施行規則第78条第2号及び第3号に規定するおもちゃの可塑化された材料からなる部分については、それらのうち乳幼児の口に入れられる部分は、フタル酸ジイソデシル、フタル酸ジイソニル又はフタル酸ジオクチルを0.1%を超えて含有してはならない

適用期日

- ・ 公布日から起算して1年を経過した日(ただし、(iii)にあつては公布日から起算して3年を経過した日)以降に製造され、又は輸入されるものについて適用すること。

運用上の注意

- ・ 試験法については別途通知することとする。
- ・ 安全性を確保しつつ、事業者にとって過度な負担とならないような運用を行う。
- ・ (iii)の規定については、今後 EU 又は米国において、規制物質とそれらの代替可塑剤について再評価が行われ、その結果に従って必要な規制の見直しが行われる場合、適用日以前であっても、見直すこととする。
- ・ 「可塑化された材料」とは、その原材料の材質に柔軟性を与え、形成加工を容易にするための添加剤(可塑剤)が0.1%を超えて使用された材料をいう。
- ・ 「口に入れられる」とは、例えば、なめることはできても口に入れられない大きさの球形のものなどは該当しない。ただし、柔軟で乳幼児の力で容易に変形できたり、空気でふくらませるおもちゃで空気が抜けたりして口に入れられる大きさになるものは該当する。

3-2 器具及び容器包装の規格基準の改正案(食品、添加物等の規格基準第3器具及び容器包装 A 器具若しくは容器包装又はこれらの原材料一般の規格として)

(器具及び容器包装の規格基準の改正については、食品安全基本法の規定に基づき、食品安全委員会に食品健康影響評価を依頼する予定である。)

改正の概要

- (i) 油脂又は脂肪性食品を含有する食品に接触する器具又は容器包装には、フタル酸ジブチル、フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)又はフタル酸ベンジルブチルを用いて可塑化された合成樹脂を原材料として用いてはならない。ただし、フタル酸ジブチル、フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)又はフタル酸ベンジルブチルが溶出若しくは浸出して食品に混和するおそれのないように加工されている場合にあっては、この限りでない。
- (ii) 専ら乳幼児が用いる飲食器の可塑化された材料からなる部分は、フタル酸ジイソデシル、フタル酸ジイソニル、フタル酸ジオクチル、フタル酸ジブチル、フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)又はフタル酸ベンジルブチルを0.1%を超えて含有してはならない。

適用期日

- ・ 公布日から起算して1年を経過した日以降に製造され、又は輸入されるものについて適用すること。

運用上の注意

- ・ 試験法については別途通知することとする。
- ・ 安全性を確保しつつ、事業者にとって過度な負担とならないような運用を行う。
- ・ 「可塑化された合成樹脂」、「可塑化された材料」とは、その原材料の材質に柔軟性を与え、形成加工を容易にするための添加剤(可塑剤)が0.1%を超えて使用された合成樹脂又は材料をいう。

4 おわりに

おもちゃの規格基準の改正案については、パブリックコメントの募集、WTO 通報による海外からの意見聴取等、所要の手続きを講ずることとする。

また、器具及び容器包装の規格基準の改正案については、並行して、食品安全基本法の規定に基づき、食品安全委員会に食品健康影響評価を依頼することとする。

(参考)

おもちゃの規格基準改正案新旧対照表

規格基準改正案	現在の規格基準
第4 おもちゃ A おもちゃ又はその原材料の規格	第4 おもちゃ A おもちゃ又はその原材料の規格
1～6 (省略)	1～6 (省略)
7 おもちゃの可塑化された材料からなる部分は、フタル酸ジブチル、フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)又はフタル酸ベンジルブチルを0.1%を超えて含有してはならない。	7 おもちゃには、フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)を原材料として用いたポリ塩化ビニルを主成分とする合成樹脂を原材料として用いてはならない。
8 食品衛生法施行規則第78条第1号に規定するおもちゃの可塑化された材料からなる部分は、フタル酸ジイソデシル、フタル酸ジイソニル又はフタル酸ジオクチルを0.1%を超えて含有してはならない。ただし、乳幼児の口に接することをその本質とする部分に限る。	8 食品衛生法施行規則第78条第1号に規定するおもちゃには、フタル酸ジイソニルを原材料として用いたポリ塩化ビニルを主成分とする合成樹脂を原材料として用いてはならない。
9 食品衛生法施行規則第78条第1号に規定するおもちゃの可塑化された材料からなる部分であって8に規定する乳幼児が口に接することをその本質とする部分以外の部分、並びに、食品衛生法施行規則第78条第2号及び第3号に規定するおもちゃの可塑化された材料からなる部分のうち、口に入れられる部分は、フタル酸ジイソデシル、フタル酸ジイソニル又はフタル酸ジオクチルを0.1%を超えて含有してはならない。	(新設)
10～12 (省略)	9～11 (省略)

器具及び容器包装の規格基準の改正案新旧対照表

規格基準改正案	現在の規格基準
第3 器具及び容器包装 A 器具若しくは容器包装又はこれらの原材料一般の規格	第3 器具及び容器包装 A 器具若しくは容器包装又はこれらの原材料一般の規格
1～6 (省略)	1～6 (省略)
7 油脂又は脂肪性食品を含有する食品に接触する器具又は容器包装には、フタル酸ジブチル、フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)又はフタル酸ベンジルブチルを用いて可塑化された合成樹脂を原材料として用いてはならない。ただし、フタル酸ジブチル、フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)又はフタル酸ベンジルブチルが溶出若しくは浸出して食品に混和するおそれのないように加工されている場合にあつては、この限りでない。	7 油脂又は脂肪性食品を含有する食品に接触する器具又は容器包装には、フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)を原材料として用いたポリ塩化ビニルを主成分とする合成樹脂を原材料として用いてはならない。ただし、フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)が溶出又は浸出して食品に混和するおそれのないように加工されている場合にあつては、この限りでない。
8 専ら乳幼児が用いる飲食器の可塑化された材料からなる部分は、フタル酸ジイソデシル、フタル酸ジイソニル、フタル酸ジオクチル、フタル酸ジブチル、フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)又はフタル酸ベンジルブチルを0.1%を超えて含有してはならない。	(新設)

薬食審第×××号
平成21年×月×日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
器具・容器包装部会長 西島 正弘

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
器具・容器包装部会報告について

平成21年2月27日付け厚生労働省発食第 0227002 号をもって厚生労働大臣から諮問されたおもちゃの規格基準の改正について、器具・容器包装部会で審議された結果、別添のとおりとりまとめたので、これを報告する。

1. 審議経過

平成20年11月 5日 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21年 2月13日 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21年 4月10日 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21年 6月 8日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会器具・容器包装部会

2. 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会器具・容器包装部会委員名簿

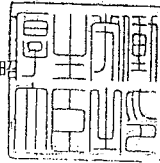
No.	氏名	フリガナ	現職（又は任期終了時の職位）
1	阿南 久	アナン ヒサ	全国消費者団体連絡会事務局長
2	井口 泰泉	イグチ タイセン	大学共同利用機関法人自然科学研究機構岡崎バイオサイエンスセンター教授
3	河村 葉子	カワムラ ヨウコ	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第三室長（～H21.3.31） 国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長（H21.4.1～）
4	菅野 純 （～H21.1.23）	カンノ ジュン	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター毒性部長
5	品川 邦汎 （～H21.1.22）	シナガワ ケニヒロ	岩手大学農学部教授
6	棚元 憲一 （～H21.6.1）	タナモト ケンイチ	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
7	土屋 利江 （～H21.6.3）	ツチヤ トシエ	国立医薬品食品衛生研究所療品部長
◎8	西島 正弘	ニシジマ マサヒロ	国立医薬品食品衛生研究所長
9	野田 衛 （H21.1.24～）	ノダ マサル	国立医薬品食品衛生研究所食品衛生管理部第四室長
10	早川 和一	ハヤカワ カズイチ	金沢大学大学院自然科学研究科教授（～H21.3.31） 金沢大学医薬保健研究域薬学系教授（H21.4.1～）
11	広瀬 明彦 （H21.1.24～）	ヒロセ アキヒコ	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター総合評価研究室長
12	堀江 正一	ホリエ マサカズ	埼玉県衛生研究所 水・食品担当部長（～H21.3.31） 大妻女子大学家政学部食物学科食安全学教室教授（H21.4.1～）
13	松岡 厚子 （H21.6.3～）	マツオカ アツコ	国立医薬品食品衛生研究所療品部長
14	望月 恵美子 （～H21.1.22）	モチヅキ エミコ	山梨県衛生公署研究所生活科学部長
15	山本 都 （H21.1.24～）	ヤマモト ミヤコ	国立医薬品食品衛生研究所安全情報部第三室長
16	鱈淵 英機	ワニブチ ヒデキ	大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

◎は部会長

厚生労働省発食安1214第4号
平成21年12月14日

食品安全委員会
委員長 小泉 直子 殿

厚生労働大臣 長妻 昭



食品健康影響評価について

食品安全基本法(平成15年法律第48号)第24条第1項の規定に基づき、
下記事項に係る同法第11条第1項に規定する食品健康影響評価について、貴
委員会の意見を求めます。

記

食品衛生法(昭和22年法律第233号)第18条第1項の規定に基づき、器
具及び容器包装に係る以下の物質の規格基準を定めること。

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)
フタル酸ジイソデシル(DIDP)
フタル酸ジオクタチル(DNOP)

食品衛生法等抜粋

○食品衛生法

(昭和二十二年十二月二十四日)(法律第二百三十三号)

第六十二条

第六条、第八条、第十条、第十一条第一項及び第二項、第十六条から第二十条まで、第二十五条から第五十六条まで並びに第五十八条から第六十条までの規定は、乳幼児が接触することによりその健康を損なうおそれがあるものとして厚生労働大臣の指定するおもちゃについて、これを準用する。この場合において、第十条中「添加物(天然香料及び一般に食品として飲食に供されている物であって添加物として使用されるものを除く。)」とあるのは、「おもちゃの添加物として用いることを目的とする化学的合成品(化学的手段により元素又は化合物に分解反応以外の化学的反應を起こさせて得られた物質をいう。)」と読み替えるものとする。

○食品衛生法施行規則

(昭和二十三年七月十三日)(厚生省令第二十三号)

第七十八条

法第六十二条第一項に規定するおもちゃは、次のとおりとする。

- 一 乳幼児が口に接触することをその本質とするおもちゃ
- 二 アクセサリーがん具(乳幼児がアクセサリーとして用いるがん具をいう。)、うつし絵、起き上がり、おめん、折り紙、がらがら、知育がん具(口に接触する可能性があるものに限り、この号に掲げるものを除く。)、つみき、電話がん具、動物がん具、人形、粘土、乗物がん具、風船、プロツクがん具、ボール、ままごと用具
- 三 前号のおもちゃと組み合わせて遊ぶおもちゃ

○食品、添加物等の規格基準

(昭和三十四年十二月二十八日)(厚生省告示第三百七十号)

第4 おもちゃ

A おもちゃ又はその原材料の規格

- 7 おもちゃには、フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)を原材料として用いたポリ塩化ビニルを主成分とする合成樹脂を原材料として用いてはならない。
- 8 食品衛生法施行規則第78条第1号に規定するおもちゃには、フタル酸ジイソノニルを原材料として用いたポリ塩化ビニルを主成分とする合成樹脂を原材料として用いてはならない。

資料修正 新旧対照表 (資料 1-1 別添 3 リスクの試算 P. 4)

新	旧
<p>① 曝露評価の対象となった 6・10 ヶ月児の平均体重は、算術平均の 8.37kg を採用する(1990 年のデータによる)。</p> <p>② おもちゃは便宜的にすべてポリ塩化ビニル製とみなす。(当時の報告には、(社)日本玩具協会によると、日本で製造されたおしゃぶり、歯がためには、ポリ塩化ビニルは用いられていないとある)。</p> <p>③ DEHP か DINP のどちらか一方のみがすべてのおもちゃに含まれるとし、その含量は Chewing 試験の条件と同じ 39%とみなす。</p> <p>④ おもちゃからの DEHP と DINP の溶出挙動は同じとみなす。</p> <p>⑤ 成人の Chewing と乳幼児の Mouthing によるおもちゃからの DINP の溶出挙動は同じと見なす。</p> <p>⑥ 乳幼児が口腔中に含むおもちゃの表面積は 10cm²とする。 今回の曝露量の推定に当たっては、Mouthing 時間について、乳幼児の Mouthing 行動について、前回報告後追加調査された 10 例を加えた計 50 例の調査結果を使用し、唾液中溶出量については、前回報告と同様の成人ボランティア 25 例による DINP 含有ポリ塩化ビニル製試験片の Chewing による唾液中溶出試験の結果を使用し、これらから、前回同様の上記①～⑥の仮定のもとに曝露量を推定した。ただし、6・10 ヶ月児の平均体重については、2000 年のデータを使用し、8.36kg とし、③、④、⑤についてはすべてのフタル酸エステルについて同じとみなした。</p>	<p>① 曝露評価の対象となった 6・10 ヶ月児の平均体重は、算術平均の 8.37kg を採用する(1990 年のデータによる)。</p> <p>② おもちゃは便宜的にすべてポリ塩化ビニル製とみなす。(当時の報告には、(社)日本玩具協会によると、日本で製造されたおしゃぶり、歯がためには、ポリ塩化ビニルは用いられていないとある)。</p> <p>③ DEHP か DINP のどちらか一方のみがすべてのおもちゃに含まれるとし、その含量は Chewing 試験の条件と同じ 39%とみなす。</p> <p>④ おもちゃからの DEHP と DINP の溶出挙動は同じとみなす。</p> <p>⑤ 成人の Chewing と乳幼児の Mouthing によるおもちゃからの DINP の溶出挙動は同じと見なす。</p> <p>⑥ 乳幼児が口腔中に含むおもちゃの表面積は 10cm²とする。 今回の曝露量の推定に当たっては、Mouthing 時間について、乳幼児の Mouthing 行動について、前回報告後追加調査された 10 例を加えた計 50 例の調査結果を使用し、唾液中溶出量については、前回報告と同様の成人ボランティア 25 例による DINP 含有ポリ塩化ビニル製試験片の Chewing による唾液中溶出試験の結果を使用し、これらから、前回同様の上記①～⑥の仮定のもとに曝露量を推定した。ただし、6・10 ヶ月児の平均体重については、2000 年のデータを使用し、8.36kg とした。</p>