

フタル酸エステル含有おもちゃ等の取り扱いに関する検討会
中間報告書(案)

平成 21 年 2 月 13 日

厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課

フタル酸エステル含有おもちゃ等の取り扱いに関する検討会メンバー:

- 井上 達 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長
河村葉子 国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第三室長
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
谷村雅子 国立成育医療センター研究所・成育社会医学研究部長
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 埼玉県衛生研究所水・食品担当部長

(○:座長)

目次:

経緯	1
各国の規制	2
トキシコキネティクスと毒性	9
暴露状況	47
リスクの試算	59
検討課題	68
規格基準改正案	76
議論	78

経緯

フタル酸エステルはポリ塩化ビニルを主成分としたプラスチックの可塑剤として汎用されている化学物質である。

フタル酸エステルの一部の誘導体については、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 月の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、厚生労働大臣が指定する乳幼児用のおもちゃのうち、ポリ塩化ビニル製のものに対してフタル酸ビス(2-エチルヘキシル)(DEHP)の使用を禁止し、また口に接することを本質とする、歯固め、おしゃぶりなどに対しては、フタル酸ジイソノニル(DINP)に関しても使用を禁止した。

他方、EUでは、1999 年 12 月に、おもちゃと育児用品のうち、3歳以下の子どもの口に入るものであって、更にポリ塩化ビニル製のもので、フタル酸ジイソノニル(DINP)、フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)(DEHP)、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-n-オクチル(DNOP)、フタル酸ブチルベンジル(BBP)のうち1種類以上を含むものに関して、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。そして 2005 年 12 月には正式に、おもちゃ及び育児用品について、フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)(DEHP)、フタル酸ジブチル(DBP)及びフタル酸ブチルベンジル(BBP)の使用を禁止し、更におもちゃ及び育児用品のうち口に入るものについては、フタル酸ジイソノニル(DINP)、フタル酸ジイソデシル(DIDP)及びフタル酸ジノルマルオクチル(DNOP)の使用も禁止するという指令が発布された。

また、米国では、2008 年 8 月、現在の EU と同様の法規制が成立し、2009 年 2 月 10 日から実施されることとなっている。

このように、子どもの健康保護のため、おもちゃ等に対するフタル酸エステルの規制の拡大が世界的な傾向にあるため、我が国においても、現在の規制を見直す必要があるかどうかを検討することとした。

各国の規制

1. 日本

日本では、食品衛生法の第 62 条第 1 項「おもちゃへの準用規定」が法律の根拠条文となっている。また、同法施行規則第 72 条において、乳幼児の接触により健康を損なうおそれのあるおもちゃの範囲を規定している。これらに基づいて、厚生省告示第 370 号の食品、添加物等の規格基準の第 4 おもちゃという項において、所要の規格基準を定めているが、これについては、2002 年(平成 14 年)の厚生労働省告示によって一部改正し、一部のフタル酸エステルに関して使用を禁止した。

規制のかかるおもちゃの範囲は、乳幼児が接触することにより、その健康を損なうおそれのあるおもちゃとして厚生労働大臣が指定するもの、具体的には、①乳幼児が口に接触することを本質とするおもちゃ、②アクセサリーがん具、うつし絵、起きあがり、おめん、折り紙、がらがら、知育がん具、つみき、電話がん具、動物がん具、人形、粘土、乗物がん具、風船、ブロックがん具、ボール、ままごと用具、③前号のおもちゃと組み合わせて遊ぶおもちゃ、と規定されている。

使用が禁止される物質または素材の範囲は、まず、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を原材料として用いてはならないということで、DEHP の定量試験値を 0.1% 以下と規定しており、次に、DINP については、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対して、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を原材料として用いてはならないと規定しており、同じく定量試験規格は 0.1% 以下となっている。

また、2002 年に指定おもちゃへの DEHP、DINP の使用を禁止したときに、同時に油脂または脂肪性食品を含有する食品に接触する器具または容器包装の原材料に関しても規制をかけており、具体的には、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を原材料として用いてはならない。ただし、DEHP が溶出または浸出して、食品に混和するおそれがないように加工されている場合は、その限りではないとしている。

我が国の現在の規制は、平成 11 年度の厚生科学研究等により市販弁当に DEHP が検出され、その検出量が弁当 1 食分でほぼ DEHP の耐容一日摂取量(TDI)と同程度の量であったことに遡る。DEHP の TDI は、ラットを使った実験で精巢毒性が観察された報告に基づいて設定された。これについては、当該物質の弁当への移行の主たる原因がポリ塩化ビニル製手袋であることが判明したため、2000 年(平成 12 年)6 月に、可塑剤として DEHP を含有するポリ塩化ビニル製手袋の食品への使用を避けるよう関係業者に対して指導を行った。

更に、その後の調査研究によって、①ポリ塩化ビニル手袋を使用したコロックをつかむ実験から、脂溶性の媒体(油分)を経由して極めて短時間に DEHP が手袋から食品に移行すること、②DEHP 含有ホース及びフィルムの n-ヘプタン(油分を想定した溶媒)を使った溶出試験から、TDI 相当量の DEHP の溶出が確認されたこと、③6-10 ヶ月齢児のおしゃぶり、おもちゃ等の Mouthing 行動調査と、成人ボランティアの DINP 含有試験片の Chewing による溶出試験から推定される暴露量は、おしゃぶりについては、観察された Mouthing 時間内に DEHP 及び DINP の各 TDI に達すること、また、おもちゃ(おしゃぶりを除く)については、観察された最大時間の Mouthing で DEHP の TDI に近接することが、明らかとなった。

これらを受けて、2002 年(平成 14 年)8 月に、食品用の器具及び容器包装並びに食品衛生法で規定するおもちゃについて、特定のフタル酸エステル類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するため、これらの原材料の規格の改正を行い、2003 年(平成 15 年)8 月から施行した。

2. EU

EU に関しては、根拠となる法令が主に 4 つある。1976 年に発布された Council Directive 1976/769/EEC は、危険な物質及び調製品の市販に関する制限について加盟国間の関係法令を近接化するための指令である。この指令では、PCB 等のいわゆる有害物質に関して、欧州域内で市販を制限する物質に指定するという規制が行われたが、この時点ではフタル酸エステルは、まだ有害物質として指定されていない。1986 年に発布された Council Directive 1988/378/EEC は、おもちゃの安全性に関して加盟国間の関係法令を近接化するための指令である。この指令では、規制の対象となるおもちゃの範囲と様々な安全性に関する規定が定められているが、この時点ではまだ、育児用品に関しての定義等が定められていない。1999 年に発布された Commission Decision 1999/815/EEC は、初めて EU において、おもちゃと育児用品であって、3 歳以下の子どもの口に入るものであって、更にポリ塩化ビニル製のもので、6 種類のフタレート DINP、DEHP、DBP、DIDP、DNOP、BBP のうち 1 種類以上を含むものに関して販売を禁止するという決定をしたものである。これは、3 か月間の暫定規制であり、以後 20 回以上更新が繰り返された。最終的に 2005 年 12 月に発布された Directive 2005/84/EC は、Council Directive 1976/769/EEC の改正指令として、具体的にはおもちゃ及び育児用品に使われるフタル酸エステルに関して制限をかけた。

また、おもちゃの規制については、2008 年 12 月 18 日に Council Directive 1988/378/EEC の改正指令が欧州議会によって採択され、発がん性、変異原性、生殖発生毒性を有する物質やアレルギー性物質の使用が原則禁止された。

EU における規制品の範囲は、おもちゃ及び育児用品となっており、おもちゃについては、

14 歳未満の子どもが遊びに使うことを明確に意図した、またはそのために設計されたいかなる製品と定義づけられており、育児用品については、子どもの側において、睡眠、娯楽、衛生、哺乳・捕食又は吸綴を促進することを意図した製品となっている。

使用が禁止される物質または素材の範囲は、まず、DEHP、DBP、BBP の3物質については、おもちゃ及び育児用品において、対可塑化された材料の質量比で 0.1%を超える濃度で使用してはならず、また、この制限を超える濃度のこれらのフタル酸エステルを含有するおもちゃ及び育児用品を販売してはならないと規定されている。次に、DINP、DIDP、DNOP の3物質については、おもちゃ及び育児用品であって、子どもの口に入るものにおいて、対可塑化された材料の質量比で 0.1%を超える濃度で使用してはならず、また、この制限を超える濃度のこれらのフタル酸エステルを含有するおもちゃ及び育児用品を販売してはならないと規定されている。

また、EU では Directive 2002/72/EC(食品接触プラスチック材料及び物品に関する指令)というものが、ポジティブリスト収載品目として、フタル酸エステルの誘導体の食品用器具・容器等への使用について具体的な制限が課されている。

例えば、BBP は、反復使用材料及び物品の可塑剤、非脂肪性食品と接触する単回使用材料及び物品の可塑剤、もしくは最終製品中の濃度が 0.1%以下の助剤としての使用のみ認められ、疑似溶媒を使った移行量試験で移行量が 30mg/kg 以下でなければならないと規定されている。DEHP は、非脂肪性食品と接触する反復使用材料及び物品の可塑剤、もしくは最終製品中の濃度が 0.1%以下の助剤としての使用のみ認められ、移行量は 1.5mg/kg 以下と規定されている。DBP は、非脂肪性食品と接触する反復使用材料及び物品の可塑剤、もしくは最終製品中の濃度が 0.05%以下のポリオレフィン類助剤としての使用のみ認められ、移行量は 0.3mg/kg 以下と規定されている。

また、フタル酸とエステル結合する2つのアルコールが第1級、飽和・炭素数 8-10・分岐型のものであって、炭素数9の割合が 60%を超えるものは、反復使用材料及び物品の可塑剤、もしくは非脂肪性食品と接触する単回使用材料及び物品の可塑剤、もしくは最終製品中の濃度が 0.1%以下の助剤としての使用のみ認められ、移行量は 9mg/kg 以下と規定されている。フタル酸とエステル結合する2つのアルコールが、第1級・飽和・炭素数 9-11 のものであって、炭素数 10 のものの割合が 90%を超えるものについても、同じ制限が課されている。

EU の現在の規制の発端は、1998 年 7 月、欧州委員会によって EU 加盟国に対して、DINP、DEHP、DBP、DIDP、DNOP、BBP、そのなかでも特に、DINP と DEHP について、育児用品及びおもちゃからの溶出レベルをモニターし、必要な措置を講じるよう、勧告が発布されたことに遡る。

一方、これと前後して、EU の科学諮問機関であるヒト毒性、生態毒性、環境に関する科学委員会によって、1998 年 4 月及び 11 月に、①実験動物において DINP で肝臓、腎臓への悪

影響が、DEHP で精巣の障害が観察されたことから、ポリ塩化ビニル製おもちゃ及び育児用品に DEHP と DINP を使用することについては、子どもが受ける曝露量からみて安全域が低く、DINP については幾分か懸念が、DEHP については明らかな懸念がある、②他の曝露源からの DINP と DEHP への曝露は、程度が不明ではあるが、その懸念を増大させる、また、③DNOP、DIDP、BBP、DBP については、安全域は本質的に大きい、という見解が発表された。また、1999 年 9 月には、複数の機関で当時有効性の検討が行われていたフタル酸エステルの移行量測定試験法はいずれも、規制目的の使用には適さないとする見解が発表された。

これらを受け、欧州委員会では、次のような判断がなされた。まず、①おもちゃ及び育児用品に DINP、DEHP の 2 物質を可塑剤として使用することを禁止した場合の結果として、DNOP、DIDP、BBP、DBP が代替物質として使用が許されることとなれば、それら 4 物質への子どもの曝露は増大し、結果としてリスクの増大を招く。それゆえ、予防原則を適用して、同じ規制をそれら 4 物質にも適用すべきと考えられる。次に、②実験動物において観察された肝臓、腎臓への悪影響、精巣の障害は曝露から少し時間が経過してから現れるが、おもちゃや育児用品のうち乳幼児が口にすることを意図したものであって 6 種類のフタル酸エステルのいずれかひとつ以上を含有するポリ塩化ビニル製のものと関連づけられるリスクは、フタル酸エステル曝露と直接関連づけられるリスクであるため、即時の対応が必要となる。それらの製品は、フタル酸エステルの口内溶出量が安全と考えられるレベルを超えることが免れないくらい長時間、口に入れていることが予想される。また、③欧州域内でバリデートされ標準化されたフタル酸エステル移行量測定試験法を欠く状況下では、おもちゃ及び育児用品からフタル酸エステルの移行量制限値を設定することによって、子どもの健康が高水準で保護されるようにすることは実現できない。よって、勧告 98/485/EC では不十分であり、おもちゃ及び育児用品であって 3 才未満の子どもが故意に口にするものについては販売を今直ちに禁止することが必要であり、他に規制目的に利用可能な効果的な手段はない。

そして、1999 年 12 月、将来的には指令 76/769/EEC(危険な物質及び調整品の販売及び使用にかかる制限)を改正するが、まず暫定的に、①ポリ塩化ビニル製のおもちゃ及び育児用品で 3 才未満の子どもが口にすることを意図したものにおいては、DINP、DEHP、DIDP、DNOP、DBP 及び BBP の使用を暫定的に禁止する、また、②フタル酸エステルが製品中に検出されても重量比で 0.1%までであれば、子どもの健康には懸念を生じない非意図的不純物のレベルとして扱うものとする、という決定を下した。この暫定規制は、恒久規制が準備、発布されるまでの間、その後 20 回以上にわたって 3 ヶ月毎に更新され、継続された。

恒久規制化に向けた検討において、欧州委員会では、規制の範囲を拡大する、次のような判断がなされた。まず、①科学的な評価では十分な確からしさをもってリスクを決定できない場合、子どもの健康が高水準で保護されるようにするためには、予防原則が適用されるべきである。子どもは発達途上の生命体であるから、特に生殖毒性物質の影響を受けやすい。それゆえ、生殖毒性物質の発生源、特に子どもが口にされるものからの曝露は、避けられるものは、できる限り削減すべきである。次に、②リスクアセスメントの結果から、DEHP、DBP、

BBP は、生殖毒性物質カテゴリー2に分類される。一方、DINP、DIDP、DNOP についての科学的知見は不足しているか、又は意見が割れているが、子ども向けに生産されるおもちゃや育児用品にこれらの物質が使用された場合の潜在的なリスクの発生は除外できない。これらのフタル酸エステルの曝露評価における、たとえば mouthing 時間や他の曝露源からの曝露のような不確実性については、予防的な考え方を考慮に入れることが求められるので、おもちゃや育児用品にこれらの物質を使用すること及びそれらの製品を販売することに制限を導入すべきであるが、その制限はバランス上、DEHP、DBP、BBP について提案される制限よりは厳しくないものであるべきである。

最終的には 2005 年 12 月に、指令 76/769/EEC を一部改正する指令が発布され、可塑化された材料を用いたおもちゃ及び育児用品について DEHP、DBP 及び BBP の使用が正式に禁止され、更におもちゃ及び育児用品のうち口に入るものについては DINP、DIDP 及び DNOP の使用も正式に禁止されることとなり、各加盟国は本指令を満たす国内法令を整備し、2007 年 1 月から施行することとされた。

3. 米国

米国では、1986 年、The Consumer Product Safety Commission (CPSC。消費者製品安全委員会)と The Toy Manufacturers of America (TMA。米国玩具製造業協会)が、おしゃぶりと歯がため中の DEHP 濃度を 3%以下とする自主基準に合意した。1998 年 12 月には、CPSC が、おもちゃ業界に対し、3才未満の子供が使用する、DINP のようなフタル酸エステルを含有するおもちゃ(歯がためやがら)の販売を自主的に差し控えるよう要請した。

このように米国では最近まで、フタル酸エステルのおもちゃ等への使用を禁止する、強制力のある規制がなかったが、2008 年 8 月 14 日、Consumer Product Safety Improvement Act of 2008(消費者製品安全性改善法 2008)が成立し、その中の Sec.108: Prohibition on sale of certain products containing specified phthalates(特定のフタレート含有するある種製品の販売の禁止)によって、EU と類似の規制が導入された。ただし、DINP、DIDP、DNOP のおもちゃ等への使用は暫定禁止の扱いとなっている。本規制は法成立日から 180 日後、すなわち 2009 年 2 月 10 日から施行される。

米国における規制品の範囲は、EU と同様に、子ども用のおもちゃ及び育児用品であるが、子ども用のおもちゃについては、12 歳以下の子どもの使用向けに設計または意図された消費者製品と規定され、育児用品については、3歳以下の子どもの睡眠や哺乳・捕食を促進したり、吸綴や噛む行為を手助けする目的で設計または意図された消費者製品と規定されている。

フタル酸エステルを含有する製品のうち販売が禁止されるのは、まず、子ども用のおもちゃまたは育児用品であって、DEHP、DBP 又は BBP を 0.1%を超える濃度で含有するものであり、

これらは販売目的で製造、授与、流通または輸入してはならないと規定されている。また、子ども用のおもちゃで子どもの口に入るもの、または育児用品であって、DINP、DIDP 又は DNOP を 0.1% を超える濃度で含有するものについては、販売目的で製造、授与、流通または輸入してはならないと規定されているが、この後半部分は暫定禁止という扱いであり、これらの物質を含む可塑剤については、今後、委員会を設置して、具体的な毒性等の評価を行って、規制の見直しを含む必要な措置を行うと規定されている。

なお、法の Sec102: Mandatory Third Party Testing for Certain Children's Products に基づく第三者認証制度については、規則の整備状況から実施が一年間延期されている。

また、食品用容器包装へのフタル酸エステルの使用規制に関しては、FDA による間接食品添加物規制があり、DEHP については、CFR 181.27 によって、現在の食品添加物に係る許認可規制の制定以前に認可された特殊食品成分として、適正な製造基準に従って使用される限り、使用が認められている。これに対して、BBP 及び DINP については、CFR178.3740 によって、重合物質中の可塑剤として、接触する食品の種類や容器等の使用温度などの制限が課されている。BBP の使用制限は、①接着剤の成分、乾燥食品と接触する紙及び板紙の成分、②樹脂コーティング及びポリマーコーティング、ポリオレフィンフィルム用樹脂状及びポリマー状コーティング、あるいは水性及び脂肪性食品と接触する紙及び板紙の成分として使用される場合、DBP を 1wt% 以上含まないこと、③他の認可された食品接触製品に使用される場合、DBP を 1wt% 以上含まないこと、及び製品のクロロホルム溶出全抽出量が規定の方法・条件で 0.5mg/in² を超えないこと、とある。また、DINP の使用制限は、塩化ビニルホモ若しくはコポリマーで、非酸性水性食品、酸性水性食品、乳製品およびその変性品(水中油滴型エマルジョン、高濃度または低濃度の脂肪を含有するもの)、表面に遊離樹脂のない乾燥固形食品に限り室温で使用、ただしその量はポリマーの 43wt% 以下、とある。

(参考文献)

- ・ 食品衛生法第 62 条第 1 項 (おもちゃへの準用規定) 及び同法施行規則第 78 条 (乳幼児の接触により健康を損なうおそれのあるおもちゃ)
- ・ 食品、添加物等の規格基準 (昭和 34 年厚生省告示第 370 号) 第 4 おもちゃ(平成 14 年 8 月 2 日厚生労働省告示第 267 号にて一部改正。)
- ・ 食発第 0802005 号厚生労働省医薬局食品保健部長通知
- ・ 食基発第 0802001 号厚生労働省医薬局食品保健部基準課長通知。
- ・ Council Directive 1976/769/EEC of 27 July 1976 on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to restrictions on

- the marketing and use of certain dangerous substances and preparations
- Council Directive 1988/378/EEC of 3 May 1988 on the approximation of the laws of the Member States concerning the safety of toys
- Commission Decision 1999/815/EEC of 7 December 1999 adopting measures prohibiting the placing on the market of toys and childcare articles intended to be placed in the mouth by children under three years of age made of soft PVC containing one or more of the substances DINP, DEHP, DBP, DIDP, DNOP and BBP
- Directive 2005/84/EC of the European Parliament and of the Council of 14 December 2005 amending for the 22nd time Council Directive 76/769/EEC on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to restrictions on the marketing and use of certain dangerous substances and preparations (phthalates in toys and childcare articles)
- Directive 2002/72/EC (食品接触プラスチック材料及び物品に関する指令)
- Directive 2007/19/EC (2002/72/EC の改正指令)

- Consumer Product Safety Improvement Act of 2008 (Public Law 110-314, August 14, 2008): Section 108: Prohibition on sale of certain products containing specified phthalates
- FDA 間接食品添加物規則

トキシコキネティクスと毒性

目次

Di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP).....	10
1. トキシコキネティクス.....	10
2. 一般毒性.....	11
3. 生殖毒性.....	12
4. 発生毒性.....	14
5. その他.....	14
Butyl Benzyl Phthalate (BBP).....	16
1. トキシコキネティクス.....	16
2. 一般毒性.....	16
3. 生殖毒性.....	17
4. 発生毒性.....	18
Di- <i>n</i> -Butyl Phthalate (DBP).....	20
1. トキシコキネティクス.....	20
2. 一般毒性.....	20
3. 生殖毒性.....	20
4. 発生毒性.....	22
5. その他.....	23
Diisononyl Phthalate (DINP).....	24
1. トキシコキネティクス.....	24
2. 一般毒性.....	24
3. 生殖毒性.....	25
4. 発生毒性.....	25
Didodecyl Phthalate (DIDP).....	28
1. トキシコキネティクス.....	28
2. 一般毒性.....	28
3. 生殖毒性.....	29
4. 発生毒性.....	29
D- <i>n</i> -octyl phthalate (DnOP).....	31
1. トキシコキネティクス.....	31
2. 一般毒性.....	31
3. 生殖毒性.....	31
4. 発生毒性.....	32
まとめ.....	33
Reference.....	36

本章では、フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)(DEHP)、フタル酸ブチルベンジル(BBP)、フタル酸ジ-n-ブチル(DBP)、フタル酸ジイソノニル(DINP)、フタル酸ジイソデシル(DIDP)、フタル酸ジ-n-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、平成 12 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フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)(DEHP)の毒性評価文章を、その他のフタル酸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ノグラフを、また各フタル酸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ると限りでは 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。

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、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膵液、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週間混餌投与した結果、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、精巣のライディッヒ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、精巣のライディッヒ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、精巣のライディッヒ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、精巣のライディッヒ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 12000 ppm で飼料に添加)と雌雄 B6C3F1 マウス(DEHP を 3000 または 6000 ppm 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 10000 ppm 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 0 ppm 群では実際には、飼料中に 1.5 ppm の DEHP が含まれていた。10000 ppm 群では F₂ を得ることが出来なかったので、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 7500 ppm 群の F₁、F₂の雄で、10000 ppm 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、1000 ppm の F₁雄、7500 ppm 群の F₀、F₁、F₂、F₃雄、10000 ppm の F₀雄で認められた。雌では 7500 ppm 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 7500 ppm 群の F₀、F₁、F₂雄、F₀雌で、10000 ppm 群の雌雄 F₀で認められた。10000 ppm 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 7500 ppm 群の F₁、F₂、F₃雄で、10000 ppm 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 10000 ppm 群の F₁雄、7500 ppm 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 10000 ppm 群の F₀雄で、7500 と 10000 ppm 群の F₁雄で、7500 ppm 群の F₂雄でそれぞれ認められた。肝細胞肥大が 10000 ppm 群の F₀と F₁動物で、7500 ppm 群の F₀、F₁、F₂動物で、1000 ppm 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 1000 ppm 群の F₁動物で、7500 ppm 群の F₁、F₂動物で、10000 ppm 群の F₁動物でそれぞれ認められた。副腎皮質の空胞化が 7500 ppm 群の F₁動物で、10000 ppm 群の F₀、F₁動物でそれぞれ認められた。生殖毒性は 7500 ppm と 10000 ppm 群で認められた。7500 ppm 群以上の F₁で母体当たりの児の減少が認められた。10000 ppm 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 7500 ppm 群以上の F₁で減少した。10000 ppm の F₁群の交配では児は生まれなかった。7500 ppm 群の F₂では児の体重、AGD が F₁と同様に減少した。7500 ppm 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 7500 ppm 以上の群で精子の減少が認められた。7500 ppm 以上の群で精巣及び精巣上体重量が減少したが、300 及び 1000 ppm 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 100 ppm (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の作用を検討された(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の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>)。

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100 μg/匹の用量で腹腔内投与し、生後8週の雄の

児の耳にアレルギーを注射したところ、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 量と子供の喘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、平成12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 DEHP 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ないが、*in vitro* 試験における最低作用濃度($10 \mu\text{M} = 3.7\text{mg/kg}$)でも従来の精巢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。