

平成21年度第2回薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会器具・容器包装部会
議事次第

日時 平成21年6月8日(月) 15時～17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
 - ・ 乳等に使用する器具又は容器包装の規格基準の見直しについて(報告)
 - ・ その他

<配布資料>

委員名簿、座席表

資料1 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)別添: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6月8日)

参考資料1—1 日本、EU、米国におけるフタル酸エステル含有おもちゃ等禁止措置の相
違比較表

参考資料1—2 日本、EU、米国におけるフタル酸エステル含有おもちゃ等にかかる規制
の概要

参考資料1—3 日本、EU、米国におけるフタル酸エステル規制がかかるおもちゃの範囲等
についての比較

参考資料1—4 フタル酸エステルの構造式と名称及び物理化学的特性、並びに用途
(NTP-CERHR Monographs に記載されている情報)

参考資料1—5 フタル酸エステル6種類の毒性評価・暴露評価

参考資料1—6 ポリ塩化ビニル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)

食品衛生法等抜粋(委員限り配布)

事務局作成説明用スキーム(平成21年6月8日版)(一枚)

資料2 平成21年度第1回薬事・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日開催)議事記録(委員限り配布)

資料3 乳及び乳製品に使用される器具又は容器包装の規格基準の見直しについて

1 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)

3 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会器具・容器包装部会

6 1 はじめに

8 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
9 いる化学物質である。

10 フタル酸エステルの一部については、乳幼児が多量の暴露を受けたときの毒性、特に生殖
11 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
12 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
13 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)
14 (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
15 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
16 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
17 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
18 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
19 脂の使用を原則禁止した。

20 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
21 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
22 (DIDP)、フタル酸ジオクチル(DNOP)又はフタル酸ブチルベンジル(BBP)のいずれか1種類以
23 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
24 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
25 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・
26 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
27 が発布され、2007年1月から実施された。

28 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
29 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
30 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。

31 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
32 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
33 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
34 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。また、⑤対応案について議論した。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るものに拡大しており、それらとの整合性も考慮する必要がある。そうしなければ、この欧米で拡大された禁止範囲に該当する製品は、DINP、DIDP 又は DNOP の毒性が他のフタル酸エステルよりも低いか、あるいはその科学的知見が不足している状況下にあるとはいえ、欧米では既に違反品の回収措置がとられるのに対し、日本では未規制のまま販売が継続されることになる。

しかし、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が使用されているものが少なくない。よって、DINPの禁止対象が拡大されると、安全性がまだ評価されていない他の可塑剤の代替使

1 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
2 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、
3 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。

4 5 (フタル酸エステル含有器具及び容器包装の取り扱い)

6 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把握
7 できる情報は不足しているが、少なくとも食生活については、現状では曝露低減対策を直ち
8 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
9 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
10 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、
11 DEHP の代替物質として使用されることがないように、適切な対応が必要と考えられた。

12 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
13 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
14 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。

15 16 (フタル酸エステル含有おもちゃ等の材質)

17 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
18 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
19 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
20 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
21 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。

22 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
23 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
24 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
25 面は海外と同様な対応で十分と考えられる。

26 27 (フタル酸エステルの非意図的混入の許容限度)

28 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
29 るための基準値については、従来運用基準値として「0.1%以下」を設定していた。しかし、国際
30 整合性の観点から、EU 及び米国と同様に、規格基準に明示することが必要と考えられた。そ
31 の際、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、この規
32 格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
33 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。
34 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
35 ることは容易ではなく、相加的な規制は現実的ではない。

1 (規制の拡大に伴う実施上の留意点)

2 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
3 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
4 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
5 ないようすべきの要望があった。

6 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
7 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。

8

9 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
10 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
11 化された部分に拡大するが、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
12 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
13 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
14 格基準の改正案をとりまとめることとした。

15

16

17 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

18

19 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。

20

21 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
22 はその原材料の規格として)

23

24 改正の概要

25

26 (i) おもちゃの可塑化された部分は、フタル酸ジブチル、フタル酸ビス(2-エチルヘキシ
27 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。

28 (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
29 ル酸ジイソデシル、フタル酸ジイソノニル又はフタル酸ジオクチルを 0.1%を超えて含有
30 してはならない。

31 (iii) 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
32 部分は、フタル酸ジイソデシル、フタル酸ジイソノニル又はフタル酸ジオクチルを 0.1%
33 を超えて含有してはならない。ただし、乳幼児がなめることはできても口に入れられな
34 い部分にフタル酸ジイソデシル、フタル酸ジイソノニル又はフタル酸ジオクチルを 0.1%
35 を超えて含有する場合にあっては、この限りでない。

36

1 適用期日

- 2
- 3 ・ 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
- 4 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。
- 5
- 6

7 運用上の注意

- 8
- 9 ・ 試験法については別途通知することとする。
- 10 ・ 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。
- 11 ・ (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
- 12 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
- 13 合、適用日以前であっても、見直すこととする。
- 14

15 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

16 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)

17

18 (器具及び容器包装の規格基準の改正案については、食品安全基本法の規定に基づき、食

19 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。)

20

21 改正の概要

- 22
- 23 (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
- 24 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用いて
- 25 可塑化し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
- 26 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が溶出若しくは浸出し
- 27 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
- 28 い。
- 29 (ii) 専ら乳幼児が用いる飲食器の可塑化された部分は、フタル酸ジイソデシル、フタル酸
- 30 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
- 31 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。
- 32

33 適用期日

- 34
- 35 ・ 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
- 36 て適用すること。

1

2

3 運用上の注意

4

5

・ 試験法については別途通知することとする。

6

・ 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。

7

8 4 おわりに

9

10 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については、
11 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じること
12 とする。

1 (参考)

2

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
<p>第4 おもちゃ</p> <p>A おもちゃ又はその原材料の規格</p> <p>1～6 (省略)</p> <p>7 おもちゃの可塑化された部分は、フタル酸ジブチル、フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)又はフタル酸ブチルベンジルを 0.1%を超えて含有してはならない。</p> <p>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部分は、フタル酸ジイソデシル、フタル酸ジイソノ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。</p> <p>9 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部分は、フタル酸ジイソデシル、フタル酸ジイソノ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、乳幼児がなめることはできても口に入れられない部分にフタル酸ジイソデシル、フタル酸ジイソノニル又はフタル酸ジオクチルを 0.1%を超えて含有する場合にあっては、この限りでない。</p> <p>10～11 (省略)</p>	<p>第4 おもちゃ</p> <p>A おもちゃ又はその原材料の規格</p> <p>1～6 (省略)</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>9～10 (省略)</p>

3

4

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
<p>第3 器具及び容器包装</p> <p>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</p>	<p>第3 器具及び容器包装</p> <p>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</p>

<p>1～6（省略）</p> <p>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)又はフタル酸ブチルベンジルを用いて可塑化し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)又はフタル酸ブチルベンジ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。</p> <p>8 専ら乳幼児が用いる飲食器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、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。</p>	<p>1～6（省略）</p> <p>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っては、この限りでない。</p>
--	--

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19

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×月×日付け厚生労働省発食第××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 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会器具・容器包装部会について

2

3 1. 部会開催年月日

4 平成20年11月 5日

5 平成21年 2月13日

6 平成21年 4月10日

7 平成21年 6月 8日

8

9 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

10

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	カムラ ヨウコ	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	鰐淵 英機	ウニヅチ 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

(平成21年6月8日現在)

11

12

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 6 月 8 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 大妻女子大家政学部食物学科食安全学教室教授

(○: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	10
暴露状況	51
リスクの試算	63
検討課題	81
議論	91

1 **経緯**

2
3 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
4 いる化学物質である。

5 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、
6 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
7 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
8 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、ま
9 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、さらにフタル酸ジイソノ
10 ニル(DINP)の使用も正式に禁止した。また、油脂または脂肪性食品を含有する食品に接する器
11 具・容器包装については DEHP の使用を原則禁止した。

12
13 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
14 ものであって、更にポリ塩化ビニル製のもので、DINP、DEHP、フタル酸ジブチル(DBP)、フタ
15 ル酸ジイソデシル(DIDP)、フタル酸ジオクチル(DNOP)、フタル酸ブチルベンジル(BBP)のうち1
16 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
17 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
18 育児用品について、DEHP、DBP 及び BBP の使用を禁止し、更におもちゃ及び育児用品のう
19 ち口に入るものについては、DINP、DIDP 及び DNOP の使用も禁止するという指令が発布さ
20 れた。

21 また、米国では、2008 年 8 月、現在のEUとほぼ同様の法規制(おもちゃ・育児用品に対して
22 DEHP、DBP 及び BBP の使用を禁止し、さらに育児用品とおもちゃのうち口に入るものについ
23 て DINP、DIDP 及び DNOP も暫定的に使用を禁止するというもの)が成立し、2009 年 2 月 10
24 日から実施された。

25 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
26 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
27 を検討することとした。

1 **各国の規制**

2
3 1. 日本

4
5 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
6 ている。また、同法施行規則第 78 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
7 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
8 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
9 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
10 ルに関して使用を正式に禁止した。

11
12 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
13 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
14 とを本質とするおもちゃ、②アクセサリがん具、うつし絵、起きあがり、おめん、折り紙、がら
15 ながら、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、プロ
16 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
17 れている。

18 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
19 ニルを主成分とする合成樹脂を指定おもちゃの原材料として用いてはならないということで、
20 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、さらに乳幼児が口
21 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
22 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
23 値は 0.1% 以下となっている。

24 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
25 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
26 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
27 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
28 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。

29
30 我が国の現在の規制とその背景は以下のとおりである。

31 まず 1999 年度(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、当
32 該物質の弁当への移行の主たる原因が弁当の製造に使用した DEHP を含有したポリ塩化ビ
33 ニル製手袋であることが判明した。それを受け 2000 年(平成 12 年)6 月に開催された厚生省
34 食品衛生調査会毒性部会・器具容器包装合同部会の審議において、DEHP の耐容一日摂取
35 量(TDI)が、ラットへの精巢毒性及びマウスへの生殖発生毒性に基づいて設定された。その
36 結果、上記の検出データは、弁当 1 食分でほぼ DEHP の TDI と同程度の量であると評価され

1 たため、同年同月、直ちに、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
2 の使用を避けるよう関係業者に対して通知が出された。

3 更に、その後の厚生科学研究等によって、器具・容器包装について、油分を含む食品に
4 DEHP を含有するポリ塩化ビニル製製品が接触する場合の DEHP が食品に容易に移行する
5 ことがより明確になったこと、また、おもちゃについて、乳幼児の Mouthing 行動の実態調査や
6 おもちゃに頻用されている DINP を含むポリ塩化ビニル試験片の Chewing による溶出試験の
7 結果が報告されたため、厚生労働省 薬事・食品衛生審議会 食品衛生分科会 毒性・器具
8 容器包装合同部会にて DEHP 及び DINP について検討が行われ、2002 年 5 月にその結果は
9 部会報告として公表された。

10 毒性評価については、DEHP に対しては 2000 年の評価以降に整理した知見を中心に再整
11 理し、ラットへの精巣毒性及びマウスへの生殖発生毒性により TDI が設定された。DINP に対
12 してはラットへの 2 年間の混餌食試験で観察された一般毒性から TDI が設定された。

13 器具・容器包装については、①DEHP 含有ポリ塩化ビニル製手袋で総菜(切り干し大根、コ
14 ロッケ)等をつかむ実験から、脂溶性の媒体(油分)を経由して極めて短時間に DEHP が食品
15 に移行し、接触時間が長いほど移行量が大きくなること、②13%程度の DEHP を含有するポ
16 リ塩化ビニル製フィルムにおいても油分を想定した有機溶媒であるヘプタンによる溶出試験
17 で DEHP が溶出することが確認されたことから DEHP を含有するポリ塩化ビニル製品につい
18 て油分を含む食品と接触する使用は適当であるとは考えがたいとされた。

19 おもちゃについては、6-10ヶ月齢児のおしゃぶり、おもちゃ等の Mouthing 行動調査と成人
20 による DINP 含有試験片の Chewing による唾液中への DINP の溶出試験結果から、おもちゃ
21 による乳幼児の曝露量を試算した。しかし、乳幼児は「おしゃぶり」を長時間 Mouthing するこ
22 があること、口腔内の溶出にばらつきが大きく、かつ DINP が多量に溶出することがあること
23 が報告されていることから、安全性を厳しく評価し、次のように判断された。①おしゃぶりが
24 DEHPを含有するポリ塩化ビニル製であった場合、DEHP の TDI を超える曝露が生じる可能性
25 がある。②DINP についてはおしゃぶりに使用された場合、極端な条件では TDI を超える曝露
26 の可能性を否定しきれない。③また、おもちゃ(おしゃぶりを除く)のみを Mouthing する場合
27 も DEHP の曝露は TDI に達する可能性がある。

28 これらを受けて、2002 年 8 月に、食品衛生法で規定する器具及び容器包装並びに規定する
29 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
30 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が行われ、2003 年(平
31 成 15 年)8 月から施行された。

32 33 34 2. EU

35
36 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

1 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 2 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 3 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。 4 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 5 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 6 のので、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 7 の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、 8 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 9 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 10 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。

11 15 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 12 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 13 質やアレルギー性物質の使用が原則禁止された。 14

15 19 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、 20 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 21 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、 22 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。

23 24 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 25 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 26 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 27 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 28 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 29 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 30 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 31 ている。

32 33 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 34 いうものがあり、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・ 35 容器等への使用について具体的な制限が課されている。

36 37 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 38 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

1 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
2 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
3 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
4 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
5 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
6 量は 0.3mg/kg 以下と規定されている。

7 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
8 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、
9 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
10 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。
11 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、
12 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。

13 さらにフタル酸-n-デシル-n-オクチル(50w/w%)、フタル酸ジ-n-デシル (25w/w%)、
14 DNOP(25w/w%)の混合物については混合物合計の移行量を 5mg/kg 以下とする制限で使用
15 が認められている。

16
17
18 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、
19 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
20 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
21 遡る。

22 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
23 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
24 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
25 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、
26 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
27 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、③
28 DNOP、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。
29 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
30 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。

31 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
32 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、
33 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
34 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
35 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
36 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

1 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
2 かひとつ以上を含有するポリ塩化ビニル製のものに関連づけられるリスクは、フタル酸エステ
3 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、
4 フタル酸エステルの口内容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
5 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
6 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
7 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
8 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
9 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
10 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。

11 そして、1999 年 12 月、将来的には指令 76/769/EEC(危険な物質及び調製品の販売及び
12 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
13 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、
14 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
15 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
16 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
17 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。

18 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
19 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
20 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
21 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
22 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
23 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、
24 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
25 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
26 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
27 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
28 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
29 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
30 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
31 は厳しくないものであるべきである。

32 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
33 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
34 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
35 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
36 年 1 月から施行された。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36

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(特定のフタレートを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 日から施行された。

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・哺食を促進したり、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 により食品接触物質に使用される間接添加物(間接食品添加物)などとしての規制があり、DEHP については、21 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

1 対して、BBP 及びDINPについては、21 CFR 178.3740によって、重合物質中の可塑剤として、
2 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、
3 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
4 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
5 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、フタル酸ジベンジルを
6 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、フタル酸ジベン
7 ジルを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
8 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
9 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
10 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
11 限り室温で使用、ただしその量はポリマーの 43wt%以下とあり、また、DBP、DIDP 及び DNOP
12 については 21 CFR 177.26 により、繰り返し使用を目的とするゴム製品の可塑剤として、全量
13 がゴム製品の 30wt%以下であることとされている。

14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36

1 Reference

2 (日本)

3 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
4 の接触により健康を損なうおそれのあるおもちゃ)

5 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
6 月 2 日厚生労働省告示第 267 号にて一部改正。)

7 平成 14 年 8 月 2 日食発第 0802005 号厚生労働省医薬局食品保健部長通知

8 平成 14 年 8 月 2 日食基発第 0802001 号厚生労働省医薬局食品保健部基準課長通知

9 平成 12 年 6 月 14 日衛化第 31 号厚生省生活衛生局食品化学課長通知

10 平成 12 年 6 月 14 日衛化第 32 号厚生省生活衛生局食品化学課長通知

11 平成 14 年 5 月 29 日薬食審第 0529001 号厚生労働省 薬事・食品衛生審議会 食品衛生分
12 科会 毒性・器具容器包装合同部会報告について別添:器具及び容器包装の規格
13 基準の改正並びにおもちゃの規各基準の改正について.

14 (EU)

15 Council Directive 1976/769/EEC of 27 July 1976 on the approximation of laws, regulations
16 and administrative provisions of the Member States relating to restrictions on the
17 marketing and use of certain dangerous substances and preparations

18 Council Directive 1988/378/EEC of 3 May 1988 on the approximation of the laws of the
19 Member States concerning the safety of toys

20 Commission Decision 1999/815/EEC of 7 December 1999 adopting measures prohibiting the
21 placing on the market of toys and childcare articles intended to be placed in the
22 mouth by children under three years of age made of soft PVC containing one or more
23 of the substances DINP, DEHP, DBP, DIDP, DNOP and BBP

24 Directive 2005/84/EC of the European Parliament and of the Council of 14 December 2005
25 amending for the 22nd time Council Directive 76/769/EEC on the approximation of the
26 laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to
27 restrictions on the marketing and use of certain dangerous substances and
28 preparations (phthalates in toys and childcare articles)

29 Commission 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)

30 Commission Directive 2008/39/EC (2002/72/EC の改正指令)

31 (米国)

32 Consumer Product Safety Improvement Act of 2008 (Public Law 110-314, August 14, 2008):
33 Section 108: Prohibition on sale of certain products containing specified phthalates

34 21 CFR Part174—178 Indirect additives

35 21 CFR Part 181 Prior-Sanctioned Food Ingredients

トキシコキネティクスと毒性

目次

1		
2		
3	Di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP).....	11
4	1. トキシコキネティクス.....	11
5	2. 一般毒性.....	12
6	3. 生殖毒性.....	13
7	4. 発生毒性.....	16
8	5. その他.....	16
9	Butyl Benzyl Phthalate (BBP).....	18
10	1. トキシコキネティクス.....	18
11	2. 一般毒性.....	18
12	3. 生殖毒性.....	19
13	4. 発生毒性.....	21
14	Di- <i>n</i> -Butyl Phthalate (DBP).....	23
15	1. トキシコキネティクス.....	23
16	2. 一般毒性.....	23
17	3. 生殖毒性.....	23
18	4. 発生毒性.....	25
19	5. その他.....	26
20	Diisononyl Phthalate (DINP).....	27
21	1. トキシコキネティクス.....	27
22	2. 一般毒性.....	27
23	3. 生殖毒性.....	28
24	4. 発生毒性.....	28
25	Didodecyl Phthalate (DIDP).....	31
26	1. トキシコキネティクス.....	31
27	2. 一般毒性.....	31
28	3. 生殖毒性.....	32
29	4. 発生毒性.....	32
30	D- <i>n</i> -octyl phthalate (DNOP).....	34
31	1. トキシコキネティクス.....	34
32	2. 一般毒性.....	34
33	3. 生殖毒性.....	34
34	4. 発生毒性.....	35
35	まとめ.....	36
36	Reference.....	39

1 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、
2 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。

10 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。

18 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にとどめることとした。

26 Di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP)

28 1. トキシコキネティクス

29 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)。

1 DEHPの加水分解酵素活性は唾液、消化管内容物、また消化管組織に存在している。消化
2 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
3 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
4 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
5 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
6 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
7 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
8 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
9 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、
10 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
11 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
12 セットと同じ程度であることを示唆している。

13 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
14 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
15 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
16 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
17 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
18 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)。

19 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
20 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
21 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
22 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
23 代謝物の約80%がグルクロニドであった(Peck and Albro 1982)。

24 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
25 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、
26 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
27 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、
28 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
29 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
30 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
31 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
32 が必要であるとしている(NTP 2006)。

33

34 2. 一般毒性

35 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
36 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)。

1 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
2 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
3 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
4 al. 1997)。

5 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
6 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
7 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
8 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
9 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
10 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
11 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
12 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
13 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
14 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
15 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
16 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
17 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
18 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
19 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
20 された(Akingbemi et al. 2001; Akingbemi et al. 2004)。

21 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,
22 146.6, 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
23 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:
24 36.1mg/kg)と判断された(Moore 1996)。

25 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
26 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
27 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
28 性があると分類出来ない)と判定している(IARC 2000)。

30 3. 生殖毒性

31 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
32 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
33 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
34 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)。

35 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、
36 300、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

1 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
2 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
3 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ため、F₁ で実験を終了した。
4 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、
5 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。
6 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
7 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
8 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
9 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
10 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
11 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
12 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
13 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
14 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
15 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、
16 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、
17 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、
18 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
19 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
20 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
21 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
22 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
23 (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
24 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
25 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
26 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
27 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
28 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
29 (3-5 mg/kg) とした(NTP 2006)。

30 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
31 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産率の低下を認め
32 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.
33 1987)。

34 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
35 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
36 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

1 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
2 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
3 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
4 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
5 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
6 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
7 成減少の生じることが推定される。

8 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
9 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
10 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
11 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
12 こともまた適切であると考えられる(Koizumi et al. 2001)。

13 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
14 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
15 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/
16 chemi/end/speed98/speed98-19.pdf](http://www.env.go.jp/chemi/end/speed98/speed98-19.pdf))。

17 なお、DEHP を含む複数のフタル酸を投与してその影響を検討したいくつかの研究が報告
18 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
19 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
20 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
21 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
22 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
23 が認められた(Howdeshell et al. 2007)。

24 BBP、DBP、DEHP、DEP、DiBP、DPP のテストステロン生成に対する複合作用を調べるた
25 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
26 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は最高投与量とし 300
27 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
28 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)。

29 BBP、DBP、DEHP、vinclozolin、procymidone、prochloraz、linuron のテストステロン生成に
30 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
31 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
32 mg/kg)、vinclozolin (15 mg/kg)、procymidone (15 mg/kg)、prochloraz (35 mg/kg)、linuron (20
33 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
34 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、
35 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
36 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

1 は相加的であった(Rider et al. 2008)。

2 Wistar ラットの妊娠 13-21 日に DEHP 単独(150mg/kg)、DBP 単独(100、500mg/kg)、また
3 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
4 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。
5 DEHP+DBP の混合投与は、精細管の径の減少や、原生殖細胞の多角細胞化などを引き起こ
6 したが、単独投与では認められなかった(Martino-Andrade et al. 2008)。

7
8
9 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
10 (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
11 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
12 児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.
13 2000)。また、DEHP(MEHP)暴露 が子宮内膜症(Cobellis et al. 2003; Reddy et al. 2006)や在胎
14 期間の短縮(Latini et al. 2003)と関連しているという報告もある。

15 16 4. 発生毒性

17 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
18 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
19 認められ、NOAELは70mg/kgとされた(Shiota et al. 1980; Shiota and Nishimura 1982)。CD-1
20 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%
21 (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
22 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%)
23 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
24 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
25 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
26 (<http://www.env.go.jp/chemi/end/speed98/speed98-19.pdf>)。

27
28 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
29 器官の発達の間に関連性があることが最近報告された(Swan 2008)。

30 31 5. その他

32 DEHP を周産期の Nc/Nga マウスに 100 μ g/匹の用量で腹腔内投与し、生後 8 週の雄の児
33 の耳にアレルゲンを注射したところ、アレルギ-反応が増加したとの報告が有る(Yanagisawa
34 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
35 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-との関
36 係にも注意しておく必要があると思われる。

1 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
2 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
3 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
4 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($10\mu\text{M}$
5 $=3.9\text{mg/kg}$)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
6 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
7 ない」とされている。

8

1 Butyl Benzyl Phthalate (BBP)

3 1. トキシコキネティクス

4 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
5 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
6 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
7 (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
8 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
9 (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
10 抱合の後、尿中に排出される(Erickson 1965; Eigenberg et al. 1986; Mikuriya et al. 1988)。ラッ
11 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
12 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。
13 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
14 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
15 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
16 も応用できるものと考えられる。

18 2. 一般毒性

19 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
20 と考えられる(IPCS (WHO) 1999)。

21 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
22 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
23 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
24 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
25 されている。貧血は500 mg/kg以上の投与でみられた。381 mg/kgの投与では脾臓に影響が
26 みられ、脾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
27 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
28 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
29 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。

30 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
31 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)、
32 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
33 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.
34 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
35 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つ
36 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

1 を根拠にLOAEL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
2 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
3 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
4 官であると示唆された。

5 BBPを含むフタル酸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
6 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
7 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.
8 1999)。

9 10 3. 生殖毒性

11 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
12 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、
13 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
14 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
15 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
16 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)－
17 446 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
18 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.
19 2004)。

20 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
21 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
22 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
23 ら投与)において、精巣・精巣上体・精嚢への影響が500 mg/kgの投与でF₁ラットの思春期以
24 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でみられた
25 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
26 物のMBuPの胎内曝露や新生児曝露が、後の生殖に関連するとされる報告(Wine et al. 1997;
27 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
28 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
29 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
30 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
31 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
32 (NTP 1997; Nagao et al. 2000)。

33 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
34 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
35 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
36 は100mg/kgと判断された。

1 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
2 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
3 与で流涎、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、
4 400mg/kg で受胎率の低下と雄の包皮分離に遅延がみられた。NOAEL は 100mg/kg 未満と
5 された (<http://www.meti.go.jp/report/downloadfiles/g30701d46j.pdf>)。また、環境省は、BBP
6 (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
7 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
8 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
9 (<http://www.env.go.jp/chemi/end/speed98/speed98-19.pdf>)。

10 なお、BBP を含む複数のフタル酸を投与して際の複合影響について検討した以下の研究
11 が報告されている。

12 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
13 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
14 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。
15 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
16 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
17 殖器の奇形や生殖器官や組織の重量と有意に相関していた(Hotchkiss et al. 2004)。

18 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
19 (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
20 相加的に増加した。また、vinclozolin (50 mg/kg) + procymidone (50 mg/kg)、DBP
21 (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
22 が認められた[(Hotchkiss ら、出版予定)、(Gray et al. 2006; Howdeshell et al. 2008a; Rider et
23 al. 2009)より要旨入手可]。

24 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
25 (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
26 用を調べるた研究で、胎児のテストステロン生成は相加的に減少した((Howdeshell et al.
27 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、
28 DBP、DEHP、vinclozolin、procymidone、prochloraz、linuron 投与した研究で、AGD の減少や
29 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)。
30

31 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
32 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)
33 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
34 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
35 症と関連しているという報告もある(Reddy et al. 2006)。
36

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、FSHL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ため、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ボ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日の死亡数が多くなっており、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 μ g/kg; 3 ppm:0.540 μ g/kg)や混餌投与試験(1 ppm: 0.11 μ g/kg; 3 ppm: 0.34 μ g/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

1 れるAGDの減少がみられたことから、50 mg/kgと判断された。

2 なお、経済産業省の報告 (<http://www.meti.go.jp/report/downloadfiles/g30701d46j.pdf>) に
3 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
4 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
5 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,
6 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
7 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
8 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
9 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
10 している(<http://www.env.go.jp/chemi/end/speed98/speed98-19.pdf>)。

11

12 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
13 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、
14 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
15 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)。

16

17 その他

18 IPCSの評価では、BBPの遺伝毒性は明らかに陰性であるが、二次的な影響であると考えら
19 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)。

1 Di-*n*-Butyl Phthalate (DBP)

2

3 1. トキシコキネティクス

4 DBP は、げっ歯類に経口投与すると、小腸に分泌される腓りパーゼにより、モノエステル体
5 である monobutyl phthalate (MBuP)に急速に加水分解される (Rowland et al. 1977)。このモノ
6 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
7 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
8 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
9 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。

10 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
11 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
12 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)。

13 妊娠 14 日に ¹⁴C-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
14 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
15 代謝物は MBuP であった。

16 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、
17 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
18 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、
19 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。

20

21 2. 一般毒性

22 DBP の急性毒性は弱く、ラットにおける経口 LD₅₀ は 8,000~20,000 mg/kg であることが報告
23 されている (IPCS (WHO) 1997)。

24 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
25 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
26 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
27 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
28 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
29 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
30 142 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
31 い。

32

33 3. 生殖毒性

34 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
35 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
36 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

1 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
2 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
3 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
4 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
5 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
6 は、F₁ 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
7 巢上体の欠損・発育不全、精巢の精子細胞数の低下や間細胞過形成、さらには交尾率/受
8 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
9 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
10 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
11 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
12 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
13 et al. 1999)。妊娠期及び受乳期のみにも母体を介して暴露された F₁ 動物においても、尿生殖器
14 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
15 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
16 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
17 後 3 ヶ月時に剖検を行ったところ、低頻度であるものの、ライディツヒ細胞の増殖性変化 (過
18 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
19 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、
20 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
21 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
22 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
23 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
24 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。

25 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
26 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
27 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
28 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
29 は、500 mg/kg 以上の投与群で出産率及び同腹児数の顕著な低下がみられ、DBP は妊娠中
30 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
31 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
32 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、
33 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。

34 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
35 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、
36 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

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

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

4 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
5 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
6 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
7 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
8 る((Howdeshell et al. 2007); DEHP の項参照)。

9 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
10 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;
11 Howdeshell et al. 2008a)より入手可]

12 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
13 (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
14 用を調べるた研究で、胎児のテストステロン生成は相加的に減少した((Howdeshell et al.
15 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、
16 DBP、DEHP、vinclozolin、procymidone、prochloraz、linuron 投与した研究で、AGD の減少や
17 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)。

18 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
19 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
20 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
21 照)。

22
23 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
24 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
25 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
26 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
27 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
28 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
29 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
30 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
31 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
32 告もある(Reddy et al. 2006)。

33 34 35 4. 発生毒性

36 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

1 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.
2 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
3 与群の雄児で停留睪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
4 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
5 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
6 (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
7 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)。

8 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、
9 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.
10 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
11 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
12 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
13 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。

14 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
15 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
16 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
17 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
18 関する NOAEL は得られていない(Shiota et al. 1980; Shiota and Nishimura 1982)。しかし、マ
19 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
20 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
21 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。

22
23 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
24 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、
25 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
26 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)。
27
28

29 5. その他

30 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、
31 DBP は遺伝毒性を示さないと結論されている(IPCS (WHO) 1997)。
32

1 Diisononyl Phthalate (DINP)

2

3 1. トキシコキネティクス

4 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、
5 フタル酸モノイソノニル (MINP) として速やかに吸収され、蓄積せず糞尿に排出された
6 (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
7 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
8 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
9 1983a)。

10

11 2. 一般毒性

12 13 週間、成熟マーモセットに 0、100、500、2,500 mg/kg を強制経口投与したところ、高用量
13 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。

14 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
15 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
16 al. 2000)。

17 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
18 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
19 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
20 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
21 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、
22 DINP では高用量でも精巣影響は認められなかった。

23 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
24 (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
25 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、
26 36、109、442、885 mg/kg)(Moore 1998b)、B6C3F1 マウスに DINP-1 を投与した試験(雄:0、
27 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
28 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
29 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
30 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
31 増殖に関する生化学的変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
32 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
33 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
34 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
35 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
36 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

1 742 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
2 733 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
3 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
4 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
5 NOAEL は雄で 276 mg/kg、雌で 112 mg/kg であった。

6 7 3. 生殖毒性

8 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
9 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
10 量設定試験ではラットに 0、0.5、1.0、1.5%の DNP-1 が F₀ 雄では交配前 10 週から交配後まで、
11 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
12 ットに 0、0.2、0.4、0.8%の DNP-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
13 配前 10 週から妊娠授乳期を通して産後 21 日まで、F₁ 雄では生後 21 日から交配を通して
14 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
15 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
16 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
17 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
18 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
19 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。
20 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
21 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
22 1,694 mg/kg であった。しかし、この試験では他のフタル酸類で高感受性を示す生殖発生指標
23 が評価されていないことを考慮する必要がある。

24 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
25 日から産後 10 日まで 0、4,000、20,000 ppm の DNP-2 を混餌投与し、児のプロゲステロン受
26 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
27 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
28 である。

29 30 4. 発生毒性

31 ラットによる出生前発生毒性については、妊娠 6~15 日に DNP を強制経口投与し、妊娠
32 20~21 日に胎児を検査した 2 試験がある。

33 Wistar ラット(10 匹/群)に 0、40、200、1,000 mg/kg の DNP-1、DNP-2(CAS 28553-12-0)、
34 DNP-3(CAS 番号は DNP-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
35 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、
36 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

1 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
2 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
3 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
4 (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
5 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
6 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
7 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
8 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
9 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
10 性成熟の評価はできない。

11 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、
12 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
13 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
14 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
15 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
16 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
17 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
18 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
19 は設定できない。

20 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
21 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
22 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
23 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
24 なく、用量の mg/kg 換算は不明である。

25 DINP の代謝物を含むイソノニ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
26 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
27 1997)。妊娠期死亡が高用量(1,440 mg/kg)でみられ、イソノニル基の分岐度がより高い場合
28 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 以上でみられが、
29 720 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。
30 これらより、DINP の NOAEL より低用量では、代謝物のイソノニルアルコールによる母体毒性
31 や発生毒性は発現しないと考えられる。

32 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、
33 児の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)。

34

35 その他

36 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

- 1 であることが確認されている。

1 Didodecyl Phthalate (DIDP)

2

3 1. トキシコキネティクス

4 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
5 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
6 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
7 謝の飽和が示唆された。

8 尿中に検出される主な代謝物はフタル酸とモノエステル体の側鎖酸化物であり、DIDP、
9 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。

10 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
11 日後に、臓器中に検出される DIDP は 1%以下である(General Motors Corporation 1983)。

12 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)。
13 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
14 りさらに少ないと想定される(Scott et al. 1987)。

15 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
16 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
17 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
18 1981)。

19

20 2. 一般毒性

21 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
22 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
23 いた 90 日間(Hazleton Laboratories 1968b)の混餌投与試験が実施されている。

24 BASF による 28 日間試験(BASF 1969a)以外では、精巢の病理検査が実施されているが、
25 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
26 (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
27 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
28 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)、
29 686(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
30 織学的変化が認められた(Hazleton Laboratories 1968b)。F344 雄ラット 28 日間試験(Lake et
31 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
32 (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
33 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。

34 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
35 れた以外には変化は認められなかった(General Motors Research Laboratories 1981)。

36 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張およ

1 び空砲化が認められ、NOAEL は、15mg/kg(雄)であった。精巣に障害は認められなかった
2 (Hazelton Laboratories 1968a)。

3 4 3. 生殖毒性

5 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
6 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
7 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
8 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
9 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
10 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:
11 427-929 mg/kg、雌: 508-927 mg/kg)であった。

12 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
13 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.
14 1997; Zacharewski et al. 1998)。

15 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。

16 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
17 角質化の増加を引き起こさない(Zacharewski et al. 1998)。

18 上記 2 世代試験において DIDP0.4%(295 mg/kg)までを投与された親ラットから生まれた雄
19 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
20 では抗アンドロゲン作用は示されない(Hushka et al. 2001)。

21 22 4. 発生毒性

23 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
24 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
25 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
26 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
27 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
28 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。

29 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
30 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、
31 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
32 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
33 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
34 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
35 増加より発生毒性の NOAEL を 100 mg/kg と判断している。

36 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

1 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
2 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
3 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
4 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
5 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
6 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
7 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
8 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
9 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
10 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
11 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.
12 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
13 期:38-44、授乳期:52-114 m g/kg)であった。

14

15 その他

16 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
17 とが確認されている。

1 D-*n*-octyl phthalate (DNOP)

2

3 1. トキシコキネティクス

4 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
5 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
6 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
7 1,066 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 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、
8 血中、精巣においてモノオクチルフタル酸が検出される(Oishi and Hiraga 1980)。ラットに 0.2
9 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
10 ノエステル体に由来する(Albro and Moore 1974)。DNOP の代謝物として生成する *n*-オクタノ
11 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。

12

13 2. 一般毒性

14 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)
15 であった(CMA 1999)。

16 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,
17 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
18 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
19 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、
20 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
21 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
22 認められた。精巣への影響は認められなかった(Hinton et al. 1986)。

23 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
24 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)。
25 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
26 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
27 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、
28 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
29 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
30 ける NOAEL は、雄 36.8、雌 40.8 mg/kg であった(Poon et al. 1997)。

31

32 3. 生殖毒性

33 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)、
34 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)、
35 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
36 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、

1 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、
2 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。

3 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
4 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
5 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
6 胞やセルトリ細胞への影響は報告されていない(Gray and Beaman 1984)。

7 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*
8 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
9 認められていない(Zacharewski et al. 1998)。

10

11 4. 発生毒性

12 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
13 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
14 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
15 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)。

16 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
17 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
18 に出産したが、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
19 al. 1987)。

20 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
21 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
22 (Gulati et al. 1985; Heindel et al. 1989)。

23 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
24 (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
25 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
26 の影響は認められなかった(Hellwig and Jackh 1997)。

27

28 5. その他

29 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
30 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
31 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
32 CHO 細胞による HPRT locus 試験では陰性の結果であった。

1 まとめ

2 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
3 (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
4 フタル酸は経口投与においてはほとんどが腓リパーゼや小腸リパーゼによりモノエステル体
5 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
6 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、
7 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
8 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
9 が認められる。BBP では膵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、
10 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
11 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
12 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
13 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
14 発することが示されている。

15 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
16 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
17 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
18 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。

19
20 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
21 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、
22 500 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
23 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
24 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*
25 *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
26 性結果が報告されている。

27
28 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、
29 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
30 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
31 量の 120-151 mg/kg から認められている(Agarwal et al. 1985; Hammond et al. 1987; NTP
32 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;
33 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
34 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
35 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
36 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

1 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
2 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張および空砲
3 化が認められ、NOAEL は 15mg/kg(雄)であった(Hazeltan Laboratories 1968a)。幼若ラットは
4 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
5 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、
6 NOAEL は 1 mg/kg と判断された(Akingbemi et al. 2001; Akingbemi et al. 2004)。BBP の投与
7 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
8 り(Agarwal et al. 1985; Hammond et al. 1987; NTP 1997)、また DBP の投与では、720 mg/kg
9 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
10 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
11 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;
12 Kurata et al. 1998; Tomonari et al. 2006)。

13 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
14 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
15 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
16 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
17 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
18 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
19 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
20 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
21 を設定することが出来なかった(Lee et al. 2004)。

22 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
23 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)。
24 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
25 毒性の NOAEL は、0.8%(雄: 427-929 mg/kg、雌: 508-927 mg/kg)であった(Waterman et al.
26 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
27 (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
28 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
29 もの、生殖毒性の NOAEL は、ラットで 350(403) mg/kg と考えられる。

30 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
31 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
32 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
33 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
34 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
35 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
36 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

1 は設定できなかつた(Waterman et al. 2000)が、妊娠 SD ラットに DINP-1 を投与した実験で、
2 500 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
3 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つたが、
4 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%
5 (妊娠期:38-44、授乳期:52-114 m g/kg)であつた(Hushka et al. 2001)。DNOP を用いたラット
6 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、
7 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
8 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
9 et al. 1989)。

10
11 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
12 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や、遊離の
13 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
14 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
15 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
16 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。

17 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
18 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.
19 1987; Duty et al. 2003; Hauser et al. 2006; Pan et al. 2006; Zhang et al. 2006)、否定する結果
20 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
21 (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
22 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
23 濃度と児の精巣停留に因果関係は示されなかつたが、MBuP濃度やMINP濃度と児のテストス
24 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
25 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
26 al. 2005)。さらに最近、妊婦のフタル酸類の代謝物の量と男児の生殖器官の発達に有意な
27 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
28 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
29 内であつたとの報告もある(Hack et al. 2002; Rais-Bahrami et al. 2004)。

30

1 Reference

- 2 Agarwal, D. K., R. R. Maronpot, J. C. t. Lamb and W. M. Kluwe (1985) Adverse effects of butyl
3 benzyl phthalate on the reproductive and hematopoietic systems of male rats.
4 Toxicology, 35, 189-206.
- 5 Akingbemi, B. T., R. Ge, G. R. Klinefelter, B. R. Zirkin and M. P. Hardy (2004) Phthalate-induced
6 Leydig cell hyperplasia is associated with multiple endocrine disturbances.
7 Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,
8 101, 775-780.
- 9 Akingbemi, B. T., R. T. Youker, C. M. Sottas, R. Ge, E. Katz, G. R. Klinefelter, B. R. Zirkin and M.
10 P. Hardy (2001) Modulation of rat Leydig cell steroidogenic function by
11 di(2-ethylhexyl)phthalate. Biol Reprod, 65, 1252-9.
- 12 Albro, P. W. and B. Moore (1974) Identification of the metabolites of simple phthalate diesters
13 in rat urine. J Chromatogr, 94, 209-18.
- 14 Albro, P. W. and R. O. Thomas (1973) Enzymatic hydrolysis of di-(2-ethylhexyl) phthalate by
15 lipases. Biochim Biophys Acta, 306, 380-90.
- 16 Arther D. Little Inc. (1983) "Report to the Chemical Manufactures Association, part I, CMA
17 REF: PE-18.0-PK-ADL."
- 18 Ashby, J., H. Tinwell, P. A. Lefevre, J. Odum, D. Paton, S. W. Millward, S. Tittensor and A. N.
19 Brooks (1997) Normal sexual development of rats exposed to butyl benzyl phthalate
20 from conception to weaning. Regul Toxicol Pharmacol, 26, 102-18.
- 21 Astill, B. D. (1989) Metabolism of DEHP: effects of prefeeding and dose variation, and
22 comparative studies in rodents and the cynomolgus monkey (CMA studies). Drug
23 Metab Rev, 21, 35-53.
- 24 BASF (1969a) "Bericht uber den 28-tage-ratten Futterungsversuch mit PALATINOL Z."
25 BASF (1969b) "German Studies for DIDP. Bericht uber den
26 90-tage-ratten-Futterungsversuch mit PALATINOL Z."
- 27 BASF (1992) "Study on the oral toxicity of dibutyl phthalate in Wistar rats. Administration via
28 the diet over 3 months. 31S0449//89020: Eastman Kodak Company."
- 29 Bayer AG. (1998) "Developmental reproduction study in Wistar rats with application in the
30 diet or drinking water 28215."
- 31 BIBRA (1985) A 21-day feeding study of diisononyl phthalate to rats: effects on the liver and
32 liver lipids. Unpublished Laboratory Report, Report No 0495/6/85, from the British
33 Industrial Biological Research Association submitted to Chemical Manufacturers
34 Association.
- 35 CMA.(1999) "Comments of the Chemical Manufacturers Association phthalate esters panel in
36 response to request for public input on seven phthalate esters. FR Doc. 99-9484.

- 1 Washington, DC: Chemical Manufacturers Association.,”
- 2 Cobellis, L., G. Latini, C. De Felice, S. Razzi, I. Paris, F. Ruggieri, P. Mazzeo and F. Petraglia
3 (2003) High plasma concentrations of di-(2-ethylhexyl)-phthalate in women with
4 endometriosis. *Hum Reprod*, 18, 1512-5.
- 5 Colon, I., D. Caro, C. J. Bourdony and O. Rosario (2000) Identification of phthalate esters in
6 the serum of young Puerto Rican girls with premature breast development. *Environ*
7 *Health Perspect*, 108, 895-900.
- 8 Dostal, L. A., R. E. Chapin, S. A. Stefanski, M. W. Harris and B. A. Schwetz (1988) Testicular
9 toxicity and reduced Sertoli cell numbers in neonatal rats by di(2-ethylhexyl)phthalate
10 and the recovery of fertility as adults. *Toxicol Appl Pharmacol*, 95, 104-21.
- 11 Duty, S. M., R. M. Ackerman, A. M. Calafat and R. Hauser (2005) Personal care product use
12 predicts urinary concentrations of some phthalate monoesters. *Environ Health*
13 *Perspect*, 113, 1530-5.
- 14 Duty, S. M., M. J. Silva, D. B. Barr, J. W. Brock, L. Ryan, Z. Chen, R. F. Herrick, D. C. Christiani
15 and R. Hauser (2003) Phthalate exposure and human semen parameters. *Epidemiology*,
16 14, 269-77.
- 17 Eigenberg, D. A., H. P. Bozigian, D. E. Carter and I. G. Sipes (1986) Distribution, excretion, and
18 metabolism of butylbenzyl phthalate in the rat. *J Toxicol Environ Health*, 17, 445-56.
- 19 Elsis, A. E., D. E. Carter and I. G. Sipes (1989) Dermal absorption of phthalate diesters in rats.
20 *Fundam Appl Toxicol*, 12, 70-7.
- 21 Ema, M., H. Amano, T. Itami and H. Kawasaki (1993) Teratogenic evaluation of di-n-butyl
22 phthalate in rats. *Toxicol Lett*, 69, 197-203.
- 23 Ema, M., A. Harazono, E. Miyawaki and Y. Ogawa (1996a) Developmental toxicity of
24 mono-n-benzyl phthalate, one of the major metabolites of the plasticizer n-butyl
25 benzyl phthalate, in rats. *Toxicol Lett*, 86, 19-25.
- 26 Ema, M., T. Itami and H. Kawasaki (1991) Evaluation of the embryoletality of butyl benzyl
27 phthalate by conventional and pair-feeding studies in rats. *J Appl Toxicol*, 11, 39-42.
- 28 Ema, M., T. Itami and H. Kawasaki (1992) Teratogenic evaluation of butyl benzyl phthalate in
29 rats by gastric intubation. *Toxicol Lett*, 61, 1-7.
- 30 Ema, M., R. Kurosaka, H. Amano and Y. Ogawa (1994) Embryoletality of butyl benzyl phthalate
31 during early pregnancy in rats. *Reprod Toxicol*, 8, 231-6.
- 32 Ema, M., R. Kurosaka, H. Amano and Y. Ogawa (1995) Developmental toxicity evaluation of
33 mono-n-butyl phthalate in rats. *Toxicol Lett*, 78, 101-6.
- 34 Ema, M., R. Kurosaka, A. Harazono, H. Amano and Y. Ogawa (1996b) Phase specificity of
35 developmental toxicity after oral administration of mono-n-butyl phthalate in rats.
36 *Arch Environ Contam Toxicol*, 31, 170-6.

- 1 Ema, M., E. Miyawaki and K. Kawashima (1998) Further evaluation of developmental toxicity of
2 di-n-butyl phthalate following administration during late pregnancy in rats. *Toxicol*
3 *Lett*, 98, 87-93.
- 4 Erickson, N. (1965) The metabolism of diphenyl phthalate and butylbenzyl phthalate in the
5 beagle dog. *Dissertation Abstracts*, 26, 3014-3015.
- 6 Field, E., C. Price, M. Marr and C. Myers. (1989) "Developmental toxicity evaluation of butyl
7 benzyl phthalate (CAS No. 85-68-7) administered in feed to CD rats on gestational
8 days 6 to 15 NTP-89-246."
- 9 Foster, P. M., J. R. Foster, M. W. Cook, L. V. Thomas and S. D. Gangolli (1982) Changes in
10 ultrastructure and cytochemical localization of zinc in rat testis following the
11 administration of di-n-pentyl phthalate. *Toxicol Appl Pharmacol*, 63, 120-32.
- 12 Foster, P. M., L. V. Thomas, M. W. Cook and S. D. Gangolli (1980) Study of the testicular
13 effects and changes in zinc excretion produced by some n-alkyl phthalates in the rat.
14 *Toxicol Appl Pharmacol*, 54, 392-8.
- 15 General Motors Corporation. (1983) "Effect of dose on di-isodecyl phthalate disposition in
16 rats 878213821. Warren, MI: U.S. Environmental Protection Agency,."
- 17 General Motors Research Laboratories. (1981) "Toxicity and fate of di-isodecyl phthalate
18 following the inhalation exposure in rats 878210881. Warren, Michigan."
- 19 Gray, L. E., Jr., J. Laskey and J. Ostby (2006a) Chronic di-n-butyl phthalate exposure in rats
20 reduces fertility and alters ovarian function during pregnancy in female Long Evans
21 hooded rats. *Toxicol Sci*, 93, 189-95.
- 22 Gray, L. E., Jr., V. S. Wilson, T. Stoker, C. Lambright, J. Furr, N. Noriega, K. Howdeshell, G. T.
23 Ankley and L. Guillette (2006b) Adverse effects of environmental antiandrogens and
24 androgens on reproductive development in mammals. *Int J Androl*, 29, 96-104;
25 discussion 105-8.
- 26 Gray, L. E., Jr., C. Wolf, C. Lambright, P. Mann, M. Price, R. L. Cooper and J. Ostby (1999)
27 Administration of potentially antiandrogenic pesticides (procymidone, linuron,
28 iprodione, chlozolinate, p,p'-DDE, and ketoconazole) and toxic substances (dibutyl-
29 and diethylhexyl phthalate, PCB 169, and ethane dimethane sulphonate) during sexual
30 differentiation produces diverse profiles of reproductive malformations in the male rat.
31 *Toxicol Ind Health*, 15, 94-118.
- 32 Gray, T. J. and J. A. Beaman (1984) Effect of some phthalate esters and other testicular
33 toxins on primary cultures of testicular cells. *Food Chem Toxicol*, 22, 123-31.
- 34 Gray, T. J., I. R. Rowland, P. M. Foster and S. D. Gangolli (1982) Species differences in the
35 testicular toxicity of phthalate esters. *Toxicol Lett*, 11, 141-7.
- 36 Gulati, D., R. Chambers, S. Shaver, P. Sabehrwal and J. Lamb. (1985) "Di-n-octyl phthalate

- 1 reproductive and fertility assessment in CD-1 mice when administered in feed.
2 Research Triangle Park: National Toxicology Program.”
- 3 Hack, M., D. J. Flannery, M. Schluchter, L. Cartar, E. Borawski and N. Klein (2002) Outcomes in
4 young adulthood for very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med*, 346, 149-57.
- 5 Hall, M., A. Matthews, L. Webley and R. Harling (1999) Effects of di-isononyl phthalate (DINP)
6 on peroxisomal markers in the marmoset-DINP is not a peroxisome proliferator. *J*
7 *Toxicol Sci*, 24, 237-44.
- 8 Hammond, B. G., G. J. Levinkas, E. C. Robinson and F. R. Johannsen (1987) A review of the
9 subchronic toxicity of butyl benzyl phthalate. *Toxicol Ind Health*, 3, 79-98.
- 10 Hardin, B. D., R. L. Schuler, J. R. Burg, G. M. Booth, K. P. Hazelden, K. M. MacKenzie, V. J.
11 Piccirillo and K. N. Smith (1987) Evaluation of 60 chemicals in a preliminary
12 developmental toxicity test. *Teratog Carcinog Mutagen*, 7, 29-48.
- 13 Harris, C. A., P. Henttu, M. G. Parker and J. P. Sumpter (1997) The estrogenic activity of
14 phthalate esters in vitro. *Environ Health Perspect*, 105, 802-11.
- 15 Hauser, R., J. D. Meeker, S. Duty, M. J. Silva and A. M. Calafat (2006) Altered semen quality in
16 relation to urinary concentrations of phthalate monoester and oxidative metabolites.
17 *Epidemiology*, 17, 682-91.
- 18 Hauser, R., J. D. Meeker, N. P. Singh, M. J. Silva, L. Ryan, S. Duty and A. M. Calafat (2007) DNA
19 damage in human sperm is related to urinary levels of phthalate monoester and
20 oxidative metabolites. *Hum Reprod*, 22, 688-95.
- 21 Hazelton Laboratories. (1968a) “13-Week Dietary Administration – Dogs Plasticizer (DIDP) –
22 Final Report Project No. 161-168. Clarksville, MD: W.R. Grace and Company.”
- 23 Hazelton Laboratories. (1968b) “Three-Month Dietary Administration – Albino Rats DIDP –
24 FDA Grade (Plasticiser) submitted to Dewey and Almy Chemical Division, WR Grace
25 and Company.”
- 26 Heindel, J. J., D. K. Gulati, R. C. Mounce, S. R. Russell and J. C. t. Lamb (1989) Reproductive
27 toxicity of three phthalic acid esters in a continuous breeding protocol. *Fundam Appl*
28 *Toxicol*, 12, 508-18.
- 29 Hellwig, J., H. Freudenberger and R. Jackh (1997) Differential prenatal toxicity of branched
30 phthalate esters in rats. *Food Chem Toxicol*, 35, 501-12.
- 31 Hellwig, J. and R. Jackh (1997) Differential prenatal toxicity of one straight-chain and five
32 branched-chain primary alcohols in rats. *Food Chem Toxicol*, 35, 489-500.
- 33 Hinton, R. H., F. E. Mitchell, A. Mann, D. Chescoe, S. C. Price, A. Nunn, P. Grasso and J. W.
34 Bridges (1986) Effects of phthalic acid esters on the liver and thyroid. *Environ Health*
35 *Perspect*, 70, 195-210.
- 36 Hotchkiss, A. K., L. G. Parks-Saldutti, J. S. Ostby, C. Lambright, J. Furr, J. G. Vandenberg

- 1 and L. E. Gray, Jr. (2004) A mixture of the "antiandrogens" linuron and butyl benzyl
2 phthalate alters sexual differentiation of the male rat in a cumulative fashion. Biol
3 Reprod, 71, 1852-61.
- 4 Howdeshell, K. L., J. Furr, C. R. Lambright, C. V. Rider, V. S. Wilson and L. E. Gray, Jr. (2007)
5 Cumulative effects of dibutyl phthalate and diethylhexyl phthalate on male rat
6 reproductive tract development: altered fetal steroid hormones and genes. Toxicol Sci,
7 99, 190-202.
- 8 Howdeshell, K. L., C. V. Rider, V. S. Wilson and L. E. Gray, Jr. (2008a) Mechanisms of action of
9 phthalate esters, individually and in combination, to induce abnormal reproductive
10 development in male laboratory rats. Environ Res, 108, 168-76.
- 11 Howdeshell, K. L., V. S. Wilson, J. Furr, C. R. Lambright, C. V. Rider, C. R. Blystone, A. K.
12 Hotchkiss and L. E. Gray, Jr. (2008b) A mixture of five phthalate esters inhibits fetal
13 testicular testosterone production in the sprague-dawley rat in a cumulative,
14 dose-additive manner. Toxicol Sci, 105, 153-65.
- 15 Hushka, L. J., S. J. Waterman, L. H. Keller, G. W. Trimmer, J. J. Freeman, J. L. Ambroso, M.
16 Nicolich and R. H. McKee (2001) Two-generation reproduction studies in Rats fed
17 di-isodecyl phthalate. Reprod Toxicol, 15, 153-69.
- 18 IARC(2000) "Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans Volume 77."
19 Imajima, T., T. Shono, O. Zakaria and S. Suita (1997) Prenatal phthalate causes cryptorchidism
20 postnatally by inducing transabdominal ascent of the testis in fetal rats. J Pediatr
21 Surg, 32, 18-21.
- 22 IPCS (WHO)(1991) "Environmental Health Criteria 131, Diethylhexyl Phthalate."
23 IPCS (WHO) (1997) "Environmental health criteria 189: Di-n-butyl phthalate." from
24 <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc189.htm>.
- 25 IPCS (WHO).(1999) "Concise international chemical assessment document 17 -Butyl benzyl
26 phthalate." from <http://www.inchem.org/documents/cicads/cicads/cicad17.htm>.
- 27 Jaakkola, J. J., L. Oie, P. Nafstad, G. Botten, S. O. Samuelsen and P. Magnus (1999) Interior
28 surface materials in the home and the development of bronchial obstruction in young
29 children in Oslo, Norway. Am J Public Health, 89, 188-92.
- 30 Keys, D. A., D. G. Wallace, T. B. Kepler and R. B. Conolly (2000) Quantitative evaluation of
31 alternative mechanisms of blood disposition of di(n-butyl) phthalate and
32 mono(n-butyl) phthalate in rats. Toxicol Sci, 53, 173-84.
- 33 Koizumi, M., M. Ema, A. Hirose, A. Kurokawa and R. Hasegawa (2001) No observed adverse
34 effect levels of phthalate esters on reproductive and developmental toxicity; the
35 differences with age and species in testicular toxicity, and tolerable daily intake of
36 DEHP. Jpn. J. Food Chem, 8, 1-10.

- 1 Kolarik, B., K. Naydenov, M. Larsson, C. G. Bornehag and J. Sundell (2008) The association
2 between phthalates in dust and allergic diseases among Bulgarian children. *Environ*
3 *Health Perspect*, 116, 98-103.
- 4 Kurata, Y., F. Kidachi, M. Yokoyama, N. Toyota, M. Tsuchitani and M. Katoh (1998) Subchronic
5 toxicity of Di(2-ethylhexyl)phthalate in common marmosets: lack of hepatic
6 peroxisome proliferation, testicular atrophy, or pancreatic acinar cell hyperplasia.
7 *Toxicol Sci*, 42, 49-56.
- 8 Lake, B. G., W. M. Cook, N. R. Worrell, M. E. Cunningham, J. G. Evans, R. J. Price, P. J. Young
9 and F. M. B. Carpanini (1991) Dose-response relationships for induction of hepatic
10 peroxisome proliferation and testicular atrophy by phthalate esters in the rat. *Hum*
11 *Exp Toxicol*, 10, 67-68.
- 12 Lake, B. G., T. J. Gray and S. D. Gangolli (1986) Hepatic effects of phthalate esters and related
13 compounds--in vivo and in vitro correlations. *Environ Health Perspect*, 67, 283-90.
- 14 Lake, B. G., J. C. Phillips, J. C. Linnell and S. D. Gangolli (1977) The in vitro hydrolysis of some
15 phthalate diesters by hepatic and intestinal preparations from various species. *Toxicol*
16 *Appl Pharmacol*, 39, 239-48.
- 17 Lamb, J. C. t., R. E. Chapin, J. Teague, A. D. Lawton and J. R. Reel (1987) Reproductive effects
18 of four phthalic acid esters in the mouse. *Toxicol Appl Pharmacol*, 88, 255-69.
- 19 Latini, G., C. De Felice, G. Presta, A. Del Vecchio, I. Paris, F. Ruggieri and P. Mazzeo (2003) In
20 utero exposure to di-(2-ethylhexyl)phthalate and duration of human pregnancy.
21 *Environ Health Perspect*, 111, 1783-5.
- 22 Lee, K. Y., M. Shibutani, H. Takagi, N. Kato, S. Takigami, C. Uneyama and M. Hirose (2004)
23 Diverse developmental toxicity of di-n-butyl phthalate in both sexes of rat offspring
24 after maternal exposure during the period from late gestation through lactation.
25 *Toxicology*, 203, 221-38.
- 26 Lewis, L. M., T. W. Flechtner, J. Kerkay, K. H. Pearson and S. Nakamoto (1978)
27 Bis(2-ethylhexyl)phthalate concentrations in the serum of hemodialysis patients. *Clin*
28 *Chem*, 24, 741-6.
- 29 Lhuguenot, J. and M. Cornu (1993) Metabolism of di-(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) and
30 di-(2-ethylhexyl)adipate (DEHA) and their relationship to peroxisome proliferation in
31 different species. *Peroxisomes: Biology and Importance in Toxicology and Medicine*. G.
32 G. Gibson and B. G. Lake. Routledge, UK CRC Press.
- 33 Li, L. H., W. F. Jester, Jr., A. L. Laslett and J. M. Orth (2000) A single dose of Di-(2-ethylhexyl)
34 phthalate in neonatal rats alters gonocytes, reduces sertoli cell proliferation, and
35 decreases cyclin D2 expression. *Toxicol Appl Pharmacol*, 166, 222-9.
- 36 Li, L. H., W. F. Jester, Jr. and J. M. Orth (1998) Effects of relatively low levels of

- 1 mono-(2-ethylhexyl) phthalate on cocultured Sertoli cells and gonocytes from
2 neonatal rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 153, 258-65.
- 3 Lington, A. W., M. G. Bird, R. T. Plutnick, W. A. Stubblefield and R. A. Scala (1997) Chronic
4 toxicity and carcinogenic evaluation of diisononyl phthalate in rats. *Fundam Appl*
5 *Toxicol*, 36, 79-89.
- 6 Main, K. M., G. K. Mortensen, M. M. Kaleva, K. A. Boisen, I. N. Damgaard, M. Chellakooty, I. M.
7 Schmidt, A. M. Suomi, H. E. Virtanen, D. V. Petersen, A. M. Andersson, J. Toppari and
8 N. E. Skakkebaek (2006) Human breast milk contamination with phthalates and
9 alterations of endogenous reproductive hormones in infants three months of age.
10 *Environ Health Perspect*, 114, 270-6.
- 11 Mann, A. H., S. C. Price, F. E. Mitchell, P. Grasso, R. H. Hinton and J. W. Bridges (1985)
12 Comparison of the short-term effects of di(2-ethylhexyl) phthalate, di(n-hexyl)
13 phthalate, and di(n-octyl) phthalate in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 77, 116-32.
- 14 Marsman, D. (1995) "NTP technical report on toxicity studies of dibutyl phthalate (CAS No.
15 84-74-2) administered in feed to F344 rats and B6C3F1 mice NIH Publication
16 95-3353. Research Triangle Park: National Toxicology Program, 1995."
- 17 Martino-Andrade, A. J., R. N. Morais, G. G. Botelho, G. Muller, S. W. Grande, G. B. Carpentieri,
18 G. M. Leao and P. R. Dalsenter (2008) Coadministration of active phthalates results in
19 disruption of foetal testicular function in rats. *Int J Androl*.
- 20 Masutomi, N., M. Shibutani, H. Takagi, C. Uneyama, K. Y. Lee and M. Hirose (2004) Alteration of
21 pituitary hormone-immunoreactive cell populations in rat offspring after maternal
22 dietary exposure to endocrine-active chemicals. *Arch Toxicol*, 78, 232-40.
- 23 Masutomi, N., M. Shibutani, H. Takagi, C. Uneyama, N. Takahashi and M. Hirose (2003) Impact
24 of dietary exposure to methoxychlor, genistein, or diisononyl phthalate during the
25 perinatal period on the development of the rat endocrine/reproductive systems in
26 later life. *Toxicology*, 192, 149-70.
- 27 McKee, R. (2000) Personal communication to Jack Moore.
- 28 Melnick, R. L., R. E. Morrissey and K. E. Tomaszewski (1987) Studies by the National
29 Toxicology Program on di(2-ethylhexyl)phthalate. *Toxicol Ind Health*, 3, 99-118.
- 30 Midwest Research Institute. (1983a) "Dermal disposition of 14C-diisononyl phthalate in rats
31 35320."
- 32 Midwest Research Institute. (1983b) "Single and repeated oral dose pharmacokinetics of
33 14C-labeled diisononyl phthalate with cover letter."
- 34 Mikuriya, H., I. Ikemoto and A. Tanaken (1988) Urinary metabolites contributing to the
35 testicular damage induced by butylbenzyl phthalate. *Jikeikai Med J*, 35, 403-409.
- 36 Monsanto (1978) "Teratogenic study with sanitizer 160 in albino rabbits IBT No.

- 1 8580-09859.”
- 2 Moore, M. (1998a) “Oncogenicity study in mice with di(isononyl)phthalate including ancillary
3 hepatocellular proliferation and biochemical analyses. Covance 2598-105 Volume 1 of
4 6. Vienna, VA: Aristech Chemical Corporation Performing Laboratory.”
- 5 Moore, M. (1998b) Oncogenicity study in rats with di(isononyl)phthalate including ancillary
6 hepatocellular proliferation and biochemical analyses. Covance 2598-104 Volume 1 of
7 5. Vienna, VA: Aristech Chemical Corporation.
- 8 Moore, M. R. (1996) “Oncogenicity Study in Rats with Di (2-ethylhexyl)phthalate Including
9 Ancillary Hepatocellular Proliferation and Biochemical Analyses (unpublished).”
- 10 Murature, D. A., S. Y. Tang, G. Steinhardt and R. C. Dougherty (1987) Phthalate esters and
11 semen quality parameters. *Biomed Environ Mass Spectrom*, 14, 473-7.
- 12 Mylchreest, E., M. Sar, R. C. Cattley and P. M. Foster (1999) Disruption of androgen-regulated
13 male reproductive development by di(n-butyl) phthalate during late gestation in rats is
14 different from flutamide. *Toxicol Appl Pharmacol*, 156, 81-95.
- 15 Mylchreest, E., D. G. Wallace, R. C. Cattley and P. M. Foster (2000) Dose-dependent
16 alterations in androgen-regulated male reproductive development in rats exposed to
17 Di(n-butyl) phthalate during late gestation. *Toxicol Sci*, 55, 143-51.
- 18 Nagao, T., R. Ohta, H. Marumo, T. Shindo, S. Yoshimura and H. Ono (2000) Effect of butyl
19 benzyl phthalate in Sprague-Dawley rats after gavage administration: a
20 two-generation reproductive study. *Reprod Toxicol*, 14, 513-32.
- 21 NTP(1982a) “Carcinogenesis bioassay of di(2-ethylhexyl)phthalate in F344 rats and B6C3F1
22 mice (feed study), TR-217.”
- 23 NTP(1982b) “NTP. Carcinogenesis bioassay of butyl benzyl phthalate (CAS no. 85-68-7) in
24 F344/N rats and B6C3F1 mice (feed study). Rep nr. NTP-80-25, NIH Publication No.
25 82-1769.”
- 26 NTP(1997) “Toxicology and carcinogenesis studies of butyl benzyl phthalate (CAS no.
27 85-68-7) in F344/N rats (feed studies). Rep nr. NTP TR 458, NIH Publication No.
28 97-3374.”
- 29 NTP(2004) “Diethylhexylphthalate: Multigenerational Reproductive Assessment by
30 Continuous Breeding When Administered to Sprague-Dawley Rats in the Diet.
31 Research Triangle Park NC: National Toxicology Program.” from
32 [http://ntp.niehs.nih.gov/index.cfm?objectid=21FA3229-F1F6-975E-78052E38CE3F3](http://ntp.niehs.nih.gov/index.cfm?objectid=21FA3229-F1F6-975E-78052E38CE3F314C)
33 [14C](http://ntp.niehs.nih.gov/index.cfm?objectid=21FA3229-F1F6-975E-78052E38CE3F314C).
- 34 NTP (2006) “ NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and
35 developmental effects of Di(2-ethylhexyl) Phthalate (DEHP). ”
- 36 NTP and NIEHS (1999) Federal Register Notice 11/19/99.

- 1 Oishi, S. (1990) Effects of phthalic acid esters on testicular mitochondrial functions in the rat.
2 Arch Toxicol, 64, 143-7.
- 3 Oishi, S. and K. Hiraga (1980) Testicular atrophy induced by phthalic acid monoesters: effects
4 of zinc and testosterone concentrations. Toxicology, 15, 197-202.
- 5 Pan, G., T. Hanaoka, M. Yoshimura, S. Zhang, P. Wang, H. Tsukino, K. Inoue, H. Nakazawa, S.
6 Tsugane and K. Takahashi (2006) Decreased serum free testosterone in workers
7 exposed to high levels of di-n-butyl phthalate (DBP) and di-2-ethylhexyl phthalate
8 (DEHP): a cross-sectional study in China. Environ Health Perspect, 114, 1643-8.
- 9 Peck, C. C. and P. W. Albro (1982) Toxic potential of the plasticizer Di(2-ethylhexyl) phthalate
10 in the context of its disposition and metabolism in primates and man. Environ Health
11 Perspect, 45, 11-7.
- 12 Piersma, A. H., A. Verhoef and P. M. Dortant (1995) Evaluation of the OECD 421 reproductive
13 toxicity screening test protocol using butyl benzyl phthalate. Toxicology, 99, 191-7.
- 14 Poon, R., P. Lecavalier, R. Mueller, V. E. Valli, B. G. Procter and I. Chu (1997) Subchronic oral
15 toxicity of di-n-octyl phthalate and di(2-Ethylhexyl) phthalate in the rat. Food Chem
16 Toxicol, 35, 225-39.
- 17 Price, C. J., E. A. Field, M. C. Marr and C. B. Myers. (1990) "Final report on the developmental
18 toxicity of butyl benzyl phthalate (CAS No. 85-68-7) in CD-1-Swiss mice.
19 NTP-90-114. Research Triangle Park: National Toxicology Program, National Institute
20 of Environmental Health Sciences." from
21 <http://ntp.niehs.nih.gov/?objectid=073060CC-A572-CDA3-6942F443BAFC8404>.
- 22 Pugh, G., Jr., J. S. Isenberg, L. M. Kamendulis, D. C. Ackley, L. J. Clare, R. Brown, A. W. Lington,
23 J. H. Smith and J. E. Klaunig (2000) Effects of di-isononyl phthalate, di-2-ethylhexyl
24 phthalate, and clofibrate in cynomolgus monkeys. Toxicol Sci, 56, 181-8.
- 25 Rais-Bahrami, K., S. Nunez, M. E. Revenis, N. L. Luban and B. L. Short (2004) Follow-up study
26 of adolescents exposed to di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) as neonates on
27 extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) support. Environ Health Perspect, 112,
28 1339-40.
- 29 Reddy, B. S., R. Rozati, B. V. Reddy and N. V. Raman (2006) Association of phthalate esters
30 with endometriosis in Indian women. Bjog, 113, 515-20.
- 31 Rhees, R., J. Shryne and R. Gorski (1990a) Onset of the hormone-sensitive perinatal period
32 for sexual differentiation of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area in
33 female rats. J Neurobiol. , 21, 781-6.
- 34 Rhees, R., J. Shryne and R. Gorski (1990b) Termination of the hormone-sensitive period for
35 differentiation of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area in male and
36 female rats. Brain Res Dev Brain Res., 52, 17-23.

- 1 Rhodes, C., T. C. Orton, I. S. Pratt, P. L. Batten, H. Bratt, S. J. Jackson and C. R. Elcombe
2 (1986) Comparative pharmacokinetics and subacute toxicity of di(2-ethylhexyl)
3 phthalate (DEHP) in rats and marmosets: extrapolation of effects in rodents to man.
4 Environ Health Perspect, 65, 299-307.
- 5 Rider, C. V., J. Furr, V. S. Wilson and L. E. Gray, Jr. (2008) A mixture of seven antiandrogens
6 induces reproductive malformations in rats. Int J Androl, 31, 249-62.
- 7 Rider, C. V., V. S. Wilson, K. L. Howdeshell, A. K. Hotchkiss, J. R. Furr, C. R. Lambright and L. E.
8 Gray, Jr. (2009) Cumulative Effects of In Utero Administration of Mixtures of
9 Antiandrogens on Male Rat Reproductive Development. Toxicol Pathol.
- 10 Rowland, I. R., R. C. Cottrell and J. C. Phillips (1977) Hydrolysis of phthalate esters by the
11 gastro-intestinal contents of the rat. Food Cosmet Toxicol, 15, 17-21.
- 12 Rubin, R. J. and C. A. Schiffer (1976) Fate in humans of the plasticizer, di-2-ethylhexyl
13 phthalate, arising from transfusion of platelets stored in vinyl plastic bags. Transfusion,
14 16, 330-5.
- 15 Saillenfait, A. M., J. P. Payan, J. P. Fabry, D. Beydon, I. Langonne, F. Gallissot and J. P. Sabate
16 (1998) Assessment of the developmental toxicity, metabolism, and placental transfer
17 of Di-n-butyl phthalate administered to pregnant rats. Toxicol Sci, 45, 212-24.
- 18 Schmid, P. and C. Schlatter (1985) Excretion and metabolism of di(2-ethylhexyl)phthalate in
19 man. Xenobiotica, 15, 251-6.
- 20 Scott, R. C., P. H. Dugard, J. D. Ramsey and C. Rhodes (1987) In vitro absorption of some
21 o-phthalate diesters through human and rat skin. Environ Health Perspect, 74, 223-7.
- 22 Sharpe, R. M., J. S. Fisher, M. M. Millar, S. Jobling and J. P. Sumpter (1995) Gestational and
23 lactational exposure of rats to xenoestrogens results in reduced testicular size and
24 sperm production. Environ Health Perspect, 103, 1136-43.
- 25 Shiota, K., M. J. Chou and H. Nishimura (1980) Embryotoxic effects of di-2-ethylhexyl
26 phthalate (DEHP) and di-n-butyl phthalate (DBP) in mice. Environ Res, 22, 245-253.
- 27 Shiota, K. and H. Nishimura (1982) Teratogenicity of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) and
28 di-n-butyl phthalate (DBP) in mice. Environ Health Perspect, 45, 65-70.
- 29 Singh, A. R., W. H. Lawrence and J. Autian (1972) Teratogenicity of phthalate esters in rats. J
30 Pharm Sci, 61, 51-5.
- 31 Swan, S. H. (2008) Environmental phthalate exposure in relation to reproductive outcomes and
32 other health endpoints in humans. Environ Res, 108, 177-84.
- 33 Swan, S. H., K. M. Main, F. Liu, S. L. Stewart, R. L. Kruse, A. M. Calafat, C. S. Mao, J. B. Redmon,
34 C. L. Ternand, S. Sullivan and J. L. Teague (2005) Decrease in anogenital distance
35 among male infants with prenatal phthalate exposure. Environ Health Perspect, 113,
36 1056-61.

- 1 Takagi, H., M. Shibutani, K. Y. Lee, N. Masutomi, H. Fujita, K. Inoue, K. Mitsumori and M. Hirose
2 (2005) Impact of maternal dietary exposure to endocrine-acting chemicals on
3 progesterone receptor expression in microdissected hypothalamic medial preoptic
4 areas of rat offspring. *Toxicol Appl Pharmacol*, 208, 127-36.
- 5 TNO NaFRI (1993) "Dietary one-generation reproduction study with butyl benzyl phthalate in
6 rats."
- 7 TNO NaFRI (1998) "Oral developmental reproduction study with butyl benzyl phthalate in
8 Wistar rats." 1.
- 9 Tomonari, Y., Y. Kurata, R. M. David, G. Gans, T. Kawasuso and M. Katoh (2006) Effect of di
10 (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) on genital organs from juvenile common marmosets: I.
11 Morphological and biochemical investigation in 65-week toxicity study. *J Toxicol*
12 *Environ Health A*, 69, 1651-72.
- 13 Tyl, R. W., C. B. Myers, M. C. Marr, P. A. Fail, J. C. Seely, D. R. Brine, R. A. Barter and J. H.
14 Butala (2004) Reproductive toxicity evaluation of dietary butyl benzyl phthalate (BBP)
15 in rats. *Reprod Toxicol*, 18, 241-64.
- 16 Tyl, R. W., C. J. Price, M. C. Marr and C. A. Kimmel (1988) Developmental toxicity evaluation of
17 dietary di(2-ethylhexyl)phthalate in Fischer 344 rats and CD-1 mice. *Fundam Appl*
18 *Toxicol*, 10, 395-412.
- 19 Waterman, S. J., J. L. Ambroso, L. H. Keller, G. W. Trimmer, A. I. Nikiforov and S. B. Harris
20 (1999) Developmental toxicity of di-isodecyl and di-isononyl phthalates in rats.
21 *Reprod Toxicol*, 13, 1-6.
- 22 Waterman, S. J., L. H. Keller, G. W. Trimmer, J. J. Freeman, A. I. Nikiforov, S. B. Harris, M. J.
23 Nicolich and R. H. McKee (2000) Two-generation reproduction study in rats given
24 di-isononyl phthalate in the diet. *Reprod Toxicol*, 14, 21-36.
- 25 Williams, D. T. and B. J. Blanchfield (1974) Retention, excretion and metabolism of
26 di-(2-ethylhexyl) phthalate administered orally to the rat. *Bull Environ Contam Toxicol*,
27 11, 371-8.
- 28 Williams, D. T. and B. J. Blanchfield (1975) The retention, distribution, excretion, and
29 metabolism of dibutyl phthalate 7 sup 1sup 4C in the rat. *J Agric Food Chem*, 23,
30 854-858.
- 31 Wine, R. N., L. H. Li, L. H. Barnes, D. K. Gulati and R. E. Chapin (1997) Reproductive toxicity of
32 di-n-butylphthalate in a continuous breeding protocol in Sprague-Dawley rats.
33 *Environ Health Perspect*, 105, 102-7.
- 34 Woodward, K. (1988) *Phthalic Esters: Toxicity and Metabolism*. Boca Raton Florida, CRC
35 Press.
- 36 Woodward, K., A. Smith, S. Mariscotti and N. Tomlinson. (1986) "Review of the toxicity of the

- 1 esters of o-phthalic acid (phthalate esters). HSE Toxicity Review 14, Her Majesty's
2 Stationary Office, London.”
- 3 Yanagisawa, R., H. Takano, K. Inoue, E. Koike, K. Sadakane and T. Ichinose (2008) Effects of
4 maternal exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate during fetal and/or neonatal periods
5 on atopic dermatitis in male offspring. *Environ Health Perspect*, 116, 1136-41.
- 6 Zacharewski, T. R., M. D. Meek, J. H. Clemons, Z. F. Wu, M. R. Fielden and J. B. Matthews
7 (1998) Examination of the in vitro and in vivo estrogenic activities of eight commercial
8 phthalate esters. *Toxicol Sci*, 46, 282-93.
- 9 Zhang, Y. H., L. X. Zheng and B. H. Chen (2006) Phthalate exposure and human semen quality
10 in Shanghai: a cross-sectional study. *Biomed Environ Sci*, 19, 205-9.
- 11
- 12

1 **曝露状況**

2
3 1. 乳幼児におけるフタル酸エステルの生体曝露

4
5 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
6 入と経口と経皮の3つの経路があり、吸入には室内や車内の空気(建材・家具、車内部品)、
7 経口曝露は、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、
8 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。表1の様に、フタル酸エス
9 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
10 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。この
11 ように、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
12 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
13 がある。

14 以下、Mouthing を介した推定曝露量について主に検討する。

15
16
17 2. Mouthing 時間

18
19 1) 推定 Mouthing 時間(表2)

20 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
21 り、どの子どもも行うが実態調査は少ない。

22 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
23 間推定されている。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
24 (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
25 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
26 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
27 の Mouthing 時間は、6~12カ月で最も長く平均44.0分(2.4~171.5)で、3~6カ月では36.9分、
28 12~18カ月では16.4分、18~36ヶ月では9.3分と推定され、最大約3時間と結論された。EU
29 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
30 児の一日の 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
31 判断し、3時間に下げた。EU RAR(リスクアセスメント報告書,2008)も最大3時間を採用してい
32 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)。

33 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
34 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
35 (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ので値
36 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

1 時間は 0~18 ヶ月児で平均 33 分/日、19~36 カ月児で 5 分/日であった。

2 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
3 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 ヶ月児が長かったので、
4 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
5 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
6 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
7 ±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(次章、リ
8 スクの試算)。2002 年の厚労省 薬食審への報告(薬食審第 0529001、平成 14 年 5 月 29 日)
9 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
10 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
11 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
12 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
13 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
14 後に推定した上記 50 名の結果と近似の値である。おしゃぶり使用児の使用時間は平均 59.3
15 ±90.1、最長 314.1 分と推定された。カナダの 3-12 カ月児の調査では平均 5.5 時間、最長 6
16 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
17 回の日本の結果はこれらの範囲内であった。

18 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
19 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
20 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
21 含めて算出した。また、おしゃぶりと他の物とでは Mouthing 行動が異なり、おしゃぶり以外の
22 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
23 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
24 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
25 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
26 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
27 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
28 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
29 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
30 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
31 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
32 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
33 のケースを考慮することが妥当と考えられる。

34 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
35 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
36 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

1 悪のケースを考慮することは妥当と考えられる。

2
3 2) Mouthing 時間推定値の整合性

4 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。

7 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(ビジョン株による調査、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。

19 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。

21
22
23 3. 玩具・育児用品からの溶出量の推定(表3)

24
25 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
26 攪拌により、溶出試験が行われている。

27 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
28 差が大きいが同一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
29 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
30 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
31 量は DINP の含有率や形状によっても異なるが、表3の様に、Chewing による溶出試験での
32 DINP 溶出量の範囲は、RIVM(Koneman,1998)も CPSC(Chen, 1998)、Steiner(1998)も杉田らの
33 値と同程度であった。DIDP 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
34 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
35 Stener(1998)の値に近いことから RIVM の結果を採用した。Fiala ら(2000)によると、疑似唾液
36 中での浸出のみ、Shaking による溶出量は Sucking や Chewing より少なかった。Mouthing 行

1 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、歯形が残つ
2 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
3 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
4 で溶出量は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
5 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
6 る。

7 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
8 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
9 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
10 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
11 出および攪拌実験での最大溶出量を用いられているが、過小推定であるかも知れない。
12 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
13 溶出試験が少ない。DINP の結果からどのように推定すべきか、検討する必要がある。

14 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 241μ
15 $g/10cm^2/時間$ 、DEHP は DINP を代用、EU RAR は RIVM の 534、DEHP は DINP を代用、BBP
16 は 25.5、DBP は 10.8 としている。

17 18 19 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

20
21 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
22 いて、3~10 カ月児の平均体重 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
23 いた曝露量は平均 $14.8 \mu g/kg$ 体重/日、点推定法で 14.3、モンテカルロ法による 95 パーセン
24 タイル値は 35.7、確率変数の誤差方法による 95 パーセンタイル値で 36.0 と推定され、同様の
25 値が得られた。おしゃぶりを含めた推定曝露量も平均 $21.4 \mu g/kg$ 体重/日、点推定法で 20.4、
26 モンテカルロ法による 95 パーセンタイル値は 65.8、確率変数の誤差方法による 95 パーセン
27 タイル値で 57.8 とほぼ同程度の値であった。

28 2002 年(平成 14 年)の日本の報告書は曝露量を3つの方法で推定試算し、1)Mouthing 長
29 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
30 日の曝露量は $40.7 \mu g/kg$ 体重/日、総 Mouthing 時間では $61.9 \mu g/kg$ 体重/日、2)Mouthing
31 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
32 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
33 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、いずれの方法からも TDI
34 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。

35 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
36 どもは TDI を上回る場合もわずかにあると推定した。

5. その他の経路による曝露(表1)

経皮曝露量は EU RAR に記載され、接触時間3時間、皮膚接触面積 100cm²、体重8kgとして、ラットの経皮吸収率 0.24 μ/cm²/時間(Deisinger et al, 1998)を用いて推定されている。

室内空気からの曝露量 22.4 μg/kg 体重/日は、空気中の濃度の実測値 21.2 μg/m³(ノルウェーの研究)、小児の吸入量 9.3m³/日、小児の曝露時間 22 時間/日、体重8kgとして推定されている。吸入率、曝露時間が成人より高い。

飲食からの曝露量は、食品中の濃度の実測値を基に推定されている英国(1996、1993)の調査でもカナダの 98 種試買調査でも子どもは成人より多く、また、一般向けの市販食品の他にも、主に DEHP や DBP が母乳や粉ミルク・ベビーフードにも含まれているので、すべての子ども達が曝露の危険性を有していることになる。

6. 生体試料中のフタル酸エステル類代謝物からの総曝露量の推定(表4)

尿中のフタル酸モノエステルの測定値からの DEHP、BBP、DBP の一日の推定曝露量(μg/kg 体重/日)を表4に示す。

尿中の測定値から Kohn の推定式によって求められた一日の推定曝露量は、中澤ら(2008)による日本人妊婦 51 名(平均 31.4 歳)および日本人男女 12 名(平均 31.8 歳)、近藤ら(2007)の日本人 36 名の中央値は、DEHP はそれぞれ 3.80、5.86、5.69、BBP は 0.17、0.07、0.27、DBP は 1.22、1.39、1.50 で、同程度の値であった。日本人の現在の状況を代表した値と考えて良からう。

米国の妊婦 214 名(Marsee ら、2006)の DEHP 中央値は 1.32 で、NHANES1988-94 の測定値から Davidら(2000)や Kohnら(2000)によって推定された値(0.6、0.7)と同程度であった。DBP は 0.99、BBP は 0.5 で、日本は米国に比して DEHP と DBP が高く、BBP が低い。種別の使用量が日米で異なるためであろう(中澤ら 2008)。

小児については、米国 NHANES2001 年調査では DEHP の推定曝露量は 20 歳以上 1~30、12~19 歳では 1~25、6~11 歳では 1~30 で、Mouthing しない小児年齢では成人の値域と同様であった。ドイツの小児 2~14 歳 239 名(Wittasseki ら、2007)の DEHP の中央値 4.3 は日本や米国の成人の値と大差ないが最大値(140)が顕著に高かった。Mouthing する低年齢幼児が含まれているためと推察される。

上記の尿中フタル酸エステル代謝物からの推定曝露量(表4)の値域は、空気や食品などの含有量からの推定曝露量(表1)の値域の範囲であった。2歳未満児についての生体試料に基づく曝露推定の報告は無いが、Mouthing 以外の経路による推定曝露量は概ね信頼し得

1 ると考えられる。しかし、乳幼児の曝露源には、Mouthing や母乳・粉ミルクなど乳幼児特有の
2 ものが多く、成人の実測値からの推論が不可能であるので、乳幼児の生体試料からの曝露
3 量調査手法の開発が望まれる。

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

32

33

34

35

36

- 1 Reference
- 2 Babich, A. M. (1998) The risk of chronic toxicity associated with exposure to diisononyl
- 3 phthalate (DINP) in children's products. U. S. Consumer Product Safety Commission
- 4 (CPSC).
- 5 Chen, S. (1998) Migration of DINP from polyvinyl chloride (PVC) children's products. U. S.
- 6 Consumer Product Safety Commission (CPSC).
- 7 David, R. M. (2000) Exposure to Phthalate esters. Environ Health Perspect 108:A440.
- 8 Deisinger, P. J., L. G. Perry and D. Guest (1998) In vivo percutaneous absorption of
- 9 [14C]DEHP from [14C]DEHP-plasticized polyvinyl chloride film in male Fischer 344
- 10 rats. Food Chem Toxicol 36:521-527.
- 11 EFSA (2005) Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids
- 12 and Materials in Contact with Food (AFC) on a request from the Commission related
- 13 to Bis(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) for use in food contact materials. The EFSA
- 14 Journal:243,1-20.
- 15 EFSA (2005) Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids
- 16 and Materials in Contact with Food (AFC) on a request from the Commission related
- 17 to Di-Butylphthalate (DBP) for use in food contact materials. The EFSA
- 18 Journal:242,1-17.
- 19 EFSA (2005) Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids
- 20 and Materials in Contact with Food (AFC) on a request from the Commission related
- 21 to Butylbenzylphthalate (BBP) for use in food contact materials. The EFSA
- 22 Journal:241,1-14.
- 23 EFSA (2005) Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids
- 24 and Materials in Contact with Food (AFC) on a request from the Commission related
- 25 to Di-isononylphthalate (DINP) for use in food contact materials. The EFSA
- 26 Journal:244,1-18.
- 27 EFSA (2005) Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids
- 28 and Materials in Contact with Food (AFC) on a request from the Commission related
- 29 to Di-isodecylphthalate (DIDP) for use in food contact materials. The EFSA
- 30 Journal:245,1-14.
- 31 EU Risk Assessment Report (RAR) (2008) "bis(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) final report,
- 32 EUR23384EN. "
- 33 EU Risk Assessment Report (RAR) (2003) "dibutyl phthalate with addendum 2004, final
- 34 report, EUR19840EN. "
- 35 EU Risk Assessment Report (RAR) (2007) "benzyl butyl phthalate (BBP) final report,
- 36 EUR19840EN."

- 1 EU Risk Assessment Report (RAR) (2003) "1,2-benzenedicarboxylic acid,
2 di-C8-10-branched alkyl esters, C9-rich and di-"isononyl" phthalate (DINP) final
3 report, EUR20784EN."
- 4 EU Risk Assessment Report (RAR) (2003) "1,2-benzenedicarboxylic
5 acid, di-C9-11-branched alkyl esters, C10-rich and di-"isodecyl" phthalate (DIDP)
6 final report, EUR20785EN."
- 7 EU Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment (CSTEE) (1998)
8 Phthalate migration from soft PVC toys and child-care articles. Opinion expressed at
9 the CSTEE third plenary meeting, Brussels, 24 April 1998.
- 10 EU Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment (CSTEE) (1998)
11 Phthalate migration from soft PVC toys and child-care articles. Opinion expressed at
12 the 6th CSTEE plenary meeting, Brussels, 26/27 November 1998.
- 13 Fiala, F., I. Steiner and K. Kubesch (2000) Migration of di-(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) and
14 diisononyl phthalate (DINP) from PVC articles. Dtsch Lebensmitt Rundsch 96:51-57.
- 15 Greene, M. A. (1998) Statistical analysis for prediction of DINP intake by young children. U. S.
16 Consumer Product Safety Commission (CPSC).
- 17 Groot, M. E., M. C. Lekkerkerk and L. P. A. Steenbekkers (1998) Mouthing behavior of young
18 children: An observational study, (Summary report). Annex 3 in W.H. Könemann (ed.)
19 (1998) "Phthalate release from soft PVC baby toys. Report from the Dutch
20 Consensus Group, RIVM report 61330 002", RIVM. Bilthoven, The Netherland,
- 21 Health Canada (1998) "Risk assessment on Diisononyl Phthalate in Vinyl Children's Products
22 Investigation Report."
- 23 IPCS (WHO) (1997,1999) "Environmental Health Criteria 195 Hexachlorobenzene"
- 24 Juberg, D.R., K. Alfano, R. J. Coughlin and K. M. Thompson (2001) An observational study of
25 object mouthing behavior by young children. Pediatrics 107(1):135-142.
- 26 Kohn, M. C., F. Parham, S. A. Masten, C. I. Portier, M. D. Shelby, J. W. Brock and L. L. Needham
27 (2000) Human exposure estimates for phthalates. Environ Health Perspect
28 108:A440-442.
- 29 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
30 会報告について(薬食審第 0529001、平成 14 年 5 月 29 日)別添:器具及び容器包装
31 の規格基準の改正並びにおもちゃの規各基準の改正について。
- 32 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
33 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
34 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。
- 35 Könemann, W.H. (ed.) (1998) "Phthalate release from soft PVC baby toys. Report from the
36 Dutch Consensus Group, RIVM report 613320 002." RIVM.

- 1 Marsee, K., T. J. Woodruff, D. A. Axelrad, A. M. Calafat and S. H. Swan (2006) Estimated daily
2 phthalate exposures in a population of mothers of male infants exhibiting reduced
3 anogenital distance. *Environ Health Perspect* 114:805-809.
- 4 Meek, M. E., M. Giddings and R. Gomes (1994) 1,2-Dichlorobenzene: Evaluation of risks to
5 health from environmental exposure in Canada. *Journal of Environmental Science and*
6 *Health, Part C, Environmental Carcinogenesis and Ecotoxicology Reviews*
7 12(2):269-275.
- 8 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
9 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)
10 「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.
- 11 NTP (2006) "NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and
12 developmental effects of Di-(2-ethylhexyl) Phthalate (DEHP)."
- 13 NTP "NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental
14 effects of Di-*n*-Butyl Phthalate (DBP)."
- 15 NTP (2003) "NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and
16 developmental effects of Butyl Benzyl Phthalate (BBP)."
- 17 NTP (2003) "NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and
18 developmental effects of Di-isononyl Phthalate (DINP)."
- 19 NTP (2003) "NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and
20 developmental effects of Di-isodecyl Phthalate (DIDP)."
- 21 NTP (2003) "NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and
22 developmental effects of Di-*n*-Octyl I Phthalate (DnOP)."
- 23 Rastogi, S. C., J. Vikelsoe, G. H. Jensen, E. Johansen and L. Carlsen, Migration of phthalates
24 from teethingers. Ministry of Environment and Energy, National Environmental Research
25 Institute, Roskilde, Denmark. Research notes from NERI no.64.
- 26 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,
27 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
28 テル暴露量の推定. *食衛誌* 44(2):96-102.
- 29 Steiner, I., L. Scharf, F. Fiala, and J. Washüttl (1998) Migration of di-(2-ethylhexyl) phthalate
30 from PVC child articles into saliva and saliva simulant. *Food Addit Contam*
31 15(7):812-817.
- 32 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*
33 *会雑誌*.109:780-781.
- 34 Wittassek, M., W. Heger, H. M. Koch and K. Becker (2007) Daily intake of di-(2-ethylhexyl)
35 phthalate (DEHP) by German children - A comparison of two estimation models based
36 on urinary DEHP metabolite levels. *Int. J Hyg Environ-Health* 210:35-42.

表1 フタル酸エステル推定曝露量 経路別 (μg/kg体重/日)

報告書	引用文献	調査	年齢	経路	DEHP	BBP	DBP	DINP	DIDP	DNOP			
EU RAR (DEHP 2008, BBP 2007, 他 2003)			小児 8kg	吸入	室内空気(建材・家具)	22.4	0.083		42.6	21.3			
				経口	他(車内部品) 玩具・育児用品 食品・食品包装	2 200 18		0.81	3.9 200 2.3	1.9 200 2.3			
				経皮	玩具・育児用品	9		1	1				
				計		251	2.05	249.8	226.5				
			成人	吸入	室内空気	4.4	0.083		8.3	4.2			
				経口	他(車内部品) 食品・食品包装	0.9 1.7		0.3	1.7 0.1	0.8 0.1			
				経皮	手袋・衣類	6.7		0.7	0.7				
				計		13.7	0.383	10.8	5.8				
US NTP (DEHP 2006, 他 2003)			成人 乳幼児	計		3-30 成人の数倍	2 成人の3倍	2-10 < DEHP	< DEHP	< DEHP			
CSTEE 1998.4	カナダ環境保護 1994年		0-5M	経口	玩具	<0.025-11.5							
				経口	食品、水	8.3		1.7					
				経口	空気	0.86		0.7					
				計		20.6		2.4					
			6M-4Y	経口	玩具	<0.0089-4.1							
				経口	食品、水	18		4.2					
				経口	空気	0.99		0.9					
				計		23.1		5					
		カナダ環境保護 1997年	成人70kg 乳児7kg	経口	食品、水、空気		2						
				経口	食品、水、空気、玩具		6						
EFSA AFC 2005	デンマーク		成人	経口	計	4.5	1	1.6	5	3			
			7-14Y	経口	計	11	2.4	3.5	10	7			
			1-6Y	経口	計	26	5.9	8	63	53			
			6M-1Y	経口	計				216	210			
US NTP	カナダ保健省 Meekら 1994		0-5M	経口	計(空気、飲食、土壌)	9							
			6M-4Y	経口	計(空気、飲食、土壌)	19							
			5-11Y	経口	計(空気、飲食、土壌)	14							
			12-19Y	経口	計(空気、飲食、土壌)	8.2							
			20-70Y	経口	計(空気、飲食、土壌)	5.8							
US NTP	Fialaら 2000			経口	玩具	85							
CSTEE 1998.11	-		小児 8kg	経口	玩具	200	0.95	0.4	200	17.5	95		
US NTP	RIVM CPSC カナダ保健省		3-6M	経口	玩具				6.53-70.7				
			6-12M	経口	玩具				14.4-204				
			3-12M	経口	玩具				5.7				
			3-12M	経口	歯がため等				44-320				
EU RAR 2008	Gruberら1998& Bruns-Wellarら2000 MAFF 英国1998 -2000	ドイツ	0-3M	経口	母乳	21							
			3-12M	経口	母乳	8							
			0-3M	経口	粉ミルク	13							
			3-12M	経口	粉ミルク	8							
			6M	経口	粉ミルク		0.187						
			0-3M	経口	母乳			6		* Bruns-Wellarら2000			
			0-6M	経口	粉ミルク				2.4	2.4			
			7M-	経口	粉ミルク				1.8	1.8			
			EFSA AFC 2005	英国 デンマーク	1996年 記載なし	成人 60kg	経口	食事	2.5	0.1	0.2	0.17	0.17
						0-5M	経口	粉ミルク	<10	1.6	16.4	2.4	2.4
6M-	経口	粉ミルク				4	0.7	6.6	1.8	1.8			
6M-	経口	ベビーフード				23.5	0.9	7.9					
	デンマーク	2003年	成人70kg	経口	食事	平均2.7-4.3 平均0.3-0.4 平均1.8-4.1							
US NTP	IPCS 1999 IPCS 1997 カナダ保健省'94 Chanら	カナダ'85-88 カナダ'1986	成人	経口	食品(100種試買調査)		2						
			成人	経口	食品(98種試買調査)			7					
			0-5M	経口	食品(98種試買調査)				2.4				
			6M-4Y	経口	食品(98種試買調査)				5				
			5-11Y	経口	食品(98種試買調査)				4.3				
			12-19Y	経口	食品(98種試買調査)				2.3				
			20-70Y	経口	食品(98種試買調査)				1.9				
				英国 MAFF 1999	英国 1993 英国 1998	成人 0M 6M	経口	脂肪性食品		0.11-0.29	0.20-0.48		
							経口	粉ミルク		0.2	2.4		<0.1-43
							経口	粉ミルク		0.1	1.4		<0.1-24

表2 Mouthing時間の推定(分/日)

報告書	引用文献	方法	対象		除おしゃぶり		おしゃぶり 平均
			月齢	n(名)	平均	最大	
日本 2002	—	ビデオ記録	6-10M	40 (50名の一部)	71.4±30.5	136.5	最大314.1
—	杉田ら 2003	ビデオ記録	6-10M	25 (50名の一部)	73.9±32.9	136.5	最大314.1
—	谷村ら 未発表	ビデオ記録	6-10M	50	70.4±32.3	154.5	最大314.1
RIVM 1998	Grootら 1998	観察150分	3-6M	5	36.9±67.0	67.0	(約3時間)
			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	
EU CSTEE 1998	RIVM 1998 を引用						3時間
EU RAR 2008	RIVM 1998 を引用						3時間
US CPSC 1998	Greene 1998 (Grootら1998を再解析し、玩具のみで計算)	観察150分	3-12M	19	24.4±32.9	141.0	
			13-26M	22	2.5±2.9	10.4	
—	Jubergら 2001	観察1日	0-18M	107	33±46		平均221
			19-36M	110	5±14		平均462
Health Canada 1998			3-12M				平均5.5h
							最大6h
							平均4h
							最大6h

表3. 溶出量の推定 (単位 $\mu\text{g}/10\text{cm}^2/\text{時間}$)

報告書	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	攪拌方法	平均 SD	最小	最大
日本報告書2002	—(杉田らの一部)	25	DINP	39% 玩具	8.5	15分	Chewing			241.0
—	杉田ら 2002	25	DINP	39% 歯がため	8.5	15	Chewing	109.0	55.5	13.7
		12	DINP	39% 歯がため	15	15 x 4回	Chewing	57.9	43.9	13.2
		15	DINP	58% おしゃぶり	15	15	Chewing	107.0	71.5	28.4
		12	DINP	38% がらがら	15	15	Chewing	86.8	83.0	10.5
CPSC 1998	Chen 1998	10	DINP	43% 玩具	15	15分	Chewing	268.0		63.0
EU RAR 2003	Könemannら 1998 (RIVM 1998)	20	DINP	38% 玩具	15	15	Chewing	82.8		18.0
		10	DINP	38% 玩具	15	15	Chewing	146.0		54.0
		10	DINP	38% 玩具	15	15	Chewing	97.8		54.0
	Steiner 1998		DINP	シート			Sucking	132.0		
			DEHP	シート			Sucking	=DINP		
—	Fialaら 2000	14	DEHP	32% シート	2.5x2.5	1, 3, 6時間	Sucking	793(3h)		
		—		シート	5 x 5		疑似唾液で超音波	319(3h)		
		—		シート	5 x 5		疑似唾液で超音波	611(6h)		
		—		シート	5 x 5		疑似唾液でShaking	39(3h)		
		—		シート	5 x 5		疑似唾液でShaking	40(6h)		
		—		シート	5 x 5		疑似唾液に浸漬	36(3h)		
		14	DINP	36% 歯がため	2.5x2.5	1, 3, 6時間	Chewing	1330(1h)		
		14		歯がため	2.5x2.5		Chewing	2624(3h)		
		14		歯がため	2.5x2.5		Sucking	833(1h)		
		14		歯がため	2.5x2.5		Sucking	907(3h)		
		—		歯がため	5 x 5		疑似唾液で超音波	162(3h)		
		—		歯がため	5 x 5		疑似唾液でShaking	109(6h)		
		—		歯がため	5 x 5		疑似唾液に浸漬	72(3h)		
EU RAR 2007	デンマーク 1998	—	BBP	歯がため14種		20時間	疑似唾液で攪拌			25.4
EU RAR 2003	Rastogiら 1997	—	DBP				実験			10.8

表4 尿中のフタル酸モノエステル測定値に基づく推定曝露量(中央値、幅; $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)

報告年	集団	DEHP		BBP		DBP		DINP	DIDP	DNOP
		中央値	幅	中央値	幅	中央値	幅			
中澤ら 2008	日本 妊婦 51名	3.80	1.10~13.2	0.17	0.09~0.72	1.22	0.51~3.87			
	日本 男女 12名	5.86	2.70~18.9	0.07	0.05~0.79	1.39	0.53~4.42			
近藤ら 2007	日本 男女 36名	5.69	1.71~51.5	0.27		1.5	0.69~9.41			
Marseeら 2006	米国 妊婦 214名	1.32		0.5		0.99				
NTP (NHANES 2001) 2008	米国 20歳以上		1~30							
	米国 12~19歳		1~25							
	米国 6~11歳		1~30							
Davidら 2000	米国20~60歳 289名 NHANES'88-94Blountら	0.6	~38.5							
Kohnら 2000	米国20~60歳 289名 NHANES'88-94Blountら	0.7	~ 46	4						
Wittassekら 2007	ドイツ 2~14歳 239名	4.3	0.6~140							

1 リスクの試算

2
3 リスクの試算においては、2002 年(平成 14 年)の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会毒
4 性・器具容器包装合同部会報告の内容を参照し、検討した。一方、ここでの評価は、総合的
5 なリスク評価ではないこと、また、目的はリスク管理の観点からその物質を使用する／しない
6 の判断をすることであり、移行量の制限値を設定するためではない。よって、動物試験におけ
7 る無毒性量(NOAE)を評価し、ヒトでの推定曝露量と比較し、安全域(Margin of safety、
8 MOS)の広さについて状況判断することとした。

9 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
10 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
11 た。

12 安全域の広さの目安には、不確実性として①種差について×10、②個体差について×10
13 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(LOAEL)
14 を低用量側へ外挿する場合、④動物試験の結果からに対し、ヒトの生殖・発生への影響を評
15 価するにはデータが不十分との見解がある場合、⑤無毒性量が求められた動物試験の曝露
16 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ため、より長い曝露期間を外
17 挿する場合の不確実性を加味した。各物質の無毒性量と安全域の広さの目安は下表のと
18 りである。

	NOAEL(又はLOAEL)(mg/kg 体重/日)*			精巢 への 影響**	胎児 への 影響**
	一般毒性	生殖毒性	発生毒性		
DEHP	1 LE ラット 14-100 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(LOAEL) Fischer344/N ラット 2 年間 混餌 雄の腎臓毒性	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	15-30 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	15-30 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 CrlCDBR 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 腹腔内 胎児の発育遅延、胎児の 形態異常		○

- 1 ※ 無毒性量(又は最小毒性量)とその根拠となった動物試験の動物種、投与時期又は期間、
 2 投与方法、毒性所見を記した。
 3 ※※ 精巢への影響(生殖毒性)が観察されている場合、また、妊娠母動物への投与により
 4 胎児への影響(発生毒性)が観察されている場合には○を記した。

5
6

	生殖発生毒性に関する無毒性量 (mg/kg 体重/日)		安全域 の 目安*	一般毒性に関する無毒性量 (mg/kg 体重/日)		安全域の 目安**
DEHP	4	SD ラット/多世代	100			
BBP	50	CD(SD)ラット/2 世代	100-1000			
DBP	2 (LOAEL)	CD(SD)IGS ラット/妊娠 15 日目～生後 21 日目	100-1000			
DINP	100	SD ラット/妊娠 6 日目～ 15 日目	100-1000	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	15	ビーグル犬/90 日間	100-300
DNOP	350	SD ラット/90 日間	100-1000	37	SD ラット/90 日間	100-300

- 7 ※ 種差について×10(各物質共通)、個体差について×10(各物質共通)、最小毒性量を低
 8 用量側に外挿する場合×～10(DBP)、ヒトの生殖・発生への影響を評価するにはデータが不
 9 十分との見解がある場合×～10(BBP、DINP、DIDP、DNOP)、
 10 ※※ 種差について×10(各物質共通)、個体差について×10(各物質共通)、より長い曝露
 11 期間の条件に外挿する場合×～3(DIDP、DNOP)

12
13

14 1 フタル酸エステルを含有するおもちゃについて

15

16 乳幼児のフタル酸エステル類の曝露評価において、Mouthing は乳幼児に特有かつ主要な
 17 曝露経路と考えられ、リスクの試算の中心とされている。

18 2002 年(平成 14 年)の報告では、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
 19 ステルの曝露については、1999、2000 年度に実施された乳幼児 40 例の Mouthing 行動調査
 20 と平成 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
 21 Chewing による 15 分間の唾液中溶出試験の結果から、次のように結論されている。①
 22 Mouthing 時間が長くなる傾向のある、おしゃぶりといったおもちゃが DEHP 含有ポリ塩化ビニ
 23 ル製であった場合、DEHP の TDI の下限値を超える曝露が生じる可能性がある。②DINP につ

1 いては、おしゃぶりに使用されたとしても TDI を大きく超える曝露はまず生じないものと考えら
2 れるが、極端な条件を想定すると TDI を超える曝露が生じる可能性は否定しきれない。③通
3 常はおもちゃ以外のものもしゃぶる行動をとる乳幼児が、おもちゃばかりをしゃぶると仮定し
4 た場合、そのおもちゃが DEHP 含有ポリ塩化ビニル製であれば、TDI の下限値を超える曝露
5 が生じる可能性がある。

6 なお、これらの結論には、次の仮定が伴う。(i)曝露評価の対象となった 6-10 ヶ月児の平
7 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)。(ii)おもちゃは便宜的にす
8 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
9 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)。(iii)DEHP か
10 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
11 条件と同じ 39%とみなす。(iv)おもちゃからの DEHP と DINP の溶出挙動は同じとみなす。(v)成
12 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。(vi)
13 乳幼児が口腔中に含むおもちゃの表面積は 10cm²とする。

14 15 16 (リスクの試算)

17 乳幼児の Mouthing については、今般、乳幼児の Mouthing 行動について新たに調査された
18 10 例を追加した計 50 例を使用し、唾液中溶出量については前回報告と同様の理由で成人ボ
19 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
20 の結果を使用し、これらを組み合わせて、曝露シナリオを解析した。その際、DEHP、DINP 以
21 外のフタル酸エステル 4 物質を加えた 6 物質について、上記と同様の仮定をあてはめた。す
22 なわち、(i)曝露評価の対象となった 6-10 ヶ月児の平均体重は、直近の算術平均値の 8.36kg
23 を採用する(今回評価は 2000 年のデータを使用)。(ii) Mouthing 対象はおもちゃのみと仮定し、
24 またおもちゃは便宜的にすべてポリ塩化ビニル製とみなす。(iii) 試算対象フタル酸エステル
25 の任意の 1 種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
26 じ 39%とみなす。(iv) おもちゃからの DINP と各フタル酸エステルの溶出挙動は同じとみなす。
27 (v)成人の Chewing と乳幼児の Mouthing によるおもちゃからの各フタル酸エステルの溶出挙動
28 は同じと見なす。(vi)乳幼児が Mouthing 時に口腔中に含むおもちゃの表面積は 10cm²とする。

29 リスクの試算方法は点推定法を用いた最大曝露シナリオと、モンテカルロ法による曝露量分布
30 の推定により行うこととした。さらに前回評価に引き続き、おしゃぶりとその他のものとは Mouthing
31 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
32 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。

33 34 35 (1)点推定法による最大曝露シナリオによるリスク試算

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20

乳幼児 50 例の Mouthing 行動調査の結果、総 Mouthing 時間の最大値は 351.8 分、おしゃぶりの Mouthing 時間を除外した総 Mouthing 時間(おしゃぶりを除く総 mouthing 時間)は 156.5 分で、前章(曝露状況)で述べられているように、カナダや米国の報告の範囲内であった。また、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、唾液中溶出量の最大値(10cm²・60 分換算量)は、241.04 μg。これらから、推定最大曝露量は、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/日と試算される。

各物質の無毒性量と推定曝露量との比(安全域:MOS)、並びに安全域の広さの目安は下表のとおりである。①各フタル酸エステルの安全域の目安を最小限に見積もった場合、DEHP、DBP については、総 Mouthing、おしゃぶりを除くに関わらず、安全域の目安を割り込む曝露が起こりうることが予想される。DINP、DIDP については総 Mouthing の場合は安全域の目安を割り込む曝露が起こりうるが、おしゃぶりを除いた場合には安全域の目安を割り込む曝露は生じにくいことが予想される。②各フタル酸エステルの安全域の目安を最大限考慮した場合、さらに、BBP と DIDP については、総 Mouthing、おしゃぶりを除くに関わらず、安全域の目安を割り込む曝露が起こりうることが予想される。また、DINP と DNOP については、総 Mouthing の場合で安全域の目安を割り込む曝露が起こりうるが、おしゃぶりを除いた場合には安全域の目安を割り込む曝露は起こりにくいことが予想される。

	生殖発生毒性に関する 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
DEHP	4	ラット多世代	総 Mouthing 0.169	23 53	100
BBP	50	ラット 2 世代	おしゃぶりを除く 0.0742	295 673	100-1000
DBP	2 (LOAEL)	ラット妊娠期		11 26	100-1000
DINP	100	ラット出生前		591 1346	100-1000
DIDP	40	ラット妊娠・授乳期		236 538	100-1000
DNOP	350	ラット 2 世代		2070 4713	100-1000

1

	一般毒性に関する 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
DINP	15	ラット 2 年間	総 Mouthing 0.169	88 201	100
DIDP	15	イヌ 90 日間	おしゃぶりを除く	88 201	100-300
DNOP	37	ラット 90 日間	0.0742	218 498	100-300

2 ※ 上段-総 Mouthing、下段-おしゃぶりを除く総 Mouthing、安全域の目安を最小限考慮し
3 た場合、目安を割り込む曝露が起こりうる MOS: 、安全域の目安を最大限考慮した場
4 合、目安を割り込む曝露が起こりうる MOS:

5

6

7 (2)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

8

9 (1)と同じデータセットと仮定を用い、モンテカルロ法により推定曝露量の 95 パーセンタイル
10 値と 50 パーセンタイル値を求め、曝露リスクを試算した。

11 乳幼児の「総 Mouthing 時間」または「おしゃぶりを除く総 Mouthing 時間」と「成人の Chewing
12 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
13 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パーセンタイル値を下表
14 に示す。

15 なお、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
16 する分布を用いた。前者については総 Mouthing 時間は長時間側では適合があまり良好では
17 なかったが、最大極値分布が適合した。Mouthing 時間が長くなる傾向にあるおしゃぶりの使
18 用データによると考えられ、おしゃぶりを除く総 Mouthing 時間は正規分布に適合した。後者の
19 溶出量については、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
20 はなかったが、ガンマ分布が適合した。なお、点推定法による最大曝露シナリオによる曝露
21 量は 99.92 パーセンタイル値を超えるものである。

22

23

24

25

26

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	おしゃぶりを除く総 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

1

2

3 (参考)

点推定法による最大曝露シナリオによる曝露量 (mg/kg 体重/日)	
総 Mouthing	おしゃぶりを除く総 Mouthing
0.169	0.0742

4

5

6 また、(1)と同様に、推定曝露量の 95 及び 50 パーセンタイル値と各物質との安全域を求
7 め下表に示した。その結果、95 パーセンタイル値では①各フタル酸エステルの安全域の目安
8 を最小限に見積もった場合、DBP は総 Mouthing とおしゃぶりを除く場合のいずれも安全域の
9 目安を割り込む曝露が起こりうる。DEHP では総 Mouthing の場合に目安を割り込む曝露が
10 起こりうる。②各フタル酸エステルの安全域の目安を最大限に見積もった場合は①に加えて
11 BBP と DIDP が総 Mouthing の場合に安全域の目安を割り込む曝露が起こりうる事が推定さ
12 れる。③DINP と DNOP は総 Mouthing とおしゃぶりを除く場合のいずれも安全域の目安を割り
13 込むような曝露は起こりにくいと推定される。

14 一方、中央値である 50 パーセンタイル値では、DBP の安全域の目安を最大限考慮した場
15 合を除き、Mouthing によりこれらのフタル酸エステルによる安全域の目安を割り込むような曝
16 露は生じにくいと推定される。

17

18

19

20

21

22

23

	生殖発生毒性に関する 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
				ア	イ	
DEHP	4	ラット 多世代	総 Mouthing ア95パーセントイル値:0.0493 イ50パーセントイル値:0.0151 おしゃぶりを除く ア95パーセントイル値:0.0364 イ50パーセントイル値:0.0135	81	264	100
				109	296	
BBP	50	ラット 2世代		1014	3311	100-1000
				1373	3703	
DBP	2 (LOAEL)	ラット 妊娠期		40	132	100-1000
				54	148	
DINP	100	ラット 出生前		2028	6622	100-1000
				2747	7407	
DIDP	40	ラット 妊娠・授乳期		811	2649	100-1000
				1098	2962	
DNOP	350	ラット 2世代	7099	23178	100-1000	
			9615	25925		

1

	一般毒性に関する 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
				ア	イ	
DINP	15	ラット 2年間	総 Mouthing ア95パーセントイル値:0.0493 イ50パーセントイル値:0.0151 おしゃぶりを除く ア95パーセントイル値:0.0364 イ50パーセントイル値:0.0135	304	993	100
				412	1111	
DIDP	15	イヌ 90日間		304	993	100-300
				412	1111	
DNOP	37	ラット 90日間		750	2450	100-300
				1016	2740	

2 ※ 上段-総 Mouthing、下段-おしゃぶりを除く総 Mouthing、安全域の目安を最小限考慮し
3 た場合、目安を割り込む曝露が起こりうる MOS: []、安全域の目安を最大限考慮した場
4 合、目安を割り込む曝露が起こりうる MOS:

5

6

7 (3)リスク試算に用いる曝露シナリオ

8

9 (1)及び(2)の結果から次のようにまとめられる。ここでは便宜上、おもちゃをいわゆる「お
10 しゃぶり」とそれ以外の「おもちゃ」に分けて取り扱う。

- 1 A. モンテカル口法による 50 パーセンタイル値を用いて、乳幼児の曝露を想定した場合には、
2 DBP がおもちゃとおしゃぶりに使用された場合はもちろん、おもちゃのみに使用された場合
3 でも Mouthing によって健康上問題となる曝露が起こる可能性を否定できない。
- 4 B. モンテカル口法による 95 パーセンタイル値を用いて、乳幼児の曝露を想定した場合には、
5 上記に加えて、
6 DEHP、DBP、DIDP がおもちゃとおしゃぶりのどちらにも使用された場合、Mouthing によつて
7 健康上問題となる曝露が起こる可能性を否定できない。
- 8 C. 点推定法による最大曝露シナリオを想定した場合には、上記に加えて、
9 ①DEHP、DBP、DIDP がおもちゃのみに使用された場合でも Mouthing によって健康上問題
10 となる曝露が起こる可能性を否定できない。
11 ②DINP、DNOP がおもちゃとおしゃぶりのどちらにも使用された場合、Mouthing によつて健
12 康上問題となる曝露が起こる可能性を否定できない。

13
14 前章の曝露状況で述べられているように、乳幼児は通常、おもちゃ以外のものも Mouthing
15 する行動を取ること、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
16 が明らかにされている。

17 また、おしゃぶりを含んだ総 Mouthing 時間の分布は最大極値布に適合するが、長時間側
18 では適合があまり良好ではなく、これは使用時間が長くなる傾向のあるおしゃぶりのデータに
19 よると考えられた。しかし、観察されたおしゃぶりの Mouthing 時間はカナダや米国の報告の
20 範囲内であり、最長時間であっても、いわゆる外れ値とは言い切れない。

21 次に、成人ボランティアの DINP 含有ポリ塩化ビニル製試験片の Chewing による唾液中溶
22 出実験では、試験片性状による差や試験片の動かし方等による個人差が大きいことが報告
23 されている。しかし、成人唾液中の溶出実験からは Chewing では歯を使わない Sucking よりも
24 溶出量が多くなることが知られており、実際の乳幼児の Mouthing 行動ではモノに歯形が残っ
25 たりモノが削れられたりする場合もあるため、成人の Chewing による唾液中の溶出量は最大
26 値を含め、少なくとも乳幼児の Mouthing の実態を反映していると考えなければならない。一方、
27 フタル酸エステルの種類による溶出挙動が DINP と同じであるかどうかは実験的に確認され
28 ていない。

29 さらに、乳幼児特有の代謝能や母体経由の曝露、また粉ミルクによる曝露、身の回りの日
30 用品の Mouthing、その他環境からの曝露による追加リスクの可能性が指摘されている。

31 疫学研究においては、未だ十分なデータが得られていないとは言え、DEHP や DBP への曝
32 露と精子や生殖器発達への影響を指摘する報告があることも考慮に入れる必要がある。

33
34 乳幼児のフタル酸エステル類の全曝露に対し、最も寄与が大きいとされる Mouthing による
35 曝露について、その主な曝露源の一つであるおもちゃ等を管理すれば全体のリスクの低減は

1 明らかと思われる。おもちゃ等の Mouthing による曝露について、モンテカルロ法による試算で
2 は一般的な乳幼児について統計学的に推定する曝露量分布状況を得ることができる。同時
3 に、現実それが起こりうる場合には曝露時間と溶出条件のどちらからもより安全側に立っ
4 て、もっとも影響が大きい点推定法による最大曝露シナリオまでも考慮してリスク管理を検討
5 することが妥当と判断した。

6 7 8 2 フタル酸エステルを含有する器具及び容器包装について 9

10 2002 年の評価では、1999 年度の厚生科学研究等のフタル酸エステル類の市販弁当や病
11 院給食等の汚染実態調査により、市販弁当 1 食分や病院給食 1 日分でフタル酸エステル類
12 の 1 つである DEHP の TDI に達する検出事例があることが明らかになり、当該物質の食品へ
13 の移行の主たる原因がそれらの製造に使用した DEHP を含有したポリ塩化ビニル製手袋で
14 あることが判明した。それを踏まえ、2002 年の報告では、ポリ塩化ビニル製器具・容器包装か
15 らの食品への DEHP 移行について次のことが明らかにされた。①油分を含む食品に DEHP を
16 含有するポリ塩化ビニル製品が接触する場合には、DEHP が食品に容易に移行し、また、接
17 触時間が長いと移行量も多くなる。②DEHP 含量が 13% 程度のポリ塩化ビニル製製品であつ
18 ても、油分を想定した有機溶媒であるヘプタンを用いた溶出試験により DEHP が溶出する。

19 20 (リスクの試算)

21 現時点での器具及び容器包装へのフタル酸エステル類の使用実態は明らかでなく、また、
22 食品への溶出度合は、①食品の油分の濃度や存在状態、②器具・容器包装の可塑剤含量
23 や施された加工処理、また厚みなどの性状、③機械的ストレス、使用温度、接触時間によつ
24 ても異なるため、溶出試験モデルからフタル酸エステルの曝露状況を見積もることは困難と
25 考えられる。従って、食品中のフタル酸エステル類の実態調査から曝露量を試算し、フタル酸
26 エステル類の曝露低減措置が必要な汚染レベルにあるかどうか検討することとした。

27 なお、曝露状況の章の表 1 に記載されているように、海外の最近の報告では 2005 年のデ
28 ンマークの推定曝露量 (EU AFC (Scientific Panel on Food Additives, Flavourings,
29 Processing Aids and Materials in Contact with Food) 2005) がある。参考として、一部抜粋し
30 たものについて、各フタル酸エステルの無毒性量から安全域を計算し下表にまとめた。この
31 表においてはこれらのフタル酸エステル類の曝露は安全域の目安を最大限考慮した場合に
32 のみ、1-6 才児について DBP および DIDP について目安を割り込む曝露が起こりうるが、その
33 他のフタル酸エステル及び成人については目安を割り込むような曝露は起こりにくい状況に
34 あると推定される。

1 (参考)デンマーク 2005 推定経口曝露量*より(EU AFC 2005)

	生殖発生毒性に関する NOAEL:A mg/kg 体重/日		推定経口曝露量:B mg/kg 体重/日	MOS** :A/B	MOS の目 安
DEHP	4	ラット	成人:0.0045	888	100
		多世代	1-6才:0.026	153	
BBP	50	ラット	成人:0.001	50000	100-1000
		2世代	1-6才:0.0059	8747	
DBP	2 (LOAEL)	ラット	成人:0.0016	1250	100-1000
		妊娠期	1-6才:0.008	250	
DINP	100	ラット	成人:0.005	20000	100-1000
		出生前	1-6才:0.063	1587	
DIDP	40	ラット	成人:0.0003	133333	100-1000
		妊娠・授乳期	1-6才:0.053	754	
DNOP	350	ラット 2 世代	(推定対象外)		100-1000

2

	一般毒性に関する NOAEL:A mg/kg 体重/日		推定経口曝露量:B mg/kg 体重/日	MOS* :A/B	MOS の 目安
DINP	15	ラット	成人:0.005	3000	100
		2年間	1-6才:0.063	238	
DIDP	15	イヌ	成人:0.0003	50000	100-300
		90日間	1-6才:0.053	283	
DNOP	37	ラット 90日間	(推定対象外)		100-300

3 ※食品、水を含んだ、経口摂取による曝露を指す。

4 ※※上段-成人、下段-1-6才児、安全域の目安を最大限考慮した場合、目安を割り込む
5 曝露が起こりうる MOS:

6

7

8 (1) 器具・容器包装一般に関する検討

9

10 ○フタル酸エステル類による病院給食の汚染実態調査を用いたリスク試算

11 トータルダイエツスタディを念頭に置き、厚生労働科学研究による病院給食のフタル酸エ
12 ステル類による汚染実態調査を用いてリスクの試算を行った。調査は 1999 年度と 2001 年度
13 に行われた。後者は食品中の DEHP の主要な曝露源の一つであるポリ塩化ビニル製手袋に
14 ついて、可塑剤として DEHP を使用したものは食品への使用の自粛を求める通知が出された

後に実施されたものである。規制対象フタル酸エステル類のうち調査対象とされたのは 1999 年度では DEHP、BBP、DBP、DINP および DNOP で 2001 年度では DEHP、BBP、DBP および DINP である。調査状況下での最悪の曝露を想定し、調査結果のうち、病院給食 1 日分からの各フタル酸エステルの最大摂取量を体重 50kg のヒトが摂取したと仮定し、推定曝露量を試算した。調査対象外のフタル酸エステルはその年度の調査対象のフタル酸エステルのうち最大摂取量となるものと同量と見なすこととした。各物質の無毒性量と推定曝露量との比(安全域:MOS)、並びに安全域の広さの目安は下表のとおりである。

1999 年度の調査では DEHP について安全域の目安を割り込む曝露が起こりうるが、その他の DIDP 以外のフタル酸エステルは安全域の目安を割り込む曝露は起こりにくいと推定される。DIDP については実測値がないため、最大摂取されたフタル酸エステルである DEHP と同程度の曝露であると見なすと、安全域の目安を最大限に見積もった場合、目安を割り込む曝露が起こりうるかと推定される。一方 DEHP の主要な曝露源と考えられたポリ塩化ビニル製手袋の使用自粛後の 2001 年度では DIDP、DNOP については推定であるが、いずれのフタル酸エステルの曝露も安全域を最大限に見積もった場合でも目安を割り込む曝露は起こりにくいと推定される。

	病院給食 1 日分からのフタル酸エステル類摂取量 (μg)			
	1999 年度		2001 年度	
	最大	最小	最大	最小
DEHP	2549	27	469	29
BBP	11.8	0.0	15.0	0.1
DBP	43.5	1.4	30.6	2.1
DINP	461.6	1.8	14.5	1.3
DIDP	(調査対象外、2549 と見なす)		(調査対象外、469 と見なす)	
DNOP	0.603	0.031	(調査対象外、469 と見なす)	

1 1999 年度

	生殖発生毒性に関する NOAEL:A mg/kg 体重/日		曝露量の試算値:B mg/kg 体重/日	MOS** :A/B	MOS の 目安
DEHP	4	ラット多世代	0.0509	78	100
BBP	50	ラット 2 世代	0.000236	21186	100-1000
DBP	2 (LOAEL)	ラット妊娠期	0.000870	2298	100-1000
DINP	100	ラット出生前	0.00923	10834	100-1000
DIDP*	40	ラット妊娠・授乳期	(0.0509)	(785)	100-1000
DNOP	350	ラット 2 世代	0.0000120	29166666	100-1000

2

	一般毒性に関する NOAEL:A mg/kg 体重/日		曝露量の試算値:B mg/kg 体重/日	MOS* :A/B	MOS の 目安
DINP	15	ラット 2 年間	0.00923	1625	100
DIDP*	15	イヌ 90 日間	(0.0509)	(294)	100-300
DNOP	37	ラット 90 日間	0.0000120	3083333	100-300

3

4 2001 年度

	生殖発生毒性に関する NOAEL:A mg/kg 体重/日		曝露量の試算値:B mg/kg 体重/日	MOS** :A/B	MOS の 目安
DEHP	4	ラット多世代	0.00938	426	100
BBP	50	ラット 2 世代	0.000300	166666	100-1000
DBP	2 (LOAEL)	ラット妊娠期	0.000612	3267	100-1000
DINP	100	ラット出生前	0.00029	344827	100-1000
DIDP*	40	ラット妊娠・授乳期	(0.00938)	(4264)	100-1000
DNOP*	350	ラット 2 世代	(0.00938)	(37313)	100-1000

5

	一般毒性に関する NOAEL:A mg/kg 体重/日		曝露量の試算値:B mg/kg 体重/日	MOS* :A/B	MOS の 目安
DINP	15	ラット 2 年間	0.00029	51724	100
DIDP*	15	イヌ 90 日間	(0.00938)	(1599)	100-300
DNOP*	37	ラット 90 日間	(0.00938)	(3944)	100-300

6 ※調査対象外フタル酸エステル、その年度の調査対象のフタル酸エステルのうち最大摂取
7 量となるものと同量と見なした。

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

1 ODEHP 及び他のフタル酸エステル類の規制

2 1999 年度の厚生科学研究による食品中のフタル酸エステル類の汚染実態調査において、
3 市販の弁当1食分から DEHP がTDIに達する程の量が検出されたため、その結果等を受け
4 2000 年に、DEHP の主要な曝露経路の一つであった、可塑剤として DEHP を使用したポリ塩
5 化ビニル製手袋の食品への使用の自粛を求める通知が出された。なお、通知後に実施され
6 た市販の弁当の調査(2000 年度 厚生科学研究)では、DEHP の検出量は、平均値で使用自
7 粛前の約 22 分の1に減少したことも 2002 年の評価で報告されている。

8 一方、同時期に実施された市販の一般食品の汚染実態に関する調査(2000 年度 厚生科
9 学研究)では、フタル酸エステル類のうち DEHP 以外は検出量が少ないことが確認されたが、
10 レトルト食品(DEHP1050ng/g 検出)等から比較的高濃度のDEHPが検出された。原因は食
11 品製造ラインの DEHP 含有ポリ塩化ビニル製配管と推定されているが、その後の評価の結果、
12 2002 年に油脂及び脂肪性食品を含有する食品に接するポリ塩化ビニル製器具・容器包装に
13 DEHP は原則的に使用禁止とされた。

14 また、DEHP 以外のフタル酸エステル類は各物質個別に規制されているわけではないが、
15 そのような脂溶性物質がポリ塩化ビニル製の器具・容器包装に可塑剤として使用された場合、
16 油性食品への移行が大きいことが予想される。器具・容器包装より食品中へ移行する物質の
17 総量規制的な規格として、ポリ塩化ビニルを主成分とする合成樹脂には蒸発残留物が設定さ
18 れており、油脂及び脂肪性食品に接触して使用する容器包装については、1973 年(昭和 48
19 年、環食化第 541 号)より、器具についても 2006 年(平成 18 年、食安発第 0331008 号)より
20 食品疑似溶媒としてヘプタンを用いて溶出試験を行うことが規定されている。この規格により
21 DEHP の代替可塑剤として他のフタル酸エステルがポリ塩化ビニルに使用されても、油脂及
22 び脂肪性食品へ使用するためにはヘプタンによる溶出試験において、蒸発残留物量が 150
23 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を超えないように制限されることとなる。しかし、ヘプタンは食品に比して溶出力が強
24 いという意見があること、ある種のフタル酸エステルでは蒸発操作中にかなりの量が揮散す
25 ることなどから、油性食品への溶出実態を反映するものではない。

26
27 ○ポリ塩化ビニル製品の DEHP 規制に対する事業者側の対応

28 ポリ塩化ビニルを可塑化するために、DEHP など、ある種のフタル酸エステルなどが可塑
29 剤として用いられる。可塑剤を含まない又は少量含むものは一般に硬質ポリ塩化ビニル、一
30 方、可塑剤を 20%以上含むものは一般に軟質ポリ塩化ビニルと呼ばれる。これらの可塑剤と
31 して用いられた DEHP の油性食品への移行が問題となり、2000 年、及び 2002 年に食品衛生
32 上の規制措置が行われた。この措置に対する事業者側の対応は、非ポリ塩化ビニル素材や
33 DEHP 以外の可塑剤等の代替物質への切り替えが多かったと報告されている((財)産業技
34 術総合研究所 詳細リスク評価書シリーズ 1 フタル酸エステル DEHP 2005)。具体的に
35 は、素材の代替についてはポリ塩化ビニル製の手袋からニトリルゴムや天然ゴム製の手袋

1 への移行が起こり、食品製造ラインにおける汚染源となったポリ塩化ビニル製配管からステ
2 ンレス配管への切り替えの事例もあったと聞いている。また、代替可塑剤については、国内
3 の製造事業者においては、非フタル酸エステル系のものを使用するようにしているという*。

4 以上のことから、国内において過去に問題となった DEHP による食品汚染の主な原因とな
5 ったポリ塩化ビニル製の手袋や配管へ、DEHP 以外のフタル酸エステル類が代替使用される
6 機会は少ないのではないかと考えられる。

7 ※次の団体からの情報による：日本グローブ工業会、日本調理用手袋協会、日本ビニルホー
8 ス工業会、日本ビニル工業会ストレッチフィルム部会、日本ベビーフード協会、(50 音順)

9
10 食品中のフタル酸エステル類の汚染はすべて器具・容器包装に由来するものとは限らず、
11 環境中からの汚染も知られている。器具及び容器包装へのフタル酸エステル類の使用実態
12 や食品への溶出実態は明らかでないが、以上の実態調査結果や、ポリ塩化ビニル製器具・
13 容器包装の製造・使用状況から、現状ではこれらのフタル酸エステル類について、少なくとも
14 食生活においては直ちに新たな曝露の低減措置を講じる必要はないと考えられる。

15 しかし、毒性面から考察すると、BBP、DBP の無毒性量は、油性食品に接するポリ塩化ビ
16 ニル製品に原則として使用禁止となっている DEHP の無毒性量と接近した値である。さらに
17 BBP、DBP、DEHP の 3 物質は共通する毒性として、動物実験により生殖毒性が観察されて
18 いる。また、物理化学的な面から考察すると、これらの 3 物質には同程度の脂溶性がある。こ
19 のようなことから、今後、BBP、DBP が DEHP の代替物質として使用されないよう、対応を検討
20 する必要がある。

21 22 23 (2) 専ら乳幼児が用いる飲食器についての検討

24
25 EU、米国においては、子どもの哺乳・哺食を促進させるための育児用品がフタル酸エステ
26 ル類の使用規制の対象の一つとされている。日本ではこれらは、専ら乳幼児が用いる飲食器
27 と解され、器具・容器包装の一部に位置し、他の一般用の器具と同様に DEHP の使用につい
28 て規制されている。

29 しかし、これら乳幼児が用いる飲食器についても、他の器具と同様にフタル酸エステル類
30 の使用実態は明らかでなく、内容物への溶出も否定はできない。また、育児用品として、おも
31 ちゃと同様に口に接触することが予想されるものでもあることも考慮しなければならない。

32 なお、国内のベビー・育児用品を扱う主な事業者では、取扱製品の素材の代替や代替可
33 塑剤の使用による製品の改良が進んでいるようである。

34 また、曝露の状況の章で述べられているとおり、母乳や調製粉乳及び離乳食などの食品
35 中からの検出例や、身の回りの品物の Mouthing による曝露など、乳幼児は特有の曝露によ

1 り成人より曝露量が高くなることから、より安全側に立ってリスクを検討する必要がある。

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

32

33

34

35

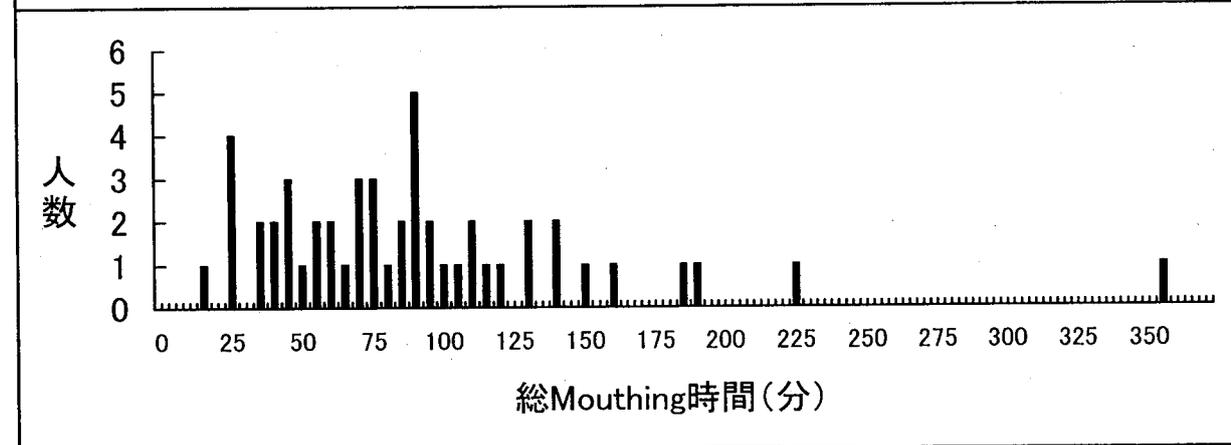
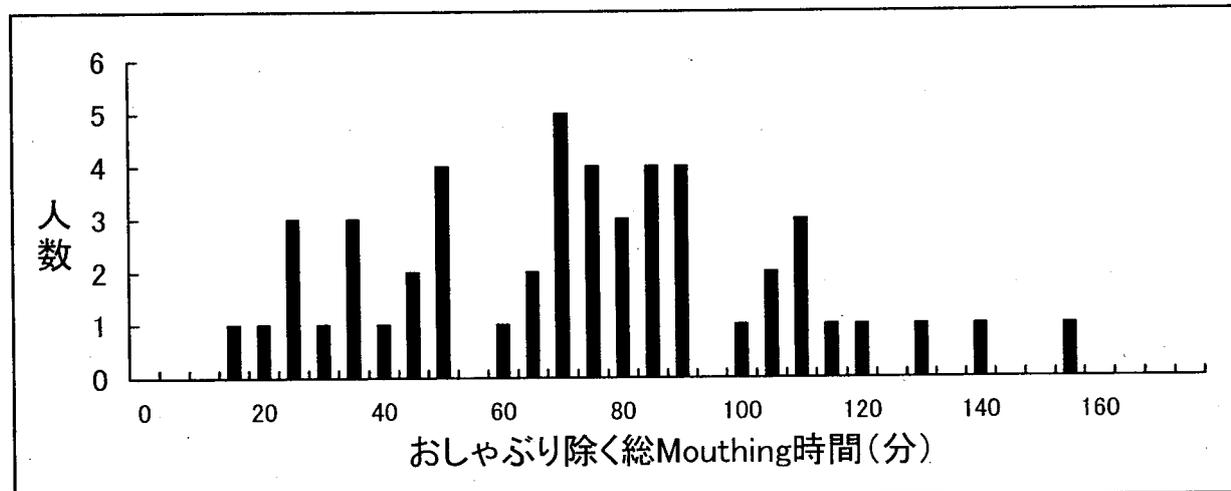
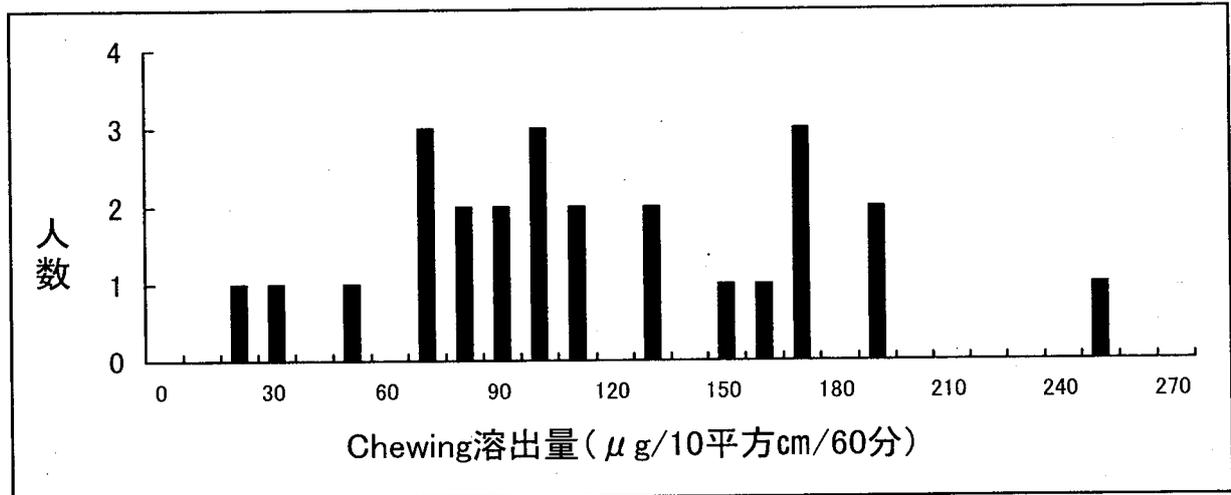
1 Reference

- 2 酒井 洋, 小林ゆかり, 斎藤 勲, 石光 進, 津村ゆかり, 開原亜樹子, 外海康秀 (2000) フ
3 タル酸エステル類の食品汚染実態及び摂取量に関する調査研究. 厚生科学研究費補
4 助金(生活安全総合事業)「フタル酸エステル類及びフェノール類の食品汚染実態及び
5 摂取量に関する調査研究」平成 11 年度総括・分担報告書.
- 6 酒井 洋, 土田由里子, 斎藤 勲, 石光 進, 津村ゆかり, 開原亜樹子, 外海康秀 (2001) フ
7 タル酸エステル類の食品汚染実態及び摂取量に関する調査研究. 厚生科学研究費補
8 助金(生活安全総合事業)「フタル酸エステル類及びフェノール類の食品汚染実態及び
9 摂取量に関する調査研究」平成 12 年度総括・分担報告書.
- 10 酒井 洋, 土田由里子, 斎藤 勲, 外海康秀, 石光 進, 吉井公彦, 開原亜樹子, 津村ゆかり
11 (2002) フタル酸エステル類の食品汚染実態及び摂取量に関する研究－病院給食を試
12 料とする一日摂取量調査－. 厚生科学研究費補助金(生活安全総合事業)「フタル酸エ
13 ステル類及びフェノール類の食品汚染実態及び摂取量に関する調査研究」平成 13 年
14 度総括・分担報告書.
15

(参考)

平成21年6月8日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

成人ボランティアのChewing溶出量実験データ分布、 6-10ヶ月齢児Mouthing時間データ分布及び6-10ヶ月齢児の体重データ



乳幼児平均体重値(単位:kg)

平成12年乳幼児身体発育調査結果(厚生労働省)

月齢	男子	女子	月齢平均
6月から7月未満	8.17	7.54	7.86
7から8月未満	8.48	7.83	8.16
8から9月未満	8.74	8.05	8.40
9から10月未満	8.94	8.26	8.60
10から11月未満	9.13	8.46	8.80
6から11月未満の平均体重	8.69	8.03	
総平均体重	8.36		

1 **検討課題**

2
3 フタル酸エステルの使用規制は、子ども、特に、乳幼児の健康を高水準で保護するという
4 視点から対応策を検討するが、現時点で、食品衛生法の範疇で取扱いを検討できる範囲は、
5 以下のとおりである。

6
7 1 規制おもちゃ等の範囲

8
9 (現状)

10 EU、米国の規制では、規制品の範囲をおもちゃ及び育児用品と規定し、おもちゃについて
11 は12～13歳未満向けのものまで、育児用品については、睡眠、哺乳・哺食、吸綴、噛む行
12 為などを助けるものが該当する。日本の食品衛生法における規制品の範囲は、乳幼児が接
13 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(指定おもちゃ)と、油脂または脂肪
14 性食品を含有する食品に接触する器具または容器包装(ただしDEHPが溶出しない場合を除
15 く)である。指定おもちゃは乳幼児向けであり、また育児用品のうち歯がため、おしゃぶりにつ
16 いては、指定おもちゃのうち、口に接触することをその本質とするおもちゃと解される。日本の
17 現状の規制のままでは、EU と米国では規制されるが国内では規制されない物品が輸入、流
18 通し、乳幼児がこれらの物品等と接することにより、フタル酸エステルへの曝露が増加するこ
19 とで健康へのリスクが高まる可能性を否定できない。

20
21
22 (対応案)

23 毒性の評価からみて、規制によって優先的にリスクを管理すべき対象は、乳幼児の曝露と
24 成人女性(妊婦)の曝露である。乳幼児の場合、身の回りの手の届くものは何でも区別なく口
25 に入れるが、生活用品の大部分は未規制品であり、少なくとも乳幼児向けのものには不要な曝
26 露がないように規制を徹底すべきである。現行の規制では、フタル酸エステルの主な曝露源
27 として、乳幼児については指定おもちゃ及び油性食品と接する器具・容器包装を規制すること
28 で、成人女性については油性食品と接する器具・容器包装を規制することで、それぞれリスク
29 を封じ込めている。

30 まず、曝露リスクの大きさからは、口に接触することをその本質とするものからの曝露を確
31 実に規制することが重要である。歯がため、おしゃぶり以外の育児用品で、口に接触すること
32 をその本質とするものに準じて扱えるものには、例えば、乳幼児の哺乳・哺食に使用する器
33 具がある。油性食品に接触する器具・容器包装については、既に DEHP の原則使用禁止が
34 講じられているが、専ら乳幼児の哺乳・哺食に使用する器具についても、フタル酸エステルの
35 使用を禁止することが必要である。

36 乳幼児向け以外のおもちゃについては、例えば兄弟や友人を通じて、乳幼児が手にして口

1 に接触する場合もあるし、いわゆる育児用品については子どもが使用する際におもちゃと同
2 じような接触をする場合があることが普通である。口に接触することをその本質とするもの以
3 外のおもちゃや育児用品でも、短時間でも乳幼児が故意に口にしてしまうような物品やそうい
4 う部位を有する物品については、乳幼児が繰り返し口にする可能性も踏まえ、公衆衛生上の
5 観点から、フタル酸エステルのような物質は使用しないことが望ましい。少なくとも、乳幼児が
6 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(指定おもちゃ)については、その
7 ような取り扱いを徹底し、また、指定おもちゃ以外の物品については、事業者に対し指定おも
8 ちゃに準じて扱うよう指導が必要である。

11 2 規制品の材質の範囲

13 (現状)

14 おもちゃ、育児用品についてはEU、米国の規制では、フタル酸エステル 6 物質の故意の使用
15 を禁止する観点から規制品の材質を規定していないが、その規制の仕方には違いがみら
16 れる。EU では規制品中の可塑化された材料へのフタル酸エステルの使用を禁止していると
17 解され、一方米国ではフタル酸エステルを含んだ規制品の禁止、つまり規制品の製造原料及
18 び工程へのフタル酸エステルの使用を禁止していると解される。日本の食品衛生法における
19 規制では、フタル酸エステルを含有するポリ塩化ビニルを主成分とする合成樹脂を原材料と
20 して用いることを禁止している。EU でも暫定規制時は規制品の材質がポリ塩化ビニル製のも
21 のに限定されていたが、恒久規制に移行する際に、材質については可塑化されたもの全般
22 に拡大された。

23 器具・容器包装については日、EU、米国間でフタル酸エステル類の規制の整合はとれてい
24 ない。DEHP に対しては EU、米国では、合成樹脂全般について使用を認めているが、使用条
25 件や食品への移行量などを制限している。日本ではポリ塩化ビニルを主成分とする合成樹脂
26 製器具・容器包装のみについて油脂や脂肪性食品を含有する食品に接するものに使用を原
27 則禁止している。また、他のフタル酸エステル類については EU、米国間で規制に相違があり、
28 日本では規制の対象外という現状にある。

29 日本の現状の規制のままでは、EU と米国では規制されるが国内では規制されない物品が
30 輸入、流通し、乳幼児がこれらの物品等と接することにより、フタル酸エステルへの曝露が増
31 加することで健康へのリスクが高まる可能性を否定できない。

33 (対応案)

34 ポリ塩化ビニル以外の原材料や、原材料から最終製品までの製造工程へのフタル酸エス
35 テルの使用実態は不明であるが、EU、米国と同様の観点から、規制品の材質については限
36 定しないこととする。

1 規制品にフタル酸エステルが故意に使用されることを禁止するという観点からは、フタル酸
2 エステルを含有する原材料の使用を禁止及び最終製品の製造工程全体へのフタル酸エステ
3 ルの使用を禁止することを原則とすることが必要である。その場合には、試験・検査上の取り
4 扱いについて、別途、検討する必要がある。

7 3 リスクの程度と禁止物質の種類および規制品の範囲の関係

9 (1)おもちゃ及び育児用品に関する対応案

11 (現状)

12 EU の規制では、DEHP、DBP、BBP の3物質とDINP、DIDP、DNOP の3物質の計6物質に
13 ついて、おもちゃ等への使用を禁止した。その際、前者は生殖発生毒性のある物質として、後
14 者は前者よりもリスクが低い、一般毒性のある物質又は毒性データが不足している物質とし
15 て区別し、後者の規制品の範囲は、おもちゃ及び育児用品であって口に入る物品に限定し、
16 前者の規制の範囲と差をつけた。米国の規制も同様である。(ただし育児用品については口
17 に入るかどうかの区別はしていない。)日本の規制でも、おもちゃへの DEHP と DINP の使用
18 が禁止される範囲には差があり、DINP の使用禁止は口に接触することをその本質とするも
19 のに限定されている。

21 (対応案)

22 ○DBP の扱い

23 DBP のヒトに対する毒性は、DEHP と同様に、動物試験で精巣への影響と胎児への影響が
24 みられ、仮に、DEHP 又は DINP の代替物として DBP が汎用された場合には、ヒトに対する安
25 全域の目安を最低限に見積もってもそれを割る曝露が起きる可能性があることから、将来
26 DEHP 又は DINP の代替品として使用されないよう、DEHP と同じ取り扱いとする。

28 ○BBP の扱い

29 体内活性代謝物 MBuP が DBP のそれと同じである。BBP 及び MBuP のヒトに対する毒性
30 は、DEHP、DBP と同様に、動物試験で精巣への影響と胎児への影響がみられ、仮に、DEHP
31 又は DINP の代替物として BBP が汎用された場合には、ヒトに対する安全域の目安を最大限
32 に見積もるとそれを割る曝露が起きる可能性があるが、ヒトに対する安全域の目安を最小限
33 に見積もるとそれを割る曝露が起きる可能性は低い。BBP については、DEHP や DBP を超え
34 るリスクがあるとは考えにくい、体内活性代謝物 MBuP が DBP のそれと同じであることも考
35 慮し、予防的側面から BBP は DEHP、DBP と同じ扱いとする。

1 ODIDP の扱い

2 DIDP のヒトに対する毒性は、DINP と同様に、動物試験で胎児への影響がみられ、しかし
3 精巢への影響は報告されていない。仮に、DEHP 又は DINP の代替物として DIDP が汎用され
4 た場合には、ヒトに対する安全域の目安を最大限に見積もるとそれを割る曝露が起きる可能
5 性がある。また一般毒性の面からは、DINP と同様に、ヒトに対する安全域の目安を最小限に
6 見積もってもそれを割る曝露がおしゃぶりの Mouthing のような場合には起きる可能性がある。
7 DIDP については、DINP を超えるリスクがある可能性も残るが、DINP と化学構造や物理化学
8 的特性が近く、また DINP と毒性が類似することを考慮し、DIDP は DINP と同じ扱いとする。

9

10 ODNOP の扱い

11 DNOP のヒトに対する毒性は、DINP と同様に、動物試験で用量は高いもの胎児への影響
12 がみられ、しかし精巢への影響については *in vitro* 試験で他のフタル酸エステルよりは作用が
13 弱いものの同様の作用があることが示唆されているが、動物試験による影響は報告されてい
14 ない。仮に、DEHP 又は DINP の代替物として DNOP が汎用された場合には、ヒトに対する安
15 全域の目安を最大限に見積もるとそれを割る曝露がおしゃぶりの Mouthing のような場合には
16 起きる可能性があるが、ヒトに対する安全域の目安を最小限に見積もるとそれを割る曝露が
17 起きる可能性は低い。DNOP については、DINP を超えるリスクがあるとは考えにくい、DINP
18 と毒性が類似することを考慮し、予防的側面から DNOP は DINP と同じ扱いとする。

19

20 ○子どもの口に入るものの範囲の考え方

21 日本で DINP の使用を禁止した範囲と、EU でフタル酸エステル 6 物質の使用を暫定的に禁
22 止した範囲は、それぞれ、「口に接触することをその本質とするもの」、「口に入れることが意
23 図されたもの(intended to be placed in the mouth)」であり、両者はほぼ同義であった。しかし、
24 EU ではその後、口に入れることが意図された物品でなくても、特に乳幼児の場合には区別な
25 く何でも口に入れることから、子どもが口にいれるものからの曝露は、避けられるものは、で
26 きる限り削減すべきであるとの考え方に基づいて、恒久規制に移行した際には「口に入るもの
27 (can be placed in the mouth)」と「それ以外のもの」という仕切り方に変更され、口に入るもの
28 の範囲が拡大された。米国の規制も EU と同じ仕切り方になっている。

29 「口に入る(can be placed in the mouth)」ことの EU 及び米国での解釈は、物品やその一部
30 が実際に子供の口に入って、その状態が保たれることで、吸ったり噛んだりできる場合を言い、
31 その物体を嘗めることができるだけでは、口に入るとは見なされない。目安として、物品又は
32 その一部の一片が 5cm 未満であれば、子供の口に入るとみなされる。また、物品の形状(例
33 えば分離する部分や突き出ている部分の存在など)や圧縮や変形に対する抵抗性を考慮す
34 ることとされている。さらに子どもが手にとりあげることができなくても部分的に口に入れること
35 ができるものも規制の対象となる。

36 日本では、おしゃぶりとそれ以外のもの(おもちゃ含む)とでは、乳幼児の Mouthing 行動に

1 差があることが Mouthing 時間などに反映されていることが実態調査により明らかにされており、現在の「口に接触することをその本質とするもの」と「それ以外のもの(接触により健康を
2 損なうおそれのあるもの)」という仕切り方は、その知見と合致したものになっている。

3
4 しかし、上記の調査でも個体差が大きく、おしゃぶりとそれ以外のものとで Mouthing 時間に
5 差がない事例も存在する。

6 食品衛生法における指定おもちゃは、乳幼児の接触により健康を損なうおそれのあるもの
7 であり、これを、口に接触することをその本質とするものとそれ以外のものに分けると、後者
8 は、多かれ少なかれ、短時間でも乳幼児が故意に口にしてしまうような、あるいはそういう部
9 位を有する物品であって、たとえその行為が嘗めるだけであっても、乳幼児が繰り返し口にす
10 る可能性があるものと考えたほうがよい。よって、日本の指定おもちゃによる曝露リスクは、EU
11 及び米国の規制における仕切りで言う「子どもの口に入る(can be placed in the mouth)もの」
12 の曝露リスクと同様とみなしたほうがよいと考える。

13 日本の現在の規制とその改正案、及び EU・米国の規制を図式化すると、概ね次のように
14 なる。日本の現在のフタル酸エステル規制におけるおもちゃの範囲は図の A+B に相当するが、
15 EU・米国のフタル酸エステル規制におけるおもちゃの範囲は図の A+B+C に相当する。日本の規
16 制では、A 部分と B 部分で規制対象となるフタル酸エステルを区別しているのに対し、EU・米国で
17 は、A+B 部分と C 部分で規制対象となるフタル酸エステルを区別している。A+B 部分は、日本では
18 「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」であり、EU・米国では「子ども向けおも
19 ちゃのうち、子どもの口に入る(can be placed in the mouth)もの」である。日本の A+B 部分と EU・
20 米国の A+B 部分は概ね同じ範囲と考えられるので、規制の国際整合性から、日本の改正案にあ
21 るとおり、A+B 部分全体について 6 物質を規制することによって、少なくともおもちゃのうち子ども
22 の口に入るもの、すなわち、おもちゃのうちある一定以上のリスクがあるものについては、日本と
23 EU・米国との間で同じ規制がかかるようにしたほうがよいと考える。なお、日本の規制が、EU、米
24 国より厳しくなるような事例(乳幼児がなめることはできても口に入れて吸ったり噛んだりできない
25 もの)には配慮が必要である。

26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36

1 日本(現在)

<p>A 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うち、乳幼 児が口に接することをその本質と するもの DEHP、DINP</p>	<p>B 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 DEHP</p>
--	--

2 日本(改正案)

<p>A+B 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 DEHP、DBP、BBP、DINP、DIDP、DNOP (ただしなめることはできても口に入れられないものは DINP、DIDP、 DNOP を除く)</p>

3 EU、US

<p>(概ね上記の A+B に相当) 子供向けおもちゃのうち、子どもの口に入る(can be placed in the mouth) もの DEHP、DBP、BBP、DINP、DIDP、DNOP</p>	<p>C 子供向けおもちゃ DEHP、DBP、BBP</p>
--	--

4

5

6 (2)器具・容器包装に関する対応案

7

8 (現状)

9 器具・容器包装に対するフタル酸エステル類の規制は日、EU、米国間で規制の整合がと
10 れていない。EU、米国では、DEHP について合成樹脂全般について使用を認めているが、使
11 用条件や食品への移行量などを制限している。日本では油脂または脂肪性食品を含有する
12 食品に接触するポリ塩化ビニルを主成分とする合成樹脂製のものに DEHP を原則使用禁止
13 としている。DEHP 以外のフタル酸エステルについては EU、米国間で規制に相違があり、日
14 本では規制の対象外という現状にある。

15 一方、EU、米国のおもちゃや育児用品に対するフタル酸エステル類の規制では、育児用品
16 のうち哺乳・哺食を助けるものは規制対象の一つとされ DEHP、BBP、DBP、DINP、DIDP 及び
17 DNOP が使用禁止とされている。日本の食品衛生法では、育児用品のうち哺乳・哺食を助ける
18 ものは乳幼児の用いる飲食器として規制され、ポリ塩化ビニルを主成分とする合成樹脂製で油
19 脂または脂肪性食品を含有する食品に接触する用途である場合は DEHP の使用が原則禁止

1 となる。

2

3 (対応案)

4 ○器具・容器包装の取り扱い

5 現時点での器具・容器包装へのフタル酸エステル類の使用実態や食品への溶出実態について、
6 把握できる情報は不足しており、曝露状況の定量的な評価は困難と考えられる。しかし、リスクの
7 試算の章にあるように、2001 年のフタル酸エステル類による食品の汚染実態調査では、食品のフ
8 タル酸エステル類の汚染レベルはその無作用量と比較すると十分に低い状況にあった。また、現
9 在に至るまで、国内においては高暴露要因であるポリ塩化ビニル製の手袋や食品製造ライン配
10 管は他材質や非フタル酸エステル系可塑剤への代替が進められていると聞いていることから、器
11 具・容器包装由来のフタル酸エステル類による曝露は、推定であるが、低いレベルにあるのでは
12 ないかと考えられる。フタル酸エステルの曝露実態調査が今後望まれるが、現状は器具・容器
13 包装に対するものを含め曝露低減対策を直ちに講じるほどの状況にはないと思われる。

14 しかし、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
15 主成分とする合成樹脂製の器具・容器包装に使用禁止とされているように、毒性情報の点から、
16 他のフタル酸エステル類の使用について、特に BBP と DBP へは適切な対応を検討する必要がある。
17 する。

18

19 ○専ら乳幼児が用いる飲食器の取り扱い

20 食品衛生法では乳幼児が用いる飲食器は器具・容器包装として取り扱われるが、これらについ
21 てもフタル酸エステルの使用実態や溶出実態は明らかではない。一方、育児用品として口に
22 接触することが予想されるものであり、使用されたフタル酸エステルの内容物への移行も否
23 定できない。なお、国内で取り扱われるベビー・育児用品については他素材や代替可塑剤へ
24 の切り替えが進んでいるようである。しかし、最近でも EU では哺乳びん(軟質ポリ塩化ビニル製
25 の乳首に DEHP32.2%含有)が回収された事例が公表されている(Rapid Alert System for
26 Non-Food Product: week34 2008)ことから、乳幼児が用いる飲食器も指定おもちゃと同様な取り
27 扱いが望ましいと考える。これによって、少なくとも、吸綴や哺乳・哺食のための育児用品につい
28 ては、日本と EU・米国との間でほぼ同様な規制がかかることになる。

29

30

31

32

33

34

35

36

1

	器具・容器包装	育児用品(乳幼児の曝露にかかるもの)				
		哺乳・哺育	吸綴*	睡眠	娯楽	衛生
日本	油脂又は脂肪性食品を含有する食品に接触するもの** DEHP		DEHP、DINP	×	×	×
日本 (改正案)	器具・容器包装		DEHP、DBP、 BBP、DINP、 DIDP、DNOP	×	×	×
	油脂又は脂肪性食品を含有する食品に接触するもの** DEHP、DBP、BBP	乳幼児が用 いる飲食器 DEHP、DBP、 BBP、DINP、 DIDP、DNOP				
US	間接食品添加物の規制に従う	DEHP、DBP、BBP、DINP、DIDP、DNOP			×	×
EU	食品接触材のポジティブリストに従う	子どもの口に入るもの： DEHP、DBP、BBP、DINP、DIDP、DNOP				
		それ以外のもの： DEHP、DBP、BBP				

2 ※日本食品衛生法では指定おもちゃ(口に接触することを本質とするもの)として規制される。

3 ※※ポリ塩化ビニルを主成分とする合成樹脂製のものに限る

4

5

6 4 DEHP、DBP、BBP、DINP、DIDP、DNOP 以外のフタル酸エステルと非フタル酸系代替物質
7 の取り扱い

8

9 (現状)

10 EU 及び米国では規制法の成立時に、使用を禁止した 6 物質以外の可塑剤についても、そ
11 の後順次評価を行い、必要な場合には規制の見直しを行うとされている。日本では、DEHP と
12 DINP についておもちゃ等への使用を禁止した以降、それらの代替物質について特段の措置
13 はとられていない。

14

15 (対応案)

16 代替物質には、エステル結合を中心にして、アルコール部分を代替したものとカルボン酸
17 部分を代替したものが知られている。これら代替物質については、海外の動向や使用状況
18 もみながら、今後順次、物質毎の評価を行い、必要な規制の見直しを行うこととする。

19 一方、フタル酸エステル(ジエステル体)は、体内に入る際にモノエステル体に代謝されて
20 毒性を発現することがわかっている。よって、上記の 6 物質以外のフタル酸エステルでも、代
21 謝されて生成するモノエステル体が上記の 6 物質のいずれかから生成するモノエステル体と

1 同じ場合、程度の差こそあれ、その 6 物質のいずれかと同様の毒性を発現することが予想さ
2 れる。従って、少なくとも将来的には、規制対象フタル酸エステルと共通エステル部をもつ規
3 制外フタル酸エステルの使用の規制も検討することが必要である。

4 5 6 5 非意図的な混入の許容限度と物質群の取り扱い

7 8 (現状)

9 EU の規制では、規制フタル酸エステルが規制品から検出されても 0.1%までは健康に悪影
10 響を及ぼさない非意図的不純物として扱うとし、0.1%以下という基準値を、それぞれ、DEHP+
11 DBP+BBP の合計量、DINP+DIDP+DNOP の合計量として扱っている。一方、米国の規制
12 では、6 物質それぞれに対し 0.1%以下という基準になっている。一方、日本の規制では使用禁
13 止のみを記載しており、運用通知において、材質への製造工程のコンタミネーションを考慮し
14 て、DEHP、DINP それぞれについて 0.1%以下を法の趣旨である「用いない」ことの判断基準と
15 している。

16 17 (対応案)

18 毒性及びトキシコキネティクスのあるように、フタル酸エステルの毒性活性本体はモノ
19 エステル体であり、DBP と BBP のようにモノエステル体の一部共通する場合があります、フタル酸
20 エステルの一部は実際には異性体混合物として流通している。異なる複数のフタル酸エステ
21 ルによる毒性の相乗・相加の可能性について動物実験では DEHP、BBP、DBP の複合曝露に
22 より生殖器官等の発達異常についての相加作用が報告されている。現時点では得られてい
23 る情報は不十分で、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と考えられる
24 が、リスク管理の観点からこれら相加性を示唆する知見を根拠とし物質群として制限を課す
25 対応は合理的である。

26 しかし、我が国の規制では当該物質を使用してはならないと定めており、0.1%以下であつ
27 ても意図的に添加することは認めておらず、0.1%を製造工程等のコンタミネーションを考慮し
28 た判断基準としている。0.1%という数値はもともリスク評価から導かれたものではなく、意図
29 的に使用する場合の濃度と試験の検出下限から導かれたものであり、合計値で考える性質
30 のものではない。

31 また、試験検査に関する技術的な面においても、EUのようにグループ化合物の合計量0.1%
32 以下として管理する場合には、各化合物は0.1%より一桁低濃度の0.01%レベルで定量するこ
33 とが要求されることになる。しかし、ポリ塩化ビニル共存下でのフタル酸エステル類の低濃度
34 における定量は、フタル酸エステル類とポリ塩化ビニルの相互作用等により誤差を生じやす
35 い。中でも検出感度が悪いDIDPは、GLPに合致した精度で0.01%まで定量することは困難で
36 ある。

1 一方、EU、米国では法令上に基準値は明示されており、EUにおいては基準値までならば
2 非意図的不純物として扱われるとされている。

3 以上のことから、個別のフタル酸エステルに対して、材質中0.1%以下の制限を課す対応が
4 現実的であり、国際整合性の観点から、これまで運用上の判断基準値「0.1%」を規格基準に
5 明示することとしたい。

6
7
8 6 その他

- 9
- 10 ・ 関係事業者に対し、及び事業者団体を通じて、自主基準の策定や情報発信などの自主
11 取組の要請を行う。
 - 12 ・ 一般消費者に対しては、Q&Aを作成し、情報提供と正しい理解の普及啓発を行う。
 - 13 ・ 器具・容器包装部分の規制の見直しに関しては、食品安全委員会の意見を聴いて、必要
14 な対応をとることとする。
- 15
16

1 **議論**

2
3 本会では、前項までの検討結果について、概ね合意はされたものの、事項によって、本会
4 全員の意見が必ずしも一致した訳でない。下記に列記した意見については、薬事・食品衛生
5 審議会食品衛生分科会器具・容器包装部会における審議の中で検討していただくこととした
6 い。

7
8 (総論)

9
10 ○規制の国際整合化を図ることと、乳幼児の健康を高水準で保護することを、現在の法規制
11 の枠組を無理なく活用した上で達成することが必要ではないか。

12
13 ○国民が安心するためには、使用・流通実態の有無にかかわらず、空振りの危惧はあっても、
14 将来危険なものが輸入されたり流通したりしないように、またそういうことが起きても回収措
15 置がとれるように、規制は先行させておいて、現在の食衛法の規制で対応できる範囲は遺
16 漏なく対応して、それ以外の部分は自主基準と合わせて、フタル酸エステルに関する子ど
17 もの健康保護については、規制の漏れがないこと、また海外の規制と較べても見劣りする
18 ものではないことを国民に説明できるようにすることが必要ではないか。

19
20 (おもちゃの規格基準を改正し、指定おもちゃ全体にフタル酸エステル 6 物質の使用を禁止す
21 ることについて)

22
23 ○フタル酸エステルの使用規制に関する限り、食品衛生法における指定おもちゃの範囲は、
24 EUや米国の規制における「子供向けおもちゃであって子どもの口に入るもの」の範囲とほ
25 ぼ同じと判断できるので、欧米と同じレベルで乳幼児の健康を保護するためには、指定お
26 もちゃ全体にフタル酸エステル6物質の使用を禁止することが必要ではないか。

27
28 ○リスクの試算をみても、最大のmouthing時間を用いるという暴露量をもとにしても、BBP、
29 DINP、DIDP、DNOPについては、おしゃぶりという特殊な使用状況でやっと規制できるかど
30 うかであって、これらの物質を一般のおもちゃに使用して安全性に問題があるとはいえな
31 いのではないか。

32
33 ○DINPの使用禁止が日本では現在、いわゆる第1項おもちゃ(乳幼児の口に接触することを
34 その本質とするもの)にだけかけるというやり方は、EUの規制の仕方よりもはるかに合理
35 的で十分に科学的に説明できる。おしゃぶり以外の第1項おもちゃはおしゃぶりほど長時
36 間口に入れることはありえないが、それでも口に入れやすい構造であり、ある程度の時間

1 口に入れる可能性はありえる。しかし、一般のおもちゃを長時間口に入れたり、またはなめ
2 続けることは不可能ではないか。

3

4 ○一般のおもちゃにかなり使用されているDINPを規制して、毒性データが不明な他の可塑剤
5 に切り替えられる方がよほど危険ではないのか。

6

7 (器具・容器包装の規格基準を改正し、専ら乳幼児が用いる飲食器にフタル酸エステル 6 物
8 質の使用を禁止することについて)

9

10 ○専ら乳幼児が用いる飲食器については、フタル酸エステルの使用可否には関係なく、現在
11 の器具・容器包装の規制(規格基準)がかかるのであるから、その部分で新たに使用を禁
12 止しないといけない物質があれば、運用に注意して、その部分を改正するのが合理的では
13 ないか。

14

15 ○器具・容器包装の規格基準の中に、何ら問題もないこれらの製品の規格を設定すると、そ
16 こに問題があったから規格が設定されたと誰もが考えるのではないか。良心的な事業者に
17 対しては、そういう濡れ衣をかけられた上に、新たな試験検査を強いられることになり、理
18 解を得るのは難しいと思われる。

19

20 ○育児用品の中にはフタル酸エステルを使用しているものもあり、至急改善がはかられるべ
21 きあるし、専ら乳幼児が用いる飲食器は育児用品としての規制を検討するなかで対応を考
22 えるべきではないか。

23

24 ○器具・容器包装には油脂及または脂肪性食品を含む食品と接するものには DEHP を使用
25 してはならないという規制があるが、それとの整合性はどうか説明するのか。

26

27 (フタル酸エステルの使用禁止には、規制品の材質を問わないことについて)

28

29 ○EU と同様に、規制品の規制対象部分を可塑化したものだけに限定してほしい。全く関係の
30 ない製品がとばっちりを受けることがないようにしてほしい。

31

32 (事業者との関係について)

33

34 ○良心的な業者は安全性に問題があると理解すれば、国が規制することに協力してくれるだ
35 けでなく、規制しない場合でも自主的に動いてくれるが、国が無意味な規制を強いれば、協
36 力関係を保つことは難しくなる。事業者が納得して協力してもらえような規制であるべき。

日本、EU、米国におけるフタル酸エステル含有おもちゃ等禁止措置の相違比較表(現在)

参考資料1-1

	対象物品		対象材料	使用禁止物質	基準値
日本	乳幼児の接触により健康を損なうおそれがあるおもちゃ(指定おもちゃ)	乳幼児が口に接触することをその本質とするおもちゃ	ポリ塩化ビニルを主成分とする合成樹脂部分	DEHP DINP	DEHP 0.1%以下 DINP 0.1%以下
		上記以外の指定おもちゃ		DEHP	DEHP 0.1%以下
	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			DEHP(ただし、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を除く)	DEHP 0.1%以下
	指定おもちゃ: 1. 乳幼児が口に接触することをその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				
EU	おもちゃ及び育児用品であって、子どもの口に入るもの		可塑化された材料部分	DEHP、DBP、BBP、DINP、DIDP、DNOP	DEHP+DBP+BBP 0.1%以下 DINP+DIDP+DNOP 0.1%以下
	上記以外の、おもちゃ及び育児用品			DEHP、DBP、BBP	DEHP+DBP+BBP 0.1%以下
<ul style="list-style-type: none"> おもちゃ:子ども(14才未満)が遊びに使うことを明確に意図した又はそのために設計されたいかなる製品 育児用品:子ども側において睡眠、娯楽、衛生、哺乳・哺乳又は吸綴を促進することを意図されたいかなる製品 					
米国	子ども用おもちゃであって、子どもの口に入るもの、又は育児用品		規定なし	DEHP、DBP、BBP、(暫定)DINP、DIDP、DNOP	DEHP、DBP、BBP がそれぞれ0.1%以下 (暫定)DINP、DIDP、DNOP がそれぞれ0.1%以下
	上記以外の子ども用おもちゃ			DEHP、DBP、BBP	DEHP、DBP、BBP がそれぞれ0.1%以下
<ul style="list-style-type: none"> 子ども用おもちゃ:遊ぶときに12才以下の子どもの使用向けに設計又は意図された消費者製品 育児用品:3才以下の子どもの睡眠や哺乳・哺乳を促進したり、吸綴や噛む行為を手助けする目的で設計又は意図された消費者製品 					

DEHP:フタル酸ビス(2-エチルヘキシル) DBP:フタル酸ジブチル BBP:フタル酸ブチルベンジル
 DINP:フタル酸ジイソノニル DIDP:フタル酸ジイソデシル DNOP:フタル酸ジオクチル

日本、EUにおけるフタル酸エステル含有おもちゃ等禁止措置の相違比較表(発足当時)

	対象物品	対象材料	使用禁止物質	基準値
日本 2002年8月	乳幼児の接触により健康を損なうおそれがあるおもちゃ(指定おもちゃ)	ポリ塩化ビニルを主成分とする合成樹脂部分	DEHP、DINP	DEHP 0.1%以下 DINP 0.1%以下
			DEHP	DEHP 0.1%以下
	上記以外の指定おもちゃ		DEHP(ただし、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を除く)	DEHP 0.1%以下
	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			
	指定おもちゃ: 1. 紙、木、竹、ゴム、革、セルロイド、合成樹脂、金属又は陶製のもので、乳幼児が口に接触することをその本質とするおもちゃ 2. ほおずき 3. うつし絵、折り紙、つみき 4. 次に掲げるおもちゃであって、ゴム、合成樹脂又は金属製のもの: 起きあがり、おめん、がらがら、電話がん具、動物がん具、人形、粘土、乗物がん具(ぜんまい式及び電動式のものを除く。)、風船、ブロックがん具、ボール、ままごと用具			
EU 1999年 12月	おもちゃ及び育児用品であって、3歳未満の子どもが口に入れることを意図したもの	軟ポリ塩化ビニル製の部分	DINP、DEHP、DNOP、DIDP、BBP、DBP	DINP+DEHP+DNOP+DIDP+BBP+DBP 0.1%以下
	<ul style="list-style-type: none"> おもちゃ: 子どもが遊びに使うことを明確に意図した又はそのために設計されたいかなる製品 育児用品: 子ども側において睡眠、娯楽、哺乳・哺食又は吸綴を促進することを意図したいかなる製品 			
EU 2005年 12月	おもちゃ及び育児用品であって、子どもの口に入るもの	可塑化された材料部分	DEHP、DBP、BBP、DINP、DIDP、DNOP	DEHP+DBP+BBP 0.1%以下 DINP+DIDP+DNOP 0.1%以下
	上記以外の、おもちゃ及び育児用品		DEHP、DBP、BBP	DEHP+DBP+BBP 0.1%以下
	<ul style="list-style-type: none"> おもちゃ: 子ども(14才未満)が遊びに使うことを明確に意図した又はそのために設計されたいかなる製品 育児用品: 子ども側において睡眠、娯楽、衛生、哺乳・哺食又は吸綴を促進することを意図したいかなる製品 			

DEHP:フタル酸ビス(2-エチルヘキシル) DBP:フタル酸ジブチル BBP:フタル酸ブチルベンジル
 DINP:フタル酸ジイソノニル DIDP:フタル酸ジイソデシル DNOP:フタル酸ジオクチル

日本のフタル酸エステル含有おもちゃ等の取り扱いの変更案

	対象物品		対象材料	使用禁止物質	基準値
日本	乳幼児の接触により健康を損なうおそれがあるおもちゃ(指定おもちゃ)	乳幼児が口に接触することをその本質とするおもちゃ	可塑化された部分	DEHP、DBP、BBP、DINP、DIDP、DNOP	それぞれ 0.1%以下
		上記以外の指定おもちゃ		DEHP、DBP、BBP、 (暫定) DINP、DIDP、DNOP (ただし、乳幼児が口に入れられないものはDINP、DIDP、DNOPを除く)	それぞれ 0.1%以下
	専ら乳幼児が用いる飲食器			DEHP、DBP、BBP、DINP、DIDP、DNOP	それぞれ 0.1%以下
	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		可塑化された合成樹脂部分	DEHP、DBP、BBP、 (ただし、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を除く)	それぞれ 0.1%以下
	指定おもちゃ: 1. 乳幼児が口に接触することをその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				

DEHP:フタル酸ビス(2-エチルヘキシル) DBP:フタル酸ジブチル BBP:フタル酸ブチルベンジル
 DINP:フタル酸ジイソニル DIDP:フタル酸ジイソデシル DNOP:フタル酸ジオクチル

日本、EU、米国におけるフタル酸エステル含有おもちゃ等に係る規制の概要

参考資料1-2

	日本	EU	米国
関係法令等	<ul style="list-style-type: none"> ○ 食品衛生法 <ul style="list-style-type: none"> - 第 62 条第 1 項 (おもちゃへの準用規定) ○ 同法施行規則 <ul style="list-style-type: none"> - 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 <ul style="list-style-type: none"> ・ 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。 	<ul style="list-style-type: none"> ○ 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 <p>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)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Consumer Product Safety Improvement Act of 2008 (Public Law 110-314, August 14, 2008) <ul style="list-style-type: none"> - Section 108: Prohibition on sale of certain products containing specified phthalates <p>(Section 108 は、2008 年 8 月 14 日の 180 日後から実施。)</p>

	日本	EU	米国
規制のかかるおもちゃ等の範囲	<p>乳幼児が接触することによりその健康を損なう恐れのあるものとして厚生労働大臣の指定するおもちゃ:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 乳幼児が口に接触することをその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 	<p>おもちゃ及び育児用品</p> <p>おもちゃ: 14 才未満の子供が遊びに使うことを明確に意図した又はそのために設計されたいかなる製品</p> <p>育児用品: 子供の側において、睡眠、娯楽、衛生、哺乳・哺乳食又は吸綴を促進することを意図したいかなる製品</p>	<p>子供用おもちゃ及び育児用品</p> <p>子供用おもちゃ: 遊ぶときに 12 才以下の子供の使用向けに設計又は意図された消費者製品。</p> <p>育児用品: 3 才以下の子供の睡眠や哺乳・哺乳食を促進したり、吸綴や噛む行為を手助けする目的で設計又は意図された消費者製品</p>
範囲に関する解釈	<p>(Q&A より)</p> <p>○ 「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、おしゃぶり、歯がため、ふくれんぼ、シャボン玉の吹き出し具、おもちゃの楽器類(ラッパ、笛、ハーモニカなど)が含まれる。</p>	<p>(Guidance Document より)</p> <p>○ 育児用品について、例えばベビーカーやチャイルドシートは、輸送中の子どもの睡眠と娯楽を促進することを意図した物品であるが、このような物品の子どもがアクセスできる部分は、指令 2005/84/EC の対象となる。</p> <p>○ 「口に入る」という意味は、物品やその一部が実際に子供の口に入って、その状態が保たれることで、吸ったり噛んだりできる場合を言う。その物体を嘗めることができるだけでは、口に入るとは見なさない。物品又はその一部の一片が 5cm 未満であれば、子供の口に入る。また、おもちゃ中の配線のような、子どもがアクセスできないプラスチック材は、普通に遊んでも、また合理的に予測できる悪い使い方をしても、口には入らない。</p>	<p>○ 「口に入るおもちゃ」とは、おもちゃの一部が実際に子どもの口に入って、その状態が保たれることで、吸ったり噛んだりできる場合をいう。子ども用製品を嘗めることができるだけでは、口に入るとは見なさない。おもちゃ又はその一部の一片の大きさが 5 cm 未満であれば、子供の口に入る。</p>

	日本	EU	米国
おもちゃ等に使用が禁止される物質又素材とその基準値	<p>○DEHP: 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。(定量試験:含量0.1%以下)</p> <p>○DINP: 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、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。(定量試験:含量0.1%以下)</p>	<p>○DEHP、DBP 又は BBP: おもちゃ及び育児用品において、対可塑化された材量の質量比で0.1%を超える濃度で使用してはならない。また、上記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。</p> <p>○DINP、DIDP 又は DNOP: 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、対可塑化された材量の質量比で0.1%を超える濃度で使用してはならない。また、上記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。</p>	<p>○ フタル酸エステルを含有するある種の製品の販売の禁止:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 子供用おもちゃ又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は、販売目的で製造、授与、流通又は輸入してはならない。 <p>○ ある種のフタル酸エステルを含有する追加製品の販売の暫定禁止</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 子ども用おもちゃで子どもの口に入るもの又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は、販売目的で製造、授与、流通又は輸入してはならない。
規制の将来の見直しについて		<p>○ 委員会は、遅くとも2010年1月16日までに、これらのフタル酸エステル及びその代替物質についての最新の科学的知見に基づいて、この指令で規定された措置を再評価し、正当化されればこれらの措置を修正する。</p>	<p>○ 暫定禁止に関して、「慢性毒性委員会」を設置し、DINP、DIDP、DNOP などのフタル酸エステル及びその代替物質の子供の健康への影響について調査を行う。</p> <p>○ 同委員会は設置後18ヶ月以内に全審査を完了し、審査完了から180日以内にCPSCに審査結果を報告し、DEHP、DBP、BBPに加えて新たに禁止危険物質とすべき物質に関する勧告を行う。</p> <p>○ 慢性毒性委員会報告書受領後180日以内に、CPSCは最終規則を制定する。</p>

	日本	EU	米国
<p>その他関連規制 1- 食品用器具及び容器包装に係るフタル酸エステル使用規制</p>	<p>食品衛生法第 18 条 食品、添加物等の規格基準(昭和 34 年厚生省告示第 370 号) 第 3 器具及び容器包装(平成 14 年 8 月 2 日厚生労働省告示第 267 号にて改正。食発第 0802005 号、食基発第 0802001 号。)</p> <p>○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の原材料について:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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。(定量試験: 含量 0.1%以下) ただし DEHP 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は、前述の限りでない。 	<p>Commission 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)</p> <p>○ BBP 次の条件としてのみ使用可: a) 反復使用材料及び物品の可塑剤 b) 非脂肪性食品(離乳食を除く)と接触する、単回使用(使い捨て)材料及び物品の可塑剤 c) 最終製品中の濃度が 0.1%以下の助剤 SML=30mg/kg (食品疑似溶媒)</p> <p>○ DEHP 次の条件としてのみ使用可: a) 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 b) 最終製品中の濃度が 0.1%以下の助剤 SML=1.5mg/kg (食品疑似溶媒)</p> <p>○ DBP 次の条件としてのみ使用可: a) 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 b) 最終製品中の濃度が 0.05%以下のポリオレフィン類助剤 SML=0.3mg/kg (食品疑似溶媒)</p> <p>○ フタル酸にエステル結合する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 のものの割合が 60%を超えるもの</p>	<p>Title21:Code of Federal Regulations 21CFR178.3740(重合物質中の可塑剤)</p> <p>○ BBP 次の制限により使用できる</p> <ol style="list-style-type: none"> 接着剤の成分、乾燥食品と接触する紙及び板紙の成分 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、フタル酸ジベンジルを 1wt%以上含まないこと 他の認可された食品接触製品に使用される場合、フタル酸ジベンジルを 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 <p>○ DINP 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。</p> <p>21CFR181.27(規制制定以前に認可された特殊食品成分-可塑剤)</p>

		<p>○ フタル酸にエステル結合する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のもの割合が90%を超えるもの</p> <p>上記2品目は次の条件としてのみ使用可:</p> <p>a) 反復使用材料及び物品の可塑剤</p> <p>b) 非脂肪性食品(離乳食を除く)と接触する、単回使用(使い捨て)材料及び物品の可塑剤</p> <p>c) 最終製品中の濃度が0.1%以下の助剤 SML=9mg/kg (食品疑似溶媒)</p> <p>○フタル酸-n-デシル-n-オクチル(50w/w%)、フタル酸ジ-n-デシル-n-オクチル(25w/w%)、DNOP(25w/w%)の混合物 SML=5mg/kg</p>	<p>○ DEHP 高水分含有食品のみ</p> <p>21CFR177.26(繰り返し使用を目的とするゴム製品 (iv)可塑剤)</p> <p>○DBP、DIDP、DNOP 全量がゴム製品の30wt%以下であること</p>
--	--	--	---

	日本	EU	米国
その他関連規制2- おもちゃ等の鉛規制	<p>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 A おもちゃ又はその原材料の規格(平成 20 年 3 月 31 日改正):</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ おもちゃ又はその原材料の鉛の溶出試験規格 - うつし絵: 重金属(鉛として)1 μg/ml 以下 - 折り紙: 重金属(鉛として)1 μg/ml 以下 - ゴム製おしゃぶり: 10 μg/g 以下(材質試験規格として) - おもちゃの塗膜: 鉛 90 μg/g 以下 - ポリ塩化ビニルを用いて塗装された塗膜: 鉛 90 μg/g 以下 - ポリ塩化ビニルを主体とする材料を用いて製造された部分(塗膜を除く): 重金属(鉛として)1 μg/ml 以下 - ポリエチレンを主体とする材料を用いて製造された部分(塗膜を除く): 重金属(鉛として)1 μg/ml 以下 - 金属製のアクセサリーがん具のうち乳幼児が飲み込むおそれがあるもの: 鉛 90 μg/g 以下 	<p>Directive 88/378/EEC(おもちゃの安全性に関し加盟国の法令を近接化させることに関する指令):</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 子供の健康を守るためには、おもちゃの使用による鉛の一日あたりの生物学的利用能が 0.7 μg を超えてはならない。 <p>(参考) EN71(おもちゃの安全性)- Part 3(特定元素の移行):</p> <p>○6 才以下の子供用として設計されたおもちゃのうち、吸い込んだり、なめたり、飲み込んだりする可能性のある部品における溶出限度値: 鉛 90mg/kg(90ppm)</p>	<p>Consumer Product Safety Improvement Act of 2008 (Public Law 110-314, August 14, 2008) Section 101: Children's products containing lead; lead paint rule</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 鉛含有量(対重量比)が次の上限を超える子ども用品は連邦有害物質法の禁止有害物質として扱う: <ul style="list-style-type: none"> ・ 法発効 180 日後から: 製品中 600ppm ・ 法発効 1 年後から: 製品中 300ppm ・ 法発効 3 年後から:(技術的に達成不可能と判断されない限り)製品中 100ppm。達成不可能と判断された場合は、300ppm より低い新たな上限が設定される。 <p>(なお、ある子ども用品の構成部品が、ふたやケースで密封されているため、剥き出しになっていない場合は、子どもがそれを普通に使用しても、また合理的に予測できる悪い使い方をしても、その部品にはアクセスできないので、この規制は適用されない。)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 法発効 1 年後から: 塗料・塗装中 0.009% (90ppm)(現行 0.06%)

フタレート(フタル酸エステル類): Di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP); Di-n-butyl phthalate (DBP); Benzyl butyl phthalate (BBP); Di-isononyl phthalate (DINP); Di-isodecyl phthalate (DIDP); Di-n-octyl phthalate (DNOP)

日本、EU、米国におけるフタル酸エステル規制がかかるおもちゃの範囲等についての比較

	日本—食品衛生法及び同法施行規則	EU—Council Directive 1988/378/EEC	US — Consumer Product Safety Improvement Act of 2008 Section 108
<p>フタル酸エステル規制の対象となるおもちゃ及び育児用品</p>	<p>乳幼児が接触することによりその健康を損なう恐れのあるものとして厚生労働大臣の指定するおもちゃ:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 乳幼児が口に接触することをその本質とするおもちゃ 2 アクセサリーがん具(乳幼児がアクセサリとして用いるがん具を言う。)、うつし絵、起きあがり、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、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 	<p>おもちゃ: 14 才未満の子供が遊びに使うことを明確に意図した又はそのために設計されたいかなる製品</p> <p>育児用品: 子供の側において、睡眠、娯楽、衛生、哺乳・哺乳食又は吸綴を促進することを意図したいかなる製品</p> <p>○おもちゃ規制の対象外</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ クリスマス装飾用具 ・ 成人コレクター向けの実物原寸大又は縮小モデル ・ 公園や広場で集散的に使用されることを意図した遊具 ・ スポーツ用具 ・ 深水中で使用されることを意図した水中用具 ・ 成人コレクター向けの民俗人形及び装飾人形並びにその類似品 ・ ショッピングセンターや駅などの公共の場所に設置されたゲーム機・おもちゃ ・ それを趣味・専門とする人向けの 500ピース以上のパズル又は絵のないパズル ・ エアガン、エアピストル ・ 花火、雷管、爆竹 ・ ぱちんこ、石投げ器 ・ 金属端のあるダーツのセット ・ 24 ボルトを超える通常電圧で動く電気オーブン及びアイロン並びに類似機能を有する製品 ・ 取扱説明書に大人の監督下での使用が 	<p>子供用おもちゃ: 遊ぶときに 12 才以下の子供の使用向けに設計又は意図された消費者製品。</p> <p>育児用品: 3 才以下の子供の睡眠や哺乳・哺乳食を促進したり、吸綴や噛む行為を手助けする目的で設計又は意図された消費者製品</p> <p>○ ある子供用おもちゃが規制対象(12 才以下の子供の使用向けに設計又は意図されたもの)であるかどうかの判断は、個別事例毎に次の点を考慮して行う:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 表示情報を含む、製品の使用意図についての製造事業者による陳述 ・ 事業者により指定された対象年齢が包装や店頭や広告・宣伝において適切に表現されているかどうか ・ 事業者により指定された対象年齢が一般消費者によって共通認識されているか ・ CPSC の現行 GL 及びその改訂予定版 <p>○「口に入る」という意味</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 「口に入る」とは、子どもがおもちゃ又はその一部分を実際に口にもっていき、口に含むことができ、それによって、吸ったり噛んだりすることができる状態をいう。子どもが対象物をただ

		<p>明記された、加熱・加温部品が含まれる製品</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 燃焼エンジンのある乗り物 ・ おもちゃの蒸気機関車 ・ 競技又は高速道路用自転車 ・ 24 ボルトを超える通常電圧で動く、ビデオ画面と連結することが可能なビデオおもちゃ ・ おしゃぶり ・ 銃器のレプリカ ・ 子供向けファッションジュエリー 	<p>単に嘗めることができるだけでは、「口に入る」とは見なさない。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 1 辺でも 5cm 未満のあるおもちゃ又はその一部分は口に入れることができる。
<p>規制の対象となる又は規制が適用される範囲についてのガイダンス</p>	<p>厚生労働省食品安全部基準審査課 Q&A(当局に寄せられた質問とその回答を整理し、公表しているもの。下記は、その内、規制品の範囲についての質問と回答から抜粋したもの。)</p> <p>○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具体例</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ おしゃぶり、歯がため、ふくれんぼ、シャボン玉の吹き出し具、おもちゃの楽器類が含まれる。 <p>○知育玩具の具体例</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 輪投げ ・ フェルト製の的と先端にマジックテープがついたダーツ・セット ・ 合成樹脂の平板ボードの的と先端に吸盤のついた矢及び弓のセット ・ 蛍光を発する使い捨てスティックでペンライトにしたり曲げてカチューシャのように頭につけられるもの ・ おもちゃの手品セット ・ パズル ・ 玉おとし ・ 大工道具セット ・ 診療器具セット ・ アニメキャラクターの使用する小道具(変身プレスレット、武器類等) ・ サングラスを模したおもちゃ ・ おめかしバッグ ・ ひも通し 	<p>EU ガイダンス文書(The concept which can be placed in the mouth の解釈に関して、当局及び事業者が個別に判断する上で、法的拘束力のない基準として公表されているもの。下記は、その抄訳。)</p> <p>○「口に入る」という意味</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 「口に入る」とは、子どもがある物品又はその一部分を実際に口にもっていき、口に含むことができ、それによって、吸ったり噛んだりすることができる状態をいう。子どもが対象物をただ単に嘗めることができるだけでは、「口に入る」とは見なさない。 ・ 3次元構造の全辺が 5cm を超える物品は子どもが口に入れることはできない、ということを出発点とする。1 辺でも 5cm 未満のある物品又はその一部分は口に入れることができる。 ・ 物品の形状(例えば、分離する部品や突き出ている部分の存在)や圧縮や変形に対する抵抗性などを考慮する。 ・ 物品のアクセスできない部分は口に入れることはできない。予測できる範囲で子ども 	<p>CPSC Q&A(代表的な質問とその回答について公表されているもの。下記は、その内、規制品の範囲についての質問と回答についての抄訳。)</p> <p>○子供がアクセスできるかどうかに関して、本規制の対象外とするか又は適用外とするかの規定はない。</p> <p>○個別製品の扱い</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ジュエリーは、玩具としての使用を意図したものであれば、本規制が適用される。 ・ スポーツ用具として知られている製品群にはおもちゃが含まれるかもしれない。ASTM おもちゃ安全基準では、スポーツ用具はおもちゃとして遊ぶものでない限りおもちゃとはみなさないが、本規制ではおもちゃが幅広くに定義されているため、あるスポーツ用具がおもちゃとして本規制が適用されるかどうかは、個別判断する。 ・ 容器・包装は通常、廃棄されるので、

- ・ 木製の数字の形に切り抜かれているおもちゃ
- ・ 専ら乳幼児を対象とするパソコンを模したおもちゃ
- ・ まねごと(ちゃんばらごっこ)遊びで使用する内部が中空で合成樹脂製の刀や手裏剣
- ・ 風呂で遊ぶおもちゃであって人形・動物がん具・乗り物がん具以外のおもちゃ(水鉄砲等)
- ・ ピストル型又は竹製で筒型の水鉄砲
- ・ 銀玉鉄砲
- ・ 空気鉄砲及びこれらに類似するおもちゃ
- ・ 人形等の指定おもちゃを使用せず、家型の箱庭に家具等のみで配置を楽しむ等して遊ぶおもちゃ
- ・ マイクの形をしていて中に菓子に入った乳幼児向けおもちゃ
- ・ 合成樹脂製フィルムで製造された折り紙状の製品
- ・ 恐竜等の骨組みを模した大型の組み立て式パズルで子供の身長程にもなるおもちゃ
- ・ 一般的な「積み木」や「ブロックがん具」に該当すると判断することが難しい組み立て式のおもちゃ(木の幹に枝、葉を見立てたリング状の部品を積み上げていくもの等)
- ・ 蒔絵セット(粉、蒔絵盤)
- ・ 望遠鏡、双眼鏡を模したおもちゃ
- ・ 砂場セット(シャベル、スコップ、熊手、ふるい、ざる、バケツ、じょうろ、じょうご、型取り用のカップ、カップに押し込む落としぶた、コテ、上に砂を入れると砂時計のように落下する砂の勢いで羽根車が回る砂場用おもちゃ)
- ・ その他

○本規制の対象外となる具体例

- ・ 口に接触するおそれのないもの(例として、音や動き等で乳幼児の興味を引くことを目的とするようなおもちゃで、天井からつるす等して手の届かないところに固定するもの)
- ・ 乳幼児用アクセサリのうち、専ら装飾目的のもの
- ・ 乳幼児がそれに乗って遊ぶことを目的とする大型の電車、自転車、三輪車
- ・ 遊戯具に類似する、室内用ジャングルジム、滑り台、ぶらんこ、中に入つて遊ぶことを目的とするミニチュア等の家具等

- ・ もが誤った使い方をしても、子どもの手のとどかない物品又はその一部分は子供がアクセスできないとみなされるべきである。おもちゃ内部の配線のような可塑化部分は通常の予測できる条件下では子供が口に入れることはできない。
- ・ 子供が手にとれるおもちゃはそれ以外のおもちゃよりも口に入れやすいが、手にとれないおもちゃを本規制の対象外にすることはできない。本規制の対象には、手にはとれないが、部分的に口には入れることができるおもちゃも含まれる。
- ・ 膨らますことができる物品は、膨らましていない状態を考慮すべき。

○本規制の対象／対象外の具体例

- ・ 本規制の対象には、ベビーカー、チャイルドシート(移動中の睡眠と娯楽を促進することを意図したもの)のような物品の子どものアクセス可能な部分が含まれる。
- ・ パジャマの主目的は子どもが寝るときに着せることであって、睡眠を促進することではないから、この規制の対象からは除外される。寝袋は睡眠を促進するためにデザインされたものであるから、この規制の対象に含まれる。

○おもちゃ及び育児用品又はそれらの一部分であって子どもの口に入るものとして例示されている物品:

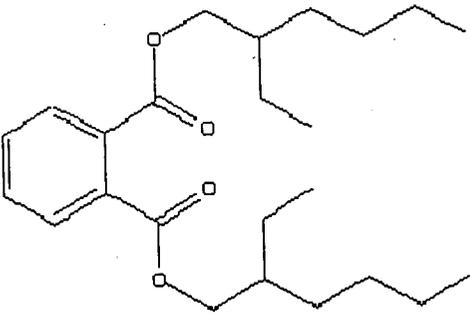
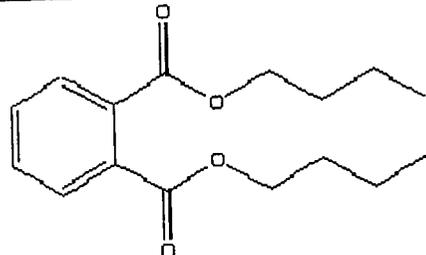
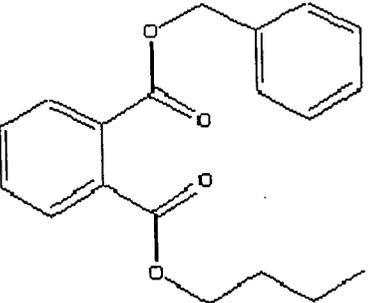
- ・ Childs soft playmate
- ・ Toy Mower
- ・ Soft Bodied Doll
- ・ Dolls for older children
- ・ Mannequin doll

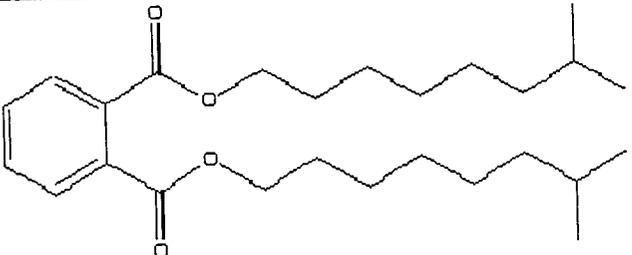
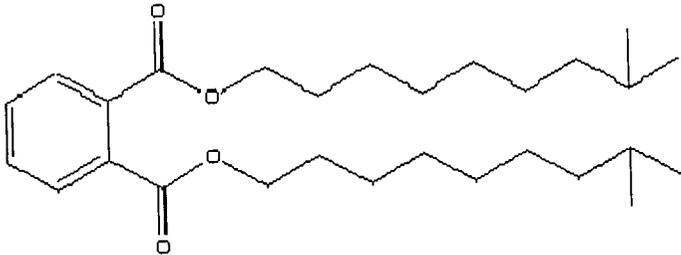
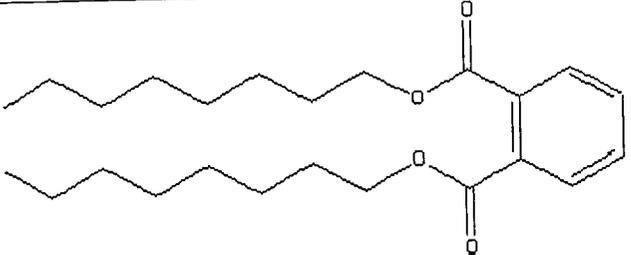
遊ぶときに子供の使用を意図したものではないが、再利用によっておもちゃ等と一緒に使用されることを意図したものには本規制が適用される。

- ・ くつや靴下は本規制の対象外。
- ・ ライフジャケットは US Coast Guard の規制下にあるので、本規制の対象外だが、おもちゃとして遊ぶライフジャケットなどの浮遊具は本規制が適用される。
- ・ プール・海水用具(ビーチボール、膨らまして使うラフトなど)は本規制の対象となる。

○ 本規制が適用される育児用品の例:
おしゃぶり・歯がため(吸綴や噛む行為の補助)、よだれかけ(哺乳・哺乳の促進)、ベビーベッドのマットレス、シート、パジャマ(睡眠の促進)

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 浮き輪、装飾用人形(五月人形、ひな人形等)、鉛筆のキャップの人形(キャップから取り外せないもの) ・ スポーツ用品、浮き輪、ビーチボール(屋外で遊ぶことを目的とするスポーツ用品に準じたもの) ・ 凧(スポーツ・カイトを含む) ・ ボード・ゲームのうち、囲碁、将棋、チェス等 ・ 書籍(飛び出す絵本、電子装置が組み込まれた絵本など、書籍として本屋で販売されるもの) ・ シール絵本(書籍と文房具の組み合わせ) ・ 塗り絵、クレヨン ・ プール、テント、カタカタ(遊具) ・ 抱き枕のぬいぐるみ ・ 浴室用品 ・ 教育用品 ・ その他 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Child-sized Kitchen Center ・ Plastic sword ・ Plastic duck ・ Bath book ・ Inflatable soft plastic aquatic toy ・ High Chairs ・ Pushchairs ・ Cots ・ Cribs and Mattresses ・ Changing table pillow ・ Carrying sling with parts of plastic ・ Breast-feeding pillow ・ Car seats 	
<p>分析法</p>	<p>試験法:平成 14 年 8 月 2 日食基発第 0802001 号 別紙: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た器具及び容器包装並びにおもちゃにおけるフタル酸エステル類試験法 対象品目: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たおもちゃ 分析対象:DEHP、DINP 装置:GC/MS 又は水素炎イオン化検出器付 GC 試験溶液の調整: 試料を細切又は粉碎し、その 1.0g をとり、アセトン及び n-ヘキサン混液(3:7)30ml を加え、37°Cで一晩放置する。次いでろ過し、ろ液及び洗液に、アセトンを加えて 50ml とする。この液 5ml をとり、アセトンを加えて 100ml とする。</p>		<p>試験法:CPSC-CH-C-1001-19.1 Standard Operating Procedure for Determination of Phthalates (March 3,2009) 対象品目:玩具、育児用品 分析対象:BBP、DBP、DEHP、DIDP、DIDP、DNOP 装置:GC/MS 試験溶液の調整:凍結粉碎器にて粉末に粉碎した試料を最低 0.05g とり、THF5ml を加え、30 分間振とうし溶解させる。これにヘキサン 10ml を加えて PVC ポリマーを沈殿させ、上清を 0.45 μm フィルターにてろ過する。得られたろ液 0.1ml に内標準を加えシクロヘキサンで 20ml とする。(内標準:安息香酸ベンジル)</p>

構造式と名称	物理化学的特性	用途
 <p>フタル酸ビス(2-エチルヘキシル) (DEHP)</p>	<p>分子式: $C_{24}H_{38}O_4$ 分子量: 390.62 蒸気圧: 1.0×10^{-7} mmHg (25°C) 融点: -47°C 沸点: 386°C 比重: 0.986 水への溶解性: 本質的に不溶 ($\sim 3 \mu\text{g/L}$) Log K_{ow}: 7.50</p>	<p>建築資材(フローリング・舗装、屋根蓋、壁紙、ポリマー塗料、管・コンテナ、針金・導線の絶縁体)、自動車用品(ビニール製装飾材、カーシート、フロア部分の塗料、トリム)、衣類(履き物、レインコート)、食品容器包装、子ども用品(おもちゃ[*]、ベビーベッドのバンパー[*])、医療機器(保存容器、バッグ、チューブ)</p> <p>※日本では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(指定おもちゃ)への使用が禁止されている。</p>
 <p>フタル酸ジブチル (DBP)</p>	<p>分子式: $C_{16}H_{22}O_4$ 分子量: 278.35 蒸気圧: 2.7×10^{-5} mmHg (25°C) 融点: -35°C 沸点: 340°C 比重: 1.042 水への溶解性: 僅か (11.2mg/L) Log K_{ow}: 4.45</p>	<p>ラテックス系接着剤の結合助剤、化粧品・ケア用品、セルロースプラスチック、染料溶媒</p>
 <p>フタル酸ブチルベンジル (BBP)</p>	<p>分子式: $C_{19}H_{20}O_4$ 分子量: 312.35 蒸気圧: 6×10^{-7} mmHg (25°C) 融点: -40.5°C 沸点: 370°C 比重: 1.12 水への溶解性: 僅か (2.7mg/L) Log K_{ow}: 4.59</p>	<p>ビニールタイル、食品コンベアベルト、カーペットタイル、合成革、防水布、自動車用トリム、ウェザーストリップ、トラフィックコーン、ビニール手袋、接着剤</p>

構造式と名称	物理化学的特性	用途
 <p>フタル酸ジイソニル (DINP) (市場には、アルコール部分にジメチルヘプタノール又はメチルオクタノールの複数の異性体を含む混合物として流通している。)</p>	<p>分子式: $C_{26}H_{42}O_4$ 分子量: 419</p> <p>融点: $-48^{\circ}C$ 沸点: $370^{\circ}C$ 比重: 0.97 水への溶解性: 不溶 ($<1 \mu g/L$) $\text{Log } K_{ow}: 9$</p>	<p>フィルム・シート(事務用品・化粧板、プールの内張り)、フローリング(タイル、シート)、合成革、上塗加工繊維(防水布、コンベアベルト)、ディップコーティング/スラッシュ成型(手袋、おもちゃ[*]、トラフィックコーン)、管材料(集合管、水撒ホース)、針金・導線、靴/靴底、フロア部分の塗料、密封材</p> <p>※日本では、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(指定おもちゃ)のうち乳幼児が口に接触することをその本質とするおもちゃへの使用が禁止されている。</p>
 <p>フタル酸ジイソデシル (DIDP) (市場には、末端分岐アルコール部分の炭素数が9~11の混合物(DIDPが主成分)として流通している。)</p>	<p>分子式: $C_{28}H_{46}O_4$ 分子量: 447</p> <p>融点: $-48^{\circ}C$ 沸点: $370^{\circ}C$ 比重: 0.97 水への溶解性: 不溶 ($<1 \mu g/L$) $\text{Log } K_{ow}: \sim 10$</p>	<p>フィルム・シート(非担持外装材、プールの内張り)、合成革、上塗加工繊維、ディップコーティング/スラッシュ成型(おもちゃ、トラフィックコーン)、管材料、針金・導線、フロア部分の塗料</p>
 <p>フタル酸ジオクチル (DNOP) (市場には、アルコール部分の炭素数が6~10の混合物(DNOPが約20%)として流通している。)</p>	<p>分子式: $C_{24}H_{38}O_4$ 分子量: 390.54 蒸気圧: $1.0 \times 10^{-7} \text{ mmHg (} 25^{\circ}C)$ 融点: $-25^{\circ}C$ 沸点: $390^{\circ}C$ 比重: 0.978 水への溶解性: 本質的に不溶 ($\sim 0.5 \mu g/L$) $\text{Log } K_{ow}: 8.06$</p>	<p>フローリング、カーペットタイル、テントの防水布、プールの内張り、ノートカバー、トラフィックコーン、おもちゃ、ビニール製手袋、水撒ホース、ウェザーストリップ、ペット用ノミよけ首輪、靴、食品向用途(シーム接合剤、瓶蓋のライナー、コンベアベルト)</p>

フタル酸エステル 6 種類の毒性評価

(単位:mg/kg体重/日)

参考資料1-5

	DEHP	BBP	DBP
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(2002年5月)	<ul style="list-style-type: none"> ・SD ラット精巣毒性(セルトリ細胞の空胞化) NOAEL 3.7 (Poon 1997) TDI 0.04 ・CD1 マウス生殖発生毒性(出産回数、生仔出産率の低下) NOAEL 14 (Lamb 1987) TDI 0.14 		
EU リスクアセスメント報告書	<p>(2008年)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・F344 ラット一般毒性(腎重量の増加) NOAEL 29 (Moore 1996) ・SD ラット精巣毒性 NOAEL 4.8 (Wolfe 2003) ・CD1 マウス生殖発生毒性(生殖能の低下) NOAEL 20 (Lamb 1987) 	<p>(2007年)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・Wistar ラット一般毒性(腎重量の増加、肝形態学的変化、脾病理学的変化) NOAEL 151 (Hammond 1987) ・SD ラット生殖発生毒性(F1 仔及び F2 仔の AGD 減少) NOAEL 50 (Tyl 2004) 	<p>(2003年)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ラット発生毒性(F2 仔の生存数及び体重減少) LOAEL 52 (Wine 1997)
EU 毒性、生態毒性と環境に関する科学委員会意見	<p>(2004年1月)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・SD ラット精巣毒性 NOAEL 4.8 (Wolfe 2003) 	<p>(1998年11月)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ラット精巣毒性(精子数の低下) NOAEL 20 	<p>(1998年11月)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ラット発生毒性(F2 仔の生存数及び体重減少) LOAEL 52 (Wine 1997)
EU 食品添加物、香料、食品接触加工助剤及び物質に関する科学委員会意見(2005年6月)	<ul style="list-style-type: none"> ・SD ラット精巣毒性 NOAEL 5 (Wolfe 2003) TDI 0.05 	<ul style="list-style-type: none"> ・SD ラット発生毒性(F1 仔及び F2 仔の AGD 減少) NOAEL 50 (Tyl 2004) TDI 0.5 	<ul style="list-style-type: none"> ・ラット生殖発生毒性(生殖細胞の未発達及び乳腺の病変) LOAEL 2 (Lee 2004) TDI 0.01
米国国家毒性プログラム/ヒト生殖リスク評価センターモノグラフ	<p>(2006年11月)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・SD ラット精巣毒性(セルトリ細胞の空胞化) NOAEL 3.7 (Poon, 1997) ・SD ラット精巣毒性(精巣の縮小) NOAEL 3-5 (NTP 2004) ・Long-Evans ラット精巣毒性(Leydig 細胞の過形成) NOAEL 1-10 (Akingbemi, 2001,2004) <p>●1 歳未満の男児の曝露では生殖系の発達が悪影響を受ける懸念あり。1 歳を超える男児でも懸念が幾分あり。妊婦の曝露で産児(男児)に対する悪影響の懸念が幾分あり。</p>	<p>(2003年3月)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・Wistar ラット発生毒性(出生前死亡率の増加) NOAEL 185 (Ema, 1990) ・CD1 マウス発生毒性(出生前死亡率の増加、内臓・骨格・外面の奇形) NOAEL 182 (Price, 1990) ・WU ラット生殖毒性(受胎能の低下、精巣の病変、同腹仔数の減少) NOAEL 500 (Piersma, 1995) ・SD ラット発生毒性(産仔の体重減少、雄の相対腎重量の増加及び相対心臓重量の減少) NOAEL 20 (Nagao 2000) <p>●胎児及び乳幼児における発達影響の懸念は最小限。成人男子の曝露では生殖系への悪影響の懸念は無視できる。成人女性の曝露について結論を出すにはデータが不十分。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・SD ラット発生毒性(F1 仔の肝縮小、F2 仔の体重減少) LOAEL 52 (Wine 1997) ・Long-Evans ラット生殖毒性(F0 雄の思春期遅延) LOAEL 250 (Gray, 1999) ・CD ラット発生毒性(雄の乳輪・乳首の停留) NOAEL 50 (Mylchreest, 2000) <p>●妊娠可能な女性の一部は一般成人の 10 倍高い曝露レベルにあるので、ヒト発生、特に男性生殖系発達への悪影響の懸念が幾分あり。</p>

(単位:mg/kg体重/日)

	DBP	MBuP	MBeP	BBP
米国国家毒性プログラム/ヒト生殖 リスク評価センターモノグラフ	・Wistar ラット発生毒性(出生前死亡 率の増加、胎児重量の減少) NOAEL 500 (Ema, 1993) ・Wistar ラット発生毒性(雄の肛門・生 殖結節間距離の短縮、停留精巢の 胎児の増加) NOAEL 331 (Ema, 1998)	・Wistar ラット発生毒性(出生前死亡 率の増加、胎児重量の減少、外面・ 骨格の奇形、内臓の変化) NOAEL 250 (Ema, 1995)	・Wistar ラット発生毒性(骨格の奇形) NOAEL 250 (Ema, 1996)	・Wistar ラット発生毒性(出生前死亡 率の増加、胎児重量の減少、外面・ 骨格の奇形) NOAEL 500 (Ema, 1992)

	DINP	DIDP	DNOP
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(2002年5月)	・F344 ラット一般毒性(肝・腎重量の増加) NOAEL 15 (Lington 1997) TDI 0.15		
EU リスクアセスメント報告書	(2003年) ・ラット一般毒性(ALT,AST 上昇、肝・腎重量の増加、肝病理学的変化) NOAEL 88 (Aristech 1994) ・マウス精巣毒性(精巣重量の低下) NOAEL 276 (Aristech 1995)	(2003年) ・イヌ一般毒性(肝細胞の腫脹・空胞化) NOAEL 15 (Hazleton 1968) ・ラット一般毒性(肝重量の増加) NOAEL 60 (BASF, 1969)	
EU 毒性、生態毒性と環境に関する科学委員会意見	(2001年10月) ・ラット一般毒性(肝海面状変性) NOAEL(ベンチマーク用量として) 12 (Lington 1997; Moore 1998)	(1998年11月) ・ラット一般毒性(肝重量の増加) NOAEL 25 (Hazleton 1968)	(1998年11月) ・ラット一般毒性(肝及び甲状腺の微細構造の変化) NOAEL 37 (Poon 1997)
EU 食品添加物、香料、食品接触加工助剤及び物質に関する科学委員会意見(2005年6月)	・ラット一般毒性(肝・腎への影響) NOAEL 15 (Lington 1997) TDI 0.15	・イヌ一般毒性(肝細胞の腫脹・空胞化) NOAEL 15 (Hazleton 1968) TDI 0.15	
米国国家毒性プログラム/ヒト生殖リスク評価センターモノグラフ	(2003年3月) ・SD ラット発生毒性(胎児の椎骨変異) NOAEL 100 (Waterman, 1999) ・SD ラット発生毒性(産仔の体重増加抑制) LOAEL 143-285 (Waterman, 2000) ・SD ラット生殖毒性 最高用量 665-802 で影響なし(Waterman, 2000)* ※信頼度は大きくない。 ●ヒト生殖及び胎児の発生に悪影響を及ぼす懸念は最小限。乳幼児の発達への影響に関する懸念は最小限。	(2003年4月) ・Wistar ラット発生毒性(胎児の各種変異) NOAEL 40 (Hellwig, 1997) ・SD ラット発生毒性(胎児の腰椎、頸椎の変異) NOAEL 100 (Waterman, 1999) ・Cr:CDBR, VAF ラット発生毒性(F2 子の生存率低下及び体重増加抑制) NOAEL 38-114 (Exxon, 1997, 2000) ・Cr:CDBR, VAF ラット生殖毒性 最高用量 427-929 で影響なし (Exxon, 1997) ●胎児及び乳幼児の発達への影響に関する懸念は最小限。ヒト生殖毒性への懸念は無視できる。	(2003年5月) ・SD ラット一般毒性(肝及び甲状腺への影響) NOAEL 36-40 (Poon, 1997)* ・SD ラット発生毒性(胎児の外面奇形、胎児重量の低下) LOAEL 4,890 (Singh, 1972)* ・CD1 マウス発生毒性(同腹仔数の減少、産仔の体重増加抑制) LOAEL 9,780 (Hardin, 1987)* ・CD1 マウス発生毒性 最高用量 7,500 で影響なし ※十分な評価ができない。 ●成人の生殖系への影響に関する懸念は無視できる。ヒト発生・発達に悪影響を及ぼす可能性について結論を出すには情報が不十分。

フタル酸エステル 6 種類の曝露評価

	DEHP	BBP	DBP
<p>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(2002年5月)</p>	<p>○ おしゃぶり、おもちゃ由来の DEHP 又は DINP 曝露の推定</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 6-10ヶ月齢児 40 例の Mouthing 行動調査から、最大 Mouthing 時間は、おしゃぶり 314.1 分、おもちゃ(おしゃぶりを除く)69.2 分。 ・ 成人 25 例の DINP 含量 39%・8.48cm²試験片 15 分間 Chewing による溶出試験から、最大溶出量は 241.0 μg/10cm²/時間(DEHP と DINP の溶出挙動は同じと見なす)。 <p>(1) おしゃぶりについては、83.3 分の Mouthing で曝露は DEHP の TDI の下限(40 μg/kg 体重/日)に達する。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 で曝露は 33.2 μg/kg 体重/日となり、DEHP の TDI の下限に近接する。</p> <p>(2) Mouthing 長時間群(上位 25%群)と高溶出群(上位 25%群)の条件が重なった場合を想定すると、おしゃぶりを除く総 Mouthing 時間の平均は 110.8 分で、これにより推定した曝露は 40.7 μg/kg 体重/日。また、総 Mouthing 時間の平均は 168.4 分で、これにより推定した曝露は 61.9 μg/kg 体重/日。</p> <p>(3) Mouthing 時間の個々のデータ(n=40)と唾液中の溶出量の個々のデータ(n=25)からそれぞれ無作為に値を抽出し、その積を 10,000 回求めて計算すると、総 Mouthing 時間では、計算上の曝露が DEHP の TDI の下限(40 μg/kg 体重/日)を超える例は 988/10,000。</p>		

EU リスクアセスメント報告書	<ul style="list-style-type: none"> ○ おもちゃ及び育児用品からの推定曝露量 <ul style="list-style-type: none"> ・ 経口曝露 0.2mg/kg 体重/日:ヒトボランティア試験におけるヒト唾液中 DINP 最大溶出量 8.9 $\mu\text{g}/10\text{cm}^2/\text{分}$(RIVM, 1998)、子どもが口に入れるおもちゃの面積 10cm^2、口の中での 1 日あたり浸出時間3時間、子どもの体重 8kg として。 ・ 経皮曝露 0.009mg/kg 体重/日:DEHP ラット経皮吸収量 0.24 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$(Deisinger,1998)、皮膚接触面積 100cm^2、接触時間 3 時間、体重 8kg として。 ○ その他の曝露源(建材・家具、車内部品)からの曝露量 0.024mg/kg 体重/日 	<ul style="list-style-type: none"> ○ 乳児用調整乳、食品及び食品包装からの推定最高曝露量 0.00102 mg/kg 体重/日 ○ 室内空気からの推定最高曝露量 0.000083mg/kg 体重/日 ○ 育児用品及びおもちゃからの推定曝露量 0.00095 mg/kg 体重/日:人工唾液を使った歯がためからの浸出実験における最大溶出量 611 $\mu\text{g}/\text{dm}^2/24$ 時間(Danish Environmental Protection Agency, 1998)より。子どもが口に入れるおもちゃの面積 10cm^2、口の中での 1 日あたり浸出時間3時間、子どもの体重 8kg として。 	<ul style="list-style-type: none"> ○ 育児用品及びおもちゃからの推定曝露量 0.00081mg/kg 体重/日:おもちゃ及び育児用品に関して、実験での最大溶出量 259 $\mu\text{g}/\text{dm}^2/24$ 時間(Rastogi et al., 1997)より。子どもが口に入れるおもちゃの面積 10cm^2、口の中での 1 日あたり浸出時間 6 時間、子どもの体重 8kg として。
EU 食品添加物、香料、食品接触加工助剤及び物質に関する科学委員会意見(2005 年 6 月)	<ul style="list-style-type: none"> ○ 食品等の DEHP 濃度から推定される曝露量 <ul style="list-style-type: none"> ・ 食事経由曝露量(UK):成人 平均 2.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日 97.5%値 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日 ・ 曝露量(Denmark):成人 平均 2.7~4.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日 高%値 15.7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日 ・ 食事経由曝露量(Denmark):成人 4.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、新生児(6ヶ月未満) <10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、乳児(6ヶ月~1歳) 23.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、子ども(1~6歳) 26 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、子ども(7~14歳) 11 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日 	<ul style="list-style-type: none"> ○ 食品等の BBP 濃度から推定される曝露量 <ul style="list-style-type: none"> ・ 食事経由曝露量(UK):成人 平均 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日 97.5%値 0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日 ・ 曝露量(Denmark):成人 平均 0.3~0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日 高%値 4.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日 ・ 食事経由曝露量(Denmark):成人 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、新生児(6ヶ月未満) 1.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、乳児(6ヶ月~1歳) <0.9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、子ども(1~6歳) 5.9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、子ども(7~14歳) 2.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日 	<ul style="list-style-type: none"> ○ 食品等の DBP 濃度から推定される曝露量 <ul style="list-style-type: none"> ・ 食事経由曝露量(UK):成人 平均 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日 97.5%値 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日 ・ 曝露量(Denmark):成人 平均 1.8~4.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日 高%値 10.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日 ・ 食事経由曝露量(Denmark):成人 1.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、新生児(6ヶ月未満) <16.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、乳児(6ヶ月~1歳) 7.9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、子ども(1~6歳) 8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、子ども(7~14歳) 3.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日

米国国家毒性プログラム/ヒト
生殖リスク評価センターモノグラ
フ

- 一般層の曝露量(ただし、食物以外の経口曝露、医療曝露、職業曝露を除く)は 3-30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日の範囲にあると推定。主な曝露源は食物、次いで室内空気。(Doull J. et al., 1999)
- 乳幼児の曝露量は、飲食物以外の物を口に入れる行為のため、数倍高くなりえる。また、集中治療(輸血や輸液、透析等)を受けている患児の曝露量は、2-3 桁高くなりえる。

(参考)

- ・ 大気、室内空気、飲料水、食物、土壌からの DEHP 推定総曝露量(カナダ保健省/Meek ME et al., 1994): 19 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日(6ヶ月~4才) - 5.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日(20才~70才)
- ・ 乳幼児が PVC 製品をしゃぶる又は噛むことによる DEHP 推定曝露量(オーストリア/Fiala F. et al., 2000): 85 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日
- ・ 集中治療を受けている新生児の輸血用血液パックからの DEHP 推定曝露量(Sjoberg P. et al., 1985): 140-3,300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日

- 一般層の推定曝露量は、成人では食品を主要な曝露源として 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日。
- 乳幼児では食事の違いや BBP 含有品を口に含む行為のため、その 3 倍程度まで高くなりうる。よって乳幼児を含む一般層の曝露量は 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日を下回することは明らか。

(参考)

- ・ カナダ・オンタリオ州における食品 100 種類の試買調査(1985~1988年)から推計した成人 BBP 摂取量(IPCS, 1999): 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日
- ・ 英国における脂肪性食品の調査(1993年)から推計した BBP 摂取量(MAFF, 1999): 0.11-0.29 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日(成人); 0.1-0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日(乳幼児)
- ・ 実際にはおもちゃに BBP は使用されていないと言われている。(17 種類のプラスチック製おもちゃを分析したところ、PVC 製の人形頭部に重量比で 0.02%検出されたのみ。)
- ヒト推定曝露量 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日: ヒト尿中の BBP 代謝物濃度から試算した推定曝露量(Blount et al., 2000; Kohn et al., 2000)

- 一般層の推定曝露量は食品を主な曝露源として 2-10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日。
- 乳幼児では食事内容の違いから大人よりも曝露量が高くなりうるが、フタレート含有物を口に含む行為を除けば、10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日程度にとどまる。

(参考)

- ・ カナダにおける 98 種類の食品マーケットバスケット調査結果から試算した DBP 推定曝露量:
 - ・ 成人 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日(IPCS, 1997)
 - ・ 0-6ヶ月児 2.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、6ヶ月-4才児 5.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、5-11才児 4.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、12-19才 2.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、20-70才 1.9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日(Chan PKL/Health Canada, 1994)
- ・ 実際には、おもちゃに DBP を使用することは希のようである(17種類のおもちゃを分析したところ、PVC製の人形頭部に重量比で0.01%検出されたのみ。)
- 成人尿中 DBP 代謝物濃度から DBP 曝露量を推計すると、成人全体の 95%の曝露レベルは 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日未満であるが、妊娠可能な女性(20-40才)の一部(数%)は、他の年齢層や男性よりも高い曝露レベル、具体的には 30~100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日を超える曝露レベルにあり、原因として香水やネイルポリッシュ、ヘアスプレーの使用との関係が指摘された。(Blount BC et al., 2000; David RM, 2000; Kohn MC et al., 2000)。

	DINP	DIDP	DNOP
<p>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(2002年5月)</p>	<p>○ おしゃぶり、おもちゃ由来の DEHP 又は DINP 暴露の推定</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 6-10ヶ月齢児 40 例の Mouthing 行動調査から、最大 Mouthing 時間は、おしゃぶり 314.1 分、おもちゃ(おしゃぶりを除く)69.2 分。 ・ 成人 25 例の DINP 含量 39%・8.48cm²試験片 15 分間 Chewing による溶出試験から、最大溶出量は 241.0 μg/10cm²/時間(DEHP と DINP の溶出挙動は同じと見なす)。 <p>(1) おしゃぶりについては、312.5 分の Mouthing で曝露は DINP の TDI(150 μg/kg 体重/日)に達する。</p> <p>(2) Mouthing 長時間群(上位 25%群)と高溶出群(上位 25%群)の条件が重なった場合を想定すると、おしゃぶりを除く総 Mouthing 時間の平均は 110.8 分で、これにより推定した曝露は 40.7 μg/kg 体重/日。また、総 Mouthing 時間の平均は 168.4 分で、これにより推定した曝露は 61.9 μg/kg 体重/日。</p> <p>(3) Mouthing 時間の個々のデータ(n=40)と唾液中の溶出量の個々のデータ(n=25)からそれぞれ無作為に値を抽出し、その積を 10,000 回求めて計算すると、総 Mouthing 時間では、計算上の曝露が DINP の TDI(150 μg/kg 体重/日)を超える例は 12/10,000 となる。</p>		

<p>EU リスクアセスメント報告書</p>	<p>○ おもちゃ及びベビー用品からの推定曝露量</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 経口曝露 0.2mg/kg 体重/日: ヒト唾液中 DINP 最大溶出量 $8.9 \mu\text{g}/10\text{cm}^2/\text{分} \times 180 \text{分}$ (3 時間) \div 体重 8kg。RIVM によるヒトボランティア試験 (PVC シートから唾液中に溶出する DINP の溶出率を測定) 及び乳児観察試験 (おもちゃを口に接触する時間を測定) 並びに in vitro 試験 (疑似唾液を用いて PVC 製おもちゃからの DINP 溶出率を測定) の結果 (2008)、また SCTEE が示した基準 (子どもが口に入れるおもちゃの面積を 10cm^2、口の中での 1 日あたり浸出時間を 3 時間、子どもの体重を 8kg と仮定) に基づく。 ・ 経皮曝露 0.001mg/kg 体重/日 (DEHP ラット 経皮吸収量 $0.24 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間} \div$ 変換係数 10 \times 皮膚接触面積 $100\text{cm}^2 \times$ 接触時間 3 時間 \div 体重 8kg。Deisinger らによるラット皮膚吸収試験 (PVC フィルムをラット背部皮膚に貼付したときの DEHP 吸収量を測定) (1998) の結果などに基づく。 <p>その他の曝露源 (建材・家具、車内部品、食品類) からの曝露量 0.049mg/kg 体重/日</p>	<p>○ おもちゃ及びベビー用品からの推定曝露量</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 経口曝露 0.2mg/kg 体重/日: ヒトボランティア試験におけるヒト唾液中 DINP 最大溶出量 $8.9 \mu\text{g}/10\text{cm}^2/\text{分}$ (RIVM, 1998)、子どもが口に入れるおもちゃの面積 10cm^2、口の中での 1 日あたり浸出時間 3 時間、子どもの体重 8kg として。 ・ 経皮曝露 0.001mg/kg 体重/日: DEHP ラット 経皮吸収量 $0.24 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ (Deisinger, 1998)、変換係数 10、皮膚接触面積 100cm^2、接触時間 3 時間、体重 8kg として。 ○ その他の曝露源 (建材・家具、車内部品、食品類) からの曝露量 0.026mg/kg 体重/日 	
<p>EU 食品添加物、香料、食品接触加工助剤及び物質に関する科学委員会意見 (2005 年 6 月)</p>	<p>○ 食品等の DINP 濃度から推定される曝露量</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 食事経由曝露量 (UK, 1996, 1998): 一般層 $< 0.17 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、新生児 (生後 6 ヶ月以下) $2.4 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、乳児 (> 6 ヶ月) $1.8 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日 ・ 総経口曝露量 (Denmark, 2003): 一般成人 $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、子ども (6~12 ヶ月) $216 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日*、子ども (1~6 歳) $63 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日*、子ども (7~14 歳) $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日*** <p>※主曝露源はおもちゃ。しかし EU では 1999 年から DINP のおもちゃへの使用を禁止しているため、現状を反映していない。 ※※最悪曝露シナリオとして採用</p>	<p>○ 食品等の DIDP 濃度から推定される曝露量</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 食事経由曝露量 (UK, 1996, 1998): 一般層 $< 0.17 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、新生児 (生後 6 ヶ月以下) $2.4 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、乳児 (> 6 ヶ月) $1.8 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日 ・ 総経口曝露量 (Denmark, 2003): 一般成人 $3 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、子ども (6~12 ヶ月) $210 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日*、子ども (1~6 歳) $53 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日*、子ども (7~14 歳) $7 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日*** <p>※主曝露源はおもちゃ。しかし EU では 1999 年から DIDP のおもちゃへの使用を禁止しているため、現状を反映していない。 ※※最悪曝露シナリオとして採用</p>	

米国国家毒性プログラム/ヒト
生殖リスク評価センターモノグラ
フ

- 一般層の DINP 曝露量は、DEHP の推定曝露量 3-30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日より低いと推測される。
 - 乳幼児では、おもちゃを口に含む行為のため、一般層の曝露量より一桁多い量までの曝露がありえる。
- (参考: 3-12 ヶ月児のおもちゃを口に含む行為からの曝露予測の例)
- ・ オランダ RIVM: (平均) 6.53-14.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、(最大) 70.7-204 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日
 - ・ US-CPSC: (平均) 5.7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日
 - ・ カナダ保健省: (平均) 44 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、(最大) 320 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日

- 一般層の DIDP 曝露量は、DEHP の推定曝露量 3-30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日より低いと推測される。
- おもちゃから浸出する DIDP を測定したデータはないものの、乳幼児では、おもちゃを口に含む行為から、一般層よりも数倍高い DIDP 曝露量が想定され、仮に DINP 曝露予測の事例をあてはめると、乳幼児の DIDP 曝露量は成人よりも一桁多い量となりえる。
- DIDP 含有おもちゃを口に含む行為は、他に例のない曝露条件であるため、乳幼児の DIDP 曝露量を DEHP の推定曝露量から外挿して求めることは、あまり適当とは言えない。

- 入手可能なデータからは信頼性のある曝露予測はできないが、他のフタレートの事例から、食品経由の摂取が主な曝露源と推察される。
- DEHP 含有製品と DNOP 含有製品の生産量を比較すると、DNOP の曝露量は DEHP の推定曝露量 3-30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日を下回ると推測される(Doull J et al./US-EPA, 1998)。
- 乳幼児の場合は、食事の好みや DNOP 含有品を口に入れる行為のため、曝露量がより高くなりえる。

- (参考)
- ・ 市場には DNOP 純品は流通していない。代わりに DNOP をおよそ 20%含有する C6-10 フタレート混合物が流通している(ACC (exCMA), 1999)。
 - ・ UK における DOP 異性体(DEHP を除く)の調整乳中濃度から試算した乳幼児の DOP 異性体曝露量(MAFF, 1999): <0.1-43 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日(生後 0 ヶ月); <0.1-24 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日(生後 6 ヶ月)
 - ・ おもちゃでは、デンマーク環境・エネルギー省によるフタレート移行実験で歯がため数品に検出された以外、DNOP の使用実績はないようである(ACC (exCMA), 1999)。

DEHP:フタル酸ビス(2-エチルヘキシル) DBP:フタル酸ジブチル BBP:フタル酸ブチルベンジル MBuP:フタル酸モノブチル MBeP:フタル酸モノベンジル
DINP:フタル酸ジイソニル DIDP:フタル酸ジイソデシル DNOP:フタル酸ジオクチル

ポリ塩化ビニル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)

1. 装置

ガスクロマトグラフ・質量分析計又は水素炎イオン化検出器付きガスクロマトグラフを用いる。

2. 試薬・試液

①フタル酸エステル標準品

フタル酸ジブチル $C_6H_4[COO(CH_2)_3CH_3]_2$ 本品はフタル酸ジブチル 97%以上を含む。

フタル酸ブチルベンジル $C_6H_4(COOCH_2C_6H_5)COO(CH_2)_3CH_3$ 本品はフタル酸ブチルベンジル 95%以上を含む。

フタル酸ビス(2-エチルヘキシル) $C_6H_4[COOCH_2CH(C_2H_5)(CH_2)_3CH_3]_2$ 本品はフタル酸ビス(2-エチルヘキシル) 97%以上を含む。

フタル酸ジ-n-オクチル $C_6H_4(COOCH(CH_2)_6CH_3)_2$ 本品はフタル酸ジ-n-オクチル 97%以上を含む。

フタル酸ジイソノニル $C_6H_4(COOC_9H_{19})_2$ 本品はフタル酸ジイソノニル 96%以上を含む。

フタル酸ジイソデシル $C_6H_4(COOC_{10}H_{21})_2$ 本品はフタル酸ジイソデシル 97%以上を含む。

②フタル酸エステル標準溶液 各フタル酸エステル標準品 10.0mg をそれぞれアセトンで溶解し 100ml とする(濃度 $100\mu\text{g/ml}$)。これらの溶液各 1ml を混合し、空試験溶液を加えて 100ml とする(濃度 各 $1\mu\text{g/ml}$)。

3. 試験溶液の調製

1) 抽出法

試料を細切又は粉碎し、その 1.0 g を正確に量り、50 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) 30 ml を加えて振り混ぜ、密栓をして約 40°C 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 50 ml のメスフラスコに入れ、さらにアセトンを加えて 50 ml とする。この液 5ml を採りアセトンを加えて 100 ml としたものを試験溶液とする。また、試料を入れないで同様な操作を行ったものを空試験溶液とする。

2) 溶解法

試料を細切してその 1.0 g を正確に量り、100 ml の三角フラスコに入れる。テトラヒドロフラン 15 ml を加え、振り混ぜながら試料を溶解する。溶解しない場合には加温する。溶解後、攪拌しながらメタノール 70 ml を滴下しポリマーを析出させる。この液をろ過し、ろ液およびメタノールによる洗液を 100 ml のメスフラスコに

入れ、メタノールを加えて 100 ml とする。この液 10 ml を採りメタノールを加えて 100 ml としたものを試験溶液とする。また、試料を入れないで同様な操作を行ったものを空試験溶液とする。

4. 操作法

(1) 定性試験

試験溶液及びフタル酸エステル標準溶液をそれぞれ $1\mu\text{l}$ ずつ用いて次の操作条件で試験を行い、試験溶液のクロマトグラムのピークの検出時間とフタル酸エステル標準溶液のクロマトグラム中のフタル酸ジブチル、フタル酸ブチルベンジル、フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)、フタル酸ジ-n-オクチル、フタル酸ジイソノニル及びフタル酸ジイソデシルの各ピークの検出時間を比較する。

(2) 定量試験

試験溶液のクロマトグラムのピークの検出時間とフタル酸標準溶液のクロマトグラムのいずれかのピークの検出時間が一致するときは、次の試験を行う。

ガスクロマトグラフ・質量分析計の場合は、当該化合物の定量用イオンを用いて試験溶液とフタル酸エステル標準溶液のイオンクロマトグラムを作成する。試験溶液中のピーク面積を測定するとき、標準溶液中の当該化合物のピーク面積より大きくてはならない。

水素炎イオン化検出器付きガスクロマトグラフの場合は、試験溶液中のピーク面積を測定するとき、標準溶液中の当該化合物のピーク面積より大きくてはならない。ただし、標準溶液中の当該化合物のピーク面積より大きい場合には、ガスクロマトグラフ・質量分析計により、再度試験を行う。

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

操作条件

カラム 内径 0.25mm、長さ 30m のケイ酸ガラス製の細管に、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 $0.25\mu\text{m}$ の厚さでコーティングしたもの。

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

試験溶液注入口温度 250°C

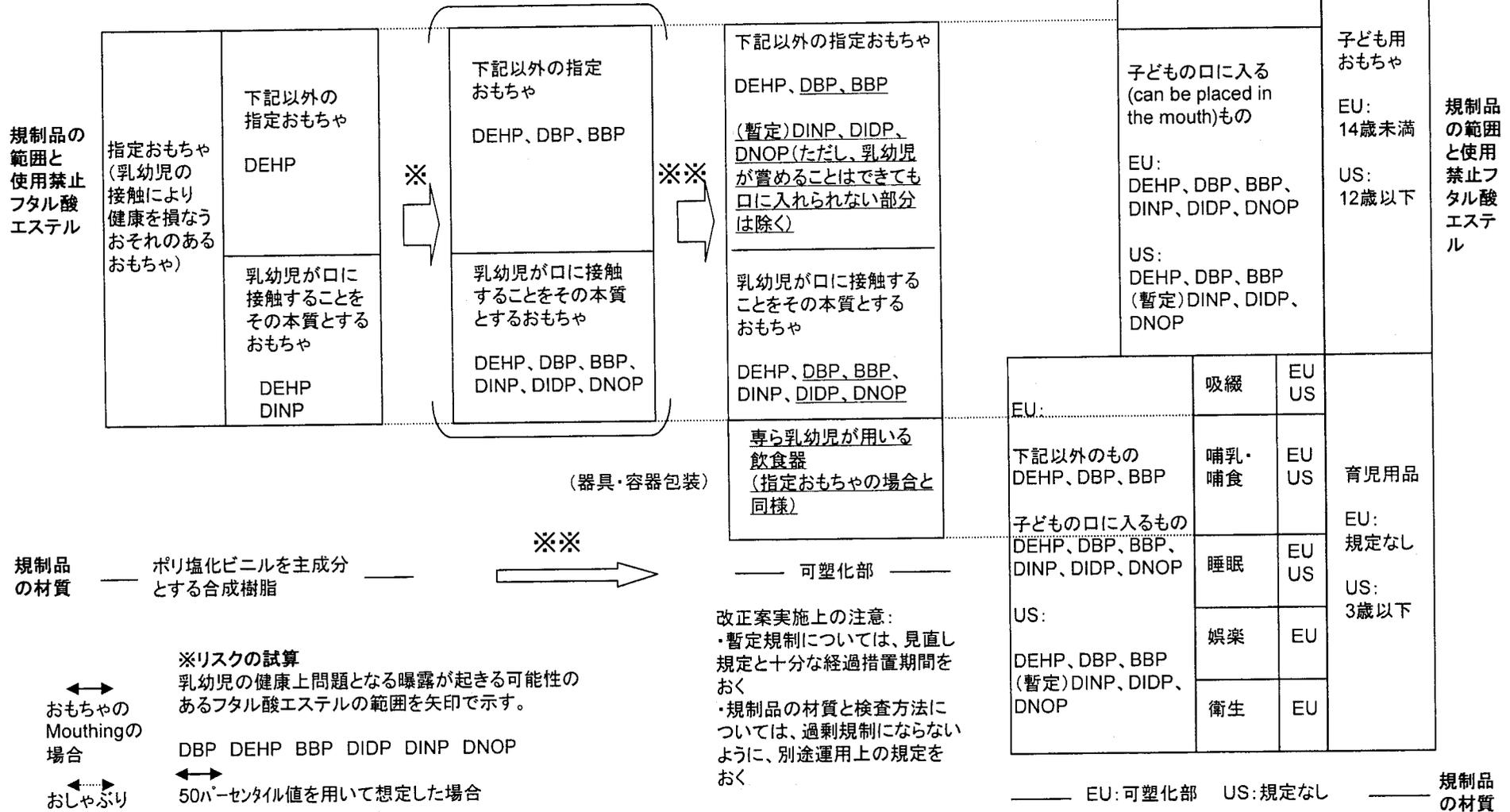
検出器 280°C で操作し、質量分析計の場合は質量数 149、279、293、307 のイオンを検出する。定量用イオンとして、フタル酸ジ-n-オクチルは質量数 279、フタル酸ジイソノニルは質量数 293、フタル酸ジイソデシルは質量数 307、それ以外は質量数 149 を用いる。

キャリアーガス 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。

EU、USの現行規制

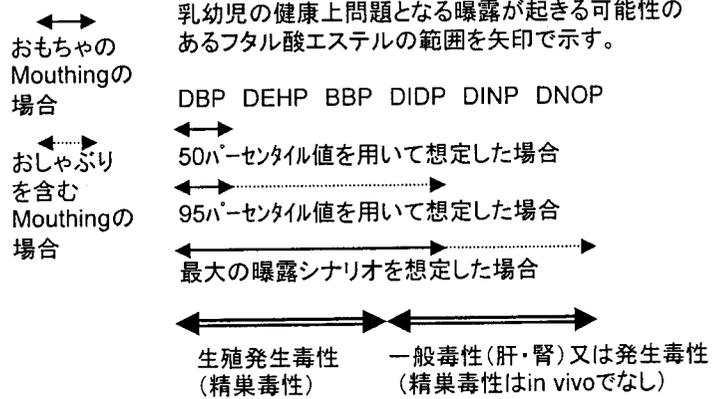
日本の現行規制
(食品衛生法に基づく規格基準)

改正案
(下線は新たに追加される部分)



※リスクの試算

乳幼児の健康上問題となる曝露が起きる可能性のあるフタル酸エステルの範囲を矢印で示す。



改正案実施上の注意:

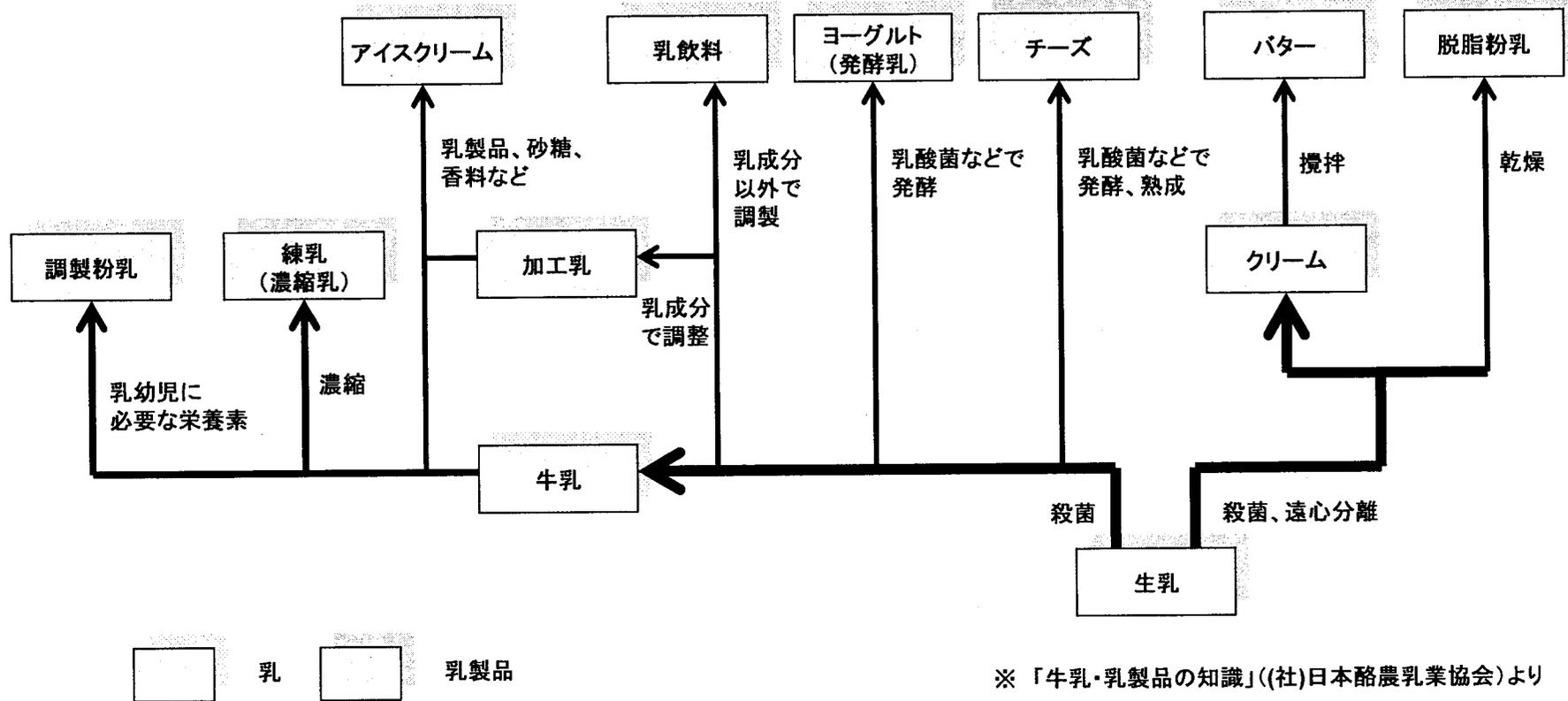
- ・暫定規制については、見直し規定と十分な経過措置期間をおく
- ・規制品の材質と検査方法については、過剰規制にならないように、別途運用上の規定をおく

※※国際整合化

- フタル酸エステルに対する乳幼児のリスク管理をEU・USレベルに引き上げ
- 乳幼児の「子どもの口に入る」範囲 ≡ 「乳幼児の接触により健康を損なうおそれのある」範囲
- 哺乳・哺乳用器具からの曝露 ≡ Mouthing + 器具から食品への移行による曝露
- 規制品の材質はポリ塩化ビニルに限らない。

乳及び乳製品に使用する器具又は 容器包装の規格基準の見直しについて

乳及び乳製品の関係と乳等省令



乳及び乳製品の成分規格等に関する省令(昭和26年12月27日厚生省令第52号)

第1条 適用: 法第9条第1項(病肉等の販売等の禁止)、法第11条第1項(食品又は添加物の基準及び規格)、法第13条第2項・第3項(総合衛生管理製造過程に関する承認)、法第18条第1項(器具又は容器包装の規格・基準の制定)、法第19条(表示の基準)

第2条 定義

第3条 別表: 法第9条第1項に規定する省令で定める場合、乳等の成分規格並びに製造、調理及び保存の方法の基準等

第4～6条 承認の申請、変更の承認の申請、承認の更新

第7条 表示

「乳及び乳製品の成分規格等に関する省令(乳等省令)別表」と 「食品、添加物等の規格基準(告示370号)」の比較

乳等省令第3条別表

- 一 法第9条第1項に規定する厚生労働省令で定める場合
- 二 乳等の成分規格並びに製造、調理及び保存の方法の基準
 - (一) 乳等一般の成分規格及び製造の方法の基準
 - (二) 牛乳、特別牛乳、殺菌山羊乳、成分調整牛乳、低脂肪牛乳、無脂肪牛乳及び加工乳の成分規格並びに製造及び保存の方法の基準
 - (三) 乳製品の成分規格並びに製造及び保存の方法の基準
 - (四) 乳等を主要原料とする食品の成分規格並びに製造及び保存の方法の基準
 - (五) 乳等の成分又は製造若しくは保存の方法に関するその他の規格又は基準
 - (六) コップ販売式自動販売機で調理される乳酸菌飲料の調理の方法の基準
 - (七) 乳等の成分規格の試験法
- 三 乳等の総合衛生管理製造過程の製造又は加工の方法及びその衛生管理の方法の基準
- 四 乳等の器具若しくは容器包装又はこれらの原材料の規格及び製造方法の基準
 - (一) 乳等の器具の規格
 - (二) 乳等の容器包装又はこれらの原材料の規格及び製造方法の基準
 - (1)-1 牛乳、特別牛乳、殺菌山羊乳、成分調整牛乳、低脂肪牛乳、無脂肪牛乳、加工乳及びクリームの販売用の容器包装
 - (1)-2 発酵乳、乳酸菌飲料及び乳飲料の販売用の容器包装
 - (2) 調整粉乳の販売用の容器包装

食品、添加物等の規格基準(告示370号)

第1 食品

- A 食品一般の成分規格
- B 食品一般の製造、加工及び調理基準
- C 食品一般の保存基準
- D 各条

第2 添加物

- A 通則
- B 一般試験法
- C 試薬・試液等
- D 成分規格・保存基準各条

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
- B 器具又は容器包装一般の試験法
- C 試薬・試液等
- D 器具若しくは容器包装又はこれらの原材料の材質別規格
- E 器具又は容器包装の用途別規格
- F 器具又は容器包装の製造基準

第4 おもちゃ

- A おもちゃ又はその原材料の規格
- B おもちゃの製造基準

第5 洗淨剤

- A 洗淨剤(もっぱら飲食器の洗淨の用に供されることが目的とされているものを除く。)の成分規格
- B 洗淨剤の使用基準

乳及び乳製品とそれらの器具・容器包装規格基準の関係

現在の関係

<p>乳:</p> <p>生乳</p> <p>生山羊乳</p> <p>生めん羊乳</p> <p>乳製品:</p> <p>バター</p> <p>バターオイル</p> <p>チーズ</p> <p>濃縮ホエイ</p> <p>アイスクリーム類</p> <p>濃縮乳</p> <p>脱脂濃縮乳</p> <p>無糖練乳</p> <p>無糖脱脂練乳</p> <p>加糖練乳</p> <p>加糖脱脂練乳</p> <p>全粉乳</p> <p>脱脂粉乳</p> <p>クリームパウダー</p> <p>ホエイパウダー</p> <p>たんぱく質濃縮ホエイパウダー</p> <p>バターミルクパウダー</p> <p>加糖粉乳</p>	<p>乳:</p> <p>牛乳</p> <p>特別牛乳</p> <p>殺菌山羊乳</p> <p>成分調整牛乳</p> <p>低脂肪牛乳</p> <p>無脂肪牛乳</p> <p>加工乳</p> <p>乳製品:</p> <p>クリーム</p> <p>調製粉乳</p> <p>発酵乳</p> <p>乳酸菌飲料</p> <p>乳飲料</p>
--	--

告示370号の器具及び容器包装規格基準が適用される



乳等省令の器具及び容器包装規格基準が告示370号に上乗せ適用される



改正案

<p>乳:</p> <p>生乳</p> <p>生山羊乳</p> <p>生めん羊乳</p> <p>乳製品:</p> <p>クリーム</p> <p>バター</p> <p>バターオイル</p> <p>チーズ</p> <p>濃縮ホエイ</p> <p>アイスクリーム類</p> <p>濃縮乳</p> <p>脱脂濃縮乳</p> <p>無糖練乳</p> <p>無糖脱脂練乳</p> <p>加糖練乳</p> <p>加糖脱脂練乳</p> <p>全粉乳</p> <p>脱脂粉乳</p> <p>クリームパウダー</p> <p>ホエイパウダー</p> <p>たんぱく質濃縮ホエイパウダー</p> <p>バターミルクパウダー</p> <p>加糖粉乳</p> <p>発酵乳</p> <p>乳酸菌飲料</p> <p>乳飲料</p>	<p>乳:</p> <p>牛乳</p> <p>特別牛乳</p> <p>殺菌山羊乳</p> <p>成分調整牛乳</p> <p>低脂肪牛乳</p> <p>無脂肪牛乳</p> <p>加工乳</p> <p>乳製品:</p> <p>調製粉乳</p>
--	---

告示370号の器具及び容器包装規格基準が適用される



乳等省令の器具及び容器包装規格基準が告示370号に上乗せ適用される



<p>乳及び乳製品の成分規格等に関する省令 第3条 別表四 乳等の器具若しくは容器包装又はこれらの原材料の規格及び製造方法の基準</p>
<p>告示370号 食品、添加物等の規格基準 第3 器具及び容器包装</p>
<p>食品衛生法 第18条 器具又は容器包装の規格・基準の制定</p>

乳及び乳製品に使用する器具又は容器包装の規格基準の見直しについて (乳等省令及び告示370号の改正)

趣旨

- 乳及び乳製品に使用する器具又は容器包装の規格基準について、「食品、添加物等の規格基準(告示370号)」と「乳及び乳製品の成分規格等に関する省令(乳等省令)」の統合化、整合化を図る。
- 乳及び乳製品に使用される器具又は容器包装については、類似の製品であっても、異なる2つの規格基準の適用を受けていること、また、これらの2つの規格基準の間に、一致又は類似する部分と整合性がとれない部分とが生じていることから、わかりにくいという欠点が指摘されていた。
- 厚生労働科学研究費補助金分担研究報告書「乳等用器具・容器包装の規格基準に関する研究(分担研究者 森田邦雄、主任研究者 河村葉子)」(平成19年4月)において、乳等省令と告示370号の見直し案が提案された。

乳及び乳製品に使用する器具又は容器包装の規格基準の見直しについて (乳等省令及び告示370号の改正)

改正案の内容

- 乳等省令に規定されている乳製品(クリーム、発酵乳、乳酸菌飲料及び乳飲料)の器具又は容器包装の規格基準については、乳等省令から削除し、新たに、告示370号の器具又は容器包装の規格基準中、用途別規格に追加する内容として整備する。
- 乳等省令に規定が残る乳及び調製粉乳の器具又は容器包装の規格基準については、有害試薬を用いた試験法等の見直しや、使用できる合成樹脂の範囲の見直しなど、その内容を告示370号の内容と整合させる。

審議の予定

- 食品衛生分科会乳肉水産食品部会での改正案の審議
- 食品衛生分科会器具・容器包装部会での改正案の審議
- 食品安全委員会への改正案の諮問

乳及び乳製品に使用する器具又は容器包装の規格基準の見直しについて (乳等省令及び告示370号の改正)

告示370号改正案の主な内容

- ・ 殺菌されている乳酸菌飲料を販売するコップ販売式自動販売機について、用途別規格に追加する。
- ・ クリーム、発酵乳、乳酸菌飲料及び乳飲料の容器包装について、用途別規格に追加する。(清涼飲料水の容器包装の用途別規格を参考。内容物に直接接触する部分に使用できる合成樹脂は、告示370号で個別規格が設定された合成樹脂(13種)の範囲とする。)

乳等省令改正案の主な内容

- ・ 殺菌されている乳酸菌飲料を販売するコップ販売式自動販売機の規格を削除する。
- ・ クリーム、発酵乳、乳酸菌飲料及び乳飲料の容器包装又はこれらの原材料の規格及び製造方法の基準を削除する。
- ・ 乳及び調製粉乳の容器包装又はこれらの原材料の規格及び製造方法の基準について、
 - 有害試薬を用いた試験法等を見直す。
 - 使用できる合成樹脂は、告示370号で個別規格が設定された合成樹脂(13種)の範囲とする。(内容物に直接接触する部分に使用できる合成樹脂は、現在の規定どおり。)
 - 内容物に直接接触する部分に使用できる添加剤の規格を見直す。
 - 試験法や試薬・試液等について、新たに項を設けてまとめて記述する。