

ることが国際整合の観点から妥当であると考ええる。

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

(4) 代替物質に関する情報収集

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

(5) 規制の拡大に伴う実施上の留意点

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

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

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

① 以下の規格基準の改正を行うことが適当と考える。

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

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

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

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

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

(参考)

○ 審議経過

平成20年11月5日薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会器具・容器包装部会

平成21年2月13日薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会器具・容器包装部会

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

平成21年4月10日薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会器具・容器包装部会

平成21年6月8日薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会器具・容器包装部会

平成22年2月22日薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会器具・容器包装部会

○ 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会器具・容器包装部会委員(◎は部会長)

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

〈平成20年11月5日部会まで〉(任期終了時の職位を記載)

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

〈平成21年4月10日部会まで〉(任期終了時の職位を記載)

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

(別添1)

フタル酸エステルのトキシコキネティクス及び毒性

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

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

一方、近年、妊娠母動物あるいは性成熟期にDEHP、BBP、DBPを複合暴露することにより、雄性生殖器官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的意味付けは定量的評価も含めて今後の課題であり、本章では各研究報告で得られている知見をそれに資するために整理することとした。

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

(1) トキシコキネティクス

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

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

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

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

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

(2) 一般毒性

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

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

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

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

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

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

(3) 生殖毒性

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

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