

フタル酸エステル含有おもちゃ等の取り扱いに関する検討会
中間報告書(案)

平成 21 年 2 月 13 日

厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課

フタル酸エステル含有おもちゃ等の取り扱いに関する検討会メンバー:

- 井上 達 国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター長
河村葉子 国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第三室長
菅野 純 国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター毒性
部長
谷村雅子 国立成育医療センター研究所・成育社会医学研究部長
広瀬明彦 国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター総合
評価研究室長
堀江正一 埼玉県衛生研究所水・食品担当部長

(○:座長)

目次:

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

経緯

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

フタル酸エステルの一部の誘導体については、乳幼児が多量の暴露を受けたときの毒性、特に生殖発生毒性が疑われたため、我が国では 2002 年(平成 14 年)8 月の食品衛生法に基づくおもちゃの規格基準の改正によって、厚生労働大臣が指定する乳幼児用のおもちゃのうち、ポリ塩化ビニル製のものに対してフタル酸ビス(2-エチルヘキシル)(DEHP)の使用を禁止し、また口に接することを本質とする、歯固め、おしゃぶりなどに対しては、フタル酸ジイソニル(DINP)に関しても使用を禁止した。

他方、EUでは、1999 年 12 月に、おもちゃと育児用品のうち、3歳以下の子どもの口に入るものであって、更にポリ塩化ビニル製のもので、フタル酸ジイソニル(DINP)、フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)(DEHP)、フタル酸ジ-n-ブチル(DBP)、フタル酸ジイソデシル(DIDP)、フタル酸ジ-n-オクチル(DNOP)、フタル酸ブチルベンジル(BBP)のうち1種類以上を含むものに関して、販売を暫定的に禁止するという決定がなされ、以後、この決定は3か月毎に 20 回以上更新が行われた。そして 2005 年 12 月には正式に、おもちゃ及び育児用品について、フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)(DEHP)、フタル酸ジブチル(DBP)及びフタル酸ブチルベンジル(BBP)の使用を禁止し、更におもちゃ及び育児用品のうち口に入るものについては、フタル酸ジイソニル(DINP)、フタル酸ジイソデシル(DIDP)及びフタル酸ジノルマルオクチル(DNOP)の使用も禁止するという指令が発布された。

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

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

各国の規制

1. 日本

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

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

使用が禁止される物質または素材の範囲は、まず、DEHP を原材料として用いたポリ塩化ビニルを主成分とする合成樹脂を原材料として用いてはならないということで、DEHP の定量試験値を 0.1% 以下と規定しており、次に、DINP については、乳幼児が口に接触することをその本質とするおもちゃに対して、DINP を原材料として用いたポリ塩化ビニルを主成分とする合成樹脂を原材料として用いてはならないと規定しており、同じく定量試験規格は 0.1% 以下となっている。

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

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

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

これらを受けて、2002 年(平成 14 年)8 月に、食品用の器具及び容器包装並びに食品衛生法で規定するおもちゃについて、特定のフタル酸エステル類を原材料として用いたポリ塩化ビニルを主成分とする合成樹脂の使用を禁止するため、これらの原材料の規格の改正を行い、2003 年(平成 15 年)8 月から施行した。

2. EU

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

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

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

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

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

また、EU では Directive 2002/72/EC (食品接触プラスチック材料及び物品に関する指令) というものがあり、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・容器等への使用について具体的な制限が課されている。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3. 米国

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

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

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

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

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

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

(参考文献)

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

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

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

トキシコキネティクスと毒性

目次

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

本章では、フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)(DEHP)、フタル酸ブチルベンジル(BBP)、フタル酸ジ-n-ブチル(DBP)、フタル酸ジイソニル(DINP)、フタル酸ジイソデシル(DIDP)、フタル酸ジ-n-オクチル(DNOP)に関するトキシコキネティクスおよび毒性情報についての情報収集を行い、リスク評価に資するための情報の整理を行った。毒性情報の収集にあたって、DEHP については、平成 12 年の食品衛生調査会毒性部会・器具容器包装部会合同部会の際に取りまとめられたフタル酸ジ(2-エチルヘキシル)(DEHP)の毒性評価文章を、その他のフタル酸については米国国家毒性プログラム—ヒト生殖リスク評価センターの専門家委員会報告書及びモノグラフを、また各フタル酸のヒトへの影響に関しては、昨年公表された Matsumoto ら(2008)の総説を基に最新情報を適宜追加し、トキシコキネティクスおよび毒性情報を整理した。

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

Di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP)

1. トキシコキネティクス

ラットにおいて皮膚からの吸収は遅く、皮膚適用7日後でも適用量の86%が適用部位に残っていた(Melnick et al. 1987; Elsisi et al. 1989)。消化管吸収について、吸収には大きな種差があるとされており、2 g/kg強制経口または混餌投与したラットにおいては90%以上が尿中に排泄されると報告している(Williams and Blanchfield 1974)。餌に混ぜたDEHP (1,000-12,000 ppm)のほとんどは吸収された(Arther D. Little Inc. 1983)。マーモセットにおける吸収はラットと比べて少なく、100-2000 mg/kgで約45%と推定されている(Rhodes et al. 1986)。多くの場合、DEHPは小腸内のリパーゼあるいは小腸組織内の加水分解酵素により加水分解され、MEHP および2-ethylhexanolとなった後に吸収されると考えられる(Lhuguenot and Cornu 1993)。DEHPの加水分解酵素活性は膵液、消化管内容物、また消化管組織に存在している。消化管組織での活性はマウス>ラット>モルモット>ハムスターの順で高い(Albro and Thomas 1973)。また、消化管粘膜での活性は、ヒトはラットと同程度、フェレットで低かった。例数は少ないがヒト消化管でもフェレットと同じかそれ以下の活性を有している(Lake et al. 1977)。カニクイザルではラットやマウスと比較して消化管でのDEHPの分解活性は低い(Astill 1989)。従っ

て、吸収に種差が生じた理由は腸内リパーゼ活性に差があることにより、DEHPの加水分解に差が生ずることによると考えられる。志願者に30 mgのDEHPを経口投与したところ、24時間以内に投与したDEHPのうち約13% (11-15%)が代謝物として尿中に排泄された (Schmid and Schlatter 1985)。同じ志願者に10 mgを4日間投与した場合も同様の結果が得られた。但し、彼らは糞中への排泄量は調べておらず、胆汁中排泄も想定されることから、吸収率はこれ以上であると推定される。この結果はヒトでのDEHPの消化管吸収はラットより少ないが、マーモセットと同じ程度であることを示唆している。

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

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

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

2. 一般毒性

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

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

幼若 Long-Evans 雄ラット(生後 21 日)に DEHP を 0、1、10、100、200 mg/kg の用量で 14

日間投与したところ、血清の LH、テストステロンの値に変化は見られなかったが、精巣のライディッヒ細胞のテストステロン産生が 100 mg/kg 以上の投与群で減少した。また、生後 35 日のラットに DEHP を同様に投与したところ、同じく血清の LH、テストステロンの値に変化は見られなかったが、精巣のライディッヒ細胞のテストステロン産生がより低用量の 10 mg/kg 以上の投与群で減少し、 17β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ活性の減少を伴っていた。一方、雄生後 28 日のラットに DEHP を 28 日間投与したところ、血清テストステロンと LH の増加が 10 mg/kg 以上の投与群で認められ、精巣のライディッヒ細胞のテストステロン産生が 10 mg/kg 以上の投与群で増加した。一方、さらに成長した生後 62 日のラットに DEHP を 28 日間投与しても、血清のテストステロン、LH、精巣のライディッヒ細胞のテストステロン産生に影響は認められなかった。これらの結果、幼若ラットは DEHP に対する精巣への感受性が高く、投与時期、期間により影響が異なることが明らかとなった。さらに、同じ著者らのグループは Long-Evans 雄ラット(生後 21 日)に DEHP を 10 または 100 mg/kg の用量で 70-100 日間投与すると、精巣のライディッヒ細胞の数と DNA 合成の増加が 10 または 100 mg/kg 群で認められたことを報告している。これらの実験から、LOAEL は 10 mg/kg、NOAEL は 1 mg/kg と判断された(Akingbemi et al. 2001; Akingbemi et al. 2004)。

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

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

3. 生殖毒性

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

NTPにより多世代試験が実施されている(NTP 2004)。SDラットにDEHPを 0、10、30、100、300、1000、7500 または 10000 ppmの濃度で飼料に添加して、F₀:交配6週前から出産を通しF₁離乳後2週まで、F₁:離乳後から交配・出産を通しF₂離乳後2週まで、F₃:離乳後から剖検時まで混餌投与した。なお、Controlの0 ppm群では実際には、飼料中に1.5 ppmのDEHPが含まれていた。10000 ppm群ではF₂を得ることが出来なかったため、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。精巣及び精巣上体の絶対及び相対重量の減少が 7500 ppm群のF₁、F₂、F₃雄で、10000 ppm群のF₀、F₁雄でそれぞれ認められた。組織学的には精細管の萎縮(生殖細胞の減少、セルトリ細胞のみ存在の精細管等)が 10000 ppm群のF₁雄、7500 ppm群のF₁及びF₂雄で認められた。精巣上体では剥がれ落ちた上皮と遺残体が 10000 ppm群のF₀雄で、7500と10000 ppm群のF₁雄で、7500 ppm群のF₂雄でそれぞれ認められた。肝細胞肥大が 10000 ppm群のF₀とF₁動物で、7500 ppm群のF₀、F₁、F₂動物で、1000 ppm群のF₁、F₂動物でそれぞれ認められた。しばしば、慢性腎盂腎炎を伴う尿管の拡張と鉍質沈着が 1000 ppm群のF₁動物で、7500 ppm群のF₁、F₂動物で、10000 ppm群のF₁動物でそれぞれ認められた。副腎皮質の空胞化が 7500 ppm群のF₁動物で、10000 ppm群のF₀、F₁動物でそれぞれ認められた。生殖毒性は 7500 ppmと 10000 ppm群で認められた。7500 ppm群以上のF₁で母体当たりの児の減少が認められた。10000 ppm群ではさらに児の体重減少が認められた。雄の肛門生殖突起間距離(AGD)は 7500 ppm群以上のF₁で減少した。10000 ppmのF₁群の交配では児は生まれなかった。7500 ppm群のF₂では児の体重、AGDがF₁と同様に減少した。7500 ppm群のF₂では妊娠率の減少が認められ、F₃のAGDが減少した。剖検で 7500 ppm以上の群で精子の減少が認められた。7500 ppm以上の群で精巣及び精巣上体重量が減少したが、300 及び 1000 ppm群でも少数例の精巣と精巣上体の小型化が認められ、実験施設の背景データを超えていた。これらの結果、NTPのexpert panelは本試験の生殖発生毒性のNOAELは 100 ppm(3-5 mg/kg)とした(NTP 2006)。

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

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

成減少の生じることが推定される。

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

なお、環境省はDEHP (10,50,250ug/kg, 1.25,40,50,100,200,1000mg/kg)を42日間強制経口投与した一世代試験の結果、影響が既に報告されている用量付近(100mg/kg)でF0母動物の肝臓細胞腫大などの有意な所見が認められたと報告している(<http://www.env.go.jp/chemi/end/speed98/speed98-19.pdf>)。

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

4. 発生毒性

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

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

5. その他

DEHPを周産期のNc/Ngaマウスに100μg/匹の用量で腹腔内投与し、生後8週の雄の児の耳にアレルゲンを注射したところ、アレルギー反応が増加したとの報告が有る

(Yanagisawa et al. 2008)。また、室内の塵中の DEHP 量と子供の喘息との間に有意な相関が認められたとの報告があり(Kolarik et al. 2008)、DEHP による生殖・発生毒性に加えて、アレルギーとの関係にも注意しておく必要があると思われる。

なお、平成 12 年の厚生省生活衛生局食品化学課長通知(平成 12 年 6 月 14 日 衛化第 31 号)の DEHP の評価においては、「フタル酸エステル類については内分泌ホルモン様の作用及びそれに基づく生体障害の可能性が問われている。DEHP における内分泌かく乱の可能性の如何は今後の研究を待たなければならないが、*in vitro* 試験における最低作用濃度($10 \mu\text{M} = 3.7 \text{mg/kg}$)でも従来の精巣毒性で求められている無毒性量に較べて著しく低用量とは言えず、さしあたり一般毒性についてこれまでの毒性試験の評価方法で判断することは差し支えない」とされている。

Butyl Benzyl Phthalate (BBP)

1. トキシコキネティクス

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

2. 一般毒性

動物における経口及び経皮投与のLD₅₀が2 g/kg bwを超えることから、急性毒性は強くないと考えられる(IPCS (WHO) 1999)。

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

B6C3F1マウスの2年間混餌投与の結果、体重の減少が1,029 mg/kg以上の投与でみられたが、生殖器を含むいずれの器官においても影響が認められていないことから(NTP 1982b)、マウスはラットよりBBPの毒性に対する感受性が低いと考えられる。イヌの90日間経口投与においても体重減少がみられたものの、精巣や肝臓に病理学的変化がなく(Hammond et al. 1987)、イヌのBBP毒性に対する感受性も低いと考えられる。B6C3F1マウスの2年間の混餌投与試験では、発がん性は認められず、雌の単核白血球数がわずかに上昇したのみであった(NTP 1982b)。一方、ラットの2年間混餌投与試験では、雄の腎臓重量増加および雌の腎症

を根拠にLOAELを120 mg/kg(雄)、300 mg/kg(雌)としている。また、500 mg/kg投与で雄に膀胱がんの兆候が認められ、1,200 mg/kgで雌の膀胱及び膀胱の発がん性に対し疑わしい結果が得られた(NTP 1997)。一般毒性を示す動物試験は十分に存在し、肝臓が第一の標的器官であると示唆された。

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

3. 生殖毒性

交配前2週間WUラットに強制経口投与した生殖毒性スクリーニング試験の結果、1000 mg/kgでは受胎能の低下及び精巣の病理学的変化が認められた(Piersma et al. 1995)。また、妊娠母体数および一腹当たりの生存児数の減少も1,000 mg/kgで認められたが、これらの影響が雌雄どちらの親の毒性に起因したのかは明らかに出来なかった。この試験における生殖のNOAELは500 mg/kgとされた。Wistarラットに混餌投与した1世代生殖毒性試験の結果、生殖に影響はみられなかった(TNO NaFRI 1993)。この試験におけるNOAELは418 mg/kg(雄)ー446 mg/kg(雌)とされた。一方、SDラットの2世代繁殖試験では、F₀・F₁の全身毒性及びF₁の受胎能低下が750 mg/kgで認められ、BBPの受胎能のNOAELは250 mg/kgとされた(Tyl et al. 2004)。

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

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

なお、経済産業省の報告によると、BBP(100,200,400mg/kg)を1群あたり雌雄各24匹のCrj:CD(SD)IGSラットに2世代にわたって強制経口投与した結果、親動物では、100mg/kg投与で流涎、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、400 mg/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未満とされた(<http://www.meti.go.jp/report/downloadfiles/g30701d46j.pdf>)。また、環境省は、BBP(2,12,60,300ug/kg, 40,100,200,400,500,1000,2000mg/kg)を42日間強制経口投与した試験の結果、影響が既に報告されている用量付近(500mg/kg)でF1生存児数の減少、F1雄の体重減少やAGD短縮などの有意な所見が認められたと報告している(<http://www.env.go.jp/chemi/end/speed98/speed98-19.pdf>)。

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

4. 発生毒性

BBPの発生毒性に対する試験では、妊娠6-15日または妊娠7-15日の高用量の経口投与において、児死亡および催奇形性が確認されている。これらの毒性は、投与量および発育年齢に依存する。SDラット及びWistarラットの発生毒性に対するNOAELは、420-500 mg/kgとされ、750 mg/kg以上の投与では、出生前死亡の増加、胎児の成長遅延、外表・骨格・内臓奇形がみられた(Field et al. 1989; Ema et al. 1992)。投与期間を妊娠0-20日に延長した結果、Wistarラットの発生毒性に対するNOAELは185 mg/kgであった。

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

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

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

Wistarラットの交配・妊娠・授乳期間の低用量の飲水投与では1及び3 mg/L (0.14 及び 0.385 mg/kg)で、出産後の児の死亡が増加した(TNO NaFRI 1998)。3 mg/Lの投与では再現性が得られ、LOAELは0.385 mg/kg (3 ppm)、NOAELは0.140 mg/kg (1 ppm)と判断された。しかし、これらの試験を行ったラ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れるAGDの減少がみられたことから、50 mg/kgと判断された。

なお、経済産業省の報告(<http://www.meti.go.jp/report/downloadfiles/g30701d46j.pdf>)によると、BBP(100,200,400mg/kg)を1群あたり雌雄各24匹のCrj:CD(SD)IGSラットに2世代にわたって強制経口投与した結果、児動物は100mgで雄動物の体重の低値及びAGDの低値がみられ、NOAELは100mg未満と判断された。また、環境省は、BBP(2,12,60,300ug/kg, 40,100,200,400,500,1000,2000mg/kg)を42日間強制経口投与した試験の結果、影響が既に報告されている用量付近(500mg/kg)でF1生存児数の減少、F1雄の体重減少やAGD短縮などの有意な所見が認められたと報告している。なお、F₂:F₁雌と無処置雄との2次交配結果の体重増加量の低値(60,300ug/kg)でも有意な反応が認められたが、その意義は今後の検討課題としている(<http://www.env.go.jp/chemi/end/speed98/speed98-19.pdf>)。

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

その他

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

Di-*n*-Butyl Phthalate (DBP)

1. トキシコキネティクス

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

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

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

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

2. 一般毒性

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

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

3. 生殖毒性

実験動物においては、上述の通り、ラットを用いた 13 週間混餌投与試験において、720 mg/kg 以上の投与群で雄生殖器系への影響が認められている (Marsman 1995)。一方、マウスを用いた 13 週間混餌投与試験では、3,689 mg/kg の投与でもこのような影響は引き起こさ

れていない (Marsman 1995)。2,000 mg/kgのDBPを 7-9 日間強制経口投与したラットやモルモットでは、顕著な精細管萎縮が観察されたのに対し、同様な投与を行ったマウスでは軽度な巢状萎縮のみが観察され、さらに、ハムスターではこのような精巣病変は引き起こされなかった(Gray et al. 1982)。雄の生殖機能や生殖器発達への影響に関しては、ラットを用いた多くの研究結果が報告されている。Sprague-Dawleyラットへの混餌投与による連続交配試験では、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、精巣上体の欠損・発育不全、精巣の精子細胞数の低下や間細胞過形成、さらには交尾率/受胎率の低下が認められた (Wine et al. 1997)。この試験では、すべての投与群で生存同腹児数や生存児重量の低下がみられたことから、LOAELは 52~80 mg/kgと結論された。Long Evans ラットを用い、離乳時よりDBPを反復強制経口投与した試験では、250 mg/kg以上のすべての投与群で亀頭包皮分離の遅れがみられ、さらに、500 mg/kg以上の投与群では、精細管萎縮、精子産生能の低下及び繁殖能の低下 (未投与雌動物と交配)が認められた (Gray et al. 1999)。妊娠期及び受乳期のみ母体を介して暴露されたF₁動物においても、尿生殖器の奇形、精子数の低下や繁殖能の低下が観察されている。CDラットの妊娠 12~21 日にDBPを強制経口投与した試験では、雄児の生殖器奇形や乳頭/乳輪保持などがみられ、NOAELは 50 mg/kgと結論された(Mylchreest et al. 1999; Mylchreest et al. 2000)。この試験では、生後 3 ヶ月時に剖検を行ったところ、低頻度であるものの、ライディッヒ細胞の増殖性変化 (過形成及び腺腫)が観察されたことが報告されている。また、より低い用量でも生殖器発達への影響が引き起こされたことが研究報告されている(Lee et al. 2004)。この試験では、CD(SD)IGSラットに妊娠 15 日から出産後 21 日までDBPを混餌投与した結果、雄児では精母細胞の発達低下がみられ、さらに雌雄児において乳腺の変化が観察された。児を生後 8~11 週時に剖検した結果、精巣の病変は軽度であったものの、雄動物の乳腺にはより顕著な変化 (腺房変性や萎縮)が観察された。これらの変化は最低用量群である 1.5~3.0 mg/kg投与群でも認められたため、NOAELを設定することが出来なかった。

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

なお、環境省はDBP(31,63,125,250,500ug/kg, 40,50,200,250,1000mg/kg)を 42 日間強制経口投与した結果、影響が既に報告されている用量付近(250mg/kg)でF₁ 雄のAGD短縮や、生殖器及び副生殖器の欠損・低形成・萎縮などの有意な所見が認められたと報告している

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

ヒトでのデータとしては、任意に抽出された大学生を対象とした研究で、精液の細胞分画中の DBP 濃度と精子密度との間に負の相関関係が見られたことが報告されている(Murature et al. 1987)。しかし、精子の質と DBP 濃度との因果関係については十分なデータは得られていない。また、近年 DBP、MBuP または MBzP の暴露が、精液量の低下(Zhang et al. 2006)、精子濃度の低下、精子の運動性の低下(Duty et al. 2003; Hauser et al. 2006)、血中フリーテストステロン量の減少(Pan et al. 2006)に関与していると報告されている。しかし、インヒビンBや卵胞刺激ホルモンの血中濃度は MBuP または MBzP の影響を否定するものであった(Duty et al. 2005)。Colon らは、プエルトリコの女兒にみられる乳房の早熟と DBP 暴露とに相関関係があると報告している(Colon et al. 2000)。また、DBP 暴露が子宮内膜症と関連しているという報告もある(Reddy et al. 2006)。

4. 発生毒性

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

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

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

デザインが適切ではないため、DBP の発生毒性が十分に評価されているとは言えない。

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

5. その他

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

Diisononyl Phthalate (DINP)

1. トキシコキネティクス

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

2. 一般毒性

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

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

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

同じ試験計画の 2 年間混餌投与試験が 3 通り行われた。F344 ラットに、より低用量で DINP (異性体混合物) を投与した試験 (雄: 0、15、152、307、雌: 0、18、184、375 mg/kg) (Lington et al. 1997)、F344 ラットに、より高用量で DINP-1 を投与した試験 (雄: 0、29、88、359、733、雌: 0、36、109、442、885 mg/kg) (Moore 1998b)、B6C3F1 マウスに DINP-1 を投与した試験 (雄: 0、90、276、742、1,560、雌: 0、112、336、910、1,888 mg/kg) (Moore 1998a) である。これらの 3 試験で最高用量でも精巣や雌の生殖器に病変は認められなかった。肝海綿状変性 (ラット)・肝細胞肥大 (マウス) や肝酵素活性の変化が、ラットでは 152 mg/kg 以上、マウスでは最高用量で認められた。ペルオキシゾーム増殖については、ラットでは最高用量でペルオキシゾーム増殖に関する生化学的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 でも認められた。マウスでは最高用量で認められたが、それより低い用量ではペルオキシゾーム増殖について検査されていない。電子顕微鏡による評価ではラットにペルオキシゾーム増殖の影響は認められなかった (Lington et al. 1997)。非腫瘍性の腎臓障害や尿量の変化がラットでは 307 mg/kg 以上、マウスでは最高用量で認められた。貧血傾向が 307 mg/kg 以上のラットで認められた。肝腫瘍がラットでは雄のみに最高用量の 733 mg/kg で、マウスでは雄で

742 mg/kg 以上、雌で 336 mg/kg 以上で認められた。腎腫瘍はラットの雄のみに最高用量の 733 mg/kg で認められた。これらより、ラットでは 152 mg/kg 以上で肝臓障害や肝酵素活性変化がみられたことから、一般毒性の NOAEL は雄で 15 mg/kg、雌で 18 mg/kg であった。マウスでは雄の 742 mg/kg 以上、雌の 336 mg/kg 以上で肝腫瘍がみられたことから、一般毒性の NOAEL は雄で 276 mg/kg、雌で 112 mg/kg であった。

3. 生殖毒性

生殖毒性については、SDラットによる一世代用量設定試験・二世代混餌投与試験で評価され、試験には妊娠全期間の子宮内曝露も含まれていた(Waterman et al. 2000)。一世代用量設定試験ではラットに 0、0.5、1.0、1.5%のDINP-1 がF₀雄では交配前 10 週から交配後まで、F₀雌では交配前 10 週から妊娠・授乳期を通して産後 21 日まで投与され、二世代試験ではラットに 0、0.2、0.4、0.8%のDINP-1 がF₀雄では交配前 10 週から最終児出産まで、F₀雌では交配前 10 週から妊娠授乳期を通して出産後 21 日まで、F₁雄では生後 21 日から交配を通して最終児出産まで、F₁雌では生後 21 日から交配・妊娠・授乳期を通して産後 21 日まで投与された。二世代試験において、交配・受胎能・精巣組織を含む生殖パラメータについて両世代の高用量(0.8%、雄:665-779<F₀-F₁。以下同じ)、雌:696-802 mg/kg)でも影響が認められず、また、一世代用量設定試験でも高用量(1.5%、雄:966-1,676、雌:1,114-1,694 mg/kg)で雌雄ラットの受胎能への影響はなかった。一般毒性としては、全用量で両世代の雌雄親ラットの肝臓に軽度の好酸球増加が認められ、中高用量の雄のF₁親では腎盂拡張がみられた。雌雄ラットの受胎能と生殖器官について高用量まで影響が認められなかったことから、NOAELは妊娠ラットで 560 mg/kg、授乳期ラットで 1,129 mg/kg、成熟ラットの雄で 1,676 mg/kg、雌で 1,694 mg/kgであった。しかし、この試験では他のフタル酸類で高感受性を示す生殖発生指標が評価されていないことを考慮する必要がある。

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

4. 発生毒性

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

Wistar ラット(10 匹/群)に 0、40、200、1,000 mg/kg の DINP-1、DINP-2(CAS 28553-12-0)、DINP-3(CAS 番号は DINP-2 と同じ。製造法が異なる)を投与し、高用量でのみ影響が認められた(Hellwig et al. 1997)。一般毒性として雌の腎臓と肝臓の重量が増加し、発生については、骨格変異(腰肋と頸肋)が数的に増加し、骨格異常もみられた。また、腎盂拡張や腎臓・尿管

の形成不全もみられた。胎児の生存率と体重には影響がなかった。これらから、母体毒性と発生毒性の NOAEL は 200 mg/kg であった。SD ラット(25 匹/群)に 0、100、500、1,000 mg/kg の DINP-1 を投与したところ、1,000 mg/kg で妊娠ラットに摂餌量と体重増加量の減少みられ (Waterman et al. 1999)、500 mg/kg で骨格変異(腰肋と頸肋)の増加が認められた(McKee 2000)。これらの結果から、母体毒性の NOAEL は 500 mg/kg、発生毒性の NOAEL は 100 mg/kg であった。また、腰肋の 5%BMD は 193 mg/kg(95% LCL=162 mg/kg)であった(McKee 2000)。2 試験における発生毒性の NOAEL は 200 mg/kg と 100 mg/kg であり、その差はラットの系統と用量選択の違いによると思われる。これらの 2 試験では、フタル酸エステル類の発生毒性の臨界期である妊娠後期に投与が行われておらず、さらに、試験計画的に出生後の性成熟の評価はできない。

妊娠後期投与については、生殖毒性の項で上述した二世代生殖試験により評価したところ、胎児期～離乳前に児の体重増加量の減少がみられたが(Waterman et al. 2000)、他のフタル酸エステルでは影響を受けやすいと考えられている生殖器官の発生影響については検査されていない。F₁児体重は生後 0 日の雄で 0.8%、生後 7、14 日の雌雄で 0.4%以上、生後 21 日の雌雄で全用量において減少した。F₂児体重は生後 4、14、21 日の雌で 0.4%以上、生後 7 日の雌で 0.2%(胎児期 143 mg/kg、乳児期 285 mg/kg)以上において減少し、生後 7、14、21 日の雄で 0.4%以上において減少した。したがって、低用量(0.2%)で児体重の減少がみられたことから、発生毒性の LOAEL は胎児期で 143 mg/kg、乳児期では 285 mg/kg であり、NOAEL は設定できない。

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

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

ヒトへの影響としては、母乳中の MINP 濃度と児の精巣停留には相関関係がないものの、児の卵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)。

その他

OECD(1998)のリスク評価では、DINP は *in vitro* および *in vivo* 遺伝毒性試験において陰性であ

ることが確認されている。

Didodecyl Phthalate (DIDP)

1. トキシコキネティクス

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

尿中に検出される主な代謝物はフタル酸とモノエステル体の側鎖酸化物であり、DIDP、MIDP は検出されない。未代謝の親化合物および MIDP は便中に排泄される。

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

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

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

2. 一般毒性

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

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

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

イヌを用いた90日間混餌試験において、77 mg/kg 以上の投与群で肝細胞性の腫張および

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(Hazelton Laboratories 1968a)。

3. 生殖毒性

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

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

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

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

上記 2 世代試験において DIDP0.4% (295 mg/kg)までを投与された親ラットから生まれた雄児動物では、乳頭遺残は認められず、肛門生殖突起間距離は正常であったことから、本用量では抗アンドロゲン作用は示されない(Hushka et al. 2001)。

4. 発生毒性

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

1 群 25 匹の Sprague-Dawley ラットを用いて、妊娠 6-15 日に DIDP 0,100,500,1000 mg/kg を強制経口投与し、妊娠 20-21 日に胎児を剖検検査した結果、1000 mg/kg 群の母動物では、摂餌量および体重の低下が認められた。痕跡様頸肋や腰肋を有する胎児の割合が 500 mg/kg 以上で用量依存性的かつ有意に増加し、変異を有する胎児を出産した母動物の割合も 1000 mg/kg で有意に増加した(Waterman et al. 1999)。報告者らは、母動物および発生毒性のLOAELを 1,000、NOAELを 500 mg/kg と報告しているが、NTP では、頸肋や腰肋の有意な増加より発生毒性のNOAELを 100 mg/kg と判断している。

各群 10 匹のCrI:CDBR, VAF Plusラットを用いDIDP 0, 0.2, 0.4, or 0.8% を交配 10 週前から

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

その他

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

D-*n*-octyl phthalate (DnOP)

1. トキシコキネティクス

DnOP はラットでは小腸壁のエステラーゼにより加水分解されてモノエステル体とアルコールに代謝されて腸管吸収され、主に尿中排出される(Rowland et al. 1977)。ラットに 2,000 mg/kg を強制経口投与後 3 時間で最高血中濃度に達し、血中半減期は 3.3 時間、AUC は 1,066 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 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、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 mL DnOP を強制経口投与した後、48 時間で 31%が尿中に回収され、尿中代謝物は、主にモノエステル体に由来する(Albro and Moore 1974)。DnOP の代謝物として生成する *n*-オクタノールは酸化され脂肪酸となり、脂肪酸酸化経路で代謝される。

2. 一般毒性

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

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

雄 Sprague-Dawley ラットへの DnOP 1,000 mg/kg の 14 日間投与により、肝重量増加が認められたが、ペルオキシゾーム酵素活性に変化は認められなかった(Lake et al. 1986)。生後 4~6 週の Sprague-Dawley ラットへの 13 週間(90 日間) 0, 5, 50, 500 および 5,000 ppm (換算値:雄 0,0.4, 3.5, 36.8, 350 mg/kg; 雌 0, 0.4, 4.1, 40.8, 403 mg/kg)混餌投与により、最高用量群において、肝臓の肝細胞核の大小不同、核の淡色化、小胞形成、空胞化、内皮の隆起、成帯亢進などが認められたが、ペルオキシゾーム増殖は認められなかった。甲状腺で濾胞サイズ、コロイド密度の減少が認められた。精巣への影響は、認められなかった。本試験における NOAEL は、雄 36.8、雌 40.8 mg/kg であった(Poon et al. 1997)。

3. 生殖毒性

CD-1 マウスへの 7,500 mg/kg までの混餌投与による 2 世代試験(Heindel et al. 1989)、Sprague-Dawley ラットへの 350(雄)、403(雌) mg/kg までの 13 週間混餌投与(Poon et al. 1997)、雄 Sprague-Dawley ラットへの、2,800 mg/kg の 4 日間強制経口投与(Foster et al. 1980)のいずれの試験においても生殖系臓器への影響は認められていない。これらの試験のみでは、

繁殖に対する十分な検討がなされていないため、生殖毒性がないとは判断できないものの、生殖毒性の NOAEL は、マウスでは 7,500 mg/kg、ラットでは 350(403) mg/kg である。

思春期ラットから単離したセルトリ細胞と生殖細胞の *in vitro* 共培養系における生殖細胞の脱離が認められた。作用は、2-ethylhexyl monoester の 100 倍弱いものの、他のフタル酸エステル類と同様の作用があることを示唆している。しかし、*in vivo* では DnOP 投与による生殖細胞やセルトリ細胞への影響は報告されていない(Gray and Beaman 1984)。

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

4. 発生毒性

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

CD-1 マウスを用いた Chernoff-Kavlock 試験において、1 群 40 匹の CD-1 マウスに、妊娠 6-13 日に 9,780mg/kg 強制経口投与して、生後 3 日まで検査を行った。全ての母動物は正常に出産したが、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 al. 1987)。

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

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

5. その他

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

まとめ

各フタル酸エステルの急性毒性は弱く、ラットにおける経口LD₅₀値は、25 g/kg以上 (DEHP)、2 g/kg以上 (BBP)、8~20 g/kg (DBP)、53.7g/kg (DnOP)と報告されている。また、各フタル酸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ものエステル体に加水分解され、速やかに吸収されるが臓器等への蓄積性はなく、グルクロン酸抱合体化され、胆汁あるいは尿中に排泄されると考えられる。主な標的臓器は肝臓および腎臓であり、DEHP、BBP、DBPにおいては精巣への影響も認められる。一方、DINP、DIDP、DnOPでは精巣への影響は認められていないが、DIDPとDnOPについては、高容量で甲状腺への影響が認められる。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、DEHP、BBP、DBPでは、受胎能低下などの生殖能力への影響が認められ、低用量でも次世代の生殖器発達等に影響を与えている。DINP、DIDP、DnOPでは生殖能力への影響は高用量でもほとんど認められていない。しかし、高用量暴露では、ほとんどのフタル酸エステルで催奇形性の誘発や、発育遅延などの発生異常を示すことが示されている。

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

反復投与毒性に関して、肝臓への影響としてラットに DEHP 及び DnOP を投与した結果、5,000 ppm 以上の投与で肝細胞肥大が認められ、NOAEL は 3.7 mg/kg (DEHP) 及び 37mg/kg (DnOP)とされた(Poon et al. 1997)。BBP の投与では肝臓の相対重量増加が最低用量の 120-151 mg/kg から認められている(Agarwal et al. 1985; Hammond et al. 1987; NTP 1997)。DBP の投与では、350 mg/kg 以上の用量で肝臓の毒性影響が認められ (BASF 1992; Marsman 1995)、ラットではシアン化物非感受性パルミチル CoA 酸化活性の増加に加え、ペルオキシソームの増殖が確認されており、NOAEL は 142 mg/kg とされている。DINP については、ラットでは 152 mg/kg 以上で肝臓障害や肝酵素活性変化がみられたことから、NOAEL は雄で 15 mg/kg、雌で 18 mg/kg、マウスでは雄の 742 mg/kg 以上、雌の 336 mg/kg 以上で肝腫瘍がみられたことから、NOAEL は雄で 276 mg/kg、雌で 112 mg/kg であった。イヌを用いた 90 日間混餌試験において、DIDP の 77 mg/kg 以上の投与群で肝細胞性の腫脹および空胞化が認められ、NOAEL は 15mg/kg (雄)であった(Hazelton Laboratories 1968a)。幼若ラットは DEHP に対する精巣への感受性が高く、DEHP を 70-100 日間投与した結果、精巣のライディッヒ細胞の数と DNA 合成の増加が 10 または 100 mg/kg 群で認められたことを報告しており、NOAEL は 1 mg/kg と判断された(Akingbemi et al. 2001; Akingbemi et al. 2004)。BBP の投与

における精巣、精嚢、精巣上体及び前立腺の変異は 1,338 mg/kg 以上の投与で確認されおり(Agarwal et al. 1985; Hammond et al. 1987; NTP 1997)、また DBP の投与では、720 mg/kg 以上で精細管萎縮や精子減少が認められている(BASF 1992)。肝臓や精巣への影響は霊長類においては、感受性が低いことが知られており、2 歳未満の若いカニクイザルやマーモセットに対して DEHP 投与は、精巣へ影響を示さないことが示されている (Pugh et al. 2000; Kurata et al. 1998; Tomonari et al. 2006)。

生殖毒性に関しては、DEHPを混餌投与した多世代試験の結果、ラットの精巣及び精巣上体の絶対及び相対重量の減少が 7500 ppm以上のF₁、F₂、F₃雄で認められたことから、生殖発生毒性のNOAELは 100 ppm(3-5 mg/kg)とされている(NTP 2004)。BBPの 2 世代繁殖試験では、F₀・F₁ラットの全身毒性及びF₁の受胎能低下が 750 mg/kgで認められ、BBPの受胎能のNOAELは 250 mg/kgとされた(Tyl et al. 2004)。BBPを用いたSDラットの 2 世代繁殖試験において、精巣・精巣上体・精嚢への影響が 500 mg/kgの投与でF₁ラットの思春期以降に確認され、NOAELは 100 mg/kgとされた(Nagao et al. 2000)。DBPを用いた試験では、最低用量群である 1.5~3.0 mg/kg投与群でもラットの生殖器発達への影響が認められたため、NOAELを設定することが出来なかった(Lee et al. 2004)。

DINPの二世世代混餌投与試験では、雌雄ラットの受胎能と生殖器への影響について高用量まで影響が認められなかったことから、NOAELは 560 mg/kgであった(Waterman et al. 2000)。DIDPを用いた 2 世代試験では、F₁動物で生殖系臓器の病理検査に影響は認められず、生殖毒性のNOAELは、0.8%(雄: 427-929 mg/kg、雌: 508-927 mg/kg)であった(Waterman et al. 2000)。DnOPを用いたマウスの 2 世代試験(Heindel et al. 1989)、ラットの 13 週間混餌投与(Poon et al. 1997)、ラットへの 4 日間強制経口投与(Foster et al. 1980)のいずれの試験においても生殖系臓器への影響は認められていない。繁殖に対する十分な検討がなされていないものの、生殖毒性のNOAELは、ラットで 350(403) mg/kgと考えられる。

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

量依存的な増加が認められた(Singh et al. 1972)が、DnOP混餌投与によるマウス 2 世代試験では、出産成績に影響は認められていない(Gulati et al. 1985; Heindel et al. 1989)。

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

精子数に関しては、DEHP(MEHP)、DBP、MBuPまたはMBzPの暴露と精子の形態異常増加、血中フリーテストステロン量減少などとの関連性が指摘されているものの(Murature et al. 1987; Duty et al. 2003; Hauser et al. 2006; Pan et al. 2006; Zhang et al. 2006)、否定する結果も報告されている(Duty et al. 2005)。一方、プエルトリコの女兒にみられる乳房の早熟とDEHP(MEHP)及びDBPの暴露に相関関係があるという報告があるが(Colon et al. 2000)、動物実験では性成熟を早める報告はない。発生異常に関する研究では、母乳中のフタル酸エステル濃度と児の精巣停留に因果関係は示されなかったが、MBuP濃度やMINP濃度と児のテストステロン量や卵巣刺激ホルモン量との間に相関関係がみられた(Main et al. 2006)。また、母親の血中MBuP及びMBzP濃度がAGD/体重の低下に関与していたという報告もある(Swan et al. 2005)。さらに最近、妊婦のフタル酸類の代謝物の量と男児の生殖器官の発達の間に関連性があることも報告されているが(Swan 2008)、乳児期に院内でDEHPを高濃度暴露していたと推定される男女の健康状態(性成熟を含む)を青年期に調べた結果、正常の範囲内であったとの報告もある(Hack et al. 2002; Rais-Bahrami et al. 2004)。

Reference

- Agarwal, D. K., R. R. Maronpot, J. C. t. Lamb and W. M. Kluwe (1985) Adverse effects of butyl benzyl phthalate on the reproductive and hematopoietic systems of male rats. *Toxicology*, 35, 189–206.
- Akingbemi, B. T., R. Ge, G. R. Klinefelter, B. R. Zirkin and M. P. Hardy (2004) Phthalate-induced Leydig cell hyperplasia is associated with multiple endocrine disturbances. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101, 775–780.
- Akingbemi, B. T., R. T. Youker, C. M. Sottas, R. Ge, E. Katz, G. R. Klinefelter, B. R. Zirkin and M. P. Hardy (2001) Modulation of rat Leydig cell steroidogenic function by di(2-ethylhexyl)phthalate. *Biol Reprod*, 65, 1252–9.
- Albro, P. W. and B. Moore (1974) Identification of the metabolites of simple phthalate diesters in rat urine. *J Chromatogr*, 94, 209–18.
- Albro, P. W. and R. O. Thomas (1973) Enzymatic hydrolysis of di-(2-ethylhexyl) phthalate by lipases. *Biochim Biophys Acta*, 306, 380–90.
- Arther D. Little Inc. (1983) "Report to the Chemical Manufactures Association, part I, CMA REF: PE-18.0-PK-ADL."
- Ashby, J., H. Tinwell, P. A. Lefevre, J. Odum, D. Paton, S. W. Millward, S. Tittensor and A. N. Brooks (1997) Normal sexual development of rats exposed to butyl benzyl phthalate from conception to weaning. *Regul Toxicol Pharmacol*, 26, 102–18.
- Astill, B. D. (1989) Metabolism of DEHP: effects of prefeeding and dose variation, and comparative studies in rodents and the cynomolgus monkey (CMA studies). *Drug Metab Rev*, 21, 35–53.
- Barber E, Cifone M, Rundell J, Przygoda R, Astill B, Moran E, Mulholland A, Robinson E, Schneider B. (2000) Results of the L5178Y mouse lymphoma assay and the Balb/3t3 cell *in vitro* transformation assay for eight phthalate esters. *J Appl Toxicol*, 20, 69–80.
- BASF. (1969a) "Bericht uber den 28-tage-ratten Futterungsversuch mit PALATINOL Z."
- BASF. (1969b) "German Studies for DIDP. Bericht uber den 90-tage-ratten-Futterungsversuch mit PALATINOL Z."
- BASF. (1992) "Study on the oral toxicity of dibutyl phthalate in Wistar rats. Administration via the diet over 3 months. 31S0449//89020: Eastman Kodak Company."
- Bayer AG. (1998) "Developmental reproduction study in Wistar rats with application in the diet or drinking water 28215."
- BIBRA (1985) A 21-day feeding study of diisononyl phthalate to rats: effects on the liver and liver lipids. Unpublished Laboratory Report, Report No 0495/6/85, from the British Industrial Biological Research Association submitted to Chemical Manufacturers

Association.

- CMA. (1999) "Comments of the Chemical Manufacturers Association phthalate esters panel in response to request for public input on seven phthalate esters. FR Doc. 99-9484. Washington, DC: Chemical Manufacturers Association,."
- Cobellis, L., G. Latini, C. De Felice, S. Razzi, I. Paris, F. Ruggieri, P. Mazzeo and F. Petraglia (2003) High plasma concentrations of di-(2-ethylhexyl)-phthalate in women with endometriosis. *Hum Reprod*, 18, 1512-5.
- Colon, I., D. Caro, C. J. Bourdony and O. Rosario (2000) Identification of phthalate esters in the serum of young Puerto Rican girls with premature breast development. *Environ Health Perspect*, 108, 895-900.
- Dostal, L. A., R. E. Chapin, S. A. Stefanski, M. W. Harris and B. A. Schwetz (1988) Testicular toxicity and reduced Sertoli cell numbers in neonatal rats by di(2-ethylhexyl)phthalate and the recovery of fertility as adults. *Toxicol Appl Pharmacol*, 95, 104-21.
- Duty, S. M., R. M. Ackerman, A. M. Calafat and R. Hauser (2005) Personal care product use predicts urinary concentrations of some phthalate monoesters. *Environ Health Perspect*, 113, 1530-5.
- Duty, S. M., M. J. Silva, D. B. Barr, J. W. Brock, L. Ryan, Z. Chen, R. F. Herrick, D. C. Christiani and R. Hauser (2003) Phthalate exposure and human semen parameters. *Epidemiology*, 14, 269-77.
- Eigenberg, D. A., H. P. Bozigian, D. E. Carter and I. G. Sipes (1986) Distribution, excretion, and metabolism of butylbenzyl phthalate in the rat. *J Toxicol Environ Health*, 17, 445-56.
- Elsisi, A. E., D. E. Carter and I. G. Sipes (1989) Dermal absorption of phthalate diesters in rats. *Fundam Appl Toxicol*, 12, 70-7.
- Ema, M., H. Amano, T. Itami and H. Kawasaki (1993) Teratogenic evaluation of di-n-butyl phthalate in rats. *Toxicol Lett*, 69, 197-203.
- Ema, M., A. Harazono, E. Miyawaki and Y. Ogawa (1996a) Developmental toxicity of mono-n-benzyl phthalate, one of the major metabolites of the plasticizer n-butyl benzyl phthalate, in rats. *Toxicol Lett*, 86, 19-25.
- Ema, M., T. Itami and H. Kawasaki (1991) Evaluation of the embryoletality of butyl benzyl phthalate by conventional and pair-feeding studies in rats. *J Appl Toxicol*, 11, 39-42.
- Ema, M., T. Itami and H. Kawasaki (1992) Teratogenic evaluation of butyl benzyl phthalate in rats by gastric intubation. *Toxicol Lett*, 61, 1-7.
- Ema, M., R. Kurosaka, H. Amano and Y. Ogawa (1994) Embryoletality of butyl benzyl phthalate during early pregnancy in rats. *Reprod Toxicol*, 8, 231-6.
- Ema, M., R. Kurosaka, H. Amano and Y. Ogawa (1995) Developmental toxicity evaluation of mono-n-butyl phthalate in rats. *Toxicol Lett*, 78, 101-6.

- Ema, M., R. Kurosaka, A. Harazono, H. Amano and Y. Ogawa (1996b) Phase specificity of developmental toxicity after oral administration of mono-n-butyl phthalate in rats. *Arch Environ Contam Toxicol*, 31, 170-6.
- Ema, M., E. Miyawaki and K. Kawashima (1998) Further evaluation of developmental toxicity of di-n-butyl phthalate following administration during late pregnancy in rats. *Toxicol Lett*, 98, 87-93.
- Erickson, N. (1965) The metabolism of diphenyl phthalate and butylbenzyl phthalate in the beagle dog. *Dissertation Abstracts*, 26, 3014-3015.
- Field, E., C. Price, M. Marr and C. Myers. (1989) "Developmental toxicity evaluation of butyl benzyl phthalate (CAS No. 85-68-7) administered in feed to CD rats on gestational days 6 to 15 NTP-89-246."
- Foster, P. M., J. R. Foster, M. W. Cook, L. V. Thomas and S. D. Gangolli (1982) Changes in ultrastructure and cytochemical localization of zinc in rat testis following the administration of di-n-pentyl phthalate. *Toxicol Appl Pharmacol*, 63, 120-32.
- Foster, P. M., L. V. Thomas, M. W. Cook and S. D. Gangolli (1980) Study of the testicular effects and changes in zinc excretion produced by some n-alkyl phthalates in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol*, 54, 392-8.
- General Motors Corporation. (1983) "Effect of dose on di-isodecyl phthalate disposition in rats 878213821. Warren, MI: U.S. Environmental Protection Agency."
- General Motors Research Laboratories. (1981) "Toxicity and fate of di-isodecyl phthalate following the inhalation exposure in rats 878210881. Warren, Michigan."
- Gray, L. E., Jr., J. Laskey and J. Ostby (2006) Chronic di-n-butyl phthalate exposure in rats reduces fertility and alters ovarian function during pregnancy in female Long Evans hooded rats. *Toxicol Sci*, 93, 189-95.
- Gray, L. E., Jr., C. Wolf, C. Lambright, P. Mann, M. Price, R. L. Cooper and J. Ostby (1999) Administration of potentially antiandrogenic pesticides (procymidone, linuron, iprodione, chlozolinate, p,p'-DDE, and ketoconazole) and toxic substances (dibutyl- and diethylhexyl phthalate, PCB 169, and ethane dimethane sulphonate) during sexual differentiation produces diverse profiles of reproductive malformations in the male rat. *Toxicol Ind Health*, 15, 94-118.
- Gray, T. J. and J. A. Beamand (1984) Effect of some phthalate esters and other testicular toxins on primary cultures of testicular cells. *Food Chem Toxicol*, 22, 123-31.
- Gray, T. J., I. R. Rowland, P. M. Foster and S. D. Gangolli (1982) Species differences in the testicular toxicity of phthalate esters. *Toxicol Lett*, 11, 141-7.
- Gulati, D., R. Chambers, S. Shaver, P. Sabehrwal and J. Lamb. (1985) "Di-n-octyl phthalate reproductive and fertility assessment in CD-1 mice when administered in feed.

Research Triangle Park: National Toxicology Program.”

- Hack, M., D. J. Flannery, M. Schluchter, L. Cartar, E. Borawski and N. Klein (2002) Outcomes in young adulthood for very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med*, 346, 149–57.
- Hall, M., A. Matthews, L. Webley and R. Harling (1999) Effects of di-isononyl phthalate (DINP) on peroxisomal markers in the marmoset—DINP is not a peroxisome proliferator. *J Toxicol Sci*, 24, 237–44.
- Hammond, B. G., G. J. Levinskas, E. C. Robinson and F. R. Johannsen (1987) A review of the subchronic toxicity of butyl benzyl phthalate. *Toxicol Ind Health*, 3, 79–98.
- Hardin, B. D., R. L. Schuler, J. R. Burg, G. M. Booth, K. P. Hazelden, K. M. MacKenzie, V. J. Piccirillo and K. N. Smith (1987) Evaluation of 60 chemicals in a preliminary developmental toxicity test. *Teratog Carcinog Mutagen*, 7, 29–48.
- Harris, C. A., P. Henttu, M. G. Parker and J. P. Sumpter (1997) The estrogenic activity of phthalate esters *in vitro*. *Environ Health Perspect*, 105, 802–11.
- Hauser, R., J. D. Meeker, S. Duty, M. J. Silva and A. M. Calafat (2006) Altered semen quality in relation to urinary concentrations of phthalate monoester and oxidative metabolites. *Epidemiology*, 17, 682–91.
- Hauser, R., J. D. Meeker, N. P. Singh, M. J. Silva, L. Ryan, S. Duty and A. M. Calafat (2007) DNA damage in human sperm is related to urinary levels of phthalate monoester and oxidative metabolites. *Hum Reprod*, 22, 688–95.
- Hazleton Laboratories. (1968a) “13-Week Dietary Administration – Dogs Plasticizer (DIDP) – Final Report Project No. 161–168. Clarksville, MD: W.R. Grace and Company.”
- Hazleton Laboratories. (1968b) “Three-Month Dietary Administration – Albino Rats DIDP – FDA Grade (Plasticiser) submitted to Dewey and Almy Chemical Division, WR Grace and Company.”
- Heindel, J. J., D. K. Gulati, R. C. Mounce, S. R. Russell and J. C. t. Lamb (1989) Reproductive toxicity of three phthalic acid esters in a continuous breeding protocol. *Fundam Appl Toxicol*, 12, 508–18.
- Hellwig, J., H. Freudenberger and R. Jackh (1997) Differential prenatal toxicity of branched phthalate esters in rats. *Food Chem Toxicol*, 35, 501–12.
- Hellwig, J. and R. Jackh (1997) Differential prenatal toxicity of one straight-chain and five branched-chain primary alcohols in rats. *Food Chem Toxicol*, 35, 489–500.
- Hinton, R. H., F. E. Mitchell, A. Mann, D. Chescoe, S. C. Price, A. Nunn, P. Grasso and J. W. Bridges (1986) Effects of phthalic acid esters on the liver and thyroid. *Environ Health Perspect*, 70, 195–210.
- Hushka, L. J., S. J. Waterman, L. H. Keller, G. W. Trimmer, J. J. Freeman, J. L. Ambroso, M. Nicolich and R. H. McKee (2001) Two-generation reproduction studies in Rats fed

- di-isodecyl phthalate. *Reprod Toxicol*, 15, 153–69.
- IARC. (2000) "Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans Volume 77."
- Imajima, T., T. Shono, O. Zakaria and S. Suita (1997) Prenatal phthalate causes cryptorchidism postnatally by inducing transabdominal ascent of the testis in fetal rats. *J Pediatr Surg*, 32, 18–21.
- IPCS (WHO). (1991) "Environmental Health Criteria 131, Diethylhexyl Phthalate."
- IPCS (WHO). (1997) "Environmental health criteria 189: Di-n-butyl phthalate." from <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc189.htm>.
- IPCS (WHO). (1999) "Concise international chemical assessment document 17 -Butyl benzyl phthalate." from <http://www.inchem.org/documents/cicads/cicads/cicad17.htm>.
- Jaakkola, J. J., L. Oie, P. Nafstad, G. Botten, S. O. Samuelsen and P. Magnus (1999) Interior surface materials in the home and the development of bronchial obstruction in young children in Oslo, Norway. *Am J Public Health*, 89, 188–92.
- Keys, D. A., D. G. Wallace, T. B. Kepler and R. B. Conolly (2000) Quantitative evaluation of alternative mechanisms of blood disposition of di(n-butyl) phthalate and mono(n-butyl) phthalate in rats. *Toxicol Sci*, 53, 173–84.
- Koizumi, M., M. Ema, A. Hirose, A. Kurokawa and R. Hasegawa (2001) No observed adverse effect levels of phthalate esters on reproductive and developmental toxicity; the differences with age and species in testicular toxicity, and tolerable daily intake of DEHP. *Jpn. J. Food Chem*, 8, 1–10.
- Kolarik, B., K. Naydenov, M. Larsson, C. G. Bornehag and J. Sundell (2008) The association between phthalates in dust and allergic diseases among Bulgarian children. *Environ Health Perspect*, 116, 98–103.
- Kurata, Y., F. Kidachi, M. Yokoyama, N. Toyota, M. Tsuchitani and M. Katoh (1998) Subchronic toxicity of Di(2-ethylhexyl)phthalate in common marmosets: lack of hepatic peroxisome proliferation, testicular atrophy, or pancreatic acinar cell hyperplasia. *Toxicol Sci*, 42, 49–56.
- Lake, B. G., W. M. Cook, N. R. Worrell, M. E. Cunningham, J. G. Evans, R. J. Price, P. J. Young and F. M. B. Carpanini (1991) Dose-response relationships for induction of hepatic peroxisome proliferation and testicular atrophy by phthalate esters in the rat. *Hum Exp Toxicol*, 10, 67–68.
- Lake, B. G., T. J. Gray and S. D. Gangolli (1986) Hepatic effects of phthalate esters and related compounds—*in vivo* and *in vitro* correlations. *Environ Health Perspect*, 67, 283–90.
- Lake, B. G., J. C. Phillips, J. C. Linnell and S. D. Gangolli (1977) The *in vitro* hydrolysis of some phthalate diesters by hepatic and intestinal preparations from various species. *Toxicol Appl Pharmacol*, 39, 239–48.

- Lamb, J. C. t., R. E. Chapin, J. Teague, A. D. Lawton and J. R. Reel (1987) Reproductive effects of four phthalic acid esters in the mouse. *Toxicol Appl Pharmacol*, 88, 255-69.
- Latini, G., C. De Felice, G. Presta, A. Del Vecchio, I. Paris, F. Ruggieri and P. Mazzeo (2003) In utero exposure to di-(2-ethylhexyl)phthalate and duration of human pregnancy. *Environ Health Perspect*, 111, 1783-5.
- Lee, K. Y., M. Shibutani, H. Takagi, N. Kato, S. Takigami, C. Uneyama and M. Hirose (2004) Diverse developmental toxicity of di-n-butyl phthalate in both sexes of rat offspring after maternal exposure during the period from late gestation through lactation. *Toxicology*, 203, 221-38.
- Lewis, L. M., T. W. Flechtner, J. Kerkay, K. H. Pearson and S. Nakamoto (1978) Bis(2-ethylhexyl)phthalate concentrations in the serum of hemodialysis patients. *Clin Chem*, 24, 741-6.
- Lhuguenot, J. and M. Cornu (1993) Metabolism of di-(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) and di-(2-ethylhexyl)adipate (DEHA) and their relationship to peroxisome proliferation in different species. *Peroxisomes: Biology and Importance in Toxicology and Medicine*. G. G. Gibson and B. G. Lake. Routledge, UK CRC Press.
- Li, L. H., W. F. Jester, Jr., A. L. Laslett and J. M. Orth (2000) A single dose of Di-(2-ethylhexyl) phthalate in neonatal rats alters gonocytes, reduces sertoli cell proliferation, and decreases cyclin D2 expression. *Toxicol Appl Pharmacol*, 166, 222-9.
- Li, L. H., W. F. Jester, Jr. and J. M. Orth (1998) Effects of relatively low levels of mono-(2-ethylhexyl) phthalate on cocultured Sertoli cells and gonocytes from neonatal rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 153, 258-65.
- Lington, A. W., M. G. Bird, R. T. Plutnick, W. A. Stubblefield and R. A. Scala (1997) Chronic toxicity and carcinogenic evaluation of diisononyl phthalate in rats. *Fundam Appl Toxicol*, 36, 79-89.
- Main, K. M., G. K. Mortensen, M. M. Kaleva, K. A. Boisen, I. N. Damgaard, M. Chellakooty, I. M. Schmidt, A. M. Suomi, H. E. Virtanen, D. V. Petersen, A. M. Andersson, J. Toppari and N. E. Skakkebaek (2006) Human breast milk contamination with phthalates and alterations of endogenous reproductive hormones in infants three months of age. *Environ Health Perspect*, 114, 270-6.
- Mann, A. H., S. C. Price, F. E. Mitchell, P. Grasso, R. H. Hinton and J. W. Bridges (1985) Comparison of the short-term effects of di(2-ethylhexyl) phthalate, di(n-hexyl) phthalate, and di(n-octyl) phthalate in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 77, 116-32.
- Marsman, D. (1995) "NTP technical report on toxicity studies of dibutyl phthalate (CAS No. 84-74-2) administered in feed to F344 rats and B6C3F1 mice NIH Publication 95-3353. Research Triangle Park: National Toxicology Program, 1995."

- Matsumoto M, Hirata-Koizumi M, Ema M. (2008) Potential adverse effects of phthalic acid esters on human health: a review of recent studies on reproduction. *Regulat Toxicol Pharmacol*, 50, 37-49.
- Masutomi, N., M. Shibutani, H. Takagi, C. Uneyama, K. Y. Lee and M. Hirose (2004) Alteration of pituitary hormone-immunoreactive cell populations in rat offspring after maternal dietary exposure to endocrine-active chemicals. *Arch Toxicol*, 78, 232-40.
- Masutomi, N., M. Shibutani, H. Takagi, C. Uneyama, N. Takahashi and M. Hirose (2003) Impact of dietary exposure to methoxychlor, genistein, or diisononyl phthalate during the perinatal period on the development of the rat endocrine/reproductive systems in later life. *Toxicology*, 192, 149-70.
- McKee, R. (2000) Personal communication to Jack Moore.
- Melnick, R. L., R. E. Morrissey and K. E. Tomaszewski (1987) Studies by the National Toxicology Program on di(2-ethylhexyl)phthalate. *Toxicol Ind Health*, 3, 99-118.
- Midwest Research Institute. (1983a) "Dermal disposition of 14C-diisononyl phthalate in rats 35320."
- Midwest Research Institute. (1983b) "Single and repeated oral dose pharmacokinetics of 14C-labeled diisononyl phthalate with cover letter."
- Mikuriya, H., I. Ikemoto and A. Tanaken (1988) Urinary metabolites contributing to the testicular damage induced by butylbenzyl phthalate. *Jikeikai Med J*, 35, 403-409.
- Monsanto. (1978) "Teratogenic study with sanitizer 160 in albino rabbits IBT No. 8580-09859."
- Moore, M. (1998a) "Oncogenicity study in mice with di(isononyl)phthalate including ancillary hepatocellular proliferation and biochemical analyses. Covance 2598-105 Volume 1 of 6. Vienna, VA: Aristech Chemical Corporation Performing Laboratory."
- Moore, M. (1998b) Oncogenicity study in rats with di(isononyl)phthalate including ancillary hepatocellular proliferation and biochemical analyses. Covance 2598-104 Volume 1 of 5. Vienna, VA: Aristech Chemical Corporation.
- Moore, M. R. (1996) "Oncogenicity Study in Rats with Di (2-ethylhexyl)phthalate Including Ancillary Hepatocellular Proliferation and Biochemical Analyses (unpublished)."
- Murature, D. A., S. Y. Tang, G. Steinhardt and R. C. Dougherty (1987) Phthalate esters and semen quality parameters. *Biomed Environ Mass Spectrom*, 14, 473-7.
- Mylchreest, E., M. Sar, R. C. Cattley and P. M. Foster (1999) Disruption of androgen-regulated male reproductive development by di(n-butyl) phthalate during late gestation in rats is different from flutamide. *Toxicol Appl Pharmacol*, 156, 81-95.
- Mylchreest, E., D. G. Wallace, R. C. Cattley and P. M. Foster (2000) Dose-dependent alterations in androgen-regulated male reproductive development in rats exposed to

- Di(n-butyl) phthalate during late gestation. *Toxicol Sci*, 55, 143–51.
- Nagao, T., R. Ohta, H. Marumo, T. Shindo, S. Yoshimura and H. Ono (2000) Effect of butyl benzyl phthalate in Sprague–Dawley rats after gavage administration: a two-generation reproductive study. *Reprod Toxicol*, 14, 513–32.
- NTP. (1982a) “Carcinogenesis bioassay of di(2-ethylhexyl)phthalate in F344 rats and B6C3F1 mice (feed study), TR-217.”
- NTP. (1982b) “NTP. Carcinogenesis bioassay of butyl benzyl phthalate (CAS no. 85-68-7) in F344/N rats and B6C3F1 mice (feed study). Rep nr. NTP-80-25, NIH Publication No. 82-1769.”
- NTP. (1997) “Toxicology and carcinogenesis studies of butyl benzyl phthalate (CAS no. 85-68-7) in F344/N rats (feed studies). Rep nr. NTP TR 458, NIH Publication No. 97-3374.”
- NTP. (2004) “Diethylhexylphthalate: Multigenerational Reproductive Assessment by Continuous Breeding When Administered to Sprague–Dawley Rats in the Diet. Research Triangle Park NC: National Toxicology Program.” from <http://ntp.niehs.nih.gov/index.cfm?objectid=21FA3229-F1F6-975E-78052E38CE3F314C>.
- NTP (2006) NTP–CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of Di(2-ethylhexyl) Phthalate (DEHP).
- NTP and NIEHS (1999) Federal Register Notice 11/19/99.
- OECD. (1998) OECD. Risk assessment – 1,2-Benzenedicarboxylic acid, di-C8–10-branched alkyl esters C9-rich and di-“isononyl”phthalate CAS No.: 68515-48-0 and CAS No.: 28553-12-0; EINECS-No.: 271-090-9 and EINECS-No.: 249-079-5, 1998.
- OECD. (1999) Risk assessment – 1,2-Benzenedicarboxylic acid, di-C9–11-branched alkyl esters C10-rich and Di-“isodecyl”phthalate CAS No.: 26761-40-0 and CAS No.: 68515-49-1 and EINECS-No.: 271-091-4 and EINECS-No.: 247-977-1. France: INRS, 1999.
- Oishi, S. (1990) Effects of phthalic acid esters on testicular mitochondrial functions in the rat. *Arch Toxicol*, 64, 143–7.
- Oishi, S. and K. Hiraga (1980) Testicular atrophy induced by phthalic acid monoesters: effects of zinc and testosterone concentrations. *Toxicology*, 15, 197–202.
- Pan, G., T. Hanaoka, M. Yoshimura, S. Zhang, P. Wang, H. Tsukino, K. Inoue, H. Nakazawa, S. Tsugane and K. Takahashi (2006) Decreased serum free testosterone in workers exposed to high levels of di-n-butyl phthalate (DBP) and di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP): a cross-sectional study in China. *Environ Health Perspect*, 114, 1643–8.
- Peck, C. C. and P. W. Albro (1982) Toxic potential of the plasticizer Di(2-ethylhexyl) phthalate

- in the context of its disposition and metabolism in primates and man. *Environ Health Perspect*, 45, 11-7.
- Piersma, A. H., A. Verhoef and P. M. Dortant (1995) Evaluation of the OECD 421 reproductive toxicity screening test protocol using butyl benzyl phthalate. *Toxicology*, 99, 191-7.
- Poon, R., P. Lecavalier, R. Mueller, V. E. Valli, B. G. Procter and I. Chu (1997) Subchronic oral toxicity of di-n-octyl phthalate and di(2-Ethylhexyl) phthalate in the rat. *Food Chem Toxicol*, 35, 225-39.
- Price, C. J., E. A. Field, M. C. Marr and C. B. Myers. (1990) "Final report on the developmental toxicity of butyl benzyl phthalate (CAS No. 85-68-7) in CD-1-Swiss mice. NTP-90-114. Research Triangle Park: National Toxicology Program, National Institute of Environmental Health Sciences." from <http://ntp.niehs.nih.gov/?objectid=073060CC-A572-CDA3-6942F443BAFC8404>.
- Pugh, G., Jr., J. S. Isenberg, L. M. Kamendulis, D. C. Ackley, L. J. Clare, R. Brown, A. W. Lington, J. H. Smith and J. E. Klaunig (2000) Effects of di-isononyl phthalate, di-2-ethylhexyl phthalate, and clofibrate in cynomolgus monkeys. *Toxicol Sci*, 56, 181-8.
- Rais-Bahrami, K., S. Nunez, M. E. Revenis, N. L. Luban and B. L. Short (2004) Follow-up study of adolescents exposed to di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) as neonates on extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) support. *Environ Health Perspect*, 112, 1339-40.
- Reddy, B. S., R. Rozati, B. V. Reddy and N. V. Raman (2006) Association of phthalate esters with endometriosis in Indian women. *Bjog*, 113, 515-20.
- Rhees, R., J. Shryne and R. Gorski (1990a) Onset of the hormone-sensitive perinatal period for sexual differentiation of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area in female rats. *J Neurobiol.*, 21, 781-6.
- Rhees, R., J. Shryne and R. Gorski (1990b) Termination of the hormone-sensitive period for differentiation of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area in male and female rats. *Brain Res Dev Brain Res.*, 52, 17-23.
- Rhodes, C., T. C. Orton, I. S. Pratt, P. L. Batten, H. Bratt, S. J. Jackson and C. R. Elcombe (1986) Comparative pharmacokinetics and subacute toxicity of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) in rats and marmosets: extrapolation of effects in rodents to man. *Environ Health Perspect*, 65, 299-307.
- Rowland, I. R., R. C. Cottrell and J. C. Phillips (1977) Hydrolysis of phthalate esters by the gastro-intestinal contents of the rat. *Food Cosmet Toxicol*, 15, 17-21.
- Rubin, R. J. and C. A. Schiffer (1976) Fate in humans of the plasticizer, di-2-ethylhexyl phthalate, arising from transfusion of platelets stored in vinyl plastic bags. *Transfusion*, 16, 330-5.

- Saillenfait, A. M., J. P. Payan, J. P. Fabry, D. Beydon, I. Langonne, F. Gallissot and J. P. Sabate (1998) Assessment of the developmental toxicity, metabolism, and placental transfer of Di-n-butyl phthalate administered to pregnant rats. *Toxicol Sci*, 45, 212-24.
- Schmid, P. and C. Schlatter (1985) Excretion and metabolism of di(2-ethylhexyl)phthalate in man. *Xenobiotica*, 15, 251-6.
- Scott, R. C., P. H. Dugard, J. D. Ramsey and C. Rhodes (1987) *in vitro* absorption of some o-phthalate diesters through human and rat skin. *Environ Health Perspect*, 74, 223-7.
- Sharpe, R. M., J. S. Fisher, M. M. Millar, S. Jobling and J. P. Sumpter (1995) Gestational and lactational exposure of rats to xenoestrogens results in reduced testicular size and sperm production. *Environ Health Perspect*, 103, 1136-43.
- Shiota, K., M. J. Chou and H. Nishimura (1980) Embryotoxic effects of di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) and di-n-butyl phthalate (DBP) in mice. *Environ Res*, 22, 245-253.
- Shiota, K. and H. Nishimura (1982) Teratogenicity of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) and di-n-butyl phthalate (DBP) in mice. *Environ Health Perspect*, 45, 65-70.
- Singh, A. R., W. H. Lawrence and J. Autian (1972) Teratogenicity of phthalate esters in rats. *J Pharm Sci*, 61, 51-5.
- Swan, S. H. (2008) Environmental phthalate exposure in relation to reproductive outcomes and other health endpoints in humans. *Environ Res*, 108, 177-84.
- Swan, S. H., K. M. Main, F. Liu, S. L. Stewart, R. L. Kruse, A. M. Calafat, C. S. Mao, J. B. Redmon, C. L. Ternand, S. Sullivan and J. L. Teague (2005) Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. *Environ Health Perspect*, 113, 1056-61.
- Takagi, H., M. Shibutani, K. Y. Lee, N. Masutomi, H. Fujita, K. Inoue, K. Mitsumori and M. Hirose (2005) Impact of maternal dietary exposure to endocrine-acting chemicals on progesterone receptor expression in microdissected hypothalamic medial preoptic areas of rat offspring. *Toxicol Appl Pharmacol*, 208, 127-36.
- TNO NaFRI. (1993) "Dietary one-generation reproduction study with butyl benzyl phthalate in rats."
- TNO NaFRI. (1998) "Oral developmental reproduction study with butyl benzyl phthalate in Wistar rats." 1.
- Tomonari, Y., Y. Kurata, R. M. David, G. Gans, T. Kawasuso and M. Katoh (2006) Effect of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) on genital organs from juvenile common marmosets: I. Morphological and biochemical investigation in 65-week toxicity study. *J Toxicol Environ Health A*, 69, 1651-72.
- Tyl, R. W., C. B. Myers, M. C. Marr, P. A. Fail, J. C. Seely, D. R. Brine, R. A. Barter and J. H. Butala (2004) Reproductive toxicity evaluation of dietary butyl benzyl phthalate (BBP)

- in rats. *Reprod Toxicol*, 18, 241–64.
- Tyl, R. W., C. J. Price, M. C. Marr and C. A. Kimmel (1988) Developmental toxicity evaluation of dietary di-(2-ethylhexyl)phthalate in Fischer 344 rats and CD-1 mice. *Fundam Appl Toxicol*, 10, 395–412.
- Waterman, S. J., J. L. Ambroso, L. H. Keller, G. W. Trimmer, A. I. Nikiforov and S. B. Harris (1999) Developmental toxicity of di-isodecyl and di-isononyl phthalates in rats. *Reprod Toxicol*, 13, 1–6.
- Waterman, S. J., L. H. Keller, G. W. Trimmer, J. J. Freeman, A. I. Nikiforov, S. B. Harris, M. J. Nicolich and R. H. McKee (2000) Two-generation reproduction study in rats given di-isononyl phthalate in the diet. *Reprod Toxicol*, 14, 21–36.
- Williams, D. T. and B. J. Blanchfield (1974) Retention, excretion and metabolism of di-(2-ethylhexyl) phthalate administered orally to the rat. *Bull Environ Contam Toxicol*, 11, 371–8.
- Williams, D. T. and B. J. Blanchfield (1975) The retention, distribution, excretion, and metabolism of dibutyl phthalate 7 sup 1sup 4C in the rat. *J Agric Food Chem*, 23, 854–858.
- Wine, R. N., L. H. Li, L. H. Barnes, D. K. Gulati and R. E. Chapin (1997) Reproductive toxicity of di-n-butylphthalate in a continuous breeding protocol in Sprague-Dawley rats. *Environ Health Perspect*, 105, 102–7.
- Woodward, K. (1988) *Phthalic Esters: Toxicity and Metabolism*. Boca Raton Florida, CRC Press.
- Woodward, K., A. Smith, S. Mariscotti and N. Tomlinson. (1986) "Review of the toxicity of the esters of o-phthalic acid (phthalate esters). HSE Toxicity Review 14, Her Majesty's Stationary Office, London."
- Yanagisawa, R., H. Takano, K. Inoue, E. Koike, K. Sadakane and T. Ichinose (2008) Effects of maternal exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate during fetal and/or neonatal periods on atopic dermatitis in male offspring. *Environ Health Perspect*, 116, 1136–41.
- Zacharewski, T. R., M. D. Meek, J. H. Clemons, Z. F. Wu, M. R. Fielden and J. B. Matthews (1998) Examination of the *in vitro* and *in vivo* estrogenic activities of eight commercial phthalate esters. *Toxicol Sci*, 46, 282–93.
- Zhang, Y. H., L. X. Zheng and B. H. Chen (2006) Phthalate exposure and human semen quality in Shanghai: a cross-sectional study. *Biomed Environ Sci*, 19, 205–9.

曝露状況

1. 乳幼児におけるフタル酸エステルの生体曝露

フタル酸エステルの乳幼児の生体曝露には吸入と経口と経皮の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)、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、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、フタル酸エステルの種類別、経路別に曝露量が推定されており、乳幼児特有の玩具・育児用品の Mouthing を介した曝露量が最も多く、更に、呼吸や食事からの摂取量も成人より多い。このように、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著に多く、且つ、毒性に対して高感受性の可能性もあるので、リスクを慎重に検討する必要がある。

以下、Mouthing を介した推定曝露量について主に検討する。

2. Mouthing 時間

1) 推定 Mouthing 時間(表2)

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

Mouthing 時間は、一定時間の観察記録かビデオ記録により計測されて一日の Mouthing 時間が推定されている。オランダのコンセンサスグループの研究(国立公衆衛生環境研究所(RIVM),1998)の一環として、Grootら(1998)は3~36カ月児42名の母親に家庭での観察記録を依頼し、1回15分ずつ10回、計150分の観察時間における Mouthing 時間から、一日の活動時間(食事時間を除く覚醒時間)における Mouthing 時間を推定した。おしゃぶりを除く1日の Mouthing 時間は、6~12カ月で最も長く44.0分(2.4~171.5)で、3~6カ月では36.9分、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時間を採用している。(DBPに対してのみ6時間が採用されているが理由は不明)。

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

日本ではビデオ記録による横断調査と縦断調査を 2002 年に行った。横断調査では、Groot らと同様の観察記録による 3～12 カ月児の予備調査の結果、6～10 ヶ月児が長かったので、6～10 ヶ月児各 10 名、計 50 名(男子 29 名、女子 21 名)の親にビデオ記録を依頼し、1 回 15 分ずつ 10 回、計 150 分のビデオ記録中の Mouthing 時間の割合から、一日の活動時間中のおしゃぶりを除く Mouthing 時間は 70.4 分(11.4～154.5)と推定した(未発表)。今回はこの資料を用いてリスクを試算した(次項、リスクの試算)。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)によるリスク評価には同ビデオ記録の 40 名までの結果に基づいた推定値(おしゃぶりを除いて 69.2 分、おしゃぶり 314.1 分)が用いられた。杉田ら(2003 年)により使用された推定 Mouthing 時間は同資料中の 25 名までのビデオ記録から推定した値で、おしゃぶりを除いて 73.9 ± 32.9 (11.4～136.5)、おしゃぶりを含めると平均 105.3 ± 72.1 (11.4～351.8)であった。いずれも後に推定した上記 50 名の結果と近似の値である。

Mouthing による曝露量の推定においては、子どもは玩具と玩具以外を区別して Mouthing する訳ではないので、日本は EU と同様に、玩具以外の Mouthing 時間が玩具 Mouthing に差し変わる可能性を考慮し、Mouthing による曝露量推定に玩具以外のものの Mouthing 時間も含めて算出した。

リスク評価における Mouthing 時間の統計量は、日本も EU、米国も最大値を使用している。ビデオ記録から、1 回の Mouthing 持続時間は平均 8.9 ± 26.6 秒と短い、Mouthing 対象に好みがあり、好みのは持続時間も長く頻度も多いことが示された。また、2 名についての縦断調査(2 カ月から 12 カ月まで毎月 1 回ビデオ撮影)から、Mouthing の時間や対象には個人差があるが心身の発達と密接に関連しており、どの子どもも長時間行う時期があること、ある時期に好みのを長時間 Mouthing する可能性が示唆された。従って、リスク評価においては最長のケースを考慮することが妥当と考えられる。

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

2) Mouthing 時間推定値の整合性

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

子どもの一日の活動時間が限られているので、おしゃぶり使用が長いと他のものの Mouthing 時間は短くなる。日本は欧米よりおしゃぶり使用率が低いので、おしゃぶり以外のものの Mouthing 時間は欧米の報告より長い。おしゃぶり使用率は 2005 年に 0～24 カ月児で 27.7%で、0～3 カ月児では 4 割を超えるが 10 カ月を過ぎると急激に減少していた(ピ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。

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

3. 玩具・育児用品からの溶出量の推定(表3)

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

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

フタル酸エステルの種類による溶出挙動の相違については、Fiala らは DINP を含む歯がためと DEHP を含むポリ塩化ビニルシートで、疑似唾液での浸出のみ、Shaking、超音波による溶出、成人による Sucking、Chewing を1時間、3時間、6時間行った結果、いずれの条件においても溶出量は DEHP の方が DINP より少なかった。BBP および DBP はヒトでの Chewing 試験は適切でないため、疑似唾液中での浸出および攪拌実験での最大溶出量が用いられてい

るが、過小推定であるかも知れない。DIDP と DNOP の溶出試験の報告はない。2008 年現在も、DINP 以外のフタル酸エステルの溶出試験が少ない。DINP の結果からどのように推定すべきか、検討する必要がある。

リスク評価においては、日本もEUも最大値を採用し、日本 2002 年ではDIDP 241 $\mu\text{g}/10\text{cm}^2/\text{時間}$ 、DEHPはDIDPを代用、EU RARはRIVMの 534、DEHPはDINPを代用、BBPは 25.5、DBPは 10.8 としている。

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

杉田らは、Mouthing を介した生体曝露量を、玩具からの溶出量と推定 Mouthing 時間を用いて、3～10 カ月児の平均体重 7.96kg と仮定して推定した。モンテカルロ法でおしゃぶりを除いた曝露量は平均 14.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、点推定法で 20.4、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 パーセンタイル値で 57.8 とほぼ同程度の値であった。

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

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

5. その他の経路による暴露(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 100 cm^2 、体重8kgとして、ラットの経皮吸収率 0.24 $\mu/\text{cm}^2/\text{時間}$ (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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日は、空気中の濃度の実測値 21.2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (ノルウェーの研究)、小児の吸入量 9.3 $\text{m}^3/\text{日}$ 、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。UK(1996)の調査で

もカナダの 98 種試買調査でも英国の調査(1993)でも、子どもは成人より多く、また、母乳にも粉ミルク、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(μ g/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量調査手法の開発が望まれる。

参考文献

Babich AM. The risk of chronic toxicity associated with exposure to diisononyl phthalate (DINP) in children's products. U. S. Consumer Product Safety Commission, Bethesda, MD, 1998.

Chen S. Migration of DINP from polyvinyl chloride (PVC) children's products. U. S. Consumer Product Safety Commission, Bethesda, MD, 1998.

David RM. Exposure to Phthalate esters. Environ Health perspect 108:A440, 2000.

Deisinger PJ, Perry LG, Guest D. In vivo percutaneous absorption of [14C]DEHP from [14C]DEHP-plasticized polyvinyl chloride film in male Fischer 344 rats. Food Chem Toxicol 36:521-527, 1998.

EU Risk Assessment Report (RAR) bis(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) final report, EUR23384EN, 2008

EU Risk Assessment Report (RAR) dibutyl phthalate with addendum 2004, final report ,EUR19840EN, 2003

EU Risk Assessment Report (RAR) benzyl butyl phthalate(BBP) final report EUR19840EN, 2007

EU Risk Assessment Report (RAR) 1,2-benzenedicarboxylic acid, di-C8-10-branched alkyl esters, C9-rich and di-"isononyl" phthalate (DINP) final report EUR20784EN, 2003

EU Risk Assessment Report (RAR) 1,2-benzenedicarboxylic acid, di-C9-11-branched alkyl esters, C10-rich and di-"isodecyl" phthalate (DIDP) final report EUR20785EN, 2003

EU Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment (CSTEE), Phthalate migration from soft PVC toys and child-care articles. Opinion expressed at the CSTEE third plenary meeting, Brussels, 24 April 1998.

EU Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment (CSTEE), Phthalate migration from soft PVC toys and child-care articles. Opinion expressed at the 6th CSTEE plenary meeting, Brussels, 26/27 November 1998.

Fiala F, Steiner I, Kubesch K. Migration of di-(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) and diisononyl phthalate (DINP) from PVC articles. Dtsch Lebensmitt Rundsch 96:51-57, 2000.

Greene MA. Statistical analysis for prediction of DINP intake by young children. U. S.

Consumer Product Safety Commission, Bethesda, MD, 1998.

Groot ME, Lekkerkerk MC, Steenbekkers LPA. Mouthing behavior of young children: An observational study,(Summary report). Annex 3 "in Konemann WH, (ed). Phthalate release from soft PVC baby toys. Report from the Dutch Consensus Group, RIVM report 61330 002, RIVM. Bilthoven, The Netherland, 1998.

IPCS. Hexachlorobenzene. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (environmental Health Criteria 195), 1997.1999.

Juberg DR, Alfano K, Coughlin RJ, Thompson KM. An observational study of object mouthing behavior by young children. Pediatrics 107(1):135-142, 2001.

Kohn MC, Parham F, Masten SA, Portier CI, Shelby MD, Brock JW, Needham LL. Human exposure estimates for phthalates. Environ Health perspect 108:A440-442, 2000.

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

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

Konemann WH, (ed). Phthalate release from soft PVC baby toys. Report from the Dutch
Consensus Group, RIVM report 61330 002, RIVM. Bilthoven, The Netherland, 1998.

Marsee K, Woodruff TJ, Axelrad DA, Calafat AM, Swan SH. Estimated daily phthalate
exposures in a population of mothers of male infants exhibiting reduced anogenital distance.
Environ Health Perspect 114:805-809, 2006.

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

中澤裕之, 高取 聡, 阿久津和彦, 岡本 葉, 近藤文雄. 生体試料中のフタル酸エステル類

の代謝物の分析. 厚生労働省科学研究費補助金(化学物質リスク研究事業)「化学物質による子どもへの健康影響に関する研究」平成 19 年度総括・分担報告書. 2008.

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

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

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

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

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

NTP NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of Di-*i n*-Octyl I Phthalate (DnOP),2003

Rastogi SC, Vikelsoe J, Jensen GH, Johansen E, Carlsen L. Migration of phthalates from teeth. Ministry of Environment and Energy, National Environmental Research Institute, Roskilde, Denmark. Reseach notes from NERI no.64.

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

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

小児科と小児歯科の保健検討委員会. 指しゃぶりについての考え方. 小児保健研究 65(3):513-515, 2006.

Wittassek M, Heger W, Koch HM, Becker K. Daily intake of di(2-ethylhexyl)phthalate(DEHP) by

German children – A comparison of two estimation models based on urinary DEHP metabolite levels. *Int J Hyg Environ.-Health* 210:35–42, 2007.

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) 他(車内部品) | 22.4 | 0.083 | | 42.6 | 21.3 | |
| | | | 経口 玩具・育児用品 食品・食品包装 玩具・育児用品 | 200 18 9 | 0.95 1.02 | 0.81 | 200 2.3 | 200 2.3 | | |
| 計 | | | | | 251 | 2.05 | | 249.8 | 226.5 | |
| | | | 成人 | 吸入 室内空気 他(車内部品) | 4.4 | 0.083 | | 8.3 | 4.2 | |
| | | | 経口 食品・食品包装 手袋・衣類 | 0.9 1.7 | 0.3 | | 1.7 0.1 | 0.8 0.1 | | |
| 計 | | | | | 13.7 | 0.383 | | 10.8 | 5.8 | |
| US NTP (DEHP 2006, 他 2003) | | | 成人 乳幼児 | 計 | 3-30 | 2 | 2-10 | < DEHP | < DEHP | |
| 成人の数倍 成人の3倍 <10 | | | | | | | | | | |
| CSTEE 1998.4 | カナダ環境保護 | 1994年 | 0-5M | 経口 玩具 食品、水 空気 | <0.025-11.5 | | — | — | — | — |
| | | | 計 | 8.3 0.86 20.6 | | 1.7 0.7 | — | — | — | |
| 計 | | | | | 20.6 | | 2.4 | | | |
| | カナダ | 1997年 | 6M-4Y | 経口 玩具 食品、水 空気 | <0.0089-4.1 | | — | — | — | — |
| | | | 計 | 18 0.99 23.1 | | 4.2 0.9 | — | — | — | |
| 計 | | | | | 23.1 | | 5 | | | |
| EU AFC 2005 | デンマーク | | 成人 | 経口 食品、水、空気 | | 2 | | | | |
| | | | 7-14Y 1-6Y 6M-1Y | 経口 食品、水、空気、玩具 | 4.5 11 26 | 1 2.4 5.9 | 1.6 3.5 8 | 5 10 63 | 3 7 53 | |
| 計 | | | | | | | | 216 | 210 | |
| US NTP | カナダ保健省 Meekら 1994 | | 0-5M 6M-4Y 5-11Y 12-19Y 20-70Y | 経口 計(空気、飲食、土壌) 経口 計(空気、飲食、土壌) 経口 計(空気、飲食、土壌) 経口 計(空気、飲食、土壌) 経口 計(空気、飲食、土壌) | 9 19 14 8.2 5.8 | | | | | |
| US NTP | Fiala ら 2000 | | 成人 | 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 6-12M | 経口 玩具 玩具 | | | | 6.53 | -70.7 | |
| | | | 3-12M 3-12M | 経口 玩具 歯がため等 | | | | 14.4 | -204 | |
| 計 | | | | | | | | 5.7 | | |
| 計 | | | | | | | | 44 | -320 | |
| EU RAR 2008 | Gruberら1998& Bruns-Wellarら2000 MAFF 英国1998 | | 0-3M 3-12M | 経口 母乳 母乳 | 21 8 | | | | | |
| | | | 0-3M 3-12M | 粉ミルク 粉ミルク | 13 8 | | | | | |
| EU RAR 2007 | MAFF 英国1998 | | 6M | 経口 粉ミルク | | 0.187 | | | | |
| EU RAR 2003 | Gruberら1998&* | ドイツ | 0-3M | 経口 母乳 | | | 6 | | * Bruns-Wellarら2000 | |
| EU RAR 2003 | MAFF 英国1998 | | 0-6M 7M- | 経口 粉ミルク 粉ミルク | | | | 2.4 1.8 | 2.4 1.8 | |
| EU AFC 2005 | UK 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 6M- 6M- | 経口 粉ミルク 粉ミルク ベビーフード | <10 4 23.5 | 1.6 0.7 0.9 | 16.4 6.6 7.9 | 2.4 1.8 | 2.4 1.8 | |
| 計 | | | | | 平均2.7-4.3 | 平均0.3-0.4 | 平均1.8-4.1 | | | |
| US NTP | IPCS 1999 | カナダ85-88 | 成人 | 経口 食品(100種試買調査) | 2 | | | | | |
| | IPCS 1997 | カナダ198 | 成人 | 経口 食品(98種試買調査) | | | 7 | | | |
| | カナダ保健省'94 Chanら | カナダ198 | 0-5M 6M-4Y 5-11Y 12-19Y 20-70Y | 経口 食品(98種試買調査) 食品(98種試買調査) 食品(98種試買調査) 食品(98種試買調査) 食品(98種試買調査) | | | 2.4 5 4.3 2.3 1.9 | | | |
| | | | 成人 | 経口 脂肪性食品 粉ミルク | | | 0.11-0.29 0.2 | 0.20-0.48 2.4 | | <0.1-43 |
| 計 | | | | | | | 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 月齢 n | 除おしゃぶり | | おしゃぶり 平均 |
|--------------|--|--------|--|---|-------------------------------|--------------------|
| | | | | 平均 | 最大 | |
| 日本 2002 | — | ビデオ記録 | 6-10M 40名 (50名の一部) | 69.2 | 154.5 | 314.1 |
| — | 杉田ら 2003 | ビデオ記録 | 6-10M 25 (50名の一部) | 73.9 | 136.5 | |
| — | 谷村ら 未発表 | ビデオ記録 | 6-10M 50 | 70.4±32.3 | 154.5 | |
| RIVM 1998 | Grootら 1998 | 観察150分 | 3-6M 5 6-12M 14 13-18M 12 19-35M 11 | 36.9±67.0 44.0±44.7 16.4±53.2 9.3±53.2 | 67.0 171.5 53.2 30.9 | (約3時間) |
| EU CSTE 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 13-26M 22 | 24.4±32.9 2.5±2.9 | 141.0 10.4 | |
| — | Jubergら 2001 | 観察1日 | 0-18M 107 19-36M 110 | 33±46 5±14 | | 108±187 126±246 |

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 |
| — | 杉谷ら 2002 | 25 | DINP 39% | 歯がため | 8.5 | 15 | Chewing | 109.0 | 55.5 | 13.7 | 240.4 |
| | | 12 | DINP 39% | 歯がため | 15 | 15 x 4回 | Chewing | 57.9 | 43.9 | 13.2 | 137.3 |
| | | 15 | DINP 58% | おしゃぶり | 15 | 15 | Chewing | 107.0 | 71.5 | 28.4 | 267.3 |
| | | 12 | DINP 38% | がらがら | 15 | 15 | Chewing | 86.8 | 83.0 | 10.5 | 248.7 |
| CPSC 1998 | Chen 1998 | 10 | DINP 43% | 玩具 | 15 | 15分 | Chewing | 268.0 | | 63.0 | 597.0 |
| EU RAR 2003 | Konemanら 1998 (RIVM 1998) | 20 | DINP 38% | 玩具 | 15 | 15 | Chewing | 82.8 | | 18.0 | 498.0 |
| | | 10 | DINP 38% | 玩具 | 15 | 15 | Chewing | 146.0 | | 54.0 | 534.0 |
| | | 10 | DINP 38% | 玩具 | 15 | 15 | Chewing | 97.8 | | 54.0 | 342.0 |
| | Steiner 1998 | | DINP DEHP | シート シート | | | Sucking Sucking | 132.0 | | | ≡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 | 1162(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 | | | | | | | |

リスクの試算

リスクの試算においては、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(平成 14 年)に報告された内容を参照し乳幼児の Mouthing 行動調査について新たに追加されたデータを加味し、検討した。ここでの評価は、総合的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、動物試験における無毒性量を評価し、ヒトでの推定曝露量と比較し、安全域(Margin of safety、MOS)の広さについて状況判断することとした。

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挿する場合の不確実性を加味した。

1 フタル酸エステルを含有するおもちゃについて

乳幼児のフタル酸エステル類の曝露評価を考えると、Mouthing による曝露は乳幼児に特有かつ主要な曝露経路であるため、リスクの試算の中心とされている。

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ステルの曝露については、平成 11 年度、平成 12 年度に実施された乳幼児 40 例の Mouthing 行動調査と平成 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 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。①Mouthing 時間が長くなる傾向のある、おしゃぶりとったおもちゃが DEHP 含有ポリ塩化ビニル製であった場合、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が生じる可能性がある。

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 ヶ月児の平均体重は、算術平均の 8.37kgを採用する(平成 2 年のデータによる)。(ii)おもちゃは便宜的にすべてポリ塩化ビニル製とみなす。(当時の報告には、(社)日本玩具協会によると、日本で製造されたおしゃぶり、歯がためには、ポリ塩化ビニルは用いられていないとある)。(iii)DEHPか DINPのどちらか一方のみがすべてのおもちゃに含まれるとし、その含量はChewing試験の条

件と同じ 39%とみなす。(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)乳幼児が口腔中に含むおもちゃの表面積は 10cm^2 とする。

(リスクの試算)

乳幼児のMouthingについては、今般、新たに 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ランティア 25 例によるDINP含有ポリ塩化ビニル製試験片のChewingによる唾液中溶出試験の結果を使用し、これらを組み合わせて、曝露シナリオを解析した。その際、DEHP、DINP以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を採用する(今回評価は平成 12 年のデータを使用)。(ii) Mouthing対象はおもちゃのみと仮定し、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) 対象フタル酸エステルの任意の 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。(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は同じと見なす。(vi)乳幼児が口腔中に含むおもちゃの表面積は 10cm^2 とする。リスクの試算方法は点推定法を用いた最悪の曝露シナリオと、モンテカルロ法による曝露量分布の推定により行うこととした。

(1) 最悪の曝露シナリオによるリスク試算

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。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($10\text{cm}^2 \cdot 60$ 分換算量)は、 $241.04 \mu\text{g}$ 。これらから、推定最大曝露量は、総Mouthingで $0.169\text{mg}/\text{kg}$ 体重/日、おしゃぶりを除いた総mouthingで $0.0742 \text{mg}/\text{kg}$ 体重/日と試算された。

各物質の毒性指標は生殖発生毒性を中心に、また、DINP、DIDP、DNOP については生殖発生毒性についての評価が十分でないという見解があるため、一般毒性も指標として考慮した。

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え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えるが、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おき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えることが予想される。また、DINP と DNOP については、おしゃぶりを含む場合で安全域の目安を割り込む曝露が起こりえるが、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。

| | NOAEL(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 ラット 90 日間 | 3-5 ラット多世代 | 44 マウス妊娠期 | ○ | ○ |
| BBP | 120 (LOAEL) ラット 2 年間 | 100 ラット 2 世代 | 50 ラット 2 世代 | ○ | ○ |
| DBP | 142 ラット 90 日間 | 1.5-3.0(LOAEL) ラット妊娠期 | 1.5-3.0(LOAEL) ラット妊娠期 | ○ | ○ |
| DINP | 15 ラット 2 年間 | 560 ラット妊娠期 | 100 ラット出生前 | | ○ |
| DIDP | 15 イヌ 90 日間 | 427-929 ラット 2 世代 | 40 ラット妊娠・授乳期 | | ○ |
| DNOP | 37 ラット 90 日間 | 350 ラット 2 世代 | 4890(LOAEL) ラット妊娠期 | | ○ |

| | 生殖発生毒性に関する 無毒性量(NOAEL):A mg/kg 体重/日 | | 最大暴露量の試 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 | 100 |
| | | | | 53 | |
| BBP | 50 | ラット 2 世代 | おしゃぶりを除く 0.0742 | 295 | 100-1000 |
| | | | | 673 | |
| DBP | 2 (LOAEL) | ラット妊娠期 | | 11 | 100-1000 |
| | | | | 26 | |
| DINP | 100 | ラット出生前 | | 591 | 100-1000 |
| | | | | 1346 | |

| | | | | |
|------|-----|-----------|------|----------|
| DIDP | 40 | ラット妊娠・授乳期 | 236 | 100-1000 |
| | | | 538 | |
| DNOP | 350 | ラット 2 世代 | 2070 | 100-1000 |
| | | | 4713 | |

※上段－総 Mouthing、下段－おしゃぶりを除く総 Mouthing

※※ 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十分との見解がある場合×～10(BBP、DINP、DIDP、DNOP)

| | 一般毒性に関する無毒性量(NOAEL):A mg/kg 体重/日 | | 最大暴露量の試算値: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 0.0742 | 88 201 | 100-300 |
| DNOP | 37 | ラット 90 日間 | | 218 498 | 100-300 |

※ 上段－総 Mouthing、下段－おしゃぶりを除く総 Mouthing

※※ 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)、より長い曝露期間の条件に外挿する場合×～3(DIDP、DNOP)

(2) モンテカルロ法による推定暴露量分布によるリスク試算

(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暴露量の 95 パーセンタイル値と 50 パーセンタイル値を求め、曝露リスクを試算した。

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 による唾液中への溶出量のデータ」に連続分布を適合させ、その分布からそれぞれ無作為に値を抽出し、その積を 20,000 回求めた結果から得た曝露量分布のパーセンタイル値を下表に示す。

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なかったが、最大極値分布が適合した。一方、おしゃぶりを除く総 Mouthing 時間は正規分布に適合した。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

適合が良好ではなかったが、ガンマ分布が適合した。

| 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/kgBW/day) | |
|---------|---------------------------------|--------------------|
| | 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 | 0.1684 |

| (参考)最悪の曝露シナリオによる曝露量 (mg/kgBW/day) | |
|-----------------------------------|--------------------|
| 総 Mouthing | おしゃぶりを除く総 Mouthing |
| 0.169 | 0.0742 |

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、DEHP では総 Mouthing の場合に目安を割り込む曝露が推定される。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さらに BBP と DIDP が総 Mouthing の場合に安全域の目安を割り込む曝露が推定された。

一方、中央値である 50 パーセンタイル値をみると、DBP の安全域の目安を最大限考慮した場合を除き、平均的な乳幼児では Mouthing により安全域の目安を割り込むような曝露は起こりにくいと推定される。

| | 生殖発生毒性に関する無毒性量 (NOAEL) : | | 曝露量の試算値: B mg/kg 体重/日 | MOS [※] : A/B | | MOS の 目安 ^{※※} |
|------|--------------------------|------------|--------------------------|------------------------|------|---------------------------|
| | A mg/kg 体重/日 | | | ア | イ | |
| DEHP | 4 | ラット 多世代 | 総 Mouthing | 81 | 264 | 100 |
| | | | ア95パーセンタイル値:0.0493 | 109 | 296 | |
| BBP | 50 | ラット 2世代 | イ50パーセンタイル値:0.0151 | 1014 | 3311 | 100—1000 |
| | | | おしゃぶりを除く | 1373 | 3703 | |
| DBP | 2 | ラット | ア95パーセンタイル値:0.0364 | 40 | 132 | 100—1000 |

| | | | | | | |
|------|---------|---------------|--------------------|-------|-------|----------|
| | (LOAEL) | 妊娠期 | イ50パーセントイル値:0.0135 | 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 | | |

※上段—総 Mouthing、下段—おしゃぶりを除く総 Mouthing

※※ 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十分との見解がある場合×～10(BBP、DINP、DIDP、DNOP)

| | 一般毒性に関する無 毒性量(NOAE):A mg/kg 体重/日 | | 暴露量の試算値: 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 | 304 | 993 | 100 |
| | | | | 412 | 1111 | |
| DIDP | 15 | イヌ 90日間 | イ50パーセントイル値:0.0151 おしゃぶりを除く | 304 | 993 | 100—300 |
| | | | | 412 | 1111 | |
| DNOP | 37 | ラット 90日間 | ア95パーセントイル値:0.0364 イ50パーセントイル値:0.0135 | 750 | 2450 | 100—300 |
| | | | | 1016 | 2740 | |

※ 上段—総 Mouthing、下段—おしゃぶりを除く総 Mouthing

※※ 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)、より長い曝露期間の条件に外挿する場合×～3(DIDP、DNOP)

(3)リスク試算に用いる暴露シナリオ

(1)及び(2)の結果から、次のことが言える。

A. 平均的な乳幼児を想定した場合には、DBP が使用されたおもちゃやおしゃぶりの 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。

B. 極端な条件を想定した場合には、上記に加えて、

①DEHP が使用されたおもちゃやおしゃぶりの 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。

②BBP、DIDP が使用されたおしゃぶりの 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。

C. 極端な条件のなかでも最悪シナリオを想定した場合には、上記に加えて、

- ①BBP、DIDP が使用されたおもちゃの 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。
- ②DINP、DNOP が使用されたおしゃぶりの 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。

曝露の状況でも述べたとおり、どの子どもも発達中のある時期に長時間 Mouthing する期間を経ることが明らかにされている。また、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されている。さらに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ていない。また、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たりモノが削れられたりする場合もあるから、少なくとも成人の Chewing による唾液中の溶出量は最大値を含め乳幼児の Mouthing の実態を反映していると考えなければならない。

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。

一方、疫学研究でも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。

乳幼児の全曝露のうち最も寄与が大きいされる Mouthing 行動による曝露について、その主な曝露源であるおもちゃ等を管理すれば全体としてリスクの低減は明らかである。おもちゃ等の Mouthing 行動による曝露について、モンテカルロ法による試算では平均的な乳幼児について統計学的に推定する曝露分布状況が得られる。同時に、現実には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て、もっとも影響が大きい最悪の曝露シナリオまでも考慮してリスク管理を検討することが妥当と判断した。

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

平成 14 年の報告では、ポリ塩化ビニル製器具・容器包装からの食品へのDEHP移行については、切り干し大根やコロッケをつかむ実験とDEHP含有ホース及びフィルムのn-ヘプタン(油分を想定した溶媒)を使った溶出試験の結果から、次のように結論されている。①油分を含む食品にDEHPを含有するポリ塩化ビニル製製品が接触する場合には、DEHPが食品に容易に移行し、また、食品との接触時間が長いとDEHPの移行量も多くなる。②DEHP含量が13%程度のポリ塩化ビニル製製品であっても、油分を想定した溶媒であるn-ヘプタンによる

溶出試験によりDEHPの溶出が確認されたことから、DEHPを含有するポリ塩化ビニル製の器具・容器包装を油性食品に対し使用することは適当とは考えがたい。②については、DEHP12.4－13%含有フィルムのn-ヘプタンによる溶出試験で 13～24 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ のDEHPが溶出し、これは 84～154 cm^2 からの溶出で、体重 50kgのヒトの一日あたりの食事量を 1kgと仮定した場合の食品からのDEHP摂取量がTDI(40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)に達することを示唆するものであった。

(リスクの試算)

DEHPと同程度の脂溶性を有する他のフタル酸エステルがDEHPの代替物質として器具及び容器包装に使用された場合を想定し、各フタル酸エステルの溶出挙動はDEHPと同じと仮定し、またDEHPと同様に体重 50kgのヒトの一日あたりの食事量を 1kgと仮定した場合、DEHP12.4－13%含有フィルムのn-ヘプタン溶出試験の結果を各フタル酸エステルにあてはめて、比較を行った。その結果、少なくともDBPについては、DEHPよりも容易にNOAELに達することが予想される。

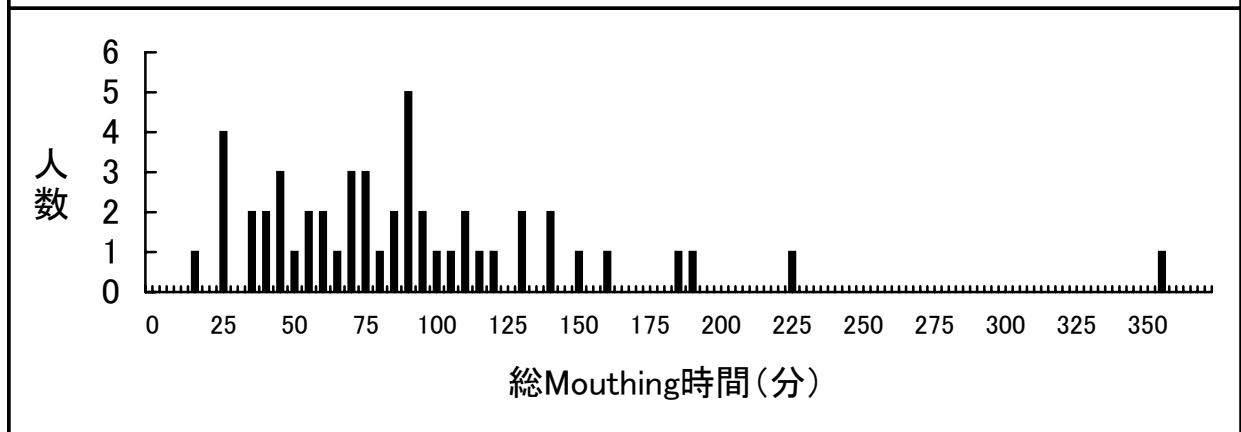
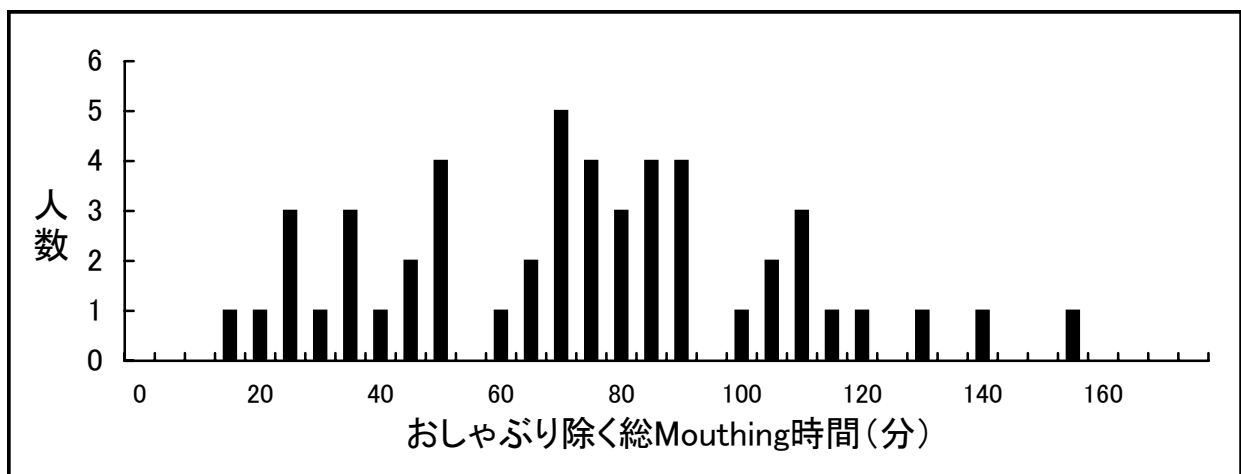
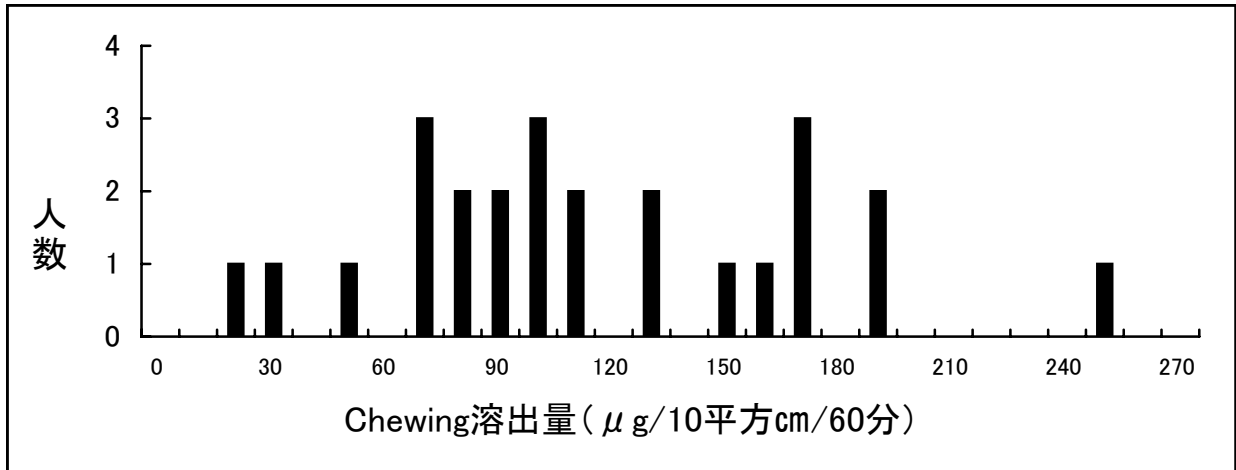
| | NOAEL(生殖発生毒性)mg/kg 体重/日 | NOAELに達する溶出面積 cm^2 |
|------|-------------------------|-----------------------------|
| DEHP | 4 | 8333 |
| BBP | 50 | 104166 |
| DBP | 2 (LOAEL) | 4166 |
| DINP | 100 | 208333 |
| DIDP | 40 | 83333 |
| DNOP | 350 | 729166 |

| | NOAEL(一般毒性)mg/kg 体重/日 | NOAELに達する溶出面積 cm^2 |
|------|-----------------------|-----------------------------|
| DINP | 15 | 31250 |
| DIDP | 15 | 31250 |
| DNOP | 37 | 77083 |

(参考)

平成21年2月13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)

| 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 | | |

平成12年乳幼児身体発育調査結果 (厚生労働省)

検討課題

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、以下のとおりである。

1 規制おもちゃ等の範囲

(現状)

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とで健康への悪影響のリスクが高まる可能性を否定できない。

(対応案)

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、それぞれリスクを封じ込めている。

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使用を禁止することが必要である。

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

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ちゃに準じて扱うよう指導が必要である。

2 規制品の材質の範囲

(現状)

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に拡大された。

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加することで健康への悪影響のリスクが高まる可能性を否定できない。

(対応案)

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定しないこととする。

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・検査上の取り扱いについて、別途、検討する必要がある。

3 禁止物質の種類とリスクの程度と規制品の範囲の関係

(現状)

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、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のに限定されている。

(対応案)

○DBP の扱い

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 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。

○BBP の扱い

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 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慮し、予防的側面から BBP は DEHP、DBP と同じ扱いとする。

○DIDP の扱い

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、しかし精巣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。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。

○DNOP の扱い

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

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 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。

○子どもの口に入るものの範囲の考え方

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、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、できる限り削減すべきであるとの考え方にたつて、恒久規制に移行した際には「口に入るもの(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。

「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、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ができるものも規制の対象となる。

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。

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の Mouthing 時間に差がない事例も存在する。

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でき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 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」

の暴露リスクと同様とみなしたほうがよいと考える。

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、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「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・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 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もの)には配慮が必要である。

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> |
|---|---|

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</p> |
|--|

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> |
|---|--|

○哺乳・哺食用器具の取り扱い

EU、米国で育児用品としてフタル酸エステルの使用規制の対象となる範囲のうち、国内では吸綴用の器具(おしゃぶり、歯がため)については既に指定おもちゃとしての規制がかかっているが、哺乳・哺食用器具についても、おしゃぶりや歯がためと同様に乳幼児が直接口にすることを意図したものであるから、フタル酸エステルの使用規制は指定おもちゃの場合と同じ取り扱いにしたほうがよいと考える。これによって、少なくとも、吸綴や哺乳・哺食用の器具については、日本と EU・米国との間で同じ規制がかかることになる。なお、睡眠や娯楽、衛生に関する育児用品や、哺乳・哺食用器具以外の器具・容器包装については、元となる規制が日本、EU、米国とで整合がとれていないこと、さらに、今年度から開始した食品用器具・容器包装規格基準の国際整合化の検討においてフタル酸エステルの取り扱いも検討することになるため、今回は見直しの対象外とする。

| | 器具・容器包装 | 乳幼児の暴露にかかるもの | | | | |
|---------|------------------------------|--|----------------------------------|----|----|----|
| | | 哺乳・哺食 | 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 | 哺乳・哺食用器具 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 | | | | |

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の取り扱い

(現状)

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

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はとられていない。

(対応案)

代替物質には、エステル結合を中心に、アルコール部分を代替したものとカルボン酸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。

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。

5 非意図的な混入の許容限度と物質群の取り扱い

(現状)

日本、EU、米国において、おもちゃ等のフタル酸エステル規制は、使用禁止と解されるが、いずれも規制品中の濃度として 0.1%以下であれば許容している。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+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。日本の規制でも、DEHP、DINP それぞれについて 0.1%以下を判断基準としている。

(対応案)

フタル酸エステルの毒性活性本体はモノエステル体であり、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る。またフタル酸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が、異なる複数のフタル酸エステルによる毒性の相乗・相加の可能性は明らかでないが否定はできないので、物質群として制限を課す対応は合理的である。一方、使用・不使用の判断としては個別物質毎に一律の制限を課す対応も現実的であることから、どちらの方式を採用するかについては、今後、別途検討することとする。

6 その他

- ・ 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取組の要請を行う。
- ・ 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。
- ・ 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、必要な対応をとることとする。

規格基準改正案

現在の食品、添加物等の規格基準(昭和 34 年厚生省告示第 370 号。その後一部改正。)は、最終製品又はその原材料の規格、用途別規格、最終製品の製造基準から構成される。フタル酸エステル(DEHP、DINP)の取扱いは現在、器具若しくは容器包装又はこれらの原材料一般の規格、及びおもちゃ又はその原材料の規格として、規定されている。

今回の検討の結果、次のような対応をとることとする。

- ・ 指定おもちゃ(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)については、従来のように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とのフタル酸エステルの取り扱いを区別することはせず、全て一律に、フタル酸エステルの使用を禁止することとする。使用禁止となるフタル酸エステルは、現在規制しているフタル酸ビス(2-エチルヘキシル)、フタル酸ジイソノニルの2物質に、新たにフタル酸ジ-n-ブチル、フタル酸ブチルベンジル、フタル酸ジイソデシル、フタル酸ジ-n-オクチルの4物質を加えた6物質である。
- ・ 器具及び容器包装のうち、専ら乳幼児の哺乳・哺食に使用する器具については、指定おもちゃと同じ取り扱いとなるよう、それらフタル酸エステル6物質の使用を禁止することとする。一方、それ以外の器具又は容器包装については、フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)以外のフタル酸エステルの使用実態が不明であることに加え、元となる規制が日本、EU、米国とで整合がとれていないこと、さらに、今年度から開始した食品用器具・容器包装規格基準の国際整合化の検討においてフタル酸エステルを含む化学物質の取り扱いも検討することになるため、新たな使用規制はかけないこととする。
- ・ おもちゃ等の材質については、従来のように、その原材料としてポリ塩化ビニルを主成分とする合成樹脂の使用を禁止するのではなく、おもちゃ等の原材料を含む製造過程全体において、その材質には関係なく全て一律に、問題となるフタル酸エステル及びこれらのフタル酸エステルを含有する原材料の使用を禁止することとする。

これらを反映させた規格基準案は次のとおり。

- 専ら乳幼児の哺乳・哺食に使用する器具には、フタル酸ビス(2-エチルヘキシル、フタル酸ジ-n-ブチル、フタル酸ブチルベンジル、フタル酸ジイソノニル、フタル酸ジイソデシル、フタル酸ジ-n-オクチル、又はこれらのフタル酸エステルのいずれかを含有する原材料を使用してはならない。

- おもちゃには、フタル酸ビス(2-エチルヘキシル、フタル酸ジ-n-ブチル、フタル酸ブチルベンジル、フタル酸ジイソニル、フタル酸ジイソデシル、フタル酸ジ-n-オクチル、又はこれらのフタル酸エステルのいずれかを含有する原材料を使用してはならない。ただし、フタル酸ジイソニル、フタル酸ジイソデシル、フタル酸ジ-n-オクチル、又はこれらのフタル酸エステルのいずれかを含有する原材料を使用してはならないことについては、乳幼児の口に入らない部分を除く。

なお、これらの規格基準案の食品、添加物等の規格基準の中での規定の仕方と、それに基づく試験・検査の方法とその運用の仕方については、別途検討することとする。

議論

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。

(総論)

○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。

○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、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。

(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ることについて)

○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、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。

○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、DINP、DIDP、DNOPI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うかであって、これらの物質を一般の玩具に使用して安全性に問題があるとはいえないのではないか。

○DINPの使用禁止が日本では現在第1項玩具(乳幼児の口に接触することを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項玩具はおしゃぶりほど長時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、ある程度の時間口に入れる可能性

はありえる。しかし、一般の玩具を長時間口に入れたり、またはなめ続けることは不可能ではないか。

- 一般玩具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に切り替えられる方がよほど危険ではないのか。

(器具・容器包装の規格基準を改正し、哺乳・捕食用器具にフタル酸エステル6物質の使用を禁止することについて)

- 乳幼児用の哺乳・捕食用器具については、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ないか。

- 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。良心的な事業者にとっては、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、理解を得るのは難しいと思われる。

- 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きあるし、哺乳・捕食用器具は、育児用品としての規制を検討するなかで対応を考えるべきではないか。

- 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。

(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)

- 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。

(事業者との関係について)

- 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ければ、協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るような規制であるべき。