

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 4 月 10 日

厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課

フタル酸エステル含有おもちゃ等の取り扱いに関する検討会メンバー:

○井上 達	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター長
河村葉子	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
菅野 純	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター毒性部長
谷村雅子	国立成育医療センター研究所・成育社会医学研究部長
広瀬明彦	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター総合評価研究室長
堀江正一	大妻女子大家政学部食物学科食安全学教室教授

(○:座長)

目次:

経緯	1
各国の規制	2
トキシコキネティクスと毒性	10
暴露状況	51
リスクの試算	63
検討課題	78
規格基準改正案	88
議論	90

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

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、DINP、DEHP、フタル酸ジブチル(DBP)、フタル酸ジイソデシル(DIDP)、フタル酸ジオクチル(DNOP)、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、DEHP、DBP 及び BBP の使用を禁止し、更におもちゃ及び育児用品のうち口に入るものについては、DINP、DIDP 及び DNOP の使用も禁止するという指令が発布された。

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

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。

1 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 78 条において、乳幼児の接触により健康を損なうおそれのあ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正式に禁止した。

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指定おもちゃの原材料として用いてはならないということで、DEHP の定量試験値を 0.1% 以下と規定しており、次に、DINP については、さらに乳幼児が口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、同じく定量試験値は 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とその背景は以下のとおりである。

まず 1999 年度(平成 11 年度)の厚生科学研究等により市販弁当に DEHP が検出され、当該物質の弁当への移行の主たる原因が弁当の製造に使用した DEHP を含有したポリ塩化ビニル製手袋であることが判明した。それを受け 2000 年(平成 12 年)6 月に開催された厚生省食品衛生調査会毒性部会・器具容器包装合同部会の審議において、DEHP の耐容一日摂取量(TDI)が、ラットへの精巢毒性及びマウスへの生殖発生毒性に基づいて設定された。その結果、上記の検出データは、弁当 1 食分でほぼ DEHP の TDI と同程度の量であると評価され

たため、同年同月、直ちに、可塑剤として DEHP を含有するポリ塩化ビニル製手袋の食品への使用を避けるよう関係業者に対して通知が出された。

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

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

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

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

これらを受けて、2002 年 8 月に、食品衛生法で規定する器具及び容器包装並びに規定するおもちゃについて、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が行われ、2003 年(平成 15 年)8 月から施行された。

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

1 1976/769/EEC は、危険な物質及び調製品の市販に関する制限について加盟国間の関係法
2 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
3 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
4 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
5 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
6 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
7 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。
8 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
9 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
10 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
11 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、
12 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
13 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
14 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。

15 また、おもちゃの規制については、2008 年 12 月 18 日に Council Directive 1988/378/EEC
16 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
17 質やアレルギー性物質の使用が原則禁止された。

18
19 EUにおける規制品の範囲は、おもちゃ及び育児用品となっており、おもちゃについては、
20 14 歳未満の子どもが遊びに使うことを明確に意図した、またはそのために設計されたいかな
21 る製品と定義づけられており、育児用品については、子どもの側において、睡眠、娯楽、衛生、
22 哺乳・捕食又は吸綴を促進することを意図した製品となっている。

23 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
24 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
25 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
26 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
27 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
28 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
29 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
30 ている。

31
32 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
33 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・
34 容器等への使用について具体的な制限が課されている。

35 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
36 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。

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

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 日から施行された。

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

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

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

また、食品用容器包装へのフタル酸エステルの使用規制に関しては、FDAによ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、フタル酸ジベンジルを 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、フタル酸ジベンジルを 1wt%以上含まないこと、及び製品のクロロホルム溶出全抽出量が規定の方法・条件で 0.5mg/in²を超えないこと、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%以下とあり、また、DBP、DIDP及びDNOP についてはCFR177.26 により、繰り返し使用を目的とするゴム製品の可塑剤として、全量がゴム製品の 30wt%以下であることとされている。

(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。)
- ・ 平成 14 年 8 月 2 日食発第 0802005 号厚生労働省医薬局食品保健部長通知
- ・ 平成 14 年 8 月 2 日食基発第 0802001 号厚生労働省医薬局食品保健部基準課長通知
- ・ 平成 12 年 6 月 14 日衛化第31号厚生省生活衛生局食品化学課長通知
- ・ 平成 12 年 6 月 14 日衛化第32号厚生省生活衛生局食品化学課長通知
- ・ 平成 14 年 5 月 29 日薬食審第 0529001 号厚生労働省 薬事・食品衛生審議会 食品衛生分科会 毒性・器具容器包装合同部会報告について別添:器具及び容器包装の規格基準の改正並びにおもちゃの規各基準の改正について.
- ・ 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 2008/39/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

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

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

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える限りでは DEHP でのそれより弱いことが知られるのみである。従って引き続き新規知見の情報収集に努めることとするが、前回その詳細評価を待たずとも従前の生殖発生毒性や一般毒性に対する影響を検討することで、リスク管理上の評価が行われた DEHP と DINP に対して、今回 BBP、DBP、DIDP、DNOP についてこれらと同程度のリスク管理が必要であるかどうかを比較判定するという観点に立てば、生殖発生毒性や一般毒性に対する影響を中心に検討することで差し支えないと判断した。

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

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)。マーマ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腓液、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細管の拡張と鉍質沈着が 1000 ppm群のF₁動物で、7500 ppm群のF₁、F₂動物で、10000 ppm群のF₁動物でそれぞれ認められた。副腎皮質の空胞化が 7500 ppm群のF₁動物で、10000 ppm群のF₀、F₁動物でそれぞれ認められた。生殖毒性は 7500 ppmと 10000 ppm群で認められた。7500 ppm群以上のF₁で母体当たりの児の減少が認められた。10000 ppm群ではさらに児の体重減少が認められた。雄の肛門生殖突起間距離(AGD)は 7500 ppm群以上のF₁で減少した。10000 ppmのF₁群の交配では児は生まれなかった。7500 ppm群のF₂では児の体重、AGDがF₁と同様に減少した。7500 ppm群のF₂では妊娠率の減少が認められ、F₃のAGDが減少した。剖検で 7500 ppm以上の群で精子の減少が認められた。7500 ppm以上の群で精巣及び精巣上体重量が減少したが、300 及び 1000 ppm群でも少数例の精巣と精巣上体の小型化が認められ、実験施設の背景データを超えていた。これらの結果、NTPのexpert panelは本試験の生殖発生毒性のNOAELは 100 ppm(3-5 mg/kg)とした(NTP 2006)。

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

DEHPは新生児期のラットセルトリ細胞に対して影響を及ぼす。生後6日のSDラットにDEHPを500 mg/kg以上で5日間経口投与し、精巣重量の低下を伴ったセルトリ細胞数の減少を認めたが、200 mg/kgでは影響は見られなかった(Dostal et al. 1988)。セルトリ細胞は生後10-14 日までに細胞分裂を終了するため、生後2日のSDラットの精巣から調製したセルトリ細胞及

1 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
2 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
3 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
4 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
5 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
6 成減少の生じることが推定される。

7 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
8 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
9 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
10 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
11 こともまた適切であると考えられる(Koizumi et al. 2001)。

12 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
13 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
14 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>)。

15
16 なお、DEHP を含む複数のフタル酸を投与してその影響を検討したいくつかの研究が報告
17 されている。SD ラットの妊娠 14-18 日に DBP と DEHP (それぞれ 500mg/kg)を混合投与した
18 研究において、性成熟した雄の児を剖検した結果、DBP+DEHP の混合投与は、DBP または
19 DEHP 単独の投与と比較して、尿道下裂や精巣上体不全、生殖器重量の低下、生殖細胞の
20 変異などを相加的に増加させることが示された。また、生後 13 日での AGD 減少と、妊娠 18
21 日でのテストステロン生成、insl3 および cyp11a の遺伝子発現に、DBP・DEHP の相加的作用
22 が認められた(Howdeshell et al. 2007)。

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

28 BBP、DBP、DEHP、vinclozolin、procymidone、prochloraz、linuron のテストステロン生成に
29 対する相加的な作用を調べるために、SD ラットの妊娠 14-18 日に単独または混合投与を行
30 った。混合投与のそれぞれの最高投与量を BBP (150 mg/kg)、DBP (150 mg/kg)、DEHP (150
31 mg/kg)、vinclozolin (15 mg/kg)、procymidone (15 mg/kg)、prochloraz (35 mg/kg)、linuron (20
32 mg/kg)とし、0、25、50、75%の投与量を用いて比較を行った。これらの物質は、①テストステ
33 ロン生成の抑制(BBP、DBP、DEHP)、②アンドロゲン受容体アンタゴニズム(vinclozolin、
34 procymidone、prochloraz、linuron)という異なるメカニズムによって抗アンドロゲン作用を示す
35 と考えられているが、これらの物質の混合投与についても、AGD の減少や乳頭保持など作用
36 は相加的であった(Rider et al. 2008)。

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

ヒトへの影響としては、DEHP(MEHP)の暴露が精液量の減少、精子の形態異常の増加(Zhang et al. 2006)、血中フリーテストステロン量の減少(Pan et al. 2006)、精子の DNA 損傷の増加(Hauser et al. 2007)に関与していることが示唆されている。Colon らは、プエルトリコの女児にみられる乳房の早熟と DEHP(MEHP)暴露とに相関関係があると報告している(Colon et al. 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の間に有意な関連性があることが最近報告された(Swan 2008)。

5. その他

DEHPを周産期のNc/Nga マウスに100 μg/匹の用量で腹腔内投与し、生後8週の雄の児の耳にアレル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、2000 年の厚生省生活衛生局食品化学課長通知(平成12年6月14日 衛化第31

号)の DHEP の評価においては、「フタル酸エステル類については内分泌ホルモン様の作用及びそれに基づく生体障害の可能性が問われている。DEHP における内分泌かく乱の可能性の如何は今後の研究を待たなければならないが、*in vitro* 試験における最低作用濃度($10\mu\text{M}$ = 3.7mg/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の投与では脾臓に影響がみられ、脾臓もラットにおける標的器官である可能性がある。精巣、精囊、精巣上体及び前立腺の影響は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の胎内暴露や新生児暴露が、後の生殖に関連するとされる報告(Wine et al. 1997; Mylchreest et al. 2000)からも判断されるように、感受性の高い時期のBBP投与による評価が重要とされ得る。なお、F344ラットに200 mg/kgを10週間混餌投与した結果、精子減少が認められた報告もあるが(NTP 1997)、回復期が精子数を評価するためには短過ぎた点と、同じラットで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。

1 なお、経済産業省の報告によると、BBP(100,200,400mg/kg)を1群あたり雌雄各 24 匹の
 2 Crj:CD(SD)IGSラットに2世代にわたって強制経口投与した結果、親動物では、100mg/kg投与
 3 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
 4 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
 5 た (<http://www.meti.go.jp/report/downloadfiles/g30701d46j.pdf>)。また、環境省は、BBP
 6 (2,12,60,300ug/kg, 40,100,200,400,500,1000,2000mg/kg)を 42 日間強制経口投与した試験の
 7 結果、影響が既に報告されている用量付近(500mg/kg)でF1 生存児数の減少、F1 雄の体重
 8 減少や AGD 短縮などの有意な所見が認められたと報告している
 9 (<http://www.env.go.jp/chemi/end/speed98/speed98-19.pdf>)。

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

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

18 ラットの妊娠 14-18 日に DBP 単独(500mg/kg)、BBP 単独(500mg/kg)、DBP+BBP の混合
 19 (それぞれ 500mg/kg)を投与した結果、生殖器の外表・内部奇形は DBP+BBP の混合投与が
 20 相加的に増加した。また、vinclozolin (50 mg/kg) + procymidone (50 mg/kg)、DBP
 21 (500mg/kg)+procymidone (50mg/kg)の混合投与でも尿道下裂や陰囊の増加などに相加作用
 22 が認められた[(Hotchkiss ら、出版予定)、(Gray et al. 2006; Howdeshell et al. 2008a; Rider et
 23 al. 2009)より要旨入手可]。

24 妊娠 8-18 日の SD ラットに単独または混合で BBP、DBP、DEHP、DEP、DiBP、DPP を
 25 (DPP:100 mg/kg、それ以外は 300 mg/kg)投与し、テストステロン生成に対する相加的な作
 26 用を調べるた研究で、胎児のテストステロン生成は相加的に減少した((Howdeshell et al.
 27 2008b);DEHP の項参照)。また、妊娠 14-18 日の SD ラットに単独または混合投与で BBP、
 28 DBP、DEHP、vinclozolin、procymidone、prochloraz、linuron 投与した研究で、AGD の減少や
 29 乳頭保持などの抗アンドロゲン作用は相加的であった((Rider et al. 2008); DEHP の項参照)。

31 ヒトへの影響としては、MBuP または MBzP の暴露が精子濃度の低下、精子の運動性の低
 32 下(Duty et al. 2003; Hauser et al. 2006)、血中フリーテストステロン量の減少(Pan et al. 2006)
 33 に関与していると示唆されている。しかし、インヒビンBや卵胞刺激ホルモンの血中濃度は
 34 MBuP または MBzP の影響を否定している(Duty et al. 2005)。また、BBP の暴露が子宮内
 35 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 µg/kg; 3 ppm: 0.540 µg/kg)や混餌投与試験(1 ppm: 0.11 µg/kg; 3 ppm: 0.34 µg/kg)においても、児の死亡に影響はみられなかった(Bayer AG 1998)。

以上の結果より、発生毒性のNOAELは、2世代繁殖試験で抗アンドロゲン作用の指標とさ

れるAGDの減少がみられたことから、50 mg/kgと判断された。

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

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

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、小腸に分泌される腓リパーゼにより、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と考えられる (Williams and Blanchfield 1975; Foster et al. 1982)。他のフタル酸エステル類の様に、霊長類の消化管内における加水分解能や吸収能が、ラットと比較して低いというデータは得られていない。

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

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

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

2. 一般毒性

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

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

3. 生殖毒性

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

れていない (Marsman 1995)。2,000 mg/kgのDBPを 7-9 日間強制経口投与したラットやモルモットでは、顕著な精細管萎縮が観察されたのに対し、同様な投与を行ったマウスでは軽度な巣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に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>)。

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

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

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

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

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

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

4. 発生毒性

Wistar ラットの妊娠 7~15 日に DBP を強制経口投与した結果、生存同腹胎児数及び生存胎

1 児重量の低下や口蓋裂が引き起こされ、NOAEL は 500 mg/kg と結論された (Ema et al.
2 1993)。その後、Wistar ラットの妊娠 11~21 日に混餌投与を行ったところ、555 mg/kg 以上の投
3 与群の雄児で停留睪丸や肛門生殖突起間距離の低下が引き起こされることが明らかとなっ
4 た (Ema et al. 1998)。DBP による生殖器発達への影響に関しては、上述の通り、多くの研究
5 が報告されている (“3. 生殖毒性” 参照)。特に、Lee らによる研究では、最低用量群
6 (1.5~3.0 mg/kg)でも、雄児の精母細胞の発達低下や乳腺の変化が観察されており、DBP の
7 生殖器発達への影響に関する NOAEL は得られていない (Lee et al. 2004)。

8 妊娠ラットに MBuP を投与した試験で観察された発生毒性プロファイルやその用量依存性、
9 時期特異性は、DBP と類似していることが明らかになっている (Ema et al. 1995; Ema et al.
10 1996b; Imajima et al. 1997)。実際に、妊娠 14 日に放射標識した DBP を強制経口投与した
11 Sprague-Dawley ラットの胎児から検出された放射活性は、主に MBuP やそのグルクロン酸抱
12 合体に由来するものであることが報告されていることから (Saillenfait et al. 1998)、DBP の発生
13 毒性には MBuP が原因物質として関与していると考えられる。

14 マウスの妊娠期や授乳期に DBP を投与した試験では、454 mg/kg 以上の投与により同腹
15 胎児/児数や胎児/児重量の低下が報告されている (Shiota et al. 1980; Shiota and Nishimura
16 1982; Marsman 1995)。さらに、ICR マウスの妊娠 0~18 日に混餌投与した試験では、80 mg/kg
17 以上のすべての投与群で骨化遅延が見られたことから、マウスにおける DBP の発生毒性に
18 関する NOAEL は得られていない (Shiota et al. 1980; Shiota and Nishimura 1982)。しかし、マ
19 ウスを用いたこれらの試験では、各群の動物数が少ない、影響の見られる可能性がある投
20 与群で剖検が行われていない、適切な発達/成熟指標の評価が行われていない、など、試験
21 デザインが適切ではないため、DBP の発生毒性が十分に評価されているとは言えない。

22
23 ヒトへの影響としては、母乳中の MBuP 及び MBzP 濃度と児の精巣停留には相関関係がな
24 いものの、児の性ホルモン結合グロブリン量、卵巣刺激ホルモン/フリーテストステロン比率、
25 フリーテストステロン量との相関関係がみられた (Main et al. 2006)。また、母親の血中 MBuP
26 及び MBzP 濃度が AGD/体重の低下に関与していたという報告もある (Swan et al. 2005)。

27 28 29 5. その他

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

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)。

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

- 1 ることが確認されている。

1 Didodecyl Phthalate (DIDP)

3 1. トキシコキネティクス

4 雄ラットへ経口投与(0.1-1,000mg/kg)された DIDP は、その一部(0.1 mg/kg の投与で約
5 56%)が小腸エステラーゼによりモノエステル体(MIDP)に代謝された後、急速に吸収されて尿
6 中、便中に排泄される。DIDP の吸収量には投与量による限界が認められ、小腸における代
7 謝の飽和が示唆された。

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

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

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

15 SDラットへの吸入暴露(91 mg/m³, 6hr)では、投与後 72 時間後までに肺に取り込まれた
16 DIDPの約 73%が体内に取り込まれ、臓器への分布後、尿と糞便を通して排出される。全排出
17 経路からの排出による半減期は、26 時間であった(General Motors Research Laboratories
18 1981)。

20 2. 一般毒性

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

24 BASF による 28 日間試験(BASF 1969a)以外では、精巢の病理検査が実施されているが、
25 影響は認められなかった。全ての試験において肝重量の増加が認められ、BIBRA の試験
26 (BIBRA 1985)では、ペルオキシゾーム増殖、血清トリグリセリド、コレステロールの増加、肝細
27 胞の好塩基性および好酸性変化が認められた。Lake らの試験では、ペルオキシゾーム増殖
28 が認められた(Lake et al. 1991)。Charles River CD ラットを用いた、90 日間試験では、586(雄)、
29 686(雌) mg/kg 投与群で、腎重量増加および甲状腺の小胞サイズおよびコロイド、上皮の組
30 織学的変化が認められた(Hazelton Laboratories 1968b)。F344 雄ラット 28 日間試験(Lake et
31 al. 1991)では、116 mg/kg 以上において肝比重量増加が、Sprague-Dawley ラット 90 日間試験
32 (BASF 1969b)では、120 mg/kg 以上の雌において肝および腎の比重量増加が認められたこと
33 から、ラット混餌投与による NOAEL は、それぞれ 57(雄)、60(雌)mg/kg であった。

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

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

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

3 4 3. 生殖毒性

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

12 ラット子宮サイトゾルを用いた *in vitro* 試験でエストロゲン受容体への結合は認められなか
13 った。また、エストロゲンにより発現する遺伝子の発現活性は認められなかった(Harris et al.
14 1997; Zacharewski et al. 1998)。

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

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

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

21 22 4. 発生毒性

23 1 群 10 匹の Wistar ラットを用い、妊娠 6-15 日に DIDP 0,40,200,1000 mg/kg 強制経口投与
24 し、妊娠 20-21 日に胎児を剖検検査した結果、1000 mg/kg 群では、母動物において肝重量増
25 加および膈出血が認められた。200 mg/kg 以上の投与群の胎児で、痕跡状過剰頸肋や過剰
26 腰肋などの骨格変異の増加が認められた(Hellwig et al. 1997)。報告者は、この試験の
27 NOAEL を 200 mg/kg と報告しているが、NTP では、200 mg/kg 群における胎児の骨格変異が
28 統計学的に有意であることから、発生毒性の NOAEL を 40 mg/kg と判断している。

29 1 群 25 匹の Sprague-Dawley ラットを用いて、妊娠 6-15 日に DIDP 0,100,500,1000 mg/kg
30 を強制経口投与し、妊娠 20-21 日に胎児を剖検検査した結果、1000 mg/kg 群の母動物では、
31 摂餌量および体重の低下が認められた。痕跡様頸肋や腰肋を有する胎児の割合が 500
32 mg/kg 以上で用量依存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
33 1000 mg/kg で有意に増加した(Waterman et al. 1999)。報告者らは、母動物および発生毒性
34 の LOAEL を 1,000、NOAEL を 500 mg/kg と報告しているが、NTP では、頸肋や腰肋の有意な
35 増加より発生毒性の NOAEL を 100 mg/kg と判断している。

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

1 妊娠期、授乳期を通じて混餌投与した結果、0.4%以上の投与群でF₁およびF₂の雌雄で肝肥大
2 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
3 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
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
5 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
6 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
7 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
8 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
9 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
10 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
11 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)。
12 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：
13 38-44、授乳期：52-114 m g/kg)であった。

14 15 その他

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

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。卵巢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 Wistar 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。

1 まとめ

2 各フタル酸エステルの急性毒性は弱く、ラットにおける経口LD₅₀値は、25 g/kg以上
3 (DEHP)、2 g/kg以上(BBP)、8~20 g/kg(DBP)、53.7g/kg(DNOP)と報告されている。また、各
4 フタル酸は経口投与においてはほとんどが腓リパーゼや小腸リパーゼによりものエステル体
5 に加水分解され、速やかに吸収されるが臓器等への蓄積性はなく、グルクロン酸抱合体化さ
6 れ、胆汁あるいは尿中に排泄されると考えられる。主な標的臓器は肝臓および腎臓であり、
7 DEHP、BBP、DBPにおいては精巣への影響も認められる。一方、DINP、DIDP、DNOPでは精
8 巣の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
9 が認められる。BBPでは腓臓も標的器官である可能性がある。生殖発生毒性に関して、
10 DEHP、BBP、DBPでは、受胎能低下などの生殖能力への影響が認められ、低用量でも次世
11 代の生殖器発達等に影響を与えている。DINP、DIDP、DNOPでは生殖能力への影響は高用
12 量でもほとんど認められていない。生殖器官等の発達異常を除く一般的な催奇形性に関して
13 は、ほとんどのフタル酸エステルの高用量暴露(100~500mg/kg以上)により外形異常を誘発
14 することが示されている。

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

19
20 フタル酸エステルの発がん性については、高用量 DEHP の投与により雌雄のマウス及び
21 ラットで肝腫瘍の発生頻度の増加が認められている。ラットの BBP の 2 年間混餌投与試験で、
22 500 mg/kg 投与で雄に腓臓がんの兆候が認められ、1,200 mg/kg で雌の腓臓及び膀胱の発
23 がん性に対し疑わしい結果が得られている(NTP 1997)。DEHP は Group3(ヒトに対して発が
24 ん性があると分類出来ない)と判定されている(IARC 2000)。一方、各フタル酸エステルの *in*
25 *vitro* 遺伝毒性試験は陰性であり、ほとんどのフタル酸エステルで *in vivo* 遺伝毒性試験も陰
26 性結果が報告されている。

27
28 反復投与毒性に関して、肝臓への影響としてラットに DEHP 及び DNOP を投与した結果、
29 5,000 ppm 以上の投与で肝細胞肥大が認められ、NOAEL は 3.7 mg/kg (DEHP) 及び
30 37mg/kg(DNOP)とされた(Poon et al. 1997)。BBP の投与では肝臓の相対重量増加が最低用
31 量の 120-151 mg/kg から認められている(Agarwal et al. 1985; Hammond et al. 1987; NTP
32 1997)。DBP の投与では、350 mg/kg 以上の用量で肝臓の毒性影響が認められ (BASF 1992;
33 Marsman 1995)、ラットではシアン化物非感受性パルミチル CoA 酸化活性の増加に加え、ペ
34 ルオキシソームの増殖が確認されており、NOAEL は 142 mg/kg とされている。DINP について
35 は、ラットでは 152 mg/kg 以上で肝臓障害や肝酵素活性変化がみられたことから、NOAEL は
36 雄で 15 mg/kg、雌で 18 mg/kg、マウスでは雄の 742 mg/kg 以上、雌の 336 mg/kg 以上で肝

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

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

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

発生毒性に関しては、DEHPを用いたマウスの試験で、0.1% (191 mg/kg)以上の胚死亡増加、0.05% (91 mg/kg)以上での形態異常胎児の増加によりNOAELは 44 mg/kg(0.025%)と考えられる(Tyl et al. 1988)。BBPを用いたラットの 2 世代繁殖試験では、250 mg/kgの投与でのF₁・F₂児のAGD短縮が認められ、NOAELは 50 mg/kgと考えられる(Tyl et al. 2004)。DBPを用いた試験では、最低用量群 (1.5~3.0 mg/kg)でも雄児の精母細胞の発達低下や乳腺への影響が観察されておりNOAELは得られていない(Lee et al. 2004)。DINPを用いたラットの二世世代生殖試験では、発生毒性の指標として児体重の減少が 143 mg/kgでも認められNOAELは設定で

きなかった(Waterman et al. 2000)が、妊娠SDラットにDINP-1 を投与した実験で、500 mg/kgで骨格変異の増加が認められた(McKee 2000)、NOAELとして 100 mg/kgが得られている。DIDPを用いた2世代試験の結果、F₁児の発達への影響は認められなかったが、0.2%以上のF₂児における生後生存率および新生児体重の低下が認められ、NOAELは0.06% (妊娠期:38-44、授乳期:52-114 mg/kg)であった(Hushka et al. 2001)。DNOPを用いたラットの催奇形試験では、胎児体重がいずれの投与群(換算値:0, 4,890, 9,780 mg/kg)でも減少し、奇形発生率の投与量依存的な増加が認められた(Singh et al. 1972)が、DNOP混餌投与によるマウス2世代試験では、出産成績に影響は認められていない(Gulati et al. 1985; Heindel et al. 1989)。

ヒトへの暴露の研究では、乳幼児では低い糸球体濾過率による低い腎臓のクリアランスと未熟なグルクロン抱合能により、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間に有意な関連性があることも報告されているが(Swan 2008)、乳児期に院内でDEHPを高濃度暴露していたと推定される男女の健康状態(性成熟を含む)を青年期に調べた結果、正常の範囲内であったとの報告もある(Hack et al. 2002; Rais-Bahrami et al. 2004)。

Reference

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1 esters of o-phthalic acid (phthalate esters). HSE Toxicity Review 14, Her Majesty's
2 Stationary Office, London."

3 Yanagisawa, R., H. Takano, K. Inoue, E. Koike, K. Sadakane and T. Ichinose (2008) Effects of
4 maternal exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate during fetal and/or neonatal periods
5 on atopic dermatitis in male offspring. Environ Health Perspect, 116, 1136-41.

6 Zacharewski, T. R., M. D. Meek, J. H. Clemons, Z. F. Wu, M. R. Fielden and J. B. Matthews
7 (1998) Examination of the in vitro and in vivo estrogenic activities of eight commercial
8 phthalate esters. Toxicol Sci, 46, 282-93.

9 Zhang, Y. H., L. X. Zheng and B. H. Chen (2006) Phthalate exposure and human semen quality
10 in Shanghai: a cross-sectional study. Biomed Environ Sci, 19, 205-9.

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フタル酸エステルの種類によって異なるが、吸入と経口と経皮の3つの経路があり、吸入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 カ月で最も長く平均 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 カ月で平均 24.4 分、13～26 カ月で 2.54 分を算出した(Greene, 1998)。玩具以外のものは DINP を含まないとの理由で玩具に限定しているので値が低い。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 ヶ月児で平均 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 時間は平均 70.4 分 $\pm$ 32.3(11.4～154.5)、おしゃぶりを含めると 88.0 $\pm$ 59.9 と推定された(谷村ら、未発表)。今回はこの資料を用いてリスクを試算した(次章、リスクの試算)。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(おしゃぶりを除く 1 日の Mouthing 時間平均 71.4 分 $\pm$ 30.5(11.4～136.5)、おしゃぶりを含めると 91.7 $\pm$ 61.3(11.4～351.8))に基づいた推定値が用いられた。杉田ら(2003 年)により使用された推定 Mouthing 時間は同資料中の 25 名までのビデオ記録から推定した値で、おしゃぶりを除く 1 日の Mouthing 時間は平均 73.9 $\pm$ 32.9(11.4～136.5)、おしゃぶりを含めると 105.3 $\pm$ 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。おしゃぶり使用児の使用時間は平均 59.3 $\pm$ 90.1、最長 314.1 分と推定された。カナダの 3-12 カ月児の調査では平均 5.5 時間、最長 6 時間(Health Canada、1998)、米国の 0-18 カ月児では平均 221 分(Juberg ら、2001)であり、今回の日本の結果はこれらの範囲内であった。

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

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

2) Mouthing 時間推定値の整合性

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

子どもの一日の活動時間が限られているので、おしゃぶり使用が長いと他のものの Mouthing 時間は短くなる。日本は欧米よりおしゃぶり使用率が低いので、おしゃぶり以外のものの Mouthing 時間は欧米の報告より長い。おしゃぶり使用率は 2005 年に 0~24 カ月児で 27.7%で、0~3 カ月児では4割を超えるが 10 カ月を過ぎると急激に減少していた(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溶出試験は適切でないため、成人 Chewing や疑似唾液中での機械的攪拌により、溶出試験が行われている。

杉田ら(2003)は成人の 15 分間の玩具片の Chewing による DINP の溶出試験の結果、個人差が大きいが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 CSTEE(1998)も EU RAR(2008)でも、RIVM(1998)と Stener(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時間とで溶出量は差なかったと報告しているが、実際の Mouthing では常に新鮮唾液に浸されるので、一定時間における溶出率から Mouthing 時間の溶出量を換算する方法は妥当と考えられる。

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

リスク評価においては、日本もEUも最大値を採用し、日本 2002 年ではDINP $241 \mu\text{g}/10\text{cm}^2/\text{時間}$ 、DEHPはDINP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)の日本の報告書は曝露量を3つの方法で推定試算し、1)Mouthing 長時間群の平均 Mouthing 時間と高溶出群の平均値から、おしゃぶりを除く Mouthing による一日の曝露量は $40.7 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、総 Mouthing 時間では $61.9 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、2)Mouthing 時間の個々のデータ($n=40$)と溶出量の個々のデータ($n=25$)との積($n=1000$)を求め、TDI 下限値を超える率の推定、3)Mouthing 時間と溶出量の個々のデータのそれぞれから無作為に値を抽出し、その積を 10000 回求めて TDI 下限値を超える率を推定し、いずれの方法からも TDI の下限値を超えるか近接の値となる可能性があると推定された。

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 100cm²、体重8kgとして、ラットの経皮吸収率 0.24 μg/cm²/時間(Deisinger et al, 1998)を用いて推定されている。

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

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

6. 生体試料中のフタル酸エステル類代謝物からの総曝露量の推定(表4)

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

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

米国の妊婦 214 名(Marsee ら、2006)の DEHP 中央値は 1.32 で、NHANES1988-94 の測定値から David ら(2000)や Kohn ら(2000)によって推定された値(0.6、0.7)と同程度であった。

DBP は 0.99、BBP は 0.5 で、日本は米国に比して DEHP と DBP が高く、BBP が低い。種別の使用量が日米で異なるためであろう(中澤ら 2008)。

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

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

1 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
2 量調査手法の開発が望まれる。

3
4
5 参考文献

6 Babich AM. The risk of chronic toxicity associated with exposure to diisononyl phthalate
7 (DINP) in children's products. U. S. Consumer Product Safety Commission, Bethesda, MD,
8 1998.

9
10 Chen S. Migration of DINP from polyvinyl chloride (PVC) children's products. U. S.
11 Consumer Product Safety Commission, Bethesda, MD, 1998.

12
13 David RM. Exposure to Phthalate esters. Environ Health perspect 108:A440, 2000.

14
15 Deisinger PJ, Perry LG, Guest D. In vivo percutaneous absorption of [14C]DEHP from
16 [14C]DEHP-plasticized polyvinyl chloride film in male Fischer 344 rats. Food Chem Toxicol
17 36:521-527, 1998.

18
19 EU Risk Assessment Report (RAR) bis(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) final
20 report, EUR23384EN, 2008

21
22 EU Risk Assessment Report (RAR) dibutyl phthalate with addendum 2004, final
23 report ,EUR19840EN, 2003

24
25 EU Risk Assessment Report (RAR) benzyl butyl phthalate(BBP) final report EUR19840EN,
26 2007

27
28 EU Risk Assessment Report (RAR) 1,2-benzenedicarboxylic acid, di-C8-10-branched alkyl
29 esters, C9-rich and di-"isononyl" phthalate (DINP) final report EUR20784EN, 2003

30
31 EU Risk Assessment Report (RAR) 1,2-benzenedicarboxylic acid, di-C9-11-branched alkyl
32 esters, C10-rich and di-"isodecyl" phthalate (DIDP) final report EUR20785EN, 2003

33
34 EU Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment (CSTEE), Phthalate
35 migration from soft PVC toys and child-care articles. Opinion expressed at the CSTEE third
36 plenary meeting, Brussels, 24 April 1998.

- 1
2 EU Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment (CSTEE), Phthalate
3 migration from soft PVC toys and child-care articles. Opinion expressed at the 6th CSTEE
4 plenary meeting, Brussels, 26/27 November 1998.
5
6 Fiala F, Steiner I, Kubesch K. Migration of di-(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) and diisononyl
7 phthalate (DINP) from PVC articles. Dtsch Lebensmitt Rundsch 96:51-57, 2000.
8
9 Greene MA. Statistical analysis for prediction of DINP intake by young children.U. S.
10 Consumer Product Safety Commission, Bethesda, MD, 1998.
11
12 Groot ME, Lekkerkerk MC, Steenbekkers LPA. Mouthing behavior of young children: An
13 observational study,(Summary report). Annex 3 "in Konemann WH, (ed). Phthalate release
14 from soft PVC baby toys. Report from the Dutch Consensus Group, RIVM report 61330 002,
15 RIVM. Bilthoven, The Netherland, 1998.
16
17 Health Canada Risk assessment on Diisononyl Phthalate in Vinyl Children's Products
18 Investigation Report,1998
19
20 IPCS. Hexachlorobenzene. Geneva, World Health Organization, International Programme on
21 Chemical Safety (environmental Health Criteria 195), 1997.1999.
22
23 Juberg DR, Alfano K, Coughlin RJ, Thompson KM. An observational study of object mouthing
24 behavior by young children. Pediatrics 107(1):135-142, 2001.
25
26 Kohn MC, Parham F, Masten SA, Portier CI, Shelby MD, Brock JW, Needham LL. Human
27 exposure estimates for phthalates. Environ Health perspect 108:A440-442, 2000.
28
29 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
30 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
31 改正並びにおもちゃの規格基準の改正について.2002
32
33 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.
34 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
35 影響に関する研究」平成 18 年度総括・分担報告書. 2007.
36

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

3
4 Marsee K, Woodruff TJ, Axelrad DA, Calafat AM, Swan SH. Estimated daily phthalate
5 exposures in a population of mothers of male infants exhibiting reduced anogenital distance.
6 Environ Health Perspect 114:805-809, 2006.

7
8 Meek ME, Giddings M, Gomes R. 1,2-Dichlorobenzene: Evaluation of risks to health from
9 environmental exposure in Canada. Journal of Environmental Science and Health, Part C,
10 Environmental Carcinogenesis and Ecotoxicology Reviews 12(2):269-275, 1994.

11
12 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
13 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
14 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.

15
16 NTP NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects
17 of Di(2-ethylhexyl) Phthalate (DEHP), 2006

18
19 NTP NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects
20 of Di-*n*-Butyl Phthalate (DBP)

21
22 NTP NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects
23 of Butyl Benzyl Phthalate (BBP),2003

24
25 NTP NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects
26 of Di-isononyl Phthalate (DINP),2003

27
28 NTP NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects
29 of Di-isodecyl Phthalate (DIDP),2003

30
31 NTP NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects
32 of Di-*i n*-Octyl I Phthalate (DnOP),2003

33
34 Rastogi SC, Vikelsoe J, Jensen GH, Johansen E, Carlsen L. Migration of phthalates from
35 teethers. Ministry of Environment and Energy, National Environmental Research Institute,
36 Roskilde, Denmark. Reseach notes from NERI no.64.

1
2 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,
3 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
4 推定. 食衛誌 44(2):96-102, 2003.

5
6 Steiner I, Scharf L, Fiala F, Washuttl J. Migration of di-(2-ethylhexyl) phthalate from PVC
7 child articles into saliva and saliva simulant. Food Addit Contam 15(7):812-817, 1998.

8
9 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
10 65(3):513-515, 2006.

11
12 Wittassek M, Heger W, Koch HM, Becker K. Daily intake of di(2-ethylhexyl)phthalate(DEHP) by
13 German children – A comparison of two estimation models based on urinary DEHP metabolite
14 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	200	0.95	0.81	200	200	
				経皮 食品・食品包装	18	1.02		2.3	2.3	
				計 玩具・育児用品	251	2.05		249.8	226.5	
US NTP (DEHP 2006, 他 2003)			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	0.9			1.7	0.8	
				経皮 手袋・衣類	1.7	0.3		0.1	0.1	
				計	6.7			0.7	0.7	
CSTEE 1998.4	カナダ環境保護 1994年	0-5M	経口 玩具	<0.025-11.5						
			経口 食品、水	8.3			1.7			
			経口 空気	0.86			0.7			
			計	20.6			2.4			
		6M-4Y	経口 玩具	<0.0089-4.1						
			経口 食品、水	18			4.2			
			経口 空気	0.99			0.9			
			計	23.1			5			
	カナダ環境保護 1997年	成人70kg	経口 食品、水、空気			2				
		乳児7kg	経口 食品、水、空気、玩具			6				
EU AFC 2005	デンマーク	成人	経口 計	4.5	1	1.6	5	3		
		7-14Y	経口 計	11	2.4	3.5	10	7		
		1-6Y	経口 計	26	5.9	8	63	53		
		6M-1Y	経口 計				216	210		
US NTP	カナダ保健省 Meekら 1994	0-5M	経口 計(空気、飲食、土壌)	9						
		6M-4Y	経口 計(空気、飲食、土壌)	19						
		5-11Y	経口 計(空気、飲食、土壌)	14						
		12-19Y	経口 計(空気、飲食、土壌)	8.2						
		20-70Y	経口 計(空気、飲食、土壌)	5.8						
US NTP	Fiala ら 2000		経口 玩具	85						
CSTEE 1998.11	-	小児 8kg	経口 玩具	200	0.95	0.4	200	17.5	95	
US NTP	RIVM	3-6M	経口 玩具				6.53-70.7			
		6-12M	経口 玩具				14.4-204			
	CPSC	3-12M	経口 玩具				5.7			
	カナダ保健省	3-12M	経口 歯がため等				44-320			
EU RAR 2008	Gruberら1998& ドイツ Bruns-Wellarら2000	0-3M	経口 母乳	21						
		3-12M	母乳	8						
	MAFF 英国1998	0-3M	粉ミルク	13						
	-2000	3-12M	粉ミルク	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	経口 粉ミルク				2.4	2.4		
		7M-	粉ミルク				1.8	1.8		
EU AFC 2005	英国 1996年 デンマーク 記載なし	成人 60kg	経口 食事	2.5	0.1	0.2	0.17	0.17		
		0-5M	経口 粉ミルク	<10	1.6	16.4	2.4	2.4		
		6M-	粉ミルク	4	0.7	6.6	1.8	1.8		
		6M-	ベビーフード	23.5	0.9	7.9				
	デンマーク 2003年	成人70kg	経口 食事	平均2.7-4.3	平均0.3-0.4	平均1.8-4.1				
US NTP	IPCS 1999 カナダ'85-88 IPCS 1997 カナダ'1986	成人	経口 食品(100種試買調査)		2					
		成人	経口 食品(98種試買調査)			7				
	カナダ保健省'94 カナダ'1986 Chanら	0-5M	経口 食品(98種試買調査)				2.4			
		6M-4Y	経口 食品(98種試買調査)				5			
		5-11Y	経口 食品(98種試買調査)				4.3			
		12-19Y	経口 食品(98種試買調査)				2.3			
		20-70Y	経口 食品(98種試買調査)				1.9			
	英国 MAFF 1999 英国1993 英国1998	成人	経口 脂肪性食品		0.11-0.29	0.20-0.48				
		0M	経口 粉ミルク		0.2	2.4			<0.1-43	
		6M	経口 粉ミルク		0.1	1.4			<0.1-24	

表2 Mouthing時間の推定(分/日)

報告書	引用文献	方法	対象 月齢 n(名)	除おしゃぶり 平均 最大	おしゃぶり 平均
日本 2002	—	ビデオ記録	6-10M 40 (50名の一部)	71.4±30.5 136.5	最大314.1
—	杉田ら 2003	ビデオ記録	6-10M 25 (50名の一部)	73.9±32.9 136.5	最大314.1
—	谷村ら 未発表	ビデオ記録	6-10M 50	70.4±32.3 154.5	最大314.1
RIVM 1998	Grootら 1998	観察150分	3-6M 5 6-12M 14 13-18M 12 19-35M 11	36.9±67.0 67.0 44.0±44.7 171.5 (約3時間) 16.4±53.2 53.2 9.3±53.2 30.9	
EU CSTEE 1998	RIVM 1998 を引用				3時間
EU RAR 2008	RIVM 1998 を引用				3時間
US CPSC 1998	Greene 1998 (Grootら1998を再解析し、玩具のみで計算)	観察150分	3-12M 19 13-26M 22	24.4±32.9 141.0 2.5±2.9 10.4	
—	Jubergら 2001	観察1日	0-18M 107 19-36M 110	33±46 5±14	平均221 平均462
Health Canada 1998			3-12M 12-36M		平均5.5h 最大6h 平均4h 最大6h

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

報告書	引用文献	協力 者数	フタル酸 エステル	含有 率	試験片	表面 積 cm^2	浸出時間	攪拌方法	平均 SD	最小	最大	
日本報告書2002	一(杉田らの一部)	25	DINP	39%	玩具	8.5	15分	Chewing			241.0	
一	杉田ら 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			
一	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		
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 中央値 幅	BBP 中央値 幅	DBP 中央値 幅	DINP	DIDP	DNOP
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 米国 12~19歳 米国 6~11歳	1~30 1~25 1~30					
Davidら	2000	米国20~60歳 289名 NHANES'88-94Blountら	0.6 ~38.5					
Kohnら	2000	米国20~60歳 289名 NHANES'88-94Blountら	0.7 ~ 46	4				
Wittassekら	2007	ドイツ 2~14歳239名	4.3 0.6~140					

1 リスクの試算

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

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

12 安全域の広さの目安には、不確実性として①種差について×10、②個体差について×10
13 を考慮することを基本にしたが、物質によっては更に、③動物試験の最小毒性量を低用量側
14 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
15 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
16 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
17 の不確実性を加味した。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
18 全域の広さの目安は下表のとおりである。

	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 NOAEL:A mg/kg 体重/日		MOS の 目安※	一般毒性に関する NOAEL:A mg/kg 体重/日		MOS の 目安※※
DEHP	4	ラット多世代	100			
BBP	50	ラット 2 世代	100-1000			
DBP	2 (LOAEL)	ラット妊娠期	100-1000			
DINP	100	ラット出生前	100-1000	15	ラット 2 年間	100
DIDP	40	ラット妊娠・授乳期	100-1000	15	イヌ 90 日間	100-300
DNOP	350	ラット 2 世代	100-1000	37	ラット 90 日間	100-300

※ 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)、

※※ 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)

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において、Mouthing は乳幼児に特有かつ主要な曝露経路と考えられ、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、1999、2000 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。① Mouthing 時間が長くなる傾向のある、おしゃぶりといったおもちゃが DEHP 含有ポリ塩化ビニル製であった場合、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(1990 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、乳幼児のMouthing行動について新たに調査された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2000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) 試算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Mouthing時に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大曝露シナリオと、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。さらに前回評価に引き続き、おしゃぶりとその他のものとは Mouthing 行動が異なり、おしゃぶりは Mouthing 時間が長くなる傾向があることを考慮し、おしゃぶりを除く場合と含む場合の両方について Mouthing 時間を推定し試算することとした。

(1) 点推定法による最大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 分で、前章(曝露状況)で述べられているように、カナダや米国の報告の範囲内であった。また、成人ボランティア 25 例によるDINP含有ポリ塩化ビニル製試験片のChewingによる唾液中溶出試験の結果、唾液中溶出量の最大値($10\text{cm}^2 \cdot 60$ 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 0.169mg/kg 体重/日、おしゃぶりを除いた総Mouthingで 0.0742mg/kg 体重/日と試算される。

各物質の無毒性量と推定曝露量との比(安全域:MOS)、並びに安全域の広さの目安は下

表のとおりである。①各フタル酸エステルの安全域の目安を最小限に見積もった場合、DEHP、DBP については、総 Mouthing、おしゃぶりを除くに関わらず、安全域の目安を割り込む曝露が起こりうるが、おしゃぶりを除いた場合には安全域の目安を割り込む曝露は生じにくいことが予想される。②各フタル酸エステルの安全域の目安を最大限考慮した場合、さらに、BBP と DIDP については、総 Mouthing、おしゃぶりを除くに関わらず、安全域の目安を割り込む曝露が起こりうるが、おしゃぶりを除いた場合には安全域の目安を割り込む曝露は起こりにくいことが予想される。

	生殖発生毒性に関する NOAEL:A mg/kg 体重/日		最大曝露量の試算値:B mg/kg 体重/日	MOS※:A/B	MOS の 目安
DEHP	4	ラット多世代	総 Mouthing 0.169	23 53	100
BBP	50	ラット 2 世代	おしゃぶりを除く 0.0742	295 673	100—1000
DBP	2 (LOAEL)	ラット妊娠期		11 26	100—1000
DINP	100	ラット出生前		591 1346	100—1000
DIDP	40	ラット妊娠・授乳期		236 538	100—1000
DNOP	350	ラット 2 世代		2070 4713	100—1000

	一般毒性に関する NOAEL:A mg/kg 体重/日		最大曝露量の試算値:B mg/kg 体重/日	MOS※:A/B	MOS の 目安
DINP	15	ラット 2 年間	総 Mouthing 0.169	88 201	100
DIDP	15	イヌ 90 日間	おしゃぶりを除く 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、安全域の目安を最小限考慮した場合、目安を割り込む曝露が起こりうる MOS: 、安全域の目安を最大限考慮した場合、目安を割り込む曝露が起こりうる MOS: 

(2) モンテカルロ法による推定曝露量分布によるリスク試算

(1)と同じデータセットと仮定を用い、モンテカルロ法により推定曝露量の 95 パーセンタイル値と 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。Mouthing 時間が長くなる傾向にあるおしゃぶりの使用データによると考えられ、おしゃぶりを除く総 Mouthing 時間は正規分布に適合した。後者の溶出量については、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。なお、点推定法による最大曝露シナリオによる曝露量は 99.92 パーセンタイル値を超えるものである。

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

(参考)

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

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安全域の目安を割り込む曝露が起こりうる。DEHP では総 Mouthing の場合に目安を割り込む曝露が起こりうる。②各フタル酸エステルの安全域の目安を最大限に見積もった場合は①に加えて BBP と DIDP が総 Mouthing の場合に安全域の目安を割り込む曝露が起こりうる。③DINP と DNOP は総 Mouthing とおしゃぶりを除く場合のいずれも安全域の目安を割り込むような曝露は起こりにくいと推定される。

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

	生殖発生毒性に関する NOAEL:A mg/kg 体重/日		推定曝露量分布による 試算値:B mg/kg 体重/日	MOS※:A/B		MOS の 目安
				ア	イ	
DEHP	4	ラット 多世代	総 Mouthing ア 95パーセンタイル値:0.0493 イ 50パーセンタイル値:0.0151 おしゃぶりを除く ア 95パーセンタイル値:0.0364 イ 50パーセンタイル値:0.0135	81	264	100
				109	296	
BBP	50	ラット 2 世代		1014	3311	100—1000
				1373	3703	
DBP	2 (LOAEL)	ラット 妊娠期		40	132	100—1000
				54	148	
DINP	100	ラット 出生前		2028	6622	100—1000
				2747	7407	
DIDP	40	ラット 妊娠・授乳期		811	2649	100—1000
				1098	2962	
DNOP	350	ラット 2 世代		7099	23178	100—1000
				9615	25925	

	一般毒性に関する NOAEL:A mg/kg 体重/日		推定曝露量分布による 試算値: B mg/kg 体重/日	MOS※:A/B		MOS の 目安
				ア	イ	
DINP	15	ラット	総 Mouthing ア 95パーセンタイル値:0.0493 イ 50パーセンタイル値:0.0151	304	993	100
		2 年間		412	1111	
DIDP	15	イヌ	おしゃぶりを除く ア 95パーセンタイル値:0.0364 イ 50パーセンタイル値:0.0135	304	993	100—300
		90 日間		412	1111	
DNOP	37	ラット		750	2450	100—300
		90 日間		1016	2740	

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

(3) リスク試算に用いる曝露シナリオ

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

A. モンテカルロ法による 50 パーセンタイル値を用いて、乳幼児の曝露を想定した場合には、DBP がおもちゃとおしゃぶりに使用された場合はもちろん、おもちゃのみに使用された場合でも Mouthing によって健康上問題となる曝露が起こる可能性を否定できない。

B. モンテカルロ法による 95 パーセンタイル値を用いて、乳幼児の曝露を想定した場合には、上記に加えて、DEHP、DBP、DIDP がおもちゃとおしゃぶりのどちらにも使用された場合、Mouthing によ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. 点推定法による最大曝露シナリオを想定した場合には、上記に加えて、

① DEHP、DBP、DIDP がおもちゃのみに使用された場合でも Mouthing によって健康上問題となる曝露が起こる可能性を否定できない。

② DINP、DNOP がおもちゃとおしゃぶりのどちらにも使用された場合、Mouthing によ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。

前章の曝露状況で述べられているように、乳幼児は通常、おもちゃ以外のものも Mouthing する行動を取ることで、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、おしゃぶりを含んだ総 Mouthing 時間の分布は最大極値布に適合するが、長時間側

では適合があまり良好ではなく、これは使用時間が長くなる傾向のあるおしゃぶりのデータによると考えられた。しかし、観察されたおしゃぶりの Mouthing 時間はカナダや米国の報告の範囲内であり、最長時間であっても、いわゆる外れ値とは言い切れない。

次に、成人ボランティアの DINP 含有ポリ塩化ビニル製試験片の Chewing による唾液中溶出実験では、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。しかし、成人唾液中の溶出実験からは Chewing では歯を使わない Sucking よりも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ため、成人の Chewing による唾液中の溶出量は最大値を含め、少なくとも乳幼児の Mouthing の実態を反映していると考えなければならない。一方、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。

さらに、乳幼児特有の代謝能や母体経路の曝露、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。

疫学研究においては、未だ十分なデータが得られていないとは言え、DEHP や DBP への曝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。

乳幼児のフタル酸エステル類の全曝露に対し、最も寄与が大きいとされる Mouthing による曝露について、その主な曝露源の一つであるおもちゃ等を管理すれば全体のリスクの低減は明らかと思われる。おもちゃ等の Mouthing による曝露について、モンテカルロ法による試算では一般的な乳幼児について統計学的に推定しうる曝露量分布状況を得ることができる。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点推定法による最大曝露シナリオまでも考慮してリスク管理を検討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

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

でも、油分を想定した有機溶媒であるヘプタンを用いた溶出試験により DEHP が溶出する。

(リスクの試算)

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

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

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

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

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

※食品、水を含んだ、経口摂取による曝露を指す。

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

(1) 器具・容器包装一般に関する検討

○フタル酸エステル類による病院給食の汚染実態調査を用いたリスク試算

トータルダイエツスタディを念頭に置き、病院給食のフタル酸エステル類による汚染実態調査を用いてリスクの試算を行った。調査は 1999 年度と 2001 年度に行われた。後者は食品中の DEHP の主要な曝露源の一つであるポリ塩化ビニル製手袋について、可塑剤として DEHP を使用したものは食品への使用の自粛を求める通知が出された後に実施されたものである。規制対象フタル酸エステル類のうち調査対象とされたのは 1999 年度では DEHP、BBP、DBP、DINP および DNOP で 2001 年度では DEHP、BBP、DBP および DINP である。調査状況下での最悪の曝露を想定し、調査結果のうち、病院給食 1 日分からの各フタル酸エステルの最大摂取量を体重 50kg のヒトが摂取したと仮定し、推定曝露量を試算した。調査対象外のフタル酸エステルはその年度の調査対象のフタル酸エステルのうち最大摂取量となるものと同量と見なすこととした。各物質の無毒性量と推定曝露量との比(安全域:MOS)、並びに安全域の広さの目安は下表のとおりである。

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

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

1

2

1999 年度

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

3

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

4

2001 年度

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

1

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

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

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

5

6

7 ○DEHP 及び他のフタル酸エステル類の規制

8 1999 年度(厚生科学研究)では、食品中のフタル酸エステル類の汚染実態調査において、
9 市販の弁当 1 食分から DEHP が TDI に達する程の量が検出され、その結果等を受け、2000 年
10 に DEHP の主要な曝露源の一つである、可塑剤として DEHP を使用したポリ塩化ビニル製手
11 袋について、食品への使用の自粛を求める通知が出された。通知後に実施された市販の弁
12 当の調査(2000 年度 厚生科学研究)では、DEHP の検出量は、平均値で使用自粛前の約 22
13 分の 1 に減少したことが 2002 年の評価で報告されている。

14 一方、同時期に実施された市販の一般食品の汚染実態に関する調査では、フタル酸エス
15 テル類のうち DEHP 以外は検出量が少ないことが確認されたが、レトルト食品
16 (DEHP 1050ng/g 検出)等から比較的高濃度の DEHP が検出され、原因は食品製造ラインの
17 DEHP 含有ポリ塩化ビニル製配管と推定された。その後の評価の結果、2002 年に油脂及び
18 脂肪性食品を含有する食品に接するポリ塩化ビニル製器具・容器包装に DEHP は原則的に
19 使用禁止とされた。

20 また、DEHP 以外のフタル酸エステル類は各物質個別に規制されているわけではないが、
21 そのような脂溶性物質がポリ塩化ビニル製の器具・容器包装に可塑剤として使用された場合、
22 油性食品への移行が大きいことが予想される。器具・容器包装より食品中へ移行する物質の
23 総量規制的な規格として、ポリ塩化ビニルを主成分とする合成樹脂には蒸発残留物が設定さ
24 れており、油脂及び脂肪性食品に接触して使用する容器包装については、1973 年(昭和 48
25 年、環食化第 541 号)より、器具についても 2006 年(平成 18 年、食安発第 0331008 号)より
26 食品疑似溶媒としてヘプタンを用いて溶出試験を行うことが規定されている。この規格により
27 DEHP の代替可塑剤として他のフタル酸エステルがポリ塩化ビニルに使用されても、油脂及
28 び脂肪性食品へ使用するためにはヘプタンによる溶出試験において、蒸発残留物量が 150
29 $\mu\text{g/mL}$ を超えないように制限されることとなる。しかし、ヘプタンは食品に比して溶出力が強
30 いという意見があること、ある種のフタル酸エステルでは蒸発操作中にかなりの量が揮散す

ることなどから、油性食品への溶出実態を反映するものではない。

○ポリ塩化ビニル製品の DEHP 規制に対する事業者側の対応

ポリ塩化ビニルを可塑化するために、DEHP など、ある種のフタル酸エステルなどが可塑剤として用いられる。可塑剤を含まない又は少量含むものは一般に硬質ポリ塩化ビニル、一方、可塑剤を 20% 以上含むものは一般に軟質ポリ塩化ビニルと呼ばれる。これらの可塑剤として用いられた DEHP の油性食品への移行が問題となり、2000 年、及び 2002 年に食品衛生上の規制措置が行われた。この措置に対する事業者側の対応は、非ポリ塩化ビニル素材や DEHP 以外の可塑剤等の代替物質への切り替えが多かったと報告されている((財)産業技術総合研究所 詳細リスク評価書シリーズ 1 フタル酸エステル DEHP 2005)。具体的には素材の代替については、ポリ塩化ビニル製の手袋からゴム製やポリエチレン製の手袋への転換が起こり、食品製造ラインにおける汚染源となったポリ塩化ビニル製配管からステンレス配管への切り替えの事例もあったと聞いている。また、代替可塑剤としては、国内の製造事業者においては、非フタル酸エステル系のものを使用するようにしているという※。

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

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

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

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

(2) 専ら乳幼児が用いる飲食器についての検討

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

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

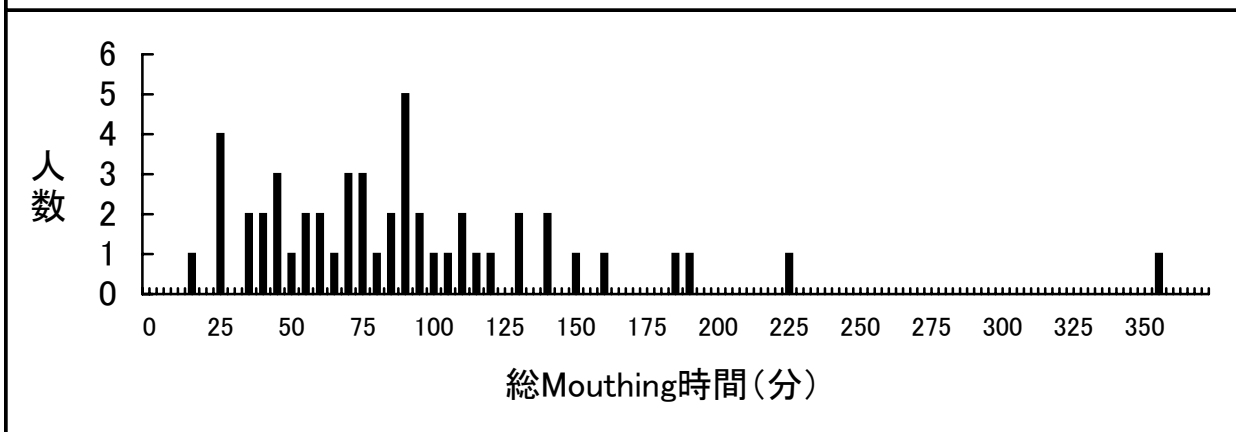
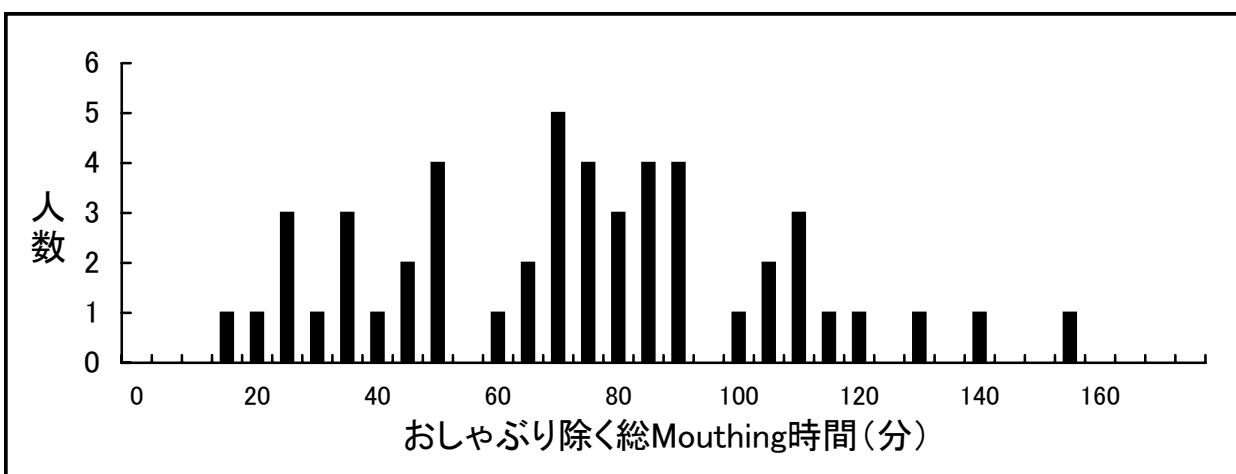
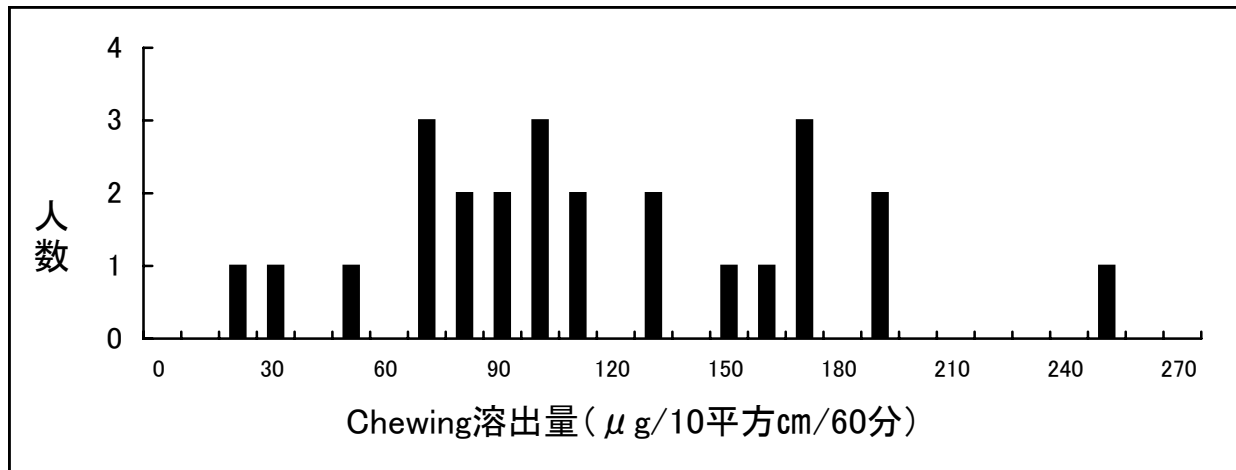
8 なお、国内のベビー・育児用品を扱う主な事業者では、取扱製品の素材の代替や代替可
9 塑剤の使用による製品の改良が進んでいるようである。

10 また、曝露の状況の章で述べられているとおり、母乳や調製粉乳及び離乳食などの食品
11 中からの検出例や、身の回りの品物の Mouthing による曝露など、乳幼児は特有の曝露によ
12 り成人より曝露量が高くなることから、より安全側に立ってリスクを検討する必要がある。

(参考)

平成21年4月10日フタル酸エステル含有おもちゃ等の取り扱いに関する検討会中間報告書案

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



乳幼児平均体重値 (単位: kg)

平成12年乳幼児身体発育調査結果 (厚生労働省)

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

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)

おもちゃ、育児用品については EU、米国の規制では、フタル酸エステル 6 物質の故意の使用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。

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

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 リスクの程度と禁止物質の種類および規制品の範囲の関係

(1)おもちゃ及び育児用品に関する対応案

(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、しかし精巣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、子どもが口にの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

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

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

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

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

1 日本(現在)

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	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
---	---

2 日本(改正案)

A+B 乳幼児の接触により健康を損なうおそれのあるおもちゃ DEHP、DBP、BBP、DINP、DIDP、DNOP (ただしなめることはできても口に入れられないものは DINP、DIDP、 DNOP を除く)
--

3 EU、US

(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	C 子供向けおもちゃ DEHP、DBP、BBP
--	-------------------------------

4

5

6 (2) 器具・容器包装に関する対応案

7

8 (現状)

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

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

1 となる。

3 (対応案)

4 ○器具・容器包装の取り扱い

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

14 しかし、DEHP は油脂及び脂肪性食品を含有する食品に接触して使用されるポリ塩化ビニルを
15 主成分とする合成樹脂製の器具・容器包装に使用禁止とされているように、毒性情報の点から、
16 他のフタル酸エステル類の使用について、特に BBP と DBP へは適切な対応を検討する必要がある。
17

19 ○専ら乳幼児が用いる飲食器の取り扱い

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

1

	器具・容器包装	育児用品（乳幼児の曝露にかかるもの）				
		哺乳・哺食	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、DBP、BBP	乳幼児が用 いる飲食器 DEHP、DBP、 BBP、DINP、 DIDP、DNOP				
US	間接食品添加物の 規制に従う	DEHP、DBP、BBP、DINP、DIDP、DNOP			×	×
EU	食品接触材のポジ ティブリストに従う	子どもの口に入るもの： DEHP、DBP、BBP、DINP、DIDP、DNOP				
		それ以外のもの： DEHP、DBP、BBP				

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

3 ※※ポリ塩化ビニルを主成分とする合成樹脂製のものに限る

4

5

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

8

9 (現状)

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

14

15 (対応案)

16 代替物質には、エステル結合を中心にして、アルコール部分を代替したものとカルボン酸
17 部分を代替したものとが知られている。これら代替物質については、海外の動向や使用状況
18 もみながら、今後順次、物質毎の評価を行い、必要な規制の見直しを行うこととする。19 一方、フタル酸エステル(ジエステル体)は、体内に入る際にモノエステル体に代謝されて
20 毒性を発現することがわかっている。よって、上記の 6 物質以外のフタル酸エステルでも、代
21 謝されて生成するモノエステル体が上記の 6 物質のいずれかから生成するモノエステル体と

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、材質への製造工程のコンタミネーションを考慮して、DEHP、DINP それぞれについて 0.1%以下を法の趣旨である「用いない」ことの判断基準としている。

(対応案)

毒性及びトキシコキネティクス の章にあるように、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が一部共通する場合があります。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。異なる複数のフタル酸エステルによる毒性の相乗・相加の可能性について動物実験では DEHP、BBP、DBP の複合曝露により生殖器官等の発達異常についての相加作用が報告されている。現時点では得られている情報は不十分で、その毒性学的意味付けは定量的評価も含めて今後の課題と考えられるが、リスク管理の観点からこれら相加性を示唆する知見を根拠とし物質群として制限を課す対応は合理的である。

一方、各フタル酸エステルの意図的な使用・不使用を判断するため、個別物質毎に一律の制限を課す対応が規制の趣旨に沿ったものである。

なお今後の課題として、これらフタル酸エステル類の毒性の相加性や材質中の含量とヒトへの曝露量の相関は明らかではないので、相加的な制限の検討も必要と思われる。

また、試験検査に関する技術的な面からは、おもちゃや器具・容器包装等のフタル酸エステル類の材質検査では、0.1%より低い定量値の信頼性が確保できない。

6 その他

- 1 ・ 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
- 2 取組の要請を行う。
- 3 ・ 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。
- 4 ・ 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
- 5 な対応をとることとする。
- 6
- 7

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)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してフタル酸エステルの取り扱いを区別することは原則的に行わず、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 DEHP、DINP の2物質に、新たに DBP、BBP、DIDP、DNOP の4物質を加えた6物質である。ただし DINP、DIDP、DNOP の使用禁止については子どもがなめることはできても口に入れられない部分は除く。
- ・ 器具及び容器包装のうち、専ら乳幼児が用いる飲食器については、指定おもちゃと同じ取り扱いとなるよう、規制対象フタル酸エステル6物質の使用を禁止することとする。一方、それ以外の器具及び容器包装については、DEHP 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。しかし、毒性情報の点から、新たに DBP 及び BBP については DEHP と同様に、油脂及び脂肪性食品を含有する食品に接触する用途に用いるポリ塩化ビニル製品について規制することとし、その他の DINP、DIDP、DNOP については、更なる調査結果を待ち、新たな使用規制は直ちに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。
- ・ おもちゃ等の製品の材質中に含有される各フタル酸エステルの非意図的混入の許容限度(使用していないとする判断基準)については、これまで運用基準であった値「0.1%」を国際整合性の観点から規格基準に明示することとした。

これらを現行の規格基準に反映させた案は次のとおり。追加・修正部分に下線を付した。

第4 おもちゃ A おもちゃ又はその原材料の規格

7 おもちゃは、フタル酸ジブチル、フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)又はフタル酸ブチルベンジルを 0.1%を超えて含有してはならない。

8 食品衛生法施行規則第 78 条第 1 号に規定するおもちゃは、フタル酸ジイソデシル、フタル酸ジイソノニル又はフタル酸ジオクチルを 0.1%を超えて含有してはならない。

9 食品衛生法施行規則第 78 条第 2 号及び第 3 号に規定するおもちゃは、フタル酸ジイソデシル、フタル酸ジイソノニル又はフタル酸ジオクチルを 0.1%を超えて含有してはならない。ただし、子どもがなめることはできても口に入れられない部分にフタル酸ジイソデシル、フタル酸ジイソノニル又はフタル酸ジオクチルを 0.1%を超えて含有する場合にあっては、この限りでない。

第3 器具及び容器包装 A 器具若しくは容器包装又はこれらの原材料一般の規格

7 油脂又は脂肪性食品を含有する食品に接触する器具又は容器包装には、フタル酸ジブチル、フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)又はフタル酸ブチルベンジルを原材料として用いたポリ塩化ビニルを主成分とする合成樹脂を原材料として用いてはならない。ただし、フタル酸ジブチル、フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)又はフタル酸ブチルベンジルが溶出若しくは浸出して食品に混和するおそれのないように加工されている場合にあっては、この限りでない。

8 専ら乳幼児が用いる飲食器は、フタル酸ジイソデシル、フタル酸ジイソノニル、フタル酸ジオクチル、フタル酸ジブチル、フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)又はフタル酸ブチルベンジルの 0.1%を超えて含有してはならない。ただし、子どもがなめることはできても口に入れられない部分にフタル酸ジイソデシル、フタル酸ジイソノニル又はフタル酸ジオクチルを 0.1%を超えて含有する場合にあっては、この限りでない。

なお、これらの規格基準案に基づく試験・検査の方法と運用の仕方については、別途検討することとする。

1 議論

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

7
8 (総論)

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

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

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

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

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

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

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

○一般のおもちゃにかなり使用されているDINPを規制して、毒性データが不明な他の可塑剤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、専ら乳幼児が用いる飲食器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)

○専ら乳幼児が用いる飲食器については、フタル酸エステルの使用可否には関係なく、現在の器具・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も誰か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、専ら乳幼児が用いる飲食器は育児用品としての規制を検討するなかで対応を考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いれば、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。