

# 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会資料

## ～目次～

### <議題>

#### 1 食品、添加物等の規格基準について

##### (1) 審議品目

###### ① 添加物として新規指定並びに使用基準及び成分規格の設定

・フェネチルアミン	1
・ブチルアミン	5

###### ② ポジティブリスト制度関係(農薬)

・ピリミスルファン(国内登録に伴う新規の基準値設定)	9
・1-メチルシクロプロペン(国内登録に伴う新規の基準値設定)	13
・プロチオコナゾール (インポートトレランス(以下IT)申請に伴う新規基準値設定)	17
・スピロメシフェン (適用拡大に伴う残留基準の改定+暫定基準の見直し)	21

###### ① おもちゃ関係

・フタル酸エステル	25
-----------	----

##### (2) 報告品目

###### ポジティブリスト制度関係

###### (農薬)

・プロパモカルブ(国内登録に伴う残留基準の改定+暫定基準の見直し)	101
・メトラクロール(国内登録に伴う残留基準の改定+暫定基準の見直し)	105
・フルシラゾール (IT申請に伴う残留基準の改定+暫定基準の見直し)	111
・ペントキサゾン(適用拡大に伴う残留基準の改定+適用拡大)	115
・ルフェヌロン(適用拡大に伴う残留基準の改定+暫定基準の見直し)	119
・クロメプロップ(魚介類への基準値設定要請に伴う残留基準の改定 +暫定基準の見直し)	125
・イミベンコナゾール(暫定基準の見直し)	129
・アジムスルフロン(暫定基準の見直し)	133
・シフルフェナミド(暫定基準の見直し)	139

(動物用医薬品)

- ・コリスチン(暫定基準の見直し)・・・・・・・・・・143
- ・ラフォキサニド(暫定基準の見直し)・・・・・・・・・・147
- ・オキシベンダゾール(暫定基準の見直し)・・・・・・・・・・149
- ・カルプロフェン(暫定基準の見直し)・・・・・・・・・・153
- ・クレンブテロール(暫定基準の見直し+薬事法に基づく再審査申請に伴う  
残留基準の改定)・・・・・・・・・・155

(3) 文書配布による報告品目等

ポジティブリスト制度関係

(農薬)

- ・クロフェンセット(使用実態がないことによる残留基準の消除)・・・159
- ・プロファム(暫定基準の見直し:現行の規格(不検出)を改正しない)  
・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・161
- ・ピリプロキシフェン(IT申請に伴う残留基準の改定+適用拡大)・・・163

(動物用医薬品)

- ・ニューカッスル病・マレック病(ニューカッスル病ウイルス由来F蛋白遺伝子導入マレック病ウイルス1型)凍結生ワクチン  
(食品安全委員会の食品健康影響評価の結果から、食品中の残留基準を設定しない)・・・・・・・・・・169

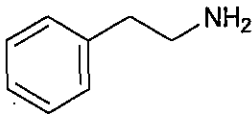
(その他)

- ・農薬の成分である物質の試験法に係る規格の一部改正等について  
(食品安全委員会において食品健康影響評価を行なうことが必要でない改正)  
・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・171

<報告事項>

- ・高濃度にジアシルグリセロールを含む食品の食品影響評価に係る補足資料の  
提出について・・・・・・・・・・・・・・・・・・177
- ・食品中のカドミウムに係る規格基準について・・・・・・・・・・187
- ・魚介類の摂食と水銀に関する対応について・・・・・・・・・・189
- ・平成22年度輸入食品監視指導計画について・・・・・・・・・・215
- ・厚生労働省におけるリスクコミュニケーションに関する取り組みについて・・・・・・・・219
- ・食品衛生分科会における審議対象品目の処理状況について・・・・・・・・・・223

## フェネチルアミン

審議の対象	食品添加物としての指定の可否及び使用基準・成分規格の設定
経緯	国際汎用香料として指定の検討を行ってきたもの
構造式	
用途	香料
概要	チーズ、魚の加工品、ワイン、キャベツ、ココア、ビール等の食品中に存在する成分である。
諸外国での状況	欧米では、焼菓子、ゼラチン・プリン類、肉製品、ソフト・キャンディー類、冷凍乳製品類、清涼飲料など様々な加工食品において香りの再現、風味の向上等の目的で添加されている。
食品安全委員会における食品健康影響評価結果	食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がない。
摂取量の推計	欧米における推定摂取量を踏まえると、我が国における推定摂取量は一人一日当たり、およそ 0.05 μg になると推定される。本推定摂取量と 90 日間反復投与毒性試験における無毒性量 (1.24mg/kg 体重/日) から安全マージン (1,240,000) が得られる。
使用基準案	着香の目的以外に使用してはならない。
成分規格案	別紙のとおり。
意見聴取の状況	パブリックコメント及びWTO通報手続中。
答申案	別紙のとおり。

答申 (案)

1. フェネチルアミンについては、添加物として人の健康を損なうおそれはないことから、指定することは、差し支えない。
2. フェネチルアミンの添加物としての使用基準及び成分規格については、以下のとおり設定することが適当である。

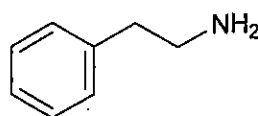
使用基準

着香の目的以外に使用してはならない。

成分規格

フェネチルアミン

Phenethylamine



$C_8H_{11}N$

分子量 121.18

2-Phenylethylamine [64-04-0]

含 量 本品は、フェネチルアミン ( $C_8H_{11}N$ ) 95.0 %以上を含む。

性 状 本品は、無～淡黄色の透明な液体で、特有のにおいがある。

確認試験 本品を赤外吸収スペクトル測定法中の液膜法により測定し、本品のスペクトルを参照スペクトルと比較するとき、同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

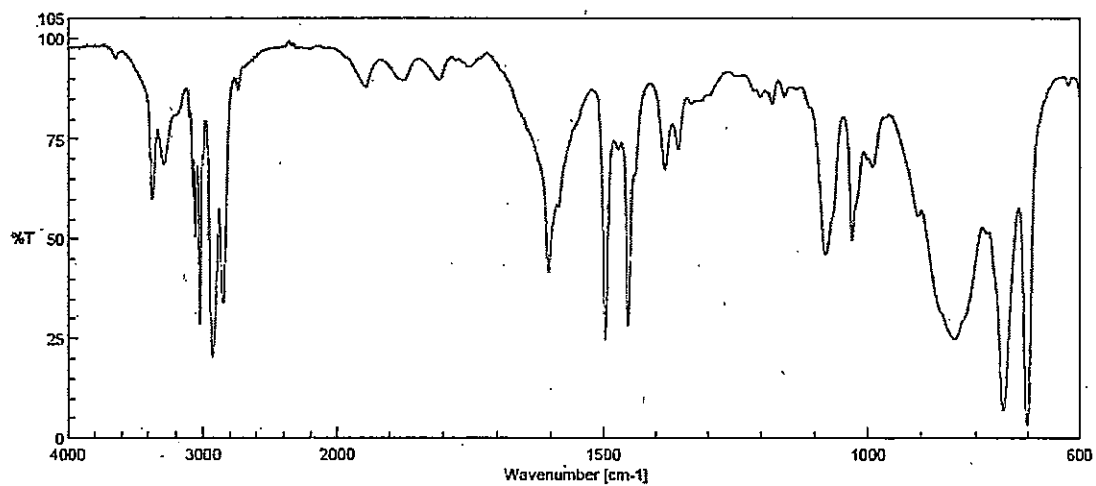
純度試験 (1) 屈折率  $n_D^{25} = 1.526 \sim 1.532$

(2) 比重 0.961～0.967

定 量 法 香料試験法中の香料のガスクロマトグラフィーの面積百分率法の操作条件(1)により定量する。

# 参照赤外吸収スペクトル

フェネチルアミン





## ブチルアミン

審議の対象	食品添加物としての指定の可否及び使用基準・成分規格の設定
経緯	国際汎用香料として指定の検討を行ってきたもの
構造式	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$
用途	香料
概要	ケール、チーズ、ワイン、キャビア、パン、生鮭等の食品中に存在する成分である。
諸外国での状況	欧米では、植物性たん白製品、肉製品、焼菓子、ゼラチン・プリン類、清涼飲料、冷凍乳製品類など様々な加工食品において香りの再現、風味の向上等の目的で添加されている。
食品安全委員会における食品健康影響評価結果	食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がない。
摂取量の推計	欧米における推定摂取量を踏まえると、我が国における推定摂取量は一人一日当たり、おおよそ $0.01\mu\text{g}$ から $104\mu\text{g}$ の範囲になると推定される。本推定摂取量と90日間反復投与毒性試験における無毒性量 ( $18.0\text{mg}/\text{kg}$ 体重/日) から安全マージン (9,000~90,000,000) が得られる。
使用基準案	着香の目的以外に使用してはならない。
成分規格案	別紙のとおり。
意見聴取の状況	パブリックコメント及びWTO通報手続中。
答申案	別紙のとおり。

答申 (案)

1. ブチルアミンについては、添加物として人の健康を損なうおそれはないことから、指定することは、差し支えない。
2. ブチルアミンの添加物としての使用基準及び成分規格については、以下のとおり設定することが適当である。

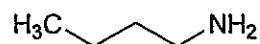
使用基準

着香の目的以外に使用してはならない。

成分規格

ブチルアミン

Butylamine



$\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}$

分子量 73.14

Butylamine [109-73-9]

含 量 本品は、ブチルアミン ( $\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}$ ) 99.0 %以上を含む。

性 状 本品は、無～黄色の透明な液体で、特有のにおいがある。

確認試験 本品を赤外吸収スペクトル測定法中の液膜法により測定し、本品のスペクトルを参照スペクトルと比較するとき、同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

純度試験 (1) 屈折率  $n_D^{20} = 1.398 \sim 1.404$

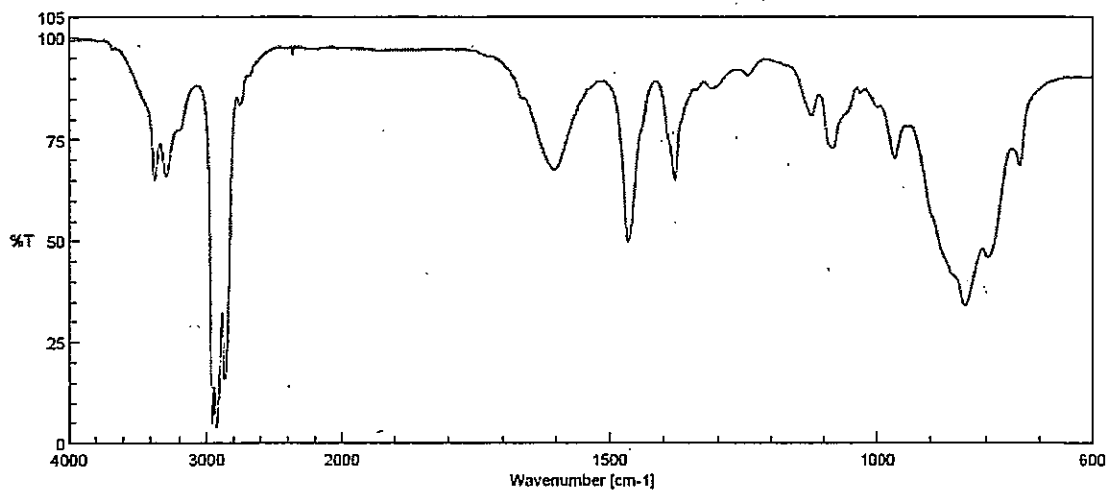
(2) 比重  $d_{25}^{25} = 0.732 \sim 0.740$

定 量 法 香料試験法中の香料のガスクロマトグラフィーの面積百分率法の操作条件(2)により定量する。ただし、カラムは、内径 0.25～0.53mm、長さ 30～60m のケイ酸ガラス製の細管に、ガスクロマトグラフィー用ジメチルポリシロキサンを 0.25～1  $\mu\text{m}$  の厚さで被覆したものを使用する。



# 参照赤外吸収スペクトル

ブチルアミン





## ピリミスルファン(Pyrimisulfan)

審議の対象	農薬の食品中の残留基準の設定										
経緯	農薬取締法に基づく新規の農薬登録申請に伴い要請があったもの。										
構造式											
用途	農薬／除草剤										
作用機構	スルホンアニリド誘導体であり、植物の分岐鎖アミノ酸の生合成に関与するアセトラクテート合成酵素(ALS)の活性を阻害することにより植物の生育を阻止すると考えられている。										
適用作物／適用雑草等	農薬登録申請: 水稻／水田一年生雑草等										
我が国の登録状況	農薬登録はない。(新たに農薬登録申請がなされたものである。)										
諸外国の状況	国際基準は設定されていない。 諸外国においても残留基準値は設定されていない。										
食品安全委員会における食品健康影響評価結果	許容一日摂取量(ADI) 0.35mg/kg 体重/day 〔設定根拠〕 繁殖試験(ラット・混餌) 無毒性量 35.2 mg/kg 体重/day 安全係数 100										
基準値案	別紙1のとおり。 残留の規制対象物質:ピリミスルファン(親化合物)のみ										
暴露評価	TMDI/ADI比は、以下のとおり。 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 60%;"></th> <th style="text-align: center;">TMDI/ADI比 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>国民平均</td> <td style="text-align: center;">0.0</td> </tr> <tr> <td>幼小児(1~6歳)</td> <td style="text-align: center;">0.1</td> </tr> <tr> <td>妊婦</td> <td style="text-align: center;">0.0</td> </tr> <tr> <td>高齢者(65歳以上)</td> <td style="text-align: center;">0.0</td> </tr> </tbody> </table> <p>TMDI: 理論最大一日摂取量(Theoretical Maximum Daily Intake)</p>		TMDI/ADI比 (%)	国民平均	0.0	幼小児(1~6歳)	0.1	妊婦	0.0	高齢者(65歳以上)	0.0
	TMDI/ADI比 (%)										
国民平均	0.0										
幼小児(1~6歳)	0.1										
妊婦	0.0										
高齢者(65歳以上)	0.0										
意見聴取の状況	平成22年3月9日に在京大使館への説明を実施 今後、パブリックコメント及びWTO通報手続きを予定										
答申案	別紙2のとおり。										

農薬名 ピリミスルファン

(別紙1)

農産物名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米(玄米をいう。)	0.05		申			<0.01(#), <0.01(#)

(#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

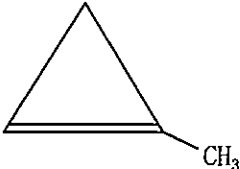
答申 (案)

ピリミスルフェン

食品名	残留基準値 ppm
米(玄米をいう。)	0.05



## 1-メチルシクロプロペン(1-methylcyclopropene)

審議の対象	農薬の食品中の残留基準の設定										
経緯	農薬取締法に基づく新規の農薬登録申請に伴い要請があったもの。										
構造式											
用途	農薬／植物成長調整剤										
作用機構	作用機構は、植物体中のエチレン受容体と結合することによるエチレンの生理作用の阻害である。その結果として処理した収穫後果実の貯蔵性あるいは日持ち性が向上すると考えられている。										
適用作物	農薬登録申請:りんご、なし、かき										
我が国の登録状況	農薬登録はない。(新たに農薬登録申請がなされたものである。)										
諸外国の状況	国際基準は設定されていない。 カナダにおいてりんご、トマト等に、EUにおいて豆類等に、ニュージーランドにおいて果実及び野菜に基準値が設定されている。										
食品安全委員会における食品健康影響評価結果	「経口暴露による厳密な意味での一日摂取許容量を求めることはできないと考えられた。しかしながら、作物残留試験の結果、1-メチルシクロプロペンの残留量は極微量であり、農薬登録申請における使用方法で適切に使用される限りにおいては食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は極めて低いと考えられた。」 「なお、吸入暴露試験で得られた無毒性量の最小値であるラットを用いた90日間亜急性吸入毒性試験の 0.95mg/kg 体重/日から敢えてADIを算出するとすれば、安全係数 1000(種差:10、個体差:10、短期試験のため:10)で除した 0.00095mg/kg 体重/日 が得られる。」										
基準値案	別紙1のとおり。 残留の規制対象物質:1-メチルシクロプロペン(親化合物)のみ										
暴露評価	TMDI/ADI比は、以下のとおり。 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 60%;"></th> <th style="text-align: center;">TMDI/ADI比 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>国民平均</td> <td style="text-align: center;">1.4</td> </tr> <tr> <td>幼小児(1~6歳)</td> <td style="text-align: center;">3.2</td> </tr> <tr> <td>妊婦</td> <td style="text-align: center;">1.1</td> </tr> <tr> <td>高齢者(65歳以上)</td> <td style="text-align: center;">1.8</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">TMDI:理論最大一日摂取量(Theoretical Maximum Daily Intake)</p>		TMDI/ADI比 (%)	国民平均	1.4	幼小児(1~6歳)	3.2	妊婦	1.1	高齢者(65歳以上)	1.8
	TMDI/ADI比 (%)										
国民平均	1.4										
幼小児(1~6歳)	3.2										
妊婦	1.1										
高齢者(65歳以上)	1.8										
意見聴取の状況	平成22年3月30日に在京大使館への説明を実施 今後、パブリックコメント及びWTO通報手続きを予定										
答申案	別紙2のとおり。										

農産物名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
りんご	0.01		申			<0.01(#), <0.01(#)
日本なし	0.01		申			<0.01
西洋なし	0.01		申			(日本なし参照)
かき	0.01		申			<0.01



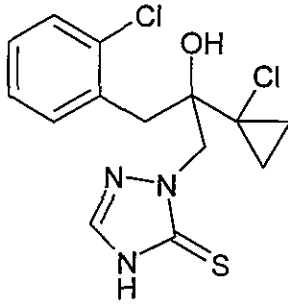
答申(案)

1-メチルシクロプロペン

食品名	残留基準値 ppm
りんご	0.01
日本なし	0.01
西洋なし	0.01
かき	0.01



プロチオコナゾール (Prothioconazole)

審議の対象	農薬の食品中の残留基準の設定										
経緯	インポートトレランス制度に基づく基準設定の要請があったもの。										
構造式											
用途	農薬/殺菌剤										
作用機構	トリアゾール系殺菌剤 脂質生合成経路中の 2,4-メチレンジヒドロラノステロールの C14 位の脱メチル化を阻害することにより殺菌作用を示すと考えられている。										
適用作物/適用病害虫等	インポートトレランス申請: 穀類、豆類、畜産物等/うどんこ病等										
我が国の登録状況	農薬登録はない。										
諸外国の状況	穀類等に国際基準が設定されている。 米国、カナダ、EU、オーストラリアにおいては、穀類及び畜産物に基準値が設定されている。										
食品安全委員会における食品健康影響評価結果	許容一日摂取量 (ADI) 0.011 mg/kg 体重/day [設定根拠] 2年間 慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット・混餌) 無毒性量 1.1 mg/kg 体重/day 安全係数 100										
基準値案	別紙1のとおり。 残留の規制対象物質: プロチオコナゾール (親化合物) 及び代謝物M17 (ただし、畜産物においてはこれら2化合物の抱合体を含む)										
暴露評価	TMDI/ADI 比は、以下のとおり。 <table border="1" data-bbox="558 1467 1412 1736"> <thead> <tr> <th></th> <th>TMDI/ADI 比 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>国民平均</td> <td>6.5</td> </tr> <tr> <td>幼小児 (1~6 歳)</td> <td>14.2</td> </tr> <tr> <td>妊婦</td> <td>5.7</td> </tr> <tr> <td>高齢者 (65 歳以上)</td> <td>6.1</td> </tr> </tbody> </table> <p>TMDI: 理論最大一日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)</p>		TMDI/ADI 比 (%)	国民平均	6.5	幼小児 (1~6 歳)	14.2	妊婦	5.7	高齢者 (65 歳以上)	6.1
	TMDI/ADI 比 (%)										
国民平均	6.5										
幼小児 (1~6 歳)	14.2										
妊婦	5.7										
高齢者 (65 歳以上)	6.1										
意見聴取の状況	平成 22 年 3 月 30 日に在京大使館への説明を実施 今後、パブリックコメント及びWTO通報手続きを予定										
答申案	別紙2のとおり。										

農産物名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績 ppm	
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm		
小麦	0.07		IT	0.05	0.07	アメリカ	【<0.02,<0.02(#)(n=17)(米国小麦・玄麦)】
大麦	0.35		IT	0.05	0.35	アメリカ	【<0.02-0.05(n=16)(カナダ小麦・玄麦)】
ライ麦	0.05			0.05			【<0.02-0.03(n=10)(米国大麦・玄麦)】
その他の穀類	0.05			0.05			【<0.02-0.15(n=10)(カナダ大麦・玄麦)】
							オート麦、ライコムギ
大豆	0.15		IT		0.15	アメリカ	【<0.05-0.12(n=20)(米国だいず・種子)】
小豆類	0.9		IT		0.9	アメリカ	【<0.05(n=1)(カナダだいず・種子)】
えんどう	0.9		IT		0.9	アメリカ	【<0.05-0.25(n=8)(米国小豆類・種子)】
らつかせい	0.02		IT	0.02	0.02	アメリカ	【<0.05-0.13(n=2)(カナダ小豆類・種子)】
その他の豆類	0.9		IT		0.9	アメリカ	【<0.05-0.34(n=6)(米国えんどう豆)】
てんさい	0.25		IT		0.25	アメリカ	【<0.05-0.66(n=7)(カナダえんどう豆)】
							【<0.02,<0.02(#)(n=12)(米国らつかせい)】
なたね	0.15		IT	0.05	0.15	アメリカ	【<0.05-0.17(n=12)(米国てんさい)】
							【<0.02-0.09(n=6)(米国なたね・種子)】
							【<0.02-0.04(n=16)(カナダなたね・種子)】
牛の筋肉	0.2		IT	0.2	0.02	アメリカ	
豚の筋肉	0.2		IT	0.2	0.2	アメリカ	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.2		IT	0.2	0.02	アメリカ	
牛の脂肪	0.1		IT	0.01	0.1	アメリカ	
豚の脂肪	0.01		IT	0.01	0.01	アメリカ	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.1		IT	0.01	0.1	アメリカ	
牛の肝臓	0.2		IT	0.2	0.2	アメリカ	
豚の肝臓	0.2		IT	0.2	0.05	アメリカ	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.2		IT	0.2	0.2	アメリカ	
牛の腎臓	0.2		IT	0.2	0.2	アメリカ	
豚の腎臓	0.2		IT	0.2	0.05	アメリカ	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.2		IT	0.2	0.2	アメリカ	
牛の食用部分	0.2		IT	0.2	0.2	アメリカ	
豚の食用部分	0.2		IT	0.2	0.05	アメリカ	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.2		IT	0.2	0.2	アメリカ	
乳	0.02		IT	0.004	0.02	アメリカ	
鶏の肝臓	0.02		IT		0.02	アメリカ	
その他の家禽の肝臓	0.02		IT		0.02	アメリカ	

(#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

プロチオコナゾール

食品名	残留基準値
	ppm
小麦	0.07
大麦	0.35
ライ麦	0.05
その他の穀類 <sup>(注1)</sup>	0.05
大豆	0.15
小豆類 <sup>(注2)</sup>	0.9
えんどう	0.9
らつかせい	0.02
その他の豆類 <sup>(注3)</sup>	0.9
てんさい	0.25
なたね	0.15
牛の筋肉	0.2
豚の筋肉	0.2
その他の陸棲哺乳類に属する動物 <sup>(注4)</sup> の筋肉	0.2
牛の脂肪	0.1
豚の脂肪	0.01
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.1
牛の肝臓	0.2
豚の肝臓	0.2
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.2
牛の腎臓	0.2
豚の腎臓	0.2
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.2
牛の食用部分 <sup>(注5)</sup>	0.2
豚の食用部分	0.2
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.2
乳	0.02
鶏の肝臓	0.02
その他の家きん <sup>(注6)</sup> の肝臓	0.02

※今回残留基準を設定するプロチオコナゾールとは、プロチオコナゾール及び代謝物M17の和をいい、畜産物にあっては、これら2化合物の包合体を含むものをいう。

(注1)その他の穀類とは、穀類のうち、米、小麦、大麦、ライ麦、とうもろこし及びそば以外のものをいう。

(注2)いんげん、ささげ、サルタニ豆、サルタピア豆、バター豆、ホワイト豆、ライマ豆及びレンズを含む。

(注3)その他の豆類とは、豆類のうち、大豆、小豆類、えんどう、そら豆、らつかせい及びスパイス以外のものをいう。

(注4)その他の陸棲哺乳類に属する動物とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。

(注5)食用部分とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。

(注6)その他の家きんとは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。



## スピロメシフェン (Spiromesifen)

審議の対象	農薬の食品中の残留基準の設定										
経緯	農薬取締法に基づく適用拡大申請に伴う要請があったもの。										
構造式											
用途	農薬／殺虫剤										
作用機構	環状ケトエノール系殺虫剤 アブラムシ類、コナジラミ類及びハダニ類等のアセチル CoA カルボキシラーゼを阻害することにより殺幼虫、殺卵効果を示すと考えられている。										
適用作物／適用病害虫等	適用拡大申請：ミニトマト、もも、ネクタリン等／ハダニ類、コナジラミ類										
我が国の登録状況	茶等に農薬登録がなされている。										
諸外国の状況	国際基準は設定されていない。 米国及びカナダにおいて、とうもろこし、アブラナ科野菜、いちご、乳等に、EUにおいて、いちご、トマト、豆等に、ニュージーランドにおいて、ピーマン、トマト、きゅうり等に基準値が設定されている。										
食品安全委員会における食品健康影響評価結果	許容一日摂取量 (ADI) 0.022 mg/kg 体重/day [設定根拠] 2世代 繁殖試験 (ラット・混餌) 無毒性量 2.2 mg/kg 体重/day 安全係数 100										
基準値案	別紙 1 のとおり。 残留の規制対象物質： 農産物については、スピロメシフェン及び代謝物M1。 畜産物については、スピロメシフェン、代謝物M1、M2及びM2の抱合体。										
暴露評価	EDI/ADI 比は、以下のとおり。 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 60%;"></th> <th style="text-align: center;">EDI/ADI 比 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>国民平均</td> <td style="text-align: center;">38.0</td> </tr> <tr> <td>幼小児 (1~6 歳)</td> <td style="text-align: center;">76.2</td> </tr> <tr> <td>妊婦</td> <td style="text-align: center;">29.8</td> </tr> <tr> <td>高齢者 (65 歳以上)</td> <td style="text-align: center;">40.8</td> </tr> </tbody> </table> <p>EDI: 推定一日摂取量 (Estimated Daily Intake)</p>		EDI/ADI 比 (%)	国民平均	38.0	幼小児 (1~6 歳)	76.2	妊婦	29.8	高齢者 (65 歳以上)	40.8
	EDI/ADI 比 (%)										
国民平均	38.0										
幼小児 (1~6 歳)	76.2										
妊婦	29.8										
高齢者 (65 歳以上)	40.8										
意見聴取の状況	平成 22 年 3 月 30 日に在京大使館への説明を実施 今後、パブリックコメント及びWTO通報手続きを予定										
答申案	別紙 2 のとおり。										

農産物名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
小麦	0.01	0.01			0.03: アメリカ	【詳細は部会報告書参照】
大麦	0.01	0.01			0.03: アメリカ	【詳細は部会報告書参照】
とうもろこし	0.02	0.02			0.02: アメリカ	【<0.01(n=18)(米国とうもろこし)】
その他の穀類	0.01	0.01			0.03: アメリカ	【米国小麦、大麦参照】
ばれいしょ	0.02	0.02			0.02: アメリカ	【<0.01(n=14)(米国ばれいしょ)】
さといも類	0.02	0.02			0.02: アメリカ	【米国ばれいしょ参照】
かんしょ	0.02	0.02			0.02: アメリカ	【米国ばれいしょ参照】
やまいも	0.02	0.02			0.02: アメリカ	【米国ばれいしょ参照】
その他のいも類	0.02	0.02			0.02: アメリカ	【米国ばれいしょ参照】
てんさい	0.01	0.01			0.03: アメリカ	【詳細は部会報告書参照】
クレンソ	12	12			12: アメリカ	【米国レタス、ほうれんそう参照】
キャベツ	2.0	2.0			2.0: アメリカ	【0.017-1.910(n=6)(米国キャベツ)】
芽キャベツ	2.0	2.0			2.0: アメリカ	【米国ブロッコリー、キャベツ参照】
ケール	12	12			12: アメリカ	【米国からしな参照】
きょうな	12	12			12: アメリカ	【米国からしな参照】
チンゲンサイ	12	12			12: アメリカ	【米国からしな参照】
カリフラワー	2.0	2.0			2.0: アメリカ	【米国ブロッコリー、キャベツ参照】
ブロッコリー	2.0	2.0			2.0: アメリカ	【0.017-0.713(n=6)(米国ブロッコリー)】
その他のあぶらな科野菜	12	12			12: アメリカ	【米国からしな参照】
チコリ	12	12			12: アメリカ	【米国レタス、ほうれんそう参照】
エンダイブ	12	12			12: アメリカ	【米国レタス、ほうれんそう参照】
しゅんぎく	12	12			12: アメリカ	【米国レタス、ほうれんそう参照】
レタス	12	12			12: アメリカ	【詳細は部会報告書参照】
その他のきく科野菜	12	12			12: アメリカ	【米国レタス、ほうれんそう参照】
パセリ	12	12			12: アメリカ	【米国レタス、ほうれんそう参照】
その他のせり科野菜	12	12			12: アメリカ	【米国レタス、ほうれんそう参照】
トマト	3	0.7	○・申		0.45: アメリカ	0.09,0.21/0.13(#),0.36(#)(トマト) 1.09(\$),0.82(\$)(ミニトマト) 1.38,0.77
ピーマン	3	0.45	申		0.45: アメリカ	【0.0131-0.0569(n=5)(米国ピーマン)】
なす	2	0.45	申		0.45: アメリカ	0.66,1.00
その他のなす科野菜	0.45	0.45			0.45: アメリカ	【0.050, 0.028(n=2)(米国とうがらし)】
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.1	0.1			0.10: アメリカ	【0.017-0.034(n=6)(米国きゅうり)】
かぼちや(スカッシュを含む。)	0.1	0.1			0.10: アメリカ	【米国きゅうり、カンタロープ参照】
しろり	0.1	0.1			0.10: アメリカ	【米国きゅうり、カンタロープ参照】
すいか	0.3	0.1	申		0.10: アメリカ	0.06(\$), <0.03
メロン類果実	0.1	0.1			0.10: アメリカ	【0.016-0.072(n=6)(米川カンタロープ)】
まくわうり	0.1	0.1			0.10: アメリカ	【米国きゅうり、カンタロープ参照】
その他のうり科野菜	0.1	0.1			0.10: アメリカ	【米国きゅうり、カンタロープ参照】
ほうれんそう	12	12			12: アメリカ	【0.307-8.65(n=6)(米国ほうれんそう)】
しょうが	0.02	0.02			0.02: アメリカ	【米国ばれいしょ参照】
その他の野菜	12	12			12: アメリカ	【米国レタス、ほうれんそう参照】
りんご	2	2	○			0.86,0.37
日本なし	2	2	○			0.56,0.34
西洋なし	2	2	○			(日本なし参照)
もも	0.2		申			<0.03,<0.03(果肉)
ネクタリン	1		申			0.50,0.44
あんず(アブリコットを含む)	5		申			(うめ参照)
すもも(プルーンを含む)	0.7		申			0.24(\$),0.09
うめ	5		申			2.14(\$),0.86
おうとう(チェリーを含む)	5	5	○			2.63,2.66
いちご	2.0	2.0			2.0: アメリカ	【0.28-1.64(n=8)(米国いちご)】
その他の果実	0.45	0.45			0.45: アメリカ	【米国きゅうり、メロン類果実参照】



農産物名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
綿実	0.5	0.5			0.50; アメリカ	【<0.008-0.459(n=12)(米国綿実)】
茶	30	30	○			21.48,6.40(荒茶)7.36,3.02(浸出液)
その他のスパイス	10	10				
その他のハーブ	10	10				【0.69-10.03(n=5)(米国からしな)】
牛の筋肉	0.02	0.05			0.02; アメリカ	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.02	0.05			0.02; アメリカ	
牛の脂肪	0.1	0.05			0.10; アメリカ	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.1	0.05			0.10; アメリカ	
牛の肝臓	0.2	0.05			0.20; アメリカ	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.2	0.05			0.20; アメリカ	
牛の腎臓	0.2	0.05			0.20; アメリカ	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.2	0.05			0.20; アメリカ	
牛の食用部分	0.2	0.05			0.20; アメリカ	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.2	0.05			0.20; アメリカ	
乳	0.01	0.01			0.01; アメリカ	

(\$)これらの作物残留試験は、試験成績のばらつきを考慮し、この印をつけた残留値を基準値策定の根拠とした。  
 (#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

## 答申(案)

## スピロメシフェン

食品名	残留基準値
	ppm
小麦	0.01
大麦	0.01
とうもろこし	0.02
その他の穀類(注1)	0.01
ばれいしよ	0.02
さといも類	0.02
かんしよ	0.02
やまいも	0.02
その他のいも類(注2)	0.02
てんさい	0.01
クレソン	12
キャベツ	2
芽キャベツ	2
ケール	12
きょうな	12
チンゲンサイ	12
カリフラワー	2
ブロッコリー	2
その他のあぶらな科野菜(注3)	12
チコリ	12
エンダイブ	12
しゅんぎく	12
レタス	12
その他のさく科野菜(注4)	12
パセリ	12
その他のせり科野菜(注5)	12
トマト	3
ピーマン	3
なす	2
その他のなす科野菜(注6)	0.45
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.1
かぼちや(スカッシュを含む。)	0.1
しろうり	0.1
すいか	0.3
メロン類果実	0.1
まくわり	0.1
その他のうり科野菜(注7)	0.1
ほうれんそう	12
しょうが	0.02
その他の野菜(注8)	12
りんご	2
日本なし	2
西洋なし	2
もも	0.2
ネクタリン	1
あんず(アプリコットを含む)	5
すもも(ブルーを含む)	0.7
うめ	5
おうとう(チェリーを含む)	5
いちご	2
その他の果実(注9)	0.45
縮実	0.5
茶	30
その他のスパイス(注10)	10
その他のハーブ(注11)	10
牛の筋肉	0.02
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.02
牛の脂肪	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.1
牛の肝臓	0.2
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.2
牛の腎臓	0.2
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.2
牛の食用部分	0.2
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.2
乳	0.01

※今回基準値を設定するスピロメシフェンとは、スピロメシフェン及び代謝物M1〔4-ヒドロキシ-3-(2,4,6-トリメチルフェニル)-1-オキサスピロ〔4.4〕ノナ-3-エン-2-オン〕をスピロメシフェン含量に換算したものの和をいう。

注1)「その他の穀類」とは、穀類のうち、米、小麦、大麦、ライ麦、とうもろこし及びそば以外のものをいう。

注2)「その他のいも類」とは、いも類のうち、ばれいしよ、さといも類、かんしよ、やまいも及びこんにやくいも以外のものをいう。

注3)「その他のあぶらな科野菜」とは、あぶらな科野菜のうち、だいこん類の根、だいこん類の葉、かぶ類の根、かぶ類の葉、西洋わさび、クレソン、はくさい、キャベツ、芽キャベツ、ケール、こまつな、きょうな、チンゲンサイ、カリフラワー、ブロッコリー及びハーブ以外のものをいう。

注4)「その他のさく科野菜」とは、さく科野菜のうち、ごぼう、サルシフィー、アーティチョーク、チコリ、エンダイブ、しゅんぎく、レタス及びハーブ以外のものをいう。

注5)「その他のせり科野菜」とは、せり科野菜のうち、にんじん、パースニップ、パセリ、セロリ、みつば、スパイス及びハーブ以外のものをいう。

注6)「その他のなす科野菜」とは、なす科野菜のうち、トマト、ピーマン及びなす以外のものをいう。

注7)「その他のうり科野菜」とは、うり科野菜のうち、きゅうり、かぼちや、しろうり、すいか、メロン類果実及びまくわり以外のものをいう。

注9)「その他の野菜」とは、野菜のうち、いも類、てんさい、さとうきび、あぶらな科野菜、さく科野菜、ゆり科野菜、せり科野菜、なす科野菜、うり科野菜、ほうれんそう、たけのこ、オクラ、しょうが、未成熟えんどう、未成熟いんげん、えだまめ、きのこ類、スパイス及びハーブ以外のものをいう。

注10)「その他のスパイス」とは、スパイスのうち、西洋わさび、わさびの根茎、にんにく、とうがらし、パプリカ、しょうが、レモンの果皮、オレンジの果皮、ゆずの果皮及びごまの種子以外のものをいう。

注11)「その他のハーブ」とは、スパイスのうち、西洋わさび、わさびの根茎、にんにく、とうがらし、パプリカ、しょうが、レモンの果皮、オレンジの果皮、ゆずの果皮及びごまの種子以外のものをいう。

(注12)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。

(注13)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。

(注14)「その他の家きん」とは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。

平成22年4月21日

薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
器具・容器包装部会長 西島 正弘

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
器具・容器包装部会報告について

平成21年2月27日付け厚生労働省発食安第0227002号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第62条第1項において準用する第18条第1項の規定に基づくおもちゃの規格基準の一部改正について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。



## おもちゃに係るフタル酸エステルの規格基準 の一部改正について

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会器具・容器包装部会  
平成22年2月22日

### 1 はじめに

フタル酸エステルは、ポリ塩化ビニルを主成分とする合成樹脂の可塑剤として汎用される化学物質である。

フタル酸エステルの一部については、胎児や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、平成14(2002)年8月、食品衛生法に基づくおもちゃの規格基準が改正され、規制の強化が図られた。すなわち、乳幼児(6歳未満)が接触することによりその健康を損なうおそれがあるものとして厚生労働大臣が指定するおもちゃ(以下「指定おもちゃ」という。)について、フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)(DEHP)を原材料として用いたポリ塩化ビニルを主成分とする合成樹脂の使用が禁止され、さらに、指定おもちゃのうち歯固め、おしゃぶりなどの乳幼児が口に接触することをその本質とするおもちゃについては、フタル酸ジイソノニル(DINP)を原材料として用いたポリ塩化ビニルを主成分とする合成樹脂の使用も禁止された。

一方、EUでは、1999年12月、おもちゃ・育児用品のうち3歳未満の子どもが口に入れることを意図したものについて、DEHP、DINP、フタル酸ジ-n-ブチル(DBP)、フタル酸ジイソデシル(DIDP)、フタル酸ジオクチル(DNOP)又はフタル酸ベンジルブチル(BBP)を含有するポリ塩化ビニル製のものの販売が暫定的に禁止された。その後2005年12月に、恒久措置として、おもちゃ・育児用品のうち、可塑化された材料についてDEHP、DBP及びBBPを0.1%を超える濃度で含有してはならないとし、さらに、このうち口に入るものについてDINP、DIDP及びDNOPの使用も同様に規制するという指令が公布され、2007年1月から施行されている。

また、米国では、2008年8月、消費者製品安全性改善法により、おもちゃ・育児用品についてDEHP、DBP又はBBPを0.1%を超える濃度で含有してはならないとし、さらに、おもちゃのうち口に入るもの及び育児用品についてDINP、DIDP又はDNOPを0.1%を超える濃度で含有してはならないとする法規制が成立し、2009年2月10日から施行されている。なお、これらの規制の遵守を確保

するため、第三者による検査を義務づける制度が導入され、2010年2月に施行されることとなっていたが、2009年12月、施行を延期（期限未定）することとされた。

このように、EU及び米国においては、規制の対象とするフタル酸エステルの種類等が拡大されてきていることを踏まえ、我が国の現在の規制を見直す必要があるか検討することとし、当部会において審議を行った。

なお、フタル酸エステルは食品用の器具・容器包装にも使用されているが、食品用の器具・容器包装に係るフタル酸エステルの使用規制については、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項の規定に基づき、平成21年12月14日付けで食品安全委員会に食品健康影響評価が依頼されているところであり、同委員会の評価結果を待って取りまとめることとする。

## 2 審議結果

審議に当たり、まず、日欧米のおもちゃに関するフタル酸エステルの使用規制の経緯とその背景について整理した後、

- ①フタル酸エステルのトキシコキネティクス及び毒性
- ②おもちゃのMouthingによるフタル酸エステルの暴露
- ③リスクの試算

について、それぞれ別添1、別添2及び別添3のとおり整理し、その上で、検討課題として、

- (1) 規制対象とするフタル酸エステルの範囲
- (2) 規制対象とする材料の範囲
- (3) 規格の限度値
- (4) 代替物質に関する情報収集
- (5) 規制の拡大に伴う実施上の留意点

について検討した。審議では、フタル酸エステルの毒性及び暴露評価に関する有識者も招聘し、さらに、関係業界として(社)日本玩具協会の代表者からの意見聴取を行った。その後検討結果を中間的に取りまとめ、広くパブリックコメントを求めたところであり、寄せられた意見も踏まえて、以下のとおり、審議の結果を取りまとめた。

### (1) 規制対象とするフタル酸エステルの範囲

#### ①DEHP、DBP、BBP

DEHPに認められた精巢毒性については、幼若ラットで感受性が高いこ

とが明らかとなっており、DEHPと同様に精巣毒性及び次世代での精巣発育異常が認められたDBP及びBBPについては、乳幼児への暴露について慎重に対応することが必要であると考え。これら3物質については、別添3に示したリスクの試算において、点推定法による最大暴露シナリオにおいて、おしゃぶりのような長時間にわたるMouthingを想定した場合はもちろん、長時間にわたるMouthingを想定しないおもちゃのみに使用された場合にも健康上問題となる暴露が起こる可能性を否定できないとされており、従来のDEHPと同様に指定おもちゃ全体について使用を禁止することが適当と考える。

## ②DINP、DIDP、DNOP

精巣毒性及び次世代での精巣発育異常は認められていないものの、一般毒性として肝臓等への影響が認められるDINP、DIDP及びDNOPについては、別添3に示したリスクの試算において、点推定法による最大暴露シナリオにおいては、いずれの物質も、おしゃぶりのような長時間にわたるMouthingを想定した場合には、健康上問題となる暴露が起こる可能性を否定できないとされていることから、おしゃぶりなどの乳幼児が口に接触することをその本質とするおもちゃについては、口に接触することをその本質とする部分への使用は禁止することが適当と考える。

EU及び米国では、これら3物質について、乳幼児が口に接触することをその本質とする部分だけでなく、口に入れられる部分についても使用を規制しているが、これら3物質については科学的な知見が不足している部分もあり、その規制は見直しが必要とされている。すなわち、米国ではこれら3物質のおもちゃ等への使用禁止については、暫定措置として、これらについての健康影響等について詳細な評価を行うべく、Chronic Hazard Advisory Panelが2009年12月に設置され、2012年1月頃までに結論を出すとしている。また、EUにおいては、これら3物質については再評価を行うこととしており、2010年1月までに評価を終え、その結果に従って必要な規制の見直しを行うとされていたが、2010年2月現在未だ結論は公表されていない。一方、我が国では、おしゃぶりなどの乳幼児が口に接触することをその本質とするおもちゃ以外の指定おもちゃには、これまで規制されていなかったDINPやDNOPが使用されている実態があり、DINPやDNOPの使用が禁止されると、安全性がまだ評価されていない他の代替可塑剤の使用が促進されることになることとする懸念も指摘されている。以上のような欧米の状況及び国内の状況を踏まえ、指定おもちゃのおしゃぶりなどの乳幼児が口に接触することをその本質とするおもちゃの口に接触する

ことをその本質とする部分以外に使用される DINP、DIDP 及び DNOP については、現在、食品安全委員会に依頼されているフタル酸エステルに関する食品健康影響評価の結果を踏まえて、結論を得ることとする。

また、その他の代替物質については、今後の海外の動向や使用状況を注視しながら、安全性に関する情報を調査・分析し、その結果を公表するとともに、必要があれば規制の検討を行うことが必要である。

## (2) 規制対象とする材料の範囲

食品衛生法における現行の規制では、ポリ塩化ビニルを主成分とする合成樹脂を規制対象の材料として規定している。フタル酸エステルは主にポリ塩化ビニルの可塑剤として60%程度までの配合割合で使用されているが、その他の一部の材料に可塑剤として使用されている実態がある。EUでは規制対象とする材料を「可塑化された材料 (Plasticised Material)」とし、また米国では規制対象とする材料について法律には明示的に規定していないが、2009年8月に公表されたStatement of Policy: Testing of Component Parts With Respect to Section 108 of the Consumer Product Safety Improvement Act において、フタル酸エステルを含む可能性のある材料として「可塑化された構成部品 (Plasticized Component Parts)」を規制に基づく試験の対象とするとしている。

以上のような使用実態、欧米の規制状況を踏まえ、規制の対象とする材料の範囲は、ポリ塩化ビニルを主成分とする合成樹脂に限定せず、「可塑化された材料」とすることが適当と考える。

なお、「可塑化された材料」とは、可塑剤が使用された材料をいう。ここでいう「可塑剤」とは、樹脂に対して、その成形加工を容易にし、もしくは、柔軟性を与えるために、樹脂の分子鎖間に入り込むように配合される添加剤である。

## (3) 規格の限度値

我が国では指定おもちゃについて、これまで、ポリ塩化ビニルを主成分とする合成樹脂に DEHP 及び DINP を使用することを禁止し、その遵守を確認する方法として、0.1%を超えて含有することを確認できる分析法により管理してきた。EU及び米国の現行の規制においても、0.1%を限度値としており、我が国と同じレベルで管理している。これは材質への製造工程からのコンタミネーション等を考慮したものである。

今回、規制対象とするフタル酸エステルの範囲、規制対象とする材料の範囲を拡大することに合わせ、規制の限度値については、「0.1%以下」と明記す



ることが国際整合の観点から妥当であると考えている。

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

#### (4) 代替物質に関する情報収集

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

#### (5) 規制の拡大に伴う実施上の留意点

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

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

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

#### ① 以下の規格基準の改正を行うことが適当と考える。

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

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

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

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

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

( 参 考 )

○ 審議経過

平成 20 年 11 月 5 日薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会器具・容器包装部会

平成 21 年 2 月 13 日薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会器具・容器包装部会

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

平成 21 年 4 月 10 日薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会器具・容器包装部会

平成 21 年 6 月 8 日薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会器具・容器包装部会

平成 22 年 2 月 22 日薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会器具・容器包装部会

○ 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会器具・容器包装部会委員(◎は部会長)

阿 南 久 全国消費者団体連絡会事務局長

井 口 泰 泉 大学共同利用機関法人自然科学研究機構岡崎バイオサイ  
エンスセンター教授

河 村 葉 子 国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長

◎西 島 正 弘 国立医薬品食品衛生研究所長

野 田 衛 国立医薬品食品衛生研究所食品衛生管理部第四室長

早 川 和 一 金沢大学医薬保健研究域薬学系教授

広 瀬 明 彦 国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究  
センター総合評価研究室長

堀 江 正 一 大妻女子大学家政学部食物学科食安全学教室教授

松 岡 厚 子 国立医薬品食品衛生研究所療品部長

山 本 都 国立医薬品食品衛生研究所安全情報部第三室長

鰐 淵 英 機 大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

〈平成20年11月5日部会まで〉(任期終了時の職位を記載)

菅 野 純 国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究  
センター毒性部長

品 川 邦 汎 岩手大学農学部教授

望 月 恵美子 山梨県衛生公害研究所生活科学部長

〈平成21年4月10日部会まで〉(任期終了時の職位を記載)

棚 元 憲 一 国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長

土 屋 利 江 国立医薬品食品衛生研究所療品部長



## フタル酸エステルのトキシコキネティクス及び毒性

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

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

一方、近年、妊娠母動物あるいは性成熟期にDEHP、BBP、DBPを複合暴露することにより、雄性生殖器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とした。

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

#### (1) トキシコキネティクス

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

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

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

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

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

## (2) 一般毒性

DEHPの急性毒性は弱く、経口LD<sub>50</sub>値は、30 g/kg以上(マウス)、25 g/kg以上(ラット)、経皮LD<sub>50</sub>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、F<sub>0</sub>: 交配 6 週間前から出産を通し F<sub>1</sub> 離乳後 2 週まで、F<sub>1</sub>: 離乳後から交配・出産を通し F<sub>2</sub> 離乳後 2 週まで、F<sub>3</sub>: 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 F<sub>2</sub> を得ることが出来なかったため、F<sub>1</sub> で実験を終了した。DEHP の F<sub>0</sub> での DEHP 摂取量は、0.12、0.78、2.4、7.9、23、77、592、775 mg/kg、F<sub>1</sub> では、0.09、0.48、1.4、4.9、14、48、391、543 mg/kg、F<sub>2</sub> 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 F<sub>1</sub>、F<sub>2</sub> の雄で、10000 ppm 群の F<sub>0</sub>、F<sub>1</sub> 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 F<sub>1</sub> 雄、7500 ppm 群の F<sub>0</sub>、F<sub>1</sub>、F<sub>2</sub>、F<sub>3</sub> 雄、10000 ppm の F<sub>0</sub> 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 F<sub>0</sub>、F<sub>1</sub>、F<sub>2</sub> 雄、F<sub>0</sub> 雌で、10000 ppm 群の雌雄 F<sub>0</sub> で認められた。10000 ppm 群の腎絶対重量が F<sub>1</sub> 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F<sub>1</sub>、F<sub>2</sub>、F<sub>3</sub>雄で、10000 ppm群のF<sub>0</sub>、F<sub>1</sub>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F<sub>1</sub>雄、7500 ppm群のF<sub>1</sub>及びF<sub>2</sub>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F<sub>0</sub>雄で、7500と10000 ppm群のF<sub>1</sub>雄で、7500 ppm群のF<sub>2</sub>雄でそれぞれ認められた。肝細胞肥大が10000 ppm群のF<sub>0</sub>とF<sub>1</sub>動物で、7500 ppm群のF<sub>0</sub>、F<sub>1</sub>、F<sub>2</sub>動物で、1000 ppm群のF<sub>1</sub>、F<sub>2</sub>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F<sub>1</sub>動物で、7500 ppm群のF<sub>1</sub>、F<sub>2</sub>動物で、10000 ppm群のF<sub>1</sub>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F<sub>1</sub>動物で、10000 ppm群のF<sub>0</sub>、F<sub>1</sub>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F<sub>1</sub>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F<sub>1</sub>で減少した。10000 ppmのF<sub>1</sub>群の交配では児は生まれなかった。7500 ppm群のF<sub>2</sub>では児の体重、AGDがF<sub>1</sub>と同様に減少した。7500 ppm群のF<sub>2</sub>では妊娠率の減少が認められ、F<sub>3</sub>のAGDが減少した。剖検で7500 ppm以上の群で精子の減少が認められた。7500 ppm以上の群で精巣及び精巣上体重量が減少したが、300及び1000 ppm群でも少数例の精巣と精巣上体の小型化が認められ、実験施設の背景データを超えていた。これらの結果、NTPのexpert panelは本試験の生殖発生毒性のNOAELは100 ppm（3.5 mg/kg）とした（NTP 2006）。

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

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

ることが推定される。

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

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

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

なお、DEHP を含む複数のフタル酸エステルを投与してその影響を検討したいくつかの研究が報告されている。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 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 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 の相加的作用が認められた(Howdeshell et al. 2007)。

BBP、DBP、DEHP、フタル酸ジエチル (DEP)、フタル酸ジイソブチル (DiBP)、フタル酸ジペンジル (DPP) のテストステロン生成に対する複合作用を調べるために、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エステルは最高投与量として 300 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)。

BBP、DBP、DEHP、vinclozolin、procymidone、prochloraz、linuron のテストステロン生成に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 mg/kg)、vinclozolin (15 mg/kg)、procymidone (15 mg/kg)、prochloraz (35 mg/kg)、linuron (20 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、procymidone、prochloraz、linuron) という異