

フタル酸エステル 6 種類の毒性評価

(単位:mg/kg体重/日)

参考資料1-5

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

(単位:mg/kg体重/日)

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

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

フタル酸エステル 6 種類の曝露評価

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

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

米国国家毒性プログラム/ヒト
生殖リスク評価センターモノグラ
フ

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

(参考)

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

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

(参考)

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

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

(参考)

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

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

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

米国国家毒性プログラム/ヒト
生殖リスク評価センターモノグラ
フ

- 一般層の DINP 曝露量は、DEHP の推定曝露量 3-30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日より低いと推測される。
- 乳幼児では、おもちゃを口に含む行為のため、一般層の曝露量より一桁多い量までの曝露がありえる。

(参考:3-12ヶ月児のおもちゃを口に含む行為からの曝露予測の例)

- ・ オランダ RIVM: (平均)6.53-14.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、(最大)70.7-204 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日
- ・ US-CPSC: (平均)5.7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日
- ・ カナダ保健省: (平均)44 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、(最大)320 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日

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

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

(参考)

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

DEHP:フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)

DBP:フタル酸ジブチル

BBP:フタル酸ブチルベンジル

MBuP:フタル酸モノブチル

MBeP:フタル酸モノベンジル

DINP:フタル酸ジイソニル

DIDP:フタル酸ジイソデシル

DNOP:フタル酸ジオクチル

ポリ塩化ビニル製おもちゃにおける6種類のフタル酸エステル試験法(案)

1. 装置

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

2. 試薬・試液

①フタル酸エステル標準品

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

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

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

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

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

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

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

3. 試験溶液の調製

1) 抽出法

試料を細切又は粉碎し、その 1.0 g を正確に量り、50 ml の共栓付三角フラスコに入れる。アセトン及びヘキサンの混液(3:7) 30 ml を加えて振り混ぜ、密栓をして約 40°C で一晩放置する。冷後、ろ紙を用いてろ過し、ろ液及びアセトンによる洗液を 50 ml のメスフラスコに入れ、さらにアセトンを加えて 50 ml とする。この液 5ml を採りアセトンを加えて 100 ml としたものを試験溶液とする。また、試料を入れないで同様な操作を行ったものを空試験溶液とする。

2) 溶解法

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

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

4. 操作法

(1) 定性試験

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

(2) 定量試験

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

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

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

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

操作条件

カラム 内径 0.25mm、長さ 30m のケイ酸ガラス製の細管に、ガスクロマトグラフ用の 5%フェニルシリコン含有メチルシリコンを $0.25\mu\text{m}$ の厚さでコーティングしたもの。

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

試験溶液注入口温度 250°C

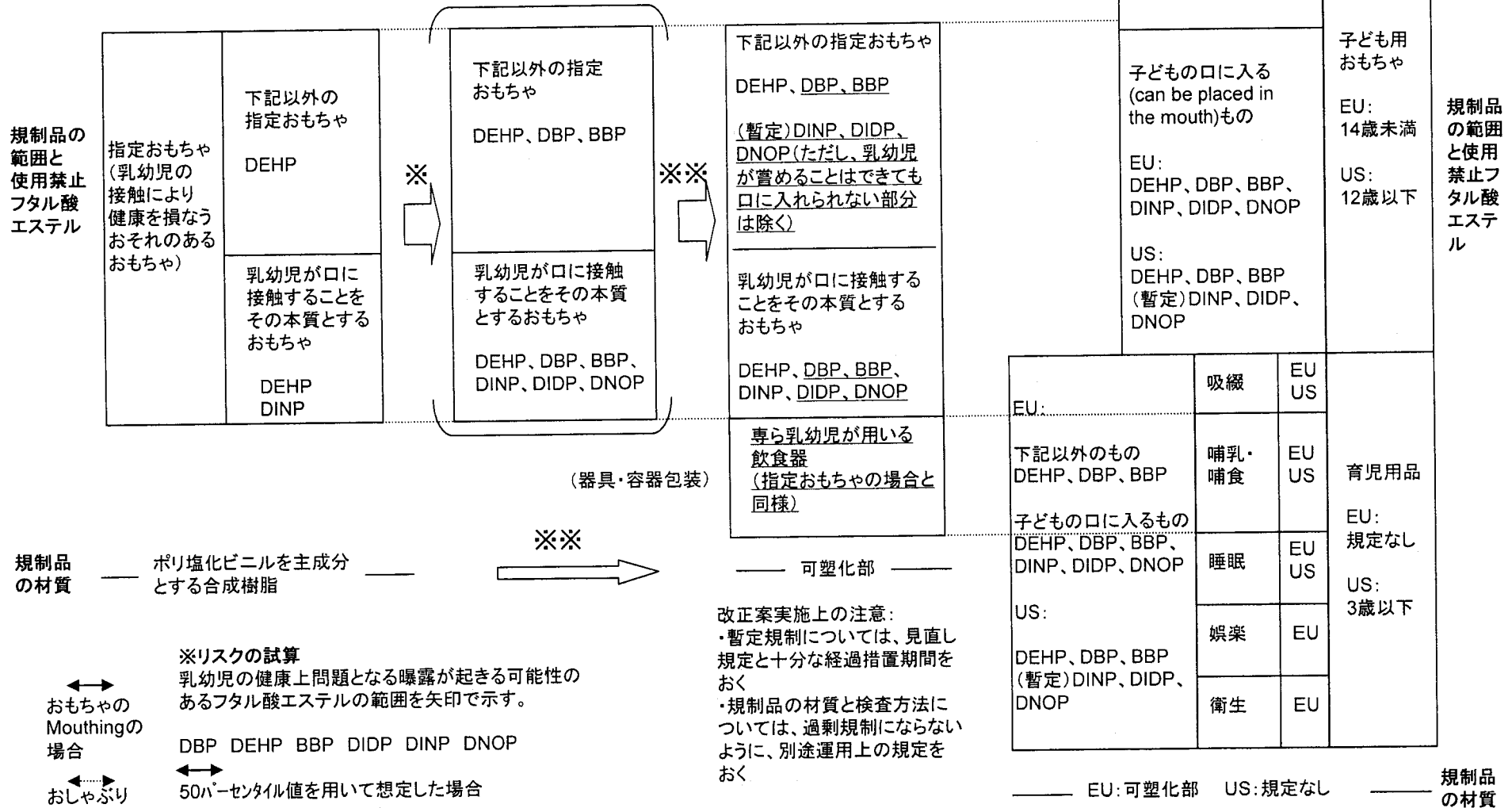
検出器 280°C で操作し、質量分析計の場合は質量数 149、279、293、307 のイオンを検出する。定量用イオンとして、フタル酸ジ-n-オクチルは質量数 279、フタル酸ジイソノニルは質量数 293、フタル酸ジイソデシルは質量数 307、それ以外は質量数 149 を用いる。

キャリアーガス ヘリウム又は窒素を用いる。フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)が約 10 分で流出する流速に調節する。

EU、USの現行規制

日本の現行規制
(食品衛生法に基づく規格基準)

改正案
(下線は新たに追加される部分)



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

DBP DEHP BBP DIDP DINP DNOP

おしゃぶりを含むMouthingの場合
50パーセント値を用いて想定した場合

おしゃぶりを含まないMouthingの場合
95パーセント値を用いて想定した場合

最大の曝露シナリオを想定した場合

生殖発生毒性(精巣毒性) 一般毒性(肝・腎)又は発生毒性(精巣毒性はin vivoでなし)

改正案実施上の注意:

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

※※国際整合化
フタル酸エステルに対する乳幼児のリスク管理をEU・USレベルに引き上げ

- 乳幼児の「子どもの口に入る」範囲 ≡ 「乳幼児の接触により健康を損なうおそれのある」範囲
- 哺乳・哺食用器具からの曝露 ≡ Mouthing+器具から食品への移行による曝露
- 規制品の材質はポリ塩化ビニルに限らない。

(本資料は、4月10日開催の器具・容器包装部会での審議を踏まえ、理解を促進するために事務局にて作成したもの(2009年6月8日))