

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 大妻女子大学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

1 経緯

2
3 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
4 いる化学物質である。

5 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、
6 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
7 づくおもちゃの規格基準の改正によって、厚生労働大臣が指定する乳幼児用のおもちゃのう
8 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
9 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
10 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
11 具・容器包装については DEHP の使用を原則禁止した。

12
13 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
14 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
15 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
16 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
17 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
18 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
19 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
20 れた。

21 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
22 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
23 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
24 日から実施された。

25 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
26 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
27 を検討することとした。

1 **各国の規制**

2
3 1. 日本

4
5 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
6 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
7 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
8 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
9 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
10 ルに関して使用を正式に禁止した。

11
12 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
13 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
14 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
15 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、プロ
16 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
17 れている。

18 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
19 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、
20 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
21 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
22 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
23 値は 0.1% 以下となっている。

24 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
25 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
26 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
27 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
28 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。

29
30 我が国の現在の規制とその背景は以下のとおりである。

31 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
32 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
33 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
34 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
35 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
36 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

1 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
2 の使用を避けるよう関係業者に対して通知が出された。

3 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
4 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
5 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
6 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
7 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
8 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
9 部会報告として公表された。

10 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
11 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 対
12 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。

13 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
14 ロッケ)等をつかむ実験から、脂溶性の媒体(油分)を經由して極めて短時間に DEHP が食品
15 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
16 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
17 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
18 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。

19 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
20 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
21 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
22 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
23 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
24 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
25 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
26 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
27 も DEHP の曝露は TDI に達する可能性がある。

28 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
29 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
30 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
31 成 15 年)8 月から施行された。

32 33 34 2. EU

35
36 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令を近接化するための指令である。この指令では、PCB等のいわゆる有害物質に関して、欧州域内で市販を制限する物質に指定するという規制が行われたが、この時点ではフタル酸エステルは、まだ有害物質として指定されていない。1986年に発布された Council Directive 1988/378/EEC は、おもちゃの安全性に関して加盟国間の関係法令を近接化するための指令である。この指令では、規制の対象となるおもちゃの範囲と様々な安全性に関する規定が定められているが、この時点ではまだ、育児用品に関しての定義等が定められていない。1999年に発布された Commission Decision 1999/815/EEC は、初めてEUにおいて、おもちゃと育児用品であって、3歳以下の子どもの口に入るものであって、更にポリ塩化ビニル製のものです。6種類のフタレート DINP、DEHP、DBP、DIDP、DNOP、BBP のうち1種類以上を含むものに関して販売を禁止するという決定をしたものである。これは、3か月間の暫定規制であり、以後 20 回以上更新が繰り返された。最終的に 2005 年 12 月に発布された Directive 2005/84/EC は、Council Directive 1976/769/EEC の改正指令として、具体的にはおもちゃ及び育児用品に使われるフタル酸エステルに関して制限をかけた。

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

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

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

また、EUでは Directive 2002/72/EC(食品接触プラスチック材料及び物品に関する指令)というものがあり、ポジティブリスト収載品目として、フタル酸エステルの誘導体の食品用器具・容器等への使用について具体的な制限が課されている。

例えば、BBP は、反復使用材料及び物品の可塑剤、非脂肪性食品と接触する単回使用材料及び物品の可塑剤、もしくは最終製品中の濃度が 0.1%以下の助剤としての使用のみ認め

1 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
2 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
3 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
4 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
5 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
6 量は 0.3mg/kg 以下と規定されている。

7 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
8 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、
9 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
10 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。
11 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、
12 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。

13 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%)、
14 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
15 が認められている。

16
17
18 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、
19 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
20 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
21 遡る。

22 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
23 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
24 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
25 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、
26 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
27 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、③
28 DNOP、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。
29 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
30 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。

31 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
32 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、
33 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
34 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
35 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
36 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

1 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
2 かひとつ以上を含有するポリ塩化ビニル製のものに関連づけられるリスクは、フタル酸エステ
3 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、
4 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
5 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
6 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
7 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
8 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
9 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
10 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。

11 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
12 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
13 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、
14 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
15 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
16 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
17 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。

18 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
19 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
20 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
21 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
22 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
23 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、
24 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
25 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
26 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
27 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
28 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
29 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
30 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
31 は厳しくないものであるべきである。

32 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
33 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
34 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
35 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
36 年 1 月から施行された。

1
2
3 3. 米国
4

5 米国では、1986 年、The Consumer Product Safety Commission (CPSC。消費者製品安全
6 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
7 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、
8 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
9 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。

10 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
11 のある規制がなかったが、2008 年 8 月 14 日、Consumer Product Safety Improvement Act of
12 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
13 certain products containing specified phthalates(特定のフタレートを含有するある種製品の
14 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
15 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
16 2009 年 2 月 10 日から施行された。

17 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、
18 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
19 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
20 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
21 いる。

22 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
23 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、
24 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
25 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
26 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
27 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
28 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、
29 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。

30 なお、法の Sec102: Mandatory Third Party Testing for Certain Children's Products に基づ
31 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。

32
33 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
34 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
35 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
36 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

1 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36

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

- 1 mouth by children under three years of age made of soft PVC containing one or more of
2 the substances DINP, DEHP, DBP, DIDP, DNOP and BBP
- 3 ▪ Directive 2005/84/EC of the European Parliament and of the Council of 14 December
 - 4 2005 amending for the 22nd time Council Directive 76/769/EEC on the approximation of
 - 5 the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to
 - 6 restrictions on the marketing and use of certain dangerous substances and preparations
 - 7 (phthalates in toys and childcare articles)
 - 8 ▪ 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)
 - 9 ▪ Directive 2008/39/EC (2002/72/EC の改正指令)
- 10
- 11 ▪ Consumer Product Safety Improvement Act of 2008 (Public Law 110-314, August 14,
 - 12 2008): Section 108: Prohibition on sale of certain products containing specified phthalates
 - 13 ▪ FDA 間接食品添加物規則
- 14

トキシコキネティクスと毒性

目次

1		
2	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

1 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、
2 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
3 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
4 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
5 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。

6
7
8
9
10 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
11 られた知見ではその評価は定まっておらず、女性ホルモン受容体親和性で見ると限りでは
12 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
13 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
14 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
15 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
16 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
17 とで差し支えないと判断した。

18 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
19 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
20 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
21 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
22 ために整理することにとどめることとした。

23
24
25
26 Di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP)

27 28 1. トキシコキネティクス

29 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
30 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
31 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
32 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
33 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
34 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、
35 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
36 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)。

1 DEHPの加水分解酵素活性は唾液、消化管内容物、また消化管組織に存在している。消化
2 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
3 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
4 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
5 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
6 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
7 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
8 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
9 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、
10 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
11 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
12 セットと同じ程度であることを示唆している。

13 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
14 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
15 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
16 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
17 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
18 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)。

19 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
20 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
21 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
22 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
23 代謝物の約80%がグルクロニドであった(Peck and Albro 1982)。

24 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
25 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、
26 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
27 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、
28 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
29 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
30 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
31 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
32 が必要であるとしている(NTP 2006)。

33

34 2. 一般毒性

35 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
36 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)。

1 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
2 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
3 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
4 al. 1997)。

5 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
6 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
7 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
8 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
9 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
10 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
11 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
12 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
13 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
14 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
15 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
16 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
17 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
18 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
19 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
20 された(Akingbemi et al. 2001; Akingbemi et al. 2004)。

21 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,
22 146.6, 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
23 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:
24 36.1mg/kg)と判断された(Moore 1996)。

25 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
26 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
27 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
28 性があると分類出来ない)と判定している(IARC 2000)。

30 3. 生殖毒性

31 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
32 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
33 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
34 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)。

35 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、
36 300、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

1 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
2 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
3 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。
4 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、
5 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。
6 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
7 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
8 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
9 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
10 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
11 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
12 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
13 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
14 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
15 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、
16 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、
17 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、
18 慢性腎盂腎炎を伴う尿細管の拡張と鉱質沈着が 1000 ppm 群の F₁ 動物で、7500 ppm 群の
19 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
20 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
21 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
22 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
23 (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
24 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
25 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
26 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
27 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
28 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
29 (3-5 mg/kg) とした(NTP 2006)。

30 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
31 ったところ、0.1% 投与群で出産回数、母体当たりの出産児数及び生児出産率の低下を認め
32 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.
33 1987)。

34 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
35 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
36 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