

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

平成22年6月2日(水)
13時00分から16時00分まで
厚生労働省共用第8会議室

議事次第

1. 開会

2. 審議

1 議題

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
- ・ブチルアミン

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)
- ・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)
- ・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)
- ・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)※

③おもちゃ関係

- ・フタル酸エステル

(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)
- ・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)
- ・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)
- ・ベントキサゾン(適用拡大に伴う残留基準の改定+適用拡大)
- ・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)
- ・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)
- ・イミベンコナゾール(暫定基準の見直し)

- ・アジムスルフロン(暫定基準の見直し)
- ・シフルフェナミド(暫定基準の見直し)

(動物用医薬品)

- ・コリスチン(暫定基準の見直し)
- ・ラフォキサニド(暫定基準の見直し)
- ・オキシベンダゾール(暫定基準の見直し)
- ・カルプロフェン(暫定基準の見直し)
- ・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)

(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)
- ・プロファミン(暫定基準の見直し:現行の規格(不検出)を改正しない)
- ・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)※

(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)

(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)

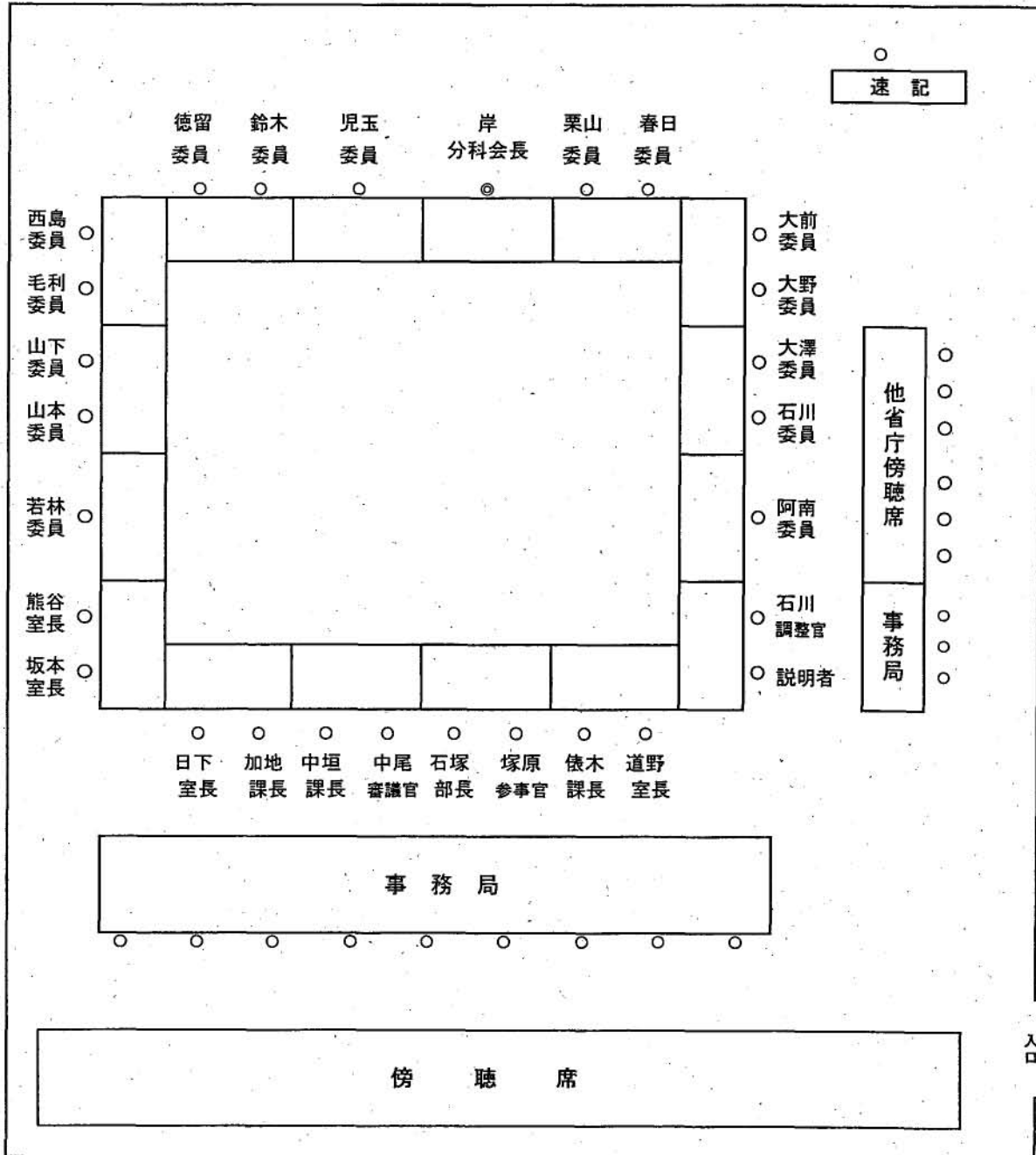
※食品安全委員会における食品健康影響評価が2回目以降のもの

<報告事項>

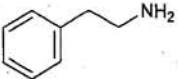
- 1 高濃度にジアシルグリセロールを含む食品の食品影響評価に係る補足資料の提出について
- 2 食品中のカドミウムに係る規格基準について
- 3 魚介類の摂食と水銀に関する対応について
- 4 平成22年度輸入食品監視指導計画について
- 5 厚生労働省におけるリスクコミュニケーションに関する取り組みについて
- 6 食品衛生分科会における審議対象品目の処理状況について

薬事・食品衛生審議会 食品衛生分科会 座席図

平成22年6月2日(水) 13:00~16:00
 於：共用第8会議室（厚生労働省6階）



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。

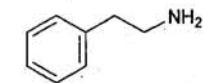
使用基準

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。

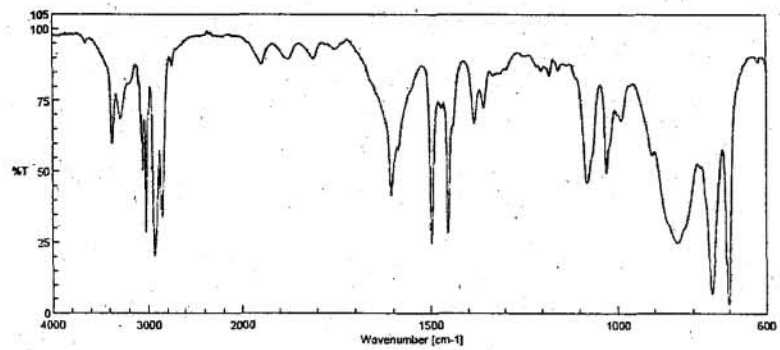
純度試験 (1) 屈折率 $n_D^{25} = 1.526 \sim 1.532$

(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	<chem>CCCCN</chem>
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 μ gから104 μ 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(18.0mg/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。

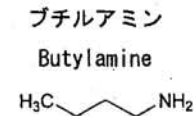
答申(案)

- 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。
- 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



$C_4H_{11}N$

分子量 73.14

Butylamine [109-73-9]

含 量 本品は、ブチルアミン($C_4H_{11}N$) 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。

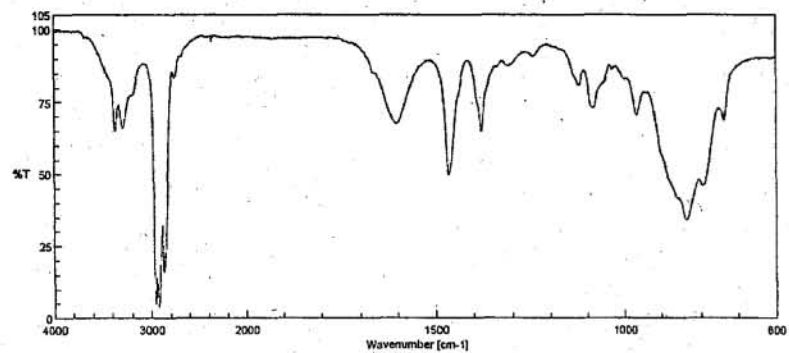
純度試験 (1) 屈折率 $n_D^{20} = 1.398 \sim 1.404$

(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 μ 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:水稲/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"> <thead> <tr> <th></th> <th>TMDI/ADI比 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>国民平均</td> <td>0.0</td> </tr> <tr> <td>幼小児(1~6歳)</td> <td>0.1</td> </tr> <tr> <td>妊婦</td> <td>0.0</td> </tr> <tr> <td>高齢者(65歳以上)</td> <td>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(#)

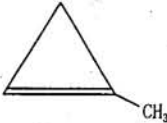
(#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

答申(案)

トリミルアゲン

食品名	残留基準値
米(玄米をいう。)	ppm 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" data-bbox="414 1072 1010 1254"> <thead> <tr> <th></th> <th>TMDI/ADI比 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>国民平均</td> <td>1.4</td> </tr> <tr> <td>幼小児(1~6歳)</td> <td>3.2</td> </tr> <tr> <td>妊婦</td> <td>1.1</td> </tr> <tr> <td>高齢者(65歳以上)</td> <td>1.8</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	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。										

農薬名 1-メチルシクロプロペン

(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	
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)

(別紙2)

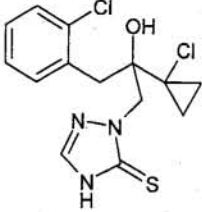
1-メチルシクロプロペン

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)

農薬名 プロチオコナゾール

(別紙1)

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="398 1050 990 1235"> <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 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)】 【<0.02-0.05(n=16)(カナダ小麦・玄麦)】
大麦	0.35		IT	0.05	0.35	アメリカ 【<0.02-0.09(n=10)(米国大麦・玄麦)】 【<0.02-0.15(n=10)(カナダ大麦・玄麦)】
ライ麦	0.05			0.05		
その他の穀類	0.05			0.05		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)】 【<0.05(n=1)(カナダだいず・種子)】
小豆類	0.9		IT		0.9	アメリカ 【<0.05-0.25(n=8)(米国小豆類・種子)】 【<0.05-0.13(n=2)(カナダ小豆類・種子)】
えんどう	0.9		IT		0.9	アメリカ 【<0.05-0.34(n=6)(米国えんどう豆)】
らっつかせい	0.02		IT	0.02	0.02	アメリカ 【<0.05-0.66(n=7)(カナダえんどう豆)】
その他の豆類	0.9		IT		0.9	アメリカ 【<0.02, <0.02(n=12)(米国らっつかせい)】
てんさい	0.25		IT		0.25	アメリカ 【<0.05-0.17(n=12)(米国てんさい)】
なたね	0.15		IT	0.05	0.15	アメリカ 【<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
その他の陸域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
その他の陸域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
その他の陸域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
その他の陸域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
その他の陸域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	0.02	アメリカ
その他の家禽の肝臓	0.02		IT	0.02	0.02	アメリカ

(H)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 ^(注1)	0.05
大豆	0.15
小豆類 ^(注2)	0.9
えんどう	0.9
らつかせい	0.02
その他の豆類 ^(注3)	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 ^(注4) 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 ^(注5)	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 ^(注6) 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化合物の包含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、サルタビア豆、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、らつかせい及びビ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="margin-left: 20px;"> <tr> <td></td> <td>EDI/ADI 比 (%)</td> </tr> <tr> <td>国民平均</td> <td>38.0</td> </tr> <tr> <td>幼小児(1~6歳)</td> <td>76.2</td> </tr> <tr> <td>妊婦</td> <td>29.8</td> </tr> <tr> <td>高齢者(65歳以上)</td> <td>40.8</td> </tr> </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。										

農薬名 スピロメシフェン

(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	
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(n=6),0.36(n=1) (トマト) 1.09(n=1),0.82(n=1) (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)】
かぼちゃ(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(n=1),0.03
メロン類果実	0.1	0.1		0.10	アメリカ	【0.016-0.072(n=6)(米国カンタロープ)】
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			(ゆめ参照)
すもも(プルーンを含む)	0.7		申			0.24(n=1),0.09
うめ	5		申			2.14(n=1),0.80
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	【0.009-0.459(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。

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
その他のきく科野菜(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)	0.15
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
しるり	0.1
すいか	0.3
メロン類果実	0.1
まくわうり	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(アールスメックを含む)	0.7
うめ	5
おとう(チェリーを含む)	5
いちご	2
その他の果実(注9)	0.15
綿実	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、さいも類、かんしよ、やまいも及びこんにやく以外のものをいう。

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、きんぎょ、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)「その他のきく科野菜」とは、きく科野菜のうち、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、しるり、すいか、メロン類果実及びまくわうり以外のものをいう。

注8)「その他の野菜」とは、野菜のうち、いも類、てんさい、きとうさび、あぶらな科野菜、きく科野菜、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、半成熟えんどう、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9)「その他の果実」とは、果実のうち、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、ハーブのうち、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、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)「その他の家畜」とは、家畜のうち、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。

(別添)

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と同様に精巢毒性及び次世代での精巢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

精巢毒性及び次世代での精巢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える。

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
鱒 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

(別添1)

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唾液、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、ins13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

なるメカニズムによって抗アンドロゲン作用を示す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、原生殖細胞の多核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、プエルトリコの女兒にみられる乳房の早熟とDEHP(MEHP)暴露とに相関関係があると報告している(Colon et al. 2000)。また、DEHP(MEHP)暴露が子宮内膜症(Cobellis et al. 2003; Reddy et al. 2006)や在胎期間の短縮(Latini et al. 2003)と関連しているという報告もある。

(4) 発生毒性

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

ヒトの児についての調査から、妊婦のDEHPを含むフタル酸エステル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100µg/匹の用量で腹腔内投与し、生後

8週の雄の児の耳にアレルゲンを注射したところ、アレルギ-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-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(10µM=3.9mg/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。

2. Benzyl Butyl 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は腓り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。代謝物のフタル酸モノブチル(MBuP)とフタル酸モノベンジル(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投与で雄に脾臓がんの兆候が認められ、1,200 mg/kgで雌の脾臓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を含むフタル酸エステル混合物の職業暴露は、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暴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) - 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、同じラボで550 mg/kgを26週間投与し精子数に影響が認められなかった点(NTP 1997)からNOAELの設定に考慮されなかった。なお、上述2つの試験では受胎能に影響は認められなかった(NTP 1997; Nagao et al. 2000)。

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

なお、経済産業省の報告によると、BBP(100,200,400mg/kg)を1群あたり雌雄各24匹のCrj:CD(SD)IGSラットに2世代にわたって強制経口投与した結果、親動物では、100mg/kg投与で流産、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、400mg/kgで受胎率の低下と雄の包皮分離に遅延がみられ、NOAELは100mg/kg未満とされた。

(<http://www.meti.go.jp/report/downloadfiles/g30701d46j.pdf>) また、環境省は、BBP (2,12,60,300ug/kg, 40,100,200,400,500,1000,2000mg/kg)を42日間強制経口投与した試験の結果、影響が既に報告されている用量付近(500mg/kg)でF₁生存児数の減少、F₁雄の体重減少やAGD短縮などの有意な所見が認められたと報告している

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

なお、BBPを含む複数のフタル酸エステル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。

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。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)。

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 (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 の混合投与が相加的に増加した。また、vinclozolin (50 mg/kg) + procymidone (50 mg/kg)、DBP (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が認められた[(Hotchkiss ら、出版予定)、(Gray et al. 2006; Howdeshell et al. 2008a; Rider et al. 2009)より要旨入手可]。

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)。

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

(4) 発生毒性

BBPの発生毒性に対する試験では、妊娠6-15日または妊娠7-15日の高用量の経口投与において、児死亡および催奇形性が確認されている。これらの毒性は、投与量および発育年齢に依存する。SDラット及びWistarラットの発生毒性に対するNOAELは、420-500 mg/kgとされ、750 mg/kg以上の投与では、

出生前死亡の増加、胎児の成長遅延、外表・骨格・内臓奇形がみられた(Field et al. 1989; Ema et al. 1992)。投与期間を妊娠0-20日に延長した結果、Wistarラットの発生毒性に対するNOAELは185 mg/kgであった。

MBuP及びMBzP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MBzPがBBPの毒性に関与していることが示唆されたが、MBuP及びMBzP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ため、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、卵巣刺激ホルモン/フリーテストステロン比率、フリーテストステロン量との相関関係がみられた(Main et al. 2006)。また、母親の血中MBuP及びMBzP濃度がAGD/体重の低下に関与していたという報告もある(Swan et al. 2005)。

(5) その他

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)。

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

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

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

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

(2) 一般毒性

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

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

(3) 生殖毒性

実験動物においては、上述の通り、ラットを用いた13週間混餌投与試験において、720 mg/kg以上の投与群で雄生殖器系への影響が認められている(Marsman 1995)。一方、マウスを用いた13週間混餌投与試験では、3,689 mg/kgの投与でもこのような影響は引き起こされていない(Marsman 1995)。2,000 mg/kgのDBPを7-9日間強制経口投与したラットやモルモットでは、顕著な精細管萎縮が観察されたのに対し、同様な投与を行ったマウスでは軽度な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も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エステル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、インヒピン B や卵巣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、プエルトリコの女児にみられる乳房の早熟と DBP 暴露とに相関関係があると報告している

(Colon et al. 2000)。また、DBP 暴露が子宮内膜症と関連しているという報告もある(Reddy et al. 2006)。

(4) 発生毒性

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

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

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

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

(5) その他

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

4. 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、フタル酸モノイソノール (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暴露も含まれていた (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エステル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