

(案)

器具・容器包装評価書

フタル酸ジブチル(DBP)

2013年 7月

食品安全委員会

器具・容器包装専門調査会

1	目次	
2	<審議の経緯> .....	4
3	<食品安全委員会委員名簿> .....	4
4	<食品安全委員会器具・容器包装専門調査会専門委員名簿> .....	4
5	要約 .....	6
6	II. 評価対象物質の概要 .....	7
7	1. 名称・分子式・分子量・構造式 .....	7
8	2. 物理化学的特性 .....	7
9	3. 国内製造量・輸出入量 .....	8
10	4. 用途 .....	8
11	5. 各国規制等 .....	8
12	(1) 食品用の器具・容器包装に関する規制 .....	8
13	(2) その他 .....	9
14	III. 安全性に係る知見の概要 .....	9
15	1. 体内動態 .....	9
16	(1) 吸収 .....	9
17	(2) 分布 .....	10
18	(3) 代謝 .....	12
19	(4) 排泄 .....	15
20	(5) 生理学的薬物動態学モデル .....	16
21	(6) 体内動態のまとめ .....	16
22	2. 実験動物等における影響 .....	16
23	3. ヒトにおける影響 .....	16
24	IV. ヒトに対する暴露量の推定 .....	16
25	(1) 空気 .....	17
26	(2) 飲料水 .....	18
27	(3) ハウスダスト .....	18
28	(4) 食物 .....	19
29	(5) その他 .....	22
30	(6) 暴露経路の積算に基づくヒトの一日摂取量推定 .....	23
31	(7) ヒトに対する暴露状況のまとめ .....	28
32	V. 国際機関等の評価 .....	29
33	1. 米国 .....	29
34	(1) 米国環境保護庁 (EPA) .....	29
35	(2) 米国環境健康科学研究所 (NIEHS) .....	29
36	2. 欧州連合 (EU) .....	30
37	(1) 欧州化学品庁 (European Chemical Bureau : ECB) .....	30

1	(2) 欧州食品安全機関 (EFSA) .....	30
2	(3) 欧州化学品機関 (European Chemicals Agency : ECHA) .....	31
3	3. オーストラリア .....	32
4	4. 日本 .....	33
5	VI. 食品健康影響評価 .....	34
6	<参照> .....	38
7		

8

1 <審議の経緯>

- 2 2009年 12月 14日 厚生労働大臣より食品健康評価について要請(厚生労働省発  
3 食安第1214第4号)、関係書類の接受  
4 2009年 12月 17日 第314回食品安全委員会(要請事項説明)  
5 2013年 3月 21日 第22回器具・容器包装専門調査会  
6 2013年 7月 11日 第23回器具・容器包装専門調査会  
7

8 <食品安全委員会委員名簿>

(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)	(2012年7月1日から)
小泉 直子(委員長)	小泉直子(委員長)	熊谷 進(委員長)
見上 彪 (委員長代理*)	熊谷 進 (委員長代理**)	佐藤 洋(委員長代理)
長尾 拓	長尾 拓	山添 康(委員長代理)
野村 一正	野村一正	三森国敏(委員長代理)
畑江 敬子	畑江敬子	石井克枝
廣瀬 雅雄	廣瀬雅雄	上安平冽子
村田 容常	村田容常	村田容常

\* : 2009年7月9日から

\*\* : 2011年1月13日から

9

10 <食品安全委員会器具・容器包装専門調査会専門委員名簿>

(2011年9月30日まで)

井口 泰泉	遠山 千春	広瀬 明彦
河村 葉子	中江 大	山添 康(座長代理)
川本 伸一	長尾 哲二	横井 毅
渋谷 淳	那須 民江	渡辺 知保
清水 英佑(座長)	能美 健彦	吉田 武美

11

(2011年10月1日から)

井口 泰泉	中江 大	山添 康◆
川本 伸一	那須 民江	横井 毅
小林 カオル◆◆◆	能美 健彦(座長)	吉田 武美
田中 亮太	広瀬 明彦(座長代理◆◆)	吉永 淳

◆ : 2012年6月30日まで

◆◆ : 2012年7月13日から

◆◆◆ : 2012年10月1日から

12

13

14

15

16

- 1 <第 23 回器具・容器包装専門調査会 専門参考人>
- 2 六鹿 元雄
- 3

## 要約

1

2

3 器具・容器包装の規格基準の改正に係る物質として、フタル酸ジブチル(DBP) (CAS  
4 No. 84-74-2) の食品健康影響評価を実施した。

1 I. 評価要請の経緯

2 フタル酸ジブチル (DBP) は、フタル酸エステル的一种であり、フタル酸エステル  
3 はポリ塩化ビニル (PVC) を主成分とするプラスチックの可塑剤として汎用される化  
4 学物質である。今回、フタル酸ビス (2-エチルヘキシル) (DEHP)、フタル酸ジイ  
5 ソノニル (DINP)、DBP、フタル酸ジイソデシル (DIDP)、フタル酸ジオクチル (DNOP)  
6 及びフタル酸ベンジルブチル (BBP) について、食品衛生法における食品用器具・容  
7 器包装の規格基準の改正に係る意見がとりまとめられたことから、これら 6 種類につ  
8 いて食品健康影響評価が要請された。

9

10

11 II. 評価対象物質の概要

12 可塑剤に使用されるフタル酸エステルは、分子レベルの「潤滑剤」としてプラスチ  
13 ックに添加され、プラスチックに柔軟性と成型加工性を与える。その役割のため、フ  
14 タル酸エステルはプラスチックと化学的に結合しないままにしておく必要がある。フ  
15 タル酸エステルはプラスチックから移行や滲出することが可能なため、これらを含む  
16 する製品の使用によりヒトが暴露するおそれがある (NICNAS 2009)。

17

18 1. 名称・分子式・分子量・構造式

一般名： フタル酸ジブチル

IUPAC： <和名> フタル酸ジブチル

<英名> Dibutyl Phthalate

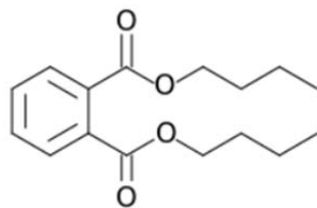
別名： フタル酸ジ(n-ブチル)、Di-n-Butyl Phthalate、DBP、  
1,2-Benzenedicarboxylic acid dibutyl ester

CAS No.： 84-74-2

分子式：  $C_{16}H_{22}O_4$

分子量： 278.3

構造式\*：



19 (国際化学物質安全性カード (ICSC) 日本語版 2002 より抜粋、\*米国国立医学図書館有害物質デー  
20 タバンク (US NML HSDB) 2011 より改変)

21

22

23 2. 物理化学的特性

物理的性状：特徴的な臭気のある、無色から黄色の粘ちゅう液体

融点： -35 °C、-69 °C\*

沸点： 340 °C

引火点： 157 °C (c.c.)

蒸気圧： < 0.01 kPa (20 °C)

比重 (水=1) : 1.05

水への溶解度 : 0.001 g/100 mL (25 °C)

オクタノール/水分配係数 : log Pow=4.72

生分解性 : 濃縮性が無い又は低い (化学物質審査規制法) \*\*

(ICSC 日本語版 2002、\*EU RAR 2004、\*\*通商産業省 1975)

### 3. 国内製造量・輸出入量

DBP の 2008～2012 年の 5 年間の国内生産量、輸入量等を表 II-1 に示す。輸出入量は DBP 単独での貿易統計データがないため不明である。

なお、改正前の化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律 (化審法) に基づき、2009 年度に第二種監視化学物質として届出された DBP の製造・輸入数量の合計数量は 1,733 トンであり (経済産業省 2010)、改正化審法に基づき一般物質として届出された製造・輸入数量の合計数量は、2010 年度に 1,000 トン未満、2011 年度では 1,000 トンであった (経済産業省 2012、2013)。

表 II-1 DBP の国内生産量・輸入量等 (2008～2012 年) 単位 (数量 : トン)

	2008 年	2009 年	2010 年	2011 年	2012 年
国内生産量	1,971	1,216	1,403	1,264*	1,231*
輸入量**	514	491	651	479	242
国内出荷量	2,521	1,583	1,757	1,531*	1,453*

(可塑剤工業会 2011、\*2013、\*\*財務省 貿易統計)

### 4. 用途

DBP はポリ塩化ビニル、ポリスチレン、アクリル系樹脂との間に良好な相溶性があるため、これらプラスチックの可塑剤として用いられる。そのほかラッカー、接着剤、レザー、印刷インキ、セロハン、染料、殺虫剤の製造、織物用潤滑剤としても用いられている (化学工業日報社 2012)。DBP は、1999 年度には約 7 割が塗料、顔料、接着剤に使われていた (CERI・NITE 2005)。

### 5. 各国規制等

#### (1) 食品用の器具・容器包装に関する規制

##### ① 国内規制

DBP については食品衛生法において、器具又は容器包装の規格又は基準は設定されていないため、これに基づく制限等はない (厚生省告示 第 370 号)。

##### ② 米国



1 連邦規則集第 21 卷（カッコ内に該当セクションを示す）における間接食品添加  
2 物として、DBP は接着剤（§ 175.105）及びコーティング（§ 175.300）の成分、  
3 水性・脂肪性食品用の紙及び板紙の成分（§ 176.170、§ 176.180）及びセロファ  
4 ンへの使用（§ 177.1200）、架橋ポリエステルへの使用（§ 177.2420）、ゴム製品  
5 への使用（§ 177.2600）が、一部条件付ではあるが、認められている（FDA 2012）。

6 また、消費者製品安全性改善法 2008（Consumer Product Safety Improvement  
7 Act of 2008：CPSIA 2008）の §.108 に基づくフタル酸エステル類規制により、3  
8 歳以下の乳幼児の食事を容易にするための子ども用ケア用品に、DEHP、DBP、  
9 BBP、DINP、DIDP 又は DNOP が、いずれも 0.1%を超えて含まれてはならない  
10 とされている（DINP、DIDP 及び DNOP は暫定禁止措置）。対象製品例として、  
11 乳幼児用ボトル、シッピーカップが挙げられている（CPSC 2011）。

### 12 13 ③ 欧州連合（EU）

14 委員会規則（EU）No 10/2011 において、食品接触用途のプラスチック材料又は製品  
15 について、以下の条件で DBP を認めている（EC 2011）。

16 Specific Migration Limit（SML、特定移行限度値）：0.3 mg/kg

17 SML（T）（グループ制限：group restriction）：60 mg/kg（DBP を含む 20 種の  
18 物質の合計として）

19 Restrictions and specifications（制限事項及び規格）：次の用途に限る

20 a) 非脂肪性食品に繰り返し使用する材料又は製品への可塑剤

21 b) ポリオレフィン類の加工助剤として、最終製品中 0.05%以下

### 22 23 （2）その他

24 国内 水質基準 要検討項目 目標値（mg/L）：0.2（暫定）  
25  
26

## 27 Ⅲ. 安全性に係る知見の概要

28 EU リスク評価書（EU RAR）、米国毒性物質・疾病登録機関（ATSDR）の毒性学  
29 的プロファイル、欧州食品安全機関（EFSA）の意見書、米国国家毒性プログラム・  
30 ヒト生殖リスク評価センター（NTP-CERHR）のモノグラフ、欧州化学物質庁の報告  
31 書（ECHA）、米国消費者製品安全委員会（CPSC）のレビュー、WHO/UNEP の報  
32 告書等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した（EU RAR 2003、ATSDR  
33 2001、EFSA 2005、NTP-CERHR 2000、ECHA 2010、2012、CPSC 2010、WHO/  
34 UNEP 2013）

### 35 36 1. 体内動態

#### 37 （1）吸収

38 ラット及びハムスターに <sup>14</sup>C で標識した DBP（<sup>14</sup>C-DBP）を 0.06～2.3 g/kg 体重  
39 を単回経口投与した試験が実施されている。DBP は消化管から容易に吸収され、投  
40 与量の 63～90%以上が 48 時間以内に尿中に排泄された（Foster et al. 1983、Tanaka

1 et al. 1978, Williams and Blanchfield 1975)。

2 ヒトにおいても DBP は消化管から吸収される。芳香環水素を重水素で置換した  
3 D<sub>4</sub>-DBP 60 µg/kg 体重を健常男性 1 名へ単回投与したところ、投与後 48 時間までに、  
4 投与量の 92.5% が尿中排泄された (Koch et al. 2012)。また、1 群 8 名の健常人に、  
5 <sup>13</sup>C-DBP (255 又は 510 µg/人) を単回投与した試験では、投与後 24 時間の尿中に、  
6 代謝物であるフタル酸モノブチル (MBP) が、低用量及び高用量投与群それぞれ平  
7 均で、投与量の 64 及び 73% が排泄された (Anderson et al. 2001)。

8 経皮吸収について、<sup>14</sup>C-DBP のエタノール溶液を Fisher 344 (F344) ラットの剃毛  
9 した皮膚に塗布 (157 µmol/kg) し、プラスチックキャップで覆って 7 日間暴露した  
10 試験が実施された。試験期間内 (7 日間) に尿中に投与量の約 60% が、糞中へは約  
11 12% が排泄された (Elsisi et al. 1989)。in vitro 試験では、ヒトの皮膚の吸収速度 (無  
12 希釈の DBP の場合 2.40 µg/cm<sup>2</sup>/hr) はラットの皮膚 (93.35 µg/cm<sup>2</sup>/hr) に比べ遅か  
13 った (Scott et al. 1989)。

## 14 (2) 分布

### 15 ① 全身への分布、蓄積性

16 雄の Wistar ラットに、コーン油に溶解した 0.27 又は 2.31 g/kg 体重の <sup>14</sup>C-DBP  
17 を単回経口投与した試験では、組織・臓器 (血液、脾臓、肝臓、腎臓、脂肪、筋肉、  
18 肺、精巣) への分布は両投与群ともそれぞれ類似していた。投与 4 時間後の放射活  
19 性は、低用量投与群の腎臓で最も高く (投与放射活性の 0.66%)、脳で最も低かつ  
20 った (0.03%)。高用量投与群では投与後 24 時間まで、投与放射活性の 0.4% が血中  
21 に検出された<sup>1</sup>。投与 48 時間後では、両投与群とも血中及び組織中に痕跡量 (0.01%  
22 未満) しか検出されず、残存はほとんど認められなかった (Williams and  
23 Blanchfield 1975)。ジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解した <sup>14</sup>C-DBP 60 mg/kg  
24 体重をラットに単回経口投与した試験では、投与 24 時間後に脳、心臓、肺、脾臓、  
25 辜丸、前立腺及び胸腺には放射活性の残存はみられず、検出された放射活性は、肝  
26 臓に 0.06%、腎臓に 0.02%、筋肉に 0.30%、脂肪組織に 0.70%、腸に 1.53%、胃  
27 に 0.01% 及び血液中に 0.02% であった。著者らはこの結果から、組織特異的な残  
28 存はないと結論付けている (Tanaka et al. 1978)。

29  
30 雄の Wistar ラット (8 匹/群) に 4、8 及び 12 週間にわたり DBP を混餌 (DBP 0.1%  
31 含有) 投与した。4 週間投与群のうち、4 匹には <sup>14</sup>C-DBP を投与し、残りの 4 匹及  
32 び 8、12 週間投与群には、試験終了前の 24 時間まで非標識 DBP を投与し、最終  
33 24 時間のみ <sup>14</sup>C-DBP を投与した。投与終了後、器官・組織 (脾臓、腎臓、脂肪組  
34 織、精巣、骨格筋、心臓、肺、脳) が摘出された。4 週間投与群では、脾臓、腎臓、  
35 脂肪及び精巣における放射活性は、<sup>14</sup>C-DBP の継続及び最終 24 時間投与群いづれ  
36 もそれぞれ同レベル (例えば腎臓では 195~231 cpm/g、本測定条件において 20  
37

<sup>1</sup> 低用量投与群でも投与 8 時間後まで投与放射活性の 0.4% が血中に検出されているが、24 時間時点  
でのデータが欠けている。

1 cpm/g は DBP 1  $\mu\text{g/g}$  に相当) を示し、他の組織では痕跡量であった。また、12 週  
2 間投与群の組織のガスクロマトグラフ及び放射活性 (1.4 cpm/g は DBP 1  $\mu\text{g/g}$  相当)  
3 測定では、DBP は脾臓及び心臓で 0.5 及び < 1.0  $\mu\text{g/g}$ 、代謝物である MBP は脾臓  
4 で 0.6 及び 1.8  $\mu\text{g/g}$ 、腎臓で 6.9 及び 8.0  $\mu\text{g/g}$  又、脂肪で 2.2 及び 3.9  $\mu\text{g/g}$  検出さ  
5 れた。著者らは、これらは最終 24 時間の DBP 摂取によるもので、いずれの組織に  
6 も実質的な蓄積は認められないとしている (Williams and Blanchfield 1975)。  
7

8 1 名の健常男性における検討では、D<sub>4</sub>-DBP 60  $\mu\text{g/kg}$  体重を単回経口投与し、  
9 血清中の代謝物を投与後 24 時間以内に、投与量の 92.24% が排泄され、いずれの  
10 時点でも MBP (83.98% 排泄) 及びフタル酸モノ (3-ヒドロキシブチル) (3OH-MBP、  
11 6.91% 排泄) が検出され、MBP (血漿中最大値 169  $\mu\text{g/L}$ ) の方が 3OH-MBP (13.5  
12  $\mu\text{g/L}$ ) よりはるかに多かった。また、投与後 130 分からフタル酸モノ (3-カルボキ  
13 シプロピル) (MCPP) がわずかに検出された。いずれの代謝物も尿中における T<sub>max</sub>  
14 は 3.75 時間であった。そのほか、唾液中には MBP のみ分泌が認められ、投与 30  
15 分後 (初回測定時) に最大値 670  $\mu\text{g/L}$  を示し、7 時間後には約 1  $\mu\text{g/L}$  まで減少し  
16 た。なお、本試験では DBP は測定対象とされていない (Koch et al. 2012)。  
17

18 また、Tomita ら (1977) は、主としてプラスチック包装された日本の市販食品  
19 55 検体中 53 検体から最大 9.93 ppm の DBP を検出し、脂肪性食品 4 検体、非脂  
20 肪性食品 12 検体が 1.0 ppm を超過することを認めた。さらに食品摂取後 2 時間の  
21 13 名における DBP の平均血中濃度は 0.10 ppm であり、一方、食品摂取前の 9 名  
22 の平均血中濃度は 0.02 ppm であったと報告している (Tomita et al. 1977)。  
23

24 暴露源は明確ではないが、精液中にも DBP が確認されており (Pant et al. 2008,  
25 2011)、インド都市部の不妊傾向の男性 112 名及び不妊症ではない男性 60 名では、  
26 それぞれ平均 1.65 及び 0.63  $\mu\text{g/mL}$  の DBP が検出された (Pant et al. 2008)。同  
27 様にデンマーク及びフィンランドのコホートでは、全母乳検体 (n=130) から MBP  
28 が検出され、中央値は 9.6  $\mu\text{g/L}$  (範囲 0.6~10,900  $\mu\text{g/L}$ ) であった (Main et al. 2006)。  
29 また、日本人の母乳 11 検体の全てから MBP が検出され、中央値 26.0  $\mu\text{g/L}$  (範囲  
30 1.8~156  $\mu\text{g/L}$ ) であった。母乳中の濃度はその母体血清中 (n=12) の MBP 濃度  
31 (中央値 13.9  $\mu\text{g/L}$ 、範囲 3.6~22.9  $\mu\text{g/L}$ ) と比較して高濃度であり、同時に測定  
32 された他のフタル酸モノエステルにも同様の傾向が認められている (牧野 2007、  
33 高取ら 2007)。  
34

## 35 ②胎盤通過

36 妊娠 Sprague-Dawley (SD) ラットに 500 又は 1,500 mg/kg 体重の <sup>14</sup>C-DBP  
37 を妊娠 14 日目 (GD14) に単回経口投与した胎盤通過試験が行われた。母動物及び  
38 胚の組織が 0.5~48 時間の間に採取された。胚組織の放射活性は投与放射活性の  
39 0.12~0.15% 未満であった。胎盤中及び胚中の放射活性は母体血漿中の 1/3 以下で  
40 あった。放射活性の蓄積は母体組織、胚組織ともに認められなかった。未変化の  
DBP とその代謝物である MBP 及び MBP-グルクロン酸抱合体は速やかに胚組織へ  
と移行した。母体血漿、胎盤及び胚から回収された放射活性の大部分は、MBP に

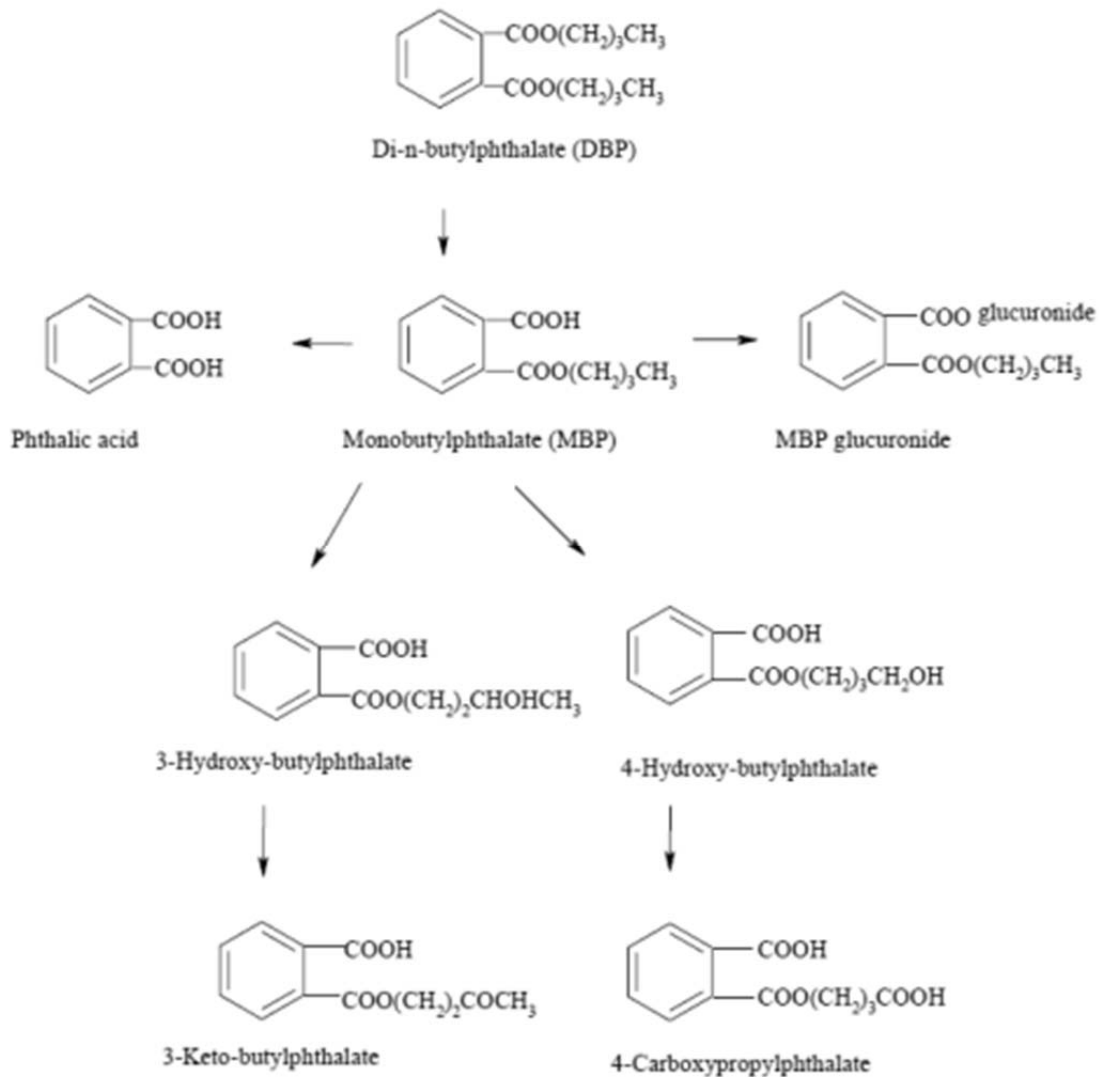
1 よるものであった。DBP は少量（投与放射活性の 1%未満）しか検出されなかった  
2 (Saillenfait et al. 1998)。

3 妊娠 SD ラットに GD12 から 19 にかけて DBP（50、100 又は 500 mg/kg 体重/  
4 日）を反復強制経口投与した試験では、最終投与から 0.25～48 時間の血漿（母、  
5 胎児）、胎盤、羊水中の分布が調べられた。投与群の血漿中 MBP 濃度の  $C_{max}$  は、  
6 それぞれ低用量から、母体で 169、502 及び 959 mg/L、胎児で 48、142 及び 386 mg/L  
7 であった。母体及び胎児血漿中の MBP 濃度には非線形の増加がみられた。また、  
8 胎児血漿中の MBP 濃度推移は母体血漿中の MBP 濃度推移と類似していた（ $T_{max}$   
9 は母体で 0.75～2 時間、胎児で 1～4 時間、血中半減期は母体で 3.0～4.5 時間、胎  
10 児で 4.8～5.9 時間）が、胎児血漿中における MBP-グルクロン酸抱合体の出現と消  
11 失は、母体血漿と比較して遅延した（ $T_{max}$  は母体で 1～4 時間、胎児で 4～12 時間、  
12 血中半減期は母体で 2.4～3.5 時間、胎児で 3.7～8.2 時間）。母体及び胎児の体内に  
13 MBP 及び MBP-グルクロン酸抱合体の蓄積性はみられず、羊水中の MBP-グルク  
14 ロン酸抱合体以外のすべての代謝物は、24 時間後には検出できない濃度まで低下  
15 した。羊水中には、MBP-グルクロン酸抱合体が母体血漿中濃度と同程度かそれ以  
16 上の濃度で存在した（Clewell et al. 2009）。

17 また、Struve らは妊娠 CD ラットへ、GD12 から 19 にかけて DBP を混餌投与  
18 （100 又は 500 mg/kg 体重/日；実測摂取量 112 又は 582 mg/kg 体重/日）し、投  
19 与終了後 4 又は 24 時間の MBP 及び MBP-グルクロン酸抱合体の分布を調べた。  
20 いずれの血漿中濃度も母体、胎児ともに高用量投与群の方が高く、また用量の 5 倍  
21 の差異に対し、MBP 濃度の差異は 8～100 倍高かった。著者らは、このことは MBP  
22 の血漿における動態が非線形であるとする Clewell ら（2009）の仮説に合致すると  
23 述べている。また、母動物の尿及び羊水中では、MBP、MBP-グルクロン酸抱合体  
24 いずれの濃度差も、5 倍の用量差に近かった。また 24 時間後の MBP 濃度を 4 時  
25 間後の濃度と比較すると、母体血漿中では、0.05%未満に減少していたのに対し、  
26 羊水中及び胎児血漿中では 30～60%が残存していた（Struve et al. 2009）。

### 27 28 (3) 代謝

29 ラットへの DBP の経口投与試験では、尿中に MBP とともに、MBP のグルクロ  
30 ン酸抱合体、MBP の種々の  $\omega$ - 及び  $\omega$ -1-酸化生成物（より極性の高いケトン及び  
31 カルボン酸）並びに少量の遊離フタル酸が検出されていることから（Albro and  
32 Moore 1974、Foster et al. 1983、Tanaka et al. 1978、Williams and Blanchfield  
33 1975）、EU は DBP の代謝スキームを図のように推定している（EU RAR 2004）。



1  
2 図 DBP の代謝スキーム (EU RAR 2004)

3 (Albro and Moore 1974、Foster et al. 1982、Tanaka et al. 1978 から作成)

4  
5 ①モノエステル体への加水分解及び酸化

6 ラットに  $^{14}\text{C}$ -DBP 0.27 又は 2.31 g/kg 体重を単回経口投与した試験では、尿中  
7 への排泄は速く、48 時間後にそれぞれ 92% 又は 83% が排泄され、尿中には MBP  
8 が 88%、3OH-MBP が 8%、フタル酸モノ (4-ヒドロキシブチル) (4OH-MBP)  
9 が 2% 及びフタル酸が 2% の割合で検出された (Williams and Blanchfield 1975)。  
10 ここではグルクロン酸抱合体の検討はしていない。また牛では、第一胃内投与 (約  
11 70mg/kg 体重) すると、胆汁、血漿、尿及び糞中に主として MBP のほか、その水  
12 酸化体 (MHBP) 及びフタル酸モノエチル (MEP) と MBP-グルクロン酸抱合体  
13 がみられ、肝細胞に 10  $\mu\text{M}$  DBP を 20 時間暴露した場合には培養上清中に MBP  
14 (60%) と MEP (28%) とともに、MHBP (6%) と MBP-グルクロン酸抱合体 (6%)  
15 が検出された (Coldham et al. 1998)。

16 ヒトにおいては、D<sub>4</sub>-DBP 60  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重を男性健常者 1 名へ単回経口投与した試  
17 験では、投与後 24 時間で投与量のほとんど (92.2%) が尿中排泄され、内訳は MBP

1 が投与量に対して 84%、3OH-MBP が 7%弱、その他の酸化代謝物 3 種（フタル  
2 酸モノ（2-ヒドロキシブチル）（2OH-MBP）、4OH-MBP 及び MCPP）はそれぞれ  
3 1%未満であった（Koch et al. 2012）。また、<sup>13</sup>C-DBP を 255 又は 510 µg/人で単  
4 回経口投与した試験でも投与量の 64 又は 73%の MBP が排泄された（Anderson et  
5 al. 2001）。いずれにおいても、MBP-グルクロン酸抱合体への代謝の検討はしてい  
6 ない。

## 7 8 [参考]

9 *in vitro* 試験では、ラット肝ミクロソーム画分による DBP の MBP への非常に速  
10 やかな加水分解が確認されている。肝ミクロソーム画分のフタル酸ジエステル加水  
11 分解酵素の活性に種差が認められ、活性はヒヒ>ラット>フェレットの順であった  
12 （Lake et al. 1977）。また、ヒト肝臓ミクロソーム画分でも DBP から MBP への  
13 加水分解が確認されており（S<sub>50</sub>: 99.7 µM、CL<sub>max</sub>: 85.6 µL/min/mg protein）、  
14 CL<sub>max</sub> は BBP から MBzP への加水分解の約 0.9 倍で、DEHP から MEHP への  
15 約 3 倍であった（Hanioka et al. 2012）。ラット腎ホモジネートでも DBP の MBP  
16 への加水分解が確認されている（Kaneshima et al. 1978）。また、ラット、ヒヒ、  
17 フェレット及びハムスターの小腸粘膜細胞ホモジネート、さらにヒトの小腸ホモジ  
18 ネートにも DBP の MBP への加水分解酵素活性があった（Lake et al. 1977、Foster  
19 et al. 1983）。ラットの消化管内容物による DBP の MBP への加水分解速度は、小  
20 腸内容物が最も速く、盲腸では格段に遅く、胃では無視できた（Rowland et al.  
21 1977）。

22 ラットの反転小腸を用いた *in vitro* 試験では、腸粘膜を通過した DBP のうち、  
23 未変化の DBP はわずかに 4.5%であり、95.5%は漿膜灌流液に達する前の粘膜上皮  
24 中で加水分解された MBP であった。有機リン剤を用いてエステラーゼ活性を阻害  
25 すると、MBP へ加水分解される DBP 量は減少し、DBP では吸収量が有意に減少  
26 した。一方、MBP は DBP より吸収量が高く、エステラーゼ阻害による影響を受け  
27 なかった（White et al. 1980）。

28 上記のいずれの報告においても、グルクロン酸抱合代謝については、検討してい  
29 ない。

## 30 31 ②グルクロン酸抱合

32 フタル酸モノエステル類のフタル酸残基である遊離カルボン酸は、グルクロン酸  
33 抱合を受ける。反応はウリジン 5'-二リン酸グルクロン酸トランスフェラーゼによ  
34 り触媒される（Silva et al. 2003）。

35 また、NICNAS（2008）によると、Kremer ら（2005）は GD19 の SD ラット  
36 へ MBP（10~50 mg/kg 体重）を静脈内投与したところ、MBP は 5 分以内にグル  
37 クロン酸抱合体に代謝され、MBP と MBP-グルクロン酸抱合体は、24 時間以内に  
38 母体と胎児の血漿から消失したと報告している（NICNAS 2008）。

39 MBP 及びそのグルクロン酸抱合体の排泄に関して種差が認められており、非抱  
40 合体に対する MBP のグルクロン酸抱合体の比は、ラットを 1 とした場合、モルモ

1 ットで 1.5、ハムスターで 2.3 と報告されている (Tanaka et al. 1978)。また、DBP  
2 2 g/kg 体重で経口投与 24 時間後のラット及びハムスターの尿中には、MBP のグル  
3 クロン酸抱合体がそれぞれ投与量の 37.6%及び 52.5%、非抱合体が 14.4%及び  
4 3.5%検出されたという報告もある (Foster et al. 1983)。また DBP を投与された  
5 牛においても MBP のグルクロン酸抱合体が血漿や胆汁中に検出されている  
6 (Coldham et al. 1998)。

7 ヒトでは、米国国民健康栄養調査 (NHANES 1999~2000) における尿サンプル  
8 328 検体について、 $\beta$ -グルクロニダーゼ処理の有無により、総 MBP と非抱合体の  
9 MBP を区別して分析したところ、283 検体から総 MBP (幾何平均 28.95ng/mL)  
10 が検出された。そのうち非抱合体の占める割合が 5%未満の検体が半分で、10%未  
11 満の検体は 3/4 であり、幾何平均は 5.60%であった (Silva et al. 2003)。

### 12 13 ③ ブタノール (DBP の加水分解物) の代謝

14 NTP-CERHR によると、Di Carlo (1990) は DBP の代謝物であるブタノール  
15 は、第一級アルコールであり、アルコール脱水素酵素及びアルデヒド脱水素酵素に  
16 より、容易に酪酸 (n-ブタン酸) に酸化される。酪酸は酸化的経路による代謝によ  
17 って、中間的代謝経路におけるアセチル-CoA に変換され、毒性学的な重要性を伴  
18 わないとしている (NTP-CERHR 2003)。

## 19 20 (4) 排泄

### 21 ① 尿中排泄

22 ラット、ハムスターにおいて、DBP は経口投与後に急速に吸収され、最大 90%  
23 以上が 24~48 時間以内に尿中に排泄される (Foster et al. 1983、Tanaka et al.  
24 1978、Williams and Blanchfield 1975)。糞中排泄は 1.0~8.2%であった (Tanaka  
25 et al. 1978)。

26 ヒトにおいては、1 群 8 名に  $^{13}\text{C}$ -DBP を 255 又は 510  $\mu\text{g}$ /人で単回経口投与する  
27 と、投与後 24 時間の尿中に投与量の平均 64%又は平均 73%が排泄される  
28 (Anderson et al. 2001)。また、 $\text{D}_4$ -DBP 60  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重を健常男性 1 名へ単回経口  
29 投与し、代謝物の尿中排泄を投与後 48 時間まで観察した試験では、投与後 24 時間  
30 までに投与量の 92.2%が尿中排泄され、2 日目の排泄は 1%未満であった (合計  
31 92.5%)。全代謝物 (MBP 及びその酸化代謝物 4 種) の尿中排泄濃度は投与後 3.75  
32 時間に最高となり、その後減少した。排泄半減期は MBP が 2.6 時間、3OH-MBP  
33 が 2.9 時間で、MCPD は 6.9 時間であった (Koch et al. 2012)。

### 34 35 ② 胆汁中排泄

36 胆管カニューレが挿入された雄ラットに、50%エタノールに溶解した 500 mg/kg  
37 体重の  $^{14}\text{C}$ -DBP を単回経口投与すると、投与後 6 時間にわたり採取された胆汁中  
38 に、投与量の 4.5%が回収された (Kaneshima et al. 1978)。また、胆管カニュー  
39 レが挿入された 2 匹の雄ラットに 60 mg/kg 体重の  $^{14}\text{C}$ -DBP を単回経口投与した試  
40 験では、投与後 3 日間、胆汁が採取された。胆汁への排泄量は投与量に対し、1 日

1 目は2匹のラットでそれぞれ27.6及び52.8%、2日目は4.5及び3.8%であった。  
2 3日間の合計で32.2及び56.7%であった。胆汁中からは、MBP及び未変化のDBP  
3 が比率1:1でみられた(Tanaka et al. 1978)。

#### 4 5 (5) 生理学的薬物動態学モデル

6 ラットにおけるDBP及びMBPの組織分布について、Keysらにより生理学的  
7 薬物動態学(physiologically-based pharmacokinetic: PBPk)モデルが開発され  
8 ている。このモデルは、組織へのMBPの取り込みに関して、かん流制限  
9 (perfusion-limited)とpHトラップ(pH trapping)組み合わせたメカニズムを  
10 考慮したものである(Key et al. 2000)。げっ歯類のデータから、リスク評価のため  
11 に標的組織での推定値を得ることが念頭に置かれている(NTP-CERHR 2003)。胎  
12 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。

#### 13 14 (6) 体内動態のまとめ

15 経口投与されたDBPは速やかに吸収され、排泄される。ラット、ハムスター及  
16 びヒトでは、投与後24~48時間以内に63~90%以上が尿に排泄された。実験動物  
17 では大部分のDBPは小腸で吸収される前にMBPと対応するアルコール(n-ブタ  
18 ノール)に加水分解されると考えられる。加水分解は肝臓や腎臓でも起こりうる。  
19 組織における有意な蓄積は、経口暴露した実験動物ではみられなかった。経口投与  
20 した実験動物の尿中には、代謝物であるMBPとともに、MBPのグルクロン酸抱  
21 合体、MBPの種々の $\omega$ -及び $\omega$ -1-酸化生成物及び少量のフタル酸がみられた。MBP  
22 は排泄前にグルクロン酸抱合を受け、その排泄には種差が認められたが、ラット、  
23 ハムスター及びヒトとも、MBP(グルクロン酸抱合体を含む)が主排泄物であっ  
24 た。妊娠ラットにDBPを経口投与した試験で、DBP及びその代謝物であるMBP  
25 の胎盤透過性が明らかにされている。<sup>14</sup>C-DBPを投与した試験では、胚組織や胎盤  
26 の放射活性は母体血漿の1/3以下で胚組織の投与放射活性は投与放射活性の0.12  
27 ~0.15%未満であった。また、胎児血漿や羊水中にはMBPのグルクロン酸抱合体  
28 も認められた。ラットへの経口投与試験では胆汁中排泄が認められている。

## 29 30 31 2. 実験動物等における影響

## 32 33 34 3. ヒトにおける影響

## 35 36 37 IV. ヒトに対する暴露量の推定

38 フタル酸ジエステル類のヒトに対する暴露量の推定には、環境媒体のジエステル体  
39 分析値からの推計と、モノエステル体などの代謝物の尿中排泄からの摂取量推計の二  
40 つのアプローチが一般に用いられている。



## 1. 環境媒体からの暴露

### (1) 空気

#### ① 大気

環境庁が 2000 年春期に行った全国 20 地点における一般環境（工業地域、住居地域、郊外各 6 地点、東京、大阪各 1 地点）についての調査では、全ての地点で大気中に DBP が検出され、平均値は  $0.022 \mu\text{g}/\text{m}^3$ （範囲  $0.006\sim 0.063 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ）であった（環境庁 2000）。

#### ② 室内空気・戸外の空気

東京都による 2000 年度の調査では、夏期（2000 年 7～9 月）又は冬期（2000 年 12 月～2001 年 3 月）に、住宅（各期 22～21 戸）及びオフィスビルなど（各期 13～14 戸）の室内空気と戸外の空気（各期 17 測定点）が 24 時間にわたり採取された。

DBP は室内空気中に全ての測定で検出され、DBP 濃度の中央値（範囲）は、住宅については夏期で  $0.883 \mu\text{g}/\text{m}^3$ （ $0.0784\sim 7.22 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ）、冬期で  $0.213 \mu\text{g}/\text{m}^3$ （ $0.0779\sim 0.939 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ）、オフィスビルについては夏期で  $0.744 \mu\text{g}/\text{m}^3$ （ $0.282\sim 4.7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ）、冬期で  $0.536 \mu\text{g}/\text{m}^3$ （ $0.110\sim 4.11 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ）であった。DBP 濃度は住宅においては冬期に比べ夏期が有意に高かったが、オフィスビルにおいては有意な差はみられなかった。また、外気中については、夏期は全測定点、冬期は 5 地点（29.4%）で検出され、DBP 濃度の中央値（範囲）は、夏期では  $0.0798 \mu\text{g}/\text{m}^3$ （ $0.0469\sim 0.194 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ）、冬期では  $0.030 \mu\text{g}/\text{m}^3$  未満（ $0.030$  未満～ $0.0402 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ）であり、冬期に比べて夏期の濃度が有意に高かった。外気と比べると、夏期、冬期ともに室内空気の方が有意に DBP 濃度が高かった（斉藤ら 2002）。

同時期の東京都の別の調査では、春期（2000 年 4～5 月）の 6 世帯、秋期（2000 年 10～12 月）の 21 世帯の住宅の空気が 3 日間にわたり採取された。DBP の検出濃度は平均  $0.75\pm\text{SD } 1.17 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、中央値  $0.39 \mu\text{g}/\text{m}^3$ （範囲  $0.01\sim 6.18 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ）であった（Otake et al. 2004）。

また、全国の 95 世帯について 2001 年 8～9 月に行われた調査では、各戸の居間、寝室の空気から DBP が  $0.026\sim 5.7 \mu\text{g}/\text{m}^3$  の範囲で検出され、戸外の空気からの DBP の検出範囲は  $0.016\sim 1.4 \mu\text{g}/\text{m}^3$  であった（環境省 2002）。

2006 年 10 月から 2007 年 1 月にかけて札幌で行われた室内気質中の有害物質暴露と住居者のシックハウス症候群との関連についての調査では、DBP は全ての室内空気試料（ $n=40$ ）で検出され（検出下限  $0.0136 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ）、検出濃度の中央値は  $0.200 \mu\text{g}/\text{m}^3$ （範囲  $0.0796\sim 0.740 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ）であった。なお、本調査では、室内空気はガス状物と粒子状物との分離は行われず両者の合計で採取されている（Kanazawa et al. 2010）。

神野（2010）は、2009 年（季節不明）の関東近郊の一般家庭 24 軒について、寝室及び居間 48 室の室内空気を粒子状物質とガス状物質とに分別して 8 時間にわ

1 たって採取し、室内環境におけるフタル酸ジエステル類の汚染状況を調査している。  
 2 DBP の検出濃度は、ガス状物で中央値が 0.10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、最大値は 0.61  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  であり、  
 3 粒子状物で中央値が 0.31  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、最大値は 0.99  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  であった。各世帯の居間と  
 4 寝室の濃度の平均値（ガス状と粒子状を加算した値）の 95%タイル値は 1.2  $\mu\text{g}/\text{m}^3$   
 5 であった（神野 2010）。

## 7 (2) 飲料水

8 全国の水道事業者及び水道用水供給事業者が 2006 年度～2011 年度に実施した要  
 9 検討項目の水質検査結果（原水及び浄水）が収集、集計されている。DBP の検出  
 10 状況を表 IV-1 に示す。検出状況をみると、各年度の検出率は原水で 7%以下、浄水  
 11 で 5%以下であった。原水における最高値は 0.01mg/mL で、浄水における最高値  
 12 は 0.03 mg/L であったが、この 1 地点を除き要検討項目目標値 0.2 mg/L(暫定)の  
 13 10%を超過する地点はなかった（厚生労働省 2013）。

14  
 15 表 IV-1 フタル酸ジ（n-ブチル）の原水及び浄水での検出状況（2006 年度～2011 年度）

年度	測定地点数		0.02 mg/L*を超過した地点（検出率**）		定量下限値以上、0.02 mg/L*以下の地点（検出率**）		各年度の最大値（mg/L）	
	原水	浄水	原水	浄水	原水	浄水	原水	浄水
2006	11	14	0	0	0	0	ND	ND
2007	156	229	0	0	3 (1.9%)	3 (1.3%)	0.00042	0.00172
2008	172	202	0	1 (0.5%)	7 (4.1%)	5 (2.5%)	0.006	0.03
2009	128	185	0	0	5 (3.9%)	6 (3.2%)	0.013	0.0012
2010	135	167	0	0	5 (3.7%)	5 (3.0%)	0.01	0.02
2011	122	157	0	0	8 (6.6%)	7 (4.5%)	0.009	0.001

16 \* 要検討項目目標値 0.2 mg/L(暫定)の 10%

17 \*\* 測定地点数に対する割合

18 (厚生労働省 2013 を一部抜粋、加工)

## 20 (3) ハウスダスト

21 2006 年 10 月から 2007 年 1 月にかけて札幌で行われた室内気質中の有害物質暴露  
 22 と住居者のシックハウス症候群との関連についての調査では、ハウスダストは床全面  
 23 及び棚上部（ドア、額縁等を含む）から採取された。DBP は棚試料の全て及び床試  
 24 料の 97.6%（n=41）に検出され（検出下限 0.0035  $\mu\text{g}/\text{mg}$ ）、検出濃度の中央値（範  
 25 囲）は棚試料、床試料それぞれ 0.0223  $\mu\text{g}/\text{mg}$ （0.0051～0.549  $\mu\text{g}/\text{mg}$ ）及び 0.0198  
 26  $\mu\text{g}/\text{mg}$ （0.0018～1.476  $\mu\text{g}/\text{mg}$ ）であった（Kanazawa et al. 2010）。

27 また、神野（2010）は、2009 年度に関東近郊の一般家庭 24 軒の居間及び寝室の  
 28 床・棚のハウスダストについて調査を行った。ハウスダストから検出された DBP 濃  
 29 度は平均 0.023  $\mu\text{g}/\text{mg}$ 、中央値 0.014  $\mu\text{g}/\text{mg}$ （範囲 0.0041～0.12  $\mu\text{g}/\text{mg}$ ）であった。  
 30 なお各世帯の 95%タイル値は 0.1  $\mu\text{g}/\text{mg}$  であった（神野 2010）。

1  
2 (4) 食物

3 ① 食品中からの DBP の検出実態

4 食品中からの DBP の検出実態に関しては、主に加工食品、包装食品、乳幼児用  
5 食品についての調査が行われている。

6 外海 (2001) は、愛知県、新潟県、大阪府、兵庫県、滋賀県内の小売店で、2000  
7 年 11 月～2001 年 2 月に購入した市販食品 171 検体について、3 分析機関により  
8 分担して分析を行っている。DBP の結果を表 IV-2 に示す。DBP が比較的高い  
9 濃度で検出されたのは植物油 (ND～2,400 µg/kg) 及びワイン (tr～659 µg/kg)  
10 であったが、汚染源は特定されていない (外海 2001)。

11 外海 (2001) の調査とほぼ同時期の、環境省による調査結果を表 IV-2 に示す。  
12 2001 年 8～9 月の東京地区小売店で購入したインスタント食品、離乳食、粉ミルク  
13 計 36 件が調査された。インスタント食品及びフリーズドライの離乳食は製品表  
14 示の方法に従って簡単な調理を行ったもの、粉ミルクは製品表示の方法に従ってほ  
15 乳瓶で調製したものを試験試料としている。DBP はインスタント食品中 5/16 検  
16 体に検出され、最大検出濃度は 170 µg/kg であった (環境省 2001)。

17  
18 乳児用の食品に関してまとめると、外海 (2001) は、粉ミルク (調製粉乳) から、  
19 製品中濃度として 13～248 µg/kg の範囲で DBP を検出し、製品表示に従った月  
20 齢の最も低い対象児における一日当たりの飲用量及び新生児の標準体重 (3.1kg、  
21 ただしフォローアップミルクは 9 か月児 8.6 kg) に基づき DBP 摂取量を 0.33～  
22 7.12 µg/kg 体重/日の範囲と推定している (外海 2001)。環境省 (2001) の調査で  
23 は、調整済み粉ミルクから 1 検体から、DBP が 30 µg/kg で検出された (表 IV-2  
24 参照)。

25 市販の離乳食 (レトルト及びフリーズドライ) については、外海 (2001) の報告  
26 では、DBP は tr～66 µg/kg の範囲で検出され、食事量と体重から一食当たりの換  
27 算では最大摂取量は 0.18 µg/kg 体重と推定されている。環境省の調査では、離乳  
28 食 16 検体からは DBP は検出されなかった (環境省 2001) (表 IV-2 参照)。

29  
30 表 IV-2 市販食品の DBP 検出実態 (2000 年 11 月～2001 年 2 月 : 外海 2001、2001 年 8～9  
31 月 : 環境省 2001)

大分類 (検体数)	小分類	検出数	検体数	検出範囲 (µg/kg)	検出下限値 (µg/kg)	出典
飲料 (20)	日本酒*	3	8	ND～6	1.2, 7.8	外海 2001
	ワイン	3	3	tr～659	1.2	
	ビール*	1	6	ND～tr	65.8, 7.8	
	非アルコール飲料	0	3	ND	7.8	
油脂類 (17)	バター	0	3	ND	276.8	
	マーガリン	0	3	ND	276.8	
	ファットスプレッド	0	3	ND	276.8	

	植物油	3	8	ND~2400	51.2	
調味料 (9)	ケチャップ	3	3	10~61	7.8	
	ドレッシング	3	3	21~62	78.1	
	マヨネーズ	3	3	20~30	78.1	
乳製品 (9)	チーズ	0	3	ND	14.6	
	牛乳	0	3	ND	10.2	
	アイスクリーム	0	3	ND	20.4	
菓子類 (9)	ビスケット	2	3	ND~70	14.6	
	チョコレート	1	3	ND~27	14.6	
	スナック菓子	0	3	ND	14.6	
パン・麺類 (11)	麺類	6	6	1~17	6.9	
	パン類	5	5	6~20	6.7	
魚肉・畜肉加工品 (16)	ハム・ソーセージ類	7	8	ND ~18	6.9	
	餃子、焼売類	8	8	2~16	6.7	
惣菜類 (23)	魚肉練製品、コロッケ・フライ、キムチ等	21	23	ND~48	6.7	
即席食品 (20)	レトルト食品*	2	14	ND~60	7.8, 98.6	
	フリーズドライ食品	3	3	33~79	78.1	
	カップ麺	2	3	ND~51	14.6	
ベビーフード (31)	レトルト離乳食*	5	23	ND~11	3.3, 7.8	
	フリーズドライ離乳食	3	3	15~66	78.1	
	乳児用おやつ	1	5	ND~tr	14.6	
粉ミルク (6)	粉ミルク (うち、フォローアップミルク 1 検体)	6	6	13~248	1.8	
インスタント食品** (16)	レトルトカレーライス (3)、冷凍天丼 (1)、インスタントラーメン (3)、カップうどん (3)、カップラーメン (3)、カップやきそば (3)	5	16	ND~170	25	環境省 2001
離乳食*** (16)	離乳初期用・中期用・後期用・完了期用 各 (4)	0	16	ND	25	
粉ミルク (4)	(表示に従い調製)	1	4	ND~30	25	

1 ND：不検出 tr：検出下限値以上、定量下限値未満

2 \* 分析を2機関で分担したため検出下限値が異なる。

3 \*\*表示に従い簡単に調理

4 \*\*\*フリーズドライ製品は表示に従い簡単に調理、瓶詰め及びレトルト製品はそのまま試料として供試

5

## 6 ② 食事調査

7 2001年に陰膳方式による病院給食及び家庭内の食事におけるフタル酸エステル類  
8 の実態調査が実施されている。

9 外海(2002)、Tsumuraら(2003)は、新潟県、愛知県、大阪府の計3病院にお

ける陰膳調査を実施した。2001 年における、各病院の 7～9 月中の任意の連続一週間の病院給食 21 食 (21 検体) が、当該地方の計 3 分析機関により分析された。各機関の DBP の検出下限値は 2.3、11.6 及び 15.1ng/g であり、それぞれ 15/21、3/21 及び 2/21 検体から DBP が検出された。著者らは、この結果に基づき 3 病院全体での一日平均摂取量を 8.9～15.0 µg/人/日と推定している (不検出検体は検出下限値<sup>2</sup>の 20% (外海 2002) ～50% (Tsumura et al. 2003) を含むものとして計算)。

同時期に、環境省により全国 9 地域各 3 世帯を対象に、2001 年 8～9 月における、家庭内の連続 3 日間の食事が調査された。1 日分の食事を 1 検体とし、計 81 検体について分析した結果を表 IV-3 に示す。12/81 検体から DBP が検出され、検出濃度の最高は 68 µg/kg、検出検体における平均検出濃度は 33µg/kg であった (環境省 2001)。

表 IV-3 家庭内の食事の中の DBP 濃度 (2001 年 8～9 月、µg/kg)

地区	北海道	東北	関東	中部	関西	中国	四国	北部九州	沖縄
地点	札幌市 1	仙台市 1	文京区	名古屋市 1	伊丹市	岡山市 1	松山市 1	福岡市 1	沖縄市 1
1 日目	ND	ND	ND	31	ND	ND	ND	ND	ND
2 日目	ND	ND	ND	ND	26	28	ND	ND	ND
3 日目	ND	ND	ND	26	29	ND	ND	ND	ND
地点	札幌市 2	仙台市 2	練馬区	名古屋市 2	箕面市	広島市	松山市 2	福岡市 2	島尻村
1 日目	ND	ND	45	ND	ND	ND	ND	26	ND
2 日目	ND	ND	28	ND	ND	35	ND	ND	ND
3 日目	ND	ND	ND	ND	27	ND	ND	ND	ND
地点	江別市	遠田郡	八王子市	小牧市	高石市	岡山市 2	松山市 3	福岡市 3	沖縄市 2
1 日目	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	68
2 日目	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	29
3 日目	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

ND : 不検出、検出下限値 : 25 µg/kg (環境省 2001)

外食等については、大阪市内で 2000 年 8 月 (市販弁当) 又は 2000 年 11 月～2001 年 2 月 (ファーストフード) に購入された 19 検体について調査が行われている。DBP は弁当、ファーストフードとも全ての検体で不検出であった (津村ら 2001、外海 2001)。

また、同時期の環境省は 2001 年 8～9 月の東京地区のファーストフード店やレストランで購入した外食 (ハンバーガーセット、丼もの、定食等) 45 件の調査が行われている。外食からは 4 検体から DBP が検出され、最大検出濃度は 46 µg/kg、検出されたものの平均値は 35 µg/kg であった (環境省 2001)。

以上の結果を表 IV-4 に一覧した。

表 IV-4 市販弁当、外食等の DBP 検出実態

大分類 (検体数)	小分類	検出数	検体数	検出範囲 (µg /kg)	検出下限値 (µg /kg)	購入時期	出典
--------------	-----	-----	-----	------------------	-------------------	------	----

<sup>2</sup> 3 機関のうち、最も高い検出下限値を共通の下限値として用いた。なお、各機関ごとの検出下限値を用いると平均摂取量は 13.1 µg/ヒト/日 (不検出検体は検出下限値の 50%を含むものとする) と推定される (Tsumura et al. 2003)

弁当 (10)	(幕の内弁当)	0	10	ND	18.6	2000年8月	津村ら 2001
ファースト フード (9)	ハンバーガーセット	0	3	ND	98.6	2000年11月 ～ 2001年2月	外海 2001
	牛丼	0	3	ND	197.3		
	宅配ピザ	0	3	ND	197.3		
外食 (45)	ファーストフード	3	5	ND～46	25	2001年8月 ～9月	環境省 2001
	和風ファーストフード	0	5	ND	25		
	ファミリーレストラン	0	10	ND	25		
	ステーキレストラン	0	5	ND	25		
	すし店	0	5	ND	25		
	その他食堂	1	5	ND～30	25		
	デパート食堂	0	10	ND	25		

1 ND：不検出 tr：検出下限値以上、定量下限値未満

2

### 3 (5) その他

#### 4 ① 医療暴露

5 PVC製の医療機器の使用中に、可塑剤として用いられた DEHP が一部溶出す  
6 ることが知られている (Rubin and Schiffer 1976 等)。BBP も含め、国内での PVC  
7 製医療機器への DEHP 以外のフタル酸エステルの使用実態は不明である。

8

#### 9 ② 玩具からの暴露

10 乳幼児に特有な暴露経路の一つに、フタル酸エステル類を含有するおもちゃ等の  
11 Mouthing (乳幼児のおしゃぶり行為) などによる経口暴露が指摘されている

12 我が国では2010年に、日本の乳幼児の Mouthing 実態と可塑剤として DINP を  
13 含有する試験片による溶出モデル実験の結果に基づき推定暴露量が試算された。  
14 BBP の暴露量は、実験的に求められた DINP の推定値と同じとみなされ、おもち  
15 や (おしゃぶりを除く) からの暴露量の 50～95% タイル値は 13.5～36.4 µg/kg 体  
16 重/日、最大暴露量は 74.2 µg/kg 体重/日と推定された。さらに「おしゃぶり」の  
17 Mouthing を含めると、それぞれ 15.1～49.3 µg/kg 体重/日及び 169 µg/kg 体重/日  
18 と推定された (厚生労働省 2010a)。

19 厚生労働省はこの検討を踏まえて、2010年より食品衛生法において、乳幼児用  
20 のおもちゃの可塑化された材料からなる部分は、DBP、DEHP 及び BBP を 0.1%  
21 を超えて含有してはならないとした (厚生労働省 2010b)。当該規制以降、乳幼児  
22 の Mouthing による BBP への暴露は、おもちゃによるものは低減していると予想  
23 されるが、それ以外の製品 (例えば日用品等) によるものは継続しており、実態は  
24 不明である。

25 なお、EU は乳幼児の DBP の暴露評価において、この経路に 0.81 µg/kg 体重/  
26 日の暴露を割り当てている (CSTEE 1998、EU RAR 2004)。

27

#### 28 ③化粧品、パーソナルケア用品

29 我が国において、化粧品やパーソナルケア製品の DBP 含有量の大規模な調査デ  
30 ータは見当たらないため、この経路による暴露実態は明らかではない。

1 諸外国の状況をみると、韓国では2004年に市販化粧品102検体の調査が行われ  
2 ている。香水11/42検体及びマニキュア液19/21検体からDBPが検出された。そ  
3 れぞれ検出されたものの平均値は444.567 µg/mL、最大値5050.760 µg/mL及び平  
4 均値1671.139 µg/mL、最大値3901.869 µg/mLであった。Kooらは、女性使用者  
5 が皮膚暴露又は経気道暴露（100%吸収）すると仮定した場合、暴露量の中央値は  
6 0.103又は22.917 µg/kg体重/日となると推定している（Koo and Lee 2004）。

7 また、米国では、尿中代謝物濃度から推定すると、人口の95%は10µg/kg体重/  
8 日以下であるが、出産年齢（20～40歳）の女性の一部は、他の年齢層の女性や男  
9 性より高いDBPに暴露（中央値：1.7、95パーセンタイル値：32、最高値：113 µg/kg  
10 体重/日）されていた（Kohn et al 2000）。NTPは、この理由は明らかではないが、  
11 DBPを含むパーソナルケア製品（香水、ネイルポリッシュ、ヘアスプレー等（Blount  
12 et al. 2000）の使用に関係している可能性が示唆されているとしている  
13 （NTP-CERHR 2003）。一方、米国で成人男性406名を対象としたパーソナルケア  
14 製品（フタル酸エステル含有量の記載なし）の使用パターンと尿中のフタル酸エス  
15 テル代謝物濃度との関係の調査では、尿採取の48時間以内にローションを使用した  
16 男性（14.9 ng/mL）は、使用しない男性（16.8 ng/mL）に比べて尿中のMBP濃  
17 度は有意に低下した。なお、フタル酸モノエチルについては、コロンやアフターシ  
18 ョープの使用により尿中濃度が増加している（Duty et al. 2005）。

#### 20 （6）暴露経路の積算に基づくヒトの一日摂取量推定

21 CERI・NITE(2005)は化学物質の初期リスク評価において、DBPは、主に呼吸、  
22 飲料水及び食物を通じてヒトに摂取されると考え、成人における吸入、経口及び全経  
23 路の推定摂取量として、それぞれ0.96、4.0及び5.0 µg/kg体重/日をヒト健康に対す  
24 るリスク評価に用いた。なお、経口摂取の内訳は、飲料水由来が2.8µg/kg体重/日、  
25 食品由来が1.2 µg/kg体重/日であった。

26 ただし、推定摂取量の算出には、室内空気中濃度として2.4 µg/m<sup>3</sup>（環境省による  
27 2001年度の調査における95%タイル値）、飲料水濃度として70 µg/L（水道技術研究  
28 センター1999～2001年度の調査における最大値）及び、食物中濃度として0.029 µg/g  
29 （環境省による2001年度の家内食事調査の95%タイル値）が用いられた。本推定  
30 摂取量は、媒体中濃度データの最大または95%タイル値を摂取すると仮定し、さら  
31 に室内空気のみを呼吸する極端な条件でもあり、確率的にはまずありえない最大見積  
32 もりと考えられる。

33 神野（2010）は、関東近郊の一般家庭24軒のハウスダストと室内空気中のDBP  
34 濃度を測定し、初期リスク評価書（CERI・NITE 2005）に倣い、得られた95%タイ  
35 ル値（0.1 µg/mg、1.2 µg/m<sup>3</sup>）を用いて、ハウスダストに基づく経口摂取量を0.1 µg/kg  
36 体重/日、室内空気に基づく吸入摂取量を0.48 µg/kg体重/日と推定している。また、  
37 飲料水及び食物からの経口一日摂取量にCERI・NITE(2005)による評価値（4.0 µg/kg  
38 体重/日）を採用し、室内空気、ハウスダストと合わせた推定一日摂取量を約4.6 µg/kg  
39 体重/日と概算した。その結果、DBPに関しては1日の推定摂取量のほとんどが食物  
40 及び飲料水を介した暴露によるとしている（神野 2010）。

1 暴露経路の積算に基づくヒトの一日摂取量推定結果を表 IV-5 に示す。

2

3 表 IV-5 暴露経路の積算に基づくヒトの一日摂取量推定

成人（体重を 50 kg と仮定）	経口経路		吸入経路		出典
	食品 (2,000g/人/日)	飲料水 (2L/人/日)	室内空気 (20m <sup>3</sup> /人/日)	ハウスダスト (50mg/人/日)	
媒体中濃度	0.029 µg/g	70 µg/L	2.4 µg/m <sup>3</sup>	(推定に用いず)	CERI ・NITE 2005
暴露量	58µg/人/日	140 µg/人/日	48 µg/人/日		
体重あたり暴 露量	4.0 µg/kg 体重/日		0.96 µg/kg 体重/日		
	経口と吸入摂取の合計：5.0 µg/kg 体重/日				
媒体中濃度	0.029 µg/g*	70 µg/L*	1.2 µg/m <sup>3</sup>	0.1 µg/mg	神 野 2010
体重あたり暴 露量	4.0 µg/kg 体重/日*		0.48 µg/kg 体重/日		
	経口と吸入摂取の合計：約 4.6µg/kg 体重/日				

4 \*CERI・NITE 2005 の評価値を採用

5

6 なお、経気道暴露と経口暴露で、吸収、代謝及び影響が必ずしも同じではないこと  
7 を考慮すると、両暴露経路を合計する手法の適切性について留意する必要がある。

8

9

## 10 2. バイオモニタリングデータ

11 尿中に排泄される各種のフタル酸エステル代謝物、特にモノエステル体とその酸化  
12 代謝物の濃度は、様々な経路によるフタル酸エステル暴露を横断的に反映するためヒ  
13 トのフタル酸エステル暴露量の推定に用いられている。

14

### 15 (1) DBP の尿中代謝物濃度からの一日摂取量の換算

16 ヒトの尿中のフタル酸エステル代謝物濃度からフタル酸エステルの一摂取量を  
17 推定するための換算式 [1] が報告されている (David 2000、Koch et al. 2003a)。

$$\text{Intake } (\mu\text{g/kg 体重/日}) = \frac{\text{UE } (\mu\text{g/g Cr}) \times \text{CE } (\text{mg/kg 体重/日})}{\text{FUE} \times 1000 \text{ (mg/g)}} \times \frac{\text{MWd}}{\text{MWm}} \quad [1]$$

18 式 [1] において、UE×CE の項はスポットサンプルのデータを 24 時間暴露に対  
19 応させるために外挿する際の補正項<sup>3</sup>であり、UE はクレアチニン 1 g 当たりの各代

<sup>3</sup> Koch と Calafat (2009) によるレビューでは、フタル酸エステル代謝物のスポット尿サンプルデー  
タの 24 時間暴露への外挿には、クレアチニンによる補正のほか、容量による補正も用いられているが、  
David (2000)、Kohn ら (2000)、Koch ら (2003a、2007) 及び Wittassek と Angerer (2008) の  
報告によると、推定摂取量は近似の値が得られていること、さらに、Wittassek ら (2007a) の報告か  
ら、スポットサンプルの尿中濃度と 24 時間サンプルの濃度から算出した推定摂取量は同等であると述



1 謝物尿中排泄量 ( $\mu\text{g}$ )、CE は kg 体重当たりのクレアチニン一日排泄量 (g/日) で  
2 ある。F<sub>UE</sub> は摂取したフタル酸エステルジエステル (親化合物) に対する各代謝物の  
3 尿中排泄量の比 (モル分画排泄率値: fractional excretion values (mol basis))、  
4 MW<sub>d</sub> はフタル酸ジエステルの分子量 (DBP ならば 278.3)、MW<sub>m</sub> は各代謝物の分  
5 子量 (MBP ならば 222.2) である (David 2000、Koch et al. 2003)。

6 なお、Kohn ら (2000) も尿中に排泄されたモノエステル体からジエステル体摂取  
7 量への、やや異なる換算モデルを報告<sup>4</sup>しているが、同じデータ (Blount et al. 2000)  
8 の換算において、お互いによく近似した結果を与えている (Koch and Calafat 2009)。

9 DBPの経口摂取量に対する代謝物の尿中へのモル分画排泄率値F<sub>UE</sub>は、英国の  
10 Anderson ら (2001) により調べられた値に基づく0.69が知られている。また、ドイ  
11 ツのKochら (2012) による最近の試験では、0.84が提示されている。

12 また、クレアチニン一日排泄量 (CE) については、一般にHarper ら (1977) か  
13 らの、男性の23 mg/kg体重/日、女性の18 mg/kg体重/日が用いられている (Koch et al.  
14 2003、Kohn et al. 2000)。日本人のCEについては、年齢、身長、体重、性別等から  
15 日本人の尿中クレアチニン一日排泄量の予測式が作成される過程において、男性 256  
16 名 (平均54±SD19歳) の平均22.5 mg/kg体重/日、女性 231名 (平均52±SD19歳)、  
17 の平均17.5 mg/kg体重/日との実測データが得られている (川崎ら1985、1991)。

## 20 (2) DBP の尿中代謝物濃度実態及び日本人の一日摂取量推定

21 我が国における DBP の尿中代謝物濃度から、DBP の一日推定摂取量を算出して  
22 いる報告がある。

23 Itoh ら (2005) は 2004 年 5 月に東京及び横浜地区に居住する日本人成人 35 名  
24 を調査し、スポット尿中 MBP 濃度 1.8 未満~280  $\mu\text{g/L}$ 、及び各人のクレアチニン  
25 排泄量とから、DBP の一日摂取量を 0.22~4.5  $\mu\text{g/kg}$  体重/日と推定している。

26 牧野は、2006 年度に調査した愛知県衛生研究所に勤務する健常な日本人成人男女  
27 36 名の尿中のフタル酸モノエステル濃度から、フタル酸ジエステルの一日摂取量を  
28 推定している。MBP は全ての検体から検出され、そのクレアチニン補正濃度の平均  
29 値 78.7  $\mu\text{g/g Cr}$ 、中央値 58.7  $\mu\text{g/g Cr}$  (範囲 22.8~554  $\mu\text{g/gCr}$ ) に基づき DBP の  
30 推定一日摂取量は、平均値 1.80  $\mu\text{g/kg}$  体重/日、中央値 1.50  $\mu\text{g/kg}$  体重/日 (範囲 0.69  
31 ~9.41  $\mu\text{g/kg}$  体重/日) と推定された (牧野 2007)。

32 また、続く 2007 年度の調査では健常な 20 及び 30 歳代の日本人男女 12 名 (対  
33 照群) のスポット尿と母子ともに健康な周産期女性 51 名の分娩翌日の尿を調査し、  
34 フタル酸ジエステルの一日摂取量を推定している。MBP は全ての検体から検出され  
35 た。対照群及び周産期女性の尿中 MBP 濃度の中央値 35.9  $\mu\text{g/g Cr}$  (範囲 12.1~93.6  
36  $\mu\text{g/g Cr}$ ) 及び 44.9  $\mu\text{g/gCr}$  (19.4~142  $\mu\text{g/g Cr}$ ) に基づき、DBP の推定一日摂取量  
37 は、それぞれ中央値 1.39  $\mu\text{g/kg}$  体重/日 (範囲 0.53~4.42  $\mu\text{g/kg}$  体重/日) 及び 1.22

---

べている (Koch and Calafat 2009)。

<sup>4</sup> Kohn ら (2000) は線形 2-コンパースメントモデルに基づく換算 (動物データ使用) を検討した。換算式は F<sub>UE</sub> にあたる値を尿中排泄一次速度定数/全消失一次速度定数とするほかは [1] と同形をとる。

1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日 (0.51~3.87  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日) と推定された (牧野 2008)。

2 これらの日本人の DEHP の尿中代謝物濃度実態及び一日摂取量推定を表 IV-6 に示  
3 した。上記 3 報において、摂取量の推定には式 [ 1 ] (David 2000、Koch et al. 2003a)  
4 を用い、MBP の  $F_{\text{UE}}$  として 0.69 (Koch et al. 2003a) が採用され、CE には川崎ら  
5 (1991) の予測式を用いて個人ごとに算出された値が用いられている。

6 最近になって Koch ら (2012) により新たに DBP の  $F_{\text{UE}}$  (0.84) が提示されてい  
7 る。それをを用いると、たとえば Itoh ら (2005) の算出した 0.22~4.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日  
8 は、0.18~3.70  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日となる程度でほとんど変わらない。

9  
10 上記以外にも日本人の尿中 MBP 濃度の報告がある。

11 Suzuki らの 2005~2008 年に採取した 149 名の妊婦のスポット尿の調査では、  
12 全検体より MBP が検出され、尿中濃度の幾何平均値は 51.6  $\mu\text{g}/\text{g}$  Cr (範囲 4.29~  
13 415 $\mu\text{g}/\text{g}$  Cr) であった。(Suzuki et al. 2010)。

14 また、東京の病院の不妊相談に訪れた 137 名の女性のデータではあるが、子宮内  
15 膜症ステージ 0 と I と診断された 80 名、ステージ II~IV と診断された 57 名につい  
16 て、診断前に採取されたすべての尿中から MBP が検出された。尿中 MBP 濃度は、  
17 それぞれ中央値で 43.3 及び 63.1  $\mu\text{g}/\text{gCr}$  であった。尿の採取年月の記載はない (Itoh et  
18 al. 2009)。やはり不妊相談を受けた男性のデータが報告されている。2010 年 1~6  
19 月に東京の医院で不妊相談をした男性 42 名の全員の尿中から MBP が検出され、比重  
20 補正<sup>5</sup>後の幾何平均値は 62.4 ng/mL (範囲 18.3~183 ng/mL) であった (Toshima et  
21 al. 2012)。

22  
23 以上のようにこれまで測定された尿中 MBP 濃度は、報告によってあまり大きな平  
24 均値、中央値の違いはなく、したがってこれらから推定される DBP 摂取量も、Itoh  
25 ら (2005) や牧野ら (2007、2008) の報告で推定された摂取量と大きな差はないと  
26 考えられる。

27  
28  

---

<sup>5</sup>  $C_c$  (補正濃度) =  $C_m$  (測定濃度)  $\times$  (1.020 - 1) / ( $SG$  (尿の比重) - 1) (Toshima et al. 2012)

1 表 IV-6 日本人の DEHP の尿中代謝物濃度実態及び一日摂取量推定

n 数 (性別等)	年齢等 (歳)	尿 (採取年月)	尿中濃度 (µg/gCr)			推定摂取量 (µg/kg 体重/日)			文献
			中央値	最小	最大	中央値	最小	最大	
35 名 (男 10・女 25)	成人	スポット (2004 年 5 月)	43	<6.1	140	1.30	0.22	4.5	Itoh et al. 2005
36 名 (男 23・女 13)	成人	スポット	58.7	22.8	554	1.50	0.69	9.41	牧野 2007
12 名 (男 7・女 5)	(平均 31.8)	スポット	35.9	12.1	93.6	1.39	0.53	4.42	牧野 2008
51 名 (周産期女性)	(平均 31.4)	分娩翌日	44.9	19.4	142	1.22	0.51	3.87	

1

2 (7) ヒトに対する暴露状況のまとめ

3 室内空気中の DBP 濃度は冬季より夏季が高く、また、室内空気濃度は外気濃度よ  
4 り高かった。室内空気濃度は、2000 年ごろと最近のデータの間に大きな差はみられ  
5 なかった。飲料水については、2006 年度から 2011 年度にかけての原水及び浄水の調査  
6 において、浄水中に DBP が最大 30  $\mu\text{g/L}$  検出された地点があった。2000 年前後以降  
7 の食品中の DBP 濃度データは得られなかった。なお、食品用の容器包装について DBP  
8 に対する特段の管理措置はとられていない。そのほか、ハウスダスト、化粧品などか  
9 ら暴露する可能性がある。環境媒体（飲料水、室内空気、食品、ハウスダスト）中の  
10 DBP 濃度から積算した一日摂取量については、成人で約  $5\mu\text{g/kg}$  体重/日との推定があ  
11 るが、各媒体の最大レベルの濃度を用いた最大見積もりと考えられた。また、DBP  
12 代謝産物である尿中 MBP 濃度から換算した推定摂取量は、複数の報告において 1.2  
13  $\sim 1.5 \mu\text{g/kg}$  体重/日であった。

14

1 V. 国際機関等の評価

2 1. 米国

3 (1) 米国環境保護庁 (EPA)

4 統合リスク情報システム (Integrated Risk Information System : IRIS)

5 ①経口参照用量 (Oral RfD) (EPA/IRIS 1990)

6 EPA/IRISによる経口 RfD 算出

臨界影響	用量	不确实係数	修正係数	参照用量 (RfD)
死亡の増加	NOAEL: 飼料中 0.25%	1,000**	1	$1 \times 10^{-1}$
ラット	(125 mg/kg 体重/日*)			mg/kg 体重/日
亜慢性～慢性経口試験 (Smith 1953)	LOAEL: 飼料中 1.25% (600 mg/kg 体重/日*)			

7 \*Smith (1953) 中に示された一日摂取量 (mg/kg) の図から EPA が推定

8 \*\*10 (種差) × 10 (ヒトにおける高感受性亜集団の保護) × 10 (慢性試験よりも試験期間が短いこと及び研究の欠陥 (例えば雄のみを使用))

10

11 ②発がん性 (EPA/IRIS 1993)

12 EPA は、入手可能な文献中に DBP の発がん性に関する適切なデータが見当た  
13 らなかったことから、DBP を発がん分類 D : 分類できない (not classifiable) に  
14 分類した。

15

16 (2) 米国環境健康科学研究所 (NIEHS)

17 国家毒性プログラム-ヒト生殖リスク評価センター (NTP-CERHR) (NTP 2003)

18 まず、CERHR の専門家パネルにより検討が行われた。パネルは、発達中の雄性  
19 生殖器系が構造及び機能的異常発生に最も感受性が高く、ラットでは妊娠中の母動  
20 物の 100 mg/kg 体重/日の DBP 暴露でも影響がみられるとし、ラットの雄性生殖器  
21 系発生への影響の NOAEL を 50 mg/kg 体重/日 (Mylchreest et al. 2000) とした。  
22 生殖毒性については、成熟雌ラットへの 250 mg/kg 体重/日の DBP 暴露でも生殖  
23 機能への有害影響 (繁殖性低下) が報告されているが (Gray et al. 1999) 、これ  
24 以下の用量での用量反応性は判断できないとしている。雄に関しては、ラットの多  
25 世代試験 (Wine et al. 1997) における F<sub>0</sub> 同腹児数の減少に基づき、LOAEL を  
26 52～80 (雌 - 雄) mg/kg 体重/日と判断した。また、暴露推計にはカナダ保健省に  
27 よる、食品や空気等の環境媒体中濃度に基づく、年齢区分された暴露推定 (Chan  
28 and Meek 1994) を選択した。検討結果は 2000 年に報告書として公表された。

29 NTP は 2003 年に、専門家パネルの報告書やそれに対するパブリックコメント、  
30 さらに最新の知見を踏まえて、DBP のヒト生殖発生影響に関する評価をまとめた。  
31 NTP は、ヒトでの直接的な証拠はないが、DBP はげっ歯類による試験では発生及  
32 び生殖に有害影響を及ぼすことが明確に示されることから、おそらく (probably)  
33 ヒトの発生又は生殖に同様又は別の悪影響を及ぼす可能性が潜在し、DBP の暴露  
34 が十分高い場合、ヒトの生殖又は発生に悪影響が及ぶであろうと判断した。また健

1 康への懸念について、妊娠女性の DBP 暴露が専門家パネルの推定値 (2~10 µg/kg  
2 体重/日) レベルである場合には、発生影響に対する懸念はごくわずか (minimal)  
3 であると結論した。しかし、出産年齢女性の一部についての最近の DBP 暴露推定  
4 値 (~100 µg/kg 体重/日、Kohn et al. 2000) に基づくと、ヒトの発達、特に雄性  
5 生殖器系の発達への有害影響に関しては、ある程度の懸念 (some concern) がある  
6 と結論している。NTP は暴露された成人における生殖毒性についての懸念は無視  
7 する (negligible) と結論した。

## 8 9 2. 欧州連合 (EU)

### 10 (1) 欧州化学品庁 (European Chemical Bureau : ECB)

11 ECB は 2004 年の評価において、労働者、消費者、環境を介した暴露について  
12 ヒトの健康影響を評価した。

13 労働者については DBP の製造、DBP 含有製品の製造、加工及び最終利用過程に  
14 おける吸入及び経皮暴露、消費者 (成人及び小児) については DBP 含有化粧品 (特  
15 くにマニキュア) 及び接着剤の使用、食品へのセロファン包装及び乳幼児用のおもち  
16 ややケア用品の使用による経口暴露、環境を介した暴露については、BBP 発生源周  
17 辺の食品、飲料水及び大気を介した暴露 (地域別に複数のシナリオを含む) のほか、  
18 母乳からの暴露が考慮されたシナリオが検討された。

19 これら複数の暴露シナリオの推定暴露量に対して、動物試験の NOAEL 等を  
20 starting point に用いてヒトの安全マージン (MOS) が算出された。経口経路に対  
21 する starting point として、混餌投与によるラットの 2 世代生殖毒性試験でみられ  
22 た胚毒性に基づく LOAEL 52 mg/kg 体重/日 (NTP 1995、Wine et al. 1997) が、  
23 吸入経路に対して、ラットを用いた 28 日間吸入暴露試験に基づく全身毒性の  
24 NOAEC 509 mg/m<sup>3</sup> (Gamer et al. 2000) が選択された。

25 評価の結果、ECB は消費者及び環境からの暴露について「現時点では、更なる  
26 情報/試験の必要はなく、また既に実施されているリスク低減措置を超えた措置を実  
27 施する必要もない」と結論した。飲食に関連する MOS を抜粋すると、セロファン  
28 包装食品に対する MOS は 1,925、母乳からの暴露に対する MOS 8,667 であった。  
29 また、環境からの暴露の複数のシナリオのうち、最低の MOS は 562 (このうち、  
30 空気からの暴露に対する MOS は 216,000) であった。労働者について「リスクを  
31 低減する必要がある ; 既に実施されているリスク低減措置は考慮されるべきである」  
32 と結論している (EU RAR 2004)。

### 33 34 (2) 欧州食品安全機関 (EFSA)

35 2005 年に EFSA は食品接触材料に用いられる DBP の再評価を行った。従来の暫  
36 定 TDI 0.05 mg/kg 体重/日はげっ歯類肝臓におけるペルオキシゾーム増殖に基づ  
37 いた値 (Scientific Committee for Food 1995) であった。EFSA は、現在では、こ  
38 のエンドポイントはヒトのリスク評価には関連性がないとの共通認識を背景に、入  
39 手可能な毒性的根拠に基づくと、DBP のリスク評価において根拠となる最も感受  
40 性の高いエンドポイントは生殖及び発生影響であると判断した。

1 最も低用量で影響がみられた試験はラットにおける発生毒性試験 (Lee et al.  
2 2004) で、妊娠 15 日目から哺育 21 日目まで母動物に DBP を混餌投与したところ、  
3 生後 21 日の児動物に精巣精母細胞発達の減少及び雌雄の乳腺に変化が生じた。こ  
4 れらの所見は最低用量である混餌中 20 mg/kg (1.5~3.0 mg/kg 体重/日) 以上の投  
5 与群からみられ、NOAEL は設定できなかった。EFSA は、これらの影響は非可逆  
6 性であり、他のより長期の生殖毒性試験における NOAEL 又は LOAEL が 30 倍程  
7 度高いことを考慮すると、当該 LOAEL に対して不確実係数 200 を適用すれば十分  
8 であると考察した。

9 すなわち、EFSA は LOAEL 2mg/kg 体重/日に不確実係数 200 を適用し、DBP  
10 の TDI を 0.01 mg/kg 体重/日とした。

### 11 (3) 欧州化学品機関 (European Chemicals Agency : ECHA)

#### 12 ① 化学物質の登録・評価・認可・制限に関する規則 (REACH 規則) に規定された 13 再評価 (2010)

14 ECHA は 2010 年に、子どものおもちゃやケア用品への DBP 制限に関して、  
15 2004 年のリスク評価 (EU RAR) 以降に得られた DBP の新たな知見を加味した  
16 再評価を行った。考慮されたデータは暴露関連 (使用量、用途、バイオモニタリ  
17 ング情報など) であり、2004 年の評価時に用いられた LOAEL (52 mg/kg 体重  
18 /日) の他に、2 歳児については、抗アンドロゲン作用に基づく LOAEL 2 mg/kg 体  
19 重/日を用いて MOS が確認された。検討の結果、2004 年の評価時に比べて EU  
20 における DBP の使用量は少なくなっていた。文具やシャツなどの部品等に小児  
21 への暴露が考えられる新規用途があったが、少数例であり、製品中の DBP 濃度  
22 は低かった。そのうち 2 歳児のラバークロッグ (履物の一種) の使用について、  
23 健康への懸念が生じたが、極めて特異な激しい条件を仮定したもので、新たな規  
24 制が必要かどうか、さらに検討が必要とされた。以上より ECB は健康に対して  
25 大きな問題となるような新たな使用用途はないと結論した。従って、現行規制を  
26 早急に再検討する必要はないと判断した。

#### 27 ② 4 種のフタル酸エステルへの制限に対する意見 (2012)

28 REACH 規則において、可塑化された材料中に DEHP、BBP、DBP 又は DIBP  
29 のうち、一つ又はそれ以上を、合計 0.1% を超えて含有する室内製品及び皮膚や  
30 粘膜に接触するような製品の上市の禁止が提案され、リスク評価委員会  
31 (Committee for Risk Assessment : RAC) はヒトの健康リスクを低減するため  
32 にこの制限が適切かどうか評価した。

33 RAC は、これら 4 種のもっとも感受性の高いエンドポイントと考えられる抗  
34 アンドロゲン性作用機序を介した生殖毒性について、動物データにおける N(L)  
35 OAEL から推定した導出無影響レベル (DNEL)<sup>6</sup> とヒトの推定暴露量と比較し  
36

37 <sup>6</sup> DNEL (Derived No-Effect Levels) は、本背景文書においては動物試験における NOAEL 又は  
LOAEL をアセスメント係数 (種間差、種内差又は NOAEL から LOAEL への外挿するための不確  
実性を示す) で除した値である。

1 た。個別の暴露経路やフタル酸エステルごとのリスク判定比（RCR）<sup>7</sup>を確認し  
2 たほか、4種総計のRCRを求めるためにハザードインデックス法<sup>8</sup>を選択し、こ  
3 れら4種のフタル酸エステルの複合暴露のリスクを判定した。

4 DBPについては、Leeら（2004）のラットを用いた発生毒性試験における児  
5 動物の生後21日目の精母細胞発達の低下と雄児成獣の乳腺の変性に基づく  
6 LOAEL 2 mg/kg 体重/日が starting value として選択され、アセスメント係数と  
7 して種間差10及び種内差10、さらにNOAELへの外挿のために3が適用されて  
8 DENLが導かれた。また、現実的な最悪ケースシナリオについて、食品を介した  
9 DBP暴露（97.5パーセンタイル値）に対するRCRは、2歳児、6/7歳児及び成  
10 人では、それぞれ、0.149、0.104及び0.045であった。一方、尿中代謝物排泄量  
11 から推定（Fredericksen et al. 2011、Koch. 2011、Wittassek et al. 2007）され  
12 た総暴露量（95パーセンタイル値）に対するRCRは、DBPについて子どもで  
13 0.955、成人で1.090であり、4種の複合暴露に対すると、子どもで1.59、成人  
14 で1.23と計算された。このようにRCRは1を超過したが、RACは、尿を採取  
15 した2007年の暴露状況におけるRCRであり、ハザードや暴露推定の不確実性に  
16 影響を受けていること、さらに、最近10年の4種のフタル酸エステルの使用は  
17 着実に減少しており、体内負荷量の下降（例えばGoen et al. 2011に示される）  
18 に影響を与えていると考えられることから、現在の状況ではRCRは1より低くな  
19 ると予想している。

20 以上より、RACは入手可能なデータは、現在（2012）のこれらの4種のフタ  
21 ル酸エステルの複合暴露によるリスクがあることを示すものではないことから、  
22 この提案は正当化（justify）されないと考える。今後数年以内にこれらのフタ  
23 ル酸エステル類に承認要件が課されるように、規制要件とその結果としての使用減  
24 少により、さらにリスクは低減するとの意見を採用した（意見書及び背景文書  
25 2012）。

### 26 27 3. オーストラリア

#### 28 化学物質通知評価スキーム（National Industrial Chemical Notification and 29 Assessment Scheme : NICNAS）

30 NICNASは、既存化学物質であるフタル酸エステル類の評価を行っている。第一  
31 段階（phase 1）として、オーストラリアに流通する、あるいはその可能性がある  
32 フタル酸オルトエステル24種類について毒性評価を行い、2008年に結果を公表し  
33 た。以降、評価の第2段階（phase 2）として、24種のうち、優先既存化学物質と  
34 特定された9種類のフタル酸エステルについて、順次評価を勧めているところであ  
35 る（NICNAS 2009）。

---

<sup>7</sup> RCR（Risk characterization Ratio）＝暴露/DNEL

ある化学物質のRCRが1を超えると、その化学物質のリスクは制御されていないことを示す。

<sup>8</sup> ハザードインデックス＝ $\sum Ci/DNELi$ 、

Ci: 含まれる化学物質iの混合物中濃度又は推定暴露量、DNELi: 含まれる化学物質iのDNEL。  
ハザードインデックスが1を超えると、そのリスクは制御されていないことを示す。



1 DBPについては、NICNASは米国NTP-CERHR（NTP 2003）及び欧州ECB  
2 の評価書（EU RAR 2004）をベースにし、さらに2006年9月までの文献検索で得  
3 られた知見を基にDBPの有害性評価結果を公表した（NICNAS 2008）。

4 DBPの実験動物に対する経口暴露での急性毒性は低い（ラットLD<sub>50</sub> 6,300～  
5 8,000 mg/kg体重、BASF 1961）。利用可能な全てのデータとその証拠の重み付け  
6 に基づくと、DBPは体細胞及び生殖細胞の両方において遺伝毒性を示さない物質で  
7 あると考えられる。反復投与毒性について、ラットでの3か月間経口試験（Schilling  
8 ら、1992）における肝及び腎重量の変化及び血液学的・臨床化学的パラメータの変  
9 化に基づき、LOAELは752 mg/kg体重/日、NOAELは152 mg/kg体重/日であった。  
10 この用量では精巣や神経系への影響はみられなかった。

11 DBPの発がん性に関しては実験動物でもヒトでも適切な研究は得られていない。  
12 ラットにおける生殖試験では精巣への影響がみられている。ラットの2世代試験  
13 では、繁殖影響のLOAELは、F1の精巣萎縮に基づき混餌中0.5%（雄では256 mg/kg  
14 体重/日、雌では385 mg/kg体重/日）であり、NOAELは混餌中0.1%（雄では52 mg/kg  
15 体重/日、雌では80 mg/kg体重/日）であった（NTP 1995）。GD 15からPND 21ま  
16 でDBP暴露したラットの1世代試験では生殖・発生影響のLOAELは精母細胞の有意  
17 な発達低下に基づき、混餌中2000 ppm（148～291mg/kg体重/日）であり、NOAEL  
18 は混餌中200 ppm（14～29 mg/kg体重/日）であった（Lee et al. 2004）。発生時期  
19 のみの暴露でも同様の影響がみられており、最も感受性の高いエンドポイントは精  
20 巣の形態及び生殖成熟に対する影響である。GD 12-21にDBP暴露したラットでは  
21 LOAELは精細管萎縮及び乳頭保持に基づき100 mg/kg体重/日であり、NOAELは50  
22 mg/kg体重/日であった（Mylchreest et al. 2000）。ヒトにおけるDBPの生殖、発  
23 生に関するデータはないが、代謝物であるMBPについては性ホルモン結合グロブリ  
24 ンや遊離テストステロンレベルの変化、及び男児における発達影響に関する限定的  
25 な証拠がある。

#### 26 27 4. 日本

##### 28 厚生労働省 厚生科学審議会 水質基準の見直し（厚生労働省 2003）

29 平成15年（2003年）の厚生科学審議会生活環境水道部会水質管理専門委員会に  
30 より、次のように水質基準の見直しの検討がなされた。

31 DBPの低用量効果の有無については未だ明らかになっておらず、現在のところ、  
32 DBPの最小毒性量は66 mg/kg体重/日（Wine et al., 1997）、無毒性量は50 mg/kg  
33 体重/日（Mylchreest et al., 2000）と判断される。Mylchreest et al. (2000)の実験  
34 における投与期間は妊娠後期の9日間だけであり、雄児の生殖器系に対する毒性影  
35 響が認められている。一方、Wine et al. (1997)の連続繁殖試験における投与期間  
36 は14週間であり、繁殖全般にわたる指標を評価検討した報告であり、明確な毒性影  
37 響である生存児数の減少に基づいて求められた最小無毒性量であり、この最小毒性  
38 量66 mg/kg体重/日をTDI設定の根拠とすることは適切と考えられる。DBPの  
39 NOAEL算定には、不確実係数は通常の100（種差：10、個体差：10）に、最小毒  
40 性量からTDIを求めることから更に10を付加し、不確実係数を1,000とし、TDIは暫

1 定的に66 µg/kg体重/日とすることが妥当と考えられる。

2 検討の結果、暫定的 TDI 66 µg/kg を基に、DBP の主要摂取経路 (Kavlock et al.,  
3 2002) は食品であることから、水の寄与率を 10%、体重 50kg のヒトが 1 日 2L 飲  
4 水するとし、評価値を 0.2 mg/L (≒0.165 mg /L) (暫定値) とすることが妥当と  
5 考えられる。

6  
7

## 8 VI. 食品健康影響評価

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  
37  
38  
39  
40

1 <別紙：略号等>

略号	正式名称（英語）	日本語名称
AGD	anogenital distance	肛門生殖突起間距離
AIGF	androgen-induced growth factor	アンドロゲン誘導増殖因子
ALP	alkaline phosphatase	アルカリ・ホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANC	absolute neutrophil count	好中球絶対数
AR	androgen receptor	アンドロゲンレセプター
ARM	anorectal malformation	直腸肛門奇形
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BaP	benzo(a)pyrene	ベンゾ(a)ピレン
BBP	butylbenzylphthalate	フタル酸ベンジルブチル
BMI	Body Mass Index	肥満度指数 BMI = 体重(kg)/身長(m) <sup>2</sup>
CB	cord blood	臍帯血
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	米国疾病管理予防センター
CED	Critical Effect Doses	臨界影響用量
CERHR	Center for The Evaluation of Risks to Human Reproduction	ヒト生殖リスク評価センター
CMA	Chemical Manufacturers Association(USA)	米国化学品製造業者協会
DBP	dibutyl phthalate	フタル酸ジブチル
DDE	dichloro di-Ph dichloroethylene	ジシクロジフェニルジクロロエチレン
DEHP	di(2-ethylhexyl)phthalate	フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)
DEP	diethylphthalate	ジエチルフタレート
DIDP	diisodecylphthalate	フタル酸ジイソデシル
DINP	diisononylphthalate	フタル酸ジイソノニル
DPP	dipentyl phthalate	ジペンチルフタレート
DPrP	di-n-propyl phthalate	ジ-n-プロピルフタレート
E2	estradiol	エストラジオール
EFSA	European Food Safety Authority	欧州食品安全機関
EPA	Environmental Protection Agency	環境保護庁
ER	estrogen receptor	エストロゲンレセプター
EU-SCF	EFSA Scientific Committee on Food	ヨーロッパ共同体食品科学委員会 / 欧州食品安全機関

FGF 8	Fibroblast growth factor 8	線維芽細胞成長因子 8
FQPA	Food Quality Protection Act	食品品質保護法
FSH	Follicle Stimulating Hormone	卵胞刺激ホルモン
FSH	follicle stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
ft4	free thyroxine	遊離サイロキシン
GD	gestational day	妊娠日数
GT	genital tubercle	生殖結節
HPLC	high-performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IGF-I	insulin-like growth factor I	インスリン様増殖因子 I
IQ	Intelligence Quotient	知能指数
LH	luteinizing hormone	黄体形成ホルモン
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level	最小毒性量
MAFF	Ministry of Agriculture, Fisheries and Food (UK)	農漁食糧省 (英国)
MBP	mono-Bu phthalate	モノブチルフタレート
MBzP	monobenzyl phthalate	モノベンジルフタレート
MCP	monocyclohexyl phthalate	モノサイクロヘキシルフタレート
MCPPP	mono-(3-carboxypropyl) phthalate	モノ-(3-カルボキシプロピル)フタレート
MDI	Mental Developmental Index	精神発達指数
MEHHP	mono(2-ethyl-5-hydroxyhexyl) phthalate	モノ(2-エチル-5-ヒドロキシヘキシル)フタレート(IX)
MEHP	mono-2-ethylhexyl phthalate	モノ(2-エチルヘキシル)フタレート
MEOHP	mono(2-ethyl-5-oxohexyl) phthalate	モノ(2-エチル-5-オキソヘキシル)フタレート(VI)
MEOP	mono-2-ethyl-5-oxohexylphthalate	モノ(2-エチル-5-オキソヘキシル)フタレート(VI)
MiBP	mono-iso-Bu phthalate	モノイソブチルフタレート
MnBP	mono-n-Bu phthalate	モノ-n-ブチルフタレート
MProP	monopropyl phthalates	モノプロピルフタレート
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey	国民健康栄養調査
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level	無毒性量
NP	nonyl phenol	ノニルフェノール
NTP	National Toxicology Program	米国国家毒性プログラム
PA	Phthalic acid	フタル酸
PCB	polychlorinated biphenyl	ポリクロロビフェニル
PCoA	palmityl-CoA	パルミトイル CoA

PCOS	polycystic ovary syndrome	多嚢胞性卵巣症候群
PDI	Psychomotor Developmental Index	運動発達指数
PND	postnatal day	出生後日数
PNW	postnatal week	出生後週齢
p,p'-DDE	p,p'-Dichlorodiphenyldichloroethylene	p,p'-ジクロロジフェニルジクロロエチレン
PRL	prolactin	プロラクチン
PVC	polyvinyl chloride	ポリ塩化ビニル
RBC	red blood cells	赤血球
RfD	reference dose	参照用量
S9	Supernatant fraction obtained from an organ homogenate by centrifuging at 9000×g	(肝)ホモジネート 9000 x g 上清画分
SC	Scientific Committee	科学委員会
SCF	Scientific Committee for Food	食品科学委員会
SOD1	superoxide dismutase 1	スーパーオキシドジスムターゼ
T	testosterone	テストステロン
tOP	4-tert-octylphenol	4-tert-オクチルフェノール
t-TDI	temporary Tolerable Daily Intake	暫定耐容一日摂取量

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19

1 <参照>

- ATSDR (A gency for Toxic Substances and Disease Registry ) Toxicological profile, Di-*n*-butyl phthalate(2001)
- Albro PW.; Moore B., 1974, Identification of the metabolites of simple phthalate diesters in rat urine, *Journal of Chromatography*, 94, 209-218.
- Anderson WA, Castle L, Scotter MJ, Massey RC, Springall C. A biomarker approach to measuring human dietary exposure to certain phthalate diesters. *Food Addit Contam.* 2001 Dec;18(12):1068-74.
- CERI( (財) 化学物質評価研究機構)・NITE( (独) 製品評価技術基盤機構) 化学物質の初期リスク評価書 Ver. 1.1 No.11 フタル酸ジ-*n*-ブチル. 新エネルギー・産業技術総合開発機構 2005
- CPSC (Consumer Product Safety Commission ) : FAQs: Bans on Phthalates in Children's Toys November 15, 2011. <http://www.cpsc.gov/Regulations-Laws--Standards/CPSIA/Phthalates/FAQs-Bans-on-Phthalates-in-Childrens-Toys/>
- CPSC (Consumer Product Safety Commission ) : Toxicity review. Di-Butylphthalate (DBP) (2010)
- CPSIA 2008 (Consumer product safety improvement act of 2008) : , Public law 110-314-AUG. 14, 2008. <http://www.cpsc.gov/cpsia.pdf>
- CSTEE (EU Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment): Phthalate migration from soft PVC toys and child-care articles. Opinion expressed at the CSTEE third plenary meeting Brussels, 24 April 1998
- Clewell RA, Kremer JJ, Williams CC, Campbell JL, Sochaski MA, Andersen ME, Borghoff SJ. Kinetics of selected di-*n*-butyl phthalate metabolites and fetal testosterone following repeated and single administration in pregnant rats. *Toxicology*. 2009 Jan 8;255(1-2):80-90. doi: 10.1016/j.tox.2008.10.010. Epub 2008 Nov 1. PubMed PMID: 19010379.
- Coldham NG, Dave M, Sauer MJ. Analysis of di-*n*-butylphthalate biotransformation in cattle by liquid chromatography/ion trap mass spectrometry/mass spectrometry. *J Mass Spectrom.* 1998 Sep;33(9):803-10.
- David RM: Exposure to phthalate esters. *Environ Health Perspect* 2000; 108: A440-A443
- Di Carlo F. Structure-activity relationships (SAR) and structure-metabolism relationships (SMR) affecting the teratogenicity of carboxylic acids. *Drug Metab Rev* 22:441-449(1990). (NTP-CERHR 2003 より引用)
- Duty SM, Ackerman RM, Calafat AM, Hauser R. Personal care product use predicts urinary concentrations of some phthalate monoesters. *Environ Health Perspect.* 2005 Nov;113(11):1530-5.
- EC : COMMISSION REGULATION (EU) No 10/2011 of 14 January 2011 on plastic materials and articles intended to come into contact with food, OJ 2011. 1. 15; No L12:1-89, 15.1.2011, Amended by: Commission Implementing Regulation (EU) No 321/2011 of 1 April 2011, OJ 2011. 4. 2; No L 87:1-2, Commission Regulation (EU) No 1282/2011 of 28 November 2011. OJ 2011. 12.10; L328: 22-29

- ECHA (European Chemicals Agency) Committee for Risk Assessment (RAC) Committee for Socio-economic Analysis (SEAC) Background document to the Opinion on the Annex XV dossier proposing restrictions on four phthalates 5 December 2012
- ECHA (European Chemicals Agency) Evaluation of new scientific evidence concerning the restrictions contained in Annex xvii to regulation (ec) No 1907/2006 (reach) Review of new available information Di-butylphthalate (DBP) (2010)
- EFSA Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC) Di-Butylphthalate(DBP)(2005)
- EPA/IRIS Dibutyl phthalate(CASRN 84-74-2)(Oral Rfd 1990, Carcinogenicity 1993)
- EU 2004 Risk Assessment Report for DBP, with addendum 2004. European Commission, European Chemicals Bureau EUR 19840 EN, European Union Risk Assessment Report, Volume 29, Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2003, ISBN 92-894-1276-3
- Elsisi AE, Carter DE, Sipes IG, 1989, Dermal absorption of phthalate diesters in rats. *Fundam Appl Toxicol* 12:70-77.
- FDA (US Food and Drug Administration): 21CFR (Code of Federal Regulations title 21) Last updated: 2012. 4. 1  
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm>
- Foster PM, Cook MW, Thomas LV, Walters DG and Gangolli SD, 1983, Differences in urinary metabolic profile from di-n-butylphthalate treated rats and hamsters. A possible explanation for species differences in susceptibility to testicular atrophy. *Drug Metab Dispos* 11:59-61.
- Fromme H, Bolte G, Koch HM, Angerer J, Boehmer S, Drexler H, Mayer R, Liebl B. Occurrence and daily variation of phthalate metabolites in the urine of an adult population. *Int J Hyg Environ Health*. 2007b Jan;210(1):21-33.
- Fromme H, Gruber L, Schlummer M, Wolz G, Böhmer S, Angerer J, Mayer R, Liebl B, Bolte G. Intake of phthalates and di(2-ethylhexyl)adipate: results of the Integrated Exposure Assessment Survey based on duplicate diet samples and biomonitoring data. *Environ Int*. 2007a Nov;33(8):1012-20.
- Hanioka N, Takahara Y, Takahara Y, Tanaka-Kagawa T, Jinno H, Narimatsu S. Hydrolysis of di-n-butyl phthalate, butylbenzyl phthalate and di(2-ethylhexyl) phthalate in human liver microsomes. *Chemosphere*. 2012 Nov;89(9):1112-7.
- Itoh H, Iwasaki M, Hanaoka T, Sasaki H, Tanaka T, Tsugane S. Urinary phthalate monoesters and endometriosis in infertile Japanese women. *Sci Total Environ*. 2009 Dec 15;408(1):37-42.
- Itoh H, Yoshida K, Masunaga S: Evaluation of the effect of governmental control of human exposure to two phthalates in Japan using a urinary biomarker approach. *Int J Hyg Environ Health* 2005; 208: 237-245
- Kanazawa A., Saito I., Araki, Takeda M., Ma M., Saijo Y., Kishi R. Association between indoor exposure A. to semi-volatile organic compounds and building-related symptoms among the occupants of residential dwellings. *Indoor Air*, Volume 20,

Issue 1, pages 72-84, February 2010

- Kaneshima H et al. (1978). Studies on the effects of phthalate esters on the biological system (Part 2) - In Vitro metabolism and biliary excretion of phthalate esters in rats. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 19, 502-509.
- Keys Debirag A.; Wallace Duncan G.; Kepler Thomas B.; Conolly Rory B., 2000, Quantitative Evaluation of Alternative Mechanisms of Blood Disposition of Di(n-butyl) phthalate and mono(n-butyl) phthalate in rats. *Toxicological Sciences*; 53, 173-184.
- Koch HM, Christensen KL, Harth V, Lorber M, Brüning T. Di-n-butyl phthalate (DnBP) and diisobutyl phthalate (DiBP) metabolism in a human volunteer after single oral doses. *Arch Toxicol.* 2012 Dec;86(12):1829-39.
- Koch HM, Drexler H, Angerer J: An estimation of the daily intake of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) and other phthalates in the general population. *Int J Environ Health* 2003; 206: 77-83
- Kohn MC, Parham F, Masten SA, Portier CJ, Shelby MD, Brock JW, et al.: Human exposure estimates for phthalates. *Environ Health Perspect* 2000; 108: A440-A442
- Koo HJ, Lee BM: Estimated exposure to phthalates in cosmetics and risk assessment. *J Toxicol Environ Health A* 2004; 67: 1901-1914
- Kremer JJ, Williams CC, Parkinson HD, & Borghoff SJ (2005) Pharmacokinetics of monobutylphthalate, the active metabolite of di-n-butylphthalate, in pregnant rats. *Toxicology Letters*, 159:144-153. (NICNAS 2008 から引用)
- Lake Brian G.; Phillips John C.; Linnell John C.; Gangolli Sharat D., 1977, The in vitro hydrolysis of some phthalate diesters by hepatic and intestinal preparations from various species. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 39, 239-248.
- Main KM, Mortensen GK, Kaleva MM, Boisen KA, Damgaard IN, Chellakooty M, et al.: Human breast milk contamination with phthalates and alterations of endogenous reproductive hormones in infants three months of age. *Environ Health Perspect* 2006; 114: 270-276
- Main KM, Mortensen GK, Kaleva MM, Boisen KA, Damgaard IN, Chellakooty M, et al.: Human breast milk contamination with phthalates and alterations of endogenous reproductive hormones in infants three months of age. *Environ Health Perspect* 2006; 114: 270-276
- NICNAS (National Industrial Chemicals Notification And Assessment Scheme) . Existing Chemical Hazard Assessment Report Dibutyl Phthalate (2008)
- NICNAS (National Industrial Chemicals Notification And Assessment Scheme) . Existing Chemical Information Sheets, Phthalates December 2009 [http://www.nicnas.gov.au/Publications/Information\\_Sheets/Existing\\_Chemical\\_Information\\_Sheets/ECIS\\_Phthalate\\_PDF.pdf](http://www.nicnas.gov.au/Publications/Information_Sheets/Existing_Chemical_Information_Sheets/ECIS_Phthalate_PDF.pdf)
- NTP (National Toxicology Program)- CERHR( Centre For The Evaluation Of Risks To Human Reproduction) Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects Di-Butylphthalate (DBP)(2003)



- Otake T, Yoshinaga J, Yanagisawa Y: Exposure to phthalate esters from indoor environment. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2004; 14: 524-528
- Pant N, Pant A, Shukla M, Mathur N, Gupta Y, Saxena D. Environmental and experimental exposure of phthalate esters: the toxicological consequence on human sperm. *Hum Exp Toxicol*. 2011 Jun;30(6):507-14.
- Pant N, Shukla M, Kumar Patel D, Shukla Y, Mathur N, Kumar Gupta Y, Saxena DK. Correlation of phthalate exposures with semen quality. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2008 Aug 15;231(1):112-6
- Rowland I. R.; Cottrell R. C.; Phillips J. C., 1977, Hydrolysis of phthalate esters by the gastro-intestinal contents of the rat. *Food and Cosmetics Toxicology*, 15, 17-21.
- Saillenfait AM, Payan JP, Fabry JP, Beydon D, Langonne I, Gallissot F, Sabate JP, 1998, Assessment of the developmental toxicity, metabolism, and placental transfer of di-n-butyl phthalate administered to pregnant rats. *Toxicol Sci* 45:212-224.
- Scott RC, Dugard PH, Ramsey JD, Rhodes C, 1987, In vitro absorption of some o-phthalate diesters through human and rat skin. *Environ Health Perspect* 74:223-227. , Errata, *Environ Health Perspect*. 1989 February; 79: 323.
- Silva MJ, Barr DB, Reidy JA, Kato K, Malek NA, Hodge CC, et al.: Glucuronidation patterns of common urinary and serum monoester phthalate metabolites. *Arch Toxicol* 2003; 77: 561–567
- Struve, Melanie F.; Gaido, Kevin W.; Hensley, Janan B.; Lehmann, Kim P.; Ross, Susan M.; Sochaski, Mark A.; Willson, Gabrielle A.; Dorman, David C., 2009, Reproductive toxicity and pharmacokinetics of di-n-butyl phthalate (DBP) following dietary exposure of pregnant rats, *Birth Defects Research, Part B: Developmental and Reproductive Toxicology*, 86(4), 345-354.
- Suzuki Y, Niwa M, Yoshinaga J, Mizumoto Y, Serizawa S, Shiraishi H: Prenatal exposure to phthalate esters and PAHs and birth outcomes. *Environ Int* 2010; 36: 699-704
- Suzuki Y, Yoshinaga J, Mizumoto Y, Serizawa S, Shiraishi H. Foetal exposure to phthalate esters and anogenital distance in male newborns. *Int J Androl*. 2012
- Tanaka A.; Matsumoto A.; Yamaha T., 1978, Biochemical studies on phthalic esters. III. Metabolism of dibutyl phthalate (DBP) in animals. *Toxicology*, 9, 109-123.
- Tomita I.; Nakamura Y.; Yagi Y., 1977, Phthalic acid esters in various foodstuffs and biological materials. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 1(2), 275-287.
- Toshima H, Suzuki Y, Imai K, Yoshinaga J, Shiraishi H, Mizumoto Y, Hatakeyama S, Onohara C, Tokuoka S. Endocrine disrupting chemicals in urine of Japanese male partners of subfertile couples: a pilot study on exposure and semen quality. *Int J Hyg Environ Health*. 2012 Sep;215(5):502-6.
- Tsumura Y, Ishimitsu S, Saito I, Sakai H, Kobayashi Y and Tonogai Y (2003) Estimated daily intake of plasticizers in 1-week duplicate diet samples following regulation of DEHP-containing PVC-gloves in Japan. *Food Addit. Contam.* 20 (4), 317-324.
- US NML HSDB (U.S. National Library of Medicine: HSDB (Hazardous Substances Data Bank): DIBUTYL PHTHALATE. Last updated on 2010-09-07  
<http://toxnet.nlm.nih.gov/index.html>

WHO/UNEP (World Health Organization/United Nations Environment Programme),  
2013. State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals - 2012. 296 pp.  
[http://www.who.int/iris/bitstream/10665/78101/1/9789241505031\\_eng.pdf](http://www.who.int/iris/bitstream/10665/78101/1/9789241505031_eng.pdf)

White R. D.; Carter D. E.; Earnest D.; Mueller J., 1980, Absorption and metabolism of three phthalate diesters by the rat small intestine. Food and Costetics Toxicology, 18, 383-386.

Williams D T.; Blanchfield B J., 1975, The retention, distribution, excretion, and metabolism of dibutyl phthalate-7-14C in the rat. Journal of Agricultural Food Chemistry, 23(5), 854-858.

Wittassek M, Koch HM, Angerer J, Brüning T. Assessing exposure to phthalates - the human biomonitoring approach. Mol Nutr Food Res. 2011 Jan;55(1):7-31.

化学工業日報社: 16112 の化学商品 2012

可塑剤工業会 生産・出荷統計データ: 生産実績推移月別・品種別、国内出荷実績推移 月別・品種別、フタル酸エステル用途別出荷実績推移 (年別) 2011 年、2013 年

外海康秀 平成 12 年度厚生科学研究費補助金(生活安全総合研究事業)報告書“フタル酸エステル類及びフェノール類の食品汚染実態及び摂取量に関する調査研究”pp1-39. (2001)

外海康秀 平成 13 年度厚生科学研究費補助金 (生活安全総合研究事業)報告書“フタル酸エステル類及びフェノール類の食品汚染実態及び摂取量に関する調査研究”pp1-28(2002)

環境省 2002 環境省総合環境政策局環境保健部平成 1 4 年 1 0 月 7 日平成 1 4 年度第 2 回内分泌攪乱化学物質問題検討会資料 3-2 平成 13 年度内分泌攪乱化学物質における室内空気調査結果について

環境省 委託事業 平成 13 年度 内分泌攪乱化学物質に関する食事調査(フタル酸エステル類)報告書 財団法人日本食品分析センター (2001)

環境庁 平成 12 年度第 2 回内分泌攪乱化学物質問題検討会資料 平成 1 1 年度外因性内分泌攪乱化学物質大気環境調査結果について環境庁大気保全局大気規制課 (2000)  
<http://www.env.go.jp/chemi/end/kento1202/ref02.pdf>

経済産業省: 化学物質審査規制法: 一般化学物質の製造・輸入数量: 平成 22 年度製造・輸入数量実績 (平成 24 年 3 月 30 日)  
[http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kasinhou/information/volume\\_general.html](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/volume_general.html)

経済産業省: 化学物質審査規制法: 一般化学物質の製造・輸入数量: 平成 23 年度製造・輸入数量実績 (平成 25 年 3 月 25 日)  
[http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kasinhou/information/volume\\_general.html](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/volume_general.html)

経済産業省: 平成 21 年度 第二種監視化学物質の製造・輸入数量の合計量の公表について. 平成 22 年 10 月 28 日, 2010  
[http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kasinhou/information/volume\\_monitor.html](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/volume_monitor.html)

厚生省 昭和 34 年告示第 370 号 食品、添加物等の規格基準

厚生労働省 2011b 水質基準に関する省令の一部改正等について (平成 23 年 1 月 28 日 健発 0128 第 2 号 厚生労働省健康局長)

厚生労働省 平成 25 年 2 月 28 日 平成 24 年度第 2 回水質基準逐次改正検討会資料 5 最近の要  
検討項目の検出状況について 2013

厚生労働省 2002a 医薬品・医療用具等安全性情報 第 128 号 厚生労働省医薬局 平成 14 年  
10 月 <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2002/10/h1031-1a.html#7>

厚生労働省 2002b 平成 14 年 10 月 17 日 薬安発第 1017001 号、同 1017002 号、同 1017003  
号 厚生労働省医薬局安全対策課長通知、ポリ塩化ビニル製の医療用具から溶出す  
る可塑剤 (DEHP) について

厚生労働省 2003. 水質基準の見直しにおける検討概要 平成 15 年 4 月、厚生科学審議会、生  
活環境水道部会、水質管理専門委員。

厚生労働省 2010a 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  
装部会資料 1-1 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  
(案) (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)、別添 2 おもちゃの Mouthing によるフタル酸エステルの暴露及び別添 3 リ  
スクの試算 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/02/s0222-6.html>

厚生労働省 2010b 平成 22 年 9 月 6 日 食安発 0906 第 1 号 厚生労働省医薬食品局食品安全  
部長 食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件について

高取 聡, 阿久津 和彦, 近藤 文雄, 和泉 俊一郎, 牧野 恒久, 中澤 裕之: 分析化学: Vol. 56,  
p.1025-1031 (2007)

高木麻衣, 吉永淳 「日本人小児のハウスダストを介した化学物質曝露のリスク評価」 室内環  
境, 12(2): 103-114 (2009)

国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版: フタル酸ジブチル(ICSC 番号:0036)。国立医薬品  
食品衛生研究所 最終更新日: 2002.10 <http://www.nihs.go.jp/ICSC/>

斎藤 育江, 大貫 文, 瀬戸 博, 上原 眞一, 鈴木 孝人、室内空气中化学物質の実態調査(フタ  
ル酸エステル類及びリン酸エステル類等)・平成 12 年度・東京衛研年報 53, 199-205,  
(2002)

財務省貿易統計: 全国の貿易統計: 外国貿易等に関する統計: 普通貿易統計: B.集計結果: 検索  
ページ: 統計品別表 輸入 2008~2012 年全期 品目コード 291734010 (オルトフタル  
酸ジブチル) 累計第 2 数量 (KG)  
<http://www.customs.go.jp/toukei/info/>

神野透人 平成 21 年度厚生科学研究費補助金(化学物質リスク研究事業)報告書“家庭用品に由  
来する化学物質の多経路曝露評価手法の開発に関する調査研究” pp89-121 2010

川崎晃一, 上園慶子, 吉川和利, 宇都宮弘子, 今村京子: 尿中クレアチニン排泄量に関する研究  
(3) 一年齢・身長・体重・除脂肪量からの 24 時間排泄量予測一。健康科学 1985; 7:  
35-42

川崎晃一, 上園慶子, 吉川和利, 宇都宮弘子, 今村京子. 尿中クレアチニン排泄量に関する研  
究 (3) 一年齢・身長・体重・除脂肪量からの 24 時間排泄量予測一、健康科学 九州  
大学健康科学センター

津村 ゆかり, 石光 進, 中村 優美子, 吉井 公彦, 開原 亜樹子, 外海 泰秀, 調理用 PVC 製手  
袋使用規制後における市販弁当中のフタル酸エステル類及びアジピン酸ジ(2-エチル  
ヘキシル)濃度 . 食品衛生学雑誌, 42, 128-132 (2001) .

通商産業省: 通産省公報 No.7725, 昭和 50 年 8 月 27 日 1975

牧野恒久 平成 18 年度厚生科学研究費補助金 (化学物質リスク研究事業) 総括・分担研究報

告書“化学物質による子どもへの健康影響に関する研究” pp68-89、2007

牧野恒久 平成 19 年度厚生科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）総括・分担研究報告書“化学物質による子どもへの健康影響に関する研究” pp44-53 2008

1