

- 1 8580-09859.”
- 2 Moore, M. (1998a) “Oncogenicity study in mice with di(isononyl)phthalate including ancillary
3 hepatocellular proliferation and biochemical analyses. Covance 2598-105 Volume 1 of
4 6. Vienna, VA: Aristech Chemical Corporation Performing Laboratory.”
- 5 Moore, M. (1998b) Oncogenicity study in rats with di(isononyl)phthalate including ancillary
6 hepatocellular proliferation and biochemical analyses. Covance 2598-104 Volume 1 of
7 5. Vienna, VA: Aristech Chemical Corporation.
- 8 Moore, M. R. (1996) “Oncogenicity Study in Rats with Di (2-ethylhexyl)phthalate Including
9 Ancillary Hepatocellular Proliferation and Biochemical Analyses (unpublished).”
- 10 Murature, D. A., S. Y. Tang, G. Steinhardt and R. C. Dougherty (1987) Phthalate esters and
11 semen quality parameters. Biomed Environ Mass Spectrom, 14, 473-7.
- 12 Mylchreest, E., M. Sar, R. C. Cattley and P. M. Foster (1999) Disruption of androgen-regulated
13 male reproductive development by di(n-butyl) phthalate during late gestation in rats is
14 different from flutamide. Toxicol Appl Pharmacol, 156, 81-95.
- 15 Mylchreest, E., D. G. Wallace, R. C. Cattley and P. M. Foster (2000) Dose-dependent
16 alterations in androgen-regulated male reproductive development in rats exposed to
17 Di(n-butyl) phthalate during late gestation. Toxicol Sci, 55, 143-51.
- 18 Nagao, T., R. Ohta, H. Marumo, T. Shindo, S. Yoshimura and H. Ono (2000) Effect of butyl
19 benzyl phthalate in Sprague-Dawley rats after gavage administration: a
20 two-generation reproductive study. Reprod Toxicol, 14, 513-32.
- 21 NTP. (1982a) “Carcinogenesis bioassay of di(2-ethylhexyl)phthalate in F344 rats and B6C3F1
22 mice (feed study), TR-217.”
- 23 NTP. (1982b) “NTP. Carcinogenesis bioassay of butyl benzyl phthalate (CAS no. 85-68-7) in
24 F344/N rats and B6C3F1 mice (feed study). Rep nr. NTP-80-25, NIH Publication No.
25 82-1769.”
- 26 NTP. (1997) “Toxicology and carcinogenesis studies of butyl benzyl phthalate (CAS no.
27 85-68-7) in F344/N rats (feed studies). Rep nr. NTP TR 458, NIH Publication No.
28 97-3374.”
- 29 NTP. (2004) “Diethylhexylphthalate: Multigenerational Reproductive Assessment by
30 Continuous Breeding When Administered to Sprague-Dawley Rats in the Diet.
31 Research Triangle Park NC: National Toxicology Program.” from
32 <http://ntp.niehs.nih.gov/index.cfm?objectid=21FA3229-F1F6-975E-78052E38CE3F3>
33 14C.
- 34 NTP (2006) NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental
35 effects of Di(2-ethylhexyl) Phthalate (DEHP).
- 36 NTP and NIEHS (1999) Federal Register Notice 11/19/99.

- 1 Oishi, S. (1990) Effects of phthalic acid esters on testicular mitochondrial functions in the rat.
2 Arch Toxicol, 64, 143-7.
- 3 Oishi, S. and K. Hiraga (1980) Testicular atrophy induced by phthalic acid monoesters: effects
4 of zinc and testosterone concentrations. Toxicology, 15, 197-202.
- 5 Pan, G., T. Hanaoka, M. Yoshimura, S. Zhang, P. Wang, H. Tsukino, K. Inoue, H. Nakazawa, S.
6 Tsugane and K. Takahashi (2006) Decreased serum free testosterone in workers
7 exposed to high levels of di-n-butyl phthalate (DBP) and di-2-ethylhexyl phthalate
8 (DEHP): a cross-sectional study in China. Environ Health Perspect, 114, 1643-8.
- 9 Peck, C. C. and P. W. Albro (1982) Toxic potential of the plasticizer Di(2-ethylhexyl) phthalate
10 in the context of its disposition and metabolism in primates and man. Environ Health
11 Perspect, 45, 11-7.
- 12 Piersma, A. H., A. Verhoef and P. M. Dortant (1995) Evaluation of the OECD 421 reproductive
13 toxicity screening test protocol using butyl benzyl phthalate. Toxicology, 99, 191-7.
- 14 Poon, R., P. Lecavalier, R. Mueller, V. E. Valli, B. G. Procter and I. Chu (1997) Subchronic oral
15 toxicity of di-n-octyl phthalate and di(2-Ethylhexyl) phthalate in the rat. Food Chem
16 Toxicol, 35, 225-39.
- 17 Price, C. J., E. A. Field, M. C. Marr and C. B. Myers. (1990) "Final report on the developmental
18 toxicity of butyl benzyl phthalate (CAS No. 85-68-7) in CD-1-Swiss mice.
19 NTP-90-114. Research Triangle Park: National Toxicology Program, National Institute
20 of Environmental Health Sciences." from
21 <http://ntp.niehs.nih.gov/?objectid=073060CC-A572-CDA3-6942F443BAFC8404>.
- 22 Pugh, G., Jr., J. S. Isenberg, L. M. Kamendulis, D. C. Ackley, L. J. Clare, R. Brown, A. W. Lington,
23 J. H. Smith and J. E. Klaunig (2000) Effects of di-isononyl phthalate, di-2-ethylhexyl
24 phthalate, and clofibrate in cynomolgus monkeys. Toxicol Sci, 56, 181-8.
- 25 Rais-Bahrami, K., S. Nunez, M. E. Revenis, N. L. Luban and B. L. Short (2004) Follow-up study
26 of adolescents exposed to di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) as neonates on
27 extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) support. Environ Health Perspect, 112,
28 1339-40.
- 29 Reddy, B. S., R. Rozati, B. V. Reddy and N. V. Raman (2006) Association of phthalate esters
30 with endometriosis in Indian women. Bjog, 113, 515-20.
- 31 Rhees, R., J. Shryne and R. Gorski (1990a) Onset of the hormone-sensitive perinatal period
32 for sexual differentiation of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area in
33 female rats. J Neurobiol. , 21, 781-6.
- 34 Rhees, R., J. Shryne and R. Gorski (1990b) Termination of the hormone-sensitive period for
35 differentiation of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area in male and
36 female rats. Brain Res Dev Brain Res., 52, 17-23.

- 1 Rhodes, C., T. C. Orton, I. S. Pratt, P. L. Batten, H. Bratt, S. J. Jackson and C. R. Elcombe
2 (1986) Comparative pharmacokinetics and subacute toxicity of di(2-ethylhexyl)
3 phthalate (DEHP) in rats and marmosets: extrapolation of effects in rodents to man.
4 Environ Health Perspect, 65, 299-307.
- 5 Rider, C. V., J. Furr, V. S. Wilson and L. E. Gray, Jr. (2008) A mixture of seven antiandrogens
6 induces reproductive malformations in rats. Int J Androl, 31, 249-62.
- 7 Rider, C. V., V. S. Wilson, K. L. Howdeshell, A. K. Hotchkiss, J. R. Furr, C. R. Lambright and L. E.
8 Gray, Jr. (2009) Cumulative Effects of In Utero Administration of Mixtures of
9 Antiandrogens on Male Rat Reproductive Development. Toxicol Pathol.
- 10 Rowland, I. R., R. C. Cottrell and J. C. Phillips (1977) Hydrolysis of phthalate esters by the
11 gastro-intestinal contents of the rat. Food Cosmet Toxicol, 15, 17-21.
- 12 Rubin, R. J. and C. A. Schiffer (1976) Fate in humans of the plasticizer, di-2-ethylhexyl
13 phthalate, arising from transfusion of platelets stored in vinyl plastic bags. Transfusion,
14 16, 330-5.
- 15 Saillenfait, A. M., J. P. Payan, J. P. Fabry, D. Beydon, I. Langonne, F. Gallissot and J. P. Sabate
16 (1998) Assessment of the developmental toxicity, metabolism, and placental transfer
17 of Di-n-butyl phthalate administered to pregnant rats. Toxicol Sci, 45, 212-24.
- 18 Schmid, P. and C. Schlatter (1985) Excretion and metabolism of di(2-ethylhexyl)phthalate in
19 man. Xenobiotica, 15, 251-6.
- 20 Scott, R. C., P. H. Dugard, J. D. Ramsey and C. Rhodes (1987) In vitro absorption of some
21 o-phthalate diesters through human and rat skin. Environ Health Perspect, 74, 223-7.
- 22 Sharpe, R. M., J. S. Fisher, M. M. Millar, S. Jobling and J. P. Sumpter (1995) Gestational and
23 lactational exposure of rats to xenoestrogens results in reduced testicular size and
24 sperm production. Environ Health Perspect, 103, 1136-43.
- 25 Shiota, K., M. J. Chou and H. Nishimura (1980) Embryotoxic effects of di-2-ethylhexyl
26 phthalate (DEHP) and di-n-butyl phthalate (DBP) in mice. Environ Res, 22, 245-253.
- 27 Shiota, K. and H. Nishimura (1982) Teratogenicity of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) and
28 di-n-butyl phthalate (DBP) in mice. Environ Health Perspect, 45, 65-70.
- 29 Singh, A. R., W. H. Lawrence and J. Autian (1972) Teratogenicity of phthalate esters in rats. J
30 Pharm Sci, 61, 51-5.
- 31 Swan, S. H. (2008) Environmental phthalate exposure in relation to reproductive outcomes and
32 other health endpoints in humans. Environ Res, 108, 177-84.
- 33 Swan, S. H., K. M. Main, F. Liu, S. L. Stewart, R. L. Kruse, A. M. Calafat, C. S. Mao, J. B. Redmon,
34 C. L. Ternand, S. Sullivan and J. L. Teague (2005) Decrease in anogenital distance
35 among male infants with prenatal phthalate exposure. Environ Health Perspect, 113,
36 1056-61.

- 1 Takagi, H., M. Shibutani, K. Y. Lee, N. Masutomi, H. Fujita, K. Inoue, K. Mitsumori and M. Hirose
2 (2005) Impact of maternal dietary exposure to endocrine-acting chemicals on
3 progesterone receptor expression in microdissected hypothalamic medial preoptic
4 areas of rat offspring. *Toxicol Appl Pharmacol*, 208, 127-36.
- 5 TNO NaFRI. (1993) "Dietary one-generation reproduction study with butyl benzyl phthalate in
6 rats."
- 7 TNO NaFRI. (1998) "Oral developmental reproduction study with butyl benzyl phthalate in
8 Wistar rats." 1.
- 9 Tomonari, Y., Y. Kurata, R. M. David, G. Gans, T. Kawasuso and M. Katoh (2006) Effect of
10 di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) on genital organs from juvenile common
11 marmosets: I. Morphological and biochemical investigation in 65-week toxicity study. *J*
12 *Toxicol Environ Health A*, 69, 1651-72.
- 13 Tyl, R. W., C. B. Myers, M. C. Marr, P. A. Fail, J. C. Seely, D. R. Brine, R. A. Barter and J. H.
14 Butala (2004) Reproductive toxicity evaluation of dietary butyl benzyl phthalate (BBP)
15 in rats. *Reprod Toxicol*, 18, 241-64.
- 16 Tyl, R. W., C. J. Price, M. C. Marr and C. A. Kimmel (1988) Developmental toxicity evaluation of
17 dietary di(2-ethylhexyl)phthalate in Fischer 344 rats and CD-1 mice. *Fundam Appl*
18 *Toxicol*, 10, 395-412.
- 19 Waterman, S. J., J. L. Ambroso, L. H. Keller, G. W. Trimmer, A. I. Nikiforov and S. B. Harris
20 (1999) Developmental toxicity of di-isodecyl and di-isononyl phthalates in rats.
21 *Reprod Toxicol*, 13, 1-6.
- 22 Waterman, S. J., L. H. Keller, G. W. Trimmer, J. J. Freeman, A. I. Nikiforov, S. B. Harris, M. J.
23 Nicolich and R. H. McKee (2000) Two-generation reproduction study in rats given
24 di-isononyl phthalate in the diet. *Reprod Toxicol*, 14, 21-36.
- 25 Williams, D. T. and B. J. Blanchfield (1974) Retention, excretion and metabolism of
26 di-(2-ethylhexyl) phthalate administered orally to the rat. *Bull Environ Contam Toxicol*,
27 11, 371-8.
- 28 Williams, D. T. and B. J. Blanchfield (1975) The retention, distribution, excretion, and
29 metabolism of dibutyl phthalate 7 sup 1sup 4C in the rat. *J Agric Food Chem*, 23,
30 854-858.
- 31 Wine, R. N., L. H. Li, L. H. Barnes, D. K. Gulati and R. E. Chapin (1997) Reproductive toxicity of
32 di-n-butylphthalate in a continuous breeding protocol in Sprague-Dawley rats.
33 *Environ Health Perspect*, 105, 102-7.
- 34 Woodward, K. (1988) *Phthalic Esters: Toxicity and Metabolism*. Boca Raton Florida, CRC
35 Press.
- 36 Woodward, K., A. Smith, S. Mariscotti and N. Tomlinson. (1986) "Review of the toxicity of the

- 1 esters of o-phthalic acid (phthalate esters). HSE Toxicity Review 14, Her Majesty's
2 Stationary Office, London.”
- 3 Yanagisawa, R., H. Takano, K. Inoue, E. Koike, K. Sadakane and T. Ichinose (2008) Effects of
4 maternal exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate during fetal and/or neonatal periods
5 on atopic dermatitis in male offspring. *Environ Health Perspect*, 116, 1136-41.
- 6 Zacharewski, T. R., M. D. Meek, J. H. Clemons, Z. F. Wu, M. R. Fielden and J. B. Matthews
7 (1998) Examination of the in vitro and in vivo estrogenic activities of eight commercial
8 phthalate esters. *Toxicol Sci*, 46, 282-93.
- 9 Zhang, Y. H., L. X. Zheng and B. H. Chen (2006) Phthalate exposure and human semen quality
10 in Shanghai: a cross-sectional study. *Biomed Environ Sci*, 19, 205-9.
- 11
12

曝露状況

1. 乳幼児におけるフタル酸エステルの生体曝露

フタル酸エステルの乳幼児の生体曝露にはフタル酸エステルの種類によって異なるが、吸入と経口と経皮の3つの経路があり、吸入には室内や車内の空気(建材・家具、車内部品)、経口曝露は、①玩具・育児用品の Mouthing、②食品・食品包装、粉ミルク・母乳からの摂取、経皮曝露には、玩具育児用品を介した場合 が考えられている。表1の様に、フタル酸エステルの種類別、経路別に曝露量が推定されており、乳幼児特有の玩具・育児用品の Mouthing を介した曝露量が最も多く、更に、呼吸や食事からの摂取量も成人より多い。このように、発達過程にある乳幼児は特有の行動や生理特性のため、成人に比して曝露量が顕著に多く、且つ、毒性に対して高感受性の可能性もあるので、リスクを慎重に検討する必要がある。

以下、Mouthing を介した推定曝露量について主に検討する。

2. Mouthing 時間

1) 推定 Mouthing 時間(表2)

Mouthing 行動は乳幼児の自発的行動で、目的は探索行動と感覚的満足と考えられており、どの子どもも行うが実態調査は少ない。

Mouthing 時間は、一定時間の観察記録かビデオ記録により計測されて一日の Mouthing 時間が推定されている。オランダのコンセンサスグループの研究(国立公衆衛生環境研究所(RIVM),1998)の一環として、Grootら(1998)は3~36カ月児42名の母親に家庭での観察記録を依頼し、1回15分ずつ10回、計150分の観察時間における Mouthing 時間から、一日の活動時間(食事時間を除く覚醒時間)における Mouthing 時間を推定した。おしゃぶりを除く1日の Mouthing 時間は、6~12カ月で最も長く平均44.0分(2.4~171.5)で、3~6カ月では36.9分、12~18カ月では16.4分、18~36ヶ月では9.3分と推定され、最大約3時間と結論された。EUのCSTEE(毒性、生態毒性と環境に関する科学委員会意見,1998.11)は、それまで6~12カ月児の一日の Mouthing 時間を最高6時間と見積もっていたが、RIVMの研究を信頼性が高いと判断し、3時間に下げた。EU RAR(リスクアセスメント報告書、2008)も最大3時間を採用している。(DBPに対してのみ6時間が採用されているが理由は不明)。

米国 CPSC(米国消費者製品安全委員会,1998)は、Grootらのデータから、おしゃぶり以外の玩具のみの Mouthing 時間、3~12カ月で平均24.4分、13~26カ月で2.54分を算出した(Greene、1998)。玩具以外のものはDINPを含まないとの理由で玩具に限定しているので値が低い。Jubergら(2001)は親に1日の観察記録を依頼した結果、おしゃぶりを除く Mouthing 時間は0~18ヶ月児で平均33分/日、19~36ヶ月児で5分/日であった。

1 日本ではビデオ記録による横断調査と縦断調査を 2002 年に行った。横断調査では、Groot
2 らと同様の観察記録による 3~12 カ月児の予備調査の結果、6~10 ヶ月児が長かったので、
3 6~10 ヶ月児各 10 名、計 50 名(男子 29 名、女子 21 名)の親にビデオ記録を依頼し、1 回 15
4 分ずつ 10 回、計 150 分のビデオ記録中の Mouthing 時間の割合から、一日の活動時間中の
5 おしゃぶりを除く Mouthing 時間は平均 70.4 分±32.3(11.4~154.5)、おしゃぶりを含めると 88.0
6 ±59.9 と推定された(谷村ら、未発表)。今回はこの資料を用いてリスクを試算した(次章、リ
7 スクの試算)。2002 年の厚労省 薬食審への報告(薬食審第 0529001、平成 14 年 5 月 29 日)
8 によるリスク評価には同ビデオ記録の 40 名までの結果(おしゃぶりを除く 1 日の Mouthing 時
9 間平均 71.4 分±30.5(11.4~136.5)、おしゃぶりを含めると 91.7±61.3(11.4~351.8))に基づ
10 いた推定値が用いられた。杉田ら(2003 年)により使用された推定 Mouthing 時間は同資料中
11 の 25 名までのビデオ記録から推定した値で、おしゃぶりを除く 1 日の Mouthing 時間は平均
12 73.9±32.9(11.4~136.5)、おしゃぶりを含めると 105.3±72.1(11.4~351.8)であった。いずれも
13 後に推定した上記 50 名の結果と近似の値である。おしゃぶり使用児の使用時間は平均 59.3
14 ±90.1、最長 314.1 分と推定された。カナダの 3-12 カ月児の調査では平均 5.5 時間、最長 6
15 時間(Health Canada、1998)、米国の 0-18 カ月児では平均 221 分(Juberg ら、2001)であり、今
16 回の日本の結果はこれらの範囲内であった。

17 Mouthing による曝露量の推定においては、子どもは玩具と玩具以外を区別して Mouthing
18 する訳ではないので、日本は EU と同様に、玩具以外の Mouthing 時間が玩具 Mouthing に差
19 し変わる可能性を考慮し、Mouthing による曝露量推定に玩具以外のものの Mouthing 時間も
20 含めて算出した。また、おしゃぶりと他の物とでは Mouthing 行動が異なり、おしゃぶり以外の
21 物は児が自発的に手で持って口に入れ、手でもったまま Mouthing し、手から離すことにより
22 Mouthing が終了するが、おしゃぶりは親が口にくわえさせ、くわえたまま遊んだりはいはい
23 し、親が外したり自然に口から外れるまで口にくわえているため長時間続くことが多い。従っ
24 て、おしゃぶりの Mouthing 時間がおしゃぶり以外の物の Mouthing 時間に置き換わる可能性
25 が低いので、おしゃぶりを除く場合と含む場合の両方について Mouthing 時間を推定した。リス
26 ク評価における Mouthing 時間の統計量は、日本も EU、米国も最大値を使用している。ビデオ
27 記録から、1 回の Mouthing 持続時間は平均 8.9±26.6 秒と短い、Mouthing 対象に好みがあ
28 り、好みのは持続時間も長く頻度も多いことが示された。また、2 名についての縦断調
29 査(2 カ月から 12 カ月まで毎月 1 回ビデオ撮影)から、Mouthing の時間や対象には個人差があ
30 るが心身の発達と密接に関連しており、どの子どもも長時間行う時期があること、ある時期に
31 好みのを長時間 Mouthing する可能性が示唆された。従って、リスク評価においては最長
32 のケースを考慮することが妥当と考えられる。

33 ビデオ記録により、Mouthing は玩具の他、室内の手が届く範囲のあらゆるものが対象とな
34 り得、それらはポリ塩化ビニル製であることが少なくないことが示された。玩具や育児用品に
35 規制がかかっても、その他のものの Mouthing による摂取は避けられないので、この点でも最
36 悪のケースを考慮することは妥当と考えられる。

2) Mouthing 時間推定値の整合性

Mouthing 時間には、おしゃぶりの使用時間、一日の活動時間、児の手が届く範囲にある玩具や室内雑貨の量、ベビーサークルや椅子などによる行動範囲の限定の有無、家族とのコミュニケーション時間などが関係し、特におしゃぶり使用時間が大きく関与すると考えられる。

子どもの一日の活動時間が限られているので、おしゃぶり使用が長いと他のものの Mouthing 時間は短くなる。日本は欧米よりおしゃぶり使用率が低いので、おしゃぶり以外のものの Mouthing 時間は欧米の報告より長い。おしゃぶり使用率は 2005 年に 0~24 カ月児で 27.7%で、0~3 カ月児では4割を超えるが 10 カ月を過ぎると急激に減少していた(ピジョン(株)による調査、朝日新聞 2006.1.2)。2002 年の Mouthing 実態調査でも 28.0%と同程度であった。日本では、以前はおしゃぶりの使用が推奨されることもあったが、2005 年 6 月に日本小児科学会と日本小児歯科学会から「おしゃぶりについての考え方」が出され、おしゃぶりはできるだけ使用しない方が良く、使用する場合は1歳過ぎになったら常時使用しないようにすること、遅くとも2歳半までに使用を禁止することなどが勧告された(小児科と小児歯科の保健検討委員会、2005)。従って、その後におしゃぶり使用率が増加しているとは考えにくく、事実、出生数に対する製造量は平成 15 年以降減少傾向にある(事務局による聞き取り)。従って、おしゃぶり以外の Mouthing 時間が 2003 年の調査時より減少している可能性は低い。

その他の養育環境についても、活動時間の増加、コミュニケーション時間の減少などの変容があり、Mouthing 時間は増加している可能性の方が高いと考えられる。

3. 玩具・育児用品からの溶出量の推定(表3)

乳幼児による口腔内溶出試験は適切でないため、成人 Chewing や疑似唾液中での機械的攪拌により、溶出試験が行われている。

杉田ら(2003)は成人の 15 分間の玩具片の Chewing による DINP の溶出試験の結果、個人差が大きいが同一人による再現性は高く、性別、唾液の量や pH との関係はみられず、口腔内での試験片の動きにより差が生じていると報告した。Fiala ら(2000)の溶出試験では、チューインガムのように歯で噛んだ chewing では歯を使わなかった Sucking の倍近く溶出した。溶出量は DINP の含有率や形状によっても異なるが、表3の様に、Chewing による溶出試験での DINP 溶出量の範囲は、RIVM(Koneman,1998)も CPSC(Chen, 1998)、Steiner(1998)も杉田らの値と同程度であった。DIDP の溶出量として、日本 2002 年は杉田らの中で溶出量がより多かった施設の試験結果を採用し、EU CSTEE(1998)も EU RAR(2008)でも、RIVM(1998)と Stener(1998)の値に近いことから RIVM の結果を採用した。Fiala ら(2000)によると、疑似唾液中での浸出のみ、Shaking による溶出量は Sucking や Chewing より少なかった。Mouthing 行動は単に口に入れている状態から、なめる、吸う、噛む、かじるなど様々であり、歯形が残っ

1 たり削られたりする場合もあるので、機械による攪拌結果より成人の chewing による値の方
2 が乳幼児の Mouthing の実態を反映していると考えられる。また、Fiala らは、3時間と6時間と
3 で溶出量は大きな差なかったと報告しているが、実際の Mouthing では常に新鮮唾液に浸される
4 で、一定時間における溶出率から Mouthing 時間の溶出量を換算する方法は妥当と考えられ
5 る。

6 フタル酸エステルの種類による溶出挙動の相違については、Fiala らは DINP を含む歯がた
7 めと DEHP を含むポリ塩化ビニルシートで、疑似唾液での浸出のみ、Shaking、超音波による
8 溶出、成人による Sucking、Chewing を1時間、3時間、6時間行った結果、いずれの条件にお
9 いても溶出量は DEHP の方が DINP より少なかった。BBP および DBP は疑似唾液中での浸
10 出および攪拌実験での最大溶出量が用いられているが、過小推定であるかも知れない。
11 DIDP と DNOP の溶出試験の報告はない。2008 年現在も、DINP 以外のフタル酸エステルの
12 溶出試験が少ない。DINP の結果からどのように推定すべきか、検討する必要がある。

13 リスク評価においては、日本も EU も最大値を採用し、日本 2002 年では DINP 241μ
14 $g/10cm^2/時間$ 、DEHP は DINP を代用、EU RAR は RIVM の 534、DEHP は DINP を代用、BBP
15 は 25.5、DBP は 10.8 としている。

16 17 18 4. 推定 Mouthing 時間と溶出量に基づく、Mouthing を介した生体曝露量の推定

19
20 杉田らは、Mouthing を介した生体曝露量を、玩具からの溶出量と推定 Mouthing 時間を用
21 いて、3~10 カ月児の平均体重 7.96kg と仮定して推定した。モンテカルロ法でおしゃぶりを除
22 いた曝露量は平均 $14.8 \mu g/kg$ 体重/日、点推定法で 14.3、モンテカルロ法による 95 パーセン
23 タイル値は 35.7、確率変数の誤差方法による 95 パーセンタイル値で 36.0 と推定され、同様の
24 値が得られた。おしゃぶりを含めた推定曝露量も平均 $21.4 \mu g/kg$ 体重/日、点推定法で 20.4、
25 モンテカルロ法による 95 パーセンタイル値は 65.8、確率変数の誤差方法による 95 パーセン
26 タイル値で 57.8 とほぼ同程度の値であった。

27 2002 年(平成 14 年)の日本の報告書は曝露量を3つの方法で推定試算し、1)Mouthing 長
28 時間群の平均 Mouthing 時間と高溶出群の平均値から、おしゃぶりを除く Mouthing による一
29 日の曝露量は $40.7 \mu g/kg$ 体重/日、総 Mouthing 時間では $61.9 \mu g/kg$ 体重/日、2)Mouthing
30 時間の個々のデータ($n=40$)と溶出量の個々のデータ($n=25$)との積($n=1000$)を求め、TDI 下限
31 値を超える率の推定、3)Mouthing 時間と溶出量の個々のデータのそれぞれから無作為に値
32 を抽出し、その積を 10000 回求めて TDI 下限値を超える率を推定し、いずれの方法からも TDI
33 の下限値を超えるか近接の値となる可能性があるかと推定された。

34 RIVM1998 年は3種類の被験物別に月齢層別にモンテカルロ法で推定し、12 カ月までの子
35 どもは TDI を上回る場合もわずかにあると推定した。

5. その他の経路による曝露(表1)

経皮曝露量は EU RAR に記載され、接触時間3時間、皮膚接触面積 100cm²、体重8kgとして、ラットの経皮吸収率 0.24 μ /cm²/時間(Deisinger et al, 1998)を用いて推定されている。

室内空気からの曝露量 22.4 μ g/kg 体重/日は、空気中の濃度の実測値 21.2 μ g/m³(ノルウェーの研究)、小児の吸入量 9.3m³/日、小児の曝露時間 22 時間/日、体重8kg として推定されている。吸入率、曝露時間が成人より高い。

飲食からの曝露量は、食品中の濃度の実測値を基に推定されている英国(1996、1993)の調査でもカナダの 98 種試買調査でも子どもは成人より多く、また、一般向けの市販食品の他にも、主に DEHP や DBP が母乳や粉ミルク・ベビーフードにも含まれているので、すべての子ども達が曝露の危険性を有していることになる。

6. 生体試料中のフタル酸エステル類代謝物からの総曝露量の推定(表4)

尿中のフタル酸モノエステルの測定値からの DEHP、BBP、DBP の一日の推定曝露量(μ g/kg 体重/日)を表4に示す。

尿中の測定値から Kohn の推定式によって求められた一日の推定曝露量は、中澤ら(2008)による日本人妊婦 51 名(平均 31.4 歳)および日本人男女 12 名(平均 31.8 歳)、近藤ら(2007)の日本人 36 名の中央値は、DEHP はそれぞれ 3.80、5.86、5.69、BBP は 0.17、0.07、0.27、DBP は 1.22、1.39、1.50 で、同程度の値であった。日本人の現在の状況を代表した値と考えて良からう。

米国の妊婦 214 名(Marsee ら、2006)の DEHP 中央値は 1.32 で、NHANES1988-94 の測定値から David ら(2000)や Kohn ら(2000)によって推定された値(0.6、0.7)と同程度であった。DBP は 0.99、BBP は 0.5 で、日本は米国に比して DEHP と DBP が高く、BBP が低い。種別の使用量が日米で異なるためであろう(中澤ら 2008)。

小児については、米国 NHANES2001 年調査では DEHP の推定曝露量は 20 歳以上 1~30、12~19 歳では 1~25、6~11 歳では 1~30 で、Mouthing しない小児年齢では成人の値域と同様であった。ドイツの小児 2~14 歳 239 名(Wittasseki ら、2007)の DEHP の中央値 4.3 は日本や米国の成人の値と大差ないが最大値(140)が顕著に高かった。Mouthing する低年齢幼児が含まれているためと推察される。

上記の尿中フタル酸エステル代謝物からの推定曝露量(表4)の値域は、空気や食品などの含有量からの推定曝露量(表1)の値域の範囲であった。2歳未満児についての生体試料に基づく曝露推定の報告は無いが、Mouthing 以外の経路による推定曝露量は概ね信頼し得ると考えられる。しかし、乳幼児の曝露源には、Mouthing や母乳・粉ミルクなど乳幼児特有の

1 ものが多く、成人の実測値からの推論が不可能であるので、乳幼児の生体試料からの曝露
2 量調査手法の開発が望まれる。

3
4
5 参考文献

6 Babich AM. The risk of chronic toxicity associated with exposure to diisononyl phthalate
7 (DINP) in children's products. U. S. Consumer Product Safety Commission, Bethesda, MD,
8 1998.

9
10 Chen S. Migration of DINP from polyvinyl chloride (PVC) children's products. U. S.
11 Consumer Product Safety Commission, Bethesda, MD, 1998.

12
13 David RM. Exposure to Phthalate esters. Environ Health perspect 108:A440, 2000.

14
15 Deisinger PJ, Perry LG, Guest D. In vivo percutaneous absorption of [14C]DEHP from
16 [14C]DEHP-plasticized polyvinyl chloride film in male Fischer 344 rats. Food Chem Toxicol
17 36:521-527, 1998.

18
19 EU Risk Assessment Report (RAR) bis(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) final
20 report, EUR23384EN, 2008

21
22 EU Risk Assessment Report (RAR) dibutyl phthalate with addendum 2004, final
23 report ,EUR19840EN, 2003

24
25 EU Risk Assessment Report (RAR) benzyl butyl phthalate(BBP) final report EUR19840EN,
26 2007

27
28 EU Risk Assessment Report (RAR) 1,2-benzenedicarboxylic acid, di-C8-10-branched alkyl
29 esters, C9-rich and di-"isononyl" phthalate (DINP) final report EUR20784EN, 2003

30
31 EU Risk Assessment Report (RAR) 1,2-benzenedicarboxylic acid, di-C9-11-branched alkyl
32 esters, C10-rich and di-"isodecyl" phthalate (DIDP) final report EUR20785EN, 2003

33
34 EU Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment (CSTEE), Phthalate
35 migration from soft PVC toys and child-care articles. Opinion expressed at the CSTEE third
36 plenary meeting, Brussels, 24 April 1998.

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

EU Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment (CSTEE), Phthalate migration from soft PVC toys and child-care articles. Opinion expressed at the 6th CSTEE plenary meeting, Brussels, 26/27 November 1998.

Fiala F, Steiner I, Kubesch K. Migration of di-(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) and diisononyl phthalate (DINP) from PVC articles. Dtsch Lebensmitt Rundsch 96:51-57, 2000.

Greene MA. Statistical analysis for prediction of DINP intake by young children.U. S. Consumer Product Safety Commission, Bethesda, MD, 1998.

Groot ME, Lekkerkerk MC, Steenbekkers LPA. Mouthing behavior of young children: An observational study,(Summary report). Annex 3 "in Konemann WH, (ed). Phthalate release from soft PVC baby toys. Report from the Dutch Consensus Group, RIVM report 61330 002, RIVM. Bilthoven, The Netherland, 1998.

Health Canada Risk assessment on Diisononyl Phthalate in Vinyl Children's Products Investigation Report,1998

IPCS. Hexachlorobenzene. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (environmental Health Criteria 195), 1997.1999.

Juberg DR, Alfano K, Coughlin RJ, Thompson KM. An observational study of object mouthing behavior by young children. Pediatrics 107(1):135-142, 2001.

Kohn MC, Parham F, Masten SA, Portier CI, Shelby MD, Brock JW, Needham LL. Human exposure estimates for phthalates. Environ Health perspect 108:A440-442, 2000.

厚生労働省 薬事・食品衛生審議会 食品衛生分科会 毒性・器具容器包装合同部会報告
について(薬食審第 0529001、平成 14 年 5 月 29 日)別添:器具及び容器包装の規格基準の
改正並びにおもちゃの規各基準の改正について.2002

近藤文雄, 林 留美子, 猪飼誉友, 高取 聡, 中澤裕之. ヒト生体試料中の化学物質の分布.
厚生労働省科学研究費補助金(化学物質リスク研究事業)「化学物質による子どもへの健康
影響に関する研究」平成 18 年度総括・分担報告書. 2007.

- 1 Konemann WH, (ed). Phthalate release from soft PVC baby toys. Report from the Dutch
2 Consensus Group, RIVM report 61330 002, RIVM. Bilthoven, The Netherland, 1998.
3
- 4 Marsee K, Woodruff TJ, Axelrad DA, Calafat AM, Swan SH. Estimated daily phthalate
5 exposures in a population of mothers of male infants exhibiting reduced anogenital distance.
6 Environ Health Perspect 114:805-809, 2006.
7
- 8 Meek ME, Giddings M, Gomes R. 1,2-Dichlorobenzene: Evaluation of risks to health from
9 environmental exposure in Canada. Journal of Environmental Science and Health, Part C,
10 Environmental Carcinogenesis and Ecotoxicology Reviews 12(2):269-275, 1994.
11
- 12 中澤裕之, 高取 聡, 阿久津和彦, 岡本 葉, 近藤文雄. 生体試料中のフタル酸エステル類
13 の代謝物の分析. 厚生労働省科学研究費補助金(化学物質リスク研究事業)「化学物 質
14 による子どもへの健康影響に関する研究」平成 19 年度総括・分担報告書. 2008.
15
- 16 NTP NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects
17 of Di(2-ethylhexyl) Phthalate (DEHP), 2006
18
- 19 NTP NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects
20 of Di-*n*-Butyl Phthalate (DBP)
21
- 22 NTP NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects
23 of Butyl Benzyl Phthalate (BBP),2003
24
- 25 NTP NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects
26 of Di-isononyl Phthalate (DINP),2003
27
- 28 NTP NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects
29 of Di-isodecyl Phthalate (DIDP),2003
30
- 31 NTP NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects
32 of Di-*i n*-Octyl I Phthalate (DnOP),2003
33
- 34 Rastogi SC, Vikelsoe J, Jensen GH, Johansen E, Carlsen L. Migration of phthalates from
35 teethers. Ministry of Environment and Energy, National Environmental Research Institute,
36 Roskilde, Denmark. Reseach notes from NERI no.64.

1

2 杉田たき子, 河村葉子, 谷村雅子, 松田りえ子, 新野竜大, 石橋亨, 平林尚之, 松木容彦,
3 山田隆, 米谷民雄. 乳幼児用軟質ポリ塩化ビニル製玩具からのフタル酸エステル暴露量の
4 推定. 食衛誌 44(2):96-102, 2003.

5

6 Steiner I, Scharf L, Fiala F, Washuttl J. Migration of di-(2-ethylhexyl) phthalate from PVC
7 child articles into saliva and saliva simulant. Food Addit Contam 15(7):812-817, 1998.

8

9 小児科と小児歯科の保健検討委員会. 指しゃぶりについての考え方. 小児保健研究
10 65(3):513-515, 2006.

11

12 Wittassek M, Heger W, Koch HM, Becker K. Daily intake of di(2-ethylhexyl)phthalate(DEHP) by
13 German children - A comparison of two estimation models based on urinary DEHP metabolite
14 levels. Int J Hyg Environ.-Health 210:35-42, 2007.

15

表1 フタル酸エステル推定曝露量 経路別 (μg/kg体重/日)

報告書	引用文献	調査	年齢	経路	DEHP	BBP	DBP	DINP	DIDP	DNOP
EU RAR (DEHP 2008, BBP 2007, 他 2003)			小児 8kg	吸入 室内空気(建材・家具) 他(車内部品)	22.4	0.083		42.6	21.3	
				経口 玩具・育児用品 食品・食品包装	200	0.95	0.81	200	200	
			成人	吸入 室内空気 他(車内部品)	4.4	0.083		8.3	4.2	
				経口 食品・食品包装 手袋・衣類	0.9	0.3		1.7	0.8	
				計	6.7	0.383		10.8	5.8	
US NTP (DEHP 2006, 他 2003)			成人	計	3-30	2	2-10	< DEHP	< DEHP	
			乳幼児	計	成人の数倍	成人の3倍	<10			
CSTEE 1998.4	カナダ環境保護 1994年		0-5M	経口 玩具	<0.025-11.5					
				経口 食品、水	8.3		1.7			
				経口 空気	0.86		0.7			
				計	20.6		2.4			
			6M-4Y	経口 玩具	<0.0089-4.1					
				経口 食品、水	18		4.2			
				経口 空気	0.99		0.9			
				計	23.1		5			
	カナダ	1997年	成人70kg	経口 食品、水、空気		2				
			乳児7kg	経口 食品、水、空気、玩具		6				
EU AFC 2005	デンマーク		成人	経口 計	4.5	1	1.6	5	3	
			7-14Y	経口 計	11	2.4	3.5	10	7	
			1-6Y	経口 計	26	5.9	8	63	53	
			6M-1Y	経口 計				216	210	
US NTP	カナダ保健省 Meekら 1994		0-5M	経口 計(空気、飲食、土壌)	9					
			6M-4Y	経口 計(空気、飲食、土壌)	19					
			5-11Y	経口 計(空気、飲食、土壌)	14					
			12-19Y	経口 計(空気、飲食、土壌)	8.2					
			20-70Y	経口 計(空気、飲食、土壌)	5.8					
US NTP	Fialaら 2000			経口 玩具	85					
CSTEE 1998.11	-	-	小児 8kg	経口 玩具	200	0.95	0.4	200	17.5	95
US NTP	RIVM		3-6M	経口 玩具				6.53-70.7		
			6-12M	経口 玩具				14.4-204		
	CPSC		3-12M	経口 玩具				5.7		
	カナダ保健省		3-12M	経口 歯がため等				44-320		
EU RAR 2008	Gruberら1998& Bruns-Wellarら2000	ドイツ	0-3M	経口 母乳	21					
			3-12M	経口 母乳	8					
	MAFF	英国1998	0-3M	経口 粉ミルク	13					
		-2000	3-12M	経口 粉ミルク	8					
EU RAR 2007	MAFF	英国1998	6M	経口 粉ミルク		0.187				
EU RAR 2003	Gruberら1998&*	ドイツ	0-3M	経口 母乳			6	* Bruns-Wellarら2000		
EU RAR 2003	MAFF	英国1998	0-6M	経口 粉ミルク				2.4	2.4	
			7M-	経口 粉ミルク				1.8	1.8	
EU AFC 2005	英国 デンマーク	1996年 記載なし	成人 60kg	経口 食事	2.5	0.1	0.2	0.17	0.17	
			0-5M	経口 粉ミルク	<10	1.6	16.4	2.4	2.4	
			6M-	経口 粉ミルク	4	0.7	6.6	1.8	1.8	
			6M-	経口 ベビーフード	23.5	0.9	7.9			
	デンマーク	2003年	成人70kg	経口 食事	平均2.7-4.3	平均0.3-0.4	平均1.8-4.1			
US NTP	IPCS 1999 IPCS 1997	カナダ85-88 カナダ1986	成人	経口 食品(100種試買調査)		2				
			成人	経口 食品(98種試買調査)			7			
	カナダ保健省'94	カナダ1986	0-5M	経口 食品(98種試買調査)			2.4			
	Chanら		6M-4Y	経口 食品(98種試買調査)			5			
			5-11Y	経口 食品(98種試買調査)			4.3			
			12-19Y	経口 食品(98種試買調査)			2.3			
			20-70Y	経口 食品(98種試買調査)			1.9			
	英国 MAFF 1999	英国1993 英国1998	成人	経口 脂肪性食品		0.11-0.29	0.20-0.48			
			0M	経口 粉ミルク		0.2	2.4			<0.1-43
			6M	経口 粉ミルク		0.1	1.4			<0.1-24