

全用量において減少した。F<sub>2</sub>児体重は生後4、14、21日の雌で0.4%以上、生後7日の雌で0.2%（胎児期143 mg/kg、乳児期285 mg/kg）以上において減少し、生後7、14、21日の雄で0.4%以上において減少した。したがって、低用量（0.2%）で児体重の減少がみられたことから、発生毒性のLOELは胎児期で143 mg/kg、乳児期では285 mg/kgであり、NOELは設定できない。

その他、妊娠ラットに妊娠15日から産後10日まで0、400、4,000、20,000 ppmのDINP-2を混餌投与した試験では、成熟後の出生児において20,000 ppmでわずかな組織病理学的変化（精巣での減数分裂期の精母細胞およびセルトリ細胞の変性、卵巣での黄体の減少）しか認められなかった（Masutomi et al. 2003; Masutomi et al. 2004）。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。

DINPの代謝物を含むイソノニルアルコール類の発生毒性について試験が行われ、妊娠ラットへの720 mg/kg以上の投与により臨床的兆候や症状が認められた（Hellwig and Jackh 1997）。妊娠期死亡が高用量（1,440 mg/kg）でみられ、イソノニル基の分岐度がより高い場合には1,080 mg/kgでも認められた。また、胎児の奇形や変異が1,080 mg/kg以上でみられ、720 mg/kgでは些細な影響の可能性しか認められず、144 mg/kgでは影響はみられなかった。これらより、DINPのNOELより低用量では、代謝物のイソノニルアルコールによる母体毒性や発生毒性は発現しないと考えられる。

ヒトへの影響としては、母乳中のMINP濃度と児の精巣停留には相関関係がないものの、児の卵巣刺激ホルモン量との間に相関関係がみられた（Main et al. 2006）。

#### (5) その他

OECD(1998)のリスク評価では、DINPはin vitroおよびin vivo遺伝毒性試験において陰性であることが確認されている。

### 5. Diidodecyl Phthalate (DIDP)

#### (1) トキシコキネティクス

雄ラットへ経口投与(0.1-1,000mg/kg)されたDIDPは、その一部(0.1 mg/kgの投与で約56%)が小腸エステラーゼによりモノエステル体(MIDP)に代謝された後、急速に吸収されて尿中、便中に排泄される。DIDPの吸収量には投与量による限界が認められ、小腸における代謝の飽和が示唆された。

尿中に検出される主な代謝物はフタル酸エステルとモノエステル体の側鎖

酸化物であり、DIDP、MIDPは検出されない。未代謝の親化合物およびMIDPは便中に排泄される。

臓器への分布量は、吸収量に比例し蓄積性は認められない。また、1,000 mg/kgの投与3日後に、臓器中に検出されるDIDPは1%以下である（General Motors Corporation 1983）。

経皮吸収はほとんど認められず、ラットでは7日間で2%以下である（Elsisi et al. 1989）。DEHPを用いたin vitroヒト、ラット皮膚吸収試験の結果から、ヒト皮膚を通じた吸収はラットよりさらに少ないと想定される（Scott et al. 1987）。

SDラットへの吸入暴露(91 mg/m<sup>3</sup>, 6hr)では、投与後72時間後までに肺に取り込まれたDIDPの約73%が体内に取り込まれ、臓器への分布後、尿と糞便を通して排出される。全排出経路からの排出による半減期は、26時間であった（General Motors Research Laboratories 1981）。

#### (2) 一般毒性

F344ラットを用いた21日間(BIBRA 1985)および28日間(Lake et al. 1991)、Sprague-Dawleyラットを用いた28日間(BASF 1969a)および90日間(BASF 1969b)、Charles River CDラットを用いた90日間(Hazleton Laboratories 1968b)の混餌投与試験が実施されている。

BASFによる28日間試験(BASF 1969a)以外では、精巣の病理検査が実施されているが、影響は認められなかった。全ての試験において肝重量の増加が認められ、BIBRAの試験(BIBRA 1985)では、ペルオキシゾーム増殖、血清トリグリセリド、コレステロールの増加、肝細胞の好塩基性および好酸性変化が認められた。Lakeらの試験では、ペルオキシゾーム増殖が認められた(Lake et al. 1991)。Charles River CDラットを用いた、90日間試験では、586(雄)、686(雌) mg/kg投与群で、腎重量増加および甲状腺の小胞サイズおよびコロイド、上皮の組織学的変化が認められた(Hazleton Laboratories 1968b)。F344雄ラット28日間試験(Lake et al. 1991)では、116 mg/kg以上において肝比重量増加が、Sprague-Dawleyラット90日間試験(BASF 1969b)では、120 mg/kg以上の雌において肝および腎の比重量増加が認められたことから、ラット混餌投与によるNOELは、それぞれ57(雄)、60(雌) mg/kgであった。

ラットを用いた2週間吸入暴露試験(505 mg/m<sup>3</sup>)では、肺で限局的な炎症性変化が認められた以外には変化は認められなかった（General Motors Research Laboratories 1981）。

イヌを用いた90日間混餌試験において、77 mg/kg以上の投与群で肝細胞性の腫脹および空胞化が認められ、NOELは、15mg/kg(雄)であった。精

巢に障害は認められなかった(Hazelton Laboratories 1968a)。

### (3) 生殖毒性

CrI:CDBR, VAF Plus ラットへの混餌投与による1世代(0, 0.25, 0.5, 0.75, 1%を交配10週前から離乳まで投与)および2世代試験(0, 0.2, 0.4, 0.8% および 0, 0.02, 0.06, 0.2, 0.4%をF<sub>0</sub>動物交配10週前からF<sub>2</sub>離乳まで投与)試験が実施されている(Hushka et al. 2001)。2世代試験では、正常精子のわずかな減少および発情周期の短縮が最高用量群(0.8%)のF<sub>0</sub>動物で認められたが、F<sub>1</sub>動物ではこれらの変化は認められなかった。いずれの試験においても繁殖成績や生殖系臓器における病理検査に影響は認められず、生殖毒性のNOAELは、0.8%(雄: 427-929 mg/kg、雌: 508-927 mg/kg)であった。

ラット子宮サイトゾルを用いた *in vitro* 試験でエストロゲン受容体への結合は認められなかった。また、エストロゲンにより発現する遺伝子の発現活性は認められなかった(Harris et al. 1997; Zacharewski et al. 1998)。

DIDPのモノエステル体について *in vitro* 試験は実施されていない。

DIDPは、幼若ラットもしくは成体子宮摘出ラットを用いた試験で子宮重量や膈の上皮細胞角質化の増加を引き起こさない(Zacharewski et al. 1998)。

上記2世代試験においてDIDP0.4% (295 mg/kg) までを投与された親ラットから生まれた雄児動物では、乳頭遺残は認められず、肛門生殖突起間距離は正常であったことから、本用量では抗アンドロゲン作用は示されない(Hushka et al. 2001)。

### (4) 発生毒性

1群10匹のWistarラットを用い、妊娠6-15日にDIDP0,40,200,1000 mg/kg 強制経口投与し、妊娠20-21日に胎児を剖検検査した結果、1000 mg/kg 群では、母動物において肝重量増加および膈出血が認められた。200 mg/kg 以上の投与群の胎児で、痕跡状過剰頸肋や過剰腰肋などの骨格変異の増加が認められた(Hellwig et al. 1997)。報告者は、この試験のNOAELを200 mg/kg と報告しているが、NTPでは、200 mg/kg 群における胎児の骨格変異が統計学的に有意であることから、発生毒性のNOAELを40 mg/kg と判断している。

1群25匹のSprague-Dawleyラットを用いて、妊娠6-15日にDIDP0,100,500,1000 mg/kgを強制経口投与し、妊娠20-21日に胎児を剖検検査した結果、1000 mg/kg 群の母動物では、摂餌量および体重の低下が認められた。痕跡様頸肋や腰肋を有する胎児の割合が500 mg/kg 以上で用量依存的かつ有意に増加し、変異を有する胎児を出産した母動物の割合も1000 mg/kg で有意に増加した(Waterman et al. 1999)。報告者らは、母動物および発生毒性の

LOAELを1,000、NOAELを500 mg/kg と報告しているが、NTPでは、頸肋や腰肋の有意な増加より発生毒性のNOAELを100 mg/kg と判断している。

各群10匹のCrI:CDBR, VAF Plus ラットを用いDIDP0, 0.2, 0.4, or 0.8%を交配10週前から妊娠期、授乳期を通じて混餌投与した結果、0.4%以上の投与群でF<sub>1</sub>およびF<sub>2</sub>の雌雄で肝肥大および好酸性変化が認められた。0.8%群のF<sub>1</sub>およびF<sub>2</sub>雌雄で、生後の体重増加抑制が認められ、生後0および4日の生存率は、0.8%群のF<sub>1</sub>で低下した。さらに、F<sub>2</sub>では、生後1および4日の生存率低下が全ての投与群で、生後7および21日の生存率低下が0.8%群で認められた。これに先立って行われた1世代試験では、0.5%以上の投与群で新生児体重の低下が認められた。さらに低用量のDIDP0, 0.02, 0.06, 0.2, 0.4%を交配10週前から妊娠期、授乳期を通じて混餌投与した結果、母動物への影響は肝臓重量の増加と軽度の組織学的効果のみであった。F<sub>1</sub>児の発達への影響は認められなかったが、0.2%以上のF<sub>2</sub>児では、生後1および4日生存率の低下および新生児体重の低下が認められた。雄の肛門生殖突起間距離の変化や乳頭遺残は認められなかった。サテライトで実施された餌交換による交差養育試験により新生児体重の抑制は、授乳期暴露によるものであることが示されている(Hushka et al. 2001)。これらの結果から、DIDPは混餌投与により発生毒性を発現し、NOAELは0.06% (妊娠期: 38-44、授乳期: 52-114 mg/kg)であった。

### (5) その他

最近OECD(1999)では、DIDPは *in vitro* および *in vivo* 遺伝毒性試験において陰性であることが確認されている。

## 6. Di-n-octyl phthalate (DNOP)

### (1) トキシコキネティクス

DNOPはラットでは小腸壁のエステラーゼにより加水分解されてモノエステル体とアルコールに代謝されて腸管吸収され、主に尿中排出される(Rowland et al. 1977)。ラットに2,000 mg/kgを強制経口投与後3時間で最高血中濃度に達し、血中半減期は3.3時間、AUCは1,066  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ である(Oishi 1990)。ラットに2,000 mg/kgを強制経口投与後3-6時間には、血中、精巣においてフタル酸モノオクチルが検出される(Oishi and Hiraga 1980)。ラットに0.2 mL DNOPを強制経口投与した後、48時間で31%が尿中に回収され、尿中代謝物は、主にモノエステル体由来する(Albro and Moore 1974)。

DNOPの代謝物として生成するn-オクタノールは酸化され脂肪酸となり、脂肪酸酸化経路で代謝される。

## (2) 一般毒性

経口LD<sub>50</sub>値は、13g/kg(マウス)、53.7g/kg(ラット)、経皮LD<sub>50</sub>値は、75mL/kg(モルモット)であった(CMA 1999)。

生後4週のWistarラットに、DNOP 20,000 ppm(換算値: 1,821 mg/kg)を混餌投与期間中3, 10および21日に検査した結果、10日以降で肝重量増加が認められ、病理検査では3日には小葉中心性壊死、グリコーゲンの消失、10日以降では小葉中心性の脂肪蓄積が認められた(Mann et al. 1985; Hinton et al. 1986)。さらに、電子顕微鏡検査では、滑面小胞体の増殖、拡張および胆細管における微絨毛短縮、肝細胞脂肪滴、ライソゾーム・ペルオキシゾームの増殖が認められた。甲状腺への影響として、血清T4レベルの減少および微細構造の変化が認められた。精巣への影響は認められなかった(Hinton et al. 1986)。

雄Sprague-DawleyラットへのDNOP 1,000 mg/kgの14日間投与により、肝重量増加が認められたが、ペルオキシゾーム酵素活性に変化は認められなかった(Lake et al. 1986)。

生後4~6週のSprague-Dawleyラットへの13週間(90日間)0, 5, 50, 500および5,000 ppm(換算値: 雄0, 0.4, 3.5, 36.8, 350 mg/kg; 雌0, 0.4, 4.1, 40.8, 403 mg/kg)混餌投与により、最高用量群において、肝臓の肝細胞核の大小不同、核の淡色化、小胞形成、空胞化、内皮の隆起、成帯亢進などが認められたが、ペルオキシゾーム増殖は認められなかった。甲状腺で濾胞サイズ、コロイド密度の減少が認められた。精巣への影響は、認められなかった。本試験におけるNOAELは、雄36.8、雌40.8 mg/kgであった(Poon et al. 1997)。

## (3) 生殖毒性

CD-1マウスへの7,500 mg/kgまでの混餌投与による2世代試験(Heindel et al. 1989)、Sprague-Dawleyラットへの350(雄)、403(雌) mg/kgまでの13週間混餌投与(Poon et al. 1997)、雄Sprague-Dawleyラットへの、2,800 mg/kgの4日間強制経口投与(Foster et al. 1980)のいずれの試験においても生殖系臓器への影響は認められていない。これらの試験のみでは、繁殖に対する十分な検討がなされていないため、生殖毒性がないとは判断できないものの、生殖毒性のNOAELは、マウスでは7,500 mg/kg、ラットでは350(403) mg/kgである。

思春期ラットから単離したセルトリ細胞と生殖細胞のin vitro共培養系における生殖細胞の脱離が認められた。作用は、2-ethylhexyl monoesterの100

倍弱いものの、他のフタル酸エステル類と同様の作用があることを示唆している。しかし、in vivoではDNOP投与による生殖細胞やセルトリ細胞への影響は報告されていない(Gray and Beaman 1984)。

DNOPは、受容体結合試験、MCF-7細胞を用いたレポーター試験、などの様々なin vitro試験でエストロゲン様作用は認められていない。卵巣摘出ラットにおいても子宮肥大作用は認められていない(Zacharewski et al. 1998)。

## (4) 発生毒性

妊娠Sprague DawleyラットにDNOP 0, 5, 10 mL/kg(換算値: 0, 4,890, 9,780 mg/kg、DNOPの比重を0.978 g/mLとした場合)を妊娠5, 10および15日に腹腔内投与して、妊娠20日に母体および胎児の検査を行った結果、母体に毒性は認められなかった。胎児体重はいずれの投与群でも減少し、奇形発生率の投与量依存的な増加が認められた(Singh et al. 1972)。

CD-1マウスを用いたChernoff-Kavlock試験において、1群40匹のCD-1マウスに、妊娠6-13日に9,780 mg/kg強制経口投与して、生後3日まで検査を行った。全ての母動物は正常に出産したが、同腹児数の減少および生後1-3日の体重増加の減少が認められた(Hardin et al. 1987)。

CD-1マウスにDNOP 0, 1.25, 2.5, 5% (0, 1,800, 3,600, or 7,500 mg/kg)混餌投与による2世代試験では、交配7日前から98日間投与により出産成績に影響は認められなかった(Gulati et al. 1985; Heindel et al. 1989)。

妊娠Wistarラットの妊娠6-15日に代謝物であるn-オクタノール1, 5, 7.5, and 10 mmol/kg (130, 650, 945, and 1,300 mg/kg DNOPに相当)を強制経口投与した結果、650 mg/kg以上の投与群で母動物に摂餌量低下、体重低下、死亡が認められたが、出産成績および出生児への影響は認められなかった(Hellwig and Jackh 1997)。

## (5) その他

DNOPを含む混合物でin vitro試験とtransformation試験が行われており、MLA試験では用量相関性のない曖昧な結果であった、transformation試験は陰性の結果であった(Barber et al. 2000)。ACCのレビューでは、di(n-octyl, n-decyl) phthalateの混合物はAmes試験とCHO細胞によるHPRT locus試験では陰性の結果であった。

## 7. まとめ

各フタル酸エステルの急性毒性は弱く、ラットにおける経口LD<sub>50</sub>値は、25

g/kg 以上 (DEHP)、2 g/kg 以上 (BBP)、8~20 g/kg (DBP)、53.7g/kg (DNOP) と報告されている。また、各フタル酸エステルは経口投与においてはほとんどが膵リパーゼや小腸リパーゼによりモノエステル体に加水分解され、速やかに吸収されるが臓器等への蓄積性はなく、グルクロン酸抱合体化され、胆汁あるいは尿中に排泄されると考えられる。主な標的臓器は肝臓および腎臓であり、DEHP、BBP、DBP においては精巣への影響も認められる。一方、DINP、DIDP、DNOP では精巣への影響は認められていないが、DIDP と DNOP については、高用量で甲状腺への影響が認められる。BBP では膵臓も標的器官である可能性がある。生殖発生毒性に関して、DEHP、BBP、DBP では、受胎能低下などの生殖能力への影響が認められ、低用量でも次世代の生殖器発達等に影響を与えている。DINP、DIDP、DNOP では生殖能力への影響は高用量でもほとんど認められていない。生殖器官等の発達異常を除く一般的な催奇形性に関しては、ほとんどのフタル酸エステルの高用量暴露 (100~500mg/kg 以上) により外形異常を誘発することが示されている。

また、DEHP、BBP、DBP による生殖器官等の発達異常に関しては、複合投与による相加作用のあることが、テストステロンの生成レベルの抑制作用や抗アンドロゲン作用に対する検証結果も加えて報告されている。これら相加性の情報は断片的で、メカニズムを含めて、その毒性学的意味付けは定量的評価も含めて今後の課題と考えられる。

フタル酸エステルの発がん性については、高用量 DEHP の投与により雌雄のマウス及びラットで肝腫瘍の発生頻度の増加が認められている。ラットの BBP の 2 年間混餌投与試験で、500 mg/kg 投与で雄に膵臓がんの兆候が認められ、1,200 mg/kg で雌の膵臓及び膀胱の発がん性に対し疑わしい結果が得られている (NTP 1997)。DEHP は Group3 (ヒトに対して発がん性があると分類出来ない) と判定されている (IARC 2000)。一方、各フタル酸エステルの *in vitro* 遺伝毒性試験は陰性であり、ほとんどのフタル酸エステルで *in vivo* 遺伝毒性試験も陰性結果が報告されている。

反復投与毒性に関して、肝臓への影響としてラットに DEHP 及び DNOP を投与した結果、5,000 ppm 以上の投与で肝細胞肥大が認められ、NOAEL は 3.7 mg/kg (DEHP) 及び 37mg/kg (DNOP) とされた (Poon et al. 1997)。BBP の投与では肝臓の相対重量増加が最低用量の 120-151 mg/kg から認められている (Agarwal et al. 1985; Hammond et al. 1987; NTP 1997)。DBP の投与では、350 mg/kg 以上の用量で肝臓の毒性影響が認められ (BASF 1992; Marsman 1995)、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、ペルオ

キシゾームの増殖が確認されており、NOAEL は 142 mg/kg とされている。DINP については、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、NOAEL は雄で 15 mg/kg、雌で 18 mg/kg、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、NOAEL は雄で 276 mg/kg、雌で 112 mg/kg であった。イヌを用いた 90 日間混餌試験において、DIDP の 77 mg/kg 以上の投与群で肝細胞性の腫張および空胞化が認められ、NOAEL は 15mg/kg (雄) であった (Hazelton Laboratories 1968a)。幼若ラットは DEHP に対する精巣への感受性が高く、DEHP を 70-100 日間投与した結果、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おり、NOAEL は 1 mg/kg と判断された (Akingbemi et al. 2001; Akingbemi et al. 2004)。BBP の投与における精巣、精囊、精巣上体及び前立腺の変異は 1,338 mg/kg 以上の投与で確認されおり (Agarwal et al. 1985; Hammond et al. 1987; NTP 1997)、また DBP の投与では、720 mg/kg 以上で精細管萎縮や精子減少が認められている (BASF 1992)。肝臓や精巣への影響は霊長類においては、感受性が低いことが知られており、2 歳未満の若いカニクイザルやマーモセットに対して DEHP 投与は、精巣へ影響を示さないことが示されている (Pugh et al. 2000; Kurata et al. 1998; Tomonari et al. 2006)。

生殖毒性に関しては、DEHP を混餌投与した多世代試験の結果、ラットの精巣及び精巣上体の絶対及び相対重量の減少が 7500 ppm 以上の F<sub>1</sub>、F<sub>2</sub>、F<sub>3</sub> 雄で認められたことから、生殖発生毒性の NOAEL は 100 ppm (3-5 mg/kg) とされている (NTP 2004)。BBP の 2 世代繁殖試験では、F<sub>0</sub>・F<sub>1</sub> ラットの全身毒性及び F<sub>1</sub> 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)。BBP を用いた SD ラットの 2 世代繁殖試験において、精巣・精巣上体・精囊への影響が 500 mg/kg の投与で F<sub>1</sub> ラットの思春期以降に確認され、NOAEL は 100 mg/kg とされた (Nagao et al. 2000)。DBP を用いた試験では、最低用量群である 1.5-3.0 mg/kg 投与群でもラットの生殖器発達への影響が認められたため、NOAEL を設定することが出来なかった (Lee et al. 2004)。

DINP の二世世代混餌投与試験では、雌雄ラットの受胎能と生殖器への影響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 560 mg/kg であった (Waterman et al. 2000)。DIDP を用いた 2 世代試験では、F<sub>1</sub> 動物で生殖系臓器の病理検査に影響は認められず、生殖毒性の NOAEL は、0.8% (雄: 427-929 mg/kg、雌: 508-927 mg/kg) であった (Waterman et al. 2000)。DNOP を用いたマウスの 2 世代試験 (Heindel et al. 1989)、ラットの 13 週間混餌投与 (Poon et al. 1997)、ラットへの 4 日間強制経口投与 (Foster et al. 1980) のいずれの試験にお

いても生殖系臓器への影響は認められていない。繁殖に対する十分な検討がなされていないものの、生殖毒性のNOAELは、ラットで350(403) mg/kgと考えられる。

発生毒性に関しては、DEHPを用いたマウスの試験で、0.1% (191 mg/kg)以上の胚死亡増加、0.05% (91 mg/kg)以上での形態異常胎児の増加によりNOAELは44 mg/kg(0.025%)と考えられる(Tyl et al. 1988)。BBPを用いたラットの2世代繁殖試験では、250 mg/kgの投与でのF<sub>1</sub>・F<sub>2</sub>児のAGD短縮が認められ、NOAELは50 mg/kgと考えられる(Tyl et al. 2004)。DBPを用いた試験では、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への影響が観察されておりNOAELは得られていない(Lee et al. 2004)。DINPを用いたラットの二世代生殖試験では、発生毒性の指標として児体重の減少が143 mg/kgでも認められNOAELは設定できなかった(Waterman et al. 2000)が、妊娠SDラットにDINP-1を投与した実験で、500 mg/kgで骨格変異の増加が認められた(McKee 2000)、NOAELとして100 mg/kgが得られている。DIDPを用いた2世代試験の結果、F<sub>1</sub>児の発達への影響は認められなかったが、0.2%以上のF<sub>2</sub>児における生後生存率および新生児体重の低下が認められ、NOAELは0.06% (妊娠期: 38-44、授乳期: 52-114 mg/kg)であった(Hushka et al. 2001)。DNOPを用いたラットの催奇形試験では、胎児体重がいずれの投与群(換算値: 0, 4,890, 9,780 mg/kg)でも減少し、奇形発生率の投与量依存的な増加が認められた(Singh et al. 1972)が、DNOP混餌投与によるマウス2世代試験では、出産成績に影響は認められていない(Gulati et al. 1985; Heindel et al. 1989)。

ヒトへの暴露の研究では、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や、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による追加リスクの可能性が指摘されている(NTP 2006)。一方、疫学研究に関しては、以下に示すようにDEHPやDBP代謝物の暴露と、精子や生殖器発達に関する異常とに関する様々な研究がおこなわれているが、未だ因果関係を明確に説明できる十分なデータは得られていない。

精子数に関しては、DEHP(MEHP)、DBP、MBuPまたはMBzPの暴露と精子の形態異常増加、血中フリーテストステロン量減少などとの関連性が指摘されているもの(Murature et al. 1987; Duty et al. 2003; Hauser et al. 2006; Pan et al. 2006; Zhang et al. 2006)、否定する結果も報告されている(Duty et al. 2005)。一方、プエルトリコの女兒にみられる乳房の早熟とDEHP (MEHP) 及びDBPの暴露に相関関係があるという報告があるが(Colon et al. 2000)、動物実験では性成熟を早める報告はない。発生異常に関する研究では、母乳中のフタ

ル酸エステル濃度と児の精巣停留に因果関係は示されなかったが、MBuP濃度やMINP濃度と児のテストステロン量や卵巣刺激ホルモン量との間に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)。さらに最近、妊婦の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間に有意な関連性があることも報告されているが(Swan 2008)、乳児期に院内でDEHPを高濃度暴露していたと推定される男女の健康状態(性成熟を含む)を青年期に調べた結果、正常の範囲内であったとの報告もある(Hack et al. 2002; Rais-Bahrami et al. 2004)。

## Reference

- Agarwal, D. K., R. R. Maronpot, J. C. t. Lamb and W. M. Kluwe (1985) Adverse effects of butyl benzyl phthalate on the reproductive and hematopoietic systems of male rats. *Toxicology*, 35, 189-206.
- Akingbemi, B. T., R. Ge, G. R. Klinefelter, B. R. Zirkin and M. P. Hardy (2004) Phthalate-induced Leydig cell hyperplasia is associated with multiple endocrine disturbances. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101, 775-780.
- Akingbemi, B. T., R. T. Youker, C. M. Sottas, R. Ge, E. Katz, G. R. Klinefelter, B. R. Zirkin and M. P. Hardy (2001) Modulation of rat Leydig cell steroidogenic function by di(2-ethylhexyl)phthalate. *Biol Reprod*, 65, 1252-9.
- Albro, P. W. and B. Moore (1974) Identification of the metabolites of simple phthalate diesters in rat urine. *J Chromatogr*, 94, 209-18.
- Albro, P. W. and R. O. Thomas (1973) Enzymatic hydrolysis of di-(2-ethylhexyl) phthalate by lipases. *Biochim Biophys Acta*, 306, 380-90.
- Arther D. Little Inc. (1983) "Report to the Chemical Manufactures Association, part I, CMA REF: PE-18.0-PK-ADL."
- Ashby, J., H. Tinwell, P. A. Lefevre, J. Odum, D. Paton, S. W. Millward, S. Tittensor and A. N. Brooks (1997) Normal sexual development of rats exposed to butyl benzyl phthalate from conception to weaning. *Regul Toxicol Pharmacol*, 26, 102-18.
- Astill, B. D. (1989) Metabolism of DEHP: effects of prefeeding and dose variation, and comparative studies in rodents and the cynomolgus monkey (CMA studies). *Drug Metab Rev*, 21, 35-53.
- BASF (1969a) "Bericht uber den 28-tage-ratten Futterungsversuch mit PALATINOL Z."
- BASF (1969b) "German Studies for DIDP. Bericht uber den 90-tage-ratten-Futterungsversuch mit PALATINOL Z."
- BASF (1992) "Study on the oral toxicity of dibutyl phthalate in Wistar rats. Administration via the diet over 3 months. 31S0449//89020: Eastman Kodak Company."
- Bayer AG. (1998) "Developmental reproduction study in Wistar rats with application in the diet or drinking water 28215."
- BIBRA (1985) A 21-day feeding study of diisononyl phthalate to rats: effects on the liver and liver lipids. Unpublished Laboratory Report, Report No 0495/6/85, from the British Industrial Biological Research Association submitted to Chemical Manufacturers Association.
- CMA.(1999) "Comments of the Chemical Manufacturers Association phthalate esters panel in response to request for public input on seven phthalate esters. FR Doc. 99-9484. Washington, DC: Chemical Manufacturers Association."
- Cobellis, L., G. Latini, C. De Felice, S. Razzi, I. Paris, F. Ruggieri, P. Mazzeo and F. Petraglia (2003) High plasma concentrations of di-(2-ethylhexyl)-phthalate in women with endometriosis. *Hum Reprod*, 18, 1512-5.
- Colon, I., D. Caro, C. J. Bourdony and O. Rosario (2000) Identification of phthalate esters in the serum of young Puerto Rican girls with premature breast development. *Environ Health Perspect*, 108, 895-900.
- Dostal, L. A., R. E. Chapin, S. A. Stefanski, M. W. Harris and B. A. Schwetz (1988) Testicular toxicity and reduced Sertoli cell numbers in neonatal rats by di(2-ethylhexyl)phthalate and the recovery of fertility as adults. *Toxicol Appl Pharmacol*, 95, 104-21.
- Duty, S. M., R. M. Ackerman, A. M. Calafat and R. Hauser (2005) Personal care product use predicts urinary concentrations of some phthalate monoesters. *Environ Health Perspect*, 113, 1530-5.
- Duty, S. M., M. J. Silva, D. B. Barr, J. W. Brock, L. Ryan, Z. Chen, R. F. Herrick, D. C. Christiani and R. Hauser (2003) Phthalate exposure and human semen parameters. *Epidemiology*, 14, 269-77.
- Eigenberg, D. A., H. P. Bozigan, D. E. Carter and I. G. Sipes (1986) Distribution, excretion, and metabolism of butylbenzyl phthalate in the rat. *J Toxicol Environ Health*, 17, 445-56.
- Elsisi, A. E., D. E. Carter and I. G. Sipes (1989) Dermal absorption of phthalate diesters in rats. *Fundam Appl Toxicol*, 12, 70-7.
- Ema, M., H. Amano, T. Itami and H. Kawasaki (1993) Teratogenic evaluation of di-n-butyl phthalate in rats. *Toxicol Lett*, 69, 197-203.
- Ema, M., A. Harazono, E. Miyawaki and Y. Ogawa (1996a) Developmental toxicity of mono-n-benzyl phthalate, one of the major metabolites of the plasticizer n-butyl benzyl phthalate, in rats. *Toxicol Lett*, 86, 19-25.

- Ema, M., T. Itami and H. Kawasaki (1991) Evaluation of the embryolethality of butyl benzyl phthalate by conventional and pair-feeding studies in rats. *J Appl Toxicol*, 11, 39-42.
- Ema, M., T. Itami and H. Kawasaki (1992) Teratogenic evaluation of butyl benzyl phthalate in rats by gastric intubation. *Toxicol Lett*, 61, 1-7.
- Ema, M., R. Kurosaka, H. Amano and Y. Ogawa (1994) Embryolethality of butyl benzyl phthalate during early pregnancy in rats. *Reprod Toxicol*, 8, 231-6.
- Ema, M., R. Kurosaka, H. Amano and Y. Ogawa (1995) Developmental toxicity evaluation of mono-n-butyl phthalate in rats. *Toxicol Lett*, 78, 101-6.
- Ema, M., R. Kurosaka, A. Harazono, H. Amano and Y. Ogawa (1996b) Phase specificity of developmental toxicity after oral administration of mono-n-butyl phthalate in rats. *Arch Environ Contam Toxicol*, 31, 170-6.
- Ema, M., E. Miyawaki and K. Kawashima (1998) Further evaluation of developmental toxicity of di-n-butyl phthalate following administration during late pregnancy in rats. *Toxicol Lett*, 98, 87-93.
- Erickson, N. (1965) The metabolism of diphenyl phthalate and butylbenzyl phthalate in the beagle dog. *Dissertation Abstracts*, 26, 3014-3015.
- Field, E., C. Price, M. Marr and C. Myers. (1989) "Developmental toxicity evaluation of butyl benzyl phthalate (CAS No. 85-68-7) administered in feed to CD rats on gestational days 6 to 15 NTP-89-246."
- Foster, P. M., J. R. Foster, M. W. Cook, L. V. Thomas and S. D. Gangolli (1982) Changes in ultrastructure and cytochemical localization of zinc in rat testis following the administration of di-n-pentyl phthalate. *Toxicol Appl Pharmacol*, 63, 120-32.
- Foster, P. M., L. V. Thomas, M. W. Cook and S. D. Gangolli (1980) Study of the testicular effects and changes in zinc excretion produced by some n-alkyl phthalates in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol*, 54, 392-8.
- General Motors Corporation. (1983) "Effect of dose on di-isodecyl phthalate disposition in rats 878213821. Warren, MI: U.S. Environmental Protection Agency,."
- General Motors Research Laboratories. (1981) "Toxicity and fate of di-isodecyl phthalate following the inhalation exposure in rats 878210881. Warren, Michigan."
- Gray, L. E., Jr., J. Laskey and J. Ostby (2006a) Chronic di-n-butyl phthalate exposure in rats reduces fertility and alters ovarian function during pregnancy in female Long Evans hooded rats. *Toxicol Sci*, 93, 189-95.
- Gray, L. E., Jr., V. S. Wilson, T. Stoker, C. Lambright, J. Furr, N. Noriega, K. Howdeshell, G. T. Ankley and L. Guillette (2006b) Adverse effects of environmental antiandrogens and androgens on reproductive development in mammals. *Int J Androl*, 29, 96-104; discussion 105-8.
- Gray, L. E., Jr., C. Wolf, C. Lambright, P. Mann, M. Price, R. L. Cooper and J. Ostby (1999) Administration of potentially antiandrogenic pesticides (procymidone, linuron, iprodione, chlozolinate, p,p'-DDE, and ketoconazole) and toxic substances (dibutyl- and diethylhexyl phthalate, PCB 169, and ethane dimethane sulphonate) during sexual differentiation produces diverse profiles of reproductive malformations in the male rat. *Toxicol Ind Health*, 15, 94-118.
- Gray, T. J. and J. A. Beaman (1984) Effect of some phthalate esters and other testicular toxins on primary cultures of testicular cells. *Food Chem Toxicol*, 22, 123-31.
- Gray, T. J., I. R. Rowland, P. M. Foster and S. D. Gangolli (1982) Species differences in the testicular toxicity of phthalate esters. *Toxicol Lett*, 11, 141-7.
- Gulati, D., R. Chambers, S. Shaver, P. Sabehrwal and J. Lamb. (1985) "Di-n-octyl phthalate reproductive and fertility assessment in CD-1 mice when administered in feed. Research Triangle Park: National Toxicology Program."
- Hack, M., D. J. Flannery, M. Schluchter, L. Cartar, E. Borawski and N. Klein (2002) Outcomes in young adulthood for very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med*, 346, 149-57.
- Hall, M., A. Matthews, L. Webley and R. Harling (1999) Effects of di-isononyl phthalate (DINP) on peroxisomal markers in the marmoset-DINP is not a peroxisome proliferator. *J Toxicol Sci*, 24, 237-44.
- Hammond, B. G., G. J. Levinskas, E. C. Robinson and F. R. Johannsen (1987) A review of the subchronic toxicity of butyl benzyl phthalate. *Toxicol Ind Health*, 3, 79-98.
- Hardin, B. D., R. L. Schuler, J. R. Burg, G. M. Booth, K. P. Hazelden, K. M. MacKenzie, V. J. Piccirillo and K. N. Smith (1987) Evaluation of 60 chemicals in a preliminary developmental toxicity test. *Teratog*

- Carcinog Mutagen, 7, 29-48.
- Harris, C. A., P. Henttu, M. G. Parker and J. P. Sumpter (1997) The estrogenic activity of phthalate esters in vitro. *Environ Health Perspect*, 105, 802-11.
- Hauser, R., J. D. Meeker, S. Duty, M. J. Silva and A. M. Calafat (2006) Altered semen quality in relation to urinary concentrations of phthalate monoester and oxidative metabolites. *Epidemiology*, 17, 682-91.
- Hauser, R., J. D. Meeker, N. P. Singh, M. J. Silva, L. Ryan, S. Duty and A. M. Calafat (2007) DNA damage in human sperm is related to urinary levels of phthalate monoester and oxidative metabolites. *Hum Reprod*, 22, 688-95.
- Hazelton Laboratories. (1968a) "13-Week Dietary Administration - Dogs Plasticizer (DIDP) - Final Report Project No. 161-168. Clarksville, MD: W.R. Grace and Company."
- Hazelton Laboratories. (1968b) "Three-Month Dietary Administration - Albino Rats DIDP - FDA Grade (Plasticiser) submitted to Dewey and Almy Chemical Division, WR Grace and Company."
- Heindel, J. J., D. K. Gulati, R. C. Mounce, S. R. Russell and J. C. t. Lamb (1989) Reproductive toxicity of three phthalic acid esters in a continuous breeding protocol. *Fundam Appl Toxicol*, 12, 508-18.
- Hellwig, J., H. Freudenberger and R. Jackh (1997) Differential prenatal toxicity of branched phthalate esters in rats. *Food Chem Toxicol*, 35, 501-12.
- Hellwig, J. and R. Jackh (1997) Differential prenatal toxicity of one straight-chain and five branched-chain primary alcohols in rats. *Food Chem Toxicol*, 35, 489-500.
- Hinton, R. H., F. E. Mitchell, A. Mann, D. Chescoe, S. C. Price, A. Nunn, P. Grasso and J. W. Bridges (1986) Effects of phthalic acid esters on the liver and thyroid. *Environ Health Perspect*, 70, 195-210.
- Hotchkiss, A. K., L. G. Parks-Saldutti, J. S. Ostby, C. Lambright, J. Furr, J. G. Vandenberg and L. E. Gray, Jr. (2004) A mixture of the "antiandrogens" linuron and butyl benzyl phthalate alters sexual differentiation of the male rat in a cumulative fashion. *Biol Reprod*, 71, 1852-61.
- Howdeshell, K. L., J. Furr, C. R. Lambright, C. V. Rider, V. S. Wilson and L. E. Gray, Jr. (2007) Cumulative effects of dibutyl phthalate and diethylhexyl phthalate on male rat reproductive tract development: altered fetal steroid hormones and genes. *Toxicol Sci*, 99, 190-202.
- Howdeshell, K. L., C. V. Rider, V. S. Wilson and L. E. Gray, Jr. (2008a) Mechanisms of action of phthalate esters, individually and in combination, to induce abnormal reproductive development in male laboratory rats. *Environ Res*, 108, 168-76.
- Howdeshell, K. L., V. S. Wilson, J. Furr, C. R. Lambright, C. V. Rider, C. R. Blystone, A. K. Hotchkiss and L. E. Gray, Jr. (2008b) A mixture of five phthalate esters inhibits fetal testicular testosterone production in the sprague-dawley rat in a cumulative, dose-additive manner. *Toxicol Sci*, 105, 153-65.
- Hushka, L. J., S. J. Waterman, L. H. Keller, G. W. Trimmer, J. J. Freeman, J. L. Ambroso, M. Nicolich and R. H. McKee (2001) Two-generation reproduction studies in Rats fed di-isodecyl phthalate. *Reprod Toxicol*, 15, 153-69.
- IARC(2000) "Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans Volume 77."
- Imajima, T., T. Shono, O. Zakaria and S. Suita (1997) Prenatal phthalate causes cryptorchidism postnatally by inducing transabdominal ascent of the testis in fetal rats. *J Pediatr Surg*, 32, 18-21.
- IPCS (WHO)(1991) "Environmental Health Criteria 131, Diethylhexyl Phthalate."
- IPCS (WHO) (1997) "Environmental health criteria 189: Di-n-butyl phthalate." from <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc189.htm>.
- IPCS (WHO). (1999) "Concise international chemical assessment document 17 -Butyl benzyl phthalate." from <http://www.inchem.org/documents/cicads/cicads/cicad17.htm>.
- Jaakkola, J. J., L. Oie, P. Nafstad, G. Botten, S. O. Samuelsen and P. Magnus (1999) Interior surface materials in the home and the development of bronchial obstruction in young children in Oslo, Norway. *Am J Public Health*, 89, 188-92.
- Keys, D. A., D. G. Wallace, T. B. Kepler and R. B. Conolly (2000) Quantitative evaluation of alternative mechanisms of blood disposition of di(n-butyl) phthalate and mono(n-butyl) phthalate in

- rats. *Toxicol Sci*, 53, 173-84.
- Koizumi, M., M. Ema, A. Hirose, A. Kurokawa and R. Hasegawa (2001) No observed adverse effect levels of phthalate esters on reproductive and developmental toxicity; the differences with age and species in testicular toxicity, and tolerable daily intake of DEHP. *Jpn. J. Food Chem*, 8, 1-10.
- Kolarik, B., K. Naydenov, M. Larsson, C. G. Bornehag and J. Sundell (2008) The association between phthalates in dust and allergic diseases among Bulgarian children. *Environ Health Perspect*, 116, 98-103.
- Kurata, Y., F. Kidachi, M. Yokoyama, N. Toyota, M. Tsuchitani and M. Katoh (1998) Subchronic toxicity of Di(2-ethylhexyl)phthalate in common marmosets: lack of hepatic peroxisome proliferation, testicular atrophy, or pancreatic acinar cell hyperplasia. *Toxicol Sci*, 42, 49-56.
- Lake, B. G., W. M. Cook, N. R. Worrell, M. E. Cunningham, J. G. Evans, R. J. Price, P. J. Young and F. M. B. Carpanini (1991) Dose-response relationships for induction of hepatic peroxisome proliferation and testicular atrophy by phthalate esters in the rat. *Hum Exp Toxicol*, 10, 67-68.
- Lake, B. G., T. J. Gray and S. D. Gangolli (1986) Hepatic effects of phthalate esters and related compounds--in vivo and in vitro correlations. *Environ Health Perspect*, 67, 283-90.
- Lake, B. G., J. C. Phillips, J. C. Linnell and S. D. Gangolli (1977) The in vitro hydrolysis of some phthalate diesters by hepatic and intestinal preparations from various species. *Toxicol Appl Pharmacol*, 39, 239-48.
- Lamb, J. C. t., R. E. Chapin, J. Teague, A. D. Lawton and J. R. Reel (1987) Reproductive effects of four phthalic acid esters in the mouse. *Toxicol Appl Pharmacol*, 88, 255-69.
- Latini, G., C. De Felice, G. Presta, A. Del Vecchio, I. Paris, F. Ruggieri and P. Mazzeo (2003) In utero exposure to di-(2-ethylhexyl)phthalate and duration of human pregnancy. *Environ Health Perspect*, 111, 1783-5.
- Lee, K. Y., M. Shibutani, H. Takagi, N. Kato, S. Takigami, C. Uneyama and M. Hirose (2004) Diverse developmental toxicity of di-n-butyl phthalate in both sexes of rat offspring after maternal exposure during the period from late gestation through lactation. *Toxicology*, 203, 221-38.
- Lewis, L. M., T. W. Flechtner, J. Kerkay, K. H. Pearson and S. Nakamoto (1978) Bis(2-ethylhexyl)phthalate concentrations in the serum of hemodialysis patients. *Clin Chem*, 24, 741-6.
- Lhuguenot, J. and M. Cornu (1993) Metabolism of di-(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) and di-(2-ethylhexyl)adipate (DEHA) and their relationship to peroxisome proliferation in different species. *Peroxisomes: Biology and Importance in Toxicology and Medicine*. G. G. Gibson and B. G. Lake. Routledge, UK CRC Press.
- Li, L. H., W. F. Jester, Jr., A. L. Laslett and J. M. Orth (2000) A single dose of Di-(2-ethylhexyl) phthalate in neonatal rats alters gonocytes, reduces sertoli cell proliferation, and decreases cyclin D2 expression. *Toxicol Appl Pharmacol*, 166, 222-9.
- Li, L. H., W. F. Jester, Jr. and J. M. Orth (1998) Effects of relatively low levels of mono-(2-ethylhexyl) phthalate on cocultured Sertoli cells and gonocytes from neonatal rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 153, 258-65.
- Lington, A. W., M. G. Bird, R. T. Plutnick, W. A. Stubblefield and R. A. Scala (1997) Chronic toxicity and carcinogenic evaluation of diisononyl phthalate in rats. *Fundam Appl Toxicol*, 36, 79-89.
- Main, K. M., G. K. Mortensen, M. M. Kaleva, K. A. Boisen, I. N. Damgaard, M. Chellakooty, I. M. Schmidt, A. M. Suomi, H. E. Virtanen, D. V. Petersen, A. M. Andersson, J. Toppari and N. E. Skakkebaek (2006) Human breast milk contamination with phthalates and alterations of endogenous reproductive hormones in infants three months of age. *Environ Health Perspect*, 114, 270-6.
- Mann, A. H., S. C. Price, F. E. Mitchell, P. Grasso, R. H. Hinton and J. W. Bridges (1985) Comparison of the short-term effects of di(2-ethylhexyl) phthalate, di(n-hexyl) phthalate, and di(n-octyl) phthalate in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 77, 116-32.
- Marsman, D. (1995) "NTP technical report on toxicity studies of dibutyl phthalate (CAS No. 84-74-2) administered in feed to F344 rats and B6C3F1 mice NIH Publication 95-3353. Research Triangle Park: National Toxicology Program, 1995."
- Martino-Andrade, A. J., R. N. Morais, G. G. Botelho, G. Muller, S. W. Grande, G. B. Carpentieri, G. M. Leao and P. R. Dalsenter (2008) Coadministration of active phthalates results in disruption of foetal

- testicular function in rats. *Int J Androl*.
- Masutomi, N., M. Shibutani, H. Takagi, C. Uneyama, K. Y. Lee and M. Hirose (2004) Alteration of pituitary hormone-immunoreactive cell populations in rat offspring after maternal dietary exposure to endocrine-active chemicals. *Arch Toxicol*, 78, 232-40.
- Masutomi, N., M. Shibutani, H. Takagi, C. Uneyama, N. Takahashi and M. Hirose (2003) Impact of dietary exposure to methoxychlor, genistein, or diisononyl phthalate during the perinatal period on the development of the rat endocrine/reproductive systems in later life. *Toxicology*, 192, 149-70.
- Matsumoto M, Hirata-Koizumi M, Ema M. (2008) Potential adverse effects of phthalic acid esters on human health: a review of recent studies on reproduction. *Regulat Toxicol Pharmacol*, 50, 37-49.
- McKee, R. (2000) Personal communication to Jack Moore.
- Melnick, R. L., R. E. Morrissey and K. E. Tomaszewski (1987) Studies by the National Toxicology Program on di(2-ethylhexyl)phthalate. *Toxicol Ind Health*, 3, 99-118.
- Midwest Research Institute. (1983a) "Dermal disposition of 14C-diisononyl phthalate in rats 35320."
- Midwest Research Institute. (1983b) "Single and repeated oral dose pharmacokinetics of 14C-labeled diisononyl phthalate with cover letter."
- Mikuriya, H., I. Ikemoto and A. Tanaken (1988) Urinary metabolites contributing to the testicular damage induced by butylbenzyl phthalate. *Jikeikai Med J*, 35, 403-409.
- Monsanto (1978) "Teratogenic study with sanitizer 160 in albino rabbits IBT No. 8580-09859."
- Moore, M. (1998a) "Oncogenicity study in mice with di(isononyl)phthalate including ancillary hepatocellular proliferation and biochemical analyses. Covance 2598-105 Volume 1 of 6. Vienna, VA: Aristech Chemical Corporation Performing Laboratory."
- Moore, M. (1998b) Oncogenicity study in rats with di(isononyl)phthalate including ancillary hepatocellular proliferation and biochemical analyses. Covance 2598-104 Volume 1 of 5. Vienna, VA: Aristech Chemical Corporation.
- Moore, M. R. (1996) "Oncogenicity Study in Rats with Di(2-ethylhexyl)phthalate Including Ancillary Hepatocellular Proliferation and Biochemical Analyses (unpublished)."
- Murature, D. A., S. Y. Tang, G. Steinhardt and R. C. Dougherty (1987) Phthalate esters and semen quality parameters. *Biomed Environ Mass Spectrom*, 14, 473-7.
- Mylchreest, E., M. Sar, R. C. Cattley and P. M. Foster (1999) Disruption of androgen-regulated male reproductive development by di(n-butyl) phthalate during late gestation in rats is different from flutamide. *Toxicol Appl Pharmacol*, 156, 81-95.
- Mylchreest, E., D. G. Wallace, R. C. Cattley and P. M. Foster (2000) Dose-dependent alterations in androgen-regulated male reproductive development in rats exposed to Di(n-butyl) phthalate during late gestation. *Toxicol Sci*, 55, 143-51.
- Nagao, T., R. Ohta, H. Marumo, T. Shindo, S. Yoshimura and H. Ono (2000) Effect of butyl benzyl phthalate in Sprague-Dawley rats after gavage administration: a two-generation reproductive study. *Reprod Toxicol*, 14, 513-32.
- NTP(1982a) "Carcinogenesis bioassay of di(2-ethylhexyl)phthalate in F344 rats and B6C3F1 mice (feed study), TR-217."
- NTP(1982b) "NTP. Carcinogenesis bioassay of butyl benzyl phthalate (CAS no. 85-68-7) in F344/N rats and B6C3F1 mice (feed study). Rep nr. NTP-80-25, NIH Publication No. 82-1769."
- NTP(1997) "Toxicology and carcinogenesis studies of butyl benzyl phthalate (CAS no. 85-68-7) in F344/N rats (feed studies). Rep nr. NTP TR 458, NIH Publication No. 97-3374."
- NTP(2004) "Diethylhexylphthalate: Multigenerational Reproductive Assessment by Continuous Breeding When Administered to Sprague-Dawley Rats in the Diet. Research Triangle Park NC: National Toxicology Program." from <http://ntp.niehs.nih.gov/index.cfm?objectid=21FA3229-F1F6-975E-78052E38CE3F314C>.
- NTP (2006) " NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of Di(2-ethylhexyl) Phthalate (DEHP). " NTP and NIEHS (1999) Federal Register Notice 11/19/99.
- Oishi, S. (1990) Effects of phthalic acid esters on testicular mitochondrial functions in the rat. *Arch Toxicol*, 64, 143-7.

- Oishi, S. and K. Hiraga (1980) Testicular atrophy induced by phthalic acid monoesters: effects of zinc and testosterone concentrations. *Toxicology*, 15, 197-202.
- Pan, G., T. Hanaoka, M. Yoshimura, S. Zhang, P. Wang, H. Tsukino, K. Inoue, H. Nakazawa, S. Tsugane and K. Takahashi (2006) Decreased serum free testosterone in workers exposed to high levels of di-n-butyl phthalate (DBP) and di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP): a cross-sectional study in China. *Environ Health Perspect*, 114, 1643-8.
- Peck, C. C. and P. W. Albro (1982) Toxic potential of the plasticizer Di(2-ethylhexyl) phthalate in the context of its disposition and metabolism in primates and man. *Environ Health Perspect*, 45, 11-7.
- Piersma, A. H., A. Verhoef and P. M. Dortant (1995) Evaluation of the OECD 421 reproductive toxicity screening test protocol using butyl benzyl phthalate. *Toxicology*, 99, 191-7.
- Poon, R., P. Lecavalier, R. Mueller, V. E. Valli, B. G. Procter and I. Chu (1997) Subchronic oral toxicity of di-n-octyl phthalate and di(2-Ethylhexyl) phthalate in the rat. *Food Chem Toxicol*, 35, 225-39.
- Price, C. J., E. A. Field, M. C. Marr and C. B. Myers. (1990) "Final report on the developmental toxicity of butyl benzyl phthalate (CAS No. 85-68-7) in CD-1-Swiss mice. NTP-90-114. Research Triangle Park: National Toxicology Program, National Institute of Environmental Health Sciences." from <http://ntp.niehs.nih.gov/?objectid=073060CC-A572-CDA3-6942F443BAFC8404>.
- Pugh, G., Jr., J. S. Isenberg, L. M. Kamendulis, D. C. Ackley, L. J. Clare, R. Brown, A. W. Lington, J. H. Smith and J. E. Klaunig (2000) Effects of di-isononyl phthalate, di-2-ethylhexyl phthalate, and clofibrate in cynomolgus monkeys. *Toxicol Sci*, 56, 181-8.
- Rais-Bahrami, K., S. Nunez, M. E. Revenis, N. L. Luban and B. L. Short (2004) Follow-up study of adolescents exposed to di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) as neonates on extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) support. *Environ Health Perspect*, 112, 1339-40.
- Reddy, B. S., R. Rozati, B. V. Reddy and N. V. Raman (2006) Association of phthalate esters with endometriosis in Indian women. *Bjog*, 113, 515-20.
- Rhees, R., J. Shryne and R. Gorski (1990a) Onset of the hormone-sensitive perinatal period for sexual differentiation of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area in female rats. *J Neurobiol.*, 21, 781-6.
- Rhees, R., J. Shryne and R. Gorski (1990b) Termination of the hormone-sensitive period for differentiation of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area in male and female rats. *Brain Res Dev Brain Res.*, 52, 17-23.
- Rhodes, C., T. C. Orton, I. S. Pratt, P. L. Batten, H. Bratt, S. J. Jackson and C. R. Elcombe (1986) Comparative pharmacokinetics and subacute toxicity of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) in rats and marmosets: extrapolation of effects in rodents to man. *Environ Health Perspect*, 65, 299-307.
- Rider, C. V., J. Furr, V. S. Wilson and L. E. Gray, Jr. (2008) A mixture of seven antiandrogens induces reproductive malformations in rats. *Int J Androl*, 31, 249-62.
- Rider, C. V., V. S. Wilson, K. L. Howdeshell, A. K. Hotchkiss, J. R. Furr, C. R. Lambright and L. E. Gray, Jr. (2009) Cumulative Effects of In Utero Administration of Mixtures of Antiandrogens on Male Rat Reproductive Development. *Toxicol Pathol*.
- Rowland, I. R., R. C. Cottrell and J. C. Phillips (1977) Hydrolysis of phthalate esters by the gastro-intestinal contents of the rat. *Food Cosmet Toxicol*, 15, 17-21.
- Rubin, R. J. and C. A. Schiffer (1976) Fate in humans of the plasticizer, di-2-ethylhexyl phthalate, arising from transfusion of platelets stored in vinyl plastic bags. *Transfusion*, 16, 330-5.
- Saillenfait, A. M., J. P. Payan, J. P. Fabry, D. Beydon, I. Langonne, F. Gallissot and J. P. Sabate (1998) Assessment of the developmental toxicity, metabolism, and placental transfer of Di-n-butyl phthalate administered to pregnant rats. *Toxicol Sci*, 45, 212-24.
- Schmid, P. and C. Schlatter (1985) Excretion and metabolism of di(2-ethylhexyl)phthalate in man. *Xenobiotica*, 15, 251-6.
- Scott, R. C., P. H. Dugard, J. D. Ramsey and C. Rhodes (1987) In vitro absorption of some o-phthalate diesters through human and rat skin. *Environ Health Perspect*, 74, 223-7.
- Sharpe, R. M., J. S. Fisher, M. M. Millar, S. Jobling and J. P. Sumpter (1995) Gestational and lactational exposure of rats to xenoestrogens results in reduced testicular size and sperm production. *Environ Health*

- Perspect, 103, 1136-43.
- Shiota, K., M. J. Chou and H. Nishimura (1980) Embryotoxic effects of di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) and di-n-butyl phthalate (DBP) in mice. *Environ Res*, 22, 245-253.
- Shiota, K. and H. Nishimura (1982) Teratogenicity of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) and di-n-butyl phthalate (DBP) in mice. *Environ Health Perspect*, 45, 65-70.
- Singh, A. R., W. H. Lawrence and J. Autian (1972) Teratogenicity of phthalate esters in rats. *J Pharm Sci*, 61, 51-5.
- Swan, S. H. (2008) Environmental phthalate exposure in relation to reproductive outcomes and other health endpoints in humans. *Environ Res*, 108, 177-84.
- Swan, S. H., K. M. Main, F. Liu, S. L. Stewart, R. L. Kruse, A. M. Calafat, C. S. Mao, J. B. Redmon, C. L. Ternand, S. Sullivan and J. L. Teague (2005) Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. *Environ Health Perspect*, 113, 1056-61.
- Takagi, H., M. Shibusaki, K. Y. Lee, N. Masutomi, H. Fujita, K. Inoue, K. Mitsumori and M. Hirose (2005) Impact of maternal dietary exposure to endocrine-acting chemicals on progesterone receptor expression in microdissected hypothalamic medial preoptic areas of rat offspring. *Toxicol Appl Pharmacol*, 208, 127-36.
- TNO NaFRI (1993) "Dietary one-generation reproduction study with butyl benzyl phthalate in rats."
- TNO NaFRI (1998) "Oral developmental reproduction study with butyl benzyl phthalate in Wistar rats." 1.
- Tomonari, Y., Y. Kurata, R. M. David, G. Gans, T. Kawasuso and M. Katoh (2006) Effect of di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) on genital organs from juvenile common marmosets: I. Morphological and biochemical investigation in 65-week toxicity study. *J Toxicol Environ Health A*, 69, 1651-72.
- Tyl, R. W., C. B. Myers, M. C. Marr, P. A. Fail, J. C. Seely, D. R. Brine, R. A. Barter and J. H. Butala (2004) Reproductive toxicity evaluation of dietary butyl benzyl phthalate (BBP) in rats. *Reprod Toxicol*, 18, 241-64.
- Tyl, R. W., C. J. Price, M. C. Marr and C. A. Kimmel (1988) Developmental toxicity evaluation of dietary di(2-ethylhexyl)phthalate in Fischer 344 rats and CD-1 mice. *Fundam Appl Toxicol*, 10, 395-412.
- Waterman, S. J., J. L. Ambrose, L. H. Keller, G. W. Trimmer, A. I. Nikiforov and S. B. Harris (1999) Developmental toxicity of di-isodecyl and di-isononyl phthalates in rats. *Reprod Toxicol*, 13, 1-6.
- Waterman, S. J., L. H. Keller, G. W. Trimmer, J. J. Freeman, A. I. Nikiforov, S. B. Harris, M. J. Nicolich and R. H. McKee (2000) Two-generation reproduction study in rats given di-isononyl phthalate in the diet. *Reprod Toxicol*, 14, 21-36.
- Williams, D. T. and B. J. Blanchfield (1974) Retention, excretion and metabolism of di-(2-ethylhexyl) phthalate administered orally to the rat. *Bull Environ Contam Toxicol*, 11, 371-8.
- Williams, D. T. and B. J. Blanchfield (1975) The retention, distribution, excretion, and metabolism of dibutyl phthalate 7 sup 1sup 4C in the rat. *J Agric Food Chem*, 23, 854-858.
- Wine, R. N., L. H. Li, L. H. Barnes, D. K. Gulati and R. E. Chapin (1997) Reproductive toxicity of di-n-butylphthalate in a continuous breeding protocol in Sprague-Dawley rats. *Environ Health Perspect*, 105, 102-7.
- Woodward, K. (1988) *Phthalic Esters: Toxicity and Metabolism*. Boca Raton Florida, CRC Press.
- Woodward, K., A. Smith, S. Mariscotti and N. Tomlinson. (1986) "Review of the toxicity of the esters of o-phthalic acid (phthalate esters). HSE Toxicity Review 14, Her Majesty's Stationary Office, London."
- Yanagisawa, R., H. Takano, K. Inoue, E. Koike, K. Sadakane and T. Ichinose (2008) Effects of maternal exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate during fetal and/or neonatal periods on atopic dermatitis in male offspring. *Environ Health Perspect*, 116, 1136-41.
- Zacharewski, T. R., M. D. Meek, J. H. Clemons, Z. F. Wu, M. R. Fielden and J. B. Matthews (1998) Examination of the in vitro and in vivo estrogenic activities of eight commercial phthalate esters. *Toxicol Sci*, 46, 282-93.
- Zhang, Y. H., L. X. Zheng and B. H. Chen (2006) Phthalate exposure and human semen quality in Shanghai: a cross-sectional study. *Biomed Environ Sci*, 19, 205-9.

## (別添2)

### おもちゃの Mouthing によるフタル酸エステルの暴露

#### 1. 乳幼児におけるフタル酸エステルの生体暴露

フタル酸エステルの乳幼児の生体暴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、吸入暴露には室内や車内の空気(建材・家具、車内部品)、経口暴露には、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、経皮暴露には、玩具・育児用品を介した場合が考えられている。米国(NTP(2003,2006))、EU(EU RAR(2003,2007,2008)、CSTEE(1998)、EFSA AFC(2005))等においてフタル酸エステルの種類別、経路別に暴露量が推定されており、乳幼児特有の玩具・育児用品の Mouthing を介した暴露量が最も多く、更に、呼吸や食事からの摂取量も成人より多い。発達過程にある乳幼児は特有の行動や生理特性のため、成人に比して暴露量が顕著に多く、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(乳幼児のおしゃぶり行為)を介した推定暴露について主に検討した。

#### 2. Mouthing 時間

##### 1) 推定 Mouthing 時間(表1)

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(最大171.5分)で、3~6カ月では36.9分(最大67.0分)、13~18カ月では16.4分(最大53.2分)、19~35ヶ月では9.3分(最大30.9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(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、おしゃぶりについては、0~18ヶ月児で平均221分/日、19~36ヶ月児で462分/日であった。

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らと同様の観察記録による3~12ヶ月児の予備調査の結果、6~10ヶ月児が長かったので、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±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。2002年の厚生労働省 薬事・食品衛生審議会への報告(薬食審第0529001号、平成14年5月29日)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。いずれも後に推定した上記50名の結果と近似の値である。カナダの3-12ヶ月児の調査では平均5.5時間、最長6時間(Health Canada,1998)、米国の0-18ヶ月児では平均221分(Jubergら、2001)であり、今回の日本の結果はこれらの範囲内であった。

表1 Mouthing 時間の推定 (分/日)

文献	方法	対象 月齢 n(名)	除おしゃぶり		含おしゃぶり		おしゃぶりのみ	
			平均	最大	平均	最大	平均	最大
Grootら 1998	観察 150分	3-6M 5	36.9±67.0	67.0				
		6-12M 14	44.0±44.7	171.5				
		13-18M 12	16.4±53.2	53.2				
		19-35M 11	9.3±53.2	30.9				
Greene 1998	観察 150分	3-12M 19	24.4±32.9	141.0				
		13-26M 22	2.5±2.9	10.4				
Juberら 2001	観察 1日	0-18M 107	33±46				221	
		19-36M 110	5±14				462	
(谷村ら未発表)	ビデオ記録	6-10M 50	70.4±32.3	154.5	88.0±59.9	351.8		314.1
厚生労働省報告書	ビデオ記録	6-10M 40	71.4±30.5	136.5	91.7±61.3	351.8		314.1
2002	(谷村らの50名の一部)							
杉田ら 2003	ビデオ記録	6-10M 25	73.9±32.9	136.5	105.3±72.1	351.8		314.1
	(谷村らの50名の一部)							
Health Canada		3-12M					5.5h	6h
1998		12-36M					4h	6h

Mouthingによる暴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に差し変わる可能性を考慮し、Mouthingによる暴露量推定に玩具以外のもののMouthing時間も含めて算出した。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対象に好みがあり、好みのも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、ある時期に好みのものを長時間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のケースを考慮することが妥当と考えられる。

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(ビジョン(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2)

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、個人差が大きいが一入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2の様に、Chewing による溶出試験での DINP 溶出量の範囲は、RIVM(Köneman,1998)も CPSC(Chen,1998)、Steiner(1998)も杉田らの値と同程度であった。DINP 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 Steiner(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及び 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時間とで溶出量は大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ので、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る。

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。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溶出試験が少ない。DINP の結果からどのように推定するべきか、検討する必要がある。

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 241.0  $\mu\text{g}/10\text{cm}^2/\text{時間}$ 、DEHP は DINP を代用、EU RAR は RIVM の 534、DEHP は DINP を代用、BBP は 2.54、DBP は 1.08 としている。

表2 溶出量の推定 (単位  $\mu\text{g}/10\text{cm}^2/\text{時間}$ )

引用文献	協力者数	フタル酸エステル含有率	試験片	表面積 $\text{cm}^2$	浸出時間	攪拌方法	平均	SD	最小	最大
—(杉田らの一部)	25	DINP 39%	玩具	8.5	15分	Chewing				241.0
厚生省報告書			(歯固め)							
杉田ら 2003	25	DINP 39%	歯固め	8.5	15	Chewing	109.0	55.5	13.7	240.4
	12	DINP 39%	歯固め	15	15×4	Chewing	57.9	43.9	13.2	137.3
	15	DINP 58%	おしゃぶり	15	15	Chewing	107.0	71.5	28.4	267.3
	25	DINP 39%	がらがら	15	15	Chewing	86.8	83.0	10.5	248.7
Chen 1998	10	DINP 43%	玩具	10.3	15×4	Chewing	268.10		63.28	596.64
Könemannら 1998	20	DINP 38%	玩具	10	15×4	Chewing	82.8		18.0	498.0
(RIVM 1998)	10	DINP 43%	玩具	10	15×4	Chewing	146.0		54.0	534.0
	10	DINP 43%	玩具	10	15×4	Chewing	97.8		54.0	342.0
Steiner 1998		DINP	シート			Sucking	132.0			
		DEHP	シート			Sucking	≒DINP			
Fialaら 2000	14	DEHP 32%	シート	2.5×2.5	3時間(h)	Sucking	79.3			
	—		シート	5×5	3h	疑似唾液で超音波	31.9			
	—		シート	5×5	6h	疑似唾液で超音波	61.1			
	—		シート	5×5	3h	疑似唾液でShaking	3.9			
	—		シート	5×5	6h	疑似唾液でShaking	4.0			
	—		シート	5×5	3h	疑似唾液に浸漬	3.8			
	14	DINP 36%	歯固め	2.5×2.5	1h	Chewing	133			
	14		歯固め	2.5×2.5	3h	Chewing	262.4			
	14		歯固め	2.5×2.5	1h	Sucking	83.3			
	14		歯固め	2.5×2.5	3h	Sucking	90.7			
	—		歯固め	5×5	3h	疑似唾液で超音波	116.2			
	—		歯固め	5×5	3h	疑似唾液でShaking	10.9			
	—		歯固め	5×5	3h	疑似唾液に浸漬	7.2			
デンマーク 1998	—	BBP	歯固め	20時間	疑似唾液で攪拌					2.54
			(14種)							
Rastogiら 1997	—	DBP	実験							1.08

#### 4. 推定 Mouthing 時間と溶出量に基づく、Mouthing を介した生体暴露量の推定

杉田らは、Mouthing を介した生体暴露量を、玩具からの溶出量と推定 Mouthing 時間を用いて、3~10 カ月児の平均体重を 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いた暴露量は 50、95、99 パーセントイルの平均 14.8  $\mu$ g/kg 体重/日、点推定法で 14.3  $\mu$ g/kg 体重/日、モンテカルロ法による 95 パーセントイル値は 35.7  $\mu$ g/kg 体重/日、確率変数の誤差方法による 95 パーセントイル値で 36.0  $\mu$ g/kg 体重/日と推定され、同様の値が得られた。おしゃぶりを含めた推定暴露量も 50、95、99 パーセントイルの平均 21.4  $\mu$ g/kg 体重/日、点推定法で 20.4  $\mu$ g/kg 体重/日、モンテカルロ法による 95 パーセントイル値は 65.8  $\mu$ g/kg 体重/日、確率変数の誤差方法による 95 パーセントイル値で 57.8  $\mu$ g/kg 体重/日とほぼ同程度の値であった。

2002 年（平成 14 年）の厚生労働省の報告書は暴露量を 3 つの方法で推定試算し、1)Mouthing 長時間群の平均 Mouthing 時間と高溶出群の平均値から、おしゃぶりを除く Mouthing による一日の暴露量は 40.7  $\mu$ g/kg 体重/日、総 Mouthing 時間では 61.9  $\mu$ g/kg 体重/日、2)Mouthing 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 の下限値を超えるか近接の値となる可能性があると推定された。

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 カ月までの子どもは TDI を上回る場合もわずかにあると推定した。

#### Reference

- Babich, A. M. (1998) The risk of chronic toxicity associated with exposure to diisononyl phthalate (DINP) in children's products. U. S. Consumer Product Safety Commission (CPSC).
- Chen, S. (1998) Migration of DINP from polyvinyl chloride (PVC) children's products. U. S. Consumer Product Safety Commission (CPSC).
- David, R. M. (2000) Exposure to Phthalate esters. *Environ Health Perspect* 108:A440.
- Deisinger, P. J., L. G. Perry and D. Guest (1998) In vivo percutaneous absorption of [14C]DEHP from [14C]DEHP-plasticized polyvinyl chloride film in male Fischer 344 rats. *Food Chem Toxicol* 36:521-527.
- EFSA (2005) Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC) on a request from the Commission related to Bis(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) for use in food contact materials. *The EFSA Journal*:243,1-20.
- EFSA (2005) Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC) on a request from the Commission related to Di-Butylphthalate (DBP) for use in food contact materials. *The EFSA Journal*:242,1-17.
- EFSA (2005) Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC) on a request from the Commission related to Butylbenzylphthalate (BBP) for use in food contact materials. *The EFSA Journal*:241,1-14.
- EFSA (2005) Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC) on a request from the Commission related to Di-isonylphthalate (DINP) for use in food contact materials. *The EFSA Journal*:244,1-18.
- EFSA (2005) Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC) on a request from the Commission related to Di-isodecylphthalate (DIDP) for use in food contact materials. *The EFSA Journal*:245,1-14.
- EU Risk Assessment Report (RAR) (2008) "bis(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) final report, EUR23384EN. "
- EU Risk Assessment Report (RAR) (2003) "dibutyl phthalate with addendum 2004, final report, EUR19840EN. "

- EU Risk Assessment Report (RAR) (2007) "benzyl butyl phthalate (BBP) final report, EUR19840EN."
- EU Risk Assessment Report (RAR) (2003) "1,2-benzenedicarboxylic acid, di-C8-10-branched alkyl esters, C9-rich and di- "isononyl" phthalate (DINP) final report, EUR20784EN."
- EU Risk Assessment Report (RAR) (2003) "1,2-benzenedicarboxylic acid, di-C9-11-branched alkyl esters, C10-rich and di- "isodecyl" phthalate (DIDP) final report, EUR20785EN."
- EU Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment (CSTEE) (1998) Phthalate migration from soft PVC toys and child-care articles. Opinion expressed at the CSTEE third plenary meeting, Brussels, 24 April 1998.
- EU Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment (CSTEE) (1998) 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., I. Steiner and K. Kubesch (2000) Migration of di-(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) and diisononyl phthalate (DINP) from PVC articles. *Dtsch Lebensmitt Rundsch* 96:51-57.
- Greene, M. A. (1998) Statistical analysis for prediction of DINP intake by young children. U. S. Consumer Product Safety Commission (CPSC).
- Groot, M. E., M. C. Lekkerkerk and L. P. A. Steenbekkers (1998) Mouthing behavior of young children: An observational study, (Summary report). Annex 3 in W.H. Könnemann (ed.) (1998) "Phthalate release from soft PVC baby toys. Report from the Dutch Consensus Group, RIVM report 61330 002", RIVM. Bilthoven, The Netherlands.
- Health Canada (1998) "Risk assessment on Diisononyl Phthalate in Vinyl Children's Products Investigation Report."
- IPCS (WHO) (1997,1999) "Environmental Health Criteria 195 Hexachlorobenzene"
- Juberg, D.R., K. Alfano, R. J. Coughlin and K. M. Thompson (2001) An observational study of object mouthing behavior by young children. *Pediatrics* 107(1):135-142.
- Kohn, M. C., F. Parham, S. A. Masten, C. I. Portier, M. D. Shelby, J. W. Brock and L. L. Needham (2000) Human exposure estimates for phthalates. *Environ Health Perspect* 108:A440-442.
- 厚生労働省 (2002) 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 号、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格基準の改正について。
- 近藤文雄, 林 留美子, 猪飼誉友, 高取 聡, 中澤裕之 (2007) 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.
- Könnemann, W.H. (ed.) (1998) "Phthalate release from soft PVC baby toys. Report from the Dutch Consensus Group, RIVM report 613320 002." RIVM.
- Marsee, K., T. J. Woodruff, D. A. Axelrad, A. M. Calafat and S. H. Swan (2006) Estimated daily phthalate exposures in a population of mothers of male infants exhibiting reduced anogenital distance. *Environ Health Perspect* 114:805-809.
- Meek, M. E., M. Giddings and R. Gomes (1994) 1,2-Dichlorobenzene: Evaluation of risks to health from environmental exposure in Canada. *Journal of Environmental Science and Health, Part C, Environmental Carcinogenesis and Ecotoxicology Reviews* 12(2):269-275.
- 中澤裕之, 高取 聡, 阿久津和彦, 岡本 葉, 近藤文雄 (2008) 生体試料中のフタル酸エステル類の代謝物の分析. 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.
- NTP (2006) "NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of Di(2-ethylhexyl) Phthalate (DEHP)."
- NTP "NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of Di-n-Butyl Phthalate (DBP)."
- NTP (2003) "NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of Butyl Benzyl Phthalate (BBP)."
- NTP (2003) "NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of Di-isononyl Phthalate (DINP)."
- NTP (2003) "NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of Di-isodecyl Phthalate (DIDP)."
- NTP (2003) "NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of Di-n-Octyl 1 Phthalate (DnOP)."

Rastogi, S. C., J. Vikelsoe, G. H. Jensen, E. Johansen and L. Carlsen, Migration of phthalates from teethers. Ministry of Environment and Energy, National Environmental Research Institute, Roskilde, Denmark. Research notes from NERI no.64.

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, 山田隆, 米谷民雄 (2003) 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推定. 食衛誌 44(2):96-102.

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

小児科と小児歯科の保健検討委員会 (2006) おしゃぶりについての考え方. 日本小児科学会雑誌.109:780-781.

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

(別添3)

リスクの試算

リスクの試算については、2002年(平成14年)の薬事・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の内容を参照し、検討した。ただし、ここでの評価は、総合的なリスク評価を行ったものではなく、リスク管理の観点からその物質を使用する／しないの判断をすることを目的として、動物試験における無毒性量(NOEL)を評価し、ヒトでの推定暴露量と比較し、安全域(Margin of safety、MOS)の広さについて状況判断することとした。

1. 無毒性量と安全域の目安

各物質についての一般毒性試験、生殖毒性試験、発生毒性試験における無毒性量(又は最小毒性量)及びその根拠となった動物試験の動物種、投与期間、投与方法もしくは毒性所見を表3に示す。

表3 フタル酸エステルの主な毒性試験結果まとめ

	無毒性量(又は最小毒性量)(mg/kg体重/日)		
	一般毒性	生殖毒性	発生毒性
DEHP	1 LEラット 14日間 強神経口 精巣毒性	3-5 SDラット 多世代 混餌 F1・F2の精巣の発育異常	44 CD-1マウス 妊娠0日目から17日目まで 混餌 胎児の形態異常
BBP	120(最小毒性量) Fischer344/Nラット 2年間 混餌 雄の腎臓毒性、精巣毒性	100 SDラット 2世代 強神経口 F1の精巣の発育異常	50 CD(SD)ラット 2世代 混餌 F1・F2の雄のAGD短縮
DBP	142 Wistarラット 90日間 混餌 雌の肝臓・腎臓毒性、雄の赤血球の減少、精巣毒性	1.5-3.0(最小毒性量) CD(SD)IGSラット 妊娠15日目から生後21日目まで 混餌 雄児の精巣の発育異常、雌雄児の乳腺の変化	1.5-3.0(最小毒性量) CD(SD)IGSラット 妊娠15日目から生後21日目まで 混餌 雄児の精巣の発育異常、雌雄児の乳腺の変化

DINP	15 Fischer344ラット 2年間 混餌 肝臓毒性	560 SDラット 2世代 混餌 最高用量で影響なし	100 SDラット 妊娠6日目から15日目まで 強神経口 胎児の形態異常
DIDP	15 ビーグル犬 90日間 混餌 肝臓毒性	427-929 Crl:CD BR VAF Plusラット 2世代 混餌 最高用量で影響なし	40 Wistarラット 妊娠6日目から15日目まで 強神経口 胎児の形態異常
DNOP	37 SDラット 90日間 混餌 肝臓毒性、甲状腺毒性	350 SDラット 90日間 混餌 最高用量で影響なし	4890(最小毒性量) SDラット 妊娠5、10、15日目 腹腔内 胎児の発育遅延、胎児の形態異常

表3より、各物質について無毒性量の最小値を求め、これを踏まえて、各物質について安全域の広さの目安を表4のとおり設定した。各物質の毒性指標は生殖発生毒性を中心に、また、DINP、DIDP、DNOPについては生殖発生毒性についての評価が十分でないという見解があるため、一般毒性も指標として考慮した。安全域の広さの目安にあたっては、不確実性として

- ①種差について×10
- ②個体差について×10
- ③動物試験の最小毒性量(LOAEL)を低用量側へ外挿する場合×~10
- ④動物試験の結果から、ヒトの生殖・発生への影響を評価するにはデータが不十分との見解がある場合×~10、
- ⑤無毒性量が求められた動物試験の暴露期間が慢性毒性などを評価するために十分に長期間ではない場合×~3

の不確実性を加味した。

表4 フタル酸エステルの安全域の目安

	生殖発生毒性又は一般毒性試験結果に関する無毒性量 (mg/kg 体重/日)	安全域の目安	種差及び個体差を考慮した 100 の安全域以上の安全域を設定した場合の考え方
DEHP	4	SD ラット/多世代	100
BBP	50	CD(SD)ラット/2 世代	100-1000 ヒトの生殖・発生への影響を評価するにはデータが不十分との見解があるため ×10
DBP	2 (LOAEL)	CD(SD)IGS ラット/ 妊娠 15 日目～生後 21 日目	100-1000 最小毒性量を低用量側に外挿するため ×10
DINP	100	SD ラット/ 妊娠 6 日目～15 日目	100-1000 ヒトの生殖・発生への影響を評価するにはデータが不十分との見解があるため ×10
	15	Fischer344 ラット/2 年間	100
DIDP	40	Wistar ラット/ 妊娠 6 日目～15 日目	100-1000 ヒトの生殖・発生への影響を評価するにはデータが不十分との見解があるため ×10
	15	ビーグル犬/90 日間	100-300 試験期間が短いため×3
DNOP	350	SD ラット/90 日間	100-1000 ヒトの生殖・発生への影響を評価するにはデータが不十分との見解があるため ×10
	37	SD ラット/90 日間	100-300 試験期間が短いため×3

は一般毒性に関する無毒性量

## 2. 暴露量の推定

乳幼児のフタル酸エステル類の暴露において、Mouthing が乳幼児に特有かつ主要な暴露経路と考えられており、Mouthing による暴露量について推定した。

2002 年（平成 14 年）の部会報告では、乳幼児のポリ塩化ビニル製のおもちゃからのフタル酸エステルの暴露量の推定については、1999、2000 年度（平成 11、12 年度）に実施された乳幼児 40 例の Mouthing 行動調査による Mouthing 時間と 1999 年度（平成 11 年度）の成人ボランティア 25 例による DINP 含有 39%のポリ塩化ビニル製試験片の Chewing による 15 分間の唾液

中溶出試験の結果から、以下のとおりの仮定のもとに暴露量の推定を行っている。

- ① 暴露評価の対象となった 6-10 ヶ月児の平均体重は、算術平均の 8.37kg を採用する(1990 年のデータによる)。
- ② おもちゃは便宜的にすべてポリ塩化ビニル製とみなす。(当時の報告には、(社)日本玩具協会によると、日本で製造されたおしゃぶり、歯がためには、ポリ塩化ビニルは用いられていないとある)。
- ③ DEHP か DINP のどちらか一方のみがすべてのおもちゃに含まれるとし、その含量は Chewing 試験の条件と同じ 39%とみなす。
- ④ おもちゃからの DEHP と DINP の溶出挙動は同じとみなす。
- ⑤ 成人の Chewing と乳幼児の Mouthing によるおもちゃからの DINP の溶出挙動は同じと見なす。
- ⑥ 乳幼児が口腔中に含むおもちゃの表面積は 10cm<sup>2</sup>とする。

今回の暴露量の推定に当たっては、Mouthing 時間について、乳幼児の Mouthing 行動について、前回報告後追加調査された 10 例を加えた計 50 例の調査結果を使用し、唾液中溶出量については、前回報告と同様の成人ボランティア 25 例による DINP 含有ポリ塩化ビニル製試験片の Chewing による唾液中溶出試験の結果を使用し、これらから、前回同様の上記①～⑥の仮定のもとに暴露量を推定した。ただし、6-10 ヶ月児の平均体重については、2000 年のデータを使用し、8.36kg とし、③、④、⑤については、すべてのフタル酸について同じとみなした。

暴露量の推定はモンテカルロ法による暴露量分布の推定及び点推定法を用いた最大暴露推定を行うこととし、前回同様、おしゃぶりとその他のものとは Mouthing 行動が異なり、おしゃぶりは Mouthing 時間が長くなる傾向があることを考慮し、おしゃぶりを除く場合と含む場合の両方について Mouthing 時間を推定し試算することとした。

### (1) モンテカルロ法による推定暴露量

モンテカルロ法により、推定暴露量の 95 パーセンタイル値と 50 パーセンタイル値を試算した。

乳幼児のおしゃぶりを含む「総 Mouthing 時間」または「おしゃぶりを除く Mouthing 時間」と「成人の Chewing による唾液中への溶出量のデータ」に連続分布を適合させ、その分布からそれぞれ無作為に値を抽出し、その積を 20,000 回求めた結果から得た暴露量分布の各パーセンタイル値を求めた。乳幼児の Mouthing 時間や成人の Chewing による溶出量はそのデータ分布が最も適合する分布を用いた。おしゃぶりを含む総 Mouthing 時間は長時間側

では適合があまり良好ではなかったが、最大極値分布が適合した。これは、Mouthing 時間が長くなる傾向にあるおしゃぶりの使用データによると考えられ、おしゃぶりを除く Mouthing 時間は正規分布に適合した。また、唾液中溶出試験結果については、例数が少なく二峰性の分布であり、単一の連続分布への適合が良好ではなかったが、ガンマ分布が適合した。

試算結果を表5に示す。推定暴露量の50パーセンタイル値は、おしゃぶりを含む総 Mouthing で 0.0151 mg/kg 体重/日、おしゃぶりを除く Mouthing で 0.0135 mg/kg 体重/日、95パーセンタイル値は、おしゃぶりを含む総 Mouthing で 0.0493 mg/kg 体重/日、おしゃぶりを除く Mouthing で 0.0364 mg/kg 体重/日と試算された。

表5 モンテカルロ法における暴露量分布のパーセンタイル値

パーセンタイル	モンテカルロ法により試算された暴露量 (mg/kg 体重/日)	
	総 Mouthing	おしゃぶりを除く Mouthing
50%	0.0151	0.0135
60%	0.0186	0.0162
70%	0.0228	0.0194
80%	0.0286	0.0234
90%	0.0388	0.0301
95%	0.0493	0.0364
99%	0.0762	0.0500
100%	0.1958	0.0966

## (2) 点推定法による最大暴露量推定

Mouthing 時間として、乳幼児 50 例の Mouthing 行動調査の結果より、おしゃぶりを含めた総 Mouthing 時間の最大値 351.8 分、おしゃぶりを除く Mouthing 時間の最大値 154.5 分を用い、また、成人の Chewing による唾液中溶出試験の結果から、唾液中溶出量の最大値 (10cm<sup>2</sup>・60 分換算量) 241.04 μg を用いて、点推定法による最大の暴露量推定を行った。その結果、最大推定暴露量は、総 Mouthing で 0.169mg/kg 体重/日、おしゃぶりを除いた総 Mouthing で 0.0742 mg/kg 体重/日と試算された。

なお、点推定法による最大推定暴露量は、モンテカルロ法による推定暴露量における 99.92 パーセンタイル値を超えるものであった。

## 3. リスクの試算

1. に示した各物質の無毒性量 A と 2. の (1)、(2) により試算した推定

暴露量 B との比と、表4にまとめた各物質の安全域の目安の関係をみることでリスクの程度を評価した。その結果を表6～8に示す。なお、一般毒性も指標として考慮した DINP、DIDP、DNOP の評価にあたっては、無毒性量とそれに対応した安全域の目安を勘案し、最も安全側に立って評価を実施した。

表6のモンテカルロ法による50パーセンタイル値の推定暴露量を用いたリスクの試算では、おしゃぶりを含めた総 Mouthing による暴露量推定でも、DBPを除き、安全域の目安を割り込む暴露は起こりにくいと予想され、平均的な乳幼児では、フタル酸エステルの健康影響は大きくないと考えられる。

しかしながら、表7のモンテカルロ法による95パーセンタイル値の推定暴露量を用いたリスクの試算では、DEHP、BBP、DBP 及び DIDP については、おしゃぶりを含む総 Mouthing による暴露量推定では、いずれも安全域の目安を割り込む暴露が起こるおそれがあり、このうち、DBP については、おしゃぶりを除いた Mouthing による暴露量推定でも安全域の目安を割り込むおそれのある暴露が起こる可能性を否定できない。

さらに、最大の暴露推定である点推定法による推定暴露量を用いたリスクの試算では、表8にあるように、6種全てのフタル酸エステルで、おしゃぶりを含む総 Mouthing で安全域の目安を割り込むおそれがあり、このうち、DEHP、BBP、DBP 及び DIDP については、おしゃぶりを除いた Mouthing による暴露量推定でも安全域の目安を割り込むおそれのある暴露が起こる可能性を否定できないと予想される。

なお、点推定法による暴露量の推定は、モンテカルロ法による 99.92 パーセンタイル値に該当し、極めて稀なケースを想定したものではあるが、以下のような要素を勘案すると安全側に立った推定として考慮すべきであると考えられる。

- ・ どの子どもも発達中のある時期に長時間 Mouthing する期間を経ることが明らかにされていること。
- ・ 我が国の調査による、おしゃぶりを含めた総 Mouthing 時間の最大値 351.8 分は米国、カナダで報告されている最大値の範囲であり、外れ値とは必ずしもみなせないこと。
- ・ 乳幼児のフタル酸エステルの暴露は、Mouthing の他にも、母体経由の暴露、粉ミルクによる暴露、身の回りの日用品の Mouthing による暴露又はその他環境からの追加の暴露が考えられること。

表6 モンテカルロ法による推定暴露量分布によるリスク試算(50パーセントイル)

	NOAEL:A mg/kg 体重/日		推定暴露量分布による 試算値:B mg/kg 体重/日	MOS:A/B		MOSの 目安
				総 Mouthing	おしゃぶり除 く	
DEHP	4	ラット多世代	総 Mouthing 0.0151	264	296	100
BBP	50	ラット2世代	おしゃぶり除く 0.0135	3311	3703	100-1000
DBP	2(LOAEL)	ラット妊娠期		132	148	100-1000
DINP	100	ラット出生前		6622	7407	100-1000
DIDP	40	ラット妊娠期		2649	2962	100-1000
DNOP	37	ラット90日間		2450	2740	100-300

表7 モンテカルロ法による推定暴露量分布によるリスク試算(95パーセントイル)

	NOAEL:A mg/kg 体重/日		推定暴露量分布による 試算値:B mg/kg 体重/日	MOS:A/B		MOSの 目安
				総 Mouthing	おしゃぶり 除く	
DEHP	4	ラット多世代	総 Mouthing 0.0493	81	109	100
BBP	50	ラット2世代	おしゃぶり除く 0.0364	1014	1373	100-1000
DBP	2(LOAEL)	ラット妊娠期		40	54	100-1000
DINP	100	ラット出生前		2028	2747	100-1000
DIDP	40	ラット妊娠期		811	1098	100-1000
DNOP	37	ラット90日間		750	1016	100-300

表8 点推定法による最大暴露シナリオによるリスク試算

	NOAEL:A mg/kg 体重/日		最大暴露量の試算値:B mg/kg 体重/日	MOS:A/B		MOSの 目安
				総 Mouthing	おしゃぶり 除く	
DEHP	4	ラット多世代	総 Mouthing 0.169	23	53	100
BBP	50	ラット2世代	おしゃぶり除く 0.0742	295	673	100-1000
DBP	2(LOAEL)	ラット妊娠期		11	26	100-1000
DINP	100	ラット出生前		591	1346	100-1000
DIDP	40	ラット妊娠期		236	538	100-1000
DNOP	37	ラット90日間		218	498	100-300

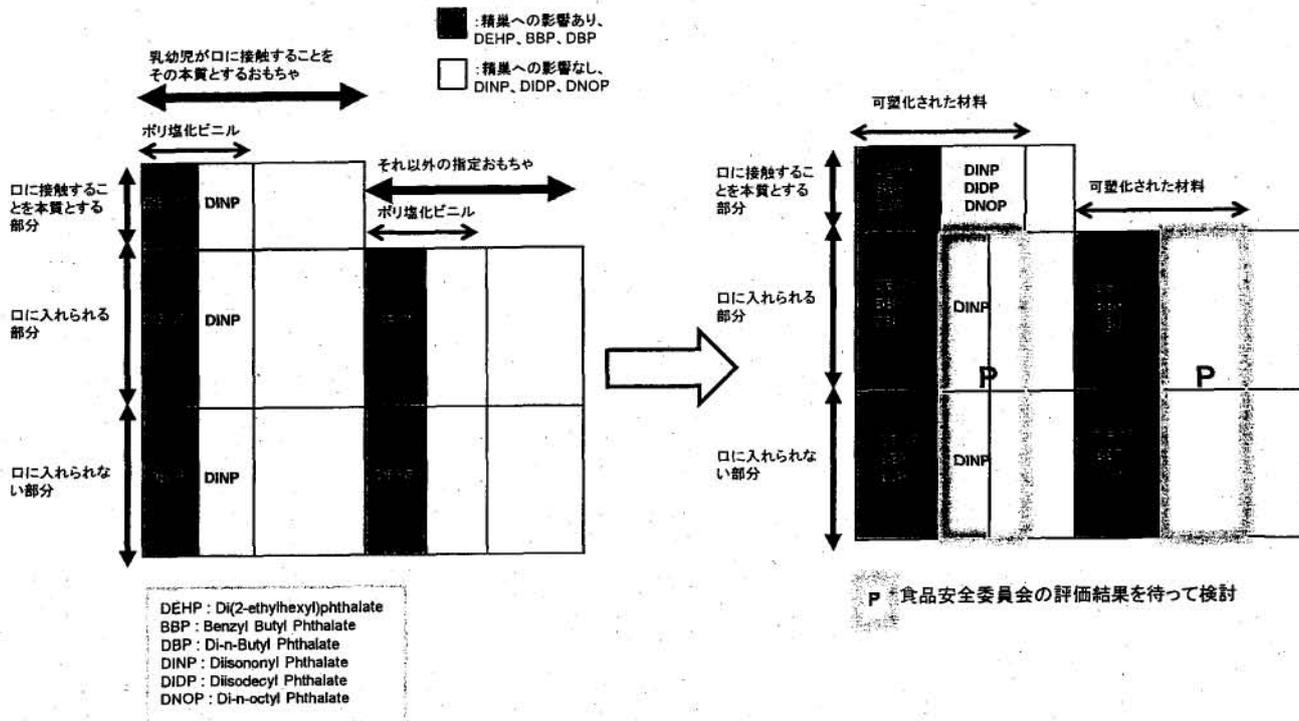
□: 精巢への影響が認められているもの

■: 安全域の目安の幅を最大限考慮し、目安を最も割り込む暴露が起こりうる場合の MOS

# 指定おもちゃに使用されるフタル酸エステルの規格基準の改正(イメージ図)

現行

改正案



100

100