

(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、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カ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カ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カ月児では平均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 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 μ g/kg 体重/日、点推定法で 14.3 μ 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 μ 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 μ 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 μ g/kg 体重/日、点推定法で 20.4 μ 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 μ 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 μ 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 μ g/kg 体重/日、総 Mouthing 時間では 61.9 μ 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. "