

- rats and CD-1 mice. *Fundam Appl Toxicol*, 10, 395-412.
- Waterman, S. J., J. L. Ambroso, 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.

## おもちゃの Mouthing によるフタル酸エステルの曝露

### 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、吸入曝露には室内や車内の空気(建材・家具、車内部品)、経口曝露には、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、経皮曝露には、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。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(乳幼児のおしゃぶり行為)を介した推定曝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ため値が低い。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 カ月児で 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 カ月児で 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 ヶ月児が長かったため、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				
				(約 3 時間)				
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 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 による曝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、おしゃぶり与其他の物とでは 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（ビジョン柵による調査、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本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 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)の値が近いことから 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  $\mu$ g/10cm<sup>2</sup>/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	検拌方法	平均	SD	最小	最大
—(杉田らの一部)	25	DINP 39%	玩具 (歯固め)	8.5	15分	Chewing				241.0
厚生労働省報告書										
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 を介した生体曝露量の推定

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曝露量は 50、95、99 パーセンタイルの平均  $14.8\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日、点推定法で  $14.3\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日、モンテカルロ法による 95 パーセンタイル値は  $35.7\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日、確率変数の誤差方法による 95 パーセンタイル値で  $36.0\mu\text{g}/\text{kg}$  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曝露量も 50、95、99 パーセンタイルの平均  $21.4\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日、点推定法で  $20.4\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日、モンテカルロ法による 95 パーセンタイル値は  $65.8\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日、確率変数の誤差方法による 95 パーセンタイル値で  $57.8\mu\text{g}/\text{kg}$  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曝露量を 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 による一日の曝露量は  $40.7\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日、総 Mouthing 時間では  $61.9\mu\text{g}/\text{kg}$  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、いずれの方法からでも TDI 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。

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 [<sup>14</sup>C]DEHP from [<sup>14</sup>C]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 Diisononylphthalate (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. Könemann (ed.) (1998) "Phthalate release from soft PVC baby toys. Report from the Dutch Consensus Group, RIVM report 61330 002", RIVM. Bilthoven, The Netherland,
- 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外の改正について。

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。

Könemann, 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 Phthalate (DnOP)."

Rastogi, S. C., J. Vikelsoe, G. H. Jensen, E. Johansen and L. Carlsen, Migration of phthalates from teething. 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、ヒトでの推定曝露量と比較し、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 強制経口 精巢毒性	3-5 SDラット 多世代 混餌 F1・F2の精巢の発育異常	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、精巢毒性	100 SDラット 2世代 強制経口 F1の精巢の発育異常	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、精巢毒性	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 雄児の精巢の発育異常、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 雄児の精巢の発育異常、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 強制経口 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:CDBR 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 強制経口 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 臍管内 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
- を考慮することを基本にしたが、物質によっては更に、
- ③動物試験の最小毒性量(LOEL)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曝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. 曝露量の推定

乳幼児のフタル酸エステル類の曝露において、Mouthingが乳幼児に特有かつ主要な曝露経路と考えられており、Mouthingによる曝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曝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曝露量の推定を行っている。

- ① 曝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。

今回の曝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の仮定のもとに曝露量を推定した。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とした。

曝露量の推定はモンテカルロ法による曝露量分布の推定及び点推定法を用いた最大曝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曝露量

モンテカルロ法により、推定曝露量の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曝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。推定曝露量の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曝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曝露量 (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曝露量推定

Mouthing 時間として、乳幼児 50 例の Mouthing 行動調査の結果より、おしゃぶりを含まれた総 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曝露量推定を行った。その結果、最大推定曝露量は、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曝露量は、モンテカルロ法による推定曝露量における 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曝露量 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曝露量を用いたリスクの試算では、おしゃぶりを含まれた総 Mouthing による曝露量推定でも、DBPを除き、安全域の目安を割り込む曝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曝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 による曝露量推定では、いずれも安全域の目安を割り込む曝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 による曝露量推定でも安全域の目安を割り込むおそれのある曝露が起こる可能性を否定できない。

さらに、最大の曝露推定である点推定法による推定曝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 による曝露量推定でも安全域の目安を割り込むおそれのある曝露が起こる可能性を否定できないと予想される。

なお、点推定法による曝露量の推定は、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あるが、以下のよう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、おしゃぶりを含まれた総 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曝露は、Mouthing の他にも、母体経由の曝露、粉ミルクによる曝露、身の回りの日用品の Mouthing による曝露又はその他環境からの追加の曝露が考えられること。

表6 モンテカルロ法による推定曝露量分布によるリスク試算(50パーセンタイル)

	NOAEL:A mg/kg 体重/日		推定曝露量分布による 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(L0AEL)	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曝露量分布によるリスク試算(95パーセンタイル)

	NOAEL:A mg/kg 体重/日		推定曝露量分布による 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	51	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(L0AEL)	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		81	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曝露シナリオによるリスク試算

	NOAEL:A mg/kg 体重/日		最大曝露量の試算値: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(L0AEL)	ラット妊娠期		1	26	100-1000
DINP	100	ラット出生前		59	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

■: 安全域の目安を最大限考慮した場合、目安を割り込む曝露が起こりうる MOS

## パブリックコメント等を踏まえた改正案の見直しについて(案)

平成22年2月22日

おもちゃに係るフタル酸エステルに関する規格基準の一部改正について、平成21年6月8日に開催された薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会器具・容器包装部会において取りまとめられた改正案について、同年9月30日から10月29日まで意見の募集を行った。寄せられたコメントは別添のとおりである。これらのコメントを踏まえ、以下のとおり、改正案の見直しを行うこととしたい。

## 1. フタル酸エステルの微量の意図的使用の取扱い

フタル酸エステルは、ポリプロピレンやポリエチレン等一部のポリオレフィン類の重合時に、触媒として微量(数ppm程度)の範囲で使用されている。

ポリプロピレンやポリエチレンにおけるフタル酸エステルの溶出について調査を行った結果、0.1%の限度値に比して、極めて微量であった。したがって、これらの使用は意図的使用であるものの、「0.1%を超えて含有されてはならない」とする規制の限度値を超えることはない。

## 2. DINP、DIDP及びDNOPの取扱い

フタル酸エステルのうち、DINP、DIDP及びDNOPの3物質については、リスクの試算において、点推定法による最大暴露シナリオを想定した場合に健康上問題となる曝露が起こる可能性を否定できないとされていることから、おしゃぶりなど口に接触することをその本質とするおもちゃのうち口に接することを本質とする部分への使用は禁止することとするが、それ以外の使用については、現在食品安全委員会に依頼している、食品用の器具・容器包装に含有されるフタル酸エステルに関する食品健康影響評価の結果を待ってさらに検討することとする。

## 3. 可塑化された材料の定義

規制の対象とする材料の範囲を「可塑化された材料」に拡大するが、その対象の範囲を明確化するため、「可塑化された材料」とは、「可塑剤が使用された材料」とする。代表的な材料としては、ポリ塩化ビニルがこれに該当する。ここでいう可塑剤とは、樹脂に対して、その成形加工を容易にし、もしくは、柔軟性を与えるために、樹脂の分子鎖間に入り込むように配合される添加剤である。