

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 70.4 分(11.4~154.5)と推定した(未発表)。今回はこの資料を用いてリスクを試算した(次項、リスクの試算)。2002 年の厚労省 薬食審への報告(薬食審第 0529001、平成 14 年 5 月 29 日)によるリスク評価には同ビデオ記録の 40 名までの結果に基づいた推定値(おしゃぶりを除いて 69.2 分、おしゃぶり 314.1 分)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、おしゃぶりを除いて  $73.9 \pm 32.9$ (11.4~136.5)、おしゃぶりを含めると平均  $105.3 \pm 72.1$ (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。

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。

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  $8.9 \pm 26.6$  秒と短いですが、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(ピジョン(株)による調査、朝日新聞 2006.1.2)。2002 年の Mouthing 実態調査でも 28.0%と同程度であつ

た。日本では、以前はおしゃぶりの使用が推奨されることもあったが、2005年6月に日本小児科学会と日本小児歯科学会から「おしゃぶりについての考え方」が出され、おしゃぶりはできるだけ使用しない方が良く、使用する場合は1歳過ぎになったら常時使用しないようにすること、遅くとも2歳半までに使用を禁止することなどが勧告された(小児科と小児歯科の保健検討委員会、2005)。従って、その後におしゃぶり使用率が増加しているとは考えにくく、事実、出生数に対する製造量は平成15年以降減少傾向にある(事務局による聞き取り)。従って、おしゃぶり以外の Mouthing 時間が2003年の調査時より減少している可能性は低い。

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

### 3. 玩具・育児用品からの溶出量の推定(表3)

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

杉田ら(2003)は成人の15分間の玩具片の Chewing による DINP の溶出試験の結果、個人差が大きいが同一人による再現性は高く、性別、唾液の量や pH との関係はみられず、口腔内での試験片の動きにより差が生じていると報告した。Fialaら(2000)の溶出試験では、チューインガムのように歯で噛んだ chewing では歯を使わなかった Sucking の倍近く溶出した。溶出量は DINP の含有率や形状によっても異なるが、表3の様に、Chewing による溶出試験での DINP 溶出量の範囲は、RIVM(Koneman,1998)も CPSC(Chen,1998)、Steiner(1998)も杉田らの値と同程度であった。DIDP の溶出量として、日本2002年は杉田らの中で溶出量がより多かった施設の試験結果を採用し、EU CSTEE(1998)も EU RAR(2008)でも、RIVM(1998)と 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のみ、Shaking による溶出量は Sucking や Chewing より少なかった。Mouthing 行動は単に口に入れている状態から、なめる、吸う、噛む、かじるなど様々であり、歯形が残っ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、疑似唾液中での浸出のみ、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 はヒトでの Chewing 試験は適切でないため、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 DIDP 241  $\mu$ g/10cm<sup>2</sup>/時間、DEHP は DIDP を代用、EU RAR は RIVM の 534、DEHP は DINP を代用、BBP は 25.5、DBP は 10.8 としている。

#### 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 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平均 14.8  $\mu$ g/kg 体重/日、点推定法で 14.3、モンテカルロ法による 95 パーセンタイル値は 35.7、確率変数の誤差方法による 95 パーセンタイル値で 36.0 と推定され、同様の値が得られた。おしゃぶりを含めた推定曝露量も平均 21.4  $\mu$ g/kg 体重/日、点推定法で 20.4、モンテカルロ法による 95 パーセンタイル値は 65.8、確率変数の誤差方法による 95 パーセンタイル値で 57.8 とほぼ同程度の値であった。

2002 年(平成 14 年)の日本の報告書は平均体重を3つの方法で推定し、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  $\mu$ 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。

#### 5. その他の経路による曝露(表1)

経皮曝露量は EU RAR に記載され、接触時間3時間、皮膚接触面積 100cm<sup>2</sup>、体重8kg とし、ラットの経皮吸収率 0.24  $\mu$ /cm<sup>2</sup>/時間(Deisinger et al, 1998)を用いて推定されている。

室内空気からの曝露量 22.4  $\mu$ g/kg 体重/日は、空気中の濃度の実測値 21.2  $\mu$ g/m<sup>3</sup>(ノルウェーの研究)、小児の吸入量 9.3m<sup>3</sup>/日、小児の曝露時間 22 時間/日、体重8kg とし推定されている。吸入率、曝露時間が成人より高い。

飲食からの曝露量は、食品中の濃度の実測値を基に推定されている。UK(1996)の調査で

もカナダの 98 種試買調査でも英国の調査(1993)でも、子どもは成人より多く、また、母乳にも粉ミルク、ベビーフードにも含まれているので、すべての子ども達が曝露の危険性を有していることになる。

#### 6. 生体試料中のフタル酸エステル類代謝物からの総曝露量の推定(表4)

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

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

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

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

上記の尿中フタル酸エステル代謝物からの推定曝露量(表4)の値域は、空気や食品などの含有量からの推定曝露量(表1)の値域の範囲であった。2歳未満児についての生体試料に基づく曝露推定の報告は無いが、Mouthing 以外の経路による推定曝露量は概ね信頼し得ると思われる。しかし、乳幼児の曝露源には、Mouthing や母乳・粉ミルクなど乳幼児特有のものが多く、成人の実測値からの推論が不可能であるので、乳幼児の生体試料からの曝露量調査手法の開発が望まれる。

#### 参考文献

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

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

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

Deisinger PJ, Perry LG, Guest D. 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, 1998.

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

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

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

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

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

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

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

Greene MA. Statistical analysis for prediction of DINP intake by young children. U. S.

Consumer Product Safety Commission, Bethesda, MD, 1998.

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

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

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

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

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

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

Konemann WH, (ed). Phthalate release from soft PVC baby toys. Report from the Dutch  
Consensus Group, RIVM report 61330 002, RIVM. Bilthoven, The Netherland, 1998.

Marsee K, Woodruff TJ, Axelrad DA, Calafat AM, Swan SH. Estimated daily phthalate  
exposures in a population of mothers of male infants exhibiting reduced anogenital distance.  
Environ Health Perspect 114:805-809, 2006.

Meek ME, Giddings M, Gomes R. 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, 1994.

中澤裕之, 高取 聡, 阿久津和彦, 岡本 葉, 近藤文雄. 生体試料中のフタル酸エステル類

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. 2008.

NTP NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of Di(2-ethylhexyl) Phthalate (DEHP), 2006

NTP NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of Di-*n*-Butyl Phthalate (DBP)

NTP NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of Butyl Benzyl Phthalate (BBP),2003

NTP NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of Di-isononyl Phthalate (DINP),2003

NTP NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of Di-isodecyl Phthalate (DIDP),2003

NTP NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of Di-*n*-Octyl Phthalate (DnDP),2003

Rastogi SC, Vikelsee J, Jensen GH, Johansen E, Carlsen L. Migration of phthalates from teethingers. 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. 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, 2003.

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

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

Wittassek M, Heger W, Koch HM, Becker K. 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, 2007.

表1 フタル酸エステル推定曝露量 経路別 (μg/kg体重/日)

| 報告書   | 引用文献                                      | 調査                          | 年齢   | 経路 | DEHP                   | BBP         | DBP          | DINP           | DIDP        | DNOP               |         |
|---|---|-----------------------------|--|----|------------------------|-------------|--------------|----------------|-------------|--------------------|---------|
| EU RAR<br>(DEHP 2008,<br>BBP 2007,<br>他 2003) |   |                             | 小児 8kg                                     | 吸入 | 室内空気(建材・家具)<br>他(車内部品) | 22.4<br>2   | 0.083        |                | 42.6<br>3.9 | 21.3<br>1.9        |         |
|   |   |                             |  | 経口 | 玩具・育児用品<br>食品・食品包装     | 200<br>18   | 0.95<br>1.02 | 0.81           | 200<br>2.3  | 200<br>2.3         |         |
|   |   |                             |  | 経皮 | 玩具・育児用品                | 9           |              |                | 1           | 1                  |         |
|   |   |                             |  | 計  |                        | 251         | 2.05         |                | 249.8       | 226.5              |         |
| 成人  |   |                             | 成人   | 吸入 | 室内空気<br>他(車内部品)        | 4.4<br>0.9  | 0.083        |                | 8.3<br>1.7  | 4.2<br>0.8         |         |
|   |   |                             |  | 経口 | 食品・食品包装                | 1.7         | 0.3          |                | 0.1         | 0.1                |         |
|   |   |                             |  | 経皮 | 手袋・衣類                  | 6.7         |              |                | 0.7         | 0.7                |         |
|   |   |                             |  | 計  |                        | 13.7        | 0.383        |                | 10.8        | 5.8                |         |
| US NTP<br>(DEHP 2006,<br>他 2003)              |   |                             | 成人<br>乳幼児                                  | 計  | 3-30<br>成人の数倍          | 2<br>成人の3倍  | 2-10<br><10  | <DEHP<br><DEHP |             |                    |         |
| CSTEE 1998.4                                  | カナダ環境保護                                   | 1994年                       | 0-5M                                       | 経口 | 玩具                     | <0.025-11.5 |              |                |             |                    |         |
|   |   |                             |  | 経口 | 食品、水                   | 8.3         |              | 1.7            |             |                    |         |
|   |   |                             |  | 経口 | 空気                     | 0.88        |              | 0.7            |             |                    |         |
|   |   |                             |  | 計  |                        | 20.6        |              | 2.4            |             |                    |         |
| カナダ   | 1997年                                     | 成人70kg<br>乳児7kg             | 6M-4Y                                      | 経口 | 玩具                     | <0.0089-4.1 |              |                |             |                    |         |
|   |   |                             |  | 経口 | 食品、水                   | 18          |              | 4.2            |             |                    |         |
|   |   |                             |  | 経口 | 空気                     | 0.99        |              | 0.9            |             |                    |         |
|   |   |                             |  | 計  |                        | 23.1        |              | 5              |             |                    |         |
| EU AFC 2005                                   | デンマーク                                     |                             | 成人<br>7-14Y<br>1-6Y<br>6M-1Y               | 経口 | 計                      | 4.5         | 1            | 1.8            | 5           | 3                  |         |
|   |   |                             |  | 経口 | 計                      | 11          | 2.4          | 3.5            | 10          | 7                  |         |
|   |   |                             |  | 経口 | 計                      | 26          | 5.9          | 8              | 63          | 53                 |         |
|   |   |                             |  | 経口 | 計                      |             |              |                | 216         | 210                |         |
| US NTP  | カナダ保健省<br>Meekら 1994                      |                             | 0-5M<br>6M-4Y<br>5-11Y<br>12-19Y<br>20-70Y | 経口 | 計(空気、飲食、土壌)            | 9           |              |                |             |                    |         |
|   |   |                             |  | 経口 | 計(空気、飲食、土壌)            | 19          |              |                |             |                    |         |
|   |   |                             |  | 経口 | 計(空気、飲食、土壌)            | 14          |              |                |             |                    |         |
|   |   |                             |  | 経口 | 計(空気、飲食、土壌)            | 8.2         |              |                |             |                    |         |
| US NTP  | Fialaら 2000                               |                             | 成人<br>7-14Y<br>1-6Y<br>6M-1Y               | 経口 | 玩具                     | 85          |              |                |             |                    |         |
|   |   |                             |  | 経口 | 玩具                     | 200         | 0.95         | 0.4            | 200         | 17.5               | 95      |
|   |   |                             |  | 経口 | 玩具                     |             |              |                | 6.53        | -70.7              |         |
|   |   |                             |  | 経口 | 玩具                     |             |              |                | 14.4        | -204               |         |
| US NTP  | RIVM<br>CPSC<br>カナダ保健省                    |                             | 3-6M<br>6-12M<br>3-12M<br>3-12M            | 経口 | 玩具                     |             |              |                | 5.7         |                    |         |
|   |   |                             |  | 経口 | 玩具                     |             |              |                | 44          | -320               |         |
|   |   |                             |  | 経口 | 玩具                     |             |              |                |             |                    |         |
|   |   |                             |  | 経口 | 歯がため等                  |             |              |                |             |                    |         |
| EU RAR 2008                                   | Gruberら1998&<br>Bruno-Wellerら2000<br>MAFF | ドイツ<br>英国1998<br>-2000      | 0-3M<br>3-12M<br>0-3M<br>3-12M             | 経口 | 母乳                     | 21          |              |                |             |                    |         |
|   |   |                             |  | 経口 | 母乳                     | 8           |              |                |             |                    |         |
|   |   |                             |  | 経口 | 粉ミルク                   | 13          |              |                |             |                    |         |
|   |   |                             |  | 経口 | 粉ミルク                   | 8           |              |                |             |                    |         |
| EU RAR 2007<br>EU RAR 2003<br>EU RAR 2003     | MAFF<br>Gruberら1998*<br>MAFF              | 英国1998<br>ドイツ<br>英国1998     | 6M<br>0-3M<br>0-6M<br>7M-                  | 経口 | 粉ミルク                   |             | 0.187        |                |             |                    |         |
|   |   |                             |  | 経口 | 母乳                     |             |              | 6              |             | *Bruno-Wellerら2000 |         |
|   |   |                             |  | 経口 | 粉ミルク                   |             |              |                | 2.4         | 2.4                |         |
|   |   |                             |  | 経口 | 粉ミルク                   |             |              |                | 1.8         | 1.8                |         |
| EU AFC 2005                                   | UK<br>デンマーク                               | 1996年<br>記載なし               | 成人 60kg<br>0-5M<br>6M-<br>6M-              | 経口 | 食事                     | 2.5         | 0.1          | 0.2            | 0.17        | 0.17               |         |
|   |   |                             |  | 経口 | 粉ミルク                   | <10         | 1.6          | 16.4           | 2.4         | 2.4                |         |
|   |   |                             |  | 経口 | 粉ミルク                   | 4           | 0.7          | 6.6            | 1.8         | 1.8                |         |
|   |   |                             |  | 経口 | ベビーフード                 | 23.5        | 0.9          | 7.9            |             |                    |         |
| US NTP  | デンマーク<br>IPCS 1999<br>IPCS 1997           | 2003年<br>カナダ85-88<br>カナダ198 | 成人70kg<br>成人<br>成人                         | 経口 | 食事                     | 平均2.7-4.3   | 平均0.3-0.4    | 平均1.8-4.1      |             |                    |         |
|   |   |                             |  | 経口 | 食品(100種試買調査)           | 2           |              |                |             |                    |         |
|   |   |                             |  | 経口 | 食品(98種試買調査)            |             |              |                | 7           |                    |         |
|   |   |                             |  | 経口 | 食品(98種試買調査)            |             |              |                | 2.4         |                    |         |
| カナダ保健省'94<br>Chanら                            | カナダ198                                    |                             | 0-5M<br>6M-4Y<br>5-11Y<br>12-19Y<br>20-70Y | 経口 | 食品(98種試買調査)            |             |              |                | 5           |                    |         |
|   |   |                             |  | 経口 | 食品(98種試買調査)            |             |              |                | 4.3         |                    |         |
|   |   |                             |  | 経口 | 食品(98種試買調査)            |             |              |                | 2.3         |                    |         |
|   |   |                             |  | 経口 | 食品(98種試買調査)            |             |              |                | 1.9         |                    |         |
| 英国 MAFF 1999                                  | 英国1993<br>英国1998                          | 成人<br>0M<br>6M              | 成人   | 経口 | 脂肪性食品                  |             | 0.11-0.29    | 0.20-0.48      |             |                    |         |
|   |   |                             |  | 経口 | 粉ミルク                   |             | 0.2          | 2.4            |             |                    | <0.1-43 |
|   |   |                             |  | 経口 | 粉ミルク                   |             | 0.1          | 1.4            |             |                    | <0.1-24 |
|   |   |                             |  | 経口 | 粉ミルク                   |             |              |                |             |                    |         |

表2 Mouthing時間の推定(分/日)

| 報告書          | 引用文献                                     | 方法     | 対象<br>月齢 n                                   | 除おしゃぶり  |                               | おしゃぶり<br>平均        |
|--------------|--|--------|--|---|-------------------------------|--------------------|
|              |  |        |  | 平均  | 最大                            |                    |
| 日本 2002      | —  | ビデオ記録  | 6-10M 40名<br>(50名の一部)                        | 69.2  | 154.5                         | 314.1              |
| —            | 杉田ら 2003                                 | ビデオ記録  | 6-10M 25<br>(50名の一部)                         | 73.9  | 136.5                         |                    |
| —            | 谷村ら 未発表                                  | ビデオ記録  | 6-10M 50                                     | 70.4±32.3                                       | 154.5                         |                    |
| RIVM 1998    | Grootら 1998                              | 観察150分 | 3-6M 5<br>6-12M 14<br>13-18M 12<br>19-35M 11 | 36.9±67.0<br>44.0±44.7<br>16.4±53.2<br>9.3±53.2 | 67.0<br>171.5<br>53.2<br>30.9 | (約3時間)             |
| EU CSTE 1998 | RIVM 1998 を引用                            |        |  |   |                               | 3時間                |
| EU RAR 2008  | RIVM 1998 を引用                            |        |  |   |                               | 3時間                |
| US CPSC 1998 | Greene 1998<br>(Grootら1998を再解析し、玩具のみで計算) | 観察150分 | 3-12M 19<br>13-26M 22                        | 24.4±32.9<br>2.5±2.9                            | 141.0<br>10.4                 |                    |
| —            | Jubergら 2001                             | 観察1日   | 0-18M 107<br>19-36M 110                      | 33±46<br>5±14                                   |                               | 108±187<br>126±246 |

表3. 溶出量の推定 (単位  $\mu\text{g}/10\text{cm}^2/\text{時間}$ )

| 報告書         | 引用文献                         | 協力<br>者数 | フタル酸<br>エステル<br>含有率 | 試験片        | 表面積<br>$\text{cm}^2$ | 浸出時間     | 攪拌方法               | 平均        | SD   | 最小   | 最大    |
|-------------|------------------------------|----------|---------------------|------------|----------------------|----------|--------------------|-----------|------|------|-------|
| 日本報告書2002   | — (杉田らの一部)                   | 25       | DINP                | 39% 玩具     | 8.5                  | 15分      | Chewing            |           |      |      | 241.0 |
| —           | 杉谷ら 2002                     | 25       | DINP                | 39% 歯がため   | 8.5                  | 15       | Chewing            | 109.0     | 55.5 | 13.7 | 240.4 |
|             |                              | 12       | DINP                | 39% 歯がため   | 15                   | 15 x 4回  | 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 |
|             |                              | 12       | DINP                | 38% がらがら   | 15                   | 15       | Chewing            | 86.8      | 83.0 | 10.5 | 248.7 |
| CPSC 1998   | Chen 1998                    | 10       | DINP                | 43% 玩具     | 15                   | 15分      | Chewing            | 268.0     |      | 63.0 | 597.0 |
| EU RAR 2003 | Konemanら 1998<br>(RIVM 1998) | 20       | DINP                | 38% 玩具     | 15                   | 15       | Chewing            | 82.8      |      | 18.0 | 498.0 |
|             |                              | 10       | DINP                | 38% 玩具     | 15                   | 15       | Chewing            | 146.0     |      | 54.0 | 534.0 |
|             |                              | 10       | DINP                | 38% 玩具     | 15                   | 15       | Chewing            | 97.8      |      | 54.0 | 342.0 |
|             | Steiner 1998                 |          | DINP<br>DEHP        | シート<br>シート |                      |          | Sucking<br>Sucking | 132.0     |      |      | ≡DINP |
| —           | Fialaら 2000                  | 14       | DEHP                | 32% シート    | 2.5x2.5              | 1.3, 6時間 | Sucking            | 793 (3h)  |      |      |       |
|             |                              | —        |                     | シート        | 5 x 5                |          | 疑似唾液で超音波           | 319 (3h)  |      |      |       |
|             |                              | —        |                     | シート        | 5 x 5                |          | 疑似唾液で超音波           | 611 (6h)  |      |      |       |
|             |                              | —        |                     | シート        | 5 x 5                |          | 疑似唾液でShaking       | 39 (3h)   |      |      |       |
|             |                              | —        |                     | シート        | 5 x 5                |          | 疑似唾液でShaking       | 40 (6h)   |      |      |       |
|             |                              | —        |                     | シート        | 5 x 5                |          | 疑似唾液に浸漬            | 36 (3h)   |      |      |       |
|             |                              | 14       | DINP                | 36% 歯がため   | 2.5x2.5              | 1.3, 6時間 | Chewing            | 1330 (1h) |      |      |       |
|             |                              | 14       |                     | 歯がため       | 2.5x2.5              |          | Chewing            | 2624 (3h) |      |      |       |
|             |                              | 14       |                     | 歯がため       | 2.5x2.5              |          | Sucking            | 833 (1h)  |      |      |       |
|             |                              | 14       |                     | 歯がため       | 2.5x2.5              |          | Sucking            | 907 (3h)  |      |      |       |
|             |                              | —        |                     | 歯がため       | 5 x 5                |          | 疑似唾液で超音波           | 1162 (3h) |      |      |       |
|             |                              | —        |                     | 歯がため       | 5 x 5                |          | 疑似唾液でShaking       | 109 (6h)  |      |      |       |
|             |                              | —        |                     | 歯がため       | 5 x 5                |          | 疑似唾液に浸漬            | 72 (3h)   |      |      |       |
| EU RAR 2007 | デンマーク 1998                   | —        | BBP                 | 歯がため14種    |                      | 20時間     | 疑似唾液で攪拌            |           |      |      | 25.4  |
| EU RAR 2003 | Rastogiら 1997                | —        | DBP                 |            |                      |          | 実験                 |           |      |      | 10.8  |

表4 尿中のフタル酸モノエステル測定値に基づく推定曝露量(中央値、幅:  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日)

| 報告年                    | 集団                                   | DEHP |           | BBP  |           | DBP  |           | DINP | DIDP | DNOP |
|------------------------|--------------------------------------|------|-----------|------|-----------|------|-----------|------|------|------|
|                        |                                      | 中央値  | 幅         | 中央値  | 幅         | 中央値  | 幅         |      |      |      |
| 中澤ら 2008               | 日本 妊婦 51名                            | 3.80 | 1.10~13.2 | 0.17 | 0.09~0.72 | 1.22 | 0.51~3.87 |      |      |      |
|                        | 日本 男女 12名                            | 5.86 | 2.70~18.9 | 0.07 | 0.05~0.79 | 1.39 | 0.53~4.42 |      |      |      |
| 近藤ら 2007               | 日本 男女 36名                            | 5.69 | 1.71~51.5 | 0.27 |           | 1.5  | 0.69~9.41 |      |      |      |
| Marseeら 2006           | 米国 妊婦 214名                           | 1.32 |           | 0.5  |           | 0.99 |           |      |      |      |
| NTP (NHANES 2001) 2008 | 米国 20歳以上                             |      | 1~30.     |      |           |      |           |      |      |      |
|                        | 米国 12~19歳                            |      | 1~25.     |      |           |      |           |      |      |      |
|                        | 米国 6~11歳                             |      | 1~30.     |      |           |      |           |      |      |      |
| Davidら 2000            | 米国20~60歳 289名<br>NHANES'88-94Blountら | 0.6  | - 38.5    |      |           |      |           |      |      |      |
| Kohnら 2000             | 米国20~60歳 289名<br>NHANES'88-94Blountら | 0.7  | - 46.4    |      |           |      |           |      |      |      |
| Wittassekら 2007        | ドイツ 2~14歳239名                        | 4.3  | 0.6~140   |      |           |      |           |      |      |      |

## リスクの試算

リスクの試算においては、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 2002 年(平成 14 年)に報告された内容を参照し乳幼児の Mouthing 行動調査について新たに追加されたデータを加味し、検討した。ここでの評価は、総合的なリスク評価ではないこと、また、目的は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であり、移行量の制限値を設定するためではない。よって、動物試験における無毒性量を評価し、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。

安全域の広さの目安には、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を低用量側へ外挿する場合、④動物試験の結果からに対し、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、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ため、より長い曝露期間を外挿する場合の不確実性を加味した。

### 1 フタル酸エステルを含有するおもちゃについて

乳幼児のフタル酸エステル類の曝露評価を考えると、Mouthing による曝露は乳幼児に特有かつ主要な曝露経路であるため、リスクの試算の中心とされている。

2002 年(平成 14 年)の報告では、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については、平成 11 年度、平成 12 年度に実施された乳幼児 40 例の Mouthing 行動調査と平成 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、次のように結論されている。①Mouthing 時間が長くなる傾向のある、おしゃぶりといったおもちゃが DEHP 含有ポリ塩化ビニル製であった場合、DEHP の TDI の下限値を超える曝露が生じる可能性がある。②DINP については、おしゃぶりに使用されたとしても TDI を大きく超える曝露はまず生じないものと考えられるが、極端な条件を想定すると TDI を超える曝露が生じる可能性は否定しきれない。③通常はおもちゃ以外のものもしゃぶる行動をとる乳幼児が、おもちゃばかりをしゃぶると仮定した場合、そのおもちゃが DEHP 含有ポリ塩化ビニル製であれば、TDI の下限値を超える曝露が生じる可能性がある。

なお、これらの結論には、次の仮定が伴う。(i)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(平成 2 年のデータによる)。(ii)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)。(iii)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。(iv)おもちゃからの DEHP と DINP の溶出挙動は同じとみなす。(v)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。(vi)乳幼児が口腔中に含むおもちゃの表面積は  $10\text{cm}^2$  とする。

#### (リスクの試算)

乳幼児の Mouthing については、今般、新たに 10 例を追加した計 50 例を使用し、唾液中溶出量については前回報告と同様の理由で成人ボランティア 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、これらを組み合わせて、曝露シナリオを解析した。その際、DEHP、DINP 以外のフタル酸エステル 4 物質を加えた 6 物質について、上記と同様の仮定をあてはめた。すなわち、(i)曝露評価の対象となった 6-10 ヶ月児の平均体重は、直近の算術平均値の  $8.36\text{kg}$  を採用する(今回評価は平成 12 年のデータを使用)。(ii) Mouthing 対象はおもちゃのみと仮定し、またおもちゃは便宜的にすべてポリ塩化ビニル製とみなす。(iii) 対象フタル酸エステルの任意の 1 種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。(iv) おもちゃからの DINP と各フタル酸エステルの溶出挙動は同じとみなす。(v)成人の Chewing と乳幼児の Mouthing によるおもちゃからの各フタル酸エステルの溶出挙動は同じと見なす。(vi)乳幼児が口腔中に含むおもちゃの表面積は  $10\text{cm}^2$  とする。リスクの試算方法は点推定法を用いた最悪の曝露シナリオと、モンテカルロ法による曝露量分布の推定により行うこととした。

#### (1)最悪の曝露シナリオによるリスク試算

乳幼児 50 例の Mouthing 行動調査の結果、総 Mouthing 時間の最大値は 351.8 分、おしゃぶりの Mouthing 時間を除外した総 Mouthing 時間(おしゃぶりを除く総 mouthing 時間)は 156.5 分。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、唾液中溶出量の最大値( $10\text{cm}^2 \cdot 60$  分換算量)は、 $241.04 \mu\text{g}$ 。これらから、推定最大曝露量は、総 Mouthing で  $0.169\text{mg}/\text{kg}$  体重/日、おしゃぶりを除いた総 mouthing で  $0.0742 \text{mg}/\text{kg}$  体重/日と試算された。

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。

各物質の無毒性量と推定曝露量との比(安全域:MOS)、並びに安全域の広さの目安は下表のとおりである。①各フタル酸エステルの安全域の目安を最小限に見積もった場合、DEHP、DBP については、総 Mouthing、おしゃぶりを除くに関わらず、安全域の目安を割り込む曝露が起こりえることが予想される。DINP、DIDP については総 Mouthing の場合は安全域の目安

を割り込む曝露が起こりえるが、おしゃぶりを除いた場合には安全域の目安を割り込む曝露はおきにくいことが予想される。②各フタル酸エステルの安全域の目安を最大限考慮した場合、さらに、BBP と DIDP については、総 Mouthing、おしゃぶりを除くに関わらず、安全域の目安を割り込む曝露が起こりえることが予想される。また、DINP と DNOP については、おしゃぶりを含む場合で安全域の目安を割り込む曝露が起こりえるが、おしゃぶりを除いた場合には安全域の目安を割り込む曝露は生じにくいことが予想される。

|      | NOAEL(mg/kg 体重/日)       |                          |                          | 精 巢 へ<br>の 影 響 | 胎 児 へ<br>の 影 響 |
|------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------|----------------|
|      | 一般毒性                    | 生殖毒性                     | 発生毒性                     |                |                |
| DEHP | 1<br>ラット 90 日間          | 3-5<br>ラット多世代            | 44<br>マウス妊娠期             | ○              | ○              |
| BBP  | 120 (LOAEL)<br>ラット 2 年間 | 100<br>ラット 2 世代          | 50<br>ラット 2 世代           | ○              | ○              |
| DBP  | 142<br>ラット 90 日間        | 1.5-3.0(LOAEL)<br>ラット妊娠期 | 1.5-3.0(LOAEL)<br>ラット妊娠期 | ○              | ○              |
| DINP | 15<br>ラット 2 年間          | 560<br>ラット妊娠期            | 100<br>ラット出生前            |                | ○              |
| DIDP | 15<br>イヌ 90 日間          | 427-929<br>ラット 2 世代      | 40<br>ラット妊娠・授乳期          |                | ○              |
| DNOP | 37<br>ラット 90 日間         | 350<br>ラット 2 世代          | 4890(LOAEL)<br>ラット妊娠期    |                | ○              |

|      | 生殖発生毒性に関する<br>無毒性量(NOAEL):A<br>mg/kg 体重/日 |          | 最大暴露量の試<br>算値:B<br>mg/kg 体重/日 | MOS**<br>:A/B | MOS の目<br>安*** |
|------|---|----------|-------------------------------|---------------|----------------|
| DEHP | 4   | ラット多世代   | 総 Mouthing<br>0.169           | 23            | 100            |
|      |   |          |                               | 53            |                |
| BBP  | 50  | ラット 2 世代 | おしゃぶりを除く<br>0.0742            | 295           | 100-1000       |
|      |   |          |                               | 673           |                |
| DBP  | 2<br>(LOAEL)                              | ラット妊娠期   |                               | 11            | 100-1000       |
|      |   |          |                               | 26            |                |
| DINP | 100                                       | ラット出生前   |                               | 591           | 100-1000       |
|      |   |          |                               | 1346          |                |

|      |     |           |      |          |
|------|-----|-----------|------|----------|
| DIDP | 40  | ラット妊娠・授乳期 | 236  | 100-1000 |
|      |     |           | 538  |          |
| DNOP | 350 | ラット 2 世代  | 2070 | 100-1000 |
|      |     |           | 4713 |          |

※上段-総 Mouthing、下段-おしゃぶりを除く総 Mouthing

※※ 種差について×10(各物質共通)、個体差について×10(各物質共通)、最小毒性量を低用量側に外挿する場合×~10(DBP)、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(BBP、DINP、DIDP、DNOP)

|      | 一般毒性に関する無毒性量(NOAEI):A<br>mg/kg 体重/日 |           | 最大暴露量の試算値:B<br>mg/kg 体重/日 | MOS*<br>:A/B | MOS の目安** |
|------|-------------------------------------|-----------|---------------------------|--------------|-----------|
| DINP | 15                                  | ラット 2 年間  | 総 Mouthing<br>0.169       | 88<br>201    | 100       |
| DIDP | 15                                  | イヌ 90 日間  | おしゃぶりを除く<br>0.0742        | 88<br>201    | 100-300   |
| DNOP | 37                                  | ラット 90 日間 |                           | 218<br>498   | 100-300   |

※ 上段-総 Mouthing、下段-おしゃぶりを除く総 Mouthing

※※ 種差について×10(各物質共通)、個体差について×10(各物質共通)、より長い曝露期間の条件に外挿する場合×~3(DIDP、DNOP)

## (2)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

(1)と同じデータセットと仮定を用い、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求め、曝露リスクを試算した。

乳幼児の「総 Mouthing 時間」または「おしゃぶりを除く総 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パーセンタイル値を下表に示す。

なお、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。前者については総 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。一方、おしゃぶりを除く総 Mouthing 時間は正規分布に適合した。溶出量については、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。

| 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/kgBW/day) |                    |
|---------|---------------------------------|--------------------|
|         | 総 Mouthing                      | おしゃぶりを除く総 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                          | 0.1684             |

| (参考)最悪の曝露シナリオによる曝露量 (mg/kgBW/day) |                    |
|-----------------------------------|--------------------|
| 総 Mouthing                        | おしゃぶりを除く総 Mouthing |
| 0.169                             | 0.0742             |

また、(1)と同様に、推定曝露量の 95 及び 50 パーセンタイル値と各物質との安全域を求め下表に示した。その結果、95 パーセンタイル値では①各フタル酸エステルの安全域の目安を最小限に見積もった場合、DBP は総 Mouthing とおしゃぶりを除く場合のいずれも、DEHP では総 Mouthing の場合に目安を割り込む曝露が推定される。②各フタル酸エステルの安全域の目安を最大限に見積もった場合はさらに BBP と DIDP が総 Mouthing の場合に安全域の目安を割り込む曝露が推定された。

一方、中央値である 50 パーセンタイル値をみると、DBP の安全域の目安を最大限考慮した場合を除き、平均的な乳幼児では Mouthing により安全域の目安を割り込むような曝露は起こりにくいと推定される。

|      | 生殖発生毒性に関する無毒性量(NOAEI):<br>A mg/kg 体重/日 |             | 曝露量の試算値: B<br>mg/kg 体重/日                               | MOS*: A/B |      | MOS の<br>目安** |
|------|--|-------------|--|-----------|------|---------------|
|      |  |             |  | ア         | イ    |               |
| DEHP | 4                                      | ラット<br>多世代  | 総 Mouthing<br>ア 95パーセンタイル値:0.0493                      | 81        | 264  | 100           |
|      |  |             |  | 109       | 296  |               |
| BBP  | 50                                     | ラット<br>2 世代 | イ 50パーセンタイル値:0.0151<br>おしゃぶりを除く<br>ア 95パーセンタイル値:0.0364 | 1014      | 3311 | 100—1000      |
|      |  |             |  | 1373      | 3703 |               |
| DBP  | 2                                      | ラット         |  | 40        | 132  | 100—1000      |

|      | (LOAEL) | 妊娠期           | イ50パーセントイル値:0.0135 | 54   | 148   |          |
|------|---------|---------------|--------------------|------|-------|----------|
| DINP | 100     | ラット<br>出生前    |                    |      | 2028  | 6622     |
|      |         |               |                    | 2747 | 7407  |          |
| DIDP | 40      | ラット<br>妊娠・授乳期 |                    | 811  | 2649  | 100—1000 |
|      |         |               |                    | 1098 | 2962  |          |
| DNOP | 350     | ラット<br>2 世代   |                    | 7099 | 23178 | 100—1000 |
|      |         |               |                    | 9615 | 25925 |          |

※上段—総 Mouthing、下段—おしゃぶりを除く総 Mouthing

※※ 種差について×10(各物質共通)、個体差について×10(各物質共通)、最小毒性量を低用量側に外挿する場合×～10(DBP)、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(BBP、DINP、DIDP、DNOP)

|      | 一般毒性に関する無<br>毒性量(NOAEL):A<br>mg/kg 体重/日 |              | 暴露量の試算値: B<br>mg/kg 体重/日                 | MOS*:A/B |      | MOS の<br>目安** |
|------|---|--------------|--|----------|------|---------------|
|      |   |              |  | ア        | イ    |               |
| DINP | 15                                      | ラット<br>2 年間  | 総 Mouthing<br>ア95パーセントイル値:0.0493         | 304      | 993  | 100           |
|      |   |              |  | 412      | 1111 |               |
| DIDP | 15                                      | イヌ<br>90 日間  | イ50パーセントイル値:0.0151<br>おしゃぶりを除く           | 304      | 993  | 100—300       |
|      |   |              |  | 412      | 1111 |               |
| DNOP | 37                                      | ラット<br>90 日間 | ア95パーセントイル値:0.0364<br>イ50パーセントイル値:0.0135 | 750      | 2450 | 100—300       |
|      |   |              |  | 1016     | 2740 |               |

※ 上段—総 Mouthing、下段—おしゃぶりを除く総 Mouthing

※※ 種差について×10(各物質共通)、個体差について×10(各物質共通)、より長い曝露期間の条件に外挿する場合×～3(DIDP、DNOP)

### (3)リスク試算に用いる暴露シナリオ

(1)及び(2)の結果から、次のことが言える。

A. 平均的な乳幼児を想定した場合には、DBP が使用されたおもちゃやおしゃぶりの Mouthing によって健康上問題となる曝露が起こる可能性を否定できない。

B. 極端な条件を想定した場合には、上記に加えて、

①DEHP が使用されたおもちゃやおしゃぶりの Mouthing によって健康上問題となる曝露が起こる可能性を否定できない。

②BBP、DIDP が使用されたおしゃぶりの Mouthing によって健康上問題となる曝露が起こる可能性を否定できない。

C. 極端な条件のなかでも最悪シナリオを想定した場合には、上記に加えて、

- ①BBP、DIDP が使用されたおもちゃの Mouthing によって健康上問題となる曝露が起こる可能性を否定できない。
- ②DINP、DNOP が使用されたおしゃぶりの Mouthing によって健康上問題となる曝露が起こる可能性を否定できない。

曝露の状況でも述べたとおり、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。また、成人ボランティアの DINP 含有ポリ塩化ビニル製試験片の Chewing による唾液中溶出実験では、試験片性状による差や試験片の動かし方等による個人差が大きいことが報告されている。さらにフタル酸エステルの種類による溶出挙動が DINP と同じであるかどうかは実験的に確認されていない。また、成人唾液中の溶出実験からは Chewing では歯を使わない Sucking よりも溶出量が多くなることが知られており、実際の乳幼児の Mouthing 行動ではモノに歯形が残ったりモノが削れられたりする場合もあるから、少なくとも成人の Chewing による唾液中の溶出量は最大値を含め乳幼児の Mouthing の実態を反映していると考えなければならない。

さらに、乳幼児特有の代謝能や母体経由の曝露、また粉ミルクによる曝露、身の回りの日用品の Mouthing、その他環境からの曝露による追加リスクの可能性が指摘されている。

一方、疫学研究でも未だ十分なデータが得られていないとは言え、DEHP や DBP への曝露と精子や生殖器発達への影響を指摘する報告があることも考慮に入れる必要がある。

乳幼児の全曝露のうち最も寄与が大きいされる Mouthing 行動による曝露について、その主な曝露源であるおもちゃ等を管理すれば全体としてリスクの低減は明らかである。おもちゃ等の Mouthing 行動による曝露について、モンテカルロ法による試算では平均的な乳幼児について統計学的に推定しうる曝露分布状況が得られる。同時に、現実にはそれが起こりうる場合には曝露時間と溶出条件のどちらからもより安全側に立って、もっとも影響が大きい最悪の曝露シナリオまでも考慮してリスク管理を検討することが妥当と判断した。

## 2 フタル酸エステルを含有する器具及び容器包装について

平成 14 年の報告では、ポリ塩化ビニル製器具・容器包装からの食品への DEHP 移行については、切り干し大根やコロッケをつかむ実験と DEHP 含有ホース及びフィルムの n-ヘプタン（油分を想定した溶媒）を使った溶出試験の結果から、次のように結論されている。①油分を含む食品に DEHP を含有するポリ塩化ビニル製製品が接触する場合には、DEHP が食品に容易に移行し、また、食品との接触時間が長いと DEHP の移行量も多くなる。②DEHP 含量が 13%程度のポリ塩化ビニル製製品であっても、油分を想定した溶媒である n-ヘプタンによる

溶出試験により DEHP の溶出が確認されたことから、DEHP を含有するポリ塩化ビニル製の器具・容器包装を油性食品に対し使用することは適当とは考えがたい。②については、DEHP12.4-13%含有フィルムの n-ヘプタンによる溶出試験で  $13\sim 24\ \mu\text{g}/\text{cm}^2$  の DEHP が溶出し、これは  $84\sim 154\text{cm}^2$  からの溶出で、体重 50kg のヒトの一日あたりの食事を 1kg と仮定した場合の食品からの DEHP 摂取量が TDI ( $40\ \mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日) に達することを示唆するものであった。

#### (リスクの試算)

DEHP と同程度の脂溶性を有する他のフタル酸エステルが DEHP の代替物質として器具及び容器包装に使用された場合を想定し、各フタル酸エステルの溶出挙動は DEHP と同じと仮定し、また DEHP と同様に体重 50kg のヒトの一日あたりの食事を 1kg と仮定した場合、DEHP12.4-13%含有フィルムの n-ヘプタン溶出試験の結果を各フタル酸エステルにあてはめて、比較を行った。その結果、少なくとも DBP については、DEHP よりも容易に NOAEL に達することが予想される。

|      | NOAEL (生殖発生毒性) mg/kg 体重/日 | NOAEL に達する溶出面積 $\text{cm}^2$ |
|------|---------------------------|------------------------------|
| DEHP | 4                         | 8333                         |
| BBP  | 50                        | 104166                       |
| DBP  | 2 (LOAEL)                 | 4166                         |
| DINP | 100                       | 208333                       |
| DIDP | 40                        | 83333                        |
| DNOP | 350                       | 729166                       |

|      | NOAEL (一般毒性) mg/kg 体重/日 | NOAEL に達する溶出面積 $\text{cm}^2$ |
|------|-------------------------|------------------------------|
| DINP | 15                      | 31250                        |
| DIDP | 15                      | 31250                        |
| DNOP | 37                      | 77083                        |