

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 10cm^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 8.36kg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 10cm^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 の影響	胎児へ の影響
	一般毒性	生殖毒性	発生毒性		
DEHP	1 ラット 90 日間	3-5 ラット多世代	44 マウス妊娠期	○	○
BBP	120 (LOAEL) ラット 2 年間	100 ラット 2 世代	50 ラット 2 世代	○	○
DBP	142 ラット 90 日間	1.5-3.0(LOAEL) ラット妊娠期	1.5-3.0(LOAEL) ラット妊娠期	○	○
DINP	15 ラット 2 年間	560 ラット妊娠期	100 ラット出生前		○
DIDP	15 イヌ 90 日間	427-929 ラット 2 世代	40 ラット妊娠・授乳期		○
DNOP	37 ラット 90 日間	350 ラット 2 世代	4890(LOAEL) ラット妊娠期		○

	生殖発生毒性に関する 無毒性量(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 ^{※※}
DEHP	4	ラット多世代	総 Mouthing 0.169	23	100
				53	
BBP	50	ラット 2 世代	おしゃぶりを除く 0.0742	295	100-1000
				673	
DBP	2 (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(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※※
DINP	15	ラット 2 年間	総 Mouthing 0.169	88 201	100
DIDP	15	イヌ 90 日間	おしゃぶりを除く 0.0742	88 201	100-300
DNOP	37	ラット 90 日間		218 498	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曝露量の 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 (NOAEL) :		曝露量の試算値: B mg/kg 体重/日	MOS ^{**} : A/B		MOS の 目安 ^{**}
	A mg/kg 体重/日			ア	イ	
DEHP	4	ラット 多世代	総 Mouthing ア 95パーセンタイル値:0.0493	81	264	100
				109	296	
BBP	50	ラット 2 世代	イ 50パーセンタイル値:0.0151 おしゃぶりを除く	1014	3311	100—1000
				1373	3703	
DBP	2	ラット	ア 95パーセンタイル値:0.0364	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 出生前		2028	6622	100—1000
				2747	7407	
DIDP	40	ラット 妊娠・授乳期		811	2649	100—1000
				1098	2962	
DNOP	350	ラット 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 毒性量(NOAE):A mg/kg 体重/日		暴露量の試算値: B mg/kg 体重/日	MOS*:A/B		MOS の 目安**
				ア	イ	
DINP	15	ラット 2 年間	総 Mouthing ア95パーセントイル値:0.0493	304	993	100
				412	1111	
DIDP	15	イヌ 90 日間	イ50パーセントイル値:0.0151 おしゃぶりを除く	304	993	100—300
				412	1111	
DNOP	37	ラット 90 日間	ア95パーセントイル値:0.0364 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。② DEHP 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 13～24 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ のDEHPが溶出し、これは 84～154 cm^2 からの溶出で、体重 50kgのヒトの一日あたりの食事量を 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量を 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。

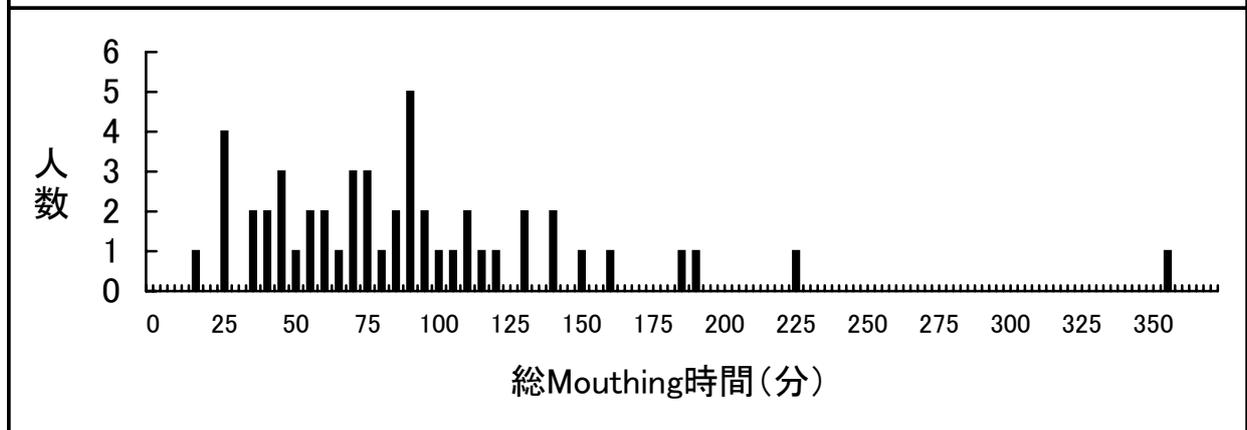
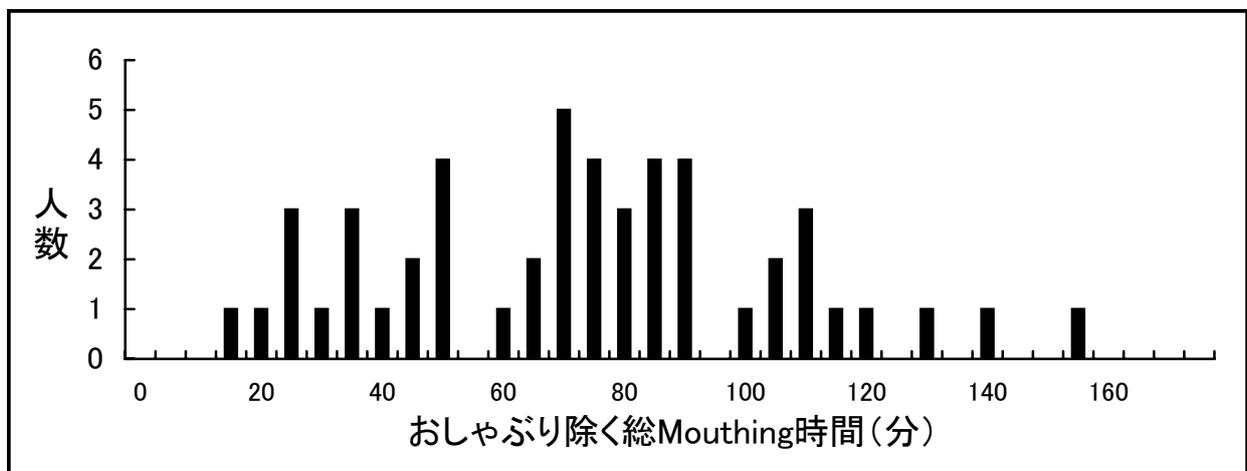
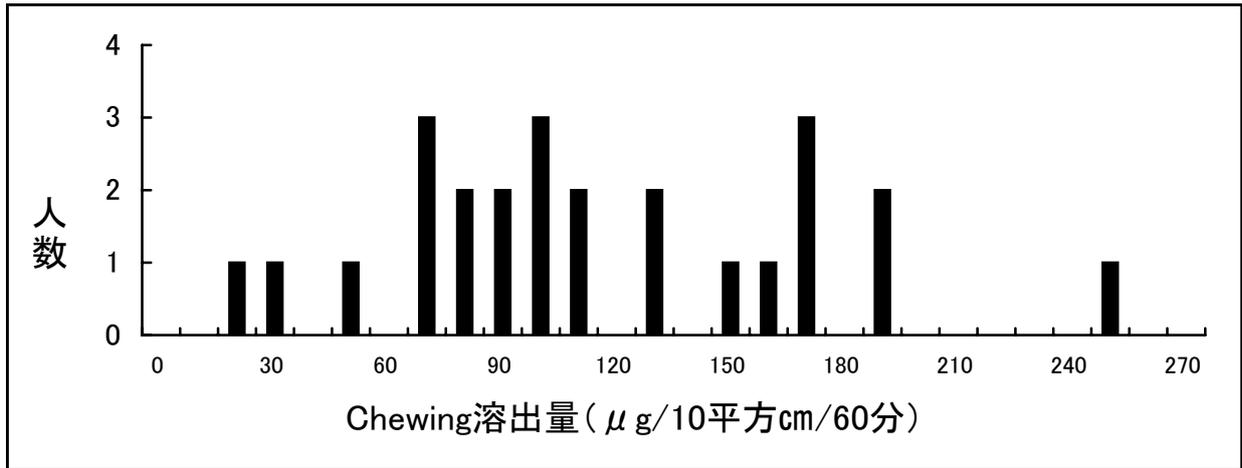
	NOAEL(生殖発生毒性)mg/kg 体重/日	NOAELに達する溶出面積 cm^2
DEHP	4	8333
BBP	50	104166
DBP	2 (LOAEL)	4166
DINP	100	208333
DIDP	40	83333
DNOP	350	729166

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

(参考)

平成21年2月13日フタル酸エステル含有おもちゃ等の取り扱いに関する検討会中間報告書案

成人ボランティアのChewing溶出量実験データ分布、 6-10ヶ月齢児Mouthing時間データ分布及び6-10ヶ月齢児の体重データ



乳幼児平均体重値

(単位:kg)

月齢	男子	女子	月齢平均
6月から7月未満	8.17	7.54	7.86
7から8月未満	8.48	7.83	8.16
8から9月未満	8.74	8.05	8.40
9から10月未満	8.94	8.26	8.60
10から11月未満	9.13	8.46	8.80
6から11月未満の平均体重	8.69	8.03	
総平均体重	8.36		

平成12年乳幼児身体発育調査結果 (厚生労働省)