

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（NOAEL）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 強制経口 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 強制経口 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 CrI: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 胸腔内 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

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（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10cm²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 (10cm²・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

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

