

キシソームの増殖が確認されており、NOAEL は 142 mg/kg とされている。DINP については、ラットでは 152 mg/kg 以上で肝臓障害や肝酵素活性変化がみられたことから、NOAEL は雄で 15 mg/kg、雌で 18 mg/kg、マウスでは雄の 742 mg/kg 以上、雌の 336 mg/kg 以上で肝腫瘍がみられたことから、NOAEL は雄で 276 mg/kg、雌で 112 mg/kg であった。イヌを用いた 90 日間混餌試験において、DIDP の 77 mg/kg 以上の投与群で肝細胞性の腫張および空砲化が認められ、NOAEL は 15mg/kg (雄) であった(Hazelton Laboratories 1968a)。幼若ラットは DEHP に対する精巣への感受性が高く、DEHP を 70-100 日間投与した結果、精巣のライディッヒ細胞の数と DNA 合成の増加が 10 または 100 mg/kg 群で認められたことを報告しており、NOAEL は 1 mg/kg と判断された(Akingbemi et al. 2001; Akingbemi et al. 2004)。BBP の投与における精巣、精囊、精巣上体及び前立腺の変異は 1,338 mg/kg 以上の投与で確認されおり(Agarwal et al. 1985; Hammond et al. 1987; NTP 1997)、また DBP の投与では、720 mg/kg 以上で精細管萎縮や精子減少が認められている(BASF 1992)。肝臓や精巣への影響は霊長類においては、感受性が低いことが知られており、2 歳未満の若いカニクイザルやマーモセットに対して DEHP 投与は、精巣へ影響を示さないことが示されている (Pugh et al. 2000 ; Kurata et al. 1998; Tomonari et al. 2006)。

生殖毒性に関しては、DEHP を混餌投与した多世代試験の結果、ラットの精巣及び精巣上体の絶対及び相対重量の減少が 7500 ppm 以上の F₁、F₂、F₃ 雄で認められたことから、生殖発生毒性の NOAEL は 100 ppm (3-5 mg/kg) とされている(NTP 2004)。BBP の 2 世代繁殖試験では、F₀・F₁ ラットの全身毒性及び F₁ の受胎能低下が 750 mg/kg で認められ、BBP の受胎能の NOAEL は 250 mg/kg とされた(Tyl et al. 2004)。BBP を用いた SD ラットの 2 世代繁殖試験において、精巣・精巣上体・精囊への影響が 500 mg/kg の投与で F₁ ラットの思春期以降に確認され、NOAEL は 100 mg/kg とされた(Nagao et al. 2000)。DBP を用いた試験では、最低用量群である 1.5~3.0 mg/kg 投与群でもラットの生殖器発達への影響が認められたため、NOAEL を設定することが出来なかった(Lee et al. 2004)。

DINP の二世代混餌投与試験では、雌雄ラットの受胎能と生殖器への影響について高用量まで影響が認められなかったことから、NOAEL は 560 mg/kg であった(Waterman et al. 2000)。DIDP を用いた 2 世代試験では、F₁ 動物で生殖系臓器の病理検査に影響は認められず、生殖毒性の NOAEL は、0.8%(雄: 427-929 mg/kg、雌: 508-927 mg/kg)であった(Waterman et al. 2000)。DNOP を用いたマウスの 2 世代試験(Heindel et al. 1989)、ラットの 13 週間混餌投与(Poon et al. 1997)、ラットへの 4 日間強制経口投与(Foster et al. 1980)のいずれの試験にお

いても生殖系臓器への影響は認められていない。繁殖に対する十分な検討がなされていないものの、生殖毒性のNOAELは、ラットで350(403) mg/kgと考えられる。

発生毒性に関しては、DEHPを用いたマウスの試験で、0.1% (191 mg/kg)以上の胚死亡増加、0.05% (91 mg/kg)以上での形態異常胎児の増加によりNOAELは44 mg/kg(0.025%)と考えられる(Tyl et al. 1988)。BBPを用いたラットの2世代繁殖試験では、250 mg/kgの投与でのF₁・F₂児のAGD短縮が認められ、NOAELは50 mg/kgと考えられる(Tyl et al. 2004)。DBPを用いた試験では、最低用量群 (1.5~3.0 mg/kg)でも雄児の精母細胞の発達低下や乳腺への影響が観察されておりNOAELは得られていない(Lee et al. 2004)。DINPを用いたラットの2世代生殖試験では、発生毒性の指標として児体重の減少が143 mg/kgでも認められNOAELは設定できなかった(Waterman et al. 2000)が、妊娠SDラットにDINP-1を投与した実験で、500 mg/kgで骨格変異の増加が認められた(McKee 2000)、NOAELとして100 mg/kgが得られている。DIDPを用いた2世代試験の結果、F₁児の発達への影響は認められなかったが、0.2%以上のF₂児における生後生存率および新生児体重の低下が認められ、NOAELは0.06% (妊娠期: 38-44、授乳期: 52-114 mg/kg)であった(Hushka et al. 2001)。DNOPを用いたラットの催奇形試験では、胎児体重がいずれの投与群(換算値: 0, 4,890, 9,780 mg/kg)でも減少し、奇形発生率の投与量依存的な増加が認められた(Singh et al. 1972)が、DNOP混餌投与によるマウス2世代試験では、出産成績に影響は認められていない(Gulati et al. 1985; Heindel et al. 1989)。

ヒトへの暴露の研究では、乳幼児では低い糸球体濾過率による低い腎臓のクリアランスと未熟なグルクロン酸抱合能により、毒性のある代謝物の体内量を増やす可能性や、遊離のDEHPの酸化的代謝物が母乳や羊水中に存在することによる追加リスクの可能性が指摘されている(NTP 2006)。一方、疫学研究に関しては、以下に示すようにDEHPやDBP代謝物の暴露と、精子や生殖器発達に関する異常とに関する様々な研究がおこなわれているが、未だ因果関係を明確に説明できる十分なデータは得られていない。

精子数に関しては、DEHP(MEHP)、DBP、MBuPまたはMBzPの暴露と精子の形態異常増加、血中フリーテストステロン量減少などとの関連性が指摘されているものの(Murature et al. 1987; Duty et al. 2003; Hauser et al. 2006; Pan et al. 2006; Zhang et al. 2006)、否定する結果も報告されている(Duty et al. 2005)。一方、プエルトリコの女兒にみられる乳房の早熟とDEHP (MEHP) 及びDBPの暴露に相関関係があるという報告があるが(Colon et al. 2000)、動物実験では性成熟を早める報告はない。発生異常に関する研究では、母乳中のフタ

ル酸エステル濃度と児の精巣停留に因果関係は示されなかったが、MBuP濃度やMINP濃度と児のテストステロン量や卵胞刺激ホルモン量との間に相関関係がみられた(Main et al. 2006)。また、母親の血中MBuP及びMBzP濃度がAGD／体重の低下に関与していたという報告もある(Swan et al. 2005)。さらに最近、妊婦のフタル酸エステル類の代謝物の量と男児の生殖器官の発達間に有意な関連性があることも報告されているが(Swan 2008)、乳児期に院内でDEHPを高濃度暴露していたと推定される男女の健康状態（性成熟を含む）を青年期に調べた結果、正常の範囲内であったとの報告もある(Hack et al. 2002; Rais-Bahrami et al. 2004)。

Reference

- Agarwal, D. K., R. R. Maronpot, J. C. t. Lamb and W. M. Kluwe (1985) Adverse effects of butyl benzyl phthalate on the reproductive and hematopoietic systems of male rats. *Toxicology*, 35, 189-206.
- Akingbemi, B. T., R. Ge, G. R. Klinefelter, B. R. Zirkin and M. P. Hardy (2004) Phthalate-induced Leydig cell hyperplasia is associated with multiple endocrine disturbances. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101, 775-780.
- Akingbemi, B. T., R. T. Youker, C. M. Sottas, R. Ge, E. Katz, G. R. Klinefelter, B. R. Zirkin and M. P. Hardy (2001) Modulation of rat Leydig cell steroidogenic function by di(2-ethylhexyl)phthalate. *Biol Reprod*, 65, 1252-9.
- Albro, P. W. and B. Moore (1974) Identification of the metabolites of simple phthalate diesters in rat urine. *J Chromatogr*, 94, 209-18.
- Albro, P. W. and R. O. Thomas (1973) Enzymatic hydrolysis of di-(2-ethylhexyl) phthalate by lipases. *Biochim Biophys Acta*, 306, 380-90.
- Arther D. Little Inc. (1983) "Report to the Chemical Manufactures Association, part I, CMA REF: PE-18.0-PK-ADL."
- Ashby, J., H. Tinwell, P. A. Lefevre, J. Odum, D. Paton, S. W. Millward, S. Tittensor and A. N. Brooks (1997) Normal sexual development of rats exposed to butyl benzyl phthalate from conception to weaning. *Regul Toxicol Pharmacol*, 26, 102-18.
- Astill, B. D. (1989) Metabolism of DEHP: effects of prefeeding and dose variation, and comparative studies in rodents and the cynomolgus monkey (CMA studies). *Drug Metab Rev*, 21, 35-53.
- BASF (1969a) "Bericht uber den 28-tage-ratten Futterungsversuch mit PALATINOL Z."
- BASF (1969b) "German Studies for DIDP. Bericht uber den 90-tage-ratten-Futterungsversuch mit PALATINOL Z."
- BASF (1992) "Study on the oral toxicity of dibutyl phthalate in Wistar rats. Administration via the diet over 3 months. 31S0449//89020: Eastman Kodak Company."
- Bayer AG. (1998) "Developmental reproduction study in Wistar rats with application in the diet or drinking water 28215."
- BIBRA (1985) A 21-day feeding study of diisononyl phthalate to rats: effects

- on the liver and liver lipids. Unpublished Laboratory Report, Report No 0495/6/85, from the British Industrial Biological Research Association submitted to Chemical Manufacturers Association.
- CMA. (1999) "Comments of the Chemical Manufacturers Association phthalate esters panel in response to request for public input on seven phthalate esters. FR Doc. 99-9484. Washington, DC: Chemical Manufacturers Association,."
- Cobellis, L., G. Latini, C. De Felice, S. Razzi, I. Paris, F. Ruggieri, P. Mazzeo and F. Petraglia (2003) High plasma concentrations of di-(2-ethylhexyl)-phthalate in women with endometriosis. *Hum Reprod*, 18, 1512-5.
- Colon, I., D. Caro, C. J. Bourdony and O. Rosario (2000) Identification of phthalate esters in the serum of young Puerto Rican girls with premature breast development. *Environ Health Perspect*, 108, 895-900.
- Dostal, L. A., R. E. Chapin, S. A. Stefanski, M. W. Harris and B. A. Schwetz (1988) Testicular toxicity and reduced Sertoli cell numbers in neonatal rats by di(2-ethylhexyl)phthalate and the recovery of fertility as adults. *Toxicol Appl Pharmacol*, 95, 104-21.
- Duty, S. M., R. M. Ackerman, A. M. Calafat and R. Hauser (2005) Personal care product use predicts urinary concentrations of some phthalate monoesters. *Environ Health Perspect*, 113, 1530-5.
- Duty, S. M., M. J. Silva, D. B. Barr, J. W. Brock, L. Ryan, Z. Chen, R. F. Herrick, D. C. Christiani and R. Hauser (2003) Phthalate exposure and human semen parameters. *Epidemiology*, 14, 269-77.
- Eigenberg, D. A., H. P. Bozigian, D. E. Carter and I. G. Sipes (1986) Distribution, excretion, and metabolism of butylbenzyl phthalate in the rat. *J Toxicol Environ Health*, 17, 445-56.
- Elsisi, A. E., D. E. Carter and I. G. Sipes (1989) Dermal absorption of phthalate diesters in rats. *Fundam Appl Toxicol*, 12, 70-7.
- Ema, M., H. Amano, T. Itami and H. Kawasaki (1993) Teratogenic evaluation of di-n-butyl phthalate in rats. *Toxicol Lett*, 69, 197-203.
- Ema, M., A. Harazono, E. Miyawaki and Y. Ogawa (1996a) Developmental toxicity of mono-n-benzyl phthalate, one of the major metabolites of the plasticizer n-butyl benzyl phthalate, in rats. *Toxicol Lett*, 86, 19-25.

- Ema, M., T. Itami and H. Kawasaki (1991) Evaluation of the embryoletality of butyl benzyl phthalate by conventional and pair-feeding studies in rats. *J Appl Toxicol*, 11, 39-42.
- Ema, M., T. Itami and H. Kawasaki (1992) Teratogenic evaluation of butyl benzyl phthalate in rats by gastric intubation. *Toxicol Lett*, 61, 1-7.
- Ema, M., R. Kurosaka, H. Amano and Y. Ogawa (1994) Embryoletality of butyl benzyl phthalate during early pregnancy in rats. *Reprod Toxicol*, 8, 231-6.
- Ema, M., R. Kurosaka, H. Amano and Y. Ogawa (1995) Developmental toxicity evaluation of mono-n-butyl phthalate in rats. *Toxicol Lett*, 78, 101-6.
- Ema, M., R. Kurosaka, A. Harazono, H. Amano and Y. Ogawa (1996b) Phase specificity of developmental toxicity after oral administration of mono-n-butyl phthalate in rats. *Arch Environ Contam Toxicol*, 31, 170-6.
- Ema, M., E. Miyawaki and K. Kawashima (1998) Further evaluation of developmental toxicity of di-n-butyl phthalate following administration during late pregnancy in rats. *Toxicol Lett*, 98, 87-93.
- Erickson, N. (1965) The metabolism of diphenyl phthalate and butylbenzyl phthalate in the beagle dog. *Dissertation Abstracts*, 26, 3014-3015.
- Field, E., C. Price, M. Marr and C. Myers. (1989) "Developmental toxicity evaluation of butyl benzyl phthalate (CAS No. 85-68-7) administered in feed to CD rats on gestational days 6 to 15 NTP-89-246."
- Foster, P. M., J. R. Foster, M. W. Cook, L. V. Thomas and S. D. Gangolli (1982) Changes in ultrastructure and cytochemical localization of zinc in rat testis following the administration of di-n-pentyl phthalate. *Toxicol Appl Pharmacol*, 63, 120-32.
- Foster, P. M., L. V. Thomas, M. W. Cook and S. D. Gangolli (1980) Study of the testicular effects and changes in zinc excretion produced by some n-alkyl phthalates in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol*, 54, 392-8.
- General Motors Corporation. (1983) "Effect of dose on di-isodecyl phthalate disposition in rats 878213821. Warren, MI: U.S. Environmental Protection Agency."
- General Motors Research Laboratories. (1981) "Toxicity and fate of di-isodecyl phthalate following the inhalation exposure in rats 878210881. Warren, Michigan."

- Gray, L. E., Jr., J. Laskey and J. Ostby (2006a) Chronic di-n-butyl phthalate exposure in rats reduces fertility and alters ovarian function during pregnancy in female Long Evans hooded rats. *Toxicol Sci*, 93, 189-95.
- Gray, L. E., Jr., V. S. Wilson, T. Stoker, C. Lambright, J. Furr, N. Noriega, K. Howdeshell, G. T. Ankley and L. Guillette (2006b) Adverse effects of environmental antiandrogens and androgens on reproductive development in mammals. *Int J Androl*, 29, 96-104; discussion 105-8.
- Gray, L. E., Jr., C. Wolf, C. Lambright, P. Mann, M. Price, R. L. Cooper and J. Ostby (1999) Administration of potentially antiandrogenic pesticides (procymidone, linuron, iprodione, chlozolate, p,p'-DDE, and ketoconazole) and toxic substances (dibutyl- and diethylhexyl phthalate, PCB 169, and ethane dimethane sulphonate) during sexual differentiation produces diverse profiles of reproductive malformations in the male rat. *Toxicol Ind Health*, 15, 94-118.
- Gray, T. J. and J. A. Beaman (1984) Effect of some phthalate esters and other testicular toxins on primary cultures of testicular cells. *Food Chem Toxicol*, 22, 123-31.
- Gray, T. J., I. R. Rowland, P. M. Foster and S. D. Gangolli (1982) Species differences in the testicular toxicity of phthalate esters. *Toxicol Lett*, 11, 141-7.
- Gulati, D., R. Chambers, S. Shaver, P. Sabehrwal and J. Lamb. (1985) "Di-n-octyl phthalate reproductive and fertility assessment in CD-1 mice when administered in feed. Research Triangle Park: National Toxicology Program."
- Hack, M., D. J. Flannery, M. Schluchter, L. Cartar, E. Borawski and N. Klein (2002) Outcomes in young adulthood for very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med*, 346, 149-57.
- Hall, M., A. Matthews, L. Webley and R. Harling (1999) Effects of di-isonyl phthalate (DINP) on peroxisomal markers in the marmoset-DINP is not a peroxisome proliferator. *J Toxicol Sci*, 24, 237-44.
- Hammond, B. G., G. J. Levinkas, E. C. Robinson and F. R. Johannsen (1987) A review of the subchronic toxicity of butyl benzyl phthalate. *Toxicol Ind Health*, 3, 79-98.
- Hardin, B. D., R. L. Schuler, J. R. Burg, G. M. Booth, K. P. Hazelden, K. M. MacKenzie, V. J. Piccirillo and K. N. Smith (1987) Evaluation of 60 chemicals in a preliminary developmental toxicity test. *Teratog*

- Carcinog Mutagen, 7, 29-48.
- Harris, C. A., P. Henttu, M. G. Parker and J. P. Sumpter (1997) The estrogenic activity of phthalate esters in vitro. *Environ Health Perspect*, 105, 802-11.
- Hauser, R., J. D. Meeker, S. Duty, M. J. Silva and A. M. Calafat (2006) Altered semen quality in relation to urinary concentrations of phthalate monoester and oxidative metabolites. *Epidemiology*, 17, 682-91.
- Hauser, R., J. D. Meeker, N. P. Singh, M. J. Silva, L. Ryan, S. Duty and A. M. Calafat (2007) DNA damage in human sperm is related to urinary levels of phthalate monoester and oxidative metabolites. *Hum Reprod*, 22, 688-95.
- Hazelton Laboratories. (1968a) "13-Week Dietary Administration - Dogs Plasticizer (DIDP) - Final Report Project No. 161-168. Clarksville, MD: W.R. Grace and Company."
- Hazelton Laboratories. (1968b) "Three-Month Dietary Administration - Albino Rats DIDP - FDA Grade (Plasticiser) submitted to Dewey and Almy Chemical Division, WR Grace and Company."
- Heindel, J. J., D. K. Gulati, R. C. Mounce, S. R. Russell and J. C. t. Lamb (1989) Reproductive toxicity of three phthalic acid esters in a continuous breeding protocol. *Fundam Appl Toxicol*, 12, 508-18.
- Hellwig, J., H. Freudenberger and R. Jackh (1997) Differential prenatal toxicity of branched phthalate esters in rats. *Food Chem Toxicol*, 35, 501-12.
- Hellwig, J. and R. Jackh (1997) Differential prenatal toxicity of one straight-chain and five branched-chain primary alcohols in rats. *Food Chem Toxicol*, 35, 489-500.
- Hinton, R. H., F. E. Mitchell, A. Mann, D. Chescoe, S. C. Price, A. Nunn, P. Grasso and J. W. Bridges (1986) Effects of phthalic acid esters on the liver and thyroid. *Environ Health Perspect*, 70, 195-210.
- Hotchkiss, A. K., L. G. Parks-Saldutti, J. S. Ostby, C. Lambright, J. Furr, J. G. Vandenberg and L. E. Gray, Jr. (2004) A mixture of the "antiandrogens" linuron and butyl benzyl phthalate alters sexual differentiation of the male rat in a cumulative fashion. *Biol Reprod*, 71, 1852-61.
- Howdeshell, K. L., J. Furr, C. R. Lambright, C. V. Rider, V. S. Wilson and L.

- E. Gray, Jr. (2007) Cumulative effects of dibutyl phthalate and diethylhexyl phthalate on male rat reproductive tract development: altered fetal steroid hormones and genes. *Toxicol Sci*, 99, 190-202.
- Howdeshell, K. L., C. V. Rider, V. S. Wilson and L. E. Gray, Jr. (2008a) Mechanisms of action of phthalate esters, individually and in combination, to induce abnormal reproductive development in male laboratory rats. *Environ Res*, 108, 168-76.
- Howdeshell, K. L., V. S. Wilson, J. Furr, C. R. Lambright, C. V. Rider, C. R. Blystone, A. K. Hotchkiss and L. E. Gray, Jr. (2008b) A mixture of five phthalate esters inhibits fetal testicular testosterone production in the sprague-dawley rat in a cumulative, dose-additive manner. *Toxicol Sci*, 105, 153-65.
- Hushka, L. J., S. J. Waterman, L. H. Keller, G. W. Trimmer, J. J. Freeman, J. L. Ambroso, M. Nicolich and R. H. McKee (2001) Two-generation reproduction studies in Rats fed diisodecyl phthalate. *Reprod Toxicol*, 15, 153-69.
- IARC(2000) "Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans Volume 77."
- Imajima, T., T. Shono, O. Zakaria and S. Suita (1997) Prenatal phthalate causes cryptorchidism postnatally by inducing transabdominal ascent of the testis in fetal rats. *J Pediatr Surg*, 32, 18-21.
- IPCS (WHO)(1991) "Environmental Health Criteria 131, Diethylhexyl Phthalate."
- IPCS (WHO) (1997) "Environmental health criteria 189: Di-n-butyl phthalate." from <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc189.htm>.
- IPCS (WHO).(1999) "Concise international chemical assessment document 17 -Butyl benzyl phthalate." from <http://www.inchem.org/documents/cicads/cicads/cicad17.htm>.
- Jaakkola, J. J., L. Oie, P. Nafstad, G. Botten, S. O. Samuelsen and P. Magnus (1999) Interior surface materials in the home and the development of bronchial obstruction in young children in Oslo, Norway. *Am J Public Health*, 89, 188-92.
- Keys, D. A., D. G. Wallace, T. B. Kepler and R. B. Conolly (2000) Quantitative evaluation of alternative mechanisms of blood disposition of di(n-butyl) phthalate and mono(n-butyl) phthalate in

- rats. *Toxicol Sci*, 53, 173-84.
- Koizumi, M., M. Ema, A. Hirose, A. Kurokawa and R. Hasegawa (2001) No observed adverse effect levels of phthalate esters on reproductive and developmental toxicity; the differences with age and species in testicular toxicity, and tolerable daily intake of DEHP. *Jpn. J. Food Chem*, 8, 1-10.
- Kolarik, B., K. Naydenov, M. Larsson, C. G. Bornehag and J. Sundell (2008) The association between phthalates in dust and allergic diseases among Bulgarian children. *Environ Health Perspect*, 116, 98-103.
- Kurata, Y., F. Kidachi, M. Yokoyama, N. Toyota, M. Tsuchitani and M. Katoh (1998) Subchronic toxicity of Di(2-ethylhexyl)phthalate in common marmosets: lack of hepatic peroxisome proliferation, testicular atrophy, or pancreatic acinar cell hyperplasia. *Toxicol Sci*, 42, 49-56.
- Lake, B. G., W. M. Cook, N. R. Worrell, M. E. Cunningham, J. G. Evans, R. J. Price, P. J. Young and F. M. B. Carpanini (1991) Dose-response relationships for induction of hepatic peroxisome proliferation and testicular atrophy by phthalate esters in the rat. *Hum Exp Toxicol*, 10, 67-68.
- Lake, B. G., T. J. Gray and S. D. Gangolli (1986) Hepatic effects of phthalate esters and related compounds--in vivo and in vitro correlations. *Environ Health Perspect*, 67, 283-90.
- Lake, B. G., J. C. Phillips, J. C. Linnell and S. D. Gangolli (1977) The in vitro hydrolysis of some phthalate diesters by hepatic and intestinal preparations from various species. *Toxicol Appl Pharmacol*, 39, 239-48.
- Lamb, J. C. t., R. E. Chapin, J. Teague, A. D. Lawton and J. R. Reel (1987) Reproductive effects of four phthalic acid esters in the mouse. *Toxicol Appl Pharmacol*, 88, 255-69.
- Latini, G., C. De Felice, G. Presta, A. Del Vecchio, I. Paris, F. Ruggieri and P. Mazzeo (2003) In utero exposure to di-(2-ethylhexyl)phthalate and duration of human pregnancy. *Environ Health Perspect*, 111, 1783-5.
- Lee, K. Y., M. Shibutani, H. Takagi, N. Kato, S. Takigami, C. Uneyama and M. Hirose (2004) Diverse developmental toxicity of di-n-butyl phthalate in both sexes of rat offspring after maternal exposure during the period from late gestation through lactation. *Toxicology*,

203, 221-38.

- Lewis, L. M., T. W. Flechtner, J. Kerkay, K. H. Pearson and S. Nakamoto (1978) Bis(2-ethylhexyl)phthalate concentrations in the serum of hemodialysis patients. *Clin Chem*, 24, 741-6.
- Lhuguenot, J. and M. Cornu (1993) Metabolism of di-(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) and di-(2-ethylhexyl)adipate (DEHA) and their relationship to peroxisome proliferation in different species. *Peroxisomes: Biology and Importance in Toxicology and Medicine*. G. G. Gibson and B. G. Lake. Routledge, UK CRC Press.
- Li, L. H., W. F. Jester, Jr., A. L. Laslett and J. M. Orth (2000) A single dose of Di-(2-ethylhexyl) phthalate in neonatal rats alters gonocytes, reduces sertoli cell proliferation, and decreases cyclin D2 expression. *Toxicol Appl Pharmacol*, 166, 222-9.
- Li, L. H., W. F. Jester, Jr. and J. M. Orth (1998) Effects of relatively low levels of mono-(2-ethylhexyl) phthalate on cocultured Sertoli cells and gonocytes from neonatal rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 153, 258-65.
- Lington, A. W., M. G. Bird, R. T. Plutnick, W. A. Stubblefield and R. A. Scala (1997) Chronic toxicity and carcinogenic evaluation of diisononyl phthalate in rats. *Fundam Appl Toxicol*, 36, 79-89.
- Main, K. M., G. K. Mortensen, M. M. Kaleva, K. A. Boisen, I. N. Damgaard, M. Chellakooty, I. M. Schmidt, A. M. Suomi, H. E. Virtanen, D. V. Petersen, A. M. Andersson, J. Toppari and N. E. Skakkebaek (2006) Human breast milk contamination with phthalates and alterations of endogenous reproductive hormones in infants three months of age. *Environ Health Perspect*, 114, 270-6.
- Mann, A. H., S. C. Price, F. E. Mitchell, P. Grasso, R. H. Hinton and J. W. Bridges (1985) Comparison of the short-term effects of di(2-ethylhexyl) phthalate, di(n-hexyl) phthalate, and di(n-octyl) phthalate in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 77, 116-32.
- Marsman, D. (1995) "NTP technical report on toxicity studies of dibutyl phthalate (CAS No. 84-74-2) administered in feed to F344 rats and B6C3F1 mice NIH Publication 95-3353. Research Triangle Park: National Toxicology Program, 1995."
- Martino-Andrade, A. J., R. N. Morais, G. G. Botelho, G. Muller, S. W. Grande, G. B. Carpentieri, G. M. Leao and P. R. Dalsenter (2008) Coadministration of active phthalates results in disruption of foetal

- testicular function in rats. *Int J Androl*.
- Masutomi, N., M. Shibutani, H. Takagi, C. Uneyama, K. Y. Lee and M. Hirose (2004) Alteration of pituitary hormone-immunoreactive cell populations in rat offspring after maternal dietary exposure to endocrine-active chemicals. *Arch Toxicol*, 78, 232-40.
- Masutomi, N., M. Shibutani, H. Takagi, C. Uneyama, N. Takahashi and M. Hirose (2003) Impact of dietary exposure to methoxychlor, genistein, or diisononyl phthalate during the perinatal period on the development of the rat endocrine/reproductive systems in later life. *Toxicology*, 192, 149-70.
- Matsumoto M, Hirata-Koizumi M, Ema M. (2008) Potential adverse effects of phthalic acid esters on human health: a review of recent studies on reproduction. *Regulat Toxicol Pharmacol*, 50, 37-49.
- McKee, R. (2000) Personal communication to Jack Moore.
- Melnick, R. L., R. E. Morrissey and K. E. Tomaszewski (1987) Studies by the National Toxicology Program on di(2-ethylhexyl)phthalate. *Toxicol Ind Health*, 3, 99-118.
- Midwest Research Institute. (1983a) "Dermal disposition of 14C-diisononyl phthalate in rats 35320."
- Midwest Research Institute. (1983b) "Single and repeated oral dose pharmacokinetics of 14C-labeled diisononyl phthalate with cover letter."
- Mikuriya, H., I. Ikemoto and A. Tanaken (1988) Urinary metabolites contributing to the testicular damage induced by butylbenzyl phthalate. *Jikeikai Med J*, 35, 403-409.
- Monsanto (1978) "Teratogenic study with sanitizer 160 in albino rabbits IBT No. 8580-09859."
- Moore, M. (1998a) "Oncogenicity study in mice with di(isononyl)phthalate including ancillary hepatocellular proliferation and biochemical analyses. Covance 2598-105 Volume 1 of 6. Vienna, VA: Aristech Chemical Corporation Performing Laboratory."
- Moore, M. (1998b) Oncogenicity study in rats with di(isononyl)phthalate including ancillary hepatocellular proliferation and biochemical analyses. Covance 2598-104 Volume 1 of 5. Vienna, VA: Aristech Chemical Corporation.
- Moore, M. R. (1996) "Oncogenicity Study in Rats with Di

- (2-ethylhexyl)phthalate Including Ancillary Hepatocellular Proliferation and Biochemical Analyses (unpublished)."
- Murature, D. A., S. Y. Tang, G. Steinhardt and R. C. Dougherty (1987) Phthalate esters and semen quality parameters. *Biomed Environ Mass Spectrom*, 14, 473-7.
- Mylchreest, E., M. Sar, R. C. Cattley and P. M. Foster (1999) Disruption of androgen-regulated male reproductive development by di(n-butyl) phthalate during late gestation in rats is different from flutamide. *Toxicol Appl Pharmacol*, 156, 81-95.
- Mylchreest, E., D. G. Wallace, R. C. Cattley and P. M. Foster (2000) Dose-dependent alterations in androgen-regulated male reproductive development in rats exposed to Di(n-butyl) phthalate during late gestation. *Toxicol Sci*, 55, 143-51.
- Nagao, T., R. Ohta, H. Marumo, T. Shindo, S. Yoshimura and H. Ono (2000) Effect of butyl benzyl phthalate in Sprague-Dawley rats after gavage administration: a two-generation reproductive study. *Reprod Toxicol*, 14, 513-32.
- NTP(1982a) "Carcinogenesis bioassay of di(2-ethylhexyl)phthalate in F344 rats and B6C3F1 mice (feed study), TR-217."
- NTP(1982b) "NTP. Carcinogenesis bioassay of butyl benzyl phthalate (CAS no. 85-68-7) in F344/N rats and B6C3F1 mice (feed study). Rep nr. NTP-80-25, NIH Publication No. 82-1769."
- NTP(1997) "Toxicology and carcinogenesis studies of butyl benzyl phthalate (CAS no. 85-68-7) in F344/N rats (feed studies). Rep nr. NTP TR 458, NIH Publication No. 97-3374."
- NTP(2004) "Diethylhexylphthalate: Multigenerational Reproductive Assessment by Continuous Breeding When Administered to Sprague-Dawley Rats in the Diet. Research Triangle Park NC: National Toxicology Program." from <http://ntp.niehs.nih.gov/index.cfm?objectid=21FA3229-F1F6-975E-78052E38CE3F314C>.
- NTP (2006) " NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of Di(2-ethylhexyl) Phthalate (DEHP). "
- NTP and NIEHS (1999) Federal Register Notice 11/19/99.
- Oishi, S. (1990) Effects of phthalic acid esters on testicular mitochondrial functions in the rat. *Arch Toxicol*, 64, 143-7.

- Oishi, S. and K. Hiraga (1980) Testicular atrophy induced by phthalic acid monoesters: effects of zinc and testosterone concentrations. *Toxicology*, 15, 197-202.
- Pan, G., T. Hanaoka, M. Yoshimura, S. Zhang, P. Wang, H. Tsukino, K. Inoue, H. Nakazawa, S. Tsugane and K. Takahashi (2006) Decreased serum free testosterone in workers exposed to high levels of di-n-butyl phthalate (DBP) and di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP): a cross-sectional study in China. *Environ Health Perspect*, 114, 1643-8.
- Peck, C. C. and P. W. Albro (1982) Toxic potential of the plasticizer Di(2-ethylhexyl) phthalate in the context of its disposition and metabolism in primates and man. *Environ Health Perspect*, 45, 11-7.
- Piersma, A. H., A. Verhoef and P. M. Dortant (1995) Evaluation of the OECD 421 reproductive toxicity screening test protocol using butyl benzyl phthalate. *Toxicology*, 99, 191-7.
- Poon, R., P. Lecavalier, R. Mueller, V. E. Valli, B. G. Procter and I. Chu (1997) Subchronic oral toxicity of di-n-octyl phthalate and di(2-Ethylhexyl) phthalate in the rat. *Food Chem Toxicol*, 35, 225-39.
- Price, C. J., E. A. Field, M. C. Marr and C. B. Myers. (1990) "Final report on the developmental toxicity of butyl benzyl phthalate (CAS No. 85-68-7) in CD-1-Swiss mice. NTP-90-114. Research Triangle Park: National Toxicology Program, National Institute of Environmental Health Sciences." from <http://ntp.niehs.nih.gov/?objectid=073060CC-A572-CDA3-6942F443BAFC8404>.
- Pugh, G., Jr., J. S. Isenberg, L. M. Kamendulis, D. C. Ackley, L. J. Clare, R. Brown, A. W. Lington, J. H. Smith and J. E. Klaunig (2000) Effects of di-isononyl phthalate, di-2-ethylhexyl phthalate, and clofibrate in cynomolgus monkeys. *Toxicol Sci*, 56, 181-8.
- Rais-Bahrami, K., S. Nunez, M. E. Revenis, N. L. Luban and B. L. Short (2004) Follow-up study of adolescents exposed to di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) as neonates on extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) support. *Environ Health Perspect*, 112, 1339-40.
- Reddy, B. S., R. Rozati, B. V. Reddy and N. V. Raman (2006) Association of phthalate esters with endometriosis in Indian women. *Bjog*, 113, 515-20.
- Rhees, R., J. Shryne and R. Gorski (1990a) Onset of the hormone-sensitive

- perinatal period for sexual differentiation of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area in female rats. *J Neurobiol.* , 21, 781-6.
- Rhees, R., J. Shryne and R. Gorski (1990b) Termination of the hormone-sensitive period for differentiation of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area in male and female rats. *Brain Res Dev Brain Res.*, 52, 17-23.
- Rhodes, C., T. C. Orton, I. S. Pratt, P. L. Batten, H. Bratt, S. J. Jackson and C. R. Elcombe (1986) Comparative pharmacokinetics and subacute toxicity of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) in rats and marmosets: extrapolation of effects in rodents to man. *Environ Health Perspect*, 65, 299-307.
- Rider, C. V., J. Furr, V. S. Wilson and L. E. Gray, Jr. (2008) A mixture of seven antiandrogens induces reproductive malformations in rats. *Int J Androl*, 31, 249-62.
- Rider, C. V., V. S. Wilson, K. L. Howdeshell, A. K. Hotchkiss, J. R. Furr, C. R. Lambright and L. E. Gray, Jr. (2009) Cumulative Effects of In Utero Administration of Mixtures of Antiandrogens on Male Rat Reproductive Development. *Toxicol Pathol.*
- Rowland, I. R., R. C. Cottrell and J. C. Phillips (1977) Hydrolysis of phthalate esters by the gastro-intestinal contents of the rat. *Food Cosmet Toxicol*, 15, 17-21.
- Rubin, R. J. and C. A. Schiffer (1976) Fate in humans of the plasticizer, di-2-ethylhexyl phthalate, arising from transfusion of platelets stored in vinyl plastic bags. *Transfusion*, 16, 330-5.
- Saillenfait, A. M., J. P. Payan, J. P. Fabry, D. Beydon, I. Langonne, F. Gallissot and J. P. Sabate (1998) Assessment of the developmental toxicity, metabolism, and placental transfer of Di-n-butyl phthalate administered to pregnant rats. *Toxicol Sci*, 45, 212-24.
- Schmid, P. and C. Schlatter (1985) Excretion and metabolism of di(2-ethylhexyl)phthalate in man. *Xenobiotica*, 15, 251-6.
- Scott, R. C., P. H. Dugard, J. D. Ramsey and C. Rhodes (1987) In vitro absorption of some o-phthalate diesters through human and rat skin. *Environ Health Perspect*, 74, 223-7.
- Sharpe, R. M., J. S. Fisher, M. M. Millar, S. Jobling and J. P. Sumpter (1995) Gestational and lactational exposure of rats to xenoestrogens results in reduced testicular size and sperm production. *Environ Health*

- Perspect, 103, 1136-43.
- Shiota, K., M. J. Chou and H. Nishimura (1980) Embryotoxic effects of di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) and di-n-butyl phthalate (DBP) in mice. *Environ Res*, 22, 245-253.
- Shiota, K. and H. Nishimura (1982) Teratogenicity of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) and di-n-butyl phthalate (DBP) in mice. *Environ Health Perspect*, 45, 65-70.
- Singh, A. R., W. H. Lawrence and J. Autian (1972) Teratogenicity of phthalate esters in rats. *J Pharm Sci*, 61, 51-5.
- Swan, S. H. (2008) Environmental phthalate exposure in relation to reproductive outcomes and other health endpoints in humans. *Environ Res*, 108, 177-84.
- Swan, S. H., K. M. Main, F. Liu, S. L. Stewart, R. L. Kruse, A. M. Calafat, C. S. Mao, J. B. Redmon, C. L. Ternand, S. Sullivan and J. L. Teague (2005) Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. *Environ Health Perspect*, 113, 1056-61.
- Takagi, H., M. Shibutani, K. Y. Lee, N. Masutomi, H. Fujita, K. Inoue, K. Mitsumori and M. Hirose (2005) Impact of maternal dietary exposure to endocrine-acting chemicals on progesterone receptor expression in microdissected hypothalamic medial preoptic areas of rat offspring. *Toxicol Appl Pharmacol*, 208, 127-36.
- TNO NaFRI (1993) "Dietary one-generation reproduction study with butyl benzyl phthalate in rats."
- TNO NaFRI (1998) "Oral developmental reproduction study with butyl benzyl phthalate in Wistar rats." 1.
- Tomonari, Y., Y. Kurata, R. M. David, G. Gans, T. Kawasuso and M. Katoh (2006) Effect of di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) on genital organs from juvenile common marmosets: I. Morphological and biochemical investigation in 65-week toxicity study. *J Toxicol Environ Health A*, 69, 1651-72.
- Tyl, R. W., C. B. Myers, M. C. Marr, P. A. Fail, J. C. Seely, D. R. Brine, R. A. Barter and J. H. Butala (2004) Reproductive toxicity evaluation of dietary butyl benzyl phthalate (BBP) in rats. *Reprod Toxicol*, 18, 241-64.
- Tyl, R. W., C. J. Price, M. C. Marr and C. A. Kimmel (1988) Developmental toxicity evaluation of dietary di(2-ethylhexyl)phthalate in Fischer 344

- 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で値が低い。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 ± 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 ± 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 1998		3-12M					5.5h	6h
		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（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) 厚労省報告書 杉田ら 2003	25	DINP 39%	玩具	8.5	15分	Chewing				241.0
			(歯固め)							
	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 (RIVM 1998)	20	DINP 38%	玩具	10	15×4	Chewing	82.8		18.0	498.0
	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				
			(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 $14.8 \mu\text{g/kg}$ 体重/日、点推定法で $14.3 \mu\text{g/kg}$ 体重/日、モンテカルロ法による 95 パーセントイル値は $35.7 \mu\text{g/kg}$ 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 $36.0 \mu\text{g/kg}$ 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 $21.4 \mu\text{g/kg}$ 体重/日、点推定法で $20.4 \mu\text{g/kg}$ 体重/日、モンテカルロ法による 95 パーセントイル値は $65.8 \mu\text{g/kg}$ 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 $57.8 \mu\text{g/kg}$ 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 $40.7 \mu\text{g/kg}$ 体重/日、総 Mouthing 時間では $61.9 \mu\text{g/kg}$ 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。

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-isononylphthalate (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基準の改正について。
- 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 1 Phthalate (D n OP)."