

令和四年度厚生労働科学研究費補助金（食品の安全確保推進研究事業）
分担研究報告書

乳幼児期の玩具使用における健康被害防止に向けた有害性化合物の曝露評価に関する研究

2. 玩具のマウシングによるフタル酸エステル類及び代替物質に対する健康リスク評価

分担研究者 東 賢一 近畿大学医学部 准教授
分担研究者 戸次加奈江 国立保健医療科学院生活環境研究部 主任研究官
研究協力者 吉田都美 京都大学大学院医学研究科デジタルヘルス学講座 特定講師

研究要旨

乳幼児用の玩具に対しては、樹脂の可塑剤として使用される 6 種類のフタル酸エステル類に対して食品衛生法で規制がなされてきた（平成 22 年告示第 336 号、6 歳未満、規格値 0.1wt%）。しかしながら、これらの代替物質が開発され、近年使用されるようになってきている。また、難燃剤として、樹脂にリン酸エステル系難燃剤が使用されてきているが、居住環境中における乳幼児に対する曝露量や健康リスクはほとんど明らかになっていない。そこで本研究では、分担研究者が実施した玩具を介したマウシング行動による乳幼児への推定曝露量に対して健康リスク評価を行った。

フタル酸エステル類とその代替物質 17 物質、リン酸エステル類 14 物質に関する有害性情報を収集し、健康リスク評価に必要な耐容一日摂取量 (TDI) をとりまとめた。また、本研究において日本国内で収集した玩具からの溶出量、既報の乳幼児のマウシング時間と日本の乳幼児の体重から一日摂取量を算出し、TDI と比較して健康リスク評価を行った。その結果、フタル酸ジ-n-ブチル (DnBP) については、調査した玩具のうち、DnBP が最大量検出された玩具のマウシングを、採用したデータのうち最長時間行った場合において、リスクが懸念されるレベルと考えられた。フタル酸ジ-2 エチルヘキシル (DEHP) に関しては、調査した玩具のうち、DEHP が最大量検出された玩具のマウシングを、採用したデータのうち最長時間行った場合において継続した調査と情報収集が必要なリスクレベルと考えられた。その他のフタル酸エステル類、フタル酸エステル類の代替物質、リン酸エステル類では、リスクの懸念はほとんどないレベルと考えられた。ただし、曝露量推定のために調査した玩具は、フタル酸エステル類の規制がなされる前の製品（1991～2020 年製造のもの）にも焦点をあてており、また海外製のを多く含んでいるものである。そのため、DnBP 及び DEHP の結果については、フタル酸について規制がされている現在の日本国内に流通している玩具全体のリスクを必ずしも反映するものではないと考えられた。

A. 研究目的

乳幼児用の玩具に対しては、樹脂の可塑剤として使用されるフタル酸エステル類 6 成分 (DBP (フタル酸ジ-n-ブチル)、BBP (フタル酸ベンジルブチル)、DEHP (フタル酸ジ-2-エチルヘキシル)、DNOP (フタル酸ジ-n-オクチル)、DINP (フタル酸ジイソノニル) および DIDP (フタル酸ジイソデシル) に対して食品衛生法で規制がなされてきた（日本平成 22 年告示第

336 号、6 歳未満、規格値 0.1wt%）。しかしながら、これらの代替物質が開発され、近年使用されるようになってきている。また、難燃剤として、樹脂にリン酸エステル系難燃剤が使用されてきているが、居住環境中における乳幼児に対する曝露量や健康リスクはほとんど明らかになっていない。

そこで本研究では、分担研究者が実施した玩具を介したマウシング行動による乳幼児への推

定曝露量に対して健康リスク評価を行った。

B. 研究方法

B1 有害性情報の収集とリスク評価値の検討

フタル酸エステル類とリン酸エステル類に関して、一般毒性、神経毒性、生殖発生毒性、発がん性等に関する有害性情報およびこれらの有害性に関する量反応関係に関する科学的知見が記載された国際機関や諸外国の評価文書等を網羅的に収集するとともに、Pubmed や TOXLINE 等のデータベース検索を行い、各物質の有害性情報をとりまとめた。特に、各物質の評価値の導出に必要なエンドポイント及び NOEL や LOAEL 等の情報収集を行うとともに、各評価機関が導出した耐容一日摂取量 (TDI) または経口摂取量評価値 (RfD) を調査した。

昨年度において、フタル酸ジ-2 エチルヘキシル (DEHP)、フタル酸ジ-n-ブチル (DnBP)、フタル酸ジ-イソブチル (DiBP)、フタル酸ベンジルブチル (BBP)、フタル酸ジ-イソノニル (DINP)、フタル酸ジ-イソデシル (DIDP)、フタル酸ジ-n-オクチル (DNOP)、フタル酸ジメチル (DMP)、フタル酸ジエチル (DEP)、フタル酸ジシクロヘキシル (DCHP) のフタル酸エステル類、これらの代替物質とされているアジピン酸ジ-2 エチルヘキシル (DEHA) とアジピン酸ジ-イソノニル (DINA) のアジピン酸エステル類、Di(isononyl) cyclohexane-1,2-dicarboxylate (DINCH)、acetyl tributyl citrate (ATBC)、Tris(2-ethylhexyl) Trimellitate (TOTM)、Dibutyl sebacate (DBSb) の非フタル酸エステル系可塑剤の有害性調査を行った。また、リン酸エステル類では、汎用性のあるリン系難燃剤として、Trimethyl phosphate (TMP)、Triethyl phosphate (TEP)、Tripropyl phosphate (TPP)、Tris(isobutyl) phosphate (TIBP)、Tris(2-butoxyethyl) phosphate (TBOEP)、Tris(2-ethylhexyl) phosphate (TEHP)、Tris(2-chloroethyl) phosphate (TCEP)、Tris(2-chloroisopropyl) phosphate (TCIPP)、Tris(1,3-dichloroisopropyl) phosphate (TDCIPP)、Triphenyl phosphate (TPHP)、Tricresyl phosphate (TCsP)、Tri-N-butyl phosphate

(TNBP)、Cresyl diphenyl phosphate (CsDPP)、2-Ethylhexyl diphenyl phosphate (EHDPP) の有害性調査を行った。

B2 乳幼児による玩具のマウシングによる一日摂取量の推定と健康リスク評価

B2.1 乳幼児の一日摂取量の推定方法

フタル酸エステル類とリン酸エステル類等の玩具のマウシングによる一日あたりの推定摂取量は、乳幼児のマウシング時間、乳幼児の体重、および玩具からの溶出試験結果から得られた溶出量をもとに、点推定法を用いて算出した。

フタル酸エステル類とリン酸エステル類等の玩具からの溶出量は、2021 年度の本研究 (厚生科学研究費補助金食品の安全確保推進研究事業、課題名：乳幼児期の玩具使用における健康被害防止に向けた有害性化合物の曝露評価に関する研究) の分担研究報告書「2. 乳幼児用玩具から溶出する可塑剤・難燃剤の分析」¹⁾で得られた玩具からの溶出試験結果を用いた。(このとき調査した玩具は、フタル酸エステル類の規制がなされる前の製品 (1991~2020 年製造のもの) にも焦点をあてており、海外製のものを多く含んでいるものである。そのため、現在日本国内に流通している玩具全体の状況を必ずしも反映するものではない。)

乳幼児の体重は、平成 22 年度の乳幼児身体発育調査の結果から²⁾、3~10 ヶ月児の平均値 7.62 kg を用いた。

乳幼児のマウシング時間は、杉田らによる 6~10 ヶ月児 25 名の 150 分間のビデオ記録から得られたデータを用いた³⁾。おしゃぶりを含めたマウシング時間は、平均値 105.3±72.1 分/日、最大値 351.8 分/日であった。

これらの結果から、玩具からの溶出量の単位面積単位時間当たりの中央値あるいは最大値 (ng/10cm²/hr) と、一日のマウシング時間の平均値あるいは最大値を掛け合わせ、平均体重で除して一日摂取量を算出した。溶出量の単位面積は、乳幼児の口腔の大きさを考慮して 10 cm² 当たりとしている^{1,3)}。

B2.2 健康リスク評価

上記で得られた乳幼児の一日摂取量を TDI

で除してハザード比 (Hazard Quotient: HQ) を算出した。HQ が 1 と同等か大きい、すなわち一日摂取量が TDI を超える場合は「リスクが懸念される」と評価し、HQ が 1 より小さい、すなわち一日摂取量が TDI を超えない場合については、0.1~1の間では「継続した調査と情報収集が必要」、0.1未満の場合は「リスクの懸念はほとんどない」と評価した。

(倫理面での配慮)

本調査は、国立保健医療科学院研究倫理審査委員会の承認 (承認番号NIPH-IBRA#12372) および近畿大学医学部倫理委員会の承認 (承認番号R04-057) を得て実施した。

C. 研究結果および考察

C1 有害性情報の収集とリスク評価値の検討

C1.1 フタル酸エステル類とその代替物質

厚生労働省は、DBP（フタル酸ジブチルとして）については2001年に $220 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、DEHPについては2002年に $120 \mu\text{g}/\text{m}^3$ の室内濃度指針値を策定した。これらの指針値は、いずれも齧歯類の経口曝露による実験結果を吸入換算して導出されており、DBPの耐容一日摂取量（TDI）が $66 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ （ラット出生児の生殖器の構造異常等の発生毒性¹⁾）、DEHPのTIDが $37 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ （マウス胎児の形質異常や胚致死等の発生毒性、ラット精巣の病理組織学的変化^{2),3)}）と判断された。

食品安全委員会は、その後の知見をレビューし、DBPに関しては、ラットの生殖発生毒性試験における出生児の精母細胞の形成遅延および乳腺の組織変性から最小毒性量（LOAEL）を $2.5 \text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ とし⁴⁾、不確実係数500を適用してTDIを $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ と導出している⁵⁾。DEHPに関しては、ラットの生殖発生毒性における出生児における肛門生殖突起間距離（AGD）の短縮及び生殖器官の重量減少から無毒性量（NOAEL）を $3 \text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ とし⁶⁾、不確実係数100を適用してTDIを $30 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ と導出している⁷⁾。厚生労働省は、これらの結果を踏まえて、2019年1月に室内濃度指針値の改正を実施し、DBPについては $17 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、DEHPについては $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ とした。

食品安全委員会は、その他のフタル酸エステル類に関しても有害性評価を実施している。BBPに関しては、ラットの生殖発生毒性試験における出生児の低体重からNOAELを $20 \text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ とし⁸⁾、不確実係数100を適用してTDIを $200 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ と導出している⁹⁾。DINPに関しては、ラットの慢性毒性試験における肝臓と腎臓への影響からNOAELを $15 \text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ とし¹⁰⁾、不確実係数100を適用してTDIを $150 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ と導出している¹¹⁾。DIDPに関しては、イヌの亜急性毒性試験における肝細胞への影響からNOAELを $15 \text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ とし^{12),13)}、不確実係数100を適用してTDIを $150 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ と導出している¹⁴⁾。DNOPに関しては、マウスの慢性毒性試験における肝細胞への影響からLOAELを $113 \text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ とし¹⁵⁾、不確実係数300を適用してTDIを $370 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ と導出している¹⁶⁾。他の機関としては、欧州食品安全機関（EFSA）¹⁷⁾⁻²¹⁾がTDIを公表し、食品に接触する材料に対するリスク評価を実施しているが²²⁾、食品安全委員会の有害性評価が最新であることから、食品安全委員会のTDIを採用することとした。DEPについては、世界保健機関（WHO）²³⁾、米国毒物疾病登録庁（ATSDR）²⁴⁾、米国環境保護庁（USEPA）²⁵⁾がTDIを公表している。WHOの評価が最新であることから、WHOのTDIを採用することとした。なお、DiBPはDnBPの異性体であることから、同一のTDIとした^{26),27)}。DMPについては、Giovannoulisらが導出したTDIを用いた^{28),29)}。DCHPについては、環境省が初期リスク評価を行っており、NOAELを特定している。TDIまで導出していないため、ラットの混餌投与による生殖発生毒性試験で得られた体重増加の有意な抑制に対するNOAEL $16 \text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ に不確実係数1000（種差、個体差、短試験期間）を適用した $16 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ をTDIとした³⁰⁾。

アジピン酸エステル類のうち、DEHAについては、ラットの胎児への影響に基づき、米国環境保護庁が $600 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ ³¹⁾、欧州連合が $300 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ ³²⁾、WHOが飲料水質ガイドラインにおいて $280 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ ³³⁾のTDIを導出している。欧州連合とWHOは同じ研究をキー研究としており、数値の丸め方が異なる。従って、WHOが導出した $280 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ のTDIを採用した。

DINAについては、欧州化学品庁（ECHA）が有害性評価を行っており、ラットの生殖発生毒性試験でみられた母ラットと胎仔における体重増加の有意な抑制から得られた $170 \text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ のNOAELに対して、不確実係数200（曝露期間2、種差10、個体差10）を適用して $850 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ のTDI導出している³⁴⁾。この実験は、DEHAで実施されたものであったが、DINAとDEHAは化学的に類似していることから、DEHAの実験結果が採用されている。なお、ビーグル犬の13週間試験において、DINAを用いた実験も報告されており、肝臓重量の増加、肝臓と腎臓における組織学的変化から1.0%の混餌投与をNOAELとしている³⁴⁾。この投与量は体重と食事量を用いて摂取

量に換算する必要があるが、情報不足で正確な摂取量が計算できないとしながらも、約 274 mg/kg/day の摂取量が推算されている。以上より、DINA の亜慢性毒性試験で得られた約 274 mg/kg/day の NOAEL と、DEHA の生殖発生毒性試験で得られた 170 mg/kg/day の NOAEL を鑑みて、データの信頼性から ECHA が導出した 850 μ g/kg/day の TDI を採用した。

フタル酸エステル類の代替物質の 1 つ DINCH については、EFSA が 1000 μ g/kg/day の TDI を 2006 年に公表しているが³⁵⁾、その後、2014 年に Bhat らが最新の知見に基づいた 700 μ g/kg/day の TDI を公表しており³⁶⁾、この TDI を用いることとした。ATBC、TOTM、DBSb については、ECHA が行った有害性評価の結果を採用した。ATBC については、ラットの 12 ヶ月混餌投与による慢性経口毒性試験で得られた体重増加の有意な抑制に対する NOEL 100 mg/kg/day に不確実係数 100 (種差、個体差) を適用した 1000 μ g/kg/day を TDI とした³⁷⁾。TOTM については、ラットの 90 日間混餌投与による亜慢性経口毒性試験で得られた肝臓重量の増加、肝肥大、肝臓と脾臓における髄外造血に対する NOAEL 225 mg/kg/day に不確実係数 200 (種差、個体差、短試験期間) を適用した 1130 μ g/kg/day を TDI とした³⁸⁾。DBSb については、有害性のデータが不十分なため、TDI を判断できなかった³⁹⁾。

表 1-1 及び表 1-2 にこれらの結果をまとめた。

表 1-1. 各機関及び独自評価によるフタル酸エステル類と代替物質の TDI/評価値 (μ g/kg/day)

	食品安全委員会				USEPA							
	設定		設定		設定		設定		設定		Others	
	TDI	年	TDI	年	TDI	年	TDI	年	TDI	年	TDI	Ref.
DEHP	30	2013	50	2005								
DnBP	5	2014	10	2005								
DiBP	n.a.		n.a.		n.a.		n.a.		n.a.		5	Koch (2011), Beko (2013)
BBP	200	2015	500	2005								
DINP	150	2015	150	2005								
DIDP	150	2016	150	2005								
DNOP	370	2016	n.a.									
DMP	n.a.		n.a.		n.a.		n.a.		n.a.		375	Giovanoulis (2016), Gray (2000)
DEP	n.a.		n.a.		5000	2003	6000	1995	800	1987		
DCHP	n.a.		n.a.		n.a.		n.a.		n.a.		16	環境省 (2004)から 導出
DEHA	n.a.		300 (EU)	2000	280	2004			600	1992		
DINA	n.a.		n.a.		n.a.		n.a.		n.a.		850	ECHA (2020)
DINCH	n.a.		n.a.		n.a.		n.a.		n.a.		700	Bhat (2014)
ATBC	n.a.		n.a.		n.a.		n.a.		n.a.		1000	ECHA (2020)

TOTM	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	1130	ECHA (2020)
DBSb	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	

※ 黒字下線の数値をリスク評価に使用

表1-2. フタル酸エステル類と代替物質の TDI/評価値のまとめ (µg/kg/day)

	TDI	毒性エンドポイント	Ref.
DEHP	30	肛門生殖突起間距離 (AGD) の短縮、生殖器官の重量減少	食品安全委員会(2013)
DnBP	5	精母細胞の形成遅延および乳腺の組織変性	食品安全委員会(2014)
DiBP	5	同上	Koch (2011), Beko (2013)
BBP	200	児の低体重	食品安全委員会(2015)
DINP	150	肝臓と腎臓への影響	食品安全委員会(2015)
DIDP	150	肝細胞への影響	食品安全委員会(2016)
DNOP	370	肝細胞への影響	食品安全委員会(2016)
DMP	375	出産前後期の曝露試験で影響みられず	Giovanoulis (2016), Gray (2000)
DEP	5000	肋骨数の変動と児の低体重	WHO (2003)
DCHP	16	体重増加の有意な抑制	環境省 (2004)から導出
DEHA	280	尿管の拡張や捻転、骨格異常	WHO (2004)
DINA	850	体重増加の有意な抑制	ECHA (2020)
DINCH	700	甲状腺の肥大と過形成	Bhat (2014)
ATBC	1000	体重増加の有意な抑制	ECHA (2020)
TOTM	1130	肝臓重量の増加、肝肥大、肝臓と脾臓における髓外造血	ECHA (2020)
DBSb	n.a.		

<参考文献>

- 1) Wine RN, Li LH, Barnes LH, Gulati DK, Chapin RE. Reproductive toxicity of di-n-butylphthalate in a continuous breeding protocol in Sprague-Dawley rats. Environ Health Perspect 105:102-107, 1997.
- 2) Lamb JC 4th, Chapin RE, Teague J, Lawton AD, Reel JR. Reproductive effects of four phthalic acid esters in the mouse. Toxicol Appl Pharmacol 88:255-269, 1987.
- 3) Poon R, Lecavalier P, Mueller R, Valli VE, Procter BG, Chu I. Subchronic oral toxicity of di-n-octyl phthalate and di(2-Ethylhexyl) phthalate in the rat. Food Chem Toxicol 35:225-239, 1997.
- 4) Lee KY, Shibutani M, Takagi H, Kato N, Takigami S, Uneyama C, Hirose M. 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(1-3):221-238, 2004.
- 5) 食品安全委員会. 器具・容器包装評価書: フタル酸ジブチル (DBP) . 食品安全委員会, 東京, 2014.

- 6) Christiansen S, Boberg J, Axelstad M, Dalgaard M, Vinggaard AM, Metzdorff SB, Hass U. Low-dose perinatal exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate induces anti-androgenic effects in male rats. *Reprod Toxicol* 30:313–321, 2010.
- 7) 食品安全委員会. 器具・容器包装評価書: フタル酸ビス (2-エチルヘキシル) (DEHP) . 食品安全委員会, 東京, 2013.
- 8) Nagao T, Ohta R, Marumo H, Shindo T, Yoshimura S, Ono H. Effect of butyl benzyl phthalate in Sprague-Dawley rats after gavage administration: a two-generation reproductive study. *Reprod Toxicol* 14:513–532, 2000.
- 9) 食品安全委員会. 器具・容器包装評価書: フタル酸ベンジルブチル (BBP) . 食品安全委員会, 東京, 2015.
- 10) Lington AW, Bird MG, Plutnick RT, Stubblefield WA, Scala RA. Chronic toxicity and carcinogenic evaluation of diisononyl phthalate in rats. *Fundam Appl Toxicol* 36:79–89, 1997.
- 11) 食品安全委員会. 器具・容器包装評価書: フタル酸ジイソノニル (DINP) . 食品安全委員会, 東京, 2015.
- 12) Hazleton Laboratories. 13-week dietary administration – dogs plasticizer (DIDP) submitted to WR Grace and Company, 1968. As cited in CERHR, 2003.
- 13) CERHR. (Centre for the Evaluation of Risks to Human Reproduction) NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of diisodecyl phthalate (DIDP). Research Triangle Park, National Toxicology Program, US Department of Health and Human Services. NIH Publication No. 03-4485, 2003.
- 14) 食品安全委員会. 器具・容器包装評価書: フタル酸ジイソデシル (DIDP) . 食品安全委員会, 東京, 2016.
- 15) Wood C.E., M.P. Jokinen, C.L. Johnson, G. R. Olson, S. Hester, M. George, A.N. Chorley, G. Carswell, J.H. Carter, C. R. Wood, V. S. Bhat, J.C. Corton, A.B. DeAngelo. Comparative Time Course Profiles of Phthalate Stereoisomers in Mice. *Toxicol Sci* 139:21–34, 2014.
- 16) 食品安全委員会. 器具・容器包装評価書: フタル酸ジオクチル (DNOP) . 食品安全委員会, 東京, 2016.
- 17) EFSA. 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. *EFSA J* 3(9): 241, 1–14, 2005.
- 18) EFSA. 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. *EFSA J* 3(9): 242, 1–17, 2005.
- 19) EFSA. 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. *EFSA J* 3(9): 243, 1–20, 2005.
- 20) EFSA. 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. *EFSA J* 3(9): 244, 1–18, 2005.
- 21) EFSA. 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. *EFSA J* 3(9): e05838, 1–85, 2019.
- 22) EFSA. Update of the risk assessment of di-butylphthalate (DBP), butyl-benzyl-phthalate (BBP), bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP), di-isononylphthalate (DINP) and

- diisodecylphthalate (DIDP) for use in food contact materials. *EFSA J* 17(12): 245, 1–14, 2005.
- 23) WHO. DIETHYL PHTHALATE. Concise International Chemical Assessment Document 52, World Health Organization, Geneva, 2003.
 - 24) ATSDR. TOXICOLOGICAL PROFILE FOR DIETHYL PHTHALATE. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, 1995.
 - 25) USEPA. Diethyl phthalate; CASRN 84-66-2. Integrated Risk Information System (IRIS), U.S. Environmental Protection Agency, Cincinnati, 1987.
 - 26) Koch HM, Wittassek M, Brüning T, Angerer J, Heudorf U. Exposure to phthalates in 5-6 years old primary school starters in Germany--a human biomonitoring study and a cumulative risk assessment. *Int J Hyg Environ Health* 214:188–195, 2011.
 - 27) Bekö G, Weschler CJ, Langer S, Callesen M, Toftum J, Clausen G. Children's phthalate intakes and resultant cumulative exposures estimated from urine compared with estimates from dust ingestion, inhalation and dermal absorption in their homes and daycare centers. *PLoS One*. 2013 Apr 23;8(4):e62442, 2013. doi: 10.1371/journal.pone.0062442.
 - 28) Gray LE Jr, Ostby J, Furr J, Price M, Veeramachaneni DN, Parks L. Perinatal exposure to the phthalates DEHP, BBP, and DINP, but not DEP, DMP, or DOTP, alters sexual differentiation of the male rat. *Toxicol Sci* 58:350–365, 2000.
 - 29) Giovanoulis G, Alves A, Papadopoulou E, Cousins AP, Schütze A, Koch HM, Haug LS, Covaci A, Magnér J, Voorspoels S. Evaluation of exposure to phthalate esters and DINCH in urine and nails from a Norwegian study population. *Environ Res* 151:80–90, 2016.
 - 30) 環境省. 化学物質の環境リスク評価第3巻, フタル酸ジシクロヘキシル. 環境省環境リスク評価室, 東京, 2004.
 - 31) USEPA. Di(2-ethylhexyl)adipate; CASRN 103-23-1. Integrated Risk Information System (IRIS) Chemical Assessment Summary. U.S. Environmental Protection Agency, Washington DC, 1992.
 - 32) EU. Opinion of the Scientific Committee on Food on a survey on dietary intake of the food contact material di-2-(ethylhexyl) adipate (DEHA). SCF/CS/PM/3276 Final /31920, Scientific Committee on Food, European Commission, Brusel, 2000.
 - 33) WHO. Di(2-ethylhexyl)adipate in Drinking-water, Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. WHO/SDE/WSH/03.04/68, World Health Organization, Geneva, 2004.
 - 34) ECHA (European Chemicals Agency). Diisononyl adipate REACH Dossier, 2022. Available at: <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/13808> (Accessed August 24, 2022).
 - 35) EFSA. Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) on a request related to a 12th list of substances for food contact materials. *EFSA J*. 395–401:1–21, 2006.
 - 36) Bhat VS, Durham JL, Ball GL, English JC. Derivation of an oral reference dose (RfD) for the nonphthalate alternative plasticizer 1,2-cyclohexane dicarboxylic acid, di-isononyl ester (DINCH). *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 17:63–94, 2014.
 - 37) ECHA (European Chemicals Agency). Diisononyl adipate REACH Dossier, 2022. Available at: <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/13143> (Accessed August 24, 2022).

38) ECHA (European Chemicals Agency). Diisononyl adipate REACH Dossier, 2022. Available at: <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/14933> (Accessed August 24, 2021).

39) ECHA (European Chemicals Agency). Diisononyl adipate REACH Dossier, 2022. Available at: <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/16127> (Accessed August 21, 2022).

C1.2 リン酸エステル類

リン酸エステル類の TDI について、各評価機関および研究者が導出した値を表 1-2 に示す。米国環境保護庁 (USEPA)、米国毒物疾病登録庁 (ATSDR) などが評価値を公表している。Van de Eede らが独自の TDI (論文中では RfD) を導出しているが、無毒性量 (NOARL) や最小毒性量 (LOAEL) の根拠となる参考文献の多くが企業報告書となっており、これらの報告書入手して実験内容を確認できないこと、また、慢性試験の NOAEL に対して 10000 の不確実係数を適用して TDI を導出しており、過大な不確実係数を適用していることから、Van de Eede らの TDI は採用できない。いずれにおいても、各評価機関が適正な TDI を導出しているため、各機関が導出した TDI を採用することとした。

なお、TPHP については、環境省が初期リスク評価を行っており、NOAEL を特定している。TDI まで導出していないため、ラットの NOAEL 161 mg/kg/day に不確実係数 1000 (種差、個体差、短試験期間) を適用した 160000 ng/kg/day を TDI とした。TPP については、利用可能なデータが得られなかった。

表 1-3. リン酸エステル類の TDI

化合物	略称	CAS	TDI (ng/kg/day)	Endpoint	References
Trimethyl phosphate	TMP	512-56-1	<u>10000</u>	ラットの体重増加の抑制	USEPA PPRTV 2010 ¹⁾
Triethyl phosphate	TEP	78-40-0	<u>1000000</u>	ラットの腎臓と肝臓重量増加	ECHA 2020 ²⁾
Tripropyl phosphate	TPP	513-08-6	—	—	—
Tris(isobutyl) phosphate	TIBP	126-71-6	<u>10000 (TnBP)</u>	ラットの流涎症 (コリン作動性の毒性)	USEPA PPRTV 2010 ³⁾
			80000 (TnBP)	ラットの膀胱過形成	ATSDR 2012 ⁴⁾
			2400 (TnBP)	ラットの発がん影響	Pharmaco (2014) ⁵⁾ cited in Van de Eede (2011) ⁶⁾
Tris(2-butoxyethyl) phosphate	TBOEP	78-51-3	<u>90000</u>	ラットの肝細胞の空胞変性	ATSDR 2012 ⁴⁾
			1500	ラットの肝毒性	Monsanto (1987) ⁷⁾ cited in Van de Eede (2011) ⁶⁾
Tris(2-ethylhexyl) phosphate	TEHP	78-42-2	<u>100000</u>	マウスの濾胞上皮細胞の過形成	USEPA PPRTV 2002 ⁸⁾

Tris(2-chloroethyl) phosphate	TCEP	115-96-8	7000	ラットの肝臓と腎臓重量の増加	USEPA PPRTV 2009 ⁹⁾
			200000	ラットの腎尿細管上皮過形成	ATSDR 2012 ⁴⁾
			2200	ラットの肝臓と腎臓重量の増加	Matthews (1990) ¹⁰⁾ cited in Van de Eede (2011) ⁶⁾
Tris(2-chloroisopropyl) phosphate	TCIPP	13674-84-5	10000	マウスにおける肝細胞肥大	USEPA PPRTV 2012 ¹¹⁾
			8000	動物における肝臓重量の増加と体重増加の抑制	Stauffer (1981) ¹²⁾ cited in Van de Eede (2011) ⁶⁾
Tris(1,3-dichloroisopropyl) phosphate	TDCIPP	13674-87-8	20000	ラットの腎尿細管上皮過形成	ATSDR 2012 ⁴⁾
			1500	マウスの肝臓重量の増加	Kamata (1989) ¹³⁾ cited in Van de Eede (2011) ⁶⁾
Triphenyl phosphate	TPHP	115-86-6	160000	体重増加の抑制	環境省 (2005) ¹⁴⁾ から導出 (ラットの NOAEL 161 mg/kg/day に不確実係数1000(種差、個体差、短試験期間)を適用)
			7000	動物における肝臓重量の増加と体重増加の抑制	Stauffer (1981) ¹²⁾ cited in Van de Eede (2011) ⁶⁾
Tricresyl phosphate	TCsP	1330-78-5	20000	ラットの卵巣における病変	ATSDR 2012 ⁴⁾
			1300	副腎、卵巣、肝臓における病変	NTP (1994) ¹⁵⁾ cited in Van de Eede (2011) ⁶⁾
Tri-N-butyl phosphate	TNBP	126-73-8	10000	雌雄のラットの流涎症 (コリン作動性の毒性)	USEPA PPRTV 2010 ³⁾
Cresyl diphenyl phosphate	CsDPP	26444-49-5	20000	ラットの副腎の腫大と皮質の空胞化、コリンエステラーゼ活性低下、肝腫大、肝臓、腎臓、胸腺における病理組織学的変化	UKEA 2009 ¹⁶⁾
2-Ethylhexyl diphenyl	EHDPP	1241-94-7	36000	雄ラットにおける肝臓の酵素活性の増加	ECHA 2019 ¹⁷⁾

phosphate				と肝臓相対重量の減少	
-----------	--	--	--	------------	--

※ 黒字下線の数値をリスク評価に使用

<参考文献>

- 1) USEPA. Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values for Trimethyl Phosphate (CASRN 512-56-1). U.S. Environmental Protection Agency, Cincinnati, 2010.
- 2) ECHA. Triethyl phosphate. Toxicological information, 2020. <https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances>, accessed on 21 January, 2020.
- 3) USEPA. Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values for Tributyl phosphate (CASRN 126-73-8). U.S. Environmental Protection Agency, Cincinnati, 2010.
- 4) ATSDR. TOXICOLOGICAL PROFILE FOR PHOSPHATE ESTER FLAME RETARDANTS. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, 2012.
- 5) Pharmaco LSR Inc. Pharmaco report entitled an oncogenicity study of TBP in the rat via dietary administration. Report No. 89-3533, Test conducted at the request of the Synthetic Organic Chemical Manufacturers Association, Inc, 1994.
- 6) Van den Eede N, Dirtu AC, Neels H, Covaci A. Analytical developments and preliminary assessment of human exposure to organophosphate flame retardants from indoor dust. *Environ Int* 37:454–461, 2011.
- 7) Monsanto. Eighteen-week feeding study of tributoxyethyl phosphate with Sprague–Dawley rats. St Louis, Missouri, Monsanto: Department of Medicine and Health Sciences, (Unpublished report No. ML-84-437, EHL No. 84108), 1987.
- 8) USEPA. Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values for Tris(2-ethylhexyl)phosphate (CASRN 78-42-2). U.S. Environmental Protection Agency, Cincinnati, 2002.
- 9) USEPA. Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values for Tris(2-chloroethyl)phosphate (TCEP) (CASRN 115-96-8). U.S. Environmental Protection Agency, Cincinnati, 2009.
- 10) Matthews HB, Dixon D, Herr DW, Tilson H. Subchronic toxicity studies indicate that tris (2-chloroethyl) phosphate administration results in lesions in the rat hippocampus. *Toxicol Ind Health* 61:1–15, 1990.
- 11) USEPA. Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values for Tris(1-chloro-2-propyl)phosphate (CASRN 13674-84-5). U.S. Environmental Protection Agency, Cincinnati, 2012.
- 12) Stauffer. Fyrol PCF 3-month dietary subchronic study in rats. Report No. T-10118; 1981.
- 13) Kamata E, Naito K, Nakaji Y, Ogawa Y, Suzuki S, Kaneko T, Takada K, Kurokawa Y, Tobe M. Acute and subacute toxicity studies of tris(1, 3-dichloro-2-propyl) phosphate on mice. *Bull Natl Inst Hyg Sci* 1989;107:36–43.
- 14) 環境省. リン酸トリフェニル. 化学物質の環境リスク評価第4巻, 環境省環境リスク評価室, 東京, 2005.
- 15) NTP. Toxicology and carcinogenesis studies of tricresyl phosphate (CAS No. 1330-78-5) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage and feed studies). US Department of Health and Human Services, National Toxicology Program, TR433. NIH Publication No. 94–316, 1994.
- 16) UKEA. Environmental risk evaluation report: Cresyl diphenyl phosphate (CAS no. 26444-49-5). Environment Agency, Bristol, 2009.

- 17) ECHA. 2-ethylhexyl diphenyl phosphate. Toxicological information, 2019. <https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances>, accessed on 16 May, 2021.

C2 乳幼児による玩具のマウシングによる一日摂取量の推定と健康リスク評価

フタル酸エステル類とその代替物質の健康リスク評価結果を表2-1、リン酸エステル類の健康リスク評価結果を表2-2に示す。フタル酸エステル類とその代替物質において、リスクが懸念されるレベルであったのは、DnBPの最大値のみ（HQとして7.23）であった。平均値でのHQは一日摂取量の中央値が検出下限値未満であったことから算出できなかった。DEHPの最大値ではHQが0.15（平均値では 6.2×10^{-3} ）であったことから、継続した調査と情報収集が必要と考えられた。

その他のフタル酸エステル類、フタル酸エステル類の代替物質、リン酸エステル類では、一日摂取量の最大値であっても、HQが 1×10^{-2} 程度以下（最大でTCIPPの最大値で0.012）であったことから、リスクの懸念はほとんどないレベルと考えられた。

ただし、暴露量推定のために調査した玩具は、フタル酸エステル類の規制がなされる前の製品（1991～2020年製造のもの）にも焦点をあてており、海外製のものを多く含んでいる。そのため、DnBP及びDEHPの結果については、フタル酸について規制がされている現在の日本国内に流通している玩具全体のリスクを必ずしも反映するものではないと考えられた。

D. 総括

フタル酸エステル類とその代替物質17物質、リン酸エステル類14物質に関する有害性情報を収集し、健康リスク評価に必要な耐容一日摂取量（TDI）をとりまとめた。また、本研究において日本国内で収集した玩具からの溶出量、既報の乳幼児のマウシング時間と日本の乳幼児の体重から一日摂取量を算出し、TDIと比較して健康リスク評価を行った。本研究は、室内ダスト、室内空気、飲食物等、玩具のマウシング以外の摂取経路からの摂取量を含めておらず、日常生活の摂取量を総合的に評価したものではないが、結果、DnBPについては、調査した玩具のうち、DnBPが最大量検出された玩具のマウシングを、採用したデータのうち最長時間行っ

た場合において、リスクが懸念されるレベルと考えられた。DEHPに関しては、調査した玩具のうち、DEHPが最大量検出された玩具のマウシングを、採用したデータのうち最長時間行った場合において継続した調査と情報収集が必要なリスクレベルと考えられた。また、その他のフタル酸エステル類、フタル酸エステル類の代替物質、リン酸エステル類では、リスクの懸念はほとんどないレベルと考えられた。

ただし、暴露量推定のために調査した玩具は、C2にも記載したとおり、現在の日本国内に流通している玩具全体のリスクを必ずしも反映するものではない。

E. 参考文献

- 1) 戸次加奈江ら：乳幼児期の玩具使用における健康被害防止に向けた有害性化合物の曝露評価に関する研究，2．乳幼児用玩具から溶出する可塑剤・難燃剤の分析．厚生科学研究費補助金食品の安全確保推進研究事業，令和3年度総括・分担研究報告書，2022年3月
- 2) 厚生労働省子ども家庭局母子保健課：乳幼児身体発育調査，平成22年度乳幼児身体発育調査，2012年11月26日．<https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/73-22.html>
- 3) 杉田たき子ら：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．食品衛生雑誌 44(2):96-102, 2003.

F. 研究発表

今年度の発表なし。次年度以降に発表予定。

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定含む）

予定なし

表2-1 フタル酸エステル類とその代替物質の健康リスク評価結果

	玩具から溶出量 (ng/10cm ² /hr) ¹⁾		体 重 (kg) ²⁾	マウシング時間 (hr/day) ³⁾		一 日 摂 取 量 (ng/kg/day)		TDI (μg/kg/day)	HQ	
	中央値	最大値		平均値	平均値	最大値	平均値		最大値	平均値
DEHP	810	6000	7.62	1.76	5.86	186.6	4616.8	30	6.2×10 ⁻³	0.15
DnBP	n.d.	47000	7.62	1.76	5.86	n.a.	36164.9	5	n.a.	7.23
DiBP	n.d.	n.d.	7.62	1.76	5.86	n.a.	n.a.	5	n.a.	n.a.
BBP	n.d.	39	7.62	1.76	5.86	n.a.	30.0	200	n.a.	1.5×10 ⁻⁴
DINP	n.d.	n.d.	7.62	1.76	5.86	n.a.	n.a.	150	n.a.	n.a.
DIDP	n.d.	n.d.	7.62	1.76	5.86	n.a.	n.a.	150	n.a.	n.a.
DNOP	n.d.	100	7.62	1.76	5.86	n.a.	76.9	370	n.a.	2.1×10 ⁻⁴
DMP	n.d.	n.d.	7.62	1.76	5.86	n.a.	n.a.	375	n.a.	n.a.
DEP	n.d.	n.d.	7.62	1.76	5.86	n.a.	n.a.	5000	n.a.	n.a.
DCHP	46	100	7.62	1.76	5.86	10.6	76.9	16	6.6×10 ⁻⁴	4.8×10 ⁻³
DEHA	n.d.	n.d.	7.62	1.76	5.86	n.a.	n.a.	280	n.a.	n.a.
DINA	n.d.	4900	7.62	1.76	5.86	n.a.	3770.4	850	n.a.	4.4×10 ⁻³
DINCH	n.d.	460	7.62	1.76	5.86	n.a.	354.0	700	n.a.	5.1×10 ⁻⁴
ATBC	n.d.	n.d.	7.62	1.76	5.86	n.a.	n.a.	1000	n.a.	n.a.
TOTM	78	230	7.62	1.76	5.86	18.0	177.0	1130	1.6×10 ⁻⁵	1.6×10 ⁻⁴
DBSb	66	110	7.62	1.76	5.86	15.2	84.6	n.a.	n.a.	n.a.

表2-2 リン酸エステル類の健康リスク評価結果

	玩具から溶出量 (ng/10cm ² /hr) ¹⁾		体 重 (kg) ²⁾	マウシング時間 (hr/day) ³⁾		一 日 摂 取 量 (ng/kg/day)		TDI (μg/kg/day)	HQ	
	中央値	最大値		平均値	平均値	最大値	平均値		最大値	平均値
TMP	n.d.	n.d.	7.62	1.76	5.86	n.a.	n.a.	10	n.a.	n.a.
TEP	n.d.	n.d.	7.62	1.76	5.86	n.a.	n.a.	1000	n.a.	n.a.
TPP	n.d.	n.d.	7.62	1.76	5.86	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
TIBP	n.d.	n.d.	7.62	1.76	5.86	n.a.	n.a.	10	n.a.	n.a.
TBOEP	10	28	7.62	1.76	5.86	2.3	21.5	90	2.6×10 ⁻⁵	2.4×10 ⁻⁴
TEHP	n.d.	n.d.	7.62	1.76	5.86	n.a.	n.a.	100	n.a.	n.a.
TCEP	11	84	7.62	1.76	5.86	2.5	64.6	7	3.6×10 ⁻⁴	9.2×10 ⁻³
TCIPP	91	150	7.62	1.76	5.86	21.0	115.4	10	2.1×10 ⁻³	0.012
TDCIPP	n.d.	n.d.	7.62	1.76	5.86	n.a.	n.a.	20	n.a.	n.a.
TPHP	28	72	7.62	1.76	5.86	6.4	55.4	160	4.0×10 ⁻⁵	3.5×10 ⁻⁴
TCsP	n.d.	n.d.	7.62	1.76	5.86	n.a.	n.a.	20	n.a.	n.a.
TNBP	n.d.	n.d.	7.62	1.76	5.86	n.a.	n.a.	10	n.a.	n.a.
CsDHP	n.d.	n.d.	7.62	1.76	5.86	n.a.	n.a.	20	n.a.	n.a.
EHDPP	n.d.	n.d.	7.62	1.76	5.86	n.a.	n.a.	36	n.a.	n.a.

1) 戸次ら 2021 (令和3年度厚生労働科学研究費補助金分担研究報告書)

2) 平成22年度厚生労働省乳幼児身体発育調査

3) 杉田ら (2002) 乳幼児用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.