

(案)

## VI. 食品健康影響評価

DEHPをはじめとするフタル酸エステルはプラスチックの可塑剤として、特に PVC 製品に汎用される化学物質である。DEHP は、PVC 製品から滲出、移行又は揮散することにより、空気、土壌、水、食品中に存在しうる物質である。

### (1) 体内動態

DEHP を経口摂取すると、げっ歯類では消化管のリパーゼによって MEHP 及び 2-EH に加水分解され、MEHP の形で吸収される。200 mg/kg 体重までの投与では、ヒトを含む霊長類、ラットともに約 50%ともいわれている。一方、ヒトの消化管からの吸収率は投与量の約 20~25%とする報告もある。DEHP 及びその代謝物は全身に広く分布し、肝臓、精巣及び脂肪組織における濃度が高いが、明確な蓄積性は認められていない。乳汁中に分泌され、胎盤を通過することが、ヒト及びげっ歯類で確認されている。MEHP は酸化作用を受け、多数の酸化的代謝物が生成されるが、げっ歯類では PPAR $\alpha$  の活性化に関連してこの反応を触媒する酵素群が誘導される。MEHP 及びその酸化的代謝物はグルクロン酸抱合を受け、尿中に排泄される。

以上のような DEHP の体内動態のうち、特に代謝に関してげっ歯類とヒトとの間で種差が報告されている。

ヒトではげっ歯類よりリパーゼ活性が低く、PPAR $\alpha$  を介した酵素誘導も弱い。体内動態に関する血液及び尿のデータについて、げっ歯類とヒトを比較したところ、生成される代謝物の比率には両者で違いが認められた。しかし、DEHP が血中から速やかに消失し、MEHP よりもその酸化的代謝物の方が高い割合で尿中に排泄されることは、ヒトでもげっ歯類と同様であった。また、ヒトの一般集団のデータにおいて、ヒトの尿中代謝物は高い割合でグルクロン酸抱合を受けていること、ヒトでもシトクローム P450 のうち  $\omega$  酸化能を持つ酵素があることやグルクロン酸抱合等の代謝系も存在することから、DEHP 及びその代謝物は比較的速やかに体内から除去されていると考えられた。代謝過程の各段階を合わせた総合的な代謝能についてげっ歯類とヒトで比較したが、生体内においてリパーゼ活性の種差が代謝能の種差の律速段階となっていることを示す証拠は得られなかった。さらに、ヒトでは代謝酵素の活性に個体差が大きいことが報告されている。

よって、高い暴露レベルにおいては、PPAR $\alpha$  による酵素誘導能の違いにより、げっ歯類の代謝能の方がヒトより若干高いと考えられるが、ヒトが通常暴露される可能性のあるレベルではヒトの代謝系においても処理可能であり、個体差も考慮に入れたヒトの総合的な代謝能にはげっ歯類と比べて大きな種差はないと考えられた。

### (2) 毒性

DEHP のヒトの健康に及ぼす影響を検討するために、各種動物試験結果やヒトにおける疫学等の知見を精査したところ、実験動物において認められた DEHP の主な毒性

## (案)

は、発がん性と生殖・発生毒性であった。

ヒトでは、DEHPの暴露指標として用いられている尿や血液中のMEHP等の代謝物の濃度は、生殖系への影響との間に関連がみられており、DEHPがヒトの生殖・発生に影響を及ぼしている可能性が示唆されている。しかしながら、ヒトの経口摂取量との用量反応関係は現時点では確かなものとは言えない。したがって、本評価においては、動物試験の結果に基づくことが適切と考えられた。

また、遺伝毒性については、*in vitro*ではほぼ陰性であり、*in vivo*でも陽性が一部混在しているものの概ね陰性であり、総合的にみてDEHP及びその代謝物がDNAに対して直接的な反応性を示すものではないと考えられた。エピジェネティックな遺伝毒性の可能性はあるが、古典的な遺伝毒性物質ではないと判断した。

### ①発がん性

マウス及びラットにおいてDEHPの経口投与により肝腫瘍が誘発されることが示されている。DEHPの発がん性を指標とした毒性試験成績のうち最も低いNOAELが得られたのは、ラット104週間混餌投与試験における肝発がんのNOAEL 28.9 mg/kg 体重/日であった (David et al.1999、David et al. 2000a)。

一方、ヒトにおいてはDEHPの経口暴露による発がん性があることを示す知見は得られていない。なお、労働環境からの経気道暴露と発がんに相関はなかったとの調査結果があるものの、対象集団が小さく、また、暴露濃度が低いことから、本調査結果からヒトに対する発がん性について判断することは不適切であると判断した。

IARCは、2000年の評価でDEHPをグループ3（ヒトに対する発がん性に関して分類できない）に分類していたが、2011年に再評価を行い、グループ2B（ヒトに対しておそらく発がん性がある）に分類している。

### ②生殖・発生毒性

げっ歯類において雌雄の生殖器系に対する影響が示されており、特に妊娠期及び授乳期の母動物を介したDEHPの暴露によって、雄児の生殖器系に対する影響が比較的低用量から認められている。

このような生殖毒性に関しては、抗アンドロゲン作用をはじめ様々な機序が提唱されているが、いずれも仮説の段階である。発生毒性に関しても、PPAR $\alpha$ の関与が示唆される知見があるものの、現段階で確立された作用機序はない。

DEHPの暴露量が明確な実験動物について、生殖・発生毒性の用量反応関係を検討したところ、最も低いNOAELが得られた試験はラットの妊娠7日から分娩後16日までの強制経口投与試験であった (Christiansen et al. 2010)。雄出生児におけるAGD短縮、乳頭遺残数の増加、生殖器官の重量減少に基づくNOAELは3 mg/kg 体重/日であった。

(案)

### (3) TDI の設定

DEHP はげっ歯類で発がん性が認められているが、遺伝毒性については、エピジェネティックな毒性物質としての可能性はあるが古典的な遺伝毒性物質ではないと判断されることから、TDI を設定することが可能であると考えられた。

まず、げっ歯類で認められた発がん作用について、ヒトに外挿可能であるかを判断するために、本専門調査会では発がんメカニズムに着目して種差の検討を行った。げっ歯類における肝発がんの主なメカニズムは PPAR $\alpha$  を介した経路によるものであると考えられているが、PPAR $\alpha$  に関してはげっ歯類とヒトでの種差が大きく、この経路を介したげっ歯類における発がんをヒトに外挿することは困難である。また、げっ歯類における発がんのメカニズムについては、PPAR $\alpha$  の経路以外にも CAR の関与する経路を含めて提唱されているものが複数ある。しかし、そのうちどの経路がどのようにげっ歯類の発がんに関与しているかは現時点では不明であるため、これらの経路を介したげっ歯類の発がんをヒトに外挿できるかどうか不明である。したがって、げっ歯類における肝発がん作用機序をヒトに適用することは難しい。また、ヒトでは DEHP による発がん作用が現在のところみられていない。したがって、ヒトの食品健康影響評価においてげっ歯類のデータから導出される発がん性の NOAEL をヒトに適用して TDI 設定に用いることは難しい。

ヒトにおける生殖・発生への影響に関する議論を踏まえて記載。