

(第 15 回器具・容器包装専門調査会 (2011 年 12 月 8 日) 資料)

小グループによる DEHP の毒性知見の整理と検討結果について

1. 経緯

平成 22 年 10 月 1 日の第 14 回器具・容器包装専門調査会において、フタル酸エステルの評価の方向性について検討され、フタル酸ビス (2-エチルヘキシル) (DEHP) から評価を行うこととされた。また、DEHP の評価にあたり、生殖・発生等への影響に関する知見については、座長指名のメンバー (井口専門委員、長尾専門委員、那須専門委員、広瀬専門委員、山添専門委員) からなる小グループにより、知見の精査を行うこととされた。

2. 小グループでの検討内容

(1) DEHP の毒性試験に関する文献の検討・整理

① 重要な文献であるかどうかの判断基準

a. 基本的事項

- ・ 査読された文献、信頼性のおける文献であるか。
- ・ 試験の信頼性、例えば GLP に準拠等しているか。
- ・ 信頼性の観点から、毒性知見を除き 1980 年代以前の報告の重要性は低いと判断。
- ・ 従前の評価等で政府・国際機関等が引用している文献、重要としている知見を優先。

b. 評価における有用性

- ・ NOAEL/LOAEL の検討や設定が可能な文献 (又はそのような知見を含むレビュー) かどうか。用量反応性が考察されているか。
- ・ 1 用量、2 用量設定の試験は用量設定の根拠及び考察が十分であるか。
- ・ 経口 (混餌、強制経口) 以外の場合の投与経路の妥当性かどうか。生化学データ、メカニズムの知見のみのもものは必要性が低いと判断。
- ・ 最近の知見については、NOAEL/LOAEL 設定の可否によらず重視。
- ・ 低用量の試験、影響については、詳細な検討が必要として整理。

② DEHP の毒性試験に関する文献の整理 (詳細は資料 3-2、3-3 に記載)

収集した文献 69 報を①の観点から検討し、以下のように整理した。

評価書に取り上げるべき文献 33 報

- 特に重要な文献 11 報 (表◎※、以下同様)

- 重要な文献 10 報 (◎)
- 取り上げるべき文献 12 報 (○)

評価書において参考データとする文献 28 報 (△)

評価書に取り上げるべき重要性が低い文献 (保留 2 報含む) 6 報 (×、P)

(2) 今後の評価の方向性の検討

① ヒトの知見の取扱いについて

- ・ ヒトへの懸念が報告されているが、明確な影響を示す証拠がなく、DEHP によるヒトの知見を評価に用いることは難しい。
- ・ 動物、ヒト、それぞれの情報をまとめた上で対比し、両方からアプローチする。まずは、動物の知見の検討後、ヒトの知見をまとめ、必要に応じて検討すればよいのではないか。
- ・ ヒトはフタル酸エステル類に複合暴露していることから、相加的影響の検討・整理も必要ではないか。

② 動物試験における NOAEL/LOAEL の検討

- ・ DEHP の TDI を設定した厚生労働省薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会 (2002 年) の検討以降で新しい知見があるのかという観点で整理。
- ・ 低用量域と高用量域では用量反応関係が逆になる影響が報告されているが、二相性であるかどうかや再現性などの何らかの検証が必要。
- ・ 認められた影響の何をもって毒性影響とするのか、アロマトーゼ活性の増減、膈開口遅延、臓器重量のみの変化等といった影響を有害 (毒性) とみなすかどうかの検討が必要。
- ・ 低用量での影響の取扱いについて議論が必要であり、本調査会としてどう考えるのかを評価書に示した方がよい。また、必要に応じて低用量の定義の検討が必要となる。
- ・ 低用量影響については、高用量でどのような影響が出ているか検討したうえで、低用量での影響を検討することが必要。
- ・ 低用量試験においては、バックグラウンドの暴露レベルと比較した場合の用量設定の妥当性や報告された影響に関する検証が必要であり、また、混餌投与と強制経口投与では結果が異なる可能性に考慮することも必要。

3. まとめ

小グループによる検討において、DEHP の動物における毒性知見の概要を把握するとともに、評価書に取上げるべき知見の精査及び今後の評価の方向

性を検討した。

DEHP については、生殖・発生毒性の影響がクローズアップされており、様々な実験デザインに基づき、数多くの動物での知見が報告されている。中には低い用量で影響が認められたとする報告もあるが、その変化を有害事象と取るのかどうかも評価のポイントの一つとなる。

したがって、DEHP の評価においては、ヒトの知見も踏まえつつ、動物で認められた影響や機序について、実験デザインの妥当性の判断も含め、影響の再現性やヒトへの外挿性について総合的に評価していく必要があると考える。

また、評価に足りるだけの知見がないとしても、それぞれの知見を検討したうえで、必要があれば参考として評価書に取り上げるべきである。