

VI. 食品健康影響評価（案）

BBP はフタル酸エステル的一种であり、フタル酸エステルは PVC を主成分とするプラスチックの可塑剤として使用される化学物質である。BBP は、空気、飲料水、ハウスダスト及び食品などの媒体中に検出されている。

1. 体内動態 松永専門委員修正

経口投与された BBP は、速やかに吸収された後、~~る。~~生体内で ~~BBP は、加水分解され~~により、モノエステル体である MBP 又は MBzP へ代謝加水分解される。ラットでは主に MBP へ代謝されるが、ヒトでは主に MBzP へと代謝される。

ラットを用いた試験において、経口投与された BBP の組織への蓄積は示されていない。また、BBP 又は代謝物が胎盤を通過することが示された。

ヒトにおける調査において、経口摂取後 24 時間までに主に総 MBzP として尿中に排泄され、尿中排泄された総 MBzP のほとんどがグルクロン酸抱合体と考えられた。また、母乳から主に ~~BBP の~~BBP 及びその代謝物 (MBP 及び MBzP) 及び BBPが検出された。

2. 毒性

げっ歯類（マウス又はラット）を用いた各種毒性試験において、BBP 投与による影響は、主に、体重（低値）、脾臓（組織変化腺房細胞の萎縮等）、肝臓（重量増加、組織変化小壊死巣）小野専門委員修正、腎臓（重量増加、慢性腎症）、親動物の生殖及び児動物の発生への影響であった。親動物の生殖への影響として、主に、雄性生殖器への影響（精巣及び精巣上体の重量減少、精細管萎縮、精子数の減少等）、雌性生殖器への影響（卵巣重量の減少等）、血中ホルモン濃度への影響（テストステロン濃度の低下等）、受胎率の低下及び着床後胚損失率の増加が認められた。また、母動物への BBP 投与による児動物の発生への影響は、主に、生存率の低下、体重低値、雄性生殖器への影響（AGD 短縮、精巣及び精巣上体の重量減少等）及び雌性生殖器への影響（AGD 増加）であった。

発がん性試験において、マウスでは腫瘍性病変は認められず、ラットでは雌に単核細胞白血病の増加が認められた。また、ラットを用いた慢性毒性及び発がん性試験において、雄に脾臓の腺房細胞腫瘍の増加が認められた。

遺伝毒性試験の結果は、DNA との反応に基づく変異を誘発することを示唆するものではなく、BBP は生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えた。従って、TDI を設定することが可能であると判断した。

疫学研究について、尿中 MBzP 濃度を BBP 暴露の指標として生殖系への影響など様々な影響指標との関連を調べた報告を検討したが、どの影響指標につい

1 ても一貫した傾向の結果が得られていないことなどから、疫学研究の結果をも
2 とにヒトにおける量影響関係を推定することはできないと考えた。

3 以上より、実験動物を用いた試験の結果に基づき TDI を設定することが適切
4 であると判断した。

6 3. TDI の設定

7 実験動物を用いた試験において、最も低い NOAEL が得られた試験は、SD ラ
8 ットを用いた強制経口投与による二世世代生殖毒性試験 (Nagao et al. 2000) で
9 あった。本試験において、親動物について、雌雄の F0 親動物における雌雄の
10 流涎、F0 親動物の雌の腎臓絶対及び相対重量の増加、F0 親動物の雄の血清中
11 FSH 濃度の上昇、並びに F1 親動物の雄におけるの最終体重の低値及び並びに
12 F1 親動物の雄の腎臓相対重量の増加に基づき、LOAEL が 100 mg/kg 体重/日、
13 NOAEL が 20 mg/kg 体重/日であった。また、児動物について、雌雄の F1 児動
14 物のにおける雌雄の出生時体重の低値及び F1 児動物の雌の血清中 T3 濃度の低
15 下に基づき、LOAEL が 100 mg/kg 体重/日、NOAEL が 20 mg/kg 体重/日であ
16 った。 小野専門委員修正

17 また一方、SD ラットを用いた混餌投与による二世世代生殖毒性試験 (Tyl et al.
18 2004) において、F1 及び F2 児動物の雄の出生時 AGD 短縮に基づき、LOAEL
19 が 250 mg/kg 体重/日、NOAEL が 50 mg/kg 体重/日であった。

20 本専門調査会としては、同じラット二世世代生殖毒性試験である Tyl ら (2004)
21 の試験及び Nagao ら (2000) の試験の NOAEL の差は用量設定及び投与方法 (強
22 制経口又は混餌投与) の違いによるものであると考えられること、及び Tyl ら
23 (2004) の試験の NOAEL 及び LOAEL の根拠とした雄児動物の AGD 短縮は、
24 Nagao ら (2000) の試験でも認められており、また、DEHP などフタル酸エス
25 テルに共通に認められる特徴的な影響であり、生殖・発生毒性の指標として適
26 切であると考えられることから、得られた毒性所見をもとに総合的に判断し、
27 Tyl ら (2004) の試験の NOAEL に基づき TDI を設定することが適切であると
28 判断した。したがって、本試験の NOAEL 50 mg/kg 体重/日を不確実係数 100
29 (種差 10、個体差 10) で除し、BBP の TDI を 0.5 mg/kg 体重/日と設定した。

TDI	0.5 mg/kg 体重/日
(TDI 設定根拠試験)	生殖毒性試験
(動物種)	ラット
(投与期間)	2 世代
(投与方法)	混餌投与
(NOAEL 設定根拠所見)	F1 及び F2 児動物の雄の出生時 AGD 短縮

(NOAEL) 50 mg/kg 体重/日
(不確実係数) 100 (種差 10、個体差 10)

1
2 **【小野専門委員コメント】**

3 (TDI の設定について)

4 ・修正案

5 「本専門調査会としては、Tyl ら (2004) の試験の NOAEL 及び LOAEL の根
6 拠とした雄児動物の AGD 短縮は、Nagao ら (2000) の試験でも認められてお
7 り、また、DEHP などフタル酸エステルに共通に認められる特徴的な影響であ
8 り、生殖・発生毒性の指標として適切であると考えられることから、いずれも
9 SD ラットを用いた二世世代生殖毒性試験である Tyl ら (2004) の試験及び Nagao
10 ら (2000) の試験における NOAEL (LOAEL) の差は用量設定及び投与方法 (強
11 制経口又は混餌投与) の違いによるものと判断した。よって、Nagao ら (2000)
12 の試験における LOAEL が、Tyl ら (2004) の試験における NOAEL より高い
13 値であることから、Tyl ら (2004) の試験の NOAEL に基づき TDI を設定する
14 ことが適切であると総合的に判断した。」

15
16 **【那須専門委員コメント】**

17 ・1 ページ目 34 行目に「TDI 設定が可能とした」と何故書いたのか不明です。
18 もし可能であれば、TDI を記載すべきと思います。採否は別として。
19 ・二世世代生殖毒性実験から TDI を求めている点ですが、Nagao らの実験では仔
20 の低体重と T3 への影響の NOAEL が 20mg/kg/day です。一方、Tyl らの AGD
21 短縮の NOAEL が 50mg/kg/day です。個人的には「仔の低体重」は毒性影響と
22 考えていますので、低い数値となる Nagao らの実験からの TDI を採用すべきで
23 あると思います。DEHP の場合は確かに AGD 短縮をエンドポイントとしまし
24 たが、DBP は「児動物の精母細胞の形成遅延、雌雄の児動物の乳腺の組織変性」
25 から TDI を算出しております。DEHP との毒性との比較も重要であります
26 が、個人的には現時点で最も低い数値がでている NOAEL20mg/kg とする Nagao ら
27 の研究が良いと思います。

28
29 **【中江専門委員コメント】**

30 「同じラット二世世代生殖毒性試験である Tyl ら (2004) の試験及び Nagao ら
31 (2000) の試験の NOAEL の差は用量設定及び投与方法 (強制経口又は混餌投
32 与) の違いによるものであると考えられること」と、「Tyl ら (2004) の試験の
33 NOAEL 及び LOAEL の根拠とした雄児動物の AGD 短縮は、Nagao ら (2000)
34 の試験でも認められており、また、DEHP などフタル酸エステルに共通に認め

1 られる特徴的な影響であり、生殖・発生毒性の指標として適切であると考えら
2 れること」は、いずれもその通りですが、それらが何故「得られた毒性所見を
3 もとに総合的に判断し、Tyl ら（2004）の試験の NOAEL に基づき TDI を設定
4 することが適切であると判断した」理由になるのかがわかりません。

5
6 用量設定の差については、いずれも公比 5 で設定し、それぞれにきちんとし
7 た結果を出しきちんと評価した結果、それぞれの無毒性（無作用）量を得たの
8 に過ぎず、両者に実験条件上の長短がありません。それなのに、両者のエンド
9 ポイントが同じであるからと言って、異なる試験の結果をごっちゃにして「50
10 すでに無毒性なのだから」という理由で Tyl らの試験の結果を採るというの
11 は、あまりにも乱暴です。そんな手法は、科学的にも正しくないし、なにより
12 「複数の試験結果を並べて最小の NOAEL を採る」という基本ルールに反して
13 います。一方、ごっちゃにしたのでなくそれぞれで評価したのにより高い
14 NOAEL の試験を採るという判断は、たとえば Nagao らの試験に致命的な問題
15 があるなど、明らかに相応の理由がなければ採るべきではありません。以上、現
16 在の方針については、本調査会の（引いては食品安全委員会の）評価の一貫性
17 をなくすのみならず、恣意的な評価を行っているという批判を受ける恐れさえ
18 あります。

19
20 両試験の本質的な差異は、Nagao らの試験が強制経口投与であり、Tyl らの試
21 験が混餌投与投与であることだけです。どうしても Tyl らの結果を TDI 設定に
22 用いるというのであれば、唯一万人が納得できる理由付けは、この差異に基づ
23 き、本調査会として本案件について混餌投与の結果を以て評価すると宣言する
24 ことだけです。ただしもしそうする場合は、その宣言が科学的に合理的である
25 ことの根拠についても示した上で、評価書に掲載されている強制経口投与によ
26 る試験をすべて参考資料に落とす必要があります。さらに、当該宣言が本案件
27 に限ったものであるのか（そうだとすれば、何故限れるのかについての説明が
28 必要です）、それとも本調査会が扱う全案件についての一般原則であるのかを明
29 確にせねばなりません。そして、後者である場合は、既に評価が終わった案件
30 についても、強制経口投与による試験の結果を基に食品健康影響評価を行った
31 ものがないか調査し、もしあれば、当該案件の食品健康影響評価の見直しの要
32 否について検討する必要があります。

33 34 【曾根専門委員コメント】

35 冒頭に、最も低い NOAEL が得られた試験は、、、と記載されて、その後に、
36 最終段落で Tyl ら（2004）の試験の NOAEL に基づき TDI を設定することが適

1 切であると判断した。とあります。矛盾していると思います。Nagao らの試験
2 が採用されなかった理由がかかれていません。

3

4 **【田中専門委員コメント】**

5 前段の毒性の項で BBP 投与による児動物の発生への影響として体重低値が
6 AGD の変化と同列で挙げられており、この TDI の設定の項においても児動物に
7 ついて雌雄の F1 児動物の出生時体重の低値に基づき NOAEL が 20 mg/kg 体重
8 /日であったとしている。この文章構成で、AGD 短縮が（出生児体重の低値より
9 も）生殖・発生毒性の指標として適切であり、Tyl らの NOAEL を TDI 設定の
10 根拠とするのは無理があるように思います。