

フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)食品健康影響評価(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、主として MEHP の形で吸収される。200 mg/kg 体重までの投与では、吸収率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。なお、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 からは酸化作用を受け、多数の酸化的代謝物が生成されるがし、げっ歯類では PPAR α の活性化に関連してよりこの反応を触媒する CYP4A 等の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 α を介した酵素誘導も弱い。代謝過程の各段階を合わせた総合的な代謝能について、体内動態に関する血液及び尿のデータについて、を用いてげっ歯類とヒトを比較したところ、生成される代謝物する各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つた。~~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 ω 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~~あり、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。また、ヒトでも MEHP の酸化的代謝が行われていることから、 ω 酸化能を持つ酵素を有していると考えられた。さらに、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た。一方、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 α 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

1 | 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。

3 | (2) 毒性

4 | DEHP のヒトの健康に及ぼす影響を検討するために、各種動物試験結果成績やヒトにお
5 | 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 の主な毒性は、
6 | 発がん性と生殖・発生毒性であった。

7 | ~~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
8 | 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
9 | 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
10 | 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
11 | 基づくことが適切と考えられた。~~

12 | ~~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
13 | 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
14 | 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
15 | るが、古典的な遺伝毒性物質ではないと判断した。~~

17 | ①発がん性

18 | 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
19 | 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
20 | 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
21 | (David et al.1999、David et al. 2000a)。

22 | 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
23 | 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
24 | もの、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
25 | 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。

26 | ~~げっ歯類における肝発がんの主なメカニズムは PPARα を介した経路によるものである
27 | と考えられているが、PPARα に関してはげっ歯類とヒトでの種差が大きい。しかし、最近、
28 | Ppara 欠損マウスでも DEHP 投与によって肝腫瘍が生じることやげっ歯類における発がん
29 | 作用には PPARα 以外にも CAR 等の核内受容体の関与することが報告されており、複数の
30 | 作用経路が提唱されている。~~

31 | ~~なお、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
32 | 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
33 | そらく発がん性がある) に分類している。~~

35 | ②生殖・発生毒性

36 | 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
37 | の母動物を介した DEHP の暴露によって、雄児の生殖系に対する影響が比較的用量から
38 | 認められている。

1 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
2 いるが、いずれも仮説の段階である。発生毒性に関しても、PPARα の関与が示唆される知
3 見があるものの、現段階で確立された作用機序はない。

4 DEHP の暴露量が明確な実験動物について、に対する生殖・発生毒性の用量反応関係を検
5 討したところ、複数の試験において、おおよそ 10 mg/kg 体重/日で雄生殖器系への影響がみ
6 られていた。このうち、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
7 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
8 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、LOAEL
9 は 10 mg/kg 体重/日であった。

10 ヒトにおいては、げっ歯類による実験でも影響が確認されているエンドポイントで、比較
11 的一貫した結果が得られている疫学調査が報告されている。米国や日本の一般集団における
12 妊婦の尿中 DEHP 代謝物濃度上昇と出生男児の AGD の短縮との間や、また、成人男性の
13 尿中 DEHP 代謝物濃度と血中性ホルモンの変化との間に関連がみられたとの報告がある。

14 (3) TDI の設定

15 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
16 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
17 とから、TDI を設定することが可能であると考えられた。

18 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
19 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
20 ける肝発がんの主なメカニズムはPPARαを介した経路によるものであると考えられている
21 が、PPARα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
22 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
23 ズムについては一方、最近、PPARα の経路以外にも CAR 複数の関与する作用経路を含めて
24 が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
25 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
26 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
27 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
28 みられて認められていない。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
29 ータから導出される発がん性を指標とした NOAEL をヒトに適用して TDI 設定に用いる
30 ことは難しい。

31
32
33 一方、生殖・発生への影響はヒトでも示唆されていることから、本専門調査会は TDI 設
34 定の根拠として生殖・発生への影響を用いることが現時点では適切であると判断した。

35
36 * * * 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 * * *