

## VI. 食品健康影響評価（たたき台、一部審議）

DBP 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汎用される化学物質である。また、DBP は塗料や接着剤にも使用され、可塑剤として使用されたプラスチック製品からの揮散によるものを含め、空気、水、ハウスダスト、食品といった環境媒体に見出される。

### 1. 体内動態

経口投与された DBP は速やかに吸収され、代謝、排泄される。げっ歯類及びヒトの試験では、経口投与後 24～48 時間以内に、投与量の 63～90%以上が代謝物となって尿に排泄された。摂取された DBP の加水分解反応は非常に速やかに進行し、最初の代謝物である MBP が生成する。MBP は 10%を超えない範囲で  $\omega$ 、 $\omega$ -1-酸化を受け、尿に排泄が認められるが、摂取した DBP は大部分が MBP 又は MBP のグルクロン酸抱合体として排泄される。また、DBP 及びその代謝物の組織における有意な蓄積は経口投与したげっ歯類ではみられないことから、組織蓄積性は非常に低いと考えられた。DBP の代謝に係る加水分解酵素（エステラーゼ、リパーゼ等）やグルクロン酸抱合酵素には様々な分子種があり、多くの遺伝子多型が知られているが、代謝、排泄が比較的速いといった点において、大きな種差はないと推察された。また、多くの遺伝子多型が知られていることから、ヒトの個体差が比較的大きいことが推察される。

DBP 及び MBP の胎盤通過性が明らかにされている。妊娠ラットに  $^{14}\text{C}$ -DBP を経口投与した試験では、胚組織の放射活性は母体血漿の 1/3 以下、投与放射活性の 0.12～0.15%未満であった。母体及び胚の放射活性の大部分は MBP によるものであり、MBP のグルクロン酸抱合体も認められた。また、ヒトの母乳中から DBP 及び MBP が検出されている（グルクロン酸抱合体かどうかは不明）。

### 2. 毒性及び TDI の設定

DBP の摂取がヒトに及ぼす健康影響を検討するため、各種動物試験及び疫学知見を精査した。

実験動物において DBP の経口暴露における急性毒性は低く、亜急性毒性試験では比較的高用量（500 mg/kg 体重/日以上）で肝臓及び腎臓毒性が認められた。慢性毒性及び発がん性試験では、げっ歯類を用いた 1 年間までの試験において、マウスに自然発症がまれな卵管癌の発生が認められたが、統計学的に有意な増加ではなく、他に特記すべき慢性影響や明らかな発がん性は認められなかった。しかし、発がん性の評価に通常求められる 2 年間試験の報告はみあたらず、適切に実施された DBP の慢性毒性試験及び発がん性試験は入手できなかった。なお、DBP のヒトへの発がん性について IARC は未評価であり、EPA (1993) では、分類できない（クラス D）としてい

1 る。また細胞形質転換試験は陰性であり、現在のところ DBP にヒトでの発がんは報  
2 告されていない。

3 DBP の投与により雌雄の実験動物に生殖及び発生への影響が示されている。そのう  
4 ち、特に比較的低い用量(500 mg/kg 体重/日以下)でも影響が認められたのは、妊  
5 娠期及び授乳期哺育期間の母動物に投与したDBPにより、母動物母体を介して  
6 DBP 暴露した雄児の生殖系器官への影響であったに比較的低い用量から影響が認め  
7 られた。これらの影響は DEHP と類似していた。このような DBP の抗アンドロゲン  
8 様作用は、エストロゲン受容体やアンドロゲン受容体を直接介した作用ではないとす  
9 る見方もあるが、現時点では作用機序は未解明の部分が残っている。しかしながら、  
10 DBP の作用機序にテストステロン生合成経路への関与が疑われている知見を踏まえ  
11 ると、動物試験における生殖・発生への影響をヒトに外挿することは可能と判断した。

12 遺伝毒性に関しては、*in vitro* で陽性を示す報告はあるが、DNA との反応に基づく  
13 変異を誘発することを示唆するものではなく、*in vivo* の試験結果も考慮すると、生体  
14 にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。したがって、TDI を設定  
15 することが可能である。

16 近年、尿中の MBP 濃度を DBP の暴露指標とした、生殖・発達等のさまざまな影  
17 響指標との関連に関する疫学調査が報告されているが、どの影響指標についても全  
18 体的に一貫した傾向の結果が得られておらずいない。そのため、現時点では、ヒトの  
19 知見を定量的なリスク評価の検討に用いることは困難である。したがって、本評価に  
20 においては、動物試験の結果に基づくことが適切であると判断した。

21  
22 実験動物に対する生殖・発生毒性の用量反応関係を検討したところ、最も低い  
23 LOAEL が得られた試験はラットの妊娠 15 日から出産後 21 日までの混餌投与試験  
24 (Lee et al. 2004) であり、本試験の LOAEL を 2.0 mg/kg 体重/日 (案) と判断した。  
25 本 LOAEL の設定根拠所見は、出生児の雄に認められた精母細胞の形成低下及び雌雄  
26 の乳腺の組織変化であった。実験動物に対する〇〇〇〇毒性の用量反応関係を検討し  
27 たところ、最も低い L/NOAEL が得られた試験は〇〇に〇日間の〇〇試験であった(出  
28 典)。

29  
30 本試験の LOAEL は、他の試験で得られた NOAEL 又は LOAEL より 30 倍程度低  
31 い値である。しかしながら本試験では、下垂体重量が雄で増加し、雌で減少するとい  
32 う雌雄で相反する変化を示したこと、また、雄では、下垂体重量の増加に伴い、精巢  
33 への影響が回復したことなどから、DBP による視床下部-下垂体-精巣軸の内分泌への  
34 影響が考えられた。したがって LOAEL の根拠とした所見は、DBP の影響によるもの  
35 として生物学的に矛盾なく説明できることから、本試験の LOAEL は TDI の設定根拠  
36 として適切と判断した。

1  
2 以上より、ラット〇〇(動物)にみられた生殖・発生〇〇毒性に基づき、TDI を設  
3 定することが適切と考えた。

4 に基づくL/NOAELは  
5 このLOAEL 2.0 mg/kg 体重/日(案)を不確実係数 200(案)(種差 10、個体差 10、  
6 LOAEL から NOAEL への外挿 2(案))で除し、DBP の TDI を 0.01 mg/kg 体重/日  
7 (案)と設定した。〇〇 mg/kg 体重/日であった。このL/NOAEL を不確実係数〇〇  
8 〇(種差 10、個体差 10、追加の〇〇)で除し、DBP の TDI を〇〇〇と設定した。

9  
10 (事務局案)

TDI 0.01〇〇〇 mg/kg 体重/日  
(TDI 設定根拠) 生殖・発生〇〇〇〇毒性試験  
(動物種) ラット〇〇〇  
(期間) 妊娠 15 日から出産後 21 日〇〇〇  
(投与方法) 混餌投与〇〇〇  
(最小無毒性量) 2.0〇〇〇 mg/kg 体重/日  
(不確実係数) 200〇〇〇

11 (参考) EFSA (2005)

LOAEL 2 mg/kg 体重/日

不確実係数 200

TDI 0.01 mg/kg 体重/日

\*EFSA は、ラットの発生毒性試験 (Lee et al. 2004) において最低用量で認められた影響 (雄児動物の精巣精母細胞発達の減少及び雌雄の児動物の乳腺の変化) は可逆性であること及び、他のより長期の生殖毒性試験における N/LOAEL が 30 倍程度しか差がないことから、不確実係数として 200 を適用すれば十分であると判断。

12  
13 近年、低用量の DBP を雄マウスの乳児期に強制経口投与した試験において、雄性  
14 生殖系に影響が生じる可能性を示唆する結果が報告された (Moody et al. 2013)。  
15 本試験は、使用した動物数が比較的少ないこと、また、体重データが記載されていない  
16 ため実験動物の成長や全身状態への影響が把握できないことから、TDI の設定根拠と  
17 して用いることは適切ではないと判断した。しかしながら、本試験の結果は乳幼児が  
18 DBP 曝露に対して感受性が高い可能性を示すものであり、ヒト乳幼児は環境から  
19 DBP に直接暴露される可能性もあることから、暴露実態の把握を含め、疫学や作用機  
20 序の解明等の調査研究に注視する必要があると考えられる。

21 事務局： TDI の設定に用いる LOAEL をどのように考えるか。  
不確実係数をどのように考えるか。