

1 VI. 食品健康影響評価

2 DINP 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
3 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。

4 1. 体内動態

5 経口投与された DINP は吸収される前に消化管で MINP へ代謝され、速やかに
6 に吸収される。又は未変化体のまま消化管で速やかに吸収され、吸収された後、
7 肝臓で速やかに MINP に代謝される。生体内での MINP の半減期は短く、多く
8 は速やかに carboxy-MINP、OH-MINP 及び oxo-MINP などの MINP 酸化物に
9 代謝される。carboxy-MINP はさらに主に肝臓でフタル酸に代謝される。

10 組織分布について、ラットへの経口投与では、肝臓に最も多く分布した。消化
11 管、血液、腎臓、精巣、脂肪にも分布したものの、全体に蓄積性は極めて低かつ
12 た。

13 14 DINP の排泄経路は、ラットでは尿及び胆汁であった。経口投与された DINP
15 は主に MINP 酸化物として速やかに尿及び糞に排泄された。

16 ヒトでは、尿中に排泄された代謝物の割合は、MINP 酸化物(carboxy-MINP、
17 OH-MINP 及び oxo-MINP) が MINP より高かった。carboxy-MINP は遊離体
18 が多く、oxo-MINP はグルクロン酸抱合体が多く、OH-MINP は遊離体と抱合体
19 の割合が同程度であった。

20 2. 毒性

21 22 DINP を投与した各種毒性試験の結果から、DINP の急性毒性は弱く、慢性毒
23 性/発がん性試験における主な標的臓器は肝臓（絶対及び相対重量の増加、海綿
24 状変性、限局性壊死等）及び腎臓（絶対及び相対重量の増加等）であった。母動
25 物への DINP 投与による児動物の発生への影響は、主に体重低値、出生率及び
26 生存率の低下、骨格及び内臓の変異並びに生殖器への影響（精細管組織変化等）
27 であった。

28 慢性毒性/発がん性試験において、Fischer 344 ラットの雌雄に MNCL 及び雄
29 ラットに腎臓腫瘍が認められたが、MNCL は Fischer 344 ラットに系統特異的
30 な影響であること、及び腎臓腫瘍の発生率に有意差はなく、 $\alpha 2u$ グロブリン蓄積
31 による腎臓腫瘍は雄ラットに特異的な影響であることが報告されていることか
32 ら、本専門調査会としては、これらの腫瘍性病変はヒトのリスク評価には重要で
33 はないと判断した。

34 遺伝毒性試験の結果から、DINP は生体にとって問題となる遺伝毒性はない
35 ものと判断した。したがって、TDI を設定することが可能であると判断した。

36 疫学研究について、尿、血清又は母乳中 DINP 代謝物（MINP 及び MINP 酸

1 化物) 濃度を DINP ばく露の指標として生殖系への影響など様々な影響との関
2 連を調べた報告を検討したが、各エンドポイントについて、関連が認められたも
3 のや認められなかったものがあり、傾向が一貫しておらず、かつ、石原専門委員
4 削除現時点で入手できた文献からは、それぞれの影響について文献石原専門委
5 員削除数は限られているため、疫学研究の結果をもとにヒトにおけるばく露量
6 と健康影響との関係を推定することはできないと考えた。

7 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
8 であると判断した。

9 10 3. TDI の設定

11 DINP-1 (CAS 68515-48-0)、-2 及び-3 (CAS 28553-12-0) 及び-3 (CAS 28553-
12 12-0) 六鹿専門委員修正は動物体内において毒性学的に大きな差異がなく、3 種
13 を区別せずに TDI を設定することとした。

14 Ⅲ. 安全性に係る知見の概要の表Ⅲ-17に示された3つの試験結果のうち、最
15 も低い LOAEL が得られた試験は、Waterman ら (2000) が実施した SD ラット
16 を用いた二世世代繁殖毒性試験であった。当該試験では見動物において最低用
17 量である 143~285 mg/kg 体重/日投与群で体重低値が認められた。④しかし、
18 143~285 mg/kg 体重/日投与群では母動物の腎臓絶対重量の増加及び肝細胞変
19 化並びに一腹当たりの産児数の増加 小野専門委員削除が認められており、これ
20 らにより F1 見動物の体重低値が認められたと考え、TDI の設定に用いることは
21 適当ではないと判断した。したがって、DINP の主な標的臓器である肝臓及び腎
22 臓における影響から TDI を設定することが妥当であると判断した。 事務局削除

23
24 亜急性毒性試験、慢性毒性/発がん性試験及び生殖発生毒性試験を評価した結
25 果、肝臓及び腎臓における影響が認められた試験のうち、事務局修正最も低い
26 NOAEL が得られた試験は Lington ら (1997) が実施した Fischer 344 ラット
27 を用いた慢性毒性/発がん性試験であった。主な標的臓器は肝臓及び腎臓であっ
28 た。 事務局追記当該試験の LOAEL は雄 152 mg/kg 体重/日、雌 184mg/kg 体
29 重/日、NOAEL は雄 15 mg/kg 体重/日、雌 18 mg/kg 体重/日であった。

30 以上より、本専門調査会としては、⑥表Ⅲ-17に示した3つの実験動物を用い
31 た毒性試験を評価した結果として、 小野専門委員のコメントをふまえ事務局削
32 除 Lington らの試験 (1997) で得られた NOAEL 15 mg/kg 体重/日を不確実係
33 数 100 (種差 10、個体差 10) で除し、DINP の TDI を 0.15 mg/kg 体重/日と設
34 定した。

【小野専門委員コメント】

1. (㉔について、) 議論に無理があるように思います。児動物の体重低値は、他の試験でも認められています。
2. (㉕について、) この記載では、この3つ以外は評価していないように読まれないでしょうか？

→【事務局より】

1. 生殖・発生毒性試験に関する記載を「Ⅲ. 安全性に係る知見の概要」の「2. 実験動物等における影響 (6) 実験動物等における影響のまとめ」に移しました。
2. 御指摘を踏まえ、㉕の記載を削除いたしました。

TDI	0.15 mg/kg 体重/日
(TDI 設定根拠試験)	慢性毒性/発がん性試験
(動物種)	ラット
(投与期間)	2年間
(投与方法)	混餌投与
(NOAEL 設定根拠所見)	血清 AST、ALT、ALP の上昇 (雄) 腎臓絶対及び事務局追記相対重量の増加 (雌雄) 肝臓絶対及び事務局追記相対重量の増加 (雌雄) 肝臓の海綿状変性 (雄)
(NOAEL)	15 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100 (種差 10、個体差 10)

1
2
3