

1 VI. 食品健康影響評価

2 DNOP 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
3 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。DNOP は、
4 日本において、食品、空気及び水の多くの検体で検出されなかった。

6 1. 体内動態

7 ②経口投与された DNOP は消化管において DNOP 又はその代謝物として那
8 須専門委員コメントを踏まえ事務局修正速やかに吸収される。

9 組織分布について、ラットに経口投与された DNOP は肝臓、精巣及び脂肪組
10 織に僅かに分布した。他の臓器への分布に関する知見はなかった。

11 DNOP は、ラットの小腸及び肝臓において MNOP に加水分解された後、 ω -
12 1 酸化又は ω 酸化によりそれぞれ 7-MHOP 又は 8-MHOP に代謝され、7-MHOP
13 は MOOP に酸化を受け、また、8-MHOP は MCPP などに代謝され、一部はフ
14 タル酸まで代謝される。

15 ラットに経口投与された DNOP は、全てが代謝物として尿から排泄されたが
16 石原専門委員削除、糞中など他の排泄経路に関する知見はなかった。⑥DNOP
17 代謝物事務局追記は、速やかな消失に続き緩やかに消失する二相性を示して排
18 泄され、蓄積性はないと考えられる。

19 ヒトにおいて、DNOP の代謝経路に関する知見は見当たらなかったが、DINP
20 や DIDP など他のフタル酸エステルの代謝においてラットとヒトで同様の代謝
21 経路が推定されていること、及び DNOP のラットにおける尿中主要代謝物
22 MCPP がヒトにおいても検出されていることから、DNOP についてもラット
23 代謝経路と同様の代謝経路をとるものである石原専門委員修正と考えられる。
24 排泄については、尿中の石原専門委員削除MCPP の検出率は MNOP より高く、
25 MCPP はグルクロン酸抱合体又は遊離体として尿中から排泄 ②された。

【那須専門委員コメント】

(②について、) DNOP からの文章と矛盾します。なくてもいいのではない
でしょうか。DNOP が直接 DNOP の形で吸収されるような印象を受けるから
です。下で MNOP に分解されて吸収されることが書いてありますので、不要
と考えました。

→【事務局より】

経口投与された DNOP は消化管において DNOP 又は DNOP 代謝物として
吸収されることが分かるよう修正いたしました。

【石原専門委員コメント】

(㊦についての修正) 血中?DNOP は、速やかな消失と穏やかな消失の 2 相性の消失パターンを示し、

→【事務局より】

資料 2 の 11 ページから 12 ページの Silva ら (2005) の試験において、DNOP 代謝物の尿中濃度と記載されております。

1

【石原専門委員コメント】

(㊦について、) 文章が過去形と現在形が使用されている。統一が必要ではないでしょうか。

→【事務局より】

試験データは過去形で記載いたしました。

2

3

2. 毒性

4

得られた各種動物試験の結果から、DNOP の急性毒性は弱く、亜急性毒性試験及び慢性毒性/発がん性試験における主な標的臓器は肝臓であった。次世代の発生及び発達生殖・発生曾根専門委員コメントを踏まえ事務局修正への主な影響として、発生毒性試験において、第 14 肋骨の発生頻度の増加が認められた。繁殖能への影響は認められなかった。発がん性試験の結果から、ヒトにおける発がん性の㊦懸念はないと判断した。

10

【松永専門委員コメント】

(㊦について、) 資料 2 にもコメントしましたが、ラットを用いた試験で肝がんが有意に促進されたとの報告もありますことから、断定的な表現でなく「懸念はおそらくないと判断した」は如何でしょうか。

11

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

14 疫学研究はについて石原専門委員修正、DNOP の尿中主要代謝物である MCPP を DNOP ばく露指標とした報告が多かったが、MCPP は DBP など DNOP 以外のフタル酸エステルの代謝物でもあることなどから、現時点で疫学研究の結果を基に、DNOP ばく露量と健康影響との関係について明らかにすることはできなかった。

19 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であると判断した。

21

【能美専門委員コメント】

「発がん性試験の結果から、ヒトにおける発がん性の懸念はないと判断した。」は上の段落に付けて、改行後「遺伝毒性試験の結果から、DNOPは生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと判断した。したがって、TDIを設定することが可能であると判断した。」とするのが良いと思います。

TDIの設定の可否は、(生体に対する)遺伝毒性の有無に依存するからです。

→【事務局より】

修正いたしました。

3. TDI の設定

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果、最も低いNOAELが得られた試験はPoonら(1997)が実施したラットを用いた13週間亜急性毒性試験であった。雄350.1 mg/kg 体重/日、雌402.9 mg/kg 体重/日投与群において、肝臓の細胞質容積の増加を伴った静脈周辺性細胞質空胞化が認められたことから、当該試験のNOAELは雄36.8 mg/kg 体重/日、雌40.8 mg/kg 体重/日であった。

最も低いLOAELが得られた試験はWoodら(2014)が実施したマウスを用いた2年間慢性毒性／発がん性試験であった。最低用量(113 mg/kg 体重/日)から肝細胞における小胞体及びペルオキシソーム増殖を示唆する顆粒状好酸性細胞質を伴った小野専門委員削除細胞質変化及び肝細胞肥大が認められたことから、当該試験のLOAELは113 mg/kg 体重/日、NOAELは設定できなかった。

本専門調査会としては、より長期の試験であるマウスを用いた2年間慢性毒性／発がん性試験(Woodら2014)において、NOAELは得られていないが、事務局追記最も低いLOAELが得られていることから、当該試験の結果に基づきTDIを設定することとした。

113 mg/kg 体重/日投与群で認められた肝細胞肥大及び肝細胞細胞質変化については、肝臓の重量変化を伴わないこと、80～104週で認められた肝細胞肥大の発生数頻度小野専門委員修正及び重篤度は投与量依存的に増加していないこと及び肝細胞細胞質変化は60週以降対照群においても認められ80～104週では有意差は示されていない小野専門委員修正ことから、軽度な変化であると考え、LOAELからNOAELへの外挿については、3で除すこと十分が適当小野専門委員修正であると判断した。

◎また、LOAELからNOAELへの外挿について3で除し、TDIを0.37 mg/kg 体重/日とした場合、発生毒性試験(Saillenfaitら2011)においてもはる最低用

1 量 (250 mg/kg 体重/日) から認められた第 14 肋骨を持つ胎児数の増加が認
2 められ NOAEL が得られていないが、については、第 14 肋骨はラットに自然発
3 生で一般的にみられる所見であり、LOAEL (250 mg/kg 体重/日) における発生
4 頻度の増加は、小野専門委員修正腹数当たりでの解析では対照群と比較し有意
5 差がないことを踏まえ、軽度な影響であると考え、当該試験の LOAEL (250
6 mg/kg 体重/日) から NOAEL への外挿についても 3 で除し、TDI を 0.83 mg/kg
7 体重/日とした場合よりも低い値となると TDI (0.37 mg/kg 体重/日) との間に
8 十分なマージンがあると判断した田中専門委員修正。

9 以上から、Wood らの試験 (2014) で得られた LOAEL 113 mg/kg 体重/日を
10 不確実係数 300 (種差 10、個体差 10、LOAEL から NOAEL への外挿 3) で除
11 し、DNOP の TDI を 0.37 mg/kg 体重/日と設定した。

TDI	0.37 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)	マウス
(投与期間)	2 年間
(投与方法)	混餌投与
(LOAEL 設定根拠所見)	肝細胞における小胞体及びペルオキシソーム増殖を示唆する顆粒状好酸性細胞質を伴った小野専門委員削除細胞質変化及び肝細胞肥大
(LOAEL)	113 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	300 (種差 10、個体差 10、LOAEL から NOAEL への外挿 3)

12

【中江専門委員コメント】

(◎について、) 必要ですか？

【田中専門委員コメント】

TDI 設定根拠試験において LOAEL しか得られない試験が複数ある場合、最も低い値を示した試験から TDI を算出するのが通常なのでしょうか？ LOAEL から NOAEL への外挿には適当な不確実係数で除しますが、その係数次第で根拠試験として選択されなかった試験の TDI が低くなることも考えられます。今回では、発生毒性試験での不確実係数を 1000 (種差 10、個体差 10、LOAEL から NOAEL への外挿 10) にすると TDI は 0.25 mg/kg 体重/日とより低くなります。LOAEL から NOAEL への外挿は根拠試験すべてでしておいて、一番低い値を採用すべきではないでしょうか？

→ 【事務局より】

御議論をお願いいたします。

1

【中江専門委員コメント】

Wood らの報告の LOAEL の根拠病変を「軽度な変化である」と評価し、それを理由に NOAEL 推定のために 3 で除することを正当化していますが、評価書の毒性のまとめでは、そのような評価が記載されていません。私には記憶がありませんが、いったい、いつだれが「軽度な変化である」と評価したのでしょうか？ 私としては、そのことの是非をまず調査会で議論し、その結論に基づいて NOAEL 推定について議論すべきだと考えます。

→ **【事務局より】**

御議論をお願いいたします。

2