

**フタル酸ビス（2-エチルヘキシル）（DEHP）に係る食品健康影響評価に関する
審議結果(案)についての御意見・情報の募集について**

1. 実施期間 平成 24 年 11 月 20 日～平成 24 年 12 月 19 日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 1 通
4. コメントの概要及びそれに対する器具・容器包装専門調査会の回答

御意見・情報の概要※	専門調査会の回答
<p>先ず、はじめに、パブリックコメントの機会を与えて頂き、感謝致します。</p> <p>私たち可塑剤工業会は、日本の可型剤の製造販売を生業とする企業からなる業界団体です。1957年の設立以来今日まで、DEHP(DOP)の安全性確認に対し多くの労力を傾注して来ました。</p> <p>さて、今般、容器・器具包装専門調査会による DEHP の規格基準に係る食品健康影響評価に関する審議結果(案)について、以下の通り意見及び情報を述べさせていただきます。</p> <p>TDI の設定について</p> <p>1. 根拠文献について</p> <p>TDI の設定には Christiansen et al., Reproductive Toxicology 30(2010)313-321 を根拠にされていますが、この文献では以下の問題点が指摘されます。</p> <p>(1) 試験 1 の同腹児数が少ない(6 から 8)。 (2) 試験 2 と試験 1 の結果が一致していない。</p>	<p>御意見・情報の御提供、ありがとうございます。</p> <p>食品安全委員会器具・容器包装専門調査会では、国際機関等（IARC、WHO、JECFA、ATSDR、NTP-CERHR、EU、EFSA）の評価書等を参考に、現時点において到達されている水準の科学的知見に基づき、客観的かつ中立公正に DEHP がヒトの健康に与える影響についてリスク評価を行いました。</p>

また、結果の一致しない 2 試験を合算して統計処理を実施している。

(TDI 設定の根拠となった AGD 値は、試験 2 では 30mg/kg まで有意差なし)

(3) エンドポイントの 1 つである乳頭遺残の反応が用量依存的でない。

(TDI の根拠としている乳頭遺残は [10mg/kg が最大反応] となっている)

(4) 考察(Discussion)の p319 最終パラグラフから p320 の最初のパラグラフに [これら 2 回の試験結果の不一致は、それぞれの試験に用いた群あたりの同腹児数が少ないことや、調べたパラメーターの生物学的ばらつきが原因かもしれない] とあるように、特に低用量域で見られた統計学的有意差を評価するに際して、群あたりの動物数が十分でないことを著者自身が言及しています。

更に p320 の第 3 パラグラフに [3mg/kg 以下の用量で DEHP が抗アンドロゲン作用を誘発するかどうかを明白に評価するには、更なる試験が必要であろう] と記されています。

同 p320 の第 4 パラグラフに [DEHP の 2 相性の用量・反応パターンを排除することができなとしても、異常な用量・反応曲線は、この期間中の特別なメカニズムもしくは毒性動態に起因するかもしれないし、あるいはこれらの群の動物の生物学的ばらつきもしくは偶発的な反応の差異に原因があるかもしれない] と述べています。

低濃度試験における用量・反応パターンの科学的意義については昨今、世界的に多くの議論がされていますことは周知のとおりです(以下 Web 参照)。

http://ihcp.jrc.ec.europa.eu/our_activities/fo

生殖・発生毒性に係る各種の動物試験成績(ラット、マウス、サル及びブタ)の知見を精査したところ、Christiansen ら (2010) を含めたげっ歯類における複数の試験において、特に妊娠期及び授乳期の母動物を介した DEHP の暴露による雄児の生殖系への影響が、おおよそ 10 mg/kg 体重/日でみられていました。

このような影響がみられた複数の試験のうち、特に Christiansen ら (2010) の試験については、エンドポイントの妥当性や御指摘いただいた二つの試験のデータを合わせた解析を行っている点も含めて用量反応関係を検討した結果、NOAEL 設定が可能であると判断し、評価書案 54 頁に記載したように、肛門生殖突起間距離 (AGD) 短縮及び生殖器官の重量減少について 10 mg/kg 体重/日以上 of 投与群の雄出生児において有意な変化が見いだされたことから、これに基づき NOAEL を 3 mg/kg 体重/日としました。

本試験が、NOAEL の設定が可能と判断された試験のうち最も低い NOAEL が得られた試験であったことから、本試験に基づき TDI を設定しました。

なお、御指摘いただいた乳頭遺残の増加については、上述のとおり NOAEL の根拠としていませんので、評価書案の表 IV-1 の記載を明確にするほか、「IV 食品健康影響評価」から削除いたします。

d-cons-prod/endocrine_disrupters/presentations-workshop-low-dose-effects-endocrine-active-chemicals

2. DEHP の毒性について(特にげっ歯類と霊長類<ヒトも含め>の種差に関する情報)

(1) 生殖毒性:

これまでに公表されたラット/マウス/マーモセット/カニクイザルを用いた毒性試験で、げっ歯類と霊長類では他の化学物質には見られないような顕著な種差のあることが示されており¹⁾⁷⁾、(この中には今回の審議結果(案)の中でもいくつか言及されています;太字以外)げっ歯類で得られたデータを人に適用できる、とは必ずしも言えません。

1) C. Rhodes, T. C. Orton, I. S. Pratt, P. L. Batten, H. Bratt, S. J. Jackson and C. Elcombe. (1986)

Comparative pharmacokinetics and subacute Toxicity of di(2-ethylhexyl)phthalate(DEHP) in rats and marmosets:extrapolation of effects in rodents to man. *Environmental Health Perspectives*, **65**, 299-308.

2) Kurata Y, Kidachi F, Yokoyama M, Toyota N, Tsuchitani M, Katoh M. (1998)

Subchronic toxicity of Di(2-ethylhexyl)phthalate in common marmosets:lack of hepatic peroxisome proliferation, testicular atrophy, or pancreatic acinar cell hyperplasia. *Toxicol. Sci.*, **42**, 49-56.

3) R. M. Sharpe, M. Walker, N. Atanassova, K. Morris, C. McKinnel, P. T. K. Saunders and H. M. Fraser *Biology of Reproduction* **62**, 1685-1693(2000)
Effect of Neonatal Ganadotropin-Releasing

上述のようにげっ歯類では、妊娠期及び授乳期の母動物を介した DEHP の暴露により、雄児動物に AGD の短縮が確認されています。また、DEHP に関する疫学調査報告においても、妊婦の尿中 DEHP 代謝物濃度と出生児の AGD 短縮との間に相関があることが報告されています。

これらの報告はヒトにおける DEHP による生殖・発生への影響を示唆するものですが、現在得られている疫学の報告は少なく、ヒトの知見を用量反応関係の検討に用いることは現時点では困難であること、また、生殖毒性及び発生毒性に関しては现阶段では確立された作用機序はないことから、げっ歯類から得られたデータを基に生殖・発生毒性を指標として、ヒトへの毒性を推定することが現時点では適切と判断しました。

また、げっ歯類で得られたデータを適用してヒトへの毒性を推定するに当たり、上述の知見も踏まえ、ヒトとの感受性の違いを不確実係数に追加するかどうか審議を行いました。その結果、不確実係数は、動物試験のデータを用いる場合に通常用いられる 100 が妥当であるとして TDI を設定いたしました。

なお、上述の疫学調査報告はまだ数報にとどまっているため、今後の疫学研究の進展を注視していく必要がある点を、評価書案では指摘しています。

Horomone Antagonist Administration on Sertoli Cell Number and Testicular Development in the Marmoset: Comparison with the Rat.

4) Pugh G Jr, Isenberg JS, Kamendulis LM, Ackley DC, Clare LJ, Brown R, Lington AW, Smith JH, Klaunig JE(2000)

Effects of di-isononyl phthalate, di-2-ethylhexyl phthalate, and clofibrate in cynomolgus monkeys. Toxicolol. Sci. 56, 181-188.

5) Y Itho, H Yokota, R Wang, o Yamanoshita, G Ichihara. H Wang, Y Kurata, K Takagi, T Nakajima :Arch Toxicol(2005)79:147-154

Toxicokinetics And Metabolism: Species differences in the metabolism of di(2-ethylhexyl)phthalate(DEHP) in several organs of mice, rats, and marmosets.

6) Y Tomonari; Y Kurata; T Kawasuso; R David; G Gans; M Tsuchitani; M Katoh. (2006)

Effect of Di(2-ethylhexyl)phthalate(DEHP)on Genital Organs from Juvenile Common Marmosets: I. Morphological and Biochemical Investigation in 65-Week Toxicity Study: Journal of Toxicology and Environmental Health vol 17, 1651-1672.

7) 厚生労働省行政情報 食品衛生調査会関係資料-薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会毒性・器具容器包装合同部会の審議結果概要 資料2 [フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)(DEHP)の毒性評価について] 食品保健部基準課

(2) 精巣毒性:

DEHP の精巣毒性に関するリスク評価には、ラットの毒性を基にした 3.7mg/kg 体重/日が

NOAELとして多く採用されています。しかしながら、最近の研究論文¹⁷⁻⁸⁾では精巣毒性には種差のあることが示されており。また、産業技術総合研究所の詳細リスク評価書(フタル酸エステル:DEHP)(2005)では、精巣毒性に係るリスク判定の-marginは30(種差間を3,個人差を10)が妥当であると結論づけています。更に、医療器具から高濃度のDEHPを被曝した集中治療室の乳児に対する追跡調査では性成熟に何ら影響が見られない、との報告もあります⁹⁾。

8) Michael A. Kamrin, Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B, Volume12, Issue2, February, 2009, page157-174 Phthalate Risks, Pthalate Regulation, and Public Health:A Review.

9) Khodayar Rais-Bahrami, Suzan Nunez, et al.

Follow-up Study of Adolescents Exposed to di-2Ethylhexyl Phthalate(DEHP) as Neonates on Extracorporeal Membrane Oxgenation (ECMO) Support
Environmental Health Perspectives Vol: 10. 1289/ehp. 6901 (available at <http://dx.doi.org/>) online 7 April 2004

(3) 最近の種差関連文献:

a) 薬物動態や代謝に関する種差について

薬物動態に関する種差について、今回の審議結果(案)では、投与量に対する吸収量の違いについてもデータを渉猟し議論されています。種差の要因として、「吸収量」もさることながら、我々は尿内代謝物のグルクロン酸抱合体の割合の観点からの検討も重要であると考えています。抱合体が毒性物質を解毒し、体外に速やかに排泄する優れた防衛効果を示すことは周知のとおりです。最近の報告で、ヒトバイオモニタ

体内動態の種差については、御指摘いただいた尿内代謝物のグルクロン酸抱合体の割合の観点からの検討も含め、本専門調査会においてヒトとげっ歯類における代謝の種差に関して検討いたしました。その結果、評価書案114頁にまとめたように、

・ 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

リングにより霊長類とげっ歯類に明確な差異が認められています^{10, 11)}。

b) マウスの胎児 Leydig 細胞でのホルモン合成
マウスにおけるフタレート¹⁰⁾の体内動態はラットのそれと同様であるが、マウスの場合、胎児の Leydig 細胞でのホルモン合成の阻害は観測されなかったとの報告¹²⁾は、DEHP の生体影響には薬物動態(代謝等)とは別の種固有の因子を考慮する必要があることを示唆しているものと考えられます。

c) 異種間移植法に関する生殖毒性

生殖毒性に関しては、フタレートに対するヒトの応答を *in vivo* 胎児精巣種間移植法で検討する報文が最近散見されるようになりました。

Leydig 細胞でのステロイド産生に明確な種差が存在し、ラットでは明らかな産生低下が認められたが、マウス、ヒトではさほどの低下は見られなかったと報じているものもあります^{13, 14)}。つまり、これらからマウスやヒトではラットほどの障害効果は発現しない可能性が示唆されます。ヒトへの影響をより直接的に検討することが可能であるこれらの異種間移植法の進展は今後期待されます。

10) Kurata, et al., The Journal of Toxicological Science Vol. 37, No. 1, 33-49, 2012.

Metabolism of di(2-ethylhexyl)phthalate(DEHP): comparative study in juveniland fetal marmosets and rats.

11) Kurata, et al., Ibid, Vol. 37, No. 2, 401-414, 2012.

Mtabolite profiling and identuficationin human urine after single orlal administration of DEHP.

12) K. Johnson, et al., Toxicological Sciences,

いることを示す証拠は得られなかった

- 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
- 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
- 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

ことなどを総括して、ヒトが通常暴露される可能性のあるレベルでは、個体差も考慮に入れたヒトの総合的な代謝能はげっ歯類と比べて大きな差はないと考えました。

129(2), 235-248, 2012
Of Mice and Men (and
Rats): Phthalate-Induced Fetal Testis
Endocrine Disruption Is Species-Dependent.
13) E. Heger, et al., Environmental Health
Perspectives, 120(8), 1137-1143, 2012.
Human Fetal Testis Xenografts Are
Resistant To Phthalate-Induced Endocrine
Disruption.
14) Mitchel RT, et al J. Clinical Endocrin &
Mtabo. 97(3):E341-E348(2012).
Phthalates Affect Steroidogenesis by the
Human Fetal Testis?: Exposure of Human
Fetal Testis Xenografts to Di-n-Butyl
Phthalate.

3. お願いしたいこと

TDI 値はリスク評価等で非常に重要な判断基準となることはご承知の通りです。

今回 TDI 値を新たに設定するにあたり、現在 EU 評価書等が採用している NOAEL 値 (5mg/kg 体重/日) に替えた NOAEL 値の根拠としている文献につきましては、著者自身が記していますように、低濃度暴露の用量・反応問題や、再現性等無視できない多くの問題点を内包しています。

以上述べましたように、NOAEL 値の選択に際しては、参照文献の科学的正確さ、精密さをより一層慎重に吟味されて、確固とした根拠のあるデータに基づいた TDI 値の採用をお願いしたい。

本評価においては、前述のとおり国際機関等の評価書等を参考に、現時点において到達されている水準の科学的知見に基づき調査審議を行いました。

EFSA が 2005 年に設定した TDI や、2008 年に EU が精巣毒性及び生殖毒性の安全マージンの算出に用いた NOAEL の根拠となった 3 世代生殖・発生毒性試験^{注)}を含めて検討を行った結果、複数の試験においておおよそ 10 mg/kg 体重/日で影響がみられていました。また、NOAEL の設定が可能と判断された試験で最も低い NOAEL が得られた試験は Christiansen ら (2010) によるものでした。

御指摘いただいたように、Christiansen ら (2010) については、著者ら自身がいくつかの問題点を指摘していることは承知していますが、前述の理由から、NOAEL 設定が可能であると判断しました。

また、生殖・発生への影響はヒトでも示唆されていることから、TDI 設定の根拠として生

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、最も低い NOAEL が得られた試験である Christiansen ら (2010) に基づき TDI を設定しました。

今後、厚生労働省より食品健康影響評価を要請されたフタル酸エステル6種類のうち、DEHP以外の5種類のフタル酸エステル（フタル酸ジブチル（DBP）、フタル酸ベンジルブチル、フタル酸ジイソノニル、フタル酸ジイソデシル及びフタル酸ジオクチル）の評価を実施することになりますが、情報を御提供いただいたヒト及びマウスとラット間との種差やDBPの生殖毒性の種差に関する知見も参考にさせていただきます。

注) この試験については、EFSA の意見書及びEU のリスク評価書では未定稿 (unaudited draft) (Wolfe and Layton 2003 又は Wolfe et al.2003) を参照していますが、本評価では最終報告書 (Wolfe and Layton 2004) を参照しました。より正確に理解いただくため、評価書案の「V. 国際機関等の評価」に脚注を追加いたします。

※頂いた御意見・情報をそのまま掲載しています。