

フタル酸ビス（2-エチルヘキシル）の一次評価値について（案）

- 1 フタル酸ビス（2-エチルヘキシル）（以下、DEHP という。）は、
- ① 「リスク評価に係る企画検討会」において、生殖毒性に着目してリスク評価対象に選定されたこと
 - ② IARCのモノグラフ 101(2012)において、発がん性評価の区分が「グループ3」から「グループ2B」に見直されたこと
- から、一次評価値の設定に当たっては、生殖毒性と発がん性の二つの観点から検討することとする。

- 2 生殖毒性については、別表1に掲げた主要な評価書における動物実験のNOAELの中から、最も新しい評価書である食品安全委員会の「器具・容器包装評価書」（2013）でTDIの設定に使用されているものを採用し、以下の算式により、評価値を 1.8 mg/m^3 とする。

$$3 \text{ mg/kg 体重/日} \times 60 \text{ kg} \div 10\text{m}^3 \times 1/10 = 1.8 \text{ mg/m}^3$$

体重：60 kg、8時間の呼吸量： 10m^3 、不確実係数 10（種差）

- 3 発がん性については、DEHP が非遺伝毒性発がん性物質であることから、閾値のある発がん性であると判断し、別表2に掲げた主要な評価書における動物実験のNOAELの中から、最も小さい値を採用し、以下の算式により、評価値を 2.4 mg/m^3 とする。

$$28.9 \text{ mg/kg 体重/日} \times 60 \text{ kg} \div 10\text{m}^3 \times 7/5 \times 1/100 = 2.4 \text{ mg/m}^3$$

体重：60 kg、8時間の呼吸量： 10m^3 、労働日数補正（週7日→5日）、不確実係数 100（種差 10、がんの重大性 10）

- 4 2の生殖毒性の評価値と、3の発がん性の評価値のうち、値の小さい 1.8 mg/m^3 を1次評価値とする。

(別表1) 主要な評価書におけるDEHPの生殖毒性の評価

	評価の概要	備考
<p>食品安全委員会 器具・容器包装評価書 (2013) (評価書1)</p>	<p>各試験のうち最も低いNOAELとして、3 mg/kg 体重/日から、TDIを設定 (左記評価書 116 ~ 117 ページ) → http://www.fsc.go.jp/fsciis/meetingMaterial/show/kai20130218sfc</p> <p><根拠> Christiansen et al.2010 のラット強制経口投与試験 (妊娠7日~分娩16日) の結果から判断 (左記評価書 54 ~ 55 ページ)</p> <p style="text-align: center;">(エンドポイント : 雄出生児のAGD (肛門生殖突起間距離) 短縮及び生殖器官 の重量減少)</p>	
<p>EUリスク評価報告書 (2008) (評価書2)</p>	<p>3つの試験からのNOAELを用いて、MOSを算出し、ばく露シナリオによるリスク評価を実施 3つの試験のうち、2つが生殖毒性に関するもので、NOAELは、4.8及び20 mg/kg 体重/日 (左記評価書 485、490 ページ) → http://echa.europa.eu/documents/10162/e614617d-58e7-42d9-b7fb-d7bab8f26feb</p> <p><根拠></p> <p>① Wolfe et al.2003 の混餌投与によるラット3世代繁殖試験の結果から、NOAELを4.8 mg/kg 体重/日と判断 (左記評価書 421 ~ 424 ページ) (エンドポイント: 小型精巣、精細管萎縮等)</p> <p>② Lamb et al.1987 のマウス混餌投与 (交配前7日から98日間) による連続交配試験の結果から、NOAELを20 mg/kg 体重/日と判断 (餌中濃度から投与量を計算) (左記評価書 452 ~ 453 ページ) (エンドポイント: 妊娠及び生存児の比率の低下)</p>	<p>左記②について、評価書1では、投与量の計算方法の違いにより、NOAELを14 mg/kg 体重/日としている。(評価書1、34 ~ 35 ページ)</p>

	評 価 の 概 要	備 考
NTPヒト生殖リスク評価センターモノグラフ (2006) (評価書3)	生殖毒性のNOAELを1～10 mg/kg 体重/日としている。(左記評価書Ⅱ-178 ページ) → http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/ohat/phthalates/dehp/DEHP-Monograph.pdf#search=ntpcerhr+monograph+di%282ethylhexyl%29phthalate < NOAEL 1 mg/kg 体重/日の根拠 > Akingbemi et al.2001 のラットの強制経口投与試験 (思春期前後) の報告 (左記評価書Ⅱ-138 ～ 139 ページ) { エンドポイント : ステロイド産生に及ぼす影響、血清LH (黄体ホルモン) 濃度及び血清テストステロン濃度の変化 }	左記の試験結果について、評価書1では、「ホルモン濃度の変動のみを指標としていることから、NOAELを設定することはできない。」としている。(評価書1、40～41 ページ) (参考) 左記試験の用量設定 : 1, 10, 100, 200 mg/kg 体重/日
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報告 (2002) (評価書4)	精巣毒性試験及び生殖発生毒性試験のNOAELを3.7～14mg/kg 体重/日としてTDIを設定 → http://www.mhlw.go.jp/shingi/2002/03/s0315-7.html < NOAEL 3.7 mg/kg 体重/日の根拠 > Poon et al.1997 のラットの13週間混餌投与試験の結果から判断 (エンドポイント: 精巣セルトリ細胞の空胞変性)	左記の試験結果について、評価書1では、「精巣セルトリ細胞空胞変性のみで生殖・発生毒性を評価することは困難であることから、TDI設定の根拠として用いることは適切でないと判断した。」としている。(評価書1、44 ページ)

(別表 2) 主要な評価書における発がん性の NOAEL

	<p>食品安全委員会 器具・容器包装評価書(2013)</p>	<p>EUリスク評価報告書(2008)</p>	<p>米国環境有害物質・特定疾病 対策庁 Toxicological Profile (2002)</p>
<p>David et al.1999、2000 Moore1997 マウスの 104 週間混餌投与試験 (雌雄)</p>	<p>98.5 mg/kg 体重/日 エンドポイント：雄の肝腫瘍の増加</p>	<p>98 mg/kg 体重/日 エンドポイント：雄の肝腫瘍の増加</p>	<p>LOAEL 雄 292 mg/kg 体重/日 (98.5 の一つ上の用量) 雌 354 mg/kg 体重/日 エンドポイント：肝腫瘍の増加</p>
<p>David et al.1999、2000 Moore1996 ラットの 104 週間混餌投与試験 (雌雄)</p>	<p>28.9 mg/kg 体重/日 エンドポイント：雄の肝腫瘍の増加</p>	<p>29 mg/kg 体重/日 エンドポイント：雄の肝腫瘍、単核球 性白血病の増加</p>	<p>LOAEL 雄 147 mg/kg 体重/日 (28.9 の一つ上の用量) 雌 939 mg/kg 体重/日 エンドポイント：肝腫瘍の増加</p>
<p>Voss et al.2005 ラットの混餌投与試験 (雄) 生涯試験 (最大 159 週間)</p>	<p>95 mg/kg 体重/日 エンドポイント：肝臓及び精巣腫瘍の 増加</p>		
<p>備 考</p>	<p>http://www.fsc.go.jp/fsciis/meeting/Material/show/kai20130218sfc 同評価書の「Ⅲ.安全性に係る知見の概要」に記載されている NOAEL (22 ~ 26 ページ) を本表に記載</p>	<p>http://echa.europa.eu/documents/10162/e614617d-58e7-42d9-b7fb-d7bab8f26feb 同評価書の「Summary and evaluation of carcinogenicity」に記載されている NOAEL (409 ページ) を本表に記載</p>	<p>http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp.asp?id=684&tid=65 LOAEL のみ記載されており、NOAEL は記載されていない。左記の 2 つの評価書に NOAEL が記載されている試験結果に対応する LOAEL (58 ページ) を本表に記載</p>