

## レビューアーの意見書と筆者らの対応

レビューアー：名古屋大学大学院 医学系研究科 教授 那須民江

1. DEHP の環境動態が詳細にまとめられている。しかし、DEHP の環境中における分解についての記述に乏しい。DEHP が環境中で分解される条件等について文献的考察が必要である。

【対応】環境動態推定に用いる数理モデルのパラメータとして、大気、土壌、水および底質の各環境媒体中における分解速度に関する情報を第 2 章 2.3 項に示しています。この項では、EU 評価書暫定版をベースに、既報の試験結果について検討し、数理モデルで用いるパラメータを決定しており、最低限必要な情報は記載していると考えています。

2. vi, 14 行目

ラットとヒトの精巢毒性の種差が 3 である根拠（10, 11 の質問に関連する）

【対応】根拠に関する文章を追加しました。

3. vi, 17 行目

リスクの判定方法、即ち表 5 の算出方法がわかりづらい

【対応】判定方法について、文書と図を追加し、よりわかりやすくしました。

4. III-51, 4-6

この部分の DEHP の動態がわかり難い。流入水中の 97% が活性汚泥処理により除去され、下水処理場に流入してくる DEHP 量の 28% は余剰汚泥として排出されるところであるが、DEHP は絶対量としてはどのくらいになるのか。また、DEHP 含有余剰汚泥は肥料、セメント原料、レンガにどのような割合で再利用されているか。

【対応】わかりやすくなるように文章の改訂をしました。この農地還元量の推計は、他節の排出量推計と異なり、DEHP 含有製品（またはその加工段階）から直接環境媒体へと排出される量を推計したものではなく、いくつかの媒体を経由して下水道に達した DEHP 総量に対する農地還元量の推計となっております。4.4 項で推計された下水道に流入してくる DEHP 量のうち、どのくらいの割合の DEHP が農地還元されるかという記述は、比較ができないために省きました。また、汚泥の処理形態が多岐に及んでいるため、実際の比率までは把握できませんでした。

5. 図 VII-1, DEHP の代謝経路

一般に MEHP は再度加水分解されることはないと言われています。この図は DEHP の主

な代謝物がフタル酸であるとの誤解を与えます。また、ヒトでのデータが 2004 年に報告されています (Koch *et al.*, *Arch Toxicol*)

【対応】文章を追加し、誤解を与えないようにしました。ご指摘された Koch らの 2004 年の *Arch. Toxicol.* の論文は、2003 年の Epub ahead of print として引用していましたが、2004 年のものに改訂しました。

#### 6. VII-5, 2-2 吸入経路

経口暴露の場合は MEHP の形で吸収されるといわれています。吸入暴露の場合は DEHP として吸収されるのでしょうか。この文章ですと、そのように理解されますが。

【対応】吸入暴露において、DEHP が肺胞からどのような化学構造で吸収されるかは実験的に確認されていませんので、誤解を招かないよう文章を改訂しました。

7. DEHP は代謝・毒性発現に種差がみられる。この種差はリスク評価において最も重要であるので、もっと詳細に言及すべきである。私達の最近の研究によると、DEHP の代謝の種差の第一の原因はリパーゼ活性の種差である。リパーゼ活性はマウス>ラット>マーモセットで、マウスとマーモセットの間には 100 倍を超える活性の差がある。肝のリパーゼの  $K_m$  値は、マーモセット>ラットで、 $V_{max}$  はマウス>ラット>マーモセットである。DEHP のリパーゼに対する親和性と酵素発現量の種差が、リパーゼ活性の種差を反映しているものと解される (Ito *et al.*, in press)

【対応】評価書に記載しました既報の主要な研究結果により、精巢毒性に関する種間差について、ある程度は明確化できたと思います。先生のご研究の結果は DEHP のリスク評価において非常に重要ですので、評価書を改訂する際に活用させていただきたいと思います。

#### 8. VII-13, 3.2.1.2 吸入暴露

VII-5, 2-2 吸入経路では DEHP は肺から急速に吸収されるということであるが、吸入暴露により毒性発現が観察されないのは何故か。

【対応】吸入暴露に伴う DEHP の代謝経路等については不明な部分が多く、明確に回答できませんが、評価書にも記載したように、「肺胞に存在するリパーゼの活性は腸に分泌される膵臓のリパーゼの 20% 程度で、肺胞から吸収された DEHP の多くは加水分解されず DEHP として組織に存在すると考えられている」ことが関連していると思います。

9. 全体的に DEHP の代謝物の MEHP の毒性に関する記述に偏りすぎている。2-エチルヘキサノールおよびその代謝物の毒性影響についても言及して欲しい。特に、2-エチルヘキサノールによる室内汚染とシックビルディング症候群の事例も報告されている

( Kamijima *et al.*, *J Occup health* 2002 )

【対応】2-エチルヘキサノールとその酸化物である 2-エチルヘキサン酸についても毒性試験が実施されていますが、本評価書では DEHP として投与された毒性試験結果を採用しており、MEHP のみならず、2-エチルヘキサノールの影響も含まれていると考えます。ご指摘のように、屋内で使用される軟質塩ビ製品中の DEHP の加水分解により、屋内に 2-エチルヘキサノールが揮散しますが、このような暴露状況は、今回の評価の対象外です。2-エチルヘキサノールの室内暴露を定量的に評価できるようでしたら、将来的にそのリスクも評価したいと思います。

10. VII-31 頁, 2-3 行目

MEHP の体内分布に種間の差がないと結論するには納得できない。特にトキシコキネティクスの種間差が 1 と言い切れるか疑問がのこる。リパーゼの活性に著しい種差があるので、体内分布にも種差が認められることが予想される。

【対応】ご指摘の通り、トキシコキネティクスには種間差が存在しますので、ヒトとげっ歯類を比較し、その上で、安全側の値として 1 を採用するとしました。

11. VII-31 頁, 4-3-1

ここの文章は誤解を与える恐れがある。トキシコキネティクスと霊長類における生殖毒性のデータがないことを同質の科学的事象として取り扱っている。もし、精巣毒性でトキシコキネティクスの種間差を 1 とするならば、生殖毒性でもトキシコキネティクスの種間差は 1 であろう。

【対応】ご指摘の点につきましては、文章を改訂しました。

12. VII-31 頁 14 行目

DEHP ではなく MEHP

【対応】文章を改訂し誤解がないようにしました。

13. 本文およびまとめの箇所に「ラットやマウスでみられる肝細胞がんの発生は作用機序からみてげっ歯類に特徴であり、霊長類では発生しないと考えられる」という文章がありますが、これに関しては現在で様々な意見があります。あまり一方的な意見だけでなく、反論も掲載しておいた方が宜しいのではないのでしょうか。

【対応】「霊長類では発生しないと考えられる」を「ヒト発がん性物質の可能性は低いと考えられる」と改めました。また、ご指摘を受けました反論も掲載しました。