

200~400 mL が用法⁸⁾に従って、患者に輸液されると MEHP 及び DEHP は、それぞれ、150~300 及び 2800~5600 µg の暴露を経血管的に受けることとなる。

DEHP は、生体内で MEHP を経て ω または ω-1 酸化を受けて mono(2-ethyl-6-hydroxy)phthalate または mono(2-ethyl-5-hydroxy)phthalate に代謝される。後者は、精巢毒性を有することが明らかにされている。従って、輸液や透析によって DEHP 及び MEHP に曝露を受けた患者の体内における代謝物を含めて DEHP 及び MEHP の消長を把握することはリスク評価をするうえで重要である。MEHP を S-9 で処理した結果、m/z が 293 にベースピークを持つ代謝物の生成が認められた。MEHP が ω または ω-1 酸化を受けて生成する代謝物の分子量は 294 であり、同様の代謝物が S-9 処理によって調製できる可能性がある。また、m/z が 145 及び 121 のフラグメントは、ベンゼン環でなく、側鎖の水酸化を示唆しており、上記の推測に矛盾しない。今回、開発した方法を改良することによって DEHP 及び MEHP に曝露されたヒトの血中の代謝物も併せてモニタリングすることも可能になることが期待される。

参考文献

- 1) Huber, W.W., *et al.*, *Crit. Rev. Toxicol.*, **26**, 365-481, 1996.
- 2) 大場ら, *衛生試験所報告*, **91**, 1-25, 1973.

- 3) 三富ら, *日本輸血学会雑誌*, **23**, 90-96, 1977.
- 4) Plonait S.L. *et al.*, *Transfusion*, **33**, 598-605, 1993
- 5) Roth B., *et al.*, *Eur. J. Pediatr.*, **147**, 41-6, 1988.
- 6) 小野ら, *日本医事新報*, **2642**, 24, 1974.
- 7) Woodward, K.N., *et al.*, *Hum. Exp. Toxicol.*, **9**, 397-401, 1990.
- 8) 血液製剤一覧 (2000 年 8 月), 日本赤十字社

E. 結論

LC/MS/MS を用いて MEHP 及び DEHP の測定法を開発した。正常なヒト血清中の MEHP 及び DEHP の濃度、それぞれ、5 及び 10 ppb 未満であった。一方、輸血バッグに保存した履歴のある血漿からは、MEHP 及び DEHP が、それぞれ、770 及び 14000 ppb 検出された。これは、採血から血漿の調製及び保存の過程で混入したと推測される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的所有権の取得状況

なし

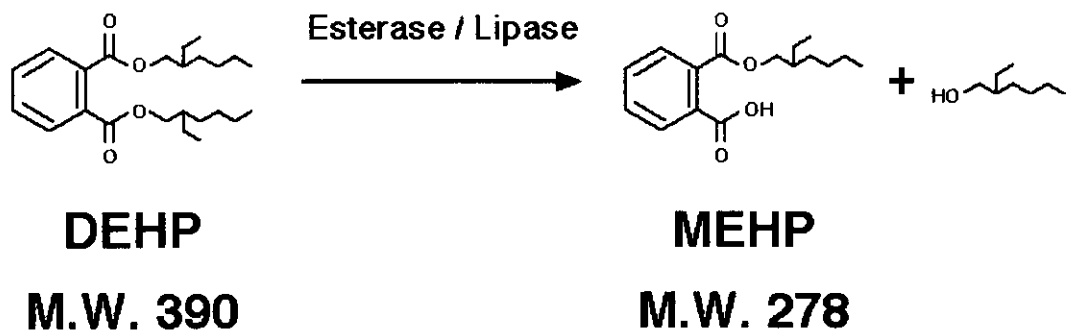


図 1. DEHP の加水分解反応.

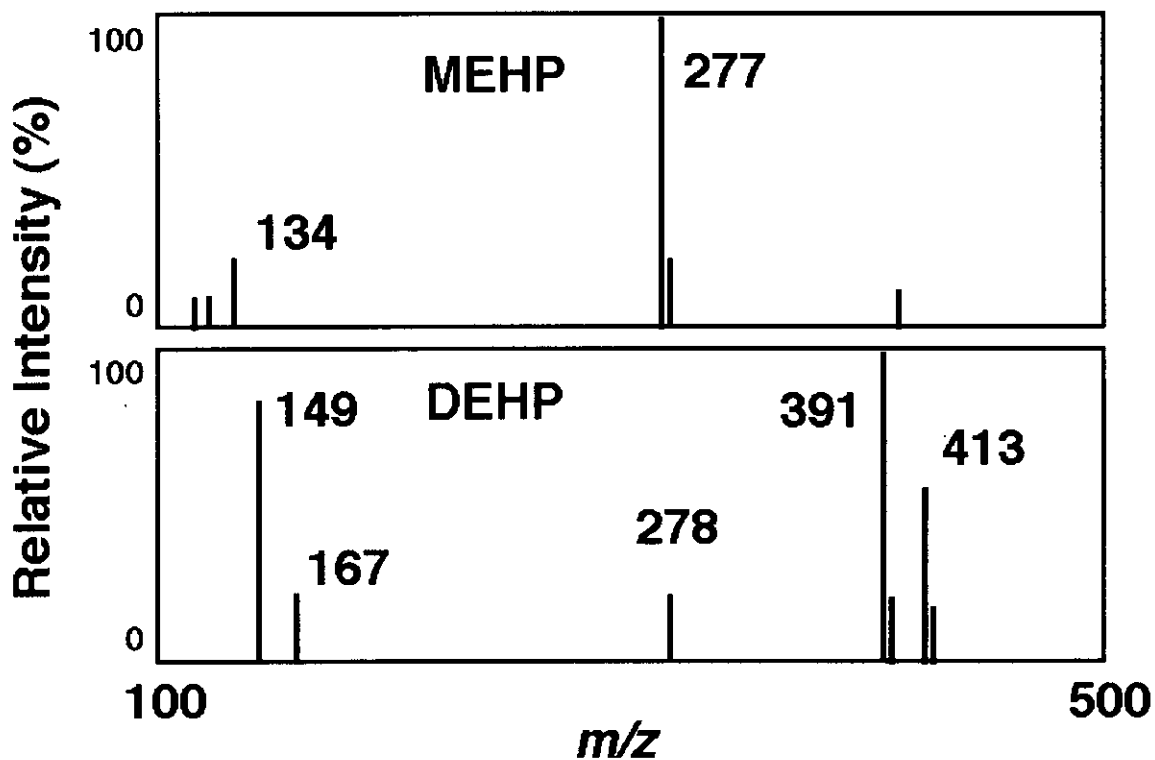
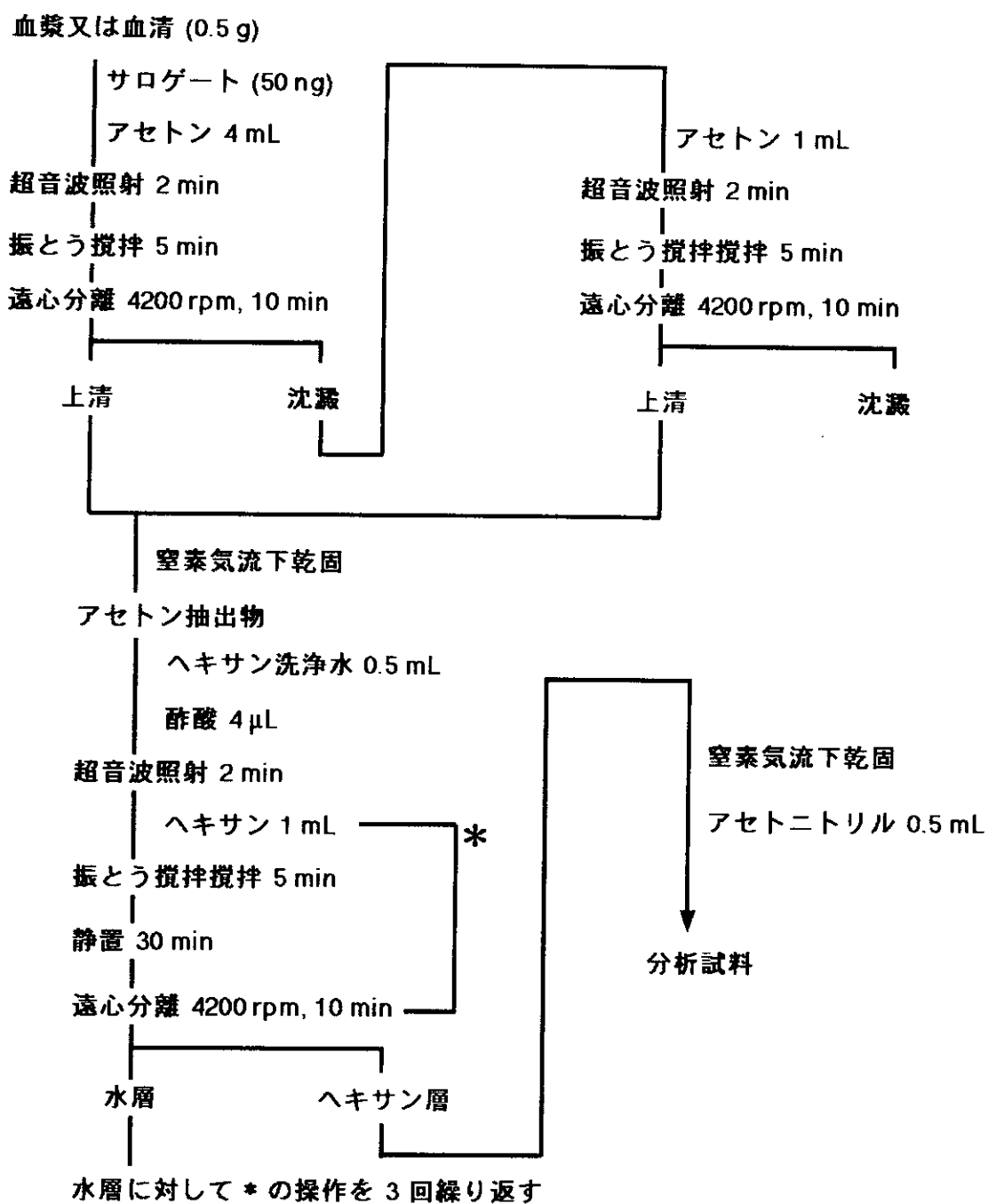


図 2. MEHP (上段) 及び DEHP (下段) のマススペクトラム.
 MEHP 及び DEHP は、それぞれ、ネガティブモード及びポジティブモードで測定した。



スキーム 1. 血漿または血清からの分析試料の調製操作.

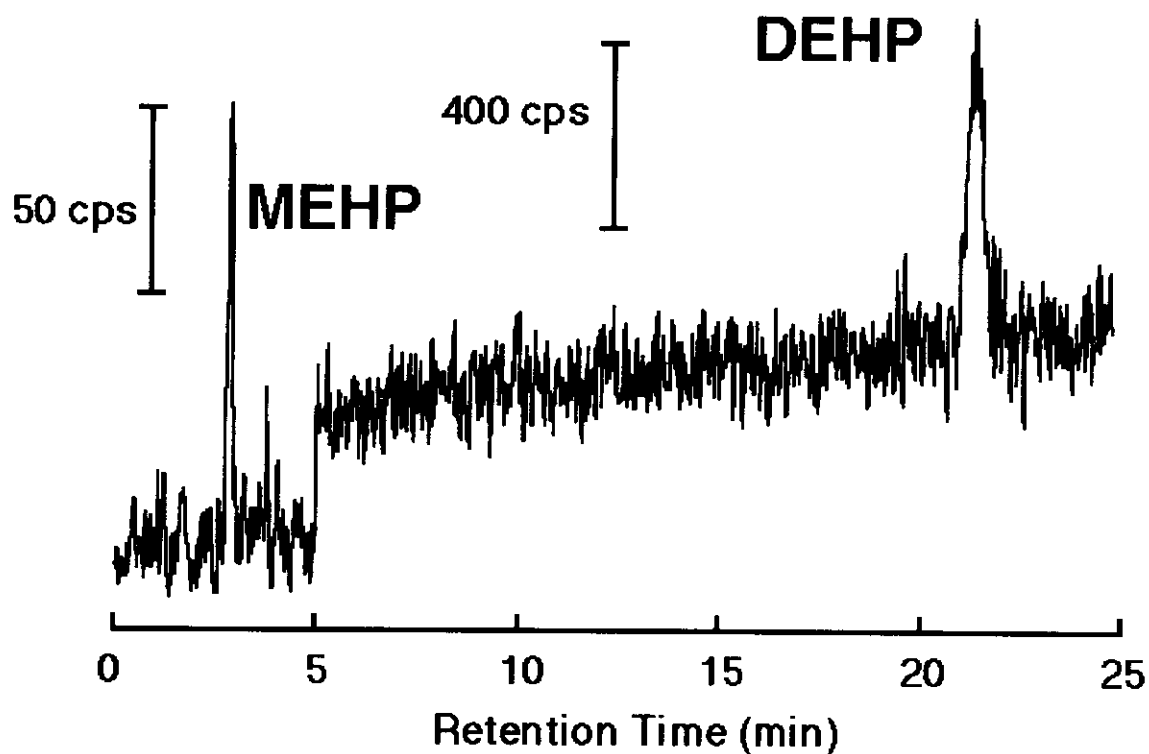


図 3. MEHP (1 ppb) 及び DEHP (1 ppb) を LC/MS/MS で分析した際の MRM.
保持時間 (min): MEHP, 2.8; DEHP, 21.5.

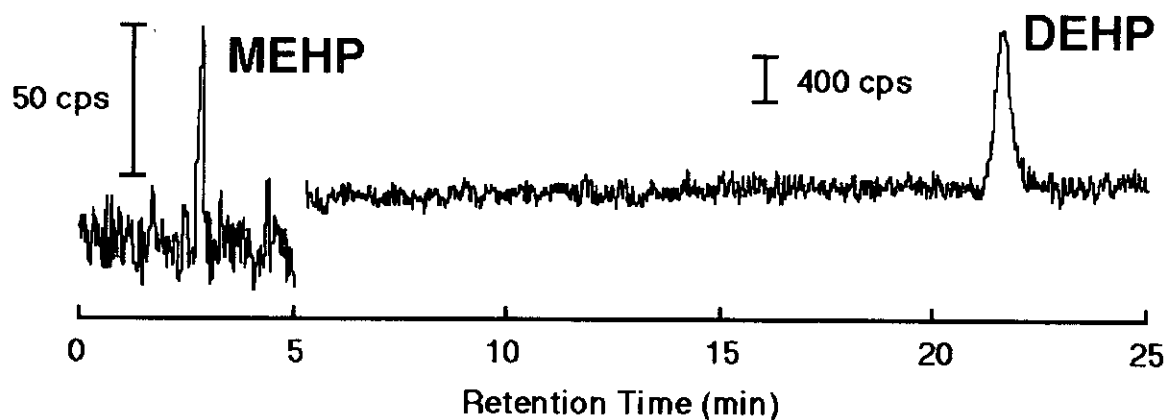


図 4. ヘキサン洗浄水 (MEHP, ND; DEHP, 1 ppb 含有) を方法に従って抽出し, 測定した際の MRM.

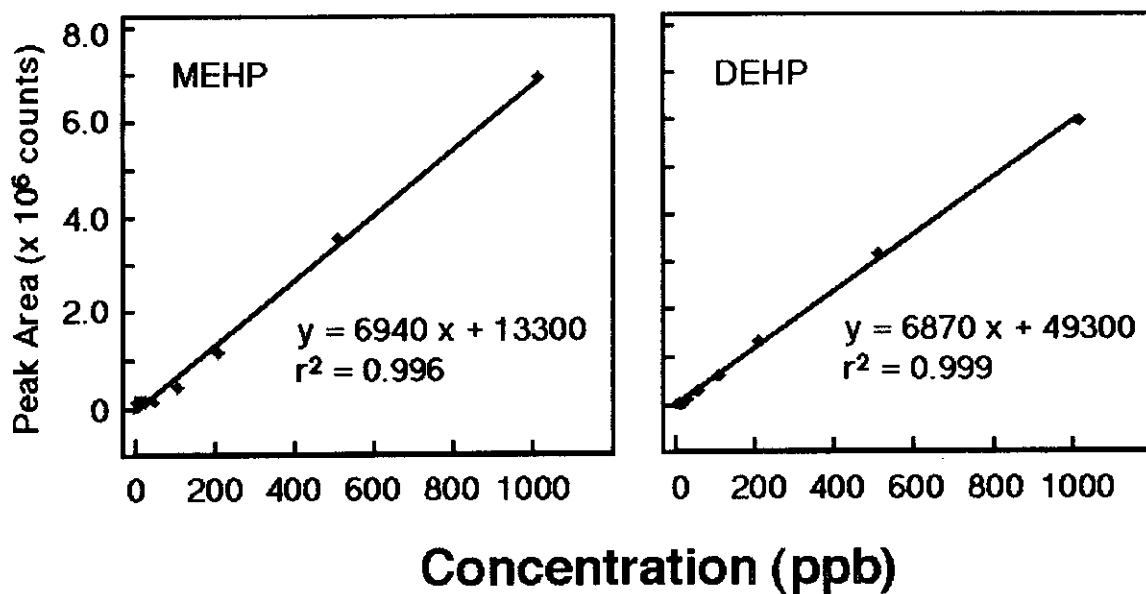


図 5. MEHP (左側) 及び DEHP (右側) の検量線.

添加濃度	回収率 (%)	
	d ₄ -MEHP	d ₄ -DEHP
100 ppb	93.3 ± 6.8	102.4 ± 6.2
20 ppb	103.5 ± 10.2	102.1 ± 6.5

(n=6)

表 1. ヒト血清に対する d₄-MEHP 及び d₄-DEHP の添加回収試験結果.
 数値: 平均値 ± 標準偏差.

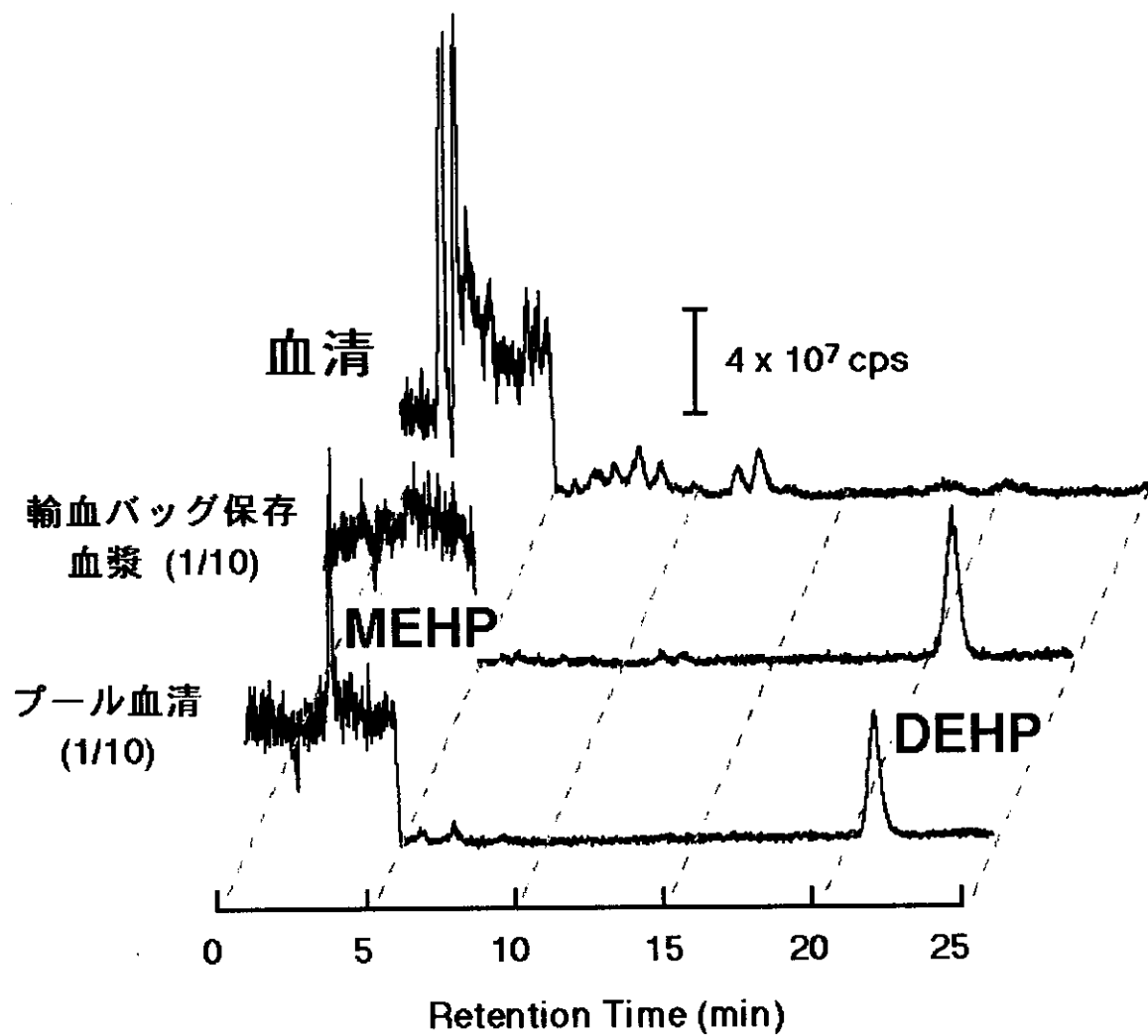


図 6. 血清、輸血バッグ中保存血漿及び標準用プール血清のスキャンデータ (0~5 min, ネガティブモード; 5~25 min, ポジティブモード). 輸血バッグ中保存血漿及び標準用プール血清中は, ヘキサン洗浄水で 10 倍に希釈したものを試料とした.

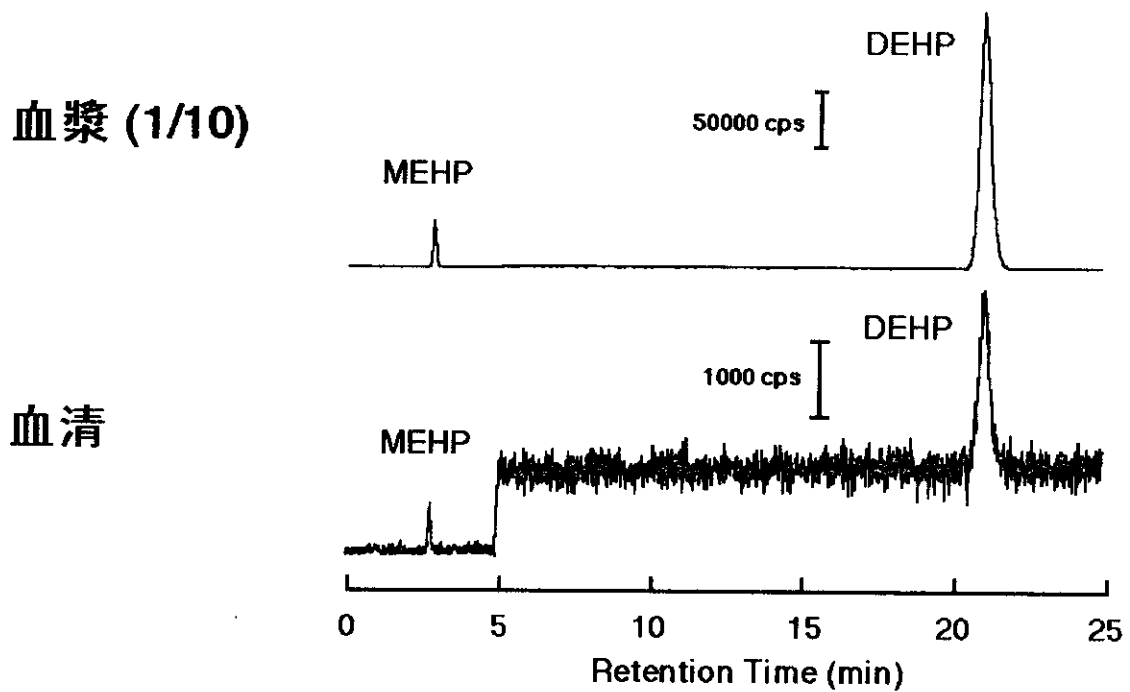


図 7. 輸血バッグ中血漿（10 倍希釈）及び血清中の MEHP 及び DEHP を LC/MS/MS で分析した際の MRM.

試料 (希釈率) (由来, 試行数)	濃度 (ppb)	
	MEHP	DEHP
血清 (1/1) (ボランティア血清, n=11)	< 5.0 (3.7 ± 1.5)	< 10 (7.0 ± 2.6)
血清 (1/10) (標準用プール血清, n=3)	2150 ± 64	2200 ± 46
血漿 (1/10) (輸血バッグ中保存, n=3)	76.6 ± 1.5	1410 ± 10

表 2. 血清、標準用プール血清（10 倍希釈）及び輸血バッグ中血漿（10 倍希釈）の MEHP 及び DEHP の濃度. 数値: 平均値±標準偏差.

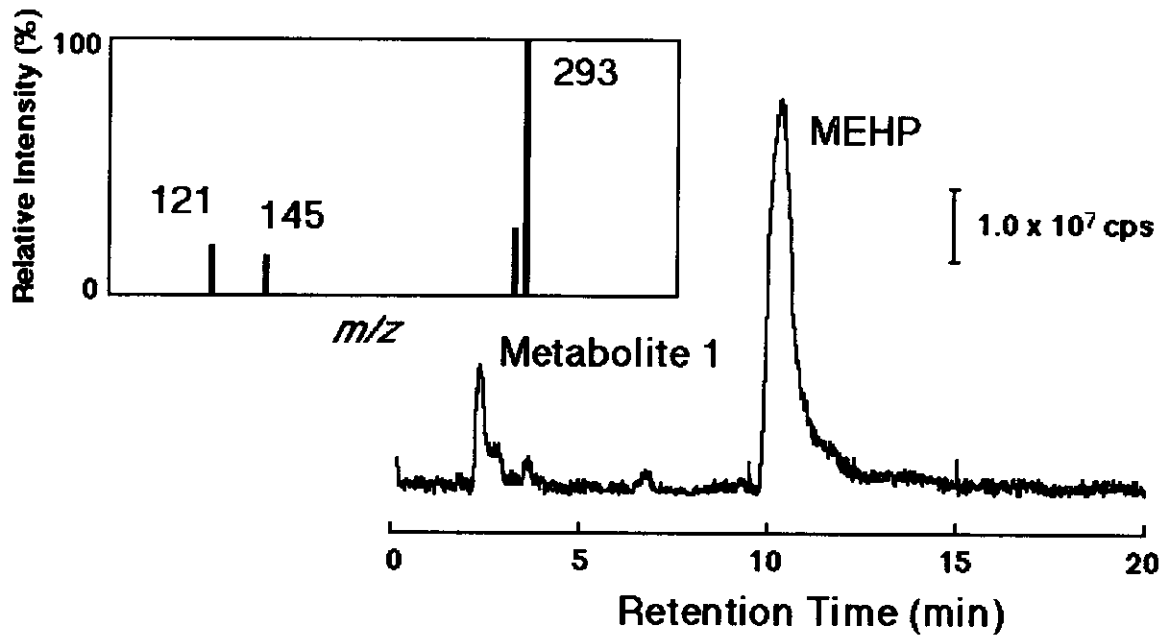


図 8. MEHP (2×10^{-3} M) をラット S-9 で 37°C で 1 h 処理した後, 酢酸エチルで抽出し, スキャンモード (ネガティブ) で解析した. Metabolite 1 のマススペクトラムを上を示した.

Ⅲ. 分担研究報告書

4. 可塑剤の溶出動態に影響する要因の解析

分担研究者	佐藤 温重	昭和大学 歯学部
研究協力者	本郷 敏雄	東京医科歯科大学
	日景 盛	北海道医療大学
	宮崎 隆	昭和大学 歯学部

分担研究報告書

「可塑剤の溶出動態に影響する要因の解析」

主任研究者	中澤裕之	星薬科大学
分担研究者	佐藤温重	昭和大学・歯学部
研究協力者	本郷敏雄	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科
	日景 盛	北海道医療大学・歯学部
	宮崎 隆	昭和大学・歯学部

研究要旨

フタル酸エステル系の可塑剤を使用している歯科材料からの可塑剤の溶出挙動に及ぼす併用医薬品の影響を明らかにする目的で、難溶性医薬品に添加されている溶解補助剤を加えた唾液に市販のレジン系仮封材硬化体を浸漬しDBPとMBPをHPLCにて計測した。唾液に浸漬した粘膜調整材やレジン系仮封材硬化体溶出液を分析したところ、DBPとMBPが検出された。レジン系仮封材硬化体をポリソルベート80 0.01～0.5% (w/v) 含有唾液に浸漬するとその濃度に依存して総DBP溶出量が増加したが、MBP検出量はその濃度に依存して減少した。

検討した歯科材料を難溶性医薬品と併用して子供の治療に使用した場合のDBPの推定一日摂取量はTDIよりも低値であった。現時点ではこれら歯科材料からの溶出物による重篤な健康障害を来すとは考えにくい、特にレジン系仮封材には代替製品があることに加えて環境や食品などからのDBP摂取量が多いことから、DBPの摂取を極力少ないことが望ましい患者に対してはDBP含有レジン系仮封材の使用は回避すべきであると考えられる。

A. 研究目的

フタル酸エステルであるジ(2-エチルヘキシル)フタル酸エステル(DEHP、CAS No: 117-81-7)に関して生殖・発生毒性の懸念が指摘されている。2002年の米国NTP-CERHRのジ-n-ブチルフタル酸エステル(DBP、CAS No: 84-74-2)に関する報告案¹⁾で発生・生殖毒性に関して「Some evidence of adverse effects」、同様に胎児発生毒性に関しても「Some concern for adverse effects」と記載され、2000年度のNTP-CERHR報告²⁾の「minimal concern」に比べ、DBP毒性の懸念

が高まってきている。

DBPの多くは可塑剤、溶媒、接着剤などで使用されている^{2,3)}。更にDBPは日本においては食品関連で添加物としては現時点では使用禁止となっているが、米国などではアイスクリームやシャーベットなどに食品添加物⁴⁾として使用されている。ポリマー製の医療用具では可塑剤としてDBPの使用例は少ないが、歯科領域ではこのDBP以外のフタル酸エステル類としてブチルフタリルブチルグリコレート(BPBG、CAS No: 85-70-1)などが使用されている。これらフタル酸エ

ステル類の使用されている歯科材料は軟質裏層材、粘膜調整材、レジン系仮封材などでそれら液成分中に含有されている。これらの歯科材料に加えて微量成分として歯科用有機材料に使用されている場合もある。

歯科治療で使用される材料で発生・生殖毒性に着目するとレジン系仮封材がその毒性の懸念が考えられる。従って、本研究の目的の1つは口腔内模擬環境下としてヒト唾液を溶出溶媒として用い、レジン系仮封材及び粘膜調整材からのフタル酸エステル類の溶出量を測定し、実態に則した曝露量を求めることである。更に口腔カンジダ症や食道カンジダ症などで使用されている医薬品の添加物としてポリソルベート80 (Tween 80、CAS No: 9005-65-6) が使用されているので、ポリソルベート80存在下におけるレジン系仮封材からのフタル酸エステル類溶出量についても検討を加えた。

B. 研究方法

昨年度の同報告⁵⁾で用いた粘膜調整材であるティッシュコンディショナー (ロット液: 100227、粉: 100264、(株)松風) と軟質ライニング材であるソフテン (ロット 2513、亀水化学工業 (株)) を実験材料として用い、レジン系仮封材としては汎用されているDuraSeal (ロット 液: 022502、粉: 012302、Reliance Dental MFG. Co.)、プラスチック (ロット 液: P6D、粉: P6C2、日本歯科薬品工業 (株))、フィットシール (ロット 液: 0205241、粉: 0205271、(株)ジーシー) を用いた。

液成分中のフタル酸エステル量を測定するためそれぞれ材料の液をアセトニトリルに適量希釈し、試料とした。

硬化体からの溶出にはティッシュコンディショナー、DuraSeal、プラスチックを用いた。硬化体試料作製はティッシュコンディショナーでは粉液比を1.2とし、DuraSealとプラスチックでは粉液比を2とした。液と粉をテフロン製ビーカー中で混合後、速やかに練和物をテフロン製の型 (内径5mm、深さ3mm) に填入した。填入後、テフロン板で圧接し、1時間後に重量を秤量し、ヒト唾液に浸漬した。浸漬条件は37°Cで100回転の水平振盪とした。HPLC測定用試料作製法は昨年度の報告⁶⁾に準じた。

HPLCの分析条件はガードカラムとしてCAPCELL C₁₈ UG120 (2x10mm、資生堂)、分離カラムとしてInertsil C8-3 (2.1x250mm、GLサイエンス)を用い、移動相は蒸留水/アセトニトリル混合液 (移動相の組成比は図中に記載)、カラム温度は40°C、流量は0.2mL/minとした。主にフタル酸エステル分析のために紫外部の検出波長は217nmと254nmとし、蛍光では励起波長273nm、蛍光波長313nmとした。同時に波長スペクトルを測定するため紫外部吸収(UV)では190nm~400nm、蛍光発光では300~500nmとした。HPLC装置はHEWLETT PACKARD Series 1100 (Hewlett Packard)を用いた。定量は絶対検量線法を用い、検量線の相関係数が0.999以上の場合のみ採用した。試料数は5例とした。

唾液採取中は氷冷し、その後、食物残渣や細胞などを除去するために3000rpmで15分間遠心した。得られた上清を滅菌するためにボルトトップフィルター (旭テクノグラス、0.22µm) で濾過滅菌した。得られた唾液を滅菌したガラス容器に保存し、操作は極力無菌的に行った。試薬等に用いた蒸留水はフタル酸エステル不含有を使用した。

唾液提供に関して、唾液提供者に対して口頭でこの研究の趣旨を説明し、プライバシーに関してはそれを守秘し、提供された唾液を本研究以外の目的に使用しないことを説明した。

本実験で用いたガラス器具類は全てアセトンで洗浄後、230℃で10時間以上乾熱したものをを用いた。

C. 研究結果

C-1. 歯科材料液成分の分析

粘膜調整材・軟質ライニング材及びレジジン系仮封材の試料名をそれぞれA、B、C、D、Eとした。それぞれ試料の液をアセトニトリルで希釈後、50%アセトニトリル-50%蒸留水で希釈してHPLCの試料とした。A~Eの液では検出されたフタル酸エステルはDBPのみであった(図1a-1e)。それぞれの液成分中のDBP含有量はAでは84.8%、Bでは49.1%、Cでは37.9%、Dでは44.6%、Eでは38.7%であった。そこで唾液浸漬に用いる材料としてDBP含有量、治療で使用されている汎用性を考慮してA、C、Dを採用した。

C-2. 唾液に浸漬した硬化体試料からのDBP溶出動態

人工唾液などの塩類溶液では口腔内環境下とはかなり異なる条件であるため、より口腔内環境下に近い条件下で硬化体からDBPが溶出するかについて、溶出溶媒としてヒト唾液を用いて、DBP及びその代謝物であるモノブチルフタル酸エステル(MBP、CAS No: 131-70-4)の分析を検討した。

MBP、BPBG、DBPの検出には217nmの紫外外部吸収を使用すると検出・定量下限値は小さくなるが、217nmでは唾液由来成分との

分離が不可能なので、254nmを用いて以下検討した。

500ng/mLの標準溶液を用いて装置の再現性について検討したところ、MBPは $495.6 \pm 1.2 \text{ ng/mL}$ (99.1 \pm 0.24%)、BPBGは $502.6 \pm 1.8 \text{ ng/mL}$ (100.5 \pm 0.36%)、DBPは $501.9 \pm 1.9 \text{ ng/mL}$ (100.4 \pm 0.38%)であった。これから検出限界値はMBP、BPBGとDBPはそれぞれ3.6ng/mL、5.4ng/mL、5.7ng/mLであり、定量下限値はMBPでは12ng/mL、BPBGでは18ng/mL、DBPは19ng/mLと計算上考えられるが、S/N比を考慮すると定量下限値は何れも50ng/mLと考えられた。

唾液に100ng/mLのMBP-BPBG-DBP標準混合液を添加して、添加回収を検討した。MBPでは $101.5 \pm 4.6 \text{ ng/mL}$ 、BPBGでは $102.1 \pm 4.7 \text{ ng/mL}$ 、DBPでは $102.5 \pm 3.1 \text{ ng/mL}$ となり、検出下限値はそれぞれ14ng/mL、14ng/mL、10ng/mLであり、定量下限値はそれぞれ46ng/mL、47ng/mL、31ng/mLであった。用いた唾液中にはMBP、BPBG、DBPは検出されなかったことから、もし唾液中に存在していたとしても検出下限値以下であると考えられる。

硬化体を唾液に浸漬し1時間、2時間、1日、3日、7日に唾液を全量交換した。用いたAの重量は $131.3 \pm 0.5 \text{ mg}$ で唾液浸漬後、1時間でDBP溶出量は図2に示すようにDBP検出量は $60.7 \pm 0.7 \mu\text{g/g}$ レジジン、MBP検出量は $29.8 \pm 0.9 \mu\text{g/g}$ レジジンであった。DBPはエステル結合があり、唾液のエステルを加水分解する酵素により、MBPに代謝されたため検出されたので、実際のDBP溶出量は検出されたDBPとMBPの和になる。従って、実際のDBP総溶出量は $98.0 \pm 7.8 \mu\text{g/g}$ レジジンであった。DBP検出量は経時的に減少しているが、一方、

MBPは経時的に増加していた。唾液浸漬2時間ではDBPとMBP検出量が1時間唾液浸漬に比べて見かけ上、減少しているのは、硬化体試料表面に存在するDBPが唾液浸漬1時間で唾液に移行しているためと考えられる。3日間のDBP総溶出量は約2.1mg/gレジン、7日間では5.4mg/gレジンであった。

同様にCの用いた重量は141.4±0.9mgであり、唾液浸漬1時間後ではDBP検出量は26.8±7.2μg/gレジン、MBP検出量は16.7±1.7μg/gレジンであったことから、DBP溶出量は47.6±9.3μg/gレジンであった(図3)。Aと同様にDBP検出量は経時的に減少しているが、MBPはDBPとは異なり、経時的に増加していた。唾液浸漬2時間ではDBPとMBP検出量は唾液浸漬1時間と比べて検出量が低下していた。7日間のDBP総溶出量は1.6mg/gレジンであった。

Dの重量は139.1±0.8mgであり、唾液浸漬1時間のDBP検出量は40.8±5.8μg/gレジンで、MBP検出量は18.2±0.9μg/gレジンであった。DBP検出量は経時的に減少しているが、MBPはDBPとは逆に、経時的に増加していた。7日間のDBP総溶出量は4.5mg/gレジンであった(図4)。

C-3.ポリソルベート80含有唾液に浸漬したC硬化体試料からのDBP溶出動態

7日間のDBP総溶出量はA>D>Cとなった。難溶性医薬品溶解補助剤であるポリソルベート80含有唾液を用いてのDBP溶出動態を検討するに当たり、C硬化体を選択した根拠は(1)レジン系仮封材であり、適応年齢に制限がないこと、(2)液成分が単純組成であることなどを考慮した。また用いたポリソルベート80の濃度はそのCMC及び難溶性医薬

品の溶出試験などで使用されている濃度及び食品に添加されている濃度を考慮して、0.01、0.05、0.1、0.5%(w/v)を採用した。

ポリソルベート80含有唾液浸漬に用いたCの重量は0、0.01、0.05、0.1、0.5%でそれぞれ141.7±2.2mg、143.7±1.0mg、145.4±1.3mg、145.4±1.3mgであり、用いた材料の重量には重量変動差は認められなかった。

図5に示すようにポリソルベート80不含有唾液に浸漬した硬化体からの溶出物の典型的なクロマトグラフィーを示した。図1cの液成分のクロマトグラフィーとは異なり、唾液由来のピークや粉由来のピークが認められた。浸漬1時間のDBP検出量は26.7±1.8μg/gレジン、MBP検出量は15.1±0.6μg/gレジンと前述の実験結果とほぼ同じ値が得られた(図6)。24時間の総DBP溶出量は約367μg/gレジンであった。0.01%ポリソルベート80含有唾液では浸漬1時間のDBP検出量は37.1±4.3μg/gレジン、MBP検出量は13.0±0.7μg/gレジンでMBP検出量が対照群に比べて減少していた(図6)。24時間のDBP総溶出量は約373μg/gレジンであった。0.05%ポリソルベート80含有唾液では浸漬1時間のDBP検出量は52.2±4.8μg/gレジン、MBP検出量は9.5±0.6μg/gレジンと対照群に比べてMBP検出量は顕著に減少していた(図6)。24時間のDBP総溶出量は約473μg/gレジンと対照群に比べて顕著に増加していた。0.1%ポリソルベート80含有唾液では浸漬1時間のDBP検出量は68.3±9.2μg/gレジン、MBP検出量は8.5±0.6μg/gレジンと対照群に比べてMBP検出量は顕著に減少していた(図6)。24時間のDBP総溶出量は約600μg/gレジンと対照群に比べて顕著に増加していた。0.5%ポリソルベート80含有唾液では浸

漬1時間のDBP検出量は $337.3 \pm 16.3 \mu\text{g/g}$ レジ
ン、MBP検出量は $7.5 \pm 0.6 \mu\text{g/g}$ レジ
ンと対照
群に比べてMBP検出量は顕著に減少してい
た(図7)。浸漬2時間ではDBPは検出され
たが、MBPは検出限界以下であった(図6)。
このことはポリソルベート80によって唾
液中の加水分解酵素が大きく失活し、活
性のある酵素が少なくなっているためと考
えられる。24時間のDBP総溶出量は約
 $1444 \mu\text{g/g}$ レジ
ンと対照群に比べて約4倍増加してい
た。

D. 考察

2002年にNTP-CERHR はDBPによる発
生・生殖毒性に関する懸念を示唆する報
告を提出した¹⁾。経済産業省 化学物質審
議会 管理部会・審査部会⁵⁾では「一方、
DBP は、内分泌かく乱作用の有無に関
わらず、従来の知見で発生・生殖毒性
による影響がみられることから、有害
性評価や暴露評価を踏まえてリスク評
価を実施し、適切なリスク管理のあり
方について検討すべきと考える。」と結
論づけている。これらの報告から、DBP
による発生・生殖毒性の可能性がむしろ
高くなりつつあることを示唆している。

歯科材料で使用されている主なフタル
酸エステルはDBPとBPBGである。この
フタル酸エステルが液構成成分の90%
も添加されている製品もその製品のMS
DSなどに記載されている場合もある。
しかしながら、国内で使用されている多
くの製品にはそれらの含有量、更には
その可塑剤名も記載されていることは殆
ど見当たらない。歯科材料でフタル酸
エステルを多量に含有する製品は軟質裏
層材や粘膜調整材などである。しかし
これら製品を治療目的

で使用する患者の対象年齢はNTP-CER
HR²⁾やEC⁷⁾等の報告ではDBPの毒性に
関しての懸念が低い患者である。それ
に対して、レジ
ン系仮封材は齶蝕歯の窩洞形成後、イン
レーなどが作製されるまでの封鎖材と
して使用される材料である。従って、適
度の可塑性が必要であることなどから
レジ
ン系仮封材の多くはフタル酸エステル
を可塑剤として使用している。レジ
ン系仮封材を治療上、使用する場合の
対象年齢は小学生から高齢者まで考
えられる。従って、口腔内模擬環境下
として、ヒト唾液に浸漬したDBPを
含有する歯科材料からのDBP溶出量を
把握し、曝露量を推定すること並びに
歯科治療で使用される医薬品に添加
剤として含まれている代表的な難溶解
性医薬品補助剤であるポリソルベート
80を添加した唾液に浸漬したDBP含
有歯科材料からのDBP溶出量から曝
露量を推定することを目的とした。

代表的なフタル酸エステルを含有す
る歯科材料の液成分を調べたところ、
調べた製品の全てが可塑剤としてDBP
を使用していた。その含有量は液組成
の38%~85%であった。それら歯科
材料の粉液比は多くの場合1~2程度
である。特にレジ
ン系仮封材は筆積法を採用しているた
め、術者の好みにより粉液比がかなり
異なると考えられる。実験ではそのよ
うな経験的なことは出来ないもので、
この研究では粉液比を2とした。実際
、この製品を使用している歯科医師の
意見は「少し堅すぎる硬化体である」と
のことであった。粉液比を2以下にす
ることはそれだけ液成分が添加され
ると言うことを意味するので、この研
究で使用した粉液比2で溶出したDBP
よりもDBP溶出量が多いことを意味
している。

硬化体からのDBP溶出パターンは唾液浸漬2時間よりも唾液浸漬1時間の場合で総DBP溶出量が増加しているが、その後の総DBP溶出量は何れも増加していた。これは唾液浸漬1時間では硬化体表面に存在するDBPが速やかに溶出するため見かけ上、総DBP溶出量が増加していることを意味していると考えられる。更に何れの硬化体も唾液浸漬2時間以外はMBP溶出量が経時的に増加していた。これは唾液中の酵素（エステラーゼやリパーゼなどのエステル加水分解酵素）により、DBPが加水分解されMBPに代謝された結果を示唆している。従って、DBP溶出量は検出されたDBP量と検出されたMBPとの和である。

Aはその使用目的から通常、口腔内に適応される期間は数日なので、その期間は唾液浸漬72時間に相当する。その場合の総DBP溶出量は約2.1mg/gレジンであった。硬化体からの溶出速度は硬化体の表面積及び体積に依存しているため、単純には比較できないがこの溶出条件は最悪の場合と考えて問題ないと考えられる。従って、このAを1g用いた場合には3日間で約2.1mgのDBPが溶出したことになる。よって一日当たりでは平均0.7mgを摂取したことになる。体重が60kgとすると推定一日摂取量は12 μ g/kg体重/日である。可能性はないが、小児に使用した場合を考え、小児の体重を20kgとすると推定一日摂取量は35 μ g/kg体重/日となる。何れも各国のTDI値よりも低値であった(表1)。

一方、CとDの歯科材料は子供から成人までその適応年齢に制限はない。この製品は長くとも1ヶ月も使用されることもあるが、多くの場合にはおおよそ1週間位の適応期間である。また、適応表面は実験で使用し

た表面積よりも実際には小さいと考えられることから、唾液浸漬で得られた総DBP溶出量は最悪の場合と考えて問題ないと考えられる。Cの1週間のDBP総溶出量は約1.6mg/gレジンなので、1gを治療に使用したとすると体重60kg成人の推定一日摂取量は3.8 μ g/kg体重/日、体重20kgの子供では推定一日摂取量は11.4 μ g/kg体重/日となった。同様にDでは1週間の総DBP溶出量は約4.5mg/gレジンとなり、治療に1gを使用したとすると成人の推定一日摂取量は17.0 μ g/kg体重/日、体重20kgの子供では推定一日摂取量は32.2 μ g/kg体重/日となった。これらの推定一日摂取量は各国の現在のTDIと比較して低値ではあるが、粉液比を2未満にすると子供の推定一日摂取量はECのTDIに近い値になる懸念が推測される。加えて、歯科材料からのDBP推定一日摂取量は食品からの摂取量⁹⁻¹¹⁾

(0.007~7 μ g/kg体重/日)に比べて多いと考えられる。

米国ではポリソルベート80を食品添加物⁴⁾としてアイスクリームやシャーベットなどに最大0.1%添加してもよいことや酵母の脱泡剤として最大4%も使用することが出来る。加えて口腔カンジダ症や食道カンジダ症などで使用されている医薬品の添加物としてポリソルベート80などが使用されているので、ポリソルベート80存在下におけるレジン系仮封材からのDBP溶出量について検討を加えた。浸漬24時間での総DBP溶出量はポリソルベート80の濃度に依存して増加した。一方、MBP検出量はポリソルベート80の濃度に依存して減少し、0.5%で2時間唾液浸漬ではMBPは検出下限値以下であった。これはポリソルベート80による唾液中のエステル加水分解酵素の失活によるものと考

えられる。ポリソルベート80のような可溶化剤などによりDBP溶出量が増加することが推測される。0.5%ポリソルベート80含有唾液に硬化体を浸漬すると1日でDBP総溶出量は約1.4mg/gレジンとなるので1gを治療に使用したとすると1日で1.4mg溶出されたことになる。この値はポリソルベート80不含唾液に1週間浸漬した硬化体からのDBP総溶出量（約1.6mg/gレジン）に匹敵する量である。体重20kgの子供に治療に使用した量を1gとすると、約70µg/kg体重/日となり、各国の仮のTDI⁹⁻¹⁶⁾（表1）に等しいかそれ以上の値となる。これらの結果から現時点ではこれら検討した歯科材料からの溶出物による重篤な健康障害を来すとは考えにくい、特にレジン系仮封材には代替製品があることに加えて環境や食品などからのDBP摂取量が多いことから、DBPの摂取を極力少ないことが望ましい患者に対してはレジン系仮封材の使用は回避すべきであると考えられる。

E. 結論

唾液に浸漬した粘膜調整材やレジン系仮封材硬化体溶出液を分析したところ、DBPとMBPが検出され、その推定一日摂取量は食品のそれに比べて高く、子供の治療に使用した場合の推定一日摂取量はTDIに近似していた。

レジン系仮封材をポリソルベート80含有唾液に浸漬するとその濃度に依存してDBP総溶出量が増加したが、MBP検出量はその濃度に依存して減少した。

現時点ではこれら検討した歯科材料からの溶出物による重篤な健康障害を来すとは考えにくい、特にレジン系仮封材には代替製品があることに加えて環境や食品など

からのDBP摂取量が多いことから、DBPの摂取を極力少ないことが望ましい患者に対してはレジン系仮封材の使用は回避すべきであると考えられる。

F.健康危険情報

特記事項なし。

G.研究発表

1. S. Hikage, T. Saito, Y. Takahashi, T. Kamataki and T. Hongo, Induction of cytochrome P450 1A1 by phthalic esters, Transactions, 16, 295, 2002.
2. T. Hongo, S. Hikage, S. Harumiya, and A. SATO, Leachability of bisphenol A from plastic bracket immersed in human saliva, J. Dent. Res., 82, 2003(in press).
3. S. Hikage, T. Sato, T. Hongo, A. Tanimura, Y. Takahashi and T. Kamataki, Bisphenol A superinduces human cytochrome P450 1A1 gene transcription through intracellular calcium accumulation, J. Dent. Res., 82, 2003(in press).

H.知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む）

該当なし。

I. 参考文献

- (1) U.S. Department of Health and Human Services, National Toxicology Program, DRAFT (7-16-02), NTP-CERHR Report on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Di-n-Butyl Phthalate (DBP).

えられる。ポリソルベート80のような可溶化剤などによりDBP溶出量が増加することが推測される。0.5%ポリソルベート80含有唾液中に硬化体を浸漬すると1日でDBP総溶出量は約1.4mg/gレジンとなるので1gを治療に使用したとすると1日で1.4mg溶出されたことになる。この値はポリソルベート80不含有唾液中に1週間浸漬した硬化体からのDBP総溶出量(約1.6mg/gレジン)に匹敵する量である。体重20kgの子供に治療に使用した量を1gとすると、約70 μ g/kg体重/日となり、各国の仮のTDI⁹⁻¹⁶⁾(表1)に等しいかそれ以上の値となる。これらの結果から現時点ではこれら検討した歯科材料からの溶出物による重篤な健康障害を来すとは考えにくい、特にレジン系仮封材には代替製品があることに加えて環境や食品などからのDBP摂取量が多いことから、DBPの摂取を極力少ないことが望ましい患者に対してはレジン系仮封材の使用は回避すべきであると考えられる。

E. 結論

唾液中に浸漬した粘膜調整材やレジン系仮封材硬化体溶出液を分析したところ、DBPとMBPが検出され、その推定一日摂取量は食品のそれに比べて高く、子供の治療に使用した場合の推定一日摂取量はTDIに近似していた。

レジン系仮封材をポリソルベート80含有唾液中に浸漬するとその濃度に依存してDBP総溶出量が増加したが、MBP検出量はその濃度に依存して減少した。

現時点ではこれら検討した歯科材料からの溶出物による重篤な健康障害を来すとは考えにくい、特にレジン系仮封材には代替製品があることに加えて環境や食品など

からのDBP摂取量が多いことから、DBPの摂取を極力少ないことが望ましい患者に対してはレジン系仮封材の使用は回避すべきであると考えられる。

F.健康危険情報

特記事項なし。

G.研究発表

1. S. Hikage, T. Saito, Y. Takahashi, T. Kamataki and T. Hongo, Induction of cytochrome P450 1A1 by phthalic esters, Transactions, 16, 295, 2002.
2. T. Hongo, S. Hikage, S. Harumiya, and A. SATO, Leachability of bisphenol A from plastic bracket immersed in human saliva, J. Dent. Res., 82, 2003(in press).
3. S. Hikage, T. Sato, T. Hongo, A. Tanimura, Y. Takahashi and T. Kamataki, Bisphenol A superinduces human cytochrome P450 1A1 gene transcription through intracellular calcium accumulation, J. Dent. Res., 82, 2003(in press).

H.知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

該当なし。

I. 参考文献

- (1) U.S. Department of Health and Human Services, National Toxicology Program, DRAFT (7-16-02), NTP-CERHR Report on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Di-n-Butyl Phthalate (DBP).
- (2) U.S. Department of Health and Human

Services, National Toxicology Program, Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction, (2000), NTP-CERHR Expert Panel Report of Di-n-butyl phthalate, NTP-CERHR- DBP-00.

(3) Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services, Part 175--Indirect Food Additives: Adhesives and Components of Coatings, §175.105, Adhesives, p. 145.

(4) HSDB, Dibutyl Phthalate, <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?/.temp/~AAAjSaq3Q:1>.

(5) 宮崎 隆, 玉置幸道, 堀田康弘, 丸谷善彦, 井口詔雄, (2002), 義歯裏層材等からのフタル酸エステルの溶出, プラスチック製医療用具に係わる溶出物の曝露量の評価に関する研究, 平成13年度厚生労働科学研究費 (医薬安全総合研究事業), 71-77.

(6) 本郷敏雄, 日景 盛, 田中文夫, 浦部素直, 井口詔雄, (2002), 唾液中に浸漬した歯科用有機材料の分析, プラスチック製医療用具に係わる溶出物の曝露量の評価に関する研究, 平成13年度厚生労働科学研究費 (医薬安全総合研究事業), 81-120.

(7) European Commission, Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment, (2001), Opinion on the results of the Risk Assessment Report of: Dibutylphthalate, Carried out in the framework of Council Regulation (EEC) 793/93 on the evaluation and control of the risks of existing substances expressed at the 23rd CSTE plenary meeting

Brussels, 24 April 2001, C2/JCD/csteop/DBP.24042001/D

(8) 経済産業省 化学物質審議会 管理部会・審査部会, (2002), 「内分泌かく乱作用を有すると疑われる」と指摘された化学物質の個別物質有害性評価書 (案), フタル酸ジ-n-ブチルの有害性評価.

(9) RIVM(2001): Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels, National Institute of Public Health and the Environment, RIVM report no. 711701025, March 2001, 134-142, Bilthoven, The Netherlands.

(10) ECB (2001): Dibutylphthalate, Risk Assessment, R003_0107_env_hh, 29 June, 2001.

(11) WHO (1997): International Programme on Chemical Safety, Environmental Health Criteria 189, Di-n-butyl phthalate, World Health Organization, Geneva, Switzerland.

(12) IRIS (2002): Dibutyl phthalate, June 28th 2002, US Environmental Protection Agency, Washington DC, USA.

(13) ATSDR (2001): Toxicological profile for di-n-butyl phthalate, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, US Public Health Service, Atlanta, GA, USA.

(14) Canadian Environmental Protection Act (1994): Priority Substances List, Assessment Report, Dibutyl Phthalate; Government of Canada, Environment Canada and Health Canada.

(15) EU (1998): Phthalate migration from soft PVC toys and child-care articles, Opinion expressed at the CSTE plenary meeting,

Brussels, 24 April 1998.

(16)厚生労働省(2000)：シックハウス（室内空気汚染）問題に関する検討会，中間報告書－第4回及び第5回のまとめ，（別添1）2000年9月25日，厚生省生活衛生局企画課生活化学安全対策室，シックハウス（室内空気汚染）問題に関する検討会事務局（2000年12月15日改訂），室内空気汚染に係るガイドライン案について一室内濃度に関する指針値一，平成12年12月15日．

表1 各国におけるDBPのTDI値

国	TDI		NOAEL	毒性評価法
	μg/kg/day	μg/day (50kg)	(mg/kg/day)	
EU	50(100)	2500(5000)	52(LOAEL)	生殖毒性
イギリス	50	2500		
オランダ	52	2600	52(LOAEL)	生殖毒性
カナダ	63	3150	62.5	生殖発生毒性
日本	66	3300	66(LOAEL)	生殖発生毒性

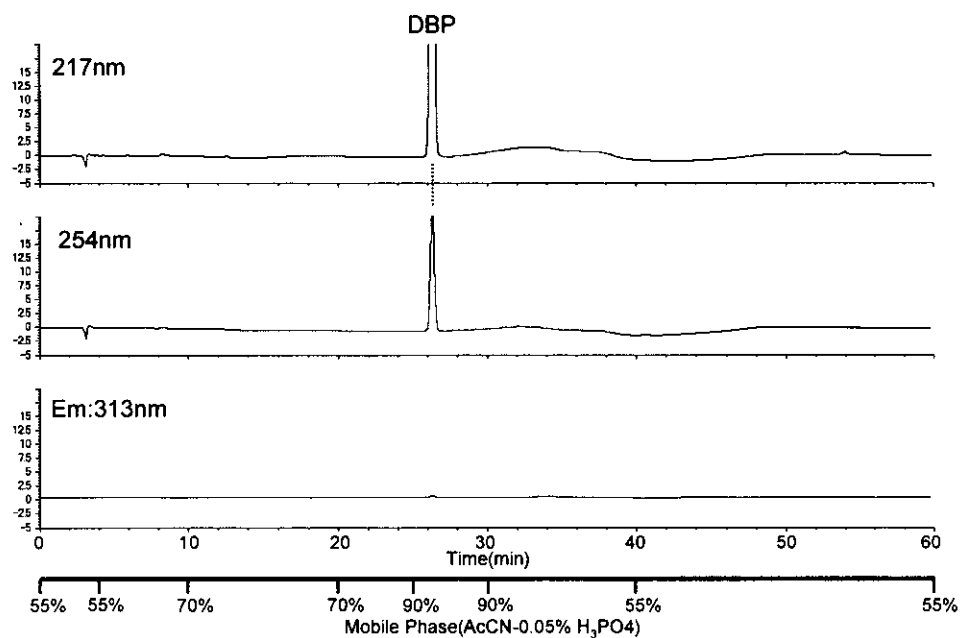


図1-a 歯科材料C液成分の典型的なクロマトグラム