

平成9年6月
No.7

目 次

● 【総力特集】

DEHP(DOP)の安全宣言

**可塑剤(DEHP)の安全性に新たな確証！
最新の試験データを一挙に紹介**

■総論 可塑剤工業会が欧米と連携して実証！

DEHPは環境や人体に影響を与えません P 1

1. 化学物質の安全性評価法が大きく変化 P 1

2.これまでの経緯と、今回の安全性試験の考え方 P 2

3. DEHPは人と環境に影響を与えません P 4

■各論 DEHPの環境・安全最新データ P 5

I . 魚類ではDEHPの投与で異常は発現しない P 5

II . ^{げっしるい}齧歯類の肝腫瘍も、ある量以下では起きない P 7

III . 造精子細胞に直接の影響は与えない P 8

IV . 環境中へのDEHPの蓄積は極めて少なく、継続的な
調査でも増加の傾向は認められない P 9

■結論 DEHPは人体にも環境にも安全な物質です P 10

・引用文献一覧 P 11

DEHP(DOP)の安全宣言

可塑剤(DEHP)の安全性に新たな確証！ 最新の試験データを一挙に紹介

主要な可塑剤であるDEHP(DOP)は、世界中で快適な暮らしに役立っています。その安全性は、様々な試験で確認され、これまでずっと自信をもって利用されてきました。ただし、クリアにすべき課題がひとつだけ残されていました。ラット、マウスに対する発がん性の疑問が1980年代に米国で提示されたのです。

以来、日米欧の可塑剤工業会を中心として、化学物質の安全性研究における最先端の手法を用いた、これまでにない徹底した試験が行われてきました。そしてついに、提示された疑問をきれいに払拭すると考えられる結果がこの度まとめられました。その内容は、DEHPに関する安全宣言と言えるものです。

今回のニュースレターは、DEHP安全宣言の特集号として、これまでの経緯と試験の結果をまとめてご紹介します。

総 論

可塑剤工業会が欧米と連携して実証！ DEHPは環境や人体に影響を与えません

1. 化学物質の安全性評価法が大きく変化

発がん性の分野でも種差や最大無作用量が取り入れられるようになった

化学物質の安全性研究の分野は日進月歩で変化しています。今回のDEHPの安全性に関する一連の問題のポイントも、ある物質が安全かどうかという安全性試験の評価法が大きく変わってきたことにあるのです。

こと「発がん性」に関しては、その影響の重大性からこれまで最大無作用量（ある量までなら影響はない／注1）という考え方を取り入れられませんでした。つまり、動物実験などで常識では考えられない量の物質を投与し、そこで何らかの影響が出れば、その物質の安全性には疑問符がつけられてきたのです。DEHPがまさにそうしたケースでした。もっとも、

動物には種類による差(種差)があり、動物実験の結果が、即、人に対して安全ではないということに結びつくわけではありません。

ごく最近になって、NRC（米国研究評議会／米国科学アカデミー）勧告（1994年）（※1／注2）およびEPA（米国環境保護局）報告書（1996年）（※2）で、発がん性に関する安全性評価でも最大無作用量と種差を取り入れるという考えが新たに示されました。そして、物質の分類についてのEPAの基準「あり得る／あり得ない／わからない」という基準を用いれば、DEHPは人の発がん物質ではあり得ないというのが、安全性試験計画が終了した現段階における結論です。以下にその理由を説明します。

(注1) ■最大無作用量=動物に障害を生じない最大投与量のこと。

(注2) ■※印は引用文献を示します。引用文献は最終ページに掲載

2. これまでの経緯と、今回の安全性試験の考え方

発端は1980年代。米国の研究計画においてラット、マウスの肝臓と精巣に異常が

DEHPは半世紀にもわたる安全性試験の歴史があります。あらゆる可能性を想定した試験が多角的に行われ、安全性が確認されてきたのです(※3)。

ところが1980年代に入って、米国NTP（国家毒性研究計画）／NCI（国立がん研究所）が多数の化学物質を対象に実施した一連の慢性毒性試験で、DEHPを投与したラット、マウスの肝臓に腫瘍が発生し、また精巣にも異常が認められたことが報告されました(※4)。

NTP/NCIの試験結果のポイントは、以下に要約されます。

極めて過剰な投与量でDEHPを実験動物に経口投与した際に、齧歯(げっし)類（ラット、マウスなど(注3)）の肝臓と精巣に異常が発生した。

しかしながら、この件に関して、WHOではDEHPを「人間に対して発がん性を示す証拠はない」と結論づけています(※5)。したがって各国の行政機関ではDEHPに何らの規制も行われておりません。以降、現在までDEHPの安全性については基本的には問題なしとして、従来通り安心して使われてきています。

■DEHPの安全性試験のポイント

1 齧歯類と、霊長類（注4）などその他の動物との種差の確認と解明（齧歯類の代謝機構が特殊なのではないか、特殊だとしたら毒性の発現がどのように違うのか）

2 齧歯類、霊長類双方の、肝腫瘍と精巣毒性に関する最大無作用量の決定（ある一定量を超えると影響がないことの確認）

(注3) ■齧歯類（げっしるい）＝ほ乳類の一目（もぐ）の小獣。上下両あごにある各1対の門歯が大きく発達し、噛む力が強い。約3000種と、ほ乳類中で最も種類が多く、リス、ネズミ、ヤマアラシの各亜目に分かれます。

(注4) ■霊長類（れいちょうるい）＝人間や猿などを含む、ほ乳類の一目。人類、類人猿類、猿類、擬猿類に分かれます。大脳がよく発達し、手足はものを握るために適する。

ただ、社会で広く使われている物質であることから、安全性に関して完全な確認をすべく、日米欧の可塑剤工業会は各種の安全性試験を実施し、疑問点をクリアーにすることに努めてきました。

●米国におけるDEHPの安全性に関する主な研究

- ・ラット、マウスの肝腫瘍のメカニズムの解明
- ・ラット、マウスの遺伝子毒性試験及び代謝研究

●欧州におけるDEHPの安全性に関する主な研究

- ・サルを用いた肝腫瘍の研究



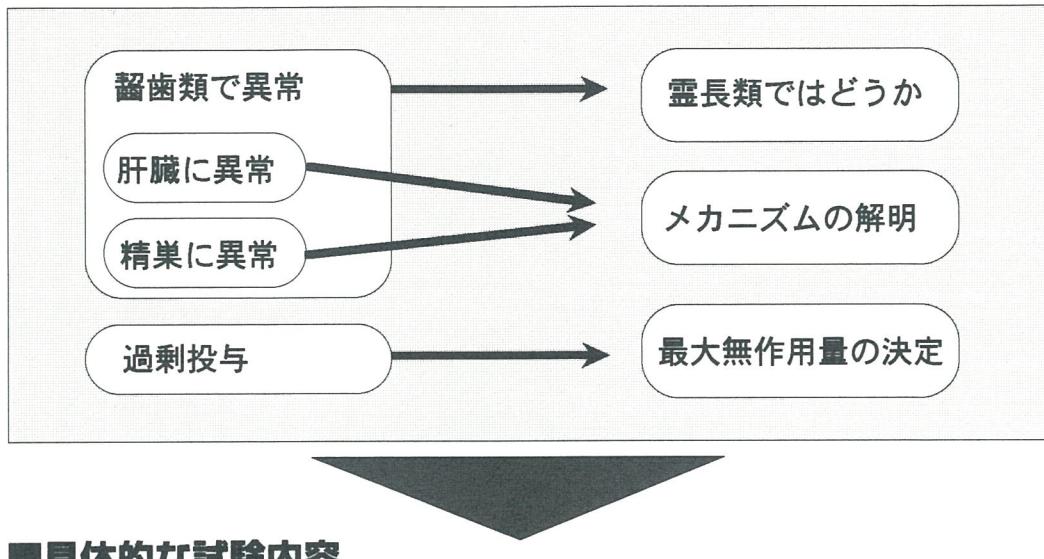
1996年9月に行われた日米欧の可塑剤関係の技術専門家によるミーティングにおいて

確認点と手法 — いかにすれば疑問が払拭されたといえるのか

日本の可塑剤工業会では、関連官庁や研究者および海外の業界団体などと連絡を取り、協議しながら安全性を確認する試験の計画を進めました。

以下の点をクリアーすれば、疑問を払拭したと言えましょう。

■NTP/NCIの試験結果を受けた、 DEHPの安全性試験の考え方



■具体的な試験内容

I) 灵長類(マーモセット=キヌザル)を用いた 肝腫瘍と精巣毒性の研究

●試験機関：(株)三菱化学安全科学研究所

II) 齧歯類(ラット)の肝腫瘍に関する研究

●試験機関：名古屋市立大学

III) 齧歯類(ラット)の精巣毒性のメカニズムの解明

●試験機関：(財)食品薬品安全センター

※ I ~ IIIはいずれも最大無作用量の決定を含む。

さらに、環境中には問題となるほどの量のDEHPは存在しないことの確認として、以下の調査を行いました。

IV) DEHPの環境濃度調査

●試験機関：(財)化学品検査協会

3. DEHPは人と環境に影響を与えません

DEHPの安全性をより高いレベルで確認。 結果は“齧歯類以外には影響しない”

この度まとめた試験結果を総合的に判断すると、問題となったNTP/NCIの試験におけるDEHP投与による肝腫瘍および精巣毒性は齧歯類に特有の、しかも高濃度投与時の現象であり、人を含む霊長類などには何ら影響しないことが明らかになりました。また、環境中の濃度も極めて低いレベルで安定しており、環境中の蓄積はないと言えます。

試験の結果を要約すると以下の通りです。

I) 霊長類を用いた肝腫瘍と精巣毒性の研究

- ・齧歯類で見られた肝臓および精巣での異常は、霊長類であるマーモセットでは起こらない。
- ・マーモセットへの最大無作用量は、100mg/体重kgである。

II) 齧歯類の肝腫瘍に関する研究

- ・ラットの肝臓に発生した腫瘍性変化は、DEHPの投与を中止すると大幅に減少していくことから、がんとはいえない。また、投与中に見られた肝重量の増加と体重の減少も投与中止後は回復した。
- ・ラットの肝臓における最大無作用量は130mg/体重kgである。

III) 齧歯類の精巣毒性のメカニズムの解明

- ・DEHPの投与は精子そのものの生成には影響を及ぼさない。
- ・大量投与後は、輸精管への閑門において精子の移動が一時的に妨げられるが、24時間以内には正常に回復。
- ・ラットの精巣における最大無作用量は1,400mg/体重kgである。

IV) DEHPの環境濃度調査

- ・平成5年より毎年春と秋の2回、関東・関西のそれぞれ11カ所（河川水、水道水、地下水、海水）で定点測定中。ほとんどが検出限界未満である。

また、ラットの肝腫瘍については、DEHPが代謝・分解される過程でペルオキシゾームという酵素を増殖させて引き起こされるが、ペルオキシゾームの増殖に対する反応に感受性がある種（ラットなど）と感受性がない種（その他の動物／モルモットや猿、人など）が存在することが、海外の研究で明らかになっています。可塑剤の安全性に関する研究で、新しい知見を得て、科学を一步進ませました。

※研究の詳細は次ページ以降に述べています。

※試験結果は学会および専門誌に発表しています。

※引用文献に関しては最終ページに一覧を掲載しています。

有用で不可欠な素材である可塑剤を さらに安心してお使いいただくために

これまでの結果から、DEHPの安全性には確信を持っています。しかし、暮らしの中で広範囲に、しかも世界中で使われている素材であることから、今後も米国・欧州の可塑剤業界とも協力しながら、さらなる安全確保に努めています。米国では、突然変異マウスを使った発がんメカニズムの解明といった、最新の技術を用いた研究も進行中です。

可塑剤工業会では、これまで本ニュースレターでお伝えしてきましたように、安全性試験や環境調査以外にも海外の関連文献の調査や広報活動など、安全性確保に向けた総合的な取り組みを継続的に行ってきました。今後も、可塑剤の有用性を踏まえ、安全性に対する疑問を先取りして、何か問題が起きる前に事前の対処を心がけていきます。

各 論

DEHPの環境・安全最新データ

～齧歯類と靈長類の種差およびDEHPの最大無作用量が明らかに！

I. 灵長類では、DEHPの投与で異常は発現しない

●試験項目

靈長類(マーモセット)を用いた肝腫瘍および精巣毒性の研究

●試験名

DEHPのマーモセットを用いた13週間
反復経口投与試験

●試験期間

1994年8月～1995年11月

●試験機関

(株) 三菱化学安全科学研究所

●試験目的

DEHPを反復投与した場合のマーモセットにおける毒性変化を明らかにする。特に、肝臓ペルオキシゾーム、膵臓および生殖器に対する影響について精査する。

●試験動物及び累計

マーモセット(キヌザル) 雄・雌各20頭

●投与方法／投与期間

経口13週間

●投与量(mg/体重kg)／投与群数

0、100、500、2,500(4段階投与群)

●結果要約

- ・どの投与群にも、肝腫瘍に結びつくペルオキシゾームは発現しない。
- ・500mg/体重kg以上の群では下痢と異物摂取による防御反応のみ。これは通常の食品でも起こる程度の軽度な現象である。
- ・血液生化学検査では、どの投与群にも異常は認められない。
- ・どの投与群の雄にも精巣毒性の症状は、発現していない。
- ・最大無作用量は100mg/体重kg。

●発表場所

米国毒性学会(1997年)

●試験Ⅰの要約／解説

DEHPについては、1980年代に入り、主として齧歯類を用いて広範囲な安全性試験が行われてきた。その結果、肝臓のペルオキシゾームの著しい増生を伴う肥大と長期間の投与による腫瘍性増殖、大量投与による精巣の萎縮性変化あるいは肺臓腺房細胞の増殖性変化等の影響が認められた。

しかし、これらの変化の発現には著しい動物種差が存在すると思われるため、靈長類を用いた詳細な検討が必要とされた。よって、DEHPの安全性に関する検討の一環として、小型靈長類のマーモセットを用い、長期間の反復経口投与時の諸臓器に対する影響を調べるための実験を行った。

DEHPを100、500および2,500mg/体重kgの用量で、1群雌雄各4頭のマーモセットに13週間連続反復経口投与し、毒性学的影響を検索した。

また、齧歯類で強いペルオキシゾーム増生作用を示すClofibrateを比較対照物質として用い、250mg/体重kgの用量で同様に13週間連続反復経口投与した。

試験の結果、いずれの物質にも齧歯類で観察された肝臓重量の増加、肝細胞の肥大あるいはペルオキシゾームの増生等の変化は認められなかった。

また、DEHPを投与した齧歯類で認められた精巣の萎縮性変化あるいは肺臓腺房細胞の増殖性変化はマーモセットでは認められず、関連する血中ホルモン濃度にも変化は認められなかった。

以上のように、肝臓、精巣および肺臓に対するDEHPの影響は、マーモセット（靈長類）と齧歯類では著しく異なることが示された。さらに、他の諸臓器に、DEHPの投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

■マーモセット（キヌザル）＝猿類の中でも最も小型のグループ。ポケットモンキーとも呼ばれる。中央～南アメリカの熱帯雨林の樹冠部に住む。



II. 齧歯類の肝腫瘍も、ある量以下では起きない

●試験項目

齧歯類(ラット)の肝腫瘍に関する研究

●試験名

DEHPのラットにおける肝臓の腫瘍性変化の用量依存性に関する研究

●試験期間

1994年4月～1996年2月

●試験機関

名古屋市立大学

●試験目的

DEHPの肝臓における腫瘍性変化の用量依存ならびに最大無作用量を検討する。

●試験動物及び累計

F344雄ラット 270匹

●投与方法／投与期間

経口8、24、48、52週間

●飼料濃度(ppm)／投与群数

0、30、300、3,000、12,000(5段階投与群)

※発がん物質のDEN(ジエチルニトロソアミン)でイニシエーション後に投与。

●結果要約

- 3,000ppm以下の投与群では、肝細胞がんは発現しない。
- 12,000ppmの投与群にのみ発現。ただし、48週間後に投与を停止すると、その4週間後には、腫瘍性変化は大幅に減少し、投与中に見られた肝臓重量増加及び体重減少も回復する。
- 肝臓の腫瘍性変化は回復性があり、不可逆な変化とはいがたい。
- 3,000ppmの投与群に使用されたラットの体重測定により決定される最大無作用量は130mg/体重kg。

●発表場所

第1回消化器発ガン国際会議(1996年)

●試験Ⅱの要約／解説

DEHPは、変異原性を示さず、齧歯類に投与すると肝細胞の肥大および過形成を誘発し、肝臓中のペルオキシゾームの増生を来すことがこれまでの研究で知られている。また、長期の摂餌試験ではラットおよびマウスに肝腫瘍の発生が報告されている。

そこで今回の試験では、中期発がん性試験法ならびにそのプロモーション期間を延長した実験系を用いて、DEHPのラット肝に対するペルオキシゾーム増生作用および腫瘍性変化(Eosinophilic foci)発生の用量依存性ならびにその最大無作用量を検討した。

6週齢F344雄ラットに、DENを実験開始日に200mg/体重kgの用量で1回腹腔内投与し、2週間経過後よりDEHP添加飼料を30、300、3,000および12,000ppmの濃度で最長46週間与えた。

また、Clofibrateの3,000ppm添加飼料を与えた陽性対照群および基礎食のみの対照群も設けた。

なお、実験開始3週経過時に全動物について3分の2肝部分切除術を実施した。最長期間の投与群で

は実験49週より基礎飼料を与え、4週間の回復期間を設けた。実験開始8週、24週、48週および52週経過後に屠殺剖検した。

試験の結果、ラットの肝腫瘍はDEHPの用量依存性が大きく作用し、3,000ppm以下の投与群では腫瘍は発現せず、最大の12,000ppmの投与群にのみ発現。ただし投与停止4週間後には、腫瘍性変化は大幅に減少し、投与中に見られた肝臓重量増加及び体重減少も回復した。

したがって、肝腫瘍などの症状は、高投与時にのみ発現する一過性の現象と言える。同様の現象はアメリカで行われたラットに対する肝腫瘍に関する試験でも見られ、一度発生した腫瘍がDEHPの投与を中止すると消滅していくことから、がんとは言えないということが明らかになっている。

ラットの肝臓における最大無作用量は130mg/体重kgであった。

III. 造精子細胞に直接の影響は与えない

●試験項目

齧歯類(ラット)の精巣毒性のメカニズムの解明

●試験名

DEHPにおける経口投与による単回投与精巣毒性試験

●試験期間

1994年5月～1996年3月

●試験機関

(財)食品薬品安全センター秦野研究所

●試験目的

DEHPは大量投与すると精巣毒性を示すことは明らかにされているが、いまだその作用機序は明らかにされていなかった。その作用機序を明らかにする目的で、ラットにおける経口投与による単回投与精巣毒性試験を実施。

●試験動物及び累計

Sprague-Dawley系ラット雄122匹 5週齢及び10週齢

●投与方法／投与期間

経口1回のみ投与

●投与量(mg/体重kg)／投与群数

0、700、1,000、1,400、2,000、2,800
(6段階投与群)

●結果要約

- ・1,400mg/体重kg以下の投与群では、発現しない。
- ・2,000mg/体重kg以上の群では、造精子細胞を支持しているセルトリーカーネルに変化が起り、血液精巣門の機能低下が認められたが、24時間以内に回復した。
- ・どの投与群にも、精巣重量には変化がなかった。
- ・最大無作用量は1,400mg/体重kg。

●発表場所

第12回日本毒性病理学会（1996年）

第86回日本病理学会（1997年）

●試験Ⅲの要約／解説

DEHPの大量投与によって発現する精巣毒性の機序を調べるために、10週齢のSprague-Dawley系ラットに溶媒（対照群）あるいは700、1,000、1,400、2,000、2,800mg/体重kgのDEHPを単回経口投与して投与24時間後に各群5匹を屠殺、剖検し、精巣の病理組織学的および電子顕微鏡的検査を実施し、精巣の精細管内にあるセルトリーカーネルの傷害作用に対する無毒性量を求めた（試験1）。

さらに、10週齢のSprague-Dawley系ラットに溶媒（対照群）あるいは2,800mg/体重kgのDEHPを単回経口投与して投与6、18、24、48および72時間後に各群2匹を用いて、血液精巣門でのランタンの透

過性をRussellらの方法を用いて検討した（試験2）。

試験1では、1,400mg/体重kg以下の群では精巣毒性は認められなかった。（※5ページの試験Iで同様の試験をマーモセットに対して行っているが、異常は何も見られなかった。）

試験2の電子顕微鏡的観察では、2,800mg/体重kgの投与によって造精子細胞を支持しているセルトリーカーネルに形態変化が起り、これに伴って精子形成過程でみられる造精子細胞の移動阻害と血液精巣門の機能低下が認められたが、24時間後にはほぼ回復した。

IV. 環境中へのDEHPの蓄積は極めて少なく、 継続的な調査でも増加の傾向は認められない

●試験項目

DEHPの環境濃度調査

●試験名

DEHPの環境濃度調査

●試験期間

1993年2月～1997年4月 毎年春・秋の2回

●試験機関

財化学品検査協会

●試験目的

DEHPの環境中の濃度を定点測定し、存在の有無と蓄積性を検査する

●調査箇所

関東、関西 計22ヵ所 水源湖・河川水(8ヵ所)
地下水(6ヵ所) 水道水(4ヵ所) 海水(4ヵ所)

●結果要約

- ほとんどの地点で検出限界未満であった（検出されなかった）。
- 過去8回の測定時における検出例は、延べ168箇所中、わずかに関東5例、関西7例であった。
- 検出例は、いずれも0.002mg/l(2ppb)以下の極めて検出限界に近いレベルであり、増加の傾向も認められない。

※分析検出限界 DEHP : 0.001mg/l(1ppb)

■DEHPの環境濃度調査

単位: mg/l

採取場所	平成5年		平成6年		平成7年		平成8年		平成9年
	春季	秋季	春季	秋季	春季	秋季	春季	秋季	春季
関 東 地 区	奥多摩湖	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	多摩川羽村取水口	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	多摩川二子橋	ND	ND	0.002	ND	0.002	ND	ND	ND
	多摩川大師橋	ND	ND	ND	ND	0.001	ND	ND	ND
	五日市町地下水	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	世田谷区地下水	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	墨田区地下水	ND	ND	0.001	ND	ND	ND	ND	ND
	横浜市栄区水道水	ND	ND	0.001	ND	ND	ND	ND	ND
	墨田区水道水	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	東京湾A	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	東京湾B	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
関 西 地 区	琵琶湖大江大橋	ND	ND	0.001	ND	ND	ND	ND	ND
	宇治川観月橋	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	淀川枚方大橋	ND	ND	0.002	ND	ND	ND	ND	ND
	淀川伝法大橋	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	宇治川地下水	ND	ND	0.001	ND	ND	ND	ND	ND
	守口市地下水	ND	ND	ND	ND	0.001	ND	ND	ND
	大阪市西淀川区地下水	ND	ND	0.001	ND	0.001	ND	ND	ND
	大阪市西淀川区水道水	ND	ND	0.001	ND	ND	ND	ND	ND
	兵庫県加古川市水道水	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	大阪湾A	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	大阪湾B	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

※ND = 検出限界未満

※東京湾A：東京湾観音崎から観音崎に向かって3.5kmの地点 東京湾B：袖ヶ浦市中袖地区岸壁寄りの地点

※大阪湾A：神戸市ポートアイランドの岸壁寄りの地点 大阪湾B：泉大津市岸壁寄りの地点

結論

DEHPは人体にも環境にも安全な物質です

- DEHPによってラットで起きる肝腫瘍は、マーモセットなどの霊長類（人間を含む）には起きない。また、ラットの肝腫瘍も一過性のもので、投与を止めると減少する。
- 精巣毒性に関しては、ラットでは大量投与によってのみ起こる現象であり、そのラットに見られる精巣毒性はマーモセットでは見られない。
- DEHPによってマーモセットに起きる症状は、異物摂取による防御反応（下痢等）のみで、臓器や血液等に異常は認められない。

●人に安全な物質である●

- DEHPのマーモセットへの最大無作用量(100mg/体重kg)を、人間(体重60kgの成人)に適用すると、1日当たり600mg(※)と推定される。(それ未満では影響がないと考えられる)※マーモセットの結果に安全係数の1/10をかけてあります。

- DEHPの環境濃度調査によると、環境中にはDEHPはほとんど存在しない。極めてまれな検出例も0.002mg/l以下であり、増加の傾向も認めらない。

- 仮に、環境中にDEHPが検出された水1lを体重60kgの成人が1日に飲んだとした場合、DEHPの摂取量は0.002mgであり、この量は上記の人間の最大無作用量推定値600mgと比較すると30万分の1となり、極めて微量といえる。

●環境にも安全な物質である●

以上のことから可塑剤工業会としては、「DEHPは人体にも環境にも安全な物質である」と宣言いたします。

引用文献一覧

● P 1

- ※ 1) NRC.(1994)Science and judgment in risk assessment. Committee on Risk Assessment of Hazardous Air Pollutants, Commission on Life Sciences, NRC. Washington, DC:National Academy Press.
- ※ 2) Federal Register, 61(79), pp·17960–18011, April 23, 1996.

● P 2

- ※ 3) 可塑剤工業会 フタル酸エステル（PAE）の安全性に関する質問解答集 1、2集(1974).
- ※ 4) NTP.Techical Reports Series No.217 (1982).
- ※ 5) IPCS, Environmental Health Criteria 131 (1992).

●お問い合わせ先●

可塑剤工業会

〒107 東京都港区元赤坂1-5-26 東部ビル3F
TEL. 03 (3404) 4603 (代表)
担当／大槻・大久保