

CONTENTS

特集 DEHP (DOP) の環境・安全性研究最新レポート

**日本における DEHP の
リスク論議がいよいよ決着へ!!**— P1
詳細かつ総合的なリスク評価に基づいた
2つの極めて重要なレポートが登場

ロングインタビュー [環境・安全性研究最前線]

独立行政法人産業技術総合研究所
化学物質リスク管理研究センター
リスク解析研究チーム長 薬学博士

吉田喜久雄氏 ————— P5
化学物質の有効利用を目指し、
シミュレーションモデルを活用した
詳細なリスク評価手法を開発

可塑剤トピックス

DEHP の生殖毒性に関するげっ歯類と霊長類
での種差を明らかにするための試験を行い、
毒性学会で発表 ————— P9

可塑剤工業会通信【DATA BOX】

平成16年の可塑剤データ ————— P11

日本におけるDEHPの リスク論議がいよいよ決着へ!!

詳細かつ総合的なリスク評価に基づいた
2つの極めて重要なレポートが登場

現状において人や生態系へのリスクは 懸念されるレベルにはない

～独立行政法人 産業技術総合研究所(産総研)・化学物質リスク管理研究センター(CRM)
『詳細リスク評価書/フタル酸エステル - DEHP - 』(2005年1月7日発行・丸善)
(要約・データ・レビューコメント)▶<http://unit.aist.go.jp/crm/mainmenu/1.html>

管理強化や法規制の追加は不要

～独立行政法人 製品評価技術基盤機構(NITE)フタル酸エステル類リスク評価管理研究会 報告書
『フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)のリスク管理の現状と今後のあり方』(2005年1月31日発表)
▶<http://www.safe.nite.go.jp/risk/kenkyukai.html>

DEHPのリスクは現状で問題なし — 2005年1月に産総研・CRMとNITEから相次いで出された上記の報告書では、詳細なリスク評価に基づき、実質的にはDEHPの安全宣言ともいえる判断が下されました。

DEHPの安全性については、主に「発ガン性問題」、「環境ホルモン問題」、「精巢毒性及び生殖毒性問題」などについて詳細な確認作業が行われてきました。「発ガン性問題」に関してはIARC(国際ガン研究機関:国連・WHOの下部機関)が2000年2月に明確に否定し、「環境ホルモン問題」では環境省が、ヒトにも生態系にも内分泌攪乱作用を示さないとする報告書を2003年6月にまとめています。

そして今回の産総研・CRMによる詳細リスク評価では、唯一残された「精巢毒性及び生殖毒性問題」をエンドポイント(影響判定点)として、現状では「リスクは懸念されるレベルにはない」と判定されていることから、DEHPのリスク論議を決着へと導くきっかけになることが大いに期待されます。

今回のDEHPのリスク評価における関連機関とその役割

機 関	概 要	DEHPのリスク評価における役割
(独)産業技術総合研究所(産総研)/ 化学物質リスク管理研究センター(CRM)	産総研(旧通産省工業技術院)は、産業基盤技術やエネルギー・環境技術の研究・開発および産業競争力強化や新産業の創出に取り組む機関。その52の研究ユニットの一つがCRMで、2001年4月以来、化学物質の使用にともなう環境リスク評価と管理に関する研究を推進している。	NEDOからの下記の受託研究及び産総研独自の研究資金によって、代表的な30の化学物質について詳細リスク評価を実施しており、DEHPもその一環。報告書の発表順では4番目の物質となるが、本として出版するのは初めての試み。NITEの研究会とは、連携し情報交換を行いながら評価を進めてきた。
(独)新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)	産業技術とエネルギー・環境技術の研究開発とその普及を推進する中核の実施機関。産官学の連携を図り、研究開発プロジェクトをコーディネートしている。	「化学物質総合管理プログラム・化学物質リスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト(01～06年度)を産総研・CRMへ委託。
(独)製品評価技術基盤機構(NITE)/ フタル酸エステル類 リスク評価管理研究会	NITEは、経済社会の発展および国民生活の安定を支える技術的な基盤の整備を目的とし、最新の技術情報を収集・整理・提供している。フタル酸エステル類リスク評価管理研究会は、リスク評価に基づく適切な化学物質管理のあり方を検討するため、産官学の有識者等を集めて02年7月設置された。	DEHPについて、リスク評価に基づいた管理のあり方を検討するため、有害性情報、リスク評価情報等を収集・討議するとともに、産業界や自治体での状況も調査。03年5月に中間報告書を作成・公開し、産総研・CRMの詳細リスク評価書を受けて「管理のあり方」を05年1月末公表。

『詳細リスク評価書/フタル酸エステル - DEHP - 』

～独立行政法人 産業技術総合研究所(産総研)・化学物質リスク管理研究センター(CRM)～

▶ DEHP のリスクを詳細かつ総合的に評価

これまでさまざまな機関によってDEHPのリスク評価が行われてきましたが、それぞれ特定の目的に応じて行われたものであるため、総合的なDEHPの詳細リスク評価書としては、産総研・CRMによる今回の評価書が日本で最初のものとなります。328ページにも及ぶ労作です。

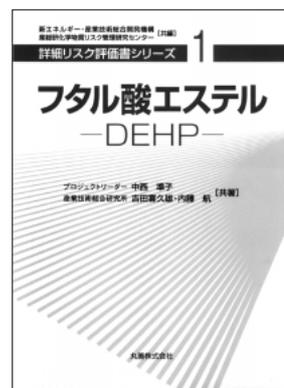
内容の章立ては次のようになっています。

- 第 章 序論
- 第 章 既存の有害性およびリスク評価結果
- 第 章 発生源の特定と環境排出量の推定
- 第 章 モニタリング結果の概要
- 第 章 環境動態
- 第 章 暴露解析
- 第 章 有害性の確認と用量 - 反応関係
- 第 章 リスクの判定(ヒト健康/生態)
- 第 章 排出削減策の費用効果分析
- 第 章 まとめ
- 第 章 レビュー者の意見と筆者らの対応

詳細リスク評価の内容は、以下のようにまとめられます。

(1) 既存の有害性およびリスク評価書に加え、関連文

献を網羅的に調査・解析し、ヒトの健康と環境中の生物への有害性を評価し、ヒト健康と生態へのリスクを評価する際のエンドポイントとそれらの無毒性量(NOEL)や無影響濃度(NOEC)等を決定した。



(2) 環境等でのモニタリングデータに基づいてDEHPの摂取量と環境暴露濃度の分布を推定し、これらの分布と上記のNOELやNOECを比較することにより、ヒトの健康と環境中の生物に対するDEHPのリスクを判定した。

(3) モニタリングデータに加え、実測データの欠けている部分については、数理モデルを用いて環境排出源(事業所及び使用中の塩ビ製品)からヒトや環境中の生物にいたるDEHPの流れを解析し定量的に推定した。排出源削減対策に関して費用対効果を合わせて評価した。

▶ モデルを使うなどして暴露の状況を極めて詳細に解析

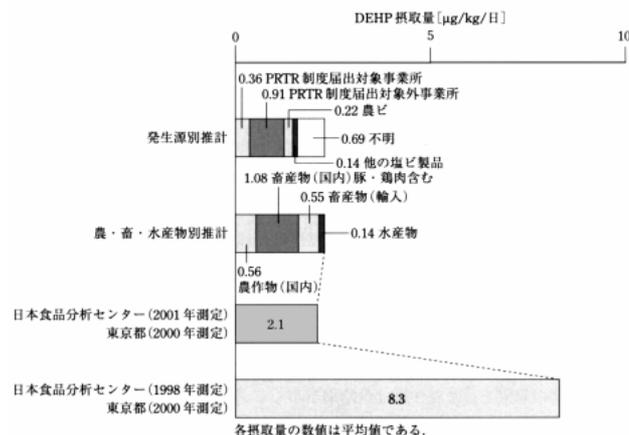
これまでDEHPでは、環境中に排出されてからヒトや生物が暴露するまでの流れが十分には解明されていませんでした。産総研・CRMでは、ここ数年で集まったさまざまな環境モニタリングデータやPRTRデータ等を活用し、総括するとともに、実測データが欠けている部分はモデルを使ったコンピュータシミュレーションで推定するなどして、極めて詳細な暴露評価を行っています。

環境排出量の推定では、DEHP取り扱い工場に加えてDEHPが使われている塩ビ製品の全用途、全ライフサイクルにわたり、製品の耐用年数等も考慮しながら、排出量を細かく加算しています。

環境動態や暴露解析ではモデルを用い、特に暴露解析の際は産総研・CRMが開発した大気中濃度分布推計モデルADMERを使い全国を5km四方の升目に区切って時空間分布を細かく計算したり、食物からの摂取量を計算するために農作物の都道府県間の移動まで考慮するなどきめ細かい計算を行っています。

結論として、主要な暴露経路は、製品工場などから大気中へ排出されたDEHPが、植物の葉に沈着し、それを飼料とする畜産物経由でヒトが暴露するというものでした。植物の土壌からの吸い上げや、ヒトや家畜の大気からの直接摂取はほとんど寄与せず、また、水域への排出や水産物摂取による寄与も少ないと推定されています。

京浜地区一般住民のDEHP摂取量推計のまとめ(図 .26/P184)



▶ エンドポイントは、げっ歯類のデータをもとにした精巢毒性と生殖毒性 精巢毒性では体内動態における種間差を理由に、マージンを30に設定

DEHPの有害性評価ではこれまで、げっ歯類(ラット・マウス)を使った試験結果のヒトへの外挿が過剰評価ではないかと論議的になってきました。げっ歯類に特有の、ヒトでは起きる可能性が極めて低い反応等があることが明らかになってきていたからです。

産総研・CRMの詳細リスク評価では、げっ歯類で見られた「発ガン性」は、げっ歯類に特有のメカニズムで起きるものであるとして、ヒト健康リスクのエンドポイントには採用していません。

「精巢毒性」も、げっ歯類では見られるが霊長類では見られないことから、エンドポイントへの採用に疑問を呈していますが、内外で行われた他の多くのリスク評価において「精巢毒性」が採用されていることから、「暫定的なエンドポイント」として採用。ただし、リスクを判定する際の基準マージンにおいて、げっ歯類と霊長類で体内動態に種間差が大きいことを考慮し、通常100のところを30としてあります。リスク評価の際の最大無作用量(NOAE)には3.7mg/体重kg/日(Poonら,1997年)を用いています。

「生殖毒性」では、「げっ歯類に特異的な状況にない」として、エンドポイントに採用。マージンは通常の100を採用し、リスク評価の際のNOAEには14mg/体重kg/日(Lambら,1987年)を用いています。

リスクの判定には、動物試験でのNOAEをマージンで割った値(マージンが100なら1/100)を摂取量を超える例があるかどうかではなく、超える“確率”が十分に低いかどうかを指標としています。

リスク判定の基準マージン
(種間差が明らかならマージンは小さくてよい)

一般的なマージンの値				
種間差		個人差	Margin	
トキシコ キネティクス	トキシコ ダイナミクス			
4	2.5	= 10	× 10	= 100

今回の精巢毒性におけるマージン				
種間差		個人差	Margin	
トキシコ キネティクス	トキシコ ダイナミクス			
1	2.5	3	× 10	= 30

トキシコキネティクス=口に入ってから標的臓器に行くまでの挙動
トキシコダイナミクス=標的臓器の細胞に入ってから毒性を発現するまでのメカニズム

(可塑剤工業会作成)

▶ 精巢毒性および生殖毒性でもリスクの懸念がクリアーに

精巢毒性のリスク判定では、畜産品である粉ミルクを飲む乳幼児で摂取量がやや高くなるが、超過確率は1%未満であり、リスクは全体に懸念されるレベルにはないと判断されています。

生殖毒性では、超過確率はどの年齢群でも0.01%以下であり、リスクは懸念されるレベルにはないと判断されています。

DEHPの安全性における懸案として唯一残されていた精巢毒性及び生殖毒性でも、公的かつ科学的にリスクの懸念がクリアーなものとされたこととなります。

また、生態リスク評価も詳細に行われ、『DEHPが環境中の生物に対して有害な影響を及ぼす可能性は極めて低いと判断し、リスクは懸念レベルではないと判定する』と結論づけ、生態影響のリスク管理・対策のための早急な措置は必要ないとしています。

精巢毒性に係るリスクの算出結果(表 .1/P252)

年齢群[歳]	Risk _{testis} [%]	年齢群[歳]	Risk _{testis} [%]
1	0.98	13~15	0.03
2	0.63	16~19	<0.01
3	0.44	20代	<0.01
4	0.31	30代	<0.01
5	0.26	40代	<0.01
6	0.15	50代	0.01
10	0.07	60代	<0.01

生殖毒性に係るリスクの算出結果(表 .6/P255)

年齢群[歳]	Risk _{repro} [%]		年齢群[歳]	Risk _{repro} [%]	
	男性	女性		男性	女性
16~19	0.01	<0.01	40代	<0.01	<0.01
20代	<0.01	<0.01	50代	0.01	<0.01
30代	<0.01	<0.01			

『フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)のリスク管理の現状と今後のあり方』

～ 独立行政法人 製品評価技術基盤機構 (NITE) フタル酸エステル類リスク評価管理研究会 報告書

▶ 現状以上の管理強化や法規制の追加は不要

「フタル酸エステル類リスク評価管理研究会」は、NITEによって2002年7月に設立された、産官学の専門家で構成される委員会です。フタル酸エステル類の中でも最も生産量の多いDEHPに焦点を当て、最終的にはリスク評価に基づいたDEHPの管理のあり方を策定することを目的に、情報の収集と検討を続けてきました。

具体的には、DEHPの暴露情報、有害性情報、リスク評価情報等を収集・討議し、使用実態を把握するために産業界からはアンケート調査等で生産・使用・廃棄、社会情勢への対応状況等についての情報収集を行い、さらに自治体での取り組み状況も調査しています。

2003年5月には中間報告書を出し、2005年1月、産総研・CRMの詳細リスク評価書を受けて、最終的な報告書『フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)のリスク管

理の現状と今後のあり方』を出しています。

管理のあり方に関する結論としては

『現状の管理を継続する必要はあるものの、これ以上の強化は必要なく、また法規制等についてもこれ以上の追加は必要ないと考える』というものでした。

また、事業者へは今後の対応として、知見の充実(有害性情報では種差やメカニズムの解明、暴露情報では国民の不安に答える観点からの暴露経路と摂取量の解明など)や情報の整備・活用(関連業界や流通、消費者団体、一般国民との情報交流など)を求めています。



▶ すでに講じられた法規制等や代替物質への転換に関する見解を提示

報告書では、すでに講じられた法規制等やDEHPの代替物質への転換に関する意見も述べられています。

詳細リスク評価では既存の規制が不要かどうかは検証していないため、

『これら規制等の是非について検討し、担当の省庁を含む関係者間でDEHPに関する的確なリスクコミュニケーション(規制による代替促進に伴う代替物質のリスク評価を含め)を行い、適切な対応を取っていくことが望まれる』と述べています。

また、代替については、

『DEHPの代替に関して、ユーザーのそうした要求に応えることはビジネスの基本であるが、こうした行為が本当にリスクの削減に寄与しているかの検証を伴わなければならない。加えて、その管理に当たって法令を遵守することはもちろん、関係する情報の収集、整備、活用が重要である。DEHPの代替品のメーカーおよびそれを取り扱うことを判断した企業は、DEHPと同程度の有害性情報や暴露量(特に食物中濃度)についての情報を揃え、そのリスクについて科学的に説明できる体制を整備する責任がある。』との見解を示しています。

可塑剤工業会の今後の取り組み

▶ 今後とも調査・研究に努め、さらなる安全性の解明を推進

2000年のIARC(国際ガン研究機関)によるDEHPの「発ガン性」の否定、2003年の環境省による「内分泌攪乱作用」の否定に続き、「精巣毒性及び生殖毒性」についても、今回公的機関から、極めて詳細なリスク評価をもとに“現状でリスクの懸念なし”との判断が下されました。これで、DEHPの安全性に関する主な疑念は一通り払拭されたこととなります。

我々可塑剤工業会は、長年にわたって調査・研究を積み重ねながら、“DEHPは人にも環境にも悪影響を及

ぼさず、安心してお使いいただける有用な物質です”ということを主張してまいりました。それが今回のリスク評価によって、単なる“業界の言い分”ではなくなり、公的かつ科学的な裏付けを得るに至ったわけです。

しかしながら、実質的なリスクはないとしても、DEHPの精巣毒性や生殖毒性に関し、体内動態やメカニズム等でまだ不明な点があり、わずかな疑問さえ解消していくために今後とも引き続き調査・研究に取り組み、DEHPの安全性と有用性の確保に努めてまいります。

(本ニュースレターP9-P10参照)

化学物質の有効利用を目指し、シミュレーションモデルを活用した詳細なリスク評価手法を開発

独立行政法人
産業技術総合研究所
化学物質リスク管理研究センター
リスク解析研究チーム長
薬学博士

吉田喜久雄氏

環境関連の一線の研究者にホットなテーマで迫るシリーズ、今回ご登場いただいたのは、今年1月に『詳細リスク評価書 / フタル酸エステル - DEHP - 』を出版（共著）した（独）産業総合研究所（産総研）・化学物質リスク管理研究センター（CRM）リスク解析チーム長の吉田喜久雄氏です。シミュレーションモデル研究のパイオニアで、DEHPのリスク評価においてもモデルを使った解析で暴露経路の明確な推定を行い、“20年以上モデルをやってきたからこそ、ここまで大胆に言い切ることができた”と、やさしそうな笑顔の中に自信をのぞかせます。



よした・きくお / 1951年大阪府生まれ。大阪大学大学院工学研究科修士課程修了。76年三菱化成工業株式会社（現三菱化学株式会社）入社。95年横浜国立大学客員教授を経て2000年通産省工業技術院資源環境技術総合研究所主任研究官に就任。01年より現職（独立行政法人産業技術総合研究所 化学物質リスク管理研究センター リスク解析研究チーム長）。専門は環境動態・体内動態シミュレーションに基づく暴露とリスクの解析。主な著書には「化学物質リスクの評価と管理 - 環境リスクという新しい概念 -」（05年丸善）「演習 環境リスクを計算する」（03年岩波書店）「環境リスクマネジメントハンドブック」（03年朝倉書店）「安全の百科事典」（02年丸善）ほか（いずれも共著）がある。

1. シミュレーションによるリスク解析.....

本業の合間に始めたモデルの研究が リスク評価と出会い、活躍の場を得て発展

— なぜシミュレーションモデルを使った化学物質のリスク評価に取り組むようになったのですか？

以 前私は化学メーカー 三菱化成工業（株）/ 現三菱化学（株）の研究所で、化学物質の安全性について、環境中での分解性や生物への蓄積性などの研究をしていました。たまたま上司に恵まれて、空いている時間は自分の研究をやってもいいよと言われて、環境動態シミュレーションモデルの構築に取り組みました。それで博士号も取らせていただいたのですが、やり始めた当時は世界的に見てもモデルの研究をしている人は少なく、「そんなもの何の役に立つんだ」と言われていました。私自身、いくつかのモデルを構築しましたが、これ以上の発展性はなさそうだと思い研究をいったんやめかけたくらいです。

そんな時、「これからはリスク評価でシミュレーションモデルがとても大事になる」とモデルの重要性を認識されていたのが、現在の私の上司（産総研・CRMセンター長）で当時横浜国大におられた中西準子教授でした。

中西先生から呼びがかかり、1995年から横浜国大の客員教授となって、リスク評価におけるモデルの研究に取り組み始めました。リスク評価は私にとって未知の分野でしたが、この分野を理解していく中で、“ああ、なるほどこれならモデルが活かせるぞ！”と感じました。

化学物質のリスク評価では、発生源からヒトへの暴露までの経路を極力明確にしていく必要があります。その際、統計データや環境中の実測データではとらえきれない部分を、科学的根拠と説得力をもって推定していく時にモデルが極めて有効だということが、さまざまリスクを扱っているうちにわかってきたのです。

今回のDEHPの詳細リスク評価では、DEHPがいわゆる環境ホルモン問題で注目を集めたこともあって、

文献やデータの量が非常に多く、そうした豊富な実測値をシミュレーションモデルで補完しながら精度の高いリスク評価が行えたのではないかと思います。ちょうど、私がやりたいと思っていた“数理モデルを用いたリスク評価”に適した物質だったと言えます。“いい物質に出会ったな”という感じでした。

2. DEHPの詳細リスク評価書の経緯

化学物質は有用なものだからこそ、リスクを詳細に調べた上で有効に活用を

— DEHPの詳細リスク評価を行って評価書として出版するまでの経緯を教えてください。

私ども産総研・CRMでは、社会的にリスクを懸念されていたり、国際的に関心を集めているなどの、一定の基準で選んだ30の代表的な化学物質について詳細なリスク評価を進めていくことにしています。これは、化学物質の使用を制限するのが目的ではなく、逆に、非常に有用な化学物質はヒトや環境に悪影響を及ぼさない範囲で便利な部分は最大限に利用していこうという主旨に基づいた取り組みです。だからこそ、かなり詳細で総合的なリスク評価が必要とされるのです。

今回のDEHPもその一貫で、1,3-ブタジエン、トリブチルスズ、ノニルフェノールに続いて、リスク評価の対象としては4つめの物質となります。これまでは報告書をホームページで公開するだけだったのですが、DEHPについては社会的な関心も高く、私たちの身の回りで多く使われている物質ということもあって、より多くの方に評価書を読んでいただけるよう本にして出版することにしました。

しかし、出版の時期が前倒しになったため、締め切りまでの短い期間で本にしても耐え得るような分かりやすい原稿に仕上げなければならず、それが今回の作業の中で最も大変な部分だったように思います(笑)。

この詳細リスク評価は、独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)による化学物質の総合管理に関するプログラムの中に位置づけられ、NEDOからの受託研究および産総研独自の研究資金で行われたものです。中西センター長がプロジェクトリーダーで、私と産総研・CRM生態リスク解析研究チームの内藤航研究員、さらに4人のテクニカルスタッフがチームを組んで調査・解析に当たりました。

また、同時期に立ち上がった独立行政法人製品評価技術基盤機構(NITE)のフタル酸エステル類リスク評価管理研究会と連携し、情報交換を行いながら評価を

進めました。研究会は産官学の専門家によって構成されていたので、さまざまな信頼できるデータを提供していただくことができ、発生源の特定や暴露経路などで不確かだった部分がかかり補えました。

一方我々も研究会に対してリスクの解析結果を都度報告し、その内容を受けて研究会では、これ以上の管理強化や法規制の追加は不要という主旨の報告書『DEHPのリスク管理の現状と今後のあり方』を2005年1月末に発表しています。

3. リスク評価の手法と特徴

“使える評価”にするため、全体をとらえる、分布を押さえる、モデルを使うなどして工夫

— 産総研・CRMの詳細リスク評価は、これまで内外の各所で行われてきたリスク評価とどう違うのでしょうか？

まず特徴として上げられるのが、“リスク管理に実際に使えるリスク評価”であるという点です。



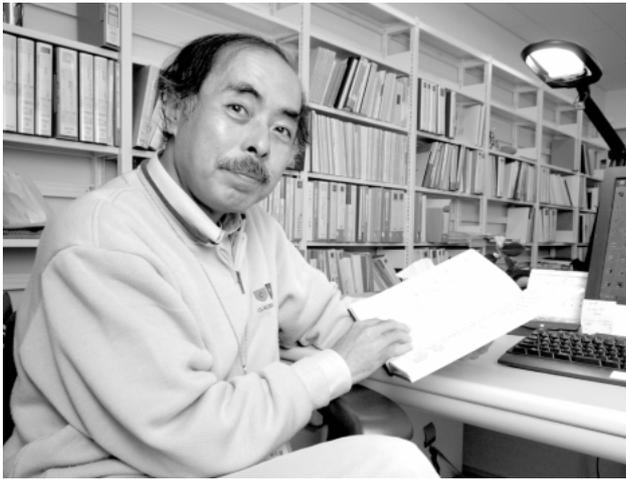
そのため、例外的な高濃度暴露などの“部分”にとらわれず、日本全体の状況を捉え、一般的な市民全体のリスクについて評価するという心を心がけています。例えば、ある地域、ある工場での排出量が突出して多いような場合はそこでだけ対策をとればいいのであって、一部の例外をもとに全国一律の対策を行ったら大変なことになってしまいます。今回のDEHPに関しては、職業暴露や医療分野

については例外的な対応をとるべきとしてリスク評価の対象には含めていません。

さらに、個人差や地域差も考慮して、局所的な高濃度暴露にも対応できるように、1地点だけのデータや全体を一つにまとめたようなデータではなく“分布”を押さえていくことも重要です。例えば産総研・CRMの大気モデルADMERでは日本全国を5km四方の升目に区切って環境濃度が計算でき、時空間の推移が分かるようになっています。ちなみにEUのリスク評価でもモデルが使われていますが、空間分布は推定できません。

詳細リスク評価を進めていく際、DEHPの場合は必要ありませんでしたが、もしリスク削減が必要と判断されるような場合には、どういう対策をとればいいのか、その対策をとった場合の費用対効果や損なわれるベネフィットとのバランスはどうかといった社会経済分析まで行って現実的なリスク削減策を提言していくことにしています。

そのため産総研・CRMには、化学や環境の専門家だけでなく、経済学博士号を持った研究員が2人いて社



会経済分析手法を研究しています。

ただし、削減策の提言にまで踏み込んでいくからには、発生源からヒトが暴露するまでの経路を徹底して明確にしていくことが求められます。その部分でしっかりとした根拠が示せないのでは、どの排出源でどの程度削減すればよいのかが見えませんし、そのような削減策では誰も納得しないでしょう。

ところが、化学物質の生産量やPRTRデータ、環境モニタリングデータくらいはあったとしても、発生源からヒトが暴露するまでをすべて実際のデータで埋めていくことは不可能です。その間をつなぐためには、どうしてもモデルを使った推定が欠かせません。モデルの活用による暴露経路の明確化というのも我々のリスク評価の大きな特徴となっています。

さらに、各分野の専門家の方々からレビューを寄せていただいて、レビューに対する我々の見解や対応も一緒に評価書に掲載していることも我々の特徴の一つといえるでしょう。さまざまな視点からチェックしていただき、分かりやすくなっただけでなく、より公正でオープンな評価書になったと思います。

4. 評価の特徴-1 モデルを使った解析 ●●●

大気から飼料、畜産物を經由してヒトへ というのが主な暴露経路であると推定

— 今回のDEHP詳細リスク評価書の一番の特徴は？

DEHPの場合は、主に想定されるヒトへの暴露経路が環境中から食品を經由しての経口暴露であるという点が、これまでに手がけた物質とは大きく異なっていました。今後同様な環境・食品ルートの物質を評価する際に良い見本となるような評価手法が作り出せたと自負しています。

今回の評価書での一番のウリは、やはりモデルを使った発生源解析・暴露解析によって、暴露の経路を明確に示せたことではないかと個人的には思っています。よほど大胆じゃないと、なかなかここまではっきりとは言えません（笑）。あやふやな根拠では関係者の方たちの信

頼を得られません。20年以上にわたってモデルをやってきたからこそできたことだと思います。

発生源の特定では、DEHPおよびDEHPが使われている幅広い塩ビ製品の全分野について、製造から加工、使用・ストック、廃棄までの全ライフステージにおける排出量を推計しました。製品寿命の長い製品も多く、その分はずっと過去までさかのぼって積算しています。

発生源解析では、私たちははじめ、廃棄されたシートなどから土壌へ溶出するルートくらいしか思い浮かばなかったのですが、大気、水域、土壌などについて一通り調べてみると、主なルートは大気でした。

大気中の濃度は季節や天候などによって大きく変動するため、実測データがあっても、年1、2回の測定ではあまり信頼できません。その点で、大気モデルADMERとPRTRのデータが非常に役に立ちました。実測値とモデルを使って計算した値は、2倍くらいの違いでしたので、おおむね合っていると判断しました。今後、データをフィードバックしながら修正していけば、推定の精度はどんどん上がって行くことでしょう。

DEHPのヒトへの主な暴露経路は、発生源別で見ると製品工場から大気への排出が多く、それが植物に沈着し、その植物を飼料とする畜産物に移行し、ヒトが摂取しているものと推定されます。ヒトや家畜の大気からの直接摂取や植物の土壌からの吸い上げ、水域から魚介類への移行などの寄与はかなり低いと推定しています。

食物経路がメインだと、例えば排出量が多くDEHPの大気中濃度が比較的高い地域で生活していても、濃度が低い地域で生産される農・畜産物を食べていれば、摂取量は高くなりません。今回の詳細リスク評価では、そうした農・畜産物の生産と消費の流れまで細かく計算して織り込んでみました。さらに、食事の内容や量によっても暴露が異なるため、性別・年齢群別にモンテカルロ・シミュレーションという確率論を使った手法で重みづけを行って摂取量を推定しました。

以上のような計算の結果、京浜地区の一般住民が国内産の農・畜産物や輸入畜産物及び水産物経由で摂取するDEHPの量は平均値ベースで2.1～2.5 μg/体重kg/日と推定されます。

ここまで詳細にやれば、何とか、一般の方の懸念を払拭し、業界関係者の方々にも納得していただけるものになったと思っています。

5. 評価の特徴-2 “外挿”の精査 ●●●●●

エンドポイントに精巢毒性を採用したのは暫定的な措置。マージンは30に

— 有害性の評価とリスク判定でのポイントは？

有害性の評価に関しては、DEHPはこれまで非常に詳細な研究がたくさん行われていて、新規性をあえて打ち出すような余地はあまりありませんでした。

エンドポイント（影響判定点）としては、げっ歯類の試験で見られた精巣毒性と生殖毒性を採用しています。発ガン性に関しては、げっ歯類に特有のものとして、ヒト健康リスクではエンドポイントには採用しませんでした。

動物試験の結果をヒトにどう当てはめるのかという“外挿”の部分は、産総研・CRMの研究者がリスク評価を行う上で特に注意するようにしている点です。精巣毒性に関しても、発ガン性と同様にマーモセットでは見られないという報告もあるのですが、これまで内外の数多くのリスク評価において精巣毒性がエンドポイントとされていることから、共通の土俵に立って議論を進めた方が有益だと判断し、今回のリスク評価でも暫定的に採用しました。

このあたりは、ちょうど研究が進行中のホットな部分で、新しいデータも出つつあるような状況でした。今後、精巣毒性でも種間差が明確なものとなってくれば、評価のエンドポイントも変わっていくだろうと思います。

精巣毒性に関してリスク判定の基準マージンを設定する際は、種間差を精査し、一般には100にするところを30としました。これは、DEHPではげっ歯類と霊長類でトキシコキネティクス（体内動態）の点では種間差が明確であると考えられたため、大きなマージンをとる必要はないと判断したものです。一方、トキシコダイナミクス（標的臓器での反応の違い）については、種間差はあるだろうけれど、明確ではなかったため、マージンの設定には影響していません。

このように物質が生体内でどう動き、どう作用していくのかを調べるための生理学的な薬物動力学モデルは、これからのリスク評価の中で重要な位置を占めていくでしょう。DEHPについては、ラットでのモデルはすでにできているのですが、まだヒトに外挿できるところまでは行っていません。

もう一つのエンドポイントである生殖毒性では、種間差が明確とはいえなかったため、基準マージンでは、一般的な100を採用しています。

リスク判定の結果は、精巣毒性も生殖毒性も、リスクは懸念されるレベルにないというものでした。

生態系に対するリスク評価も、環境中濃度の分布を考慮するなどして詳細な解析を行い、リスクは懸念されるレベルにはないと判定しました。

6. 化学メーカー、研究者、住民のあり方・・・

**大きなベネフィットがあることを思い出し、
化学物質のことをもっとよく知ってほしい**

—化学物質のリスク管理に関して、市民、化学メーカーや研究者はどうあるべきだとお考えですか？

今 後、化学物質を扱う事業者は、自社製品に関するリスク評価を行い、詳細な情報を集めておく

ことが国際的に必要になってくるでしょう。そのための人材を今から育てておくことが必要だと思います。

リスク評価を一度しっかり行い、必要な場合に迅速に答えられるようにしていれば、一般の人たちにも化学物質のリスクがきちんと管理されていることが伝わり、化学物質を見る目も変わってくるのではないのでしょうか。

研究者というより、環境関連の研究者をめざす学生さんに私が言いたいのは、データというのは統計的に解析すればかなりいろいろなことができるので、その活用の仕方をよく考えなさい、ということです。みなさん、環境中の化学物質の高感度な検出とか新規の分析手法の開発に必死ですが、データは取った後が大切。それがリスク評価や安全性の確保にどうつながっていくのかという視点まできちんともっていなければ、データを有効に使うことはできません。くれぐれも、「検出した！」というだけで騒ぐような研究者にはならないください。

市民の方々には、化学物質のベネフィット（恩恵）を思い出していただきたいなとも思っています。残念なことに多くの方が“明確な理由はないけれど化学物質は嫌い”という感情をお持ちのようですが、自然物だけで生活するのは不可能であり、実は化学物質のベネフィットに支えられて生活しているのです。

化学物質のことをみなさんにもっとよく知っていただくためにも、我々産総研・CRMでは、普遍性、汎用性を考えながらリスク評価の手法開発を行い、どなたでも使えるようなツールとして順次ホームページで公開するなどして、研究成果の社会への還元に努めています。詳細リスク評価の進め方をまとめたテクニカルガイダンスや暴露量の推定に役立つ暴露係数ハンドブック等も公開しました。これらはまだ、研究者や専門の学生に使っていただくレベルのものですが、今後、一般の方が使えるようなものにしていき、化学物質を少しずつでも“よくわからないもの”ではないようにしたいと思います。



DEHPの生殖毒性に関するげっ歯類と霊長類での種差を明らかにするための試験を行い、毒性学会で発表

体内動態における種差を明確に証明。精巣での影響に種差が見られる原因か。従来のげっ歯類のデータに基づくリスク評価では、DEHPのリスクが過大に評価されていた可能性を強く示唆。

従来、DEHPのリスク評価では、特集で紹介した詳細リスク評価書も含め、げっ歯類のデータ DEHPの投与で精巣に影響が起きる(わずかな空胞が見られる)というものを使って評価が行われてきました。しかし、霊長類ではその影響は見られず、反応に種差があるものと考えられます。種差があるとすると、DEHPのリスクは、これまでかなり過大に評価されてきたことになります。

そのため可塑剤工業会では、生殖毒性に関するげっ歯類と霊長類での種差を明らかにする2つの試験を第三者研究機関である(株)三菱化学安全科学研究所に委託し、2003年12月より行ってきました。試験の概要は以下の通りです。

試験1 / 幼若期のラットとマーモセットにDEHPを投与し、血漿中濃度や精巣を含む体内の分布、排泄の挙動を調べる

試験2 / 妊娠しているラットとマーモセットにDEHPを投与し、精巣を含む胎児の組織への移行の程度を調べる

試験の結果、げっ歯類と霊長類でDEHPの体内動態(血漿中濃度や代謝、分布、排泄の挙動)及び胎児への移行に明確な種差が証明され、それが精巣での影響に種差が見られる原因だと推定されています。

この結果は2005年3月、米国ニューオリンズで行われたSOTの第44回年次総会でポスター発表されました。試験の概要と結果を以下にお知らせします。

SOT (Society of Toxicology = 毒性学会) は、国際的な学会であり、世界で最も権威ある毒性学会といわれています。

試験の背景

げっ歯類(ラット)にDEHPを投与すると、精巣に影響があらわれる(わずかな空胞が見られる)ということが以前から知られていました(Poonら、1997年)。その後、生殖毒性の実態を解明するため、精巣毒性と発生・発達毒性の観点から研究が進められてきました。

可塑剤工業会では、すでに霊長類のマーモセットを使った幼若期からの長期(65週間)投与試験で、精巣への影響は霊長類では見られないことを確かめ(2,500mg/体重kg/日で影響なし)、精巣毒性には種差があることを明らかにしました。

Poonらの1997年の試験では最大無作用量が3.7mg/体重kg/日とされており、そのげっ歯類でのデータを評価の基準としたDEHPの詳細なリスク評価が公的研究機関で行われ、“現状でリスクは懸念されるレベルにない”と判定されたことは、本ニュースレターの特集(P1-4)でも紹介した通りです。

しかし、実質的なリスクはないとしても、可塑剤ユーザーの皆様や消費者の皆様に、より安心してDEHPをお使いいただくため、私たち可塑剤工業会はさらなる知見の集積に努め、精巣毒性及び発生・発達毒性におけるげっ歯類と霊長類の種差を明らかにするための取り組みを進めています。今回の試験もその一環です。

これまでの知見により、DEHPの代謝物であるMEHP及びそのさらに進んだ物質が精巣での影響の原因ではないかと疑われていたため、まず、体内での挙動の違いや、母獣から胎児への移行性について、DEHPの代謝プロファイルの違いを中心に調べて比較しました。この試験は、日米欧3極の可塑剤工業会が連携して行ったものです。

MEHP: モノ-2-エチルヘキシルフタレート (DEHPの一次代謝物)

試験の概要・結果 1. 体内動態における種差の解明

試験期間：2003年12月～2004年10月

試験機関：(株)三菱化学安全科学研究所

試験方法：若齢のラットおよびマーモセットに対し、¹⁴CラベルしたDEHPを投与して2、4、8時間後の血漿中濃度の変化及び尿・糞中への排泄挙動(0-24時間) 24時間後の体内分布を調べる。

試験動物・投与量

ラット：生後3～5週間、血漿中濃度(3匹)、体内分布(3匹)

(投与量100mg/体重kg、単回経口投与)

マーモセット：生後3ヶ月、血漿中濃度(3匹)、体内分布(3匹)

(投与量100mg/体重kg、単回経口投与)

結果

ラットでのDEHPの代謝物の血漿中濃度はマーモセットよりも20倍から100倍高かった。またマーモセットの血漿中濃度は短時間で大きく減少した。

ラットの血漿からはMEHP、MEHPとMEHP代謝物の抱合体、非抱合のMEHP代謝物という3タイプの代謝物が見つかった。しかし非抱合のMEHP代謝物はマーモセットでは見つからなかった。ラットでは投与したうちの約60%が尿に排出された。一方マーモセットでは、尿へは約20～30%と推測され、投与量の大部分は糞に排泄された。

ラットでは、尿中から検出された非抱合MEHP代謝物(投与量の35%)の大部分は、血漿中のものと同

じ種類であった。しかしマーモセットでは、尿中の大部分は抱合されたMEHPとその代謝物だった。

精巣への特異的な蓄積はラットでもマーモセットでも見られなかった。また、マーモセットの肝臓、腎臓、精巣への分布はラットのものよりはるかに少なかった。

図1 検出されたDEHP代謝物の種類

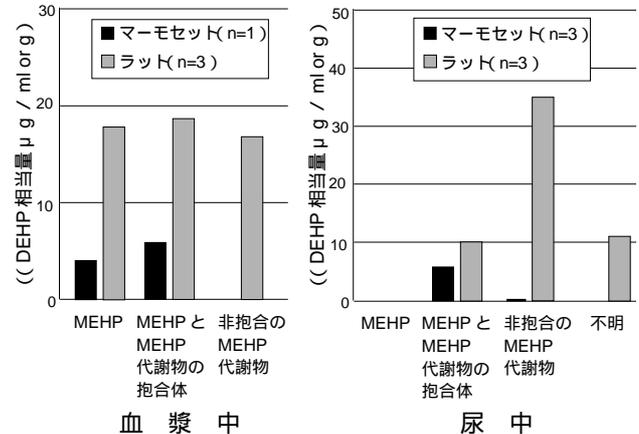
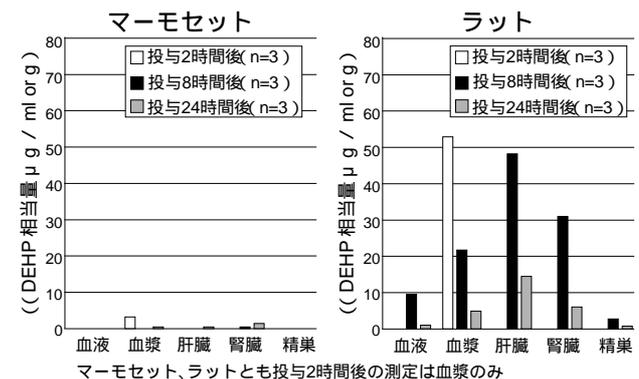


図2 各組織中の代謝物の分布と推移



試験の概要・結果 2. 母獣から胎児への移行における種差の解明

試験期間：2003年12月～2005年3月

試験機関：(株)三菱化学安全科学研究所

試験方法：妊娠しているラットおよびマーモセットに対し、¹⁴CラベルしたDEHPを投与して、24時間後に、精巣を含む胎児の組織への移行の程度を調べる。

試験動物・投与量

ラット：妊娠20日目の母獣、3匹

(投与量100mg/体重kg、単回経口投与)

マーモセット：妊娠約130日目の母獣、3匹

(投与量100mg/体重kg、単回経口投与)

結果

ラットでもマーモセットでも、胎児の消化管、肝臓、腎臓への移行が観察された。

ラットでもマーモセットでも、胎児の精巣への特異的な蓄積は見られなかった。

ラットの精巣におけるDEHPの代謝物の濃度はマーモセットよりも約20倍高かった。

表1 投与24時間後のDEHP代謝物の分布

(組織の放射線活性 単位：DEHP相当量 μg/ml or g)

		マーモセット	ラット
母獣	血液	0.20 ± 0.12 (0.49)	1.88 ± 0.39 (0.69)
	血漿	0.41 ± 0.37 (1.00)	2.74 ± 0.44 (1.00)
	肝臓	0.21 (0.51)	16.20 (5.91)
胎児	血液	0.40 ± 0.23 (0.98)	5.63 ± 1.29 (2.05)
	肝臓	0.55 ± 0.42 (1.34)	8.20 ± 2.77 (2.99)
	腎臓	0.62 ± 0.48 (1.51)	8.62 ± 2.68 (3.15)
	精巣	0.20 ± 0.14 (0.49)	3.70 ± 0.40 (1.35)

()内は母獣の血漿の値を1とした指数 母獣の肝臓はn=1、他はすべてn=3

今回の試験により、DEHP及びその代謝物の体内動態・胎児移行性には種差があり、ラットで見られた精巣・生殖毒性をそのままヒトに外挿するには問題の大きいことが示された。

可塑剤工業会通信【DATA BOX】生産・需要データ

可塑剤に関する平成16年のデータがまとまりましたので、種類別生産出荷実績を紹介しします。
用途別需要実績のデータは、まだまとまっておりませんので、次号でお伝えいたします。

平成16年 可塑剤生産出荷実績表

品目	平成15年		平成16年				
	生産量(t)	出荷量(t)	生産量(t)	対前年比(%)	出荷量(t)	対前年比(%)	構成比(%)
フタル酸系 小計	379,478	384,933	362,394	95.5	368,763	95.8	100
うち DOP	248,546	252,182	235,489	94.7	241,387	95.7	65.5
うち DBP	3,283	4,095	2,881	87.8	3,859	94.2	1.0
うち DINP	100,758	101,938	100,113	99.4	99,901	98.0	27.1
うち DIDP	11,024	11,144	7,345	66.6	7,338	65.8	2.0
うち その他	15,867	15,574	16,566	104.4	16,278	104.5	4.4
アジピン酸系	19,626	19,342	18,791	95.7	19,661	101.6	—
りん酸系	21,783	22,868	22,658	104.0	23,361	102.2	—
エポキシ系	15,577	10,701	14,357	92.2	10,631	99.3	—

出荷量 = 国内販売 + 輸出

出所：りん酸系、エポキシ系は化学工業統計（経済産業省）

：その他は全て可塑剤工業会資料

可塑剤工業会ホームページ
http://www.kasozai.gr.jp



会員会社

シージーエスター株式会社
大八化学工業株式会社
大日本インキ化学工業株式会社
株式会社ジェイ・プラス
花王株式会社
黒金化成株式会社
新日本理化株式会社
昭和エーテル株式会社
田岡化学工業株式会社
東邦理化株式会社

(ABC順)

可塑剤工業会

東京都港区元赤坂 1-5-26 東部ビル 4F 〒107-0051 TEL. 03-3404-4603(代表) FAX. 03-3404-4604

ホームページ http://www.kasozai.gr.jp

本件に関するお問い合わせは、可塑剤工業会 大久保まで