

KASOZAI

INFORMATION



平成12年
3月発行

CONTENTS

緊急特集 ————— P1 ~ 3

DEHP(DOP)の 発ガン性論議が 国際的に決着!

国際ガン研究機関

IARC / 世界保健機構(WHO)の付属組織が
DEHP(フタル酸ジ-2-エチルヘキシル, DOP)を
ヒトに対する非発ガン物質に分類

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

DEHP(DOP)の 発ガン性論議が 国際的に決着!

**国際ガン研究機関 IARC / 世界保健機構(WHO)の付属組織 が
DEHP(フタル酸ジ2-エチルヘキシル, DOP)を
ヒトに対する非発ガン物質に分類。**

2月22日、フランス・リヨン市にあるIARCにおいて、工業化学物質の発ガン性に関する評価および再評価の会議が開かれました。代表的な可塑剤であるDEHP(フタル酸ジ2-エチルヘキシル)についての再評価も行われ、従来のランク「2B」(ヒトに対して発ガン性がある可能性がある)から、より安全な「3」(ヒトに対する発ガン性については分類できない)へと改正されました。すなわち、DEHPはヒトに対しては非発ガン物質であることを明確に示したのです。ちなみに、「2B」にはコーヒーやサッカリン、「3」にはお茶や水道水(塩素処理した飲料水)などが含まれています。

IARCは国連の専門機関であるWHOの付属組織で、ガン研究および発ガン性評価では世界的に最も権威のある機関です。今回の評価見直しは、DEHPの発ガンリスクを払拭し、発ガン性論議に終止符を打つ決定といえます。

これまでDEHPは、げっ歯類(ラット、マウス)を使った2年間の慢性毒性試験で肝臓に腫瘍が発生したという報告¹⁾などに基づいて「2B」と評価されていました。しかしその後、可塑剤工業会をはじめ日米欧の可塑剤業界が連携して数多くの研究を行い、その結果、DEHPによる肝腫瘍はげっ歯類に特有のもので、ヒトを含めた霊長類には発生しないことが明らかになっています。

今回の評価見直しは、こうした研究結果が国際的に支持されたものであり、各国の行政や研究機関による同様の発ガン性評価への波及効果も期待されます。

▶ 世界的に信頼度の高い機関が、DEHPをより安全なランクへ変更。

今回のIARC(International Agency for Research on Cancer)の会議は、2月22日、12カ国から28人の専門家が集まり、16種類の工業化学物質の発ガン性評価および再評価を行ったものです。

IARCは、発ガンの原因やメカニズムの研究・調整ならびにガンを抑制するための科学的戦略を発展させることなどを目的として、世界各国が予算と人員を出し合って運営している国際的な組織です。1969年以来、化学物質の発ガン性評価を行う同様の会議を開催しており、今回はVol.77となっています(評価の結果

は順次「モノグラフ」としてまとめられ、出版されますが、今回の情報は2月23日に更新されたIARCのインターネット・ホームページの情報に基づいています。<http://193.51.164.11/htdocs/announcements/vol77.htm>を参照)

今回検討された16種類の物質のうち、新規の評価が9件、再評価が7件で、ランクがより安全なほうに変更されたのはDEHPだけでした。過去にも、安全なほうへの変更はほとんど例がなく、極めてまれな事例といえます。

IARCの発ガン性評価では、ヒトや動物に対する発ガン性のデータを総合的に判断して、物質（作用因子、混合物、または曝露環境）を下表のように5段階に分類しています。ただし、「グループ4」には唯一、カプロラクタムという物質しか分類されておらず、実質上、お茶や水道水（塩素処理した飲料水）などが属する「グループ3」が、ヒトに対する発ガン性に関して最もリスクの少ないランクといえます。

IARCによる発ガン性評価の信頼性は世界的に高く、政府の化学物質の安全性に関する審議会の報告書(案)²⁾には「IARCは、世界各国の専門家で作成したワーキンググループを構成し、人への発ガン性についての証拠を厳しく評価している。IARCの発ガン性評価は世界で最も信頼されている発ガン情報であるので、十分信頼できることから優先的に利用すべきである。」と述べられています。

IARCによる発ガン性評価の分類（改正後）

グループ	評価	物質
1	Carcinogenic to Humans (ヒトに対して発ガン性がある)	アスベスト、コaltar、アルコール性飲料、煙草の煙、他
2A	Probably Carcinogenic to Humans (ヒトに対しておそらく発ガン性がある)	クレオソート、ベンツピレン、ディーゼルエンジンの排ガス、他
2B	Possibly Carcinogenic to Humans (ヒトに対して発ガン性がある可能性がある)	コーヒー、酢漬の野菜、サッカリン、ガソリン、他
3	not Classifiable as to its Carcinogenic to humans (ヒトに対する発ガン性について分類できない)	DEHP、DEHA、クロフィブレート、お茶、水道水(塩素処理した飲料水)、他
4	Probably not Carcinogenic to humans (ヒトに対しておそらく発ガン性がない)	カプロラクタム(1物質のみ)

▶ DEHPは種差を考慮した「グループ3」の新たな基準に合致。

IARCによる発ガン性評価の「グループ2B」は、ヒトでの発ガン性の限定された証拠があるが、実験動物での発ガン性の証拠が十分ではない
ヒトでの発ガン性の不適切な証拠があるが、実験動物で発ガン性の十分な証拠がある
などの場合に分類されます。

一方、「グループ3」は、ヒトで発ガン性の証拠が不適切であり、実験動物で発ガン性の証拠が不適切または限定されているといった場合に分類されます。これは消極的な理由ですが、積極的に発ガン性を否定する理由として、以下のような例外規定が新たに定められています。

例外として、ヒトでの発ガン性の証拠が不適切であり、実験動物での証拠が十分であるが、その実験動

物での発ガン現象のメカニズムがヒトでは同様に機能しないという強い証拠がある場合、このカテゴリーに分類されることがある

この例外規定は、種差（生物種間の化学物質に対する反応性の違い）を考慮して1995年に定められたものです。

DEHPがこれまで「グループ2B」に分類されていたのは、げっ歯類に対する実験で肝臓に異常が認められたという報告が1982年¹⁾に出されたためであり、今回の「グループ3」への変更は、これまでに明らかになった様々なデータから、肝臓に起きた異常はげっ歯類に特有のもので、ヒトなどげっ歯類以外の動物の肝臓には影響を与えないと考えられ、この例外規定に合致したためとされています。

▶ 1982年に疑問が提示され、以来長年にわたる研究で実態解明に成功。

DEHPの発ガン性に対する疑問は、1982年に米国・NTP(国家毒性計画)/NCI(国立ガン研究所)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の結果、げっ歯類(ラット、マウス)に極めて高濃度かつ長期

間にわたってDEHPを投与すると肝臓に腫瘍が発生することが報告されたことに端を発しています¹⁾。

日米欧の可塑剤業界では、実態を解明すべく、3極で連携しながら研究を進めてきました。

日本の可塑剤工業会では、名古屋市立大学に委託して、げっ歯類(ラット)に発生する肝腫瘍のメカニズムに関する研究を行いました³⁾。

DEHPによって起きる異常は、DNA に傷を付けて細胞をガン化させるといった反応とは違い、DEHPの投与がげっ歯類の肝臓中にペルオキシゾームという酵素を増殖させ、その結果、肝細胞の増殖が促進されて腫瘍性変化を起こすといったメカニズムに基づくものであることを確認しました。また、ある量以下なら影響は起きないこと、投与を中止すると腫瘍性変化が大幅に減少していくことなども明らかになりました。

1997年には、マーモセット(キヌザル)を用いた肝腫瘍の研究を(株)三菱化学安全科学研究所に委託して行っています。実験では、DEHPを13週間経口反復

投与し、げっ歯類で見られた肝臓におけるペルオキシゾームの増殖および腫瘍性変化は、霊長類であるマーモセットでは起きないことを確認しました⁴⁾。

こうした研究や欧米での数多くの研究によって、現在ではDEHPは、ヒトなど、げっ歯類以外の動物には起こらないが、げっ歯類のみに肝腫瘍を引き起こすというメカニズムを持ったいくつかの化学物質のうちの一つだと考えられています。

例えば、抗脂血症剤のクロフィブレートも同様の作用を持つことが知られており、これは医薬品として広くヒトに使われてきた実績とデータの蓄積があるため、以前からIARCでは「グループ3」に分類されています。

▶ 地道な研究の積み重ねによって、DEHPの安全性がより確かなものに。

この度のIARCの研究報告は、日米欧の可塑剤業界が長年にわたって地道に行ってきた研究結果が国際的に支持されたものと言えるでしょう。

IARCでは、DEHPのヒトに対する発ガン性の可能性を評価するに当たり、

- (a) DEHPがラットおよびマウスにおいて、ペルオキシゾーム増殖を伴うメカニズムによって肝臓に腫瘍を発生させ、DNA反応ではないこと。
- (b) マウスとラットを用いたDEHPの発ガン性試験で、ペルオキシゾームおよび肝細胞の増殖が証明されていること。
- (c) DEHPに曝露したヒトの培養肝細胞およびヒト以外の霊長類の肝臓においてペルオキシゾームの増殖が見られないこと。

の3点を考慮に入れたと述べています。

そして、DEHPはマウスとラットの肝臓に腫瘍性変化を起こすが、肝臓以外の部位に腫瘍を引き起こすこ

とはなく、またその肝腫瘍のメカニズムはヒトには当てはまらないと結論づけています。

以上のことから、DEHPは前述(P2)の例外規定に合致すると考えられ、発ガン性を積極的に否定する理由によって「グループ2B」から、より安全な「グループ3」へと変更されたのです。

今回の評価見直しへと至るまでの調査研究においては、上記の(a)に関する研究は主に大学・研究機関などの学界が担当し、(b)に関してはアメリカと日本の可塑剤業界が、(c)に関してはヨーロッパと日本の可塑剤業界が主に担当するなど、まさに日米欧3極の連携による大きな成果と言えます。

DEHPの発ガン性については、IARCの決定で国際的にも一応の決着を見たと言えます。しかし、DEHPを中心とした多種の可塑剤について、今以上に安心して皆さまにご利用いただくため、当可塑剤工業会は今後とも環境・安全性に関する調査・研究に積極的に取り組んでいきます。

1)NTP. Technical Reports Series No.217(1982).

2)中央環境審議会環境保健部会 PRTR 対象物質専門委員会、生活環境審議会生活環境部会 PRTR 法対象化学物質専門委員会、化学品審議会安全対策部会 化学物質管理促進法対象物質検討分科会「特定化学物質の環境への排出量の把握及び管理の改善に関する法律に基づく第一種指定化学物質及び第二種指定化学物質の指定について(報告)」(案)別紙資料P9,(2000).

3)可塑剤工業会「可塑剤インフォメーション」No.7, P7,(1997).

原典はSano, M., Tamano, S., Ito, N., Shirai, T., et.al., Dose-Dependent Induction of Carcinomas and Glutathione S-T transferase Placental Form Negative Eosinophilic Foci in the Rat Liver by Di(2-ethylhexyl)phthalate after Diethylnitrosamine Initiation, Toxicological Sciences, 24, 177-186(1999).

4)可塑剤工業会「可塑剤インフォメーション」No.7, P5-6,(1997).

原典はKurata, Y., Toyota, N., Tsuchitani, M., Katoh, M., et.al., Subchronic Toxicity of di(2-ethylhexyl)phthalate(DEHP) in common marmoset: Lack of Hepatic Peroxisome Proliferation, Testicular Atrophy, or Pancreatic Acinar Cell Hyperplasia, Toxicological Sciences, 42, 49-56(1998).