１．はじめに

（２５字×４２行）×２段組　＝２１００字/１ページ　に設定してあります。

DEHPの生殖毒性最新研究動向の評価： 化審法リスク評価（一次）評価Ⅱにおけるキースタディになりうる文献とは？

当工業会（以下、JPIAと記載します）では、化審法におけるDEHPのリスク評価の状況を継続的に把握し、３省によるリスク評価の進捗に合わせて、調査、活動を行っています。本年（2024年）の4月にDEHPのリスク評価を2026年度（さらに延期される可能性あり）に実施することが公表されました1)。この動きに合わせてタイムリーな意見提供ができるよう、JPIAでは調査活動を行ってきています。

２．化審法におけるリスク評価について

化審法では2011年の改正を受けてリスクの観点から動植物への影響に着目した審査・規制や環境中への排出を考慮した審査制度が新たに導入されています。

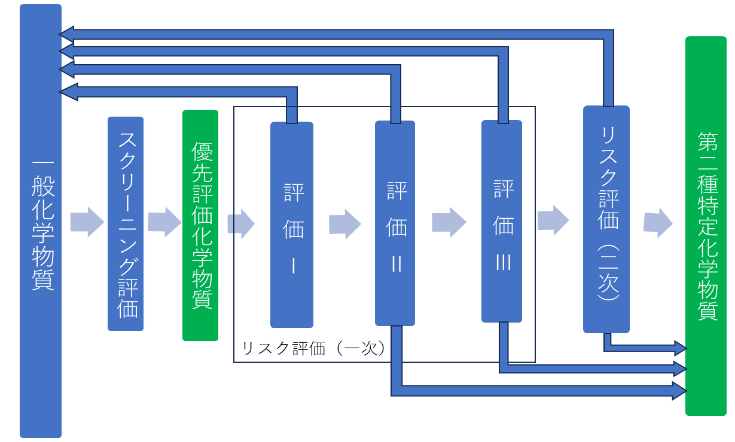
リスク（有害性×ばく露）の観点から評価が進められ、リスク評価の流れは次の通りです。一般化学物質から優先的にリスク評価を行うための物質を選び出すためのスクリーニングが行われます。評価基準に照らし合わせて判断され優先評価化学物質へ指定されています。優先評価化学物質に対しては、リスク評価（一次）が行われます。このステージは三段階に分けて実施されます。まずリスク評価Ⅰが行われ、第二種特定化学物質へ該当するか評価とその審議の優先度が決められています。優先度はリスクの程度、詳細な有害性情報およびばく露情報が必要かどうかに応じて検討会で決められ、優先度は毎年更新されています。

優先評価化学物質に対するリスク評価（一次）は3段階に分けて実施されます。リスク評価Ⅰでは、優先化学物質のリスク評価を行うための順位付けが行われています。環境や人体への影響が懸念されるかどうかを判断するため、既存のデータや試験結果をもとに迅速にリスクが推定されます。リスクが低いと判断されれば、さらに詳細なリスク評価Ⅱへ進むことはなく、規制対象外となる一般化学物質となることもあります。

リスク評価Ⅱでは、リスク評価Ⅰより詳細な評価を行う段階です。そのリスクが実際に人の健康や環境に及ぼす影響を具体的に見極めるため、さらなるデータの収集が行われます。化学物質の環境中の分布や移動経路、人や生態の動植物がどの程度その物質にばく露されるのかが重要な要素となります。具体的には、モニタリングデータ、排出量からの距離、ばく露の期間や経路（呼吸、経口、皮膚接触など）を考慮し、ばく露量を推定します。さらに、動物実験や疫学データなどをもとにして、健康や環境に与える影響の重篤度やその発生確率も評価します。これらの情報を総合して、評価対象としている物質によってどの程度のリスクをもたらすかを定量的に評価し、その結果に基づいて規制措置が必要かどうかを判断されます。リスクが高いと判断されると使用制限などの規制措置が取られることになりますが、リスクが低いと判断されれば規制対象から外れる可能性があります。

リスク評価Ⅲでは、リスク評価Ⅱでは規制措置が必要かどうかを判断できない場合に実施されます。そのためさらに詳細な情報を得るため、事業者から取り扱いの状況を入手したり、環境省による追加のモニタリングの実施結果をもとにしてリスク評価が実施されます。リスクが高いと判断されると使用制限などの規制措置が取られることになりますが、リスクが低いと判断されれば規制対象から外れる可能性があります。

図1　化審法におけるリスク評価の流れ



優先評価化学物質には累計で285物質が指定されています。このうち、2024年4月1日時点で優先評価化学物質へ指定されている物質数は225物質で、優先評価化学物質の指定が取り消された物質数は60物質あります。また、現状の優先評価化学物質の評価のステージは以下の通りとなっています。リスク評価（一次）リスク評価Ⅱにおいては人健康影響で18物質が指定されている状況です。このうち、2024年度にリスク評価Ⅱを行うのは2物質、2025年度は0物質（2025年は生態影響での評価のみ）、2026年度以降は8物質（DEHPを含む）、評価を行う年が決まっていない物質は8物質あります。

表１ 優先評価化学物質の評価のステージ



（38物質は人健康影響、生態影響の両方で優先評価化学物質へ指定されています）

３．DEHPのリスク評価の進捗状況について

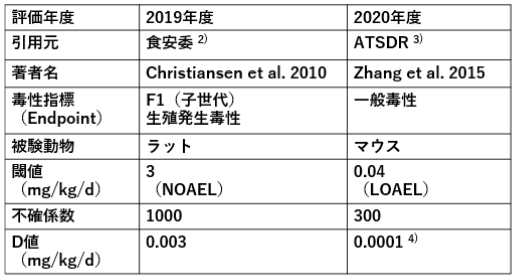
DEHPは2011年4月1日に人健康で優先評価化学物質に指定されました。その後は優先評価化学物質としてリスク評価Ⅰが毎年実施されていましたが、2020年度に実施されたリスク評価Ⅰの結果、リスク評価Ⅱに着手する必要があるとされ、2021年3月30日にリスク評価Ⅱを実施する物質へ追加されました。また、合わせて公開された審議スケジュールは2024年度以降とされました。

その後、審議スケジュールは毎年更新されていますが本年（2024年）に公表された審議スケジュールでは、2026年度以降とされています。審議はもう少し先に行われる見込みとなっています。

リスク評価Ⅱの実施が必要とされたのは、2020年度に実施されたリスク評価Ⅰの結果において、D値（※1）が変更されたためです。人健康影響データについて、2022年度4）と2019年度5）の比較データを下表2にまとめました。ATSDRは米国有害物質疾病登録局（The Agency for Toxic Substances and Disease Registry）です。2020年度のリスク評価において、有害性の採用文献が変更されたことでD値が1/30と非常に小さくなっているのがわかります。このことによって、リスク評価Ⅱにおいて詳細なリスク評価が必要になると判断されました。

（※1）有害性評価値、TDI（1日体重1kgあたりの許容摂取量）と同義

表2．DEHPの人健康データの比較



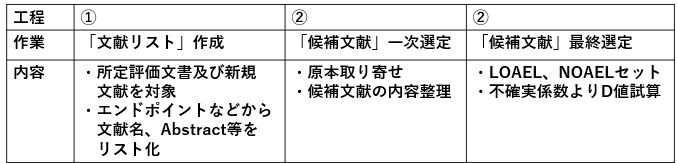
４．JPIAでの活動状況

変更後のD値はATSDRの評価書へ採用されたZhang et alによる論文の情報がもとになっており、JPIAにおける見解および対応方針を可塑剤インフォメーションNo.32 5) においてまとめています。また、Zhang et alによる文献以外の文献については、有害性の候補となりえるかどうかを同様の手法により精査を実施してきています。「化審法における人健康影響に関する有害性データの信頼性評価等について【改訂第２版】6)」をもとにして、調査の優先順位が高い評価書（※2）において、経口経路及び吸入経路毎に一般毒性 （非発がん）、生殖発生毒性、発がん性に係るキースタディの文献を収集します。また、文献については最新の評価書の評価年より2 年遡った年からの新規文献を調査対象としています。有害性文献の精査の具体的なプロセスは以下の表３に示しています。精査を実施する際は、専門性、公平性に配慮するため、JPIA以外の専門家へも意見をいただきながら、科学的見地から信頼性の精査を進めるようにしています。

（※2）食品安全機関（EFSA）、欧州化学品庁（ECHA）等 、 EU、USA、

その他の最新評価文書

表３　JPIAのリスク評価Ⅱを想定した有害性文献の精査プロセス



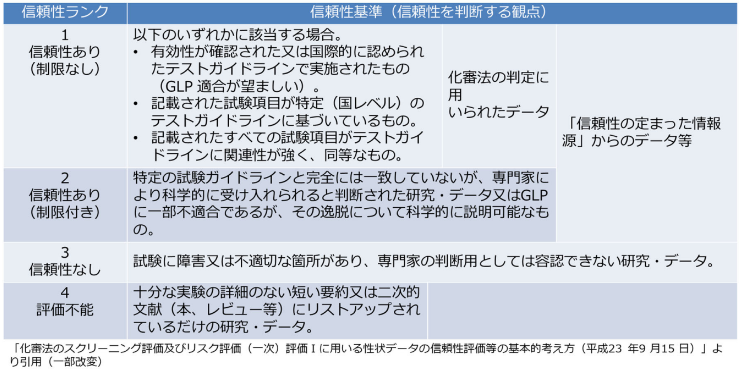
1. 国際機関等が2022年12月までに作成した評価書を収集し、その評価値を確認したところ、DEHPの毒性データが包括的にレビューされ、かつ、定量的な評価が実施された最も新しい評価書は、国外ではATSDR（2022）、国内では食品安全委員会（2013）によるものでした（その後に厚生労働省による水質管理目標値設定（厚労省, 2014）、室内濃度指針値設定（厚労省, 2019）及びミネラルウォーターの規格設定（厚労省, 2020）が公表されていますが、いずれも食品安全委員会（2013）の導出したTDIを用いています）。

DEHPの人健康影響に関する評価書は、2020年に国がATSDRからの情報をリスク評価Ⅰへ採用しましたが、ATSDRより新しい評価書は公表されていないことがわかりました。

また、新規文献は、最新の評価書ATSDR（2022）から2年遡って2020年以降（～2023年12月）とし、DEHPの一般毒性、生殖発生毒性、遺伝毒性、発がん性、内分泌かく乱作用に関する文献を調査しました。

1. 調査の結果、文献数は250報が検索されましたが、文献のタイトル、要約から21報へ絞り込みました。
2. 21報に対して「化審法のスクリーニング評価及びリスク評価（一次）リスク評価Ⅰに用いる性状データの信頼性評価等の基本的な考え方（平成23年9月15日）7)」従った信頼性の評価を行いました。これは信頼性のランクを4段階で評価するもので、それぞれの判定基準を表4示しました。化審法のリスク評価では信頼性ランク = 1および2の文献が提供される可能性があります。21報に対しては、信頼性スコア=1と評価される文献はなく、信頼性スコア=2に該当する文献を15報抽出しました。また、15報のうち11報は1 mg/kg/d未満と非常に低い用量が設定されていました。これらの文献が化審法評価に採用された場合、D値は0.0001 mg/kg/d（Zhang et al、2015）を下回ることになるため注意を要すると考え、これら11報を要注意論文として選定しました。

表4　性状データの信頼性基準



要注意論文とした11報に対しては、D値の試算を行うため、さらに詳細を確認することにしました。11報のうち、エンドポイントが明らかになっており、かつ、D値が0.0001 mg/kg/dに近似すると考えられた7報、また関連する2報について、どのような有害性で有意な影響がみられたのかを中心に評価を行いました。どの実験結果にも明らかな再現性がみられていなかったため、用量－反応関係について慎重に考察する必要があると考えられました。つまり、逆U字曲線（※3）を示すとすれば、用量が少なくなれば毒性反応も小さくなる従来の概念に基づくことができなくなります。

化審法で設定するD値は、1日あたり許容摂取量なので、今回の文献からはD値を確定するのは困難と考えました。つまり、2023年12月までに公開された新規文献に対してキースタディとなり得る文献は確認されませんでした。

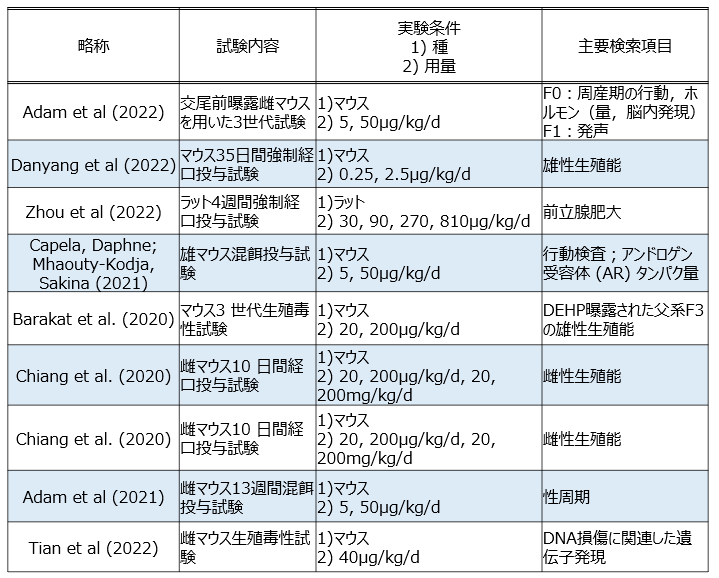
（※3）ある用量域で影響が強くみられ，それより低用量域や

高用量域では影響が軽微な反応曲線

５．JPIAの今後の活動

引き続き、キースタディとなり得る文献の有無を調査するとともに、信頼性に対する意見を前広に準備し、タイムリーな情報提供に努めていきます。

表5 キースタディとなるかどうかを確認した9報



<参考文献>

1. 優先評価化学物質のリスク評価ステージ

（https://www.meti.go.jp/policy/chemical\_management/kasinhou/

files/information/ra/pacs\_riskassessment\_status.pdf）

1. 器具容器包装評価書,pp117

（http://116.91.128.18/fsciis/evaluationDocument/show/kya20091214371）

3) Toxicological Profile for DEHP､pp447 （<https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp9.pdf>）

4) 令和元年度リスク評価（一次）評価Ⅱで用いた人健康影響のデータ（https://www.meti.go.jp/policy/chemical\_management/kasinhou/files/information/ra/ra1\_210330\_31.pdf）

5）可塑剤インフォメーション No.32

（<http://www.kasozai.gr.jp/wordpress/wp-ontent/uploads/2022/12/可塑剤インフォメーションNo.32最終版-1.pdf>）

6) 化審法における人健康影響に関する有害性データの信頼性評価等について【改訂第２版】（https://www.meti.go.jp/policy/chemical\_management/kasinhou/

files/information/ra/reliability\_criteria03.pdf）

7) 化審法のスクリーニング評価及びリスク評価（一次）リスク評価Ⅰに用いる性状データの信頼性評価等の基本的な考え方（平成23年9月15日）（https://www.meti.go.jp/policy/chemical\_management/kasinhou/

files/information/ra/reliability\_criteria01.pdf）