

KASOZAI

INFORMATION

可塑剤
インフォメーション

No. **28**

2017年(平成29年)
12月発行

60周年
記念号

CONTENTS

- はじめに **可塑剤工業会60周年にあたって**
可塑剤工業会 会長
株式会社ジェイ・プラス 代表取締役社長
山口 慎吾
 - 第1章 **可塑剤工業会この10年の振り返り**
～ 欧州・米国・アジア(中国)、そして日本における
フタル酸エステルに対する規制と工業会の活動～
【資料編：可塑剤統計データ】
 - 第2章 **種差検証及びヒト型生理学的
薬物動態(PBPK)モデルによるリスク評価**
～ ヒト肝キメラマウスによる実験(DEHP、DINP)～
 - 第3章 **フタル酸エステルは内分泌かく乱化学物質なのか？**
～ 現状を正しく理解するために～
 - おわりに **今後のJPIAのサイエンス活動はどうあるべきか**
 - 寄稿1 **塩ビとともに歩む可塑剤**
～ 軟質塩ビ製品の市場と最近の動向～
塩ビ工業・環境協会 環境・広報部 部長
内田 陽一
 - 寄稿2 **軟質塩ビ製品の特長について**
日本ビニル工業会 業務部長
鈴木 環
- 【資料編：[年表]規制動向・安全性への取り組み10年】
【資料編：フタル酸エステルの環境濃度調査結果】

可塑剤工業会



可塑剤工業会60周年にあたって



可塑剤工業会 会長
山口 慎吾
Shingo Yamaguchi

株式会社ジェイ・プラス代表取締役 社長

可塑剤工業会 (JPIA) は1957年6月プラスチック協会可塑剤部会がプラスチック協会から独立し、業界の健全な発展と軟質塩ビの可塑剤の安全・安定な供給を目指して設立されました。本年が60周年となります。

JPIA設立当初は年間3万トンにも満たない生産量だった可塑剤は約30年後のバブルの時代には50万トンを超えました。軟質塩ビの需要は電線被覆材、建築材料、自動車など多岐に渡っていますが、バブル期以降は住宅着工数や自動車の生産台数の低下に伴い、可塑剤の生産数量も減少し、ここ数年間は22~23万トンで推移しています。時代の流れの中で生産量が減ってきましたが、軟質塩ビは安価・加工性・耐久性・難燃性・化石資源の節約など他の樹脂に替えがたい特徴があるので、その需要には底堅いものがあります。

一方、環境規制の側面で見ると汎用可塑剤のフタル酸エステルは環境ホルモン、発ガン性、生殖毒性など、風評被害と言えるようなものから深い学術的な研究が必要なものまで頻りに環境規制の対象に挙がってきました。これに対し、JPIAは科学的な調査・研究を元に反論し可塑剤の安全性をアピールしてきました。この60年の歴史はまさに「安全性追求」の歴史であったと言えると思います。その詳細は10年前に発行された「可塑剤50年史」に記録されていますが、今回はその後の10年を振り返り可塑剤工業会の活動の概要をまとめました。可塑剤工業会はこれまでも、そし

てこれからも継続して「安全性追求」の活動に努めてまいります。科学的な根拠に裏打ちされない過剰な規制には一貫して反対する立場をとっています。ご一読いただき、可塑剤に関する最近の規制の動向やそれに対する可塑剤工業会の活動を客観的に把握していただくことができれば幸いです。

最近のEUの規制動向について

EUではDEHPについて生殖毒性でREACH制限提案(成形品の輸入規制)を検討中ですが、ほぼ成立の見込みとなっています。DEHPは既にREACH認可対象物質であり、2019年以降はRoHS指令禁止物質でもあるため、医療機器等特殊なものを除きEU域内での生産や輸入ができなくなる日が迫っています。既にEU域内でのDEHPの需要は特殊なものに限られ規制の影響は限定的ですが、成分の規制が0.1wt%以下のためコンタミ防止を達成するためEUへの輸出国である中国や東南アジアの製造業者に与える影響は大きなものがあります。日本も例外ではありません。可塑剤工業会はDEHPの生殖毒性については種差、暴露を考慮するとREACH、RoHSの規制の必要がない旨主張してきました。残念ながらEU域のステークホルダーでないJPIAの意見は聞き入れられませんでした。

さらに、本年DINPについてCLP (EUのGHS分類) を生殖毒性1Bにするデンマークの提案をECHA (欧州化学品

庁) が正式に受理しました。このDINPのCLP提案が成立してしまうと将来DEHPと同様な規制がかかってしまう可能性があります。DEHPの時はDINPという性能的に非常に近い代替材があったので大騒ぎにはなりません。今度は都合のいい代替材がないので、EUの可塑剤工業会 (EP) も反論に躍起になっています。ACC (米国化学工業会)、JPIAなど各国の工業会にDINPの正当性を訴えようと協力要請をしてきました。

DINPについては2014年にEU委員会がECHAの報告書をオーソライズする形でこれ以上の規制は不必要との安全宣言を出していますが、その後3年で目新しい重要な調査・研究が進んだというわけではありません。JPIAとしても新しく採用された論文を外部の専門家に考察をお願いし精査しましたが、新たに生殖毒性1Bにする重要な根拠となるようなものはないというコメントを出しました。EPはじめ各国の可塑剤メーカー、需要家関係団体も同様のコメントを出しています。ただ、昨今のEUの変化の激しい政治情勢を見ていると、環境規制の声に対してEU主要国の政府でも表立って反対を唱えられない背景があるのではと感じます。

EUでのDINPの規制はDEHPで経験したように日本へも多大な影響があります。JPIAとしてはDINPのPBPKモデル(第2章を参照)の構築に取り組んでいますが、EPともしっかり協力してDINPへの過剰な規制に反対していきたいと考えています。

最近の日本の規制動向について

さて、日本についてはDEHPが化審法の優先化学物質に指定されて久しいですが、1次リスク評価Ⅰのステージに留まったままです。1次リスク評価Ⅱの審議スケジュールが2021年分まで公表されているので、DEHPの審議は2022年以降、しかもリスク(ハザード×暴露)が高い物質には分類されないのだから先のようなようです。一方、化審法においては環境排出量推計手法が検討され始めています。DEHPは廃棄段階での環境排出量を推定するモデルになる物質に選定されています。これまで、JPIAとしてはPRTR排出量を適正に届け出ていただく活動を進めてきましたが、新たな環境排出量の検討についても科学的に適正な排出量の推計がなされるよう全面的に協力していきたいと考えています。

化審法以外では本年4月に追加の室内汚染に係るガイドライン案(室内濃度指針値案)が発表されました。DEHPの原料である2-エチル-1-ヘキサノール(2E1H)が指針値案

に含まれしかも大変厳しい値となっています。DEHPは軟質塩ビ製の床材、壁紙の原料として使用されますが、酸又はアルカリ存在下で水と接触すると加水分解を起こして2E1Hが発生します。この2E1Hを室内で130 μg/m³以下にしようというのが新指針値案です。

シックハウス症候群から消費者の健康を守るための指針値は重要であると思います。従来の指針値も役割を果たしてきたと考えています。ただ、今回の新指針値案の発表については拙速だったように思います。オープンになっている資料からでは新指針値案対象物質の選定経緯が理解できないこと。新しく選定されたのは3物質ですが、なぜその3物質が選定されたか分からないので、シックハウス症候群対策としてそれが合理的であるかどうかの判断が付きません。また2E1Hそのものの重篤性についても他国に類を見ないような厳しい指針値案にすべきものなのかどうか疑問があります。一旦指針値に指定されると法的拘束力はないといっても、住宅だけでなくオフィス、商業施設、病院、学校、ホテル、自動車など適用範囲が多岐に広がってしまいます。幅広いデータを揃え、対象物質の揮発条件、代替材の妥当性なども慎重に検討した上で科学的・論理的に納得できる指針値案にすべきではないでしょうか。そのためには他の数多くの業界団体もそうでしょうが、JPIAも協力は惜しまない覚悟です。

可塑剤工業会はこの60年様々な「安全性追求」の課題を乗り越えながら、軟質塩ビを通して消費者の文化的な生活に貢献してきたと自負しております。これも偏りに関連省庁、関連団体のご指導、ご支援ならびに諸先輩方のご努力の賜物と考えております。この場を借りまして関係各位に深く感謝申し上げます。創立60周年を契機に、世界の可塑剤業界との連携を深めながら、更なる調査、研究を続け、可塑剤の安全性に関する情報発信を積極的に行うことにより、業界の発展に寄与できるよう努力してまいりたい所存であります。

皆様方の益々のご支援とご鞭撻をお願い申し上げます。

平成29年12月
可塑剤工業会
会長 山口 慎吾

可塑剤工業会この10年の振り返り

～ 欧州・米国・アジア(中国)、そして日本における フタル酸エステルに対する規制と工業会の活動 ～

1. はじめに

可塑剤、とりわけフタル酸エステルは日本でも過去の環境ホルモン問題で安全性が問いただされましたことから、可塑剤工業会は、可塑剤の環境への影響、そしてヒトへの影響をサイエンスベースで検証し、特に毒性や代謝のプロフィールに種差があることを論拠に、リスクベースでの安全性の評価に重点を置いて活動してまいりました。それらについては、可塑剤50年史、可塑剤インフォメーションNo.26に詳細が紹介されています。

ここでは、その後のこの10年間に各国各地域で押し進められたフタル酸エステルに対する規制の経緯と動向を可塑剤工業会が現地直接得た情報を基に概観しますとともに、可塑剤工業会がこれまでと同様に科学的な論拠に基づいてそれら規制当局等の動きに対してどのように対応してきたのかを順を追って紹介いたします。

2. 欧州での可塑剤、この10年

欧州での可塑剤品種の市場展開は、科学技術的な可塑剤の性能面や価格面が主導してきたというよりは、安全性、特に予防原則が牽引してきたように思えます。そして、よく練られた化学物質規制REACHは発効と施行のプロセスで生じた様々な議論を消化しながら、完成形を目指しているのかもしれませんが。

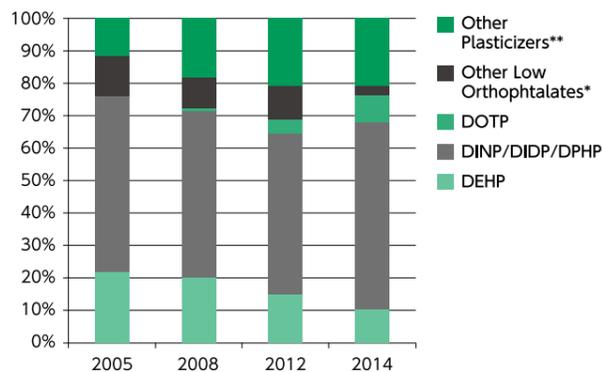


図1. 欧州での可塑剤品種の変遷 (ECPIより)

2005年から、2008年、2012年、2014年のそれぞれの年に欧州で使用されてきた可塑剤の品種別割合をECPI (現EP (European Plasticisers)) が、図1のように公表しています。欧州ではなぜか比較的早くからDEHPがDINPに代替されてきたようですが、別の統計によりますと1997年には可塑剤の消費量の約55%を占めていたDEHPは、2005年には20数%、2014年には約10%に低下していることがわかります。少なくともこの約10年間はDINPが欧州では汎用の主要可塑剤としての地位を謳歌すると同時に、DOTPなどの非フタル酸エステルが台頭してきています。

その間と前後して、欧州ではDINP、DEHPのEUリスク評価書が、フランスの監修により2003年に、スウェーデンの監修により2008年にそれぞれ相次いで公表され、2007年にREACHが発効しました。翌2008年6月に第一次SVHCs候補リストにDEHPを含む16物質が収載されました。その直後、DBP、BBPもDEHPと同じ運命をたどり、DEHPは2011年2月に認可対象物質になり、一部の特殊な用途 (DEHP, DBP) やリサイクル用途 (DEHP) では認可が認められたものの、日没日 (2015年2月21日) を過ぎても汎用の軟質塩ビ成形用途では認可の判断が未だなされていない状況が続いています。

1995年11月に日米欧可塑剤工業会が一堂に会する初の可塑剤三極会議がワシントンD.C.で開催され、その後毎年、三極間での可塑剤に関する安全性、環境影響、規制動向に関する情報の共有化と議論が2005年まで繰り返されました。それらの詳細については「可塑剤50年史」に紹介されています。その後、第19回の可塑剤三極会議は2009年4月にBASFのお膝元、Ludwigshafen am Rheinで、第20回可塑剤三極会議は、2013年5月にBrusselsの南、Waterlooで開催されました。



可塑剤三極会議参加者達 (2009年4月 Ludwigshafen)

DEHPが相次いでSVHC、認可対象物質になった時期と前後して開催された2009年4月の三極会議には、状家美香環境委員長以下、室山敏広報部会長、木村和義技術部会長、永里賢治安全WG主査、顧問をお願いしていた相模ソリューションの加藤正信氏、米国在住の情報エージェント宇山裕氏、そして筆者を含めて7名が出席しました。その後、交流の続いた出席者は、Dr. R. OTTER (BASF)、Dr. R. SCHOLZ (Evonik ECPI会長)、Mr. N. SARGINSON、Dr. N. HALLMARK (以上ExxonMobil)、Mr. D. ROYER、Dr. J. F. REGNIER、(以上ARKEMA)、Dr. D. CADGAN (前ECPI manager)、Mr. T. EDGER (ECPI, Director) らで、ブラジル、中国からの出席者も含めて全出席者数は47名、そうそうたるメンバーによる盛会でした。

4月19日の夕刻から、Mercure HotelでのCocktail and dinnerでのmixingに始まり、20日にはGeneral meeting、21日にはTechnical meeting、そして22日はAdvocacy and Communicationsという日程でした。20日の午前9時10分からのReport from United Statesに引き続き、JPIAは11時から2時間を頂いて、General Issues of global interest - Revised Hazardd Classificaton of DEHP (木村和義技術部会長)、Regulation update in Japan and JPIA activities (柳瀬広美フタレート部会長)、Schedul for analysys of metaboliyes of urine samples of Human Biomonitoring (永里賢治安全WG主査)、JPIA Communication Activities (室山敏広報部会長) の4題の講演を行いました。午後からは、Reach Overview (BASF)、Report from Europe、Report from China (AICM)、Report from Brazilで第一日目を終えました。翌21日、翌々22日のプログラムを以下挙げておきます。

21日 Technical meeting

- ・ Environmental Research
- ・ Human Biomonitoring Rrsearch (Part1)
- ・ Human Biomonitoring Rrsearch (Part2)
- ・ Reproductive Toxicity Research including endocrine endpoints
- ・ Challenge of cumulative phthalate exposure

22日 Advocacy and Communications

- ・ Workshop1
Group1 ; Comminucating Science,
Group2 ; New Media,
Group3 ; REACH Comminucations
- ・ Workshop2 (各Groupで各命題を持ち回り)
- ・ Workshop3 (各Groupで各命題を持ち回り)

この三極会議の冒頭、ECPIのChairであったBASFのMr. Paul HARMSENから、「この会の目的は、可塑剤に関して需要家にどのようなメッセージを発信するかを決めることである」との説明がありました。三日目のWorkshop、Advocacy and Communicationsでの論議で、今後の方針を決定したいというECPIの思惑があったように思われます。つまり、その後の可塑剤に関する擁護活動をどの範囲にするのかを焦点として議論し、DEHPを擁護対象から外すことで合意しようとしていたように筆者には感じられました。しかしながら、結果としては合意には至らなかったという認識ですが、この三極会議でECPIがDEHPを擁護しないという方針を明確にしたのは明らかでした。OxeaのMarketing manager、Mr. H. D. SCHMIDTは終始やるせなさそうな表情であったことと、Arkemaの毒性学者、Dr. J. F. REGNIERは、会議二日目が終了するとバイクにまたがってさっさとパリに帰ってしまったことがそれを如何にも象徴しているようでした。因みに、彼らは欧州のDEHPの製造メーカーの方々です。欧州のDEHP製造メーカーは他に、DEZA (チェコ)、ZAK (ポーランド) があります。REACHがひたひたと忍び寄ってきている気配が漂っていました。

この会議を通してExxonMobilとBASFがECPIをリードしており、あらゆる場面で両者の報告や発表があり、その意向が反映されているように感じました。ACCも同様に思われ、今後も欧米ではこの両社が可塑剤の業界を牽引してゆくであろうという印象が強く残りました。第20回可塑剤三極会議の詳細については可塑剤イ

ンフォメーションNo.26をご参照ください。その後は現在に至るまで、そして今後も開催の見通しは残念ながら立っていません。グローバル化が進む中で、可塑剤の世界は混迷が続いています。

欧州のREACHで最初のSVHCになったDEHPを製造販売していたフランスのArkemaは、DEHPのリーディングカンパニーとしてREACH対応では主導的に動いていました。DEHPが認可対象物質に収載される直前の2010年11月に我々JPIAがArkemaを日本に招待し、日本でも関心の高い欧州でのREACHの最前線情報を各所で講演していただきました。目的は、REACHの内容を解説していただくことと、欧州でDEHPを製造販売している当事者にDEHPの認可がこれからどのようになっていくのか、その見通しについてお話しいただくことでした。来日のメンバーは、OXO General ManagerのMr. D. ROYER、DEHP Consortium (後のDEHP Authorization Task Force) 委員長のDr. D. VANHOYE、そして毒性学者のDr. J. F. REGNIERの3名でした。講演先は、経済産業省の製造産業局化学物質管理課、電子情報産業技術協会、日本自動車工業会、日本電線工業会、日本ビニル工業会で、JPIAとも個別にDEHP擁護のための作戦会議を設けました。

新たな試みとしてのREACHそのものがどのような仕組みなのか、REACHの実際的な運用はどのようにされるのか、そしてREACHが各界にどのような影響をおよぼすことが予想されるのかなどなど、欧州に製品を輸出している業界関係者や政策当局にとって日本国内でも非常に関心が高い話題であり、それぞれの会場では、熱のこもった意見のやり取りが行われました。

とりわけ、SVHCに収載されたDEHPを次に待ち受けている認可プロセスについての質問が多かったようです。ArkemaのMr. D. ROYERは会場からのDEHPで認可申請する用途に関する質問に対して以下のように答えています。「軟質PVCの成形品の用途は多岐にわたっていますので、認可は用途別ではなく、配合(コンパウンド、ドライブレンド、プラスチックの配合)、及び各成形方法(PVC成形製品製造のためのカレンダーリング、スプレッドコーティング、押出成形、射出成形)による加工工業用途として申請しています。REACHも歴史が浅く、DEHPについては前例のない初めての認可申請ですので、どうしてよいのか戸惑うところはありますが、少なくとも“自分たちの用途がカバーされていない”と、おっしゃるユーザーがおられないよう最大限の努力

をしています。」

会場からの質問で、REACH運用上の課題も一部指摘されました。認可された場合の認可期間についてです。REACHの条文には4~5年とありますが、長期にわたって使用し続ける成形品の場合、例えば、自動車部品などでは少なくとも7~8年は部品を継続使用するようです。製品設計から起算すると一部品のライフサイクルはそれ以上になります。それ故に認可対象になった化学物質は自動車部品には使えません。何故ならば、設計して製品になってしばらくして、再び認可申請されなければならず、その行方も不透明だからということでした。サステナブルな長期使用製品については認可期間の延長が必要なのではないでしょうか。

ECPI内での勢力図では追いやられていたArkemaにとっては、DEHPの認可申請を不退転の決意で完了させ、認可を勝ち取ることに全力集中していた、そのようなものすごく繁忙な時期でしたが、JPIAの招聘に快く応じて頂いたことに心より感謝している次第です。残念ながら、その後、Arkemaは社の事業方針を変更し、フタル酸エステルの製造販売から撤退しました。その後、Arkemaの意思は、DEZAとZAKに引き継がれ、今に続いています。

可塑剤の世界でも、この頃、米国、欧州、日本の三極の範囲での情報交換だけでは済まなくなってきました。というのも、世界各国の化学物質の規制の考え方が、ハザードからリスク管理・規制へとそのトレンドが大きく転換してゆく時期でもあったからでしょう。2006年にドバイでSAICM (Strategic Approach to International Chemicals Management<行動指針>) が取りまとめられ、国連環境計画(UNEP)において承認されました。その骨子は、2020年までに化学物質の製造と使用による健康、環境への悪影響(リスク)を最小化することです。各国はそれに基づいてそれまでの化学物質規制法を見直し、改正に向けて走り出しました。その先頭を切って走り出したのが2007年発効のEU REACH、そして、やや遅れて2011年に発効したのが我が国の改正化審法です。そして、国内でDEHPが優先評価化学物質に指定されたのが同じく2011年でした。

そのようなグローバルな新たな規制の流れの中で、JPIAは欧米ばかりではなく、隣国の中国、アジアの可塑剤規制の動向とそれらの地域での可塑剤の市場展開に関する情報収集に乗り出してゆきました。

3. 中国との交流 この10年

JPIAが世界の可塑剤の最大生産国である中国と情報交換ができるカウンターパートを模索している丁度そのとき、JPIAにコンタクトを求めてきたのはAICM (Association of International Chemical Manufacturers) でした。因みに、2007年の統計では、2007 Chemical Economics Handbook-SRI Consultingによると、世界の可塑剤の生産量が約600万トンであるのに対して、中国のそれは約200万トンでした。AICMは、中国にある多国籍化学企業の代表団で、それら化学企業のビジネス上の製造、輸送、廃棄処理について中国国内での化学物質規制に対しても活動しており、国際化学工業協会協議会(ICCAs)のResponsible Care Global Charterにも参画していました。2009年2月と2010年7月に彼らと東京で会合を持ちました。しかしながら、合意点が見いだせないままたち切れになってしまいました。JPIAが消極的であった一因は、AICMのメンバーの多くは欧米の巨大化学メーカーの現地法人であり、その結果として欧米の巨大化学メーカーの意向がAICMの活動に強く反映されているようで、JPIAが求める中国地元の可塑剤メーカーの生の声があまり聞こえてこない可能性があったことです。

それと並行して、JPIAは中国の可塑剤メーカーとの直接の接点を求めて、室山敏広報部会長、永里賢治安全WG主査が中国本土に切り込んでゆかれました。その甲斐あって、2009年10月、2010年2月、そして、2011年には2月、8月、11月と都合3回、及び2012年4月と、司俊傑会長率いる中国増塑剤工業協会(CPIA。中国では可塑剤を増塑剤というようです。)との交流を深めてまいりました。そのあたりの事情については、可塑剤インフォメーションNo.25に詳しく紹介してありますのでご参照ください。情報交換の基盤が着々と築かれてゆかに見えた当時の北坂昌二会長から野村正明会長への引継ぎの挨拶で杭州に赴いた2012年4月の会合以降、司会長の後継者が定まらない期間が予想以上に続き、その後、CPIAとは音信不通になってしまいました。

4年という歳月を経て、2016年4月にCPIAとの交流が再開しました。きっかけは、上海で開催された“Green Plasticizers Development Forum 2016”への参加です。このあたりの詳細は可塑剤インフォメーションNo.27をご覧ください。この年の11月には山口慎吾会長、細川茂生安全WG主査、そして筆者とで再度上海を



制限提案への白熱した議論(2016年11月 上海)

訪れ、CPIAと会議を持ちました。この会議で欧州での4フタレート制限提案に対する反論の内容を双方で練り、合意に達し、意見書に取りまとめてそれを共同でECHAに提出しました。中国も日本と同様に、DEHPを擁護する姿勢です。

4. 韓国でのフタル酸エステルの規制

韓国はいち早く欧州の風が吹き始めたのか、その当時、DEHPへの風当たりが強くなっていました。韓国では、日本のように可塑剤工業会は単独では活動しておらず、韓国塩ビ工業環境協会(KOVEC)の中の一部署として可塑剤課があるとのことでした。

2010年の3月の訪韓では、欧州でのRoHS改正で、DEHP以下4フタレートが制限物質として追加することがWTO/TBT通報されたことに対して、韓国からも反対の意見をお願いすべくKOVECを訪れました。

2011年の2月には、韓国可塑剤規制の動向調査、背景聴取と今後の対策を協議する目的で、丹晃敏環境委員長、室山敏広報部会長、そして筆者とで再び訪韓しました。いずれの際にも、JPIAはフタル酸エステルの安全性について科学的に主張しました。具体的な訪問先は、HANWHA、愛敬、KOVEC、LG、三井物産ソウルでした。折しも、DEHP、DBP、BBPの3フタレートがGHS分類「2B」である事、且つ、韓国国内の化学物質分類が毒性ありの「3」分類である事を理由に床材、壁紙用途が規制化される直前のことでした。残念ながら、この時点で壁紙に対しては、DEHP、DBP、BBPの3フタレートについては0.1wt%以下の使用制限が既に決まっていた(2012年12月から施行)。他方、床材用途としては、韓国技術標準院が、PVC床材用フタレート系可塑剤の量を制限する為PVC床材を安全管理対象品目として

指定・管理する計画であると発表したところでした。結果的には、床材にもDEHPは5wt%以下に制限されました(2013年7月から施行)。子供のおもちゃ規制に始まり、オンドル文化に対応した措置だったようです。

2009年の韓国での可塑剤の需要は約27万トンで、可塑剤種の割合で示しますと、DEHP(47.3%)、DINP(24%)、DIDP(3%)、その他(25.7%)で、約半数弱がDEHPでした。用途分野別では壁紙と床材は全需要の19%(壁紙用:11%、床材用:8%)を占めていました。それでも結果的には韓国政府の意向で押し切られてしまった形で壁紙と床材でのフタル酸エステル制限は上述のように決着してしまいました。そして、K-REACHは2015年1月1日に発効しました。

5. 東南アジア各国との交流、この10年

東南アジアでは、中国とともにPVCの需要が年々歳歳堅調に伸び、それに伴って軟質PVCに使用される可塑剤も引きずられるようにその市場が力強く成長してきています。そして、東南アジア各国でも、化学物質の管理、規制が徐々に整備されようとしています。そのような情勢を背景に、JPIAはこの地域でも生殖毒性の種差を論拠にフタル酸エステルの安全性についての情報提供を各国で繰り返し主張してまいりました。具体的には、2010年11月(バンコク)、2011年9月(バンコク)、2012年10月(ムンバイ)、2013年11月(クアラルンプール)、2014年4月(マニラ)、2014年8月(バンコク)、そして、2017年4月(ムンバイ)です。

2010年11月のタイ国訪問は、VEC関専務理事の仲介で、アジアのPVC製造メーカーの団体であるAPVN(Asia Pacific Vinyl Network)で、可塑剤の世界各地域でのビジネス展開、規制と現状、そしてフタル酸エステル、特にDEHPの生殖毒性に関するJPIAでの研究内容を室山敏広報部会長と筆者が紹介しました。当時、DEHPに対する否定的な論調のお話が多く、また、タイ国内での化学物質の分類変更の時期でもありましたので、ASEAN地域のPVCメーカーからJPIA等に対して情報提供を目的に強く参加要請されたという経緯があります。翌年2011年9月には、Mr. Namsak Choonhajutha(General Manager)が率いるAVC(Asean Vinyl Council)と会合し、タイ国当局がDEHPの規制を強化しようとする動きに対して、毒性に種差があるという科学的な論拠からDEHPは従来通り使用可能

であるとのポジションペーパーを当局に発信しました。結果的には、分類変更はなく、それまで通り使用可能となりました。

2014年8月には、足立聡環境委員会副委員長、梅田栄祐技術部会長及び筆者でJPIAとしては三度目のバンコクの地を踏みました。AVC主催のPVC Sustainability Forum 2014に出席するためです。このフォーラムのいくつかの目的の一つとして、Mr. Namsak Choonhajuthaには、以下のような思惑があったようです。それは、ASEAN圏内の可塑剤メーカーが、フタル酸エステル可塑剤を取り巻く世界(欧州、日本)の最新規制動向に関する情報を共有化し、ASEANという経済圏内で可塑剤メーカーからなる工業会設立の機運を醸成してほしいというものでした。フォーラムの可塑剤分科会では、タイ可塑剤サブグループ(TPS)が司会を務め、フォーラムに参加した各可塑剤メーカー(タイ<5社>、インドネシア<2社>、ベトナム<1社>)との意見調整を行いました。残念ながら工業会設立への道は未だ遠いように思われました。



Vinyl India 2017での講演を終えて(Mumbai)

最近では、2017年4月にムンバイで開催されたVinyl India 2017に、梅田栄祐技術部会長と筆者が出席し、フタル酸エステル、DEHPの安全性をアピールしました。これまでは輸入に頼っている軟質PVC製品の内製化が今後図られるであろうことを予想してのことです。この会でも、インド国内でカレンダー成形を普及させるために、カレンダー成形で、できる種々の成形品を既に試作しているとの報告もあり、可塑剤のインド国内での確かな需要が窺われました。必ずしもきれいとは言えないムンバイの街中には、数年後には人口で中国を抜

くと言われている国の勢いが感じられ、それはフォーラム会場で紹介されたPVCの熱いビジネスにも映っているようでした。

6. そして、日本国内では

フタル酸エステルの法的使用制限が世界で最初に発効したのは日本で2002年からです。当時はDEHPとDINPの二種類のフタル酸エステルが、おもちゃ(6歳未満が対象)及び油脂又は油性食品を含む食品に接触する器具又は容器包装への使用が0.1wt%を限度に制限されました(食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件<平成14年8月2日厚生労働省告示第267号>)。その後、2005年、2008年に相次いで、欧州、米国でフタル酸エステルの使用が制限され、その対象はDEHP、DBP、BBP、DINP、DIDP、DNOPの六種類に拡大されました。それを受けてか、日本国内でも、DBP、BBP、DIDP、DNOPの四種類が2010年に追加され同じように制限されました。当時の長谷川隆一技術顧問がこの件で奔走されていたことが思い出されます。1990年代の後半に吹き荒れた環境ホルモン問題が一段落してほっとしてしばらくのことでした。

2011年にはリスクベースで化学物質を管理規制してゆく改正化審法が発効しました。それとほぼ同時にDEHPは優先評価化学物質に指定され、2017年の現在でも一次リスク評価Iに留まっています。JPIAは、国に先駆けたリスク評価を実施中ですが、その結果を基にDEHPを現在の優先評価化学物質から一般化学物質へ移すために、関係省庁への働きかけを今後も継続して行っていく予定です。詳細は可塑剤インフォメーションNo.27を参照ください。日本国内ではフタル酸エステルに対する国の対応は欧州のそれに比べると適正な判断がなされてきたように感じます。今後もそうあってほしいものです。

7. 欧州におけるDEHP、その後。そしてグローバル化する今

欧州では、フタル酸エステルへの否応なしの嵐が吹き荒れています。2017年DEHPの認可判断が出ないまま、3月29日のDINPのCLP分類(デンマークによる生殖毒性1B提案)、6月20日DEHP以下4フタル酸エステルの制限提案(ECHAによる)、7月4日これらのフタル酸エステルの内分泌かく乱カテゴリー(REACH57(f)項)でのSVHC候補化等がそれらです。JPIAはDEHPの毒性や代謝のプロフィールに種差があることを科学的に検

証してきました。それを武器に欧州でも仲間といっしょになって戦いを続けています。

Arkemaのフタル酸エステル事業撤退後、DEHP Consortiumは、2015年6月以降、コンサルティング会社eppaのMs. Linda-Jean CockcroftをリーダーとしたDEHP Authorization Task Forceに引き継がれ、今日も活動を続けています。JPIAも本件に関わる情報の共有化と認可を得るための、そして医療用途でDEHPを継続使用するための作戦をとるためにこのタスクフォースに2015年6月(Brussels)、2016年7月(Warsaw)、2017年7月(Krakow)と参画してきました。2015年のDEHPの使用量は欧州での可塑剤需要の10%まで落ち込んでいます。それでも、石にかじりついてでもDEHPのシェアを維持しようとするこれまた執拗な活動をDEZAのMr. Jan MERVARTは続けています。彼との初対面は2015年6月、Brusselsのeppaの会議室に於いてでした。JPIAはこの会議に加藤慎治環境委員長以下5名で臨みました。この時がArkemaのMr. D. ROYERとの最後の会見でした。後ろ髪を引かれるような彼の表情が忘れられません。



激しい議論を終えて寛ぐ面々(2017年7月 Krakow)

一方で、可塑剤のもう一つの雄、米国とのつながりは三極会議での情報交換以外では、過去、なかなか実行できませんでした。唯一、2013年6月に松本州平環境委員長、荒井健技術部長、及び永里賢治安全WG主査が、ACC等を訪問してインタビューしたきりで、それ以降目立った交流は皆無です。先に述べましたように欧州ではDINPを生殖毒性で1Bに分類する提案がなされています。米国では、おもちゃ規制でDINPの暫定制限を恒久制限にする提案がなされています。このような状況ですので、今こそ、三極で一丸となってフタル酸エステルを

守る行動をとらなければならないのではないのでしょうか？

日本国内に目を向けましょう。川下の最終製品を国内ばかりではなく国外に輸出するグローバル企業は、フタル酸エステルをどう見ているのでしょうか。電気・電子、自動車等の分野です。電気・電子4団体とは、先のRoHSの改正時に交流ができました。彼らがWEBに掲げておられます「EU RoHS 指令対応のための、制限対象フタル酸エステル含有調査における注意点」の作成時には、JPIAにも声をかけて頂きました。RoHSの改正プロセスでの4度のコンサルテーションにはJPIAも、フタル酸エステルの科学的論拠に基づく安全性、REACHとの整合性、当該フタル酸エステルと代替品の社会経済便益の評価結果の問題点等から反論してきましたが、一旦成立した法律は守らなければなりません。川中、川下メーカーがRoHSに準拠する際に出くわす具体的な事例に対応しやすいよう、公表されています「注意点」の最終版にはJPIAの知見もいくつか反映されています。

意図的使用では制限を守ることは勿論ですが、制限されているフタル酸エステルが製品に非意図的に移行、或いは混入するケースが懸念されます。プラスチックの炭素鎖と化学的に結合していない添加剤に共通の課題、宿命であるブリードアウトがそれらの現象と関連しています。成形品の製造時のコンタミ懸念に加えて、この問題にどのように対応するのかについては川下の皆様には悩みの種になっているようです。

日本自動車工業会(JAMA)、日本自動車部品工業会とも欧州の規制を踏まえた情報交換の場を持たせていただきました。自動車業界は、規制の“より風上”を見据えているような一段と鋭敏な触角を持っておられるようです。

日本電線工業会とは不定期的にではありますが情報交換を繰り返してきました。

フタル酸エステルの安全性についての関心も高いことから、様々な団体からフタル酸エステルに対する規制の現状とそれらの安全性についての講演依頼が近年ますます増えています。

この一年間で、近畿化学協会(大阪科学技術センター)、日本ビニルホース工業会(虎ノ門)、電線総合技術センター(JECTEC 懇話会館)、JASIS2016カンファレンス(幕張メッセ)、JPEC研修会(東京・大阪)、環境問題関西委員会(日本機械輸出組合大阪支部)、日本電気制御機器工業会(東京ビックサイト)等々で、お話しして

ました。

もう少し汎用的で身近な軟質PVC製品である床材、壁紙の業界団体(日本カーペット工業組合、インテリアフロア工業会、日本インテリアファブリックス協会、日本壁装協会、壁紙工業会)との交流も重ねてまいりました。

可塑剤と切っても切れない深い関係のある塩ビ工業環境協会(Vinyl Environmental Council)、塩化ビニル環境対策協議会(Japan PVC Environmental Affair Council)、塩ビ食品衛生協議会(Japan Hygienic PVC Association)、日本ビニル工業会(Japan Vinyl Goods MFRS Association)等とは日頃から、情報交換を密に行っています。折しも、2020年の東京オリンピック・パラリンピックに向けて、資材調達のガイダンスの策定が始まっています。9月14日には(公財)東京オリンピック・パラリンピック競技大会組織委員会 大会準備運営第一局 持続可能性部を、VECの方々とともに訪れました。2014年のロンドン五輪ではフタル酸エステルを用いる軟質塩ビには当初は否定的でしたが、最終的にはフタル酸エステルで可塑化した軟質塩ビが屋外テント等に採用されたこともあって、2020年の東京五輪でも、という思惑です。結果的にはどうなるのか今はわかりませんが、そんな働きかけをVECとともにJPIAは行っています。この大イベントの影響力は甚大です。DEHPを傷つけたくない、そんな思いでいっぱいです。

8. フタル酸エステル類の安全性は科学的証拠に基づいて

翻って、フタル酸エステルをめぐる規制を改めて客観的に概観してみましょう。日本国内、米国でのフタル酸エステルに対する使用制限は上述したおもちゃ(日本では油性食品用器具容器も含む)に限られております。韓国のオンドル文化のような固有の生活習慣上の措置を除いて、それら(おもちゃ)以外の用途では制限はないといってもよいのではないのでしょうか。

2017年9月14日にACCのNews & Resourcesに“Public trust depends on regulations based on science, not politics”と題してWEB上に公開されています文の一部を、以下に引用します。

“Phthalates have been safely used in consumer and commercial products for more than 50 years to enhance durability, flexibility and performance. Phthalates are primarily used to make polyvinyl chloride (PVC or vinyl) flexible and are used in

hundreds of products in our homes, hospitals, cars and businesses. Phthalates are some of the most tested substances in commerce and the scientific data about their safety has been reviewed by multiple government agencies in the United States, Europe and Australia, including previous reviews by the CPSC.”

(フタル酸エステル類は消費者製品や商用製品に50年を超えて今日まで安全に使用されてきました。それらを用いることによって、耐久性、柔軟性、そして、それらの製品の性能を高めています。フタル酸エステル類はポリ塩化ビニル(PVC或いはビニル)を柔軟にするために添加されています。そして、わたくしたちの家庭、病院、車、ビジネスに渡る何百という製品に使われています。フタル酸エステル類は、商業上最も広範に試験研究がされてきた物質のいくつかであり、これら化学物質の安全性についての科学に基づいたデータは、以前のCPSCによるレビューも含めて、米国、EU、オーストラリアの複数の政府当局にレビューされてきました。)

ACCは、如何にもサイエンスベースでの戦いに自信があるようです。

ここでは紙数の関係で内容の詳細な説明は控えませんが、JPIAは、かれこれ四半世紀以上にわたってフタル酸エステル、特にDEHPの生殖毒性には種差があることをサイエンスベースで検証してまいりました。それらの委託研究は、1994年8月からの「DEHPのマーモセットを用いた13週間の反復経口投与試験」から始まり、直近では、2016年3月から開始された「DINPのキメラマウスを用いた薬物動態学的研究」(現在継続中)に至るまで、累計で27件にも上ります。

一方、フタル酸エステルの環境影響に関しましては、1993年から、関東地区、関西地区の河川や海洋の中に含まれるフタル酸エステル(DEHP, DBP, DINP)の濃度を毎年モニタリングして参りました。近年では全てのサンプリングサイトでこれらのフタル酸エステルの濃度は定量分析上の検出限界を下回っています。それほど、国内では自然環境へのフタル酸エステルの放出は抑えられていることがわかります。詳細については、可塑剤工業会のHPをご参照ください。(P.12参照)

直接的な安全性とは視点が少し変わりますが、フタル酸エステルが生合成されたという報文も散見されます。例えば、トルコ産オトギリソウもその一つです。JPIAはその実験的検証にも乗り出しました。2006年4



横浜港での海水のサンプリング作業(2015年5月)

月にスタートした「アオサプロジェクト」です。ワカメ、昆布、アオサ等からの抽出物の中にフタル酸エステルが存在し、それが植物産生に由来するものかどうかを研究してまいりました。名古屋大学年代測定総合研究センターで、最終的に放線菌と渦鞭毛藻から抽出されたDEHPの分子骨格中の放射性炭素¹⁴Cの濃度から年代鑑定して頂きました。残念ながら、これらサンプルからは¹⁴Cはほとんど検出されず、結果的にはフタル酸エステルの生物による産生は検証できませんでした(2012年7月)。それというも、分析環境等からのフタル酸エステルのサンプルへの混入が防ぎきれなかったことも成果が上らなかった一因でした。フタル酸エステルはそれほどユビキタな存在ということをこのときほど実感したことはありませんでした。但し、検出された濃度レベルはTDI(日々許容摂取量)をはるかに下回っており、フタル酸エステルに毒性があるとしても障害が発症するレベルではなかったことを付け加えておきます。

9. これからの10年、そして更なる50年。フタル酸エステル、そしてこれからの可塑剤の行方は？

JPIAの50周年から後10年を振り返ってきましたが、お話ししてきましたように、この間、国内ではフタル酸エステルに対しては比較的平穏でありましたが、特に、欧州ではハザードの面から、DEHP、DBP、BBPを皮切りに極めて厳しい視線の下で制限が進行中です。可塑剤工業会の活動もこの10年、安全性のアピールや各地域での

規制対応に明け暮れてきたと言っても過言ではありません。

可塑剤の市場に目を向けてみましょう。世界全体での可塑剤の需要は、2015年で約840万トン/年でした。同じく2007年には統計資料によりますと、約600万トン/年で、この8年間で実に4割増の成長市場です。この旺盛な需要は中国や東南アジア、アフリカ、南アメリカが牽引していると考えられます。世界的に見て、このような大量の汎用可塑剤の製造販売はこれからもしばらくの間変わることはないように思われます。その需要に世界の可塑剤メーカーは応えてゆかなければなりません。それを支え続けるのはフタル酸エステルでなくて何でありましょうか。

ACCも述べているように、フタル酸エステル、特にDEHPは数ある化学物質の中でもこれまで最も詳細に安全性が検討されてきた物質です。そして、化学物質には、リスクベースでの科学的な安全性の評価に応じた用途での活用こそが求められているのは言うまでもありません。

その際重要となるのは化学物質に対するヒトの暴露量です。暴露量を定量化するヒトバイオモニタリング(HBM)としては、日本では2011年に始まった大規模疫学研究(10万人規模)「エコチル調査」、米国では1999年からの“National Health and Nutrition Examination Survey(NHANES)”があります。欧州では全28か国が参加するInitiative、HBM4EUがようやく今年1月から始まり、5年後(2022年)には結果が公開される予定です。モニタリングの対象となる化学物質の中にはフタル酸エステルが含まれています。欧州の一般の人々のDEHPに対する真のリスクが5年後には解き明かされようとしています。

一方で、集積暴露、単一化学物質に対してではなく、複数の化学物質に同時に暴露している現実を反映した新たなリスク評価手法の開発や内分泌かく乱、神経毒性、自閉症等、多様化して行く障害影響への目配りが必要でもあります。前者では、米国EPAが1998年からバイオアッセイや生物試験を組み込んだ内分泌かく乱スクリーニングプログラムを継続しています。立法が先行している欧州とは異なる科学的なアプローチを米国は実施しているようです。後者では、バイアスを科学的に評価措置した疫学的な研究の発展が鍵を握ります。

ところで、可塑剤にまつわる技術開発は現在どうなっているのでしょうか？現在用いられている可塑剤のほ

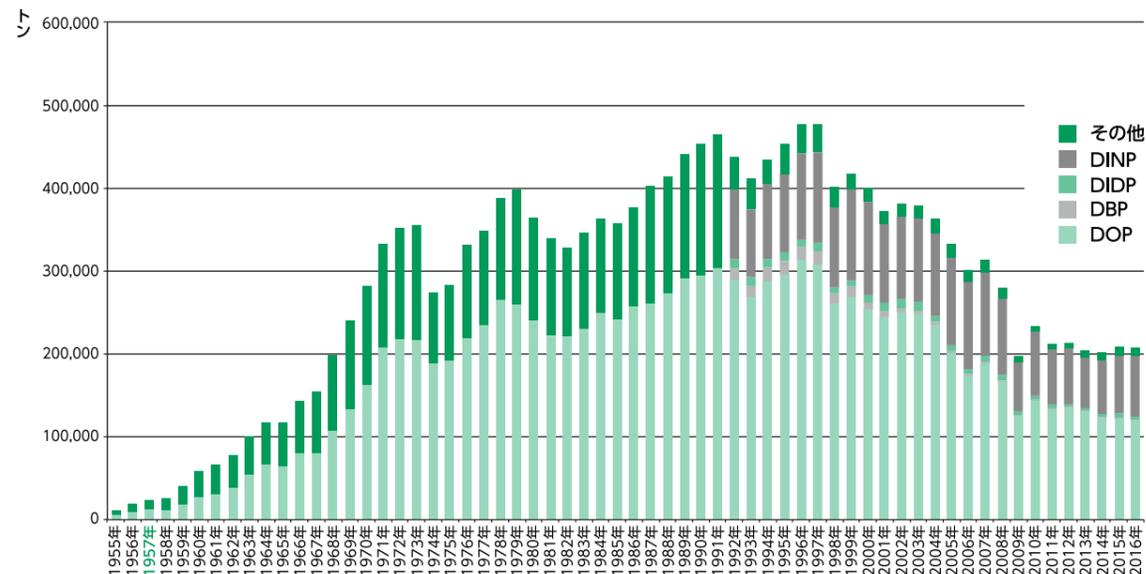
とんどは酸とアルコールのエステルです。産業的に利用できる酸の種類とアルコールの種類は、大きな技術革新がない限り概ね決まっています。つまり、可塑剤エステル原料の種類には限りがあり、それら既存の酸とアルコールのほとんどの組み合わせで得られるエステルの可塑剤としての研究開発はほぼ20余年前に各社一旦終了した感があります。従って、既存のエステルを可塑化能のより高い可塑剤として使えるような技術開発もこれからの課題でしょう。そして、そのためには、可塑化現象をこれまでのような現象論ではなく分子論的なレベルで理解することも不可欠です。

フタル酸エステル可塑剤が樹脂を柔軟にするという当たり前のことが、実は、他のものでは成し得ない価値を生んでいること、これが私たちの今日の生活に数知れない潤いを与えてくれていることを改めて感じた10年でした。

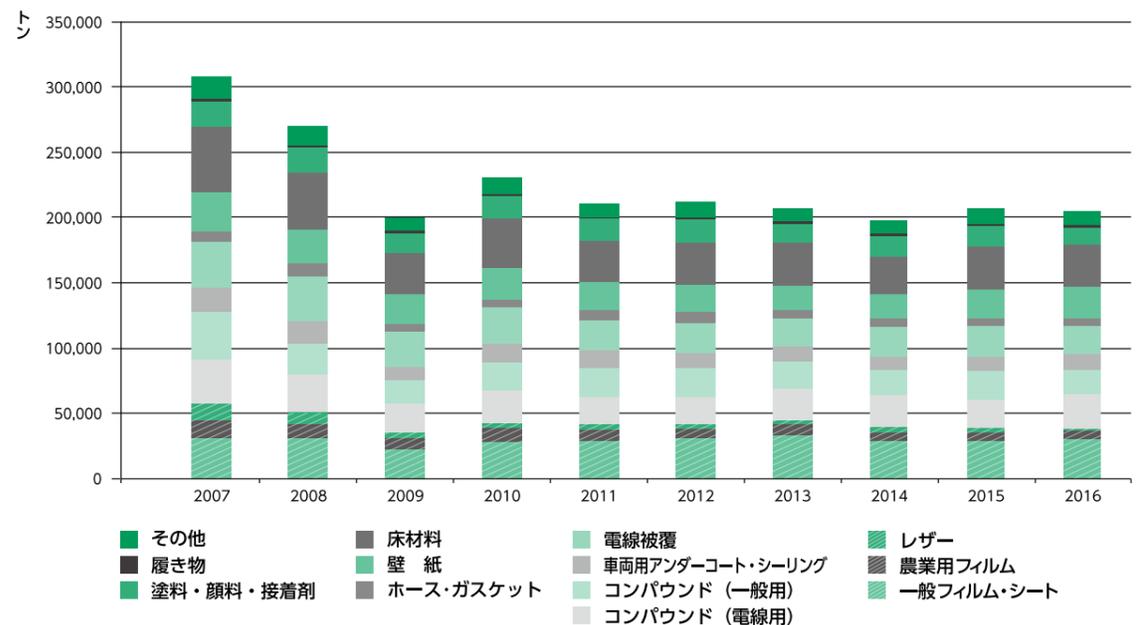
可塑剤統計データ

フタル酸系可塑剤生産量推移

※1991年までは通産省「化学工業統計年報」より
 (「DOP」と「その他フタル酸系」の2区分)1992年以降は「可塑剤工業会資料」より



フタル酸系可塑剤 品種別・用途別出荷実績



種差検証及びヒト型生理学的薬物動態 (PBPK) モデルによるリスク評価 ～ ヒト肝キメラマウスによる実験 (DEHP, DINP) ～

1. 可塑剤工業会の科学的反論の背景

フタル酸エステル類に対する規制や規制案の根拠となっている主な毒性データは、ラットやマウス等のげっ歯類の実験から得られたものです。それらの実験結果を基にヒトへの影響を予測し、懸念が高いと判断された場合、CLP変更やREACH (SVHC、認可対象物質、制限対象物質) 等の規制や規制案がなされてきました。

その規制案に対し、JPIAでは、科学的根拠に基づいてパブリックコメント等で繰り返し反論して参りました。その反論骨子は、規制案が論拠とした毒性の発現が「げっ歯類」に固有であり、規制対象であるヒト等の「霊長類」には、毒性が発現し難いという「種差」に基づいています。

その論拠は、具体的には、今日までマーモセット（霊長類）を対象とした生殖毒性の研究から得られた知見に基づいています。また、フタル酸エステルの代謝のプロフィールにも「種差」を見出ししてきました。

本稿では、それらを一部振り返りながら、現在進めている薬物動態学的研究プロジェクトを紹介いたします。

2. これまで実施してきた種差の科学的検証

JPIAでは、霊長類の一種であるマーモセットを対象に、種差の科学的検証を行ってきました。DEHPの精巢毒性等が認められたげっ歯類を対象とした実験内容と類似の実験をマーモセット（成獣、幼若獣、胎児）で行った結果では、げっ歯類で認められた精巢毒性等がマーモセットでは全く認められませんでした¹⁾⁻³⁾。この結果は、DEHPの精巢毒性発現に種差があることを示しています。

また、ヒトを対象としたDEHPの代謝プロフィールを検討した研究結果では、げっ歯類と比較して、ヒトの方がDEHP代謝物の尿での早期体外排泄が認められ、代謝様式にも種差があることを検証できました⁴⁾。代謝物の体外排泄速度が速いということは体内残存時間が短いということを意味し、それだけヒトの体に対してDEHPはより安全サイドにあることとなります。

これらの一連の代謝物種の定性及び定量分析の結果から、げっ歯類と比較して霊長類については、グルクロン酸非抱合の代謝物に対するグルクロン酸抱合代謝物の比率が極めて高いことが判明しました。先に述べました体外排泄の速さに種差が生じる一つの因子として、グルクロン酸抱合体は高い親水性を示すので、ヒトの場合はDEHP摂取後、尿として比較的短時間で体外排泄されるものと推測しています。

また、種差が生じる他の原因として、代謝物の腸肝循環が関わっていると考えられます。腸肝循環とは、図1に示すように、経口的に暴露（摂取）された化学物質が小腸で吸収され肝臓で抱合代謝処理されたのち、その代謝物の一部が胆汁と一緒に小腸（十二指腸）に分泌され、脱抱合を受けて再び未変化体として小腸で吸収される現象です。一般的に分子量が大きい化学物質は胆汁中に排泄されやすい傾向がありますが、この胆汁中に排泄されるか否かには動物種毎に分子量閾値があることが知られています。ラットでは 325 ± 50 、ヒトでは $500 \sim 600$ 以上の分子量の化学物質が胆汁中に排泄されやすい傾向があります。ヒトはこの閾値が高いため、 500 を下回る分子量の代謝物は胆汁中には排泄されがたく、主に腎臓経由で尿中に排泄される傾向があります。一方、ラットはその閾値が低いので、 $300 \sim 500$ 程度の分子量の代謝物はヒトと異なり胆汁排泄されやすく、結果として腸肝循環を受けることで長時間、代謝物が体内循環することが考えられます。このように代謝の様式に種差が生じる原因として、肝臓は極めて重要な臓器であると言えます。

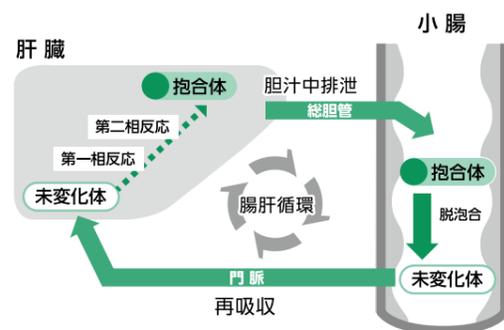


図1. 腸肝循環の概念図⁵⁾

JPIAでは、上述のように、げっ歯類と霊長類には、代謝のプロフィール及び精巢毒性発現に種差が認められることを科学的に検証してきました。げっ歯類と霊長類の種差エビデンスとして、これらの検証結果をDEHP規制案のパブリックコメントに活用し続けてきました。

3. ヒト肝キメラマウスを対象としたフタル酸エステルの代謝に関する研究 (DEHP)

昭和薬科大学の山崎教授らが実施したヒト肝キメラマウスを用いたDEHPの薬物動態実験の報告⁶⁾内容を次に紹介いたします。主な実験目的は下記3点です。

- ① DEHP代謝プロフィールの種差の検証
- ② ヒト型生理学的薬物動態 (ヒト型PBPK) モデル構築
- ③ RCR値の推算によるリスク評価

ヒト肝キメラマウスとはコントロールマウス（免疫不全処理したマウス）にヒト正常肝臓細胞を移植し、ヒトと同じ肝機能を持たせたマウスのことです（図2参照）。薬物動態のカギとなる肝機能をヒト化したマウスの薬物動態を調べることで、ヒトでの薬物動態が推察できます。そして、両マウスでの代謝機能の違いを観察することで、げっ歯類とヒトとの代謝プロフィールの種差を検証することが可能となります。

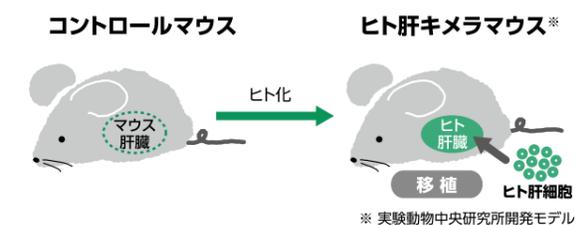


図2. ヒト肝キメラマウスの概念図

ここで、PBPKモデルについて簡単に説明いたします。PBPKモデルとは、生理学的薬物動態モデル (Physiologically based pharmacokinetic model) の略で、化学物質の血中濃度推移を臓器の血流や容積などの生理学的な情報と代謝速度などの化学物質固有の情報を組み入れて、その体内動態を生理学的な実態に即した形にしたものです。一般的には、げっ歯類を対象としたPBPKモデルで薬効等を予測する際に用いられます。山崎教授らは、ヒト肝キメラマウスを用いて、DEHPのヒト型PBPKモデルを構築しました。このヒト型PBPKモデルを用いることで、ヒト尿中代謝物濃度からリスク評価に必要な一日当たりの化学物質等の暴露量

の推算が可能となります。

また、RCRとはRisk Characterization Ratioの略で、一日当たりの暴露量をTDI（耐容一日摂取量）で除したリスク判定値です。このRCRが1を上回るかどうか、換言すると一日当たりの暴露量がTDIを超えるかどうかはリスク評価で重要な指標となります。ヒト型PBPKモデルを活用することで、ヒトバイオモニタリング等で得られる尿中代謝物濃度データからRCRが推算可能となるので、比較的容易にリスク評価が実施できるようになります。

DEHPの主な代謝経路を図3に示します。DEHPはまず、酵素により加水分解され、一次代謝物であるモノエステル（以下MEHPと略す）となり、その後、一部はグルクロン酸抱合体（以下MEHP-gluc.と略す）となります。一次代謝物であるMEHPはさらに酸化等で化学的に変性されて数種の二次代謝物となり、同じようにそれらの一部がグルクロン酸抱合体になります。

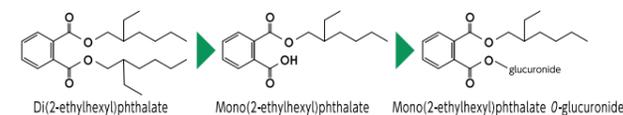


図3. DEHPの主な代謝経路⁶⁾

ヒト型PBPKモデル概念図を図4に示します。本検討では、できる限り汎用的な方法論を構築するために、化学物質の体内動態に重要な肝臓と腎臓のみに着目したシンプルなモデルを採用しています。また、代謝物に関しては、DEHPの主要な代謝物であるMEHPとMEHP-gluc.の2種代謝物に着目し、ヒト肝キメラマウスの実験結果を用いてヒト型PBPKモデルを構築しています。

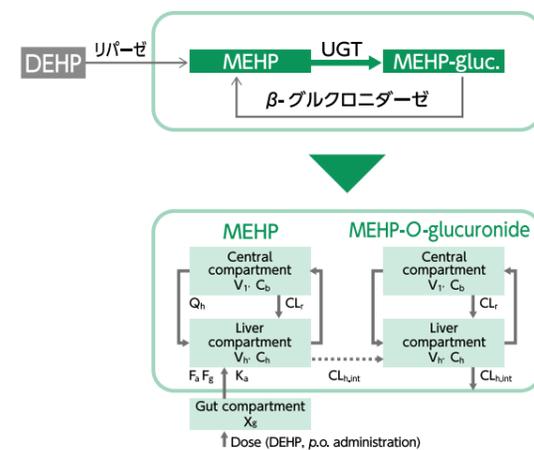


図4. ヒト型PBPKモデル概念図 (DEHP)⁶⁾

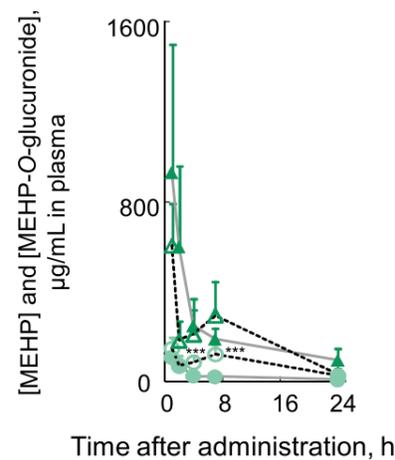


図5. 血漿及び尿中代謝物濃度の経時変化⁶⁾

続いて実験結果を紹介します。ヒト肝キメラマウス及びコントロールマウスの経口摂取後の血漿中DEHP代謝物濃度の経時変化を図5に示します。ヒト肝キメラマウスのMEHP及びMEHP-gluc.のデータは、図中●及び▲、コントロールマウスのMEHP及びMEHP-gluc.のデータは、図中○及び△となります。ここで、コントロールマウスの各データをみると、摂取後4～8時間で代謝物濃度が再上昇していますが、ヒト肝キメラマウスの各データは同様の現象が認められておりません。この現象は前述した腸肝循環が原因であると考えています。ヒト肝キメラマウスとコントロールマウスの肝機能において、腸肝循環量に明らかな差異があり、代謝様式に明確な種差が存在すると結論しています。

ヒト型PBPKモデルの検証データを図6(A)(B)(C)に示します。図6(A)は、ヒト肝キメラマウスにDEHP(250mg/kg)経口投与後の代謝物の血漿中濃度の経時変化データです。図6(B)は、このPBPKモデルによるDEHP(0.04mg/kg)経口投与後のヒト血漿中の代謝物の推算濃度の経時変化データです。図6(C)の実線及び点線は、PBPKモデルによるDEHP(0.04mg/kg)経口投与後のヒト尿中の代謝物推算濃度の経時変化データです。さらに図6(C)では、ヒトにDEHPを投与したヒトバイオモニタリングの実測値⁴⁾(図中●及び▲)をプロットし、この実測値と推算値(実線及び点線)がほぼ一致していることが示されています。この結果は、PBPKモデルによる推算値が実測値を再現していることを示唆しています。

山崎教授らは、最後にRCR値を推算しています。米国バイオモニタリング(National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2010)のデータから尿中MEHP濃度の平均値(3.4 µg/ml)と95%タイル値(49.8 µg/ml)を引用し、ヒト型PBPKモデルでDEHP暴露濃度を推算すると、0.087(µg/kg/day)、1.3(µg/kg/day)となります。これをTDI(30 µg/kg/day)で除したRCRは各々0.0029, 0.043となります。これらの値は1と比較すると極めて小さいので、米国の一般(General)の人々がDEHP暴露から受けるリスクの程度は非常に小さく、懸念に当たらないと判断しています。

上記のように、本論文では、構築されたヒト型PBPK

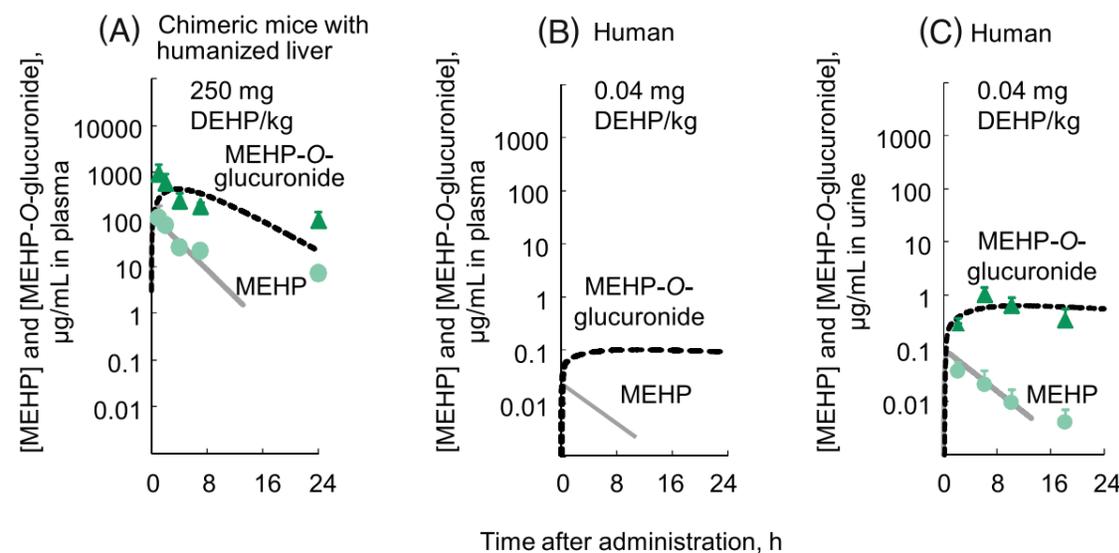


図6. ヒト型PBPKモデルの関連データ⁶⁾

モデルによって、一般のヒトへのDEHPに関連するリスクがRCR値で推察できることを示しています。このように、リスク評価に必要な暴露量が推算可能なヒト型PBPKモデルは、今後のリスク評価に非常に有用なツールであると考えられます。

4. ヒト肝キメラマウス実験をDINP(¹⁴C-DINP)でも実施中

JPIAでは、3項で記述したDEHPと同様な研究をDINPについても実施しようと考え、山崎教授と共同で、2015年にヒト肝キメラマウス実験に着手しました。DEHP実験と同様の目的(代謝プロフィールの種差検証、ヒト型PBPKモデルの構築、及びRCR推算によるリスク評価)で、現時点でも検討を進めています。本稿では詳細データや結論は示せませんが、DEHP実験と異なる点のみ以下に記載します。

DINPは、ほぼ単一の成分からなっているDEHPとは異なり、多くの異性体で構成されていることからDINPとその代謝物の各成分の詳細分析は一般的に困難です。そこで、本実験のサンプルには、図7に示すように、ベンゼン環部分の炭素を¹⁴Cの放射性同位元素である¹⁴Cでラベル化した¹⁴C-DINPを用いました。¹⁴Cは自然界に存在する炭素¹²C及び¹³Cの天然同位体ですが、天然存在比が非常に小さい上、半減期5700年の放射性元素なので、¹⁴C単位、即ちベンゼン環単位での定量分析が可能となるとともに、代謝物由来の¹⁴Cと自然界の¹²C及び¹³Cと区別することができます。有機化合物を¹⁴Cで標識し、トレーサーとして化合物の挙動を追跡する手法は、化合物の体内動態を評価する手段としては一般的な方法です。

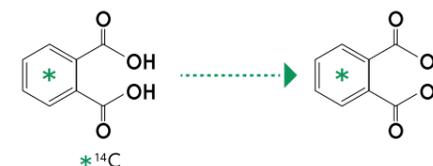


図7. ¹⁴C-DINPサンプルの調製方法

また、異性体の数以上に代謝物種が発生しますので、分析方法、ヒト型PBPKモデル概念図構成等が非常に重要となります。既に得られている下記実験結果①、②をもとに、現在、ヒト型PBPKモデル構築に取り組んでいるところです。

① ヒト肝キメラマウスはコントロールマウスと比較して血漿中濃度減少、尿中排泄率及び体外排泄速度が速い。

② ヒト肝キメラマウスとコントロールマウスで血漿及び尿中の代謝物濃度に明らかな差が認められる。ヒト型PBPKモデルが構築できれば、3項で前述したDEHP実験結果同様に、ヒト尿中の代謝物濃度よりDINP暴露量、そしてDINPのTDIからRCRを推算することで、DINPについてもリスク評価を定量的に行うことが出来るようになります。

5. リスク評価におけるPBPKモデルの有効活用

日本では、環境省が中心となり、10万組の親子を対象にした大規模コホート調査である「子供の健康と環境に関する全国調査」、通称「エコチル調査」(<http://www.env.go.jp/chemi/ceh/>)が2011年から始まっています。2026年度まで両親と子供の疫学調査を継続する壮大なプロジェクトですが、その調査対象候補物質に「フタル酸エステル類」が記載されています。将来、例えば、フタル酸エステル類、DEHPの代謝物であるMEHPの尿中濃度が情報公開されれば、本稿で紹介したヒト型PBPKモデルによりDEHP暴露量、さらにRCRを推算し、「RCR<<1」となればDEHPリスクは小さいと結論できます。

このように、リスク評価でRCR値を推算する上で暴露情報は不可欠です。この暴露情報を得るために、近年、ヒトバイオモニタリング(HBM)のプロジェクトが各国で実施されるようになってきました。欧州では国単位で化学物質の暴露情報整備に取り組んでいます。また、世界レベルでも、同様の大規模な疫学調査が始まっております。DEHPのみならず、懸念のある化学物質の代謝物測定結果と毒性発現の相関関係を疫学的に調査し、正しくリスク評価することで、欧州の過度な予防原則に基づいたハザードベースでの現規制が是正されることを、固く信じております。

<参考文献>

- 1) Kurata et al. *Toxicological Science*, 42:49-56, 1998.
- 2) Kurata et al. *J. Toxicity and Environmental Health A.*, 69:1651-1672, 2006.
- 3) Kurata et al. *J. Toxicol. Sci.* 37:33-49, 2012
- 4) Kurata et al. *J. Toxicol. Sci.* 37:401-414, 2012
- 5) 山崎浩史他編集、薬物動態学第2版、pp. 125、廣川書店(東京)、2014
- 6) Adachi et al, *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 39:1067-1073, 2015.

フタル酸エステルは内分泌かく乱化学物質なのか？

～ 現状を正しく理解するために ～

1. はじめに

“内分泌かく乱作用を有すると疑われる化学物質”としてリストアップされ、“環境ホルモン”として社会問題となったフタル酸エステル。日本では、環境省が詳細な調査、研究を行い、2003年、リストアップされたフタル酸エステルすべてについて内分泌かく乱作用はないと発表しました。一方、EUのREACH規則では、2017年7月にBBP、DEHP、DBP、DIBPの4つのフタル酸エステルについて、生殖毒性に続いて内分泌かく乱作用の категорияでSVHC候補物質に登録されました。

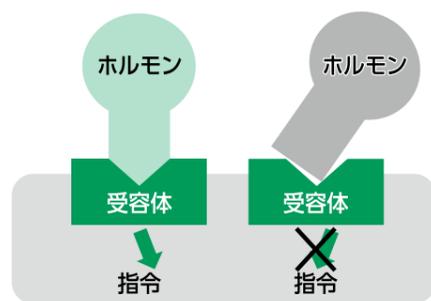
フタル酸エステルはポリ塩化ビニルの柔軟性を付与する添加剤として建材、自動車内外装材、電線被覆材、電気電子機器部材として利用され、古くから私達の豊かな生活環境に貢献してきました。今後もフタル酸エステルの供給を継続するため、安全性について正しい情報を広く社会に発信することが重要であると考えています。

ここでは内分泌かく乱化学物質とは何かを改めて考え、フタル酸エステルが本当に内分泌かく乱化学物質と言えるのかを考察し、今後の可塑剤工業会が取り組むべき課題を明確にしようとしてみました。

2. 「内分泌」や「ホルモン」とは何か？

生物の体は代謝物や必要な物質を細胞から外に出す「分泌」という作業をしています。例えば汗や唾液などの分泌物を体の外に出すことを「外分泌」と言い、体の外ではなく血液中などに分泌物を放出することを「内分泌」と言います。この内分泌される物質のことを「ホルモン」と呼び、ごくわずかな量で体の様々な状態調節を行っています。

ホルモンを作って分泌する内分泌器官には人の場合、視床下部、下垂体、甲状腺、副腎、卵巣、精巣、肝臓、心臓、脾臓、腎臓などがあります。分泌された様々なホルモンは血液などによってホルモンが作用する標的器官の細胞に運ばれます。ホルモンが標的器官に対して正確に作用するのは細胞がそのホルモンと「鍵と鍵穴」の関係にある「受容体」を備えており、組み合わせの合ったホルモンと受容体が結合することで作用を開始するからです。



ホルモンと受容体は鍵と鍵穴の関係

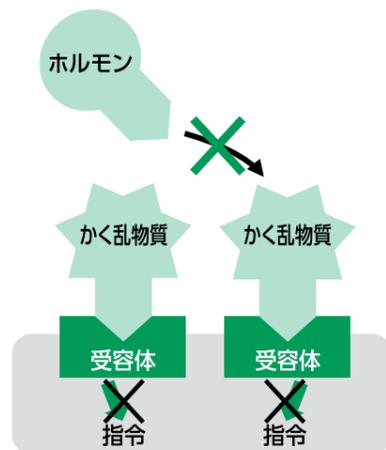
ホルモンは代謝・免疫・生殖などの機能を維持し、恒常性（健康）や適正な成長・発達を司るなど生物の体を正常な状態に維持する為に重要な役割を果たしています。

3. 「内分泌かく乱作用」とはどんなものか？

ホルモンは体の中で作られ、血液などに分泌されて様々な器官に運ばれ作用を発揮し、役目を終えた後は分解、排出されます。この一連の流れに変化を与え、生物にとって悪影響を及ぼすことを「内分泌かく乱作用」と呼び、内分泌かく乱作用を持つ化学物質を「内分泌かく乱化学物質」と呼びます。作用のタイプから次のように分類されます。

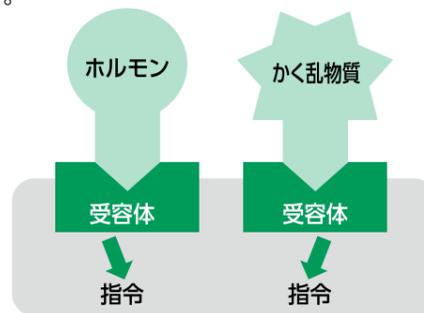
1 受容体へ結合しホルモンの作用を阻害する。

ホルモンが結合するはずの受容体に内分泌かく乱化学物質が結合してしまい、本来の作用が発揮できなくなります。



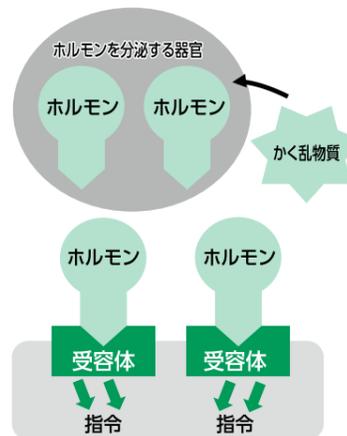
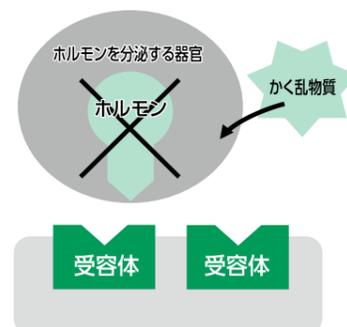
2 ホルモンのふりをしてホルモン機能を亢進する。

ホルモンが結合するはずの受容体に内分泌かく乱化学物質が結合してしまい、本来よりも作用が活発になります。



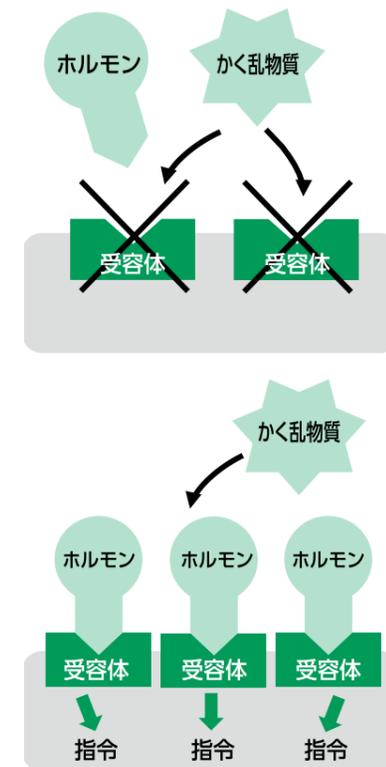
3 ホルモンの生合成、代謝を阻害したり促進したりする。

ホルモンを分泌する器官に内分泌かく乱化学物質が作用し、ホルモンの合成や代謝を阻害することでホルモンの作用が発揮されなくなったり、ホルモンの合成や代謝を促進することで本来よりも作用が活発になったりします。



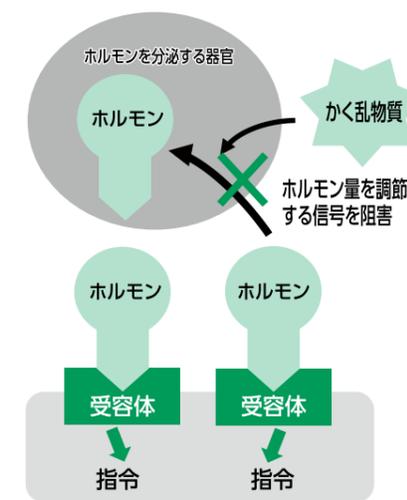
4 受容体の数を増やしたり減らしたりする。

内分泌かく乱化学物質が受容体の数を増やしたり減らしたりする結果、本来よりもホルモンの作用が活発になったり発揮されなくなったりします。



5 ホルモン量の調節をかく乱する。

ホルモンが分泌されて効果を発揮するとホルモンを分泌する器官に量を調整する信号を送りますが、この信号を内分泌かく乱化学物質が阻害することでホルモンの量のバランスが崩れます。



内分泌かく乱作用が生じると糖尿、脂質異常、高血圧、肥満、骨量低下、筋力低下、動悸、発ガン、神経障害などの症状を引き起こします。

4. DEHPは内分泌かく乱化学物質か？

フタル酸エステルが内分泌かく乱化学物質であると断言するには、内分泌かく乱作用により人に障害や有害な影響を引き起こす、または引き起こすと推測される確かな証拠が必要です。確かな証拠を得るため、誰もが納得でき誰もが実施できる方法を決定することは容易でなく、EUのREACH規則でも内分泌かく乱化学物質の定義について未だ議論中です。

フタル酸エステルに起因する人体への影響としては、生殖発達障害、受胎率低下、乳がん、皮膚がんの発生、アレルギーや喘息症状、肥満、インスリン耐性型糖尿病、多動性・精神行動障害などの神経系発達障害、自閉症スペクトラムなどが報告されています。しかしこれらはホルモン量の過不足で引起される一般的な症例を指摘しており、現時点ではフタル酸エステルが原因となっていると明確に証明されているわけではありません。

環境庁では1998年より内分泌かく乱化学物質のリスク管理に関する活動を継続しています。最初の戦略計画であるSPEED'98では、DEHPのエストロジェン(女性ホルモンの総称)受容体との結合による機能亢進作用についてメダカやラットを用いた試験を実施しましたがDEHPはエストロジェン様の作用を示さないことが明らかとなりました。エストロジェン様の作用について最初に試験を実施した理由は、エストロジェン受容体は他の受容体に比べて結合すべきホルモンを正確に認識していないことが知られていたからです。

経済産業省が実施した内分泌かく乱化学物質と疑われる化合物についての有害性評価でも、DEHPについてin vitroの試験結果ではありますがエストロジェン受容体を介する内分泌かく乱作用の可能性は低いと結論しました。一方、DEHPに暴露した妊娠ラットの胎仔に尿道下裂などの奇形が生じた原因がテストステロン(男性ホルモンの一種)生合成を阻害したためとNTP(アメリカ国家毒性計画)はCERHR(Center for Evaluation of Risks to Human Reproduction)の報告を引用しています。

フタル酸エステルと内分泌かく乱作用との関連についての既知の検討結果は限られています。現状、既知の情報から言えることは、フタル酸エステルは内分泌系に全く影響を与えていないと断言はできませんが、人に対して許容できない障害や有害な影響があるかについて

は疫学的研究の情報で十分でなく判断できないということです。

5. 可塑剤工業会の果たすべき役割とは？

可塑剤工業会ではこれまでも可塑剤による環境汚染問題、発ガン性問題など安全性について疑いが向けられるたびに行政や各種公的機関、大学、各種工業会、そして各国の工業会とも連携を取りながら情報の収集に努め、さらには独自に実験を行うなど、安全性の検証に努めてきました。今回の内分泌かく乱化学物質問題についても同様に各種機関とも連携を取りながら検証を進めています。

内分泌かく乱作用による障害や有害な影響はいくつもの内分泌器官やホルモンが複雑に関連・連携・バランスし合っている生理現象のうえに発現しており、作用機序を究明しない限り動物試験で実施された安全性の評価結果を元に人に対する影響を考察することは非常に難しいことです。

しかし、今後も安心して可塑剤を使っていただけるよう、情報を発信し、安全性に対する懸念を払拭するよう努力していくことが可塑剤工業会の果たすべき役割と考えています。

今後のJPIAのサイエンス活動はどうあるべきか

JPIAでは、マーモセットやヒトを対象としてDEHPの生殖毒性や代謝のプロフィールに種差があることを科学的に検証してきました。今日までの欧州でのフタル酸エステルに対する規制案が公表される毎に、JPIAは種差を示す科学的なエビデンスを背景に反論してきました。しかしながら、そして、残念ながらEU当局を納得させるところまでには至っていません。ヒトとサルとが同じルーツを持つという広い意味においても、ヒトとサルとが種として同類とは認め難いという考え方が欧州の人々の間にはあるのかもしれませんが。一方で、REACH等の条文にもあるようにヒトと生態系とを同じレベルでそれらの健全さを保つべきであるという立場に立てば、ヒトもラットも同じように守られなければならないということが、判断の基準になっているのかもしれませんが。揣摩臆測はともかく、何故、彼らにJPIAの言う種差が理解してもらえないのでしょうか。その点をJPIAとしては深掘りする必要があります。

一方で、規制内容は政策ですので様々な面からの微妙な力加減で決定されますが、ステークホルダーの社会経済的便益も無視できません。欧州で種々の用途でDEHPの規制が進んでいますが、医療用途では現在でも継続的に使用されているのはその一例です。それではサイエンスは化学物質の規制にどのように役立てばよいのでしょうか。極めて難しい課題です。

純粋なサイエンスの視点から、今日の毒性学におけるトピックスをいくつか拾ってみましょう。

16世紀半ばの人であるパラケルススは「毒性学の父」と呼ばれました。「全てのものは毒であり、毒でないものなど存在しない。その服用量こそが毒であるか、そうでないかを定めるのだ」と言い、毒性の発現には閾値があるとしました。今日まで長きにわたって信じられてきたセントラルドグマです。しばらく前から、それに異論を唱える一派が出現しました。彼らは、「閾値は存在しない。用量が低くても障害影響が現れる場合もある。」と主張する人々です。後者の研究者たちから、内分泌かく乱の課題が出てきているようです。

用量についても疑問視する研究者も現れてきました。それは、経口投与した親化学物質の全量とTDIをそのまま関連付けていることに対する疑問です。投与した化学物質は体内で代謝を受け種々の代謝物となって体内各所を

めぐります。患者があるとしたらどの代謝物種で、標的臓器にどの程度蓄積されて、障害効果が発現するのか。この蓄積される用量のことを内部用量と呼ぶようです。暴露した化学物質にどのような代謝が起き、どのような代謝種があり、それらが時間とともにどのように各体内臓器に蓄積するのか、それを解明する手段が広い意味での生理的薬物動態(PBPK)です。JPIAでは、第2章で述べたように、キメラマウスを用いた狭義の生理的薬物動態研究を実施中ですが、これを上で述べたような広義の生理的薬物動態研究に発展させる必要があります。

最近の毒性発現の予想には、複数の試験を組み合わせ、化学物質の毒性等を統合的に評価する実用的でありかつ科学的であるアプローチ、IATA(Integrated Approaches to Testing and Assessment)が用いられて始めているようです。特にOECDでは、AOPを活用したIATA開発のガイドラインを公表しています。AOPとはAdverse Outcome Pathwaysの略です。AOPでは、化学物質の暴露から毒性発現までを、ミクロな分子間相互作用の段階から、細胞応答段階、臓器応答段階、等々と、段階的次元に応じた試験が用意されています。

ここで特に注目しなければならない段階は、分子相互作用の段階です。この段階はホルモンの分泌と代謝のトリガーと考えられますので、受容体と化学物質との分子間相互作用の様式と受容体の機能発現との間の関係を解明することが何よりも重要な様です。そこに種差に関する知見も隠されているように思われます。そして、先ほど述べた内分泌に関しましても、分子間相互作用のあり様が、信号的なのか、数(量)なのかの判断も可能になってきます。つまり、低用量でも障害影響が現れるのか、それとも化学物質分子の数、或いは重量が障害影響を生じせしめるのかの判断に決着がつくでしょう。

生理的薬物動態研究は、分子の上の次元(臓器、器官)でのイベント(起こること)を取り扱います。ここでも、器官の間での相互恒常性の視点から、種差が確認できるのではないのでしょうか。

いずれにしても、上述のような視点からJPIAはこれからもin vivo(生体内)の実験を実施し、可塑剤、主にはフタル酸エステルの安全性を評価して行きます。そして、安全性に見合った用途で永く皆様のお役に立つ可塑剤を提供し続けてまいります。

塩ビとともに歩む可塑剤

～ 軟質塩ビ製品の市場と最近の動向 ～

塩ビ工業・環境協会 環境・広報部 部長 内田 陽一

可塑剤工業会60周年を迎えこころよりお喜び申し上げます。

フタル酸エステル類をはじめとして可塑剤は、塩化ビニル樹脂（以下塩ビ）工業において非常に大きな役割を果たしています。可塑剤の分量をコントロールすることにより硬質にも軟質にも形を変えることができるため、加工性に優れ応用範囲が広いプラスチックにしてくれます。硬質では、下水道用パイプ、雨樋、樹脂窓枠など、軟質では電線・ケーブル被覆材、床材、壁紙、防水シートなどインフラや建材用途を中心に生活基盤材料として普及し社会に貢献しています。

塩ビ製品は、1950年代にベルトやバッグなど日用雑貨から電線被覆材、農業用ビニルフィルム（農ビ）、塩ビパイプの普及に始まりその後、玩具、塩ビレザ、ビニルホース、ケミカルシューズ、自動車内装、壁紙などの生活に身近な製品が出ました。その他に、書類ケース、筆箱、書道バッグなどの文具製品も続々登場し、1960年頃から塩ビ消しゴムが出回り始め、その頃ダッコちゃんブームが起きました。床材分野では塩ビタイルや長尺塩ビシート、次いで発泡塩ビ層の上にグラビア印刷された塩ビ層を重ねたクッションフロアが誕生しファッション性に富んだ床材が登場しました。1960年代後半にスーパーマーケットの普及とともに塩ビラップフィルム（ストレッチフィルム）も使用されるようになりました。塩ビフィルムはよく伸びて、密着性があり、食品包装用として液漏れがなく衛生的で作業性がよいことも特長です。

さらに、医療機器分野では血液バッグの製造使用が始まり、その後輸液セットやカテーテルなどが普及し、塩ビは人々の健康を守る上で重要な役割を果たしています。

1980年代にはナイロンなどのカーペットに塩ビ製のバック層を付けたタイルカーペットが普及し、今ではビルのオフィスなど多くのフロアで使用されています。

さて、建材・内装材用途で軟質塩ビ製品が使用される理由としては、耐久性、長寿命性、難燃性などの特長とともに、エンボス加工適性、着色性、印刷性など加工性やデザイン性も関係しています。壁紙（ビニルクロスとも呼

ばれる）やクッションフロアなどでは表層や中間層に発泡層を付けて、衝撃吸収性や保温性、及びエンボス加工によるデザイン性など機能と意匠性を付与した製品がたくさんあります。これらの製品は成形加工する段階で可塑性を適正にコントロールすることがポイントで、ここでも可塑剤が大きな役割を果たしています。これは、軟質塩ビには型押しやエンボス加工する際に形が入りやすく固定される性質があり、他の素材と比べても加工適性が優れているからです。これらのエンボス加工性・デザイン性を生かした用途としてはレザー、バッグ・ポーチ類、手帳類、ターポリン、マーキングフィルムなどたくさんあります。

軟質塩ビの主な成形方法としては、ロールで樹脂を加熱溶解して所定の厚みのシートに加工するカレンダー成形、押出機から出てきた軟らかい樹脂を口金から空気を吹いて薄いフィルムにするインフレーション成形、押出機から金型に射出・圧入して加工する射出成形などがあります。

その他、塩ビペースト加工という成形方法があります。これは、塩ビ、可塑剤及び添加剤等混合してクリーム状（ペーストゾル）にします。例えば、ペーストゾルを人形などの形をした型枠に流して加熱して加工するスラッシュ成形、手の型をペーストゾルに浸漬して成形するディッピング加工、ペーストゾルを基布や紙の上に塗布するコーティング加工などがあります。また、自動車のアンダーボディー（床裏部、ホイールハウス内）の鋼板の継ぎ目の防水、防錆、耐チッピング（石跳ね等による損傷防止）性向上のために使用されているコーティング材料がありますが、これはペーストゾルをスプレー塗布する加工方法を取り入れています。いずれの加工もペーストゾルの粘度を適度にコントロールすることが一つのポイントです。

ここで最近の動きを紹介します。ビルなどある一定条件の建物においては火災時の煙の流動を防ぐために防煙垂れ壁の設置が必要とされています。その材料にはガラスなどの不燃材料が用いられています。ところが、震

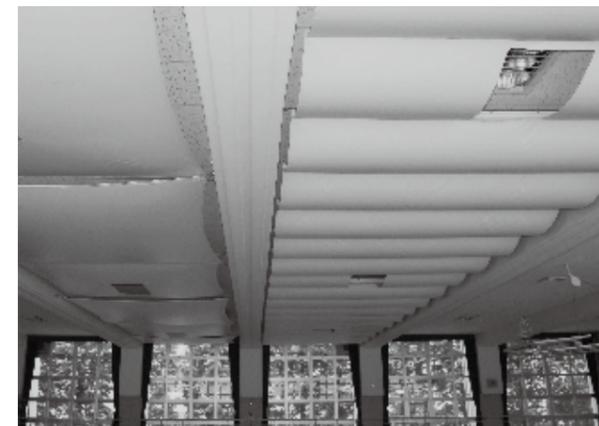
災時に落下して破損や飛散する問題が指摘されるようになってから、難燃性で軽量な塩ビ製防煙垂れ壁が注目されてきています。

近年、学校や体育館などの施設において大きな揺れが発生した際の、天井からの構造物が落下する事故を防止するための対策が望まれています。（一社）日本膜構造協会は膜天井に関する技術指針を策定し情報提供しています。この天井膜材に丈夫で長持ちのする塩ビ製ターポリンが使用されています。このように防災分野でも塩ビ製品の普及は今後も期待されます。

東京オリンピック・パラリンピック組織委員会は、持

続可能な大会運営を実現するため、原材料調達・製造・流通・使用・廃棄に至るまでのライフサイクル全体を通じて、環境負荷の最小化を図ることを目指しています。塩ビ及び塩ビ製品は、省資源、耐久性・耐腐食性、耐薬品性、難燃性・防火性、省エネなどの性能を有しているとともに硬質から軟質製品まで幅広く、着色性や印刷性などデザイン性にも優れ、様々な用途に適した素材です。さらに、リユースやリサイクル性能にも優れ循環型社会に貢献できることから、インフラ整備だけでなく仮施設やイベントでの様々な用途で採用されることを期待しています。

膜天井



防煙垂れ壁



塩ビレザ



床材

軟質塩ビ製品の特長について

日本ビニル工業会 業務部長 鈴木 環

可塑剤工業会 創立60周年 誠におめでとうございます。

消費者に身近な軟質塩ビ製品は塩化ビニル樹脂に可塑剤や添加剤を配合、混練、溶融加熱、薄膜加工した軟質塩ビフィルムをベース（素材）としています。その軟質塩ビフィルムに着色や印刷加工、エンボス加工（表面に凹凸模様を付ける加工）、接着加工（高周波での熱溶着等）の二次加工を行い、文具用品、農ビ、シート、バッグ、ラップフィルム手袋、長靴、玩具、壁紙、床材などに加工され、身近な軟質塩ビ製品として幅広く愛用されています。

このような様々な製品を生み出す為には塩ビに柔軟性を与える可塑剤が重要な役目を担っています。塩ビそのものは硬い樹脂ですが、可塑剤を加える事により容易に柔軟性を与えて、デスクマットやバッグ、ビーチボールなど柔らかい製品に加工する事を可能にしました。

また、可塑剤には多くの種類があり、塩ビフィルムの用途に合った機能性（耐熱・耐寒性、耐抽出性、絶縁性等）を付与する事も出来ます。

このように可塑剤は軟質塩ビ製品に不可欠なもので、戦後の昭和30年代に塩ビの急激な需要増加に伴って生産量が飛躍的に伸びました。

昨今、石油資源の枯渇化、地球温暖化、資源循環等の環境問題が騒がれていますが、世間での塩ビに対する意識が省資源、環境負荷小、長寿命、リサイクルなどの点から以前より再評価されてきています。

また、塩ビ樹脂の原料は地球上に豊富に存在する天然の塩に由来する塩素です。

したがって油掘削から樹脂製造段階での資源エネルギー負荷が石油に依存する他のプラスチック樹脂に比べて3割少なく、石油依存性の少ない省エネ型の素材です。

塩ビ製品は30年以上前から様々な安全問題が提起され、対応されています。

ちなみに塩ビモノマーは、製造工程でしっかりとした管理がなされておりリスクの懸念はありません。ダイオキシン問題は、科学的知見の積み上げにより、塩ビの有無ではなく燃焼条件に左右されることが分かり、今では、焼却施設から排出されるダイオキシン量は1997年

当時の1/35以下に、大気中の濃度も基準値の1/10以下となっています。

また、使用されている可塑剤の環境ホルモンについては、環境庁の「環境ホルモン戦略計画SPEED 98」において検証が行われた結果、問題がないことが確認されています。

主要な可塑剤DEHPの安全性も急性毒性は食塩や砂糖より低く、発がん性はコーヒー程度、変異原性も無いとされています。

また、DEHPを使った塩ビ製品である血液バッグや輸液チューブなどは医療分野でも50年以上安全に使用された実績があります。

DEHPは唯一精巢毒性において高濃度投与で猿には起らないですが、ラットにて精巣が小型化した評価があり、その辺りを考慮して乳幼児のおもちゃのみ予防原則の面から使用規制があります。

また、2005年日本環境協会はエコマーク認定基準にて塩ビ排除の方針を転換して基準を満たせば塩ビ製品をエコマーク認定対象に復帰させるようになりました。

最近ではグリーン購入ネットワークの購入ガイドラインにて塩ビの情報提供項目の廃止や、塩ビモノマー（VCM）の改正化審査における優先評価化学物質から一般化学物質への変更などもありました。

このような塩ビを巡る規制緩和の中、経済性、加工性、デザイン性、耐久性、機能付与など塩ビが有する優れた特徴が再認識され、以前の軟質塩ビ製品の脱塩ビ化から再び塩ビを見直す動きをする企業、メーカーが徐々に増えています。

以下に、軟質塩ビ製品について、優位な特長を非塩ビ素材（主にオレフィン樹脂）と比較してみました。なぜ塩ビ商品が評価されて、身近な製品に幅広く現在も使用されているか、お判り頂けると思います。

但し、あくまで塩ビとオレフィン素材との一般的な相対比較した点をご了解頂きたいと思います。



開発製品 水滴のイス



テーブルクロス

① 一般用塩ビフィルム、建材用塩ビフィルム

- ・プリント加工や着色が容易で、脱色しにくい
- ・触感が自由に変えられる
- ・高周波ウェルダ加工による溶着が容易
- ・エンボス加工が可能
- ・透明性が優れている
- ・物理的強度が強い
- ・水に強くふき取りやすい
- ・用途に合った性能が付与できる（各種配合材が混合可）

② 塩ビ壁紙

- ・着色や、柄プリント、エンボス模様加工が容易で、意匠性が高い
- ・厚み、ボリューム感がある（高発泡配合が可能）
- ・糊付け後も接着力保持性が長く、施工のやり直しが可能
- ・施工後継ぎ目（ジョイント部）の隙間が開かない
- ・他素材の壁紙に比べ施工（壁張り）が簡単で短時間に表面化粧できる
- ・難燃性に優れる（難燃配合が容易）
- ・経済的、価格が安い

③ 塩ビラップ

- ・密着性に優れ、容器等にピッタリと付きやすく、液漏れが少ない
- ・透明性が良い
- ・鮮度保持性が良い
- ・カットしやすく、自動包装機でも使用しやすい
- ・経済的、価格が安い

④ 農業用塩ビフィルム

- ・保温性が良い
- ・ハウス展張後のたるみが少ない
- ・こすれに強い
- ・透明性が良い
- ・使用後にマテリアルリサイクルができる

これまで軟質塩ビ製品の長所ばかり述べていましたが、下記のような短所もあります。

- ・比重が大きく、オレフィンよりも重く感じる（塩ビ1.2~1.4、PE 0.9~1.0）
 - ・可塑剤の移行が経時で起こりやすい
 - ・低温時の衝撃強度が低い
 - ・常温耐熱温度がやや低い
- などです。

塩ビが誕生して84年余り、最近、塩ビが省エネや省資源、リサイクルの点から見直され「塩ビの復権」と言われるようになった根底にはこのような他の素材では真似できない優れた特長を持っている事があります。

この特長は主原料である塩化ビニル樹脂の性質が大きく影響しています。オレフィン樹脂に比べて、非結晶性で極性・分子間力が強い事、耐水性や他材料との相溶性が良い事などです。

また、硬い塩ビ樹脂を自由に柔らかくさせる可塑剤も軟質塩ビにとって最も重要な添加剤です。

一方、化学物質の環境・安全性に対する人々の意識は年々高まっており、この社会や暮らしに欠かせない塩ビと可塑剤について今後もより安全に、より有用な原料として消費者にご使用して頂けるよう協力しあいながら対応していきたいと思っております。

[年表]規制動向・安全性への取り組み10年

	年	規制・安全性に関する主な出来事
50周年	2007年 (H19)	・ REACH発効(6月)
	2008年 (H20)	・ 欧州化学品庁(ECHA)がREACH認可対象物質の「候補物質リスト」案、即ち高懸念物質(SVHC)のリスト候補案16物質にDEHPが候補として挙げられる(6月) ・ 欧州化学品庁(ECHA)がDEHP他2物質(DBP,BBP)を高懸念物質(SVHC)候補に提案。 更なる評価とパブコメを経て、2009年6月1日までにECHAはECに対して認可対象物質にするかの提案をすることに。(10月)
	2009年 (H21)	・ 欧州化学品庁(ECHA)は欧州加盟各国がDEHPなど3種のフタル酸エステルを含む7物質を 最初の認可物質とすることに同意、加盟各国委員会の意見を考慮の上で正式決定されると発表(5月) ・ DEHPが改正化審法において監視化学物質に指定。危険有害性への新たな情報によるものでなく、化管法(PRTR)指定物質の良分解性が確認されているもの、及び分解性が明らかでないものから、生産性/排出量/有害性の鑑定で判断されたもの。79物質が同時にリストアップ。従来通り使用可能も製造数量・詳細用途などの届出必要に(12月)
	2010年 (H22)	・ 改正化審法(第一段階)が施行(4月)
	2011年 (H23)	・ DEHPが高懸念物質(SVHC)から「認可対象物質」に指定(4月) 認可申請期限:2013年8月21日 2015年2月21日の日没日(sunset date)以降も継続使用を可能にすべく、欧州可塑剤工業会低分子フタル酸エステルグループが対応。 ・ 国際がん研究機関(IARC)はDEHPの発がん性評価の分類をGroup3(ヒトに対する発がん性について分類できない)からGroup2B(ヒトに対して発がん性の可能性がある)に変更(2月)。新たな証拠が見つかったからではなく、げっ歯類に固有のPPARαが関与する発がんメカニズムによらない腫瘍として1)肝細胞腫瘍、2)精巣間細胞腫瘍、3)膵臓腺房の腺腫、の3種類の腫瘍がありうる事が指摘され、これがヒトにも演繹できるのではないかと主張。(6月) ・ デンマークがREACH規制下でのDEHPを含む4種のフタルレートに対する制限案を提出(4月)、欧州化学品庁(ECHA)から不適合の指摘なるも再提案。今度は正式に受理されパブコメ募集へ(9月)世界各国利害関係者より、ECHAへ意見書提出。
	2012年 (H24)	・ REACHデンマーク制限提案棄却の方向へ リスク評価専門委員会(RAC):「4種のフタルレートからの複合暴露によるリスクはなく、デンマークから提出された制限提案は正当化されない」 ・ 社会経済分析専門委員会(SEAC):「RACの結論を考慮し、SEACはこの制限案を支持する根拠を持たない」 SEACは利害関係者からのパブコメ募集。 韓国:床材・壁紙用にDEHP使用禁止法制化。
	2013年 (H25)	・ 欧州:REACHの認可申請締切、RoHS2改定等規制強化策が着々と進行、強硬派のデンマークは国内法を成立させ、フタルレート戦略を発表、更なる規制強化を目指すことを示す。 米国:TSCA改定論議、DINPのおもちゃ用規制の恒久化審議、カリフォルニア州ではProp65にDINPが発がん性物質としてリストアップ。 日本:DEHPが4月に化審法の優先評価化学物質に指定。 欧州規制の動きを受け国内自動車業界、電子・電材業界等は「one world,one standard」を謳い、DEHP使用忌避の動きが強まる。
	2014年 (H26)	・ デンマークが国内法による規制を見送ったが、DEHP,DBP,DIBP,BBPをREACH/Article 57f 該当(ED)として改めてSVHC候補物質追加指定提案(8月) ・ CLH IntensionでDINPを生殖毒性1Bとして収載。 ・ カリフォルニア州がProposition65(DEHP,DIDP,DBP,DnHP,BBP収載済)に発がん性/発達毒性を疑うものとしてDINPを追加(BBPは削除)。2015年1月から警告対象、2016年1月から正式に収載される可能性。 ・ ECはHBCDD(臭素系難燃剤)とDEHP,DBP,DIBP,BBPの規制実施に関してWTO/TBT通報を実施(12月)
	2015年 (H27)	・ Sunset dateを迎えるも、動きなし(2月) ・ 米国:消費者製品安全改善法にて規制強化の方針打ち出し。 ・ デンマークからDINPに対する生殖毒性1B区分提案がECHAに提出(11月)⇒ECHAは一旦受けたが、差し戻し。 ・ RoHS2 DEHP,DBP,BBP,DIBPの4種フタルレート収載決定(3月)、個々の製品中に0.1wt%を超えてはならない新たなAnnexIIが公表。
	2016年 (H28)	・ デンマークからCLP規則におけるDINPに対する生殖毒性1B区分提案が再提出(4月) ・ 欧州委員会REACH委員会でDEHPのリサイクルに対して認可承認(4月)もバージョンに対してはペンディング。
60周年	2017年 (H29)	・ DEHP他4フタルレート制限提案について、SEACから提案に肯定的な意見案が提出される。(3月) ・ DEHP EDでもSVHCリスト収載(7月)、生殖毒性に加え、認可対象物質となる可能性。 ・ 厚労省がシックハウス(室内空気汚染)問題に関する検討会の協議を受け、新たに3物質(2-エチル-1-ヘキサノール、テキサノール、TXIB)について指針値を打ち出し、パブコメを募集。

「可塑剤インフォメーション」60周年記念号

執筆&編集メンバー

可塑剤工業会 広報部会 部長 丸野秀人 部長 梅田栄祐、徳富紀裕、森野和貴、細川茂生(第2章執筆)、河合修司(第3章執筆)、上岡千明(第3章執筆)
事務局 技術部長 柳瀬広美(第1章&「おわりに」執筆) 事務局長 山崎英夫
環境委員会 委員長 西山浩二 副委員長 水谷洋
会長 山口慎吾

	年	可塑剤工業会の取り組み
50周年	2007年 (H19)	・ GHSに対応したMSDSの改定 通知対象2物質(DEHP・DBP)、その他5物質(DINP,DIDP,DOA,DINA,TOTM)
	2008年 (H20)	・ DEHPは日米欧等でのリスク評価は終了しており、玩具用途等一部の分野を除いてリスクは適正に管理され、新たな規制は必要ないとされていることから、「候補の候補物質としてDEHPを挙げたことに対し、削除を要請。(8月)
	2009年 (H21)	・ DEHPのREACH認可対象物質リスト案に対する見解をHPに掲載すると共にリスト案からの削除を求める意見書を提出。(11月) ・ DEHPのREACH認可対象物質承認の件に対する見解をHPに掲載。混乱を回避。(6月)
	2010年 (H22)	・ JBCEを通じてRoHS指令改正案である付属書IVの削除を求めたロビー活動を実施。 ・ 可塑剤が安全・安心の素材であるとのリーフレット「可塑剤は安全・安心に使えます」を発行。
	2011年 (H23)	欧州可塑剤工業会低分子フタル酸エステルグループと連携、情報交換を密に進捗状況を把握。JPIAの見解は以下の通り 1) 発がん性試験のガイドライン(米国EPA)に従うと、マウス(雄)を対象としたIto.et.al(2008年)等の論文からは発がん性があるとは判定できない。 2) 精巣間細胞腫瘍増加の根拠となっているVoss等の試験における投与量は300mg/kgと高く、しかもヒトにおける老齢期の精巣間細胞腫瘍が健康に影響があるかどうか(単なる支持細胞の増殖)は学術上疑問視されている。 3) 膵臓腺房細胞は消化酵素のリパーゼを産生する細胞で、脂肪を与えずにその消化のため、オーバーロードになり、腺腫が生じたもので、悪性腫瘍ではない。VossデータではDEHPの投与により、むしろ減少している。 パブコメ提出 [要望の論議]は以下の通り 1. REACH規制における認可と制限の整合性 本制限提案は、REACH規制手順の枠組みを逸脱し、認可プロセスの進行中に、厳密な根拠もなく、制限を提案することはREACH規則対応に混乱を招いていて、運用上の規約に則っていない。 2. Combined Effects 本制限提案は、科学的に確立されていないCombined Effects(本ドシエで使われている Dose Additional Models, Combined Exposures, Combination Effects等を本意見書ではCombined Effectsと記す)という評価手法を取り入れている。その規準には客観性がなく、不確実性が大きく、拡大解釈や広範な適用が懸念される。 3. 過大な暴露推定 本制限提案で議論されている暴露推定は、特殊な例による非現実的で過大な暴露シナリオに基づいており、結果として、Articleに使用される化学物質のリスクを過大評価している。 4. 安全性評価時の安全係数の設定 本提案制限では、安全性に関する豊富なデータがある化学物質であり、他の化学物質に比較し不確実性が低いにもかかわらず、毒性評価において安全係数を高く設定している。結果としてリスクを過大評価している。 5. 毒性のエンドポイント 本制限提案は、懸念するリスクの特定(エンドポイント)に混乱があり、懸念されないリスクを過大評価している。
	2012年 (H24)	・ 欧米の可塑剤業界と連携しながら対応。
	2013年 (H25)	・ REACH認可申請についてはArkemaと情報共有、パブコメを提出。 ・ RoHS2には4回にわたるパブコメを提出。 ・ 在欧ビジネス協議会(JBCE)の環境委員会、3極会議、アジアにおいてAsian Vinyl Council(AVC)に参加、情報収集と提供に努めた。 ・ 日化協主導の下、JEITA/VEC/JPIA/難燃性工業会との間で情報共有とRoHS対応を協議、経産省への働きかけ。
	2014年 (H26)	・ デンマークSVHC追加提案に対し反対の意見書を提出(9月)、経済産業省と折衝を重ね、独自にECへ意見書を提出(2015年2月)
	2015年 (H27)	・ 累積効果に対する疑問を含む反対意見書を提出(3月) ・ 既存文献を収集、「区分外」の論議を構築(8月)
	2016年 (H28)	・ 「1B」ではなく、従来通り「区分外」が妥当と主張。PRTR排出量算出法適正化活動で、顧客へのヒアリング調査実施(3月~7月) ・ DEHP他4フタルレート制限提案について制限停止を求めた意見書を提出(8月)、更に中国増塑剤工業協会と連名でも意見書提出(11月) ・ JPIA主催講演会を実施(EU regulation and the impact on plasticizers: DEHP update)(9月)
60周年	2017年 (H29)	・ DINP CLP生殖毒性1B提案に対し、意見書提出(5月) ・ DEHP以下4フタルレートの制限提案に対するSEACの意見案は、科学的・社会的に不当であるとして意見書を提出(5月) ・ PRTR排出量算出法適正化活動で、顧客へのヒアリング調査実施(2月~4月) ・ ヒト肝キメラマウスを用いたDINP薬物動態の種差に関する研究を実施、これをもとにPBPKモデル構築中。 ・ シックハウス問題に関する検討会に対し、意見書提出(7月)、説明会参加、以降関係団体と連携しながら協議継続中。

寄稿ご協力

塩ビ工業・環境協会 環境・広報部 部長 内田陽一様 / 日本ビニル工業会 業務部長 鈴木 環様

フタル酸エステルの環境濃度調査結果

可塑剤工業会では、フタル酸エステルが環境に影響を与えていないことをチェックするため、1993年以降、毎年継続して環境濃度調査を行っています。
(ここでは直近10年間のデータをご紹介します。)

◆ フタル酸エステル (DEHP、DBP、DINP) の環境濃度調査結果

(単位: $\mu\text{g}/\text{L} = 0.001\text{mg}/\text{L}$)

採取場所	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年
	春季	春季	春季	春季	春季	春季	春季	春季	春季	春季
関東地区	奥多摩湖	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	多摩川羽村取水口	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	多摩川二子橋	-	-	DEHP:0.9	-	-	DEHP:0.3	-	-	DEHP:0.4
	多摩川大師橋	-	-	-	DEHP:0.8	-	-	-	-	-
	あきる野市地下水	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	世田谷区地下水	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	墨田区地下水	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	横浜市栄区水道水	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	墨田区水道水	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	東京湾A	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	東京湾B	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	関西地区	琵琶湖近江大橋	-	-	DBP:0.3	-	-	-	-	-
宇治川観月橋		-	-	DEHP:0.3 DBP:0.7	-	-	-	-	-	-
淀川枚方大橋		-	-	-	-	-	-	-	-	-
淀川伝法大橋		-	-	-	-	-	-	-	-	-
宇治市地下水		-	-	-	-	-	-	-	-	-
寝屋川市地下水		-	-	-	-	-	-	-	-	-
大阪市天王寺区地下水		-	-	-	-	-	-	-	-	-
大阪市西淀川区水道水		-	-	-	-	-	-	-	-	-
加古川市水道水		-	-	-	-	-	-	-	-	-
大阪湾A		-	-	-	DEHP:0.4	-	-	-	-	-
大阪湾B		-	-	-	DEHP:0.3	-	-	-	-	-

調査委託先 [一般財団法人 化学物質評価研究機構]

※ -印はDEHP、DBP、DINPともに定量限界値未満 (定量限界値: DEHP、DBP=0.2 $\mu\text{g}/\text{L}$ DINP=1 $\mu\text{g}/\text{L}$)。

※ 東京湾A: 東京湾観音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: 神戸ポートアイランドの海岸寄りの地点 大阪湾B: 泉大津市岸壁寄りの地点。

※ あきる野市地下水: 2010年に井戸水から湧水に変更。

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 / DIC株式会社 / 株式会社ジェイ・プラス /
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 (ABC順)