研究成果報告書 (研究要旨)

研究課題名	器具・容器包装に用いられる合成樹脂のリスク評価法に関する研究
主任研究者	所属:国立医薬品食品衛生研究所
	氏名:広瀬 明彦

○研究要旨

合成樹脂製の器具・容器包装は、原料モノマー、触媒、添加剤、原料中の不純物、製造工程で生じる不純物など多種多様な化学物質が残存する可能性があるが、あまりにも膨大な数であり、全ての化学物質について健康影響評価を行うことは現実的に不可能である。また、暴露量評価においても、使用形態や使用量、接触する食品の特性などに応じて化学物質の食品への溶出量は様々に変化するため、食品に直接添加する食品添加物のような評価は困難である。そのため、欧米の規制当局は、合成樹脂からの各化学物質の溶出量に基づいて推定暴露量を求め、これに対応した毒性試験項目を要求しその評価を行い、それに基づいて器具・容器包装に使用できるモノマー、添加剤等のポジティブリストが策定されている。また、申請のためのガイダンスが公表されており、その中にリスク評価法の概要が示されている。一方、我が国においては、合成樹脂のリスク評価のための国が定める評価法は存在せず、ケースバイケースで審議が行われてきた。また、モノマーや添加剤のポジティブリストについても国が定めるものはなく、合成樹脂の安全性確保のために設立された業界団体が自主基準として定めるポジティブリストに依存している。これらの業界団体ではそれぞれ独自のリスク評価法を定めている。

これらのことを考慮し、本研究では、食品と接触して使用される合成樹脂製器具・容器包装に由来する化学物質の健康影響を評価するため、器具・容器包装に用いられる合成樹脂のリスク評価法の検討を行い、リスク評価のためのガイドラインの提案を行うことを目的とした。

まず、米国、欧州連合(EU)、日本の業界団体におけるリスク評価法について情報を収集し、それぞれのリスク評価法の比較や問題点の抽出を行った。溶出試験から得られる溶出量をもとに推定一日暴露量を求め、暴露量に応じた毒性試験項目と評価基準を設定するという手法は、国際的に整合性が高く妥当であると考えられた。暴露量推定では合成樹脂の使用頻度を考慮に入れた米国方式が適当と考えられ、最終食品の包装材料比率と食品が各段階で複数の包装や器具に接触することを考慮した接触係数を導入することが妥当であると考えられた。また、毒性評価については、国際的動向や概念の妥当性から考えて、毒性学的懸念の閾値(Threshold of Toxicological Concern: TTC)の概念を導入して、健康影響評価のための段階的な毒性試験を要求するための基準値を設定することが妥当であることが示された。

以上をもとに、器具・容器包装に用いられる合成樹脂のリスク評価のためのガイドライン案をまとめた。さらに各種化学物質における事例について、ガイドライン案、米国方式、EU方式を用いて暴露量推定を行い、毒性試験の要求レベル及び推定一日暴露量について比較検討を行い、ガイドライン案の実用性を検証した。その結果、使用頻度が高い合成樹脂や全合成樹脂を対象とする場合には三者はかなり一致した結果が得られた。しかし、使用頻度が少ない場合にはガイドライン案と米国方式は近似した結果が得られるが、EU方式ではかなり高い推定暴露量が得られた。全体的には、ガイドライン案と米国方式ではガイドライン案の方が低めの推定暴露量を得られる傾向があった。これは日本人の方が一日の食事摂取量や脂肪摂取量が低いことに由来しており、本暴露量推定法は妥当であると判断された。

研究成果報告書 (本体)

研究課題名	器具・容器包装に用いられる合成樹脂のリスク評価法に関する研究
主任研究者	所属:国立医薬品食品衛生研究所 氏名:広瀬 明彦

1. 研究概要

器具・容器包装に由来する化学物質による健康影響評価法検討の一環として、器具・容器包装に汎用される合成樹脂についてそのリスク評価手法の検討とリスク評価のためのガイドラインの提案を行うことを目的とする。器具・容器包装、なかでも合成樹脂製の器具・容器包装は、原料モノマー、触媒、添加剤、原料中の不純物、製造工程で生じる不純物など、多種多様な化学物質が含有される可能性がある。しかし、存在すると考えられるすべての化学物質について、食品添加物、農薬などと同様のリスク評価を行うとすると、1つの樹脂毎に膨大な毒性試験が必要となり、実際には不可能である。また、それらの化学物質は直接食品に添加されるわけではないので、摂取量の推定も農薬や食品添加物とは異なる方法が必要である。そのため、器具・容器包装に使用される合成樹脂については、食品添加物、農薬、化学汚染物質などの単独の化学物質とは異なる独自のリスク評価法が必要となる。

米国と欧州では食品用途の合成樹脂のリスク評価手法には違いがあり、両者の整合化、または国際的 な標準法の設定が望まれているが進展していない。我が国においては、国が定める安全性評価基準は存 在せず、また、合成樹脂や添加剤の業界団体が行っている自主基準のための樹脂や添加剤のポジティブ リスト作成においても、その安全性評価法は業界毎に異なり、安全性のレベルに差が生じることとなっ ている。従来、ポリマーは主にその生体への非吸収性から安全性が高いと考えられ、未反応モノマーや 有害重金属などの溶出を防げば概ね安全であると考えられてきたが、近年、内分泌かく乱作用の疑われ る物質の溶出や、生分解性ポリマーなど新素材の使用による溶出性などの特殊性に対する懸念などが表 面化してきている。現在、これらの問題は個別の対応で処理されてきているが、消費者に対して透明性 を示し、かつ科学的に妥当な容器包装・器具に対する安全性を確保するため、さらに将来の新たな材料 に対する安全性を評価するためには、合理的で標準化された安全性評価ガイドラインの策定が必要であ る。そこで、本研究では、より現実を反映した暴露評価が可能となるように、欧米のガイドライン等を 考慮に入れつつ、器具・容器包装からの化学物質溶出モデル・試験法の確立及び各器具・容器包装の使用 実態調査に基づく消費係数等を求め、推定摂取量の算出方法を作成すること、および、毒性学的安全性 確保の観点から、推定摂取量に応じた必要な毒性試験項目や評価基準などの作成を行うことによって、 溶出化学物質に適した安全性評価基準を提案することにより、器具・容器包装に使用される合成樹脂に 由来する化学物質の健康影響評価を行うためのガイドラインを作成・提案することを目的とする。

本研究の役割分担については、有害性評価に関する情報整理について山添分担研究者が、溶出試験や 消費係数などの摂取量評価に関しては河村分担研究者が、総合的なリスク評価概念や総括については広 瀬主任研究者が各々担当した。

実施経過として、17年度は、米国、欧州連合(EU)、日本の業界団体におけるリスク評価法について情報を収集し、それぞれのリスク評価法の比較や問題点の抽出を行うと共に、毒性学的懸念の閾値 (Threshold of Toxicological Concern: TTC) の概念に関する問題点の整理を試みた。その結果、溶

出試験とそれから得られる推定一日摂取量を用い、溶出量に応じた毒性試験項目と評価基準を設定するという手法は国際的に整合性が高く妥当であると考えられたが、溶出試験では EU 型の使用条件に即した溶出条件、摂取量評価では合成樹脂の使用頻度を考慮に入れた米国方式、毒性評価については、国際的動向や概念の妥当性から考えて、TTC 概念の導入が必要であることが示された。

18 年度は、これらの結果を受け、TTC 概念の毒性試験項目の設定に適用とその適用に伴う化学構造的 なアラート等や溶出濃度に依存した必要な毒性試験の妥当性を検証、EUのリストの中からいくつかの物 質について毒性試験要求基準の実用性についての検証、溶出試験法における食品擬似溶媒についての妥 当性と使用量を反映した補正係数を用いた暴露量推定手法の検討、および、これらの条件をもとにガイ ドライン原案の作成を試みた。その結果、EPAの閾値規制に相当する毒性学的懸念の閾値(TTC)(0.5ppb ≒1.5μg/day≒0.025μg/kg/day)の適用性については、金属化合物、ダイオキシンや PCB 類等の高ハ ロゲン化化合物およびニトロソ化合物を予め除外することにより、ほとんどの化合物は10-5リスクより 小さくなることが示唆された。一方、遺伝毒性試験のみが要求される 50ppb という基準について、その 科学的根拠を明確に示した報告は見あたらなかったが、近年の拡張された TTC の研究報告より 90μ g/day/humann という暴露量ベースを用いて、50ppb という基準の替わりに適用することが妥当であると 考えられた。食品擬似溶媒に対する検討では、中性、酸性食品、酒類には、酸に弱いなど特別な場合を 除いて 10%エタノールとし、油脂及び脂肪性食品にはヘプタン、95%エタノール及びイソオクタンが代 替溶媒として適当であることが示された。暴露推定法に対する検討では、米国の方式をもとに、我が国 に適した算出法を検討した。食品摂取量は国民健康・栄養調査結果より 2 kg とし、分配係数は食品群 別摂取量をもとに樹脂に共通の分配係数を求め、中性食品 0.65、酸性食品 0.1、酒類 0.05、油性食品 0.2 とした。また、米国の消費係数に対応する係数として、最終食品の包装材料比率に加え、食品が各 段階で複数の包装や器具に接触することを考慮して接触係数(ポリエチレン 0.5、ポリプロピレン及び ポリエチレンテレフタレート 0.2、ポリスチレン及びポリ塩化ビニル 0.1、新規樹脂各 0.05)を設定し た。したがって、推定一日摂取量は以下のように算定することを提案した。

推定一日摂取量=食事中濃度(mg/kg) ×2 kg

食事中濃度(mg/kg)=(Σ各溶媒の溶出量×分配係数)×当該樹脂の接触係数

19 年度は、18 年度に設定した、暴露量ベースの基準(90 μ g/day/human および 1800 μ g/day/human)という基準値について、国際的な整合性や測定値が濃度ベースで示されることを考慮した検討を行った。その結果、我が国の食品摂取量 2kg を用いて概算すると、50ppb と 1ppm(1000ppb)と表現することが合理的であると考えられ、ガイドラインの修正を行った。また、IRIS データベースの解析から、遺伝毒性試験のみが要求される基準 50ppb について、除外化合物としていた有機リン系化合物に加えて、ハロゲン化有機化合物を加えることが妥当であると考えられた。さらに、その際に要求される遺伝毒性試験に関して、EFSA の最近の評価結果を検討すると、in vitro 試験のいずれかで陽性が疑われた場合は、in vivo 試験での陰性結果により、50ppb の制限付きで許可していることが示された。以上の修正されたガイドラインに従って、10 化合物を用いての摂取量算定法の検討を行った。その結果、毒性試験の要求レベルについては、10 例中 3 例では三者が一致した。また 4 例ではガイドライン案と米国方式が一致、1 例ではガイドライン案と EU 方式が一致した。残る 2 例は米国と EU が一致してガイドライン案のみが異なったが、いずれもガイドライン案の方が低いレベルであった。また、推定暴露量では、対象となるポリマーの使用頻度が高い場合、すなわち合成樹脂全体またはポリエチレンが対象で同等に使用される場合には、ガイドライン案、米国方式、EU 方式のいずれも近似した推定摂取量が得られた。しかし、使用頻度が低いポリマーのみに使用される場合または特定の樹脂で配合量が高い場合には、ガイドライン

案と米国方式は比較的近似した値となるが、EU 方式では特定樹脂の使用頻度が反映されないため、過大な推定暴露量となる傾向があった。

以上のことから本研究では、TTC 概念の適用により、欧米のガイドライン等を考慮に入れつつ、毒性学的安全性確保の観点から、科学的に透明性の高い毒性試験要求の基準の設定と、より現実を反映した暴露評価が可能となる器具・容器包装からの化学物質溶出モデル・試験法の確立及び各器具・容器包装の使用実態調査に基づく接触係数を用いた推定摂取量の算出方法を作成することができ、最終的に安全性評価ガイドライン案を提案することが可能になった。その結果、これまで以上に、食品安全委員会における合成樹脂のリスク評価をより的確に行うことができるようになる他、この研究班では、業界団体等の関係団体を含めた討論会を行い、リスク評価を受ける企業等にとっても、安全性を担保するために必要な資料や安全性の水準に関しての情報共有が可能になったと考えられる。しかし、評価ガイドライン案には、いまだ不確実な情報に対しての専門家の判断に委ねる部分が多く、より信頼性の高い判断のための判断材料を提供するためのデータベース等のさらなる知識ベースの充実が必要であると考えられた。

2. 研究の成果

(1)研究の成果と概要

A. はじめに

食品衛生法では、食品を授受するとき入れたり包んだりするものを容器包装、それ以外の食品と直接接触して使用されるものを器具と定義している。これらの器具・容器包装は多種多様な材質により作られている。古くから使用されてきた木、紙、金属、陶磁器、ガラス、そして近年使用されるようになった合成樹脂、合成ゴムなどがある。中でも合成樹脂はこの 50 年間で急速に発展し、多くの器具・容器包装の材料として使用されるようになってきた。

合成樹脂は、エチレン、プロピレン、スチレンなど主に石油を原料とする最小単位のモノマーと呼ばれる化学物質を原料とし、それらを数千個から数十万個重合させた高分子(ポリマー)に、様々な添加剤を加えて成形したものである。添加剤には酸化防止剤、紫外線吸収剤、安定剤、可塑剤、滑剤、離型剤、耐電防止剤、充填剤、着色剤などに分類される多数の化学物質がある。また、重合時の触媒や重合調整剤、最終製品へのコーティングや塗装、印刷などもある。さらに、原料や製造工程に起因する不純物の混入もある。そのため、合成樹脂には、主成分のポリマーのほかに、未重合のモノマー、各種添加剤、原料不純物、副生成物など多種多様な化学物質が残存する可能性がある。

これらの化学物質は、器具・容器包装が食品と接触して使用される際に、器具・容器包装から食品に移行し、食品を介して人を暴露する。器具・容器包装から食品、食品から人への連鎖は直接的であり、器具・容器包装から移行した物質のほぼ全量が人を暴露することになる。そのため、空気や水など環境経由で人を汚染する場合と比較して、桁違いに高濃度の暴露を引き起こすことがある。もしこれらの化学物質が人の健康に影響を与えるような物質であるならば、国民の健康を脅かすことになる。

そのため、米国では容器包装の原料となる合成樹脂、モノマー、添加剤などを間接添加物とよび、直接添加物(いわゆる食品添加物)と同様に、国に申請をし、リスク評価を経て承認された物質以外は使用することができない制度となっている。また、欧州連合(EU)では、食品と接触して使用される合成樹脂については、リスク評価が行われ、使用してもよい物質のリスト、すなわちポジティブリストに記載されているモノマーおよび添加剤しか使用できない。欧米ではこのような制度により器具・容器包装の安全性を確保している。

欧米では上記の制度のなかで、合成樹脂に関わる化学物質のリスク評価を実施している。しかし、これらの合成樹脂に関わる化学物質はあまりにも膨大な数であり、全ての化学物質について農薬や食品汚染物と同様のリスク評価を行うことは現実的に不可能である。また、暴露量評価においても、器具・容器包装の使用形態や使用量、接触する食品の特性などに応じて化学物質の食品への溶出量は様々に変化するため、食品に直接添加する食品添加物と同様の評価はできない。そのため、欧米の規制当局は、合成樹脂からの各化学物質の溶出量に基づいて推定暴露量を求め、これに対応した毒性試験項目を要求しその評価を行い、それに基づいて器具・容器包装に使用できるモノマー、添加剤等のポジティブリストが策定されている。また、申請のためのガイダンスが公表されており、リスク評価法の概要が示されている。

一方、我が国では、食品衛生法の器具及び容器包装の規格基準のうち合成樹脂の個別規格を新たに設定する際、または乳等省令の別表4の乳製品用容器包装に使用される合成樹脂として新たに承認される際などに、合成樹脂のリスク評価が行われる。これまでにリスク評価が行われて個別規格が設定された合成樹脂は14樹脂であるが、それらの多くは20年以上前に当時の厚生省の食品衛生調査会においてリ

スク評価が行われたものである。それらの内容も、合成樹脂に含有される可能性のあるすべての化学物質ではなく、代表的な一部のモノマーや添加剤について審議が行われたのみである。その際、国が定めるリスク評価法は特に定められておらず、ケースバイケースで審議が行われてきた。従って、国はモノマーや添加剤の多くについては関与しておらず、ポジティブリストも定めてはいない。そこで、合成樹脂の安全性確保のために設立された業界団体が、自主基準として定めるポジティブリストに依存している。これらの業界団体では米国や EU のリスク評価法をもとにそれぞれ独自のリスク評価法を定めている。

我が国では、平成 15 年度から食品に関わるリスク評価機関として食品安全委員会が設置された。それに伴い、その専門調査会の一つである器具・容器包装専門調査会において、器具・容器包装に関わるリスク評価が行われることとなった。農薬、食品添加物、環境汚染物など、主に単独または同族の化学物質に対するリスク評価と異なり、合成樹脂は多数の化学物質を含有しており、しかもすべての含有物質が明らかになっているわけではなく、食品への移行量も使用条件により異なる。そのため、従来の化学物質等に対するリスク評価法をそのまま適用することはできない。

そこで、食品安全委員会器具・容器包装専門調査会では、審議の参考資料の一つとして、平成 15 年度厚生労働科学研究費補助金「食品用器具・容器包装等の安全性確保に関する研究」分担課題「器具・容器包装の規格基準のハーモナイゼーションに関する研究」の付属文書Ⅲ「食品用器具・容器包装のポジティブリスト設定のための安全性評価ガイドラインの検討」が配布された。この報告書は、分担研究者の河村らが食品用器具・容器包装のポジティブリストについて検討を行うなかで、合成樹脂の業界団体がポジティブリスト作成のために行うリスク評価法を統一することを目的として、安全性評価ガイドラインをまとめたものである。その検討に際しては、業界団体が基本としている米国及びEUの安全性評価法が正しいという前提に立って行われ、食品安全委員会の評価法として使用するには検討が十分とは言えなかった。

食品安全委員会器具・容器包装専門調査会では、この資料を参考にしてポリ乳酸の審議を行ったが、 今後の審議を行っていく上で、合成樹脂のリスク評価法を食品安全委員会として確立することが必要と の意見が出された。

そこで、本研究では食品安全委員会における合成樹脂のリスク評価法を確立するために、米国食品医薬品庁、欧州委員会及び国内の業界団体における合成樹脂関連のリスク評価法について調査を行い、それらをもとに我が国における合成樹脂のリスク評価法のあり方を検討し、リスク評価法ガイドライン案を作成することを目的とした。

B. 研究方法

米国、欧州連合(EU)、日本の業界団体におけるにおける合成樹脂に関わるリスク評価法について、文献、インターネット、または直接話しを聞くことにより情報を収集し、中心的な文書については翻訳を行った。また、試験条件を比較するため各種溶出試験を実施した。それらをもとに必要な毒性試験の種類及び暴露量推定法について検討を行い、リスク評価のためのガイドライン案を作成した。この案について各種事例を用いて検証を行い、また食品安全委員会器具・容器包装専門調査会や業界団体等から意見を聞くことにより改良を加えた。

C. 研究結果及び考察

1. 合成樹脂とそのリスク評価

1. 1 合成樹脂

合成樹脂(プラスチック)は、石油などを原料とする最小単位の化合物(モノマー)を原料とし、これらを数千個から数十万個重合させてできた高分子(ポリマー)に、添加剤を加えて成形したものである。モノマーとしては、エチレン、プロピレン、スチレン、塩化ビニル、塩化ビニリデンなど多数ある。一種類のモノマーから生成されるポリマーは、モノマーの名称の前に重合物を表す「ポリ」をつけて、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリスチレン、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデンと呼ばれたり、または後ろに「樹脂」をつけてメラミン樹脂、フェノール樹脂、アクリロニトリル・スチレン(AS)樹脂と呼ばれる。また複数の原料物質の反応生成体が最小単位となり、それらが重合してポリマーとなるものとしては、テレフタル酸とエチレングリコールから生成するポリエチレンテレフタレート、ビスフェノールAと塩化カルボニルから生成するポリカーボネートなどがある。さらに複数のモノマーが混ざり合ってポリマーを形成する共重合樹脂(コポリマー)もある。ポリマーは、主要なホモポリマー(単一のモノマーから生成したもの)だけでも数十種類あり、共重合体も含めると数百種類にのぼる。

ポリマーを重合するときには、原料であるモノマーのほかに触媒、助剤、重合調節剤、乳化剤、溶媒などが加えられるが、これらのポリマーになる前に添加される重合のための化学物質は我が国では添加剤に含まない。また重合されなかったモノマー、重合時に副次的に生成するダイマー、トリマーなどのオリゴマー類がポリマーに残存する。

さらに、重合されたポリマーには、強度の向上や機能の付与のため、添加剤と呼ばれる化学物質が添加される。英語では"additive"で食品添加物と同じであるが、我が国では食品用の添加物と区別して添加剤と呼ばれる。これらの添加剤には下記のような種類があり、多くの化学物質が使用される。

安定剤:製造及び加工時の加熱によりポリマーが劣化するのを防止するもので、広義には下記の酸化防止剤も含まれるが、狭義には酸化以外のメカニズムのものをさす。たとえばポリ塩化ビニルにおいて、ポリマーから生成した遊離塩素がポリマー鎖を切断することから、遊離塩素のスキャベンジャーとなるスズなどの金属化合物が用いられる。

酸化防止剤:製造加工時及び使用時にポリマー鎖が酸化により切断され、強度の低下や着色などを生じるのを防止するものであり、主にフェノール系、リン系、イオウ系などの化合物が用いられる。

紫外線吸収剤:紫外線によるポリマー自体の劣化を防止したり、包装された中身の食品の劣化を防止するために添加される。ベンゾフェノン系、ベンゾトリアゾール系、ベンゾエート系などの化合物が用いられる。

滑剤・離型剤:加工時の樹脂の流動性を良くしたり、金型からの離型をよくするとともに、製品の使いやすさ、たとえば袋の口を開きやすくするなどの効果があり、脂肪族炭化水素、高級脂肪酸、脂肪酸アマイドなどが用いられる。

可塑剤:製品に柔軟性を与える化学物質で、大量に加えてゴムのような弾力性を持たせる場合もあれば、少量加えて合成樹脂に粘りを与えて脆さを改質する場合もある。フタル酸エステル系、アジピン酸エステル系、クエン酸エステル系、リン酸エステル系、エポキシ系などが使用される。

帯電防止剤:合成樹脂が持つ静電気を帯びやすい性質を抑える化学物質であり、主に非イオン系、アニオン系、カチオン系の界面活性剤が使用される。合成樹脂が静電気を帯びると、製品に埃や汚れが吸着しやすくなったり、合成樹脂製の袋に乾燥した粉末がうまくはいらないといった現象が起こる。

充填剤:製品の強度、硬さ、燃焼性、耐熱性等を調節するため、あるいは不透明な製品を作ったり、

増量などの目的で添加されるもので、化学的に余り活性でない無機化合物が多い。

着色剤:製品を様々な色に彩色するために添加されるもので、無機顔料と有機顔料がある。無機顔料には金属塩や金属系化合物が使用され、鉛やカドミウムが使用されることもある。

そのほかに、発泡剤、抗菌剤、難燃剤などが添加されることがある。

さらに、成型された最終製品にはコーティング、塗装、印刷などが施される場合があり、コーティング剤、塗料、インクなどを含有することになる。コーティングは食品接触面に施される場合も多い。一方、塗装や印刷は通常食品とは接触しない面に施されるが、成型前または成型後にそれらが重ね合わされることにより、食品接触面側に付着したり、材質を浸透することにより食品を汚染することもある。このように合成樹脂製の器具・容器包装は多数の化学物質を含有する可能性があり、食品と接触して使用される際に、食品にそれらの化学物質が食品に移行する可能性がある。合成樹脂のモノマーには発ガン性などの毒性を持つものが多くあり、添加剤の中にも様々な毒性が報告されているものがある。そのため、合成樹脂を食品と接触して使用する場合には、リスク評価を行ってそれらの化学物質の安全性を確認し、安全性の確認されたもののみを使用するとともに、必要に応じてその添加量や溶出量の規制を行う必要がある。

1. 2 合成樹脂のリスク評価法の基本的な考え方

合成樹脂のリスク評価においても、一般的な化学物質と同様にそれらの暴露量と毒性をもとにその健康影響が評価される。合成樹脂そのものは分子量数万以上の高分子であり高熱で溶解して食品に付着したり、小さな破片が食品に混入して人体に取り込まれたとしても腸管から吸収されることはない。しかし、合成樹脂に含有される化学物質の数が多く、しかも不純物等についてはすべてが明らかとなっているわけではないことから、合成樹脂のリスク評価には独特の手法が採用されている。

米国、欧州連合(EU)、我が国の業界団体等ではそれぞれのリスク評価法を定めているが、それらの基本となる考え方はほぼ同じである。すなわち、合成樹脂の溶出試験により、溶出する化学物質について溶出量または溶出量から計算された食事中濃度を求める。それらをもとにリスク評価に必要な毒性試験の種類が決められる。要求された毒性試験の結果と推定摂取量からそれぞれの化学物質の安全性を評価し、またそれら全体から合成樹脂の安全性を評価する。

リスク評価で要求される毒性試験としては、溶出量や食事中濃度が低い場合には遺伝毒性試験のみであるが、ある程度多い場合には 90 日経口毒性試験、さらに多い場合には経口慢性毒性試験、生殖・繁殖性試験、催奇形性などが追加される。90 日経口毒性試験や経口慢性毒性試験の結果などから一日許容摂取量(ADI)または一日耐容摂取量(TDI)が設定される。それらと推定摂取量または推定暴露量との比較により安全性が判断される。一日許容(耐容)摂取量が低い場合には、当該物質の推定一日摂取(暴露)量が一日許容(耐容)摂取量を超えることがないように、使用制限または溶出量制限などの規制が付与される。一方、合成樹脂から溶出しないまたは推定摂取量が極めて低い化学物質については毒性試験が免除される。

合成樹脂から移行する化学物質の推定摂取(暴露)量を求めるためには、実際に使用する条件で食品と接触させ、食品中の濃度を測定するという方法がある。しかし、当該の合成樹脂と接触して使用される食品は通常一種類ではなく多数であり、その使用条件も様々な場合が多い。しかも、食品中の化学物質の分析は極めて煩雑であり、微量の場合には分析が困難となる場合も多い。そこで、食品を脂肪含有の有無や酸性度などにより分類し、それぞれの分類に対応する食品擬似溶媒を用いて合成樹脂からの溶出量を求める試験が溶出試験である。溶出試験の試験温度や試験時間も合成樹脂の使用条件に対応して

定められる。溶出量から推定摂取(暴露)量を求める方法はいくつかある。

なお、上記のように合成樹脂からの溶出物質を摂取と考えるか暴露と考えるか、国際的に見解は統一されていない。米国ではモノマーや添加剤は間接食品添加物と呼び、食品に移行することも想定の上で人が人為的に添加するものという考えから、摂取とみなし、許容摂取量(ADI)を設定している場合が多い。一方、EUでは食品を汚染するものとの考えから暴露とみなし、リスク評価により耐容暴露量(TDI)を設定している。我が国の業界団体でもいろいろである。そのため、欧米等の紹介ではできるだけそれぞれの用語に従って記載したため両者が混在している。ただし、食品安全委員会はリスク評価の立場であることから、我が国のリスク評価法の検討にあたっては暴露として記載した。

1.3 米国における合成樹脂のリスク評価法

1. 3. 1 米国における食品用器具・容器包装の規制

米国における食品用容器包装の規制は、米国食品医薬品庁 (FDA: Food and Drug Administration) が所管している。その基本となる法律は、1938 年 6 月 30 日に制定され、1958 年 9 月 6 日に大改正された、連邦食品医薬品化粧品法(FFDCA: Federal Food, Drug and Cosmetic Act) である。

FFDCA は9章からなり、食品用器具・容器包装に関係する章は第2章の定義と第4章の食品である。 第2章201(s)で「食品添加物」とは"当該物質の意図する使用によって、そのものが直接的または間接 的に食品の構成成分の一つとなるか、構成成分にならなくても、食品の性質に影響をおよぼすか、また はそうなると考えるのが合理的と考えられる物質"と定義されている。

すなわち、容器包装から食品中に移行する物質も食品添加物に含まれ、食品に直接添加する食品添加物と区別するために間接食品添加物 (Indirect Food Additive)と呼ばれている。さらに、食品添加物は直接添加物だけでなく間接添加物も上市前に FDA の認可を取得する必要があると定められている。事業者が上市前に FDA に申請し認可された食品添加物は、その都度当該物質の規制内容が連邦官報に公示される。1 年間公示された規制を毎年 4 月に暦年改訂編集し発行されたものが連邦規則集 (CFR:Code of Federal Regulations) であり、食品添加物は Title 21 CFR に記載されている。ただし、科学的訓練と経験を積んだ専門家によって、一般に安全と認められた GRAS (Generally Recognized As Safe)物質や、1958 年以前に FDA や USDA から認可されている既認可物質 (Prior Sanctioned Substances) は法的には食品添加物ではなく、FDA の認可取得の必要はない。これらの物質にはいわゆる直接及び間接の両方の食品添加物が含まれており、CFR に記載されているものもあるが記載されていないものもある。

1995 年には閾値規制 (Threshold Regulation) が 21CFR § 170.39 に制定され、食品添加物の一日食事中平均濃度(D.C.: Dietary Concentration)が 0.5ppb 以下ならば毒性データがなくても安全とみなされ、CFR への記載を必要としないこととなった。

その後 1997年 11月 21日に FDA 近代化法(FDAMA: Food and Drug Administration Modernization Act)により FFDCA の 409 節が改訂され、食品接触物質の上市前届出制度 (FCN: Food Contact Notification) が制定された。食品接触物質とは、"食品の製造、詰込、包装、輸送、保存に用いられる物品の構成成分として使用することを意図する物質であって、その使用によって、食品に対していかなる技術的影響もおこすことを意図していないもの"とされ、いわゆる前記の間接食品添加物である。

FCN 制度における上市前届出の対象となるものは、CFR に記載されていないものあるいは使用条件及び閾値規制で免除されたもの以外で食品と接触して使用することを意図した物質(但し、家庭用品を除く)ということになる。ただし、累積推定 1 日摂取量(CEDI: Cumulative Estimated Daily Intake)

が 1ppm 以上(但し殺菌剤の場合は 200ppb 以上)または発がん性の疑いのある物質については、CFR の間接食品添加物申請が必要であり、CEDIが 1ppm 以下(但し、殺菌剤の場合は 200ppb 以下)で且 つ発がん性の疑いのない物質についてのみ FCN 申請が適用される。

FCN 届出で有効になった物質は、届出者に文書で通知され、かつ FDA のホームページに公表される。 CFR 記載物質及び閾値規制物質と FCN 登録物質の大きな相違点は、前者は設定された規格値に適合する製品は誰でも製造販売可能であるが、後者は届出者の製造プロセスで製造された製品のみが製造販売可能であり、製造者が届出者と異なったり、製造プロセスが異なった場合には販売出来ない。これは、間接添加物申請で長期間かけて審査し認可されて CFR 記載される物質と違い、120 日間という短期間で当該製品のみを審査するため、それ以外の製品では不純物等が異なる可能性があるためであり、改めて FCN プロセスに基づいて届出し審査を受ける必要がある。

CFR または FCN の制度に基づき申請された化学物質は、提出された資料をもとにリスク評価が行われ、安全性が確認されると承認され、市場で使用することが可能となる。

FCN 申請については、業者が申請を行うためのガイダンスの整備が進められ整備が行われ、2002 年には"Preparation of Food Contact Notifications and Food Additive Petitions for Food Contact Substances: Chemistry Recommendations"、"Preparation of Food Contact Notifications for Food Contact Substances: Toxicology Recommendations"及び"Preparation of Food Contact Notifications: Administrative"の3種類のガイダンスの最終版が公表された。そこで、これらの全訳を行い、本研究の研究報告書一別冊「米国及びEUにおける食品接触物質評価のためのガイダンス」に収載した。また、CFR 申請については、21CFR の Part 171 に間接添加物も含む食品添加物の申請の方法とそれに対する行政措置が記載されている。

FCN 申請のためのガイダンスは業者のためのガイダンスではあるが、リスク評価を行うために必要な提出されるべき情報が記載されており、リスク評価の方法も読み取ることができる。そこでこれらの概要を以下に記載する。

1.3.2 申請

- 1) FCN 申請の範囲
 - A. FCN 申請者:食品接触物質(FCS)の製造業者または供給業者
 - B. FCN の対象となる食品接触物質: 21CFRPart173-186 にリストされている物質及び Part170.39 で免除されている物質を除く全ての 食品接触物質(GRAS、前認可物含む)。 混合物は、新規物質を1つだけ、又は新規の用途を1つだけ含むもの。2つ以上は別々に届出。 食品接触物質がポリマーの場合、当該ポリマー又はその出発原料であるモノマーのどちらかが FCN の対象。モノマーを届出する場合は当該ポリマーの使用条件で安全性を確認。
 - C. FCN の対象とならない食品接触物質:
 - ① 食事中濃度(CEDI)が 1ppm 以上の食品接触物質。但し、殺菌剤の場合 200ppb 以上
 - ② 当局がまだ審査していない1つ以上の既存の生物学的試験で発がん性が完全に否定されていない食品接触物質。

これらの食品接触物質は CFR による食品添加物申請の対象となり、FCN との同時提出はできない。

- D. FCN の再提出:同じ食品接触物質でも次のいずれかの場合は FCN の再提出が必要。
 - ① 製造業者が異なる ② 食品接触物質の規格の変更

- ③ 製造方法の変更により食品接触物質の不純物が異なる ④ 使用条件が異なる
- 2) FCN の提出方法

FCNのフォーマットに従ってコピーを5部FDAの宛先に提出すること。

3) 情報公開

FCN が受領されてから120日間は、FCN に関する情報は公開されない。FDAの審査は、FCN の受領後120日経過した時点、あるいはFDAがFCN に対し異議を唱えるレターを発行した時点で完了。その後は取引上の秘密および商業上の機密情報を除いて、情報公開法(FOIA)に基づいてFCN に記載されている情報は全て公開される。

- 4) FCN に対する FDA の対応
 - A. FCN の受理確認: FCN 受領後 30 日以内に受領確認文書を発行
 - B. FCN の不受理:①要請される届出の構成要素が欠落しているとき ②FCN 対象外の食品接触物質の届出
 - C. FDA の異議通知:①FCN に対する一般要件に合致していないとき ②意図された使用条件で物質が安全であることを届出者が示していないとき ③届出の一部分が FDA の届出受理後 120 日を過ぎ、その FCN プログラム運営されない会計年度に届けられたとき
 - 5) FCN の審査結果の公表
 - ①食品接触物質の詳細情報 ②使用条件 ③食品接触物質の規格
 - ④製造業者または供給業者 ⑤発効日 ⑥整理番号の一覧表

は FDA のホームページに公表される。また FDA から届出者に確認レターが発行される。一方、FDA は物質が安全であることが立証できなくなった場合、FCN が有効でないことを公表する。

- 6) 事前相談:次の事項について、FDAと事前相談することは有効である。
 - ① 申請に必要な情報や適切な要件の確認
 - ② EDI が ADI に近い数値等個別データの解釈で安全性の全般的判断に影響を及ぼす可能性がある場合
 - ③ 物質の発がん性があるか無いかの解釈等、FCN または食品添加物申請になるかの結論が 異なる場合
- 7) 食品接触物質配合物の届出書式

2つ以上の既に認可された食品接触物質配合物または食品接触物質配合物の用途についての届出は、通常のFCN(フォーム3480)と区別してフォーム3479で再審査の届出が可能である。

1. 3. 3 申請時の化学的情報

食品接触物質の FCN 申請に添付する化学的情報については、"Preparation of Food Contact Notifications and Food Additive Petitions for Food Contact Substances: Chemistry Recommendations" (報告書・別冊参照) に記載されている。

本文書は合成樹脂やその添加剤、金属缶のコーティング材、紙成分等の食品と接触する全ての物質(食品接触物質)について、上市前に安全性を評価する為に必要な化学的情報に関するガイダンスを示したもので、次の項目から構成されている。

A 食品接触物質の同定:①食品接触物質と食品接触物質製造法並びに食品接触物質製造時の使用物質及び生成,分解残留物等の不純物に関する化学的詳細情報 ②食品接触物質の物理的、化学的特性 ③食品接触物質及び不純物の分析方法

- B 使用条件: ①使用食品の種類 ②使用最高温度 ③使用時間 ④一回使用又は繰り返し使用
- C 意図した技術的効果: 食品接触物質が意図した技術的効果を得るために必要な最小レベルである 事を示すデータ
- D 溶出試験と分析方法:食品接触物質の一日推定摂取量を求めるための適切な溶出試験のデザインの設定と食品擬似溶媒中の溶出物質の分析法並びにその信頼性の検証
- E 消費者暴露(推定摂取量):溶出試験結果から一日推定摂取量の求め方と計算結果 付属資料
 - I. ポリマーに対する脂肪性食品擬似溶媒
 - II. 溶出試験のプロトコール
 - III. 分析結果のバリデーション
 - IV. 消費係数、食品分類分配係数と推定摂取量の計算例
 - V. 参考資料

安全性評価を実施するに際して特に重要な因子であるD 溶出試験と分析方法及びE 消費者摂取並びにそれらに関係する付属資料の具体的な概要は次のとおりである。

使用条件*1 食品擬似溶媒 移行試験条件 初期条件 保存条件 A. 高温 (>100℃) 殺菌 ①10%エタノール(水性、 ①、③:121℃x2 時間 | 40℃x238 時間 酸性及び15%以下のアルコ ②:71℃x2時間 (1,4,10 日目に分析) ール性食品) *2 ①、③:100°Cx2 時間 B. 沸騰水 (100°C) 殺菌 ②50%エタノール又は実際 ②:71℃x2時間 濃度エタノール(15%超え 100℃x30分 又は C. 66℃以上で熱充填又は るアルコール性食品) 殺菌 66℃x2 時間 ③食用油、HB307 D. 66℃以下で熱充填又は 66℃x30 分 Miglyol812、50%又は95% 殺菌 エタノール(油性食品)*3 E. 室温充填及び貯蔵 40° Cx 1, 2, 5, 10 \exists (30 日) F. 冷蔵貯蔵 20°Cx 1, 2, 5, 10 ∃ (30 目) G. 冷凍貯蔵 20℃x5 目 H. 冷凍又は貯蔵 100℃x2 時間 (再加熱目的)

表1-1 溶出試験条件の要約

<注>*1:本試験条件でカバーできない特殊用途は別途試験条件を考慮する

*2: 食品の酸性度が 10%エタノール溶出量より有意に大きくなると予想されたり、溶出出液中でエステル化が起こる場合水又は 3%酢酸を使用すること

*3: ガラス転移点(Tg)以上の温度で使用されるポリマーは 95%エタノール、Tg 以下の温度で使用されるポリマーは 50%エタノール

F 食品擬似溶媒中の溶出濃度と摂取量の計算

FDA は溶出濃度信頼性分析の信頼性を非常に重要視し、具体的に詳細な分析法を規定している。例えば溶出物の検出限界、定量限界は科学的に明示され、また溶出物のバリデーションの実施に当たっては特に用いる溶液並びに溶出量に応じた精度、回収率が詳細に規定されている。

一方、FDA は一日に摂取する食品中の平均濃度 (D.C.) を用いて、推定一日摂取量 (EDI) を求める。 D.C.及び EDI の求め方を次に示す。

D. C.
$$=$$
 $<$ M $> \times CF$

$$< M > = \sum_{i=1}^{n} [M]_i f_{Ti}$$

ここで、

CF (消費係数):全包装食品の重量に対する当該材料で包装された食品重量の割合 (実態調査で決められた一覧表あり)

[M]_i(各食品(擬似溶媒)への溶出濃度):10g(食品)/in²(面積)で包装すると仮定。充填試験の場合はその充填液中の濃度。一般的用途で浸漬または片面溶出試験の場合は10ml(溶媒)/in²(試験試料面積)で得られた溶液中の濃度

<M>: 重量平均溶出濃度

f_{Ti} (食品分類分配係数): 当該材料で包装された全食品の水性、酸性、アルコール性、油性の割合(実態調査で決められた一覧表あり)

EDI= D.C. ×3kg(食品)/人/日 = D.C. × 3kg(食品)/60Kg(体重)/日

一方、溶出試験の代わりに、Fickian 拡散による特定の溶出物/ポリマー/食品擬似溶媒系における溶出量を予測してもよい。又、100%溶出すると仮定して溶出量を求めてもよい。

1.3.4 申請時の毒性情報

食品接触物質のFCN申請に添付する毒性情報については、"Preparation of Food Contact Notifications and Food Additive Petitions for Food Contact Substances: Toxicology Recommendations" (報告書・別冊参照) に記載されている。

本文書は食品接触物質とその構成成分について発癌性、遺伝毒性及び経口亜慢性毒性等を評価するための包括的な毒性試験に関するガイダンスを示したもので、次の項目から構成されている。

- I. 本ガイダンスの目的を記した緒言
- 食品接触物質の必要な毒性試験の基準
- III. 毒性試験に用いる適切な試験物質の規定
- IV. 食品接触物質の安全性を確立するために必要な毒性情報と安全性評価法 (下表に要旨)
 - A. 発癌性、遺伝毒性並びに EDI と ADI の関係の観点から、食品接触物質の当該用途への安全を結論付ける毒性情報
 - B. 毒性試験と安全係数
 - 1) 発癌性が無い物質は NOEL から ADI を求める。安全係数は①亜慢性毒性 1/1000 ② 慢性毒性 1/100 ③生殖&発生毒性:重篤な場合 1/1000 、その他 1/100
 - 2) 発癌性、遺伝毒性が予想される不純物は①利用できる安全性データ②遺伝毒性試験 結果 ③物質のCEDI ④物質の化学構造等の情報 (D項参照)

- C. CEDI と必要最小限の毒性データの関係
 - ① CEDI ≦0.5ppb:毒性試験不要。但し、発癌性、遺伝毒性の文献調査と構造類似性を議論。
 - ② 0.5ppb < CEDI ≤ 50ppb: a. バクテリアの遺伝子突然変異試験 b. 哺乳動物細胞の 染色体異常試験又はマウスリンパ球 tK+/-試験
 - ③ 50ppb < CEDI ≤ 1ppm: ②の a 及び b に加えて c. げっ歯類の in vivo 染色体異常 試験 d. げっ歯類及び非げっ歯類の 2 種経口亜慢性毒性試験
 - ④ CEDI>1ppm(FAP申請が必要):a. 2 種経口慢性毒性試験 b. 生殖、繁殖性試験 c. 催奇性試験 d. 代謝試験
- D. 発癌性成分のリスク評価:継続的、持続的に使用される食品接触物質に含まれる発癌性成分のVSDは 10^{-6} リスク、新規食品接触物質の発癌性成分のVSDは 10^{-8} リスクで求めCEDI又はEDI < VSDの場合問題はない。
- E. 構造活性相関に基づいた毒性予測による食品接触物質の安全性評価情報
- F. ADI/CEDIが5より小さい場合や食品接触物質の発癌性疑義又は発癌性成分含有食品接触物質の場合はFDAと協議
- V. 毒性試験プロトコール:毒性試験は FDA の Red Book、遺伝毒性試験は EPA 又は OECD のガイドラインに従う。又、全ての毒性試験は FDA の GLP に従うが、EPA 又は OECD の GLP でも良い。
- VI. 毒性試験の記述法
 - A. データ内容の構成:未公表と公表の毒性試験種類毎の個別要約
 - B. 試験の要約の内容:①試験物質の特定 ②試験動物種と系統 ③動物の数、性、投与水準と対照群数 ④投与方法 ⑤投与量、投与回数と期間(媒体)⑥測定パラメータ ⑦物質投与に起因する顕著な影響 ⑧NOEL
 - C. 毒性試験の種類と安全性評価の関係に関する FDA の見解
 - D. NOEL 等安全性評価に使用した全毒性試験のデータの提出及びその他の要約試験データ (例:目刺激試験、皮膚感作試験)。
 - E. 引用した公表の試験及び情報は著者、刊行物名、刊行年、タイトル、ページを、未公表 試験は著者名、スポンサー、試験機関、報告日、タイトル、レポート識別番号を、政府 刊行物は部局、オフィス、出版社の住所、タイトル、年、ページ、出版物のシリーズ、 レポートの番号又はモノグラフの番号を参照リストに記載。

表1-2 食品接触物質の安全性を確立するために必要な毒性情報と安全性評価法(要約)

CEDI	必要な毒性試験	安全性評価法
~0.5ppb	試験不要。発癌性,遺伝毒性の文献調査	
0. 5ppb	2 種遺伝毒性:①細菌による遺伝子突然変	遺伝毒性:専門家が判断、陽性のとき
~50ppb	異試験②哺乳細胞による染色体異常試験	類似化合物の TD50 と CEDI(EDI)から
	又はマウスリンパ球による tK+/−試験	の計算 TD50'を比較 TD50>TD50'なら
		受容
50ppb	1)3種遺伝毒性:上記①、②と③骨髄細胞	ADI=NOEL/SF
~1ppm	による染色体異常試験 (in vivo)	SF:①2種動物の場合小さい方 NOEL
	2) 2 種動物(げっ歯、非げっ歯)による 90	に対して 1000
	日経口亜慢性毒性試験	②1種の動物に対して2000
1ppm~	1) 2 種動物(げっ歯、非げっ歯)による 90	安全係数(SF):
	日経口亜慢性毒性試験	①慢性毒性:100
	2) 生殖、繁殖性試験	②生殖毒性:a. 重篤 100
	3) 催奇形性試験	b. その他 1000
	4) 代謝試験	

1. 4 欧州連合における合成樹脂のリスク評価法

1. 4. 1 欧州連合における食品接触物質の規制の概要

欧州では食品用器具・容器包装分野における各国別の規制基準を統一しようという試みが 1972 年から開始され、1976 年に最初の総括指令 76/893/EEC が公布された。これはその後全面的に改訂されて 89/109/EEC となり、現在は総括規則 Regulation EC No.1935/2004 となっている。この総括規則は安全の基本方針を定めた指令であり、前文、13 ヶ条からなる本文 (表 1-3) と付属書より構成されている。

表 1-3 総括規則 Regulation EC No.1935/2004 の概要

目的	1. 人の健康を害さないこと
	2. 食品の組成、性状を変化させないこと
内 容	1. 適用対象:食品(給水除く)と接触するすべての材料及び製品
	・プラスチック・セラミックス
	・再生セルロース・ガラス
	・エラストマー、ゴム・金属、合金
	・紙、板紙・木
	・ワックス ・繊維
	2. 特別指令(PL、移行試験等)の制定と国別規定との合致
	3. 特別指令適合製品の禁止不可
	4. EU以外への輸出品に不適用
	5. GMPに基づく製造
	6. 製品に対する表示規定 等

1.4.2 プラスチックの規制

欧州連合におけるプラスチックの規制の適用範囲は、プラスチック材料および製品、並びに以下のもので、最終製品の状態が食品と接触するか、食品と接触することを意図するものを対象とする。

- ① プラスチックを含むものから構成される部品
- ② 各層がプラスチックを含むもので構成される2層以上の材料。各層は、接着剤その他により結合 されているもの。

また、プラスチックは以下のように定義されている。

プラスチックとはモノマーを重合、重縮合、重付加またはその他の同様な工程、または天然高分子化合物の化学変化により得られた有機高分子化合物としている。他の物質または素材を当該高分子化合物に添加してもよい。

但し、次のものはプラスチックとみなさない。

81/1432/EEC

- ・エラストマーおよび天然ゴム、合成ゴム
- ・紙および板紙(プラスチックにより処理、または未処理のもの)
- ・合成パラフィンワックスを包含するパラフィンワックス等を用いた表面コーティング

総括規則に基づいて具体的な規格基準を定めているのが特別指令である。プラスチックに関連する特別指令には、ポジティブリスト、成分移行試験の原則、食品分類、シンボルマークおよび塩ビモノマーという5つのカテゴリーの指令がある。

EC指令の構成

特別指令 ポジティブリスト - ①モノマーと出発物質 - ②添加剤 90/128/EEC \downarrow - ③SML、QM規定 2002/72/EC - ④総移行量(10mg/dm², 60mg/kg) 2007/19/EC 成分移行試験の原則 - 材料、製品の成分移行試験の基本規則 82/711/EEC - 使用実熊と試験条件 総括規則 93/8/EEC, 97/48/EC Regulation EC 食品分類 - 食品の分類と擬似溶媒 No. 1935/2004 85/572/EEC シンボルマーク - 材料および製品に対する表示 80/590/EEC 塩ビモノマー - 含有量/移行量規制 - 材料・製品中の分析法 78/142/EEC 80/766/EEC - 食品中の分析法

1.4.3 プラスチックのポジティブリスト

1990 年にプラスチック製造用モノマーおよびその他の出発物質のポジティブリストと食品中への移行量を規定した基本的な特別指令 90/128/EEC が制定された。食品科学委員会(Scientific Committee for Food, SCF)が、食品と接触することを意図したプラスチックにおいて、それまで使用してきたモノマーや添加剤のリスク評価を行い、それらがリストに追加されていった。7 次にわたる追加が行われた後、2002 年に 2002/72/EC として大幅に改正された。その年、欧州食品安全機関(European Food Safety Authority, EFSA)が設立され、SCF から引き継いでモノマー及び添加剤のリスク評価を行うこととなった。

2007 年に既存のモノマーや添加剤のリスク評価とポジティブリストへの追加が終了し、Commision Directive 2007/19/EC に最終的なポジティブリストが公表された。これにともない、2010 年 1 月からは EU のプラスチックの規制は完全なポジティブリスト制に移行し、リストに記載されていないモノマーや添加剤を食品接触用途のプラスチックに使用することは禁止となる。そして、ポジティブリストに記載されていないモノマーや添加剤の使用を希望する場合は、申請を行い EFSA のリスク評価を受けた後ポジティブリストに追加されることになる。

ポジティブリストは、現在のところプラスチック材料及び製品を製造する際に意図的に使用される物質のうち、モノマーと添加剤のみを対象にしており、必要に応じて使用制限が記載されている。

1) モノマーおよびその他の出発原料

指令 2002/79/EC (最終改正 2007/19/EC) の付属書Ⅱがプラスチック材料および製品の製造に使用できるモノマーおよびその他の出発原料のポジティブリストとなっている。モノマーとはポリマーを重合するときの原料であり、ポリマーを構成する最小ユニットとなる。ポリマーはモノマーが数千から数十万個重合して生成される。

2)添加剤

指令 2002/79/EC (最終改正 2007/19/EC) の付属書Ⅲが、プラスチックに添加することができる添加剤のポジティブリストとなっている。添加剤はポリマーの劣化を抑えるための酸化防止剤、紫外線吸収剤、安定剤、成形時の利便性などを目的とする滑剤、耐電防止剤、ポリマーに柔軟性を付与する可塑剤など約 500 種類の化合物が収載されている。

3) 使用制限

ポジティブリストには、これらの化合物が人の健康を損なうことがないように、リスク評価に基づいて必要に応じて使用制限(Restriction)が設けられている。即ち、ある特定成分の食品あるいは擬似溶媒への移行制限量(the specific migration limit: SML)あるいは材料または製品中の残存物質の最大許容量(maximum permitted quantity of the residual substance in the material or article: QM)として規定されている。

将来的には、ニス、ラッカー、塗料のような表面コーティング剤、触媒、着色剤、インク、接着 剤等のポジティブリストが計画されている。ただし、下記のような物質は、最終製品に存在したと してもリストの対象外となる。

- 不純物
- 反応中間体(例:オリゴマー)
- 分解生成物
- ・ 認可された物質の混合物

1. 4. 4 リスク評価のためのガイドライン

食品と接触して使用されるプラスチックのモノマーや添加剤のリスク評価について、EFSA は"Food Contact Materials - Note for Guidance"(本報告書別冊「米国及び欧州連合における食品接触物質評価のためのガイダンス」に収載)を公表している。下記にその目次を示す。SCF が設定した「SCF ガイドライン」を中心にして、その解説や EFSA への手続き方法を記載している。

第0章 概 要

第 I 章 EFSA 手続きガイダンス

第Ⅱ章 SCF ガイドライン

第Ⅲ章 食品接触材料についての SCF ガイドラインに関する AFC-FCM-WG 解説ガイダンス

第IV章 EU 委員会の説明ガイダンス

これらの概要は下記の通りである。

食品接触製品・材料の使用に際して、消費者の健康保護のためには食品に移行した物質が経口暴露された場合有害かどうかを評価する必要がある。そのために、移行する物質の潜在的危険性を示す毒性データと人間への推定暴露データが必要になる。EUでは、人は一日当たり包装された食品を1kg消費すると仮定して、容器包装から食品や食品擬似溶媒への溶出量から人への暴露(摂取)量を求めている。原則として、暴露量が大きい程、より多くの毒性データが必要となる。このガイドラインは、食品接触製品・材料に使用される物質の安全性評価に必要な情報と安全性評価についてまとめたものである。

- 1. 物質の詳細情報
- 1.1 単一物質の場合
 - (1) 化学名、同義語、商品名、と CAS No.
 - (2) 分子式、構造式
 - (3) 分子量
 - (4) 分光分析データ: FTIR、UV、NMR、MS等
 - (5) 製造方法:出発原料と製造プロセス
 - (6) 純度(%):分析法を提示
 - (7) 不純物(%): ①不純物とそのレベル ②不純物の由来(例:出発原料、副反応生成物、分解物) ③不純物の分析法
- 1.2 組成の明確な混合物の場合

詳細組成が容易に判別できる混合物(例:異性体の混合物)

- 1.1 以外に(1)混合物中の物質の構成比率を追加
- 1.3 組成の変動する混合物の場合:例:天然物
 - 1.1 以外に(1)出発原料(2)プロセス中に生成される物質(3)精製方法(4)副産物を追加
- 1.4 ポリマー添加剤の場合
 - 1.1 以外に(1)使用される添加剤(2)重量平均分子量(3)数平均分子量(4)分子量分布 (5)分子量<1000 の含量(%)(6)粘度(7)密度(8)残留モノマー含量
- 2. 物質の物理的及び化学的特性
 - 2.1 融点
 - 2.2 沸点
 - 2.3 分解温度

- 2.4 溶解度:食品擬似溶媒や有機溶媒への溶解度
- 2.5 オクタノール/水の分配(logPo/w)
- 2.6 その他親油性情報
- 2.7 酸性,アルカリ性、中性
- 2.8 化学反応性
- 2.9 安定性:光、熱、水分、空気、イオン化放射、酸化処理
- 2.10 加水分解性
- 2.11 意図的分解や変質物
- 2.12 非意図的分解や変質物
- 2.13 食品との相互作用
- 3. 用途
 - 3.1 使用対象ポリマー
 - 3.2 技術的機能:モノマー、コモノマー、酸化防止剤 等
 - 3.3 最高プロセス温度:ポリマーの製造、加工時最高温度
 - 3.4 最大配合量:最終食品接触材料への最大添加量
 - 3.5 実際の食品接触条件:
 - ①接触食品 ②接触時間と温度 ③食品/食品接触材料面積比(通常:kg/dm²)
 - 3.6 使用前の食品接触材料の処理 (例:滅菌、電子照射)
- 4. 物質の認可状況
 - 4.1 EU 加盟国
 - 4.2 非 EU 加盟国: ①米国 ②日本 ③その他
- 5. 溶出試験と分析方法
 - 5.1 試験試料:
 - (1)最悪状態の試験試料で実施
 - ①最高濃度(コモノマー、添加剤の場合)②最大厚み(多層の場合各層と全体の厚み)③使用ポリマー:原則ポリマー毎、但し最悪ケースの試料ならば代表して良い(例:添加剤の場合には低密度ポリエチレンでポリオレフィンを代表できる)
 - (2)試験試料について情報
 - ①試験試料の化学的組成:当該物質の初期濃度及びその他の全組成
 - ②試験試料の物理的組成:単層材料や多層材料等の記述。多層材料の場合当該物質が入っている 層
 - ③使用ポリマーの密度及びメルトフローインデックス
 - ④試験試料の形態:ボトル、フィルム、シートの形状や厚み
 - ⑤試験試料の試験前処理法:洗浄等
 - 5.2 溶出試験条件
 - (1)食品擬似溶媒

食品の種類に対応して、表 1-4 に示す食品擬似溶媒を用いて試験を行う。

表1-4 EUにおける食品分類と擬似溶媒

食品の種類	食品擬似溶媒	略号
水性食品 (pH>4.5)	蒸留水	Simulant A
酸性食品(pH4.5以下)	3%酢酸	Simulant B
アルコール性食品	10%エタノール	Simulant C
脂肪性食品	精製オリーブ油*	Simulant D

^{*}代替溶媒: ひまわり油、 合成トリグリセライド、 95%エタノール (ポリオレフィン、 PVC、 PET に適切)、 イソオクタン (ポリアミドに適切)、変性ポリフェニレンオキサイドが用いられる。

(2)試験条件(時間、温度)

① 製品の使用条件と試験条件の関係は表 1-5 に示す通りで、使用温度、使用時間に夫々対応した 試験条件を組み合わせて試験を実施する。

表1-5 製品の使用条件と溶出試験条件

	使用条件	試験条件*1	
	t ≦0.5 時間	0.5 時間	
	0.5 時間⟨t≦1 時間	1 時間	
時間(t)	1 時間⟨t≦2 時間	2 時間	
	2 時間⟨t≦4 時間	4 時間	
	4 時間⟨t≦24 時間	24 時間	
	t>24 時間	10 日	
	T≦5°C	5℃	
	5°C <t≦20°c< td=""><td>20°C</td></t≦20°c<>	20°C	
	20°C <t≦40°c< td=""><td>40°C</td></t≦40°c<>	40°C	
	40°C <t≦70°c< td=""><td>70°C</td></t≦70°c<>	70°C	
温度(T)	70°C <t≦100°c< td=""><td>100℃又は還流温度</td></t≦100°c<>	100℃又は還流温度	
	100°C <t≦121°c< td=""><td colspan="2">121℃*²</td></t≦121°c<>	121℃*²	
	121°C <t≦130°c< td=""><td colspan="2">130°C*²</td></t≦130°c<>	130°C*²	
	130°C <t≦150°c< td=""><td>150°C*²</td></t≦150°c<>	150°C*²	
	T>150°C	175°C*²	

注*1:試験条件が使用条件を適切に包含していない場合実態に即した他の条件、例えば表3を用い る。その他詳細は Chapter IV Annex 2 を参照。又、表 4 はすべての使用条件をカバーでき る試験条件である。

注*2: Simulant D に適用。その他の擬似溶媒を用いる場合は、試験温度は 100℃又は還流温度で、 試験時間は表から選定した使用時間の 4 倍 で実施する。また、Simulant D を使用すると溶 出物の分析が技術的に困難な場合、イソオクタン、95%エタノール、変性ポリオレフィンオ キサイドで代用でき、対応する夫々の試験条件が決められている(97/48/EEC)。

表1-6 使用実態に即した試験条件例

使用条件	試験条件
121℃×20 分殺菌+室温×6 ヶ月保存	121℃×30分 + 40℃×10 日
90℃×9 秒接触+冷蔵×14 日保存*	20°C×10 ∃
調理済み食品冷凍保存(5℃×10 日)+	175℃×1 時間
200℃×30~40 分加熱*	
85℃で充填後 15 分間で 70℃に下げる	70℃×2 時間
(コーヒーカップのように保存しない)	又は100℃×30分(この方が厳しい)
上記で 15 分後尚 70℃超える温度の場合	100℃×30分
上記+室温×長期間保存	100℃×30分 + 40℃×10 日
-20℃×長期間保存	5°C×10 ∃
沸騰水温度で加熱	100℃又は還流温度×2 時間
上記+室温以下で長期保存	100℃×2 時間+40℃×10 日

注*:移行量 \propto f(\sqrt{t} , 2 n)、 n:試験温度 10^{∞} 年の倍数 を適応し、加熱処理又は保存の移行量が 無視できる方の試験は省略できる。

③ 表1-7 全ての使用時間と使用温度条件をカバーできる試験条件

擬似溶媒	試験条件		
A, B, C	100℃又は還流温度×4 時間		
D	175℃×2 時間		
A, B, C, D	40°C×10 ∃		

(3) 溶出試験法

2

擬似溶媒を充填できる試料:充填法

充填できない試料

- ①表面積/食品の比が既知の時その比で実施
- ②表面積/食品の比が未知の時

擬似溶媒接触状況:片面、両面、セル、パウチ、浸漬等

例:a. 浸漬法:100ml/dm²で実施。両面同じなら2dm²で計算可

b.多層製品:標準セル使用。125ml/2.5dm²

c.標準パウチ:100ml/2dm²、表面積/擬似溶媒容積比が実際より大きい場合溶出物の飽和の有無確認すること。

溶出値は、充填法の場合は分析値、浸漬法やセルを用いた場合は、実際使用される食品/容器包装面積の比が判明している場合は、溶出試験の食品擬似溶媒/試験試料面積の比から実使用条件に換算して溶出量を計算する。しかし、不明の場合は一般に kg/6dm² に換算して溶出量 (mg/kg 食品) を計算する。

油性食品の中には擬似溶媒の方が溶出量が大きいものがあり、食品中の油分及び親油性物質に対して 溶出量を削減するための夫々決められた換算係数で溶出量を補正する。

(4)分析方法

①適用範囲: a.適用できる材料 b.適用できる擬似溶媒

c.材質または擬似溶媒中の定量限界、検出限界(検証含む)

- ②原理
- ③試薬:当該物質、内部標準、溶媒の純度
- 4)装置
- ⑤代表的な分析前処理条件
- ⑥方法:a.検量線 b.データ評価法 c.実験値の出し方(計算、グラフ、ブランク)
- ⑦結果の検証:異なる分析法で実施(例:揮発物質:GCとGC/MS等)
- ⑧精度、回収率:食品擬似溶媒に溶出値レベルの当該物質を添加し、溶出試験条件に放置後、n=3の標準偏差と回収率を求める。(ISO 5725-1990 参照)
- ⑨試験回数と結果:同じ試験を3回実施する。

試験結果は次の項目を記述する。

食品擬似溶媒	試験時間	試験温度	食品擬似溶媒中溶出量	食品中の濃度
			(mg/dm^2)	(mg/kg 食品)

溶出量として、材質中の含有量が 100%移行すると仮定した計算値又は拡散式を用いた 計算値で代 用しても良い。

6. 食品接触材料中の残留物質に関するデータ

食品接触材料中の残留内容物に関する全ての情報を提出する。但し、

- (1)モノマーの場合
 - ① 移行量データ提出の場合:残留量は不要である。
 - ② 移行量の定量が不可能の場合:残留量から 100%溶出すると仮定した計算値を提出する。その場合は残留量と分析法を提出する。
 - ③ 重合工程の使用量が 100%溶出すると仮定した計算値を提出する場合は残留量は不要であるが、今後の管理のため分析法は必要。
- (2)添加剤の場合

試験試料に添加した量について実際の分析結果により検証が必要である。

- (3)モノマー又は添加剤が食品擬似溶媒中で不安定で溶出試験が不可能の場合,又は残留量制限をする方が良い場合、存在量の分析法と検証方法及びクロマトグラムを提出する。
- 7. 物質の微生物学的特性

物質の微生物学的特性に関する全ての情報を提出する。

8. 毒性試験データ

食品接触製品・材料の安全性評価は、食品中に溶出して人に暴露される物質が対象であり、製造過程で、ポリマーの一部となり溶出しないものや消失、分解して無くなるものは評価の対象ではない。従って、食品接触製品・材料中で化学構造が変化して溶出したもの又は溶出後食品中または摂取後人の体内で加水分解等で変化したものは、その物質が評価の対象となる。

評価対象物質は推定暴露量に応じて必要な毒性試験を実施して安全性を評価される。表 1-8 に示すように、EUでは食品中への移行量に応じて必要な毒性試験の内容が異なっている。移行量レベルは3水準に分類されており、移行量が大きくなるにつれて必要な毒性試験の種類が多くなると共に高次な試験が必要になってくる。この移行量レベルによる毒性試験の内容の違いは以下の考えに基づく。

移行量が 50ppb 以下の場合、特定の食品包装容器に入れられた食品を一人一日当り 1kg 摂取すると仮定した場合、通常の摂取量は 1μ g/kg・bw/day 未満となり、極めて低い摂取量となる。この場合は遺伝子毒性がないことを示すため、3種の遺伝毒性試験のみが要求される。

次に、移行量が 50ppb~5ppm の範囲の場合、当該物質の摂取量は 0.1mg/kg・bw/day を超えることはない。このような低レベルでの暴露において、長期毒性、生殖性、催奇形性等への懸念は低い。長期毒性については、発癌性以外に短期の反復投与試験で観察されていない影響が見られることは極めて少ない。このため、遺伝毒性試験で陰性を示している場合は、90 日間経口毒性試験での短期の反復投与試験の結果で十分な評価が可能と考えられる。生殖性に関する影響は、これまで得られているもっとも活性の高い医薬品や農薬の情報から、0.5mg/kg・bw/day 以下では見られない。しかし、生体蓄積性のある物質もあるため、蓄積性に関する証明が必要とされる。

移行量レベル	毒性試験		
	1. 3種の遺伝毒性試験		
\sim 50ppb	(1) バクテリアによる遺伝子突然変異試験		
	(2) 哺乳動物の培養細胞による染色体異常試験		
	(3) 哺乳動物の培養細胞による遺伝子異常試験		
	1. 上記		
$50 \mathrm{ppb}{\sim}5 \mathrm{ppm}$	2. 生体内蓄積性試験		
	3.90日経口毒性試験		
	1. 2. 3. 上記		
	4. 長期毒性(含む発癌性)試験		
5ppm~60ppm	5. 生殖性試験		
	6. 催奇形性試験		
	7. 吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験		

表1-8 申請に必要な毒性試験

移行量が 5ppm~60ppm の範囲では、摂取量が最大 1mg/kg・bw/day となる。人に対する暴露量が高くなるため、当該物質の安全性の的確な評価のためには全ての毒性試験が要求される。

この他、加水分解試験の結果により、毒性試験が軽減されることがある。これは、その化学構造から 毒性学的に許容される物質に容易に加水分解することが示唆される(例えば、脂肪酸とエチルアルコー ルに加水分解するステアリン酸エステル)場合に適用されることがある。加水分解の証明には、当該物 質が接触する可能性のある適用食品範囲を代表する食品あるいは食品擬似溶媒を用いて試験すること が出来る。

9.安全性評価

EUではFDAのような明確化された安全性評価の判断基準は公表されていない。EFSAの専門家が、個別物質毎に溶出試験結果から推定一日摂取量、毒性試験結果から許容一日摂取量を求めて安全性評価をする。新規な発がん性物質は原則として許可されない。既存の発がん性物質、例えば塩ビモノマーのような重要な物質は食品又は食品擬似溶媒中で不検出(検出限界 10ppb)であれば認められている。遺伝毒性試験についても、規定の3種類の試験で陰性であれば問題がないが、一つでも陽性になった場合、専門家が陽性になった内容を検討してそれに対応する in vivo の追加試験してケースバイケースで安全性を評価している。閾値規制については検討中である。

1.5 我が国における合成樹脂のリスク評価法

1. 5. 1 行政機関

国として合成樹脂の安全性についてリスク評価が行われるのは、主に食品衛生法の器具及び容器包装の規格基準の中で合成樹脂の個別規格を設定するとき、及び乳等省令の別表4の乳製品用容器包装に使用される合成樹脂として承認されるときである。これまでにリスク評価が行われて個別規格が設定された合成樹脂は14樹脂であるが、多くは20年以上前に当時の厚生省において行われたものである。その際、国としては合成樹脂のリスク評価法を特に定めず、ケースバイケースで行ってきた。平成15年に食品安全委員会に器具・容器包装専門調査会が設置され、新規樹脂のリスク評価がこれまでに1件実施されたが、この時も個別に審議された。

このように、これまで国としての合成樹脂のリスク評価法は確立されていない。

1. 5. 2 業界団体

1)業界団体と自主基準

我が国には食品と接触して使用される合成樹脂の安全性を確保するための業界団体として、ポリオレフィン等衛生協議会、塩ビ食品衛生協議会、塩化ビニリデン衛生協議会が設立されている。塩ビ食品衛生協議会(塩食協)はポリ塩化ビニル及び関連樹脂、塩化ビニリデン衛生協議会(ビニリデン協)はポリ塩化ビニリデン及び関連樹脂、ポリオレフィン等衛生協議会(ポリ衛協)はポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデンを除く、ポリエチレン、ポリプロピレンなどの熱可塑性樹脂を対象樹脂としている。

これらの団体は食品用途の合成樹脂の安全性確保を目的として設立された団体である。会員としては、合成樹脂の原料のレジンや添加剤の製造業者、合成樹脂の成形加工業者だけでなく、合成樹脂製品を使用する立場の食品製造業者、流通業者などからなる。食品衛生の見地から活動を行っており、食品衛生法などの法令の普及、情報の収集などのほかに、樹脂毎に自主基準を設定し、自主基準に合致する製品には確認証明書を発行している。

各団体の自主基準はポジティブリストと衛生試験からなる。ポジティブリストは、プラスチックの種類ごとに、食品の容器包装等に使用しても十分安全性が見込まれるポリマー、添加剤、色材等をリストアップし、それぞれに規格や使用制限を定めたものである。このポジティブリストに新規の物質を追加する際にリスク評価が行われている。その方法を団体毎に「ポジティブリスト作成基準」「ポジティブリスト記載基準」などとして定めている。リスク評価の対象となるのは合成樹脂別のモノマーと添加剤、それにポリオレフィン等衛生協議会では合成樹脂そのものも含まれる。

2) ポジティブリスト作成基準

業界団体のポジティブリストは基本的に次の2つの考え方に基づいて作成されている。

- ① 欧米で食品器具・容器包装用に認可されている物質は原則としてその制限条件の範囲内で、また 日米欧の食品添加物は樹脂に対し効用のあるものは、その技術的効用のある最少添加量の範囲内 でポジティブリストに記載できる。
- ② ①以外の物質(新規物質という)は、ポジティブリスト作成基準、記載基準などの名称の安全性評価基準に従って評価を行い、適合する条件の範囲内でポジティブリストに記載できる。 そのうち、②について以下の項に記載する。

3) 業界の安全性評価基準

安全性評価基準は、当該物質がその使用条件下で合成樹脂に使用された場合、人に対し安全かどうかを判断するための基準である。いずれの団体も、米国や EU と同様に、暴露(摂取) される物質の許容摂取量(ADI) と推定摂取量(EDI) のどちらが大きいかによって安全性を判断する。ただし、これらの許容摂取量及び推定摂取量の具体的な求め方や条件は、各協議会により異なっている。

① 安全性評価に必要な資料

- 3衛生協議会とも必要な資料はほぼ同じであり、大別すると次の通りである。
 - a.当該物質の同定:当該物質を承認するにあたっての品質規格を定めるためと、溶出試験で溶出 してくるものを予想するため
 - b.技術的効用データ: 当該物質の使用目的に対し技術的に必要最小範囲を明確にし、適正製造基準 (GMP) のもとに間接的に安全性確保を図るため
 - c.溶出試験データ:推定摂取量を算出するためのベース
 - d. 毒性試験データ: 許容摂取量を求めるためのベース

② 溶出試験

溶出試験は食品への当該物質の移行量を推定し、それをもとに推定摂取量を求めるために行われる。 実際に使用される食品への移行量を推定するために、試料を用いてこれが使用される食品、使用温度及 び時間に対応する食品擬似溶媒、試験温度、試験時間を用いて溶出試験を行う。

a. 食品擬似溶媒

本来食品用器具・容器包装から食品中への溶出挙動は実際の食品を用いて実施すべきであるが、食品は種々異なり複雑で溶出物の分析が困難等の理由から食品と類似の性質をもつ溶媒(食品擬似溶媒)を選定して溶出試験に用いられている。

本日八 拓	食品擬似溶媒			
食品分類	ポリ衛協 塩食協		ビニリデン協	
油脂、脂肪性食品	食用油 又は	食用油 、95%エタノ	オリーブ油 又は	
	ヘプタン	ール又はヘプタン	95%エタノール	
酒類	20%エタノール	20%エタノール	10%エタノール、10%超え	
			る食品はその濃度のエタノ	
			ール	
その他 pH> 5 食品	蒸留水	蒸留水	蒸留水	
その他 pH≦5食品	4%酢酸	4%酢酸	3%酢酸	

表1-9 食品分類と食品擬似溶媒の関係

食品擬似溶媒について 3 者を比較すると表 1-9 のとおりである。 ポリ衛協は食品衛生法の衛生規格 の溶媒に食用油を加えた擬似溶媒が使用されている。 一方、塩食協では 2004 年の改正で油脂及び脂肪性食品に FDA で用いられる 95%エタノールを追加している。また、ビニリデン協も 2001 年の改正において、油脂及び脂肪性食品には食用油であるオリーブ油と 95%エタノールが採用され、酒類でもアルコール濃度により 2 つに分けるなど FDA に近い擬似溶媒が採用されている。一方、酸性食品($pH \le 5$ 食品)では EC 指令と同じ 3% 酢酸が採用されており欧米とのハーモナイゼーションが行われている。

b. 温度と時間

実際の容器包装が使用される条件に対して、実施される溶出試験の温度と時間は表 1-10 の通りである。試験条件は 3 衛生協議会でかなり異なっている。ビニリデン協は EC 指令の試験条件が準用されている。

使用条件	ポリ衛協		塩食協		ビニリデン協	
	温度 (℃) 時間		温度 (℃)	時間	温度 (℃)	時間
室温	40*1)	10 目*1)	40*1)	10 日*1)	40*1)	10 目*1)
室温~70℃未満	60	1時間	70	2 時間	70*2)	2時間*2)
70~100℃未満	90	30 分	100	30 分	100*3)	1時間*3)
100℃以上	110	10分	110	10 分	121*4)	1時間*4)

表1-10 使用条件と溶出試験条件

備考:*1)長期保存の場合、各温度の試験のほかに 40℃×10 日も実施する

90分

*2) 95%エタノール使用する場合 60℃×2 時間

又は沸点

- *3) 95%エタノール使用する場合 60°C×3 時間
- *4) 95%エタノール使用する場合 60°C×4 時間

尚、ビニリデン協では、3%酢酸と水は100 $^{\circ}$ 以上の使用条件及び10%エタノールは70 $^{\circ}$ 以上の使用条件の試験は実施しない。

③ 推定摂取量の求め方

ポリ衛協と塩食協は推定摂取量の求め方が同じであり、次のようにして推定摂取量(EDI)が求められる。前記の溶出試験で当該物質の溶出量を定量し、その溶出量の中で一番溶出量が多い値を用いて次式で推定摂取量を求める。

 $EDI = Qm \times S/W = 0.12 \times Qm \quad (mg/kg/B)$

ここで、Qm:当該物質の最大溶出量 (mg/dm²)

S :成人1人が1日当たり摂取する食品のうち包装された食品1kgと

接触する包装材の面積 (6 dm2/日)

W : 成人1人の体重(50kg)

ビニリデン協は、上記で求められた値に FDA が採用している消費係数 (CF: Consumption Factor) 0.05 を掛けて推定摂取量としている。

④ 毒性試験

溶出試験により溶出したものが安全かどうかを確認するために溶出量のレベルに応じて必要な毒性 試験が決められている。表 1-11 に 3 協議会の比較を示す。溶出試験条件と同様に、ビニリデン協は EC 指令と同じ必要な毒性試験を採用しているため、ポリ衛協や塩食協と異なっている。

表1-11 溶出量と必要な毒性試験

溶出量*1)	必要な毒性試験			
	ポリ衛協	塩食協	ビニリデン協	
\leq 50ppb	①Ames 試験	①Ames 試験	①Ames 試験	
	②C.A.試験* ²⁾	②C.A.試験	②C.A.試験	
	③経口急性毒性試験		③M.lymphoma 試験	
50ppb~5ppm	上記 +	上記 +	上記 +	
	90 日経口毒性試験	90 日経口毒性試験	90 日経口毒性試験	
5ppm \sim			上記 +生殖、発がん性、	
			体内吸収・分布・代謝・排	
			泄試験	

^{*1)} 食品擬似溶媒中の濃度

⑤ 許容摂取量の求め方

動物の毒性試験から観測された最大無影響量(NOEL)から人に対する許容摂取量(ADI)は、安全係数で除して計算される。すなわち ADI=NOEL/安全係数 である。安全係数の比較表を表 1-12 に示す。

 毒性試験
 安全係数

 ポリ衛協
 塩食協
 ビニリデン協

 90 日経口毒性試験
 300
 500
 1000

表1-12 三協議会の安全係数の比較

⑥ 安全性判断基準

溶出物の安全性は一般毒性と発がん性や遺伝毒性の両面から検討されている。

a. 一般毒性試験からの判断

許容摂取量>推定摂取量 ならば安全とみなされる。

b. 遺伝毒性からの判断

遺伝毒性は発がん性及び遺伝毒性のスクリーニングとして位置づけられており、3協議会の考え方は次の通りである。

ポリ衛協:2種の遺伝毒性試験で1つでも疑陽性になった場合外部専門家の判断を参考にして判断。必要なケースでは他の遺伝毒性試験が要求されることもある。

塩食協:2種の遺伝毒性試験のうち1種が陽性の場合、小核試験で陰性になれば適合とする。

ビニリデン協: 3種の遺伝毒性で一つでも陽性になれば追加試験として不定期 DNA 合成試験($in\ vivo$ UDS)や小核試験が要求され、その結果を併せて判断される。

2. 毒性評価法

米国、欧州連合、我が国の業界団体等で行われている合成樹脂の毒性評価法の基本的な考え方はほぼ同じであり、以下の表 2-1 の用にまとめることができる。基本的には、まず合成樹脂の溶出試験により溶出する化学物質の溶出量を求め、得られた平均溶出濃度または最大溶出濃度から推定暴露量(食事中濃度)が算出される。この食事中濃度に基づいて評価に必要な毒性試験の種類が定められており、各段階にの応じて、毒性試験の結果と推定摂取量から安全性を評価するという手順である。

^{*2)} 哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

表2-1 毒性の評価方法の概要(暴露量と毒性データ)

食事中濃度	米国 FDA	欧州連合 (EU)	ポリオレ フィン衛協	塩ビ食品衛協	塩化ビニリデ ン衛協
≤0.5 ppb >0.5 ppb ~ 50 ppb	試験不要(閾値規制適用)。 発癌性、遺伝毒性の文献 調査 2種遺伝毒性試験: ・細菌による遺伝子突然 変異(Ames)試験 ・哺乳細胞による染色体 異常(CA)試験 又は	3 種遺伝毒性試験 (in vitro) ・Ames 試験 ・哺乳細胞 CA 試験 ・哺乳細胞による遺 伝子突然変異試験	試験: ・Ames 試験 ・哺乳細胞 CA 試験	2種遺伝毒性試験: ・細菌による遺伝子 突然変異試験・哺乳細胞 CA 試験・小核試験(上記	改訂作業中
>50 ppb ~	マウスリンフォーマ (tK) 試験 ・上記+骨髄細胞による CA 試験 (in vivo)	・3種遺伝毒性試験・90日経口毒性試験	上記+90 日 経口毒性試験	が陽性の場合) 上記+90 日 経口毒性試験	
1 ppm >1 ppm >5 ppm ~5 ppm	・原則2種動物(げっ歯、 非げっ歯)による90日 経口亜慢性毒性試験 1)原則2種動物(げっ歯、 非げっ歯)による経口	・体内蓄積性に関す るデータ			
>5 ppm	#10つ個)による経口 慢性毒性試験 2)生殖、繁殖性試験 3)催奇形性試験 4)代謝試験	 ・吸収、分布、代謝、排泄試験 ・生殖試験(1種)及び発生毒性試験(2種) ・長期毒性/発癌性試験(2種) 			

この表のうち、米国 FDA によって設定されている 0.5ppb の閾値規制に関しては、その根本には毒性学的懸念の閾値(Threshold of Toxicological Concern: TTC)の概念が使用されている。一方、遺伝毒性試験のみが要求される溶出基準として、50ppb(食事摂取量を 3kg とすると $=150\,\mu$ g/day)が米国および EU で設定され、すべての毒性試験が要求される基準としても 1 あるいは 5ppm という閾値が設定されている。これらはその値の科学的根拠を明確に説明した報告は見あたらず、そこで、本研究では、国際的な上記手法を踏襲しつつ、より科学的な根拠に基づいた基準的な閾値を設定するために、TTC の概念の積極的な導入を試みた。以下に TTC 概念の基本的な考え方の説明や、評価ガイドライン案への取り込みの方について検証した結果を示した。

2. 1 毒性学的懸念の閾値(Threshold of Toxicological Concern: TTC)の概念

1995 年米国 FDA は Federal Register において「無視し得るリスクを持つ食品接触物質の構成成分を取り扱う際の閾値による規制に関して Final Rule を公表した。この閾値は食事中濃度として 0.5 ppb とされ、実験動物による短期あるいは長期毒性試験における摂取量を基に設定されたものである。食品接触物質の構成成分が食事中にこの閾値:0.5 ppb 以下であれば、FDA は健康影響的懸念の低さにより略式審査にかけることで対処するということになる。その審査の中心は、意図された使用による対象成分の食事中濃度の確認と、その他の試験データや化学構造よる当該物質の発がん性の疑念に対したものに対して限定される。

この FDA の 0.5 ppb 閾値の概念は、Gold らによってまとめられた 477 化合物の発がん性データベース (Carcinogenic Potency Database: CPDB) から得られるデータのレンジに対する解析と通常、発が

ん性が最も感受性の高い毒性エンドポイントであるという仮定に基づいている。CPDBでは発がん性の強さは、TD50値(50%の動物に催腫瘍効果を示す用量)でリストされ、解析にあたっては、化合物のTD50値として、統計学的に有意(P \leq 0.01)な最も感受性の高い投与方法と動物種における TD50が選択されている。閾値の設定にあたっては、各化合物の実質安全量 (VSD)の分布を解析して行ったが、その際のユニットリスクの計算方法としては、TD50を求めた 95%信頼下限値から原点への直線外挿によって求められた。実際のリスク評価の際のユニットリスクの算定には、線形マルチステージモデル(linearized multi-stage model: LMS)などの数理モデルによるフィッティングを行って求められるが、個々の物質についてこの作業を行うには膨大な時間と労力が必要になるため、TD50からの直線外挿を使用することになった。さらに、この選択は、図 2-1 に示すように原理的にリスクを多めに見積もるため、より安全サイドにたった閾値の判定に寄与することにもなることも理由の一つである。しかし、2-アセチルアミノフルオレンでの例では、TD50からの直線外挿にユニットリスクは、LMS法で求めたものより実に 17倍以上も大きいものであり、かなり安全サイドにたった解析となるものでもあると考えられている。実質安全量を求めるためのリスク増加としては、生涯発がんリスク 10^{-6} が選択されている。

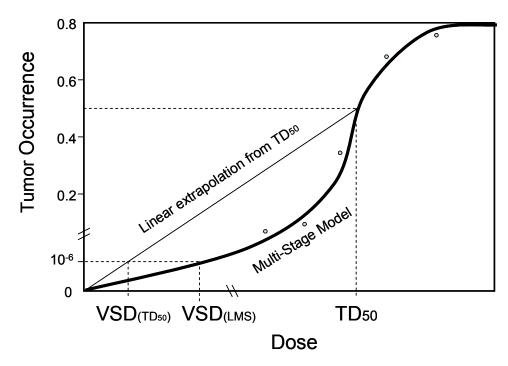


図 2-1. LMS 法と TD_{50} から直線外挿した場合の VSD の違い

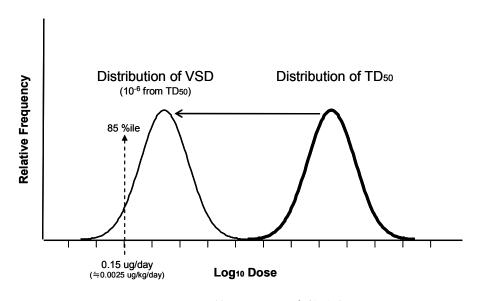


図 2-2 TD50 値と VSD の度数分布

これらの解析は既知の発がん性物質を用いた解析であるが、実際には未知の(毒性試験の行われていない)物質に対する適用性について検討しなければならない。NTP のデータセットのみを用いた場合を除いて、発がん性物質のみを対象としたこれらの統計解析の結果は、 $0.15\,\mu$ g/day という閾値基準(Threshold of Toxicological Concern: TTC)は 85%の発がん性物質において、 10^{-6} 以下のリスク以下に抑えることができることを示しているが、現実には未知化合物の 100%が発がん性物質であることはあり得ない。例えば、発がん性物質の TD_{50} 値が正規分布をするとして、未知化合物の 20%が発がん性物質である可能性があると仮定した場合、97%の化合物について 10^{-6} 以下のリスクを担保することができることになると予想できることになる。未知化合物における発がん性物質の割合のいくつかの仮定した%と 10^{-5} リスクにおける場合の TTC を変えた場合の健康リスクを排除できる化合物の割合を表 $2\cdot2$ に示した。これは、 $0.15\,\mu$ g/day の 10 倍の $1.5\,\mu$ g/day を TTC とした場合、未知化合物の 20%が発がん性物質であると仮定すると、93%の化合物が 10^{-6} 以下のリスクであり、97%の化合物が 10^{-5} 以下のリスクであることを示している。

表 2-2 未知化合物における発がん性物質の割合と設定閾値により健康リスクを排除できる化合物の割合

				発がん性物質	の推定率			
設定閾値	100%	50%	20%	10%	100%	50%	20%	10%
μ g/day		10 ^{−6} リス	ク			10 ⁻⁵ リス	ク	
0.15	86	93	97	99	96	98	99	99
0.3	80	90	96	98	94	97	99	99
0.6	74	87	95	97	91	96	98	99
1.5	63	82	93	96	86	96	97	99
3	55	77	91	95	80	90	96	98
6	46	73	89	95	74	87	95	97

Munro(1990)より

以上の一連の解析を踏まえ、FDA は TTC として $0.5~\rm ppb$ ($1.5~\mu~\rm g/day = 0.025~\mu~\rm g/kg/day$)は、無視できるリスクであるだろうと判断した。これには既に示したように、 $\rm TD_{50}$ からの直線外挿によるより保守的な解析であること、未知の化合物において発がん物質の存在確立が少なくとも 50% もあるということがあり得ないだろうこと、さらにその中のすべてが遺伝毒性発がん物質である可能性も低いこと等の

不確実性を含んだものであることは、考慮されていると同時に今後も検討すべ問題点でもある。EU の食品科学委員会(SFC)においても、同様に $1.5\,\mu$ g/day の TTC は(95%の可能性で) 10^{-6} 以下のリスクに相当するクライテリアであることが Opinion として示されている。しかし、SCF ではこのような基準設定は、科学者とリスク管理者の両者が、含まれる不確実性を共有して行われるべきで、TTC はリスクが無いことを示すものではないということを指摘している。さらに、強い遺伝毒性発がん物質が疑われるような場合には、TTC の使用は適当ではないということも示している。

一方、この TTC に対して、非発がん影響をエンドポイントした場合の検証もなされてきている。最 も初期に示された閾値の概念は、約40年も前にFrawleyによる220の2年間のげっ歯類を用いた試験 の無影響量(NOEL)を解析した報告がある。Frawleyによれば、重金属と農薬を除いて残りの化合物 (アクリルアミドも除く) の NOEL は 100ppm(食事中濃度) 以上であったことに基づき、この値に 典型的な安全係数 100 を適用し、さらにデータベースの不完全さにさらに 10 の安全係数を適用した 0.1ppm 以下の暴露は、健康影響の懸念は無いとしている。同様のデータセットに基づき FDA では 220 化合物のうち、農薬である5物質だけが1ppm以下で影響が認められているが、その5物質も0.1ppm 以下では何の影響は認められていないとしており、大半の毒性試験を行っていない物質の非発がん影響 は 1ppm 以下ではありそうもないと想定している。0.5ppb に比べて 1ppm および 0.1ppm という濃度 は、各々2000、200 倍も高い値であり、通常の安全係数である 100 を基準に考えると、TTC としての 0.5 ppb という値は妥当であると考えられている。 さらに Munro らによって 600 以上の化合物につい ての様々な非発がんエンドポイントに対する 2900 以上の NOEL のデータベースに対して、化合物の構 造に基づく Cramer らのクライテリア (表 2-3) に従って 3 つに分類された化合物群と催奇形性物質、 神経毒性物質の各々について解析が行われている。各化合物群の NOEL 分布の 5 パーセンタイルに相 当する摂取量と安全係数(100)と体重補正後のヒト摂取量を表 2-4 に示すが、神経毒性物質における NOEL の閾値が最も低いものであったが、それでも $1.5\,\mu$ g/day の 12 倍高いもであった。また、24 物 質の解析であるが免疫毒性物質に対する解析では、同一化合物における免疫影響とそれ以外の影響の NOEL (LOEL) の比を比べたところ、ほとんど物質で非免疫影響の方の感受性が高く、免疫影響の感 受性が高い場合でもすべてが 10 倍以下に収まっていた。つまり、免疫毒性は他の非免疫影響に比べて 閾値決定にそれほど影響しないことを示唆していると解釈されている。その他、内分泌かく乱物質の低 用量影響やアレルギー反応に関する考察も行われているが、現時点では評価できる試験法や基準が整っ ていないことにより、TTCに対する検証は時期尚早であるとされている。

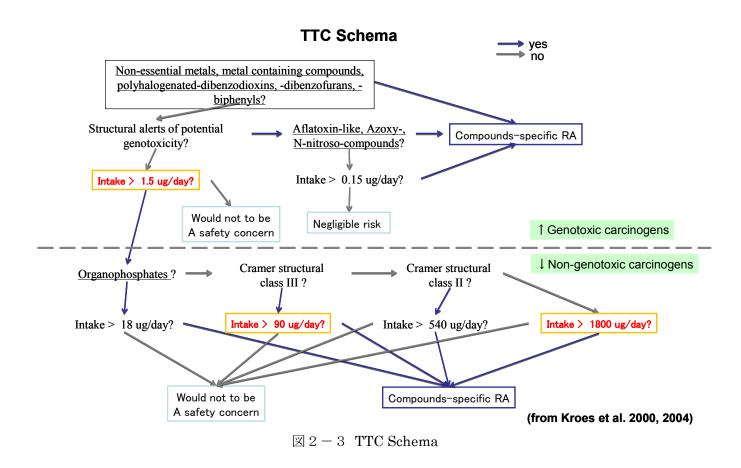
表2-3 Cramer らのクライテリア

Class I	単純な化学構造をもつ物質で、効率的な代謝方法を有し、低いレベルの経口毒性を示すと考えられるもの。
Class II	クラス I ほど無害性は低くない構造をもつが、クラスⅢのような毒性を示す特異構造を持たない物質。
Class III	最初に安全であるという強い 根拠は全くないかあるいは顕 著な毒性を示唆する化学構 造を有する物質。

表 2 - 4 化合物 Class および発生異常や神経毒性 における NOEL 分布の 5 パーセンタイル値 と相当するヒト暴露量

5パーセンタイ	ヒト暴露量
ルNOEL	の閾値
mg/kg	μ g/
bw/day	person/day
3	1800
0.91	540
0.15	88
3.46	2076
0.03	18
	## ## ## ## ## ## ## ## ## ## ## ## ##

最近、既に示した強遺伝発がん物質や化学構造、およびエンドポイントによる閾値分布の違いより、構造に基づいた TTC 適用に関するガイダンスが提唱されている。このガイダンスでは、これまでの解析に基づいた TTC: $1.5\,\mu$ g/day の適用前に、ダイオキシン類でないか、遺伝毒性物質に特徴的な構造を有していないかを検証することになっている。また、遺伝毒性物質が疑われる場合は、さらに一桁低い TTC: $0.15\,\mu$ g/day が適用され、その際にアフラトキシン様あるいはアゾキシ基や N-ニトロソ基を持っていいことが前提となる。さらに、有機リン系の神経毒性物質や Cramer らのクライテリアに沿った化合物を分類することによって、非発がん性エンドポイントを基準にした系統樹方式の TTC アプローチが提案されている(図 2-3)。



現在、FDAや EPAで毒性試験要求の基準値として採用されている TTC であるが、様々な不確実性や考慮すべき問題を含んでいるものであることも明らかとなった。器具・容器包装の評価基準の作成の際には、これらの問題点に関する検証や議論を行ったうえで進めていくことが重要であることが示された。

2. 2 毒性試験項目要求の基準値の設定

EPA の閾値規制に相当する毒性学的懸念の閾値(TTC)($0.5ppb = 1.5 \mu g/day = 0.025 \mu g/kg/day$)の適用性については、米国 EPA の IRIS(Integrated Risk Information System)データベースで VSD ($10-5 \mu g/day = 0.025 \mu g/kg/day$)による評価が行われている 75 物質うち約半数がこの TTC を下回っており、無条件の TTC 概念の導入に対する問題点が指摘されたが、これらの TTC を下回った物質のほとんどは、金属化合物、

ダイオキシンや PCB 類等の高ハロゲン化化合物およびニトロソ化合物であった(図 2-4)。これらの化合物を例外として扱うことで、この最小の TTC 以下の暴露量では、ほとんどの化合物は 10-5 リスクより小さくなることが示唆された。

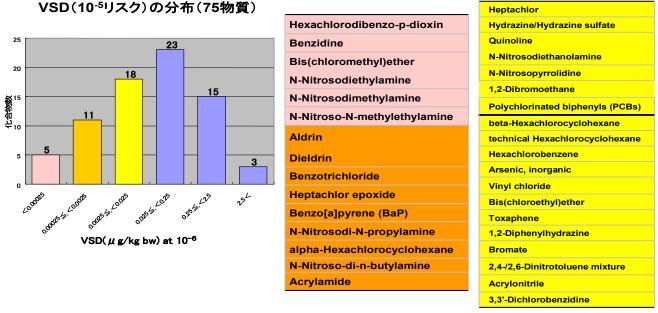


図 2 - 4 米国 EPA の IRIS 評価化合物中(544 物質)の VSD 及び RfD (Reference Dose)の分布

一方、遺伝毒性試験のみが要求される溶出基準として、50ppb(食事摂取量を 3kg とすると \leftrightarrows 150 μ g/day)が米国および EU で設定されているが、その科学的根拠を明確に示した報告は見あたらなかった。しかし、国際的評価の整合性の観点や不必要な毒性試験の削減等を考慮して、遺伝毒性試験のみで評価できる暴露基準の設定が必要と考えられ、近年の発がん性以外のエンドポイントへ拡張した TTC の研究報告からは、90 μ g/day をこの閾値とすることが妥当であると考えられた。根拠としては、構造的に毒性が強いと考えられている部分構造をもつ化合物群(Crammer の ClassIII)の 95%の物質の推定 TDI が 90 μ g/day(1.5 μ g/kg bw/day)以上であることと、例外となる 90 μ g/day 以下の TDI となる物質は、IRIS データベース(表 2-5)や文献情報との比較から、ほとんどが金属化合物や農薬類(特に ChE 阻害作用のある有機リン化合物)であることによる。これらの化合物を例外とすることで、ほとんどの非遺伝毒性物質の TDI は 90 μ g/day 以上となると考えられ、これ以下の暴露量では遺伝毒性試験の陰性判定のみでおおよその安全性を担保できると考えられた。

表 2-5 IRIS における RfD(TDI 相当)が $1.5\,\mu$ g/kg bw/day の物質リスト

化合物名	毒性	RfD
Tetraethyl lead	Rat: Histopathology of liver and thymus	0.0001
Ethyl p-nitrophenyl-phenylphosphorothioate	Hen, delayed neurotoxicity (ataxia)	0.01
Heptachlor epoxide	Dog, Increased liver weight	0.013
Aroclor 1254	Monkey, distorted growth of finger and toe nails;	0.02
Sodium fluoroacetate	Rat:decreased testis weight and altered spermatogenesis in males	0.02
White phosphorus	Rat: Parturition mortality; forelimb hair loss	0.02
Aldrin	Rat, increased liver weight	0.03
Merphos	Hen, Ataxia, delayed neurotoxicity and weight loss	0.03
Merphos oxide	Hen, Ataxia, delayed neurotoxicity and weight loss	0.03
Demeton	Rat,ChE inhibition, optic nerve degeneration	0.04
Disulfoton	Ra: ChE inhibition, optic nerve degeneration	0.04
Haloxyfop-methyl	Rat, Reduced fertility in the F1/F2b generation	0.05
Methamidophos	Dog, ChE Inhibition	0.05
Dieldrin	Rat: Liver lesions	0.05
Aroclor 1016	Monkey, Reduced birth weights.	0.07
Phenylmercuric acetate	Rat: Renal damage	0.08
Thallium carbonate(or chloride, sulfate)	Rat:Increased levels of SGOT and LDH	0.08
Toluene	Rat: Increased kidney weight	0.08
Thallium acetate (or nitrate)	Rat:Increased levels of SGOT and LDH	0.09
Bidrin	Rat, Decreased pup survival	0.1
Ethylene thiourea	Rat, Increased incidence of thyroid hyperplasia	0.1
Methacrylonitrile	Dog, Increased SGOT and SGPT levels	0.1
Methylmercury	Human, Developmental neuropsychological impairment	0.1
m-Dinitrobenzene	Rat: Increased splenic weight	0.1
Acrylamide	Rat, Nerve damage.	0.2
Mirex	Rat, Liver cytomegaly, thyroid cystic follicles	0.2
Dimethoate	Rat: brain ChE inhibition	0.2
Fenamiphos	Dog, ChE inhibition	0.25
Methyl parathion	Rat, RBC ChE inhibition;	0.25

また、この際に必要な最小限の遺伝毒性試験については、米国 FDA 方式では、2 種の in vitro 遺伝毒性試験が要求されているが、EU 方式では、3 種の in vitro 遺伝毒性試験が要求されている。しかし、Kirkland ら (2005) の解析結果(表 $2\cdot6$) から、2 種および 3 種の場合の発がん物質の検出感度(sensitivity) にそれほど大きな違いは認められず、2 種の in vitro 遺伝毒性試験の組み合わせだけでも高い予測精度を得られるが示唆されている。

表 2-5 IRIS における RfD(TDI 相当)が $1.5\,\mu$ g/kg bw/day の物質リスト(続き)

化合物名	毒性	RfD
Amdro	Dog,increased liver weights	0.3
Arsenic, inorganic	Human, Hyperpigmentation,keratosis	0.3
Endrin	Dog, Mild histological lesions in liver,	0.3
Hexachlorophene	Dog,spongiosis in brain and optic nerve	0.3
Mercuric chloride	Rat, autoimmune glomerulonephritis	0.3
Pentachlorophenol	Rat: Liver and kidney pathology	0.3
Phosphine	Rat: No adverse effects	0.3
Strychnine	Rat: Mortality	0.3
1,2,4,5-Tetrachlorobenzene	Rat: Kidney lesions	0.3
Tributyltin oxide (TBTO)	Rat: Immunosuppression	0.3
Warfarin	Human: Increased prothrombin time	0.3
Zinc phosphide	Rat: Reduction of food intake and body weight	0.3
Aluminum phosphide	Rat, Body weight and clinical parameters	0.4
Antimony	Rat, Longevity, blood glucose, and cholesterol.	0.4
Avermectin B1	Rat, decrease viability and lactation indices,	0.4
Glufosinate-ammonium	Rat, Increased kidney weights	0.4
	Rat, enlarged adrenals, hydropic renal pelvis and	
Glycidaldehyde	hematopoietic effects	0.4
Acrolein	Rat, Decreased survival.	0.5
Chlordane	Mouse, Hepatic Necrosis	0.5
p,p'-Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT)	Rat, Liver lesions	0.5
Ethion	Human, Plasma cholinesterase inhibition	0.5
Heptachlor	Rat, Liver weight increases	0.5
2-Methyl-4-chlorophenoxyacetic acid	Dog, alterations in clinical chemistries	0.5
Nitrobenzene	Rat, Mouse, Hematologic, adrenal,	0.5
	renal and hepatic lesions	
Dichlorvos	Dog: Plasma and RBC ChE inhibition, brain ChE inhibition	0.5
Quinalphos	Dog: No adverse effects	0.5
Tetraethyldithiopyrophosphate	Rat: Depressed RBC and plasma cholinesterase activity	0.5 0.5
2,4,6-Trinitrotoluene (TNT)	Dog: hepatic lesions Rat: Body weight changes and histopathological changes of liver, spleen	
2,6-Dimethylphenol	and kidneys	0.6
Carbon tetrachloride	Rat, Liver lesions	0.7
Perchlorate and Perchlorate Salts	Human: Radioactive iodide uptake inhibition in the thyroid	0.7
Hexachlorobenzene	Rat, Liver effects	0.8
Pentachlorobenzene	Rat: Liver and kidney toxicity (kidney weights, hyaline droplets in proximal kidney tubules)	0.8
Aldicarb	Human, AChe inhibition.	1
Aldicarb sulfone	Dog, Brain ChE inhibition	1
Furan	Mouse, Hepatic lesions	1
Hexachloroethane	Rat, Atrophy and degeneration of the renal tubules	1
Methidathion	Dog, histologic liver alterations	1
2-(2-Methyl-4-chlorophenoxy) propionic acid	Rat, Increased kidney weights	1
3,4-Dimethylphenol	Rat: Changes in blood pressure and body weight; histopathological changes in liver, kidney and spleen	1
Dinoseb	Rat: Decreased fetal weight	1
Pyridine	Rat: Increased Liver Weight	1
Terbutryn	Rat: Hematologic effects in females	1
Vernam	Rat: Decreased body weight	1
Bromomethane	Rat, Epithelial hyperplasia of the forestomach	1.4

表2-6 in vitro遺伝毒性試験の組み合わせと発がん性検出感度

2種類の 性試験の組み合わせによる検出感度

	7,7, 1,2	ローマックス マン リュー・・・			
	Ames+MLA	Ames+MN	Ames+CA	MLA+MN	MLA+CA
2種類の試験結果 がある化合物数	436	372	484	235	346
少なくとも一つの試 験で陽性	389	351	398	211	298
上限検出感度	89.2%	94.4%	82.2%	89.8%	86.1%
equivocal化合物数	13	10	9	19	23
上限検出感度 equivocalを陽性としたとき	92.2%	97.0%	84.1%	97.9%	92.8%

	性試験の組み合わせによる検出感度			
_	Ames+MLA+MN	Ames+MLA+CA		
3種類の試験結果がある化合物数	54	202		
少なくとも一つの試験で陽性	49	171		
上限検出感度	90.7%	84.7%		
equivocal化合物数	1	10		
上限検出感度 equivocalを陽性としたとき	92.6%	89.6%		

50ppb 以上の暴露量では、遺伝毒性試験に加えて 90 日毒性試験が要求されることになる。この段階 以上では、毒性試験から得られる非遺伝毒性のエンドポイントに基づく TDI と推定 1 日摂取量との比 較によって安全性が評価されなければならないことになる。さらに高暴露量に対しては、米国および EU ともにすべての毒性試験が要求されることになる1あるいは5ppm(食事摂取量を3kgとすると≒ 3,000 あるいは 15,000 μ g/day) という閾値が設定されている。この段階の毒性評価においては、(暫定 的) TDI の設定をどのように行うか、また 90 日の毒性試験だけで安全性が担保できるかが、検討すべ き論点となる。まず、(暫定的)TDI の設定に関して、慢性試験結果が使用できないときに TDI を設定 するときには通常の不確実係数として 10 が経験的に用いられてきている。従って、他に考慮する因子 がないときは、種差と個体差の不確実係数 100 にこの係数を加えて、合計 1000 の不確実係数を 90 日 試験の NOAEL に適用して TDI を設定しているのが現状である。この亜慢性試験に適用する追加の不 確実係数の妥当性については、しばしば検証がなされてきており、慢性試験と亜慢性試験との NOAEL の比が平均的には 2-3 であること (ECETOC、1995) が示されており、10 という値は十分に安全性を 担保する値と考えられている。米国 FDA 方式でも、この考え方に立ち、90 日試験の NOAEL に不確実 係数 1000 を適用してえられた TDI について摂取量との比較をすることで安全性の評価を行うことにな っている。一方、エンドポイントの観点から、生殖発生毒性や免疫毒性による NOAEL が 90 日試験な どの一般毒性試験結果で担保できるかどうかの検証が必要であると考えられる。当然、検出できるエン ドポイント毒性試験に依存するので、生殖発生毒性や免疫毒性を 90 日試験だけで検出することは、不 可能であるが、90 日試験で得られる NOAEL が、生殖発生毒性や免疫毒性による NOAEL を保証する 可能性のあることが示されれば、数値上の評価では安全性の担保ができると考えられる。まず、免疫毒

性に関しての検証については、上述したように同一化合物における免疫影響とそれ以外の影響の NOEL (LOEL) の比を比べたところ、ほとんど物質で非免疫影響の方の感受性が高く、免疫影響の感受性が高い場合でもすべてが 10 倍以下に収まっていることが確認できている。一方発生毒性にかんしては、表 2-4 に示すように、95%以上の物質の NOAEL が約 2000 μ g/day(約 3.5mg/kg bw/day)以上であることが示されている。さらに最近の研究(Janer ら 2007)では、2 世代試験と亜慢性試験の NOAELを比較した研究において、同一物質において 10 倍以上の違いが認められないことが示されている。これらのことを総合し、さらに最近の Kroes ら(2004)にまとめられた TTC の決定樹により、毒性学的に知られた部分構造を持たない単純な化合物群(Crammer の Class I)の 95%物質の推定 TDI の下限値(1,800 μ g/day)以上の暴露量の場合は、詳細なリスク評価が必要されることが推奨されていることを考慮すると、50ppb 以上の基準値としては、1,800 μ g/day が妥当であると考えられた。

以上の設定を要約すると表 2-7 のようにすることが妥当であり、これを一次案とした。

表2-7 溶出量に依存した必要毒性試験項目と(食事中平均)溶出濃度の設定(一次案)

	•				
溶出濃度 (食品摂取量を 3kgとしたときの1 日摂取量)	米国FDA	欧州連合 (EU)	ΠCアプローチを参考にした場合の 暴露量による要求試験項目 本研究による提案		
≦ 0. 5 ppb (≤ 1. 5 μg/day)	試験不要(閾値規制適用)。 発癌性、性の文献調 査	3種 性試験 (in vitro) •Ames試験	≦1.5 µg/day	試験不要(閾値規制適用)。 発癌性、性の文献 調査、構造アラート	
>0.5 ppb ~ 50 ppb (1.5~150 µg/day)	2種 性試験: ・細菌による遺伝子突然変異 (Ames)試験 ・哺乳細胞による染色体異常 (CA)試験 又はマウスリンフォーマ(tK)試験	・哺乳細胞CA試験 ・哺乳細胞による遺 伝子突然変異試 験	>1.5 ≦90 µg/day	2種 性試験: ・細菌による遺伝子突然変異(Ames)試験 ・哺乳細胞による染色体異常(CA)試験又はマウスリンフォーマ(tK)試験	
>50 ppb ~1 ppm (150~3000 µg/day)	 上記+骨髄細胞によるCA試験(in vivo) 原則2種動物(げっ歯、非げっ歯)による90日経口亜慢性毒性試験 	・3種 性試験 ・90日経口毒性試験 ・体内蓄積性に関するデータ	>90 ≦1800 µg/day >1800	・上記+骨髄細胞による CA試験 (in vivo) ・原則2種動物 (げっ歯、 非げっ歯) による90日 経口亜慢性毒性試験	
>1 ppm ~5 ppm >5 ppm	1)原則2種動物(げっ歯、非 げっ歯)による経口慢性毒 性試験 2)生殖、繁殖性試験 3)催奇形性試験 4)代謝試験	・吸収、分布、代謝、 排泄試験 ・生殖試験(1種)及 び発生毒性試験(2種) ・長期毒性/発癌性 試験(2種)	μg/day	非げっ歯)による経口 慢性毒性試験 2)生殖、繁殖性試験 3)催奇形性試験 4)代謝試験	

2. 3 毒性試験項目要求の基準値の修正と検証

2. 3. 1 国際的調和に基づく修正

以上のように、TTC の概念を積極的に取り入れて、暴露量を基準に必要な毒性試験を検討、設定してきたが、国際的あるいは、国内の関連団体の基準的には、食事中濃度(推定摂取量÷食事量)によって管理されてきているという実態がある。そこで、本研究で得られた暴露量基準(1.5、90、 1800μ g/day)を食事中濃度に換算することが妥当である考えられた。そこで、表 2-8 と表 2-9 に示すように、暴露量を国民栄養調査に基づく平均の 1 日食品摂取総量で除して求めることとした。結果的に得られた値は、米国 FDA 採用されている、食事中濃度にほとんど近いものであることが明らかとなった。

表2-8 暴露量に基づく基準

Minimum required toxicity information	(μ g/kg bw/ day)		(μ g/human/ day)		Proposal (μ g/human/day)	Cf. U.S.FDA (μg/human/day)
Structure Alerts	≦0.025	→	≦1.5	÷	≦1.5	≦1.5
Genotoxicity tests	0.025~1.5	→	1.5~90	÷	1.5~100	1.5~150
Sub-chronic study	1.5~3	→	90~1800	÷	100~2000	150~3000
Full toxicty study	>3	→	>1800	÷	>2000	>3000

表2-9 食事中濃度に基づく基準 (ppb)

Minimum toxicity information	Proposal		Proposal (rounded value)	Cf. U.S.FDA	Cf. EFSA
Structure Alerts (TOR)	≦0.75	=	≦0.5	≦0.5	
Genotoxicity tests	0.75~45	÷	0.5~50	0.5~50	≦50
Sub-chronic study	45~900	÷	50~1000	50~1000	50~5000
Full toxicty study	>900	÷	>1000	>1000	(>5000)

International harmonization

これは、本研究による提案の基準値は、後述する章でも示すように、暴露量ベースでは米国のガイドラインの相当する値に比べて、約 3 分の 2 に低くなっているが、推定一日摂取量に使われる食品摂取量が米国の 3kg にくらべて我が国の食事量が約 3 分の 2 の 2kg であることから、最終的なリスク管理を行う際の食事中濃度としては、結果的に FDA と同様の値になったものである。さらに、45ppb と 50ppb、あるいは 900ppb と 1000ppb の違いには、毒性学的意義は存在しないと考えられ、国際的調和の観点から、90 μ g/day を 50ppb に、1800 μ g/day を 1000ppb に換算して問題ないものと思われる。従って表 2-7 に示す 1 次案は以下の表 2-10 に示す案に修正された。

表2-10 溶出量に依存した必要毒性試験項目と(食事中平均)溶出濃度の設定(修正案)

溶出濃度 (食品摂取量を 3kgとしたときの 1日摂取量)	米国FDA	欧州連合 (EU)	暴露量によ	を参考にした場合の る要求試験項目 よる素案(2次案)
≦0. 5 ppb (≤1. 5 μ g/day)	試験不要(閾値規制適用)。 発癌性, 遺伝毒性の文献調 査	3種遺伝毒性試験 (in vitro) •Ames試験	≦0. 5 ppb (1. 5 µ g/day)	試験不要(閾値規制適用)。 発癌性, 遺伝毒性の文献 調査、構造アラート
>0.5 ppb \sim \leq 50 ppb $(1.5 \sim 150)$ $\mu \text{ g/day})$	2種 性試験: ・細菌による遺伝子突然変異 (Ames)試験 ・哺乳細胞による染色体異常 (CA)試験 又はマウスリン フォーマ(tK)試験	- 哺乳細胞CA試験 - 哺乳細胞による遺 伝子突然変異試 験	>0.5 ppb	2種 性試験: ・細菌による遺伝子突然変異(Ames)試験 ・哺乳細胞による染色体異常(CA)試験又はマウスリンフォーマ(tK)試験
>50 ppb \sim ≤ 1 ppm $(150\sim3000$ $\mu \text{ g/day})$	・上記+骨髄細胞によるCA試験(in vivo)・原則2種動物(げっ歯、非げっ歯)による90日経口亜慢性毒性試験	・3種 ・90日経口毒性試験 ・体内蓄積性に関す るデータ	>50 ppb ~ ≤1 ppm (100~2000 μg/day)	- 上記+骨離細胞による CA試験 (in vivo) - 90日経口毒性試験 (・必要に応じて追加試験)
>1 ppm ~5 ppm >5 ppm	1)原則2種動物(げっ歯、非 げっ歯)による経口慢性毒 性試験 2)生殖、繁殖性試験 3)催奇形性試験 4)代謝試験	・吸収、分布、代謝、 排泄試験 ・生殖試験(1種)及 び発生毒性試験(2 種) ・長期毒性/発癌性 試験(2種)	>1 ppm (2000 μ/day)	1)原則2種動物 による経口 慢性毒性試験 2)生殖、繁殖性試験 3)催奇形性試験 4)代謝試験

2. 3. 2 各種毒性試験要求基準の実用性について検証

基準設定の妥当性を検証するための物質選定を行うために、2002 年に公表されている EU のポジティブリスト化のための化合物リストについて、溶出基準や化学構造式を加えたデータベースを作成した(図 2-5)。その中から、まず遺伝毒性判定の検証のために、遺伝毒性判定の陰性だけで溶出基準 (50ppb) が設定されている約 70 物質について、遺伝毒性に関する公表文献情報を検索した。その結果、33 物質については、概ね陰性であると判断できる情報が得られた。しかし、5 物質については、陽性と考えられる公表情報しか得ることができず、さらに残り約半分の 33 物質については、情報が得られなかった。これは、当局への非公表データに基づき評価された可能性があるため、公的研究として情報を入手することは今案であると考えられた。

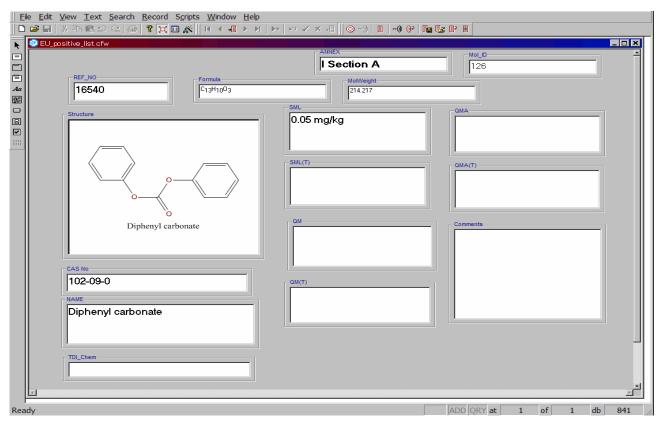
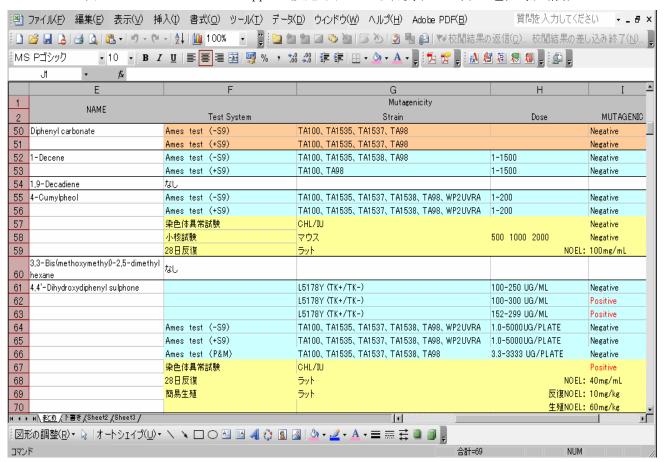


図2-5 ポジティブリスト化のための化合物データベース

表 2-11 SML として 50ppb が設定されている物質(2002年)の遺伝毒性情報



そこで、2002 年以降、EFSA で使用制限として 50ppb が設定された 17 物質について、その遺伝毒性の評価について検証してみた(表 2-12)。

表 2-12 EFSA の Scientific Opinion の中で遺伝毒性の評価によって 50ppb が設定された物質

NAME.		O.		1/11/0	.1
NAME	Ames	Chrom	Lymph	VIVO	other invitro
Acrylic acid, 2-ethylhexyl ester				_	
Caprolactone	_		_	_	
alpha-Methylstyrene	_	_	_		
1,3,5-Tris(4-benzoylphenyl) benzene	_	1	1		
3-Aminopropyltriethoxysilane	_	_	1	_	
1,2-Bis(triethoxysilyl)ethane	_	_	_		
1-Isocyanato-3-isocyanatomethyl-3,5,5-trimethylcyclohexane homopolymer, methyl ethyl ketone oxime-blocked	_	-	ı		
2,4-Bis(2,4-dimethylphenyl)-6-(2-hydroxy-4-n-octyloxyphenyl)-1,3,5-triazine	_	-	ı		
Tricyclodecane dimethanol-bis-(hexahydrophthalate)	_	+	_	- (+/-)	
N,N'-Bis[4-(ethoxycarbonyl)phenyl]-1,4,5,8- naphthalenetetracarboxydiimide	_	+	-	- (+/-)	
N-Methylolmethacrylamide	_	+	_	-	
1,3,5-tris(2,2-dimethylpropanamido)benzene	_	_	_	_	
Mono-n-dodecyltin tris(isooctyl mercaptoacetate)	_	ı	+ (DDTC では陰	_	
Vinyltriethoxysilane	_	+	_	_	
Poly(ethylene propylene)glycol tridecyl ether	_	_	_		
Silicon dioxide coating (SiOx) formed from the monomers hexamethyldisiloxane and hexamethyldisilazane	_	- ,+/-		_	-
Bis(2,6-diisopropylphenyl)carbodiimide	_	_	_		

この評価からは、基本的に 3 種の in vitro 遺伝毒性試験すべてにおいて陰性の結果が得られているときと、一部(特に染色体異常試験)で陽性であっても、in vivo の遺伝毒性試験結果が陰性の場合は、総合的に、遺伝毒性は陰性であると評価し、50ppb の制限付きで使用が認められるという表がなされていることが示されている。

一方、この 50ppb 以下の暴露濃度では、前述した TTC の最近の研究では、金属化合物や ChE 阻害作用のある有機リン化合物を例外とすることが提案されていたが、IRIS における Rfd 値が $1.5\,\mu$ g/kg/day 以下の化合物を検討してみると、非有機リン系の有機ハロゲン化化合物が比較的多く存在していることが示された。そこで、これらの化合物に類似した物質に対しての毒性試験の要求性を検討するために、IRIS の他に WHO 等でその TDI が $2\,\mu$ g/kg/day 未満の化合物について検索し、構造的類似性を検索しやすくするよう構造式リストを作成した(表 2-13)。現在では、目視や類似構造検索による検証しか行えないが、今後一般毒性に関しての知識ベースの整備や簡易 QSAR 開発によっては、系統的な検証が可能になるかもしれない。

CAS_No Chemical name	CAS_No Chemical name
78-00-2 Tetraethyl lead	950-37-8 Methidathion
2104-64-5 Ethyl p-nitrophenyl-phenylphosphorothioate	93-65-2 2-(2-Methyl-4-chlorophenoxy) propionic acid
1024-57-3 Heptachlor epoxide	95-65-8 3,4-Dimethylphenol
11097-69-1 Aroclor 1254	88-85-7 Dinoseb
62-74-8 Sodium fluoroacetate	110-86-1 Pyridine
7723-14-0 White phosphorus	886-50-0 Terbutryn
309-00-2 Aldrin	1929-77-7 Vernam
150-50-5 Merphos	74-83-9 Bromomethane
78-48-8 Merphos oxide	7440-43-9 Cadmium
8065-48-3 Demeton	37148-27-9 CLENBUTEROL
298-04-4 Disulfoton	18296 DEXAMETHASONE
69806-40-2 Haloxyfop-methyl	
10265-92-6 Methamidophos	10161-34-9 TRENBOLONE ACETATE
60-57-1 Dieldrin	2919-66-6 MELENGESTROL ACETATE
12674-11-2 Aroclor 1016	- ESTRADIOL-17BETA
	309-00-2 ALDRIN
62–38–4 Phenylmercuric acetate	60-57-1 DIELDRIN
6533-73-9 Thallium carbonate	57775–29–8 CARAZOLOL
7791-12-0 Thallium chloride	72–20–8 ENDRIN
7446-18-6 Thallium(I) sulfate	120068-37-3 FIPRONIL
108-88-3 Toluene	13071-79-9 TERBUFOS
563-68-8 Thallium acetate	919-86-8 DEMETON-S-METHYL & RELATED COMPOUN
10102-45-1 Thallium nitrate	298-04-4 DISULFOTON
141-66-2 Bidrin	115-90-2 FENSULFOTHION
96-45-7 Ethylene thiourea	69806-34-4 HALOXYFOP
126-98-7 Methacrylonitrile	2122-19-2 PROPYLENETHIOUREA / PTU
22967-92-6 Methylmercury	98105-99-8 SARAFLOXACIN
99-65-0 m-Dinitrobenzene	13194-48-4 ETHOPROPHOS
29007 Acrylamide	
2385-85-5 Mirex	786-19-6 CARBOPHENOTHION
60-51-5 Dimethoate	470-90-6 CHLORFENVINPHOS
22224-92-6 Fenamiphos	900-95-8 FENTIN ACETATE
298-00-0 Methyl parathion	639-58-7 FENTIN CHLORIDE
67485-29-4 Amdro	- FENTIN COMPOUNDS
7440-38-2 Arsenic, inorganic	76-87-9 FENTIN HYDROXIDE
72–20–8 Endrin	13171-21-6 PHOSPHAMIDON
70-30-4 Hexachlorophene	26533-44-3 ZERANOL
·	6923-22-4 MONOCROTOPHOS
7487–94–7 Mercuric chloride	22224-92-6 FENAMIPHOS
87-86-5 Pentachlorophenol	7786-34-7 MEVINPHOS
7803-51-2 Phosphine	85509-19-9 FLUSILAZOLE
57–24–9 Strychnine	25311-71-1 ISOFENPHOS
95-94-3 1,2,4,5-Tetrachlorobenzene	950–37–8 METHIDATHION
56-35-9 Tributyltin oxide (TBTO)	24017–47–8 TRIAZOPHOS
81-81-2 Warfarin	71751-41-2 ABAMECTIN
1314-84-7 Zinc phosphide	117704-25-3 DORAMECTIN
JP7-JetFuel JP-7 Jet Fue	
20859-73-8 Aluminum phosphide	70288-86-7 IVERMECTIN
7440-36-0 Antimony	- RACTOPAMINE
65195-55-3 Avermectin B1	- DIOXATHION
77182-82-2 Glufosinate-ammonium	1746-01-6 Dioxin (2,3,7,8-TCDD)
765-34-4 Glycidaldehyde	11097-69-1 Aroclor 1254
107-02-8 Acrolein	1336-36-3 Polychlorinated Biphenyls (PCBs)
12789-03-6 Chlordane	309-00-2 Aldrin
50-29-3 p,p'-Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT)	60-57-1 Dieldrin
563-12-2 Ethion	118-74-1 Hexachlorobenzene
76-44-8 Heptachlor	298-04-4 Disulfoton
94-74-6 2-Methyl-4-chlorophenoxyacetic acid	7440-43-9 Cadmium, Inorganic
98-95-3 Nitrobenzene	7440-38-2 Arsenic, Inorganic
62-73-7 Dichloryos	72–20–8 Endrin
	22967-92-6 Methylmercury
13593-03-8 Quinalphos 3689-24-5 Tetraethyldithiopyrophosphate	56-35-9 Tributyltin oxide
	563-12-2 Ethion
118-96-7 2,4,6-Trinitrotoluene (TNT)	
576-26-1 2,6-Dimethylphenol	298-00-0 Methyl Parathion
56–23–5 Carbon tetrachloride	143-50-0 Chlordecone
7790-98-9 Perchlorate and Perchlorate Salts	62-73-7 Dichlorvos
118-74-1 Hexachlorobenzene	12789-03-6 Chlordane (technical)
608-93-5 Pentachlorobenzene	7790-98-9 Ammonium Perchlorate
116-06-3 Aldicarb	470-90-6 Chlorfenvinphos
1646-88-4 Aldicarb sulfone	2385-85-5 Mirex
110-00-9 Furan	2921-88-2 Chlorpyrifos
67-72-1 Hexachloroethane	76-44-8; 1024-57-3 HEPTACHLOR / HEPTACHLOR EPOXIDE

また、食事中濃度が 50ppb 以上になる化合物については、毒性試験で求められた TDI (ADI) と暴露量との比較により、安全性を評価することになる。そこで、米国 FDA 公表されている CEDI/ADI データベースから、ポジティブリストの中で食事中濃度として 50ppb より高い名濃度が算定されている物質を抽出したところ(表 2-14)、一物質を除いたすべての物質について毒性試験の存在と ADI が設定されており、いずれもが推定暴露が ADI を下回っていることが検証されていた。

表 2-14 FDA の CEDI/ADI データベースで推定食事中濃度 50ppb 以上の物質リスト

MAINTEDM	CAS REG NO	OFDI (/l h/-/)	ADI	4 DC (b)	Tau Chudu Daka
MAINTERM 14 A DUTY/JENE OLYGOL		CEDI (mg/kg bw/d)		M DC (ppb)	Tox Study Date
1,4-BUTYLENE GLYCOL	000110634	0.0027	0.125	54	04/26/1974
1,4-CYCLOHEXANEDIMETHANOL	000105088	0.0027	0.2395	54	08/28/2000
2.4-DI-TERT-PENTYL-6-(1-(3,5-DI-TERT- PENTYL-2-HYDROXYPHENYL)ETHYL)PHENYL ACRYLATE	123968252	0.00275	0.6975	55	03/30/1990
DIMETHYLAMINE-EPICHLOROHYDRIN COPOLYMER	025988970	0.0028	1	56	10/01/1971
2-(2'-HYDROXY-5'- METHYLPHENYL)BENZOTRIAZOLE	002440224	0.0029	0.15	58	04/02/1975
1,3-PROPANEDIAMINE, N,N"-1,2-ETHANEDIYLBIS-, POLYMER WITH N-BUTYL-2,2,6,6-TETRAMETHYL-4- PIPERIDINAMINE AND 2,4,6-TRICHLORO-1,3,5-TRIAZINE	136504966	0.0045	0.0125	89.5	10/31/1997
ETHYLENE GLYCOL	000107211	0.00675	0.15	135	01/03/1995
5,7-BIS(1,1-DIMETHYLETHYL)-3-HYDROXY-2(3H)-BENZOFURANONE, REACTION PRODUCTS WITH O-XYLENE		0.0069	0.05	138	06/14/1995
DIETHYLENE GLYCOL	000111466	0.00715	0.1	143	01/01/1976
TRIMETHYLOLPROPANE	000077996	0.00714	0.05	144.8	11/01/1969
POLY(CYANURIC CHLORIDE-CO-TERT- OCTYLAMINE-CO-1,6-BIS(2,2,6,6- TETRAMETHYL-4-	000077330	0.00724	0.00	144.0	11/01/1303
PIPERIDYLAMINO)HEXANE)	070624189	0.0075	0.025	150	12/20/1991
2-METHYL-4,6- BIS((OCTYLTHIO)METHYL)PHENOL	110553270	0.01	0.01	200	01/22/1991
2,2'-METHYLENEBIS(4-METHYL-6-TERT- BUTYLPHENOL) MONOACRYLATE	061167586	0.01	0.75	209	12/06/1984
2.4.7.9-TETRAMETHYL-5-DECYNE-4.7-DIOL ETHYLENE OXIDE ADDUCT	009014851	0.0105	0.2	210	05/30/1979
PHOSPHOROUS ACID, CYCLIC NEOPENTANETETRAYL BIS(2,6-DI-TERT-BUTYL-4-METHYLPHENYL) ESTER	080693001	0.011	0.2	220	01/22/1997
7-OXA-3,20-DIAZADISPIRO-[5.1.11.2]-HENEICOSANE-21-ONE, 2,2,4,4-TETRAMETHYL-, HYDROCHLORIDE,					
REACTION PRODUCTS WITH EPICHLOROHYDRIN, HYDROLYZED, POLYMERIZED	202483554	0.0112	0.01635	224	10/08/1992
1,2-BIS(3,5-DI-TERT-BUTYL-4- HYDROXYHYDROCINNAMOYL)HYDRAZINE	032687788	0.01125	0.0125	225	01/20/1984
TRIMELLITIC ANHYDRIDE	000552307	0.013	0.75	260	06/20/1969
2,2'-METHYLENEBIS(4,6-DI-TERT- BUTYLPHENYL) 2-ETHYLHEXYL PHOSPHITE	126050542	0.01315	2.3	263	10/01/1989
N,N-BIS(2-HYDROXYETHYL)ALKYL(C13- C15)AMINE	070955145	0.014	0.015	280	05/06/1991
2,2'-ETHYLIDENEBIS(4,6-DI-TERT- BUTYLPHENOL)	035958306	0.016	0.019	320	09/24/1980
BUTYLPHENOL	000991844	0.0175	0.75	350	05/27/1974
BETA-3(OR 4)- BIS(OCTADECYLTHIO)CYCLOHEXYLETHANE	037625755	0.0185	1	370	11/28/1990
CALCIUM BIS(MONOETHYL(3,5-DI-TERT-BUTYL- 4-HYDROXYBENZYL)PHOSPHONATE)	065140912	0.022	0.25	430	04/04/1984
N,N'-HEXAMETHYLENEBIS(3,5-DI-TERT-BUTYL- 4-HYDROXYHYDROCINNAMAMIDE)	023128747	0.025	0.375	500	04/02/1982
ZEOLITE Na-A	068989220	0.028	0.2925	550	10/26/1982
PIPERIDYLAMINO)HEXANE)	082451487	0.028	0.035	550	08/31/1983
ALPHA-BUTYL-OMEGA- HYDROXYPOLY(OXYETHYLENE) POLY(OXYPROPYLENE)	009038953	0.0285	5	570	04/17/1964
BIS(2,4-DI-TERT-BUTYL-6-METHYL PHENYL) ETHYL PHOSPHITE	145650608	0.02945	0.05	589	09/13/1999
BIPHENYL-2,4-DI-TERT-BUTYL-5-METHYLPHENOL-PHOSPHORUS TRICHLORIDE REACTION PROCUCTS	178358582	0.036	0.1	720	07/01/1995
TRIISOPROPANOLAMINE	000122203	0.04375	0.075	875	11/25/1987
BUTYRIC ACID, 3,3-BIS(3-TERT-BUTYL-4- HYDROXYPHENYL)ETHYLENE ESTER	032509663	0.047	0.075	940	03/24/1980
3,5-DI-TERT-BUTYL-4-HYDROXYHYDROCINNAMIC ACID TRIESTER WITH 1,3,5-TRIS(2- HYDROXYETHYL)-S-					
TRIAZINE-2,4,6(1H,3H,5H)- TRIONE	034137092	0.048	0.25	960	02/20/1975
ALKYL (C10-C18) MONO- AND DISULFONIC ACIDS, SODIUM SALTS	977180907	0.0485	5	970	02/14/1978
DI-TERT-BUTYLPHENYL PHOSPHONITE CONDENSATION PRODUCT WITH BIPHENYL	119345016	0.0003	ND	1150	
2,2'-OXAMIDOBIS(ETHYL 3-(3,5-DI-TERT- BUTYL-4-HYDROXYPHENYL)PROPIONATE)	070331941	0.065	0.5	1300	03/13/1981
TRIS(2,4-DI-TERT-BUTYLPHENYL) PHOSPHITE	031570044	0.091	1	1820	10/21/1980
HEXADECYL 3,5-DI-TERT-BUTYL-4- HYDROXYBENZOATE	067845936	0.096	0.25	1910	07/14/1981
PENTAERYTHRITYL TETRAKIS(3,5-DI-TERT- BUTYL-4-HYDROXYHYDROCINNAMATE)	006683198	0.115	1.5	2300	12/11/1974
BUTYLATED, STYRENATED CRESOLS	977043198	0.35	0.5	7000	05/29/1964
CASTOR OIL, HYDROGENATED	008001783	0.72	1	14400	10/01/1968

本研究では、一部の化合物における EFSA と FDA 評価状況を基に検証を行い、概ね既存の評価を追随する結果が得られたと考えられる。しかし、今後我が国においても、ポジティブリスト化等、本格的な評価を行う際には、化合物の構造式情報も含めた FDA の CEDI/ADI データベースのようなデータベースが必要になると考えられる。本研究では、今後のこのような作業の補助となるよう、図 2-6 で作成したデータベースに EFSA での評価情報(表 2-15)や FDA のポジティブリストをくわえたデータベースの作成を行った。

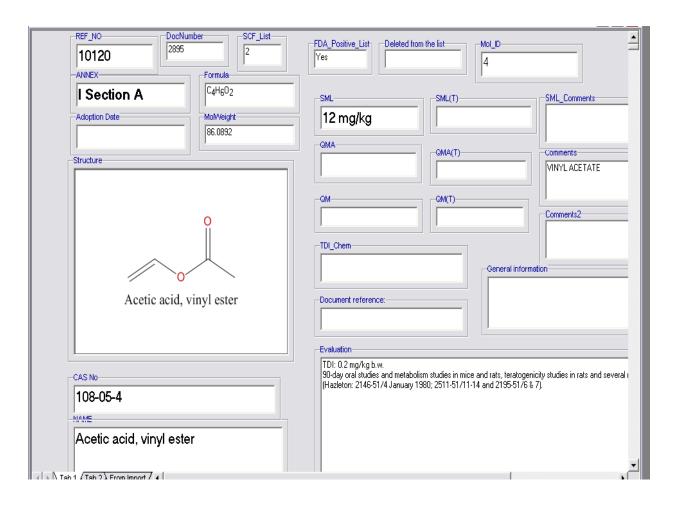


図 2-6 Chem Fider で作成した、ポジティブリスト候補データベース

表 2-1 5 2003 年以降 EFSA の AFC パネルで評価された物質リスト

	EFSA 評価リスト	Ref. No.	CAS number
1	Semicarbazide		
2	Semicarbazide		
3	Semicarbazide		
4	Phthalic acid, bis (alkoxyalkyl C3-C18) ester	74600	-
5	Phthalic acid, bis (2-methoxyethyl) ester	74720	00117-82-8
6	Phthalic acid, bis (methylcyclohexyl) ester	74760	27987-25-3
7	Phthalic acid, dialkyl (C7-C11) esters	74800	68515-42-4
8	Phthalic acid, Dicyclohexyl ester	74960	00084-61-7
9	Phthalic acid, diesters with hexadecanol and/or octadecanol	75040	-
10	Phthalic acid, diethyl ester	75120	00084-66-2
11	Phthalic acid, di-n-heptyl ester	75200	03648-21-3
12	Phthalic acid, diisobutyl ester	75280	00084-69-5
13	Phthalic acid, diisooctyl ester	75520	27554-26-3
14	Phthalic acid, dimethyl ester	75600	00131-11-3
15	Phthalic acid, di-n-decyl ester	75640	00084-77-5
16	Phthalic acid, di-n-nonyl ester	75680	00084-76-4
17	Phthalic acid, di-n-octadecyl ester	75760	14117-96-5
18	Phthalic acid, di-n-octyl ester	75840	00117-84-0
19	Phthalic acid di-n-octyl/n-decyl ester	75850	71662-46-9
20	Phthalic acid, di-n-tridecyl ester	75920	00119-06-2
21	Phthalic acid, mixed esters with butyl glycolate and alcohols, aliph.monoh. , (C1-C4)	76000	-
22	Phthalic acid, mixed esters with butyl glycolate and butanol	76005	00085-70-1
23	Phthalic acid, mixed esters with ethyl glycolate and alcohols, aliphatic,monohydroxylic, (C1-C4)	76080	-
24	Phthalic acid, mixed esters with ethyl glycolate and ethanol	76085	00084-72-0
25	Phthalic acid, n-hexadecyl n-octadecyl ester	76120	68442-70-6
26	o-phthalic acid, n-pentyl benzyl ester	76160	01240-18-2
27	Semicarbazide		
28	Di-n-octyltin bis(n-alkyl(C10-C16) mercaptoacetate)	50160	-
29	Di-n-octyltin bis(2-ethylhexyl maleate)	50240	010039-33-5
30	Di-n-octyltin bis(2-ethylhexyl mercaptoacetate)	50320	015571-58-1
31	Di-n-octyltin bis(ethyl maleate)	50360	-
32	Di-n-octyltin bis(isooctyl maleate)	50400	033568-99-9
33	Di-n-octyltin bis(isooctyl mercaptoacetate)	50480	026401-97-8
34	Di-n-octyltin 1,4-butanediol bis(mercaptoacetate)	50560	-
35	Di-n-octyltin dilaurate	50640	003648-18-8
36	Di-n-octyltin dimaleate	50720	015571-60-5
37	Di-n-octyltin dimaleate, esterified	50800	-
38	Di-n-octyltin dimaleate, polymers (n=2-4)	50880	-
39	Di-n-octyltin ethyleneglycol bis(mercaptoacetate)	50960	069226-44-4
40	Di-n-octyltin mercaptoacetate	51040	015535-79-2
41	Di-n-octyltin thiobenzoate 2-ethylhexyl mercaptoacetate	51120	-
42	Polyethylene wax	80000	9002-88-4

	EFSA 評価リスト	Ref. No.	CAS number
43	Polypropylene wax	81060	9003-07-0
44	2,4,4'-Trichloro-2'-hydroxydiphenyl ether (triclosan)	93930	3380-34-5
45	Ethylene carbonate	16955	96-49-1
46	Methacrylic acid, 2-sulphoethyl ester	21370	10595-80-9
47	Antimony trioxide	35760	001309-64-4
48	cis-endo-bicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylic acid, disodium salt	38505	351870-33-2
49	Pimelic acid, calcium salt	76415	19455-79-9
50	Acrylic acid, methyl ester, telomer with 1-dodecanethiol, C16-C18 alkyl esters;	31542	174254-23-0
51	Alcohols C12-C14 Secondary. beta(2-hydroxyethyoxy)-ethoxylated;	33105	146340-15-0
52	9,10-dihydroxy stearic acid CAS No 000120-87-6	48960	000120-87-6
53	Oleic acid, cobalt salt; CAS No 014666-94-5	69160	014666-94-5
54	Epoxidised soybean oil in food contact materials	88640	8013-07-8
55	N,N'-Bis[4-(ethoxycarbonyl)phenyl]-1,4,5,8-naphthalenetetracarboxydiimide	13317	132459-54-2
56	Trimellitic acid	25540	528-44-9
57	Trimellitic anhydride	25550	552-30-7
58	Methylsilsesquioxane	66930	68554-70-1
59	Silver-containing glass (Silver-magnesium-calcium-phosphate-borate)	86432	-
60	Silver sodium hydrogen zirconium phosphate	86434	-
61	Bisphenol A diglycidyl ether, BADGE	13510 and 39700	1675-5-43
62	Acrylic acid, 2-ethylhexyl ester	11500	000103-11-7
63	1,4-butanediol	13720	000110-63-4
64	Caprolactone	14260	000502-44-3
65	Alpha-methylstyrene	22210	000098-83-9
66	Perfluoromethyl perfluorovinyl ether	22932	1187-93-5
67	12-(Acetoxy)stearic acid, 2,3-bis(acetoxy)propyl ester	30340	330198-91-9
68	2-ethylhexyl acrylate-acrylic acid copolymer	31500	25134-51-4
69	Charcoal, activated	43480	64365-11-3
70	Silicic acid, magnesium-sodium-fluoride salt	85950	037296-97-2
71	1,3,5-Tris(4-benzoylphenyl) benzene	95265	227099-60-7
72	syrups, hydrolysed starch, hydrogenated	24903 (ex 92070)	68425-17-2
73	Polyethyleneglycol-30 dipolyhydroxystearate (PEG-30 dipolyhydroxystearate)	77370 (ex 77850)	70142-34-6
74	Fat (consumption) Reduction Factor for infants and children		
75	Acrylic acid, methyl ester, telomer with 1-dodecanethiol, C16-C18 alkyl esters	31542	174254-23-0
76	2,4-Bis(dodecylthiomethyl)-6-methylphenol	38940	110675-26-8
77	Iron Phosphide	62245	12751-22-3
78	Maleic anhydride-styrene, copolymer, sodium salt	64990	25736-61-2
79	Polyester of adipic acid with glycerol or pentaerythritol, esters with even numbered unbranched C12-C22 fatty acids	76815	-
80	Polyethyleneglycol tridecyl ether phosphate	79600	9046-01-9
81	Mineral oils in jute and sisal bags		
82	3-aminopropyltriethoxysilane	12786	000919-30-2
83	2,2'-Methylenebis(4,6-di-tert-butylphenyl) lithium phosphate	66350	85209-93-4
84	N-methyl-2-pyrrolidone	66905	872-50-4
85	Polyester of 1,4-butanediol with caprolactone	76845	31831-53-5

	EFSA 評価リスト	Ref. No.	CAS number
86	Silver Zeolite A (Silver zinc sodium ammonium alumino silicate), silver content $2-5\ \%$	86437	-
87	Silver-zinc- aluminium – boron – phosphate glass, mixed with 5-20% barium sulphate, silver content 0.35 – 0.6 %	86437/50	-
88	Silver zinc zeolite A (silver-zinc sodium alumino silicate calcium metaphosphate), silver content 1 -1.6 % and Silver zinc zeolite A (silver-zinc sodium magnesium alumino silicate calcium phosphate), silver content 0.34 - 0.54 %	86438 and 86438/50	-
89	Mono-n-dodecyltin tris(isooctyl mercaptoacetate) and Di-n- dodecyltin bis(isooctyl mercaptoacetate)	67360 and 47600	067649-65-4 and 084030-61-5
90	Di-n- dodecyltin bis(isooctyl mercaptoacetate)	47600	084030-61-5
91	4,4'-Diaminodiphenyl sulphone	15267	80-08-0
92	Perfluorooctanoic acid, ammonium salt	71960	3825-26-1
93	Carbon black	42080	1333-86-4
94	Petroleum hydrocarbon resins (hydrogenated)	72081/10	088526-47-0
95	Di-isononylphthalate	75100	68515-48-0 and 28553-12-0
96	Di-isodecylphthalate	75105	68515-49-1 and 26761-40-0
97	Di-(2-ethylhexyl) phthalate	74640	117-81-7
98	Di-butylphthalate	74880	84-74-2
99	Butylbenzylphthalate	74560	85-68-7
100	Total Reduction Factor of 5 for di(2-ethylhexyl)adipate used as plasticiser in flexible PVC food packaging films	31920	
101	3-Aminopropyltriethoxysilane	12786	000919-30-2
102	1,2-Bis(triethoxysilyl)ethane	13618	016068-37-4
103	1,3-Dioxolane	16450	00646-06-0
104	1-Isocyanato-3-isocyanatomethyl-3,5,5-trimethylcyclohexane homopolymer, methyl ethyl ketone oxime-blocked	19112	103170-26-9
105	5-Sulphoisophthalic acid, monolithium salt	24886	46728-75-0
106	1,3,5-Trioxane	25900	110-88-3
107	2,4-Bis(2,4-dimethylphenyl)-6-(2-hydroxy-4-n-octyloxyphenyl)-1,3,5-triazine	38885	002725-22-6
108	Poly(6-morpholino-1,3,5-triazine-2,4-diyl)-(2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidyl)imino)hexa-methylene-(2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidyl)imino)	80480	90751-07-8
109	Tri-n-butyl acetyl citrate	93760	000077-90-7
110	Tricyclodecane dimethanol-bis(hexahydrophthalate)	93970	none
111	Epoxy Phenolic Novolac Resins (NOGE)	22552	28064-14-4 and 9003-36-5
112	Isopropyl thioxanthone (ITX) and 2-ethylhexyl-4-dimethylaminobenzote (EHDAB)		5495-84-1 and 21245-02-3
113	12-hydroxystearic acid, lithium salt	62020	7620-77-1
114	N-Methylolmethacrylamide	21970	000923-02-4
115	Poly(ethylene propylene) glycol	79920	009003-11-6 and 106392-12-5
116	Epoxidised soybean oil in food contact materials - adults exposure	88640	8013-07-8
117	fluoride removal treatment of natural mineral waters		
118	Silver containing glass (silver-magnesium-aluminium-phosphate- silicate), silver content less than 2%	86432/20	659997-17-3
119	Silver containing glass (silver-magnesium-aluminium-sodium-phosphate-silicate-borate), silver content less than 0.5%	86432/40	659997-17-3
120	Silver containing glass (silver-magnesium-sodium-phosphate), silver content less than 3 $\%$	86432/60	659997-17-3
121	2,2,4-Trimethylpentanediol-1,3-diisobutyrate	95020	6846-50-0
122	Polyvinylpyrrolidone	81500	-
123	1,3,5-Tris(2,2-dimethylpropanamido)benzene	95420	745070-61-5

	EFSA 評価リスト	Ref. No.	CAS number
124	1,2-Cyclohexanedicaroboxylic acid, diisononyl ester (ex Hexahydrophthalic acid, diisononyl ester)	45705	166412-78-8
125	Isophthalic acid dichloride	19180	99-63-8
126	Vinyltriethoxysilane	26305	78-08-0
127	9,10-dihydroxy stearic acid and its oligomers	48960	-
128	Ethylene glycol bis[3,3-bis(3-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)butyrate]	53670	32509-66-33
129	Hydrogenated homopolymers and/or copolymers made of 1-decene and/or 1-dodecene and/or 1-octene	60025	-
130	Petroleum Hydrocarbon Resins (hydrogenated)	72081/10	-
131	Polyethylene glycol (EO=1-30, typically 5) ether of butyl 2-cyano 3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl) acrylate-	77732	
132	Polyethyleneglycol (EO=1-30, typically 5) ether of butyl-2-cyano-3-(4-hydroxyphenyl) acrylate	77733	-
133	Poly(ethylene propylene)glycol tridecyl ether	79985	61725-89-1 and 65150-81-4
134	Waxes, paraffinic, refined, derived from petroleum based or synthetic hydrocarbon feedstocks	95858	-
135	Silicon dioxide (SiOx) coating formed from the monomers hexamethyldisiloxane and hexamethyldisilazane	18455, 18457	7631-86-9
136	Bis(2,6-diisopropylphenyl)carbodiimide	38875	2162-74-5
137	Mixture of 40-60% stearic acid, butyl ester and 60-40% palmitic acid, butyl ester	89120 and 70480	123-95-5 and 111-06-8
138	2,2-BIS(4-HYDROXYPHENYL)PROPANE - (Bisphenol A)		00080-05-7
139	1,4:3,6-Dianhydrosorbitol (Isosorbide)	15404 (ex 46350)	652-67-5
140	isobutylene-butene copolymer	62280	9044-17-1
141	Polyethyleneglycol (n=1-50) monoalkylether (linear and branched, C8-C20) sulphate, sodium salt	77897	-
142	Alkyl, linear with even number of carbon atoms (C12-C20) dimethylamines	34130 (ex 34045)	67700-98-5 68390-97-6 70955-13-4 75444-69-8 68037-93-4 61788-93-0 68391-04-8 84649-84-3 112-18-5 61788-93-0
143	1,2-Benzisothiazolin-3-one	37520	002634-33-5
144	9,9-bis(methoxymethyl)fluorene	39815	182121-12-6
145	cis-1,2-Cyclohexanedicarboxylic acid, calcium salt	45703	491589-22-1
146	2-Methyl-4-isothiazolin-3-one	66755	2682-20-4
147	Polyacrylic acid, sodium salt	76463 (ex 76461)	09003-01-4
148	Polydimethylsiloxane, 3-aminopropyl terminated, polymer with dicyclohexylmethane- 4,4'-diisocyanate	76723 (ex 86365)	167883-16-1
149	Polydimethylsiloxane, 3-aminopropyl terminated, polymer with 1-isocyanato-3-isocyanatomethyl-3,5,5-trimethylcyclohexane	76725 (ex 86367)	661476-41-1
150	20%w/w silver chloride coated onto 80% (w/w) titanium dioxide	86430	-
151	3-chlorophthalic anhydride	14627	117-21-5
152	4-chlorophthalic anhydride	14628	118-45-6
153	3-Methacryloxypropyltrimethoxysilane (MEMO)	21498	2530-85-0
154	Hydrogenated homopolymers and/or copolymers made of 1-hexene and/or 1-octene and/or 1-decene and/or 1-decene and/or 1-tetradecene (MW: 440-12000)	60027	
155	Poly(6-morpholino-1,3,5-triazine-2,4-diyl)-(2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidyl)imi no) hexa-methylene-(2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidyl)imino)	80480	90751-07-8
156	Polyvinyl alcohol	81280	9002-89-5

	EFSA 評価リスト	Ref. No.	CAS number
157	N,N',N'',N''-tetrakis(4,6-bis(N-butyl-(N-methyl-2,2,6,6-tetramethylpiperidin-4-yl)amino)triazin-2-yl)-4,7-diazadecane-1,10-diamine	92470	106990-43-6
158	3,3',5,5'-tetrakis(tert-butyl)-2,2'-dihydroxybiphenyl, cyclic ester with [3-(3-tert-butyl-4-hydroxy-5-methylphenyl)propyl]oxyphosphonous acid	92475	203255-81-6
159	Triethanolamine	94000	102-71-6
160	Glycolic acid	18117	79-14-1
161	N,N'-Bis(2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidyl)-N,N'-diformylhexamethylenediamin e	40155	124172-53-8
162	Iron	62215	7439-89-6
163	2,2'-(1,4-Phenylene)bis(4H-3,1-benzoxazin-4-one)	72141	018600-59-4
164	Polyester of adipic acid with 1,3-butanediol, 1,2-propanediol and 2-ethyl-1-hexanol	76807	073018-26-5
165	Terephthalic acid, bis(2-ethylhexyl) ester	92200	006422-86-2

3. 暴露量推定法

合成樹脂中に残存する化学物質のリスク評価において、それらが食品に移行して摂取されることによる人の暴露量を推定することが重要となる。合成樹脂中の化学物質の暴露量推定法として、米国、欧州連合(EU)及び日本の業界団体では、前述のように溶出試験により得られた溶出量をもとに、それぞれの定める方式に従って算出している。しかし、溶出試験における食品擬似溶媒、試験温度、試験時間に差違があり、また推定暴露量の算出法も異なる。そこで、溶出試験法と推定暴露量の算出法について、我が国のリスク評価法として望ましいあり方を検討した。

3. 1 溶出試験法

1) 試験用試料

暴露量推定のためには、まず溶出試験を行い、溶出物の特定と溶出量を求める必要がある。溶出試験 に用いる試料は、予想される使用条件で最も高い溶出量となるように作成する必要がある。

①合成樹脂:使用する樹脂は、最も溶出量が高くなるように、平均分子量、結晶化度、架橋度等が最も低いものを用いる。可塑化されている樹脂においては、最も可塑化度の高いものとする。使用した合成樹脂の化学的組成、分子量範囲、密度、特性等を報告すること。

②添加剤:添加剤は予定している配合量のうち最大量を添加する。添加剤の申請の場合は、使用を予定する樹脂が数種ある場合には全ての樹脂または最も溶出量が高くなることが予想される樹脂を用いて試験を行う。添加剤すべての名称と配合量を報告する。

③試料の厚みと表面積:試験に用いた試料の厚み及び表面積を報告する。試料の厚みは使用を予定する最大のものを用いる。厚みが 0.05cm 以上あり、溶出試験による溶出量が残存量の 25%以下であるならば、両面が溶出において独立とみなすことができ、試料両面の表面積を溶出量の計算に用いることができる。これらが満たされない場合には片面として計算する。

2) 食品擬似溶媒

溶出試験は食品への移行量を推定するために行う。しかし、食品を用いるとその定量が極めて煩雑になるだけでなく、多数の食品に使用される場合には多数の食品を用いた試験を行わなくてはならない。そこで、食品を化学的な特性から分類を行い、それらの食品群毎に近似した溶出特性をもつ溶媒を食品擬似溶媒として指定し、それらを用いて試験を行う。

一般に食品は大きく4群に分類される。油脂及び脂肪性食品、酒類、それ以外で中性の食品及び酸性

の食品である。我が国でも合成樹脂の蒸発残留物試験は同様に食品を分類して、食品擬似溶媒を設定している。米国、欧州及び日本の業界団体、並びに食品衛生法の蒸発残留物試験における食品擬似溶媒を表 3-1 に示した。

表3-1 食品擬似溶媒の比較

会 日八粨			食品擬似	以溶媒		
食品分類	米国	EU	ポリ衛協	塩食協	ビニリデン協	蒸発残留物
油脂及び	95(50)%エタノ	オリーブ油、95%	食用油 又は	食用油、95%工	オリーブ油 又	ヘプタン
脂肪性	ール、食用油など	エタノール、イソ	ヘプタン	タノール又は	は 95%エタノ	
		オクタンなど		ヘプタン	ール	
酒 類	10%エタノール	10%エタノール	20%エタノー	20%エタノー	10%エタノール	20%エタノー
			ル	ル		ル
	50%エタノール	実濃度エタノー			 実濃度エタノー	
	または実濃度エ	ル			ル	
	タノール					
中性	10%エタノール	蒸留水	蒸留水	蒸留水	蒸留水	蒸留水
	(水)					
酸性	10%エタノール	3%酢酸	4%酢酸	4%酢酸	3%酢酸	4%酢酸
	(4%酢酸)					

① 中性食品及び酸性食品

油性やアルコール性ではない食品であり、大部分の食品が含まれる。これらの食品は、酸性である酸性食品と酸性ではない中性食品に分類される。酸性食品と中性食品は食品の液性で区分される。米国では pH 5、EU では pH 4.5 を境とし、それ以下のものを酸性食品、それを超えるものを中性食品としている。我が国の業界団体の溶出試験や食品衛生法の蒸発残留物試験では、米国と同様に pH 5 としている。しかし、食品衛生法の食品、添加物等の規格基準 第1 食品 D 各条の清涼飲料水や容器包装詰加圧加熱殺菌食品では殺菌条件の区分は pH 4.6 となっている。酸性食品では細菌が増殖しにくいことから殺菌条件が緩和され、中性食品の方が高い温度で殺菌することと定められている。食品を充填した容器包装も同時に殺菌されることになるが、この殺菌温度が容器包装の最高使用温度となる場合が多い。そのため、食品としての分類と器具・容器包装における分類が一致することが望ましい。そこで、食品衛生法の食品分類と一致させて pH 4.6 で区分し、液性が pH 4.6 以下の食品を酸性食品、pH 4.6 を超える食品を中性食品とする。

中性食品の擬似溶媒として、EU や我が国では蒸留水、米国では 10%エタノールが使用されている。 一方、酸性食品の擬似溶媒として、EU では 3%酢酸、我が国では 4%酢酸、米国では 10%エタノール が使用されている。

蒸留水や4%酢酸は入手も容易で測定しやすい溶媒であるが、たとえ中性食品であっても、実際の食品は水だけでなく多くの成分を含んでおり、少量の油脂を含む場合が多く、それらの成分によって合成樹脂中の化学物質の溶出が促進される場合も多い。たとえば、アジピン酸ジイソノニル(DINA)、アジピン酸ジ-n-アルキル(DAA)及びノニルフェノール(NP)のポリ塩化ビニル製ラップフィルムからの溶出において、冷蔵保存を想定した 4 $\mathbb{C}24$ 時間における大根、かぼちゃ、パイナップル、メロンへの移

行量は水、4%酢酸だけでなく、20%エタノールよりも高い(表 3-2)。また、スチレントリマーのポリスチレン製カップからの溶出も水では検出されずラーメンでは50%エタノールよりも高い(表 3-3)。

このように中性または酸性食品であっても、水や 4%酢酸よりもはるかに溶出量が高くなることはまれではない。合成樹脂中の残存物質の多くが脂溶性化学物質であることを考えると、米国の 10%エタノールは水や 4%酢酸よりも厳しい溶媒であり望ましい。ただし、酸性下で合成樹脂の溶出量が高くなると予想される場合には 4%酢酸を用い、エタノール溶液中で溶出物がエステル交換することが予想される場合には水及び 4%酢酸を用いる。

表 3-2 ポリ塩化ビニル製ラップフィルムからの DINA, DAA 及び NP の溶出

食品または	脂肪含	試験温度	試験時間	溶	出量 (μ g/cm²)	
擬似溶媒	量(%)	(℃)	(時間)	DINA	DAA	NP
水	_	60	0.5	0.011	0.005	0.021
4%酢酸	_	60	0.5	0.043	0.005	0.053
20%エタノール	_	60	0.5	0.059	0.006	0.080
50%エタノール	_	60	0.5	21.6	4.50	2.37
大根	_	4	24	0.13	0.01	0.08
かぼちゃ	_	4	24	0.14	0.02	0.18
パイナップル	_	4	24	0.12	0.02	0.10
メロン	_	4	24	0.15	0.02	0.17
切り干し大根	0.5	4	24	1.43	0.18	0.16
ミートソース	3.8	4	24	3.27	0.51	0.24
ポテトサラダ	13.7	4	24	4.78	0.92	0.43
鶏ささみミンチ	1.3	4	24	0.93	0.27	0.34
ねぎとろ	7.6	4	24	25.3	3.93	0.93
豚ミンチ	12.5	4	24	15.7	2.34	0.60

表3-3 ポリスチレン容器から即席麺または食品擬似溶媒へのスチレンオリゴマーの溶出

		試験温度	試験時間	溶出量(ng/mL)
試 料	溶出溶媒	(C)	(時間)	ダイマー	トリマー
容器 1	ラーメン	熱湯*	30	nd	25.0
	水	60	30	nd	nd
	20%エタノール	60	30	nd	nd
	50%エタノール	60	30	nd	5.3
	ヘプタン	25	60	8.4	358.7
容器 2	ラーメン	熱湯*	30	nd	32.3
	水	60	30	nd	nd
	20%エタノール	60	30	nd	nd
	50%エタノール	60	30	nd	1.3
	ヘプタン	25	60	8.7	194.6

^{*:} 熱湯を注いで室温で放置

② 酒類

酒類の食品擬似溶媒として、米国、EU及びビニリデン協では10%エタノールを用い、エタノール濃度が高い酒類に使用する場合には実濃度のエタノールまたは50%エタノールが使用される。一方、我が国のポリ衛協、塩食協及び食品衛生法の蒸発残留物試験では20%エタノールが使用されている。

酒類で合成樹脂製容器を使用するものは、以前はほとんどアルコール度 20 以下であったが、最近では焼酎やウィスキーなどアルコール度が $30\sim50$ 近いものもある。アルコールが 20%を超えると脂溶性が高くなり、表 6-2 や 6-3 でも示されるように 50%エタノールでは化学物質の溶出量はかなり異なる。また、低アルコール用として 10%エタノールを採用すると、中性食品や酸性食品と同じ溶媒となり、試験は簡略化できる。

以上のことから、酒類の擬似溶媒としては 10%エタノールを採用し、それを超えるアルコール度で使用する場合には実濃度または 50%エタノールを溶媒として溶出試験を行うこととする。

③ 油脂及び脂肪性食品

油脂及び脂肪性食品の擬似溶媒としては、油脂である食用油またはオリーブ油と、有機溶媒である95または50%エタノール、ヘプタン、イソオクタンなどが使用されている。

食用油やオリーブ油は油脂性食品の一つであり、しかもその中で最も高い溶出力を持つことから、油性食品の擬似溶媒としてふさわしいといえる。そのため、5機関とも食用油またはオリーブ油を擬似溶媒の一つとしている。ただし、実際の溶出試験においては、食用油やオリーブ油中に溶出した各化学物質の溶出量を測定するためには、極めて煩雑な操作が必要であり、しかも定量限界を低くすることが困難であり、分析精度もよくない場合が多い。

そのため、いずれの機関も食用油やオリーブ油の代替溶媒として 95 または 50%エタノール、ヘプタン、イソオクタンなどの有機溶媒を代替溶媒としている。有機溶媒は溶出液をそのまままたは濃縮するだけで測定が可能であり、しかも濃縮が容易であることから定量限界も下げやすいことから、代替溶媒の使用が望まれる。しかし、合成樹脂によっては有機溶媒により樹脂自体が溶解したり、エタノール系溶媒ではエステル系樹脂がエステル交換をおこすなどにより、食用油やオリーブ油に比較して極めて高い溶出量を示すことも少なくない。

米国では食用油の代替溶媒として当初へプタン(ファクター5)を採用していたが、1995 年からガラス転移点以上の温度で使用される合成樹脂は95%エタノール、ガラス転移点以下で使用する合成樹脂は50%エタノールを使用できるようにした。また EU もオリーブ油のみを擬似溶媒としていたが、95%エタノールやイソオクタンなどが追加された。我が国では蒸発残留物試験においてヘプタンが使用されているが、オリーブ油等に比して溶出力が強すぎるとして、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリスチレン、ポリ塩化ビニル、ポリメチルペンテンについては、規格値を数倍緩和する措置をとっている。

油脂及び脂肪性食品の食品擬似溶媒として食用油やオリーブ油を使用することについては全く問題はない。また、代替溶媒としてヘプタン、95%エタノール、イソオクタンなどが使用可能と考えられるが、これらについては試験温度や時間も含めて検討する必要があることから、試験温度や時間のあとで改めて取り上げる。

④ 食品擬似溶媒のまとめ

以上のことから、暴露量推定のための溶出試験の食品擬似溶媒としては以下のものが適当である。

酸性・中性食品:10%エタノール。ただし、酸性下で合成樹脂の溶出量が高くなると予想される場合には4%酢酸を用い、エタノール溶液中で溶出物がエステル交換することが予想される場合には水及び4%酢酸を用いる。

酒類: 10%エタノール、アルコール度が 10 を超える場合には実濃度またはそれ以上の濃度のエタノール

油脂及び脂肪性食品:食用油、オリーブ油、ヘプタン、95%エタノール、イソオクタン。ただし、 代替溶媒の試験条件については 1.4 を参照

3) 試験温度及び試験時間

米国、欧州及び日本の業界団体における溶出試験の試験温度と試験時間の比較を表 3-4 に示した。

使用条件	米国	EU	ポリ衛協	塩食協	ビニリデン協
150℃~	121°C2hr	175°C**	110℃10分	110℃10分	121°C1hr
130∼150℃	+40°C10(30) ∃	150°C**	または	+40℃10 目	
121∼130°C		130°C**	沸点 90 分		
100∼121°C		121°C**	+40℃10 目		
100℃	100°C2hr	100℃または	90℃30分	100℃30分	100°C1hr
	+40°C10(30) ∃	還流温度**	+40℃10 目	+40°C10 ∃	
70*∼100°C	100℃30 分(66℃2hr)				
	+40°C10(30) ∃				
40∼70 * ℃	66℃30分	70°C**	60°C1hr	70℃2hr	70℃2hr
	+40°C10(30) ∃		+40℃10 目	+40°C10 ∃	
20∼40°C	40°C1~10(30) ∃	40°C**	40℃10 目	40℃10 目	40℃10 目
5~20℃	20°C1~10(30) ∃	20°C**			
~5°C	20°C1~5 ∃	5°C**			

表3-4 溶出試験温度及び試験時間の比較

米国では食品を充填後に高温で殺菌してから室温で長期間保存するという容器包装の使用条件に対応した試験条件が規定されている。これは米国 FDA が規制対象としているのが主に容器包装であり、器具類は主に家庭用品法により規制されているためである。しかし、我が国では器具類も対象であり、長期保存をしない器具類には適当な試験条件とは言えない。

一方、EUではリスク評価のための溶出試験条件はEUの規格試験と全く同じ条件であり、試験温度は9段階、試験時間は6段階に細分化されている。これらの中から実際の使用条件に対応したものを選択するか、または実際の使用条件で行う。ただし、高温で殺菌して長期間保存するという容器包装でしばしば行われる使用条件に対しては特に規定されていない。

我が国の三団体では温度条件を 40° C以下、 40° 70°C、 70° 100°C、 100° 2起の 4 段階に分類しており、 それぞれ異なる試験温度や試験時間が設定されている。また、ポリ衛協や塩食協では、長期保存の製品 には 40° 10日の試験を付加しており、高温で処理したあと長期間保存する使用条件に対応している。

食品衛生法の規格基準で定める試験の場合、蒸発残留物試験では温度区分は 100℃以下と 100℃超えの 2 段階のみで、試験時間も水系の食品擬似溶媒では 30 分間の 1 段階に過ぎない。これらの試験は製品毎に実施されることから、試験の簡便性も重要である。しかし、リスク評価における溶出試験は、その安全性を評価するためのものであり、実際の使用条件にできるだけ近い条件で試験をすることが望まれる。

以上のことから、試験温度及び試験時間は基本的には EU と同様とし、温度は 9 段階(5, 20, 40, 70, 100, 121, 130, 150, 175°C)、時間は 5 段階(0.5, 1, 2, 4, 24 時間, 10 日間)の中から使用条件に対応するものを組み合わせることとする。ただし、室温で 10 日以上保存するものは 40°C 10 日間の試験を組み

^{*}米国では66℃、**0.5, 1, 2, 4, 24 時間及び10日のうち使用時間に対応した時間

合わせる。また、130℃以上の溶出試験は試験室で精度よく行うことは困難なので実際の使用条件で試験を行うのがよい。そのほかに、実際の使用条件と同じかまたは過酷であるならば、米国の試験条件や上記以外の試験条件で試験を行ってもよい。

4)油脂及び脂肪性食品の代替溶媒を用いた場合の試験条件

油脂及び脂肪性食品の食品擬似溶媒として、オリーブ油やその他の食用油を使用する場合には、試験条件は 1.3 に示す通りである。しかし、代替溶媒であるヘプタン、95%エタノール、イソオクタンを選択した場合には、これらが揮発性溶媒であり高温での取扱いが困難であること、合成樹脂の種類によってはオリーブ油や食用油との溶出力の差が極めて大きい場合があることなどから、1.3 の試験条件をそのまま適用するのが困難な場合が多い。

米国では代替溶媒として 95%エタノールと 50%エタノールを採用しているが、これらについても食用油と同じ試験温度及び試験時間を要求している。95%エタノールや 50%エタノールは揮発性がそれほど高くない溶媒であることから、同じ試験温度で試験を行うことが不可能ではないが、試験時は危険性を伴う。付属書II. 溶出試験プロトコール集には、これらの溶媒を用いて高温で試験を行う場合には、圧力セルまたはオートクレーブが必要であるという記載と共に、突沸等を想定して「圧力を生じる器具を使用する場合には適切な安全のための予防策を練習しておくべきである」と記載している(別冊 p.35)。一方、EU では代替溶媒として 95%エタノールとイソオクタンを採用しているが、それらは 60%以上では試験ができないとして最高試験温度を 60%とし、オリーブ油の試験温度や試験時間に対応する試験温度及び試験時間を表 3.5 のように示している。

	<u> </u>		
食用油	イソオクタン	95%エタノール	MPPO ^{注1)}
5℃、10 目	5℃、0.5 目	5℃、10 目	
20℃、10 目	20°C、1 日	20°C、10 ∃	
40℃、10 目	20°C、2∃	40°C、10 ∃	
70℃、2時間	40℃、0.5 時間	60℃、2時間	_
100℃、0.5 時間	60℃、0.5 時間 注2)	60℃、2.5 時間	100℃、0.5 時間
100℃、1時間	60℃、1時間 注2)	60℃、3時間 注2)	100℃、1時間
100℃、2時間	60℃、1.5 時間 注2)	60℃、3.5 時間 注2)	100℃、2時間
121℃、0.5 時間	60℃、1.5 時間 注2)	60℃、3.5 時間 注2)	121℃、0.5 時間
121℃、1時間	60℃、2時間 注2)	60℃、4時間 注2)	121℃、1時間
121℃、2時間	60℃、2.5 時間 注2)	60℃、4.5 時間 注2)	121℃、2時間
130℃、0.5 時間	60℃、2時間 注2)	60℃、4時間 注2)	130℃、0.5 時間
130℃、1時間	60℃、2.5 時間 注2)	60℃、4.5 時間 注2)	130℃、1時間
150℃、2時間	60℃、3時間 注2)	60℃、5時間 注2)	150℃、2時間
175℃、2時間	60℃、4時間 注2)	60℃、6時間 注2)	175℃、2時間

表3-5 EUにおける代替溶媒の一般的な試験条件

^{注1)}変性ポリフェニレンオキサイド

^{注2)} イソオクタン及び 95%エタノールは揮発性があるため、最高温度は 60℃で試験する。代替試験を行なう前提条件は製品がその試験条件に耐えうることである。すなわち物理的特性の変化のないこと (例えば溶融、変形) が条件である。物理的特性がなんら変化しないならば代替試験を行なってよい。

そこで、米国と EU のいずれの方法が妥当であるのか、またよりよい選択があり得るのか実証するために、7種類の汎用合成樹脂を用い、それらに残存する化合物を指標として、オリーブ油とヘプタン、95%エタノール、イソクタンの各種条件における溶出量の比較を行った(表 3-6)。なお、95%エタノールは米国及び EU,イソオクタンは EU で代替溶媒として採用しており、ヘプタンは我が国の食品衛生法で代替溶媒としているものである。

その結果、オリーブ油 60°C30 分については、ヘプタン 25°C30 分、95%エタノール、60°C30 分、イソオクタン 25°C30 分でほぼ同等またはやや高めの溶出量となり対応可能であった。しかし、耐衝撃性ポリスチレン(HIPS)はいずれの溶媒でも高く、特にヘプタンでは顕著であった。またエチレン/酢酸ビニル共重合体(EVA)やポリプロピレン(PP)でもヘプタンではやや高めの溶出結果が得られた。

表3-6 オリーブ油とヘプタン、95%エタノール、イソオクタンの各種試験条件における溶出量の比較

樹脂	化合物	7	ーリーブ	油			ヘプタン	,				95%エク	ノール				1	ソオクタ	ン	
「可の日		121·30	95.30	60.30	60.60	60.30	40.30	25.60	25.30	121 · 30	95.30	60-210	60 · 150	60.60	60.30	80.30	60.90	60 · 30	40-30	25·30
LDPE	DBS	1	0.52	0.20	1.06	0.94	0.16	0.11	0.09	1	0.77	-	0.47	0.31	0.20	1	-	0.92	0.80	0.27
	Oleamide	_	0.14	< 0.10	0.18	0.15	0.07	0.05	0.03	-	0.18	-	0.09	0.03	0.02	-	-	0.07	0.06	0.03
LLDPE	Irg 168	1	0.28	< 0.10	0.90	0.98	0.29	0.27	0.17	1	0.50	-	0.12	0.10	0.06	1	-	0.53	< 0.05	< 0.05
	Irg 1076	_	3.96	2.48	6.08	7.25	2.86	1.79	1.02	-	2.58	-	1.77	1.17	0.85	-	-	3.67	1.42	0.32
EVA	ВНТ	-	3.7	2.5	Ī	Ī	6.93	5.90	4.65	Ī	5.15	-	6.65	5.1	3.78	ı	-	ı	3.56	2.08
PP	Irg 168	8.30	1.43	0.12	13.6	5.9	1.56	1.63	0.93	7.33	1.72	0.52	0.42	0.32	0.26	6.47	5.25	2.94	0.77	0.26
GPPS	внт	-	0.35	< 0.10	0.92	0.72	0.55	0.24	0.03	-	0.14	0.01	0.01	< 0.05	< 0.05	-	-	0.81	0.03	0.01
	トリマー	-	11.8	< 1.25	25.2	19.9	15.2	5.07	0.68	-	3.92	0.38	0.36	0.17	0.13	-	-	22.5	1.08	0.21
	Irg 1076	-	< 1.25	< 1.25	1.28	1.04	1.24	0.46	0.01	-	0.32	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	-	-	0.79	0.08	< 0.05
HIPS	トリマー	-	2.42	< 1.25	57.9	25.7	20.2	21.3	11.5	-	3.70	2.47	2.38	1.72	1.37	-	-	9.02	7.97	3.91
	Irg 1076	-	< 1.25	< 1.25	14.4	6.5	5.60	6.5	2.05	-	1.59	0.87	0.76	0.57	0.42	_	-	3.73	3.90	1.96
	DINA	-	38.1	36.7	37.5		38.4	31.3	26.8	-	38.7	-	37.3	36.2	38.3	-	-	36.7	38.3	36.9

注1 121·30、95·30等は試験温度(℃)・試験時間(分)を表す

オリーブ油 95°C30 分については、ヘプタン 50°C30 分、95%エタノール 95°C30 分、イソオクタン 60°C30 分でほぼ同等またはやや高めの溶出量で対応可能であった。しかし、耐衝撃性ポリスチレン (HIPS) はいずれの溶媒でも高く、特にヘプタンでは極めて高くオーバーエスティメートとなる。一方、EU のこの条件に対応する 95%エタノールは 60°C150 分(表 3-5)であるが、この条件では多くの樹脂で低い溶出量となり、暴露量評価には不適切であった。

オリーブ油 121 $\mathbb{C}30$ 分で溶融せずに試験ができたのはポリプロピレンのみであったが、ヘプタン 60 \mathbb{C} 30 または 60 分、95 %エタノール 121 $\mathbb{C}30$ 分、イソオクタン 80 $\mathbb{C}30$ 分または 60 $\mathbb{C}90$ 分でほぼ対応可能であった。

これらの試験結果は別途実施した総移行量試験の結果ともほぼ一致していた。そこで、以上の結果をもとにオリーブ油 $60^\circ C30$ 分、 $95^\circ C30$ 分及び $121^\circ C30$ 分に対応する代替溶媒の試験条件を表 3-7 にまとめた。

注2 LDPE:低密度ポリエチレン、LLDPE:直鎖状低密度ポリエチレン、EVA:エチレン/酢酸ビニル共重合体、PP:ポリプロピレン、GPPS:一般用ポリスチレン、HIPS:耐衝撃性ポリスチレン、PVC:ポリ塩化ビニル

注3 DBS: セバシン酸ジブチル、Oleamide:オレアミド、Irg 168: Tris(2,4-di-*tert*-butylphenyl)phosphate、Irg 1076: Octadecyl-3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyhydrocinnamate、BHT: Butyl hydroxy toluene、トリマー: Styrene trimers、DINA: アジピン酸ジイソノニル

オリーブ油 ヘプタン 95%エタノール イソオクタン 60℃ 30 分間 25℃ 30 分間 60℃ 30 分間 25℃ 30 分間 95℃ 30 分間 50℃ 30 分間 95℃ 30 分間 60℃ 30 分間 121℃ 30 分間 60℃ 60 分間 121℃ 30 分間 80℃ 30 分間

表3-7 オリーブ油と代替溶媒の試験条件の対比

この表を参考にして、必要な溶出試験の試験条件に対応する代替溶媒の試験条件を選択することが可能である。溶出量がやや高めになる条件に設定することが望まれる。ただし、合成樹脂によっては溶媒に対する溶出挙動が大きく変わる可能性がある。特にエステル結合を持つ合成樹脂ではエタノールに対して極めて高い溶出量を示すことがある。そこで、当該樹脂における食用油と使用する代替溶媒の溶出量の対比が不明な樹脂については、それを示すデータを用意するか、明らかに高めの溶出量となる試験条件で試験を行う必要がある。

合成樹脂に含有される化学物質の多くが脂溶性であることから、油脂及び脂肪性食品の擬似溶媒に対する溶出量は、それ以外の食品擬似溶媒に対する溶出量よりも格段に高い場合が多い。そのため、暴露量推定において、油脂及び脂肪性食品の擬似溶媒による試験結果は重要な意味を持つことになる。

以上のことを考えると、暴露量推定のための溶出試験では、油脂及び脂肪性食品の擬似溶媒としてオリーブ油や食用油を用いることが最も望ましい。代替の有機溶媒を使用する場合には、オリーブ油や食用油と同等か高めの溶出量を示す試験条件を設定するべきであり、そのため過大な溶出量となり過大な暴露量が推定される可能性があることを認識しておく必要がある。

3. 2 暴露量推定

1) 暴露量算出法

溶出試験によって求められた各食品群に対応する溶出量をもとに、食事中濃度(EUでは最大溶出量)が計算され必要な毒性試験が決められる。さらに、推定暴露量が求められ、毒性試験から決められた一日許容摂取量(ADI)または一日耐容摂取量(TDI)との比較により、使用してもよいか、また使用制限が必要か判断される。

米国では、食品群に対応する各溶媒の溶出量をもとに、合成樹脂毎に定められた消費係数と分配係数を用い、一日の食事量を 3kg として、次式により食事中濃度と推定摂取量(推定暴露量)が計算される。消費係数とは当該樹脂が市場の合成樹脂製容器包装に占める割合であり、分配係数とは当該樹脂製容器包装の対象食品における食品群毎の割合である。また、食事中濃度は1日の食事(3kg)あたりの推定平均濃度である。

食事中濃度(mg/kg)=(Σ各溶媒の溶出量×分配係数)×消費係数

推定摂取量(mg/人/日)=食事中濃度×3

EU では各食品擬似溶媒または食品への溶出量のうち最大のものを溶出量とし、これをもとに必要な毒性試験を決める。また、合成樹脂に接する食事量を1日1kgとして、すべての食品が最大溶出量を含有するというワーストケースを想定して、次式により推定暴露量を求める。

溶出量(mg/kg)=各溶媒の溶出量のうち最大の溶出量

推定暴露量(mg/人/日)=溶出量×1

この方式では、脂溶性が高い物質は油脂への溶出量が高くなるため、最大溶出量、推定暴露量ともに極めて高くなり、オーバーエスティメートとなることが指摘されていた。そのため、いろいろな緩和策

が講じられてきたが、2007 年からは油脂低減係数(Fat Reduction Factor) 5 が導入された。合成樹脂に接する1 日の食事量 1kg のうち、脂肪分は多く見積もっても 200g、すなわち 1/5 であることから係数 5 が算出された。この係数は最終製品の規格試験に対する導入が公表(Commission Regulation (EC) No 372/2007)されているが、リスク評価においてどのように使用するかは公表されていない。しかし、 EU 委員会や EFSA 等の関係者の話しから、脂溶性が高い物質で油脂及び脂肪性食品のみに溶出する場合にはその溶出量を5 で除した数値を溶出量としていると推定される。

我が国の業界団体では、EU と同様に各種溶出試験条件のうち最大のものを溶出量としている。この溶出量は単位表面積あたりで表記される。これをもとに要求する毒性試験が決定される。また、ポリ衛協と塩食協では、推定摂取量は次式により求める。

推定摂取量(mg/kg/日)=最大溶出量 $(mg/dm^2) \times S$

ここで、S: 成人 1 人が 1 日当たり摂取する食品のうち包装された食品 1kg と接触する包装材の面積 (6 dm 2 /日)

ビニリデン協は、上記で求められた値に FDA が採用している消費係数 0.05 を掛けて推定摂取量としている。

EU やポリ衛協、塩食協のように最大溶出量に基づいて毒性試験の要求レベルを決定すると、たとえ使用量が少ない合成樹脂であっても、油脂及び脂肪性食品への使用量が少ない樹脂であっても、油性食品の擬似溶媒に溶出しやすい化合物であれば、厳しい毒性試験が課されることになる。もちろんそれらの化合物を含有する樹脂のシェアが飛躍的に増大する場合もないとはいえず、より厳しく要求することは安全性の上からはもちろん間違ってはいない。しかし、要求する毒性試験のレベルが厳しくなり慢性毒性試験などすべての試験が要求されるとその費用は莫大となり、少量しか使用される可能性がない物質については事実上使用できなくなる。

一方、米国の方式では、生じうるリスクの可能性を考慮して、市場におけるシェアや対象食品の割合を加味して算出された食事中濃度をもとに、毒性試験の要求レベルを決定している。また、これをもとに推定暴露量が計算されているが、実際により近い暴露量が算出されると考えられる。EU では、リスク評価のためのこれらの計算法が厳しすぎるため、欧州の企業から強い反発がある。そこで、様々な緩和策をとっており今回油脂低減係数を導入したものの、まだ厳しすぎることが指摘されている。

以上を考慮すると、米国のような合成樹脂の市場占有率や対象食品の割合を加味した算出法がより現実的であり、リスク評価にふさわしいと判断された。そこで、これらの計算に用いる様々な数値や係数について以下で検討を行った。

2) 食品摂取量

米国では食品摂取量を 3kg としている。一方、EU では一日に摂取する食品のうち合成樹脂に接触した物の割合を 1kg としている。いずれも全国民を対象とした摂取量調査によるのではなく、推定をした値を計算がしやすいようにまるめて設定された値である。

我が国の食品摂取量については、昭和 20 年に国民栄養調査(現在は国民健康・栄養調査)が開始され、その後 60 年以上調査が継続されている。最も新しい平成 15 年度国民健康・栄養調査報告の食品群別摂取量(表 3-8)によれば 我が国の食品摂取量の総量は全体平均で 2070.6±742.5 g、20 歳以上の平均は 2163.4±734.2 g であった。年齢別で最も摂取量が多いのは $60\sim69$ 歳の 2343.9 ± 714.6 g、次に $50\sim59$ 歳の 2307.9 ± 735.1 g であるが、摂取量として多いのは主に嗜好飲料で、日本茶の摂取が多いことに起因すると思われた。そこで、我が国の食品摂取量は全体の平均摂取量 2070 g から 2 kg とした。

表3-8 国民健康栄養調査報告における食品群別摂取量(全国年齢階級別)

් න			_																									
7 ()	上(再掲)	標準偏差	790	702.5	165.4	651. 1	181.0	172.2	96. 2	75.2	9. 7	71.4	6.8	178.9	94. 7	129. 1	145.1	28.9	25.5	76.5	49.3	30.8	127.8	7.8	39.8	451.0	88. 1	38.3
日当た	75歳以」	平均値	1, (1, 967. 7	262.3	1, 705.3	427.4	349.5	67.4	62.3	8.6	65.2	2.1	290. 7	106.0	157.8	140.1	15.4	14.5	91.6	42. 2	31.0	97.0	6.5	21.7	551.4	87.5	12. 4
$1 \wedge 1$	~74歳(再掲)	標準偏差	570	706.2	168.4	658.6	184. 7	192. 2	102.3	82.9	10.3	83.5	10.1	184.0	104.4	128.2	152.2	30.5	32. 2	83.3	54.5	33. 2	136.0	8.2	40.3	454.8	94.8	72.3
	65~74歳	平均値	1, 5	2, 249. 3	302. 7	1, 946. 6	480.8	385.9	83.8	70.6	∞ ∞	77. 4	2.7	331.3	119.9	179.6	161.5	17.9	16.1	105.5	51.8	32. 6	112.2	7.6	21.4	633.9	99. 2	18.0
	以上	標準偏差	800	703.4	165.2	653.3	181.0	179.1	98.3	76.5	10.0	77.0	7.2	178.3	95.8	126.1	149.3	27.1	25.8	78.2	51.5	32.0	128.3	7.8	39. 4	444. 7	89. 1	49.0
	70歳以上	平均値	1, 80	2, 052.6	276.0	1, 776. 5	444.9	362.0	72.2	64. 1	8.5	69.6	2.3	302.3	109.2	163. 1	151.5	15.3	14.3	96. 5	45.0	32. 1	101.9	6.8	21.2	572.6	90. 1	13.9
	~69歳	標準偏差	372	725.3	165.5	676.3	184.5	189.2	105.3	79. 1	10.3	82.5	10.6	180.9	96. 6	126.2	148.0	31.7	33.4	88.0	6.9	33.9	128.3	9. 2	44.2	506.4	100.5	56.6
	50~e	平均値	3, 3,	2, 325. 4	310.6	2, 014.8	481.9	374.6	93.9	64. 7	8.5	73.1	2.8	325. 1	112.8	182.5	140.6	18.4	16.6	108.1	67.1	34. 1	100.3	9.6	22. 7	730.3	107.5	13.9
- I)歳	標準偏差	4	716.0	166.4	667.2	191.4	196.0	119.5	64.5	7.8	64.9	8.	162.9	77.2	119.6	111.3	25.3	23.6	79.5	76.0	39. 1	127.1	10.1	48.6	519.0	98. 2	42.3
	30~49歳	平均値	2, 724	2, 130.0	304.2	, 825.8	487.3	368.6	109.8	52. 1	6.3	50.1	1.9	265.6	87.1	159.2	75.3	15.0	12.1	83.0	91.1	40.0	88. 7	12.0	24.2	712.5	102.5	10.2
	9歳	標準偏差	6	758.6	192. 1	691.9	220.5	221.6	122. 4	66.4	8.5	70.0	7.8	166.7	76.2	116.2	119.5	24.0	19.5	73.3	83.9	40.3	152.8	10.5	54.9	493.6	95.7	38. 1
	18~29歳	平均値	1,279	, 917.8	327.2	, 590. 6	477.4	360.0	110.5	52.5	6.2	44.8	1.5	246.0	77.9	150.4	74.8	13.3	9.4	71.1	107.4	39. 4	107.7	12.9	27.9	519.7	97. 1	8. 7
3	7歳	標準偏差	0.1	719.4	286.8	607.1	225.4	230.0	99. 4	76.8	7.6	48.7	4.5	145.1	72.3	104.5	164.8	20.3	19.9	73.1	93. 7	50.3	253.7	10.9	58.6	381.8	78.4	56.3
	15~17歳	平均値	352	2, 065. 7	468.0	1, 597. 6	532. 1	421.6	104.5	65.5	6.1	40.0	1.5	251.5	84.1	154.8	113.9	11.6	10.1	74. 2	131.5	56.8	203. 7	15.5	38.5	419.7	81.3	12.1
I <u>4</u>	1歳	標準偏差		589. 7	226.8	500.0	203.3	176.2	108.3	76.2	6.1	56. 1	3.5	136.2	61.3	95. 2	116.6	18.4	19. 4	67.5	76. 2	33. 5	211.1	9.4	62.9	274.6	57.0	26.4
	12~14歳	平均値	328	2, 002. 8	530.0	, 472.8	516.6	394. 7	118.8	85.9	6.6	58.5	2.3	269.8	85.0	172.5	119.1	13.1	13.1	78.0	105.1	46.0	299. 3	12.9	37.6	267.4	64. 1	7.2
	歳	標準偏差		475.4	203.5	404. 1	139.8	131.6	78. 4	55.0	5.7	43.0	2.4	117.5	55.1	84.3	127.5	16.7	15.0	45.0	60.9	31.7	185.1	8. 4	60.1	248.6	50.2	32.5
Z I	9~11歳	平均値	372	1, 787. 7	498.9	1, 288. 8	429. 4	312.0	114.5	76. 1	6.4	49.2	1.8	238. 5	74. 1	154.2	120.6	9.0	11.0	53.6	81.7	38.8	323.4	11.8	39. 4	232. 1	54.8	10.2
)	8歳	標準偏差	,	428.1	194.4	363.3	109.6	103.8	71.1	45.0	5.6	38.8	3.2	103.5	48.7	76.3	116.8	14.1	13.5	46.1	63.1	37.6	172.3	7.5	49.0	220.5	50.7	34.8
	$6 \sim 8$	平均値	367	1, 541. 1	442. 7	1, 098. 4	336. 5	238. 3	95. 2	59.7	5.2	40.5	1.8	192. 4	62.0	125.0	121.1	9. 2	9.6	45.6	73. 4	31.8	290.6	10.5	35.6	219. 7	49.0	8.9
	5歳	標準偏差	2	316.6	159.4	275.3	92.9	91.6	6.09	44.3	4.4	28.4	4.8	85.1	40.5	57.4	108.1	12.4	15.6	39. 2	42.6	38. 2	154.0	5.7	47.5	178.2	40.3	41.9
	$3\sim 6$	平均値	305	1, 239. 3	348. 4	891.0	272. 7	205.0	65.8	45.1	4.9	29.1	1.5	147.3	53.1	86.9	116.2	8.4	8.5	42.2	51.8	29.4	223.8	8.4	33. 2	163.3	39.3	14.2
	2歳	標準偏差	3	301.6	162.8	268.3	83.3	76.7	57.2	32. 1	3.9	31.2	1.6	79.3	54.2	47.0	114.1	11.5	16.3	35.4	29.8	25.5	155.6	5.0	39.5	156.6	34.1	44.0
	$1\sim$	平均値	206	1,020.2	268.0	752.2	212.6	147.8	62. 1	24.5	2.8	22.0	0.5	106.9	42.6	57.7	128.8	6.9	6.2	29.7	34.3	21.5	181.5	5.8	30.9	155.2	33.0	17.1
	数	標準	105	742.5	188.9	702.2	194.3	193.1	107.6	71.1	8.9	71.7	8.3	171.5	86.7	119.2	136.9	26.5	26.1	80.1	72.8	36.8	158.6	9.5	48.1	497.4	93. 1	47.5
	線	平均値	11, 1	2,070.6	327.7	1, 742. 8	462.0	356.0	96.6	59.7	7.2	58.1	2.1	277.5	94. 2	161.0	115.1	15.0	13.2	86. 7	76.9	36.6	126.4	10.4	25.8	592. 8	93. 2	11.9
		群 別	人数	事	英品品	性食品	類	米・加工品	小麦・加工品	も類	甘味料類	類	実類	茶	色野菜	その他の野菜	実類	い	類	介	類	類	凝	脂類	子	饮料 類	調味料・香辛料類	補助栄養素·特定保健用食品
		包品	調	線	動物性食	植物性	耧	*	小麦	÷ (1	砂糖・甘		種	極	黎	404	果	4U	懋	角	≪	PP.	-1KK	無無	東	嗜好飲料	調味料·	補助栄養素·特

3) 分配係数

分配係数とは、特定の合成樹脂で作られた容器包装の使用対象となる食品を、食品群別に分類したときの割合である。溶出試験が各食品群に対応する擬似溶媒を用いて行われることから、食事全体に対する溶出量を計算するために使用する。前述のように合成樹脂からの溶出物は脂溶性のものが多いなど食品擬似溶媒毎に溶出に特徴があることから、その擬似溶媒に対応する食品量との積を求めることで、実際の寄与率に近似させている。米国では、合成樹脂製容器包装について市場調査を行い、樹脂毎に対象食品を調査して食品群別に分類しその割合を分配係数として設定している(表 3-9)。

	表 3-9 食	品分類の分配係	系数(f _T)	
包装の種別		食品名	分類分の配係数(fr)	
	水性@	酸性@	アルコール	脂肪性
		A. 一般		
ガラス	0.08	0.36	0.47	0.09
金属ーポリマー・コート	0.16	0.35	0.40	0.09
金属コートなし	0.54	0.25	0.01%	0.20
紙-ポリマー・コート	0.55	0.04	0.01%	0.40
紙-コートなし	0.57	0.01%	0.01%	0.41
ポリマー	0.49	0.16	0.01%	0.34
		B. ポリマー		
Polyolefins	0.67	0.01%	0.01^{b}	0.31
Polystyrene	0.67	0.01%	0.01%	0.31
-impact	0.85	0.01%	0.04	0.10
-nonimpact	0.51	0.01	0.01	0.47
Acrylics, phenolics, etc.	0.17	0.40	0.31	0.12
PVC	0.01%	0.23	0.27	0.49
Polyacrylonitrile, ionomers, PVDC	0.01%	0.01%	0.01%	0.97
Polycarbonates	0.97	0.01%	0.01%	0.01%
Polyesters	0.01%	0.97	0.01%	0.01%
Polyamides (nylons)	0.10	0.10	0.05	0.75
EVA	0.30	0.28	0.28	0.14
Wax	0.47	0.01%	0.01%	0.51
Cellophane	0.05	0.01%	0.01%	0.93

 $^{^{(}a)}10\%$ エタノールを水性および酸性食品の擬似溶媒として、食品分類係数を合計すべきである。

^{6)1%}以下のもの

これらの合成樹脂毎の分配係数は、新規に使用される場合は特定の商品のみに使用されることから偏りが生じやすく、また汎用商品に使用されるか否かで大きく変化する可能性がある。また、紙やポリマーの脂肪性食品が 34~41%、耐衝撃性以外のポリスチレンやポリ塩化ビニル (PVC) の脂肪性食品が 47%、49%というのは極めて高く、日本の使用実態から考えるとかなり大きな差異があると考えられる。 米国では適宜調査をやり直して修正することとしているが、頻繁には行われていない。 新規樹脂については、樹脂の特性で使用できない食品分類を除いては、すべて使用されると想定しておく方が適当であるう。

また、米国 FDA では規制の対象が主に包装材料であることから、市場の食品の調査からその比率を求めることができるが、我が国では容器包装だけでなく器具も含まれることからそれだけでは決められない。

以上のことを考えると、合成樹脂毎に分配係数を定めるよりも、国民健康・栄養調査にもとづいて、 日本人の摂取する食品項目を分類して各食品群の摂取量を求め、これをすべての樹脂に適用する方が現 実的である。もちろん特定の用途にしか使用しない樹脂、または特定の用途には使用できない樹脂につ いては、当該樹脂の分配係数を別途設定してもよい。

そこで、表 3-10 に示した国民健康・栄養調査報告における食品群別栄養素等摂取量の各項目毎の摂取量をもとに、油脂及び脂肪性食品、酒類、酸性食品およびその他の食品(中性食品)の分配係数を求めた。

油脂及び脂肪性食品については、油脂類、チーズ、マョネーズ、ケーキ類、肉類の一部などを合計したところ約 70~g に過ぎなかった。ただし、それらを用いた揚げ物や炒め物などの調理食品が含まれることから、食品の重量としてはさらに多く見積もる必要がある。そこで、油脂及び脂肪性食品の摂取量はかなり多めの一日 400~g と見積もり、食事摂取量の 20%、分配係数 0.2 とした。

酒類については、アルコール飲料の日本酒、ビール、洋酒その他を合計して $98\,\mathrm{g}$ 、食事摂取量の 5% であったことから、分配係数は $0.05\,\mathrm{eV}$ とした。

酸性食品としては、漬け物、醤油、果汁、乳酸飲料、その他の嗜好飲料の一部などを合計したところ 150 g、7.5%であった。酸性下で分解しやすい樹脂や化合物もあることから、多めの 200g とし、食事摂取量の 10%、分配係数 0.1 とした。

その他の食品(中性食品)は上記の残り1300gとなり、食事摂取量の65%、分配係数0.65とした。すなわち、全樹脂に共通の分配係数として、中性食品0.65、酸性食品0.1、酒類0.05、油性食品0.2となる。高濃度の酒類に使用しない場合、中性食品、酸性食品、酒類の擬似溶媒はいずれも10%エタノールであることから、食事への溶出量は以下のようになる。

食事への溶出量=10%エタノール溶出量×0.8+油性溶媒溶出量×0.2

表3-10 国民健康栄養調査における食品群別栄養素等摂取量(全国)

食品群別	食品群	摂取量
	番号	g
総量	$1 \sim 99$	2070. 6
動物性食品	$48 \sim 76,79$	327. 7
植物性食品	$1 \sim 47,77,$	
to the state of th	78, 80~99	1742. 8
穀 類	1~12	462. 0
米 ・ 加 工 品	1, 2	356. 0
米 切 エ ロ	1	350. 4
米 加 工 品	2	5. 6
小麦・加工品	$3 \sim 9$	96. 6
小麦粉類	3	4. 0
パン類 (菓子パンを除く) 菓 子 パ ン 類	4	30. 9 6. 2
果 ナ ハ ン 類 うどん、中華めん類	5 6	37. 1
即席中華めん知	7	4.0
パスタ類	8	9. 4
その他の小麦加工品	9	5. 0
その他の穀類・加工品	10~12	9. 3
そば・加工品	10	6. 9
とうもろこし・加工品	11	0. 5
その他の穀類	12	2. 0
いも類	13~16	59. 7
いも・加工品	13~15	58. 1
さつまいも・加工品	13	7. 1
じゃがいも・加工品	14	28. 5
その他のいも・加工品	15	22. 4
でんぷん・加工品	16	1.6
砂糖・甘味料類	17	7. 2
豆 類	18~23	58. 1
大豆・加工品	18~22	56. 4
大豆 (全粒)・加工品	18	2. 1
豆 腐	19	36. 1
油揚げ類	20	8.2
納豆	21	6.6
その他の大豆加工品	22	3.4
その他の豆・加工品	23	1. 7
種 実 類	24	2. 1
野 菜 類	25~38	277. 5
緑 黄 色 野 菜	25~29	94. 2
トマト	25	14. 9
にんじん	26	19. 4
ほ う れ ん 草	27	20.5
ピーマン	28	3. 4
その他の緑黄色野菜	29	36. 1

	食品群	摂取量		食品群	摂取量
食 品 群 別			食 品 群 別		
	番号	g		番号	g
その他の野菜	30~35	161.0	鳥肉	65, 66	20. 5
キャベッ	30	21. 3	鶏肉	65	20. 4
きゅうり	31	10. 3	その他の鳥肉	66	0. 1
大根	32	38. 6	肉類(内臓)	67	1.6
たまねぎ	33	27. 2	その他の肉類	68, 69	0. 1
はくさい	34	19. 1	鯨 肉	68	0.0
その他の淡色野菜	35	44. 4	その他の肉・加工品	69	0.0
野菜ジュース	36	4. 9		70	36. 6
漬け物	37, 38	17. 5	乳類	$71 \sim 75$	126. 4
葉 類 漬 け 物	37	6. 4	牛乳 • 乳 製 品	$71 \sim 74$	126. 3
たくあん・その他の漬け物	38	11. 1	牛乳	71	96. 1
果実類	39~45	115. 1	チ - ズ	72	1. 9
生果	39~43	101.0	発酵乳・乳酸菌飲料	73	20. 9
いちご	39	0. 1	その他の乳製品	74	7.4
柑 橘 類	40	29. 2	その他の乳類	75	0.1
バナナ	41	11. 7	油 脂 類 バ タ -	76~80 76	10.4
りんご	42	24. 2	マーガリン	76 77	1. 0 1. 0
その他の生果	43	35.8	植物性油脂	78	8. 3
ジャム	44	1.0	動物性油脂	79	0. 1
果汁·果汁飲料	45	13. 1	その他の油脂	80	0. 1
き の こ 類	46	15. 0	東 子 類	81~85	25. 8
藻 類	47	13. 2	和菓子類	81	11.8
魚介類	48~60	86. 7	ケーキ・ペストリー類	82	6. 5
生 魚 介 類	48~55	54. 9	ビスケット類	83	1. 6
あじ、いわし類	48	11. 7	キャンディー類	84	0.3
さけ、ます	49	3. 9	その他の菓子類	85	5. 7
たい、かれい類	50	7.0	嗜好飲料類	86~91	592.8
まぐろ、かじき類	51	6. 5	アルコール飲料	86~88	98. 0
その他の生魚	52	9. 7	日 本 酒	86	14. 1
貝類	53	4. 5	ビ ー ル	87	59. 7
いか、たこ類	54	6. 2	洋酒・その他	88	24. 2
えび、かに類	55	5. 4	その他の嗜好飲料	89~91	494.8
魚介加工品	56~60	31.8	茶	89	304. 1
魚介(塩蔵、生干し、乾物)	56	17. 2	コーヒー・ココア	90	117. 1
魚介(缶詰)	57	2. 3	その他の嗜好飲料	91	73. 6
魚介(佃煮)	58	0.4	調味料・香辛料類	92 ~ 98	93. 2
魚介 (練り製品)	59	11. 3	調味料	92~97	92. 9
魚肉ハム、ソーセージ	60	0.6	ソース	92	2. 0
肉 類	61~69	76. 9	しょうゆ	93	18. 0
畜 肉	61~64	54. 7	塩、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、	94	1.6
牛肉	61	15.8	マヨネーズ	95	3. 3
豚肉	62	26. 9	味噌	96	12. 4
ハム、ソーセージ類	63	11.8	その他の調味料	97	55. 6
その他の畜肉	64	0.3	香辛料・その他	98	0.2
		ı	補助栄養素・特定保健用食品	99	11. 9

4)消費係数

消費係数とは米国の暴露量推定において用いる係数で、市場に流通する食品の包装材の食品との接触面について、材質毎の比率で表される。米国では市場調査をもとに下記のように設定されている(表3-11)。B 欄に記載されていない樹脂は、新規樹脂も含めていずれも CF 0.05 が適用される。全ポリマーが対象であったり、対象ポリマーの CF の合計が 0.4 を超える場合には、A 欄のポリマー全体の CF である 0.4 が適用される。当初 B 欄の合計は A 欄のポリマーに近い数字であったが、樹脂の種類や使用率の増加にともない増大したが、安全性の観点から B 欄の合計を 0.4 に近づけるために減じることはせず、上記の方法で対応している。

	表 3-11 ~	消費係数(CF)	
包装の種別	CF	包装の種別	CF
A. 一般			
ガラス	0.1	接着剤	0.14
金属ーポリマー・コート	0.17	レトルト・パウチ	0.05
金属コートなし	0.03	電子レンジ感温材	0.001
紙-ポリマー・コート	0.2		
紙-コートなし	0.1		
ポリマー	0.4		
B. ポリマー			
Polyolefins	0.35	PVC	0.1
-LDPE	0.12	-硬質/半硬質	0.05
-LLDPE	0.06	-可塑化	0.05
-HDPE	0.13	PET ^(a)	0.16
-PP	0.04	Other Polyesters	0.05
Polystyrene	0.1	Cellophane	0.01
-耐衝撃ポリスチレン	0.04	Nylon	0.02
-非耐衝撃ポリスチレン	0.06%	アクリル樹脂、 フェノール 樹脂, <i>etc.</i>	0.15
EVA	0.02	他の樹脂合計の	0.05

(a) CF0.05 はリサイクル PET 用途に使用される("Points to Consider for the Use of Recycled Plastics in Food Packaging: Chemistry Considerations"という表題の文書を参照のこと). (b) 汎用 PS 0.02; 発泡 PS 0.04

我が国の合成樹脂製容器包装に対する消費係数を検討するため、ポリオレフィン等衛生協議会(ポリ 衛協)は、2000年に1万件以上の市販食品について、市場調査と食品や包装材料メーカーへのアンケ

⁽c) その他樹脂は個別で CF 0.05、ただし合計でも 0.05 とする。

ート調査により、内容食品、包装形態、包装材料の種類と使用量などを調べた。その結果は「日本の食品包装材料用途別使用実態調査報告書」(2006年)にまとめられている。本研究にあたって、ポリ衛協に依頼して調査報告書とともに調査データ原本の提供を受けた。そこで、包装材料のうち食品接触面について行われた分類をもとに、ポリ衛協の調査では対象外としていた業務用食品材料や一部生鮮食料品等についても検討を加えて、表 3-12 食品包装材料の用途別の使用実態をまとめた。

本調査では市場に流通する食品のうち、農水畜産品及び加工食品を含め 105 品目を対象としており、総食品量は 9830 万トンに達した。これらは国内の食品生産量に対して、農水畜産品で 100%、清涼飲料や加工食品で 85~90%、一番低かったアルコール類でも 71%に達し、国内で流通する食品をほぼカバーしている。この総食品量を我が国の人口(12億77百万人)から、一人あたりの一日の食品量を計算すると 2.1 kg となり、2.2 の国民健康・栄養調査による食品摂取量 2070 g と極めて近似した値となり、両者の妥当性も確認された。

また、包装材料についても、合成樹脂、ガラス、金属、セロハン、紙で分類し、合成樹脂はさらに主要な7樹脂を対象とした。これら7樹脂以外の合成樹脂が食品接触面に使用される割合は 0.1%以下であることから、ほぼすべての包装材料をカバーしている。

包装材料別の食品量は、合成樹脂が 5406 万トン(55.0%)と最も多く、ついで段ボール箱やカートンなどの紙が 2779 万トン (28.3%)、金属缶やアルミニウム箔などの金属が 1146 万トン (11.7%)、ガラス瓶などのガラスが 470 万トン (4.8%) であった。また、合成樹脂の中ではポリエチレンが 2885 万トン (29.4%) と圧倒的に多く、ついでポリエチレンテレフタレート (PET) が 867 万トン (8.8%)、ポリプロピレンが 857 万トン (8.7%)、ポリスチレンが 581 万トン (5.9%)、ポリ塩化ビニルが 159 万トン (1.6%)、ナイロン (PA) が 42 万トン (0.4%) であった。ポリエチレンは、食品以外も含めた合成樹脂生産量において最も多い極めて汎用性が高い樹脂であるというだけでなく、加熱することで密着されるヒートシール性に優れていることから包装材料の内面に使用される頻度が高い。これらをもとに材料別の包装材料比を求めた。これが米国の消費係数に相当する。

しかし、食品が合成樹脂と接触し化学物質が移行する機会があるのは、市販食品の包装材だけではない。市販食品の原料は別の包装で工場に入荷され、工場の中では手袋やコンテナ等に接触する。家庭では調理器具や食器、ラップフィルム等に接触する。また、市販食品であっても、たとえばポリスチレンのトレイに薄く並べてラップフィルムをかけて販売されている場合には、食品は両方の材質から移行を受けるが、包装材料比ではどちらかに按分される。

以上のことを考えると、合成樹脂による暴露量を推定するためには包装材料比だけでは不十分であり、 市販食品の包装以外の暴露も考える必要がある。そこで、包装材料比をもとにそれ以外の暴露要因を加 味した接触係数の概念を導入することとした。

表 3-12 食品包装材料の用途別の使用実態

(単位:1000t)

																(T-	:1000t)
展大部																	
展水電	大分類	中分類	小分類	ガラス	金属	セロハン	紙	PE	PP	PS	PET	PA	PVC	EVOH	PVDC	PVA	合計量
無理	農水玄	4					7.2	9 000									9 000
無理	一	鈴垂	}				0.040	0,407	0.110		104		1.001				15 411
無理	性品		ļ				9,246	2,40/	2,118	96	194	289	1,061				10,411
無理		果物	 	<u> </u>	L	L	1,535	679	362	35	99		229	l	l	 	2,939
無工業 関列の1 最別へと記し始 565	1	魚介類						1,868	943	2,554	165		557	l	l	l	6,087
無		食肉	1				627	785	274	197	1		403		1	1	2,286
数料年 別用 名 368	加工会	会内加工	芸内 ハ / 絽				UL1		2/4	107			700				150
数料年 別用 名 368			一番内ハム規					!30									130
東京	品	品	畜肉ソーセーン類					145			58				88		291
東京		飲料牛乳	飲用牛乳	486				4,086									4,572
発酵性・乳糖素性 4			到.飲料	91				1 125						1		1	1,216
]-¥	杂融의 引融营命料					1 220		604	1/0						2.076
子ザー部 (ブリンゼリー語)		히바미	元份书(、孔政图以 行	7						034	143						2,070
子ザー部 (ブリンゼリー語)		乳製品	生クリーム			L		/3			ļ						/3
子ザー部 (ブリンゼリー語)		L	【ポーションクリーム	L	L	L		l	7	5	l	l		l]	l	12
子ザー部 (ブリンゼリー語)			バター			[<u>-</u>	87				i						87
子ザー部 (ブリンゼリー語)			エーブ		5/				00		11/				1		256
子ザー部 (ブリンゼリー語)			了 <u>_</u>		54				- 00								230
水産加工 (無例が、アナビン類		-0.10 1.10	アイスクリーム類					000									817
展産加工 (表で) 47		デザート類	(ブリン・ゼリー等)		7				140	40							187
展産加工 (表で) 47		水産加工	魚肉ハム・ソーセージ類												60		60
展産加工 (表で) 47		品	かまぼこ			54		122	121	115	82						494
展産加工 (表で) 47		P#	+ /4			<u>-</u>			100								154
展産加工 (表で) 47			<u>57</u> 2					5-	123								134
展産加工 (表で) 47			【海台			L		4_	16		l	l					20
展権加工 法別・	1]]			L `	L	_ 1	<u> </u>	L ⁻	<u> </u>	L ⁻	49
砂糖		農産加工	清 物	47				765	20	74	270						1 176
砂糖	Ī		こんにゃく	 -		-		375	=-	:	† -				1	1	275
砂糖	1	198	(4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4)								 -						413
砂糖					L	ļ		/6 /6		198	ļ						2/4
砂糖	Ī	L	豆腐	L	L	L	l	l		805	J 6	2	L	1	1	l	1,500
砂糖			凍豆腐					4	9					1		1	13
砂糖			沖堤げ			h			57		t				1	1	1
砂糖	Ī		/ <u>川</u> 7勿! /						2/								<u> </u>
砂糖	1		(性寸			L			7 -		26						37
砂糖			カット野菜					5	16	4							25
塩 1 9.467 63 9.55 小麦加工 小麦秋		砂糖					1 987	350									2,337
小麦加工 小麦粉				1													0.521
京都 京都 京都 京都 京都 京都 京都 京都			小丰业					03									9,001
京都 京都 京都 京都 京都 京都 京都 京都			小友材			L	4,621				ļ						4,621
京都 京都 京都 京都 京都 京都 京都 京都		邑	食パン	L	L	L		l	613		l	l		l]	l	613
京都 京都 京都 京都 京都 京都 京都 京都			菓子パン			[<u>-</u>			383		i						383
京都 京都 京都 京都 京都 京都 京都 京都			上海					376	310								686
京都 京都 京都 京都 京都 京都 京都 京都								579-	210								000
京都 京都 京都 京都 京都 京都 京都 京都			YZ_列=			230											235
京都 京都 京都 京都 京都 京都 京都 京都			ハスダ						150								150
即席製品 即席種(装,カッフ) 13 100 195 226 55		米加工品	包装もち					57									57
1. 1. 1. 1. 1. 1. 1. 1.											1				1	1	†
つかけ 2 9 1 1 1 1 1 1 1 1 1		田田田田	即库标/代 4っ°\				10	100	105	000							F0.4
つかけ 2 9 1 1 1 1 1 1 1 1 1		即师发吅	以所処(衣、パッノ)				13	100	190	220							334
1. 1. 1. 1. 1. 1. 1. 1.		1	即席味噌汁	L	L	L	l	13	L		l	l		1	1	<u> </u>	13
つかけ 2 9 1 1 1 1 1 1 1 1 1			お茶漬け					10			I			I			10
### (15) ###			ふりかけ	2													11
### (15) ###			12.7% ()	<i>-</i> -				<u>a</u> ĕ-									' -
### (15) ###			1783764-7					<u>Z</u> 5_									25
無話 瓶詰			レトルトカレー			L			96		l	l					96
無話 瓶詰			▎ "(業務用)						23								23
無話 瓶詰			無菌匀装米飯					7	48		1						55
菓子 チョコレート 130 87 22 ※乗せんべい 282 28 22 スナック菓子 230 23 23 生洋菓子 20 140 40 16 22 和菓子 68 200 68 7 33 デューイがム 67 30 410 3 1,0 プルコル類 海 600 410 3 1,0 プルコル類 12 4 12 2 ウイント 12,33 4 12 2 ウイント 206 55 4 12 2 板木 12 26 14 33 8 8 麦素 9 19 19 4 8		午世 逝世	派西已投 作版	13	223				- 10								266
集洋菓子 20 140 40 16 21 和菓子 68 200 68 7 34 デルコール類 清酒 600 410 3 101 ビール 1839 3.734 555 4 55 ヴィスキー 121 4 11 12 ヴィンシンコーヒー 31 2 3 2 レキュラコーヒー 10 214 2 3 紅茶 4 13 2 3 炭酸素 12 26 14 33 8 炭酸素 12 26 14 33 8 炭酸素 13 155 191 33 東井入以蕨酸軟料 13 155 201 33 東井入以蕨酸軟料 13 155 201 33 東井大以炭酸軟料 2 28 55 201 33 東井大以炭酸軟料 23 127 384 36 55 東東大政財政財 23 127 384 36 36 35 東井大以消滅飲料		世界、孤祖		43				ļ									200
集洋菓子 20 140 40 16 21 和菓子 68 200 68 7 34 デルコール類 清酒 600 410 3 101 ビール 1839 3.734 555 4 55 ヴィスキー 121 4 11 12 ヴィンシンコーヒー 31 2 3 2 レキュラコーヒー 10 214 2 3 紅茶 4 13 2 3 炭酸素 12 26 14 33 8 炭酸素 12 26 14 33 8 炭酸素 13 155 191 33 東井入以蕨酸軟料 13 155 201 33 東井入以蕨酸軟料 13 155 201 33 東井大以炭酸軟料 2 28 55 201 33 東井大以炭酸軟料 23 127 384 36 55 東東大政財政財 23 127 384 36 36 35 東井大以消滅飲料		果于	ナョコレート		130	L			87		1	l			l		21/
集洋菓子 20 140 40 16 21 和菓子 68 200 68 7 34 デルコール類 清酒 600 410 3 101 ビール 1839 3.734 555 4 55 ヴィスキー 121 4 11 12 ヴィンシンコーヒー 31 2 3 2 レキュラコーヒー 10 214 2 3 紅茶 4 13 2 3 炭酸素 12 26 14 33 8 炭酸素 12 26 14 33 8 炭酸素 13 155 191 33 東井入以蕨酸軟料 13 155 201 33 東井入以蕨酸軟料 13 155 201 33 東井大以炭酸軟料 2 28 55 201 33 東井大以炭酸軟料 23 127 384 36 55 東東大政財政財 23 127 384 36 36 35 東井大以消滅飲料			ビスケット						223								223
集洋菓子 20 140 40 16 21 和菓子 68 200 68 7 34 デルコール類 清酒 600 410 3 101 ビール 1839 3.734 555 4 55 ヴィスキー 121 4 11 12 ヴィンシンコーヒー 31 2 3 2 レキュラコーヒー 10 214 2 3 紅茶 4 13 2 3 炭酸素 12 26 14 33 8 炭酸素 12 26 14 33 8 炭酸素 13 155 191 33 東井入以蕨酸軟料 13 155 201 33 東井入以蕨酸軟料 13 155 201 33 東井大以炭酸軟料 2 28 55 201 33 東井大以炭酸軟料 23 127 384 36 55 東東大政財政財 23 127 384 36 36 35 東井大以消滅飲料		1	米菓せんべい			[T			282		T			T	1	1	282
集洋菓子 20 140 40 16 21 和菓子 68 200 68 7 34 デルコール類 清酒 600 410 3 101 ビール 1839 3.734 555 4 55 ヴィスキー 121 4 11 12 ヴィンシンコーヒー 31 2 3 2 レキュラコーヒー 10 214 2 3 紅茶 4 13 2 3 炭酸素 12 26 14 33 8 炭酸素 12 26 14 33 8 炭酸素 13 155 191 33 東井入以蕨酸軟料 13 155 201 33 東井入以蕨酸軟料 13 155 201 33 東井大以炭酸軟料 2 28 55 201 33 東井大以炭酸軟料 23 127 384 36 55 東東大政財政財 23 127 384 36 36 35 東井大以消滅飲料	Ī		スナック苗ス			r			330		t			t	1	1	220
大子東十			ハノフノ木丁 井米黄ラ														
デルコール類 清酒 600 410 3 1.01 デルコール類 清酒 1.839 3.734 3 1.01 ウイン 206 55 4 12 ウイン 206 55 22 3 時好飲料 (シスタシトコーヒー 31) 2 3 2 紅茶 4 13 2 1 経茶 12 26 14 33 2 炭酸飲料 コーラ炭酸飲料 25 440 559 190 33 東子入り炭酸飲料 13 135 191 33 東大人り炭酸飲料 13 135 201 33 東大人り炭酸飲料 2 28 55 201 東東養色炭酸飲料 1 130 145 27 東東大然果汁飲料 23 127 384 36 22 東大飲料 大然果汁飲料 1 1 17 76 22 11 東井入り清涼飲料 24 307 145 506 96 その他飲料 コーヒードリンク 21 2.662 262 286 2.65 トマトシュース 2 76 118 68 26 ミネラルウォーター 33 3 100 758 88 ボステルウトフィーター 33 3 100 758 88 ボステンリンク 2 450 12 906 1.33			上行果士		20						1 16						216
デルコール類 清酒 600 410 3 1.01 デルコール類 清酒 1.839 3.734 3 1.01 ウイン 206 55 4 12 ウイン 206 55 22 3 時好飲料 (シスタシトコーヒー 31) 2 3 2 紅茶 4 13 2 1 経茶 12 26 14 33 2 炭酸飲料 コーラ炭酸飲料 25 440 559 190 33 東子入り炭酸飲料 13 135 191 33 東大人り炭酸飲料 13 135 201 33 東大人り炭酸飲料 2 28 55 201 東東養色炭酸飲料 1 130 145 27 東東大然果汁飲料 23 127 384 36 22 東大飲料 大然果汁飲料 1 1 17 76 22 11 東井入り清涼飲料 24 307 145 506 96 その他飲料 コーヒードリンク 21 2.662 262 286 2.65 トマトシュース 2 76 118 68 26 ミネラルウォーター 33 3 100 758 88 ボステルウトフィーター 33 3 100 758 88 ボステンリンク 2 450 12 906 1.33	1		和果子	 	L	L		200	68	7	l			l	l	 	343
アルコール類 清酒 600 410 3 101 ビール 1,839 3,734 555 ウイン 206 55 26 嗜好飲料 (シスタントコーヒー 31 2 3 レキュラーコヒー 10 214 22 紙茶 12 26 14 33 炭酸飲料 コーラ炭酸飲料 25 440 559 100 素子人り炭酸飲料 13 135 191 33 東介入り炭酸飲料 13 155 201 36 東大人り炭酸飲料 2 28 55 8 東書舎色炭酸飲料 1 130 145 27 東大飲料 23 127 384 36 55 東大飲料 24 307 145 506 96 その他飲料 コーヒードリンク 21 2062 262 286 26 その他飲料 コーヒードリンク 21 2062 262 286 26 ミネラルウォーター 33 3 100 758 8 素系外料 29 1318 346 2,604 426		1	チューインカ ム		6	7	30				1					l	43
デール	1	アルコール・鞱		600				410			.3					ľ	1,013
晴好飲料 (2)スタントコーヒー 31		7 77 77 78 -	な見 ビール		2724	h					<u>-</u> -						5 570
晴好飲料 (2)スタントコーヒー 31	Ī		古ファグビーーーーー	1,039	5,734												0,073
晴好飲料 (2)スタントコーヒー 31			<u>'/14+-</u>	121		L					ļ <u>4</u> .						125
晴好飲料 (2)スタントコーヒー 31	Ī	L	ワイン						<u> </u>					<u></u>		<u> </u>	261
Lif コラコーヒー	1	嗜好飲料	インスタントコーヒー	31				2	1					1			33
紅茶 12 26 14 33 8 8 8 8 8 8 8 8		1-2:153111	レキ・ュラーコートー		10	r		21/			1			1	1	1	224
麦森 炭酸飲料 25 440 559 1,02 透明炭酸飲料 13 135 191 33 果大人り炭酸飲料 13 155 201 36 乳入炭酸飲料 2 28 55 8 果実常色炭酸飲料 1 130 145 27 果実飲料 天然果汁飲料 23 127 384 36 57 果汁飲料 1 17 76 22 11 果汁入り清涼飲料 24 307 145 506 9 その他飲料 コーヒードリンク 21 2,062 262 286 2,63 トマトジュース 44 5 24 5 野菜ジュース 2 76 118 68 26 ミネラルウォーター 33 3 100 758 88 茶系飲料 29 1,318 346 2,604 4,22 スポーツドリンク 2 450 12 906 1,37	Ī		<u>たよう</u> なってっと。。。 紅		'-	<u> </u>					t				1		10
麦森 炭酸飲料 25 440 559 1,02 透明炭酸飲料 13 135 191 33 果大人り炭酸飲料 13 155 201 36 乳入炭酸飲料 2 28 55 8 果実常色炭酸飲料 1 130 145 27 果実飲料 天然果汁飲料 23 127 384 36 57 果汁飲料 1 17 76 22 11 果汁入り清涼飲料 24 307 145 506 9 その他飲料 コーヒードリンク 21 2,062 262 286 2,63 トマトジュース 44 5 24 5 野菜ジュース 2 76 118 68 26 ミネラルウォーター 33 3 100 758 88 茶系飲料 29 1,318 346 2,604 4,22 スポーツドリンク 2 450 12 906 1,37	1		性本		4.		ال ال	-			ļ						19
麦森 炭酸飲料 25 440 559 1,02 透明炭酸飲料 13 135 191 33 果大人り炭酸飲料 13 155 201 36 乳入炭酸飲料 2 28 55 8 果実常色炭酸飲料 1 130 145 27 果実飲料 天然果汁飲料 23 127 384 36 57 果汁飲料 1 17 76 22 11 果汁入り清涼飲料 24 307 145 506 9 その他飲料 コーヒードリンク 21 2,062 262 286 2,63 トマトジュース 44 5 24 5 野菜ジュース 2 76 118 68 26 ミネラルウォーター 33 3 100 758 88 茶系飲料 29 1,318 346 2,604 4,22 スポーツドリンク 2 450 12 906 1,37			緑茶	<u> </u>	12	L	26	14	33		1			l	l	 	<u>85</u>
炭酸飲料 コーラ炭酸飲料 13 135 191 33 選明入り炭酸飲料 13 155 201 36 製入炭酸飲料 2 28 55 8 果実然料 天然果汁飲料 23 127 384 36 57 果汁飲料 1 17 76 22 11 果汁入り清涼飲料 24 307 145 506 96 その他飲料コーヒードリンク 21 2,062 262 286 2,66 トマトジュース 44 5 24 7 野菜ジューズ 2 76 118 68 26 ミネラルウォーター 33 3 100 758 85 茶系飲料 29 1,318 346 2,604 4,22 スポーツドリンク 2 450 12 906 1,37	1	L	麦茶			L]			19		L	∟ ¨	L	L	L	L	47
果汁入り炭酸飲料 2 28 55 8 8 55 8 8 8 55 8 8 8 8 8 8 8 8	1	炭酸飲料	コーラ炭酸飲料	25	440						559						1,024
果汁入り炭酸飲料 2 28 55 8 8 55 8 8 8 55 8 8 8 8 8 8 8 8		/^ PAW/11	本田県融合型	1 5-	105	<u> </u>					101						339
果実飲料 天然果汁飲料 23 127 384 36 55 果汁飲料 1 17 76 22 11 果汁入り清涼飲料 24 307 145 506 96 その他飲料コーヒードリンク 21 2,062 262 286 2,66 ドマトジュース 44 5 24 7 野菜ジューズ 2 76 118 68 26 ミネラルウォーター 33 3 100 758 85 茶系飲料 29 1,318 346 2,604 4,22 スポーツドリンク 2 450 12 906 1,33	1		<i>也</i> 切灰嵌跃科 最分 3 11 出版 ACAG	!3	133						1 - 121						339
果実飲料 天然果汁飲料 23 127 384 36 55 果汁飲料 1 17 76 22 11 果汁入り清涼飲料 24 307 145 506 96 その他飲料コーヒードリンク 21 2,062 262 286 2,66 ドマトジュース 44 5 24 7 野菜ジューズ 2 76 118 68 26 ミネラルウォーター 33 3 100 758 85 茶系飲料 29 1,318 346 2,604 4,22 スポーツドリンク 2 450 12 906 1,33			未汁入り灰酸飲料	13	155	L					201						369
果実飲料 天然果汁飲料 23 127 384 36 55 果汁飲料 1 17 76 22 11 果汁入り清涼飲料 24 307 145 506 96 その他飲料コーヒードリンク 21 2,062 262 286 2,66 ドマトジュース 44 5 24 7 野菜ジューズ 2 76 118 68 26 ミネラルウォーター 33 3 100 758 85 茶系飲料 29 1,318 346 2,604 4,22 スポーツドリンク 2 450 12 906 1,33		1	 乳入炭酸飲料	2	28]		1	1		55	1	1	1	1	I -	85
果実飲料 天然果汁飲料 23 127 384 36 55 果汁飲料 1 17 76 22 11 果汁入り清涼飲料 24 307 145 506 96 その他飲料コーヒードリンク 21 2,062 262 286 2,66 ドマトジュース 44 5 24 7 野菜ジューズ 2 76 118 68 26 ミネラルウォーター 33 3 100 758 85 茶系飲料 29 1,318 346 2,604 4,22 スポーツドリンク 2 450 12 906 1,33	1	1	果実着色炭酸飲料	1	130	Γ					145			I	1	1	276
果汁入り清凉飲料 24 307 145 506 96 その他飲料 コーヒードリンク 21 2,062 262 286 2,63 トマトジュース 44 5 24 7 野菜ジュース 2 76 118 68 26 ミネラルウォーター 33 3 100 758 8 茶系飲料 29 1,318 346 2,604 4,22 スポーツドリンク 2 450 12 906 1,37	1	里宝物料	工好里计约约		107			201	1		26			l -			
果汁入り清凉飲料 24 307 145 506 96 その他飲料 コーヒードリンク 21 2,062 262 286 2,63 トマトジュース 44 5 24 7 野菜ジュース 2 76 118 68 26 ミネラルウォーター 33 3 100 758 8 茶系飲料 29 1,318 346 2,604 4,22 スポーツドリンク 2 450 12 906 1,37	1	大天以社 .	人 <u>公</u> 未开以科		12/			384			30						570
果汁入り清凉飲料 24 307 145 506 96 その他飲料 コーヒードリンク 21 2,062 262 286 2,63 トマトジュース 44 5 24 7 野菜ジュース 2 76 118 68 26 ミネラルウォーター 33 3 100 758 8 茶系飲料 29 1,318 346 2,604 4,22 スポーツドリンク 2 450 12 906 1,37	1		果汁飲料		17_	L J		76			22			 _	 _	1	116
その他飲料コーヒードリンク 21 2.062 262 286 2.63 ドマトジュース 44 5 24 7 野菜ジュース 2 76 118 68 26 ミネラルウォーター 33 3 100 758 85 茶系飲料 29 1.318 346 2.604 4.22 スポーツドリンク 2 450 12 906 1.37	1	1	果汁入り清涼飲料	24	307			145	l		506			l	l	l	982
野来シューム 2 /6 118 68 26 ミネラルウォーター 33 3 100 758 85 茶系飲料 29 1.318 346 2.604 4.25 スポーツドリンク 2 450 12 906 1.37	1	その他命事	コーヒードリンク					262			286						2,631
野来シューム 2 /6 118 68 26 ミネラルウォーター 33 3 100 758 85 茶系飲料 29 1.318 346 2.604 4.25 スポーツドリンク 2 450 12 906 1.37	1		トラドジューフ	- <i></i> -	11	<u> </u>									1		73
野来シューム 2 /6 118 68 26 ミネラルウォーター 33 3 100 758 85 茶系飲料 29 1.318 346 2.604 4.25 スポーツドリンク 2 450 12 906 1.37	1		ロ・メトンユー人		44						Z4 .						/3
	1		野采ンユー人			L					68				 	1	264
茶系飲料 29 1,318 346 2,604 4,25	Ī	1	ミネラルウォーター	33		[]	[]	100	l		758	'		l	l	l	894
スポーツドリンク 2 450 12 906 1.37	1								İ					1			4,297
	1	1	<u> </u>	2	1,010						2,004				 		1,23/
」		1															
			スポーツドリンク	2	450			!4-			900						1,3/0

表 3-12 食品包装材料の用途別の使用実態(続き)

(単位:1000t)

食品の分類		□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□								5001/						
大分類	中分類	小分類	ガラス	金属	セロハン	紙	PE	PP	PS	PET	PA	PVC	EVOH	PVDC	PVA	合計量
	加工油脂	食用油	24	1,404			335			77						1,840
		マーガリン		61		60	2	130								253
	調味料	味噌			L		423	106		[]			I			529
		醤油	180	394	L				l	490		L	1			1,064
		ソース	27	56	L		93	19		140			1			335 240
		マヨネーズ	7				233						ļ			240
		トマトケチャッフ゜	24				74			l <u>-</u>			ļ			98
		トレッシング	70							70						140
		食酢	266							159			ļ			425
		みりん 風味調味料	30	15			<u>8</u> 28			100			 -			153
		風味調味料 焼肉のたれ	67				<u>28</u> -			43						28 124
		スパイス	19	27			13			43			 			59
		<u>へへ1</u> へ 麺つゆ	135				13_			24						159
		わさび			} <u>-</u>		5			24			 			5
	冷凍食品	ハンバーク					29	27								56
	70262400	シューマイ						23		11			1			33
		シューマイ 春巻き					10 7	15		11						33 22
		コロッケ					56	68	32							156
		ミートボール			l1		18	17		11			1			35
		冷凍米飯					153			1]			153
		冷凍水産加工品					103]			103 95
		冷凍野菜					95									95
	チルド製品	チルト・ハンハ・ーク			L		60			l			1			60
		チルドフライ					69			l			l			69
		チルト・シューマイ	<u> </u>		├ ↓		11	31		ļļ			ļ			42
		チルド餃子	 -		ļ			31	18	ļ			 -			49
	L	チルド中華まん	4704	11.450	000	07.700	00.005	15	10	0.070	001	0.050		1.40		25
∠ 1+	包装材料別 包装材料別 包装材料比		4,704 11,458 2	296	6 27,789	28,895 8,270 5,267 8,673 291 2,250 0 148 0 全合成樹脂 0.55					98,041					
己装			0.048 0.117	0.003	0.283	0.005	0.004	0.054	全台队 0.088			<0.001	0.000	ZO 001	1.001	
						0.295	0.084	0.054	0.088	0.003	0.023	<u.001< td=""><td>0.002</td><td><0.001</td><td>0.549</td></u.001<>	0.002	<0.001	0.549	

ポリエチレンは食品包装としての比率(包装材料比)は0.295である。しかし、その他に段ボール箱に入っていた野菜・果実(摂取量 300g)等は店頭でポリエチレン製袋(ポリ袋)に詰められ、家庭ではラップフィルムが食品に使用される。このような使用によるポリエチレンとの接触を加味すると、接触係数として0.35が適当である。

ポリプロピレンについても包装材料比は 0.084 であるが、家庭用の調理器具、たとえば電子レンジ用の蒸し器、おろし金、密閉容器、また給食用食器や総菜・弁当容器にも使用されている。これらを加味しポリプロピレンの接触係数は 0.10 が適当である。

同様に、ポリスチレンについてはスーパーマーケットや小売店のトレイ、使い捨てコップ、総菜パック、魚のトロ箱などがあり接触係数は 0.07、ポリエチレンテレフタレートもトレイやパックがあり 0.10とする。

さらに、ポリ塩化ビニルはポリ衛協の調査によれば包装材料比 0.02 であった。しかし、この調査では小売店でのラップ包装については網羅されていない。スーパーマーケットや小売店で販売される野菜、果物、肉類、魚介類、お総菜の多くはラップフィルムで包装されており、その際使用されるラップフィルムの 50%以上がポリ塩化ビニル製である。また、ガラスに分類されている瓶詰食品もシーリング部分にポリ塩化ビニルを使用しているものが多く、また工場や小売店で使用される使い捨て手袋もポリ塩化ビニル製が多い。以上を加味するとポリ塩化ビニルの接触係数として 0.05 が適当である。

また、ポリ塩化ビニリデンも包装材料比は 0.002 と極めて低いが、家庭用ラップフィルムにおいて 7 割のシェアがあり、0.05 とした。

そのほか、新規や使用量の少ない樹脂については FDA と同様に一律 0.05 とする。表 3-13 に米国の消費係数、今回の調査における包装材料比および接触係数をまとめた。

表3-13 米国の消費係数、今回の調査における包装材料比および接触係数

++ 66	米国	日本の今回の調査			
材質	消費係数	包装材料比	接触係数		
ガラス	0.1	0.05	0.05		
金属	0.2	0.12	0.12		
紙	0.3	0.28	0.28		
合成樹脂	0.4	0.55	0.55		
ポリエチレン	0.31	0.295	0.35		
ポリプロピレン	0.04	0.084	0.10		
ポリスチレン	0.10	0.054	0.07		
ポリエチレンテレフタレート	0.16	0.088	0.10		
ナイロン	0.05	0.003	0.05		
ポリ塩化ビニル	0.10	0.023	0.05		
ポリ塩化ビニリデン	0.05	0.002	0.05		
その他樹脂	0.05	< 0.001	0.05		

5) 暴露量推定法

以上のべたように、暴露量推定法として、米国の方式をもとに我が国に適した推定法を検討した。食品摂取量は国民健康・栄養調査をもとに 2 kg とし、分配係数は同じく国民健康・栄養調査をもとに、樹脂に関わらず共通の係数として、中性食品 0.65、酸性食品 0.1、酒類 0.05、油性食品 0.2 とした。また、食品が複数回包装されたり、器具とも接触することなどを考慮し、消費係数ではなく接触係数(表 3-13)を設定した。これらを用いた食事中濃度及び推定暴露量の計算は下式のようになる。

食事中濃度(mg/kg)=(Σ各溶媒による溶出量×分配係数)×接触係数

推定暴露量(mg/人/日)=食事中濃度×2

中性食品、酸性食品、酒類(高アルコール度には使用しない場合)の擬似溶媒として 10%エタノール を用いると、溶出試験は2種類でよく、計算式は次のようになる。

推定暴露量=(10%エタノール溶出量×0.8+油性溶媒溶出量×0.2)×接触係数×2

今回策定した暴露量推定法は実際の使用実態に近似し、しかも煩雑ではないすぐれた方法であると考える。

4. ガイドライン案とその検証

以上の研究結果をもとに食品と接触して使用される合成樹脂のリスク評価のためのガイドライン案をまとめ、それらに使用されるモノマーや添加剤のリスク評価についても記載した。また、いくつかの事例について、ガイドライン案と米国方式、EU方式で計算した場合の食事中濃度及び推定暴露量を比較検証した。

4. 1 ガイドライン案

1 目的と対象

本ガイドラインは、食品安全委員会で器具・容器包装に使用される合成樹脂のリスク評価を行う際の、 提供されるべき必要な情報と安全性評価の基本方針を示したものである。

2 基本的要件

当該合成樹脂の基ポリマーの名称及びその関連情報。

1) 基ポリマーの名称

当該基ポリマーの名称は一般名及び別名、化学名等

- 2) 基ポリマーの特性(性質、性状等)
- ① 数平均分子量 (Mn), 重量平均分子量 (Mw), 分子量分布 (Mw/Mn) 又はこれらに代る分子量関数を示す物性値
 - ② 分子量 1,000 以下のオリゴマーの比率
 - ③ ガラス転移点 (Tg)、密度、結晶化度、融点等
 - ④ 不純物の含有量と試験法
 - ⑤ 当該基ポリマーを特性づける赤外、NMR、質量分析等のスペクトル
- 3) 基ポリマーの製造原材料と製造方法

当該基ポリマーの不純物の種類と含有量を推定するために必要な情報である。

- ① 当該基ポリマーの製造に用いられる出発原料 (モノマー)、溶媒、触媒、その他製造助剤等製造時 に使用される原材料
- ② 当該基ポリマーの製造に用いられる出発原料の純度と試験法
- ③ 当該基ポリマーの製造方法及び化学反応式と推定副生物
- 4) 主な添加剤

当該合成樹脂に使用される主な添加剤について、それぞれの名称、特性等。別表としてもよい。

1 名称

IUPAC 名及び/または Chemical Abstract 名、並びに一般名、CAS No.

- ② 化学式、構造式、分子量 混合物の場合は各成分物質毎に示し、その組成比も示す
- ③ 融点、溶解度等の物性値と試験法
- ④ 当該添加剤の用途(安定剤、滑剤、可塑剤、ポリマー添加剤等)
- ⑤ 最高添加量
- 5) 合成樹脂の使用条件および用途

対象食品または食品分類、最高使用温度、最長使用期間、最終製品の形態(ボトル、シート等)お よび最大厚さ

3 含有化学物質の溶出量

当該合成樹脂中のモノマー、オリゴマー、添加剤および不純物について、以下に示す方法により溶出 試験を行い、それぞれの溶出量を求める。添加剤については2.4)に示すもののうち、汎用されるもの 及び安全性に懸念があるものは必須である。ただし、それらの化合物のうち、材質中の含有量の分析結 果または材質への添加量を用い、対象物質が全量溶出したと仮定して計算した値により推定一日摂取量 を求める場合は試験を省略できる。そのほかに蒸発残留物の試験も行う。

1) 溶出試験法

溶出試験法としては、ボトル、カップ、袋など試験溶液を充填できる試料については充填法、充填できない試料については片面溶出器等を用いる片面法が望ましい。但し、両面が同等とみなせる場合には浸漬法で実施しても良い。

2) 試験試料

溶出試験に用いる試料は、使用対象条件の全てにおいて溶出量が最高になると予想されるものを作成する。例えば、基ポリマーの分子量、密度、架橋、組成度等を考慮し、添加剤は最高使用量を添加すること。また、試料の厚みは使用される最大厚さとする。

3) 溶出試験条件

① 溶出溶媒

当該合成樹脂が使用予定の食品に対応する食品擬似溶媒(表 1)を用いる。中性食品及び酸性食品では食品擬似溶媒として10%エタノールの使用を推奨するが、蒸留水または4%酢酸の方が溶出量が高くなると推測される場合にはそれらを使用する。実際に使用予定の食品のうち、溶出量が最も高くなると推測される食品を用いて試験を行ってもよい。

食品分類	食品擬似溶媒				
中性食品 (pH>4.6)	10%エタノール (または蒸留水)				
酸性食品 (pH≦4.6)	10%エタノール (または 4%酢酸)				
酒類(エタノール≦10%)	10%エタノール				
酒類(エタノール>10%)	対象食品のエタノール濃度以上のエタノール				
油性食品	食用油、オリーブ油、95%エタノール、ヘプタン又はイソオクタン				

表1 食品分類と対応する食品擬似溶媒

② 試験時間と試験温度

使用時間及び使用温度と試験時間及び試験温度の関係は表2の通りとする。実際の使用条件に近いかまたはそれより溶出量が高くなる試験時間および試験温度を選択して溶出試験を実施する。複数の条件で使用される場合は溶出量がより高くなる試験条件のみで試験を行えば良い。ただし、当該物質の使用条件を考慮した場合にこれらの試験条件ではカバー出来ない場合(例:高温で滅菌後長期間保存するなど)や指定された温度では明らかに物性が変化する場合(例:最高使用温度や耐熱温度が表2で指定された試験温度より低い試料など)は別途最適条件を設定して試験する。また、実際の使用条件のうち最も厳しい条件でもよい。

表2 使用条件と試験条件

	使用条件	試験条件			
≦0.5 時間		0.5 時間			
	0.5 時間< t ≤1 時間	1 時間			
	1 時間< t ≤2 時間	2 時間			
時間 (t)	2 時間< t ≤4 時間	4 時間			
	4 時間< t ≤24 時間	24 時間			
	24 時間< t ≦10 日	10 日			
	t>10 日	10日、30日または実際の使用日数			
	$T \leq 20^{\circ}C$	20°C			
	$20^{\circ}\text{C} < \text{T} \leq 40^{\circ}\text{C}$	40°C			
温度(T)	$40^{\circ}\text{C} < \text{T} \leq 70^{\circ}\text{C}$	60°C			
	$70^{\circ}\text{C} < \text{T} \leq 110^{\circ}\text{C}$	95℃			
	110°C < T ≦135°C	121℃			
	T >135℃	実際の使用温度			

③ 溶出溶媒量

充填法の場合は使用時の食品内容量と同量の溶出溶媒で満たし、それ以外の場合は原則として表面 積 1cm^2 あたり 1.7 ml の溶媒を使用するか、適当量を使用しこれに換算する。

④ 溶出物の分析方法

(1) 分析対象物質

溶出液中の分析対象物質は、使用モノマー、オリゴマー(分子量 1000 以下)、添加された添加剤、ポリマーまたは添加剤中の不純物、及び蒸発残留物である。

(2) 分析法、検出限界、定量限界及び分析法のバリデーション

各分析対象物質毎に分析法、検出限界、定量限界及びバリデーション結果(添加回収率及び標準偏差) を示す。

(3) 検量線の作成法

標準物質を正確に秤量して不純物を含有しない溶媒に溶解し標準溶液を作成する。標準溶液は3水準以上でできるだけ等間隔になるようにし、濃度範囲は、対象物質の溶出濃度を含むようにする。

(4) スペクトル、クロマトグラムの例示

機器分析により測定して定性、定量分析に供したスペクトルやクロマトグラムを例示し、主なピークの同定を代表チャートに記述する。

(5) 分析結果の記載方法

測定は3回行い、すべての測定値と平均値を記載する。異常値がある場合は考察してそれを除く。溶出量は溶出溶媒あたりの濃度で記載し、単位は mg/L または mg/kg とする。

4 推定暴露量の計算

溶出する化学物質の食事中濃度及び推定暴露量は、溶出量と食品分配係数及び接触係数を用いて以下の式により計算する。なお、我が国の成人一人一日あたりの食品摂取量は2kg、それらの食品分類毎の摂取割合(食品分配係数)は中性食品 0.65、酸性食品 0.1、酒類 0.05、油性食品 0.2 とし、各樹脂で

共通とする。また、一日に摂取する食品が特定の合成樹脂に接触する割合を接触係数と名付け、全合成樹脂の場合は 0.55、ポリエチレン 0.35、ポリプロピレン及びポリエチレンテレフタレート 各 0.1、ポリスチレン 0.07、ポリ塩化ビニル 0.05、それ以外の樹脂及び新規の樹脂は 0.05 とする。

食事中濃度(mg/kg)=(Σ各溶媒の溶出量×分配係数)×接触係数

推定暴露量(mg/人/日)=食事中濃度×食品摂取量(2 kg)

新規樹脂で中性、酸性、酒類の溶出溶媒に10%エタノールを使用した場合には下記のようになる。 食事中濃度(mg/kg)=(10%エタノール溶出量 \times 0.8+油性溶媒溶出量 \times 0.2) \times 0.05 \times 2

5 毒性試験

1) 試験試料

毒性試験に供する対象物質の試料は表3に示す通りとする。

評価対象物質	毒性試験対象物質				
ポリマー	①使用モノマー				
	②検出されたMn≤1000のオリゴマー*等の不純物				
添加剤	①当該物質 ②検出された不純物				

表3 毒性試験に用いる試料

2) 必要となる毒性試験

安全性評価の対象物質は、ポリマーの場合は使用モノマーと検出されたオリゴマー等の不純物、溶出 濃度より計算された推定1日暴露量に応じて表4に示すような毒性試験が必要となる。但し、ポリマー を評価する場合の主モノマー、添加剤を評価する場合の当該物質は、溶出濃度が不検出であっても2種 の遺伝毒性試験を実施する。また使用モノマーや当該添加物および検出された物質の推定1日暴露量と 必要な毒性試験の関係は表4の通りとする。

	衣4 推足1日泰路軍と必要な毒性武鞅の種類					
食事中濃度	毒性試験の種類					
I $\leq 0.5 \mu$ g/kg	発癌性、遺伝毒性の文献調査等の結果、構造的な既知の発がん性アラート					
	が認められない場合は、試験不要 (調査結果の提出)					
II 0.5~50 μ g/kg	以下の①-③うち①を含む 2 種類の in vitro 遺伝毒性試験					
	①微生物を用いる復帰突然変異試験(Ames 試験)					
	②哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験					
	③in vitro マウスリンフォーマ TK 試験					
	(必要に応じて in vivo 遺伝毒性試験)					
III $50 \mu \text{ g/kg} \sim 1 \text{mg/kg}$	2 種遺伝毒性+in vivo 遺伝毒性試験+90 日間経口毒性試験					
	(必要に応じて追加試験)					
IV >1mg/kg	上記 3 種遺伝毒性+①慢性 [含発癌性] 毒性②生殖・繁殖性毒性					
	③催奇形性④代謝等(原則、食品添加物の指定に必要な試験)					

表4 推定1日暴露量と必要な毒性試験の種類

^{*}オリゴマーは①溶出物又は②合成類似物(溶出オリゴマーの平均分子量、分子量分布、組成等について同等性を示すデータを予め提示する)を用いる。

毒性試験は OECD、ICH、FDA レッドブック、厚生労働省のいずれかで定められた試験法に従い、 OECD 加盟国の GLP 取得試験機関で実施すること。

6 安全性評価

当該物質を目的の使用条件下で使用した場合、食品擬似溶媒への溶出物の安全性は下記の基準で判断 する。

- 1) 検出物質が、すでに国際的評価機関で評価されている物質である場合、その評価結果と TDI (ADI) を参考とする。ダイオキシン類、PCB 類、金属化合物、必須元素を含む無機化合物に関しては、個別の詳細評価を行う。以下の項目は、これらの物質以外の場合に適用する。
- 2) 検出限界以下の場合

潜在的溶出物質は、安全性判断の対象としない。ただし、使用モノマー、添加剤の場合の当該物質は、溶出濃度が不検出であっても2種の遺伝毒性試験を実施する。原則として食品に対して色、味、臭い、殺菌、防腐等の影響、作用を及ぼしてはならない。

3) 食事中濃度が 0.5 µ g/kg 以下の場合、

当該物質が、アフラトキシン様物質でなく、アゾキシおよびニトロソ化合物でない場合で、類似あるいは部分構造に関する情報検索の結果、化学構造的に既知の発がん性アラートが認められない場合は、毒性試験の実施を必要としない。

4) 食事中濃度が 0.5μ g/kg $\sim 50 \mu$ g/kg の場合

2種の遺伝毒性試験結果が陰性の場合は食事中濃度が 50μ g/kg まで許容できると考えられる。いずれか一方が陽性の場合は、専門家の判断により in vivo の遺伝毒性試験の実施を求め、最終的な遺伝毒性の判定が陰性の場合も 50μ g/kg まで許容できると考えられる。ただし、当該物質が、コリンエステラーゼ阻害を示す(可能性のある)有機リン系の物質あるいは、農薬、殺虫剤系の化合物(有機ハロゲン化化合物)である場合には、神経学的影響を検出できる項目を加えた 90 日試験を実施し、暫定 TDI(ADI)から求めた摂取量と推定 1 日摂取量を比較して安全性を判断する。

5) 食事中濃度が $50 \mu \text{ g/kg} \sim 1000 \mu \text{ g/kg}$ の場合

遺伝毒性試験判定が陰性で、且つ90日試験をもとに求められた暫定TDI(ADI)から求めた摂取量と推定1日摂取量を比較して安全性を判断する。暫定TDI(ADI)の設定は専門家の判断によって行われ、基本的にはNOAELの1000分の1を基本とするが、得られる情報により適切な不確実係数あるいは補正係数を用いる。該当物質の構造から、内分泌影響や神経発生毒性影響が疑われる場合は、追加の生殖発生毒性試験等を実施する。

6) 食事中濃度が 1000 μ g/kg 以上の場合

基本的には、新規の食品添加物指定で要求される全ての毒性試験が要求される。ただし、遺伝毒性 試験判定が陰性で、且つ90日試験や生殖発生毒性試験で得られた暫定 TDI(ADI) から求めた摂取量 が推定1日摂取量より大きい場合で、該当物質の構造から、内分泌影響や神経発生毒性影響が疑わ れず、且つ体内蓄積性が示されない場合は、慢性毒性試験の実施の必要性について検討され得る。

7) 発癌性成分(不純物)

基ポリマー又は添加剤を製造するための必須原材料(モノマー等の成分)が発癌性物質(ただし、イニシエータ発癌性物質は除く)であっても、当該製品(基ポリマー、添加剤)が発癌性を示さなければ、当該原材料の推定一日暴露量と実質安全量(VSD)の比較やベンチマークドース(BMDL)に対する安全域(MOE)を求めることにより、安全性の評価を当該専門家の判断に委ねる。

4. 2 追加して使用されるモノマーまたは添加剤のリスク評価

これまで、新規樹脂などの合成樹脂のリスク評価を行った際には、原料として使用される主なモノマーや添加剤は同時にリスク評価が行われてきたことから、4.1でもそのような場合について記載した。しかし、リスク評価後に追加して当該合成樹脂に使用されるモノマーや添加剤については特に定めていなかった。そのため、食品安全委員会で合成樹脂の評価を審議するに際して、安全性に問題があるモノマーや添加剤が今後使用される可能性があるのであれば、合成樹脂の評価を行うことは不可能である。後から追加されるモノマーや添加剤についても同等の安全性が確保されるという前提が必要である。

そこで、食品安全委員会で評価されなかったモノマーや添加剤を使用する場合には、ガイドラインに 準じてリスク評価を行い、安全性に問題がないことを確認したもののみ使用することが必須である。そ の際、安全性の上で疑念が生じた物質については担当省庁を通じて食品安全委員会での審査を申請する 必要がある。それが保証されることにより、食品安全委員会で合成樹脂のリスク評価をすることが可能 となる。

4.3 ガイドライン案の検証

上記のガイドライン案による推定暴露量と毒性試験の要求レベルが、米国や欧州連合(EU)による 方法とどの程度一致しどのような場合に差異が生ずるのか、様々な化学物質に対応する 10 例をもとに 検証を行った。各方式における計算式は下記のとおりである。

①ガイドライン案

食事量は 2kg/日、分配係数は特殊な場合を除いて樹脂に関わらず中性 0.65、酸性 0.1、酒類 0.05、油性 0.2 である。

食事中濃度(mg/kg)= $(\Sigma$ 各溶媒の溶出量 \times 分配係数 $)\times$ 接触係数推定暴露量(mg/L/H)=食事中濃度 \times 2

②米国方式

食事量は 3kg/日、分配係数、消費係数は定めるところによる。 食事中濃度(mg/kg)=(Σ各溶媒の溶出量×分配係数)×消費係数 推定暴露量(mg/人/日)=食事中濃度×3

③EU 方式

合成樹脂に接触する食事量を 1kg/日とする。最大溶出量を溶出量とするが、脂溶性が高い物質の油脂への溶出量については油脂低減係数(Fat Reduction Factor) 5 で除したものとする。

溶出量(mg/kg)=各溶媒の溶出量のうち最大溶出量

推定暴露量(mg/人/日)=溶出量×1

また、ガイドライン案及び米国方式の食事中濃度または EU 方式の溶出量に対応した毒性試験の要求 レベルは、レベル I:試験不要(文献情報など)、レベル II:遺伝毒性試験、レベル III:90 日経口毒性 試験、レベル IV:経口慢性毒性試験等とし、各方式における区分は下記の通りである。

表 5 食事中濃度または溶出量に対応する毒性試験の要求レベル

方式	ガイドライン案	米国	EU		
(指標)	(食事中濃度)	(食事中濃度)	(溶出量)		
レベル I	≦0.0005 mg/kg	≦0.0005 mg/kg	≦0.0005 mg/kg		
レベルⅡ	$0.0005\sim0.05$ mg/kg	$0.0005{\sim}0.05~\mathrm{mg/kg}$	$0.0005{\sim}0.05~\mathrm{mg/kg}$		
レベルIII	0.05~1 mg/kg	0.05~1 mg/kg	0.05~5 mg/kg		
レベルIV	> 1 mg/kg	> 1 mg/kg	> 5 mg/kg		

例 1 酸化防止剤 A (ポリエチレン)

ポリエチレンにのみ使用される。対象食品として高アルコール度の酒類も含まれる。各溶媒の溶出量は下記の通りである。

水、3%酢酸、4%酢酸:ND

10%エタノール:0.060 mg/kg

50%エタノール: 0.092 mg/kg

食用油 : 7.7 mg/kg

①ガイドライン案

ポリエチレンの接触係数は 0.35

食事中濃度= $(0.060\times0.75+0.092\times0.05+7.7\times0.2)\times0.35=0.55$ mg/kg→レベルⅢ 推定暴露量= $0.55\times2=1.1$ mg/人/日

②米国方式

ポリオレフィンの分配係数は水 0.67、酸性 0.01、アルコール 0.01、油性 0.31、

消費係数は 0.31

食事中濃度= $(0.060\times0.68+0.092\times0.01+7.7\times0.31)\times0.31=0.75$ mg/kg→レベルⅢ 推定暴露量= $0.75\times3=2.3$ mg/人/日

③EU 方式

溶出量= $7.7\div5=1.5$ mg/kg \rightarrow レベルⅢ 推定暴露量= $1.5\times1=1.5$ mg/人/日

4)結果

いずれも同じレベルⅢで、ガイドライン案の推定暴露量は EU 方式と近似した値であり、米国方式とも大きな差はみられなかった。

例 2 酸化防止剤 A (全合成樹脂)

例1と同じ物質であるが、使用対象がすべての合成樹脂の場合。ただし、ポリエチレンへの溶出量が 最も高いので溶出量はそれを用いて計算する。

①ガイドライン案

全合成樹脂の場合の接触係数は 0.55

食事中濃度= $(0.060\times0.75+0.092\times0.05+7.7\times0.2)\times0.55=0.87$ mg/kg→レベルⅢ 推定暴露量= $0.87\times2=1.7$ mg/人/日

②米国方式

全ポリマーの分配係数は水 0.49、酸性 0.16、アルコール 0.01、油性 0.34、消費係数は 0.4

食事中濃度= $(0.060\times0.65+0.092\times0.01+7.7\times0.34)\times0.4$ =1.1 mg/kg→レベルIV 推定暴露量=1.1 mg/kg×3 kg=3.3 mg/人/日

③EU 方式

溶出量= $7.7\div5=1.5$ mg/kg \rightarrow レベルⅢ 推定暴露量= $1.5\times1=1.5$ mg/人/日

④結果

ガイドライン案と EU 方式はレベルIIIであったが、米国方式はレベルIVとなった。ガイドライン案と 米国の食事中濃度は近似した値であったが、米国は油性食品の摂取量が高いためやや高くなりレベルが 1つ上になった。推定暴露量はガイドライン案と EU がよく一致しており、米国はやや高いが大きな差異はなかった。

例3 酸化防止剤 B (ポリエチレンとポリプロピレン)

ポリエチレンとポリプロピレンに使用される。各擬似溶媒に対する溶出量を以下に示す。

水、3%酢酸、4%酢酸、10%エタノール、50%エタノール:ND

食用油 : 0.40 mg/kg

①ガイドライン案

接触係数はポリエチレン 0.35、ポリプロピレン 0.10

食事中濃度=0.40×0.2×0.45=0.036 mg/kg→レベルⅡ

推定暴露量= $0.036\times2=0.072 \text{ mg/}$ 人/日

②米国方式

ポリオレフィン (ポリエチレンとポリプロピレン) の分配係数は水 0.67、酸性 0.01、アルコール 0.01、油性 0.31、消費係数は 0.35

食事中濃度=0.40×0.31×0.35= 0.043 mg/kg→レベルⅡ

推定暴露量= 0.043 mg/kg×3 kg=0.13 mg/人/日

③EU 方式

溶出量=0.40÷5=0.080 mg/kg→レベルⅢ

推定暴露量=0.080×1=0.080 mg/人/目

4)結果

ガイドライン案と米国方式はレベルⅡであるが、EU 方式ではレベルⅢとなった。EU が最大溶出量のみをもとに区分することによる。しかし、推定暴露量はガイドライン案と EU 方式が近似しており、米国とも大きな差は見られなかった。

例4 紫外線吸収剤 C (ポリマーW)

ポリマーWのみに添加される紫外線吸収剤である。各擬似溶媒に対する溶出量を以下に示す。

水、3%酢酸、4%酢酸、10%エタノール、50%エタノール:ND

食用油 : 0.02 mg/kg

①ガイドライン案

ポリマーWの接触係数は 0.05

食事中濃度=0.02×0.2×0.05=0.0002 mg/kg→<u>レベル I</u>

推定暴露量= $0.0002\times2=0.0004$ mg/人/日

②米国方式

ポリマーWの分配係数は水 0.49、酸性 0.16、アルコール 0.01、油性 0.34、消費係数は 0.05。

食事中濃度=0.02×0.34×0.05=0.0003 mg/kg→レベル I

推定暴露量= 0.0003×3 =0.0009 mg/人/日

③EU 方式

溶出量=0.02÷5=0.004 mg/kg→レベルⅡ 推定暴露量=0.004×1=0.004 mg/人/日

4)結果

ガイドライン案及び米国方式はレベル I となったが、EU 方式ではレベル II となった。また、推定暴露量は $0.0004\sim0.004$ mg/人/日とやや幅があった。これらの差異は EU 方式がポリマーの使用頻度を加味しないことに起因する。

例 5 紫外線吸収剤 C (全合成樹脂)

例4の紫外線吸収剤を全樹脂に使用する場合である。他の樹脂への溶出量もポリマーXへの溶出量とほぼ同等であるため、この溶出量を代表として用いる。

水、3%酢酸、4%酢酸、10%エタノール、50%エタノール:ND

食用油 : 0.02 mg/kg

①ガイドライン案

全ての合成樹脂の接触係数は 0.55

食事中濃度=0.02×0.2×0.55=0.0022 mg/kg→レベルⅡ

推定暴露量=0.0022×2=0.0044 mg/人/日

②米国方式

全合成樹脂の分配係数は水 0.49、酸性 0.06、アルコール 0.01、油性 0.34、消費係数は 0.4

食事中濃度=0.02×0.34×0.4=0.0027 mg/kg→レベルⅡ

推定暴露量= 0.0027×3 =0.0081 mg/人/日

③EU 方式

溶出量=0.02÷5=0.004 mg/kg→レベルⅡ

推定暴露量=0.004×1=0.004 mg/人/日

④結果

いずれもレベル Π となった。また、ガイドライン案の推定暴露量は EU 方式とよく一致しており、米国方式とも 2 倍程度の差であった。

例 6 可塑剤 D (ポリマーX)

ポリマーXの使用量は合成樹脂全体の5%以下、アルコール度の高い酒類には使用しない。

10%エタノール: 0.055 mg/kg

食用油 : 59 mg/kg

①ガイドライン案

ポリマーXの接触係数は 0.05

食事中濃度=(0.055×0.8+59×0.2)×0.05=0.59 mg/kg→レベルⅢ

推定暴露量= $0.59\times2=1.2 \text{ mg/}$ 人/日

②米国方式

ポリマーXの分配係数は水 0.49、酸性 0.16、アルコール 0.01、油性 0.34、消費係数は 0.05。

食事中濃度=(0.055×0.66+59×0.34)×0.05=1.0 mg/kg→レベルⅢ

推定暴露量=1.0×3=3.0 mg/人/日

③EU 方式

溶出量=59÷5=11.8 mg/kg→レベルIV

推定暴露量=11.8×1=11.8 mg/人/日

4)結果

ガイドライン案と米国方式ではレベル \mathbb{H} 、 \mathbb{E} U 方式ではレベル \mathbb{I} V となった。推定暴露量については 1.2 \sim 11.8 \mathbb{E} M \sim 10 倍の差になったが、これは例 \sim と同様に \sim EU では特定の樹脂のみに使用する場合も使用頻度が加味されないため、過大評価となることに起因する。

例 7 可塑剤 D (全合成樹脂)

ポリマーX では最大配合量が 40%、それ以外の樹脂では最大配合量 1%、ポリマーX の使用量は合成樹脂全体の 5%以下、アルコール度の高い酒類には使用しない。

ポリマーXでの溶出量
その他樹脂での溶出量

10%エタノール: $0.055~{\rm mg/kg}$ 10%エタノール:ND

食用油 : 59 mg/kg 食用油: 1.5 mg/kg

①ガイドライン案

ポリマーXの接触係数は 0.05、全合成樹脂の接触係数は 0.55

食事中濃度= $(0.055\times0.8+59\times0.2)\times0.05+1.5\times0.2\times0.55=0.76$ mg/kg→レベルIII

推定暴露量=0.76×2=1.5 mg/人/日

②米国方式

分配係数はポリマーX、全合成樹脂ともに水 0.49、酸性 0.16、アルコール 0.01、油性 0.34、消費係数はポリマーX 0.05、全合成樹脂 0.4

食事中濃度= $(0.055\times0.66+59\times0.34)\times0.05+1.5\times0.34\times0.4=1.2$ mg/kg

推定暴露量=1.0×3=3.6 mg/人/日

③EU 方式

溶出量=59÷5=11.8 mg/kg→レベルIV

推定暴露量=11.8×1=11.8 mg/人/日

④結果

全合成樹となったことにより、例6と比べて米国方式はわずかな差で毒性試験の要求レベルが上がり EU と同じレベルⅣとなったが、ガイドライン案ではレベルⅢで変わらなかった。また、推定暴露量については例6とほぼ同様で1.5~11.8 mg/人/日と約10倍の差であった。

例8 モノマーE (ポリマーY)

ポリマーYの使用量は合成樹脂全体の5%以下。

10%エタノール: 0.018 mg/kg 50%エタノール: 0.024mg/kg

ヘプタン : 0.039 mg/kg

①ガイドライン案

ポリマーYの接触係数は 0.05

食事中濃度= $(0.018\times0.75+0.024\times0.05+0.039\times0.2)\times0.05=0.0011$ mg/kg

→レベルⅡ

推定暴露量= $0.0011 \times 2 = 0.0022 \text{ mg/}$ 人/日

②米国方式

ポリマーYの分配係数は水 0.49、酸性 0.16、アルコール 0.01、油性 0.34、消費係数は 0.05。

食事中濃度= $(0.018\times0.65+0.024\times0.01+0.039\times0.34)\times0.05=0.0013$ mg/kg

→ レベルⅡ

推定暴露量=-0.0013×3= 0.0039 mg/人/日

③EU 方式

溶出量=0.039 mg/kg→レベルⅡ

推定暴露量=0.039×1=0.039 mg/人/日

④結果

いずれも同じレベルIIであるが、推定暴露量はガイドライン案と米国方式は近似した値であるが、EU方式は約 15 倍高い値となった。

例 9 不純物 F (ポリマーZ)

不純物 \mathbf{F} はポリマー \mathbf{Z} の重合時の副生成物、この樹脂は高アルコール度の酒類には使用しない。

10%エタノール: 0.005 mg/kg

食用油 : 2.42 mg/kg

①ガイドライン案

ポリマーZ の接触係数は 0.07

食事中濃度=(0.005×0.8+2.42×0.2)×0.07=0.034 mg/kg→レベルⅡ

推定暴露量=0.034×2=0.068 mg/人/日

②米国方式

ポリマーZの分配係数は水 0.67、酸性 0.01、アルコール 0.01、油性 0.31、消費係数は 0.1。

食事中濃度= $(0.005\times0.69+2.42\times0.31)\times0.1=0.075$ mg/kg→レベルIII

推定暴露量= $0.075\times3=0.23 \text{ mg/}$ 人/日

③EU 方式

油脂低減係数(Fat Reduction Factor)=5

溶出量=2.42÷5=0.48 mg/kg→レベルⅢ

推定暴露量= $0.48\times1=0.48 \text{ mg/}$ 人/日

④結果

ガイドライン案ではレベルⅡだが、米国、EU 方式ではレベルⅢとなった。また、推定暴露量もガイドライン案は他と比べてやや低い値となった。

例10 不純物 G (ポリマーX)

不純物 G はポリマーX の添加剤の分解物であり、この樹脂は高アルコール度の酒類には使用しない。

10%エタノール: 0.017 mg/kg 食用油 : 0.585 mg/kg

①ガイドライン案

ポリマーX の接触係数は 0.05

食事中濃度= $(0.017\times0.8+0.585\times0.2)\times0.05=0.0065$ mg/kg→レベル II 推定暴露量= $0.0065\times2=0.013$ mg/人/日

②米国方式

ポリマーX の分配係数は水 0.49、酸性 0.16、アルコール 0.01、油性 0.34、消費係数は 0.05。 食事中濃度= $(0.017\times0.66+0.585\times0.34)\times0.05=0.010$ mg/kg→レベル II 推定暴露量= $0.010\times3=0.030$ mg/人/日

③EU 方式

溶出量= $0.585 \div 5$ = $0.12 \text{ mg/kg} \rightarrow \underline{\nu \checkmark \nu \coprod}$ 推定暴露量= $0.12 \times 1 = 0.117 \text{ mg/} \underline{/} \underline{/} \underline{H}$

④結果

ガイドライン案と米国方式ではレベルⅡだが、EU 方式ではレベルⅢとなり、推定暴露量もガイドライン案と米国案はかなり近いが EU では高い値となった。EU 方式ではすべての合成樹脂に含有されるとして計算するため油脂低減係数 5 を適用しても過大評価となった。

以上 10 例について、暴露量推定による毒性試験の要求レベルと推定暴露量を比較検討した。その結果、毒性試験の要求レベルについては、10 例中 3 例では三者が一致した。また 4 例ではガイドライン案と米国方式が一致、1 例ではガイドライン案と EU 方式が一致した。残る 2 例は米国と EU が一致してガイドライン案のみが異なったが、いずれもガイドライン案の方が低いレベルであった。

また、推定暴露量では、対象となるポリマーの使用頻度が高い場合、すなわち合成樹脂全体またはポリエチレンが対象で同等に使用される場合には、ガイドライン案、米国方式、EU 方式のいずれも近似した推定摂取量が得られた。しかし、使用頻度が低いポリマーのみに使用される場合または特定の樹脂で配合量が高い場合には、ガイドライン案と米国方式は比較的近似した値となるが、EU 方式では樹脂の使用頻度が反映されないため、過大な推定暴露量となる傾向があった。

毒性試験の要求レベルや推定暴露量において、ガイドライン案と米国方式は、基本的な考え方は同じであることから比較的近似した結果が得られた。しかし、合成樹脂中に残存する物質は脂溶性化合物が多いことから油性擬似溶媒への溶出量が高くなる傾向にあるが、日本人の油性食品の摂取量が低いことにより、食事中濃度は低めに算出される。しかも1日の食事量も米国3kgに対して我が国は2kgと少ないことから、推定暴露量も低く出る傾向があった。しかし、これは日本人の食習慣に起因するものであり、暴露量推定法に問題がある訳ではない。

このようにガイドライン案による暴露量推定は、やや低めの暴露量が得られる傾向が認められるものの米国や EU の方式とほぼ近似した結果が得られることが示され、国際的調和の観点においても、本ガイドライン案は適切な評価方法であると結論される。

D. 結 論

本研究では、食品安全委員会における器具・容器包装に用いられる合成樹脂の健康影響評価のために、 リスク評価法を検討し、そのガイドライン案を作成することを目的とした。

米国では合成樹脂製品の上市前申請制度のために、また欧州連合(EU)では合成樹脂の製造に使用してもよいモノマーや添加剤のリスト(ポジティブリスト)作成のために、合成樹脂のリスク評価法を確立しており、申請者のためのガイダンスが公表されている。一方、我が国ではこれまで合成樹脂のリスク評価はケースバイケースで行われリスク評価法は検討されてこなかった。ただし、食品用途の合成樹脂の衛生性確保のために設立されたポリオレフィン等衛生協議会、ポリ塩化ビニル食品衛生協議会、塩化ビニリデン衛生協議会の3つの業界衛生団体では、自主基準としてポジティブリストを定めており、その作成のためリスク評価を行っている。

米国及びEUの食品用合成樹脂の法規制について調査を行うとともに、公表されているガイダンスを 和訳し本研究報告書の別冊としてまとめた。また我が国の衛生三団体についても調査した。また、それ らに関する文献等も調査した。

その結果、毒性評価については、国際的動向や概念の妥当性から考えて、毒性学的懸念の閾値 (Threshold of Toxicological Concern: TTC) の概念を積極的に導入して、健康影響評価のための段階 的な毒性試験を要求するための基準値を設定することができた。

暴露量推定法においては、溶出量を求めるための溶出試験条件について検討を行い、リスク評価に適用できる食品擬似溶媒や試験温度、試験時間、油性食品の代替溶媒等を示した。また、食事中濃度や推定暴露量は、一日食品摂取量(食事量)、分配係数、接触係数を設定して算出することとした。

以上をもとに器具・容器包装に用いられる合成樹脂のリスク評価のためのガイドライン案を作成した。 各種事例について検証を行ったところ、米国の毒性試験の要求内容や推定暴露量と大きく異なることは なく、使用樹脂が多い場合にはEUともほぼ一致した。ただし、我が国では米国と比べて脂質の摂取量 や食事量が少ないことから、推定暴露量はやや低めとなった。

今回検討したリスク評価法とそのガイドラインの案は、科学的な根拠のうえに、海外のリスク評価法との整合性や我が国の実態もおりこんだものである。今後、食品安全委員会においてさらに審議を重ねて、リスク評価法として確立されることを期待する。また、合成樹脂関連衛生団体のポジティブリスト策定においても、このリスク評価法及びガイドライン案を是非役立てていただきたい。

E. 文 献

- 1) 河村葉子ら、食品安全セミナー7 器具・容器包装、中央法規(2002)
- 2) Center for Food Safety and Applied Nutrition (CFSAN) of U.S. Food and Drug Administration (U.S.FDA), Preparation of Food Contact Notifications and Food Additive Petitions for Food Contact Substances: Chemistry Recommendations, Final Guidance, U.S.FDA (2002) (研究報告書・別冊に収載)
- 3) CFSAN of U.S.FDA, Preparation of Food Contact Notifications for Food Contact Substances: Toxicology Recommendations, Final Guidance, U.S.FDA (2002)(研究報告書-別冊に収載)
- 4) CFSAN of U.S.FDA, Preparation of Food Contact Notifications: Administrative, Final Guidance, U.S.FDA (2002)(研究報告書-別冊に収載)
- 5) Europian Food Safety Authority (EFSA), Food Contact Materials Note for Guidance, EFSA (2005) (研究報告書-別冊に収載)

- 6) ポリオレフィン等衛生協議会編, ポジティブリスト作成基準 2002 年 2 月版, ポリオレフィン等衛 生協議会 (2002)
- 7) 塩ビ食品衛生協議会編, JHP 規格のポジティブリスト (JHP 物質) の記載基準 (改訂第7版), 塩ビ食品衛生協議会 (2004)
- 8) 塩化ビニリデン衛生協議会編,ポジティブリスト記載基準および追加、削除、使用制限の修正に関する基準(第3版),塩化ビニリデン衛生協議会(2001)
- 9) ポリオレフィン等衛生協議会編,日本の食品包装材料用途別使用実態調査報告書,技術資料第 63 号,ポリオレフィン等衛生協議会 (2006)

(2) 本研究を基にした論文と掲載された雑誌のリスト

「なし」

(3) 特許および特許出願の数と概要

「なし」

(4) その他(各種賞、プレスリリース、開発ソフト・データベースの構築等)

<学会発表>

Hirose, A., Yamazoe, Y, Ema, M., Kawamura, Y. "Toxicity Testing Schema for the Initial Risk Assessment of Food Contact Plastics based on the Concept of TTC and Usage Probabilistic Factors." 第 46 回米国トキシコロジー学会(2007 年 3 月 25-29 日シャーロット、米国)

Hirose, A., Yamazoe, Y, Kawamura, Y. "Development of the initial risk assessment framework of food contact materials by using the TTC concept and the Usage contact factors." 第 44 回欧州トキシコロジー学会学術年会(2007 年 10 月 7-10、アムステルダム、オランダ)河村葉子,山口未来,六鹿元雄,棚元憲一,合成樹脂製器具・容器包装の溶出試験における油脂及び脂肪性食品擬似溶媒の検討,第 44 回全国衛生化学技術者協議会年会(2007 年 11 月) <意見交換会>

業界団体関係者(ポリオレフィン等衛生協議会、塩ビ食品衛生協議会、塩化ビニリデン衛生協議会)の会員と本研究成果の途中経過に関して意見交換会を開催(2006年10月3日、東京)業界団体関係者(ポリオレフィン等衛生協議会、塩ビ食品衛生協議会、塩化ビニリデン衛生協議会)と意見交換会を開催し、本研究成果に関して発表、意見交換を行った。(平成20年2月19日、東京)

<講演>

「食品の容器包装・器具のリスク評価法に関する研究(広瀬明彦)」ポリオレフィン等衛生協議会セミナー(2006年12月5日)にで講演。

<報告書>

「米国および欧州連合における食品接触物質のためのガイダンス(原文+和訳)」を本研究の研究報告書―別冊として、業界団体および食品安全委員会や関係省庁に配付した。 (平成 19 年 11 月)

<データベース>

ポジティブリスト候補データベース (EFSA のポジティブリスト候補物質 (Ref No と構造式、SML 等の制限値)と 2002 年以降の評価サマリー文章、FDA ポジティブリスト (物質名のみ)約 4000件収録) (報告書本体、図 2-6 参照)

3. 今後の問題点等

暴露量推定による毒性試験の要求レベルと推定暴露量を比較検討した結果、米国や EU の方式とほぼ 近似した結果が得られることが多いものの、やや低めの暴露量が得られる傾向があったが、これは主に 日本人の食習慣に起因するものであった。したがって、EU や米国で評価されたポジティブリスト物質の ほとんどは、本ガイドライン案にそっても同様に評価されることになり、運用の仕方によっては、2 重の手間を省くことが可能になるかもしれない。

また、これまで、新規樹脂などの合成樹脂のリスク評価を行った際には、原料として使用される主なモノマーや添加剤は同時にリスク評価が行われてきたが、後から追加されるモノマーや添加剤についても同等の安全性を確保されるという前提が必要である。そこで、食品安全委員会で評価されなかったモノマーや添加剤を使用する場合には、ガイドラインに準じてリスク評価を行い、安全性に問題がないことを確認したもののみ使用することが求められると。その際、安全性の上で疑念が生じた物質については担当省庁を通じて食品安全委員会での審査を申請し、食品安全委員会で合成樹脂のリスク評価をすることを可能にすることが必要かもしれない。

さらに、本研究では、一部の化合物における EFSA と FDA 評価状況を基にした検証しか行われなかったが、今後我が国においても、ポジティブリスト化等、本格的な評価を行う際には、化合物の構造式情報も含めた FDA の CEDI/ADI データベースのようなデータベースが必要になると考えられる。そのため本研究では、今後のこのような作業の補助となるよう EFSA での評価情報 (表 2-15) や FDA のポジティブリストをくわえたデータベースの作成を行った。しかし、現時点では、これらのデータベースを使っても目視や類似構造検索による検証や、類似構造のアラートの抽出しか行えないので、今後遺伝毒性の QSAR はもちろん、一般毒性に関しての知識ベースの整備や(簡易)QSAR 開発による、網羅的で系統的な類似構造等の検証や評価を行えるようなシステムの構築が望まれる。