

## 器具・容器包装に使用される合成樹脂のリスク評価に関するガイドライン案

### 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（ $M_n$ ）、重量平均分子量（ $M_w$ ）、分子量分布（ $M_w/M_n$ ）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（ $T_g$ ）、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 ~~-(CAS No.)~~、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。

表1 食品分類と対応する食品擬似溶媒

食品分類	食品擬似溶媒
中性食品 (pH > <del>5.04.6</del> )	10%エタノール (または蒸留水)
酸性食品 (pH ≤ <del>5.04.6</del> )	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、 <u>95%エタノール</u> 、ヘプタン、 <del>95%エタノール</del> 又はイソオクタン

##### 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と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~~やが75℃で~~耐熱温度が表2で指定された試験温度より低い~~90℃の~~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
時間 (t)	$\leq 0.5$ 時間	0.5 時間
	$0.5 \text{ 時間} < t \leq 1 \text{ 時間}$	1 時間
	$1 \text{ 時間} < t \leq 2 \text{ 時間}$	2 時間
	$2 \text{ 時間} < t \leq 4 \text{ 時間}$	4 時間
	$4 \text{ 時間} < t \leq 24 \text{ 時間}$	24 時間
	$24 \text{ 時間} < t \leq 10 \text{ 日}$	10 日
	$t > 10 \text{ 日}$	10 日、30 日または実際の使用日数
温度 (T)	$T \leq \underline{20-20}^{\circ}\text{C}$	$20^{\circ}\text{C}$
	$20^{\circ}\text{C} < T \leq 40^{\circ}\text{C}$	$40^{\circ}\text{C}$
	$40^{\circ}\text{C} < T \leq 70^{\circ}\text{C}$	$60^{\circ}\text{C}$
	$70^{\circ}\text{C} < T \leq \underline{101}0^{\circ}\text{C}$	$95^{\circ}\text{C}$
	$\underline{101}0^{\circ}\text{C} < T \leq \underline{12135}^{\circ}\text{C}$	$121^{\circ}\text{C}$
	$T > \underline{12135}^{\circ}\text{C}$	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  $1\text{cm}^2$  あたり  $\underline{21.7\text{ml}}$  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 ppb または  $\mu\text{mg/L}$  または  $\text{mg/kg}$  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  $2\text{kg}$ 、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、及びポリ塩化ビニル 0.05、それ以外の樹脂及び新規の樹脂は接触係数を0.05とする。

$$\text{食事中濃度(mg/kg)} = (\sum \text{各溶媒の溶出量} \times \text{分配係数}) \times \text{接触係数}$$

$$\text{推定暴露量(mg/人/日)} = \text{食事中濃度} \times \text{食品摂取量 (2 kg)}$$

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なになる。

$$\text{食事中濃度(mg/kg)} = (10\% \text{エタノール溶出量} \times 0.8 + \text{油性溶媒溶出量} \times 0.2) \times 0.05 \times 2$$

## 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。

表3 毒性試験に用いる試料

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

\*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。

### 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の場合の使用主モノマー、添加剤を評価するの場合の当該物質は、溶出濃度が不検出であっても2種の変異原性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。

表4 推定1日暴露量と必要な毒性試験の種類

食事中濃度	毒性試験の種類
I ≤ 0.5 μg/kg	発癌性、 <u>変異原性遺伝毒性</u> の文献調査等の結果、構造的な既知の発がん性 <u>アラートマト</u> 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 μg/kg	以下の①～③うち①を含む <u>2-2</u> 種類の in vitro <u>変異原性遺伝毒性</u> 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 <u>変異原性遺伝毒性</u> 試験)
III 50 μg/kg～1mg/kg	2種 <u>変異原性遺伝毒性</u> + in vivo <u>変異原性遺伝毒性</u> 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 <u>変異原性遺伝毒性</u> + ①慢性 [含発癌性] 毒性②生殖・繁殖性毒性

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 変異原性遺伝毒性 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  $0.5 \mu\text{g/kg}$  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  $0.5 \mu\text{g/kg}$  ～  $50 \mu\text{g/kg}$  の場合

2 種の 変異原性遺伝毒性 試験結果が陰性の場合 食事中濃度が  $50 \mu\text{g/kg}$  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、専門家の判断により in vivo の変異原性遺伝毒性 試験の実施を求め、最終的な 変異原性遺伝毒性 の判定が陰性の場合も  $50 \mu\text{g/kg}$  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。暫定 TDI(ADI) の設定は、食事中濃度が  $50 \mu\text{g/kg}$  ～  $1000 \mu\text{g/kg}$  の場合と同様に設定する。

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

変異原性遺伝毒性 試験判定が陰性 （判定は、食事中濃度が  $0.5 \mu\text{g/kg}$  ～  $50 \mu\text{g/kg}$  の場合と同様、但し in vivo 遺伝毒性試験は原則として実施） 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  $1000 \mu\text{g/kg}$  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、変異原性遺伝毒性 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 ずなく、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。