

食品安全委員会器具・容器包装専門調査会

第49回会合議事録

1. 日時 平成30年11月8日（木） 13:59～16:36

2. 場所 食品安全委員会中会議室（赤坂パークビル22階）

3. 議事

- (1) 食品用器具及び容器包装に関する食品健康影響評価指針（案）について
- (2) 食品用器具及び容器包装に既に用いられている物質（既存物質）の評価方法について
- (3) その他

4. 出席者

（専門委員）

能美座長、横井座長代理、石原専門委員、尾崎専門委員、小野専門委員、
小林専門委員、曾根専門委員、中江専門委員、那須専門委員、北條専門委員、
堀端専門委員、増田専門委員、松永専門委員、六鹿専門委員、吉永専門委員
（食品安全委員会）

佐藤委員長、吉田（緑）委員、川西委員

（事務局）

川島事務局長、小平事務局次長、中山評価第一課長、磯崎課長補佐、
飯塚評価専門職、中元器具・容器包装係、森技術参与

5. 配布資料

議事次第、座席表、専門委員名簿

資料1 食品用器具及び容器包装に関する食品健康影響評価指針（案）

資料2 遺伝毒性試験について

資料3 溶出試験法及び食事中濃度の算出方法について

資料4 食品用器具容器及び容器包装に既に用いられている物質（既存物質）の評価方法について

参考資料1 評価指針策定へ向けた主な検討項目について

参考資料2 関連法規（食品衛生法及び食品安全基本法）

参考資料 3 米国及び欧州連合における食品接触物質の安全性評価で要求される試験結果

参考資料 4 今後のスケジュール

6. 議事内容

○能美座長 まだ御到着になっていらっしゃらない専門委員の先生おられますけれども、ほぼ定刻となりましたので、ただいまより第49回「器具・容器包装専門調査会」を開催いたします。

本日は御多忙のところ御出席をいただきまして、まことにありがとうございます。私は風邪をひいて声が悪いのですが、どうぞ御容赦ください。

本日は、専門委員15名に御出席いただいております。

井口専門委員は、御都合により御欠席との連絡をいただいております。

また、食品安全委員会から3名の委員に御出席いただいております。どうぞよろしくお願いたします。

本日の議事は、「食品用器具及び容器包装に関する食品健康影響評価指針(案)について」「食品用器具及び容器包装に既に用いられている物質(既存物質)の評価方法について」「その他」となっております。

では、議題に入ります前に、事務局から本日の資料等の確認をお願いいたします。

○磯崎課長補佐 本日の資料は、議事次第、座席表、専門委員名簿、そのほか資料1～4、参考資料1～4の合計8点となっております。

また、タブレットには資料1～4の御審議の際に、必要に応じて参照いただく科学論文を収載しております。

不足の資料等はありませんでしょうか。

傍聴の方におかれましては、カメラ撮りはここまでとさせていただきます。

○能美座長 続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について」に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について、報告を行ってください。

○磯崎課長補佐 本日の議事につきまして、平成15年10月2日食品安全委員会決定の2(1)に規定する、調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員の先生方は、いらっしゃいません。

○能美座長 既に御提出いただいている確認書について、その後、相違はありませんでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、議事(1)「食品用器具及び容器包装に関する食品健康影響評価指針(案)に

ついて」に入ります。

本日は、事務局にて参考資料1に記載の評価指針策定へ向けた主な検討項目のうち、毒性試験及び食事中濃度を算出するための溶出試験に関連して、資料2と資料3を準備していただいています。

また、評価指針（案）については、これまでの審議を踏まえて必要な修正を行うとともに、本日、審議の資料2、資料3を踏まえて追記を行ったものを資料1として準備していただいています。よって、評価指針（案）には資料2と資料3を踏まえた内容も含まれていることから、本日の審議では、まず資料2と資料3をもとに審議を行い、最後に資料1に立ち返って評価指針（案）の内容について審議を行いたいと考えますが、いかがでしょうか。よろしいですか。

それでは、事務局より資料2について説明をお願いいたします。

○飯塚評価専門職 それでは、資料2をお手元に御用意ください。

遺伝毒性試験の取り扱いについては、前回の調査会にて9行目の四角の枠の中にあります対応案に関して御審議いただき、専門委員の先生方より幾つか御指摘をいただきました。その後、事務局としまして遺伝毒性の専門家である能美座長、増田専門委員、堀端専門委員に御相談し、対応案を再度検討しましたので、その内容について御説明いたします。

まず、前回の専門委員より御指摘いただいた内容は、13行目以降に記載しておりますが、主に2つのコメントがございます。

1つ目は、中江専門委員より国内における農薬、添加物の状況を見た場合に、ステップ1で*vivo*の小核試験を要求する必要はないのかという点です。

2つ目は、横井専門委員よりTK6試験の検出感度の低さやAmes試験と組み合わせた場合の検出感度がほかの試験の組み合わせ、例えば染色体異常試験やマウスリンフォーマTK試験と比較して同程度であるのかということに懸念があるという観点から、TK6試験を哺乳類細胞を用いた遺伝毒性試験の選択肢として入れるべきかという点です。

まず結論から申し上げますと、*vivo*の小核試験については食事中濃度区分に応じた要求としました。具体的には区分Ⅱでは*vivo*の小核試験は要求せず、区分Ⅲ、Ⅳでは*vivo*の小核を要求することとしました。

また、TK6試験につきましては、哺乳類細胞を用いた遺伝毒性試験の選択肢からは除外いたしました。

2ページ目をごらんください。ここからは各結論に至った経緯を5行目以降の検討材料に記載しましたので、御説明いたします。

まずステップ1で*in vivo*試験を要求することについてですが、国内外における遺伝毒性試験の組み合わせを前回お示ししたところがございますが、今回さらに国内では香料、化審法、国外ではEFSAにおける添加物のガイダンス、化審法の欧州版であるREACH規則に関しても調査いたしました。その結果を7ページ目の別紙1に記載いたしましたので、そちら

をごらんください。こちらの表からわかりますように、香料、化審法いずれも *vivo* 小核を必須としておりません。

9 ページ、EFSAにおける添加物のガイダンスやREACH規則、こちらもいずれも *vivo* 小核を必須としておりません。

2 ページ目に戻ってください。先ほどの表にありましたように、標準的組み合わせにおける *vivo* 試験の取り扱いについては、国内外でも規制対象の化学物質の種類によって異なっており、またその根拠は明確にわかっておりません。

次に、21行目の知見ですが、3つ記載しております。

1つ目ですが、こちらの知見では *vitro* と *vivo* の両方で染色体異常誘発性の試験が実施され、明確な結果が得られた181物質の試験結果を比較したところ、126物質が *vitro* と *vivo* の結果が一致し、残りの結果は一致しませんでした。具体的には53物質が *vitro* 陽性/*vivo* 陰性、2物質が *vitro* 陰性/*vivo* 陽性という結果でした。IPCSは、この結果から *vitro* で染色体異常誘発性が低い物質が *vivo* で染色体異常誘発性を示す可能性は低いことが示唆されるとしております。

次に、3 ページ目をごらんください。2つ目の知見ですが、こちらは英国の遺伝毒性諮問委員会であるUK COMというところなのですけれども、Amesと染色体異常の *vitro* 試験を実施することにより、げっ歯類の発がん物質または *vivo*、遺伝毒性物質は検出できるというふうにしております。

3つ目の知見ですけれども、*vitro* が陰性で *vivo* のみが陽性を示す化学物質が少なからず報告されているものの、EFSAではこれらの物質の報告は例外であるとして、ステップ1の標準的組み合わせに *vivo* 試験は入れないとしております。

これらの検討材料を踏まえた対応案を4 ページ目の13行目に記載しましたので、そちらをごらんください。具体的な対応案としましては32行目以降にありますように、*vivo* の小核試験を区分ⅢとⅣのみに要求することとしましたが、食事中濃度区分に応じて *vivo* 試験を要求する考えに至った点を、17行目以降にある3つの観点から御説明します。

遺伝毒性物質は、原則として閾値が存在せず、安全と言えるばく露量を設定することはできません。また、*vivo* のみ陽性を示す物質が報告されていることも踏まえると、本来は全ての食事中濃度区分で *vivo* 試験を要求するという考え方もございます。しかしながら、これまでの知見から *vivo* のみ陽性を示す物質は限定的であると推定されること、また、遺伝毒性物質であってもばく露量の増大に伴い潜在的リスクが高まるのは、非遺伝毒性物質と同様でございます。そのようなことからばく露量の程度、すなわち食事中濃度区分に応じた標準的組み合わせを設定することも、一定の合理性があると考えております。

3つ目ですが、*vivo* 小核試験のOECDテストガイドラインには、反復投与毒性試験に組み込んで実施が可能という規定がございます。そういったところから実務的な観点も考慮して亜慢性毒性試験以上を課す水準にある食事中濃度区分Ⅲ、Ⅳにおいて、*vivo* 小核を要求してはどうかというふう考えるに至りました。

続いて、TK6試験の取り扱いについてです。3ページ目に戻ってください。TK6試験に関する知見を21行目以降に3つ記載しております。1つ目は、こちらの文献はTK6試験がOECDテストガイドライン化される際の根拠となったものでございます。3物質が変異原性のあるもので、11物質が染色体異常誘発性または紡錘体阻害性のある計14物質を用いた共同試験結果です。これらの物質をマウスリンフォーマTK試験とTK6試験における試験結果で比較したところ、TK6試験よりもマウスリンフォーマTK試験で陽性率が高い結果が得られました。著者はマウスリンフォーマTK試験で用いられるL5178Y細胞にはp53遺伝子に変異があるとして、マウスリンフォーマTK試験のかわりにp53正常細胞であるTK6細胞を用いることで、紡錘体阻害や異数性誘発物質の一部は検出できない可能性はあるものの、擬陽性率を低減させる可能性があるとしております。

2つ目ですけれども、前回の調査会でもお示ししましたKirklandによる各種*vitro*試験を組み合わせた検出能の結果を11ページの別紙2に記載しておりますが、Kirklandと同様にTK6試験とそのほかの*vitro*試験を組み合わせた場合の検出能を報告した文献は、調査した範囲では見当たりませんでした。

続いて4ページ目をごらんください。③ですが、TK6試験とマウスリンフォーマTK試験の試験法が規定されていますOECDテストガイドラインには、両試験は同じチミジンキナーゼレポーター遺伝子座に遺伝子変異を生じる物質を特定するための試験なのですが、2つの細胞株には互換性はなく、ある特定の規制目的への使用に対しては、他方よりも一方は望ましいとし、例えばマウスリンフォーマTK試験は遺伝子突然変異だけでなく、染色体構造異常誘発能の検出可能であることの妥当性を確認しております。

また、マウスリンフォーマTK試験が規制対応目的に広く使用されている一方、TK6試験の使用はかなり少ないとしております。

これらの検討材料を踏まえた対応案を5ページ目の5行目以降に記載しましたので、こちらをごらんください。具体的な対応案としましては、7行目以降にありますようにTK6試験をステップ1の標準的組み合わせとして入れることについては、現時点では時期尚早と考え、哺乳類細胞を用いた遺伝毒性試験の選択肢からは除外することとしました。

時期尚早と判断するに至った考え方ですけれども、10行目以降の①～⑤に記載しました。まず1つ目は、検討中の評価指針（案）の中では、遺伝毒性物質を「当該物質又はその代謝物がDNAに直接作用することで遺伝子突然変異又は染色体異常誘発性を示すと考えられる物質」と定義していることから、器具・容器において要求する遺伝毒性試験の標準的組み合わせの構成の考え方は、Ames試験により遺伝子突然変異を確認し、哺乳類細胞を用いた遺伝毒性試験により染色体異常誘発性も確認するとしております。

先ほども御説明しましたが、マウスリンフォーマについては遺伝子突然変異以外に染色体誘発性の検出についても妥当性が確認されている旨の記述が確認できますが、TK6試験については染色体異常誘発性の検出についての妥当性が確認されている旨の言及が確認できません。また、調査した範囲ではございますが、TK6試験とそのほかの*vitro*試験を組み合

わせた場合の検出能を検証した文献や、国内外でTK6試験を標準的組み合わせに採用している事例というのは見当たりませんでした。

これまで説明してきました対応案をまとめたものを、5ページの26行目以降に記載しております。繰り返しにはなりますが、食事中濃度区分Ⅱの場合、ステップ1で2種以上の*in vitro*試験を要求し、6ページ目に行きまして、ステップ2ではステップ1で遺伝毒性が否定できない場合は、例えば*in vivo*小核、トランスジェニックの試験結果を要求することとし、食事中濃度区分Ⅲ、Ⅳの場合は区分Ⅱで要求している2種以上の*in vitro*試験に加えて、*in vivo*小核試験を要求し、ステップ2ではステップ1で遺伝毒性が否定できない場合、例えばAmes陽性ではトランスジェニックを要求する対応案としました。

簡単ではありますが、資料2の説明は以上となります。

○能美座長 ありがとうございます。

今、事務局から遺伝毒性試験の実施方法について改定案が提案されたわけですが、もう既に先生方はよく御存じだと思いますけれども、食事中濃度区分というのは資料1の3ページ目のところに表○というのがありまして、それを見ていただきますと濃度が高くなるにつれて区分ⅠからⅡ、Ⅲ、Ⅳというふうになっていくということです。

区分Ⅰにつきましては、これは遺伝毒性試験の情報に基づいて判定を行うという形で、必ずしもその試験というのは実施しないわけですが、区分Ⅱについては実際の遺伝毒性試験を実施していただきます。それについては今回の事務局の説明にありました資料2の5ページ目、そこに区分Ⅱの場合ステップ1と書いてありますが、細菌を用いた復帰突然変異試験と哺乳類細胞を用いた遺伝毒性試験をやってください。ただし、TK6試験はここから除いていますということです。これで遺伝毒性の懸念が否定できない場合には*in vivo*の試験も追加で行っていただく。しかし、区分Ⅲというふうに食事中濃度が上がってきた場合には、毒性試験のほうで亜慢性毒性試験が実施されるということもあって、ここではステップ1の*in vitro*試験に加えて*in vivo*の小核試験も実施していただく。それは区分Ⅳについても同じことであるということです。

以前はⅡ、Ⅲ、Ⅳが全部ステップ1といいますか、*in vitro*試験だけを行って、懸念があったときには*in vivo*も追加してくださいという話だったのですが、今回はⅢ、Ⅳについては*in vivo*の試験は必須であるという形で改定されているということです。それと、TK6試験というのは、マウスリンフォーマTK試験と基本的には似ているわけですが、まだデータがそれほど集まっていないということもあって、このステップ1のパッケージからは除いているということになります。

この点について先生方から御意見をいただければと思いますが、中江先生、たしかこの区分Ⅲ、Ⅳで小核試験を入れたらどうでしょうということを提案されたかと思うのですが、今回の提案につきましてはいかがでしょうか。

○中江専門委員 御説明も受けておりますが、結論的には事務局の御提案でよろしいかと思えます。

ただ、細かいことを言うようで大変恐縮ですけれども、今の御説明の中で資料2の3ページの一番上の②、UK COMのところは、3～5行目について書いてあることと、御説明の言い回しとはニュアンスがむしろ逆だったということ。それと4ページの27行目③、ここで書いてあるのは90日というか反復投与毒性試験でもできますよという、それはそうだよねという話なので、それをもって今回の根拠にするのは、これも本末転倒な気がするので、上の①、②で十分というか、それだけにしておいていただいたほうが納得しやすいと思います。

以上です。

○能美座長 ありがとうございます。

特に②と申しますか、用量が上がってくると遺伝毒性についても用量相関と申しますか、より毒性は上がってくるというところで、そういう意味ではvivoの試験が必要だというのは妥当なところかなと思います。

あとはTK6のことを横井先生、さきの調査会の際にこれはどうでしょうという御意見があったかと思うのですが、いかがですか。

○横井専門委員 非常にしっかり調べていただきまして恐縮しておりまして、これで少しくラシックと申しますか、少し戻ったような気がしますけれども、これで確実ということの御説明をいただきましたので、これで十分だと思います。

一言よろしいですか。6ページの2行目のステップ2、19行目のステップ2のところ、通常は*in vivo*のげっ歯類の小核をおやりになると思うのですが、トランスジェニックの扱いというのは上と下で雰囲気が違う書き方をされているのですが、このトランスジェニックは*in vivo*小核にかわってこれをおやりになってもいいですよという雰囲気なのではないでしょうか。

○磯崎課長補佐 区分Ⅲと区分Ⅳに関しましては、*in vitro*の2種類の試験プラスで*in vivo*小核試験をやっていただくことになってまいります。これにより「哺乳類細胞を用いた遺伝毒性試験」の結果が陽性であったとしても、*in vivo*小核試験で否定できるのであれば、染色体異常に関しては考察できるかと思えます。一方で、「細菌を用いた復帰突然変異試験」で仮に陽性が出た場合には、これを補足する試験としてトランスジェニック動物を用いた試験ですとか、コメントアッセイなどさまざまな試験があると思うのですが、ステップ1のセットだけで遺伝毒性が否定できないのが、Ames試験での陽性結果かと思えますので、その部分に関しては特出しで例えばということ例示をさせていただいた次第でございます。

○横井専門委員 わかりました。結構だと思います。

○能美座長 増田先生、全体を通じていかがですか。

○増田専門委員 こちらの案でいろいろ検討していただいて、私のほうではこちらの案でよろしいのではないかと思います。

○能美座長 堀端先生、いかがですか。

○堀端専門委員 私は特にこの案で問題ないと考えています。

○能美座長 ほかの先生方、今回の事務局の提案について何か御意見あればお聞かせいただければと思うのですけれども、いかがでしょうか。

それでは、御意見、御異議ないようでございますので、遺伝毒性の取り扱いについては現在、事務局から提案された対応案のとおりというふうにして進めていただきたいと思います。

それでは、次に資料3について、六鹿先生から説明をお願いいたします。

○六鹿専門委員 資料3でございます。こちらは溶出試験法と食事中濃度の算出方法につきまして研究を行っております、その研究状況を報告するとともに、研究成果を評価指針に反映するに当たり、その内容を提案させていただくという資料になっております。

まず1枚目の横長の表でございますけれども、こちらは溶出試験の条件でありますとか、食事濃度の算出方法を考えるに当たって、どのように考えていくべきかという方針を示したものでございます。

一番上がポジティブリストの体系でございます、我が国のポジティブリストの形というのは今、検討中でございますけれども、現状を考えるに当たってポリマーごとのリストになるであろうということが予想されております。ですから、それを前提としてつくっております。

あと、右にEU、左に米国のFCNつまり製品個別届け出の制度でございますけれども、こちらを並べております。といいますのも、今回の日本のポリマーごとのリストというのがEUでいわゆる全合成樹脂を対象としたリストと、アメリカFCNの届け出した製品に対するリストというもののちょうど中間に当たるために、比較しやすいように真ん中に記載しております。

先ほど言いましたように、日本のポジティブリストはポリマーごとになる可能性が非常に高い、そういう方針で進められているということでございますので、それに合った食事

中濃度の算出というものが必要になってまいります。それが2段目の食事濃度の算出で示しております。消費係数や食品区分係数のそれぞれの意味合いは、欄外に書いてごさいます通りポリマーごとの割合であるとか、ポリマーごとの食品区分の割合でございしますが、EUですと全合成樹脂を対象としたポジティブリストになりますので、そういったものが特定できないので使えません。逆にアメリカの場合は製品ごとの届け出になりますので、大体どの製品がどういったものに使われているかというのがわかっておりますので、こういった係数を使って食事濃度を算出するという方法がとられております。

日本の場合はポリマーごとのリストでございしますので、ポリマーごとに食事中濃度に寄与する割合である消費係数は変わってきますので、消費係数が必要になってくる。さらにポリマーごとに使用される食品区分の割合も大きく変わりますので、食品区分係数も必要になってくるということで、アメリカに近い形の計算になってくるのかなと思われまます。

その下の削減係数、RFでございすけれども、こちらはEUの場合は油性食品のみ油脂の摂取量を勘案したものということで使われております。アメリカの場合は特にガイドライン等には記載はされておられませんけれども、その評価をする時点でこういったものも加味しているという回答を得ております。

日本の場合も使用制限を特に狭く限定する、もしくはそういった規制をかけるというような場合には適用が可能ではないかと考えられます。

このように食事濃度の算出方法はアメリカと近い形の計算方法になります。計算式を示してございすけれども、 $Q \times DF$ 、溶出量に食品区分係数を掛けて、その食品区分を全て合算した後、消費係数を掛け、必要であれば削減係数を掛けるという計算になります。ただ、日本の場合は、ここで求められたDC、食事中濃度はポリマーごとの値でございす。例えばポリエチレンに使われる添加剤であれば、ポリエチレンからの食事中濃度ということになりますので、同じ物質が例えばほかのポリマー、ポリプロピレンだとかPETだとか、そういったものに使われているということであれば、ポリエチレン、ポリプロピレン、PETそれぞれの食事中濃度を合算しなければ全食事中濃度というのは出せないで、その下に DC_{total} と書いてありますけれども、各ポリマーごとの結果を合算する必要が出てきます。ここはアメリカの方法とは少し違っている部分になります。

一方、ヨーロッパはポリマー区分というものがございせんので、ワーストケースを求めるという観点で非常にシンプルな計算になってございす。そのためヨーロッパのほうが下の矢印で書いてありますけれども、どうしても食事濃度を求めるときには過大評価になってしまう。一方、アメリカの場合は使用用途とか範囲がわかっておりますので、現実的な見積もりが得られるということを示しているものでございす。

このような食事中濃度の求め方に対して、ではどのような溶出試験が必要になってくるかというところが一番下の四角のところを示してございす。ポリマーごとでさらに食品区分ごとという溶出量のデータが必要になってきますので、必要とされる溶出試験というのは食品区分ごとの試験が当然必要になってきます。ただ、アメリカの場合は製品が特定

されておりますので、製品の使用条件というものがはっきりしていますので、1条件、場合によっては2条件とかあるかもしれないのですが、主に1条件で試験をすればいい話なのですが、日本の予想されているポジティブリストといいますのは、そのポジティブリストに物質が収載されると、全ての事業者が使用でき、ポリエチレンでしたらポリエチレン製品のすべてに使用することができるというような制度になると予想されますので、そうなってくると製品ごとに使用条件が異なったりしますので、なかなか現実的な溶出量を求めることができません。ですので幅広い使用条件をカバーできる溶出条件を設定する必要があるということでございます。

そのため、アメリカは1条件でございますけれども、日本の場合は幅広い使用条件ということも見越しまして、複数の条件と食品区分の掛け算となり、溶出データがふえてしまいますが、こういったことでカバーしていけばいいのではないかとということでございます。

一方、EUのほうはプラスチックに対してのワーストケースを求めております。ワーストでございますので1条件のみということになっております。

このような考え方で検討を進めていくことにいたしました。

2ページ目からは各論に入っております。まず食事中濃度の算出方法でございますけれども、先ほど言いましたように消費係数と食品区分係数というものが必要になってまいります。計算方法を②で書いてございますけれども、これもアメリカと同じでございます。ただ、各樹脂から得られた食事中濃度を足し合わせなければなりませんので、その下のところにDC_{total}という部分が新たに追加されております。ここでは私どもの提案として、消費係数が小さいものに関してはかなり保守的な見積もりをしておりますので、そこは無視してもいいのではないかと内容を記載しております。

③が実際の消費係数と食品区分係数の根拠となったデータでございます。こちらは食品容器包装の実態調査から得られた消費係数と食品区分係数でございます。ただ、データを細かく見ていきますと、下に基本的な対応と書いてありますが、今回は乳・乳製品の区分が新しく必要である、乾燥食品は後で擬似溶媒の説明の際に出てきますが、水性食品(D1)という区分に含めることから保守的な見積もりが可能である、消費係数が余りにも小さいものに関しては実態もよくわからないケースもございまして、将来性というところも見越しまして、余り低過ぎる係数を掛けるのもどうかと思ひまして、最小値を0.05しております。

食品区分係数に関しても0.001以下という数値が入っておりますけれども、こちらも製品ごとにかかなり変わってくるケースもございまして、最小値として0.01という数値に置きかえてございます。

消費係数が少なく、この表の中で空欄となっている部分に関しては、実際のところよくわからないところがございますので、保守的な見積もりということで溶出量が一番多かったものに関しては一番大きい0.97、その他のものを0.01というふうに置きかえて計算をしましょうということをご提案しております。

それと非常に細かいところですが、魚肉ソーセージの区分が本来、水性食品に入るべきものが油性食品に入っていたということで、こちら塩化ビニリデンの区分係数に影響がすごく大きかったものですから、そちらは修正して数値を補正しております。補正した消費係数とか食品区分係数というのは、こちらに示しておりませんが、資料1の中に入っておりますので、後ほどそちらと比較していただければと思います。

3 ページ目が(3) 溶出試験条件でございます。どのような溶出試験の条件を設定していくかということでございますけれども、先ほどのように食品区分係数を導入することから、食品区分ごとの溶出試験結果を求める必要がございます。

まず重要になってくるのが下の表でございますけれども、食品擬似溶媒でございます、食品擬似溶媒もそれぞれの食品区分ごとに設定をいたしました。こちらでは6区分に分けてございます。便宜上、右側のほうからいきますけれども、油性食品、これはD5としておりますが、こちらは欧米ともに植物油をベースとしたものが用いられております。日本の食品衛生法ではヘプタンが使われておりますけれども、ほかの欧米等、あと業界団体も植物油を使われているということで、実際の油、食用油に近い植物油でいいのではないかとということで植物油としております。ただ、この植物油ですが、試験が非常に大変であり、得られた結果も精度が非常に悪いということもございまして、欧米では代替溶媒による試験も認めております。そのため別途、代替溶媒を使ったときの試験条件の設定も検討しております。これは後ほど出てきます。

そのお隣の乳製品D4でございますけれども、こちらはアメリカ、ヨーロッパでは乳製品に関して別の区分になっております。ですので我が国でも別区分を検討する必要があるのではないかとということで分けております。欧米では50%EtOHが食品擬似溶媒で使われておりますので、当初我々も50%EtOHが妥当ではないかと考えておったのですが、実際に牛乳を使った溶出試験と50%EtOHを使った溶出量を見ましたところ、50%EtOHが非常に量が多く、許容できないという結果が出てきましたので、もう一度、見直しましたところ、アメリカ、ヨーロッパは同じデータを使って50%EtOHを設定しているのですが、そちらは実際に50%EtOHを設定したときの根拠データが非常に乏しいということがわかりまして、むしろ我々のほうが多くの試験をやっているということで、こちらはまだ検証中で実験データを出しているところではございますけれども、現状の結果から見ると20%EtOHが妥当であろうということが予想されましたので、今のところ20%EtOHということで設定をしております。

3 番目はD3ですが、酒類でございます。こちら欧米は50%EtOHもしくは実濃度エタノール、20%EtOHが使われております。食品衛生法では20%EtOH、業界団体でも10%、20%EtOHが使われておまして、一般的な食品というか酒類ですが、アルコール濃度は数%でございますので、20%EtOHで十分保守的な見積もりが可能であろうと考えまして、食衛法と同じ20%EtOHを設定いたしました。

酸性食品のD2でございますけれども、これは3%、4%酢酸でございますので、そのま

ま食衛法と同じ4%酢酸を入れております。

乾燥食品、D1'としておりますけれども、こちらアメリカでは区分がございません。EUではPP0、ポリフェニレンオキサイドという白い粒の吸着剤を使っております。食衛法では区分はございませんし、業界団体でも乾燥食品の区分はございません。今回、乾燥食品の区分を設けましたが、乾燥食品に特化する場合のみこのPP0を使って試験を実施してもいいのではないかとということでございます。

最後、それ以外の食品ということで、いわゆる水性食品では普通の食品でございますけれども、アメリカでは10%EtOH、場合によっては水、3%酢酸なんかも使われます。EUでは10%EtOH、食衛法では水が使われております。こちらに関しては10%EtOHだと過度な見積もりになるかなと考えております。といいますのも、食品の中には固形や半固形の食品が多く含まれておまして、そういったものは接触面積が少ないです。水で十分保守的な見積もりが可能であろうということで水を設定しております。

その下のオレンジのラインの四角の中、これは溶出試験をするときの表面積と液量の比でございます。こちらアメリカは1cm²当たり1.55mLの溶媒を使っているという意味です。EUは1.66、食品衛生法は2を使っているということでございまして、ただ、これは実験データから1.5~2mL/cm²ぐらいの範囲であれば、単位面積当たりの溶出量は変わらないという結果も得られておりますので、欧米での溶出試験データも活用できるように幅を持たせまして、1.5~2mL/cm²であればよいということで設定しております。

その下がアメリカの試験条件、温度と時間の条件、その次のページがEUの温度と時間の条件でございます。アメリカの場合は製品ごとに使用条件がわかりますので、このうちの1つを選んで実際に使う条件で試験をなさいます。EUの場合は時間の区分と温度の区分が左と右にありまして、どれぐらいの時間、どれぐらいの温度で食品と接触するかということで、この2つを組み合わせた条件で溶出試験をすることになってございます。

今回、最初に説明しました方針では、幅広い試験条件を適用するために複数の条件が我が国のほうでは設定するのが妥当であろうと考えましたことから、提案する試験条件としましては、高温で短時間の加熱というものと、室温で長期間の保存という2つの観点からそれぞれの溶出条件を設定して、その結果を要求しようと考えました。

ただ、ものすごく高い温度であるとか、ものすごく長い溶出試験というのは、試験機関にとってかなり負担になる、もしくはできないという条件も存在しますので、こちらは試験機関にアンケートをとりまして、どの程度の範囲の温度、どの程度の時間であれば試験が可能かということも調査しつつ、実施可能な条件を設定しております。

まず高温で短時間の加熱を想定した試験条件でございますけれども、こちらはポリマーや評価対象物質の耐熱温度、接触温度の制限に応じた3区分といたしました。試験条件はそれぞれ120℃、90℃、60℃の30分でございます。

もう一つの室温で長期間の保存を想定した試験条件というのは、一律に40℃10日といたしました。これはその隣にも書いてありますが、設定時間は長期保存食品の賞味期限と比べ

ると短いですが、20℃半年程度、もしくは0℃で1年程度と同程度の溶出量が得られる試験ということで40℃10日を設定しております。

こちらをまとめたものが下の表でございまして、基本となる試験条件として想定される食品等の接触温度を、100℃を超える、71～100℃、70℃以下という3区分に分けて、その隣が試験条件でございまして、高いものでは120℃30分、低いものでは60℃30分、それと40℃10日は全てのものに行うことにしております。

その隣が先ほどの設定した試験条件において、同程度の溶出条件となる条件、つまり右側120℃30分であれば、大体150℃5分間もしくは95℃の1時間から3時間程度とほぼ同じような溶出量が得られるであろう。つまりこれぐらいの使用条件の幅であれば、120℃30分の試験でカバーできるであろうということを示したものでございます。

このカバーできる条件については、アレニウスの式による換算と書いてございますけれども、そのアレニウスの式というものが次のページに説明をさせていただいております。アレニウスの式でございまして、ある温度での化学反応の速度を予測する式でございまして、製品の耐久性予測や加速試験の設定根拠として広い分野で使われているものでございます。こちら欧州規則でも長期の接触用途に使うようなもので加速試験を設定しなければいけないときに、アレニウスの式を使って計算しなさいというようなことも書かれてございます。

このアレニウスの式を実際に示したものが、上のグラフになってございます。こちらはあるモデルケースを想定して合成樹脂、いわゆるプラスチックの使用限界というものの、一般的なプラスチックでございまして、使用限界の温度と耐久性、耐熱性が高いようなものではこういった使われ方をするのではないかと。低いものでは●のような使い方をするのではないかと。このものを時間と温度でプロットしたものでございます。

ただ、このグラフでございまして、便宜上、1,000を掛けておりますが横軸が絶対温度の逆数、縦軸が時間でございまして、時間は縦軸が対数表示になってございます。やや見にくい表でございまして、このようにプロットすると、こういった直線に近似できるというのがアレニウスの式でございまして、つまり、この直線上に存在しているものであれば、製品の劣化ぐあいとか溶出量も含めてですけれども、ほぼ同じになるだろうということを実証するものでございます。

これをもとに、大体40℃10日というのがどれぐらいの位置にあるのかなという、耐久性が高いようなものややや下ぐらいということで、40℃10日を3条件全て必須としておりますので、大体のところ保守的な見積もりというか、耐久性の高いようなものを想定した溶出量、しいては食事中濃度を算出することが可能ではないかということになっております。

先ほどのカバーできる条件というのは、このアレニウスの式を用いてどれぐらいの幅までカバーできるかな、どれぐらいの条件と同じ溶出量になるかなということで調べて記載したものでございます。

その下の表で記載してございますけれども、同じ色で示してある部分が大体同じ溶出量になるだろうというところがございます。このような形で溶出条件というものを設定いたしました。

次のページでございますけれども、こちらは各食品擬似溶媒に対する試験条件でございます。最初の上のD1とD1'、水とPP0に関しましては先ほどの基本条件と同じものでございますが、D2の4%酢酸とD3、D4の20%EtOHは、100℃を超えるものに関しては120℃30分を設定しておりましたが、これですと沸点を超えてしまう。沸点を超えるものに関しては無理をすればできないことはないのですが、かなり危険を伴うということと、加温装置、加熱装置自体がそういったスペックでできていないという面もございまして、そのような試験を要求することは問題があるだろうということで、可能な温度で時間を延ばして対応することにしております。そのため、本来120℃30分でやるべきところを4%酢酸であれば90℃4時間、20%EtOHであれば60℃2日というふうに置きかえております。

その下のD5でございますけれども、こちらベースとして食用油を設定しておりますけれども、代替溶媒を使う場合には、食用油と同じ溶出量になる温度条件をそれぞれの溶媒ごとに設定してございます。こちらは実際に8種類のモデル試料をつくりまして、食用油の結果とそれぞれの代替溶媒の結果を比較して、適切な温度と時間というものをそれぞれ選択しております。

ただ、溶媒と樹脂の関係でどうしてもここは条件が設定できない、どうやっても高過ぎる、どうやっても低過ぎるといったところは横棒でこの溶媒は適用できないという形にしております。ですから横棒のところに関しては、このポリマーに対してはこの条件、この溶媒は使えないという意味でございます。

このような形で食事中濃度と溶出条件というものを設定いたしました。

次のページが実際に試験をしたときにつくったモデル試料に添加した物質でございます。こういった10個の物質、特に一番右側、Log Pow、分配係数でございましてけれども、1.7~13.4とかなり水に溶けやすいものから油に溶けやすいものという幅広の物質を入れて作成したのを使って、さまざまな溶出試験をしております。

その次からシミュレーションの結果との対比になってきますので、まずシミュレーションというものがどういった形で行われているのかということの説明いたします。

下のほう、シミュレーションによる溶出量予測の流れということでございますけれども、これはソフト上で計算されるものなのですが、考え方としては材質表面近くにある物質が食品に移行します。ただ、全ての物質が食品に移行するかというところではなくて、食品の性質に合わせてある一定の割合でその物質が溶け出すこととなります。溶け出すと材質中の物質の濃度が減ります。特に表面側だけが減るということで、材質中の物質濃度に粗密が生じます。そうすると物質の中でも非常に速度は遅いのですが、物質の拡散が起こって平衡化をするようになる。温度が高いと平衡化は早い、低いと平衡化のスピードは遅いということになります。温度が高くて平衡化が早いと、新たに表面近くに物質が供

給されてくるわけですが、そうすると、その表面にある物質がまた食品と接触して食品のほうにある一定の割合で移行する。これを時間ごとに計算して行って足し合わせるというアルゴリズムになってございます。

このシミュレーションソフトの中にも右側の四角の中の一番下にありますけれども、拡散係数でFickの法則というものが使われておりますが、こちらにも温度依存性としてアレニウスの式が活用されています。

その次のページからは、実際に実測値と得られたシミュレーションでの結果を対比したのになってございます。一番右上に使った試料の材質、ポリマーが記載しております。HDPEというのが高密度ポリエチレンでございまして、その次がポリプロピレン、硬質のポリ塩化ビニル、軟質のポリ塩化ビニル、PVDCがポリ塩化ビニリデンでございまして、PET、PAはナイロンです。HIPSはハイインパクトポリスチレンで、ポリスチレンにゴム成分をまぜたようなものでございます。この8種類のモデル試料をつくりまして、実測値とシミュレーション結果の比較を行っております。

表の見方でございますけれども、数値が幾つかございまして、一番左側が番号と、Contentというのが、その試料中に最終的に含有されていた物質の量でございまして、Actual dataといいますのがモデル試料を使ったときの実際の溶出量の結果でございまして、その横にSimulationとございまして、Simulationは2種類ございましてRealisticとUpper limitというものがございまして、これはソフト上、RealisticかUpper limitかの2つが選べるようになっておりますので、両方の値をそのまま記載しております。Realisticといいますのが欄外にも書いてございますけれども、中間的な製品における溶出量の見積もりでございまして、Upper limitというものが非常に溶出しやすい製品に対する溶出量の見積もりになってございます。

それぞれの数値を比較いたしまして、色が青と赤がつけてございます。灰色の部分は試験できないというか、先ほど言いましたように沸点を超えるため試験できないというようなところがございますので、シミュレーション結果のみになっております。白は実際の溶出量がシミュレーション結果とほぼ同じ結果だったというところがございますので、最初のHDPEの結果を見ていただきますと、一部、青いところも赤いところもあります。問題は赤いところがございますけれども、いわゆる実測値のほうが高いというようなところが心配になってくる部分ではございますが、これを見ていただくと下の方の物質の溶出量が比較的低いものの方が多いということがおわかりになるかと思っております。

これは恐らくではございますけれども、今回、試料には10種類という非常に多い量で、さらに添加量も測定できなければ意味がないということで、実際の製品よりもやや多い量を入れてございます。ですのでこういった多い量を入れたがために、入れた添加剤が製品を軟化させてしまう、やわらかくしてしまう。つまり可塑剂的な役割を果たしてしまったがために、恐らく溶出量が低いものに対して比較的予想よりも多く出てしまったのではないかと予想しております。ただ、シミュレーションソフトの場合はこういった相互作用の

ところは予測ができませんので、実測値と違った結果が得られたのかなと予想しております。

その次のポリプロピレンに関しても、先ほどのポリエチレンとほぼ同じような結果が得られておまして、大部分でシミュレーション結果と似たような数値が得られております。軟質塩ビに関しましては、油の部分が一番右側の列、オリーブオイルのところとか、水とか、90℃30分、120℃30分のところのデータで赤い部分が多いということですが、こちらは樹脂というか試料の耐熱性の問題なのかなと考えており、シミュレーションよりもやや多く出てしまったのかなと思われております。一方、40℃10日、一番下のところの結果を見ますと、ほぼほぼ青いところが多いということで、シミュレーション結果よりも実測値のほうがはるかに低いという結果も得られております。

その次が軟質のポリ塩化ビニルです。塩化ビニルに関しては可塑剤を入れる量によって固くなったりやわらかくなったりということがございますので、可塑剤を多く入れた試料に関しても試験をしております。こちらに関してもやや濃度が低い部分では実際の溶出量が高いという結果が得られておりますけれども、青い部分も多くて、大体のところではシミュレーション結果とほぼ同じ値が得られているという状況でございます。

その次が塩化ビニリデンです。こちら先ほど説明したように濃度が低い部分でやや実測値が高い傾向が得られています。あと、一番右側の列のオリーブオイルでの溶出結果に関しても、下のほうで若干ではございますけれども、シミュレーション結果よりもちょっと高い、Upper limitよりもやや高い数字が得られておりますので、ちょっと赤いところが目立っているかなというところです。ただ、こちらはオリーブオイルの結果に関しては許容できる範囲なのかなとも考えております。

その次がPETとナイロンでございますけれども、いずれも赤い部分が多い。つまり実測値が高かった部分が多い結果になってございます。ただ、これらには理由がございまして、実際の製品ではPET、ナイロンに関してはほとんど添加剤が使われないような材質、ポリマーでございます。ですから今回つくったモデル試料というのは、実際のものとはかなりかけ離れている部分がございます。ただ、ほかのポリマーとの比較であったり、溶出量が少なくNDばかりの結果では意味が全くございませんので、そういったことも加味して実態ではかけ離れているけれども、つくってやってみたというような部分でございます。シミュレーションソフトでは実際の製品であるとか、実際の製造製品の溶出量をベースにパラメーターが設定されております。今回は、実際にシミュレーションソフト内のパラメーターからかなりかけ離れたものをやっちゃっている。つまり、データがないものを無理に予測してしまったために、このようにかなりのところで実測値が高くなってしまったのかなと考えております。

次のナイロンもほぼ同じような理由でございます。

最後のHIPSでございますけれども、これは水、10%EtOH、20%EtOHでほぼシミュレーション結果と同じ結果が得られています。ただ、オリーブオイルに関してはわずかではござ

いますけれども、実測値のほうが高いという結果です。HIPS、特にポリスチレンは油に弱い傾向を示すようなものでございますので、そのあたりのところはなかなかばっちり予測するのは難しかったのかなという印象を受けてございます。

そういった結果でございまして、シミュレーションに関してもppmレベルの溶出量であれば、大体のところは予測可能かなというような結果が全体的に得られております。

私からは以上でございます。

○能美座長 ありがとうございます。非常に詳細な御報告ありがとうございます。

これにつきまして専門委員の先生方から何か質問ですとか御意見ございませんでしょうか。なかなか専門外の人だとぱっと見て難しいということはあるかと思いますが、尾崎先生、何かコメントなりございませんか。

○尾崎専門委員 私は同じこの研究の分担研究者として実際に実験も一緒にやっておりますが、この提案された内容で短い期間で実験も行ってありますが、いいのではないかと考えています。

○能美座長 ありがとうございます。

小野先生、どうぞ。

○小野専門委員 素朴な質問です。水120℃って、ぐつぐつ煮ていても120℃になるのですか。

○六鹿専門委員 こちらは説明が足りませんでしたけれども、つまりオートクレーブ装置を使います。

○能美座長 ほかにはいかがでしょうか。

それでは、ただいま六鹿先生から提案がありました溶出試験法、食事中濃度の算出方法については、御提案のとおりというふうにさせていただきたいと思います。どうもありがとうございます。

それでは、以上をもちまして資料2と資料3の審議が終わりましたので、資料1に立ち返って評価指針(案)の内容について審議を進めたいと思います。事務局より評価指針(案)の説明をお願いいたします。

○中元器具・容器包装係 お手元の資料1をごらんください。

本資料は、前回御審議いただいたものから主に次の2つの観点から修正を加えているものです。

1点目は、前回の調査会以降に先生方から御指摘をいただいたもの。2点目は、ただいま御審議いただきました点でございます。

修正の概要といたしましては、先生方からの御指摘をもとに総則及び各論を修正し、そして資料2、資料3に基づいて各論等を追記しております。これらについて具体的に説明をいたします。

まず3ページをごらんください。こちらは食事中濃度区分を判断するということで、それぞれの食事中濃度区分がⅠ～Ⅳと記載されているところでございますが、小野先生と能美先生から、そもそもこれらの意味は何かということを追記してはどうかという御指摘をいただきました。御指摘のとおり、それぞれの食事中濃度区分の説明を追記しております。

その次は7ページをごらんください。6月29日の最初の調査会のときにコメントをいただいていたものですが、遺伝子改変動物を使った試験についての規定でございます。今般、資料2の中でも御審議いただきましたが、遺伝毒性試験の例としてトランスジェニックを使うということを明記してございますところ、こちらでは試験結果を「慎重に精査、解釈する必要がある」という誤解を招きかねない記載をしておりますので、「(5) その他」を削除するといった対応をしております。

9ページは事務局のほうで気がついて修正を入れたものでございます。まず4行目ですが、食事中濃度、区分Ⅰと区分Ⅱの際に遺伝毒性物質と評価されなかった対象物質の扱いなのですが、区分Ⅰ、区分Ⅱの書き分けができていなかったというところがありますので、『「区分Ⅰ」又は』といった追記をしております。

その次が23行目です。こちらは亜慢性試験を必須で課す区分Ⅲを想定した話でございますが、あくまでMOEが100～1,000という規定を適合するのはNOAEL等を亜慢性毒性試験から得た場合ということになります。必要に応じて追加の試験を要求するという記載もしますので、ベーシックには亜慢性毒性試験ですがその他の場合もあり得るということも含んだ上で、このような記載にしております。

その次が10ページですが、こちらは区分Ⅳを想定した話でございますので、先と同趣旨により、「各種毒性試験から得た場合、基本的にはMOEが概ね100以上であれば」との修正をしております。

ここまでが総則のところになります。

11ページ以降は各論になります。

第1のところと第2のところは、今回の資料3に関連するところになりますので、一旦飛ばした上で、その後、一通り目を通した上で最後に確認したいと思っております。

次に御確認いただきたいのは14ページ目です。毒性評価を行うに当たってどのような毒性試験が必要になるのかという書き出しのところの修正でございます。前回の調査会で、たんぱく質や無機物といったものについては、利用可能な情報があればそれを評価に用いてはどうかという提案を事務局からした際、たんぱく質や無機物等に限らず、全般に言え

ることではないかとの御指摘を、小野先生、六鹿先生、中江先生からいただきました。その御指摘を反映した書きぶりにしてございます。

具体的には14行目のなお書き、「なお、対象物質の毒性を評価する観点から十分な情報があれば、毒性試験の結果の代わりに当該情報に基づき評価することも可能とする」という一文を加えてございます。

16ページは遺伝毒性試験に関する規定で、今回の資料2の中で御提案させていただきました。区分Ⅱあるいは区分Ⅲという食事中濃度の区分に応じて、ステップ1とステップ2のコンポーネントを変えるというような記載ぶりに修正してございます。

19ページ目以降は体内動態試験ということで、動物種の規定を前回の調査会の中でも御審議いただいたところでした。事務局として案1、案2ということでそれぞれ御提案させていただいたところ、横井先生からは人への外挿性も考慮したような記載ぶりが必要であろうということ。そして、松永先生からは案1のほうがより望ましいのではないかというコメントをいただきました。これらのコメントを考慮して、人への外挿性も考慮の上というのを案1に追記するという対応をしてございます。

次が23ページ目です。注意を要する毒性影響及び物質ということで、神経毒性のところの記載がございまして。増田委員から免疫毒性や内分泌活性の記載の並びの問題というところを御指摘いただきました。これらを書き分ける必要はございませんので、表現を揃えました。あわせて有機リン系化合物、カルバメート化合物等という記載は注釈に落とすとともに、コリンエステラーゼ活性を阻害することが重要であることがわかるように追記してございます。

その次が24ページ目です。先ほど、利用可能な情報があれば、それに基づいて評価をするという旨を入れたという修正をしましたがけれども、それに対応する形で、こちらも金属類、無機物、化学物質の混合物等における記載は削除をするという対応をしてございます。

25ページ目のところに、「その他」という項目を新たに追記しています。溶出試験を実施すると、評価のメインの対象となる物質以外に、不純物等も出てくる可能性が考えられます。その場合の毒性評価についての規定ということで、一筆入れたというものになっております。不純物に関しても、原則として食事中濃度区分に応じて必要となる各種毒性試験等の結果に基づき評価をするとしつつも、不純物であるがゆえに、単離するのが大変難しいといったことがあるかと思えます。そのような場合、混合物等を用いて評価するなど適宜対応を検討してはどうかということで、追記させていただいております。

ページが戻りますが、先ほど予告しておりましたとおり、各論の最初のところ、11ページをごらんください。評価依頼がなされる物質が一体どういう物質なのか、概要情報が必要となりますので、必要となる情報を一覧表にしてまとめています。「1 基本情報」で名称や物質、化学物質、化学式や分子量といった基礎的な項目、次のページをごらんいただきますと「2 物理化学的な性質」で沸点、融点、密度及び結晶化度、オクタノール/水分配係数といった項目を並べているものになってございます。物理化学的な性質に関するところ

ろは基本的には文献情報も可能という記載ぶりにしてございますが、⑤のオクタノール/水分係数 (Log Pow値) については、蓄積性の評価をするに当たってこの値を参照して判断する必要がありますので、文献情報ではなく、実測値、もしくは*in silico*値を使ってはどうかと考えております。

幾つか「その他」という項目もつけてございます。「その他」については情報があれば評価に非常に有益に活用できるものかと思っておりますが、必須で要求するような水準のものかと言われれば、必ずしもそうではないだろうということで、「その他」に整理しているものになっております。

いずれにしても、ここで要求している情報そのものは、大変機微のある情報だと思っております。例えば、製造方法等というところになってまいりますと、知的財産との関連も出てくるところになると考えております。食品安全委員会は、開示によって特定の者に不当な利益もしくは不利益をもたらすようなおそれがある情報がある場合、非公開で審議を実施してまいりましたので、器具・容器包装の評価においても、このような情報がある場合、非公開でやっていきたいと考えてございます。

次が13ページの食品への移行に係る知見ということで、溶出試験方法及び食事中濃度の算出方法というところになります。もともとは試験法の直下に全部書きたかったのですが、非常に長いものになってしまったので別紙送りにするというので、対応させていただきました。

具体的には26ページ以降をごらんください。こちらで溶出試験方法と食事中濃度の算出方法に関してのプロトコールを示してございます。先ほど六鹿先生から御説明いただいた資料3があるかと思うのですが、この資料3の中ほどに研究班の提案ということで、食品健康影響評価指針 (案) というものが記載されてございます。こちら研究班で溶出試験の条件を設定するという作業に合わせて、どういったものが評価指針の中に盛り込む必要があるのかということについて、関係者の方々の御意見をいただきながら決定していったといったものでございます。この中に、先ほど御説明いただいた食品擬似溶媒の話や、食事中濃度を算出する際にはどのようにしたらいいのか等の記載がありまして、こちらの資料に基づいて、評価指針での言葉づかいに直したものが、別紙3という位置づけになってございます。

具体的には記載のとおりですが、まず溶出試験のところ、試験を省略できるような場合や、省略できる可能性がある場合の例を記載した後、26ページの25行目以降に「試験方法及び試料」ということで、具体的な条件等を記載してございます。

27ページの14行目以降で、先ほど六鹿先生から御説明いただきました食品擬似溶媒の種類や温度・時間条件等の詳細を記載しています。30ページ目以降で分析法について記載しています。まず、分析をするに当たっては、性能がきちんと評価された分析法を採用して分析しないと、科学的な知見としての信頼性に疑義があるということになりますから、どのようにして性能を検証するのかということについて記載しております。

32ページ目のところで検出及び定量について記載しています。評価依頼物質等を検出するところがあるかと思うのですが、32ページの7行目のところを御確認いただきたいのですが、先ほど申し上げました不純物問題でございます。これについてはクロマトグラムを用いて検出が確認された物質のうち、評価依頼物質に起因すると想定される物質については、当該物質の推定または同定を検討するという記載ぶりにしてございます。

具体的にそのような想定される物質とは何なのかということを注釈15としてつけていまして、評価依頼物質が添加剤の場合と基ポリマーの場合ということで書き分けてございます。添加剤の場合は、ブランク試料と添加剤を加えた試料の溶出試験の結果を比較することによって、それを特定していく。基ポリマーの場合は、製造工程上、使用される主原料以外の原材料、溶媒、触媒、製造助剤の情報に基づいて、そのようなものを推定、同定していく必要があるだろうと考えてございます。

いずれにしましても、語尾の「検討する」という書き方が示していますように、技術的に難しいことであろうかと思っております。どういう水準のものであれば推定、同定をする必要があるのかということについて、何か御知見がございましたら、ぜひここで御審議をいただきたいと考えてございます。

それ以降は、食品への移行量の算出等々にかかわるところでございます。六鹿先生から説明がございました食事中濃度への換算の方法について、具体的に述べたものになってございます。

33ページに換算係数ということで、先ほど六鹿先生から、具体的には指針案の記載のとおりとの予告があったと思っておりますけれども、それがこの表でございます。これを用いて食事中濃度を算出するという流れになってございます。

幾つか注意する点がございます。ここで扱っている各種の別表は、まだ検討中のものがございます。換算係数についても、今のところ合成樹脂の種類ごとに消費係数や食品区分係数というものを設定してございますが、これもまだ修正含みだと考えております。現在、厚生労働省で、合成樹脂の種類を幾つかのグループに分けて、そのグループに対して種々の規格基準を設定してはどうかということが検討されている状況でございます。その検討の状況を見た上で、改めてここについては適切な数値を設定していく必要があるだろうと考えてございます。

いずれにしましても、また12月に調査会を開催したいと思っておりますので、そこでさらに修正したものについて御審議をお願いできればと考えております。

私からは以上です。

○能美座長 ありがとうございます。

前回の評価指針（案）からの修正点について説明があり、それから、別紙3についても説明があったわけです。前回の調査会で指摘事項を踏まえた修正についてまず審議したいと思っておりますけれども、何か先生方から指摘した部分についての修正、それについて御意見

があればお伺いしたいと思いますが、いかがでしょうか。

かなり広い範囲にわたるので、なかなか難しい点もあるかと思いますが、資料1の25ページのその他のところで、単一物質を用いた毒性試験の実施が技術的に困難な場合は、混合物を用いた毒性試験の結果に基づき評価するなど適宜、対応を検討するというところで、こちらは事務局でこうしたらどうでしょうという提案かと思うのですが、こうした点も含めて先生方から御意見をいただければと思うのですが、ほかの部分でも結構です。

六鹿先生、どうぞ。

○六鹿専門委員 混合物でもいいという形で記載していただいておりますけれども、実際にいろいろな毒性試験をするのにどれぐらいの物質という量が必要なのか、私も余り存じ上げないのですが、実際に検出できる量というのはppmレベルとか、サブppmレベルということになってしまって、試験するのにどれぐらい溶出試験をやったらいいんだ、どれぐらい濃縮したらいいんだというような疑問があって、非常に微量なものになってくるととても大変な作業になってくるのではないかということも逆に想定されてきていますので、そのあたりの試験に必要な量等も考えて、バランスをとって何かしらの制限、どこまでだったらやるとかやらないとかいうところを決めるなら決めていいのかなと思います。

○小野専門委員 恐らく溶出物を濃縮して毒性試験ができるとは思えないので、溶出量とか検出されたものによってケース・バイ・ケースにせざるを得ないのではないかと思います。合成できるようなものであれば別に合成してやるというのが通常でしょうし、ここを事務局から相談を受けたときに、単純に混合物という形の記載にしたのは、単品を合成できなくても混合物で合成して、それで試験をすとか、とにかく何らかのできることをケース・バイ・ケースで検討するしかないだろうというぐらいの意味づけです。

○那須専門委員 今の小野先生からの御意見ですが、もし混合物で抽出された場合に混合物で投与して、どういう結果が得られるのかということが危惧されるのです。

もう一つ、32ページの(3) bの表現を見ると、クロマトグラムを用いて検出が確認された物質のうち、評価依頼物質に起因すると想定される物質で注意書きがあるのですが、これだとクロマトグラムで出てきたものはみんなやるというふうに、評価対象物質になれば全部やるというふうにとれるのですが、それでよろしいのでしょうか。

○磯崎課長補佐 まず1点目の25ページの混合物を用いた試験の部分に関してですが、例えばEFSAが出しておりますサイエンティフィックオピニオンの中でも、混合物を用いた試験についての記載があります。また、事務局で少し調べた範囲ですが、実際に溶出試験をやって、それを乾固させたものを用いて遺伝毒性試験を行ったようなケースがございま

した。ただ、その場合も通常の水やエタノールですと溶出量が非常に少ないので、大量に溶出するアセトンのようなものを代わりに使って、それで仮に試験を行ったといったような文献の事例がございました。

あとは小野先生からお話がありましたように、想定される不純物を合成して、反復投与試験を行っているような事例もありました。ですので、ここは先生にも御指摘いただいたようにケース・バイ・ケースということになるかと思いますが、実際にそういう文献があったり、欧州でも関連の規定があったりとかしますので、そのような方法もあり得るということを申請者に提示しておくのは、一定の価値があるかなと思ひまして記載した次第でございます。

32ページ目でございますが、どこまで不純物を同定するかという問題は非常に難しい点がございまして、事務局といたしましても全てを同定することは実質的に不可能であろうと思ひているところでございます。

そういった意味でここでは書きぶりを「推定又は同定を検討する」というふうに緩めて書いているところでございます。一律にこれ以上であればという線引きとして全ての物質に共通して引ける指標のようなものがあれば、そういったことを規定できるのではと思ひましたが、そういったものはなかなか難しく、見出すことができませんでした。この点は海外の評価機関でも同じ状況かと思われ、海外の指針などにも明確にそういったことの記載がありませんでしたので、ケース・バイ・ケースで対応していかざるを得ないのかなと思ひております。申請者のほうで原料物質ですとか製造方法なども検討した上で、毒性を見る必要があるだろうというものについてデータを提出していただき、そのデータを調査会で検討いただいた上で、これに関してはもう少し情報が必要というものがあれば追加要求していくという対応ぶりでない、なかなか一律の線引きは困難ではないかという背景もございまして、このような書きぶりとさせていただいた次第でございます。

○那須専門委員 実際は混合物質で投与してしまうと毒性が増強されたり、いろいろしてきますね。だからこの混合の割合でとか、何かそういう限定をしないとなかなか混合物質というのは私は難しいのではないかと思ひますけれども、実際にどのくらい混合物質でクロマトグラム上に出てくるのでしょうか。六鹿先生、何かデータは持っていらっしゃいますか。

○六鹿専門委員 これは恐らく製品ごととか組み合わせごとで大分変わってきますので、データというのは特にないのです。ですから逆に言えばケース・バイ・ケースと言ってしまうばそうなります。逆にそんなに多くの物質が入っていないとか、反応性が高いものが入っていなければ、それほど複雑なことにはならないということも言えますので、どういったサンプルを使うかによっても変わってくると思ひます。

○小野専門委員 あと、私の勝手な想定では、検出されて試験をやらなければいけないとしても、いわゆる遺伝毒性試験のレベルなのでないか。いわゆる動物試験をやるほどの量のところまで不純物だとか分解物だとかがそんな量が出てくるというのは考えられないのではないかと考えていて、遺伝毒性試験であれば遺伝毒性があるかないかというエンドポイントですので、混合物でもある程度評価が可能なのではないかと考えています。

○曾根専門委員 その場合の混合物は濃度区分でどういうふうに線引きを。混合物の中の1個ずつの成分について濃度区分をしてということですか。TEQみたいな濃度活性があるものが10個、100個あってもそのようなことをする。

○小野専門委員 今のルール上、そういうことだと思います。

○中江専門委員 事前の説明を受けたときは、私もさらっと流してしまったので、今の議論を聞いていてあれっと思ったのですが、すごくプリミティブな質問なので、間違っていたら教えてほしいです。

混合物とおっしゃっているときに、これは溶出されたものでクロマトをとってぐちゃぐちゃいっぱい出てくる。それがそれぞれ1つずつ単離できるものと、できないものはしようがないけれども、できたとしてもそれがものすごく少ないとか、あるいは単離するのが極めて困難であるから混合物でいい。この混合物というのはどうやってとってきているのですか。

○小野専門委員 それはケース・バイ・ケース。

○中江専門委員 ケース・バイ・ケースとおっしゃるけれども、例えばある特定の樹脂を使って、今、先生が言われたある特定の方法で溶出試験をやった。もちろん元のもので出てきますね。それは分取できます。ずらっと見てクロマトがあつてぱぱぱつとある。もちろん分取できるものはできます。できて同定できるものは同定できます。そもそも今、問題になっているのは分取もできないとか、できて微量過ぎて同定もできないとか、そういうものをおっしゃっているわけですね。違うのですか。

○小野専門委員 同定できないものは多分クラス1ですので試験を要求しないです。

○中江専門委員 では、同定できて分取もできるけれども、量が少ないというものを言っているわけですか。

○六鹿専門委員 そういうものも入ります。

○中江専門委員　そういうもの以外は何ですか。

○六鹿専門委員　先ほど小野先生がおっしゃられたように、合成したときにどうしても混入してきてしまうようなものということになるかと思います。

○中江専門委員　聞いているのはそういう意味ではなくて、仰っていることはわかるのですけれども、そういうものをどうやって混合するのですかということです。

○能美座長　混合というよりは、もとの物質でやることになるのではないですか。分離する前のものではないのですか。

○磯崎課長補佐　先ほど私から御紹介させていただいた実際に試験を行った論文では、ある樹脂に対して溶出力が高いアセトンを使って溶出試験を行っており、アセトンで抽出したものを乾固して、それを遺伝毒性試験に用いて遺伝毒性は認められなかったという文献の報告は1報拝見したことがございます。

○中江専門委員　要は溶出してきたものを全部1発でとやっている。もとのものも何もかもという意味ですね。それなら結構です。私はわかりましたけれども、これだけ説明を受けないと私はその点に関しては素人だから、ここで言っている混合物というのが何を意味しているのかがよくわかりません、ということはコメントしておきます。つまり、専門家以外には、評価書に書かれた文言だけを読んでも理解できないだろうということです。

○能美座長　ないしは分画する前の本体の化合物といいますか、書き方は事務局で考えていただければと思います。ここはかなりケース・バイ・ケースというか、どういうものがどれくらい出てくるかによってかなり判断は変わってくるのではないのでしょうか。

○六鹿専門委員　1点、先ほど32ページの7、8行目なのですが、ケース・バイ・ケースということですが、この書きぶりを見ますとできるだけやりなさい。だけれども、要らない場合もあるよというようにも読めるのです。逆に基本的には要らないけれども、後で要求するケースもあるよという読み方もあると思うのですが、この書き方だとどちら側なのかなと。そこが試験を行う側として重要なのかなと思いますので、そこは意見をいただきたいと思います。

○能美座長　ほかには、どうぞ。

○小野専門委員 私は分析は専門ではないので教えていただきたいのですが、32ページの21、22行目に検出下限値未満の場合は、検出下限値を用いて平均値を算出すると書いてあるのですが、検出下限値未満というのはノイズなのではないですか。

○六鹿専門委員 検出下限値、求め方がいろいろあるのですが、恐らくこれだろう。けれども、確実には言えないよねというようなケースもあるかと思うのです。そういった場合です。

○小野専門委員 定量下限値というのは意味としてわかるのですが、検出下限値以下のぴこぴこことになっているのは、それは検出できていないという意味ではないのですか。

○尾崎専門委員 定量下限値というのは検量線が良好に引けて定量できる一番下の濃度。検出下限値は、そのピークがそのものであるという確実性はあるけれども、検量線が引けないとか、低過ぎて計算はできないけれども、そのものであるということがはっきり言える濃度。

○小野専門委員 言える下限値ですよ。それより未満ということは、ピークであると言えないということですか。

○尾崎専門委員 ピークであると言えないので、その場合は検出下限値をもってその値が出たとしましょうという。

○小野専門委員 単純なノイズがあっても値を出すということですか。

○尾崎専門委員 基本的にはノイズではなく、そのものであるという確実性を持って検出下限とするかと思います。

○中江専門委員 私も小野先生に賛成です。検出できていないのに、それでは検出できたかどうかを推定していますから、それは論理的におかしいですよ。検出限界より下ということはないわけです。ないものに検出限界をかけてはだめです。ないのだからゼロなはずです。あるいは正確に言えばゼロとみなさないといけないはずです。

○小野専門委員 それに無理やり値を求める意味づけがわからなかった。検出下限値未満でNDとかそういう結論で終わりというのが通常ではないのですか。

○尾崎専門委員 検出下限値をゼロにしてしまうと、検出下限値が高い物質については、

もしかしたらそれ以下で出ているかもしれないけれども、それをゼロにして計算してしまうので過小評価。違いますか。

○中元器具・容器包装係 おそらく、属性の異なる2つの物質があるのだと思います。1つ目は、明らかに意図的に入れて、これが出てくるはずだよねということで検出の有無を確認する類いのもの。もう1つは、不純物みたいなもので、そもそもこれは一体何なのか、あらかじめわからないようなものです。意図的に入れる物質の場合、その検出の有無を確認するにしても、検出下限値の存在をもってそれを判断していることになるので、検出下限値未満のものは検出下限値として扱いますしとしております。

○中江専門委員 そうではなくて、溶出されたかどうかを今、言っているわけだから、物を入れたけれども、溶出されなかったら溶出されたものの中にはそれはないわけです。もしもそれが検出されなければいけないのに、検出限界以下であったのであれば、それは方法自体が間違っていたわけだから、間違った方法で計算してはだめです。そんなややこしいことを言っているわけではないし、溶けて出てきているものを見て、ピークがあるなしを見て、定量できないけれども検出できているのはわかるけれども、検出できない量のものであるのにそれが検出できないということが、本当はあるかもしれませんよ。本当はあるかもしれないけれども、技術的に検出ができないのだから、それはないと扱わないとしようがない。それをあると扱ってしまえば、あらゆる物質に存在する可能性があることになる。そうなったらむちゃくちゃだから論理的におかしい。

○石原専門委員 きっと信頼区間を言っているのだと思うのです。測定値が真の値に含まれている可能性もあるのですけれども、検量線に乗ってこないということは、機械とか測定方法の信頼できる値よりもずれているとか、入ってこないということなので、信頼できない区間に入った外れ値をどのように扱うか。きっと検量線が引けないということはそういうことではないですか。違いますでしょうか。

○六鹿専門委員 検量線が引けるか引けないかは定量限界と検出限界の違いですが、必ずしも対象物質とか不純物とかそういったものに関しては標準品がなくて、何かしらのものをメルクマールにして定量しなければいけないということで、正確な定量ができないケースや、検出限界が設定できないケースもあるので、保守的なところで判断しているのですけれども、ただ、食事中濃度自体、私の考えですけれども、かなり保守的な見積もりをしているので、仮に検出下限値以下であればゼロということに関しても、別に私としては問題ないと考えます。

○石原専門委員 食品ではないですが、ほかの事例では先ほど示されたような方法でゼロ

ではなく数値を入れてデータ処理されている場合もあるのです。必ずしも測定できなかったからゼロというふうには扱わないという論文もありますので、なぜそのような方法にされたのかよくわかりませんが、ゼロで扱うのが妥当かゼロ以外の数値を挿入した方が良いのか、その辺りを十分に検討された方がよろしいかというところだと思います。

○川西委員 私も必ずしも分析の専門家ではないのだけれども、検出下限というのにも出てくるシグナルのばらつきとか、ノイズのどこをとって検出下限と解釈するかという考えがあるかだと思います。だからそれをもって物が入っていないと結論を出してしまうと、それが間違っている確率が何%かあるという理屈があるでしょう。

○六鹿専門委員 一般的ではございますけれども、いろいろな方法がありますが、一般的に言われているものはSN、シグナルノイズ比が3以上であればそこを検出下限としています。ということはケースによってはSNが2とか1とかそこら辺でピークは見えるのだけれども、検出下限とは言えないというケースも存在しますので、今回はそのケースを想定しているわけなのです。それが検出されたのかされていないのかというのは概念の話なので何ともわかりませんが。

○川西委員 だから少し考える時間を、最終化するまでまだ時間があるので、ここでそういう判断で進んではいかがでしょうか。

○中元器具・容器包装係 よろしいでしょうか。検出下限値未満というのは、検出下限が高い場合と低い場合というのがあはずで、検出下限値未満というのは決してそれがゼロというのを意味しているわけではないはずです。検出下限がもっと低い分析方法が確立されたら、そういったところが見られるかもしれません。ひょっとしたら入っているかもしれないのに入っていないかのように扱ってしまうのは、それは保守的とは言えないという気がしますので、そこは安全サイドに立って、計算の際は検出下限値として取り扱ったほうがよいのではないかと思います。

○中江専門委員 それはおかしい。だってもともとあなたが言ったことは、私が大分前のかなり早い時点で指摘していたことです。そういうことをどうするのと言ったら、それはいいんですとあなた方、というか皆さんおっしゃったから、ではそれでいきましょうと私も乗ったわけです。でも、それはそれとして、あるかないかわからないもの、検出限界が高いもの、それはありますよ。それが新しい分析方法が見つかった、あるいは何やかんやで検出できるようになった。議事録を見てもらえればわかるけど、私はかなり前の段階でその話をしている。でもそのときの議論は、そんなことを言ったって今のこの時点で明日それができる、来年それができる、というようなことはわからないのだから、それは言っ

てもしょうがないよねという結論になったわけです。だから今ある技術で議論をしているわけです。機械による違い、確率論の問題、いろいろおっしゃっていることはわかるけれども、言葉のそのものの意味として、検出限界以下というのは検出されていない、あるいは検出していると言ってはいけない量なのです。少なくともその検査では。それをできるとかできないとか、だからそれがあるはずだから、このものがかなりの確率であるだろうと思って、ひっかからなかったけれども、でもここにピークがあるから多分これなんだよねということをおっしゃっているのだろうけれども、そうしたらあるかどうかわからないものに関してはどうするということになるわけです。言っている意味わかりますか。

○川西委員 ちょっといいですか。検出下限という言葉にとらわれ過ぎているのです。それを科学的にどういうふうに判断しているかということ、だから検出下限以下でも存在する確率が測定法に由来するところである場合があるから、安全を考慮してこの数値を出すときに、とりあえずそれも入れておきましょうということですよ。数値を計算する上で。最終的な判断はまだその先にあるわけです。

○小野専門委員 言いたいことはわかるのはわかるのですけれども、これは数値を算出しなければいけないのですか。検出限界以下という結論でいいわけではないのですか。ゼロにしると私は言っていないですよ。検出限界以下だったらゼロにしると私は言っているのではなくて、検出限界以下という結論でいいのではないのですか。無理やり検出限界のマックスの値を使って数字にする必要性はどこにあるのかなと。

○川西委員 だって計算しなきゃならないのですよ。

○小野専門委員 食事中濃度で検出限界が区分Ⅱより上ということはあるのですか。

○六鹿専門委員 もちろん物質によってはあり得ると思います。いろいろな物質がありますから。

○能美座長 六鹿先生が書かれた資料3の6ページに溶出物の定量という文章が書かれていて、それを事務局のほうでこちらの評価指針に直した形なのかなと思うのですが、こちらのほうですと記載するという形で、検出限界はここですという形で記載しますという文章になっていて、ですので今のこの場でどうするかというのはなかなか難しいと思うので、皆さんの御意見はたくさん出てきたので事務局のほうでまた専門の先生と検討いただいて、六鹿先生と相談して適切な言葉に直していただきたい。

どうぞ。

○増田専門委員 昔、ダイオキシンの分析をやっていたのですけれども、検出下限だったら検出下限の2分の1と毒性等価係数、ちょっと覚えていないのですが、そういう形でやっていたかなというのがあったので、検出下限値以下を検出下限と評価すると、その値で生きてきてしまうので、そういう評価方法がいかかわからないのですが、たしかそのようにやっていたかなというのが覚えていないのですけれども、検出下限値の2分の1で出して、そのときはダイオキシン、毒性等価係数を掛けてトータルの毒性を出していたと思うのですが、検出下限値そのまま値をやると、その値がそのまま生きてしまうので、確かに下限値の何分の1かという形にするかどうかかわからないのですけれども、一応。

○佐藤委員長 あのとときは2分の1とゼロにしたので、両方計算して出しています。

○増田専門委員 それでどちらがどうか、ゼロか2分の1かわからないのですが、一応そういうことがあったかなということ。

○佐藤委員長 だから両方出して、量が少ないからTEQを出すときにほとんど影響はなかった。

○増田専門委員 TEQを掛けても、どちらにしても影響はないということで先生が言われたように検出下限以下のものを2分の1にしたとしても、TEQを掛けてもトータルのところに影響されないというので、たしかそうだったと思います。

○中江専門委員 先ほどの能美先生が仰っていた資料3の6ページの六鹿先生の報告で、定量下限あるいは検出下限のところとかは、最終的に計算するときには下限値を使うと書いてあるけれども、未満としなさいと書いてある。それなら理解はできます。

○中元器具・容器包装係 指針の本体の32ページの20行目以降になりますが、定量下限値未満の場合は定量下限値、検出下限値未満の場合は検出下限値を用いて平均値を算出し、食品擬似溶媒中の濃度の平均値としては「算出値未満」として扱う旨を記載しています。少なくとも算出値が上限値になるので、それよりかは下回っているだろうという記載ぶりにはしてございます。

○小野専門委員 六鹿先生の資料の6ページの記載のほうが、非常に詳しくてわかりやすいのですけれども、検出下限未満であった場合は不検出（検出下限幾つ）と。定量下限の場合は云々かんぬん。ここに書いてあるような記載にさせていただいたほうが非常に納得がいくのですが。

○中元器具・容器包装係 かしこまりました。誤解のないよう、記載ぶりを検討したいと思います。

○能美座長 あと、六鹿先生が書かれた資料3をもとにして、こちらの評価指針（案）が書かれていますが、六鹿先生目から見て今の話ではないですが、正しくと言ったら語弊がありますけれども、うまく落とし込まれているかどうか、何か本来の意図したものと違っているとか、そういうことは大丈夫でしょうか。その点、全体としてコメントをいただければと思います。

○六鹿専門委員 少々変わっているところはあるのですが、そこは今後こちらの研究班で今回示された案との照らし合わせを行いまして、こちらで変わっていたところに問題があるかどうかとかを検討していきたいなと思いますので、そのときにまたコメントをさせていただきます。

○能美座長 事務局のほうで、その点についてはよろしくお願いします。

ということで、本日これで評価指針をファイナライズするというものではありませんので、きょうの議論も踏まえて先生方から追加の議論があれば事務局にメール等でおくっていただいて、事務局のほうで文案をもう一度練り直して、12月、調査会に出していただいて。

○小野専門委員 1点だけいいですか。先ほど事務局のほうで食品区分係数みたいなものが樹脂ごとでグループ化してみたいな可能性があるという話をされていましたが、その場合というのは溶出試験ももしかして樹脂グループみたいなもので作り直さなければいけないのですか。

○六鹿専門委員 溶出試験の条件はある程度決まっておりますので、どういうふうに区分するか、どういうふうにまとめるかというところは考えなければいけないところです。まだ決まっていないので、決まってからの対応になります。

○能美座長 それでは、議論も白熱してきたところで、ここで10分ほど休憩させていただきます。この後、議事（2）へ進めたいと思います。あの時計で4時10分から議論をもう一度再開したいと思います。よろしくお願いします。

（休 憩）

○能美座長 そろそろ4時10分になりますので、今度は議事（2）「食品用器具及び容器包

装に既に用いられている物質（既存物質）の評価方法について」の審議に入りたいと思います。

まず事務局より資料4について説明をお願いいたします。

○飯塚評価専門職 それでは、資料4をお手元に御用意ください。

既存物質の評価方針については、14行目の四角の枠囲みにありますように、6月に開催されました46回目の調査会において国外でのリスク評価、国内外での使用実績等を鑑み、新規物質に対する評価指針を踏まえた上で別途、対応方針を検討するといったところとなっております。今回、新規物質の評価指針もある程度整理がなされたことも踏まえまして、既存物質の対応方針を検討しましたので御説明いたします。

なお、17行目以降に既存物質の対応に関して、厚生労働省が開催した器具容器に関する検討会の取りまとめ内容を参考として記載しております。

2ページ、まず既存物質の概要を御説明いたします。既存物質はポジティブリスト制度の施行前に既に国内で販売、製造、輸入、営業上使用されている器具・容器包装に用いられている物質として、合成樹脂の原料となる添加剤と基ポリマーに大別されます。

また、評価上のステータスの違いにより既評価物質と日本独自物質に分類されます。既評価物質とは、リスク評価を経て欧米のPLに記載されている物質を指し、日本独自物質は欧米のPLに記載されておりませんが、国内では流通実態のある物質としております。

なお、日本独自物質のうち、国内の合成樹脂関係の業界団体における自主基準に基づいて、溶出試験やその溶出量に応じた毒性試験成績を用いて安全性評価を実施できた物質の中には含まれます。

続いて、対応案について御説明いたします。まず既存物質全体に関して、その評価の基本的な考え方を15行目以降の①～③に記載しております。既存物質の評価に必要な試験成績というものは、新規物質と同様に食事中濃度区分に応じたものとします。一方で既存物質というものは、これまでの使用実績や国内での流通実態において危害情報も報告されておらず、一定程度の安全性は確保されていると考えられます。

そのような観点から、全ての既存物質に対して新規物質に要求する試験の実施を新たに要求するのではなく、*in silico*や文献などの利用可能な情報、それから、試験成績がある場合は、これらの情報に基づいて評価を行うことを基本としたいと考えております。

なお、それでも評価に必要な情報が不足する場合には、追加の試験成績を要求することも考えております。

それでは、評価の基本的な考え方も踏まえつつ、添加剤と基ポリマーに分けてそれぞれの評価方法について御説明いたします。

29行目の添加剤ですが、既評価物質と日本独自物質に場合分けします。既評価物質については国外での評価実績があることを考慮し、*in silico*の手法を取り入れた評価も可能とします。具体的には食事中濃度の算出根拠となる溶出量の推定には溶出シミュレーション

ソフトを、遺伝毒性の評価に関してはQSARによる推定結果に基づくものも可能というふう
にしたいと考えております。

3 ページ目、日本独自物質については、事業者が保有する試験成績や利用可能な情報に
基づき評価を行うこととします。この事業者が保有する試験成績の中には、例えば業界団
体の自主基準に基づき、業界団体のPLに収載した物質については、これらの収載根拠とな
った試験成績も活用可能と考えております。

次に9行目、基ポリマーの評価方針ですが、添加剤とは少し異なる点が幾つかあります
ので、その評価の考え方を御説明いたします。まず基ポリマーの評価対象というものは、
基ポリマーに由来する出発物質であるモノマーとオリゴマーなどの不純物となります。評
価の対象のこういった観点からは、単純に既評価物質と日本独自物質に分けて溶出シミュ
レーションとか遺伝毒性QSARにおける *in silico* 手法の評価を考えた場合に、少し複雑でし
て、添加剤とは少し異なった形で御説明いたします。

まず具体的には溶出量ですけれども、こちらは事業者が保有する溶出試験成績が必要と
なります。溶出シミュレーションソフトが適用できない理由としましては、そもそも溶出
シミュレーションというものは、あらかじめ溶出物質が同定されていることが前提ですの
で、どのようなオリゴマーやそのほか不純物が溶出してくるかを同定できていない以上、
溶出量を推定することはできません。

次に、遺伝毒性QSARですが、モノマーについては添加剤と同様、既評価物質の場合と日
本独自物質の場合に分けた考え方を適用して評価を行います。具体的には既評価物質の場
合はQSAR、日本独自物質については事業者が保有する試験成績や利用可能な情報に基づ
き評価を行うこととなります。また、オリゴマーやそのほかの不純物などの非意図的生成物
については、出発物質であるモノマーの組み合わせ等により多種多様な非意図的生成物が
溶出してくることも想定されているため、実行可能性の観点から、それから、EFSAではこ
ういった非意図的生成物の遺伝毒性評価にQSARを活用していることも踏まえて、QSARによ
る推定結果に基づいた評価も可能としたいと考えております。

以上、既存物質の評価方法について御説明してきましたが、なかなか字面ではわかりづ
らいところもありますので、基本的な先ほど評価の考え方に基づいて、より具体的にわか
りやすくした両面のカラー刷りのフロー図を本文の後ろに添付していますので、そちらを
ごらんください。

右上に別紙1とあるフロー図は、添加剤の基本的な評価スキームを例示したものとなり
ます。繰り返しにはなりますが、既評価物質の場合は溶出シミュレーションにより溶出量
を推定し、食事中濃度が0.05以下であれば遺伝毒性QSARを用いた判定結果に基づき、また、
0.05を超える場合は遺伝毒性以外に反復投与毒性等も含めた毒性情報に基づき、食品安全
委員会は評価を行います。

また、日本独自物質の場合は、事業者が保有する実試験データを活用して評価を行いま
す。

裏面の別紙2をごらんください。こちらのフロー図は基ポリマーの基本的な評価スキームを例示したものです。添加剤とは異なり、出発がまず事業者が保有する溶出試験データを活用します。その後の流れとしましては、添加剤と同様、食事中濃度に応じた各毒性情報等に基づき評価することとなります。

簡単ではございますが、資料4の説明は以上です。

○能美座長 ありがとうございます。

ただいまの事務局からの説明に対しまして、専門委員の先生方から御意見、質問等ありましたらお願いいたします。

○那須専門委員 ちょっとお聞きしたいのですけれども、今の内容ではなくてスチレンオリゴマーで思い出したのですが、カップ麺の器は今もスチレンオリゴマーが使われているのでしょうか。添加されているのでしょうか。

○六鹿専門委員 添加されているかどうかというよりも、不純物として混入してきてしまうものではあるのですけれども、ただ、事件というか報道とか、それ以降、ポリスチレンの業界の方は非常に気を使っておりますので、かなり低減化されている。特に日本の製品はかなり低減化されております。

○那須専門委員 ありがとうございます。

○曾根専門委員 2ページの①の既存物質の評価というか、*in silico*あるいはQSARにしても、ソフトウェアを使ってシミュレーションなり評価をする。これは何かスタンダードなものを推奨するのか、その基準というか信頼性というか、そういうものはどのように担保していくのか。

○磯崎課長補佐 *in silico*の溶出シミュレーションに関しては、六鹿先生がよく御存じかと思いますが、そんなに多数いろいろなものがあるという状況ではないようです。六鹿先生から先ほど御紹介いただいたシミュレーションソフトが、欧州ではリスク管理の中でも使われているということですので、主にそういったものかなと思っております。

QSARの遺伝毒性に関しても、幾つかソフトがあると伺っていますので、その中から主だったものを幾つかやっていただいて、その結果ですとか、そのほか収集した利用可能な情報をもとに、専門家に最終的なジャッジをしていただいたものをこちらに提出していただいて、その内容をこの調査会などで確認いただいて、そのジャッジが妥当なものかどうかというところを食安委として確認するというようなイメージで考えております。

○曾根専門委員 なぜ質問したかといいますと、毒性試験のほうは動物の種差とかそういう細かいところまで決めていくのに対して、こういうソフトウェアに関しては企業側が独自で勝手に使っているのか。それとも評価者側で提案するものに使うかという、そこら辺を知りたかったのです。

○磯崎課長補佐 今のところ厚生労働省とも話をしまして想定しておりますのは、個々の事業者さんにQSARを回した結果を提出していただくというのではなく、厚生労働省で専門家の方に依頼してQSARのソフトを回していただき、その結果をレビューしていただいているようなことで今のところ考えてございます。

○能美座長 小野先生、どうぞ。

○小野専門委員 既存物質が1,000物質ぐらいあると前に聞いたような気がするのですが、これも、これは1,000物質が1個ずつ調査会にやってくるのですか。

○磯崎課長補佐 物質単位でポジティブリストには収載されますので、評価は物質ごとということにはなるのですが、そのところは先生方にも見ていただきやすいようにコンパクトにまとめて総括的に見ていただけるように、資料のほうはまとめる工夫を厚労省にもお願いしたいと思っております。

○中江専門委員 class effectを使ってはいけないのですね。グルーピングするというのをおっしゃっていたけど、幾らコンパクトと言ったって1,000個あるわけでしょう。それをせっかくグルーピングするなら、全部見なくていいようにはならないのですか。

○磯崎課長補佐 グループ化しての評価というところも考え方としてあるかもしれませんが、世の中で一定に定まったグルーピング方法があるのかというと、そこは様々かと思えます。可能であればそういうことも方法としてはあると思うのですが、なかなかわかにこの方法でというのは難しい状況なのではないかと感じております。厚労省でグループ化するとの方針が示されてはおりますが、恐らく物性などを踏まえてのことだと思われまます。物性と毒性は必ずしも一致するものではないかと思われまますので、なかなかグルーピングでの評価は難しいのではないかと感じております。ただ、1,000物質以上ぐらいのものがあると伺っておりますけれども、厚生労働省もそれなりに資料準備に時間が必要となりますので、一度にまとめた評価依頼はなかなか難しいと思われまますので、準備が整ったものから順次検討いただくということを今のところは想定しております。

○中江専門委員 もう一つ。今のお話に関するこの資料で、方針として一応、区分Ⅰ、Ⅱ、

Ⅲ、Ⅳで考えましょうという話になっていて、ずっと御説明があった絵でもそうなのですが、つまり区分Ⅱに落ちるか落ちないかというところで分けていますね。というのは区分ⅠとⅡは原則的には大して変わらないから。それはわかるのだけれども、0.05を超えたときに関しては本来で言えば区分Ⅲと区分Ⅳがあるわけです。その1,000物質のうち、そちらへ行くのがどれくらいあるのかとか、もっと言えば区分Ⅳに行ってしまうのがどれくらいあるのかにもよるのだけれども、例えば区分Ⅳに落ちるものに関しては、今の御説明だとこの指針案に準拠する。持っている情報は情報として、そのかわり既存情報は既存情報で、今回の既存物質に限っては使っていないということなのだと思うけれども、例えば区分Ⅳなんて言ってしまうとフルセットですよ。例えばがん原性試験がありませんとかいうことになったら、がん原性試験を要求するわけですか。既存情報があれば別にいいけれども、生殖とかがん原性なんて金もそうだけれども、時間がめちゃくちゃにかかるではないですか。その辺はどうするのですか。

○磯崎課長補佐 区分Ⅳに相当する物質が先生おっしゃるように具体的にどれくらいあるのかどうかはやってみないとわからないところですが、基本指針に沿ってデータセットを試験のレベルによらずとも一通りそろえなければいけないという話になると、かなり厳しいケースもあるのかなと思われま。

ただ、以前議論にもありましたように、とは言っても非常に安全性が高い、90日でもほとんど何も出ないとといったようなものになりますと、それでも発がん試験まで求めなければいけないのかという話もあるかと思しますので、可能な限りのものを集めていただいて、その中でもどうしてもこれでは評価ができないということになれば、改めて求めざるを得ないのかなと思っております。

そういった意味で、基本的には指針に沿った形ではありますけれども、その中でできる限りのものを集めていただいて、それをもって評価を行い、やはりそれだけでは評価できないということになれば追加提出を求めるということではいかがかと考えております。最初の評価依頼の段階で全部なければいけないというのは難しいし、厳しすぎるのではないかと思っております。

○能美座長 あと、添加剤の評価方法、別紙1の場合ですと、別紙2もそうですけれども、0.05mg/kgで、その下と上という形で、区分ⅡとⅢという形で分かれていて、区分Ⅱは新規の場合だったらvitroの遺伝毒性試験、ウェットの試験のデータを出してくださいと。だけれども、こちらの既存の場合でしたらそれはほかの情報によっても了解しますよという考えなのですかね。QSARですと今あるのはAmesのQSARしかないので、事実上、Ames試験で陽性になるものを探してくるという形にならざるを得なくなると思います。

ほかには何かありますか。QSARでわかればいいわけですがけれども、わからないときというのはなかなか非常に構造から見て明白に遺伝毒性なりないというものもあれば、なかな

か難しいものもあって、そういう場合にはここで審議をして、必要に応じてウェットの試験も要求する場合があるという形ですかね。

ほかいかがでしょうか。シミュレーションソフトというのは使われていらっしゃるのですか。

○六鹿専門委員 先ほど御説明しましたあのデータが全てシミュレーションソフトの結果でございます。

○能美座長 大体世界的にスタンダードなものなのでしょうか。

○六鹿専門委員 多少値段も張るのでそんなに普及はしていませんけれども、ヨーロッパのほうではこちらの結果に対して十分なマージンを加味した上で低ければ、それでもいいよというようなこともガイドラインでは言っておりますので、そういった意味ではアメリカでも一部使われるのかなと。そういった製品の開発設計といったところでも認められたものでございます。

○能美座長 実際の既存物質のデータが上がってくるのは来年春くらいから、こちらの調査会に出てくるのではないかという予定ですか。

○磯崎課長補佐 そうですね。制度施行まであと1年半ぐらいにはなりますけれども、そのうちできたものから順次ということで、できれば年度内にまとまったものに関しては一度、お願いしたいとは思っておりますが、まだ厚生労働省でも資料等を準備中の状況と聞いておりますので、可能であれば年度内に第1弾のものをということで考えております。

○能美座長 何かございますか。よろしいでしょうか。どうぞ。

○増田専門委員 別件なのですが、六鹿先生、私が勉強不足であれなのですが、最初の溶出試験でポリマーを幾つか使われたではないですか。あれは耐熱性が強いとか弱いというのはかなり差があるのですか。そこと溶出の関係はやはりあるのですか。

○六鹿専門委員 もちろんポリマーによって耐熱性というのはございます。特にフッ素樹脂とかシリコンなんかは耐熱性が高いですし、逆にいわゆるポリエチレン、ポリプロピレンとか、フィルムとかで使われるような汎用性のものは余り高くない。当然、熱に強ければ熱による影響というのは受けませんので、高い温度であっても溶出量はそれほど変わらないという傾向があります。逆に熱に弱いものに関してはポリマー内の物質の移動速度が速くなりますので、どんどん表面に供給されるスピードが多くなりますから、溶出

量は大きくなります。あとはポリ塩化ビニルなんかは軟質と硬質で大分性質、固さが変わってきますので、そういった添加剤の量とか種類によっても影響を受けることもございます。

○能美座長 ほかに何か御意見ありませんでしょうか。なければ既存物質の評価方法については事務局の提案どおりという形で、この調査会でお認めいただいたというふうにさせていただきたいと思います。ありがとうございます。

それでは、これで議事(2)が終わりましたので、(3)「その他」になりますけれども、事務局から何かありますでしょうか。

○磯崎課長補佐 今後のスケジュールにつきましては、机上配付の参考資料4をごらんいただければと思います。

今回は12月中旬での開催を予定しております。評価指針の策定関係につきましては、これまでに評価指針策定に向けた主な検討項目についてひと通り御審議いただきましたので、本日論点として挙がったような点も含めて、全体の取りまとめについての審議をお願いしたいと考えております。

なお、人の健康を損なうおそれがない量につきましては、厚生労働省による諮問内容の詳細の検討状況に応じて、もし可能であれば御審議をお願いしたいと考えております。

その後の予定につきましては、こちらに記載のとおりでございます。

具体的な次回の開催日時につきましては、後日、先生方に御連絡させていただきます。

以上でございます。

○能美座長 ありがとうございます。

今回いろいろな議論がありまして、特に溶出のほうにつきましては今回、初めて六鹿先生から御報告いただきましたので、まだ我々も理解が十分でないところもあると思いますので、メール等で事務局を通じてでも質問をしていただければと思います。

では、以上で第49回「器具・容器包装専門調査会」を閉会いたします。どうもありがとうございました。