

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

食品健康影響評価技術研究
化学物質系研究領域
(平成17-19年度)

国立医薬品食品衛生研究所

総合評価研究室

広瀬明彦

食品添加物部

河村葉子

東北大学大学院薬学研究科

山添 康

容器包装・器具とは、

- 食品・添加物などが貯蔵・運搬され、または原料として製造・加工された後、販売・調理され、ヒトが摂食するまでの段階で、食品または添加物と直接摂食して使用されるほとんどすべてのものを指す。

器具・容器包装の衛生機能

器具・容器包装は、食品加工・調理等により、保存性を高めるための道具として、保存時の微生物、異物、化学物質などの汚染を防ぐことにより、食品の衛生性向上に寄与している。しかし、それ自体の衛生性は、食品の安全性に直接影響をもたらす。

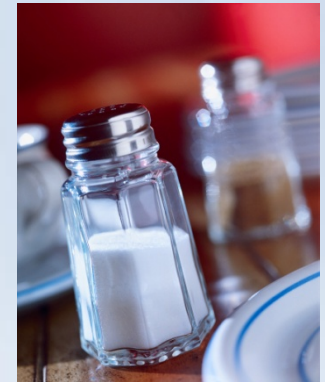
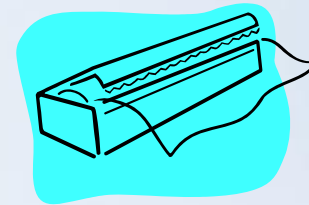
器具・容器包装とは

「容器包装」

食品の販売など 授受時 入れたり包んだりするもの
そのまま引き渡すもの

容器:ビン、缶、袋、箱、トレー、チューブ、ふた栓など

包装:ラップフィルム、包装紙、セロファン紙など

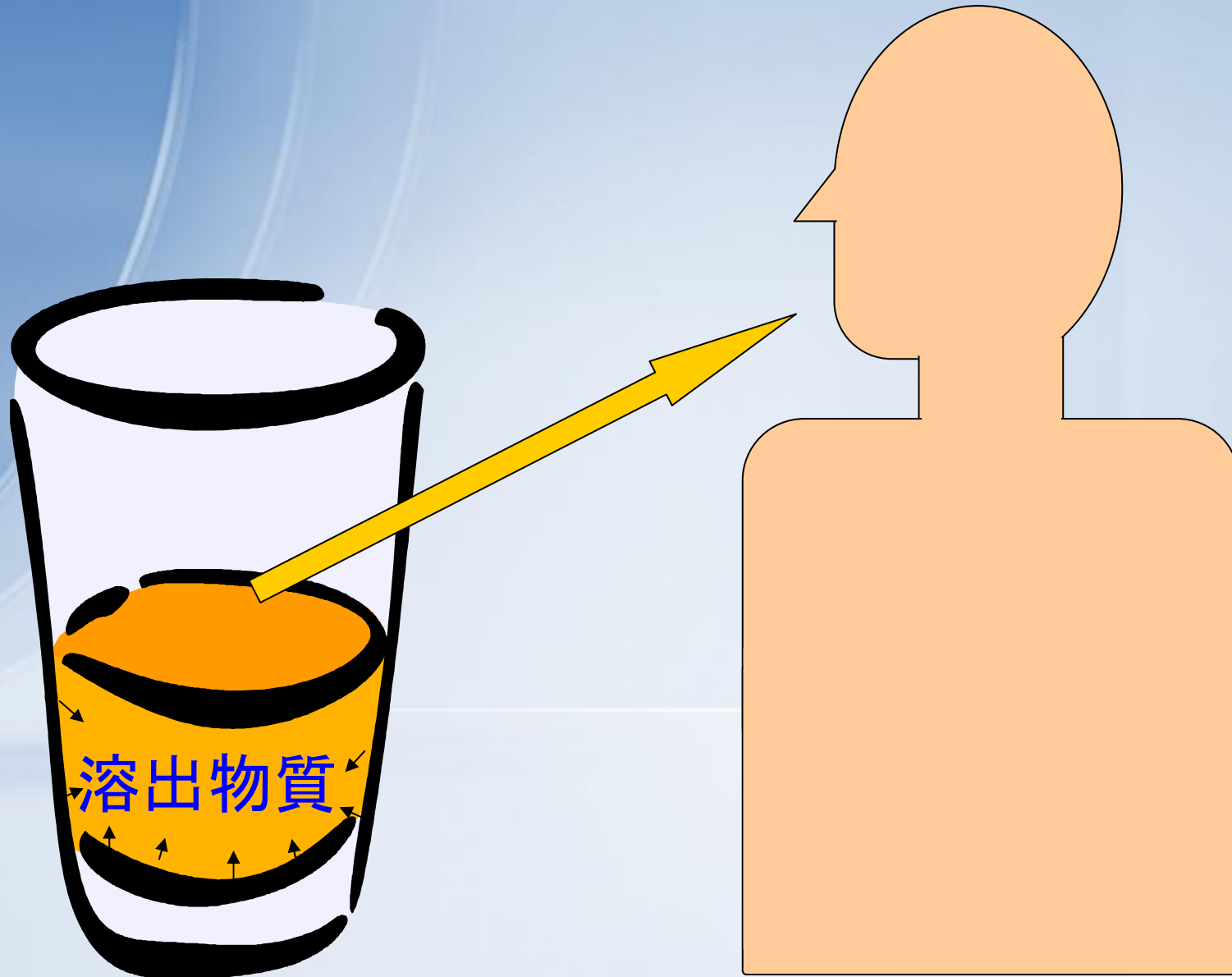


「器具」

容器包装以外 食品等に直接接触して使用

鍋、フライパン、まな板、包丁、ポット、ミキサー
茶碗、コップ、はし、スプーン、しょうゆ入れ、
弁当箱など

食品中に溶出する物質を対象として評価



一般化学物質のリスク判定: Risk Characterization

ADI、TDIあるいはVSDとDaily Intakeの直接的比較

耐容1日摂取量(TDI) > 総摂取量(推定摂取量)
であるならば安全と考えられる

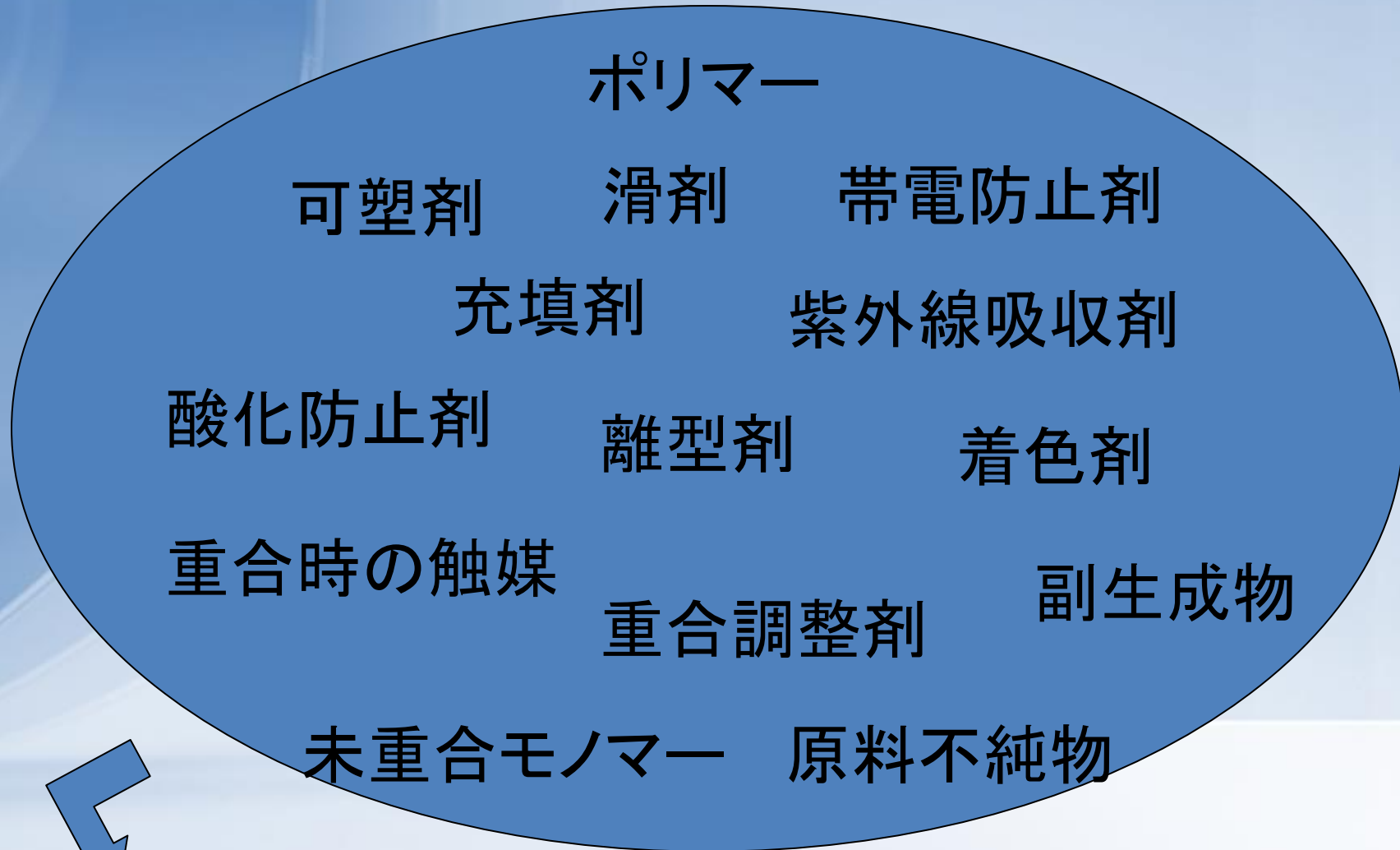
但し、多くの場合安全量や暴露量を算定するための完全なデータがそろっていないこと
はないので、数値の信頼性も検討する

また、耐容1日摂取量や実質安全量を基にヒトへの暴露・摂取経路を考慮し
て、化学物質による有害影響を防ぐために、食品・水・空気中の基準値を決
定する。

$$\text{基準値} = \frac{\text{TDI} \times \text{平均体重} \times (\text{全暴露量に対する特定の媒体での暴露量の割合})}{\text{特定の媒体自体の1日摂取量}}$$

食品・水・空気中の測定値 < 食品・水・空気中の基準値

合成樹脂の一般的な評価の考え方



含有する膨大な化合物→すべて評価→不可能

合成樹脂のリスク評価

1種類の樹脂であっても、多様な物質からなる合成樹脂の安全性をどうすれば評価良いか？

すべての物質について、安全性情報が十分にそろっているわけではない。詳細評価やADIの設定をすべての物質に対して行うことは非現実的。

→推定暴露量と毒性の予測性を考慮した段階的な評価(&管理)システムが必要

合成樹脂のリスク評価のこれまでの状況

器具・容器包装に用いられる化学物質の規制

海外: Codexに相当するような国際規格存在しない
米国、EUの規格が国際規格として代用

米国、EU: ポジティブリスト

安全性が評価されて使用してもよいとされる物質のリスト
→幅広い物質が規制

日本: ネガティブリスト

有害性が知られており、使ってはいけない物質のリスト
→限られた物質のみ規制

厚労省: 今年度ポジティブリスト制度導入に向けた調査開始

評価 国が定める評価ガイドライン 米国○、日本×

まず、食品安全委員会としての評価ガイドラインが必要

合成樹脂のリスク評価法の概要

- **リスク評価の対象となる物質**

合成樹脂中の全ての物質を評価することは非現実的



原料モノマー、添加剤などの合成樹脂から溶出する物質

- **暴露(摂取)量の推定方法**

食品への移行量の測定は困難(一つの合成樹脂がいろいろな食品や条件で使用される、測定煩雑)

食品擬似溶媒を用いた**溶出試験**で溶出量を求め、換算式によって推定暴露量を算定する

- **毒性の評価方法**



暴露量(または溶出量)に応じた**毒性試験**を実施
毒性データからリスクを評価

暴露(摂取)量の推定法

1. 評価対象物質の特定

モノマー、添加剤

それ以外の溶出物: 溶出試験の試験溶液をGC、GC/MS、LC、LC/MSなどで測定し溶出物を検索

2. 溶出量の測定

溶出試験によりモノマー、添加剤、溶出物の溶出量を測定する

3. 暴露(摂取)量の算出

溶出量と食事量から摂取量を算出する

溶出試験法

合成樹脂を一定の試験温度、試験時間で食品擬似溶媒と接触させ溶出液を得る。**使用条件に近い試験条件**で試験を行うことが重要。

1. 食品擬似溶媒

食品を4種類に分類し、それぞれの特徴を持つ擬似溶媒を設定。食品よりも溶出しやすい溶媒
試験が簡便で高感度に測定可能

2. 溶出試験温度及び試験時間

器具・容器包装の使用条件に対応、実際と同等
又はより厳しい条件が望ましい

食品擬似溶媒

食品分類	米国	E U	ポリ衛協	塩ビ食協	ビニリデン協	素案
油脂及び脂肪性	95(50)%エタノール、食用油等	オリーブ油 95%エタノール イソオクタン	食用油 ヘプタン	食用油 95%エタノール ヘプタン	オリーブ油 95%エタノール	食用油 ヘプタン* 95%エタノール* イソオクタン*
酒類	低濃度	10%エタノール	10%エタノール	20%エタノール	20%エタノール	10%エタノール
	高濃度	50%又は実濃度エタノール	実濃度エタノール			実濃度エタノール
中性 pH>5	10%エタノール (蒸留水)	蒸留水	蒸留水	蒸留水	蒸留水	10%エタノール (蒸留水)
酸性 pH≤5	10%エタノール (4%酢酸)	3%酢酸	4%酢酸	4%酢酸	4%酢酸	10%エタノール (4%酢酸)

*:各種合成樹脂を用いて検討した結果、食用油よりも一般に強い溶出力を持つことが示された

推定摂取量(食事中濃度)の算出法

欧州連合(EU)

溶出濃度 = 最大溶出量 × 合成樹脂接触食品摂取量

算出は容易だが、大幅に過大評価となることが多い。

Fat Reduction Factor (1/5)を設定、さらに修正を検討中。

米 国

全食事中濃度 = $\Sigma(\text{食品群毎の溶出濃度} \times \text{食品分配係数}) \times \text{消費係数} \times \text{食品摂取量}$

消費係数: 当該樹脂の使用割合、最低0.05

食品分配係数: 各食品分類への使用割合

市場調査等を行って、消費係数や消費分配係数を定めておく必要があるが、実際の摂取量により近くなる。

素 案: 米国法をベースに修正を加えた

推定摂取量 = $\Sigma(\text{食品群毎の溶出濃度} \times \text{食品分配係数}) \times \text{接触係数} \times \text{食品摂取量}$

食事中濃度・食品分配係数・接触係数

全食事中濃度

$$= \sum (\text{食品群毎の溶出濃度} \times \text{食品分配係数}) \times \text{接触係数}$$

食品分配係数

米国では樹脂毎に市場を調査して決定

問題点：新規樹脂では決められない、調査時期等により変動
食品群別摂取量をもとに分配係数を求めた

中性食品 0.65、酸性食品 0.1、酒類 0.05、油性食品 0.2

接触係数 = 最終食品の包装材料比率（消費係数）

+ それ以外の当該樹脂との接触頻度

食品は最終包装以外にも合成樹脂製品と接触

（原料の包装、輸入時の包装、製造時のコンテナ・手袋、調理用具、食器、ラップフィルムなど）

合成樹脂の接触係数

樹脂名	米国消費係数	日本の包装材比	接触係数	包装材以外の用途
ポリエチレン	0.31	0.295	0.35	ポリ袋、ラップ、コンテナ
ポリプロピレン	0.04	0.084	0.10	調理器具、食器、パック
ポリスチレン	0.1	0.054	0.07	トレイ、パック、食器
ポリエチレンテレフタレート	0.16	0.088	0.10	トレイ、パック
ナイロン	0.05	0.003	0.05	
ポリ塩化ビニル	0.1	0.023	0.05	ラップ、手袋
ポリ塩化ビニリデン	0.05	0.002	0.05	ラップ
酢酸ビニルアルコール	0.05	<0.001	0.05	
ポリビニルアルコール	0.05	<0.001	0.05	
合成樹脂	0.4	0.55	0.55	
ガラス	0.1	0.048	0.05	
金属	0.2	0.117	0.12	
紙	0.3	0.283	0.28	

合成樹脂のリスク評価法の概要

- **リスク評価の対象となる物質**

合成樹脂中の全ての物質を評価することは非現実的



原料モノマー、添加剤、合成樹脂から溶出する物質

- **暴露(摂取)量の推定方法**

食品への移行量の測定は困難(一つの合成樹脂がいろいろな食品や条件で使用される、測定煩雑)

食品擬似溶媒を用いた溶出試験で溶出量を求め、換算式によって推定暴露量を算定する

- **毒性の評価方法**



暴露量(または溶出量)に応じた毒性データを実施
毒性データからリスクを評価

暴露量と毒性データによる毒性の評価方法

溶出濃度 (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	塩化ビニレ ン衛協
 ≤ 0.5 ppb	試験不要(閾値規制適用)。 発癌性, 変異原性の文献 調査	3種変異原性試験 (in vitro) ・Ames試験	2種変異原性 試験: ・Ames試験	2種変異原性試 験: ・細菌による遺 伝子	EU方式に 改訂作業中
> 0.5 ppb ~ 50 ppb	2種変異原性試験: ・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	・哺乳細胞CA 試験 急性毒性試 験	突然変異試験 ・哺乳細胞CA 試験 ・小核試験(上記 が陽性の場合)	
> 50 ppb ~ 1 ppm	・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種変異原性試験 ・90日経口毒性試 験 ・体内蓄積性に関 するデータ	上記+ 90日 経口毒性試 験	上記+ 90日 経口毒性試験	
> 1 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	・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)			
> 5 ppm	2)生殖、繁殖性試験 3)催奇形性試験 4)代謝試験				

閾値概念

(Threshold of Toxicological Concern: TTC)

安全性試験に基づくリスク評価なされていない化学物質に対して
→許容される曝露量を評価

USA 器具・容器包装の申請時の省力化を図るため、溶出量が少ない物質は毒性評価は免除できるのではとの考えで検討が始まる。

FDAは、容器・包装に使われる化学物質の規制にあたり、規制上の閾値(threshold of regulation)の概念を適用(1993)。

器具・容器中の有害物質が食品に移行しても、食品中の最終濃度が無視しうる程度(1.5 μ g/人/日)より低ければ健康障害の懸念はない。

→(毒性評価不要)

その他**1.5 μ g/人/日**を基に閾値の考え方を採用

○JECFA(香料の安全性評価)

○農薬等のポジティブリストの一律基準(0.01 ppm)

閾値概念

(Threshold of Toxicological Concern: TTC)

器具・容器中の有害物質が食品に移行しても、食品中の最終濃度が無視しうる程度($1.5 \mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)より低ければ健康障害の懸念はない。



根拠(FDA)

1. 10^{-6} を無視しうるリスクレベルとする

生涯リスクレベル: 個人が食品中の最大許容残留量を生涯にわたり摂取している場合のリスク (このリスクに相当する摂取量はVSD)

2. 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の仮定に基づき、信頼できる477物質の発がん性データを解析

0.5ppb の生涯曝露におけるリスクはほとんどの物質が 10^{-6} 以下であった。

→FDAでは、0.5 ppbを健康障害のない濃度と確定。

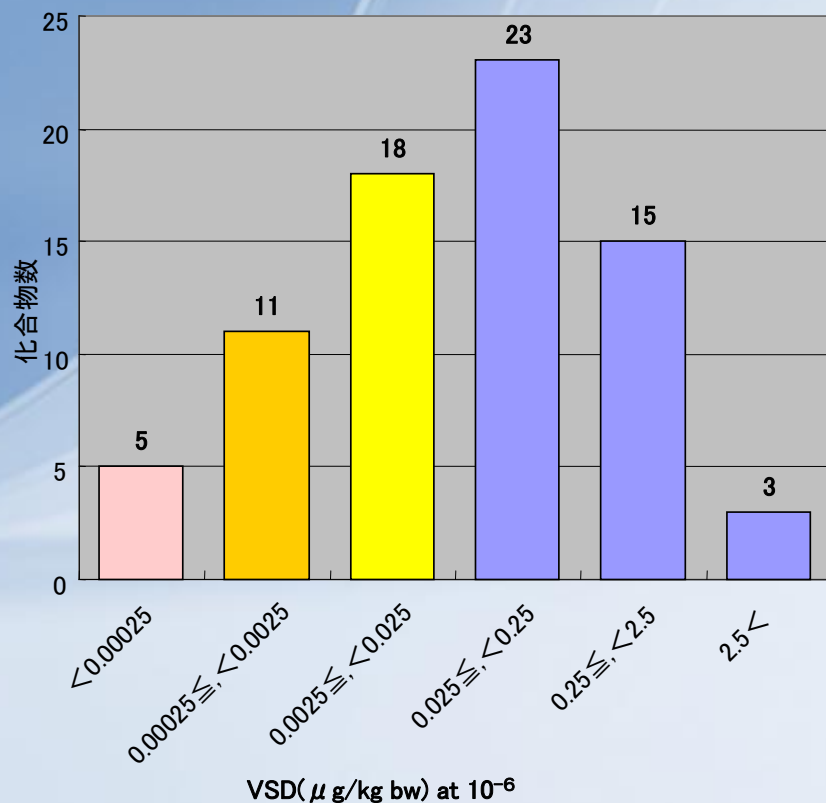
$0.5\text{ppb}(\mu\text{g}/\text{kg}) \times 3\text{kg}(\text{固形、液体食品各}1500\text{g摂取})$

$=1.5 \mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$

EPAのIRIS (Integrated Risk Information System)による TTCの検証

米国EPAのIRIS評価化合物中(544物質)でVSD (Virtual Safety Dose) が設定されている75物質の分布

VSD (10^{-5} リスク)の分布(75物質)

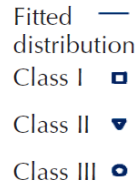
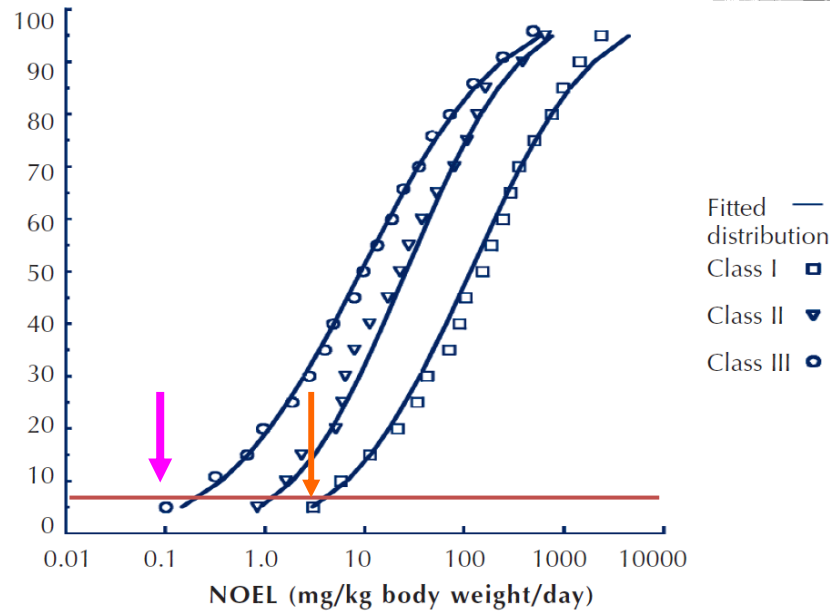
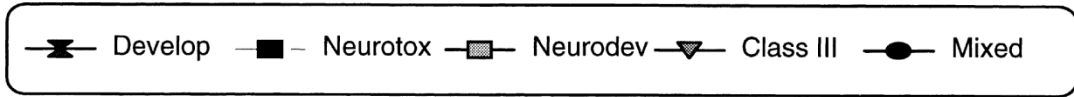
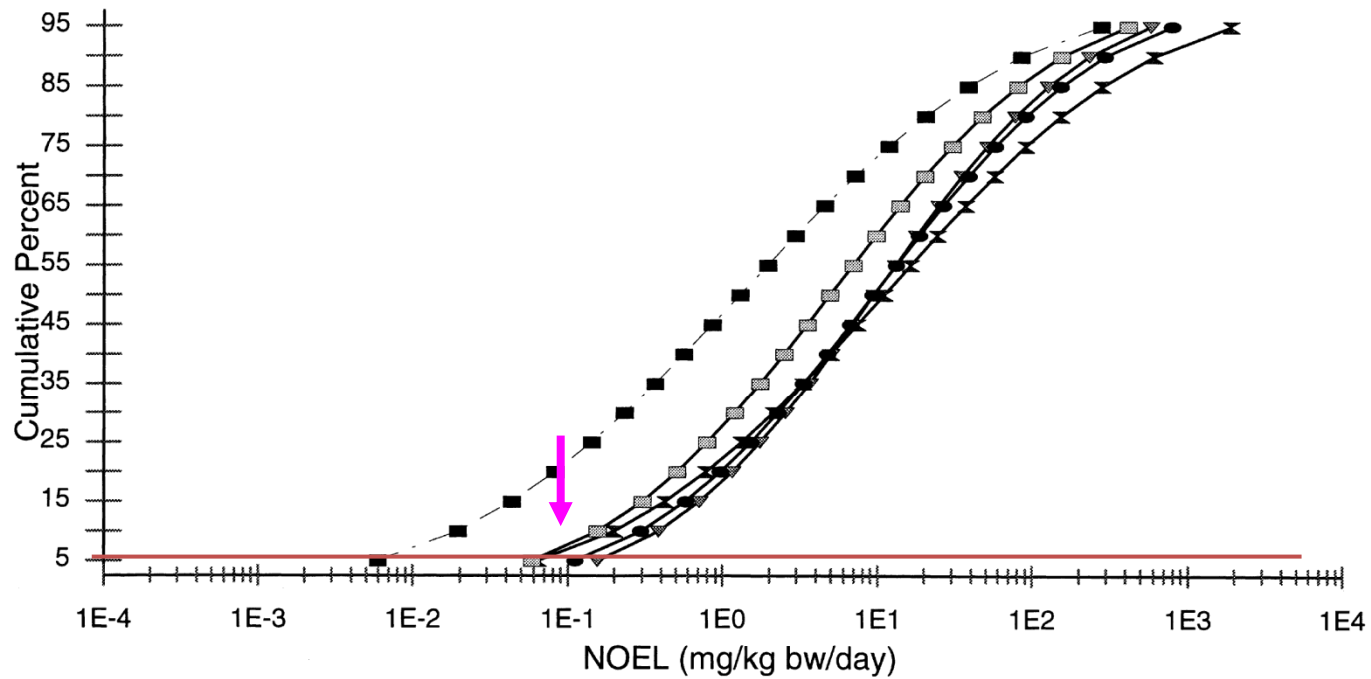


Hexachlorodibenzo-p-dioxin
Benzidine
Bis(chloromethyl)ether
N-Nitrosodiethylamine
N-Nitrosodimethylamine
N-Nitroso-N-methylethylamine
Aldrin
Dieldrin
Benzotrichloride
Heptachlor epoxide
Benzo[a]pyrene (BaP)
N-Nitrosodi-N-propylamine
alpha-Hexachlorocyclohexane
N-Nitroso-di-n-butylamine
Acrylamide

Heptachlor
Hydrazine/Hydrazine sulfate
Quinoline
N-Nitrosodiethanolamine
N-Nitrosopyrrolidine
1,2-Dibromoethane
Polychlorinated biphenyls (PCBs)
beta-Hexachlorocyclohexane
technical Hexachlorocyclohexane
Hexachlorobenzene
Arsenic, inorganic
Vinyl chloride
Bis(chloroethyl)ether
Toxaphene
1,2-Diphenylhydrazine
Bromate
2,4-/2,6-Dinitrotoluene mixture
Acrylonitrile
3,3'-Dichlorobenzidine

暴露量と毒性データによる毒性の評価方法

溶出濃度 (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	塩化ビニルデ ン衛協
≤0.5 ppb	試験不要(閾値規制適用)。 発癌性, 変異原性の文献 調査	3種変異原性試験 (in vitro) ・Ames試験	2種変異原性 試験: ・Ames試験	2種変異原性試 験: ・細菌による遺 伝子	EU方式に 改訂作業中
>0.5 ppb ~ 50 ppb	2種変異原性試験: ・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	・哺乳細胞CA 試験 急性毒性試 験	突然変異試験 ・哺乳細胞CA 試験 ・小核試験(上記 が陽性の場合)	
>50 ppb ~ 1 ppm	・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種変異原性試験 ・90日経口毒性試 験 ・体内蓄積性に関 するデータ	上記+ 90日 経口毒性試 験	上記+ 90日 経口毒性試験	
>1 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	・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)			
>5 ppm	2)生殖、繁殖性試験 3)催奇形性試験 4)代謝試験				



5パーセント ヒト暴露量
 の閾値
 NOEL
 mg/kg μg/
 bw/day person/day

Class I	3	1800
Class II	0.91	540
Class III	0.15	88
発生異常	3.46	2076
神経毒性	0.03	18

TTC Shema

→ yes
→ no

Non-essential metals, metal containing compounds, polyhalogenated-dibenzodioxins, -dibenzofurans, -biphenyls?

Structural alerts of potential genotoxicity?

Aflatoxin-like, Azoxy-, N-nitroso-compounds?

Compounds-specific RA

Intake > 1.5 ug/day?

Intake > 0.15 ug/day?

Would not to be A safety concern

Negligible risk

↑ Genotoxic carcinogens

Organophosphates ?

Cramer structural class III ?

Cramer structural class II ?

↓ Non-genotoxic carcinogens

Intake > 18 ug/day?

Intake > 90 ug/day?

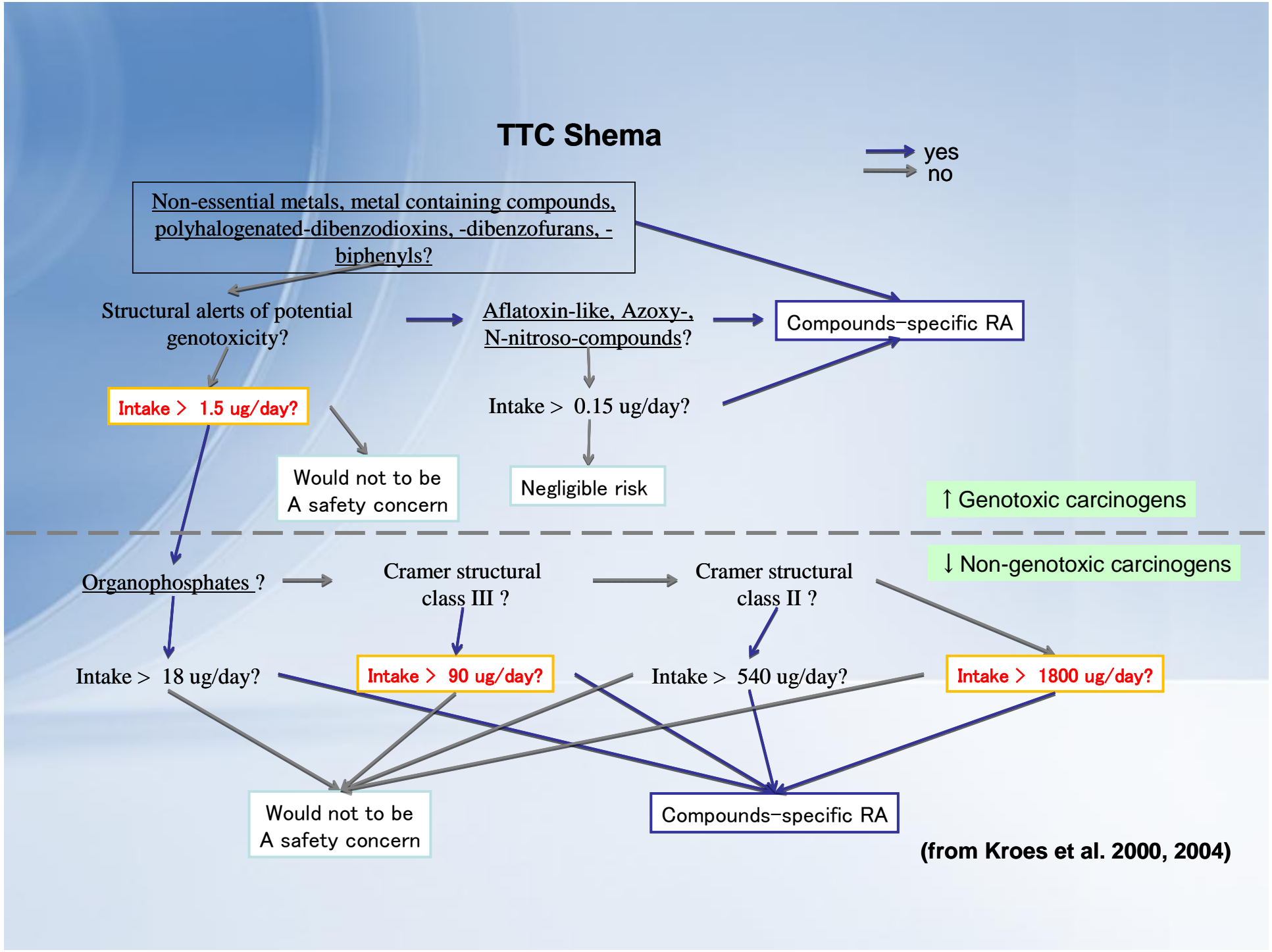
Intake > 540 ug/day?

Intake > 1800 ug/day?

Would not to be A safety concern

Compounds-specific RA

(from Kroes et al. 2000, 2004)



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)	TTC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 本研究による素案(2次案) 全食事中濃度	
≤ 0.5 ppb ($\leq 1.5 \mu\text{g/day}$)	試験不要(閾値規制適用)。 発癌性, 変異原性の文献調 査	3種変異原性試験 (in vitro) ・Ames試験 ・哺乳細胞CA試験	≤ 0.5 ppb ($1.5 \mu\text{g/day}$)	試験不要(閾値規制適用)。 発癌性, 変異原性の文献 調査、構造アラート
> 0.5 ppb ~ ≤ 50 ppb ($1.5 \sim 150$ $\mu\text{g/day}$)	2種変異原性試験: ・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 フオーマ(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 ~ ≤ 50 ppb ($1.5 \sim 100$ $\mu\text{g/day}$)	2種変異原性試験: ・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 ンフオーマ(tK)試験
> 50 ppb ~ ≤ 1 ppm ($150 \sim 3000$ $\mu\text{g/day}$)	・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種変異原性試験 ・90日経口毒性試験 ・体内蓄積性に関する データ	> 50 ppb ~ ≤ 1 ppm ($100 \sim 2000$ $\mu\text{g/day}$)	・上記+骨髄細胞による 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	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	・吸収、分布、代謝、 排泄試験	> 1 ppm ($2000 \mu\text{/day}$)	1)原則2種動物 による経口 慢性毒性試験
> 5 ppm	2)生殖、繁殖性試験 3)催奇形性試験 4)代謝試験	・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)		2)生殖、繁殖性試験 3)催奇形性試験 4)代謝試験

毒性の評価方法の検証

- IRISデータベースの解析から、変異原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も加えることが妥当であると考えられた。
- 基準50ppbについて、要求される変異原性試験に関して、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。
- FDA公表されているCEDI/ADIデータベースの中で食事中濃度として50ppbより高い濃度が算定されている物質を抽出したところ、ほとんどの物質について毒性試験の存在とADIが設定されている。

＜実運用では＞50ppb以上の溶出物質ではADIと推定摂取量を比較できる可能性が高く、その他50ppb以下の多くの物質では、遺伝毒性の有無が評価の焦点となることが予想される。

安全性評価基準案(抜粋)

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。

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種の変異原性試験を実施する。

3) 食事中濃度が $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ (ppb)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 $0.5 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 50 \mu\text{g}/\text{kg}$ (ppb) の場合

2種の変異原性試験結果が陰性の場合には $50 \mu\text{g}/\text{kg}$ まで許容できると考えられる。

当該物質が、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。

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

変異原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。

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、追加の内分泌影響等を検出できる生殖発生毒性試験等を実施する。

6) 食事中濃度が1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (ppb) 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。

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)を算出すること等により、安全性の評価を当該専門家の判断に委ねる。

今後の課題

- 本研究では、既知化合物のEFSAとFDA評価状況を基にした検証しか行われなかったが、今後本格的な評価を行う際には、構造アラートの検出精度を上げるための情報の集積が必要になると考えられる。
- そのためには、今後、変異原性等の構造活性相関予測システムの開発はもちろん、一般毒性に関する安全性を担保するためにも、網羅的な毒性情報を備えるデータベース整備等に関する研究の進展が望まれる。

ご清聴ありがとうございました