

器具・容器包装に用いられる合成樹脂 の安全性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

食品添加物部

東北大学大学院薬学研究科

広瀬明彦

河村葉子

山添 康

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ではないので、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

合成樹脂のリスク評価

- 合成樹脂におけるリスク評価の対象

合成樹脂そのものは高分子(分子量数万以上)で、破片が食品に混入しても体内には吸収されないが、合成樹脂中に存在して溶出する化学物質が問題となる。

未反応の原料モノマー、触媒、反応副生成物、
添加剤、不純物、分解物など

- 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

合成樹脂のリスク評価の評価体系

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: ポジティブリスト制度等に関する調査開始

評価 国が定める評価ガイドライン 米国○、日本×

但し、我が国の3つの業界団体では、自主的にポジティブリストを作成し、製品の承認を行うため、リスク評価法を設定している

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。その際、実際の使用条件に近似した食品擬似溶媒、試験温度、試験時間などを設定する。

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

食品擬似溶媒の比較

食品分類		食品擬似溶媒				
		米国FDA	欧州連合	ポリ衛協	塩食協	ビニリデン協
油脂及び脂肪性		95(50%)エタノール、食用油など	オリーブ油、95%エタノール、イソオクタンなど	食用油又はヘプタン	食用油、95%エタノール又はヘプタン	オリーブ油又は95%エタノール
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%エタノール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(水)	蒸留水	蒸留水	蒸留水	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	3%酢酸

候補溶媒 油脂及び脂肪性食品: 食用油、ヘプタン、95%エタノール、イソオクタン
 酒類: 10%エタノール、アルコール度が高い場合は実濃度のエタノール
 中性食品、酸性食品: 10%エタノール

溶出試験温度及び時間の比較

使用温度	米 国	E U	ポリ衛協	塩ビ食協	ビニリデン協
150°C超	121°C2h+ 40°C10(30)d	175°C ^{a)}	110°C10m or 還流90m (40°C10d)	110°C10m	121°C1h
130-150°C		150°C ^{a)}			
121-130°C		130°C ^{a)}			
100-121°C		121°C ^{a)}			
100°C	100°C2h+ 40°C10(30)d	100°C or 還流 ^{a)}	90°C30m (40°C10d)	100°C30m (40°C10d)	100°C1h (40°C10d)
70-100°C	100°C30m+ 40°C10(30)d				
40-70°C	66°C30m+ 40°C10(30)d	70°C ^{a)}	60°C1h (40°C10d)	70°C2h (40°C10d)	70°C2h (40°C10d)
20-40°C	40°C	40°C ^{a)}			
5-20°C	1-10(30)d	20°C ^{a)}			
5°C以下	40°C5d	5°C ^{a)}			

a) 試験時間は 5、30分、1、2、4、24時間、10日間の中から使用実態に合わせて選択
 (): 長期保存の場合に追加で実施

推定摂取量の算出法の比較

欧州連合

推定摂取量 = 最大溶出量 × 食事量 (1 kg)

食事量: 合成樹脂と接触する食事量を1 kgと仮定
算出は容易だが、大幅に過大評価となることが多い

米国

推定摂取量 = (Σ食品群毎の溶出濃度 × 食品分配係数)
× 消費係数 × 食事量 (3 kg)

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

食品擬似溶媒

食品分類	米国	E U	ポリ衛協	塩ビ食協	ビニレン協	本案
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、オリーブ油 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	20%エタノール	20%エタノール	10%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	3%酢酸	10%エタノール (4%酢酸)

11

* : 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

溶出試験温度及び時間

使用温度	米 国	E U	ポリ衛協	塩ビ食協	ビニレン協	本案	
150°C超	121°C2h+ 40°C10(30)d	175°C ^{a)}	110°C10m or 還流90m (40°C10d)	110°C10m	121°C1h	実条件 (使用温度130°C超)	
130-150°C		150°C ^{a)}					
121-130°C		130°C ^{a)}					
100-121°C		121°C ^{a)}					
100°C	100°C2h+ 40°C10(30)d	100°C or 還流 ^{a)}	90°C30m (40°C10d)	100°C30m (40°C10d)	100°C1h (40°C10d)	95°C^{a)} (使用温度70-110°C) (40°C10d)	
70-100°C							100°C30m+ 40°C10(30)d
40-70°C	66°C30m+ 40°C10(30)d	70°C ^{a)}	60°C1h (40°C10d)	70°C2h (40°C10d)	70°C2h (40°C10d)	60°C^{a)} (40°C10d)	
20-40°C		40°C ^{a)}					
5-20°C		40°C 1-10(30)d					20°C ^{a)}
5°C以下		40°C5d					5°C ^{a)}

a) 試験時間は 30分、1、2、4、24時間、10、30日間、実日数の中から使用実態に合わせて選択

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 = Σ (食品群毎の溶出濃度 × 食品分配係数) × 消費係数

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

食事中濃度 = Σ (食品群毎の溶出濃度 × 食品分配係数) × 接触係数

推定摂取量 = 食事中濃度 × 食品摂取量(2 kg)

食事中濃度・食品分配係数・接触係数

全食事中濃度

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

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	

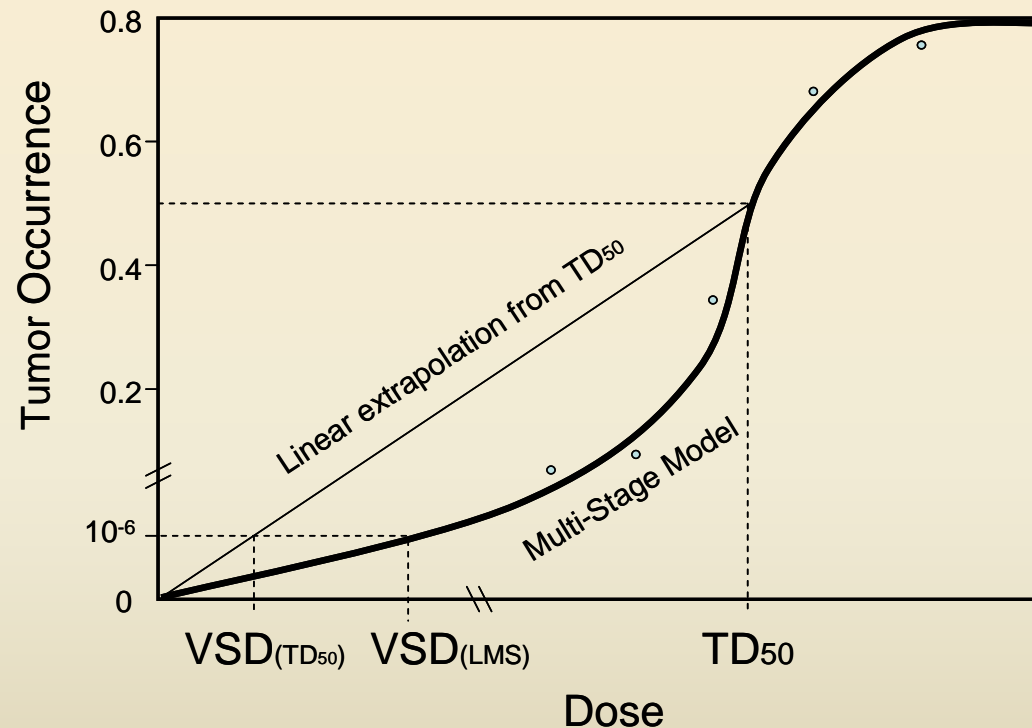
暴露量と毒性データによる毒性の評価方法

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	・哺乳細胞CA 試験 急性毒性試 験	伝子 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			
> 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)			

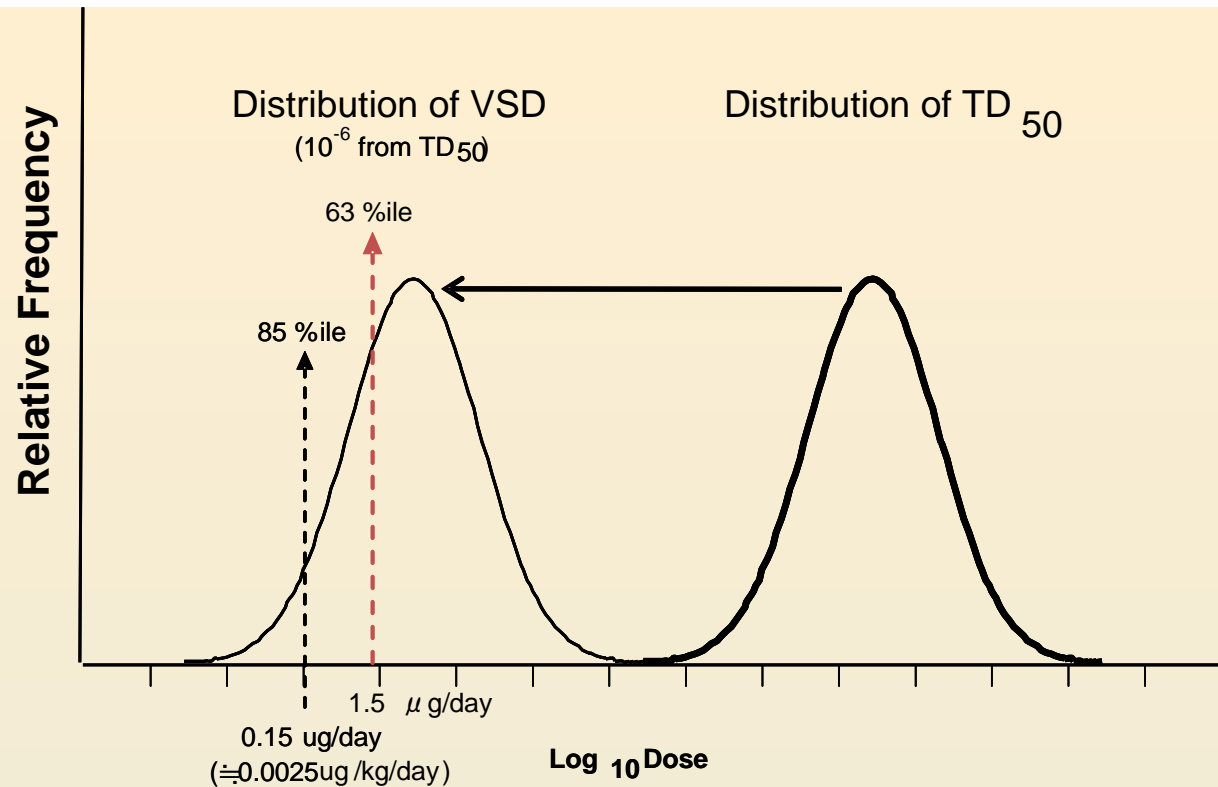
毒性学的懸念の閾値

(Threshold of Toxicological Concern: TTC)

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、477化合物の発がん性データベースから得られるTD50(50%発がん用量)データの分布解析から求められている。



実際のリスク評価の際のユニットリスクの算定は、線形マルチステージモデルなどの数理モデルによる低用量外挿によって求められるが、この分析では TD_{50} からの直線外挿による $VSD(10^{-6}$ リスク)の分布を解析。



発がん性物質の推定率

設定閾値 μ g/day	10^{-6} リスク				10^{-5} リスク			
	100%	50%	20%	10%	100%	50%	20%	10%
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

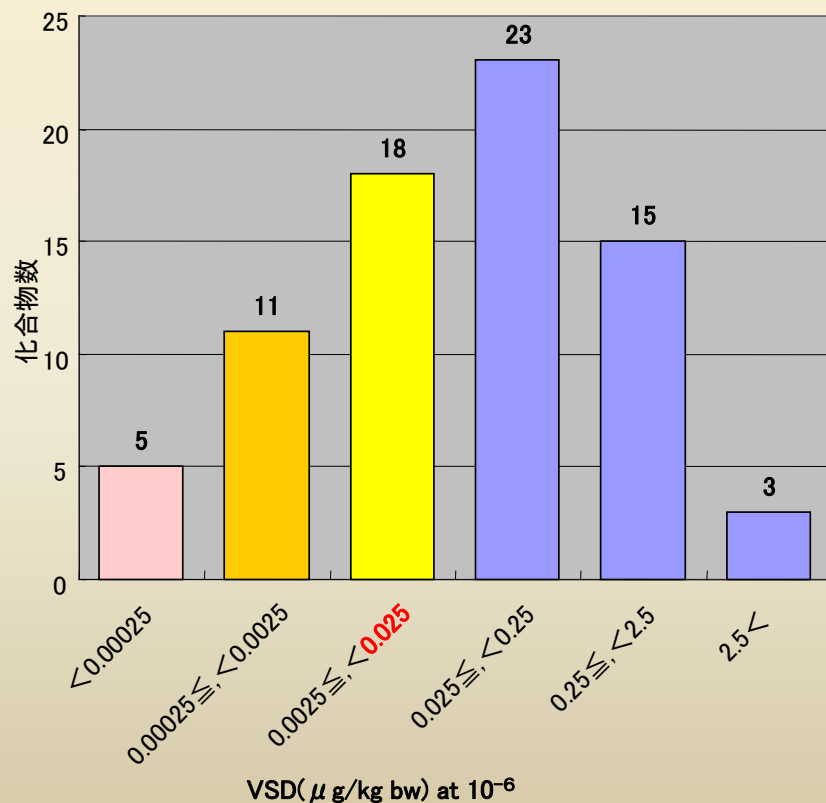
Munro(1990)より

1.5μ g/person/day \cong 0.025 μ g/kg·bw/day \cong 0.5 ppb

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)の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

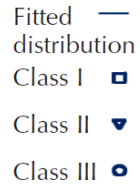
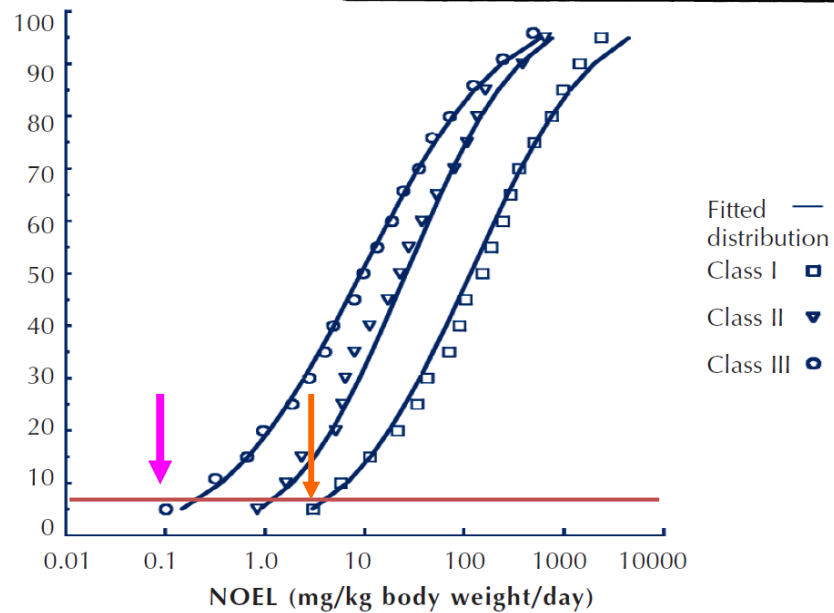
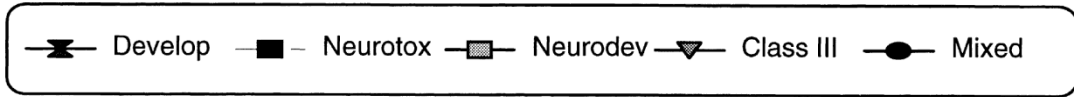
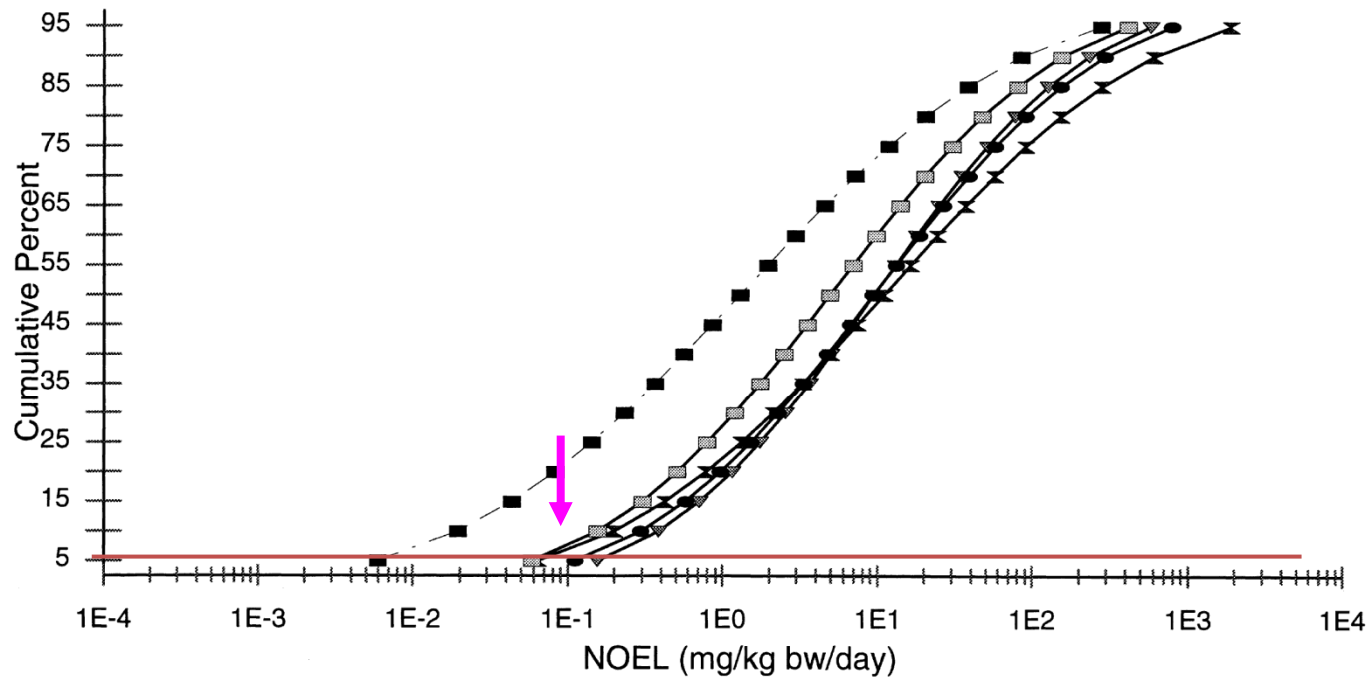
Heptachlor
Hydrazine/Hydrazine sulfate
Quinoline
N-Nitrosodiethanolamine
N-Nitrosopyrrolidine
1,2-Dibromoethane
Polychlorinated biphenyls (PCBs)
beta-Hexachlorocyclohexane
technical Hexachlorocyclohexane
Hexachlorobenzene
Arsenic, inorganic
Vinyl chloride
Bis(chloroethyl)ether
Toxaphene
1,2-Diphenylhydrazine
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	・細菌による遺 伝子突然変異試験 ・哺乳細胞CA	
>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 データ	上記+ 90日 経口毒性試	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			
>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)			

遺伝毒性による発がん性以外のTDIがこの
摂取量より高いことを担保する必要がある。

90日反復投与試験のNOAELから仮に決めら
れるTDIで、その他の非発がん影響も防ぐ
ことを担保する必要がある。



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 (一次案)	
≤ 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	≤ 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 (1.5~150 $\mu\text{g/day}$)	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	> 1.5 ≤ 90 $\mu\text{g/day}$	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 (150~3000 $\mu\text{g/day}$)	・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	> 90 ≤ 1800 $\mu\text{g/day}$	・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	> 1800 $\mu\text{g/day}$	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
> 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)		

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 (μ g/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 toxicity study	>3	→	>1800	≒	>2000	>3000

Divided by 2 kg of total food consumption

食品摂取量: 2.0 kg、一日平均 (H15国民健康・栄養調査)

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 toxicity study	>900	≒	>1000	>1000	(>5000)

International harmonization

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 ($2000 \mu\text{g/day}$)	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

US EPAのIRISにおける評価でRfD値が1.5 $\mu\text{g/kg/day}$ 以下の化学物質

Substance Name	RfD
Tetraethyl lead	0.0001
Demeton	0.004
Disulfoton	0.004
Ethyl p-nitrophenyl phenylphosphorothioate (EPN)	0.01
Aroclor 1254	0.02
Sodium fluoroacetate	0.02
White phosphorus	0.02
Aldrin	0.03
Merphos	0.03
Merphos oxide	0.03
Dieldrin	0.05
Haloxypop-methyl	0.05
Methamidophos	0.05
Aroclor 1016	0.07
Ethylene thiourea (ETU)	0.08
Phenylmercuric acetate	0.08
2,2',4,4',5-Pentabromodiphenyl ether (BDE-99)	0.1
2,2',4,4'-Tetrabromodiphenyl ether (BDE-47)	0.1
Bidrin	0.1
m-Dinitrobenzene	0.1
Methacrylonitrile	0.1
Methylmercury (MeHg)	0.1
Methylmercury (MeHg)	0.1
Heptachlor epoxide	0.13
2,2',4,4',5,5'-Hexabromodiphenyl ether (BDE-153)	0.2
Dimethoate	0.2
Mirex	0.2
Fenamiphos	0.25
Methyl parathion	0.25
Chlordecone (Kepone)	0.3
1,2,4,5-Tetrachlorobenzene	0.3
Amdro	0.3
Arsenic, inorganic	0.3
Endrin	0.3
gamma-Hexachlorocyclohexane (gamma-HCH)	0.3
Hexachlorophene	0.3
Mercuric chloride (HgCl ₂)	0.3
Phosphine	0.3

Substance Name	RfD
Strychnine	0.3
Tributyltin oxide (TBTO)	0.3
Warfarin	0.3
Zinc phosphide	0.3
Aluminum phosphide	0.4
Antimony	0.4
Avermectin B1	0.4
Glufosinate-ammonium	0.4
Glycidaldehyde	0.4
Acrolein	0.5
2,4,6-Trinitrotoluene (TNT)	0.5
2-Methyl-4-chlorophenoxyacetic acid (MCPA)	0.5
Cadmium	0.5
Chlordane (Technical)	0.5
Dichlorvos	0.5
Ethion	0.5
Heptachlor	0.5
p,p'-Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT)	0.5
Quinalphos	0.5
Tetraethyldithiopyrophosphate	0.5
2,6-Dimethylphenol	0.6
NuStar	0.7
Perchlorate (ClO ₄) and Perchlorate Salts	0.7
Hexachlorobenzene	0.8
Pentachlorobenzene	0.8
2-(2-Methyl-4-chlorophenoxy)propionic acid (MCPA)	1
3,4-Dimethylphenol	1
Aldicarb	1
Aldicarb sulfone	1
Cadmium	1
Dinoseb	1
Furan	1
Hexachloroethane	1
Methodathion	1
Pyridine	1
Terbutryn	1
Vernam	1
Bromomethane	1.4

単位: $\mu\text{g/kg/day}$

使用制限として50ppbが設定された17物質の遺伝毒性評価

NAME	Ames	Chrom	Lymph	VIVO	other invitro
Acrylic acid, 2-ethylhexyl ester				—	
Caprolactone	—		—	—	
alpha-Methylstyrene	—	—	—		
1,3,5-Tris(4-benzoylphenyl) benzene	—	—	—		
3-Aminopropyltriethoxysilane	—	—	—	—	
1,2-Bis(triethoxysilyl)ethane	—	—	—		
1-Isocyanato-3-isocyanatomethyl-3,5,5-trimethylcyclohexane homopolymer, methyl ethyl ketone oxime-blocked	—	—	—		
2,4-Bis(2,4-dimethylphenyl)-6-(2-hydroxy-4-n-octyloxyphenyl)-1,3,5-triazine	—	—	—		
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)	—	—	+ (DDTC で陰性)	—	
Vinyltriethoxysilane	—	+	—	—	
Poly(ethylene propylene)glycol tridecyl ether	—	—	—		
Silicon dioxide coating (SiO _x) formed from the monomers hexamethyldisiloxane and hexamethyldisilazane	—	—, +/-		—	—
Bis(2,6-diisopropylphenyl)carbodiimide	—	—	—		

CAS REG NO	MAINTERM	CEDI (mg/kg bw/c)	ADI	CUM DC
000064028	EDTA, TETRASODIUM	0.0025		
000110634	1,4-BUTYLENE GLYCOL	0.0027	0.125	
000105088	1,4-CYCLOHEXANEDIMETHANOL	0.0027	0.2395	
1239	(4-ETHYLPHENYL)ETHYL)PHENYL ACRYLATE	0.00275	0.6975	
0259		0.0028	1	
002		0.0029	0.15	
1368	WITH N-BUTYL-2,2,6,6-TETRAMETHYL-4-PIPERIDYLAMINE	0.0045	0.0125	
0001		0.00675	0.15	
1813	ANONE, REACTION PRODUCTS WITH O-XYL	0.0069	0.05	
0001		0.00715	0.1	
0000		0.00724	0.05	
0706	-BIS(2,2,6,6- TETRAMETHYL-4-PIPERIDYLAMINE)	0.0075	0.025	
1108		0.01	0.01	
0617	NOACRYLATE	0.01	0.75	
0090	ADDUCT	0.0105	0.2	
0806	-DI-TERT-BUTYL-4-METHYLPHENYL) ESTER	0.011	0.2	
2024	2,2,4,4-TETRAMETHYL-, HYDROCHLORIDE, I	0.0112	0.01635	
0326)HYDRAZINE	0.01125	0.0125	
0008		0.013	0.75	
1260	EXYL PHOSPHITE	0.01315	2.3	
0709		0.014	0.015	
0359		0.016	0.019	
000991844	4-((4,6-BIS(OCTYLTHIO)6-BIS(OCTYLTHIO)6- BIS(OCTYLTHIO)-S-TRIAZIN-2-YL)AMINO)-2,6- DI-TERT-BL	0.0175	0.75	
037625755	BETA-3(OR 4)- BIS(OCTADECYLTHIO)CYCLOHEXYLETHANE	0.0185	1	
065140912	CALCIUM BIS(MONOETHYL(3,5-DI-TERT-BUTYL- 4-HYDROXYBENZYL)PHOSPHONATE)	0.022	0.25	
023128747	N,N'-HEXAMETHYLENEBIS(3,5-DI-TERT-BUTYL- 4-HYDROXYHYDROCINNAMAMIDE)	0.025	0.375	
082451487	POLY(2,4-DICHLORO-6-MORPHOLINO-S- TRIAZINE-CO-1,6-BIS(2,2,6,6-TETRAMETHYL- 4-PIPERIDYLAMIN	0.028	0.035	
068989220	ZEOLITE Na-A	0.028	0.2925	
009038953	ALPHA-BUTYL-OMEGA- HYDROXPOLY(OXYETHYLENE) POLY(OXYPROPYLENE)	0.0285	5	
145650608	BIS(2,4-DI-TERT-BUTYL-6-METHYL PHENYL) ETHYL PHOSPHITE	0.02945	0.05	
178358582	BIPHENYL-2,4-DI-TERT-BUTYL-5-METHYLPHENOL-PHOSPHORUS TRICHLORIDE REACTION PRODUCTS	0.036	0.1	
000122203	TRISOPROPANOLAMINE	0.04375	0.075	
032509663	BUTYRIC ACID, 3,3-BIS(3-TERT-BUTYL-4- HYDROXYPHENYL)ETHYLENE ESTER	0.047	0.075	
034137092	3,5-DI-TERT-BUTYL-4-HYDROXYHYDROCINNAMIC ACID TRIESTER WITH 1,3,5-TRIS(2- HYDROXYETHYL)-	0.048	0.25	
977180907	ALKYL (C10-C18) MONO- AND DISULFONIC ACIDS, SODIUM SALTS	0.0485	5	
070331941	2,2'-OXAMIDOBIS(ETHYL 3-(3,5-DI-TERT- BUTYL-4-HYDROXYPHENYL)PROPIONATE)	0.065	0.5	
031570044	TRIS(2,4-DI-TERT-BUTYLPHENYL) PHOSPHITE	0.091	1	
067845936	HEXADECYL 3,5-DI-TERT-BUTYL-4- HYDROXYBENZOATE	0.096	0.25	
006683198	PENTAERYTHRITYL TETRAKIS(3,5-DI-TERT- BUTYL-4-HYDROXYHYDROCINNAMATE)	0.115	1.5	
977043198	BUTYLATED, STYRENATED CRESOLS	0.35	0.5	
008001783	CASTOR OIL, HYDROGENATED	0.72	1	
*				


**Welcome to the
CEDI/ADI Database**

*Please choose from the
following options and then
enter entire term or fragment*

Last Updated:

毒性の評価方法の検証結果

- ・ 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で公表されている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、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が設定されている。

→推定摂取量との比較が可能

健康影響評価の考え方

- 1 評価の対象となる化学物質は、合成樹脂に含有されるモノマー、溶媒、触媒、製造助剤などポリマー製造時に使用される原材料、主に分子量1000以下のオリゴマー、添加剤、不純物等である。主成分であるポリマーや一般に分子量1000を超えるオリゴマーは合成樹脂から溶出しにくく、ヒト消化管からも吸収されにくいので、原則として対象とはしない。
- 2 本評価法は、食品と接触して使用される合成樹脂のうち新規物質など毒性データが十分に存在しない場合に適用されるものであり、食品健康影響評価に必要な最低限の毒性データを示すものである。この評価法にかかわらず、当該化学物質にそれ以上の毒性データが存在する場合には、入手できるすべての毒性データを用いて評価を行う。
- 3 当該合成樹脂または化学物質について、国際機関や各国または地域の評価機関においてすでにリスク評価が行われている場合には、原則としてそれらの評価結果を参考とする。

健康影響評価基準案

評価対象物質

食品健康影響評価の対象となるのは、評価対象合成樹脂に含有される可能性があるモノマー、溶媒、触媒、製造助剤等の製造原材料、副生成物(分子量1000以下のオリゴマーなど)、主な添加剤、その他の不純物のうち、溶出試験において検出された物質である。検出限界以下の物質は安全性評価の対象としない。

ただし、主たるモノマー及び主な添加剤は溶出試験で検出限界以下であっても評価の対象とし、2種の遺伝毒性試験を実施する。

①食事中濃度が $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 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。

② 食事中濃度が $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ ~ $50 \mu\text{g}/\text{kg}$ の場合

2種の*in vitro*遺伝毒性試験の結果が陰性の場合には食事中濃度が $50 \mu\text{g}/\text{kg}$ 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には、適切な*in vivo*の遺伝毒性試験の実施を求め、総合的な遺伝毒性の判定が陰性の場合も $50 \mu\text{g}/\text{kg}$ 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化合物あるいは、農薬、殺虫剤系の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日間経口毒性試験を実施し、得られたTDIと推定一日摂取量を比較して安全性を判断する。

③ 食事中濃度が $50 \mu\text{g}/\text{kg}$ ~ $1000 \mu\text{g}/\text{kg}$ の場合

遺伝毒性試験判定が陰性の場合、90日間経口毒性試験をもとに求められたTDIと推定一日摂取量を比較して安全性を判断する。TDIは基本的にはNOAELの1000分の1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要求する。

④ 食事中濃度が1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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、それらをもとにTDIが設定される。TDIは基本的にはNOAELの100分の1とする。得られたTDIと推定一日摂取量を比較して安全性を判断する。ただし、遺伝毒性試験判定が陰性で、かつ90日試験や生殖発生毒性試験で得られたTDIが推定一日摂取量より大きい場合で、かつ体内蓄積性が示されない場合は、必ずしも慢性毒性試験の実施を必要としない。

⑤ 発癌性成分(不純物)

基ポリマーの主たるモノマー又は添加剤を製造するための主原料等が発癌性物質(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、当該原材料の実質安全量(VSD)と推定一日摂取量を直接比較することや、ベンチマークドース(BMDL10等)の推定一日摂取量に対する安全域(MOE)を求めることによりその安全性を判断する。

毒性試験要求と推定暴露量の検証

いくつかの例について、ガイドライン案と米国やEU方式による毒性試験要求レベルや推定暴露量を比較検証した。

食事中濃度又は溶出量に対応する毒性試験要求レベル

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	$\leq 0.5 \mu\text{g/kg}$	$\leq 0.5 \mu\text{g/kg}$	$\leq 0.5 \mu\text{g/kg}$
レベル II	0.5~ 50 $\mu\text{g/kg}$	0.5~ 50 $\mu\text{g/kg}$	0.5~ 50 $\mu\text{g/kg}$
レベル III	50 $\mu\text{g/kg}$ ~1mg/kg	50 $\mu\text{g/kg}$ ~1mg/kg	50 $\mu\text{g/kg}$ ~5mg/kg
レベル IV	> 1 mg/kg	> 1 mg/kg	> 5 mg/kg

I 試験不要、II 変異原性試験、III + 90日経口毒性試験、IV + 慢性毒性試験等³⁴

毒性試験要求と推定暴露量の検証

	例 1	例 2	例 3	例 4	例 5
化合物	酸化防止剤 A	同左	酸化防止剤 B	紫外線吸収剤 C	同左
対象樹脂	PE	全樹脂	PE・PP	ポリマーW	全樹脂
溶出量	10%エタノール 0.060mg/kg 50%エタノール 0.092mg/kg 食用油7.7mg/kg	同左	10%エタノール・50%エタノール ND 食用油 0.40mg/kg	10%エタノール・50%エタノール ND 食用油 0.02mg/kg	同左
ガイドライン案	レベルⅢ 1.1 mg	レベルⅢ 1.7 mg	レベルⅡ 0.072 mg	レベルⅠ 0.0004 mg	レベルⅡ 0.004 mg
米国方式	レベルⅢ 2.3 mg	レベルⅣ 3.3 mg	レベルⅡ 0.13 mg	レベルⅠ 0.0009 mg	レベルⅡ 0.008 mg
EU方式	レベルⅢ 1.5 mg	レベルⅢ 1.5 mg	レベルⅢ 0.080 mg	レベルⅡ 0.004 mg	レベルⅡ 0.004 mg

推定暴露量は1日1人あたり、ポリマーWの接触係数、消費係数：0.05

毒性試験要求と推定暴露量の検証

	例 6	例 7	例 8	例 9	例 10
化合物	可塑剤 D	同左	モノマーE	不純物 F	不純物 G
対象樹脂	ポリマーX	全樹脂	ポリマーY	ポリマーZ	ポリマーX
溶出量	10%エタノール 0.055mg/kg 食用油 59mg/kg	ポリマーX同左 その他樹脂 (低配合量) 食用油 1.5mg/kg	10%エタノール 0.018mg/kg 50%エタノール 0.024mg/kg ヘプタン 0.039mg/kg	10%エタノール 0.005mg/kg 食用油 2.42mg/kg	10%エタノール 0.017mg/kg 食用油 0.585mg/kg
ガイドライン案	レベルⅢ 1.2 mg	レベルⅢ 1.5 mg	レベルⅡ 0.0022 mg	レベルⅡ 0.068 mg	レベルⅡ 0.013 mg
米国方式	レベルⅢ 3.0 mg	レベルⅣ 3.6 mg	レベルⅡ 0.0039 mg	レベルⅢ 0.23 mg	レベルⅡ 0.030 mg
EU方式	レベルⅣ 11.8 mg	レベルⅣ 11.8 mg	レベルⅢ 0.039 mg	レベルⅢ 0.48 mg	レベルⅢ 0.12 mg

推定暴露量は1日1人あたり，ポリマーX Yの接触係数、消費係数：0.05

ガイドラインの検証結果

- ◆ 提案した摂取量算定法に従って、10化合物を用いて検討を行った結果、本案と米国方式はかなり一致した結果が得られた。
- ◆ 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EU方式もかなり一致した結果となった。
- ◆ 本法による推定暴露量は低めに算出される傾向があった。しかし、これは日本人の食事摂取量や油性食品の摂取量が少ないという食習慣に起因するものであると考えられた。

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なかったが、今後本格的により多くの物質について評価を行う際には、TTC決定樹に対する例外的な構造アラートの検出精度を上げるなど手段を講じることにより、より安全性を担保する必要がある。
- そのためには、単なる統計学的解析だけではなく、構造活性相関や毒性作用機作も含めた包括的な毒性学的判断が要求されることとなる。
- 今後は、変異原性等に対する構造アラートだけでなく、一般毒性に関する安全性を担保するためにも、あらゆるエンドポイントに対する網羅的な毒性知識データベースの整備等やQSAR開発などを通して、より高度な毒性学的判断を補助するようなシステムの構築が望まれる。