

添加剤として使用されるポリマー（ポリマー添加剤）の 評価方法について

1 背景

（１）厚生労働省関係

- 厚生労働省は、器具・容器包装の規制においてポジティブリスト（PL）制度を導入するに当たって、合成樹脂の原材料となる基ポリマー及び添加剤等を PL 制度の対象物質とした。（PL 制度施行日：令和 2 年 6 月 1 日）
- 基ポリマーは「合成樹脂の基本を成すもの」として分類されている。これは、合成樹脂の基本構造を与えるポリマーのことを指している。また、添加剤は「合成樹脂の物理的又は化学的性質を変化させるために最終製品中に残存することを意図して用いられる物質」として分類されている。
- 合成樹脂の原材料として使用されるポリマーには、基ポリマーとして使用されるものの他、添加剤として使用されるもの（以下「ポリマー添加剤」という。）も存在する。ポリマー添加剤は添加剤として PL に規定されている。

（２）食品安全委員会関係

- 食品安全委員会は、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（令和元年 5 月 28 日食品安全委員会決定。以下「評価指針」という。）の公表に際して、評価指針に関するパブリックコメントの結果及び回答を公表した（令和元年 5 月 28 日）。
- パブリックコメントとして提出された意見・情報の中には、ポリマー添加剤の評価方法に関するものがあり、食品安全委員会としては、ポリマー添加剤の評価に当たっての考え方については、引き続き検討する旨を回答した。
- その後、厚生労働省が PL 制度の対象物質としてのポリマー添加剤の範囲を示したことを受け、食品安全委員会としてもポリマー添加剤の評価方法の詳細を検討することとした。

2 日本の PL 制度上のポリマー添加剤の取扱い

- 厚生労働省は、器具・容器包装部会（令和元年 6 月 21 日）において、PL 制度の対象とするポリマー添加剤に関して、以下のように説明した。（同部会資料 2 一部抜粋）

- ・ 合成樹脂を製造する際に、ポリマー構造を有する物質が添加剤として使用される場合があります、これらは添加剤としてリスト化する。
- ・ 具体的に、添加剤として収載するポリマー構造の物質は、以下の物質とする。
 - ① 合成樹脂とは区別された材質の物質（ゴム、セルロース等）

- ② 通常、単独では器具・容器包装とはなり得ない以下のようなポリマー構造物質
- 粘度が低く、室温で液状を呈する物質（ポリエチレングリコール及びエステル等）
 - 分子量が 1000 以下の物質（器具・容器包装となりうる場合を除く）
 - その他、使用目的及び量から添加剤として管理するものが適切なもの

3 欧州連合及び米国でのポリマー添加剤の取扱い

（１）欧州連合

① EU 規則に関するガイドラインの規定【別紙参考 1 参照】

- 欧州連合は EU 規則に関するガイドライン¹で、EU 規則（ユニオンリスト：欧州連合の PL）におけるポリマー添加剤（Polymeric additives）の取扱いを定めている。なお、ポリマー添加剤の定義は以下のとおりである。

- “Polymeric additive” means any polymer which is used as an additive having a physical or chemical effect in the plastic and which cannot be used in the absence of other polymers as a main structural component of finished materials and articles.

（食品安全委員会事務局仮訳）

- 「ポリマー添加剤」は、プラスチック中で物理的又は化学的な影響を与える添加剤として使用されるが、最終的な材料や製品の主要な構成要素としての他のポリマーがなければ使用され得ない、あらゆるポリマーを意味する。

- 添加剤として使用される以下のポリマーについては、ポリマー添加剤としてユニオンリストに規定されないと使用できないことを定めている。
- 分子量が 1,000 未満の物質
 - 分子量が 1,000 以上の物質であって、最終的な材料又は製品の主要な構成要素としての機能がないもの
- 添加剤として使用される上記以外のポリマーについては、以下を定めており、ポリマー添加剤としてユニオンリストに規定されていなくても使用できる場合があることが示されている。
- 分子量が 1,000 以上の物質であって、最終的な材料又は製品の主要な構成要素としての機能があるものについて、
 - ・ モノマー等がユニオンリストに規定されている場合は、ポリマー添加剤としてユニオンリストに規定されていなくても使用可能。

¹ Union Guidelines on Regulation (EU) No 10/2011 on plastic materials and articles intended to come into contact with food

- モノマー等がユニオンリストに規定されていない場合は、モノマー等がユニオンリストに規定されることが必要（＝モノマー等がユニオンリストに規定されれば、ポリマー添加剤としてユニオンリストに規定されていなくても使用可能）。

参考表 1 分子量が 1,000 以上のポリマー添加剤の使用について

		最終的な材料又は製品の主要な構成要素としての機能	
		あり	なし
モノマー、他の出発物質のユニオンリストへの収載状況	あり	ポリマー添加剤としてユニオンリストに収載されていなくても使用可能	使用するためにはポリマー添加剤としてユニオンリストに収載される必要
	なし	使用するためにはモノマー、他の出発物質がユニオンリストに収載される必要	使用するためにはポリマー添加剤としてユニオンリストに収載される必要

② EFSA の評価ガイダンスの規定【別紙参考 2 参照】

- EFSA は、評価ガイダンス²で、ポリマー添加剤の評価方法を定めている。
- 以下のとおり、評価に必要な資料の範囲としての共通事項を定める他、ポリマー添加剤の平均分子量（重量（Mw））（1,000）を用いて線引きし、1,000 超又は以下で別対応とすることを定めている。なお、本線引きの理由として、分子量 1,000 超の物質は胃腸管から吸収されにくく、1,000 以下の画分が毒性学的に妥当な（toxicologically relevant）対象であると想定されることを挙げている。

- 共通事項

- 同ガイダンス中の「Explanatory Guidance of the ‘SCF Guidelines for Food Contact Materials’」に規定するデータ（概要情報（1.4 Identity）、物理化学的特性（2 Properties）、使用条件（3 Use）、EU 及び諸国での承認状況（4 Authorisation））が必要。
- ポリマー添加剤のモノマーの遺伝毒性のデータが必要。
- 移行データについては、分子量が 1,000 以下の画分の移行量に関するデータを提出することを強く推奨。（移行した画分が 1,000 以下であるかを決定できない場合は、全てを 1,000 以下のものとして取り扱う。）

- 平均分子量（重量（Mw））が 1,000 以下の場合

² NOTE FOR GUIDANCE FOR THE PREPARATION OF AN APPLICATION FOR THE SAFETY ASSESSMENT OF A SUBSTANCE TO BE USED IN PLASTIC FOOD CONTACT MATERIALS

- ・ ポリマー添加剤自体の移行及び毒性のデータが必要。ただし、ポリマー添加剤自体の変異原性試験のデータは除く。

- 平均分子量（重量（Mw））が 1,000 超の場合

- ・ CEF パネル³が詳細を検討した後、ポリマー添加剤自体のデータ（移行及び毒性のデータを含む）が必要となる場合がある。（特に、ポリマー添加剤が分子量 1,000 以下の重大な画分（significant fraction）を含んでいる場合）

- 申請者からの特別な考察を考慮して、ガイダンスの規定とは異なる方法で評価する場合があることについても言及している。例えば、ガイダンスで規定されたデータの全てが必要ではない場合（最終製品から残存モノマーが除去される場合等）もあるとしている。

③ EFSA の CEF パネルの科学的意見書（2016）の記載【別紙参考 3 参照】

- EFSA の CEF パネルは、近年の食品中の化学物質の評価の発展が、EFSA での食品接触材料（FCM：Food Contact Materials）の評価に与える潜在的な影響を検討する観点から、2016 年に科学的意見書⁴を公表した。なお、同意見書は、CEF パネル独自の活動の成果物であり、ガイダンスとしての位置づけを意図するものではないとされている。

- 同意見書はポリマー添加剤（及びオリゴマー）の毒性評価について、評価ガイダンスと同様の内容を記載している他、以下の指摘もしている。

- 分子量 1,000 超の化合物については、胃腸管から吸収されにくいことから、その化合物が加水分解を受けない又は消化管に局所的な影響（粘膜炎等）を与えない限り、毒性学的なハザードであるとは考えられない。
- 分子量 1,000 が線引きの値として推奨されるが、ポリフルオロ化合物及びパーフルオロ化合物については、同一分子量での分子体積は C-H よりも C-F の方が小さい⁵ことから、線引きの値は分子量 1,500 が適切である可能性がある。
- 評価に当たっては、低分子量の画分に着目し、毒性試験に関する階層的アプローチ（Tiered approach）に基づき評価を実施する。ポリマー添加剤の大部分の画分が、線引きの値以下の分子量のものである場合は、ポリマー添加剤自体（分画していないもの）を用いて毒性試験を実施する。
- モノマーに遺伝毒性が認められず、オリゴマーがモノマーと同様に機能する場合は、ポリマー添加剤の遺伝毒性試験は必ずしも必要ではない。
- 遺伝毒性があるとされたモノマー（既に評価されて承認されたもの）に由来

³ Panel on Food Contact Materials, Enzymes and Processing Aids. EFSA の委員会一つであり、食品接触材料等のリスク評価を実施している。

⁴ Recent developments in the risk assessment of chemicals in food and their potential impact on the safety assessment of substances used in food contact materials

⁵ 同一の分子体積での分子量は C-H よりも C-F の方が大きいことになる。

1 するポリマー添加剤又はオリゴマーの場合は、遺伝毒性の懸念を払しょくでき
2 る科学的な考察（反応性のあるモノマーの官能基が除去される等）が提供され
3 ない限り、分子量 1,000 以下の画分の遺伝毒性のデータが必要。

- 4 - 代謝上の知見（モノマーへの加水分解等）、構造活性相関、リード・アクロス
5 （Read-Across）等による科学的な補足も、評価に際して考慮され得る。

7 (2) 米国

8 ① FCN ガイダンスの規定

9 ○ FDA は、FCN (Food Contact Notification) ガイダンス^{6,7}で、ポリマー添加剤の
10 評価方法を特段定めていない⁸。しかし、ポリマーの評価に当たっては、食品への
11 移行が見込まれるものは主にオリゴマーであると想定されることから、ポリマー
12 自体ではなく、低分子量オリゴマー (Low Molecular Weight Oligomers (LMW0s))
13 について毒性試験を実施することを推奨する旨の記載がある。

14 ○ FCN の申請フォーマット (FORM 3480) では、ポリマーの分子量プロファイル (分
15 布) に関する情報として、分子量 1,000 以下のオリゴマー (LMW0s) の存在割合の記
16 載欄が設けられている。FCN ガイダンス上は明示されていないが、評価に当たっ
17 ては、分子量 1,000 以下であるかを考慮していることが示唆される。

19 ② 参考 (FCN 制度における評価の実態を報告した文献 : Nelson CP, *et al.* 2011⁹)

20 ○ FCN 制度での、ポリマー構造を有する食品接触物質 (Food Contact Substance
21 (FCS)) の毒性評価の実態を報告した文献であり、著者である Nelson らは FDA に
22 所属している。

23 ○ FCN 制度で申請される物質の推定ばく露量は 150 µg/person/day 以下であるも
24 のが多くを占めることから、推定ばく露量が同範囲のポリマー構造を有する FCS
25 について、毒性評価の実態を報告している。なお、この推定ばく露量の範囲で考
26 慮が必須となる毒性は遺伝毒性である¹⁰。

27 ○ FDA でのポリマーの評価に当たっては、ポリマー自体ではなくポリマーに由来
28 する分子量 1,000 以下（通常フッ素化合物を除く）のオリゴマー (LMW0s) につい
29 ての毒性試験が要求されるとしている。その理由として、食品中へ移行するのは
30 主に LMW0s であると想定されること、高分子量の物質は胃腸管から吸収されにく
31 いと想定されること等が挙げられている。(※ 後述の Donovan MD., *et al.* 1990

⁶ Guidance for Industry: Preparation of Premarket Submissions for Food Contact Substances (Chemistry Recommendations)

⁷ Guidance for Industry: Preparation of Food Contact Notifications for Food Contact Substances (Toxicology Recommendations)

⁸ ポリマー添加剤の定義自体が認められない。

⁹ Nelson CP., *et al.* Assessing the toxicity of polymeric food-contact substances. Food and Chemical Toxicology, 2011; 49: 1877-1897

¹⁰ この推定ばく露量の範囲は評価指針の食事中濃度 0.05 mg/kg 以下に相当し、食事中濃度区分の「区分Ⅰ」及び「区分Ⅱ」に対応する。これらの区分で考慮が必要となる毒性は遺伝毒性であり、この点も FDA の整理と対応している。

を引用。)

○ しかし、過去の事例を整理すると、以下のとおり対応はケースバイケースであったことを報告している。

- ポリマー自体やモノマーの遺伝毒性のデータに基づいて評価した例が大半を占めており、LMW0s の遺伝毒性のデータに基づいて評価した例は限定的
- 構造活性相関も評価に使用。例えば、モノマーの遺伝毒性のデータや構造活性相関によって特定されたデータが利用可能な場合は、これらの知見が LMW0s にも相当するかを検討して、LMW0s の遺伝毒性の有無を判断

○ 利用可能な情報を解析する限り、推定ばく露量が 150 µg/person/day 以下の場合、一般的にはモノマーの毒性データを受け入れることが、遺伝毒性や潜在的発がん性の評価に当たっては保守的なアプローチであると考察している。

4. 補足情報 (分子量 1,000 での線引きに関連する情報)

(1) 科学的知見 (胃腸管からの吸収率に関する文献: Donovan MD., *et al.* 1990¹¹)

- ポリエチレングリコール (Polyethylene glycols (PEGs)) の分子量とラット Sprague-Dawley rats、オス) における生体吸収率の関係を報告した文献である。
- 平均分子量 600、1,000、2,000 のポリエチレングリコール (それぞれ PEG 600、PEG 1000、PEG 2000) をそれぞれ生理食塩水に溶かし、各投与経路 (静脈 (Intravenous: iv)、胃腸管 (Gastrointestinal: GI)、鼻腔 (nasal)) から、投与量が 25 mg となるようにラットに投与した。その後、6 時間に亘って尿を採取し、各投与経路でのポリエチレングリコールの排泄量 (%) を測定した。
- 胃腸管からの吸収量は、静脈の場合の排泄量を用いて標準化された排泄量と同義とされ、以下のとおり表現される。(鼻腔からの吸収率も同様)
 - 胃腸管からの吸収量 (%) = 「排泄量 (胃腸管) (%)」 / 「排泄量 (静脈) (%)」
- PEG 600、PEG 1000、PEG 2000 について、上記の標準化された排泄量 (吸収量) を解析した結果、以下が観察された。(下の Fig.3 は同文献より転載)
 - PEG 600 については、低分子量の画分である程、吸収量が高くなった。胃腸管からの吸収量は 40 ~ 70 %程度だった。
 - PEG 1000 及び PEG 2000 については、分子量の画分間での吸収量に大きな変動はなかった。胃腸管からの吸収量 (平均値) は、PEG 1000 の場合は 9 %であり、PEG 2000 の場合は 2 %以下だった。

¹¹ Donovan MD., *et al.* Absorption of polyethylene glycols 600 through 2000: The molecular weight of gastrointestinal and nasal absorption. *Pharmaceutical Research*, 1990; 7(8): 863-868

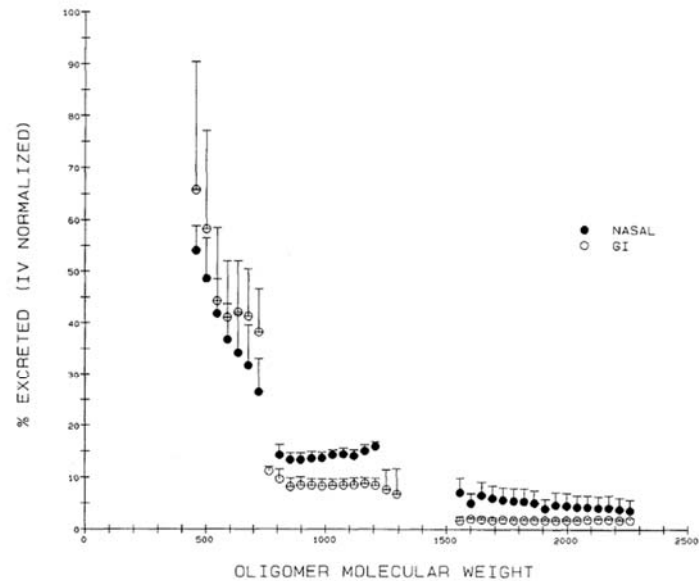


Fig. 3. Excretion of oligomers of PEG 600–2000 following nasal and gastrointestinal administration in the rat (normalized to mean intravenous excretion values). Error bars represent the standard error of the mean. Nasal: $n = 4$ (PEG 600), 3 (PEG 1000), and 3 (PEG 2000). GI: $n = 8$ (PEG 600), 4 (PEG 1000); and 3 (PEG 2000).

(2) 器具・容器包装専門調査会での評価の実績

- 食品安全委員会は「ポリエチレンナフタレート（PEN）を主成分とする合成樹脂製の器具又は容器包装」の評価結果を平成 27 年 7 月に公表した。本件の具体的な調査審議は、器具・容器包装専門調査会（第 15、19、21、35 回）で実施した。
- 本件では、EU 規則の記載を参照して「分子量が 1,000 を超えるポリマーは通常生体内に吸収されないため、ポリマー自体の健康リスクは最小限であるとされている」とした上で、ハザードとなりうる物質の検討に当たって、PEN のポリマー及びオリゴマーが分子量 1,000 以下であるかを考慮した。

5. 対応案

(1) 基本的な考え方

- 基ポリマーとポリマー添加剤は、ポリマー構造を有する点では同様だが、前者は合成樹脂の主要な構成要素であるのに対して、ポリマー添加剤はその一部分として含まれるものである。また、ポリマー添加剤は、基本的には単独では器具・容器包装とはなり得ないポリマーであり、物理化学的性質が基ポリマーとは異なると想定されることから、ポリマー添加剤に対して、基ポリマーと同じの評価方法¹²を適用することは必ずしも適切であるとは考えられない。
- ポリマー添加剤が器具・容器包装の材質から食品へ移行したとしても、そのポリ

¹² 基ポリマーの場合、その構成モノマーの他、必要に応じて不純物、副生成物又は分解物が対象物質となる。後述となるが、ポリマー添加剤の場合は、その構成モノマーの他、必要に応じてポリマー添加剤が対象物質となる。

マー添加剤自体が胃腸管から吸収されにくいのであれば、その特性を考慮して評価する方が、食品健康影響評価（食品中のハザードを摂取することによる健康への悪影響のリスクを評価すること）の趣旨に鑑みるとより適切であると考ええる。

- PL 中への規定が必要となる日本のポリマー添加剤と、ユニオンリスト中への規定が必要となる欧州連合のポリマー添加剤の考え方等を比較すると、下表のとおりほぼ整合していると考えられる。（※ 米国では「ポリマー添加剤」は明確に定義されていないことから、比較検討からは除外）

表 リストへの規定が必要となるポリマー添加剤の考え方等の比較

日本	欧州連合
考え方の比較	
- 合成樹脂の物理的又は化学的性質を変化させるために最終製品中に残存することを意図して用いられる添加剤 - 単独では器具・容器包装とはなり得ないポリマー	- プラスチック中で物理的又は化学的な影響を与える添加剤 - 最終的な材料や製品の主要な構成要素としての他のポリマーがなければ使用され得ないポリマー

- 上記を考慮し、ポリマー添加剤の評価方法の検討に当たっては、以下の方向を採用してはどうか。

- 一般的には、高分子量のものは胃腸管から吸収されにくいと想定されることから、EFSA の評価ガイダンスの規定、米国のポリマーの評価の実態等を考慮し、原則として、平均分子量 1,000 で線引きし、1,000 超と 1,000 以下とで考え方を区別する。
- PL 中への規定が必要となる日本のポリマー添加剤と、ユニオンリスト中への規定が必要となる欧州連合のポリマー添加剤の考え方等を比較すると、これらはほぼ整合していると考えられることから、EFSA の評価ガイダンスの規定及び CEF パネルの科学的意見書の記載をベースにポリマー添加剤の評価に必要な知見を検討する。
- 現行の評価指針の規定との整合性も考慮する。

（２）ポリマー添加剤の評価方法（案）

- 上記の基本的な考え方を採用する場合、例えば以下の案を作成できる。

ポリマー添加剤の評価方法

評価要請物質がポリマー添加剤である場合は、原則として平均分子量（重量（Mw））が 1,000 以下であるかによって区別し、基本的には以下の（１）及び（２）のとおりとする¹³。ここに規定していない事項については評価指針の各種規定を参照する。

【コメント】

○ 高田委員

高分子の場合、明確な値を示したとしても、実際には分子量分布を考慮して検討する必要があるので、細かく記載しない方がよいと思われる。ポリフルオロ化合物等に関する 1,500 という数値には何の根拠もないと思われ、要するに 1,000 よりは大きくしたほうがよいというニュアンスのものだと思うので、ここでは、注意していくという表現にとどめる方が適切だと考える。

○ 中江委員

ポリフルオロ化合物等以外のポリマー添加剤でも、1,000 以外を用いることが適切な場合があるかもしれない。1,000 以外を用いる場合はその的確な科学的根拠を示すよう規定して、評価に際してはケースバイケースで対応することとしてはどうか。

【事務局より】

御指摘の趣旨に基づき、脚注 13 のポリフルオロ化合物等に適用する分子量閾値の記載を見直すとともに、1,000 以外の値を適用する場合、その科学的根拠の提出を求める旨の記載を追記しました。

なお、本評価方法は一般的な評価方法として規定するものである。特別な考察等が説明されており、かつ当該考察等が妥当であると判断される場合は、本規定とは異なる方法で評価することも可能とする。

（１）平均分子量（重量（Mw））が 1,000 以下の場合

① 食品への移行に係る知見

ポリマー添加剤及び当該ポリマー添加剤の構成モノマーを対象物質とし、これらについて、評価指針別紙 2 に定める溶出試験等の結果の提出を要求する。

食事中濃度の判断には、分子量 1,000 以下の画分の重合体及び構成モノマ

¹³ ポリマー添加剤の性質によって適切な分子量が異なる可能性があることから、必要に応じて、適切な分子量に読み替えて本規定を適用する。例えば、ポリフルオロ化合物及びパーフルオロ化合物については、1,000 より大きい値 1,500 Da が適切である可能性がある。適切な分子量に読み替えて本規定を適用する際は、当該分子量の妥当性の判断に資するため、その科学的根拠の提出を要求する。

一のそれぞれの食事中濃度を用いる。なお、分子量 1,000 以下の画分の移行量を特定できない場合は、移行した重合体の全てが分子量 1,000 以下であるものとして取り扱うこととする。

② 安全性に係る知見

基本的には、分子量 1,000 以下の画分の重合体及び構成モノマーについて、それぞれ食事中濃度区分に応じて必要となる各種毒性等試験の結果等の提出を要求とする。ただし、ポリマー添加剤の組成として、分子量 1,000 以下の画分の重合体が大部分を占める場合は、分子量 1,000 以下の画分の重合体ではなく、ポリマー添加剤自体（分画していないもの）を用いた各種毒性等試験の結果等に基づく評価も可能とする。

なお、ポリマー添加剤の構成モノマーについて遺伝毒性試験の結果が得られている場合は、これらの知見に基づき又はこれらの知見に加えて構造活性相関に関する情報等も勘案した上で、ポリマー添加剤の遺伝毒性を評価することも可能とする。

（２）平均分子量（重量（Mw））が 1,000 超の場合

① ポリマー添加剤の組成として分子量 1,000 以下の画分が含まれない又はその割合が十分低いと判断できる場合

a 食品への移行に係る知見

評価指針別紙 2 に定める溶出試験等の結果の提出を必須としない。

ただし、ポリマー添加剤の概要情報等に基づき、特別な考慮が必要であると判断される場合（当該ポリマー添加剤が加水分解を受ける場合、残存モノマーに関する懸念がある場合等）は、ポリマー添加剤（その分解物である重合体を含む）、構成モノマーに関して、評価指針別紙 2 に定める溶出試験等の結果の提出を要求することがある。この場合、上記（１）の①の規定を適用する。

【コメント】

○ 尾崎委員

ポリマー添加剤の平均分子量が 1,000 以下／超であるかによって、残存モノマーの量に違いがあるという報告はあるのか。1,000 以下でモノマーの溶出試験のデータを要求するのであれば、1,000 超でも同様にモノマーの溶出試験のデータを求めるべきではないか。

○ 六鹿委員

モノマーの特徴によって、対応はケースバイケースになると考える。ホルムアルデヒドのように低分子で沸点が低い物質であれば、おそらく製品中には残存していないと考えられ、そのようなものにまで、データを要求する必要があるのかという点もある。

また、1,000 超のポリマー添加剤に関しては、製造工程の中で反応がある程度進んでおり、低分子のものを除去する工程が含まれているのであれば、低分子のものをあまり考慮する必要はないのかもしれない。しかしこの場合は、製品等の品質規約にも関連することかもしれないが、低分子のものを除去する工程があるという規定が必要となり、その有無次第で判断は変わると考えられる。

【事務局より】

御指摘を踏まえ、特別な考慮が必要であると判断される場合の例として、「残存モノマーに関する懸念がある場合」を明示しました。本対応にあたっての考え方は以下のとおりです。

ポリマー添加剤の評価方法の規定の冒頭で、「本評価方法は一般的な評価方法として規定するものである。特別な考察等が説明されており、かつ当該考察等が妥当であると判断される場合は、本規定とは異なる方法で評価することも可能とする」ことを示しています。

御指摘のとおり、モノマーの特徴や低分子画分の除去工程の有無等を考慮し、デフォルトの規定とは異なる方法で評価することがあるということが、まずは前提だと考えています。

その上でのデフォルトの規定は、「5(1) 基本的な考え方」に記載のとおり、日本と欧州連合のポリマー添加剤の考え方がほぼ整合していることから、EFSA の評価ガイダンスの規定等をベースにポリマー添加剤の評価に必要な知見を検討し、併せて現行の評価指針の規定との整合性も考慮したものとしています。

平均分子量が 1,000 以下の場合、ポリマー添加剤自体が毒性学的なハザードになり得ることから、ポリマー添加剤の溶出試験のデータを要求することをデフォルトとしています。この場合、溶出試験を実施すること自体がデフォルトになることから、これに付随する形で、モノマーの溶出試験のデータを要求しています。

ポリマー添加剤及びこれに含まれるモノマーについては、この溶出試験結果に基づき、各種毒性等試験の結果等を要求することになります。

他方、平均分子量が 1,000 超の場合、ポリマー添加剤自体が毒性学的なハザードになり得ないと考えられる場合があるので、その場合はポリマー添加剤の溶出試験のデータを要求しないことをデフォルトとしています。この場合、溶出試験を実施しないこと自体がデフォルトになることから、これに付随する形で、モノマーの溶出試験のデータも要求していません。しかしこの場合であっても、モノマーの遺伝毒性試験の結果を要求することとしています。

また、平均分子量が 1,000 超の場合でも、特別な考慮が必要であると判断される場合は、溶出試験を実施し、その結果に基づき各種毒性等試験の結果等を要求することも併せて定めています。ポリマー添加剤の製品の基本的な情報として、残存モノマーや分子量分布の情報の提出を求めることから、これらの情報に照らして、モノマーの溶出試験が必要と判断する

場合があると考えています。そこで、御指摘の趣旨も考慮して、特別な考慮が必要であると判断される場合の例として、残存モノマーに関する懸念がある場合も明示しました。

【コメント】

○ 増田委員

生体への吸収の観点から検討された対応だが、消化管への直接的な影響は考慮しなくてもよいのか。

【事務局より】

御指摘を受け、特別な考慮が必要であると判断される場合として例示するかを検討しましたが、例示しないこととしました。事務局が整理した考え方は以下のとおりです。

EFSA の CEF パネルの科学的意見書（2016）に、「分子量 1,000 超の化合物については、その化合物が加水分解を受けない又は消化管に局所的な影響（粘膜炎等）を与えない限り、毒性学的なハザードであるとは考えられない」との旨の記載があるように、一般論としては、消化管に局所的な影響（刺激）を与える物質は「毒性学的なハザード」として概念的には整理することになると思います。

よって、御指摘の趣旨に基づき、特別な考慮が必要であると判断される場合の例として、「消化管に局所的な刺激を与えることが想定される場合」を明示することは一案であると考えられます。

しかし、ある物質が消化管に局所的な刺激を直接与える場合としては、具体的にはその物質の刺激性が相当高い場合や、その物質の摂取量が相当大きい場合等を想定することになると考えられます。器具・容器包装の材質の原材料として用いられる物質は、一般的には食品への移行が意図されたものではなく、食品中での直接的な効果が期待されるものではないことから、その食品への移行量は一般的に非常に小さく、摂取量が小さいことが想定されます。よって、器具・容器包装から食品へ移行する物質の特性に鑑みると、消化管に局所的な刺激を直接与える場合は、相当限定的であると想定されます。

このことから、他の例が比較的想定可能なものである中、これらと同じ並びの中での例示として適切であるかは悩ましい点もあると考えています。事務局としては、もし消化管に局所的な刺激を直接与える場合があったとしても、「特別な考慮が必要であると判断される場合」という大きな括りの中で対応できることから、敢えて例示する必要性は比較的低いのではないかと考えています。

b 安全性に係る知見

ポリマー添加剤の構成モノマーについて、遺伝毒性試験の結果を必須とする。（試験詳細については第3の2（1）の①の規定を参照。）

評価指針別紙 2 に定める溶出試験を実施した場合は、上記（１）の②の規定を適用する。

② 上記①に該当しない場合

食品への移行に係る知見、安全性に係る知見いずれについても、上記（１）の規定を適用する。

6. 評価指針の改定方針（案）

- 現行の評価指針の第二章に「第４ ポリマー添加剤の評価方法」を新設し、上記 5 の（２）のポリマー添加剤の評価方法（案）を規定する。
- これに伴い、評価指針中の記載の整合の観点から、現行の評価指針に必要な修正を加える。

1 参考表2 ポリマー添加剤の平均分子量（重量（Mw））が1,000 以下の場合の比較

	日本		欧州連合	
	モノマー	ポリマー添加剤	モノマー	ポリマー添加剤
食品への移行に係る知見				
データの提出	必須	必須 ・1,000 以下の画分の重合体の食事中濃度が必要	明示的な記載なし	必須 ・1,000 以下の画分の移行量に関するデータを提出することを強く推奨
移行量の算出に当たっての分子量の考慮		あり ・移行した画分が1,000 以下であるかを決定できない場合は、全てを1,000 以下のものとして扱う。		あり ・移行した画分が1,000 以下であるかを決定できない場合は、全てを1,000 以下のものとして扱う。
安全性に係る知見				
データの提出	必須	必須	必須	必須
階層的アプローチの採用	あり	あり	明示的な記載なし	あり
移行量の算出に当たっての分子量の考慮		あり ・低分子量の画分に着目 ※1,000 以下の分子量の画分が大部分を占める場合はポリマー添加剤自体（分画していないもの）を使用		あり ・低分子量の画分に着目 ※1,000 以下の分子量の画分が大部分を占める場合はポリマー添加剤自体（分画していないもの）を使用
遺伝毒性データの要件	階層的アプローチに基づく試験結果等が必要 ※食事中濃度区分が「区分Ⅰ」の場合は利用可能な情報が必須*。「区分Ⅱ」の場合は遺伝毒性試験結果が必須	階層的アプローチに基づく試験結果等が必要 ※食事中濃度区分が「区分Ⅰ」の場合は利用可能な情報が必須*。「区分Ⅱ」の場合は遺伝毒性試験結果が必須 ・モノマーの遺伝毒性試験の結果等が得られており、モノマーの知見が、ポリマー添加剤にも適用できる場合は、遺伝毒性試験は必ずしも必要ではない	遺伝毒性試験結果が必要 ※EFSA の階層的アプローチでは食事中濃度「区分Ⅰ」に相当する水準がないことから、遺伝毒性結果が必須	階層的アプローチに基づく試験結果等が必要 ・モノマーに遺伝毒性が認められず、オリゴマーがモノマーと同様に機能する場合は、遺伝毒性試験は必ずしも必要ではない

2 * 遺伝毒性の疑義がある場合は実試験結果を含む他のデータで補足する必要

1 参考表3 ポリマー添加剤の平均分子量（重量（Mw））が1,000超の場合の比較

	日本		欧州連合	
	モノマー	ポリマー添加剤	モノマー	ポリマー添加剤
食品への移行に係る知見				
データの提出	必須ではない ・ポリマー添加剤の組成として1,000以下の画分が含まれない又はその割合が十分に低いと判断できない場合等には必要	必須ではない ・ポリマー添加剤の組成として1,000以下の画分が含まれない又はその割合が十分に低いと判断できない場合等には必要	必須ではない	必須ではない ・CEF パネルの検討結果によっては必要（1,000以下の重大な画分を含む場合等）
移行量の算出に当たっての分子量の考慮（溶出試験を実施する場合）		あり ・移行した画分が1,000以下であるかを決定できない場合は、全てを1,000以下のものとして取り扱う。		あり ・移行した画分が1,000以下であるかを決定できない場合は、全てを1,000以下のものとして取り扱う。
安全性に係る知見				
データの提出	必須 ※溶出試験の要否を問わない	必須ではない ・溶出試験が必要となる場合は必要	必須 ※溶出試験の要否を問わない	必須ではない ・CEF パネルの検討結果によっては必要
（1）溶出試験を実施しない場合（1,000以下の画分が含まれない又はその割合が十分に低いと判断できる場合）				
遺伝毒性データの要件	遺伝毒性試験結果（区分Ⅱ相当：in vitro試験の結果）が必要		遺伝毒性試験結果（in vitro試験の結果）が必要	
（2）溶出試験を実施する場合（上記（1）に該当しない場合）				
階層的アプローチの採用	ポリマー添加剤の平均分子量（重量（Mw））が1,000以下の場合と同様			
移行量の算出に当たっての分子量の考慮				
遺伝毒性データの要件				

2
3
4

EU 規則に関するガイドラインの規定

[Union Guidelines on Regulation (EU) No 10/2011 on plastic materials and articles intended to come into contact with food より抜粋]

2.2 Definitions

In addition to the definitions set out in the Framework Regulation and the Plastics Regulation the this guidance clarifies the use of certain terms used in the context of this Guidance document:

(中略)

- “Polymeric additive” means any polymer which is used as an additive having a physical or chemical effect in the plastic and which cannot be used in the absence of other polymers as a main structural component of finished materials and articles.

3.2 Derogations for substances not included in the Union list

This section on derogations deals with substances:

- for which the Union list is not an exhaustive list, or
- that are not explicitly included in the Union list, but are implicitly covered through a listing of another substance and that are therefore subject to the restrictions and specifications in the Union list.

(中略)

3.2.4 Polymeric additives

A macromolecular substance of a molecular weight of at least 1000 Da can be used as an additive without explicit listing in the Union list, but only if it can function as the main structural component of a finished material and article and if its monomers and other starting substances are included in the Union list. This does not apply to macromolecules obtained from microbial fermentation, which always have to be included in the Union list. If the substance is not capable of functioning as the main structural component of a finished material or article, it has to be included in the Union list, even if the monomers and starting substances to produce the macromolecular substance are listed. If the substance is capable of functioning as the main structural component of a finished material or article, but the monomers are not listed, then an authorisation for the monomers and other starting substances has to be sought.

EFSA の評価ガイダンスの規定

NOTE FOR GUIDANCE FOR THE PREPARATION OF AN APPLICATION FOR THE SAFETY
ASSESSMENT OF A SUBSTANCE TO BE USED IN PLASTIC FOOD CONTACT MATERIALS

Annex2 より抜粋

POLYMERIC ADDITIVES

Components with a molecular mass above 1,000 Dalton (Da) are very unlikely to be absorbed by the gastro-intestinal tract and thus are not considered to present a toxicological risk. The value of 1,000 Da was chosen because it takes into account the effect of the shape of the molecule, which has an important influence on the likelihood of absorption of substances in the molecular mass range 600–1,000 Da. Below 600 Da, most substances are absorbed and the rate of absorption is determined by factors other than size and shape of the molecule.

Since only the fraction of the polymeric additive with molecular mass below 1,000 Da is regarded as toxicologically relevant a distinction has been made between polymeric additives with a weight averaged molecular mass (M_w) below 1,000 Da and those with M_w above 1,000 Da. For polymeric additives with M_w above 1,000 Da, the fraction with molecular mass below 1,000 Da will vary and a case-by-case consideration of the specification will determine whether further data are required.

The following data should be supplied:

- I) Data according to the ‘Explanatory Guidance to the SCF Guidelines for Food Contact Materials’ on:
 - paragraph 1.4 ‘Identity’
 - paragraph 2 ‘Properties’
 - paragraph 3 ‘Use’
 - paragraph 4 ‘Authorisation’
 - II) Genotoxicity data on the monomer(s) according to the ‘Explanatory Guidance to the SCF Guidelines for Food Contact Materials’.
 - IIIa) For those additives with M_w less than 1,000 Da: migration and toxicity data on the polymeric additive itself, according to ‘SCF Guidelines’ with the exception that mutagenicity studies on the polymeric additive itself are not required.
 - IIIb) For those additives with M_w above 1,000 Da: data, including migration and toxicity, may be required on the polymeric additive itself once the CEF Panel has examined the specification; especially for those additives containing a significant fraction with molecular mass below 1,000 Da.
- In deciding whether further data are needed, the CEF Panel will take into account both the size of the fraction with molecular weights below 1,000 Da and the proportion of the additive in the plastic.

1
2 N.B. As regards the migration, the level of the migrated fraction with molecular mass less than
3 1,000 Da should preferably be supplied. However, if the applicant(s) is (are) unable to
4 determine this or decides (decide) not to determine the migrated fraction with molecular mass
5 less than 1,000 Da, the total migration of the polymeric additive will be attributed to the fraction
6 with molecular mass less than 1,000 Da.
7

8 These guidelines apply to polymeric additives in general. The CEF Panel will however consider
9 any scientific arguments put forward by applicants for deviation from the guidelines. For example, in
10 cases of additives made using hydrogenation, or additives in which residual monomers have been
11 removed from the final product, not all the data mentioned in the guidelines may be required.

12 If relevant toxicological data are available, they may be submitted because they may support
13 evaluation.
14

EFSA の CEF パネルの科学評価書 (2016) の記載

Recent developments in the risk assessment of chemicals in food and
their potential impact on the safety assessment of substances
used in food contact materials より抜粋

8.7 Toxicological assessment of polymeric additives and oligomers

Polymeric additives are specifically made as such whereas oligomers are an unintentional consequence of incomplete polymerisation when making plastics. They both may consist of lined-up monomers either with the free main terminal functionality from the monomer and/or in a cyclic form. They often include or consist of compounds reacted with a chain stopper (intentionally added or impurity) or polymerisation is blocked by internal reactions, such as ring formation, giving the molecules new properties. Hence, polymeric additives and oligomers not necessarily have toxicological properties which can be extrapolated from those of the monomer(s).

The safety assessment of polymeric additives and oligomers should take into consideration the molecular mass. Compounds with a molecular weight above 1,000 Da are unlikely to be absorbed by the gastrointestinal tract and so they are not considered to present a toxicological hazard, unless they are hydrolysed or induce a local effect on the gastrointestinal tract, such as stomatitis, oesophagitis and/or mucositis. If the latter can be excluded, a cut-off value for the molecular mass at 1,000 Da is recommended, as it covers any shape of molecules influencing the likelihood of absorption.¹¹ Most substances below 600 Da are absorbed and the rate of absorption is determined by factors other than size and shape of the molecule. For poly- and per-fluoro compounds, a cut-off value of 1,500 Da could be appropriate, because the molecular volume of C-F is smaller than that of C-H molecules of the same molecular mass.

Safety assessment should focus on the low-molecular mass fraction and follow the tiered approach in accordance with Table 3. In the case of polymeric additives containing a high proportion of constituents below the cut-off of molecular mass, toxicity tests may be conducted using the whole (unfractionated) additive. For oligomers, tests should be conducted on an isolated low-molecular-weight fraction or a mixture of oligomers similar to that migrating from the plastic FCM.

For the assessment of genotoxicity potential, experimental testing referred to in Section 8.3 may not be necessary. For instance, testing is not necessary if the absence of genotoxicity has been demonstrated for the monomers and the oligomers have the same functionality as the monomer. If not evaluated yet, genotoxicity potential of the monomer(s) should be evaluated according to Section 8.3. In the case of polymeric additives or oligomers derived from evaluated and authorised monomers

1 with genotoxic properties, genotoxicity data on the fraction below 1,000 Da fraction are needed,
2 unless scientific arguments are provided to rule out genotoxicity concern, such as that the reactive
3 functional group of the monomer is eliminated (e.g. the double bond of vinyl chloride in polyvinyl
4 chloride (PVC)).

5
6 Relevant scientific arguments may also be considered, such as metabolism (e.g. hydrolysis to the
7 monomers), structure–activity relationships and read-across from similar substances. If partial or
8 complete hydrolysis of a polymeric additive or oligomers occurs in the food following migration or
9 in vivo following consumption, then the amount of the monomer thus liberated should be added to
10 the amount of monomer migrating per se when estimating the exposure level and the consequent
11 toxicity data requirements.