

表 14 に示された 10 試料においては、その多くが大豆油 100℃及び 121℃の 2 時間の方が現行法の n ヘプタン 25℃60 分間よりも高い溶出が見られた。中でも低密度ポリエチレン (LDPE) でその格差が大きく現われた。しかし、LDPE は耐熱性が高くないので、実際には高温で長時間使用されることはない。一方、表 15 のようにオリーブ油 110℃10 分間と試験時間が短い場合には、n ヘプタン 25℃60 分間の溶出量と、7 試料ともほぼ一致した結果が得られている。

表 16 には PP をはじめ、100℃以上の高温で長時間使用されると考えられる 9 種類の樹脂について、それぞれの樹脂の耐熱性に応じた試験温度で 60 分間のオリーブ油での溶出量と n ヘプタンの 25℃60 分間及び 50℃ (一部の樹脂は 65℃) 60 分間との溶出量の比較が示されている。オリーブ油の溶出試験は実際の使用温度と比べて十分高い温度であるにもかかわらず、PMP を除く 8 樹脂については、幾分オリーブ油の方が高い溶出力を示しているか、その差はわずかであり、n ヘプタン 25℃60 分間で代替は可能と考える。一方、PMP についてはオリーブ油よりも n ヘプタンの方がかなり高い溶出力を示しており、溶出力の差により規制値を補正する措置は妥当であると考えられる。

### ③ 油性食品の擬似溶媒の場合のまとめ

今回提案している溶出試験条件について入手した溶出試験の資料をもとに検証した結果、今回の案で追加される高温又は長時間の試験条件を含めて、食用油を用いた溶出量は、一部を除いて、n-ヘプタン 25℃60 分間の溶出量とほぼ同等かそれ以下であった。このことから、食用油の代替溶媒として n ヘプタンを使用することは妥当であると考えられる。なお、いくつかの材質については、現行の規格に適用されている n-ヘプタンの溶出力が食用油より強いことが示された。これまでの経緯や EU におけるリタクノンファクター、FDA の紙製品の溶出試験における n ヘプタン使用時は 1/5 に補正する等の考え方を考慮するならば、食用油若しくは脂肪性食品への溶出量に対して、n ヘプタンの溶出量は何らかの補正を行なうことも必要であろう。

但し、いくつかの樹脂についてはその根拠を示す十分な資料を入手することかできなかった。今後、それらのデータの収集をはかると共に、規格値にかける補正係数の見直しを行なっていく必要かあろう。

一方、n ヘプタン以外のイソオクタンや 95%エタノールについても検討が行われており、代替溶媒として適用の可能性が示されている。それらについては、樹脂毎に十分に検証されれば代替可能であろう。但し、その場合に溶出量に何らかの補正を行うことについてはさらに科学的な検討を要すると思われる。

## 5 溶出試験における試験溶液の調製法について

現行の規格基準では、「溶出試験における試験溶液の調製法」を以下のように定めている。

試料の表面積  $1\text{ cm}^2$  につき  $2\text{ ml}$  の割合の浸出用液を用い、 $60^\circ\text{C}$  に保ちなから  $30$  分間放置する。ただし、使用温度が  $100^\circ\text{C}$  を超える試料にあつて水又は  $4\%$  酢酸を浸出用液とする場合にあつては  $95^\circ\text{C}$  に保ちなから  $30$  分間、 $n$ -ヘプタンを浸出用液とする場合にあつては  $25^\circ\text{C}$  に保ちなから  $1$  時間放置する。

この方法は試料を浸出用液につける浸漬法であり、試料の両面から溶出させる。しかし、近年多用される包装材においては表裏の材質が異なっていたり、外面に印刷等が施されている場合も多い。食品衛生法では、本来食品と接触する面の衛生性を規定していることから、食品と接触しない外面も同しように試験する浸漬法よりも、食品との接触面のみの溶出を試験する片面溶出法又は充填法の方が適当と考える。但し、両面が同じ材質の試料については、現行通り浸漬法を適用することも可能である。

また、試験温度が  $121^\circ\text{C}$  の場合には、気密性の高いステンレス製の溶出セルを用い恒温槽で試験を行なうか、加圧加熱滅菌器を用いて試験を行なう。なお、溶出溶媒の沸点が試験温度より低い場合で、同等以上の溶出量を示すことか認められる場合は、還流下で試験時間を延長して溶出試験を行なうことかできる。

## 6 蒸発残留物の規格値について

現在設定されている我が国の蒸発残留物の規格値  $30\text{ ppm}$  は、EU の規格値又は FDA の紙製品の規格値を参考にして、試験法を簡便化するために温度条件をやや低めに設定したことへの補てんとして、規格値を EU のほぼ  $1/2$  に下げて設定していると推定される。しかし、溶出試験条件を EU とほぼ同等のものにハーモナイズするならば、規格値も EU とハーモナイズするのが適当であろう。

我が国の蒸発残留物の規格値のもととなった EU の総移行量の規格値は、容器包装の表面積  $1\text{ dm}^2$  あたり  $10\text{ mg}$  である。この試料  $1\text{ dm}^2$  を日本の溶出試験法に従って  $1\text{ cm}^2$  あたり  $2\text{ ml}$  の擬似溶媒で試験溶液を調製したとすると、擬似溶媒量は  $200\text{ ml}$  となり、溶出量は  $200\text{ ml}$  中に  $10\text{ mg}$ 、すなわち、 $1\text{ ml}$  中に  $50\text{ }\mu\text{ g}$  ( $50\text{ }\mu\text{ g/ml} = 50\text{ ppm}$ ) に相当する。

以上の結果より、溶出試験条件を EU とほぼ同等の今回の案に設定するならば、蒸発残留物の規格値を従来の  $30\text{ ppm}$  ( $30\text{ }\mu\text{ g/ml}$ ) から、 $50\text{ ppm}$  ( $50\text{ }\mu\text{ g/ml}$ ) とするのが適切である。

## 7 まとめ

食品衛生法の器具及び容器包装の安全衛生性を確保するための根幹となる蒸発残留物の溶出試験について、食品擬似溶媒の選定、溶出試験条件、試験溶液の調製及びその規格値について検討を行なった。

その結果、欧米との調和をもとに実際の使用条件に近づけた別添の溶出試験法を提案す

ることとした。

食用油の代替として n ヘプタンを使用した時の規格値の補正措置については、今後設定の根拠を明らかにし見直す必要があるか、当面は現行の措置をそのまま踏襲することとした。

今回は合成樹脂の基発残留物試験について溶出試験条件の検討を行なったか、食品衛生法ではそれ以外の特定の化合物についても溶出試験を定めている。それらについても、可能であるならば本溶出試験条件に準拠することか望まれる。

#### 文献

- 1) 82/711/EEC
- 2) Leeら、Food Sci Biotechnol Vol 11 No 6 pp 654~658 (2002)
- 3) 藤井ら、平成8年度厚生科学研究研究報告書 (1997)
- 4) 入村、食品衛生研究 Vol 29 No 8 (1979)
- 5) 藤井、食品衛生研究 Vol 40 No 2 (1990)
- 6) 藤井ら、昭和63年度厚生科学研究研究報告書 (1989)

別添

## 合成樹脂の蒸発残留物規格における溶出試験（案）

### （１）食品の分類及び擬似溶媒

食品分類		食品擬似溶媒
油脂及び脂肪性食品		食用油、または n ヘプタン
酒類		20%エタノール、アルコール度 20%以上の場合は、同等以上の濃度のエタノール溶液
その他	pH 5 以下の食品	4%酢酸
	pH 5 を超える食品	水

### （２）試験時間及び温度

	使用条件	試験条件 <sup>注1)</sup>
時間	5 分以下	5 分
	30 分以下	30 分
	1 時間以下	1 時間
	2 時間以下	2 時間
	4 時間以下	4 時間
	1 日以下	1 日
	1 日を越える	10 日
温度	5℃以下	5℃
	20℃以下	20℃
	40℃以下	40℃
	70℃以下	70℃
	100℃以下	95℃、又は還流下 <sup>注2)</sup>
	100℃を超える	121℃、又は還流下 <sup>注2)</sup>

注1) 溶出試験条件としては、使用条件に対応する条件、またはそれと同等かより厳しい結果が得られることか明らかな試験条件とする。なお、一般の食器類は70℃30分て試験を行なう。

注2) 食品擬似溶媒の沸点か試験温度よりも低い場合には、蒸気滅菌器や耐圧セルなどを用いて加圧下で試験を行なうか、又は、同等以上の溶出量を示すことか明らかな場合には、還流下で試験時間を延長する試験で代替することかできる。

### （３）試験溶液の調製法

浸出溶媒を充填できる試料においては充填法、てきない場合には片面溶出器を用いて、試料の食品との接触面から溶出試験を行なう。ただし、両面か同じ材質の試料においては浸漬法を用いることもできる。溶出溶媒は試料の表面積 1cm<sup>2</sup>につき 2ml の割合て用いる

か、試料の形態により不可能な場合には、使用した溶出溶媒中の濃度を表面積  $1\text{cm}^2$  につき  $2\text{ml}$  と同等になるように換算を行なう。

(4) 蒸発残留物の規格値について

蒸発残留物の規格値は、従来の  $30\text{ppm}$  から  $50\text{ppm}$  とする。

ただし、油性食品用の擬似溶媒として  $n$ -ヘプタンを用いる場合には、現行の規格値の補正措置を認める。

## ＜付属文書Ⅲ＞ 食品用器具・容器包装のポジティブリスト設定のための 安全性評価ガイドラインの検討

研究協力者 徳和目 睦男、石動 正和、中村 忠、加畑 信、阪井 英男、  
中川 善博、嶋 和雄、月出 正之

### 1 はしめに

平成 13 年度および 14 年度の研究で、合成樹脂製食品用器具・容器包装の安全性を確保するための許認可制度、衛生試験規格およびポジティブリスト、並びにその基盤となる安全性評価ガイドラインについて、日米欧の現状を調査し比較検討した。

その結果、欧米では、衛生試験規格およびポジティブリストは法規制で、安全性評価ガイドラインは国のガイドラインで制定されており、一方日本では衛生試験規格は国の法規制として制定されているか、ポジティブリストと安全性評価ガイドラインは業界の自主基準で運用されていることが示された。そのため、ポジティブリストについては、欧米では当該国で使用される製品はすべて遵守する義務があるか、日本では業界団体のアウトサイダーや輸入品に対して拘束力はない。また、我が国では業界団体毎にポジティブリストに収載する基準が若干異なる。従って、輸入品を含め日本で販売される全ての器具・容器包装の安全性を確保するには、欧米のようにポジティブリストを法規制たとえば国の行政指導基準に、また安全性評価ガイドラインは国の統一したガイドラインとして制定することか好ましいと結論された。

ポジティブリストに新規のポリマー、モノマー及び添加剤を収載するための安全性評価ガイドラインを定めるにあたっての基本的な考え方は、平成 14 年度の研究報告で次のように記述されている。

- ① 器具・容器包装からの溶出物の推定摂取量を求めるにあたって、その溶出試験法は日本の実態を反映し、且つ米国食品医薬品局 (FDA) や欧州共同体 (EU) の考え方を参考として食品擬似溶媒、溶出試験条件を設定する。
- ② 溶出物の推定摂取量の算定方法は、FDA の方が EU よりも使用実態に即しているか、食品分配係数や消費係数を求める必要がある。市場調査を実施してそれぞれの係数が把握されるまでは、EU やポリオレフィン等衛生協議会 (ポリ衛協)、塩ビ食品衛生協議会 (塩食協) で採用されている溶出試験により得られた溶出値をそのまま用いて推定一日摂取量 (EDI) を求めることか適当である。
- ③ 摂取量の極めて低い物質でも、長期に亘り摂取された場合人体に有害な影響を及ぼす可能性のある変異原性物質、発癌性物質等の安全性、並びに動物試験から人に適用する場合の安全係数の設定法等については、毒性の専門家により検討される必要がある。

今年度は上記の考え方に基ついて、ポジティブリスト設定のための安全性評価ガイドラインの素案を検討したので報告する。

## 2 日米欧の安全性評価ガイドラインの比較と整合化の検討

日米欧の安全性評価ガイドラインについて調査し、その詳細な比較検討結果を平成 14 年度研究報告書に記した。その概要は次のとおりである。

現在、FDA や EU、及び日本の各衛生協議会で運用されている安全性評価ガイドラインの間に、二つの大きな点で相違がある。

① その一つは安全性評価を実施する上での重要な因子である、評価対象物質の人への EDI の算定方法の違いである。EU 及び日本のポリ衛協と塩食協では、溶出試験から得られた各食品擬似溶媒への溶出濃度の中で最高値を用いて EDI が算定されている。一方、FDA では各食品擬似溶媒への溶出濃度に食品分配係数や消費係数を掛けて、EDI が算定されている。

② 他の一つは安全性評価で重要なもう一つの因子である耐用一日摂取量(TDI)を求めるために実施する毒性試験の種類と TDI の算定方法の違いである。摂取量に対応する毒性試験の種類に違いがあり、更に動物実験から人へ適用する場合の考え方、安全係数についても検討する必要がある。その他溶出物の分析方法の技術的細部についても FDA は具体的に規定しており、参考にする必要があることが刊明した。

以上の点を踏まえて、安全性評価ガイドラインを作成するに際し、特に重要な消費係数と食品分配係数、摂取量により必須となる毒性試験とそれらに基づく安全性評価ガイドラインについて、更に検討を行った。

### 1) 消費係数及び食品分配係数について

ポリ衛協では、「FDA 及び EU と整合化した国際的に通用する基準を確立するためのポニティブリスト作成基準改定」を目指し、その一環として FDA が EDI を算定するために採用している消費係数および食品分配係数の我が国における実態値を求めるために市場調査を実施した。その結果は 2002 年 1 月 16 日付けて調査報告書として発行された。表 1 にポリ衛協の調査に基づく我が国と米国のプラスチック、金属、セロハン、紙の食品容器包装の消費係数と食品分配係数を示した。

米国におけるポリ塩化ビニル (PVDC)、ポリヒニルアルコールけん化物 (EVOH)、ポリヒニルアルコール (PVA) の消費係数は FDA ガイドラインには記されていないので、使用量の少ないものは最小値の 0.05 とするという FDA ルールに従って 0.05 を記した。又 EVOH と PVA の食品分配係数は一般ポリマーの値を記した。消費係数からみると日米ともポリエチレン (PE)、ポリプロピレン (PP)、ポリスチレン (PS)、ポリエチレンテレフタレート (PET)、ポリアミド (PA)、ポリ塩化ビニル (PVC) の汎用 6 樹脂で食品用容器包装の 65%以上が占められていた。又、食品分配係数において PET は米国の酸性食品 97% に比へ日本では水性食品が 86%と圧倒的に多くなっている。これは日本では米国に比へ茶系飲料やミネラルウォーターの比率が高いためと考えられる。また米国と比較すると油性食品の比率が極めて小さい。その他 PET の酒類等は市場での一般的現象と多少異なっている

と推定されるものか散見される。これらは調査報告書にも記述されているように調査対象樹脂及び食品を限定したり、製品用途についてある種の仮定をおいているためと考えられる。我が国としての消費係数及び食品分配係数を決定するためには、調査対象を広げまた他の衛生協議会も参加して、より精密な調査が必要と考えられる。

推定一日摂取量は、最高溶出濃度から推定するよりも正確な消費係数や食品分配係数の値を利用することにより、より正確に求められるか、それらが決定されるまでは、過大評価になるか EU や現行の衛生協議会で運用している食品擬似溶媒中の最高溶出濃度で求めることか適当と考えられる。

表1 主なポリマーの消費係数 (CF) と食品分配係数 (fr)

樹脂名	日本 (ポリ衛協調査) *1					米国 (FDA)				
	CF	fr				CF	fr			
		水性	酸性	酒類	油性		水性	酸性	酒類	油性
PE	0.27	0.89	0.06	0.01	0.04	0.31	0.67	0.01	0.01	0.31
PP	0.13	0.83	0.07	0	0.1	0.04	0.67	0.01	0.01	0.31
PS	0.06	0.65	0.22	0	0.13	0.1	0.67	0.01	0.01	0.31
PET	0.14	0.86	0.11	0.01	0.02	0.16	0.01	0.97	0.01	0.01
PA	0.03	0.94	0	0	0.06	0.05	0.10	0.10	0.05	0.75
PVC	0.02	0.93	0	0	0.07	0.1	0.01	0.23	0.27	0.49
PVDC	0.01*2	0	0	0	1	0.05	0.01	0.01	0.01	0.97
+EVOH	0.01*2	0.37	0	0	0.63	0.05	0.49	0.16	0.01	0.34
PVA	0.01*2	1	0	0	0	0.05	0.49	0.16	0.01	0.34
ガラス	0.07	0.29	0.06	0.63	0.02	0.1	0.08	0.36	0.47	0.09
金属	0.16	0.52	0.06	0.39	0.03	0.2	0.35	0.3	0.2	0.15
セロハン	0.01*2	1				0.01	0.05	0.01	0.01	0.93
紙	0.12	0.81	0.14	0.04	0.01	0.3	0.49	0.16	0.01	0.34

\*1 2002/1/16 付調査報告書

\*2 調査結果では <math>0.01</math> であったか最低値として <math>0.01</math> とした

## 2) 食品 (擬似溶媒) 中の溶出濃度について

FDA は溶出濃度信頼性分析の信頼性を非常に重要視し、具体的に詳細な分析法を規定している。例えば溶出物の検出限界、定量限界は科学的に明示され、また溶出物のハリテーションの実施に当たっては特に用いる溶液並びに溶出量に応じた精度、回収率が詳細に規定されている。本案にもこの方法を採用した。

一方、毒性試験が要求されるランクわけにおいて、最も大きく異なるのか、食品中の溶出濃度の算出方法であり、FDA は一日に摂取する食品中の平均濃度 (DC) を用い、EU は食品擬似溶媒中に溶出する最高濃度を用いている。因みに DC 及び EU の食品擬似溶媒中の濃度の求め方を次に示す。

### (1) FDA の食品中の平均濃度 (DC) の求め方

$$DC = \langle M \rangle \times CF$$



$$\langle M \rangle = \sum_{i=1}^n [M]_i f_{Ti}$$

ここで、

CF 消費係数

[M]<sub>i</sub> 各食品（擬似溶媒）中への溶出濃度、10g 食品/1n<sup>2</sup>面積で包装。

充填試験の場合はその充填液中の濃度。一般的用途で浸漬または片面溶  
試験の場合は 10ml 溶媒/1n<sup>2</sup>試験試料面積で得られた溶媒中の濃度

⟨M⟩ 重量平均溶出濃度

f<sub>Ti</sub> 当該樹脂包装で包装された食品の割合（食品分配係数）

### (2) EU の食品（擬似溶媒）中の濃度の求め方

基本的には食品擬似溶媒を最終容器包装に充填して試験する充填法で得られた食品  
擬似溶媒中の溶出濃度を用いるか、充填できない等の場合は片面溶出法や浸漬溶出法  
で得られた擬似溶媒中への移行量（mg/dm<sup>2</sup>）を食品 1kg は 6dm<sup>2</sup>の面積の包装材料で包  
装されると仮定して換算して食品中の濃度を求めることもできる。

### (3) 両者の比較

単純に FDA と EU の溶出濃度を比較することは難しいか、一般的用途で試験試料の単  
位面積当りの溶出濃度か同して全ての食品擬似溶媒中に 0.1mg/1n<sup>2</sup> 溶出すると仮定し  
た場合について FDA と EU の溶出濃度の比較を試みた。

#### ① FDA 方式の場合

$$\langle M \rangle = [M] = 0.1 \text{ mg}/1\text{n}^2 = 0.1 \text{ mg}/10\text{g} = 1 \times 10^{-5}$$

$$D.C. = \langle M \rangle \times CF = 1 \times 10^{-5} \times CF$$

・ PE の場合 CF=0.31 よって D.C. =  $3.1 \times 10^{-6} = 3.1 \text{ ppm}$

その他樹脂 CF=0.05 よって D.C. =  $5 \times 10^{-7} = 0.5 \text{ ppm}$

全樹脂で CF=1 と仮定、よって D.C. =  $1 \times 10^{-5} = 10 \text{ ppm}$

#### ② EU 方式の場合

0.1mg/1n<sup>2</sup>の溶出濃度を dm<sup>2</sup>に換算すると 1.55mg/dm<sup>2</sup>となる。従って 6dm<sup>2</sup>食品包装に  
対する溶出濃度は 9.3mg/6dm<sup>2</sup>となり、よって食品中の濃度は 9.3mg/kg 食品 = 9.3ppm  
となる。

上記の通り単純に比較すると EU の方が PE では 3 倍、その他の樹脂では 18.6 倍溶出濃度  
が大きくなるか全樹脂になると 0.93 倍でほぼ同等の値となる。

しかし一般的に油性食品に対する溶出濃度は他の食品に対する溶出濃度より大きい。そ  
こで溶出物は油性食品にのみ溶出したという極端な仮定に基づいて計算すると  
FDA では PE の場合 D.C. =  $3.1 \times 0.31 = 0.96 \text{ ppm}$ 、その他樹脂 D.C. =  $0.5 \times 0.34 = 0.17 \text{ ppm}$   
全樹脂 D.C. =  $10 \times 0.34 = 3.4 \text{ ppm}$  となる。一方、EU では、食品中の濃度 =  $9.3 \div 5 = 1.86 \text{ ppm}$   
(ただし Reduction Factor を 5 とする) となり PF で約 2 倍その他樹脂で 11 倍 EU の方が  
溶出濃度が大きくなるか全樹脂では逆に 1.8 倍 FDA の方が大きくなる。

このように特定の樹脂に使用されるか全ての樹脂に使用されるかによって食品擬似溶媒中の溶出濃度が同しても食品中の溶出濃度はFDAとEUでは大幅に異なる。特にCFの小さい樹脂又は樹脂に使用される添加剤の食品中の溶出濃度はEUの方がFDAより一桁以上大きくなる。

### 3) 溶出濃度と求められる毒性試験

食品への溶出物の安全性を評価するために、それぞれの溶出物についてどのような毒性試験を課すかということは非常に重要である。表2には溶出物の食品中の溶出濃度とそれに対応して必要な毒性試験の関係についてFDA及びEUの基準を示した。また表3には我が国の3衛生協議会の基準を示した。

表2 食品中の溶出濃度とFDA及びEUの必要な毒性試験

食品中の溶出濃度*	FDA	EU
≤0.5ppb	毒性データ不要	3種の変異原性 ①ハクテリアによる遺伝子突然変異 ②哺乳動物培養細胞による染色体異常 ③哺乳動物培養細胞による遺伝子異常
>0.5ppb~50ppb	2種の変異原性 ①ハクテリアによる遺伝子突然変異 (Ex Ames Test) ②in vitro マウスリンフォーマTK試験又は哺乳動物培養細胞による染色体異常	(1)上記3種変異原性 (2)生体内蓄積性 (3)90日経口毒性
>50ppb~1ppm	(1)3種変異原性 上記①、②と③in vivo 染色体異常 (例 げっ歯類を用いる小核試験) (2)2種 (げっ歯、非げっ歯) 90日経口毒性	(1)上記(1), (2), (3) (2)経口慢性毒性 (含発癌性) (3)繁殖性 (4)催奇形性 (5)吸収、分布、代謝、排泄 等
>1ppm~5ppm	予想される要求試験 (FDAが個別に決定)	
>5ppm	(1)2種 (げっ歯、非げっ歯) による経口慢性毒性 (含む発癌性) (2)生殖・繁殖性 (3)催奇形性 (4)代謝 等	

\* FDAでは1日に摂取する食品中の平均濃度(DC)、EUでは食品擬似溶媒への最高溶出濃度を用いる。

前項で述べたように、見かけ上食品中への溶出濃度と必要な毒性試験の関係はFDAの方が厳しく見えるか、全ての樹脂に使用される添加剤を除けば実質的にはEUの方がかなり厳しいと言える。EUの溶出濃度は明らかに過大評価であることから、将来的には消費係数や食品分配係数を設定して溶出濃度を実態に近づけることが必要である。しかし、現状では

三協議会も EU に準じた方式をとっており、EU と同様に最大溶出濃度を基に考えるのが適当であろう。

表 3 3 衛生協議会の溶出濃度と必要な毒性試験

溶出濃度	ポリ衛協	塩食協	ヒニリテン協
≤0.01mg/dm <sup>2</sup> (≤50ppb)	①ハクテリアによる遺伝子突然変異 ②哺乳動物培養細胞による染色体異常 ③経口急性毒性(ラット)	①ハクテリアによる遺伝子突然変異 ②哺乳動物培養細胞による染色体異常	EU を準用
>0.01mg/dm <sup>2</sup> (>50ppb)	上記①、②、③+ 90日経口毒性(ラット)	上記①、②+ 90日経口毒性(げっ歯類)	

### (1) 変異原性試験

溶出濃度が低い、即ち人に対する暴露量が低いところで長期に亘って摂取される場合は、一般毒性によるリスクは殆ど問題ないか発癌性や遺伝毒性を考慮する必要かあると言われている。またこれらのリスク評価には複数の変異原性試験を組み合わせる夫々の試験の欠点を補うハネテリー試験が定着している。食品への溶出濃度が 50ppb 以下の場合、我が国の衛生協議会の自主基準では 2 種の変異原性試験のみが実施されているか、EU では 3 種が必要となっており、FDA では 2 種である。しかし、FDA においても 50ppb を超えると更に *in vivo* 染色体異常試験が追加され 3 種の試験が必要となっている。一方、我が国の食品添加物および ICH(医薬品規制ハーモナイゼーション国際会議)でも 3 種のハネテリー試験が要求されている。本ガイドライン案でも国際的に通用する 3 種の試験を実施することとした。試験法は、FDA、我が国の食品添加物および ICH のガイドラインで採用されている基本的には同じ次の 3 種を組み合わせるものとした。

- ①細菌を用いる遺伝子突然変異試験
- ②哺乳類細胞を用いて染色体異常試験または *in vitro* マウスリンフォーマ TK 試験
- ③げっ歯類を用いる小核試験(*in vivo*)

### (2) 一般毒性試験

食品への溶出濃度が 50ppb を超えると、FDA も EU も一般毒性試験が必要と定めている。ただし、FDA は 1ppm 未満では 2 種の動物を用いた 90 日経口毒性試験が必要であり、EU では 5ppm 未満については 1 種の動物試験でよいことになっている。日本の衛生協議会は 1 種で実施してきており、溶出濃度に EU 方式である食品中の最高溶出濃度を採用すれば、前記 4 に記したように溶出濃度で FDA よりかなり厳しくなっていることから、EU と同様に 1 種の試験でよいと考えられる。

### 3 安全係数について

FDA では経口の 90 日毒性試験、慢性毒性並びに生殖毒性試験に対しては、毒性試験から求められる最大無作用量(NOEL)から表 4 に示すような安全係数を規定して ADI または TDI を求めている。また、発癌性不純物に対しては VSD を  $10^{-6}$  リスクで評価している。

EU では慢性毒性の場合は安全係数は 100 倍であるか、その他の場合は専門家かケースハイケースで安全係数を決めることになっている。現在我が国で一般に行われている安全性評価法は EU の方法に類似している。しかし、ケースハイケースの内容は 90 日経口毒性試験で 1 種の動物の場合は 1000 倍程度と考えられる。

また発癌性不純物についての安全性基準は、EU では食品中不検出であり検出限界は少なくとも 10ppb 以下でなければならない。また FDA では発癌性不純物（成分）が検出された場合、実質上安全とみなせる量（VSD）と DC の大小関係で安全性が判断される。また、VSD の 1/10 の検出限界で検出されなければ Food Additive とはみなされず、安全性評価の対象とはならない。我が国のこれまでの安全性評価結果から考えて発癌性不純物は食品（擬似溶媒）中に不検出とするのが妥当と考えられる。

表 4 FDA における各種毒性試験と安全係数の関係

毒性試験の種類	安全係数
90 日経口毒性	1000 倍(動物 2 種) 2000 倍(動物 1 種)
経口慢性毒性	100 倍
生殖 発生毒性	100 倍(重篤な場合 1000 倍)
発癌性	$10^6$ 倍 (VSD= $10^{-6}$ リスク)

### 4 安全性評価ガイドライン案

食品容器包装から食品への溶出物に対して法的または社会的に求められる 2 つ条件として①人の健康に有害作用を及ぼさないこと②食品に味、匂い、色、殺菌作用等の機能への影響を及ぼさないことが重要である。FDA や EU 各国ともこの 2 条件を基本にして法律及び基準のガイドラインが制定されている。本研究報告書でもこの 2 つの要件を基本にして、食品用器具・容器包装の樹脂及びモノマーや添加剤等のポテンシャルリストを設定するための安全性評価ガイドライン案を作成し別紙に示した。

本ガイドライン案は次の 6 つの規程からなっている。

- 1 目的と対象
- 2 基本的要件
- 3 溶出試験及び分析法
- 4 推定一日摂取量(EDI)
- 5 経口毒性試験と TDI(ADI)
- 6 安全性評価基準

表5 安全性評価ガイドラインに関する本案と欧米との骨格の比較

1 試験試料

ある範囲の基ポリマー及び添加剤を評価する場合は、溶出量が最高になると予想される試験試料を用いる。具体的には次表の通りである。

(1) 基ポリマーの評価

項目	本案	FDA	EU
試験ポリマー	最も溶出量の高いと予想されるもの(分子量、密度、組成、架橋度、モノマー含量、溶媒、触媒等助剤を考慮)	最も高い抽出量が予想されるポリマー(平均分子量、結晶化度、架橋度も低いポリマー)	移行量がワーストケースのサンプルを使用 コモノマー含量、厚さ等

(2) 添加剤の評価

項目	本案	FDA	EU
純度	販売規格の最低純度のもの(不純物名記述) <注>	成分物質の純度と不純物	成分物質の濃度と不純物
ポリマーへの添加量	最高濃度 最大厚さ	最高濃度 ①浸漬試験の場合厚さ 0.5mm以上あり、25%以下しか移行しないなら、両表面積(裏表)用いる②①の何れかか適合しない時、片面面積を用いる	最高濃度 浸漬試験の場合でも原則は片面面積で移行量を計算する。ただし存在量から合理的に説明できなく場合両面の面積で計算する。
使用ポリマー	最も溶出し易いポリマーで試験(分子量、密度、組成等考慮)	最も溶出し易いポリマーで試験(分子量、密度、組成等考慮) 例 LDPE	最も溶出し易いポリマーで試験 例 ポリオレフィンに対してはLDPEで実施

<注> ポリマー添加材の場合最も溶出量の高いと予想されるもの(分子量、密度、組成、架橋度、モノマー含量、触媒等助剤)を用いる

2 溶出試験条件

		本案*4	FDA	EU
食品擬似溶媒	①pH>5 水性食品*5	蒸留水	10%エタノール(水)*2	蒸留水
	②pH≤5 水性食品*5	4%酢酸	10%エタノール(3%酢酸)*2	3%酢酸
	③酒類(アルコール濃度か低い場合)	20%エタノール	10%エタノール	10%エタノール
	④酒類(アルコール濃度か高い場合)	実際又はそれ以上の濃度のエタノール	50%エタノール又は実際濃度エタノール	実際濃度のエタノール
	⑤油性食品	オリーブ油またはそれに相当する溶媒	95(50)%エタノール*1、食用油、HB307, Miglyol812	オリーブ油、95%エタノール その他代用溶媒
	A T>150°C	175°C *3	121°Cx2時間+40°Cx10日(30日)	175°C *3
	B 130°C<T≤150°C	150°C *3		150°C *3
	C 121°C<T≤130°C	130°C *3		130°C *3
	D 100°C<T≤121°C	121°C *3		121°C *3
	E 100°C	100°C又は還流温度 *3	100°C x 2時間+40°Cx10日(30日)	100°C又は還流温度 *3
F 40°C<T≤70°C(66°C)	70°C *3	66°C x 30分+40°Cx10日(30日)	70°C *3	
G 20°C<T≤40°C	40°C *3	40°Cx1, 2, 5, 10日(30日)	40°C *3	
H 5°C<T≤20°C	20°C *3		20°C *3	
I T≤5°C	5°C *3	40°Cx5日	5°C *3	
食品擬似溶媒量と溶出試験法	2ml/cm <sup>2</sup> ① 片面溶出又は充填法を用いる ② 両面か同等とみなせる場合 浸漬法で実施しても良い。	① 10ml/in <sup>2</sup> ② 浸漬試験の場合厚さ 0.5mm 以上あり、25%以下しか移行しないなら、両面積を用いる ③ ②の何れかか適合しない時、片面面積を用いる	① 100ml~10L の満たせる容器は充填 (mg/kg で表現) ② 100ml以下又は 10L以上の容器及びビンートやフィルム等満たせない製品は両面又は片面接触テスト (mg/dm <sup>2</sup> で表現、mg/kgに表現する時 6 で補正。(1kg/6dm <sup>2</sup> )	

<注> \*1 カラス転移点(Tg)以上の温度で使用されるポリマーは95%エタノール、Tg以下の温度で使用されるポリマーは50%エタノール  
\*2 もし、食品の酸性度が10%エタノール溶出量より有意に大きくなると予想されたり、溶出液中でエステル化が起こる場合水又は3%酢酸を使用すること

\*3 試験時間は5分、0.5、1、2、24時間、10日の中から使用実態に合わせて条件を選択する。

\*4 本試験条件でカハーてきない特殊用途は別途試験条件を考慮する \*5 EUは>pH4.5または≤pH5

3 分析方法

(1) 分析対象物質

項目	本案	FDA	EU
基ポリマー	①モノマー②オリコマー (Mn 1000 以下)③蒸発残留量④その他検出された物質 (触媒等)	①モノマー②オリコマー (Mn 1000 以下) ③その他検出された物質	①モノマー②オリコマー (Mn 1000 以下) ③全移行量④その他検出された物質
添加剤	①当該添加剤②不純物等か検出限界以上のもの	①当該添加剤②不純物等か検出限界以上のもの	①当該添加剤②不純物等か検出限界以上のもの
(2) 検出限界、定量限界、ハリテーション方法 (回収率、精度)			
項目	本案	FDA	EU
検出限界	擬似溶媒中フランクの平均値+3σ	擬似溶媒中 10ppb (清涼飲料、ミルク) 50ppb (前記以外の食品) (フランクの平均値+3σ)	フランクと検出てくる濃度でのクロマトグラムの提示。少なくとも 10ppb
定量限界	擬似溶媒中フランクの平均値+10σ	擬似溶媒中 50ppb (フランクの平均値+1.0σ)	
n	3	3	3
ハリテーション方法	① 使用試験溶媒 溶出物の最高濃度示す溶液 ② 目的物質の添加量 最高溶出量の 1/2, 1, 2 倍の 3 水準 ③ 擬似溶媒中 < 0.1ppm の時 平均回収率 60~110% 標準偏差 < 20% ④ 擬似溶媒中 > 0.1ppm の時 平均回収率 80~110% 標準偏差 < 10%	① 使用試験溶媒 溶出物の最高濃度示す溶液 ② 目的物質の添加量 最高溶出量の 1/2, 1, 2 倍の 3 水準 ③ 擬似溶媒中 < 0.1ppm の時 平均回収率 60~110% 標準偏差 < 20% ④ 擬似溶媒中 > 0.1ppm の時 平均回収率 80~110% 標準偏差 < 10%	① 使用試験溶媒 50 μg/kg 又は実際の移行値の当該物質を擬似溶媒にスライクし実際の移行試験と同じ条件で容器と接触させる。 ② 擬似溶媒中 < 20ppb の時 許容標準偏差 100% ③ 擬似溶媒中 20 100ppb の時 許容標準偏差 50% ④ 擬似溶媒中 > 100ppb の時 許容標準偏差 25%
使用試験溶媒			
回収率、精度			

4 推定一日摂取量(EDI)の計算法

	本案	FDA	EU
EDIの計算法	<p>EDI=Qm × S/W、 Qm 最高溶出濃度、 S 食品と接触する容器包装の面積 (6dm<sup>2</sup>/日)、 W 成人一人の体重 (50kg) Qm の代わりに Qe(包装材料中に存在する当該物質の量を単位面積(dm<sup>2</sup>)当たり)に換算した値)を用い、溶出試験は省略できる。</p>	<p>EDI=F<sub>w</sub>×D C = 1 × 10<sup>6</sup> × D C = 2 × 10<sup>4</sup> × D C (mg/kg 体重/日) &lt;M&gt; = f<sub>水</sub> (M) + f<sub>酸性</sub> (M) + f<sub>脂質</sub> (M) + f<sub>高糖類</sub> (M) 2.0%<sub>水</sub> + f<sub>水</sub> + f<sub>酸性</sub> (M) + f<sub>脂質</sub> (M) + f<sub>高糖類</sub> (M) D C = &lt;M&gt; × C F C F 消費係数 f<sub>T1</sub> 食品分配係数 (M)<sub>1</sub> 各食品(疑似溶媒)中への溶出濃度 (mg/kg 食品) F<sub>w</sub> 成人一人(60kg)か一日に摂取する容器包装で包装された食品の重さで、3kg/人/日とみなす</p>	<p>EDI=Qm × S/W、 Qm 最高溶出濃度、 S 食品と接触する容器包装の面積(6dm<sup>2</sup>/日)、 W 成人一人の体重 (60kg) Qm の代わりに Qe(包装材料中に存在する当該物質の量を単位面積(dm<sup>2</sup>)当たり)に換算した値)を用い、溶出試験は省略できる。</p>

5 毒性試験

溶出濃度*	本案	FDA	EU
≤ 0 5ppb	モノマー、出発物質、添加剤並びに検出された物質について 3 種変異原性	不要	モノマー、出発物質、添加剤について 3 種変異原性
(>0 5ppb ~ ≤ 50ppb)	上記+ ① 90 日経口毒性 (ラット)	① 3 種変異原性 ② 2 種 (げっ歯、非げっ歯) 90 日経口毒性 FDA が指示 (予想される試験) 上記+	上記+ ① 90 日経口毒性 ② 生体内蓄積性
> 50 ppb ~ ≤ 1ppm	上記+ ① 経口慢性毒性 (含発癌性) ② 生殖・繁殖性 ③ 催奇形性 ④ 代謝	① 2 種経口慢性毒性 (含発癌性) ② 生殖 繁殖性 ③ 催奇形性 ④ 代謝	上記+ ① 経口慢性毒性 ② 生殖・繁殖性 ③ 催奇形性 ④ 吸収分布 ⑤ 代謝、排泄
> 1ppm ~ ≤ 5ppm			
> 5ppm	上記+ ① 経口慢性毒性 (含発癌性) ② 生殖・繁殖性 ③ 催奇形性 ④ 代謝		

\* 本案と EU は食品疑似溶媒中の最高溶出濃度、 FDA は D C の値



6 TDI (ADI) を求める為の安全係数

毒性試験の種類	本案	FDA	EU
90日経口毒性	安全係数 1000 (専門家か判断)	安全係数 1000 (1種の時2000)	ケースバイケース専門家か判断
経口慢性毒性	安全係数 100 (専門家か判断)	安全係数 100	安全係数 100
生殖毒性	安全係数 100 (重篤な場合1000) (専門家か判断)	安全係数 100 (重篤1000)	ケースバイケース専門家か判断

7 安全性評価基準

評価項目	本案	FDA	EU
①検出限界 ②その他、食品への影響	①少なくとも10ppb ②食品に色、味、臭い、殺菌作用等の機能影響を及ぼさないこと	①10ppb (暴露量多い用途)、50ppb (一般用途)、0.1VSD(発癌性物質) ②食品に対して色、臭い等機能を与えてはならない。	①明確に規定されていないか少なくとも10ppb ②食品に色、臭い、味の影響を及ぼさないこと
溶出量 <50ppb (0.01mg/dm <sup>2</sup> )	①安全 ②専門家か判断	①安全 ②a 類似発癌性物質のTD50で判断 b DC < 50ppt なら安全	①安全 ②ケースバイケース専門家か判断、他の in vivo 変異原性試験の追加される場合あり。
溶出量 50ppb(0.01mg/dm <sup>2</sup> ) ~5ppm(1mg/dm <sup>2</sup> )	安全 (専門家か判断)	FCN(*) > 5 安全 FAP(**) > 1 安全	専門家か判断
溶出量 > 5ppm(1mg/dm <sup>2</sup> )	安全 (専門家か判断)	FCN(*) > 5 安全 FAP(**) > 1 安全	専門家か判断
発癌性不純物	VSD(10 <sup>-6</sup> リスク)と残留量および/または溶出濃度提示 (専門家か判断)	FCN DC < VSD (10 <sup>-8</sup> ) なら安全 FAP DC < VSD (10 <sup>-6</sup> ) なら安全	既存物質(例VC)検出限界10ppbで不検出 新規物質は重要物質以外は原則禁止

\*1 FCN 登録制度

\*2 食品添加物申請制度

本ガイドライン案と FDA 及び EU のガイドラインの主な類似点、相違点の比較をするためにそれらの骨子を表 5 に示した。

本ガイドライン案は、全体としては EU の方式に近いものとなった。試験サンプルについては基ポリマーも添加剤も 3 者共考え方は同じでほぼ同一である。溶出試験において試験条件等は EU 条件を基本にした。ただし、分析方法については FDA はその分析精度を明確に規定しており本案はこれを参考にして規定した。即ち分析結果の検証に重要な回収率と精度は FDA と同様の方式を、検出限界と定量限界は FDA の基本的な考え方と同じ溶媒フランクの平均値+3 $\sigma$  及び 10 $\sigma$  とした。また EDI の求め方は消費係数と食品分配係数を用いる FDA 方式の方が、実際の摂取量により近いと考えられるか、現状では正確な消費係数や食品分配係数が確立されていない。そのため、日本の食品容器包装に使用されている樹脂や用途並びに包装されている食品類の調査対象を広げてこれらの係数をより正確に把握できるまで、EU や現行の衛生協議会が用いている最高溶出濃度の方式を採用した。従って溶出濃度と必要な毒性試験の関係は EU 方式とほぼ同じにした。また毒性試験から ADI を求める方式は安全係数が明確に規定されている FDA 条件を実質的に採用した。この方式は EU や我が国の化学物質の安全性評価においても、ほぼ同じ方法で行われている。また、安全性の評価基準として発癌性、変異原性等については FDA や EU と同様に当該専門家の判断に委ねることか適切である。

また食品への機能影響に関する規定（味、匂い、色、殺菌等）は FDA、EU と同様に定量的基準は制定せずに本ガイドラインにも採用した。今後それらの定量的基準の検討が必要であろう。

## 5 まとめ

器具・容器包装の安全性確保のための体制を比較すると、欧米と日本の大きな相違点は、欧米では衛生試験規格とポジティブリストは両方とも法規制であり、そのベースとなる安全性評価ガイドラインは国のガイドラインで制定されているか、わが国は衛生試験規格は法規制で制定されているか、ポジティブリストおよび安全性評価ガイドラインは業界の自主基準で運用されている。

業界のポジティブリストにリストアップされているモノマーや添加剤は、大部分欧米の規制を参照した物質である。従って、これらの物質に欧米と同様の使用条件が設定されているならば、大部分は既に整合化されていると言える。現在、業界団体では、それぞれ数百あるポジティブリスト物質について、最新の欧米の規制状況との整合性などの見直しを行なっている。

一方、新規モノマーや添加剤のポジティブリスト設定のための基盤となる安全性評価ガイドラインについて、欧米とのハーモナイゼーションを考慮して別紙のようなガイドライン案を作成した。国としての安全性評価ガイドラインを示すならば、現在業界団体毎の基準で制定されているポジティブリストの整合性が図られ、またポジティブリストの消費者

に対する信頼性を高めることかできる。また、それまでの間、業界団体かこの安全性評価ガイドラインをポンティフリストの制定に共通に使用することになれば、我が国のポンティフリストの整合性が図られることになる。更に、このガイドライン案は、食品用器具容器包装の原材料の設計段階での広範囲な安全性評価にも適用できるものと考えられる。すなわち、当初の目的である新しい樹脂や添加剤等の原材料の安全性評価はもちろん、新しく開発された用途、製法変更により不純物の安全性評価か必要になるもの等また法規制や業界自主基準で安全性の評価かなされていない製品や用途の安全性評価にも応用できるものと考えられる。

実際の製品の安全性評価に際しては、このガイドライン案に加えて、その製品や用途の特徴を踏まえた条件を考慮しケースハイケースで検討する必要かててくると考えられる。更に、ガイドライン案にも記した通り、変異原性物質や発癌性物質はもとより、新たなハサートリスクと考えられる、現象、知見及び物質か出現した場合には、それらに関連した専門家の特別なリスクアセスメントか必要なことかいうまでもない。

それらを踏まえた上で、今回提案したガイドライン案をもとにして、国のガイドラインか制定され、またポンティフリストか国の行政指導基準として強制力をもつようになれば、我が国で流通する全ての合成樹脂製器具・容器包装の安全性か格段に向上することか期待される。

## 安全性評価ガイドライン案

### 1 目的と対象

本ガイドラインは食品用器具・容器包装の原材料（基ポリマー（モノマー含む）、添加剤）の安全性評価のための基本的要件、試験法および安全性評価ガイドラインを示したものである。

### 2 基本的要件

当該物質の名称及びその関連情報を示す。

#### 1) 当該物質の名称

当該物質の名称は IUPAC 名及び／または Chemical Abstract 名 (CAS No)、並びに一般名で記載する。2) 以降の関連物質の名称についても同様に記載する。

#### 2) 当該物質の特性（性質、性状等）

当該基ポリマー又は当該添加剤について夫々の特性が明確になるように下記の特性値を明らかにする。

- ①基ポリマーの場合
  - a 数平均分子量 (Mn)、重量平均分子量 (Mw)、分子量分布 (Mw/Mn) 又はこれらに代る極限粘度 $[\eta]$ 、メルトフローレイト (MFR) 等の分子量関数を示す一つ以上の物性値
  - b 分子量 1,000 以下のオリコマーの比率
  - c カラス転移点 (Tg)、密度、結晶化度、融点等
  - d 不純物の含有量と試験法
- ②添加剤の場合
  - a 名称、化学式、構造式、分子量。混合物の場合は各成分物質毎に示し、その組成比も示す
  - b 融点、溶解度等の物性値と試験法
  - c 当該物質、不純物の含有量と試験法

当該ポリマー又は当該添加剤を特性つける赤外、NMR、質量分析等のスペクトルを添付する。

#### 3) 当該物質の製造原材料と製造方法

当該物質中の不純物の種類と含有量が推定できるように下記資料、データを記載する。

- ① 当該物質の製造に用いられる出発原料、溶媒、触媒、その他製造助剤等製造時に使用される原材料
- ② 当該物質の製造に用いられる出発原料の純度と試験法
- ③ 当該物質の製造方法及び化学反応式と推定副生物