

## <その2> 器具・容器包装におけるフタル酸エステル溶出試験の性能評価

研究代表者	六鹿 元雄	国立医薬品食品衛生研究所
研究協力者	阿部 智之	(公社)日本食品衛生協会
研究協力者	村上 亮	前(公社)日本食品衛生協会

### A. 研究目的

食品衛生法では器具・容器包装に対して「油脂又は脂肪性食品を含有する食品に用いる器具又は容器包装には、フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)(DEHP)を含有するポリ塩化ビニル(PVC)を主成分とする合成樹脂を原材料として用いてはならない。ただし、DEHPが溶出又は浸出して食品に混和するおそれのないように加工されている場合はこの限りでない。」として、油脂または脂肪性食品を含む幅広い食品へのPVC製器具・容器包装へのDEHPの使用を禁止している。その試験法は平成14年の通知(食基発第0802001号 平成14年8月2日)<sup>1)</sup>の別紙に記載されており、DEHPを使用していないことの確認を目的とした材質試験では、製造工程からのコンタミネーション等を考慮して、DEHPの含有量を0.1%以下、溶出又は浸出しないことの確認を目的とした溶出試験では、試験操作における試薬、水、機器等からのコンタミネーションを考慮してヘプタンへのDEHPの溶出量を1 ppm以下(以降、溶出限度値:1 µg/mLとする)と規定している。溶出試験法では、試料の表面積1 cm<sup>2</sup>につき2 mLの割合のヘプタンを用い、25℃に保ちながら1時間放置して試験溶液を調製し、この試験溶液をGC-FIDで測定して定性及び定量を行い、DEHPが1 µg/mLを超えて検出された場合は、確認試験としてGC/MSにより試験溶液中の当該ピークのマススペクトルとDEHP標準溶液のマススペクトルが一致することを確認する。

その後、平成21年6月8日の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会器具・容器包装部会において、器具・容器包装についてもDEHPと同様に使用される可能性があるフタル酸ジブチル(DBP)、フタル酸ベンジルブチル(BBP)、フタル酸ジ-*n*-オクチル(DNOP)、フタル酸ジイソノニル(DINP)及びフタル酸ジイソデシル(DIDP)に対する規制の必要性が審議され、改正を行うこととされた<sup>2)</sup>。これを受け、厚生労働省は食品安全委員会に対し、平成21年12月14日に6種のフタル酸エステルについての食品健康影響評価を要請し、平成25年2月18日～平成28年7月26日にかけて6種のフタル酸エステルの評価結果が厚生労働省に通知された<sup>3-8)</sup>。表1に各フタル酸エステルの食品安全委員会による食品健康影響評価の結果をまとめた。このような経緯から、器具・容器包装においてもこの評価結果を基に6種のフタル酸エステルの規制について検討が行われる予定である。

器具・容器包装の通知では、DEHPが油脂または脂肪性食品を含有する食品に溶出または浸出しないことを確認するための溶出試験法が示されているが、これまでに試験室間共同試験は実施されておらず、規格試験としての真度や精度などの性能評価は行われていない。また、おもちゃでは溶出試験の規定がないため、DEHP以外のフタル酸エステルの溶出試験についても規格試験法としての妥当性は検証されていない。DNOP、DINP及びDIDPについては、6種のフタル酸エステルを対象とした

表1 食品安全委員会によるフタル酸エステルの食品健康影響評価の結果

化合物	投与量または摂取量 (mg/kg bw/day)			LOAELまたはNOAEL設定根拠所見
	LOAEL	NOAEL	TDI	
DBP	2.5	—	0.005	児動物の精母細胞の形成遅延、雌雄の児動物の乳腺の組織変性
BBP	100	20	0.2	雌雄の出生時体重低値、雄のAGD 短縮
DEHP	10	3	0.03	雄出生児におけるAGD 短縮及び生殖器官の重量減少
DNOP	113	—	0.37	肝細胞細胞質変化及び肝細胞肥大
DINP	152	15	0.15	肝臓（絶対及び相対重量の増加、海綿状変性、限局性壊死等） 腎臓（絶対及び相対重量の増加等）
DIDP	75	15	0.15	軽度から中程度の肝細胞の腫脹及び空胞化

LOAEL：最小毒性量、NOAEL：無毒性量、TDI：耐容一日摂取量、AGD：肛門生殖突起間距離

おもちゃの材質試験法においてもピークの一部が重なるほか<sup>9)</sup>、近年市販されているおもちゃでは6種のフタル酸エステルの代替として類似の構造を有する可塑剤が使用された製品が増加している<sup>10-12)</sup>。そのため、器具・容器包装において規定されているGC-FIDによる定性及び定量試験では、検出された物質の同定やそれらの分別定量ができない場合があることから、規制の対象が追加された場合は、確認試験だけでなく、定性試験や定量試験を行う際にもGC/MSを用いる必要性が生じる。さらに我々は、DBP及びBBPを10%以上含有する製品では、これらが油脂または脂肪性食品を含有しない水性食品や酒類などに対しても移行する可能性があることを明らかにした<sup>13)</sup>。そのため、これらの食品を対象とした溶出試験法についても検討する必要がある。そこで、水性食品や酒類などへの移行を確認するための溶出試験法として、おもちゃで規定されているGC/MSを用いた6種のフタル酸エステルの材質試験法を基とした器具・容器包装における6種のフタル酸エステルの溶出試験法案（提案法）を作成した<sup>13)</sup>。今回はこの提案法について試験室間共同試験を行い、その性能を評価した。

## B. 研究方法

### 1. 試験室間共同試験

#### 1) 参加機関

試験室間共同試験の計画及びプロトコール作成には民間の登録検査機関、公的な衛生研

究所など26機関が参加し、試験室間共同試験には民間の登録検査機関9機関、公的な衛生研究所など8機関が参加した。このうち登録検査機関の2機関はそれぞれ異なる2つの試験所で試験を実施したため、今回はこれらをすべて別機関として扱い、試験室間共同試験への参加機関数は合計で19機関とした。

## 2) 試験

試験は、下記の4.で提示した方法、並びに（別添）「平成28年度試験室間共同試験計画書」に従って、各検体につき2回の試験を行い、フタル酸エステルの定量（定量法）及び標準溶液との試験溶液のピーク面積値の比較（比較法）を行った。ただし、試験実施者が適切な状態で測定または定量が行われていないと判断でき、かつ、その原因が明らかでない場合は再測定を認めた。試薬、試液、装置及び試験操作は、各試験機関における通常の試験業務と同様とした。

## 2. 検体の調製

検体は（一財）食品薬品安全センターにおいて調製し、検体1~3は10mL、検体4では25mLを褐色のガラス瓶に入れ、濃度非明示で平成28年7月20日に各試験機関に配付し、試験は1ヶ月以内に実施した。

検体の調製には以下の試薬を用いた。

水：超純水、LC/MS用、和光製薬（株）製  
エタノール：99.5%、環境分析用、和光純薬工業（株）製

表2 検体中のフタル酸エステルの濃度

検体No.	浸出用液	添加量 (µg/mL)					
		DBP	BBP	DEHP	DNOP	DINP	DIDP
1	水	1.1	1.2	-	-	-	-
2	4%酢酸	0.90	1.1	-	-	-	-
3	20%EtOH	1.2	0.90	-	-	-	-
4	ヘプタン	1.1	0.90	1.1	0.90	9.0	11

- : 添加せず

酢酸：特級、和光純薬工業（株）製

ヘプタン：環境分析用、和光純薬工業（株）製

フタル酸ジブチル (DBP) : 99.8% 和光純薬工業（株）製

フタル酸ベンジルブチル (BBP) : 100.0% 和光純薬工業（株）製

フタル酸ビス(2-エチルヘキシル) (DEHP) : 99.7% 和光純薬工業（株）製

フタル酸ジ-*n*-オクチル (DNOP) : 99.4% 和光純薬工業（株）製

フタル酸ジイソノニル (DINP) : 99.1% 和光純薬工業（株）製

フタル酸ジイソデシル (DIDP) : 100.1% 和光純薬工業（株）製

### 3. 検体の均質性及び安定性の確認

#### 1) フタル酸エステルの定量

##### 検体 1~3

検体 1~3 はバイアルに移し、LC-MS/MS で測定した。検量線溶液は DBP および BBP 標準品を混合し、50 µg/mL のアセトン溶液を調製後、検体と同じ溶液（検体 1：水、検体 2：4%酢酸、検体 3：20%エタノール）で適宜希釈して調製した（0.5~1.5 µg/mL）。

##### LC-MS/MS 条件

カラム：InertSustain Phenyl HP (2.1 mm i.d. × 100 mm, 2.0 µm, GL サイエンス社製)、移動相：A 0.1%ギ酸；B 0.1%ギ酸メタノール、グラジエント条件：B 液 50% 直線グラジエント (25 min) 100%、流速：0.25 mL/min、注入量：10 µL、イオン化法：ESI(+)、キャピラ

リー電圧：3 kV、測定モード：MRM、定量イオン ( $m/z$ , プリカーサーイオン > プロダクトイオン) : 279 > 149 (DBP)、313 > 91 (BBP)、コーン電圧：20 V (DBP & BBP)、コリジョンエネルギー：16 eV (DBP), 18 eV (BBP)

##### 検体 4

検体 4 はバイアル瓶に移し、GC/MS で測定した。検量線溶液はフタル酸エステル標準品を混合し、DBP、BBP、DEHP および DNOP が 5 µg/mL、DINP および DIDP が 50 µg/mL のアセトン溶液を調製した。この液をヘプタンで適宜希釈して調製した (DBP、BBP、DEHP および DNOP : 0.5~1.5 µg/mL、DINP および DIDP : 5~15 µg/mL)。

##### GC/MS 条件

カラム：DB-5MS (0.25 mm × 30 m, 膜厚 0.25 µm, Agilent Technologies 社製)、カラム温度：100 20 /min 320 (10 min)、注入量：1 µL、注入口温度：250、トランスファーライン温度：280、キャリアーガスおよび流量：He、1.2 mL/min (定流量)、定量イオン ( $m/z$ ) : 149 (DBP、BBP および DEHP)、279 (DNOP)、293 (DINP)、307 (DIDP)

#### 2) 検体の均質性及び安定性の確認

国立医薬品食品衛生研究所において配付直後とその 1 ヶ月後に各 10 検体を 2 併行測定し、各フタル酸エステルを定量した。この定量値を使って検体の均質性及び安定性を確認した。

均質性については一元配置の分散分析による F 検定で判定し、安定性については定量値

(総平均)の変化量が±5%以内であるか否かで判断した。

## 4. 溶出試験法(提案法)

### 1) 装置

ガスクロマトグラフ・質量分析計(GC/MS)を用いる。

### 2) 試液

DBP、BBP、DEHP、DNOP、DINP、DIDP 標準原液：フタル酸エステル標準品各 10.0 mg をそれぞれアセトンで溶解して 100 mL とする(100 µg/mL)。

フタル酸エステル標準溶液：6種類のフタル酸エステル標準原液各 1 mL を混合し、アセトンを加えて 100 mL とする(各 1 µg/mL)。

フタル酸エステル標準溶液：6種類のフタル酸エステル標準原液各 1 mL を混合し、ヘプタンで 100 mL としたもの(1 µg/mL)。

フタル酸エステル標準溶液：6種類のフタル酸エステル標準原液各 1 mL を混合し、ヘプタンで 10 mL としたもの(10 µg/mL)。

ただし、各標準溶液の濃度は、溶出限度値を 1 µg/mL とした場合のものである。

### 3) 試験溶液の調製

食品衛生法 第3 器具及び容器包装 B 器具又は容器包装一般の試験法 10 溶出試験における試験溶液の調製法に従って調製する。浸出用液は、5 蒸発残留物試験法において定める溶媒を用いる。

ただし、本試験室間共同試験では試験溶液を検体として配布するので、各試験機関ではこの調製操作を実施しない。

### 4) 操作法

#### ヘプタン以外を浸出用液とした場合

試験溶液(検体)を 1 mL 採り、アセトンを加えて 10 mL とする。フタル酸エステル標準溶液を 1 mL 採り、これに浸出用液を 1 mL

とアセトンを加えて 10 mL とする。それぞれの溶液を 1 µL ずつ用いて試験を行う。

#### ヘプタンを浸出用液とした場合

DBP、BBP、DEHP または DNOP を定量する場合は、試験溶液(検体)及びフタル酸エステル標準溶液をそれぞれ 1 µL ずつ用いて試験を行う。

DINP、DIDP を定量する場合は、試験溶液(検体をヘプタンで 10 倍希釈したもの) 100 mL を減圧濃縮して数 mL とし、その濃縮液にヘプタンを加えて 10 mL とする。この溶液(検体)及びフタル酸エステル標準溶液をそれぞれ 1 µL ずつ用いて試験を行う。

#### 操作条件

カラム：内径 0.25 mm、長さ 30 m のヒューズドシリカ製の細管に、ガスクロマトグラフ用の 5%フェニルシリコン含有メチルシリコンを 0.25 µm の厚さでコーティングしたもの。

カラム温度：100 から毎分 20 で昇温し、320 に到達後 10 分間保持する。

試験溶液注入口温度：250

定量用イオン：280 で操作する。DBP、BBP 及び DEHP は質量数 149、DNOP は質量数 279、DINP は質量数 293、DIDP は質量数 307 を用いる。

キャリアーガス：ヘリウム又は窒素を用いる。DEHP が約 10 分で流出する流速に調節する。

## 5) 試験

### 定性試験

試験溶液のクロマトグラムのピークの検出時間と標準溶液のイオンクロマトグラム中の DBP、BBP、DEHP、DNOP、DINP、DIDP の各ピークの検出時間及びそれぞれのピーク形状を比較する。試験溶液と標準溶液のクロマトグラムのピークの検出時間が一致するときは定量試験を行う。

### 定量試験

#### 定量法

標準溶液に準じて検量線溶液を調製し、試験溶液中の当該フタル酸エステルについてピーク面積法により定量を行い、その量(μg/mL)を求める。

#### 比較法

検体 1~3 は標準溶液、検体 4 の DBP、BBP、DEHP 及び DNOP は標準溶液、検体 4 の DINP 及び DIDP は標準溶液を用い、試験溶液中の当該フタル酸エステルのピーク面積と標準溶液中の当該フタル酸エステルのピーク面積を比較する。

### 5. 定量値の解析及び性能の検証

各試験機関から収集した定量値のうち、各検体の少なくとも一方の定量値が定量下限値未満であった結果、得られたすべての結果を総合した考察により試験操作等で何らかの問題があった可能性が高いと判断した結果を除外したものを有効データとし、5機関以上の有効データが得られた場合のみ一元配置の分散分析を行い、ISO 5725-2<sup>14)</sup> 及び JIS Z 8402-2<sup>15)</sup> に基づいて Cochran 検定(併行)、Grubbs 検定(試験室間)を行った。これらの検定の結果、有意水準 1% で異常値と判定されたものを精度の外れ値とした。さらに、同試験機関による 2 併行試験の平均値から真度(試験機関)を求め、この値が 80~110% の範囲から外れたものを真度(試験機関)の外れ値とした。

一元配置の分散分析の結果から併行精度( $RSD_r$ %) 及び室間再現精度( $RSD_R$ %) の性能パラメーターの値を食品中に残留する農薬等に関する試験法の妥当性評価ガイドライン<sup>16,17)</sup> に従って求めた。また、有効データの平均値から真度(試験法)を求めた。各性能パラメーターの目標値はこのガイドラインを参考に、真度(試験法)は 80~110%、 $RSD_r$  は 10% 以下、 $RSD_R$  は 25% 以下とした。

さらに、カラム温度、装置メーカー、標準品メーカーごとに分け、それぞれについて同様に性能パラメーターの値を算出して比較し

た。ただし、それぞれのフタル酸エステルの結果において、特定の試験機関の定量値が他の試験機関と比べて明らかに異なった場合は、その試験機関の結果を有効データから除外して一元配置の分散分析を行った。

## C. 研究結果及び考察

### 1. 検体の調製

器具・容器包装の溶出試験では、試験操作における試薬、水、機器等からのコンタミネーションを考慮して溶出限度値を 1 μg/mL と規定している。また、油脂または脂肪性食品を含有する食品に用いる PVC 製の器具・容器包装に限定した規格であるため、溶出試験では浸出用液としてヘプタンを用いている。そこで、6 種のフタル酸エステルを含むヘプタン溶液を調製し、これを溶出試験時の試験溶液として試験室間共同試験に用いた。さらに、DBP 及び BBP はわずかではあるが水に溶解するため、油脂または脂肪性食品を含有しない食品用の器具・容器包装に対しても規制が課せられる可能性がある。そのため、水性食品、酸性食品及び酒類の擬似溶媒である水、4% 酢酸及び 20% エタノールを溶媒としたそれぞれの検体を調製して試験室間共同試験に用いた。

検体中のフタル酸エステルの濃度(添加量)は、DEHP の溶出限度値である 1 μg/mL を参考に設定した(表 2)。ただし、DINP 及び DIDP については定量下限値が高いため、溶出試験で得られた試験溶液を 10 倍濃縮したのちに GC/MS に注入する方法を提案した。今回の試験室間共同試験では、この 10 倍濃縮の操作を含めた性能評価を行うこととした。しかし、その場合には DINP 及び DIDP 用の検体を他のフタル酸エステルの検体とは別に大量に調製する必要があった。そこで、検体 4 では DINP 及び DIDP の濃度のみを溶出限度値の約 10 倍に設定し、DBP~DEHP の試験では検体 4 をそのまま試験溶液とし、DINP 及び

DIDP の試験では、各試験機関においてヘプタンで 10 倍希釈したものを試験溶液とし、その後、エバポレーターで 10 倍に減圧濃縮して測定することとした。

## 2. 均質性及び安定性確認

各検体の均質性及び安定性を確認するため、検体の配付直後及びその 1 ヶ月後（測定期限後）に各 10 検体を 2 併行で検体 1~3 は LC-MS/MS、検体 4 は GC/MS を用いて測定し、各成分の定量値（総平均）、分散比（F 値、検体間分散 / 併行分散）、濃度比を求めた。その結果を表 3 に示した。

検体の均質性については、配付直後とその 1 ヶ月後の測定結果から、すべての検体で濃度差がないと判定された。検体の安定性については、いずれの検体も配付 1 ヶ月後の定量値は配付直後の定量値の 97.9 ~ 102.1% であり、定量値（総平均）の変化量が ±5% 以内であった。以上から、検体の均質性及び安定性に問題がないことが確認された。

## 3. 試験室間共同試験の結果

### 1) 各試験機関における測定条件等 GC/MS 条件及び保持時間

各試験機関の GC/MS 条件を表 4、各試験機関におけるフタル酸エステルの保持時間を表 5 に示した。

カラムサイズ、キャリアーガス、注入口温度、試験溶液の注入量、定量イオンはすべての試験機関が指定の条件を用いていた。一方、カラム温度については、10 機関が一般的な温度条件である条件 A (100 -20 /min-320 (10min)) 8 機関が DEHP と DNOP を分離する条件 B (50 (1min)-20 /min-200 -10 /min-320 (10min)) を使用していた。ただし、試験機関 S は材質試験と同様に条件 A に類似の条件(条件 A': 100 (5min)-20 /min-320 (10min)) を用いていた。

おもちゃの試験法では条件 A を用いる場合は DEHP が約 10 分、条件 B を用いる場合は DEHP が約 15 分で流出するようキャリアーガス流量を調節するよう指示されている。条件 A を用いた 10 機関の保持時間は 9.4 ~ 11.1 分、条件 B を用いた 9 機関の保持時間は 15.2 ~ 16.1 分であり、すべての試験機関がほぼ指示通りの保持時間となるようキャリアーガス流量が調節されていた。DEHP 以外の保持時間については、DBP は 6.7 ~ 8.5 及び 10.8 ~ 11.7 分、BBP は 8.6 ~ 10.4 及び 13.8 ~ 14.8 分、

表 3 検体の均質性及び安定性試験

検体	成分	調製濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	受領直後			測定期限後（受領後一ヶ月）			濃度比 / (%)
			定量値 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	RSD (%)	分散比	定量値 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	RSD (%)	分散比	
1*	DBP	1.1	1.11	5.8	1.96	1.10	4.8	1.96	98.3
	BBP	1.2	1.18	5.7	1.84	1.15	6.1	1.62	98.2
2*	DBP	0.9	0.89	4.9	0.97	0.88	5.5	1.19	98.7
	BBP	1.1	1.10	5.3	0.94	1.08	8.8	0.29	98.7
3*	DBP	1.2	1.11	5.3	0.12	1.09	8.5	0.22	98.2
	BBP	0.9	0.87	7.0	0.35	0.86	6.1	0.45	98.4
4**	DBP	1.1	1.07	4.1	0.48	1.05	1.8	0.49	98.3
	BBP	0.9	0.93	4.6	2.01	0.95	1.5	0.52	102.0
	DEHP	1.1	1.10	2.0	1.20	1.10	1.5	0.50	100.3
	DNOP	0.9	0.88	4.1	1.50	0.90	1.6	0.27	102.1
	DINP	9.0	8.55	2.6	0.55	8.37	1.2	0.75	97.9
	DIDP	11	10.7	5.5	1.15	10.7	1.1	1.24	100.1

\*LC/MS/MSにより定量, \*\*GC/MSにより定量

F境界値 : 3.02

表4 各試験機関のGC条件

試験機関	GC条件	カラム種類	カラムサイズ	キャリアーガス	カラム温度 <sup>*1</sup>	キャリアーガス流量	注入口温度	スプリット比	注入量
A	提示法	DB-5	30m x 0.25mm, 0.25 $\mu$ m	He	条件B	1.2 mL/min (定流量)	250	スプリットレス	1 $\mu$ L
B	提示法	DB-5MS	30m x 0.25mm, 0.25 $\mu$ m	He	条件B	2.0 mL/min (定流量)	250	スプリットレス	1 $\mu$ L
D	提示法	DB-5	30m x 0.25mm, 0.25 $\mu$ m	He	条件B	1.2 mL/min (定流量)	250	スプリットレス	1 $\mu$ L
E	提示法	DB-5MS	30m x 0.25mm, 0.25 $\mu$ m	He	条件A	1.0 mL/min (定流量)	250	スプリットレス	1 $\mu$ L
F	提示法	DB-5	30m x 0.25mm, 0.25 $\mu$ m	He	条件A	1.0 mL/min (定流量)	250	30:1 <sup>*2</sup>	1 $\mu$ L
G	提示法	HP-5MS	30m x 0.25mm, 0.25 $\mu$ m	He	条件A	1.0 mL/min (定流量)	250	スプリットレス	1 $\mu$ L
H	提示法	DB-5MS	30m x 0.25mm, 0.25 $\mu$ m	He	条件B	2.47 mL/min (定流量)	250	スプリットレス	1 $\mu$ L
I	提示法	VF-5ms	30m x 0.25mm, 0.25 $\mu$ m	He	条件B	2.0 mL/min (定流量)	250	スプリットレス	1 $\mu$ L
J	提示法	InertCap 5MS/Sil	30m x 0.25mm, 0.25 $\mu$ m	He	条件A	1.33 mL/min (定圧)	250	スプリットレス	1 $\mu$ L
K	提示法	HP-5MS	30m x 0.25mm, 0.25 $\mu$ m	He	条件B	2.0 mL/min (定流量)	250	スプリットレス <sup>*3</sup>	1 $\mu$ L
L	提示法	DB-5MS	30m x 0.25mm, 0.25 $\mu$ m	He	条件B	1.22 mL/min (定流量)	250	スプリットレス	1 $\mu$ L
M	提示法	Inert Cap 5MS/Sil	30m x 0.25mm, 0.25 $\mu$ m	He	条件A	1 mL/min (定流量)	250	スプリットレス	1 $\mu$ L
N	提示法	DB-5MS	30m x 0.25mm, 0.25 $\mu$ m	He	条件A	1.00 mL/min (定流量)	250	5:1	1 $\mu$ L
O	提示法	DB-5MS	30m x 0.25mm, 0.25 $\mu$ m	He	条件A	1.20 mL/min (定流量)	250	スプリットレス	1 $\mu$ L
P	提示法	Restek Rix R-5ms	30m x 0.25mm, 0.25 $\mu$ m	He	条件A	1.48 mL/min (定流量)	250	スプリットレス	1 $\mu$ L
Q	提示法	InertCap 5MS/Sil	30m x 0.25mm, 0.25 $\mu$ m	He	条件B	1.05 mL/min (定流量)	250	スプリットレス	1 $\mu$ L
R	提示法	DB-5	30m x 0.25mm, 0.25 $\mu$ m	He	条件A	1.0 mL/min (定流量)	250	スプリットレス	1 $\mu$ L
S	変法 <sup>*4</sup>	DB-5	30m x 0.25mm, 0.25 $\mu$ m	He	条件A'	1.29 mL/min (定流量)	250	10:1	1 $\mu$ L
T	提示法	InertCap 5MS/Sil	30m x 0.25mm, 0.25 $\mu$ m	He	条件A	100.0 kPa (定圧)	250	スプリットレス	1 $\mu$ L

\*1 : (条件A) 100 -20 /min-320 (10min), (条件A') 100 (5min)-20 /min-320 (10min), (条件B) 50 (1min)-20 /min-200 -10 /min-320 (10min)

\*2 : 検体4 (ヘプタン溶液) のDEHP、DNOPのみ10:1で測定

\*3 : 検体4 (ヘプタン溶液) のみ10:1で測定

\*4 : 提示法と異なるカラム温度条件を使用

表5 各試験機関のフタル酸エステルの保持時間

試験機関	カラム温度	保持時間(分)					
		DBP	BBP	DEHP	DNOP	DINP	DIDP
E	条件A	7.8	9.7	10.4	11.1	10.7-12.2	11.1-12.8
F	条件A	7.7	9.6	10.3	11.0	10.9-11.6	11.2-12.7
G	条件A	7.7	9.5	10.2	10.9	10.6-11.6	11.0-12.3
J	条件A	7.8	9.8	10.5	11.3	10.6-12.5	11.0-13.4
M	条件A	7.2	9.1	9.7	10.5	10.0-11.4	10.5-11.8
N	条件A	8.5	10.4	11.1	11.8	11.7-12.7	12.0-13.4
O	条件A	7.4	9.3	10.0	10.7	10.3-11.8	10.5-12.5
P	条件A	6.7	8.6	9.4	10.1	10.0-10.9	10.4-11.4
R	条件A	8.0	9.9	11.0	11.7	11.4-12.6	11.7-13.5
T	条件A	7.6	9.6	10.3	11.1	10.6-12.5	10.3-13.5
S	条件A'	12.1	13.9	14.6	15.4	15.0-16.2	15.4-16.8
A	条件B	11.5	14.5	15.9	17.2	16.5-19.6	17.5-20.2
B	条件B	10.9	13.8	15.2	16.6	16.3-17.7	17.1-18.6
D	条件B	11.3	14.4	15.8	17.2	17.2-18.4	18.5-19.4
H	条件B	10.8	13.8	15.2	16.6	16.8-17.4	17.5-18.5
I	条件B	11.1	14.1	15.4	16.8	16.7-18.1	17.4-19.2
K	条件B	10.9	13.8	15.3	16.6	15.9-18.0	17.1-18.8
L	条件B	11.2	14.2	15.6	17.0	16.3-19.0	17.0-19.8
Q	条件B	11.7	14.8	16.1	17.5	16.8-19.1	17.6-19.9

\* : (条件A) 100 -20 /min-320 (10min), (条件A') 100 (5min)-20 /min-320 (10min), (条件B) 50 (1min)-20 /min-200 -10 /min-320 (10min)

DNOP は 10.1 ~ 11.8 及び 16.6 ~ 17.5 分、DINP は 10.0 ~ 12.7 及び 15.9 ~ 19.6 分、DIDP は 10.3 ~ 13.5 及び 17.0 ~ 20.2 分であり、材質試験時と変わらず、試験室間での差もなかった。試験機関 S は条件 A の開始時にカラム温度を 5 分保持する条件 A' を用いたため、すべてのフタル酸エステルの保持時間が条件 A を用いた他の試験機関と比べて約 5 分遅れていた。

以上のことから、指示と異なる条件で試験を実施した試験機関は、カラム温度の条件が異なっていた機関 S のみであった。しかし、その変更内容は軽微であり、機関 S と他の試験機関の定量値に差はみられなかったことから、GC 条件による区別を行わずに結果の解

析を行った。

#### 装置、試薬及び検量線

各試験機関において使用した装置と標準品のメーカー、並びに各フタル酸エステルの検量線の形状を表 6 に示した。

装置メーカーと検量線の形状を比較した結果、a 社の装置を用いた 11 機関における検体 1 ~ 3 ではすべて、ヘプタン溶液である検体 4 は材質試験時と同様に大部分が 1 次直線であった。一方、b 社の装置を用いた 5 機関のうち 4 機関では、検体の溶媒に関わらず、すべてのフタル酸エステルの検量線が 2 次曲線であった。

標準品については、すべての試験機関が材

表6 各試験機関が使用した装置及び標準品のメーカーと検量線の形状

試験機関	装置のメーカー	標準品メーカー	カラム温度 <sup>*1</sup>	定量法	検体1~3		検体4					
					DBP	BBP	DBP	BBP	DEHP	DNOP	DINP	DIDP
D	a	w	条件B	絶対検量線法	1次直線	1次直線	2次曲線	1次直線	2次曲線	1次直線	1次直線	1次直線
H	a	w	条件B	絶対検量線法	1次直線							
J	a	x	条件A	絶対検量線法	1次直線							
K	a	w	条件B	絶対検量線法	1次直線	2次曲線						
L	a	x	条件B	絶対検量線法	1次直線							
N	a	w	条件A	絶対検量線法	1次直線							
O	a	x	条件A	絶対検量線法	-	-	1次直線 <sup>*2</sup>					
P	a	w	条件A	絶対検量線法	1次直線							
Q	a	w	条件B	絶対検量線法	1次直線							
R	a	x	条件A	絶対検量線法	1次直線							
S	a	w	条件A'	絶対検量線法	1次直線							
T	a	x	条件A	絶対検量線法	1次直線							
A	b	w	条件B	絶対検量線法	2次曲線							
B	b	x	条件B	絶対検量線法	2次曲線							
E	b	w	条件A	絶対検量線法	2次曲線							
G	b	w	条件A	絶対検量線法	2次曲線							
M	b	y, z	条件A	絶対検量線法	1次直線 <sup>*2</sup>							
F	c	w	条件A	絶対検量線法	1次直線							
I	d	w	条件B	絶対検量線法	2次曲線							

\*1 : (条件A) 100 -20 /min-320 (10min), (条件A') 100 (5min)-20 /min-320 (10min), (条件B) 50 (1min)-20 /min-200 -10 /min-320 (10min)

\*2 : 原点を通る1次直線 (これら以外の検量線は原点を通らない)

質試験と同じメーカーのものを使用しており、機関 M は、検体の調製に用いた DINP (CAS No. 28553-12-0) とは異なる CAS 番号の DINP (CAS No. 68515-48-0) を用いていた。

## 2) 各試験機関の定量下限値

各試験機関におけるフタル酸エステルの定量下限値を表 7 に示した。

水、4%酢酸及び 20%エタノールを浸出用液としたときの試験溶液(検体 1~3)の DBP 及び BBP 定量下限値は、それぞれ 0.002~0.25 及び 0.01~0.25 µg/mL であり、浸出用液や試験機関により差はみられたが、いずれの試験機関も溶出限度値として設定した 1 µg/mL を定量することが可能であった。

ヘプタンを浸出用液としたときの試験溶液

(検体 1~3)の定量下限値は、DBP では 0.005~0.5 µg/mL、BBP では 0.02~0.5 µg/mL、DEHP では 0.004~0.5 µg/mL、DNOP では 0.02~0.5 µg/mL であり、いずれの試験機関も溶出限度値として設定した 1 µg/mL を定量することが可能であった。また、複数の化合物の混合物である DINP 及び DIDP では 0.05~5 µg/mL であり、一部の試験機関では溶出試験により得られた試験溶液をそのまま測定すると感度が足りずに試験できなかった。しかし、今回の試験室間試験では、DINP 及び DIDP を試験する際は試験溶液を 10 倍濃縮して測定するよう指示した。そのため、試験溶液あたりの定量下限値は 0.005~0.5 µg/mL となるため、いずれの試験機関も溶出限度値として設定した 1 µg/mL を定量することが可能であった。

表 7 各試験機関におけるフタル酸エステルの定量下限値

試験機関	検体 1~3		検体 4					
	DBP	BBP	DBP	BBP	DEHP	DNOP	DINP	DIDP
A	0.05	0.05	0.5	0.5	0.5	0.5	5	5
B	0.01-0.05	0.01-0.02	0.1	0.2	0.2	0.1	1	1
D	0.05	0.05	0.5	0.5	0.5	0.5	5	5
E	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	2	2
F	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	5	5
G	0.05	0.05	0.5	0.5	0.5	0.5	2	2
H	0.05	0.05	0.5	0.5	0.5	0.5	5	5
I	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.5	0.5
J	0.05	0.05	0.5	0.5	0.5	0.5	2	2
K	0.01	0.01	0.05	0.05	0.05	0.05	0.5	0.5
L	0.05	0.05	0.5	0.5	0.5	0.5	5	5
M	0.05	0.1	0.05	0.05	0.05	0.05	0.5	0.5
N	0.05	0.05	0.5	0.5	0.5	0.5	5	5
O	-	-	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
P	0.05	0.05-0.5	0.05	0.5	0.5	0.5	5	5
Q	0.002-0.005	0.01	0.005	0.02	0.004	0.02	0.2	0.2
R	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.1	0.1	0.1
S	0.05	0.05	0.5	0.5	0.5	0.5	5	5
T	0.05	0.05	0.5	0.5	0.5	0.5	5	5

数値は定量下限値 (µg/mL)

### 3) 定量法の結果と性能評価

#### 有効データからの除外

機関 M における DINP を除く定量値は、いずれも他の試験機関と比べて明らかに低かった。そのため、機関 M では標準原液または検量線溶液の濃度を間違えて、予定よりも高い濃度で調製してしまった可能性があった。また、DINP については、検体に添加した DINP (CAS No. 28553-12-0) とは異なる DINP (CAS No. 68515-48-0) を用いて定量していた。CAS No. 68515-48-0 の DINP は CAS No. 68515-48-0 の DINP と比べて同濃度でのピーク面積値が小さいため、結果として真値よりも大きい定量値が得られる<sup>18,19)</sup>。そのため、機関 M の DINP の定量値が他の試験機関とほぼ同じであるのは、上記 2 つの要因による影響が相殺されたためと考えられた。そのため、機関 M の結果を有効データから除外して解析を行った。

#### 検体 1~3

試験室間共同試験における検体 1~3 の DBP 及び BBP の定量値とその解析結果を表 8 に示した。

水を溶媒とする検体 1 では、真度 (試験機関) の外れ値が DBP で 2 つ、BBP で 4 つ存在したが、精度の外れ値は存在しなかった。性能パラメーターの値は真度 (試験法) が 95.9 及び 85.0%、 $RSD_f$  が 4.1 及び 6.0%、 $RSD_R$  が 11.2 及び 14.0% であり、BBP の真度 (試験法) がやや低かったが、いずれのパラメーターの値も目標値を満たしていた。

4%酢酸を溶媒とする検体 2 では、真度 (試験機関) の外れ値が BBP で 1 つ存在したのみであり、精度の外れ値は存在しなかった。性能パラメーターの値は、真度 (試験法) が 96.9 及び 91.9%、 $RSD_f$  が 3.6 及び 2.9%、 $RSD_R$  が 7.1 及び 8.0% であり、検体 1 と比べて全体的に優れていた。

20%エタノールを溶媒とする検体 3 では、真度 (試験機関) の外れ値が DBP で 3 つ、BBP で 4 つ存在し、精度の外れ値は DBP で 2

つ、BBP で 1 つ存在し、特に機関 B の定量値は DBP、BBP とともに他機関の半分程度と低かった。性能パラメーターの値は、真度 (試験法) が 90.9 及び 88.8%、 $RSD_f$  が 3.1 及び 3.5%、 $RSD_R$  が 16.1 及び 14.6% であり、 $RSD_f$  は検体 2 とほぼ同等であり優れていたが、検体 1 と比べて DBP の真度 (試験法) と  $RSD_R$  の値が劣っていた。

このように検体 1~3 の結果では、すべての性能パラメーターの値は目標値を満たしていたが、水及び 20%エタノールの検体では、いくつかの試験機関の結果が真度 (試験機関) の外れ値に該当した。また、BBP では真度 (試験法) が 85.0~91.9% であり、溶媒にかかわらず定量値が試験溶液への添加量よりもやや低い傾向があった。

#### 検体 4

ヘプタンを溶媒とする検体 4 の試験室間共同試験における 6 種のフタル酸エステル の定量値とその解析結果を表 9 に示した。

DBP では真度 (試験機関) の外れ値が 1 つと Cochran 検定による精度の外れ値が 2 つ存在した。BBP では真度 (試験機関) の外れ値が 2 つ存在した。DBP 及び BBP の性能パラメーターの値は、真度 (試験法) が 98.4 及び 97.5%、 $RSD_f$  がいずれも 3.2%、 $RSD_R$  が 6.4 及び 9.0% であり、いずれも良好な値であり、定量値は添加量と近い値であった。

DEHP では、真度 (試験機関) の外れ値が 3 つ存在したが、精度の外れ値は存在しなかった。一方、DNOP では真度 (試験機関) の外れ値が 6 つとやや多く、そのすべては定量値が添加量よりも多いためであった。真度 (試験機関) 及び精度の外れ値は検量線が 2 次曲線となった試験機関に集中していた。性能パラメーターの値は、真度 (試験法) が 97.5 及び 104.5%、 $RSD_f$  が 2.9 及び 3.1%、 $RSD_R$  が 10.7 及び 11.8% であり、いずれも良好な値であった。

複数の化合物の混合物である DINP 及び

DIDPでは、1つまたは2つの真度(試験機関)の外れ値が存在したが、精度の外れ値は存在しなかった。真度(試験法)は97.0及び95.7%、 $RSD_r$ は3.7及び4.8%、 $RSD_R$ は10.6及び11.6%であり、DBP及びBBPと同程度であった。

このように検体4の結果では、すべての性能パラメーターの値は目標値を満たしていたが、DNOPでは真度(試験機関)の外れ値が多く、検量線が2次曲線となった試験機関の定量値が試験溶液への添加量よりもやや高い傾向があった。

### 条件による比較

各検体の定量値について、カラム温度、装置メーカー、標準品メーカーに分けて解析を行った(表10)。ただし、検体3における試験機関Bの結果は、他の試験機関と比べて明らかに低かったため、各条件による比較では検体3の試験機関Bを有効データから除外してそれぞれの性能パラメーターを算出した。また、b社の装置を用いた結果及び一部のx社の標準品を用いた結果では有効データ数が5未満となったため、性能パラメーターを算出できなかった。

真度(試験法)については、全体の結果と比べて、カラム温度条件、装置メーカーまたは標準品メーカーごとの値の間に差はみられず、これらの違いによる影響はないと考えられた。一方、検体2のDBP及びBBPでx社の標準品を用いた試験機関の $RSD_r$ 、検体4のDBP、BBP、DEHP及びDNOPでa社の装置を用いた試験機関の $RSD_r$ は全体の $RSD_r$ と比べて明らかに低かった。しかし、その要因は

特定できなかった。また、 $RSD_R$ については、全体の値と一部の条件ごとの値の間で差がみられたが、条件やフタル酸エステルの種類での共通性はなかった。

### 性能評価

全体の結果では、真度(試験法)、 $RSD_r$ 、 $RSD_R$ のいずれの性能パラメーターの値も目標値を満たしていた。さらに、試験溶液(溶出液)あたりの定量下限値はすべての試験機関で0.5 µg/mL以下であり、溶出限度値が現行のDEHPと同じ1 µg/mLに設定されるならば、規格試験法として十分な性能を有することが確認された。しかし、外れ値となる結果が散見された。試験室間共同試験により得られた性能パラメーターの値から、真度(試験法)を100%、 $RSD_R$ を10%と設定し、0.80~1.2 µg/mLの試験溶液を測定した場合に得られる定量値の存在範囲(95%)を求めた。その結果、0.8 µg/mLの試験溶液では0.64~0.96 µg/mL、0.9 µg/mLの試験溶液では0.72~1.08 µg/mL、1.1 µg/mLの試験溶液では0.88~1.32 µg/mL、1.2 µg/mLの試験溶液では0.96~1.44 µg/mLであった。そのため、規格値に近い定量値が得られた際は、個々の試験機関における精度管理の結果を考慮したうえで慎重に適否判定を行う必要がある。また、装置や標準品メーカーの違いにより $RSD_r$ の値に差がみられたが、いずれの装置、標準品を用いても性能パラメーターの値は目標値を満たしており、規格試験法としての妥当性に対して問題となるものではなかった。

表8 試験室間共同試験における検体1～3の定量値とその解析結果

試験 機関	カラム 温度	装置 メーカー	標準品 メーカー	検体1		検体2		検体3		
				DBP	BBP	DBP	BBP	DBP	BBP	
				1.1 µg/mL	1.2 µg/mL	0.9 µg/mL	1.1 µg/mL	1.2 µg/mL	0.9 µg/mL	
A	<sup>*2</sup> 条件B	b	w	1.32, 1.34 <sup>t</sup>	1.27, 1.30	0.88, 0.86	1.05, 1.06	1.11, 1.11	0.81, 0.84	
B	<sup>*2</sup> 条件B	b	x	1.38, 1.22 <sup>t</sup>	1.41, 1.19	1.00, 0.97	1.12, 1.17	0.56, 0.61 <sup>t,g</sup>	0.47, 0.52 <sup>t</sup>	
D	条件B	a	w	1.13, 1.07	1.11, 1.02	0.91, 0.83	1.03, 0.94	1.28, 1.15 <sup>c</sup>	0.89, 0.89	
E	<sup>*2</sup> 条件A	b	w	1.02, 1.01	0.99, 1.02	0.82, 0.82	1.02, 1.01	1.07, 1.12	0.81, 0.79	
F	条件A	c	w	1.10, 1.11	0.85, 0.74 <sup>t</sup>	0.87, 0.97	1.15, 1.15	0.89, 0.95 <sup>t</sup>	0.61, <0.5 <sup>t</sup>	
G	<sup>*2</sup> 条件A	b	w	1.05, 1.03	1.00, 1.02	0.92, 0.90	0.95, 1.06	1.22, 1.25	0.91, 0.88	
H	条件B	a	w	1.02, 1.13	0.94, 1.08	0.88, 0.89	0.98, 0.98	1.09, 1.15	0.68, 0.72 <sup>t</sup>	
I	<sup>*2</sup> 条件B	d	w	0.99, 1.00	1.02, 1.04	0.85, 0.82	0.98, 0.98	1.12, 1.09	0.74, 0.73	
J	条件A	a	x	1.04, 1.04	1.11, 1.11	0.89, 0.88	1.05, 1.05	1.20, 1.15	0.89, 0.87	
K	条件B	a	w	0.93, 0.92	0.95, 0.95 <sup>t</sup>	0.74, 0.82	0.85, 0.84 <sup>t</sup>	0.95, 0.96	0.70, 0.71 <sup>t</sup>	
L	条件B	a	x	0.99, 0.97	1.06, 0.93	0.84, 0.83	1.03, 1.03	1.07, 1.07	0.78, 0.78	
M	条件A	b	y	0.55, 0.55	<0.5, <0.5	0.51, 0.51	0.54, 0.57	0.75, 0.73	<0.5, <0.5	
N	条件A	a	w	0.93, 0.99	0.98, 1.02	0.88, 0.92	1.05, 1.06	1.17, 1.18	0.90, 0.87	
O	条件A	a	x	—	—	—	—	—	—	
P	条件A	a	w	1.00, 1.05	1.05, 1.10	0.84, 0.88	1.03, 1.09	1.19, 1.14	0.89, 0.87	
Q	条件B	a	w	1.15, 1.06	1.05, 0.96	0.87, 0.93	0.99, 1.04	1.13, 1.09	1.05, 0.93 <sup>c</sup>	
R	条件A	a	x	1.08, 1.00	0.80, 0.75 <sup>t</sup>	0.97, 0.95	0.92, 0.93	1.42, 1.45 <sup>t</sup>	0.77, 0.81	
S	<sup>*1</sup> 条件A'	a	w	0.91, 0.88	0.90, 0.88 <sup>t</sup>	0.77, 0.77	0.89, 0.88	1.00, 1.00	0.73, 0.74	
T	条件A	a	x	1.03, 1.01	1.07, 1.03	0.82, 0.85	1.00, 1.02	1.07, 1.10	0.80, 0.82	
性能パラメーター				平均値	1.06	1.02	0.87	1.01	1.09	0.80
				真度（試験法）	95.9	85.0	96.9	91.9	90.9	88.8
				RSD <sub>r</sub>	4.1	6.0	3.6	2.9	3.1	3.5
				RSD <sub>R</sub>	11.2	14.0	7.1	8.0	16.1	14.6
				真度の外れ値	2/17	4/17	0/17	1/17	3/17	4/17
				精度の外れ値	0/17	0/17	0/17	0/17	2/17	1/17

RSD<sub>r</sub>：併行精度、RSD<sub>R</sub>：室間再現精度、—：性能パラメーターの算出に使用せず

t：真度（試験機関）の外れ値（2併行の結果の平均値が真値の80%未満または110%を超える）

c：コ克蘭検定（1%）による外れ値、g：グラブス検定（1%）による外れ値

\*1：通知法変法（機関SはGC条件が通知法と異なる）を使用

\*2：検量線が2次曲線

表9 試験室間共同試験における検体4の定量値とその解析結果

試験 機関	カラム 温度	装置の メーカー	標準品 メーカー	検体4						
				DBP	BBP	DEHP	DNOP	DINP	DIDP	
				1.1 µg/mL	0.9 µg/mL	1.1 µg/mL	0.9 µg/mL	9.0 µg/mL	11 µg/mL	
A	*2	条件B	b	w	1.03, 1.18 <sup>c</sup>	0.82, 0.94	1.00, 1.11	0.86, 0.95	8.5, 9.4	10.7, 11.7
B	*2	条件B	b	x	1.05, 1.09	1.00, 0.99 <sup>t</sup>	1.27, 1.25 <sup>t</sup>	1.06, 1.03 <sup>t</sup>	7.1, 7.4	9.1, 9.5
D	*2	条件B	a	w	1.16, 1.16	0.92, 0.96	1.23, 1.24 <sup>t</sup>	0.99, 1.04 <sup>t</sup>	8.3, 8.3	10.7, 8.7
E	*2	条件A	b	w	1.08, 1.10	0.91, 0.92	1.08, 1.08	1.11, 1.10 <sup>t</sup>	6.1, 6.9 <sup>t</sup>	7.6, 8.7 <sup>t</sup>
F		条件A	c	w	1.02, 1.07	0.81, 0.84	1.16, 1.11	0.86, 0.83	7.7, 7.8	9.2, 9.4
G	*2	条件A	b	w	1.01, 1.12 <sup>c</sup>	0.89, 0.99	1.08, 1.22	1.09, 1.21 <sup>t</sup>	8.3, 8.6	10.3, 10.6
H		条件B	a	w	1.06, 1.07	0.82, 0.84	0.87, 0.90	0.94, 0.96	8.6, 8.7	9.9, 10.0
I	*2	条件B	d	w	1.08, 1.11	0.91, 0.93	1.19, 1.19	0.99, 1.01 <sup>t</sup>	9.8, 9.6	11.8, 11.9
J		条件A	a	x	1.12, 1.14	0.91, 0.92	1.09, 1.12	0.94, 0.95	9.9, 9.2	12.4, 13.0 <sup>t</sup>
K	*2	条件B	a	w	0.92, 0.91	0.78, 0.78	0.83, 0.83 <sup>t</sup>	0.75, 0.75	8.3, 7.8	10.3, 9.5
L		条件B	a	x	1.07, 1.06	0.84, 0.84	0.95, 0.94	0.83, 0.79	9.2, 8.8	10.6, 10.0
M		条件A	b	y, z <sup>*3</sup>	<u>0.69, 0.71</u>	<u>&lt;0.5, &lt;0.5</u>	<u>0.77, 0.85</u>	<u>0.70, 0.72</u>	<u>9.2, 10.2</u>	<u>6.8, 7.5</u>
N		条件A	a	w	1.12, 1.10	0.91, 0.90	1.08, 1.07	0.92, 0.92	9.0, 8.8	10.8, 10.7
O		条件A	a	x	1.06, 1.10	0.81, 0.84	1.02, 1.05	0.76, 0.79	9.2, 9.6	11.3, 11.9
P		条件A	a	w	1.05, 1.07	0.84, 0.83	0.96, 0.96	0.86, 0.86	8.6, 9.1	10.8, 10.7
Q		条件B	a	w	1.08, 1.07	0.99, 0.98	1.10, 1.10	1.05, 1.03 <sup>t</sup>	9.9, 10.0	11.5, 11.9
R		条件A	a	x	1.22, 1.23 <sup>t</sup>	0.68, 0.69 <sup>t</sup>	1.08, 1.07	0.88, 0.89	9.5, 9.0	11.7, 11.1
S	*1	条件A'	a	w	1.00, 1.00	0.87, 0.88	1.07, 1.07	0.98, 0.96	9.0, 9.3	11.2, 11.7
T		条件A	a	x	1.14, 1.14	0.91, 0.92	1.12, 1.12	0.94, 0.95	9.3, 9.9	9.0, 9.5
		性能パラメーター		平均値	1.08	0.88	1.07	0.94	8.7	10.5
				真度（試験法）	98.4	97.5	97.5	104.5	97.0	95.7
				RSD <sub>r</sub>	3.2	3.2	2.9	3.1	3.7	4.8
				RSD <sub>R</sub>	6.4	9.0	10.7	11.8	10.6	11.6
				真度の外れ値	1/18	2/18	3/18	6/18	1/18	2/18
				精度の外れ値	2/18	0/18	0/18	0/18	0/18	0/18

RSD<sub>r</sub>：併行精度、RSD<sub>R</sub>：室間再現精度、\_：性能パラメーターの算出に使用せず

t：真度（試験機関）の外れ値（2併行の結果の平均値が真値の80%未満または110%を超える）

c：コクラン検定（1%）による外れ値、g：グラブス検定（1%）による外れ値

\*1：通知法変法（機関SはGC条件が通知法と異なる）を使用

\*2：検量線が2次曲線（機関DはDBPとDEHP、機関KはDINPとDIDPのみ2次曲線）

\*3：DINPのみz社、DINP以外はy社

表 1 0 条件ごとの併行精度と室間再現精度

性能 パラメーター	条件	検体1		検体2		検体3		検体4						
		DBP	BBP	DBP	BBP	DBP	BBP	DBP	BBP	DEHP	DNOP	DINP	DIDP	
真度	全体	95.9	85.0	96.9	91.9	90.9	88.8	98.4	97.5	97.5	104.5	97.0	95.7	
(試験法)	カラム温度	条件A	92.3	80.6	97.1	92.5	95.1	92.7	99.5	95.9	98.2	104.5	97.1	96.1
		条件B	100.0	90.0	96.7	91.3	91.5	89.2	97.1	99.5	96.6	104.5	96.9	95.2
	装置メーカー	a	92.2	82.7	95.8	89.6	94.7	91.3	98.6	95.6	94.2	100.7	100.6	98.0
	標準品メーカー	w	95.2	84.1	95.6	91.1	91.6	91.3	96.8	98.4	96.7	106.6	95.5	94.7
		x	97.8	87.2	99.9	93.8	-	-	101.7	95.9	99.1	100.1	100.1	97.8
RSD <sub>r</sub>	全体	4.1	6.0	3.6	2.9	3.1	3.5	3.2	3.2	2.9	3.1	3.7	4.8	
	カラム温度	条件A	2.8	3.7	3.2	2.9	2.4	2.2	2.7	3.1	3.1	3.1	3.9	3.6
		条件B	5.1	7.4	4.0	2.8	3.7	4.4	3.8	3.5	2.7	3.2	3.5	6.1
	装置メーカー	a	4.1	5.3	3.7	2.5	3.2	3.7	1.0	1.4	1.0	1.8	3.2	4.9
	標準品メーカー	w	3.5	4.7	4.2	3.2	3.3	3.6	3.8	3.9	3.5	3.5	3.7	5.3
		x	5.3	8.1	1.6	1.7	-	-	1.7	1.2	1.2	2.0	3.8	3.8
RSD <sub>R</sub>	全体	11.2	14.0	7.1	8.0	16.1	14.6	6.4	9.0	10.7	11.8	10.6	11.6	
	カラム温度	条件A	6.1	12.7	7.0	7.9	13.0	7.2	5.9	9.1	5.5	12.4	11.3	13.1
		条件B	13.9	13.6	7.5	8.6	7.4	13.7	7.1	8.9	15.5	11.9	10.3	10.2
	装置メーカー	a	7.4	10.2	7.0	7.4	11.3	11.4	7.3	9.4	10.9	10.2	6.4	10.1
	標準品メーカー	w	11.1	12.0	6.6	8.3	9.1	11.8	6.3	7.3	11.5	12.0	10.8	11.2
		x	12.5	19.1	7.9	7.8	-	-	5.6	12.4	9.6	11.0	10.3	13.2

検体1、2及び4は機関Mの結果を除外して解析

検体3は機関B及びMの結果を除外して解析

- : 有効データ数が5未満であったため解析せず

表 1 1 標準溶液とのピーク面積値の比較による判定結果

試験 機関	装置 メーカー	BBP	DBP	BBP	DNOP	BBP	BBP	DBP	DEHP	DBP	DBP	DINP	DIDP
		検体3 添加：0.9 定量：0.80	検体2 添加：0.9 定量：0.87	検体4 添加：0.9 定量：0.88	検体4 添加：0.9 定量：0.94	検体2 添加：1.1 定量：1.01	検体1 添加：1.2 定量：1.02	検体1 添加：1.1 定量：1.06	検体4 添加：1.1 定量：1.07	検体4 添加：1.1 定量：1.08	検体3 添加：1.2 定量：1.09	検体4 添加：9.0 定量：8.7	検体4 添加：11 定量：10.5
D*	a	<<	<<	<<	<<	>>	>>	>>	>>	>>	>>	<<	>>
H	a	<<	<<	<<	>>	>>	<>	<>	<<	>>	>>	<<	>>
J	a	<<	<<	<<	<<	>>	>>	>>	>>	>>	>>	<<	>>
K*	a	<<	<<	<<	<<	<<	<<	<<	<<	<<	<<	>>	>>
L	a	<<	<<	<<	<<	>>	><	>>	<<	>>	>>	<<	>>
N	a	<<	<<	<<	<<	>>	<>	<<	>>	>>	>>	<<	>>
O	a	斜線	斜線	<<	<<	斜線	斜線	斜線	<<	>>	斜線	>>	>>
P	a	<<	<<	<<	<<	>>	>>	<>	<<	>>	>>	>>	>>
Q	a	><	<<	><	>>	<<	>>	>>	>>	>>	>>	>>	>>
R	a	<<	<<	<<	<<	<<	<<	><	>>	>>	>>	>>	>>
S	a	<<	<<	<<	>>	<<	<<	<<	>>	>>	<<	<<	>>
T	a	<<	<<	<<	<<	>>	>>	>>	>>	>>	>>	<<	<<
A*	b	<<	<<	<<	<<	>>	>>	>>	>>	>>	>>	<<	>>
B*	b	<<	><	<<	<<	>>	>>	><	<<	>>	<<	<<	>>
E*	b	<<	<<	<<	>>	>>	<>	>>	>>	>>	>>	<<	<<
G*	b	<<	<<	<<	>>	>>	<<	>>	>>	>>	>>	<<	>>
M	b	<<	<<	<<	<<	<<	<<	<<	<<	<<	<<	>>	<<
F	c	<<	<<	<<	<<	>>	<<	>>	><	>>	<<	<<	<<
I*	d	<<	<<	<<	<<	<<	>>	<<	>>	>>	>>	<<	>>
試験 機関数	<<	17	17	18	13	11	6	5	7	2	5	13	4
	>>	0	0	0	5	6	8	9	11	17	13	6	15
	不一致	1	1	1	1	1	4	4	1	0	0	0	0

\*：検量線が2次曲線（機関Dは検体4のDBPとDEHPのみ2次曲線、機関Kは検体4のDINPとDIDPのみ2次曲線、他の試験機関はすべてが2次曲線）

<：標準溶液と比べて試験溶液のピーク面積値が小さい

>：標準溶液と比べて試験溶液のピーク面積値が大きい

-：試験を実施せず

#### 4) 比較法による試験結果

器具・容器包装の溶出試験では定量法が採用されている。一方、おもちゃの材質試験(食安発 0906 第 4 号 平成 22 年 9 月 6 日、最終改正 食安発 0812 第 1 号 平成 23 年 8 月 12 日)<sup>20, 21)</sup>では、通知当時に実施された試験室間共同試験の結果から標準溶液と試験溶液のピーク面積値の比較による適否判定(比較法)が採用されている。そこで、溶出試験においても比較法による結果の検証を行い定量法の性能と比較した。比較法による結果を表 1 1 に示した。

添加量が標準溶液の濃度よりも低い 4 試験では、4 機関で 2 併行の試験結果が異なっていたが、大部分の試験機関の結果は「標準溶液と比べて試験溶液のピーク面積値が小さい(<)」に一致していた。ただし、検体 4 の DNOP では、「標準溶液と比べて試験溶液のピーク面積値が大きい(>)」の判定結果が散見された。検体 4 の DNOP は定量法における真度が 104.5%とやや高く、試験溶液と標準溶液のピーク面積がほぼ同程度となった試験機関が多いためと考えられた。一方、添加量が標準溶液の濃度よりも高い 6 試験では、検体 4 の DBP の試験については 2 機関のみが異なる結果となっており大部分の試験機関の結果が一致していたが、他の 5 試験では「>」の結果がやや多かったものの判定結果が分かれた。これらはいずれも定量値の平均値が添加量よりも低く、試験溶液と標準溶液のピーク面積がほぼ同程度となった試験機関が多いためと考えられた。また、複数のピークを合計した面積で比較を行う DINP と DIDP については、添加量が標準溶液の濃度よりも低い DINP では 6 機関が「>」、添加量が標準溶液の濃度よりも高い DIDP では 4 機関が「<」と判定しており、他機関とは異なる判定結果を出した試験機関がやや多かった。

このことから、試験溶液の濃度が標準溶液の濃度と近い場合は、使用する装置やその状

態などによって併行試験や試験室間で判定結果が異なる可能性があることが判明した。

比較法の結果は、前述の試験溶液を測定した場合に得られる定量値の存在範囲(95%)と一致していることから、定量法と比較法の判定精度は同程度と考えられた。

#### D. 結論

器具・容器包装に対して 6 種のフタル酸エステルが設定されることを想定し、これらの溶出試験法について試験室間共同試験を行いその性能を評価した。その結果、現行の DEHP と同じ溶出限度値が設定されるならば、提案法は規格試験法として十分な性能を有することが確認された。しかし、外れ値となる結果が散見されたことから、各試験機関においては十分な精度管理を実施する必要があった。

#### E. 参考文献

- 1) 厚生労働省医薬食品局食品安全部長通知「食品、添加物等の規格基準の一部改正について」平成 14 年 8 月 2 日食基発 0802001 号
- 2) 厚生労働省 平成 21 年 6 月 8 日薬事・食品衛生審議会食品衛生分科器具・容器包装部会議事録、<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/06/txt/s0608-12.txt>
- 3) 食品安全委員会 器具・容器包装評価書「フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)(DEHP)」平成 25 年 2 月
- 4) 食品安全委員会 器具・容器包装評価書「フタル酸ジブチル(DBP)」平成 26 年 6 月
- 5) 食品安全委員会 器具・容器包装評価書「フタル酸ベンジルブチル(BBP)」平成 27 年 4 月
- 6) 食品安全委員会 器具・容器包装評価書「フタル酸ジイソノニル(DINP)」平成 27 年 10 月

- 7) 食品安全委員会 器具・容器包装評価書  
‘フタル酸ジイソデシル(DIDP)’平成 28  
年 4 月
- 8) 食品安全委員会 器具・容器包装評価書  
‘フタル酸ジオクチル(DNOP)’平成 28  
年 7 月
- 9) 阿部 裕ら：ポリ塩化ビニル製品中の 6 種  
のフタル酸エステル試験法、食品衛生学雑  
誌、52、309-313 (2011)
- 10) 阿部 裕ら：ポリ塩化ビニル製玩具中の可  
塑剤使用実態、食品衛生学雑誌、53、19-27  
(2012)
- 11) 阿部 裕ら：厚生労働科学研究費補助金  
食品の安全確保推進研究事業 DART-  
OT/MS および qNMR を用いた迅速かつ簡  
易な可塑剤分析法の検討、平成 26 年度総  
括研究報告書 (2014)
- 12) 六鹿元雄ら：平成 27 年度食品・添加物  
等規格基準に関する食品等試験検査費  
「フタル酸エステル類の溶出挙動に関す  
る研究」報告書 (2016)
- 13) 阿部 裕ら：厚生労働科学研究費補助金  
食品の安全確保推進研究事業 DART-  
OT/MS および qNMR を用いた迅速かつ簡  
易な可塑剤分析法の検討、平成 27 年度総  
括研究報告書 (2015)
- 14) ISO 5725-2 Accuracy (trueness and precision)  
of measurement methods and results – Part 2 :  
Basic method for the determination of  
repeatability and reproducibility of a standard  
measurement method (1994)
- 15) JIS Z 8402-2、測定方法及び測定結果の精  
確さ(真度及び精度) - 第 2 部：標準測定  
方法の併行精度及び再現精度を求めるた  
めの基本的方法 (1999)
- 16) 厚生労働省医薬食品局食品安全部長通知  
食安発第 1115001 号、食品中に残留する農  
薬等に関する試験法の妥当性評価ガイド  
ラインについて(平成 19 年 11 月 15 日)
- 17) 厚生労働省医薬食品局食品安全部長通知  
食安発 1224 第 1 号、食品中に残留する農  
薬等に関する試験法の妥当性評価ガイド  
ラインの一部改正について(平成 22 年 12  
月 24 日)
- 18) 河村葉子ら：ポリ塩化ビニル中のフタル  
酸エチルヘキシル及びフタル酸ジイソノ  
ニル試験法、日本食品化学学会誌、9、101-  
106 (2002)
- 19) 六鹿元雄ら：厚生労働科学研究費補助金  
食品の安全確保推進研究事業 器具・容器  
包装等に使用される化学物質に関する研  
究、平成 28 年度分担研究報告書 フタル酸  
エステル材質試験の性能評価 (2016)
- 20) 厚生労働省医薬食品局食品安全部長通知  
‘おもちゃにおけるフタル酸エステルの  
試験法について’平成 22 年 9 月 6 日食安  
発 0906 第 4 号
- 21) 厚生労働省医薬食品局食品安全部長通知  
‘おもちゃにおけるフタル酸エステルの  
試験法の一部改正について’平成 23 年 8  
月 12 日食安発 0812 第 1 号