

平成28年度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

食品用器具・容器包装等 に使用される 化学物質に関する研究

総括・分担研究報告書

平成29(2017)年3月

研究代表者	六鹿 元雄	国立医薬品食品衛生研究所
研究分担者	阿部 裕	国立医薬品食品衛生研究所
研究分担者	杉本 直樹	国立医薬品食品衛生研究所

目 次

．総括研究報告書	
食品用器具・容器包装等に使用される化学物質に関する研究	1
六鹿元雄	
．分担研究報告書	
1．規格試験法の性能に関する研究	11
六鹿元雄	
＜その1＞ フタル酸エステル材質試験の性能評価	15
六鹿元雄、阿部智之、村上 亮	
＜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	45
六鹿元雄、阿部智之、村上 亮	
別添 平成28年度 試験室間共同試験 計画書	63
＜その3＞ 乳等省令におけるヒ素試験法の改良	79
羽石奈穂子、荻本真美、塩澤 優、高梨麻由	
2．市販製品に残存する化学物質に関する研究	83
阿部 裕	
＜その1＞ ポリ塩化ビニル製玩具から溶出する可塑剤とリスク評価	85
六鹿元雄、阿部 裕、高橋怜子	
＜その2＞ 植物油総溶出量試験法の改良	
植物油抽出が困難な試料における改良試験法の検討	99
河村葉子、中西 徹、渡邊雄一	
3．食品添加物等の複合影響に関する研究	
食品添加物の複合影響に関する文献調査	109
杉本直樹、西崎雄三、佐藤直子	
．研究成果の刊行に関する一覧表	141

食品用器具・容器包装等に使用される化学物質に関する研究

研究代表者 六鹿 元雄 国立医薬品食品衛生研究所 食品添加物部 室長

研究要旨

食品用器具・容器包装、おもちゃ及び洗浄剤（以下、「器具・容器包装等」）の安全性は、食品衛生法の規格基準により担保されているが、製品の多様化、新規材質の開発、再生材料の使用、諸外国からの輸入品の増加等により多くの課題が生じている。さらに近年では、食品の安全性に関する関心が高まり、その試験及び分析に求められる信頼性の確保も重要な課題となっている。また、食品には農薬、動物用医薬品、食品添加物、器具・容器包装からの移行物など多種多様な化学物質が混入する可能性があるが、それらの相互作用については情報収集が不十分である。そこで本研究では、器具・容器包装等並びに食品の安全性に対する信頼性確保及び向上を目的として、規格試験法の性能に関する研究、市販製品に残存する化学物質に関する研究、食品添加物等の複合影響に関する研究を実施した。

フタル酸エステル材質試験及び溶出試験について試験室間共同試験を実施し、それぞれの性能を評価した。材質試験では、いずれのフタル酸エステルにおいても性能パラメーターの値は良好であり、規格試験法として十分な性能を有していることが判明した。しかし、フタル酸ベンジルブチル（BBP）とフタル酸ジ-*n*-オクチル（DNOP）では、カラム温度や装置メーカーの違いによる差が見られ、特に検量線の形状が2次曲線である場合は、マトリックスによる増感効果を受けることで試験溶液の濃度がやや高くなる傾向があった。また、今回の試験室間共同試験では、一部の試験機関がテレフタル酸ビス(2-エチルヘキシル)（DEHTP）をDNOP、フタル酸ジシクロヘキシル（DCHP）をフタル酸ビス(2-エチルヘキシル)（DEHP）と誤認した。DEHTPは規制対象のフタル酸エステルの代替としての使用頻度が増大してきているため、DNOPと疑われるピークが検出された場合は、必ず保持時間やマススペクトルをDEHTPと比較して定性する必要がある。溶出試験においても、提案した方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る。ヒ素試験法の改良では、乳等省令のヒ素試験法における試験溶液の調製法（硫硝酸法）の代替法として、食品添加物公定書「ヒ素試験法」における検液の調製 第3法及び第4法における検液の調製法（硝酸マグネシウム・エタノール法）の適用性を検証した。硝酸マグネシウム・エタノール法は、現行の硫硝酸法に比べて試験に要する期間が短く強酸等も使用しないため簡便で安全であり、試験溶液の調製操作による結果のばらつきも小さいことから、試験溶液調製法の代替法として使用可能と考えられた。

市販製品に残存する化学物質に関する研究では、約 50 検体のポリ塩化ビニル(PVC)製玩具を試料とし、人工唾液および回転式振とう機を用いた動的な溶出試験を行い、DEHTP、アセチルクエン酸トリブチル(ATBC)など 9 種類の可塑剤の溶出量を測定した。その結果、溶出量は ATBC およびアジピン酸ジ(2-エチルヘキシル)で高く、最大でそれぞれ 67.6 および 59.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。その他はほとんどが 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満であった。得られた溶出量を基に各可塑剤の推定一日曝露量を求めたところ、いずれも耐容一日摂取量を下回っていた。したがって、PVC 製玩具から溶出する可塑剤による乳幼児への健康リスクは小さいと考えられた。さらに、平成 25 及び 26 年度の本研究で、確立した植物油総溶出物量試験法の改良法について、残存植物油の抽出に長時間を要する直鎖状低密度ポリエチレン(LLDPE)製厚手成形品について、改良法の適用を検討した。その結果、70 5 時間の浸漬振とう抽出で欧州標準規格 EN 1186-2 または 1186-10 (EN 法)と同等のオリブ油量が得られることが判明した。EN 法では抽出に 49 時間かかる試料も 5 時間という短時間で抽出可能であった。当該製品以外の抽出困難試料またはその可能性のある試料についても、残存植物油の抽出を 70 5 時間の浸漬振とう抽出と確認のための 1 時間の抽出、必要があればさらに抽出を追加することで、植物油総溶出物量試験改良法を適用することができる。この改良法変法は EN 法で推奨する EN 1186-10 よりもはるかに簡便な試験法である。

食品添加物等の複合影響に関する研究では、我が国で使用が許可され、かつ、その成分規格が設定されている食品添加物 689 品目を対象として複合影響に関する文献調査を行った。検索エンジンとして google scholar を用い、検索品目の英名と combined effect、cumulative effect、synergistic effect を検索用語として調査した結果、多数の文献がヒットした。生体や植物成分等でもある食品添加物については、複合影響を論じた文献ではないものも検索結果に含まれている可能性が高いが、合成添加物についても多数の文献が同様にヒットしており、これらを精査し、食品添加物の複合影響が具体的な研究対象となっている事例を抽出する必要がある。

研究分担者

六鹿 元雄	国立医薬品食品衛生研究所
阿部 裕	国立医薬品食品衛生研究所
杉本 直樹	国立医薬品食品衛生研究所

A. 研究目的

食品用器具・容器包装、おもちゃ及び洗剤（以下、「器具・容器包装等」）の安全性は、食品衛生法の規格基準により担保されているが、製品の多様化、新規材質の開発、再生材料の使用、諸外国からの輸入品の増加等により多くの課題が生じている。さらに近年では、食品の安全性に関する関心が高まり、その試験及び分析に求められる信頼性の確保も重要な課題となっている。また、食品には農薬、動物用医薬品、食品添加物、器具・容器包装からの移行物など多種多様な化学物質が混入する可能性があるが、それらの相互作用については情報収集が不十分である。そのため、健康に影響を及ぼすような相互作用が起こり得る組み合わせやそれらの食品中の濃度について把握することは重要である。そこで本研究では、器具・容器包装等並びに食品の安全性に対する信頼性確保及び向上を目的として、規格試験法の性能に関する研究、市販製品に残存する化学物質に関する研究、食品添加物等の複合影響に関する研究を実施した。

食品衛生法では、器具・容器包装等の安全性を確保するための規格基準とともに、その規格基準を満たしているか否かを判定するための試験法が定められている。しかし、多くの試験法については、その性能について十分な評価が行われていない。また、技術の進歩に伴い、近年では様々な簡便で有用な代替法が開発されており、これらの代替法による試験の実施を希望する試験機関も存在する。そこで、規格試験法の性能に関する研究として、本年度はフタル酸エステル類の材質試験と溶出試験について試験室間共同試験を実施し、各試験法の性能評価を行った。さらに、乳及び乳製品の成分規格等に関する省令（乳等省令）のヒ素試験法における試験溶液の調製法（硫硝酸法）の代替法として食品添加物公定書に記載されている調製法（硝酸マグネシウ

ム・エタノール法）の適用性を検証した。

器具・容器包装等は合成樹脂、ゴム、金属など多種多様な材質で製造される。製品には原料、添加剤、不純物等の様々な化学物質が残存し、これらの化学物質は食品や唾液を介してヒトを曝露する可能性がある。したがって、器具・容器包装等の安全性を確保するためには、製品に残存する化学物質やその溶出量を把握することが重要である。また、これらの化学物質には分析法がないものや、分析法があっても改良すべき課題を有するものがあるため、これらを解決するための検討も必要である。そこで、市販製品に残存する化学物質に関する研究として、本年度はPVC製玩具に含まれる可塑剤の溶出量を調査するとともにそのリスク評価を試みた。さらに、これまでに本研究課題で確立した植物油総溶出物量試験法の改良法の適用を目的として、植物油の抽出が困難な試料について抽出条件を検討し改良法変法を示した。

食品には農薬、動物用医薬品、食品添加物、器具・容器包装からの移行物など多種多様な化学物質が混入する可能性があるが、それらの個別の相互作用については未だ情報収集が不十分である。そこで、食品添加物等の複合影響に関する研究として、本年度は第9版食品添加物公定書に収載予定の全品目について、個別の食品添加物の相互作用に関する文献調査を行った

B. 研究方法

1. 規格試験法の性能に関する研究

1) フタル酸エステル材質試験の性能評価

試験室間共同試験

検体として4種のPVC製のシートの小片を作成し、これを公的な衛生研究所など合計20機関に濃度非明示で配付し、1検体につき2回のフタル酸エステル材質試験を実施した。

結果の解析

各試験機関から収集した結果について一元

配置の分散分析を行い、ISO 5725-2 及び JIS Z 8402-2 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、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に従って求めた。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 RSD_r は10%以下、 RSD_R は25%以下とした。ただし、検体中の各フタル酸エステル含有量は検体作成時の揮散等により配合量とは必ずしも一致せず、各フタル酸エステルの正確な含有量が不明であるため、真度は算出しなかった。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。

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

試験室間共同試験

検体として4種の溶液を作成し、これを公的な衛生研究所など合計19機関に濃度非明示で配付し、提示した試験法（提案法）により1検体につき2回のフタル酸エステル溶出試験を実施した。

結果の解析

各試験機関から収集した結果について一元配置の分散分析を行い、ISO 5725-2 及び JIS Z 8402-2 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。

3) 乳等省令におけるヒ素試験法の改良

試料

ポリエチレン（PE）標準物質：JSM P700-1（ヒ素認証値 9.1 $\mu\text{g/g}$ ） JFE テクノリサーチ製

ポリプロピレン（PP）標準物質：113-01-002（ヒ素推定値 16.9 $\mu\text{g/g}$ ） KRISS 製

PE 標準試料：PE 標準物質 0.17 g に、ヒ素不検出の PE 製袋の粉碎品を加えて 1.00 g としたもの。

PP 標準試料：PP 標準物質 0.09 g に、ヒ素不検出の PP 製食品用トレーの粉碎品を加えて 1.00 g としたもの。

上記の割合で混合した場合、 As_2O_3 として 2 $\mu\text{g/g}$ を含む。

ブランク試料：標準試料作製に用いたヒ素不検出の試料

試験溶液の調製法（硝酸マグネシウム・エタノール法）

試料 1 g を磁製のるつぼに採り、硝酸マグネシウムのエタノール溶液（1→10）10 mL を試料が完全に浸るように注意深く加え、点火棒でエタノールに点火して試料を燃焼させた。炎が消えるのを確認した後、るつぼを電気炉に入れ、250 まで昇温し、50 分間保持した後、520 まで昇温し、16 時間保持し灰化した。炉内温度が 200 まで下がった時点で、るつぼを電気炉から取り出し、室温まで冷ました後、残留物に塩酸（1→4）10 mL を加え、沸騰水浴上で加熱して溶かし、試験溶液とし

た。この試験溶液を用いてヒ素試験を行った。

吸光度の測定

ヒ素試験により呈色した吸収液をねじ口付セルに採り、30分以内に525 nmにおける吸光度を測定した。

2. 市販製品に残存する化学物質に関する研究

1) ポリ塩化ビニル製玩具から溶出する可塑剤とリスク評価

試料

PVC製玩具：ボール、人形、風呂用玩具など約50検体。

試験溶液の調製

試料を3×2.5 cm(両面15 cm²)に切断し、ガラス試験管に入れ、あらかじめ40℃で加温した人工唾液30 mLに浸漬した。すみやかに40℃に設定したヒーター式インキュベーター内に設置した回転式振とう機にガラス試験管をセットし、毎分300回転で30分間振とうした。試験後すぐに試料を取り除いた溶液を試験溶液とした。

溶出試験は各3試行で行い、溶出量(μg/mL)は平均値±標準偏差(相対標準偏差、%)で示した。

2) 植物油総溶出量試験法の改良

試料

LLDPE製厚手成形品(表面積40.37 cm²、厚さ約0.6~1.5 mmで不均一)

抽出用試料の調製

溶出前の試料質量(W_a mg)を求めた後、オリブ油に80℃で60分間浸漬させたのち、試料を取り出し試料表面に付着したオリブ油をろ紙などにより十分に除去した。溶出後の試料質量(W_b mg)を求め、溶出前後の質量差($W_b - W_a$)を算出した。質量差がほぼ一定の範囲にあるものを抽出用試料とした。

抽出温度及び抽出時間の検討

抽出用試料に内標準溶液及びシクロヘキサ

ンを加え、40または70℃で振とう抽出して抽出液を採取した。新たなシクロヘキサンを加え振とう抽出を繰り返した。これらの抽出液についてメチルエステル化を行い、試験溶液を調製し、ガスクロマトグラフィーで測定し絶対検量線法によりオリブ油量を定量した。

3. 食品添加物等の複合影響に関する研究

1) 検索対象及び方法

第9版食品添加物公定書(平成29年刊行予定)に成分規格が記載される予定の689品目を検索対象とした。

文献調査の検索エンジンとしてGoogle Scholarを用いた。検索範囲は、期間指定は行わず、「特許部分」及び「引用部分」を除外した。検索語には、検索対象の食品添加物の品目名(和名に対応する英名)と複合影響を示す用語combined effect、cumulative effect、synergistic effectのいずれかを検索欄に共に入力した。

2) 検索結果の集計

各品目について、用いた検索用語、検索ヒット数、ヒットした文献から複合影響について記述されていると確認された該当文献数を整理した。また、それぞれの要旨(abstract)を確認後、複合影響に関する記述が本調査の目的に相応しいとされた1~3文献については、雑誌名、巻、号、ページ、年、筆頭著者名、タイトル、複合影響の対象物質を品目毎に整理した。

C. 研究結果及び考察

1. 規格試験法の性能に関する研究

1) フタル酸エステル材質試験の性能評価

フタル酸エステル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。今回の定量法の結果では、すべての試験機関の定量下限値が規格値より低く、外れ値となる結果も少なかった。さらに、いずれのフタル酸エステルにおいても性能パラメーターの値は

良好であり、定量法は器具・容器包装及びおもちゃの規格試験法として十分な性能を有していることが判明した。しかし、BBPとDNOPのRSD_Rの値については、カラム温度や装置メーカーの違いによる差が見られ、特に検量線の形状が2次曲線である場合は、マトリックスによる増感効果を受けることで試験溶液の濃度がやや高くなる傾向があった。

また、比較法の結果では、試験溶液と標準溶液のピーク面積値が明らかに異なる場合は正確な判定を行うことができるが、試験溶液と標準溶液のピーク面積値が近い場合は使用する装置やその状態、試験溶液中のマトリックスなどの様々な要因によって一部の試験機関が他の試験機関とは異なる判定結果を出してしまう可能性がある。特に検量線を作成した際に2次曲線となるような場合は、検量線が1次直線となるような状態に整備したうえで再測定することにより結果を検証する必要がある。

さらに、今回の試験室間共同試験では、一部の試験機関がDEHTPをDNOP、DCHPをDEHPと誤認していた。DEHTPは規制対象のフタル酸エステル代替としての使用頻度が增大してきているため、DNOPと疑われるピークが検出された場合は、必ず保持時間やマススペクトルをDEHTPと比較して定性する必要がある。一方、DCHPについてはこれまでに市販製品から検出された例はないが、規制対象のフタル酸エステル代替として使用される可能性があるため、DEHPと混同しないよう注意する必要がある。

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

器具・容器包装に対して6種のフタル酸エステルの規格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る。

3) 乳等省令におけるヒ素試験法の改良

乳等省令のヒ素試験法における試験溶液の調製法の代替法として、硝酸マグネシウム・エタノール法の適用性を検証した。本法は、現行の硫硝酸法に比べて試験に要する期間が短く、強酸等も使用しないため、簡便で安全であった。また、試験溶液の調製操作による結果のばらつきも小さく、標準色及び標準試料は、ほぼ同じ吸光度を示した。以上より、本法は、試験溶液調製法の代替法として使用可能と考えられた。

2. 市販製品に残存する化学物質に関する研究

1) ポリ塩化ビニル製玩具から溶出する可塑剤とリスク評価

PVC製玩具に含有される可塑剤の溶出量を測定し、溶出挙動を比較した。また、推定一日曝露量を算出し、PVC製玩具中の可塑剤による乳幼児へのリスクを評価した。さらに、玩具に対する可塑剤の許容含有量を算出した。

人工唾液と回転式振とう機を用いた動的な溶出試験の結果、溶出量はATBCおよびDEHAで高く、最大で67.6および59.4 µg/mLであった。その他はほとんどが40 µg/mL未満であった。得られた溶出量を基に可塑剤ごとに推定一日曝露量を求めたところ、いずれもTDIを下回っていた。したがって、PVC製玩具から溶出する可塑剤による乳幼児への健康リスクは小さいと考えられた。

含有量と溶出量には高い相関関係が認められたため、推定一日曝露量がTDIの1/10となる含有量を許容含有量として算出した。その結果、DEHTP、ATBCおよびDINCHについては、主可塑剤として乳幼児用玩具に使用しても健康被害を引き起こす可能性は低いと考

えられた。

2) 植物油総溶出量試験法の改良

平成25年度及び26年度の本研究において、油脂及び脂肪性食品用器具・容器包装に対する溶出物の総量試験法である EN 1186-2 の改良法を確立した。EN 1186-2 で植物油の抽出が困難な試料については、EN 1186-10 で試験を行うことを推奨している。しかし、この試験法は極めて煩雑である上に試験性能に不安がある。そこで今年度は、残存植物油の抽出に長時間を要する LLDPE 製厚手成形品について、改良法の適用を検討した。

改良法における残存植物油の抽出条件は浸漬振とう抽出 40 2 時間であるが、この条件で得られたオリブ油量は EN 法より低く、しかも 1 時間抽出を追加するとオリブ油量が増加することから、オリブ油と内標準の平衡化は不十分であることが判明した。そこで、抽出条件の見直しを行い、70 5 時間の浸漬振とう抽出で EN 法と同等のオリブ油量が得られることが判明した。EN 法で抽出に 49 時間かかる試料も 5 時間という短時間で抽出可能であった。

当該製品以外の植物油を抽出することが困難な試料またはその可能性のある試料についても、改良法変法である 70 5 時間の浸漬振とう抽出と確認のための 1 時間の抽出、必要があればさらに追加の抽出を行うことにより、植物油総溶出物量試験改良法を適用することが可能である。

この改良法変法は欧州標準規格で推奨する EN 1186-10 よりもはるかに簡便であり、極めて有用な試験法である。

3. 食品添加物等の複合影響に関する研究

我が国で使用が許可され、且つ、その成分規格が設定されている食品添加物 689 品目を対象として複合影響に関する文献調査を行った。その結果、多数の文献が複合影響に関連するものとしてヒットした。したがって、こ

れらのヒットした文献を一つ一つ精査し、食品添加物の複合影響が具体的に研究対象となっている事例を抽出し、更に調査が必要であると考えられた。

D. 結論

規格試験法の性能に関する研究では、フタル酸エステル材質試験及び溶出試験について試験室間共同試験を実施し、それぞれの性能を評価した。材質試験では、いずれのフタル酸エステルにおいても性能パラメーターの値は良好であり、規格試験法として十分な性能を有していることが判明した。しかし、BBP と DNOP では、カラム温度や装置メーカーの違いによる差が見られ、特に検量線の形状が 2 次曲線である場合は、マトリックスによる増感効果を受けることで試験溶液の濃度がやや高くなる傾向があった。また、今回の試験室間共同試験では、一部の試験機関が DEHTP を DNOP、DCHP を DEHP と誤認した。DEHTP は規制対象のフタル酸エステルの代替としての使用頻度が増大してきているため、DNOP と疑われるピークが検出された場合は、必ず保持時間やマススペクトルを DEHTP と比較して定性する必要がある。

溶出試験においても、提案した方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る。

ヒ素試験法の改良では、乳等省令のヒ素試験法における試験溶液の調製法（硫硝酸法）の代替法として、食品添加物公定書「ヒ素試験法」における検液の調製 第 3 法及び第 4 法 における検液の調製法（硝酸マグネシウム・エタノール法）の適用性を検証した。硝酸マグネシウム・エタノール法は、現行の硫硝酸法に比べて試験に要する期間が短く強酸等も使用しないため簡便で安全であり、試験溶液の調製操作による結果のばらつきも小さ

いことから、試験溶液調製法の代替法として使用可能と考えられた。

市販製品に残存する化学物質に関する研究では、約 50 検体の PVC 製玩具を試料とし、人工唾液および回転式振とう機を用いた動的な溶出試験を行い、DEHP、ATBC など 9 種類の可塑剤の溶出量を測定した。その結果、溶出量は ATBC およびアジピン酸ジ(2-エチルヘキシル) で高かったが、得られた溶出量を基に各可塑剤の推定一日曝露量を求めたところ、いずれも耐容一日摂取量を下回っていた。したがって、PVC 製玩具から溶出する可塑剤による乳幼児への健康リスクは小さいと考えられた。さらに、植物油総溶出物量試験法の改良法について、残存植物油の抽出に長時間を要する LLDPE 製厚手成形品への適用性を検討した。その結果、70 5 時間の浸漬振とう抽出で EN 法と同等のオリブ油量が得られることが判明した。当該製品以外の抽出困難試料についても、残存植物油の抽出を 70 5 時間の浸漬振とう抽出と確認のための 1 時間の抽出、必要があればさらに抽出を追加することで、植物油総溶出物量試験改良法を適用することができる。

食品添加物等の複合影響に関する研究では、我が国で使用が許可され、且つ、その成分規格が設定されている食品添加物 689 品目を対象として複合影響に関する文献調査を行った。検索エンジンとして google scholar を用い、検索品目の英名と combined effect、cumulative effect、synergistic effect を検索用語として調査した結果、多数の文献がヒットした。生体や植物成分等でもある食品添加物については、複合影響を論じた文献ではないものも検索結果に含まれている可能性が高いが、合成添加物についても多数の文献が同様にヒットしており、これら一つ一つを精査し、食品添加物の複合影響が具体的に研究対象となっている事例を抽出し、更に調査が必要であると考えられた。

E. 健康被害情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 菌部博則ら：ポリスチレン製器具・容器包装における揮発性物質試験の試験室間共同試験、食品衛生学雑誌、57、169-178 (2016)
- 2) 渡辺一成ら：ナイロン製器具・容器包装におけるカプロラクタム試験の試験室間共同試験、食品衛生学雑誌、57、222-229 (2016)
- 3) 阿部 裕, 山口未来, 六鹿元雄, 穂山 浩, 河村葉子：ポリウレタン, ナイロンおよび布製玩具中の芳香族第一級アミン類および着色料の調査、食品衛生学雑誌、57、23-31 (2016)

2. 講演、学会発表等

- 1) 山口未来、木嶋麻乃、阿部 裕、伊藤裕才、六鹿元雄、佐藤恭子：ポリ塩化ビニル製玩具中の可塑剤使用実態調査、日本食品化学学会 第 22 回総会・学術大会 (2016. 6)
- 2) 大野浩之ら：器具・容器包装における蒸発残留物試験の試験室間共同試験 (その 1) 第 112 回日本食品衛生学会学術講演会 (2016. 10)
- 3) 大野浩之ら：器具・容器包装における蒸発残留物試験の試験室間共同試験 (その 1) 第 112 回日本食品衛生学会学術講演会 (2016. 10)
- 4) 阿部 裕、山口未来、阿部智之、大野浩之、六鹿元雄、佐藤恭子：カプロラクタム試験におけるピーク形状改善のための GC 測定条件の検討、第 112 回日本食品衛生学会学術講演会 (2016. 10)
- 5) 阿部智之、阿部 裕、山口未来、大野浩之、六鹿元雄、佐藤恭子：揮発性物質試験に

- おけるスチレンメモリー現象に関する検討、第 112 回日本食品衛生学会学術講演会 (2016. 10)
- 6) 尾崎麻子、岸 映里、大嶋智子、角谷直哉、阿部 裕、六鹿元雄、山野哲夫：食品用ラミネートフィルムに含まれる残留有機溶剤の分析、第 112 回日本食品衛生学会学術講演会 (2016. 10)
- 7) 中西 徹、河村葉子、阿部 裕、六鹿元雄：植物油総溶出量試験法の改良 その 5 改良試験法の試験室間共同試験、第 112 回日本食品衛生学会学術講演会 (2016. 10)
- 8) Mutsuga M, Abe Y, Yamaguchi M, Sato K: Interlaboratory study on migration tests for food contact material, 6th International Symposium on Food Packaging (2016. 11)
- 9) Ozaki A, Kishi E, Ooshima T, Kakutani N, Abe Y, Mutsuga M, Yamano T: Determination of elements and residual solvents in laminated films used for food packaging, 6th International Symposium on Food Packaging (2016. 11)
- 10) Nakanishi T, Kawamura Y, Sugimoto T, Abe Y, Mutsuga M: Improvement of the test methods for overall migration into vegetable oil, 6th International Symposium on Food Packaging (2016. 11)

G . 知的財産権の出願・登録状況
なし

規格試験法の性能に関する研究

研究代表者 六鹿 元雄 国立医薬品食品衛生研究所 食品添加物部 室長

研究要旨

食品用器具・容器包装、おもちゃ及び洗剤（以下、「器具・容器包装等」）の安全性は、食品衛生法の規格基準により担保されているが、近年、食品の安全性及びその信頼性の確保に関する関心の高まりとともに、その試験及び分析に求められる信頼性の確保も重要な課題となっている。そこで、フタル酸エステル類の材質試験と溶出試験の性能評価、並びに乳及び乳製品の成分規格等に関する省令（乳等省令）におけるヒ素試験法の改良に関する検討を実施した。

フタル酸エステル材質試験及び溶出試験については、民間の登録検査機関、国及び地方自治体の衛生研究所等の 20 または 19 機関により試験室間共同試験を実施し、それぞれの性能を評価した。それぞれ 4 検体を各試験機関に配付し、検体中のフタル酸ジブチル（DBP）、フタル酸ベンジルブチル（BBP）、フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)（DEHP）、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）について試験を行った。材質試験では、いずれのフタル酸エステルにおいても性能パラメーターの値は良好であり、規格試験法として十分な性能を有していることが判明した。しかし、BBP と DNOP では、カラム温度や装置メーカーの違いによる差が見られ、特に検量線の形状が 2 次曲線である場合は、マトリックスによる増感効果を受けることで試験溶液の濃度がやや高くなる傾向があった。また、今回の試験室間共同試験では、一部の試験機関がテレフタル酸ビス(2-エチルヘキシル)（DEHTP）を DNOP、フタル酸ジシクロヘキシル（DCHP）を DEHP と誤認した。DEHTP は規制対象のフタル酸エステルの代替としての使用頻度が増大してきているため、DNOP と疑われるピークが検出された場合は、必ず保持時間やマススペクトルを DEHTP と比較して定性する必要がある。溶出試験においても、提案した方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る。

ヒ素試験法の改良では、乳等省令のヒ素試験法における試験溶液の調製法（硫硝酸法）の代替法として、食品添加物公定書「ヒ素試験法」における検液の調製 第 3 法及び第 4 法における検液の調製法（硝酸マグネシウム・エタノール法）の適用性を検証した。硝酸マグネシウム・エタノール法は、現行の硫硝酸法に比べて試験に要する期間が短く強酸等も使用しないため簡便で安全であり、試験溶液の調製操作による結果のばらつきも小さいことから、試験溶液調製法の代替法として使用可能と考えられた。

研究協力者

阿部智之：(公社)日本食品衛生協会
村上 亮：前(公社)日本食品衛生協会
羽石奈穂子：東京都健康安全研究センター
荻本真美：東京都健康安全研究センター
塩澤 優：東京都健康安全研究センター
高梨麻由：東京都健康安全研究センター

會澤弘城：(一財)日本冷凍食品検査協会
阿部 孝：(一財)日本食品分析センター
阿部 裕：国立医薬品食品衛生研究所
天野保希：長野県環境保全研究所
石原絹代：(一財)日本食品分析センター
岩崎祐季：(一財)食品分析開発センター

SUNATEC

大坂郁恵：埼玉県衛生研究所
大野浩之：名古屋市衛生研究所
大野雄一郎：(一財)千葉県薬剤師会
検査センター
大畑昌輝：国立研究開発法人 産業技術
総合研究所
大森清美：神奈川県衛生研究所
尾崎麻子：大阪市立環境科学研究所
柿原芳輝：(一財)日本穀物検定協会
河村葉子：国立医薬品食品衛生研究所
岸 映里：大阪市立環境科学研究所
木村亜莉沙：静岡市環境保健研究所
小林 尚：(一財)食品分析開発センター
SUNATEC

後藤智美：愛知県衛生研究所

近藤貴英：さいたま市健康科学研究
センター

櫻木大志：名古屋市衛生研究所
佐藤恭子：国立医薬品食品衛生研究所
柴田 博：(一財)東京顕微鏡院
関戸晴子：神奈川県衛生研究所
高居久義：川崎市健康安全研究所
高坂典子：(一財)食品薬品安全センター
竹中 佑：(一財)日本文化用品安全試験所
田中秀幸：国立研究開発法人 産業技術
総合研究所

外岡大幸：さいたま市健康科学研究
センター

富田浩嗣：愛知県衛生研究所
中西 徹：(一財)日本食品分析センター
野村千枝：大阪府立環境科学研究所
服部靖子：愛知県衛生研究所
花澤耕太郎：(一財)食品環境検査協会
早川雅人：(一財)化学研究評価機構
平川佳則：(一財)食品環境検査協会
松山重倫：国立研究開発法人 産業技術
総合研究所

三浦俊彦：(一財)日本冷凍食品検査協会
藪谷充孝：名古屋市衛生研究所
山口未来：国立医薬品食品衛生研究所
山崎喜与子：静岡県環境衛生科学研究所
山田恭平：さいたま市健康科学研究
センター

渡辺一成：(一財)化学研究評価機構

渡邊雄一：(一財)日本食品分析センター

研究発表

1. 論文発表

- 1) 菌部博則ら：ポリスチレン製器具・容器包装における揮発性物質試験の試験室間共同試験、食品衛生学雑誌、57、169-178 (2016)
- 2) 渡辺一成ら：ナイロン製器具・容器包装におけるカプロラクタム試験の試験室間共同試験、食品衛生学雑誌、57、222-229 (2016)

2. 講演、学会発表等

- 1) 大野浩之ら：器具・容器包装における蒸発残留物試験の試験室間共同試験（その1）第112回日本食品衛生学会学術講演会 (2016. 10)
- 2) 大野浩之ら：器具・容器包装における蒸発残留物試験の試験室間共同試験（その1）第112回日本食品衛生学会学術講演会 (2016. 10)
- 3) Mutsuga M, Abe Y, Yamaguchi M, Sato K: Interlaboratory study on migration tests for food contact material, 6th International Symposium on Food Packaging (2016. 11)

知的財産権の出願・登録状況

なし

<その1> フタル酸エステル材質試験の性能評価

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

フタル酸エステルはポリ塩化ビニルを主成分とする合成樹脂の可塑剤として汎用される化学物質の総称である。フタル酸エステルの一部には、胎児や乳幼児が多量の暴露を受けたときの毒性、特に生殖発生毒性が疑われている。そのため、食品衛生法では平成14年より、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用途のPVC製器具・容器包装への使用を禁止している。また、おもちゃに対しては、PVC製玩具へのDEHPの使用を禁止し、さらに口に入れることを本質とするおもちゃについてはフタル酸ジイソノニル(DINP)の使用も禁止した。その後、おもちゃに対しては欧米での規制強化に伴い、平成22年に表1のように改正され、規制対象が6種のフタル酸エステルに拡大された。

器具・容器包装におけるフタル酸エステルの試験法(試験法1)は、平成14年の通知(食基発第0802001号 平成14年8月2日)¹⁾の別紙

にて示されている。その材質試験では、細切した試料をアセトン・ヘキサンの混液(3:7)で抽出し、アセトンで希釈したものを試験溶液とする。この試験溶液をGC/MSまたはGC-FIDにより測定し、DEHPを使用していないことを確認する。ただし、製造工程からのコンタミネーション等を考慮して、DEHPの含有量は0.1%以下(以下、含有限度値:0.1%)と規定されている(表2)。一方、平成22年の通知(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)^{2,3)}では、6種のフタル酸エステルを対象とした試験法(試験法2)が示されている。この試験法2は、試験法1のカラムやカラム温度などのGC条件を変更したものであるが、試料の抽出温度や抽出溶媒の量もやや異なる。さらに、試験法1では定量値による適否判定(定量法)を行うが、試験法2では標準溶液と試験溶液のピーク面積の比較による適否判定(比較法)が示されている。さらに、試験法2に示すGC条件(以下、条件A)では、フタル酸ジ-n-オクチル(DNOP)のピークがテレフタル酸ビス(2-エチルヘキシル)(DEHTP)と重なり誤認しやすいため、留意点としてこれらのピークを分離するためのGC条件(以下、条件B)を提示し、誤認を防止するための注意喚起と対策を講じている。

表1 器具・容器包装及びおもちゃにおいて規制対象とされているフタル酸エステルとその規格基準

器具・容器包装	油脂又は脂肪性食品を含有する食品に接触する器具・容器包装に用いるPVCを主成分とする合成樹脂製の原材料	DEHP	使用不可(0.1%以下)ただし、食品に移行しないように加工されている場合を除く(1 µg/mL以下)
おもちゃ	1. 可塑化された材料からなる部分	DBP BBP	0.1%以下
	2. 乳幼児が口に接触することを本質とする部分の可塑化された材料からなる部分	DNOP DINP DIDP	0.1%以下
	3. 乳幼児が口に接触することを本質とするおもちゃのうち、2.を除く部分に用いるPVCを主成分とする合成樹脂製の原材料	DINP	使用不可(0.1%以下)

表2 器具・容器包装及びおもちゃにおけるフタル酸エステルの材質試験法

試験法	試験法 1	試験法 2
通知	食基発第0802001号(平成14年8月2日)	食安発0906第4号(平成22年9月6日) 食安発0812第1号(平成23年8月12日)
試験溶液の調製法	1.0 gを正確に秤量する アセトン・ヘキサンの混液(3:7)30 mLを加える 約37 で時々振り混ぜて一晩放置する る過後、アセトンを加えて50 mLとする この液5 mLにアセトンを加えて100 mLとする	1 gを正確に秤量する アセトン・ヘキサンの混液(3:7)50 mLを加える 振り混ぜたのち40 で一晩放置する る過後、アセトンを加えて100 mLとする(GC-FID用試験溶液) この液をアセトンで10倍希釈する(GC/MS用試験溶液)
カラム	内径:0.25 mm 長さ:15 m コーティング:メチルシリコン(厚さ0.1 µm)	内径:0.25 mm 長さ:30 m コーティング:5%フェニルシリコン含有メチルシリコン(厚さ0.25 µm)
GC条件	カラム温度 50 から毎分20 で昇温し、300 に到達後10分間保持する	100 から毎分20 で昇温し、320 に到達後10分間保持する(条件A) 50 で1分間保持した後、毎分20 で昇温し、200 に到達後毎分10 で昇温し、320 に到達後10分間保持する(条件B)
注入口温度	250	250
キャリアーガス	ヘリウム又は窒素 (DEHPが約9分で流出する流速に調節)	ヘリウム又は窒素 DEHPが約10分で流出する流速に調節(条件A) DEHPが約15分で流出する流速に調節(条件B)
適否判定の方法	定量値(定量法)	ピーク面積の比較(比較法)

条件A:通知で示されている試験法

条件B:留意点(4)に示されているDNOPとDEHTPを分離するための操作条件の一例

このように現状では、器具・容器包装とおもちゃでは規制対象となるフタル酸エステルの種類とその試験法が異なっているが、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)、DNOP、DINP及びフタル酸ジイソデシル(DIDP)に対しての規制の必要性が審議され、改正を行うこと

とされた⁴⁾。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⁵⁻¹⁰⁾。このような経緯から、今後、器具・容器包装においても6種のフタル酸エステルに規制が拡大される可能性がある。またその際には、器具・容器包装の試験法として試験法2を採用する

ことが適当と考えられる。

試験法 2 については平成 22 年に試験室間共同試験が実施され、一部の試験機関において試験溶液中に共存する PVC による装置の汚染や注入時のマトリックス効果により測定値にばらつきがみられた¹¹⁾。しかし、その後、各試験機関では多くの経験を積み、様々な対策を講じてきた。そこで、試験法 2 のうち GC/MS を用いた方法について、試験室間共同試験を実施し、その性能を評価した。

B. 研究方法

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 9 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 20 機関とした。

2. 検体の調製

検体として PVC 製のシートの小片を作成した。製造時のフタル酸エステル配合量はおもちゃの規格値を参考に設定した。また、各検体の可塑性を統一するため、汎用されている可塑剤であるアセチルクエン酸トリブチル(ATBC)をすべての検体に対して含有量が約 20%となるように配合した。そのほか、安定剤として、ジオクチルスズメルカプト系安定剤及びジオクチルスズマレート系安定剤、滑剤としてステアリン酸カルシウムを適宜配合した。各検体の処方を表 3 に示した。

これら 4 種の処方により厚さ 1 mm のシートを作成し、それらを 1 cm 角程度に裁断したものを検体とした。各検体約 5 g 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 2 ヶ月以内に実施した。

表 3 検体の処方

化合物	検体1	検体2	検体3	検体4
PVC	312	312	312	312
DBP	0.48	-	0.32	0.60
BBP	-	0.48	0.60	0.32
DEHP	0.48	-	0.60	0.32
DNOP	-	0.48	0.32	0.32
DINP	0.48	-	0.60	0.32
DIDP	-	0.48	0.32	0.60
DEHTP	0.48	-	-	0.32
DCHP	-	0.48	-	0.32
アセチルクエン酸トリブチル	80	80	80	80
ジオクチルスズメルカプト系安定剤	3.2	3.2	3.2	3.2
ジオクチルスズマレート系安定剤	3.2	3.2	3.2	3.2
ステアリン酸カルシウム	1.6	1.6	1.6	1.6

単位：g

なお、検体の調製には以下の試薬を用いた。

ポリ塩化ビニル (PVC) : P=800

フタル酸ジブチル (DBP) : > 99.5%、DEHP : > 99.0% 和光純薬工業 (株) 製

フタル酸ベンジルブチル (BBP) : > 97% 和光純薬工業 (株) 製

フタル酸ビス(2-エチルヘキシル) (DEHP) : > 98% 和光純薬工業 (株) 製

フタル酸ジ-*n*-オクチル (DNOP) : > 98% 和光純薬工業 (株) 製

フタル酸ジイソノニル (DINP) : > 98% 和光純薬工業 (株) 製

フタル酸ジイソデシル (DIDP) : > 98% 和光純薬工業 (株) 製

フタル酸ジシクロヘキシル (DCHP) : > 99% 東京化成工業 (株) 製

テレフタル酸ビス(2-エチルヘキシル) (DEHTP) : > 98% ACROS 社製

アセチルクエン酸トリブチル (ATBC) : > 97% 東京化成工業 (株) 製

ジオクチルスズメルカプト系安定剤:OT-4T、東京ファインケミカル (株) 製

ジオクチルスズマレート系安定剤:OP-3、東京ファインケミカル (株) 製

ステアリン酸カルシウム:鹿一級、関東化学工業 (株) 製

3 . 検体の均質性確認

国立医薬品食品衛生研究所において検体を配付する前に各 10 検体を 2 併行測定し、各フタル酸エステルピーク面積を求め、この面積値を用いて一元配置の分散分析を行い、F 検定により検体の均質性を確認した。安定性の確認については、フタル酸エステルは比較的安定な物質であるため省略した。

4 . 試験

試験は、試験法 2 及び (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

テル含有量の定量及び標準溶液との試験溶液のピーク面積値の比較を行った。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、その原因が明らかな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。

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 5725-2¹²⁾ 及び JIS Z 8402-2¹³⁾ 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、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^{14), 15)} に従って求めた。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 RSD_r は 10% 以下、 RSD_R は 25% 以下とした。ただし、検体中の各フタル酸エステル含有量は検体作成時の揮散等により配合量とは必ずしも一致せず、各フタル酸エステルの正確な含有量が不明であるため、真度は算出しなかった。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。

C . 研究結果及び考察

1 . 検体の作成

器具・容器包装及びおもちゃにおけるフタル酸エステルの規格値等は、製造工程からのコンタミネーション等を考慮して、いずれも

含有量を 0.1%以下と設定されているため、今回の検体についても 0.1% (1 mg/g) を基準として各成分の配合量を設定した。さらに、テレフタル酸ビス(2-エチルヘキシル)(DEHTP)はDNOP、フタル酸ジシクロヘキシル(DCHP)はDEHPとほぼ同じ保持時間で検出されるため誤認しやすいことが知られている^{3, 16-17)}。そこで、検体 1 及び 4 には DEHTP、検体 2 及び 4 には DCHP を配合し、これらを規制対象のフタル酸エステルと誤認することなく試験を行うことが可能か否かを確認した。

2. 均質性確認

各検体の均質性を確認するため、検体の配付前にそれぞれの検体から検出されるフタル酸エステルのピーク面積を、各 10 検体 2 併行で測定し、ピーク面積の相対標準偏差及び分散比 (F 値、検体間分散 / 併行分散) を求めた (表 4)。その結果、単一のピークとして検出される DBP、BBP、DEHP 及び DNOP の 4 種については、全 20 測定におけるピーク面積の相対標準偏差が 1.1 ~ 3.2% と小さく、検体間での濃度差はほとんどなかった。一方、DINP 及び DIDP の 2 種は複数のピークとして検出されるため、相対標準偏差が 3.9 ~ 8.9% と他の 4 種よりもやや大きかった。しかし、いずれの検体においてもすべてのフタル酸エステルの F 値は 0.32 ~ 2.50 であり、F 値境界値 (3.02) 以下であったことから、検体の均質性に問題がないことを確認した。

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 5、各試験機関におけるフタル酸エステルの保持時間を表 6 に示した。

カラムサイズ、キャリアーガス、試験溶液の注入量、定量イオンはすべての試験機関において試験法 2 の条件と同じであった。一方、

表 4 検体の均質性試験結果

検体	成分	RSD (%)	分散比 (F値)
1	DBP	1.9	0.61
	DEHP	2.3	0.94
	DINP	8.9	0.84
2	BBP	2.0	0.53
	DNOP	2.8	2.50
	DIDP	4.7	1.15
3	DBP	1.1	1.24
	BBP	1.9	0.86
	DEHP	2.1	0.82
	DNOP	3.2	0.32
	DINP	4.5	0.89
	DIDP	3.9	0.87
4	DBP	1.7	1.20
	BBP	1.8	1.71
	DEHP	1.9	1.28
	DNOP	2.5	0.89
	DINP	6.2	1.49
	DIDP	4.6	0.47

F 境界値 : 3.02

カラム温度については、試験法 2 では測定時間が短い一般的な温度条件 (条件 A : 100 - 20 /min-320 (10min))、DEHTP と DNOP の誤認を防止するためこれらを分離する条件 (条件 B : 50 (1min)-20 /min-200 -10 /min-320 (10min)) の 2 種類が示されている。今回配合した 8 種すべてのフタル酸エステルを含有する検体 4 の条件 A 及び条件 B によるガスクロマトグラフを図 1 に示した。今回の試験室間共同試験では、10 機関が条件 A、9 機関が条件 B を使用していた。ただし、機関 S は条件 A に類似の条件 (条件 A' : 100 (5min)-20 /min-320 (10min)) を用いていた。注入口温度については、試験法 2 では 250 となっているが、試験機関 C のみ 240 であった。また、機関 C 及び N は、d 体を内標とした内標準法により定量を行っていた。そのほか、カラムについては種々の製品が使用されていたが、すべての試験機関が規定に従ったカラムを使用していた。また、規定されていないスプリットモードの使用については、

表5 各試験機関のGC条件

機関	試験法	カラム種類	カラムサイズ	キャリアーガス	カラム温度*1	キャリアーガス流量	注入口温度	スプリット比	注入量
A	通知法	DB-5	30m x 0.25mm, 0.25 μ m	He	条件B	1.2 mL/min (定流量)	250	スプリットレス	1 μ L
B	通知法	DB-5	30m x 0.25mm, 0.25 μ m	He	条件B	2.0 mL/min (定流量)	250	スプリットレス	1 μ L
C	通知法変法*2	HP-5MS	30m x 0.25mm, 0.25 μ m	He	条件B	1.0 mL/min (定流量)	240	スプリットレス	1 μ L
D	通知法	DB-5	30m x 0.25mm, 0.25 μ m	He	条件B	1.2 mL/min (定流量)	250	スプリットレス	1 μ L
E	通知法	DB-5MS	30m x 0.25mm, 0.25 μ m	He	条件A	1.0 mL/min (定流量)	250	1:1	1 μ L
F	通知法	DB-5	30m x 0.25mm, 0.25 μ m	He	条件A	1.0 mL/min (定流量)	250	5:1	1 μ L
G	通知法	HP-5MS	30m x 0.25mm, 0.25 μ m	He	条件A	1.0 mL/min (定流量)	250	スプリットレス	1 μ L
H	通知法	DB-5MS	30m x 0.25mm, 0.25 μ m	He	条件B	2.47 mL/min (定流量)	250	スプリットレス	1 μ L
I	通知法	VF-5ms	30m x 0.25mm, 0.25 μ m	He	条件B	2.0 mL/min (定流量)	250	スプリットレス	1 μ L
J	通知法	InertCap 5MS/Sil	30m x 0.25mm, 0.25 μ m	He	条件A	1.33 mL/min (定圧)	250	スプリットレス	1 μ L
K	通知法	HP-5MS	30m x 0.25mm, 0.25 μ m	He	条件B	2.0 mL/min (定流量)	250	10:1*5	1 μ L
L	通知法	DB-5MS	30m x 0.25mm, 0.25 μ m	He	条件B	1.22 mL/min (定流量)	250	スプリットレス	1 μ L
M	通知法	InertCap 5MS/Sil	30m x 0.25mm, 0.25 μ m	He	条件A	1 mL/min (定流量)	250	スプリットレス	1 μ L
N	通知法変法*3	DB-5MS	30m x 0.25mm, 0.25 μ m	He	条件A	1.00 mL/min (定流量)	250	5:1	1 μ L
O	通知法	DB-5MS	30m x 0.25mm, 0.25 μ m	He	条件A	1.20 mL/min (定流量)	250	スプリットレス	1 μ L
P	通知法	Restek Rix R-5ms	30m x 0.25mm, 0.25 μ m	He	条件A	1.48 mL/min (定流量)	250	スプリットレス	1 μ L
Q	通知法	InertCap 5MS/Sil	30m x 0.25mm, 0.25 μ m	He	条件B	1.05 mL/min (定流量)	250	スプリットレス	1 μ L
R	通知法	DB-5	30m x 0.25mm, 0.25 μ m	He	条件A	1.0 mL/min (定流量)	250	スプリットレス	1 μ L
S	通知法変法*4	DB-5	30m x 0.25mm, 0.25 μ m	He	条件A'	1.29 mL/min (定流量)	250	10:1	1 μ L
T	通知法	InertCap 5MS/Sil	30m x 0.25mm, 0.25 μ m	He	条件A	100.0 kPa (定圧)	250	スプリットレス	1 μ 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: 内標準法により定量 (内標準: DBP-d₄, BBP-d₄, DEHP-d₄, DNOP-d₄)*3: 内標準法により定量 (内標準: DEHP-d₄)

*4: 通知法と異なるカラム条件を使用

*5: DINP, DIDPIはスプリットレスで測定

表6 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	A	7.8	9.7	10.4	11.1	10.7-12.2	11.1-12.8
F	A	8.7	10.8	11.6	12.5	12.3-13.7	13.0-14.5
G	A	7.5	9.3	10.0	10.7	10.4-11.4	10.8-12.1
J	A	7.8	9.8	10.5	11.3	10.5-12.7	11.2-13.3
M	A	7.2	9.1	9.7	10.5	10.0-11.4	10.5-11.8
N	A	8.5	10.4	11.1	11.8	11.7-12.7	12.0-13.4
O	A	7.4	9.3	10.0	10.7	10.3-11.8	10.5-12.5
P	A	6.7	8.6	9.4	10.1	10.0-10.8	10.3-11.2
R	A	7.9	9.7	10.5	11.2	11.3-12.2	11.3-12.8
T	A	7.6	9.6	10.3	11.1	10.6-12.2	10.5-13.3
S	A'	12.1	13.9	14.6	15.4	15.0-16.2	15.4-16.8
A	B	11.5	14.5	15.9	17.2	17.0-18.6	17.8-19.6
B	B	10.9	13.8	15.2	16.6	16.3-17.7	17.1-18.6
C	B	11.8	14.8	16.2	17.6	17.3-18.8	18.0-20.0
D	B	11.3	14.4	15.8	17.2	17.2-18.4	18.5-19.4
H	B	10.8	13.8	15.2	16.6	16.8-17.4	17.5-18.5
I	B	11.1	14.1	15.4	16.8	16.7-18.1	17.4-19.2
K	B	10.9	13.9	15.3	16.6	15.9-18.0	17.1-19.0
L	B	11.2	14.2	15.6	17.0	16.3-19.0	17.0-19.8
Q	B	11.7	14.8	16.1	17.5	17.1-18.9	17.6-20.0

* : (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)

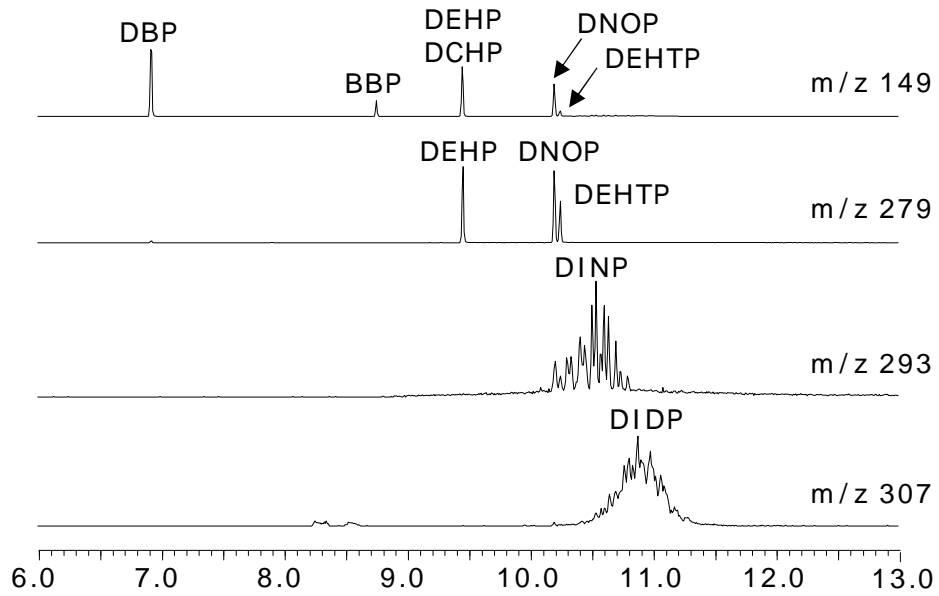
5 機関がスプリットモードを使用していた。

試験法 2 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 9.4~11.6 分、条件 B を用いた 9 機関の保持時間は 15.2~16.2 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。そのため、試験法 2 の変法に該当する試験機関は存在しなかった。DEHP 以外の保持時間については、DBP は 6.7~8.7 及び 10.9~11.8 分、BBP は 8.6~10.8 及び 13.8~14.8 分、DNOP は 10.1~12.5 及び 16.6~17.6 分、DINP は 10.0~13.7 及び 16.3~19.0 分、

DIDP は 10.3~14.5 及び 17.0~20.0 分であり、大きな差は見られなかった。機関 S は条件 A' (条件 A の開始温度で 5 分間保持) 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、試験法 2 の変法に該当した試験機関は、内標準法により定量を行った機関 C 及び N、並びにカラムの温度条件が異なっていた機関 S の 3 機関であった。しかし、いずれも軽微な変更であり、これらの試験機関とその他の試験機関の定量値に差がみられなかったことから、試験法 2 とその変法の区別を行わずに結果の解析を行った。

カラム温度条件 (A)



カラム温度条件 (B)

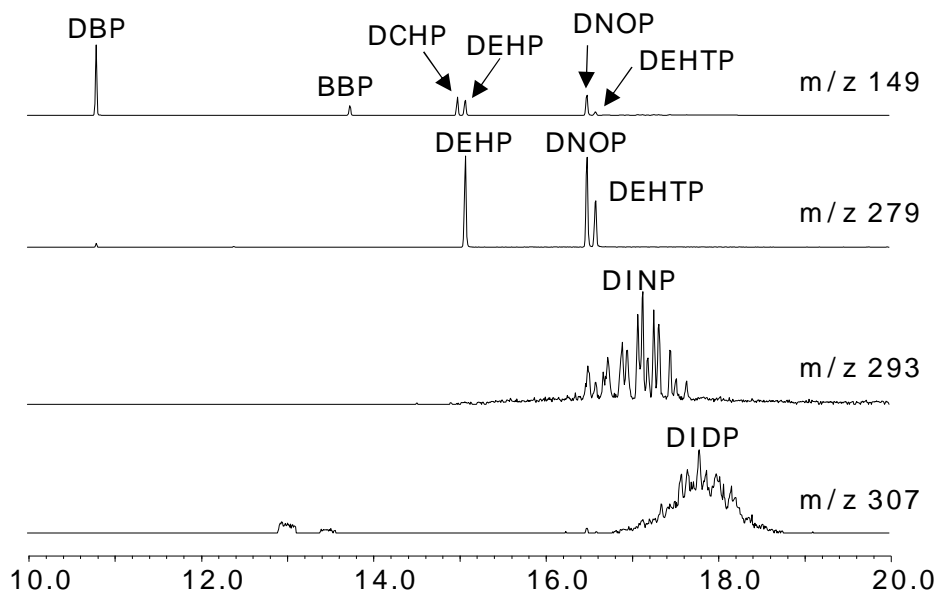


図1 検体4のマスクロマトグラムの一例

カラム温度条件 (A) : 100 -20 /min-320 (10min)

カラム温度条件 (B) : 50 (1min)-20 /min-200 -10 /min-320 (10min)

表7 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 ^{*1}	定量法	検量線の形状						
					DBP	BBP	DEHP	DNOP	DINP	DIDP	
D	a	w	条件B	絶対検量線法	2次曲線	1次直線	2次曲線	1次直線	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	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線
J	a	x	条件A	絶対検量線法	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線
K	a	w	条件B	絶対検量線法	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	2次曲線	2次曲線	2次曲線
L	a	x	条件B	絶対検量線法	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線
N	a	w	条件A	内標準法	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線
O	a	x	条件A	絶対検量線法	1次直線 ^{*2}	1次直線 ^{*2}	1次直線 ^{*2}	1次直線 ^{*2}	1次直線 ^{*2}	1次直線 ^{*2}	1次直線 ^{*2}
P	a	w	条件A	絶対検量線法	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線
Q	a	w	条件B	絶対検量線法	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線
R	a	x	条件A	絶対検量線法	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線
S	a	w	条件A'	絶対検量線法	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線
T	a	x	条件A	絶対検量線法	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線
A	b	w	条件B	絶対検量線法	2次曲線	2次曲線	2次曲線	2次曲線	2次曲線	2次曲線	2次曲線
B	b	x	条件B	絶対検量線法	2次曲線	2次曲線	2次曲線	2次曲線	2次曲線	2次曲線	2次曲線
C	b	x	条件B	内標準法	1次直線 ^{*3}	1次直線 ^{*3}	1次直線 ^{*3}	1次直線 ^{*3}	1次直線 ^{*3}	1次直線 ^{*3}	1次直線 ^{*3}
E	b	w	条件A	絶対検量線法	2次曲線	2次曲線	2次曲線	2次曲線	2次曲線	2次曲線	2次曲線
G	b	w	条件A	絶対検量線法	2次曲線	2次曲線	2次曲線	2次曲線	2次曲線	2次曲線	2次曲線
M	b	y, z	条件A	絶対検量線法	1次直線 ^{*2}	1次直線 ^{*2}	1次直線 ^{*2}	1次直線 ^{*2}	1次直線 ^{*2}	1次直線 ^{*2}	1次直線 ^{*2}
F	c	w	条件A	絶対検量線法	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線
I	d	w	条件B	絶対検量線法	2次曲線	2次曲線	2次曲線	2次曲線	2次曲線	2次曲線	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)

*3：絶対検量線法による検量線は2次曲線

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7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12機関では大部分は1次直線であった。また、一部のフタル酸エステルの検量線が2次曲線であったが、いずれも条件Bのカラム温度を使用していた。一方、b社の装置を用いた6機関のうち4機関では、すべてのフタル酸エステルの検量線が2次曲線であり、1次直線であった2機関のうち、1機関は内標準法により検量線を作成していた。このことから、b社の装置では検量線が2次曲線になりやすい傾向があると考えられた。そのほか、同様にd社を用いた1機関でも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。

標準品は大部分の試験機関がwまたはx社の試薬を使用しており、機関Mのみが他の試験機関とは異なるメーカーの標準品を使用し

ていた。w社のものは6種のフタル酸エステルの混合溶液であり、w社以外は個々のフタル酸エステルの試薬であった。

各試験機関における検量線の形状と使用した試薬についての相関を検証したが、それらの相関はなかった。また、w、x及びy社の試薬を入手し、それぞれのピーク面積を比較したところ、表8に示すようにいずれのピーク面積もほぼ同じであった。しかし、機関Mが使用したz社のDINPについて確認した結果、ピーク形状が他の3社とは異なり(図2)、ピーク面積も明らかに低かった。DINPにはピーク形状が異なるCAS No. 28553-12-0と68515-48-0の2種類が存在することが知られており¹⁸⁾、z社のDINPは使用頻度が低いCAS No. 68515-48-0と考えられた。今回の検体の作成にはCAS No. 28553-12-0のDINPを用いたため、CAS No. 68515-48-0のDINPを用いた機関Mの結果は他機関と異なる可能性があるとして予想された。

表8 各標準品メーカーの標準品から調製した溶液のピーク面積の比較

フタル酸 エステル	濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	ピーク面積			
		w社	x社	y社	z社
DBP	1	30624	29615	31759	-
BBP	1	9068	8920	9389	-
DEHP	1	12760	12679	12600	-
DNOP	1	934	924	931	-
DINP	10	19463	18703	19081	12856
DIDP	10	15431	14998	15309	-

数値は各5試行の平均値

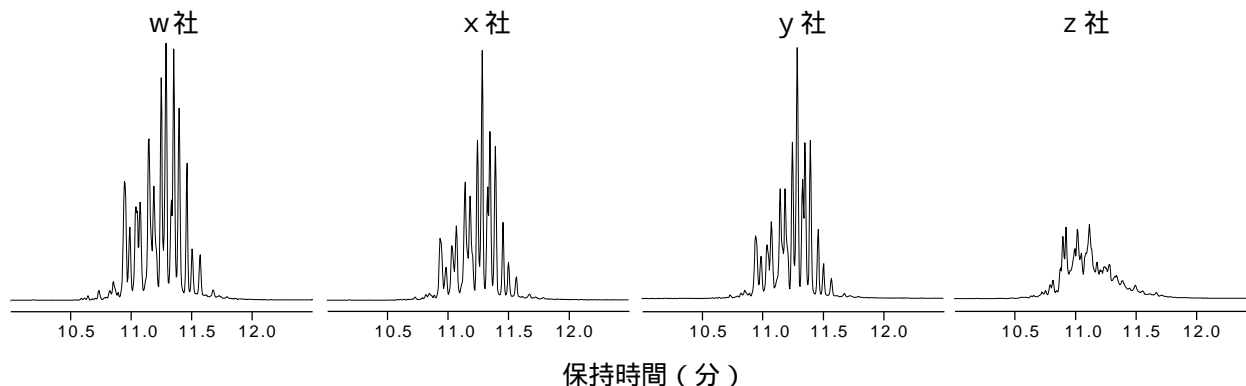


図2 各社DINP標準品のマスクロマトグラム (m/z 293)

2) 各試験機関における定量下限値とピークの誤認

検体 1 では BBP、DNOP 及び DIDP、検体 2 では DBP、DEHP 及び DINP を配合しなかった。その代わりに検体 1 には DNOP と誤認しやすい DEHTP、検体 2 には DEHP と誤認しやすい DCHP を配合した。検体 1 及び 2 に配合しなかったフタル酸エステルの結果を表 9 に示した。

いずれのフタル酸エステルにおいてもすべての試験機関が定量下限値を 0.5 mg/g 以下に設定しており、限度値または規格値である 1 mg/g (0.1%) を定量することが可能であった。しかし、検体 1 の DNOP については、2 機関が DEHTP を DNOP と誤認し、検体 2 の DEHP については、7 機関が DCHP を DEHP と誤認し、定量を行っていた。

平成 23 年の通知では、留意点として DEHTP を DNOP と誤認しやすいことを指摘しており、誤認を防止するための条件 B が示されている。そのため、誤認した試験機関は少なかったが、これらを誤認した 2 機関 (機関 D 及び P) のうち、機関 D は条件 B を使用しているにも関わらず誤認していた。DEHTP と DNOP のマススペクトルを図 3 に示した。DEHTP と DNOP はいずれも定量イオンである m/z 279 と確認イオンである m/z 149 のフラグメントイオンが検出されるため混同しやすい。しかし、その他のフラグメントイオンは大きく異なり、SCAN モードで測定を行えば、フラグメントパターンにより容易に判別が可能である。また、 m/z 279 と m/z 149 の強度比が異なり、DEHTP の m/z 149 のフラグメント比は DNOP と比べて小さい (図 1)。おもちゃに含有される可塑剤の調査結果では、6 種のフタル酸エステルがおもちゃから検出された例は存在せず、DNOP については食品衛生法の対象外となる玩具からも検出されていない^{16, 19, 20)}。また、器具・容器包装につい

ても業界団体の自主基準等による規制が行われており、6 種のフタル酸エステルはほとんど使用されていない。一方、おもちゃでは 6 種のフタル酸エステルの代替として、DEHTP が使用された製品が増加してきている^{19, 20)}。そのため、DNOP と疑われるピークが検出された場合は、試験溶液と標準溶液の m/z 279 と m/z 149 の強度比を比較する必要がある。また、あらかじめ、 m/z 112、 m/z 167、 m/z 261 などの DEHTP に特有なイオンを DEHTP の確認用イオンとして測定しておくことも有効である。

DCHP については、注意喚起の周知が不十分であるため、誤認した試験機関が多かった。DCHP と DHEP のマススペクトルを図 4 に示した。DCHP と DHEP は条件 A を用いた場合は DCHP と DHEP のピークが完全に重なる (図 1)。また、条件 B においても保持時間の違いがわずかであるため、装置やカラムの状態によっては分離できない場合もある。さらに、試験法 2 では DEHP の定量イオンとして、 m/z 149 が規定されているが、この m/z 149 はすべてのフタル酸エステルに共通するベースイオンであるほか、一般的に DEHP の確認用イオンとして使用される m/z 167、 m/z 207 も DCHP と共通しているため、これらを誤認しやすい。近年の調査では食品衛生法の対象となるおもちゃから DEHP が検出された例はない^{16, 19, 20)}。同様に DCHP についてもこれまでに検出された例はないが、今後 6 種のフタル酸エステルの代替として使用される可能性がある。そのため、DEHP と疑われるピークが検出された場合は、注意深く定性を行う必要がある。DEHP と DCHP を判別するための方法として、 m/z 249 及び m/z 279 を確認用イオンとして測定し、 m/z 249 が検出されれば DCHP、 m/z 279 が検出されれば DEHP と判断するとよい。

表9 試験室間共同試験における無配合のフタル酸エステルの定量値

試験 機関	カラム 温度	装置の メーカー	検体1				検体2			
			BBP	DNOP	DIDP	DBP	DEHP	DINP		
A	条件B	b	<0.5, <0.5	<0.5, <0.5	<0.5, <0.5	<0.5, <0.5	<0.5, <0.5	<0.5, <0.5	<0.5, <0.5	
B	条件B	b	<0.01, <0.01	<0.2, <0.2	<0.2, <0.2	<0.01, <0.01	<0.01, <0.01	<0.2, <0.2	<0.2, <0.2	
C	条件B	b	<0.2, <0.2	<0.2, <0.2	<0.2, <0.2	<0.2, <0.2	<0.2, <0.2	<0.2, <0.2	<0.2, <0.2	
D	条件B	a	<0.5, <0.5	0.97, 0.97	<0.5, <0.5	<0.5, <0.5	<0.5, <0.5	<0.5, <0.5	<0.5, <0.5	
E	条件A	b	<0.25, <0.25	<0.25, <0.25	<0.25, <0.25	<0.25, <0.25	<0.25, <0.25	<0.25, <0.25	<0.25, <0.25	
F	条件A	c	<0.5, <0.5	<0.5, <0.5	<0.5, <0.5	<0.5, <0.5	1.60, 1.63	<0.5, <0.5	<0.5, <0.5	
G	条件A	b	<0.5, <0.5	<0.5, <0.5	<0.5, <0.5	<0.5, <0.5	1.76, 1.57	<0.5, <0.5	<0.5, <0.5	
H	条件B	a	<0.5, <0.5	<0.5, <0.5	<0.5, <0.5	<0.5, <0.5	<0.5, <0.5	<0.5, <0.5	<0.5, <0.5	
I	条件B	d	<0.05, <0.05	<0.05, <0.05	<0.5, <0.5	<0.05, <0.05	<0.05, <0.05	<0.5, <0.5	<0.5, <0.5	
J	条件A	a	<0.5, <0.5	<0.5, <0.5	<0.5, <0.5	<0.5, <0.5	<0.5, <0.5	<0.5, <0.5	<0.5, <0.5	
K	条件B	a	<0.5, <0.5	<0.5, <0.5	<0.5, <0.5	<0.5, <0.5	<0.5, <0.5	<0.5, <0.5	<0.5, <0.5	
L	条件B	a	<0.5, <0.5	<0.5, <0.5	<0.5, <0.5	<0.5, <0.5	1.30, 1.45	<0.5, <0.5	<0.5, <0.5	
M	条件A	b	<0.5, <0.5	<0.5, <0.5	<0.5, <0.5	<0.5, <0.5	1.11, 1.14	<0.5, <0.5	<0.5, <0.5	
N	条件A	a	<0.5, <0.5	<0.5, <0.5	<0.5, <0.5	<0.5, <0.5	<0.5, <0.5	<0.5, <0.5	<0.5, <0.5	
O	条件A	a	<0.05, <0.05	<0.05, <0.05	<0.05, <0.05	<0.05, <0.05	1.53, 1.72	<0.05, <0.05	<0.05, <0.05	
P	条件A	a	<0.5, <0.5	0.70, 0.80	<0.5, <0.5	<0.5, <0.5	1.36, 1.42	<0.5, <0.5	<0.5, <0.5	
Q	条件B	a	<0.5, <0.5	<0.5, <0.5	<0.5, <0.5	<0.5, <0.5	1.39, 1.42	<0.5, <0.5	<0.5, <0.5	
R	条件A	a	<0.05, <0.05	<0.1, <0.1	<0.1, <0.1	<0.05, <0.05	<0.05, <0.05	<0.1, <0.1	<0.1, <0.1	
S	条件A'	a	<0.5, <0.5	<0.5, <0.5	<0.5, <0.5	<0.5, <0.5	<0.5, <0.5	<0.5, <0.5	<0.5, <0.5	
T	条件A	a	<0.5, <0.5	<0.5, <0.5	<0.5, <0.5	<0.5, <0.5	<0.5, <0.5	<0.5, <0.5	<0.5, <0.5	

単位：mg/g

検体1にはDNOPと誤認しやすいDEHTPを配合

検体2にはDEHPと誤認しやすいDCHPを配合

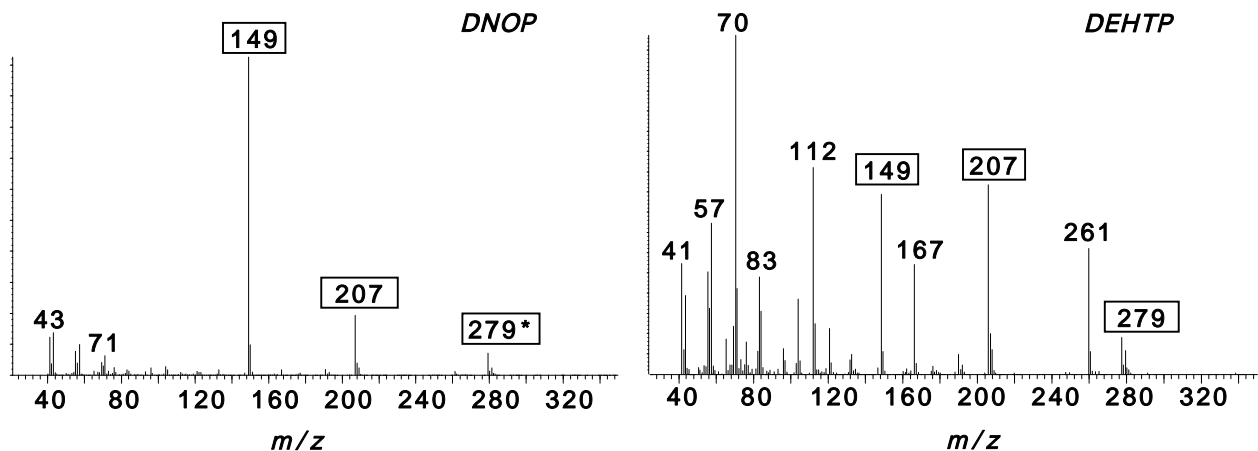


図3 DNOP及びDEHTPのマスクロマトグラム
* : 定量用イオン、 : 共通するイオン

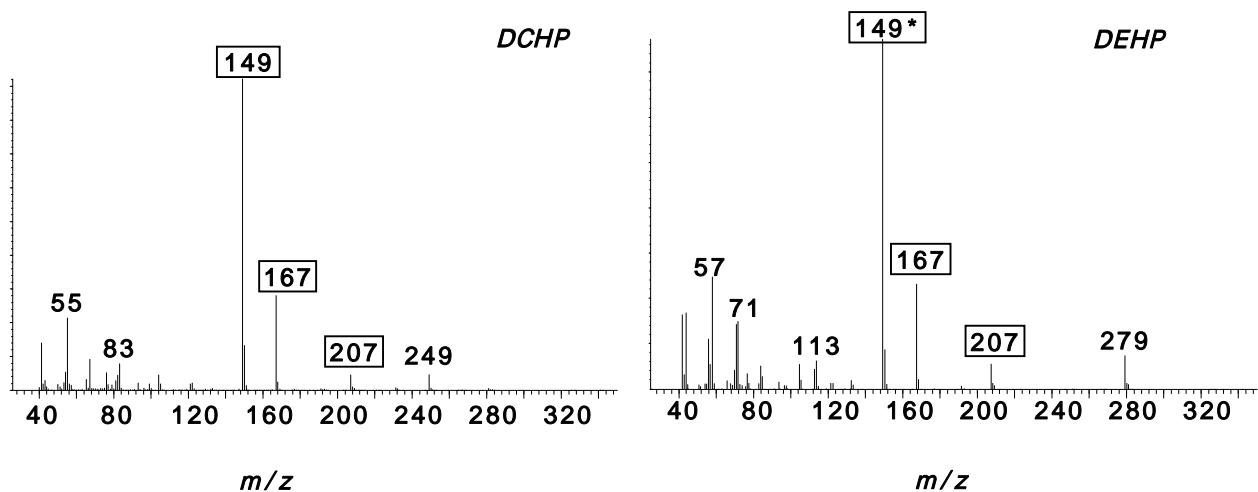


図4 DCHP及びDEHPのマスクロマトグラム
* : 定量用イオン、 : 共通するイオン

3) 定量法の結果と性能評価

結果の棄却

各フタル酸エステルの定量値とその解析結果を表10～15に示した。

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の定量値は他の試験機関とほぼ同じであったが、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。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となったのは、検量線溶液の濃度に関する不備による定量値の減少と標準品の選択に関する不備による定量値の増加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。

表 1 0 試験室間共同試験におけるDBP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1		検体3		検体4	
				配合量：1.2 mg/g		配合量：0.8 mg/g		配合量：1.5 mg/g	
A	*2	条件B	b	w	0.98, 1.01	0.65, 0.72	1.57, 1.47		
B	*2	条件B	b	x	1.25, 1.15	0.87, 0.90	1.47, 1.61		
C	*1	条件B	b	x	0.96, 0.95	0.72, 0.73	1.36, 1.33		
D	*2	条件B	a	w	0.85, 0.85	0.74, 0.73	1.01, 0.98 ^g		
E	*2	条件A	b	w	0.99, 1.01	0.80, 0.79	1.45, 1.47		
F		条件A	c	w	1.02, 1.04	0.76, 0.75	1.53, 1.58		
G	*2	条件A	b	w	0.92, 0.99	0.75, 0.77	1.44, 1.38		
H		条件B	a	w	1.04, 1.03	0.73, 0.76	1.37, 1.40		
I	*2	条件B	d	w	1.11, 1.09	0.83, 0.82	1.46, 1.50		
J		条件A	a	x	1.07, 1.10	0.79, 0.71	1.50, 1.47		
K		条件B	a	w	0.84, 0.81	0.65, 0.62	1.19, 1.16 ^g		
L		条件B	a	x	1.03, 0.91	0.78, 0.70	1.59, 1.48		
M		条件A	b	y	<u>0.57, 0.60</u>	<u><0.5, <0.5</u>	<u>0.91, 0.88</u>		
N	*1	条件A	a	w	1.01, 1.02	0.76, 0.76	1.45, 1.45		
O		条件A	a	x	0.99, 1.05	0.78, 0.81	1.52, 1.61		
P		条件A	a	w	0.97, 0.93	0.71, 0.70	1.37, 1.37		
Q		条件B	a	w	1.00, 1.15	0.78, 0.78	1.50, 1.47		
R		条件A	a	x	1.07, 1.09	0.78, 0.79	1.49, 1.48		
S	*1	条件A'	a	w	1.15, 1.18	0.87, 0.86	1.49, 1.56		
T		条件A	a	x	1.00, 1.08	0.80, 0.79	1.46, 1.54		
全体		平均値		1.02	0.76	1.43			
		RSD _f		4.2	3.1	3.1			
		RSD _R		9.6	8.0	10.1			
カラム温度別		平均値		1.03	1.00	0.78	0.75	1.48	1.38
左：条件A		RSD _f		3.1	5.3	2.6	3.7	2.6	3.8
右：条件B		RSD _R		6.5	12.4	5.6	10.2	4.5	13.8
装置メーカー別		平均値		1.01	1.02	0.76	0.77	1.41	1.45
左：a		RSD _f		4.7	3.9	3.4	3.0	2.8	4.1
右：b		RSD _R		10.2	10.4	7.7	10.3	12.0	6.2
標準品メーカー別		平均値		1.00	1.05	0.75	0.78	1.40	1.49
左：w		RSD _f		3.7	4.9	2.3	4.1	2.5	4.0
右：x		RSD _R		10.1	8.6	8.3	7.5	11.7	5.6

RSD_f：併行精度、RSD_R：室間再現精度

—：性能パラメーターの算出に使用せず

*1：通知法変法（機関C及びNは内標準法により定量，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

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

表 1 1 試験室間共同試験におけるBBP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2		検体3		検体4		
				配合量：1.2 mg/g		配合量：1.5 mg/g		配合量：0.8 mg/g		
A	*2	条件B	b	w	2.20, 2.35	1.40, 1.48	1.12, 1.04			
B	*2	条件B	b	x	2.07, 2.13	1.99, 2.01	1.31, 1.45 ^c			
C	*1	条件B	b	x	1.07, 0.99	1.02, 1.03	0.61, 0.60			
D		条件B	a	w	1.58, 1.57	1.56, 1.51	0.91, 0.89			
E	*2	条件A	b	w	1.81, 1.84	1.68, 1.61	1.07, 1.03			
F		条件A	c	w	1.61, 1.64	1.61, 1.60	0.94, 0.95			
G	*2	条件A	b	w	1.66, 1.49	1.52, 1.54	0.97, 1.02			
H		条件B	a	w	1.41, 1.41	1.43, 1.47	0.78, 0.79			
I	*2	条件B	d	w	1.62, 1.72	1.73, 1.71	0.94, 0.97			
J		条件A	a	x	1.39, 1.38	1.45, 1.32	0.86, 0.82			
K		条件B	a	w	1.36, 1.29	1.31, 1.25	0.77, 0.76			
L		条件B	a	x	1.23, 1.37	1.35, 1.22	0.85, 0.83			
M		条件A	b	y	<u>0.80, 0.82</u>	<u>0.75, 0.77</u>	<u><0.5, <0.5</u>			
N	*1	条件A	a	w	1.39, 1.35	1.28, 1.29	0.74, 0.75			
O		条件A	a	x	1.42, 1.57	1.34, 1.38	0.79, 0.83			
P		条件A	a	w	1.36, 1.41	1.31, 1.22	0.71, 0.71			
Q		条件B	a	w	1.53, 1.42	1.50, 1.50	0.89, 0.86			
R		条件A	a	x	1.01, 1.01	0.95, 0.98	0.56, 0.56			
S	*1	条件A'	a	w	1.32, 1.40	1.37, 1.35	0.73, 0.77			
T		条件A	a	x	1.22, 1.28	1.26, 1.22	0.72, 0.76			
全体		平均値			1.50	1.42	0.86			
		RSD _f			4.1	3.0	3.8			
		RSD _R			21.3	17.0	21.9			
カラム温度別		平均値			1.43	1.57	1.36	1.47	0.81	0.91
左：条件A		RSD _f			4.0	4.1	3.1	2.9	2.8	4.4
右：条件B		RSD _R			15.7	25.3	14.7	19.0	18.4	24.3
装置メーカー別		平均値			1.36	1.76	1.33	1.53	0.78	1.02
左：a		RSD _f			4.0	4.5	3.7	2.3	2.4	5.4
右：b		RSD _R			10.7	27.9	11.5	23.1	11.7	27.3
標準品メーカー別		平均値			1.57	1.37	1.47	1.32	0.88	0.82
左：w		RSD _f			3.8	4.6	2.4	4.0	2.8	5.1
右：x		RSD _R			17.3	27.1	10.3	25.8	14.7	32.8

RSD_f：併行精度、RSD_R：室間再現精度

—：性能パラメーターの算出に使用せず

*1：通知法変法（機関C及びNは内標準法により定量，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

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

表 1 2 試験室間共同試験におけるDEHP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1		検体3		検体4	
				配合量：1.2 mg/g		配合量：1.5 mg/g		配合量：0.8 mg/g	
A	*2	条件B	b	w	1.33, 1.18	1.24, 1.29	1.17, 1.07		
B	*2	条件B	b	x	1.57, 1.47	1.57, 1.61	1.25, 1.41		
C	*1	条件B	b	x	0.93, 0.93	1.17, 1.18	0.77, 0.75		
D	*2	条件B	a	w	1.31, 1.30	1.49, 1.49	1.19, 1.11		
E	*2	条件A	b	w	1.22, 1.33	1.52, 1.49	1.10, 1.04		
F		条件A	c	w	1.26, 1.32	1.66, 1.66	1.04, 1.05		
G	*2	条件A	b	w	1.09, 1.23	1.46, 1.48	<u>1.90, 2.05</u> ^f		
H		条件B	a	w	1.88, 1.53 ^c	1.61, 1.66	1.13, 1.08		
I	*2	条件B	d	w	1.10, 1.16	1.42, 1.40	0.98, 1.01		
J		条件A	a	x	1.20, 1.13	1.40, 1.29	0.94, 0.90		
K		条件B	a	w	1.13, 1.10	1.31, 1.26	0.92, 0.90		
L		条件B	a	x	1.11, 0.97	1.38, 1.24	1.00, 0.98		
M		条件A	b	y	<u>0.73, 0.72</u>	<u>0.93, 0.94</u>	<u>0.87, 0.85</u>		
N	*1	条件A	a	w	1.06, 1.09	1.33, 1.34	0.88, 0.88		
O		条件A	a	x	1.07, 1.17	1.36, 1.44	<u>1.98, 2.08</u> ^f		
P		条件A	a	w	1.00, 1.10	1.26, 1.18	<u>1.57, 1.68</u> ^f		
Q		条件B	a	w	1.09, 1.12	1.38, 1.36	<u>1.86, 1.79</u> ^f		
R		条件A	a	x	1.05, 1.07	1.30, 1.33	0.89, 0.91		
S	*1	条件A'	a	w	1.28, 1.23	1.51, 1.49	1.08, 1.12		
T		条件A	a	x	1.01, 1.01	1.28, 1.23	0.81, 0.87		
全体		平均値		1.19	1.40	1.01			
		RSD _r		6.7	2.9	4.4			
		RSD _R		16.2	10.2	14.8			
カラム温度別		平均値		1.14	1.24	1.40	1.39	0.96	1.04
左：条件A		RSD _r		4.9	8.1	2.8	2.9	2.9	5.2
右：条件B		RSD _R		9.4	20.7	9.8	11.2	11.0	16.8
装置メーカー別		平均値		1.17	1.23	1.37	1.40	0.98	1.07
左：a		RSD _r		7.3	6.5	3.5	1.7	3.2	-
右：b		RSD _R		17.1	18.0	9.0	12.5	11.9	-
標準品メーカー別		平均値		1.23	1.12	1.43	1.34	1.04	0.96
左：w		RSD _r		7.4	5.0	1.9	4.2	3.6	5.4
右：x		RSD _R		15.2	17.5	9.9	10.2	9.4	21.2

RSD_r：併行精度、RSD_R：室間再現精度

—：性能パラメータの算出に使用せず

*1：通知法変法（機関C及びNは内標準法により定量，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

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

f：DCHPをDEHPと誤認

-：有効データ数の不足により解析せず

表 1 3 試験室間共同試験におけるDNOP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2		検体3		検体4	
				配合量：1.2 mg/g		0.8 mg/g		0.8 mg/g	
A	*2	条件B	b	w	1.62, 1.75	0.71, 0.73	0.90, 0.81		
B	*2	条件B	b	x	1.42, 1.47	0.98, 0.99	0.97, 1.10		
C	*1	条件B	b	x	1.15, 1.08	0.66, 0.67	0.70, 0.68		
D		条件B	a	w	1.36, 1.41	0.86, 0.81	0.62, 0.61		
E	*2	条件A	b	w	1.42, 1.44	0.88, 0.86	0.84, 0.88		
F		条件A	c	w	1.46, 1.47	0.83, 0.78	0.79, 0.82		
G	*2	条件A	b	w	1.52, 1.36	0.97, 0.98	0.92, 0.97		
H		条件B	a	w	1.27, 1.32	0.79, 0.83	0.81, 0.80		
I	*2	条件B	d	w	1.23, 1.34	0.76, 0.75	0.74, 0.77		
J		条件A	a	x	1.18, 1.15	0.74, 0.69	0.75, 0.75		
K		条件B	a	w	1.34, 1.39	0.75, 0.80	0.79, 0.74		
L		条件B	a	x	0.97, 1.09	0.61, 0.57	0.73, 0.69		
M		条件A	b	y	<u>0.82, 0.85</u>	<u><0.5, <0.5</u>	<u><0.5, <0.5</u>		
N	*1	条件A	a	w	1.34, 1.32	0.74, 0.75	0.78, 0.80		
O		条件A	a	x	1.29, 1.48	0.71, 0.76	0.77, 0.81		
P		条件A	a	w	1.17, 1.25	0.67, 0.62	1.02, 1.01		
Q		条件B	a	w	1.41, 1.32	0.95, 0.91	0.84, 0.81		
R		条件A	a	x	1.16, 1.20	0.69, 0.69	0.67, 0.67		
S	*1	条件A'	a	w	1.44, 1.51	0.91, 0.91	0.72, 0.82		
T		条件A	a	x	1.14, 1.18	0.77, 0.75	0.74, 0.82		
全体		平均値		1.33	0.78	0.80			
		RSD _r		4.6	2.9	4.6			
		RSD _R		12.3	14.2	13.9			
カラム温度別		平均値		1.32	1.33	0.78	0.78	0.82	0.78
左：条件A		RSD _r		4.7	4.5	2.9	3.0	4.2	5.0
右：条件B		RSD _R		10.5	14.6	13.4	15.9	12.6	15.7
装置メーカー別		平均値		1.28	1.42	0.76	0.84	0.77	0.88
左：a		RSD _r		4.6	5.0	3.4	1.3	4.0	5.9
右：b		RSD _R		10.5	14.8	13.3	17.4	12.9	15.1
標準品メーカー別		平均値		1.39	1.21	0.81	0.73	0.82	0.77
左：w		RSD _r		4.1	5.5	2.8	3.1	4.1	5.4
右：x		RSD _R		9.2	12.9	11.8	17.1	12.7	16.4

RSD_r：併行精度、RSD_R：室間再現精度

—：性能パラメーターの算出に使用せず

*1：通知法変法（機関C及びNは内標準法により定量，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

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

表 1 4 試験室間共同試験におけるDINP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1		検体3		検体4		
				配合量：1.2 mg/g		1.5 mg/g		0.8 mg/g		
A	*2	条件B	b	w	1.35, 1.16	1.23, 1.25	0.87, 0.86			
B	*2	条件B	b	x	1.60, 1.47	1.55, 1.57	1.02, 1.03			
C	*1	条件B	b	x	1.26, 1.30	1.33, 1.30	0.67, 0.65			
D		条件B	a	w	1.41, 1.43	1.81, 1.83	0.99, 0.96			
E	*2	条件A	b	w	1.34, 1.39	1.60, 1.77	0.88, 0.90			
F		条件A	c	w	1.49, 1.53	1.75, 1.79	0.90, 0.91			
G	*2	条件A	b	w	1.36, 1.54	1.82, 1.80	0.97, 0.93			
H		条件B	a	w	1.41, 1.43	1.86, 1.81	0.88, 0.86			
I	*2	条件B	d	w	1.40, 1.40	1.54, 1.55	0.80, 0.79			
J		条件A	a	x	1.27, 1.31	1.71, 1.71	0.79, 0.81			
K	*2	条件B	a	w	1.53, 1.49	1.82, 1.72	0.77, 0.76			
L		条件B	a	x	2.31, 2.11 ^g	2.41, 2.50	1.26, 1.31			
M		条件A	b	z	<u>1.28, 1.36</u>	<u>1.54, 1.56</u>	<u>0.75, 0.70</u>			
N	*1	条件A	a	w	1.37, 1.39	1.66, 1.66	0.81, 0.83			
O		条件A	a	x	1.19, 1.18	1.47, 1.62	0.79, 0.75			
P		条件A	a	w	1.40, 1.27	1.84, 1.68	0.85, 0.88			
Q		条件B	a	w	1.40, 1.35	1.77, 1.79	0.96, 0.92			
R		条件A	a	x	1.14, 1.14	1.35, 1.41	0.68, 0.64			
S	*1	条件A'	a	w	1.52, 1.64	1.90, 1.87	0.79, 0.91 ^c			
T		条件A	a	x	1.20, 1.38	1.38, 1.60	0.75, 0.79			
全体		平均値			1.42	1.68	0.87			
		RSD _r			5.2	3.8	3.1			
		RSD _R			16.3	15.8	16.4			
カラム温度別		平均値			1.35	1.40	1.67	1.61	0.83	0.86
左：条件A		RSD _r			5.3	4.4	4.8	1.9	3.9	1.7
右：条件B ^{*3}		RSD _R			10.8	7.6	9.9	14.6	10.5	14.0
装置メーカー別		平均値			1.36	1.38	1.69	1.52	0.83	0.88
左：a ^{*3}		RSD _r			4.2	6.9	4.2	3.6	3.8	1.8
右：b		RSD _R			10.0	9.8	9.9	16.2	11.1	15.6
標準品メーカー別		平均値			1.42	1.29	1.71	1.50	0.87	0.78
左：w		RSD _r			4.8	5.0	3.2	5.2	3.3	2.4
右：x ^{*3}		RSD _R			7.1	11.2	10.4	10.1	7.7	17.2

RSD_r：併行精度、RSD_R：室間再現精度

—：性能パラメーターの算出に使用せず

*1：通知法変法（機関C及びNは内標準法により定量，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

*3：機関Lの結果を除外して解析

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

表 1 5 試験室間共同試験におけるDIDP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2		検体3		検体4	
				1.2 mg/g		0.8 mg/g		1.5 mg/g	
A	*2 条件B	b	w	1.23, 1.39		0.69, 0.80		1.40, 1.30	
B	*2 条件B	b	x	1.30, 1.30		1.16, 1.15		1.52, 1.54	
C	*1 条件B	b	x	0.82, 0.80		0.68, 0.68		1.21, 1.13	
D	条件B	a	w	1.10, 1.41		0.91, 0.85		1.28, 1.15	
E	*2 条件A	b	w	<u><0.25, <0.25</u>		0.98, 0.94		1.37, 1.43	
F	条件A	c	w	1.21, 1.27		0.92, 0.93		1.49, 1.52	
G	*2 条件A	b	w	1.62, 1.34		1.07, 1.09		1.71, 1.82	
H	条件B	a	w	1.03, 1.12		0.90, 0.92		1.70, 1.47	
I	*2 条件B	d	w	1.08, 1.19		0.82, 0.83		1.38, 1.35	
J	条件A	a	x	0.86, 0.89		0.66, 0.62		1.07, 1.09	
K	*2 条件B	a	w	1.26, 1.28		1.07, 1.03		1.38, 1.23	
L	条件B	a	x	1.63, 1.79		1.28, 1.33		2.06, 2.07	
M	条件A	b	y	<u>0.70, 0.70</u>		<u><0.5, <0.5</u>		<u>0.89, 0.86</u>	
N	*1 条件A	a	w	1.11, 1.09		0.78, 0.76		1.45, 1.45	
O	条件A	a	x	1.11, 1.38		0.90, 0.89		1.53, 1.60	
P	条件A	a	w	0.95, 0.98		0.70, 0.75		1.27, 1.31	
Q	条件B	a	w	1.29, 1.27		0.97, 0.94		1.59, 1.52	
R	条件A	a	x	1.13, 1.07		0.81, 0.75		1.26, 1.33	
S	*1 条件A'	a	w	1.37, 1.40		1.09, 1.01		1.29, 1.55	
T	条件A	a	x	0.83, 0.89		0.69, 0.69		1.06, 1.15	
全体		平均値		1.19		0.90		1.42	
		RSD _r		8.1		3.6		5.4	
		RSD _R		20.0		19.9		17.0	
カラム温度別		平均値		1.14	1.24	0.85	0.94	1.39	1.46
左：条件A		RSD _r		8.4	7.8	3.6	3.7	5.2	5.5
右：条件B		RSD _R		20.1	20.0	18.1	21.1	15.4	18.9
装置メーカー別		平均値		1.18	1.23	0.89	0.92	1.41	1.44
左：a		RSD _r		8.0	-	3.7	4.1	6.3	3.8
右：b		RSD _R		21.0	-	21.3	22.3	19.5	15.6
標準品メーカー別		平均値		1.23	1.13	0.91	0.88	1.43	1.40
左：w		RSD _r		8.3	7.7	3.9	3.0	6.3	3.1
右：x		RSD _R		13.4	29.0	13.6	29.5	11.4	25.2

RSD_r：併行精度、RSD_R：室間再現精度

—：性能パラメーターの算出に使用せず

*1：通知法変法（機関C及びNは内標準法により定量，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

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

検体 1 では機関 D と P の 2 機関が DEHTP を DNOP と誤認していたが、DNOP と DEHTP の両方を配合した検体 4 におけるこれらの試験機関の DNOP の定量値は他の試験機関と比べて明らかに高いものではなかった(表 1 3)。そのため、これら試験機関の結果を棄却せずに解析を行った。

検体 2 では 7 機関(機関 F、G、L、M、O、P 及び Q)が DCHP を DEHP と誤認していた。しかし、DEHP と DCHP の両方を配合した検体 4 の DEHP における機関 F 及び L の 2 機関の定量値は、誤認しなかった試験機関とほぼ同程度の値であった(表 1 2)。そのため、これら 2 機関では DEHP と DCHP を分別して DEHP のみを定量したと考えられた。一方、機関 G、O、P 及び Q の 4 機関の定量値が他の試験機関と比べて高い値であったことから、DEHP と DCHP を合わせて定量した可能性が高いと考えられた。また、機関 M の定量値は配合量とほぼ同程度であったが、DEHP と DCHP の不分別による定量値の増加と検量線溶液の濃度に関する不備による定量値の減少が相殺された結果と考えられた。そのため、検体 4 の DEHP については、機関 G、O、P 及び Q の 4 機関の結果を有効データから除外して解析を行った。

さらに、DINP の定量値については、3 検体すべてにおいて機関 L の定量値が他の試験機関と比べて明らかに高く、検体 1 の結果は精度の外れ値に該当し、検体 2 及び 3 の結果についても 5% 有意水準で検定すると外れ値に該当した。同様に DIDP についても他の試験機関と比べて高い傾向がみられたが、試験機関間でのばらつきが大きく精度の外れ値には該当しなかった。そのため、機関 L では DINP 及び DIDP の検量線溶液の調製法かピーク面積の算出方法に問題があったと考えられた。しかし、他の 4 種のフタル酸エステルは他の試験機関とほぼ同程度であったため、全体の解析では棄却せずに解析を行った。た

だし、条件ごとの解析を行う場合は DINP についてのみ機関 L の結果を有効データから除外して解析を行った。

定量値とその解析結果

(1) DBP

DBP の定量値について外れ値の検定及び性能パラメーターの算出を行った(表 1 0)。その結果、精度の外れ値については、検体 4 で Grubbs 検定によるものが 2 つ存在した。性能パラメーターの値は、 RSD_F が 3.1 ~ 4.2%、 RSD_R が 8.0 ~ 10.1% であり、目標値を十分に満たしていた。

条件ごとに分けて解析した結果では、装置または標準品メーカーによる違いは見られなかったが、カラム温度では条件 B と比べて条件 A の性能パラメーターの値が全体的に優れていた。

(2) BBP

BBP の定量値について外れ値の検定及び性能パラメーターの算出を行った(表 1 1)。その結果、精度の外れ値については、検体 4 で Cochran 検定によるものが 1 つ存在した。性能パラメーターの値は、 RSD_F が 3.0 ~ 4.1%、 RSD_R が 17.0 ~ 21.9% であり、目標値を満たしていたが、DBP の結果と比べると試験機関間でのばらつきがみられ、 RSD_R の値が大きかった。

条件ごとに分けて解析した結果は DBP とは異なり、カラム温度による違いはなかったが、装置または標準品メーカーによって RSD_R の値に差がみられ、装置では a 社、標準品では w 社を用いた試験機関でばらつきが小さかった。また、b 社の装置を用いた試験機関の定量値は a 社の装置を用いた試験機関よりも高かった。これは、検量線が 2 次曲線であった 5 機関(機関 A、B、E、G 及び I)の定量値が他機関と比べて高い傾向がみられ、このうち 4 機関が b 社の装置を用いていたためと考えられた。定量値が高い理由として、試験溶液中のマトリックスにより増感効果を受け

た BBP のピークを 2 次曲線の検量線で定量したため、1 次直線の検量線で定量した試験機関よりも定量値が大きくなってしまったと考えられた。

(3) DEHP

DEHP の定量値について外れ値の検定及び性能パラメーターの算出を行った(表 1 2)。その結果、精度の外れ値については、検体 1 で Cochran 検定によるものが 1 つ存在した。性能パラメーターの値は、 RSD_f が 2.9~6.7%、 RSD_R が 10.2~16.2% であり、目標値を満たしていた。

条件ごとに分けて解析した結果では、一部の検体でパラメーターの値に差がみられたが、DEHP を配合した 3 検体すべてにおいて共通する傾向はなかった。

(4) DNOP

DNOP の定量値について外れ値の検定及び性能パラメーターの算出を行った(表 1 3)。その結果、すべての検体において精度の外れ値(精度)は存在せず、性能パラメーターの値は、 RSD_f が 2.9~4.6%、 RSD_R が 12.3~14.2% であり、目標値を満たしていた。

条件ごとに分けて解析した結果では、カラム温度では条件 A、標準品では w 社を用いた試験機関でそれぞれ RSD_R の値がやや小さい傾向がみられたが、その原因は特定できなかった。また、b 社の装置を用いた試験機関のうち、検量線が 2 次曲線であった 4 機関(機関 A、B、E 及び G)では、平均値よりも高い定量値が多く存在した。この理由として、試験溶液中のマトリックスにより増感効果を受けた DNOP のピークを 2 次曲線の検量線で定量したため、1 次直線の検量線で定量した試験機関よりも定量値が大きくなってしまったと考えられた。

(5) DINP

DINP の定量値について外れ値の検定及び性能パラメーターの算出を行った(表 1 4)。その結果、精度の外れ値については、検体 1

では Grubbs 検定、検体 4 では Cochran 検定による外れ値が 1 つずつ存在した。また、機関 L の定量値は全体的に他の試験機関と比べて明らかに高く、検体 3 及び 4 の結果についても Grubbs 検定において有意水準 5% では外れ値に該当した。機関 L の DBP、BBP、DEHP 及び DNOP の結果は他の機関とほぼ同じであったことから、検量線溶液の調製法がピーク面積の算出方法に問題があったと考えられた。

性能パラメーターの値は、 RSD_f が 3.1~5.2%、 RSD_R が 15.8~16.4% であり、目標値を満たしていた。DINP は複数の化合物の混合物であるため、その定量はこれらのピーク群を 1 つのピークとしてピーク面積を算出して定量する。しかし、DINP の性能パラメーターの値は単一ピークである DEHP とほぼ同等であった。条件ごとに分けた解析は機関 L の結果を棄却して行った。その結果、一部の検体でパラメーターの値に差がみられたが、DINP を配合した 3 検体すべてにおいて共通する傾向はなかった。

(6) DIDP

DIDP の定量値について外れ値の検定及び性能パラメーターの算出を行った(表 1 5)。その結果、機関 L による 3 検体すべての結果は他の試験機関と比べてやや高かったが、試験機関間でのばらつきが大きく、すべての検体において精度の外れ値(精度)は存在しなかった。また、機関 E では、検体 2 を定量下限値未満としていたため、有効データから除外したが、実質的にはこの結果は外れ値に該当する。

性能パラメーターの値は、 RSD_f が 3.6~8.1%、 RSD_R が 17.0~20.0% であり、目標値を満たしていたが、同様のピーク形状を示す DINP と比べるとやや大きかった。

条件ごとに分けて解析したところ、カラム温度、装置メーカーの違いによる性能パラメーターの差はなかったが、標準品については w 社を用いた試験機関の RSD_R の値が小さか

った。

性能評価

各フタル酸エステルの性能パラメーターを表16にまとめた。全体の結果では、 RSD_r 、 RSD_R ともに目標値を満たしていた。さらに、すべての試験機関の定量下限値が規格値より低く、外れ値となる結果も少なかったことから、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。また、平成22年の試験室間共同試験の結果¹¹⁾と比較すると RSD_R が大きく改善されており、試験溶液中に共存するPVCによる装置の汚染や注入時のマトリックス効果による測定値のばらつきに対して各試験機関が十分な対策を取っていることが判明した。

カラム温度条件ごとの性能パラメーターを比較したところ、カラム温度の違いについては、 RSD_r の値は条件Aと条件Bでほぼ同じであった。一方、 RSD_R の値はDBP、BBP、DEHP及びDNOPにおいて、条件Bを用いた試験機関と比べて条件Aを用いた試験機関で小さく、試験機関間のばらつきが少なかった。条件Aではすべてのフタル酸エステルの保持時間が短いため、条件Bと比べてシャープなピークとして検出されるため、ピーク面積を算出する際の誤差が小さかったためと考えられる。DINP及びDIDPについては、明らかな差はなかったが、条件Aで RSD_R が小さいケースが多かった。DINP及びDIDPは複数の化合物の混合物であるため、ピーク面積を算出する際の微小ピークの取捨の判断が試験機関により異なっていたためと考えられた。

装置メーカーの違いについても、 RSD_r の値はa社とb社でほぼ同じであったが、BBP及びDNOPの RSD_R の値は、b社の装置を用いた試験機関と比べてa社の装置を用いた試験機関で小さく、試験機関間のばらつきが少なかった。また、3検体すべてにおいて、b社の装置を用いた試験機関で定量値が高い傾向があった。b社の装置を用いた6機関のうち4

機関では、すべてのフタル酸エステルの検量線が2次曲線であったことから、b社の装置では検量線が2次曲線になりやすい傾向があると考えられた。今回用いた検体では、BBPとDNOPに対して増感効果を有するマトリックスが含まれており、その影響を受けたピークを2次曲線の検量線で定量したため、1次直線の検量線で定量した試験機関よりも定量値が大きくなってしまったためと考えられた。

標準品メーカーの違いについても、 RSD_r の値はw社とx社でほぼ同じであったが、BBP、DNOP、DINP及びDIDPの RSD_R の値は、x社の試薬を用いた試験機関と比べてw社の試薬を用いた試験機関で小さく、試験機関間のばらつきが少なかった。w社のものは6種のフタル酸エステルの混合溶液であるため、各フタル酸エステルの標準原液を個々に調製する必要がなく、6種のフタル酸エステルが混合された標準溶液または検量線溶液を一括で調製することができる。そのため、w社の試薬を用いた試験機関では、標準原液を調製するための標準品の秤量や標準溶液を調製するための標準原液の採取における誤差やばらつきが生じない。このような理由により、標準品メーカーの違いにより RSD_R の値に差が生じたと考えられた。

また、BBPとDNOPについては今回用いた検体ではマトリックスによる増感効果を受けやすいと推察され、カラム温度や装置メーカーの違いによる差が見られた。特に検量線の形状が2次曲線である場合は、マトリックスによる増感効果を受けることで試験溶液の濃度がやや高くなる傾向があった。そのため、2次曲線の検量線を用いて得られた定量値が規格値と近かった場合は、検量線が1次直線となるような状態に装置を整備したうえで再測定することにより結果を検証するとよい。1次直線とするには、イオンが吸着しにくい仕様のイオン源や部品を使用する、イオン源温度を20程度上げるなどのイオン源を適

切な状態にすることが有効である。ただし、イオン源の構造は装置によって異なり、装置メーカーによってはすでに対策を講じている可能性もあることから、まずは装置メーカーに相談してみるとよい。

さらに、DNOP、DINP 及び DIDP についてはベースイオンである m/z 149 ではなく、DNOP では m/z 279、DINP では m/z 293、DIDP

では m/z 307 がそれぞれの定量イオンとして指定されており、これらのピーク面積は他の3種のフタル酸エステルと比べて 1/10 以下と小さく(表8)、様々な要因の影響により大きく変動してしまう可能性があった。そのため、これらのうちいずれか1種のみが検出された場合は、ベースイオンである m/z 149 を用いて定量し、試験結果の検証を行うとよい。

表16 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	DBP	BBP	DEHP	DNOP	DINP	DIDP	
RSD _r	全体	3.1-4.2	3.0-4.1	2.9-6.7	2.9-4.6	3.1-5.2	3.6-8.1	
	カラム温度	条件A	2.6-3.1	2.8-4.0	2.8-4.9	2.9-4.7	3.9-5.3	3.6-8.4
		条件B	3.7-5.3	2.9-4.4	2.9-8.1	3.0-5.0	1.7-4.4	3.7-7.8
	装置メーカー	a	2.8-4.7	2.4-4.0	3.2-7.3	3.4-4.6	3.8-4.2	3.7-8.0
		b	3.0-4.1	2.3-5.4	1.7, 6.5	1.3-5.9	1.8-6.9	3.8, 4.1
	標準品メーカー	w	2.3-3.7	2.4-3.8	1.9-7.4	2.8-4.1	3.2-4.8	3.9-8.3
		x	4.0-4.9	4.0-5.1	4.2-5.4	3.1-5.5	2.4-5.2	3.0-7.7
	RSD _R	全体	8.0-10.1	17.0-21.9	10.2-16.2	12.3-14.2	15.8-16.4	17.0-20.0
	カラム温度	条件A	4.5-6.5	14.7-18.4	9.4-11.0	10.5-13.4	9.9-10.8	15.4-20.1
		条件B	10.2-13.8	19.0-25.3	11.2-20.7	14.6-15.9	7.6-14.6	18.9-21.1
装置メーカー	a	7.7-12.0	10.7-11.7	9.0-17.1	10.5-13.3	9.9-11.1	19.5-21.3	
	b	6.2-10.4	23.1-27.9	12.5, 18.0	14.8-17.4	9.8-16.2	15.6, 22.3	
標準品メーカー	w	8.3-11.7	10.3-17.3	9.4-15.2	9.2-12.7	7.1-10.4	11.4-13.6	
	x	5.6-8.6	25.8-32.8	10.2-21.2	12.9-17.1	10.1-17.2	25.2-29.5	

6 . 比較法による試験結果

試験法 2 では標準溶液と試験溶液のピーク面積値の比較により適否判定（比較法）を行うこととされている。そこで、各試験機関においても標準溶液(1 µg/mL)と試験溶液のピーク面積値の比較を行った。

検体 1~4 の比較判定の結果を表 17 及び 18 に示した。なお、配合しなかったフタル酸エステルについては、すべての試験機関が「標準溶液と比べて試験溶液のピーク面積値が小さい(<)」と判定した。また、検体 1 の DNOP と検体 2 の DEHP については表 7 の結果を参考として、DEHP または DCHP をそれぞれ DNOP または DEHP と誤認しなかった試験機関の判定結果を確認した。その結果、すべての試験機関が「<」と判定していた。

(1) DBP

DBP の判定結果を確認したところ、検体 1 については定量値の平均値が標準溶液の濃度と近かったため、操作や測定の誤差により判定結果が分かれた。一方、配合量が少ない検体 3 (平均値: 0.76 mg/g) では、すべての試験機関が「<」、配合量が多い検体 4 (平均値: 1.43 mg/g) では、機関 D のみ「<」と判定したが、他の試験機関は「標準溶液と比べて試験溶液のピーク面積値が大きい(>)」と判定し、大部分の結果が一致していた。

(2) BBP

BBP の判定結果を確認したところ、配合量が多い検体 2 及び 3 (平均値: 1.50 及び 1.42 mg/g) では、機関 R が検体 3 のみ「<」と判定したが、他はすべて「>」と判定し、大部分の結果が一致していた。一方、配合量が少ない検体 4 (平均値: 0.86 mg/g) では判定結果が分かれた。「>」の結果は b 社の装置を用いた機関に多く存在した。これらの試験機関

は、定量時に検量線が 2 次曲線であった試験機関 (機関 A、B、E 及び G) であり、定量値と同様にマトリックスによる増感効果を大きく受けてしまったためと考えられた。

また、「>」とした機関のうち、機関 B 以外はすべて w 社の標準品を用いていた。定量値を比較してみても w 社の標準品を使用した機関の平均値が高かったが、各メーカーの標準品のピーク面積を比較した結果では差がなく (表 8) その原因は不明であった。

(3) DEHP

DEHP の判定結果を確認したところ、配合量が多い検体 1 及び 3 (平均値: 1.19 及び 1.40 mg/g) では、機関 M 以外の判定結果はすべて「>」であり、大部分が一致していた。一方、検体 4 については定量値の平均値が標準溶液の濃度と近かったため、操作や測定における誤差により判定結果が分かれたが、b 社の装置を用いた機関はすべて「>」と判定しており、定量値と同様にマトリックスによる増感効果を大きく受けてしまったためと考えられた。

(4) DNOP

DNOP の判定結果を確認したところ、配合量が少ない検体 3 及び 4 (平均値: 0.78 及び 0.80 mg/g) では、大部分の試験機関が「<」と判定していたが、3 機関では「>」の判定結果が存在した。このうち、すべてを「>」とした機関 B 及び G は b 社の装置を用いており、定量時に検量線が 2 次曲線の試験機関であった。これらの試験機関では BBP と同様にマトリックスによる増感効果を大きく受けてしまったためと考えられた。一方、配合量が多い検体 2 (平均値: 1.33 mg/g) では、すべての試験機関の判定結果が「>」であった。

表 1 8 試験室間共同試験における比較法によるDNOP、DINP及びDIDPの判定結果

試験 機関	装置 メーカー	標準品 メーカー	カラム 温度	DNOP				DINP				DIDP							
				検体3	検体4	検体2	検体4	検体1	検体3	検体3	検体2	検体3	検体2	検体4					
				0.78 mg/g	0.80 mg/g	1.33 mg/g	0.87 mg/g	1.42 mg/g	1.68 mg/g	0.90 mg/g	1.19 mg/g	1.42 mg/g	0.90 mg/g	1.19 mg/g	1.42 mg/g				
D	a	w	条件B	<	斜線	>	>	>	>	>	>	<	>	>	>	>	>	>	>
H	a	w	条件B	<	<	>	<	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>
J	a	x	条件A	<	<	>	<	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>
K	*	w	条件B	<	<	>	<	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>
L	a	x	条件B	<	<	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>
N	a	w	条件A	<	<	>	<	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>
O	a	x	条件A	<	<	>	<	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>
P	a	w	条件A	<	斜線	>	<	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>
Q	a	w	条件B	<	<	>	<	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>
R	a	x	条件A	<	<	>	<	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>
S	a	w	条件A'	>	<	>	<	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>
T	a	x	条件A	<	<	>	<	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>
A	*	w	条件B	<	<	>	<	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>
B	*	x	条件B	>	斜線	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>
C	b	x	条件B	<	<	>	<	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>
E	*	w	条件A	<	<	>	<	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>
G	*	w	条件A	>	斜線	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>
M	b	y	条件A	<	<	>	<	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>
F	c	w	条件A	<	<	>	<	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>
I	*	w	条件B	<	<	>	<	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>
判定数	<	>		35	32	0	30	0	0	28	6	0	0	28	6	0	0	0	0
				5	4	40	10	40	40	12	34	40	40	12	34	40	40	40	40

各アタル酸エステルが配合されていない検体（検体1：DNOP及びDIDP、検体2：DINP）の結果は省略

*：検量線が2次曲線（機関KはDNOPのみ1次直線、他の試験機関は3種すべてが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

-：定量法において、DEHTPをDNOPと誤認。判定結果は、機関D「<<」、機関P「>>」

(5) DINP

DINP の判定結果を確認したところ、配合量が多い検体 1 及び 3(平均値:1.42 及び 1.68 mg/g) では、すべての試験機関が「>」と判定していた。一方、配合量が少ない検体 4(平均値:0.87 mg/g) では、判定結果が分かれ、5 機関が「>」と判定した。これらの試験機関に共通する条件等は見いだせなかったが、そのうち、機関 B と G は DNOP 及び DIDP においてもすべての検体を「>」とした試験機関であり、装置やそのイオン源がマトリックスによる増感効果を受けやすい状態だったと思われる。

(6) DIDP

DIDP の判定結果を確認したところ、配合量が少ない検体 3 (平均値:0.90 mg/g) 及び配合量がやや多い検体 2(平均値:1.19 mg/g) では判定結果が分かれた。検体 3 を「>」とした 6 機関 (機関 B、G、H、K、L 及び S) は検体 2 も「>」、検体 2 を「<」とした 3 機関 (機関 E、J 及び T) は検体 3 も「<」と判定しており、試験溶液のピーク面積を前者の試験機関では高く、後者の試験機関では低く算出する傾向があると考えられた。しかし、それぞれの試験機関に共通する条件等は見いだせなかった。一方、配合量が多い検体 4(平均値:1.42 mg/g) では、検体 2 を「<」とした 3 機関も含めてすべての試験機関が「>」と判定していた。

7. 判定結果と定量値の関係

各フタル酸エステルの定量値とその判定結果の関係を表 19 に示した。それぞれの結果について「<」及び「>」の割合を求め、いずれかの大きい値を判定一致率として示した。

定量値が 0.80 mg/g 以下、もしくは 1.1 mg/g 以上の検体では、一致率が 85% 以上であり、大部分の試験機関の判定結果が一致していた。一方、定量値が 0.86 ~ 0.90 mg/g の検体の一致率は 70 ~ 75% であり、3 または 4 機関のうち

1 機関が他の試験機関とは異なる判定を行う場合があると考えられた。また、定量値が標準溶液の濃度と近い検体では、測定誤差により判定結果が分かれるため一致率が低かった。

このことから、比較法では含有量が 0.80 mg/g 以下もしくは 1.1 mg/g 以上の試料では、大部分の試験機関が正確な判定を行うことができるが、含有量が 0.80 ~ 1.1 mg/g の試料では、使用する装置やその状態、試験溶液中のマトリックスなどの様々な要因によって約 1/4 の試験機関の判定結果が異なることが判明した。試験溶液中のフタル酸エステルのピーク面積値は、装置の状態によってはマトリックスによる増感効果を受けることがあり、特に検量線を作成した際にその形状が 2 次曲線になってしまう場合は、試験溶液の濃度が標準溶液よりもやや低い場合であっても「>」の結果が得られてしまうことがある。そのため、試験溶液と標準溶液のピーク面積値が近

表 19 フタル酸エステルの定量値と比較法による判定結果

定量値	判定数		判定結果の 一致率 (%)	成分	検体No.
	<	>			
0.76	40	0	100%	DBP	検体3
0.78	35	5	88%	DNOP	検体3
0.80	32	4	89%	DNOP	検体4
0.86	30	10	75%	BBP	検体4
0.87	30	10	75%	DINP	検体4
0.90	28	12	70%	DIDP	検体3
1.01	11	15	58%	DEHP	検体4
1.02	12	28	70%	DBP	検体1
1.19	2	38	95%	DEHP	検体1
1.19	6	34	85%	DIDP	検体2
1.33	0	40	100%	DNOP	検体2
1.40	0	40	100%	DEHP	検体3
1.42	2	38	95%	BBP	検体3
1.42	0	40	100%	DINP	検体1
1.42	0	40	100%	DIDP	検体4
1.43	2	38	95%	DBP	検体4
1.50	0	40	100%	BBP	検体2
1.68	0	40	100%	DINP	検体3

定量値は定量法における全体の平均値

< : 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

判定結果の一致率 (%) =

(「<」の判定数が多い場合) 「<」の判定数 / 総判定数 × 100

(「>」の判定数が多い場合) 「>」の判定数 / 総判定数 × 100

い場合は、検量線を作成してその形状を確認し、もしその形状が2次曲線であったなら、1次直線となるよう整備したうえで再測定することにより結果を検証するとよい。

D. 結論

フタル酸エステル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。現在のおもちゃにおける6種のフタル酸エステル試験では、平成22年の通知当時に実施された試験室間共同試験の結果から比較法が採用されている。しかし、今回の定量法の結果では、すべての試験機関の定量下限値が規格値より低く、外れ値となる結果も少なかった。さらに、いずれのフタル酸エステルにおいても性能パラメーターの値は良好であり、平成22年の試験室間共同試験の結果と比較するとRSD_Rが大きく改善されていた。このように、各試験機関では測定値のばらつきに対して十分な対策が取られており、定量法は器具・容器包装及びおもちゃの規格試験法として十分な性能を有していることが判明した。しかし、BBPとDNOPのRSD_Rの値については、カラム温度や装置メーカーの違いによる差が見られ、特に検量線の形状が2次曲線である場合は、マトリックスによる増感効果を受けることで試験溶液の濃度がやや高くなる傾向があった。

また、比較法の結果では、試験溶液と標準溶液のピーク面積値が明らかに異なる場合は正確な判定を行うことができるが、試験溶液と標準溶液のピーク面積値が近い場合は使用する装置やその状態、試験溶液中のマトリックスなどの様々な要因によって一部の試験機関が他の試験機関とは異なる判定結果を出してしまう可能性がある。特に検量線を作成した際に2次曲線となるような場合は、検量線が1次直線となるような状態に整備したうえで再測定することにより結果を検証する必要がある。

さらに、今回の試験室間共同試験では、一部の試験機関がDEHTPをDNOP、DCHPをDEHPと誤認していた。DEHTPは規制対象のフタル酸エステルの代替としての使用頻度が増大してきているため、DNOPと疑われるピークが検出された場合は、必ず保持時間やマススペクトルをDEHTPと比較して定性する必要がある。一方、DCHPについてはこれまでに市販製品から検出された例はないが、規制対象のフタル酸エステルの代替として使用される可能性があるため、DEHPと混同しないよう注意する必要がある。

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
- 3) 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
- 4) 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>
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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)
- 12) 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)
- 13) 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な方法 (1999)
- 14) 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)
- 15) 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)
- 16) 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)
- 17) Motoh Mutsuga, et al: Evaluation of the Equality of Non-Polar Capillary Columns in GC/MS Analysis of Food Contact Plastics, *American Journal of Analytical Chemistry*, 4, 476-487 (2013)
- 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) 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)
- 20) 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)

<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)¹⁾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 cm²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²⁾。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³⁻⁸⁾。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⁹⁾、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¹⁰⁻¹²⁾。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¹³⁾。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¹³⁾。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 5725-2¹⁴⁾ 及び JIS Z 8402-2¹⁵⁾ 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^{16,17)}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 (µg/mL)	受領直後			測定期限後（受領後一ヶ月）			濃度比 / (%)
			定量値 (µg/mL)	RSD (%)	分散比	定量値 (µg/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 ^{*1}	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 μ m	He	条件B	1.2 mL/min (定流量)	250	スプリットレス	1 μ L
B	提示法	DB-5MS	30m x 0.25mm, 0.25 μ m	He	条件B	2.0 mL/min (定流量)	250	スプリットレス	1 μ L
D	提示法	DB-5	30m x 0.25mm, 0.25 μ m	He	条件B	1.2 mL/min (定流量)	250	スプリットレス	1 μ L
E	提示法	DB-5MS	30m x 0.25mm, 0.25 μ m	He	条件A	1.0 mL/min (定流量)	250	スプリットレス	1 μ L
F	提示法	DB-5	30m x 0.25mm, 0.25 μ m	He	条件A	1.0 mL/min (定流量)	250	30:1 ^{*2}	1 μ L
G	提示法	HP-5MS	30m x 0.25mm, 0.25 μ m	He	条件A	1.0 mL/min (定流量)	250	スプリットレス	1 μ L
H	提示法	DB-5MS	30m x 0.25mm, 0.25 μ m	He	条件B	2.47 mL/min (定流量)	250	スプリットレス	1 μ L
I	提示法	VF-5ms	30m x 0.25mm, 0.25 μ m	He	条件B	2.0 mL/min (定流量)	250	スプリットレス	1 μ L
J	提示法	InertCap 5MS/Sil	30m x 0.25mm, 0.25 μ m	He	条件A	1.33 mL/min (定圧)	250	スプリットレス	1 μ L
K	提示法	HP-5MS	30m x 0.25mm, 0.25 μ m	He	条件B	2.0 mL/min (定流量)	250	スプリットレス ^{*3}	1 μ L
L	提示法	DB-5MS	30m x 0.25mm, 0.25 μ m	He	条件B	1.22 mL/min (定流量)	250	スプリットレス	1 μ L
M	提示法	Inert Cap 5MS/Sil	30m x 0.25mm, 0.25 μ m	He	条件A	1 mL/min (定流量)	250	スプリットレス	1 μ L
N	提示法	DB-5MS	30m x 0.25mm, 0.25 μ m	He	条件A	1.00 mL/min (定流量)	250	5:1	1 μ L
O	提示法	DB-5MS	30m x 0.25mm, 0.25 μ m	He	条件A	1.20 mL/min (定流量)	250	スプリットレス	1 μ L
P	提示法	Restek Rix R-5ms	30m x 0.25mm, 0.25 μ m	He	条件A	1.48 mL/min (定流量)	250	スプリットレス	1 μ L
Q	提示法	InertCap 5MS/Sil	30m x 0.25mm, 0.25 μ m	He	条件B	1.05 mL/min (定流量)	250	スプリットレス	1 μ L
R	提示法	DB-5	30m x 0.25mm, 0.25 μ m	He	条件A	1.0 mL/min (定流量)	250	スプリットレス	1 μ L
S	変法 ^{*4}	DB-5	30m x 0.25mm, 0.25 μ m	He	条件A'	1.29 mL/min (定流量)	250	10:1	1 μ L
T	提示法	InertCap 5MS/Sil	30m x 0.25mm, 0.25 μ m	He	条件A	100.0 kPa (定圧)	250	スプリットレス	1 μ 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 ^{*1}	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	1次直線
H	a	w	条件B	絶対検量線法	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線
J	a	x	条件A	絶対検量線法	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線
K	a	w	条件B	絶対検量線法	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	2次曲線	2次曲線
L	a	x	条件B	絶対検量線法	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線
N	a	w	条件A	絶対検量線法	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線
O	a	x	条件A	絶対検量線法	-	-	1次直線 ^{*2}	1次直線 ^{*2}	1次直線 ^{*2}	1次直線 ^{*2}	1次直線 ^{*2}	1次直線 ^{*2}	1次直線 ^{*2}
P	a	w	条件A	絶対検量線法	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線
Q	a	w	条件B	絶対検量線法	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線
R	a	x	条件A	絶対検量線法	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線
S	a	w	条件A'	絶対検量線法	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線
T	a	x	条件A	絶対検量線法	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線
A	b	w	条件B	絶対検量線法	2次曲線	2次曲線	2次曲線	2次曲線	2次曲線	2次曲線	2次曲線	2次曲線	2次曲線
B	b	x	条件B	絶対検量線法	2次曲線	2次曲線	2次曲線	2次曲線	2次曲線	2次曲線	2次曲線	2次曲線	2次曲線
E	b	w	条件A	絶対検量線法	2次曲線	2次曲線	2次曲線	2次曲線	2次曲線	2次曲線	2次曲線	2次曲線	2次曲線
G	b	w	条件A	絶対検量線法	2次曲線	2次曲線	2次曲線	2次曲線	2次曲線	2次曲線	2次曲線	2次曲線	2次曲線
M	b	y, z	条件A	絶対検量線法	1次直線 ^{*2}	1次直線 ^{*2}	1次直線 ^{*2}	1次直線 ^{*2}	1次直線 ^{*2}	1次直線 ^{*2}	1次直線 ^{*2}	1次直線 ^{*2}	1次直線 ^{*2}
F	c	w	条件A	絶対検量線法	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線	1次直線
I	d	w	条件B	絶対検量線法	2次曲線	2次曲線	2次曲線	2次曲線	2次曲線	2次曲線	2次曲線	2次曲線	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^{18,19)}。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	^{*2} 条件B	b	w	1.32, 1.34 ^t	1.27, 1.30	0.88, 0.86	1.05, 1.06	1.11, 1.11	0.81, 0.84	
B	^{*2} 条件B	b	x	1.38, 1.22 ^t	1.41, 1.19	1.00, 0.97	1.12, 1.17	0.56, 0.61 ^{t,g}	0.47, 0.52 ^t	
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 ^c	0.89, 0.89	
E	^{*2} 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 ^t	0.87, 0.97	1.15, 1.15	0.89, 0.95 ^t	0.61, <0.5 ^t	
G	^{*2} 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 ^t	
I	^{*2} 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 ^t	0.74, 0.82	0.85, 0.84 ^t	0.95, 0.96	0.70, 0.71 ^t	
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 ^c	
R	条件A	a	x	1.08, 1.00	0.80, 0.75 ^t	0.97, 0.95	0.92, 0.93	1.42, 1.45 ^t	0.77, 0.81	
S	^{*1} 条件A'	a	w	0.91, 0.88	0.90, 0.88 ^t	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 _r	4.1	6.0	3.6	2.9	3.1	3.5
				RSD _R	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_r：併行精度、RSD_R：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 ^c	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 ^t	1.27, 1.25 ^t	1.06, 1.03 ^t	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 ^t	0.99, 1.04 ^t	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 ^t	6.1, 6.9 ^t	7.6, 8.7 ^t					
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 ^c	0.89, 0.99	1.08, 1.22	1.09, 1.21 ^t	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 ^t	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 ^t					
K	*2	条件B	a	w	0.92, 0.91	0.78, 0.78	0.83, 0.83 ^t	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 ^{*3}	<u>0.69, 0.71</u>	<u><0.5, <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 ^t	9.9, 10.0	11.5, 11.9					
R		条件A	a	x	1.22, 1.23 ^t	0.68, 0.69 ^t	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					
				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					
性能パラメーター				RSD _r	3.2	3.2	2.9	3.1	3.7	4.8					
				RSD _R	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_r : 併行精度、RSD_R : 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 _r	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 _R	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)^{20, 21)}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る。

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
めの基本的な方法 (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

<別添>

平成 28 年度 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）

分担研究課題
規格試験法の性能に関する研究

平成 28 年度
試験室間共同試験
計画書

フタル酸エステル材質試験

フタル酸エステル溶出試験

平成 28 年 7 月 5 日

A 目的

フタル酸エステルはポリ塩化ビニルを主成分とする合成樹脂の可塑剤として汎用される化学物質の総称である。フタル酸エステルの一部には、胎児や乳幼児が多量の暴露を受けたときの毒性、特に生殖発生毒性が疑われている。そのため、食品衛生法では、おもちゃに対しては、「可塑化された材料からなる部分は、DBP、DEHP又はBBPを0.1%を超えて含有してはならない。」「食品衛生法施行規則第78条第1号に規定するおもちゃ(9の目に規定する部分を除く。)には、DINPを原材料として用いたポリ塩化ビニル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。」「食品衛生法施行規則第78条第1号に規定するおもちゃのうち、乳幼児の口に接触することをその本質とする部分であって可塑化された材料からなる部分は、DIDP、DINP又はDNOPを0.1%を超えて含有してはならない。」と規制している。

一方、器具・容器包装に対しては、「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用途のPVC製器具・容器包装へのDEHPの使用を禁止している。その試験法は通知(食基発第0802001号 平成14年8月2日)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(以降、含有限度値:0.1%とする)、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。また、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、DEHPと同様にPVCを主成分とする合成樹脂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)についても、規制の必要性が審議され、改正を行うこととされた。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~平成28年7月にかけて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。このような経緯から、今後、器具・容器包装においても6種のフタル酸エステルに規制が拡大される可能性が高い。

DEHPの材質試験については、器具・容器包装、おもちゃともに規制が行われているが、示されている試験法がやや異なる。そのため、器具・容器包装においてフタル酸エステルの規制が拡大された際は、器具・容器包装の試験法をおもちゃと同じ試験法に統一することが望ましい。また、現行の器具・容器包装の規制では、DEHPの含有量が0.1%を超える場合は溶出試験を実施する必要があるが、溶出試験については試験室間共同試験が実施されておらず、規格試験としての真度や精度などの性能評価は明らかになっていない。さらに今後、DEHP以外の5種のフタル酸エステルについても同様に溶出試験が規定される可能性がある。

そこで、器具・容器包装及びおもちゃにおけるフタル酸エステルの試験について、試験室間共同試験を行い、改めて現行の試験法の性能を評価するとともに、規格試験法としての適用性を検証する。

B スケジュール

実験計画の立案と調整・・・・・・・・・・研究代表者・解析者 各試験機関、第1回班会議
(4月～6月中旬)

検体の調製・・・・・・・・・・国立医薬品食品衛生研究所

検体の配付・・・・・・・・・・国立医薬品食品衛生研究所 各試験機関
(7月ごろに配付)

各試験機関で試験・・・・・・・・・・(検体配付後2ヶ月間)

結果の報告・・・・・・・・・・各試験機関 研究代表者 解析者

全体の結果を集約及び報告・・・・・・・・・・解析者による解析
第2回班会議(12月ごろ)

報告書の作成・・・・・・・・・・研究代表者・解析者(12月～)

C 試験の実施に関する要件

試験を実施する際は以下の要件を満たすこと。

試験に用いる機器及び器具は、規格試験を実施する際に使用するものであること。

試験に用いる機器及び器具類は、実際に食品衛生法の規格試験を実施する際に使用しているもの、または今後の使用が見込まれるものであること。ただし、長期間使用していない機器及び器具類を用いる場合は、事前に整備等の確認を行うこと。

試験は、その試験法に関する経験・知識を有する者またはその者から指導を受けた者が行うこと。

試験は、規格試験を実施した経験のある者による実施が望ましい。経験が無いものが実施する場合は、事前に操作法、注意点等を確認しておくこと。

試験は検体受領後2ヶ月以内に実施すること。

可能であれば検体受領後1週間以内の実施が望ましい。

予定している試験は可能な限り実施すること。

突発的な他業務の遂行による遅延、機器の故障、特段の事情により試験の実施が遅延または試験が不可能となった場合は速やかに連絡すること。

試験は本計画書に従って行うこと。

試験は「I 試験手順」に従って行うこと。ただし、記載のない条件等については任意とする。

試験結果は研究終了後、1年間保存すること。

試験に関する測定データ等は平成29年3月末日まで保存すること。

D 解析者

阿部 智之 (公社) 日本食品衛生協会
村上 亮 前 (公社) 日本食品衛生協会

【注意】研究代表者及び解析者は、本研究で知り得た各試験機関の情報・結果について守秘義務を負うものとする。

E 参加機関及び機関コード

参加機関

東京都健康安全研究センター、埼玉県衛生研究所、さいたま市健康科学研究センター、神奈川県衛生研究所、川崎市健康安全研究所、長野県環境保全研究所、静岡県環境衛生科学研究所、静岡市環境保健研究所、愛知県衛生研究所、名古屋市衛生研究所、大阪府立公衆衛生研究所、大阪市立環境科学研究所、国立医薬品食品衛生研究所、国立研究開発法人 産業技術総合研究所、(一財)化学研究評価機構 高分子試験・評価センター(東京事業所及び大阪事業所)、(一財)日本食品分析センター(多摩研究所及び彩都研究所)、(一財)食品環境検査協会、(一財)日本冷凍食品検査協会、(公社)日本食品衛生協会、(一財)東京顕微鏡院、(一財)日本文化用品安全試験所、(一財)日本穀物検定協会、(一社)日本海事検定協会、(一財)千葉県薬剤師会検査センター、(一財)食品分析開発センターSUNATEC、(一財)食品薬品安全センター

【注意】試験を実施しない試験機関も含む。

機関コード

試験を実施する機関には機関コードを交付する。

機関名と機関コードの対応は非公開とする。

結果シートは、各機関の担当者から研究代表者を經由して解析者へ提出する。

【注意】機関コードは他機関や解析者に知られないよう注意すること。

試験を実施する試験機関

機関コード	材質試験	溶出試験	機関コード	材質試験	溶出試験
A			K		
B			L		
C		×	M		
D			N		
E			O		一部のみ
F			P		
G			Q		
H			R		
I			S		
J			T		

材質試験は「食安発 0812 第 1 号 平成 23 年 8 月 12 日」、溶出試験は「【提案法】(溶出試験)」に従って実施する。(ただし、変法を用いる場合はこの限りではない。)

F 検体の調製及び配付

検体の調製及び配付は国立医薬品食品衛生研究所(材質試験)及び(一財)食品薬品安全センター(溶出試験)が行う。

G 検体の均質性及び安定性の確認

均質性確認

国立医薬品食品衛生研究所にて、各検体 10 検体を検体受領直後に検体中の成分を測定し、そのピーク面積等を用いて確認する。

安定性確認

可塑剤であるフタル酸エステルは安定な化学物質であり、通常の保存状態では分解しないため、材質試験の検体では安定性試験は実施しない。溶出試験の検体については、国立医薬品食品衛生研究所にて、各検体 10 検体を検体受領直後とその 1 ヶ月後に検体中の成分を測定し、そのピーク面積等を用いて確認する。

H 検体の配付及び保管

検体配付時期の連絡

検体の配付予定時期は約 1 ヶ月前に、発送日はその 1 週間前に参加機関に連絡する。各試験機関は検体保管場所の確保、必要な器具類の購入、装置の動作確認、試薬の購入等の準備を適宜行うこと。

配付する検体

材質試験用：4 検体、各 5 g

溶出試験用(水、4%酢酸、20%エタノール溶液)：各 3 検体、各 10 mL

溶出試験用(ヘプタン溶液)：1 検体、25 mL

【注意】材質試験の濃度は 0.05 ~ 0.2% (0.5 ~ 2.0 mg/g)。

【注意】溶出試験の濃度は 0.5 ~ 2.0 µg/mL (DINP 及び DIDP は 5 ~ 20 µg/mL)。

【注意】水、4%酢酸または 20%EtOH を浸出用液とする場合は、DEHP、DNOP、DINP 及び DIDP は溶出しないため、本共同試験では DBP 及び BBP のみについて性能評価を行う。

【注意】ヘプタンを浸出用液とする場合は、6 種すべての性能評価を行う。ただし、用いる装置は GC/MS に限定する。また、DINP 及び DIDP については、後述のように 10 倍希釈(10 mL → 100 mL)したものを試験溶液とし、試験ではこの試験溶液を 10 倍濃縮(100 mL → 10 mL)して測定する。

検体の確認

検体受領後はただちに検体数、溶媒・検体 No の判別、検体の状態を確認し、問題があれば至急連絡すること。

検体の保管及び管理

検体は室温で保管すること。

検体の不足

何らかの事情により検体が不足して予定する試験が不可能となった場合は速やかに研究代表者に連絡すること。

I 試験手順

試験溶液の調製

1 検体につき、2 回の試験を実施する。

【注意】本操作に用いる器具類は任意とする。

【注意】検体の秤量～測定までの操作を2回別々に同時に行うこと。同じ試験溶液を2回測定するわけではない。

試験法

試験は以下のいずれかの方法により行う。ただし、いずれの方法においても装置は GC/MS を使用する。

材質試験

公定法: 通知(食安発 0812 第 1 号 平成 23 年 8 月 12 日)で示されたおもちゃの試験法(試験法 1)に従って行う。通知の 5 . 留意点 (4) に記載されているテレフタル酸(2-エチルヘキシル)に対応した GC 条件 (試験法 2) も含む。

公定法変法: 公定法に軽微な変更を施した方法。器具・容器包装の試験法(食基発第 0802001 号 平成 14 年 8 月 2 日) により行った場合も含む。

溶出試験

提案法: 本計画書に記した方法。

提案法変法: 提案法の GC 条件に軽微な変更を施した方法。

【注意】解析者の判断により試験法の区分を変更することがある。

【注意】空試験 (検体を用いずに一連の試験操作を行う試験) は通常の試験業務と同様の方法で実施すればよい。

定量範囲

材質試験は、0.05% (0.5 mg/g) が定量可能な方法を使用すること。

溶出試験は、0.5 µg/mL (DINP、DIDP 以外) 及び 5 µg/mL (DINP 及び DIDP) が定量可能な方法を使用すること。

定量に用いる検量線は 3 点以上の濃度点数により作成する。濃度及び間隔等は任意とする。

定量範囲の濃度を測定するために複数の検量線を用いてもよい。(低濃度と高濃度で検量線を分けて定量してもよい)

定量下限値が定量範囲に含まれる場合は、定量下限値を検量線の最低濃度としてよい。

定量上限値が定量範囲に含まれる場合であって、検体の濃度が定量上限値を超える場合は検体を適宜希釈して定量する。

【注意】材質試験では、装置の定量下限値として 5 µg/mL 以下。

【注意】溶出試験では、装置の定量下限値として 0.5 µg/mL (DINP 及び DIDP は 5 µg/mL) 以下。

試験

いずれの検体についてもそれぞれ 2 回の結果を報告する。

材質試験

6 種すべてのフタル酸エステルの試験（定量）を行う。

溶出試験

検体 1～3（水、4%酢酸、20%エタノール溶液）：検体を試験溶液として DBP 及び BBP の試験（定量）を行う。

検体 4（ヘプタン溶液）：6 種すべてのフタル酸エステルの試験を行う。

DBP、BBP、DEHP 及び DNOP を定量する場合は、検体を試験溶液として試験（定量）を行う。

DINP 及び DIDP を定量する場合は、検体 10 mL を採取し、ヘプタンを加えて 100 mL とし、これを試験溶液として試験（定量）を行う。

【注意】溶出試験は【提案法】（溶出試験）を参照

【注意】適切な状態で試験が行われていないと判断でき、その原因が明らかな場合は再試験を行う。（単に併行精度が悪いという理由だけでは再試験は行わない。）

定量操作

報告する結果は検体中の濃度（材質試験：mg/g、溶出試験：µg/mL）とする。

検量線用標準溶液や試験溶液の測定順、洗浄用サンプルや校正用サンプルの測定の有無は任意とする。

検体の濃度が検量線の濃度範囲（または定量下限値）よりも低い場合は、濃縮して測定する必要はない。この場合、定量値は「< 0.5」（0.5 は定量下限値）のように記載して報告する。

定量値は 3 桁の数値を報告する。（4 桁目を四捨五入、機器の精度、有効数字等を考慮する必要はなく、検量線と希釈倍率から算出された濃度でよい）

【注意】有効数字等を考慮する必要はなく、表示された数値を報告すればよい。

【注意】µg/mL の単位で定量すると、小数点以下の濃度となるため、解析ソフトによっては 2 桁しか表示されない場合がある。また、検量線の近似式の傾き及び切片の桁数にも注意し、これらの桁数が 3 桁以上であることを確認する。十分な桁数が得られない場合は ng/mL 単位で検量線を作成するとよい。

選択性の確認

方法は特に指定しない。通常実施している確認法があればその方法を用いてよい。確認法及び得られた知見があればその内容を報告する。

J 結果の報告

報告シート2は検体の溶媒ごとに記入する。(報告シートへの記入例を参考に示す)
試験中に機器のトラブル等の問題が発生した場合は必ず記載すること。

【報告シートの内容】

報告シート1...試薬等の情報、感想など

報告シート2...定量結果

報告シート3...公定法変法または代替法の詳細(公定法以外を使用した場合のみ)

試験終了後は速やかに結果等を報告シートに記入し、電子ファイル(E-mail)にて研究代表者へ提出する。さらに後日、結果報告書として書面にて研究代表者に提出する。

K 目標値

食品衛生法の規格試験としての妥当性を評価するにあたり、各性能パラメーターに対して下記の目標値を設定する。

選択性：評価の対象としない

真度：70～120% (材質試験) 80～110% (溶出試験)

併行精度 (RSD_F): 10%以下

室間再現精度 (RSD_R): 25%以下

【提案法】(溶出試験)

1 装置

ガスクロマトグラフ・質量分析計 (GC/MS) を用いる。

【注意】GC-FID は使用しない。

2 試薬・試液 (試薬は省略)

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)。

【注意】定量を行う際は、標準溶液に準じて検量線溶液を調製する。

【注意】標準溶液は DBP、BBP、DEHP 及び DNOP の試験に用いるため、DINP 及び DIDP を含まなくてもよい。

【注意】標準溶液は DINP 及び DIDP の試験に用いるため、DBP、BBP、DEHP 及び DNOP を含まなくてもよい。

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。

【注意】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、この調製操作は不要。

4 操作法

(1) ヘプタン以外の溶媒を浸出用液とした検体の場合 (DBP、BBP のみ)

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。

(2) 浸出用液としてヘプタンを用いた場合 (DINP、DIDP 以外を定量する場合)

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。

(3) 浸出用液としてヘプタンを用いた場合 (DINP、DIDP を定量する場合)

試験溶液 (検体) 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（食安発 0906 第 4 号 平成 22 年 9 月 6 日 と同じ。ただし、GC/MS のみ使用可）

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。

【注意】テレフタル酸(2-エチルヘキシル) に対応した GC 条件を用いてもよい。

カラム温度：50 で 1 分間保持した後、毎分 20 で昇温し、200 に到達後、毎分 10 で昇温し、320 に到達後 10 分間保持する。

キャリアーガス：ヘリウム又は窒素を用いる。DEHP が約 15 分で流出する流速に調節する。

H28「フタル酸エステル材質試験」結果報告シート1

(検体・機器・試薬の情報)

1. 試験コード、検体及び測定法

機関コード *1	セットNo. *2	測定法 *3
A	5	通知法

2. 使用した機器

機器 *4	メーカー	型式	開示の可否 *5
GC/MS	Agilent	6890N/5975	一部可 型式は不可

3. 使用した試薬

試薬 *6*7	メーカー	Grade	純度 (%)または濃度
DBP	東京化成	特級	> 99.0
BBP	関東化学	環境分析用	不明
DEHP	和光純薬	フタル酸エステル試験用	不明
DNOP	関東化学	混合標準液	0.1 mg/mL Acetone
DINP			
DIDP			
ヘキサン	和光純薬	残農300	
アセトン	Sigma-Aldrich	HPLC	

4. 検体の保存

検体の保存方法 *8	23 で空調された室内で保管
------------	----------------

5. 試験全体に対する感想・コメントなど

--

*1 : コードのみを記入、機関名は記入しない、*2 : 検体に記載のセット番号を記入

*3 : 1 セットにつき 1 測定法で定量する、*4 : 測定に使用した機種すべてを記入

*5 : 開示してもよいかどうか条件があれば記載、*6 : 他に使用した試薬があれば行を追加して記入

*7 : 市販の混合標準液を使用した場合はまとめて記載

*8 : 30 以下で保存。冷蔵庫等で保存した場合は室温まで戻したのちに試験を実施する

H28「フタル酸エステル材質試験」結果報告シート2

(測定条件)

条件No. *1機関コード A

1. 測定条件

測定法 *2	通知法
カラムの種類、サイズ *2	DB-5, 30m x 0.25mm, 0.25 μ m
キャリアーガス	He
カラム温度 *2	100 -20 /min-320 (10min)
キャリアーガス流量	1.0 mL/min (定流量)
注入口温度 *2	250
スプリット比	スプリットレス
トランスファーライン温度 *2	280
イオン化エネルギー *3	70 eV
MSイオン源温度 *3	230
注入量	1 μ L
内標準物質名 *4	なし
測定時の内標準濃度 *4	

2. 検出条件

化合物	保持時間 (分) *5	定量用イオン	確認用イオン
DBP	7.3	149	205, 223
BBP	9.1	149	91, 206
DEHP	9.9	149	167, 279
DNOP	10.6	279	149
DINP	10.5-11.2	293	149
DIDP	10.8-11.9	307	149

3. 検量線等

化合物	濃度点 (μ g/mL)	形状	定量下限 (μ g/mL) *6	回帰式 (検量線式)	相関係数 (R) *7
DBP	0, 1, 5, 10, 15	1次直線	0.05	$y=2.354x+0.0255$	0.9995
BBP	0, 1, 5, 10, 15	2次曲線	0.05	$y=0.35x^2-1.25x+0.5985$	0.9995
DEHP	0, 1, 5, 10, 15	1次直線	0.05	$y=2.354x+0.0255$	0.9995
DNOP					
DINP					
DIDP					

*1：複数の条件を使用した場合はこのシートを複数作成する、*2：通知法と同じであっても確認のため記入する。

*3：わかる範囲で記入、*4：内標準を使用した場合のみ記入、*5：判定の際に用いる標準溶液の保持時間でよい

*6：S/N などから適宜判断する。厳密な数値を求める必要はない、*7：R²ではなく R (3桁以上) を記入

H28「フタル酸エステル材質試験」結果報告シート 3

(定量結果)

機関コード

A

セットNo

5

測定法

通知法

受領日 7/1

測定日 7/10

1 . 定量結果

検体No	条件	1		2		3		4	
試料量 (g) *2	*1	1.0251	0.9986						
DBP (mg/g) *3		0.999	1.012						
BBP (mg/g) *3		0.902	0.856						
DEHP (mg/g) *3		<0.5	<0.5						
DNOP (mg/g) *3		<0.5	<0.5						
DINP (mg/g) *3		1.001	1.201						
DIDP (mg/g) *3		<0.5	<0.5						
DBP (適否) *4		<	>						
BBP (適否) *4		<	<						
DEHP (適否) *4		<	<						
DNOP (適否) *4		<	<						
DINP (適否) *4		>	>						
DIDP (適否) *4		<	<						

2 . その他

選択性の確認方法及びその知見

例) 定量イオン、確認イオンの強度比で確認
 例) 対象物質の近傍に妨害ピークは存在せず

通知法と異なる操作

例) 試験溶液は半分のスケールで調製
 例) DBP, BBP, DEHP, DNOPはd体で内標準補正した定量値

気になった点、測定中のトラブルなど

例) DINP, DIDPの検出感度が悪く、判定がやや困難であった
 例) 試料3のDBP近傍に夾雑物のピークあり、定量・判定に問題なし

*1 : 定量に用いた測定条件 (報告シート2の条件番号) を記入、*2 : 使用した検体の量 (mg、3桁以上) を記入

*3 : 検体当たりの濃度 (mg/g、3桁以上) を記入

*4 : 標準溶液のピーク面積と比較した際の結果を記入

(< : 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)

H28「フタル酸エステル溶出試験」結果報告シート1

(検体・機器・試薬の情報)

1. 試験コード、検体及び測定法

機関コード *1	セットNo. *2	測定法 *3
A	5	提案法

2. 使用した機器

機器 *4	メーカー	型式	開示の可否 *5
GC/MS	Agilent	6890N/5975	一部可 型式は不可

3. 使用した試薬

試薬 *6*7	メーカー	Grade	純度 (%)または濃度
DBP	東京化成	特級	> 99.0
BBP	関東化学	環境分析用	不明
DEHP	和光純薬	フタル酸エステル試験用	不明
DNOP	関東化学	混合標準液	0.1 mg/mL Acetone
DINP			
DIDP			
水	和光純薬	残農300	
酢酸			
エタノール			
ヘプタン			
アセトン	Sigma-Aldrich	HPLC	

4. 検体の保存

検体の保存方法 *8	23 で空調された室内で保管
------------	----------------

5. 試験全体に対する感想・コメントなど

*1 : コードのみを記入、機関名は記入しない、*2 : 検体に記載のセット番号を記入

*3 : 1 セットにつき 1 測定法で定量する、*4 : 測定に使用した機種すべてを記入

*5 : 開示してもよいかどうか条件があれば記載、*6 : 他に使用した試薬があれば行を追加して記入

*7 : 市販の混合標準液を使用した場合はまとめて記載

*8 : 30 以下で保存。冷蔵庫等で保存した場合は室温まで戻したのちに試験を実施する

H28「フタル酸エステル溶出試験」結果報告シート2

(測定条件)

条件No. *1機関コード A

1. 測定条件

測定法 *2	提案法
カラムの種類、サイズ *2	空欄の部分は材質試験の測定条件と同じ
キャリアーガス	
カラム温度 *2	
キャリアーガス流量	
注入口温度 *2	
スプリット比	例) スプリットレス、例) 10:1
トランスファーライン温度 *2	
イオン化エネルギー *3	
MSイオン源温度 *3	
注入量	
内標準物質名 *4	
測定時の内標準濃度 *4	

2. 検出条件

化合物	保持時間(分) *5	定量用イオン	確認用イオン
DBP	7.3	149	205, 223
BBP	9.1	149	91, 206
DEHP	9.9	149	167, 279
DNOP	10.6	279	149
DINP	10.5-11.2	293	149
DIDP	10.8-11.9	307	149

3. 検量線等

化合物	濃度点 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	形状	定量下限 ($\mu\text{g}/\text{mL}$) *6	回帰式 (検量線式)	相関係数(R) *7
DBP(水)	0, 1, 5, 10, 15	1次直線	0.05	$y=2.354x+0.0255$	0.9995
DBP(酢)					
DBP(工)					
DBP(ハ)					
BBP(水)	0, 1, 5, 10, 15	2次曲線	0.05	$y=0.35x^2-1.25x+0.5985$	0.9995
BBP(酢)					
BBP(工)					
BBP(ハ)					
DEHP(ハ)	0, 1, 5, 10, 15	1次直線	0.05	$y=2.354x+0.0255$	0.9995
DNOP(ハ)					
DINP(ハ)					
DIDP(ハ)					

*1: 複数の条件を使用した場合はこのシートを複数作成する、*2: 提案法と同じであっても確認のため記入する

*3: わかる範囲で記入、*4: 内標準を使用した場合のみ記入、*5: 判定の際に用いる標準溶液の保持時間でよい

*6: S/N などから適宜判断する。厳密な数値を求める必要はない、*7: R^2 ではなく R (3桁以上) を記入

H28「フタル酸エステル溶出試験」結果報告シート3

(定量結果)

機関コード

A

セットNo

5

測定法

提案法

受領日 7/1

測定日 7/10

1. 定量結果

検体No	条件*1	1 (水)		2 (4%酢酸)		3 (20%EtOH)		4 (ヘプタン)	
DBP (µg/mL) *2		0.999	1.012					0.999	1.012
BBP (µg/mL) *2		0.902	0.856					0.902	0.856
DEHP (µg/mL) *2								<0.5	<0.5
DNOP (µg/mL) *2								<0.5	<0.5
DINP (µg/mL) *2								10.01	11.22
DIDP (µg/mL) *2								<0.5	<0.5
DBP (適否) *3		<	>					<	>
BBP (適否) *3		<	<					<	<
DEHP (適否) *3								<	<
DNOP (適否) *3								<	<
DINP (適否) *3								>	>
DIDP (適否) *3								<	<

2. その他

選択性の確認方法及びその知見

例) 定量イオン、確認イオンの強度比で確認
 例) 対象物質の近傍に妨害ピークは存在せず

通知法と異なる操作

例) 試験溶液は半分のスケールで調製
 例) DBP, BBP, DEHP, DNOPはd体で内標準補正

気になった点、測定中のトラブルなど

例) DINP, DIDPの検出感度が悪く、判定がやや困難であった
 例) 試料3のDBP近傍に夾雑物のピークあり、定量・判定に問題なし

*1: 定量に用いた測定条件(報告シート2の条件番号)を記入

*2: 配布した検体中の濃度(µg/mL, 3桁以上)を記入

*3: 標準溶液のピーク面積と比較した際の結果を記入

(<: 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)

<その3> 乳等省令におけるヒ素試験法の改良

研究協力者 羽石 奈穂子、荻本 真美、塩澤 優、高梨 麻由

東京都健康安全研究センター

A. 研究目的

乳及び乳製品の成分規格等に関する省令（乳等省令）では、「乳等の器具若しくは容器包装又はこれらの原材料の規格及び製造方法の基準」が定められており、その中に、ヒ素の規格及び試験法が記載されている。規格は、三酸化二ヒ素（ As_2O_3 ）として $2 \mu\text{g/g}$ 以下である。試験溶液（食品添加物公定書では検液）の調製法として、試料に硝酸及び硫酸を加えて湿式灰化する方法（硫硝酸法）が記載されている。一方、食品添加物においてもヒ素試験法が設定されており、食品添加物公定書記載の「ヒ素試験法」検液（乳等省令では試験溶液）の調製 第3法及び第4法 における検液の調製法は、試料に硝酸マグネシウム・エタノール溶液を加え、点火して試料を燃焼させた後に灰化する方法である（硝酸マグネシウム・エタノール法）。試験溶液または検液を調製した後の操作は、乳等省令及び食品添加物公定書とも同じである。試験溶液または検液の調製法の詳細を図1に示した。

硫硝酸法では、試料を分解するために大量の硝酸を必要とする。また試料を炭化させてしまうと、ヒ素が還元されて気化するので、硝酸と硫酸を加えた後は、注意深く加熱しなければならず¹⁾、分解が終了するまで常時観察を続けることが不可欠である。試料によっては、分解終了まで1週間程度を要する場合もある。また、亜硝酸ガス、硫酸の白煙等強酸のガスが大量に発生する。食品添加物公定書の解説書²⁾にも、上記のような記載があり、現在、食品添加物公定書のヒ素試験法に、硫硝酸法による検液の調製法は記載されていない。これに対して、硝酸マグネシウム・エタノール法は、硫酸や硝酸等の強酸を使用せず、

分解は2~3日で終了する、安全で効率の良い方法である。

そこで、乳等省令のヒ素試験法における試験溶液の調製法において、硝酸マグネシウム・エタノール法が使用可能か検証した。

B. 研究方法

1. 試料

1) 標準物質

ポリエチレン（PE）標準物質：JSM P700-1（ヒ素認証値 $9.1 \mu\text{g/g}$ 、JFE テクノリサーチ製）

ポリプロピレン（PP）標準物質：113-01-002（ヒ素推定値 $16.9 \mu\text{g/g}$ 、KRISSE 製）

2) 標準試料

PE 標準試料：PE 標準物質 0.17 g に、ヒ素不検出の PE 製袋の粉碎品を加えて 1.00 g としたもの。

PP 標準試料：PP 標準物質 0.09 g に、ヒ素不検出の PP 製食品用トレーの粉碎品を加えて 1.00 g としたもの。

上記の割合で混合した場合、 As_2O_3 として $2 \mu\text{g/g}$ を含む。

3) ブランク試料

標準試料作製に用いたヒ素不検出の試料

2. 試薬

亜鉛：砂状、ヒ素分析用、和光純薬工業(株)製

アンモニア水（25~27.9%）、エタノール（99.5%）、塩化スズ（ ）二水和物、塩酸、酢酸、酢酸鉛（ ）三水和物、硝酸マグネシウム（硝酸マグネシウム六水和物）、ピリジン、プロモフェノールブルー、ヨウ化カリウム：特級、和光純薬工業(株)製

N,N-ジエチルジチオカルバミド酸銀：特級、

3. 試液

酢酸鉛試液：酢酸鉛（ ）三水合物 11.8 g を量り、水に溶かして 100 ml とし、酢酸（14）2 滴を加える。

塩化スズ（ ）試液：塩化スズ（ ）二水合物 4 g を量り、塩酸 125 ml を加えて溶かし水を加えて 250 ml とする。

ヒ化水素吸収液：N,N-ジエチルジチオカルバミド酸銀 0.50 g をピリジンに溶かして 100 ml とする。

プロモフェノールブルー試液：プロモフェノールブルー0.1 g を量り、50%エタノール 100 ml を加えて溶かし、必要があればろ過する。

ヨウ化カリウム試液：ヨウ化カリウム 16.5 g を量り、水を加えて溶かし 100 ml とする。

	乳等省令	第8版食品添加物公定書 ヒ素試験法第4法
試料	1 g	別に規定する量
試験溶液 または検液 の調製法	<p>硝酸 20 mL</p> <p>↓</p> <p>弱く加熱</p> <p>↓</p> <p>内容物が流動状になるまで</p> <p>↓ 冷後</p> <p>硫酸 5 mL</p> <p>↓</p> <p>・白煙が発生するまで加熱 ・液がなお褐色を呈するときは</p> <p>↓ 冷後</p> <p>硝酸 5 mL</p> <p>↓</p> <p>褐色 無色または淡黄色になるまで []を繰り返す</p> <p>↓ 冷後</p> <p>飽和シュウ酸アンモニウム溶液 15 mL</p> <p>↓</p> <p>白煙が発生するまで加熱</p> <p>↓ 冷後</p> <p>水を加えて20 mLとする(試験溶液) このうち10 mLを用いて試験を行う</p> <p>↓</p>	<p>硝酸マグネシウムのエタノール 溶液(1 10) 10 mL 第3法は硝酸マグネシウムのエタノール溶液(1 50)</p> <p>↓</p> <p>10 mL</p> <p>↓</p> <p>エタノールに点火</p> <p>↓</p> <p>燃焼</p> <p>↓</p> <p>・徐々に加熱して450～550 で灰化 ・炭化物が残るときは少量の 硝酸マグネシウムのエタノール溶液 (1 50)で潤し再び強熱して 450～550 で灰化する</p> <p>↓ 冷後</p> <p>塩酸 3 mL</p> <p>↓</p> <p>水浴上で加温し溶かす(検液)</p> <p>↓</p>
ヒ素試験	B法 As ₂ O ₃ として2 μg/g以下	B法

図1. ヒ素試験における試験溶液または検液の調製法

4. 標準液

ヒ素標準原液：As 100 mg/L、和光純薬工業(株)製

ヒ素標準液：ヒ素標準原液 0.76 ml を量り、水を加えて 100 ml とする。本液 1 ml は As_2O_3 1 μ g を含む。

5. 装置及び器具

分光光度計：UV-2700、島津製作所(株)製
電気炉：KM-420、アドバンテック東洋(株)製
粉碎機：MS-09、ラボネクト(株)製
ねじ口付セル：S15-UV-10、石英二面透明、アズワン(株)製

6. 試験溶液の調製法

試料 1 g を磁製のるつぼに採り、硝酸マグネシウムのエタノール溶液 (1 : 10) 10 ml を試料が完全に浸るように注意深く加え、点火棒でエタノールに点火して試料を燃焼させた。炎が消えるのを確認した後、るつぼを電気炉に入れ、250 °C まで昇温し、50 分間保持した後、520 °C まで昇温し、16 時間保持し灰化した。炉内温度が 200 °C まで下がった時点で、るつぼを電気炉から取り出し、室温まで冷ました後、残留物に塩酸 (1 : 4) 10 ml を加え、沸騰水浴上で加熱して溶かし試験溶液とした。

7. ヒ素試験

試験溶液にプロモフェノールブルー試液 1 滴を加え、アンモニア水で中和し、塩酸 (1 : 2) 5 ml 及びヨウ化カリウム試液 5 ml を加え、2~3 分間放置した。塩化スズ () 試液 5 ml を加えて室温で 10 分間放置した後、発生瓶に入れ、水で洗い込み 40 ml とした。亜鉛 2 g を加え、直ちに排気管及びガラス管を連結したゴム栓を発生瓶に付けた。ガラス管の細管部の端はあらかじめヒ化水素吸収液 5 ml を入れた吸接管の底に達するように入れ、次に発生瓶は 25 °C の水中に肩まで浸し、1 時間放置した。吸接管をはずし、吸収液の呈色

を標準色と比較した。

標準色の調製：ヒ素標準液 2.0 ml を発生瓶に入れ、塩酸 (1 : 2) 5 ml 及びヨウ化カリウム試液 5 ml を加え、2~3 分間放置した。塩化スズ () 試液 5 ml を加えて室温で 10 分間放置した後、水を加えて 40 ml とした。亜鉛 2 g を加え、以下試験溶液の場合と同様に操作して得た吸収液の呈色を標準色とした。

試薬ブランクの調製：ヒ素標準液を加えず、標準色の調製と同様に操作したものを試薬ブランクとした。

8. 吸光度の測定

ヒ素試験により呈色した吸収液をねじ口付セルに採り、30 分以内に 525 nm における吸光度を測定した³⁾。

C. 研究結果及び考察

1. 試験溶液の調製

標準試料及びブランク試料を用い試験溶液を調製した。硫硝酸法では、試料を分解し試験溶液を調製するまで 1 週間以上を要する場合があるが、本法では 2 日間であった。また、硫硝酸法では灰化終了まで常時観察を続けることが必要だが、本法では、試料を 10 分程度燃焼させた後は電気炉で灰化させるため、常に観察する必要はなく、操作は非常に簡便であった。

2. ヒ素試験の結果

1) 目視による比較

1. で得られた試験溶液を用い、ヒ素試験を行い、吸収液の色の濃さを比較した。その結果、ヒ素を含まないブランク試料の吸収液は呈色しなかった。一方、ヒ素を含む試料の試験溶液の吸収液はいずれも標準色と同じ黄褐色を示し、色の濃さもほぼ同程度であった。以上より、本法により調製した試験溶液が、乳等省令のヒ素試験法に適用可能であると考えられた。

表 1 . 標準色、ブランク、標準試料及びブランク試料の吸光度

試料		ヒ素含有量 (As ₂ O ₃ として) (µg/g)	吸光度
標準色		2	0.046,0.043,0.043,0.042,0.045
試薬ブランク			0.000,0.002,0.001,0.001,-0.001
PE	標準試料	2	0.043,0.042,0.043
	ブランク試料		0.002
PP	標準試料	2	0.043,0.044,0.043
	ブランク試料		0.002

2) 吸光度による比較

食品衛生法や食品添加物公定書で規定されている目視による判定では、色の濃さを詳細に判別することが出来ないため、吸収液の吸光度を測定することにより色の濃さを数値化して比較した。日本薬局方では、呈色反応の観測対象は、遊離コロイド状銀（極大吸収約 535 nm）⁴⁾としているが、本法では衛生検査指針を参考とし、525 nm³⁾の吸光度を測定した。

その結果を表 1 に示した。標準色及び試薬ブランクのヒ素試験における吸収液（各 5 回）の吸光度は、それぞれ 0.042 ~ 0.046 及び -0.001 ~ 0.002 であり、ばらつきも小さく最大値と最小値の差が 0.004 及び 0.003 であった。標準色及び試薬ブランクは試験溶液の調製操作を行わないため、このばらつきはヒ素試験と吸光度測定の実操作による誤差と考えられた。

一方、PE 標準試料及び PP 標準試料の吸収液（各 3 併行）の吸光度は、それぞれ 0.042 ~ 0.043 及び 0.043 ~ 0.044 であった。吸光度のばらつきは小さく最大値と最小値の差が 0.001 であり、試験溶液の調製操作ではほとんどばらつきが生じていないことが判明した。また、標準色とほぼ同じ吸光度を示した。

以上より、本法は、乳等省令のヒ素試験法

における試験溶液の調製法の代替法として適用可能と考えられた。

D . 結論

乳等省令のヒ素試験法における試験溶液の調製法の代替法として、硝酸マグネシウム・エタノール法が使用可能か検証した。本法は、現行の硫硝酸法に比べて試験に要する期間が短く、強酸等も使用しないため、簡便で安全であった。また、試験溶液の調製操作による結果のばらつきも小さく、標準色及び標準試料は、ほぼ同じ吸光度を示した。以上より、本法は、試験溶液調製法の代替法として適用可能であると考えられた。

E . 参考文献

- 1) 公益社団法人日本食品衛生協会、食品衛生検査指針 理化学編 2015、p 1151-1152 (2015)
- 2) 第 8 版食品添加物公定書解説書、廣川書店、p B-224 (2007)
- 3) 公益社団法人日本食品衛生協会、食品衛生検査指針 理化学編 2015、p 1152 (2015)
- 4) 第十七改正日本薬局方解説書、廣川書店、p B-75 (2016)

市販製品に残存する化学物質に関する研究

研究分担者 阿部 裕 国立医薬品食品衛生研究所 食品添加物部 主任研究官

研究要旨

器具・容器包装および乳幼児用玩具（以下、器具・容器包装等）は合成樹脂、ゴム、金属など多種多様な材質で製造される。製品には原料、添加剤、不純物等の様々な化学物質が残存し、これらの化学物質は食品や唾液を介してヒトを曝露する可能性がある。したがって、器具・容器包装等の安全性を確保するためには、製品に残存する化学物質やその溶出量を把握することが重要である。また、これらの化学物質には分析法がないものや、分析法があっても改良すべき課題を有するものがあるため、これらを解決するための検討も必要である。そこで本年度は、製品から溶出する化学物質の溶出量の把握を目的として、ポリ塩化ビニル（PVC）製玩具に含まれる可塑剤の溶出量を調査するとともにそのリスク評価を試みた。さらに、これまでに本研究課題で確立した植物油総溶出物量試験法の改良法の適用を目的として、植物油の抽出が困難な試料について抽出条件を検討し改良法変法を示した。

PVCには柔軟性を付与するため可塑剤が添加される。PVC製玩具の可塑剤にはフタル酸エステル類やアジピン酸エステル類などが主に使用されてきたが、近年ではテレフタル酸ジ(2-エチルヘキシル)（DEHTP）、アセチルクエン酸トリブチル（ATBC）、シクロヘキサンジカルボン酸ジイソノニル（DINCH）などの新しい可塑剤が高頻度で使用されており、一部の製品では含有量が最大で40%と非常に高い。したがって、乳幼児が玩具を口に入れ玩弄することによりこれらの可塑剤が唾液を介して体内に移行する可能性があるが、これらの溶出挙動について調査した報告はない。そこで本研究では、約50検体のPVC製玩具を試料とし、人工唾液および回転式振とう機を用いた動的な溶出試験を行い、DEHTP、ATBCなど9種類の可塑剤の溶出量を測定した。その結果、溶出量はATBCおよびアジピン酸ジ(2-エチルヘキシル)で高く、最大でそれぞれ67.6および59.4 µg/mLであった。その他はほとんどが40 µg/mL未満であった。得られた溶出量を基に各可塑剤の推定一日曝露量を求めたところ、いずれも耐容一日摂取量を下回っていた。したがって、PVC製玩具から溶出する可塑剤による乳幼児への健康リスクは小さいと考えられた。

平成25及び26年度の本研究で、油脂及び脂肪性食品用の合成樹脂及びゴム製器具・容器包装の溶出物の総量試験である植物油総溶出物量試験法について検討を行い、改良法を確立した。また、平成27年度は天然ゴム、ポリエチレン、ポリプロピレンの3種類の試料を用い10機関が参加した改良法の共同試験を実施し、EN法よりも精度が高く試験法として十分な性能を持つことを明らかとした。今年度は、EN法によるソ

ックスレー抽出で残存植物油の抽出に長時間かかる直鎖状低密度ポリエチレン製厚手成形品について、改良法の適用を検討した。改良法の浸漬振とう抽出 40 2 時間では、得られたオリブ油量は EN 法より低く、しかも 1 時間抽出を追加するとオリブ油量が増加することから、抽出は不十分であることが判明した。そこで、抽出条件の見直しを行い、70 5 時間の浸漬振とう抽出で EN 法と同等のオリブ油量が得られることが判明した。EN 法では抽出に 49 時間かかる試料も 5 時間という短時間で抽出可能であった。当該製品以外の抽出困難試料またはその可能性のある試料についても、残存植物油の抽出を 70 5 時間の浸漬振とう抽出と確認のための 1 時間の抽出、必要があればさらに抽出を追加することで、植物油総溶出物量試験改良法を適用することができる。この改良法変法は EN 法で推奨する EN 1186-10 よりもはるかに簡便であり、極めて有用な試験法であると結論された。

研究協力者

六鹿元雄：国立医薬品食品衛生研究所
山口未来：国立医薬品食品衛生研究所
高橋怜子：国立医薬品食品衛生研究所
河村葉子：国立医薬品食品衛生研究所
中西 徹：(一財)日本食品分析センター
渡邊雄一：(一財)日本食品分析センター

六鹿元雄、佐藤恭子：揮発性物質試験におけるスチレンメモリー現象に関する検討、第 112 回日本食品衛生学会学術講演会 (2016. 10)

4) 尾崎麻子、岸 映里、大嶋智子、角谷直哉、阿部 裕、六鹿元雄、山野哲夫：食品用ラミネートフィルムに含まれる残留有機溶剤の分析、第 112 回日本食品衛生学会学術講演会 (2016. 10)

5) 中西 徹、河村葉子、阿部 裕、六鹿元雄：植物油総溶出量試験法の改良 その 5 改良試験法の試験室間共同試験、第 112 回日本食品衛生学会学術講演会 (2016. 10)

6) Ozaki A, Kishi E, Ooshima T, Kakutani N, Abe Y, Mutsuga M, Yamano T: Determination of elements and residual solvents in laminated films used for food packaging, 6th International Symposium on Food Packaging (2016. 11)

7) Nakanishi T, Kawamura Y, Sugimoto T, Abe Y, Mutsuga M: Improvement of the test methods for overall migration into vegetable oil, 6th International Symposium on Food Packaging (2016. 11)

研究発表

1. 論文発表

1) 阿部 裕, 山口未来, 六鹿元雄, 穰山 浩, 河村葉子：ポリウレタン, ナイロンおよび布製玩具中の芳香族第一級アミン類および着色料の調査、食品衛生学雑誌、57、23-31 (2016)

2. 講演、学会発表等

1) 山口未来、木嶋麻乃、阿部 裕、伊藤裕才、六鹿元雄、佐藤恭子：ポリ塩化ビニル製玩具中の可塑剤使用実態調査、日本食品化学学会 第 22 回総会・学術大会 (2016. 6)

2) 阿部 裕、山口未来、阿部智之、大野浩之、六鹿元雄、佐藤恭子：カプロラクタム試験におけるピーク形状改善のための GC 測定条件の検討、第 112 回日本食品衛生学会学術講演会 (2016. 10)

3) 阿部智之、阿部 裕、山口未来、大野浩之、

知的財産権の出願・登録状況

なし

<その1> ポリ塩化ビニル製玩具から溶出する可塑剤とリスク評価

研究代表者 六鹿 元雄 国立医薬品食品衛生研究所
 研究分担者 阿部 裕 国立医薬品食品衛生研究所
 研究協力者 高橋 怜子 国立医薬品食品衛生研究所

A. 研究目的

ポリ塩化ビニル（PVC）には柔軟性を付与するために可塑剤が添加される。可塑剤にはフタル酸エステル類やアジピン酸エステル類など様々な種類のものがある。このうちフタル酸ジ(2-エチルヘキシル)（DEHP）やフタル酸ジイソノニル（DINP）などの一部のフタル酸エステル類については、生殖・発生毒性^{1,2)}や肝臓・腎臓毒性^{3,4)}を有することが疑われた。そのため乳幼児用玩具への使用が世界的に禁止され、我が国においてもDEHP、DINPなど6種類のフタル酸エステルが規制対象とされた⁵⁾。

我々はこれまでPVC製玩具中の可塑剤使用実態調査を行ってきた。我が国のフタル酸エステル規制に先立って行った実態調査では、

約100検体を対象とし、乳幼児用玩具では規制対象のフタル酸エステルは使用されていないが、アジピン酸ジイソノニル（DINA）やアセチルクエン酸トリブチル（ATBC）などの既知可塑剤の他、テレフタル酸ジ(2-エチルヘキシル)（DEHTP）やシクロヘキサンジカルボン酸ジイソノニル（DINCH）など、これまで国内で検出報告がなかった可塑剤も使用されていることを明らかとした⁶⁾。また2016年に実施した約500検体を対象とした調査では、15種類の可塑剤を検出し、このうち、DEHTP、ATBC、DINCHの使用頻度が特に高いこと、乳幼児用玩具では規制対象のフタル酸エステル類は使用されていないこと、大部分の可塑剤では含有量が減少傾向にあることなどを明らかとした（表1）⁷⁾。しかしながら、一部

表1 可塑剤使用実態調査⁷⁾のまとめ

可塑剤	検出数	検出率 (%)	含有量 (%)		
			平均値	最小値	最大値
Di(2-ethylhexyl) terephthalate (DEHTP)	335	65.9	13.2	0.06	41.3
o-Acetyl tributyl citrate (ATBC)	164	32.3	8.8	0.05	29.2
Diisononyl 1,2-cyclohexane dicarboxylate (DINCH)	101	19.9	10.0	0.05	39.8
2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate (TMPD)	82	16.1	3.4	0.05	19.0
Diisononyl adipate (DINA)	67	13.2	7.3	0.11	18.4
Dibutyl sebacate	34	6.7	0.07	0.05	0.16
Di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP)	33	6.5	6.8	0.05	17.8
Di(2-ethylhexyl) adipate (DEHA)	15	3.0	6.7	0.05	21.5
Tributyl citrate (TBC)	10	2.0	25.2	2.7	32.7
Diisobutyl phthalate (DIBP)	9	1.8	12.8	0.05	34.1
Dipropylene glycol dibenzoate	8	1.6	2.6	0.07	7.5
Alkylsulphonic acid phenylesters	8	1.6	50.3	37.1	60.8
Di-n-butyl phthalate	6	1.2	17.6	0.10	38.3
Diisononyl phthalate	6	1.2	4.8	4.1	5.4
Tris(2-ethylhexyl) trimellitate	5	1.0	1.6	0.09	3.8

の可塑剤の含有量は最大で約40%と高い値であったことから、乳幼児が玩具を口に入れ、舐めたり噛んだりすることによってこれらの可塑剤が唾液を介して体内に移行する可能性が疑われた。しかし、ポリ塩化ビニル製玩具の可塑剤の溶出については、フタル酸エステル類を対象とした研究報告はあるが⁸⁻¹¹⁾、その他の可塑剤の溶出や経口曝露に関する報告はない。そこで本研究では、2014年に購入したPVC製玩具を試料とし、含有量が多く主可塑剤として使用されていたDEHTP、ATBC、DINCHなど9種類の可塑剤の溶出量を測定した。さらに、得られた溶出量を基に推定一日曝露量を求め耐容一日摂取量(TDI)と比較し、PVC製玩具中の可塑剤による健康リスクの可能性を検証した。

B. 研究方法

1. 試料

PVC製玩具：ボール、人形、風呂用玩具など約50検体。これらは2014年に東京都等で購入し、以前の研究⁷⁾によって可塑剤含有量が既知のものである。

各試料の厚さはノギスを用いて測定した。ただし、測定場所により厚さが異なった場合は、試料の主となる部分を測定した。

2. 試薬、標準品、標準溶液および器具

1) 試薬

ヘキサン：残留農薬・PCB分析用 和光純薬工業(株)製

アセトン：残留農薬・PCB分析用 シグマアルドリッチジャパン社製

水：Milli-Q Gradient A10(ミリポア社製)により精製した超純水

塩化ナトリウム：特級 シグマアルドリッチジャパン社製

塩化カリウム：特級 和光純薬工業(株)製

塩化アンモニウム：特級 和光純薬工業(株)製

硫酸ナトリウム：残留農薬・PCB分析用 シグマアルドリッチジャパン社製

尿素：特級 和光純薬工業(株)製

L-乳酸：特級 和光純薬工業(株)製

水酸化ナトリウム：特級 シグマアルドリッチジャパン社製

2) 標準品

可塑剤標準品：本研究で使用した可塑剤とそのCAS番号および純度を表2に示した。

3) 標準溶液等

水酸化ナトリウム溶液(5および0.5 mol/L)：水酸化ナトリウム 10 g に水を加えて溶解し 50 mL とした(5 mol/L)。この液 10 mL を採

表2 本研究で用いた可塑剤

可塑剤	CAS番号	純度 (%)	定量イオン (m/z)	確認イオン (m/z)	定量限界 (μg/mL)
TMPD	6846-50-0	>97	71	43	全て 0.01
DIBP	84-69-5	>98	149	223	
TBC	77-94-1	>98	185	259, 129	
ATBC	77-90-7	>90	185	259, 129	
DEHA	103-23-1	>98	129	241, 259	
DINA	33703-08-1	-	129	255	
DEHP	117-81-7	>99	149	167, 279	
DINCH	166412-73-8	-	155	281	
DEHTP	6422-86-2	>98	261	149, 279	

り、水を加えて 100 mL とした (0.5 mol/L)。

人工唾液 (pH 6.8 および pH 3.5): 塩化ナトリウム 4.5 g、塩化カリウム 0.3 g、塩化アンモニウム 0.4 g、硫酸ナトリウム 0.3 g、尿素 0.2 g、L-乳酸 3.0 g に水を加えて混合し 1,000 mL とした。さらに、0.5 および 5 mol/L 水酸化ナトリウム溶液を適宜加えて、pH を 6.8 もしくは 3.5 となるように調整した。

可塑剤混合標準溶液: 各可塑剤標準品をアセトンで溶解して 1,000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ とした。これらを適宜混合し、人工唾液・アセトン混液 (1:9) で 0.01~50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に希釈したものを可塑剤混合標準溶液とした。

4) 器具

50 mL 容ねじ口ガラス試験管: IWAKI 社製

3. 装置

ガスクロマトグラフ / 質量分析計 (GC/MS): ガスクロマトグラフ 6890GC、質量分析計 5975MSD、Agilent Technologies 社製
恒温槽: NTT-2400、EYELA 社製
回転式振とう機: VR-36D、タイテック社製
ヒーター式インキュベーター: MIR-H263-PJ、パナソニック製

4. 測定条件

カラム: DB-5MS (0.25 mm i.d. \times 30 m, 膜厚 0.25 μm , Agilent Technologies 社製)
カラム温度: 100 \rightarrow 20 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ - 320 (10 min)
注入口温度: 250
注入モード: スプリットレス
注入量: 1 μL
キャリアーガスおよび流量: He 1.0 mL/min (一定流量)
トランスファーライン温度: 280
イオン源温度: 230
四重極温度: 150
測定モード: SIM
定量イオンおよび確認イオン (m/z): 表 2

5. 試験溶液の調製

溶出試験は山田らの方法¹¹⁾を参考にした。すなわち、試料は 3 \times 2.5 cm (両面 15 cm^2) に切断し、ガラス試験管に入れ、あらかじめ 40 $^{\circ}\text{C}$ で加温した人工唾液 30 mL に浸漬した。すみやかに 40 $^{\circ}\text{C}$ に設定したヒーター式インキュベーター内に設置した回転式振とう機 (図 1) にガラス試験管をセットし、毎分 300 回転で 30 分間振とうした。試験後すぐに試料を取り除いた溶液を試験溶液とした。

溶出試験は各 3 試行で行い、溶出量 ($\mu\text{g}/\text{mL}$) は平均値 \pm 標準偏差 (相対標準偏差, %) で示した。



図 1 回転式振とう機を用いた溶出試験の様子

6. 定量

検量線は可塑剤混合標準溶液を SIM モードで測定し、各定量イオンのピーク面積値から絶対検量線法により作成した。

試験溶液をアセトンで 10 倍に希釈したものを測定し、作成した検量線を用いて定量した。また、各可塑剤の標準溶液あたりの定量下限は 0.01 $\mu\text{g}/\text{mL}$ とした。なお、このときの試験溶液あたりの定量下限は 0.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ となる。

C. 研究結果及び考察

1. 溶出試験方法の選択

PVC 製玩具に含有される可塑剤の溶出試験については、フタル酸エステル類を対象とした複数の報告がある。

フタル酸エステル類は人工唾液に試料片を浸漬し加温するだけの静的な溶出試験ではほとんど溶出しない⁸⁾。また、乳幼児は玩具を口に入れると、無意識のうちに吸う、噛む、舌で転がすなどの動作を行う。これらの動作を模倣するため、振とうや超音波による溶出試験や⁸⁾、試料と人工唾液をいれたガラス瓶を“Head over Heels rotator” (図 2¹²⁾)を用いて回転させる溶出試験⁹⁾など、いずれも動的な溶出試験が主に用いられていた。国内では、山田らにより PVC 製玩具などからのフタル酸エステル類の溶出に関する研究がなされ、振とう(上下、左右、回転)かく拌、超音波などの溶出試験の検討がされた。これらの試験結果を比較したところ、回転式振とう機を用いた溶出試験でばらつきが最も小さいことが明らかとされた^{10,11)}。

そこで、今回対象とした可塑剤についても同様の傾向がみられるか確認するため、静的な溶出試験と動的な溶出試験における溶出量を比較した。静的な溶出試験は試料を浸出液中で 40 30 分間静置しただけとし、動的な溶出試験は、山田らの方法を参考に、回転式振とう機 (VR-36D) を用い、その回転数は

300 rpm とした。また、回転式振とう機を加温するためのヒーター式インキュベーターの設定温度は 40、溶出時間は 30 分間とした。いずれも浸出用液として英国規格 (British Standard) の BS 6684 を基に調製した人工唾液¹³⁾を用いた。その結果を表 3 に示した。

特に使用頻度が多かった DEHTP、ATBC および DINCH を対象としたが、いずれの可塑剤も静的な溶出試験の溶出量は動的な溶出試験に比べ 1/100 以下と大幅に低い値となった。特に、DEHTP は静的な溶出試験ではいずれも定量下限未満となった。したがって、静的な溶出試験では溶出挙動を正しく評価できない可能性や、溶出量を過小評価する可能性が考えられた。したがって本研究では、回転式振とう機を用いた動的な溶出試験を行った。



図 2 Head over Heels rotator¹²⁾

表 3 溶出試験方法の違いによる溶出量の違い

可塑剤	試料	含有量 (%)	溶出量 (µg/mL)	
			動的 (回転振とう)	静的 (静置)
DEHTP	ボール 1	32.0	32.2 ± 1.6 (4.9)	< 0.1
	ボール 8A	22.4	5.4 ± 2.1 (38.8)	< 0.1
ATBC	ボール 16B	29.0	48.0 ± 8.7 (18.2)	0.24 ± 0.01 (3.8)
	ボール 23C	29.2	32.7 ± 1.9 (5.8)	0.25 ± 0.01 (2.9)
DINCH	人形 9	39.0	23.6 ± 1.7 (7.1)	0.20 ± 0.10 (46.9)
	人形 44	30.5	27.0 ± 6.8 (25.1)	0.11 ± 0.04 (37.2)

数値は mean ± SD (RSD, %), (n=3)

2. 試料切断面からの影響

溶出試験では試料の大きさが制限されるため、切断した試料を用いることが多い。しかし、試料表面と比べて新たに生じた切断面からより多くの可塑剤が溶出する可能性がある。そこで、3×2.5 cm に切断した試料と、それをさらに4つに切断したもの(約1.5×約1.25 cm が4つ)の溶出量を比較した。用いた試料に含有されていた DEHTP、ATBC および DINCH の溶出量を確認した結果を図3に示した。また、今回の試料は厚さが0.2~2.3 mm のものであり、表面積と比べて切断面の面積が極めて小さいため、いずれも表面積を15 cm²(両面)として試験を行った。

3×2.5 cm の試料と比べ、これを4つに切断した試料では切断面の面積が2倍になる。しかし、大部分の試料では溶出量の差は全体の10%未満と少なかった。さらに、有意な差($p = 0.05$)がみられた1検体(ボール9)についても、その差は2 µg/mL 程度であった。したがって、切断した試料を用いても得られる溶出量はほとんどが試料表面からのものであり、切断面の影響はほとんどないと考えられた。

また、玩具は使用に伴い傷や穴があくなど損傷する可能性があり、それにより溶出量が増加する疑いがある。しかし、切断面の増加

による溶出量の大幅な増加は認められなかったことから、損傷しても溶出量は大きく変わらないと考えられた。

3. 溶出試験条件の違いによる溶出量の違い

口内の環境や試料の状態の変化に伴って溶出量がどのように変化するかを検討するため、溶出試験条件を変えた時の溶出量の変化を調べた。対象とした可塑剤は DEHTP、ATBC および DINCH の3種類とした。

1) 人口唾液の pH

成人したヒトの唾液の pH は6.8~7.5 とほぼ中性である。一方、一般的な食品の pH は、こんにゃくやアルカリイオン水などを除いてほとんどが酸性~中性である。そのため食事内容によって唾液の pH が一時的に弱酸性になることが想定される。そこで中性(pH 6.8)と弱酸性(pH 3.5)における溶出量を比較した。その結果を図4に示した。

一部の試料で10~15 µg/mL 程度の差が認められたが、有意な差はなく、可塑剤の種類による差もみられなかった。以上の結果から、中性と弱酸性での溶出量に大きな差はないと考えられた。そのため、以降の検討は pH 6.8 の人口唾液を用いて行った。

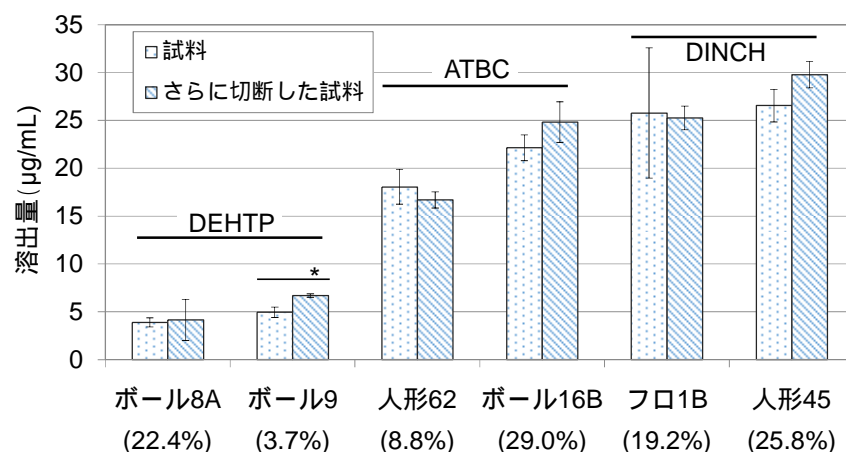


図3 切断面の影響による溶出量の違い

() は各可塑剤の含有量を示した。* $p = 0.05$

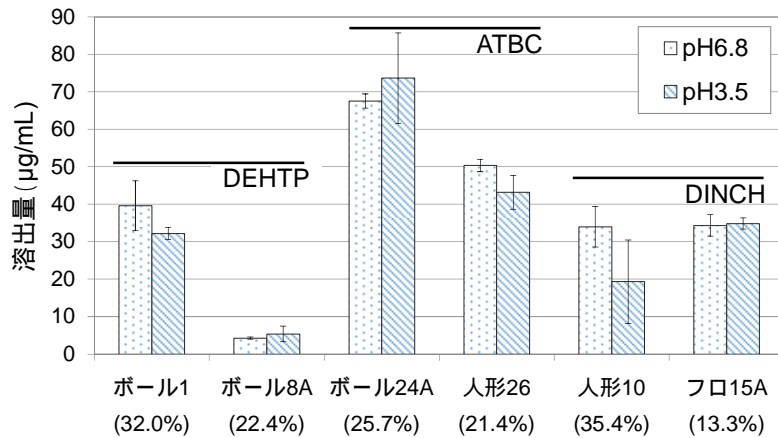


図4 pHの違いによる溶出量の違い

() は各可塑剤の含有量を示した。

2) 繰り返し使用による溶出量の違い

乳幼児は同じ玩具を何度も口にに入れるため、その過程で可塑剤の溶出量が徐々に変化する可能性がある。そこで、溶出試験後の試料表面の水分を軽くふき取り、次の試験まで室温で保存し、約24時間後に再度溶出試験を行い溶出量の変化を確認した。ただし、4回目は1週間後に行った。その結果を図5に示した。

DEHTPは用いた試料からの溶出量が低かったが、2回目以降の溶出量はいずれも1回目の溶出量と比べ大きく変わらなかった。ATBCはいずれの試料も2回目で約20%増加したがその後ほぼ変化がなく、5回目で減少し、1回目とほぼ同程度となった。DINCHの場合は、風呂用玩具5Cでは2回目で2/3程度まで減少し、2~4回目はほとんど変わらなかったが、最終的に1回目の約1/2まで減少した。また、人形44では徐々に減少し、5回目では1回目の約1/2まで減少した。

このように、可塑剤の溶出量は、2回目以降は変わらないもしくは徐々に減少した。また減少した場合であっても溶出量は1回目の1/2程度であったことから、同じ玩具を繰り返し口にに入れても玩具からの可塑剤の曝露量は大きく減少しないと考えられた。

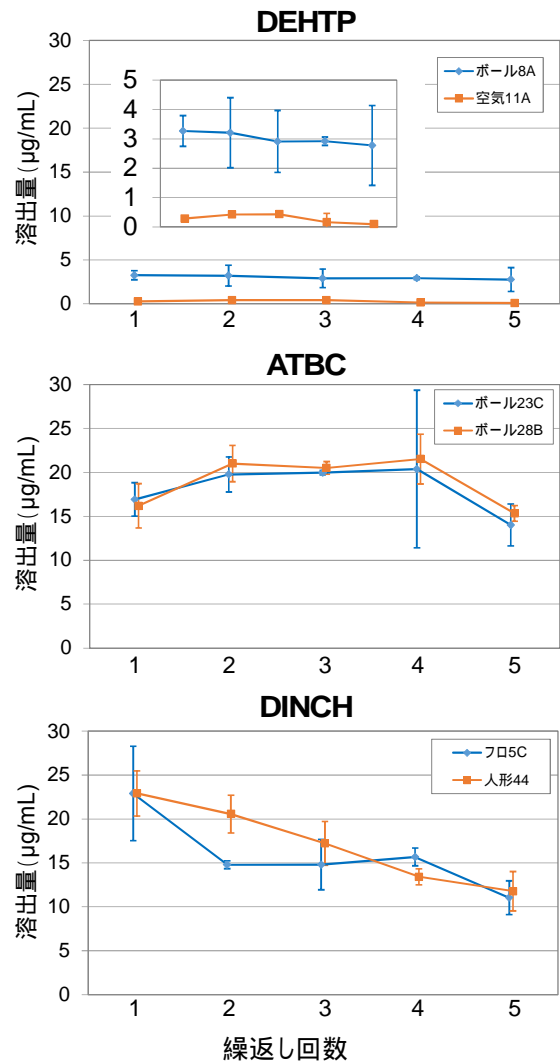


図5 繰り返し溶出試験による溶出量の変化

溶出試験は、2,3,5回目は24時間後、4回目は1週間後に行った。

4. 可塑剤の溶出挙動

pH 6.8 の人口唾液を用いて 40 30 分間の溶出試験を行い、得られた各可塑剤の溶出量を、試料中の含有量、試料の対象年齢および厚さとともに表 4 に示した。

1) 可塑剤溶出量

DEHTP は 23 検体中 14 検体から溶出し、溶出量は 0.13~39.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。最も溶出量が多かったボール 1 は含有量も最も多い試料であった。また、含有量が 1%未満の 7 検体からの溶出量は 1 検体を除いて全て定量下限 (0.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 未満であった。

ATBC は 21 検体中 16 検体から溶出し、溶出量は 0.68~67.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。最大溶出量の 67.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ は今回の溶出試験における最大値であった。含有量が 1%未満の 7 検体の溶出量は 4 検体が定量下限未満、2 検体が 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満と少なかった。

DINCH は試験に供した 13 検体全てから溶出し、溶出量は 0.16~34.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。最も溶出量が多かった試料は風呂用玩具 15A であったが、その含有量は特に多いものではなかった。含有量が 1%未満の試料は 2 検体あり、それらの溶出量はいずれも 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満であった。

TMPD は試験に供した 17 検体全てから溶出し、溶出量は 0.11~15.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。最も溶出量が多かった試料は人形 76 であったが、その含有量は特に多いものではなかった。含有量が 1%未満の 6 検体は全て 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満となった。

DINA は 10 検体中 9 検体から溶出し、溶出量は 3.1~31.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。最も溶出量が多かったボール 19C は含有量が 2 番目に多い試料であった。

DEHA は 7 検体中 6 検体から溶出し、溶出量は 11.0~59.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。最大溶出量の 59.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ は今回の溶出試験において 2 番目に多い溶出量であった。

DEHP を含有する玩具はすべて対象年齢が

6 歳以上のものであり、食品衛生法の対象となるものは存在しない。DEHP はこれら 7 検体中 4 検体から溶出し、溶出量は 4.0~9.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。含有量が 0.2%未満の試料では溶出が認められなかった。DEHP は使用制限として乳幼児用玩具の可塑化された部分に対し 0.1%未満であることとされているが、含有量が 0.1%程度であれば移行しないことが改めて確認された。

TBC は試験に供した 5 検体全てから溶出し、溶出量は 3.6~41.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

DIBP は 5 検体中 4 検体から溶出し、溶出量は 0.13~14.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。最も溶出量が多かったボール 29A は含有量も最も多い試料であった。

試料全体では含有量が 1%未満の可塑剤は 27 検体あった。その溶出量は 1 検体で 1.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であったが、残りは全て 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満であり、そのうち半分以上は定量下限未満であった。また、含有量が 0.1%未満の可塑剤は 6 検体あったが、溶出量は全て定量下限未満であった。

2) 含有量と溶出量の関係 可塑剤別

可塑剤ごとに含有量と溶出量をプロットした(図 6)。また、それぞれの近似直線の相関係数および傾きを水への溶解度とともに表 5 にまとめた。

TMPD および DEHP の相関係数 (R) はそれぞれ 0.298 および 0.470 であり、わずかに相関が認められる程度であったが、その他はほとんどが 0.7 以上で含有量と溶出量の間に高い相関が認められた。

近似直線の傾きはほとんどの可塑剤で 1 未満であったが、ATBC および DINA では約 1.7 および約 1.4 と他に比べ約 1.5~2 倍大きい値であった。したがって、これらは他の可塑剤に比べ溶出しやすいと考えられた。DEHA の傾きも約 3.6 と大きかったが、今回は検体数

表4 各可塑剤の溶出量

可塑剤	試料	対象年齢*	厚さ (mm)	含有量 (%)	溶出量 (µg/mL)**	溶出率 (%)	可塑剤	試料	対象年齢*	厚さ (mm)	含有量 (%)	溶出量 (µg/mL)**	溶出率 (%)	
DEHTP	ボール1	1.5歳以上	1.7	32.0	39.6 ± 6.6 (16.8)	0.21	TMPD	人形70	3歳以上	1.4	19.0	3.2 ± 1.1 (32.9)	0.03	
	ボール8A	1.5歳以上	0.2	22.4	4.3 ± 0.3 (7.4)	0.28		人形41	3歳以上	2.2	11.3	5.0 ± 0.9 (17.1)	0.07	
	フ口14F	6ヶ月以上	1.8	16.5	21.1 ± 0.6 (17.5)	0.26		人形23	3歳以上	3.0	10.8	5.0 ± 0.4 (8.6)	0.13	
	フ口9B	10ヶ月以上	2.0	14.7	4.8 ± 6.1 (12.6)	0.06		人形84A	6歳以上	3.6	8.1	4.0 ± 0.2 (5.4)	0.05	
	ボール20B	3歳以上	0.2	13.9	2.6 ± 0.7 (27.4)	0.27		人形76	3歳以上	2.6	4.8	15.2 ± 3.1 (20.2)	0.48	
	人形51	2歳以上	2.2	13.2	5.7 ± 0.8 (14.1)	0.06		人形51	2歳以上	2.2	4.2	5.7 ± 0.6 (10.3)	0.18	
	空気11A	-	0.2	13.1	2.9 ± 1.3 (43.6)	0.38		ボール19B	1.5歳以上	1.6	3.7	5.2 ± 1.2 (22.2)	0.23	
	人形33	3歳以上	2.1	9.1	0.78 ± 0.3 (41.6)	0.02		ボール19A	1.5歳以上	2.2	3.0	3.5 ± 0.6 (18.3)	0.21	
	人形76	3歳以上	2.6	4.8	<0.1	-		ボール19C	1.5歳以上	1.7	2.7	7.7 ± 0.4 (5.8)	0.56	
	人形41	3歳以上	2.2	4.4	0.71 ± 0.2 (21.8)	0.03		人形26	3歳以上	2.2	2.0	5.3 ± 0.1 (1.4)	0.43	
	ボール9	3歳以上	1.0	3.7	4.7 ± 0.9 (19.4)	0.49		人形17C	6歳以上	0.8	1.2	1.8 ± 0.9 (49.1)	0.45	
	ボール22	1.5歳以上	1.2	3.2	2.9 ± 0.7 (22.3)	0.18		人形10	6ヶ月以上	2.2	0.49	0.73 ± 0.1 (9.6)	0.28	
	ボール30	1.5歳以上	1.5	3.2	1.1 ± 0.4 (33.5)	0.08		ボール1	1.5歳以上	1.7	0.24	0.71 ± 0.1 (18.1)	0.51	
	ボール31	1.5歳以上	2.3	2.5	3.8 ± 0.7 (19.4)	0.33		フ口5C	1.5歳以上	2.4	0.14	0.18 ± 0.0 (1.6)	0.21	
	空気3A	6歳以上	0.2	1.3	<0.1	-		フ口1B	1.5歳以上	2.3	0.11	0.20 ± 0.0 (25.3)	0.27	
	空気4B	6歳以上	0.1	1.1	<0.1	-		ボール24A	-	2.0	0.06	0.18 ± 0.0 (10.0)	0.58	
	フ口15A	1.5歳以上	2.3	0.92	<0.1	-		人形103	6ヶ月以上	1.6	0.06	0.11 ± 0.0 (21.4)	0.33	
	ボール25A	6歳以上	1.8	0.88	<0.1	-		DINA	ボール19B	1.5歳以上	1.6	18.4	26.8 ± 6.2 (23.3)	0.24
	人形28	2歳以上	1.6	0.83	<0.1	-			ボール19C	1.5歳以上	1.7	15.4	31.7 ± 1.3 (4.1)	0.40
	その他8	3歳以上	0.4	0.70	<0.1	-			ボール19A	1.5歳以上	2.2	13.2	13.9 ± 3.0 (21.8)	0.18
ボール26B	6歳以上	1.5	0.65	0.13 ± 0.0 (14.3)	0.04	人形12	2歳以上		2.0	12.9	12.4 ± 1.5 (11.8)	0.18		
空気18A	7歳以上	0.2	0.56	<0.1	-	人形28	2歳以上		1.6	10.8	9.5 ± 2.1 (21.6)	0.24		
人形103	6ヶ月以上	1.6	0.10	<0.1	-	人形62	6ヶ月以上		2.2	9.9	25.9 ± 1.5 (5.9)	0.64		
ATBC	ボール23C	-	2.2	29.2	32.7 ± 1.9 (5.8)	0.24	ボール13	-	1.6	1.7	5.2 ± 0.3 (6.4)	0.60		
	ボール16B	3歳以上	1.0	29.0	48.0 ± 8.7 (18.2)	0.46	ボール12	-	1.5	1.6	3.9 ± 1.0 (25.7)	0.48		
	ボール24A	-	2.0	25.7	67.6 ± 1.9 (2.8)	0.51	ボール14	-	1.8	1.5	3.1 ± 0.4 (12.5)	0.46		
	ボール28B	6歳以上	1.9	25.0	21.4 ± 2.2 (27.0)	0.17	人形33	3歳以上	2.1	0.14	<0.1	-		
	ボール23B	-	2.2	22.4	22.8 ± 2.3 (10.2)	0.20	DEHA	ボール13	-	1.6	21.5	59.4 ± 3.6 (6.1)	0.54	
	人形26	3歳以上	2.2	21.4	50.4 ± 1.6 (3.3)	0.39	ボール14	-	1.8	17.7	24.6 ± 0.6 (2.5)	0.31		
	フ口7	6歳以上	1.9	19.2	56.1 ± 4.1 (7.3)	0.52	ボール12	-	1.5	20.7	47.9 ± 4.8 (23.3)	0.44		
	人形12	2歳以上	2.0	12.5	13.5 ± 1.2 (8.9)	0.20	ボール19B	1.5歳以上	1.6	13.5	20.6 ± 3.9 (19.0)	0.25		
	人形28	2歳以上	1.6	11.9	8.2 ± 2.2 (27.0)	0.19	ボール19C	1.5歳以上	1.7	12.0	26.1 ± 2.5 (9.7)	0.42		
	人形62	6ヶ月以上	2.2	8.8	26.5 ± 5.2 (19.7)	0.74	ボール19A	1.5歳以上	1.7	10.9	11.0 ± 2.1 (19.0)	0.18		
	人形33	3歳以上	2.1	8.1	1.7 ± 0.3 (17.4)	0.06	その他4	-	0.3	0.1	<0.1	-		
	フ口17	0ヶ月以上	2.3	6.3	4.7 ± 0.5 (10.1)	0.12	DEHP	空気18A	7歳以上	0.2	16.9	7.5 ± 0.1 (1.3)	0.76	
	フ口9B	10ヶ月以上	2.0	5.4	6.2 ± 0.6 (9.6)	0.22	空気4B	6歳以上	0.1	13.5	4.0 ± 0.9 (23.4)	0.52		
	その他19	6歳以上	1.9	2.3	<0.1	-	空気3A	6歳以上	0.2	12.1	9.0 ± 1.2 (13.5)	1.35		
	ボール14	-	1.8	0.6	0.70 ± 0.3 (37.9)	0.26	その他19	6歳以上	1.9	3.6	4.0 ± 1.0 (24.2)	0.84		
	人形41	3歳以上	2.2	0.51	<0.1	-	ボール24A	-	2.0	0.20	<0.1	0.04		
	ボール12	-	1.5	0.46	1.4 ± 0.2 (15.8)	0.58	空気11A	-	0.2	0.11	<0.1	0.00		
	ボール26B	6歳以上	1.5	0.28	<0.1	-	ボール26B	6歳以上	1.5	0.07	<0.1	0.00		
	ボール13	-	1.6	0.20	0.68 ± 0.1 (8.3)	0.66	TBC	ボール26B	6歳以上	1.5	32.7	32.5 ± 1.5 (4.8)	0.20	
	人形23	3歳以上	3.0	0.13	<0.1	-		ボール25A	6歳以上	1.8	31.3	25.1 ± 1.4 (5.4)	0.15	
人形70	3歳以上	1.4	0.05	<0.1	-	ボール29B		6歳以上	1.4	21.7	41.7 ± 5.0 (12.0)	0.37		
DINCH	人形9	6ヶ月以上	2.0	39.0	23.6 ± 1.7 (7.1)	0.17	人形17C	6歳以上	0.8	13.6	19.1 ± 12.3 (64.4)	0.41		
	人形10	6ヶ月以上	2.2	35.4	34.0 ± 5.4 (15.9)	0.18	フ口14F	6ヶ月以上	1.8	1.4	3.6 ± 0.6 (17.5)	0.53		
	人形44	6ヶ月以上	2.4	30.5	27.0 ± 6.8 (25.1)	0.15	DIBP	ボール29A	6歳以上	1.2	34.1	14.9 ± 1.1 (7.2)	0.10	
	人形103	6ヶ月以上	1.6	26.3	20.6 ± 1.2 (5.9)	0.14		ボール17	6歳以上	0.6	22.2	9.4 ± 1.2 (12.3)	0.18	
	人形45	6ヶ月以上	1.9	25.8	21.9 ± 1.9 (8.8)	0.17	その他19	6歳以上	1.9	10.0	2.6 ± 0.4 (16.3)	0.20		
	フ口5C	1.5歳以上	2.4	24.7	26.9 ± 0.4 (1.4)	0.18	その他4	-	0.3	4.5	<0.1	-		
	フ口18A	1.5歳以上	2.0	21.2	17.7 ± 1.1 (6.1)	0.23	ボール29B	6歳以上	1.4	1.7	0.13 ± 0.0 (15.7)	0.01		
	フ口1B	1.5歳以上	2.3	19.2	22.3 ± 3.1 (13.9)	0.18								
	フ口15A	1.5歳以上	2.3	13.3	34.3 ± 2.9 (8.3)	0.44								
	フ口17	0ヶ月以上	2.2	11.3	4.7 ± 0.7 (15.6)	0.07								
	人形76	3歳以上	2.6	10.8	16.7 ± 2.2 (12.9)	0.23								
	人形26	3歳以上	2.2	0.27	0.16 ± 0.0 (18.9)	0.10								
	人形84A	6歳以上	3.6	0.14	0.22 ± 0.1 (24.6)	0.17								

* - : 無記名もしくは不明, **平均値 ± 標準偏差 (相対標準偏差, %) (n=3)

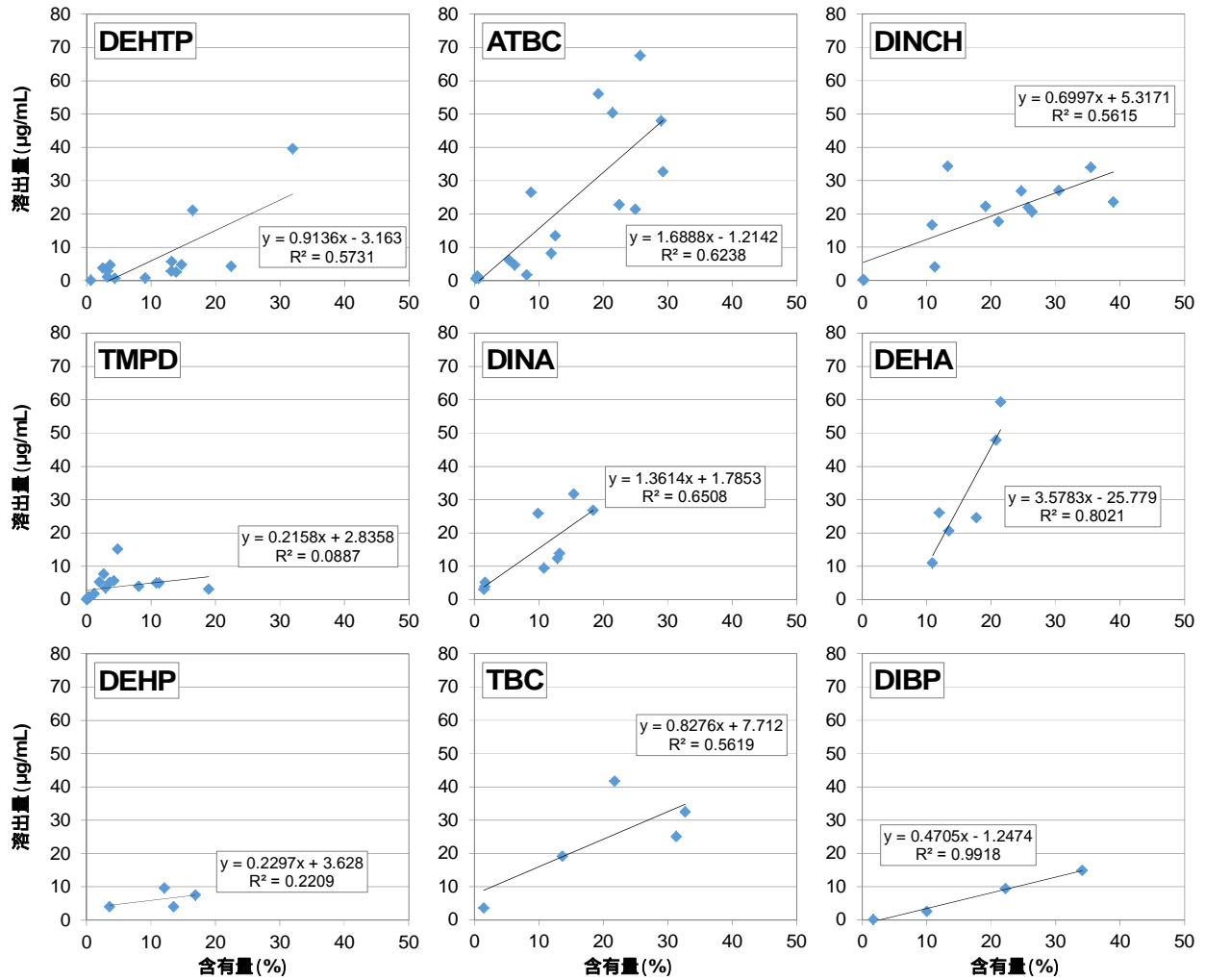


図6 各可塑剤の含有量と溶出量の関係

実線は近似直線、四角内は近似直線の近似式および決定係数を示した。

表5 各可塑剤の含有量と溶出量の関係

可塑剤	R ²	R	近似直線の傾き	データ数	水への溶解度 (mg/L@20~25)*
DEHTP	0.573	0.757	0.91	14	4
ATBC	0.624	0.790	1.69	16	4.49
DINCH	0.562	0.749	0.70	13	<0.02**
TMPD	0.089	0.298	0.22	17	11.4
DINA	0.651	0.807	1.36	9	0.00022***
DEHA	0.802	0.896	3.58	6	0.78
DEHP	0.221	0.470	0.23	4	0.27
TBC	0.562	0.750	0.83	5	-
DIBP	0.992	0.996	0.47	4	6.2

R²: 決定係数; R: 相関係数、*特に記載がない場合は TOXNET (<https://toxnet.nlm.nih.gov/>) の検索結果を示した。**NACNIS, ***可塑剤工業会データシート

が少なく、より確実な判断をするためには検体数を増やして検証する必要があった。

フタル酸エステル類である DEHP および DIBP の傾きは 0.5 未満であった。これらも検体数が少なかったため確実ではないが、他の可塑剤よりも溶出しにくいと考えられた。

一方これらの水への溶解度は 4.49 mg/L (ATBC)、0.00022 mg/L (DINA)、0.78 mg/L (DEHA)、0.27 mg/L (DEHP) および 6.2 mg/L (DIBP) であった。本研究で溶出しやすいと考えられた ATBC では高い溶解度であったが、反対に ATBC と同様に溶出しやすいと考えられた DINA では非常に低い溶解度であった。また、溶出しにくいと考えられた DEHP では低い溶解度であったが、反対に DIBP では溶出しやすいと考えられた ATBC よりも高い溶解度であった。このように、本研究で得られた結果と水への溶解性には大きな食い違いが見られた。したがって、各可塑剤の溶出は水への溶解度以外にも、例えば PVC との相溶性なども影響していると推測された。

対象年齢別

試料を「1 歳未満」、「1~5 歳」および「6 歳以上」に分け、それぞれについて含有量と溶出量をプロットし(図 7) 対象年齢別に含有量と溶出量の関係を比較した。

近似直線の傾きは「1 歳未満」では約 0.7 であったのに対し、「1~5 歳」および「6 歳以上」では約 1.2 であり両者には 2 倍近い差があった。溶出しやすいと推測された ATBC、

DINA および DEHA の検出率は 32.3、13.2 および 3.0% であったが(表 1) 対象年齢が「1 歳未満」の場合はそれぞれ 25.0、9.4 および 0% であった⁷⁾。したがって、玩具メーカーなどが安全・安心を意識して、「1 歳未満」の玩具には溶出しやすい可塑剤を使用しないようにしている可能性が考えられた。

3) 試料の厚さと溶出量の関係

用いた試料には様々な種類のものがあり、その厚さは < 0.1~3.6 mm であった。そこで、試料の厚さが溶出量に与える影響を確認するため、可塑剤ごとに厚さと溶出量の相関係数等を求めた(表 6)。その結果、相関係数は 0.024~0.687 であり、DEHA や DEHP など検体数が少ないものでは相関がみられたが、検体数が多いものでは 0.4 以下とほとんど相関は

表 6 各可塑剤の試料の厚さと溶出量の関係

可塑剤	R ²	R	近似直線の傾き	データ数
DEHTP	0.020	0.141	2.0	14
ATBC	0.001	0.024	1.6	16
DINCH	0.162	0.403	-9.7	13
TMPD	0.068	0.260	1.6	17
DINA	0.063	0.252	11.0	9
DEHA	0.472	0.687	-100	6
DEHP	0.284	0.532	-1.6	4
TBC	0.017	0.131	-4.5	5
DIBP	0.290	0.539	-7.0	4

R²: 決定係数; R: 相関係数

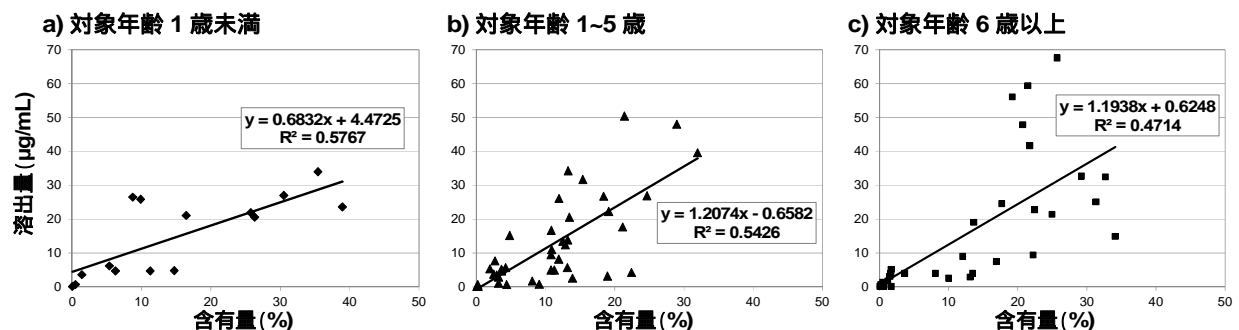


図 7 対象年齢別の可塑剤の含有量と溶出量の関係

a) 対象年齢 1 歳未満 (15 検体) b) 対象年齢 1~5 歳 (41 検体) c) 対象年齢 6 歳以上 (32 検体)
 実線は近似直線、四角内は近似直線の近似式および決定係数を示した。

認められなかった。また、近似直線の傾きは -100~2.0 と大きく異なっていた。したがって試料の厚さと溶出量には特に関係がないことが示唆された。

5 . 玩具から溶出する可塑剤のリスク評価

各可塑剤について玩具からの溶出量を基に、推定一日曝露量を算出し、TDI と比較することで市販玩具を口に入れることで生じるリスクを評価した。対象とした可塑剤は、以前の研究で検出率が 10% を超えていた DEHTP、ATBC、DINCH、TMPD および DINA の他(表 1) 溶出量が多かった DEHA とした(表 4)。

1) 曝露量の推定

乳幼児は発達とともに玩具や指などを口に入れる(MOULTHING)時間やその対象が変化する。Groot らは 3~36 ヶ月児の MOULTHING 時間を調査し、3~12 ヶ月児が最も長いことを報告している¹⁴⁾。同様に谷村らは、国内の 3~12 ヶ月児各 5 名を対象に、玩具、おしゃぶり、指などの MOULTHING 時間を調査し、6~10 ヶ月児が最も長く¹⁵⁾、さらに詳細な調査により 6~10 ヶ月児の玩具の 1 日あたりの MOULTHING 時間の平均が 25.1 分であることを報告している¹⁶⁾。そこで、乳幼児が玩具を口に入れている 1 日あたりの時間を 30 分間とした。また、今回の溶出試験で用いた試料の大きさ(3×2.5 cm)と浸出用液(30 mL)は 6~10 ヶ月児の口腔内の状態に近いと考え、溶出試験で得られた溶出量(μg/mL)に浸出用液量の 30 mL を掛けた値を 1 日あたりの曝露量(μg)とした。なお、各可塑剤の溶出量は、4.(1)可塑剤溶出量にて得られた対象年齢が 5 歳以下の玩具における最大値を用いた。

平均体重は、「日本人の食事摂取基準(2015 年版)策定検討会」報告書¹⁷⁾によると、我が国の 6~11 ヶ月の男性の参照体重は 8.8 kg、女性の参照体重は 8.1 kg とされている。そこで、本研究では平均値である 8.45 kg を用いた。

以上の条件を用いて、推定一日曝露量を以

下の式にしたがって算出した。その結果を各可塑剤の TDI とともに表 7 に示した。

式 推定一日曝露量の計算

$$\begin{aligned} & \text{推定一日曝露量} \\ & \text{(mg/bw kg/day)} \\ & = \frac{\text{最大溶出量 (}\mu\text{g/mL)} \times 30 \text{ mL/1,000}}{8.45 \text{ (bw kg)}^{17)} \end{aligned}$$

表 7 推定一日曝露量と TDI との比較

可塑剤	最大溶出量* (μg/mL)	推定一日曝露量 (mg/bw kg/day)	TDI** (mg/bw kg/day)
DEHTP	39.6	0.14	1
ATBC	50.4	0.18	1
DINCH	34.3	0.12	1
TMPD	15.2	0.05	-
DINA	31.7	0.11	-
DEHA	26.1	0.09	0.3

*対象年齢が5歳以下の玩具における最大溶出量、**The EFSA Journal (2008) 等

2) リスク評価

各可塑剤の推定一日曝露量は 0.05~0.18 mg/bw kg/day であった。DEHTP¹⁸⁾、ATBC¹⁹⁾、DINCH²⁰⁾および DEHA¹⁹⁾ では TDI と比較して 1/10~1/3 といずれも小さい値であった。一方 TMPD および DINA は TDI が設定されていないが、いずれも DEHA の TDI の 1/3 以下であった。

以上のように、PVC 製玩具から溶出する可塑剤については、推定一日曝露量が TDI を超えることはなかった。今回の曝露量推定は最大溶出量を用いて算出していることから、通常の曝露量は今回求めた値よりも少ないと推測される。したがって、PVC 製玩具から溶出する可塑剤による乳幼児へのリスクは極めて低いと考えられた。

3) 許容含有量の推定

4.可塑剤の溶出挙動において、溶出量と含有量には高い相関関係が認められたことから、一日あたりの曝露量(許容一日曝露量と

する)と図6の近似式から乳幼児に対してリスクを生じない可塑剤の含有量(許容含有量とする)を算出することが可能と考えられた。許容一日曝露量は、玩具からの各可塑剤の曝露量が全体の1/10と仮定してTDIの1/10とし、DEHP、ATBC、DINCHおよびDEHAを対象に、許容含有量を計算した。ただし、DEHAは検体数が少なかったことから参考値とした。

はじめに、1)曝露量の推定で用いた式にしたがって許容一日曝露量から許容される溶出量(許容溶出量とする)を求め、続いて図6の近似式を用いて許容含有量を算出した。その結果を表8に示した。

許容含有量は、DEHP、ATBCおよびDINCHがそれぞれ34.3、17.4および32.7%となり、主可塑剤として使用可能な濃度であると言えた。一方DEHAの許容含有量は9.6%となり、主可塑剤としても使用可能な量ではあるが、他の可塑剤よりも低い濃度で使用されるべきと考えられた。

D. 結論

PVC製玩具に含有される可塑剤の溶出量を測定し、溶出挙動を比較した。また、推定一日曝露量を算出し、PVC製玩具中の可塑剤による乳幼児へのリスクを評価した。さらに、玩具に対する可塑剤の許容含有量を算出した。

人工唾液と回転式振とう機を用いた動的な溶出試験の結果、溶出量はATBCおよびDEHAが高く、最大で67.6および59.4 µg/mLであった。その他はほとんどが40 µg/mL未満であった。得られた溶出量を基に可塑剤ごとに推定一日曝露量を求めたところ、いずれもTDIを下回っていた。したがって、PVC製玩具から溶出する可塑剤による乳幼児への健康リスクは小さいと考えられた。

含有量と溶出量には高い相関関係が認められたため、推定一日曝露量がTDIの1/10となる含有量を許容含有量として算出した。その結果、DEHP、ATBCおよびDINCHについては、主可塑剤として乳幼児用玩具に使用しても健康被害を引き起こす可能性は低いと考えられた。

表8 許容含有量の推定

可塑剤	許容一日曝露量* (mg/bw kg/day)	許容溶出量** (µg/mL)	近似式***	許容含有量 (%)
DEHP	0.1	28.2	y=0.9136x-3.163	34.3
ATBC	0.1	28.2	y=1.6888x-1.2142	17.4
DINCH	0.1	28.2	y=0.6997x+5.3171	32.7
DEHA	0.03	8.5	y=3.5783-25.779	9.6

*1/10 TDI, **許容一日曝露量から計算された溶出量, ***図6中の近似式, x = 含有量(%), y = 溶出量(µg/mL)

一例としてDEHP許容含有量の計算式を示す。

$$\text{許容含有量(DEHP)} = [(0.1 \times 8.45 \times 1000 / 30) + 3.163] / 0.9136 \quad (\text{下線は許容溶出量})$$

E. 参考文献

- 1) Lamb IV, C. J., Chapin, R. E., Teague, J., Lawton, A. D., Reel, J. R., Reproductive effects of fore phthalic acid esters in the mouse. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 88, 255-269 (1987)
- 2) Arcadi, F. A., Costa, C., Imperatore, C., Marchese, A., Rapisarda, A., Salemi, M., Trimarchi, G. R., Costa, G., Oral toxicity of bis(2-ethylhexyl)phthalate during pregnancy and suckling in the long-evans rat. *Food and Chemical Toxicology*, 36, 963-970 (1998)
- 3) Lington, W. A., Bird, G. M., Plutnick, T. R., Stubblefield, A. W., Scala, A. R., Chronic toxicity and carcinogenic evaluation of diisononyl phthalate in rats. *Fundamental and Applied Toxicology*, 36, 79-89 (1997)
- 4) Caldwell, J. D., Eldridge, R. S., Lington, W. A., Mckee, H. R., Retrospective evaluation of alpha 2u-globulin accumulation in male rat kidneys following high doses of diisononyl phthalate. *Toxicological Sciences*, 51, 153-160 (1999)
- 5) 厚生労働省告示 “食品，添加物等の規格基準の一部を改正する件” 平成 22 年 9 月 6 日 第 336 号
- 6) 阿部 裕、山口未来、六鹿元雄、平原嘉親、河村葉子：ポリ塩化ビニル製玩具中の可塑使用実態、*食品衛生学雑誌*、53、19-27 (2012)
- 7) 阿部 裕、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 <その 3> ポリ塩化ビニル製玩具の使用可塑剤実態調査、平成 27 年度厚生労働科学研究費補助金 総括研究報告書、40-63 (2016)
- 8) Steiner I., Scharf L., Fiala F., Washüttl J., Migration of di-(2-ethylhexyl) phthalate from PVC child articles into saliva and saliva simulant, *Food Addit. Contam.*, 15, 812-817 (1998)
- 9) Bouma K., Schakel D. J., Migration of phthalates from PVC toys into saliva simulant by dynamic extraction, *Food Addit. Contam.*, 19, 602-610 (2002)
- 10) 山田 隆ら、1.フタル酸エステル等の曝露に関する調査研究 おもちゃ、ポリ塩化ビニル食器等からのフタル酸エステルの溶出に関する調査研究、平成 10 年度厚生科学研究補助金 統括研究報告書、5-178 (1998)
- 11) 山田 隆ら、ポリ塩化ビニル製おもちゃからのフタル酸エステルの溶出に関する調査研究、平成 11 年度厚生科学研究補助金 研究成果報告書、23-78 (1999)
- 12) Simoneau C., Hannaert P., Sarigiannis D., Effect of the nature and concentration of phthalates on their migration from PVC materials under dynamic simulated conditions of mouthing, *JRC Scientific and Technical Reports*, 1-74 (2009)
- 13) British Standard Specification for Safety Harnesses (including detachable walking reins) for restraining children when in perambulators (baby carriages), pushchairs and high chairs and when walking, BS6684: 1987
- 14) Groot M.E., Lekkerkerk M. C. Steenbekkers L. P. A., Mouthing behaviour of young children an observational study, *H&C onderzoeksrapport 3*, 1-60 (1998)
- 15) 谷村雅子、おもちゃからのフタル酸エステルの溶出に関する調査研究 - 乳児 MOUTHING 行動の実態調査 - 、平成 10 年度厚生科学研究補助金 統括研究報告書、13-21 (1998)
- 16) 谷村雅子、乳児 MOUTHING 行動の実態、平成 11 年度厚生科学研究補助金 研究成果報告書、43-49 (1999)
- 17) 「日本人の食事摂取基準 (2015 年版)」

策定検討会報告書、平成 26 年 3 月、厚生
労働省

(<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000114399.pdf>)

18) Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) on a request related to a 18th list of substances for food contact materials, The EFSA Journal 628-633, 1-19 (2008)

19) EUROPEAN COMMISSION, SCIENTIFIC COMMITTEE ON TOXICITY,

ECOTOXICITY AND THE ENVIRONMENT (CSTEE) Opinion on the toxicological characteristics and risks of certain citrates and adipates used as a substitute for phthalates as plasticisers in certain soft PVC products, 1-22 (1999)

20) Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) on a request related to a 12th list of substances for food contact materials, The EFSA Journal 395 to 401, 1-21(2006)

<その2> 植物油総溶出物量試験法の改良 植物油抽出が困難な試料における改良試験法変法の検討

研究協力者 河村 葉子 国立医薬品食品衛生研究所

研究協力者 中西 徹、渡邊 雄一 (一財)日本食品分析センター

A. 研究目的

器具・容器包装からの溶出物の総量を推定するために蒸発残留物試験が用いられる。油脂及び脂肪性食品の最適な食品擬似溶媒はオリブ油などの植物油であるが、蒸発乾固が困難であることから蒸発残留物試験の浸出用液としては使用できない。そのため、公定法ではヘプタンなどの代替溶媒を使用しているが、油脂及び脂肪性食品への溶出物量を正しく反映しているのか疑問がある。

欧州連合では、油脂及び脂肪性食品に用いられる食品接触物質に対する溶出物の総量試験として、オリブ油総溶出物量試験 (Overall migration test into olive oil) を規定しており、その試験法は欧州標準規格 EN 1186-2 Test methods for overall migration into olive oil by total immersion (EN 法)¹⁾に収載されている。この試験法は、溶出による試料質量の変化を試料に残存するオリブ油量で補正することにより、試料からオリブ油への溶出物量を求める。しかし、操作が極めて煩雑で長時間を要し、試験誤差を生じる要因が多く、しかも有害試薬を使用するなど問題が多い。

そこで、平成 25~26 年度の厚生労働科学研究において、EN 法を基に試料の恒量化、溶出後試料に残存する植物油の抽出法、定量法などの改良を検討した^{2),3)}。その結果、EN 法に比べ、有害試薬を用いず、操作が簡便で試験時間が短く、しかも同等の定量値が得られる植物油総溶出物量試験の改良試験法 (改良法) を確立した。さらに、平成 27 年度の厚生労働科学研究において、天然ゴム、ポリエ

チレン、ポリプロピレンの 3 種類の試料を用い 10 機関が参加した改良法の共同試験を実施し、EN 法よりも精度が高く試験法として十分な性能を持つことを検証した⁴⁾。

これらの検討に使用した試料はフィルムやシート類であり、一般に流通する合成樹脂製品やゴム製品の多くを占めるものであるが、厚手成形品でも同様に試験可能か検証することとした。そこで、これまで行った EN 法によるオリブ油総溶出物量試験において、残存植物油の抽出に極めて長時間を要した直鎖状低密度ポリエチレン (LLDPE) 製の厚手成形品について改良法による抽出を試み、さらに残存植物油抽出条件を検討し、改良法変法についても考察したので報告する。

B. 研究方法

1. 試料

LLDPE 製厚手成形品 (表面積 40.37 cm²、厚さ 約 0.6 ~ 1.5 mm で不均一)

2. 試薬及び試液

95% 硫酸、水酸化カリウム、硫酸ナトリウム：試薬特級、小宗化学薬品 (株) 製

オリブ油：和光純薬工業 (株) 製

シクロヘキサン、ヘプタン、酢酸：特級、関東化学 (株) 製

ヘキサン、メタノール：残留農薬試験・PCB 試験用 (5000 倍濃縮) 関東化学 (株) 製

ペンタン：鹿特級、関東化学 (株) 製

トリヘプタデカノイン：純度 99% 以上、Sigma-Aldrich 社製

ナトリウムメトキシド溶液：28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液、和光純薬工業（株）製

三フッ化ホウ素溶液：14%三フッ化ホウ素メタノール錯体メタノール溶液、和光純薬工業（株）製

43%硫酸：水 547 g に 95%硫酸 453 g を少量ずつ混和して調製した。

内標準溶液：トリヘプタデカノイン 200 mg にシクロヘキサンを加えて溶解し、100 ml に定容した（濃度 2 mg/ml）

水酸化カリウムメタノール溶液：水酸化カリウム 11 g をメタノールに溶解して 1000 ml に定容した（濃度 11 g/L）

飽和硫酸ナトリウム溶液：硫酸ナトリウム 200 g に水 800 ml を加え、約 70 °C で加温溶解後、冷却し上清を用いた。

3. 器具及び装置

硫酸デシケーター：シャーレに入れた 43%硫酸を目皿の下に置き、 20 ± 1 °C で平衡状態にしたデシケーター（相対湿度 $50 \pm 2\%$ ）

電子天秤：XS204（最小表示 0.1 mg）、メトラー・トレド（株）製

恒温振とう水槽：T-N22S、トーマス科学器械(株)製

水素炎イオン化検出器付ガスクロマトグラフ（GC-FID）：6890N、Agilent Technologies 社製

4. 植物油総溶出物量試験法 - 改良法

1) 予試験

溶出を行っていない試料を用いて以下の 5) ~ 7) の操作を行い、ガスクロマトグラム上に植物油の定量を妨げるピークが存在しないことを確認した。今回の試料ではオリーブ油の定量を妨害する試料が存在しなかったことから、植物油としてオリーブ油を使用し定量

用ピークとしてオレイン酸メチルを用いることとした。

2) 溶出前の試料質量の測定

表面積を算出した試料の質量を測定したのち、硫酸デシケーター内に静置した。24 時間以上静置したのち試料を取り出し、再度質量を測定した。直前に測定した質量との差が 0.5 mg 以下になるまでこの操作を繰り返し、最後に得られた質量を溶出前の試料質量（ W_a mg）とした。

3) 植物油への溶出

試料の表面積 1 cm² あたり 2 ml の植物油を所定の温度に加温したのち、試料を浸漬して所定の温度に保ちながら所定の時間浸漬した。試料を取り出し、付着した植物油をろ紙、キムワイプなどで十分に除去したのち、ろ紙などに挟んで重しをかけ数時間放置する操作を植物油の付着がなくなるまで繰り返した。

4) 溶出後の試料質量の測定

植物油をできる限り除去した試料は、質量を測定し硫酸デシケーター内に静置した。2) 溶出前の試料質量の測定と同様に操作し、最後に得られた質量を溶出後の試料質量（ W_b mg）とした。

5) 試料中の残存植物油の抽出

試料を広口びんに入れ、内標準溶液 10 ml 及びシクロヘキサン 190 ml を加えて密栓した。40 °C の恒温振とう水槽で振とうしながら 2 時間抽出した。

6) 植物油のメチルエステル化

抽出液をナスフラスコに移し、ロータリーエバポレーターで濃縮乾固した。残渣にヘプタン 10 ml を加えて溶解し、ナトリウムメトキシド溶液 0.5 ml 及びメタノール 2 ml を加え、室温で 15 分間緩やかに振とうした。これに水 5 ml 及び酢酸 0.5 ml を加えて振とうしたのち、静置した。

7) 植物油の定量

ヘプタン層を GC-FID に注入し、得られたガスクロマトグラムから植物油の定量用ピークと内標準ピークの面積を求め、内標準法により検量線から試料中に残存する植物油量 (W_c mg) を求めた。検量線は植物油 (0 ~ 50 mg) に内標準溶液 10 ml を加え、6) 及び 7) の操作を行い作成した。

GC-FID 測定条件

カラム : DB-WAX (0.25 mm i.d. × 30 m ,
膜厚 0.5 μ m) Agilent Technologies 社製
カラム温度 : 100 (2 min) , 100 ~ 250
(20 /min , 昇温) , 250 (5 min)
注入口温度 : 250
検出器温度 : 250
スプリット比 : 1:50
キャリアガス流量 : ヘリウム 2.0 ml/min
検出器 : 水素炎イオン化検出器 (FID)

5 . 植物油総溶出物量試験法 - EN 法

EN 1186-2 に準じた。試料は 4 . 植物油総溶出物量試験法 (改良法) の 1) ~ 4) と同様に操作して W_a 及び W_b mg を求めたのち、5) 以降は次の操作を行った。

5) 試料中の残存植物油の抽出

試料を細切しソックスレー抽出器に入れ、ナスフラスコに内標準溶液 10 ml 及びペンタン 200 ml を加え所定の時間抽出した。抽出後の試料に新たなペンタン 200 ml を加え 7 時間抽出する操作を植物油が定量限界 (0.05 mg) 未満になるまで繰り返した。

6) 植物油のメチルエステル化

抽出液はロータリーエバポレーターで濃縮乾固し、残渣にヘプタン 10 ml を加えて溶解し、水酸化カリウムメタノール溶液 10 ml を加え、冷却管を付けて 10 分間還流した。冷却管の上部から三フッ化ホウ素メタノール溶液 5 ml を加え 2 分間還流した。冷後、飽和硫酸

ナトリウム溶液 20 ml を加えて 5 分間振とうした。これを 50 ml ネスラー管に移して静置し、ヘプタン層を試験溶液とした。

7) 植物油の定量

試験溶液は 4 . 7) と同様のガスクロマトグラフィーを行い、定量用ピークと内標準ピークの面積から試料中の残存植物油量 (W_c mg) を求めた。

6 . 残存植物油抽出条件の検討

1) 抽出用試料の調製

試料は 4 . 2) に従い溶出前の試料質量 (W_a mg) を求めた後、4 . 3) に従いオリブ油に 80 で 60 分間浸漬させたのち、試料を取り出し試料表面に付着したオリブ油をろ紙などにより十分に除去した。次に、4 . 4) に従い溶出後の試料質量 (W_b mg) を求め、溶出前後の質量差 ($W_b - W_a$) を算出した。質量差がほぼ一定の範囲にあるものを抽出用試料とした。

2) 改良法による抽出

改良法に従い、抽出用試料に内標準溶液 10 ml 及びシクロヘキサン 190 ml を加えて、40 の恒温振とう水槽で 2 時間振とう抽出を行った。確認のため、抽出後の試料に新たなシクロヘキサン 200 ml を加え、さらに 1 時間の振とう抽出を行った。1 回目の抽出液及び 1 回目と 2 回目の混合抽出液はメチルエステル化を行い試験溶液とした。これをガスクロマトグラフィーで測定し、絶対検量線法及び内標準法によりオリブ油量を定量した。

3) 40 における抽出時間の検討

2) で抽出を 2 回行った抽出用試料に、新たなシクロヘキサン 200 ml を加えた 1 時間の振とう抽出をさらに 6 回繰り返した。各抽出液についてメチルエステル化を行い試験溶液を調製した。これらの試験溶液は最初の 2 時間の抽出液 (1 回目) から各回までの試験溶

液を等量ずつ混合した混合試験溶液とし、ガスクロマトグラフィーで測定し、オリブ油量を絶対検量線法及び内標準法により定量した。

4) 抽出温度 70 における抽出時間の検討

抽出用試料に内標準溶液 10 ml 及びシクロヘキサン 190 ml を加え、70 で 2 時間振とう抽出して抽出液を採取した。新たなシクロヘキサン 200 ml を加えた 1 時間振とう抽出を 7 回繰り返した。これらの抽出液についてメチルエステル化を行い試験溶液を調製し、ガスクロマトグラフィーで測定し絶対検量線法によりオリブ油量を定量した。さらに 1 回目から 5 回目までの試験溶液を各回までの累積となるように混合した混合試験溶液とし、ガスクロマトグラフィーで測定し、オリブ油量を内標準法により定量した。次に、抽出用試料 3 検体を用いて、70 で 5 時間抽出した後、新たな溶媒でさらに 1 時間抽出した。1 回目及び 1 回目と 2 回目の混合抽出液中のオリブ油量を絶対検量線法及び内標準法により定量した。

C. 研究結果及び考察

1. 抽出用試料

これまで EN 法により植物油総溶出物量試験を行った試料のうち、残存植物油の抽出に極めて長時間を要した LLDPE 製厚手成形品を用いて検討を行った。この試料は油性食品

を室温で長期間保存する際に使用される製品であり、溶出試験条件は 60 30 分間または 40 10 日間が適当である。しかし、残存植物油の抽出を検討するには、試料中のオリブ油残存量が多い抽出用試料を調製する必要がある。そこで、オリブ油への溶出条件を 80 60 分間としてオリブ油と接触させ、その後附着したオリブ油を十分に除去したものを抽出用試料とした。

2. EN 法による抽出

抽出用試料 3 検体を用いて、EN 法によりペンタンを抽出溶媒としたソックスレー抽出を行った。以前に試験した同様の LLDPE 製厚手成形品の抽出時間を参考にして、最初に 28 時間（7 時間のソックスレー抽出 4 回分相当）の抽出を行い、その後、7 時間の抽出操作をオリブ油量が定量限界（0.05 mg）未満になるまで繰り返し、各抽出液中のオリブ油量を測定した（表 1）。

オリブ油量は、最初の 28 時間で 19.49 mg、2 回目の 7 時間で 0.08 mg、3 回目の 7 時間で 0.06 mg、4 回目には定量限界未満であった。すなわち、オリブ油の抽出が定量限界未満になることを確認するまで 49 時間のソックスレー抽出が必要であった。また、それまでに抽出されたオリブ油量は合計 19.63 mg であった。

表 1 EN 法によるオリブ油量の測定

検体	オリブ油量 (mg)				合計
	抽出 1 回目 (28 時間)	抽出 2 回目 (7 時間)	抽出 3 回目 (7 時間)	抽出 4 回目 (7 時間)	
A	19.60	0.08	0.06	ND	19.74
B	19.09	0.08	0.06	ND	19.23
C	19.77	0.08	0.06	ND	19.91
平均 ± SD	19.49 ± 0.29	0.08 ± 0.00	0.06 ± 0.00	ND	19.63 ± 0.29

ND : < 0.05 mg

3. 改良法による抽出

次に、抽出用試料を用いて改良法による40 2時間のシクロヘキサン浸漬振とう抽出を試みた。確認のため新たなシクロヘキサンによる1時間の抽出を追加した。改良法における抽出量（抽出1回目）並びに抽出1回目と2回目の混合抽出液の抽出量（抽出1+2回目）を表2に示した。

その結果、改良法の抽出条件である40 2時間の抽出1回目の内標準法によるオリブ油量は11.12 mg、抽出1+2回目でも13.08 mgであり、EN法の19.63 mgを大幅に下回った。絶対検量線法で測定しても、抽出1回目は11.42 mg、抽出1+2回目は13.30 mgであり、内標準法とほぼ同じ測定値であった。

すなわち、40 2時間及び3時間の浸漬振とう抽出では、試料であるLLDPE製厚手成形品に残存するオリブ油の抽出が不十分であるだけでなく、オリブ油と内標準もまだ平衡に達していないことが示された。このような場合には、抽出1+2回目でオリブ油量が大きく増加することも確認された。

4. 内標準法における合計オリブ油量の測定

改良法において、内標準の添加は測定時の補正ではなく抽出時の補正を目的としており、

内標準溶液は1回目の浸漬抽出を行うときのみ添加される。そのため、1回目の抽出液は内標準を多く含むが、2回目以降の抽出液は内標準量が少ないため測定誤差が大きくなり、正しい定量値を得ることはできない。そのため、3.では1回目と2回目の抽出液を混合して試験溶液を調製し、内標準量が十分な状態でオリブ油量を求めた。しかし、抽出条件の検討のため抽出回数を増加させると、そのたびに抽出液を混合するのでは、操作が煩雑なうえに抽出液が不足する。

そこで、1回目と2回目の抽出液中の合計オリブ油量をそれぞれ絶対検量線法で定量したのちオリブ油量を積算する方法、抽出液を等量混合して試験溶液を調製して測定する方法、抽出1回目と2回目のそれぞれの抽出液から調製した試験溶液を等量混合して測定する方法の3通りで定量を行い、得られた合計オリブ油量を比較した。

表3に示すように、絶対検量線法では3通りの方法で得られた合計オリブ油量は極めて良く一致し、内標準法でも抽出液の混合と試験溶液の混合の測定値は極めて良く一致していた。そこで、抽出回数が多い場合のそれぞれの合計オリブ油量を求めるには、試験溶液を混合したものを定量することとした。

表2 改良法による抽出オリブ油量の測定

定量法	オリブ油量 (mg)	
	抽出1回目	抽出1+2回目
絶対検量線法	11.42	13.30
内標準法	11.12	13.08

表3 抽出1回目及び2回目の合計オリブ油量の測定方法による比較

定量法	各測定値を積算	抽出液を混合	試験溶液を混合
絶対検量線法	13.35	13.30	13.31
内標準法	-	13.08	12.92

単位：mg

表4 40 浸漬振とう抽出における各回数までの合計オリブ油量

定量法	合計オリブ油量 (mg)							
	抽出1回 (2時間)	抽出2回 (3時間)	抽出3回 (4時間)	抽出4回 (5時間)	抽出5回 (6時間)	抽出6回 (7時間)	抽出7回 (8時間)	抽出8回 (9時間)
絶対検量線法	11.42	13.31	14.48	15.77	16.81	17.29	18.04	18.37
内標準法	11.12	12.92	14.44	15.48	16.36	17.19	17.66	18.22

(): 積算抽出時間

5. 浸漬振とう抽出 40 における抽出時間の検討

3. において改良法の浸漬振とうで 40 2 時間の抽出、さらにもう 1 時間追加の抽出を行っても、得られたオリブ油量はまだ低いことが示された。そこで、2 回抽出を行った試料に、新たな溶媒を加えて 40 1 時間の抽出をさらに 6 回追加し、試験溶液を調製した。

3. で行った 2 回を含む 8 回分の試験溶液について、各回までの試験溶液を混合し混合試験溶液とした。これらをガスクロマトグラフィーで測定し、絶対検量線法及び内標準法によりそれぞれの抽出回数における合計オリブ油量を求めた。

表 4 に示すように、絶対検量線法、内標準法ともに抽出回数が増加するとともに合計オリブ油量が増加し、8 回抽出では 18.37 及び 18.22 mg となり、EN 法の抽出量 19.63 mg にかなり近づいた。しかし、合計抽出量は 8 回目でも増加し続け、EN 法の抽出量と比べてやや低いことから、抽出は不十分であり、抽出液中のオリブ油と内標準もまだ平衡に達していないと判断された。

6. 高温における抽出条件の検討

LLDPE 製厚手成形品の試料では、40 で 9 時間浸漬振とう抽出を行っても抽出は不十分であった。そのため、より高い温度における抽出について検討を行った。

抽出溶媒として使用するシクロヘキサン

の沸点は 80.74 である。そこで、抽出温度が最も高くなる還流抽出を試みた。試料をシクロヘキサンに浸漬し 2 時間還流したところ、試料は一部溶解して形が崩れ、抽出液は溶解した試料により粘度が高くなり、試料と分離して抽出液を採取することは困難であった。またこれを放冷すると、ポリマーが抽出液中に懸濁するように析出してきたが、遠心分離を行っても分離することはできなかった。

そこで、抽出温度をシクロヘキサンの沸点よりも低い 70 に設定し、浸漬振とう抽出を 1 回目 2 時間、2~8 回目は各 1 時間行った。各抽出液中のオリブ油量を絶対検量線法で測定した。また、1~5 回目までの合計オリブ油量を、絶対検量線法は上記の積算で、内標準法は試験溶液を混合して測定した。

表 5 に示すように、抽出液中のオリブ油量は、1 回目で 17.78 mg と EN 法の 90% 程度抽出されていたが、2~4 回目まで 0.53~0.08 mg のオリブ油が検出された。しかし、5 回目以降は定量限界以下であった。

そこで、抽出 5 回目までの合計オリブ油量を求めた(表 6)。内標準法による合計オリブ油量は、抽出 1 回目(70 2 時間)では 18.11 mg と EN 法より低く、しかも抽出 2 回目で増加が見られ、まだ平衡に達していないと推測された。しかし、抽出 4 回目では 19.00 mg と EN 法の 19.63 mg とやや近い測定値が得られ、5 回目は横這いとなった。すなわち、合計 5 時間の抽出で抽出がほぼ完了したことが示さ

表5 70 浸漬振とう抽出における各回の抽出オリブ油量

定量法	オリブ油量 (mg)							
	抽出1回 (2時間)	抽出2回 (1時間)	抽出3回 (1時間)	抽出4回 (1時間)	抽出5回 (1時間)	抽出6回 (1時間)	抽出7回 (1時間)	抽出8回 (1時間)
絶対検量線法	17.78	0.53	0.18	0.08	ND	ND	ND	ND

(): 抽出時間、ND : < 0.05 mg

表6 70 浸漬振とう抽出における各回までの合計オリブ油量

定量法	合計オリブ油量 (mg)				
	抽出1回 (2時間)	抽出2回 (3時間)	抽出3回 (4時間)	抽出4回 (5時間)	抽出5回 (6時間)
絶対検量線法 ¹⁾	17.78	18.31	18.49	18.57	18.57
内標準法 ²⁾	18.11	18.66	18.84	19.00	18.96

¹⁾: 表5の各回の抽出量の積算、²⁾: 混合試験溶液を測定

れた。

一方、絶対検量線法ではいずれの抽出回数においても内標準法より低い値であり、最終的に18.57 mgとEN法の19.63 mgより低い値であった。測定値が定量限界付近であるための測定誤差や定量限界未滿の抽出が合算されないことなどにより、EN法より低い測定値にとどまったと推測された。

そこで、抽出用試料3検体を用いて、オリブ油と内標準が平衡に達していると推測された70 5時間の浸漬振とう抽出を行い、さらに確認のため1時間の追加の抽出を行った。そして、抽出液1回目及び1+2回目のオリブ油量を絶対検量線法及び内標準法で定量した。

その結果、表7に示すように、内標準法で定量すると1回目の70 5時間の抽出で平均19.77 mgのオリブ油量が得られた。この測定値はEN法のソックスレー42時間抽出で得られたオリブ油量19.63 mgとほぼ同等または上回る測定値であった。また、1+2回目の合計オリブ油量も19.79 mgで1回目と良く一致しており、残存オリブ油と内標準が平衡に達していると考えられた。

一方、絶対検量線法では、1回目の抽出で18.62 mg、1+2回目で18.80 mgとEN法よりやや低く、ややオリブ油量の増加が見られることから、絶対検量線法では抽出はまだ十分ではないと考えられた。

表7 70 5時間及び1時間の浸漬振とう抽出によるオリブ油量の測定

検体	絶対検量線法		内標準法	
	抽出1回目	抽出1+2回目	抽出1回目	抽出1+2回目
A	18.44	18.62	20.10	20.12
B	18.89	19.06	19.72	19.74
C	18.54	18.71	19.49	19.51
平均 ± SD	18.62 ± 0.19	18.80 ± 0.19	19.77 ± 0.25	19.79 ± 0.25

単位 : mg

このように 70 5 時間の抽出でオリブ油量は EN 法とほぼ一致し、オリブ油と内標準の存在比も平衡に達していることから、今回用いた LLDPE 製厚手成形品の抽出条件として十分であることが示された。測定値の変動も小さく、改良法と同様の試験性能と考えられた。

7. 抽出困難試料のための改良法変法

改良法 40 2 時間の浸漬振とう抽出では残存植物油の抽出が困難またはその可能性がある試料については、以下の改良法変法を適用することにより、植物油総溶出物量の測定が可能と考える。

1) 対象となる試料

植物油の抽出が困難またはその可能性がある試料としては、厚手の成形品などで、しかも試料中の残存植物油量が多い製品である。試料中の残存植物油量が多い試料では、溶出前と溶出後の質量差 ($W_b - W_a$) が大きくなることが多い。

2) 改良法変法

このような試料では、改良法の試料中の残存植物油の抽出において、抽出条件を 70 5 時間の浸漬振とう抽出とする。試料の溶解などにより抽出液の採取が困難な場合には適宜抽出温度を下げる。さらに、確認のため抽出液を採取した後の試料にシクロヘキサン 200 ml を加え、1 時間の追加抽出を行う。抽出後の試料は抽出用広口びんに入れたまま保管しておく。

各抽出液はメチルエステル化して試験溶液とする。1 回目の試験溶液、並びに 1 回目と 2 回目の試験溶液を等量ずつ混合したものを GC-FID で測定し、内標準法により定量を行う。両者がほぼ同じ値であれば、1 回目の抽出液の値を残存植物油量 (W_c mg) とする。

抽出 1 + 2 回目混合試験溶液の方が明らか

に高い場合は、保管していた抽出後の試料にシクロヘキサン 200 ml を加えてさらに 1 時間の抽出を行い、1 ~ 3 回目までの試験溶液を等量混合した混合試験溶液を調製する。これを GC-FID で測定して内標準法で定量し、1 + 2 回目とほぼ同じ値であれば 1 + 2 回目の値を残存植物油量 (W_c mg) とする。抽出 1 ~ 3 回目の方が明らかに高い場合は同様の操作を繰り返す。

なお、改良法で 40 2 時間の抽出を行った場合でも抽出に不安があれば、さらに 1 時間の抽出を行い、1 回目と 1 + 2 回目との比較を行うことで、抽出が十分であるか確認することが出来る。そこで、抽出が不十分と判断された場合、40 で抽出を繰り返すか、または 3 回目以降の抽出を 70 で行ってもよい。

3) 欧州標準規格における対応法

欧州標準規格では、EN 1186-2 で植物油の抽出が困難な試料については、EN 1186-10 Test methods for overall migration into olive oil (modified method for use in cases where incomplete extraction of olive oil occurs)⁵⁾ で試験を行うことを推奨している。この試験法は、試料を還流下で溶解したのちポリマーを析出させ、植物油を抽出する方法である。しかし、この試験法は極めて煩雑である上に試験性能に不安がある。当該試料で添加回収率がとれるか検討の上、適用する必要がある。

D. 結論

平成 25 年度及び 26 年度の本研究において、油脂及び脂肪性食品用器具・容器包装に対する溶出物の総量試験法である EN 1186-2 Test methods for overall migration into olive oil by total immersion (EN 法) の改良を行い、有害試験薬を使用せず、試験操作が簡便で、しかも試験時間が大幅に短縮された改良法を確立した。さらに平成 27 年度の本研究において、10 機

関による共同試験を実施し、改良法の性能評価を行い、優れた試験性能をもつことを確認した。

今年度は、EN 法によるソックスレー抽出で残存植物油の抽出に長時間を要するLLDPE製厚手成形品について、改良法の適用を検討した。改良法における残存植物油の抽出条件は浸漬振とう抽出 40 2 時間であるが、この条件で得られたオリブ油量は EN 法より低く、しかも 1 時間抽出を追加するとオリブ油量が増加することから、オリブ油と内標準の平衡化は不十分であることが判明した。そこで、抽出条件の見直しを行い、70 5 時間の浸漬振とう抽出で EN 法と同等のオリブ油量が得られることが判明した。EN 法で抽出に 49 時間かかる試料も 5 時間という短時間で抽出可能であった。

当該製品以外の植物油を抽出することが困難な試料またはその可能性のある試料についても、改良法変法である 70 5 時間の浸漬振とう抽出と確認のための 1 時間の抽出、必要があればさらに追加の抽出を行うことにより、植物油総溶出物量試験改良法を適用することが可能である。

この改良法変法は欧州標準規格で推奨する EN 1186-10 よりもはるかに簡便であり、極

めて有用な試験法であると結論された。

E. 参考文献

- 1) EN 1186-2:2002 Materials and articles in contact with foodstuffs-Plastics Part 2: Test methods for overall migration into olive oil by total immersion (2002)
- 2) 平成 25 年度厚生労働科学研究 食品用器具・容器包装等に含有される化学物質の分析に関する研究 総括・分担研究報告書, p.91 (2013)
- 3) 平成 26 年度厚生労働科学研究 食品用器具・容器包装等に含有される化学物質の分析に関する研究 総括・分担研究報告書, p.77 (2014)
- 4) 平成 27 年度厚生労働科学研究 食品用器具・容器包装等に含有される化学物質の分析に関する研究 総括・分担研究報告書, p.61 (2015)
- 5) EN 1186-10:2002 Materials and articles in contact with foodstuffs-Plastics Part 10: Test methods for overall migration into olive oil (modified method for use in cases where incomplete extraction of olive oil occurs) (2002)

食品添加物等の複合影響に関する研究

～食品添加物の複合影響に関する文献調査～

研究分担者 杉本直樹 国立医薬品食品衛生研究所 食品添加物部 室長

研究要旨

食品添加物の組合せが無限にあると想定されることから、食品添加物の複合影響については、国内外において体系的な調査は行われていない。そこで本研究では、我が国で使用が許可され、且つ、その成分規格が設定されている食品添加物689品目を対象として複合影響に関する文献調査を行った。検索エンジンとしてgoogle scholarを用い、検索品目の英名とcombined effect、cumulative effect、synergistic effectを検索用語として調査した結果、多数の文献がヒットした。生体や植物成分等でもある食品添加物については、複合影響を論じた文献ではないものも検索結果に含まれている可能性が高いが、合成添加物についても多数の文献が同様にヒットしており、これら一つ一つを精査し、食品添加物の複合影響が具体的に研究対象となっている事例を抽出し、更に調査が必要であると考えられた。

研究協力者

西崎雄三 国立医薬品食品衛生研究所

佐藤直子 国立医薬品食品衛生研究所

A. 研究目的

食品添加物の安全性は、食品衛生法の食品、添加物等の規格基準により担保されている。また、食品添加物には、天然由来、化学合成由来の化学構造の異なるもの、無機化合物、酵素等の多種が利用されているが、これら個々の安全性について評価され、食品への使用が認められている。よって、製造基準や使用基準に従って使用される限り、健康影響の可能性は低いと考えられている。しかし、加工食品の新規開発、多様化、加工技術の進歩、グローバル化により、食品と食品添加物の組合せは無限に増加しており、食品添加物同士や食品と食

品添加物の相互作用による複合影響が懸念されている。

体外における食品添加物同士の相互作用(化学反応)として、近年、清涼飲料水中のアスコルビン酸と安息香酸の反応によるベンゼンの生成が報告されている¹⁾。一方、体内における相互作用(相乗作用)については実際に問題となり得る事例は報告されていない。

また、JECFAにおいては、同じ目的で使用され、且つ、類似の毒性を示す添加物群の摂取量を評価するためのグループADIの考え方を採用しているが、複合影響の評価手法に関するガイドライン等は示していない。すなわち、食品添加物の組合せが無限にあると想定されることから、国内外において体系的な調査は行われていない。

このような背景から、内閣府食品安全委員

会では、「食品添加物の複合影響に関する検討会」を設置し、平成 18 年度に調査を行っている²⁾。この報告書では、以下の方法により文献調査を行い、その調査結果より、食品添加物の複合影響について考察している。

検索時期は、平成 19 年 2 月～3 月上旬、情報源としては、PubMed (米国国立医学図書館 NLM による文献データベース)、JOIS (独立行政法人科学技術振興機構による文献データベース)、インターネットによる各国政府機関のホームページ、「食品添加物の複合影響に関する検討会」の委員の紹介による文献を用いている。また、「複合影響」に関して統一的な用語がないため、検索語として、combined effect, cumulative effect, synergistic effect 等の用語と food additive を組み合わせて検索を行っている。更に、これまでに報告されている食品添加物の複合影響に関する文献が、アスコルビン酸、硝酸化合物、亜硝酸化合物、ソルビン酸 (塩)、硫黄 () 化合物、合成着色料等が多いことから、これらについて個別の化合物名を用いて調査を行っている。

この文献調査結果より、食品添加物の複合曝露による健康影響の可能性について考察しており、食品に多数の食品添加物が使用されていても、健康影響が起こりうる可能性は極めて低く、直ちにリスク評価を行う必要のある事例は見出されなかったとしている。また、食品添加物は ADI の考え方を基本として個別に安全性が審査されているが、複合影響の可能性を検討する際にもこのアプローチは有効であり、個々の食品添加物の評価を十分に行うことで、食品添加物の複合影響についても実質的な安全性を十分確保することが可能であると考えられるとしている。

本研究は、食品には農薬、動物用医薬品、食品添加物、器具・容器包装からの移行物など多種多様な化学物質が混入する可能性があるが、それらの個別の相互作用については未だ情報収集が不十分であると考え、更に情報収集を

行うものである。

本年度は、第 9 版食品添加物公定書に収載予定の全品目について、個別の食品添加物の相互作用に関する文献調査を行ったので報告する。

B. 調査方法

1) 検索対象

第 9 版食品添加物公定書 (平成 29 年刊行予定) に成分規格が収載される予定の 689 品目を検索対象とした (Table 1)³⁾。

2) 検索方法

食品添加物の複合影響に関する文献調査は以下の方法で行った。

文献調査の検索エンジンとして Google Scholar を用いた⁴⁾。検索範囲は、期間指定は行わず、「特許部分」及び「引用部分」を除外した。検索時期は平成 28 年 6 月～7 月上旬である。

検索語には、検索対象の食品添加物の品目名 (和名に対応する英名) と複合影響を示す用語 combined effect、cumulative effect、synergistic effect のいずれかを検索欄に共に入力し、「(半角カンマ)」でそれを区切った。Google の検索エンジンにおいてダブルクォーテーション「" ”」で文言を括った場合、フレーズ検索と見なされ、複数語であってもその順序で用いられているものを選択的に検索することができる。検索語句の優先順位は“combined effect”、“cumulative effect”、“synergistic effect”の順とした。すなわち、極力 1 つ以上の文献がヒットするように文献調査した。

3) 検索結果の集計

2) に示した方法により、第 9 版食品添加物公定書収載予定 689 品目それぞれについて検索を行った。各品目について、用いた検索用語、検索ヒット数、ヒットした文献から複合影響について記述されていると確認された該当文

献数を整理した (Table 2)。また、それぞれの要旨 (abstract) を確認後、複合影響に関する記述が本調査の目的に相応しいとされた 1~3 文献については、雑誌名、巻、号、ページ、年、筆頭著者名、タイトル、複合影響の対象物質を品目毎に整理した (Table 3)。

すなわち、具体的な文献整理法は、アスパルテムを例として以下の様に行った。検索欄に [Aspartame, “combined effect”] と入力、「特許部分」および「引用部分」のチェックを外して検索した結果、ヒット数は 538 (ただし、2016.7.1 現在) となった。他の組合せ検索用語についても同様にして検索を行い、ヒットした文献の要旨を確認し、複合影響について記述されている文献を選び出し、これを該当文献数としてカウントした。

C. 結果及び考察

1) 検索対象の選定

食品衛生法第 4 条において、食品添加物とは、「食品の製造の過程において、または食品の加工もしくは保存の目的で、食品に添加、混和、浸潤その他の方法によって使用するもの」と定義されている。また、我が国では、食品添加物は以下の様に分類されている。

- 指定添加物 449 品目 (H27.9.18 改正)
- 既存添加物 365 品目 (H26.2.6 改正)
- 一般飲食物添加物約 100 品目
- 天然香料約 600 品目

指定添加物は厚生労働大臣が安全性と有効性を確認して指定したものであり、既存添加物は天然由来の物質で使用実績から認められたものである。天然香料は天然由来の香料であり、一般飲食物添加物は一般に食品として飲食に供されるものであって添加物として使用される物をいう。これらに該当するもの、すなわち、実質 1500 品目以上が我が国において使用が認められている。天然香料や一般飲食物添加物は使用量が少ないが、

食品として飲食されるため、安全性確保の観点から公的な成分規格基準を設定する意義は小さいとされ、その殆どについて成分規格は設定されていない。よって、食品添加物の内、第 9 版食品添加物公定書に公的な成分規格基準が設定されているものは 689 品目である。したがって、本研究における食品添加物の複合影響に関する文献調査は、品質や成分のばらつき等があり得る食品添加物については、不確かな情報を導く可能性があることから検索対象から除外し、我が国で使用が許可され、且つ、その成分規格が設定されている食品添加物 689 品目を対象として行った (Table 1)。

2) 検索結果

第 9 版食品添加物公定書収載予定 689 品目それぞれについて検索を行い、ヒット数が 0 であったものを除外し、ヒット数が多い順にまとめた (Table 2)。その結果、生体にも存在する乳酸やグリシン、酵素のヒット数が高い傾向があり、これは、食品添加物としての複合影響以外の文献が含まれているためと考えられた。同様に、カフェイン、フェルラ酸、ウコン色素、トマト色素等、植物成分もヒット数が高かった。一方、食用黄色 4 号や食用赤色 102 号等、生体や食品の成分ではなく、化学合成された物質で食品添加物としての用途が主な化合物についてもヒット数が高いものがあった。

3) 文献調査

Table 2 に示した食品添加物について、それぞれの要旨 (abstract) を確認後、複合影響に関する記述が本調査の目的に相応しいとされた 1~3 文献については、雑誌名、巻、号、ページ、年、筆頭著者名、タイトル、複合影響の対象物質を品目毎に整理した (Table 3)。なお、ここではヒット数が多いものについては、検索結果として表示された順に 20~30 の文献から複合影響に関係するものを選択しており、すべてについては確認していない。

D. 結論

我が国で使用が許可され、且つ、その成分規格が設定されている食品添加物 689 品目を対象として複合影響に関する文献調査を行った。その結果、多数の文献が複合影響に関連するものとしてヒットした。したがって、これらのヒットした文献を一つ一つ精査し、食品添加物の複合影響が具体的に研究対象となっている事例を抽出し、更に調査が必要であると考えられた。

E. 参考情報・文献

- 1) 清涼飲料水中のベンゼンについて、厚生労働省ホームページ、報道資料、平成 18 年 7 月 28 日 (2006.7.28)
(<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2006/07/h0728-4.html>)
- 2) 食品添加物の複合影響に関する情報収集調査報告書、株式会社三菱総合研究所 (平成 19 年 3 月) 内閣府食品安全委員会、平成 18 年度食

品安全確保総合調査

(<https://www.fsc.go.jp/senmon/anzenchousa/anzenchousa18keikaku.html>) (2007.4.24 update)

- 3) 第 9 版食品添加物公定書案について、薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会、平成 27 年 12 月 25 日 (2015.12.25)
(<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000107623.html>)
- 4) Google Scholar (<https://scholar.google.co.jp/>) Zhang, B., Xu, L., Ding, K., Dyeing/cross-linking properties of natural iridoids to protein fibers. Part II. Color-forming rules and mechanism of methylamine and protein fibers dyed by four natural iridoids, *JALCA*, **106**(10), 303-310 (2011)

F. 研究業績

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Table 1 本研究の調査対象とした食品添加物一覧

コード番号	食品添加物和名	食品添加物英名
FA000100	亜塩素酸水	Chlorous acid water
FA000200	亜塩素酸ナトリウム	Sodium chlorite
FA000300	亜塩素酸ナトリウム液	Sodium chlorite
FA000400	アカキャベツ色素	Red cabbage color/Red cabbage pigment
FA000500	アガラーゼ	Agarase
FA000600	アクチニジン	Actinidin
FA000700	亜酸化窒素	Nitrous oxide
FA000800	アジピン酸	Adipic acid
FA000900	亜硝酸ナトリウム	Sodium nitrite
FA001000	アシラーゼ	Acylase
FA001100	L - アスコルビン酸	Ascorbic acid, L-Ascorbic acid
FA001200	アスコルビン酸オキシダ - ゼ	Ascorbate Oxidase
FA001300	L - アスコルビン酸カルシウム	Calcium ascorbate
FA001400	L - アスコルビン酸 2 - グルコシド	L-Ascorbic acid 2-glucoiside
FA001500	L - アスコルビン酸ステアリン酸エステル	Ascorbyl stearate
FA001600	L - アスコルビン酸ナトリウム	Sodium ascorbate
FA001700	L - アスコルビン酸パルミチン酸エステル	Ascorbyl palmitate
FA001750	アスパラギナーゼ	Asparaginase
FA001800	L - アスパラギン	L-Asparagine
FA001900	L - アスパラギン酸	L-Aspartic acid
FA002000	L - アスパラギン酸ナトリウム	Sodium L-aspartate
FA002100	アスパルテーム	Aspartame
FA002200	アセスルファミカリウム	Acesulfame K
FA002300	アセチル化アジピン酸架橋デンプン	Acetylated distarch adipate
FA002400	アセチル化酸化デンプン	Acetylated oxidised starch
FA002500	アセチル化リン酸架橋デンプン	Acetylated distarch phosphate
FA002600	アセトアルデヒド	Acetaldehyde
FA002700	アセト酢酸エチル	Ethyl acetoacetate
FA002800	アセトフェノン	Acetophenone
FA002900	α - アセトラクタートデカルボキシラーゼ	Alpha acetolactate decarboxylase
FA003000	アセトン	Acetone
FA003100	アゾキシストロビン	Azoxystrobin
FA003200	5' - アデニル酸	5'-Adenylic acid
FA003300	アドバンテーム	Advantame
FA003400	アナトー色素 (ノルビキシン)	Annatto, bixin, norbixin
FA003500	アナトー色素(ビキシン)	Annatto, bixin, norbixin
FA003600	アニスアルデヒド	Anisaldehyde
FA003700	β - アポ - 8' - カロテナール	beta-apo-8'-carotenal(C30)
FA003800	(3 - アミノ - 3 - カルボキシプロピル) ジメチルスルホニウム塩化物	(3-Amino -3-carboxypropyl)Dimethylsulfonium chloride
FA003900	アミノペプチダーゼ	Aminopeptidase
FA004000	α - アミラーゼ	α -amylase
FA004100	β - アミラーゼ	β -amylase
FA004200	アミルアルコール	Amyl alcohol
FA004300	α - アミルシナナムアルデヒド	α -amylcinnamaldehyde

FA004400	D L - アラニン	DL-Alanine
FA004500	L - アラニン	L-Alanine
FA004600	L - アラニン液	L-Alanine
FA004700	アラビアガム	Acacia gum (gum arabic)
FA004800	L - アラビノース	L-Arabinose
FA004900	亜硫酸水素カリウム液	Potassium hydrogen sulphite
FA005000	亜硫酸水素ナトリウム液	Sodium hydrogen sulphite
FA005100	亜硫酸ナトリウム	Sodium sulphite
FA005200	L - アルギニン	L-Arginine
FA005300	L - アルギニン L - グルタミン酸塩	L-Arginine L-glutamate
FA005400	アルギン酸	Alginate
FA005500	アルギン酸アンモニウム	Ammonium alginate
FA005600	アルギン酸カリウム	Potassium alginate
FA005700	アルギン酸カルシウム	Calcium alginate
FA005800	アルギン酸ナトリウム	Sodium alginate
FA005900	アルギン酸プロピレングリコールエステル	Propane-1,2-diol alginate
FA006000	アルギン酸リアーゼ	Alginate lyase
FA006100	安息香酸	Benzoic acid
FA006200	安息香酸ナトリウム	Sodium benzoate
FA006300	アントシアナーゼ	Anthocyanase
FA006400	アントラニル酸メチル	Methyl anthranilate
FA006500	アンモニア	Ammonium hydroxide
FA006550	アンモニウムイソバレレート	Ammoniumisobale rate
FA006600	イオノン	Ionone
FA006700	イオン交換樹脂 (粒状)	Ion exchange resin
FA006800	イオン交換樹脂 (粉状)	Ion exchange resin
FA006900	イオン交換樹脂 (懸濁液)	Ion exchange resin
FA007000	イソアミラーゼ	Isoamylase
FA007100	イソアミルアルコール	Isoamyl alcohol
FA007200	イソオイゲノール	Isoeugenol
FA007300	イソ吉草酸イソアミル	Isoamyl isovalerate
FA007400	イソ吉草酸エチル	Ethyl isovalerate
FA007500	イソキノリン	Isoquinoline
FA007600	イソチオシアン酸アリル	Allyl isothiocyanate
FA007700	イソバレラルデヒド	Isovaleraldehyde
FA007800	イソブタノール	Isobutyl alcohol
FA007900	イソブチルアルデヒド	Isobutyraldehyde
FA008000	イソプロパノール	Isopropanol
FA008100	イソペンチルアミン	Isopentylamine
FA008200	L - イソロイシン	L-Isoleucine
FA008300	イヌリナーゼ	Inulinase
FA008400	<i>myo</i> - イノシトール	<i>myo</i> -Inositol
FA008500	5' - イノシン酸二ナトリウム	Disodium inosinate
FA008600	イマザリル	Imazalil
FA008700	インベルターゼ	Invertase
FA008800	ウェランガム	Welan gum
FA008900	ウコン色素	Curcumin

FA009000	5' - ウリジル酸二ナトリウム	Disodium 5'-uridyate
FA009100	ウレア - ゼ	Urease
FA009200	γ - ウンデカラクトン	γ -undecalactone
FA009300	エキソマルトテトラオヒドロラーゼ	Exomaltotetrahydrolase
FA009400	エステラーゼ	Esterase
FA009500	エステルガム	Glycerol esters of wood rosin
FA009600	2 - エチル - 3,5 - ジメチルピラジン及び 2 - エチル - 3,6 - ジメチルピラジンの混合物	2-ethyl -3,5- dimethyl pyrazine , and a mixture of 2-ethyl -3,6- dimethyl pyrazine
FA009700	エチルバニリン	ethylvanillin
FA009800	2 - エチルピラジン	2-Ethylpyrazine
FA009900	3 - エチルピリジン	3-Ethylpyrazine
FA010000	2 - エチル - 3 - メチルピラジン	2-Ethyl-3-methylpyrazine
FA010100	2 - エチル - 5 - メチルピラジン	2-Ethyl-5-methylpyrazine
FA010200	2 - エチル - 6 - メチルピラジン	2-Ethyl-6-methylpyrazine
FA010300	5 - エチル - 2 - メチルピリジン	5-Ethyl-2-methylpyridine
FA010400	エチレンジアミン四酢酸カルシウム二ナトリウム	Calcium disodium ethylene diamine tetra-acetate (Calcium disodium EDTA)
FA010500	エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム	disodium ethylenediaminetetraacetate
FA010600	エリソルビン酸	Erythorbic acid
FA010700	エリソルビン酸ナトリウム	Sodium erythorbate
FA010800	エルゴカルシフェロール	ergocalciferol
FA010900	塩化アンモニウム	ammonium chloride
FA011000	塩化カリウム	Potassium chloride
FA011100	塩化カルシウム	Calcium chloride
FA011200	塩化第二鉄	ferric chloride
FA011300	塩化マグネシウム	Magnesium chloride
FA011400	塩酸	Hydrochloric acid
FA011500	エンジュ抽出物	Enju extract (Japanese Pagoda Tree extract)
FA011600	オイゲノール	eugenol
FA011700	オクタナール	octanal
FA011800	オクタン酸エチル	ethyl octanoate
FA011900	オクテニルコハク酸デンプンナトリウム	Starch sodium octenyl succinate
FA012000	γ - オリザノール	γ -orizanol
FA012100	オルトフェニルフェノール	o-Phenylphenol
FA012200	オルトフェニルフェノールナトリウム	Sodium o-Phenylphenol
FA012300	オレイン酸ナトリウム	Sodium, potassium and calcium salts of fatty acids
FA012400	貝殻焼成カルシウム	Calconated shell calcium (Calcium oxide)
FA012500	カオリン	Aluminium silicate (Kaolin)
FA012600	カカオ色素	cacao pigment
FA012700	加工ユーケマ藻類	Processed eucheama seaweed
FA012800	過酸化水素	hydrogen peroxide
FA012900	カゼイン	casein
FA013000	カゼインナトリウム	casein sodium
FA013100	カタラーゼ	catalase
FA013200	活性炭	Activated carbon
FA013300	活性白土	activated earth
FA013400	ガティガム	Gum Ghatti

FA013500	カードラン	curdlan
FA013600	カフェイン (抽出物)	caffeine
FA013700	α - ガラクトシダーゼ	α -galactosidase
FA013800	β - ガラクトシダーゼ	β -galactosidase
FA013900	カラシ抽出物	Mustard extract
FA014000	カラメル I	Plain caramel
FA014100	カラメル II	Caustic sulphite caramel
FA014200	カラメル III	Ammonia caramel
FA014300	カラメル IV	Sulphite ammonia caramel
FA014400	カラヤガム	Karaya gum
FA014500	過硫酸アンモニウム	ammonium persulfate
FA014600	カルナウバロウ	Carnauba wax
FA014700	カルボキシペプチダーゼ	carboxypeptidase
FA014800	カルボキシメチルセルロースカルシウム	Carboxymethyl cellulose calcium
FA014900	カルボキシメチルセルロースナトリウム	Sodium carboxy methyl cellulose, Carboxy methyl cellulose, Cellulose gum
FA015000	β - カロテン	beta-Carotene
FA015100	カロブ色素	Carob germ colour
FA015200	カロブビーンガム	Locust bean gum
FA015300	かんすい (固形かんすい)	Kansui
FA015400	かんすい (液状かんすい)	Kansui
FA015500	かんすい (希釈粉末かんすい)	Kansui
FA015600	カンゾウ抽出物 (粗製物)	Licorice extract
FA015700	カンゾウ抽出物 (精製物)	Licorice extract
FA015750	カンタキサンチン	Canthaxanthin
FA015800	カンデリラロウ	Candelilla wax
FA015900	ギ酸イソアミル	isoamyl formate
FA016000	ギ酸ゲラニル	geranyl formate
FA016100	ギ酸シトロネリル	Formic acid citronellyl
FA016200	キサンタンガム	Xanthan gum
FA016300	希釈過酸化ベンゾイル	diluted benzoyl peroxide
FA016400	キシラーナーゼ	xylanase
FA016500	キシリトール	Xylitol
FA016600	D - キシロース	D-xylose
FA016700	キチナーゼ	chitinase
FA016800	キトサナーゼ	chitosanase
FA016900	キラヤ抽出物	Quillaia extract
FA017000	グァーガム	Guar gum
FA017100	5' - グアニル酸二ナトリウム	Disodium guanylate
FA017200	クエン酸	Citric acid
FA017300	クエン酸イソプロピル	isopropyl citrate
FA017350	クエン酸三エチル	Triethyl Citrate
FA017400	クエン酸一カリウム	(i)Monopotassium citrate
FA017500	クエン酸三カリウム	(ii)Tripotassium citrate
FA017600	クエン酸カルシウム	(iii)Tricalcium citrate
FA017700	クエン酸第一鉄ナトリウム	sodium ferrous citrate
FA017800	クエン酸鉄	iron citrate

FA017900	クエン酸鉄アンモニウム	ammonium iron citrate/iron ammonium citrate
FA018000	クエン酸三ナトリウム	(iii)Trisodium citrate
FA018100	クチナシ青色素	gardenia blue
FA018200	クチナシ赤色素	gardenia red
FA018300	クチナシ黄色素	gardenia yellow
FA018400	グリシン	Glycine and its sodium salt (i) Glycine
FA018500	グリセリン	Glycerol
FA018600	グリセリン脂肪酸エステル	Glycerol esters of fatty acids (Mono-and diglycerides of fatty acids AND Acetic acid esters of mono- and diglycerides of fatty acids AND Lactic acid esters of mono- and diglycerides of fatty acids AND Citric acid esters of mono- and diglycerides of fatty acids AND Tartaric acid esters of mono- and diglycerides of fatty acids AND Mono- and diacetyltartaric acid esters of mono- and diglycerides of fatty acids AND Mixed acetic and tartaric acid esters of mono- and diglycerides of fatty acids AND Polyglycerol esters of fatty acids AND Polyglycerol polyricinoleate AND Glyceryl diacetate AND Glyceryl triacetate)
FA018700	グリセロリン酸カルシウム	calcium glycerophosphate (glycerophosphoric acid calcium)
FA018800	グリチルリチン酸二ナトリウム	Glycyrrhizin acid disodium
FA018900	グルカナーゼ	glucanase
FA019000	グルコアミラーゼ	glucoamylase
FA019100	α - グルコシダーゼ	α -glucosidase
FA019200	β - グルコシダーゼ	β -glucosidase
FA019300	α - グルコシルトランスフェラーゼ	α -glucosyltransferase
FA019400	α - グルコシルトランスフェラーゼ処理ステビア	α -glucosyltransferase
FA019500	α - グルコシルトランスフェラーゼ処理ステビオール配糖体	α -glucosyltransferase
FA019600	グルコ - スイソメラ - ゼ	Glucose isomerase
FA019700	グルコースオキシダ - ゼ	Glucose oxidase
FA019800	グルコノデルタラクトン	Glucono-delta-lactone
FA019900	グルコン酸	Gluconic acid
FA020000	グルコン酸亜鉛	zinc gluconate
FA020100	グルコン酸カリウム	Potassium gluconate
FA020200	グルコン酸カルシウム	Calcium gluconate
FA020300	グルコン酸第一鉄	Ferrous gluconate
FA020400	グルコン酸銅	copper [cupric] gluconate
FA020500	グルコン酸ナトリウム	Sodium gluconate
FA020600	グルタミナーゼ	glutaminase
FA020700	グルタミルバリルグリシン	Glutamyl-Valyl-Glycine
FA020800	L - グルタミン	L-glutamine
FA020900	L - グルタミン酸	Glutamic acid
FA021000	L - グルタミン酸アンモニウム	Monoammonium glutamate
FA021100	L - グルタミン酸カリウム	Monopotassium glutamate
FA021200	L - グルタミン酸カルシウム	Calcium diglutamate
FA021300	L - グルタミン酸ナトリウム	Monosodium glutamate
FA021400	L - グルタミン酸マグネシウム	Magnesium diglutamate

FA021500	クロロフィル	(i)Chlorophylls
FA021600	ケイ酸カルシウム	Calcium silicate
FA021700	ケイ酸マグネシウム	(i)Magnesium silicate
FA021800	ケイソウ土	Diatomaceous earth
FA021900	ケイ皮酸	cinnamate
FA022000	ケイ皮酸エチル	ethyl cinnamate
FA022100	ケイ皮酸メチル	methyl cinnamate
FA022200	ゲラニオール	geraniol
FA022400	合成膨脹剤(一剤式合成膨脹剤)	Baking powder
FA022500	合成膨脹剤(二剤式合成膨脹剤)	Baking powder
FA022600	合成膨脹剤(アンモニア系合成膨脹剤)	Baking powder
FA022700	酵素処理イソクエルシトリン	Enzyme treatment isoquercitrin
FA022800	酵素処理ヘスペリジン	Hesperidin
FA022900	酵素処理ルチン(抽出物)	Enzyme-treated rutin
FA023000	酵素分解カンゾウ	Enzymatic degradation licorice
FA023100	酵素分解レシチン	Lecithins
FA023200	高度サラシ粉	Advanced bleached flour
FA023300	酵母細胞壁	wall of yeast cells/yeast cell wall
FA023400	コウリヤン色素	Sorghum dye
FA023500	コチニール色素	Cochineal,Carminic acid, Carmines
FA023600	骨焼成カルシウム	Calcium oxide AND (iii)Tricalcium phosphate
FA023700	骨炭	bone black /bone coal/boneblack
FA023800	コハク酸	Succinic acid
FA023900	コハク酸一ナトリウム	Monosodium succinate
FA024000	コハク酸二ナトリウム	Succinic acid disodium
FA024100	コメヌカ油抽出物	Rice bran oil
FA024200	コレカルシフェロール	cholecalciferol
FA024300	コンドロイチン硫酸ナトリウム	chondroitin sulfate [sulphate] sodium salt/sodium chondroitin sulfate [sulphate]
FA024400	サイリウムシードガム	Psyllium seed gum
FA024500	酢酸	acetic acid
FA024600	酢酸イソアミル	isoamyl acetate
FA024700	酢酸エチル	acetic ether/ethyl acetate
FA024800	酢酸カルシウム	Calcium acetate
FA024900	酢酸ゲラニル	geranyl acetate
FA025000	酢酸シクロヘキシル	cyclohexyl acetate
FA025100	酢酸シトロネリル	citronellyl acetate
FA025200	酢酸シンナミル	cinnamyl acetate
FA025300	酢酸テルピニル	terpinyl acetate
FA025400	酢酸デンプン	Acetylated starch
FA025500	酢酸ナトリウム	(i)Sodium acetate
FA025600	酢酸ビニル樹脂	polyvinyl acetate resin/vinyl acetate resin
FA025700	酢酸フェネチル	phenethyl acetate
FA025800	酢酸ブチル	butyl acetate
FA025900	酢酸ベンジル	benzyl acetate
FA026000	酢酸 l - メンチル	l-Menthyl acetate
FA026100	酢酸リナリル	Linalyl acetate

FA026200	サッカリン	Saccharin and its sodium, potassium and calcium salts (i) Saccharin
FA026300	サッカリンカルシウム	(iii) Calcium Saccharin
FA026400	サッカリンナトリウム	(ii) Sodium Saccharin
FA026500	サリチル酸メチル	methyl salicylate
FA026600	酸化カルシウム	Calcium oxide
FA026700	酸化デンプン	Oxidised starch
FA026800	酸化マグネシウム	Magnesium oxide
FA026900	サンゴ未焼成カルシウム	Non-calcinated coral calcium
FA027000	酸性白土	Acid clay
FA027100	酸性ホスファターゼ	Acid phosphatase
FA027200	三酸化鉄	Iron oxides and hydroxides
FA027300	次亜塩素酸水	Hypochlorous acid water
FA027400	次亜塩素酸ナトリウム	sodium hypochlorite
FA027500	シアノコバラミン	cyanocobalamin
FA027600	次亜硫酸ナトリウム	sodium hyposulfite
FA027650	2,3 - ジエチルピラジン	2,3-Dimethylpyrazine
FA027700	2,3 - ジエチル - 5 - メチルピラジン	2,3,-Diethyl-5-methylpyrazine
FA027800	シェラック (白シェラック)	Shellac
FA027900	シェラック (精製シェラック)	Shellac
FA028000	ジェランガム	Gellan gum
FA028100	α - シクロデキストリン	α -cyclodextrin
FA028200	β - シクロデキストリン	beta-Cyclodextrin
FA028300	γ - シクロデキストリン	γ -cyclodextrin
FA028400	シクロデキストリングルカノトランスフェラーゼ	Cyclodextrin glucanotransferase
FA028500	シクロヘキシルプロピオン酸アリル	Allyl cyclohexylpropionat
FA028600	L - シスチン	L-cystine
FA028700	L - システイン塩酸塩	L-Cysteine
FA028800	5' - シチジル酸	cytidine 5'-phosphate
FA028900	5' - シチジル酸二ナトリウム	Disodium 5'-cytidilate
FA029000	シトラール	citral
FA029100	シトロネラル	citronellal
FA029200	シトロネロール	citronellol
FA029300	1,8 - シネオール	1,8-cineol
FA029400	ジフェニル	biphenyl
FA029500	ジブチルヒドロキシトルエン	Butylated hydroxytoluene (BHT)
FA029600	ジベンゾイルチアミン	dibenzoyl thiamine
FA029700	ジベンゾイルチアミン塩酸塩	Dibenzoylthiamine hydrochloride
FA029800	2,3 - ジメチルピラジン	2,3-Dimethylpyrazine
FA029900	2,5 - ジメチルピラジン	2,5-Dimethylpyrazine
FA030000	2,6 - ジメチルピラジン	2,6-Dimethylpyrazine
FA030100	2,6 - ジメチルピリジン	2,6-Dimethylpyridine
FA030200	シュウ酸	oxalic acid
FA030300	臭素酸カリウム	potassium bromate
FA030400	D L - 酒石酸	DL-Tartaric acid
FA030500	L - 酒石酸	L(+)-Tartaric acid, Tartaric acid
FA030600	D L - 酒石酸水素カリウム	(i) Monopotassium tartrate

FA030700	L - 酒石酸水素カリウム	(i) Monopotassium tartrate
FA030800	D L - 酒石酸ナトリウム	(ii) Disodium tartrate
FA030900	L - 酒石酸ナトリウム	(ii) Disodium tartrate
FA031000	硝酸カリウム	Potassium nitrate
FA031100	硝酸ナトリウム	Sodium nitrate
FA031200	植物性ステロール (遊離体高濃度品)	(phytosterols, phytostanols and their esters)
FA031300	植物性ステロール (遊離体低濃度品)	(phytosterols, phytostanols and their esters)
FA031400	植物タンニン	vegetable tannin
FA031500	食用赤色 2 号	Amaranth
FA031600	食用赤色 2 号アルミニウムレーキ	Amaranth
FA031700	食用赤色 3 号	Erythrosine
FA031800	食用赤色 3 号アルミニウムレーキ	Erythrosine
FA031900	食用赤色 40 号	Allura Red AC
FA032000	食用赤色 40 号アルミニウムレーキ	Allura Red AC
FA032100	食用赤色 102 号	Ponceau 4R, Cochineal Red A
FA032200	食用赤色 104 号	phloxine BK
FA032300	食用赤色 105 号	rose bengal
FA032400	食用赤色 106 号	acid red
FA032500	食用黄色 4 号	Tartrazine
FA032600	食用黄色 4 号アルミニウムレーキ	Tartrazine
FA032700	食用黄色 5 号	Sunset Yellow FCF, Orange Yellow S
FA032800	食用黄色 5 号アルミニウムレーキ	sunset yellow
FA032900	食用緑色 3 号	fast green FCF
FA033000	食用緑色 3 号アルミニウムレーキ	fast green FCF
FA033100	食用青色 1 号	Brilliant Blue FCF
FA033200	食用青色 1 号アルミニウムレーキ	brilliant blue FCF
FA033300	食用青色 2 号	Indigotine, Indigo carmine
FA033400	食用青色 2 号アルミニウムレーキ	indigocarmine
FA033500	ショ糖脂肪酸エステル	Sucrose acetate isobutyrate, AND Sucrose esters of fatty acids
FA033600	しらこたん白抽出物	Milt protein
FA033700	シリコーン樹脂	Dimethyl polysiloxane
FA033800	シンナミルアルコール	cinnamyl alcohol
FA033900	シンナムアルデヒド	Cinnamaldehyde
FA034000	水酸化カリウム	Potassium hydroxide
FA034100	水酸化カリウム液	potassium hydroxide
FA034200	水酸化カルシウム	Calcium hydroxide
FA034300	水酸化ナトリウム	Sodium hydroxide
FA034400	水酸化ナトリウム液	sodium hydroxide
FA034500	水酸化マグネシウム	Magnesium hydroxide
FA034600	水溶性アナトー	Annatto, bixin, norbixin (i) Solvent-extracted bixin and norbixin, (ii) Alkali extracted annatto
FA034600	水溶性アナトー	Annatto, bixin, norbixin (i) Solvent-extracted bixin and norbixin, (ii) Alkali extracted annatto
FA034700	スクラロース	Sucralose
FA034800	ステアリン酸カルシウム	Stearic acid calcium

FA034900	ステアリン酸マグネシウム	Magnesium salts of fatty acids
FA035000	ステアロイル乳酸カルシウム	Calcium stearoyl-2-lactylate
FA035100	ステアロイル乳酸ナトリウム	Sodium stearoyl-2-lactylate
FA035200	ステビア抽出物	Stevioside
FA035300	ステビオール配糖体	Steviol
FA035400	スピルリナ色素	Spirulina colour
FA035500	精製カラギナン	Carrageenan
FA035600	L - セリン	L-serine
FA035700	セルラーゼ	Cellulase
FA035800	粗製海水塩化マグネシウム	magnesium chloride
FA035900	ソルビタン脂肪酸エステル	Sorbitan esters of fatty acids (Sorbitan monostearate AND Sorbitan tristearate AND Sorbitan monolaurate AND Sorbitan monooleate AND Sorbitan monopalmitate)
FA036000	D - ソルビトール	(i)Sorbitol
FA036100	D - ソルビトール液	(ii)Sorbitol syrup
FA036200	ソルビン酸	Sorbic acid
FA036300	ソルビン酸カリウム	Potassium sorbate
FA036400	ソルビン酸カルシウム	Calcium sorbate
FA036500	タウマチン	Thaumatococin
FA036600	タウリン (抽出物)	Taurine
FA036700	タマネギ色素	Onion color
FA036800	タマリンド色素	Tamarind color
FA036900	タマリンドシードガム	tamarind seed gum
FA037000	タラガム	Tara gum
FA037100	タルク	Talc
FA037200	タール色素の製剤	-
FA037300	炭酸アンモニウム	(i)Ammonium carbonate
FA037400	炭酸カリウム (無水)	(i)Potassium carbonate
FA037500	炭酸カルシウム	Calcium carbonate
FA037600	炭酸水素アンモニウム	(ii)Ammonium hydrogen carbonate
FA037700	炭酸水素ナトリウム	(ii)Sodium hydrogen carbonate
FA037800	炭酸ナトリウム	(i)Sodium carbonate
FA037900	炭酸マグネシウム	(i)Magnesium carbonate
FA038000	タンナーゼ	Tannase
FA038100	チアベンダゾール	Thiabendazole
FA038200	チアミン塩酸塩	thiamine hydrochloride
FA038300	チアミン硝酸塩	thiamine mononitrate
FA038400	チアミンセチル硫酸塩	thiamine dicetylsulfate
FA038500	チアミンチオシアン酸塩	thiamine thiocyanate
FA038600	チアミンナフタレン - 1, 5 - ジスルホン酸塩	Thiamine Naphthalene-1, 5-Disulfonate
FA038700	チアミンラウリル硫酸塩	thiamine dilaurylsulfate
FA038800	L - チロシン	L-tyrosine
FA038900	ツヤプリシン (抽出物)	Thujaplicin
FA039000	L - テアニン	L-theanine
FA039100	5' - デアミナーゼ	5'-deaminase
FA039200	デカナール	decanal
FA039300	デカノール	decanol

FA039400	デカン酸エチル	ethyl decanoate
FA039500	デキストラナーゼ	dextranase
FA039600	デキストラン	dextran
FA039700	鉄クロロフィリンナトリウム	sodium iron chlorophyllin
FA039800	5,6,7,8 - テトラヒドロキノキサリン	5,6,7,8-Tetrahydroquinoxaline
FA039900	2,3,5,6 - テトラメチルピラジン	2,3,5,6-tetramethylpyrazine
FA040000	デヒドロ酢酸ナトリウム	sodium dehydroacetate
FA040100	デュナリエラカロテン	Dunaliella carotene
FA040200	テルピネオール	terpineo
FA040300	デンブングリコール酸ナトリウム	sodium carboxymethyl starch
FA040400	トウガラシ色素	Paprika extract, capsanthin capsorubin
FA040500	銅クロロフィリンナトリウム	(ii)Chlorophyllins, Copper Complexes Sodium and Potassium Salts
FA040600	銅クロロフィル	(i)Chlorophylls, Copper Complexes
FA040700	動物性ステロール	cholesterol
FA040800	トコトリエノール	tocotrienol
FA040900	<i>d</i> - α - トコフェロール	alpha-Tocopherol
FA041000	<i>d</i> - γ - トコフェロール	gamma-Tocopherol
FA041100	<i>d</i> - δ - トコフェロール	delta-Tocopherol
FA041200	<i>d l</i> - α - トコフェロール	alpha-Tocopherol
FA041300	トコフェロール酢酸エステル	tocopherol acetate
FA041400	<i>d</i> - α - トコフェロール酢酸エステル	D- α - tocopherol acetate
FA041500	トマト色素	Lycopene from red tomatoes
FA041600	トラガントガム	Tragacanth
FA041700	トランスグルコシダーゼ	Transglucosidase
FA041800	トランスグルタミナーゼ	transglutaminase
FA042000	D L - トリプトファン	Trypsin
FA042100	L - トリプトファン	L-tryptophan,L-tryptophane,L-tryptamine
FA042200	トリメチルアミン	trimethylamine
FA042300	2,3,5 - トリメチルピラジン	2,3,5-trimethyl pyradine
FA042400	D L - トレオニン	DL-threonine
FA042500	L - トレオニン	L-threonine
FA042600	トレハロースホスホリラーゼ	trehalose phosphorylase
FA042700	ナイシン	Nisin
FA042800	ナタマイシン	Natamycin
FA042900	納豆菌ガム	Bacillus natto gum
FA043000	ナトリウムメトキシド	sodium methoxide
FA043100	ナリンジナーゼ	naringinase
FA043200	ナリンジン	naringin
FA043300	ニコチン酸	nicotinic acid
FA043400	ニコチン酸アミド	nicotinic acid amide,nicotinamide
FA043500	二酸化ケイ素	Silicon dioxide
FA043600	二酸化炭素	Carbon dioxide
FA043700	二酸化チタン	Titanium dioxide
FA043800	乳酸	Lactic acid
FA043900	乳酸カリウム	Potassium lactate
FA044000	乳酸カルシウム	Calcium lactate

FA044100	乳酸鉄	Ferrous lactate
FA044200	乳酸ナトリウム	Sodium lactate
FA044300	ニンジンカロテン	Carrot carotene
FA044400	ネオテーム	Neotame
FA044500	γ - ノナラクトン	γ-Nonalactone
FA044600	パーオキシダーゼ	peroxidase
FA044700	バニリン	vanillin
FA044800	パパイン	papain
FA044900	パーム油カロテン	palm oil carotene
FA045000	パールライト	pearlite
FA045100	パラオキシ安息香酸イソブチル	Isobutyl p-Hydroxybenzoate
FA045200	パラオキシ安息香酸イソプロピル	Isopropyl p-Hydroxybenzoate
FA045300	パラオキシ安息香酸エチル	Ethyl p-hydroxybenzoate
FA045400	パラオキシ安息香酸ブチル	Butyl p-Hydroxybenzoate
FA045500	パラオキシ安息香酸プロピル	Propyl p-Hydroxybenzoate
FA045600	パラフィンワックス	paraffin wax
FA045700	パラメチルアセトフェノン	p-Methylacetophenone
FA045800	L - バリン	L-valine
FA045900	バレラルデヒド	valeraldehyde
FA046000	パンクレアチン	pancreatin
FA046100	パントテン酸カルシウム	calcium pantothenate
FA046200	パントテン酸ナトリウム	sodium pantothenate
FA046300	ビオチン	biotin
FA046400	微結晶セルロース	(i)Microcrystalline cellulose
FA046500	微小繊維状セルロース	(Powdered cellulose)
FA046600	L - ヒスチジン	L-histidine
FA046700	L - ヒスチジン塩酸塩	L-histidine monohydrochloride
FA046800	ビスベンチアミン	bisbentiamine
FA046900	ビタミンA 脂肪酸エステル	vitamin A fatty acid ester in oil
FA047000	ビタミンA 油	vitamin A oil
FA047100	ビートレッド	Beetroot Red, betanin
FA047200	ヒドロキシシトロネラル	hydroxycitronellal
FA047300	ヒドロキシシトロネラルジメチルアセタール	hydroxycitronellal dimethylacetal
FA047400	ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプン	Hydroxypropyl distarch phosphate
FA047500	ヒドロキシプロピルセルロース	Hydroxypropyl cellulose
FA047600	ヒドロキシプロピルデンプン	Hydroxy propyl starch
FA047700	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	Hydroxypropyl methyl cellulose
FA047800	L - ヒドロキシプロリン	L-hydroxyproline
FA047900	ピペリジン	piperidine
FA048000	ピペロナル	piperonal
FA048100	ピペロニルブトキシド	piperonyl butoxide
FA048200	氷酢酸	Acetic acid
FA048300	ピラジン	pyrazine
FA048400	ピリドキシン塩酸塩	pyridoxine hydrochloride
FA048500	ピリメタニル	pyrimethanil
FA048600	微粒二酸化ケイ素	silicon dioxide particulates
FA048700	ピロ亜硫酸カリウム	Potassium metabisulphite

FA048800	ピロ亜硫酸ナトリウム	Sodium metabisulphite
FA048900	ピロリジン	pyrrolizine
FA049000	ピロリン酸四カリウム	(v)Tetrapotassium diphosphate
FA049100	ピロリン酸二水素カルシウム	(vii)Calcium dihydrogen diphosphate
FA049200	ピロリン酸二水素二ナトリウム	(i)Disodium diphosphate
FA049300	ピロリン酸第二鉄	ferric pyrophosphate
FA049400	ピロリン酸第二鉄液	ferric pyrophosphate solution
FA049500	ピロリン酸四ナトリウム	(iii)Tetrasodium diphosphate
FA049600	ピロール	pyrrole
FA049700	フィシン	ficin
FA049800	フィターゼ	phytase
FA049900	フィチン酸（液体品）	phytic acid(solution)
FA050000	フィチン酸（粉末品）	phytic acid(powder)
FA050100	L - フェニルアラニン	L-phenylalanine
FA050200	フェニル酢酸イソアミル	isoamyl phenylacetate
FA050300	フェニル酢酸イソブチル	isobutyl phenylacetate
FA050400	フェニル酢酸エチル	ethyl phenylacetate
FA050500	2 - (3 - フェニルプロピル) ピリジン	2-(3-phenylpropyl)pyridine
FA050600	フェネチルアミン	phenethylamine
FA050700	フェルラ酸	ferulic acid
FA050800	フェロシアン化カリウム	Potassium ferrocyanide
FA050900	フェロシアン化カルシウム	Calcium ferrocyanide
FA051000	フェロシアン化ナトリウム	Sodium ferrocyanide
FA051100	フクロノリ抽出物	Funoran extract
FA051200	ブタノール	butanol
FA051300	ブチルアミン	butylamine
FA051400	ブチルアルデヒド	butyl aldehyde
FA051500	ブチルヒドロキシアニソール	Butylated hydroxyanisole (BHA)
FA051600	ブドウ果皮色素	Anthocyanins
FA051700	ブドウ種子抽出物	extract of the seeds of the grape
FA051800	フマル酸	Fumaric acid
FA051900	フマル酸一ナトリウム	Monosodium Fumarate
FA052000	ブラックカーラント色素	Blackcurrant color
FA052100	フルクトシルトランスフェラーゼ	fructosyltransferase
FA052200	フルジオキシニル	fludioxonil
FA052300	プルラナーゼ	pullulanase
FA052400	プルラン	Pullulan
FA052500	プロテアーゼ	protease
FA052600	プロパノール	propanol
FA052700	プロピオンアルデヒド	propionaldehyde
FA052800	プロピオン酸	Propionic acid
FA052900	プロピオン酸イソアミル	isoamyl propionate
FA053000	プロピオン酸エチル	ethyl propanoate
FA053100	プロピオン酸カルシウム	Calcium propionate
FA053200	プロピオン酸ナトリウム	Sodium propionate
FA053300	プロピオン酸ベンジル	benzyl propionate
FA053400	プロピレングリコール	Propane-1,2-diol(propylene glycol)

FA053500	プロピレングリコール脂肪酸エステル	Propane-1,2-diol esters of fatty acids
FA053600	ブロメライン	bromelain
FA053700	L - プロリン	L-proline
FA053800	L - プロリン液	L-proline solution
FA053900	粉末セルロース	(ii)Powdered cellulose
FA054000	粉末ビタミンA	vitamin A powder
FA054100	ヘキサン	hexane
FA054200	ヘキサン酸	hexanoic acid
FA054300	ヘキサン酸アリル	Allyl Hexanoate
FA054400	ヘキサン酸エチル	ethyl hexanoate
FA054500	ペクチナーゼ	pectinase
FA054600	ペクチン	(i)pectin
FA054700	ペクチン分解物	Pectin digests
FA054800	ヘスペリジナーゼ	Hesperidinase
FA054900	ヘスペリジン	Hesperidin
FA055000	ベタイン	Betaine
FA055100	ベニコウジ黄色素	Monascus yellow pigment
FA055200	ベニコウジ色素	Monascus pigment
FA055300	ベニバナ赤色素	Carthamus red pigment
FA055400	ベニバナ黄色素	Carthamus yellow pigment
FA055500	ペプシン	pepsin
FA055600	ヘプタン酸エチル	ethyl heptanoate
FA055700	ペプチダーゼ	peptidase
FA055800	ハマトコッカス藻色素	Haematococcus algae colour
FA055900	ヘミセルラーゼ	hemicellulase
FA056000	ヘム鉄	heme iron
FA056100	l - ペリルアルデヒド	l-perilaldehyde
FA056200	ベンジルアルコール	Benzyl alcohol
FA056300	ベンズアルデヒド	benzaldehyde
FA056400	2 - ペンタノール	2-pentanol
FA056500	trans 2 - ベンテナール	trans2- pentenal
FA056600	1 - ペンテン - 3 - オール	1-penten-3-ol
FA056700	ベントナイト	Bentonite
FA056800	ホスホジエステラーゼ	phosphodiesterase
FA056900	ホスホリパーゼ	phospholipase
FA057000	没食子酸プロピル	Propyl gallate
FA057100	ポリアクリル酸ナトリウム	sodium polyacrylate
FA057200	ポリイソブチレン	polyisobutylene
FA057300	ポリソルベート 20	Polyoxyethylene sorbitan monolaurate (polysorbate 20)
FA057400	ポリソルベート 60	Polyoxyethylene sorbitan monostearate (polysorbate 60)
FA057500	ポリソルベート 65	Polyoxyethylene sorbitan tristearate (polysorbate 65)
FA057600	ポリソルベート 80	Polyoxyethylene sorbitan monooleate (polysorbate 80)
FA057700	ポリビニルピロリドン	Polyvinylpyrrolidone
FA057800	ポリビニルポリピロリドン	Polyvinylpolypyrrolidone
FA057900	ポリフェノールオキシダーゼ	Polyphenolic oxidation enzyme

FA058000	ポリブテン	polybutene
FA058100	ε - ポリリシン	ε-polylysine
FA058200	ポリリン酸カリウム	(ii)Potassium polyphosphate
FA058300	ポリリン酸ナトリウム	(i)Sodium polyphosphate
FA058400	d - ボルネオール	d-borneol
FA058500	マイクロクリスタリンワックス	Microcrystalline wax
FA058600	マクロホモプシスガム	Macrohomopsis gum
FA058700	マリーゴールド色素	Lutein
FA058800	マルトースホスホリラーゼ	maltose phosphorylase
FA058900	マルトトリオヒドロラーゼ	Maruto trio hydrolase
FA059000	マルトール	Maltol
FA059100	D - マンニトール	Mannitol
FA059200	ミックストコフェロール	Tocopherol-rich extract
FA059300	ミツロウ	Beeswax, white and yellow
FA059400	ムラサキイモ色素	Purple potato pigment
FA059500	ムラサキトウモロコシ色素	purple corn pigment
FA059600	ムラミダーゼ	Muramidase
FA059700	メタリン酸カリウム	Potassium polyphosphate (Potassium metaphosphate)
FA059800	メタリン酸ナトリウム	Sodium polyphosphate (Sodium metaphosphate)
FA059900	D L - メチオニン	DL-methionine
FA060000	L - メチオニン	L-methionine
FA060100	N - メチルアントラニル酸メチル	N-methyl anthranilic acid methyl
FA060200	5 - メチルキノキサリン	5-methyl quinoxaline
FA060300	6 - メチルキノリン	6-methyl quinoline
FA060400	5 - メチル - 6,7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタピラジン	5-methyl-6,7-dihydro-5H-cyclo pentapyrazine
FA060500	メチルセルロース	Methyl cellulose
FA060600	メチルβ - ナフチルケトン	Methyl β-Naphthyl Ketone
FA060700	2 - メチルピラジン	2-Methylpyrazine
FA060800	2 - メチルブタノール	2-Methylbutanol
FA060900	3 - メチル - 2 - ブタノール	2-Methyl-3-butanol
FA061000	2 - メチルブチルアルデヒド	2-Methylbutyraldehyde
FA061100	trans 2 - メチル - 2 - ブテナール	trans-2-Methyl-2-butenal
FA061200	3 - メチル - 2 - ブテナール	3-Methyl-2-butenal
FA061300	3 - メチル - 2 - ブテナール	3-Methyl-2-butenol
FA061400	メチルヘスペリジン	Methyl hesperidin
FA061500	メナキノン (抽出物)	Menaquinone
FA061600	d l - メントール	DL-Menthol
FA061700	l - メントール	L-Menthol
FA061800	モルホリン脂肪酸塩	Morpholine salts of fatty acids
FA061900	ヤマモモ抽出物	Chinese bayberry extract
FA062000	ユッカフォーム抽出物	Yucca foam extract
FA062100	葉酸	folic acid
FA062200	ラカンカ抽出物	Luohanguo extract
FA062300	酪酸	butyric acid
FA062400	酪酸イソアミル	isoamyl butyrate
FA062500	酪酸エチル	ethyl butyrate

FA062600	酪酸シクロヘキシル	cyclohexyl butyrate
FA062700	酪酸ブチル	butyl butyrate
FA062800	ラクトパーオキシダ - ゼ	Lactoperoxidase
FA062900	ラクトフェリン濃縮物	Lactoferrin concentrates
FA063000	ラック色素	Lac colour
FA063100	ラノリン	lanolin
FA063200	ラムザンガム	Rhamsan gum
FA063300	L - ラムノース	L-rhamnose
FA063400	卵殻焼成カルシウム	Calcinated eggshell calcium
FA063500	L - リシン	L-lysine
FA063600	L - リシン液	L-lysine
FA063700	L - リシン L - アスパラギン酸塩	L-lysine-L-aspartate
FA063800	L - リシン塩酸塩	L-Lysine Monohydrochloride
FA063900	L - リシン L - グルタミン酸塩	L-Lysine L- glutamate
FA064000	リゾチーム	Lysozyme
FA064100	リナロオール	linalool
FA064200	リパーゼ	lipase
FA064300	リボキシゲナーゼ	lipoxygenase
FA064400	D - リボース	D-ribose
FA064500	5' - リボヌクレオチドカルシウム	Calcium 5'-ribonucleotide
FA064600	5' - リボヌクレオチド二ナトリウム	Disodium 5'-ribonucleotide
FA064700	リボフラビン	(i)Riboflavin
FA064800	リボフラビン酪酸エステル	riboflavine tetrabutryate
FA064900	リボフラビン 5' - リン酸エステルナトリウム	(ii)Riboflavin-5'-phosphate
FA065000	硫酸	Sulphuric acid
FA065100	硫酸亜鉛	zinc sulfate
FA065200	硫酸アルミニウムアンモニウム	Aluminium ammonium sulphate
FA065300	硫酸アルミニウムカリウム	Aluminium potassium sulphate
FA065400	硫酸アンモニウム	Ammonium sulphate
FA065500	硫酸カリウム	potassium sulfate
FA065600	硫酸カルシウム	Calcium sulphate
FA065700	硫酸第一鉄	ferrous sulfate
FA065800	硫酸銅	copper sulfate
FA065900	硫酸ナトリウム	(i)Sodium sulphate
FA066000	硫酸マグネシウム	magnesium sulfate
FA066100	流動パラフィン	liquid paraffin,adepsine oil,liquid petrolatum
FA066200	D L - リンゴ酸	Malic acid
FA066300	D L - リンゴ酸ナトリウム	(i)Sodium malate
FA066400	リン酸	Phosphoric acid
FA066500	リン酸架橋デンプン	Distarch phosphate
FA066600	リン酸化デンプン	Monostarch phosphate
FA066700	リン酸三カリウム	(iii)Tripotassium phosphate
FA066800	リン酸三カルシウム	Tricalcium phosphate
FA066900	リン酸三マグネシウム	Trimagnesium Phosphate
FA067000	リン酸水素二アンモニウム	diammonium hydrogenphosphate
FA067100	リン酸二水素アンモニウム	ammonium dihydrogen phosphate
FA067200	リン酸水素二カリウム	Dipotassium phosphate

FA067300	リン酸二水素カリウム	(i)Monopotassium phosphate
FA067400	リン酸一水素カルシウム	Dicalcium phosphate
FA067500	リン酸二水素カルシウム	Monocalcium phosphate
FA067600	リン酸水素二ナトリウム	(ii)Disodium phosphate
FA067700	リン酸二水素ナトリウム	(i)Monosodium phosphate
FA067800	リン酸一水素マグネシウム	Dimagnesium phosphate
FA067900	リン酸三ナトリウム	(iii)Trisodium phosphate
FA068000	リン酸モノエステル化リン酸架橋デンプン	Phosphated distarch phosphate
FA068100	ルチン酵素分解物	Rutin enzyme resolvent
FA068200	レシチン	Lecithins
FA068300	レンネット	rennet
FA068400	L - ロイシン	L-leucine

Table 2 文献ヒット数

コード番号	食品添加物和名	食品添加物英名	ヒット数
FA043800	乳酸	Lactic acid	555000
FA064000	リゾチーム	Lysozyme	174000
FA056800	ホスホジエステラーゼ	phosphodiesterase	107000
FA068200	レシチン	Lecithins	80900
FA064700	リボフラビン	(i)Riboflavin	76000
FA053200	プロピオン酸ナトリウム	Sodium propionate	69300
FA010500	エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム	disodium ethylenediaminetetraacetate	48800
FA015000	β -カロテン	beta-Carotene	42000
FA040900	d - α -トコフェロール	alpha-Tocopherol	37200
FA008700	インベルターゼ	Invertase	33400
FA051800	フマル酸	Fumaric acid	29900
FA001100	L-アスコルビン酸	Ascorbic acid, L-Ascorbic acid	28700
FA018400	グリシン	Glycine and its sodium salt (i) Glycine	21800
FA046000	パンクレアチン	pancreatin	20500
FA008900	ウコン色素	Curcumin	19600
FA046100	パントテン酸カルシウム	calcium pantothenate	18000
FA043700	二酸化チタン	Titanium dioxide	17400
FA041500	トマト色素	Lycopene from red tomatoes	16300
FA036200	ソルビン酸	Sorbic acid	13800
FA036300	ソルビン酸カリウム	Potassium sorbate	13400
FA028600	L-シスチン	L-cystine	13300
FA048700	ピロ亜硫酸カリウム	Potassium metabisulphite	10700
FA043400	ニコチン酸アミド	nicotinic acid amide,nicotinamide	9130
FA034300	水酸化ナトリウム	Sodium hydroxide	8000
FA034400	水酸化ナトリウム液	Sodium hydroxide	7980
FA013600	カフェイン(抽出物)	caffeine	6100
FA039600	デキストラン	dextran	5730
FA028700	L-システイン塩酸塩	L-Cysteine	5710
FA032500	食用黄色4号	Tartrazine	4460
FA055000	ベタイン	Betaine	4372
FA050700	フェルラ酸	ferulic acid	4210
FA003000	アセトン	Acetone	3890
FA062100	葉酸	folic acid	3830
FA002600	アセトアルデヒド	Acetaldehyde	3470
FA000700	亜酸化窒素	Nitrous oxide	3030
FA011600	オイゲノール	eugenol	2950
FA005200	L-アルギニン	L-Arginine	2830
FA062300	酪酸	butyric acid	2570
FA012500	カオリン	Aluminium silicate (Kaolin)	2318
FA055500	ペプシン	Pepsin	2030
FA029000	シトラール	citral	1925
FA016400	キシラナーゼ	xylanase	1730
FA066000	硫酸マグネシウム	magnesium sulfate	1680
FA035500	精製カラギナン	Carrageenan	1590
FA043300	ニコチン酸	nicotinic acid	1580
FA036600	タウリン(抽出物)	Taurine	1500
FA066800	リン酸三カルシウム	Tricalcium phosphate	1490

FA023100	酵素分解レシチン	Lecithins	1460
FA008400	myo - イノシトール	myo-Inositol	1430
FA068400	L - ロイシン	L-leucine	1430
FA005800	アルギン酸ナトリウム	Sodium alginate	1380
FA048100	ピペロニルブトキシド	piperonyl butoxide	1350
FA046600	L - ヒスチジン	L-histidine	1320
FA036400	ソルビン酸カルシウム	Calcium sorbate	1250
FA065700	硫酸第一鉄	ferrous sulfate	1250
FA007500	イソキノリン	Isoquinoline	1170
FA032100	食用赤色 102 号	Ponceau 4R, Cochineal Red A	1170
FA002100	アスパルテーム	Aspartame	1169
FA054900	ヘスペリジン	Hesperidin	1114
FA049800	フィターゼ	phytase	1070
FA051300	ブチルアミン	butylamine	1050
FA042100	L - トリプトファン	L-tryptophan,L-tryptophane,L-tryptamine	1020
FA026500	サリチル酸メチル	methyl salicylate	991
FA001750	アスパラギナーゼ	Asparaginase	969
FA024200	コレカルシフェロール	cholecalciferol	951
FA003900	アミノペプチダーゼ	Aminopeptidase	940
FA001600	L - アスコルビン酸ナトリウム	Sodium ascorbate	920
FA004700	アラビアガム	Acacia gum (gum arabic)	916
FA050100	L - フェニルアラニン	L-phenylalanine	880
FA060000	L - メチオニン	L-methionine	866
FA016500	キシリトール	Xylitol	817
FA006600	イオノン	Ionone	790
FA031900	食用赤色 40 号	Allura Red AC	778
FA043200	ナリンジン	naringin	752
FA053700	L - プロリン	L-proline	682
FA041400	<i>d</i> - α - トコフェロール酢酸エステル	D- α -tocopherol acetate	597
FA028100	α - シクロデキストリン	α -cyclodextrin	577
FA027400	次亜塩素酸ナトリウム	sodium hypochlorite	557
FA027500	シアノコバラミン	cyanocobalamin	489
FA003600	アニスアルデヒド	Anisaldehyde	483
FA061500	メナキノン (抽出物)	Menaquinone	466
FA000200	亜塩素酸ナトリウム	Sodium chlorite	445
FA065100	硫酸亜鉛	zinc sulfate	389
FA027800	シェラック (白シェラック)	Shellac	324
FA008600	イマザリル	Imazalil	319
FA023800	コハク酸	Succinic acid	257
FA020200	グルコン酸カルシウム	Calcium gluconate	255
FA014200	カラメル III	Ammonia caramel	253
FA014900	カルボキシメチルセルロースナトリウム	Sodium carboxy methyl cellulose, Carboxy methyl cellulose, Cellulose gum	220
FA036000	D - ソルビトール	(i)Sorbitol	219
FA035200	ステビア抽出物	Stevioside	214
FA026400	サッカリンナトリウム	(ii) Sodium Saccharin	201
FA061700	<i>l</i> - メントール	L-Menthol	160
FA059200	ミックストコフェロール	Tocopherol-rich extract	139
FA012000	γ - オリザノール	γ -orizanol	133
FA032200	食用赤色 104 号	phloxine BK	76

FA042000	D L - トリプトファン	Trypsin	71
FA015750	カンタキサンチン	Canthaxanthin	51
FA042400	D L - トレオニン	DL-threonine	38
FA047200	ヒドロキシシトロネラル	hydroxycitronellal	20
FA049300	ピロリン酸第二鉄	ferric pyrophosphate	20
FA002000	L - アスパラギン酸ナトリウム	Sodium L-aspartate	5
FA045100	パラオキシ安息香酸イソブチル	Isobutyl p-Hydroxybenzoate	2
FA045200	パラオキシ安息香酸イソプロピル	Isopropyl p-Hydroxybenzoate	2

Table 3 主な文献

コード番号	食品添加物名	雑誌名	巻,号,ページ,年	筆頭著者等	タイトル	対象
FA043800	乳酸	JOURNAL OF PHYSIOLOGY AND PHARMACOLOGY 20	6, 57, Suppl 9, 13-21	L. GACKO WSKA	COMBINED EFFECT OF DIFFERENT LACTIC ACID BACTERIA STRAINS ON THE MODE OF CYTOKINES PATTERN EXPRESSION IN HUMAN PERIPHERAL BLOOD MONONUCLEAR CELL	Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus delbrueckii spp. bulgaricus, Bifidobacterium bifidum.
FA064000	リゾチーム	International Journal of Food Microbiology	Volume 90, Issue 1, 1 January 2004 Pages 63-74	Jill K Branen	Enhancement of nisin, lysozyme, monolaurin antimicrobial activities by ethylenediaminetetraacetic acid and lactoferrin	lysozyme
FA056800	ホスホジエステラーゼ	CHEST JOURNAL	1995;108(6):148-151. doi:10.1378/chest.108.6.1481 FREE TO VIEW	Edward M	Pharmacologic and Hemodynamic Effects of Combined β -Agonist Stimulation and Phosphodiesterase Inhibition in the Failing Human Heart	dobutamine
FA068200	レシチン	Annals of Neurology	Volume 6, Issue 3 Pages fmi-fmi, 189-280	Dr. Bruce H	Effects of physostigmine and lecithin on memory in Alzheimer disease	physostigmine
FA064700	リボフラビン	Headache: The Journal of Head and Face Pain	Volume 44, Issue 9 Pages 853-943 October 2004	Morris Maizels MD	A Combination of Riboflavin, Magnesium, and Feverfew for Migraine Prophylaxis: A Randomized Trial	magnesium, and feverfew
FA053200	プロピオン酸ナトリウム	The American Journal of Clinical Nutrition	Am J Clin Nutr March 1991 vol. 53 no. 3 681-687	T M Wolever	Interaction between colonic acetate and propionate in humans.	acetic acid salt
FA010500	エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム	International journal of pharmaceuticals	290.1 (2005): 83-89	Kikuchi, Takayuki, et al.	Synergistic effect of EDTA and boric acid on corneal penetration of CS-088.	boric acid
FA015000	β -カロテン	the new england journal of medicine	334:1150-1155 May 2, 1996 DOI: 10.1056/NEJM199605023341802	Gilbert S. Omenn	Effects of a Combination of Beta Carotene and Vitamin A on Lung Cancer and Cardiovascular Disease	vitamin A
FA040900	d - α -トコフェロール	Jnl of National Cancer Institute	Volume 88, Issue 21 Pp. 1560-1570	Demetrius Albanis	α -Tocopherol and β -Carotene Supplements and Lung Cancer Incidence in the Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study: Effects of Base-line Characteristics and Study Compliance	β -Carotene
		Jnl of National Cancer Institute	Volume 92, Issue 24 Pp. 2018-2023	Kathy J. Helzlsouer	Association Between α -Tocopherol, γ -Tocopherol, Selenium, and Subsequent Prostate Cancer	Selenium
FA008700	インベルターゼ	the plant journal	Volume 15, Issue 1 1998/7/1 Pages 109-118	Richard N Trethewey	Combined expression of glucokinase and invertase in potato tubers leads to a dramatic reduction in starch accumulation and a stimulation of glycolysis	glucokinase
FA051800	フマル酸	food control	Volume 20, Issue 11, Pages 963-1072 (November 2009)	Y.J.Kim	Efficacy of aqueous chlorine dioxide and fumaric acid for inactivating pre-existing microorganisms and <i>Escherichia coli</i> O157:H7, <i>Salmonella typhimurium</i> , and <i>Listeria monocytogenes</i> on broccoli sprouts	aqueous chlorine dioxide
FA001100	L-アスコルビン酸	Comparative Biochemistry and Physiology Part C	134.3 (2003): 397-401	Sivaram, Asha G., M. V. Suresh, and M. Indira	Combined effect of ascorbic acid and selenium supplementation on alcohol-induced oxidative stress in guinea pigs.	selenium
		Journal of neurochemistry	86.1 (2003): 173-178	Fiebich, Bernd L., et al	Synergistic inhibitory effect of ascorbic acid and acetylsalicylic acid on prostaglandin E2 release in primary rat microglia.	acetylsalicylic acid
FA018400	グリシン	Biology of reproduction	55.6 (1996): 1383-1389	Lee, E. S., and Y. Fukui	Synergistic effect of alanine and glycine on bovine embryos cultured in a chemically defined medium and amino acid uptake by vitro-produced bovine morulae and blastocysts.	alanine
FA046000	パンクレアチン	New England Journal of Medicine	Medicine 267.26 (1962): 1341-1344	Veeger, W	Effect of sodium bicarbonate and pancreatin on the absorption of vitamin B12 and fat in pancreatic insufficiency	sodium bicarbonate

FA008900	ウコン色素	The Prostate	Volume 70, Issue 10, pages 1127-1133, 1 July 2010	Hisamitsu Ide	Combined inhibitory effects of soy isoflavones and curcumin on the production of prostate-specific antigen	soy isoflavones
FA046100	パントテン酸カルシウム	Experimental Biology and Medicine	107.4 (1961): 914-916	Aiyar, A. S., and A. Sreenivasan	Effect of vanadium administration on coenzyme Q metabolism in rats.	l-cysteine hydrochloride, disodium adenosine triphosphate.
		Antibiotics & chemotherapy	8.3 (1958): 122-9	Brigham, R. S., and Jean K. NIELSEN	The effect of calcium pantothenate on the acute and chronic toxicity of streptomycin and dihydrostreptomycin in mice	streptomycin, dihydrostreptomycin
		Experimental Biology and Medicine	53.1 (1943): 47-49	Brandaleone, Harold, Elizabeth Main, and J. Murray Steele.	Effect of Calcium Pantothenate and Para-Aminobenzoic Acid on the Gray Hair of Humans	Para-Aminobenzoic Acid
FA043700	二酸化チタン	Environmental Toxicology and Chemistry	Volume 25, Issue 4 Apr-06 Pages 1132-1137	Sarah B. Lovern	Daphnia magna mortality when exposed to titanium dioxide and fullerene (C ₆₀) nanoparticles	fullerene (C ₆₀)
FA041500	トマト色素	Nutrition	Volume 22, Issue 3, March 2006, Pages 259-265	Kiran D.K. Ahuja	Effects of olive oil and tomato lycopene combination on serum lycopene, lipid profile, and lipid oxidation	olive oil
FA036200	ソルビン酸	Journal of Food Science	November 1978 Volume 43, Issue 6 Pages iv-viii, 1637-1887	F. J. IVEY	EFFECT OF SORBIC ACID AND SODIUM NITRITE ON Clostridium botulinum OUTGROWTH AND TOXIN PRODUCTION IN CANNED COMMINUTED PORK	sodium nitrite
FA036300	ソルビン酸カリウム	Journal of Food Protection	Number 5, May 1999, pp. 431-548, pp. 541-543(3)	Matamoros-León	Individual and Combined Effects of Vanillin and Potassium Sorbate on <i>Penicillium digitatum</i> , <i>Penicillium glabrum</i> , and <i>Penicillium italicum</i> Growth	Vanillin
		Journal of Food Protection	Number 10, October 2004, pp. 2092-2353, pp. 2143-2150(8)	Ukuku, Dike O.	Effect of Nisin in Combination with EDTA, Sodium Lactate, and Potassium Sorbate for Reducing <i>Salmonella</i> on Whole and Fresh-Cut Cantaloupe	Nisin
FA028600	L - シスチン	European journal of pharmacology .	714.1 (2013): 448-455	Salman, Zenat K	The combined effect of metformin and l-cysteine on inflammation, oxidative stress and insulin resistance in streptozotocin-induced type 2 diabetes in rats	Metformin
FA048700	ピロ亜硫酸カリウム	CYTOLOGIA	Vol. 70 (2005) No. 2 P 119-128	Ayşe Nihal Gömürgen	Cytological Effect of the Potassium Metabisulphite and Potassium Nitrate Food Preservative on Root Tips of <i>Allium cepa</i> L.	Potassium Nitrate
FA043400	ニコチン酸アミド	Hormone and metabolic research= Hormon-und Stoffwechselforschung= Hormones et métabolisme	32.8 (2000): 330-334	Kurup, S., and R. R. Bhonde	Combined effect of nicotinamide and streptozotocin on diabetic status in partially pancreatectomized adult BALB/c mice	streptozotocin
		Diabetes	35.11 (1986): 1302-1304	Nomikos, I. N	Combined treatment with nicotinamide and desferrioxamine prevents islet allograft destruction in NOD mice	desferrioxamine
		Pharmacology Biochemistry and Behavior	53.4 (1996): 783-790	Köppen, Andrea	Effects of nicotinamide on central cholinergic transmission and on spatial learning in rats.	choline
FA034300	水酸化ナトリウム	British Journal of Dermatology	151.5 (2004): 1039-1048.	Fluhr, J. W., et al.	Fruit acids and sodium hydroxide in the food industry and their combined effect with sodium lauryl sulphate: controlled in vivo tandem irritation study.	sodium lauryl sulphate (SLS)
FA034400	水酸化ナトリウム液	British Journal of Dermatology .	151.5 (2004): 1039-1048	Fluhr, J. W.	Fruit acids and sodium hydroxide in the food industry and their combined effect with sodium lauryl sulphate: controlled in vivo tandem irritation study	Fruit acids, sodium lauryl sulphate
FA013600	カフェイン (抽出物)	Anticancer research	18.6A (1997): 4399-4401.	Takahashi, M., et al.	Combined effect of CDDP and caffeine against human gastric cell line in vivo.	CDDP
		Psychopharmacology	113.3-4 (1994): 438-444	Perkins, Kenneth A., et al.	Subjective and cardiovascular responses to nicotine combined with caffeine during rest and casual activity.	nicotine
FA039600	デキストラン	Investigative radiology	13.6 (1978): 490-498.	LIN, SHU-REN	The Effect of Combined Dextran and Streptokinase on Cerebral Function and	Streptokinase

					Blood Flow After Cardiac Arrest: an Experimental Study on the Dog.	
		Journal of Trauma and Acute Care Surgery	36.3 (1994): 323-330.	Dubick, Michael A., and Charles E. Wade	A REVIEW OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 7.5% NAACL/6% DEXTRAN 70 IN EXPERIMENTAL ANIMALS AND IN HUMANS	NaCl
FA028700	L - システイン塩酸塩	European journal of pharmacology	714.1 (2013): 448-455	Salman, Zenat K., et al	The combined effect of metformin and L-cysteine on inflammation, oxidative stress and insulin resistance in streptozotocin-induced type 2 diabetes in rats.	metformin
		Toxicology	109.1 (1996): 15-29	Zalups, Rudolfs K., and Delon W. Barfuss.	Nephrotoxicity of inorganic mercury co-administered with L-cysteine.	inorganic mercury
		Brain research	705.1 (1995): 65-70	Puka-Sundvall, M., et al	Neurotoxicity of cysteine: interaction with glutamate.	glutamate
FA032500	食用黄色 4 号	Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A: Current Issues	Volume 72, Issue 21-22, 2009	mikyung park	Risk Assessment for the Combinational Effects of Food Color Additives: Neural Progenitor Cells and Hippocampal Neurogenesis	allura red AC (R40), sunset yellow FCF (Y5), amaranth (R2), and brilliant blue FCF (B1)
FA055000	ベタイン	The Journal of chemical physics	139.11 (2013): 115104	Kumar, Narendra, and Nand Kishore	Synergistic behavior of glycine betaine-urea mixture: A molecular dynamics study	
		PloS one	8.7 (2013): e68268	Giudicelli, Fanny	Excess of methyl donor in the perinatal period reduces postnatal leptin secretion in rat and interacts with the effect of protein content in diet	Methionine, folic acid, betaine and choline
		." Applied and Environmental Microbiology	46.1 (1983): 152-159	Le Rudulier, D. A. N. I. E. L., and L. Bouillard	Glycine betaine, an osmotic effector in Klebsiella pneumoniae and other members of the Enterobacteriaceae	
FA050700	フェルラ酸	Life sciences	92.17 (2013): 938-949	Kesh, Swaraj Bandhu	Promising role of ferulic acid, atorvastatin and their combination in ameliorating high fat diet-induced stress in mice	atorvastatin
		Molecular and cellular biochemistry	283.1-2 (2006): 139-146	Yogeeta, Surinder Kumar	Synergistic interactions of ferulic acid with ascorbic acid: its cardioprotective role during isoproterenol induced myocardial infarction in rats	ascorbic acid
		Phytomedicine	20.6 (2013): 488-494	Prabhakar, Pranav Kumar	Synergistic interaction of ferulic acid with commercial hypoglycemic drugs in streptozotocin induced diabetic rats	metformin and Thiazolidinedione (THZ)
FA003000	アセトン	Biochemical pharmacology	48.12 (1994): 2199-2205	Chen, Laishun, et al	Relationship between cytochrome P450 2E1 and acetone catabolism in rats as studied with diallyl sulfide as an inhibitor.	cytochrome
FA062100	葉酸	Clinical Nutrition	25.4 (2006): 581-587.	Benito, Pedro, et al.	Effects of milk enriched with ω -3 fatty acid, oleic acid and folic acid in patients with metabolic syndrome.	ω -3 fatty acid, oleic acid
		Nutrition	24.11 (2008): 1088-1096.	Mao, Guangyun , et al.	Efficacy of folic acid and enalapril combined therapy on reduction of blood pressure and plasma glucose: a multicenter, randomized, double-blind, parallel-controlled, clinical trial.	enalapril
FA002600	アセトアルデヒド	Archives of toxicology	70.6 (1996): 329-337	Cassee, Flemming R., et al	Sensory irritation to mixtures of formaldehyde, acrolein, and acetaldehyde in rats.	formaldehyde, acrolein
FA000700	亜酸化窒素	Cancer research	41.11 Part 1 (1981): 4698-4701	Kano, Yasuhiko, et al	Effect of nitrous oxide on human bone marrow cells and its synergistic effect with methionine and methotrexate on functional folate deficiency.	methionine and methotrexate
FA011600	オイゲノール	Pharmaceutica Acta Helvetiae	69.1 (1994): 25-28.	Didry, Nicole, Luc Dubreuil, and Madeleine Pinkas.	Activity of thymol, carvacrol, cinnamaldehyde and eugenol on oral bacteria.	thymol, carvacrol, cinnamaldehyde
FA005200	L - アルギニン	Nephron physiology	105.4 (2007): p57-p65	Mahmoud , Ihab M., et al	Role of combined L-arginine and prostaglandin E1 in renal ischemia-reperfusion injury.	prostaglandin E1

FA062300	酪酸	British journal of cancer	75.6 (1997): 850.	Kasukabe, T., A. Rephaeli, and Y. Honma.	An anti-cancer derivative of butyric acid (pivalyloxmethyl buterate) and daunorubicin cooperatively prolong survival of mice inoculated with monocytic leukaemia cells.	daunorubicin
FA012500	カオリン	American Journal of Digestive Diseases	5.10 (1938): 684-687.	Greene, Bernard L., and Louis H. Block.	Calcium gluconate and kaolin in the treatment of bacillary dysentery	Calcium gluconate
FA055500	ペプシン	Annals of Otolaryngology & Laryngology	113.11 (2004): 866-871	Ylitalo, Riitta	Effect of acid and pepsin on gene expression in laryngeal fibroblasts	acid
		Journal of agricultural and food chemistry	53.22 (2005): 8706-8713	Tagliacruzchi, Davide, Elena Verzelloni, and Angela Conte	Effect of some phenolic compounds and beverages on pepsin activity during simulated gastric digestion	polyphenols
FA029000	シトラーレ	Journal of embryology and experimental morphology	11.3 (1963): 621-635.	Aydelotte, Margaret B	The Effects of Vitamin A and Citral on Epithelial Differentiation in vitro 2. The Chick Oesophageal and Corneal Epithelia and Epiderm	Vitamin A
		Phytomedicine	18.1 (2010): 74-79.	Ortiz, Mario I	Synergistic effect of the interaction between naproxen and citral on inflammation in rats	naproxen
FA016400	キシラナーゼ	Journal of animal science	85.6 (2007): 1432-1443	Nortey, T. N., et al.	Effects of individual or combined xylanase and phytase supplementation on energy, amino acid, and phosphorus digestibility and growth performance of grower pigs fed wheat-based diets containing wheat millrun.	phytase
FA066000	硫酸マグネシウム	Journal of vascular surgery	32.1 (2000): 179-189	Lang-Lazdunski, Loïc	Prevention of ischemic spinal cord injury: Comparative effects of magnesium sulfate and riluzole	riluzole
		American journal of obstetrics and gynecology	192.2 (2005): 433-438.	Di Renzo, Gian Carlo	The combined maternal administration of magnesium sulfate and aminophylline reduces intraventricular hemorrhage in very preterm neonates	aminophylline
		Journal of neurotrauma	29.7 (2012): 1518-1529.	Wang, Liang-Chao	Magnesium Sulfate and Nimesulide Have Synergistic Effects on Rescuing Brain Damage after Transient Focal Ischemia	Nimesulide
FA035500	精製カラギナン	The Journal of Immunology	119.2 (1977): 483-487.	Cudkowicz, Gustavo, and Yee Pang Yung.	Abrogation of Resistance to Foreign Bone Marrow Grafts by Carrageenans I. Studies with the anti-Macrophage Agent Seakem Carrageenan.	silica particles
FA043300	ニコチン酸	Current medical research and opinion	21.5 (2005): 665-682.	Shepherd, James, John Betteridge, and Luc Van Gaal	Nicotinic acid in the management of dyslipidaemia associated with diabetes and metabolic syndrome: a position paper developed by a European Consensus Panel.	statin
FA036600	タウリン (抽出物)	J Int Soc Sports Nutr	10.1 (2013): 51	Ra, Song-Gyu	Combined effect of branched-chain amino acids and taurine supplementation on delayed onset muscle soreness and muscle damage in high-intensity eccentric exercise	branched-chain amino acids
		Journal of molecular and cellular cardiology	14.6 (1982): 353-357.	Welty, M. C., J. D. Welty, and M. J. McBroom	Effect of isoproterenol and taurine on heart calcium in normal and cardiomyopathic hamsters	isoproterenol
FA066800	リン酸三カルシウム	Biomaterials	27.20 (2006): 3810-3816	Hong, Sung-Jae	The effect of a fibrin-fibronectin/ β -tricalcium phosphate/recombinant human bone morphogenetic protein-2 system on bone formation in rat calvarial defects	fibrin-fibronectin sealing system
FA023100	酵素分解レシチン	Journal of agricultural and food chemistry	62.13 (2014): 2956-2962	Xue, Jia, and Qixin Zhong.	Blending Lecithin and Gelatin Improves the Formation of Thymol Nanodispersions.	Thymol
FA008400	myo - イノシトール	Diabetes	37.11 (1988): 1542-1548	Xiang, Hong, Clayton E. Heyliger, and John	Effect of myo-inositol and T3 on myocardial lipids and cardiac function in streptozocin-induced diabetic rats.	triiodothyronine

				H. McNeill		
FA068400	L - ロイシン	Metabolism	57.12 (2008): 1747-1752	Kalogeropoulos, Dionysia	Leucine, when ingested with glucose, synergistically stimulates insulin secretion and lowers blood glucose	glucose
		Archives of biochemistry and biophysics	49.2 (1954): 283-292	Dien, Lien Tien H., Joanne M. Ravel, and William Shive	Some inhibitory interrelationships among leucine, isoleucine and valine	isoleucine
FA005800	アルギン酸ナトリウム	Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology	42.3 (2014): 167-177.	Gaur, Praveen Kumar, et al.	Development and optimization of gastroretentive mucoadhesive microspheres of gabapentin by Box-Behnken design	Gabapentin
FA048100	ピペロニルブトキシド	International immunopharmacology	5.2 (2005): 263-270	Grosman, Nina, and Friedhelm Diel	Influence of pyrethroids and piperonyl butoxide on the Ca ²⁺ -ATPase activity of rat brain synaptosomes and leukocyte membranes	permethrin
		Cutaneous and ocular toxicology	29.1 (2010): 16-25	Yavuz, Oguzhan	Repeated-dose 14-day dermal toxicity of different combinations of some synthetic pyrethroid insecticides, piperonyl butoxide, and tetramethrin in rats	tetramethrin
		Veterinary parasitology	136.3 (2006): 275-282.	Kotze, A. C., R. J. Dobson, and D. Chandler	Synergism of rotenone by piperonyl butoxide in <i>Haemonchus contortus</i> and <i>Trichostrongylus colubriformis</i> in vitro: potential for drug-synergism through inhibition of nematode oxidative detoxification pathways	rotenone
FA046600	L - ヒスチジン	Biomaterials	34.4 (2013): 1213-1222	Wu, Hong, Lin Zhu, and Vladimir P. Torchilin	pH-sensitive poly (histidine)-PEG/DSPE-PEG co-polymer micelles for cytosolic drug delivery	1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine-polyethylene glycol-2000(DSPE-PEG2000), antinucleosome antibody (mAb 2C5)-modified DSPE-PEG3400 (DSPE-PEG3400-2C5)
FA036400	ソルビン酸カルシウム	Agricultural and Food Science	ISSN 1795-1895	K. PARTANE N	Effects of some organic acids and salts on microbial fermentation in the digestive tract of piglets estimated using an in vitro gas production technique	formic acid
FA065700	硫酸第一鉄	Journal of animal science	40.4 (1975): 640-647.	Clawson, A. J	Unextracted Cottonseed in Diets for Monogastric Animals. I. The Effect of Ferrous Sulfate and Calcium Hydroxide in Reducing Gossypol Toxicity	Calcium Hydroxide
FA007500	イソキノリン	Journal of the National Cancer Institute	80.7 (1988): 491-496	Weckbecker, Gisbert, et al	Effects of N-Rydroxy-N'-aminoguanidine Isoquinoline in Combination With Other Inhibitors of Ribonucleotide Reductase on L1210 Cells.	ribonucleotide reductase
FA032100	食用赤色 102号	Food and Cosmetics Toxicology	Volume 19, Pages A3-A14, 1-809 (1981)	D. Holmberg	Effect of amaranth, Ponceau 4R and/or vitamin A on enzyme activities of the rat liver	amaranth and vitamin A
FA002100	アスパルテーム	Toxicological Sciences	90.1 (2006): 178-187	Lau, Karen, et al	Synergistic interactions between commonly used food additives in a developmental neurotoxicity test.	quinoline yellow
		Indian journal of experimental biology	43.6 (2005): 498	Sharma, Sameer, N. K. Jain, and S. K. Kulkarni	Possible analgesic and anti-inflammatory interactions of aspartame with opioids and NSAIDs.	nimesulide, naproxen, morphine, pentazocine
FA054900	ヘスペリジン	Journal of natural medicines	62.2 (2008): 202-206	Fujita, Tadashi	Anti-allergic effect of a combination of Citrus unshiu unripe fruits extract and prednisolone on picryl chloride-induced contact dermatitis in mice	prednisolone
		Phytotherapy Research	26.5 (2012): 657-662	Moon, Phil-Dong, and Hyung-Mim Kim	Antiinflammatory Effects of Traditional Korean Medicine, JinPi-tang and Its Active Ingredient, Hesperidin in HaCaT cells	JinPi-tang

		The international journal of biochemistry & cell biology	38.7 (2006): 1134-1145	Jung, Un Ju	Effect of citrus flavonoids on lipid metabolism and glucose-regulating enzyme mRNA levels in type-2 diabetic mice	naringin
FA049800	フィターゼ	Food Chemistry	80.2 (2003): 165-170	Ekholm, Päivi	The effect of phytic acid and some natural chelating agents on the solubility of mineral elements in oat bran	phytic acid , Citric acid ,malic acid
		Aquaculture	265.1 (2007): 253-260	Biswas, Pradyut	Lysine and/or phytase supplementation in the diet of Penaeus monodon (Fabricius) juveniles: effect on growth, body composition and lipid profile	Lysine
		Aquaculture Nutrition	10.2 (2004): 135-142	Sajjadi, M., and C. G. Carter	Effect of phytic acid and phytase on feed intake, growth, digestibility and trypsin activity in Atlantic salmon (Salmo salar, L.)	phytic acid
FA051300	ブチルアミン	International journal of pharmaceuticals		Carlotti, M. Eugenia	Synergistic action of vitamin C and amino acids on vitamin E in inhibition of the lipoperoxidation of linoleic acid in disperse systems	vitamin C
FA042100	L - トリプトファン	Journal of neurochemistry	28.5 (1977): 1015-1023	Yuwiler, A.,	Effect of albumin binding and amino acid competition on tryptophan uptake into brain1	amino acids
		Laboratory investigation	81.8 (2001): 1143-1152	Reister, Frank	Macrophage-induced apoptosis limits endovascular trophoblast invasion in the uterine wall of preeclamptic women.	TNFalpha
		Psychopharmacology	172.2 (2004): 137-144.Psychopharmacology	van der Stelt, Hiske M.	Effects of dietary tryptophan variations on extracellular serotonin in the dorsal hippocampus of rats	selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)
FA026500	サリチル酸メチル	The Yale journal of biology and medicine	11.3 (1939): 207.	Strong, Leonell C	The Synergistic Effect of Heptyl Aldehyde and Methyl Salicylate on Spontaneous Tumors of the Mammary Gland in Mice	Heptyl Aldehyde
FA001750	アスパラギナーゼ	Journal of Clinical Oncology	4.1 (1986): 95-97	Powell, Bayard L., et al	Peripheral neuropathy after high-dose cytosine arabinoside, daunorubicin, and asparaginase consolidation for acute nonlymphocytic leukemia.	cytosine arabinoside, daunorubicin
		Cancer	28.4 (1971): 825-829	Leventhal, Bridg G., and Edward S. Henderson	Therapy of acute leukemia with drug combinations which include asparaginase.	gultamine antagonists
FA024200	コレカルシフェロール	Journal of experimental therapeutics & oncology	5.4 (2006)	Tokar, Erik J., et al.	Cholecalciferol (Vitamin D 3) and the retinoid< em> N-< em>(4-hydroxyphenyl) retinamide (4-HPR) are synergistic for chemoprevention of prostate cancer.	retinoid
FA003900	アミノペプチダーゼ	International immunopharmacology	6.13 (2006): 1935-1942	Reinhold, Dirk, et al	Dipeptidyl peptidase IV (DP IV, CD26) and aminopeptidase N (APN, CD13) as regulators of T cell function and targets of immunotherapy in CNS inflammation.	dipeptidyl peptidase
FA001600	L - アスコルビン酸ナトリウム	Anticancer research	13.1 (1992): 103-106	De Loecker, William, et al	Effects of sodium ascorbate (vitamin C) and 2-methyl-1, 4-naphthoquinone (vitamin K3) treatment on human tumor cell growth in vitro. II. Synergism with combined chemotherapy action.	2-methyl-1,4-naphthoquinone
		Bioorganic & medicinal chemistry letters	14.5 (2004): 1093-1096	Sakurai, Hiromu, et al	A new candidate for insulinomimetic vanadium complex: synergism of oxovanadium (IV) porphyrin and sodium ascorbate.	Vanadyl-meso-tetrakis porphyrin
FA004700	アラビアガム	Pharmacological Research	46.5 (2002): 445-451.	Al-Majed, Abdulhak eem A., et al.	Protective effects of oral arabic gum administration on gentamicin-induced nephrotoxicity in rats.	gentamicin
FA050100	L - フェニルアラニン		(2003).	Malomo, Sylvia O	Synergistic interaction between two linear inhibitors on a single enzyme: Vanadate and L-phenylalanine inhibition of rat liver alkaline phosphatase	vanadate
FA060000	L - メチオニン	Archives of toxicology	81.10 (2007): 683-687.	Montes, Sergio, et al.	Endogenous thiols enhance thallium toxicity.	prussian blue
FA016500	キシリトール	British journal of nutrition	93.06 (2005): 911-915	King, Neil A., et al	Evaluation of the independent and combined effects of xylitol and polydextrose consumed as a snack on hunger and energy intake over 10 d.	polydextrose

FA006600	イオン	Investigational new drugs	30.4 (2012): 1449-1459	Huang, Chin-Shiu, Shih-Chieh Lyu, and Miao-Lin Hu	Synergistic effects of the combination of β -ionone and sorafenib on metastasis of human hepatoma SK-Hep-1 cells.	sorafenib
		Molecular cancer therapeutics	9.4 (2010): 833-843	Kim, Mun-Ock, et al	β -Ionone enhances TRAIL-induced apoptosis in hepatocellular carcinoma cells through Sp1-dependent upregulation of DR5 and downregulation of NF- κ B Activity.	apoptosis-inducing ligand
FA031900	食用赤色40号	Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A: Current Issues	Volume 72, Issue 21-22, 2009	Mikyung Park	Risk Assessment for the Combinational Effects of Food Color Additives: Neural Progenitor Cells and Hippocampal Neurogenesis	tartrazine (Y4), sunset yellow FCF (Y5), amaranth (R2), and brilliant blue FCF (B1)
FA043200	ナリンジン	Journal of natural medicines	63.4 (2009): 443-450	Itoh, Kimihisa	Antiallergic activity of unripe Citrus hassaku fruits extract and its flavanone glycosides on chemical substance-induced dermatitis in mice	prednisolone
FA053700	L-プロリン	Journal of Bone and Mineral Research	11.4 (1996): 502-511	Cheng, Ming Zhao	Mechanical loading and sex hormone interactions in organ cultures of rat ulna	[3H]thymidine
FA041400	d- α -トコフェロール酢酸エステル	Biological trace element research	83.3 (2001): 263-273.	Yanardağ, Refiye, Sehnaz Bolkent, and Ahmet Kizir	Protective effects of dl- α -tocopherol acetate and sodium selenate on the liver of rats exposed to gamma radiation	sodium selenate
FA028100	α -シクロデキストリン	Bioconjugate chemistry	13.6 (2002): 1211-1219.	Kihara, Fumihito	Effects of structure of polyamidoamine dendrimer on gene transfer efficiency of the dendrimer conjugate with α -cyclodextrin.	Dendrimer
FA027400	次亜塩素酸ナトリウム	International endodontic journal .	43.3 (2010): 190-199	Sobhani, O. E.	The effect of irrigation time, root morphology and dentine thickness on tooth surface strain when using 5% sodium hypochlorite and 17% EDTA	EDTA
FA027500	シアノコバラミン	Brazilian journal of medical and biological research .	39.9 (2006): 1241-1247	Barroso, A. B.	Efficacy and safety of combined piroxicam, dexamethasone, orphenadrine, and cyanocobalamin treatment in mandibular molar surgery	Piroxicam, Dexamethasone, Orphenadrine
FA003600	アニスアルデヒド	Journal of Essential Oil Research	13.3 (2001): 214-218	Kim, Min H., et al	The effect of the oil of Agastache rugosa O. Kuntze and three of its components on human cancer cell lines.	esseneial oil
FA061500	メナキノン (抽出物)	Calcified tissue international	90.4 (2012): 251-262	Kanellakis , Spyridon, et al	Changes in parameters of bone metabolism in postmenopausal women following a 12-month intervention period using dairy products enriched with calcium, vitamin D, and phylloquinone (vitamin K1) or menaquinone-7 (vitamin K2): the Postmenopausal Health Study II.	vitamin D3
		Journal of Health Science	47.1 (2001): 40-45	Ma, Zhong Jie, et al	Enhancing Effect of Zinc and Vitamin K2 (Menaquinone-7) on Bone Components in the Femoral Tissue of Female Elderly Rats.	zinc
		Experimental animals	56.2 (2007): 103-110	Iwamoto, Jun, et al	Additive effect of vitamin K2 and risedronate on long bone mass in hypophysectomized young rats.	risedronate
FA000200	亜塩素酸ナトリウム	Toxicology	289.2 (2011): 151-159	Zhang, Xiaoling, et al	The synergistic effect of sodium chlorite and bromochloroacetic acid on BrO 3--induced renal cell death.	Bromate (BrO3-)
FA065100	硫酸亜鉛	Biological and Pharmaceutical Bulletin	28.11 (2005): 2142-2145.	Uchiyama , Satoshi	Synergistic Effect of β -Cryptoxanthin and Zinc Sulfate on the Bone Component in Rat Femoral Tissues in Vitro: The Unique Anabolic Effect with Zinc	β -Cryptoxanthin
FA027800	シエラック (白シエラック)	Experimental cell research	8 (1961): 209-220	Gaillard, Pieter J	The effect of sex hormones on the phagocytotic activity of surviving human neutrophil granulocytes.	n-octanol
FA008600	イマザリル	Archives of toxicology	87.11 (2013): 1989-1997	Menegola, Elena, et al	Effects of mixtures of azole fungicides in postimplantation rat whole-embryo cultures.	agrochemicals triadimefon, triadimenol, cyproconazole

						tebuconazole, flusilazole
FA023800	コハク酸	Bulletin of experimental biology and medicine	137.5 (2004): 450-452.	Vasin, M. V., et al.	Effect of melatonin, ascorbic acid, and succinic acid on the cumulative toxic effect of repeated treatment with gammafos (amifostine)	melatonin, ascorbic acid
FA020200	グルコン酸カルシウム	American Journal of Digestive Diseases	5.10 (1938): 684-687.	Greene, Bernard L., and Louis H. Block.	Calcium gluconate and kaolin in the treatment of bacillary dysentery	kaolin
FA014200	カラメル III	Food and Cosmetics Toxicology	Volume 15, Issue 6, December 1977, Pages 523-531	J.G. Evans	Long-term toxicity study in the rat on a caramel produced by the 'half open-half closed pan' ammonia process	Caramel produced by a straight ammonia-catalysed
FA014900	カルボキシメチルセルロースナトリウム	Journal of the Korean Ophthalmological Society	50.1 (2009): 145-150	Kwon, Sung Wook, Young Woo Seo, and Yoonae A. Cho.	Antiadhesive effect of the mixed solution of hyaluronate and sodium carboxymethylcellulose after strabismus surgery.	hyaluronate
FA036000	D - ソルビトール	Journal of Nutrition	66 (1958): 383-391.	Jones, J. D., and C. A. Baumann.	Growth of thiamine-deficient rats fed sorbitol or antibiotics in rations of varying fat content.	penicillin
FA035200	ステビア抽出物	Metabolism	55.12 (2006): 1674-1680.	Chen, Jianguo	Stevioside counteracts the glyburide-induced desensitization of the pancreatic beta-cell function in mice: studies in vitro	glyburide-induced
FA026400	サッカリンナトリウム	Carcinogenesis	2.12 (1981): 1299-1302	Hirose, Masao	Effect of phenobarbital, polychlorinated biphenyl and sodium saccharin on hepatic and renal carcinogenesis in unilaterally nephrectomized rats given N-ethyl-N-hydroxyethyl nitrosamine orally	phenobarbital, polychlorinated biphenyl
FA061700	l - メントール	Pharmaceutical research	11.1 (1994): 96-103	Kobayashi, Daisuke, et al	Analysis of the combined effect of l-menthol and ethanol as skin permeation enhancers based on a two-layer skin model.	ethanol
FA059200	ミックストコフェロール	Journal of Cardiovascular Pharmacology	May 2002 - Volume 39 - Issue 5	Liu, Meilin	Mixed Tocopherols Have a Stronger Inhibitory Effect on Lipid Peroxidation Than α -Tocopherol Alone	γ - and δ -tocopherol
FA012000	γ - オリザノール	Journal of Life Science	18.9 (2008): 1212-1218.	Byeon, Jae-II, et al.	Reduction of visceral and body fats in mice by supplementation of conjugated linoleic acid with γ -oryzanol.	conjugated linoleic acid
FA032200	食用赤色 104号	Environmental Pollution	104.2 (1999): 207-215.	Walshall, W. K	The acute and chronic toxicity of two xanthene dyes, fluorescein sodium salt and phloxine B, to Daphnia pulex	Fluorescein sodium salt
FA042000	DL - トリプトファン	Journal of Psychiatry and Neuroscience	16.5 (1991): 241	Young, Simon N	Use of tryptophan in combination with other antidepressant treatments: a review	monoamine oxidase inhibitor
FA015750	カンタキサンチン	Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology	225.3 (1987): 198-205	Weber, U	Experimental carotenoid retinopathy	β -carotene
FA042400	DL - トレオニン	Pharmatherapeutica	4.4 (1984): 227-230	Harvey, S. G., J. R. Gibson	L-cysteine, glycine and dl-threonine in the treatment of hypostatic leg ulceration: a placebo-controlled study.	l-cysteine, glycine
		University of Illinois at Urbana-Champaign	2012	WILS- PLOTZ, EMMA LUCILLE	The combined effects of purified fiber and dietary threonine on chick growth, and gut health, when infected with coccidiosis. Diss. University of Illinois at Urbana-Champaign	purified dietary fiber
FA047200	ヒドロキシシトロネラール	Contact Dermatitis	50.5 (2004): 265-273	Pedersen, Line Kynemund	Augmentation of skin response by exposure to a combination of allergens and irritants—a review	SLS
FA049300	ピロリン酸第二鉄	Journal of agricultural and food chemistry	57.11 (2009): 5014-5019	Zhu, Le	Comparing soluble ferric pyrophosphate to common iron salts and chelates as sources of bioavailable iron in a Caco-2 cell culture model	ascorbic acid (AA), cysteine, phytic acid, tannic acid, zinc, Calcium, magnesium

FA002000	Ｌ - アスパラ ギン酸ナトリ ウム	The Journal of toxicological sciences	8.1 (1983): 25-36	KURIBA RA, Hisashi, and Sakutaro TADOKO RO	Effect alteration of methamphetamine by amino acids or their salts on ambulatory activity in mice.	methampheta mine
FA045100	パラオキシ安 息香酸イソブ チル	International journal of molecular medicine	29.2 (2012): 294- 302	Kim, Yeong Ri	Synergistic effects of octylphenol and isobutyl paraben on the expression of calbindin-D9k in GH3 rat pituitary cells	octylphenol
FA045200	パラオキシ安 息香酸イソブ ロピル	Regulatory Toxicology and Pharmacology	73.2 (2015): 544- 551	Kim, Min Ji,	Toxicological evaluation of isopropylparaben and isobutylparaben mixture in Sprague-Dawley rats following 28 days of dermal exposure	isobutylparabe n

研究成果の刊行に関する一覧表

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
阿部 裕、山口未来、六鹿元雄、穠山 浩、河村葉子	ポリウレタン、ナイロンおよび布製玩具中の芳香族第一級アミン類および着色料の調査	食品衛生学 雑誌	57	23-31	2016
藺部博則、六鹿元雄、阿部 孝、阿部智之、阿部 裕、大坂郁恵、大野春香、大野浩之、大野雄一郎、大畑昌輝、尾崎麻子、柿原芳輝、小林 尚、柴田 博、関戸晴子、高坂典子、竹中 佑、但馬吉保、田中 葵、外岡大幸、中西 徹、野村千枝、羽石奈穂子、早川雅人、疋田晃典、松山重倫、三浦俊彦、山口未来、渡辺一成、佐藤恭子、穠山 浩	ポリスチレン製器具・容器包装における揮発性物質試験の試験室間共同試験	食品衛生学 雑誌	57	169-178	2016
渡辺一成、六鹿元雄、阿部 孝、阿部智之、阿部 裕、大坂郁恵、大野春香、大野浩之、大野雄一郎、尾崎麻子、柿原芳輝、小林 尚、近藤貴英、柴田 博、城野克広、関戸晴子、藺部博則、高坂典子、但馬吉保、田中 葵、田中秀幸、中西 徹、野村千枝、羽石奈穂子、早川雅人、疋田晃典、三浦俊彦、山口未来、佐藤恭子、穠山 浩	ナイロン製器具・容器包装におけるカプロラクタム試験の試験室間共同試験	食品衛生学 雑誌	57	222-229	2016