



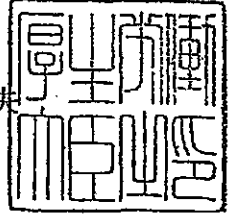
資料 6 - 2

厚生労働省発食安第0309008号

平成 1 9 年 3 月 9 日

薬事・食品衛生審議会  
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 柳澤 伯夫



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第18条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

ポリ乳酸を主成分とする合成樹脂製の  
器具又は容器包装の規格基準設定について



平成 19 年 3 月 29 日

薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会  
分科会長 吉倉 廣 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
器具・容器包装部会長 西島 正弘

食品添加物の指定等に関する薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会器具・容器包装部会報告について

平成 19 年 3 月 9 日厚生労働省発食安第 0309008 号をもって厚生労働大臣から諮問されたポリ乳酸を主成分とする合成樹脂製の器具又は容器包装の規格基準設定について、当部会において審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。



## ポリ乳酸を主成分とする合成樹脂製の器具又は容器包装の規格基準 の策定に関する部会報告書

ポリ乳酸を主成分とする合成樹脂製の器具又は容器包装が、国内において汎用される見込みであることから、食品、添加物等の規格基準(昭和34年厚生省告示第370号)第3 器具及び容器包装 D 器具若しくは容器包装又はこれらの原材料の材質別規格の 2 合成樹脂製の器具又は容器包装の(2)個別規格に「13. ポリ乳酸を主成分とする合成樹脂製の器具又は容器包装」を追加する他、F 器具及び容器包装の製造基準、B 器具又は容器包装一般の試験法、C 試薬・試液を改正するものである。

合成樹脂製の器具又は容器包装の規格基準は、(1)一般規格及び(2)個別規格から成る。(1)一般規格では、材質試験としてカドミウム、鉛が、溶出試験として重金属、過マンガン酸カリウム( $\text{KMnO}_4$ )消費量が規定されている。(2)個別規格では、ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレートなど12種類の合成樹脂について個別規格から設定されている

ポリ乳酸製器具・容器包装に関する現行法令上の規格

		試験項目	試験条件及び規格	
一般規格	材質試験	カドミウム	100 $\mu\text{g/g}$ 以下	
		鉛	100 $\mu\text{g/g}$ 以下	
	溶出試験	重金属	4%酢酸 (60°C-30min) <sup>注)</sup>	1 $\mu\text{g/ml}$ 以下(Pbとして)
		$\text{KMnO}_4$ 消費量	水 (60°C-30min) <sup>注)</sup>	10 $\mu\text{g/ml}$ 以下
個別規格	ポリ乳酸に関する個別規格はない			

注)使用温度が100°Cを超える場合は、95°C、30分間

## 1. ポリ乳酸の概要

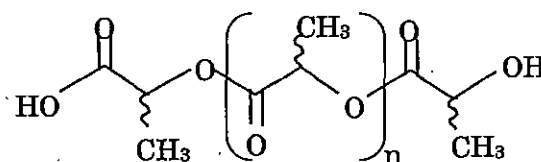
名称：ポリ乳酸

別名：ポリラクチド、Polylactic acid、Polylactide

分子式： $(C_3H_4O_2)_n$

CAS No. : 9051-89-2

Polylactic acid  
(PLA)



製造用原材料(モノマー)

### ① 乳酸

化学名：Lactic acid (2-hydroxy propionic acid)

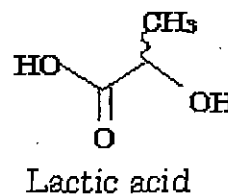
分子式： $C_3H_6O_3$

分子量：90.08

CAS No: 50-21-5

性状：無色～淡黄色澄明の粘性の液体(DL-乳酸の場合)

比重：1.20g/cm<sup>3</sup>



Lactic acid

### ② ラクチド

化学名：3,6-dimethyl-1,4-dioxane-2,5-dione

分子式： $C_6H_8O_4$

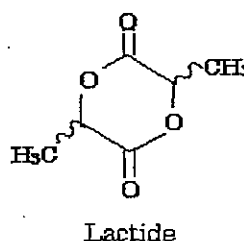
分子量：144.1

CAS No : 4511-42-6

融点：97.6-100.1℃

比重：1.25g/cm<sup>3</sup>

性状：白色粉末



Lactide

ポリ乳酸は、トウモロコシ、サトウダイコン、コメ、サトウキビといった植物資源を原料として製造可能なポリマーである。これらの植物から得られるデンプンや糖から、発酵により乳酸が作られる。乳酸には、D-乳酸とL-乳酸の光学異性体があることから、米国ではポリマーとしてはD-乳酸の含量が6%以下のもの及び6%を超えるものの2種類に大別される。ポリ乳酸は食品用の器具・容器包装のほか、雑貨、OA機器の部品、繊維製品、農業土木資材等に実用化されている。

ポリ乳酸をはじめとする重縮合系の脂肪族ポリエステルは、1930年頃から研究開発が進められ、1960年代に入ると、ポリ乳酸を医療用の生体吸収性ポリマーとして利用する技術開発が行われた。1980年代に、プラスチック製品の環境投棄や埋立地の延命化を含めた使用後のプラスチック製品処理問題の解決策として、環境中やコンポスト中で微生物の作用により二酸化炭素と水に分解する生分解性プラスチックが開発された。安価な製造方法が開発されたことから食品用の器具・容器包装として実用化された。

## 2. 食品分野での使用状況

ポリ乳酸は、器具として外食産業や野外で使用される飲料用コップ、食器、スプーンやフォークなどで実用化されている。また、容器包装としては、卵パック、野菜や果物等の農産物用の袋や容器、惣菜パック、弁当用のトレイ、米飯の個包装、菓子類の包装・トレイ等の用途において実用化あるいは検討段階にあり、食品包装用のラップフィルムの実用化も進められている。

米国、欧州では、使い捨て食器のほか、野菜、果物、キャンディ、ケーキ、サラダ、飲料、パン、ヨーグルト等の容器包装としても実用化されている。なお、酒類の容器としては実用化されていない。

なお、ポリ乳酸の使用量について公表データはない。

国内外での使用状況の例

型式	3001D *1 /H-100	4032D *1 /H-400	2002D *1 /H-440	7000D *1 /H-430B	8251D *1 /H-900	4060D *1 /H-280	U'z S-03 *2 (ラクティ 5000 と同等)
加工法	射出成形	押出成形	押出成形	ブローボトル	押出発泡	押出成形 ヒートシール	シート・フィルム
D体含有量	<6%	<6%	<6%	<6%	<6%	6-16%	<0.75%
主な容器包装の種類	射出成形品	フィルム	シート フィルム 押出コート	ブローボトル	発泡シート	フィルム	シート
食品分野での主な用途	スプーン フォーク	野菜包装袋 トレイ用蓋材 惣菜用カップ 米飯個包装袋	卵パック 野菜パック 惣菜パック 飲料コップカップ 紙ラミネート・カップ	飲料ボトル	発泡トレイ	フィルム製品のヒートシール層	サラダ容器

\*1: NatureWorks 社製 \*2:トヨタ自動車社製

### 3. 諸外国での規制状況

米国では、NatureWorks 社製のポリ乳酸が米国食品医薬品庁(US-FDA)の FCN 登録申請制度により認可され、D-乳酸含量が 6%以下 (FDA-FCN178)のもの及び 6%を超えるもの (FDA-FCN475)の2種類が食品と接触する材質の構成成分として使用が認められている。欧州連合(EU)では、容器包装に使用できるモノマーとして、乳酸を認めており、乳酸から製造されるポリ乳酸も容器包装に使用することができる。なお、米国では以下のとおり、D-乳酸含量により使用条件に制限がある。

D-乳酸 6%以下のものでの使用可能な条件: B,C,D,E,F,G,H

D-乳酸 6%超のものでの使用可能な条件: C,D,E,F,G

注1 アメリカ合衆国 21 CFR 176.170(c) Table 2 の仮訳

- A. 高温の加熱滅菌(212°F (100°C)を超えるなど)
- B. 沸騰水滅菌
- C. 高温充填あるいは150°F(65. 6° C)を超える温度での殺菌)
- D. 高温充填あるいは150°F(65. 6° C)未満での殺菌)
- E. 室温充填及び保存(容器に熱処理を行なわない)
- F. 冷蔵保存(容器に熱処理を行なわない)
- G. 冷凍保存(容器に熱処理を行なわない)、
- H. 冷凍/冷蔵(使用する際に容器ごと再度熱を加える目的の調理済食品)

FDA-FCN 登録一覧: <http://www.cfsan.fda.gov/~dms/opa-fcn.html>

EU: European Communities(2002) COMMISSION DIRECTIVE 2002/72/EC

### 4. 食品安全委員会における評価結果について

食品安全基本法(平成15年法律第48号)第24条第1項第1号の規定に基づき、平成16年8月30日厚生労働省発食安第0830001号により食品安全委員会あて意見を求めたポリ乳酸を主成分とする合成樹脂製の器具又は容器包装に係る食品健康影響評価については、平成17年5月26日府食第523号により評価結果が通知された。



(平成 17 年 5 月 26 日府食第 523 号の一部抜粋、P21～)

## 記

ポリ乳酸を器具又は容器包装として使用する場合に考慮すべき物質及びその ADI は、以下のとおりである。

ラクチド 0.1mg/kg 体重/日

ただし、D-乳酸の含有率、添加剤等の組成及び使用条件で溶出性、分解性が大きく変化する可能性があることから、適切な管理措置の設定が必要である。

なお、健康影響評価の詳細の一部抜粋は以下のとおり。

### 1. はじめに

### 2. ポリ乳酸について

#### 2-1 ポリ乳酸の特性:

(a)特性、(b)分解性、(c)溶解性

#### 2-2 製造用原材料 ①乳酸、②ラクチド

#### 2-3 製造用添加剤 ①2-エチルヘキサン酸スズ(2+)塩(重合触媒)

#### 2-4 製造方法

### 3 溶出試験について

#### 3-1 食品擬似溶媒を用いた溶出試験

アルコール性溶液で著しく乳酸の溶出性が増大。D-乳酸を多く含む樹脂では更に溶出量が増大。主な溶出物は、乳酸、ラクチド及び乳酸オリゴマーである。

#### 3-2 添加剤の溶出

溶出試験では、触媒の 2-エチルヘキサン酸スズは検出限界以下であった。

#### 3-3 厚生省告示 370 号試験結果

合成樹脂の器具又は容器包装の(1)一般規格に規定されている材質試験(Cd、Pb)、溶出試験(重金属、KMnO<sub>4</sub>消費量)では現行の規格を満たす。

### 4. 毒性試験について

#### 4-1 ポリ乳酸

#### 4-2 製造用原料 ①乳酸、②ラクチドの毒性試験

製造用添加剤 2-エチルヘキサン酸スズ(2+)塩

## 5. 健康影響評価について

### 5-1 乳酸(脱水縮合物も含む)について

器具又は容器包装の原材料として使用された場合の乳酸の食品健康影響評価としては、懸念される健康影響は想定されず、また乳児への影響に関しても、ポリ乳酸から溶出する乳酸量を考慮した場合、容器包装からの D-乳酸の溶出による乳児への健康影響は極めて小さいものと考えられる。

### 5-2 ラクチドについて

ラクチドの ADI は、0.1mg/kg 体重/日と設定されると考えられる。

器具又は容器包装の原材料として使用された場合のラクチドの食品健康影響評価としては、容器包装からのラクチドの溶出量を考慮した場合、毒性評価から設定される ADI を超過する可能性は否定できないことから、健康影響を考慮する必要があると考えられる。

### 5-3 触媒について

器具又は容器包装の触媒構成成分として使用された場合の 2-エチルヘキサン酸の食品健康影響評価としては、容器包装からの 2-エチルヘキサン酸の溶出量を考慮した場合、触媒としての添加量が微量であること、溶出試験において溶出が認められなかった(検出限界以下)ことから、容器包装からの 2-エチルヘキサン酸の溶出によるヒトへの健康影響は極めて小さいものと考えられる。

器具又は容器包装の触媒構成成分として使用された場合の無機スズの食品健康影響評価としては、この JECFA の評価、さらに、触媒としての添加量が微量であること、及び溶出試験で溶出がみとめられなかったこと(検出限界以下)から、容器包装からの無機スズの溶出によるヒトへの健康影響は極めて小さいものと考えられる。

### 5-4 その他

### 5-5 結論

## 5. ポリ乳酸の安定性について

ポリ乳酸の安定性を検討するため、FDAに準拠した溶出試験(食品安全委員会評価書 表4)に加えて、ポリ乳酸の溶出物及びそれらに対する長期間または高温における影響を以下のとおり検討した(参考:平成18年度容器包装規格基準等作成費報告書)。

製造元、分子量、D-体含量等が異なる 8 種類のポリ乳酸シートを用い、滅菌水に 40℃ 6ヶ月間、60℃ 10日間及び 95℃ 2時間浸漬して溶出試験を行った。ポリ乳酸からの主な溶出物は乳酸、ラクチド及びオリゴマーである。最も溶出量が高い試料4では、表1に示すように 40℃ 3ヶ月までは溶出物として主にラクチドとそれが加水分解した乳酸が検出される。しかし、保存がさらに長期または高温になると、ポリ

マーが分解して生成したオリゴマーの溶出がみられる。オリゴマーはラクチド、さらに乳酸に分解され、微生物が存在すると二酸化炭素と水になり消失する。そのため、溶出液中の乳酸、ラクチド及びオリゴマーの総量が、ポリ乳酸から食品に移行しうるラクチドの最大量とみなせる。乳酸、ラクチド及びオリゴマーの総量はそれぞれをLC/MSにより個別に測定して合計することにより求められるが、その乳酸換算の合計量は、溶出物をアルカリ分解して得られた総乳酸量とほぼ一致する。

8種類のシートにおける長期間または高温条件での溶出量を総乳酸量で比較したところ(表2)、試験温度が40°Cの場合は、6ヶ月間保存してもD-体含有量の高い試料3及び4でやや高いものの、それ以外はすべて1µg/ml以下と低く、ポリ乳酸は40°Cでは比較的長期間安定であることが示された。

一方、60°Cの場合は、1日後は試料4が4.19µg/mlのほかは1µg/ml以下であったが、10日後ではD-体を含有する試料はいずれも1µg/mlを超え、試料4では1420µg/mlと極めて高い溶出を示し、試料自体がもろくなっていた。さらに95°Cの場合には、2時間後で試料4以外のいずれの試料も60°C 10日間を上回る溶出量であった。

表1 試料4(表2の試料4と同一)における乳酸、ラクチド、オリゴマー及び総乳酸溶出量

溶出条件	乳酸	ラクチド	オリゴマー	合計	総乳酸
40°C 1ヶ月	0.28	0.12	n.d.	0.43	0.46
40°C 3ヶ月	0.52	0.06	n.d.	0.59	0.64
40°C 6ヶ月	1.20	0.10	4.80	7.33	7.50
60°C 1日	0.43	2.65	0.23	4.03	4.19
60°C 10日	210	199	679	1308	1420
95°C 30分	0.74	5.90	2.98	11.85	12.64
95°C 2時間	4.94	14.97	0.93	24.82	25.88

単位: µg/ml、各2~4試行の平均値、n.d. < 0.02 µg/ml

合計: 乳酸量 + (ラクチド量+オリゴマー量) × 1.25、ただし1.25=乳酸への換算率

総乳酸: 溶出物をアルカリ分解して得られた乳酸量

表2 長期間または高温時における各種ポリ乳酸シートの総乳酸溶出量の比較

試料	D-乳酸含有量(%)	40°C			60°C	95°C
		1ヶ月	3ヶ月	6ヶ月	10日	2時間
1	1.4	0.20	0.25	0.23	1.70	4.69
2	1.3	0.11	0.28	0.44	1.78	5.86
3	4.1	0.21	0.16	4.96	7.14	9.91
4	11.3	0.46	0.64	7.50	1420	25.88
5	<1.0	0.11	0.11	0.13	0.24	0.46
6	<1.0	0.13	0.15	0.11	0.35	1.11
7	<1.0	0.09	0.16	0.11	0.35	1.11
8	<1.0	0.09	0.13	0.14	0.36	0.84

単位:  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、各 2~4 試行の平均値

水以外の食品擬似溶媒における安定性については、食品安全委員会評価書の表4に FDA ガイダンスに準拠した溶出試験における 3%酢酸、10 及び 50%エタノール及び合成グリセライドである Miglyol812 の溶出結果が示されている。100°C2 時間加熱または 66°C2 時間加熱後、40°Cで 10 日間保存したところ、D-乳酸含有量が高い試料において 50%エタノールで特に高い溶出が認められた。一方、脂肪性食品の擬似溶媒である合成トリグリセライドでは極めて低かったが、これは乳酸及びラクチドが油脂には溶出しにくく、また水分がないので加水分解が起こらないためである。なお、FDAでは高 D-ポリ乳酸については 100°C以上の殺菌条件による使用は認めていない。

このようにポリ乳酸は 40°Cではいずれの試料も長期間にわたって安定であった。しかし、D-体を含有する試料では、試験温度がガラス転移点を超える 60°C以上では溶出量が増加した。また、水に比べてアルコール溶液の方が溶出量が高くなった。D-体含有量が高いポリ乳酸では温度やアルコールによる溶出量の増加が著しく、これらの条件ではポリマーの分解が容易に促進されることが示された。そのため、D-乳酸含有量が高い試料では高温での使用に対して制限を加える必要がある。

## 6. ポリ乳酸の管理措置について

食品安全委員会の健康影響評価において、ポリ乳酸を器具又は容器包装として使用する場合に考慮すべき物質およびそのADI(許容摂取量)はラクチド:  $0.1 \text{ mg}/\text{kg}$ 体重/日とされ、D-乳酸の含有率、添加剤等の組成および使用条件で溶出性、分解性が大きく変化する可能性があることから、適切な管理措置の設定が必要であるとされたことから、以下の検討をした。

1)ポリ乳酸の個別規格について

数種のサンプルにおいて一般規格、及び蒸発残留物試験を実施した結果は以下のとおりである。

表.3 厚生省告示 370 号試験結果(使用温度が 100°Cを超える場合)

	試験項目	試験条件	H-100	H-400	H-440	H-360	H-280	規格基準
材質試験	カドミウム		限度以下	限度以下	限度以下	限度以下	限度以下	100 ppm 以下
	鉛		限度以下	限度以下	限度以下	限度以下	限度以下	100 ppm 以下
溶出試験	重金属	4%酢酸 (95°C-30分)	限度以下	限度以下	限度以下	限度以下	限度以下	1 ppm 以下(Pbとして)
	KMnO <sub>4</sub> 消費量	水 (95°C-30分)	3.0 ppm	2.1 ppm	3.2 ppm	4.4 ppm	8.5 ppm	10 ppm 以下
参考	蒸発残留物	4%酢酸 (95°C-30分)	5 ppm 以下	5 ppm 以下	5 ppm 以下	7.0 ppm	5 ppm 以下	30 ppm 以下
		水 (95°C-30分)	5 ppm 以下	5 ppm 以下	5 ppm 以下	5 ppm 以下	5 ppm 以下	
		20%エタノール (60°C-30分)	5 ppm 以下	5 ppm 以下	5 ppm 以下	5 ppm 以下	5 ppm 以下	
		n-ヘプタン (25°C-60分)	5 ppm 以下	5 ppm 以下	5 ppm 以下	5 ppm 以下	5 ppm 以下	

表. 4 厚生省告示 370 号試験結果(使用温度が 100°C未満場合)

	試験項目	試験条件	H-400	H-440	ラクティ 5000	規格基準
材質試験	カドミウム				1ppm 以下	100 ppm 以下
	鉛				1ppm 以下	100 ppm 以下
溶出試験	重金属	4%酢酸 (60°C-30分)	1 ppm 以下	1 ppm 以下	1ppm 以下	1 ppm 以下(Pbとして)
	KMnO <sub>4</sub> 消費量	水 (60°C-30分)	0.6 ppm	0.8 ppm	0.2 ppm	10 ppm 以下
参考	蒸発残留物	4%酢酸 (60°C-30分)	1 ppm 以下	1 ppm 以下	2.5 ppm	30 ppm 以下
		水 (60°C-30分)	1 ppm 以下	1 ppm 以下	1 ppm 以下	
		20%エタノール (60°C-30分)	2.0 ppm	1 ppm 以下	1 ppm 以下	
		n-ヘプタン (25°C-60分)	1 ppm 以下	1 ppm 以下	3.0 ppm	

参考： 食品安全委員会の審議結果(食品安全委員会評価書) 6 頁の表7、表8を引用

(1)蒸発残留物

個別規格がある他の樹脂と同様に、器具または容器包装からの溶出物の総量を制限するという観点から規格値は 30 μg/ml 以下とすることが妥当と考える。

## (2)ラクチド

ポリ乳酸の主な溶出物は、乳酸、ラクチド及び乳酸オリゴマーである。ポリ乳酸の分解により生ずるオリゴマーは加水分解して容易にラクチドを生成するが、ラクチドはさらに分解して乳酸となる。これらの反応は溶出試験時も試験溶液の保存時も進行するため、試験溶液に存在するラクチド量のみを測定しても、試料から食品または擬似溶媒に移行するラクチドの総量をとらえることはできない。ラクチド濃度を管理するためには乳酸、ラクチド及びオリゴマーの総量を管理することが必要である。

しかし、乳酸、ラクチド及びオリゴマーを個別に分析するためには LC/MS または LC/MS/MS が必要であり、また試験溶液の保存等により測定値が変動する可能性がある。一方、溶出液をアルカリで加水分解すると、溶出液中のオリゴマーやラクチドは加水分解されてすべて乳酸となることから、乳酸を測定すれば、乳酸、ラクチド及びオリゴマーの総量を測定することができる。表1で示したように、乳酸、ラクチド、オリゴマーを個別に測定した合計量の乳酸換算量と、アルカリ分解した溶出液中の乳酸(総乳酸)量はよく一致する。

ラクチドの摂取量がADI値(0.1 mg/kg体重/日)に達する食品への移行量である溶出限度値をUS/FDAのヒト暴露評価の考え方に準じて日本でのデータを用いて算出すると以下のようなになる。我が国における国民一人あたりの平均食品摂取量は3kg、平均体重は50kgとする。現状ではポリ乳酸の市場占有率が極めて低いため、市場占有率を過大にみなすこととし、US/FDAにならって5%とした。なお、我が国の樹脂のうち市場占有率が5%を超えているのはポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエチレンテレフタレート、ポリスチレンのみである\*。また、食品中の濃度から溶出液中の濃度への換算は、食品1kgが一辺10cmの立方体とみなすと表面積は600cm<sup>2</sup>となるが、我が国の溶出試験では1cm<sup>2</sup>あたり2mlの浸出用液を使用していることから、溶出試験の液比に合わせて補正した。

\* 参考 ポリオレフィン等衛生協議会技術資料第63号 日本の食品包装材料用途別使用実態調査報告書 4頁

$$\begin{aligned} \text{ラクチド溶出限度値} &= (\text{ADI mgラクチド/kg体重/日} \times \text{平均体重 kg体重/ヒト}) \\ &\quad / (\text{PLA占有比率} \times \text{平均食品摂取量 kg食品/ヒト/日}) \\ &= (0.1 \text{ mgラクチド/kg体重/日} \times 50 \text{ kg体重/ヒト}) / (0.05 \times 3 \text{ kg食品/ヒト/日}) \\ &= 33.3 \text{ mg/kg食品} = 33.3 \times 1000 / (600 \times 2) \text{ } \mu\text{g/ml} = 27.8 \text{ } \mu\text{g/ml} \end{aligned}$$

ラクチドはアルカリで分解されて2分子の乳酸を生成するが、その際に加水分解されるため総量は1.25倍となる。そこで、

$$\begin{aligned} \text{総乳酸溶出限度値 (Xla)} &= \text{ラクチド溶出限度値 } \mu\text{g/ml} \times \text{換算比(乳酸/ラクチド)} \\ &= 27.8 \mu\text{g/ml} \times 1.25 = 34.8 \mu\text{g/ml} \end{aligned}$$

一方、EUのヒト暴露評価の考え方は、すべてのポリマーにおいて使用可能なモノマー及び添加剤のリストに基づく管理措置であるため、樹脂毎の管理措置を講じない。従って食品と接触するすべての合成樹脂が当該物質を含有する可能性があるとして暴露評価を行う。ただし、食品摂取量のうち合成樹脂に接触する可能性がある食品量は1kgとしている。EUの考え方で算出した総乳酸の溶出限度値XlaEU ( $\mu\text{g/ml}$ )値は以下の通りである。

$$\begin{aligned} \text{XlaEU} &= (\text{ADI mgラクチド/kg体重/日} \times \text{換算比(乳酸/ラクチド)} \times \text{平均体重 kg体重/ヒト}) \\ &\quad / (\text{平均食品摂取量 kg食品/ヒト/日}) \\ &= (0.1 \text{ mgラクチド/kg体重/日} \times 1.25 \times 50 \text{ kg体重/ヒト}) / (1 \text{ kg食品/ヒト/日}) \\ &= 6.35 \text{ mg/kg食品} = 5.29 \mu\text{g/ml} \end{aligned}$$

日本では、合成樹脂毎に個別規格を策定して管理していることから、EUのような全樹脂を対象とする管理手法よりもUS/FDAの樹脂毎の管理手法に類似しており、それに基づき溶出限度値を計算する方が実態に即していると考えられる。以上のことからADIから算出した総乳酸量の溶出限度値は $34.8 \mu\text{g/ml}$ とするのが適切と考える。

このようにラクチドのADIから算出された溶出限度値が $34.8 \mu\text{g/ml}$ であることから、総乳酸の規格値を  $30 \mu\text{g/ml}$ 以下とすることが妥当と考える。

## 2) D-乳酸含有量の高いポリ乳酸の使用条件について

食品安全委員会の健康影響評価において、ラクチドのADIのほかに、D-乳酸の含有率、添加剤等の組成および使用条件で溶出性、分解性が大きく変化する可能性があることから、適切な管理措置の設定が必要であるとされた。ポリ乳酸の安定性の項で記載したように、D-乳酸の含有率が6%を超えるポリ乳酸では、試験温度が $40^\circ\text{C}$ では比較的安定であるが、それ以上の温度条件ではポリマーの分解が促進され、ラクチドの溶出量が大幅に増加する可能性がある。ただし、それを超える温度であっても短時間であれば影響は小さい。

US/FDAでは、D-乳酸の含有率が6%を超えるポリ乳酸については、条件C(高温充填または $66^\circ\text{C}$ を超える低温殺菌)から条件G(冷凍貯蔵(容器中の熱処理なし))の範囲内に使用を限定している(4頁参照)。条件Cは、条件B(沸騰水滅菌)よりも低い温度条件における殺菌の使用を定めたものであり、 $100^\circ\text{C}$ を超えない温度で30分から $66^\circ\text{C}$ で2時間程度の短時間での使用に対応している。室温(条件E)、冷

蔵(条件 F)および冷凍(条件 G)での使用が含まれることから、室温(40°C)以下の温度条件であれば、一般的に長期間の保存を目的とした使用が可能である。

これらのUS/FDAの使用制限は、今回検討した各種溶出試験から得られた結論とも一致している。ただし、我が国の器具・容器包装の規格基準には使用基準の項目が設定されていないことから、その内容を製造基準の中に反映させることが適当と考えられる。そこで、ポリ乳酸において設定すべき製造基準をまとめると以下のようになる。

#### F 器具及び容器包装の製造基準案

使用温度が40°Cを超える器具又は容器包装を製造する場合は、D-乳酸含有率が6wt%を超えるポリ乳酸を使用してはならない。ただし、100°Cを超えない温度で30分以内または66°C以下で2時間以内の使用にあってはこの限りではない。

### 7. 器具、容器包装の規格基準について

【食品・添加物等の規格基準：個別規格 13.ポリ乳酸】

溶出試験

試験項目		浸出用液	浸出条件	規格値
蒸発残留物	油脂及び脂肪性食品	ヘプタン	25°C、60分	≤30 μg/ml
	酒類	20%エタノール	60°C、30分	≤30 μg/ml
	pH>5 食品	水	60°C、30分 <sup>1</sup>	≤30 μg/ml
	pH≤5 食品	4%酢酸	60°C、30分 <sup>1</sup>	≤30 μg/ml
総乳酸		水	60°C、30分 <sup>1</sup>	≤30 μg/ml

1: 使用温度が100°Cを越える場合は、95°C、30分



(規格基準の改正案)

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

8 モノマー試験法

総乳酸

(1) 定性試験

試験溶液及び乳酸標準溶液をそれぞれ1mlずつ採り、0.2mol/l水酸化ナトリウム試液 100  $\mu$ lを加えて密栓し、60°C に保ちながら時々振り混ぜて 15 分間放置する。冷後、0.2mol/lリン酸 100  $\mu$ lを加える。これらを100  $\mu$ lずつ用いて次の操作条件で液体クロマトグラフィーを行い、試験溶液の液体クロマトグラムのピークの検出時間と乳酸標準溶液の液体クロマトグラムのピークの検出時間を比較する。

操作条件

カラム充てん剤 オクタデシルシリル化シリカゲルを用いる。

カラム管 内径 4.6mm, 長さ 250mm のステンレス管を用いる。

カラム温度 40°C

検出器 紫外外部吸光検出器を用い、波長 210nm で操作する。

移動相 リン酸、アセトニトリル及び水混液(0.1:1:99)を用いる。乳酸が約 5 分で流出する流速に調節する。

(2) 定量試験

定性試験において試験溶液の液体クロマトグラムのピークの検出時間が乳酸標準溶液の液体クロマトグラムのピークの検出時間と一致するときは、次の試験を行う。

定性試験の操作条件の下に得られた試験結果を基とし、試験溶液中の乳酸のピーク面積を測定するとき、その面積は、乳酸標準溶液のピーク面積より大きくてはならない。

C 試薬・試液等

1 試薬

L-乳酸リチウム  $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COOLi}$  本品は乳酸リチウム 97%以上を含む。

リン酸  $\text{H}_3\text{PO}_4$  [K 9005, 特級]

2 試液

0.2mol/l 水酸化ナトリウム試液 水酸化ナトリウム 8.0g を水に溶かし、1,000ml とする。

0.2mol/l リン酸 リン酸 14ml に水を加えて 1,000ml とする。

4 標準溶液, 標準原液

乳酸標準溶液 L-乳酸リチウム 1.07g を採り、水を加えて 1,000ml とする。この液 3ml を採り、水を加えて 100ml とする。本液 1ml は乳酸 30  $\mu$ g を含む。

D 器具若しくは容器包装又はこれらの原材料の材質別規格

2 合成樹脂製の器具または容器包装

(2)個別規格

13. ポリ乳酸を主成分とする合成樹脂製の器具または容器包装

ポリ乳酸を主成分とする合成樹脂製の器具または容器包装は、次の試験法による試験に適合しなければならない。

a 溶出試験

① 総乳酸

浸出用液として水を用いて作った試験溶液について、モノマー試験法中の総乳酸の試験を行うとき、これに適合しなければならない。これに適合するとき、試験溶液中の総乳酸は  $30 \mu\text{g/ml}$  以下となる。

② 蒸発残留物

蒸発残留物の試験を行うとき、その量は  $30 \mu\text{g/ml}$  以下でなければならない。

F 器具及び容器包装の製造基準

5 使用温度が $40^{\circ}\text{C}$ を超える器具又は容器包装を製造する場合は、D-乳酸含有率が 6wt%を超えるポリ乳酸を使用してはならない。ただし、 $100^{\circ}\text{C}$ を超えない温度で30分以内または  $66^{\circ}\text{C}$ 以下で 2時間以内の使用にあつてはこの限りではない。

(参考)

これまでの経緯

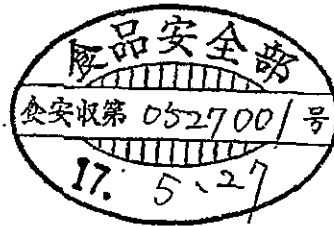
平成 16 年 8 月 30 日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに器具・容器包装の規格基準改正に係る食品健康影響評価について依頼
平成 16 年 9 月 2 日	第 60 回食品安全委員会（依頼事項説明）
平成 16 年 9 月 28 日	第 5 回食品安全委員会器具・容器包装専門調査会
平成 17 年 2 月 7 日	第 6 回食品安全委員会器具・容器包装専門調査会
平成 17 年 3 月 14 日	第 7 回食品安全委員会器具・容器包装専門調査会
平成 17 年 4 月 14 日	第 90 回食品安全委員会（報告）
～平成 17 年 5 月 11 日	食品安全委員会における国民からの意見聴取
平成 17 年 5 月 26 日	食品安全委員会より食品健康影響評価結果が通知
平成 19 年 3 月 9 日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成 19 年 3 月 12 日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会器具・容器包装部会

薬事・食品衛生審議会食品分科会器具・容器包装部会

氏名	所属・役職
井口 泰泉	大学共同利用機関法人自然科学研究機構岡崎バイオサイエンスセンター教授
河村 葉子	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第三室長
神田 敏子	全国消費者団体連絡会事務局長
菅野 純	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター毒性部長
品川 邦汎	岩手大学農学部教授
棚元 憲一	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
土屋 利江	国立医薬品食品衛生研究所療品部長
○ 西島 正弘	国立医薬品食品衛生研究所長
早川 和一	金沢大学大学院自然科学研究科教授
堀江 正一	埼玉県衛生研究所 水・食品担当部長
望月 恵美子	山梨県衛生公害研究所生活科学部長
鰐淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

○は部会長

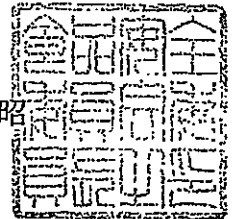




府食第523号  
平成17年5月26日

厚生労働大臣  
尾辻 秀久 殿

食品安全委員会  
委員長 寺田 雅昭



厚生労働省発食安第0830001号に係る食品健康影響評価の  
結果の通知について

平成16年8月30日付け厚生労働省発食安第0830001号をもって貴省から当委員会  
に対して意見を求められたポリ乳酸を主成分とする合成樹脂製の器具又は容器包  
装に係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平  
成15年法律第48号）第23条第2項の規程に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細をまとめたものは別添のとおりです。

#### 記

ポリ乳酸を器具又は容器包装として使用する場合に考慮すべき物質及びその  
ADIは、以下のとおりである。

ラクチド 0.1mg/kg体重/日

ただし、D-乳酸の含有率、添加剤等の組成及び使用条件で溶出性、分解性が大  
きく変化する可能性があることから、適切な管理措置の設定が必要である。



## ポリ乳酸を主成分とする合成樹脂製の器具又は容器包装 に関する食品健康影響評価

### 1. はじめに

ポリ乳酸は、乳酸又はラクチド(乳酸の環状二量体)を重合させて得られる高分子である。国内では、野菜や果物等の袋や容器、惣菜や弁当用のトレー、菓子類の包装等に既に使用されており、また、ポリ乳酸を主成分とした医療用具も既に承認されている。

米国では、ポリ乳酸は米国食品医薬品庁(US-FDA)のFCN登録申請制度により認可され、D-乳酸含量が6%以下のもの及び16%以下のものの2種類が食品と接触する材質の構成成分として使用が認められている。欧州連合(EU)では、容器包装に使用できるモノマーとして、乳酸を認めており、乳酸から製造されるポリ乳酸も容器包装に使用することができる<sup>1)</sup>。

今回、ポリ乳酸に関し、国内において汎用される見込みがあるため、また、清涼飲料、乳飲料等の容器にも使用される可能性があることから、新たに個別規格を定めることを目的として食品健康影響評価を求められたものである。

(参考) 器具・容器包装に関する現行法令上の規格基準<sup>2)</sup>

		試験項目		試験条件及び規格基準	
一般規格	材質試験	カドミウム	100 ppm 以下		
		鉛	100 ppm 以下		
	溶出試験	重金属	4%酢酸 (60°C-30min) <sup>a)</sup>	1 ppm 以下(Pb として)	
		KMnO <sub>4</sub> 消費量	水 (60°C-30min) <sup>a)</sup>	10 ppm 以下	
個別規格	ポリ乳酸に関する個別規格はない				

注) 使用温度が100°Cを超える場合は、95°C、30分間

<sup>a)</sup> 国内での承認事例として、吸収性骨接合剤等数品目がある。

<sup>b)</sup> FCN登録申請制度: 従来の間接食品添加物申請制度では、申請から認可までかなりの期間(2~4年)を要する。その解決策として制定された制度。間接添加物申請認可物質は規格に適合すれば誰でも製造販売できるのに対し、FCN登録物質は当該物質の申請者しか製造販売する権利はない。又、製造工程を変更した場合は改めてFCN登録申請を行う必要がある。

制度の概要は、ヒトの健康障害のリスクが低いと考えられる食品中への溶出量が少ない食品包装材料に対しては、予め物理化学的データ、毒性データ並びに安全性判断基準の具体的基準をガイドラインに規定し、申請者がそれに従ったデータを採用し安全性を確認した申請書をFDAに届出する。FDAが届出受理後120日以内に拒絶しなければ自動的に法的に有効となるというものである。この場合FDAは申請者にletterで通知するとともにHPに申請者、申請物質、使用条件等を公表している。(FCN登録一覧: <http://www.cfsan.fda.gov/~dms/opa-fcn.html>)

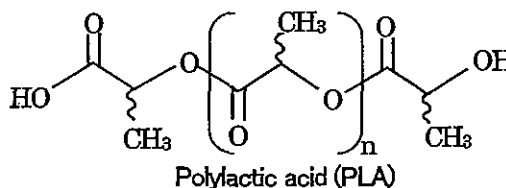
## 2. ポリ乳酸について

名称：ポリ乳酸、ポリラクチド

(Polylactic acid, Poly lactide)

分子式： $(C_3H_4O_2)_n$

CAS No. :9051-89-2



### 2-1. ポリ乳酸の特性

(a) 特性：ポリ乳酸(PLA)は、乳酸、又はラクチドの縮重合により合成される熱可塑性樹脂である。高純度のL-乳酸又はL-ラクチド)やD-乳酸又はD-ラクチド)から合成されたポリ-L-乳酸(PLLA)、ポリ-D-乳酸(PDLA)は、立体的に規則性を有し、ガラス転移点 55-60°C、融点 180°C程度の半結晶性ポリマーとなるが、L-乳酸とD-乳酸との共重合体(PDLLA)の物理化学的性質は、高分子鎖中のL-、D-乳酸の比率に依存しており、DL-乳酸から合成したポリ-DL-乳酸(PDLLA)は結晶性を有していないと報告されている<sup>3)</sup>。

また、ポリスチレン(PS) やポリエチレンテレフタレート (PET) と同様の透明性、機械的特性を有しているが、耐衝撃性、柔軟性が低く、非晶質の状態では、耐熱性が低いとされている<sup>4)</sup>。

(b) 分解性：ポリ乳酸の加水分解については、*in vivo*及び*in vitro* において広く研究されており、分解速度がpH、温度、酵素等の生物学的活性、ポリマーの物理化学的性質(分子量、強度、純度など)などに依存することが知られている。食品擬似溶媒(水、4%酢酸、20%エタノール、オリーブ油)への浸漬試験(40°C・30 日間)の結果、表 3に示すように、ポリ乳酸フィルムの重量平均分子量(Mw)及び数平均分子量(Mn) が、20%エタノール溶液中で著しく低下する一方で、オリーブ油では、Mw、Mnとも変化は認められなかったことが報告されている<sup>5)</sup>。

表1. ポリ乳酸の基本物性(他樹脂との比較)

	PLLA	PET*	PS*
融点	約 180°C	約 264°C	約 80-100°C
ガラス転移点(T <sub>g</sub> )	約 55-60°C	約 69°C	(軟化点)
比重	約 1.24	約 1.34	約 1.06

\* 参照: 化学大事典(東京化学同人)

表2. 諸外国で使用用又は開発中のポリ乳酸の基本特性例

	カーギル・ダウ製ポリマー	瀬田製ポリマー
分子量	≥ 65,000 ダルトン	≥ 100,000 ダルトン
D-乳酸含有率	≤ 6%    ≤ 16%	≤ 1%
残留ラクチド	≤ 0.3%	≤ 0.5%
水分	250 ppm	500 ppm
相対粘度	≥ 25	≥ 28

表 3 食品擬似溶媒を用いた浸漬試験

食品擬似溶媒		0 日	30 日	平均低下度(%)
水	重量平均分子量(×10 <sup>4</sup> )	14.5-14.6	11.9-12.0	17.9
	数平均分子量(×10 <sup>4</sup> )	6.18-6.25	5.23-5.26	15.6
4%酢酸	重量平均分子量(×10 <sup>4</sup> )	14.5-14.6	11.3	22.3
	数平均分子量(×10 <sup>4</sup> )	6.18-6.25	4.77-4.80	23.0
20%エタノール	重量平均分子量(×10 <sup>4</sup> )	14.5-14.6	7.63-7.88	46.7
	数平均分子量(×10 <sup>4</sup> )	6.18-6.25	3.49-3.53	43.5
オリーブ油	重量平均分子量(×10 <sup>4</sup> )	14.5-14.6	14.9-15.1	-3.1
	数平均分子量(×10 <sup>4</sup> )	6.18-6.25	6.15-6.24	0.3

\* 低下度=100(1-30 日経過後/試験開始前)

その他、リン酸緩衝液(37°C、pH7.4)を用いた分解性に関する報告では、120 日付近から急激に重量損失を示す



結果が示されている<sup>6)</sup>。また、ポリ乳酸の分解に対し、アルブミン、γ-グロブリン及びフィブリノーゲンの添加により、分解速度が加速されるとする報告がなされている<sup>7)</sup>。

(c) 溶解性: 塩化メチレン、クロロホルム等の有機溶媒に溶解する<sup>8)</sup>。

## 2-2. 製造用原材料

### ① 乳酸(乳酸脱水縮合物も含む)

化学名: Lactic acid (2-hydroxy propionic acid)

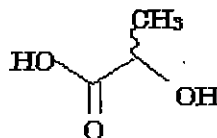
分子式:  $C_3H_6O_3$

分子量: 90.08

CAS No.: 50-21-5

性状: 無色～淡黄色透明の粘性の液体(DL-乳酸の場合)

比重:  $1.20g/cm^3$



Lactic acid

### ② ラクチド

化学名: 3,6-dimethyl-1,4-dioxane-2,5-dione

分子式:  $C_6H_8O_4$

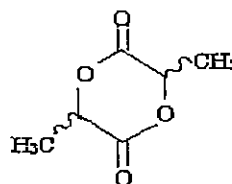
分子量: 144.1

CAS No.: 4511-42-6

融点:  $97.6-100.1^{\circ}C$

比重:  $1.25g/cm^3$

性状: 白色粉末



Lactide

分解性: ラクチドは、酸性条件化で迅速に開環し、直鎖状乳酸2量体、更に乳酸まで分解され、その半減期は、水溶液( $21^{\circ}C$ )中で3時間、 $0.1mol$ 塩酸水溶液( $37^{\circ}C$ )中で0.4時間であると報告されている<sup>9)</sup>。

## 2-3. 製造用添加剤

### 添加剤について

ポリ乳酸には、付与する物性により、米国、EU 各国で既に容器包装への使用が認められている物質、又は食品添加物に指定されている物質等が界面活性剤、滑剤、充填剤、安定剤として添加される場合がある。ポリ乳酸の製造で使用される頻度の高い添加剤としては、2-エチルヘキサン酸スズが挙げられる。

### ① 2-エチルヘキサン酸スズ(2+)塩

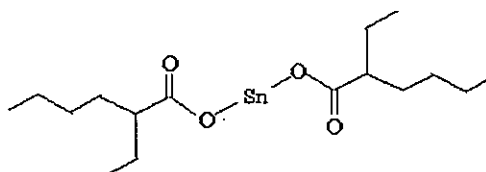
化学名: 2-エチルヘキサン酸スズ(2+)塩 (Hexanoic acid, 2-ethyl, tin(2+) salt)

一般名: Stannous octoate

分子式:  $[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CO}_2]_2 \text{Sn}$

分子量: 405.11

CAS No: 301-10-0



分解性: 2-エチルヘキサン酸スズ は、胃酸中、37°C、10分で、100%化学量論的に、Sn(2+)及び2-エチルヘキサン酸に加水分解される<sup>10)</sup>。

用途: 重合触媒

## 2-4. 製造方法

ポリ乳酸の製造方法は、乳酸を縮重合する方法と、ラクチドを開環重合する方法とがある。前者では、分子量の大きいポリ乳酸が得られないことから、高分子量のポリ乳酸を得る場合にはラクチドの開環重合が用いられる<sup>11), 12)</sup>。

ラクチドの開環重合は次の工程で行われる。

- 乳酸を緩やかな条件下で脱水縮合し、低分子量のプレポリマーを生成する。
- 次に触媒を用いて、このプレポリマーを解重合し、ラクチド(環状二量体)を形成させ、蒸留により精製する。
- 精製したラクチドに対し、触媒(Sn, Ti, Zn, Al 等)を用いて開環重合し、ポリ乳酸とする。開環重合の触媒としては、2-エチルヘキサン酸スズが広く一般的に使用されている<sup>13)</sup>。

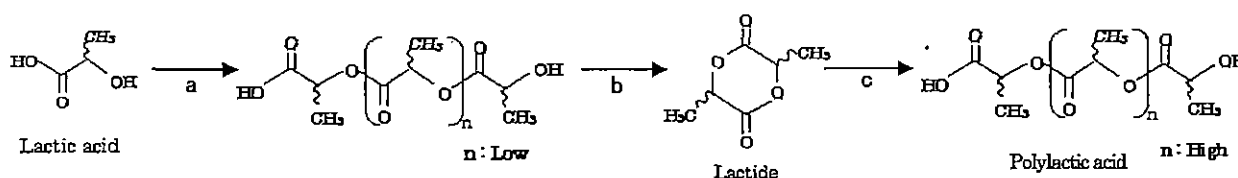


図 2 ポリ乳酸の製造工程(概要)

a: Condensation (-H<sub>2</sub>O), b: Catalytically depolymerization, c: Ring-opening polymerization

## 3. 溶出試験について

### 3-1. 食品擬似溶媒を用いた溶出試験

当該製造方法で製造したポリ乳酸を用いて、食品擬似溶媒(Miglyol812<sup>o</sup>、3%酢酸、10%エタノール、50%エタノール:想定使用条件 沸騰水殺菌処理、及び高温充填又は66°C以上での殺菌処理)に対する溶出試験が実施されている<sup>14)</sup>。その結果、アルコール性溶液で著しく乳酸の溶出が増大しており、また、D-乳酸を多く含む樹脂においては、更に溶出量が増大していた(表. 4参照)<sup>15)</sup>。

この結果については、D-乳酸の含有率により、ポリ乳酸の特性が変化する、すなわち、低D体ポリ乳酸に比べ、高D体ポリ乳酸では非晶質領域が多く、加水分解が生じやすいことが要因と考えられる<sup>13)</sup>。

<sup>o</sup> Miglyol812: 中鎖脂肪酸(C6, C8)トリグリセリド

表 4 各種溶媒に対する樹脂成分の溶出試験結果(FDA ガイダンスに準拠)

[溶出物を NaOH で加水分解した後測定]

食品擬似溶媒	想定食品	試験条件(想定される熱処理、長期貯蔵条件)	乳酸溶出濃度(µg/mL) (低 D 体樹脂:D-乳酸≤6%)	乳酸溶出濃度(µg/mL) (高 D 体樹脂:D-乳酸≤16%)
3%酢酸	水性及び酸性食品	100°C×2 時間→40°C×10 日 (沸騰水殺菌処理を考慮した条件) 50%エタノールのみ 71°C×2 時間→40°C×10 日	16.6	
10%エタノール	低濃度アルコール性食品		34.3	
50%エタノール	高濃度アルコール性食品		16.4	
Miglyol 812	脂肪性食品		2.5	
3%酢酸	水性及び酸性食品	66°C×2 時間→40°C×10 日 (最高充填温度が 100°C以下、66°C以上の滅菌処理を考慮した条件)	0.80	1.50
10%エタノール	低濃度アルコール性食品		1.5	1.16
50%エタノール	高濃度アルコール性食品		12.8	49.7
Miglyol 812	脂肪性食品		0.07	0.023

(\* 数値は、サンプリングポイント中の最大値を記載)

また、溶出物を水酸化ナトリウムで加水分解しないで、LC/MSにより溶出物質の分析を実施した結果、主な溶出物は、乳酸、ラクチド及び乳酸オリゴマー( $(C_3H_4O_2)_{n=2\sim 21}$ )であることが報告されている<sup>16),17)</sup>。

### 3-2 添加剤の溶出

ポリ乳酸の製造に際しては、触媒として一般的に 2-エチルヘキサン酸スズ が用いられているが、溶出試験で、全ての条件下において検出限界以下であったことが報告されている(表 5, 6参照)<sup>16),19)</sup>。

表 5 触媒(2-エチルヘキサン酸スズ)の溶出試験(カーギル・ダウ製ポリマー)

食品擬似溶媒	条件(時間・期間及び温度)	2-エチルヘキサン酸スズ溶出量	2-エチルヘキサン酸溶出量
3%酢酸	40°C×10 日	検出限界以下 <sup>a)</sup>	検出限界以下 <sup>d)</sup>
	70°C×2 時間	検出限界以下 <sup>a)</sup>	検出限界以下 <sup>d)</sup>
	85°C×30 分→40°C×4 時間	検出限界以下 <sup>a)</sup>	検出限界以下 <sup>d)</sup>
10%エタノール	40°C×10 日	検出限界以下 <sup>a)</sup>	検出限界以下 <sup>d)</sup>
	70°C×2 時間	検出限界以下 <sup>a)</sup>	検出限界以下 <sup>d)</sup>
	85°C×30 分→40°C×4 時間	検出限界以下 <sup>a)</sup>	検出限界以下 <sup>d)</sup>
イノオクタン	20°C×2 日	検出限界以下 <sup>a)</sup>	検出限界以下 <sup>d)</sup>
	40°C×30 分	検出限界以下 <sup>a)</sup>	検出限界以下 <sup>d)</sup>

検出限界<sup>d)</sup>

2-エチルヘキサン酸スズ<sup>a)</sup> 検出限界:0.005 µg/mL

b) 検出限界:0.02 µg/mL

c) 検出限界:0.02 µg/mL

2-エチルヘキサン酸<sup>d)</sup> 検出限界:0.01 µg/mL

e) 検出限界:0.025 µg/mL

f) 検出限界:0.0085 µg/mL

表 6 触媒(2-エチルヘキサン酸スズ)の溶出試験(トヨタ製ポリマー)

食品擬似溶媒	条件(時間・期間及び温度)	スズ溶出量	2-エチルヘキサン酸溶出量
水	40°C×10 日	検出限界以下	検出限界以下
	90°C×30 分	検出限界以下	検出限界以下
4%酢酸	40°C×10 日	検出限界以下	検出限界以下
	60°C×1 時間	検出限界以下	検出限界以下
20%エタノール	40°C×10 日	検出限界以下	検出限界以下
	60°C×1 時間	検出限界以下	検出限界以下
n-ヘプタン	40°C×10 日	検出限界以下	検出限界以下
	90°C×30 分	検出限界以下	検出限界以下

検出限界 スズ : 0.01 µg/mL

2-エチルヘキサン酸 : 0.05 µg/mL

<sup>d)</sup> 報告書では単位が mg/dm<sup>2</sup> であったが、これを 1cm<sup>2</sup>当たり 2mlの溶媒を用いるとして µg/mLとして換算した。

その他の添加剤についても、数種の条件で溶出試験<sup>6)</sup>が実施されているが、脂溶性の添加剤で、n-ヘプタン中90°C、30分浸漬条件下1ppm程度、及び40°C、10日間浸漬条件下0.06ppmの溶出が認められたのみで、他の条件ではいずれも検出限界以下であった。

### 3-3. 食品、添加物等の規格基準(昭和34年12月28日厚生省告示第370号)の試験結果

数種のサンプルについて、100°C以上での使用<sup>20)</sup>及び100°C未満での使用<sup>21), 22)</sup>を想定し、規格試験を実施した。いずれのサンプルにおいても現行の規格を満たすことが明らかになった(表7、8参照)。

表7 厚生省告示370号試験結果(使用温度が100°Cを超える場合)

	試験項目	試験条件	H-100	H-400	H-440	H-360	H-280	規格基準
材質試験	カドミウム		限度以下	限度以下	限度以下	限度以下	限度以下	100ppm以下
	鉛		限度以下	限度以下	限度以下	限度以下	限度以下	100ppm以下
溶出試験	重金属	4%酢酸(95°C-30分)	限度以下	限度以下	限度以下	限度以下	限度以下	1ppm以下(Pbとして)
	KMnO <sub>4</sub> 消費量	水(95°C-30分)	3.0ppm	2.1ppm	3.2ppm	4.4ppm	8.5ppm	10ppm以下
参考	蒸発残留物	4%酢酸(95°C-30分)	5ppm以下	5ppm以下	5ppm以下	7.0ppm	5ppm以下	30ppm以下
		水(95°C-30分)	5ppm以下	5ppm以下	5ppm以下	5ppm以下	5ppm以下	
		20%エタノール(60°C-30分)	5ppm以下	5ppm以下	5ppm以下	5ppm以下	5ppm以下	
		n-ヘプタン(25°C-60分)	5ppm以下	5ppm以下	5ppm以下	5ppm以下	5ppm以下	

表8 厚生省告示370号試験結果(使用温度が100°C未満場合)

	試験項目	試験条件	H-400	H-440	7071 5000	規格基準
材質試験	カドミウム				1ppm以下	100ppm以下
	鉛				1ppm以下	100ppm以下
溶出試験	重金属	4%酢酸(60°C-30分)	1ppm以下	1ppm以下	1ppm以下	1ppm以下(Pbとして)
	KMnO <sub>4</sub> 消費量	水(60°C-30分)	0.6ppm	0.8ppm	0.2ppm	10ppm以下
参考	蒸発残留物	4%酢酸(60°C-30分)	1ppm以下	1ppm以下	2.5ppm	30ppm以下
		水(60°C-30分)	1ppm以下	1ppm以下	1ppm以下	
		20%エタノール(60°C-30分)	2.0ppm	1ppm以下	1ppm以下	
		n-ヘプタン(25°C-60分)	1ppm以下	1ppm以下	3.0ppm	

### 3-4. 溶出試験のまとめ

ポリ乳酸の溶出試験等の結果、乳酸(乳酸オリゴマーを含む)及びラクチドが溶出し、その溶出濃度(乳酸換算)は、D-乳酸含有率が6%以下のポリ乳酸(低D体樹脂)では、10%エタノールを擬似溶媒として用いた場合、100°C、2時間、その後40°C、10日間保存で34.3ppm、D-乳酸含有率が16%以下のポリ乳酸(高D体樹脂)では、50%エタノールを擬似溶媒として用いた場合66°C、2時間、その後40°C、10日間保存で49.7ppmであった。

また、添加剤については、脂溶性の添加剤で、n-ヘプタン中90°C、30分という条件下において、1ppm程度の溶出、及び40°C、10日間という条件下で0.06ppmの溶出が認められた他は、いずれの条件においても溶出は確認されなかった。

<sup>6)</sup> 試験に使用したポリ乳酸は、低分子量、低粘度のものであり、使用されている添加剤が最も多く溶出する可能性があるグレードを用いている。試験条件は表6に記載されているものと同一条件である。

#### 4. 毒性試験について

ポリ乳酸、また、製造用原材料であり、溶出試験で溶出が認められた乳酸、ラクチドの毒性試験に関する知見を整理した。

ポリ乳酸に使用される添加剤は、食品添加物として使用されているもの、又は諸外国等で安全性評価がなされていること、また今回行った3物質の溶出試験の結果、ポリ乳酸からの溶出は限られた条件下において、わずかに認められた、若しくは検出限界以下であったことから、溶出物によるヒトへの健康影響の可能性は低いものと判断された。ただし、2-エチルヘキサン酸スズについては、ポリ乳酸の製造に一般的に使用される点に着目し、毒性試験に関する知見を記載した。

##### 4-1. ポリ乳酸

##### 吸収・分布・代謝及び排泄

ポリ乳酸の生体内での分解は、酵素的または非酵素的な加水分解と代謝の2段階で生じることが報告されている<sup>12), 23), 24)</sup>。加水分解されることで高分子鎖が切断され乳酸となり、最終的に多くの臓器で二酸化炭素と水に代謝される。

##### 毒性試験

##### ①急性毒性

(a) CrI:CD系ラット(雌雄各5匹)を用い、強制経口投与(2000 mg/kg体重)によるポリ乳酸の急性毒性試験が実施されているが、観察期間(14日)中、死亡例もなく、投与に起因する病理所見も認められなかった(LD<sub>50</sub>>2000 mg/kg体重)<sup>25)</sup>。

(b) CrI:CDBR系ラット(雌雄各5匹)を用い、強制経口投与(5000 mg/kg体重)によるポリ乳酸(D-乳酸含量:4-6%)の急性毒性試験が実施されているが、観察期間中、死亡例もなく、投与に起因する病理所見も認められなかった(LD<sub>50</sub>>5000 mg/kg体重)<sup>26)</sup>。

(c) Hra:SPF系ウサギ(雌雄各5匹)を用い、経皮投与(2000 mg/kg体重)によるポリ乳酸(D-乳酸含量:4-6%)の急性毒性試験が実施されているが、観察期間中、死亡例もなく、軽い紅斑反応が認められたものの、病理検査では、投与に起因する病変等も認められなかった(LD<sub>50</sub>>2000 mg/kg体重)<sup>27)</sup>。

##### ②遺伝毒性

ポリ乳酸の懸濁液を用い復帰突然変異試験<sup>28)</sup>を実施した結果、陰性であった(表. 9参照)。

表. 9 ポリ乳酸の遺伝毒性結果試験の結果

試験	試験対象	被検物質濃度	結果
復帰突然変異原試験	<i>Styphimurium</i> (TA98,TA100,TA1535,TA1537) <i>EcofWP2 umrA</i>	50, 150, 500, 1500, 5000 µg/plate (±S9 mix) (懸濁溶媒: DMSO)	陰性

### ③細胞毒性<sup>f</sup>

ポリ乳酸懸濁液を用いた細胞毒性試験<sup>29)</sup>では、試験に用いた濃度の範囲内では細胞毒性は認められていない(表 10参照)。

表 10 ポリ乳酸の細胞毒性試験の結果

試験	試験対象	被検物質濃度	結果
細胞毒性試験	チャイニーズハムスター肺由来V79細胞	0.025, 0.05, 0.075, 0.1 g/ml	コロニー形成阻害なし

### ④局所刺激性

#### (a)眼一次刺激性試験

Hra:SPF系ウサギ(雌雄各3匹)を用い、眼刺激性試験(0.05 g適用、非洗眼)の結果は以下のとおりであった。眼障害の評価はDraize法に準じて実施した。その結果、軽度から中等度の結膜刺激性が認められたが、投与後72時間後には正常に戻っていた<sup>30)</sup>。

#### (b)皮膚一次刺激性試験

Hra:SPF系ウサギ(雌雄各3匹)を用い、皮膚刺激性試験(0.5 g、4時間接触)の結果は以下のとおりであった。皮膚刺激性の評価はDraize法に準じて実施した。その結果、軽度の紅斑反応が認められたが、投与後48時間後には消失していた<sup>31)</sup>。

### ⑤皮膚感作性

CrI(HA)BR系モルモット(雄10匹)を用い、皮膚感作性試験(閉塞パッチ法:感作、惹起時に0.2 gを貼付)の結果は以下のとおりであった。感作は週1回6時間閉塞貼付を3回行い、最終感作の2週間後に6時間閉塞貼付により惹起させた。感作、惹起の評価はBuehlerの評点法に準じて実施した。その結果、感作及び惹起を通じて皮膚反応は観察されなかった<sup>32)</sup>。

## 4-2. 製造用原料

### ① 乳酸(乳酸脱水縮合物も含む)

#### 乳酸の現状について

乳酸について、FAO/WHO合同食品添加物専門会議(JECFA)で既に評価を実施しており、「ヒトにおける通常の摂取後の代謝経路は十分に確立されており、乳酸は炭水化物の代謝の重要な中間体である。しかし、最大耐量の確定は出来ていない。生後3ヶ月の乳児では、少量のDL-乳酸又はD-乳酸を利用することが困難であるといういくつかの証拠がある。」とコメントした上で、「乳酸のADIは設定する必要はない。しかし、乳児用の食品にD-乳酸、DL-乳酸を使用すべきではない。」と判断している<sup>33)</sup>。

<sup>f</sup> 本試験は、「医療用具の製造(輸入)承認申請に必要な生物学的試験のガイドラインについて(厚生省)」にある細胞毒性試験に準じて実施されたものであり、材料からの溶出物の影響と材料界面上の細胞反応とを重ねて評価する方法である。この結果は、補足する知見として毒性評価の参考にしている。

U.S.-FDAにおいては、21CFR 184.1061 において、GRAS (GENERALLY RECOGNIZED AS SAFE) 物質(乳児用食品を除く)として掲載されている<sup>34)</sup>。

欧州共同体食品科学委員会(EC-SCF)においては、JECFAにより設定された“ADIを設定する必要はない”に同意するとともに、乳児用の食品に対しては、L-乳酸のみを用いるべきであるとしている<sup>35)</sup>。

国内においては、既に食品添加物<sup>36)</sup>、医薬品製剤原料<sup>37)</sup>としての使用が認められている。

## 急性毒性

ラットを用いた乳酸ナトリウムの腹腔内投与、乳酸の経口投与試験において、LD<sub>50</sub>は2000、3730 mg/kg体重と報告されている。ヒトにおいては、33%乳酸(100ml)の十二指腸内投与で12時間以内に死亡した例がある。また、成人の最大耐量は1530mg/kg体重とする報告がある<sup>33-a),b),c),d)</sup>。

## 亜急性毒性

### (ラット)

(a) ラットを用いた乳酸ナトリウムの14-16日間投与(乳酸として1000, 2000 mg/kg体重)試験の結果、生体への蓄積は認められなかった<sup>33-b)</sup>。

(b) ラットを用いた乳酸の90日間経口投与(10%乳酸(4ml)を含む飼料(20g))試験の結果は以下の通りであった。剖検では異常は見られず、更に臓器重量にも変化は認められなかった。血中のCO<sub>2</sub>濃度が僅かに変化していた<sup>33-a)</sup>。

(c) SDラット(雌)を用いた乳酸の13週間経皮投与(886mg/kg体重)試験の結果は以下の通りであった。一般所見では、僅かな皮膚の炎症を除き、大きな変化は認められなかった。血液学的検査では、血中尿素窒素の増加が認められた。臓器重量では、脳の絶対重量と腎の相対重量が増加した。剖検および組織学的検査では変化は認められなかった。著者らは、試験に用いた製剤は累積毒性の観点では安全であると結論つけている<sup>33-a)</sup>。

(d) Fischer344ラット(雌雄各群10匹)を用いた乳酸カルシウムの13週間飲水投与(0.3, 0.6, 1.25, 2.5, 5%)、及び13週間経口投与(飼料中に5, 10, 20, 30%混入)試験の結果は以下の通りであった。一般所見においては、飲水投与、経口投与で異常等は認められなかった。体重増加では、飲水投与の5%及び1.25%投与群の雄で軽度の体重増加抑制が認められ、経口投与の20%投与群の雄及び30%投与群の雌雄で体重増加抑制が認められた。血液生化学的検査では、飲水投与の0.6%以上の投与群で軽度ではあるが、BUN、クレアチニンの増加、GOT,LDHの増加が認められた。病理組織学的検査では、飲水投与の5%投与群の雌雄で幽門部上皮の萎縮、雄で局所的な壊死とびらんが認められた<sup>33-d)</sup>。

### (ハムスター)

シリアンハムスター(各群雌7匹雄8匹)を用いた乳酸の14週間経口投与(混餌、飲水80%乳酸を0.5cc添加)試験の結果、成長速度及びう蝕性傷害の発生率に差異は認められなかった<sup>33-d)</sup>。

### (イヌ)

イヌを用いた乳酸の 2.5 ヶ月間(42 回)投与(600-1600 mg/kg体重)試験の結果、病状等は認められていない<sup>33-9)</sup>。

#### (乳幼児の事例)

(a) 新生児 40 人にDL-乳酸を 0.4%含有する市販の食事を与えたが、生後2週間から4週間の体重増加速度に影響は認められなかった<sup>33-9)</sup>。

(b) 生後3ヶ月の乳児に、牛乳中のカゼインを極微細に凝固させ易消化性にする目的でDL-乳酸を添加した酸性乳(乳酸濃度:0.4~0.5%)を 10 日間与えた結果、尿中の酸性度が上昇し、尿pH の低下が観察された。高濃度の牛乳を含む酸性乳(牛乳 80%)を摂取した乳児は、その約 33%がアシドーシスとなった。臨床的には、体重増加割合の低下、食事摂取量の低下であった<sup>33-9)</sup>。

(c) 乳児に対し、DL-乳酸を 0.35%含有する組成物を 10 日間与えた結果、投与前と比較し、L-乳酸の尿中排泄が3倍、総乳酸(D-乳酸及びL-乳酸)の排泄が12倍増加していた。食事から乳酸を除いたところ、尿中の乳酸量は正常に回復した。試験に用いた乳酸がL-乳酸(80%)とD-乳酸(20%)の混合物であったことから、乳児でD-乳酸を代謝することはL-乳酸よりも難しいと考えられた。乳酸のいずれかの構造のものが尿中で増加したということは、乳児は食事中に 0.35%含有される乳酸を代謝できていないということを示すものである。乳酸を耐容できなかった多くの乳児では、体重の減少、下痢、血中の炭酸塩の減少、尿中への有機酸の増加が生じた。それらの影響は、食事中から乳酸を除くことで回復するものであった<sup>33-9)</sup>。

#### 発がん性

(a) Fischer344 ラット(各群雌 5 匹雄 3~4匹)を用いた乳酸カルシウムの 2 年間飲水投与(2.5%、5%)試験の結果は以下の通りであった。試験期間中に死亡したラット及び試験後に殺したラットの剖検、組織学的検査において、乳酸カルシウムの影響は認められず、いかなる臓器、組織においても用量相関のある腫瘍発生は認められなかった<sup>33-9)</sup>。

(b) ウサギ(雌)を用いた乳酸の 5 ヶ月及び 13 ヶ月飲水投与(0.1-0.2 g/kg体重(5 ヶ月)、0.1-0.7g/kg体重(13 ヶ月))試験の結果、いずれの試験においても腫瘍は認められなかった<sup>33-9)</sup>。

#### 発生毒性/催奇形性

CD-1 マウス(12 匹)を用いた乳酸の 10 日間強制経口投与(妊娠期 6-15 日、570mg/kg体重/日)試験の結果、母体毒性、胎児毒性のいずれも認められなかった<sup>33-9)</sup>。

#### 遺伝毒性

復帰突然変異試験及び染色体異常試験の結果、いずれも陰性であった(表. 11 参照)<sup>33-9)</sup>。