

## 器具・容器包装の原材料の安全性評価に関する研究

研究分担者	村田 康允	国立医薬品食品衛生研究所	安全性予測評価部
研究協力者	松本 真理子	国立医薬品食品衛生研究所	安全性予測評価部
研究協力者	日高 康博	日本製紙連合会	
研究協力者	河崎 雅行	日本製紙連合会	

### 研究要旨

紙素材に関するポジティブリスト（PL）制度の導入の際のリスク評価の足がかりとして、紙製器具・容器包装の原材料に関する基本的な物理的・化学的データの情報を収集し、整理するとともに、それらの毒性評価として、閾値の有無を判断するために Ames 試験の QSAR 予測などの *in silico* 解析を活用した遺伝毒性（変異原性）の確認を行った。食品用器具・容器包装の合成樹脂 PL 未収載物質 134 物質、分子量 1000 未満または未確認の重合体 179 物質を対象として QSAR 解析を実施した結果、合成樹脂 PL 未収載物質の内、2 つの解析ソフトのいずれかで陽性の懸念があったものが 34 物質、重合体とされる物質で分子量 1000 未満または未確認のものでは 54 物質存在した。これらについては情報収集や必要であれば追加の試験などを行い、さらに安全性の確認を行う必要があると考えられる。

### A. 目的

昨今、食品衛生法の規格基準によって食品器具・容器に使用される合成樹脂に対するポジティブリスト（PL）制度が欧米諸国に準じて施行された。特に合成樹脂については、その廃棄をめぐる社会・環境問題に注目が集まっており、中でも海洋汚染は世界的な問題として SDGs の目標の一つと関連している。また国内では一人当たりの合成樹脂容器の廃棄が世界で 2 番目に多い事もわかっており、これらの課題に対応すべく政府は 2019 年 5 月に「プラスチック資源循環戦略」を策定し、2022 年 4 月には「プラスチック資源循環促進法」が施行された。こうした流れから食品用器具・容器包装の材質についても合成樹脂から循環

資源である紙素材などへの将来的なシフトが予想され、食品器具・容器に使用される紙素材などについても将来的に PL 制度が導入される可能性が高い。本研究により得られる成果は今後の食品用器具・容器包装に関する化学物質管理における重要な基準の一つとなり、紙素材に関する PL 制度が導入される際のリスク評価の足がかりとなる。

そこで、本研究では紙製器具・容器包装に使用される原材料について、業界団体と協力して PL 掲載候補となる対象物質をまとめ、基本的な物理的・化学的データの情報を収集して整理するとともに、それらの毒性評価として閾値の有無を判断するために Ames 試験の QSAR 予測などの *in silico*

解析を活用した遺伝毒性（変異原性）の確認を行った。

## B. 研究方法

### 1. 紙 PL 掲載候補化学物質の整理・分類

紙素材の添加剤として用いられている化学物質については現状用いられているものを業界団体（日本製紙連合会）が独自に情報収集しており、今回は製紙連合会と協働して PL 掲載候補となる物質情報を提供してもらい、それらを整理して化学物質に関する基本的な物理的・化学的データの情報を収集した。それらの情報を基に本研究の分担研究課題である器具・容器包装の自主的な製造管理に関する研究 <その 3> 紙および紙製器具・容器包装の製造管理に関する検討に沿って物質の分類を行った。

### 2. QSAR 予測を活用した遺伝毒性

#### （Ames 変異原性）評価

整理した各物質について、あらかじめ独自に定めたポリシーに則って化学構造を SMILES 記法で作成し、複数の SMILES 情報を SDF ファイル形式に変換した。QSAR 解析ソフトである Derek Nexus (Lhasa Co., Ltd. イギリス) および Case Ultra (MultiCASE Co., Ltd. アメリカ) を用いて、SDF ファイルをインポートし、Ames 変異原性を予測した。一つの化合物について、いくつかの SMILES のパターンが考えられる場合にはポリシーに則って網羅的に構造情報を作成した。また重合体については事前に分子量を調査し、分子量 1000 を超えるものについては QSAR 解析の対象外とした。分子量が未定もしくは分子量 1000 未満であるものについては、モノマー構造の SMILES 情報を

作成し、SDF ファイルに変換した後に解析した。

出力された結果において、陰性結果を示している物質は Ames 変異原性陰性（“-”）であると判断した。可能性がわずかでも陽性結果を示している物質は Ames 変異原性陽性（“+”）であると判断した。SMILES 構造が決定できなかった物質や出力結果において判定不能となった物質など、最終的に結果が得られなかった物質は QSAR 解析による Ames 変異原性情報利用不可（“#N/A”）と判断した。解析結果を集計し、各結果に該当する物質数をカウントした。

### 3. Ames 試験による遺伝毒性（変異原性）評価

QSAR 予測結果のばらつきから Ames 変異原性の有無が判断できなかった物質について、遺伝子突然変異誘発能の有無を確認するため、OECD TG471 に従って、ネズミチフス菌 *Salmonella typhimurium* TA100、TA1535、TA98、TA1537 及び大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* を用いて、代謝活性化する場合及び代謝活性化しない場合の条件下で、プレインキュベーション法により復帰突然変異試験（Ames 試験）を実施した。試験の実施においては、国立医薬品食品衛生研究所変異遺伝部の堀端克良室長に助言を得た。

被験物質の溶媒にはジメチルスルホキシド（DMSO）を用いた。本試験用量を設定するため、5000 µg/plate を最高用量として以下公比 4 で除した 4.88、19.5、78.1、313、1250、5000 µg/plate の計 6 用量の被験物質処理用量で用量設定試験を実施した。その結果、代謝活性化の有

無にかかわらず、いずれの菌株においても陰性対照値の2倍以上となる復帰変異コロニー数の増加、生育阻害及び沈殿が認められなかったため、5000 µg/plateを最高用量として以下公比2で除した計5用量の被験物質処理用量で本試験を実施した。各用量について代謝活性化する場合としない場合に処理を分け、培養後の各処理区プレート内のコロニー数を計数した。陰性対照の2倍を超えて復帰変異コロニー数が増加し、その増加に再現性または用量依存性が認められる場合に陽性判定、それ以外の場合を陰性判定とした。

## C. 研究結果及び考察

### 1. 物質の分類と対象の選択

紙はパルプに添加剤を配合して製造されるため、紙の基材はパルプとなる。一方、添加剤については日本製紙連合会が独自に作成している PL への収載候補として挙げられている物質が 1076 物質存在する。これらの基本情報を整理して、遺伝毒性の評価が必要と考えられる物質を選択した。

重合体については、収載候補となるものが 351 物質存在し、その内、日本製紙連合会のヒアリング調査の結果および既知情

報から、分子量 1000 以上と判断できるのが 172 物質、分子量 1000 未満と判断できるものおよび分子量が不明な物質が 179 物質となった。

分子量が 1000 以上のものは生体に吸収されないとして遺伝毒性の評価は不要と判断したが、上述の 179 物質については AmesQSAR による遺伝毒性（変異原性）の評価を実施した。

無機物および天然物（誘導体を含む。）の 158 物質については、合成樹脂 PL では合成樹脂の原材料に該当しない物質とされていることから、紙素材に対して PL を導入する際も対象外となることが予想される。特に天然物については、多種の成分から構成されるため遺伝毒性の評価が困難である。そのため、これらは対象外として AmesQSAR による遺伝毒性（変異原性）の評価は実施しなかった。また合成樹脂の添加剤として PL に収載されている物質については、リスクアセスメントポリシー（リスク評価方針）（案）により遺伝毒性に関する確認が完了しているため、評価は不要とした。他方、合成樹脂 PL に未収載の候補物質、134 物質については AmesQSAR による遺伝毒性（変異原性）の評価を実施した（図）。

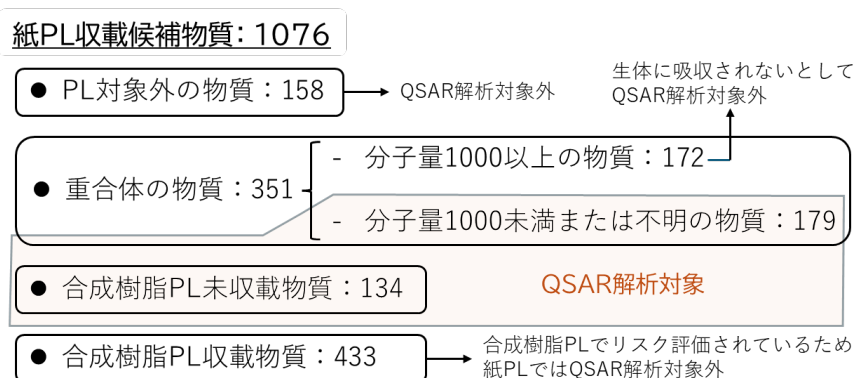


図 PL 収載候補物質の分類と遺伝毒性（変異原性）の評価の対象物質

## 2. 遺伝毒性評価

### 1) AmesQSAR 解析による遺伝毒性 (変異原性) 評価

遺伝毒性評価の対象として選択した 313 物質 (分子量 1000 未満および分子量が不明な重合体: 179 物質、合成樹脂 PL 未収載物質: 134 物質) について、QSAR 解析を実施した (表)。Ames 変異原性情報利用不可 (“#N/A”) となった物質は重合体ではいずれのソフトでも 86 物質、合成樹脂 PL 未収載物質では Derek で 11 物質、CaseUltra で 28 物質であった。本検討では、重合体について簡易的な判断を行うことを目的として、モノマーの構造により QSAR 解析を実施した。そのため、Derek、CaseUltra の両解析ソフトによる結果では、約 50 物質が陽性となった。これらの物質については、分子量の再調査を実施するとともに、実際の重合化された構造での QSAR 解析や Ames

試験を実施し、判断する必要があると考えられた。一方、陰性となった約 40 物質についても、重合化された構造で QSAR 解析を行う必要はあるが、その場合も陰性となることが予想されることから、優先度は低いと考えられた。

合成樹脂 PL 未収載物質については大部分の物質が陰性であったが、陽性となったものがそれぞれ約 25 物質あった。また 2 つの解析ソフトのうち、両ソフトにおける結果が陰性であったものは 76 物質であり、これらは遺伝毒性の観点におけるリスクは低いと考えられる。一方、両方で陽性となったものが 16 物質、いずれか一方が陽性であったものが 18 物質存在した。これらについては、先行研究の内容や Web 上で公開されているデータベース内容など遺伝毒性についての既知情報の収集を集積し、総合的な遺伝毒性判断を進める必要がある。

表 紙 PL 収載候補物質の QSAR 解析結果

QSAR 解析ソフト	解析結果	重合体 (分子量が 1000 未満または不明) (179)	合成樹脂 PL 未収載物質 (134)
Derek	陽性 (+)	47	24
	陰性 (-)	46	99
	#N/A	86	11
CaseUltra	陽性 (+)	53	26
	陰性 (-)	40	80
	#N/A	86	28
Derek + CaseUltra	いずれも陽性	46	16
	片方が陽性	8	18
CaseUltra	いずれも陰性	33	76

## 2) Ames 試験による遺伝毒性評価

2つの QSAR 解析で、片方の結果が陽性であったにもかかわらず、もう一方の結果が陰性であった4物質について、Ames 試験を実施した。その結果、1物質は陰性であったが、残りの3物質は陽性であった。これらの Ames 試験を実施した4物質については、Ames 試験の結果により遺伝毒性（変異原性）の有無を判断した。Ames 試験陽性物質については、毒性の閾値の有無の判断のために更なる情報収集の必要性が示唆された。

## D. 結論

紙製品の PL 収載候補物質について、その基本情報を整理して、遺伝毒性の評価が必要と考えられる物質を選択したところ、PL 未収載の添加剤 134 物質、分子量 1000 未満または未確認の重合体 179 物質が対象となった。これらについて QSAR 解析を実施した結果、合成樹脂 PL 未収載物質の内、2つの解析ソフトのいずれかで陽性の懸念があったのが 34 物質、重合体とされる物質で分子量 1000 未満または未確認のものでは 54 物質存在した。これらについては情報収集や必要であれば追加の試験などを行い、さらに安全性の確認を行う必要があると考えられる。

食品と接触する紙・板紙の製造に使用される個々の化学物質は国により管理されておらず、日本製紙連合会によって国内外の法規制、自主基準及び有害性情報に基づき独自のネガティブリスト（NL）が運用されているが、現在までに事業者間で利用されている化学物質には、十分な毒性試験情報が得られていない、もしくは評価手法が定まっておらず、毒性判断が困難なものも含まれる。現在、日本製紙連合会では PL の

作成が進行中であるが、最終的な PL 収載物質の選定にはリスク評価が不可欠であり、本研究による成果は、物質の選定のためのリスク評価の一助となる。

## E. 参考文献

- 1) 日本製紙連合会、食品に接触することを意図した紙・板紙の自主基準（2014）
- 2) 厚生労働省告示第 196 号、食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件、令和 2 年 4 月 28 日
- 3) 厚生労働省告示第 324 号、食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件、令和 5 年 11 月 30 日
- 4) 厚生労働省健康・生活衛生局長通知 厚生発 1130 第 4 号 令和 5 年 11 月 30 日
- 5) 厚生労働省、令和 5 年 4 月 13 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（オンライン会議）資料「リスクアセスメントポリシー（リスク評価方針）（案）」、厚生労働省 HP（[https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage\\_32491.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_32491.html)）
- 6) 食品安全委員会、食品用器具及び容器包装に関する食品健康影響評価指針、食品安全委員会 HP（<https://www.fsc.go.jp/hyouka/>）
- 7) 厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課長通知 食安基発 0312 第 5 号 平成 25 年 3 月 12 日
- 8) 厚生労働省、令和 6 年 2 月 16 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（オンライン会議）資料「器具及び容器包装の規格基準等の一部改正について（案）」、厚生労働省 HP（[https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage\\_37901.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_37901.html)）
- 9) 環境省、プラスチックに係る資源循環の

促進等に関する法律、令和 3 年 6 月 11  
日法律第 60 号

10) 消費者庁・外務省・財務省・文部科学  
省・厚生労働省・農林水産省・経済産業  
省・国土交通省・環境省、プラスチック  
資源循環戦略」、令和元年 5 月 31 日

## **F. 研究発表**

### **1. 論文発表**

なし

### **2. 学会発表**

なし

## **G. 知的財産権の出願・登録状況**

なし