

## 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

紙及びゴムを対象としたポジティブリスト（PL）制度の導入の際のリスク評価の足がかりとして、紙及びゴム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。紙の原材料については、合成樹脂 PL に未収載の 172 物質と、分子量が 1000 未満または不明の重合体 179 物質を対象として QSAR 解析を実施した。その結果、2 つの解析ソフトのいずれかで陽性の懸念があった物質が、合成樹脂 PL に未収載の物質では、37 物質、重合体では 54 物質存在した。ゴムの原材料については、合成樹脂 PL に未収載であり、かつ、紙の原材料に該当しない 44 物質を対象として QSAR 解析を実施した。その結果、2 つの解析ソフトのいずれかで陽性の懸念があるものが 4 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。また昨今リサイクル・再利用技術の研究開発が進んでいるゴムについても器具・容器包装への利用に関する PL 制度導入の可能性が検討されている。しかしながら合成樹脂以外の材質については、市場流通品やその自主的な製造管理の実態の把握が不十分である。

そこで本研究では紙及びゴムの原材料について、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。これら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、PL 制度の対象が拡張される際のリスク評価の足がかりとなる。

## B. 研究方法

### 1. 紙及びゴムの原材料の整理・分類

紙及びゴム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 PL 掲載候補として各業界団体を通じて情報収集し、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整理した。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 2> ゴム及びゴム製器具・容器包装の製造管理に関する検討及び <その 3> 紙及び紙製器具・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) 及び 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、紙の原材料のうち、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。分子量が分子量 1000 未満もしくは不明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 (現ゲノム安全化学部) 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、R5 年度の紙の原材料を対象とした試験では公比 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、R6 年度の紙及びゴムの原材料を対象とした試験では 19.5、78.1、313、1250、5000 µg/plate の計 5 用量の被験物質処理用量で用量設定試験を実施した。

各物質の用量設定試験において復帰変異コロニー数の増加が認められない場合には生育阻害

が認められた最低用量を最高用量とし、復帰変異コロニー数の増加が認められた場合には復帰変異コロニー数の用量反応性を確認できるように、それぞれ公比2で5~10用量を設定し、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

#### 1) 紙の原材料

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(紙PL)への収載候補として挙げられている物質が1278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(図1)。

重合体については、収載候補となるものが387物質存在し、そのうち、日本製紙連合会のヒアリ

ング調査の結果及び既知情報から、分子量1000以上と判断できるのが208物質、分子量1000未満と判断できるもの及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、それら以外の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。

無機物及び天然物(誘導体を含む。)の185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、紙に対してPL制度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ので、評価は不要とした。以上から、合成樹脂PLに未収載の172物質についてAmesQSARによる遺伝毒性(変異原性)の評価を実施した。



図1 紙PLへの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

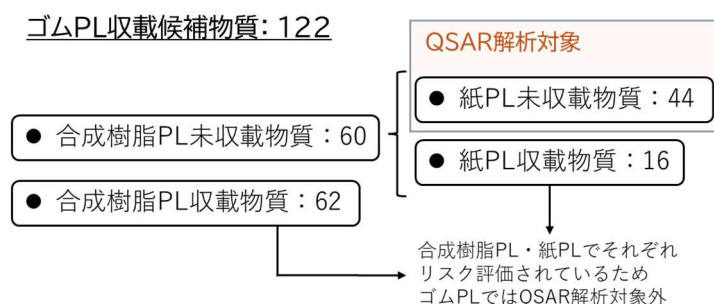


図2 ゴム PL への収載候補物質の分類と遺伝毒性（変異原性）の評価の対象物質

## 2) ゴムの原材料

ゴムの原材料として用いられる化学物質は、昨年度＜その 2＞ゴム及びゴム製器具・容器包装の製造管理に関する検討にて情報が得られた 122 物質をゴム PL への収載候補とした。紙の原材料と同様に、合成樹脂 PL に収載されている 62 物質については遺伝毒性の確認は完了済みとし、評価は不要とした（図 2）。

さらに合成樹脂 PL に未収載の候補物質のうち、紙 PL の収載候補とされている物質が 16 物質存在し、これらは QSAR 解析対象外とした。その結果、44 物質を AmesQSAR による遺伝毒性（変異原性）の評価対象とした。

## 2. 遺伝毒性評価

### 1) AmesQSAR 解析による遺伝毒性（変異原性）評価

#### ① 紙の原材料

紙 PL の収載候補物質のうち、遺伝毒性評価の対象として選択した 351 物質（分子量 1000 未満及び分子量が不明な重合体：179 物質、合成樹脂 PL 未収載物質：172 物質）について、QSAR 解析を実施した（表 1）。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 Derek で 86 物質、CaseUltra で 92 物質となり、合成樹脂 PL 未収載物質では Derek で 12 物質、

CaseUltra で 32 物質となった。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、両解析ソフトによる結果がいずれも陰性となった 33 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の解析ソフト結果で 30 物質弱あった。また両解析ソフトにおける結果がいずれも陰性であったものは 108 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、両方のソフトで陽性となったものが 17 物質、いずれか一方が陽性であったものが 20 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1 紙 PL 収載候補物質の QSAR 解析結果

| 物質        |        | 重合体<br>(分子量が1000未満<br>または不明) | 合成樹脂PL<br>未収載物質 |
|-----------|--------|------------------------------|-----------------|
|           |        | (179)                        | (172)           |
| Derek     | 陽性(+)  | 47                           | 26              |
|           | 陰性(-)  | 46                           | 134             |
|           | #N/A   | 86                           | 12              |
| CaseUltra | 陽性(+)  | 53                           | 28              |
|           | 陰性(-)  | 34                           | 112             |
|           | #N/A   | 92                           | 32              |
| 総合        | いずれも陽性 | 46                           | 17              |
|           | 片方が陽性  | 8                            | 20              |
|           | いずれも陰性 | 33                           | 108             |

## ② ゴムの原材料

ゴムの原材料のうち、遺伝毒性評価の対象として選択した 44 物質について、QSAR 解析を実施した（表 2）。そのうち、10 物質はいずれも構造不明の重合体であり SMILES を特定できなかったため Ames 変異原性情報利用不可（“#N/A”）となった。残りの 34 物質は合成樹脂及び紙 PL 未収載物質であり、両解析ソフトによる結果がいずれも陰性となったものは 24 物質となった。

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。また、解析結果が陽性となったものは Derek で 3 物質、CaseUltra で 2 物質あり、Ames 変異原性情報利用不可（“#N/A”）であるものは Derek で 4 物質、CaseUltra で 7 物質あった。これらの物質についても紙 PL の収載候補物質と同様に引き続き総合的な遺伝毒性判断を進める必要がある。

表2 ゴム PL 収載候補物質の QSAR 解析結果

| 物質        |        | 重合体<br>(分子量が1000未満<br>または不明) | 合成樹脂PL<br>未収載物質 |
|-----------|--------|------------------------------|-----------------|
|           |        | (10)                         | (34)            |
| Derek     | 陽性(+)  | 0                            | 3               |
|           | 陰性(-)  | 0                            | 27              |
|           | #N/A   | 10                           | 4               |
| CaseUltra | 陽性(+)  | 0                            | 2               |
|           | 陰性(-)  | 0                            | 25              |
|           | #N/A   | 10                           | 7               |
| 総合        | いずれも陽性 | 0                            | 1               |
|           | 片方が陽性  | 0                            | 3               |
|           | いずれも陰性 | 0                            | 24              |

## 2) Ames 試験による遺伝毒性評価

紙及びゴムの原材料のうち、QSAR 解析の結果による陽性・陰性判定が Derek と CaseUltra で一致しなかった 7 物質について、Ames 試験を実施した。その結果、2 物質は陰性であったが、残りの 5 物質は陽性であった。

これらの Ames 試験を実施した 7 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 試験で陽性となった物質については、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

紙及びゴムの原材料について、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、合成樹脂 PL に未収載の添加剤 206 物質、分子量 1000 未満または不明の重合体 189 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 に未収載の物質のうち、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 41 物質、重合体とされる物質で分子量 1000 未満または不明のものでは 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・板紙及びゴムの製造に使用される個々の原材料の大部分については管理されておらず、十分な毒性試験情報も得られていない。また、評価手法が定まっておらず、毒性判断が困難なものも多い。現在、日本製紙連合会では紙 PL の作成・検討が進行中であるが、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 健生発 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