

添加物についての リスク評価の考え方と実際

食品安全委員会
添加物専門調査会座長
福島 昭 治

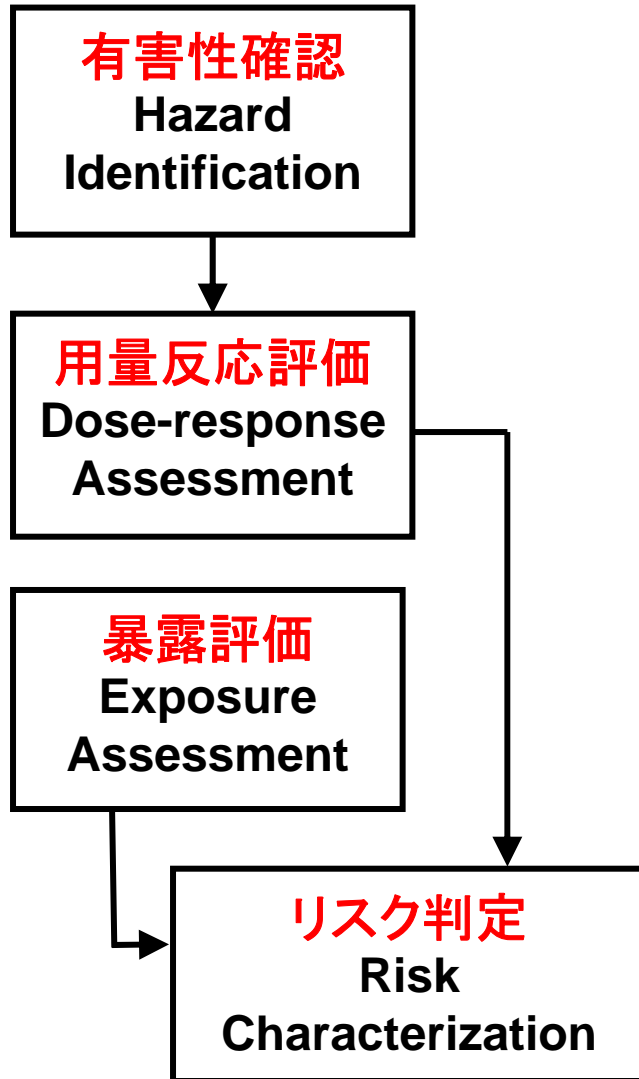
食品添加物

- 食品の製造の過程において又は食品の加工若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物をいう
- 「天然のもの」と「化学的合成のもの」がある
- 安全性と有効性を満たすもの
 - 健康を損なわない
 - 使うことによって利益・利点を与える

リスク評価

健康影響を及ぼす障害の種類を明らかにし、
その程度の大きさを判断すること

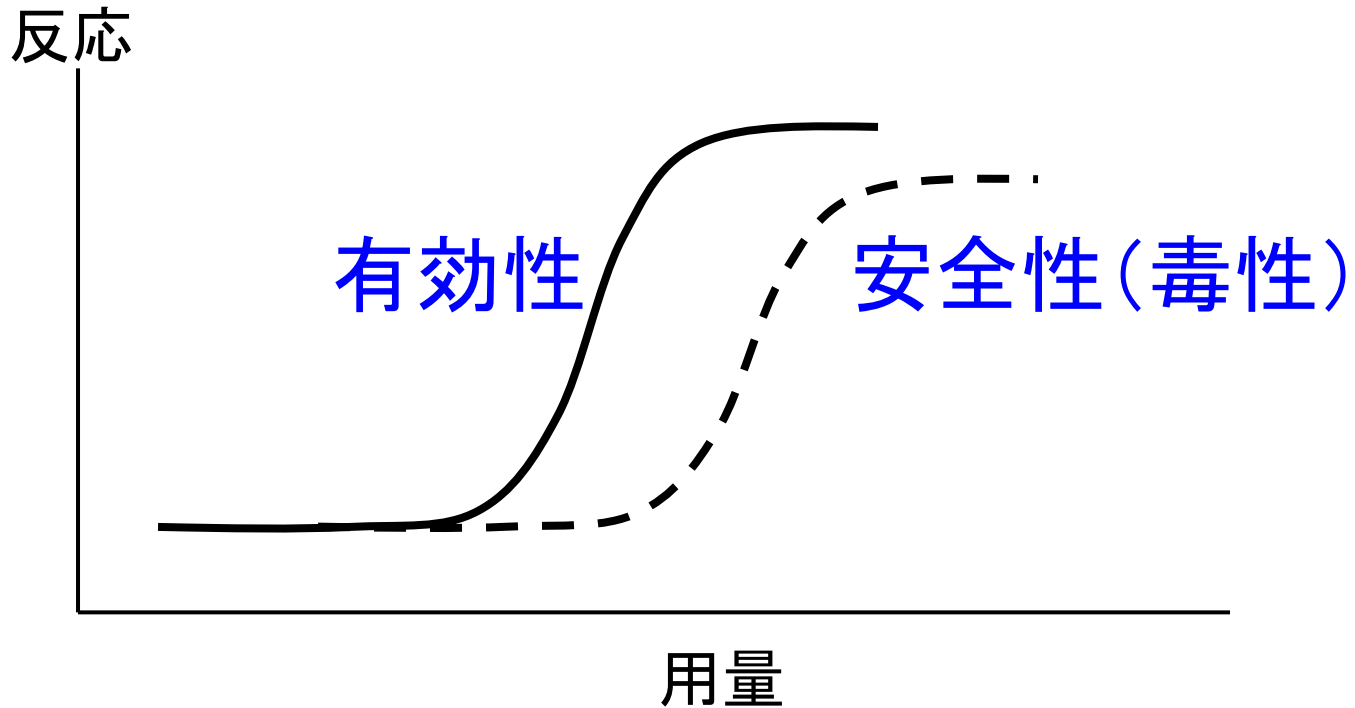
リスク評価の手順



1. 動物実験や疫学調査などから評価対象の化学物質がどんな種類の毒性を引き起こすかを同定する。(具体的には、肝臓や腎臓に障害を起こすかどうか？発がん性があるか？奇形を引き起こす可能性があるか、神経系に影響を及ぼすか？などについて調べる)
2. どのくらいの量を摂取すると上記の毒性が現れるかについて検討した後、ヒトに対しては、どのくらいの摂取量までは安全であることを計算する
3. 日常生活あるいは職場環境などにおいて、実際にヒトがどの位の量の化学物質に曝露されているかを調査あるいは予測する
4. 上記2と3で得られた安全量と暴露量を比較して、評価対象の化学物質が安全かどうかを最終的に判定する

リスク判定

- ・あらかじめ容認できるリスクの大きさを決める



- ・許容1日摂取量 (ADI) の設定

添加物の安全性評価に用いられる試験

1. 動物における安全性データ

- 単回投与毒性試験：急性毒性
- 反復投与（28日、90日、1年）毒性試験
- 生殖発生試験：繁殖・催奇形
- 抗原性試験
- 遺伝毒性試験（変異原性）
- 発がん性試験
- 一般薬理試験
- 体内動態に関する試験 等

2. ヒトにおける安全性データ

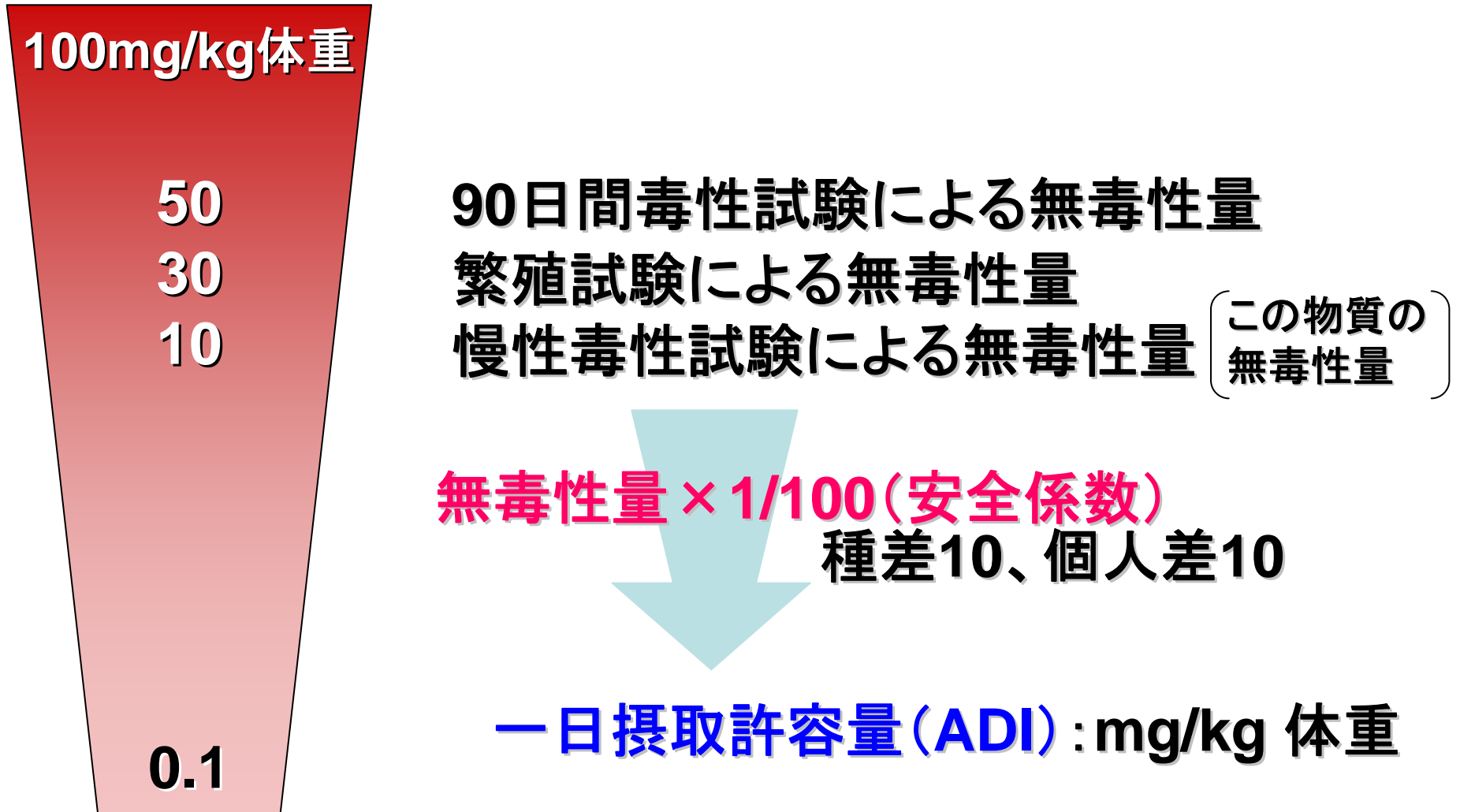
（林、改訂）

添加物のリスク評価

➤ 動物試験の成績等から安全性を検討

- ◆ 一般的には、各種動物試験においてそれぞれ毒性を示さない最大の用量(無毒性量)を求め、そのうち一番低い値をその物質の無毒性量とする
 - 種差・個人差を考慮するため、安全係数(通常は100を用いる)で無毒性量を除し、一日摂取許容量(ADI)を求める
- ◆ ADIは、認められるような健康上のリスクを伴わずに、人が生涯にわたり毎日摂取することができる体重1 kgあたりの量として示される

一日摂取許容量 (ADI) 設定の仕方の例



**ナタマイシンを添加物として定めること
に係る食品健康影響評価に関する
審議結果**

はじめに

ナタマイシンは、ストレプトマイセス・ナタレンシス (*Streptomyces natalensis*) の培養により生成されるポリエンマクロライド系抗生物質であり、かび及び酵母の生育を特異的に阻害する。

現在、ナタマイシンは50カ国以上で、食品添加物としてチーズ等への使用が認められている。欧州連合(EU)では、ハード、セミハード及びセミソフト・チーズ等の表面処理用として使用が認められており、最大量で1mg/dm²表面(1dm²=100cm²)で、かつ5mmの深さで存在しないこととされている。米国ではチーズへの使用が認められており、使用量は最終製品で20ppm以下とされている。コーデックスにおけるチーズ一般規格においても、チーズ表面への使用が認められている。

ナタマイシンは医薬品としても用いられ、我が国では、平成15年から日本薬局方に収載されている。

ナタマイシン安全性試験結果

急性毒性：マウス、ラット、モルモット、雄ウサギ、イヌ、単回

短期毒性：ラット、イヌ、2～90日間

長期毒性：ラット、イヌ、2年間

繁殖毒性：ラット、7日間～多世代

催奇形性：ラット、ウサギ、妊娠6～18日間

発がん性：ラット、2年間

一般薬理：イヌ、90日間

ヒトにおける観察：13～180日間

遺伝毒性：エームス、マウスリンパ球、CHO細胞

国際機関における評価

動物種	試験期間	投与方法	投与量	NOAEL	備考
ヒト (全身性糸状菌症)	13-334 日間	経口	25~1,000 mg/日	200 mg/日 (体重60kgとして3 mg/kg/日)	JECFA (1976) ADI= 0.3 mg/kg/日
イヌ	2年間	混餌	0、125、 250、500 ppm	250 ppm (6.25 mg/kg/日相当)	EMEA (1998) ADI= 0.06 mg/kg/日

添加物専門調査会の評価結果

ADI	0.3 mg/kg 体重/日
(ADI設定根拠資料)	ヒトにおける観察
(投与方法)	経口投与
(NOAEL設定根拠所見)	消化管への影響(悪心、嘔吐、下痢)
(NOAEL)	200 mg/ヒト/日(3 mg/kg 体重/日)
(安全係数)	10

発がん性

発がん性試験の前提：動物からヒトへの外挿

- 質的には動物間で種差がなく、量的には種差がある
- 人は最も感受性が高い
- 高用量から低用量への外挿

発がん性試験

- ラット、マウス、ハムスター
- 経口投与； 飲料水、飼料
- 基本的には2年間飼育
- データの収集
 - 一般症状の観察、体重、摂飼量、摂水量、
血液・生化学的検索、病理的検索
- 発がん性判定
 - 腫瘍、特にがんの発生増加

動物からヒトへの外挿

- 高用量から低用量への外挿
- 吸収、代謝等の体内動態
- 遺伝毒性という質的評価
- 発がん量

発がん物質のリスク評価

- 遺伝毒性

陽性； 閾値がない

陰性； 閾値がある ⇒ 無毒性量

ADI ⇒ 安全係数

- 作用メカニズムを考慮

リスク評価研究の今後

1. 種差の解明
2. 低用量への外挿
3. 閾値の解明
4. 試験代替法の開発