

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

食品添加物の複合影響に関する情報収集調査
報告書

平成19年3月

株式会社 三菱総合研究所

はじめに

食品添加物は、食品衛生法にしたがって安全性評価が行われているものの、消費者の間には食品添加物の安全性への漠然とした不安が根強く存在している。食品安全委員会によるリスクコミュニケーションや食の安全ダイヤル等を通じた消費者からの意見の中にも、個々の食品添加物の安全性評価がなされていることは理解しても、摂取する食品添加物の種類が多く、これら複数の食品添加物の摂取による人体への影響が増幅されることが心配であるという声がしばしば聞かれる。

こうした食品添加物の複合影響についての不安や疑問に応えるようなデータは現在ほとんど整備されておらず、しかも添加物の組合せが無数にあることから、複合影響を考慮した安全性試験を設計したとしても、実施することは現実的に極めて困難である。

本調査は、以上の背景を踏まえ、食品安全委員会事務局殿の委託により、食品添加物の複合影響に対する国民の不安や疑問の声に科学的な観点から応えるべく、食品添加物の複合影響に関する過去のデータから最新の研究成果を幅広く調査し、食品添加物の複合影響についての基本的考え方を整理したものである。検討に当たっては、関連分野の有識者からなる検討委員会を設置し、関連情報の提供と助言を受けながら作業を実施した。本報告書が、食品添加物の複合影響に対する国民への不安に応えるための基礎資料として活用されることを願うものである。

平成 19 年 3 月
(株) 三菱総合研究所

「食品添加物の複合影響に関する検討会」メンバー

	氏名	所属	役職
委員	鬼武 一夫	日本生活協同組合連合会 安全政策推進室	室長
	西川 秋佳	国立医薬品食品衛生研究所 病理部	部長
	西島 基弘	実践女子大学生活科学部	教授
	林 真	国立医薬品食品衛生研究所 変異遺伝部	部長
	林 裕造	日本健康・栄養食品協会	理事長
	平川 忠	日本食品添加物協会	常務理事
	山添 康	東北大学大学院薬学研究科	教授

<オブザーバー>

	氏名	所属	役職
内閣府 食品安全委員会 事務局	蛭田 浩一	内閣府食品安全委員会事務局 評価課	課長補佐
	渥美 彩	内閣府食品安全委員会事務局 評価課	添加物係長

	氏名	所属	役職
事務局	内野 尚	(株) 三菱総合研究所 地球環境研究本部 資源循環研究グループ	主任研究員
	池田 佳代子	(株) 三菱総合研究所 先端科学研究センター 生命科学研究グループ	研究員

略語表

ADI	Acceptable Daily Intake	許容一日攝取量
FAO	The Food and Agriculture Organization of the United Nations	國連食糧農業機關
JECFA	The FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives	FAO/WHO 食品添加物專家會議
NOAEL	No-Observed-Adverse Effect Level	最大無影響量
QSAR	Quantitative Structure-Activity Relationship	定量的構造活性相關
WHO	World Health Organization	世界保健機關

[要 約]

1. 調査の背景

「多種類の食品添加物を摂取すると複合作用により体に悪影響が出る」、「食品添加物はできるだけ減らした方が良い」といった、食品添加物のいわゆる「複合影響」への漠然とした不安が消費者の間に根強く存在しており、そのような不安に同調するようなマスコミ報道も後を絶たない。

食品添加物は従来から多種多様なものが利用されているが、個々の食品添加物は安全性評価を経た上で使用が認められているため、指定された方法にしたがって使用される限り、有害な影響を及ぼす可能性は極めて低いと判断されている。また、複数の食品添加物を摂取した場合のいわゆる「複合影響」についても、個々の食品添加物の安全性が確認されていることから、それらを複合的に摂取しても健康への影響は考えられない。しかし、食品添加物の組み合わせが無数にあるため、食品添加物を複合的に摂取した時のデータがほとんど存在しないことなどを理由に複合影響について不安視する意見があった。

今回の調査では、このような不安に応えるため、食品添加物の複合影響について最新の科学的知見を収集・整理し、食品添加物の複合影響が現状どのように評価され、複合影響の可能性についてどのように考えるべきかを整理することを試みた。

2. 調査結果

今回の調査では、文献調査により国内外における食品添加物の複合影響に関する研究事例等を調査し、複合暴露による健康影響の可能性について調べた。複合作用の範囲としては、①体外における添加物同士の相互作用（化学反応）と②複数の添加物が体内に摂取された後の相互作用（特に相乗作用）に着目した。

①については、食品添加物同士の化学反応により発がん物質が生成する事例がいくつか知られている（例：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¹⁾）ものの、現状の摂取レベルから見て健康影響のリスクは著しく低いと米国をはじめとする諸外国の機関により評価されている。

②についても、添加物の組み合わせは無数にあるものの、実際に問題となりうる事例はほとんどなく、肝臓、腎臓等に影響を与える可能性が理論的に考えられ

¹⁾ 本件に関する厚生労働省見解については、以下の URL を参照のこと。
<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2006/07/h0728-4.html>

る添加物の組み合わせについて評価した海外の研究でも、現状の摂取レベルから見て問題ないとの結論であった。

以上のことから、食品添加物の複合暴露による健康影響については、多数の添加物が使用されていても、実際に起こりうる可能性は極めて低く、現実的な問題ではなく、理論的な可能性の推定にとどまるものである。ただちにリスク評価を行う必要のある事例も現時点ではなく、個々の添加物として評価されている影響を超えた複合的な影響が顕著に出ている事例は見出されなかった。

現在、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た。

3. 今後に向けての提言

今回の文献調査から、食品添加物の複合影響は、現実的な問題というよりは、仮想的な問題にとどまっていると結論される。食品添加物の複合影響について報道等が行われることがあるが、複合影響の可能性があるという情報については、報告された複合影響の内容とデータの種類、暴露レベル、再現性、適切な対照実験の有無、専門家による査読の有無といった観点から、情報の内容と科学的根拠のチェックと評価を行うことが重要である。

複合影響についての科学的な知見を提供する側の研究者は、消費者等とのコミュニケーションに際しては、上記の点を考慮に入れ、わかりやすい言葉で、複合影響についての情報をより正確に伝えることが必要である。

一般に、複合影響を調べた結果はネガティブ（否定的）であることが多く、これらの情報には関心が払われず、ごく一部の肯定的な情報が報道されることにより、消費者等の不安が払拭されないのが実態である。

研究者は、それぞれの専門的立場から独立して添加物の安全性に関する情報の収集とデータベース化を進めるとともに、行政等と協力して消費者の不安に迅速に応え、信頼性の構築を図ることも重要である。

今後は食品添加物について、上述した事項に配慮しながら、ステークホルダーを巻き込んだリスクコミュニケーションを進めることが肝要である。その際には、消費者、食品製造加工業者、流通業者、行政、研究者、食品関係の専門家（栄養士、管理栄養士等）など、幅広い層の参加を求めていく必要がある。

目 次

はじめに
委員名簿
略語表

要 約

1．食品添加物の複合影響をめぐる国内外の動向	1.1
1.1 食品添加物の複合影響のとらえ方	1.1
1.2 食品添加物の複合影響に関する国内外の議論と研究の動向	1.12
2．食品添加物の複合影響に関する文献調査	2.1
2.1 収集文献一覧	2.1
2.2 主要な文献の概要	2.7
2.3 食品添加物の使用量と摂取量から見たリスクの評価	2.24
3．食品添加物の複合影響に関する基本的考え方	3.1
3.1 食品添加物の複合影響についての考え方	3.1
3.2 食品添加物の複合影響についてのリスク コミュニケーションのあり方	3.3

参考資料

食品添加物間の相加作用と相互作用が健康に与える影響の可能性の分析例	A.1
-----------------------------------	-----

1. 食品添加物の複合影響をめぐる国内外の 動向

1．食品添加物の複合影響をめぐる国内外の動向

1.1 食品添加物の複合影響のとりえ方

(1) 調査の背景 食品添加物の複合影響に対する漠然とした不安

「多種類の食品添加物を摂取すると複合作用により体に悪影響が出る」、「食品添加物はできるだけ減らした方が良い」といった、食品添加物のいわゆる「複合影響」への漠然とした不安が消費者の間に根強く存在しており、そのような不安に同調するようなマスコミ報道も後を絶たない。

食品添加物は加工食品の製造において重要な役割を果たしており、消費者もそのメリットを享受しているものの、そのことは消費者に的確に伝えられていない。逆に、動物実験等による断片的な有害性についての情報が実際のヒトの摂取条件を考慮しないまま強調して報道され、一部の企業もいわゆる無添加を健康に良いものとして消費者への宣伝を行っていることから、食品添加物は体に悪く、微量ではあっても多品目の食品添加物を摂取することは健康に良くないという漠然とした認識の広がりが消費者の不安の背景にあると考えられる。

実際には、食品安全委員会に寄せられる消費者からの食品添加物関連の質問の中では、食品添加物の複合影響に関する質問は必ずしも多くはない。逆に言えば、複合影響についての具体的な事例が知られておらず、明確な質問にはならないものの、多数の食品添加物を摂取すると何か体に良くない影響が起こるのではないかというイメージが一人歩きしているのが現状と言えよう。

食品添加物は従来から多種多様なものが利用されているが、個々の食品添加物は安全性評価を経た上で使用が認められているため、指定された方法にしたがって使用される限り、有害な影響を及ぼす可能性は極めて低いと判断されている。また、複数の食品添加物を摂取した場合のいわゆる「複合影響」についても、個々の食品添加物の安全性が確認されていることから、それらを複合的に摂取しても健康への影響は考えられない。しかし、食品添加物の組合せが無数にあるため、食品添加物を複合的に摂取した時のデータがほとんど存在しないことなどを理由に複合影響について不安視する意見があった。

今回の調査では、このような不安に応えるため、食品添加物の複合影響について最新の科学的知見を収集・整理し、食品添加物の複合影響が現状どのように評価され、複合影響の可能性についてどのように考えるべきかを整理することを試みた。

以下、本章では、食品添加物の複合影響を考える際に必要な予備的情報と本報告書における「食品添加物の複合影響」のとりえ方について整理する。

(2) 食品添加物の複合影響とは 用語の定義

(a) 食品添加物の定義

食品添加物の複合影響を考える際には、「食品添加物」と「複合影響」の両方の用語についておさえておくことが必要である。

食品添加物

食品添加物とは、食品衛生法においては食品の製造過程で、または食品の加工や保存の目的で食品に添加、混和などの方法によって使用するものと定義されている。

食品添加物の分類

わが国では、食品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「指定添加物」、天然添加物として使用実績が認められ品目が確定している「既存添加物」、「天然香料」や「一般飲食物添加物」に分類される。天然香料、一般飲食物添加物をのぞき、今後新たに開発される添加物は、天然や合成の区別なく指定添加物となる。

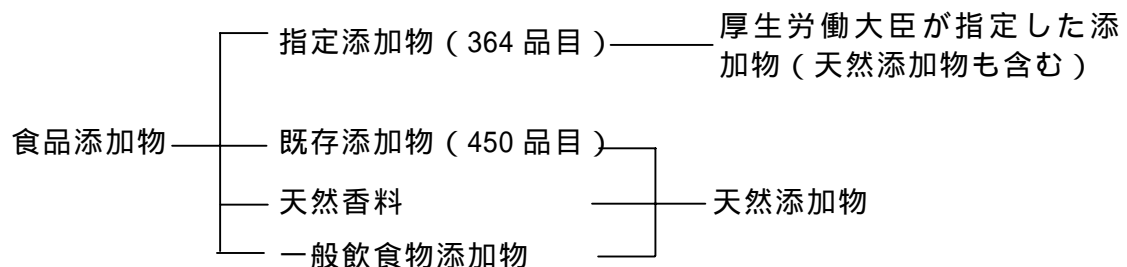


図 1.1-1 食品添加物の分類 (2007 年 3 月現在)

食品添加物は、次のように分類することもできる。

自然界にはないもので、化学的に作り出したもの・サッカリンナトリウムなど

自然界にあるもので、化学的に作り出したもの・ビタミンCなど

自然界にあるものを、そのまま、または取り出したもの・ペクチンなど

本来食品であるものが、添加物的に使われることもあるもの・エタノール

(柿の渋抜きなど)

食品添加物として指定される要件は次の通りである。

- (1) 安全性が実証または確認されたもの
- (2) 使用により消費者に利点を与えるもの
 - 食品の製造、加工に必要不可欠なもの
 - 食品の栄養価を維持させるもの
 - 腐敗、変質、その他の化学変化などを防ぐもの
 - 食品を美化し、魅力を増すもの
 - その他、消費者に利点を与えるもの
- (3) 既に指定されているものと比較して、同等以上か別の効果を発揮するもの
- (4) 原則として化学分析等により、その添加を確認し得るもの

食品添加物と医薬品との比較

体内に摂取された化学物質の複合影響については、食品添加物よりも医薬品についての研究が先行しており、医薬品の事例から類推して食品添加物の複合影響が懸念されることも多い。そこで、食品添加物と医薬品との相違を確認しておくことは重要である。

表 1.1-1 に医薬品と食品添加物の定義や生理機能、副作用、使用方法等の概略を比較した結果を示す。医薬品がヒト(患者)に影響を与えることを目的としているのとは異なり、食品添加物は食品の加工・保存が目的であることから、急激な生理作用をもつものはもともと使用されない。また、食品に添加される濃度も比較的low濃度であり、添加物毎の使用基準にしたがって添加される。

なお、食品添加物の使用に当たっての ADI の設定については、JECFA 及び我が国の食品衛生法の一部改正法律案に対する国会附帯決議(昭和 47 年)において、1.4 ページのように定められている。

表 1.1-1 医薬品と食品添加物との比較

	医薬品	食品添加物
定義の概略	日本薬局方に収められている物 人の疾病の診断、治療又は予防に使用されることが目的とされている物であって、機械器具等でないもの 人の身体の構造又は機能に影響を及ぼすことが目的とされるものであって、機械器具等でないもの	・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
効果を発揮する対象	・ヒト（特定の疾患）及び病原体	・食品
生理的な機能と副作用等	・通常、効能以外の副作用がある ・薬物同士の相互作用が認められる場合、人体に大きな影響がある場合がある（時に致命的）	・ヒトに対する生理的機能は目的外生理的機能を持つものは一部の添加物のみ
使用量	・病状に応じた薬効を発揮する濃度範囲で処方に基づき投与 ・抗ガン剤では副作用ギリギリの量が投与されることも多い	・使用基準に従って添加（通常は比較的低濃度） ・添加物毎に ADI が設定される。
化学構造	・ドラッグデザインにより、ターゲットに応じて合成される有機化合物が中心 ・構造と生理活性との間に密接な関連あり ・最近では抗体医薬なども開発済み	・比較的单純な無機化合物が多い ・食品抽出物のように元々食品に含まれている成分も多い

注) 定義の概略は、関連する法律（薬事法等）の条文そのままではないことに注意。（出所：三菱総合研究所作成）

J E C F Aにおける安全性評価の基本方針（1） - A D I設定の理論（1957） -

1. どの食品添加物についても絶対的に有害性がないとの証拠を示すことは不可能だが、毒性学 / 薬理学 / 生理学 / 病理学などの立場から慎重に企画された動物試験によって、特定用量で使用した際の添加物の安全性を評価することは可能である。
2. 添加物は期待する有効性を示す最低量を用いるべきであり、そのためにはそれぞれの使用量について上限界を設定する必要がある。

<出典及び参考文献>

- WHO Technical Report Series No.129, General Principles Governing the Use of Food Additives, WHO, Geneva, 1957
- Environmental Health Criteria 70: Principles for the Safety Assessment of Food Additives and Contaminants in Food, WHO, Geneva, 1987

食品衛生法の一部改正法律案に対する国会附帯決議（昭和47年）

食品添加物の安全性については、その時点における最高の科学的水準により常時点検を強化するとともに、極力その使用を制限する方向で措置すること。

(b) 複合影響とは

複合影響と相互作用

「複合影響」という言葉には明確な科学的定義はなく、研究者レベルでも様々な意味合いで使用されているが、最も一般的には「複数の食品添加物の相互作用によって起こる影響」と言うことができる。

体外における相互作用と体内における相互作用

相互作用は「体外における相互作用」と「体内における相互作用」に大別できる。

体外における相互作用は、食品中の添加物同士が反応し、新たな化学物質が生成するといった場合のような、添加物同士の化学反応などに対して使われる。

体内における相互作用は、複数の食品添加物を摂取し、これらが生体内の吸収・分布・代謝・排泄 (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion の頭文字をとって ADME と呼ばれる) の過程で、何らかの相互作用を起こす場合に使われる。

学術文献等では、「相互作用」という場合、体内における相互作用を指すことが多いが、食品添加物の複合影響が議論される場合には、体外における相互作用と体内における相互作用とがまとめて論じられることが多いため、本報告書では、2つの相互作用のパターンをまとめて「複合影響」として取り扱う。

相互作用のパターン 相加作用、相乗作用、相殺作用

一口に相互作用といっても、実際にはいくつかのパターンがある。

最も一般的なものは「相加作用」で、生体に作用を示す2つの物質を組合せた場合、その効果が単独の物質の効果の和 ($1 + 1 = 2$ のイメージ) になる場合がある。具体的には、作用機序が同じで化学構造のよく似た物質が生体内で同じように代謝される場合に当てはまる。逆にこのようなケースでは、相加作用は起こるのが当然であり、非常に一般的な現象と言える。

相加作用は、相加的類似作用と相加的非類似作用とにさらに分けることもできる。相加的類似作用は、複数の化学物質が同一の作用機構で作用し、その効果が異なる場合で、毒性等価係数 (toxic equivalent factor) が設定できるような場合である。これは、化学構造が類似した特定の化合物グループによく当てはまり、例えばダイオキシン類の規制においては、毒性等価係数が採用されている。

相加的な非類似作用は、作用機構や作用部位が異なる複数の化学物質が生体に対してそれぞれ別の作用を発揮するが、物質間で相互に直接影響しあうことがない場合に当てはまり、作用機構が異なるため毒性等価係数は設定できないが、生体への影響は相加的に生じるケースである。

相乗効果は、複数の物質を摂取した場合に、何らかの要因により、単独に摂取した場合よりも大きな効果が生じる場合で、ちょうど $1+1 > 2$ となるようなイメージである。ただし、文脈によっては、前出の相加作用を含めて（混同して）相乗効果と言われることがあり、複合影響を論じる場合には、相加効果を指しているのか、相乗効果を指しているのか十分な注意が必要である。

相殺作用は、2つの物質を摂取した場合、いずれか一方を単独に与えたときよりも、効果が小さくなる場合で、 $1 + (-1) = 0$ となるイメージである。

表 1.1-2 相互作用のパターン

作用の種類	概要
相加作用 additive action	<ul style="list-style-type: none"> 作用物質を組み合わせた場合に、その効果が、それぞれを単独に使用したときの和になる現象 $1 + 1 = 2$ のイメージ グループ ADI（後出）の考え方が適用可能 作用機構が同一で毒性等価係数が設定できるケース（相加的類似作用）と作用機構が異なる複数の物質が独立して別々の影響を示す場合（相加的非類似作用）とに分けることもできる。
相乗作用 synergistic action	<ul style="list-style-type: none"> 複数の要因が重なり、それら個々からもたらす効果の和以上の効果を生ずる現象。$1 + 1 > 2$ となるイメージ 文脈によっては、上記の相加作用の意味を含めて、相乗作用という言葉が用いられることもある。
相殺作用（拮抗作用） antagonistic action	<ul style="list-style-type: none"> 2つの作用物質を同時に投与した場合に、その効果が、いずれか一方を単独に投与したときよりも小さくなる現象 $1 + (-1) = 0$ となるイメージ

（出所：各種資料を参考に三菱総合研究所作成）

相互作用の発現機構 薬物等を例に

上記の相互作用は体内において様々な機構で生じる可能性があり、すべての発現機構を列挙することは不可能であるが、化学物質の体内での相互作用については、食品添加物よりも、薬物間相互作用 (drug-drug interaction) や食品-薬物相互作用 (food-drug interaction) において良く研究されているので、これらを例に代表的な相互作用の発現機構について説明する。

・薬物間相互作用

薬物の場合、その相互作用はその発現機構の違いから、薬物動態学的相互作用と薬力学的相互作用に分けられる。

薬物動態学的相互作用とは、ある薬物の体内動態 (吸収、分布、代謝、排泄) が他の薬物を併用することにより変化し、その体内量 (血中濃度) が変化することにより薬効や毒性が変化する相互作用である。例えば、ある薬物の併用によりもう一方の薬物の消化管吸収が亢進されたり代謝が抑制されたりすると、その薬物の血中濃度が上昇し、薬効や毒性が増強する。逆に、薬物の併用によりもう一方の薬物の消化管吸収が減少したり代謝が亢進したりすると、その薬物の血中濃度が低下し、薬効が減弱する。

薬力学的相互作用とは、薬効発現部位での薬物の受容体 (レセプター) への結合性の変化や生理変化によって生じる相互作用である。薬力学的相互作用では薬物血中濃度の変化はみられず、薬物の併用により効果発現濃度あるいは毒性発現濃度が増加させられたように見える。例えば、協力作用を示す2種類の薬物の場合では、その薬効発現濃度は単独投与時よりも併用投与時の方が低値を示す。逆に、互いに拮抗作用を示す2種類の薬物の場合では、併用投与時の方が高値を示す。

・食品-薬物相互作用

食品中の様々な成分が薬物と相互作用をして、薬物の効果を減少させたり、増強させる例が知られている。代表的な例を次ページ以降の表に示す。

最近では、いわゆる健康食品、サプリメントとして、食品中の特定の栄養成分を増強・濃縮した製品が販売されており、栄養素-薬物相互作用 (nutrient-drug interaction) という言葉も使用されている。

表 1.1-3 食品と薬物の相互作用の例

飲食物 (A)	薬物 (B)	相互作用	機序
牛乳*	テトラサイクリン系抗生物質	当該抗生物質の消化管吸収低下により作用減弱	牛乳に含まれるCaイオンと抗生物質が結合し、難吸収性のキレートを生成
お茶**	鉄剤	鉄剤のバイオアベイラビリティが低下	お茶に含まれるタンニンと鉄剤が結合し、難吸収性のキレートを生成
グレープフルーツ果汁	CYP3A4 で代謝される薬物(内用剤に限る)	薬物の初回通過効果が低下し、薬物のバイオアベイラビリティが増加	グレープフルーツ果汁が消化管内のCYP3A4を阻害
セントジョーンズワート(セイントジョージ)	CYP1A2 あるいは CYP3A4 で代謝される薬物	薬物の作用が減弱	セントジョーンズワートがCYP1A2 及び CYP3A4を誘導
アルコール飲料	ジスルフィラム、NMTT 基を有するセフェム系抗生物質	アンタビュース様症状、二日酔い症状	薬物がアルコールデヒドロゲナーゼを阻害
高タンパク食	レボドパ	レボドパの作用が減弱	タンパク質がレボドパの消化管吸収を阻害
チラミン含有飲食物	MAO 阻害薬	高血圧症状	チラミンの蓄積
アルコール	中枢神経抑制薬	過度の中枢神経抑制	中枢神経抑制作用の相乗作用
アルコール飲料	インスリン	低血糖症状	血糖降下作用の相乗作用
ビタミンKの多量含有食品(納豆、クロレラ、緑色野菜)	ワルファリン	ワルファリンの作用減弱	ワルファリンの作用点にビタミンKが拮抗

* それほど影響がないとする報告もある。

** タンニンと鉄イオンを混合すると確かに難吸収性キレートを生成するが、鉄剤には必要十分以上の鉄が含まれているので、お茶の飲用によって少々鉄の吸収が減少しても、臨床上是問題ないとされる。

(出典:「よくわかる薬物相互作用」高柳元明、水柿道直監修、我妻恭行編、廣川書店、2001)

(c) 相互作用の主体

食品中には様々な成分が含まれている。また、日常生活では食品以外に医薬品も必要に応じて服用される。非意図的に環境から摂取されるものを除いても、体内での相互作用には様々な起源の物質が関与する。

食品添加物の複合影響についての漠然とした不安が語られる場合、食品添加物同士の相互作用以外に食品添加物と食品中の成分との相互作用などが一緒にされることが多い。

今回の検討では、食品添加物同士の相互作用を中心に取扱い、必要に応じて、食品中のもとの成分との相互作用について言及する。量的には食品添加物が、その使用基準の範囲で添加された食品を通常の食生活で摂取した場合を対象とする。

なお、食品添加物の中にはビタミンCのように健康食品、サプリメントとして大量に摂取されるものもあるが、このような、食品添加物として用いられるものをサプリメント等として意図的に摂取する場合は今回の検討の範囲外とする。

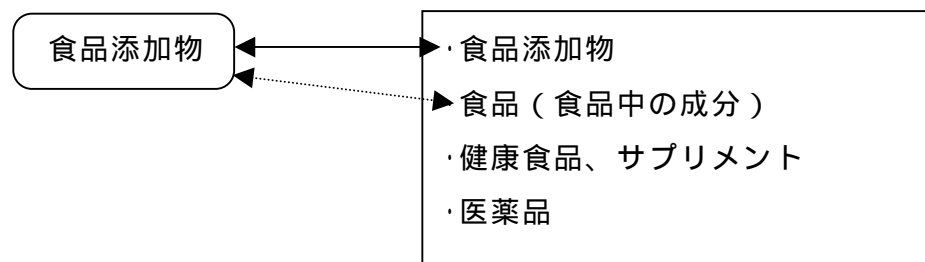


図 1.1-2 食品添加物と様々な食品、医薬品との相互作用

(d) 食品添加物の複合影響のとらえ方

以上のことを整理すると、実際に食品添加物の複合影響が論じられる時は、様々な意味で用いられるので、その内容について注意が必要であるが、「食品添加物の複合影響」の問題の中心は、食品添加物を使用基準の範囲内で添加した食品を通常の食生活で食した場合に、体内で食品添加物同士の相互作用（特に相乗作用）により、人体に悪影響があるかを検討することである。体外での相互作用（化学反応）は、摂取前の段階のものであり、摂取後の相互作用とは別であるが、便宜的に今回の調査にも含める。

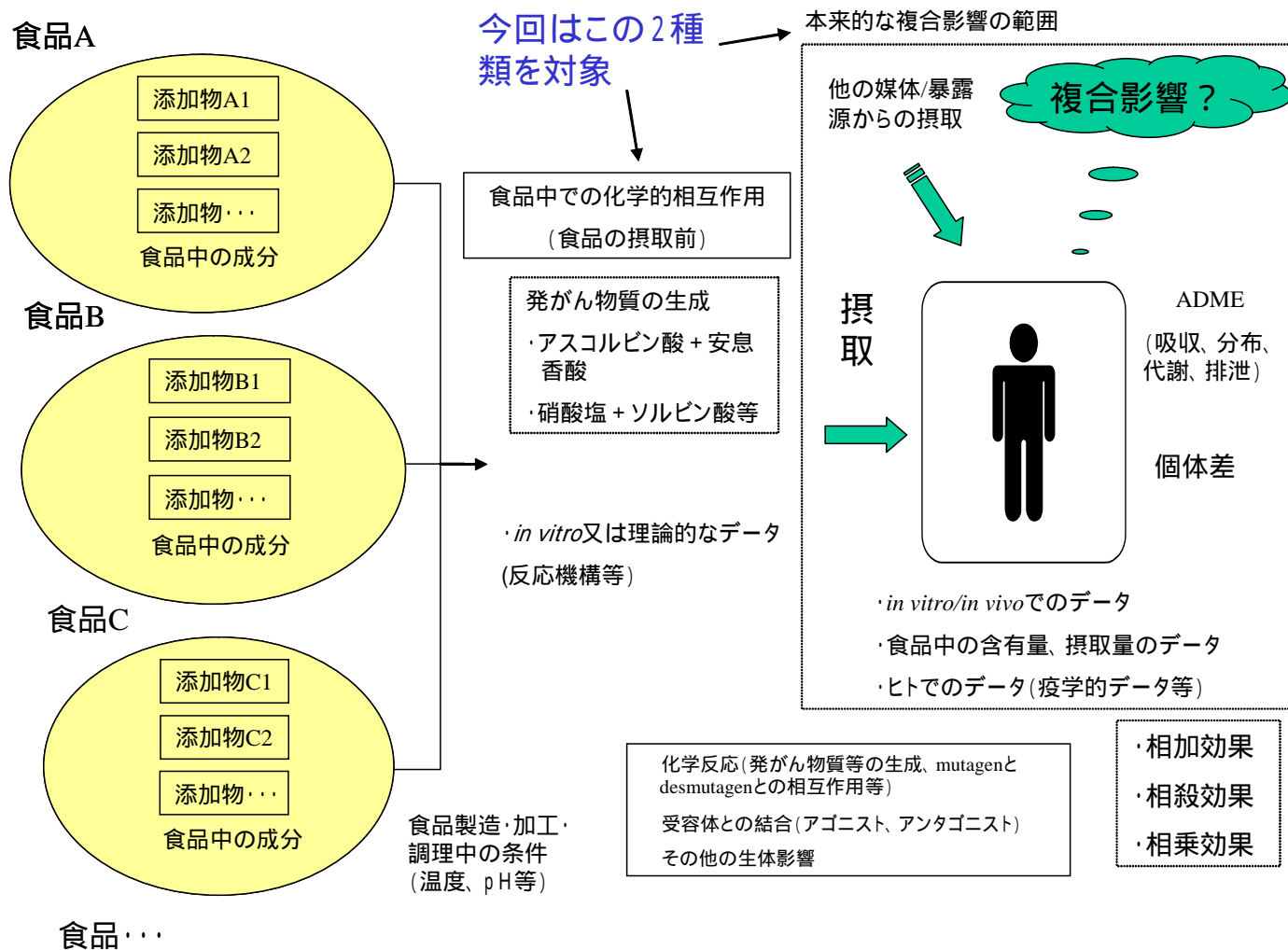


図 1.1-3 食品添加物による複合影響発現のイメージ

1.2 食品添加物の複合影響に関する国内外の議論と研究の動向

(1) 国際機関における検討状況

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA)

食品添加物の安全性について、国連の食糧農業機関 (FAO) 及び世界保健機関 (WHO) は、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議「FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives (JECFA)」を設けて添加物の安全性評価を行っている (URL は <http://www.who.int/ipcs/food/jecfa/en/>)。

JECFA は、各国の添加物規格に関する専門家及び毒性学者からなり、各国が実施した添加物の安全性試験の結果を評価し、許容一日摂取量 (ADI) を含む様々な毒性学的勧告をおこなう。1956 年から会合が開始され、会議報告は、WHO テクニカル・レポートシリーズ (Technical Report Series) や WHO 食品添加物シリーズ (Food Additive Series) で公表されている。

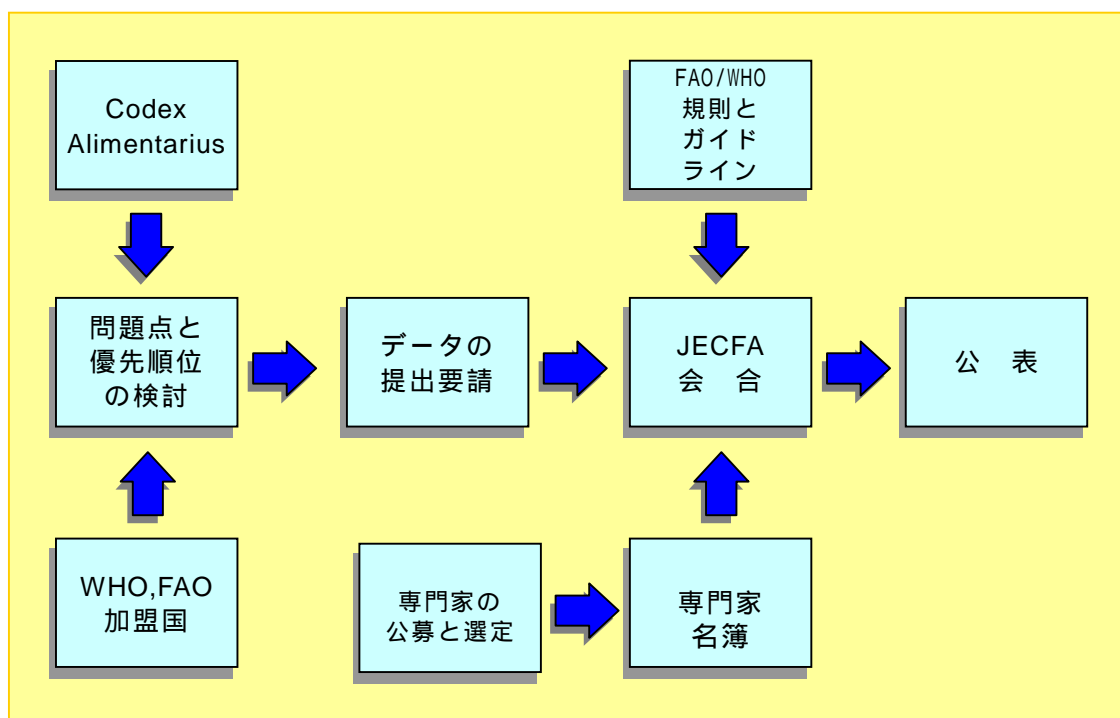


図 1.2-1 JECFA と他の国際機関、加盟国等との関係

(出所: <http://www.who.int/ipcs/food/jecfa/en/>)

JECFA における複合影響の評価についての取り組み

JECFA では個々の添加物の安全性評価に加えて、添加物の安全性評価の手法についても検討している。これまでのところ、JECFA においても添加物の複合影響の評価手法に関するガイドライン等は示されていない。複合影響に関連する事項

としては、同じ目的で使用され、かつ、類似の毒性を示す一群の添加物の摂取量を評価するためにグループ ADI の考え方を採用している（次ページ囲み参照）。これは 1980 年代頃から採用されている考え方である。これ以降は、複合影響の評価手法について特別な手法の開発は進められていない。

その他の海外機関における研究状況

その他の海外の公的機関のホームページ等を調査した結果でも、複合影響の評価手法に関するガイダンス、指針類は確認できなかった。関連事項としては、体外での化学変化について、飲料中で生成するベンゼンの安全性についての見解等が出されている例がある（2 章参照）が、体内での相互作用についての特別な取り組みは行われていないようである。

■物質群に対する ADI■

同様な毒性が潜在しているいくつかの化合物を食品添加物として同じ目的で使用することを考える場合には、それらの累積摂取量を制限するために、その化合物群（グループ）としての ADI を設定するのが適切であろう。この手法が現実的なものであるためには、それらの添加物は、同じ強さの毒性の範囲にあるものでなければならない。グループ ADI を計算する際にどの無影響量を用いるかを定める点では、柔軟な考え方をすべきであろう。ある場合には、そのグループ ADI を計算するためには、すべての化合物に対する無影響量の平均値を用いることもできよう。より保守的なアプローチを取れば、グループ ADI は、最も低い無影響量の化合物に基づいて設定される。グループ ADI を設定する場合には、種々の化合物に関する試験について、その試験の相対的な試験の質の高さと試験期間について検討すべきである。それらの化合物の無影響量のうち一つだけが他のものから外れたところにある場合には、それを別に分けて取り扱うべきである。

化学的に非常に密接な関係のある一連の化合物（例えば、脂肪酸）の一つを検討する場合であって、かつ、それについては毒性情報が限られている場合には、その評価を、その一連の化合物について設定されているグループ ADI に基づいて行うこともできよう。このようなやり方は、その化合物群のうち少なくとも一つにおいては大量の毒性情報が得られており、かつ、そのグループの種々の化合物に関する既知の毒性が、十分に明らかとなっている連続した範囲に入っている場合にのみ行うことができる。この手法では、外挿ではなく、内挿を行うことができるのである。JECFA によるこの手法の使用は、同委員会が、安全性評価において構造活性相関を利用した数少ない具体的状況の一つを示しているのである。

ある場合には、グループ ADI は、第一に、代謝の情報に基づいて設定することができる。例えば、食品用着香料として用いられるエステル類の安全性は、それらが消化管内で定量的に加水分解されることが示されている場合には、それらを構成する酸およびアルコール類に関する毒性情報に基づいて評価することができよう。

グループ ADI の設定は、対象とする化合物が構造的に密接な関連性のない場合であっても、作用機序の観点から加算的な毒性作用を生ずると判断される例に対しては適切な措置であろう。例えば、ほとんど吸収されずに下痢を引き起こす膨張性の甘味剤のような添加物に対しては、グループ ADI を設定するのが適切であろう。

（出典：「食品添加物の安全性評価の原則」 IPCS, JECFA 林裕造ほか監訳
薬事日報社を一部改変）

(2) 国内外の研究動向

前節で述べたとおり、添加物の複合影響（体内での相互作用）については、研究事例が少なく、安全性評価の手法についての体系的な文書も作成されていない。したがって、これまでの国内外の研究事例も、体外での化学変化（発がん物質の生成等）の研究が中心となっている。

2章で詳しく述べるが、これまでに食品添加物の複合影響について研究された事例には次のようなものがある。ただし、ほとんどは体外での化学変化に関するものである。

表 1.2-1 食品添加物間の相互作用に関する公表文献の状況

	アスコルビン酸	硝酸・亜硝酸	ソルビン酸、ソルビン酸塩	硫黄 (IV)	合成色素	天然色素	その他の添加物
アスコルビン酸							強度甘味料、安息香酸、金属イオン
硝酸・亜硝酸	++						ビタミン、フェノール、抗酸化剤、アミン、チオール
ソルビン酸、ソルビン酸塩	++	++					
硫黄 (IV)	++	+	++				ビタミン、オレフィン、アミノ酸
合成色素	++	+	-	++			酸、アルカリ、保存料、砂糖
天然色素	+	-	-	+	-		金属イオン、保存料、抗酸化剤、砂糖、酸、アルカリ

凡例) ++: 文献あり +: 断片的な文献あり -: 文献なし

出典)「食品中の添加物間の化学的相互反応: レビュー」M. J. Scotter ほか、Food Additives and Contaminants, Vol.12, No.2, p.93, 2004

表 1.2-2 食品添加物の複合影響の例

複合影響の種類	関連する食品・添加物	概要
化学反応による 発がん物質生成	清涼飲料水、ドリンク剤等	・アスコルビン酸（酸化防止剤）と安息香酸（保存料）の反応によるベンゼンの生成
	硝酸塩 + ソルビン酸等	<ul style="list-style-type: none"> ・硝酸塩（発色剤）は食品中の様々な物質と反応して、発がん性のニトロソアミンを生成する。例えば、ソルビン酸（保存料）はニトロソアミンの生成を促進する。 ・この他、レシチン（乳化剤等）から生成した二級アミンも硝酸塩と反応する。

2 . 食品添加物の複合影響に関する 文献調査

2. 食品添加物の複合影響に関する文献調査

2.1 収集文献一覧

(1) 文献検索方法

食品添加物の複合影響に関する文献検索に当たっては、以下の方法で文献を収集した。

情報源

- ・ 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
- ・ このほか、必要に応じて、検討会委員から紹介された文献を追加した。

検索時期

- ・ 平成 19 年 2 月～ 3 月上旬

検索語と検索方法

- ・ 「複合影響」に関しては統一的な用語がなく、いくつかの関連する用語があるが、ここでは、combined effect、cumulative effect、synergistic effect などの用語と food additive を組合せて検索を行った。
- ・ また、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は、アスコルビン酸、硝酸化合物及び亜硝酸化合物 [認可保存料]、ソルビン酸及びソルビン酸塩 [保存料]、硫黄 () 化合物 [保存料]、合成食品着色料及び他の食品着色剤の 5 種類に関するものが多い¹。そこで、必要に応じて、これらの個別の化合物名を用いた検索を行った。ただし、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といった反応経路、反応機構のみに関する文献は割愛し、健康影響との関連で参考となる化学的な相互作用 (interaction) と体内での複合影響に関する文献を選んだ。

¹ Scotter, MJ., Castle, L. (2004) Chemical interactions between additives in foodstuffs: a review. Food Additives and Contaminants 12(2), 93-124. では、これまでに相互作用が話題になった食品添加物を便宜的に上述の 5 分類に分けている (文献 21)。

(2) 検索結果

収集文献リスト

収集された論文の一覧を表 2.1-1 (食品添加物に関する文献)、表 2.1-2 (食品添加物以外の発がん物質を主対象とする参考文献) に示す。一覧表では各文献について以下の項目を整理した。

- ・ 論文名
- ・ 著者 (発行機関)
- ・ 研究対象となっている化学物質
- ・ 摂取前 (体外) の化学的相互作用と摂取後 (体内) の複合影響の区別
- ・ 指摘されている影響
- ・ 記述の概要
- ・ 論文の内容の分類 (総説、反応機構、*in vitro* 実験、動物実験、ヒトでのデータ、政府見解等)、出典、出版年などを整理した結果を次ページの表に示した。

なお、リストに掲げた文献で取りあげられている化学物質の中には、食品添加物として利用されていない物質も含まれていることに留意されたい。

収集文献の概要

今回の文献検索で収集された文献は、前ページで述べた通り、アスコルビン酸等を中心とする 5 種類の添加物に関する文献が中心で、それ以外の添加物の具体的な組合せによる複合影響をテーマとするものはわずかであった。この結果からは、いわゆる食品添加物の複合影響として具体的に研究対象となっている事例は非常に少なく、しかも実際のヒトでのデータは非常に少ないことが確認された。

また、文献 24 ~ 31 については、最近話題になった清涼飲料水中でのベンゼンの生成に関する各国政府機関の通知、報告を整理した。

表 2.1-1 食品添加物の複合影響に関する文献 (1)

No.	論文名 (政府の見解の場合は、その題名)	著者名 (機関名)	添加物(化学物質) (注1)	キーワード	体外での化学的相互作用 (摂取前)	体内での複合影響 (摂取後)	指摘されている影響	概要	文献の種類							出典	出版年
									総説	反応機構	試験管内実験	動物実験	ヒトでのデータ	関連がん物質	政府見解等		
1	Formation of mutagens by sorbic acid-nitrite reaction: effects of reaction conditions on biological activities.	Namiki, M., Udaka S., Osawa, T., Tsuji K., Kada T.	(亜)硝酸塩 アスコルビン酸	ソルビン酸と亜硝酸ナトリウムとの反応	○		(反応条件の研究)	ソルビン酸と亜硝酸Naとの反応による突然変異誘発作用を、recAアッセイ、エームス試験で調べた結果、反応時のpHが3.5~4.2の際に最も変異原性が高かった。反応産物のうち、2-メチル-1,4ジニトロピロールが最も強力な変異原性を示した。								Mutat Res. 73(1), 21-8.	1980
2	Initial reaction intermediates in the oxidation of ascorbic acid by nitrous acid.	Fox, JB Jr., Fidler, RN & Wasserman, AE.	(亜)硝酸塩 アスコルビン酸	硝酸塩とアスコルビン酸の反応	○		(反応機構の研究)	リスク評価の基礎情報として、亜硝酸とアスコルビン酸との反応(pH5.5)機構について検討した。ニトロアスコルビン酸、2,3-ジケトグルン酸が半安定的な中間体として生成することを確認し、これらを含めた7種の中間体の反応・分解機構を提案した。		○						J. Food. Protect., 44, 28-32.	1981
3	Effects of sodium nitrite and potassium sorbate on in vitro cultured mammalian cells.	Budayova, E.	(亜)硝酸塩 ソルビン酸	亜硝酸ナトリウム及びソルビン酸カリウムの影響		○	繊維芽細胞等の細胞増殖抑制	亜硝酸Na及びソルビン酸K存在下でハムスター由来のV79細胞及びヒト上皮系細胞又は繊維芽細胞への影響を調べた。亜硝酸Na及び両物質の相乗効果により強い細胞毒性が観察されたが、ソルビン酸K及び両物質の組合せで変異原性は見られなかった。			○	○	○			Neoplasma, 32(3), 341-50.	1985
4	Effects of sorbic acid and sorbic acid-nitrite in vivo on bone marrow chromosomes of mice.	Banerjee, TS., Giri, AK.	(亜)硝酸塩 ソルビン酸	硝酸塩及びソルビン酸の影響		○	染色体異常誘発性への相乗作用	硝酸塩とソルビン酸共存下でのマウス骨髄細胞の染色体異常誘発を調べた結果、相乗的な効果が見られた。これは、何らかの細胞毒性物質が生体内で生成したためと考えられた。						○		Toxicol Lett. 31(2), 101-106.	1986
5	Reaction of nitrite with ascorbic acid and its significant role in nitrite-cured food.	Izumi, K., Cassens, RG. & Greaser, ML.	(亜)硝酸塩 アスコルビン酸	亜硝酸塩とアスコルビン酸の反応	○		(反応機構の研究)	亜硝酸塩とアスコルビン酸混合溶液中の遊離の亜硝酸塩濃度の変化に温度や亜硝酸塩濃度が与える影響を調べた。反応産物の生成により、亜硝酸塩は減少するが物理的攪拌で再生成する。肉類の塩漬中の亜硝酸塩の減少にもこれらの反応が寄与している。		○						Meat Sci. 26 141-153.	1989
6	Suppression of Diethylnitrosamine-initiates Preneoplastic Foci Development in the Rat Liver by Combined Administration of Four Antioxidants at Low Doses	Hasegawa R., Tiwawek D., Hirose M., Takaba K., Hoshia T., Shirai T., Ito N.	抗酸化物質	抗酸化物質		○		抗酸化物質を飼料によりラットに複合投与したところ、複合投与したラットにおいては、肝細胞病巣の減少が単独投与群に比べ少なかった。この結果から、抗がん剤の低容量複合投与による発がんの相乗抑制の可能性が示唆された。						○		Jpn. J. Cancer Res. 83 431-437	1992
7	Reaction of nitrite with ascorbic acid or ascorbic acid-2-derivatives.	Izumi, K.	(亜)硝酸塩 アスコルビン酸	亜硝酸ナトリウム、アスコルビン酸	○		(反応機構、反応条件の研究)	アスコルビン酸とその誘導体であるアスコルビン酸-2-リン酸、アスコルビン酸-2-硫酸と亜硝酸塩との反応を調べた結果、反応速度は、アスコルビン酸>リン酸誘導体>硫酸誘導体の順であった。誘導体を添加しても、塩漬肉の発色には関係がなかった。		○						J. Food. Sci. 57, 1066-1067.	1992
8	Effects of Sodium Nitrite and Catechol, 3-Methocatechol, or Butylated Hydroxyanisole in Combination in a Rat Multiorgan Carcinogenesis Model	Hirose M., Tanaka H., Takahashi S., Futakuchi M., Fukushima S., Ito N.	発色剤 酸化防止剤	亜硝酸ナトリウムと酸化防止剤の複合影響		○	細胞増殖または発がん性の相乗/相加効果	亜硝酸ナトリウムとブチル化ヒドロキシアニソール、カテコール、3-メチルカテコールとの複合投与による上部消化管の細胞増殖/発がん性への影響について調べた。その結果、亜硝酸ナトリウムはフェノール性抗酸化剤による上部消化管の細胞増殖/発がんの促進や抑制に関与していると考えられた。						○		Cancer Res 53 32-37	1993
9	Benzene Production from Decarboxylation of Benzoic Acid in the Presence of Ascorbic Acid and a Transition-metal Catalyst	Lalita K. Gardner, Glen D. Lawrence	アスコルビン酸	ベンゼン、安息香酸、脱カルボキシル化	○			食品中では、アスコルビン酸の存在下で金属の触媒作用により酸素や過酸化水素からOHラジカルが生じる。これが安息香酸に作用すると安息香酸が脱カルボキシル化を受けてベンゼンが生じる。生じたベンゼンは食品中のリスク要因になる可能性があることを指摘。		○					○	J. Agric. Food. Chem. 41, 693-695	1993
10	Stability and interactions of the artificial sweeteners Aspartame and Acesulfame-K in food.	Kroyer, G., Pinger R., Washuttl, J. & Steiner, I.	アスパルテーム アセスルファムK	アスパルテーム アセスルファムK	○		-	人工甘味料であるアスパルテームとアセスルファムKとの反応に関する文献。		○						Ernahrung / Nutrition, 17, 614-617.	1993
11	Interaction between additives in food systems.	Adams, JB & Langley, FM.	添加物間の化学的相互反応	-	○		-	食品添加物の複合作用に関するレビュー。		○						Campden & Chorleywood Food Research Association, R&D Report No. 20.	1995
12	Food additive-additive interactions involving sulphur dioxide and ascorbic and nitrous acids : a review.	Adams, JB.	二酸化硫黄 アスコルビン酸 (亜)硝酸塩	-	○		-	食品添加物として高頻度利用される二酸化硫黄、アスコルビン酸、亜硝酸塩について、アゾ色素や着色料、ソルビン酸等との反応をレビュー。		○						Food Chemistry. 59(3), 401-409	1997

表 2.1-1 食品添加物の複合影響に関する文献 (2)

No.	論文名 (政府の見解の場合は、その題名)	著者名 (機関名)	添加物(化学物質)の種類 (注1)	キーワード	体外での化学的相互作用 (摂取前)	体内での複合影響 (摂取後)	指摘されている影響	概要	文献の種類							出典	出版年
									総説	反応学物質の機構	試験管内実験	動物実験	ヒトでのデータ	関連物質	政府見解等		
13	Lack of DNA-damaging Activity of Five Non-nutritive Sweeteners in the Rat Hepatocyte/DNA Repair Assay	A.M. JEFFERY and G.M. Williams	甘味料	甘味料がDNA修復に与える影響について	-	-	-	ラットの肝細胞/DNA修復アッセイ系を用いて、5種の甘味料(アセサルファーム-K、アスパルテーム、シクラメート、サッカリン、スクラロース)のDNA損傷活性を調べた結果、これらの甘味料はDNA損傷を引き起こさないと結論。								Food and Chemical Toxicology 38 335-338	2000
14	Mixtures and Interactions	J. P. GROTEN	-	化合物の毒性、相互作用、統計デザイン、リスク評価	-	-	-	飲料水中に含まれる化合物の相加効果、相互作用に関するリスク評価についての総説。混合物のリスク評価においては、低濃度の場合の検討が重要であることを指摘。	○							Food and Chemical Toxicology 38 65-71	2000
15	An Analysis of the Possibility for Health Implications of Joint Actions and Interactions between Food Additives	J. P. Groten,* W. Butler,† V. J. Feron,* G. Kozianowski,‡ A. G. Renwick, § and R. Walker¶	添加物間の化学的相互作用	EU、食品添加物、臓器への影響、リスク評価	○		-	EUで認可されている食品添加物を対象に、各臓器別に様々な食品添加物による複合影響(相乗作用)の可能性について検討した。その結果、現実の問題となるケースはほとんど起こらないと結論。	○							Regulatory Toxicology and Pharmacology 31, 77-91	2000
16	Supplementary Guidance for Conducting Health Risk Assessment of Chemical Mixtures	Risk Assessment Forum U.S. Environmental Protection Agency	-	リスク評価	-	-	-	米国EPAが、多数の化学物質の複合暴露による影響を評価するためにとりまとめた指針。食品添加物は直接の対象とされていない。構造や作用が類似した一連の化合物をまとめて評価するための考え方について検討が行われている。	○							EPA/630/R-00/002 August 2000	2000
17	HARMONISED INTEGRATED CLASSIFICATION SYSTEM FOR HUMAN HEALTH AND ENVIRONMENTAL HAZARDS OF CHEMICAL SUBSTANCES AND MIXTURES	OECD (ENVIRONMENT DIRECTORATE JOINT MEETING OF THE CHEMICALS COMMITTEE AND THE WORKING PARTY ON CHEMICALS, PESTICIDES AND BIOTECHNOLOGY	-	リスク評価	-	-	-	化学物質の人や環境への影響、物理化学的危険性を統一的に分類し、表示するための仕組みについて検討したOECD文書。食品添加物は直接の対象とはされていない。混合物中の個々の成分の有害性データから、混合物全体の安全性をどのように評価するかの基本となる考え方を知る上で参考になる。	○							OECD ENV/JM/MONO 6	2001
18	Toxicological evaluation of chemical mixtures	Feron V.J., Groten J.P.	複合化学物質	安全性評価	-	-	安全性評価の検討状況	複合化学物質の安全性評価の主な進展について(リスク・アセスメントに用いる数式に対する数学的観点や生物学的概念の再検討など。)	○							Food and Chemical Toxicology 40 825-839	2002
19	International Issues on Human Health Effects of Exposure to Chemical Mixtures	Victor J. Feron, Flemming R. Cassee, John P. Groten, IPetronella W. van Vliet, and Job A. van Zorge	-	リスク評価	-	-	-	化学物質の混合物の安全性評価に関する最近の進歩をまとめた総説。新しい計算プログラムや数学モデルの開発、遺伝子発現への影響を見る手法の開発等の状況を整理するとともに、混合物の安全性評価の考え方が述べられている。	○							Environmental Health Perspectives	2002
20	Safety evaluation of natural flavour complexes	Smith RJ., Adams TB., Cohen SM., Doull J., Feron VJ., Goodman JL., Hall RL., Marnett LJ., Portoghese WJ., WagnerBM.	天然香料	安全評価の手順	-	-	-	天然香料混合物に含まれる様々な混合物の安全性を評価するために12ステップからなる評価のスキームを提案。	○							Toxicology Letters 149 197-207	2004
21	Chemical interactions between additives in foodstuffs : a review.	Scotter, MJ., Castle, L.	添加物間の化学的相互作用	-	-	-	-	食品添加物の複合作用に関するレビュー。食品添加物の複合作用についての過去の研究事例を集成し、主要な添加物の種類別にとりまとめている。具体的には、具体的な研究事例としては、アスコルビン酸、硝酸塩・亜硝酸塩、ソルビン酸・ソルビン酸塩、硫黄(IV)、合成色素、天然色素などが取り上げられている。	○							Food Additives and Contaminants. 12(2), 93-124.	2004
22	食品中の添加物間の科学的相互作用: レビュー	Scotter, MJ., Castle, L./松下明 訳	添加物間の化学的相互作用	-	-	-	-	食品添加物の複合作用に関するレビュー(上記英文文献の日本語訳)。	○							JAFAN(日本食品添加物協会技術資料誌)、24、249-283	2004
23	Synergistic interactions between commonly used food additives in a developmental neurotoxicity test.	Karen L., Graham M., Dominic PW., C. Vyvyan H. (2006)	アスパルテーム、グルタミン酸塩、合成色素	添加物の相互作用		○	添加物の相互作用による神経細胞の破壊	「青色1号+グルタミン酸Na」「キノリンイエロー+アスパルテーム」の組合せで神経芽細胞腫NB2a細胞の神経突起の成長が阻害される。								Toxicol. Sci. 90(1), 178-187.	2006

表 2.1-1 食品添加物の複合影響に関する文献 (3)

No.	論文名 (政府の見解の場合は、その題名)	著者名 (機関名)	添加物(化学物質)の種類 (注1)	キーワード	体外での化学的相互作用 (摂取前)	体内での複合影響 (摂取後)	指摘されている影響	概要	文献の種類										出典	出版年	
									総説	反応機構	化学物質の	試験管内	動物実験	ヒトでの	関連する物質	政府見解等					
24	Hinweise auf eine mögliche Bildung von Benzol aus Benzoessäure in Lebensmitteln	ドイツ連邦リスクアセスメント研究所 (BfR)	安息香酸塩 アスコルビン酸	ベンゼンの生成	○		ベンゼンの生成	現在のところソフトドリンク中のベンゼンの量は不明であり、リスク評価が不可能であるとするドイツ政府関連機関の報告。											○	—	2006
25	Benzene in Soft Drinks	ヘルスカナダ	安息香酸塩 アスコルビン酸	ベンゼンの生成	○		ベンゼンの生成	微量のベンゼン生成には熱、紫外線、金属イオンなど他の条件が必要であり、加工・製造条件の制御により微量のベンゼンは事実上除去できる。											○	—	2006
26	Benzene in soft drinks	英国食品基準庁 (FSA)	安息香酸塩 アスコルビン酸	ベンゼンの生成	○		ベンゼンの生成	英国で販売されている飲料230検体の検査を行ったところ、たとえベンゼンが検出されたとしても微量であり、公衆衛生上の懸念はないとの結論が述べられている。											○	—	2006
27	Benzene in soft drinks	フィンランド食品庁	安息香酸塩 アスコルビン酸	ベンゼンの生成	○		ベンゼンの生成	フィンランド食品庁によるベンゼン問題に関する見解。必要であれば飲料の検査を行うものの、ベンゼンの飲料水中最大基準は1µg/Lに設定され、地表水にはその10倍程度が含まれている。ベンゼンの最大の曝露源はタバコであるとの見解が出されている。											○	—	2006
28	Letter Regarding Benzene Levels in Soft Drinks	米国食品医薬品局 (FDA)、 食品安全応用栄養センター (CFSAN)	安息香酸塩 アスコルビン酸	ベンゼンの生成	○		ベンゼンの生成	米国FDAのベンゼン問題に関する見解。数ppbレベルのベンゼンは健康上の脅威とはならないが、飲料中のベンゼンの濃度の増加が見られればベンゼン生成を最小限に抑えるための適切な手段を講じると述べている。											○	—	2006
29	Benzene in flavoured beverages	オーストラリア・ニュージーランド食品基準局 (FSANZ: Food Standards Australia New Zealand)	安息香酸塩 アスコルビン酸	ベンゼンの生成	○		ベンゼンの生成	68検体を検査したところ、調査した全検体の90%以上は、WHOの飲料水中のベンゼンのガイドラインレベル (10ppb) 以下であった。											○	—	2006
30	ビタミンC飲料などのベンゼンモニタリング検査及び低減化推進	韓国食品医薬品安全庁 (KFDA: Korean Food and Drug Administration)	安息香酸塩 アスコルビン酸	ベンゼンの生成	○		ベンゼンの生成	関連業者に自主回収を勧告する一方、製造方法改善などを促した。大部分の製品でベンゼンが検出されないか、もしくは濃度が低下したなどの改善が見られた。											○	—	2006
31	清涼飲料水中のベンゼンについて	厚生労働省	安息香酸塩 アスコルビン酸	ベンゼンの生成	○		ベンゼンの生成	清涼飲料水中のベンゼン生成に関する厚生労働省の見解。31検体について検査を行ったところ、WHO飲料水ガイドライン値 (10ppb) を超えてベンゼンが検出された。											○	—	2006
32	Computer-based QSARs for predicting mixture toxicity of benzene and its derivatives	Li Zhang a.c, Pei-jiang Zhou, Feng Yang, Zhen-dong Wang	—	リスク評価手法	—	—	—	ベンゼン及びベンゼン誘導体を用いた化合物相互作用の定量的なリスク評価方法の構築											○	Chemosphere 67 396-401	2007
33	Approaches to the risk assessment of genotoxic carcinogens in food: A critical appraisal	J. O'Brien, A.G. Renwick, A. Constable, E. Dybing, D.J.G. Müller, J. Schlatter, W. Slob, W. Tueting, J. van Benthem, G.M. Williams, A. Wolfreys	—	—	—	—	—	食品に含まれる、遺伝毒性があると考えられる物質の半定量的評価手法について。	○											Food and Chemical Toxicology 44 1613-1635	2006
34	複合効果の理論的考察—In Vivo 小核誘発性について— Theoretical consideration of combination effects of clastogens—In the case of in vivo micronucleus induction—	林真、鈴木孝昌、祖父尼俊雄	EMS、EES、VINC、COL、KBrO ₃	化学物質の相乗効果、遺伝毒性について	—	○	小核細胞の出現	化学物質の複合効果の予測モデルについての理論的考察。2種類の薬物を投与した場合に「見かけの相乗効果」が生じるケースを紹介。相乗効果の評価において、「見かけの相乗効果」と「真の相乗効果」を区別する必要性について述べている。											○	Environ. Mut. Res. Commun.,17: 93-98 (1995)	1995

表 2.1-1 食品添加物の複合影響に関する文献 (4)

No.	論文名 (政府の見解の場合は、その題名)	著者名 (機関名)	添加物(化学物質)の種類 (注1)	キーワード	体外での化学的相互作用 (摂取前)	体内での複合影響 (摂取後)	指摘されている影響	概要	文献の種類							出典	出版年
									総説	反応機構	化学物質の	試験管内実	動物実験	ヒトでの	関連物質		
35	Combination effects of clastogens in the mouse peripheral blood micronucleus assay	Suzuki T., Hayashi M., Hakura A., Asita A.O., Kodama Y., Honma M. and Sofuni T.	EMS, EES, VINC, COL, KBrO ₃	化学物質の相乗効果、遺伝毒性について		○	小核細胞の出現	小核細胞を誘導する二種の化学物質の相互作用の影響について。EMSとEES、EMUとENU、VINCとCOLの組合せは、小核細胞の出現をより誘導する効果があった。				○				Mutagenesis Vol.10 no.1 pp.31-36	1995

注1) これらの文献で取りあげられている物質には、食品添加物として使用されている以外の化学物質も含まれていることに注意。なお、硝酸塩と亜硝酸塩については、当該文献ではどちらか一方を中心とした記述であっても、硝酸塩が亜硝酸塩に変換され、両者に密接な関係があることから、添加物(化学物質)の欄では、(亜)硝酸塩と記載した。キーワードの欄では、当該文献で主たる検討対象となっている物質名を記載した。

注2) 文献番号に下線を付した文献は、次節においてその概要を整理した。

表 2.1-2 発がん物質の複合影響に関する文献

No.	論文名 (政府の見解の場合は、その題名)	著者名 (機関名)	添加物(化学物質)の種類 (注1)	キーワード	体外での化学的相互作用 (摂取前)	体内での複合影響 (摂取後)	指摘されている影響	概要	文献の種類							出典	出版年
									総説	反応機構	化学物質の	試験管内実	動物実験	ヒトでの	関連物質		
参考1	Combination Effects of Carcinogens Administered at Low Doses to Male Rats	Takayama S., Hasegawa H., Ohgaki H.	アセトアミド 3-アミノ-9-エチル -カルバゾールHCl 4-アミノ-2-ニコ フェニール 2-アミノ-5-ニコ アゾール	発がん性物質の複合影響リスク評価		○	発がん物質の相乗/相加効果	ラットを用いた発がん性物質の低用量複合摂取の発がんリスク評価について。発がん性物質の効果が相乗的か相加的かは不明だが、肝臓中の新生生物結節及び甲状腺濾胞細胞腫がんの数は有意に増加した。本結果はヒトのがん要因の研究において、発がんリスク評価に役立つ。				○		○	Jpn. J. Cancer Res. 80 732-736	1989	
参考2	Synergistic Effects of Low-dose Hepatocarcinogens in Induction of Glutathione S-Transferase P-positive Foci in the Rat Liver	Hasegawa H., Mutai M., Imaida K., Tsuda H., Yamaguchi S., Ito N.	2-AAF 3-Me-DAB PB TAA EHEN B[a]P など	発がん性物質の複合影響		○	発がん物質の相乗/相加効果	ラットへの発がん誘発物質低用量複合投与について。似た臓器向性を持つ様々な化学物質をそれぞれの一般的発がんレベルよりも低い用量で用いても、発がんプロセスにクリティカルである。				○		○	Jpn. J. Cancer Res. 80 945-951	1989	
参考3	Effects of Phenolic Antioxidants in Low Dose Combination on Ferestomach Carcinogenesis in Rats Pretreated with N-Methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine	Hirose M., Mutai M., Takahashi S., Yamada M., Fukushima S., Ito N.	コーヒン酸 カテコール フェリチン シアニール 2-tert-ブチル 4-メチルフェニール	発がん性物質の複合影響		○	発がん物質の相乗/相加効果	ラットに4物質を複合投与した結果、前胃扁平上皮がん発生率が上昇した。ヒトの環境中にある低用量の作用物質の相乗・相乗効果の重要性が示された。				○		○	Cancer Res 51 824-827	1991	
参考4	Organ-specific Modification of Tumor Development by Low-dose Combinations of Agents in a Rat Wide-spectrum Carcinogenesis Model	Fukushima S., Shibata M., Hirose M., Kato T., Tatematsu M., Ito N.	N-ジエチルニトロ アミン N-メチルニトロソ アミン ジヒドロキシ N-アロキソ アミン	発がん性物質の複合影響		○	発がん物質の相乗/相加効果	がん誘発物質のグループと様々なニトロソ化合物の組合せは、肝過形成結節および幹細胞がんの発症率を増加させた。一方、肝がん誘発物質とニトロソ化合物を酸化物質と組み合わせた場合、肝細胞がんの発症率は明らかに減少した。この結果、様々な物質の低用量投与は、前がん性及び腫瘍性病変に単一モデルにもとづく相加的又は相乗的影響を及ぼす。				○		○	Jpn. J. Cancer Res. 82 784-792	1991	
参考5	Synergistic Enhancement of Glutathione S-Transferase Placental Form-positive Hepatic Foci Development in Diethylnitrosamine-treated Rats by Combined Administration of Five Heterocyclic Amines at Low Doses	Hasegawa R., Shirai T., Hako K., Takaba K., Iwasaki S., Hoshiya T., Ito N., Nagao M., Sugimura T.	複素環アミン	発がん性物質の複合影響		○	発がん物質の相乗/相加効果の濃度依存性	濃度を振って、複素環アミンを雄ラットに複合投与したところ、事前アッセイの5分の1用量投与群では肝臓における発がん性が相乗的に増加していた。25分の1用量ではその傾向は見られなかった。				○		○	Jpn. J. Cancer Res. 82 1378-1384	1991	
参考6	Analysis of Synergism in Hepatocarcinogenesis Based on Preneoplastic Foci Induction by 10 Heterocyclic Amines in the Rat	Hasegawa R. Yoshimura I., Imaida K. Ito N., Shirai T	ニトロソアミン、複素環アミン類	発がん性物質の複合影響	○	○	発がん物質の相乗/相加効果	発がんの2段階仮説にもとづいて、ジエチルニトロソアミンによるイニシエーションの後、5又は10種類の発がん性複素環アミン類を低濃度で投与した時のラットの肝臓がんの発生を調べた。その結果、いくつかのアミン類の組合せで相乗効果が見られた。				○		○	Jpn. J. Cancer Res. Vol.87, p.1125, 1996	1996	

2.2 主要な文献の概要

本報告書 2.1 で整理した論文のうち、特に重要と思われる論文について、その概要を整理した結果を次ページ以降に示す。整理した項目は以下の通り。

整理項目

- ・ 文献番号（表 2.1-1、表 2.1-2 中の文献番号に対応）
- ・ 文献の出典
- ・ 文献の題名（題名の邦訳）
- ・ 文献の要約（原文献の要約部分の全訳。ただし、読みやすさを考慮して若干文言を補った部分がある。）
- ・ 対象物質
- ・ その他の関連情報（当該文献の構成など）

また、各文献の整理結果の最後に、各文献の特徴と文献のデータや結論の解釈に当たっての留意点等の補足事項を囲みの中に記載した。

(1) 文献 No.6

Jpn. J. Cancer Res. 83, 431-437. May 1992

Suppression of Diethylnitrosamine-initiated Preneoplastic Foci Development in the Rat Liver by Combined Administration of Four Antioxidants at Low Doses

ジエチルニトロソアミンでイニシエーションしたラット肝臓における4種類の抗酸化物質の投与による前がん新生物病巣の形成抑制

Ryohei Hasegawa, Danai Tiwawech, Masao Hirose, Katsumi Takaba, Toru Hoshiya, Tomoyuki Shirai and Nobuyuki Ito

First Department of Pathology, Nagoya City University Medical School

【要約】

低用量で胎盤性グルタチオン S-トランスフェラーゼ (GST-P) 陽性の肝細胞病巣の発達に抑制的に作用する抗酸化物質 4 種の相乗性を、ジエチルニトロソアミン (200mg/kg, i.p.) を最初に投与された雄ラットを用いて調べた。開始 2 週間後から、ラットは抗酸化物質を飼料から、単独もしくは組み合わせて摂取した。全ラットは、3 週目に肝臓の 2/3 を摘出され、8 週目に殺された。GST-P 陽性病巣の数と範囲は、ブチル化ヒドロキシアニソール (BHA, 1%)、*tert*-ブチルヒドロキノン (TBHQ, 1%)、カテコール (0.8%) の単独投与でそれぞれ有意に減少したが、セサモール (0.5%) ではみられなかった。左記の 1/4 量での複合投与 (BHA+TBHQ、カテコール+セサモール、全 4 化学物質) の結果は、1/4 量での単独投与データの合計と比べて減少量が少なかった。これらの複合効果は加法モデルでは統計的に有意ではなかったものの、これらの結果は抗がん剤の低用量複合投与による発がんの相乗抑制の可能性を示している。

本文献の特徴及び補足

・本実験は抗酸化物質による発がんの抑制作用についての複合影響の検討を目的としており、食品添加物の複合影響を直接論じたものではない。

(2) 文献 No.8

CANCER RESEARCH 53. 32-37. January 1.1993

Effects of Sodium Nitrite and Catechol, 3-Methoxycatechol, or Butylated Hydroxyanisole in Combination in a Rat Multiorgan Carcinogenesis Model

ラット多臓器発がんモデルにおける硝酸ナトリウム、カテコール、3-メトキシカテコール、ブチル化ヒドロキシアニソールの複合的影響

Masao Hirose, Hikaru Tanaka, Satoru Takahashi, Mitsuru Futakuchi, Shoji Fukushima, 3 and Nobuyuki Ito

First Department of Pathology, Nagoya City University Medical School

【要約】

亜硝酸ナトリウムとブチル化ヒドロキシアニソール、カテコール、または 3-メトキシカテコールの複合摂取の影響をラット多臓器発がんモデルで調べた。各グループ (15 匹ずつ) のラットは、100mg/体重(kg)のジエチルニトロソアミンを腹腔内注射で 1 回、20mg/体重(kg)の *N*-メチルニトロソ尿素を腹腔内注射で 4 回、40mg/体重(kg)のジメチルヒドラジンを経口注射で 4 回、0.05% *N*-ブチル-*N*-(4-ヒドロキシブチル)ニトロソアミン飲料水を最初の 2 週間に経口摂取、0.1% 2,2'-ジヒドロキシ-ジ-*n*-プロピルニトロソアミン飲料水を次の 2 週間に経口摂取で投与された。これらの発がん性物質の投与終了 3 日後から、ラットは 2% ブチル化ヒドロキシアニソール、0.8% カテコール、もしくは 2% 3-メトキシカテコールを含んだ飼料、または普通の飼料を、それぞれ単独もしくは 0.3% 亜硝酸ナトリウムと組み合わせて 28 週目まで与えられ、全て解剖された。

カテコールもしくは 3-メトキシカテコールを摂取したラットにおいて事前の発がん性物質投与に関わらず、組織学的検査の結果、亜硝酸ナトリウムは前胃腫瘍の発生を著しく増加させたが、同時に腺胃腫瘍の発生を阻害した。3-メトキシカテコールは亜硝酸投与の有無によらず、食道がん発生を促進させたが、カテコールは亜硝酸ナトリウム投与の際のみ発がんを促進させた。また、発がん性物質を曝露した場合、亜硝酸ナトリウム投与は前胃における発がん性を増加させた。これらの結果より、亜硝酸ナトリウムは、フェノール性抗酸化剤による細胞増殖および/もしくは発がん性を、とりわけ上部消化管において、修飾していると示唆される。

本文献の特徴及び補足

- ・ 5 種類の強力な発がん物質を前投与した動物による特殊な実験系なので、通常の条件で使用される食品添加物の複合影響との関連づけは困難である。
- ・ なお、食品中の亜硝酸塩の健康影響に対する考え方については、2.3 節を参照のこと。

(3) 文献 No.14

Food and Chemical Toxicology 38 (2000) S65 - S71

Mixtures and Interactions (混合物と相互作用)

J. P. GROTEN

TNO Nutrition and Food Research Institute, Department of Explanatory Toxicology,
Utrechtseweg, The Netherlands

【要約】

飲料水に含まれる化学物質(性質が不明である物質も含む)は10種とも100種とも1000種とも言われている。公衆衛生の観点から、飲料水中に含まれる化学物質が相互作用しているかどうかが重要である。

これまでにリスク評価が行われた環境関連物質の混合物の数は限られている。構成する個々の毒性データがあったとしても、実験動物に高濃度で投与した場合のデータと、ヒトが暴露される低濃度での場合との関連にはまだ検討の余地がある。リスク評価においては、低濃度での場合の検討が鍵となる。

本文献の特徴及び補足

- ・本文献は飲料水中に含まれる化学物質の複合暴露による健康影響の評価方法に関する文献であり、食品添加物の複合影響を直接論じたものではない。
- ・同じ著者による食品添加物の複合影響の可能性の検討については、次の文献 No.15 を参照のこと。

(4) 文献 No.15

Regulatory Toxicology and Pharmacology 31, 77-91 (2000)

An Analysis of the Possibility for Health Implications of Joint Actions and Interactions between Food Additives

食品添加物間の相加作用と相互作用が健康に与える影響の可能性の分析

J. P. Groten,* W. Butler, † V. J. Feron,* G. Kozianowski, ‡ A. G. Renwick, § and R. Walker ¶

*TNO Nutrition and Food Research Institute, Zeist, The Netherlands; †Consultant, United Kingdom; ‡Suedzucker AG, Mannheim/Ochsenfurt, Obrigheim, Germany;

§ University of Southampton, Southampton, United Kingdom; and ¶ University of Surrey, Surrey, United Kingdom

【要約】

食品添加物が相互作用する可能性は、物質の構造や反応機構に基づき評価されてきた。全ての食品添加物は FAO 及び WHO の報告に基づき承認され、一日最大摂取量が定められる。組織特異性についても、動物実験やヒトでの NOAEL (最大無毒性量) に基づき確認されている例が多い。これらの知見は相互作用が起こる可能性の判断に有用である。

本文献では、EU で認可されている食品添加物を対象に、各臓器別に、様々な食品添加物による複合影響 (相乗作用) の可能性を検討している。その結果、仮想的に複合影響の可能性を否定できない組合せにおいても、実際の添加物の使用量や摂取状況等を考慮すると、現実に問題となるケースはほとんど起こらないと結論している。

本文献の特徴及び補足

・本文献で取り上げられている具体的なデータについては巻末の参考資料を参照のこと。

(5) 文献 No.18

Research section

Toxicological evaluation of chemical mixtures

化学物質の混合物の毒性学的評価

V.J. Feron*, J.P. Groten

TNO Nutrition and Food Research, The Netherlands

Food and Chemical Toxicology 40 (2002) 825 839

【要約】

本論文では、過去 15 年間の chemical mixtures (化学物質の混合物) の安全性評価の主な進展、現在の mixture toxicology (混合物の毒性学) のまとめ、今後の課題に関する議論を述べている。混合物の毒性に対する、機序および実験の最適なデザインは、徐々に trial-and-error 法へと代わってきた。その結果、混合物の構成物質の複合作用と相互作用のテスト容易性に関する見識が深まった。得られた知見は複合暴露や混合物の安全性評価に有用であった。具体的な事例として、有害廃棄物処分場付近の大気、飲料水消毒における副生成物、natural flavouring complexes (天然香料の混合物) 食品添加物の同時摂取があげられる。混合物の毒性学の科学的根拠を確固たるものとするために、化学物質の混合物による低用量効果の予測やリスク・アセスメントに用いる数式に対する数学的観点や、生物学的概念を再び検討するなど、日々進展している。目立った進歩としては、複合物質の研究に適した新しいコンピュータープログラム(CombiTool, BioMol, Reaction Network Modelling)、混合物の毒性学への機能的ゲノム学およびプロテオミクスの応用、細胞中の生理学的過程を *in vivo* で画像化する際にナノ光化学センサーの利用、混合物のサンプルの分析に光学センサー・マイクロ及びナノアレイの応用があげられる。理論生物学者、生物数学者、生物工学者を混合物の毒性学へ参加させることが、毒性学の興味深い一分野を価値ある分野へと発展させるために不可欠である。

本文見出し

1. 序論
2. 化学物質のジョイント・アクションとインタラクション
3. 単純または複雑な複合物
4. トップダウンアプローチ対ボトムアップアプローチ
5. 単純な混合物の安全性評価
 - 5.1. 全化合物研究
 - 5.2. Trial-and-error 法

6. 混合物の安全性評価
7. 目下の問題
 - 7.1. 飲料水消毒副生成物
 - 7.2. 食品添加物の複合摂取
 - 7.3. natural flavouring complexes (天然香料の混合物) の安全性評価
 - 7.4. 環境中の微粒子及びガス
 - 7.5. 建造物からの揮発性有機化合物 (VOC)
 - 7.6. 混合物質の化学感覚探知へのボトムアップアプローチ
 - 7.7. 巨大空港の公衆衛生上の影響
 - 7.8. 複合物質の統一ハザード分類基準
8. 今後の課題
 - 8.1. 成分含有量を裏付ける組み合わせ規則に関する数学的基礎および 基礎生物学概念
 - 8.2. 毒性ゲノミクス、プロテオミクス
 - 8.3. 複雑複合物質の安全性評価のパターン認識法
9. 結びの言葉

7.2 食品添加物の同時摂取

食品添加物の規制レベルでの摂取は安全とされているが、異なる添加物の同時摂取は健康上重要ではないかと考慮されている。従って国際生命科学研究所 (ILSI) ヨーロッパの ADI タスクフォースは、それぞれ独立した研究者からなる専門家グループをつくり、EU で現在認可されている約 350 の食品添加物間の相加作用もしくは相乗・相殺作用の健康的意義を調べた (Groten et al., 2000)。ADI が定められた全ての認可食品添加物 (全 65 種) が詳しく調査された。これら 65 種の添加物を分析するに当たって、以下の原則が採用された ; ジョイント・アクションおよびインタラクションは共通の標的器官を持ち、類似した悪影響 (adverse effect) を示す添加物の間に認められるとする。従って標的器官は、動物またはヒトの NOAELs を超えた用量での悪影響の報告に基づいて定められている。

本文献の特徴及び補足

・本文献の著者による食品添加物の複合影響の可能性についての検討結果によれば、仮想的に複合影響の可能性を否定できない組合せにおいて、実際の添加物の使用量や摂取状況等を考慮すると、現実に問題となるケースはほとんど起こらないとされている (文献 No. 15)。

(6) 文献No.19

Environmental Health Perspectives VOLUME 110 SUPPLEMENT 6 DECEMBER 2002

International Issues on Human Health Effects of Exposure to Chemical Mixtures

化学物質の混合物への暴露によるヒト健康影響における国際的問題

Victor J. Feron,¹ Flemming R. Cassee,² John P. Groten,¹ Petronella W. van Vliet,³
and Job A. van Zorge⁴

¹ TNO-Nutrition and Food Research, Toxicology Division, the Netherlands,

² National Institute of Public Health and the Environment, Laboratory for Health
Effects Research, The Netherlands; ³ Health Council of the Netherlands

【要約】

本文献では、混合物を分析するための新しい計算プログラムの構築や混合物の毒性を予測する数学モデルの構築、混合物による遺伝子発現への影響の検討などによる混合物の健康影響評価をテーマとしている。

ヒトは常に様々な化学物質に囲まれていることから、健康リスク評価を行う際には、単独の物質ではなく混合物に焦点を当てる必要がある。一方、ヒトは、多様な化学物質に暴露される環境に適応してきているのも事実である。よって、これからリスク評価を行う際には、今後推定される健康被害をもたらすであろう混合物について、優先的にリスク評価を実施すべきである。

本文献の特徴及び補足

・本文献では、混合物による健康影響のリスク評価における複合の組合せ、影響に基づくリスク評価の優先順位付けの重要性について述べているが、リスク評価の方法論に関する文献であり、食品添加物の複合影響については特に言及されていない。

(7) 文献 No.20

Toxicology Letters 149 (2004) 197-207

Safety evaluation of natural flavour complexes (天然香料混合物の安全性評価)

R.L. Smith, T.B. Adams, S.M. Cohen, J. Doull, V.J. Feron, J.I. Goodman, R.L. Hall, L.J. Marnett, P.S. Portoghese, W.J. Waddell, B.M. Wagner

Division of Biomedical Sciences, Section of Molecular Toxicology, Imperial College School of Medicine, South Kensington, London, UK ほか

【要約】

Natural flavour complexes (NFCs:天然香料の混合物)は、植物源から物理的分離法によって得られる化学物質混合物である。多くの NFCs は食品由来である。本論文は、NFCs の安全評価の 12 ステップからなる手順 (The naturals paradigm) をテーマにしている。この手順は、厳密なチェックリストとしては意図していない。

具体的なステップは市販製品の化学物質含有量を記載することから始まり、次に当該食品の利用の経緯を整理する。次に、NFC の構成物質をそれぞれの構造にもとづいて 33 グループに、また毒性 (毒性学による個々の物質の閾値を検討) にもとづいて 3 階級に分類する。構造が不明の物質のグループは最も毒性の強い階級に分類される。次のステップでは、それぞれのグループの一人あたり摂取量を定め、代謝経路を考慮し、毒性データの必要性和入手可能性を調べる。追加の毒性データや分析データは、包括的な安全評価に必要な可能性がある。最終的には NFC 全体としての評価が行われ、この際同種のグループの同時曝露も考慮される。本手順を利用した結果、本手順は引き続き利用可能であるとの見通しを得た。天然香料混合物の安全評価は、現行の方法もしくは経験に基づく改良法のどちらを用いても、本システムの有用性を示すであろう。

2.4. カルダモン油の安全性評価

1. 序論
2. The naturals paradigm
 - 2.1. 背景と出発点
 - 2.2. 科学的根拠
 - 2.2.1. 製品に関する文書
 - 2.2.2. 曝露
 - 2.2.3. 構造的類似性
 - 2.2.4. 毒性
 - 2.3. NFCs の安全性評価の指針

3. 結びの言葉

まとめ

本文献の特徴及び補足

・本文献は、天然香料混合物の安全性評価の方法論に関するものである。

(8) 文献 No.23

Toxicol. Sci. 90 (2006) 178-187

Synergistic interactions between commonly used food additives in a developmental neurotoxicity test

一般的に使用される食品添加物同士の神経成長毒性試験における相乗作用

Karen Lau, Graham G McLean, Dominic P Williams, Howard C Vyvyan

Developmental Toxicopathology Unit, Department of Human Anatomy & Cell Biology,
University of Liverpool, UK

【要約】

食品添加物の摂取と ADHD (注意欠陥多動性障害) との関係が指摘されていることから、4 種類の食品添加物 (アスパルテーム、グルタミン酸ナトリウム、食用色素 1 号、キノリンイエロー) を 2 種類ずつ組み合わせて、分化と神経突起の伸長を誘導したマウスの神経芽細胞種 NB2a 細胞に添加し、神経突起の伸長に与える影響を指標として神経毒性を調べた。

24 時間経過後に細胞を固定・染色し、光学顕微鏡による画像解析によって神経突起の伸長を調べた結果、「青色 1 号 + グルタミン酸 Na」、「アスパルテーム + キノリンイエロー」の組合せにおいて、神経突起の伸長阻害における顕著な相乗効果が観察された。どちらのケースも、N-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA) 型グルタミン酸受容体を介する情報伝達系への影響が示唆された。

食品中の添加物の濃度及び腸管からの吸収を考えると、典型的なスナック菓子や飲料水を摂取した場合に理論的に血清中に添加物が存在しうる濃度で、今回の神経突起の伸長阻害が生じると考えられた。

本文献の特徴及び補足

- ・本文献は、マウスの培養細胞を用いた実験であることから、ヒトへの影響についての評価は難しい。
- ・食品添加物の摂取と ADHD のような多動性との関連についてはしばしば指摘されるが、食品添加物と多動性を結びつける生物学的メカニズムについては明らかになっていない。また、本文献では食品添加物の摂取と多動性との関係を示すデータは提出されていない。
- ・なお、キノリンイエローは海外では使用を認められているが、日本では使用は認められていない。

(9) 文献No.32

Chemosphere 67 (2007) 396 401

Computer-based QSARs for predicting mixture toxicity of benzene and its derivatives

ベンゼンとその誘導体の混合物の毒性予測のためのコンピュータにもとづくQSARs

Li Zhang a,c, Pei-jiang Zhou a, Feng Yang b, Zhen-dong Wang b

a College of Resources and Environment Science, Wuhan University

b Department of Environmental and Chemical Engineering, Wuhan Institute of Science and Technology

c College of Chemistry and Environmental Engineering, Jiangnan University

【要約】

化学、生物学、毒物学、環境分野において、実験データが少ないか存在しない場合に QSARs (Quantitative structure-activity relationships、定量的構造活性相関) は信頼できるツールとして利用されてきた。しかし、混合物の毒性に関する定量的予測データは現在のところほとんどない。

本研究では、ベンゼン及びその誘導体の混合物について、QSARs を用いた研究を行った。

本文献の特徴及び補足

・本文献は現在活発に研究が行われている QSAR に関するもので、食品添加物の複合影響を直接的に論じたものではない。

(10) 参考文献 No.1

Jpn. J. Cancer Res. 80, 732-736, August 1989

Combination Effects of Forty Carcinogens Administered at Low Doses to Male Rats

40 種類の発がん性物質を低用量で雄ラットに投与した場合の発がん誘導

Shozo Takayama, Hirokazu Hasegawa and Hiroko Ohgaki

National Cancer Center Research Institute and Department of Surgery, Nippon Medical College

【要約】

肝臓、腸、甲状腺、膀胱、皮膚といった、異なる臓器や組織を標的とする 40 種類の発がん性物質を低用量で複合摂取させた場合の F344/DuCrj ラット腫瘍誘導性を調べた。飼料中に混合したそれぞれの発がん性物質の用量は TD50 の 1/50 で、102 週間連続投与した。発がん性物質の影響が相乗的か相加的かは判明しなかったが、肝臓中の結節および甲状腺濾胞細胞腫瘍の数は有意に増加した。本結果は、発がん物質および発がん促進物質への複合暴露による、発がんリスク評価を判断する際の参考資料として役立つ。

対象物質

1. アセトアミド
2. 3-アミノ-9-エチルカルバゾール HCl
3. 4-アミノ-2-ニトロフェノール
4. 2-アミノ-5-ニトロチアゾール

本文献の特徴及び補足

- ・この実験は既知の発がん物質 40 種類を低用量で実験動物に投与した実験であり、複合暴露による発がんリスクの評価には参考になるものの、相乗的な効果の有無については明確な結論が出されていない。
- ・実験には食品添加物として使用されている化学物質は用いられていないことから、食品添加物の複合影響について本文献から何らかの結論を引き出すことは難しい。

(11) 参考文献 No.2

Jpn. J. Cancer Res. 80, 945-951. October 1989

Synergistic Effects of Low-dose Hepatocarcinogens in Induction of Glutathione S-Transferase P-positive Foci in the Rat Liver

ラット肝臓における肝がん誘発物質のグルタチオン-S-トランスフェラーゼ陽性病巣誘導

Ryohei Hasegawa, Mamoru Mutai, Katsumi Imaida, Hiroyuki Tsuda, Shuji Yamaguchi and Nobuyuki Ito

First Department of Pathology, Nagoya City University Medical School

【要約】

肝がん誘発物質を低用量で複合投与した場合の、ラット肝臓の胎盤型グルタチオン S-トランスフェラーゼ (GST-P) 陽性病巣の成長への影響を、以下のようなバイオアッセイモデルを用いて調べた。ジエチルニトロソアミン (DEN, 200mg/kg, ip) を個体に 1 回注射した後、3 週目に 2/3 肝切除し、試験物質を 6 週間投与した。使用した化学物質は次の通り。2-アセチルアミノフルオレン (2-AAF)、3'-メチル-4-ジメチルアミノアゾベンゼン (3'-Me-DAB)、フェノバルビタール (PB)、チオアセトアミド (TAA)、N-エチル-N-ヒドロキシエチルニトロソアミン (EHEN)、ベンゾ[a]ピレン (B[a]P)、カルバゾール、 β -ヘキサクロロシクロヘキサン (β -HCH)] は EHEN を除いて全て飼料中に混合した (EHEN は飲料水中に一般に使われる 1/6 の濃度で混ぜられた)。組み合わせは以下の通りである。) 2-AAF、3'-Me-DAB、PB、TAA、EHEN、B[a]P、) 2-AAF、3'-Me-DAB、PB、) TAA、EHEN、B[a]P、) 2-AAF、3'-Me-DAB、カルバゾール、TAA、EHEN、 β -HCH、) 2-AAF、3'-Me-DAB、カルバゾール、) TAA、EHEN、 β -HCH。 を除く全ての組合せで、病変部領域の増加が見られた。各組み合わせの結果と、3 もしくは 6 種の物質単独での結果の合計の比は以下の通り：) 1.75、) 0.81、) 2.01、) 3.62、) 1.34、) 2.91。 の組み合わせで相乗的効果が見られなかったのは、PB が肝ミクロゾーム酵素を誘導し、2-AAF と 3'-Me-DAB に解毒作用を示したと考えられる。本結果から似た臓器特異性を持つ様々な化学物質を、それぞれの一般的な発がんレベルよりも低い用量を用いても、発がんプロセスに関与する可能性が示唆される。

本文献の特徴及び補足

・既知の強力な発がん物質を用いた実験なので、この結果を食品添加物の複合影響に関連づけることはできない。

(12) 参考文献 No.3

CANCER RESEARCH 51, 824-827, February 1, 1991

Effects of Phenolic Antioxidants in Low Dose Combination on Forestomach Carcinogenesis in Rats Pretreated with *N*-Methyl-*N*'-nitro-*N*-nitrosoguanidine

N-メチル-*N*'-ニトロ-*N*-ニトロソグアニジンを事前投与したラットにおける前胃発がんへのフェノール性抗酸化物質の影響

Masao Hirose, Mamoru Mutai, Satoru Takahashi, Mayumi Yamada, Shoji Fukushima, and Nobuyuki Ito

First Department of Pathology, Nagoya City University Medical School

【要約】

N-メチル-*N*'-ニトロ-*N*-ニトロソグアニジンを事前に投与したラットを用いて、前胃2段階発がんへのプロモーターもしくは発がん性物質の低用量複合影響を調べた。各グループ(15匹ずつ)のラットは、胃内に150mg/体重(kg)の*N*-メチル-*N*'-ニトロ-*N*-ニトロソグアニジンを投与された。1週間後から、前胃がんのプロモーター/発がん性物質として知られる物質(0.5%コーヒール酸、0.2%カテコール、0.5%ブチル化ヒドロキシアニソール、または0.25%2-tert-ブチル-4-メチルフェノール)を含む飼料を単独もしくは組み合わせて35週間飼育された。また(コントロールとして)(注:前記のような)抗酸化物質を含まない普通の飼料でも飼育された。

N-メチル-*N*'-ニトロ-*N*-ニトロソグアニジン投与後、コーヒール酸、カテコール、ブチル化ヒドロキシアニソール、2-tert-ブチル-4-メチルフェノール、または普通の飼料を与えたラットの前胃扁平上皮がん発生率は、組織病理学検査の結果、それぞれ27、20、13、13、7%であった。一方、これらの4物質を複合投与した結果、発生率は80%まで上昇した。従って本研究の結果より、個々のプロモーター/発がん性物質は低用量で有意な促進作用を持たないものの、複合して用いた場合には、ラットの前胃がん発生を著しく増加させるということが示された。これらの結果から、ヒトの環境中にある低用量の作用物質の相加・相乗効果の重要性が示唆された。

本文献の特徴及び補足

・化学物質による発がんの興味深い動物モデルであるが、発がんの標的部位がげっ歯動物に限られる器官なので、ヒトについての評価は難しい。

(13) 参考文献 No.4

Jpn. J. Cancer Res. 82, 784-792. July 1991

Organ-specific Modification of Tumor Development by Low-dose Combinations of Agents in a Rat Wide-spectrum Carcinogenesis Model

広範囲臓器がん発生モデルラットにおける低用量混合物質による組織特異性発がん

Shoji Fukushima, Masa-Aki Shibata, Masao Hirose, Toshio Kato, Masae Tatematsu and Nobuyuki Ito

First Department of Pathology, Nagoya City University Medical School

【要約】

F344 ラットを用いた広範囲 (wide-spectrum) 臓器がん発生モデルで、様々な発がん性物質および発がん修飾因子の腫瘍成長への低用量複合効果を調べた。これらの物質は以下のような 3 グループに分類されて投与された。(1)肝がん誘発物質、(2)様々な標的臓器特異性を持つニトロソ化合物、(3)標的臓器により様々な阻害・促進作用を持つ抗酸化物質である。個々の物質の作用量よりも低い用量で用いられた。これら化学物質のグループには、N-ジエチルニトロソアミン(100mg/kg 体重, i.p.)、N-メチルニトロソウレア(N-メチルニトロソ尿素 4×20mg/kg 体重, i.p.)、ジヒドロキシ-ジ-N-プロピルニトロソアミン(飲料水中 0.1%を 2 週間)の事前投与を行った。肝がん誘発物質のグループと様々なニトロソ化合物の組み合わせは、肝過形成結節および肝細胞がんの発症率を増加させた。対照的に、肝がん誘発物質とニトロソ化合物を抗酸化物質と組み合わせた場合、肝細胞がんの発症率は明らかに減少した。膀胱において、ニトロソ化合物と抗酸化物質の組み合わせは、がん発生を促進させ、肝がん誘発物質を加えると腫瘍形成が更に促進された。腺胃において、推定前新生物(前がん病変部)の指標である幽門腺ペプシノゲン 1 変異アイソザイムの量に対する相加効果は、抗酸化物質とニトロソ化合物の複合投与で発生した。他の臓器では、腫瘍成長への相乗効果は一切見られなかった。本研究の結果より、様々な物質の低用量複合効果は、様々な臓器影響を持つモデル動物において、異なる臓器の前がん性病変部および腫瘍性病変の成長に相加的もしくは相乗的効果を及ぼすことを示した。

本文献の特徴及び補足

・既知の強力な発がん物質を用いた実験なので、この結果を食品添加物の複合影響に関連づけることはできない。

(14) 参考文献 No.5

Jpn. J. Cancer Res. 82, 1378-1384. December 1991

Synergistic Enhancement of Glutathione S-Transferase Placental Form-positive Hepatic Foci Development in Diethylnitrosamine-treated Rats by Combined Administration of Five Heterocyclic Amines at Low Doses

ジエチルニトロソアミン投与ラットへの5種類の複素環アミンの低用量投与による胎盤型グルタチオンSトランスフェラーゼ陽性病巣の相乗的増加

Ryohei Hasegawa, Tomoyuki Shirai, Kazuo Hakoi, Katsumi Takaba, Shogo Iwasaki, Toru Hoshiya, Nobuyuki Ito, Minako Nagao, Takashi Sugimura

First Department of Pathology, Nagoya City University Medical School and Carcinogenesis Division, National Cancer Research Institute and National Cancer Center

【要約】

ジエチルニトロソアミン (200mg/kg, i.p.) を最初に投与された雄ラットを用い、低用量で胎盤型グルタチオンS-トランスフェラーゼ (GST-P) 陽性の肝細胞病巣を誘導する複素環アミン5種の相乗性を、8週間の給餌試験により調べた。用いた複素環アミンは3-アミノ-1-メチル-5*H*-ピリド[4,3-*b*]インドール (500ppm)、2-アミノ-6-メチルジピリド[1,2-*a*:3',2'-*d*]-イミダゾール (500ppm)、2-アミノ-3-メチル-9*H*-ピリド[2,3-*b*]インドール (800ppm)、2-アミノ-9*H*-ピリド[2,3-*b*]インドール (800ppm)、2-アミノ-1-メチル-6-フェニルイミダゾ[4,5-*b*]ピリジン (PhIP, 400ppm) である。それぞれのグループは、事前に行われた発がん性アッセイで用いられた用量 (上記の用量) の化学物質、その1/5用量、1/25用量、もしくは全5物質を併せてそれぞれ1/5か1/25で摂取した。GST-P陽性病巣の数と範囲は、最も高い用量においてはPhIPを除く全ての化学物質で増加し、報告されている肝臓の発がん性と一致していた。1/5用量の複合投与において、相乗増加が見られた (単独のデータの合計よりも有意に増加した)。しかし、1/25用量グループでは同様の結果は得られなかった。肝がん発症における熱分解生成物間の相乗性は化学物質の用量や組合せによるものの、5種の異なる複素環アミンを用いた先行研究と併せて、これらの結果は特に重要である。なぜなら複素環アミンのいくつかは、食品の調理段階で同時に発生するからである。

本文献の特徴及び補足

・化学構造的に類似の、強力な遺伝毒性発がん物質の複合影響についての興味深い動物モデルであるが、食品添加物の複合影響との直接的な関連づけはできない。

(15) 参考文献 No.6

Jpn. J. Cancer Res. 87, 1125-1133. November 1996

Analysis of Synergism in Hepatocarcinogenesis Based on Preneoplastic Foci Induction by 10 Heterocyclic Amines in the Rat

ラットにおける10種類の複素環状アミンによる前がん新生物病巣の誘導にもとづく肝がん形成における相乗作用の分析

Ryohei Hasegawa, Isao Yoshimura, Katsumi Imaida, Nobuyuki Ito and Tomoyuki Shirai
First Department of Pathology, Nagoya City University Medical School

【要約】

5もしくは10種の低用量複素環アミン複合曝露の影響をラットの肝細胞がん発症により調べた。用いた手法は2段階発がん仮説に基づくmedium-term liver バイオアッセイであり、ジエチルニトロソアミン(200mg/kg, i.p.)によってイニシエーションを行った。5種の複素環アミンは、実験1(Trp-P-1, Glu-P-2, IQ, MeIQ, MeIQx) 実験2(Trp-P-2, Glu-P-1, MeA C, A C, PhIP)の通りであり、それぞれ単独もしくは混合して投与した(がん発生レベルの1/1, 1/5もしくは1/25の用量を飼料中から摂取)。また、実験3では全10種の化学物質が発がんレベルの1/10もしくは1/100の用量で投与された。胎盤性グルタチオンS-トランスフェラーゼ(GST-P)陽性の肝前がん性病巣の誘導は、5もしくは10種の個々の効果の総和と比べ、混合投与グループの方が一般に増加した。従って、ヘテロ相加性(2種類の化学物質が異なる標的分子や異なる経路で独立に作用する場合の相加性)の概念にもとづき、相乗作用がそれぞれの組み合わせで観察され、特に全10種の化学物質を1/10用量レベルで投与した時の相乗効果が最も顕著であった。しかし、一般的に、混合投与グループの値は、対応する高用量投与において単一の複素環アミンで得られた5種類又は10種類のデータの平均と近い値であり、イソ相加性(2種類の化学物質が同じ機序で作用する場合の相加性)の可能性が示唆された。これらの結果から、我々は化学物質の複合影響の分析に用いる新しい統計的手法を提案し、当該手法を用いて、いくつかの複素環アミンの組合せにおける(真の)相乗性を実証した。複合影響を評価するための用量-反応曲線の重要性についても検討した。

本文献の特徴及び補足

・化学構造が類似している遺伝毒性発がん物質間の複合影響に関する興味深いモデルであるが、食品添加物の複合影響との関連は薄い。

2.3 食品添加物の使用量と摂取量から見たリスクの評価

前節までで食品添加物の複合影響の可能性について定性的に考察した。本節では、実際の食品添加物の使用量と食事摂取量を勘案して、食品添加物の複合影響の可能性について、より定量的に検討する。

EUで認可されている食品添加物の複合影響に関する検討結果（文献15）

文献15（2.2節及び巻末資料参照）では、各臓器別に、様々な食品添加物による複合影響（相乗作用）の可能性を検討している。

しかし、本文献では、仮想的に複合影響の可能性を否定できない組合せにおいても、実際の添加物の使用量や摂取状況等を考慮すると、現実の問題となるケースはほとんど起こらないと結論している。

国内でのデータにもとづく検討

統計学的データ（生産流通調査方式）にもとづく検討

生産流通調査方式は、食品添加物の摂取量を食品添加物の生産流通量から算定する方法である。具体的には、国内の食品添加物製造業者及び輸入業者に対するアンケート調査から、個々の食品添加物について、1年間に生産される量を算出し、流通実態、市場動向等からさらに食品用に使用された量を査定し、国民一人一日当たりの量に換算することにより一日摂取量を求める。

平成16年度厚生労働科学研究費補助金で実施された調査による食品添加物の摂取量とADIに占める％を次表に示す。前出の添加物のデータをすべて網羅している訳ではないが、掲載されている食品添加物はいずれも対ADI比（％）が1桁の数値かそれ以下にあり、ADIに比べて十分低くなっている。

表 2.3-1 食品添加物の一日平均摂取量（統計データにもとづく推計）

用途名	食添 No.	食品添加物名	純食品向け出荷量 (kg)	純食品向け査定量 (kg)	摂取量 (kg)	1人一日摂取量 (A) (mg/人/日)	ADI ¹⁾ (B) (mg/人/日)	ADI比 (A/B %)	注
甘味料	10	アスパルテーム	200,000	200,000	160,000	3.46	2,000	0.173	
着色料(タール)	153	食用赤色2号(アマランス)	1,958	1,950	1,560	0.034	25	0.14	
着色料(タール)	154	食用赤色3号(エリスロシン)	6,160	6,200	3,968	0.086	5	1.7	2)
着色料(タール)	156	食用赤色102号(ニューコクシン)	30,000	31,500	23,940	0.516	200	0.26	
着色料(タール)	161	食用黄色5号(サンセットイエロー)	12,500	16,000	12,800	0.280	125	0.224	2)
保存料	22	安息香酸	1,000	1,000	800	[4.12]	[250]	[1.65]	3)
保存料	23	安息香酸ナトリウム	279,600	279,600	223,700				3)
保存料	176	ソルビン酸	1,100,000	1,100,000	880,000	[31.1]	[1,250]	[2.49]	4)
保存料	177	ソルビン酸塩	934,400	934,400	747,600				4)
漂白剤	215	二酸化硫黄	430,000	60,000	48,000	1.04	1,750		5)
酸化防止剤	136	ジブチルヒドロキシトルエン(BHT)	20,000	20,000	16,000	0.350	15	2.33	
酸化防止剤	207	dl-トコフェロール	7,200	7,300	5,800	0.013	100	0.01	
酸化防止剤	261	ブチルヒドロキシアニソール(BHA)	10,000	10,000	8,000	0.170	25	0.68	
酸化防止剤	282	没食子酸プロピル(プロピルガレート)	0	2,000	1,600	0.035	70	0.05	
発色剤	151	硝酸カリウム	43,125	20,800	[2.9]	[0.107]	10	1.07	6)
発色剤	152	硝酸ナトリウム	0	10,000	[2.80]	[0.061]	10	0.61	6)
防ばい剤	57	オルトフェニルフェノール	0	0	0	0			
防ばい剤	135	ジフェニル	0	0	0	0			
防ばい剤	185	チアベンダゾール	0	0	0	0			
乳化剤	81	グリセリン脂肪酸エステル	14,500,000	14,000,000	10,500,000	227	限定せず	-	7)
乳化剤	173	ステアロイル乳酸	231,000	230,000	180,000	3.90	1,000	0.39	
強化剤(ビタミンC)	5	L-アスコルビン酸	6,104,300	6,104,000	3,418,000	73.8			
強化剤(ビタミンC)	7	L-アスコルビン酸ナトリウム	3,164,500	3,165,000	1,245,000	26.9			8)

2.25

1)ADIは1999年6月開催の第53回JECFAまでの数値を採用 NS = (not specified)ADIを特定せず NL = (not limited)ADIを制限せず

2)摂取量はアスコルビン酸として

3)摂取量、ADI共に22,23を合わせて安息香酸として

4)ADI値、但しポリグリセリン脂肪酸エステル、縮合リシノレイン酸のADIは、それぞれ別に25,7.5mg/kg/日と定められている。

5)摂取量、ADIは二酸化窒素として

6)公定書下限値を基に、レーキ色素の10%を原色素とし、タール色素と合計した数値

7)176,177を合わせてソルビン酸として

8)輸入食品よりの推定摂取量を含む

(出所)「生産量統計を基にした食品添加物の摂取量の推定 平成17年3月31日、日本食品添加物協会

食品の定量分析結果（マーケットバスケット方式）にもとづく検討

上述の統計学的データにもとづく摂取量とは別に、市販の食品の定量分析による摂取量データを次表に整理した。このデータは 1997 年に実施されたマーケットバスケット方式による市販食品の分析結果に基づくものである。マーケットバスケット方式の基本的考え方は、食品群毎の食品添加物の含有量と国民の平均的食喫食量にもとづいて摂取量を算定するというものである。具体的には、国民栄養調査など、利用できるデータをもとに、日本の平均的な食生活を反映していると考えられる約 250 の食品を全国各地で購入し、7 つの食品群に分類する。同じ食品群に分類される食品をミキサーにて混和し、食品群毎に検体を作成する。各検体中の食品添加物を分析・定量して、各食品群に対する国民一人当たりの食喫食量を乗じて、それらの総和から食品添加物の一日摂取量を求める。

平成 9 年に実施された調査による食品添加物の推定摂取量を次ページに示す。この結果からも分かる通り、各食品添加物の摂取量は ADI よりも十分に低いレベルにある。なお、硝酸塩（カリウム塩及びナトリウム塩）は摂取量が約 200mg で、摂取量の対 ADI 比が 100% を超えているが、これは加工食品からの摂取量と天然（未加工食品）から摂取量の合計である。生産流通調査方式のデータから分かる通り、ほとんどが天然食品に由来するもので、食品添加物由来の摂取は無視できるレベルである。JECFA では、硝酸塩の摂取について「硝酸塩の摂取量は主に野菜に起因する。しかし、野菜を摂取することの利点はよく知られており、硝酸塩の生物学的利用能（体内への吸収度合いや生体への影響を及ぼす程度）において野菜がどのような作用を持っているかは明らかでなく、野菜から摂取する硝酸塩の量を ADI と直接比較することや、野菜中の硝酸塩量を制限することは適切でない」としている。

以上の国内のデータから見ても、前節の検討結果は妥当と考えられ、食品添加物による複合影響が現実には生じる可能性は非常に低いと評価できる。

表 2.3-2 食品添加物の一日平均摂取量（定量分析データにもとづく推計）

食添 No.	食品添加物名*	一日摂取量 (mg)	一日摂取許容量 (ADI) (mg/kg 体重)	成人の平均体重を50kgとした場合の一日あたりの許容摂取量	摂取量のADIに占める割合 (%)	用途名
	アスコルビン酸ステアリン酸エステル	0.000	1.25 (ステアリン酸及びパルミチン酸エステルでのGroup ADI)	62.5	0.00	酸化防止剤
	アスコルビン酸パルミチン酸エステル	0.000				酸化防止剤
10	アスパルテーム	2.64	40	2,000	0.13	甘味料
22	安息香酸	1.61	5 (安息香酸としてのGroup ADI)	250	0.64	保存料
	エチレンジアミン四酢酸 (EDTA)	0.000	2.5 (EDTAカルシウム2ナトリウムとして)	125	0.00	酸化防止剤
57	オルトフェニルフェノール (OPP)	0.0000	0.2	10	0.00	防ばい剤
81	グリセリン脂肪酸エステル	78.7	限定しない (長鎖、飽和、不飽和脂肪酸のモノ及びジグリセロールエステルに対するGroup ADI)	-	-	乳化剤
135	ジフェニル (DP)	0.0000	0.05	2.5	0.00	防ばい剤
136	ジブチルヒドロキシトルエン (BHT)	0.0130	0.3	15	0.09	酸化防止剤
	硝酸塩	190	3.7 (硝酸イオンとして、Group ADI) (3ヶ月以下の乳幼児には適用しない)	185	103	発色剤
161	食用黄色5号 (サンセットイエロー)	0.050	2.5	125	0.04	着色料
153	食用赤色2号 (アマランス)	0.002	0.5	25	0.01	着色料
154	食用赤色3号 (エリスロシン)	0.010	0.1	5	0.20	着色料
156	食用赤色102号 (ニューコクシン)	0.044	4	200	0.02	着色料
176	ソルビン酸	19.6	25 (ソルビン酸として)	1,250	1.57	保存料
185	チアベンダゾール (TBZ)	0.0001	0.1	5	0.002	防ばい剤
	トコフェロール類	8.44 (全てのトコフェロールを -トコフェロールとして換算)	2 (-トコフェロールとして)	100	8.44	酸化防止剤
261	ブチルヒドロキシアニソール (BHA)	0.000	0.5	25	0.00	酸化防止剤

* : グループ名称で記載した。

(出所)「あなたが食べている食品添加物 食品添加物一日摂取量の実態と傾向 本編」平成13年 食品添加物研究会編

3. 食品添加物の複合影響に関する 基本的考え方

3. 食品添加物の複合影響に関する基本的考え方

3. 1 食品添加物の複合影響についての考え方

(1) 食品添加物の複合影響による健康影響の可能性

今回の調査では、文献調査により国内外における食品添加物の複合影響に関する研究事例等を調査し、複合暴露による健康影響の可能性について調べた。複合作用の範囲としては、①体外における添加物同士の相互作用（化学反応）と②複数の添加物が体内に摂取された後の相互作用（特に相乗作用）に着目した。

①については、食品添加物同士の化学反応により発がん物質が生成する事例がいくつか知られている（例：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¹⁾）ものの、現状の摂取レベルから見て健康影響のリスクは著しく低いと米国を含む諸外国の機関により評価されている。

②についても、添加物の組み合わせは無数にあるものの、実際に問題となりうる事例はほとんどなく、肝臓、腎臓等に影響を与える可能性が理論的に考えられる添加物の組み合わせについて評価した海外の研究でも、現状の摂取レベルから見て問題ないとの結論であった。

以上のことから、食品添加物の複合暴露による健康影響については、多数の添加物が使用されていても、実際に起こりうる可能性は極めて低く、現実的な問題ではなく、理論的な可能性の推定にとどまるものである。ただちにリスク評価を行う必要のある事例も現時点ではなく、個々の添加物として評価されている影響を超えた複合的な影響が顕著に出ている事例は見出されなかった。

現在、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た。

(2) 今後参考とすべき視点

前節で述べた通り、食品添加物の複合暴露による健康影響については、現実的な問題ではなく、理論的な可能性の推定の範囲にとどまるものと考えられたが、安全性にさらに確実を期し、消費者の不安を払拭するための取り組みは今後も必要である。そのためには以下のような事項を踏まえて対応していくことが適切と考えられる。

¹ 本件に関する厚生労働省見解については、以下の URL を参照のこと。
<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2006/07/h0728-4.html>

①グループADIの考え方の活用

JECFA では、グループ ADI の考えを提案し、それにもとづいて一部の食品添加物の評価を行っている。また、グループ ADI の考え方は米国及びEUにおいて、従来より行政的に採用されている。グループ ADI の考え方は、本来、同じ目的で使用され、かつ、構造が類似している複数の添加物は相加的に作用するとみなされるので、それらをグループとして扱うことにより、添加物の過剰使用が規制され、結果的に複合影響の発現への対応につながる。

グループ ADI が適用できる例は限定されるが、現在、わが国においても行政的に導入されつつある。

②安全性評価手法の研究

化学物質の安全性評価手法については、現在、様々な新しい方法（例えば dose-exposure modelling）が研究されている。食品添加物の複合影響の評価においても、適宜、これらの新しい方法を参考にすることにより、より詳細な評価が可能になると考えられる。

・受容体との相互作用の評価

エストロゲンレセプター、Ah レセプター（aryl hydrocarbon receptor、ダイオキシン等のある種の芳香族炭化水素と結合し、遺伝子の転写を調節する受容体）等に加えて、最近では様々なオーファンレセプターが同定されている。レセプターを介する生体影響は、複数核内タンパクの複合体形成により起きるので、複数の作用点への複合作用が想定されるレセプターと相互作用する可能性のある食品添加物については、上記点を考慮してレセプターと添加物の親和性を評価するシステムを充実させる。

・ヒトの体内での代謝についての研究の推進

実験動物でデータを取得することは必要としても、動物とヒトとの種差の問題があり、実験動物における代謝とヒトにおける代謝が同じであるとは限らない。そこで、ヒトにおける代謝を予測するような評価系の研究を進める。

3. 2 食品添加物の複合影響についてのリスクコミュニケーションのあり方

今回の文献調査から、食品添加物の複合影響は、現実的な問題というよりは、仮想的な問題にとどまっていると結論される。食品添加物の複合影響について報道等が行われることがあるが、複合影響の可能性があるという情報については、以下の観点からその内容と科学的根拠のチェックと評価を行うことが重要である。

①複合影響の内容

複合影響があると指摘された場合、これが単なる相加効果を指しているのか、相乗効果を指しているのか。

②データの種類

ヒトの疫学データにもとづく情報であるのか（ヒトの疫学データは最も重要な情報を提供するが、実際には存在しないことが多い）。実験動物を用いた試験データにもとづく情報の場合には、試験条件（種差、性差、投与経路、投与量等）を考慮しなければならない。また、培養細胞にもとづく情報の場合には、動物体内での影響への外挿に関しても注意する必要がある。²

③暴露レベル

報告された複合影響が、実際の食品中の添加物の濃度と比較しうる量によるものか、それとも、現実的には想定されないような高濃度暴露によるものなのか。

④再現性

報告された実験結果について再現性があるか。

⑤適切な対照実験の有無

複合影響を示すための適切な対照実験が行われているか。

⑥専門家による査読（peer review）の有無

発表前に専門家による査読を受け、内容の精査を受けた上で発表された報告であるか。

複合影響についての科学的な知見を提供する側の研究者は、消費者等とのコミュニケーションに際しては、上記の点を考慮に入れ、わかりやすい言葉で、複合

² 遺伝毒性を有する物質に関しては、閾値が存在しない、すなわち摂取レベルからのみの議論では解決できないとの考えが現状である。しかし、現在、遺伝毒性物質に関する現実的（生物学的）な閾値問題が国際的にも議論されるようになってきており、今後の動きに注目する必要がある。

影響についての情報をより正確に伝えることが必要である。

一般に、複合影響を調べた結果はネガティブ（否定的）であることが多く、これらの情報には関心が払われず、ごく一部の肯定的な情報が報道されることにより、消費者等の不安が払拭されないのが実態である。

研究者は、それぞれの専門的立場から独立して添加物の安全性に関する情報の収集とデータベース化を進めるとともに、行政等と協力して消費者の不安に迅速に応え信頼性の構築を図ることも重要である。

今後は食品添加物について、上述した事項に配慮しながら、ステークホルダーを巻き込んだリスクコミュニケーションを進めることが肝要である。その際には、消費者、食品製造加工業者、流通業者、行政、研究者、食品関係の専門家（栄養士、管理栄養士等）など、幅広い層の参加を求めていく必要がある。

参 考 资 料

食品添加物間の相加作用と相互作用が健康に与える影響の可能性の分析例

2.1 節で取り上げた文献 21 では、EU で認可されている食品添加物が様々な臓器に与える相加作用とインタラクション（相加作用ではない、相乗又は相殺作用）の理論的な可能性と実際の食事からの摂取量について検討し、食品添加物の複合影響は現実的にはほぼ考えられないと結論づけている。この文献は食品添加物の複合影響を定量的に考える上で重要な資料となることから、文献中のデータを少し詳しく紹介する。

○食品添加物の複合影響のとらえ方

文献 21 では食品添加物の複合影響については以下のように分類されている。最後の interaction は 1 章で述べた相乗作用と相殺作用をあわせたものに相当する。ここでは、用語の混乱を避けるため、そのまま「インタラクション」と表記する。

表 1 本文献における複合影響の分類

分 類		説 明
相加作用 (joint action)	simple similar action (単純な相加的類似作用)	<ul style="list-style-type: none"> • simple joint action, dose addition (用量相加性作用) とも呼ばれる。 • 各化学物質が同じ経路、同じ作用機構で作用し、その効果のみが異なる場合 • 毒性等価係数 (toxic equivalent factor) 設定の基礎となる。
	simple dissimilar action (単純な相加的非類似作用)	<ul style="list-style-type: none"> • simple independent action, independent joint action, response/effect addition とも呼ばれる。 • 作用機構や作用部位が異なる複数の化学物質がそれぞれの作用を発揮するが、相互に影響しあうことがない場合。
interaction (インタラクション)		<ul style="list-style-type: none"> • 複数の化学物質の効果が、個々の化学物質を単独に投与した場合よりも増強される (相乗作用、超相加性作用) 又は相殺される (拮抗作用、阻害作用) 場合。 • 特定の標的や受容体との相互作用といった狭義の相互作用ではなく、相加性が成り立たない現象全般をさす。 • 1 章で述べた相乗作用と相殺作用をあわせたものに相当

○検討手順

この文献における検討手順は以下の通り。

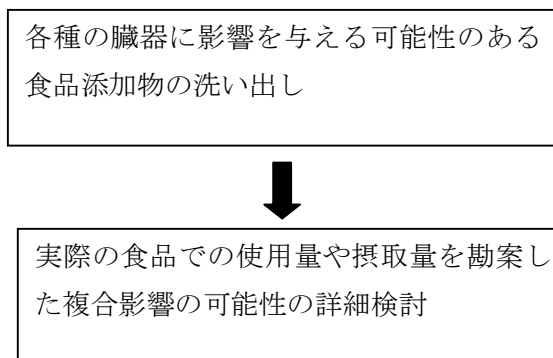


図1 食品添加物の複合影響の検討手順

第一段階では、以下の基準に従って EU で認可されている約 350 種類の食品添加物をスクリーニングし、臓器の種類別に複合影響の可能性のあるものをリストアップした。

- ① 当該食品添加物が EU で認可され、ADI の数値が設定されていること。
- ② 当該食品添加物が NOAEL を超える用量で明確な臓器毒性を示すこと。
- ③ 同一の臓器で明確な毒性が認められる場合に複合影響の可能性が考えられること。
- ④ 動物実験において NOAEL を超える用量で影響があったとしても、ヒトの健康影響が出るとは考えられない影響は除外する。
- ⑤ NOAEL を超える用量でヒトの肝臓や腎臓の機能に影響を与える食品添加物
- ⑥ 食品添加物の使用量又は潜在的な摂取量から考えて、理論的な複合影響の可能性が排除できないもの

第二段階では、上記の基準によりリストアップされた食品添加物とその標的臓器（肝臓、腎臓、血液、甲状腺）を対象として実際の摂取量等にもとづいた検討をおこなった。

○複合影響の可能性のある食品添加物のリストアップ

第一段階の検討では、肝臓、腎臓、胃、小腸、血液、生殖系、甲状腺、盲腸など各種の臓器に影響を与える可能性のある食品添加物について検討した（表 2）。具体的な添加物の種類と NOAEL(最大無影響量)と影響レベル、生じ得る影響とその原因等に関するコメントについては、表 3 以降に整理した。なお、表中の生じ得る影響は、当該物質を実験動物に高用量で投与した場合のデータによるものである。

表2 食品添加物と NOAEL 以上の用量で影響を受ける臓器

標的臓器	NOAEL 以上で影響を与える添加物数	説明
肝臓	12	・次節で詳細検討（表 9,10）
腎臓	10	・次節で詳細検討（表 11,12）
小腸	7	・ほとんどの影響は消化管の浸透圧調節に関するもので、ヒトの摂取では影響がないか、作用機構が異なる。→複合影響は考えにくい。
血液	7	・次節で詳細検討（表 8）
生殖器	6	・広範囲の影響があるが、明確な共通の標的臓器や影響はない。→複合影響は考えにくい。
胃／前胃	4	・ヒトに関係する共通の影響を示すのは2種類の添加物のみ。これら2物質を ADI レベルで摂取することは考えにくい。
甲状腺	3	・次節で詳細検討（表 13）
盲腸	3	・盲腸の肥大はヒトの摂取においては影響がない ・盲腸の弛緩を起こさない用量でのヒトにおける相加作用は考えにくい。
胆のう	3	・作用機構から見てヒトへの影響は考えられない。
副腎	3	・共通の影響を示すのは2種類の添加物のみ。 ・これらの2物質を ADI レベルで摂取することは考えにくい。
脾臓	2	・共通のメカニズムをもたない様々な影響があり、複合影響を考える必要がない。
精巣	2	・共通のメカニズムをもたない様々な影響があり、複合影響を考える必要がない。
他の臓器	1	・複合影響の可能性は考えにくい。
体重	17	・体重減少は非特異的な一般的影響である。 ・栄養素の吸収や食事の生物学的な利用可能性、上で検討した影響の二次的影響によるものと考えられる。 ・複合影響を検討するための明確な作用メカニズムがない。

注) 相互作用またはインタラクションは、共通の標的部位と作用機序をもつ食品添加物を同時に摂取した時に、影響の閾値（実験動物に対する NOAEL、感受性の高いヒトに対する ADI）以下から閾値以上のレベルの影響に移行する場合に重要になる。従って、用量-反応曲線が無影響レベルの用量から低影響レベルの用量にまで移行するためには、複合摂取量は ADI を 2, 3 倍程度超過していなければならない。

表3 胃／前胃に影響を与える可能性のある食品添加物

添加物	NOAEL ^a	影響レベル ^a	生じ得る影響	コメント
E220 から E228 二酸化イオウ及び 硫化物	70	280	過形成／炎症	・濃度依存性の腺胃への影響あり。本物質の刺激性による局所的な影響と考えられる。
E320 BHA	50	67.5	前胃の過形成	・ヒトでは重要でないと考えられる。
E512 塩化第一 スズ	200 ^b	300 ^b	粘膜への刺激	・NOAELはADIの計算(安全係数100)に用いられたヒトへの影響に対する値である。食事の濃度では二酸化イオウとの重大な相互作用の可能性はほとんどない。
E951 アスパル テーム	4,000	4,000	胃炎	・食事のアスパルテーム量が5%を超えると影響が見られる。JECFAによれば、これは食事のペプチド濃度が高まることによるものである。ヒトに対しては重要ではなく、ADIの計算には使用されていない。

a：特に明記しない限り単位は mg/体重 kg/日

b：mg/食事 kg

c：食品添加物の名称に付された EXXX 等の番号は EU の認可番号を示す。以下同じ。

表4 小腸に影響を与える可能性のある食品添加物

添加物	NOAEL ^a	影響レベル ^a	生じ得る影響	コメント
E102 タートラ ジン	750	1,000	下痢	・食事に存在する濃度では高用量で見られた消化管の浸透圧調節への影響はないと考えられる。
E110 食用黄色 5号(サンセット イエロー)	500	1,250	下痢	・食事に存在する濃度では高用量で見られた消化管の浸透圧調節への影響はないと考えられる。
E235 ナタマイ シン	3	5	嘔吐、下痢	・下痢は腸内細菌への抗生物質作用によると考えられる
E405 プロピレ ングリコールアル ギン酸エステル	5% ^b	10% ^b	軟便	・食事に存在する濃度では高用量で見られた消化管の浸透圧調節への影響はないと考えられる。
E430-1 ポリオキ シエチレン及びステ アリン酸塩 ^{訳注}	2,500	10,000	下痢	・食事に存在する濃度では高用量で見られた消化管の浸透圧調節への影響はないと考えられる。
E432-6 ポリオキ シエチレンソルビタ ンモノエステル ^{訳注}	2,500	5,000	下痢	・食事に存在する濃度では高用量で見られた消化管の浸透圧調節への影響はないと考えられる。

				はないと考えられる。
E512	塩化第一スズ	200 ^c	300 ^c	嘔吐、下痢
				・NOAELはADIの計算(安全係数100)に用いられたヒトへの影響に対する値である。ナタマイシンとは異なる作用機序と考えられ、ADI以下の摂取量では重大な相互作用の可能性はほとんどない。

a : 特に明記しない限り単位は mg/体重 kg/日、^b : 食事中の%、^c : mg/食事 kg

訳注 :

E430 ポリオキシエチレン (8) ステアリン酸エステル

E431 ポリオキシエチレン (40) ステアリン酸エステル

E432 ポリオキシエチレン (20) ソルビタンモノラウリル酸エステル (ポリソルベート20)

E433 ポリオキシエチレン (20) ソルビタンモノオレイン酸エステル (ポリソルベート80)

E434 ポリオキシエチレン (20) ソルビタンモノパルミチン酸エステル (ポリソルベート40)

E435 ポリオキシエチレン (20) ソルビタンモノステアリン酸エステル (ポリソルベート60)

E436 ポリオキシエチレン (20) ソルビタントリステアリン酸エステル (ポリソルベート65)

表5 盲腸に影響を与える可能性のある食品添加物

添加物	NOAEL ^a	影響レベル ^a	生じ得る影響	コメント
E122 アズルビン	400	2,500	肥大	・高濃度における影響であり、食事に存在する濃度では、高濃度で見られた影響は考えられない。
E123 アマランス	50	250	肥大	・(食事中の濃度では)相互作用が考えられる添加物はない。
E432-6 ポリオキシエチレンソルビタンモノエステル ^{訳注}	2,500	5,000	肥大	・高濃度における影響であり、食事に存在する濃度では、高濃度で見られた影響は考えられない。

a : 特に明記しない限り単位は mg/体重 kg/日

訳注 : E432-6の個々の名称は表4の訳注参照

表6 生殖系に影響を与える可能性のある食品添加物

添加物	NOAEL ^a	影響レベル ^a	生じ得る影響	コメント
E150d カラメルIV	10,000	15% ^b	産仔数の減少	・食事中の濃度では、高用量で見られた影響は考えられない。
E233 チアベンダゾール	10	40	胎児重量の減少	・母体の体重減少に関連するものと考えられる。他の添加物で同様の影響を示すものはない。

E239 ヘキサメチレン-テトラミン	15	31	死産の増加	・ヒトへの暴露は無視できる。関連があると考えられる他の添加物では同様の影響は見られない。
E321 BHT	25	100	授乳期における体重増加の減少	・他の添加物では同様の影響は見られない。
E430-1 ポリオキシエチレン及びステアリン酸塩 ^{訳注}	2,500	10,000	産仔の生存率の低下	・食事中の濃度では、高用量で見られた影響は考えられない。
E951 アスパルテーム	4,000	4,000	産仔のヘモグロビンの減少	・食事中の濃度では、高用量で見られた影響は考えられず、NOAEL の計算には使用されなかった。

a：特に明記しない限り単位は mg/体重 kg/日

b：飲料水中の%

訳注：E430,431 の名称は表 4 の訳注参照

表 7 副腎に影響を与える可能性のある食品添加物

添加物	NOAEL ^a	影響レベル ^a	生じ得る影響	コメント
E122 アズルビン	400	2,500	過形成。皮質領域での中心病変	・他の添加物で同様の影響を示すものはない。
E249-50 硝酸塩 ^{訳注}	6	16	球状帯の肥大	・他の添加物で同様の影響を示すものはない。
E951 アスパルテーム	4,000	4,000	離乳期における副腎重量の減少	・食事中の濃度では、高用量で見られた影響は考えられない。NOAEL の決定には使用されない。他の添加物で同様の影響を示すものはない。

a：特に明記しない限り単位は mg/体重 kg/日

訳注：E249 亜硝酸カリウム、E250 亜硝酸ナトリウム

○食品添加物の複合影響に関する詳細検討

一次スクリーニングの結果、血液、肝臓、腎臓、甲状腺について、詳細検討する必要があると考えられた。臓器別の検討結果は次の通り。

◆血液

ソルビン酸とその K 塩、Na 塩による白血球の減少は通常長期血液学的調査では報告されていない。また、ブラウン HT による白血球の減少も再現性のある一貫した影響ではなく、最近の研究では両者による白血球減少は認められていないため、これらの影響は検討対象外とした。

ソルビン酸とその塩によるコレステロールの増加は食餌中の含有量 10% の場合のみ認められた影響で、高濃度の投与による栄養面の影響と考えられる。したがって、同様の影響

を示す α -トコフェロールとの複合影響も考えられない。アスパルテームによる影響も動物実験における高用量の投与によるものと思われる。

アゾルビンと没食子酸プロピルの複合影響は理論的にはあり得るものの、没食子酸プロピルの影響は高濃度で初めて認められる影響であり、食品中の使用レベルにおける抗酸化作用とは無関係の、酸化促進作用に関係していると思われる。結局、血液への複合影響の可能性は極めて低い。

表 8 血液に影響を与える可能性のある食品添加物

添加物	NOAEL ^a	影響レベル ^a	生じ得る影響	コメント
E122 アゾルビン	375	1,875	ヘモグロビンの減少	・ E310、E951 と同様の影響だが、後者はヒトの摂取量では影響がないと考えられる。
E150c カラメル III	-	食事中 1%	リンパ球の減少	・ 好中性球の増加と関連。他の添加物では同様の影響は見られない。
E155 ブラウン HT	150	750	全白血球の減少	・ 全白血球への影響は一時的で 2 年間の実験では影響がなく、より最近の研究では影響は再現されていない。本影響は詳細検討からは除外した。
E200/2/3 ソルビン酸/ソルビン酸カリウム/ソルビン酸カルシウム	2,500	5,000	白血球数の減少とコレステロールの増加	・ ヒトの食事での濃度では重要ではない栄養面の影響と考えられる。他の実験では再現されていない。検討対象から除外。
E307 α -トコフェノール	-	5	コレステロールの増加	・ 他の添加物ではこのような影響は見られない（検討対象外とした E200/2/3 を除く）。
E310 没食子酸プロピル	135	527	ヘモグロビン及び赤血球数の減少	・ E122 との相互作用はヒトに対しては影響がない。
E951 アスパルテーム	4,000	4,000	ヘモグロビン及びヘマトクリット値の減少	・ ヒトの食事での濃度では重要ではない栄養面の影響と考えられる。

a : 特に明記しない限り単位は mg/体重 kg/日

◆肝臓

クルクミン、チアベンダゾール、没食子酸プロピル、BHT はいずれも酵素の誘導によって肝肥大を引き起こすことから、理論的には複合影響の可能性はある。グリセリン脂肪酸エステルも肝肥大を引き起こすが、これは極めて高用量における影響で、食餌中の脂肪含有量が高いことに起因する可能性がある。また、この物質による肝肥大は、食餌中の含有

量 10%で2年間給餌した場合でも明確な影響としては現れなかった。したがって、グリセリン脂肪酸エステルの影響は考慮しない。

残りの物質による酵素誘導は、相殺するもの（例：CYP1A2）もあれば、相加的又は相乗的なものもあり、理論的な複合作用の可能性を否定できない。

食品添加物の使用状況と摂取量から考えると、没食子酸プロピルと BHT は両方とも酸化防止剤であり、その使用は補完的關係にあり、両者が同時に使用されるような状況では、その使用レベルは独立に使用する場合よりも低くなる。これら2物質の複合影響は、相加性が成り立つ性質のものであり、2つの添加物が別々の食品に使用されていても、同じ食品に同時に使用されていても影響は変わらない。

チアベンダゾールは柑橘類の果皮に使用される防ばい剤であり、その摂取レベルは非常に低く、理論的な最大摂取量は ADI の 10%以下であることから、十分な暴露マージンが存在する。

以上のことから、これらの食品添加物の肝臓に対する複合影響は現実には生じにくい。

表 9 肝臓に影響を与える可能性のある食品添加物

添加物	NOAEL ^a	影響レベル ^a	生じ得る影響	コメント
E100 クルクミン	220	440	肥大	・詳細不明。相加作用又は相互作用は排除できない
E124 食用赤色102号（ニューコクシン）	375	1,875	泡沫網状赤血球	・他の添加物では同様の影響は見られない。
E155 ブラウン HT	150	750	白血球の浸潤	・他の添加物では同様の影響は見られない。
E233 チアベンダゾール	10	37	酵素誘導にともなう肥大	・相加作用又は相互作用は排除できない。
E310 没食子酸プロピル	135	527	酵素誘導	・相加作用又は相互作用は排除できない。
E321 BHT	25	100	酵素誘導、非常に高用量では肝細胞の壊死	・相加作用又は相互作用は排除できない。
E444 ショ糖酢酸イソ酪酸エステル	5	25	胆のうの機能の変化	・イヌでの影響で、齧歯類では影響が見られない。他の添加物では同様の影響は見られない。
E476 ポリグリセロールエステルポリリシノール酸	750	2,500	肥大	・高用量での影響であり、組織病理学的な傷害とは関連がない。相加作用又は相互作用とは関係がない。
E481 ステアロイル乳酸ナトリウム E482 ステアロイル乳酸カルシウム	1,000	2,500	相対重量の増加	・高濃度での投与における代謝の結果と考えられる。相加作用又は相互作用には関係がない。

E491-5 ソルビタンモノエステル ^{訳注}	2,500	5,000	臓器重量の増加	・門脈周囲での脂肪の変化と空胞化に關与。他の添加物では同様の影響は見られない。
951 アスパルテーム	4,000	4,000	臓器重量の増加	・ヒトの食事中の濃度では無關係の、栄養面での影響と考えられる。他の添加物では同様の影響は見られない。
E1519 ベンジルアルコール	2,000	3,500	病理学的に特定されない影響	・イヌに 3.5ml/kg/日投与した時の恐らく代謝面での影響であり、ヒト食事中の濃度では相加作用や相互作用とは關係がない。

a : 特に明記しない限り単位は mg/体重 kg/日

訳注 : E491 ソルビタンモノステアリン酸エステル

E492 ソルビタントリステアリン酸エステル

E493 ソルビタンモノラウリン酸エステル

E494 ソルビタンモノオレイン酸エステル

E495 ソルビタンモノパルミチン酸エステル

表 10 食品添加物による肝臓の酵素誘導

添加物	活性増加	活性減少
E100 クルクミン	グルタチオントランスフェラーゼ 全チトクロム P450 チトクロム b5	オルニチンデカルボキシラーゼ チロシンキナーゼ リボキシゲナーゼ シクロオキシゲナーゼ
E233 チアベンダゾール	CYP1A1 及び 1A2	CYP1A2
E310 没食子酸プロピル	グルタチオントランスフェラーゼ グルクロニルトランスフェラーゼ	
E321 BHT	CYP1A1 及び 1A2 CYP2A+2B1+3A+4A グルタチオントランスフェラーゼ グルクロニルトランスフェラーゼ	

◆腎臓

10 種類の食品添加物のうち、ジフェニル、o-フェニルフェノール及び Na 塩、フェロシアン化物 (N、K、Ca 塩) について複合影響の可能性が排除できない。ジフェニルと o-フェニルフェノールは柑橘類等の果皮表面のかび防止のために使用されるもので、摂取量は非常に少ない。また、これら 2 者の利用目的は共通であるため、一方が使用されれば、他方は使用されることがない。フェロシアン化物も塩の固結防止剤として使用されるので、摂取レベルは低い。以上のことから、複合影響の可能性はほとんど考えられない。

表 11 腎臓に影響を与える可能性のある食品添加物

添加物	NOAEL ^a	影響レベル ^a	生じ得る影響	コメント
E123 アマランス	50	250	骨盤の石灰沈着及び過形成	・相加作用又は相互作用は排除できない。
E124 ニューコクシン (Ponceau 4R)	375	1875	糸球体腎症	・相加作用又は相互作用は排除できない。
E128 レッド 2 G	43-26	215-130	鉄の沈着の増加	・他の添加物では同様の影響は見られない。
E200-3 ソルビン酸及びその塩 ^{訳注}	2,500	5,000	臓器重量の増加	・5%のカルシウム塩を投与した研究での影響。非特異的な組織学的な反応であり、重要ではない。
E230 ジフェニル	50	250	精細管萎縮と拡張、水腎症	・相加作用又は相互作用は排除できない。
E231/2 o-フェニルフェノール/ナトリウム	100	1,000	精細管の拡張	・相加作用又は相互作用は排除できない。
E385 EDTA カルシウム二ナトリウム	250	500	局所的な腎皮膜下の膨潤、糸球体係蹄の増加	・経口投与では影響が見られない。ヒトの食事では重要ではない。
E475 脂肪酸のポリグリセロールエステル	2,500	5,000	尿中窒素の増加	・食餌中で極めて高濃度の場合の主要でない組織学的変化。他の添加物では同様の影響は見られない。
E535/6/8 フェロシアン化ナトリウム/カリウム/カルシウム	25	250	臓器重量の増加、精細管の損傷、石灰化沈着	・病変は精細管のわずかな損傷に関するものである。相加作用又は相互作用は排除できない。
E951 アスパルテーム	4,000	4,000	臓器重量の増加、腎石灰化症	・食事時の窒素含有量が高い場合の高濃度での影響。ヒトの食事時の濃度では無関係の、栄養面での影響と考えられる。

a : 特に明記しない限り単位は mg/体重 kg/日

訳注 : E200 ソルビン酸

E201 ソルビン酸ナトリウム

E202 ソルビン酸カリウム

E204 ソルビン酸カルシウム

表 12 腎臓に影響を与える可能性のある添加物の詳細検討

添加物	生じ得る影響と考察
E123 赤色 2 号 (アマランス)	<ul style="list-style-type: none"> ・雌ラットにおいて 250mg/体重/日で骨盤の明かな石灰化沈着へのわずかな影響が見られ、1,250mg/体重/日で上皮の過形成が生じた。 ・本化合物は吸収されにくく、腎臓に影響を与える濃度で盲腸肥大を生じさせる。ヒトの食事での濃度では影響がない間接的な作用機構による。 <p>→ヒトの食事での添加物間の相加作用や相互作用には関係がないと考えられる。</p>
E124 食用赤色 102 号 (ニューコクシン)	<ul style="list-style-type: none"> ・マウスで糸球体腎症を増加させ、ラットでは腎臓重量と尿タンパク量を増加させる。 ・吸収されにくく、腎臓に影響を与える濃度で盲腸肥大を生じさせる。他の添加物では同様の影響は見られない。 ・ヒト食事での濃度では相加作用や相互作用には関係がないと考えられる。
E230 ジフェニル	<ul style="list-style-type: none"> ・不規則な発赤、リンパ球の浸潤、精細管の萎縮と斑状の拡張、水腎症、アルブミン尿症、ヘモグロビン尿症を示す。 ・E231-2 (o-フェニルフェノール) との相互作用の可能性を否定できない。
E231/2 o-フェニルフェノール/ナトリウム	<ul style="list-style-type: none"> ・顕著な精細管の拡張 ・利用可能なデータは少ないが E230 (ジフェニル) との相互作用の可能性を否定できない。
E535/6/8 フェロシアン化ナトリウム/カリウム/カルシウム	<ul style="list-style-type: none"> ・ラットにおいて NOAEL の 10 倍量で腎臓の重量増加と精細管の拡張が見られ、NOAEL の 100 倍で石灰化沈着が認められた。 ・E230 (ジフェニル) や E231-2 (o-フェニルフェノール) との相加作用や相互作用の可能性を否定できないが、NOAEL と影響レベルの差から見て安全なマージンが存在する。

◆甲状腺

理論的にはエリスロシン、チアベンダゾール、硝酸ナトリウム/カリウムで複合影響が考えられる。しかし、これらの複合影響はヒトの健康については限定的あるいは無視できる影響しかもたない。エリスロシン（着色料）の用途は限定的であり、チアベンダゾール（防ばい剤）の使用量は少なく、これらが ADI 値のレベルで摂取されることは起こりにくい。したがって、複合影響は理論的な仮説であり、実際の懸念を生じるレベルではない。

表 13 甲状腺に影響を与える可能性のある添加物

添加物	NOAEL ^a	影響レベル ^a	生じる影響	コメント
E127 エリスロシン	1	3.3	<ul style="list-style-type: none"> 濾胞細胞の過形成 T4 から T3 への変換を阻害することにより、T4 を増加させ、T3 を減少させる 	<ul style="list-style-type: none"> TRH と TSH の放出増加による甲状腺への二次的な影響の可能性はある。ヒトでは影響は観察されない。
E233 チアベンダゾール	10	37	<ul style="list-style-type: none"> 濾胞細胞の過形成 T4 のクリアランスの増加 	<ul style="list-style-type: none"> 肝臓における甲状腺ホルモン代謝の昂進による TSH の過剰分泌による二次的影響の可能性はある。
E251/2 硝酸ナトリウム/カリウム	370	730	<ul style="list-style-type: none"> ヨウ素の取り込み、甲状腺重量及び甲状腺組織のわずかな変化。ただし明確な用量-反応関係はなし（ラット）、T4 の減少（ブタ） 	<ul style="list-style-type: none"> 作用機序は不明。甲状腺によるヨウ素取り込みへの干渉によるものと考えられる。ヒトのデータでは高用量でヒトへの影響の可能性あり。

^a : 単位 : mg/体重 kg/日

○結論

各臓器別に、様々な食品添加物による複合影響（相乗作用）の可能性を検討した結果から見て、仮想的に複合影響の可能性を否定できない組合せにおいて、実際の添加物の使用量や摂取状況等を考慮すると、現実に問題となるケースはほとんど起こらないと考えられた。