

添加物の安全性評価指針
(骨子案)

2008年12月

食品安全委員会添加物専門調査会

目 次

1	
2	
3	第 1 章 総則
4	第 1 評価基準作成に至る背景
5	第 2 定義
6	第 3 対象となる添加物及び目的
7	第 4 添加物の食品健康影響評価の基本的な考え方
8	第 5 評価に必要な資料及び試験データ等の考え方
9	第 6 体内動態試験及び毒性試験の解釈
10	第 7 リスク判定
11	第 8 再評価
12	
13	第 2 章 各論
14	第 1 評価対象添加物の概要
15	第 2 安全性に係る知見 . . . 次回以降の審議事項のため、以下省略。
16	第 3 ヒトにおける知見
17	第 4 一日摂取量の推計
18	第 5 香料の評価方法
19	第 6 酵素の評価方法
20	第 7 栄養成分の評価方法

第 1 章 総則

第 1 評価基準作成に至る背景

食品安全委員会は、食品安全基本法第21条第1項に規定する基本的事項（平成16年1月16日、閣議決定）において、食品健康影響評価に関するガイドラインの作成に努めることとなっており、すでに、「遺伝子組換え食品（種子植物）の安全性評価基準（平成16年1月29日）」、「普通肥料の公定規格に関する食品健康影響評価の考え方（平成16年3月18日）」、「遺伝子組換え微生物を利用して製造された添加物の安全性評価基準（平成16年3月25日）」、「遺伝子組換え飼料及び飼料添加物の安全性評価の考え方（平成16年5月6日）」、「家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針（平成16年9月30日）」を策定した。

評価ガイドラインは、食品健康影響評価の科学的妥当性、公平性の確保のため、また、国内外に評価の透明性を確保しながら、申請者等に対して必要なデータの明確化を図るためにも必要性は高いものと考えられる。

食品安全委員会では、これまでの添加物の食品健康影響評価結果や国内外の安全性評価の考え方を基本に、添加物の安全性評価指針を取りまとめたことから、今後は、これに基づき評価を行うこととする。

なお、本指針は、国際的な評価基準の動向、国内外の科学的知見等を勘案し、必要があると認めるときは、本指針の規定について検討を行い、その結果に基づいて所要の改訂を行うこととする。

第 2 定義

1 添加物

「食品衛生法」（昭和 22 年法律第 233 号）第 4 条第 2 項に規定する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。

2 一日摂取許容量（ADI：Acceptable Daily Intake）

ヒトがある物質を毎日一生涯にわたって摂取し続けても、現在の科学的知見からみて健康への悪影響がないと推定される一日当たりの摂取量。

3 無毒性量（NOAEL：No Observed Adverse Effect Level）

ある物質について何段階かの異なる投与量を用いて毒性試験を行ったとき、有害影響が認められなかった最大の投与量。

4 最小毒性量（LOAEL：Lowest Observed Adverse Effect Level）

ある物質について何段階かの異なる投与量を用いて毒性試験を行ったとき、有害影響が認められた最小の投与量。

5 ベンチマークドーズ（BMD：Benchmark Dose）

毒性発現率と摂取量の相関性に数理モデルを適用して算出される、一定の毒性発現率での摂取量。

6 毒性指標（エンドポイント）

評価対象物質の曝露影響の指標として用いる観察可能または測定可能な生物学的事実または化学的濃度。

7 安全係数

ある物質について、ADI 等を設定する際、NOAEL に対して、更に安全性を考慮するために用いる係数。

8 実質安全量（VSD：Virtually Safe Dose）

VSD は、遺伝毒性発がん性物質には閾値が存在しないという立場から出発した評価手法であり、個人が食品中の最大許容残留量を生涯にわたり摂取している場合のリスクレベル（10 万分の 1 あるいは 100 万分の 1 というような低い確率）でがんを発生させる用量。

9 GLP（Good Laboratory Practice）

化学物質に対する各種安全性試験成績の信頼性を確保するために、試験所が備えるべき試験設備、機器、試験施設の組織及び人員、操作の手順等に関する基準を定めたもの。

10 FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA：Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives）

FAO と WHO が合同で運営する専門家の会合であり、添加物、汚染物質、動物用医薬品などの安全性評価を行い、FAO、WHO、それらの加盟国およびコーデックス委員会に対して科学的な助言を行う機関。

11 疫学

人間集団の中で起こる健康に関連する様々な問題の頻度と分布、それらに影響を与える要因（例えば、食事、喫煙、飲酒など）を明らかにして、健康に関連する問題に対する有効な対策に役立てる学問。

12 平成 8 年厚生労働省ガイドライン

食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針について（平成 8 年 3 月 22 日衛化第 29 号）。

第 3 対象となる添加物及び目的

本指針は、食品衛生法第 10 条により人の健康を損なうおそれのない添加物を定める場合並びに同法第 11 条第 1 項により添加物の規格基準を定める場合に必要とされる資料の範囲及び評価の基準を定めることを目的とする。

食品衛生法及び栄養改善法の一部を改正する法律附則第2条の2第1項に基づく、既存添加物名簿からの名称の削除の場合には、本指針に準じて評価を行う。

第4 添加物の食品健康影響評価の基本的な考え方

1 安全係数については、今後、食品安全委員会として考え方を整理した上で、健康影響評価に応用する。なお、現時点における安全係数の取り扱いについては、専門調査会の評価に委ねる。

2 JECFA の安全性評価が終了し、欧米諸国で長期間使用が認められているいわゆる国際汎用添加物の評価については、最新の科学的知見も調査した上で、原則として JECFA 及び欧米諸国で行われた評価書に基づく評価(評価書評価)を行う。

3 遺伝毒性発がん物質については、閾値が存在するとの報告もあるものの、国際的に合意されていないことから、原則として閾値は存在しないとの考えに基づき評価を行う。

4 遺伝毒性発がん物質との評価のなされた添加物については、原則として承認すべきではない。一方、添加物の製造等においてやむを得ず含有する不純物及び副生成物が遺伝毒性及び発がん性を有する場合には、その含有量を技術的に可能な限り低減化させるべきであるが、VSD 等の考え方にに基づき総合的に評価する。

5 食品の通常成分の代替物質として用いようとする物質の場合、栄養強化の目的、栄養機能食品として用いる場合は、栄養学的観点から、栄養成分としての質、他の食品由来の当該栄養成分摂取量を考慮し、「食事摂取基準」等を参照して、評価を行う。

6 評価の対象となる添加物に医薬品との相互作用が考えられる場合、そのような事象が起こりうる人は医療従事者の監視下にあると考えられることから、医薬品との相互作用に関する事項は検討に含めない。

7 添加物の分解物及び混在する不純物についても、評価の必要性の有無について検討を行う。添加物の安定性、食品中における安定性についても、確認し、安定でない場合には、主な分解物の種類及び生成程度について検討する。

8 添加物を複数摂取した場合の有害な影響については、食品安全委員会の平成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」報告書に基づき、原則として検討する必要はない。但し、添加物を複数摂取した場合の安全性に関する情報があれば評価を行う。

9 遺伝子改変動物を用いた試験は、現在、JECFA などでも殆ど利用されておらず、慎重な取り扱いが必要である。従って、現時点のリスク評価においては

原則として参考という位置づけとする。

【検討事項】

- 1) 不純物等は、どのような場合に評価を必要とすべきか。
例)・動物の代謝系では生じず、ヒトで認められる物質の場合
・アレルギー誘発性が示唆される場合、等
- 2) いわゆる国際汎用添加物については、「評価書評価」(上述を参照)の考え方を採用するか。
- 3) 遺伝毒性発がん物質の閾値の問題についてどこまで議論するか。
例)・MOE、VSDの採用のメリット・デメリット等を整理する必要性
- 4) 妊婦・胎児、乳幼児、小児及び高齢者はハイリスク集団であるが、従来の動物試験からヒトへの健康影響の評価が可能か。
- 5) 情報が古かったり十分でなかったりする場合があるが、信頼性の低いデータをどのように評価すべきか。なお、いわゆる国際汎用添加物については原則として評価書評価を行うことを考えている。
- 6) 医薬品で求められる試験とのギャップをどう考えるか。必須ではないが実施が推奨されるような場合は、その旨記載すべきか。
例) ヒトの培養細胞を用いた毒性試験、*in vitro*代謝試験
- 7) 複合影響について、現時点で、上述した考え方に変更はないと考えてよいか。
- 8) ナノマテリアル等、新技術に基づく物質の評価について言及する必要があるか。

第5 評価に必要な資料及び試験データ等の考え方

- 1 評価に必要とされる試験項目の範囲や留意事項については、第2章各論及び別表に示す。具体的な試験の実施方法については、原則として、国際的に認められた経済協力開発機構(OECD)等のテストガイドラインに準拠するものとする。
- (1) ただし、当該食品添加物が食品常在成分であるか又は食品内又は消化管内で分解して食品常在成分となることが科学的に明らかな場合、試験の一部について省略を可とする。ただし書きに該当するか否かは、平成8年厚生労働省ガイドラインの表2の事項について検討の上判断する。
- (2) 国際汎用添加物については、ヒトでの長い食経験を考慮して(第1章 第4の9を参照)、香料、酵素及び栄養成分については、その物質の特性を考慮して(第2章 第5、第6及び第7を参照)評価を行う。
- (3) (1)、(2)に関わらず、既に指定されている添加物と塩基部分のみが

異なるまたはその異性体である場合等、科学的に合理的な理由がある場合には、その根拠を明示した上で、試験の一部について省略することができる。

2 使用基準の改正にあたっては、原則として別表に基づき、必要な資料を判断する。

(1) 食品安全委員会による食品健康影響評価が終了している添加物について、使用基準の変更を行う場合には、要請した使用対象食品の追加、使用量の変更等に基づく一日摂取量の推定に関する資料、毒性学的に新たな知見がある場合には、当該資料を提出する。

(2) 食品安全委員会による食品健康影響評価のなされていない添加物について、使用基準の変更を行う場合には、原則として、添加物の指定のための評価に求められる資料が必要である。

3 成分規格の改正にあたっては、変更された成分規格の妥当性及び安全性上の問題を生じないことを示す必要がある。

4 評価に必要な資料は、要請者がその責任において提出するものであり、資料内容の信頼性は要請者が確保しなければならない。原則として、適正に運営管理されていると認められる試験施設（GLP 対応施設）等において信頼性が保証された試験方法によって実施された試験結果、または国際機関における評価書等の科学的に信頼できる文献等を提出するものとする。

5 添加物の安全性を疑わせるような資料については、当該資料の信頼性等に関わらず提出する必要がある。

6 剖検、病理組織学的評価は、十分な経験を有する者による実施を推奨する。

7 動物試験の生データ及び標本は、GLP が規定する間若しくは評価が終了するまで保管し、必要に応じ提出できるようにする。

8 評価にあたっては、原則として、要請者から提出された資料を使用することとし、評価に必要な資料について不足があると判断された場合、要請者に追加資料を要求する。

【検討事項】

天然成分に代謝されて代謝プールに入るほか、生体内成分に代謝される添加物についても長期の毒性試験は必要ないと評価しているところであるが、明記するか。

第6 体内動態試験及び毒性試験の解釈

ヒトが摂取した場合の生体内における吸収、分布、代謝、排泄を推定するため、体内動態に関する試験を実施する。従って、動物試験結果をまとめるのみでなく、

ヒトにおける体内動態や有害な作用の発現の推定等について考察を行わなくてはならない。

試験データの解釈にあたっては、観察された毒性や体内での残留性等が、栄養状態等の添加物以外による偶発的な影響ではなく、添加物の持つ特性であることを科学的に考察する必要がある。エンドポイントの判定に際しては、体内動態や試験間での動物種や用量の違いを考慮しつつ、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、病理検査等の関連する所見について、試験ごとの統計学的な有意差や用量相関性に関し、合理的な科学的解釈が求められる。また、その際に、毒性の作用機序について可能な限り明確にする。

第7 リスク判定

1 ADI の設定の考え方

ADI の設定に係る基本的な考え方は次によるものとする。

(1) 毒性試験を総合的に評価した結果、複数の NOAEL を基に ADI を設定する場合、動物種、毒性試験ごとに比較した上で、原則として、最小の NOAEL を根拠とする。

(2) 原則として、性差を考慮して毒性試験の結果を評価し、NOAEL についても、雌雄は区別して設定する。

(3) 安全係数は種差と個体差を考慮し、100（種差 10、個体差 10）を基本とする。ただし、安全係数 100 は不変のものではなく、下記のような毒性の性質や試験データなどを踏まえて設定する。

① ヒトの試験データを用いる際には、種差を考慮する必要はなく、個体差は調査集団数等を考慮して、1～10 とする。

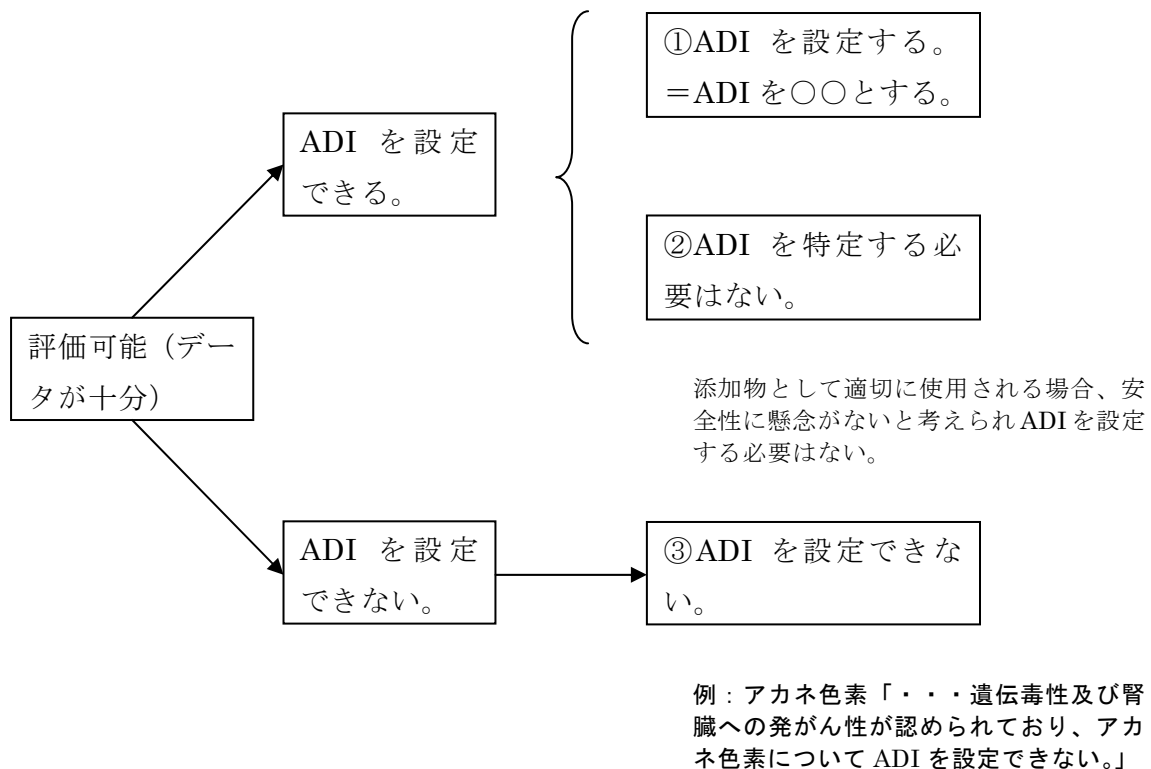
② 情報が不十分な場合、評価対象物質が重篤な毒性を示す場合等においては、それぞれの要因に対して追加の安全係数 1～10 を用いる。

③ LOAEL を基に ADI を設定する場合、追加の安全係数に 1～10 を用いる。なお、この際、ベンチマークドーズを用いることもできる。

(4) 評価結果の文言については以下に従う。

添加物専門調査会の評価結果の文言について（抜粋）

（平成 18 年 8 月 24 日 食品安全委員会決定）



2 NOAEL の決定

ある試験において NOAEL を決定できるかどうかは、先ず適正な用量が設定されているか検討する必要がある。毒性試験での最高用量は、毒性影響が認められる用量、最低用量は何ら毒性影響が認められない用量とし、かつ用量反反応関係がみられるように各用量段階を設定すべきである。但し、混餌投与の場合は、栄養障害が起こらないように配慮し、通常、飼料添加濃度 5%（W/W）を超える投与量で実施する必要はない。また、強制投与の場合には、通常、技術的に投与できる最大量又は 1,000 mg/kg 体重で何ら毒性影響が認められない場合は、それ以上の投与量で実施する必要はない。

異なる動物種で 2 つ以上の試験が行われている場合には、各々の試験から NOAEL が求められる。ADI を算出するための NOAEL は、最も低い用量で毒性影響を示した動物試験からの NOAEL である。しかしながら、ある試験が明らかにその他の試験よりも試験設計やその結果において妥当なものであり、それらの試験期間が異なっている場合には、全体としての NOAEL を決定する際には、より長期でより妥当な試験に特別な比重をかけて考慮する。また、代謝及び薬物動力的データが利用できる場合には、毒性影響に関してヒトに最も

類似した動物種を用いた試験に基づき、全体としての NOAEL を求めることもできる。

3 グループ ADI

構造活性相関があるか、そうでない場合であっても加算的な生理的・毒性作用を生じうる等、同程度の毒性の範囲にあるいくつかの物質を添加物として使用する場合には、それらの累積摂取量を管理するために、その物質群（グループ）としての ADI を設定する。グループ ADI を設定する際には、①すべての物質に対する NOAEL の平均値、若しくは、②グループ内の物質のうち最も低い NOAEL を用いて設定される。また、その際には、試験データの相対的な質の高さと試験期間について考慮する。あるグループの NOAEL のうち一つだけが他のものから外れているような場合には、その物質を分けて取り扱う。

第 8 再評価

許可された添加物であっても、有害な影響の可能性について継続的に監視すべきであり、毒性学の進歩等によって有害な影響が指摘されたときは、その添加物を再評価すべきである。

過去に評価された添加物について、安全性を疑われる重要なデータが新たに得られた場合には、当該添加物について迅速な再評価を行うべきである。

【検討事項】

JECFA では、新たな製造方法、新しい規格、不純物に関する新たなデータ等、知識の進歩によって再評価の必要性が生じるとしている。どのような場合に再評価を行うべきか。

例) ・ JECFA で再評価がなされた物質

・ 酵素欠損等、代謝異常を呈する疾患が新たに認知されるようになった場合

第2章 各論

評価に必要な情報及びデータは別表のとおりで、詳細については次のとおりとする。

第1 評価対象添加物の概要

1 名称及び用途

2 起源又は発見の経緯

3 諸外国における使用状況

4 国際機関等における評価

5 物理化学的性質

化学名（和名、英名、CAS 番号）、分子式、分子量、構造式、製造方法、性状、安定性（食品中も含む）、成分規格案等

6 使用基準案

（1）食品添加物の安全性、有効性を総合的に検討し、使用対象食品及び使用量等を限定するため、使用基準を設定する必要があると判断した場合には、当該使用基準を設定する根拠を明らかにしなければならない。設定にあたっては、一日摂取量の推計（第2章第4を参照）により求めた推定一日摂取量と、毒性試験から求められる ADI を比較した結果等も考慮すること。

（2）使用基準を設定する必要がないと判断した場合には、その根拠を明らかにしなければならない。

7 その他（食品健康影響評価に有用な情報）

第3 ヒトにおける知見

ヒトにおける適切な臨床試験若しくは疫学データがあれば活用することができる。疫学調査やその他のデータでアレルギー誘発性が疑われた場合など、ヒトでの試験を行う合理的な理由がある場合には必要に応じて試験する。

【検討事項】

1) ヒトにおける臨床試験について、平成19年度食品安全確保調査事業報告書では、「食物不耐容性や食物アレルギーが疑われる場合や、特定の疾患を有する患者への影響が懸念される場合など、アレルゲン性が疑われた場合」など、必要に応じてすべきとしているが、どのような場合に求めるのか。

第4 一日摂取量の推計

1 我が国における一日摂取量を推計する。原則として、使用対象食品の一日摂取

取量に添加物の使用量を乗じて求める。食品の一日摂取量は、国民健康・栄養調査の食品群別摂取量またはその他の資料等により適切に推定する。また、マーケットバスケット調査や生産量統計を基にした調査など信頼できる手法によって得られたデータに基づく推定も採用が可能である。

2 推定一日摂取量と、毒性試験から求められる ADI を比較した結果について考察する。なお、考察に当たっては、同種の添加物等が併せて摂取される場合等の安全性についても、必要に応じ、検討する。

3 我が国の食物摂取の実態を踏まえ、栄養成分の過剰摂取や電解質バランスへの影響等についても、必要に応じ、検討する。

第7 栄養成分の評価方法

栄養成分は生物学的に必須、または特定量の摂取が健康によい影響を与えることが立証されているものであるから、非栄養素のリスク評価アプローチをそのまま適用できない。

栄養素の許容上限摂取量の決め方（A Model for Establishing Upper Levels of Intake for Nutrients and Related Substances, Report of a Joint FAO/WHO Technical Workshop on Nutrient Risk Assessment WHO Headquarters, Geneva, Switzerland, 2-6 May 2005）に準じ、栄養成分に特異的な恒常性維持機能も考慮に入れて評価する。

【検討事項】

疫学データを重視する必要があると考えられるが、どのように評価するか。