

資料 3

事務連絡
平成 26 年 9 月 9 日

内閣府食品安全委員会事務局評価第一課 御中

厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課

食品添加物の指定及び使用基準改正要請資料 作成に関する手引について

食品添加物の指定等の要請については、「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 日付け衛化第 29 号）に基づき、食品添加物の指定等を要請する者（以下「指定等要請者」という。）は、厚生労働大臣宛てに要請書を提出することができ、要請書には、添付資料として当該食品添加物の成分規格案及び使用基準案並びに安全性に関する資料等（以下「要請資料」という。）の提出を求めているところです。

今般、要請資料に関して、解説・留意点、関連情報の確認方法、記載例等を整理した手引を別添のとおり各都道府県知事等宛て通知したので、お知らせします。





食安基発0909第2号
平成26年9月9日

各

都 道 府 県
保健所設置市
特 別 区

 衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課長
(公 印 省 略)

食品添加物の指定及び使用基準改正要請資料
作成に関する手引について

食品添加物の指定等の要請については、「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日付け衛化第29号）に基づき、食品添加物の指定等を要請する者（以下「指定等要請者」という。）は、厚生労働大臣宛てに要請書を提出することができ、要請書には、添付資料として当該食品添加物の成分規格案及び使用基準案並びに安全性に関する資料等（以下「要請資料」という。）の提出を求めているところです。

今般、厚生労働科学研究「食品添加物の指定作業と国際整合性の迅速化に関する研究」（研究代表者 穉山 浩 国立医薬品食品衛生研究所 食品添加物部長）の研究報告を踏まえ、要請資料に関して、解説・留意点、関連情報の確認方法、記載例等を整理した手引を別添のとおり作成したので、関係者への周知方よろしく願います。

食品添加物の指定及び使用基準改正
要請資料作成に関する手引

厚生労働省医薬食品局
食品安全部基準審査課

目 次

はじめに.....	1
第1 提出資料.....	1
第2 概要書の作成に係る解説・留意点等.....	1
I. 添加物の概要.....	1
1. 名称及び用途.....	1
1.1. 解説・留意点.....	1
1.2. 関連情報の確認方法等（用途）.....	1
2. 起源又は発見の経緯.....	2
3. 諸外国における使用状況.....	2
3.1. 解説・留意点.....	2
3.2. 関連情報の確認方法等（使用状況）.....	2
4. 国際機関等における安全性評価.....	4
4.1. 解説・留意点.....	4
4.2. 関連情報の確認方法等.....	4
4.3. 概要書の記載例.....	6
5. 物理化学的性質.....	6
5.1. 構造式等.....	6
5.2. 製造方法.....	7
5.3. 成分規格.....	7
5.3.1. 解説・留意点.....	7
5.3.2. 関連情報の確認方法等.....	8
5.3.3. 概要書の記載例.....	9
5.4. 食品添加物の安定性.....	11
5.5. 食品中の食品添加物の分析法.....	12
6. 使用基準案.....	12
6.1. 使用基準案.....	12
6.2. 使用基準案の設定根拠.....	12
7. その他.....	13
II. 有効性に関する知見.....	14
1. 解説・留意点.....	14
2. 実例.....	15

III. 安全性に関する知見.....	16
1. 体内動態試験.....	16
1.1. 解説・留意点.....	16
1.2. 概要書の記載例.....	19
2. 毒性試験.....	22
2.1. 解説・留意点.....	22
2.2. 概要書の記載例.....	27
3. ヒトにおける知見.....	31
3.1. 解説・留意点.....	31
3.2. 概要書の記載例.....	32
4. 一日摂取量の推計等.....	33
4.1. 解説・留意点.....	33
4.2. 概要書の記載例.....	35
IV. 成分規格案作成要領.....	37
V. 有効性に関する知見の実例.....	41
VI. URL リスト一覧.....	52

別添資料

別添1 新規指定要請書 様式.....	54
別添2 使用基準改正要請書 様式.....	55
別添3 概要書 様式.....	56
別添4 チェックリスト.....	62

はじめに

食品添加物の新規指定等要請については、「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号厚生省生活衛生局長通知。以下「平成8年厚生省指針」という。)により、指定等を要請する者(以下「指定等要請者」という。)は、厚生労働大臣宛てに有効性、安全性等に関する資料を添えて要請書(以下「要請資料」という。)を提出することとされている。また、要請資料の作成は、平成8年厚生省指針、「添加物に関する食品健康影響評価指針」(2010年5月 食品安全委員会。以下「食品安全委員会評価指針」という。)等に基づき作成することが求められている。

本手引は、指定等要請者等が食品添加物の指定等に係る手続について理解を深めるとともに、要請資料を効率的に作成することを目的として、解説・留意点、関連情報の確認方法、記載例等を整理したものである。

第1 提出資料

食品添加物の指定等の要請は、別添1又は別添2の様式により行うことができる。要請書には、添付資料として、当該添加物の概要、有効性、安全性等を簡潔にまとめた資料(以下「概要書」という。)、概要書で引用された文献(以下「引用文献」という。)等が必要である。

概要書は、第2「概要書の作成に係る解説・留意点等」を参考の上、別添3の様式及び別添4のチェックリストを用いて作成することが望ましい。

第2 概要書の作成に係る解説・留意点等

I. 添加物の概要

1. 名称及び用途

1.1. 解説・留意点

(1) 名称

一般名(和名、英名)、化学名(IUPAC名に準拠する。)等を記載する。

(2) CAS登録番号等

CAS登録番号、INS(国際番号システム)番号等を記載する。

(3) 用途

国内及び諸外国での使用状況及びコーデックス委員会で規定された用途等を記載する。

1.2. 関連情報の確認方法等

コーデックス委員会で規定されたINS番号及び用途、国内での使用状況等は、以下のホームページで確認が可能である。

(1) コーデックス委員会

Class names and the International Numbering System for food additives (CAC/GL 36-1989) の

セクション3及びセクション4において、食品添加物ごとに規定された用途が掲載されている。また、簡易な情報は、[GSFA online](#) で公開されている。

なお、GSFA online が公表する情報には、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives; JECFA。以下「JECFA」という。）での安全性評価が行われていない食品添加物も含まれている。

(2) 日本

日本では用途制限された食品添加物は少ないが、用途の例示を[厚生労働省のホームページ](#)に掲載している。

2. 起源又は発見の経緯

要請する品目がいつ、どの国で開発され、その後どの国で食品添加物として使用されるようになったか等、要請に至る経緯を記載する。

なお、食品中に天然に含まれるものである場合は、食経験に関する情報等も参考として記載する。

3. 諸外国における使用状況

3.1. 解説・留意点

コーデックス委員会で規定された使用基準並びに諸外国における許可状況及び使用基準を記載する。

(留意点)

- ・コーデックス委員会で設定された使用基準並びに欧州連合（EU）、米国及びオーストラリア・ニュージーランドにおける許可状況及び使用基準は最低限記載すること（設定されていない場合はその旨を記載すること。）
- ・使用基準として食品ごとの最大使用濃度が設定されている場合は、要請に係る対象食品だけでなく、対象食品以外の食品ごとの最大使用濃度も記載すること。

3.2 関連情報の確認方法等

コーデックス委員会で規定された使用基準並びに EU、米国及びオーストラリア・ニュージーランドにおける許可状況及び使用基準は、以下のホームページで確認が可能である。なお、日本と諸外国等では食品添加物の定義が異なる等の理由から、以下のホームページ以外に参照が必要な場合もある。

(1) コーデックス委員会

食品添加物

[食品添加物の一般規格 \(General Standard for Food Additives \(CODEX STAN 192-1995\); GSFA。以下「GSFA」という。\)](#) の表 1 及び表 2 において、食品ごとの最大使用濃度等を規定している。また、表 3 においては、最大使用濃度が設定されていない食品添加物が掲載されている。なお、簡易な情報

は、GSFA online 公表されている。

加工助剤、ビタミン及びミネラル

コーデックス委員会においては、加工助剤、ビタミン及びミネラルは食品添加物として取り扱われていないため、GSFA では使用基準は規定されていない。ただし、個別の食品規格 (commodity Standard) 中に基準が設定されている場合がある。

(2) EU

食品添加物

Regulation (EC) No 1333/2008 の附表 II において、食品ごとの最大使用濃度等が定められている。附表 II は定期的に改定されているが、最新の使用基準は、Food Additives Database で確認が可能である。

加工助剤、ビタミン及びミネラル

EU では、加工助剤、ビタミン及びミネラルは食品添加物として取り扱われていないため、Regulation (EC) No 1333/2008 では使用基準は設定されていない。

(3) 米国

食品添加物 (加工助剤を含む)

連邦規則集 (Code of Federal Regulations; CFR) のタイトル 21 (21CFR)。以下「21CFR」という。) において、食品ごとの最大使用濃度等が定められている。また、このほかに、GRAS Notice Inventory において、一般に安全と認められる (Generally Recognized as Safe; GRAS。以下「GRAS」という。) 物質として食品への使用が認められる品目が掲載されている。

ビタミン及びミネラル

原則として、21CFR ではなく、栄養補助食品健康教育法 (Dietary Supplement Health Education Act; DSHEA) で管理されている。

(4) オーストラリア・ニュージーランド

食品添加物

食品安全規約 (Food Standards Code) の基準 1.3.1 のスケジュール I~IV において、食品ごとの最大使用濃度等が定められている。

なお、着色料を除く食品添加物については、スケジュール I において食品ごとの最大使用濃度等が定められており、また、スケジュール II において最大使用濃度が定められていない食品添加物が掲載されている。一方、着色料については、スケジュール III において最大使用濃度が定められていない着色料が掲載されており、また、スケジュール IV において食品ごとの最大使用濃度等が定められている。

加工助剤

食品安全規約の基準 1.3.3 において、用途ごとの最大使用濃度等が定められている。

ビタミン及びミネラル

食品安全規約の基準 1.3.2 において、食品ごとの最大使用濃度等が定められている。

4. 国際機関等における安全性評価

4.1. 解説・留意点

JECFA 等の国際機関、諸外国等における安全性評価の結果の概要を記載する。

(留意点)

- ・「安全性に問題がないとされている」等の評価結果だけでなく、ADI の設定根拠や評価の概要を簡潔に記載すること。なお、個々の安全性試験の詳細については、「Ⅲ. 安全性に関する知見」に記載すること。
- ・引用した評価書は必ず添付すること。

4.2. 関連情報の確認方法等

JECFA、欧州食品安全機関 (European Food Safety Authority; EFSA。以下「EFSA」という。)、食品科学委員会 (Scientific Committee on Food; SCF。以下「SCF」という。)、食品医薬品庁 (Food and Drug Administration; FDA。以下「FDA」という。)、オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関 (Food Standards Australia New Zealand; FSANZ。以下「FSANZ」という。) 及び食品安全委員会における安全性評価結果は、以下のホームページで確認が可能である。

(1) JECFA

国際的な食品添加物の安全性の評価は、JECFA が行っており、安全性評価の結果は、WHO により、評価年ごとに WHO Food additives series (FAS) 及び WHO Technical Report Series (TRS) として WHO のホームページ で公表されている。なお、各食品添加物の JECFA の評価年は、国際化学物質安全性計画 (International Programme on Chemical Safety; IPCS) におけるデータベース (INCHEM) において検索が可能である。

(2) EFSA 及び SCF

EU での食品添加物の安全性評価は、EFSA が行っており、安全性評価の結果は、食品添加物の安全性評価に関する科学意見 (Scientific Opinion) として、EFSA のホームページ で公表されている。

なお、EFSA の設立以前は、SCF が安全性評価を行っているため、EFSA の安全性評価が行われていない場合は、SCF のホームページ も確認すること。

(3) FDA

米国での食品添加物の安全性評価は、FDA が行っている。このうち、GRAS 物質については、スタートから 1970 年代頃までは FDA が安全性評価を行っており、安全性評価が行われたものは SCOGS (Select Committee on GRAS Substances) リストで公表されている。これらの安全性評価の結果は、NTIS Accession Number を参照し、米国技術情報サービス (National Technical Information Service; NTIS。以下「NTIS」という。) のホームページから入手が可能である (有料)。

また、1997 年以降の届出 GRAS 資料は GRAS Notice Inventory として公表されている。

なお、これら以外の GRAS 物質及び食品添加物の安全性評価の結果はホームページ上では公表されていないが、FDA のホームページから情報公開法を利用して申請資料を請求できる。

(4) FSANZ

オーストラリア・ニュージーランドでの食品添加物の安全性評価は、FSANZ が行っており、安全性の評価結果は Approval Report として FSANZ のホームページ で公表されている。

(5) 食品安全委員会

食品安全委員会の食品健康影響評価の結果は、評価書として 食品安全委員会のホームページ で公表されている。

4.3. 概要書の記載例

・ JECFA における評価

1966 年の第 10 回会合において、JECFA は、添加物「ポリビニルピロリドン」について 0～1 mg/kg 体重/日の conditional ADI（条件付 ADI）を設定したが、1973 年の第 17 回会合において、この物質が腸間膜リンパ節などの細網内皮系細胞に取り込まれて体内に貯留する可能性についての懸念からこれを撤回した。その後、1981 年の第 25 回会合において、それまでの研究データを審査して暫定 ADI（0～1 mg/kg 体重/日）を復活させた。

1983 年の第 27 回会合において、JECFA は、添加物「ポリビニルピロリドン」に関する毒性データを再調査したところ、長期毒性試験において明らかな有害影響がみられないことから、暫定 ADI を 0～25 mg/kg 体重/日に変更した。

1985 年の第 29 回会合において、PVP を反復投与したイヌを用いた免疫機能に関する研究が審査され、細網内皮系細胞に蓄積しても有害影響は惹起されないと判断された。またこの会合では、PVP に極めて微量に混在するヒドラジンの発がん性が問題になったが、PVP を 100 g/kg 飼料の濃度で添加した飼料によるラットの 2 年間投与試験で腫瘍の誘発がなかったことから、食品添加物としての通常の使用条件においてヒトに対する発がんの懸念はないとされ、暫定 ADI 0～25 mg/kg 体重/日を維持するとされた。

さらに 1986 年の第 30 回会合において、現状での添加物「ポリビニルピロリドン」中のヒドラジンの混入濃度が 1 mg/kg 以下であるとの情報に基づき、添加物「ポリビニルピロリドン」について 0～50 mg/kg 体重/日の ADI が設定された。

5. 物理化学的性質

構造式等、製造方法、成分規格^{*1}、食品添加物の安定性及び食品中の食品添加物の分析法について記載する。

5.1. 構造式等

・ 構造式又は示性式

有機化合物については食品添加物公定書を参考に記載する。

・ 分子式及び分子量

有機化合物については分子式及び分子量を、無機化合物については組成式及び式量を、食品添加物公定書の通則に準拠して記載する。なお、混合物の場合は、含有する成分それぞれについて、分子式、分

^{*1}①成分規格案、②成分規格案と既存の規格（国際機関によって設定された成分規格、諸外国の成分規格、医薬品等の規格等）との対照表、③成分規格案の設定根拠並びに④試験法の検証データ及び試験成績が含まれる。

子量等の情報を記載する。

5.2. 製造方法

フローチャート等を用いて製造工程を簡明に記載する。

危害要因の除去工程も記載する。

5.3. 成分規格

5.3.1. 解説・留意点

当該食品添加物の安全性、有効性に関し、一定の品質を担保するために必要なものを設定する。

(1) 成分規格案

成分規格案には、食品添加物の名称、含量（純度）、化学的・物理的特性（確認試験、示性値）、不純物の限量及び純度測定の方法に関する情報を示す。

なお、各項目の詳細な解説は、IV. 成分規格案作成要領を参照のこと。

(留意点)

- ・ 概要書の記載は、表を用いることが望ましい
- ・ JECFA の Combined Compendium of Food Additive Specifications、米国の Food Chemical Codex (FCC) 及び EU の法令を適切に引用すること。
- ・ 日本薬局方等で成分規格が設定されている場合は、必要に応じて引用すること。
- ・ 既存の規格がない場合には、当該食品添加物の成分規格案を新たに設定すること。
- ・ 参考とした法令等は表中に参考規格番号で示し、該当箇所を引用文献として添付すること。
- ・ 試験法は、原則として、食品添加物公定書の一般試験法に設定されたものを用いること。

(2) 成分規格案と既存の規格の対照表

国際機関によって設定された成分規格、諸外国の成分規格、医薬品等の規格等と当該食品添加物の成分規格案との対照表を添付する。

(3) 成分規格案の設定根拠

成分規格案の項目番号順に、設定根拠（その項目を設定した理由、出典、反応の原理等）及び試験法検討の概要を示す。

(留意点)

- ・国際機関や諸外国で規格が設定されているが、成分規格案では採用しなかった項目がある場合には、採用しなかった理由を記載すること
- ・新たに開発した試験法や標準試験法を変更した試験法を用いる場合は、食品添加物公定書の一般試験法が適用できない理由と共に試験方法の詳細な説明を示すこと

(4) 試験法の検証データ及び試験成績

試験法の検証データ及び試験成績を示し、本成分規格案で規定する含量（純度）、化学的・物理的特性（確認試験、示性値）、不純物の限度値等の規格値に適合していることを示す。

(留意点)

- ・設定した試験法の妥当性を示すために、試験法の検証データ（例えば、添加回収試験）を示すこと。
- ・当該食品添加物が本成分規格案で規定された規格値に適合していることを示すために、適切な数のロットの分析（例えば、1製品につき3ロット、各3回の測定）の結果を示すこと。

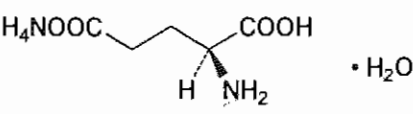
5.3.2. 関連情報の確認方法等

JECFA、米国及びEUの成分規格は、JECFA、欧州委員会 (European Commission; EC) 及び米国薬局方協会 (U.S. Pharmacopeial Convention; USPC) のホームページで確認が可能である。

5.3.3. 概要書の記載例

(1) 成分規格案

表〇 成分規格案

項目 ^a	成分規格案	参照規格
① 名称	L-グルタミン酸アンモニウム	
② 英名	Monoammonium L-Glutamate	1
英名別名	—	—
③ 日本名別名	—	—
④ 構造式又は示性式		1、2
⑤ 分子式又は組成式	$C_5H_{12}N_2O_4 \cdot H_2O$	1
分子量又は式量	182.18	1
⑥ 化学名	Monoammonium monohydrogen (2S)-2-aminopentanedioate monohydrate	3
⑦ CAS 登録番号	[139883-82-2]	3
⑧ 定義 ^b	—	
⑨ 含量 ^c	本品を乾燥物換算したものは、L-グルタミン酸アンモニウム ($C_5H_{12}N_2O_4 \cdot H_2O$) 99.0%以上を含む。	1
⑩ 性状	本品は、無～白色の結晶又は白色の結晶性の粉末である。	1
⑪ 確認試験	(1) 本品の水溶液 (1→200) を検液とする。別にL-グルタミン酸ナトリウム一水和物溶液 (1→200) を対照液とする。・・・	1
	(2) 本品は、アンモニウム塩の反応を呈する。	1、2
⑪ 比旋光度 ^c	$[\alpha]^{20}_D = +25.4 \sim +26.4^\circ$ (10 g, 塩酸 (1→6), 100mL, 乾燥物換算)	1
pH	6.0～7.0 (1.0 g, 水 20mL)	1
⑬ 純度試験	(1) 鉛 Pb として $1\mu\text{g/g}$ 以下 (4.0 g, 第1法, 比較液 鉛標準液 4.0mL, フレーム方式)	1、2
	(2) ヒ素 As として $3\mu\text{g/g}$ 以下 (0.50 g, 第1法, 標準色 ヒ素標準液 3.0mL, 装置B)	2
	(3) ピロリドンカルボン酸 本品 0.50 g を量り, 水に溶かして 100mL とし, 検液とする。別にL-グルタミン酸ナトリウム一水和物 0.50 g 及びDL-2-ピロリドン-5-カルボン酸 2.5mg を量り, 水に溶かして正確に 100mL とし, 対照液とする。検液及び対照液をそ	1、2、4

	れぞれ2μLずつ量り，1-ブタノール／水／酢酸混液（2：1：1）を・・・	
⑭ 乾燥減量 ^c	0.5%以下（50℃，4時間）	1、2
⑮ 強熱残分 ^c	0.1%以下（800℃，15分）	1、2
⑯ 微生物限度	—	—
⑰ 定量法 ^c	本品約0.15 gを精密に量り，ギ酸3mLを加えて溶かし，酢酸50mLを加え，0.1mol/L過塩素酸液で滴定する。終点の確認は，・・・	1、2
⑱ 保存基準	—	—
参照規格 1：JECFA Combined Compendium of Food Additive Specifications（引用文献○） 2：第8版食品添加物公定書（引用文献○） 3：Food Chemical Codex Ninth Edition（引用文献○） 4：医薬部外品原料規格 2006（引用文献○） ^a 項目については、①～⑱のうち、当該食品添加物の安全性、有効性に関し、一定の品質を担保するために必要なものを設定する(IV. 成分規格案記載要領を参照)。 ^b 定義については、当該食品添加物が動植物、微生物の抽出物、鉱物等に由来する場合は、基原、製法、本質、混在物等を記載する。 例：⑧定義：本品は、デュナリエラ（<i>Dunaliella bardawil</i> 又は <i>Dunaliella salina</i>）の全藻から得られた，β-カロテンを主成分とするものである。食用油脂を含むことがある。参考規格：JECFA monograph Carotenes (Algae)。学名根拠：NCBI Taxonomy ^c ⑨、⑫、⑭、⑮、⑰には、設定する項目を記載する。		

(2) 成分規格案と既存の規格の対照表

表〇 成分規格案と既存の規格の対照表

	本規格案	JECFA	FCC	EU
含量	99.0%以上 (乾燥物換算)	99.0%以上 (乾燥物換算)	98.5~101.5% (乾燥物換算)	99.0~101.0% (乾燥物換算)
性状	無~白色の結晶又は 白色の結晶性の粉末 である。	白色のほとんどにお いのない結晶又は結 晶性の粉末。	白色の自由に流れ るような結晶性の 粉末。	白色のほとんどにお いのない結晶又は結 晶性粉末。
確認試験				
〇〇酸塩	陽性 (TLC: ニンヒドリン 発色)	陽性 (TLC: ニンヒドリン 発色)	—	陽性 (TLC)
△△塩	陽性	陽性	—	陽性
溶解性	設定しない	水に良く溶ける	—	—
赤外吸収スペクトル	設定しない	—	参照スペクトルと一致	—
(示性値)				
比旋光度 [α] _{20D} (乾燥物換算)	+25.4~+26.4° (10w/v%, 塩酸(1→6))	+25.4~+26.4° (10w/v%, 2 N HCl)	+25.4~+26.4° (10w/v%, 2 N HCl)	+25.4~+26.4° (10% soln., 2 N HCl) (確認試験)
pH	pH6.0~7.0 (1.0g, 水 20 mL)	pH6.0~7.0 (1 in 20)	pH6.0~7.0 (1 : 20) (Description)	pH6.0~7.0 (5% solution) (確認試験)
純度試験				
鉛 (Pb)	2 µg/g 以下	1 mg/kg 以下	5 mg/kg 以下	2 mg/kg 以下
ヒ素 (As)	3 µg/g 以下	—	—	—
××酸	陰性 (TLC)	陰性 (TLC)	—	0.2%以下
乾燥減量	0.5%以下 (50℃, 4 時間)	0.5%以下 (50℃, 4 時間)	0.5%以下 (50℃, 4 時間)	0.5%以下 (50℃, 4 時間)
強熱残分	0.1%以下 (800℃, 15 分)	0.1%以下 (800℃, 15 分)	0.1%以下 (800℃, 15 分)	0.1%以下 (800℃, 15 分)
定量法	非水滴定 試料量 0.15 g 0.1 mol/L 過塩素酸 液	非水滴定 試料量 200 mg 0.1 N 過塩素酸液	非水滴定 試料量 250 mg 0.1 N 過塩素酸液	操作方法は未掲載

5.4. 食品添加物の安定性

食品添加物の安定性について、分解物の検索を含め、検討を行う。

5.5. 食品中の食品添加物の分析法

原則として、食品添加物を使用する可能性の高い食品につき、当該食品の化学分析等によりその添加物を定性的及び定量的に確認できる方法を設定する。ただし、使用基準を設定する必要がない場合又は食品中に残留しない場合にあつては、食品中の食品添加物の分析法のうち、定量法の設定を省略することができる。

(留意点)

- ・ 使用基準を設定する場合は、原則として記載すること。
- ・ 同様の目的をもつ他の食品添加物等との分離定量を考慮すること。

6. 使用基準案

食品添加物の安全性、有効性、摂取量推計、コーデックス基準及び諸外国での使用基準等を総合的に検討し、使用基準案設定の必要性を検討すること。

(留意点)

- ・ 使用基準案は、コーデックス基準、諸外国の基準等を提案する場合であっても、既に設定されている他の食品添加物の使用基準を参考とすること。
- ・ 使用基準案は、必要に応じて表を活用して記載すること。
- ・ 使用基準改正の場合は、改正部分を下線や取り消し線等で明示すること。

6.1. 使用基準案

食品添加物の安全性及び有効性を総合的に検討し、使用基準を設定する必要があると判断した場合には、使用基準案を記載すること。

(留意点)

- ・ 使用基準案は、既に設定されている他の食品添加物の使用基準を参考に作成すること

6.2. 使用基準案の設定根拠

諸外国における使用状況、有効性に関する資料、安全性に関する資料等に基づき、使用基準案の設定根拠を記載する。引用した資料は引用文献として添付すること。

(留意点)

- ・コーデックス基準、諸外国での使用基準等を使用基準案として提案する場合であっても、安全性試験の結果及び摂取量推計の結果を踏まえ、安全性上の問題がないかどうかを考察すること。

7. その他

その他必要な事項があれば記載する。

II. 有効性に関する知見

1. 解説・留意点

平成8年厚生省指針において、以下のとおり記載されている。

2. 有効性

食品添加物の使用が、次のいずれかに該当することが実証又は確認されること。なお、対象となる食品の製造又は加工の方法の改善・変更が比較的安価に実行可能であり、改善・変更した結果、その添加物を使用しないですむ場合を除く。

- (1) 食品の栄養価を保持するもの。ただし、(2)に該当する場合又はその食品が通常の食事の中で重要なものでない場合には、食品中の栄養価を意図的に低下させることも、正当と認められる場合がある。
- (2) 特定の食事を必要とする消費者のための食品の製造に必要な原料又は成分を供給するもの。ただし、疾病治療その他の医療効果を目的とする場合を除く。
- (3) 食品の品質を保持し若しくは安定性を向上するもの又は味覚、視覚等の感覚刺激特性を改善するもの。ただし、その食品の特性、本質又は品質を変化させ、消費者を欺瞞するおそれがある場合を除く。
- (4) 食品の製造、加工、調理、処理、包装、運搬又は貯蔵過程で補助的役割を果たすもの。ただし、劣悪な原料又は上記のいずれかの過程における好ましからざる手段若しくは技術（非衛生的なものを含む。）の使用による影響を隠ぺいする目的で使用される場合を除く。

(4) 有効性に関する資料

- (1) 有効性に関する試験については、食品添加物の用途ごとに期待する効果があることを裏付ける試験を行う。例えば、酸化防止剤については、対象食品に関する抗酸化効果が添加量及び時間経過との関係において明らかになるような試験を行うべきであり、保存料については、対象食品に対する保存性向上の効果が明らかとなるような試験を行う必要がある。
- (2) 既に指定されている同様の用途の食品添加物がある場合は、それらの食品添加物と効果を比較することが望ましい。
- (3) 食品添加物の食品中における安定性に関する試験を行う。なお、安定でない場合は、主な分解物の種類及び生成程度について検討すること。
- (4) 食品添加物の食品中の主要な栄養成分に及ぼす影響についても検討する。

有効性を実証する有効性データの試験方法と提示方法のポイント

- ・食品添加物が意図した効果を有することを実証して、食品添加物の利用目的を明確化するために、適切に設計された試験による有効性に関する根拠の提供が要求される。
- ・これらの試験は、食品中の食品添加物の量を段階的に設定して実施することが望ましい。また、段階ごとの効果を記録し、食品添加物を使用しない場合と比較することが望ましい。

- ・試験結果については、有意差検定など適切な統計処理を行うことにより有効性を明らかにすることが望ましい。また、これらのデータは有効性の実証に用いるだけでなく、最小有効利用量の算出にも利用することが望ましい。
- ・結果を分かりやすく解説するため、表や図を用いて表現することが望ましい。例えば、食品添加物の様々な使用基準による効果を図で表現すれば、食品添加物の最小有効使用量を判断できる。
- ・有効性のデータは科学論文に掲載受理され、客観的に評価されていることが望ましい。

(留意点)

- ・対象食品の一部に対応する有効性データのみを添付し、その他の対象食品の有効性データを省略可能と考えた理由について説明がないことがある。このため、一部の対象食品のみの有効性データを添付する場合にはその妥当性について説明を付す。
- ・「海外で広く使用されている」というような記載だけに留めず、最低限の基本的な有効性のデータは添付することが望ましい
- ・既に使用可能な同様の用途の添加物と比較し、違い（長所）を説明することが望ましい。
- ・用途については、作用機序、反応機構、データ等を用いて具体的に説明することが望ましい

2. 実例

日本の事例は、厚生労働省のホームページで「新規指定の可否に関する薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会報告書」として確認が可能である。また、オーストラリア・ニュージーランドの事例は、[FSANZ のホームページ](#)で Approval Report として確認が可能である。EU の事例は、[EFSA のホームページ](#)で食品添加物の安全性評価に関する科学意見（Scientific opinion）として確認が可能である。

日本、EU 及びオーストラリア・ニュージーランドで公開されている情報から 4 例を V. 「有効性に関する知見」の実例として示した。

III. 安全性に関する知見

1. 体内動態試験

1.1. 解説・留意点

体内動態試験は、ヒトにおける体内動態や有害作用の発現等を推定するため、被験物質を動物に投与してその吸収、分布、代謝及び排泄等体内動態に関する情報を得ることを目的としている。毒性試験あるいはその結果の評価に資する考察が可能であれば、併せて記載する。

食品安全委員会評価指針において、以下のとおり記載されている。

1 体内動態試験

平成8年厚生省ガイドラインの「体内動態試験」に準じるほか、以下のとおりとする。

- (1) 被験物質には、添加物又はその同位元素標識体を使用する。なお、同位元素標識体にあつては、標識核種、標識位置等を明確にする。
- (2) げっ歯類1種以上（通常、ラット）及び非げっ歯類1種以上（通常、イヌ）の合計2種以上で実施することが望ましい。
- (3) 投与経路は、原則として経口投与とする。単回投与及び反復投与を行った上、体内での吸収、分布、代謝及び排泄を推定する。なお、正確な吸収率算出等のため、必要に応じて、静脈内投与等による試験を補足する。
- (4) 吸収、分布、代謝、排泄の各段階についての検討に当たっては、有効成分の血中濃度、尿・糞等への排泄量、各臓器内濃度の経時的変化、生体内代謝産物、各段階に影響する要因等についての試験資料が必要である。
- (5) 吸収、分布、代謝及び排泄の結果（最高血漿中濃度、各臓器内濃度の経時的変化、消失半減期等）から、毒性試験において標的となり得る臓器を推定する。その際、動物種差及び種特異性を考慮し、ヒトへの外挿可能性について考察する必要がある。
- (6) 被験物質がラセミ体である場合には、それぞれの光学異性体の体内動態についても、毒性との関連において必要があれば検討することが望ましい。
- (7) 原則として、ヒトで特徴的に生じる代謝物の有無を検討し、必要に応じて、その毒性試験を行う。

本試験には平成8年厚生省指針に沿って実施されたものが含まれる。ただし、被験物質の性質に応じて適切な方法を考慮し、OECDガイドライン、ICHガイドラインに準拠した試験など、試験の目的に沿うように、適宜取捨選択、又は他の方法に置き換えても差し支えない。また、被験物質の体内動態に関する適切なデータが毒性試験から得られた場合には、これを利用してもよい。

(1) 吸収

血中濃度推移

被験物質の吸収の程度と速度を示すため、被験動物ごとに投与後の最高血中濃度 (C_{max})、そのときの時間 (T_{max})、血中濃度 - 時間曲線下面積 (AUC) 等について記載する。

また、これらのパラメータと、静脈内投与又はその他基準となる投与方法により得られた同様のパラメータを比較した考察も有用である。

吸収率

被験物質投与後の尿、糞、胆汁、呼気等への排泄量及びこれらから求められる総排泄量から算出される生体への吸収率を記載する。

(2) 分布

被験動物ごとに、被験物質を単回及び反復投与後の各種器官及び組織への分布、その経時的変化及び蓄積性を記載する。体内動態を適切に反映させるよう、数時点での測定結果の記載が望ましい。

反復投与により高濃度分布又は蓄積の認められた器官及び組織並びに有害反応に関わる器官及び組織については、その存在形態についても考察することが望ましい。

(3) 代謝

代謝経路及び代謝の程度と速度に関する情報を示すため、被験動物ごとに単回及び反復投与後の血液、尿、胆汁、糞等の生体試料中の未変化体と代謝物の定量値を記載する。

代謝に関与する器官のスライス、ホモジネート、細胞懸濁液、細胞分画等の試料を用いた *in vitro* 試験についても記載してよい。

(4) 排泄

被験物質及びその主要な代謝物の排泄経路及び排泄の程度と速度に関する情報を示すため、被験動物ごとに単回及び反復投与後の尿、糞、呼気、胆汁、乳汁等への経時的排泄量を記載する。

(留意点)

- ・既存の評価書から引用する場合であっても、それぞれの試験の出典を明らかにした上で記載すること
- ・被験動物種及び系統、性別、匹数、投与方法及び溶媒、投与用量、標識方法を明記すること
- ・理解しやすくするために結果は表にまとめることが望ましいが、表にするのが難しいものについては、段落を分けて詳細を文章で記述すること
- ・放射性同位体を用いた試験により残留濃度を測定した場合は、残留放射能濃度 (%TRR (総残留放射能 (Total Radioactive Residues) 又は %TAR (総投与放射能 (Total Administered Radioactivity)))

※食品常在成分である場合又は食品内若しくは消化管内で分解して食品常在成分になることが科学的に明らかである場合（食品常在成分等）に該当する場合は、以下の平成8年厚生省指針の表2の事項に基づき、各項目の妥当性を示す試験結果を記載する。

食品常在成分等への該当性のない場合は、動物種ごとに、以下の項目について試験結果を記載する。

表2 食品添加物が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を確認する場合の検討事項。

1. 食品添加物の通常の使用条件下で、当該物質が容易に食品内又は消化管内で分解して食品常在成分と同一物質になること。
2. 食品内又は消化管内での分解に関わる主要な因子（pH、酵素等）が明らかであること。
3. 食品添加物の通常の使用条件下で適正な量を使用した場合、当該食品添加物の体内への吸収が食品成分と同程度であり、他の栄養成分の吸収を阻害しないこと。
4. 摂取された食品添加物の未加水分解物又は部分加水分解物が大量に糞便中に排泄されないこと。更に、未加水分解物又は部分加水分解物が生体組織中に蓄積しないこと。
5. 食品添加物を使用した食品を摂取したとき、当該食品の主成分の過剰摂取の問題が起きないこと。

1.2. 概要書の記載例

食品安全委員会のホームページで公表されている既存の評価書が参考となるが、典型例として以下に示す。

(1) 吸収

ラットにおける吸収

a. 血中濃度推移

〇〇【筆者名】(〇〇【報告年】)の報告によれば、〇〇齢の〇〇【動物種】(各群雌雄各〇匹【群設定】)に〇〇【被験物質】(〇、〇、〇 mg/kg 体重/日)を〇〇【単回/期間】〇〇投与【投与方法】して血中濃度推移を検討する試験が GLP に準拠して実施されている。その結果、表〇に示すように、〇〇用量群の血中〇〇【被験物質】濃度は投与〇時間後で最高(〇〇～〇〇 mg/L)に達し、投与〇時間後には〇〇、〇時間後には〇〇となり、 $T_{1/2}$ は〇時間、AUC は〇 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/g}$ であったとされている(引用文献〇)。

表〇 血中薬物動態学的パラメータ

性別	投与量 (mg/kg 体重)	$T_{\max}$ (hr)	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/g}$)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/g}$)

b. 吸収率

〇〇【筆者名】(〇〇【報告年】)の報告によれば、〇〇齢の〇〇【動物種】(各群雌雄各〇匹【群設定】)に〇〇【被験物質】(〇、〇、〇 mg/kg 体重/日)を〇〇【単回/期間】〇〇投与【投与方法】して体内吸収率を検討する試験が GLP に準拠して実施されている。その結果、検試料【尿、ケージ洗浄液、糞、胆汁等】中の放射能から、〇用量群の体内吸収率は少なくとも 〇% と推定された(引用文献〇)。

(2) 分布

ラットにおける分布

〇〇【筆者名】(〇〇【報告年】)の報告によれば、〇〇齢の〇〇【動物種】(各群雌雄各〇匹【群設定】)に〇〇【被験物質】(〇、〇、〇 mg/kg 体重/日)を〇〇【単回/期間】〇〇投与【投与方法】して体内分布を検討する試験が GLP に準拠して実施されている。その結果、表〇に示すように、〇〇【被験物質】は投与〇時間後までは〇〇及び〇〇に高濃度の分布が認められたが、投与〇時間後には〇〇で最も高く、投与〇時間後には〇〇となった(引用文献〇)。

表〇 ラットにおける〇標識〇〇の〇〇投与後の組織中の残留放射能濃度 (%TRR)

組織	投与後時間 (時間)			
肝臓				
腎臓				
大腸				
筋肉				
血漿				
全血				
乳汁				

(3) 代謝

ラットにおける代謝

〇〇【筆者名】(〇〇【報告年】)の報告によれば、〇〇齢の〇〇【動物種】(各群雌雄各〇匹【群設定】)に〇〇【被験物質】(〇、〇、〇 mg/kg 体重/日)を〇〇【単回/期間】〇〇投与【投与方法】して〇〇、〇〇中の代謝物を同定する試験が GLP に準拠して実施されている。その結果、表3に示すように、〇〇【被験物質】の未変化体及び代謝物として、〇〇、〇〇が認められた(引用文献〇)。

表〇 ラットにおける〇標識〇〇の〇〇投与後の〇〇及び代謝物の残留放射能濃度 (%TRR)

投与回数	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	未変化体	代謝物 (%TRR)
単回投与			血液		A ()、B ()、C ()、D ()、 D の硫酸抱合体 () ...
			尿		
			胆汁		
			糞		
反復投与					

(4) 排泄

ラットにおける排泄

〇〇【筆者名】(〇〇【報告年】)の報告によれば、〇〇齢の〇〇【動物種】(各群雌雄各〇匹【群設定】)に〇〇【被験物質】(〇、〇、〇 mg/kg 体重/日)を〇〇【単回/期間】〇〇投与【投与方法】して経時的に尿及び糞中の排泄率を検討する試験が GLP に準拠して実施されている。その結果、

表4に示すように、〇〇【被験物質】は投与〇時間後の〇〇には〇%の排泄が認められ、投与〇時間後の〇〇には〇%が排泄された。主要な排泄経路は〇〇であった（引用文献〇）。

表〇 投与後〇及び〇時間後の尿及び糞中排泄率（%TRR）

投与回数	投与量(mg/kg 体重)	性別	試料	投与後〇時間	投与後〇時間	合計
			尿			
			糞			

2. 毒性試験

2.1. 解説・留意点

毒性試験は、ヒトにおける有害作用の発現形式、発現用量等を推定するため、被験物質を動物に投与してその作用に関する情報を得ることを目的としている。

食品安全委員会評価指針において、以下のとおり記載されている。

2 毒性試験

(1) 亜急性毒性試験及び慢性毒性試験

- ① げっ歯類 1 種（通常、ラットが用いられる。）及び非げっ歯類 1 種（通常、イヌが用いられる。）で実施する。雌雄の動物を原則として同数用いる。
- ② 投与期間は、亜急性毒性試験については 28 日間、90 日間、慢性毒性試験については 12 か月以上とする。ただし、90 日間の試験を行った場合には、28 日間の試験は省略できる。
- ③ 被験物質は経口により週 7 日投与することを原則とする。混餌投与又は飲水投与により行い、困難である場合は強制経口投与を行うことも差し支えない。
- ④ 用量段階は、対照群のほかに少なくとも 3 段階の投与群を設定する。設定した投与群についてはその根拠を明確にするとともに、その公比は適切な NOAEL が求められるものにする。
- ⑤ 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ときはそれ以上の投与量で実施する必要はない。
- ⑥ 対照群にも観察される自然発生性病変の頻度又は程度が投与により増加した場合、背景データの範囲内であっても、その頻度又は程度に用量相関性がみられる等生物学的な有意差が認められたときは、原則として投与による影響とする。
- ⑦ 神経毒性又は免疫毒性が疑われた場合には、必要に応じ、OECD テストガイドライン、ICH（日米 EU 医薬品規制調和国際会議）ガイドライン等に準拠した追加の試験を検討する。
- ⑦ 神経毒性又は免疫毒性が疑われた場合には、必要に応じ、OECD テストガイドライン、ICH（日米 EU 医薬品規制調和国際会議）ガイドライン等に準拠した追加の試験を検討する。
- ⑧ 毒性試験において認められた所見をどのようにヒトへ外挿するかについては、エンドポイントを機能的変化、非腫瘍性の形態変化、腫瘍性変化、生殖機能の変化等に分けて検討した上で、注意深く考察することが必要である。
- ⑨ 慢性毒性／発がん性併合試験をげっ歯類 1 種について実施した場合には、慢性毒性試験のげっ歯類 1 種についての試験を省略することができる。
- ⑩ 必要に応じ子宮内暴露相を追加することを検討する。

(2) 発がん性試験

- ① げっ歯類 2 種以上（通常、ラット、マウス又はハムスターが用いられる。）で実施する。雌雄

の動物を原則として同数用いる。

- ② 投与期間は、原則として経口により週 7 日とし、ラットでは 24 か月以上 30 か月以内、マウスでは 18 か月以上 24 か月以内とする。混餌投与又は飲水投与により行い、困難である場合は強制経口投与を行うことも差し支えない。
- ③ 用量段階は、対照群のほかに少なくとも 3 段階の投与群を設定する。設定した投与群についてはその根拠を明確にするとともに、その公比は適切な NOAEL が求められるものにする。
- ④ 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ときはそれ以上の投与量で実施する必要はない。
- ⑤ 発がん性が陽性の場合、遺伝毒性が陽性であり、遺伝毒性発がん物質と判断されるとき、原則として ADI の設定はできないが、遺伝毒性が陰性であり、非遺伝毒性発がん物質であることが明らかなきは、ADI を設定できる。また、評価対象添加物に遺伝毒性が疑われる不純物又は副生成物がやむを得ず生成又は残留する場合においても、必要な検討を行った上で当該添加物の ADI の設定が可能なきはがある（第 1 章第 4 の 3 及び 4 を参照）。
- ⑥ 病変の発生率が比較的低い場合、発がん性の評価に際して、良性腫瘍性病変及び悪性腫瘍性病変の合計又は前がん病変並びに良性腫瘍性病変及び悪性腫瘍性病変の合計により有意差検定を行い、発がん性の有無を評価することがある。特にげっ歯類に好発する内分泌系腫瘍の増加については、前がん病変を含めて発がん性を評価することが望ましい。
- ⑦ 腫瘍の非好発部位における腫瘍の増加が認められた場合又は稀な腫瘍の増加が認められた場合においても、発がんのメカニズムも含めて評価することが望ましい。
- ⑧ がんの発生を修飾する因子（体重増加抑制又は生存率の低下）を考慮して評価を行う。
- ⑨ 動物種に特有の毒性所見（例えば、げっ歯類に特異的な甲状腺濾胞上皮の肥大、過形成及び腫瘍、雄ラットに特異的な腎障害及び腫瘍）については、この特性に留意する必要がある。
- ⑩ 慢性毒性／発がん性併合試験をげっ歯類 1 種について実施した場合には、発がん性試験のげっ歯類 1 種についての試験を省略することができる。
- ⑪ 必要に応じ子宮内暴露相を追加することを検討する。

（3）1 年間反復投与毒性／発がん性併合試験

- （1）及び（2）の留意事項に準じる。

（4）生殖毒性試験

平成 8 年厚生省ガイドラインの「繁殖試験」に準じるほか、以下のとおりとする。

- ① げっ歯類 1 種以上（通常、ラットが用いられる。）で実施する。雌雄の動物を原則として同数用いる。
- ② 被験物質は経口により週 7 日投与することを原則とする。混餌投与又は飲水投与により行い、困難である場合は強制経口投与を行うことも差し支えない。

- ③ 用量段階は、対照群のほかに少なくとも 3 段階の投与群を設定する。設定した投与群についてはその根拠を明確にするとともに、その公比は適切な NOAEL が求められるものにする。
- ④ 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ときはそれ以上の投与量で実施する必要はない。
- ⑤ 神経毒性又は免疫毒性が疑われた場合には、必要に応じ、OECD テストガイドライン、ICH ガイドライン等に準拠した追加の試験を検討する。

(5) 出生前発生毒性試験

平成 8 年厚生省ガイドラインの「催奇形性試験」に準じて以下のとおり行うが、投与期間は、少なくとも着床日から出産予定日の前日までとし、妊娠動物に連日投与することとする。

- ① げっ歯類 1 種以上（通常、ラットが用いられる。）及び非げっ歯類（通常、ウサギが用いられる。）の合計 2 種以上で実施する。
- ② 被験物質は経口により強制投与する。
- ③ 用量段階は、対照群のほかに少なくとも 3 段階の投与群を設定する。設定した投与群についてはその根拠を明確にするとともに、その公比は適切な NOAEL が求められるものにする。

(6) 遺伝毒性試験

平成 8 年厚生省ガイドラインの「変異原性試験」に準じるが、狭義の「変異原性」に限定されることなく、遺伝毒性全般に係る試験結果を基に評価を行うこととする。なお、標準的組合せ（「微生物を用いる復帰突然変異試験」、「哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験」及び「げっ歯類を用いる小核試験」）を構成する試験のうち「哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験」については、マウスリンフォーマ TK 試験 (MLA) 又は *in vitro* 小核試験をもって代えることができる。また、標準的組合せの結果を補足するための追加試験としては、平成 8 年厚生省ガイドラインに例示されているもののほか、単細胞ゲル電気泳動試験（コメット試験）、*in vivo* トランスジェニック動物突然変異試験が例として挙げられる。ただし、標準的組合せを構成する試験のいずれかにおいて、技術的な制約から実施できないような場合においては、その理由について科学的な根拠に基づき説明を受けた上で、国際的にもバリデーションが行われ妥当性が確認されている試験を代替試験として評価を行う。

試験結果の判断手順は以下のとおり。

- ① 「微生物を用いる復帰突然変異試験」で陽性である場合においては、遺伝子突然変異又は DNA 損傷を指標とする *in vivo* 試験（コメット試験、*in vivo* トランスジェニック動物突然変異試験等）の結果を十分考慮し、総合的に判断を行う。
- ② 「哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験」で陽性であり、その作用が「げっ歯類を用いる小核試験」でも確認された場合においては、遺伝毒性は陽性であると判断することができる。
- ③ 「哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験」で陽性であっても、高用量まで適切に行われた「げ

げっ歯類を用いる小核試験」(標的臓器が暴露されている証明があることが望ましい。)で陰性であれば、遺伝毒性は陰性であると判断することができる。

(7) アレルゲン性試験

平成 8 年厚生省ガイドラインの「抗原性試験」を参考とする。化学物質を経口的に摂取した場合のアレルギー誘発能を予測する方法は十分に確立されておらず、特に、即時型アレルギーの誘発性を予測し得る方法は未確立であるが、添加物に係る知見、使用形態等を考慮した上で、専門家が適切と判断した感作及び惹起方法で試験を実施するべきである。当面は、少なくとも遅延型アレルギーを指標とするアレルゲン性試験を実施する必要があるが、モルモットを用いた皮膚感作性試験(例: OECD テストガイドライン 406 のうちマキシミゼーション試験(GPMT))又はマウスを用いたリンパ節反応試験(例: OECD テストガイドライン 429 (局所リンパ節試験(LLNA)))を利用することができる。

なお、タンパク質を構成成分とする添加物のアレルゲン性の評価については、「遺伝子組換え食品(微生物)の安全性評価基準(平成 20 年 6 月 26 日食品安全委員会決定)」に準じて行うこととする。

(8) 一般薬理試験

平成 8 年厚生省ガイドラインの「一般薬理試験」に準じる。

(9) その他の試験

亜急性毒性試験等において神経毒性が疑われた場合には、必要に応じ、OECD テストガイドライン等に準拠した追加の試験を行う。亜急性毒性試験等において免疫毒性が疑われた場合には、必要に応じ、ICH ガイドライン等に準拠した追加の適切な免疫機能試験を行う。また、既知の知見からヒトにおいて免疫毒性を示す可能性が疑われる場合においても、必要に応じ、免疫機能試験を行うことを求める。

本試験には平成 8 年厚生省指針に沿って実施されたものが含まれる。ただし、被験物質の性質に応じて適切な方法を考慮し、OECD ガイドライン、ICH ガイドラインに準拠した試験など、試験の目的に沿うように、適宜取捨選択又は他の方法に置き換えても差し支えない。

なお、上述の食品安全委員会評価指針には掲載されていないが、要請資料には急性毒性試験の情報を含めることができる。

90 日間反復投与毒性試験を実施した場合は、同じ動物種の 28 日間反復投与毒性試験の実施を省略することができる。

また、1 年間反復投与毒性試験及び発がん性試験を各々所要の動物種について実施した場合は、1 年間反復投与毒性/発がん性併合試験を実施する必要はない。また、1 年間反復投与毒性/発がん性併合試験をげっ歯類 1 種について実施した場合には、1 年間反復投与毒性試験及び発がん性試験のげっ歯類 1 種について試験の実施を省略することができる。

※ 食品常在成分であるか又は食品内若しくは消化管内で分解して食品常在成分になることが科学的に明らかである場合（食品常在成分等）に該当する食品添加物については、平成8年厚生省指針に基づき、毒性に関する資料の添付を省略することができるが、げっ歯類の28日間反復投与毒性試験及び変異原性試験に関する資料は添付することが望ましい。

※ 酵素の安全性評価については、食品安全委員会評価指針において、「原則として別表1のデータ等をもって行うが、微生物から得られる酵素であって生産菌株の安全性が明らかではない場合においては、適切な試験を行い、基原微生物の安全性について評価を行う必要がある。病原性のある又は毒素を産生する生産菌については原則として酵素の生産に使用すべきではない。なお、酵素が消化管内で分解して食品常在成分になることが科学的に明らかである場合（平成8年厚生省指針の表2の事項について検討の上判断する。）には、原則として、別表1のうち毒性に関する資料の添付を省略することができるが、別表2¹に掲げる毒性に関する資料は添付する。」とされている。

(1) 急性毒性試験

- ・急性毒性の結果は、LD₅₀（半数致死量）等で表すことが望ましい。

(2) 亜急性毒性試験

- ・反復投与（28日間、90日間反復投与毒性試験）による毒性試験結果については本項目に記載する。
- ・観察された毒性所見と発現用量（統計学的処理を行うこと）に関する情報を記載する。
- ・無毒性量 NOAEL 又は最小毒性量 LOAEL に関する情報を記載する。

(3) 慢性毒性試験及び発がん性試験

- ・寿命までの長期間にわたる反復投与（1年間反復投与毒性試験、発がん性試験、1年間反復投与毒性／発がん性併合試験）による毒性試験結果については本項目に記載する。
- ・発がん性試験では発がん性を示すか否かが主眼となる。

(4) 生殖発生毒性試験

- ・繁殖試験（多世代生殖毒性試験）では、雌雄の動物の生殖機能、発情サイクル、配偶行動、受胎、出産、授乳、及び児動物の成長・行動に関する情報を記載する。
- ・催奇形性試験（出生前発生毒性試験）では、胎児の発生への影響に関する情報を記載する。

※繁殖試験の観察項目・検査項目：一般状態、体重、摂餌量、摂水量、妊娠出産に関する項目（交尾率、妊娠率、出産率等）、新生児に関する項目（産児数、死児数、生存児数、外表異常、剖検結果等）、剖検結果、病理組織学的検査結果等

※催奇形性試験の観察項目・検査項目：一般状態、体重、摂餌量、摂水量、母動物及び胎児の剖検結果等

¹ 別表2に掲げる資料：(1) げっ歯類の90日間反復投与毒性試験、(2) 遺伝毒性試験及び(3) アレルゲン性試験に関する資料

(5) 遺伝毒性試験 (変異原性試験)

- ・ 原体及び必要な場合は代謝物について、*in vitro* 試験 (微生物を用いる復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験等)、*in vivo* 試験 (げっ歯類を用いる小核試験等) に分けて記載する。
- ・ 代謝活性化の有無等を明記する。

(6) その他の試験

- ・ アレルゲン性試験、一般薬理試験、神経毒性試験、免疫機能試験のような特殊な試験について、必要に応じて記載する。

(留意点)

- ・ 既存の評価書から引用する場合であっても、それぞれの試験の出典を明らかにした上で記載すること。
- ・ 原則として、経口投与による試験について記載すること。
- ・ 結果は表にまとめることが望ましいが、表にまとめることが困難なものについては、段落を分けて詳細を文章で記述すること。
- ・ 菌株や細胞の種類、動物種及び系統、性別、匹数、投与方法及び溶媒、投与用量を明記すること。
- ・ 食品添加物の分解物及び混在する不純物についても必要に応じ、検討を行うこと。
- ・ 投与用量は、「一日あたり mg/kg 体重」の単位で示すことが望ましい。
- ・ 当該試験のGLPの適合性を示すことが望ましい。

2.2. 概要書の記載例

食品安全委員会のホームページで公表されている既存の評価書が参考となるが、典型例として以下に示す。

なお、急性毒性試験及び遺伝毒性試験については、複数の試験結果をまとめた表とすることが望ましい。また、反復投与毒性試験等については、試験ごとの表として記載することが望ましいが、表としてまとめることが困難なものについては、文章で記載してもよい。

(1) 急性毒性試験

〇〇【被験物質】及び代謝物のラット及びマウスを用いた急性毒性試験成績は表〇のとおりであった(引用文献〇)。

表〇 急性毒性試験成績概要

被験物質	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された 症状	引用文献
			雄	雌		
〇〇	経口	SD ラット	>5,000	>5,000	水様便	〇〇、〇〇年
		ICR マウス	>4,000	>4,000	1,000mg/kg 体重で 1 匹 死亡	〇〇、〇〇年
	経皮	F344 ラット	2,500	3,000	症状及び死亡例なし	〇〇、〇〇年
	吸入	SD ラット	>10	>10	下痢、眼瞼下垂	〇〇、〇〇年
代謝物 A	経口	SD ラット	>2,000	>2,000	水様便	〇〇、〇〇年

(2) 反復投与毒性試験及び発がん性試験

《表を用いる場合》

〇〇【筆者名】(〇〇【報告年】)の報告によれば、〇〇歳の〇〇【動物種】(各群雌雄各〇匹【群設定】)に〇〇【被験物質】を表 6 のような投与群を設定して、〇〇【期間】〇〇投与【投与方法】する試験が GLP に準拠して実施されている(引用文献〇)。

表〇 用量設定

用量設定 (% 又は ppm)	A、B、C
mg/kg 体重/日に換算	A'、B'、C'

その結果、一般状態、体重、摂餌量、摂水量等観察項目、血液学的検査、尿検査、眼科学的検査、について投与に関連した影響は認められなかったとされている。血液生化学的検査において、B' mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で ALT 及び AST の上昇が認められたとされている。また、B' mg/kg 体重/日投与群の雄では、Na の増加が認められている。本所見について、関連する他の電解質変化及び用量相関性が見られないことから、毒性所見ではないと判断している。

臓器重量では、B' mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び C' mg/kg 体重/日投与群の雌で肝臓の絶対及び相対重量の増加が認められたとされている。また、病理組織学的検査において、B' mg/kg 体重/日

以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大が認められ、C' mg/kg 体重/日投与群の雄で肝細胞の単細胞壊死が認められたとされている。これらの所見について、用量相関性のある一貫した変化であることから、毒性であると判断している。以上より、本試験における NOAEL を A' mg/kg 体重/日としている。

表〇 【試験名】毒性試験（〇〇【動物種】）で認められた毒性所見

投与量	雄	雌
C' mg/kg 体重/日	肝細胞の単細胞壊死	肝臓の絶対及び相対重量の増加
B' mg/kg 体重/日以上	ALT 及び AST の上昇 肝臓の絶対及び相対重量の増加 小葉中心性肝細胞肥大	ALT 及び AST の上昇 小葉中心性肝細胞肥大

《表を用いない場合》

〇〇【筆者名】（〇〇【報告年】）の報告によれば、〇〇齢の〇〇【動物種】（各群雌雄各〇匹【群設定】）に〇〇【被験物質】（〇、〇、〇 mg/kg 体重/日）を〇〇【期間】〇〇投与【投与方法】する試験が GLP に準拠して実施されている。その結果、〇〇【一般状態、体重、摂餌量、摂水量等観察項目、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、眼科学的検査、その他の機能検査、剖検、病理組織学的検査等検査項目について個々に記載】に投与に関連した影響は認められなかったとされている。〇〇【一般状態、体重、摂餌量、摂水量等観察項目、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、眼科学的検査、その他の機能検査、剖検、病理組織学的検査等検査項目について個々に記載】において、〇〇【用量】投与群の〇〇【雌雄】で〇〇【所見】が認められたとされている。本所見について、〇〇【理由】から、毒性である（／ではない）と判断している。以上より、本試験における NOAEL（LOAEL）を〇〇【用量】としている（引用文献○）。

(3) 生殖発生毒性試験

〇〇【筆者名】（〇〇【報告年】）の報告によれば、〇〇齢の〇〇【動物種】（各群雌雄各〇匹【群設定】）に〇〇【被験物質】の混餌（A、B、C ppm）投与による 2 世代繁殖試験が GLP に準拠して実施されている。P 世代親動物は 2 回交配、出産させ（児動物：F_{1a}、F_{1b}）、F_{1b} を F₁ 世代の親動物とし、2 回交配、出産させた（児動物：F_{2a}、F_{2b}）。その結果、親動物では、C ppm 投与群において P の雌雄及び F₁ の雌に体重増加抑制が認められた。また、P の雌の全試験期間及び F₁ の 2 授乳期間において摂餌量が減少したとされている。児動物では、C ppm 投与群において F₁ 児及び F₂ 児において、分娩後 4 日間の生存率は全て低値を示し、F_{1b} 児、F_{2a} 児及び F_{2b} 児では体重増加抑制が見られた。これらの所見は、親動物における毒性作用に対する二次的な影響が考えられるとされている。

以上より、本試験における NOAEL を親動物及び児動物で B ppm（P 雄：b mg/kg 体重/日、P 雌：e mg/kg 体重/日、F₁ 雄：h mg/kg 体重/日、F₁ 雌：k mg/kg 体重/日相当）であり、催奇形性は認められないとしている（引用文献○）。

表○ 2世代繁殖試験 (○○【動物種】) の平均検体摂取量

投与群			A ppm	B ppm	C ppm
平均摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	a	b	c
		雌	d	e	f
	F1 世代	雄	g	h	i
		雌	j	k	l

表○ 2世代繁殖試験 (○○【動物種】) で認められた毒性所見

	投与量	第1世代 (親:P、児:F _{1a,1b})		第2世代 (親:F _{1b} 、児:F _{2a,2b})	
		雄	雌	雄	雌
親動物	C ppm	体重増加抑制	体重増加抑制 摂餌量減少	毒性所見なし	体重増加抑制 摂餌量減少
児動物	C ppm	ほ育児生存率の 低値 体重増加抑制	ほ育児生存率の 低値 体重増加抑制	ほ育児生存率の 低値 体重増加抑制	ほ育児生存率の 低値 体重増加抑制

(4) 遺伝毒性試験 (変異原性試験)

表○ *in vitro* 遺伝毒性試験概要

試験種類	試験対象	被験物質	処理濃度・投与量	結果	引用文献
復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA○○、TA○○株)		○～○ mg/プレート (+/-S9)	陰性	○○、○○年
	<i>S. typhimurium</i> (TA○○、TA○○株)		○～○ mg/プレート (+/-S9)	陽性	○○、○○年
染色体異常試験	チャイニーズハムスター 一卵巣由来細胞 (CHO 細胞)		○～○ mg/mL (-S9) ○～○ mg/mL (+S9)	陰性	○○、○○年
	ヒト末梢血リンパ球		○～○ mg/mL (-S9) ○～○ mg/mL (+S9)	陰性 陽性	○○、○○年

表○ *in vivo* 遺伝毒性試験概要

試験種類	試験対象	被験物質	処理濃度・投与量	結果	引用文献
小核試験	○○マウス;雌雄各 5 匹 (骨髓細胞)		○, ○, ○ mg/kg 体 重 (単回経口投与)	陰性	○○、○○年

	○○マウス;雌雄各 5 匹 (肝細胞)		○,○,○ mg/kg 体 重 (単回経口投与)	陽性	○○、○○年
レポーター 遺伝子 導入動物 変異試験	<i>gpt delta</i> マウス;雌 雄各 5 匹 (肝臓、腎臓)		○,○,○ mg/kg 体 重 (○週間経口投 与)	陰性	○○、○○年

3. ヒトにおける知見

3.1. 解説・留意点

食品添加物の安全性評価は、ヒトにおける安全性や有害作用を推定することが目的であるため、入手可能なヒトでの情報は記載が望まれる。

食品安全委員会評価指針において、以下のとおり記載されている。

第3 ヒトにおける知見

ヒトにおける適切な臨床試験、疫学データ等があれば活用する。また、アレルゲン性が疑われる場合には、動物試験の結果をヒトに外挿することは困難な場合が多いことから、ヒトにおける知見を重視する。

ヒトを対象として行われた試験について、疫学調査、臨床経験、ケーススタディによる観察、職業ばく露におけるヒトへの健康影響研究、中毒に関する報告、ボランティアによるアレルギー試験等が含まれる。

(留意点)

- ・既存の評価書から引用する場合であっても、それぞれの試験の出典を明らかにした上で記載すること。

3.2. 概要書の記載例

(1) 介入研究

〇〇【筆者名】（〇〇【報告年】）の報告によれば、〇〇年、〇〇【場所】において、〇〇～〇〇歳（平均〇〇歳）の〇〇【被験対象集団】について、プラセボ群（〇〇例）又は〇〇【被験物質】（〇 mg/kg 体重/日）摂取群へ二重盲検法により無作為に割り付け、1日〇回〇〇【投与方法（朝食時にカプセルとしてなど）】〇〇【期間】経口摂取させる無作為割り付け臨床試験が実施されている。その結果、〇〇【一般状態、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査等観察項目】について、被験物質の投与に関連した影響が認められなかった（〇〇の影響が認められた）（引用文献〇）。

(2) コホート研究

〇〇【評価文書発表元】の報告で引用されている〇〇【筆者名】（〇〇【報告年】）の報告によれば、〇〇【場所】の〇性〇〇例（〇〇～〇〇歳）について、〇〇年間のコホート研究が実施されている。その結果、〇〇例が〇〇【疾病】に罹患したとされている。〇〇【疾病】の相対危険度は、〇〇【被験物質】摂取量が〇 mg/kg 体重/日未満の群と比較した場合、〇 mg/kg 体重/日以上で〇〇（95%CI=〇〇～〇〇）であり、〇 mg/kg 体重/日以上で〇〇【被験物質】摂取は〇〇【疾病】のリスクの上昇に強い相関が認められるとしている（引用文献〇）。

(3) その他

今回の評価品目について、経口投与によるヒト対象試験の報告は見当たらないが、〇〇【筆者名】（〇〇【報告年】）による次のような関連データがある。

〇〇の患者に〇〇【被験物質】（〇 mg/kg 体重/日）を〇〇【期間】経口投与したところ、全例に医学的な異常所見は認められず、摂取した量の〇%が尿中に検出された（引用文献〇）。

4. 一日摂取量の推計等

4.1. 解説・留意点

食品安全委員会評価指針において、以下のとおり記載されている。

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。推計に当たっては、摂取量の推計値が過小にならないよう留意する。原則として、使用対象食品の一日摂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又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。なお、推定一日摂取量は、体重 50 kg と仮定して推定する。
- 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、累計した推定一日摂取量とグループ ADI とを比較すること等により、必要に応じて検討する。
- 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、必要に応じて検討する。

食品添加物の一日摂取量の推計には、使用対象食品の一日摂取量に食品添加物の使用量を乗じて求める方法、マーケットバスケット方式による方法及び生産量統計調査による方法が用いられる。これらの方法について紹介する。

(1) 使用対象食品の一日摂取量に食品添加物の使用量を乗じて求める方法

使用対象食品 f の一日摂取量(I)及び食品添加物 x の濃度(C)から食品添加物の一日推計摂取量を求める式は次のとおりである。

$$\text{食品添加物の一日推計摂取量} = \sum_{f=1}^F (I_f \times C_{xf})$$

上式において、F は食品添加物 x が含有される可能性のある食品の総数を示し、 C_{xf} は食品 f 中の食品添加物 x の濃度である。すなわち、(食品添加物の一日推計摂取量) = (食品添加物が含有される食品の摂取量) × (食品中の食品添加物濃度) の総和である。

日本における食品の一日摂取量は、厚生労働省が国民健康・栄養調査の結果をホームページで公表している。

【参考情報】

コーデックス委員会では、食品中の食品添加物濃度の参照値が存在する場合には理論的最大一日摂取量 (TMDI) を推計し、TMDI が ADI より超過している場合に一日推計摂取量 (EDI) アプロ

一チを用いる方法を提唱している。

TMDI は各食品の一人あたりの平均一日食品消費量に、各国の規制で定められるか国際的に定められる食品添加物の最大使用基準値を乗じて、その結果値を合算することにより求められるものである。TMDI は特定の集団による食品消費については考慮していないため、食品添加物摂取に関するおおまかな指標として考えることが望ましい。TMDI の計算においては下記の事項 a) – e) を仮定している。

- a) 食品添加物の含有が許容されている全食品が相加的である。
- b) 食品添加物は常に最大許容量で存在する。
- c) 食品添加物が含有される対象食品は一人あたりの日常的な平均値で消費される。
- d) 食品添加物含有量は調理や加工技術により減少しない。
- e) 食品添加物の含有が許容される全食品が摂取され、廃棄されることはない。

EDI は平均的な食品消費者により一日に摂取される食品添加物量の推計値であり、a) 産業界による食品添加物の実際の使用濃度、又は b) Good Manufacturing Practice (GMP) に準拠した適切な製造・品質管理による必要最小限の食品添加物の使用が認められている場合にはその実際の使用濃度に可能な限り近い値を用いて求められる。

参考 1: [Guidelines for simple evaluation of food additive intake CAC/GL 03-1989¹](#)

参考 2: [FDA Guidance for Industry: Estimating Dietary Intake of Substances in Food²](#)

(2) マーケットバスケット方式による方法

スーパー等で売られている食品を購入し、その中に含まれている食品添加物の量を測り、その結果に食品の喫食量を乗じて摂取量を求める方法である。厚生労働省において実施した同方式による摂取量調査の結果をホームページで公表している。

使用基準改正の際に現行の摂取量を推計する場合や、指定要請時に同一の用途の食品添加物が置き換わると仮定して摂取量を推計する場合に用いられている。

(3) 生産量統計調査による方法

厚生労働省が生産量統計調査（日本国内の食品添加物製造業者及び輸入販売事業者に対するアンケート調査を実施し、食品添加物の出荷量を推計したもの）の結果を公表している。

使用基準改正の際に現行の摂取量を推計する場合や、指定要請時に同一の用途の食品添加物が置き換わると仮定して摂取量を推計する場合に用いられている。

¹www.codexalimentarius.org/input/download/standards/6/cxg_003e.pdf

²<http://www.fda.gov/Food/GuidanceRegulation/GuidanceDocumentsRegulatoryInformation/IngredientsAdditivesGRASPackaging/ucm074725.htm#ftn1>

(留意点)

- ・使用基準で最大使用濃度を設定する場合は、原則として、使用対象食品の一日摂取量に食品添加物の使用量を乗じて求める方法による推計を行うこと。
- ・使用基準改正で対象食品を拡大する場合、現行の摂取量推計だけではなく、拡大後の摂取量の増加量も推計すること。
- ・体重について、食品安全委員会評価指針においては、「体重 50 kg と仮定して推定する」とされているが、平成 26 年 3 月 31 日食品安全委員会決定「食品健康影響評価に用いる平均体重の変更に
ついて」に基づき、50kg ではなく、55.1kg を用いること。

4.2. 概要書の記載例

(記載例)

(1) 使用対象食品の一日摂取量に食品添加物の使用量を乗じて求める方法

平成 20 年度国民健康・栄養調査結果の食品群別摂取量(総数)から推計した砂糖・アドバンテームの一日推計摂取量 (一部抜粋)

食品名	食品摂取量 (g)	ショ糖推定 摂取量 (g)	アドバンテ ーム添加量 (ppm)	アドバンテーム推定摂取量	
				(mg)	(mg/kg 体重/日)
パン類 (菓子パン除く)	30.7	1.842	3.00	0.09	0.00184
菓子パン類	5.7	1.425	12.50	0.07	0.00143
砂糖・甘味料類	6.7	6.633	49.50	0.34	0.00670
葉類漬物	5.1	0.2244	2.20	0.01	0.00022
たくあん・その他の漬物	9.5	0.855	4.50	0.04	0.00086
ジャム	1.2	0.6	25.00	0.03	0.00060
果汁・果汁飲料	10.0	0.5	2.50	0.03	0.00050
魚介(佃煮)	0.3	0.03	5.00	0.00	0.00003
魚介 (練り製品)	9.8	0.196	1.00	0.01	0.00020
魚肉ハム、ソーセージ	0.6	0.00996	0.83	0.00	0.00001
ハム・ソーセージ類	11.0	0.11	0.50	0.01	0.00011
発酵乳・乳酸菌飲料	19.9	2.189	5.50	0.11	0.00219
その他の乳製品	6.6	0.132	1.00	0.01	0.00013
和菓子類	12.4	3.1	12.50	0.16	0.00310
ケーキ・ペストリー類	6.5	2.275	18.00	0.12	0.00234
ビスケット類	1.7	0.425	12.50	0.02	0.00043
キャンデー類	0.3	0.3	50.00	0.02	0.00030
その他の菓子類	5.8	1.45	12.50	0.07	0.00145

コーヒー・ココア	118.8	3.564	3.10	0.37	0.00737
その他の嗜好飲料	81.2	5.684	9.40	0.76	0.01527
ソース	1.9	0.19	5.00	0.01	0.00019
マヨネーズ	2.8	0.056	1.00	0.00	0.00006
その他の調味料	61.4	3.07	2.50	0.15	0.00307
合計	409.9	34.86		2.42	0.0484

(2) マーケットバスケット方式及び生産量統計調査による方法

サッカリンカルシウムの用途は現在指定添加物であるサッカリン、サッカリンナトリウムと同様に甘味料としての利用である。サッカリンカルシウムの物理化学的性質はナトリウム塩と類似していること、安全性上もサッカリン及び同ナトリウムとのグルーブ化合物として評価することが適当であるとされていることなどから、使用基準（案）は前記のようにサッカリンナトリウムと同様とし、認可食品における最大使用量はサッカリンナトリウムとの合計量で示されている。従って、本品の一日摂取量は、現在のサッカリンとしての摂取量を基本に推定することが適当である。

厚生労働省調査による現在のサッカリンの摂取量

サッカリンは天然には存在しない合成化学物質であり、マーケットバスケット方式によるサッカリンの摂取量は、食品向けに使用され、人が食したサッカリン及びサッカリンナトリウムの摂取量を示している。1人あたりの一日摂取量は、1982年から1994年まで0.5～1 mg 前後、1997年に2.88 mg と高値を示した後、2002年0.65 mg、2006年0.18 mg であり、全体として減少傾向が認められる。かような減少傾向は、近年合成品も天然由来品も新規甘味料の上市が続き、サッカリンの代替が進行したことを反映していると思われる。

なお、生産量統計調査による方法では、調査年1998年、2001年の1人あたりの一日摂取量は、サッカリンナトリウムはそれぞれ3.70 mg、2.68 mg、サッカリンは0.0015 mg、0.0015 mg と報告されており（引用文献）、上記マーケットバスケット方式に比べ数値が高い。かような差の原因は、生産量統計調査による方法では食品添加物として出荷されたが、実際には食品以外の用途にも使用されたものも含まれていることによる可能性がある。なお、上記マーケットバスケット方式による最新のデータである0.18 mg/人/日は、JECFA ADI 5 mg/kg 体重/日の約0.07%（体重50 kg として）に相当する。

*なお、本記載例においては、過去の事例を引用して体重を50 kg として記載しているが、概要書の作成に当たっては本項の留意点を参照すること。

IV. 成分規格案作成要領

成分規格案には、以下の①～⑬のうち、当該食品添加物の安全性、有効性に関し、一定の品質を担保するために必要な事項を設定する。

- ①名称
- ②英名及び英名別名
- ③日本名別名
- ④構造式又は示性式
- ⑤分子式及び分子量
- ⑥化学名
- ⑦CAS 登録番号
- ⑧定義
- ⑨含量、酵素活性
- ⑩性状
- ⑪確認試験
- ⑫示性値
- ⑬純度試験
- ⑭乾燥減量、強熱減量又は水分
- ⑮強熱残分、灰分又は酸不溶性灰分
- ⑯微生物限度
- ⑰定量法又は酵素活性測定法
- ⑱保存基準

成分規格案作成上の留意事項

①名称

一般名を設定する。

②英名及び英名別名

英名別名は、表示に必要な場合に設定する。

③日本名別名

表示に必要な場合に設定する。

④構造式又は示性式

有機化合物については食品添加物公定書を参考に記載する。

⑤分子式又は組成式及び分子量（式量）

食品添加物公定書の通則に準拠して記載する。ただし、混合物の場合は、含有する成分それぞれについて、分子式及び分子量等の情報を記載する。

⑥化学名

IUPAC 命名法による。

⑦CAS 登録番号

CAS Registry Number を記載する。

⑧定義

当該品目の基原、製法、本質、混在物等を記載する。

化学的に合成された食品添加物の場合は、化学名のみで本質が特定できない場合等には、必要に応じて、原料、製造方法の概要あるいは成分組成を記載する。なお、化学的に合成された高分子化合物については合成原料等を記載する。

動植物、微生物の抽出物、鉱物等に由来する食品添加物の場合は、その基原を記載する。

- ・原則として、基原生物の「種名」を、動植物は標準和名と学名で示し、微生物は学名で示す。学名には、根拠となる情報(引用元(データベース)等)を示す。科名は省略する。同属複数種を広く使用している場合や「属」以下の「種」が同定されていない場合には、属名までを示す。
- ・植物分類学でのルールとして、「種」まで示した場合には、その下の「変種」、「亜種」、「栽培種(園芸品種)」も含む。したがって、特に必要でない限り、「種」以下の「変種」、「亜種」、「栽培種(園芸品種)」は示さない。
- ・学名の synonyms の中で2つ程度が広く使用されており、特定の1つのみを記載すると誤解を招くおそれがある場合には synonym を併記する。
- ・和名が複数存在する場合は、標準和名又は分類学上確立している名称を採用する。
- ・植物や微生物の名称として、種名ではないが一般に使われている総称的な呼び名を、必要に応じて使用してもよい。

〔例〕ブドウ、ビート、アブラナ、グラム陽性細菌、放線菌、糸状菌、酵母

- ・適切な標準和名が存在しない場合には、個別事例ごとに判断する。例えば、海外で採取され、国内では自生も栽培もしない植物には、植物分類学上確立した和名がない。

⑨含量、酵素活性

含量は、製造過程、定量誤差及び安定性等に基づき、安全性と有効性に関して同等とみなせる一定品質を保証するのに必要な値を設定する。

食品添加物としての有効成分の含量を%で示し、有効成分が2種以上存在する場合は、それぞれについて記載する。

酵素には、「酵素活性」を規定する。また、主成分等の量を一定の生物学的作用(力価)で表す場合は、その成分規格案に規定する単位を用いる。

⑩性状

性状は、使用時の識別及び取扱い上必要となる事項について、通例、におい、色、形状等を記載する。ただし、特殊な形状を持つ物質については、粒度、粒度の分布、形態などの情報を示す。

⑪確認試験

確認試験は、当該物質が目的の食品添加物であるか否かをその特性に基づいて確認するための試験である。

確認試験以外の項目の試験によっても食品添加物の確認が可能な場合には、それらを考慮に入れることができる。例えば、定量法に特異性の高いクロマトグラフィーを採用する場合には、確認試験を簡略化することができ、重複する内容で設定する必要はない。

確認試験を行う方法としては、通例、スペクトル分析に基づく方法及び化学反応による方法が考えられる。なお、化学反応については、化学構造の特徴を確認するのに適切なものがある場合に設定する。

⑫示性値

示性値とは、吸光度（比吸光度）、凝固点、屈折率、旋光度（比旋光度）、粘度（動粘度）、pH、比重、沸点、融点、酸価、けん化価、エステル価、水酸基価、ヨウ素価等の物理的・化学的方法により測定される数値をいい、品質を確保するうえで必要な項目を記載する。

⑬純度試験

純度試験は、食品添加物中の不純物を試験するために行うもので、定量法とともに食品添加物の純度を規定する試験である。食品添加物中に混在する可能性のある物質（原料、中間体、副生成物、分解生成物、試薬・触媒、重金属・無機塩及び溶媒）のうち必要なものを対象とする。

食品添加物公定書の一般試験法に試験法が設定されている場合には、原則としてその試験法を用いる。

新たに開発した試験法や標準試験法を変更して利用している場合は、食品添加物公定書の一般試験法を採用できない理由、試験方法の詳細な説明、試験の検証データを示す。

原則として、鉛及びヒ素規格を設定する。設定しない場合には、その根拠を成分規格案の設定根拠に記載する。さらに必要に応じて、カドミウム、水銀等の個々の有害元素の規格を設定する。

⑭乾燥減量、強熱減量又は水分

乾燥減量試験は、乾燥することによって失われる食品添加物中の水分、結晶水の全部又は一部及び揮発性物質等の量を測定するために行う。強熱減量試験は、強熱することによって、その構成成分の一部又は混在物を失う無機物について行う。水分試験は、食品添加物中に含まれる水分含量を知る目的で行う。

⑮強熱残分、灰分又は酸不溶性灰分

強熱残分（強熱残留物）は、食品添加物に硫酸を少量加え、強熱したときの残分であり、通例、有機物中に不純物として含まれる無機物の含量を知るために行うが、場合によっては、有機物中に構成成分

として含まれる無機物又は熱時揮発する無機物中に含まれる不純物の量を測定するために行う。

灰分は、食品添加物をそのまま強熱したときの残分である。酸不溶性灰分は、灰分に塩酸(1→4)を加えて煮沸したときの不溶物を強熱して得た残分であり、通例、有機物中に不純物として含まれる無機物の含量を知る目的で、必要に応じて動植物、微生物由来の添加物等に設定する。

⑯微生物限度

食品添加物中に存在する増殖能力を持つ細菌、真菌（かび及び酵母）、サルモネラ、大腸菌等の限度を定める。ただし、微生物限度試験法は食品添加物公定書の一般試験法に記載された試験法により行われることに留意すること。

⑰定量法又は酵素活性測定法

定量法とは、有効成分の含量を、物理的、化学的又は生物学的方法により測定する試験である。

正確さ、再現性及び特異性を重視して、試験法を設定する。ただし、特異性の低い方法であっても、適切な純度試験により、混在物の限度が規制されている場合には、再現性のよい絶対量を測定しうる試験方法を設定して差し支えない。その場合には、特異性にかける部分について、純度試験等に特異性の高い方法を用いることにより、相互に補完し合うことが必要である。なお、定量しようとする成分が2種以上ある場合は、重要なものから記載する。クロマトグラフィー等の相対的な試験法を設定する場合には、定量試験に用いる標準物質について規格を設定する。

酵素活性測定法は、酵素の特異的な活性等を測定する方法である。基質特異性を重視して試験法を設定する。また、酵素活性を力価で表すときは、各条に規定する単位を用いる。

なお、定量法又は酵素活性測定法において、新たに試験法を設定する場合や標準試験法を変更して利用する場合は、試験法の詳細な説明と試験の検証データを示す。

⑱保存基準

安定性に関して特記すべき事項がある場合に設定する。

V. 有効性に関する知見の実例

例1：ポリソルベート（食品添加物の指定に関する添加物部会報告より抜粋）（日本）

（1）乳化剤としての特性

乳化剤は一つの分子に親水基と親油基を持つ物質で、水と油の間、水と空気の間などに配列することによって、乳化を容易にし、また安定化させる。乳化には、水の中に油滴がある O/W 型と油の中に水滴がある W/O 型があるが、ポリソルベート類は親水性が強く、親水基と親油基のバランスの指標である HLB^{*1} が 10・17 の O/W 型の乳化剤である。既存の乳化剤の多くは親油性が高い低 HLB 若しくは中 HLB である。シヨ糖脂肪酸エステルとグリセリン脂肪酸エステルは、それぞれエステル化度やグリセリンの重合度、脂肪酸の種類を変えることによって広い範囲の HLB の乳化剤を作ることができるが、ポリソルベート程高い HLB を得ることは難しいとされている。ポリソルベート類やその他の乳化剤の HLB について以下の表にまとめる（引用文献○）。

名 称	HLB
ポリソルベート類	10・17 ^a
脂肪酸モノグリセリド	3・4
シヨ糖脂肪酸エステル	3・15
ソルビタン脂肪酸エステル	2・8
プロピレングリコール脂肪酸エステル	3・4
植物レシチン	-

^a ポリソルベート 20: 16.7; ポリソルベート 60: 14.9;
ポリソルベート 65: 10.5; ポリソルベート 80: 15.0

（2）O/W 系での乳化力試験

大豆油 50 g、水道水 450 g の配合に乳化剤を添加しないものを対照区とし、ポリソルベート 60 やグリセリン脂肪酸エステルなど表に掲げる乳化剤を 5 g ずつ大豆油又は水道水に添加したものを試験区とした。大豆油、水、乳化剤（試験区）を T.K ホモミキサーで、60℃、10,000 rpm、5 分間乳化し、次いで、乳化試験管に移し、室温に放置して、経時的に油層の分離量を測定した。その結果、ポリソルベート 60 を用いた試験区では 24 時間後の油の浮上は見られなかった。しかし、グリセリン脂肪酸エステルやレシチンではゲル状になり均一乳化できなかったほか、ソルビタン脂肪酸エステルやプロピレングリコール脂肪酸エステルでは、24 時間後に油が 100% 浮上した。シヨ糖脂肪酸エステルについては、24 時間後に油滴が存在し、乳化力としては不十分であった（引用文献○）。

^{*1} HLB(Hydrophilic Lipophilic Balance)：油と水への親和性の程度を表わすもの。0 から 20 までの値を取り、0 に近いほど親油性が高く 20 に近いほど親水性が高くなる。

乳化剤	油層の分離量				添加方法	HLB
	0. 5h	1h	2h	24h		
なし	100%	100%	100%	100%	-	-
ポリソルベート 60	0%	0%	0%	0%	大豆油に添加	14.9
グリセリン脂肪酸エステル	ゲル化	ゲル化	ゲル化	ゲル化	大豆油に添加	3.8
シヨ糖脂肪酸エステル	0%	0%	0%	0% ^a	水に添加	11
ソルビタン脂肪酸エステル	100%	100%	100%	100%	大豆油に添加	4.7
プロピレングリコール脂肪酸エステル	10%	40%	60%	100%	大豆油に添加	3.4
レシチン	ゲル化	ゲル化	ゲル化	ゲル化	大豆油に添加	-

^a 表面に油滴が浮上

例2：ケイ酸カルシウム（食品添加物の指定に関する添加物部会報告書より抜粋）（日本）

（1）基礎的性質

①成形性

腸溶性コーティングを行ったアスピリン顆粒：賦形剤：崩壊剤＝1：2：1の重量比の混合物（400 mg）を打錠（打錠圧 100 MPa）し、約 5 kgfの硬度の錠剤を得るために必要な打錠圧を測定した。その結果、賦形剤としてケイ酸カルシウムを用いた場合にもっとも打錠圧が低く、良好な成形性を示した（引用文献○）。

賦形剤	硬度 (kgf)	打錠圧 (MPa)
ケイ酸カルシウム	5.9±0.17	6.8±0.07
合成ヒドロタルサイト	6.0±0.28	46.9±0.06
結晶セルロース	5.2±0.21	49.9±0.05
メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	5.4±0.14	56.2±0.12
乾燥水酸化アルミニウムゲル	5.5±0.32	74.7±0.23
コーンスターチ	5.0±0.58	100.5±0.05

表1 約 5 kgfの硬度の錠剤を打錠するために必要な打錠圧

②吸液性

油状物質としてフタル酸ジブチルを用いて JIS K-6220, 26（1977）の方法により、ケイ酸カルシウムと他の賦形剤（3種類のケイ酸塩類、結晶セルロース、コーンスターチ、リン酸一水素カルシウム）の吸液量を測定した。ケイ酸カルシウムの吸液量は自重の約 7 倍量であり、軽質無水ケイ酸を除く他の賦形剤の約 4～14 倍の液体保持能力を示した（引用文献○）。

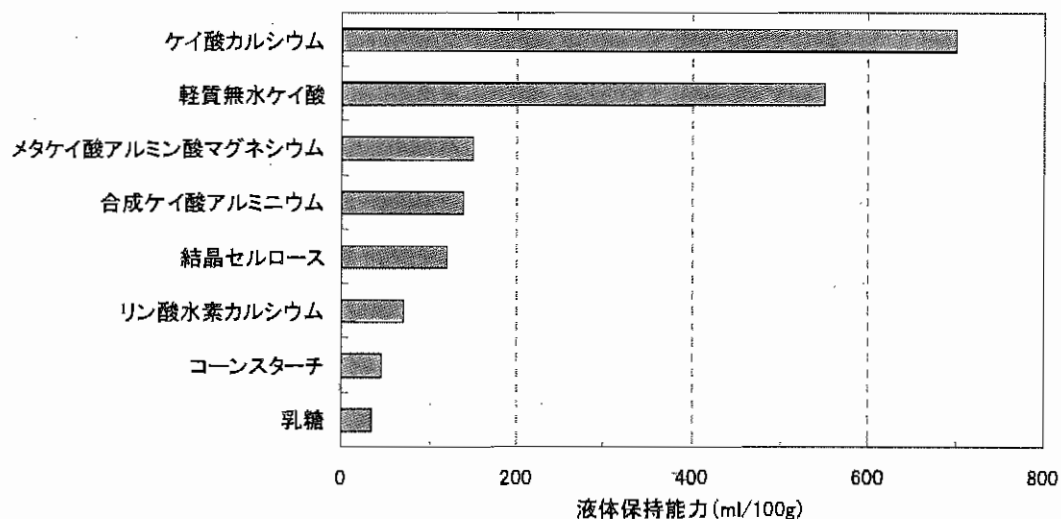


図1 ケイ酸カルシウムと他の賦形剤の液体保持能力

(2) 食品等への使用実態

米国では、アイスティー、クリームスープ、ココアなどの粉末飲料や、ポークスパイス、シナモン、ポークグレイビーなどの調味料、甘藷糖、アスパルテームなどの甘味料に対して固結防止剤として用いられている（引用文献○）。また、吸油性、成形性を有することから、脂溶性ビタミンであるビタミンE製剤の粉末化剤、顆粒化剤、錠剤の賦形剤として医薬品の分野で国内でも使用されている（引用文献○）。

例3：ネオテーム（食品添加物の指定に関する添加物部会報告書より抜粋）（日本）

（1）甘味度

ネオテームの甘味度を砂糖等価甘味度で評価した（引用文献1）。ネオテームの各濃度（2、4、9、20、40 ppm）の水溶液を調製し、官能検査により甘味の強さを評価し、同等の甘味を与える砂糖水溶液濃度（砂糖等価甘味度：%SE）で表した。

その結果を、ネオテームの濃度に対する砂糖等価甘味曲線として図1に示した。この近似曲線から、砂糖8%と同じ甘さ（8%SE）を与えるネオテームの濃度は10.3 ppmであった。

また、ネオテームと砂糖の甘味度を比較した結果（表1）、ネオテームの甘味度は砂糖の約7,000～13,000倍であった。

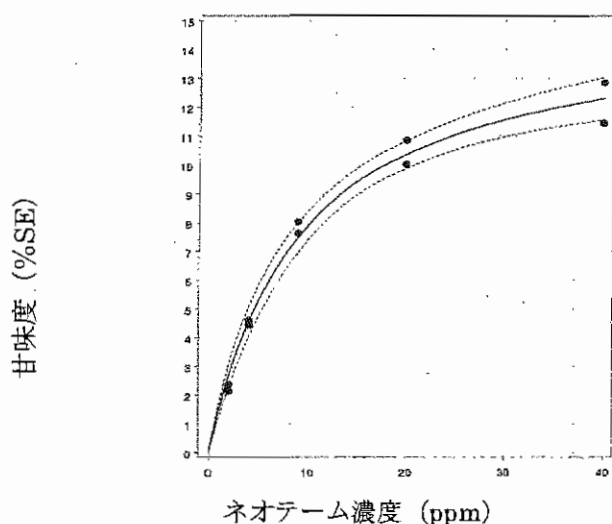


図1 ネオテームの砂糖等価甘味度曲線

●：実測値、—：近似曲線、---：95%信頼限界

近似曲線：

$$\text{甘味度 (\%SE)} = \frac{R_{\max}}{1/K \times 1/C + 1} = \frac{15.1}{9.18 \times 1/C + 1}$$

$R_{\max}$ ：最大甘味度（%SE）、 $1/K$ ：最大甘味の1/2を与える濃度（ppm）、 C ：濃度（ppm）

表1 ネオテームと砂糖の甘味度比較表

甘味度（%SE）	甘味倍率（砂糖／ネオテーム）
3	13181
4	12092
5	11002
6	9913
7	8824
8	7734
9	6645

(2) 安定性

ネオテームの安定性については、長期保存試験(25℃/相対湿度 60%、260 週間)において、260 週間を通して性状、含量等の測定項目でほとんど変化は認められなかった(引用文献2)。

水溶液中のネオテームの安定性は pH と温度の影響を受ける。ネオテームは pH3 から 5.5 の範囲で比較的安定だが、pH3 以下、5.5 以上、及び温度が高くなるほど加水分解を受けやすくなる(引用文献6)。pH4.5 におけるネオテームの半減期は、25℃で約 30 週間、40℃で約 45 日、80℃で約 40 時間であった。また、pH7 における半減期は、25℃で約 2 週間、40℃で約 3 日、80℃で約 4 時間であった。

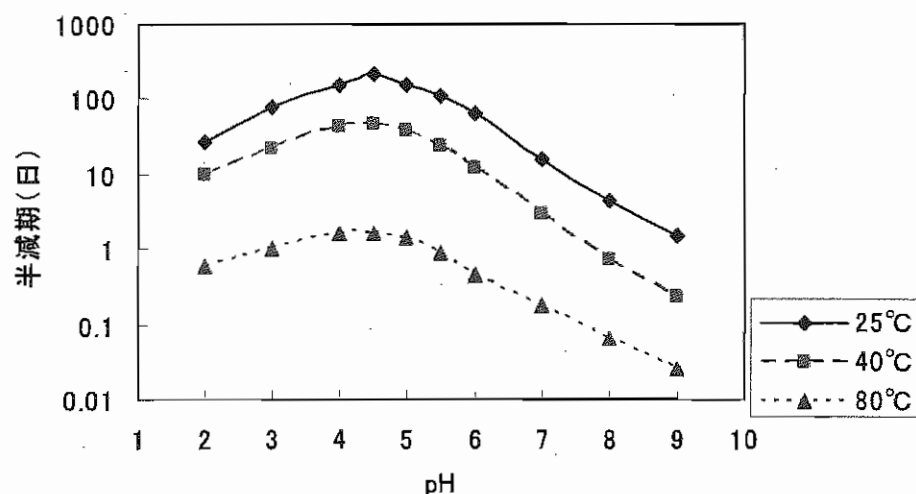


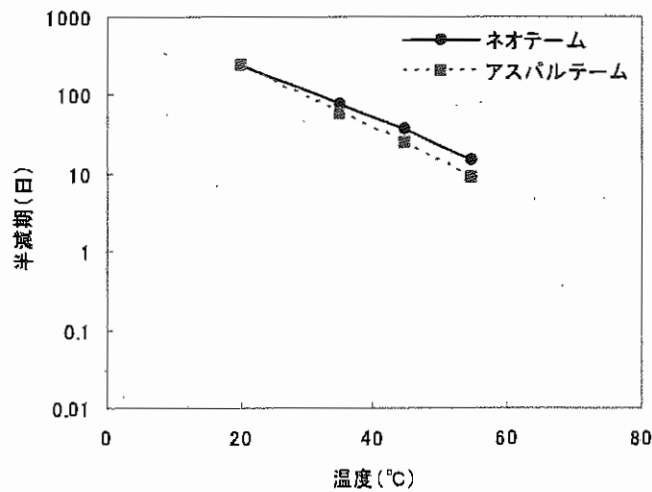
図2 ネオテームの安定性に及ぼす pH と温度の影響

ネオテームの安定性に関するアスパルテームとの比較及び食品中の安定性に関する報告は以下に示すとおりであった。

1) 安定性に関するアスパルテームとの比較

pH3.2 及び pH7 での、各温度におけるネオテームとアスパルテームの半減期の比較を以下に示す。以下の条件下では、ネオテームの半減期の方が長く、ネオテームはアスパルテームに比べ同等以上に安定であると言える。

(a) pH3.2



(b) pH7

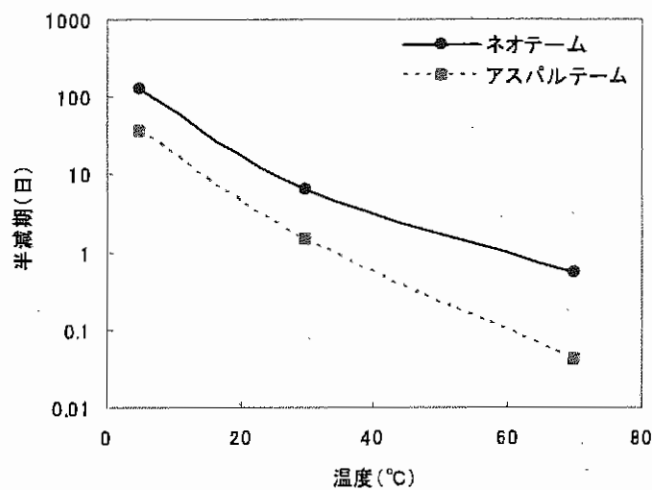


図3 ネオテームとアスパルテームの半減期の比較

①熱安定性

ミルク (1%脂肪、pH6.5) にネオテーム (25 ppm)、アスパルテーム (500 ppm) を各々添加し、均質化後、142°Cで8秒間の UHT^{*1}処理を行った。UHT 処理前後の甘味料の含有量を測定し、ミルクにおける UHT 処理がネオテームの安定性に及ぼす影響を検討した。その結果、UHT 処理後のネオテームの残存率は 91.0%、アスパルテームは 69.0%であった (引用文献 3)。

同様に、ヨーグルト製造工程中において、85°Cで40秒間の HTST^{*2}処理後のネオテーム (25 ppm) とアスパルテーム (525 ppm) の安定性を比較した。その結果、ネオテームの残存率は 98.7%であり、アス

^{*1} UHT: 超高温殺菌法 (乳等省令では、自動制御装置をつけた連続式超高温殺菌装置により摂氏一二〇度から一五〇度で一秒以上三秒以内で殺菌する方法)

^{*2} HTST: 高温短時間殺菌法 (乳等省令では、自動制御装置をつけた連続式高温短時間殺菌装置により摂氏七二度以上で一五秒以上殺菌する方法)

パルテームの残存率は 89.5%であった（引用文献 4）。

また、イエローケーキにおける焼成工程中の耐熱性について、ネオテーム（35 ppm）とアスパルテーム（約 2,700 ppm）の安定性を比較したところ、ネオテームの残存率は 85.1%であり、アスパルテームの残存率は 59.3%であった（引用文献 5）。

②発酵耐性

ネオテームとアスパルテームについて、ヨーグルトの発酵工程（40℃、6 時間）における安定性を比較したところ、発酵工程中のネオテームの残存率は 87.9%であり、アスパルテームの残存率は 56.0%であった（引用文献 4）。

③保存安定性

ヨーグルトを 8 週間冷蔵保存したとき、ネオテーム、アスパルテームともに減少は見られず、安定性は良好であった（引用文献 3）。

イエローケーキを 25℃、相対湿度 60%で 5 日間保存したとき、ネオテームの残存率は 94.6%であり、アスパルテームの残存率は 83.9%であった（引用文献 5）。

製造 ／保存	食品名	甘味料	pH	温度	相対 湿度	時間	初期濃度		処理後濃度		甘味度の 残存率 ^b (%)
							ppm	%SE ^a	ppm	%SE ^a	
UHT 処理	ミルク (1%脂肪) ^c	ネオテーム	6.5	142℃	-	8 秒	25.0	11.0	22.8	10.8	97.4
		アスパルテーム	6.5	142℃	-	8 秒	500.0	7.7	345.0	6.1	80.2
HTST 処 理	ヨーグルト (乳) ^d	ネオテーム	6.5	85℃	-	40 秒	24.0	10.9	23.7	10.9	99.6
		アスパルテーム	6.5	85℃	-	40 秒	519.0	7.8	464.5	7.3	94.0
焼成	イエローケーキ	ネオテーム	-	177℃	-	30 分	35.1	12.0	29.9	11.5	96.5
		アスパルテーム	-	177℃	-	30 分	2624.7	13.8	1556.1	12.2	88.5
発酵	ヨーグルト ^e	ネオテーム	-	40℃	-	6 時間	23.7	10.9	20.8	10.5	96.3
		アスパルテーム	-	40℃	-	6 時間	464.5	7.3	260.3	5.1	69.2
保存	イエローケーキ	ネオテーム	-	25℃	60%	5 日間	29.9	11.5	28.3	11.4	98.7
		アスパルテーム	-	25℃	60%	5 日間	1556.1	12.2	1306.0	11.6	94.9
保存	ヨーグルト ^d	ネオテーム	4.4	5℃	-	8 週間	20.8	10.5	20.8	10.5	100.0
		アスパルテーム	4.4	5℃	-	8 週間	260.3	5.1	254.0	5.0	98.3

^aネオテーム及びアスパルテームの濃度（A ppm）より、下記の式（砂糖等価甘味度曲線（引用文献 2））を用いて計算

ネオテームの砂糖等価甘味度（%SE）＝ 15.1 / (9.18×1/A + 1)

アスパルテームの砂糖等価甘味度（%SE）＝ 17.1 / (610×1/A + 1)

^b甘味度の残存率（%）＝ 処理後の甘味度（%SE） / 初期の甘味度（%SE）× 100

^c引用文献 5

^d引用文献 6

^e引用文献 7

以上の実際に食品に使用した結果からも、ネオテームは類似の甘味料であるアスパルテームと、同等以上に安定性を有していると言える。

2) 炭酸飲料中の安定性と甘味の経時変化

ネオテームを 17 ppm 添加したコーラタイプの炭酸飲料を調製し（約 pH3.2）、これを 25±2℃で 26 週

間保存し、保存期間中のネオテーム含量の変化を測定すると共に、官能検査により甘味の経時変化を評価した（引用文献7）。

8週間後の残存濃度は12.2 ppm（初期量の72%）、26週間後の残存濃度は5.9 ppm（同35%）であった。また、甘味は22週間にわたって維持された（ネオテーム残存量は初期量の41%であった）。

また、炭酸飲料(200ppm)を20℃で8週間保存して生じた分解物は、N-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン（NC-00751）、N-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L- β -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル（NC-00764）、N-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L-アスパルチミド]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル（NC-00777）及び N-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L-アスパルチミド]-L-フェニルアラニン（NC-00779）であった。

3) 紅茶飲料中の安定性と甘味の経時変化

ネオテームを8 ppm添加した紅茶飲料（pH3.2）を調製し、これを25±2℃にて26週間保存した。この時、保存期間中のネオテームの含量変化を測定し、甘味の変化を官能検査で評価した（引用文献8）。

8週間後の残存濃度は6.14 ppm（初期量の77%）、26週間後の残存濃度は4.09 ppm（同52%）まで減少し、半減期は31週と推定された。また、26週間保存後の甘さの鑑定では、検査員の71%が甘味が弱い甘味不足と判定した。甘味は約25週間まで維持された。

4) チューインガム中の安定性と甘味の経時変化

ネオテームを250 ppm添加したチューインガムを調製し、25±2℃、相対湿度60±5%で26週間保存し、0、4、8、16、26週目のチューインガム中のネオテーム含量を測定し、同時に甘味の変化を官能検査で評価した（引用文献9）（表2）。

(1) 26週間後のネオテームの残存率は初期量の43%であり、チューインガム中のネオテームの半減期は21.3週と推定された。26週間保存後の官能検査において、80%の検査員が十分な甘味があると判断した。

表2 0～26週間保存時のチューインガム中のネオテーム含量の経時変化

	0 週	4 週	8 週	16 週	26 週
ネオテーム (ppm)	242.7 ^a	222.2 ^b	192.0 ^b	149.9 ^b	103.5 ^b
ネオテーム残存率 (%)	100	92	79	62	43
砂糖等価甘味度 (%SE)	14.5	14.5	14.4	14.2	13.9

^a: 繰り返し18回の平均、^b: 繰り返し6回の平均

以上のことから、ネオテームは食品中において、pHと温度の影響を受け、経時的に分解するものの、その甘味度は一定期間維持することが報告されている。

例4：カルボキシメチルセルロースナトリウム（CMC）（安全性評価書より抜粋）（オーストラリア・ニュージーランド）

3.1 技術的な正当性

3.1.1 ワインと発泡ワインへの添加物の使用

本申請は、ワインの貯蔵中に酒石酸塩の結晶化に起因する沈降形成と濁りを防ぐ方法として、ワインと発泡ワインの製造工程で使うことができるように、CMCの使用拡大を求めるものである。酒石酸塩は、ワイン中に自然に生じ、主にはカリウム塩だが、カルシウム酒石酸塩も同様に存在する。運輸中の保存温度の変化により、酒石酸塩はワイン中で結晶化し、多くの消費者にとって望ましくない沈澱物で濁ったワインをもたらす。オーストラリアで、ワインの酒石酸塩の結晶化を制御するために使われる現行法は、2つのカテゴリーに分けられる：1) 結晶の成長を促進し、速め、ろ過で結晶を除去する、2) 結晶の生成を抑制すること。

本申請書は、当該添加物はワイン中における結晶成長を抑制的に作用することを説明している。当該添加物は、保護コロイドとして、酒石酸塩結晶の種形成と、引き続いて起こる沈殿形成を阻害する。CMCは他の既存の酒石酸塩結晶制御法とは異なり、低温化やろ過の工程が不要であり、ワイン生産の最後に使われる。

申請者によると、メタ酒石酸と対照的に、当該添加物の有効性は、温度に依存せず、貯蔵や運輸の間で生じる温度変化の影響を受けずに結晶の安定性が得られることにある。しかしながら、ある特定の状況下、例えば、高品質のワイン、即ち、酒石酸塩が高度に飽和したワイン、あるいは高レベルのカルシウム酒石酸塩が存在するワインでは、他の現行の結晶制御法が適している。

最高使用レベル（100 mg/L）が本申請書で提案されている。申請者によると、酒石酸塩結晶の沈澱生成時間の程度に関する試験結果から、提案された CMC レベルの使用が効果的であることが示されたと FSANZ においてもみなされている。

3.1.2 ワイン中の添加物の有効性の証拠

申請者は、オーストラリアを含めた幾つかの大手会社による試験で、メタ酒石酸処理あるいは、無処置のワインと比較して、CMC 処理されたワインの安定性が上昇したとしている。

当該添加物で処理したワインを 17°C で 10 カ月間、そして、引き続き、-4°C で 8 日間貯蔵しても、結晶沈澱の生成は視覚的に確認されなかった。この分析法は、酒石酸塩結晶に関する、OIV が了承した安定性を見る試験法である。添加物処理したワインを 17°C で 10 カ月間貯蔵後、minicontact 法を使って導電率の変化をチェックしたところ、メタ酒石酸処理あるいは無処置（コントロール）と比して、導電率の変化は小さかった。申請者は、導電率の変化が小さいことは、酒石酸塩の高い安定性を意味するとする論文を提供している。この情報は、当該添加物で処理されたワインの長期にわたる安定性を実証するものとして、申請者から提供された。

3.1.3 コストと環境の利点

上記セクション3.1.1で示されたように、酒石酸塩の結晶制御のための CMC 使用は、エネルギーに依存する低温化やろ過を伴わない。申請者は、CMC を利用したワイン製造ではこれらの工程が不要であり、他の既存の制御法と比べ、環境への利点と共に、より費用効果が高いプロセスであると説明する。

VI. URL リスト一覧

機関等名	関連情報	URL
厚生労働省	用途、使用基準	http://www.ffcr.or.jp/zaidan/MHWinfo.nsf/a11c0985ea3cb14b492567ec002041df/980837ba5d9b0d28492575d6000785e6?OpenDocument
	食品の一日喫食量 (国民健康・栄養調査)	http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kenkou_eiyou_chousa.html
	食品添加物の一日摂取量調査 (マーケットバスケット方式)	http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/shokuhin/syokuten/sesshu/
食品安全委員会	評価結果	http://www.fsc.go.jp/fscn/s/evaluationDocument/list?itemCategory=000
コーデックス委員会	INS 番号、用途 (Class names and the International Numbering System for food additives (CAC/GL 36-1989))	http://www.codexalimentarius.org/download/standards/13341/CXG_036e.pdf
	INS 番号、使用基準 (GSFA (CODEX STAN 192-1995))	http://www.codexalimentarius.net/gsaonline/docs/CXS_192e.pdf
	INS 番号、用途、使用基準 (GSFA online)	http://www.codexalimentarius.net/gsaonline/index.html?lang=en
JECFA	評価結果 (TRS、FAS)	http://www.who.int/foodsafety/chem/jecfa/publications/en/index.html
	成分規格	http://www.fao.org/food/food-safety-quality/scientific-advice/jecfa/jecfa-additives/en/
EU	許可状況、使用基準 (Food Additives Database)	https://webgate.ec.europa.eu/sanco_foods/main/?event=substances.search&substances.pagination=1
	評価結果 (Scientific Opinion (EFSA 評価))	http://www.efsa.europa.eu/
	評価結果 (Opinion (SCF 評価))	http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/reports_en.html
	成分規格	http://ec.europa.eu/food/food/FAEF/additives/specifications_en.htm
米国	許可状況、使用基準 (21CFR)	http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/

		cfdocs/cfcr/cfrsearch.cfm
	許可状況、使用基準 (GRAS Notice Inventory)	http://www.accessdata.fda.gov/scripts/fcn/fcnNavigation.cfm?rpt=grasListing
	評価結果 (SCOGS リスト)	http://www.fda.gov/Food/IngredientsPackagingLabeling/GRAS/SCOGS/ucm084104.htm
	評価結果 (NTIS ホームページ)	http://www.ntis.gov/
	FDA への情報公開請求	http://www.fda.gov/regulatoryinformation/fio/default.htm
	成分規格 (FCC) (有料)	http://www.usp.org/store/products-services/food-chemicals-codex-fcc
オーストラリア・ニュージーランド	許可状況、使用基準 (食品安全基準) (Food Standards Code)	http://www.foodstandards.gov.au/code/Pages/default.aspx
	評価結果 (Approval Report)	http://www.foodstandards.gov.au/code/applications/Pages/default.aspx
IPCS	評価結果 (INCHEM)	http://www.inchem.org/

(別添 1)

新規指定の場合

年 月 日

厚生労働大臣 殿

住所（法人にあっては、主たる事務所の所在地）

氏名（法人にあっては、名称及び代表者の氏名） 印

食品衛生法第 10 条の規定により人の健康を損なうおそれがないものとして下記品目を指定されるよう要請します。

記

（品名）

（注意）

1. 用紙の大きさは、日本工業規格 A4 とすること。
2. 字は、墨、インク等を用い、邦文にあっては楷書ではっきり書くこと。
3. 要請者が外国に在住する場合には、国内連絡先を記載すること。なお、印を署名に代えることができる。

(別添 2)

使用基準改正の場合

年 月 日

厚生労働大臣 殿

住所（法人にあっては、主たる事務所の所在地）
氏名（法人にあっては、名称及び代表者の氏名） 印

食品衛生法第 11 条第 1 項の規定による規格基準の一部を下記のとおり改正されるよう
要請します。

記

（品名及び規格基準改正案）

（注意）

1. 用紙の大きさは、日本工業規格 A4 とすること。
2. 字は、墨、インク等を用い、邦文にあっては楷書ではっきり書くこと。
3. 要請者が外国に在住する場合には、国内連絡先を記載すること。なお、印を署名に代
えることができる。

(別添3)

201X年XX月XX日版

(添加物名) 概要書

〇〇〇〇株式会社

目次

項目	ページ No.
I. 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安全性評価	
5. 物理化学的性質	
(1) 構造式等	
(2) 製造方法	
(3) 成分規格	
(4) 食品添加物の安定性	
(5) 食品中の食品添加物の分析法	
6. 使用基準案	
7. その他	
II. 有効性に関する知見	
(1) 食品添加物としての有効性及び他の同種の添加物との効果の比較	
(2) 食品中での安定性	
(3) 食品中の栄養成分に及ぼす影響	
III. 安全性に係る知見	
1. 体内動態試験	
2. 毒性試験	
(1) 亜急性毒性試験及び慢性毒性試験	
(2) 発がん性試験	
(3) 1年間反復投与毒性試験／発がん性併合試験	
(4) 生殖毒性試験	
(5) 出生前発生毒性試験	
(6) 遺伝毒性試験	
(7) アレルゲン性試験	
(8) 一般薬理試験	
(9) その他の試験	
3. ヒトにおける知見	
4. 一日摂取量の推計等	
IV. 引用文献一覧	

I. 添加物の概要

1. 名称及び用途

(1) 名称

(2) CAS 登録番号等

(3) 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安全性評価

5. 物理化学的性質

(1) 構造式等

①構造式又は示性式

②分子式及び分子量

(2) 製造方法

(3) 成分規格

① 成分規格案

項目	成分規格案	参考規格
① 名称		
② 英名		
③ 英名別名		
日本名別名		
④ 構造式		
⑤ 分子式又は組成式		
分子量又は式量		
⑥ 化学名		
⑦ CAS 登録番号		

⑧ 定義		
⑨ 含量, 酵素活性		
⑩ 性状		
⑪ 確認試験	(1)	
	(2)	
⑫ (示性値)		
⑬ 純度試験	(1)	
	(2)	
⑭ 乾燥減量, 強熱減量 又は水分		
⑮ 強熱残分, 灰分又は 酸不溶性灰分		
⑯ 微生物限度		
⑰ 定量法又は酵素活性 測定法		
⑱ 保存基準		
参照規格 1 : 2 : 3 : 4 :		

② 成分規格案と既存の規格との対照表

③ 成分規格案の設定根拠

④ 試験法の検証データ及び試験成績

(4) 食品添加物の安定性

(5) 食品中の食品添加物の分析法

6. 使用基準案

(1) 使用基準案

(2) 使用基準案の設定根拠

7. その他

II. 有効性に係る知見

(1) 食品添加物としての有効性及び他の同種の添加物との効果の比較

(2) 食品中での安定性

(3) 食品中の栄養成分に及ぼす影響

III. 安全性に係る知見

1. 体内動態試験

2. 毒性試験

(1) 亜急性毒性試験及び慢性毒性試験

(2) 発がん性試験

(3) 1年間反復投与毒性試験／発がん性併合試験

(4) 生殖毒性試験

(5) 出生前発生毒性試験

(6) 遺伝毒性試験

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果概要	引用文献 No.
遺伝子 突然変異						
染色体 異常						

(7) アレルゲン性試験

(8) 一般薬理試験

(9) その他の試験

3. ヒトにおける知見

4. 一日摂取量の推計等

IV. 引用文献

チェックリスト

1. 要請の種類

☐	新規指定
☐	使用基準の改正
☐	成分規格の改正
☐	その他 ()

2. 要請者情報

要請者名 (企業名等)		
住所		
担当者	所属	
	氏名	
電話番号		
FAX 番号		
E-mail アドレス		

3. 食品添加物に関する情報

添加物名		
用途		
コーデックス基準 (GSFA 等) (GSFA の表 3 に掲載されている場合は、「有」にチェックする。)	☐ 有	☐ 無
国際評価機関 (JECFA 等) の評価結果	☐ 有	☐ 無
参照可能な食品安全委員会の評価結果 (食品添加物以外での評価も含む。)	☐ 有	☐ 無
食品内又は消化管内で分解して食品常在成分と同一物質になる場合に該当するか	☐ 該当	☐ 非該当

4. 提出資料に関する情報

(1) 評価対象添加物の概要

諸外国における使用状況の記載	☐ 有	☐ 無
国際機関等における評価の記載	☐ 有	☐ 無
製造方法の記載	☐ 有	☐ 無

成分規格案及び設定根拠等の記載	☐ 有	☐ 無
食品添加物の安定性の記載	☐ 有	☐ 無
食品中の食品添加物の分析法の記載	☐ 有	☐ 無
使用基準案及び設定根拠の記載	☐ 有	☐ 無

(2) 有効性に係る知見

食品添加物としての有効性及び他の同種の添加物との効果の比較の記載	☐ 有	☐ 無
食品中での安定性の記載	☐ 有	☐ 無
食品中の栄養成分に及ぼす影響の記載	☐ 有	☐ 無

(3) 安全性に係る知見

体内動態試験のデータの記載	☐ 有	☐ 無
亜急性毒性試験及び慢性毒性試験のデータの記載	☐ 有	☐ 無
発がん性試験のデータの記載	☐ 有	☐ 無
1年間反復投与毒性／発がん性併合試験のデータの記載	☐ 有	☐ 無
生殖毒性試験のデータの記載	☐ 有	☐ 無
出生前毒性試験のデータの記載	☐ 有	☐ 無
遺伝毒性試験のデータの記載	☐ 有	☐ 無
アレルギー性試験のデータの記載	☐ 有	☐ 無
一般薬理試験のデータの記載	☐ 有	☐ 無
その他の試験のデータの記載	☐ 有	☐ 無
ヒトにおける知見のデータの記載	☐ 有	☐ 無
食品安全委員会の評価結果の公表後の新たな知見の有無に関する記載 (食品安全委員会の評価結果がある場合のみ回答)	☐ 有	☐ 無
一日摂取量の推計のデータの記載	☐ 有	☐ 無