

報道関係者との意見交換会(2022年7月21日)

資料 1

食品添加物のリスク評価の アップデート

- 評価指針の改正と評価事例（ワイン添加物）
について -



委員 川西 徹

本日の話題

- 食品添加物とその規制
- 食品添加物のリスク評価
- 食品添加物リスク評価指針の改正
- 最近の食品添加物リスク評価例

食品添加物とは

食品の保存性を向上させたり、栄養を保持したり、おいしさに彩りを添えたりするために食品に添加されているもの。

例：保存料、甘味料、着色料、香料 など

法律からみた食品添加物の定義

(食品衛生法第4条第2項)

添加物とは、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



食品添加物はどんなものに使われているの？

○ 食品の形を作る

例：豆乳を凝固させて豆腐を作るための豆腐用凝固剤

○ 食品に独特の食感を持たせる

例：ゼリーやプリンのお感を持たせるゲル化剤

○ 食品の味をよくする

例：甘味料、酸味料、苦味料、うま味などをつける調味料、香料

○ 食品の品質を保つ

例：保存料：食品中の微生物やカビの繁殖を防ぐ

酸化防止剤：油などの酸化による変質を防ぐ（油脂の多い食品に使用）

防かび剤：果物でのカビの発生を防ぐ（主にかんきつ類に使用）

日持向上剤：保存料や酸化防止剤ほど効果が強くないが、短期間、品質を保つ目的で使用

○ 食品の栄養成分を補う

例：強化剤のビタミン類、ミネラル

○ 食品を着色し、色調を整える

例：着色料 等

食品添加物に関するわが国の規制

日本では、「食品衛生法」等で次のようなルールが定められています。

・ 使用できる添加物 は？

- 天然物であるかどうかに関わらず、原則として厚生労働大臣が指定したもののみ未指定の添加物を製造、輸入、使用、販売等することはできない
(ただし、「既存添加物」、「天然香料」、「一般飲食物添加物」は例外)

・ 品質や使用量 は？

- 純度や成分についての規格や、使用できる量などの基準が定められている

・ 食品への表示 は？

- 原則として、使用した全ての添加物を「物質名」で表示、保存料、甘味料等の用途で使したものについては、その用途名も併記
ただし、添加物によっては
 - 名称別名、簡略名、類別名も可
 - 物質名の代わりに一括名で表示可 (香料、酸味料、調味料等)
 - 表示を省略可 (加工助剤、栄養強化剤等)表示基準に合致しないものの販売等は禁止

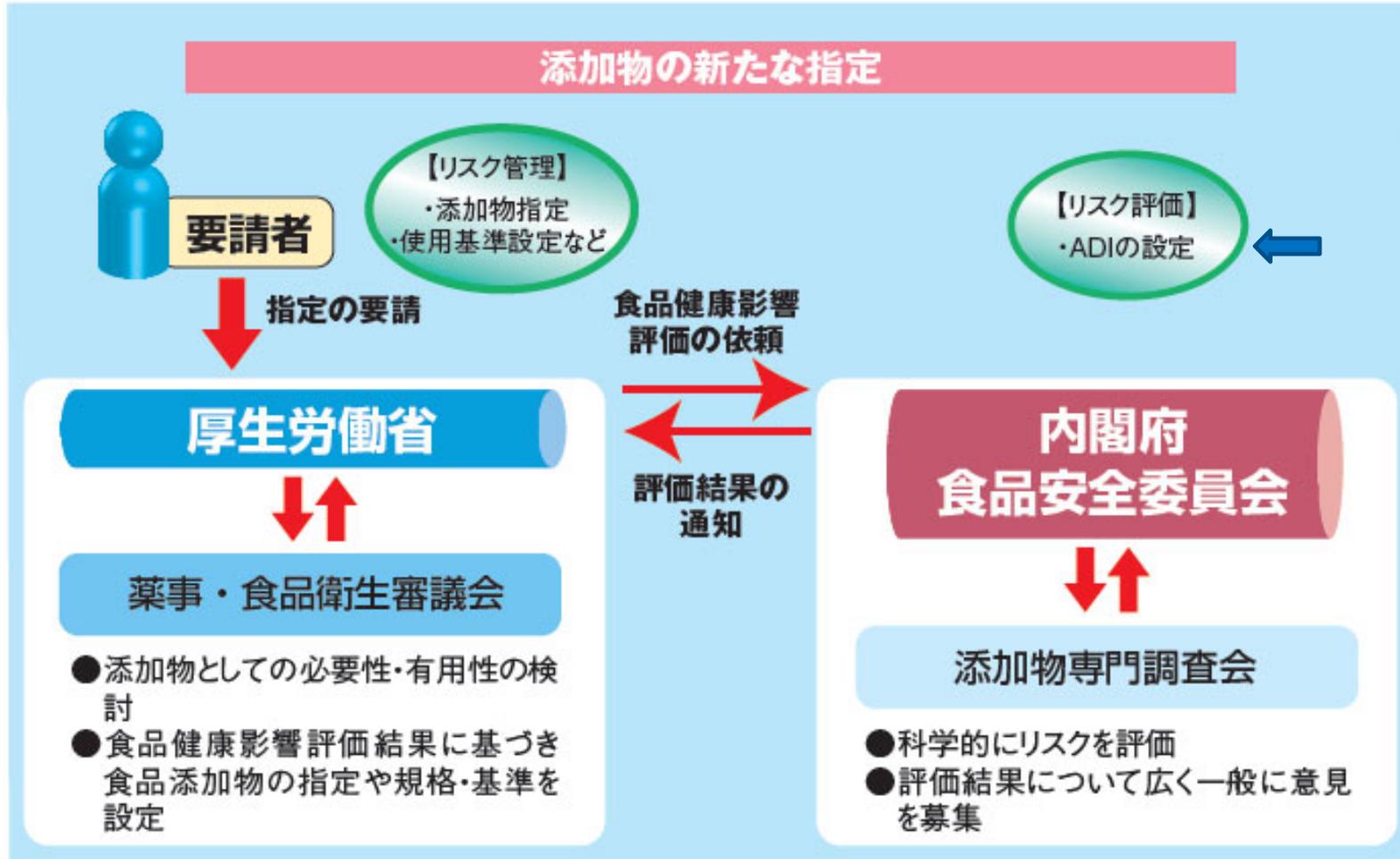
(厚生労働省、消費者庁ホームページより抜粋)

規制からみた食品添加物の種類

種類	定義	例	品目数	備考
指定添加物	食品衛生法第12条に基づき、厚生労働大臣が定めたもの	ソルビン酸、キシリトールなど	472品目※	リスク評価が必要
既存添加物	平成7年の法改正の際に、我が国において既に使用され、長い食経験があるものについて、例外的に指定を受けることなく使用・販売等が認められたもの。既存添加物名簿に収載	クチナシ色素、柿タンニンなど	357品目#	安全性に問題があるもの、使用実態のないものは削除
天然香料	動植物から得られる天然の物質で、食品に香りを付ける目的で使用されるもの	バニラ香料、カニ香料など	約600品目	指定制度の対象外
一般飲食物添加物	一般に飲食に供されているもので添加物として使用されるもの	イチゴジュース、寒天など	約100品目	

(厚生労働省ホームページをもとに作成) ※令和3年1月15日現在の品目数
令和2年2月26日改正までの登録品目数

食品添加物が指定されるまで



(厚生労働省のホームページをもとに作成)

本日の話題

- 食品添加物とその規制
- 食品添加物のリスク評価
- 食品添加物リスク評価指針の改正
- 最近の食品添加物リスク評価例

リスク評価（健康影響評価）とは？？

次の4ステップで行う

①ハザードの特定 化学的、生物学的、物理的要因？..

②ハザードの特性評価 どのような影響？・確率は？..

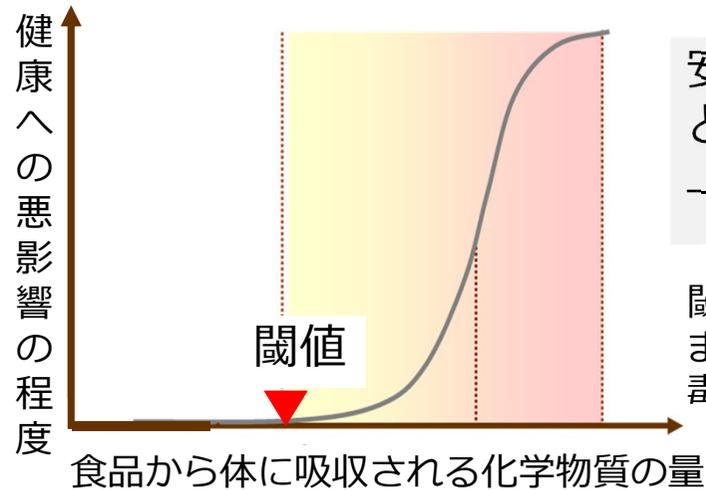
③ばく露評価（摂取量推定）どのくらい摂取？経路？..

④リスク判定 総合的に、リスクは？

「食品中に含まれるハザードを摂取することによってどのような健康への悪影響が、どのような確率で起きうるかを、科学的に評価する過程」

（FAO/WHO専門会議、1995）

- 一般に、食品中の化学物質の安全性は量の問題



安全かどうかは、体に吸収される量
とその毒性による
→どんな物質、食品も毒になりうる

閾値：毒性評価において、ある物質が一定量
までは毒性を示さないが、その量を超えると
毒性を示すときの値のこと

- ただし、遺伝毒性発がん物質には閾値はないとされている

食品添加物のリスク評価の一般的な説明

●**危害要因（ハザード）は何か**



●**動物実験から有害作用を知る**

●**動物実験等から無毒性量(NOAEL)を推定する**

●**安全係数（不確実係数）(SF)を決める**



許容一日摂取量 (ADI) を設定する

食品添加物の評価のための動物試験等

体内動態試験	体内での吸収、分布、代謝、排泄など
遺伝毒性試験	DNAや染色体に変化を与えるか
単回投与毒性試験	(急性毒性) 1回の投与で短期間に出る毒性
反復投与毒性試験	(亜急性(28, 90日)、慢性(1年間))* 長期間の投与で出る毒性
生殖毒性試験	実験動物2世代にわたる生殖機能や 新生児の生育への影響
発生毒性試験	妊娠中の動物に投与した際の胎児への影響
発がん性試験	悪性腫瘍の発生・促進の毒性
アレルギー性試験	必要に応じて*
神経毒性試験、免疫毒性試験	必要に応じて*
一般薬理試験	知見がある場合は提出*

*この度の改定対象



無毒性量NOAELの推定（遺伝毒性が陰性の場合）

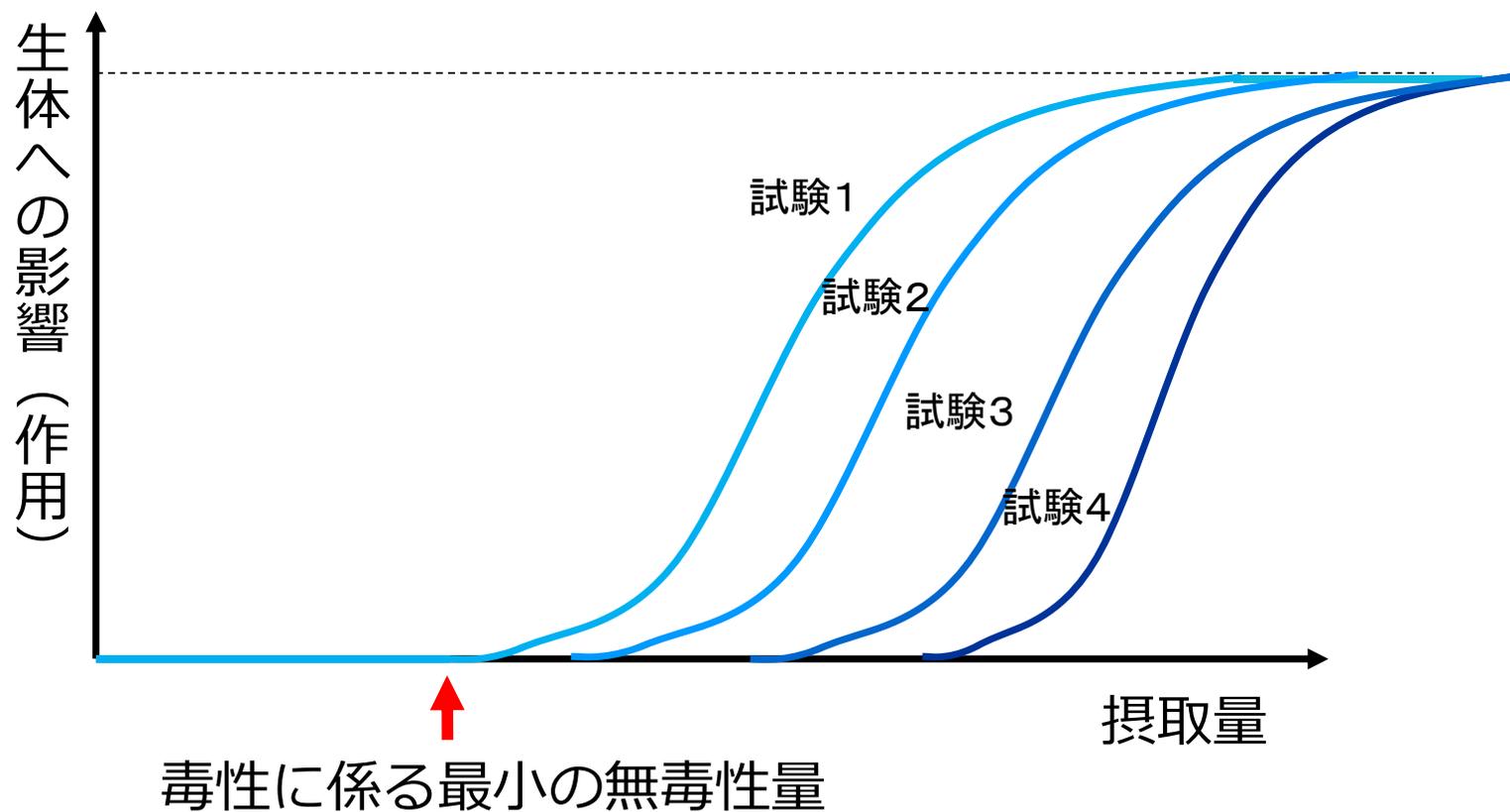
無毒性量とは、

（NOAEL : No-Observed-Adverse-Effect Level）

動物を使った毒性試験において何ら有害作用が認められなかった用量レベル

- 各種動物（マウス、ラット、ウサギ、イヌ等）のさまざまな毒性試験において、NOAELを求める。
- 妊娠中の胎児への影響などについても試験する。
- 動物の体重1kgに対する1日当たりの量（mg/kg 体重/日）として表す。

動物試験から得られる用量反応曲線



動物試験から得られる結果

アドバンテーム（甘味料）の例

試験	試験期間	実験した動物種	有害影響が観察されなかったアドバンテームの摂取量 (mg/kg 体重/日)
反復投与毒性試験	13週	ラット	雄 4,227 雌 5,109
反復投与毒性試験	52週	イヌ	雄 2,058 雌 2,139
生殖発生毒性試験	実験動物2世代	ウサギ	胎児 1,000 母動物 500
発がん性試験	104週	マウス	腫瘍の発現、非腫瘍性病変の発現を認めず
遺伝毒性試験	—	マウス (培養細胞)	陰性

毒性に係る
最小の無毒性量

安全係数SFの設定

安全係数 (SF:Safety Factor)とは、

様々な種類の動物試験から求めたNOAELをもとに
ヒトの許容一日摂取量を求める際に用いる**係数**。

通常、動物とヒトとの**種差**と、ヒトにおける**個人差**を考慮して、**100**を用いる。

ヒトの試験データを用いたため種差を考慮しない場合等では、
調査集団数等によって1～10を用いる。

毒性データが不十分なときや、毒性が重篤な場合等には、
1～10の係数を追加することもある。

LOAELを基にADIを設定する場合、追加の安全係数を用いる。

許容一日摂取量ADIの設定

許容一日摂取量とは、

(ADI : Accceptable Daily Intake)

ヒトがある物質を毎日一生涯にわたって摂取しても健康に悪影響がないと判断される量

- ヒトの体重1kgに対する1日当たりの量(mg/kg 体重/日)として表す。
- 各種動物実験から求めた無毒性量のうち**最小の無毒性量を安全係数で割る。**

$$\text{ADI} = \text{NOAEL} \div \text{SF}$$

例) アドバンテーム (最小のNOAELはスライド16参照)

$$\begin{aligned} \text{ADI} &= 500 \text{ mg/kg 体重/日 (NOAEL)} \div 100 \text{ (SF)} \\ &= \mathbf{5 \text{ mg/kg 体重/日}} \end{aligned}$$

ばく露評価時の食品添加物の一日摂取量の推計

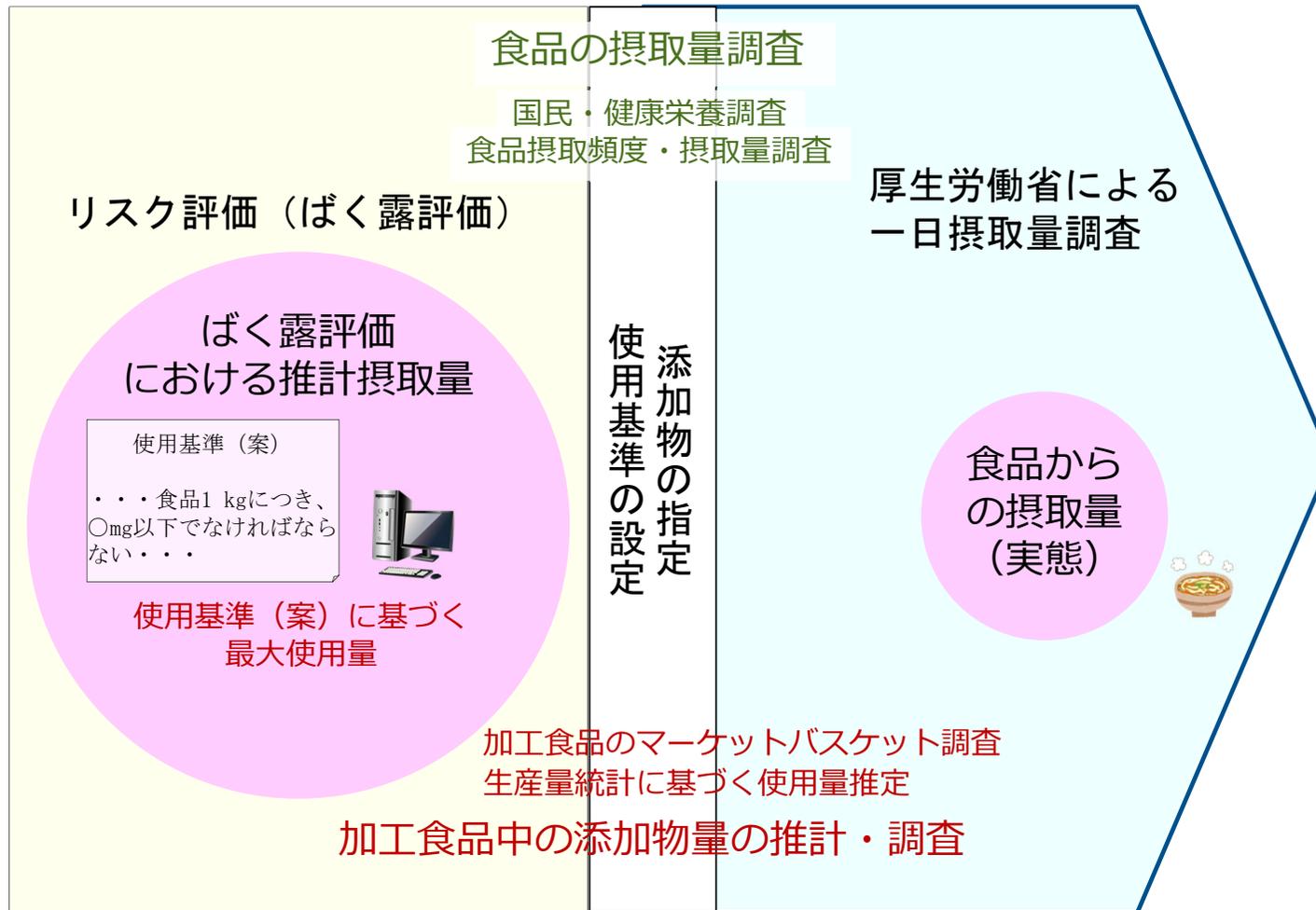
原則として、使用対象食品の一日摂取量(国民健康・栄養調査の食品群別摂取量又はその他の資料等により推定)に添加物の使用量を乗じて求める。推計に当たっては、摂取量の推計値が過小にならないよう留意する。

生産量統計を元にした調査やマーケットバスケット調査(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量を分析して測定)などに基づく推定も採用可能



食品健康影響評価結果をうけての 厚生労働省の対応

- ▶ 食品添加物ごとに、品質確保のための成分規格を設定
- ▶ 食品添加物ごとに、添加できる上限値など（使用基準）を設定
- ▶ マーケットバスケット方式により、実際に市場から仕入れた食品中の添加物の種類と量を検査し、一日摂取量調査を実施し、許容一日摂取量(ADI)の範囲内にあることを確認



許容一日摂取量（ADI）と一日摂取量との比較

食品添加物の種類		ADI (mg/kg体重/日)	日本人1人※ あたりのADI (mg/人/日)	日本人1人※ あたりの平均 1日摂取量 (mg/人/日)	対ADI比 (%)
保存料 ※1	安息香酸	5	294	1.326	0.45
甘味料 ※2	サッカリン類	3.8*3	223	0.144	0.06
	アセスルファムK	15	879	1.779	0.20
着色料 ※1	赤色102号	4	235	0.004	0.00
	黄色4号	10	588	0.036	0.01

※日本人成人(20歳以上の)平均体重を58.6kg(令和元年度)あるいは58.8kg(令和2年度)とした場合

出典：

※1：「令和2年度マーケットバスケット方式による保存料及び着色料の摂取量調査結果について」（厚生労働省）より作成

※2：「令和元年度マーケットバスケット方式による甘味料の摂取量調査結果について」（厚生労働省）より作成

※3：サッカリン、サッカリンナトリウム及びサッカリンカルシウムのグループADI

本日の話題

- 食品添加物とその規制
- 食品添加物のリスク評価
- 食品添加物リスク評価指針の改正
- 最近の食品添加物リスク評価例

今回の改正経緯について

- 平成22年指針策定から約10年が経過
- 添加物に係る食品健康影響評価の実績・経験が蓄積
- 最新の国際動向を踏まえた改正

食品健康影響評価技術研究の実施

- 平成30年度食品健康影響評価技術研究「食品添加物のリスク評価手法に関する研究－乳児を対象とした評価手法及び毒性試験全般に関する最新の国際動向等を踏まえた提言－」（研究代表者：ヤマザキ動物看護大学 梅村隆志）
- 平成31年度食品健康影響評価技術研究「体内移行に着目した食品添加物のリスク評価手法に関する研究」（研究代表者：ヤマザキ動物看護大学 梅村隆志）

食品安全委員会添加物専門調査会で計5回調査審議
(令和元年8月～令和3年4月)

意見・情報の募集 (令和3年6月30日～7月29日)

食品安全委員会決定・公表 (令和3年9月)

添加物リスク評価指針の 主な改正点

1. 指針全般を通じた改正（第1章）
2. 安全性試験等に関する改正（第2章（各論））
3. 加工助剤の評価の考え方の改正（第3章）
4. 母乳代替食品に用いる添加物の評価の考え（第4章）

指針全般を通じた改正

- 第1章総則に「食品健康影響評価」の項を設け、リスク評価の基本ステップに沿って「毒性の評価」、「ばく露評価」、「リスクの判定」に整理⇒ リスク評価はADI(許容一日摂取量)の設定が目的ではなく、リスクの判定が目的
- 委員会の用語集の定義に基づいて用語を整理

リスク評価（健康影響評価）とは？？

次の4ステップで行う

①ハザードの特定 化学的、生物学的、物理的要因？..

②ハザードの特性評価 どのような影響？・確率は？..

③ばく露評価（摂取量推定）どのくらい摂取？経路？..

④リスク判定 総合的に、リスクは？

「食品中に含まれるハザードを摂取することによってどのような健康への悪影響が、どのような確率で起きうるかを、科学的に評価する過程」

（FAO/WHO専門会議、1995）

主な改正事項1-1

－第1章「総則」の改正－

食品健康影響評価について

添加物の食品健康影響評価は、ADIを設定することとイコールではない。

リスク評価の基本ステップに沿って、毒性の評価、ばく露評価、リスクの判定に整理

- ① 毒性の評価 ← **旧指針では この内容を「リスクの判定」としていた**
ADI設定の考え方およびADIを設定しない場合について具体的な内容を記述。

次のような場合にはADIを設定しないことがある。

- ① 毒性が極めて低いと判断される添加物
- ② 推定一日摂取量がNOAEL等と比較して十分に少ないと判断される添加物
- ③ 最終食品から取り除かれる等の添加物の特性や使用基準からADIの考え方になじまない添加物

- ② ばく露評価
すべての人が一様に摂取するわけではなく、**特定の集団**が摂取すると考えられる食品に使用される添加物の**一日摂取量の推計**の考え方についても規定。

使用基準等を踏まえ、特定の集団が摂取すると考えられる食品に使用される添加物について、当該特定の集団のより適切な推定一日摂取量が推定できる場合には検討する。

主な改正事項1-2

－第1章「総則」の改正－

食品健康影響評価について

③ リスクの判定

これまでの添加物の食品健康影響評価等を踏まえ、**評価結果の文言**を規定。

(1) 「許容一日摂取量を〇〇とする。」

添加物の特性、使用基準、毒性の評価、ばく露評価等を踏まえ、リスク判定の結果、ADIを設定することが適当と判断する場合

(2) 「添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えられ、許容一日摂取量を特定する必要はない。」

ADIを設定することが可能であっても、毒性が極めて低いと判断又は推定一日摂取量がNOAEL等と比較して十分に少ないと判断され、ADIを特定しない場合

(3) 「添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念はない。」

ADIの考え方になじまない添加物に対して、ばく露マージン（MOE）の評価を行う場合

(4) 「許容一日摂取量を設定できない。」

遺伝毒性発がん物質と評価された添加物等、ADIを設定することができない場合

主な改正事項2

－第2章「各論」安全性試験関係の改正－

毒性試験等全般

各試験について経済協力開発機構(OECD)テストガイドライン等を例示

反復投与毒性試験について

平成30年度研究成果を踏まえ、**非げっ歯類を用いることを一律に必要とせず**、
げっ歯類1種（通常、ラット）及び非げっ歯類1種（通常、イヌ）又は
げっ歯類2種（通常、ラット、マウス又はハムスター）

アレルギー性試験について

・ 従前の動物を用いる試験法に加え、その**代替試験法**を示し、有害性発現経路（AOP）に基づいた組合せ（Integrated Approaches to Testing and Assessment）による厳密な方法（defined approach）に基づけば、代替試験の活用も可能である旨を規定。

- ・ OECD テストガイドライン 406 モルモット マキシミゼーション試験（GPMT）
- ・ OECD テストガイドライン 429 マウス 局所リンパ節試験（LLNA）
- ・ OECD テストガイドライン 442C ペプチド結合性試験（DPRA）
- ・ OECD テストガイドライン 442D 角化細胞株レポーターアッセイ (ARE Nrf2 Luciferase Test Method)
- ・ OECD テストガイドライン 442E *in vitro* ヒト細胞株活性化試験（h-CLAT）

主な改正事項3-1

－ 第3章「加工助剤の食品健康影響評価の考え方」－

適用範囲

平成22年指針の附則では、**加工助剤として使用する殺菌料及び抽出溶媒を適用対象としていたが**、本指針では、**加工助剤で不純物、副生成物又は分解物を含め一日摂取量の推計が可能なもの全般**とした。

TTCアプローチの導入

- 加工助剤は通常最終製品にはほとんど残存しないので、ヒトの摂取量は極めて低いと想定される。
⇒ **毒性学的懸念の閾値（TTC）の考え方を導入し**、推計された評価対象物質の**一日摂取量の範囲に応じて**、評価に必要な毒性試験を決定する**階層的アプローチ**を採用。
- 採用した**推計摂取量の範囲**は、「食品用器具及び容器包装に関する食品健康影響評価指針」（令和元年5月食品安全委員会決定）と同じ設定根拠を用いた（令和元年11月20日報道関係者との意見交換会）。

毒性学的懸念の閾値（その1）

(Threshold of Toxicological Concern)

➤ TTCの考え方は？

食品等に含まれる化学物質については、ばく露量が減ればヒトの健康へ悪影響を引き起こす可能性が極めて低いと考えられる（ばく露量の）レベル（閾値）が存在する

➤ 具体的にどのようにTTCを求めるか？

毒性の程度（化学構造から推測）により分類された物質群ごとに、毒性試験から得られた用量反応曲線をもとに、「健康影響の懸念が極めて小さい値（閾値）」として求められており、それらの閾値を利用。

毒性学的懸念の閾値（その2）

(Threshold of Toxicological Concern)

- TTCの考え方はどのような時に使われるのか？
 - (1) 動物実験等によって個々の物質の毒性データを
得ることが困難 かつ、
 - (2) 摂取量（又はばく露量）が微量な
化学物質の評価
- TTCの考え方を適用した規制の例
 - 香料の安全性評価（JECFA, FSCJ, FDA, EFSA等）
 - 食品接触物質における規制上の閾値（FDA等）
 - 農薬等のポジティブリストの一律基準
 - 水道水の品質基準（WHO）
 - 医薬品の遺伝毒性不純物（ICH-M7）
 - 器具・容器包装から食品に移行する物質（FDA, EFSA ,FSCJ等）

主な改正事項3-2

－ 第3章「加工助剤の食品健康影響評価の考え方」－

毒性の評価

原則として、推計摂取量区分ごとに必要とされる各種毒性等試験の結果等に基づき評価対象物質の毒性を検討。特別な考慮が必要な物質及び毒性影響があるものについては、必要な試験を要求。

区分	推計摂取量	試験項目
区分a	90 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ 以下	遺伝毒性試験
区分b	90 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ 超 2,000 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ 以下	遺伝毒性試験 亜急性毒性(亜慢性毒性)試験※
区分c	2,000 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ 超	体内動態試験 遺伝毒性試験 反復投与毒性試験 発がん性試験 生殖毒性試験 発生毒性試験 アレルギー性試験

※ 原則として「90日間反復投与試験」

- 1 特別な考慮が必要な物質： 殺菌料等の反応性の高い物質、金属類、無機物、タンパク質は、推計摂取量区分が区分aであっても、原則として区分bに相当する試験結果を要求。
- 2 特別な考慮が必要な毒性影響
 - (1) 神経毒性が疑われる場合は、神経毒性に関する知見が得られる試験の結果を要求。
 - (2) 免疫毒性が疑われる場合は、免疫毒性に関する知見が得られる試験の結果を要求。
 - (3) 内分泌活性による毒性影響が疑われる場合は、内分泌活性による毒性影響に関する知見が得られる試験の結果を要求。

主な改正事項4-1

－第4章「母乳代替食品のうち概ね生後4か月までの乳児を対象にした食品に使用する添加物の食品健康影響評価の考え方」－

母乳又は調整乳を唯一の栄養源とする乳児が摂取する添加物については、短期間のうちに比較的高用量摂取される可能性を考慮。

母乳代替食品であって、5か月以上の乳児が摂取する場合であっても、生後4か月までの乳児が摂取し得るのであれば、本章の規定が適用される。

また、栄養関連添加物であれば、別途定められている指針が適用される。

毒性評価

○ 体内動態試験

乳児は**成人と異なる生理学的特徴**を有していることから、体内動態や毒性の作用機序等を成人との生理学的な違いに留意して考察。必要であれば幼若動物試験や *in vitro* 試験等のデータを加え考察。

○ 毒性試験

幼若動物を用いた乳児期ばく露の毒性試験について検討を行う。その際、動物種の選択の根拠を示すこと※。投与経路は、混餌投与が望ましいが、合理的な理由があれば強制経口投与も選択できる。

※ JECFAでは、0～12週齢の乳児のモデルとしては生後1か月までのブタを用いて試験することが適切と考えられることが示されている。

○ ヒト知見

評価対象添加物や関連物質に関して、**乳児を対象とする適切な試験**（臨床研究、市販後調査など）があれば活用する。

主な改正事項4-2

－第4章「母乳代替食品のうち概ね生後4か月までの乳児を対象にした食品に使用する添加物の食品健康影響評価の考え方」－

ばく露評価

- 使用対象食品由来の添加物の摂取量は、原則として、使用対象食品に添加が許容された最大量と使用対象食品の一日摂取量を乗じて求めることとされている。

日本人の食事摂取基準（厚生労働省）において、「一般的に人工栄養児は、母乳栄養児よりも総エネルギー消費量が多いことも留意する必要がある」とされていることから、同基準に示された基準哺乳量をそのまま一日摂取量の推定に用いることの可否については、十分に検討する必要がある。

本日の話題

- 食品添加物とその規制
- 食品添加物のリスク評価
- 食品添加物リスク評価指針の改定
- 最近の食品添加物リスク評価例

ワイン添加物の評価要請の経緯

日EU経済連携協定(日EU・EPA)における交渉結果(ワイン添加物)

主要なワイン添加物について、日EUそれぞれが申請手続きを開始
⇒国内ワイン業者にとっても、EUで承認されたワイン添加物が使用できるようになると期待

(日本は国税庁がEU企業に代わり厚労省に承認申請。日本側25品、EU側28品。)

- 第一段階：日EU・EPA発効までに所要の手続きを進めるとされているもの(11品目)
アルギン酸カルシウム、カラメル、L(+)酒石酸、リゾチーム、微結晶セルロース、オークチップ、パーライト、アルギン酸カリウム、ピロ亜硫酸カリウム、ポテトたんぱく質、酵母たんぱく質抽出物
- 第二段階：日EU・EPA発効後2年(令和3年2月1日まで)を目処に所要の手続きを進めるとされているもの(8品目) 品目名はスライド39参照、および二炭酸ジメチル
- 第三段階：日EU・EPA発効後5年(令和6年2月1日まで)を目処に所要の手続きを進めるとされているもの(9品目) 品目名はスライド40参照、およびアルゴン、フィチン酸カルシウム、硫酸銅、カオリン(ケイ酸アルミニウム)、マロラクティック発酵活性化剤、カゼイン酸カリウム(下線は意見公募中)

上記のうち、評価が必要なものについては、厚労省から食品安全委員会へ評価の要請

ワイン添加物(第二段階)の評価結果(抄)

名称	亜硫酸水素アンモニウム	L-酒石酸カリウム及びメタ酒石酸	L-酒石酸・L-リンゴ酸カルシウム複塩含有炭酸カルシウム	DL-酒石酸カリウム	キチンゲルカン	ポリビニルイミダゾール・ポリビニルピロリドン共重合体	二炭酸ジメチル
主な用途	発酵助成剤等	製造用剤			ろ過助剤		殺菌料
特徴	ぶどう酒発酵終了前に使用され、実際の摂取量はより少ない	メタ酒石酸は、L-酒石酸に分解され吸収される	ぶどう酒中のL-酒石酸及びL-リンゴ酸は添加前より減少	大半がろ過等で取り除かれる	最終食品から取り除かれる		速やかに分解され、最終食品では検出限界値未満
評価結果	ADIを特定する必要はない。	ADI: 24 mg/kg 体重/日	NOAELと推定一日摂取量との間に十分なマージンが存在すること等から、添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念はない。				
審議状況	結果通知済 (R2.12)	結果通知済 (R2.8)	結果通知済 (R2.6)	結果通知済 (R2.9)	結果通知済 (R2.11)	結果通知済 (R2.12)	結果通知済 (H31.1)

ワイン添加物(第三段階)の評価結果(抄)

名称	炭酸水素カリウム	L-酒石酸カルシウム	フェロシアン化カリウム
主な用途	製造用剤(酒石酸等の除去)	酒質安定化及び酸度調整剤	食塩の固形防止剤 ぶどう酒の鉄等の除去
特徴	ぶどう酒に添加すると最終的に大部分が二酸化炭素と水とカリウムイオンとなる	第二段階で評価した「L-酒石酸カリウム」及び「メタ酒石酸」に新たに「L-酒石酸カルシウム」を加えて第2版としてグループとして評価	ぶどう酒の製造に用いる場合には、フェロシアン化物のグループとしての評価は行わず、「フェロシアン化カリウム」について、食品健康影響評価を実施。
評価結果	添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念はなく、許容一日摂取量(ADI)を特定する必要はない	2年間反復投与・発がん性試験(ラット)の最高用量であるNOAEL(2,440mg/kg体重/日(L-酒石酸として)を根拠に、安全係数100で除した24mg/kg体重/日(L-酒石酸として)をグループとしてのADIとした	添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念はない
審議状況	結果通知済(R3.10)	結果通知済(R4.1)	結果通知済(R4.2)

L-酒石酸カルシウム評価の要約

○ L-酒石酸カルシウム

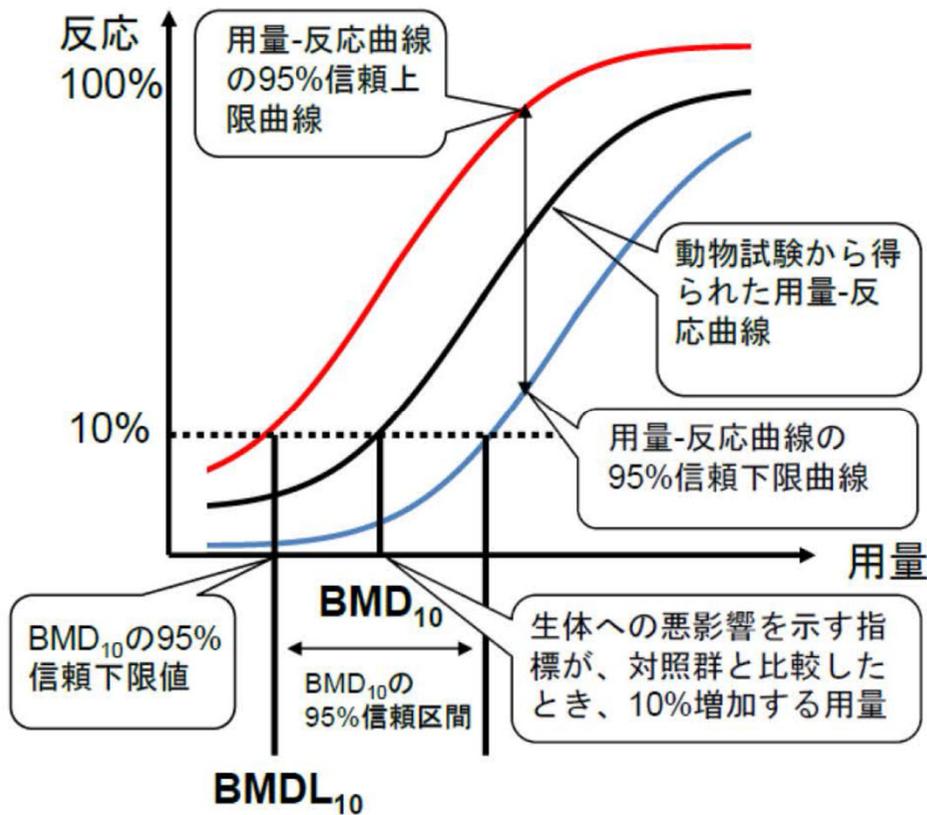
- ぶどう酒の酒質安定化及び酸度調整剤として使用。ぶどう酒に添加すると、余剰な酒石酸とカルシウムを除去するが、それ自体は酒石の主な成分の一つ。
- 第二段階に評価した「L-酒石酸カリウム」及び「メタ酒石酸」に新たに「L-酒石酸カルシウム」を加えて第2版として**グループとして評価**。
- **酒石酸**：使用基準策定後の**推定1日摂取量は4.3mg/kg体重/日**。動物での**毒性試験等では最高用量でも毒性は認められなかったが、ヒトにおける知見で添加物として適切に使用された場合の摂取量範囲よりも高用量で影響が認められた**（10g程度の一回摂取で吐き気、嘔吐及び痙攣の例があった）ことから、**ADIを設定することが適当と判断**。
- **カルシウムイオン**：添加物として適切に使用される場合、添加物「L-酒石酸カルシウム」に由来するカルシウムは**安全性に懸念はない**。
- 判定：2年間反復投与・発がん性試験（ラット）の**最高用量であるNOAEL**（2,440mg/kg体重/日（L-酒石酸として））を根拠に、安全係数100で除した**24mg/kg体重/日（L-酒石酸として）をグループとしてのADIとした**。

食品添加物のリスク評価の課題

— 新たな技術や国際動向を踏まえた対応 —

- 海外当局との連携強化
- ナノマテリアル等の新技術を利用して製造された添加物について、その特性にあわせた評価の実施
- 新しい評価手法の利用: ベンチマークドーズ法 (BMD法) により得られたBMDL (Benchmark Dose Lower Confidence Limit) を用いた評価

参考：ベンチマークドーズ法（BMD法）



ベンチマークドーズ (benchmark dose, BMD) 法: BMDL (Benchmark Dose Lower Confidence Limit) を算出する方法。動物実験から得られる「用量-反応レベル」のグラフにおいて、有意な影響があるとされる反応レベル (BMR: Benchmark Response、通常発生毒性で5%、一般毒性で10%) をもたらず用量をベンチマークドーズ (BMD) という。この95%信頼区間の下限値がBMDLである。BMRを10%とした場合のBMDLはBMDL₁₀と表される。

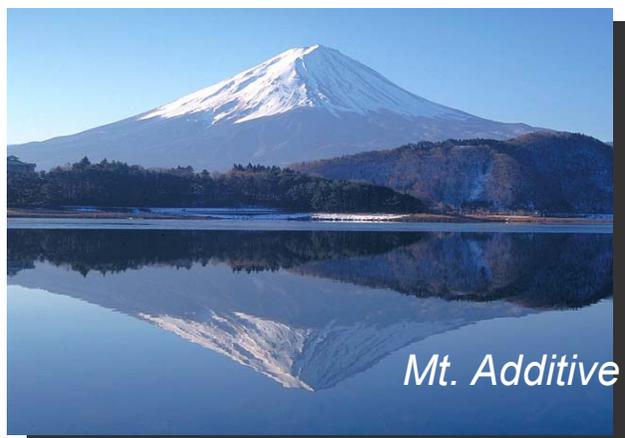
参照：食品健康影響評価におけるベンチマークドーズ法の活用に関する指針 [動物試験で得られた用量反応データへの適用]

(http://www.fsc.go.jp/senmon/sonota/index.data/BMD_shisin.pdf)

食品添加物の食品健康影響評価指針 および評価結果の公開

- 食品添加物のリスク評価は「添加物に関する食品健康影響評価指針」等に基づき実施
 - 添加物に関する食品健康影響評価指針 
(令和3年9月、平成22年指針の全部改正)
 - 香料に関する食品健康影響評価指針
(平成28年5月(令和3年9月改正))
 - 添加物(酵素)に関する食品健康影響評価指針
(平成29年7月(令和3年9月改正))
 - 栄養成分関連添加物に関する食品健康影響評価指針
(平成29年7月(令和3年9月改正))
- ウェブサイトで評価結果および指針(ガイドライン)を公開:
 - ◆ <https://www.fsc.go.jp/hyouka/>

御清聴ありがとうございます



Thank you for your attention!!



(参考) 区分aと区分bの境界値:90 μ g/人/日

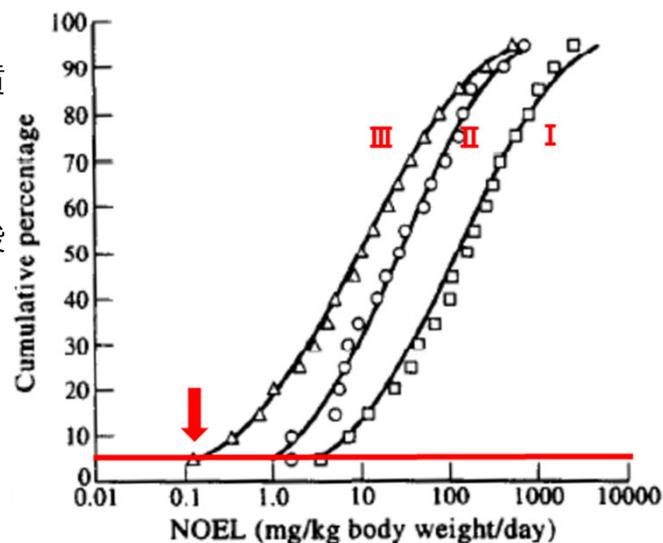
- 区分a：遺伝毒性はないと判断できる場合、一般的に非発がん毒性及び非遺伝毒性発がんに対する懸念の程度が低いと推定される ⇒通常
遺伝毒性試験が必要
- 区分b：推計摂取量がCramer構造分類***クラスⅢの5%NOEL値**
0.15mg/kg体重/日 (=摂取量90 μ g/人/日) 以上の物質は、遺伝毒性試験に加え、通常亜急性毒性試験が必要

* Cramer 化学構造分類(1978) をもとに、代謝や毒性の観点から化学物質の3つのクラスに分類、NOELをプロット(Munro, I.C., et al (1996))

- クラスⅠ：単純な化学構造。効率のよい代謝経路があり、経口毒性が低いことが示唆される物質
- クラスⅡ：クラスⅠとクラスⅢの中間的な構造を有する物質
- クラスⅢ：容易に安全であるとは推定できないような化学構造を有するか又は重大な毒性を示唆する可能性のある化学構造を有する物質

Cramer, G.M., Ford, R.A. and Hall, R.L. (1978):
Food and Cosmetic Toxicology, 16, 255-276.

Munro, I.C., Ford, R.A., Kennepohl, E. and Sprenger, J.G. (1996): *Food and Chemical Toxicology*, 34, 829-867.



(参考) 区分bと区分cの境界値:2,000 μ g/人/日

- 区分cは非発がん毒性及び非遺伝毒性発がんに対する懸念の程度が低いと、あらかじめいえない区分であり、区分bより懸念の程度が高いと想定
- これまでの主に工業化学物質から得られた科学的知見を基に境界を**食品中濃度1.0mg/kg (1.0 mg/kg/人 \times 2 kg/日 (食事量) =2,000 μ g/人/日)**と設定
- **区分cは通常フルセットの毒性試験が必要**

毒性 エンドポイント	TTC値の食事中濃度換算	文献	備考
生殖・発生毒性	15 mg/kg	Barlow (1994)	EUの試験区分の参考データ
慢性毒性	220物質 5農薬を除き 1 mg/kg 以上	Frawley (1967)	米国の試験区分の参考データ
発生毒性	工業用化学物質 3 mg/kg * (ラット537物質) 2.9 mg/kg * (ウサギ150物質)	van Ravenzwaay (2017)	
生殖・発生毒性	102物質 1.2 mg/kg *	EFSA (2012)	

* 文献をもとに食品安全委員会で換算