

諸外国における食品添加物の規制等に関する調査 報告書

2014年3月

MRI 株式会社三菱総合研究所

人間・生活研究本部

目次

1. 目的.....	1
2. 調査方法.....	2
3. 調査結果.....	3
3.1 調査対象国・地域別の比較整理結果.....	3
3.2 国・地域別の食品添加物の規制等の状況について.....	8
3.2.1 日本.....	8
3.2.2 米国.....	17
3.2.3 カナダ.....	44
3.2.4 オーストラリア・ニュージーランド.....	57
3.2.5 CODEX/JECFA.....	70
3.2.6 EU.....	76
3.2.7 イギリス.....	87
3.2.8 ドイツ.....	88
3.2.9 フランス.....	89
3.2.10 中国.....	90
3.2.11 韓国.....	96
3.3 海外のガイドライン等の翻訳.....	108

目次

図 3-1 日本における食品添加物の認可プロセスの概要	10
図 3-2 日本における食品添加物の安全性の評価結果の公表イメージ（食品安全総合情報システム）	16
図 3-3 食品添加物及び色素添加物の認可プロセス	24
図 3-4 懸念レベルの分類	30
図 3-5 認可プロセスの概要	60
図 3-6 標準的な申請手順と評価期間（Major Procedure）	62
図 3-7 標準的な申請手順と評価期間（Minor Procedure）	63
図 3-8 標準的な申請手順と評価期間（General Procedure）	64
図 3-9 食品添加物の申請に関するワークフロー	80
図 3-10 GB2760 への掲載イメージ	95
図 3-11 KFAC（食品添加物公典）のページ	106
図 3-12 KFAC に掲載された食品添加物の例	107

表目次

表 3-1 食品添加物の定義に関する各国比較	4
表 3-2 食品添加物の認可プロセス及び認可実績に関する各国比較	7
表 3-3 日本における食品添加物の申請に必要な資料	11
表 3-4 過去 5 年間に認可された食品添加物（日本）	12
表 3-5 米国における食品添加物の範囲及び関連法令	18
表 3-6 申請書に必要な項目	27
表 3-7 食品添加物に対して推奨される毒性試験の概要表	29
表 3-8 過去 5 年間に認可された食品添加物	31
表 3-9 過去 5 年間に FDA が同意した GRAS	34
表 3-10 過去 5 年間に認可された食品添加物の認可に要した期間	38
表 3-11 過去 5 年間に「同意」と判定された GRAS の判定までに要した期間	39
表 3-12 食品添加物の申請時に提出すべき情報	48
表 3-13 毒性試験の概要	52
表 3-14 過去 5 年間に認可された食品添加物（カナダ）	55
表 3-15 認可にかかる手数料	61
表 3-16 安全性評価のために必要な資料リスト	65
表 3-17 過去 5 年間に評価された食品添加物	74
表 3-18 認可プロセスに関する規制	79
表 3-19 認可プロセスに関する規制	81
表 3-20 EFSA によって評価された食品添加物	83
表 3-21 韓国食品安全管理システム	96

本報告書での表記	正式名称
ADI	Acceptable Daily Intake 一日摂取許容量
ANS	Food Additives and Nutrient Sources added to Food 食品添加物および栄養添加物
AQSIQ	Administration of Quality Supervision, Inspection and Quarantine 国務院国家輸出入検査検疫部門
CAP	Color Additive Petition 着色添加物申請
CCFA	Codex Committee on Food Additives コーデックス委員会食品添加物部会
CDRM	Cabinet Directive on Regulatory Management 規制に関する内閣指令 (カナダ)
CFIA	Canadian Food Inspection Agency カナダ食品検査庁
CFR	the Code of Federal Regulations 連邦規則集
CFSAN	Center for Food Safety and Applied Nutrition 食品安全性・応用栄養センター
CS	Codex Standard 食品規格
CSO	Consumer safety officer 消費者安全担当官
DEFRA	Department for Environment, Food and Rural Affairs 英国環境・食料・農村地域省
DG SANCO	Directorate General for Health and Consumer Protection 健康・消費者保護総局
EC	European Committee 欧州委員会
EFSA	European Food Safety Authority 欧州食品安全機関
FAO	Food and Agriculture Organization 国際連合食糧農業機関
FAP	Food Additive Petition 食品添加物申請
FCC	Food Chemicals Codex 食品用公定化学品集
FDA	Food and Drug Administration 米国食品医薬品局
FEMA	Flavour and Extract Manufacturers' Association 米国食品香料製造者協会

本報告書での表記	正式名称
FFDCA	Federal Food, Drug, and Cosmetic Act 連邦食品医薬品化粧品法
FSANZ	Food Standards Australia New Zealand オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関
FSA	Food Standards Agency 英国食品基準庁
FSMA	Food Safety Modernization Act 食品安全強化法
GLP	Good Laboratory Practice 優良試験所基準
GMP	Good Manufacturing Practice 製造管理および品質管理に関する基準
GRAS	Generally Recognized as Safe 一般に安全と認められる添加物
GSFA	The Codex General Standard for Food Additives コーデックス食品添加物に関する一般規格
HACCP	Hazard Analysis and Critical Control Point 危害分析重要管理点
HC	Health Canada カナダ保健省
HPFB	Health Product and Food Branch 健康製品・食品部門（カナダ）
JECFA	the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
KFAC	Korea Food Additive Code 韓国食品添加物公典
KFC	Korea Food Code 韓国食品公典
KFDA	Korea Food & Drug Administration 韓国食品医薬品局
KFLS	Korea Food Labeling Standard 韓国食品表示基準
KFSA	Korea Food Sanitation Act 韓国食品衛生法
MAAs	Marketing Authorizations 販売承認（カナダ）
MEST	Ministry of Education, Science and Technology 教育科学技術部（韓国）
MFDS	Ministry of Drug and Food Safety 医薬食品安全省（韓国）

本報告書での表記	正式名称
MIFAFF	Ministry of Food, Agriculture, Forestry and Fisheries 農林水産食品部（韓国）
MoH	Ministry of Health 国务院衛生行政部門
NHMRC	National Health and Medical Research Council 国立健康医療研究評議会
OECD	Organization for Economic Cooperation and Development 経済協力開発機構
OFAS	the Office of Food Additive Safety 食品添加物安全事務局
SIA	Statutory Instruments Act 行政委任立法法（カナダ）
TMDI	Theoretical Maximum Daily Intake 理論的 maximum 一日摂取量
USDA	United States Department of Agriculture 米国農務省
WHO	World Health Organization 世界保健機関

1. 目的

日本では、新たな食品添加物を使用等しようとする場合、又は、既に使用が可能な食品添加物の使用可能な食品を拡大等しようとする場合は、安全性の確認を行った上で品目ごとの指定が必要である。諸外国においても、我が国と同様に、原則として、各規制当局等が安全性を確認したもののみ使用が認められるが、一方で、諸外国と日本とでは、食品添加物の定義や取扱い等の点で違いが存在する。

本調査では、今後の食品添加物行政の参考とするために、日本と諸外国での食品添加物の規制等の違いや諸外国の安全性の確認に必要な資料を把握することを目的とする。

2. 調査方法

以下の方法で調査を実施した。

(1) 諸外国における食品添加物の規制等に関する調査

米国、カナダ、オーストラリア、ニュージーランド、EU（EU 全体及び各国（イギリス、ドイツ、フランス等）、中国、韓国（以下「調査対象国・地域」という。）における食品添加物等を所管する官庁における規制・取締法全般及び業界団体の有無等について、情報収集を行い、要約するとともに、比較整理した形式に取りまとめた。なお、比較整理対象として、日本及びコーデックス委員会も含めたものとした。

【比較整理項目】

- ・ 所管官庁の名称
- ・ 規制・取締法
- ・ 食品添加物の定義
- ・ 食品添加物の規制の概要
- ・ 一般的な食品添加物、香料、健康食品に関する業界団体の情報

(2) 諸外国における食品添加物の認可の手続きに関する調査

日本において食品添加物の定義に該当する品目について、調査対象国・地域の認可（安全性の評価を含む。以下同じ）の手続き等の情報収集を行い、要約した。

【要約項目】

- ・ 認可プロセスの概要
- ・ 安全性の評価のために提出が必要な資料（JECFA や諸外国等で既に評価が行われている品目について、提出する資料の軽減措置等が講じられていれば、その内容も含む）
- ・ 標準的な事務処理期間の設定の有無及びその期間（安全性評価とそれ以外の手続きで分けて機関が設定されている場合は、それぞれの期間）
- ・ 認可に関する手数料の有無（手数料を設定している場合は、その金額も含む。）
- ・ 過去5年間に新規に使用が認められた食品添加物の品目数及び品目名
- ・ 過去5年間に新規に使用が認められた食品添加物の認可に要した期間
- ・ 安全性の評価結果の公表の有無（公表している場合は、その方法も含む）

(3) 海外のガイドライン等の翻訳

安全性の評価に関する諸外国等のガイドラインについて、日本語への翻訳を行った。

3. 調査結果

3.1 調査対象国・地域別の比較整理結果

2.の調査対象国・地域における食品添加物の定義及び認可プロセス等を比較整理した結果をそれぞれ表 3-1、表 3-2 に示す。

食品添加物の定義について、日本と同じように加工助剤、栄養素、香料の有効成分をそれぞれ食品添加物として扱っているのは、米国、中国、韓国であった。ただし米国は着色料を食品添加物と区分して扱っている。

一方、CODEX、EU、オーストラリア/ニュージーランドは食品添加物と、加工助剤、栄養素、香料の有効成分を区別して扱っている。EU では香料を一般的な食品添加物とは別途規制を行っており、オーストラリア/ニュージーランドは加工助剤及び栄養素をそれぞれ別途規制している。カナダでは加工助剤は食品添加物に含まれるが、栄養素、香料は食品添加物とは区別して扱われている。EU 加盟国であるイギリス、ドイツ、フランスでは EU の規則に則った規制が行われているが、フランスでは加工助剤(加工助剤としての酵素、消泡剤、植物がベースとなった製品に対する除染剤、離型剤、抽出溶媒) について別途規制を行っている。業界団体についてはドイツとフランスについては情報収集できなかったが、それ以外の国際機関を除く国・地域においては各業界団体を明らかにすることができた。

食品添加物の認可プロセスについては、どの国・地域においても申請が必要であることが改めて明らかとなった。また指定の申請書式が整備されているのは、米国、オーストラリア/ニュージーランド、韓国であった。書式が整備されていないのは、日本、カナダ、EU、中国であった。標準的な事務処理期間については、日本、カナダ、オーストラリア/ニュージーランド、EU、韓国で規定があり、米国は GRAS 物質のみ規定、中国は事務処理期間に関する記載が見当たらなかった。認可に関する手数料はオーストラリア/ニュージーランドのみ徴収、コンサルテーションは日本、米国、オーストラリア/ニュージーランドで実施している。

表 3-1 食品添加物の定義に関する各国比較

国・地域	所管官庁	規則・取締法		食品添加物の定義	①一般的な食品添加物 (保存料、酸化防止剤)	②加工助剤 (殺菌料、酵素、抽出溶媒等)	③栄養素(ビタミン、ミネラル、アミノ酸)	④香料	業界団体の有無	
		基本法	関連規則等						団体の有無	団体名・URL
日本	リスク管理：厚生労働省 リスク評価：内閣府食品安全委員会	食品安全基本法 食品衛生法	食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号） 食品衛生法施行規則（昭和23年厚生省令第23号）	食品衛生法第4条第2項 「この法律で添加物とは、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ものをいう。」	○	○	○	○	有	日本食品添加物協会 http://www.jafa.gr.jp/ 日本香料工業会 http://www.jffma-jp.org/
米国	リスク管理：アメリカ食品医薬品局（U.S. FDA） リスク評価：FDA 食品・動物用医薬品部 食品安全性・応用栄養センター（CFSAN）	連邦食品医薬品化粧品法（Federal Food, Drug, and Cosmetic Act） FFDCA	食品安全強化法（Food Safety Modernization Act: FSMA） 連邦規則集第21章（21CFR）	「食品添加物とは、その目的とする使用法によって、直接または間接的に食品の一部となるか、または食品の性質に影響を与えるような結果をもたらすか、あるいはその様な結果をもたらすことを期待される物質である（食品の生産、製造、充てん、加工、調理、処理、包装、輸送又は保存を目的とする全ての物質を含む）」また、着色料、既認可食品成分、GRAS 物質等は食品添加物とは別に取り扱われている」	○ (食品添加物と着色料を区分)	○	○	○	有	米国食品香料製造者協会（Flavour and Extract Manufacturers' Association of the United States: FEMA） http://www.femaflavor.org/
カナダ	リスク管理：カナダ食品検査庁（CFIA） リスク評価：カナダ保健省健康製品・食品部門（HC/HPFB）	食品医薬品法（Food and Drug Act）	食品医薬品規則（Food and Drugs Regulations） 保健省法（Department of Health Act） カナダ食品検査庁法（Canadian Food Inspection Agency Act）	「使用することによって、それ自体またはその副生物が食品の一部となり、あるいは食品の特性に影響し、若しくは影響することが合理的に予測されるすべての物質を意味し、以下のものを含まない。 (a) 食品または食品素材として使用され、認識され、あるいは一般に販売される栄養物（nutritive material） (b) Division 16 の各表（食品添加物リスト）に掲げられたものを除く、ビタミン類、ミネラル類及びアミノ酸類 (c) スパイス、シーズニング、香料製剤（flavouring preparations）、精油、オレンジおよび天然物エキス (d) Division 16 の各表に掲げられたものを除く農薬類 (e) 食品包材およびその成分 (f) 食用動物用の動物薬」	○	×（別途規制）	×（別途規制）	×（別途規制）	有	カナダ食品・消費生活用品協会（Food & Consumer Products of Canada :FCPC） http://www.fcpc.ca/
オーストラリア	オーストラリア・ニュージーランド食品基準局（FSANZ）	オーストラリア・ニュージーランド食品基準規約（Australia New Zealand Food Standards Code）		「通常は本質的に食品として摂取される成分ではなく、通常食品の原材料として使用されるものではないが、別表5（Schedule 5）に示されるひとつ又は複数の食品加工の機能を実現するために意図的に食品に加えられるものである。それ自体又はその副産物は食品中に残存する。食品添加物は基準1.3.3に示される加工助剤や基準1.3.2に示される栄養強化目的で食品に添加されるビタミンやミネラルと区別される。」	○	×（別途規制）	×（別途規制）	×（別途規制）	有	オーストラリア食品・食料品協議会（Australian Food and Grocery Council :AFGC） http://www.afgc.org.au/
ニュージーランド	オーストラリア・ニュージーランド食品基準局（FSANZ）	オーストラリア・ニュージーランド食品基準規約（Australia New Zealand Food Standards Code）		オーストラリアと同様	○	×（別途規制）	×（別途規制）	×（別途規制）	有	ニュージーランド食品・食料品協議会（New Zealand Food and Grocery Council:FGC） www.fgc.org.nz/

国・地域	所管官庁	規則・取締法		食品添加物の定義	①一般的な食品添加物 (保存料、酸化防止剤)	②加工助剤 (殺菌料、酵素、抽出溶媒等)	③栄養素(ビタミン、ミネラル、アミノ酸)	④香料	業界団体の有無		
		基本法	関連規則等						団体の有無	団体名・URL	
CODEX/ JECFA	リスク基準作成：コーデックス委員会食品添加物部会 (CCFA) リスク評価：FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA)	食品添加物一般規格 (General Standard for Food Additives: GSFA)	CODEX STAN 192-1995 CAC/GL 66-2008 CODEX STAN 107-1981	「食品添加物とは、栄養価の有無に関わらず、通常はそれ自体を食品として消費することはない物質であり、食品の製造、加工、調製、処理、充填、包装、運搬または保存において、技術的な目的(感覚的な目的を含む)で食品に意図的に添加した結果、(直接的又は間接的に)当該物質又はその副産物が食品の成分となる若しくは食品の特性に作用する若しくはそのような結果が合理的に期待される物質をいう。なお、食品添加物には汚染物質又は栄養に関する品質の維持若しくは改善のため食品に添加される物質は含まない」	○	×	×	×	無	—	
EU	リスク管理：欧州委員会健康・消費者保護総局 (EC DG SANCO) および EU 各国政府所管官庁 リスク評価：欧州食品安全機関 (EFSA)	Regulation (EC) No.178/2002 一般食品法	Regulation(EC) No 1333/2008 食品添加物規則 Regulation (EC) No1331/2008 共通手順規則 Regulation(EC)No 257/2010 認可添加物の再認可	「それ自体は食品として消費されず、また栄養価の有無に関わらず、また食品の典型的な成分としては通常用いられないもので、食品の製造、加工、準備、処理、包装、輸送、又は保存の過程において技術的目的で追加することで、直接または間接的に当該物質やその副産物が食品の一部となる、もしくは一部となることが十分に期待されるような全ての物質」	○	×	×	× (別途規制)	有	食品全体：欧州食品情報協議会 (The European Food Information Council :EFIC) http://www.efic.org/ 食品添加物：欧州特殊食品成分産業協会 (Federation of European Specialty Food Ingredients Industries :ELC) http://elc-eu.org/ 酵素：酵素製品製造・配合者協会 (Association of Manufacturers and Formulators of Enzyme Products :AMFEP) http://www.amfep.org/ 乳化剤：欧州食品乳化剤製造者協会 (European Food Emulsifier Manufacturers' Association :EFEMA) http://www.emulsifiers.org/ 着色料：天然食品着色料協会 (Natural Food Colours Association :NATCOL) http://www.natcol.org/	
イギリス	食品基準庁(FSA)、保健省 (DH)、環境・食料・農村地域省 (DEFRA)	食品安全法 1990 (The Food Safety Act 1990 (2004))	食品添加物・香料・酵素・抽出溶媒 (イングランド) 法 2013 (Food Additives, Flavourings, Enzymes and Extraction Solvents (England) Regulations 2013 (England, Wales, Scotland, 地域毎))	EU 全体同様	EU 全体同様	EU 全体同様	EU 全体同様	EU 全体同様	有	食品添加物・食品成分協会 (Food Additives and Ingredients Association :FAIA) http://www.faiia.org.uk/	
ドイツ	リスク管理：ドイツ連邦食糧・農業・消費者保護省 (BMELV) ドイツ連邦消費者保護・食品安全庁 (BVL) リスク評価：ドイツ連邦リスク評価研究所 (BfR)	食品・飼料法 (German Food and Feed Code)	消費者健康保護と食品安全性の再編に関する法 (Gesetz zur Neuorganisation des gesundheitlichen Verbraucherschutzes und der Lebensmittelsicherheit) 化学物質法 (Chemikaliengesetz) 新規食品・成分規制法 (Neuartige Lebensmittel- und Lebensmittelzutatenverordnung)	EU 全体同様	EU 全体同様	EU 全体同様	EU 全体同様	EU 全体同様	不明	—	
フランス	リスク管理：農業省食品総局 (DGAL)、経済・財務・産業省 競争・消費・不正抑制総局	消費法典 (Code de la consommation)	—	EU 全体同様	EU 全体同様	×	× (別途規制)	EU 全体同様	EU 全体同様	不明	—

国・地域	所管官庁	規則・取締法		食品添加物の定義	①一般的な食品添加物 (保存料、酸化防止剤)	②加工助剤 (殺菌料、酵素、抽出溶媒等)	③栄養素(ビタミン、ミネラル、アミノ酸)	④香料	業界団体の有無	
		基本法	関連規則等						団体の有無	団体名・URL
	(DGCCRF)、保健省保健総局(DGS) リスク評価:食品環境労働衛生安全庁(ANSES)									
中国	リスク管理:国務院衛生行政部門(MOH)、国務院国家輸出入検査検疫部門(AQSIQ) リスク評価:食品安全委員会(SFDA)	中華人民共和国食品安全法(Food Safety Law)	GB 2760-2011「食品添加物の使用に関する衛生基準」 GB 7718-2011「包装容器に適用される表示基準」 GB 14880-2012「栄養強化物質を食品に添加する際の衛生基準」	『食品添加物』とは、食品の品質、色、香り及び味を改善するため、又は保存や加工技術上の必要性のために食品に加えられ、人工的に化学合成された物質又は天然物質を指し、栄養強化のための成分、香料、チューインガムにおけるガム基材、加工助剤を含む」	○	○	○	○	有	中国食品添加物協会(China Food Additives & Ingredients Association :CFAA) http://www.cfaa.cn/english.htm
韓国	韓国医薬食品安全省(MFDS)	韓国食品衛生法(Food Sanitation Act)	韓国食品添加物公典(Korea Food Additive Code:KFAC), 2011 韓国食品公典(Korea Food Code :KFC), 2010	「食品の製造の過程、食品の加工あるいは保存の目的で、食品に添加、混和、浸潤される物質。殺菌等の目的で使用され、器具等を通じ食品に存在する可能性のある洗浄剤も含まれる。」	○	○	○	○	有	韓国食品産業協会(Korea Foods Industry Association:KFIA) http://kfia.or.kr/aboutus/english.asp
(参考) 国際的な業界団体				国際着色料工業協会 ¹ International Association of Color Manufacturers (IACM) http://www.iacmcolor.org/ 国際食品添加物協議会 ² International Food Additives Council (IFAC) http://www.foodadditives.org/ 国際食品情報協議会 ³ International Food Information Council (IFIC) http://www.ific.us/About.aspx 国際甘味料協会 ⁴ International Sweeteners Association (ISA) http://www.sweeteners.org/en/						

¹ IACM は米国ワシントン DC に拠点を置く合成及び天然着色料製造者からなる業界団体。1972年に設立された。天然着色料委員会及び合成着色料委員会を擁し、着色料の国際的な使用拡大に向けた議論を行うほか、天然着色料の分析法の開発や、合成着色料の安全性に関する情報の収集・提供、既存の合成着色料の安全性に関する再評価、FDA 認証着色料試験所 (FDA Certified Color Lab) の活動及び会計のモニタリング等を行っている。

² IFAC はジョージア州アトランタにある直接食品添加物及び食品成分の製造者からなる業界団体である。IFAC は Codex Alimentarius による食品規格プログラムができる以前から活動を続けており、スタッフ及びメンバーは米国食品化学物質規格 (FCC : Food Chemical Codex) 出版委員会の一員として参画している。6つある委員会のうち、食品安全委員会 (Food Safety Committee) では食品添加物や GRAS 物質を含む食品成分の適正製造基準 (GMP) や品質保証に関するガイダンスの作成や、ガイドライン策定に関し FDA との協議を行っている。その他、食品増粘剤委員会 (Food Gums Committee) ではカラギナン等の食品添加物の規格基準等を策定しており、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) が当該物質の一日摂取許容量を設定する際に各種データを提供している。

³ IFIC は米国ワシントン DC に拠点を置く非営利教育財団。1991年に設立された。専門家や教育者、政府職員、ジャーナリスト、業界専門家、さらに一般消費者に向け、健康、栄養、及び食品安全に関する科学的知見に基づいた情報を提供することを目的として活動している。一般消費者向けの食品安全や栄養に関する調査を実施するほか、報告書や出版物の公表、会議やイベントの開催等を行っている。

⁴ ISA はベルギーのブリュッセルに拠点を置く低カロリー食品や飲料水、甘味料の製造者及びユーザーを代表する非営利団体。創立 30 周年。欧州委員会 (EC) や国内外の規制当局、WHO から公認されており、コーデックス委員会の非政府オブザーバーとしても参画している。EU を中心に活動しており、甘味料やそれが使用された食品、飲料水に関する科学的情報の収集及び発信を行っている。

表 3-2 食品添加物の認可プロセス及び認可実績に関する各国比較

		日本	米国	カナダ	オーストラリア・ニュージーランド (FSANZ)	CODEX/JECFA	EU 全体 (EU 加盟国についても同様)	中国	韓国
認可プロセスの概要									
申請が必要なケース	新規指定	○	○	○	○	—	○	○	○
	基準の改正等	○	○	○	○	—	○	○	○
申請者に求められる提出資料	申請書式の有無	無	有	無	有	—	無	無	有
	評価対象添加物の概要	○	○	○	○	—	○	○	○
	有効性に係る知見	—	○	○	○	—	○	○	○
	安全性に係る知見	○	○	○	○	—	○	○	○
標準的な事務処理期間（規定）		安全性評価の期間：1年以内（追加資料の収集の期間は除く）	食品添加物については規定なし ※GRAS 物質の場合、届出から判定結果の通知まで原則 90 日以内（150 日まで延長可）	【新規の場合】 申請から認可まで 6 か月以内 【認可済添加物の使用方法の変更の場合】 申請から認可まで 2～3 か月以内	審査にかかる時間によって規定 大規模な申請：1年 一般的な申請：9 か月 軽微な申請：3 か月	—	【新規の場合】 申請資料の要件の確認に 30 営業日、安全性評価に 9 か月、EC による認可までに 9 か月 【認可済添加物の使用方法の拡大の場合】 申請資料の要件の確認に 30 営業日、EC による認可までに 9 か月	不明	安全性評価の期間：1年以内（提出された書類の不備等による補完期間や管理期間は含まない）
認可に関する手数料の有無		無	無（色素添加物のみ有）	無	有	—	無	無	無
コンサルテーションの有無		有	有	無	有	—	無	無	無
認可の実績									
過去 5 年間に新規に使用が認められた食品添加物の品目数		44 件 (うち香料 30 件)	食品添加物・色素添加物：8 件 GRAS「同意」：140 件	4 件	8 件	—	1 件 (EFSA による評価結果提示 8 件)	不明	不明
過去 5 年間に新規に使用が認められた食品添加物の認可に要した期間（平均）		安全性評価：413 日 評価の要請から指定まで：811 日	食品添加物・色素添加物：3.6 年 ⁵ GRAS：236 日	不明	596 日	—	申請受理から EFSA の意見提示までの期間：平均 15 か月 申請受理から EC による認可までの期間：4 年間	不明	不明
安全性の評価結果の公表									
公表方法		有り (評価結果の詳細)	有り (評価結果の概要)	有り (評価結果の概要)	有り (評価結果の詳細)	有り (評価結果の詳細)	有り (評価結果の詳細)	有り GB2760 (食品添加物の使用に関する衛生基準) に記載	有り (評価結果の概要)

⁵ 約 13 年間に要した物質が 1 件含まれる。それを除いた場合の平均値は 2.3 年となる。

3.2 国・地域別の食品添加物の規制等の状況について

3.2.1 日本

(1) 食品添加物の規制について

1) 概要

日本における食品添加物に関する規律の原則として、以下5点が挙げられる。

1. 有効性審査
2. 指定制度
3. 規格基準の設定（使用基準、成分規格、製造基準、保存基準）
4. 安全性評価
5. 摂取量調査の施行

指定制度については、使用可能なものについてポジティブリスト方式で列挙されており、2013年12月現在、指定添加物は438種、既存添加物は365種が許可されている。

また、設定された規格基準については食品衛生法第21条の規定により、「食品添加物公定書」として厚生労働省より日本語（第8版）・英語（第7版）で公開されている。

2) 所管官庁

リスク管理： 厚生労働省
リスク評価： 内閣府食品安全委員会

3) 規制法

基本法： 食品安全基本法（平成15年法律第四十八号）、食品衛生法（昭和22年法律第233号）
関連規則： 食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）
食品衛生法施行規則（昭和23年厚生省令第23号）
食品衛生法第19条第1項に基づく表示の基準に関する内閣府令（平成23年内閣府令第45号）
健康増進法

4) 用語の定義

① 食品添加物

食品添加物は、食品衛生法第4条第2項で次のように定義されている。「この法律で添加

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ものをいう。」

② 加工助剤

加工助剤は、食品衛生法第4条では定義されていないが、「食品衛生法第19条第1項に基づく表示の基準に関する内閣府令」（平成23年内閣府令第45号）第1条に、次のように定義されている。「加工助剤（食品の加工の際に添加される物であって、当該食品の完成前に除去されるもの、当該食品の原材料に起因してその食品中に通常含まれる成分と同じ成分に変えられ、かつ、その成分の量を明らかに増加させるものではないもの又は当該食品中に含まれる量が少なく、かつ、その成分による影響を当該食品に及ぼさないものをいう。）」

③ 香料

香料は、「食品衛生法に基づく添加物の表示等について」（平成22年10月20日消食表第377号）で次のように定義されている。「食品の製造または加工の過程で、香気を付与又は増強するため添加される添加物及びその製剤」。

また食品衛生法において、天然香料は「動植物から得られた物又はその混合物で、食品の着香の目的で使用される添加物をいう。」と規定されている。天然香料は、指定食品添加物制度の対象外であるが、一部については製造基準等が指定されている。

④ 栄養素

栄養価を維持向上させるビタミン類、ミネラル類、アミノ酸類は食品添加物に該当する。

5) 業界団体

日本における業界団体としては、日本食品添加物協会と日本香料工業会がある。

(一社)日本食品添加物協会は、日本国内で食品添加物を製造、輸入、販売、使用する企業及び団体によって組織され、会員に対して、食品添加物の製造、販売、使用についての正しい知識の普及をはかり、一般消費者に対して安全性と有用性についての理解を求める活動を行うと同時に、食品関連業界の健全な発展と、一般消費者の食生活、公衆衛生の向上に寄与することを目的とした活動を行っている。

日本香料工業会は、香料を製造、販売、輸出入などを行っている企業が会員となり組織された任意団体で、香料産業の発展に必要な事業を行い、会員の事業に共通の利益を増進して、香料産業の繁栄に寄与するとともに、香料の有用性・安全性等に関する情報の入手及び普及に努めている。

(2) 食品添加物の認可の手続きについて

1) 認可プロセスの概要

日本における食品添加物の認可プロセスの概要を図 3-1 に示す。

食品添加物の指定又は規格基準の改正には、内閣府食品安全委員会の安全性の評価（食品健康影響評価）と厚生労働省の審議（規格基準案の検討等）等が必要である。指定等要請者は厚生労働省に申請を行う。厚生労働省では申請内容を確認した上で、食品安全委員会に対してリスク評価を依頼する。食品安全委員会では安全性の評価および ADI の設定等を行い、厚生労働省に回答する。厚生労働省では食品安全委員会からの通知、勧告を踏まえ ADI 等の確認と規格基準の検討を行い、薬事・食品衛生審議会に諮問、答申を受ける。この後に省令・告示案が作成され、消費者庁との協議を踏まえ、省令・告示の改正に至る。

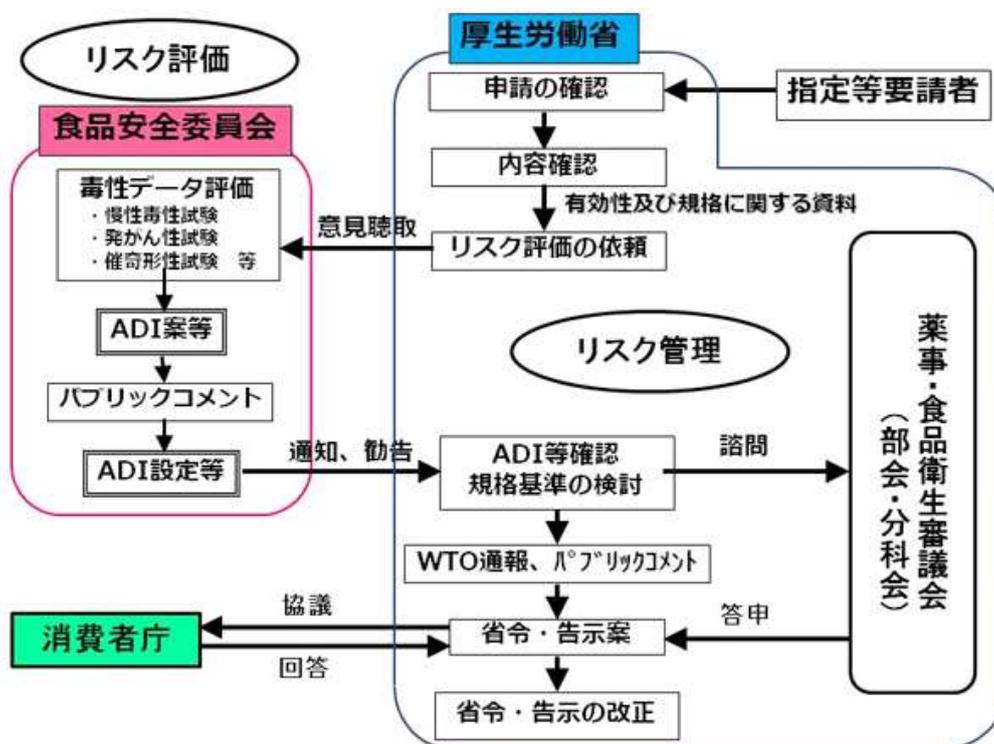


図 3-1 日本における食品添加物の認可プロセスの概要

(出所) http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/shokuhin/syokuten/qa_jigyosya.html#q02

2) 標準的な事務処理期間や手数料

食品安全委員会では安全性評価の期間を設定している。標準処理期間は「食品安全委員会においてリスク管理機関から要請事項の説明を受けた日から1年以内に、当該要請に対する食品健康影響評価の結果を通知するよう努めるものとする。」としている。ただし、事前審査や調査審議の段階で、それぞれ評価を行うために必要な資料が不足している場合、当該追加資料を入手するまでの期間は含まれないものとされている。手数料は徴収していない。

3) 安全性の評価のために提出が必要な資料

日本において一般的な食品添加物の申請に必要な資料の一覧を表 3-3 に示す。安全性評価については、体内動態試験、毒性、ヒトにおける知見、一日摂取量の推計等に関する資料提出が求められている。

表 3-3 日本における食品添加物の申請に必要な資料

項目		指定	基準改正	
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	○	△	
	6 使用基準案	○	○	
	7 その他	△	△	
安全性に 係る知見	1 体内動態試験	○	△	
	2 毒性	(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／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	○	○		

(出所) http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/shokuhin/syokuten/qa_jigyosya.html#q02

4) 安全性評価の手法

食品安全委員会の評価に必要な資料は、指定を要請する事業者が自ら収集し、厚生労働省に提出する必要がある。収集が必要な事項は、内閣府食品安全委員会がガイドラインを発行している。

5) 過去5年間に新規に使用が認められた食品添加物の品目数及び品目名

新規に使用が認められた食品添加物は、食品衛生法施行規則別表1に記載され、公益財団法人 日本食品化学研究振興財団のホームページで公表されている⁶。2010年以降認可された食品添加物は44件（うち香料が30件）であった。

表 3-4 過去5年間に認可された食品添加物（日本）

評価品目名	評価要請文書 受理日 (a)	評価結果 通知日 (b)	評価に要した 期間 (b-a)	厚生労働省 指定日 (c)	要請から指定ま でに要した期間 (c-a)
アゾキシストロ ビン	2011/10/7	2012/3/15	160	2013/3/12	522
イソキノリン	2010/10/29	2011/2/3	97	2011/12/27	424
イソペンチルア ミン	2009/8/14	2009/11/12	90	2010/10/20	432
ケイ酸マグネシ ウム	2005/8/15	2010/1/21	1620	2010/10/20	1892
サッカリンカル シウム	2006/5/22	2011/8/25	1921	2012/12/28	2412
ステアロイル乳 酸ナトリウム	2007/2/6	2008/7/10	520	2010/5/28	1207
ソルビン酸カル シウム	2007/3/20	2008/11/20	611	2010/5/28	1165
トリメチルアミ ン	2009/11/30	2010/7/29	241	2012/12/28	1124
ピペリジン	2010/3/15	2010/5/20	66	2010/12/13	273
ピラジン	2010/8/16	2011/1/6	143	2011/7/19	337
ピリメタニル	2010/5/10	2012/6/7	759	2013/8/6	1184
ピロリジン	2010/4/5	2010/6/3	59	2010/12/13	252
ピロール	2011/1/4	2011/3/31	86	2011/12/27	357

⁶ 厚生労働省行政情報 指定添加物リスト（規則別表第1）

<http://www.ffcr.or.jp/zaidan/mhwinfo.nsf/A11C0985EA3CB14B492567EC002041DF/407593771B8750E94925690D0004C83E?OpenDocument>

評価品目名	評価要請文書 受理日 (a)	評価結果 通知日 (b)	評価に要した 期間 (b-a)	厚生労働省 指定日 (c)	要請から指定ま でに要した期間 (c-a)
フェネチルアミン	2009/11/10	2010/3/18	128	2010/11/10	365
フルジオキソニル	2008/11/21	2009/7/16	237	2011/9/1	1014
フルジオキソニル	2011/4/21	2011/6/30	70	2011/9/1	133
ブチルアミン	2009/9/14	2010/3/4	171	2010/11/10	422
プロピオンアルデヒド	2008/11/21	2009/4/2	132	2010/5/28	553
リン酸一水素マグネシウム	2005/3/28	2012/3/22	2551	2012/11/2	2776
乳酸カリウム	2007/2/6	2013/1/21	2176	2013/5/15	2290
亜塩素酸水	2006/8/14	2008/6/19	675	2013/2/1	2363
亜塩素酸水	2012/4/2	2012/7/9	98	2013/2/1	305
硫酸カリウム	2011/4/19	2013/1/21	643	2013/5/15	757
酢酸カルシウム	2011/4/26	2013/4/15	720	2013/12/4	953
酸化カルシウム	2011/4/26	2013/4/15	720	2013/10/22	910
(3-アミノ-3-カルボキシプロピル)ジメチルスルホニウム塩化物	2011/2/15	2011/5/12	86	2012/12/28	682
1-ペンテン-3-オール	2010/2/2	2010/4/28	85	2011/7/19	532
2,3-ジエチル-5-メチルピラジン	2010/7/12	2010/10/7	87	2011/6/28	351
2,6-ジメチルピリジン	2010/5/14	2010/7/15	62	2011/3/15	305
2-エチル-5-メチルピラジン	2009/3/13	2009/10/8	209	2010/10/20	586
2-エチル-6-メチルピラジン	2010/12/6	2011/3/31	115	2012/12/28	753
2-エチルピラジン	2008/5/26	2008/11/27	185	2010/5/28	732

評価品目名	評価要請文書 受理日 (a)	評価結果 通知日 (b)	評価に要した 期間 (b-a)	厚生労働省 指定日 (c)	要請から指定ま でに要した期間 (c-a)
ン					
2-ペンタノール	2008/10/16	2009/1/22	98	2010/5/28	589
2-メチルピラジ ン	2008/5/26	2008/11/27	185	2010/5/28	732
2-メチルブチル アルデヒド	2008/10/16	2009/1/22	98	2010/5/28	589
2- (3-フェニル プロピル) ピリ ジン	2010/7/12	2010/10/7	87	2011/6/28	351
3-エチルピリジ ン	2010/6/15	2013/2/18	979	2013/8/6	1148
3-メチル-2-ブ タノール	2009/3/13	2009/7/23	132	2010/5/28	441
3-メチル-2-ブ テナール	2010/9/10	2011/1/27	139	2011/7/19	312
3-メチル-2-ブ テノール	2010/2/2	2010/4/28	85	2011/7/19	532
5, 6, 7, 8-テトラ ヒドロキノキサ リン	2009/3/13	2009/8/27	167	2010/5/28	441
5-エチル-2-メ チルピリジン	2010/6/15	2010/8/26	72	2011/3/15	273
6-メチルキノリ ン	2008/11/21	2009/5/21	181	2010/5/28	553
L-グルタミン酸 アンモニウム	2006/5/22	2008/3/13	661	2010/10/20	1612
trans-2-ペンテ ナール	2010/10/29	2011/12/1	398	2012/11/2	735
trans-2-メチル -2-ブテナール	2011/1/4	2011/4/21	107	2012/12/28	724

(出所) 日本食品化学研究振興財団のホームページおよび食品安全委員会ホームページより作成

6) 過去 5 年間に新規に使用が認められた食品添加物の認可に要した期間

表 3-4 のとおり、新規に使用が認められた食品添加物は、食品衛生法施行規則別表 1 に収載され、公益財団法人 日本食品化学研究振興財団のホームページで公表されている。過去 5 年間に新規に使用が認められた食品添加物について、評価に要した期間の平均は 413 日、評価の要請から指定までに要した期間の平均は 811 日であった。

7) 安全性の評価結果の公表

食品添加物の安全性の評価結果は、内閣府食品安全委員会の「食品安全総合情報システム」で公表されている。掲載イメージを図 3-2 に示す。

評価結果は、評価品目の分類別に、評価品目名、評価要請文書受理日、評価結果通知日が一覧となっている。また各物質の評価書の詳細として、評価案件 ID、評価品目名、評価品目分類、用途、評価要請機関、評価要請文書受理日、評価要請の根拠規定、評価目的、評価目的の具体的内容、評価結果通知日、評価結果の要約が公表されている。

評価書一覧

評価品目分類	No.	評価品目名	評価要請文書受理日	評価結果通知日
添加物	1	β-apo-8'-カロテナール	2011(平成23)年4月19日	2013(平成25)年11月25日
農薬	2	ひまわりレシチン	2012(平成24)年4月2日	2013(平成25)年7月30日
動物用医薬品	3	アカネ色素	2004(平成16)年6月18日	2004(平成16)年7月2日
化学物質・汚染物質	4	アセスルファムカリウム	2003(平成15)年7月3日	2003(平成15)年8月28日
器具・容器包装	5	アセトアルデヒド	2003(平成15)年11月21日	2005(平成17)年7月21日
微生物・ウイルス	6	アゾキシストロピン	2011(平成23)年10月7日	2012(平成24)年3月15日
プリオン	7	アドバンテーム	2012(平成24)年4月2日	2013(平成25)年7月30日
かび毒・自然毒	8	アミルアルコール	2004(平成16)年11月5日	2005(平成17)年3月17日
遺伝子組換え食品等	9	アルギン酸アンモニウム	2005(平成17)年3月28日	2006(平成18)年3月30日
新開発食品	10	アルギン酸カリウム	2005(平成17)年3月28日	2006(平成18)年3月30日
肥料・飼料等	11	アルギン酸カルシウム	2005(平成17)年3月28日	2006(平成18)年3月30日
その他	12	アルミノケイ酸ナトリウム	2005(平成17)年8月15日	-

評価書詳細

項目	内容	添付資料ファイル
評価案件ID	kya20110419009	-
評価品目名	β-apo-8'-カロテナール	-
評価品目分類	添加物	-
用途	-	-
評価要請機関	厚生労働省	-
評価要請文書受理日	2011(平成23)年4月19日	• 受付文書
評価要請の根拠規定	食品安全基本法第24第1項第1号	-
評価目的	添加物として新たに定め、規格基準を設定するに当たっての食品健康影響評価	-
評価目的の具体的内容	-	-
評価結果通知日	2013(平成25)年11月25日	-
評価結果の要約	-	• 通知文書

Copyright © 2010 Food Safety Commission. All Rights Reserved.

図 3-2 日本における食品添加物の安全性の評価結果の公表イメージ
(出所：食品安全総合情報システム（食品安全委員会ホームページ）)

3.2.2 米国

(1) 食品添加物の規制について

1) 概要

米国における食品添加物の使用については、食品医薬品局（FDA：Food and Drug Administration）が連邦食品医薬品化粧品法（FFDCA:Federal Food, Drug, and Cosmetic Act）に基づき規制を行っている。連邦法の施行規則は「連邦規則集（CFR：Code of Federal Regulation）」としてまとめられており、FFDCA については CFR の Title21 に記載されている。

米国で使用できる食品添加物は上述の CFR Title21 で規定されており、いわゆるポジティブ方式の規制を採用している。ただし、CFR Title21 part189 で食品への使用を禁じる物質についても規定しており、ネガティブ方式を併用した運用となっている。

米国における食品添加物の範囲には、直接食品に添加する物質だけでなく、容器包装材成分など食品に間接的に接触する物質も含まれる。また、日本と同様、加工助剤及び栄養成分も食品添加物として扱われる。さらに、GRAS 物質 (Substances Generally Recognized as Safe) と呼ばれるカテゴリーが存在し、一般に安全とみなされる物質（食塩、砂糖、ベーキングパウダー等の食品成分）がここに分類されている（表 3-5）。

GRAS 物質は CFR Title21 part182 に記載されているが、1962 年まで安全性に関する科学的な検討が行われてこなかった。このため FDA は、1962 年以降 GRAS 物質に対する体系的な再検討を実施した。再検討が完了すると当該物質は part182 から削除され、検討結果に基づきそれぞれ part184（GRAS 確認済直接食品物質）、part186（GRAS 確認済間接食品物質）、part170～178（食品添加物）、part180（暫定食品添加物）、part189（使用禁止）に移動される。なお、1997 年に申請者自ら GRAS 確認を行い FDA に結果を報告する GRAS Notification（GRAS 届出）制度（後述）が導入されたため、現在では FDA による GRAS 確認は行われていない⁷。

⁷ 日本食品添加物協会「新世界の食品添加物概説」に基づく。

表 3-5 米国における食品添加物の範囲及び関連法令

種類	概要	法令	
食品添加物	直接食品添加物	人が摂取する食品に直接添加することが認められた物質	21CFR 172
	副次直接食品添加物	人が摂取する食品に使用することが認められた物質	21CFR 173
	間接食品添加物	食品容器・包材、製造機器を介して食品に移行する可能性のある物質（加工助剤含む）	21CFR 174-178
	暫定直接／間接食品添加物	暫定的に使用または接触が認められている食品添加物	21CFR 180
着色料	食品、医薬品、化粧品等に使用した際に着色することができる物質	21CFR 70,71,73,74,80-82	
既認可食品成分	法改正（1958年）以前に FDA または USDA から非公開文書で使用が認められた物質（使用実績から安全性が立証されているとみなされた物質）	21CFR 181	
GRAS 物質	一般的に安全とみなされる物質（食塩、砂糖、ベーキングパウダー等の食品成分）	21CFR 182	
GRAS 確認済直接食品添加物	FDA による科学的な再検討の結果 GRAS であることが確認された物質（直接食品に添加するもの）	21CFR 184	
GRAS 確認済間接食品添加物	FDA による科学的な再検討の結果 GRAS であることが確認された物質（間接的に食品と接触するもの）	21CFR 186	
栄養素（dietary supplement）	ビタミン、ミネラル、アミノ酸等、栄養補助を目的とした成分を含む食品	21CFR 190	
（香料）	食品添加物、GRAS 物質、GRAS 確認物質にそれぞれ含まれる その他、FEMA GRAS 物質 ⁸ がある	21CFR 172 subpart F 21CFR 182 subpart A CFR21 184	
食品への使用が禁じられた物質	人の食品への使用が禁じられた物質	21CFR 189	

（出所）CFR Title21、FDA サイト情報⁹及び日本食品添加物協会「新世界の食品添加物概説」に基づき、（株）三菱総合研究所作成

⁸ 米国食品香料製造者協会（FEMA）が一般に安全であることを確認し公表している物質。FEMA GRAS とされた物質は自動的に香料として使用できる旨を FDA が了解している。FEMA GRAS は CFR に収載されていない場合が多いが、出版物である「Allured's Flavor and Fragrance Materials」には全ての FEMA GRAS が収載されている。

⁹ FDA 'Food- Determining the Regulatory Status of a Food Ingredient'
<http://www.fda.gov/Food/IngredientsPackagingLabeling/FoodAdditivesIngredients/ucm228269.htm>

2) 所管官庁

食品添加物の規制に関与する官庁は以下の通りである。

- リスク管理機関：食品医薬品局（FDA：Food and Drug Administration）
- リスク評価機関：FDA 食品・動物用医薬品部（Office of Foods and Veterinary Medicine Organization）食品安全性・応用栄養センター（Center for Food Safety and Applied Nutrition: CFSAN）

3) 規制法

食品添加物の規制に関する法令は以下の通りである。

- 基本法：「連邦食品医薬品化粧品法」Federal Food, Drug, and Cosmetic Act（FFDCA）¹⁰
- 関連規則：「食品安全強化法」Food Safety Modernization Act（FSMA）¹¹
「連邦規則集」Code of Federal Regulations（CFR）Title21¹²

4) 用語の定義

① 食品添加物（FFDCA 第 201 条(s)項）

食品添加物とは、安全性を評価するための科学的な訓練及び経験を有する専門家らが科学的手順（1958年1月1日以前に食品に使用されていた物質の場合は科学的手順あるいはこれまでの使用実績）に従い「一般に安全である（GRAS¹³）」と認めた物質以外で、その目的とする使用方法によって、直接または間接的に食品の一部となるか、または食品の性質に影響を与えるような結果をもたらすか、あるいはそのような結果をもたらすことを期待される物質である（食品の生産、製造、充てん、加工、調理、処理、包装、輸送又は保存を目的とする全ての物質を含む）。

以下は食品添加物に含まない。(1)農産物または加工食品中の残留農薬、(2)農薬、(3)着色料、(4)FFDCA、the Poultry Products Inspection Act（家禽製品検査法）、the Meat Inspection Act（食肉検査法）が制定される前に認可された物質、(5)新規動物用医薬品、(6)栄養補助食品。

¹⁰ Federal Food, Drug, and Cosmetic Act

<http://www.fda.gov/regulatoryinformation/legislation/federalfooddrugandcosmeticactFDCA/default.htm>

¹¹ Food Safety Modernization Act

<http://www.fda.gov/Food/GuidanceRegulation/GuidanceDocumentsRegulatoryInformation/IngredientsAdditivesGRASPackaging/ucm082463.htm>

¹² CFR - Code of Federal Regulations Title 21

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm>

¹³ Generally Recognized As Safe の頭文字。GRAS 物質の定義については次頁の「③香料」の項を参照のこと。

② 加工助剤

加工助剤は食品添加物の「間接食品添加物」に含まれる。加工助剤については、CFR Title21 part178: INDIRECT FOOD ADDITIVES: ADJUVANTS, PRODUCTION AIDS, AND SANITIZERS において具体的な物質が規定されている。各物質は「微生物の増殖をコントロールするために用いる物質」「抗酸化物及び安定剤」「アジュバント及び生産補助剤 (production aid)」それぞれのカテゴリーに分類されている。

③ 香料

香料は食品添加物 (CFR21part172 subpartF)、GRAS 物質 (CFR21part182 subpartA)、GRAS 確認済直接食品物質 (CFR21part184) にそれぞれ含まれる。その他、FDA に使用が認められた FEMA GRAS 物質 (米国食品香料製造者協会 (FEMA) が一般に安全であると確認し、公表している物質) がある。

なお、GRAS 物質とは「一般に安全とみなされる物質」のことであり、CFR Title21 part182 において以下のように定義されている。

「全ての GRAS 物質をリスト化することはできないが、塩、こしょう、食酢、ベーキングパウダー、グルタミン酸ナトリウム等の一般的な食品成分を GRAS 物質の例として挙げることができる。本節では、製造規範 (GMP) に従って意図する用途に使用した場合に一般的に安全とみなされる物質を収載している。」

④ 栄養素 (dietary supplement) (FFDCA 第 201 条(ff)項)

- (1) 栄養補助を目的とした(タバコ以外の)製品で、以下の食品成分 (dietary ingredient) を 1 種類 以上含んだものを指す：(A)ビタミン、(B)ミネラル、(C)ハーブ等の植物、(D)アミノ酸、(E)食事の合計摂取量を増加させることによって栄養を補助することを目的とした物質、(F)これらの濃縮物、代謝産物、抽出物、もしくはこれらが組み合わされたもの。
- (2) タブレット、カプセル、粉末、ソフトジェル、ジェルカップ、又は液体で摂取するもの。
- (3) 既存食品、又は食事の品目として用いられることを目的としないもの。
- (4) 「栄養補助食品 (dietary supplement)」と表示するもの。
- (5) 承認を受けた新薬、認証を受けた抗生剤、もしくは、許可を受けた生物製剤で、承認、認証、及び許可前に栄養補助食品 (dietary supplement) 又は食品として流通していたもの。

5) 業界団体

米国に拠点を置く食品添加物関連業界団体としては、米国食品香料製造者協会（FEMA）¹⁴がある。

FEMA は 1909 年に設立された香料製造業者、香料使用者、香料成分供給者等からなる業界団体である。香料の安全性評価を行うほか、前述のとおり FEMA GRAS 物質の評価及び公表を行っている。FEMA とは独立した専門家パネルにおいて各香料の GRAS 評価を行っており、現在 2,500 物質以上が FEMA GRAS 物質としてリスト化されている。その他、Codex やその他国際機関における香料の仕様作成や見直しにも参画している。

¹⁴ Flavour and Extract Manufacturers' Association of the United States <http://www.femaflavor.org/>

(2) 食品添加物の認可の手続きについて

1) 認可プロセスの概要

① 食品添加物及び着色料

FDA はホームページにおいて申請者向けの各種ガイダンスを公表している¹⁵。食品添加物及び色素添加物の申請プロセスに関するガイダンスには以下のものがある。

- **Guidance for Industry: Pre-Petition Consultation for Food Additives and Color Additives**
「業界のためのガイダンス：食品添加物及び色素添加物の事前申請コンサルテーション」¹⁶
- **Food and Color Additives: Final Rules by Year**
「食品添加物及び色素添加物：年次最終規則」¹⁷
- **Guidance for Industry: Questions and Answers About the Petition Process**
「業界のためのガイダンス：申請プロセスについての Q&A」¹⁸
- **Guidance for Industry: Food Additive Petition Expedited Review**
「業界のためのガイダンス：食品添加物申請迅速レビュー」¹⁹
- **Regulatory Submissions: Providing Regulatory Submissions in Electronic or Paper Format to the Office of Food Additive Safety (Draft Guidance, March 2010)**
「提出書類：電子または紙での申請様式」²⁰

¹⁵ Ingredients, Additives, GRAS & Packaging Guidance Documents & Regulatory Information Guidance for Industry
<http://www.fda.gov/Food/GuidanceRegulation/GuidanceDocumentsRegulatoryInformation/IngredientsAdditivesGRASPackaging/default.htm>

¹⁶ Guidance for Industry: Pre-Petition Consultation for Food Additives and Color Additives
<http://www.fda.gov/Food/GuidanceRegulation/GuidanceDocumentsRegulatoryInformation/IngredientsAdditivesGRASPackaging/ucm055270.htm>

¹⁷ Food and Color Additives: Final Rules by Year
<http://www.fda.gov/Food/GuidanceRegulation/GuidanceDocumentsRegulatoryInformation/IngredientsAdditivesGRASPackaging/default.htm#food>

¹⁸ Guidance for Industry: Questions and Answers About the Petition Process
<http://www.fda.gov/Food/GuidanceRegulation/GuidanceDocumentsRegulatoryInformation/IngredientsAdditivesGRASPackaging/ucm253328.htm>

¹⁹ Guidance for Industry: Food Additive Petition Expedited Review
<http://www.fda.gov/Food/GuidanceRegulation/GuidanceDocumentsRegulatoryInformation/IngredientsAdditivesGRASPackaging/ucm224104.htm>

²⁰ Regulatory Submissions: Providing Regulatory Submissions in Electronic or Paper Format to the Office of Food Additive Safety (Draft Guidance, March 2010)
<http://www.fda.gov/Food/GuidanceRegulation/GuidanceDocumentsRegulatoryInformation/IngredientsAdditivesGRASPackaging/ucm2021277.htm>

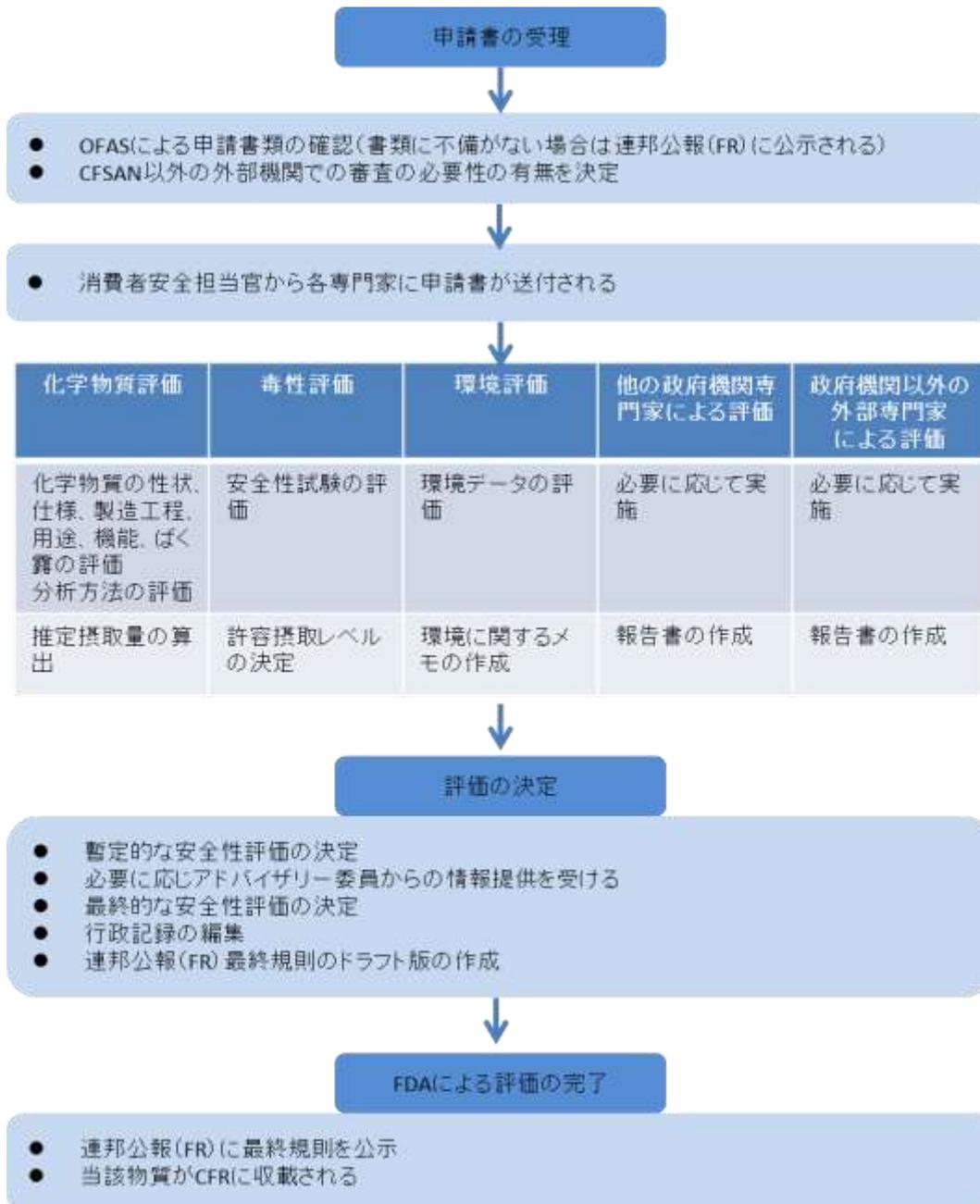
ア) 事前申請コンサルテーション

FDA は申請者に対して申請前の段階でコンサルテーションを行うことを推奨している。事前申請コンサルテーションには 2 タイプあり、1 つは申請の要件や手続き (21CFR 171.1 や 71.1 の要件等) について FDA とディスカッションするための会議であり、もう一方は FDA による評価に必要な情報提供 (提出データや試験プロトコル等) となっている。前者の場合、申請者は希望日の 3 週間前までに FDA の食品添加物安全局 (OFAS:Office of Food Additive Safety) に e メールや FAX 等で申し込む。申し込みに対し OFAS の消費者安全担当官 (CSO:consumer safety officer) が配属され、CSO により会議の調整等が行われる。後者の場合、申請者から自主的に提供された情報に基づき、FDA が電子データとして Master File を作成するとともに、担当窓口として CSO が配属される。提出された情報について FDA は原則 90 日以内にコメントを返すことが求められる。

イ) 申請手続き及び認可までのプロセス

食品添加物及び色素添加物の OFAS への申請は紙及び電子いずれの形式でも可能である。ガイダンスの一つである「提出書類：電子または紙での申請様式」では、食品添加物、色素添加物を含む各種申請様式が示されている。

「産業界のためのガイダンス：申請プロセスについての Q&A」は食品添加物及び色素添加物の申請手続きに関する一般的な質問への回答をまとめたもので、その中で食品添加物及び色素添加物申請に対する審査過程のフロー図が示されている (図 3-3)。なお、フロー図に示された各段階は必要に応じて複数回繰り返される。OFAS において申請が受理されると CSO が配属される。CSO は各専門家に申請書を送付し、評価を依頼する。各専門家は提出されたデータに基づき「化学物質評価」「毒性評価」「環境評価」を行う。この際、必要に応じて FDA 以外の外部機関の専門家による評価が行われる。各専門家による評価結果を受け、CFSAN における評価の決定を行う。最終的な安全性評価を決定されると、連邦公報 (Federal Register) に最終規則として公示され、さらに CFR に食品添加物あるいは色素添加物として収載される。食品添加物については最終規則公示時点で規制が有効となる一方、色素添加物については最終規則公示後 31 日で規制が有効となる。



(出所) FDA「産業界のためのガイダンス：申請プロセスについてのQ&A」に基づき、(株)三菱総合研究所作成

図 3-3 食品添加物及び色素添加物の認可プロセス

ウ) 食品添加物申請迅速レビュー

「産業界のためのガイダンス：食品添加物申請迅速レビュー」は申請に対する評価の手順及び基準を示したもので、1999年の改訂版が最新となっている。FDAは食品添加物の承認を迅速化するため、①食品中の病原微生物（大腸菌、サルモネラ、カンピロバクター、シクロスポラ、リステリア等）またはその毒素を大幅に低減させるために用いるもので、②21 CFR 171.1で規定されている申請要件が満たされており、評価に必要なデータ及び情報が十分に含まれているという2つの基準を満たす物質については迅速レビューの適用を検討する。迅速レビューの適用が決定された物質については優先的に評価が行われるが、評価プロセス及び求められる要件は標準的な評価の場合と変わらない。なお、迅速レビューを担当する部門の責任者は90日毎に評価の進捗を確認し、迅速レビューの効果について評価を行う。迅速レビューの手順は以下の通りである。

① 迅速レビューの判定

申請者から迅速レビューの申請があった場合、FDAは申請書が迅速レビュー対象となる基準を満たしているか判定する。

② 迅速レビューの決定

FDAにて迅速レビュー対象とすることを決定する。

③ 文書化と処理

CSOが迅速レビュー対象となったことの覚書を作成し、その旨を申請者に通知する。

④ リソース管理

レビューの責任をもつ担当部署の部長は、期間内に確実にレビューをするためにリソースを管理する。

⑤ 申請内容のレビュー

レビュー待ちの順序以外、手続きに関する変更は行わない。

⑥ モニタリング

レビュー担当部署の部長は90日毎に迅速レビューの状況を確認し、リソース配分が適切かどうかを評価する。

⑦ 一般への公表

迅速レビューが行われていることを当事者及び利害関係者に公表する。

② GRAS 届出制度

GRAS 物質の申請に関するガイダンスとして「GRAS に関する Q&A²¹」及び「産業界のためのガイダンス:OFAS への電子及び紙による申請様式（ドラフト版ガイダンス）²²」が示されている。GRAS 届出制度は従来の GRAS 確認申請²³に代わって 1997 年に導入された制度であり、申請者自らが特定の物質の特定の使用が GRAS であることを一定の手順により判定し、その報告書を FDA に届け出る。FDA は届出の内容が定められた手順に則ったものであるか否かを判断し、「同意」「保留」「却下」いずれかの結果を 90 日以内（必要に応じ 150 日まで延長可能）に申請者に知らせる。なお、GRAS 届出申請された物質は FDA の判断結果に関わらず全て GRAS Notice Inventory²⁴に登録される。

2) 標準的な事務処理期間や手数料

申請から連邦公報（Federal Register）への最終規則公示までの期間について規定は設けられていないが、平均的な期間としては直接食品添加物の場合 24 か月とされている。また、色素添加物の場合は対象物質により異なる²⁵。GRAS 物質については上述の通り、届出から原則 90 日以内（150 日まで延長可能）に FDA による判断結果が申請者に通知される。

食品添加物の申請にあたり手数料は不要であるが、色素添加物を申請する場合は手数料が発生する。手数料は、食品に使用する色素添加物の新規申請の場合は 3,000 ドル、化粧品・医薬品・医療機器に使用する色素添加物の新規申請の場合は 2,600 ドル、食品に使用する色素添加物の用途等の変更の場合は 1,800 ドル、化粧品・医薬品・医療機器に使用する色素添加物の用途等の変更の場合は 1,600 ドルとなっている²⁶。

²¹ Frequently Asked Questions about GRAS (December 2004)

<http://www.fda.gov/Food/GuidanceRegulation/GuidanceDocumentsRegulatoryInformation/IngredientsAdditivesGRASPackaging/ucm061846.htm>

²² Guidance for Industry: Providing Regulatory Submissions in Electronic or Paper Format to the Office of Food Additive Safety; Draft Guidance

<http://www.fda.gov/Food/GuidanceRegulation/GuidanceDocumentsRegulatoryInformation/IngredientsAdditivesGRASPackaging/ucm2021277.htm>

²³ FDA の自発的な再評価とは別に、申請者が物質の GRAS 確認を FDA に求める制度。GRAS 確認申請に必要な情報については 21CFR170.35 に規定されている。

²⁴ GRAS Inventory <http://www.fda.gov/Food/IngredientsPackagingLabeling/GRAS/NoticeInventory/default.htm>

²⁵ Guidance for Industry: Questions and Answers About the Petition Process

<http://www.fda.gov/Food/GuidanceRegulation/GuidanceDocumentsRegulatoryInformation/IngredientsAdditivesGRASPackaging/ucm253328.htm>

²⁶ Food Additive Petition Submission

<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/ReportsManualsForms/Forms/UCM076891.pdf>

3) 安全性の評価のために提出が必要な資料

食品添加物（FAP）及び色素添加物申請（CAP）、GRAS 申請に必要な項目を表 3-6 に示す。食品添加物及び色素添加物については安全性に関するデータとして各種毒性試験結果の提出が求められる。一方、GRAS 申請については、申請者が GRAS であると判断した根拠（一般的に入手可能な科学的データや情報、試験法等）を含む包括的な考察を示すことが求められている²⁷。

表 3-6 申請書に必要な項目

申請書の種類	必要な項目
FAP&CAP	I 申請情報（新規／既存添加物の修正・更新の区別 等） II 申請者情報 III 一般情報（申請書タイトル、申請形式 等） IVA 食品添加物に関する情報（添加物のタイプ、主に使われる食品 等） IVB 色素添加物に関する情報（添加物のタイプ、主に使われる食品、手数料 等） V 固有性（化学物質名、CAS No, 等） VI 管理情報（非開示情報の指定、編集書類 修正・更新 等） 管理技術（規制の種類（食品添加物 or 色素添加物）・許容量・色素添加物認証が必要でない理由） 化学的性質（試験結果※、試験方法、参考文献） ※安定性・有効性・移動（migration）・その他 安全性（試験結果※、参考文献） ※一般毒性試験・急性毒性試験（げっ歯類）・急性毒性試験（非げっ歯類）・亜慢性毒性試験（げっ歯類）・亜慢性毒性試験（非げっ歯類）・1年間毒性試験（非げっ歯類）・慢性毒性試験（げっ歯類）・慢性毒性/発がん性試験（げっ歯類）・発がん性試験（げっ歯類）・胎内ばく露による追加発がん性試験（げっ歯類）・生殖毒性試験・発生毒性試験・免疫毒性試験・代謝及び薬物動態試験・神経毒性試験・眼球試験・皮膚試験・ヒトでの試験・その他） 環境（環境情報・試験結果・参考文献） その他 VII 署名 VIII N/A（添付ファイル一覧）
GRAS	I 申請情報（新規／既存添加物の修正・更新の区別 等） II 申請者情報 III 一般情報（申請書タイトル、申請形式 等） IV 用途 V 固有性（化学物質名、CAS No, 等） VI 製造方法 成分規格 食品摂取によるばく露 使用基準に関する自己制限

²⁷ Regulatory Submissions: Providing Regulatory Submissions in Electronic or Paper Format to the Office of Food Additive Safety (Draft Guidance, March 2010)
<http://www.fda.gov/Food/GuidanceRegulation/GuidanceDocumentsRegulatoryInformation/IngredientsAdditivesGRASPackaging/ucm2021277.htm>
 How to Submit a GRAS Notice <http://www.fda.gov/Food/IngredientsPackagingLabeling/GRAS/ucm083062.htm>

申請書の種類	必要な項目
	<p>1958年以前の主な用途（適用される場合）</p> <p>GRAS 決定の根拠となる包括的考察※</p> <p>※一般的に入手可能な科学的データ・情報・試験法または原理の引用及び包括的考察（予期される摂取量、累積摂取による影響、他の化学物質及び医薬品との相互作用を含む）</p> <p>上記データに基づき、安全性を評価するための科学的な訓練及び経験を有する専門家らによって当該物質の安全性が合意されたという結論</p> <p>文献目録</p> <p>VII 署名</p> <p>VIII N/A（添付ファイル一覧）</p>

なお、FDA のホームページ上には、申請者向けに安全性評価のための科学的資料を準備するための各種ガイドラインが公表されている。

- 毒性学に関するガイドライン資料
 - ・ Summary Table of Recommended Toxicological Testing for Additives Used in Food (1983; Revised June 2006)
「食品添加物に対して推奨される毒性試験の概要表」²⁸
 - ・ 1993 Draft Redbook II、Redbook 2000
「食品添加物及び色素添加物の毒性の安全性評価原則」²⁹
 - ・ Templates for Reporting Toxicology Data.
「毒性データ報告書のテンプレート」³⁰
- 化学物質に関するガイドライン資料
 - ・ Enzyme Preparations: Recommendations for Submission of Chemical and Technological Data for Food Additive Petitions and GRAS Notices (January 1993; Revised July 2010)
「酵素製剤：食品添加物及び GRAS 申請における化学的・技術的データ提出の推奨」³¹

²⁸ Guidance for Industry: Summary Table of Recommended Toxicological Testing for Additives Used in Food
<http://www.fda.gov/Food/GuidanceRegulation/GuidanceDocumentsRegulatoryInformation/IngredientsAdditivesGRASPackaging/ucm054658.htm>

²⁹ 1993 Draft Redbook II
<http://www.fda.gov/Food/GuidanceRegulation/GuidanceDocumentsRegulatoryInformation/IngredientsAdditivesGRASPackaging/ucm078717.htm>
 Redbook 2000
<http://www.fda.gov/Food/GuidanceRegulation/GuidanceDocumentsRegulatoryInformation/IngredientsAdditivesGRASPackaging/ucm2006826.htm>

³⁰ Templates for Reporting Toxicology Data
<http://www.fda.gov/Food/GuidanceRegulation/GuidanceDocumentsRegulatoryInformation/IngredientsAdditivesGRASPackaging/ucm094188.htm>

³¹ Enzyme Preparations: Recommendations for Submission of Chemical and Technological Data for Food Additive Petitions and GRAS Notices (January 1993; Revised July 2010)
<http://www.fda.gov/Food/GuidanceRegulation/GuidanceDocumentsRegulatoryInformation/IngredientsAdditivesGRASPackaging/ucm217685.htm>

- Recommendations for Submission of Chemical and Technological Data for Direct Food Additive Petitions (March 2006; Revised March 2009)
「直接食品添加物申請における化学的・技術的データ提出の推奨」³²
- Estimating Dietary Intake of Substances in Food (September 1995; Revised August 2006)
「食品に含まれる物質の一日摂取量の推計」³³

食品添加物及び色素添加物の申請で求められる安全性試験については、「産業界のためのガイダンス：食品添加物に対して推奨される毒性試験の概要表」において懸念レベル（Concern level）に応じた安全性試験の種類が提示されている（表 3-7）。なお、食品添加物及び色素添加物の懸念レベルはヒトへのばく露と化学構造との関係によって決定される（図 3-4）。

表 3-7 食品添加物に対して推奨される毒性試験の概要表

毒性試験	懸念レベル低（Ⅰ）	懸念レベル中（Ⅱ）	懸念レベル大（Ⅲ）
遺伝毒性試験	X	X	X
短期毒性試験（げっ歯類類）	X(c)	X(a, c)	X(a, c)
亜慢性毒性試験（げっ歯類）		X(c)	X(a, c)
亜慢性毒性試験（げっ歯類以外）		X(c)	X(a, c)
1年毒性試験（げっ歯類以外）			X(c)
亜慢性毒性試験もしくは、慢性毒性/発がん性試験（げっ歯類）			X(c)
発がん性試験（げっ歯類）			X
生殖毒性試験		X(c)	X(c)
発生毒性試験		X(b, c)	X(b, c)
薬物動態試験		X(b)	X(b)
人体試験			X(b)

a：予備試験として必要と考えられる場合

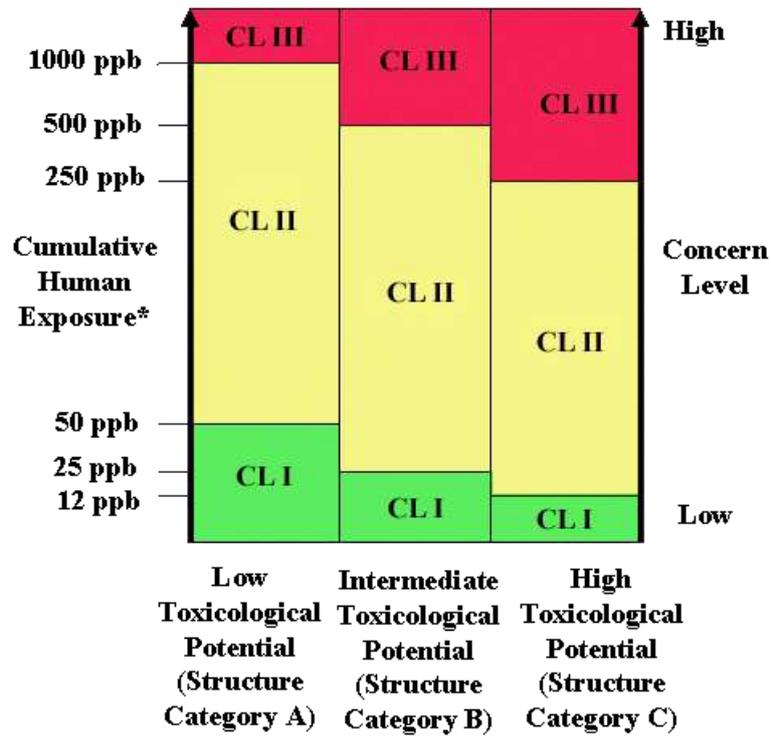
b：利用可能なデータもしくは情報によって示唆される場合

c：神経毒性試験、免疫毒性試験のためのスクリーニングを含む

（出所）FDA「食品添加物に対して推奨される毒性試験の概要表」に基づき、（株）三菱総合研究所作成

³² Recommendations for Submission of Chemical and Technological Data for Direct Food Additive Petitions (March 2006; Revised March 2009)
<http://www.fda.gov/Food/GuidanceRegulation/GuidanceDocumentsRegulatoryInformation/IngredientsAdditivesGRASPackaging/ucm124917.htm>

³³ Estimating Dietary Intake of Substances in Food (September 1995; Revised August 2006)
<http://www.fda.gov/food/guidanceregulation/guidancedocumentsregulatoryinformation/ingredientsadditivesgraspackaging/ucm074725.htm>



*ヒトへの累積ばく露は 10 億分の 1 (ppb、mg/食品 1kg に相当) で表している

(出所) FDA 「食品添加物に対して推奨される毒性試験の概要表」に基づき、(株) 三菱総合研究所作成

図 3-4 懸念レベルの分類

4) 安全性評価の手法

食品添加物及び色素添加物については、申請時に提出された各種データ及び情報に基づき安全性評価が行われる。レビューは CFSAN 内部の専門家によってなされるほか、必要に応じて他の行政機関及び非行政機関の専門家によるレビューも行われる。

5) 過去5年間に新規に使用が認められた食品添加物の品目数及び品目名

申請に対する評価の結果、使用が認められた食品添加物及び色素添加物は最終規則として連邦公報（Federal Register）に登録される。FDAのホームページでは2000年から2014年までの最終規則が年次で公表されている³⁴。表3-8に2010年から2014年に施行された最終規則を示す。全17件中8件が新規に使用が認められた食品添加物及び色素添加物となっている。

表 3-8 過去5年間に認可された食品添加物

No.	施行日	食品添加物	申請区分	URL
1	2014/2/25	ionizing radiation for control of food-borne pathogens and extension of shelf life in fresh iceberg lettuce and fresh spinach	—（規則の施行取消要請に対する却下）	https://www.federalregister.gov/articles/2014/02/25/2014-03976/irradiation-in-the-production-processing-and-handling-of-food
2	2013/4/1 2013/6/25	copolymers of 1,4-bis[4-(2-methacryloxyethyl)phenylamino]anthraquinone (C.I. Reactive Blue 246) and copolymers of 1,4-bis[(2-hydroxyethyl)amino]-9,10-anthracenedione bis(2-methyl-2-propenoic) ester (C.I. Reactive Blue 247) as color additives in contact lenses	新規	https://www.federalregister.gov/articles/2013/04/01/2013-07294/listing-of-color-additives-exempt-from-certification-reactive-blue-246-and-reactive-blue-247 https://www.federalregister.gov/articles/2013/06/25/2013-15111/listing-of-color-additives-exempt-from-certification-reactive-blue-246-and-reactive-blue-247
3	2013/6/12 2013/9/6	mica-based pearlescent pigments prepared from titanium dioxide and mica as color additives in distilled spirits containing not less than 18 percent and not more than 23 percent alcohol by volume but not including distilled spirits mixtures containing more than 5 percent wine on a proof gallon basis	新規	https://www.federalregister.gov/articles/2013/06/12/2013-13857/listing-of-color-additives-exempt-from-certification-mica-based-pearlescent-pigments https://www.federalregister.gov/articles/2013/09/06/2013-21712/listing-of-color-additives-exempt-from-certification-mica-based-pearlescent-pigments-confirmation-of
4	2013/8/13 2013/11/15	spirulina extract made from the dried biomass of the cyanobacteria <i>Arthrospira platensis</i> (<i>A. platensis</i>), as a color additive in candy and chewing gum	新規	https://www.federalregister.gov/articles/2013/08/13/2013-19550/listing-of-color-additives-exempt-from-certification-spirulina-extract https://www.federalregister.gov/articles/2013/11/15/2013-27381/listing-of-color-additives-exempt-from-certification-spirulina-extract-confirmation-of-effective

³⁴ Food and Color Additives: Final Rules by Year

<http://www.fda.gov/Food/GuidanceRegulation/GuidanceDocumentsRegulatoryInformation/IngredientsAdditivesGRASPackaging/ucm047880.htm>

No.	施行日	食品添加物	申請区分	URL
5	2013/11/29	Hydrogen peroxide, Amino acids, Folic acid (folacin), Vitamin D ₂ , Vitamin D ₃ , Gellan gum, 1,3-Butylene glycol, Glycerides and polyglycides of hydrogenated vegetable oils, Acacia (gum arabic), Acesulfame potassium, Aspartame, Dioctyl sodium sulfosuccinate, Glycine, Sucralose, Polydextrose, Oleic acid derived from tall oil fatty acids, Olestra, Sucrose oligoesters, <i>Candida guilliermondii</i> , <i>Candida lipolytica</i> , Ethyl acetate, Solvent extraction process for citric acid, Boiler water additives; Sodium carboxymethylcellulose, Boiler water additives; Sorbitol anhydride esters, Ozone, Hydrogen peroxide solution, Saccharin, ammonium saccharin, calcium saccharin, and sodium saccharin	成分規格の変更 (Food Chemicals Codex 7th Edition の内容に適合するよう修正)	https://www.federalregister.gov/articles/2013/11/29/2013-28439/food-additive-regulations-incorporation-by-reference-of-the-food-chemicals-codex-7th-edition
6	2013/12/6	acacia (gum arabic) in foods	用途の拡大	https://www.federalregister.gov/articles/2013/12/06/2013-29073/food-additives-permitted-for-direct-addition-to-food-for-human-consumption-acacia-gum-arabic
7	2012/11/5	ionizing radiation for the control of microbial pathogens in seeds for sprouting	－ (規則の施行取消要請に対する却下)	http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2012-05-11/pdf/2012-11391.pdf
8	2012/6/11	carbon dioxide laser for etching information on the surface of fresh, intact citrus fruit	新規	http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2012-06-11/pdf/2012-14035.pdf
9	2012/7/6 2012/9/11	replacing the current specification for “Ether-soluble matter” with a maximum limit of 0.015 percent for the recently identified impurity 1-[(4-methylphenyl)azo]-2-naphthalenol	成分規格の変更	http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2012-07-06/pdf/2012-16581.pdf http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2012-07-06/pdf/2012-16581.pdf
10	2012/8/29	vitamin D ₂ bakers yeast as a source of vitamin D ₂ and as a leavening agent in yeast-leavened baked products at levels not to exceed 400 International Units (IU) of vitamin D ₂ per 100 grams (g) in the finished food	新規	https://www.federalregister.gov/articles/2012/08/29/2012-21353/food-additives-permitted-for-direct-addition-to-food-for-human-consumption-vitamin-d2

No.	施行日	食品添加物	申請区分	URL
11	2012/11/30	a 4.5 kilogray (kGy) maximum absorbed dose of ionizing radiation to treat unrefrigerated (as well as refrigerated) uncooked meat, meat byproducts, and certain meat food products to reduce levels of foodborne pathogens and extend shelf life.	新規	https://www.federalregister.gov/articles/2012/11/30/2012-28967/irradiation-in-the-production-processing-and-handling-of-food
12	2012/11/30	increase the maximum dose of ionizing radiation permitted in the treatment of poultry products, to include specific language intended to clarify the poultry products covered by the regulations, and to remove the limitation that any packaging used during irradiation of poultry shall not exclude oxygen	使用量・使用制限の変更	https://www.federalregister.gov/articles/2012/11/30/2012-28968/irradiation-in-the-production-processing-and-handling-of-food
13	2012/12/4	sodium dodecylbenzenesulfonate (CAS No. 25155-30-0) as an antimicrobial agent for use in wash water for fruits and vegetables without the requirement of a potable water rinse	新規	https://www.federalregister.gov/articles/2012/12/04/2012-29279/secondary-direct-food-additives-permitted-in-food-for-human-consumption-sodium
14	2011/3/2	hydrogen peroxide as an antimicrobial agent in the manufacture of modified whey by ultrafiltration methods	用途の拡大	http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2011-03-02/pdf/2011-4497.pdf
15	2011/7/15	hydroxypropyl cellulose by lowering the minimum permitted viscosity from 145 centipoises (cPs) to 10 cPs and its use as a binder in dietary supplements	使用量の変更及び用途の拡大	http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2011-07-15/pdf/2011-17928.pdf
16	2011/5/4 2011/9/27	disodium 1-amino-4-[[4-[(2-bromo-1-oxoallyl)amino]-2-sulphonatophenyl]amino]-9,10-dihydro-9,10-dioxoanthracene-2-sulphonate (CAS Reg. No. 70209-99-3), also known as Reactive Blue 69, as a color additive in contact lenses	新規	http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2011-05-04/pdf/2011-10869.pdf http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2011-09-27/pdf/2011-24795.pdf
17	2010/3/26 2010/6/17	bismuth citrate as a color additive in cosmetics intended for coloring hair on the scalp	使用量の変更	http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2010-03-26/html/2010-6731.htm http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2010-03-26/html/2010-6731.htm

一方、GRAS 物質については、GRAS Notice Inventory で届出された物質名及び FDA の判定結果が提示された日付を確認できる。2010 年から 2014 年に届出があった物質のうち、FDA が「同意」と判定した GRAS 物質 140 件を表 3-9 に示す。

表 3-9 過去 5 年間に FDA が同意した GRAS

No	GRAS 物質	判定結果提示日
1	<i>Haematococcus pluvialis</i> extract containing astaxanthin esters	2010/1/6
2	<i>Siraitia grosvenorii</i> Swingle (Luo Han Guo) fruit extract (SGFE)	2010/1/15
3	1,3-propanediol	2010/3/5
4	Rebaudioside A purified from the leaves of <i>Stevia rebaudiana</i> (Bertoni) Bertoni	2010/3/22
5	Purified steviol glycosides with rebaudioside A and stevioside as the principal components	2010/3/22
6	Soybean oil with reduced palmitic and linolenic acids and increased oleic acid	2010/4/7
7	<i>Carnobacterium maltaromaticum</i> strain CB1 (viable and heat-treated)	2010/4/19
8	Palm oil-derived tocols with tocotrienols and α -tocopherol as the principal components	2010/4/23
9	L-leucine	2010/4/30
10	Transglucosidase enzyme preparation from <i>Trichoderma reesei</i> expressing the gene encoding transglucosidase from <i>Aspergillus niger</i>	2010/5/5
11	Rebaudioside A purified from the leaves of <i>Stevia rebaudiana</i> (Bertoni) Bertoni	2010/5/15
12	Synthetic dihydrocapsiate	2010/6/6
13	Potato fiber	2010/6/10
14	Beta-glucan derived from <i>Aureobasidium pullulans</i>	2010/6/14
15	Krill-based phosphatidylserine	2010/6/15
16	Sodium potassium hexametaphosphate	2010/6/28
17	Purified steviol glycosides with rebaudioside A and stevioside as the principal components	2010/7/9
18	L-arginine	2010/7/12
19	Sodium nitrite embedded on one side of a food packaging film at a maximum level of 113 milligrams per square meter	2010/7/26
20	Micro-algal oil <i>Ulkenia</i> sp. SAM2179	2010/8/4
21	Beef protein	2010/8/11
22	Pork protein	2010/8/11
23	Synthetic amorphous silica	2010/8/18
24	Cruciferin-rich canola/rapeseed protein isolate and napin-rich canola/rapeseed protein isolate	2010/8/23
25	Olestra	2010/8/30
26	Palm oil-derived carotenoids with β -carotene, α -carotene, γ -carotene, and lycopene	2010/9/3
27	Rebaudioside A purified from the leaves of <i>Stevia rebaudiana</i> (Bertoni) Bertoni	2010/9/9
28	Oil from the seeds of the Korean pine (<i>Pinus koraiensis</i>) (Korean-pine nut oil)	2010/9/24
29	Acid fungal protease enzyme preparation from <i>Trichoderma reesei</i> expressing the gene encoding acid fungal protease from <i>T. reesei</i>	2010/9/24
30	Arachidonic acid rich oil from <i>M. alpina</i> strain I ₄₉ -N ₁₈	2010/10/24
31	Galacto-oligosaccharides	2010/10/27
32	Pine tree phytosterol esters	2010/10/27
33	L-theanine extracted from tea leaves (<i>Camellia sinensis</i>)	2010/11/5
34	Polyglutamic acid	2010/11/6
35	Quercetin	2010/11/22
36	Wheat bran extract composed primarily of xylo- and arabinoxyloligosaccharides	2010/11/22
37	Carboxypeptidase enzyme preparation from modified <i>Aspergillus niger</i>	2010/12/22

No	GRAS 物質	判定結果提示日
38	Oat hull fiber	2010/12/23
39	D-Tagatose	2011/2/1
40	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> strain P1Y0, a variant of <i>S. cerevisiae</i> parent strain UCD2034	2011/2/4
41	<i>Dunaliella bardawil</i>	2011/2/11
42	High-selenium yeast	2011/3/1
43	Eicosapentaenoic acid (EPA)-rich triglyceride oil from <i>Yarrowia lipolytica</i>	2011/3/7
44	<i>Siraitia grosvenorii</i> Swingle (Luo Han Guo) fruit extracts (SGFE)	2011/4/11
45	<i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM	2011/4/19
46	Hydrolyzed sardine protein	2011/5/16
47	Barley fiber	2011/5/23
48	Calcium disodium ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) and disodium EDTA	2011/6/6
49	Enzyme-modified steviol glycosides preparation (EMSGP)	2011/6/17
50	Purified steviol glycosides with rebaudioside A and stevioside as the principal components	2011/7/8
51	Stevioside purified from the leaves of <i>Stevia rebaudiana</i> (Bertoni) Bertoni (stevioside)	2011/7/14
52	Purified steviol glycosides with rebaudioside A and stevioside as the principal components	2011/7/14
53	Rebaudioside A purified from the leaves of <i>Stevia rebaudiana</i> (Bertoni) Bertoni (rebaudioside A)	2011/7/15
54	Krill oil	2011/7/22
55	Glucoamylase enzyme preparation from <i>Trichoderma reesei</i> expressing the glucoamylase gene from <i>T. reesei</i> (glucoamylase enzyme preparation)	2011/7/25
56	Maleated isoprenyl polymer with methoxy-polyethylene glycol (MIP-MPEG)	2011/8/16
57	Rebaudioside A purified from the leaves of <i>Stevia rebaudiana</i> (Bertoni) Bertoni (rebaudioside A)	2011/8/18
58	Rice bran fiber	2011/8/19
59	ε-Polylysine (polylysine)	2011/8/24
60	Enzyme-modified steviol glycosides	2011/9/2
61	<i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> strain Bf-6	2011/9/29
62	Rebaudioside A purified from the leaves of <i>Stevia rebaudiana</i> (Bertoni) Bertoni	2011/10/11
63	Milk mineral concentrate	2011/10/11
64	Tuna oil	2011/11/8
65	Erythritol	2011/11/21
66	Rebaudioside A purified from the leaves of <i>Stevia rebaudiana</i> (Bertoni) Bertoni (rebaudioside A)	2011/11/28
67	Magnesium dihydrogenpyrophosphate (MDPP)	2011/12/2
68	Lutein	2011/12/16
69	Plant-derived esterified and non-esterified sterols and stanols (phytosterols)	2011/12/19
70	Chitosan from <i>Aspergillus niger</i>	2011/12/19
71	Canola protein isolate and hydrolyzed canola protein isolate	2011/12/28
72	Rebaudioside A purified from the leaves of <i>Stevia rebaudiana</i> (Bertoni) Bertoni (rebaudioside A)	2012/1/9
73	Suspended lutein	2012/1/9
74	Steviol glycosides with stevioside as the principal component	2012/1/18
75	Rebaudioside A purified from the leaves of <i>Stevia rebaudiana</i> (Bertoni) Bertoni (rebaudioside A)	2012/1/23
76	Steviol glycosides with rebaudioside A and stevioside as the principal components	2012/1/24
77	Carbon monoxide	2012/1/25
78	Carbon monoxide	2012/1/25

No	GRAS 物質	判定結果提示日
79	Vegetable oil and tall oil derived phytosterol and phytosterol ester formulations	2012/2/13
80	Sulfuric acid and sodium sulfate	2012/3/6
81	Erythritol	2012/3/22
82	Cultured [dairy sources, sugars, wheat, malt, and fruit- and vegetable-based sources] fermented by [Streptococcus thermophilus, Bacillus coagulans, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus paracasei subsp. paracasei, Lactobacillus plantarum, Lactobacillus sakei, Lactobacillus bulgaricus and Propionibacterium freudenreichii subsp. shermanii or mixtures of these strains]	2012/3/26
83	<i>Lactobacillus reuteri</i> strain DSM 17938	2012/3/26
84	Polysaccharide complex of konjac glucomannan (konjac), sodium alginate, and xanthan gum (polysaccharide complex KAX)	2012/4/10
85	Oligofructose	2012/5/7
86	Carnallite sea salt (magnesium chloride, potassium chloride, salt)	2012/5/15
87	Dried biomass of <i>Arthrospira platensis</i> , also known as <i>Spirulina platensis</i> (Spirulina)	2012/6/4
88	Phytic acid	2012/6/6
89	Rebaudioside A purified from the leaves of <i>Stevia rebaudiana</i> (Bertoni) Bertoni (rebaudioside A)	2012/6/7
90	Algal oil derived from <i>Chlorella protothecoides</i> strain S106 (Cp algal oil)	2012/6/13
91	D-psicose	2012/6/18
92	Chitin-glucan from <i>Aspergillus niger</i>	2012/6/18
93	Preparation of <i>Bacillus coagulans</i> strain GBI-30, 6086 spores	2012/7/31
94	Beta glucans derived from <i>Ganoderma lucidum</i> mycelium	2012/8/10
95	Dried biomass of <i>Arthrospira platensis</i> also known as <i>Spirulina platensis</i> (spirulina)	2012/8/10
96	Calcium acid pyrophosphate	2012/8/10
97	Sucrose fatty acid esters	2012/8/10
98	Modified baker's yeast <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	2012/8/31
99	1,4- α -glucan branching enzyme preparation from <i>Geobacillus stearothermophilus</i> strain TRBE14	2012/9/11
100	1,4- α -glucan branching enzyme preparation from <i>Bacillus subtilis</i> strain 168 expressing the glucan branching enzyme gene from <i>Aquifex aeolicus</i> strain VF5	2012/9/11
101	Corn hull fiber	2012/9/12
102	Cyclic dextrin, highly branched	2012/10/31
103	Lutein diacetate	2012/11/14
104	Egg yolk-derived phospholipids	2012/11/20
105	L-lysine monohydrochloride	2012/11/20
106	L-alpha-glycerylphosphorylcholine	2012/11/20
107	Canola oil (low erucic acid rapeseed oil)	2012/11/20
108	Peroxidase enzyme preparation derived from a genetically modified strain of <i>Aspergillus niger</i>	2012/11/23
109	Asparaginase enzyme preparation from genetically modified <i>Aspergillus niger</i>	2012/11/26
110	C-c-phycoerythrin-enriched water extract of the cyanobacterium <i>Arthrospira maxima</i> or <i>Arthrospira platensis</i> , (also known as <i>Spirulina maxima</i> or <i>Spirulina platensis</i>)	2012/12/6
111	<i>Lactobacillus casei</i> strain Shirota	2012/12/10
112	Heat-killed <i>Propionibacterium freudenreichii</i> ET-3 culture (powder)	2012/12/26
113	Plant stanol esters	2013/1/16
114	Enzyme-modified dextrans	2013/1/18
115	Beta-glucans from oat bran	2013/1/27
116	<i>Lactobacillus reuteri</i> strain NCIMB 30242	2013/2/12
117	Preparation consisting of six bacterial monophage specific to <i>Salmonella enterica</i> (monophage cocktail)	2013/2/22
118	Sugar beet fiber	2013/3/6

No	GRAS 物質	判定結果提示 日
119	<i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> strains HN019, Bi-07, B1-04 and B420	2013/4/10
120	Red grape pomace extract	2013/4/15
121	Enzyme-modified steviol glycosides	2013/5/3
122	Sodium ferrous citrate	2013/5/10
123	Potato protein isolates	2013/5/24
124	Lipase enzyme preparation from modified <i>Pseudomonas fluorescens</i> Biovar I	2013/6/6
125	<i>Chlorella protothecoides</i> strain S106 flour with 40-70% lipid (algal flour)	2013/6/7
126	Enzyme-modified steviol glycosides	2013/7/1
127	Rebaudioside D purified from the leaves of <i>Stevia rebaudiana</i> (Bertoni) Bertoni (rebaudioside D)	2013/7/1
128	Calcium ascorbate with added threonate	2013/8/5
129	Rebaudioside A purified from the leaves of <i>Stevia rebaudiana</i> (Bertoni) Bertoni (rebaudioside A)	2013/8/14
130	Xylooligosaccharides	2013/8/23
131	Curcuminoids purified from turmeric (<i>Curcuma longa</i> L.)	2013/8/23
132	Polyglycerol polyricinoleic acid	2013/9/25
133	<i>Bifidobacterium breve</i> M-16V	2013/9/27
134	<i>Bifidobacterium breve</i> M-16V	2013/9/27
135	<i>Bifidobacterium breve</i> M-16V	2013/9/30
136	Rebaudioside A purified from the leaves of <i>Stevia rebaudiana</i> (Bertoni) Bertoni	2013/11/25
137	<i>Bacteriodes xylanisolvans</i> strain DSM 23964	2013/12/16
138	Ethyl cellulose	2013/12/16
139	Purified steviol glycosides with rebaudioside X as the principal component	2013/12/17
140	Xylanase enzyme preparation derived from <i>Bacillus licheniformis</i> carrying a gene encoding a modified xylanase from <i>B. licheniformis</i>	2014/1/10

6) 過去5年間に新規に使用が認められた食品添加物の認可に要した期間

連邦公報 (Federal Register) の最終規則には各食品添加物、色素添加物の申請書類番号が記載されており、電子申請の場合はこの番号に基づき専用ポータルサイト³⁵において申請受理日 (FDA による連邦公報への公示日) 情報を得ることができる。表 3-10 に過去5年間に新規に使用が認められた食品添加物または色素添加物の認可に要した期間を示す。8件中7件は約1年~2年で認可されているが、食肉、食肉副産物及び食肉加工品への電離放射線照射に関しては認可までに約13年を要している。

表 3-10 過去5年間に認可された食品添加物の認可に要した期間

No.	食品添加物	申請受理日	施行日	認可までの期間
1	copolymers of 1,4-bis[4-(2-methacryloxyethyl)phenylamino]anthraquinone (C.I. Reactive Blue 246) and copolymers of 1,4-bis[(2-hydroxyethyl)amino]-9,10-anthracenedione bis(2-methyl-2-propenoic)ester (C.I. Reactive Blue 247) as color additives in contact lenses	2011/6/28	2013/4/1 2013/6/25	約2年
2	mica-based pearlescent pigments prepared from titanium dioxide and mica as color additives in distilled spirits containing not less than 18 percent and not more than 23 percent alcohol by volume but not including distilled spirits mixtures containing more than 5 percent wine on a proof gallon basis	2012/3/22	2013/6/12 2013/9/6	約1年5ヶ月
3	spirulina extract made from the dried biomass of the cyanobacteria <i>Arthrospira platensis</i> (<i>A. platensis</i>), as a color additive in candy and chewing gum	2012/1/20	2013/8/13 2013/11/15	約1年10ヶ月
4	carbon dioxide laser for etching information on the surface of fresh, intact citrus fruit	2007/4/11	2012/6/11	5年2か月
5	vitamin D ₂ bakers yeast as a source of vitamin D ₂ and as a leavening agent in yeast-leavened baked products at levels not to exceed 400 International Units (IU) of vitamin D ₂ per 100 grams (g) in the finished food	2009/12/17	2012/8/29	約2年8か月
6	a 4.5 kilogray (kGy) maximum absorbed dose of ionizing radiation to treat unrefrigerated (as well as refrigerated) uncooked meat, meat byproducts, and certain meat food products to reduce levels of foodborne pathogens and extend shelf life.	1999/12/22	2012/11/30	約13年
7	sodium dodecylbenzenesulfonate (CAS No. 25155-30-0) as an antimicrobial agent for use in wash water for fruits and vegetables without the requirement of a potable water rinse	2012/2/2	2012/12/4	約10か月
8	disodium 1-amino-4-[[4-[(2-bromo-1-oxoallyl)amino]-2-sulphonato phenyl]amino]-9,10-dihydro-9,10-dioxoanthracene-2-sulphonate (CAS Reg. No. 70209-99-3), also known as Reactive Blue 69, as a color additive in contact lenses	2009/11/18	2011/5/4 2011/9/27	約1年10か月

³⁵ Federal eRulemaking Portal <http://www.regulations.gov>.

GRAS 物質については GRAS Notice Inventory に申請受理日の記載がある。表 3-11 に過去 5 年間で届出のあった GRAS について、「同意」と判定するまでに要した期間を示す。短いものでは約 1 ヶ月で判定が下されており、平均では 236 日となっている。

表 3-11 過去 5 年間に「同意」と判定された GRAS の判定までに要した期間

No	GRAS 物質	申請受理日	判定結果 提示日	判定までの 期間
1	<i>Haematococcus pluvialis</i> extract containing astaxanthin esters	2009/7/10	2010/1/6	約 6 か月
2	<i>Siraitia grosvenorii</i> Swingle (Luo Han Guo) fruit extract (SGFE)	2009/7/23	2010/1/15	約 6 か月
3	1,3-propanediol	2009/9/8	2010/3/5	約 6 か月
4	Rebaudioside A purified from the leaves of <i>Stevia rebaudiana</i> (Bertoni) Bertoni	2009/9/24	2010/3/22	約 6 か月
5	Purified steviol glycosides with rebaudioside A and stevioside as the principal components	2009/9/24	2010/3/22	約 6 か月
6	Soybean oil with reduced palmitic and linolenic acids and increased oleic acid	2009/10/20	2010/4/7	約 6 か月
7	<i>Carnobacterium maltaromaticum</i> strain CB1 (viable and heat-treated)	2009/10/15	2010/4/19	約 6 か月
8	Palm oil-derived tocols with tocotrienols and α -tocopherol as the principal components	2009/10/23	2010/4/23	約 6 か月
9	L-leucine	2009/11/2	2010/4/30	約 6 か月
10	Transglucosidase enzyme preparation from <i>Trichoderma reesei</i> expressing the gene encoding transglucosidase from <i>Aspergillus niger</i>	2010/1/6	2010/5/5	約 4 か月
11	Rebaudioside A purified from the leaves of <i>Stevia rebaudiana</i> (Bertoni) Bertoni	2010/1/20	2010/5/15	約 5 か月
12	Synthetic dihydrocapsiate	2010/1/5	2010/6/6	約 5 か月
13	Potato fiber	2009/12/24	2010/6/10	約 6 か月
14	Beta-glucan derived from <i>Aureobasidium pullulans</i>	2009/12/17	2010/6/14	約 6 か月
15	Krill-based phosphatidylserine	2010/1/5	2010/6/15	約 5 か月
16	Sodium potassium hexametaphosphate	2010/1/8	2010/6/28	約 6 か月
17	Purified steviol glycosides with rebaudioside A and stevioside as the principal components	2010/2/18	2010/7/9	約 5 か月
18	L-arginine	2010/1/13	2010/7/12	約 6 か月
19	Sodium nitrite embedded on one side of a food packaging film at a maximum level of 113 milligrams per square meter	2007/7/10	2010/7/26	約 36 か月
20	Micro-algal oil <i>Ulkenia</i> sp. SAM2179	2010/1/21	2010/8/4	約 7 か月
21	Beef protein	2010/1/5	2010/8/11	約 7 か月
22	Pork protein	2010/1/5	2010/8/11	約 7 か月
23	Synthetic amorphous silica	2010/2/18	2010/8/18	約 6 か月
24	Cruciferin-rich canola/rapeseed protein isolate and napin-rich canola/rapeseed protein isolate	2010/3/9	2010/8/23	約 6 か月
25	Olestra	2010/2/25	2010/8/30	約 6 か月
26	Palm oil-derived carotenoids with β -carotene, α -carotene, γ -carotene, and lycopene	2010/2/1	2010/9/3	約 7 か月
27	Rebaudioside A purified from the leaves of <i>Stevia rebaudiana</i> (Bertoni) Bertoni	2010/3/12	2010/9/9	約 6 か月
28	Oil from the seeds of the Korean pine (<i>Pinus koraiensis</i>) (Korean-pine nut oil)	2010/3/31	2010/9/24	約 6 か月
29	Acid fungal protease enzyme preparation from	2010/3/31	2010/9/24	約 6 か月

No	GRAS 物質	申請受理日	判定結果 提示日	判定までの 期間
	<i>Trichoderma reesei</i> expressing the gene encoding acid fungal protease from <i>T. reesei</i>			
30	Arachidonic acid rich oil from <i>M. alpina</i> strain I ₄₉ -N ₁₈	2010/3/2	2010/10/24	約 8 か月
31	Galacto-oligosaccharides	2010/5/3	2010/10/27	約 6 か月
32	Pine tree phytosterol esters	2010/5/4	2010/10/27	約 6 か月
33	L-theanine extracted from tea leaves (<i>Camellia sinensis</i>)	2010/5/11	2010/11/5	約 6 か月
34	Polyglutamic acid	2010/5/13	2010/11/6	約 6 か月
35	Quercetin	2010/5/26	2010/11/22	約 6 か月
36	Wheat bran extract composed primarily of xylo- and arabinoxylo-oligosaccharides	2010/5/28	2010/11/22	約 6 か月
37	Carboxypeptidase enzyme preparation from modified <i>Aspergillus niger</i>	2010/6/28	2010/12/22	約 6 か月
38	Oat hull fiber	2010/5/27	2010/12/23	約 7 か月
39	D-Tagatose	2010/8/20	2011/2/1	約 6 か月
40	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> strain P1Y0, a variant of <i>S. cerevisiae</i> parent strain UCD2034	2010/8/19	2011/2/4	約 6 か月
41	<i>Dunaliella bardawil</i>	2010/8/19	2011/2/11	約 6 か月
42	High-selenium yeast	2010/9/2	2011/3/1	約 6 か月
43	Eicosapentaenoic acid (EPA)-rich triglyceride oil from <i>Yarrowia lipolytica</i>	2010/9/8	2011/3/7	約 6 か月
44	<i>Siraitia grosvenorii</i> Swingle (Luo Han Guo) fruit extracts (SGFE)	2010/11/10	2011/4/11	約 5 か月
45	<i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM	2010/10/27	2011/4/19	約 6 か月
46	Hydrolyzed sardine protein	2010/11/18	2011/5/16	約 6 か月
47	Barley fiber	2010/6/22	2011/5/23	約 11 か月
48	Calcium disodium ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) and disodium EDTA	2010/12/21	2011/6/6	約 6 か月
49	Enzyme-modified steviol glycosides preparation (EMSGP)	2010/5/7	2011/6/17	約 12 か月
50	Purified steviol glycosides with rebaudioside A and stevioside as the principal components	2011/1/11	2011/7/8	約 6 か月
51	Stevioside purified from the leaves of <i>Stevia rebaudiana</i> (Bertoni) Bertoni (stevioside)	2010/8/16	2011/7/14	約 11 か月
52	Purified steviol glycosides with rebaudioside A and stevioside as the principal components	2010/8/17	2011/7/14	約 11 か月
53	Rebaudioside A purified from the leaves of <i>Stevia rebaudiana</i> (Bertoni) Bertoni (rebaudioside A)	2010/9/3	2011/7/15	約 10 か月
54	Krill oil	2011/2/7	2011/7/22	約 6 か月
55	Glucoamylase enzyme preparation from <i>Trichoderma reesei</i> expressing the glucoamylase gene from <i>T. reesei</i> (glucoamylase enzyme preparation)	2011/2/23	2011/7/25	約 5 か月
56	Maleated isoprenyl polymer with methoxy-polyethylene glycol (MIP-MPEG)	2011/5/8	2011/8/16	約 3 か月
57	Rebaudioside A purified from the leaves of <i>Stevia rebaudiana</i> (Bertoni) Bertoni (rebaudioside A)	2010/12/28	2011/8/18	約 8 か月
58	Rice bran fiber	2011/2/28	2011/8/19	約 6 か月
59	ε-Polylysine (polylysine)	2010/5/5	2011/8/24	約 4 か月
60	Enzyme-modified steviol glycosides	2011/3/9	2011/9/2	約 6 か月
61	<i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> strain Bf-6	2011/4/6	2011/9/29	約 6 か月
62	Rebaudioside A purified from the leaves of <i>Stevia rebaudiana</i> (Bertoni) Bertoni	2011/1/12	2011/10/11	約 9 か月

No	GRAS 物質	申請受理日	判定結果 提示日	判定までの 期間
63	Milk mineral concentrate	2011/3/24	2011/10/11	約 7 か月
64	Tuna oil	2011/5/12	2011/11/8	約 6 か月
65	Erythritol	2011/6/2	2011/11/21	約 6 か月
66	Rebaudioside A purified from the leaves of <i>Stevia rebaudiana</i> (Bertoni) Bertoni (rebaudioside A)	2011/6/1	2011/11/28	約 6 か月
67	Magnesium dihydrogenpyrophosphate (MDPP)	2011/6/8	2011/12/2	約 6 か月
68	Lutein	2011/6/21	2011/12/16	約 6 か月
69	Plant-derived esterified and non-esterified sterols and stanols (phytosterols)	2011/7/6	2011/12/19	約 5 か月
70	Chitosan from <i>Aspergillus niger</i>	2011/8/8	2011/12/19	約 4 か月
71	Canola protein isolate and hydrolyzed canola protein isolate	2011/6/22	2011/12/28	約 6 か月
72	Rebaudioside A purified from the leaves of <i>Stevia rebaudiana</i> (Bertoni) Bertoni (rebaudioside A)	2011/7/13	2012/1/9	約 6 か月
73	Suspended lutein	2011/7/26	2012/1/9	約 6 か月
74	Steviol glycosides with stevioside as the principal component	2011/7/26	2012/1/18	約 6 か月
75	Rebaudioside A purified from the leaves of <i>Stevia rebaudiana</i> (Bertoni) Bertoni (rebaudioside A)	2011/7/29	2012/1/23	約 6 か月
76	Steviol glycosides with rebaudioside A and stevioside as the principal components	2011/8/1	2012/1/24	約 6 か月
77	Carbon monoxide	2008/5/8	2012/1/25	約 45 か月
78	Carbon monoxide	2006/3/2	2012/1/25	約 71 か月
79	Vegetable oil and tall oil derived phytosterol and phytosterol ester formulations	2011/8/18	2012/2/13	約 6 か月
80	Sulfuric acid and sodium sulfate	2011/10/14	2012/3/6	約 5 か月
81	Erythritol	2011/9/28	2012/3/22	約 6 か月
82	Cultured [dairy sources, sugars, wheat, malt, and fruit- and vegetable-based sources] fermented by [Streptococcus thermophilus, Bacillus coagulans, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus paracasei subsp. paracasei, Lactobacillus plantarum, Lactobacillus sakei, Lactobacillus bulgaricus and Propionibacterium freudenreichii subsp. shermanii or mixtures of these strains]	2011/5/3	2012/3/26	約 11 か月
83	<i>Lactobacillus reuteri</i> strain DSM 17938	2011/11/16	2012/3/26	約 4 か月
84	Polysaccharide complex of konjac glucomannan (konjac), sodium alginate, and xanthan gum (polysaccharide complex KAX)	2011/10/14	2012/4/10	約 6 か月
85	Oligofructose	2011/7/27	2012/5/7	約 9 か月
86	Carnallite sea salt (magnesium chloride, potassium chloride, salt)	2011/10/4	2012/5/15	約 6 か月
87	Dried biomass of <i>Arthrospira platensis</i> , also known as <i>Spirulina platensis</i> (Spirulina)	2011/7/29	2012/6/4	約 10 か月
88	Phytic acid	2011/6/1	2012/6/6	約 12 か月
89	Rebaudioside A purified from the leaves of <i>Stevia rebaudiana</i> (Bertoni) Bertoni (rebaudioside A)	2012/2/3	2012/6/7	約 4 か月
90	Algal oil derived from <i>Chlorella protothecoides</i> strain S106 (Cp algal oil)	2011/6/15	2012/6/13	約 12 か月
91	D-psicose	2011/8/25	2012/6/18	約 10 か月

No	GRAS 物質	申請受理日	判定結果 提示日	判定までの 期間
92	Chitin-glucan from <i>Aspergillus niger</i>	2012/1/5	2012/6/18	約 5 か月
93	Preparation of <i>Bacillus coagulans</i> strain GBI-30, 6086 spores	2011/8/23	2012/7/31	約 11 か月
94	Beta glucans derived from <i>Ganoderma lucidum</i> mycelium	2012/1/11	2012/8/10	約 7 か月
95	Dried biomass of <i>Arthrospira platensis</i> also known as <i>Spirulina platensis</i> (spirulina)	2012/2/1	2012/8/10	約 6 か月
96	Calcium acid pyrophosphate	2012/2/14	2012/8/10	約 6 か月
97	Sucrose fatty acid esters	2012/2/23	2012/8/10	約 6 か月
98	Modified baker's yeast <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	2012/3/5	2012/8/31	約 6 か月
99	1,4- α -glucan branching enzyme preparation from <i>Geobacillus stearothermophilus</i> strain TRBE14	2011/10/11	2012/9/11	約 11 か月
100	1,4- α -glucan branching enzyme preparation from <i>Bacillus subtilis</i> strain 168 expressing the glucan branching enzyme gene from <i>Aquifex aeolicus</i> strain VF5	2011/10/11	2012/9/11	約 11 か月
101	Corn hull fiber	2012/3/21	2012/9/12	約 6 か月
102	Cyclic dextrin, highly branched	2011/10/11	2012/10/31	約 12 か月
103	Lutein diacetate	2012/3/22	2012/11/14	約 8 か月
104	Egg yolk-derived phospholipids	2012/1/4	2012/11/20	約 10 か月
105	L-lysine monohydrochloride	2012/1/12	2012/11/20	約 10 か月
106	L-alpha-glycerolphosphorylcholine	2012/2/14	2012/11/20	約 9 か月
107	Canola oil (low erucic acid rapeseed oil)	2012/3/21	2012/11/20	約 8 か月
108	Peroxidase enzyme preparation derived from a genetically modified strain of <i>Aspergillus niger</i>	2012/1/10	2012/11/23	約 10 か月
109	Asparaginase enzyme preparation from genetically modified <i>Aspergillus niger</i>	2012/3/28	2012/11/26	約 8 か月
110	C-c-phycoerythrin-enriched water extract of the cyanobacterium <i>Arthrospira maxima</i> or <i>Arthrospira platensis</i> , (also known as <i>Spirulina maxima</i> or <i>Spirulina platensis</i>)	2012/3/20	2012/12/6	約 9 か月
111	<i>Lactobacillus casei</i> strain Shirota	2012/4/10	2012/12/10	約 8 か月
112	Heat-killed <i>Propionibacterium freudenreichii</i> ET-3 culture (powder)	2012/1/19	2012/12/26	約 11 か月
113	Plant stanol esters	2012/8/1	2013/1/16	約 5 か月
114	Enzyme-modified dextrans	2012/7/13	2013/1/18	約 6 か月
115	Beta-glucans from oat bran	2012/7/31	2013/1/27	約 6 か月
116	<i>Lactobacillus reuteri</i> strain NCIMB 30242	2012/8/16	2013/2/12	約 6 か月
117	Preparation consisting of six bacterial monophage specific to <i>Salmonella enterica</i> (monophage cocktail)	2012/7/6	2013/2/22	約 7 か月
118	Sugar beet fiber	2012/5/15	2013/3/6	約 10 か月
119	<i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> strains HN019, Bi-07, Bi-04 and B420	2012/10/10	2013/4/10	約 6 か月
120	Red grape pomace extract	2012/10/16	2013/4/15	約 6 か月
121	Enzyme-modified steviol glycosides	2012/11/5	2013/5/3	約 6 か月
122	Sodium ferrous citrate	2012/8/23	2013/5/10	約 9 か月
123	Potato protein isolates	2012/11/5	2013/5/24	約 7 か月
124	Lipase enzyme preparation from modified <i>Pseudomonas fluorescens</i> Biovar I	2013/5/4	2013/6/6	約 1 か月

No	GRAS 物質	申請受理日	判定結果 提示日	判定までの 期間
125	<i>Chlorella protothecoides</i> strain S106 flour with 40-70% lipid (algal flour)	2013/5/15	2013/6/7	約 1 か月
126	Enzyme-modified steviol glycosides	2013/1/14	2013/7/1	約 6 か月
127	Rebaudioside D purified from the leaves of <i>Stevia rebaudiana</i> (Bertoni) Bertoni (rebaudioside D)	2013/1/23	2013/7/1	約 6 か月
128	Calcium ascorbate with added threonate	2012/12/12	2013/8/5	約 8 か月
129	Rebaudioside A purified from the leaves of <i>Stevia rebaudiana</i> (Bertoni) Bertoni (rebaudioside A)	2013/5/1	2013/8/14	約 3 か月
130	Xylooligosaccharides	2013/2/8	2013/8/23	約 7 か月
131	Curcuminoids purified from turmeric (<i>Curcuma longa</i> L.)	2013/2/28	2013/8/23	約 6 か月
132	Polyglycerol polyricinoleic acid	2013/5/29	2013/9/25	約 4 か月
133	<i>Bifidobacterium breve</i> M-16V	2013/1/22	2013/9/27	約 8 か月
134	<i>Bifidobacterium breve</i> M-16V	2013/1/22	2013/9/27	約 8 か月
135	<i>Bifidobacterium breve</i> M-16V	2013/1/23	2013/9/30	約 8 か月
136	Rebaudioside A purified from the leaves of <i>Stevia rebaudiana</i> (Bertoni) Bertoni	2013/4/30	2013/11/25	約 7 か月
137	<i>Bacteriodes xylanisolvens</i> strain DSM 23964	2013/2/8	2013/12/16	約 10 か月
138	Ethyl cellulose	2013/5/15	2013/12/16	約 7 か月
139	Purified steviol glycosides with rebaudioside X as the principal component	2013/5/23	2013/12/17	約 7 か月
140	Xylanase enzyme preparation derived from <i>Bacillus licheniformis</i> carrying a gene encoding a modified xylanase from <i>B. licheniformis</i>	2013/5/23	2014/1/10	約 8 か月

7) 安全性の評価結果の公表

食品添加物及び色素添加物については、連邦公報 (Federal Register) の最終規則の「II. Safety Evaluation」において FDA の安全性評価結果の概要が示されている。また、環境への影響については「V. Environmental Impact」に記載されている。

また、GRAS 物質については、GRAS Notice Inventory に FDA から申請者に判定結果を知らせる通知が掲載されており、その中で判定の根拠となるデータ及び情報の評価結果が示されている。

3.2.3 カナダ

(1) 食品添加物の規制について

1) 概要

カナダの食品医薬品法上、食品添加物は食品のカテゴリーの一つとして含まれる。また、その規格については Food and Drug Regulations の B.01.045.に定められているが、下記のように大部分の添加物の規格について、米国 FCC (Food Chemical Codex) に基づくものとなっている。

- (a) 食品医薬品規則集に規格の定められているものはその規格による
- (b) 上記に定めがなく、Food Chemical Codex(FCC)の第4版(1996年、米国 NAS)に定められているものはこれに従う
- (c) ラクトール、マルチトールは FAO Food and Nutrition Paper 38(1988)による
- (d) イソマルトールは FAO Compendium of Food Additives Specification, Addendum 4 (1996)による

また、特徴的な点として、「食品中の存在または食品への使用が偽和とみなされる物質のリスト」というネガティブリストが規則集に記載されている。

2) 所管官庁

リスク評価： カナダ保健省健康製品・食品部門 (Health Canada, Health Product and Food Branch: HC/HPFB) -食品添加物に関しては特に化学物質安全局と食品総局 (Food Directorate)

リスク管理： カナダ食品検査庁 (Canadian Food Inspection Agency: CFIA)

カナダのリスク評価機関とリスク管理機関の特徴は、HPFB と CFIA のトップが参画した食品安全評価勧告委員会 (HC/CFIA) を設置している点であり、同委員会で評価等が最終決定されている。HPFB と CFIA は補完的な関係にあり、相互の独立性よりも協調性が重視されている。

3) 規制法

基本法： Food and Drug Act (食品医薬品法)

関連規則： Food and Drugs Regulations (食品医薬品規則)

Department of Health Act (保健省法)

Canadian Food Inspection Agency Act (カナダ食品検査庁法)

4) 用語の定義

① 食品添加物

「使用することによって、それ自体またはその副生物が食品の一部となり、あるいは食品の特性に影響し、若しくは影響することが合理的に予測されるすべての物質を意味し、以下のものを含まない。

- (a) 食品または食品素材として使用され、認識され、あるいは一般に販売される栄養物 (nutritive material)
- (b) Division 16 の各表 (食品添加物リスト) に掲げられたものを除く、ビタミン類、ミネラル類及びアミノ酸類
- (c) スパイス、シーズニング、香料製剤 (flavouring preparations)、精油、オレオレジンおよび天然物エキス
- (d) Division 16 の各表に掲げられたものを除く農薬類
- (e) 食品包材およびその成分
- (f) 食用動物用の動物薬

② 加工助剤

食品添加物とは区別して規制され、「表示・広告ガイド (2003)」のリストに掲載されている (Table 2-1, Processing Aids)

2008年12月に発表された Policy for Differentiating Food Additives and Processing Aids という文書内の The Food Directorate's definition of food processing aid の項においては、

「加工助剤とは食品の調製と製造において技術的な目的で使用される物質であって、食品の本質に影響を及ぼさず、かつ、その使用によって当該物質やその副生物が最終製品に残留しない、もしくは無視できる量であること。」と定められている。

③ 香料

食品添加物には含まれず、独立のカテゴリーとして別途規定されている。

④ 栄養素

食品添加物には含まれず、独立のカテゴリーとして別途規定されている。ただし、有効成分名で規定されており、個々の化合物名を記載したポジティブリストはない。使用基準については Food and Drug Regulations の D.03.002 で定められている。

5) 業界団体

カナダにおける食品添加物に関連する業界団体としては、カナダ食品・消費生活用品協会 Food & Consumer Products of Canada (FCPC)³⁶がある。本団体はカナダの食品製造事業者から

³⁶ FCPC ウェブサイト : <http://www.fcpc.ca/>

構成される団体であり、カナダの食品の安全性の確保を目的として設立された。食品添加物だけでなく食品全般を取り扱っている。具体的な活動内容としては、ベストプラクティスの共有や安全に関する様々な情報の会員企業への周知などがある。

(2) 食品添加物の認可の手続きについて

カナダでは、国内における食品添加物の使用認可に係る手続きの簡素化・迅速化を目的として、2012年6月に Food and Drugs Act を改正した。

これまで、カナダ保健省に新たな食品添加物の使用認可や既存添加物の使用方法の拡大の申請があった場合、安全性評価など認可に関する必要なプロセスを経たのちに、Food and Drug Regulations の PartB、Division16 にある認可済み食品添加物のリストを更新する形で、食品添加物の使用認可を与えてきたが、Food and Drug Regulations の更新に際しての手続きに時間を要していた。そこで、保健大臣に食品添加物の使用認可の権限を与え、保健省が販売承認 (Marketing Authorizations : MAs) と呼ばれる規制によって食品添加物の使用認可を与えられるようにした。

これは、Food and Drug Regulations 自体の更新を省略して、認可までの期間を短縮することを想定したものであり、申請手続きや申請に際して必要な要件は従来と変わらない。保健省では、Food and Drug Regulations の PartB、Division16 にある認可済み食品添加物のリストは、2012年後半に廃止するとしているが、現状もリストは掲載されている。

なお、MAs は規制であり、行政委任立法法 (SIA : the Statutory Instruments Act) と規制に関する内閣指令 (CDRM : the Cabinet Directive on Regulatory Management) に基づくものである。

保健省では、同省の食品添加物に関するウェブサイト³⁷において、食品添加物の申請手続きに関する情報を申請者向けに提供している。具体的には、「A Guide for the Preparation of Submissions on Food Additives (January 2013)」³⁸において、申請に必要な手続き、書類、準備すべきデータなどが取りまとめられている。

1) 認可プロセスの概要

保健省のウェブサイトでは、認可プロセス等のフロー図は掲載されていないが、「Transition Guide: Understanding and Using the Lists of Permitted Food Additives (以下 Transition Guide とする)」³⁹によれば、カナダにおける食品添加物の認可プロセスの概要は以下のとおりである。

- ✓ 申請者が申請に際して必要な書類を準備し、カナダ保健省に提出する。なお必要な書類は、新規の食品添加物の使用に関する申請と認可済の食品添加物の使用方法の拡張に関する申請とで異なる。
- ✓ カナダ保健省では、申請者から提出された書類にもとづき安全性評価を行う。
- ✓ カナダ保健省による評価の結果、提出された書類が認可に必要なすべての要件を充足

³⁷ Health Canada Food Additives ウェブサイト : <http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/securit/addit/index-eng.php>

³⁸ A Guide for the Preparation of Submissions on Food Additives : <http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/pubs/guide-eng.php>

³⁹ Transition Guide: Understanding and Using the Lists of Permitted Food Additives : <http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/securit/addit/list/transition-eng.php>

した判断された場合、MAs の追加可否の判断が行われる。

- ✓ MAs への追加が承認された場合、保健省は MAs の更新に関する告知を行い、国内外の利害関係者から意見を収集する。
- ✓ 意見収集期間中に化学的な情報、安全性に関する情報がなければ、告知期間の終了を持って、申請された食品添加物は利用可能となる。
- ✓ カナダの官報（Canada Gazette Part II）において一定期間公開された後に、正式に利用が認可される。

2) 標準的な事務処理期間や手数料について

食品添加物の申請を受けての標準的な事務処理期間については、Food and Drug Regulations や Transition Guide に関連情報が掲載されている。

Food and Drug Regulations の B.16.003 によれば、保健大臣は、申請者から申請書類を受理した後 90 日以内に、申請者に申請の意思確認を行わなければならないとしている。

また、Transition Guide によると、新規の食品添加物の申請及び既存の食品添加物の拡張に関する手続きを以下のとおりとしている。

【新規の食品添加物の申請の場合】

- 安全性評価、内部的な再確認・承認の終了後、保健省は、既存の認可食品添加物のリストに新たな食品添加物を通知する旨をオンライン上で告知する。（Notices of Proposal and Notices of Modification⁴⁰）
- 国内外関係者から 60 日間の期間で意見収集を行う。
- 意見収集期間中に特にコメントがなければ、告知期間の終了を持って新規の食品添加物は利用可能となる。
- 申請から安全性評価を行い、新規の食品添加物を利用可能とする承認までの期間は 6 か月以内とする。

【既存の食品添加物の拡張の場合】

- 安全性評価、内部的な再確認・承認の終了後、保健省は、既存の認可食品添加物のリストに新たな食品添加物を通知する旨をオンライン上で告知し、この告知をもって実行可能となる。
- 申請から安全性評価を行い、新規の食品添加物を利用可能とする承認までの期間は 2 ～3 か月以内とする。

⁴⁰ Notices of Proposal and Notices of Modification :
<http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/legislation/acts-lois/notices-avis-eng.php>

3) 安全性の評価のために提出が必要な資料

食品添加物の申請に際して提出すべき情報の種類については、Food and Drug Regulations の B.16.002 に以下のとおり記載されている。

表 3-12 食品添加物の申請時に提出すべき情報

a. 申請する食品添加物の化学物質名称、販売時に使用する商品名、製造方法、化学的および物理的特性、組成、規格に関する説明。これらの情報が入手不可能な場合には詳細な説明
b. 申請する食品添加物の使用量の提案と使用目的、使用に関する指示、推奨に関する説明
c. 必要な場合、食品添加物と食品添加物を含む食品中における食品添加物の定量分析方法
d. 申請する食品添加物が想定する物理的・技術的效果を有することを証明するデータ
e. 食品添加物の安全性を証明する試験の詳細な報告
f. GMP に従って食品添加物を使用した場合に、食品添加物を含む食品中または食品表面上の残留の可能性を示すデータ
g. 食品添加物を含む食品中または食品表面上における食品添加物の最大残留基準値
h. 申請する食品添加物のラベル例
i. 食品中での利用を想定した形態での食品添加物のサンプル、有効成分のサンプル、および要求に応じて食品添加物を含む食品のサンプル

新規の食品添加物に関する申請ではなく、認可済の食品添加物の使用方法の拡張に関する申請の場合、カナダ保健省では認可済食品添加物に関する毒性データを定期的にモニタリングしているため、e の情報は必ずしも必要ではないとしている。また、h は新規の食品添加物を申請する場合に必要となるもので、i は新規の食品添加物の申請以外では要求されることはないとしている。但し、カナダ保健省による評価期間中にサンプルが求められる場合もある。

上記の各情報の種類の詳細については、「A Guide for the Preparation of Submissions on Food Additives (January 2013)」に説明がある。以下に各情報において求められる情報の内容を整理する。

- a. 申請する食品添加物の化学物質名称、販売時に使用する商品名、製造方法、化学的および物理的特性、組成、規格など

ア) 食品添加物の名称

- 下記で用いられている食品添加物の一般名称または非商標名を提示すること。
 - ✓ 食品用公定化学品集 (FCC : Food Chemicals Codex)
 - ✓ FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA: Joint Food and Agriculture Organization of the United Nations / World Health Organization Expert Committee on

Food Additives)

- ✓ 米英薬局方 (U.S. and British Pharmacopoeia)
- ✓ 国民医薬品集 (National Formulary)
- 申請する食品添加物について下記を提示すること。
 - ✓ I.U.P.A.C.命名法に従った化学物質名称
 - ✓ CAS 番号
 - ✓ INS 番号
 - ✓ Colour Index 番号 (着色料の場合)
 - ✓ E.C 番号 (酵素の場合)
 - ✓ 食品添加物の構造式、分子式、分子量 (構造式がない場合は添加物の組成を同定できる方法を提供すること)

イ) 製造方法

- 新規の食品添加物の場合、一連の反応・合成のフローチャートとともに製造方法を提示すること。
- 当該物質が天然由来の場合、製造工程とともに各段階の概要を提供すること。
- 食品添加物の製造工程において、副産物が発生・混入する可能性がある場合は特に留意すること。

ウ) 化学的ならびに物理的な特性

- 食品添加物の化学的・物理的・生物学的な特性を提示すること。
- 市販される食品添加物の定量的な組成を提示すること。(溶媒や被膜など他の成分も含めて)
- 食品添加物自体や食品中の食品添加物の化学的・物理的安定性に関する試験について提示すること。これらの試験は食品添加物の安定性に関連する温度、湿度、粒子の大きさなどの影響を把握できるよう設計する必要がある。試験は食品添加物の官能基だけでなく、食品添加物自体を同定・測定できること。
- 温度、pH、時間など特定の条件下で保存・輸送する必要がある食品添加物は、条件を提示すること。
- 使用対象となる食品中での食品添加物の動態を示すデータを提示する必要がある。
- 食品中に残留する添加物の場合、変化の有無や酸化、還元、分解、他の食品成分との反応による他物質への変換の有無を示すデータを提示すること。副産物に関する潜在的危険性評価のため、副産物を測定する方法・手順も考案すること。
- 不適切な使用条件での安定性評価においては、副産物が毒性に影響する程度を示すデータを提示するとともに、副産物が最少となる条件を明記すること。
- 安定性試験の結果から、食品添加物または食品添加物を含む食品に推奨される使用期限を整理して提示すること。

エ) 規格

- 申請する食品添加物が、Food and Drug Regulations にない場合は、FCC の規格・品質基準を適用すること。
- Food and Drug Regulations と FCC にもない場合は、JECFA の Compendium of Food-grade Specifications に記載されている最も新しい規格を適用すること。その際、申請する食品添加物が同一性・純度において当該規格を満たすことを示すデータ（純度の範囲・ばらつき、重金属の含有量、副産物など）を提示すること。食品添加物の規格との適合性の試験手順についても提示すること。
- Food and Drug Regulations と FCC、JECFA にも規定がない場合は、食品添加物の同一性、純度、強度を特徴付けて規格として定義するため、留意すること。
- 食品添加物の特性を示す物理的・化学的・物理化学的なパラメータ（融点、溶解度、旋光度、乾燥減量、強熱残分、比重、重金属の含有量（ヒ素、鉛、カドミウム、水銀、または他の適切な物質）、ペーパークロマトグラム、薄層クロマトグラム、またはガスクロマトグラム、赤外および紫外線吸収スペクトル、pH、微生物学的規格、その他）を提供すること。必要に応じてスペクトル・クロマトグラムの結果を含めること。

b. 申請する食品添加物の使用量の提案と使用目的、使用に関する指示、推奨など

オ) 目的

- 申請する食品添加物の意図する目的・機能について明確な説明を含めること。その際、Food and Drug Regulations で採用されている用語を用いること。

カ) 使用についての指示

- 申請する食品添加物の使用目的・使用方法に則った適切な指示を提示すること。
- 食品添加物の活性・不活性成分の量や、測定単位、食品への添加方法、食品添加物の意図する機能を得るための最適条件などの情報を提示すること。

c. 食品添加物と食品添加物を含む食品中における食品添加物の定量分析方法

- 新規の食品添加物は、食品中における残留量や当該添加物の副産物の残留量を測定する方法を開発し、当該方法をレポートとしてまとめて提出すること。分析方法は可能な限り共同研究によって開発し、異なる研究室での測定結果のばらつきや精度に関するデータを提供すること。

d. 食品添加物が想定する物理的・技術的效果を有することを証明するデータ

キ) 技術的な有効性を示すデータ

- 申請する食品添加物の意図する効果を示すための実験結果を提示すること。食品添加物の使用量をコントロールも含めて段階的に設定したうえで実験を行いその結果を

提示することが望ましい。

- 実験結果については適切な統計処理を行い、食品添加物の効果について検証すること。これらのデータは効果を示すだけでなく、有効な最小使用量の設定にも用いられる。結果は表やグラフの形式で提供することが望ましい。

ク) 適切に食品添加物を使用した場合の残留物に関する情報

- 申請時に提案された使用方法に則って食品添加物の食品に使用した場合に、最終的に食品中・食品表面上に残る食品添加物または食品添加物の副産物の残留量を提示すること。

ケ) 最大使用量案

- 食品添加物の最大使用量、食品中または食品表面上における最大残留量を提案すること。その際、使用量と残留量の単位は明確に提示すること。(食品中・食品表面上における重量 (ppm や mg/kg など) や重量パーセント (w/w) など)
- 最大使用量は実際の使用量や推奨使用量、典型的使用量に対応する必要はない。

e. 食品添加物の安全性を証明する試験の詳細な報告

コ) 摂取量推計に関する検討

- 食品添加物の摂取量に関する総合的な評価結果を提供すること。
- 摂取量は、Canadian food intake data の最新版に基づいて評価すること。
 - ✓ カナダ統計局が提供する一人あたりの消費量は、一人当たりの食品の見かけ上の消費量を測定したもので、対象食品を食さない個人も含めたカナダ全人口における平均値である。したがって、統計局の提供するデータは実際の消費量を過小評価する傾向があり、対象食品を多く食する特定の個人による消費を表現できない。
 - ✓ Canadian Community Health Survey や米国が実施する摂取量調査では、特定の年齢層、特定の食品を食する人たち (eaters と呼ばれる) など食品消費に関するデータを抽出できるよう調査を実施している。調査結果は食品摂取量の推定値 (平均、中央値など) の抽出も可能とするため、このような食品消費量調査に基づくデータの提供を推奨する。
- 食品添加物の摂取量推計に際しては、最大使用量を用いることを仮定して推計を行うべきである。
- 摂取量推計に際しては、一般人口の平均値だけでなく、eaters のみの集団による摂取量の推計も行うべきである。
- 感受性の高いグループ (児童、病人、高齢者など) におけるばく露の概算も必要となる可能性がある。
- 食品添加物を含む食品の市場シェアまたは普及率に基づく摂取量データは有用ではない。これらデータは食品の消費量を過小評価する傾向がある。
- 食品消費量調査ではなく、エネルギーに関するヒトの整理的要件の仮定にもとづく摂

取量の推計方法として”Budget Method”がある。この手法の詳細は、食品添加物に関する一般規格（GSFA：the Codex General Standard for Food Additives）の「数量的に許容可能な日常的摂取による食品添加物の最大使用量を定めるためのガイドライン」に記載されている。

- Budget Method では、ヒトが一日に吸収できる食品の最大量を仮定し、1日に摂取する食品に全て最大使用量の食品添加物を含むという仮定にもとづいて、理論的な1日最大摂取量（TMDI: theoretical maximum daily intake）を計算する。
- 食品添加物の摂取量推計のうち、確率論的な摂取量推計の手法については、Codex が発行した Guidelines for Simple Evaluation of Food Additive Intake (CAC/GL 03-1989)の記載が役立つ。
- 摂取量推計は、食品添加物の使用量が技術的に有効かどうか、使用量によってヒトに対して許容できない健康リスクが生じるがどうかを判断することが目的として実施するものである。

サ) 新規食品添加物の安全性確立のために用いる毒性試験のタイプ

- 毒性試験の目的は、食品添加物を生涯にわたって毎日摂取したとしてもヒトに健康リスクがないことを示す、食品添加物への最大ばく露量、一日摂取許容量（ADI: Acceptable Daily Intake）を設定することである。
- 毒性が非常に弱い場合、ADI は制限なしとなる。ただし、ADI が制限なし、特定しないとされている場合でも、食品添加物の意図する機能を実現できる最小限の量を用いるべきである。
- 食品中の安全な使用について長期的な記録がある食品添加物は、詳細な毒物学的データの提供は不要となる。
- 食品添加物は口から摂取するため、動物での毒性試験は経口ばく露による試験を実施すること。
- 以下に提示すべき毒性試験の概要を示す。

表 3-13 毒性試験の概要

試験	試験の目的・概要
急性毒性試験	試験動物に、食品添加物を単回投与、もしくは24時間以内の複数回投与し、短時間のうちに生じる有害影響を検証する。
短期毒性試験	げっ歯類またはイヌで28日～90日、イヌで1年間にわたって、食品添加物を毎日経口投与した後に生じる有害影響を検証する。 げっ歯類での試験結果は、長期毒性試験で用いる経口投与量の決定に用いる。本試験結果は顕著な毒性に関する示唆、標的器官の決定、当該物質の蓄積可能性の評価としても利用される。
長期毒性試験	実験動物の生涯の大部分（ラットでは1年間）に当たる期間で、食品添加物を毎日経口投与した後に生じる有害影響を検証する。試験結果は、食品添加物による毒性効果の評価に用いられる。
発がん性試験	げっ歯類に2年間にわたって食品添加物を毎日経口投与後に生じる有害影響を検証する（長期毒性試験と組み合わせて実施されることが多い）。

試験	試験の目的・概要
	試験結果は、発がん性の評価に用いられる。
神経毒性試験	急性（毒性）の期間、短期または長期の期間にわたる食品添加物の毎日の経口投与後に生じる有害な神経学的効果を検証する。試験はげっ歯類で実施されることが多い。
遺伝毒性試験	生殖細胞および体細胞中のDNAに対して食品添加物が悪影響を与える可能性を検証する。一般的には、微生物、哺乳類細胞株における <i>in vitro</i> 試験、哺乳類での <i>in vivo</i> 試験を実施する。
発生毒性試験	妊娠期間のうち、胎児の主要器官の発生中に、食品添加物を毎日経口投与した後の、新生児における有害影響を検証する。試験は少なくとも1種のげっ歯類、1種の非げっ歯類で実施される。
生殖毒性試験	生殖期間の交尾前、交尾、妊娠および授乳期間中に食品添加物を毎日経口投与した後の、親動物の生殖能力に対する有害影響、および出生児における出生後の有害影響を検証する。試験はげっ歯類で実施される。発生毒性試験と組み合わせて実施されることが多い。
薬物動態学的試験	毒性試験のために最適な生物種や毒性試験に用いる用量の選択に際して、生物種間の差異の可能性を把握するために、摂取後の食品添加物の吸収、分布、代謝、および排出の特性を明らかにする。 ※新規の食品添加物申請で必要
ヒトでの臨床試験	摂取した食品添加物に対するヒトの耐性を検証する。試験は動物での毒性試験の実施後、またはヒトにおける食品添加物の安全性について十分な予備的証拠が既に収集されている場合に実施される。 ※新規の食品添加物申請で必要

シ) 栄養学的な安全性の考察

- 食品添加物の栄養学的な安全性示すデータの提出が必要になることがある。
- 栄養学的な安全性評価とは、提案された食品添加物の量が、食品の栄養学的な質や安全性に対して有害な影響を示さないことを検証することである。評価に際しては、集団全体だけでなく特定のグループ（子供、妊娠中・授乳中の女性、特定の食品を大量に消費するもの、高齢者など）ごとの評価も必要である。
- 食品添加物が食品中の他の栄養素の機能に影響する可能性もあることに留意する。

ス) 微生物に関する考察

- 食品添加物の微生物学的な安全性に関するデータ（例えば、系統の履歴に関連するデータ、病原性の可能性、および酵素を生産する微生物の毒素量についての情報）を提示すること。

h. 申請する食品添加物のラベル例

- 以下の情報を含む食品添加物のラベル案を3部ずつ提出すること。
- 申請する食品添加物のパンフレットや販促用の文献がある場合、提示すること。

- a. 一般に認められている命名法や CAS、FCC、その他で用いられている命名法に従った食品添加物の有効成分の一般的な名称
- b. 商標
- c. 含まれる食品添加物の量
- d. 食品中の含有量が提案された最大使用量を上回ることがないように、使用方法に関する指示
- e. 取扱いにおいて留意すべき事項、強度また効果の維持を保証するための事前注意
- f. 有効期限
- g. 食品添加物のトレーサビリティを確保できる ID
- h. 正味容量

4) 安全性評価の手法について

保健省は、申請者から提出された書類を受領後、Food Directorate's Bureau of Chemical Safety の評価者に安全性評価を依頼する。評価者は Food and Drug Regulations の B.16.002 の要件に基づいて、申請書類の評価を実施する。

評価者は申請書類により、当該食品添加物のばく露量や化学的側面について審査を行い、毒物学的、微生物学的、栄養学的に関するデータを専門分野の評価者に送付し、適切な専門分野の評価者が評価を実施する。

申請書類の審査中に、Food Directorate's Bureau of Chemical Safety からデータの説明が求められる場合もある。その場合、評価者から申請者に対して不備通知書が送付され、申請者は不備通知書にある書類を提出しなければならない。評価者から要求された全ての指摘に対応した場合に回答は完全であるとみなされる。

保健省の複数のセクション、部門、事務局、保健省内の支所、他の政府機関が、食品添加物の評価に関わる可能性があるという事実を踏まえると、完全な評価が終了するまでには予想以上の期間が必要となるため、申請書類の質や網羅性、説明要求に対する申請者の対応が非常に重要である。

5) 過去5年間に新規に使用が認められた食品添加物の品目数及び品目名について

2012年5月までは新規に認可された食品添加物は、カナダの官報(Canada Gazette Part II)に掲載された後、Food and Drug RegulationsのPartB、Division16にある認可済み食品添加物のリストに反映されていたが、2012年6月以降は、既存の認可食品添加物のリストに新たな食品添加物を通知する旨をオンライン上で告知している。従って、カナダの官報⁴¹と保健省のウェブサイト(Notices of Proposal and Notices of Modification)から認可された食品添加物の品目数、品目名を把握できる。以下に過去5年間に認可された食品添加物を整理する。ここでは、新規に使用が認可された食品添加物の他、使用方法の変更に基づく認可についても合わせて整理している。

表 3-14 過去5年間に認可された食品添加物(カナダ)

No.	認可日※	食品添加物	申請区分	URL
1	2014/1/3	Ice Structuring Protein	新規	http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/consult/2013-nop-adp-ice-structuring-protein-protein-e-structurante-glace/index-eng.php#il
2	2013/12/9	Ethyl Lauroyl Arginate	新規	http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/consult/2013-nop-adp-ethyl-lauroyl-arginate-ethyle-launique/index-eng.php
3	2013/10/7	Saccharin, Calcium Saccharin, Potassium Saccharin and Sodium Saccharin	対象とする食品の拡大	http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/consult/2013-nop-adp-saccharin-saccharine/index-eng.php
4	2013/5/2	Glycerol Ester of Gum Rosin and Glycerol Ester	対象とする食品の拡大	http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/consult/2013-nop-adp-ester-glycer/index-eng.php
5	2013/3/14	Monk Fruit Extract (Luo Han Guo Extract)	新規	http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/consult/2013-nop-adp-monk-fruit-moines/index-eng.php
6	2013/3/11	Urease	新規	http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/consult/2013-nop-adp-urease/index-eng.php
7	2012/3/28	Carboxymethyl Cellulose	使用可能な食品の拡大	http://www.gazette.gc.ca/rp-pr/p2/2012/2012-03-28/html/sor-dors44-eng.html
8	2012/3/28	enzyme xylanase	当該酵素自体の利用は認められているが、遺伝子組み換え微生物由来の酵素の利用について申請	http://www.gazette.gc.ca/rp-pr/p2/2012/2012-03-28/html/sor-dors45-eng.html
9	2012/3/28	enzyme phospholipase	当該酵素自体の利用は認められているが、遺伝子組み換え微生物由来の酵素の利用について申請	http://www.gazette.gc.ca/rp-pr/p2/2012/2012-03-28/html/sor-dors46-eng.html
10	2012/3/14	enzyme asparaginase	当該酵素自体の利用は認められているが、遺伝子組み換え微生物由来の酵素の利用について申請	http://www.gazette.gc.ca/rp-pr/p2/2012/2012-03-14/html/sor-dors26-eng.html
11	2011/12/21	talc	使用可能な食品の拡大	http://www.gazette.gc.ca/rp-pr/p2/2011/2011-12-21/html/sor-dors279-eng.html
12	2011/12/21	guar gum	使用可能な食品の拡大	http://www.gazette.gc.ca/rp-pr/p2/2011/2011-12-21/html/sor-dors278-eng.html

⁴¹ Regulatory Amendments recently published in the Canada Gazette, Part II : <http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/legislation/acts-lois/gazette2/index-eng.php>

No.	認可日※	食品添加物	申請区分	URL
13	2011/12/21	caramel	使用可能な食品の拡大	http://www.gazette.gc.ca/rp-pr/p2/2011/2011-12-21/html/sor-dors281-eng.html
14	2011/12/21	sodium acetate	使用量の変更	http://www.gazette.gc.ca/rp-pr/p2/2011/2011-12-21/html/sor-dors280-eng.html
15	2011/12/21	calcium sulphate	使用方法の拡大	http://www.gazette.gc.ca/rp-pr/p2/2011/2011-12-21/html/sor-dors282-eng.html
16	2011/11/9	citric acid esters of mono- and di-glycerides	もしくは使用方法の拡大 (乳化剤として利用)	http://www.gazette.gc.ca/rp-pr/p2/2011/2011-11-09/html/sor-dors235-eng.html
17	2010/12/8	Carnobacterium maltaromaticum CB1	使用可能な食品の拡大	http://www.gazette.gc.ca/rp-pr/p2/2010/2010-12-08/html/sor-dors264-eng.html
18	2010/7/7	lipase、 phospholipase	当該酵素自体の利用は認められているが、遺伝子組み換え微生物由来の酵素の利用について申請	http://gazette.gc.ca/rp-pr/p2/2010/2010-07-07/html/sor-dors143-eng.html
19	2010/7/7	sodium hydroxide、 microcrystalline cellulose	使用可能な食品の拡大	http://gazette.gc.ca/rp-pr/p2/2010/2010-07-07/html/sor-dors142-eng.html
20	2010/7/7	ascorbyl palmitate、 tocopherol	使用可能な食品の拡大	http://gazette.gc.ca/rp-pr/p2/2010/2010-07-07/html/sor-dors141-eng.html
21	2010/3/17	pullulanase, glucose oxidase, invertase, xylanase	当該酵素自体の利用は認められているが、遺伝子組み換え微生物由来の酵素の利用について申請	http://gazette.gc.ca/rp-pr/p2/2010/2010-03-17/html/sor-dors42-eng.html
22	2010/3/17	amylase, amylase (maltogenic) and protease	当該酵素自体の利用は認められているが、遺伝子組み換え微生物由来の酵素の利用について申請	http://gazette.gc.ca/rp-pr/p2/2010/2010-03-17/html/sor-dors41-eng.html
23	2010/3/17	hexametaphosphate	使用方法の拡大	http://gazette.gc.ca/rp-pr/p2/2010/2010-03-17/html/sor-dors40-eng.html

※2012年5月以前は官報への掲載日、2012年6月以降は認可日

6) 過去5年間に新規に使用が認められた食品添加物の認可に要した期間について

5)に示す通り、2013年は3品目の食品添加物が新規に認可されているが、認可に要した期間については、保健省のウェブサイトからは確認できていない。

7) 安全性の評価結果の公表について

保健省のウェブサイトにおいて、認可された食品添加物の安全性に関する評価結果が公表されている。評価結果は上述の Notices of Proposal and Notices of Modification の各物質に関するページから入手できるが、内容は評価結果の概要となっており、詳細は記載されていない。

3.2.4 オーストラリア・ニュージーランド

(1) 食品添加物の規制について

1) 概要

オーストラリアとニュージーランドは共通の食品規格・基準を作成することで合意しており、Food Standards Australia New Zealand (FSANZ:旧 ANZFA) という組織のもと The Australia New Zealand Food Standards Code という統一規格を整備した。内容は全て共通ではなく、一部はオーストラリアのみ、一部はニュージーランドのみに適用されるため注意が必要である。その範囲は以下の通りである。

第1章 食品の一般規約 (General Food Standards)	下記一部条項以外は共通
1.1.1.A.6 (特定用途食品)	ニュージーランドのみ
1.4.2 (最大許容量残留値)	オーストラリアのみ
1.6.2 (製造基準)	ニュージーランドは独自規制有 オーストラリアのみ
第2章 個別食品についての規定(Food Products Standards)	共通
第3章 食品製造の衛生規約 (Food Safety Standards)	オーストラリアのみ
第4章 ワインの製造基準 (Primary Production Standards)	オーストラリアのみ

2) 所管官庁

オーストラリア・ニュージーランド食品基準局 (Food Standards Australia New Zealand)

3) 規制法

オーストラリア・ニュージーランド食品基準規約 (The Australia New Zealand Food Standards Code)

4) 用語の定義

① 食品添加物

「通常は本質的に食品として摂取される成分ではなく、通常食品の原材料として使用されるものではないが、別表5 (Schedule5) に示されるひとつ又は複数の食品加工の機能を実現するために意図的に食品に加えられるものである。それ自体又はその副産物は食品中に残存する。食品添加物は基準1.3.3に示される加工助剤や基準1.3.2に示される栄養強化目的で食品に添加されるビタミンやミネラルと区別される。」

上記のように規定され、上限濃度及びその使用制限がリスト化されている。

② 加工助剤

加工助剤とは 3-19 項に定められた物質で、以下の特性を持つものを指す。

- (a) 当該物質が生材料、食品や原料に対して **treatment** や **processing** に関連した技術的な目的で使われるものの、最終製品の中で技術的な機能を発揮するものではないこと
- (b) 加工助剤の割合が、**GMP** で定められた条件下でひとつ又は複数の技術的な機能を果たすのに必要な分量を超えない程度であること

なお、2014 年 6 月 5 日より修正条項（魚の加工助剤としての一酸化炭素の使用を許可しないことが追加）が施行される。

③ 香料

以下のいずれかは使用可能とされている。

- (a) (i)米国で 1960 年から 2011 年までの間に **FEMA** によって **GRAS** 物質として認定され第 25 版に掲載された香料
- (ii)EU で 2000 年 11 月に認められた化学香料
- (iii)米国の 21 **CFR** § 172.515 に記載された香料
- (b) 生のまま若しくは乾燥、焙焼、発酵といった伝統的な調製プロセスを経た野菜や動物由来の材料に物理的、微生物学的、酵素的、又は化学的な加工を施して得られるもの
- (c) (b)において説明されているものと類似した合成手法によって得られる香料物質

④ 栄養素

「栄養素とは、それ自体食品として消費され、原料として食品に使用されることのない物質であって、抽出や精製、又は合成の後に栄養上の目的を達成するために意図的に食品に添加される、ビタミン、ミネラル、アミノ酸、電解質、又はヌクレオチドを含むものを指す。」

5) 業界団体

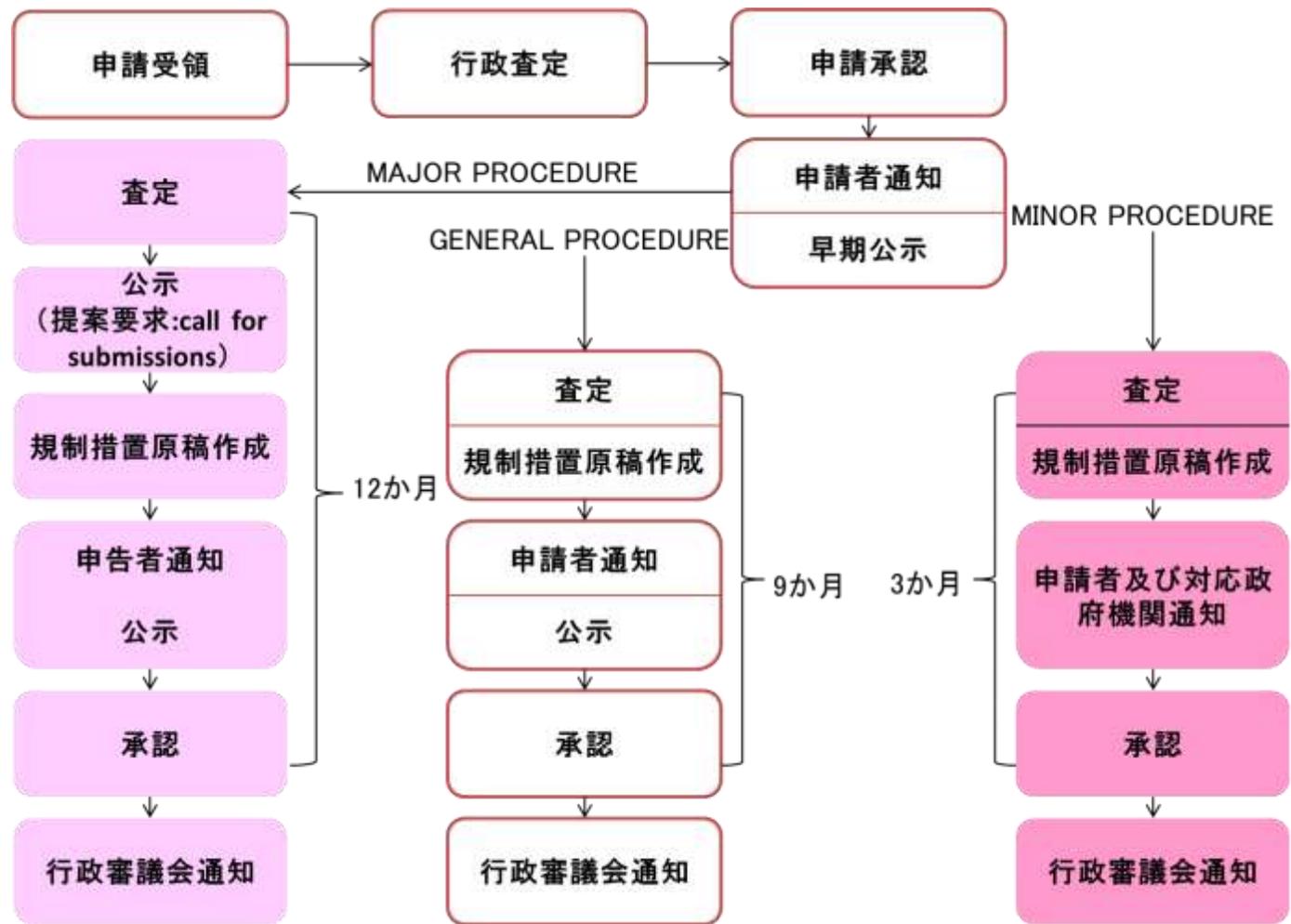
オーストラリアにおける業界団体としては、オーストラリア食品・食料品協議会（**Australian Food and Grocery Council (AFGC)**）がある。協議会は、オーストラリアの包装食品、飲み物、食料品の製造業者を代表する大手全国組織であり、会員企業による売上高はオーストラリアの製造業の 27.5%を占める。

同様の業界団体として、ニュージーランド食品協議会ニュージーランド食品・食料品協議会（**New Zealand Food and Grocery Council (FGC)**）がある。

(2) 食品添加物の認可の手続きについて

1) 認可プロセスの概要

オーストラリアにおける食品添加物の認可手続きについては、APPLICATION HANDBOOK にまとめられている。このハンドブックでは、申請者に対して利用の手順を示しており、申請内容ごとに、手続きにかかるプロセスとおおよその期間が提示されている(図 3-5)。申請は、まず 15 日間の事前アセスメントにより 3 つのコースに振り分けられる。デフォルトは一般的な申請 (General Procedure) であり、いずれのコースの場合にも最後に健康省での承認手続きを経て決定される。



(出所) FSANZ APPLICATION HANDBOOK より作成

図 3-5 認可プロセスの概要

2) 標準的な事務処理期間や手数料について

オーストラリアにおける食品添加物の認可に関する標準的な事務処理プロセスを図 3-6 から図 3-8 に示す。

審査に 1,200 時間以上が想定される大規模な申請 (Major Procedure) となる場合には査定から承認まで約 12 ヶ月かかりその詳細は図 3-6 の流れであり、審査が最大 100 時間と想定される軽微な申請 (Minor Procedure) となる場合には査定から承認まで約 3 ヶ月かかりその詳細は図 3-7 の流れとなる。審査期間がこれらの中間レベル(100 時間以上 1,200 時間未満)となる一般的な申請 (General Procedure) となる場合には査定から承認まで約 9 ヶ月かかりその詳細は図 3-6 の流れとなる。

手数料は、表 3-15 のように規定されており、認可プロセスにかかる時間によって課金される仕組みである。

表 3-15 認可にかかる手数料

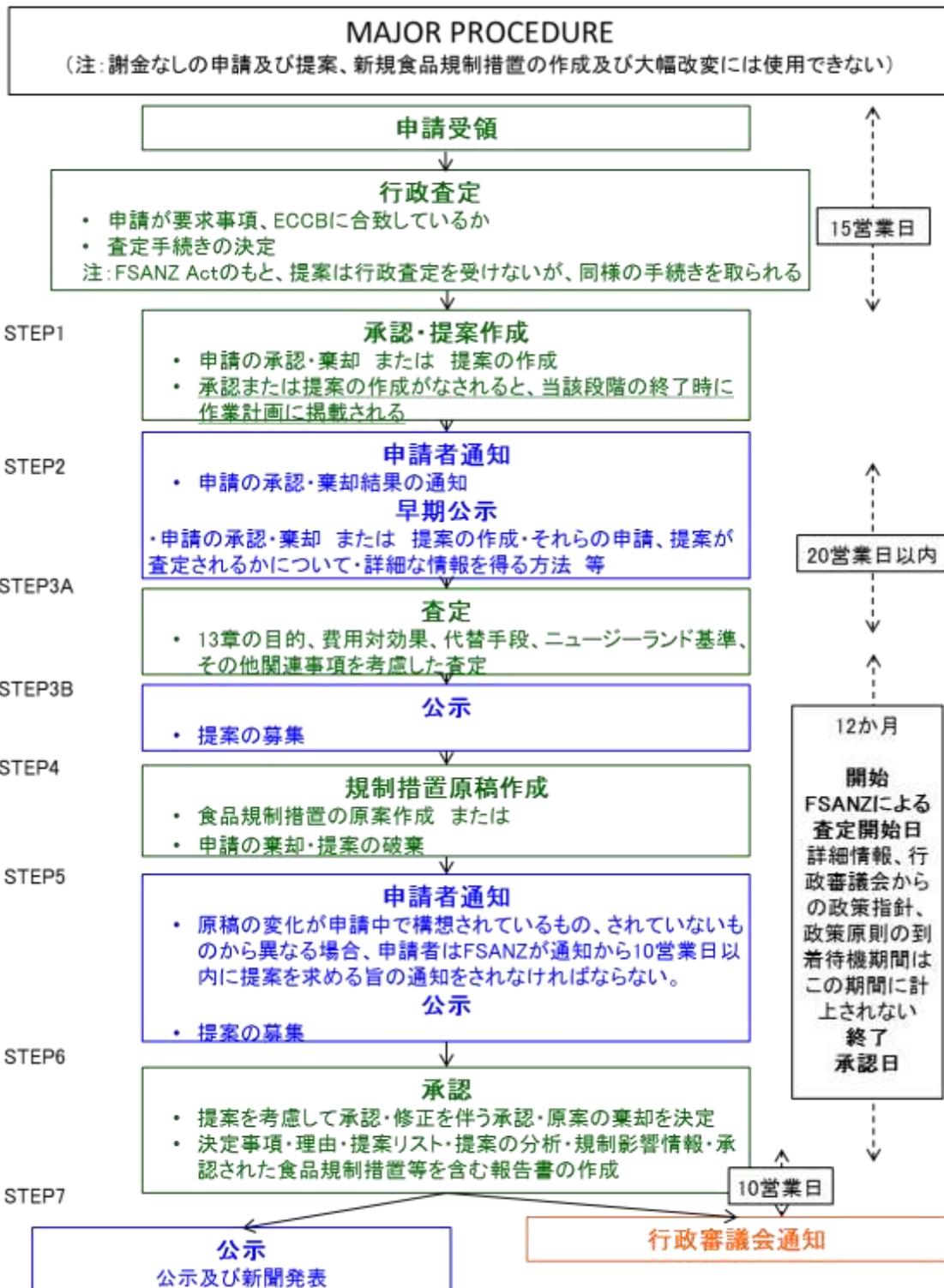
Procedure	Hours	Hourly Charge	Admin Charge	Total Fees \$AUD	Indicative Total Fees \$NZ
Minor Procedure	Maximum of 100 hours	11,500	10,000	21,500	26,875
General Procedure	Maximum of 350 hours	40,250	10,000	50,250	62,815
	Maximum of 650 hours	74,750	10,000	84,750	105,940
	Maximum of 1000 hours	115,000	10,000	125,000	156,250
	More than 1000 hours	115,000+**	10,000	125,000+**	156,250+
Major Procedure	1200 hours or more	138,000***	10,000	148,000+***	185,000+

* The figures above are therefore only indicative, calculated on an exchange rate of \$AUD1 = \$NZ1.25.

** If FSANZ determines, under the FSANZ Regulations, that the application consideration process is likely to require more than 1000 hours, a surcharge of \$AUD115 per hour will apply for each completed hour.

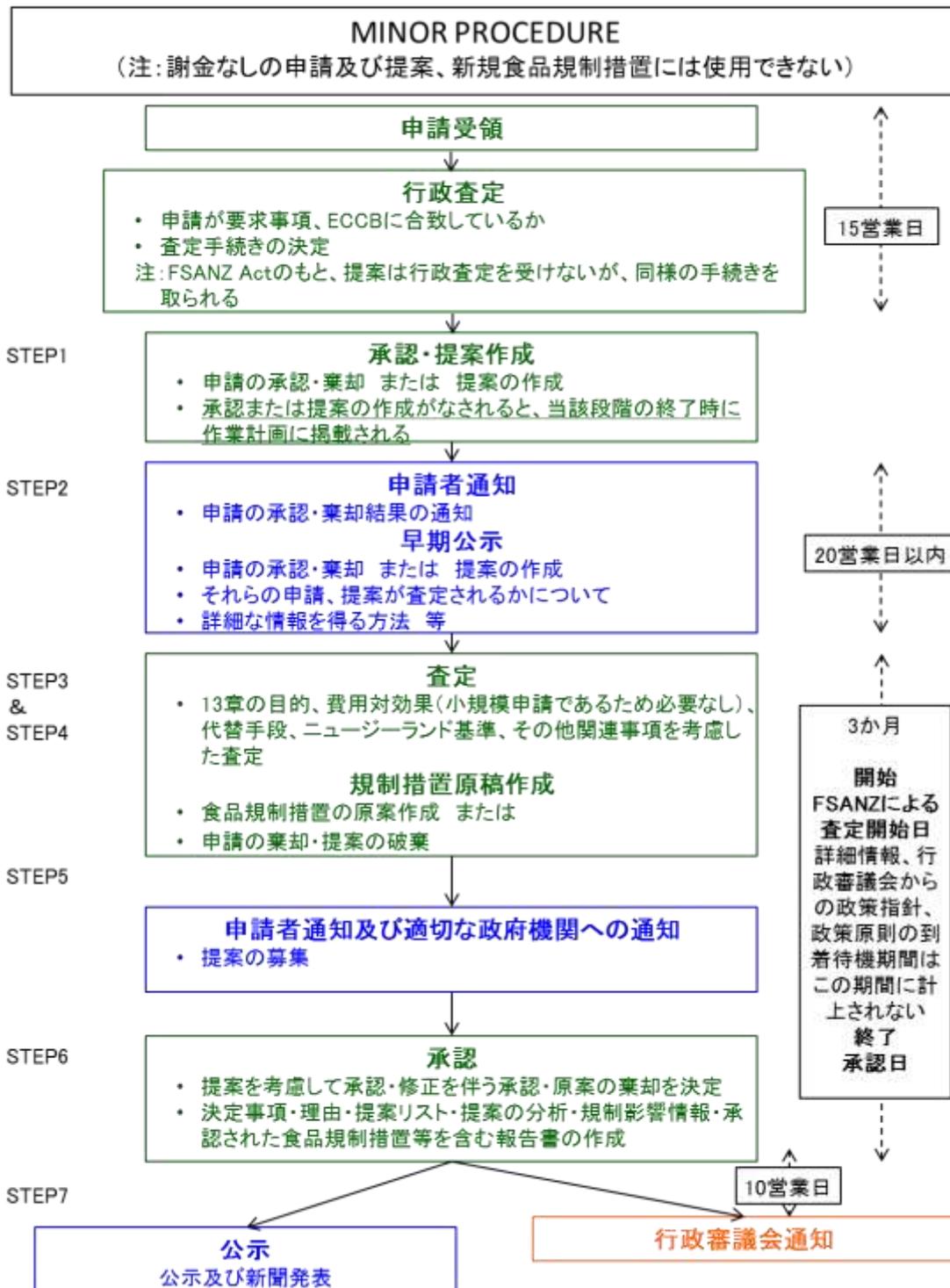
*** If FSANZ determines, under the FSANZ Regulations, that the application consideration process is likely to require more than 1200 hours, a surcharge of \$AUD115 per hour will apply for each completed hour.

(出所) FSANZ APPLICATION HANDBOOK より作成



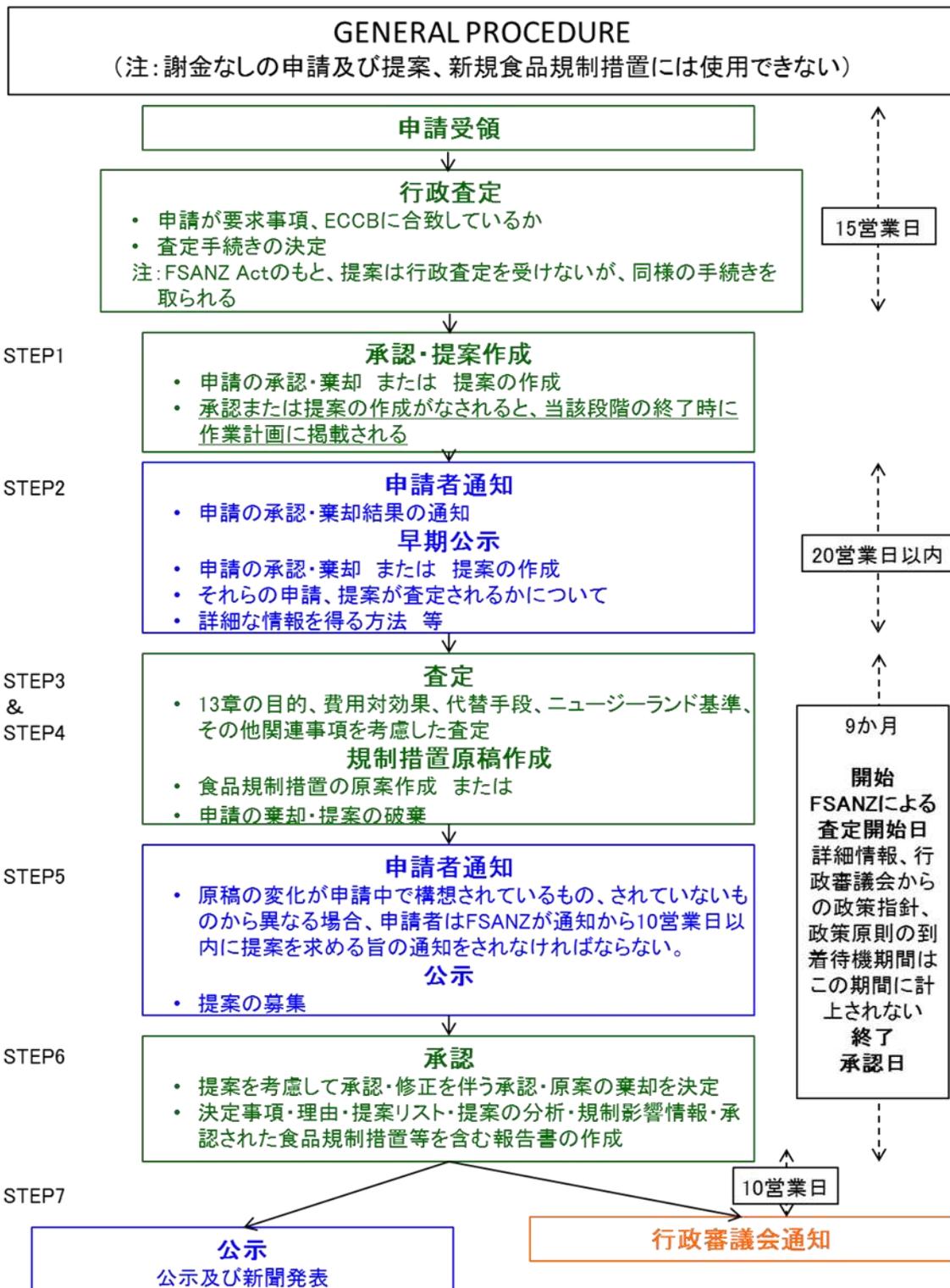
(出所) FSANZ APPLICATION HANDBOOK より作成

図 3-6 標準的な申請手順と評価期間 (Major Procedure)



(出所) FSANZ APPLICATION HANDBOOK より作成

図 3-7 標準的な申請手順と評価期間 (Minor Procedure)



(出所) FSANZ APPLICATION HANDBOOK より作成

図 3-8 標準的な申請手順と評価期間 (General Procedure)

3) 安全性の評価のために提出が必要な資料

安全性の評価のために必要な資料は申請する対象や分野によって整理されている。これを図 3-5 に示す。申請者はまず、食品安全基準を通読することと、申請手続きに入る前に、FSANZ と内容に関する打合せを行うことを推奨される。その上で、申請内容に応じて、本ハンドブックの該当箇所を読み、申請準備をすることがガイドされている。

食品添加物については、食品添加物、加工助剤、栄養物質によって申請書類が異なる。種別ごとに必要な項目を表 3-16 に示す。

表 3-16 安全性評価のために必要な資料リスト

食品添加物(3.3.1)	
<p>A. 技術的情報</p> <p><input type="checkbox"/>A.1 特性及び技術的機能情報</p> <p><input type="checkbox"/>A.2 識別情報</p> <p><input type="checkbox"/>A.3 化学的特性及び物理的特性</p> <p><input type="checkbox"/>A.4 不純物プロファイル</p> <p><input type="checkbox"/>A.5 製造工程</p> <p><input type="checkbox"/>A.6 諸元</p> <p><input type="checkbox"/>A.7 食品表示</p> <p><input type="checkbox"/>A.8 分析的検出方法</p> <p><input type="checkbox"/>A.9 追加機能</p>	<p>B. 安全性情報</p> <p><input type="checkbox"/>B.1 トキシコキネティクス及び代謝作用情報</p> <p><input type="checkbox"/>B.2 毒性情報</p> <p><input type="checkbox"/>B.3 国際機関による安全性評価</p> <p>C. 食品ばく露に関する情報</p> <p><input type="checkbox"/>C.1 食品添加物を含有する可能性のある食品リスト</p> <p><input type="checkbox"/>C.2 食品中の最大提案量 (proposed level)</p> <p><input type="checkbox"/>C.3 推定消費量水準</p> <p><input type="checkbox"/>C.4 食品添加物を含有する食品群の割合</p> <p><input type="checkbox"/>C.5 他国での使用 (適用されている場合)</p> <p><input type="checkbox"/>C.6 消費量に変化した場合、推定消費量に関する情報</p>
加工助剤(3.3.2)	
<p>A. 技術的情報</p> <p><input type="checkbox"/>A.1 加工助剤の種類</p> <p><input type="checkbox"/>A.2 識別情報</p> <p><input type="checkbox"/>A.3 化学的特性及び物理的特性</p> <p><input type="checkbox"/>A.4 製造工程</p> <p><input type="checkbox"/>A.5 諸元</p> <p><input type="checkbox"/>A.6 分析的検出方法</p> <p>B. 安全性情報</p> <p><input type="checkbox"/>B.1 工業利用情報 (化学薬品のみ)</p> <p><input type="checkbox"/>B.2 他国での使用情報 (化学薬品のみ)</p> <p><input type="checkbox"/>B.3 トキシコキネティクス及び代謝作用情報 (化学薬品のみ)</p> <p><input type="checkbox"/>B.4 毒性情報 (化学薬品のみ)</p> <p><input type="checkbox"/>B.5 国際機関による安全性評価 (化学薬品のみ)</p>	<p>D. 微生物由来の酵素の安全性に関する情報</p> <p><input type="checkbox"/>D.1 生成源微生物情報 (微生物生成の酵素のみ)</p> <p><input type="checkbox"/>D.2 生成源微生物の病原性及び毒性 (微生物生成の酵素のみ)</p> <p><input type="checkbox"/>D.3 生成源微生物の遺伝的安定性 (微生物生成の酵素のみ)</p> <p>E. 遺伝子組み換え微生物由来の酵素の安全性に関する情報</p> <p><input type="checkbox"/>E.1 生成源微生物の遺伝子組み換え特性 (遺伝子組み換え微生物生成の酵素)</p> <p>F. 食品ばく露に関する情報</p> <p><input type="checkbox"/>F.1 加工助剤を含有する可能性のある食品リスト</p>

<p>C. 食品ばく露による情報</p> <p><input type="checkbox"/>C.1 他国での利用情報（酵素のみ）</p> <p><input type="checkbox"/>C.2 毒性情報（酵素のみ）</p> <p><input type="checkbox"/>C.3 アレルギー誘発性情報（酵素のみ）</p> <p><input type="checkbox"/>C.4 海外での安全性評価報告</p>	<p><input type="checkbox"/>F.2 食品中の推定残留量</p> <p><input type="checkbox"/>F.3 推定消費量水準</p> <p><input type="checkbox"/>F.4 加工助剤を含有する食品群の割合</p> <p><input type="checkbox"/>F.5 他国での食品中残留量情報（入手可能であれば）</p> <p><input type="checkbox"/>F.6 消費量が変化した場合、推定消費量に関する情報</p>
<p>栄養物質(3.3.3)</p>	
<p>A. 技術的情報</p> <p><input type="checkbox"/>A.1 識別情報</p> <p><input type="checkbox"/>A.2 化学的特性及び物理的特性</p> <p><input type="checkbox"/>A.3 不純物プロファイル</p> <p><input type="checkbox"/>A.4 製造工程</p> <p><input type="checkbox"/>A.5 諸元</p> <p><input type="checkbox"/>A.6 分析的検出方法</p> <p><input type="checkbox"/>A.7 提案された食品表示</p> <p>B. 安全性情報</p> <p><input type="checkbox"/>B.1 トキシコキネティクス及び代謝作用情報</p> <p><input type="checkbox"/>B.2 動物および人体毒性研究</p> <p><input type="checkbox"/>B.3 国際機関による安全性評価</p> <p>C. 食品ばく露による情報</p> <p><input type="checkbox"/>C.1 栄養物質を含有する可能性のある食品群リスト</p>	<p><input type="checkbox"/>C.2 食品群または食品中の最大提案基準量</p> <p><input type="checkbox"/>C.3 推定消費量水準</p> <p><input type="checkbox"/>C.4 栄養物質を使用する食品群の割合</p> <p><input type="checkbox"/>C.5 他国での使用（入手可能であれば）</p> <p><input type="checkbox"/>C.6 消費量が変化した場合、推定消費量に関する情報</p> <p>D. 他のビタミンやミネラルよりも当該栄養物質を摂取することに関する情報</p> <p><input type="checkbox"/>D.1 栄養的意義（nutritional purpose）</p> <p>E. ビタミンやミネラルへの影響に関する情報</p> <p><input type="checkbox"/>E.1 栄養物質の必要性</p> <p><input type="checkbox"/>E.2 証明された潜在的欠点及び健康効果</p> <p>F. 消費者の理解と行動に関する情報</p> <p><input type="checkbox"/>F.1 消費者の認識と理解</p> <p><input type="checkbox"/>F.2 実在または潜在的消費者行動</p> <p><input type="checkbox"/>F.3 いかなる人口集団にも悪影響を及ぼさないことの証明</p>

(出所) FSANZ APPLICATION HANDBOOK より作成

4) 安全性評価の手法

食品添加物の安全性評価については、以下の情報の提供が要求され、これらに基づいて評価される。

- 毒物動態と代謝に関する情報
 - ✓ 新規食品添加物の申請にあたっては、実験動物およびヒトにおける添加物及びその代謝物の代謝について詳細に報告すること。
 - ✓ 既存添加物の使用の拡大を申請する場合は、FSANZ による評価以降に実施された試験結果のみ報告すればよい。FSANZ による評価がない場合は、公表論文または総説を記載すること。
- 食品添加物毒性試験に関する情報
 - ✓ (a) 新規添加物
 - 急性毒性試験
 - 短期毒性試験
 - 長期毒性試験及び発がん性試験
 - 生殖毒性試験
 - 発生毒性試験
 - 遺伝毒性試験
 - 神経毒性試験や免疫毒性試験といった、特殊試験
 - ✓ (b) 既存添加物
 - FSANZ による評価以降に実施された試験結果のみ報告すればよい。
- データの質
 - ✓ 全ての試験には、品質管理/保障プログラムの証明、もしくは独立した監査からの証明が必要である。安全性試験では、生データを含む、詳細な全データの報告が必要である。結果の要約だけは不適切。
 - ✓ 動物試験は、GLP 規範に沿って安全性評価のための試験を設計する必要がある。他にも、OECD ガイドラインやレッドブック 2000 のガイドラインの項目を参照する必要がある。
 - ✓ ヒトでの試験設計は、「化学的証拠の評価と申請方法」(NHMRC2000) に沿って行われなければならない。
- 動物試験の報告
 - ✓ 調査報告書には、投与経路、用量レベル、各用量レベルにおける動物数、動物の種族、性別、体重と週齢、観察頻度、各試験の期間、時間と効果の関係性、全ての測定値を含める必要がある。
- ヒトでの試験
 - ✓ 動物実験からのデータを補完するのに有用である。
 - ✓ 動物では観察されなかった、ヒトならではの影響の検出が可能である。
 - ✓ 糖尿病患者といった特定のグループに対する影響をみるためにも重要な試験である。

5) 過去5年間に新規に使用が認められた食品添加物の品目数及び品目名

過去5年間に新規に使用が認められた食品添加物を以下に示す⁴²。

ID	品目名	認可年月日 (予定)
A1015	Ethyl Lauroyl Arginate	2009.9.2
A1034	Advantame	2011.7.6
A1037	Steviol Glycosides	2011.5.13
A1047	Sodium Carboxymethylcellulose	2011.10.4
A1075	Quillaja Extract	2013.12.5
A588	Fluoride	2009.5.6
A603	food colouring preparations containing Erythrosine	2010.5.7
A1015	Ethyl Lauroyl Arginate	2010.2.19
	計 8 件	

【参考】 現在進行中の案件 : Food Standards Code- Changing the Code- Work Plan

<http://www.foodstandards.gov.au/code/changes/workplan/Pages/default.aspx>

6) 過去5年間に新規に使用が認められた食品添加物の認可に要した期間

過去5年間に新規に使用が認められた食品添加物の認可に要した期間を以下に示す。

ID	品目名	申請年月日	審査完了年月日	審査に要した期間 (日)
A1075	quillaja extract	2012.6.8	2013.12.5	545 日
A1015	Ethyl Lauroyl Arginate	2008.8.28	2009.9.2	370 日
A1034	Advantame	2009.10.1	2011.7.6	643 日
A1037	Steviol Glycosides	2009.10.28	2011.5.13	562 日
A1047	Sodium Carboxymethylcellulose	2010.5.6	2011.10.4	516 日
A1075	Quillaja Extract	2012.6.8	2013.12.5	545 日
A588	Fluoride	2006.8.23	2009.5.6	987 日
A603	food colouring preparations containing Erythrosine	2007.5.20	2010.5.7	1083 日
A1015	Ethyl Lauroyl Arginate	2009.10.30	2010.2.19	112 日

⁴² Food Standards Code- Applications

<http://www.foodstandards.gov.au/code/applications/Pages/default.aspx?termFilters=CodeChangeCategory%3dAdditive>

7) 安全性の評価結果の公表

安全性の評価結果は、FSANZ のサイトで公表されている。

Food Standards Code- Applications

<http://www.foodstandards.gov.au/code/applications/pages/default.aspx>

3.2.5 CODEX/JECFA

(1) 食品添加物の規制について

1) 概要

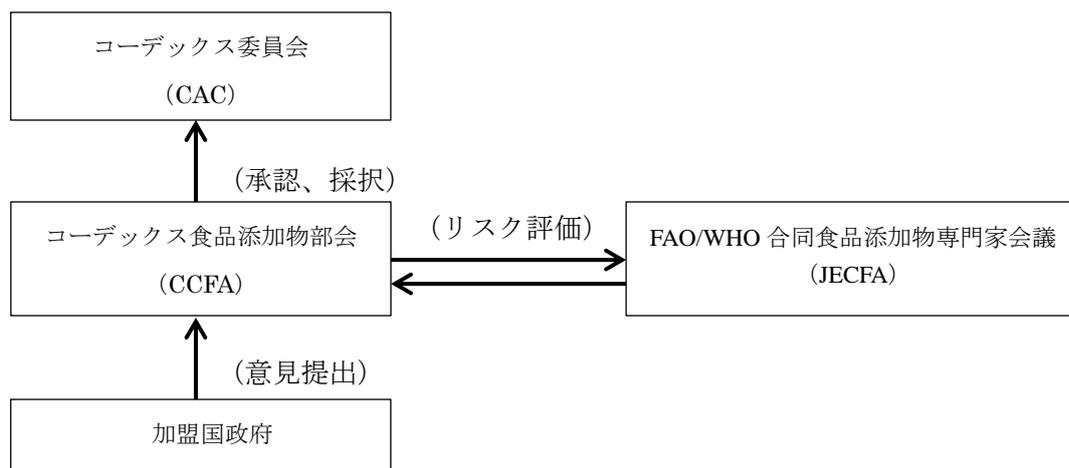
コーデックス委員会（CODEX Alimentarius Commission）は、FAO/WHO 合同食品規格計画の実施機関として、1963年に、FAO（国連食糧農業機関）とWHO（世界保健機関）が共同で設立した国際政府間組織で、その設置目的は、国際食品規格の策定を通じて、消費者の健康を保護するとともに、公正な食品の貿易を確保することである。コーデックス委員会が策定した食品規格は、WTO（世界貿易機関）の多角的貿易協定のもとで、国際的な制度調和を図るものとして位置づけられている。2012年10月現在、コーデックス委員会では212品目の個別食品規格と、13品目の地域食品規格が策定されている。

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）は食品添加物の安全性について国際的な評価を行う機関で、各国の食品添加物規格に関する専門家及び毒性学者から構成される。コーデックス委員会食品添加物部会（CCFA）からの審議依頼を受け、当該添加物の規格及び安全性について科学データに基づくリスク評価を行う。各国によって実施された安全性試験の結果を評価し、一日摂取許容量（ADI）を決定するほか、科学的に適正と考えられる規格基準（JECFA規格）を策定している。

2) 所管官庁

基準作成： コーデックス食品添加物部会（CCFA）

リスク評価： JECFA（FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議）



(出所) 日本食品添加物協会「新世界の食品添加物概説」

3) 規制法

一般規格： 食品添加物一般規格 (General Standard for Food Additives: GSFA)

関連法規： CODEX STAN 192-1995

CAC/GL 66-2008

CODEX STAN 107-1981

4) 用語の定義⁴³

① 食品添加物

「食品添加物とは、栄養価の有無に関わらず、通常はそれ自体を食品として消費することではなく食品の典型的な原材料として使用されることのない物質であり、食品の製造、加工、調製、処理、充填、包装、運搬または保存において、技術的な目的（感覚的な目的を含む）で食品に意図的に添加した結果、（直接的又は間接的に）当該物質又はその副産物が食品の一成分となる若しくは食品の特性に作用する若しくはそのような結果が合理的に期待される物質をいう。なお、食品添加物には汚染物質又は栄養に関する品質の維持若しくは改善のため食品に添加される物質は含まない」

② 加工助剤

加工助剤は食品添加物とは別の分類として以下のように定義されている。

「加工助剤とは、装置若しくは器具類を含まず、それ自体では食品の原材料として消費されることのない物質又は材料であって、処理若しくは加工過程において技術的な目的を達成すべく、原料、食品又はその原材料を加工する際に意図的に使用するものをいう。ただし、意図的ではないが、その残渣又は派生物が最終製品中に存在することが回避できない場合がある。」

③ 香料

香料は食品添加物として取り扱われず、以下のように定義されている。

「香料とは、栄養的な質の向上や他の技術的効果を充足させるよりはむしろ、食品の香気を付与、就職あるいは増強するために加えられる物質」

「香料は、食品の風味を添え、変化させ、または高めるために食品に添加される製品である（「食品添加物に関するコーデックス分類名および国際番号システム (CAC/GL 36-1989)」に基づき食品添加物とみなされる風味増強剤を除く）。香料には、甘味、酸味、又は塩味のみを持つ物質（砂糖、酢、食卓塩等）は含まれない。香料は、香料物質、天然香料複合物、熱処理香料又はスモーク香料、及びこれらの混合物から成るが、3.5 に記載の状況において非香料食品成分（セクション 2.3）が含まれることもある。これらは、それ自体としての消

⁴³ CODEX GENERAL STANDARD FOR FOOD ADDITIVES CODEX STAN 192-1995
http://www.codexalimentarius.net/gsfaonline/docs/CXS_192e.pdf

費を意図しない製品である」

④ 栄養素

食品添加物の定義にも明確に記載されるように、「食品の栄養化の保持、増進のために添加される物質は含めない。」とあり、CODEXにおいては食品添加物に含まれない。

(2) 食品添加物の認可の手続きについて

1) 認可プロセスの概要

食品添加物は CODEX の下部組織である個別商品部会が作成する食品規格 (CS) 及び食品添加物・汚染物質部会が作成する食品添加物一般規格 (GSFA) で取り扱われている。食品添加物の使用基準は当初個別商品部会で検討され、それぞれの食品規格の添加物使用基準として記載されていたが、1990 年以降は食品添加物・汚染物質部会において食品横断的な添加物使用基準が作成されるようになった。

GSFA に記載される食品添加物は JECFA で安全性評価を受けたものに限定されている。JECFA で定められた ADI (一日摂取許容量) 等の情報及び食品添加物の推定摂取量に基づき、CODEX 食品添加物部会において GSFA として食品添加物使用基準が定められる⁴⁴。

2) 安全性の評価のために提出が必要な資料

JECFA は安全性試験のガイドラインとして「食品添加物の毒性試験結果報告書作成のためのガイドライン⁴⁵」を提示している。本ガイドラインは、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) ⁴⁶に提出する毒性試験結果報告書を作成するためのガイドラインであり、報告書を作成する WHO の臨時アドバイザー及び報告書の査読を行う評価メンバーに向けて作成されたものである。また、食品添加物の毒性データサマリーを作成する製造業者にとっても有用なものとなっている。本ガイドラインでは、毒性試験結果報告書の構成と盛り込むべき内容が記載されている。ガイドラインで示されている報告書の構成は以下の通りである。

⁴⁴ 日本食品添加物協会「新世界の食品添加物概説」に基づく。

⁴⁵ Guidelines for the preparation of toxicological working papers on food additives

⁴⁶ 食品添加物の安全性について国際的な評価を行う機関で、各国の食品添加物規格に関する専門家及び毒性学者から構成される。CODEX 委員会食品添加物汚染物質部会からの審議依頼を受け、当該添加物の規格及び安全性について科学データに基づくリスク評価を行う。各国によって実施された安全性試験の結果を評価し、一日摂取許容量 (ADI) を決定するほか、科学的に適正と考えられる規格基準 (JECFA 規格) を策定している。

1. 見出し
2. 目次
3. 解説
4. 生物学的データ
 - 4.1 生化学的観点
 - 4.2 毒性試験
 - 4.2.1 急性毒性
 - 4.2.2 短期毒性
 - 4.2.3 長期毒性／発がん性
 - 4.2.4 遺伝毒性
 - 4.2.5 生殖毒性
 - 4.2.6 特殊試験
 - 4.3 ヒトでの所見
5. コメント
6. 評価
7. 注釈
8. 参考文献

食品添加物の毒性試験として急性毒性試験、短期毒性試験、長期毒性／発がん性試験、遺伝毒性試験、生殖毒性試験の5種類の試験が求められるほか、ある特定の臓器や組織への影響を評価する必要がある場合は追加的に特殊試験を実施することが求められる。上記ガイドラインの Appendix には試験結果報告書の目次構成及び毒性試験結果サマリーのひな形が提示されている。

また、ヒトでの所見として、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の結果について報告することが求められている。

3) 安全性評価の手法⁴⁷

JECFA による安全性評価は Member と Secretariat それぞれのメンバーからなる会合において行われる。Member は自らの専門性及び各種試験に基づく評価を行う。一方、Secretariat は FAO/WHO 事務局等の職員により構成され、会合の準備や評価を行う専門家である WHO temporary Advisers や FAO Consultants の手配を行う。

⁴⁷ FAO procedural guidelines for the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
http://www.fao.org/fileadmin/templates/agns/pdf/jecfa/2003-02-24_Food_Add_Cont_Guidelines.pdf

4) 過去5年間に評価が行われた食品添加物の品目数及び品目名

FAO のホームページにおいて、JECFA による会合のサマリー及び結論が公開されている⁴⁸。2010 年から 2014 年にかけて行われた会合において、成分規格、ADI、その他毒性学的評価、及び一日摂取量評価の対象となった食品添加物を表 3-17 に示す⁴⁹。

表 3-17 過去5年間に評価された食品添加物

No.	会合開催日	食品添加物	評価項目	URL
1	第 73 回 2010/6/8-17	—	成分規格、ADI、 毒性学的評価、 一日摂取量評価	(Page not found)
2	第 74 回 2011/6/14-23	Aluminium-containing food additives Benzoe tonkinensis Glycerol ester of gum rosin (GEGR) Glycerol ester of tall oil rosin (GETOR) Glycerol ester of wood rosin (GEWR) Octenyl succinic acid (OSA) modified gum arabic Polydimethyl siloxane Ponceau 4R Pullulan Pullulanase from <i>Bacillus</i> <i>deramificans</i> expressed in <i>Bacillus licheniformis</i> Quinoline Yellow Sunset Yellow FCF	成分規格、ADI、 毒性学的評価、 一日摂取量評価	ftp://ftp.fao.org/ag/agn/jecfa/JECFA_74_Summary_Report_4July2011.pdf

⁴⁸ Chemical risks and JECFA Summaries and conclusions from recent meetings
<http://www.fao.org/food/food-safety-quality/scientific-advice/jecfa/en/>

⁴⁹ 成分規格のみ検討対象となった食品添加物については表 3-17 には掲載していない。

No.	会合開催日	食品添加物	評価項目	URL
3	第 76 回 2012/6/5-14	Magnesium dihydrogen diphosphate Mineral oil (medium and low viscosity) classes II and III 3-Phytase from <i>Aspergillus niger</i> expressed in <i>Aspergillus niger</i> Serine protease (chymotrypsin) from <i>Nocardiosis prasina</i> expressed in <i>Bacillus licheniformis</i> Serine protease (trypsin) from <i>Fusarium oxysporum</i> expressed in <i>Fusarium venenatum</i>	成分規格、ADI、 毒性学的評価、 一日摂取量評価	http://www.fao.org/fileadmin/user_upload/agns/pdf/76th_JECFA_summary_report.pdf
4	第 77 回 2013/6/4-13	Advantame Glucoamylase from <i>Trichoderma reesei</i> expressed in <i>Trichoderma reesei</i> Glycerol ester of gum rosin (GEGR) Glycerol ester of tall oil rosin (GETOR) Glycerol ester of wood rosin (GEWR) Nisin Octenyl succinic acid (OSA) modified gum arabic	成分規格、ADI、 毒性学的評価、 一日摂取量評価	http://www.fao.org/fileadmin/templates/agns/pdf/jecfa/JECFA_77_Summary_Report_Final_revised_Oct_2013.pdf

5) 安全性の評価結果の公表

GSFA に関する情報は CODEX のホームページに「GSFA Online⁵⁰」として公表されている。

また、JECFA による食品添加物、香料、汚染物質、毒素、及び動物用医薬品に対する評価結果のサマリーがデータベース化されており、物質名あるいは CAS 番号により検索できる⁵¹。その他、生物学的、毒性学的データや摂取量評価結果の詳細を掲載した Toxicological Monographs⁵²もウェブ上で閲覧できる。

⁵⁰ GSFA Online <http://www.codexalimentarius.net/gsaonline/index.html>

⁵¹ Evaluation of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA)
<http://apps.who.int/food-additives-contaminants-jecfa-database/search.aspx>

⁵² Toxicological Monographs <http://www.who.int/foodsafety/chem/jecfa/publications/monographs/en/>

3.2.6 EU

(1) 食品添加物の規制について

1) 概要

近年、EU では加盟国間で共通した食品規制を構築することを目的として、多くの法制度改革が実施されている。数年に渡る見直しの結果、食品添加物に関する規制は最も拘束力の強い Regulation（規則）の形でまとめられ、2012年12月16日に公示され、2013年6月に施行された。

EU が定める規制には Regulation（規則）、Directive（指令）、Recommendation（勧告）、Decision（決定）の四種類が存在する。この中で最も強い拘束力を持つのは Regulation である。Regulation は加盟国の法令を統一するために制定されるため、加盟国の国内法に依らず加盟国で直接適用される。従って、Regulation は国内の法令に相当するものとなる。

2) 所管官庁

EU におけるリスク管理については、リスク管理に関する立法を欧州理事会と欧州議会が、リスク管理に関する監督を欧州委員会の健康・消費者保護総局が、それぞれ担当している。各加盟国におけるリスク管理は加盟国政府の所管官庁が担当し、リスクコミュニケーションは、加盟国を含む関係諸機関の協働事項となっている。

リスク評価については EFSA が担当している。EFSA は他の EU 機関から独立して運営されており、適正な科学的知見の提供と自発的なリスクコミュニケーションを行っている。

リスク管理： 欧州議会（European Parliament）、欧州理事会（European Council）
欧州委員会（European Committee :EC）
健康・消費者保護総局（Directorate General for Health and Consumer Protection : DG SANCO⁵³）
各国政府所管官庁

リスク評価： 欧州食品安全機関（European Food Safety Authority : EFSA）

3) 規制法

EU で食品に関する一般原則と一般要件を規定しているのが、Regulation(EC)No 178/2002（一般食品法）となっており、これに基づいて Regulation(EC)No 1333/2008（食品添加物規則）が定められている。この他、関連規則として、食品添加物の申請・認可に関する手順を定める Regulation (EC)No1331/2008（共通手順規則）、認可添加物の再認可の手順等を定める Regulation(EC)No 257/2010（認可添加物の再認可）がある。

認可された食品添加物は Regulation(EC)No 1333/2008 の Annex に位置づけられており、Annex は Regulation(EC)No 1129/2011（使用許可食品添加物リスト）や Regulation(EC)No 1130/2011（食品添加物、酵素、香料、栄養素に使用可能な食品添加物のリスト）として、

⁵³ DG SANCO は EC の 1 部署であり、食品安全や公衆衛生、消費者問題などの実務を担当している。

別途発行されている。

基本法： Regulation(EC)No 178/2002 一般食品法

関連規則：

Regulation(EC)No 1333/2008 食品添加物規則

Regulation (EC)No1331/2008 共通手順規則

Regulation(EC)No 257/2010 認可添加物の再認可

4) 用語の定義

Regulation(EC)No 1333/2008 により Food Improvement Agent (食品改良物質) というカテゴリーが設けられ、この下位に、食品添加物 (Food additives)、酵素 (Enzymes)、そして香料 (Flavorings) が位置付けられている。

① 食品添加物

Regulation(EC)No 1333/2008 では、食品添加物を「それ自体は食品として消費されず、また栄養価の有無に関わらず、また食品の典型的な成分としては通常用いられないもので、食品の製造、加工、準備、処理、包装、輸送、又は保存の過程において技術的目的で追加することで、直接または間接的に当該物質やその副産物が食品の一部となる、もしくは一部となることが十分に期待されるような全ての物質」と規定している。

また同規則では、香りや風味付け、栄養目的で使用された物質は食品添加物とみなされず、加工助剤や食品酵素も本法の適用範囲外であることが記載されている。

② 加工助剤

「加工助剤」とは以下のあらゆる物質を意味する：

- (i) そのもの自体で食品として摂取されない
- (ii) 原料、食品あるいは食品成分の下降中に意図的に使用され、処理や加工の過程で特定の技術的目的を果たす。
- (iii) 故意ではなく、技術的に不可避の残留物が最終製品に存在する可能性があるが、その残留物に健康上のリスクはなく、最終製品中で技術的な効果を発揮しない。」

加工助剤は食品添加物に含まれず、各国内立法の範疇である。一定のカテゴリーについては EU 統一規格が設定されており、溶媒抽出物の一覧とその使用基準については Council Directive 2009/32/EC にて規定されている。

③ 香料

「香料」とは以下の製品を指す

- (i) そのものとして消費されることがなく、香気や風味を添え、修正する目的で食品に添加されるもの
- (ii) 以下に分類される物質から成る、又はこれを構成するもの： flavouring substances,

flavouring preparations, thermal process flavourings, smoke flavourings, flavour precursors or other flavourings 又はこの混交物」

Regulation(EC)No1334/2008にて食品添加物と並列して規制が行われ、場合によっては食品添加物規則と重複することもある。

④ 栄養素

栄養素については食品添加物とはみなされない。一定のビタミン・ミネラル・アミノ酸類に関してのみ食品への付加が認められ、

- ✓ Novel Foods（新規食品）
- ✓ PARNUTS（特定栄養用途食品）
- ✓ Food Supplements（フード・サプリメント）
- ✓ 強化食品

の4つの枠組みでそれぞれ詳細が定められている。

Novel Foodは1997年以前にヒトの食用としての十分な使用実績が無い一定の食品あるいは食品成分（食品添加物、加工助剤、食用酵素を除く）について、EFSAによる安全性評価を定めたものである。先行品との実質的同質性を証明することで略式手続を選択することが可能である。

PARNUTSとは「その特殊な組成、あるいは製造工程によって、通常摂取する食品と明らかに異なる食品のことである。表示された栄養目的に適した食品であり、それを示す販路にて販売されるものである」と定義され、使用許可成分リストに栄養素の他カルニチン、タウリン、ヌクレオチド、コリン、イノシトールなどといった成分が定められている。ただしEUレベルでの届出や安全性評価の制度は原則無い。

Food Supplementにおいても同様に製造に使用できる栄養素とその形状がリストに示されており、こちらはEFSAによる安全性評価が行われる。加盟国によってはEUが求める以上の手続きを求めていることもある。

強化食品とは「食品の加工や保存により失われた量の回復、代用食品への栄養価付加、通常食品に含まれる以上の量を強化・補強する目的でビタミンとミネラルを添付した食品」と定められ、使用可能なビタミンとミネラルが定められている。また、栄養表示に関してはREGULATION (EU) No 1169/2011にて規制されており、エネルギー、脂質、飽和脂肪酸、炭水化物、糖類、たんぱく質、塩の量の表示の義務化と、一定の特例品については任意であること、ビタミン及びミネラルの量を表示する場合は、その1日の基準摂取量に対する割合を表示（百分率）しなければならないことが定められている。

5) 業界団体

EUにおける食品に関する業界団体としては、The European Food Information Council (EUFIC)⁵⁴があり、食品添加物に関する業界団体としては、Federation of European Specialty

⁵⁴ The European Food Information Council (EFIC) : <http://www.eufic.org/>

Food Ingredients Industries (ELC)⁵⁵がある。ELCのメンバーにはEU加盟国の食品添加物に関する業界団体や、食品メーカーなどが含まれている。ELCはCodexのオブザーバーでもある。また、酵素に関する業界団体としてAssociation of Manufacturers and Formulators of Enzyme Products (AMFEP)⁵⁶、乳化剤に関する業界団体としてEuropean Food Emulsifier Manufacturers' Association (EFEMA)⁵⁷、着色料に関する業界団体として、Natural Food Colours Association (NATCOL)⁵⁸がある。これら個別の業界団体は全てELCのメンバーとなっている。

(2) 食品添加物の認可の手続きについて

1) 認可プロセスの概要

EUにおける食品添加物の認可プロセスについては、Regulation (EC)No1331/2008 共通手順規則に以下のとおり説明がある。本規則では、食品添加物、食品用酵素、食品香料の査定・認可に関する共通手続を規定している。EUにおいて販売が許可された食品添加物は、コミュニティリストに登録される。新規に食品添加物を認可する場合、既にリストにある食品添加物の利用範囲に変更がある場合、リストから食品添加物を削除する場合は、ECがコミュニティリストを更新する。

表 3-18 認可プロセスに関する規制

Regulation (EC)No1331/2008 より関係部分を抜粋
<p>第3条 共通手続の主な段階</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. コミュニティリストの更新は、ECの発案もしくは申請者による申請によって開始される。 2. ECはEFSAの意見を仰がなければならない。(ただし、既にリストにある食品添加物の利用範囲変更や削除の場合、ヒトの健康影響が小さい場合はEFSAの意見を仰ぐ必要はない。
<p>第4条 手続きの開始</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 食品添加物認可リスト更新の申請を受け取り次第、ECは、 <ol style="list-style-type: none"> (a) 受理後14営業日以内に申請者に申請受理通知を行う。 (b) 必要に応じてEFSAに申請内容を通知し意見を求める。 2. ECは自身の主導によって手続きを開始する際は、加盟国に通知し、必要に応じてEFSAの意見を求めなければならない。
<p>第5条 関連機関の意見</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. EFSAは申請受理後、9か月以内に意見を提供しなければならない。

⁵⁵ Federation of European Specialty Food Ingredients Industries (ELC) : <http://elc-eu.org/>

⁵⁶ Association of Manufacturers and Formulators of Enzyme Products (AMFEP) : <http://www.amfep.org/>

⁵⁷ European Food Emulsifier Manufacturers' Association (EFEMA) : <http://www.emulsifiers.org/>

⁵⁸ Natural Food Colours Association (NATCOL) : <http://www.natcol.org/>

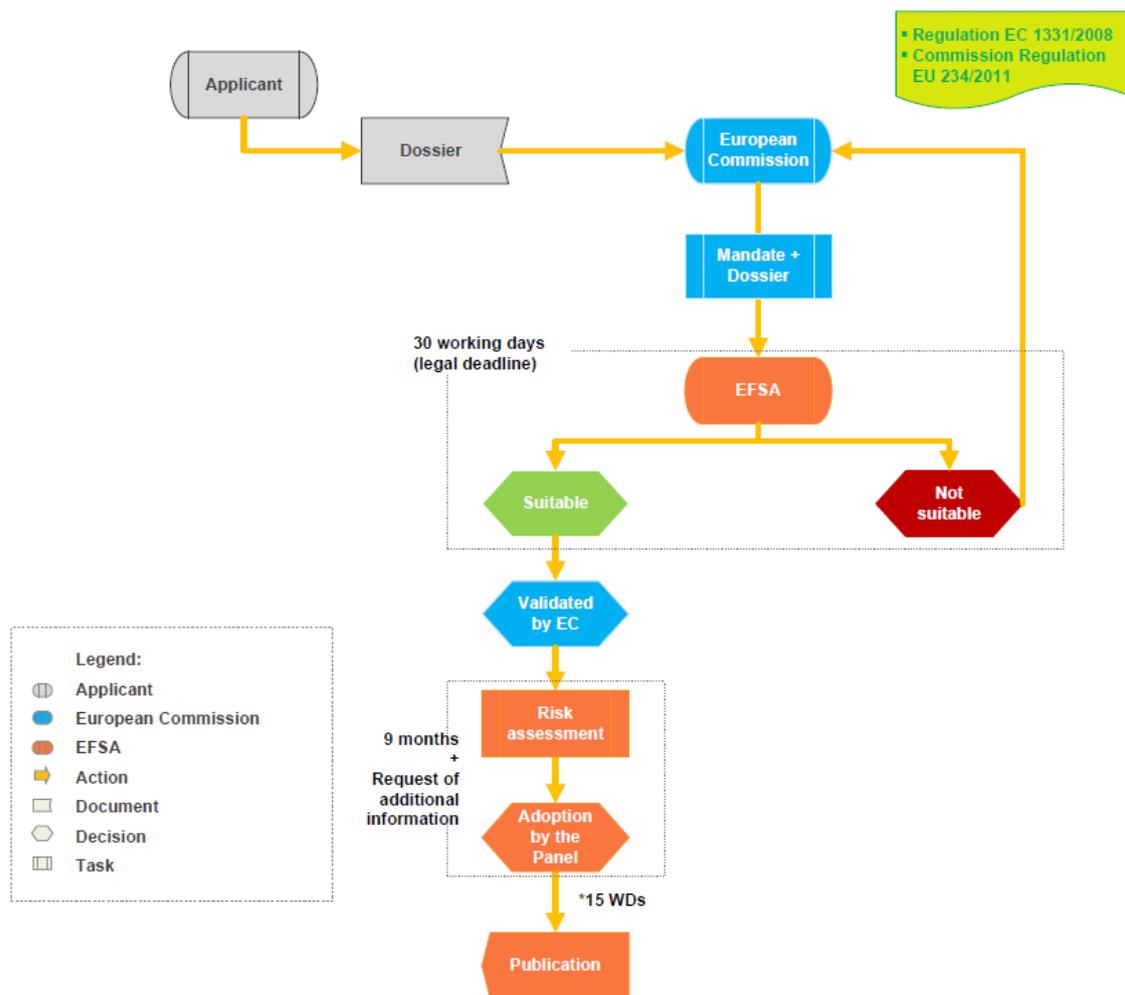
2. EFSA は EC、加盟国、申請者に対して意見を送付しなければならない。

第7条 コミュニティリストの更新

1. EFSA が意見を提示してから 9 か月以内に EC は EFSA の意見、関連条項などを考慮し、コミュニティリスト更新に関する規制案を提出しなければならない。
EFSA の意見を求めない場合は、9 か月の期間は申請受理後から開始する。

また、食品添加物の新規申請に必要となる申請書の要件を規定する Regulation(EC)No 234/2011 では、EC が申請者から申請書類を受理して、EFSA に対して申請書類が同規則に定める要件を満たしているかどうかを確認する期間を 30 日以内としている。

EFSA では、上記の規則を踏まえて、申請者向けのガイダンスの一つとして食品添加物の申請に関するワークフローを提供している。



(出所) <http://www.efsa.europa.eu/en/apdeskaplworkflow/docs/apdeskaplworkflowfoodadd.pdf>

図 3-9 食品添加物の申請に関するワークフロー

2) 標準的な事務処理機関や手数料について

1) で示した規則と EFSA の提示するワークフローを踏まえると、申請者が新規の食品添加物の認可を申請する書類 (Dossier) を EC に提出してから、EFSA が評価を実施してその結果を提示するまでに、30 営業日 (申請書類によりリスク評価ができるかどうかの判断)、9 か月 (EFSA による評価期間)、15 営業日 (EFSA による評価結果の取りまとめ) と合わせて 11 か月以上の期間を要する。さらに、Regulation (EC)No1331/2008 では、EFSA の評価結果が提示されてから、EFSA の評価結果を踏まえた EC による確認にさらに 9 か月かかるとしているため、合わせて 20 か月以上の期間を要することとなる。

Regulation (EC)No1331/2008 やその他関連する規則では、食品添加物の申請手続きにかかる手数料については規定していない。

3) 安全性の評価のために提出が必要な資料

食品添加物の申請に必要な書類の要件については、Regulation(EC)No 234/2011 で規定されている。同規則では、書類として提出すべきデータを、食品添加物のリスク評価に必要とされるデータと、食品添加物のリスク管理に必要なデータの大きく二つに分類している。それぞれのデータの内容を以下に示す。

表 3-19 認可プロセスに関する規制

<p>○食品添加物のリスク評価に必要とされるデータ</p> <ul style="list-style-type: none">(a) 提案する規格・解析データを含めた添加物の同一性・特性；(b) 粒子径、粒子径の分布、および他の物理化学的特性；(c) 製造工程；(d) 不純物の存在；(e) 添加物を加える食品中での安定性・反応・運命；(f) 既存の承認およびリスク評価；(g) コミュニティリストの食品カテゴリー、または新たに提案する食品カテゴリー中、またはそれらカテゴリーのうちの 1 つに属する具体的な食品中において提案する通常および最大使用量；(h) 食事ばく露の評価；(i) 生物学的ならびに毒物学的なデータ：<ul style="list-style-type: none">毒物動態学；亜慢性毒性；遺伝毒性；慢性毒性／発がん性；生殖および発生毒性 <p>○食品添加物のリスク管理に必要とされるデータ</p> <ul style="list-style-type: none">(a) 既存の規格への参照を含めた、食品添加物の同一性(b) 承認を要求する食品カテゴリーまたは製品のそれぞれについて提案する使用量の機能的および技術的な必要性、ならびに経済的および技術的に実施可能

- な他の方法によっては、その必要性を達成できないことについての説明
- (c) 提案する使用量において意図する効果に関する、食品添加物の有効性の調査
 - (d) 消費者にとってのメリットおよび便益
 - (e) その使用が消費者の誤解を招かない理由
 - (f) 欧州連合のリストで言及される食品カテゴリー中、または新たに提案する食品カテゴリー中、またはそれらカテゴリーのうちの 1 つに属するより具体的な食品中において提案する通常および最大使用量
 - (g) 関連するカテゴリーまたは製品のそれぞれについて意図する通常および最大使用量に基づいたばく露評価
 - (h) 消費者が消費する最終的な食品中に存在する食品添加物の量
 - (i) 食品添加物または食品中における食品添加物の残留物の同定ならびに定量化を可能とする分析方法
 - (j) Regulation (EC) No 1333/2008 の第 7 および 8 条中で制定される甘味料および着色料に関する特定の条件の遵守

各項目のデータに関するより詳細な内容については、EFSA が提供する「Guidance for submission for food additive evaluations (July 2012). EFSA Journal 2012;10(7):2760 (EFSA-Q-2010-00675)」に詳細が記載されている。

4) 安全性評価の手法について

EFSA 内に設置された食品添加物の評価を行うためのグループである、ANS (Food Additives and Nutrient Sources added to Food) パネルにおいて、申請された食品添加物の安全性評価が実施される。ANS パネルでは、申請者から提出された申請書類にもとづき、食品添加物の安全性評価を行う。

5) 過去 5 年間に新規に使用が認められた食品添加物の品目数及び品目名について

認可された食品添加物が掲載されているコミュニティリスト (Regulation(EC)No 1129/2011、Regulation(EC)No 1130/2011 等) は、EC のウェブサイト⁵⁹上で確認することができる。申請日や認可日が記載されている物質がある一方、記載のない物質もあり、さらに新規の申請と既存の使用方法変更の申請が混在しているため、本ウェブサイトから新規使用が認められた食品添加物を確認することは難しい。一方、EC の発行する規則を公開しているウェブサイト「EU-Lex⁶⁰」では、改訂版としてコミュニティリストの更新内容と更新日を提供している。そのため、Regulation (EC)No1331/2008 の改訂状況から食品添加物の認可状況を把握することができる。

また、EFSA では EC から評価の要請があった食品添加物の評価状況、評価結果を「Register of Questions」と呼ばれるウェブサイト⁶¹上で公開している。本ウェブサイト上で、以下の条

⁵⁹ Food Additives : https://webgate.ec.europa.eu/sanco_foods/main/?sector=FAD&auth=SANCAS

⁶⁰ EU-Lex : <http://eur-lex.europa.eu/homepage.html>

⁶¹ Register of Questions : <http://registerofquestions.efsa.europa.eu/roqFrontend/questionsListLoader?unit=FIP>

件で検索を行うことにより、ANS パネルにおける評価状況を把握することができる。

検索条件：

Unit Filter：Food Ingredients and Packaging

Filter Panel：ANS

Filter Statues：Finished

Filter Question Type：Application

Filter Food Sector Area：Food additives

以上より、EFSA のウェブサイトから申請受理日と EFSA による意見提示日、EU-Lex ウェブサイトから認可日を把握できる。

EFSA のウェブサイトにおいて、上記条件で検索した結果、68 件がヒットした。このうち 41 件は食品添加物の再評価に関する案件であり、残り 19 件が新規の食品添加物か既存の食品添加物の使用範囲拡大に関する申請と推測される。以下に 19 件について、評価結果のタイトルと区分(新規の食品添加物か認可済添加物の使用範囲の拡大か)、申請の受理日、EFSA による意見提示日を整理した。各評価結果を見ると、19 件のうち 8 件は新規の食品添加物と考えられる。ただし、新規のうちほとんどが JECFA で評価済、もしくは医薬品として認可済である。

表 3-20 EFSA によって評価された食品添加物

EFSA ジャーナル番号	タイトル	申請者	区分	申請受理日	EFSA 意見提示日
EFSA Journal 2013;11(8):3303	Request for EFSA to perform a scientific risk assessment on a food additive: Polyvinyl alcohol-polyethylene glycol-graft-co-polymer	—	新規 (医薬品としては認可済)	2012/11/27	2013/8/12
EFSA Journal 2013;11(3):3121	Request for EFSA to provide a refined dietary exposure assessment of erythritol (E968) taking into account additional data provided.	—	認可済食品添加物のばく露評価見直し	2012/12/4	2013/3/12
EFSA Journal 2013;11(1):3073	Request for authorisation of Medium Viscosity Mineral Oils Class I (with Viscosity at 100-C not less than 8.5mm2s) as a food additive	—	SCF ⁶² パネルで評価済のものを ANS で再検討	2011/12/21	2013/1/17
EFSA Journal 2012;10(12):2953	Commission request for a scientific opinion on the safety of beta carotene use in heavy smokers	—	認可済食品添加物のヘビースモーカーでの評価	2012/11/7	2012/12/6
EFSA Journal 2012;10(5):2658	request to perform an exposure assessment taking into account new additional information on the use of sucrose esters of fatty acids.	—	認可済食品添加物の新たなばく露評価	2011/9/13	2012/5/11

⁶² SCF (Scientific Committee for Food) パネル：ANS パネルと同じく EFSA のもとに設置された食品の科学的な検討を行うグループ

EFSA ジャーナル番号	タイトル	申請者	区分	申請受理日	EFSA 意見提示日
EFSA Journal 2011;9(5):2141	Request for EFSA to perform a scientific risk assessment on food additive: glycerol esters of tall oil rosin	Pacific Chemicals LLC	使用範囲の拡大	2009/11/11	2011/5/6
EFSA Journal 2010;8(12):1943	To perform a scientific risk assessment on food additive: allyl isothiocyanate	IPU Product Development	新規 (JECFA で評価済)	2009/2/9	2010/12/22
EFSA Journal 2010;8(12):1942	Risk assessment for the use of sodium ascorbate as a food additive in vitamin D preparations intended to be used in formulae and meaning foods for infants and young children	—	認可済食品添加物の児童への影響の評価	2010/9/6	2010/12/22
EFSA Journal 2010;8(12):1948	Request for EFSA to perform a scientific risk assessment on a food additive: Polyvinylpyrrolidone-vinyl acetate copolymer	—	新規	2010/2/16	2010/12/22
2009;7(11);1387	High viscosity white mineral oil.	Concawe	SCF パネルで評価済のものを ANS で再検討	2006/9/8	2009/11/24
EFSA Journal 2010;8(7):1654	To perform a scientific risk assessment on food additive: glycerol esters of gum rosin	Spherix	新規 (JECFA で評価済)	2009/2/19	2010/7/14
EFSA Journal 2010;8(7):1656	Request for EFSA to perform a scientific risk assessment on a food additive: anionic methacrylate copolymer	ECVONIK industries	使用範囲の拡大	2009/10/23	2010/7/13
EFSA Journal 2010;8(7):1650	Request for EFSA to provide a scientific opinion in relation to the safety of erythritol (E968) in light of new data, including a new paediatric study on the gastrointestinal tolerability of erythritol	Cargill R& D centre europe	認可済食品添加物の小児に関する新規データの追加	2009/10/23	2010/7/9
EFSA Journal 2010;8(7):1655	Request for EFSA to perform a scientific risk assessment on a food additive: neutral methacrylate copolymer	EVONIK industries	使用範囲の拡大	2009/10/23	2010/7/7
EFSA Journal 2010;8(4):1537	Steviol glycosides (New submission)	European stevia association and Company Morita Karaku Koyo co.	新規 認可済食品添加物の混合物の申請	2008/7/10	2010/4/14
EFSA Journal 2010;8(4):1537	Scientific Risk Assessment on steviol glycosides	European Stevia Association	同上	2008/9/9	2010/4/14
EFSA Journal 2010;8(4):1537	Steviol glycosides (stevia) as a food additive	Morita Kagaku Kogyo Co.	同上	2008/9/9	2010/4/14
EFSA Journal 2010;8(3):1539	Gum acacia modified with octenyl succinic anhydride		SCF パネルで評価済のものを ANS で再検討	2008/5/27	2010/3/31
EFSA Journal 2010;8(3):1525	Request for EFSA to perform a scientific risk assessment on food additive: Calcium lignosulfonate (40-65)	DSM Nutritional Products France	新規 (JECFA で評価済)	2009/2/9	2010/3/17
EFSA Journal 2010;8(3):1512	EFSA to perform a scientific risk assessment on food additive: sucrose esters of fatty acids	A.J. Hardinge OBE BSc CSc FIFST	使用範囲の拡大	2009/2/19	2010/3/4

EFSA ジャーナル番号	タイトル	申請者	区分	申請受理日	EFSA 意見提示日
EFSA Journal 2010;8(2):1513	To perform a scientific risk assessment on food additive: basic methacrylate copolymer	EVONIK Industries	使用範囲の拡大	2008/10/20	2010/2/16
EFSA Journal 2010;8(2):1514	To perform a scientific risk assessment on a food additive: Oregano and lemon balm extracts	RAD Natural Technologies/F RUTAROM Ltd	新規 (米国で GRAS 物質として登録)	2009/2/9	2010/2/24
EFSA Journal 2010;8(1):1411	Resorcinol	HASENOSA	使用範囲の拡大	2008/9/29	2010/1/18
EFSA Journal 2009;7(12):1412	Safety of natamycin	—	使用範囲の拡大	2006/2/1	2009/12/14
EFSA Journal 2009;7(12):1413	Polyglycitol syrup as a food additive	SPI Polyols Inc.	新規 認可済食品添加物の組成と近い食品添加物の申請	2008/9/29	2009/12/14

さらに上記の 19 件について、EU-Lex ウェブサイトをもとにコミュニティリストへの反映状況を確認した結果、以下の 7 件がコミュニティリストに反映されたことが確認できた。このうち、新規添加物の申請の認可は 1 件であり、要した期間は 4 年程度となっている。

表 3-21 コミュニティリストに反映された申請

EFSA ジャーナル番号	タイトル	申請受理日	EFSA 意見提示日	EC による認可日	書類番号
EFSA Journal 2012;10(5):2658	request to perform an exposure assessment taking into account new additional information on the use of sucrose esters of fatty acids.	2011/9/13	2012/5/11	2013/8/28	Commission Regulation (EU) No 818/2013
EFSA Journal 2010;8(12):1942	Risk assessment for the use of sodium ascorbate as a food additive in vitamin D preparations intended to be used in formulae and meaning foods for infants and young children	2010/9/6	2010/12/22	2013/3/21	Commission Regulation (EU) No 256/2013
EFSA Journal 2010;8(7):1656	Request for EFSA to perform a scientific risk assessment on a food additive: anionic methacrylate copolymer	2009/10/23	2010/7/13	2013/8/28	Commission Regulation (EU) No 816/2013
EFSA Journal 2010;8(7):1655	Request for EFSA to perform a scientific risk assessment on a food additive: neutral methacrylate copolymer	2009/10/23	2010/7/7	2013/8/28	Commission Regulation (EU) No 816/2013
EFSA Journal 2010;8(3):1539	Gum acacia modified with octenyl succinic anhydride	2008/5/27	2010/3/31	2013/8/28	Commission Regulation (EU) No 817/2013
EFSA Journal 2009;7(12):1412	Safety of natamycin	2006/2/1	2009/12/14	2013/5/13	Commission Regulation (EU) No 438/2013
EFSA Journal 2009;7(12):1413	Polyglycitol syrup as a food additive	2008/9/29	2009/12/14	2012/11/8	Commission Regulation (EU) No 1049/2012

6) 過去 5 年間に新規に使用が認められた食品添加物の認可に要した期間について

5)の表を踏まえると、2013年にEFSAによる評価結果が提示された食品添加物はPolyvinyl alcohol-polyethylene glycol-graft-co-polymerの1件であり、申請受理日からEFSAによる評価が行われて、EFSAの意見が提示される日まで約8か月の期間を要している。また、2009年～2013年までの5年間にEFSAによる評価結果が提示された食品添加物は8件であり、申請受理日からEFSAの意見が提示されるまでの期間の平均は約452日（15か月）であった。

EFSAによる評価結果の提示状況と、ECによるコミュニティリストの更新状況を突き合わせると、2009年～2013年までの5年間にEFSAによる評価結果が提示された新規添加物のうちコミュニティリストに反映されたのは1件であり、申請から反映までに要した期間は約4年間であった。

7) 安全性の評価結果の公表について

申請された食品添加物の安全性の評価結果については、5)に示したEFSAの「Register of Questions」で提供されている。

3.2.7 イギリス

(1) 食品添加物の規制について

イギリスでは、食品添加物に関する所管官庁として、食品基準庁（Food Standards Agency : FSA）、保健省（Department of Health）、環境・食料・農村地域省（Department for Environment, Food and Rural Affairs : DEFRA）がある。FSA では食品安全の確保、保健省では栄養政策、DEFRA では、食品のラベル表示などの食品添加物に関する所掌業務となっている。食品添加物の認可や利用に関する業務を行っているのは FSA となる。

食品添加物に関する規制法については以下のとおりである。

基本法： 食品安全法（The Food Safety Act 1990（2004年改正））
関連規則： The Food Additives, Flavourings, Enzymes and Extraction Solvents (England) Regulations 2013⁶³

関連規則は、EU の Regulation(EC)No 1333/2008 を参照したものとなっており、EU 規則に加えて、英国内で EU 規則や食品安全法に違反した場合の手続きや罰則等を定めている。

食品添加物に関する用語の定義は EU の Regulation(EC)No 1333/2008 に基づくものとなっている。また、英国における食品添加物の業界団体として Food Additives and Ingredients Association（FAIA）⁶⁴がある。本団体は EU の食品添加物の業界団体である ELC のメンバーとなっている。

(2) 食品添加物の認可の手続きについて

食品添加物の認可の手続きについては、Regulation (EC)No1331/2008 に従うとしている。

⁶³ FSA ウェブサイト：

<http://www.food.gov.uk/news-updates/news/2013/oct/regulations#Foodadditives,flavourings,enzymesandextractionsolvents>

⁶⁴ Food Additives and Ingredients Association（FAIA）：<http://www.faia.org.uk/>

3.2.8 ドイツ

(1) 食品添加物の規制について

ドイツでは、食品添加物のリスク管理をドイツ連邦食料・農業・消費者保健省（BMELV）及びドイツ連邦消費者保護・食品安全庁（BVL）が担当し、リスク評価をドイツ連邦リスク評価研究所（BfR）が担当している。実務は各州が実施しており、違反者に対する処罰等も州が行っている。

ドイツにおける食品添加物に関する規制法については以下のとおりである。

基本法： 食品・飼料法 Food, Commodity and Feed Code（2013年12月9日改正）

関連規制： 消費者健康保護と食品安全性の再編に関する法：
（Gesetz zur Neuorganisation des gesundheitlichen Verbraucherschutzes und der Lebensmittelsicherheit）
化学物質法
（Chemikaliengesetz）
新規食品・成分規制法
（Neuartige Lebensmittel- und Lebensmittelzutatenverordnung）

食品添加物に関する用語の定義はEUのRegulation(EC)No 1333/2008に基づくものとなっているが、ドイツ法においては食品添加物の中にミネラル、アミノ酸、ビタミンA,B,C,Dとその関連物質が含まれる。

(2) 食品添加物の認可の手続きについて

食品添加物の認可の手続きについては、Regulation (EC)No1331/2008に従うとしている。

3.2.9 フランス

(1) 食品添加物の規制について

フランスでは、食品添加物のリスク管理を農業省食品総局（DGAL）、経済・財務・産業省、競争・消費・不正抑制総局（DGCCRF）、保健省保健総局（DGS）が担当し、リスク評価をフランス食品環境労働衛生安全庁（ANSES）、リスク監視を保健監視研究所（InVS）が実施している。その他研究機関として、農学科学研究所（INRA）がある。食品添加物の監視については地方機関が行っている。

フランスにおける食品添加物に関する規制法については以下のとおりである。

基本法： Code de la consommation（消費法典）

関連法規： EU 規制が国内法規となっている。

食品添加物に関する用語の定義は EU の Regulation(EC)No 1333/2008 に基づくものとなっている。

(2) 食品添加物の認可の手続きについて

食品添加物の認可の手続きについては、Regulation (EC)No1331/2008 に従うとしている。⁶⁵

⁶⁵ ANSES ウェブサイト：<https://www.anses.fr/en/content/focus-food-additives>

3.2.10 中国

(1) 食品添加物の規制について

1) 概要

中国における食品添加物の規制は基本法と、それに基づいて国務院衛生行政部門 (Ministry of Health) が定める「標準」による。「標準」は許可品目や使用基準、品質規格等を定めるもので、日本語の「基準」と同義である。中国における規制の最大の特徴は、この「標準」について国家規格、地方自治体規格、業界団体による自主規格など様々なレベルのものが設定されていることであり、混乱の原因となっている。2009年の法改正によって強制執行基準である国家規格への統一作業が行われ改善した。同法では国務院衛生行政部門のみが食品安全国家標準を制定し公表する責務を負うため、食品安全国家標準が制定されている場合には国家基準のみが法的強制力を持つこととなる。

2) 所管官庁

- リスク管理： 国務院衛生行政部門 (Ministry of Health)
国務院国家輸出入検査検疫部門
(Administration of Quality Supervision, Inspection and Quarantine)
- リスク評価： 食品安全委員会 (China's State Food and Drug Administration-SFDA)

MoH は食品安全に関する部門間の総合調整と、食品安全の総合監督の責任を負う。また、食品製造、流通プロセスの規範及び条件並びに食品製造、流通許可の条件を定め、食品安全に関連する事務を行っている。

AQSIQ は製造段階にある食品及び輸出入食品の安全に係る管理監督に責任を負い、食品の製造プロセスにおける種々の許認可について管理監督を行っている。

3) 規制法

- 基本法： 中華人民共和国食品安全法 (Food Safety Law)
- 関連規則： GB 2760-2011 「食品添加物の使用に関する衛生基準」
GB 7718-2011 「包装容器に適用される表示基準」
GB 14880-2012 「栄養強化物質を食品に添加する際の衛生基準」

現在の基本法は2009年6月1日施行の中華人民共和国食品安全法である。それ以前は1995年10月30日施行の中華人民共和国食品衛生法が適用されていた。

食品安全法は新たに食品安全委員会を設立し、監督官庁の責任範囲の明確化、リスクモニタリングと評価制度の確立、リコール制度の導入、食品管理制度や GMP・HACCP 一部の奨励、企業に対して行われていた検査免除を禁止するなど、安全性を高める制度が多数組み込まれている。

4) 用語の定義

① 食品添加物

食品添加物は「食品の品質、色、香り及び味を改善するため、又は保存や加工技術上の必要性のために食品に加えられる、人工的に化学合成された物質又は天然物質を指し、栄養強化のための成分、香料、チューインガムにおけるガム基材、加工助剤を含む」と定義されている。

② 加工助剤

加工助剤は「食品加工に使用されるが食品自体には影響を与えない物質をいう。ろ過助剤、清澄剤、吸着、除去、漂白、剥離、抽出溶媒、発酵の栄養素など。別途定めていない限り加工助剤は製品に残留してはならない」と定義されている。

③ 香料

香料は「食品の製造に用いて食品の風味を改変あるいは改善するためのもの。助剤を含む場合がある。塩味、甘味、酸味のみを提供する物質や香味増強剤を除くものである。香料は通常直接飲食するものとしては使用されない」と定義されている。

④ 栄養素

食品添加物の範疇として、栄養強化剤が指定されている。

その内容としては「身体の成長、発達、活動、ホルモンの正常な代謝を維持するために栄養含有量を増加させる目的で食品に加えられる、特定の生理学的役割を有する天然または合成の栄養素及びその他の栄養素」であり、「タンパク質、脂肪、炭水化物、ミネラル、ビタミン」が例として列挙してあり、附属書において使用基準が指定されている。

5) 業界団体

中国の業界団体としては、中国食品添加物協会（China Food Additives & Ingredients Association :CFAA 中国食品添加劑協會）があるが、詳細は不明である。

(2) 食品添加物の認可の手続きについて

1) 認可プロセスの概要

中国において新しい食品添加物を申請は、2010年3月10日に施行された通達(Order No.73 of MoH) に基づいて行われる⁶⁶。実際の申請書様式や認可実績は公表されていない。

以下に通達の概要を示す。

1. この基準は、中国人民共和国の食品安全法と食品安全法実施のための規則に基づき、新しい食品添加物の管理を強化する目的で発行される。
2. 新しい食品添加物とは以下のものを指す。
 - (1) 国民の食品安全基準に含まれていない食品添加物
 - (2) 保健省が発行した許可使用の公表には含まれていない食品添加物
 - (3) 既存の食品添加物の使用または投与量の範囲が増加するもの
3. 食品添加物は、技術的に必要かつ実績のある安全性とリスク・アセスメントを通じて信頼性の高いものであること。
4. 食品添加物は次のように用いること。
 - (1) 食品の劣化を隠さない。
 - (2) 食品自体やその処理の品質や欠陥を隠さない。
 - (3) 粗悪品や偽造を目的としない。
 - (4) 食品自体の栄養価を損なわない。
 - (5) 最も低いレベルで期待される効果を実現する。
 - (6) もしこれらの添加物が食品産業で加工に用いる場合、あらゆる残留物が認められていないならば、完成品で完全に除去する。
5. 保健省は、新しい添加物のレビュー、承認、技術評価やレビューの向上を管理する。
6. 新しい食品添加物を生産、運用、使用または輸入しようとする申請者は、次の資料を提出しなければならない。
 - (1) 一般名、機能、投与量および添加剤の使用の範囲
 - (2) 材料や技術的な必要性や添加物の有効性を実証した文書
 - (3) 品質要件、製造プロセス及び食品添加物の検査方法、試験方法、関連する説明
 - (4) 原材料または供給源、化学構造および物理的特性を含む安全性評価データ、製造工程、毒性学的安全性評価データやテストレポートおよび品質試験報告書
 - (5) ラベル、仕様や食品添加物のサンプル
 - (6) 他の国や地域や国際機関によって付与された、安全性評価に役立つ製造および使用の許可に関するデータ

既存の食品添加物の使用量や投与量増加に関する申請の場合、(4)に関するデータは、追加的なデータは技術審査時に必要とされる場合を除き、免除されることが

⁶⁶ 米 USDA より英訳版が公開されている。

http://gain.fas.usda.gov/Recent%20GAIN%20Publications/Food%20Additive%20Registration_Beijing_China%20-%20Peoples%20Republic%20of_5-12-2010.pdf

ある。

7. 新しい食品添加物を最初に輸入する際の申請では、上記に加えて、以下の資料を提出する。
 - (1) 製造またはその関係当局や機関によって発行された、輸出国または地域における添加物の販売許可文書
 - (2) 製造元が置かれている国または地域の関連機関や団体が発行している製造業者の証明
8. 申請者は、真の材料を提供する申請資料の信憑性に責任と法的帰結を負う。
9. 申請者は、企業秘密が含まれていないことを宣言し、第 6 条の項目 (1)、(2) 及び (3) に記載した許可された物質は国民に開示しなければならない。

新たな食品添加物の技術的な必要性和効率は、国务院国家輸出入検査検疫部門 (AQSIQ)、国家食品薬品监督管理局、産業省、情報省および関連する業界団体と協議して決定しなければならない。公聴会は、意見や主要な利害の関与に大きな差がある場合に意見を求めるために開催することができる。収集された意見は、技術審査のための基準点として使用することができる。

10. 保健省は、申請書受領後 60 日以内に、新たな食品添加物の技術的な必要性和安全性評価データの見直しを行うために、医学、農業、食品、栄養、プロセスの専門家を組織し、技術審査の結論を出す。技術的な検討のために追加データが必要とされる場合、申請者は追加データを提供する。

必要に応じて、専門家は、試験や評価のための組織を編成することができる。関連データとテスト結果を検証又は検査しなければならない場合、検査項目や方法は、申請者に通知しなければならない。安全性検証と検査は、認定を受けた検査機関が行うものとする。食品安全検査方法で、国の基準が利用できない場合には、検査方法を最初に検証しなければならない。

11. 新しい食品添加物の管理上のライセンスは、"Administrative License Law of the People's Republic of China"と"Measures for Administration of Hygienic Administrative License"の関連規定に従う。
12. 保健省は、技術審査の結果に基づき、許可食品添加物のリストにある技術的な必要性和食品安全規格に準拠していることを実証し、その発表を行う。

技術的な必要性和食品安全要件の不遵守の欠如の場合には、許可が付与されないものとし、理由書を提供する。任意の非食品の化学物質や食品に添加することができる人間の健康に対する有害物質は食品安全法実施のための規則第 49 に従うものとする。

13. 保健省は、技術的な必要性和食品安全性リスクの評価結果に基づいて、開発し、公表によって許可され、食品添加物の種類、使用の範囲および用量に関する国の食品安全基準を公表しなければならない。
14. 次の状況の場合、保健省は、食品添加物を再評価しなければならない。
 - (1) 調査結果により、食品添加物の安全性に問題がある。
 - (2) 技術的な必要性和が存在しない。

保健省は、再評価によって食品の安全性の要件に対する違反が見つかった場合、認可された食品添加物を取り消したり、使用または投与のそれらの範囲を変更したりす

ることがある。

15. これらの措置は、発行日に効力を生ずる。2002年3月28日に発行された食品添加物の衛生管理のための措置は、同時に廃止する。

2) 標準的な事務処理期間や手数料

中国における食品添加物の認可に関する標準的な事務処理期間や手数料については、所管官庁のホームページや関連法の条文では明示されていない。

3) 安全性の評価のために提出が必要な資料

1) の通達で示したとおり、安全性の評価のためには、以下の資料を提出する必要がある。

- ・ 原材料または供給源、化学構造および物理的特性を含む安全性評価データ、製造工程、毒性学的安全性評価データやテストレポートおよび品質試験報告書
- ・ ラベル、仕様や食品添加物のサンプル
- ・ 他の国や地域や国際機関によって付与された、安全性評価に役立つ製造および使用の許可に関するデータ

4) 安全性評価の手法

1) の通達によると、安全性評価は保健省が申請書受領後 60 日以内に、医学、農業、食品、栄養、プロセスの専門家を組織して行われる。技術的な検討のために追加データが必要とされる場合、申請者は追加データを提供する。

必要に応じて、専門家は、試験や評価のための組織を編成する。関連データとテスト結果を検証又は検査しなければならない場合、検査項目や方法は、申請者に通知する。安全性検証と検査は、認定を受けた検査機関が行うものとする。食品安全検査方法で、国の基準が利用できない場合には、検査方法を最初に検証しなければならない。

5) 過去 5 年間に新規に使用が認められた食品添加物の品目数及び品目名

認可された食品添加物の一覧のリストはない。食品添加物は、新規に使用が認められた際に通知として公表され、GB2760 に掲載される。食品添加物に使用できる食品分類と使用基準は GB2760 の表 A に記載される。なお栄養強化剤の使用基準は、これとは別に GB14880 に記載される。

6) 過去 5 年間に新規に使用が認められた食品添加物の認可に要した期間

食品添加物の認可に要した期間は示されていない。

7) 安全性の評価結果の公表

認可された食品添加物の一覧のリストはなく、指定されるごとに通知として公表される。栄養強化剤以外は、GB2760 に収載される。その他の使用できる食品分類と最大使用基準値は GB2760 の表 A に収載されている。なお栄養強化剤の使用基準は、別途 GB14880 に収載されている。

表 C.2 需要规定功能和使用范围的加工助剂名单（不含酶制剂）

序号	中文名称	英文名称	功能	使用范围
1	1,2-丙二醇	1,2-propanediol	冷却剂、提取溶剂	啤酒加工工艺、提取工艺
2	1,2-二氯乙烷	1,2-dichloromethane	提取溶剂	咖啡、茶的加工工艺
3	1-丁醇	1-butanol	萃取溶剂	发酵工艺
4	6号轻汽油	solvent No. 6	浸油溶剂、提取溶剂	发酵工艺、提取工艺
5	D-甘露糖醇	D-mannitol	防粘剂	糖果的加工工艺
6	阿拉伯胶	arabic gum	澄清剂	葡萄酒加工工艺
7	凹凸棒粘土	attapulgate clay	脱色剂	油脂加工工艺
8	巴西棕榈蜡	carnauba wax	脱模剂	焙烤食品加工工艺
9	钯	palladium	催化剂	发酵工艺
10	白油（液体石蜡）	white mineral oil	消泡剂、脱模剂	薯片的加工工艺、油脂加工工艺、糖果的加工工艺、粮食加工工艺(用于防尘)
11	不溶性聚乙烯吡咯烷酮	insoluble polyvinylpyrrolidone (PVPP)	吸附剂	啤酒、葡萄酒、果酒、黄酒、配制酒的加工工艺和发酵工艺

（出所）食品添加剂使用标准⁶⁷より抜粋

図 3-10 GB2760 への収載イメージ

67

<http://www.shfda.gov.cn/spaqbz/GB%202760-2011%20%E9%A3%9F%E5%93%81%E6%B7%BB%E5%8A%A0%E5%89%82%E4%BD%BF%E7%94%A8%E6%A0%87%E5%87%86.pdf>

3.2.11 韓国

(1) 食品添加物の規制について

1) 概要

韓国の食品添加物規制は食品衛生法に基づきポジティブリスト化されており、2011年に成分規格と使用基準の分離、用語等の国際標準化、香料用添加物のリスト方法変更などの点で大幅に改訂された。また、特徴的な点として、認可されたすべての食品添加物に「合成添加物」「天然添加物」の категорияが存在する。定義・用途や入手可能な場合は規格と共にKFACに収載される。収載品目数は2013年3月現在で合成添加物404種類、天然添加物195種類、混合添加物製剤7種類の合計595種類となっている。(ただし暫定基準によって流通が許可されている、天然添加物や器具等洗浄・滅菌剤は除く)

2) 所管官庁

韓国は日本と異なり、リスク評価部門とリスク管理部門が分離していない。

以下の行政機関が、食品の種類と段階によって役割を分担している。

なお、KFDAのMFDSへの組織変更に伴い、食品・医薬品の安全管理の一元化がすすめられており、今後はMFDSが一括して管理することになる。

MIFAFF : Ministry of Food, Agriculture, Forestry and Fisheries (農林水産食品部)

MFDS : Ministry of Drug and Food Safety (医薬食品安全省)

【旧KFDA : Korea Food & Drug Administration (韓国食品医薬品局)】

MEST : Ministry of Education, Science and Technology (教育科学技術部)

表 3-22 韓国食品安全管理システム

セクション	生産 (農業、飼育、養殖)	輸入	国内
農産物	MIFAFF→MFDS	MFDS	
水産物	MIFAFF→MFDS	MFDS	
畜産物	MIFAFF→MFDS	MIFAFF、MFDS(残留有害物質基準)	
ボトル入りミネラルウォーター	Ministry of Environment		
アルコール飲料	National Tax Service、MFDS (残留有害物質基準)		
学校給食	MEST 教育局、MFDS(学校給食施設以外の給食施設における安全管理)		

3) 規制法

基本法： Korea Food Sanitation Act (KFSA 食品衛生法), 2010
関連規則： Korea Food Additive Code (KFAC 食品添加物公典), 2011
Korea Food Code (KFC), 2010
Korea Food Labeling Standard (KFLS)

4) 用語の定義

① 食品添加物

「食品の製造の過程、食品の加工あるいは保存の目的で、食品に添加、混和、浸潤される物質。殺菌等の目的で使用され、器具等を通じ食品に存在する可能性のある洗浄剤も含まれる。」

→日本同様、加工工程中に使用され最終食品に残存しない物質や、栄養強化剤のような物質も含まれる。

② 加工助剤

「食品添加物であって、機能は特定されていないが、食品の製造あるいは加工中、あるいはその他の目的で使用されるものである。代表的なものとしては、n-ヘキサンがある。」

「ある食品添加物が製造中に添加されるが最終製品では除かれている場合、そのような添加物については表示されなくても良い。」

酵素の定義・範囲は日本のそれと異なり、規格に基原の記載があるなど、項目名は同じでも規格・基準において異なることがあるため注意を要する。

③ 香料

食品添加物の1カテゴリーとして「食品着香料」が指定され、その下位に「合成食品着香料」と個別に物質名で登録されている物質、そして「天然食品着香料」が位置づけられている。それぞれの定義については以下の通り。

「食品着香料」： 明確な定義が存在しないが、香料に関する使用基準より「食品のフレーバリングの目的（のみ）に使用される添加物」と定義できると推測される。

個別登録の物質： 個々に強制規格が存在する

「天然食品着香料」： 「フレーバーを付与増強するために用いられる、別表1に掲載された基原物質から抽出、蒸留、などにより製造される精製されたオイルや抽出物、オレオレジン（別途規格を持つ香辛料抽出物を除く）などの物質をいう。品質の保存等の目的でエタノール、水、植物油を添加することが出来る。」

④ 栄養素

食品添加物の使用目的として、「食品の栄養価の維持（ただし、日常的に摂取される食品ではない場合には、食品中の栄養価を意図的に低下させる場合にも正当性が認められることがある）」と明記されている。

5) 業界団体

韓国の業界団体としては、韓国食品産業協会（KFIA）がある。韓国食品産業協会は、食品産業の発展と食品衛生の向上を促進し、食品製造業の利益と人々の健康増進に貢献することを目的とした活動を行っている。

(2) 食品添加物の認可の手続きについて

1) 認可プロセスの概要

韓国における食品添加物の認可手続きは、MFDS のホームページにガイドラインとしてまとめられている。また申請書類は同ページからダウンロード可能である⁶⁸。

以下にガイドラインの概要を示す。

⁶⁸ [別紙第 1 号書式]食品添加物の基準及び規格設定申込書（韓国語）

http://www.mfds.go.kr/herbmed/download.do?addPath=/fa/data/&fileName=%BA%B0%C1%F6_%C1%A61%C8%A3%BC%AD%BD%C4.hwp&fileNameOri=%BA%B0%C1%F6_%C1%A61%C8%A3%BC%AD%BD%C4.hwp

[別紙第 2 号書式]食品添加物の使用基準の改正申込書（韓国語）

http://www.mfds.go.kr/fa/download.do?addPath=/fa/data/&fileName=%BA%B0%C1%F6_%C1%A62%C8%A3%BC%AD%BD%C4.hwp&fileNameOri=%BA%B0%C1%F6_%C1%A62%C8%A3%BC%AD%BD%C4.hwp

1) 目的

このガイドラインは、食品医薬品安全処長が、食品衛生法第7条第1項の規定により基準及び規格が告示されない食品添加物の基準及び規格の設定と使用基準の改正適用に関する基本原則、申請手続き、申請書に添付して材料の範囲に関する事項を定めて正確な情報を提供しようとするものである。

2) 基本的原則

食品添加物は、食品を製造・加工・保存するにあたり、食品に添加、浸潤、その他の方法で使用することで人々の健康を害するおそれがなく、これを使用することにより、消費者に利益を与えるものであって、以下の事項についての科学的な評価を行うべきである。

① 安全性

申請された食品添加物の安全性を証明または確認する。

② 使用の技術的な必要性和正当性

食品添加物の使用目的は、次の各号のいずれかに適合しなければならない。

(ア) 食品の品質保持、安定性の向上や改善（ただし、食品の特性、性質や品質を変化させて消費者を害するおそれがある場合を除く）

(イ) 食品の栄養価の維持（ただし、日常的に摂取される食品ではない場合には、食品中の栄養価を意図的に低下させる場合にも正当性が認められることがある）

(ウ) 特定の食事を必要とする消費者のために製造する食品に必要な原料や成分の供給（ただし、病気の治療や他の医療効果を目的とする場合は除く）

(エ) 食品の製造、加工、貯蔵、処理の補助的役割（ただし、食品の製造、加工プロセス中に障害のある原材料や不衛生な製造方法を隠蔽する目的で使用される場合は除く）

3) 申請手続き

① 設定等を申請する者は、別紙第1号書式による食品添加物の基準及び規格設定申請書及び別紙第2号書式による食品添加物の使用基準の改正申込書を食品医薬品安全処に提出しなければならない。申請書には、食品添加物の成分規格（案）、使用基準（案）、安全性関連資料等を添付しなければならない。また、申請者が外国に駐在している場合には、国内で責任を持って対応することができる者（国内での連絡が可能な方）を正確に記録しなければならない。

② 天然物質から有用成分を抽出・濃縮・分離・精製などの方法で得られた物質（以下、「天然添加物」という。）のうち、「食品衛生法」第7条第1項の規定に基づいて、個々の基準及び規格が告示されなかった場合には「食品などの一時的基準及び規格認定基準」（食品医薬品局告示）に基づいて、食品添加物の一時的基準および規格認定の申請をすることができる。

③ 成分規格（案）との使用基準（案）の添付

- (ア) 食品添加物の基準及び規格の設定を申請する者は、成分規格（案）を申請書に添付しなければならない。使用基準（案）は、当該食品添加物の使用対象食品、使用量や使用方法などを限定する必要がある場合に添付する。
- (イ) 使用基準の改正を申請する者は、当該食品添加物の現行の使用基準および適用される使用基準の改正（案）の対比表を申請書に添付する。

4) 提出書類

① 材料の範囲

- (ア) 設定等を申請する者は、別表 1 の資料を提出しなければならない。
- (イ) その食品添加物が食品に一般的に存在する成分であるか、食品から容易に分解したり、消化過程で分解され、食品に一般的に存在する成分となったりすることが科学的に明らかになった場合には、その事由を記載して毒性に関する資料および体内動態に関する資料の一部の提出を省略することができる。
- (ウ) 使用基準の改正を申請する者は、原則として別表 1 の「○」の表示がされている資料を提出する。ただし、食品添加物の基準及び規格が設定された後、新しい安全性評価の結果があるか、その他の必要な場合には、毒性に関する資料の中で「△」の表示がされている資料も提出しなければならない。
- (エ) 既に食品添加物の基準及び規格が設定された食品添加物と形だけが異なる、またはその異性体である場合など、正当な事由がある場合には、その事由を記載して資料の提出を省略することができる。
- (オ) 申請する食品添加物の品質、安全性や使用の必要性などを疑わせる資料についてはデータの信頼性とは関係なく提出する。

② 提出資料を作成する際の留意事項

- (ア) 申請者は、信頼性が確保された資料を提出しなければならない。
- (イ) 資料はハングルで記載する。ただし、資料の概要以外の提出資料が外国のデータである場合は、要約文（重要事項抜粋）、翻訳文と原文をそれぞれ添付する。
- (ウ) 資料を作成するために必要な試験は、設備、機器、組織などが整っており、適正に管理運営されている試験施設で実施されたものでなければならない。

5) 食品添加物の基準及び規格設定申請時の提出資料の作成上の留意事項

① データ概要

- (ア) データは項目ごとに簡潔にまとめて、各資料との関連性が明らかように記載された順序に従ってリストとリリース固有のインデックス番号などを表示する。
- (イ) 別表 1 に記載され資料の提出を省略した資料については、その事由を記載する。

② 起源または発見の経緯及び外国の使用状況

(ア) 起源または発見の経緯

申請された品目がいつ、どこの国で開発され、その後、どの国で食品添加物として使用されているかどうかなど、申請に至るまでの経緯を記載する。

(イ) 外国での使用状況

申請された品目の諸外国の承認状況、具体的な使用、食品、使用基準、成分規格等の国際機関の安全性評価、使用基準、成分規格等を記載する。

③ 製造方法

製造工程を簡単・明瞭に記載する。

④ 成分規格（案）に関する資料

この通知の総則及び一般試験法などを参考にし、試験した結果をもとにして作成する。

(ア) 名称

一般名、化学名、INS 番号、CAS 番号などを記載する。

(イ) 構造式や示性式

この通知を参考にして構造式または示性式を記載する。

(ウ) 分子式と分子量

この通知を参考に分子式や分子量を記載する。

(エ) 含有量

A) 含有量は、製造プロセスの定量誤差、および信頼性等に基づいて、安全性と有効性について同等とみなすことができる一定の品質を保証するために必要な値を設定する。

B) 有効成分の含有量は、原則として、パーセント（％）に設定して有効成分が2種以上存在する場合には、それぞれを記載する。

C) 含有量の割合（％）で表示するのが困難、もしくは、純粋な物質に直接表示することができない天然添加物の場合、単位、力価またはその量に対応する分解物等と記載することができる。有効成分の含有量、単位、力価等の基準は、認定された根拠資料によって定めること。

D) 含有量試験が不可能な場合には、確認試験などに置き換えることもできる。

E) 性状は、識別及び取扱上必要な事項について、味、香り、色、形状などを記載する。

(オ) 確認試験

確認試験は、添加物の真偽をその特性に基づいて確認する試験で、確認しようとする成分が2種以上ある場合には、重要な成分から記載する。

(カ) 純度試験

A) 純度試験は、食品添加物中の不純物をテストするためのもので定量法と食品添加物の純度を規定するための試験として、食品添加物中に混在する可能性がある物質のうち、必要なもの（原料、中間体、副生成物、分解生成物、触媒、重金属、無機塩および溶媒など）を対象とする。

B) また、物理化学的特性の吸光度、旋光度、pH、融点などの品質確保に必要な項目を含めることもできる。

(キ) 乾燥減量、強熱減量又は水分

乾燥減量試験は、乾燥によって失われている食品添加物の水分、結晶水の全部または一部と揮発性物質などの量を測定するためのものであり、強熱減量試験は、強烈による構成成分の一部または混在水が失われるミネラルを測定するた

めのものであり、水分試験は、食品添加物に含まれている水分含有量を測定するためのものである。

(ク) 強熱残基

強熱残留物試験は、一般的に有機物中に不純物として含有されている鉱物の含有量を測定するためのものや、場合によっては、有機物中の構成成分として含有されている鉱物や強烈時に揮発する鉱物中に含まれている不純物の量を測定するためのものである。

(ケ) 定量法

A) 定量法は、有効成分の含有量を物理的、化学的または生物学的方法によって測定する試験として、定量試験に標準物質が必要な場合には、標準物質の規格が含まれるようにする。

B) 正確性、再現性および特異性を考慮して試験法を設定することを原則とするが、適切な純度試験により、不純物の限度を規制することができる。その場合、その食品添加物の特異性がやや低くても、再現性の良い絶対量測定試験方法を設定することができる。ただし、特異性が問題となる部分については、純度試験など特異性の高い方法を用いて相互に補完する。

C) 定量しようとする成分が2種以上ある場合には、重要なものから記載する。

(コ) 食品添加物の安全性

食品添加物の安全性については、分解物を含めて検討する。

A) 食品添加物を使用する可能性の高い食品について、その食品添加物の添加かどうかを確認することができる定性的および定量的分析方法を設定する。

B) 使用基準を設定する必要がない場合、または食品中の食品添加物が残留していない場合にあつては、食品中の食品添加物分析法の設定を省略することができる。

(サ) 成分規格（案）の設定根拠

A) 成分規格（案）は、国際機関で設定した成分規格及び上記データに基づいて、当該食品添加物が安全性と使用時の技術的効果を達成するために必要な品質を確保するように設定する。

B) 国際機関で設定した成分規格、諸外国の成分規格の成分規格（案）の対比表を添付する。

⑤ 使用の技術的な必要性和正当性に関する資料

(ア) 使用の必要性和正当性は、食品添加物の用途別期待される効果を裏付けることをいう。

例 1) 酸化防止剤が、対象食品の抗酸化効果と添加量と時間経過との相関関係を明確に証明することができるという試験データの提出

例 2) 保存料が、対象食品の保存性向上の効果を明確に証明することができるという試験データの提出

(イ) 既に食品添加物の基準及び規格が設定された同じ用途の食品添加物がある場合には、その食品添加物との効果を比較した資料を提出する。

(ウ) 食品中の食品添加物の安全性に関する試験を行う。この際、安定していない場

合には、主な分解の種類及び生成程度について検討する。

(エ) 食品添加物が食品中の主な栄養成分に及ぼす影響についても検討する。

⑥ 安全性に関する資料

(ア) 毒性に関する資料

A) 提出する資料は、次のいずれかに該当すること。

1. 優れた研究室の運営規定（Good Laboratory Practice、GLP）に基づいて運営される機関で実施したデータ
2. 国内・外の専門機関や研究機関などで試験したもので、その機関の長が発行し、その内容（この場合、研究機関の試験施設の概要、主要設備、研究人材の構成、試験者の研究経歴等が記載されるべきであること）の妥当性を認めることができる資料
3. 当該食品添加物の開発国からの許可申請時点で評価された毒性試験の資料として開発国の政府（許可または登録機関）が提出されたか、承認したことを確認したもの又はこれを公証した資料

B) 毒性試験に関する資料は、基本的には反復投与毒性、生殖・発生毒性試験、遺伝毒性試験、免疫毒性試験、発がん性試験、一般薬理試験データを提出する。

C) 毒性試験は、経済協力開発機構（OECD）のガイドラインなど標準的な方法などを与えたものの、検査する必要がないと判断される場合は、省略することができますが、その理由を記載して根拠資料を提出する。

D) 食品添加物の分解物と混在する不純物の安全性についても、必要に応じて見直すことができる。

E) FAO / WHO 合同食品添加物専門家委員会（JECFA）で安全性の評価がなされた食品添加物については、最新の評価資料を提出するようにする。

(イ) 体内動態に関する資料

食品添加物を摂取したときに、生体内での吸収、分布、代謝、排泄を推定するために試験を実施し、動物試験の結果だけでなく、人に対して体内動態および有害作用の推定のための試験データも必要に応じて検討することができるようにすること。

(ウ) 1日の摂取量に関する資料

A) 当該添加物の安全性について、1日の摂取量と毒性試験から求めた1日の摂取許容量（ADI）を比較・検討した資料を提出する。このとき、同種の食品添加物を一緒に摂取した場合などの安全性についても検討する。

B) 食品添加物の1日摂取量は、使用対象食品の1日摂取量の食品添加物の使用量を乗じて求める。このとき、食品の1日摂取量は、国民健康栄養調査の食品群別摂取量などの資料を参考にして適切に推定する。

⑦ 使用基準（案）に関する資料

(ア) 食品添加物の安全性、使用の技術的必要性などを総合的に検討して使用対象食品、使用量等を限定するために使用基準（案）を設定する必要があると判断した場合には、使用基準を設定した根拠を、上記②から⑥までのデータに基づいて作成する。また、使用基準（案）は、既に食品添加物の基準及び規格が設定

されている他の食品添加物の使用基準を参考にして作成する。
(イ) 使用基準を設定する必要がないと判断した場合には、上記②から⑥までのデータに基づいて、その根拠を明確にする。

6) 使用基準の改正申請時に提出した資料の作成上の留意事項

第 5 の留意事項に準用する。ただし、使用基準を改正する根拠を資料に基づいて明確にしなければならない。

7) レビュー

- ① 第 3 条の規定により設定等の申請があるときは、食品医薬品安全処長の検討、食品衛生審議委員会の審議、必要な行政手続きを経て、食品添加物の基準及び規格の設定や使用基準を改正することができる。また、検討の過程において、必要な場合には、申請者に資料の追加提出等を求めることができる。
- ② 設定等の検討に必要な処理期間は、申請書を受理した日から 1 年とし、提出された書類や資料等の不備に起因する補完期間および管理予告期間は処理期間に含まない。
- ③ 食品医薬品安全処長は、前項の処理結果を当該申請者に通知しなければならない。

2) 標準的な事務処理期間や手数料

韓国における食品添加物の認可に関する標準的な事務処理期間は、1)のガイドラインにおいて、「設定等の検討に必要な処理期間は、申請書を受理した日から 1 年とし、提出された書類や資料等の不備に起因する補完期間および管理期間は処理期間に含まない。」とされている。

手数料については、所管官庁のホームページや関連法の条文では明示されていない。

3) 安全性の評価のために提出が必要な資料

1)のガイドラインで示したとおり、安全性評価のためには、以下の資料を提出する必要がある。

(ア) 毒性に関する資料

A) 提出する資料は、次のいずれかに該当すること。

1. 優れた研究室の運営規定 (Good Laboratory Practice、GLP) に基づいて運営される機関で実施したデータ
2. 国内・外の専門機関や研究機関などで試験したもので、その機関の長が発行し、その内容 (この場合、研究機関の試験施設の概要、主要設備、

研究人材の構成、試験者の研究経歴等が記載されるべきであること)の妥当性を認めることができる資料

3. 当該食品添加物の開発国からの許可申請時点で評価された毒性試験の資料として開発国の政府(許可または登録機関)が提出されたか、承認したことを確認したもの又はこれを公証した資料

- B) 毒性試験に関する資料は、基本的には反復投与毒性、生殖・発生毒性試験、遺伝毒性試験、免疫毒性試験、発がん性試験、一般薬理試験データを提出する。
- C) 毒性試験は、経済協力開発機構(OECD)のガイドラインなど標準的な方法などを与えたものの、検査する必要がないと判断される場合は、省略することができますが、その理由を記載して根拠資料を提出する。
- D) 食品添加物の分解物と混在する不純物の安全性についても、必要に応じて見直すことができる。
- E) FAO / WHO 合同食品添加物専門家委員会(JECFA)で安全性の評価がなされた食品添加物については、最新の評価資料を提出するようにする。

(イ) 体内動態に関する資料

食品添加物を摂取したときに、生体内での吸収、分布、代謝、排泄を推定するために試験を実施し、動物試験の結果だけでなく、人に対して体内動態および有害作用の推定のための試験データも必要に応じて検討することができるようにすること。

(ウ) 1日の摂取量に関する資料

- F) 当該添加物の安全性について、1日の摂取量と毒性試験から求めた1日の摂取許容量(ADI)を比較・検討した資料を提出する。このとき、同種の食品添加物を一緒に摂取した場合などの安全性についても検討する。
- G) 食品添加物の1日摂取量は、使用対象食品の1日摂取量の食品添加物の使用量に乗じて求める。このとき、食品の1日摂取量は、国民健康栄養調査の食品群別摂取量などの資料を参考にして適切に推定する。

4) 安全性評価の手法

1)のガイドラインでは、「第3条の規定により設定等の申請があるときは、食品医薬品安全処長の検討、食品衛生審議委員会の審議、必要な行政手続きを経て、食品添加物の基準及び規格の設定や使用基準を改正することができる。」とされているが、具体的な手法までは示されていない。

5) 過去5年間に新規に使用が認められた食品添加物の品目数及び品目名

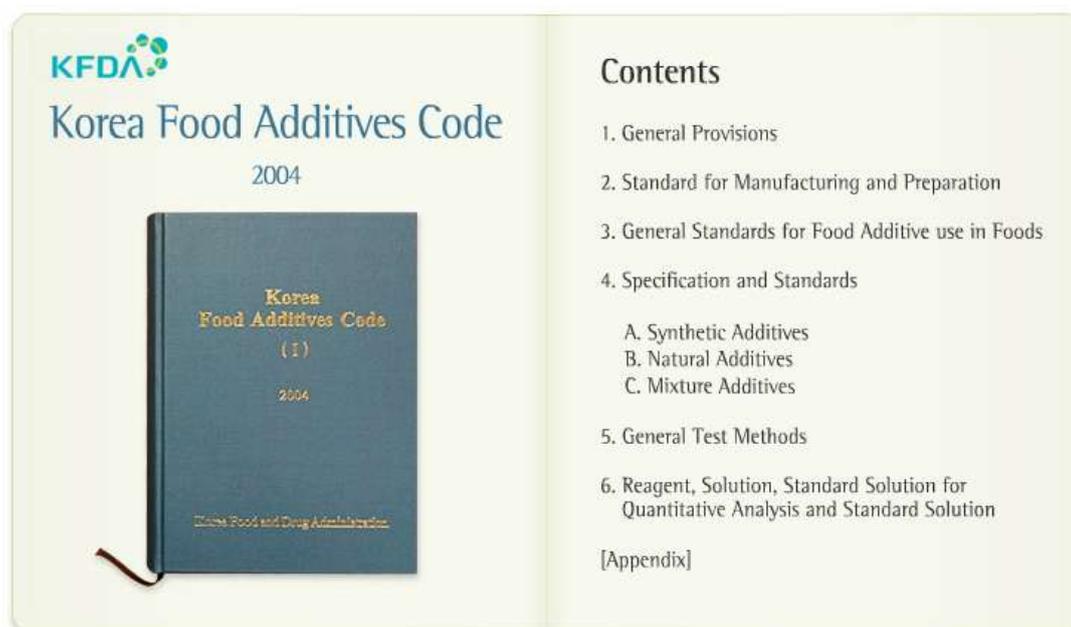
新規に使用が認められた食品添加物はKFACに記載されるが認可時期は示されていない。

6) 過去5年間に新規に使用が認められた食品添加物の認可に要した期間

新規に使用が認められた食品添加物は KFAC に収載されるが、認可に要した期間は示されていない。

7) 安全性の評価結果の公表

認可されたすべての食品添加物は、「合成添加物」または「天然添加物」のいずれかに分類され、それぞれの定義、用途（限度）、及び入手可能な場合には規格と共に KFAC に収載される。KFAC には、食品添加物の使用基準（最大使用濃度を含む）も掲載される。



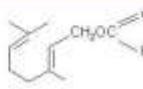
(出所) <http://fa.kfda.go.kr/foodadditivescode.html>

図 3-11 KFAC（食品添加物公典）のページ

KFDA - Korea Food Additives Code

Standard and Specifications > Synthetic Additives > Geranyl Formate

1. Geranyl Formate



Chemical Formula: C11H18O2
Molecular Weight: 162.26

[Competitive Specifications of Geranyl Formate]

Content: Geranyl Formate contains 85.0% or greater of Geranyl Formate (C11H18O2).

Description: Geranyl Formate is a colorless or slightly yellowish, transparent liquid having a characteristic odor.

Identification:

- (1) To 1 ml of Geranyl Formate, add 10 ml of 10% alcoholic solution of potassium hydroxide, and heat in a water bath for 5 minutes while shaking. The characteristic odor disappears, and an odor of geraniol is evolved.
- (2) To 1 ml of Geranyl Formate, add 10 ml of sodium hydroxide solution, heat in a water bath for 2 minutes while shaking, and allow to stand. To 1 ml of an aqueous solution of the lower layer, add 1.5 ml of diluted hydrochloric acid, and add 20 mg of magnesium dust divided into several portions. After effervescence ceases, add 2 ml of diluted sulfuric acid (1.5:5) and 10 mg of chromotropic acid, shake, and warm in a hot water for 10 minutes. A pink-purple color develops.

Purity:

- (1) Specific gravity: Specific gravity should be within a range of 0.906~0.920.
- (2) Refractive index: Refractive index (20, D) should be within a range of 1.457~1.465.
- (3) Clarity of Solution: When 1 ml of Geranyl Formate is dissolved in 3.5 ml of 50% ethanol, the resulting solution should be clear.

(出所) <http://fa.kfda.go.kr/foodadditivescode.html> より作成

図 3-12 KFAC に記載された食品添加物の例

3.3 海外のガイドライン等の翻訳

以下に示す海外のガイドライン等について、翻訳を行った。結果は別紙に示す。

1. Environmental Health Criteria 240 (EHC 240), Principles and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Food, FAO/WHO, 2009 ※summary, Chapter4, Chapter9のみ
2. SCIENTIFIC OPINION, Guidance for submission for food additive evaluations, EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS), EFSA Journal 2012;10(7):2760
3. SCIENTIFIC OPINION, Guidance of the Scientific Panel of Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF) on the Submission of a Dossier on Food Enzymes for Safety Evaluation by the Scientific Panel of Food Contact Material, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (Question No EFSA-Q-2007-080), The EFSA Journal (2009)1305, 1-26
4. TECHNICAL REPORT OF EFSA, Explanatory Note for the Guidance of the Scientific Panel of Food Contact Material, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF) on the Submission of a Dossier on Food Enzymes, European Food Safety Authority, EFSA Supporting Publications 2011:177

諸外国における食品添加物の規制等に関する調査
(別紙) 海外のガイドライン等の翻訳

1. Environmental Health Criteria 240 (EHC 240), Principles and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Food, FAO/WHO, 2009 ※summary, Chapter4, Chapter9のみ
 - 1-WHO_EHC_240_3_eng_summary 付-1
 - 2-WHO_EHC_240_7_eng_Chapter4 付-15
 - 3-WHO_EHC_240_12_eng_Chapter9 付-24

2. SCIENTIFIC OPINION, Guidance for submission for food additive evaluations, EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS), EFSA Journal 2012;10(7):2760
 - 4-SCIENTIFIC OPINION(EFSAJournal2760) 付-47

3. SCIENTIFIC OPINION, Guidance of the Scientific Panel of Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF) on the Submission of a Dossier on Food Enzymes for Safety Evaluation by the Scientific Panel of Food Contact Material, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (Question No EFSA-Q-2007-080), The EFSA Journal (2009)1305, 1-26
 - 5-SCIENTIFIC OPINION(EFSAJournal1305) 付-90

4. TECHNICAL REPORT OF EFSA, Explanatory Note for the Guidance of the Scientific Panel of Food Contact Material, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF) on the Submission of a Dossier on Food Enzymes, European Food Safety Authority, EFSA Supporting Publications 2011:177
 - 6-TECHNICAL REPORT OF EFSA(177) 付-104

1. Environmental Health Criteria 240 (EHC 240) summary

汚染物質

汚染物質の特性を把握するために必要なデータとして、食品中及び全食事中の汚染物質濃度を可能な限り多くの国から収集する必要がある。データは「地球環境モニタリングシステム—食品汚染モニタリングと評価プログラム (GEMS/Food)」に従ってフォーマットし、データの照合や品質管理を促進する必要がある。データの作成に用いたサンプリング計画及び解析方法に関する追加の詳細情報をデータに添付する。

大量に消費される物質

バルク添加物など大量に消費される物質に関しては、このような物質が従来の食品の代わりに消費されている場合は特に、徹底的な化学分析を実施し、不純物の可能性を特定すると共に、栄養適性に関する情報を提供する必要がある。大量に消費される物質の摂取には、望ましくない不純物（重金属など）の摂取が伴う可能性が高いため、このような不純物を特定し、定量化するために特に努力すべきである。

危害要因特定及び危害要因判定：毒性試験及びヒト試験

試験範囲及び試験方法の選択

毒性試験は大まかに次の2種類に分けることができる：1) 培養微生物、又は実験動物もしくはヒトの細胞調製物や組織調製物を用いた*in vitro*試験、及び2) 実験動物又はヒトの*in vivo*試験。このような試験は、潜在的有害作用の特定（危害要因特定）、作用が生じるのに必要なばく露条件の定義、有害作用が生じる場合の用量—反応関係の評価（危害要因判定）など、いくつかの目的に資するものである。JECFA（FAO/WHO合同食品添加物専門家会議）及びJMPR（FAO/WHO合同残留農薬専門家会議）は、リスク評価において双方の種類の試験からのデータを検討する。

動物試験は、実際的に可能な限り削減、改良又は廃止すべきであることが広く受け入れられており、そのため、代替アプローチの使用が増加し、試験デザインも改善されている。同様に重要な点は、食品用化学物質の安全性試験で科学的に健全な方法やアプローチを用いることである。すなわち*in silico*（コンピュータ上）アプローチや*in vitro*アプローチの開発は進歩しているが、ほとんどのエンドポイント試験において、これらのアプローチが動物試験に取って代わることは現時点ではできない。ヒトの理想的モデルになる実験動物はいないが、データを批判的に解釈することを条件として、動物試験は食品中の物質の潜在的毒性を評価するための効果的な手段になることが、一般に明らかとなっている。

経済協力開発機構（OECD）等の国際的に認められたいくつかの機関は、毒性試験のデザインと実施に対する最低基準に関するガイダンスを提供している。食品中の物質のリスク評価で用いる試験はすべて、そのデザインと実施の妥当性を評価し、優良試験所基準（GLP）に従って実施することが望ましい。本モノグラフでは試験プロトコルの最近の前途有望な進展についても検討するが、この試験プロトコルはまだOECDに正式に受諾されていない。

物質の吸収・分布・代謝・排泄（ADME）に関する早期段階での試験は、毒性試験に向けた適切な実験動物及び試験用量の選択に資するものとして重要である。可能な場合は、実験動物とヒト間のADMEの定性的差や定量的差を調べると、危害要因判定に際して重要な情報が得られる。

毒性試験で必要とされる試験範囲は、検討対象の物質の性質と用途に依存する。特定の物質のリスク評価に関して結論に到達するために、必ずしも、本モノグラフで検討する試験のすべてを実施する必要はない。試験に対する段階的アプローチ、すなわちスクリーニング試験、あるいは限られた数の標準的な毒性試験を実施することも本モノグラフでは検討する。このようなアプローチがリスク評価にとって十分であるか、又は今後必要な研究の誘因になると考えられる。

一般に、全身毒性に関する短期試験及び長期試験を実施する。これらの試験では毒性の標的臓器が特定されるため、追加試験や、より特異的な試験（例えば神経毒性試験、免疫毒性試験）の必要性が示される場合もある。観察的、機能的、生化学的、病理学的評価項目など、毒性を示す広範囲な評価項目に及ぼす被験物質の作用を検討する。試験は一般に、げっ歯類と非げっ歯類の2つの動物種、又はげっ歯類の2つの動物種のいずれも雌雄を用いて実施し、作用を特定する（危害要因特定の）可能性を最大化する。長期試験の場合も、げっ歯類の2つの動物種を用いて発がん試験を実施することが多い。げっ歯類を用いない代替の方法も、ケースバイケースで許容されるものと考えられる。イニシエーション/プロモーションモデル、新生仔マウスモデル、トランスジェニックマウスモデルなどを用いた多様な代替の発がん試験が導入されており、この場合、腫瘍形成反応が促進されるため、バイオアッセイ期間も短縮される。

試験は、ヒトばく露シナリオとの相関性が最も高い方法で実施すべきである。用量選択に際しては、予測されるヒトばく露量、ばく露頻度及びばく露期間を考慮に入れる必要がある。食品中に存在する物質の場合、反復投与動物試験では一般に混餌投与、強制飼養、又は飲水投与により物質を投与する。最高用量では毒性作用が発現するが死亡や重度の障害が発生することはなく、用量漸減に伴って反応も段階的に減少し、最低用量では有害作用が現れないように用量レベルを選択することが理想的である。強度は低い測定可能な有害反応が生じる用量である無毒性量（NOAEL）やベンチマーク用量（BMD）など、起程点（POD）とも言われる危害要因判定の基準点を判定するのに適切な試験デザインとすべきである。

どのような試験デザインの場合にも、慎重に考慮する必要があるのは、投与間隔、試験群の数、用いる最高用量、各投与群あたり雌雄動物数、対照群の選択、投与方法、名目投与量と比較した実際の投与量の確認、及び摂取用量（嗜好性、食物廃棄など）である。

全身毒性試験に加えて、物質の遺伝毒性能を、一連の適切な*in vitro*試験、及び必要であれば*in vivo*試験を実施して評価する必要がある。物質の遺伝毒性能を包括的に評価するためには、遺伝子突然変異誘発能、染色体の構造異常誘発能、及び異数性誘発能に関する情報が必要である。様々な遺伝的評価項目を評価するために、十分に検証された少数の*in vitro*試験が一般に選択される。よく使用される試験バッテリーとして、細菌を用いた遺伝子突然変異試験（すなわちサルモネラ/マイクロソーム試験）、哺乳類細胞を用いて点突然変異や染色体損傷（染色体異常誘発能/異数性誘発能）を検出する単回試験や反復試験が挙げられる。

通常は、雌雄の生殖能、及び仔の出生前発生や出生後発生に及ぼす物質の影響も評価する。生殖発生毒性試験の目的は、1) 形態異常、生化学的異常、遺伝的障害又は生理的障害の結果、親又は仔の受胎能や生殖能の低下として発現することがある影響の可能性、及び2) 仔が正常に発生し成長するかどうかを評価することである。しかし、生殖発生毒性試験では、化学物質により誘発される可能性があり、内分泌系に干渉する全範囲の影響を必ずしも評価することはできない。エストロゲン、アンドロゲン及び甲状腺ホルモンシグナル伝達経路と相互作用する化学物質を評価できるスクリーニング試験バッテリーの開発は、本モノグラフの刊行時にはまだ進行中であった。

急性毒性試験の必要性も考慮すべきである。一部の物質（例えば特定の金属、マイコトキシン、動物用医薬品残留物、農薬残留物など）を短期間摂取したことにより急性の健康影響が生じることがある。JECFAは急性の影響を評価し、適切な場合は影響を受けやすい個人に対する急性影響の可能性も評価している。JMPRも、JMPRが評価するすべての農薬の急性参照用量（ARfD）を設定する必要性を、現在、定常的に検討している。JMPRは、ARfDをより正確に設定することを目的として、実験動物を用いた単回投与試験のためのガイダンスを策定した。このガイダンスは、OECDが現在策定中の試験ガイドラインの基盤になるものである。

栄養学的影響、成人及び発育中の小児の双方に及ぼす神経行動学的影響を含む神経毒性、及び免疫毒性に関する追加試験も必要と考えられる。このような追加試験の必要性は、前述の標準的試験の結果からも明らかになることがある。毒性の機構や作用機序に関する特異的試験によって、評価に向けた有用な追加データが提供される可能性がある。

試験結果の解釈

試験デザインや試験結果の批判的評価、及び試験結果の解釈は、リスク評価において最も重要な段階である。投与群からの結果は、通常、対応する対照群からの結果と比較する。試験データを過去の対照からのデータと比較することも、発がん性や発生毒性の場合は特に、特定の結果の重要性を理解する上で必要であると考えられる。

多くの毒性学的評価項目を評価する場合、同一の又は機能的に関連する体液、細胞、組織又は臓器を検討したあらゆる試験からのデータを用いた証拠の重み付けアプローチが必要である。様々な試験を通じて結果が同様であり、用量-反応関係のエビデンスがあれば、危害要因判定の重み付けが増すことになる。

ある化合物の遺伝毒性の有無は、入手可能なデータの全体的な評価を踏まえて評価すべきである。*In vitro*試験の結果が完全に陰性の場合には通常、特に懸念する理由（高い又は持続的なヒトばく露、化学構造に関する考察）がない限り、被験物質に遺伝毒性能はないと結論付けるのに十分であると考えられる。逆に、*in vitro*試験で1回又は複数回、陽性の結果であった場合は通常、*in vivo*遺伝毒性試験によって事後対応する必要がある。短期試験の結果のみでは、ある化学物質がげっ歯類において発がん性を有するかどうかを確実に予測することはできないため、げっ歯類を用いた発がん性試験からの実験的結果と合わせて、遺伝毒性試験の結果を検討する必要がある。遺伝毒性試験の結果が陽性であれば、発がん性を有する物質の作用機序に関する知識が得られると共に、以後のリスク判定に際して用いるアプローチにも影響を及ぼす。げっ歯類を用いた発がん性試験の結果が陽性であった場合は、作用機序、バックグラウンド発生率や反応における種差の可能性、及び低用量への高用量の外挿の問題に関して慎重に解釈する必要がある。IPCS（国際化学物質安全性計画）が、実験動物種における発がん性化学物質の作用機序の評価に関して構築した概念的枠組みは、その後拡大されて、動物のがんデータとヒトとの関連性という事項まで取り上げている。ヒトに関連する機序として、デオキシリボ核酸反応性や遺伝毒性が挙げられる。 α 2u-ミクログロブリン蓄積によるラットの腎症やペルオキシソーム増殖など、一部の機序はヒトに関連しないことが確認された。

生殖発生毒性試験からのデータを解釈する際には、生物学的に関連する反応パターンや、評価項目全体を通じての結果の相関性を検討し、すべての所見を他の試験からの毒性学的データと関連付けることが重要である。標準的な試験デザインでは、最高用量によってある程度の母体毒性が最小限示される必要があるため、最高用量で認められた発生への影響が、胚や胎仔に対する化学物質の作用の直接的結果なのか、あるいは母体のホメオスタシスの変化による間接的結果なのかを評価するのが難しい場合があ

る。後者の例はいくつかあるが、追加の試験や評価を実施することなく、発生毒性与母体毒性の関連から因果関係を推定しないことが重要である。

食物アレルギー及びその他の食物過敏症

食物アレルギーは、高感受性の個人における食物抗原への望ましくない又はコントロールできない免疫反応の結果である。すなわち食物アレルギーは、身体が一定の食品タンパクを「異物」と誤って解釈した結果、免疫系の反応が亢進することによって生じる。アレルギーは、感作過程を通じて発現する。感作段階で食物アレルゲンにばく露すると、抗原特異的な免疫グロブリンEの産生が刺激される。

食物アレルギーのリスク評価は、比較的新しい研究分野であるため、いくつかのアプローチは提案されてきたが、評価の実施方法に関する一般的な合意は形成されていない。例えば、それ以下では食物アレルゲンへの感作が生じない閾値に関する合意も、現時点では形成されていない。遺伝子組換え食品など今までになかった食品タンパクのアレルギー誘発能を予測するため、決定木アプローチが記述されている。

ヒト試験に関する一般原則

ヒト試験からのデータは、危害要因を特定および判定し、食品添加物・汚染物質・動物用医薬品残留物・農薬残留物のリスクを評価する上で潜在的に重要である。情報源として、ヒト志願者を対象とした比較対照実験、サーベイランス研究、様々なばく露レベルの集団を対象とした疫学研究（例えば生態学的研究、ケースコントロール研究、コホート研究、分析研究、介入研究など）、特定の部分集団を対象とした実験的研究や疫学研究、臨床報告（中毒症例など）、症例研究などが挙げられる。評価項目としては、安全性や忍容性の検討、食物又は食物要素の栄養学的影響や機能的影響、物質の代謝及びトキシコキネティクス、動物試験で特定された作用を評価するためのバイオマーカー、意図しない（例えば汚染物質への）ばく露による有害健康影響などが挙げられる。

ヒトを対象とした実験的研究に関して極めて重要な事項は、倫理的・専門的・基本的・法的な観点から規制を設けた上で、ヒト対象研究の必要性の有無を判断し、適切に実施できる状況を確保することである。研究に組み入れる被験者の例数は、研究の目的を実現するのに十分な例数とすべきである。ヒト組織を*ex vivo*又は*in vitro*で使用するのに十分な時期はいつかを、慎重に考慮する必要がある。ヒトの細胞や組織、あるいはヒトの酵素、受容体及びその他の非細胞因子を含む又は発現している他の調製物を*in vitro*で用いる実験は、吸収、分布、統合的代謝制御及び排泄を考慮に入れないため、ヒト試験とは根本的に異なる。しかし、このような実験の利点は、臨床では不可能な管理された条件下で機構的研究ができることにあり、そのような実験手法は、ヒトにおいても重要である可能性があり、ばく露や作用のバイオマーカーとして研究するだけの価値がある代謝経路や反応機序を示唆するという点で極めて重要である。

腸内細菌叢に及ぼす影響を含む胃腸管に関する考察

食品中の化学物質と腸内細菌叢との間で生じることがある相互作用は、腸内細菌叢が化学物質に及ぼす影響と、化学物質が腸内細菌叢に及ぼす影響の双方の点から検討する必要がある。

物質代謝において腸内細菌叢が果たす役割を調べるための*in vivo*の方法として、1) 化合物の非経口投与（これは経口投与と比較して、極性化合物の吸収不良により微生物代謝が低下する結果に至るはずである）、2) 動物試験（この場合、細菌叢は抗生物質の使用により減少する）、並びに3) 無菌動物及び既知の細菌株を接種した（元は無菌であった）動物（ノトバイオト動物）を用いる試験が挙げられる。

宿主の微生物叢による異物化学物質の代謝活性化に影響を及ぼす可能性がある因子は、宿主動物種、食餌、投薬、代謝適応などいくつかある。さらに、抗菌特性を有する物質や残留物を摂取した結果として、物質が腸内細菌耐性を誘発する可能性を試験するための様々な*in vitro*及び*in vivo*の方法も存在する。

用量－反応評価

用量－反応評価は、リスク評価パラダイムでの危害要因判定の重要な部分である。用量－反応評価は、リスク評価に関する助言を作成し、健康影響に基づく指針値を算定するために実施する。

一般に次の2形式のうち一方のアプローチを取る：1) リスクの定量的又は定性的推定値を求めるための分析、及び2) 「測定可能な健康リスクのないレベル」と考えられるヒトばく露レベルである許容1日摂取量 (ADI) や耐容1日摂取量 (TDI) などの健康影響に基づく指針値を設定するための分析。TDIは汚染物質に関して使用し、ADIは食品添加物、食品中の農薬残留物や動物用医薬品残留物など、ばく露を抑制できる場合に使用する。動物試験からのデータに適用する、用量－反応評価のためのアプローチは、EHC (環境保健クライテリア) 239 : 『化学物質のリスク評価のための用量－反応モデル作成の指針』で考察されている。

リスク評価の主要な構成要素の一つは、因果関係の有無の判定である。因果関係がある可能性が十分にある場合は、用量－反応データが不可欠である。用量－反応データは、実験動物又はヒトの*in vivo*試験から引き出すことができ、このデータが一般にリスク判定の基盤となる。各々の場合に、影響に関するデータの解釈では通常、測定可能な影響が生じないばく露レベル、及び発生率や重症度の上昇又は影響の性質と、ばく露レベル上昇との間の関係を認識しておく必要がある。

用量－反応モデルは基本的な6つの手順によって記述することができる。最初の4つの手順 (データの選択、モデルの選定、統計的関連付け及びパラメータの推定) は、用量－反応データの解析に関連する。この解析では、観察された用量－反応のデータを、観察された用量－反応の範囲内又は範囲外の所定の用量で考えられる反応の大きさの予測、又は所定の反応の大きさを引き起こす可能性がある用量の予測が可能となるようにモデル化する。最後の2つの手順では解析結果の実施及び評価を取り扱う。

どのようなリスク評価の場合にも外挿が必要である。JECFA及びJMPRによって検討された大半の事例では、用量－反応評価のために使用するデータは、潜在的ヒトばく露量を有意に上回る用量を実験動物に投与した実験から得られたものである。このような用量－反応解析では、外挿に関して次のような2つの問題がある。すなわち1) 試験動物種からヒトへの外挿、及び2) 考えられるヒトの反応の差の許容である。こうした外挿問題に関して用いた方法は、本モノグラフでも考察するが、不確実性係数の使用から、ヒトと実験動物間のトキシコキネティクスや毒物動力学の差及びヒトの個体差に基づくより複雑なモデル化方式まで多様である。

健康影響に基づく指針値の抽出

健康影響に基づく指針値を設定することで、リスク評価からの定量的情報が得られるため、リスク管理者がヒトの健康保護に関する意思決定を下すことが可能になる。健康影響に基づく指針値は、最も関連性の高い動物種を対象とした最も関連性の高い評価項目としての用量－反応評価から抽出する。最初のアプローチは、閾値があると考えられる影響から保護するための健康影響に基づく指針値の抽出に際してJECFA及びJMPRが依然として最もよく使用しているものであり、PODとしてNOAELを設定することであり、最小毒性量 (LOAEL) を設定する場合もある。JECFA及びJMPRが用いているもう一つのアプローチは、健康影響に基づく指針値を抽出するために、あるいはばく露マージン (MOE) を算出する

ためにPODとしてBMDの下側信頼限界（BMDL）を使用することである。バックグラウンドと比較した反応のわずかな（例えば百万分の1の）増加に関連する用量を設定するために、用量－反応評価を実施することもある。

食品添加物、及び食品中の農薬残留物や動物用医薬品残留物の場合、健康影響に基づく指針値はADIと称する。JECFA及びJMPRは、評価時に既知のあらゆる事実を踏まえてADIを設定する。JECFAは一般に、最も感受性の高い動物種の最低NOAELに基づいてADIを設定する。ADIは体重1キログラム当たり摂取量（例えばmg）として表し、一般にゼロから上限値までの範囲となる。ADIは通常、小数点以下を切り捨てた数値で表す。適切な場合、JMPR及びJECFAは、24時間以内に摂取され、摂取者に対して測定可能な健康リスクを及ぼさない食品中及び／又は飲料水中の物質の推定値としてのARfDを、評価時に既知のあらゆる事実を踏まえて設定し、通常は体重に基づいた数値で表す。

一般に避けることができない食品汚染物質の場合、JECFAは、汚染物質がなければ健康に良い栄養豊富な食品の摂取に伴う汚染物質の摂取に対する許容可能性を示すものとして、健康影響に基づく指針値に関して「耐容」の用語を使用している。耐容摂取量を引き出す際の原則はADIの場合と同じであり、NOAEL又はBMDをPODとして用い、汚染物質に関する健康影響に基づく指針値を設定する。食品汚染物質の例として、重金属、ダイオキシンやマイコトキシン等の環境汚染物質、食品添加物中の不純物、食品加工に使用する溶剤、加熱などの食品加工によって生じるその他の物質、食品が接触する材料から混入する物質、動物用飼料添加物や動物用薬剤の非活性成分の使用によって生じる残留物などが挙げられる。健康影響に基づく指針値は、TDI、暫定最大1日耐容摂取量（PMTDI）、暫定耐容週間摂取量（PTWI）、あるいは暫定耐容月間摂取量（PTMI）として表されることがある。「暫定」の用語は、JECFAが懸念するべく露レベルに近いレベルでのヒトばく露の結果に関して信頼できるデータが不十分な場合に、評価の一時的な性質を表現するために使用されている。PMTDIは、体内に蓄積しないことが分かっている食品汚染物質に関して設定される。一定期間に体内に蓄積する恐れがある汚染物質の場合、JECFAはPTWI及びPTMIを使用している。

健康影響に基づく指針値を引き出すためのNOAELアプローチで極めて重要な段階は、適切なデータの選択及びNOAELの判定である。健康影響に基づく指針値の算定では、安全性係数や不確実性係数をNOAELに適用し、安全性マージンの値を内輪に設定する。その理由は、実験動物からの毒性データをヒトへの潜在的影響やヒトの個体差に外挿する際には不確実性が内在しているからである。「安全性係数」と「不確実性係数」の用語は同義で用いられることが多く、これまでは「安全性係数」が使用されてきたが、現在は「不確実性係数」の使用が優先されている。トキシコキネティクスや毒物動力学の点での種差又はヒトの個体差に関する具体的なデータを使用し、可能な場合は初期設定係数を使用するのではなく、データ駆動型の不確実性係数を引き出すことを可能にするため、化学物質特異的調整係数の概念が導入されている。

BMDアプローチは、NOAELアプローチの代替として導入された。この方法では、低い測定可能な効果量が生じるべく露レベル又は反応レベルをリスク評価のPODとして設定する。BMDアプローチには、統計解析で完全な用量－反応データを利用できるなどいくつかの利点があるため、データの不確実性の定量化が可能となる。例えば群の大きさが小さい、あるいは群内のばらつきが大きいことによるデータの低い不確実性は、健康影響に基づく指針値の低値として反映されることになる。

添加物の推定消費量が、通常指定する数値よりも大幅に少ないと予測される場合など、ADIを数値として設定するのは適切ではないとJECFA及びJMPRが判断することがある。このような状況では、ADIを「指定せず」の用語が使用される。

ある物質に関して入手できたデータの本体の一部側面に限界がある、あるいはJECFA又はJMPRが従前にADIを指定していた化学物質の安全性が、新たなデータによって疑問視されるようになった、といった状況が生じることがある。さらなる安全性データを作成し、評価するのに必要な期間が比較的時間のため、短期間であれば当該物質を使用しても安全であるとJECFA又はJMPRは確信をもって判断するが、生涯にわたって使用しても安全かどうかについては確信がない場合は、所定の期間内に安全問題を解決するための適切なデータが提出されるまで、「一時的な」ADIを設定することが多い。

動物用医薬品や農薬に関しては、当該物質がグッドプラクティス（優良取組事例）に従って使用される場合、ADIはMRL（最大残留限界）案の安全性を確認するために使用される。動物用医薬品残留物や農薬残留物のADIを設定する場合、親医薬品及びその主な代謝物の毒性が検討され、最も懸念される化合物の毒性学的評価に基づいてADIが設定される。

動物用医薬品が、毒性作用を引き起こすばく露レベルより低いレベルでヒト腸内細菌叢に悪影響を及ぼす恐れがあると評価された場合は、その評価結果を踏まえてADIが設定される。微生物ADIを設定する必要があるかどうかの判断に際しては、国際的に調和のとれた決定木アプローチが用いられている。このアプローチの使用に対しては、「動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力（VICH）」によりガイドラインが策定されている。最初の3つの手順では、1) 医薬品及び／又はその代謝物の残留物がヒト腸内細菌叢の代表的細菌に対して微生物活性を有するか、2) 残留物がヒト結腸に侵入するか、並びに3) ヒト結腸に侵入した残留物が微生物活性を維持するかを判断する。この最初の3つの手順で「有しない」、「侵入しない」、「維持しない」ことが確認された場合、微生物ADIを設定する必要はない。しかし、前記に該当する残留物が存在する場合は、公衆衛生上の懸念となる2つの評価項目を検討する。すなわち1) 定着障壁の崩壊、及び2) 耐性菌の増殖である。

同様の毒性作用が生じる、又は共通の毒性代謝物を生成する数種の物質を食品添加物、農薬又は動物用医薬品として使用することや、汚染物質を生じさせるものとして検討する場合は、健康影響に基づく指針値の設定に際して、その数種の物質を1群として考え、全体としての摂取を制限することが適切であると考えられる。この方法が実行可能なものとなるためには、数種の物質の作用機序が同様であり、毒性強度の範囲も同様である必要がある。

健康影響に基づく指針値は集団全体を対象に設定することが望ましい。健康影響に基づく指針値は通常、最も感受性の高い部分集団を保護するために、最も影響を受けやすい重要な健康転帰に基づいて設定される。しかし、最も影響を受けやすい重要な健康転帰は、一部の部分集団には必ずしも関連しないことが認識されている。例えば、子宮内での潜在的影響から胚や胎児を保護するのに十分な数値として健康影響に基づく指針値を設定することは特に重要である。すなわち、発生への潜在的影響以外には毒性を示さない物質の健康影響に基づく指針値を、発生学的評価項目や他の部分集団特異的な評価項目によって設定するといった状況では、当該部分集団に関連する別の評価項目に基づく2番目に高い数値に関して助言することが適切であると考えられる。

食品中化学物質への食事によるばく露の評価

化学物質への食事によるばく露の評価に際しては、食品摂取データと、食品中化学物質の濃度データを統合する。次に、統合した結果としての食事によるばく露推定値と、関連の健康影響に基づく指針値、又は懸念される食品中化学物質の毒性学的POD（NOAEL；BMDL）とを、リスク判定の一部として比較する。評価は、急性ばく露又は慢性ばく露に関して実施することができる。食事によるばく露評価は一般集団のみならず、重要な弱者集団や、一般集団とは著しく異なるばく露を受けると予測される部分集団（例えば乳幼児、小児、妊娠女性、高齢者、ベジタリアンなど）を対象に実施すべきである。

食事によるばく露評価は、原則として、食品中に存在することが特定され、リスク評価の対象となる化学物質のすべてを対象に実施する必要がある。汚染物質、農薬残留物、動物用医薬品残留物、食品添加物（香味剤を含む）、加工剤及び食品中のその他の化学物質についても、同様の方法を用いることが適切である。この場合、段階的アプローチが推奨される。すなわちスクリーニング法を適用すれば、存在する可能性がある非常に多くの化学物質の中から安全上問題のない化学物質を、可能な限り最短の期間内に最小限のリソースで特定することができる。このように特定した化学物質に対しては、精密なばく露評価を実施する必要はない。精密なばく露評価を必要とする場合はさらなる手順として、特定の化学物質への食事によるばく露レベルの高さを過小評価しないように評価方法を設計する必要がある。

食品中化学物質の濃度に関する情報源として、最大基準値（ML）案、MRL案、製造業者指定濃度案、モニタリングデータ、サーベイランスデータ、トータルダイエットスタディ（TDS）、GEMS（地球環境モニタリングシステム）／食品データベース、動物用医薬品の残留減衰試験、管理試験による残留農薬濃度最大値及び中央値、科学文献等が挙げられる。最も正確なデータは、摂取される食品中の化学物質濃度の測定から得られる。食品中化学物質濃度に関するデータを生成するプログラムでは、妥当性が検証されたサンプリング計画及び分析方法が必要である。調査から分析データを生成する際には、食品分析に対する主なアプローチが2つある。すなわち1) 複合体としての食品群の分析、及び2)（単一のサンプル又は複合体としての）個々の食品の分析である。

食品摂取情報は、ヒト摂取用に利用できる食品量を含む食料需給表データから得られる。食料需給表データは、食料の生産、消費又は利用に関する国家統計に由来する。一般に、大半の国の食料需給表データを入手することができる。WHOが構築したGEMS／食品群別摂取量データベースは、FAO（国連食糧農業機関）が選択した食料需給表に基づくものであり、一人当たり平均食品摂取量を示している。食品群別摂取量は、WHOが過去に示した5食品群の地域別一人当たり摂取量に取って代わるものである。

食品摂取データは、摂取データと、食事によるばく露評価で用いる濃度データとの照合が可能になるような形式で入手できなければならない。集団ベースの方法を用いて収集されたデータは一般に、生鮮農産物及び半加工農産物別にまとめられて報告され、年間の国内消費分として利用できる農産物の総年間量を表す。個々の食品摂取調査からのデータは原形式（すなわち個々の回答者レベル）では広く一般に入手できないことが多く、したがってリスク評価者は公表された要約統計量に依拠せざるを得ない。加工食品の消費データや処理された作物の割合に関するデータは、市場占有率を適用して補正することができる。このアプローチは主として、評価対象の物質が食品に故意に添加されていた場合に用いられている。

食事によるばく露を推定する上で利用できる方法は、単一（点）推定値が得られる方法と、消費者ばく露の全体的分布を判定できる方法とに分かれる。点推定値が得られる方法として、1) スクリーニング法、2) 理論的最大一日摂取量（TAMDI）やその他の摂取量モデルなど、摂取量の粗推定値に依拠するばく露推定法、及び3) TDS、個々の食品に関する選択的調査、陰膳方式など、実際の摂取量データや化学物質濃度データに基づくより正確なばく露推定法が挙げられる。食事によるばく露の限定推定値や点推定値は、消費者ばく露の一部のパラメータを表す単なる一数值（例えばある集団の平均ばく露量など）である。消費者ばく露の全体的分布の判定は、一連の食品摂取習慣の特徴を把握したデータのみならず、摂取される食品中の一連の化学物質濃度データも必要になるため、最も資源集約的な評価になる。食事によるばく露をどの程度正確に推定する必要があるかは、当該物質の性質及び毒性プロファイルに一部依存する。

スクリーニング法では、食品摂取量及び化学物質濃度に関して保守的仮定を用い、摂取量の多い消費者の食事ばく露量を過大評価する。その目的は、真の食事ばく露を評価するのではなく、食事によるばく露をより包括的に評価する必要がある食品中化学物質を特定することである。スクリーニング法には、（香料を含む食品添加物の）重量データ、（一部の食品添加物の理論的最大一日摂取量の評価に用いられている）収支法、及び（食品摂取に関して入手できた情報から構築され、ばく露の検討対象である集団の代表的な食事を示すことを目的とした）食事モデルが含まれる。

点推定モデルも、段階的アプローチの第2段階として適切であると考えられる。モデルの選択は、目的及び入手可能な情報に応じて、概ね保守的なものになる可能性がある。摂取量の多い消費者に関する食事モデルは、収支法の代替として、又はスクリーニング過程の追加段階として、食品摂取調査からの公表データに基づいて構築することができる。摂取量の多い消費者の食品摂取量及び食事によるばく露量は、分布データからも引き出すことができる。消費者は同じ食品を繰り返し購入し、摂取する傾向があり、これを「消費者の忠実性」と称することもあるが、このような傾向を考慮する必要があると共に、様々な消費者行動シナリオを想定した上で、一連の濃度データを用い食事ばく露量推定値を求める必要がある。

ばく露に関するスクリーニング法や点推定法よりも正確性を必要とする物質については、ばく露の変動性に関して確率解析を実施することができる。食事によるばく露評価に向けた確率モデルを構築するためのアプローチとして、単純な経験分布推定法、データセットからの確率モデルの構築、層化抽出法、任意抽出法（モンテカルロ・シミュレーション）、ラテン超方格法等が挙げられる。

確率的なばく露評価では、食品摂取に関して容易に入手できる分布データは短期調査からのものであり、真の長期的摂取を代表するものではない。長期的摂取を推定するために用いられてきたアプローチとして、食品摂取頻度データと摂取量データを統合する方法、摂取日数間の相関を用いて検討対象の物質の「通常の」摂取量を推定する統計モデルなどがある。

食品中化学物質へのばく露は、食事以外の他の経路を通じても生じる可能性があり、作用機序（毒性機序）が同じである化学物質や医薬品にばく露することもある。複数のばく露経路（経口、経皮、吸入）、及び複数の摂取経路（食品、飲料水、住居内）を通じて単一の化学物質に複合的にばく露することを、複合ばく露と呼ぶ。毒性機序が共通の複数の農薬残留物へのばく露リスクも評価する必要があり、このような状況の場合のばく露推定値を累積ばく露量と称する。複合ばく露量を推定するためのガイダンスが発行されている。

リスク判定

リスク判定はリスク評価プロセスの第4段階であり、危害要因判定やばく露評価からの情報を統合し、リスク管理者に対する科学的助言を作成する。観察された有害作用の閾値があると考えられる毒性作用、及び閾値がないと考えられる毒性作用のリスク判定のために、様々なアプローチがこれまでに用いられてきた。JECFA及びJMPRは、閾値を示す作用を生じる物質の健康影響に基づく指針値を設定している。このような種類の物質のリスク判定では、健康影響に基づく指針値を、推定又は測定したヒトばく露量と比較する。

ばく露量が健康影響に基づく指針値を超える場合、ばく露量の数値自体では、ばく露量が高かった被ばく露者にどの程度のリスクが生じる可能性があるかについて、リスク管理者への助言にはならない。最初に考慮すべきことは、健康影響に基づく指針値自体に安全性因子や不確実性因子が含まれていると

いう事実である。亜慢性試験や慢性試験において食事ばく露量が健康影響に基づく指針値をわずかに又は時折超えることがあったとしても、必ずしもヒトへの有害健康影響が生じるとは限らない。

ある物質の健康影響に基づく指針値を提案するにはデータが不十分である、あるいは作用機序からして閾値があるとは考えられない場合、JECFA及びJMPRは、動物において影響が見られる用量と、推定したヒト食事ばく露量間のMOE（ばく露マージン）に関して助言する場合がある。

リスク判定に際しては、不確実性及び変動性を考慮し、示す必要がある。不確実性とは、使用するデータやモデルに関するリスク評価者の知識に限界があることを指す。変動性とは、ばく露や反応の点で生物固有の異質性があることを指す。したがって、不確実性と変動性のいずれも確率分布を用いれば判定することができるが、両者の概念は異なる。不確実性は、入手可能な情報の量が増えれば又は質が向上すれば低減させることができる。変動性のモデル化は記述統計の一演習として実施されるが、結果的に構築されるのは個人モデルではなく集団モデルである。一例として、集団の食事ばく露量の変動性の判定は、より良い情報によって改善する可能性があるが、変動性を排除することはできない。リスク判定に際しては、ばく露と健康影響の双方に関する不確実性を記述的に評価する必要がある。感度解析とは、インプット（例えば濃度データや食品摂取データ）のうち、不確実性の最大因子となる側面を特定するために用いられることがある定量的手法を指す。

物質の混合物への複合ばく露に関連するリスクを考慮する必要性に対するリスク評価関係者の認識が高まっている。複合作用や相互作用には4種類ある。すなわち、用量相加、反応相加、相乗作用、拮抗作用である。JECFA及びJMPRは、混合物として製造され試験・検査を受ける一部の食品添加物、農薬、動物用医薬品、及び同時に発生する特定の汚染物質としての混合物など、混合物の評価を実施している。混合物である農薬及び動物用医薬品の場合、JMPR及びJECFAは各々、試験・検査する混合物の残留物を、ADIに基づいて評価している。場合によっては、物質群に対するADI（化合物群 [グループ] としてのADI）を設定したこともある。JECFAは、共通の潜在的毒性代謝物に代謝される一定の食品添加物に対してもグループADIを用い、混合物として発生する密接に関連する汚染物質に対してはグループTDIを用いている。用量相加を考慮に入れるアプローチは毒性等価係数（TEF）アプローチであり、このアプローチでは、指標化学物質（例：ダイオキシン類、ダイオキシン様化学物質）の強度と比較した場合の混合物の各構成要素へのばく露を評価する。

遺伝毒性や発がん性を有する物質の場合、閾値用量はなく、どのようなばく露レベルでもある程度のリスクは存在する可能性があるとするのが従来からの前提である。したがってJECFAは、遺伝毒性と発がん性の双方を有することが既知の物質に対し、健康影響に基づく指針値を策定していない。しかし一部の化学物質には閾値があり、非遺伝毒性機序により実験動物においてがんを誘発するため、このような物質については健康影響に基づく指針値を設定することができる。

遺伝毒性と発がん性の双方を有する物質は一般に、食品添加物、農薬又は動物用医薬品として使用することは許容されないと考えられている。JECFAは遺伝毒性と発がん性の双方を有することが実証されているいくつかの汚染物質を検討し、ヒトが様々なレベルで摂取した場合の健康影響の大きさの可能性に関して、リスク管理者により良い情報を提供できるような助言を策定するためのアプローチの可能性を検討してきた。遺伝毒性と発がん性の双方を有する化合物へのばく露（化合物の摂取）の評価は、他の種類の汚染物質を評価する場合と同じである。ただし、リスク判定の形式は異なる場合がある。すなわち、1）（通常は動物試験において）発生率は低いが発がんが発生する用量と、推定ヒトばく露量との間のMOEの算定、2）推定ヒトばく露量に理論的に関連するがん発生率、又は所定のがん発生率（例えば生涯にわたる100万分の1のがんリスク上昇）に関連するばく露量を算定するための、動物試験

で認められた用量範囲外の用量－反応解析、及び3) BMDLなどのPODからの線形低用量外挿によるリスク判定である。これら3つの選択肢のうち、現時点で最も実際的で有用性が高いのは、MOEの算定及びPODからの線形低用量外挿である。遺伝毒性と発がん性の双方を有する化合物に関する助言は、推定MOEを基盤にすべきであるとJECFAは判断している。リスク管理者への助言では、MOEの算定に用いるデータに内在する長所・短所を、MOEの解釈に関する助言と合わせて示す必要があることを、本モノグラフでは強調する。

農薬及び動物用医薬品の最大残留基準（MRL）

農薬残留物及び動物用医薬品残留物のMRLとは、食品中又は食品上に存在することが許可される最高濃度のことである。国際食品規格委員会（CAC）は、当該コーデックス委員会、すなわち農薬残留物に関するコーデックス委員会（CCPR）及び食品中の動物用医薬品残留物に関するコーデックス委員会（CCRVDF）による勧告を踏まえてMRLの国際規格を採択している。このような勧告は、JMPR及びJECFAによる助言に基づくものである。JECFAとJMPRはいずれも、ADI、ARfD及びMRLを設定するために、検討中の物質の特定及び判定に対して同様の要求事項を規定している。

JMPRは、食品中及び飼料品目中の最大残留濃度を推定するため、農薬の使用によって生じる農薬残留物データを、適正農業規範（GAP）に従って評価している。JMPRは、食品中及び飼料品目中残留物を定義する上で最も重要な決定要因として、動物（家畜）代謝試験及び作物代謝試験を評価している。様々な作物の推奨最大残留濃度は、主として、GAPによる最大登録使用量に即して実施される作物残留試験からのデータに依存する。このような試験では、適用方法、季節、文化的慣行、作物品種など実際に生じると予測される一連の条件を考慮する必要がある。加工品中の残留物濃度が生鮮農産物中の残留物濃度を上回り、その差が、生鮮農産物のMRLよりもMRLを高くする必要があるほど大きい場合、JMPRは当該加工品の最大残留濃度を推定する必要がある。家畜飼料中の残留農薬の最大残留濃度は、飼料品目の作物残留試験からの数値に、OECDの家畜飼料表に基づく標準的な家畜飼料中の濃度を乗じて求める。推定最大残留濃度、管理試験で認められた最大残留値（HR）、及び外部で処理した家畜用飼料の管理試験の中央値（STMR）を、飼料を通じたばく露からの数値と比較する。推奨最大残留濃度、HR及びSTMRは、このような比較の結果、高い方の数値を基盤とする。慢性ばく露の推定値は、管理試験、食品加工試験及び長期的な食品摂取からのSTMRを基盤とする。短期ばく露を評価する場合、農薬残留物の1日摂取量の推定値は、管理試験からのHRを基盤とする。

動物用医薬品に関して、JECFAは、放射標識親医薬品を用いた残留減衰試験、及び目的とする標的動物種を用いた非標識親医薬品による追加試験を評価し、動物由来の生食品のMRLを推奨している。放射標識物質を用いた試験からのデータは、懸念される総残留物の濃度の時間的経過を推定し、指標残留を測定するために使用する。抽出したMRLは、指標残留に基づいて定義される。指標残留は親医薬品、主な代謝物、親医薬品と代謝物の集合体、又は解析中に医薬品残留物から生成された反応生成物の場合がある。指標残留は必ずしも毒性学的又は微生物学的に問題のある残留物ではなく、モニタリングの目的で有用なものである。非標識物質を用いた試験からのデータは、承認された実際的な使用条件（すなわち動物用医薬品の適正使用規範〔GPVD〕）に従った、動物由来の一次産品の標識残留濃度の時間的経過を推定するために使用する。食事によるばく露を推定する目的で、標識残留と総残留濃度との関係を用い、標識残留の濃度を懸念される総残留の濃度に換算する。

MRLは一般に、例えば食肉処理された動物の筋肉・肝臓・腎臓・脂肪、鶏肉（及び該当する場合は豚肉）の自然な割合の脂肪や皮膚、魚の自然な割合の筋肉や皮膚など、いくつかの可食部組織に関して、また、牛乳、卵、蜂蜜などに関して、目的とする用途に対し適切なものとして推奨されている。

動物用医薬品に関して、JECFAは、推定一日摂取量（EDI）と呼ばれる残留物の（保守的な）一日摂

取量を推定するため、残留物濃度中央値及び理論的フードバスケット（筋肉：300 g、肝臓：100 g、腎臓：50 g、脂肪：50 g、牛乳：1500 g、卵：100 g、蜂蜜：20 gで構成される）から算定した慢性摂取量推定値に基づくMRLに関する勧告を現在策定している。これまで使用されてきた理論的最大一日摂取量（TMDI）方式では、MRL自体を点推定値として用いていた。点推定値は残留物分布の高パーセンタイルの上限を表す一つの数値である。この方式は現実的ではなく、慢性摂取の推定に際しては残留物分布のすべての濃度を考慮すべきであると、JECFAは結論付けている。データの品質が、残留物濃度中央値や摂取量を推定できるほど十分に高くない場合は、TMDIを用いて保守的な摂取推定値を求めてもよい。

JECFAは、食用動物種及び可食部組織における動物用医薬品残留物のMRLに関する強力な勧告を、ADI及び十分な残留物データに基づいて策定する可能性がある。ADIは設定されているが残留物データや分析方法の実績データが十分にない場合、あるいはADIが一時的に設定されている場合は、一時的なMRLが推奨される可能性がある。推定残留物摂取量とADI間の安全性マージンが余りにも広い場合、国際食品規格委員会はMRLを「指定せず」又は「不要」と勧告する可能性もある。

特定の物質群に関する原則

JECFAにより評価される物質の多くが、低濃度で食品中に存在する。例えば、食品製造に使用される香料、加工剤、抽出溶媒、酵素などである。このような物質の評価に際しては、本モノグラフの本項に記述するアプローチを用いることがより適切であると考えられる。

そのようなアプローチの一つは、毒性学的懸念の閾値（TTC）アプローチである。毒性は化学構造とばく露の程度との相関関係によって決まるという知識が、TTCアプローチの基盤である。食事によるばく露量が少なく、化学構造のみに基づくと、害は無視できるほどである確率が高い場合、リスク評価者はTTCアプローチによって科学に基づいた助言を提供することができる。TTCアプローチは、JECFA及びJMPRが、包括的な毒性データを入手できる物質に関して用いている定着したリスク評価方法に取って代わることを目的とはしていない。

JECFAがTTCアプローチを適用する場合は、3つの化学構造クラスに関するヒトばく露閾値（TTC値）を用いる。TTC値以下の場合、測定可能なヒト健康リスクの確率は極めて低い。TTC値は、3つの化学構造クラスのいずれかに分類されている化学物質に関する既存の毒性データから引き出されている。化学構造クラスI、II、IIIのTTC値は、各々一人当たり一日1800、540、90 µgである。ヒトばく露閾値は既知の又は予測されるばく露量と比較するため、TTCアプローチではヒトばく露量を適切に推定する必要がある。

JECFAは、香料へのTTCアプローチの適用に際して、決定木アプローチ（香料の安全性評価の方法）を用いている。この方法を最初に採用したとき、JECFAは、香料の消費者の食事による推定ばく露量を求めるための実際的かつ現実的な方法は、様々な地域の年間生産量データを用いることであると判断した。調査由来の最大一日摂取量（MSDI）と称するこの推定値は、香料の総年間生産量を、生産される化学物質のすべてが報告されるわけではないという事実によって調整し、香料を消費するのは検討対象集団のわずか10%に過ぎないことを前提として引き出された。

MSDIを用いると、香料を含む一定の食品を常に消費している消費者の当該香料への食事によるばく露量を過小評価する結果に至る可能性があるとして、JECFAは判断した。したがって、香料への食事によるばく露量を推定するため、SPET（single portion exposure technique；食品分類ごとに使用対象食品と添加率を推定し、総摂取量を推計する方法）と称する新たな方法が追加された。SPETによる推定値は、香料を含む一部の食品の1日摂取量が、業界により規定された追加使用量に基づくことを前提としている。

SPETでは、香料を含んでいる可能性が高いすべての食品分類を特定し、その食品分類各々の単一の「標準的」部分に追加使用量を割り当てた上で、食事によるばく露量が最も多くなる因子である可能性が高い単一の食品分類を特定する。標準的部分は、長期にわたり毎日消費していることを前提として、消費者によるその食品分類の平均摂取量を示すものと考えられている。標準的部分は、その食品分類に関する食事国民調査で報告された消費量の多い食品を反映するものではないため、長期的な消費パターンにより現実的な予測である。MSDIやSPETによる食事ばく露量の推定値は、他と異なる補足情報を提供するものであると、JECFAは結論付けている。評価手順では、食事ばく露量の2つの推定値(MSDI又はSPET)のうち、高い方の数値を用いることになる。

JECFAは、香料だけでなく、食品中に少量存在している他の物質のリスク判定に際しても、TTCアプローチを適用することを検討している。TTCアプローチをさらに適用する場合、食事ばく露量の保守的な推定値と併用すべきであり、また、構造的に関連している物質の毒性に関する追加データが必要であると、国際食品規格委員会は指摘している。さらに同委員会は、加工剤や包装材の一定の残留物、汚染物質など、食品中に少量存在する物質に対するTTCアプローチの適用に関するガイダンスを策定し、完全な毒性学的データセットがない、又は不要である物質のリスク評価に関して助言を提供することを推奨している。

食品包装材は非常に多く使用されており、食品に接触する材料からの物質が低レベルで混入することが予測され、したがって低レベルの食事ばく露も予測されるため、食品包装材の安全性評価では特殊な問題が生じる。食品に接触する材料の安全性評価に際しては、原則として2つの選択肢がある。第一は、安全性評価を実施できるように、潜在的な食事ばく露のレベルに関わらず、毒性学的データを要求することである。第二の選択肢は、要求する毒性学的データの数が、混入調査で測定し、予測したばく露の程度に関連する段階的アプローチを適用することである。

加工助剤は、例えば食品加工に使用される担体、抽出溶媒、酵素など、多様な物質で構成されている。JECFAは、酵素調製物の安全性評価に関する原則及び手順を策定し、定期的に更新している。

バルク甘味料、加工でん粉、栄養素やその関連物質、非伝統的な自然食品など、比較的多量に消費される物質の安全性評価でも、いくつかの特殊な問題が生じる。このような物質への食事ばく露レベルは高く、微量の構成要素や加工時の不純物の重要性も通常より高いと考えられるため、安全性評価の方法も他の食品添加物の場合とは異なる。

強化食品、栄養補助食品、健康補助食品、特別栄養食、及びいわゆる「機能食品」の利用が増加してきたため、栄養成分の摂取が世界中で増えている。JECFAはこのような成分の安全性のみを、本モノグラフに記述する原則及び方法に従って評価した上で、その評価を、栄養上又は健康上の効果があるとされているこうした物質の利用の推奨であると解釈すべきではないという見解を表明している。

栄養成分は生物学的に必須である、又は特定量の摂取が健康に良い影響を与えることが立証されている。このような考慮が、健康影響に基づく指針値の推定に用いるデータに関連した不確実性を調整するために適用するアプローチに影響を与え、必須栄養素に特異的な恒常性機序を考慮に入れる必要が生じる。したがって、従来の非栄養素のリスク評価アプローチを修正する必要もある。国際的には、栄養素及び関連物質のリスク評価のためのガイダンスで、栄養不足を避ける必要がある様々な層の集団に対する最低摂取量に加えて、許容上限摂取量(UL)を用いることが推奨されている。ULは、健康上悪影響を及ぼす危険がないこれらの栄養素の1日当りの最大摂取量(目安)である。各栄養素のULは、生物学的製剤や化学薬品に対して策定されたものと同様のリスク評価原則に従って引き出すことができる。

新しい食品原料からの食品として、伝統食品、非伝統食品、新規食品、特別用途食品などが挙げられ

る。マイコトキシンや重金属などの潜在的に危険な汚染物質のレベルを最小限に抑えるのを確実にするための規格が必要である。食事全体の中で新物質が栄養素に及ぼす影響を、特に小児、高齢者、「自由に移動できない集団」（例：入院中の患者、学童）等の集団に関して特定する必要がある。新規食品の栄養価を、以後の加工や保存の影響を考慮に入れた上で、多量栄養素と微量栄養素の双方に関して、当該食品の化学組成から評価する必要がある。新規食品の性質及び用途によっては、化学試験を補足するものとして実験動物を用いた試験が必要になる場合がある。新規食品に関するヒト試験のデザインは、ケースバイケースで規定する必要がある。ヒトの経験は、使用歴データ収集の中で不可欠な一部である。新規食品の場合は、用途案からばく露量を推定する必要がある。新規食品のリスク判定に関しては、MOEアプローチが適切と考えられる。

1. Environmental Health Criteria 240 (EHC 240) Chapter4

4.1 緒言

毒性学的試験は、培養微生物、又は実験動物もしくはヒトの細胞や組織標本を用いた*in vitro*試験、及び実験動物又はヒトの*in vivo*試験の2種類に大まかに分けることができる。このような試験は、例えば以下など、いくつかの目的に資するものである。

- 潜在的有害作用の特定
- 作用が生じるのに必要なばく露条件の定義
- 作用が生じない用量レベルの定義など、有害作用に関する用量－反応関係の評価
- 作用機序及びその作用機序のヒトとの関連性に関する情報、実験動物からのデータをヒト及び部分集団に外挿することを可能にする代謝データやトキシコキネティクス・データなど、リスク評価を目的とした実験データの解釈

食品中の物質の毒性学的試験の適切な方法を選択する際には、いくつかの因子が影響を及ぼすことがある。食品中の物質のすべてに対して同程度に毒性学的試験を実施することや、同じ範囲の毒性試験の対象にすることはできない又は不要である。以下の本文では、試験方法の選択に際して考慮すべき重要な因子を列記する。

4.1.1 評価する物質の性質

物質の性質、用途、利用度はすべて、リスク評価のために必要な毒性試験の範囲に影響を及ぼし得る。すなわち、

- 試験方法の選択は、試験対象の物質の性質によってある程度決まる。
- 国連食糧農業機関（FAO）／世界保健機関（WHO）合同食品添加物専門家会議（JECFA）及びFAO／WHO 合同残留農薬専門家会議（JMPR）が評価する物質は、汚染物質、香料、農薬、一定の食品添加物など少量摂取される単一の化学物質から、主な食品成分や無添加食品など食事の大部分を占めることがある複雑な物質までの範囲に及ぶ。
- 少量摂取される物質は、適切かつ妥当な毒性試験の対象にすることが容易である。このような毒性試験では、危害要因特定の感度を上げるため、高用量レベルを用いることがある。本章で検討する試験の大多数は、低分子量の単一化学物質に最も容易に適用できるものである。
- 大量に摂取される物質の場合、標準的な毒性試験は、適用可能ではあるが、試験動物において生理学的又は栄養学的障害が誘発される可能性があるため、注意してデザインし、解釈する必要がある。
- 大量に摂取される物質の場合、ヒト試験は、当該物質に対する忍容性を評価する上で重要な役割を果たす。

4.1.2 試験及び評価対象の物質に対する知識の必要性

食品中に存在する又は食品への使用を目的とする物質の毒性学的試験に着手する前に、以下のようないくつかの重要な分野のデータを入手しておく必要がある。

- 食品に直接的又は間接的に添加する物質の場合、その製造（製造管理及び品質管理に関する基準〔GMP〕の側面を含む）に関するデータなど、当該物質の原料に関する情報、及び食品等級物質としての当該物質の純度や規格に関する適切な情報を入手しておく必要がある。試験及び評価対象の物質が、食品に添加される又は食品中に存在する物質の代表であることが重要である（第3

章を参照)。

- 場合によっては、適切な化学種を試験し評価することを確実にするために、加工中及び保存中に食品の他の構成要素と当該物質が相互作用する可能性に関する知識が必須である。
- 食品中に存在する化学形態又は化学種に関連した毒性学的試験及びその他の試験となることを確実にするためには、汚染物質、残留農薬、包装材及び動物用医薬品残留物に関して、化学種分別を考慮することが重要である。

4.1.3 構造活性相関の役割及び代謝運命

食品に添加される又は食品中に存在する物質の毒性試験の前に、被験物質の組成、構造、及び既知の又は推定される代謝運命を慎重に検査する必要がある。構造上の毒性アラートを特定するために物質を検査することは、適切な安全性試験のデザインに際して貴重なガイダンスとなり得る。

安全性評価に対する一般的アプローチでは、被験物質の分子構造の評価から始めるべきである。食品添加物として使用される一部の物質、及び多数の香料は、内因性物質であることが既知であるか、又は*in vivo*で容易に内因性物質に変換することが既知である、もしくは変換すると推定される。親物質の目的とする使用条件下では無害であると考えられる代謝産物に容易に変換することが既知である、又は変換すると推定される物質もある。このような物質の場合、毒性学的試験の対象にする必要性が低下することがある。

有機リン化合物の場合の神経毒性、特定のエポキシドやニトロサミン等の場合の遺伝毒性など、特殊な形式の毒性アラート構造を有する物質については、その特殊な毒性アラートに特に注意を払いながら、詳細な毒性学的研究を実施する必要がある。毒性試験をデザインし、実施する前に、構造活性相関に関する情報源としての文献を十分に参照し、とりわけ、特定された安全上の懸念に関して特別な試験を実施する必要性を評価する必要がある。

大量に消費されることが意図された物質の場合、構造及び代謝運命に関する知識があれば、特定の毒性学的又は生理学的評価項目を解釈する上でガイダンスになり得る。大量に投与すると大腸内で発酵する物質、又は盲腸や結腸が肥大する物質、あるいは大腸内の浸透圧が上昇する物質により、一連の生理学的事象が連鎖的に生じ、特定の使用条件下で生じるばく露には関連しない可能性がある毒性学的反応に至ることがよくある。例として、カルシウムホメオスタシスの異常に間接的に関連する副腎髄質過形成及び褐色細胞腫を生じさせることがあるポリオール、高用量動物試験で脂溶性ビタミンの吸収を妨げることにより有害作用を及ぼすことがある代替油脂オレストラなどが挙げられる。

大量に消費される物質の場合、二次的影響を及ぼすため、安全性を評価するための従来の毒性学的試験の有用性が限定される場合があることから、適切かつ妥当なヒト試験を実施する必要性が高まっている。

代謝運命や薬物動態に関する事前知識を得られない物質の場合(4.2項を参照)、大規模な毒性学的試験を開始する前にヒト試験を実施する必要がある。

4.1.4 食事によるばく露に関するデータの統合

食品中に存在する物質の毒性学的評価として適切と考えられる試験の範囲及び性質は、構造活性相関や代謝運命に関するすべてのデータのみならず、推定される又は既知のばく露に関する以下のようなデータを基盤とすべきである。

- ばく露評価では、考えられるばく露期間、ばく露パターン（急性、短期、長期、間欠的など）、ばく露を受ける可能性が高い集団の性質（例えば集団全体、又は特定の部分集団）、及びばく露量が経時的に変化する可能性を考慮する必要がある。
- 極めて低レベルで食品中に存在する物質、例えば香料料などの毒性学的評価は（第9章、9.1.2項を参照）、構造的類似体に関するデータや、より一般的な毒性学的懸念の閾値（TTC）に基づいて実施してもよい（第9章、9.1.1項を参照）。
- 様々な化学構造の化学物質クラスに関するヒトばく露閾値を定義する TTC（FAO/WHO, 1995, 1997, 2000b; Munro et al., 1996; Kroes et al., 2004）を用いれば、必要な試験の程度に関するガイダンスになり得る（第9章、9.1.1項も参照）。

4.1.5 毒性試験に対する一般的アプローチ

経済協力開発機構（OECD）等の国際的に認められたいくつかの機関は、毒性試験のデザインと実施に対する最低基準に関するガイダンスを提供している。したがって以下の記述は、一般的原則に対する指針である。食品中の物質のリスク評価において実施する試験はすべて、そのデザインと実施の妥当性を評価する必要がある。最近の試験については、優良試験所基準（GLP）の遵守も評価する必要がある（第3章を参照）。

食品に添加される物質に対して要求されることがある毒性試験の必要性及び範囲の評価に際しては、次の情報を統合して考慮する必要がある。1) 構造活性相関、2) 代謝運命、及び3) ばく露量。毒性試験の必要性を評価するための段階的アプローチを、図4.1に示す。

4.1.5.1 *In silico*及び*in vitro*試験の役割

動物試験は、実際的に可能な限り削減、改良又は廃止すべきであることが広く受け入れられており、そのため、代替アプローチの使用が増加している。これが望ましいことは認める一方で、食品中化学物質の安全性試験では、科学的に健全な方法やアプローチを用いることも重要である。すなわち*in silico*（コンピュータ上）アプローチや*in vitro*アプローチの開発は進歩しているが、ほとんどのエンドポイント試験において、これらのアプローチが動物試験に取って代わることは現時点ではできない。

*In silico*アプローチには、簡便な定量的構造活性相関（QSAR）の手法から、精緻なマルチパラメトリックシミュレーションや、量子化学に基づく予測にまで及ぶ広範囲な方法、及びその他の基本的アプローチが含まれる。

OECD及び試験法の承認に関わるその他の機関が承認している*in silico*法及び*in vitro*法は、現時点ではごくわずかである。数少ない例として、*in vitro*法が、特に遺伝毒性試験によるリスク評価の目的では一般に有効であり、腐食性や光毒性など一部の非遺伝毒性評価項目の評価に際しても有効であると認められている。このような目的で*in vitro*法を使用すれば、リスク評価に向けた強固なデータを提供することができる。データ提出の一部として非標準的な方法を用いる場合は、その性能特性の証拠、及び検証結果を提示する必要がある。

*In silico*法は、アレルゲンであることが既知のタンパク質やペプチドの配列を比較し、エピトープが共通であるかどうかを評価するための実際的な手段になるが、この方法の信頼性は高いものではない。*In vitro*法は、胃酸などの消化液中でのタンパク質やペプチドの安定性を評価する際に有用である。

毒性メカニズムは、*in silico*法及び*in vitro*法を用いて研究されることが多い。このような研究の結果は、証拠の重み付けによる毒性評価に取り入れる必要がある。また、毒性メカニズムの研究が、実験動物による結果とヒトとの関連性に対する知見を提供することもある。

さらに*In silico*法及び*in vitro*法は、化学物質の代謝を評価するために使用されることが増えている。このような評価データが、実験動物とヒト間の貴重な橋渡し役になることが多い。*In silico*法に由来するデータ、及び*in vitro*法に由来するデータはさらに、数多くの生理学的毒物動態（PBTK）モデルの基盤となっている。このような方法で入手できる情報として、化学物質の代謝動態パラメータ、血液組織分配係数、血漿タンパク結合などが挙げられる。データは、実験動物種とヒトの双方に関して入手することができる。

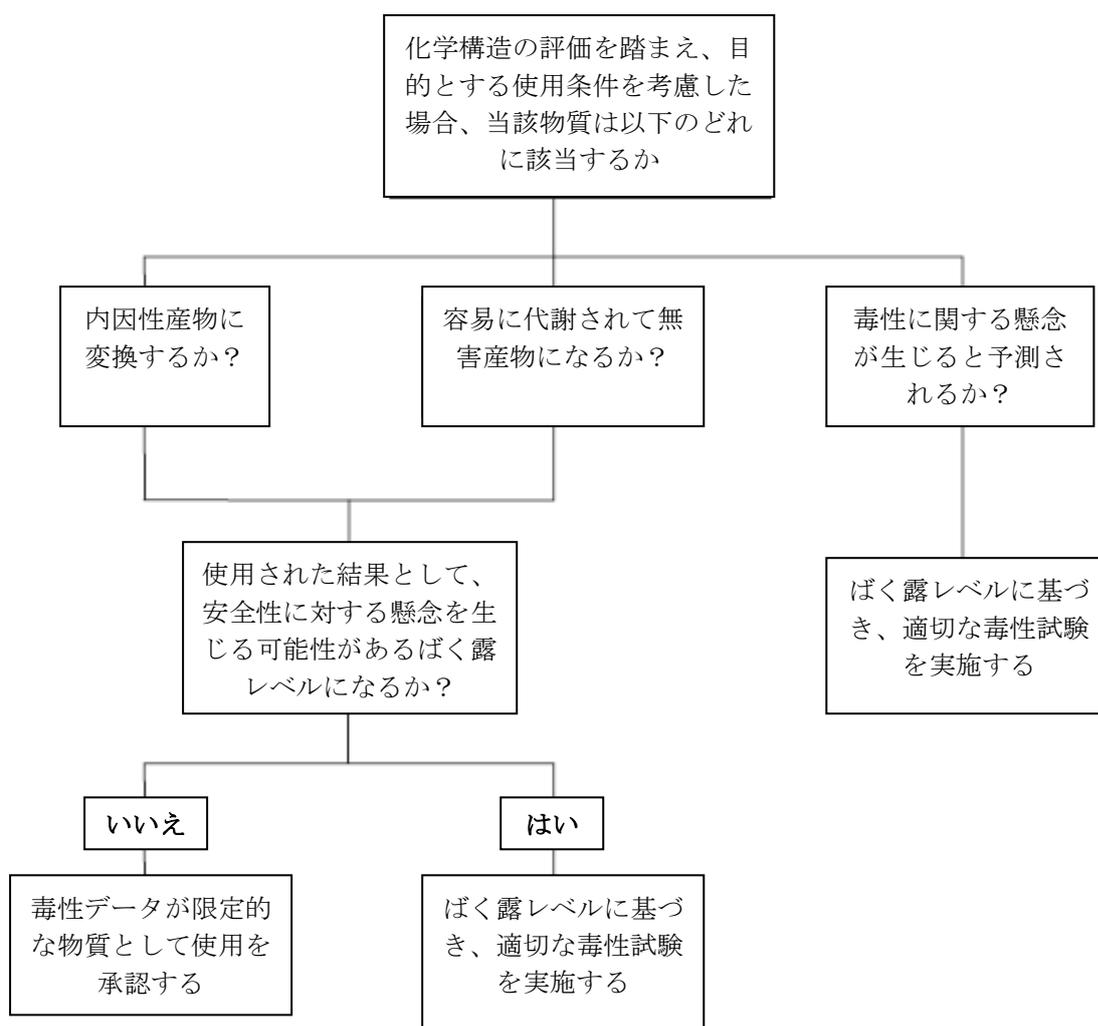


図4.1 毒性試験の必要性を評価するための段階的アプローチ

4.1.5.2 消化及び腸内細菌叢への影響

食品中物質の多くは腸内細菌叢に影響する可能性があるが、例えばポリオールや加工でん粉などあまり吸収されない物質は、非常に高い用量で給餌した場合に限り実験動物においてある程度の影響を及ぼす。このような物質は、実験動物の試験で用いられる用量と比較して最大ヒトばく露量のごくわずかな場合、ヒトに影響を及ぼす可能性は極めて低い。

全身毒性試験では、行動や臨床徴候の評価、生化学検査（血清、尿）、形態の肉眼的観察、及び病理組織学的検査により、胃腸管に及ぼす直接・間接の影響の可能性について、実験動物を定期的にモニタリングする必要がある。毒性試験で胃腸管への影響（例えば盲腸肥大、下痢など）が示された場合は、その理由を調査する必要がある。

抗生物質の影響など、腸内細菌叢に影響する可能性があることが明らかな場合は、腸内細菌叢に特異的な試験を実施すべきである。腸内細菌叢への影響に関する試験では、バリア効果の変化、抗菌薬耐性の出現など、いくつかの側面を検討する必要がある。試験系の選択に際しては、当該評価項目から情報を得ること。試験対象の微生物叢の性質、及び実施する試験の条件を十分に考慮する必要がある。

例えば消化や、微生物叢特異的な代謝物の生成など、物質に及ぼす微生物叢の影響に関して懸念がある場合は、実験動物由来又はヒト由来の微生物叢を適切に選択した上で*ex vivo*試験を実施することもできる（4.12項を参照）。

4.1.5.3 吸収、分布、代謝、排泄（ADME）

食品中物質の運命及び挙動に関する研究は、毒性試験のデザインや解釈、及びヒトへの外挿において重要である（IPCS, 1986a; Lipscomb & Ohanian, 2007）。物質の動態の種間差及び種内差は、反応の種間変動や個人間変動の主な要因になることが多い。したがって、物質の動態を細部まで理解していれば、通常使用する一部の不確実性係数の代わりに化学物質特異的調整係数（CSAF）を用いることが可能になる（不確実性係数及びCSAFに関する詳細な考察についてはIPCS [2005]、及び第5章を参照）。ADMEについては4.2項に記述する。

4.1.5.4 適切な *in vivo* 試験及び関連動物種（動物モデル）の選択に際しての考慮事項

ヒトの理想的な代替になる実験動物種はいないが、データを批判的に解釈することを条件として、動物試験は食品中物質の潜在的毒性を評価するための効果的な手段になるエビデンスが広範囲に示されている。実験動物を用いた試験によって、あらゆる哺乳類の臓器や組織、生理学的過程、代謝過程及び統合的機能に対する毒性を評価することが可能になる。動物種や動物系統の選択に影響する重要な実用上の因子は、背景データの入手可能性である。背景データがない場合、不確かな結果の解釈が大きく制限される可能性がある。

選択する動物種は、当該評価項目に内在する生物学を反映したものであり、かつ、ヒト生物学に関連している必要がある。したがって受胎能や発生への影響に関する試験の場合は、ライフステージが適切で生殖能を有する動物を選択する必要がある。一方、内分泌系への潜在的影響を評価する場合は、動物の性別のうち適切な方（又は雌雄双方）を用いることになる。しかし、このような問題のすべてが解決されているわけではない。例えば、ヒトの特定のライフステージ（例：1～3歳の小児）に該当する実験動物のライフステージがいつなのかについては、異論のあるところである。

動物モデルの選択に際しては、ヒトとの潜在的関連性を考慮する必要がある。代謝や反応には動物系統又は動物種に特異的な差がある可能性があることから、特定の種類の物質に関する結果がヒトに関連しない場合がある。例えばCF-1マウスは、P-糖タンパク質依存性の吸収制限を示す物質の研究用としては、適切な動物モデルではない。

選択する動物種及び動物系統は、検討する種類の毒性作用に対して感受性を示す必要がある。例えば一部の動物種や動物系統は、発生毒性に対する感受性が他の種・系統より低いことが分かっている。

試験動物種とヒトとの間で共通する異物代謝経路は数多くあるが、ある動物種がある物質に関して、ヒトと全く同じ代謝プロファイルを示す可能性は低い。毒性試験で用いる動物種が、ヒトにおいて生成される代謝物のすべてを生成すれば理想的である。ヒト特異的な代謝物が同定された場合は、その代謝物自体で毒性試験を実施する必要性が生じる可能性がある。

4.1.5.5 動物試験の種類、及び安全性評価におけるその役割

物質の毒性を、既知の又は予測されるあらゆるばく露シナリオ、関連するすべての部分集団、及びあらゆる潜在的影響に関して評価できるような試験とすべきである。(4.1.4項で)すでに検討したように、規制上の目的に必要な試験の範囲は、ヒトばく露の範囲に関連する。

OECD試験ガイドライン

(<http://masetto.sourceoecd.org/vl=2781582/cl=14/nw=1/rpsv/cw/vhosts/oecdjournals/1607310x/v1n4/contp1-1.htm>) に示されているように、現在の試験デザインでは大半の評価項目を適切に取り上げているが、試験デザインの修正や、新規の試験デザインを必要とするような特殊な種類の毒性や状況もある。例えば、死亡に至らない急性毒性の評価に関して、承認されている試験プロトコルは現時点ではない。試験の正確な選択は、考えられるヒトばく露期間、ばく露を受ける集団、及び当該物質に関する事前情報を考慮することに依存する。

あらゆる状況を対象にして物質の試験を特別に実施することは、必ずしも必要ではない。一部の状況を対象とした試験からの保守的な想定を取り入れることも可能である。例えば急性リスクの場合、予測されるヒトばく露レベルが、90日間試験からのデータを用いて引き出された急性参照用量 (ARfD ; 第5章、5.2.9項を参照) などの「健康影響に基づく指標値」をはるかに下回る場合は、リスク評価をさらに改善する必要はないと考えられる。逆に、ばく露評価によってリスクの可能性が示された場合は、特定の急性毒性試験を実施することでリスク評価の改善に資することができる。

物質の致死性は評価すべきであるが、用いる用量は限界量までに限定しなければならない。限界量は、体重1 kg当たり2又は5 gに設定されている。非致死的影响は 致死機構や、非致死性の急性毒性のエビデンスを提供する場合があるため、すべて報告する必要がある。

短期試験及び長期試験のいずれの場合も、臨床徴候、体重、臓器重量、臨床生化学検査、血液学的検査、尿検査、臓器の肉眼的検査や病理組織学的検査など、広範囲な評価項目を検討する。特定の作用については、検証されたバイオマーカーによってこれらの評価項目を補完することができる。

短期的に投与した場合の物質の影響を評価する必要がある。この場合は通常、寿命の約10%の期間 (例えばラットでは90日間、イヌでは1年間) にわたり試験するが、ラットやイヌの場合は上記より短い期間で包括的な試験を実施することにより、貴重なデータが引き出される場合もある。1種類は非げっ歯類として2種類の動物種の必要性を検討すべきである。

慢性毒性及び発がん性に関する長期試験も実施する必要がある。長期試験は通常、げっ歯類では2年間であり、「生涯」ばく露とほぼ同等になる。このように長期にわたるとがんを検出する感度は上昇する一方で、年齢関連の変化と他の影響による変化の区別がつきにくくなるため、他の影響に対する感度が低下する可能性があるが、1年後の中間結果からデータが得られることで、毒性評価に際しての上記のような複雑さを回避することができる。

物質の遺伝毒性は、突然変異（細菌）、染色体損傷、及び染色体数の変化に関して、一連の適切な*in vitro*試験を実施して評価する必要がある。試験結果が陽性であった場合は、*in vivo*遺伝毒性試験で確認する必要がある。*In vivo*遺伝毒性試験で遺伝毒性物質であることが示された物質は、そうではないことを示すエビデンスがない場合、遺伝毒性発がん物質であると考えられる。

実験動物に物質を投与した場合に認められた腫瘍形成反応のヒトとの関連性は、体系的な枠組み（Boobis et al., 2006）を用いて評価する必要がある。

がんバイオアッセイに際して2種類の動物種を用いる必要性、あるいはさらにはがんバイオアッセイ自体の必要性を検討する必要がある。がんバイオアッセイに代わる方法として、遺伝毒性試験を含む段階的アプローチ、非遺伝毒性発がん性に及ぼす前駆物質の影響の短期試験による検討、遺伝子組換え動物の使用（Gulezian et al., 2000）などが挙げられる。

適切な場合は、雌雄の生殖能力に及ぼす物質の影響を評価する必要がある。ライフステージを基準とした動物のばく露期間も考慮する必要がある。大半の物質の場合、妊娠母動物への投与による胚や胎仔の発生への影響を検討する必要がある。生殖発生試験で2種類の動物種を用いる必要性についても検討する。

毒性試験のデザインや解釈に際しては、化学物質が蓄積する可能性（例えばダイオキシンの体内負荷は、数週間の投与で蓄積）についても考慮に入れる必要がある。

前述などの試験では大半の組織や臓器に及ぼす機能的・構造的影響を検出すべきであるが、一部の試験系に関しては、適切な場合、追加試験を実施する必要性が生じることがある。例えば、成体及び発生中の胚・胎仔の双方に対する栄養学的影響、神経行動学的影響、神経毒性、免疫毒性等に関する試験である。化学構造、事前知識、又はより従来型の試験の結果からの警告に基づいて上記のような影響を疑う理由がある場合は、適切な試験をさらに実施すべきである。

毒性機序や作用機序に関する特定の試験、特に健康影響に基づく指針値などの基準値を設定するための評価項目を用いる試験は、有用なデータを提供する場合がある。

全ての試験デザインにおいて、以下を慎重に考慮する必要がある。

- 投与間隔及び試験群の数
- 用いる最高用量
- 各群の動物数
- 対照群の選択、及び陽性対照群の必要性
- 投与方法
- 名目投与量と比較した実際の投与量の確認
- 摂取用量（例：嗜好性、食物廃棄など）
- 感染症などの偶発症

非遺伝毒性発がん物質のリスク評価に役立つものとして長く実施されてきた、前駆物質の影響に関する試験の有用性を考慮する必要性が高まっている。このような前駆物質の影響を反映する測定値は、バイオマーカーとして確立されていることが多い。新規バイオマーカーの探索においては、多種類の代謝物を網羅的に解析する手法と技術（例：メタボノミクス）が現在利用されている（USNRC, 2004）。

毒性試験でバイオマーカーを用いる場合、その解釈について検討する必要がある。毒性学的作用とバイオマーカーとの関連性を批判的に評価する必要がある。バイオマーカーは、例えば作用機序の種間関連性など、機構や作用機序に関する試験においては特に重要である。バイオマーカーの目的適合性を十分に検討し、評価する必要がある（IPCS, 2001c; Gundert-Remy et al., 2005）。オーミクス手法（例：トランスクリプトミクス、プロテオミクス、メタボノミクス）を用いた試験に由来するデータの場合は、特にそれが当てはまる。これらをバイオマーカーの発見と確立において応用することに加え、このような手法は毒性機構の評価においても特に有用である（Heinje et al., 2005; Gatzidou et al., 2007）。ただし、こうしたデータをリスク評価に際して利用することは、バイオインフォマティクスと生物学的解釈の双方の面でかなり大きな課題である。認められた変化は必ずしも有害作用を反映するものではなく、単なる恒常性制御や適応の結果である可能性がある。このような問題のいくつかは、国際化学物質安全性計画（IPCS）の2003年度ワークショップで検討された（IPCS, 2003）。

統計解析の方法にも、注意して対処する必要がある。1投与群当たり動物数は試験の検出力に影響を及ぼすため、第一種過誤（偽陽性）と第二種過誤（偽陰性）の双方を考慮する必要がある。一対比較、すなわち2標本の比較が実施されることが多いが、非独立データの多重比較を解析する場合は統計検定で補正を適用する必要がある。用量依存性の影響に関しては、トレンド分析が有用と考えられる。少ない動物群数で数多くの評価項目を比較する場合は、測定可能な影響を特定するための試験の検出力を考慮する必要がある。単一の臨床化学パラメータなど、単一の重要な結果が特定された場合は、データベースの他の所見との生物学的整合性に特に注意する必要がある。

試験デザインは、無毒性量（NOAEL）、ベンチマーク用量（BMD）、又はその他の起程点（POD）など、危害要因判定のために選択した基準点を判定するのに適切なものとするべきである（第5章を参照）。これには、用量範囲、投与間隔、動物数、群内変動、及び測定する評価項目の性質の妥当性が含まれる。

4.1.5.6 ヒト試験の役割

実験動物は関心対象の動物種であるため、実験動物からのデータよりヒトからのデータの方が概して望ましい（4.11項を参照）。しかし、ヒトからのデータを得る際には倫理的及び実際の問題が生じる。物質の安全性が不明で、これまでにヒトばく露がなかった場合、ヒトへの投与は非倫理的と見なされる。観察研究では、ばく露範囲に関する十分な情報を得るのが難しくなる可能性がある。

ヒトからのデータは、例えば以下など、様々ないくつかの方法で生じることがある。

- インフォームド・コンセントを与えた志願者を対象とした比較対照試験
- 偶発的にばく露した被験者を疫学的に評価する研究
- 職業ばく露した個人を対象とした調査
- 物質を誤って又は故意に摂取した患者（通常は急性摂取）の症例研究
- ヒト摂取量が、動物試験からのデータに高い不確実性（安全性）係数を適用することができないほどのレベルである物質（例えば新規食品）の管理試験
- ヒト用薬剤としても使用される可能性がある物質の臨床試験

動物で認められた作用が軽度、急性及び容易に可逆である場合は、その作用を、健康な志願者を対象に研究することも可能である。その研究のデザインが適切な場合は、研究から得られたデータをリスク評価に際して考慮すべきである。

調査方式の研究は、リスク評価に向けたデータが不十分な場合でも、実験動物で得られた結果の現実性を確認する上で極めて有用であり、このような研究により（ばく露評価に際して保守的な想定を用い）ヒトに及ぼす影響の下限を設定することが可能になる場合が多い。市販後調査データは、ヒトの忍容性を裏付けるものとして有用であるが、市販前の安全性評価を十分に実施しない理由として用いるべきではない。

NOAELなど、ヒトデータからは引き出すことができない基準点を危害要因判定のために用いる場合は、動物からの動態データを低用量で得られた*in vivo*ヒトデータと比較する、あるいは*in vitro*ヒトデータをPBTkモデルに取り入れることも可能である。このようなデータは、種間比較や、実験動物を用いた試験の結果の解釈に際して貴重なものになり得る。

ヒトの組織や標本も*in vitro*で試験されることがある。このような試験からの情報は、ヒトに及ぼす影響との関連性や種間外挿に関して有用な知見を提供することがある。

ヒト試験のデザインでは、以下を考慮する必要がある。

- 用量の選択
- 投与期間（通常は短期）
- 被験者数
- 志願者の性別
- 潜在的なばく露集団を被験者がどの程度代表しているか。重要な変数として、年齢、遺伝子、併発疾患／薬剤投与、食事、及びアルコール摂取や喫煙等のライフスタイル因子が挙げられる。

ヒトデータを用いる場合は、考えられるすべての部分集団を対象にしているかという点での試験デザインの妥当性を検討する必要がある。例えば、トキシコキネティクス試験に参加する成人男性志願者は、女性や小児を代表することはできない。適切な不確実性係数や調整係数を適用すれば、ヒト試験からのデータの解釈上の不確実性及び利用も許容され得る（第5章を参照）。

1. Environmental Health Criteria 240 (EHC 240) Chapter9

9.1 少量消費される物質に関する特別な条件

国連食糧農業機関（FAO）／世界保健機関（WHO）合同食品添加物専門家委員会（JECFA）により評価される物質の多くは、低濃度で食品中に存在する。例えば、感覚刺激を高めるために食品に添加される香料、食品製造に使用される加工助剤、抽出溶媒、酵素などである。包装材から食品に混入する残留物、鉛、カドミウム、水銀、有機塩素化合物などの環境汚染物質、残留農薬、家畜生産で使用される動物用医薬品の残留物なども食品中に存在することがある。農薬や動物用医薬品からの食品中残留物については第8章で詳細に考察したため、本章では検討しない。

9.1.1 毒性学的懸念の閾値（TTC）

食品中化学物質への安全なばく露レベルの設定では一般に、リスク評価プロセスとして最初に2段階を経る。すなわち無毒性量（NOAEL）を、実験動物試験またはヒト観察研究から決定し、許容可能なばく露レベルまたは許容1日摂取量（ADI）等の健康影響に基づく指針値に換算する（第5章を参照）。50年以上にわたり恒常的に使用されてきたこの伝統的アプローチでは一般に、安全性評価を実施するために各化学物質の毒性学的データを入手できる必要がある。

食事を通じてヒトがばく露する化学物質の毒性能には、6桁以上のばらつきがある。つまり、体重1キロ当たり摂取物質質量に関して、有害作用を引き起こすばく露量が、各物質間で著しく異なるのである。化学物質の*in vivo*毒性には、化学反応性、代謝、トキシコキネティクス、標的分子との相互作用の性質や大きさ（毒力学）など、数多くの因子が影響を及ぼす。有機化学物質の場合、毒性の主な決定因子は化学構造である。経時的に蓄積されてきた情報からは、分子上の官能基の存在が化学物質に固有の毒性の主な決定因子であることが示唆される。例えば大半の発がん化学物質の場合、デオキシリボ核酸（DNA）反応とそれに続く発がん現象につながる構造特性が詳述されている（Ashby & Tennant, 1991）。

毒性は化学構造とばく露の程度との相関関係で決まるという知識が、毒性学的懸念の閾値（TTC）の概念の基盤である。TTCアプローチを用いれば、食品中に低レベルで存在し、毒性データがほとんどまたは全くない物質のリスク評価を促進することができる。このアプローチは、物質へのヒトばく露の閾値を設定することができ、この閾値以下であれば、ヒト健康への測定可能なリスクが生じる確率は極めて低いという概念に基づいている（Munro et al., 1996）。TTCアプローチは開発された後、改良されてきた（Kroes et al., 2000, 2004）。

膨大な数に上る自然発生的な化学物質および多種多様な原料から人間が合成する化学物質に、ヒトはごく少量ばく露する可能性があるため、規制機関はTTCアプローチに長い間関心を寄せてきた。TTCアプローチは当初、米国食品医薬品局（USFDA）が、極めて少量のみ食品中に混入する可能性がある包装材の構成要素の検査要件を排除するための一方法として、Rulis（1986, 1989, 1992）により提案されたものである。

低ばく露レベルで起きる最も重大な作用は発がん作用であるという前提に基づき、Rulis（1986, 1989, 1992）は数学的アプローチを適用して、食品接触物質の懸念の閾値を設定した。Rulis（1986）は、Gold et al.（1984）によってまとめられた343種の（経口投与による）発がん物質の毒性能（1群の実験動物の50%が発がんするばく露量、すなわちTD₅₀値として表す）を、生涯の理論的発がんリスクを100万分の1と計算したばく露分布に、単純な線形外挿により換算した。食品1kg中0.05 µg以下のレベルでの有機化学物質への食事ばく露によってヒト発がんリスクは生じない確率が、化学構造に関わらず極めて高いた

め、実験動物の毒性データを得てこのようなばく露を評価する必要はないことが、Rulisの解析から示唆された。

Munro (1990) は、同じ方法を用い、かつ、1) Gold et al. (1989) の最新データベースからの発がん物質、2) 米国国家毒性プログラム (NTP) の検査・研究対象であり、Ashby & Tennant (1988) および Ashby et al. (1989) により定義された発がん物質、ならびに3) 保守的な生物学的基準を用いて選択した発がん物質で構成される3つの代替データセットに確率論的アプローチも適用して、Rulis (1986) により評価されたデータを再解析した。再解析の結果は全体として、毒性が不明の物質に食品1 kg中1 µgのレベルでばく露しても、発がんリスクが100万分の1を超える確率は低いことを示していた。

この研究を踏まえ、USFDAは、間接的食品添加物（食品接触物質からの混入物に対してUSFDAが使用している用語）の「規制閾値」を全食品1 kg中0.5 µgと設定した (USFDA, 1995)。これは、食品と飲料の1日当たり消費量が3 kgと想定して、1日当たり食事経路ばく露量1.5 µgに相当する。この規制閾値を、発がん物質であることは既知であるが、発がん性を示す構造上のアラートは含んでいない間接的食品添加物に適用するとUSFDAは述べている。これらの基準を満たし、摂取量がTTC未満の物質に対しては、毒性学的試験を実施する必要はないと考えられる。

注意すべき点は、USFDAが採用した規制閾値が、包装材から混入する構成要素に発がん性がある可能性があるという推定に基づいていることである。評価する化合物10種類のうち1種類に発がん性がある可能性があるとして想定すると、Gold et al. (1989) の発がん物質データベースのTD₅₀値の分布から、1日1人当たり1.5 µgというTTC値が引き出される。この摂取量の場合、発がんリスクが100万分の1以下となる確率は96%である。非発がん性化合物の場合、発がん可能性を除外すると恐らく閾値は前記より高くなると考えられる。この目的で、USFDA (1995)、Rulis (1986, 1989, 1992) およびMunro (1990) により実施された解析が、無影響量 (NOELs) の分布を引き出す基盤となった600種を超える基準物質で構成されるデータベースをまとめることで、Munro et al. (1996) によりさらに進展された。この基準データベースは、これまでの研究者の活動と同様に、多様な構造の広範囲にわたる有機化学物質のNOELsとして毒性を提示しているが、この場合は、Cramer et al. (1978) の決定木を用い、化学構造に基づいて3種類の一般的クラスに分類している。化学構造による分類は、化学物質に固有の毒性は化学構造に関連するという広く認められた原則に基づく。この基準データベースを用いて、3種類の化学構造クラス各々に関して安全上の懸念がないと考えられるヒトばく露閾値が引き出されたため、毒性データが不足している物質にはこの閾値を適用することができる。

Munro et al. (1996) は、600種の化学物質のNOELs分布を、Cramer et al. (1978) の3つの構造クラスに従って分類した上でプロットしている。この600種には、食品添加物、医薬品、工業用化学物質および農薬が含まれている。3つの構造クラス各々について、NOELs分布の5パーセンタイル値を計算し、次にこれらの各構造クラスの5パーセンタイルNOELsを100倍の不確実性係数で除して、5パーセンタイルNOELsをヒトばく露閾値、すなわちTTCに換算している。Cramer et al. (1978) の構造クラスI、II、IIIのTTC値は、1日1人当たり各々1800、540、90 µgであった。TTCアプローチではヒトばく露閾値とばく露データを比較するため、ヒトばく露レベルを妥当に推定する必要がある。

Kroes et al. (2000, 2004) によるその後の研究では、発生毒性、神経毒性、免疫毒性など特定の様々な毒性に関して、Munro et al. (1996) がNOEL分布から提案した閾値の妥当性のさらなる評価を試みている。有機リン化合物により誘発される神経毒性を例外として、検討した評価項目のうち、Cramer et al. (1978) の構造クラスIIIの1日1人当たり90 µg未満の閾値となった項目はなく、検討したすべてのクラスの物質（内分泌攪乱化学物質を含む）が、発がん物質データベースに基づく1日1人当たり1.5 µgのTTC

の範囲内に収まると考えられた。

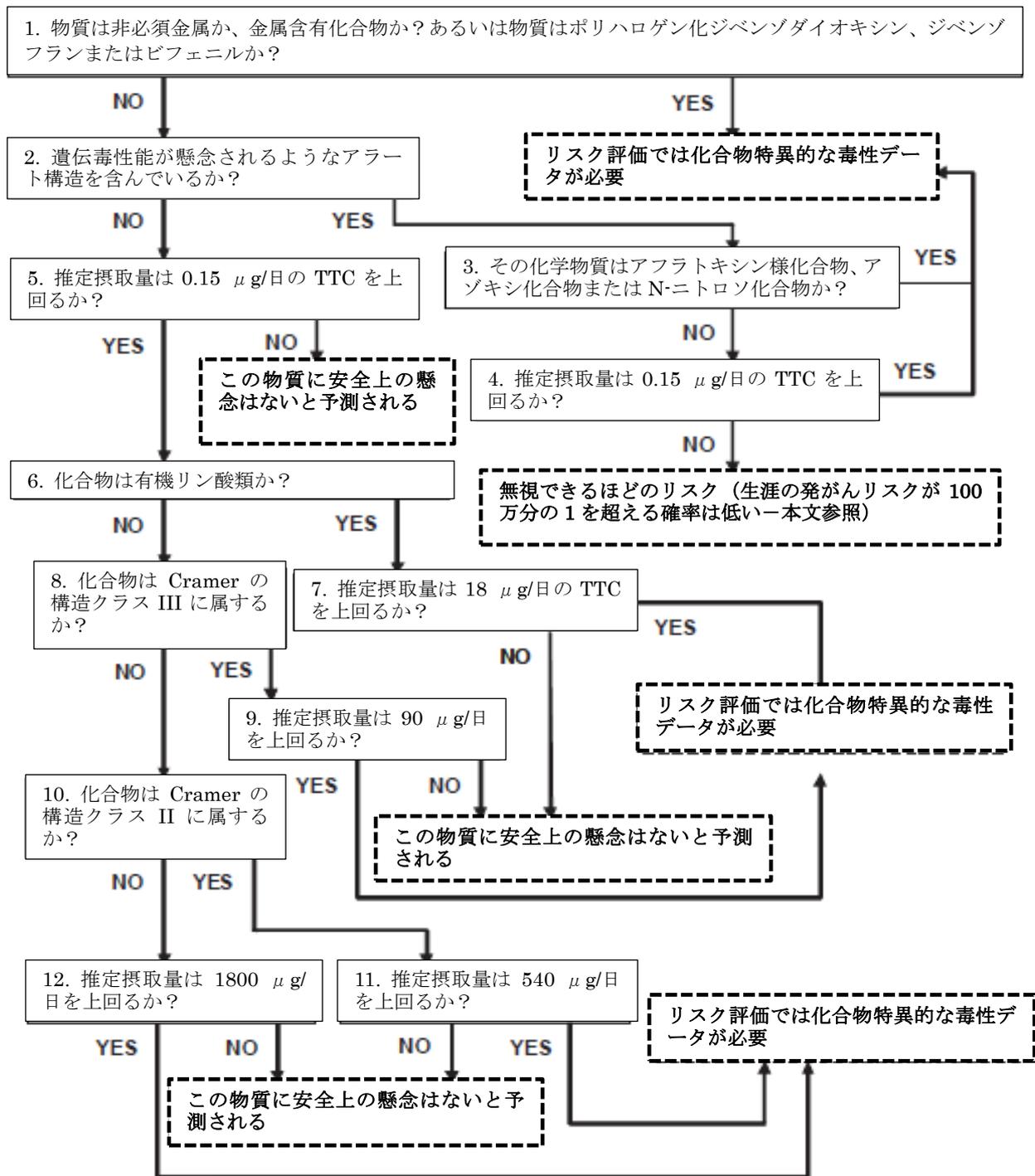


図9.1. TTCアプローチを適用するためのKroes et al. (2004) の決定木

Kroes et al. (2004) は、構造クラスI、II、IIIの物質にTTCアプローチを適用するための決定木を作成した。この決定木には、Gold et al. (1989) の発がん物質データベースから主として引き出された730種の化合物に関連する発がん能に基づく遺伝毒性能を有する発がん物質のTTCも含まれている (Gold & Zeiger, 1997)。Cheeseman et al. (1999) による解析では、様々なアラート構造に関するTD₅₀値を用いれば、遺伝毒性能が最も高い発がん物質を特定できることが示された。Kroes et al. (2004) は、遺伝毒性に関して特定のアラート構造を含む化合物については、1日1人当たり0.15 µgのTTC値を決定木に取り入れた (図9.1)。アフラトキシン様化合物、アゾキシ化合物およびニトロサミン類を含む物質は、遺伝毒性に関してアラート構造を含む他の物質によるリスクが100万分の1未満になる確率が95%であるのと比較して、1日1人当たり0.15 µgの摂取量で生涯の理論的発がんリスクが100万分の1より高くなる確率が高いことから、Kroes et al. (2004) はこれらの物質を除外している。また、金属、金属含有化合物および金属含有タンパク質も、TTC値を引き出したデータベースにこれらの種類の物質が含まれていなかったため除外している。さらにポリハロゲン化ジベンゾダイオキシン、ジベンゾフランおよびピフェニルも、これらの半減期が長く、トキシコキネティクスの点で種間差が大きいため除外している。また、これらの物質は毒性等価係数 (TEF) アプローチによって評価されるため、TTCアプローチは適切ではないと考えられる。遺伝毒性に関して特定のアラート構造を含む化合物に1日1人当たり0.15 µgのTTC値を適用する根拠は、(すでに考察したように) 1日1人当たり1.5 µgのTTC値の場合と同様であるが、評価する化合物10種類のうち1種類に発がん性がある可能性があるとして想定して低い数値を引き出すのではなく、アラート構造を含む化合物のすべてがDNA反応性発がん物質である可能性があるとして想定した点は異なる。1日1人当たり0.15 µgのTTC値を設定した目的は、遺伝毒性に関してアラート構造を有する化合物や、遺伝毒性の明らかなエビデンスがある化合物へのごく低レベルのばく露によるリスクの可能性に関して、リスク管理者に対する適時の助言の策定を可能にすることであり、このような化合物を食品に故意に添加するための根拠を提供することが目的ではない。

TTCアプローチの主な利点は、最も重要な公衆衛生問題にリソースを集中するための方法を提供することにある。当該TTCよりもばく露量が低い物質は、ヒトに害を与える可能性が低く、試験・検査の優先順位も低い。このアプローチによって、ごく少量のみ摂取される物質による潜在的リスクはごくわずかであるという確信が得られる。さらにTTCアプローチは、化学構造的に無害でばく露量もごくわずかな物質の実験動物試験に代わる、科学に基づいた合理的な代替アプローチでもある。

JECFAは、2006年の第65回会議において (FAO/WHO, 2006a)、TTC関連のアプローチを、10年間にわたりJECFAが用いてきたTTCアプローチの対象である香料のリスク判定のみならず (9.1.2項参照)、食品中に少量のみ存在する他の物質に対しても適用することを検討した。同委員会は、TTCアプローチのさらなる適用に際して、以下の条件を考慮に入れるべきであると指摘している。

- TTCアプローチは、食事経路ばく露量の保守的な推定値と併用すべきである。
- 構造的に関連する物質の毒性に関する追加データが必要になる可能性がある。

同委員会はさらに、加工助剤・包装材・汚染物質の一定の残留物など、食品中に少量のみ存在する物質に対するTTCアプローチの適用に関するガイダンスを策定し、完全な毒性学的データセットは入手できない、または不要である物質のリスク評価に関して助言を提供するよう勧告している。

TTCアプローチは、食事経路ばく露量および化学構造のみに基づくと害は無視できるほどである確率が高い場合に、リスク評価者が科学に基づいた助言を提供することを可能にするために導入された。TTCアプローチは、包括的なデータベースの構築に基づいて事前承認を受ける食品添加物や残留農薬などの物質に対して、JECFAおよびJMPR (FAO/WHO合同残留農薬専門会議) が用いている確立されたリスク

評価方法に取って代わることは目的としていない。また、ダイオキシン様化合物や特定の重金属に対して確立された方法、あるいは健康影響に基づく指針値の設定を可能にするだけの十分なデータがある場合に、TTCアプローチが取って代わることもない。

9.1.2 香料

9.1.2.1 JECFAの安全性評価方法

香料に関して、JECFAは、大半の場合に香料への食事経路ばく露量は低く、自然に低減し、かつ、香料の大部分は無害な最終産物に迅速に代謝されると指摘している（FAO/WHO, 1995）。この事実により、数多くの香料の毒性学的試験の必要性は限定され、したがって香料の安全性評価においては、代謝データ（例えばエステルの加水分解）および構造活性相関が重要な役割を果たし得る。

香料は、例えば以下など、互いに異なる多様な物質群で構成される。

- 食品中に自然に存在する可能性は低い人工物質
- 通常は食品として摂取されない天然物質、これに由来する生成物、および同等のネイチャーアイデンティカルフレーバー（天然に見出されている合成香料）
- ハーブやスパイス、これに由来する生成物、および同等のネイチャーアイデンティカルフレーバー
- 食品として通常に摂取される野菜や畜産物から得る、加工の有無を問わない天然の香料、およびその合成香料

香料の安全性評価に際しては、特別な課題がある。香料は一般に低い量で消費されるが、商業用途の香料は世界中で数千種にも及ぶ。既存の香料はすべて、化学構造が互いに関連している物質、既知のまたは予測される代謝運命が類似している物質など、約40の物質群に分類することができる。このような物質すべての毒性試験を、伝統的な毒性学的アプローチを用いて実施することは手に負えないほどの難題であり、膨大なリソースを必要とする。しかし、香料の安全性評価は、TTCアプローチの適用も含めて摂取・代謝運命・毒性に関するデータを統合し（9.1.1項参照）、化学構造が互いに関連する物質群として香料を評価する機会になる。¹

香料の安全性評価に対する現在のJECFAの手順（「本件手順」）は、Munro et al.（1999）により後日発表される研究に基づいて1995年に最初に検討された（FAO/WHO, 1995）。第1章に記述するとおり、JECFAは1997年の第46回会議で香料の評価のために本件手順を採用し（FAO/WHO, 1997）、以来、数回にわたって改良を加えてきた（FAO/WHO, 1999, 2006a, 2009）。2005年の第65回JECFA会議において（FAO/WHO, 2006a）、香料の評価手順の中でTTCアプローチを用いることを、同委員会は再確認した。本件手順の概略を図9.2に示す。

TTCアプローチは、香料を一貫して適時に評価するための方法を提供することを目的とした一連の基準を盛り込んでいる。これらの基準では、現行の使用による食事ばく露、構造活性相関、既知のまたは予測される代謝に関して入手可能な情報、および化合物または構造的に関連する化合物に関して入手可能な毒性データを考慮に入れている。このような基準を用いることで、安全上の懸念の有無に関して香料を分類する手段が得られると共に、安全性評価を実施するために必要なデータの性質や範囲に関する指針も得られる。

¹ JECFA 委員は、JECFA が指定し、評価する香料物質各々に1名ずつ連続して担当を割り当てられている。

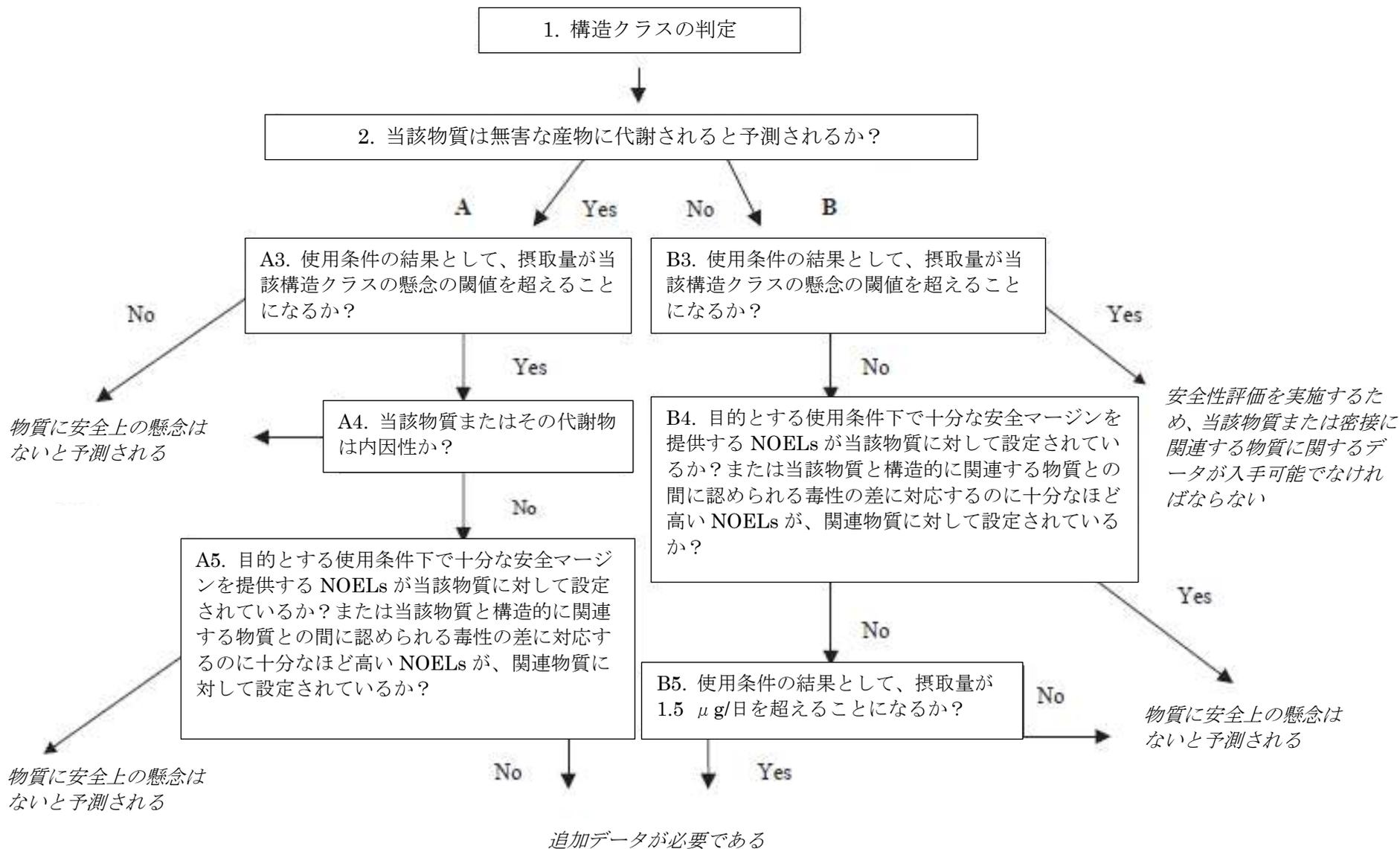


図 9.2. 同委員会が第 65 回会議で採用した香料の安全性評価手順 (FAO/WHO, 2006a)

これらの基準は、一部の香料が哺乳類組織の通常の成分として生じるか、または代謝されてそのような成分になった後、完全に代謝されて二酸化炭素や水分などの無害な最終産物になるという事実を活用している。このような特性を持つ香料は、食事経路ばく露量が、属する構造クラスの懸念の閾値以下であれば摂取して安全と考えられるが、食事経路ばく露量が、当該構造クラスの懸念の閾値を上回る場合は毒性データに基づいて評価する。この安全性評価では、当該物質の毒性データを用いてもよく、あるいは少なくとも一部は、構造が密接に関連する物質の毒性データに依拠してもよい。

無害な最終産物に代謝されないことが不明または予測される香料の場合は、食事経路ばく露量が少なくと推定される場合でも、毒性データに基づいて安全性を評価しなければならない。このような場合、香料への食事経路ばく露量と、安全性評価に際して依拠する、当該物質のNOEL/NOAEL、または構造が密接に関連する物質のNOEL/NOAELとの間に十分な安全マージンがなければならない。現在使用されている香料の中でも、毒性データまたは代謝データは存在しないが、推定される食事経路ばく露量が極めて少なく、1.5 µg/日未満である香料については、遺伝毒性に関するアラート構造を含んでいないことを条件として、安全上の懸念はないと考えてよい。

注意すべき点は、この安全性評価手順が、毒性に関して未解決の問題がある香料に適用することを目的としていないことである。どのような手順でもそうであるように、適用する際には判断が必要であり、専門家の意見に取って代わるべきではない。したがってJECFAは、特定の香料に関するデータから代替アプローチが要求される場合は、代替アプローチを用いる権利を留保している。

本件手順の重要な要素は、香料およびその代謝産物が無害な物質か、あるいは内因性物質かを判断することであると指摘されてきた。同委員会は、これらの用語を定義する必要があると考えた。「無害な代謝産物」とは、香料の推定摂取量でヒトに害を与えないことが既知のまたは容易に予測できる産物と定義し、「内因性物質」とは、遊離型または抱合型でヒト組織中および体液中に通常存在する中間代謝物と定義するよう、同委員会は勧告している。ホルモンおよび生化学的調節機能や生理学的調節機能を持つその他の物質は、「内因性物質」に該当しない。内因性物質である、または内因性物質に代謝される香料への推定食事経路ばく露量によって、生理学的範囲外の攪乱が生じることはない判断すべきである。

JECFAは、一部の香料または香料群のADIがすでに設定されていることに注目し、設定の根拠となった情報は当該香料や物質群の安全性評価にとって適切なものである上に、当該ADIは（例えば食品添加物など）香料以外でも利用できる可能性があるため、当該ADIを維持すべきであると勧告している。

9.1.2.2 食事経路ばく露量推定に際しての考慮事項

香料の安全性評価手順を1996年の第46回会議で初めて採用したとき（FAO/WHO, 1997）、JECFAは、消費者による香料の推定食事経路ばく露量を求めるための実際的かつ現実的な方法は、様々な地域の年間生産量データを用いることであると判断した。調査由来の最大一日摂取量（MSDI）と称するこの推定値は、香料の総年間生産量を、生産される化学物質のすべてが報告されるわけではないという事実（報告されるのは60～80%）によって調整し、香料を消費するのは検討対象集団各々のわずか10%に過ぎないことを前提として引き出された。MSDI推定値は当初、アメリカ合衆国（米国）およびヨーロッパの生産データおよび人口データに基づくものであったが、現在では日本のデータも含まれており、各会議では最近の生産データを提出するよう業界に要求している。第68回会議（FAO/WHO, 2007b）では、ヨーロッパ、日本および米国の調査で報告された年間生産量に、0.8の補正係数が適用された。

JECFAは第46回会議以後の各会議でもMSDIアプローチを再支持してきたが、香料の食事経路ばく露

量の推定に際してMSDIを用いることには限界があることも検討してきた (FAO/WHO, 2001, 2005, 2006a, 2007b, 2009)。具体的な懸念は、生産量の低い香料が一定の食品に高レベルで添加される可能性があり、生産量の高い香料が様々な添加レベルで非常に数多くの食品中に存在する可能性があることであった。様々な食品カテゴリーを通じて、および食品カテゴリー内で一部の香料の添加レベルの分布が不均一になり、その結果として香料の食事経路ばく露量の分布も不均一になることを、MSDI推定値では考慮に入れることができない。MSDIを用いると、ある香料を含む特定の食品を常に摂取する消費者の当該香料の食事経路ばく露量を過小評価する結果に至る恐れがあると、JECFAは指摘している。

JECFAは第65回会議において (FAO/WHO, 2006a)、香料の食事経路ばく露量の可能性を、米国で公表され、一般に安全と認められているレベル (GRAS)²、すなわち添加レベルデータに基づいて推定するため、既存の食事モデルを検討した。このような食事経路ばく露量推定のためのモデルでは、同じ香料を含むいくつかの食品カテゴリーの大部分を1日に摂取することを前提としている (考えられる平均1日摂取量 [PADI]、理論的添加最大1日摂取量 [TAMDI]) (第6章6.3.4.1項参照)。しかし、このような食事モデルから推定した食事経路ばく露量は、置いた前提が保守的であった結果として香料の食事経路ばく露量の現実的な推定値ではないと見なされたため、本件手順で使用するのに適していなかった。したがってJECFAは、香料の安全性を評価するための最も適切なアプローチをさらに検討すべきであると勧告している。

JECFAは、その後の会議 (FAO/WHO, 2007a,b, 2009) で評価した香料に関して、業界が提供した推奨使用レベルに関する詳細情報を検討した。香料の食事経路ばく露量を推定するための追加の新たな方法、すなわち「特定食品からの摂取に基づく摂取量推定法」 (SPET) が、2008年 (FAO/WHO, 2009) に合意された。

SPETによる推定では、FEMAのGRASレベル³ではなく、業界が提供した添加レベルに基づく香料を含む食品の一部のみを1日に摂取することを前提としている。SPETは、関心対象の香料を含む特定食品を多量に摂取する消費者ではなく、毎日常に摂取している消費者の長期的な食事経路ばく露量を示すことを目的としている。

SPETでは、香料を含んでいる可能性が高いすべての食品カテゴリーを特定し、これら各カテゴリーの単一の「標準的な」部分に添加レベルを割り当てた上で、最も多い食事経路ばく露量の一因となっている可能性が高い単一の食品カテゴリーを特定する。標準的な部分とは、長期にわたり毎日摂取していることを前提として、消費者による当該食品カテゴリーの平均食品摂取量を表すと考えられている。標準的な部分は食品カテゴリーに関する国民食事調査で報告された食品摂取量の多さを反映するものではなく、したがって長期的な摂取パターンをより現実的に予測するものである。

3つの地理的地域 (ヨーロッパ、日本および米国) のうちいずれかに関して添加レベルおよび生産データを入手できる225種の香料のMSDI推定値およびSPET推定値の分析の要約が、JECFAの第69回会議で報告された (FAO/WHO, 2009)。ほぼすべての事例 (>90%) でSPET推定値はMSDI推定値を上回り、かつSPET推定値は、当該構造クラスのTTCを上回る可能性が、対応するMSDI推定値より高かった。クラスIIIではSPET推定値がTTCを上回る頻度が最も高かったが、クラスIおよびIIの場合も同様であった。

² GRAS、すなわち一般に安全と認められているレベルとは、米連邦食品・医薬品・化粧品法に固有の規制上の概念である。食品に添加する物質はすべて、その目的とする使用レベルが GRAS でない限り、使用に際し食品添加物として規制する必要がある。使用レベルが GRAS である食品成分は、市販前に USFDA の承認を受ける必要がないと法律で定められている。香料エキス製造業者協会 (FEMA) は、香料リストおよびそれ以下であれば GRAS と見なされる使用レベルを 30 年以上にわたり公表してきた。

³ 香料リストおよびそれ以下であれば GRAS と見なされる使用レベルは、FEMA により定期的に公表されている。

MSDIおよびSPETによる食事経路ばく露量推定値は、互いに異なる補足情報を提供するものであると、JECFAは結論付けた（FAO/WHO, 2009）。SPET推定値では、香料を含む食品による消費者の食事経路ばく露量の分布が不均一になる可能性を考慮に入れるため、本件手順にSPET推定値を含めることで食事経路ばく露量のMSDI推定値に関するこれまでの懸念に対処することになった。本件手順では、2つの食事経路ばく露量推定値（MSDIまたはSPET）のうち高い方の数値を用いることになる。

構造、生産レベル、または香料群に基づいて基準を策定し、MSDIでは食事経路ばく露量が過小評価されるためSPET推定値を用いるべきである香料を特定することは不可能であったため、JECFAは、今後の会議で検討する香料のすべてに関して、SPET推定値を本件手順に取り入れる必要があると結論付けた。また、食事経路ばく露量のSPET推定値がMSDI推定値より高い場合は、本件手順の決定木（図9.2を参照）のステップA3およびB3にSPET推定値を追加することが、ごく限られた数の事例においては、より包括的な評価につながる可能性があるとして、JECFAは指摘している。本件手順を用いてすでに評価した香料を再評価する必要はないと考えられた。

9.1.4 加工助剤

加工助剤は、例えば食品加工に使用される担体、抽出溶媒、酵素など、多様な物質で構成されている。

9.1.4.1 溶媒

抽出溶媒は、例えば脂肪および油の抽出や、魚類その他の食品の脱脂に、また、コーヒーや茶からカフェインを抜くために使用されている。抽出溶媒によって、所望する食品成分を選択的に溶解することができたり、溶媒の揮発性によって、損傷を最小限に抑えた上で、抽出した物質から食品成分を容易に分離することも可能になるため、抽出溶媒が主として選択されている。抽出溶媒の使用により提起される問題は、以下に関連する。

- 溶媒残留物の毒性
- 溶媒中の不純物の毒性
- 溶媒を除去した後に残留することがある安定剤や添加物などの物質の毒性
- 溶媒と食品成分間の反応の結果として生じる物質の毒性

抽出溶媒を評価する前に、以下に関する情報が必要である。

- 溶媒中の不純物（溶媒の継続的な再利用によって生成される、捕獲されるまたは凝縮する不純物を含む）の特性および量
- 安定剤およびその他の添加物の特性および量
- 溶媒残留物、添加物および不純物の毒性

食品グレードの溶媒と工業グレードの溶媒では純度の点で大きな差があるため、不純物は特に重要である。抽出溶媒の食品への使用は工業での使用よりはるかに少ない場合が多く、食品グレードの物質には存在しない可能性がある潜在的に毒性の不純物を含む工業グレード溶媒に関する毒性学的データのみが存在する場合、抽出溶媒の評価に際して大きな問題が生じることがある。例えば、1,1,1-トリクロロエタン、三塩化エチレン、テトラクロロエチレンなどの溶媒を評価する場合、特定の既知の毒性物質や発がん物質の存在が毒性学的データによって示されることが指摘されている。工業グレードの物質は試験で長く使用されてきたため、このようなデータの解釈は極めて難しくなる。毒性学的試験では食品グレードの物質のみを使用すべきであり、かつ、物質中の不純物を完全に特定する必要がある。

担体溶媒は、やや異なる問題を提起する。担体溶媒は栄養素、香料、酸化防止剤、乳化剤および多種多様なその他の食品成分や食品添加物の溶解や分散に使用されている。香料向けの担体溶媒を例外として、他の担体溶媒は抽出溶媒よりも高いレベルで食品中に存在する傾向があるが、その理由は主として、一部の抽出溶媒が比較的非揮発性であるためである。担体溶媒は固有添加剤であり、加工食品から除去しないことが多いため、担体溶媒中の添加剤や安定剤の安全性と共に、担体溶媒の安全性を評価することが重要である。

9.1.4.2 酵素

食品加工に使用する酵素は、動物組織、植物および微生物から抽出する。このような原料から分離した酵素を、希釈剤、安定剤、保存剤などの配合成分と混合する。配合成分を例示すると、水、塩、ショ糖、ソルビトール、デキストリン、セルロース、またはその他の適切な化合物が挙げられる。配合した酵素を酵素製剤と呼ぶ。用途に応じて、液体、半流動体、または乾燥品として酵素製剤を配合することがある。酵素製剤は、食品加工中の特定の反応を触媒する1種類の主な活性酵素、または様々な反応を触媒する2種類以上の活性酵素を含む。酵素製剤には、原料生物の成分や、例えば発酵プロセス残留物など製造工程に由来する化合物が含まれていることが多い。

JECFAは酵素製剤の安全性評価のための原則および手順を策定し、定期的に更新している。JECFAにより評価される酵素製剤は、2006年の第67回会議（FAO/WHO, 2007a）で最後に更新された「食品加工に用いる酵素製剤の一般規格と検討事項」（FAO, 2006a）を遵守しなければならない。この文書では、生産生物や酵素成分の安全性評価、副作用、製造工程、食事経路ばく露量の検討など、あらゆる酵素製剤に該当する安全性評価の一定側面を取り上げている。酵素成分の評価では、アレルギー反応を引き起こす可能性も検討すべきであると、同文書では述べている。また、同文書は、遺伝子組換え微生物に由来する酵素製剤に関する特定の安全上の懸念についても取り上げている。同文書には、生産微生物のゲノムに挿入する遺伝物質の安全性評価に関する勧告も記載されている。さらに、抗生物質を不活性化するタンパク質が抗生物質処理を妨げるような濃度で酵素製剤に含まれておらず、抗生物質耐性が蔓延する一因になる可能性がある転換可能なDNAも含まれていないエビデンスを提示するよう、同文書では勧告している。詳細についてはオンライン文書を参照のこと（FAO, 2006a）。

酵素製剤は、各酵素製剤に対しケースバイケースで規定される識別規格および純度規格（FAO, 2006b）も遵守しなければならない。食事経路ばく露量は最終（市販）酵素製剤の総有機固形物（TOS）含量に基づいて計算し、一般に、1日体重1キログラム当たりミリグラムまたはマイクログラムのTOSで表す。TOSには酵素成分、および酵素源や製造工程に由来するその他の有機物質が含まれるが、意図的に添加される配合成分は含まれない。毒性学的試験は通常、配合成分と混合する前の濃縮酵素を用いて実施する。毒性学的試験用ロットのTOS含量は、1日体重1キログラム当たりミリグラムまたはマイクログラムのTOSで表されるNOAELの設定を可能にするために提示され、JECFAはこのNOAELに基づいてADIを設定する。さらにJECFAは、ADIとの関連で酵素製剤の食事経路ばく露量についても検討する。

毒性学的評価を目的として、食品加工に用いる酵素製剤は、以下の主な5種類に分類することができる。

- 1) 食品として広く用いられる家畜の可食組織から得る酵素。この酵素は食品と見なされ、したがって許容可能と見なされるが、ただし、化学規格および微生物規格を適切に定めることを条件とする。
- 2) 植物の可食部から得る酵素。この酵素は食品と見なされ、したがって許容可能と見なされるが、た

だし、化学規格および微生物規格を適切に定めることを条件とする。

- 3) 食品成分として従来から認められている、または食品調理に通常用いられる微生物に由来する酵素。この酵素は食品と見なされ、したがって許容可能と見なされるが、ただし、化学規格および微生物規格を適切に定めることを条件とする。
- 4) 食品の汚染物質として一般に認められる非病原性微生物に由来する酵素。この酵素は食品とは見なされない。化学規格および微生物規格を定めると共に、短期毒性試験を実施して毒性がないことを確認する必要がある。各酵素製剤を個別に評価し、ADIを設定しなければならない。
- 5) あまり知られていない微生物に由来する酵素。この酵素についても化学規格および微生物規格を定め、げっ歯類を用いた長期試験を含むより包括的な毒性学的試験を実施する必要がある。

前記の1～3の種類に属する酵素の安全性評価は、当該酵素を食品に直接添加するか、あるいは固定化酵素として使用するかに関わらず同じである。4～5の種類に属する酵素に関しては、以下のいずれに該当するかに応じて、別の状況を考慮する必要がある：

- a) 食品に直接添加し、除去しない酵素製剤
- b) 食品に直接添加するが、製造管理および品質管理基準（GMP）に従って最終製品からは除去する酵素製剤
- c) 加工中に限り食品と接触する固定酵素

前記の a) の場合、ADI を設定して、食品中に存在する酵素製品のレベルの安全性を確保しなければならない。本ガイドラインで示す各試験は、ADI を設定する上で適切なものである（本ガイドラインの草案は当初、このような状況のために作成された）。b) に関しては、特定しないADI、すなわち摂取量の上限値を数値で明確に定めないADIを設定することができるが、ただし、考えられる残留物とその許容摂取量との間に広い安全マージンが存在することを条件とする。c) の場合、固定酵素を用いた結果として食品中に存在する可能性がある残留物に関して、ADIを設定する必要はないと考えられる。固定酵素製剤中の酵素の安全性に関する毒性試験を実施することは許容されるが、ただし、当該製剤中の酵素含量に関する情報があることを条件とする。

9.1.4.3 固定化剤

酵素を固定するために、様々な化学物質が関与するいくつかの方法が用いられている。このような方法を例示すれば、マイクロカプセル化（例：ゼラチンに封入して固定化錯体を形成する方法）、グルタルアルデヒドの直接添加による固定、多孔質セラミック担体への封入による固定、ジエチルアミノエチルセルロースやポリエチレンイミンなどの物質による錯体化などが挙げられる。固定化プロセスでは、いくつかの物質が用いられることがある。固定化系の物理的破損や、固定化系に含まれる不純物のために、固定化物質に由来する物質が最終製品に残留することがある。

固定化剤の安全性を確かめるために必要なデータの数は、当該固定化剤の化学的性質に依存する。最終製品中の残留物のレベルは、極めて低くなることが求められる。

固定化系の調製に用いられる物質の中には、極めて毒性の高いものもある。このような物質や、最終製品において許容される汚染物質のレベルは、技術的に実行可能な最低レベルとすべきであるが、ただし、毒性学的に懸念されるレベル以下であることを条件とする。ADIは設定しないが、承認された用途に関して十分な安全性を確保しなければならない。

9.2 多量に摂取される栄養素および物質に関する特別な条件

9.2.1 緒言

比較的多量に摂取される物質の安全性評価に際しては、いくつかの特別な問題が生じる。このような物質を例示すれば、バルク甘味料であるソルビトールやキシリトールなどの定義された化学物質、化工澱粉、加工栄養素、その関連物質などの加工食品成分、および非伝統的な自然食品などが挙げられる。

このような物質の安全性評価は、以下のような理由から、着色剤、香料、酸化防止剤など他の食品添加物とは異なる。

- 多くの物質は1日に多量に摂取されるため、微量な成分や加工時の不純物の重要性が通常よりも高くなると考えられる。
- これらの物質は構造的に類似している場合が多いか、または食品として用いられる天然製品とまったく同一の構造であるため、毒性は低いようであるが、1日摂取量が多いことから、包括的な毒性試験を実施する必要があると考えられる。
- 一部の物質は、通常の体内成分に代謝される可能性がある。
- 一部の物質、特に新規原料からの食品が、食事において栄養的に重要な伝統食品に取って代わることがある。
- 多くの物質は定義された化学物質ではなく複雑な混合物である。
- 給餌試験で食餌の栄養品質を損なうことなく実験動物に給餌できる最高量と、ヒトにより摂取される量との間の差は、体重換算で比較的小さい場合が多い。

9.2.1.1 化学組成、成分規格および不純物

多量に消費される物質、特に伝統食品に取って代わる物質については、不純物の可能性を評価し、栄養適性に関する情報を提供するため、徹底的な化学分析を実施する必要がある。多量に消費される化合物のすべてを対象とするのに必要な化学試験のチェックリストを提供することは不可能である。しかし、多量に消費される物質に対しては完全な近似分析を実施し、以下の段落で検討する点に特に注意を払う必要がある。

バルク成分の摂取に伴って望ましくない不純物や汚染物質も摂取される可能性が高いため、不純物を特定するために特に努力する必要がある。関連する材料や手順も含めた生産工程に関する情報では、限界を指定する必要がある汚染物質の種類を示すことになる。成分規格を提示する際には、製品間のばらつきや、成分規格を確認するために用いた分析方法の詳細、およびサンプリング手順の詳細も提示する必要がある。（例えば微生物タンパクなど）物質が余りにも複雑で、化学組成に関する包括的な製品成分規格を定めることが実際的でない場合は、当該物質の成分規格文書に製造工程の関連側面を記述してもよい。製造データが、大規模工場でのパイロット規模の製造に基づく場合、製造業者は、パイロットデータに基づいて定めた成分規格に当該物質が適合することを実証する必要がある。

不純物の許容限界は、場合によっては、構造や機能が類似している、または新規物質への代替が意図されている自然食品に関して認められているレベルに相当することがある。生物学的工程によって物質を調製する場合は、天然毒素（マイコトキシンなど）が生じる可能性に特に注意する必要がある。

物質の性質または製造工程によって、自然発生的なまたは外因性の反栄養素（フィチン酸塩、トリプシン阻害因子など）、あるいは毒素（血球凝集素、マイコトキシン、ニコチンなど）が存在する可能性が示される場合は、このような反栄養素・毒素に関して当該製品を明確に分析する必要がある。酵素阻害因子の場合は栄養学的評価の一環として、またはより具体的にはマイコトキシン検査プログラムの一環として生物学的試験を実施すれば、このような汚染物質の有無に関して有用な補助的エビデンスが得られる。

最後に、目的とする使用条件下で、（例えば加熱処理中に物質が分解または転位するなど）物質が不安定になる、または他の食品成分と化学的に相互作用する可能性がある場合は、当該物質の安定性および反応性に関するデータを提供する必要がある。当該物質の使用に関連した条件下で（例えば、該当する酸性度や環境温度で、かつ反応する可能性がある他の化合物の存在下で）種々の試験を実施する必要がある。

9.2.1.2 栄養学的試験

一部の物質、特に新規食品については、消費者の栄養状態に及ぼす影響の可能性を予測するための栄養学的試験が必要になる場合がある。このような物質は食品の栄養含量に影響することに加えて、食品の栄養素の生物学的利用能にも影響する可能性がある。こうした物質が食事に取り入れられた場合の栄養学的影響は、その目的とする用途に関する情報に照らした場合に限り、判断することが可能になる。したがって、潜在市場や用途に関する情報を可能な限り多く入手し、特定の部分集団が消費すると考えられる最大量を推定する必要がある。市販後モニタリング研究によっても、市販前の予測の正確性を確認することができる（例えばAllgood et al., 2001; Hlywka et al., 2003; Amanor-Boadu, 2004; Lea & Hepburn, 2006; Hepburn et al., 2008 ; および第4章4.11.3項を参照）。

9.2.1.3 毒性試験

消費量が多い添加物の試験では、一般に、嗜好性と栄養状態に即した最高レベルで実験動物に給餌する。したがってこのような試験を開始する前に、実験動物に給餌する試験食の嗜好性を調べるのが望ましい。嗜好性の点で問題がある場合は、被験物質の量を必要量まで漸増する必要が生じることもある。問題を克服できない場合は、対飼養の方法を用いるべきである。動物の栄養や健康に悪影響を与えることなく、動物の食餌に添加できる特定食品の量には実際的限界があることに、常に留意しなければならない。

実験動物の栄養状態を悪化させないためには、多量栄養素（タンパク質、脂肪、炭水化物、総カロリー）と微量栄養素（ビタミン類、ミネラル類など）の双方の点で試験食と対照食の栄養価を同じにする必要がある。物質を高レベルで給餌する場合は、（標準的な実験食に被験物質を添加するのではなく）個々の成分から食餌を調製し、試験食と対照食の栄養レベルを同じにすることが一般に望ましい。試験食と対照食の包括的な栄養分析を実施し、双方の食餌が同等であることを確認する必要がある。場合によっては、毒性学的試験の前に栄養学的試験を実施し、試験食のバランスが適切であることを確認することが望ましい。栄養バランスを十分に考慮せず、ばく露量が過度になると、当該物質の毒性作用を調べるのではなく、長期的な食事アンバランスによる悪影響を調べる試験になる可能性がある。

消費量が多い添加物の安全性を評価する上では、代謝試験が有用であり、必要でもある。複雑な混合物の場合、すべての成分の代謝運命に関する試験を実施することは、実際的ではない。しかし、汚染物質や微量成分が毒性の原因として疑われる場合は、その代謝を調べる必要がある。物質またはその主な成分が、食品中には通常存在しない新規化合物（例：新規炭水化物）で構成される場合は、その新規化合物の代謝運命に関する試験を実施することが適切と考えられる。

生化学試験および代謝試験によって、被験物質が食品中または胃腸管内で完全に分解し、一般的な食品成分または体内成分である物質になることが示された場合、他の毒性試験は不要になる場合がある。当該物質の通常の摂取条件下でこのような一般的成分に分解し、毎日の食事の中のこうした一般的成分のうちで当該物質が占める割合はごくわずかであり、かつ、毒性産物を生じさせる副反応が起きないことが明らかな場合は、代謝試験の結果のみで十分である。

尿や糞便を分析すると、被験物質によって生じる、正常な排泄機能の変化に関する重要な情報を得られることがある。例えば腸内細菌叢が変化する、あるいはビタミンやミネラルの選択的喪失が生じる結果、実験動物の健康に有害影響が生じることがある。胃や小腸の消化酵素による分解が不完全であったり、分解しない物質の場合、糞便中や腸の遠位部位に測定可能な濃度で当該物質が認められることがある。このような物質は便通を促すこともある。その結果、食品成分の吸収の変化や、腸内細菌叢の組成および代謝活性の変化が認められる場合がある。消化管の解剖学的構造には種間差があり、基礎食の組成には著しい差があるため、このような変化はヒトのみで起きてげっ歯類では起きず、逆の場合も同様である。したがって、実験動物および（可能であれば）ヒトを対象に短期試験を実施し（第4章4.11項参照）、被験化合物の影響を受ける可能性が高い変数を詳細に調べる必要がある。結果的な影響は進行性なのか一過性なのか、また、影響が生じるのは当該化合物に初めてばく露した被験者においてか、あるいは当該物質を毎日摂取して適応している被験者においてかに関する問題を検討することが特に重要である。このような試験の標準的なデザインを設計するのが不可能なことは明らかである。ガイドラインとしての機能を果たすことができるのは、栄養学文献や生化学文献に精通することのみである。

被験物質中に存在する不純物や微量成分の毒性が疑われる場合は、別個に毒性学的試験を実施する必要がある。認められた毒性が不純物または微量成分の一つに起因する可能性がある場合は、その許容最大レベルを規格として設定する必要がある。

消費量が多い添加物は比較的無毒であるため、動物の毒性試験では、試験用量が最大であっても悪影響が一切示されないことがある。ADIの設定に際しては、ヒトの摂取レベルが高く、給餌試験で悪影響が生じなかった場合、従来の概念で100倍の安全係数を用いるのは不可能なことが多い。このような場合のために、新たなアプローチが示されている。例えば、最大の試験用量と、ヒトによる当該物質の予測摂取量との間に広い安全マージンを設定することは可能と考えられる。あるいは安全係数を低くしてADIを設定することも可能であり、これは、伝統食品との類似性、通常の体内成分への代謝、および明らかな毒性の欠如といった側面を考慮すると許容され得る。例えば充填剤など、単なる充填により栄養バランスや消化生理学に影響を及ぼすことがあり、腸からの吸収が不完全かまたは腸から吸収されない化合物の場合は、食品中に含まれる割合に関して用量レベルを検討することがより適切であると考えられる。同様の種類のいくつかの化合物が摂取される可能性が高い場合は、（累積摂取量を制限するため）グループADIを設定する必要がある。

9.2.3項で新規食品との関連で検討するヒト試験の結果により、実験動物試験から得られた安全係数より低い安全係数を用いることが可能になる場合もある。

9.2.2 栄養素および関連物質

強化食品、栄養補助食品、健康補助食品、特別栄養食、およびいわゆる「機能食品」の利用が増加してきたため、栄養物質の摂取が世界中で増えている。そのため、リスクをもたらす恐れがある摂取レベルを判定することに対し、国際的な関心も高まっている。JECFAは、栄養上または健康上の効果があるとされているいくつかの物質の安全性を評価してきた。JECFAは第63回会議で、そのような製品が栄養素としての適切な定義に合致するのか、健康上価値があるのか、また、栄養強調表示やその他の強調表示については、JECFAの検討事項の範囲外であると指摘している（FAO/WHO, 2005）。したがってJECFAは、このような成分の安全性のみを評価すると繰り返し述べ、その評価を、栄養上または健康上の効果があるとされているこうした物質の利用を同委員会が推奨しているものと解釈すべきではないという見解を表明している。

JECFAは、いくつかの栄養素についてはADIを設定するか、または提案される使用条件下で「安全上

の懸念なし」(例:L-5-メチルテトラヒドロ葉酸;FAO/WHO,2006a)と判断している。

非栄養素のリスク評価に際しては、以下を前提とする。

- 当該物質は、望ましいまたは必須の生理学的役割を担っていない。
- 当該物質の恒常性維持機構は存在せず、かつ/または解毒経路は化学物質特異的ではない可能性が高い。
- 摂取量がゼロの場合、健康リスクはない。

非栄養素とは異なり、栄養物質は生物学的に必須であるか、または指定された摂取量で健康に望ましい影響を及ぼすことが実証されている。このような考慮事項により、許容上限摂取量(UL)等の健康影響に基づく指針値を推定するためのデータに関連する不確実性を調整するアプローチが影響を受け、また、必須栄養物質に特異的な恒常性維持機構を考慮に入れる必要が生じている。したがって、非栄養素に対する従来のリスク評価方法を修正する必要がある。

栄養物質の摂取量とリスク間の関係を、図9.3に例示する。大半の必須栄養素の場合、身体の生理学的範囲内に栄養物質の量を維持する恒常性維持機構は、高低双方の摂取量に関連する。摂取量が増減すると、ある種の恒常性反応が生じるが、この反応は年齢、性別またはライフステージによって変動すると考えられている。しかし、恒常性維持能力には限界があり、摂取量が過度になるとこの能力が制圧されることもある。極端な場合、恒常性維持能力の限界を超えると、特定の有害健康影響の発生率が増加する可能性が高くなる。必須と定められていない栄養物質も双対曲線を示すことがあり、左手の曲線が健康最適化の失敗を反映する。必須性と、実証済みの望ましい健康影響とを区別するには、データの進化に伴ったさらなる解明と明確化が必要である。

栄養素および関連物質のリスク評価に関しては、いくつかの国際作業部会がガイダンスを提供している(IPCS,2002;Renwick et al.,2003,2004;FAO/WHO,2006b)。栄養素および関連物質の安全性評価に関して、これらの作業部会はULの利用を推奨している。ULとは、毎日継続的に摂取した場合のあらゆる栄養素または関連物質について、人に健康上悪影響を及ぼす可能性が低いと判断される最大限の量と定義される。

ULは推奨摂取量ではなく、毎日継続的に摂取した場合に健康上の悪影響の測定可能なリスクがない最大量の推定値である(ULを設定するための基準については、9.2.2.2項で検討している)。すべての健康影響に基づく指針値と同様に、ULを超えたこと自体でリスクが示されるわけではなく、かつULは、ULを上回る摂取量に関連するリスクの大きさを示すものでもない。

すべてのライフステージを含む一般集団の全グループに適用するULを、可能であれば設定すべきである。健康リスクの可能性のある個人または集団、および危害が生じる可能性が高い状況を特定するための摂取量評価からのデータがあれば、一般的に適用可能なULを用いることができる。しかし、必要量と、有害影響に対する感受性との間のバランスには差があるため、栄養素のULは年齢や特定の集団(例えば性別、妊娠などのライフステージ)によって変動する可能性がある。必須微量栄養素によるリスク評価のための原則と方法に関するWHOの審査では、摂取量に対する多様な反応に関連する年齢関連因子について指摘している(IPCS,2002)。栄養素のリスク評価に関するFAO/WHO合同テクニカルワークショップ(FAO/WHO,2006b)は、年齢、性別およびライフステージ別の部分集団に対して別々のULを設定することが最も適切なアプローチであると結論付けている。当該データがあれば、各部分集団の感受性に該当する様々な評価項目に基づいてULを設定することも可能である。

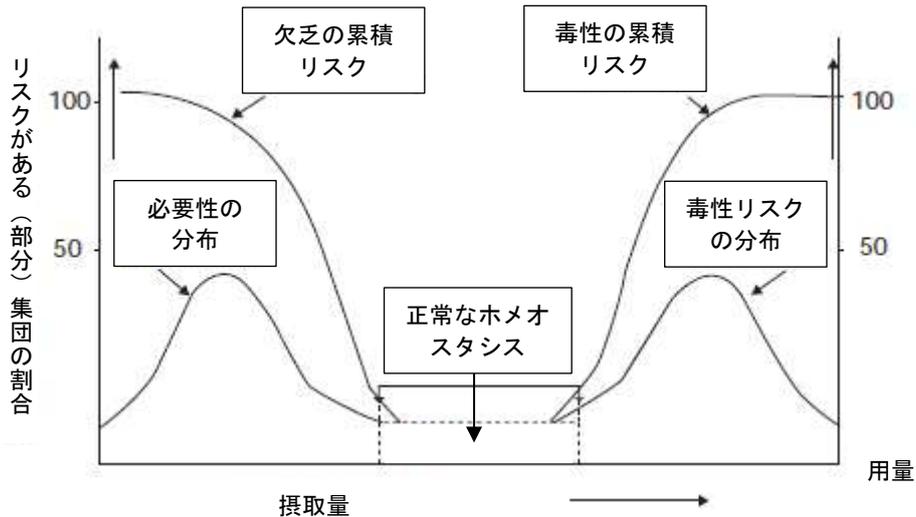


図9.3. 栄養素の摂取量とリスク間の関係を示す双対曲線：「欠乏」のリスクがある（部分）集団の割合、および摂取量が低から高へと移動した場合の「有害健康影響」（IPCS, 2002のデータを修正）

栄養が十分な（部分）集団に対して設定したULを、栄養が不十分な（部分）集団に適用しても妥当と考えることはできない。例えば、栄養欠乏を是正するためにはULをはるかに上回る摂取量が臨床的に推奨されることもある。栄養素のリスク評価における意思決定の基本的プロセスは、関心対象の（部分）集団の栄養状態に関わりなく同じであるが、栄養が不十分な（部分）集団の代謝には重要な違いがあり、そのような違いの結果として脆弱であるため、栄養が不十分な（部分）集団には一連の異なるULを設定する必要性が高いと考えられる。ただし、注意すべきことは、栄養物質の吸収・分布・代謝・消失に栄養不足が及ぼす影響についてはほとんど分かっていないため、栄養が不十分な（部分）集団に適したものとするためのULの調整に関連した考慮事項を明示することはできない、という点である。

ULは、医師の指示によって栄養素を摂取している個人や、素因となる状態にあるため、栄養素のある種のまたは複数の悪影響を特に受けやすい個人（遺伝的素因がある個人、特定の代謝障害や代謝疾患の患者など）に適用することは意図されていない。

栄養物質の中には、最大摂取量が用いられてもまたは認められても、有害健康影響の確かなエビデンスが一切示されないものもある。このような栄養物質の例として、ビタミンB12が挙げられる（IOM, 1998）。こうした例では、有害健康影響の生物学的閾値は、あったとしても、検討された最大摂取量の何倍も高くなると考えられる。しかしデータが不足しているため、その量は不明である。ある栄養物質による有害健康影響を明らかにした研究はないが、許容上限摂取量に関する科学的助言をリスク管理者が必要とする場合、栄養素のリスク評価に関するFAO/WHO合同テクニカルワークショップ（FAO/WHO, 2006b）は、観察された最大摂取量（HOI）を指針として用いることを推奨している。HOIは、許容可能な品質に関する研究で観察または投与され、かつ報告された最大摂取量と定義される。HOIは、有害健康影響が一切特定されなかった場合に限り引き出される。

微量栄養素および多量栄養素のリスク判定に関しては、特別な条件がある程度ある（Renwick et al., 2003）。

微量栄養素は、正常な成長、生理学的機能および生化学的機能にとって必須のビタミン類やミネラル類である。注意すべき点は、食事や栄養補助食品および強化食品に用いられる微量栄養素が、物理的形

態または化学的形態の点で、食品中に自然に存在するまたは内因栄養として体内に存在する微量栄養素とは異なる場合があることである。多量栄養素を例示すれば、食事脂肪、タンパク質、炭水化物、およびその従属栄養素や代替栄養素が挙げられる。現時点で多量栄養素と考えられているこれらの物質に加えて、栄養補助食品や機能即品を含む新規物質も、リスク判定に際して検討することが適切であると考えられる。微量栄養素および多量栄養素のリスク判定に際して考慮することができる決定木を、各々図9.4および9.5に示す（Renwick et al., 2003）。これらの決定木は、起こりうるすべての成り行きを取り上げることが目的としているのではなく、特に懸念される一部の問題を示している。

9.2.2.1 栄養素および関連物質の有害健康影響—一般的概念

栄養素の有害健康影響に関する一般的概念は、Renwick et al. (2004) により記述されている。有害健康影響とは、ヒトの健康に悪影響を及ぼす恐れがある、生理学的に重要な機能の障害（IOM, 1998）、および機能的能力の障害、または追加のストレスや他の環境影響の有害な作用に対する感受性の高まりを補償する能力の障害に至る生物の形態学上、生理学上、成長、発達または寿命の変化（IPCS, 2004）と定義されている。ULを引き出すために用いることができる有害健康影響の指標は、有害健康影響が生じない生化学的変化から、生物の機能の不可逆的な病理学的変化までの範囲に及ぶ（図9.6）。実際的には、ヒトへの悪影響に関するデータが限られており、悪影響の生化学的指標はないことが多いため、ULを設定するために選択する悪影響が、臨床転帰を含め、図9.6に示す全範囲に相当することがある。

食品添加物などの異物化合物の安全な摂取量を、実験動物またはヒトへの悪影響に関する用量—反応関係に基づいて設定するためのパラダイムが確立されている（Edler et al., 2002、および第5章を参照）。異物化合物または栄養素からの毒性の大半の種類に関して、閾値用量（または摂取量）があり、その閾値以下であれば有害健康影響は生じないと考えられている。所定の悪影響の閾値は、集団の各構成員間で変動する。一般に、個々の悪影響の閾値の分布を集団内で設定するためのデータが不十分なため、個人差（および必要な場合は種間差）を考慮に入れた不確実性係数を用いる（Edler et al., 2002）。

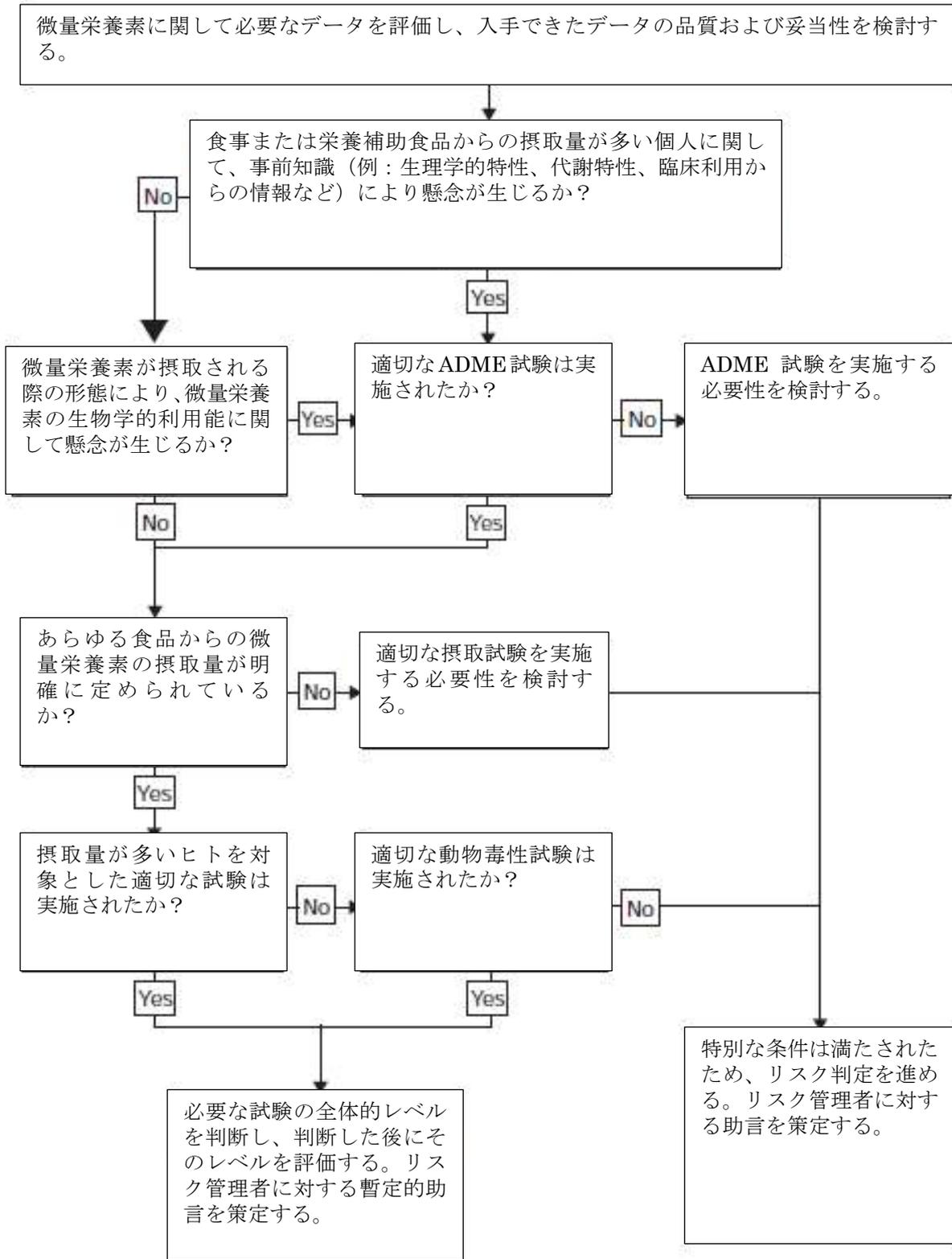


図9.4. 微量栄養素のリスク判定のための特別な条件を記述した決定木 (Renwick et al., 2003のデータを修正)
 [ADME：吸収、分布、代謝、排泄]

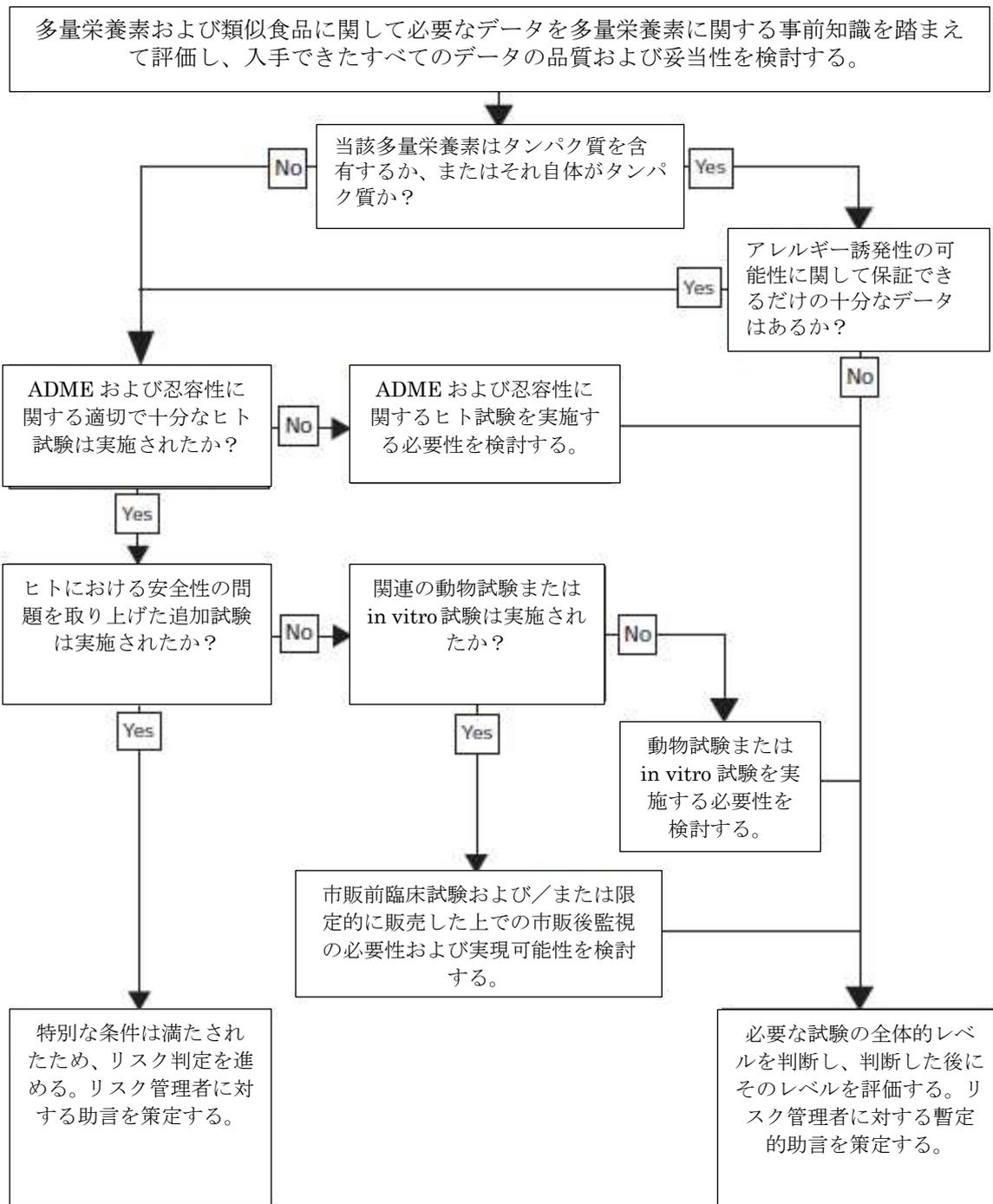


図9.5. 多量栄養素のリスク判定のための特別な条件を記述した決定木 (Renwick et al., 2003のデータを修正)

1. ホメオスタシスの範囲内の生化学的変化で、有害な後遺症の徴候なし
2. ホメオスタシスの範囲外の生化学的変化で、既知の後遺症なし
3. ホメオスタシスの範囲外の生化学的変化で、過剰摂取による悪影響の可能性を示すバイオマーカーを検出
4. 軽微で可逆的な変化を示す臨床兆候
5. 著しいが可逆的な影響を示す臨床兆候
6. 著しいが可逆的な臓器損傷を示す臨床兆候
7. 不可逆的な臓器損傷を示す臨床兆候

図9.6. 有害健康影響の特定：「影響」の重症度が上昇する順に記述（Renwick et al., 2004のデータを修正；「兆候」には徴候および症状が含まれる。）

図9.6の段階4～7は、徴候や症状などの具体的な臨床兆候を発現させる有害健康影響を表しており、そのため、リスク評価に際して通常の方法で容易に用いることができる。ただし、段階4の前に生じる影響の中には、適切な「バイオマーカー」に相当するものもある。このような影響は「重大事象」を反映している可能性があるため、有害健康影響の代理指標またはバイオマーカーとしての機能を果たすことがある。しかし注意すべき点として、機能的重要性のない生化学的影響を、有害健康影響と見なすべきではない（IPCS, 2002）。

前記のような有害健康影響の指標を用いる基準が、以下のように提案されている（FAO/WHO, 2006b）。

- ULを設定する際に用いる最適な評価項目は、段階3および恐らく段階2の影響であると考えられ、段階4～7は徴候や症状などの臨床兆候を反映する。段階2は、既知の後遺症がないホメオスタシスの範囲外の生化学的変化が、有害健康影響の代理指標として適切であることを示す十分な情報がある場合に適用することができる。
- 有害健康影響の代理指標として、因果関係を示す有効なバイオマーカーの使用を増やすことは、栄養素のリスク評価の目的から望ましいことである。初期の非特異的な生化学的変化から明確な臨床転帰までの有害健康影響の因果経路において、観察可能な影響がどの段階に該当するかを判断した後、バイオマーカーが因果関係を含む他の関連基準にも合致する場合は、ホメオスタシスの範囲外の生化学的変化を、栄養物質に関連する有害健康影響の適切な代理指標とすることができる。

9.2.2.2 ULの抽出

栄養素のULは、生物学的製剤や化学薬品に対して作成されてきたものと同様のリスク評価原則を用いて抽出することができる。評価プロセスで中心となるのは、重大な有害健康影響の選択である。その影響に基づいてULを設定することになる。より具体的には、その影響に基づいて、様々な年齢、性別およびライフステージ別の部分集団の一連のULを設定することになる。重大な有害健康影響は一般に、関心対象の（部分）集団内において最低レベルの過剰摂取で、または実験動物データを入手できる場合に限り、最小実験用量で生じる影響である。所定の栄養物質に関して、年齢、性別およびライフステージが異なる様々な部分集団に対して、重大な有害健康影響も様々に選択することができる。その理由は、これらの部分集団間には代謝の差や生理学的差があるため、有害健康影響の発現にも差があるからである。有害健康影響の生理学的重症度に関連する問題は、重大な有害健康影響を選択する際の一要素としてではなく、別個に検討する（FAO/WHO, 2006b）。

重大な有害健康影響を特定した後は、ULを抽出するプロセスに移動する。この場合もまた、この作業と、危害要因特定に際して実施する作業との間で繰り返しが生じることがある。最初の段階は、栄養物質の摂取量と、データを入手できる年齢・性別・ライフステージ別部分集団への有害健康影響の発現との間の関係を分析し、明確に記述することである。この分析（第5章も参照）は摂取量－反応評価と呼ばれ、その結果として、既存エビデンスの性質に応じて以下の3つの数値の1つまたは複数が設定される。

- 1) ベンチマーク用量（BMD）（またはベンチマーク摂取量 [BI]）：あらかじめ指定したレベルの影響（ベンチマーク反応 [BMR]；第5章参照）が生じる結果に至ると予測される物質摂取量
- 2) NOAEL：定められたばく露条件下で標的生物の形態、機能的な能力、成長、発達または寿命の検出可能な有害変化を引き起こさないことが、実験または観察により認められた最高物質濃度または最大物質濃度（IPCS, 1994）
- 3) 最小毒性量（LOAEL）：定められたばく露条件下で標的生物の形態、機能的な能力、成長、発達または寿命の検出可能な有害変化を引き起こすことが、実験または観察により認められた最低物質濃度または最小物質濃度（IPCS, 1994）

NOAELおよびLOAELは、試験デザインの一部として設定され、観察された摂取レベルに基づく。NOAELおよびLOAELのいずれも、他の摂取レベルで見られると考えられる摂取量－反応曲線の形状を考慮に入れていない。データがあれば、BMD（BI）を設定することにより、より確実にULを抽出することが可能になる。どのような場合にも、前記3つの数値はいずれも、ULを引き出す際の出発点としての機能を果たす。BMD（BI）アプローチは、現行のヒト摂取レベルの範囲内で有害健康影響が認められるが、NOAELを特定することができない場合は、特に有用になり得る。これは例えば、ナトリウムの場合に当てはまる。このような状況下では、信頼できる摂取量－反応曲線上のある点であって、高摂取量に起因する有害健康影響のリスクの最小化に関連する点がBMDによって定まるため、BMD（BIまたはBIの下側信頼限界、BIL）が有用である。

概して、栄養物質に関して入手可能なデータセットは通常、有害健康影響に関する摂取量－反応を評価することを目的としていない。したがって、BMD（BI）を推定することに問題があるだけでなく、NOAELまたはLOAELの設定に関連した課題もある。さらに、通常のデータセットには不確実性と限界があるため、多くの場合、BMD（BMDL）の下側信頼限界の数値（第5章参照）があまりにも低くなり、栄養不十分につながる恐れがある。ヒトデータおよび実験動物データを得るための試験の品質とデザインが、NOAEL（またはLOAEL）に関しては注意すべき事項であり、したがって品質とデザインを慎重に検討する必要がある。認められた数値の大きさに影響するいくつかの「試験依存性」因子として、群の大きさ、反応を測定するための方法の感度、摂取期間、および摂取量の選択が挙げられる。実験動物試験の場合は、重要な因子として動物種、動物系統、性別、年齢および発達状態が挙げられる。

NOAELまたはLOAELは、ばく露集団を真に代表し、不確実性やごくわずかな誤差も含まない大規模な試験から数値を引き出すというあり得ない状況を例外として、ULの最終的な数値として用いることはできない。入手可能なデータには通常、不確実性が含まれていることを考慮し、リスク評価原則として、リスク評価者は不確実性を考慮に入れなければならないと定められている。したがって、NOAELまたはLOAELより低い数値をULとして設定することにより、こうした不確実性の許容範囲を設定することになる。BMD（BI）を用いる場合にも同様の許容範囲を設定する必要があるが、栄養素のリスク評価に関するFAO/WHO合同テクニカルワークショップ（FAO/WHO, 2006b）では、NOAELおよびLOAELのみが検討されてきた。

NOAEL、LOAELまたはBMD（BI）を特定した後は、ULを設定するために不確実性の許容範囲を設けなければならない。必要であればその後、データのスケールリングまたは外挿を行い、データがない年齢・

性別・ライフステージ別部分集団のULを引き出す。入手したデータによって可能な場合は、摂取量－反応評価から引き出したNOAEL、LOAELまたはBMD (BI) の数値に、不確実性の量的許容範囲を適用してもよい。最初に考慮すべきことは、不確実性の量的許容範囲を設けるためのデータが十分にあるかどうか、すなわち、不確実性や変動性の大きさを定義することが、データによって可能になるかどうかである。この考慮事項は、非栄養物質に関して化学物質特異的調整係数 (CSAF) を設定する場合と同等である (第5章5.2.3項参照)。

量的許容範囲はデータ由来因子であり、NOAELまたはLOAELに適用すれば、標的集団に関連した情報に基づいて低い (または場合によっては高い) 健康影響に基づく指針値 (UL) を引き出すことができるが、数値を引き出すために用いるデータでは取り上げられていない。このような調整は特定のデータに基づいた客観的なものであり、様々な動物種における栄養物質の動態的または力学的側面に関連することがある (IPCS, 1994)。量的許容範囲はあらゆる不確実性に関して理論的には可能であるが、実際的には、栄養物質のULを設定する際に入手できたデータによって量的許容範囲を設けられることは、通常は比較的少ない。量的許容範囲を用いる一例として、実験動物とヒト間の体の大きさの差に対処するプロセスが挙げられる。量的許容範囲を用いることができるもう一つの不確実性として、同じ栄養物質に関するデータを様々な形態で入手する場合は特に、生物学的利用能が挙げられる。この場合の許容範囲は、原則として、例えばニコチン酸やニコチンアミドの形のナイアシンなど、様々な形態の栄養物質に関して異なるULを設定することにつながる可能性がある。

しかし一般的には、不確実性の許容範囲を設ける際には不確実性係数を利用しなければならない。非栄養物質に関して用いられる標準的な不確実性係数を適用すると、栄養物質に関しては問題が生じる可能性がある。すなわち適用した結果としてのULが、十分な栄養を確保するために必要な摂取量を下回る数値になる可能性がある。この問題は主として、推奨摂取量が、リスクをもたらす可能性がある摂取量に比較的近似している栄養物質に関して生じる。よく挙げられる例として、鉄、亜鉛、銅および場合によってはカルシウムなどがある。一般的かつ標準的な高い係数は、栄養素のリスク評価には通常は適用できないことが現在では広く認められている。そうではなく、栄養素のリスク評価では不確実性係数をケースバイケースで用いる必要があり、かつ、定められた摂取要件の枠内で用いなければならない。

栄養素のリスク評価に関するFAO/WHO合同テクニカルワークショップ (FAO/WHO, 2006b) は、様々な事項に対して別々の不確実性係数を適用するのではなく、不確実性の複合係数をケースバイケースで作成することが望ましいと結論付けている。利用可能な量的許容範囲を設けた後に、NOAELまたはLOAELに物質特異的な不確実性の複合係数を適用する。栄養物質のリスク評価では毒性と必須性の双方を検討しなければならないため、複合係数を用いると、最終的な数値がそれほど高くない可能性が増し、したがってULが栄養物質の必要摂取量より低くなることもない。毒性データに関して不確実性が及ぼす影響を考慮する際には、生物学的必須性や正常な健康にとって推奨される摂取量に照らして確認しなければならない。不確実性を考慮に入れた後の結果的な数値は、特定の部分集団に対するULとなる。年齢、性別およびライフステージ別部分集団の一つまたは複数に対するULを設定する際に、(よくあるように) データが不十分な場合は、別の部分集団に対して設定したULを調整することによってギャップを埋める。したがって、代謝、恒常性維持機構、およびトキシコキネティクスの点での小児と成人間の差など、データと評価項目に基づいてULを設定することが望ましいが、そのようなデータがない場合は、適切なスケールリングが必要である。成人のULを小児に適したULに調整またはスケールリングすることは、以下を用いて補正することで可能になる。

- 年齢群別に設定した定量的基準体重、
- 基準体重に 0.66 を累乗して計算する体表面積 (すなわち $BW^{0.66}$)、または

- 代謝体重と称することもあり、基準体重に 0.75 を累乗して計算するエネルギー必要量（すなわち $BW^{0.75}$ ）

栄養物質は一般に通常の中間代謝の一部であるため、体表面積（すなわち $BW^{0.66}$ ）、またはエネルギー必要量（すなわち $BW^{0.75}$ ）に基づいてスケーリングすることがより適切である可能性が高い。

ULを上回る可能性が高い（部分）集団の割合を推定するためには、関心対象の（部分）集団による栄養物質の食事による摂取量に関する定量的データが必要である。ULを上回る摂取量に関連するリスクを示すためには、ULを抽出した際の根拠、および危害要因特定や危害要因判定に際して収集した他の情報が不可欠である。

栄養素および関連物質の摂取量評価に際しては、特別な条件がいくつかある。ばく露量または摂取量評価は、世界的規模の評価ではなく集団規模の評価である。すなわち、ある地域内または国民国家内で摂取されている食品や栄養補助食品の種類および食事パターンに依存する。つまりリスク判定は、標的集団に応じて本来的に異なるということである。この相違は、国際的に適用可能な指導原則を用い、一貫した方法でULの抽出を実施したとしても当てはまる。食事による摂取量評価で用いるデータの種類、および分析方法や結果の提示方法にも大きなばらつきがある。栄養素のリスク評価に関する FAO/WHO 合同テクニカルワークショップは、栄養素摂取量評価に対する各アプローチを詳細に検討した結果、このようなデータを改善するための統一プロトコルを提案している（FAO/WHO, 2006b）。

9.2.3 新規原料からの食品

従来とは異なる原料（例：菌類の菌糸体、酵母細胞）から食品を製造することが、技術の進歩により可能となっている。また、いわゆる「外国産の」果物や野菜も、原産地から他の地域へと導入されている。ある国や地域ではよく知られた伝統食品が、別の国や地域では未知の食品であり、したがって新規食品になる場合がある。

このような食品は、直接に、またはより受け入れやすい製品にするための単純な物理的加工の後に摂取されることが意図されている。当該食品がなければタンパク質不足の食事になるため、タンパク質補助食品としての使用が認められている場合は特に、乳幼児や小児でさえ大量にこうした食品を摂取することがある。

新規食品に相当する食品の定義は、基本的にリスク管理上の意思決定にかかるが、以下のような実用的定義が提案されている（IPCS, 1987およびKnudsen et al., 2005のデータを一部修正）。

- 食品の安全な利用の歴史：これは、安全性適格推定に関して用いられている用語である。食品は、多様な遺伝子を持つ大規模集団の中で何世代にもわたり食事に常時含まれてきた一部であるため、複合データや経験から食品の安全性を示すエビデンスが得られる。この推定は、特定の利用状況（利用条件、必要な加工および加工に用いる設備の所定の一部）を対象としており、過敏症やアレルギーなど、少数集団の疾病素質を考慮に入れたものである。
- 伝統食品：国際レベル、地域レベル、国内レベルの普通食の一部として、または民族食の一部として、何世代にもわたり広範な社会における人間が大量に摂取してきた歴史がある食品。

科学的意見書

食品添加物の評価に用いる提出書類のための手引書¹

EFSAの「食品添加物および食品に添加される栄養源に関する科学パネル」(ANS)^{2,3}

欧州食品安全機関 (EFSA)、イタリア・パルマ

2012年8月16日に公表する本科学的意見書により、2012年7月18日に公表した旧版は廃止される。⁴

抄録

本手引書は、新しい食品添加物の認可申請あるいは認可済み食品添加物の認可条件の変更に関するもので、データ要件およびその関連性の記述と、適用されるリスク評価体系の記述を単一文書としてまとめたものである。本文書は、4つの主要なセクション、すなわち化学的性質および規格、既存の認可および評価、提案された用途およびばく露評価、毒性学的試験によって構成されている。食品添加物のばく露量の評価は、提案された添加物、または食品やその他の考えられるあらゆる経口摂取源に由来する当該添加物との毒性学的関連性を有する成分へのヒトの既知ばく露量または予測ばく露量情報に基づく。毒性学的試験に関して、本手引書は、3-R (Replacement [代替法の利用]、Refinement [苦痛の軽減]、Reduction [動物利用数の削減])の原則に従った動物実験計画の採用により動物福祉を考慮に入れて、リスクに対してデータ要件のバランスをとる段階的な手法を記述している。毒性学的試験に用いるこの段階的手法は3段階で構成され、試験の要件、主要な課題およびトリガー (訳注: さらに評価が必要かどうかを判断するための評価項目) について記述している。この段階的手法によると、第1段階では、すべての化合物に適用できる最小限のデータセットを開発し、第2段階では、第1段階における試験で吸収され、かつ/または (遺伝) 毒性が立証された化合物に対し、さらに広範囲にわたるデータを生成するための試験が要求される。第3段階は、第2段階の試験における所見をさらに調べるために必要な特定の評価項目を明らかにするという目的のもとに、利用可能なデータをすべて考慮に入れてケースバイケースで行うことが望ましい。本手引書は、2001年に公表された食品科学委員会 (SCF) による従前の手引書を改めたものである。

© 欧州食品安全機関, 2012

キーワード

EFSA手引書、食品添加物、申請、段階的な手法、リスク評価、毒性学的試験

引用元: EFSAの「食品添加物および食品に添加される栄養源に関する科学パネル」(ANS); 食品添加物の評価に用いる提出書類のための手引書。EFSA Journal 2012;10(7):2760. [60 pp.] doi:10.2903/j.efsa.2012.2760. オンラインで閲覧可能:

www.efsa.europa.eu/efsajournal

© 欧州食品安全機関, 2012

¹ EFSAの要請により、質問番号 EFSA-Q-2010-00675 が2012年6月7日に採択された。

² 科学パネルメンバー: Fernando Aguilar, Riccardo Crebelli, Birgit Dusemund, Pierre Galtier, John Gilbert, David Gott, Ursula Gundert-Remy, Jürgen König, Claude Lambré, Jean-Charles Leblanc, Alicja Mortensen, Pasquale Mosesso, Dominique Parent-Massin, Ivan Stankovic, Paul Tobback, Ine Waalkens-Berendsen, Rudolf Antonius Woutersen, Matthew Wright. 通信担当: ans@efsa.europa.eu

³ 謝辞: 本科学パネルは、食品添加物に関するガイダンスの次の作業部会メンバー: Riccardo Crebelli, Birgit Dusemund, Pierre Galtier, David Gott, Ursula Gundert-Remy, Rainer Gürtler, Jürgen König, Claude Lambré, Jean-Charles Leblanc, Alicja Mortensen, Dominique Parent-Massin, Iona Pratt, Ivan Stankovic, Paul Tobback, Tatjana Verguieva, Ine Waalkens-Berendsen, Rudolf Antonius Woutersen, Matthew Wright、および本科学パネルの元委員長、Ivonne Magdalena Catherina Maria Rietjens、ならびに2008~2011年に委任を受けていた次のANSパネルメンバー: Sandra Grilli, Rainer Gürtler, John Christian Larsen, Iona Pratt に感謝する。また、本科学的意見書に関して準備作業を行ってくださった Tatjana Verguieva、および本科学的意見書に対して支援を提供してくださった次のEFSAスタッフ: Anastasia Kesisoglou, Georges Kass, Hugues Kenigswald にも感謝する。

⁴ 1ページには編集上の変更を加えた。この変更は本意見書の全体的結論に影響するものではない。混乱を避けるために意見書の原版はウェブサイトから削除したが、請求すれば閲覧可能である。

要約

「食品添加物および食品に添加される栄養源に関する科学パネル」（ANS）は、欧州食品安全機関（EFSA）から、リスク評価に際して現在の考え方を反映させるため、食品添加物の評価に向けて提出する必要がある科学データに関する手引書を作成するよう依頼された。

本書は、新しい食品添加物の認可申請時、あるいは認可済み食品添加物の認可条件の変更時のデータ要件に関する手引として作成した。本書は4つの主要なセクションによって構成されている。すなわち**化学的性質および規格**のセクションでは、食品添加物や、食品添加物の製造からの潜在的な危害（例えば不純物、残留物）を特定し、規格を通じて被験物質を定義することを試みている。**既存の認可および評価**のセクションでは、添加物に関する従前のリスク評価およびその結論の概要を提示することを試みている。**提案された用途およびばく露評価**のセクションでは、EU加盟国の集団の様々な年齢層に対して提案された用途、提案された食品の使用量および摂取量に基づき、食事経路ばく露量を推定することを試みている。**毒性学的試験**のセクションでは、（製造や組成に関するデータを用いて）危害要因を特定し、判定する際に用いることができる方法を記述することを試みている。本書ではまた、リスク評価の実施に際して本パネルが用いるリスク評価体系（危害要因特定、危害要因判定、ばく露評価、およびリスク判定を含む）についても記述している。したがって本パネルは、適切なリスク評価が可能となるように、提出されるべき関連データや情報を特定している。本パネルは、申請者が、提出書類の根拠を健全な科学および最先端のリスク評価原則に置くべきであることを強調する。

食品添加物のばく露量の評価は、提案された添加物、食品、または当該添加物との毒性学的関連性を有する成分、およびその他の考えられるあらゆるばく露源（食品中の天然成分、栄養補助食品への添加物以外としての使用、栄養素としての使用、香料料としての使用、食品接触材料としての使用、医薬品や化粧品への使用等）へのヒトの既知ばく露量または予測ばく露量情報に基づき、経口摂取源を考慮に入れて実施する。本手引書に従ってばく露量を推定する場合、新しい食品添加物、提案された用途の変更、または認可済み食品添加物の使用量の変更に関するデータを、EFSAが提供するばく露評価ツールによって提供することを推奨する。

毒性学的試験に関して、本手引書では、リスクに対してデータ要件のバランスをとる段階的な手法を記述している。この段階的手法では、最初にあまり複雑でない試験を実施して危害データを入手する。次に危害データを評価してリスクを評価するのに十分かどうかを判断し、十分でなければ次の段階での試験をデザインする。毒性学的試験に用いるこの段階的手法は3段階で構成され、試験の要件、主要な課題およびトリガーについて記述している。この段階的手法によると、第1段階では、すべての化合物に適用できる最小限のデータセットを開発し、第2段階では、第1段階における試験で吸収され、毒性または遺伝毒性が立証された化合物に対し、さらに広範囲にわたるデータを生成するための試験が要求される。第3段階の試験は、第2段階の試験における所見をさらに調べるために必要な特定の評価項目を明らかにするという目的のもとに、利用可能なデータをすべて考慮に入れてケースバイケースで行うことが望ましい。

この段階的手法は、とりわけ次のような中心的分野を評価することを目的としている。すなわちトキシコキネティクス、遺伝毒性、毒性（亜慢性毒性、慢性毒性、発がん性を含む）、および生殖発生毒性である。評価するこれらの中心的分野各々に関して、一般的検討事項および試験に用いる段階的手法の概要を記述している。適切なリスク評価を可能とするためには、評価する中心的分野に加えて他の試験も必要になる可能性があることを、本パネルは認めている。添加物のリスクを評価し、安全性を確立するために適切かつ有用な他の試験として、免疫毒性試験、過敏症試験、食物不耐性試験、神経毒性試験、内分泌活性試験、内分泌機構に関する試験、作用機序試験等が挙げられる。あらゆる毒性学的試験のデザイン、実施および解釈に関するいくつかの問題も、本書で取り上げる。

化合物に関する物理化学データ、構造的に関連する化合物に関する毒性データ、および構造活性相関に関して入手可能な全情報を考慮に入れた上で、実際の試験をケースバイケースでデザインすることを、申請者に

推奨する。段階的手法をとる内在的根拠は、高い段階における試験の結果が原則として低い段階における結果に取って代わるという概念である。この手法を用いる目的は、申請者が提出書類を作成する際に、必要な関連データをより容易に特定できるようにすることであり、これによって、目的とする用途からのヒトへのリスクの適切な評価が可能になる一方で、評価の科学的根拠も強化される。さらにこの手法では、3-R

(Replacement [代替法の利用]、Refinement [苦痛の軽減]、Reduction [動物利用数の削減]) の原則に従った動物実験計画の採用により動物福祉を考慮に入れている。代替手法を含むこともある統合的な試験戦略を用い、リスク評価をさらに推進することを本パネルは推奨する。

本手引書は、2001年に公表された食品科学委員会 (SCF) による従前の手引書 (SCF, 2001) を改めたものである。

EFSAが提示する背景

食品添加物、食品酵素および食品香料に共通する認可方法を定めた欧州議会および理事会規則（EC）第1331/2008号では、該当する部門食品法で定められた認可物質の欧州共同体リストを更新することを視野に入れ、食品添加物、食品酵素および食品香料に共通する評価方法および認可方法を定めている。

上記の方法に従ってEFSAは、認可申請後または欧州共同体のイニシアチブの後、当該欧州共同体リストに掲載することを検討中の物質のリスク評価を実施するよう要請される。

食品添加物に関する欧州議会および理事会規則（EC）第1331/2008号は、規則（EC）第1331/2008号で言及される食品添加物に関する部門食品法である。

部門食品法施行条例に関する規則（EC）第1331/2008号の規定に従い、ANSパネルは2009年7月9日にデータ要件に関する声明を採択したが、一方、具体的な科学的手法に関する提案は、認可申請時に適用される食品添加物の手引書に記載されている。

「食品添加物および食品に添加される栄養源に関する科学パネル」（ANS）は、2008年9月の第2回総会において、2001年に食品科学委員会（SCF）により採択された食品添加物評価のための手引書を暫定的に承認した。

ANSパネルは、食品添加物申請を評価するためのデータ要件に関する意見書で、リスク評価に際して現在の考え方を反映させるため、SCFの手引書の詳細な再評価を開始することを示唆した。

EFSAが提示する委任事項

欧州食品安全機関はANSパネルに、食品添加物の評価に用いる提出書類のための手引書を、特に以下の側面を考慮に入れて作成するよう委任した。

- 物質の化学的性質および規格
- 提案された用途およびばく露評価
- トキシコキネティクスおよび毒性

ANSパネルは、手引書に関する事項の継続的な推移を考慮に入れながら科学委員会と緊密に協力し、かつ、科学委員会に貢献する。

ANSパネルによる委託事項の解釈

手引書では、リスク評価のために不可欠な科学データを記述するのみならず、リスク評価の背景を示すのに役立つ、かつ、リスク評価における不確実性を低減することにつながる追加情報も記述すべきであると、本パネルは判断した⁵。欧州法令では、EFSAが食品添加物に関する環境リスク評価を行うことは予見されていない。手引書では、データ要件およびその関連性の記述と、適用されるリスク評価体系の記述を単一文書としてまとめる必要がある。適用されるリスク評価体系によって、ステークホルダーはデータの用途や解釈の仕方を理解することが可能になる。高レベルの公衆衛生保護を提供する一方で、不要な動物実験を避けるためにも、申請者が、提出書類の根拠を健全な科学および最先端のリスク評価原則に置くべきであることを、本パネルは強調する。この目的に向けて、データ要件に関する本技術手引書では、この目的に整合したデータ要件の柔軟性が可能であることも示すべきである。

⁵ 事務的要件やその他の要件について、読者は、「食品添加物および食品に添加される栄養源に関する科学パネル」が、欧州委員会の要請に従って食品添加物申請を評価するためのデータ要件に関して発表した科学的声明（EFSA Journal 1188, 1-7, 2009）、住所や連絡先が記載された、申請者のための実際的手引書、および DG SANCO ウェブサイト (http://ec.europa.eu/food/food/AEF/authorisation_application_en.htm) で閲覧可能なリスク評価関連文書を参照すること。

緒言

本手引書は、新しい食品添加物の認可申請あるいは認可済み食品添加物の認可の延長に関するものである。本手引書では、食品添加物の評価のために必要であり、リスク評価の既定の枠組みの中で、かつ、本パネルが用いるリスク評価体系の中で評価する提案された用途の安全性を評価するために必要な科学データについて記述する。リスク評価体系について記述した後、本手引書は以下の4つの主要なセクションによって構成されている。

1. **化学的性質および成分規格**のセクションでは、食品添加物や、食品添加物の製造からの潜在的有害（例えば不純物、残留物）を特定し、成分規格を通じて被験物質を定義することを試みている。
2. **既存の認可および評価**のセクションでは、添加物に関する従前のリスク評価およびその結論の概要を提示することを試みている。
3. **提案用途およびばく露評価**のセクションでは、EU加盟国の集団の様々な年齢層に対して提案された用途、提案された食品の使用量および摂取量に基づき、食事経路ばく露量を推定することを試みている。
4. **毒性学的試験**のセクションでは、（製造や組成に関するデータを用いて）有害要因を特定し、判定する際に用いることができる方法を記述することを試みている。

2001年に公表された食品科学委員会（SCF）による従前の手引書（SCF, 2001）では、中心的小および補完的な毒性学的試験について記述していたが、本手引書では、用途や動物福祉などの他の要件に対してデータ要件のバランスをとる段階的な手法を記述している。この段階的手法では、最初にあまり複雑でない試験を実施して有害データを入手する。次に有害データを評価してリスクを評価するのに十分かどうかを判断し、十分でなければ次の段階での試験をデザインする。この手法を用いる目的は、申請者が提出書類を作成する際に、必要な関連データをより容易に特定できるようにすることであり、これによって、目的とする用途からのヒトへのリスクの適切な評価が可能になる一方で、評価の科学的根拠も強化される。さらにこの手法では、**3-R**（**Replacement** [代替法の利用]、**Refinement** [苦痛の軽減]、**Reduction** [動物利用数の削減]）の原則に従った動物実験計画の採用により動物福祉を考慮に入れている。代替手法を含むこともある統合的な試験戦略を用い、リスク評価をさらに推進することを本パネルは推奨する。

本パネルは、リスク評価のための段階的手法に関する明確な情報を提供することで、全体的な概念を提示することを試みた。この段階的手法によると、第1段階では、すべての化合物に適用できる最小限のデータセットを開発する。第2段階では、第1段階における試験で全身的に吸収された、または毒性もしくは遺伝毒性作用が認められた化合物に対し、さらに広範囲にわたるデータを生成するための試験が要求される。第3段階は、第2段階の試験の結果によって懸念が提起された特定の評価項目に関する詳細な試験をケースバイケースで行う。段階的手法の図表を、別添Aに提示する。

化合物に関する物理化学データ、構造的に関連する化合物に関する毒性データ、および構造活性相関に関して入手可能な全情報を考慮に入れた上で、実際の試験をケースバイケースでデザインすることを、申請者に推奨する。段階的手法をとる内在的根拠は、高い段階における試験の結果が原則として低い段階における結果に取って代わるという概念である。

認可済み食品添加物の提案された用途や使用量の変更のための申請で要求されるのは、現行の認可に関する追加のばく露データや情報のみである。

本手引書は、次の3つの別添を含む：食品添加物の段階的な毒性試験の概要を示した図表（別添A）、従前に公表した一般的データ要件⁶（別添B）、および欧州委員会が要求する規格（別添C）。

⁶ EFSA, 2009. 食品添加物申請の評価のためのデータ要件. *EFSA Journal* 1188, 1-7.

リスク評価体系

リスク評価プロセスは、危害要因特定、危害要因判定、ばく露評価およびリスク判定の4つの段階で構成される。リスク評価の実施に際して、本パネルは、例えば許容1日摂取量（ADI）（IPCS, 2004）など、一般集団に適用する「健康影響に基づく指標値」を定めることを試みる。

ADIは、毒性機序の閾値が示されているか、または入手可能なデータに基づいて毒性機序の閾値を合理的に予測できる化合物に対して設定する。ADIは生後12週未満の乳児には適用せず（JECFA, 1978; SCF, 1998）、特殊調整粉乳に食品添加物を使用するのは特殊なケースであり、これについてはFAO/WHO合同食品添加物専門家会議（JECFA）（JECFA, 1972; 1978）およびSCF（SCF, 1996; 1998）が勧告を行っている。本パネルはこのような勧告を支持する。作用機序が共通の（または共通と考えられる）化合物に関してはグループADIを設定することができ、これをグループ内の単一化合物、またはグループ内の全化合物に適用する。本パネルは、データギャップに対処している間も新規添加物を使用可能とするために暫定ADI（tADI）を定常的に設定することはないが、追加データの必要性を確認する再評価時には設定することもある。

ある添加物に遺伝毒性も発がん性もなく、入手可能なデータには特定の不備があると考えられるにも関わらず、本パネルが安全性に関する結論に達することの妨げにはならない場合、提案された用途および使用量でリスクが生じるかどうかを判断するために、本パネルは安全マージン（MOS）アプローチを検討することになる。例えば遺伝毒性発がん物質など、安全なばく露レベルがあるとは予測できない化合物の場合、ADIは設定しない。遺伝毒性および発がん性があるが、不可避の汚染物質や残留物の添加物中レベルによるリスクの評価に際して、本パネルは一般に、欧州食品安全機関（EFSA）科学委員会意見書（EFSA, 2005; EFSA, 2012a）に記載されているばく露マージン（MOE）アプローチを用いる。

危害要因特定および危害要因判定

化学的・技術的評価では添加物による危害を特定した後、当該添加物の生物学的・毒性学的用量-反応関係に基づいて危害を判定する。従来から本パネルは、一連の毒性学的危害および用量-反応関係から最も感度の高い評価項目を特定した上で、いわゆる基準点、すなわち「起程点」（POD）を特定することを試みてきた⁷。トキシコキネティクスやトキシコダイナミクスの点での個体差および種間差を考慮に入れるために不確実性係数を適用することにより、このPODを用いてADIを設定する。一般的なPODとして、無毒性量（NOAEL）やBMDL値（ベンチマーク用量 [BMD] 信頼下限値）が挙げられる。EFSA科学委員会は、「健康影響に基づく指標値」を引き出すためにPODを定める場合にNOAELに優先するアプローチとして、ベンチマーク用量法、および連続データに関してはBMDL₀₅、非連続データに関してはBMDL₁₀を使用することを最近承認した

（EFSA, 2005; 2009a）。本パネルは科学委員会に沿って、ADIを引き出す際にNOAELではなくBMDL値を用いることが増えると予測しており、毒性学的試験をデザインする際にもこれを考慮する必要がある。個々の毒性等量の定義を可能にする強度データがない場合は、最小NOAELに基づいてグループADIを設定し、そのグループのすべての化合物の毒性が同等であることを前提とする。

ラットおよびマウスの場合、本パネルは、トキシコキネティクスおよびトキシコダイナミクスの点での個体差については標準的な不確実性係数を10倍とし、トキシコキネティクスおよびトキシコダイナミクスの点での種間差に関してさらに10倍する。データベース全体および/または動物種によっては、別のまたは追加の不確実性係数を適用することもある（EFSA, 2012b）。さらに、データを入手できる場合はリスク評価でデータを用い、化学物質特異的調整係数（CSAF）を引き出す可能性もある（Meek et al., 2003; IPCS, 2005; 2009）。標準的な不確実性係数の代わりに用いることができるCSAFは、標準的な不確実性係数より高い場合も低い場合もある。

国際化学物質安全性計画（IPCS）は、化学物質ばく露のリスク評価のための統一적アプローチに関するIPCSのプロジェクトの一環として、CSAFを引き出す際の、トキシコキネティクスおよびトキシコダイナミクスの定量的データの使用に関する手引書を公表している（IPCS, 2005）。トキシコキネティクス・データは、物理

⁷ 基準点と「起程点」（POD）は、本書の目的上、基本的に同一であると本パネルは考えている。

特性や化学特性、またはトキシコキネティクス経路やトキシコダイナミクス経路が共通の関連化学物質グループに対して調整係数を作成する際にも重要になると考えられる（Bokkers and Slob, 2007; Dorne and Renwick, 2005; IPCS, 2005; Naumann et al., 2001）。

ばく露評価

食品添加物のばく露評価は、該当するすべての経口摂取源を考慮に入れ、欧州の集団の考えられる食品添加物摂取量を定性的および／または定量的に評価することである。ばく露評価は、リスクを定量化し、食品添加物が欧州の集団にリスクをもたらすかどうかを判断する上で極めて重要な過程である。一般に、欧州の国内調査および国際調査からの実際の食品摂取量データを、食品添加物の目的とする使用量データと統合して、食品添加物のばく露量を推定する。このようなばく露評価は、欧州加盟国間および様々な年齢群間、とりわけ乳幼児・小児・青年・成人・高齢者間で食品摂取量に差があるためのばく露量の変動を考慮に入れた上で、全欧州加盟国の集団を対象にすることを目的としている。この目的により、摂取量の多い消費者を含め、設定された安全レベル（例えばADI等）を消費者が上回らないことが確実になる。

食品添加物への食事経路ばく露量は、食品添加物の使用が意図されている各食品の因子負荷量を総合して判断する。すなわち、所定の食品または食品カテゴリーの食品添加物濃度に、その食品または食品カテゴリーの摂取量を乗じて食品添加物への食事経路ばく露量を求める。食品添加物濃度は、提案された使用量または法令で定められた最大許容量から、また、該当する場合は分析によって測定された、または業界が示した通常の使用量から引き出す。引き出した結果を、影響を受ける集団内の各個人の該当する体重で除せば、体重1キログラム当たり・1日当たりばく露量が得られる。

リスクは、最初は欧州の集団の95%に相当する摂取量の多い消費者に関して提案された使用量または最大許容量の結果としてのばく露量推定値に基づいて評価する。

ばく露評価およびリスク評価の結果

添加物がヒトの健康に及ぼす潜在的リスクの全体的評価は、該当する不確実性係数を適用した上で、既知のまたは考えられるヒトばく露量を、PODから引き出したADIと比較することによって行うべきである。さらなる評価では、提案された用途および使用量で添加物を使用した結果によるヒトばく露量推定値とADIを比較し、かつ、適切な場合は他の経口摂取源からのばく露量とADIの比較も行う。MOSアプローチを用いる場合、本パネルはMOSを、NOAELまたはBMDLとの間で100以上と考え、かつ、予測ばく露量は、個体差および種間差の外挿のための不確実性係数を十分考慮に入れたものになると考える。ただし本パネルは、各MOSをケースバイケースで検討し、提案された用途および使用量での予測ばく露量と、NOAELまたはBMDLとの間のMOSの大きさが、データベース全体として特定された不確実性を考慮した上で安全上の懸念はないと結論付けるのに十分かどうかを判断する。

不可避の遺伝毒性不純物および発がん性不純物

科学委員会の意見は、遺伝毒性と発がん性の双方を有する不純物⁸には、その由来に関わりなくMOEアプローチを適用できる、というものである。科学委員会は当初、次のように記述していた：「動物試験からのBMDL₁₀に基づくMOEが10,000以上の汚染物質については、解釈に際しての全体的な不確実性を考慮に入れても、公衆衛生の観点からは懸念が低く、リスク管理活動の優先順位も低いと考えて妥当であろう。」（EFSA, 2005）

「不純物の評価に際してMOEアプローチを用いる場合、EFSA科学委員会および科学パネルは、MOEアプローチからの逸脱、逸脱の大きさ、および逸脱に関連する不確実性を明らかにする必要がある。また、MOEに対する懸念が高いのか、低いのか、あるいは安全上の懸念はない可能性が高いのかについて、同委員会・パネルの見解を示す必要もある。その後、不純物を含む物質を認可するかどうかを決定するのは、リスク管理者の任務である。」（EFSA, 2012a）可能な限り、この種の残留物のレベルを規格において合理的に実施可能な限り低く定めることが賢明であると考えられる。不可避の遺伝毒性不純物および発がん性不純物に対して

⁸ この記述の目的上、不純物の語には残留物および代謝産物も含まれる。

提案する規格では、MOEを少なくとも10,000と定め、かつ、提案された最大許容量まで摂取する多量消費者のばく露量推定値を用い、可能な限りMOEを広くすることが望ましく、これを規格でも反映させることを本パネルは求める。

発がん性データを入手できない不可避の遺伝毒性不純物に関しては、TTC（毒性学的懸念の閾値）アプローチを検討できることに、本パネルは注目した。提案された最大使用量まで摂取する多量消費者の遺伝毒性化合物へのばく露量のTTCを、1日1人当たり0.15 µg未満とすることを本パネルは求める（EFSA, 2012c）。

1. 化学的性質および成分規格

ある物質（または複数物質の混合物）の化学構造および物理化学的特性の点での化学的性質および成分規格は、リスク評価および引き続いてのリスク管理にとって極めて重要な情報である。単一物質の純度は成分規格によって定める必要があると同時に、単純な混合物についてもその化学的特性を十分に評価する必要がある。複雑な混合物の場合は化学的特性を十分に評価することが必ずしも可能ではないが、組成の変動性を製造中にどの程度抑制できるかを理解するためには、可能な限り多くの情報が必要である。特性に関して必要な情報はサブセクション1.1.1～1.1.7、およびセクション1.2の規格に関する補足情報として詳述している。セクション1.3では、製造工程に関して必要な情報について記述している。リスク評価では製造工程に関する情報を用いて、毒性学的評価に影響を及ぼす可能性がある不純物、残留物、反応中間体、前駆体、および試薬を特定する。管理する必要がある危害が市販物質（例えば遺伝毒性化合物、重金属）によって生じる可能性がある場合は、危害を特定し、明確化する必要がある。セクション1.4では、食品中添加物を検出し、測定するための分析方法に関して必要な情報を記述している。セクション1.5では、様々な種類の食品に使用する添加物の保存中のおよび長期的な安定性を評価するために必要な情報を記述している。分解生成物が特定された場合は、1種または複数種の分解生成物の毒性学的評価を行い、追加の危害やリスクを判定する必要があることがある。妥当性検証の基準、分析手法および／または分析方法に関する情報を提供すると共に、その各々の感度、特異度（例：LOD、LOQ、範囲）および関連する不確実性を示す必要がある。

1.1. 物質の特定

1.1.1. 単一物質（例：ソルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、没食子酸プロピル、グリセロール等）

- 該当する場合は、IUPAC（国際純正および応用化学連合）命名法に従った化学名
- （ChemIDplus データベースに収録されている場合は）CAS 番号、（該当する場合は）E 番号、（該当する場合は）EINECS 番号、およびその他の識別番号
- 別名、商品名、略語
- 分子式および構造式
- 分子量（g/mol）または（元素の場合は）原子量
- NMR スペクトルや MS スペクトル等の分光データ（プリントアウト）、またはその他のデータ
- 物理特性および化学特性の記述：外観、融点、沸点、比重、原子（団）の空間的配置（ある場合）
- 水中およびその他の一般的な溶媒中の溶解度（例えば JECFA, 2006 -「溶解度を測定するための一般的方法」を参照）
- pH が溶解度に及ぼす影響ーイオン化定数
- オクタノール／水分配比
- 該当する場合は粒度、粒形および粒子分布
- 物質を特定する上で有用であると申請者が考えるその他のデータ

1.1.2. 単純な混合物（例：ソルビトールシロップ、レシチン等）

単純な混合物とは、混合物の成分の化学的特性を十分に判定できる混合物である。

- 該当する場合は、IUPAC 命名法に従った化学名
- 化学組成ー前記 1.1.1 で要求される、混合物の成分の特定

- (ChemIDplus データベースに収録されている場合は) CAS 番号、(該当する場合は) E 番号、(該当する場合は) EINECS 番号、およびその他の識別番号
- 別名、商品名、略語
- 混合物中の各成分の割合
- 混合物中の各成分の分子式および構造式
- 混合物中の各成分の分子量 (g/mol)
- 混合物中の各成分を特定できる分光データおよびクロマトグラフィーデータ (スペクトル/クロマトグラムのプリントアウト)
- 物理特性および化学特性の記述: 各成分の外観、原子 (団) の空間的配置 (該当する場合)
- 水中およびその他の一般的な溶媒中の溶解度 (例えば JECFA の「溶解度を測定するための一般的な方法」(JECFA, 2006) を参照)
- 該当する場合は粒度、粒形および粒子分布
- 混合物およびその成分を特定する上で有用であると申請者が考えるその他のデータ

1.1.3. 植物原料に由来しない複雑な混合物 (例: ミネラル炭化水素、蜜蝋、シエラック等)

植物原料に由来しない複雑な混合物とは、その成分の化学的特性を必ずしも十分には判定できない混合物である。要求される化学的特性の判定レベルは、提案された用途および使用量に応じて決まる。

- 出発物質または原料物質
- 動物由来の場合は動物種
- 該当する場合は、IUPAC命名法に従った化学名
- (ChemIDplus データベースに収録されている場合は) CAS 番号、(該当する場合は) E 番号、(該当する場合は) EINECS 番号、およびその他の識別番号
- 別名、商品名、略語
- 既知の場合は主要成分の化学的詳細、レベル、および未確認成分のレベル
- 物理特性および化学特性の記述
- 水中およびその他の一般的な溶媒中の溶解度 (例えば JECFA の「溶解度を測定するための一般的な方法」(JECFA, 2006) を参照)
- 該当する場合は粒度、粒形および粒子分布
- 混合物およびその成分を特定する上で有用であると申請者が考えるその他のデータ
- 遺伝子組換え微生物 (GMM) で構成される、GMMを含む、またはGMMに由来する食品添加物など特殊なケースの場合は、規則(EC)第1333/2008号に基づく評価に向けた申請書類が作成され、かつ、規則(EC)第1829/2003号⁹と規則(EC)第1333/2008号¹⁰の双方に従って認可しなければならない。GMM由来製品のリスク評価に関するGMOパネルのガイダンス文書 (EFSA, 2011b) に従うこと。

1.1.4. 重合体 (例: アニオン性メタクリル酸、寒天、アルギン酸塩、キサン、ペクチン、化工澱粉、セルロース、ポリビニルピロリドン等)

- 該当する場合は、IUPAC命名法に従った化学名
- (ChemIDplus データベースに収録されている場合は) CAS 番号、(該当する場合は) E 番号、(該当する場合は) EINECS 番号、およびその他の識別番号
- 別名、商品名、略語
- 化学式、構造式、分子量または数平均分子量、および重量平均分子量 (測定可能な場合)
- モノマーの構造式、重合体の出発物質、および重合に関与するその他の物質
- 置換の程度、置換基の割合 (該当する場合)

⁹ 遺伝子組換え食品および飼料に関する 2003 年 9 月 22 日の欧州議会と欧州連合理事会の規則 (EC) 第 1829/2003 号。EU 官報 L268/1, EN, 18.10.2003。以下で閲覧可能: http://eurlex.europa.eu/pri/en/oj/dat/2003/l_268/l_26820031018en00010023.pdf

¹⁰ 食品添加物に関する 2008 年 12 月 16 日の欧州議会と欧州連合理事会の規則 (EC) 第 1333/2008 号。EU 官報 L354/16, EN, 31.12.2008。以下で閲覧可能: <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2008:354:0016:01:EN:HTML>

- 物理特性および化学特性の記述
- 水中およびその他の一般的溶媒中の溶解度（例えば JECFA の「溶解度を測定するための一般的な方法」（JECFA, 2006）を参照）
- 該当する場合は粒度、粒形および粒子分布
- 重合体およびその成分を特定する上で有用であると申請者が考えるその他のデータ

1.1.5. 植物原料由来の添加物（例：ステビア由来のステビオール配糖体、ローズマリーエキス等）

栄養補助食品の成分としての使用を目的とする植物および植物標本の安全性評価に関するEFSAガイダンス（EFSA, 2009b）に従うと、植物由来添加物に関しては、セクション1.1.1～1.1.4に列記する化学情報に加えて、以下の情報が要求される。

添加物の原料植物に関して要求される情報：

- 学名（ラテン名）（植物科目、植物属、植物種、亜種、新品種とその育成者、（該当する場合は）ケモタイプ
- 優先される学名と同義で用いられることがある別名（植物名）
- 一般名（慣用名または一般名がモノグラフで広範に使用されている場合は、学名および使用される部分と密接に関連しているはずである。）
- 使用される部分（例：根、葉、種子など）
- 原産地（大陸、国、地域）
- 成長条件および収穫条件（野生または栽培、栽培基準、季節と植物成長段階の双方に関連した収穫期）

植物由来食品添加物の化学組成に関する詳細なデータを、当該成分の濃度に重点を置いて提供する必要がある。これには、以下の濃度が含まれる：

- 化学構造に従って分類した化合物（例：フラボノイド、テルペノイド、アルカロイド等）
- 食品添加物を特徴付ける構成要素（化学的フィンガープリント、マーカー）
- 化学特性、薬理学的特性または毒性学的特性のために懸念される理由となる成分

微生物、および例えば重金属、マイコトキシン、残留農薬、多環芳香族炭化水素（PAH）残留物などの考えられる汚染物質の最大レベルに関する情報を提供する必要がある（EFSA, 2009b）。

遺伝子組換え微生物（GMM）で構成される、GMMを含む、またはGMMに由来する食品添加物など特殊なケースの場合は、規則（EC）第1333/2008号に基づく評価に向けた申請書類が作成され、かつ、規則（EC）第1829/2003号と規則（EC）第1333/2008号の双方に従って認可しなければならない。GMM由来製品のリスク評価に関するGMOパネルのガイダンス文書（EFSA, 2011b）に従うこと。

1.1.6. ナノマテリアル

ナノマテリアルに関しては、セクション1.1.1～1.1.4に列記する化学情報のほかにも、人工ナノマテリアル（ENM）に関するEFSAガイダンス文書の表1およびその脚注（EFSA, 2011a）を複写した以下の情報が要求される。

表1：ENMの判定および特定のためのパラメータ（EFSA, 2011a）

パラメータ	要求事項	明細
化学組成／化学的特定名	必須	ENMの化学組成に関する情報－純度、不純物の性質、コーティングまたは表面修飾、封止材料、処理用化学物質、分散剤および／または安定剤等のその他の製剤化剤
粒度（一次粒子径／二次粒子径）	必須（電子顕微鏡法を含む2種類の方法）	一次粒子径、粒度範囲および（ロット間変動がある場合はこれを示す）個数粒度分布に関する情報。（例えば集塊や凝集物など）二次粒子径がある場合は二次粒子径についても同じ情報が必要である。
物理的性状および形態	必須	物理的性状および結晶相／結晶形状に関する情報。この情報では、粒子形状、管形状、ロッド形状、結晶形または非晶形のいずれの形状でENMが存在するのか、遊離粒子形、または集塊／凝集状態で存在するのか、また、標本は粉末状、溶液、懸濁液または分散液のいずれの形なのかも示す必要がある。
粒子濃度および質量濃度	分散液および乾燥粉末の場合は必須	分散液の場合は粒子数および単位体積当たり質量、乾燥粉末の場合は質量当たり表面積の点での濃度に関する情報
比表面積	乾燥粉末の場合は必須	ENMの比表面積に関する情報
界面化学	（表面修飾を施したENMの場合は）必須	ENMの表面に関する情報－表面反応性が変化する、または新機能が追加される可能性がある化学的／生化学的修飾を含む。
表面電荷	必須	ENMのゼータ電位に関する情報
レドックス電位	無機ENMの場合は必須	レドックス電位に関する情報。測定したレドックス電位を記録する必要がある場合の条件
溶解度および分配特性 ^a	必須	適切な溶媒中のENMの溶解度、および水相と有機相間の分配に関する情報（例えば該当する場合はn-オクタノール／水の分配係数 [log KOW]）
pH	分散液の場合は必須	水性懸濁液のpH
粘度	分散液の場合は必須	分散液の粘度に関する情報
密度および盛り込み密度	顆粒状物質の場合は必須	修飾されていないENMの密度／有孔性および盛り込み密度に関する情報
汚染度	乾燥粉末の場合は必須	香辛料、クリーマー、粉末スープなどの粉末製品の汚染度に関する情報
化学反応性／触媒活性 ^b	必須	ENMの化学反応性または触媒活性、およびENMの表面コーティングに関する情報
光触媒活性	光触媒材料の場合は必須	食品の包装／コーティング／印刷用インクに使用される材料の光触媒活性、および内部反応に関する情報

a) 分散液、溶液、溶解：不溶性のENMを液体に導入すると、液体とENMが共存する「分散液」になる。真溶液の場合はENMが溶解し、したがってENMは存在しない（OECD ENV/JM/MONO(2010)25を参照）。

b) ENMに触媒活性があると、触媒活性があるENMの量がわずかであっても、酸化還元（レドックス）反応やその他の反応を触媒することがあり、その結果、非常に大きな生物学的反応に至る可能性がある。したがって、基質を使い尽くす従来の生化学的反応と比較すると、ENMの反応中心として触媒反応が持続することがある。

食品添加物として用いられる非人工ナノマテリアルに関しても、ENMに対して要求されるものと同様の特性評価を実施し、評価結果に関する情報を提供する必要があると本パネルは考える。

1.1.7. 微生物を含む、または微生物由来の物質

微生物由来の添加物に関しては、以下の情報が要求される。

- 発酵または培養によって生成する食品添加物の原料微生物に関する以下を含む情報：
 - 微生物名
 - 微生物の分類学的分類
 - 生産生物体の改良履歴
- 当該微生物は、食品または飼料添加物の安全性を推定できる要件を満たす安全性適格推定 (QPS) (EFSA, 2007) 微生物に該当するか。該当する場合は、当該微生物自体に関してさらなるデータは不要である。
- 残留毒素量に関する情報
- 生産工程に関する情報
- 最終製品中の残留中間体、または微生物代謝産物の特性に関する情報
- 遺伝子組換え微生物 (GMM) で構成される、GMMを含む、またはGMMに由来する食品添加物など特殊なケースの場合は、規則 (EC) 第1333/2008号に基づく評価に向けた申請書類が作成され、かつ、規則 (EC) 第1829/2003号と規則 (EC) 第1333/2008号の双方に従って認可しなければならない。GMM由来製品のリスク評価に関するGMOパネルのガイダンス文書 (EFSA, 2011b) に従うこと。

1.2. 成分規格

成分規格では、添加物中に存在するあらゆる不純物の特性、純度および限度値を定めると共に、適切な分析方法も示す。実際の市販物質を確実に代表する成分規格とするためには、所定の製造法で独立して製造した (すなわち、独立した原料ロットにより異なる期日に製造した) 添加物のいくつかのロットに関する成分規格を支持する分析データを入手する必要がある。提案規格の範囲内で添加物を一貫して製造したことを示すためには、実際的には、各製造法に関して、当該製造法に従い独立して製造し、記述されている分析方法を用いて分析した、提案の添加物の (望ましくは) 5ロット以上に関する分析情報を提供する必要がある。提案規格の根拠も提示する必要がある。

添加物の成分規格に関しては、以下の情報が要求される。

- 市販物質の定義
- 提案規格には、パーセントによる純度、および物質の同定を可能にするための測定方法 (クロマトグラム、スペクトルなど) を含めること。
- 提案規格には、不純物の性質、限度値 (個々の重金属、および該当する場合は微生物残留物、マイコトキシン、溶媒残留物の限度値を含む)、および測定方法とそのバリデーション規格を含めること。
- 提案規格は、最新のEU規格 (別添Cを参照)、または国際的に認められたその他の規格を見本とした様式で提出すること。
- 提案規格が、既存のEU規格、JECFA規格、または国際的に認められたその他の規格と相違する場合は、提案する新規規格と併せてこれらの規格も記載し、かつ、相違点をすべて指摘すること。
- **植物原料**に由来する添加物の規格は、栄養学的または生物学的活性成分、あるいはこのような成分が不明の場合は、特定の化学マーカーに基づいて定めてもよい。EFSAの『植物の手引書』 (EFSA, 2009b) に従って、植物原料の規格では以下を示すこと：
 - a) 市販物質の特性
 - b) 市販物質のパーセントによる純度、植物標本中に存在する主な成分群 (例: アミノ酸、脂質、多糖類、揮発油、無機イオン、ポリフェノール、アルカロイド、テルペン、アルケニルベンゼン、リグニン、サポニン等)、およびこれらのクラス内の主成分の濃度。測定方法 (クロマトグラム、スペクトルなど)。
 - c) 植物中に存在することが既知の特定の望ましくない/毒性物質の限度値。バリデーション済みの分析方法も提示すること。

- d) 微生物、溶媒残留物、および重金属等の考えられる汚染物質の最大レベルに関する情報。規格で検討する物質のバリデーション済みの分析方法も提示すること。
- e) 最新のEU規格、または該当する場合は国際的に認められたその他の規格（薬局方など）の遵守状況。
- f) 提案規格が、国際的に認められた規格と相違する場合は、提案する新規格と併せて前記の規格も記載し、かつ、相違点をすべて指摘すること。
- 成分規格では当該物質を完全に記述し、かつ、規格で明確に特定していない物質の割合（特定した物質の割合を100%から差し引いて計算）も記載する。このように規格で特定していない物質の割合は、最小限に抑えること。
- 加工すると（例えば抽出溶媒や温度などが）植物由来の食品添加物の組成に影響する可能性があるため、提案した生産工程各々に関して組成の特性を明らかにし、外挿〔読み取り法（read-across）〕を容易に行えるようにすること。

1.3. 製造工程

リスク評価では製造工程に関する情報を用いて、危害をもたらす可能性がある不純物、反応中間体、前駆体、および試薬を特定する。市販物質が危険有害物質（例：遺伝毒性化合物、重金属）を含有することが確認された場合は、当該物質を管理する必要がある。したがってあらゆる場合に、以下を含めて、製造工程を詳細に記述する必要がある。

- 製造法（例：原料、原料を完成品にするまでの工程）、生産管理および品質保証。
- 化学合成物質の場合は：i) 市販する製品中の考えられる不純物、およびそれが毒性学的評価に及ぼす影響の判定に資する可能性がある因子、例えば反応順序、副反応、精製および調製等に関する情報、ii) 例えば抽出溶媒や試薬の特定、特別な注意事項（日光、温度）、化学的除染法、物理的除染法など、製造工程で使用する物質に関する情報を提供すること。
- **植物、動物、微生物**に由来する物質の場合は：i) 製造法に関する情報に、抽出やその他の手順など、原料を標本にするまでの工程を含めること、ii) 例えば抽出溶媒や試薬の特定、特別な注意事項など、製造工程で使用する物質に関する情報を提供すること、iii) 標準化基準を提示すること（例えば2011年欧州薬局方を参照；植物については『植物の手引書』（EFSA, 2009b）を参照）。

製造工程の詳細な記述を機密扱いとするよう申請者が要請する場合は¹¹、製造工程に関する記述を、公開してよい情報としても提供すること。

すでにEUで認められている添加物を、用いる製造方法や出発物質の著しい変更、または従来のバルク物質からナノ規模の寸法への形態の変更を含む新たな方法で製造するための認可を申請する際には、これまでの製造方法と新たな製造方法との間の主な相違点に重点を置いて、製造方法変更の結果として生じる可能性がある新たな不純物またはその予測に関する情報を提供すること。

1.4. 食品の分析方法

物質、および物質が添加される予定の食品中での分解生成物や反応生成物を評価するためのバリデーション済みの試験・分析方法を少なくとも1種類、提示すること。提示する方法は、特異的かつ目的に適合した方法でなければならない。当該物質が添加されると考えられるすべての食品カテゴリーに適用できる方法であること。十分に確立され、参照として提示するだけでよい分析方法の場合を除き、方法を完全に説明する必要がある。

ナノマテリアルから製造する、またはナノマテリアルを含む添加物の場合、本パネルは、「食品および飼料の安全性に及ぼすナノサイエンスおよびナノテクノロジーによる潜在的リスク」に関するEFSA意見書(EFSA, 2009c; 2011a) に言及する。同意見書には、「ばく露データがなく、かつ、食品／飼料基質中のナノフォーム

¹¹ 申請において提供する情報の機密扱いに適用される規定に関する情報は、食品添加物、食品酵素および食品香料に共通する認可手続を定めた規則 1331/2008/EC の第 12 条に記載されている。

を測定することが不可能な場合は、添加されたENMがすべてナノフォームで存在し、摂取され、吸収されると考えるべきである。」と記載されている。このように食品中のナノフォームを測定できない場合は、従来の化学的方法を用いて、食品中に存在する添加物の総量を測定してよいと、本パネルは考える。

1.5. 物質の安定性、および食品中での反応と運命

製造され、食品中に存在する添加物の保存中の安定性を評価し、記述する必要がある。様々な種類の食品中に存在する添加物の保存中のおよび長期的な安定性を確認したこの情報は、分解生成物によって生じる可能性がある危害を特定し、追加の危害やリスクを判定するために必要である。以下に関する適切な情報を提供する必要がある。

- 保存条件下にある食品添加物標本中の食品添加物の化学的／物理化学的安定性、保存温度や環境[日光、酸素、水分、相対湿度（水分活性）]、または食品添加物標本の安定性に影響する可能性があるその他の因子の影響
- 加工食品中添加物の保存中の化学的／物理化学的安定性：例えば、物質が添加された食品の性質、加工温度、pH、水分活性、またはその他の因子の影響
- 分解生成物の性質や反応性、および分解生成物と食品成分との相互作用／反応の性質
- 技術的に意図された食品成分との反応、およびその結果としての食品中の反応生成物

2. 既存の認可および評価に関する情報

既存の認可および評価に関する情報を提供する必要がある。これには、以下に関する詳細情報を含めること。

- 評価を実施した機関
- 評価が実施された時期
- 重要な試験、そのNOAEL／LOAEL、およびBMDL値を特定した評価の詳細
- 記述されたすべての不確実性、「健康影響に基づく指標値」（例：ADI）、および当該評価で用いた不確実性係数

3. 提案用途およびばく露評価

緒言

食品添加物のばく露評価に際しては、EUにおける食品添加物摂取量報告（EC, 2001）に概要が示されているように、粗評価（第1段階）からより精密な評価（第2、第3段階）までの段階的な手法に従来から従ってきた。第1段階では、理論的な食品摂取量データ、および食品添加物の最大目的使用量（SCOOP報告）（EC, 1997）に基づく粗評価（収支法）を開始する。第2段階では、実際の食品摂取量および食品添加物の最大目的使用量に関するデータを用いて推定値を計算するため、第1段階と比較して潜在的ばく露量の精密な推定値が示されることになる。認可済み食品添加物の再評価の場合は、第3段階で実際の食品摂取量、および食品添加物の通常の¹²使用量に関するデータを用いて推定値（第2段階のばく露推定値をさらに改良した推定値）を計算する。通常の使用量に関するデータは、食品業界、または加盟国の食品法執行当局による市販後監視データから入手することができる。第3段階のばく露評価では、業界から報告された通常の使用量の最大値を用いる。第1段階（収支法）の概念は市販後監視の目的で開発されたため、食品添加物の新たな認可、または既存の認可の変更の場合は第1段階の計算をする必要はない。新しい食品添加物の認可申請の場合、通常の使用量データは存在しないため、第3段階の評価が該当するのは認可済み食品添加物のみである。概して、本パネルは、従来からのこの段階的手法の第1段階は現在では不要になったと考える。

本手引書に従ったばく露評価のために必要なデータ

「リスク評価体系」の導入部ですでに示したように、食品添加物のばく露評価は、該当するすべての経口摂

¹² 「一般的な使用量」、「通常の使用量」および「実際の使用量」の用語は同じ意味を表す。

取源を考慮に入れ、欧州の集団の考えられる食品添加物摂取量を定性的および／または定量的に評価することである。このような評価を可能にするためには、提案された食品添加物（天然食品に含まれる添加物を含む）または毒性に関連する添加物成分、およびその他に考えられる食事以外からの摂取源（例えば飲料水、化粧品や医薬品などの消費者製品等）によるばく露に関する情報を入手できる場合は、このようなあらゆる摂取源による既知のまたは予測されるヒトばく露量に関する情報（疫学研究や生物モニタリング研究からのデータを含む）が提供される必要がある。承認済み食品添加物の使用条件の変更を申請する場合は、ばく露評価に際して、既存の認可のすべてを考慮に入れる必要もある。添加物の使用により存在する残留物や汚染物質への潜在的ばく露に関しても、ばく露評価を実施する。

本手引書に従ってばく露評価を実施する目的上、以下の2つの異なるシナリオのうち該当する一方のシナリオに関するデータが要求される。

- i. シナリオ1とは、新しい食品添加物の認可申請を指す。
- ii. シナリオ2とは、認可済み食品添加物の提案された用途または使用量の変更を指す。

該当するシナリオに関するばく露推定値の計算を支援するため、本パネルはEFSAの支援を得て、食品添加物摂取量モデル（FAIM）をばく露評価ツールとして開発した。このばく露評価ツールを用いると、新たな認可のために提案された用途および使用量に関して申請者が入力したデータと、EU食品摂取量の包括的データベース（EFSA, 2011c）から計算された要約統計量データが統合されて、ばく露推定値が示される（シナリオ1）。同様に、FAIMツールを用いると、既存の認可の変更として提案された新たな用途および使用量に関するデータと、EU食品摂取量の包括的データベース（EFSA, 2011c）からの既存の認可の変更されていない通常の使用量データが統合されて、シナリオ2のばく露推定値の根拠を得られる。FAIMツールを用いれば、最大許容量より少ない場合がある通常の使用量に関するデータを用い、精密なばく露推定値を計算する機会も得られるが、本パネルは当初は、提案された最大量および最大許容量のみを、食品添加物の安全性評価において検討する。

3.1. 食品添加物の提案用途、および対応する使用量

新しい添加物の認可申請時に必要なデータでは、その添加物をどのような食品に添加／使用することを提案するのか、また、当該食品添加物の目的とする使用量を示す必要がある（シナリオ1）。提案された用途または使用量の変更の申請時に必要なデータとして、提案する新たな使用量、およびデータを入手できる場合は、すでに認可されている用途の最大許容量と通常の使用量の双方のデータが挙げられる（シナリオ2）。通常の使用量に関するデータは、食品業界、または加盟国の食品法執行当局による市販後監視データから入手することができる。原則として、通常の使用量とは、所定の欧州加盟国の食品を代表するいくつかのサンプルを対象に測定した食品添加物平均量である。同じ食品カテゴリーでも食品添加物平均量は、欧州加盟国間で一般に相違する可能性が高い。その場合は、報告された使用量のうち欧州加盟国中の最大値¹³、または入手できる場合は報告された使用量を十分に代表するデータを、ばく露評価に際して用いるべきである。大半の場合、ある食品カテゴリー中食品添加物の通常の使用量は最大許容量より低いと予測される。適量のみが提案された場合、適量ではばく露推定値を計算することができないため、食品添加物の安全性に関して本パネルは結論を下すことができない。

考えられる最も精密なばく露推定値の計算を支援するためには、食品添加物を使用する、または食品添加物の使用を提案する各食品または食品カテゴリーを、以下の2種類の食品分類システムに従って、可能な限り最大限の詳細度で定義する必要がある。

- FoodEx分類システム（EFSAの包括的データベースで使用）¹⁴

¹³ 報告された使用量の最大値とは、食品業界から報告された、または加盟国の食品法執行当局による市販後監視データからの最大値である。

¹⁴ <http://www.efsa.europa.eu/en/datex/datexfooddb.htm>
<http://www.efsa.europa.eu/en/datexfooddb/docs/datexfooddbchronicday.xls>

- 規則（EC）第1333/2008号¹⁵の付属書IIで定められた食品分類システム

食品または食品カテゴリーを前記の2種類の分類システムに従って明確に分類することが必ずしも可能ではない場合もあるが、設けた前提のすべてを明確化した上で、食品を双方のシステムに関連付ける必要がある。

3.1.1. 新しい食品添加物の認可（シナリオ1）

新たな認可のために必要なデータは、以下のとおりとする。

- 各食品または食品カテゴリーへの食品添加物の提案する用途および使用量。天然原料から抽出して調製する食品添加物（例：ローズマリーエキス等）の場合は、提示する使用量が、i) 添加物自体、およびii) 混合物中の他の成分（例：抽出からの残留物）の対応する濃度に関連している必要がある。
- 目的とする用途が、異なる化学形態（例：硝酸カリウム／硝酸ナトリウム、ルテイン／ルテインエステル）の食品添加物によって達成される場合は、各化学形態の添加物の提案する使用量、およびそれらを組み合わせた使用を提案するのか、または互いに代替可能なものとしての使用を提案するのかに関するデータが必要である。

3.1.2. 既存の認可の変更（シナリオ2）

既存の認可の変更のために必要なデータは、以下のとおりとする。

- 該当する場合は、各食品または食品カテゴリーの食品添加物の新しく提案する用途の提案する使用量。天然原料から抽出して調製する食品添加物（例：ローズマリーエキス等）の場合は、提示する使用量が、i) 添加物自体、およびii) 混合物中の他の成分の対応する濃度に関連している必要がある。
- 該当する場合は、用途がすでに認可されている各食品または食品カテゴリー中の食品添加物の既存の最大許容量に代わるものとして提案する食品添加物の使用量。天然原料から抽出して調製する食品添加物（例：ローズマリーエキス等）の場合は、提示する使用量が、i) 添加物自体、およびii) 混合物中の他の成分（例：抽出からの残留物）の対応する濃度に関連している必要がある。
- 用途がすでに認可されている食品添加物の通常の使用量。
- 用途がすでに認可されている食品添加物に関する規則で定められた、当該食品添加物の最大許容量
- 目的とする用途が、異なる化学形態（例：硝酸カリウム／硝酸ナトリウム、ルテイン／ルテインエステル）の食品添加物によって達成される場合は、各化学形態の添加物の提案する使用量、およびそれらを組み合わせた使用を提案するのか、または互いに代替可能なものとしての使用を提案するのかに関するデータが必要である。

食品添加物自体の認可は継続する場合、または毒性に関連する他の残留物が生じる可能性がある場合（例えばビタミン整剤の安定化のための添加物など、規則（EC）第1333/2008号の付属書IIIに基づく変更を申請者が提案する場合は、食品添加物の認可継続、および最終食品（例：強化食品）中の当該食品添加物の濃度に関するデータが必要である。食品に使用する食品添加物が、例えば砂糖等として用いることができる成分の場合は、同様の継続的な評価も行う必要がある。

3.2. ばく露データ

3.2.1. 食品添加物へのばく露の評価

食品添加物の安全性は、あらゆるばく露源からの総ばく露量に基づいて評価する。したがって、添加物への食品以外の潜在的ばく露源や、毒性に関連する添加物成分（例えば、食品中の天然成分、栄養補助食品への添加物以外としての使用、栄養素としての使用、香料料としての使用、食品接触材料としての使用、医薬品

¹⁵ 食品添加物に関する 2008 年 12 月 16 日の欧州議会と欧州連合理事会の規則(EC)第 1333/2008 号。EU 官報 L354/16, EN, 31.12.2008。以下で閲覧可能：<http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2008:354:0016:01:EN:HTML>

や化粧品への使用等)も考慮に入れる必要がある。

これらのばく露源に関して、すでに示したように、予測平均ばく露量およびばく露量の各年齢群(乳幼児・小児・青年・成人・高齢者)別95パーセンタイル値に関するデータが必要である。そのデータを踏まえた上で、本パネルは、これらの追加のばく露源により生じるばく露に関する追加情報(定量的データ)を要請することを、ばく露の重要性に応じて決定することがある。

3.2.1.1. 異なる摂取源からの同じ化合物への総ばく露の評価

食品添加物の総ばく露量を(前記で示した)年齢群別に評価するためには、前述したようにすべてのばく露源からの食品添加物の総ばく露量に関するデータが必要である。総ばく露量とは、以下のすべての総量である。

- 提案された食品添加物の用途およびこれに対応する使用量からの食品添加物の平均ばく露量
- 該当する場合は、食品添加物の天然原料からの平均ばく露量
- 該当する場合は、強化食品や栄養補助食品からの平均ばく露量
- 他の用途からの平均ばく露量

総ばく露量の高いパーセンタイル値は、個別データがある場合に限り計算することが可能になるため、著しい過大評価を避けるためには、各食品カテゴリーまたはその他のばく露源に関する高いパーセンタイル推定値は求めるべきであるが、総ばく露量の計算にその推定値を用いるべきではない。あらゆるまたは様々なばく露源からの総ばく露量の極値の計算方法に関しては、本パネルはケースバイケースで検討する。

添加物への食事経路ばく露の一因となっている主な食品群を、申請書類のばく露の項の本文に記述する必要がある。

3.2.1.2. 残留物や汚染物質へのばく露の評価

最後に、食品添加物の使用により食品中に存在する毒性に関連する要素(例:分解生成物、反応生成物等の潜在的残留物や、添加物の使用によって生じる汚染物質)へのばく露も、適用される法令で定められた明確な純度基準を考慮に入れた上で提示する必要がある。このような化合物への予測平均ばく露量、およびばく露量の(前記で示した)各年齢群別95パーセンタイル値を示すためには、食品添加物自体の場合と同じFAIMツールを用いることが推奨される。

3.2.2. データの提出

申請者は前記のデータを、EFSAが提供する専用のばく露評価ツール(FAIM)を用いて提出することが推奨される。

4. 毒性学的試験(トキシコキネティクスおよび毒性)

以下に記述する段階的な手法は、次のような中心的分野を評価することを目的としている。

- トキシコキネティクス
- 遺伝毒性
- 亜慢性毒性、慢性毒性、および発がん性を含む毒性
- 生殖発生毒性

これらの分野は通常、*in vitro* および実験動物を用いて *in vivo* で実施する毒性学的試験に基づいて評価する。このような中心的分野に関する詳細を、以下に提示する。評価には、実験的研究からのデータ(例えばトキシコキネティクス・データ、SAR [構造活性相関]、その他の毒性試験や神経毒性試験からのデータ)、お

よびヒトデータ（入手できる場合は疫学研究や症例報告のデータ）を含める必要がある。

毒性学的試験に関して、本手引書では、リスクに対してデータ要件のバランスをとる段階的な手法を記述している。この段階的手法では、最初にあまり複雑でない試験を実施して危害データを入手する。次に危害データを評価してリスクを評価するのに十分かどうかを判断し、十分でなければ次の段階での試験をデザインする。毒性学的試験に用いるこの段階的手法は3段階で構成され、試験の要件、主要な課題およびトリガーについて記述している。この段階的手法によると、第1段階では、すべての化合物に適用できる最小限のデータセットを開発し、第2段階では、第1段階における試験で吸収され、毒性または遺伝毒性が立証された化合物に対し、さらに広範囲にわたるデータを生成するための試験が要求される。第3段階の試験は、第2段階の試験における所見をさらに調べるために必要な特定の評価項目を明らかにするという目的のもとに、利用可能なデータをすべて考慮に入れてケースバイケースで行うことが望ましい。例えば、吸収試験や90日間試験の結果から第2段階でさらに試験を実施する必要が生じる場合など、いずれかの中心的分野の試験の結果を踏まえて次の段階での試験が必要になる場合もあるが、第1段階の*in vitro*遺伝毒性試験の結果が陰性の場合、第2段階で遺伝毒性試験を実施する必要はなく、実施する必要があるのは当該中心的分野の試験のみである。

すべての毒性学的試験のデザインおよび実施に関連するいくつかの問題を、次のセクションで取り上げる。

毒性学的試験のデザインおよび実施に際して検討すべき問題

食品添加物の毒性学的試験のデザイン、実施および解釈に際しては、以下の側面を検討する必要がある。

- 毒性学的試験は、提案する規格に適合し、申請書類に記述するとおりに製造した添加物を対象に（当該添加物が適切ではない科学的理由がない限り）実施すること。適切ではない科学的理由がある場合は、その理由を明確かつ十分に記述し、正当化すること。
- 動物およびヒトの試験に対する倫理的承認および福祉基準の設定に際しては、科学的目的で用いるヒトおよび動物の保護に関するEUの関連基準および規則を遵守すること。
- 申請者に注意を促すこととして、実験およびその他の科学的目的で用いる動物の保護に関する指令2010/63/EU¹⁶は、動物の不必要な使用を避けるよう要求している。試験は、添加物の安全性を立証するために必要な場合に、3-R（Replacement [代替法の利用]、Refinement [苦痛の軽減]、Reduction [動物利用数の削減]）の原則に従って計画し、実施すること。ヒトデータを十分に入手できる可能性は低いため、ヒトに関連する動物種である実験動物を用いた*in vivo*試験が、食品添加物の摂取によるヒトへのリスクの可能性を評価するためには依然として必要である。これにはある程度の例外があり（例えば*in vitro*試験による遺伝毒性の可能性の初期評価など）、また、毒性の他の評価項目に関して、動物利用数を少なくするか、または動物を用いないで実施するバリケーション済みの代替法が開発されている。代替の試験法を用いて実施された試験のデータが提出された場合、本パネルはケースバイケースで検討する。
- 食品添加物のトキシコキネティクスおよび毒性に関する動物試験は、国際的に合意された試験ガイドラインに従って実施すること。OECD試験ガイドライン（OECD TG）、または化学物質の登録、評価、認可、および制限（REACH）に関する欧州議会および理事会規則（EC）第1907/2006号¹⁷に準じて試験方法を定めた欧州理事会規則（EC）第440/2008号¹⁸に記述されている試験方法が推奨される。どのような試験ガイドラインの場合も、その最新版に従うこと。ただし注意すべき点として、これらのガイドラインで定めているのは試験の最低限の許容基準であり、そのような最低基準以上の追加要件を定めた明確なプロトコールを、各試験に際して定める必要がある。こうしたプロトコールが、特定の評価項目を選別する機能を果たすことがあり、選別の結果から、追加の専門的な試験（例：神経毒性試験、免疫毒性

¹⁶ 科学的な目的のために使用される動物の保護に関する2010年9月22日の欧州議会および理事会指令2010/63/EU。

¹⁷ 化学物質の登録、評価、認可、および制限（REACH）に関する2006年12月18日の欧州議会および理事会規則（EC）第1907/2006号は、指令1999/45/ECを改正し、欧州理事会規則（EEC）第793/93号、欧州委員会規則（EC）第1488/94号、欧州理事会指令76/769/EEC、欧州委員会指令91/155/EEC、93/67/EEC、93/105/ECおよび2000/21/ECを廃止とした規則であり、同規則によって欧州化学機関が設立された。

¹⁸ 化学物質の登録、評価、認可、および制限（REACH）に関する欧州議会および理事会規則（EC）第1907/2006号に準じて試験方法を定めた2008年5月30日の欧州理事会規則（EC）第440/2008号。

試験)の必要性が指摘される可能性もある。特定の試験のプロトコルを含め、国際的に合意された試験ガイドラインとは異なる方法を用いる場合は、その根拠を提示する必要がある、当該方法が承認されるかどうかは、ケースバイケースで評価されることになる。

- 非臨床試験は、指令2004/10/EC¹⁹に記述されている「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準」(GLP)の原則に従って実施すること。国際的に合意された試験ガイドラインの最低要件を満たしていない試験、または1987年以降に実施され、GLPに準拠していない試験のデータは、満たしていない・準拠していないことを根拠として却下される可能性があることを、申請者は認識しておく必要がある。本パネルは、再評価される従来からの試験や、作用機序解析を裏付けるための機構解析試験に対し、前記を一般的に適用することはない。
- 物質は通常、経口経路によって投与すべきである。当該物質をヒトが摂取する可能性がある場合の物質形態、およびその形態が吸収速度やその後の全身アベイラビリティに及ぼす影響に留意した上で、投与方法の選択に配慮する必要がある。固形食品に添加される、または固形食品と飲料の双方に添加される物質の場合は通常、食餌を通じて投与されるはずである。食餌に高濃度で添加されたために嗜好性の点で問題が生じる場合は、経口強制飼養による投与、または対飼養対照体を用いることを検討する必要がある。飲料のみに添加される物質の場合、飲料水を通じた投与が第一選択肢のようであるが、投与できる最大量に限界があるという実際的な理由があると同時に、ヒトはソフトドリンクなどの飲料を短時間に大量に摂取することはできないという事実を適切に反映できない可能性もある。したがって、このような物質の場合は強制飼養などの代替のボーラス投与方法を用いてよい。カプセルや錠剤の形態で市販されている栄養補助食品に使用される添加物など、ヒトが一度に比較的大量に摂取することがあるその他の物質の場合は、経口強制飼養(または非げっ歯類の場合はカプセル)による投与を検討すべきである。投与方法がトキシコキネティクスや局所作用に及ぼす影響を評価すること。
- ENMに関しては、該当するEFSAガイダンス文書に記述されているように、ENMのトキシコキネティクス試験、および試験したENMの特性評価に基づいて(例えば試験する臓器の範囲などを)修正する必要があることがある(EFSA, 2011a)。認められた非ナノフォームの食品添加物として存在するナノマテリアルの場合、ナノフォームに関する限定的な追加試験によって、非ナノフォームからの外挿[読み取り法(read-across)]が、より複雑な試験に向けて可能かどうかを確認する。新規ナノマテリアルの場合は、あらゆる毒性学的試験に、非特異的性の評価、およびEFSAガイダンス文書に記述されている追加の評価項目を取り入れる必要がある。
- 特殊なケースとして、食品としての使用の長い歴史がある従来からの食料源に由来する植物性食品添加物は、適切な知識体系が存在すれば一定の状況下で「安全性適格推定」により利益をもたらす場合がある。これはケースバイケースで評価しなければならない。栄養補助食品の成分としての使用を目的とする植物および植物標本の安全性評価に関するEFSAガイダンス(EFSA, 2009b)に従って、既知のレベルの植物成分へのばく露が大規模集団において長年にわたり生じてきたが、悪影響が報告されたことはない結論付けることがデータによって可能な場合は、食品添加物として使用される植物および植物標本に「安全性適格推定」を適用することができる。本パネルは、植物に関する同ガイダンスに次のように記されていることに注目した:「重要な要件は、技術データ、ばく露データおよび入手可能な毒性学的データが提供されており、目的とする使用量により、従来からの摂取量と比較して摂取量が著しく増加することは予測されない、ということである。」ただし、「従来からの摂取量と比較して摂取量が著しく増加する」とはどのように定義すべきかを、ケースバイケースで判断する必要があると本パネルは考える。これは、使用量のみならず、植物の化学型や植物標本の化学組成も、従来から使用されてきたものと一致していなければならないことを意味する。従来からの食品調製法とは異なる加工法を用いると、組成の変化や望ましくない成分の濃縮に至ることがあるため、食品添加物として使用される植物標本の抽出方法も検討すべきである。毒性、依存性、精神作用性を有する可能性がある植物標本、または懸念されることがあるその他の物質については、植物の特定部分または標本に含まれる望ましくない物質が原料には存在しないか、または除去できない場合は著しく減少している、あるいは加工中に不活性化されるという説得力ある証拠がある場合に限り、「安全性適格推定」を適用することができる。薬物相互作用の可

¹⁹ 優良試験所規範(GLP)の原則の適用、および化学物質の試験へのその適用の検証に関する法律、規則および行政規定の統一に係る2004年2月11日の欧州議会および理事会指令2004/10/EC。

能性に関するすべてのデータを、慎重に検討する必要がある。さらに、目的とする使用量による摂取量が、欧州加盟国の平均食事摂取量または特定の部分集団を対象とした研究から引き出された摂取量の範囲内である場合に限り、「安全性適格推定」評価法を適用することができる。「安全性適格推定」評価法を適用できるかどうかは、使用の歴史に関連したレベルを超えるほどばく露量が著しく増えることはないという目的に主として依拠することが、広く認められている。

中心的な評価分野

4.1. トキシコキネティクス（吸収・分布・代謝・排泄 [ADME]）

4.1.1. 総論

トキシコキネティクス（ADME）は、ヒト健康リスク評価に際して重要なツールであり、評価改善の一環としてトキシコキネティクスを適用することが増えるほど効率が上がり、動物利用数が減少し、かつ、リスク評価を目的とするデータの品質も向上する。トキシコキネティクス・データによって、毒性試験に適した動物種や用量を選択する際に、また、実験動物およびヒトの体内用量の比較を通じたリスク評価の際に貴重な情報が得られる。ある化学物質を投与したとしても、自動的に全投与量の全身アベイラビリティ（バイオアベイラビリティ）が高くなるわけではない。したがって、化学物質とその代謝産物への全身ばく露に関するデータがあり、化学物質の吸収・分布・代謝・排泄（ADME）に関与する主なプロセスを理解すれば、毒性試験の解釈や、動物種間または動物とヒト間の相違点や類似点の予測に資する可能性がある（Creton et al., 2009）。トキシコキネティクス・プロセスおよび代謝は、ヒトばく露量に関連すると予測される用量より高い用量では飽和することがあり、その結果、目的とする用途或使用量では生じない毒性が生じることがある（Bus and Reitz, 1992; Counts and Goodman, 1995; Slikker et al., 2004）。

- トキシコキネティクス・データは、*in vitro*試験、*in silico*試験、*in vivo*試験、単回投与動態試験、反復投与動態試験など、ADMEに関する一連の試験から引き出すことができる（Adler et al., 2011）。トキシコキネティクス・パラメータを定義するためには、動物の個体全体を用いて単回投与または反復投与する試験を実施する必要がある。ただし、トキシコキネティクス試験のデザインは、試験対象の特定の物質に基づいて柔軟なものにするべきである。
- 親化合物または代謝産物への全身ばく露は、血漿（または全血や血清）中濃度、および尿中代謝産物のパターンを測定することにより評価するが、場合によっては組織中濃度を測定することもある。一般に、測定するパラメータは経口投与後の経時的な化合物の血漿中濃度の曲線下面積（AUC）、最高濃度（Cmax）、最高濃度到達時間（Tmax）、消失半減期（T_{1/2}）である。全身アベイラビリティの推定では、経口投与後の結果と、静脈内投与によって得られた結果とを比較する必要がある。全身ばく露の評価は、とりわけ化合物のADMEに関与するプロセスの誘発、変化または飽和のために非線形になることがある用量－反応関係の解釈に多大に資するものである。さらに、トキシコキネティクス情報を用いれば、毒性的反応の欠如の原因が全身ばく露の欠如にあるのではないと判定することも可能になる。
- タンパク質、担体タンパク質、酵素、細胞成分分画、培養細胞および灌流器官を用いる*in vitro*試験からも、吸収、分布、代謝、毒性の機序、酵素やその他特定の側面に及ぼす影響を調べるための有用な情報が提供されることがある。このような*in vitro*試験は、種間差の可能性を定義する上で特に有用である。
- ヒト試験は、提案されたばく露レベルでヒトにおいて安全である可能性が高いことを立証するデータが、動物試験やその他の関連試験から十分にある場合に限り実施すべきである。ヒトにおけるトキシコキネティクスの情報によって、代謝に関して用いた動物モデルの妥当性を確認できるのみならず、動物データから推定したトキシコキネティクス・パラメータをヒトにも適用できるかどうかを確認することもできる。この情報を用いることで、化学物質特異的調整係数を定義することができる。
- 全身アベイラビリティが限定的である添加物の場合、当該添加物の分布および代謝運命に関する試験では、放射能または安定同位体で標識した化合物を使用する必要が生じることがある。
- 複雑な混合物など一部の食品添加物の場合、当該混合物中のすべての成分について、従来の代謝試験やトキシコキネティクス試験を実施することは不可能な場合があるが、毒性に関連する成分については実施すべきである。毒性に関連する成分とは一般に、主な成分、あるいは生物学的活性または毒性的活

性を有することが既知であるか、または立証されているその他の成分と考えられており、このような成分を選択する科学的正当性および根拠を提示した上で、ケースバイケースで試験実施を判断すべきである。

- マトリックス効果が、トキシコキネティクス・パラメータに影響を及ぼすことにより、特定レベルの物質の安全性に影響すると考えられる一部の事例については、適切な試験を実施し、かつ／または他のデータを提供し、当該標本によりマトリックス効果が生じること、およびトキシコキネティクスに及ぼすその影響を実証する必要がある。マトリックス効果は、ケースバイケースで判断すべきである。

4.1.2. 毒性学的試験のための段階的手法

第1段階 吸収試験および*in vitro*胃腸代謝

- 第1段階のトキシコキネティクス試験の目的は、化合物または分解生成物が胃腸管から吸収されるかどうかを確認することである。吸収試験のための確立されたモデルがいくつかある (*in vitro*、*in vivo*、*ex vivo* 吸収モデル、およびバイオアベイラビリティモデルを含む)。吸収に影響を及ぼす物理化学的因子は、分子量、電離定数、親水性および親油性である。ほとんど吸収されないことを実験的研究、または理論的考察によって実証する場合は、添加物に対して次の段階の毒性学的試験を実施しない科学的根拠を提示する。ごくわずかな吸収量の測定のためには、それに応じた感度が要求されるため、一般に、標識化合物を用いた試験が必要になる。概して、ごくわずかな吸収量を測定する場合は、ケースバイケースで評価する必要がある。
- 胃腸管における化合物の安定性を調べ、吸収される可能性がある成分に分解しないまたは代謝されないことを確認する必要がある。腸内細菌叢を含む*in vitro*胃腸代謝モデルの使用が、このような評価に資することがある。Ussingチャンバ (Ussing *et al.*, 1951; Grass *et al.*, 1988; Gotoh *et al.*, 2005) などの吸収・バイオアベイラビリティモデル、および反転囊モデル (Wilson *et al.*, 1954; Kato *et al.*, 2004) を用いると、胃腸管での吸収の差に関する情報や、吸収に関する定量的情報 (Bohets *et al.*, 2001; Versantvoort *et al.*, 2000) が提供される可能性がある。

ごくわずかな吸収量の評価に際しては、物理化学的パラメータ、試験デザインパラメータおよびその他のパラメータを考慮に入れる必要があると、本パネルは考える。物理化学的パラメータを例示すると、化学構造、分子量、オクタノール／水分配係数、水溶性、分子形状、電荷および解離定数が挙げられる。試験デザインパラメータとしては、吸収率、試験のデザインや成績のロバスト性、検出方法の感度と特異度、検出限界、糞便量、用量設定の根拠などがある。その他のパラメータとして、組織中で持続する可能性、予測される代謝安定性、第1段階の試験の結果などがある。

このような評価に際しては、TTCとの比較が有用であることに、本パネルは注目している。

添加物、その残留物および腸内の分解 (例えば微生物叢による分解や化学的分解) 生成物がほとんど吸収されないことが実証された場合は、毒性試験の件数を限定しても容認される。第1段階で要求される毒性試験のさらなる詳細は、以下の該当セクションで提示する。化合物、その代謝産物または分解 (例えば微生物叢による分解や化学的分解) 生成物が胃腸管から吸収される場合は、第2段階の毒性学的試験を実施する必要がある。

第2段階 単回投与後の分布、代謝、排泄およびその他の基本的なトキシコキネティクス・パラメータを定義するための試験

低分子量成分が吸収される一部の添加物 (例: 高分子量のポリマーや混合物) の場合は、これらの成分の第2段階の試験 (トキシコキネティクスおよびその他の評価項目の双方を評価する試験) が、添加物自体の試験よりも、リスク評価のためにはより適切かつ有益な場合がある。

- ADMEの*in vivo*評価
- 第2段階のトキシコキネティクス試験 (OECD TG 417) を実施することにより、化合物への全身ばく露に

関するデータが得られ、単回投与後の基本的なトキシコキネティクス・パラメータ ($T_{1/2}$ 、AUC、バイオアベイラビリティ、 C_{max} および T_{max}) を定義することができ、かつ、当該化合物の代謝産物の同定と定量化を含め、当該化合物の吸収・分布・代謝・排泄を*in vivo*で評価することができる。一連の用量レベルでパラメータを測定し、動態パラメータの線形性およびパラメータが飽和する可能性を調べるのが望ましい場合が多い。

- 選択した動物モデルの妥当性を評価する際には、動物およびヒトの該当する酵素、細胞成分分画および／または細胞を用いた*in vitro*比較代謝試験が必要になる場合がある。

第3段階 反復投与後のトキシコキネティクス・パラメータを定義するための試験

第3段階の試験を実施する必要性は、緩徐な排泄や、生物蓄積の原因と考えられるその他の機序が認められた場合など、限定的である。実施する必要がある場合は、利用可能なデータベースを拡張するために、以下のような試験を実施し、データを得ることを検討すべきである。ヒト試験に関する詳細は、「追加試験」のセクションに記載する。

- 実験動物への反復投与による第3段階のトキシコキネティクス試験。これは通常、終末半減期の約5倍にわたり連続して投与した場合に達する定常状態の試験を含む。
- ヒトにおける化合物の吸収・分布・代謝・排泄の予測につながる追加データ
- 志願者を対象とした試験からのヒト動態データ。このような試験はケースバイケースで実施すべきである。

年齢、生理学的状態、病態等によるトキシコキネティクスの差のエビデンスを提示するためには、リスク評価を改善する特定のトキシコキネティクス試験の実施を検討する必要があると考えられる。

4.2. 遺伝毒性

4.2.1. 総論

遺伝毒性試験戦略に関するEFSA科学委員会 (SC) の意見書 (EFSA, 2011d) に概要が示されているように、体細胞および生殖細胞の遺伝子変異は重大な健康影響に関連し、このような変異は原則として低ばく露レベルでも生じることがある。体細胞の突然変異が、がん原遺伝子、がん抑制遺伝子、および／またはDNA損傷応答性遺伝子の突然変異として生じるとがんを引き起こすことがあり、また、体細胞の突然変異は様々な遺伝性疾患の原因でもある (Erickson, 2010)。体細胞におけるDNA損傷の蓄積も、老化の加速、免疫機能不全、心血管疾患、神経変性疾患などの変性疾患において役割を果たしていると提示されている (Hoeijmakers, 2009; Slatter and Gennery, 2010; De Flora & Izzotti, 2007; Frank, 2010)。生殖細胞の突然変異により、自然流産、不妊症、または子、および恐らくその次の世代の遺伝性損傷に至る可能性がある。

遺伝子損傷がヒトの健康に及ぼす悪影響を考慮すると、化学物質によるリスクの評価の基本的要素は、突然変異誘発能の評価となる。これを目的として、突然変異の誘発 (「変異原性」) に関する試験と、遺伝物質に及ぼすその他の影響を調べるための試験の双方の結果を検討することになる。「変異原性」および「遺伝毒性」の用語の定義については、遺伝毒性試験戦略に関するEFSA SCの意見書 (EFSA, 2011d)、またはREACH「情報要件および化学物質安全性評価に関するガイダンス」 (ECHA, 2008) を参照のこと。

遺伝毒性試験は、以下を目的として実施する。

- ヒトの遺伝性損傷を引き起こす可能性がある物質を特定すること
- 発がん性データがない場合に、潜在的な遺伝毒性発がん物質を予測すること
- 化学的発がん物質の作用機序の解明に寄与すること

化学物質の遺伝毒性能を十分に評価するためには、様々な事象各々が発がんや遺伝性疾患に対して影響を及ぼすことから、様々な評価項目 (すなわち遺伝子突然変異、および染色体の構造異常や数異常の誘発) を

評価しなければならない。

新しい添加物の遺伝毒性能は、評価プロセスの一環として評価しなければならない。本技術的手引書の遺伝毒性試験に関する勧告は、遺伝毒性試験戦略に関する科学的意見書（EFSA, 2011d）を踏まえたものである。科学委員会は、遺伝毒性能に関するデータの生成および評価に対して、以下で構成される段階的な手法を推奨している。

- 遺伝子突然変異、染色体の構造異常（染色体異常）および数的異常（異数性）の誘発の評価など、物質の遺伝毒性能の評価を目的とした基本的な試験としての*in vitro*試験。
- 被験物質に特定の機能があるために、推奨される*in vitro*試験の一つまたは複数の代わりに、基本的な試験としての他の*in vitro*試験または*in vivo*試験を実施する必要があるかどうかの検討。
- 基本的な試験の結果が陽性であった場合は、被験物質に関して入手可能な遺伝毒性データをすべて評価する。
- 必要な場合は、適切な*in vivo*試験を（1件または複数件）実施して、*in vitro*で認められた遺伝毒性能が*in vivo*でも発現するかどうかを評価する。

突然変異には至らないこともある一次DNA損傷を検出する指標試験は、基本的な試験の一部ではないが、*in vitro*試験の結果が陽性であった場合の追跡試験として有用な場合がある（EFSA, 2011d）。

どのような試験の場合でも、試験を開始する前に、当該物質に関する他の関連情報を検討することが、試験の適切な実施にとって重要である。構造活性相関（SAR）データや、構造的に関連する物質間のデータの外挿により、補足情報を得られることもある。このような情報は、遺伝毒性試験の結果の解釈に際して重要であり、また、*in vivo*試験の選択に際しても特に関連性が高い。

稀なケースとして、*in vitro*試験の結果が陰性であった場合でも、*in vivo*試験を必要とする科学的根拠がある場合がある（例えば、*in vitro*での代謝活性化が不十分であった、消化管での反応など特殊な状態が生じた、あるいは既知の突然変異原／発がん物質と構造が類似している等）。

遺伝毒性試験の範囲、用語の定義、データの解釈、および例えば試験結果が不確かである、あるいは決定的ではない等で追跡試験を実施する必要性といったその他の一般的な側面については、遺伝毒性試験戦略に関する科学委員会の意見書（EFSA, 2011d）を参照することができる。

科学委員会が最近の声明書で、故意に添加され、遺伝毒性および発がん性を有する物質の不純物、代謝産物および分解生成物などの低ばく露物質に対するMOEの使用について、ガイダンスを明確化したことに本パネルは注目した。毒性データの提出がEU法令により要求され、したがってすべての添加物の遺伝毒性データが必要である場合、SCの意見書では、物質に対してTTCは用いないとしていることにも本パネルは注目した。さらに本パネルは、故意に添加され、遺伝毒性データを入手できない物質の不純物、代謝産物および分解生成物などの低ばく露物質の遺伝毒性を評価する場合、TTCアプローチが有用な可能性があることにも注目した。TTCが0.15 µg/日であれば、発がん性・遺伝毒性の影響から保護できる確率が高く、これは遺伝的影響に対しても当てはまる可能性が高いと、科学委員会が結論付けていることに（EFSA, 2011d; 2012c）本パネルは注目した。したがって、食品および飼料に故意に添加され、ヒトばく露量が0.15 µg/日のTTC以下である物質の不純物、代謝産物および分解生成物に関して、遺伝毒性データは必ずしも必要ではないと本パネルは考える。

4.2.2. 遺伝毒性試験のための段階的手法I

*In vitro*における遺伝毒性能、および*in vitro*で認められた遺伝毒性能が*in vivo*でも発現するかどうかを調べるための段階的な試験の原則は、遺伝毒性試験戦略で十分に確立されている。遺伝毒性が危害をもたらす可能性を評価する*in vitro*試験は、一連の基本的な試験として推奨されている（EFSA, 2011d）。第1段階の試験はあらゆる食品添加物に対して必須の試験であるが、前述したように、食品添加物の不純物、代謝産物および分解生成物に関しては、MOEまたはTTCを設定すれば十分な場合がある。第1段階の試験の結果が陽性であった

場合は、第2段階で追跡評価する必要がある。この第2段階の試験では、危害が*in vivo*でも発現するかどうかを評価する。遺伝毒性能が*in vivo*では認められない理由はいくつかあり、第2段階の試験で結果が陰性であった場合は、直接的な毒性データまたは動態データを用いて、組織へのばく露を示すことが極めて重要になる。第2段階の陰性の結果が有効である場合は、*in vivo*で遺伝毒性はないことが実証されたと見なされる。第2段階で陽性であった場合は、通常、当該化合物には体細胞遺伝毒性があり、発がん性もある可能性があると同時に、生殖細胞の突然変異誘発能もあると考えられる。このような化合物は、食品添加物としては許容されないと見なされる。

第1段階 一連の基本的な試験

科学委員会の勧告（EFSA, 2011d）に従い、遺伝毒性試験の最初の手順として以下の2種類の試験を実施する必要がある。

- 微生物復帰突然変異試験（OECD TG 471）、および
- *In vitro*哺乳類細胞小核試験（OECD TG 487）

この2種類の試験を組み合わせれば、最低限の数の試験で3つの遺伝的評価項目を評価することができ、基本的要件を満たすことになる。微生物復帰突然変異試験では遺伝子突然変異、*in vitro*小核試験では染色体の構造異常と数的異常の双方を評価する。*In vitro*哺乳類細胞試験を基本的な試験としてさらに追加しても、特異度が著しく低下し、感度の点でも実質的に得るものは何もないと考えられる（EFSA, 2011d）。前述の試験からの逸脱が正当化される状況が生じることもある。そのような場合は科学的根拠を提示する必要があると共に、追加的な考察または機構解析が必要になる場合もある。関心対象の物質の特定の代謝経路が標準的な*in vitro*系において欠如していることが示された場合や、当該物質またはその作用機序にとっては*in vitro*試験系が不適切であることが既知の場合は、*in vitro*試験を適切に修正した上で、または*in vivo*試験として、早期段階に試験を実施する必要があると考えられる。早期段階で遺伝毒性の*in vivo*評価を行い、いずれにしても実施する他の反復投与毒性試験に*in vivo*評価を組み入れることが、特に被験物質の用量を、別の遺伝毒性試験で適用することになる限界用量まで増量する場合は有益であると考えられる。遺伝毒性試験と反復投与毒性試験を組み合わせる場合に考慮する必要がある実際的な側面の一部は、遺伝毒性試験戦略に関するSCの意見書（EFSA, 2011d）に記述されている。

一連の基本的な試験の結果が陽性であった場合は、以後の*in vivo*試験を最適化するためにさらに*in vitro*試験を実施するか、または追加の有用な機構的情報を提供することが適切であると考えられる。

適切に実施した試験において*in vitro*評価項目のすべてが明らかに陰性であった場合は、当該物質に遺伝毒性の危険性はないと、合理的な確実性をもって結論付けることができる。

*In vitro*試験の結果が決定的でない、矛盾している、または不確かである場合は、すでに実施した試験を恐らくは異なる条件下で繰り返してさらに*in vitro*試験を実施するか、または異なる*in vitro*試験を実施することにより、当該状況の解決を試みるのが適切であると考えられる。

第2段階 一連の基本的な試験の結果の追跡評価

*In vitro*試験の結果が陽性であった場合に必要な追跡評価を*in vivo*試験によって実施する前に、必ず、*in vitro*試験の結果のみならず、当該物質の化学反応性（これによって接触部位効果が生じやすくなる可能性がある）、バイオアベイラビリティ、代謝、トキシコキネティクス、および標的臓器に対する特異性に関する情報など、当該物質に関する他の関連データも検討する必要がある。警告アラート（警告部分構造）や、構造的に関連する物質間の外挿によって、追加の有用な情報が得られることもある。このような検討後に、当該物質を*in vivo*遺伝毒性物質として扱うという結論に達することも考えられる。こうした検討後に*in vivo*試験が必要であると判断した場合は、試験の選択に際して柔軟性をもった上で、当該物質に関して入手可能な完全なデータセットを基準として、専門家の判断を仰ぎ、ケースバイケースで試験を選択するべきである。

*In vivo*試験は、*in vitro*で陽性であることが確認された遺伝的評価項目、および適切な標的臓器又標的組織に関

連している必要がある。陰性結果を解釈する際には、標的組織が被験物質および／またはその代謝産物にばく露していたというエビデンスを、*in vivo*試験自体、または他のトキシコキネティクス試験や反復投与毒性試験によって示すことが不可欠である。

*In vivo*試験は、段階的な手法で実施すること。最初の試験で結果が陽性であった場合、それ以上の試験は不要であり、当該物質は*in vivo*遺伝毒性物質であると考えられる。結果が陰性であった場合、当該物質は*in vivo*遺伝毒性物質ではないと結論付けることも可能である。しかし、最初の試験で陰性であっても、*in vitro*試験の複数の評価項目が陽性であった状況など、場合によっては、2番目の評価項目に関する2回目の*in vivo*試験を実施する必要があると考えられる。また、例えば最初の試験では当該物質が標的組織に到達していなかったことが明らかになった場合など、別の組織を対象に*in vivo*試験をさらに実施する必要が生じることもある。同じ動物の異なる組織を対象に、異なる評価項目を組み合わせる*in vivo*で評価することも検討すべきである。EFSA科学委員会の勧告に従い、本パネルは以下の試験が*in vivo*試験として適切であると考えられる。

- *In vivo*小核試験（OECD TG 474）、
- *In vivo*コメット試験（現時点ではOECD TGに記載されていない。国際的に合意されたプロトコールを閲覧することができる。例えば<http://cometassay.com>を参照）、および
- トランスジェニックげっ歯類試験（OECD TG 488）

*In vivo*小核試験は、染色体の構造異常および数的異常という評価項目を評価する試験であり、*in vitro*で認められた染色体異常誘発能および異数性誘発能を追跡評価するための試験として適切である。現在のOECD TGでは、末梢血と骨髄のみを標的組織として検討している。哺乳類骨髄染色体異常試験（OECD TG 475）が、代替の追跡試験となる状況が生じることもある。物質が直接作用する場合は特に、骨髄において求電子性分子が不活性状態であることのみを根拠に、局所的（例：上部消化管）遺伝毒性効果を除外することはできないことに、本パネルは注目した。*In vivo*コメット試験は、*in vitro*で遺伝子突然変異および／または染色体の構造異常を引き起こす物質に対する感度の点で有用な指標試験であると考えられる上に、数多くの組織を対象に実施することができる。トランスジェニックげっ歯類試験では、対象とする組織の点で制約を受けることなく、点突然変異や小欠失を検出することができる。

*In vivo*試験と*in vitro*試験の結果が整合しない場合は、その相違をケースバイケースで明確化する必要がある。例えば*in vivo*小核試験では、バイオアベイラビリティが低い、あるいは特定の組織／臓器における分布濃度が低いために、物質によっては骨髄に到達しない場合がある。特定のケースとして、例えば被験物質が肝臓で代謝され、生成された反応性代謝産物の半減期があまりにも短く、骨髄に達しないことが既知である場合など、親物質の骨髄におけるバイオアベイラビリティが示されたとしても、骨髄が適切な標的であることにはならない。*In vivo*小核試験の陰性結果は、骨髄における影響が認められたという明確なエビデンスがある、あるいは被験物質およびその反応性代謝産物が骨髄に達することができるというトキシコキネティクス・データがある場合に限り、有効と考えることができる。

*In vivo*追跡の戦略に関するより詳細な助言は、遺伝毒性試験戦略に関する意見書（EFSA, 2011d）に記載されている。

適切かつ十分に実施した*in vivo*試験の結果が陰性であった場合は、通常、当該物質は*in vivo*遺伝毒性物質ではないと結論付けることができる。*In vivo*試験の結果が陽性であった場合、当該物質は*in vivo*遺伝毒性物質であると結論付けることができる。

発がん性試験および生殖細胞変異原性試験による第2段階の結果の追跡

適切に実施され、高い検出力で評価される発がん性試験であれば、*in vivo*遺伝毒性物質によって発がん性が生じることはないことを立証できると本パネルは考える。しかし、体細胞の突然変異が様々な遺伝性疾患の原因であることは既知である（Erickson, 2010）。また、*in vivo*遺伝毒性物質が生殖細胞突然変異原になる可能性もあり、標準的な生殖毒性試験では生殖細胞に対するあらゆる影響を評価することはできないことも認

識されている。体細胞の*in vivo*試験で陽性である物質は、通常、生殖細胞に到達し、生殖細胞突然変異原になると考えられており、したがって将来世代にとって有害な可能性があるため、科学委員会が結論付けていることに本パネルは注目した。逆の状況として、体細胞の*in vivo*試験で陰性である物質は生殖細胞においても陰性であると考えられ、生殖細胞特異的な突然変異原は知られていないこともその理由である。したがって科学委員会は、生殖細胞の通常の遺伝毒性試験は不要であると結論付けている。科学委員会はさらに、体細胞における*in vivo*遺伝毒性の明らかなエビデンスが示された場合は、発がん性バイオアッセイの結果が陰性であったとしても、遺伝毒性はがん以外の疾患にも影響するため、それ自体で有害影響と見なさなければならぬと結論付けている（EFSA, 2011d）。したがって、さらに*in vivo*試験を実施する前に、動物の苦痛や利用数といった動物の福祉問題を慎重に検討する必要がある。

遺伝毒性試験に関して第3段階はない。

4.3. 毒性試験（亜慢性、慢性および発がん性）

4.3.1. 総論

食品添加物の毒性試験の主な目的は、適切な経口経路による添加物への長期ばく露後の血液、尿および臨床生化学パラメータの投与関連の変化、臓器や組織における肉眼的および病理組織学的変化に関する情報を提供することである。臨床的観察によっても、検討対象の添加物による神経機能への影響や神経行動的影響に関する情報が提供されることがある。

通常は、亜慢性毒性試験からのデータを提出する必要がある。このような試験によって、当該物質の主な毒性学的プロファイルが確立され、影響を受ける標的臓器や組織（危害要因特定）、影響の性質や重大度、および用量-反応関係（危害要因判定）に関する情報が提供されることが多い。亜慢性毒性試験により、BMD解析を用いて関連BMDLを設定することや、それより高い用量で認められた有害影響が認められなくなる用量、すなわちNOAELを設定することが可能になる（EFSA, 2009a）。亜慢性毒性試験は慢性毒性試験に向けた適切な用量レベルを推定するために実施され、このような試験によって、神経毒性や免疫機能への影響など特定の影響に関する追加試験の必要性が示されることになる。

亜慢性毒性試験では一般に1動物種のみ、通常はラットを用いるが、別の動物種を代替または追加として用いなければならない場合もある。動物種の選択に際しては、例えば代謝の差など、科学的根拠を提示する必要がある。ただし、トキシコキネティクスなどで差があり、ヒトの状況との関連では、選択した動物モデルの妥当性に問題がある場合は、別の適切な動物種を用いて試験を実施すべきである。

亜慢性毒性試験、慢性毒性試験および発がん性試験では、苦痛、重度の毒性、罹病率および死亡を最小限に抑える一方で、主な標的臓器および毒性影響を特定するため、通常は最高用量を選択する必要がある。比較的毒性が低い食品添加物の場合、最高用量を意味のある形で特定することは、動物の福祉という理由からも不可能であると考えられる。

慢性毒性試験や発がん性試験の最高用量は、例えば体重増加の（約10%の）減少などによって示される毒性のエビデンスをある程度引き出すために選択すべきであり、以前は最大耐量（MTD）と呼ばれていた。食事経路で摂取される食品添加物の場合、栄養のアンバランスを避けるため、最高用量は通常、食事量の5%以下とすべきである。毒性が生じない場合でも、この上限用量が望ましい。慢性毒性試験および発がん性試験のための用量選択に関する追加のガイダンスが、OECDガイダンス文書第116号に記載されている。

亜慢性毒性

第1段階での亜慢性毒性試験は、げっ歯類を用いる28日間反復経口投与毒性試験に関するごく最近のガイドライン（OECD TG 407）に記述されているように、一部の追加パラメータの評価を加えて修正した上で、通常はげっ歯類を用いて少なくとも90日間（OECD TG 408）、実施する必要がある。追加パラメータは、内分泌関連の評価項目（例えば、内分泌関連の影響の指標である甲状腺ホルモンの測定、組織の肉眼的剖検、組織

の病理組織学的変化など)、および(一選択肢としての)発情周期の評価に、より重点を置いている。修正後の90日間試験により、神経毒性、免疫機能への影響、生殖器官への影響、または内分泌が介在する影響を引き起こす可能性があり、さらに綿密な研究を必要とする化学物質を特定することが可能になるはずである。短期の用量範囲探索試験を先行して実施すると、標的臓器が示され、90日間試験の適切な用量の選択が容易になる場合がある。用量範囲探索試験を実施した場合は、結果を提出する必要がある。90日間より期間が短い試験は、それ自体では、亜慢性毒性の可能性を評価する上で一般に十分ではない。

慢性毒性および発がん性

第2段階での慢性毒性試験によって、亜慢性試験と同じ用量または亜慢性試験より恐らく低い用量で、亜慢性試験では示されなかった影響が明らかになる場合や、亜慢性試験で認められた影響を確認できることがある。食品添加物の慢性毒性は、関連のOECD TG 452に従い、単独の試験において評価することができる。あるいはOECD TG 453に従い、慢性毒性と発がん性を組み合わせて一つの試験とする試験プロトコルを用いることが、食品添加物の試験として適切な場合が多い。組み合わせた試験により、2つの試験を別個に実施するのと比較して時間や費用の面で効率が上がり、慢性期または発がん期のいずれのデータの品質も低下することはない。ただし、慢性毒性と発がん性を組み合わせた試験を実施する場合は、用量選択の原則を慎重に検討する必要がある(OECD TG 453)。組み合わせた試験の実施に際しては、発がん性の評価をおろそかにすることなく、慢性毒性の評価が可能となるように、通常は十分な予備動物数を試験デザインに含める。慢性毒性試験および発がん性試験のデザインと実施に関するOECDガイダンス文書(第116号)(OECD GD 116)は、このような試験の用量選択と実施に関する有用な追加情報を提供しており、OECD TG 451、452および453を補完する文書として現在作成されている。

ラットを用いる慢性毒性試験は、通常12ヵ月間にわたり実施する。発がん性試験は、OECD TG 453に従い、動物の寿命の大部分、すなわち一般にラットでは24ヵ月間、マウスでは18または24ヵ月間にわたり実施する必要がある。発がん性試験における子宮内ばく露は、特別な考慮事項によって別途示唆される場合を除き、不要である。

前記の各試験から引き出すべき情報には、OECD試験ガイドラインで指定された適切な間隔で行った眼科検査、体重測定、食餌/飲料水摂取量の測定、摂餌効率の測定など、病理組織学的研究データや臨床所見を含めるべきである。先行する亜急性または亜慢性毒性試験で神経機能への影響または神経行動的影響を引き起こす可能性があることが示された添加物については、適切な方法(「追加試験」の項で言及)を用いてそのような影響をさらに研究する必要がある。顕微鏡検査は、体内のすべての臓器・組織を対象に実施すること。ただし、最高用量群に投与関連の著しい病理学的変化が認められないことを条件として、顕微鏡的变化の検査対象を対照群と最高用量群の動物のみとすることは許容される。さらなる検査が必要になる場合に備えて、低用量群からの組織を必ず保存しておくこと。

発がん性試験および慢性毒性試験では一般に1動物種のみ、すなわちラットを対象に研究する。食品添加物の発がん性試験は、2001 SCFガイドラインで推奨されているように、従来から2種類の動物種、すなわちラットとマウスを用いて実施されてきた。近年では、特にICH(第3回ICH国際会議議事録、1995年)においては、発がん性試験で2種類のげっ歯類種を用いることの意味に関して、また、第二の動物種としてマウスを継続的に用いることに関して、激しい論議が展開されている。ラットおよびマウス個体の発がん性試験への相対的貢献度や、ラットまたはマウスのみを用いた場合にヒトリスク評価に関連した発がん性に関する情報が著しく減少する結果に至るかどうかを評価した研究はいくつかある。こうした論議が、2種類のげっ歯類を長期的に用いて発がん性試験を定常的に実施する必要はないのではないかと、また、試験用に優先される動物種はラットであるという提案につながった。概して本パネルはこの立場を支持し、ラットのみを用いて発がん性試験を実施することが適切であると考えられる。

発がん性試験の戦略

OECD TG 451は、発がん性試験を委託する前に、入手可能なデータをすべて評価すべきであると指摘してい

る。このようなデータを例示すると、添加物の識別、化学構造、物理化学的特性；遺伝毒性試験を含む*in vitro* または*in vivo*毒性試験の結果；予測される用途およびヒトばく露の可能性；入手可能な（Q）SAR（[定量的]構造活性相関）データ、変異原性／遺伝毒性・発がん性データ、構造的に関連する物質のその他の毒性的データ；入手可能なトキシコキネティクス・データ（単回投与後および入手できる場合は反復投与後の動態データ）、他の反復ばく露試験から引き出されたデータ等が挙げられる。発がん性の評価は、90日間毒性試験および／またはこれより長い期間の毒性試験から毒性に関する初期情報を入手した後に限り実施すべきである。発がん反応が試験で示された場合は、通常、リスク評価のために追加の機構的情報およびトキシコキネティクスに関する適切なデータが、ヒトへの外挿と、非遺伝毒性発がん物質の閾値を設定する可能性の双方に関して不可欠である。

4.3.2. 毒性試験のための段階的手法

毒性試験の**第1段階**は、修正後の90日間毒性試験（OECD 407に対してパラメータが追加されたOECD TG 408）で構成される。この毒性試験により、神経毒性、免疫機能への影響、生殖器官への影響、または内分泌が介在する影響を引き起こす可能性があり、次の段階でのさらに綿密な研究を必要とする化学物質を特定することが可能になるはずである。90日間反復経口投与毒性試験の結果を用いれば、BMDLまたはNOAELを特定することができる。

第1段階のトキシコキネティクス試験で全身アベイラビリティが不十分であることが示された添加物の場合、第1段階の他の試験では、消化管における病理学的影響と生理学的影響の双方を検討する必要がある。吸収されない物質が消化機能および耐性に及ぼす影響も、研究する必要がある。

第2段階では、1動物種、一般にラットを用いる慢性毒性試験（12ヵ月間）および発がん性試験を実施する。試験は別個に実施する（各々OECD TG 452および451）か、または組み合わせて（OECD TG 453）実施する。第二の動物種を用いる発がん性試験は、優先される動物種による結果（不確かな結果や動物種特異的な所見）、作用機序や毒性機序を調べることに的を絞った試験の所見、または認められた発がん性により必要な場合に限り実施することになる。

第3段階 過去数十年間に、トランスジェニックマウスモデル（p53+/-、rasH2、Tg.AC、Xpa-/- およびXpa-/-p53+/-）を用いる短期試験を含むいくつかの代替モデルが、従来の発がん性試験への追加としてまたはこれを改良するために、また、第3段階で適切な情報を提供するために開発されてきた。トランスジェニックマウスモデルは、げっ歯類を用いる2年間発がん性バイオアッセイに完全に取って代わるものではないが、改良であると共に、実験動物の利用数が著しく減少する結果につながる可能性もある。

第3段階では、神経毒性、免疫毒性または内分泌が介在する影響に的を絞った試験を実施することもある。作用機序や作用機序を研究する目的は、試験動物種で認められた影響が人間にも該当するかどうかを、作用機序の枠組みの中で評価することである。

4.4. 生殖毒性・発生毒性

4.4.1. 総論

全身アベイラビリティが示された食品添加物は、生殖毒性および発生毒性試験によって試験する必要がある。生殖毒性試験の目的は、雌雄の性欲、受胎能、出産予定日まで妊娠を継続する雌の能力、母体の乳汁分泌、母動物の子育て、出生前・出生後の生存率、仔の成長・機能的発達・行動的発達、および仔の生殖能力に及ぼす食品添加物の影響や作用に関する情報を提供し、かつ、親および仔において毒性の標的となる主な臓器（生殖器官を含む）を病理組織学的に同定することである。出生前発生毒性試験の主な目的は、胚および胎仔に対して致死的影响、催奇形性の影響またはその他の毒性影響を引き起こす物質の潜在能力を、胎芽喪失、胎仔吸収、胎仔の死亡、胎仔の体重、性比、外的形態、内臓形態および骨格形態を調べることによって特定することである。出生前は母体を通じて、出生後は母乳を通じて添加物にばく露すると、神経機能や行動、

免疫機能、および内分泌活性を含む出生後の発達と機能が損なわれることもある。

生殖毒性・発生毒性試験を実施する必要があるかどうかは、入手可能な毒性データおよびトキシコキネティクス情報に照らして検討した上で決定する必要がある。発生毒性試験の必要性の有無は、当該物質が胎盤を通過するかどうかについても検討した上で決定する必要がある。ADME試験は妊娠動物を通常は対象にしないため、前記のような情報は容易には入手できない可能性がある。

4.4.2. 生殖毒性・発生毒性試験のための段階的手法

第1段階

第2段階で生殖毒性・発生毒性試験を実施する必要性を検討する際には、第1段階での亜慢性毒性試験からのデータが適切である。

- 90日間反復経口投与毒性試験(OECD TG 408)によって提供される生殖毒性に関する情報はごく限られ、発生毒性に関する情報は提供されない。この試験からは生殖器官に及ぼす影響に関する情報が提供され、試験で評価した場合は発情周期に関する情報も提供されるが、この試験では受胎能や、子宮内ばく露から性的成熟、さらには受胎、妊娠、出生前発生、出生後発生までの全生殖サイクルは評価しない。生殖毒性・発生毒性試験を実施する必要があるかどうかは、入手可能な毒性データおよびトキシコキネティクス情報に照らして検討した上で決定する必要がある。第1段階でのトキシコキネティクス試験で、試験動物種(通常はげっ歯類)において被験物質の全身アベイラビリティが高くなることが示された場合、またはヒトにおいて全身アベイラビリティが高くなることが疑われる場合は、第2段階の生殖毒性・発生毒性試験が必要である。生殖器官または90日間経口毒性のパラメータへの影響が示された場合にも、第2段階の生殖毒性・発生毒性試験が必要である。
- ほとんど吸収されない場合は、第2段階の生殖毒性・発生毒性試験を実施する必要はない。

第2段階

- 第2段階の生殖毒性・発生毒性試験は、ウサギ出生前発生毒性試験(OECD TG 414)、および拡張一世代生殖毒性試験(EOGRTS)(OECD TG 443)で構成される。食品添加物の試験の場合は、追加のより具体的な評価項目の予備評価の対象としてのコホートをEOGRTSに定常的に組み入れる必要がある(詳細は以下を参照)。既存の添加物を評価する場合、EOGRTSではなく多世代試験でも容認できると本パネルは考えるが、ただし、神経毒性および免疫毒性の可能性に関する十分な情報を(例えば延長90日間試験[OECD TG 408]等から)入手できることを条件とする。
- EOGRTSでは、性的に成熟した雌雄動物に、所定の交配前期間(少なくとも2週間)および2週間の交配期間にわたり被験物質を通常は食餌を通じて、または経口強制飼養により投与し、雄親には少なくともF1の離乳まで10週間以上、雌親には妊娠中・授乳中およびF1の離乳まで投与する。仔のF1への投与は離乳時に開始し、成長してからの予定剖検時まで継続投与する。試験は1種類の実験動物種のみ、主としてげっ歯類を用いて実施し、入手可能な他のすべての情報との関連で慎重に検討したことを条件に、ラットを優先して選択する動物種とする。ただし、入手可能な他の情報に基づいて代替の動物種を用いることも、申請者がその根拠を提示することを条件として可能である。
- ラットを用いるEOGRTS(OECD TG 443)により、他の毒性試験では評価しない特定のライフステージを評価した情報が提供される。性的に成熟する直前の期間、妊娠中および授乳中にばく露したことが受胎能、生殖機能、発生に及ぼす短期・長期の影響、ならびに若年期および成体期の仔に及ぼす影響を、全生殖サイクル(配偶子形成から次世代の成熟まで)を対象とするいくつかの評価項目を効率的に統合することによって評価するのみならず、追加のより具体的な評価項目(すなわち発生神経毒性および発達期免疫毒性)の予備評価も行。OECDガイドライン(TG 443)によると、評価すべき特定のパラメータは、次のカテゴリーに分類される。

- 生殖に関する評価項目

- 発生（発生前と発生後）に関する評価項目
- 具体的な評価項目（発生神経毒性、発達期免疫毒性、および内分泌攪乱）

さらに前記のパラメータは、胚形成の開始期から成体期までばく露した動物の身体的、機能的および行動的発達に重点を置いている。適切な観察項目として一般に、仔の体重、反射の発達を含む離乳前の身体的・機能的発達指標、雌の場合は膣口の開口、雄の場合は亀頭包皮の分離によって評価する性的成熟の開始、感覚機能や運動機能、認知能力をある程度示す指標（学習、記憶）などが挙げられる。

- EOGRTSのプロトコールには「トリガー」と呼ばれる評価項目（例：P [親] の受胎能、F1 [仔] の発情周期の評価、F1の同腹仔パラメータおよび発達指標、F1の出生後生存率および先天異常、F1の生児出生指数および体重など）が含まれており、トリガーを用いれば第二世代（F2）の評価が必要かどうかを判断することができる。このようなトリガーが陽性であった場合は、EOGRTSを延長してF2世代を含めることができるため、不確かな結果の明確化や、F1の交配による受胎能のさらなる評価に資する場合がある。EOGRTSで追加パラメータによりF1世代を評価しても、F2を評価するためのパラメータは限定されているため、リスク評価に向けた危害要因判定に影響することはほとんどないと予測される（Piersma et al., 2011）。しかし、予測されるヒトばく露を適切に評価できると考えられる場合は、F2世代の評価の必要性を判断する際にMOEアプローチを一要素として考慮してもよい。入手可能な他のすべての情報も考慮すべきである。

第3段階

第3段階の適切な試験を計画する際には、動物の福祉問題および入手可能なすべてのデータを慎重に検討した上で、ケースバイケース・アプローチを採用すべきである。第3段階の試験は第2段階の試験の結果から必要性が示された場合に実施し、例えば内分泌、発生神経毒性等に関する追加試験（OECD TG 426）、および作用機序試験で構成される可能性があり、ガイドラインで定められた試験と、ケースバイケースでデザインされる実験的研究の双方を含むこともある。

4.5. 追加試験

適切なリスク評価を可能とするためには、評価する中心的分野に加えて他の試験も必要になる可能性があることを、本パネルは認めている。このような試験では一般に、中心的分野の評価では十分に検討されない場合がある特定の生物学的プロセスを調べる。添加物のリスクを評価し、安全性を確立するために適切かつ有用な他の試験として、免疫毒性試験、過敏症試験、食物不耐性試験、神経毒性試験、内分泌活性試験、内分泌機構に関する試験、作用機序試験等が挙げられる。

4.5.1. ヒト試験

緒言

食品添加物の市販前や市販後に実施されるヒト試験から、有用な情報を得られる可能性がある。同様に、ヒト用治療薬の安全性の研究から得られた経験も、状況によっては食品添加物のヒト試験に適用できる場合がある。臨床的に管理された条件下で単回投与または短期反復投与するヒト試験を、第1段階の完全な試験パッケージ（動態試験、90日間試験、遺伝毒性試験）として実施すれば、恐らく、安全性評価のための十分なデータが得られると考えられる。

ヒト志願者試験の条件

ヒトを対象とした食品添加物の試験は、提案されたばく露レベルでヒトにおいて安全である可能性が高いことを立証するデータが、動物試験やその他の関連試験から十分にある場合に限り実施すべきである。提案された試験はすべて、明確な科学的目的と適切なプロトコールがあり、予期しない結果が生じた場合は検討するとする規定があり、かつ、関連の倫理基準・法的基準を遵守していなければならない。これには、適切に構成された審査委員会や倫理委員会による承認、志願者によるインフォームド・コンセントの原則の遵守、

および査察の際に閲覧に供する記録の維持管理が含まれる。

ヒト志願者試験の種類

ヒト志願者試験は一般に、吸収・代謝・分布・排泄試験、および耐性試験の2種類に分かれる。例えばアレルギー、行動や認知機能等に関する特別な他の試験が適切な場合もある。ヒト志願者試験は、一般集団の中でも特別な部分集団、例えば遺伝的素因によって一定の添加物に対する耐性が低い、あるいは特にばく露を受けやすい部分集団について情報が要求される場合にも必要になることがある。ヒトにおける添加物の吸収・代謝・分布・排泄に関する試験によって、安全性を立証するために用いる実験動物を対象とした従来の化学的・生化学的・毒性学的研究による予測の価値が、大幅に高まると考えられる。このようなヒト試験の結果と実験動物によって得られた結果を比較することで、実験動物に関するデータベースのバリデーションが可能になると共に、異常または有害な所見の解釈にとって重要な動物とヒト間の有意差の検出も可能になる。

投与後、一定間隔で血中濃度を測定すれば、胃腸吸収の経過を観察することができるため、バイオアベイラビリティをある程度評価することもできる。吸収後の動態や代謝に関する情報は、血液や尿を測定することで得られる。ヒト試験は、物質や食品に対する耐性を調べる際にとりわけ適切である。例えば、動物では試験することができない症状（例：頭痛、胃腸不快感）を調べる際にも、ヒト試験が適切であると考えられる。ヒト試験では、身体検査、血液生化学検査、血液学的検査、尿検査、および場合によっては臓器機能検査を実施する。同時に、有害反応を監視し、その性質、頻度、強度および用量との関係を記録する。臨床試験の実施に関しては、数多くの公表文献が有用な情報を提供している（EMEA, 2002）。

4.5.2. 免疫毒性、過敏症／アレルギー、および食物不耐性

ばく露したヒトにおいては、様々な形で食品添加物が免疫系と相互作用することがあり、免疫反応の変化が誘発される結果、免疫抑制状態または免疫刺激状態に至る場合がある。免疫刺激状態になると、自己免疫反応やアレルギー反応を含む過敏症反応に至ることがある。添加物に対するアレルギー反応は、アレルギー誘発性の成分や残留物、とりわけタンパク質の存在によって、あるいは添加物自体がアレルゲン（例：タンパク質、ペプチド）である、またはハプテンとして作用するために誘発されることがある。

免疫系への作用を示す予備的な実験データは、（Ⅱ）慢性毒性試験のための第1段階および第2段階の試験戦略によって得られることがあり、これらの試験の結果によっては、免疫毒性を調べる次の第3段階の試験が実施される場合がある。

免疫毒性

本手引書に概要を記載する試験のための段階的な手法には、**第1段階**でのラット90日間試験（OECD TG 408）が含まれる。この試験では、免疫毒性作用や免疫調節作用を示すことがあるいくつかのパラメータに対する食品添加物の作用を調べる。このようなパラメータを例示すると、体重を基準とした脾臓重量および胸腺重量の、明らかな毒性は認められない場合の変化、脾臓・胸腺および免疫系のその他の器官（例：骨髄、リンパ節、パイエル板）の病理組織学的変化、血清総タンパクやアルブミン／グロブリン比、動物の血液学的プロファイルの変化、とりわけリンパ球数や総赤血球数、赤血球分画の変化が挙げられる。

このような作用は**第2段階**の試験、特にEOGRTS（OECD TG 443）で確認されるか、または初めて認められる場合もあるが、OECD TG 452、451または453に従って実施される慢性毒性／発がん性試験でも確認されることがある。EOGRTSでは、免疫系の評価を特に目的とした専用の動物コホートをを用い、発達中の免疫系にばく露が及ぼす潜在的影響を評価する。亜慢性および慢性試験では、一般に血液学的データおよび臨床化学データが提供されると共に、脾臓細胞（T細胞、B細胞、NK細胞）の表現型解析、および骨髄細胞性に関するデータも提供される。ヒツジ赤血球（SRBC）やキーホールリンペットヘモシアニン（KLH）など、T細胞依存性抗原に対する一次（IgM）抗体反応に関する情報も、EOGRTSによって提供される。

食品添加物が免疫系に及ぼす悪影響の可能性は、これら（第1段階および第2段階）の各試験から得られた結

果を統合して評価することもできる。そのような統合的評価の結果、当該食品添加物にその可能性があることが示された場合は、ケースバイケースで追加の第3段階の試験実施を検討する必要がある。第3段階の試験の目的は通常、認められた影響の背後にある機構、および／またはその生物学的重要性を調べることである。

第3段階の試験として、専門的な機能試験、機構的試験および疾患モデル試験が実施されることがある（化学物質に対する免疫毒性リスク評価に関するガイダンス案 – WHO/IPCS, 2012）。本パネルは、このように拡張した専門的試験のためのOECDガイドラインはないことを認めたが、IPCSに基づく、このような試験には以下を含めることができる。

- B細胞およびT細胞のマイトジェン刺激試験
- ナチュラルキラー細胞の機能試験、マクロファージの定量化および機能試験、インターロイキン-2の機能試験、リンパ球によるサイトカイン産生
- 補体アッセイ：血清総補体価、または個々の補体成分（C3a、C5a、...）の測定
- T細胞依存性抗原（SRBC、破傷風トキソイドその他に対する一次および二次反応）、または肺炎菌多糖類、トリニトロフェニル-リポ多糖等のT細胞非依存性抗原に対する体液性反応の動態評価
- Tエフェクター細胞の既知の感作物質に対する遅延型過敏反応、または可逆性の評価
- 感染症チャレンジ（ラットにおける旋毛虫属、カンジダ属その他、またはマウスにおけるリステリア属その他）、あるいは腫瘍チャレンジ（ラットにおけるMADB106その他、またはマウスにおけるPYB6肉腫細胞株）
- 造血前駆細胞の *in vitro* 感受性試験など、臍帯からのヒト細胞を用いる代替の方法

アレルギー

感受性が高いヒトに対して経口ばく露後にアレルギー反応を引き起こす可能性がある物質を評価するための、実験動物を用いる検証済みの試験法は、現時点ではない。経皮感作又吸入感作による試験から、添加物への職業ばく露による危害の可能性に関する適切な情報が提供されることがあり、そのような情報と経口アレルギー誘発性との関連性は依然として明確ではないが、消費者の安全性評価に資する可能性がある。二重盲検プラセボ対照経口食物負荷試験や、ヒトの皮膚プリックテストに関して入手可能なあらゆるデータを用いるべきである。このようなデータは、例えばイヌ等を用いた他の試験ですでに食品添加物が試験されている場合など、すでに入手可能となっている場合もある。

添加物が（例えばタンパク質やペプチドなど）潜在的アレルゲンである、またはタンパク質残留物やその他の既知のアレルゲン分子を含む場合は、アレルゲン性成分の評価に際して、『GMOのアレルギー誘発性に関するEFSAガイダンス』で定められている原則に従うこと。アレルギー誘発性の評価のためのこの原則では、タンパク質やペプチドの構造的側面の研究、*in silico*手法（すなわちバイオインフォマティクス）、IgE結合および細胞を用いる方法、プロファイリング分析手法、動物モデルなどを取り上げている（EFSA, 2010）。

単独の実験方法では、アレルギー誘発性やアレルギー反応に関して決定的な証拠は得られないため、様々な試験法によって得られた情報をすべて考慮に入れる証拠の重み付け手法が推奨される。

食品添加物にアレルギー誘発性があることが確認された場合は、アレルギー反応および特異体質性の反応の誘発・顕在化に対して様々な閾値が存在することから、そのような作用に対して閾値/NOAELを設定することは困難であることが、これまで一般に容認されてきた。したがって本パネルは、このような有害作用をケースバイケースで考慮に入れることになる。

不耐性反応

食品添加物に対する不耐性反応の原因は、免疫系にあるのではない。原因は、遺伝的要素による代謝の特異性、あるいは原因は依然として不明であると考えられている（NIAID-Sponsored Expert Panel et al., 2010; Guandalini and Newland, 2011; Hayder and Bartholomaeus, 2011）。不耐性反応は生物活性性アミン、ヒスタミン、

チラミンなどの活性物質によって媒介される。不耐性反応を予測することは困難であり、予測は、有害作用の所見を報告しているヒト試験に主として依拠している。

感受性が高いヒトに対して経口ばく露後に不耐性反応を引き起こす可能性がある物質を評価するための、検証済みの*in vitro*および*in vivo*の実験方法は、現時点ではない。さらに、検出力が十分な臨床試験を市販前に実施することも不可能である。市販後監視データによって、感受性が高いと考えられるヒトを特定できる可能性がある。

4.5.3. 神経毒性

被験物質の潜在的な神経毒性作用の最初の兆候は、90日間毒性試験（第1段階）によって得られる。スクリーニングの結果、SAR、または神経毒性能を示す物理化学的特性など他の情報も検討する必要がある。

第1段階で潜在的な神経毒性作用の最初の兆候が認められた場合は、さらなる神経毒性試験（OECD TG 424）の実施を検討する必要がある。このような試験は、被験物質によって誘発される潜在的な神経毒性反応を確認する、またはさらに特徴付ける（および定量化する）ことが目的であり、ケースバイケースで実施すべきである。全身毒性による交絡作用に対処するため、他の試験からの情報も検討し、用量選択に関して試験デザインを改善する必要がある。動物からヒトに外挿し、リスク評価をさらに精密なものにして完了するため、専門的な試験をさらに実施して機構を解明することも可能である。

本手引書に概要を記載する試験のための段階的な手法には、**第1段階**でのラット90日間試験（OECD TG 408）が含まれる。この試験では、神経毒性作用を示すことがあるいくつかのパラメータに対する食品添加物の作用を調べる。このようなパラメータを例示すると、臨床徴候の変化、機能観察総合評価、運動活性の変化、体重を基準とした脳重量の、明らかな毒性は認められない場合の変化、脳の病理組織学的変化などが挙げられる。

このような作用は**第2段階**の試験、特にEOGRTS（OECD TG 443）で確認されるか、または初めて認められる場合もあるが、OECD TG 452、451または453に従って実施される慢性毒性／発がん性試験でも確認されることがある。EOGRTSでは、神経系の評価を特に目的とした専用の動物コホートを用い、発達中の神経系にばく露が及ぼす潜在的影響を評価する。各試験では、F1の仔および成体動物の綿密な臨床観察、聴覚性驚愕反応、機能観察バッテリー、運動活性の評価、および神経病理学的評価からデータを引き出す。

食品添加物が神経系に及ぼす悪影響の可能性は、これら（第1段階および第2段階）の毒性試験から得られた結果を統合して評価することもできる。そのような統合的評価の結果、当該食品添加物にその可能性があることが示された場合は、ケースバイケースで追加の第3段階の試験実施を検討する必要がある。第3段階の試験の目的は通常、認められた影響の背後にある機構、および／またはその生物学的重要性を調べることである。

第3段階の試験として、より広範囲な行動学的試験や形態学的試験を発生神経毒性試験の範囲内で実施することがある。このような試験のためのガイダンスは、OECD TG 426に記載されている。

5. 補足情報

5.1. 総合的試験戦略

本パネルは、総合的試験戦略（ITS）の継続的な進展に注目し、本手引書により要求されるデータを補足するためにITSを利用することを歓迎するものである。3-Rの概念によって定められた目的の達成のために代替法を用いることもできる。ITSは、苦痛を軽減する（refine）、動物利用数を削減する（reduce）、あるいは現時点で用いられている従来からの毒性学的アプローチに（一部）取って代わる（replace）（3-R）戦略である（EC, 2008; 全米研究評議会, 2007; van Leeuwen et al., 2007）。ITSアプローチは、危害要因特定とリスク評価の双方に向けて毒性学的データを効率的に生成することによって費用を削減し、実験動物の必要性を最小限に抑え

ることを目的とした各方法で構成されている。

欧州連合の化粧品指令（76/768/EEC²⁰）第7回改正に関して、ある研究者グループ（Adler et al., 2011）は、ITSに関する最新のレビュー、利用可能な代替法、および*in vivo*試験に完全に取って代わる方法をさらに開発するための時間枠組みを発表した。このレビューは本手引書にも適用可能である。

5.2. 機構および作用機序

動物における結果とヒトとの関連性を調べるために、作用機序に関する研究を実施することもできる。このような研究では、発がん性影響の作用機序や内分泌攪乱など他の評価項目を検討することが可能であり、データの評価に際しては適切なMOA（作用機序）枠組みを用いる必要がある（IPCS, 2006; Boobis, 2006; Boobis, 2008）。

5.3. 公表文献のレビュー

申請者は、適切な参考資料として公表文献をレビューする必要がある。これは、体系的レビューの基盤となる原則に基づいて行うべきである。関連のデータその他の情報を特定するために用いた方法を、文献検索の範囲と基準も含めて記述する必要がある。

5.4. 試験の報告および引用

毒性学的データの概要および評価

提出に向けてデータをまとめる際、申請者はデータを解釈し、結論を引き出すことも試みるべきである。各研究（委託研究と発表済み研究の双方）の重要な結果に重点を置くと共に、POD、連続データに関してはBMDL₅値、非連続データに関してはBMDL₁₀値、または設定した場合はNOAEL、および他のすべての関連情報を特定する。提出書類全体も評価し、個々の試験からのPODを明確に記述し、重要なPODを特定しているかを確認する。重要性が低いとして報告しない結果がある場合は、その理由を入念に説明すること。必要な場合は、認められた影響の背後にある機構に関する結果の重要性の解釈、その結果がヒトにも関連するのかどうかの考察、および関連するのであれば、その結果をヒトに外挿することが重要である可能性についても、結論に含めるべきである。

参考文献および研究報告書

1. 参考文献一覧

参考文献は以下のように引用すること。

i. 発表データ

- 論文誌：著者名（氏名とイニシャルも含めて完全に記載）、出版日、論文の標題、掲載誌名、巻番号、ページ番号
- 書籍：著者名、出版日、章／書籍の標題、（該当する場合は）編纂者、出版社、所在地、（該当する場合は）ページ番号

ii. 未発表データ

- 申請者名、日付、報告書の標題、報告書の参考文献、（該当する場合は）研究者名、研究所名、研究所所在地

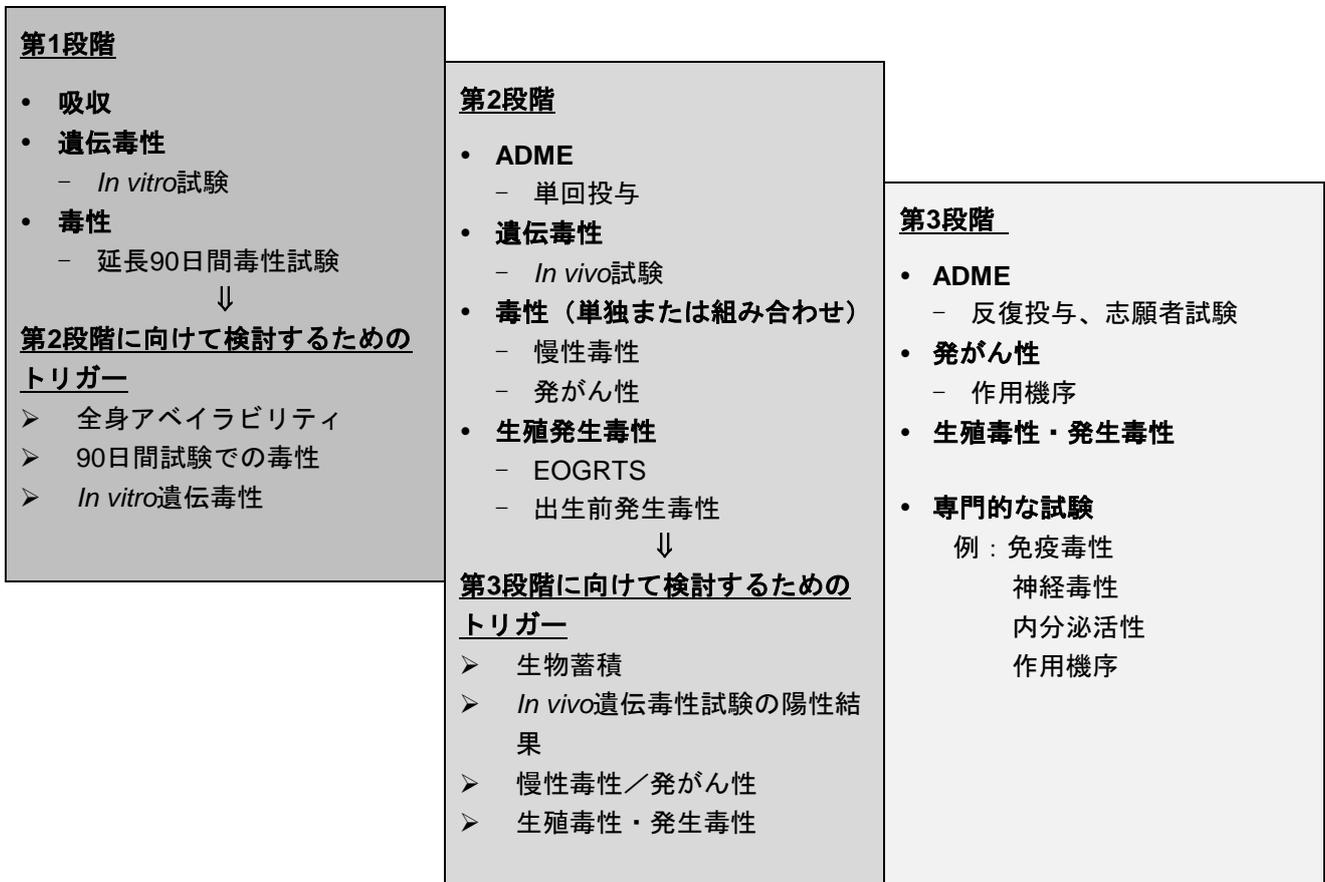
2. 添付論文および研究報告書

- 独立した安全性評価のために必要と考えられる、引用した参考文献からの重要な論文の写しを提出書類と共に提出すること。

²⁰ 化粧品に関する加盟国の法律の近似化に関する1976年7月27日付理事会指令76/768/EEC。
<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1976L0768:20100301:en:PDF>。

- 未発表の研究報告書はすべて、その完全な写しを提出すること。未発表研究の要約は受理できない。

A. 食品添加物の段階的な毒性試験



中心的分野のいずれかの結果に基づいて次の段階の試験が要求されることもあるが、そのような試験が要求されるのは関連の中心的分野の試験のみである。例えば、吸収試験または90日間試験の結果から第2段階の試験が要求された場合でも、第1段階の*in vitro*遺伝毒性試験の結果が陰性であった場合は、第2段階で遺伝毒性試験を実施する必要はない。

B. 食品添加物の申請を評価するためのデータ要件

当該時点で作成された科学パネルの意見書の利用

食品添加物および食品に添加される栄養源に関する科学パネルの科学的意見書 (質問番号EFSA-Q-2007-188)

1. 緒言

本意見書では一般的なデータ要件を定めるが、具体的な科学的手法は、申請時に適用される食品添加物に関する手引書に示されている。本パネルは、2008年9月の第2回総会において、2001年に食品科学委員会（SCF）により採択された食品添加物評価のための手引書を暫定的に承認した。本パネルは、リスク評価に際して現在の考え方を反映させるため、2009年9月にSCFの手引書の詳細な再評価を開始する。広く国民から意見を聴取する期間を経た後の2011年7月には、この新しい手引書が最終的に完成すると予測される。申請者は、ナノサイエンスとナノテクノロジー、リスク評価におけるベンチマーク用量法の使用、および動物試験に代わる代替法の利用と動物利用数の削減に関して2009年にEFSA科学委員会が採択した意見書、リスク評価の科学的側面の透明性に関して2009年に採択された手引書、および栄養補助食品の成分としての使用を目的とする植物や植物標本の安全性評価に関して2008年に採択された手引書も考慮に入れる必要がある。

2. データ要件

食品添加物の評価を求める申請を補助するものとして提出される書類によって、知識の現状を踏まえた添加物の評価が可能になると共に、規則（EC）第1333/2008号第6条に定めるとおり、当該添加物が、提案された使用量で消費者の健康に安全上の懸念をもたらさないことを、入手可能な科学的根拠に基づいて検証できることが要求される。

申請書類には、リスク評価の目的に関連して入手可能なあらゆるデータ（すなわち、引用したすべての参考文献に掲載された論文の全文、未発表研究の報告書原本の完全な写し、および対応する個々の生データ）を含める必要がある。これらの論文や報告書が最初は英語で作成されていなかった場合は、元の言語版と完全な英訳版を提出すること。

申請書類に添付するデータの収集に関する記録文書も提出すること。この記録文書には、実施したデータ収集、および特に文献検索方法（設けた前提、用いたキーワード、使用したデータベース、制限基準等）を明記すること。

文献検索の総合的な結果も提示すること。未発表研究の個々の生データは、EFSAの要請に応じて、できればコンピュータ読取可能な形式で提供する必要がある。顕微鏡スライドを含む個々の検査結果および生データも、EFSAの要請に応じて提供すること。安全性評価戦略および対応する試験戦略を記述すると共に、特定の試験を選択し、除外した根拠を示す必要がある。以下に関する情報を提供すること。

- 申請者および申請書類（事務的データ）
- 添加物の識別および特性（提案する規格および分析方法を含む）
- 製造工程
- 添加物が添加される食品中での安定性、反応および運命
- 必要とされる事例および提案する用途
- 既存の認可および評価
- ばく露評価
- 生物学的および毒性学的データ

生物学的および毒性学的データに関しては、通常、以下の中心的分野を取り上げること：

- トキシコキネティクス
- 亜慢性毒性

- 遺伝毒性
- 慢性毒性／発がん性
- 生殖毒性・発生毒性

実施する各試験に関して、提案するまたは既存の規格に被験物質が適合しているかどうかを明示する必要があることについて、申請者の注意を促す。被験物質が当該規格に適合していない場合、申請者は、当該データと、検討対象の食品添加物との関連性を示す必要がある。

申請者は、提案する添加物の用途の安全性に関する全体的な結論を提案する必要がある。ヒトへの潜在的リスクの全体的な評価は、他のばく露源によるばく露を含め、既知のまたは考えられるヒトばく露との関連で行うこと。申請書類として提供する情報の要約も提出すること。申請書類は標準的な方法で提出する必要がある。この目的上、EFSAは、申請書類の様々なセクション、および毒性学的試験の報告に関して、標準的なテンプレートを設定する。設定した後は、そのテンプレートを使用すること。他の評価機関や規制機関にも申請を行う場合は、その詳細、申請状況および申請結果を開示すること。評価プロセス中、EFSAは、安全性評価のために必要と考えられる追加データを要請することがある。

3. 事務的要件

EFSAが申請書類を適切に処理できるように、また、申請を評価する目的で必要に応じて申請者に連絡することができるように、以下の情報を提供すること。

1. 申請者の連絡先詳細：申請者名または会社名、住所（国名、郵便番号、都市名、番地）、電話番号、ファックス番号、（利用できる場合は）電子メールアドレス
2. 製造者の連絡先詳細：（前記と異なる場合は）物質の製造者名、住所（国名、郵便番号、都市名、番地）、電話番号、ファックス番号、（利用できる場合は）電子メールアドレス
3. （EFSAとの間のあらゆる通知の）連絡先担当者の詳細：連絡先担当者名、職位、住所（国名、郵便番号、都市名、番地）、電話番号、ファックス番号、（利用できる場合は）電子メールアドレス
4. 申請の種類（すなわち新しい食品添加物、認可済み食品添加物の新しい用途）
5. 提案する（または既存の）添加物の一般名
6. IUPAC命名法に従った添加物の化学名
7. 添加物のCAS番号（定められている場合）
8. 食品添加物に関する欧州法令で定められた添加物のE番号（該当する場合）
9. 添加物のELINCSおよび／またはEINECS番号（該当する場合）
10. 申請書類の提出日
11. 提出書類の目次
12. 文書一覧およびその他の明細。申請者は、申請の補助として提出する文書の冊数および標題を明記しなければならない。巻番号およびページ番号に関する詳細な索引も添付すること。
13. 必要な場合は、提出書類のうち機密扱いを要求する部分の一覧。この一覧には、提出書類のうち関連する巻番号およびページ番号を記載するものとする。

4. 追加の技術情報

申請者が、添加物に関する科学文献をレビューした場合はその結果を、検索基準、検索方法および検索語と共に報告することが推奨される。このような報告では、新しい用途に関して係属中の申請や申請の却下、当該当局が却下した根拠など、添加物の既存の認可についても要約すること。本パネルは申請の細目に関して独自に評価し、当該当局による前記のような評価に拘束されることはない。他の評価が本パネルの決定の参考になることはあるが、結果の重要性に対する科学的解釈は相違することがあり（また、確かに相違し）、かつ、個々の結果の可否は、リスクと不確実性の双方の許容可能性を判断するリスク管理との関連で判定されることを、申請者は念頭に置くべきである。こうした文献レビューの実施に際しては、体系的レビューが一手段となる。体系的レビュープロセスの重要な要素を適用することを、本パネルは推奨する。文献レビュー

一の最低要件は、適用する検索戦略、選択／除外基準の定義、その基準を検索にどのように適用したかの記録、および選択基準に合致した論文のレビュー（査読）である。検索した参考文献の写しも提出する必要がある。市販前の初期評価後には、このような検索やレビューを常に最新状態で維持し、以後の再評価を促進する必要がある。

要約文書

- 食品添加物の提案する用途の補助として提出するデータを要約した文書も提出すること。
- この要約では、添加物の安全性評価にとって不可欠であると申請者が考える要素を記述すること。
- 要約文書はスタンドアロン文書とし、参考文献の関連情報の要約を記載するものとする。
- 申請者は、提案する添加物の安全性評価に関連する極めて重要なパラメータに重点を置く必要がある。
- 要約文書は要請に応じて一般市民に提供するため、機密情報を含んでいてはならない。
- 要約文書には基本的に以下の要素が記載されていること。

技術情報

1. 提案する添加物の化学的／物理化学的識別および特性
2. 添加物が植物、微生物、GMO またはナノマテリアルのいずれに由来するのかに関する情報など、原料物質および製造工程の記述
3. 提案する添加物の食品における安定性、反応および運命に関する情報
4. 添加物の提案する使用量に関する情報
5. 提案する添加物のこれまでの評価および認可に関する情報
6. 提案する添加物の推定ばく露量に関する情報

毒性学的情報

1. 食品添加物の毒性学的評価に関する情報
2. 個々の試験結果の記述を含む毒性学的データの記述
3. 結果の評価および結論

提示するデータに記載の稀な特性に注意を向けた上で、物質の使用上の安全性が高い可能性に関する申請者自身の結論を提示することを申請者に推奨する。

5. 手順

食品添加物の認可申請を評価する際の最初の手順は、必要なデータが提出されていること、または提出されていない場合はその理由が提示されていることを本パネル事務局が事務的に確認することである。この要件を遵守していない提出書類は却下され、これを反映して申請状況が更新される。場合によっては、却下の決定が下される前に、理由の是非に関して本パネルまたはその各作業部会のいずれかに助言を求める必要が生じることがある。最初の選別後、提出書類は作業部会の作業プログラムに含まれ、科学的データの初期評価を実施する報告担当者が任命される。この報告担当者は作業部会およびその後の本パネルによる検討に向けて原案を作成する。このプロセスのいずれかの段階で追加データまたは説明（根拠を裏付ける証拠や結果の解釈を含む）を求めることがある。

C. 委員会が要求する規格

E番号	
別名	
定義	
EINECS	XX-XX-X
色指数番号	
化学名	
化学式	
分子量／原子量／重量平均分子量	
粉末の粒度	
分析 ²¹	
特性	
溶液の外観	
識別	
分光測光法、分光光度法、クロマトグラフィー、赤外線回折、X線回折	
密度／比重	XX (20°C) (25/25°C)
屈折率	
比旋光度	
pH	XX-XX (XX%水溶液)
加水分解度／溶解度／燃焼時特性	
沈降反応	
呈色反応	
融解範囲または融点	XX~XX °C
粘度	
可溶性	
沸点	
特定の識別テストおよびパラメータ	
凝固範囲	
蒸留範囲	
滴点	
等電点	
凝固点	
昇華点	
蒸気圧	
顕微鏡観察／検査	
純度	
乾燥減量	
強熱減量	
水またはHCl不溶物	
含水率	
伝導性	
酸価／ヒドロキシル価	
酸性度／アルカリ度	
含油率	
脂肪	
タンパク質	
全糖	

²¹ 着色料および甘味料以外の食品添加物の規格に関する指令 2008/84/EC によると、FAO/WHO 合同食品添加物専門家委員会 (JECFA, 2006) のデータ (<ftp://ftp.fao.org/docrep/fao/009/a0691e/a0691e00a.pdf>) から引用した以下の「分析」の定義を考慮する必要がある：定量的分析の要件としてここに規定すると、添加物の主要な機能的成分の最低許容含量または最高許容含量範囲を示すことである。

デンプン	
塩化ナトリウム	
灰分	XX% (XXX°C) 以下
粘度	XXX mPa.s以上/以下
蠟分	
残留溶媒	XX mg/Kg以下
強熱残分	
不揮発性残留物	
有機揮発性不純物	
アルデヒド	
不鹼化物	
鹼化価	
エステル価	
ヨウ素価	
過酸化価/過酸化物	
酸化性/還元性物質	
硫酸呈色物	
不純物特異的パラメータ	
純度を示すその他の特異的パラメータ	
塩素化合物	
3-モノクロロプロパン-1,2-ジオール (3_MCPD)	
多環式芳香族炭化水素	
着色剤以外の有機化合物	
ペンタクロロフェノール	
エポキシド	
水銀	XX mg/Kg以下
カドミウム	XX mg/Kg以下
ヒ素	XX mg/Kg以下
鉛	XX mg/Kg以下
アルミニウム/酸化アルミニウム	XX mg/Kg以下 (Alで表示)
銅	
ニッケル	
アンチモン	
クロム	
セレン	
フッ化物	
微生物規格	
サルモネラ菌	
大腸菌 (大腸菌型細菌)	
黄色ブドウ球菌	
酵母菌および糸状菌	
総菌数	
平板培養法総菌数	
安全性または純度関連のその他の微生物規格	

用語の定義

吸収（経口）：経口投与後に消化管から細胞透過過程により腸壁細胞、および／または腸上皮を通じた細胞透過過程および／または傍細胞経路（例：過吸着）により血液やリンパに化学物質が取り込まれること。全身で吸収される前に消失する可能性があるため、吸収によって必ずしも全身アベイラビリティに至るわけではないが、化学物質が全身的に利用可能となるためには吸収される必要がある。

全身アベイラビリティとは、親化合物のうち吸収後に（肝臓を経た後に）全身血液循環に到達する割合のことである。したがって、吸収された後、肝胆道循環を通じて完全に消失する化学物質（肝由来代謝産物を含む）は、全身アベイラビリティが高いとは見なされない。毒物学においては、「**バイオアベイラビリティ**」の用語が「全身アベイラビリティ」の用語と同義で用いられることが多い。多くの場合、全身アベイラビリティは（代謝産物が活性種でない場合）毒性に関連する。ただし、化学物質の毒性の標的臓器が肝臓の場合は、全身アベイラビリティが高くなくとも毒性が生じる。

吸収は、消化管からの化学物質の消失を測定することにより、化学物質とその代謝産物の尿中および胆汁中累積排泄量を測定することにより、また、（腸内初回通過代謝および胆汁中排泄を除外することを条件として）経口投与後と静脈内投与後の濃度時間曲線下面積を比較することにより評価することができる。

全身アベイラビリティは、経口投与後と静脈内投与後の濃度時間曲線下面積を比較することにより評価することができる。

ADI：ADIとは、ある（部分）集団内の個人が生涯にわたり毎日ばく露する可能性があるが、測定可能な健康リスクを引き起こさない物質の、体重（標準的なヒトで70 kg）に基づく推定最大量のことである。ADIは、1日当たり体重1 kg当たりmgの単位で表記する。

グループADIとは、作用機序が共通の（または共通であると推定される）化合物群に対して設定されたADIである。

暫定ADI (tADI)は、安全性データの生成と評価に必要な期間が比較的短期間であれば当該物質を使用しても安全であると結論付けるのに十分なデータはあるが、生涯にわたり使用しても安全であると結論付けるにはデータが不十分である場合に用いる。

ADIを「特定しない」とは、毒性が極めて低く、入手可能な（化学的、生化学的、毒性学的その他の）データに基づくと、所望する効果を達成するために必要なレベルでの使用、および食品中の許容可能なバックグラウンド値により生じる物質の食品経路総摂取量によって健康危害が生じることはなく、したがってばく露量を推定することも無意味なことが多いため、ADIを設定することが一般に適切ではない場合に当該食品添加物に適用する用語である。

バッチ：1回の作業で生産される物質の量。

BMD：BMD（ベンチマーク用量）とは、特定の反応、すなわちベンチマーク反応（BMR）の変化（一般に1～10%の範囲内のリスク発生率の低下）に関連して推定した用量－反応曲線から引き出した用量レベルのことである。BMD法によって、実験動物試験または観察的疫学研究からの用量－反応データの用途が拡大するため、潜在的リスクの特性評価と定量化を改善することができる。BMD法は、i) NOAELを同定することが難しい場合、ii) 遺伝毒性と発がん性の双方を有する物質の場合にばく露マージンのための基準点を決定する場合、およびiii) 観察的疫学データを用いて用量－反応評価を行う場合に特に重要になる。BMD法は、従来から用いられてきたNOAEL法の代替として用いられている。

BMDL：ベンチマーク用量の信頼区間の下限値。BMDLは、サンプルサイズなど実験デザインの特性による用量－反応推定の不確実性を考慮に入れた値である。BMDLは、「健康影響に基づく指標値」やばく露マージンを引き出すための基準点（起程点）として用いることができる。

- BMDL₅ :** BMDL₅ (5%の発生率増加に相当するベンチマーク用量の信頼限界下限値；BMDL₅の用語は統計的信頼水準、通常は95%信頼水準によって定義されることが多い) は、反応率が5%より低い可能性が高い用量である。BMDL₅は連続データに関して用いられている。
- BMDL₁₀ :** BMDL₁₀ (10%の発生率増加に相当するベンチマーク用量の信頼限界下限値) は、げっ歯類のがん発生率が10%を超えないことが95%確実な最低用量の推定値である (EFSA, 2009a) 。BMDL₁₀は非連続データに関して用いられている。
- CSAF :** CSAF (化学物質特異的調整係数) は、トキシコキネティクスまたはトキシコダイナミクスの点での種間差または個体差に関する適切なデータを取り入れ、標準的な10倍の不確実性係数を修正した係数である。
- ENM :** ENM (人工ナノマテリアル) は、意図的または (製造工程により) 非意図的に製造され、食品や飼料分野で使用されるナノマテリアルである。ENMとは、縦・横・高さ (厚さ) のいずれかが約1~100 nmの物質を指す。ENMに関するEFSAガイダンス文書 (EFSA, 2011a) によれば、「人工」の用語は他の報告書で使用されている「製造された」および/または「提案された」の用語に相当する。
- 食品添加物 :** 食品添加物とは、通常、それ自体は食品として摂取されず、技術的目的で食品に意図的に添加される物質のことである。
- 食品カテゴリー :** 欧州議会および理事会規則 (EC) 第1333/2008号の付属書IIを改正した欧州委員会規則1129/2011の付属書IIで定められた食品添加物の欧州共同体リストに掲載の認可物質と同じ最大目的使用量または最大許容量ですでに認可済みの、または認可される食品添加物が添加されているいくつかの食品。例えば非アルコール甘系飲料、高級ベーカリー製品などが挙げられる。
- 食物不耐性 :** 特異的な機構が一切示されていない食品または食品成分の摂取により引き起こされる疾患、生化学的異常、または代謝異常。食物不耐性は、食物に対する非免疫学的反応によって生じる (または免疫機構との関連が一切ない) 。食物不耐性により食物アレルギーに類似した症状 (偽アレルギー反応) が起きることがある。偽アレルギー反応は、中枢神経系や末梢神経系との相互作用、媒介物質の非特異的な放出、遺伝的または薬理的に誘発される酵素欠乏による酵素阻害、一部の自然食品成分 (例：生体アミン) の薬理学的特性など、様々な形で誘発されることがある。その他の同義語として、偽過敏症反応や非アレルギー性過敏症などがある。
- LOAEL :** LOAEL (最小毒性量) とは、定められたばく露条件下で標的生物の形態、機能的な能力、成長、発達または寿命に、同じ条件下の同じ生物種または生物系統の正常な (対照の) 生物とは異なる有害変化を引き起こすことが、実験または観察により認められた最低物質濃度または最小物質量のことである。
- MOE :** 重要な影響が生じる起程点 (基準点) から、理論的な、予測されるまたは推定されるばく露量またはばく露濃度までの割合。ANSパネルによるリスク評価の目的上、ばく露マージン (MOE) の用語は、ベンチマーク用量によるばく露量と比較して化合物により遺伝毒性および発がん性が生じる場合に用いる。
- MOS :** 重要な影響が生じる起程点から、理論的な、予測されるまたは推定されるばく露量またはばく露濃度までの割合。ANSパネルによるリスク評価の目的上、安全マージン (MOS) の用語は、遺伝毒性がなく、閾値法を適用できる化合物に対して用いる。

NOAEL : NOAEL（無毒性量）とは、定められたばく露条件下で標的生物の形態、機能的な能力、成長、発達または寿命に、同じ条件下の同じ生物種または生物系統の正常な（対照の）生物とは異なる有害変化を引き起こさないことが、実験または観察により認められた最高物質濃度または最大物質量のことである。

非ENMS : 非ENMS、すなわち**天然のナノマテリアル**とは、固有のナノ構造特性を持つ鉱物由来または動物由来物質である。

3.SCIENTIFIC OPINION(EFSAJournal1305)

科学的意見書

食品接触材料、酵素、香料および加工助剤（CEF）に関する科学パネルによる
食品酵素の安全性評価に用いる提出書類に係る
食品接触材料、酵素、香料および加工助剤に関する科学パネルのガイダンス文書¹

（質問番号EFSA-Q-2007-080）

国民の意見の聴取および科学パネル内での討議後に採択

2009年7月23日

2013年5月24日に公表する本科学的意見書により、2009年7月23日に公表した旧版は廃止される。²

科学パネルメンバー

Arturo Anadón, David Bell, Mona-Lise Binderup, Wilfried Bursch, Laurence Castle, Riccardo Crebelli, Karl-Heinz Engel, Roland Franz, Nathalie Gontard, Thomas Haertlé, Trine Husøy, Klaus-Dieter Jany, Catherine Leclercq, Jean-Claude Lhuguenot, Wim C. Mennes, Maria Rosaria Milana, Karla Pfaff, Kjetil Svensson, Fidel Toldrá, Rosemary Waring, Detlef Wölfle.

¹ 出典：食品酵素に係る提出書類に関して食品接触材料、酵素、香料および加工助剤に関する科学パネルが作成した EFSA ガイダンス文書。 *The EFSA Journal* (2009) 1305, 1-26。

² 遺伝子組換え微生物および食品と飼料への使用を目的としたその派生品のリスク評価のための遺伝子組換え生物に関する科学パネルのガイダンス文書との関連は、12 ページで言及している。要求される参考文献の写しに関する情報を 7 ページに追加している。これらの変更によって本意見書の結論が影響を受けることはない。混乱を避けるため、本意見書の原版はウェブサイトから削除したが、要請に応じて提供する。

欧州委員会による背景説明

2008年12月16日に、以下の欧州議会および理事会規則が採択された：

食品酵素に関する規則（EC）第1332/2008号³

食品添加物に関する規則（EC）第1333/2008号⁴

香料および香料特性を有する特定の食品成分に関する規則（EC）第1334/2008号⁵

食品添加物、食品酵素および食品香料に共通の認可手続に関する規則（EC）第1331/2008号⁶

これらの規則は2009年1月20日に発効となった。

食品酵素に関する規則（EC）第1332/2008号は、加工助剤として使用される酵素も含め、食品の製造、加工、調理、処理、包装、輸送または保存に際し技術的機能を果たすものとして食品に添加される酵素に適用される。したがって、栄養目的の酵素など、技術的機能を果たすものとして食品に添加されるのではなく、ヒトによる摂取を目的とする酵素は、この規則の適用範囲に入らない。チーズやワインなどの食品製造時に従来から使用され、それによって食品が偶然製造されることはあるが、当該食品を製造することを特に目的として使用されるのではない培養微生物は、食品酵素と見なすべきではない。

食品酵素は欧州食品安全機関（EFSA）による安全性評価の対象となり、欧州共同体リストへの掲載を通じて認可されるものとする。欧州委員会は、ある食品酵素を欧州共同体リストに掲載するかどうかを、技術的必要性や消費者面など他の一般的基準も考慮に入れた上で、かつ、EFSAからの意見を踏まえて検討する。欧州共同体リストに認可物質として掲載するすべての食品酵素に関して、食品酵素の純度および由来に関する基準を定めるものとする。

多くの食品酵素がすでに欧州共同体市場に導入されていることから、欧州共同体リストに認可物質として掲載されるまでの移行はスムーズなはずであり、酵素製造者にとって不公平な状況には至らないはずである。したがって同規則は、規則（EC）第1331/2008号の第9条に定める共通の認可手続として予測される評価実施の申請日から24ヵ月間を初期期間と定めている。この期間中に申請書類を提出することができる。欧州共同体リストへの掲載は、この24ヵ月間に十分な情報が提出された食品酵素のすべてに関して、EFSAが意見を表明した後、1段階の手続で決定される。

共通する領域での一貫性を高めるため、食品酵素の認可手続面のみならず、明確に定められた期限内の申請の取り扱い等の他の2部門の提案、EFSAによる申請の評価、および欧州委員会による決定に関しては、食品添加物、食品酵素および食品香料に共通の認可手続に関する規則（EC）第1331/2008号に規定されている。この規則はまた、特に食品酵素の評価申請の内容、書類の作成およびプレゼンテーション、ならびに認可に関する実施措置（第9条）が、酵素に関する同規則の採択から24ヵ月以内に欧州委員会によって採択されなければならないと定めている。このような実施措置の採択を視野に入れて欧州委員会はEFSAと協議し、その結果EFSAは、食品酵素に関する規則の発効日から6ヵ月以内、すなわち2009年7月20日までに、食品酵素のリスク評価のために必要なデータに関する提案を提示することとなった。

欧州委員会が定める委任事項

規則（EC）第178/2002号の第31条に従い、欧州委員会はEFSAに、食品酵素の安全性評価に向けた申請書類の作成と提出に際して、申請者を支援するためのガイドラインを策定することを委任した。さらにEFSAは、食品酵素のリスク評価のために必要なデータに関する提案を、欧州委員会に提示することも委任された。その目的は、他の種々の側面の中でもとりわけ、食品酵素の評価申請の内容、書類の作成

³ 官報 L 354, 31.12.2008, p.7

⁴ 官報 L 354, 31.12.2008, p.16

⁵ 官報 L 354, 31.12.2008, p.34

⁶ 官報 L 354, 31.12.2008, p.1

およびプレゼンテーション、ならびに認可について定めた実施措置にその提案を含めることである。

謝辞

欧州食品安全機関は、本ガイダンス文書作成のための作業部会の次のメンバーに感謝する：A. Anadón、D. Bell、T. Haertlé、T. Hallas-Møller、K.-D. Jany、P. Joudrier、P. Tobback、F. Toldrá、R. WaringおよびA. Pöttingには、AFCパネルが委任されたガイダンス文書（案）の作成に際して支援していただいた。

序文

本書の目的は、食品酵素に関する規則（EC）第1332/2008号に従った安全性評価のための申請書類提出に際して、申請者およびその他の関係者にガイダンスを提供することである。本書では、食品酵素の安全性評価の正式な申請の形式（以下、「提出書類」と称する）、要求される事務的データや技術データ、および一般的に必要な毒性学的試験の範囲に関してガイダンスを提供している。欧州委員会に最初に提出された申請書類は、その後、欧州食品安全機関（EFSA）に移され、EFSAは安全性評価を実施し、評価結果に関して意見を提示する責任を負う。申請者は、食品酵素の安全性評価を実施するためにEFSAが必要とする情報のすべてを、提出書類として提供しなければならない。

食品酵素のリスク評価の一般原則

EFSAによる安全性評価の実施を可能とするためには、リスク評価に関して以下のような重要事項がある：

- **原料**⁷ 食品酵素の原料（動物、植物、担子菌または微生物）に関する安全問題の検討。原料中の感染因子の可能性、食品酵素において感染因子を排除するための対策、および原料である生物／微生物の潜在的ビルレンス／毒性を検討しなければならない。
- 酵素タンパク質や、例えば原料生物に由来する副生成物など他の成分、および製造工程で使用される物質や材料の残留物に関連した**食品酵素**。
- 食品酵素と食品成分との酵素反応や化学反応、または食品の保存中および加工中の食品酵素の分解によって生じる**意図的な、および意図しない反応生成物**。
- **消費者の食事経路ばく露量** これは、食品中の食品酵素および食品酵素の他の成分の摂取時の残留濃度、および摂取量と摂取頻度に依存する。

個々の食品酵素各々を評価しなければならない。ただし、以下に指定する食品酵素は、1回の申請時に分類することができる。

- i) 触媒作用が同じである食品酵素（例：アルファアミラーゼ）
- ii) 同じ微生物株から製造する食品酵素
- iii) セクション3.2.2に記述されるように実質的に同じ製造工程から製造する食品酵素

本ガイダンス文書は、FAO/WHO合同食品添加物専門家会議（JECFA）（FAO/WHO, 2006）、およびEU加盟国の国家当局または諮問委員会（フランス食品衛生安全庁（AFSSA）（AFSSA, 2003）、デンマーク獣医食品局（DVFA）（DVFA, 2005）、英国食品、消費材および環境における化学物質の毒性専門委員会（COT））の勧告を考慮に入れた上で、「食品酵素データの提示に関する食品科学委員会ガイドライン」（SCF, 1992）を基盤としている（Battershill, 1993）。

⁷ 食品酵素は活性酵素（場合によっては2種類以上の酵素の混合物）を含有する。さらに、原料生物（すなわち酵素の単離源である動物、植物又は微生物資材）の成分や、例えば発酵プロセスの残留物など、製造工程に由来する化合物を含むこともある。

範囲

本ガイダンス文書の範囲は、食品酵素に関する規則（EC）第1332/2008号（第3条、定義）の適用範囲内に入る食品酵素の安全性評価に限定される。

「食品酵素」とは、植物、動物もしくは微生物から得られる生成物、または微生物を用いた発酵工程により得られる製品など、前記生成物の製品であって：

- i. 特異的な生化学反応に対する触媒能を有する酵素を1種類以上含有し、かつ、
- ii. 食品の製造、加工、調理、処理、包装、輸送または保存のいずれかの段階で技術的目的のために食品に添加される生成物または製品を意味する。

「食品酵素製剤」とは、1種類以上の食品酵素で構成され、保存、販売、標準化、希釈または分解を促進するために食品添加物などの物質および／またはその他の食品成分が含まれている製剤を意味する。

要求される情報は、食品酵素の機能／作用、原料物質の特性、製造工程に由来する副生成物や物質の特性と量、これまでの消費歴、および目的とする用途や、結果としてのヒト食事由来ばく露量に応じて相違する可能性が高いため、必要な情報を網羅的に提示することが本ガイダンス文書の目的ではない。使用に際しての安全性を評価するために、追加のデータや試験が必要になる状況が生じる可能性がある。一方、本ガイダンス文書に定めるデータの中に関連性がないと見なされるものがあれば、安全性評価に適切に対処できることを条件として、当該データを割愛することもある。さらに、科学や技術の進歩により、新たな情報要件を反映させるために本ガイダンス文書を定期的に更新する必要性が生じる可能性もある。

本ガイダンス文書では、使用者／労働者の安全に関するリスク評価は取り上げない。

申請の提出

申請は、規則（EC）第1331/2008号、およびこの規則の第9条に言及されるその実施措置に従って提出するものとする。申請者は、EFSAによる評価にとって必要な入手可能なデータをすべて提出するものとする。本ガイダンス文書の目的上、食品酵素に関する規則（EC）第1332/2008号に定める定義を適用するものとする（別添参照）。

申請者は、安全性評価のためにEFSAに提出した提出書類のすべてを、欧州委員会が加盟国の所轄当局に完全な形で提供することに注意すること（規則（EC）第1331/2008号の第4条）。申請者が提供する情報の機密性は、規則（EC）第1331/2008号の第12条に従って扱われる。したがって申請者は、提供する情報のうち機密扱いを望む情報を明示する必要があり、かつ、その場合の検証可能な根拠を提示する必要がある。

申請者は、完全な情報を含む提出書類を、紙形式および標準的な物理媒体（例：CD ROM）による電子形式の双方で提出すること。申請者は、電子版と紙版が全く同一であることを文書で表明しなければならない。

完全な情報を含む完全版に加えて、機密情報が含まれていない第2版のCD ROMも提出することを申請者に要請する。この第2版は、EFSAに提出された文書の閲覧依頼を提出したあらゆる者に提供することになる。

申請を補助するものとして言及および使用した特定の引用文献（科学論文など）はすべて、その全文を、提出書類として提出しなければならない。書籍または大部の出版物を引用した場合、提出する必要があるのは関連部分のみである。特定の参考文献の写しは電子形式で送信し、EFSAが要請した場合に限り

紙の写しを提出すること。

申請者は、妥当な科学的理由を提示した文書を提出書類に含めることを条件として、本ガイダンスからの逸脱が認められる。あらゆる場合にEFSAは、追加データを要請することがある。

食品酵素の認可申請と共に提供すべき情報

EFSAが食品酵素の安全性評価を実施するためには、食品酵素に関する規則（EC）第1332/2008号に従って食品酵素をEU市場に導入することを望む申請者およびその他の関係者は、提出書類⁸の提出時に以下の情報も提供すること：

提出書類の表題（食品酵素名、および食品酵素の原料を含む）

- i. 提出書類の要約
- ii. 事務的データ
- iii. 技術データ
- iv. 毒性学的データ
- v. 結論
- vi. 参考文献一覧、引用論文（原著論文）および報告書

1. 提出書類の要約

食品酵素の認可申請を補助するものとして関係者（ら）が提出するデータの要約を、提出書類の最初に提示すること。要約の次には、書類の本文に記述されるのと同じ順序で以下の情報を提供すること：

- i. 食品酵素の識別
- ii. 食品酵素の化学組成および特性
- iii. 原料物質および製造工程
- iv. 食品中の反応および運命
- v. 特定の食品または食品カテゴリーへの提案する使用
- vi. 毒性学的試験の主な結果

申請者は、データとして提示する独特の特性に注目するよう促した上で、当該食品酵素を使用して安全である可能性が高いことについて、申請者自身の結論も提示すること。

要約は、依頼に応じて一般に提供するため、機密情報は一切含めないこと。

2. 事務的データ

EFSAによる食品酵素の安全性評価のための提出書類には、以下に関する情報を含めること：

- i. 申請者および／または他の関係者（例：会社、組織等）の氏名（名称）、住所、および電話番号、ファックス番号、電子メールアドレスなど他の連絡先詳細
- ii. （前述と異なる場合は）食品酵素製造者の氏名（名称）、住所、および電話番号、ファックス番号、電子メールアドレスなど他の連絡先詳細
- iii. （前述と異なる場合は）提出書類責任者の氏名、住所、および電話番号、ファックス番号、電子メールアドレスなど他の連絡先詳細
- iv. 書類提出日
- v. 申請の範囲（例：新しい食品酵素、すでに評価済みの食品酵素の新しい製造方法による製造、新しい出発物質、用途の拡大）

⁸ 提出書類は最初に欧州委員会に提出された後 EFSA に移され、外部の関係者に提供されることがある。したがって申請者は、法令の規定に従い、提出書類のうち機密の業務情報があればその部分を示す必要がある。申請書類の写しを保有することを申請者に要請する。

- vi. 該当する場合は、すでに評価／認可されて EU 域内市場または国際市場に導入されている類似の食品酵素への言及
- vii. 提出書類の目次

3. 技術データ

このセクションでは、食品酵素の特性を可能な限り完全に提示すること。以下の情報を提出書類の一部として含め、提出すること。

3.1 食品酵素の識別

食品酵素の識別と特性を、可能な限り完全に記述すること。毒性学的試験の対象とする食品酵素のサンプルは、食品加工時に使用するものとして認可を求めている食品酵素を代表するものでなければならない（本ガイダンスのセクション4を参照）。この点を提出書類に明示する。サンプルが市販品を代表するものではない場合は、その理由を提示すること。以下の各項では、食品酵素の識別を確立するための、提出書類に対する一般要求事項を記載する。

3.1.1 名称、別名、略語、および分類

- i. 一般名および／または商品名（該当する場合）
- ii. 国際生化学・分子生物学連合（IUBMB）の酵素委員会の酵素分類番号⁹（該当する場合）
- iii. 化学名（該当する場合）
- iv. ケミカル・アブストラクト・サービス（CAS）登録番号（該当する場合）
- v. 欧州既存商業化学物質リスト番号（EINECS）または欧州届出化学物質リスト番号（ELINCS）（該当する場合）

3.1.2 食品酵素の化学組成および特性

3.1.2.1 化学組成

以下の情報を提供すること：

- i. 食品酵素の分子量、サブユニット構造、およびアミノ酸配列（データを入手できる場合）
- ii. 化学的純度、識別、原料および／または製造工程に由来する化学的不純物（例：マイコトキシン等の代謝産物、重金属、抽出溶媒残留物）の割合または濃度など、試験した食品酵素の化学的記述、ならびに分析方法
- iii. 翻訳後プロセスまたは技術的方法により食品酵素を修飾したかどうかに関する情報
- iv. タンパク質工学による酵素機能変換を行った食品酵素かどうか、変換の性質、および変換の根拠（例：pH を高める、熱安定性を強化する等）に関する情報
- v. 関連パラメータのバッチ間変動に関するデータ
- vi. 関連パラメータの再現性に関するデータ
- vii. JECFA（FAO/WHO, 2006）が定義する総有機固体（TOS）の濃度など、その他の有用なあらゆる情報

3.1.2.2 提案する化学成分規格および微生物規格

提案する規格は、最近のEU規格、または国際的に認められた他の規格をモデルとした形式で提出すること。提案する規格が、既存のJECFA規格、または国際的に認められた他の規格と相違する場合は、提案する新たな規格と併せてこれらの既存規格も提示すると共に、相違点を指摘すること。

⁹ IUBMB は元は国際生化学連合であった。IUBMB は各酵素に推奨名、および4つの部分からなる識別番号を割り当てており、オキシドレダクターゼ、トランスフェラーゼ、ヒドロラーゼ、リアーゼ、イソメラーゼ、リガーゼの6つの主なグループに酵素を分類している。

食品酵素の組成を記述する上で有用であると申請者が考えるその他のデータも提出すること。

3.1.2.3 食品酵素の特性

以下の情報を提供すること：

- i. 主な酵素活性に関する情報。その際、基質、反応生成物および必要な補因子を明示する。活性は、標準的な基質を用い参照法に基づいて測定すること。活性の詳細は、単位重量当たりの酵素活性単位 (U) (比活性)、または SI 単位 (カタール ($\text{kat}=\text{mol}\cdot\text{s}^{-1}$)¹⁰) によって提示すること。酵素測定法、主反応と副反応の測定法、および食品加工/保存中の食品酵素の安定性に関する情報を提供すること。
- ii. 目的とする使用条件下での食品酵素の活性、および反応条件 (例えば最適な pH と温度、抑制因子、活性化化合物、補因子など) の影響。
- iii. 可能であり、かつ該当する場合は、補助/副活性の特性を提示すること。特に、有害影響 (例えば粘膜に作用することによるプロテアーゼ活性やホスホリパーゼ活性) を引き起こす、および/または毒性代謝物を産生する可能性がある活性を明示すること。
- iv. 保存中および使用前の食品酵素の安定性に関するデータ。

3.2 原料物質および製造工程

3.2.1 原料物質

食品酵素は、動物、植物、担子菌および微生物を原料として製造される。注意すべき点は、微生物源には原核生物、原生動物、微小藻類、およびあらゆる真菌 (カビ、酵母、糸状菌を含む) が含まれるが、担子菌の子実体/菌糸体は植物源と見なされることである。動物、植物、担子菌および微生物を原料とする場合に、提出書類の一部として含め、提出すべき原料に関する具体的な情報を以下に記載する。

分類を決定する際に用いた最近の分類学的分類法および識別法を、属、種、亜種 (該当する場合) も含めて提示すること。微生物および真菌の場合は、微生物 (細菌) リスク評価における分類法の使用に関する経済協力開発機構 (OECD) ガイダンス文書 (OECD, 2003) を参照することを申請者に推奨する。

3.2.1.1 動物源からの製造

- i. 製造に使用する動物組織、および当該組織のこれまでの使用歴、特に、ヒト健康への有害影響のない使用歴が記録されているかどうかに関する情報を提供すること。当該動物組織がヒト摂取にとって適切かどうか、または改正規則 (EC) 1774/2002 に従ったカテゴリ-3 の畜産副産物に由来する動物組織かどうかに関する情報も提供すること。
- ii. 食品酵素の調製に用いる動物組織が食肉検査要件を遵守しているかどうか、また、適正衛生規範に従って取り扱われているかどうかに関する情報を提供すること。これらを遵守していない場合は、その理由を提示すること。
- iii. 感染リスク (例：ヒト伝播性海綿状脳症 (TSE)、寄生虫、人獣共通伝染病) の排除を確実にするための方法に関する情報を提供すること。
- iv. WHO が定めた自然発症疾患の感染力価 (WHO, 2003) の点での動物組織の分類に基づく非感染性に関するデータを提出すること。

¹⁰ 食品製造時に存在する又は使用される食品酵素の量は、グラム等の絶対値で測定するのは困難な場合がある。しかし、食品酵素の活性や製造に用いる食品酵素調製物などのパラメータは、(食品酵素の量との) 関連性が高い。活性は一般に酵素活性単位 (U) によって測定する。酵素活性単位は、標準的な条件下で 1 分当たり 1 マイクロモルの基質の変換を触媒するだけの酵素量である (IUPAC, 1974)。活性 (酵素活性) の SI 単位はカタール ($\text{kat}=\text{mol}\cdot\text{s}^{-1}$) であり、これは酵素活性単位 (U) に代わるものとして 1978 年に提案された。カタールは派生 SI 単位であり、酵素その他の触媒の活性を量的数値で表すものである。しかし実際的には、カタールより酵素活性単位の方が依然としてより広く用いられている。

3.2.1.2 植物源および担子菌源からの製造

- i. 植物または担子菌の子実体／菌糸体のうち、食品酵素の製造に使用する部分を明示すること。
- ii. これまでの使用歴、特に、安全な使用歴が記録されているかどうかに関する情報を提供すること。
- iii. ヒト健康への有害影響を引き起こす可能性がある物質の排除を確実にするための方法に関する関連情報を提供すること。食品酵素に残留する当該物質の残留物、当該物質の名称および残留量をセクション3.1.2.1に明記し、残留限界値をセクション3.1.2.2で提案すること。
- iv. 遺伝子組換え植物や真菌を用いる場合は、遺伝子組換え植物由来の食品および飼料のリスク評価のための、遺伝子組換え生物 (GMO) に関する科学パネルのガイダンス文書 (EFSA, 2006) に従って、当該生物に関する情報を提供すること。当該生物が、遺伝子組換え食品および飼料に関する規則 (EC) 第1829/2003号¹¹に従ってすでに認可されている場合は、当該GMOのリスク評価および認可に関する情報を提供すること。

3.2.1.3 微生物源からの製造

病原性や毒素産生性の微生物が食品酵素の製造に意図的に使用されることはないが、食品酵素の原料として従来から使用されてきた特定の微生物種の個々の菌株の中には、毒性二次代謝物の産生を促す一定の発酵条件下では、そのような毒性化合物を産生することがある。こうした微生物の一部は、現在でも組換え発酵酵素の原料として使用されている (Olempska-Beer *et al.*, 2006)。微生物源からの食品酵素の安全性を評価する上での重要な要素は、生産菌株の安全性、特にその病原能および毒素産生能を評価することである (Pariza and Johnson, 2001)。微生物を用いた発酵工程によって製造される食品酵素の場合、微生物に関して以下の情報が要求される：

- i. 食品酵素の製造に使用する菌株に関する情報
 - 当該菌株の分類学的識別
 - ヒト健康への有害影響のない使用歴の記録の詳細を、安全性適格推定 (QPS) (EFSA, 2005) 微生物に該当するかどうかも含めて、可能な場合は提示すること。
- ii. 遺伝子組換え微生物 (GMM) の場合は、生産菌株の遺伝的安定性に影響を及ぼす因子の有無。

遺伝子組換え微生物および食品・飼料への使用を目的とする遺伝子組換え微生物由来製品のリスク評価のための、遺伝子組換え生物に関する科学パネルのガイダンス文書 (EFSA, 2011) に従って、追加情報を提供すること。

iii. 生産菌株のモニタリング

以下の情報を提供するものとする：

- 食品酵素製造のために選択した微生物源の管理およびモニタリングの方法の詳細。これには、菌株の保存条件、工業培養前および培養の条件、異なるバッチの食品酵素間の再現可能性に及ぼす前記条件の影響に関する詳細を含めてもよい。菌株のモニタリングは、使用する菌株が提出書類に記述する菌株と同じであることを立証するのに十分なものでなければならない。
- 発酵中の純粋培養条件および最適な酵素生産条件を確実にするための管理およびモニタリングの方法の詳細。これには、ヒト健康に有害な毒素や二次代謝物の排除を確実にすることを目的とした培養条件および処理条件の詳細を含めてもよい。
- 食品酵素の回収および処理工程全体を通じて衛生状態を管理するための方法の詳細。
- 生産菌株を同じ種の他の菌株と区別するのに十分な菌株識別方法および結果の詳細。

iv. 生産菌株の病原性、毒素産生性および抗菌耐性

¹¹ 官報 L 268, 18.10.2003, p. 1

- 原料生物の病原性、毒素産生性、および例えば抗生物質の産生、自然および／または後天的抗生物質／抗菌剤（TH）耐性遺伝子の存在など、ヒト健康に影響する可能性があるその他の特性に関する情報。
- 後天的抗菌剤耐性遺伝子の存在に関して、「ヒトまたは動物に重要な抗生物質耐性細菌の評価に用いられる判断基準更新に関するFEEDAPパネル（動物用飼料に使用する添加物および製剤または物質に関する科学パネル）の意見書」（EFSA, 2008）に従ったデータの詳細。

3.2.2 製造工程

食品酵素の製造工程は、可能な限り完全に記述すること。この記述には、工程のうち最も重要な段階を示すフローチャート図を添付する。

以下の情報が要求される：

i. 製造工程に関連する重要な段階の記述

食品酵素を微生物源から製造する場合は、例えば工程パラメータ、発酵培地、全体を通して用いる化学物質など、発酵工程に関する情報が必要である。

食品酵素を得るために用いる精製方法を、食品酵素から微生物を除去するための技術に関する情報、抽出溶媒、その他の化学物質、材料および設備に関する情報も含めて記述すること。

市販の食品酵素を代表する統計的に妥当な数の製造バッチに関し、当該食品酵素が3.1.2.2で示す規格に適合していることを実証する解析データを提示する。

- ii. 工程管理、品質保証方法、および製造時に温度等の重要なパラメータを管理する方法を含む動作限界の記述。
- iii. 固定化食品酵素の場合は、例えば酵素補助物質¹²、固定化剤など、固定化方法に関する情報が必要である。担体、固定化剤および活性酵素が食品に漏出する可能性に関する情報も提供すること。
- iv. 「食品および飼料の安全性と関連するナノサイエンスおよびナノテクノロジーについてのリスク」に関するEFSA科学委員会の最近の意見（EFSA, 2009）を考慮に入れた他の関連情報。

3.3 食品中の反応および運命

食品加工中の食品酵素の運命（セクション3.1.2を参照）、および食品基質中の食品酵素の反応に関する情報を提供すること。該当する場合は、食品酵素と食品成分との酵素反応や化学反応、または食品の保存中および加工中の食品酵素の分解によって生じる意図的な、および意図しない反応生成物に関するあらゆるデータを提示する。安全上の理由から一定の食品酵素を不活性化しなければならない場合は、実験的研究を実施し、その研究からのデータを提示して、該当する場合は最終食品における酵素の主活性および補助／副活性の双方の不活性化を立証する必要がある。

さらに、安全性評価を可能にするためには次の情報も必要である：

- 栄養素に及ぼす有害影響の可能性に関する情報
- 食品中に存在する微生物に及ぼす食品酵素の影響の可能性（例えばリゾチームは、微生物孢子の発芽を誘発することがある）に関するデータ

3.4 必要とされる事例および提案する使用条件

以下に関する情報を提供すること：

i. 食品酵素の技術的必要性／目的、および使用目的

¹² 酵素補助物質は、食品と接触する材料や物品に関する2004年10月27日の欧州議会および理事会規則(EC)第1935/2004号に基づく、食品と接触する材料に関する規定を遵守している必要がある。

- ii. 食品酵素の作用機序、および食品酵素によって触媒される反応
- iii. 食品酵素の使用が予定されている食品の種類
- iv. 特定の食品に添加する食品酵素の量（推奨使用量および最大使用量）
- v. 食品加工時の食品酵素の使用条件

3.5 食事ばく露

食品酵素およびその他の成分または懸念される副生成物への潜在的ヒトばく露を、提案するあらゆる用途を考慮に入れた上で評価すること。

「収支法」（Hansen, 1966; Hansen 1979; Douglass *et al.*, 1997; 欧州委員会 1998; FAO/WHO 2008）などの保守的な方法を用い、使用上限値が提案されている食品カテゴリーおよび飲料カテゴリーを大量に摂取する体重60 kgの標準的な成人の潜在的食事ばく露を、提案されている使用上限値でこれらの食品・飲料が食品酵素を必ず含有していると想定して評価すること。必要な場合は、収支法を修正して用い、小児の場合にはこれらの食品および飲料の体重1キログラム当たり摂取量が多くなる可能性を検討する。食事ばく露評価で用いた想定やデータのすべてを明確に記述し、その正当な根拠を提示する。

欧州委員会指令2006/141/ECで定義される乳児（0～生後12ヵ月）または幼児（生後12～36ヵ月）を特に目的とする製品への食品酵素の使用を提案する場合は、このような乳幼児集団を特に考慮に入れた上で、暫定的かつ保守的なばく露量の推定を行わなければならない。

3.6 既存の認可および評価に関する情報

既存の認可および評価、ならびに／または他の機関による評価に関する情報を提供すること。EU加盟国の国家当局により実施された評価の結果は、ケースバイケースで検討することがある。

4. 毒性学的データ

4.1 毒性学的試験

食品酵素の毒性学的試験の必要性は、酵素の原料、酵素の組成や特性、既存の毒性学的試験、食品への酵素の使用歴の記録、予測ばく露レベルなど、すでに入手した情報に基づいて決定すること。

通常は、毒性学的試験は必要であると見なされている。例外を以下に詳述する（セクション4.1.2を参照）。

4.1.1 毒性学的データセット

必要とされる中核的な毒性学的データセットを以下に提示する。

i. 遺伝毒性の評価

この評価では最初に、遺伝子突然変異と染色体への影響（染色体の構造異常や数異常）の双方を扱う *in vitro* 試験を実施すること。

通常は以下の2種類の *in vitro* 試験が必要である：

- 細菌を用いた遺伝子突然変異誘発試験（エイムス試験；OECDガイドライン471）。この試験が適切でない場合は、その代わりに、哺乳類細胞を用いた遺伝子突然変異誘発試験を実施するが、コロニーサイズを測定するマウスリンフォーマTK試験（OECDガイドライン476）を実施できればより望ましい。
- 染色体異常を検出する *in vitro* 試験（OECDガイドライン473）、*in vitro* 小核試験（OECDガイドライン案487）、またはコロニーサイズを測定するマウスリンフォーマTK試験（OECDガイドライン476）

いずれにしても、少なくとも2種類の *in vitro* 試験を実施すること。

前記の*in vitro*試験のいずれかで結果が陽性であった場合は、食品酵素、および／または食品酵素中に存在することがある残留物、製造工程に由来する分解生成物や物質が変異原性を有する可能性が示唆される。したがって、遺伝毒性試験の結果が陽性であった場合はさらに評価し、*in vivo*でも遺伝毒性を有するかどうかを判定する必要がある。遺伝毒性発がん物質を食品に意図的に添加することは許容し難い (Barlow *et al.*, 2006)。

*In vitro*試験の結果で1回以上陽性であった場合は、通常、*in vitro*試験の陽性結果が*in vivo*の状況には該当しないことを十分立証できるのでない限り、*in vivo*試験によって追跡評価する必要がある。これは、変異原性試験に関する更新版WHO/IPCS調和スキームにおいて策定された一般的戦略に即している (Eastmond *et al.*, 2009)。

*In vivo*試験は、感度、評価項目およびその他の変数の点で様々に相違するため、適切な*in vivo*試験を選択することが極めて重要である。試験の選択に際しては、入手可能なあらゆる情報を踏まえた上で、専門家の判断をケースバイケースで適用する必要がある。このような理由から、確立された決定樹に対して柔軟なアプローチを取ることが望ましい。

*In vitro*試験の結果が陽性であった場合の追跡評価に関するガイダンスは、欧州化学機関が最近発行したガイダンス文書 (ECHA 2008, ECB 2003) から得ることができる。このガイダンス文書では、以下の試験のいずれかを実施することを推奨している：

1. げっ歯類骨髄小核試験、もしくはマウス末梢血小核試験 (OECD ガイドライン 474)、またはげっ歯類の骨髄細胞を用いる染色体異常試験 (OECD ガイドライン 475)
2. コメット (単細胞ゲル電気泳動) 試験
3. 例えばあらゆる組織に存在するレポーター遺伝子である *lacI*、*lacZ* または *cII* を用い、かつ、トランスジェニックげっ歯類モデルを用いる遺伝子突然変異試験
4. ラット肝不定期 DNA 合成 (UDS) 試験

このECHAガイダンス文書によると、「*In vivo*試験の選択に際しては、先行する*in vitro*試験での反応の性質 (すなわち遺伝子突然変異、染色体の構造異常または数的異常) を考慮する必要がある。例えば被験物質が、*in vitro*で染色体異常誘発能のエビデンスを示した場合は、小核試験、染色体異常試験、またはコメット試験によって追跡評価することが最も適切である。しかし、*in vivo*小核試験の結果が陽性であった場合、染色体異常誘発能および異数性誘発能を評価するには、げっ歯類小核試験が適切であると考えられる。

遺伝子突然変異を選択的に誘発すると考えられる物質の場合は、ラット肝UDS試験が適切である可能性があるが、コメット試験やトランスジェニック試験も適切である (Speit, 2008)。後者の試験系を用いると柔軟性が高まり、中でも注目に値するのは、当該物質のトキシコキネティクスおよびトキシコダイナミクスについて分かっていることを踏まえて、試験のために一連の組織を選択できる可能性があることである。UDS試験およびコメット試験は、推定されるDNA病変を検出する指標試験であることを認識しておく必要がある。一方、トランスジェニック試験では永続的な突然変異を評価する。」 (ECHA 2008) Pfuhler *et al.* (2007) が提案するように、1回の試験で*in vivo*小核試験とコメット試験を組み合わせることも許容される。

遺伝毒性の機序を解明するものとしては、他の試験 (例えばDNA付加体試験) も適切であると考えられる。

このような試験の感度（発がん物質を陽性として検出する能力）および特異度（非発がん物質を陰性の結果として示す能力）が、KirklandおよびSpeit（2008）によって最近解析されたことも考慮に入れる必要がある。

ii. 全身毒性の評価

OECDガイドライン408（OECD, 2000a）に記述される亜慢性経口毒性試験を実施する必要がある。

国際的に合意されたプロトコールを入手できる場合は、これを用いて毒性学的試験を実施する必要がある。OECDガイドラインに記述される試験方法、および欧州法令に基づいて採択されたその他の規定を遵守することが推奨される。どのような試験ガイドラインの場合も、最新版を用いるべきである。試験は、理事会指令 2004/10/EC¹³および 2004/09/EC¹⁴に記述される「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）」の原則に従って実施する必要がある、かつ、試験を実施する試験所がGLP遵守を表明する必要がある。

毒性学的試験は、食品酵素調製物の他の成分を添加する前の食品酵素を代表するバッチを用いて実施すること。

前述の一連の中核的な試験から逸脱することが適切と考えられる状況が生じることもある。このような逸脱を例示すると、特定の試験の免除、代替のプロトコールの使用、代替の分析や試験の実施等が挙げられる。逸脱する場合は科学的根拠を提示する必要があると共に、追加の考察または機構研究が必要になる場合がある。

前記の毒性学的試験のみでは安全性評価にとって十分でない場合は、食品酵素の分子特性、機能特性、食品や消化管における運命、および潜在的ばく露の程度に関して入手可能な情報に応じてケースバイケースで、追加試験を実施する必要性が生じる可能性がある。

食品酵素がアレルギーを誘発する可能性に関する追加試験（セクション4.2を参照）が必要になると同様に、例えば消化管に及ぼす影響の可能性など、長期ばく露に起因する健康影響の可能性を評価する試験が必要になることがある。追加試験が必要かどうかは、EFSAによりケースバイケースで決定される。

4.1.2 毒性学的試験が不要な場合

事務的データおよび技術データは、認可を求める食品酵素のすべてに関して提出しなければならないが、毒性学的データの要件は、場合によっては軽減される、あるいは完全に免除されることがある。毒性学的データを提出しなくてもよい理由を例示すれば、以下が挙げられる：

- 食品酵素の原料、組成および特性のみならず、食品酵素の食品への使用についても安全の履歴が記録されており、相当に摂取されてもヒト健康への有害影響がないことが実証され、既存のあらゆる毒性学的試験によってもそれが裏付けられる場合。このような場合は、詳細な根拠（例えば動物の可食部、（非組換え）植物）をEFSAに提示し、評価を求めなければならない。
- 安全性適格推定（QPS）手法に適合している微生物から製造した食品酵素であり、全製造工程に由来する残留物、分解生成物または物質に関連した懸念がないことを立証できる場合（EFSA, 2005）。
- 特定の菌株からの食品酵素が徹底的に試験され、製造工程も、同じ菌株からの他の食品酵素の場合と著しい相違がない場合、このような食品酵素については一連の試験が免除されることが

¹³ 官報 L 50, 20.2.2004, p. 44

¹⁴ 官報 L 50, 20.2.2004, p. 28

ある。これはケースバイケースで決定される。

(毒性学的データを提出しなくてもよい) 詳細な理由を提出書類に提示するものとする。ただしEFSAは、さらなる説明を求める場合がある。

4.1.3 データ報告

標準的な毒性学的試験に関するデータを報告する際には、当該OECDガイドラインに示されるデータ報告のための推奨事項に従うこと。実施した各試験に関して、被験物質が提出書類に記述される食品酵素を代表するものであることを明示し、かつ、セクション3.1.2.2で定義される規格に基づく解析データによってそれを裏付けること。

4.1.4 毒性学的データ・ばく露データの審査、および結論

各毒性学的試験に関して、重要な結果を強調すると共に、設定した場合は無影響量 (NOEL) および/または無毒性量 (NOAEL)、ならびに他の関連情報をすべて提示すること。動物において影響が見られた場合は、影響を生じさせた用量と、食品酵素の使用による可能性が高い食事ばく露との関係を検討し、適切な安全マージンを設定すること。重要視しない結果がある場合は、その理由を入念に説明すること。適切な場合は、結果の重要性の解釈を結論に含めること。

4.2 アレルギー誘発性

経口摂取後の酵素タンパク質またはその分解生成物のアレルギー誘発性を予測するためのバリデートされた試験方法は、現時点ではない。しかし、食品酵素のアレルギー誘発能に関する一部の情報は、遺伝子組換え植物で新たに発現したタンパク質の安全性評価で用いられている包括的、段階的、かつケースバイケースのアプローチを適用すれば入手することができる (EFSA, 2006; FAO/WHO, 2001)。食品酵素源のアレルギー誘発性を検討し、かつ可能であれば、アミノ酸配列および/または発現したタンパク質と既知のアレルゲンとの間の構造的類似性を探索すること。この初期スクリーニングにより懸念する理由がある場合は、例えば遺伝子組換え植物由来の食品および飼料のリスク評価のための、遺伝子組換え生物に関する科学パネルのガイダンス文書 (EFSA, 2006) に記述される試験など、さらなる試験を実施してもよい。

職場における安全性の評価など、別の目的で実施された他の試験 (例: 感作試験) の結果を入手できる場合は、それも提出すること。

5. 結論

特定の試験を選択または除外した根拠、その妥当性、および例えば被験製品と市販製品間の規格の相違や、既知のアレルゲンとの構造的類似性など、不確実性があればその検討を含む安全性データおよび毒性学的試験の全体的な評価結果を提示すること。ヒトへの潜在的リスクの全体的評価も、既知のまたは予測されるヒトばく露量との関連で行うこと。

6. 提出書類一覧

申請書類の提出に際しては、完全な一覧を含めること。また、引用したすべての参考文献の完全な写しも提出する必要がある。参考文献は以下のように引用すること:

i. 発表データ

- **論文誌**: 著者名 (全員の氏名とイニシャルも含めて完全に記載)、出版日、論文の標題、掲載誌名、巻番号、ページ番号
- **書籍**: 著者名、出版日、章/書籍の標題、(該当する場合は) 編纂者、出版社、所在地、出版日、(該当する場合は) ページ番号

- インターネット：組織、報告の標題、ウェブサイトアドレス、アクセス日

ii. 未発表データ

- 申請者名、報告書の標題、報告書の参考文献、(該当する場合は) 研究者名、研究所名、研究所所在地、日付

iii. 添付論文および研究報告書

- 安全性評価のために不可欠なものとして引用した参考文献からの完全な写しを、提出書類と共に提出すること。

iv. 未発表の研究報告書はすべて、その完全な写しを提出すること。未発表研究の要約や抄録では十分ではない。

別添I 定義

酵素活性単位 (U) - 標準的な条件下で1分当たり1マイクロモルの基質の変換を触媒するだけの酵素量 (IUPAC, 1974)。**酵素活性単位 (kat)** - カタールは1秒当たり1モルの基質の変換を触媒するだけの酵素量で構成される活性のSI単位である。カタールは酵素活性単位 (U) に代わるものとして1978年に提案された。1 kat=60×10⁶ U。

酵素特異的活性 - 単位重量当たりの酵素活性単位 (U) またはSI単位 (kat)。

食品酵素¹⁵ - 植物、動物もしくは微生物から得られる生成物、または微生物を用いた発酵工程により得られる製品など、前記生成物の製品であって、特異的な生化学反応に対する触媒能を有する酵素を1種類以上含有し、かつ、食品の製造、加工、調理、処理、包装、輸送または保存のいずれかの段階で技術的目的のために食品に添加される生成物または製品。

食品酵素調製物¹⁶ - 1種類以上の食品酵素で構成され、保存、販売、標準化、希釈または分解を促進するために食品添加物などの物質および/またはその他の食品成分が含まれている製剤。

食品酵素調製物 - 1種類以上の食品酵素で構成され、保存、販売、標準化、希釈または分解を促進するために食品添加物などの物質および/またはその他の食品成分が含まれている製剤。

微生物 - 原核生物、原生動物、微小藻類、およびあらゆる真菌 (カビ、酵母、糸状菌を含む) を含むものとして用いられる用語。ただし、担子菌の子実体/菌糸体は植物源と見なされる。

原料物質 - 食品酵素を製造するために使用されることがある動物、植物、担子菌の子実体/菌糸体または微生物源。

総有機固体 (TOS) - 酵素調製物のうち、原料物質および製造工程に由来する部分と、意図的に添加された製剤成分とを区別するため、総有機固体 (TOS) の含量を次のように算出する：

$$OS (\%) = 100 - (A + W + D)$$

ここで：

A=灰分 (%), W=水分 (%), D=賦形剤および/またはその他の製剤成分 (%)

¹⁵ 食品酵素に関する規則 (EC) 1332/2008 で定義されている。

¹⁶ 食品酵素に関する規則 (EC) 1332/2008 で定義されている。

4. TECHNICAL REPORT OF EFSA

補助出版物 2011:177

EFSA技術報告書

食品接触材料、酵素、香料および加工助剤（CEF）に関する科学パネルの食品酵素に関する書類提出のためのガイダンス文書の注解書¹

欧州食品安全機関（EFSA）^{2,3}

欧州食品安全機関（EFSA）、イタリア・パルマ

要約

EFSAの「食品接触材料、酵素、香料および加工助剤（CEF）に関する科学パネル」は、「食品酵素に関する書類提出のためのガイダンスに関する科学的意見書」を2009年7月23日に採択した。このガイダンス文書では、食品酵素のリスク評価を実施するために必要なデータについて記述している。これは、食品添加物、食品酵素および食品香料に共通の認可手続に関する欧州議会および理事会規則（EC）第1331/2008号により要求されたものである。規則（EC）第1331/2008号の施行規則である2011年3月10日の委員会規則（EU）第234/2011号は、食品酵素の安全性評価のための提出書類の内容、および書類の提出方法について定めている。

技術的書類を作成する申請者を支援するため、EFSAは、CEFパネルのガイダンス文書の本注解書を発行し、必要な科学データを例示する。新たな例を取り入れるために必要な場合は、本注解書を更新する可能性が高い。

キーワード

食品酵素、食品酵素に関する書類提出のためのCEFパネルのガイダンス文書、申請者、安全性評価。

© European Food Safety Authority, 2011

¹ EFSAからの要請に応じて、質問番号EFSA-Q-2010-01152が2011年7月8日に発行された。

² 通信先：cef-unit@efsa.europa.eu

³ 謝辞：EFSAは、酵素に関する作業部会の次のメンバーに感謝する：A. Anadon、A. Deschamps、F. Duchiron、K.-H. Engel、T. Haertle、K.-D. Jany、M. Poulsen、F. Toldra、R. Waring、H. Zornは、本注解書の準備作業を行った。EFSA職員：A. Theobald、C. Croera、M. Carfiは本注解書に支援を提供した。

EFSAによる背景説明

2008年12月16日に、食品酵素に関する欧州議会および理事会規則（EC）第1332/2008号⁴、および食品添加物、食品酵素および食品香料に共通の認可手続に関する欧州議会および理事会規則（EC）第1331/2008号⁵が採択された。いずれの規則も2009年1月20日に発効となった。

現在EU市場にあるすべての食品酵素のみならず新しい食品酵素も、欧州食品安全機関（EFSA）による安全性評価の対象となり、欧州共同体リストへの掲載を通じて認可されるものとする。

欧州法令は、食品酵素のリスク評価のために必要なデータに関する提案をEFSAが欧州委員会に提出しなければならないとも定めている。この課題は、食品接触材料、酵素、香料および加工助剤（CEF）に関する科学パネルが、「食品酵素に関する書類提出のための、食品接触材料、酵素、香料および加工助剤（CEF）に関する科学パネルのガイダンスに関する科学的意見書」（EFSA, 2009a）として、食品酵素のリスク評価のために必要なデータに関する科学的意見書を採択した2009年7月23日に達成された。

AMFEP（酵素製品製造配合社協会）は、CEFパネルのガイダンス文書に従って2件の提出書類を試験的に作成した。この提出書類は2010年3月3日（コウジカビからのアミラーゼ）、および2010年7月12日（バチルス・リケニフォルミスからのアミラーゼ）にEFSAにより受領された。これらは、技術報告書である「食品接触材料、酵素、香料および加工助剤（CEF）に関する科学パネルの、食品酵素に関する書類提出のためのガイダンス文書の注解書」を作成するための事例研究として用いられた。これらの書類には競合情報は含まれていない。

この注解書は、CEFパネルのガイダンス文書で定められたリスク評価のために必要な科学データを例示する文書となる。EFSAは、本文書を入念に作成する過程で科学委員会およびCEF科学パネルに助言を求めることがある。新たな例を取り入れるために必要な場合は、本注解書を更新する可能性が高い。

EFSAが定める委任事項

提出された試験的な書類に基づき、かつ、「食品接触材料、酵素、香料および加工助剤（CEF）に関する科学パネルの、食品酵素に関する書類提出のためのガイダンス文書」を考慮に入れた上で、技術報告書である「食品酵素に関するCEFパネルのガイダンス文書の注解書」を、酵素作業部会の支援を得て作成するよう、CEFパネルは委任された。

⁴ 理事会指令 83/417/EEC、理事会規則（EC）第 1493/1999 号、指令 2000/13/EC、理事会指令 2001/112/EC 及び規則（EC）第 258/97 号の改正としての、食品酵素に関する 2008 年 12 月 16 日の欧州議会及び理事会規則（EC）第 1332/2008 号。官報 L354, 31.12.2008, p 7-15。

⁵ 食品添加物、食品酵素及び食品香料に共通の認可手続を定めた 2008 年 12 月 16 日の欧州議会及び理事会規則（EC）第 1331/2008 号。官報 L354, 31.12.2008, p 1-6。

序文

本注解書は、食品酵素の安全性評価のための技術書類を提出した後、食品酵素の認可および引き続いての関連EU法令に基づく欧州共同体リスト掲載を望む申請者を対象としている。本注解書の目的は、食品酵素に関する書類提出のためのCEFパネルのガイダンス文書で定められたリスク評価のために必要な科学データを例示することである。

本注解書はCEFパネルのガイダンス文書に取って代わるものではなく、これを補足するものであることを強調しておく必要がある。技術書類作成のためのCEFパネルのガイダンス文書（EFSA, 2009a）、および該当するEU法令^{6,7,8}を参考にすることを読者に求める。特に、規則（EC）第1331/2008号の施行規則である2011年3月10日の委員会規則（EU）第234/2011号は、提出書類の内容、および申請手続について定めている。

一般的注釈

原料物質に関わらず、各食品酵素に関して完全な技術書類が要請される。これは、遺伝子組換え微生物（GMM）から製造する食品酵素の場合、特に当てはまる。一般に、生産生物および／または食品酵素に基づいて書類を分類することは許容できない。データ、特に組成データ（不純物を含む）、TOS（総有機固体）、比活性（TOS量当たり酵素活性）、製造方法（菌株の特性および下流工程を含む）は、評価対象の食品酵素に特異的なデータである必要がある。CEFパネルのガイダンス文書で言及されるOECDガイドラインに従い、GLP条件下で、毒性学的試験を実施すること。毒性学的試験で試験する食品酵素は、市販品を代表するものであることを立証しなければならない。代表であることの証拠を、提出書類で提示すること。

実例および説明

本章は、CEFパネルのガイダンス文書の順序に従っている。左欄にはCEFパネルのガイダンス文書の要求事項を、右欄には説明、実例および注釈を記載している。「注釈」の欄に情報が記載されていない場合は、実例情報が現時点では不十分であり、将来的に内容を更新する可能性があることを示す。

⁶ 理事会指令 83/417/EEC、理事会規則（EC）第 1493/1999 号、指令 2000/13/EC、理事会指令 2001/112/EC 及び規則（EC）第 258/97 号の改正としての、食品酵素に関する 2008 年 12 月 16 日の欧州議会及び理事会規則（EC）第 1332/2008 号。官報 L354, 31.12.2008, p 7-15。

⁷ 食品添加物、食品酵素及び食品香料に共通の認可手続を定めた 2008 年 12 月 16 日の欧州議会及び理事会規則（EC）第 1331/2008 号。官報 L354, 31.12.2008, p 1-6。

⁸ 食品添加物、食品酵素及び食品香料に共通の認可手続を定めた欧州議会及び理事会規則（EC）第 1331/2008 号の施行規則である 2011 年 3 月 10 日の委員会規則（EU）第 234/2011 号。官報 L64, 11.03.2011, p 15-24。

3. 技術データ⁹

3.1 食品酵素の識別

3.1.2 食品酵素の化学組成および特性

3.1.2.1 化学組成

CEFパネルのガイダンス	注釈／説明
以下の情報を提供すること： i. 食品酵素の分子量、サブユニット構造、およびアミノ酸配列（データを入手できる場合）	技術の現状を考慮すると、食品酵素のアミノ酸配列データを提供することは可能なはずである。
ii. 化学的純度、識別、原料および／または製造工程に由来する化学的不純物（例：マイコトキシン等の代謝産物、重金属、抽出溶媒残留物）の割合または濃度など、試験した食品酵素の化学的記述、ならびに分析方法	純度および識別：関連のクロマトグラフィーデータまたは電気泳動データを提供する。 予測される不純物（例えば食品酵素に関するJECFA規格で特定される不純物、および製造工程で使用する原材料に由来する可能性がある不純物など）を特定すること。不純物を分析した根拠を、原料、製造工程および下流工程との関連で提示すること。 各方法は標準化および／またはバリデートした上で、付属書に記載すること。
iii. 翻訳後プロセスまたは技術的方法により食品酵素を修飾したかどうかに関する情報	
iv. タンパク質工学による酵素機能変換を行った食品酵素かどうか、変換の性質、および変換の根拠（例：pHを高める、熱安定性を強化する等）に関する情報	
v. 関連パラメータのバッチ間変動に関するデータ	関連パラメータは（ii）で言及されている。 バッチサイズおよび製造頻度を示す。これらのデータは、新たに製造する食品酵素の場合は入手できない可能性がある。
vi. 関連パラメータの再現性に関するデータ	
vii. JECFA（FAO/WHO, 2006）が定義する総有機固体（TOS）の濃度など、その他の有用なあらゆる情報	

3.1.2.2 提案する化学成分規格および微生物規格

CEFパネルのガイダンス	注釈／説明
提案する規格は、最近のEU規格、または国際的に認められた他の規格をモデルとした形式で提出すること。提案する規格が、既存のJECFA規格、または国際的に認められた他の規格と相違する場合は、提案する新たな規格と併せてこれらの既存規格も提示すると共に、相違点を指摘すること。食品酵素の組成を記述する上で有用であると申請者が考えるその他のデータも提出すること。	

⁹ 章／セクションの番号が「3. 技術データ」から始まっているのは、食品接触材料に関する科学パネルによる安全性評価に向けた「食品接触材料、酵素、香料及び加工助剤（CEF）に関する科学パネルの、食品酵素に関する書類提出のためのガイダンス文書」の章／セクションを反映させるためである。

3.1.2.3 食品酵素の特性

CEFパネルのガイダンス	注釈／説明
以下の情報を提供すること： i. 主な酵素活性に関する情報。その際、基質、反応生成物および必要な補因子を明示する。活性は、標準的な基質を用い参照法に基づいて測定すること。活性の詳細は、単位重量当たりの酵素活性単位（U）（比活性）、またはSI単位（カタール（kat= $\text{mol} \cdot \text{s}^{-1}$ ））によって提示すること。酵素測定法、主反応と副反応の測定法、および食品加工／保存中の食品酵素の安定性に関する情報を提供すること。	提供する情報では、食品酵素に特異的な特性に言及しなければならない。一般にデータは、独自の実験的測定を基盤とすること。当該食品酵素との関連性が高い文献データは、補助として用いることができる。食品酵素活性の測定方法は、付属書に記載すること。可能であれば国際単位との相関を提示すること。
ii. 目的とする使用条件下での食品酵素の活性、および反応条件（例えば最適なpHと温度、抑制因子、活性化化合物、補因子など）の影響。	最適な温度およびpHは、実験条件下でモデル実験により測定してもよい。食品酵素が使用される食品の温度範囲およびpH範囲を提示する。
iii. 可能であり、かつ該当する場合は、補助／副活性の特性を提示すること。特に、有害影響（例えば粘膜に作用することによるプロテアーゼ活性やホスホリパーゼ活性）を引き起こす、および／または毒性代謝物を産生する可能性がある活性を明示すること。	食品酵素のその他の重要な酵素活性の有無も示すこと。
iv. 保存中および使用前の食品酵素の安定性に関するデータ。	目的とする調製物の市場での実例をデータと共に提示し、かつ、その調製物の種類および保存条件を示すこと。

3.2 原料物質および製造工程

3.2.1 原料物質

3.2.1.1 動物源からの製造

CEFパネルのガイダンス	注釈／説明
i. 製造に使用する動物組織、および当該組織のこれまでの使用歴、特に、ヒト健康への有害影響のない使用歴が記録されているかどうかに関する情報を提供すること。当該動物組織がヒト摂取にとって適切かどうか、または改正規則（EC）1774/2002に従ったカテゴリ3の畜産副産物に由来する動物組織かどうかに関する情報も提供すること。	
ii. 食品酵素の調製に用いる動物組織が食肉検査要件を遵守しているかどうか、また、適正衛生規範に従って取り扱われているかどうかに関する情報を提供すること。これらを遵守していない場合は、その理由を提示すること。	
iii. 感染リスク（例：ヒト伝播性海綿状脳症（TSE）、寄生虫、人獣共通伝染病）の排除を確実にするための方法に関する情報を提供すること。	
iv. WHOが定めた自然発症疾患の感染力価（WHO, 2003）の点での動物組織の分類に基づく非感染性に関するデータを提出すること。	

3.2.1.2 植物源および担子菌源からの製造

CEFパネルのガイダンス	注釈／説明
i. 植物または担子菌の子実体／菌糸体のうち、食品酵素の製造に使用する部分を明示すること。	菌株の識別（例えば菌株番号）および栽培変種の識別に関するデータを提供すること。 菌糸体（真菌源）に関してはセクション3.2.1.3を参照。
ii. これまでの使用歴、特に、安全な使用歴が記録されているかどうかに関する情報を提供すること。	
iii. ヒト健康への有害影響を引き起こす可能性がある物質の排除を確実にするための方法に関する関連情報を提供すること。食品酵素に残留する当該物質の残留物、当該物質の名称および残留量をセクション3.1.2.1に明記し、残留限界値をセクション3.1.2.2で提案すること。	
iv. 遺伝子組換え植物や真菌を用いる場合は、遺伝子組換え植物由来の食品および飼料のリスク評価のための、遺伝子組換え生物（GMO）に関する科学パネルのガイダンス文書（EFSA, 2006a）に従って、当該生物に関する情報を提供すること。当該生物が、遺伝子組換え食品および飼料に関する規則（EC）第1829/200310号に従ってすでに認可されている場合は、当該GMOのリスク評価および認可に関する情報を提供すること。	

3.2.1.3 微生物源からの製造

CEFパネルのガイダンス	注釈／説明
<p>病原性や毒素産生性の微生物が食品酵素の製造に意図的に使用されることはないが、食品酵素の原料として従来から使用されてきた特定の微生物種の個々の菌株の中には、毒性二次代謝物の産生を促す一定の発酵条件下では、そのような毒性化合物を産生することがある。こうした微生物の一部は、現在でも組換え発現酵素の原料として使用されている（Olempska-Beer <i>et al.</i>, 2006）。微生物源からの食品酵素の安全性を評価する上での重要な要素は、生産菌株の安全性、特にその病原能および毒素産生能を評価することである（Pariza and Johnson, 2001）。微生物を用いた発酵工程によって製造される食品酵素の場合、微生物に関して以下の情報が要求される：</p> <p>i. 食品酵素の製造に使用する菌株に関する情報</p> <ul style="list-style-type: none"> - 当該菌株の分類学的識別 - ヒト健康への有害影響のない使用歴の記録の詳細を、安全性適格推定（QPS）（EFSA, 2005）微生物に該当するかどうかも含めて、可能な場合は提示すること。 	<p>使用する菌株／菌株系がQPS手法に適合している証拠（例えば細菌の場合は16S rRNAに関するデータ）を提示する。</p> <p>当該菌株／菌株系がQPS手法に適合していない場合は、当該菌株が毒素を産生しないことを立証する（セクション3.1.2.1、iiを参照）。</p>
ii. 遺伝子組換え微生物（GMM）の場合は、生産菌株の遺伝的安定性に影響を及ぼす因子の有無。遺伝子組換え微生物および食品・飼料への使用を目的とする遺伝子組換え微生物由来製品のリスク評価のための、遺伝子組換え生物に関する科学パネルのガイ	

<p>ダンス文書 (EFSA, 2006b) に従って、追加情報を提供すること。</p>	
<p>iii. 生産菌株のモニタリング 以下の情報を提供するものとする：</p> <ul style="list-style-type: none"> - 食品酵素製造のために選択した微生物源の管理およびモニタリングの方法の詳細。これには、菌株の保存条件、工業培養前および培養の条件、異なるバッチの食品酵素間の再現可能性に及ぼす前記条件の影響に関する詳細を含めてもよい。菌株のモニタリングは、使用する菌株が提出書類に記述する菌株と同じであることを立証するのに十分なものでなければならない。 - 発酵中の純粋培養条件および最適な酵素生産条件を確実にするための管理およびモニタリングの方法の詳細。これには、ヒト健康に有害な毒素や二次代謝物の排除を確実にすることを目的とした培養条件および処理条件の詳細を含めてもよい。 - 食品酵素の回収および処理工程全体を通じて衛生状態を管理するための方法の詳細。 - 生産菌株を同じ種の他の菌株と区別するのに十分な菌株識別方法および結果の詳細。 	<p>これらの側面が、すでに実施しているHACCPプログラムの対象となっている場合は、そのようなプログラムの関連部分(例えば重要管理点整理表および管理措置)を提示すれば要求事項を満たすことができる。</p>
<p>iv. 生産菌株の病原性、毒素産生性および抗菌耐性</p> <ul style="list-style-type: none"> - 原料生物の病原性、毒素産生性、および例えば抗生物質の産生、自然および/または後天的抗生物質/抗菌剤 (TH) 耐性遺伝子の存在など、ヒト健康に影響する可能性があるその他の特性に関する情報。 - 後天的抗菌剤耐性遺伝子の存在に関して、「ヒトまたは動物に重要な抗生物質耐性細菌の評価に用いられる判断基準更新に関する FEEDAP パネル (動物用飼料に使用する添加物および製剤または物質に関する科学パネル) の意見書」(EFSA, 2008) に従ったデータの詳細。 	<p>例えば、どのような毒素をスクリーニングしているのか、スクリーニングの頻度等の情報を提供し、測定結果を提示する。</p> <p>これまでのセクションで前記の情報をすでに提供している場合は、その旨を記載する。</p>

3.2.2 製造工程

CEFパネルのガイダンス	注釈/説明
<p>食品酵素の製造工程は、可能な限り完全に記述すること。この記述には、工程のうち最も重要な段階を示すフローチャート図を添付する。</p> <p>以下の情報が要求される：</p> <p>i. 製造工程に関連する重要な段階の記述</p> <ul style="list-style-type: none"> - 食品酵素を微生物源から製造する場合は、例えば工程パラメータ、発酵培地、全体を通して用いる化学物質など、発酵工程に関する情報が必要である。 - 食品酵素を得るために用いる精製方法を、食品酵素から微生物を除去するための技術に関する情報、抽出溶媒、その他の化学物質、材料および設備に関する情報も含めて記述すること。 - 市販の食品酵素を代表する統計的に妥当な数の製造バッチに関し、当該食品酵素が3.1.2.2で示す規格に適合していることを実証する解析データを提示する。 	<p>食品酵素を製造するために実施する重要な段階を詳述する。</p> <p>工程で使用する物質および試薬の規格を提示し、それらが食品酵素の製造に適していることを立証する。</p>

<p>ii. 工程管理、品質保証方法、および製造時に温度等の重要なパラメータを管理する方法を含む動作限界の記述。</p>	<p>発酵、回収および精製のための重要な段階を特定し、こうした重要な段階をどのように管理しているかを説明する。</p> <p>前記の段階が、すでに実施しているHACCPプログラムの対象となっている場合は、そのようなプログラムの関連部分（例えば重要管理点整理表および管理措置）を提示すれば要求事項を満たすことができる。</p>
<p>iii. 固定化食品酵素の場合は、例えば酵素補助物質、固定化剤など、固定化方法に関する情報が必要である。担体、固定化剤および活性酵素が食品に漏出する可能性に関する情報も提供すること。</p>	
<p>iv. 「食品および飼料の安全性と関連するナノサイエンスおよびナノテクノロジーについてのリスク」に関するEFSA科学委員会の最近の意見（EFSA, 2009b）を考慮に入れた他の関連情報。</p>	

3.3 食品中の反応および運命

CEFパネルのガイダンス	注釈／説明
<p>食品加工中の食品酵素の運命（セクション3.1.2を参照）、および食品基質中の食品酵素の反応に関する情報を提供すること。該当する場合は、食品酵素と食品成分との酵素反応や化学反応、または食品の保存中および加工中の食品酵素の分解によって生じる意図的な、および意図しない反応生成物に関するあらゆるデータを提示する。安全上の理由から一定の食品酵素を不活性化しなければならない場合は、実験的研究を実施し、その研究からのデータを提示して、該当する場合は最終食品における酵素の主活性および補助／副活性の双方の不活性化を立証する必要がある。</p>	
<p>さらに、安全性評価を可能にするためには次の情報も必要である：</p> <ul style="list-style-type: none"> - 栄養素に及ぼす有害影響の可能性に関する情報 - 食品中に存在する微生物に及ぼす食品酵素の影響の可能性（例えばリゾチームは、微生物孢子の発芽を誘発することがある）に関するデータ 	<p>当該食品酵素に特異的なデータを提供する。</p>

3.4 必要とされる事例および提案する使用条件

使用目的は科学パネルの評価対象ではないが、この情報に、安全性関連の側面を含めてもよい。以下の情報は使用条件を指定するものであるため、ばく露評価にとっても重要である。この情報の一部を提出書類の他の部分で詳述していたとしても、本セクションで要約する必要がある。以下に関する情報を提供すること：

CEFパネルのガイダンス	注釈／説明
<p>以下に関する情報を提供すること：</p> <p>i. 食品酵素の技術的必要性／目的、および使用目的</p>	<p>提案する、食品への使用、および消費者への推奨事項をこのセクションで提示する。</p>
<p>ii. 食品酵素の作用機序、および食品酵素によって触媒される反応</p>	<p>以下の具体的事項を明記する：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 目的とする使用中の活性に及ぼすマトリックス効

	果 • 食品に依存する副反応
iii. 食品酵素の使用が予定されている食品の種類	規則1565/2000 ¹⁰ の付属文書IIIに記述されている食品分類システムは、食品酵素を特に対象として開発されたものではない。しかし、消費者ばく露および／または安全マージンを評価するためには、酵素の使用が予定されている食品／食品加工（例：焼く、醸造する等）の種類を特定する必要がある（以下のセクション3.5も参照）。 使用目的をすべて記述しなければならない。
iv. 特定の食品に添加する食品酵素の量（推奨使用量および最大使用量）	酵素が使用される食品として（iii）で特定したすべての食品に関して、食品酵素の推奨使用量を報告しなければならない。
v. 食品加工時の食品酵素の使用条件	

3.5 食事ばく露

CEFパネルのガイダンス	注釈／説明
<p>食品酵素およびその他の成分または懸念される副生成物への潜在的ヒトばく露を、提案するあらゆる用途を考慮に入れた上で評価すること。</p> <p>「収支法」（Hansen, 1966; Hansen 1979; Douglass <i>et al.</i>, 1997; 欧州委員会 1998; FAO/WHO 2008）などの保守的な方法を用い、使用上限値が提案されている食品カテゴリーおよび飲料カテゴリーを大量に摂取する体重60 kgの標準的な成人の潜在的食事ばく露を、提案されている使用上限値でこれらの食品・飲料が食品酵素を必ず含有していると想定して評価すること。必要な場合は、収支法を修正して用い、小児の場合にはこれらの食品および飲料の体重1キログラム当たり摂取量が多くなる可能性を検討する。食事ばく露評価で用いた想定やデータのすべてを明確に記述し、その正当な根拠を提示する。</p> <p>欧州委員会指令2006/141/ECで定義される乳児（0～生後12ヵ月）または幼児（生後12～36ヵ月）を特に目的とする製品への食品酵素の使用を提案する場合は、このような乳幼児集団を特に考慮に入れた上で、暫定的かつ保守的なばく露量の推定を行わなければならない。</p>	<p>この情報は、QPS 微生物によって酵素を製造する場合でも提供すること。</p> <p>食品摂取および固体食品と牛乳以外の液体飲料の割合に関する FAO/WHO 報告書（FAO/WHO, 2009）の前提を用い、食事ばく露量を計算すること。</p> <p>用途が（1食品カテゴリーのみに）極めて限られているまたは特異的な場合は、摂取量が多い消費者のばく露評価を可能にする代替の手法を用いてもよい。</p> <p>FAO/WHO 報告書に記述される方法（「収支法」も参照）に従って計算した使用量によって、摂取量が多い消費者に対する懸念の可能性が示された場合は、より高度なばく露評価を実施する必要がある。</p>

3.6 既存の認可および評価に関する情報

CEFパネルのガイダンス	注釈／説明
<p>既存の認可および評価、ならびに／または他の機関による評価に関する情報を提供すること。EU加盟国の国家当局により実施された評価の結果は、ケースバイケースで検討することがある。</p>	<p>ここで要請されている情報は、申請の対象である特定の食品酵素に関するものである。デンマークおよびフランスの同一の食品酵素に対し、SCF（EU食品科学委員会）ガイドラインに従って評価が行われていたと</p>

¹⁰ 欧州議会及び理事会規則（EC）第 2232/96 号の適用に際して、評価プログラムを採択するために必要な措置を定めた 2000 年 7 月 18 日の委員会規則（EC）第 1565/2000 号。官報 L180, 19/07/2000, p. 8-16。

	しても、当該食品酵素に対するEFSAによる安全性評価が免除されることは一切ないものとする。ただし、SCFガイドラインに従った評価は、当該食品酵素の安全な使用歴を裏付けるものと解釈される可能性はある。
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------

4. 毒性学的データ

4.1 毒性学的試験

CEFパネルのガイダンス	注釈／説明
食品酵素の毒性学的試験の必要性は、酵素の原料、酵素の組成や特性、既存の毒性学的試験、食品への酵素の使用歴の記録、予測ばく露レベルなど、すでに入手した情報に基づいて決定すること。 通常は、毒性学的試験は必要であると見なされている。例外を以下に詳述する（セクション4.1.2を参照）。	

4.1.1 毒性学的データセット

CEFパネルのガイダンス	注釈／説明
必要とされる中核的な毒性学的データセットを以下に提示する。 i. 遺伝毒性の評価 この評価では最初に、遺伝子突然変異と染色体への影響(染色体の構造異常や数異常)の双方を扱う <i>in vitro</i> 試験を実施すること。 通常は以下の2種類の <i>in vitro</i> 試験が必要である： - 細菌を用いた遺伝子突然変異誘発試験(エイムス試験；OECD ガイドライン 471)。この試験が適切でない場合は、その代わりに、哺乳類細胞を用いた遺伝子突然変異誘発試験を実施するが、コロニーサイズを測定するマウスリンフォーマ TK 試験 (OECD ガイドライン 476) を実施できればより望ましい。 - 染色体異常を検出する <i>in vitro</i> 試験 (OECD ガイドライン 473)、 <i>in vitro</i> 小核試験 (OECD ガイドライン 案 487)、またはコロニーサイズを測定するマウスリンフォーマ TK 試験 (OECD ガイドライン 476) いずれにしても、少なくとも2種類の <i>in vitro</i> 試験を実施すること。 ii. 全身毒性の評価 亜慢性経口毒性試験 (OECD ガイドライン408) を実施する必要がある。 詳細についてはCEFパネルのガイダンス文書を参照。	試験したバッチの特性を示すこと。試験したバッチが市販サンプルの代表であるというエビデンスを(試験結果によって) 提示しなければならない。 毒性学的試験の対象であるバッチとの同等性を示すために用いたパラメータは、化学組成を示すために用いたパラメータと同じでなければならない。 原試験の報告書を提出し、何らかの影響が検出された場合は注釈を付けて報告しなければならない。 用量選択の根拠を提示し、詳細に検討しなければならない。

4.1.2 毒性学的試験が不要な場合

CEFパネルのガイダンス	注釈／説明
事務的データおよび技術データは、認可を求める食品酵素のすべてに関して提出しなければならないが、毒性学的データの要件は、場合によっては軽減される、あるいは完全に免除されることがある。毒性学的データを提出しなくてもよい理由を例示すれば、以下が挙げられる：	QPS手法に適合している生産微生物は、毒性学的試験を免除されるものとするが、ただし、全製造工程(生産、回収および精製)に関連した残留物、不純物、分解生成物による懸念が一切ないことが立証され、かつ、実験的データによって裏付けられることを条件とする。

<ul style="list-style-type: none"> - 食品酵素の原料、組成および特性のみならず、食品酵素の食品への使用についても安全の履歴が記録されており、相当に摂取されてもヒト健康への有害影響がないことが実証され、既存のあらゆる毒性学的試験によってもそれが裏付けられる場合。このような場合は、詳細な根拠（例えば動物の可食部、（非組換え）植物）を EFSA に提示し、評価を求めなければならない。 - 安全性適格推定（QPS）手法に適合している微生物から製造した食品酵素であり、全製造工程に由来する残留物、分解生成物または物質に関連した懸念がないことを立証できる場合（EFSA, 2005）。 - 特定の菌株からの食品酵素が徹底的に試験され、製造工程も、同じ菌株からの他の食品酵素の場合と著しい相違がない場合、このような食品酵素については一連の試験が免除されることがある。これはケースバイケースで決定される。（毒性学的データを提出しなくてもよい）詳細な理由を提出書類に提示するものとする。ただし EFSA は、さらなる説明を求める場合がある。 	
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

4.1.3 データ報告

CEFパネルのガイダンス	注釈／説明
<p>標準的な毒性学的試験に関するデータを報告する際には、当該OECDガイドラインに示されるデータ報告のための推奨事項に従うこと。実施した各試験に関して、被験物質が提出書類に記述される食品酵素を代表するものであることを明示し、かつ、セクション 3.1.2.2で定義される規格に基づく解析データによってそれを裏付けること。</p>	

4.1.4 毒性学的データ・ばく露データの審査、および結論

CEFパネルのガイダンス	注釈／説明
<p>各毒性学的試験に関して、重要な結果を強調すると共に、設定した場合は無影響量（NOEL）および／または無毒性量（NOAEL）、ならびに他の関連情報をすべて提示すること。動物において影響が見られた場合は、影響を生じさせた用量と、食品酵素の使用による可能性が高い食事ばく露との関係を検討し、適切な安全マージンを設定すること。重要視しない結果がある場合は、その理由を入念に説明すること。適切な場合は、結果の重要性の解釈を結論に含めること。</p>	<p>引き出した結論は、製品特異的（生産菌株または菌株系、および酵素特異的）なものであること。</p>

4.2 アレルギー誘発性

CEFパネルのガイダンス	注釈／説明
<p>経口摂取後の酵素タンパク質またはその分解生成物のアレルギー誘発性を予測するためのバリデートさ</p>	<p>用いたアプローチを詳述しなければならない。すなわち、データベース検索を行ったことを立証しなければ</p>

<p>れた試験方法は、現時点ではない。しかし、食品酵素のアレルギー誘発能に関する一部の情報は、遺伝子組換え植物で新たに発現したタンパク質の安全性評価で用いられている包括的、段階的、かつケースバイケースのアプローチを適用すれば入手することができる（EFSA, 2006a; FAO/WHO, 2001）。食品酵素源のアレルギー誘発性を検討し、かつ可能であれば、アミノ酸配列および／または発現したタンパク質と既知のアレルゲンとの間の構造的類似性を探索すること。この初期スクリーニングにより懸念する理由がある場合は、例えば遺伝子組換え植物由来の食品および飼料のリスク評価のための、遺伝子組換え生物に関する科学パネルのガイダンス文書（EFSA, 2006a）に記述される試験など、さらなる試験を実施してもよい。職場における安全性の評価など、別の目的で実施された他の試験（例：感作試験）の結果を入手できる場合は、それも提出すること。</p>	<p>ならない。 検索報告および用いた検索プログラムは、付属書に記載すること。</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------

5. 結論

CEFパネルのガイダンス	注釈／説明
<p>特定の試験を選択または除外した根拠、その妥当性、および例えば被験製品と市販製品間の規格の相違や、既知のアレルゲンとの構造的類似性など、不確実性があればその検討を含む安全性データおよび毒性学的試験の全体的な評価結果を提示すること。ヒトへの潜在的リスクの全体的評価も、既知のまたは予測されるヒトばく露量との関連で行うこと。</p>	<p>これまでのセクションでのデータに基づく製品関連の結論を提示すること。 安全な菌株系からの毒性データ（セクション4.1.2を参照）を用いてもよい。</p>

6. 提出書類一覧

CEFパネルのガイダンス	注釈／説明
<p>申請書類の提出に際しては、完全な一覧を含めること。また、引用したすべての参考文献の完全な写しも提出する必要がある。参考文献は以下のように引用すること：</p> <p>i. 発表データ</p> <ul style="list-style-type: none"> - 論文誌：著者名（全員の氏名とイニシャルも含めて完全に記載）、出版日、論文の標題、掲載誌名、巻番号、ページ番号 - 書籍：著者名、出版日、章／書籍の標題、（該当する場合は）編纂者、出版社、所在地、出版日、（該当する場合は）ページ番号 - インターネット：組織、報告の標題、ウェブサイトアドレス、アクセス日 	<p>存在する場合は特許文献も提出（写しを付属書として提出）すること。 提出書類一覧は電子形式のみで提出することができる。</p>

諸外国における食品添加物の規制等に関する調査報告書

2014年3月

株式会社 三菱総合研究所
人間・生活研究本部