

2009年11月16日

内閣府食品安全委員会事務局評価課内  
「添加物の食品健康影響評価」意見募集担当 御中

「添加物に関する食品健康影響評価指針（案）」について

日本生活協同組合連合会 組織推進本部 安全政策推進室  
室長 鬼武 一夫  
〒150-8913 東京都渋谷区渋谷 3-29-8  
電話 03-5778-8109

今回、貴委員会が「添加物に関する食品健康影響評価指針（案）」（以下指針案と表記します。）を検討し、公表したことは、貴委員会が今後実施するリスク評価について、一定の科学的妥当性を保証し、透明性を向上させる上で大変望ましいことであると考えます。

本指針案を充実させ添加物の安全性を一層向上させるため、以下の意見を提出いたします。

#### 1. 指針案全体に関する意見

**（意見1）申請者に求めるデータに関する記述は、本指針と平成8年厚生省ガイドラインとの一本化を検討すべきです。**

本指針案が作成された意図については、本文中で「食品健康影響評価の科学的妥当性、公平性の確保のため、また、国内外に評価の透明性を確保しながら、申請者等に対して必要なデータの明確化を図るため」と説明されています。ところが、指針案では評価に必要な知見について「平成8年厚生省ガイドラインに準じる」と規定した箇所も多く見受けられます。必要なデータの要件について、別々の省庁が管理する二つの文書に分散して記載するのは、申請者を始めとする関係者の利便性を損ねることになります。指針案作成の意図に反しており、かつ、極めて縦割りの対応と考えます。

申請者が準備すべきデータと、そのデータに求められるレベルについての規定は、厚生労働省と協議の上、文書を一本化することが望ましいと考えます。

**（意見2）既存添加物の再評価の考え方を示すべきです。**

本指針案では、消除の場合を除いて、既存添加物についてはほとんど触れられていません。既存添加物は、法的な扱いが異なるといえども、指定添加物と同様に広く食品に利用されており、その安全性が検証されなければならないと考えます。既存添加物名簿が確定されて以降、安全性の確認が必要と分類されたものについては一部の毒性試験が実施されていますが、十分なリスク評価が行われているとは言えません。したがって、本指針において、必要であれば厚生労働省と協調し、既存添加物の再評価の考え方を同時に示すのが貴委員会の重要な役割であると考えます。

**(意見3) 抗菌性物質に対する評価指針を検討すべきです。**

これまでに抗菌性物質であるナタマイシンやナイシンが添加物に指定され、最近ではフルジオキソニルのリスク評価が完了しています。抗菌性物質の評価では、他の添加物にはない、耐性菌問題と腸内細菌に対する影響を重視すべきであると考えます。JECFA(FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議)の安全性評価原則<sup>12)</sup>にはこうした記載があり、貴委員会における動物用医薬品の安全性評価ではこの2点を評価しています。

しかし、本指針案ではこの点に全く触れられていません。評価に必要な資料および試験法ガイドラインに抗菌性物質に対する対応の観点も盛り込むべきであると考えます。

**(意見4) リスク評価に当たっては、添加物の規格も重視すべきです。**

JECFAにおいては、不純物等の制限、毒性試験に用いた被験物質との同等性の確認、GMP(適正製造規範)奨励等のため、規格の作成を行っています。添加物にはまず規格が必要であり、その上で初めて当該品目のリスク評価が可能になるという考え方と思われま

す。指針案ではこうした観点についてほとんど記述されておらず、検討が必要と考えま

**(意見5) 毒性試験等の資料の公開を進めるべきです。**

食品安全委員会の発足によって、リスク評価のプロセスの透明性は格段に進みましたが、申請者が提出した資料の一部が公開されないことは問題だと考えます。いわゆる企業秘密の保持がその理由と考えられますが、毒性試験等のデータの全てが企業秘密に該当するとは考えにくく、該当箇所を削除しての公開は可能と思われま

す。添加物として使用が許可された場合、それを摂取することになるかもしれない消費者の知る権利と言う観点からも、一層の情報公開を推進するべきであり、公開する意義は大きいと考えま

す。なお、農薬分野については、評価終了後ではありますが(独)農林水産消費安全技術センターのホームページ<sup>3)</sup>にメーカーの協力により農薬抄録が掲載されています。

**(意見6) リスク管理機関の策定した規格や使用基準の確認を行うべきです。**

添加物のADI(一日摂取許容量)は貴委員会が設定し、規格や使用基準は厚生労働省が策定しています。しかし、規格や使用基準は添加物の安全確保に密接にかかわるものであることから、厚生労働省が策定する規格や使用基準について、リスク評価をした立場から、その妥当性を確認し、必要であればリスク管理機関に対して勧告、コメント等を提出することも貴委員会の任務とすべきではないかと考えま

す。たとえば、加工デンプンのリスク評価<sup>4)</sup>において、貴委員会は「プロピレンオキシドが残留する可能性のある加工デンプンについては、技術的に可能なレベルでプロピレンオキシドの低減化を図るよう留意するべきである。」とコメントしていますが、加工デンプンの指定においては、プロピレンオキシドの残留の上限量は設定されませんでした。

**(意見7) 貴委員会の化学物質系分野全体における評価手法の統一化についても検討すべきです。**

今回、貴委員会の添加物専門調査会でこのような指針案をまとめられたことは前進

だと思いますが、同一の化学物質が添加物、農薬、動物用医薬品等、複数の用途で用いられる場合があります。このような化学物質の評価において、担当する専門調査会によって、申請者に要請するデータ、評価手法、評価書の記載事項等が異なることは好ましくありません。

今後は、貴委員会の化学物質系分野全体として評価手法を議論し、統一化を図っていく取り組みも必要と考えます。

## II. 個別部分に関する意見

・第1章 第4「添加物の食品健康影響評価の基本的考え方」について

### (意見8) 遺伝毒性発がん物質の具体例を示すことが望ましいと考えます。

添加物の毒性で特に問題になるのは遺伝毒性発がん性物質です。指針案では、「遺伝毒性発がん物質とは、当該物質又はその代謝物が DNA に直接作用する遺伝子突然変異又は染色体異常誘発性を示し、当該遺伝毒性に係る作用が発がん機序の一部であると考えられるものをいう。その遺伝毒性は *in vivo* で（可能であれば発がんの標的臓器で）確認される必要がある。」と定義されていますが、これで遺伝毒性発がん物質か否かを明確に区別できるか疑問です。

たとえば、当該物質の代謝の過程で活性酸素が生じ、8-オキシグアニンを生成するような場合、その物質は遺伝毒性発がん性物質と考えるのでしょうか？ 活性酸素に遺伝子傷害性のあることが知られているので、このような物質を遺伝毒性発がん性物質に含めるか否かは極めて重要と考えます。代謝の過程で活性酸素を発生させる物質が数多く考えられることから、指針中で遺伝毒性発がん性物質の具体例を示すことが望ましいと考えます。

### (意見9) 遺伝毒性発がん物質への対応をより明確にすべきです。

指針案では、評価の前提として「遺伝毒性発がん物質については、当面、原則として閾値が存在しないとの考えに基づき評価を行う」とした上で、「遺伝毒性発がん物質との評価のなされた添加物については、前項により、当面、原則として承認するべきではない」としています。これは、添加物のように意図的に食品に使用する化学物質については、遺伝毒性発がん物質であるものは認めないとの方針と解釈できます。しかし一方で、「やむを得ず含有される不純物又は副生成物が遺伝毒性発がん性物質である場合には、その含有量を技術的に可能な限り低減化させるべきであるが、VSD（実質安全量）等の考え方に基づき総合的に評価する。」としています。同じ遺伝毒性発がん物質でも添加物中の不純物ならばこれを認める場合があることになり、評価の前提と矛盾が生じていると考えます。

また、たとえば、小麦粉処理剤として使用が認められている添加物の臭素酸カリウムは、遺伝毒性発がん物質とされています<sup>5)</sup>が、不純物や副生成物には該当しないと思われます。

### (意見10) 遺伝毒性発がん物質の評価手法においては、ベンチマークドース、MOEによるアプローチをVSDよりも優先させるべきであると考えます。

JECFAは第60回会合（2003年2月6-12日）において、CCRVDF（コーデックス委員会食品残留動物用医薬品部会）からの、VSDを決定するために数学的モデルを用いることの可能性についての質問に対して、否定的に回答しています

i。

現在では既に VSD アプローチよりも、ベンチマークドースアプローチによる MOE（曝露マージン）の算出のような方法が、より一般的になっていると思われます（たとえば、JECFA によるアクリルアミドの評価<sup>6)</sup>）。また、これに関連して、IPCS（国際化学物質安全性計画）の環境保健クライテリア 239<sup>7)</sup>が出版されています。また、EU においても EFSA（欧州食品安全機関）が、ベンチマークドースアプローチ使用のガイダンス<sup>8)</sup>や、遺伝毒性発がん物質のリスク評価に対して MOE アプローチを推奨する意見<sup>9)</sup>を公表しています。

**（意見 1 1）評価書には小児の ADI 比を明記すべきです。**

指針案では「妊婦・胎児、乳幼児、小児、高齢者等における検討は、リスクを考慮できる知見がある場合に必要に応じて行うべきである。」とされていますが、たとえば、ハイリスクグループである小児については、体重当たりの添加物摂取量はエネルギー摂取量から成人の約 2 倍と推定されます<sup>10)</sup>。したがって、添加物の推定摂取量との関連で ADI の妥当性を検証する際には小児における ADI 比も必ず明記すべきであると考えます。

貴委員会の農薬評価書においては、国民全体の推定摂取量の他に、小児、妊婦、高齢者の推定摂取量を別途記載していることから、分野の異なる評価書の記載内容を整合させる方向での検討も必要と考えます。

- ・第 1 章 第 5 「評価に必要な資料及び試験データ等の考え方」について

**（意見 1 2）「長い食経験」の定義を示すべきです。**

指針案では、「国際汎用添加物については、ヒトでの長い食経験を考慮して…」としていますが、貴委員会が考える「長い食経験」とはどのくらいの期間かを示すべきであると考えます。

たとえば、カナダ保健省の新規食品の安全性評価ガイドライン<sup>11)</sup>では、製品の安全な使用歴を、数世代以上<sup>ii)</sup>と例示しています。弊職は国際汎用添加物について、長い食経験があるとは考えていません。

- ・第 1 章 第 7 「リスク判定」について

**（意見 1 3）「重篤な毒性」の具体例を示すことが望ましいと考えます。**

指針案では「情報が不十分な場合、評価対象添加物が重篤な毒性を示す場合等においては、それぞれの要因に対して追加の安全係数 1~10 を用いる。」としています。「重篤な毒性」については、IPCS の例を脚注に記載していますが、貴委員会が「重篤な毒性」として重視する例を示すべきであると考えます。

---

i JECFA の回答<sup>12)</sup> : "The determination of a "virtually safe dose" has been used by some for those chemicals for which thresholds have not been identified and may not exist, e.g. chemicals that are carcinogenic and genotoxic. However, JECFA is not confident that it is possible, using currently available methodology, to identify a dose of such a compound that is without an acceptable risk to consumers."

ii "Historical evidence indicating ongoing, frequent consumption by a cross-section of the population where it has been used over several generations."

**(意見 14) LOAEL しか求められない毒性試験は適正な試験とは言えません。**

指針案では「LOAEL を基に ADI を設定する場合、追加の安全係数に 1~10 を用いる。」としていますが、LOAEL (最小毒性量) しか求められない試験は適正な試験とは言えず、申請者には NOAEL (無毒性量) が得られる毒性試験の実施を求めるべきです。仮に、NOAEL が求められない例があるとすれば、どのような試験あるいは添加物かを具体的に示す必要があります。

**(意見 15) 追加の安全係数の記述について。**

追加の安全係数を 1 とすることはあり得ないことから、1~10 ではなく、2~10 と表記すべきであると思われます。

**(意見 16) グループ ADI を適用する場合の「グループ」の定義を明確にするべきです。**

ADI 設定に当たってグループ ADI の考え方は必要と考えますが、その場合「グループ」の定義をどのようにするが重要です。毒性発現のメカニズムが同一で、したがってエンドポイントが同じ添加物を同じグループとするのか、あるいはメカニズムは異なってもエンドポイントが同じなら同じグループに該当するのか、この点を明確に示すべきであると考えます。

・第 1 章 第 8 「再評価」について

**(意見 17) 積極的に再評価を実施するためのアクションプログラムが必要です。**

古い時代に指定され、現在も使用されている添加物が多数存在しています。中には変異原性試験等の実施により毒性試験データが補強された品目もありますが、安全性の検証としては十分とは言えず、本指針案で述べられている評価の考え方や基準に適合していないものも存在すると考えられます。こうした添加物については、今日のように資料の公表も審議内容の公開もされていないため、消費者は評価の妥当性が判断できません。「添加物の安全性は最新の科学的知見に基づいて評価されている」と言われることもありますが、再評価がなされなければ、「添加物の安全性は、それが指定された時点での科学的知見に基づいて評価されている」と言わざるを得ません。今回の指針の策定を機に、リスク管理機関と連携して使用実態等を考慮した優先順位リストを策定した上で、順次添加物の再評価に取り組むことが望ましいと考えます。また、コストや人員等の理由から、行政だけで再評価の仕組みが作れないのであれば、たとえば、医薬品の再評価制度等を参考に、添加物にも、5 年毎の安全性情報の収集と公表を事業者が義務付ける等、積極的な再評価につながる何らかの枠組みを検討すべきであると考えます。

・第 2 章 第 2 「安全性に係る知見」について

**(意見 18) ヒトで特徴的に生じる代謝物の同定方法を例示すべきです。**

体内動態試験について、「原則として、ヒトで特徴的に生じる代謝物の有無を検討し、必要に応じて、その毒性試験を行う。」としています。しかし、その方法については、平成 8 年厚生省ガイドラインにも示されていないため、「ヒトで特徴的に生じる代謝物」をどのように検索同定するのか、具体的な方法を例示すべきであると考えます。

**(意見 19) 試験群における最少動物数を規定すべきです。**

毒性試験について、亜急性毒性試験、慢性毒性試験、発がん性試験、生殖毒性試験および出生前発生毒性試験において、用いるべき動物数が記載されていません。本指針は動物実験のガイドラインでもあるため、試験群における最少動物数を規定すべきであると考えます。「平成 8 年厚生省ガイドラインに準じる」のかもしれませんが、亜急性毒性試験、慢性毒性試験、発がん性試験にはその記載がありません。

**(意見 20) アレルゲン性の考え方について。**

アレルゲン性試験で陽性であることが明確になった場合、発がん性と同様に、その閾値を証明するのは困難と考えられます。当該添加物が閾値の証明できないアレルゲン性を有する場合は、ADI も設定できないことになると思われませんが、このような場合は添加物として指定されないことになるのでしょうか。

・第 2 章 第 4 「一日摂取量の推計」について

**(意見 21) 高摂取群を考慮した曝露評価を検討すべきです。**

添加物摂取量の推定では、従来から、食品の摂取量に国民一人当たりの平均摂取量を用いている場合が多いのですが、当該添加物が含まれる食品を平均摂取量以上に多く摂取する人々（高摂取群）も存在します。これらの人々に対する健康リスクを見積もることも重要であり、平均摂取量だけのリスク評価では不十分と考えます。

ちなみに、本指針中の「栄養成分の評価方法」における記載には「平均値のみならず習慣的な摂取量の分布を必要に応じて検討する」としており、このような方法論について、栄養成分に限らず検討するべきであると考えます。

以上

参考文献

- 1) 林裕造ほか監訳 (1989) JECFA 食品添加物の安全性評価の原則, WHO/薬事日報社, pp.51-54 (原文: Principles for the safety assessment of food additives and contaminants, WHO Environmental Health Criteria No.70 (1987))
- 2) JECFA and JMPR (2008) Project to update the principles and methods for the assessment of chemicals in food (draft document), Chapter 4: Toxicological and clinical studies and evaluation for hazard identification and characterization, pp.100-103 [http://www.who.int/ipcs/food/update\\_project/en/index.html](http://www.who.int/ipcs/food/update_project/en/index.html)
- 3) 農林水産消費安全技術センターホームページ(農薬抄録及び評価書), <http://www.acis.famic.go.jp/syouroku/index.htm>
- 4) 食品安全委員会 (2007) 添加物評価書 加工デンプン, [http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-tuuchi-modified\\_starch191129.pdf](http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-tuuchi-modified_starch191129.pdf)
- 5) 食品安全委員会 (2007) 臭素酸カリウム(ファクトシート), <http://www.fsc.go.jp/sonota/factsheet-kbro.pdf>
- 6) JECFA (2006) Safety evaluation of certain contaminants in food, WHO food additive series: 55, [http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241660554\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241660554_eng.pdf)
- 7) ICPS (2009) Principles for modelling dose-response for the risk assessment of Chemicals, Environmental Health Criteria: 239, [http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241572392\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241572392_eng.pdf)

- 8) EFSA (2009) Guidance of the Scientific Committee on Use of the benchmark dose approach in risk assessment, The EFSA Journal, 1150, 1-72,  
[http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa\\_locale-1178620753812\\_1211902629553.htm](http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1211902629553.htm)
- 9) EFSA (2005) Opinion of the Scientific Committee on a request from EFSA related to a harmonised approach for risk assessment of substances which are both genotoxic and carcinogenic, The EFSA Journal, 282, 1-31,  
[http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa\\_locale-1178620753812\\_1178620763354.htm](http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1178620763354.htm)
- 10) 厚生労働省 (2009) 平成 18 年国民健康・栄養調査報告,  
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyou08/index.html>
- 11) Health Canada (2006) Guidelines for the Safety Assessment of Novel Foods,  
<http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/legislation/guide-ld/nf-an/guidelines-lignesdirectrices-eng.php>
- 12) JECFA (2003) Risk assessment policy for recommending maximum residue limits for veterinary drugs in food: Response from the sixtieth meeting to the questions raised by the 13th session of the CCRVDF on risk assessment principles, <http://www.who.int/ipcs/food/jecfa/summaries/en/ccrvdf60.pdf>