

令和4年度厚生労働行政推進調査事業費補助金（食品の安全確保推進研究事業）
総括研究年度終了報告書

輸出に向けて加工食品に用いられる食品添加物の安全性評価の加速のための研究

研究代表者 窪崎 敦隆 国立医薬品食品衛生研究所

研究要旨

第200回臨時国会において、「農林水産物及び食品の輸出の促進に関する法律」（令和元年法律第57号）が成立し、令和2年4月1日に施行された。本法律は、日本で生産された農林水産物や加工食品の輸出の促進を図るため、輸出に取り組む事業者の支援等を行うことにより、農林水産業・食品産業の持続的な発展に寄与することを目指している。3年目の令和4年度は、今後、加工食品の輸出の拡大が期待されるアセアン諸国などがコーデックス委員会において作成されるグローバル規格を準用していることから、Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives（JECFA）の安全性審査、特に天然由来成分の品質や評価に関する事例等の解析を行い、本研究期間内に目標を達成する計画とした。

本年度は、コーデックス委員会において作成されるグローバル規格に着目したことから、「JECFAにおける食品添加物の安全性評価に関する情報収集と解析」、「日本からのJECFAリスク評価申請に関する実態調査」、「毒性病理試験における国際調和の動向」、「EHC240食品中の化学物質に関する評価」、「GSFA準拠の国の食品添加物使用許可申請におけるコンサルタントの役割」の調査研究を行った。

JECFAが公表している資料のうち、JECFAでの評価過程で指摘が多く、天然由来成分の食品添加物の評価として参考になると考えられた9種類の食品添加物を選択した。具体的には、「Carob bean gum」「Curcumin」「Gellan gum」「Jagua blue」「Lutein and Lutein esters」「Mineral oil」「Rosemary extract」「Steviol glycosides」「Quillaia extract」であったが、JECFAの指摘や追加情報提出要望が伝えられたCCFAでどのような議論が行われたかが明らかとなった。次に、我が国から「JECFAによる評価のための食品添加物の優先リストの追加及び変更の提案」を提出する際に、日本食品添加物協会が申請者との仲介を務めていることから日本食品添加物協会の担当者に、申請の手順や留意点等に加えて、これま

での対応等について聴取を進めた。その結果、2013年3月開催のCCFA45以降の直近10年間に日本がデータ提供者となっている品目と支援状況について情報を入手することが出来た。毒性試験について、米国、欧州及び国際機関において、他の国や地域における食経験の有無にかかわらず食品添加物の安全性評価に必要なデータに違いは少ないが、同じ所見に対する評価や用いる専門単語が日本と諸外国で異なることがあるため、この問題の解決に資する国際動向の整理を行った。EHC240については、食品中の化学物質のリスク評価の原則と手法として重要である第4章の「ハザードの特定と特徴づけ：毒物学的および毒性学的特性とヒト試験」の項目の整理を行った。今後、我が国の加工食品の輸出が拡大することが期待できる国の中にコーデックス委員会において作成される国際的な食品添加物の一般規格GSFAを準用している国・地域が多いことから、それらの国々における食品添加物使用許可申請におけるコンサルタントの役割について情報を集めた。具体的には、シンガポールなど10か国から構成されるアセアン諸国とUAE及びサウジアラビアを含む湾岸協力理事会加盟国を対象に行った。

農林水産物及び食品の輸出の促進に関する法律が施行されたことを受けて、厚生労働省では農林水産省と共同で食品輸出拡大のため、相手国・地域の規制等への対応強化を進めている。食品添加物に関しては、輸出先国の許可申請等に関する技術支援を行うもので、具体的には、農林水産省が行っている「輸出環境整備推進委託事業」において、事業者・農林水産省・厚生労働省の三者協議会に厚生労働省食品基準審査課担当官と共に出席している。令和4年度に、三者協議会は計4回開催された。その際に本研究で得られた情報等を踏まえた申請支援や技術的指導を行っており、本研究の成果は、これらの施策に直接活用されている。また、研究成果は、日EU経済連携協定における衛生植物検疫措置（SPS）に関する専門委員会の対処方針案作成等の基礎資料としても活用できると考えられる。平成31年2月1日に発効した日EU経済連携協定では、SPS専門委員会において食品添加物が議題に挙がっている。令和4年12月7日から2日間開催された第4回会合において、食品添加物に関して、会合中に提起された問題を引き続き意見交換することで同意されており、欧州における指定手続きの仕組みを詳細に把握したうえで、科学的根拠に基づいた的確かつ合理的な対応が可能となることが期待できる。

協力研究者
林新茂 東京農工大学客員教授

A. 研究目的

第 200 回臨時国会において、「農林水産物及び食品の輸出の促進に関する法律」（令和元年法律第 57 号）が成立し、令和 2 年 4 月 1 日に施行された。本法律は、日本で生産された農林水産物や加工食品の輸出の促進を図るため、輸出に取り組む事業者の支援等を行うことにより、農林水産業・食品産業の持続的な発展に寄与することを目指している。現在、日本の加工食品は、諸外国で人気が高く輸出量の拡大が見込まれる分野であるが、日本と輸出先国で食品添加物の規制が異なることから、日本で使用が認められている食品添加物を含む加工食品が、輸出先国で食品添加物の使用が認められていないことを理由に輸出できないという問題が生じている。海外に輸出する加工食品に用いられる食品添加物の安全性については、輸出先国としても関心が高く、相手国・地域における食品添加物にかかる評価への対応が輸出促進の課題の一つとなっている。そこで、本研究では、食品添加物、特に天然由来の添加物の安全性や規格基準に関して輸出先国がどのような点に着目して評価しているか等について情報を収集し整理することで、輸出拡大のための相手国・地域の規制等への対応に関する問題の解決につながる道筋を示すことを目的にしている。

本研究は、相手国・地域における食品添加物にかかる安全性審査や規格基準の着目点について取りまとめるとともに、期間内に天然由来の添加物の評価に資する事例集等の作成及び問題の解決策をまとめる計画である。1 年目の令和 2 年度は米国、2 年目の令和 3 年度は欧州の安全性審査や規格基準について調査研究を行った。3 年目の令和 4 年度は、今後、加工食品の輸出の拡大が期待されるアセアン諸国などがコーデックス委員会において作成されるグローバル規格を準用していることから、Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) の安全性審査、特に天然由来成分の品質や評価に関する事例等の解析を行うこととした。

B. 研究方法

本研究は、食品の流通のグローバル化を踏まえ、国内で使用が許可されている食品添加物のうち、特に天然由来の食品添加物を含む加工食品の輸出を推進する目的で、輸出先国における品質及び安全性に関する具体的な評価のポイントについて調査研究を実施した。3 年目の令和 4 年度は、コーデックス委員会において作成されるグローバル規格に着目したが、具体的には、以下の項目について調査研究を行った。

B-1. JECFA における食品添加物の安全性評価に関する情報収集と解析

JECFA の安全性審査では、評価作業

の過程で要請者に対して追加のデータを求めることがあるが、それらの意見には JECFA の安全性審査に関する重要な情報が含まれている可能性があると考えた。これまでに評価対象となった天然由来成分等の食品添加物に関する事例を抽出し、JECFA の意見及びコーデックス委員会の食品添加物部会 (CCFA) が開示している情報を収集して精査を行った。

B-2. 日本からの JECFA リスク評価申請に関する実態調査

JECFA によるリスク評価を受けるためには、International Numbering System (INS) 番号を取得したのち、実験動物を用いた安全性試験等の結果を CCFA の議論を経て JECFA 事務局へ提出する必要がある。これまで、我が国からコーデックス委員会や JECFA 事務局へ提出する申請書等については日本食品添加物協会が申請者との仲介を務めていることから、日本食品添加物協会の担当官に、これまでの対応等の実態について情報を収集し、整理した。

B-3. 毒性病理試験における国際調和の動向

令和2年度に行った国外への使用許可申請の経験者への聞き取り調査において、毒性・病理分野において、日本と諸外国で同じ所見に対する評価や用いる専門単語に異なる点が存在することが問題との指摘があった。日本で行った毒性試験の結果が海外で

使用することが難しい現状を踏まえ、本年度も引き続き、この問題の解決に向けた毒性学及び病理学分野の動向について整理した。

B-4. EHC240 食品中の化学物質に関する評価

令和2年度に行った国外への使用許可申請の経験者への聞き取り調査の結果と本年度がコーデックス委員会において作成されるグローバル規格に着目したことから、Environmental health criteria 240 (EHC240) の第4章について情報を整理した。

B-5. GSFA 準拠の国の食品添加物使用許可申請におけるコンサルタントの役割

コーデックス委員会において作成される国際的な食品添加物の一般規格 General Standard for Food Additives (GSFA) を準用している国・地域における食品添加物使用許可申請について、欧米での調査と同様に、アセアン諸国及び湾岸協力理事会加盟国におけるコンサルタントの役割等に関して情報を整理した。

C. 研究結果

C-1. JECFA における食品添加物の安全性評価に関する情報収集と解析

JECFA は、コーデックス委員会の Codex Committee on Food Additives (CCFA) の要請に従い、食品添加物の安全性評価を行っている。今回、JECFA 及び CCFA における審議資料から天然

由来成分の食品添加物及び関連物質の安全性に関する視点を理解するうえで参考になると考え、複数回協議されている天然由来成分の食品添加物及び関連物質について調査を行うこととした。

最初に、JECFA のミーティングレポート一覧

([https://www.who.int/groups/joint-fao-who-expert-committee-on-food-additives-\(jecfa\)/publications/reports](https://www.who.int/groups/joint-fao-who-expert-committee-on-food-additives-(jecfa)/publications/reports)) から、期間を 2000 年から 2022 年に定め (一部それ以前も含む)、食品添加物に関するレポートである「Evaluation of certain food additives : XX-XX (番号) report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives」もしくは「Evaluation of certain food additives and contaminants : XX-XX (番号) report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives」というタイトルの文書を抽出した。2000 年以降に期間を定めたのは、それ以前のレポートになるとファイルが古く、追跡が難しいと判断したためである。その結果、該当する食品添加物に関する 2000 年以降の JECFA のレポートは、全部で 23 個であった。それらの中で評価されている食品添加物名を全て抽出したところ、のべ 276 個の食品添加物について評価が行われていた (資料 1-1)。さらに、JECFA において複数回に渡って評価されている食品添加物を探索した結果、63 個であった (資料 1-2)。本研究

では、その内の天然由来成分の食品添加物及び関連物質である以下の 9 個に着目して更なる調査を行った。

- ① Carob bean gum
- ② Curcumin
- ③ Gellan gum
- ④ Jagua blue
- ⑤ Lutein and Lutein esters
- ⑥ Mineral Oils
- ⑦ Rosemary extracts
- ⑧ Steviol glycosides
- ⑨ Quillaia extract

次に、JECFA の指摘や追加情報提出要望が伝えられた Codex Committee on Food Additives (CCFA) で、どのような議論が行われたかについても確認するために該当する年の議事録を確認して、過去の審議の経過も含めて収集した。コーデックス委員会は、消費者の健康の保護、食品の公正な貿易の確保等を目的として国際食品規格の策定を行う機関であり、コーデックス委員会の CCFA は、食品添加物の横断的な規格基準、実施規範等の検討を行っている。9 個の食品添加物について、該当の CCFA レポート (<https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/committees/committee/related-meetings/en/?committee=CCFA>) を探索し、それぞれの食品添加物に関する要請内容を収集した。それぞれに呼応する JECFA の対応内容等の安全性評価に関する記載を中心に時系列順に整

理することで、天然由来成分の食品添加物及び関連物質の安全性評価を考えるうえで、重要な情報をまとめることができた(資料1-3)。我が国では、酵素処理過程を経た食品添加物も既存添加物としているが、海外では酵素処理は化学反応であって天然添加物とされないことから毒性試験が求められていた。

C-2. 日本からの JECFA リスク評価申請に関する実態調査

我が国から「JECFA による評価のための食品添加物の優先リストの追加及び変更の提案」を提出する際に、日本食品添加物協会が申請者との仲介を務めていることから日本食品添加物協会の担当者に、申請の手順や留意点等に加えて、これまでの対応等について聴取を進めた。その結果、直近10年間(2013年3月開催のCCFA45以降)に日本がデータ提供者となっている品目と支援状況について情報を入手することが出来た(資料2)。その結果、日本食品添加物協会が会員企業に対して、申請書・評価用資料の提出、申請書・評価用資料の英文チェック、助言等を行っている実態が明らかとなった。

C-3. 毒性病理試験における国際調和の動向

毒性試験について、米国、欧州及び国際機関において、他の国や地域における食経験の有無にかかわらず食品添加物の安全性評価に必要なデータ

に違いは少ないが、同じ所見に対する評価や用いる専門単語が日本と諸外国で異なることがあるため、この問題の解決に資する国際動向の整理を進めた。本年度は、毒性病理試験の国際調和の動向のうち、引き続き、International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria (INHAND) に着目をして情報の整理を行った。INHAND は、2005年から毒性病理学における命名法と診断基準の国際的な調和について活動を行っている組織であり、グローバル編集運営委員会(GESE)がプロジェクトの全体的な目的の調整を支援していた。げっ歯類や非げっ歯類の統一した用語の開発に関しては、北米、欧州、日本の専門家が参加するワーキングで議論され、Journal of Toxicologic Pathology 誌や Toxicologic Pathology 誌に掲載されるとともに、ウェブサイト(www.goReni.org)で紹介されるなど大きな進展があった。

C-4. EHC240 食品中の化学物質に関する評価

EHC240 は、2009年に公開されたFAO/WHO 合同専門家委員会(the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives; JECFA) およびFAO/WHO 合同会議(the Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues; JMPR) の作業のための「食品中の化学物質のリスク評価の原則と手法」に関する文書である。1960年代以降、コーデックス委員会、加盟国およびその他の利害関係

者に対して、食品添加物に関しては JECFA、農薬残留物に関しては JMPR が科学諮問機関としての役割を果たしてきた。JECFA と JMPR は、それぞれ手引書を作成して作業を進めていたが、食品中の化学物質の評価の手順と複雑さに対応するため 2009 年に EHC240 を合同で作成して公表した。本研究では、これまでに 2020 年に改訂版が出された「遺伝毒性 Section 4.5」と第 6 章「食品中の化学物質に関する食事ばく露評価」について調査を行ったが、本年度は、公表当時から変更されていないが、食品中の化学物質のリスク評価の原則と手法として重要である第 4 章の「ハザードの特定と特徴づけ：毒物学および毒性学的特性とヒト試験」の項目を整理した(資料 3)。但し、令和 2 年度に調査した「遺伝毒性 Section 4.5」は除外した。全ての項目が食品添加物のリスク評価に当てはまるわけではないが、JECFA での評価のために必要な項目が網羅的に理解できる重要な文書であった。

C-5. GSFA 準拠の国の食品添加物使用許可申請におけるコンサルタントの役割

今後、我が国の加工食品の輸出が拡大することが期待できる国の中にコーデックス委員会において作成される国際的な食品添加物の一般規格 GSFA を準用している国・地域が多いことから、それらの国々における食品添加物使用許可申請におけるコンサルタントの役割について情報を集めた。

具体的には、シンガポールなど 10 か国から構成されるアセアン諸国と UAE 及びサウジアラビアを含む湾岸協力理事会加盟国を対象に調査を行った。

C-5-1. アセアン諸国のコンサルタント会社

東南アジアにおいて食品添加物のコンサルティングサポートを行っている企業として以下の方法で選定を進めた。

- デスクトップ調査により、企業ウェブサイト、Opencorporate、LinkedIn の公開情報から企業のリストを作成した。
- 「FDA 国名 申請代行」、「FDA Apply 国名」等の関連ワードで国ごとに検索をし、企業名、所在地、電話番号、住所、設立年、資本金、従業員数、URL、参考となるコンサルティング費用、オフィス所在地等について情報の整理を行った。
- 個人事業者を除くため、従業員数が 2 名以上の企業または企業名に Inc.、LLC、LLP が含まれている企業のみとした。
- 各社に電話もしくはメールにて連絡し、食品添加物に関する対応の可否の確認を行った。事業内容が異なるもの、電話確認後食品添加物の対応が不可な企業に関しては調査対象から除外した。

その結果、50 社が該当しており、東南アジアにおいて、食品添加物許可申請に関するコンサルティングを提供

している企業は、会社設立の支援など、食品以外の分野でもサービスを提供している場合が多いことに加え、以下のことが分かった。

- ・ 東南アジアにおいては、シンガポールを本社とするコンサルティング会社が多く、その他東南アジア地域も対応していることが多かった。
- ・ 日本を拠点とするコンサルティング会社の場合、各国のパートナーと提携した上で対応可能国としてサービスを提供しているケースが多く、日本語窓口でのワンストップサービスを売りとしていた。
- ・ 各国や地域における FDA の規制に関して、自社で全行程を対応している企業と実務アウトソースにて窓口での品質担保を行っている企業とに分かれていたが、詳細は直接問合せをする必要があった。
- ・ 食品添加物のみを専門としている企業はとても少なかったが、食品関連、化粧品等を含む FDA 関連、公的手続きの申請等に特化するなど各社の特徴があった。
- ・ 費用に関しては申請する品目等の詳細が無いと試算が難しいとの回答が多かった。実際の申請は現地企業側にて行うため、各国の輸入代理店となるパートナーが既にいるかどうかポイントとなることであった。

C-5-2. 湾岸協力理事会加盟国のコンサルタント会社

湾岸協力理事会加盟国における食品添加物のコンサルティングサポートを行っている企業を以下の方法で選定を進めた。

- ・ デスクトップ調査により、食品添加物又は食全般に関する規制への解決手段の提示が可能としている企業を探索し、企業ウェブサイト、LinkedIn の公開情報から企業名、所在地、電話番号、住所、設立年、資本金、従業員数、URL、参考となるコンサルティング費用、オフィス所在地、対応可能国（対応可能地域の情報が無い場合は拠点のある地域を対応可能国とした）、メール確認の可否等について情報の整理を行った。但し、UAE（アラブ首長国連邦）国内では、全ての企業は私書箱に紐づけられており、私書箱番号と企業名で郵便物が届くことになっていた。イスラム圏の多くの国では住所という概念が近年まで存在しておらず、AAA 市 BBB 区 CCC 通りの DDD の向かいの EEE ビルのオフィス番号 FFF 番、のような長文の説明書きが住所の代わりになっている場合が多く、大体は地域名とビル名で記載されていた。
- ・ 食品添加物に関して記載がない企業が多いため、リストアップした全ての企業に食品添加物許可申請対応の可否の確認を行い、事業内容が異なるもの、電話確認後食品添加物の対応が不可な企業に関しては調査対象から除外した。

その結果、30社が該当していた。湾岸協力理事会加盟国における食品添加物許可申請に関するコンサルティングサービスは、ISOやハラール認証、食品輸入販売許可申請を含む食関係の許可申請、法人登記や商標登録などの行政機関への申請手続きを輸出入支援や経営コンサルティングの一部として行う企業が大多数を占めていた。

本調査の結果、以下の情報が得られた。

- ・ 費用の見積もりはメールのみでの回答が得られなかったため、各社へ直接の問い合わせが必要であった。
- ・ 食品だけではなく化粧品やサプリメント、医療機器の許可申請を行っている企業も多かった。
- ・ 選定した企業のほぼ全てが資本金や相談費用を開示しておらず、見積もり入手には詳細情報を基に問合せをする必要であった。
- ・ メールの返答があった企業のうち、4社からは価格提示の前にオンラインでのミーティングを行いたいという回答があり、そのうち1社からは秘密保持契約締結なしでの回答は不可能との回答があった。
- ・ 経営コンサルティングやマーケティングコンサルティングを主業務としている企業は各国や地域における専門性の高い弁護士、行政書士や有識者などに業務を委託している場合もあった。
- ・ 食品添加物許可申請に関するコン

サルティングサービスを提供しているのは、特定の1カ国ではなく湾岸諸国6カ国の対応が可能な企業が多く、特定の国のみを記載している企業も対応が可能と考えられた。

- ・ UAEでは、各首長国で基準が異なり各行政機関での申請が必要としているが、EUや国際機関の定めた食品の規定や基準を取り入れており、食品添加物についても国際機関で認可されたものに関しては通常認可されていた。
- ・ UAE内で販売される全ての食品は基準や標準化を担当する連邦標準化計測庁(ESMA)という機関に許可を受ける必要があり、FIRS(Food Importing & Re-export System)に登録後にESMAからの許可が下りる。また、中継貿易拠点としての特性上、世界中から様々な食品が出入りするため、食品添加物の申請は米国や日本ほど難しくないという情報があった。
- ・ 湾岸諸国は湾岸標準化機構(GSO)で食品の規定や基準を判断しているが、ESMAがGSOのメンバーである背景もあり、ほぼ同様の基準を設定していた。
- ・ 実態として、例外はあるものの、EUや国際機関で認可されたものは基本的に湾岸諸国各国で認可されるという情報があった。

D. 考察

農林水産物及び食品の輸出の促進

に関する法律が施行されたことを受けて、厚生労働省では農林水産省と共同で食品輸出拡大のため、相手国・地域の規制等への対応強化を進めている。食品添加物に関しては、輸出先国の許可申請等に関する技術支援を行うもので、具体的には、農林水産省が行っている「輸出環境整備推進委託事業」において、事業者・農林水産省・厚生労働省の三者協議会に厚生労働省食品基準審査課担当官と共に出席している。令和4年度に、三者協議会は計4回開催された。その際に本研究で得られた情報等を踏まえた申請支援や技術的指導を行っており、本研究の成果は、これらの施策に直接活用されている。今後、輸出先国の新規使用許可申請を希望する企業や団体が出てきた際に、本研究の成果を利活用することにより、技術水準の向上や迅速化に資すると考えられ、食品安全政策の適切な施行に貢献すると考えられる。

また、研究成果は、日EU経済連携協定における衛生植物検疫措置（SPS）に関する専門委員会の対処方針案作成等の基礎資料としても活用できると考えられる。平成31年2月1日に発効した日EU経済連携協定では、SPS専門委員会において食品添加物が議題に挙がっている。令和4年12月7日から2日間開催された第4回会合において、食品添加物に関して、会合中に提起された問題を引き続き意見交換することで同意されており、欧州における指定手続きの仕組みを詳細に

把握したうえで、SPS専門委員会における科学的根拠に基づいた的確かつ合理的な対応ができることは、厚生労働行政にとって重要である。

E. 健康危険情報

該当なし

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 椎名綾乃、窪崎敦隆:透明性規則の施行に伴う欧州での食品添加物の使用許可手続きの変更について、食品衛生研究、73:33-41 (2023)

2) Thomas Forest, Famke Aeffner, Dinesh S. Bangari, Bhupinder Bawa, Jonathan Carter, James Fikes, Wanda High, Shim-mo Hayashi, Matthew Jacobsen, LuAnn McKinney, Daniel Rudmann, Thomas Steinbach, Vanessa Schumacher, Oliver Turner, Jerrold M. Ward and Cynthia J. Willson: Scientific and Regulatory Policy Committee Points to Consider: Primary Digital Histopathology Evaluation and Peer Review for Good Laboratory Practice (GLP) Nonclinical Toxicology Studies. *Toxicologic Pathology* (2022) 50: 531-543. doi:10.1177/092623321099273 journals.sagepub.com/home/tpx

3) Puneet Vij, Douglas A. Donahue, Keith P. Burke, Shim-mo Hayashi,

Robert R. Maronpot: Lack of skin sensitization hazard potential for alpha-glycosyl isoquercitrin (AGIQ) utilizing the Local Lymph Node Assay. *Toxicology Reports* (2022) 9:1291-1296.

doi: 10.1016/j.toxrep.2022.05.021.

4) Robert Maronpot, Yuval Ramot, Abraham Nyska, Christopher Sproul, Rebecca Moore, Brad Bolon, Shim-Mo Hayashi: Oral chronic toxicity and carcinogenicity study of alpha-glycosyl isoquercitrin (AGIQ) in Sprague Dawley rats. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, Epub 2023 Feb 10. doi: 10.1016/j.yrtp.2023.105343.

5) Robert Maronpot, Yuval Ramot, Abraham Nyska, Christopher Sproul, Rebecca Moore, Mihoko Koyanagi, Shuichi Chiba, Masayuki Nishino, Shim-Mo Hayashi: Chronic toxicity and carcinogenicity study of dietary gardenia blue in Sprague Dawley rats. *Food and Chemical Toxicology* (2023) 176:113734. doi: 10.1016/j.fct.2023.113734.

6) William J Breslin, Jaime L Mesnard, Robert R Maronpot, Mihoko Koyanagi, Shuichi Chiba, Masayuki Nishino and Shim-mo Hayashi: Prenatal Developmental Toxicity of Gardenia Blue, a Natural Food

Colorant, in Rats and Rabbits. *Toxicology Research and Application* (2023) In press. DOI:10.1177/23978473231169090.

2. 学会発表

1) Shim-mo Hayashi, Charlotte M Keenan, Alys E Bradley, Dawn G Goodman, Takanori Harada, Ron Herbert, Matt Jacobsen, Rupert Kellner, Beth Mahler, Emily Meseck, Thomas Nolte, Junko Sato, Susanne Rittinghausen, John L Vahle and Katsuhiko Yoshizawa: INHAND: International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria for Lesions - An Update - 2022、第49回日本毒性学会学術年会、2022年6月30日～7月2日、札幌

2) Shim-mo Hayashi, Ute Bach, Alys E Bradley, Mark Cesta, Dawn G Goodman, Takanori Harada, Matt Jacobsen, Charlotte M Keenan, Kellner R, Beth Mahler, Thomas Nolte, Susanne Rittinghausen, Junko Sato, John L Vahle and Katsuhiko Yoshizawa: INHAND: International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria for Lesions - New Mission - 2023、第39回日本毒性病理学会学術集会、2023年1月25日～26日、東京 (バイブリッド開催)

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

2000年以降にJECFAで評価された食品添加物リスト

Evaluation of certain food additives: ninety-second report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
Benzoic acid and its salts
Collagenase
β -Glucanase
Phospholipase A2
Riboflavin from <i>Ashbya gossypii</i>
Ribonuclease P from <i>Penicillium citrinum</i>
Evaluation of certain food additives and contaminants: ninety-first report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
Steviol glycosides
Evaluation of certain food additives: eighty-ninth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
Adenosine 5'-monophosphate deaminase from <i>Streptomyces murinus</i>
D-Allulose 3-epimerase from <i>Arthrobacter globiformis</i> expressed in <i>Escherichia coli</i> K-12 W3110
Carbohydrate-derived fulvic acid
Jagua (genipin-glycine) blue
Lipase from <i>Mucor javanicus</i>
Phosphatidylinositol-specific phospholipase C expressed in <i>Pseudomonas fluorescens</i>
Riboflavin from <i>Ashbya gossypii</i>
Sucrose esters of fatty acids (INS 473) and sucrose oligoesters type I and type II (INS 473a)
Magnesium stearate (INS 470(iii))
Polyvinyl alcohol (INS 1203)
Sorbitan esters of fatty acids (INS 491, INS 492, INS 495)
Evaluation of certain food additives: eighty-seventh report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
Black carrot extract
Brilliant Black PN
Carotenoids (provitamin A)
Gellan gum
Potassium polyaspartate
Rosemary extract
Citric and fatty acid esters of glycerol
Metatartaric acid
Mannoproteins from yeast cell walls
Evaluation of certain food additives: eighty-sixth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
Anionic methacrylate copolymer
Basic methacrylate copolymer
Erythrosine
Indigotine
Lutein and lutein esters from <i>Tagetes erecta</i> and zeaxanthin (synthetic)
Neutral methacrylate copolymer
Sorbitol syrup
Spirulina extract
Cassia gum
Citric and fatty acid esters of glycerol
Glycerol ester of wood rosin
Modified starches
Evaluation of certain food additives: eighty-fourth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
Brilliant Blue FCF
β -Carotene-rich extract from <i>Dunaliella salina</i>
Fast Green FCF
Gum ghatti
Jagua (Genipin-Glycine) Blue
Metatartaric acid
Tamarind seed polysaccharide
Tannins
Yeast extracts containing mannoproteins
Microcrystalline cellulose
Silicon dioxide, amorphous
Sodium aluminium silicate
Steviol glycosides
Sucrose esters of fatty acids
Evaluation of certain food additives: eighty-second report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
Allura Red AC
Carob bean gum
Lutein esters from <i>Tagetes erecta</i>
Octenyl succinic acid (OSA)-modified gum arabic
Pectin
Quinoline Yellow
Rosemary extract

Steviol glycosides
Tartrazine
Xanthan gum
Aspartame
Cassia gum
Citric and fatty acid esters of glycerol (CITREM)
Modified starches
Octanoic acid
Starch sodium octenyl succinate
Total colouring matters
Evaluation of certain food additives and contaminants: eightieth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
Benzoates: dietary exposure assessment
Lipase from <i>Fusarium heterosporum</i> expressed in <i>Ogataea polymorpha</i>
Magnesium stearate
Maltotetraohydrolase from <i>Pseudomonas stutzeri</i> expressed in <i>Bacillus licheniformis</i>
Mixed β -glucanase, cellulase and xylanase from <i>Rasamsonia emersonii</i>
Mixed β -glucanase and xylanase from <i>Disporotrichum dimorphosporum</i>
Polyvinyl alcohol (PVA) – polyethylene glycol (PEG) graft copolymer
Advantame
Annatto extracts (solvent-extracted bixin and solvent-extracted norbixin)
Aluminium silicate
Calcium aluminium silicate
Calcium silicate
Silicon dioxide, amorphous
Sodium aluminium silicate
Glycerol ester of gum rosin
Evaluation of certain food additives: seventy-ninth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
Benzoe tonkinensis
Carrageenan
Citric and fatty acid esters of glycerol (CITREM)
Gardenia yellow
Lutein esters from <i>Tagetes erecta</i>
Octenyl succinic acid (OSA)-modified gum arabic
Octenyl succinic acid (OSA)-modified starch (starch sodium octenyl succinate)
Paprika extract
Pectin
Citric acid
Gellan gum
Polyoxyethylene (20) sorbitan monostearate
Potassium aluminium silicate
Quillaia extract (Type 2)
Evaluation of certain food additives and contaminants: seventy-seventh report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
Advantame
Glucosylase from <i>Trichoderma reesei</i> expressed in <i>Trichoderma reesei</i>
Glycerol ester of gum rosin
Glycerol ester of tall oil rosin
Glycerol ester of wood rosin
Nisin
Octenyl succinic acid modified gum arabic
Annatto extracts (solvent-extracted bixin and solvent-extracted norbixin)
Benzoe tonkinensis
Food additives containing aluminium and/or silicon
Mineral oil (medium viscosity)
Modified starches
Paprika extract
3-Phytase from <i>Aspergillus niger</i> expressed in <i>Aspergillus niger</i>
Potassium aluminium silicate
Potassium aluminium silicate-based pearlescent pigments
Evaluation of certain food additives: seventy-sixth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
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>Nocardiopsis prasina</i> expressed in <i>Bacillus licheniformis</i>
Serine protease (trypsin) from <i>Fusarium oxysporum</i> expressed in <i>Fusarium venenatum</i>
Ethyl cellulose
Mineral oil (medium viscosity)
Modified starches
Titanium dioxide
Evaluation of certain food additives and contaminants: seventy-third report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
Activated carbon
Cassia gum
Indigotine

Steviol glycosides
Sucrose esters of fatty acids
Sucrose monoesters of lauric, palmitic or stearic acid
Titanium dioxide
Evaluation of certain food additives: seventy-first meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
Branching glycosyltransferase from <i>Rhodothermus obamensis</i> expressed in <i>Bacillus subtilis</i>
Cassia gum
Cyclamic acid and its salts: dietary exposure assessment
Cyclotetraglucose and cyclotetraglucose syrup
Ferrous ammonium phosphate
Glycerol ester of gum rosin
Glycerol ester of tall oil rosin
Lycopene from all sources
Lycopene extract from tomato
Mineral oil (low and medium viscosity) class II and class III
Octenyl succinic acid modified gum arabic
Sodium hydrogen sulfate
Sucrose oligoesters type I and type II
Diacyltartaric and fatty acid esters of glycerol
Ethyl lauroyl arginate
Glycerol ester of wood rosin
Nisin preparation
Nitrous oxide
Pectins
Starch sodium octenyl succinate
Tannic acid
Titanium dioxide
Triethyl citrate
Evaluation of certain food additives: sixty-ninth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
Annatto extracts
Lycopene (synthetic)
Lycopene from <i>Blakeslea trispora</i>
Natamycin (exposure assessment)
Propyl paraben
Acetylated oxidized starch
Carob bean gum
Guar gum
DL-Malic acid and its calcium and sodium salts
Maltitol
Titanium dioxide
Zeaxanthin (synthetic)
Evaluation of certain food additives and contaminants: sixty-eighth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
Acidified sodium chlorite
Asparaginase from <i>Aspergillus oryzae</i> expressed in <i>Aspergillus oryzae</i>
Carrageenan and processed <i>Eucheuma</i> seaweed
Cyclotetraglucose and cyclotetraglucose syrup
Isoamylase from <i>Pseudomonas amyloclavata</i>
Magnesium sulfate
Phospholipase A1 from <i>Fusarium venenatum</i> expressed in <i>Aspergillus oryzae</i>
Sodium iron(III) ethylenediaminetetraacetic acid (sodium iron EDTA)
Steviol glycosides
Maltol and ethyl maltol
Nisin preparation
Pectins
Polyvinyl alcohol
Sucrose esters of fatty acids
Evaluation of certain food additives and contaminants: sixty-seventh report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
Annatto extracts
Lycopene (synthetic)
Lycopene from <i>Blakeslea trispora</i>
Natamycin (exposure assessment)
Propyl paraben
Acetylated oxidized starch
Carob bean gum
Guar gum
DL-Malic acid and its calcium and sodium salts
Maltitol
Titanium dioxide
Zeaxanthin (synthetic)
Evaluation of certain food additives: sixty-fifth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
Beeswax
Candelilla wax

Calcium L-5-methyltetrahydrofolate
Phospholipase A1 from <i>Fusarium venenatum</i> expressed in <i>Aspergillus oryzae</i>
Pullulan
Quillaia extract type 2
Quillaia extract type 1: Assessment of dietary exposure
Aspartame-acesulfame salt
Hexanes
Laccase from <i>Myceliophthora thermophila</i> expressed in <i>Aspergillus oryzae</i>
Monomagnesium phosphate and trisodium diphosphate
Sucrose esters of fatty acids
Evaluation of certain food additives: sixty-third report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
Benzoyl peroxide
α -Cyclodextrin
Hexose oxidase from <i>Chondrus crispus</i> expressed in <i>Hansenula polymorpha</i>
Lutein from <i>Tagetes erecta</i> L.
Peroxyacid antimicrobial solutions containing 1-hydroxyethylidene-1,1-diphosphonic acid (HEDP)
Steviol glycosides
D-Tagatose
Xylanases from <i>Bacillus subtilis</i> expressed in <i>Bacillus subtilis</i>
Zeaxanthin
Hydroxypropyl cellulose
Hydroxypropylmethyl cellulose
Magnesium sulfate
Polyvinyl alcohol
Evaluation of certain food additives and contaminants: sixty-first report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
α -Amylase from <i>Bacillus licheniformis</i> containing a genetically engineered α -amylase gene from <i>B. licheniformis</i>
Annatto extracts
Curcumin
Diacyltartaric and fatty acid esters of glycerol
D-Tagatose
Laccase from <i>Myceliophthora thermophila</i> expressed in <i>Aspergillus oryzae</i>
Mixed xylanase, b-glucanase enzyme preparation, produced by a strain of <i>Hemicola insolens</i>
Neotame
Polyvinyl alcohol
Quillaia extracts
Xylanase from <i>Thermomyces lanuginosus</i> expressed in <i>Fusarium venenatum</i>
β -Carotene from <i>Blakeslea trispora</i>
Magnesium silicate (synthetic)
Monomagnesium phosphate and trisodium diphosphate
Natamycin
Sucrose esters of fatty acids
Talc
Evaluation of certain food additives : fifty-ninth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
Alitame
Cross-linked sodium carboxymethyl cellulose
Mineral oils (lows- and medium- viscosity)
Salatrim
Amyloglycosidase from <i>Aspergillus niger</i> , var.
Evaluation of certain food additives and contaminants: fifty-seventh report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
Diacyltartaric and fatty acid esters of glycerol
Quillaia extracts
Invertase from <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
β -Carotene from <i>Blakeslea trispora</i>
Curcumin
Phosphates, diphosphates and polyphosphates
Hydrogenated poly-1-decene
Natamycin (pimaricin)
D-Tagatose
Carrageenan and processed <i>Eucheuma</i> seaweed
Curdlan
Acetylated oxidized starch
α -Cyclodextrin
Sodium sulfate
Acesulfame K
Blackcurrant extract
L-Malic acid
Oxystearin
Pectins
Smoke flavourings
<i>Tagetes</i> extract
Evaluation of certain food additives and contaminants : fifty-fifth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
Furfural

Paprika oleoresin
Caramel colour II
Cochineal extract and carmines
Aspartame-acesulfame salt
D-Tagatose
Benzoyl peroxide
Nitrous oxide
Stearyl tartrate
Trehalose
Evaluation of certain food additives and contaminants : fifty-third report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
Hydrogenated poly-1-decene
Erythritol
Curdlan
γ -Cyclodextrin
Sodium iron EDTA
Sodium sulfate

2000年以降にJECFAで複数回評価された食品添加物リスト

3-Phytase from <i>Aspergillus niger</i> expressed in <i>Aspergillus niger</i>
Acetylated oxidized starch
Advantame
Annatto extracts
Annatto extracts (solvent-extracted bixin and solvent-extracted norbixin)
Aspartame-acesulfame salt
Aspartame-acesulfame salt
Benzoe tonkinensis
Benzoyl peroxide
Carob bean gum
Carrageenan and processed <i>Eucheuma</i> seaweed
Cassia gum
Citric and fatty acid esters of glycerol
Curcumin
Curdlan
Cyclotetraglucose and cyclotetraglucose syrup
Diacetyltartaric and fatty acid esters of glycerol
DL-Malic acid and its calcium and sodium salts
D-Tagatose
Gellan gum
Glycerol ester of gum rosin
Glycerol ester of tall oil rosin
Glycerol ester of wood rosin
Guar gum
Hydrogenated poly-1-decene
Indigotine
Jagua (Genipin-Glycine) Blue
Laccase from <i>Myceliophthora thermophila</i> expressed in <i>Aspergillus oryzae</i>
Lutein esters from <i>Tagetes erecta</i>
Lycopene (synthetic)
Lycopene from <i>Blakeslea trispora</i>
Magnesium stearate
Magnesium sulfate
Maltitol
Metatartaric acid
Mineral oil (low and medium viscosity) class II and class III
Mineral oil (medium viscosity)
Modified starches
Monomagnesium phosphate and trisodium diphosphate

Natamycin
Nisin preparation
Nitrous oxide
Octenyl succinic acid (OSA)-modified gum arabic
Octenyl succinic acid modified gum arabic
Paprika extract
Pectin
Phospholipase A1 from <i>Fusarium venenatum</i> expressed in <i>Aspergillus oryzae</i>
Polyvinyl alcohol
Potassium aluminium silicate
Propyl paraben
Quillaia extracts
Riboflavin from <i>Ashbya gossypii</i>
Rosemary extract
Silicon dioxide, amorphous
Sodium aluminium silicate
Sodium sulfate
Starch sodium octenyl succinate
Steviol glycosides
Sucrose esters of fatty acids
Titanium dioxide
Zeaxanthin
α -Cyclodextrin
β -Carotene from <i>Blakeslea trispora</i>

JECFA における食品添加物の安全性評価に関する情報

Carob bean gum

1975 年の JECFA の第 19 回会議で、暫定的に一日摂取許容量 (ADI) を「特定しない」とし、1980 年の第 24 回会議でこの暫定基準が延長された。さらに毒性試験が行われたところ、1981 年 JECFA の第 25 回会議において ADI については「特定しない」に確定し、その後、JECFA の第 67 回会議にて確立された。

CCFA47 (2015 年)

胃食道逆流の (治療的) 食事管理の観点から、乳児用調製乳および特別な医療目的のある乳児用調製乳の増粘剤として使用する場合の Carob bean gum の安全性評価の実施を JECFA に要求した。

JECFA82 (2016 年)

Carob bean gum の ADI については「特定しない」としてきたが、12 週齢以下の乳児については、より年長の年齢群よりも低いばく露レベルでリスクが認められる可能性があることから、当該 ADI は適用されない。このため、この週齢の集団については個別に、特別に検討する必要がある、乳児用調製乳に用いられる添加物については、幼若動物へのばく露試験など異なった手法による毒性試験を戦略として用いる必要がある。これまで JECFA は、乳児用調製乳における食品添加物の評価には新生児動物に対する直接経口投与を試験に組み込む必要があると結論付けた。評価を完了させるためには、乳児用調製乳における使用の安全性評価に妥当なデータとして新生児動物を用いた毒性試験のデータを JECFA は求めた。

JECFA では、乳児用調製乳に対して提案された使用量にて Carob bean gum を用いることによる鉛の寄与の問題について考察した。

試験委託者によっても乳児用調製乳中に使用された低温可溶性 Carob bean gum が同定されていることを JECFA は指摘した。しかし、製品の製造および組成に関する情報は提示されなかったため、どの製品が乳児用調製乳および特別な医療目的のある乳児用調製乳に使用されるのかは不明であった。

そこで、乳児用調製乳に使用されるすべての添加物について、規格中のヒ素濃度を検証するよう推奨した。

CCFA50 (2018 年)

JECFA より新生児動物試験による毒性学的データで、乳児用調製粉乳への使用の安全性を評価するのに十分なものを要求された。JECFA は業界と継続的に協議しており、データ提出の期限を延長できることを示したため、CCFA50 によるデータ提供の確認を条件に Carob bean gum を JECFA 優先リストに留保した。

Curcumin

JECFA18 (1974 年)

JECFA は、食用色素としてのターメリックに関する以前の仕様を修正し、衛生的な要求事項に関する規定を設けた。ターメリックオレオレジンも商業品目でもあることが指摘された。この物質に関する規格の制定は、将来的に必要となる可能性がある。毒性評価については、クルクミンの含有量が不明確なターメリック製剤を選択した場合、動物実験での有害作用は得られていない。クルクミンは、ターメリックに平均 3%含まれていることが知られている。これらの情報を踏まえ、JECFA は、ターメリックに 2-2.5 mg/kg の暫定的な ADI を割り当て、ターメリックの平均含有量 3%に基づき、クルクミンに 0-0.1 mg/kg の暫定的な ADI を設定することを決定した。

CCFAC11 (1976 年)

JECFA へ、使用される物質を正確に定義するよう要請した。

JECFA22 (1978 年)

In vitro 試験の結果、ターメリックの抽出物が染色体異常の原因になっていることを示した。

これに基づき、いくつかの試験が進行中であることを JECFA は報告されたことから、暫定 ADI は 1980 年まで延長することになった。

既存の暫定規格は改訂されなかったが、JECFA は、市販の製品に含まれる 3つの着色料の濃度およびその測定方法に関する新しい規格を作成することを決定した。JECFA は、色として純粋なクルクミンが入手できないことを認識していた。この製品については、より正確な情報が必要であるとした。

暫定 ADI は第 22 回、第 24 回、第 26 回、第 30 回、第 35 回、および第 39 回の会合で延長され、一方、ウコンオレオレジンの ADI は第 35 回の会合で撤回された。当会議は第 39 回会合において、ウコンオレオレジンを与えたマウスおよびラットを用いた発がん性試験の結果とクルクミンの生殖発生毒性試験の結果を要請した。

CCFAC24 (1992 年)

JECFA に対して「No action required」とした。

JECFA44 (1995 年)

クルクミノイドを 79-85%含むウコンオレオレジン投与されたラットおよびマウスを用いた発がん性試験の結果、および新たな生化学的および遺伝毒性データを評価した。発生毒性に関するデータはもはや必要ないと結論付けたが、生殖毒性の研究を再要請し

た。マウスの発がん性試験で観察された肝臓肥大に対する NOEL が 220 mg/kg bw/日であったことと安全係数 200 に基づき、1998 年に再検討されるクルクミンを用いた生殖毒性試験の結果が提出されるまでの間、暫定 ADI を 0-1 mg/kg bw に引き上げて延長した。

JECFA51 (2000 年)

ウコンオレオレジン (68.0-76.5%クルクミノイド) を投与されたラットおよびマウスにおける生殖能力試験の結果を評価した。マウスを用いた試験における児の生存率が低いこと、およびラットを用いた試験における妊娠率が低いことから、これらの試験はクルクミンの潜在的な生殖への影響が十分に調査されたという保証を提供しないと当会議は結論付けた。2001 年の審査のために、クルクミンの規格に適合する物質を用いた生殖毒性試験の結果が提出されるまで、暫定 ADI を再度延長した。

JECFA57 (2002 年)

ラットを用いた多世代試験が進行中であることを報告されたため、0-1 mg/kg bw の暫定 ADI を 2003 年まで延長した。

CCFAC34 (2002 年)

進行中であることが分かっているクルクミンの規格に準拠した物質の生殖毒性試験の結果を、2003 年に評価することが求められている。

JECFA61 (2004 年)

当会議において、以前に評価されたすべてのデータを考慮して、暫定の指定を撤回し、ラットの多世代試験における 250-320 mg/kg bw/日の NOEL と安全係数 100 の適用に基づいて、クルクミンに 0-3 mg/kg bw の ADI を割り当てた。

Gellan gum

CCFA45 (2013 年)

JECFA にイソプロピルアルコールに代わる製造工程でのエタノールの使用を認められるように、仕様の見直しを求めた。

JECFA79 (2014 年)

Gellan gum を処理する際のさらなる抽出溶媒として、エタノールを含める依頼について評価した。このときの JECFA の会合では、規格に関するモノグラフにエタノールを含め、残留エタノールの限度を 50 mg/kg の数値に確立した。

CCFA48 (2016 年)

乳児用調製粉乳、乳児用医療特別目的調製粉乳、フォローアップミルクに使用する場合の安全性評価をアメリカが提案した。Gellan gum は、乳児用調製粉乳や濃厚液状製品の安定剤として作用し、均質性の維持や成分の沈殿を最小限に抑えるなどのメカニズムにより、物理的安定性を向上させる。Gellan gum は、カルシウムやリンなどのミネラルを懸濁状態に保ち、製品の物理的な分離を防ぐのに役立つ。

CCFA50 (2018 年)

Gellan gum の規格における残留エタノールの限度について、JECFA に再評価を依頼した。

JECFA87 (2019 年)

JECFA は、過去に Gellan gum の ADI を「特定しない」と定めた。

JECFA の最後の評価以降、Gellan gum の安全性に関わる複数の追加の *in vitro* 試験、動物試験、およびヒトデータが入手可能となっている。複数の結果から、Gellan gum へのばく露に起因する有害作用はないことが確認されている。したがって、JECFA は、Gellan gum の ADI を「特定しない」とするこれまでの規定を保持した。

ヒト乳児における 0 から 12 週間の発達期間をモデル化した、低アシル清澄化 Gellan gum による新生児ブタ 21 日間試験が評価された。NOAEL は、検討した最高用量である 100 mg/kg bw/日であった。この NOAEL ならびに乳児の Gellan gum への食事ばく露量推定値の高値である 13 mg/kg bw/日（要求される Gellan gum 最大濃度 50 mg/L および乳児用調製乳の摂取量高値である 260 mL/kg bw/日に基づく）に基づき、ばく露マージン (MOE) は 7.7 と算出された。

Formulas for special medical purposes for infants (FSMP) 及び人乳または乳児用調製乳に添加する液体強化剤製品での Gellan gum 使用について、最新の評価での妥

当な考慮事項は以下のとおりであった。

- 入手可能ないずれの試験でも有害作用は認められず、Gellan gumの毒性は低いことが示された。
- NOAELは、ヒト乳児での妥当な動物モデルであるとみなされる、新生児ブタ試験での検討した最高用量であった。
- 早産児での臨床試験から、人乳中Gellan gum濃度最大約40 mg/LとなるGellan gum含有human milk fortification (HMF) 製品の忍容性が裏付けられている。
- 2.5年間を超える市販後調査データでは、Gellan gum人乳中濃度約40 mg/LとなるHMF製品中での使用を通じ、早産児にGellan gumを投与した場合、その使用の忍容性は良好であることが示された。
- 食事ばく露量推定値は、要求されるGellan gum最大濃度50 mg/Lに基づいた。
- 乳児用調製乳の摂取量高値（260 mL/kg bw/日）を用いて食事ばく露量を評価した。

これらの考慮事項に基づき JECFA では、FSMP、および人乳または乳児用調製乳に添加する液体強化剤製品において、本栄養製品に関し最大濃度 50 mg/L で Gellan gum を用いた場合に算出される MOE 7.7 は、早産児を含め乳児の健康に関するリスクが低いことを示し、したがって、この提唱されている使用量には安全上の懸念がないと結論付けた。この結論は、低アシル清澄化 Gellan gum の使用にのみ適用される。JECFA では、これらの製品を必要とする乳児の医学的状態にはばらつきがあり、こうした乳児は通常、医学的監視下にあると考えられることを認識している。

JECFA では、残留エタノールの限度の改訂依頼について検討した。提出されたデータに基づき JECFA では、Gellan gum 製造の際にエタノールを用いても、GMP に従って用いた場合には安全上の懸念はないと結論付けた。エタノールに関する規格を削除し、Gellan gum に関する既存の規格を改訂した。今回の規格は暫定的に作成され、2021 年までに 3 種類の型の商用 Gellan gum を特徴付ける新たな方法の提出は保留とした。

CCFA52 (2021 年)

JECFA は今回の第 87 回会合で暫定的な規格および ADI を策定したが、規格の最終承認には特性評価データが必要である。JECFA は、2021 年 12 月までに追加データを入手できるよう依頼している。

情報は、以下項目に対処していなければならないとした。

- i. 3 種類の型の商用 Gellan gum の識別法
- ii. アシル化度の測定法
- iii. サンプル調製の詳細な記述など、上記方法のバリデーションデータ

iv. 3 種類の型の Gellan gum すべてについて、提唱されているバリデーション済みの方法を用いた、商品用の連続しない 5 バッチの材料データ。

Jagua blue

CCFA48 (2016年)

JECFAにJagua (*Genipa americana*) extract の評価を依頼した。

JECFA84 (2019年)

Jagua blueの初評価が行われた。

体内動態・毒物学データベースのデータが少なく、ばく露マージンも約30と低かったことから、評価を行えず、ADIも決定できなかった。Jagua blueに含まれる全着色料の低分子量画分の潜在的毒性を懸念した。

Jagua blueの安全性評価を実施できるよう、青色重合体の高用量使用時を含めて、この二量体に関する体内動態・毒性情報（たとえば、吸収、分布、代謝、排泄に関する論文や長期的な毒性、発がん性、生殖・発育毒性に関する論文）を追加で特定するよう推奨した。

以下の情報も追加で要求された

- ・青色重合体の低分子量成分の特徴付け情報
- ・二量体を決定するための有効な方法
- ・5つの商品バッチ中の二量体濃度

CCFA50 (2018年)

JECFAにJagua (*Genipa americana*) extractの評価を完了することができなかったという JECFA の結論に留意した。また、「ブルーポリマー」の低分子量成分の特性評価、二量体測定のための有効な方法、市販品の5つのバッチから得られた二量体濃度に関するデータについての追加情報を要求していることについても留意することとした。

CCFA51 (2019年)

追加の体内動態的及び毒性学的データ、「ブルーポリマー」の低分子量成分の特性評価、二量体の測定のための有効な方法および市販製品の 5 バッチから得られた二量体濃度に関するデータ、食品添加物の特性評価に関する情報が必要であるとされた。

JECFA89 (2022年)

JECFA は、新たな毒性学的データと試験化合物に関する追加の特徴付け情報には、Jagua blue の安全性評価を実施するための適切な情報が含まれると考えた。第84回会議での JECFA による提言を受けて、子宮内ばく露段階を含む新規の12カ月研究が、より長い Jagua blue のばく露時間、より高い Jagua blue 濃度により実施された。新規の

体内動態学研究はなかったが、新たに開発された二量体解析方法によって試験物の特徴付けが許容できるものとなり、よって体内動態（吸収、分布、代謝、排泄）情報が限られることによる安全性評価の不確かさが軽減された。

Jagua blueに関する体重1kg当たりのADIとして、JECFAは青色重合体ベースで0-11mgを設定した。

JECFAは、乳児およびよちよち歩きの幼児に適用されるJagua blueの青色重合体ベースでの高水準食事ばく露量上限（1日、体重1kg当たりで11.5 mg）はADIの上限域にあると述べた。そしてADIが最大試験用量であるNOAELに基づいていることを根拠に、JECFAは、このJagua blueへの（青色重合体ベースでの）食事ばく露推定量は健康懸念をもたらさないと結論した。

Lutein and Lutein esters

JECFA31 (1987年)

Tagetes erecta の花卉から得られるキサントフィルの暫定規格を作成したが、この会合では毒性評価は実施していない。

JECFA55 (2001年) / JECFA57 (2002年)

Lutein esters を低濃度で含有するキサントフィル製剤 (*Tagetes* 抽出物) について第55回及び第57回会合で評価した。暫定規格は後に完全な規格に置き換えられた。

JECFA63 (2005年)

非エステル化 Lutein を高濃度で含有する (>80%) *Tagetes* 製剤の生化学データ、及び毒性試験とヒト試験の結果を評価し、*Tagetes erecta* 由来 Lutein と合成ゼアキサントチンのグループ ADI (許容一日摂取量) を、0~2mg/kg bw/日に設定した。

JECFA79 (2014年)

「*Tagetes erecta*由来のLutein esters」として特定された、キサントフィルエステルを高濃度で含有する (>60%) 製剤に関する新たな毒性試験の結果を評価した。*Tagetes erecta*由来Lutein estersのADIは暫定的に「特定しない」とされた。ADIを「暫定的」としたのは、*Tagetes erecta*由来Lutein estersの規格が暫定的なものであったためである。

当該物質の製造工程や組成について、スポンサーから限られた情報しか得られていないことに留意した。単一の化合物がこの抽出物質の主成分であるとされているが、実際のところは明確にされておらず、Luteinに加えて、他の類似のカロテノイドも、少なくとも3種類のそれぞれ異なる脂肪酸でエステル化されて含まれていると思われる。最終生成物の分析データは1件しか提供されておらず、抽出物中のカロテノイド、およびワックスなどの非カロテノイド部分、脂肪酸含有画分の組成の詳細については不明である。JECFAは、新たな規格を作成し、上記の限られた情報に基づいて、このグループのADIを「暫定的」とした。安全性評価を完了するためには、2015年末までに以下の情報を入手する必要がある。

CCFA47 (2015年)

JECFAの追加試験の評価を待つこととなった。

JECFA82 (2016年)

*Tagetes erecta*由来Lutein estersの製造と組成に関する追加情報を評価し、最終的

な規格の採用と「暫定」の削除を承認した。*Tagetes erecta*由来Lutein estersのADIは「特定しない」とした。この会合では、LuteinとLutein esters（共に*Tagetes erecta*由来）、合成ゼアキサニン、及び関連するキサントフィルのグループADIを「特定しない」と設定することについては検討できず、今後の会合に持ち越すこととした。

CCFA49 (2017年)

Lutein esters (*Tagetes erecta*) のADIを「指定なし」から「*Tagetes erecta* 由来Lutein」に拡大するための安全性の再評価、およびLuteinの改訂を行った。

JECFA86 (2019年)

Lutein (*Tagetes erecta* 由来) とゼアキサニン (合成) のグループADIである0-2 mg/kg bwが撤回された。毒性学および食事ばく露モノグラフの補遺が作成された。Lutein (*Tagetes erecta* 由来) の規格を改訂し、「化学的及び技術的評価」を更新した。Lutein esters (*Tagetes erecta* 由来)、ゼアキサニン (合成) の規格を維持した。

Mineral oils

CCFAC26 (1994 年)

欧州経済共同体代表は、Mineral oils (食品グレード) が JECFA 第 44 回会合の議題であることを指摘し、仕様書のみのものであるマイクロクリスタリンワックスとワセルゼリーの 2 物質は、Mineral oils と密接な関係があるため、毒性評価の対象に加えることを提案した。WHO の JECFA 共同事務局長は、これらは連続体の一部であるため妥当であるとし、JECFA 事務局で検討することに同意した。

JECFA44 (1995 年)

本会合において、Mineral oils は、Mineral oils (高粘度) および Mineral oils (中粘度および低粘度) の 2 つのグループの Mineral oils の個別規格を作成した。後者のグループはさらに 3 つのクラスに分けられた。異なる種類のオイルとワックスの特性を明確にするために、粘度、平均相対分子質量、および 5%蒸留点での炭素数の基準が規格に使われた。

JECFA59 (2003 年)

当会議は、今回の会合で検討された新しい情報は、暫定 ADI の根拠となっているこれらの Mineral oils の観察された影響が、系統および性別特異的である可能性を示したことに留意した。そのため当会議は、クラス II および III の中・低粘度 Mineral oils に対する Fischer 344 および Sprague-Dawley ラットの反応とヒトとの関連性に関する情報が得られるまで、これらの物質の暫定グループ ADI である 0-0.01 mg/kg bw を 2006 年まで延長した。当会議は、データを可能な限り幅広い Mineral oils に適用できるものとするため、粘度が最も低い市販の Mineral oils をそのような試験に使用することを提案した。これらの試験の結果によっては、さらなる試験が必要になるかもしれない。

CCFA42 (2010 年)

JECFA が、暫定グループ ADI を 2011 年末まで延長されたことが報告されたことから、JECFA による最終評価が出されるまで、いかなる決定もしないことに合意した。

Rosemary extracts

CCFA45 (2013 年)

Rosemary extracts に INS 番号 (392) は割り当てられているが、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) による評価はまだ行われていないと結論付けられた。

JECFA82 (2016 年)

CCFA の要請により、今回の会合で Rosemary extracts を評価した。

当会議は、スポンサーによって提出された多くの未発表の毒性学的研究を評価した。さらに、当会議は、Rosemary extracts の安全性評価に関連性がある、科学文献で特定された公表済みの研究を検討した。

Rosemary extracts の暫定 1 日許容摂取量 (ADI) を、カルノシン酸+カルノソールとして 0-0.3 mg/kg bw と定めた。この ADI は、無毒性量 (NOAEL) がラットの短期毒性試験で試験された最高用量である 64 mg/kg bw/日であることに基づいていた。検討中の Rosemary extracts の潜在的な発生および生殖毒性を解明する研究が提出されるまで ADI は暫定値であることから、不確実係数 100 と追加の不確実係数 2 を含む不確実係数 200 が使用された。試験された最高用量までの用量において短期毒性試験で有害作用が認められなかったことから、慢性毒性試験の欠如を理由にさらに不確実係数を追加する必要はないと考えられた。暫定 ADI は、第 82 回会合で作成された規格を満たした Rosemary extracts に適用される。

CCFA50 (2018 年)

コーデックス食品添加物部会 (CCFA) 第 50 回セッション (FAO/WHO、2018) の要請により、その安全性、食事でのばく露、および規格の評価のために、その潜在的な発生毒性および生殖毒性を解明するための研究、残留溶媒の測定方法を検証するための情報、および食品における典型的な使用レベルに関するデータを含め、今回の会合の議題に載せられた。アセトンベースの Rosemary extracts の生殖および発生毒性に関する研究がスポンサーから提出された。さらに、文献調査により、JECFA の第 82 回会合後に発表された 5 つの関連研究が特定された。

JECFA88 (2019 年)

暫定 ADI は、ラットを用いた短期毒性試験で試験された最高用量に基づいていること、および新たに提出された生殖/発生毒性スクリーニング試験では、試験された最高用量である 316 mg/kg bw/日において生殖毒性や親動物への影響は観察されなかったことに留意した。したがって、当会議は ADI のこのわずかな超過を安全上の懸念とはみなさない。

評価を完了するために足りない研究として、Rosemary extracts の発生毒性に関する研究と、子の甲状腺ホルモン値に認められた影響が再現できるかどうかを解明する研究が特定された。当会議は、この情報が 2021 年末までに提供されることを要請した。

Steviol glycosides

JECFA51 (1998 年)

ステビオシドとアグリコンステビオールの毒性データを評価し、さらなる情報が必要であるとした。

JECFA63 (2004 年)

新たなデータと情報に基づき、市販の材料を「ステビオール配糖体」と命名し、暫定規格としてステビオールの特定グリコシル化誘導体(ステビオシド、レバウジオシドA、レバウジオシドC、ズルコシドAの4種) 合計量 95%以上含有、およびステビオシドとレバウジオシドAの合計量がステビオール配糖体 4種の合計量の70%以上、と規定した。

主要なステビオール配糖体及びアグリコンステビオールに関する追加の生化学データと毒性データを精査した。ラットを用いた2年間の試験における食餌中のステビオシド濃度2.5% (体重1kg当たり1日970 mg、ステビオール換算で383 mg/kg bw/日に相当)の無影響量(NOEL)に基づき、不確実係数200を適用して、ステビオールとして表示されるステビオール配糖体の暫定1日摂取許容量(ADI)を、体重1kg当たり0-2 mgと設定した。この全体の不確実係数200には、ヒトにおけるステビオール配糖体の薬理効果に関するさらなる情報の必要性に関する係数2が含まれている。この会合において、正常血圧者と低血圧者、及び1型(インスリン依存性)・2型(非インスリン依存性)糖尿病患者の、食事及び治療用量への反復ばく露に関する研究の必要性が指摘された。この時点では、ステビオール配糖体の薬理作用が、推定される食事ばく露レベルにおいても生じるのかを評価できるだけの証拠が十分に示されていなかった。

CCFAC37 (2005 年)

ステビオール配糖体に対して一時的なADIが設定された。

JECFA68 (2007 年)

実施中の臨床試験の結果が提出されるまで、ステビオール配糖体の暫定ADIをステビオール当量0-2 mg/kg bw/日のまま据え置くこととした。

CCFA40 (2008 年)

議題 11「その他の業務及び今後の作業」の下で、出された意見に示されたステビオール配糖体に関するパラグアイの代表団からの提出物を検討することに合意した。

JECFA69 (2009 年)

新たな研究結果が検討された。これには、レバウジオシド A を投与して毒性を探った 4 件の動物実験、及びヒト臨床試験が含まれていた。ヒト臨床試験では、ステビオール配糖体を、正常血圧又は低めの正常血圧の健康なボランティアに投与した場合の血圧への影響と、2 型糖尿病の男女に投与した場合のグルコース恒常性への影響を探った。これらの試験の結果、ステビオール配糖体をステビオール当量で体重 1kg 当たり 1 日約 4mg にて 2 型糖尿病患者に 16 週間、正常血圧又は低めの正常血圧の被験者に 4 週間投与しても、有害な影響を招かないことが示された。JECFA では、これらの新たなデータに基づき、追加された不確実係数 2 と、ADI の「暫定」指定を削除するのに十分な証拠が得られたと結論付け、ステビオール相当量として表されるステビオール配糖体の ADI を 0-4 mg/kg bw/日に設定した。

JECFA82 (2016 年)

第 69 回会合以降に有用となった情報を検討した。

ステビオール配糖体の新たな暫定規格を設定し、原料別の規格区分を反映させた新たな名称（「*Stevia rebaudiana Bertoni* 由来ステビオール配糖体」）を追加した。定義と測定規格を 9 種類の葉由来のステビオール配糖体から拡大し、ステビオール配糖体の総含有率が 95%以上である、*S. rebaudiana Bertoni* 由来のステビオール配糖体化合物のあらゆる混合物を含めることとした。これは、定義と一致する方法で製造された製品には、生成される 9 種の指定化合物以外にも、様々な比率でステビオール配糖体が含まれているという情報とデータ、及びステビア葉の抽出物で同定された 30 を超えるステビオール配糖体に関して提供された情報に基づくものである。ステビオールの総含有率が 95%を超える製品の規格を決定するための試験方法に関する新たな手順案が議論されたが、今回の会合で方法の改訂を決議するには情報不十分と判断された。規格から暫定指定を削除するためには、2017 年 12 月 31 日までに以下の追加情報が必要である。

- 既存の方法に代わる測定方法（ステビオール配糖体混合物にできるだけ多くのステビオール配糖体（少なくとも規格の補遺 1 に記載されているものを含める）、及びその裏付けとなる検証情報及びクロマトグラム
- 商業用試料 5 バッチの分析結果（裏付けとなるクロマトグラムを含める）

JECFA は、規格の確定に必要な情報は、試験方法の更新のみに必要とされるもので、安全性に関わるものではないため、ADI の暫定指定は不要と結論した。

JECFA87 (2019 年)

JECFA は、ステビオール配糖体の製造方法、同一性、純度に関するデータを検討した。JECFA で検討された製品は、乾燥ベースで 95%以上のステビオール配糖体からなり、残

りの 5%以下は、製造方法によって、出発原料の残留物と食品用加工助剤からなることが指摘された。4つの異なる製造方法によるステビオール配糖体の規格を策定するための枠組みが採用された。異なる製造方法で製造されたステビオール配糖体の規格は、以下の付属書に記載された。

- 付属書 1 : Steviol Glycosides from *Stevia rebaudiana* Bertoni (JECFA 第 84 回会合で作成された Steviol glycosides from *Stevia rebaudiana* Bertoni [INS 960a] の規格モノグラフを改訂)。
- 付属書 2 : 発酵由来のステビオール配糖体 (JECFA 第 80 回会合で作成された *Yarrowia lipolytica* に発現する複数の 遺伝子供与体由来のレバウディオサイド A (INS960b (i)) に関する仕様が、*Saccharomyces cerevisiae* 及び *Yarrowia lipolytica* 由来のその他のステビオール配糖体を含むように修正された)。
- 付属書 3 : 酵素修飾ステビオール配糖体 (新仕様)。
- 付属書 4 : 酵素修飾グルコシル化ステビオール配糖体 (新仕様、分析方法に関するさらなる情報を待つための暫定的なもの)。

JECFA は、これらの方法のいずれかを用いて製造され、既存の仕様通り 95%以上のステビオール配糖体を有する製品については、安全上の問題は存在しないと判断した。JECFA は、ステビオール配糖体 (ステビオールとして表示) について JECFA の第 69 回会合で設定された ADI である 0~4mg/kg bw が、今回の会合で作成された規格モノグラフの付属書に示された 4 つの方法で製造されたステビオール配糖体にも適用するとした。

JECFA は、ステビオール配糖体は、新しい方法、または現行の規格モノグラフの付属書に記載されている方法の修正または組み合わせによって製造することができると認識した。最終製品がステビオール配糖体 95%以上という現在の仕様を満たす場合、JECFA は製造方法から考えられる不純物を評価し、適切な場合には、関連する付属書に修正を導入し、代わりに新しい付属書を追加することになるとした。

CCFA52 (2021 年)

この要請は JECFA の第 87 回会合で初めて実施された新規技術 (生物変換、発酵、グルコシル化など) によって製造されたステビオール配糖体の安全性評価の完了を求めるものである。この第 87 回 JECFA 会合では、今後の安全性評価の「枠組み」を裏付けるため、また、各新技術の規格準備のために 9 種類のモノグラフが提出され、審議された。JECFA はこれらのモノグラフを評価し、このプロセスの中で、4 通りの製造方法によるステビオール配糖体の規格を策定するための枠組みが採用された。その結果、新たな製造方法で製造されるステビオール配糖体の規格が策定された。この第 87 回会合ではまた、「これらの方法のいずれかによって製造された、既存の規格に沿った 95%以上の純

度を有するステビオール配糖体製品については、安全上の問題はない」との判断が下された。この「安全上の問題はない」という事実については支持されたものの、各々の新規技術の安全性に関する JECFA の正式な見解は示されなかった。このため、これらの新技術を用いて実施された各調査書類に示された安全性について、第 87 回会合で実施された広範な作業を土台として、再評価する必要がある。

Quillaia extract

JECFA26 (1982 年)

Quillaia extract の毒性学的評価を行った。利用可能な毒性学的データには、マウス及びラットの適切な生涯試験が含まれており、その結果に基づき NOEL が特定された。しかしデータの欠如のために規格は作成されず、ADI の割り当ても行われなかった。

JECFA29 (1986 年)

新たな暫定規格が作成され、ADI が 0-5 mg/kg bw に設定された。

CCFAC32 (2000 年)

Quillaia extract の毒性、特に摂取量関連の全ての情報を再評価するよう JECFA に要請した。

JECFA47 (2002 年)

Quillaia extract 又は特定のサポニンに関する公表済みの報告書に含まれていた、毒性評価に関連する情報を評価した。

Quillaia extract の規格が明確にされるまで、未精製抽出物の ADI を暫定的に 0-5 mg/kg bw に設定し、これを 2003 年まで引き続き用いることとした。JECFA は、*Q. saponaria* 又はキラヤの他の種に由来する半精製製品、及びその他の製品には、この暫定 ADI が適用されない点を強調した。JECFA は、キラヤ抽出物の規格が明確にされた時点で、この件について再検討することとなった。人間が摂取する、この製品の性質を反映した特定のキラヤ製品を用いて、さらなる毒性試験を行う必要があると思われた。

CCFAC37 (2005 年)

食品分類 14.1.4 (「スポーツ」「エネルギー」「電解質」飲料および粒子状飲料を含む水ベースのフレーバー飲料) における Quillaia extract の 500 mg/kg の使用に関する規定を、JECFA がレビューを完了するまでステップ 7 で保持することに同意した。

JECFA65 (2005 年)

Quillaia extract (タイプ 2) の規格を作成した。提出された分析データに基づいて、JECFA は提案された変更を取り入れるために仕様を修正した。

CCFA45 (2013 年)

乾燥減量仕様の上限を 80%から 90%に修正することを要求した。

JECFA79 (2014年)

2005年の第65回 JECFA では、Quillaia extract (タイプ2) の規格を作成した。第45回会合において、CCFA は乾燥減量仕様の上限を80%から90%に修正するよう要求した。委員会は、提出された分析データに基づいて、提案された変更を取り入れるために規格を改訂した。

日本からの JECFA リスク評価申請に関する調査業務に関する報告書

I. 緒言

本報告書は、日本企業による食品添加物の JECFA リスク評価申請の円滑化を支援することを目的に、過去の事例を整理の上、日本で製造・使用されている食品添加物をコーデックス規格に登録するための手続きの最初の手続きである JECFA リスク評価申請の手順、留意点等についてまとめたものである。「食品添加物をコーデックス登録する際のガイド 《第 1 版》」¹⁾を基に、抜粋、更新している。

食品添加物をコーデックス規格に登録するためには、まず 1 つの加盟国（以前は 2 つの加盟国）又は地域において流通実態がある品目について、CCFA で INS 番号を取得後、JECFA 評価の為の優先物質リストへの追加を提案することになる。コーデックス加盟国または食品添加物部会からの提案を総会が承認するステップ 1 の後、食品添加物部会にて検討するステップを経て、総会がコーデックス規格として採択する流れとなっているが、ステップ 1 の提案には、JECFA によるリスク評価の結果と INS 番号が必要となる。すなわち、JECFA によるリスク評価の結果がないと提案が認められないため、まずは、JECFA リスク評価申請が手続きとして必要となる。

2. JECFA リスク評価申請時の要件

JECFA リスク評価を受けるに当たり、二つ要件がある。一つは、リスク評価で JECFA 審査員が参照する 3 種のデータをまとめた資料を整えることである。3 種のデータとは表 1 に示した安全性試験データ、技術有用性データ、摂取量データである。

安全性試験は実験動物に被検体を長期に反復投与し、ヒトの健康に対する危害の有無・程度を推定する試験であり、データの取得完了までに時間と費用がかかる。従って、リスク評価申請を考えるに当たっては、十分な時間と費用を見積もる必要がある。

表 1 JECFA リスク評価を受ける際に必要なデータ

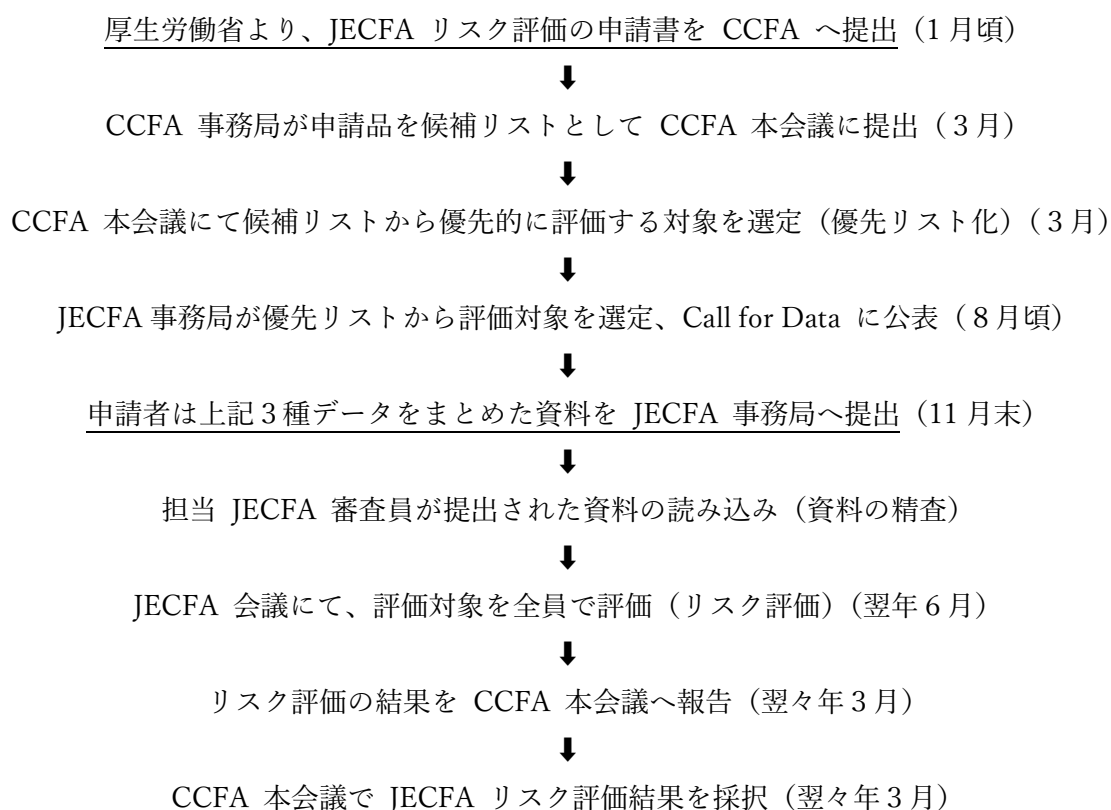
データ	概要
安全性試験データ	実験動物を用いた安全性試験の結果。
技術有用性データ	添加物を用いる効果・理由。消費者誤認を起こさないこと等。
摂取量データ	添加物の使用量、添加物使用した食品を摂取することによる添加物の摂取量。

要件の二つ目は、コーデックス委員会食品添加物部会（以下、CCFA）へリスク評価の申請書を提出することである。CCFA 本会議において、JECFA リスク評価に必須の資料提出の期限に関し、国又は非政府組織（NGO: Non-Governmental Organization）の代表者より発言して頂く工程があり、この担当は国立医薬品衛生研究所食品添加物部の先生が担っ

ている。従って、JECFA リスク評価を申請する場合、事前に国衛研食品添加物部の先生へ、申請内容及びその完成度について説明を行うことが必須となる。

II. JECFA リスク評価の流れ

JECFA による食品添加物のリスク評価は、通常、6月に行われる（JECFA96等）が、通常開催に加えて11月に行われる場合がある（JECFA97等）。申請から CCFA 本会議での論議、採択を含めて以下のプロセスよりなる。



なお、現時点での優先リストは、Request for information and comments on the priority list of substances proposed for evaluation by JECFA に関するコーデックス文書（直近では CL2021/81-FA²⁾）の Annex 3 に記載されている。

(1) JECFA 評価申請

申請は、Request for information and comments on the priority list of substances proposed for evaluation by JECFA に関するコーデックス文書（CL2021/81-FA）の Annex1 の記載内容を確認して Annex 2 FORM FOR THE SUBMISSION OF SUBSTANCES TO BE EVALUATED BY JECFA の書式にて行う。

(2) リスク評価資料の作成と提出

JECFA 事務局へのリスク評価資料の提出は、JECFA 事務局が評価する品目を選定し、コ

ーデックス文書 Call for Data に公表してから行う。CCFA 本会議で優先リストに掲載することが採択された同じ年の夏（8月頃）に、翌年に開催される JECFA 会議でリスク評価する品目が選定され、Call for Data で公表される。従って、Call for Data で対象を確認した場合、Call for Data の記載事項に従い、〆切までにリスク評価資料を作成、提出する。なお、3種のデータをまとめた資料の提出先は、それぞれ異なるため、Call for Data に記載されている送付先をよく確認して必要な部数を申請者が送付する。

食品中の化学物質の評価手順は“Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food – Environmental Health Criteria No. 240”（食品中の化学物質のリスク評価の原則と方法 - 環境衛生基準 No. 240 ; EHC240）³⁾ に記載されている。必要に応じ、その他のガイダンスが Call for Data に記載されるので、それらも参照してリスク評価資料を作成する。

以下、必要なデータの詳細について、簡単に説明する。

A) 安全性試験データ

安全性試験データに関してコーデックス文書 Call for Data にあげられているものは以下の通りである：

1. 代謝試験、体内動態試験
2. 短期毒性試験
3. 長期毒性試験／発がん性試験
4. 発生毒性試験
5. 遺伝毒性試験
6. 疫学的又は臨床研究
7. 特別研究（例えば、毒性の作用機序、免疫応答、分子結合など）

JECFA 事務局への提出は、全試験結果が揃っていれば、理想であり、それらを含めた資料を作成し提出する。各試験の実施内容は、OECD ガイド⁴⁾、安全性評価の原則⁵⁾、(一社)日本食品添加物協会⁶⁾、安全性評価の基礎と実際⁷⁾、変異原性、遺伝毒性⁸⁾の解説書等を必要に応じ参照する。未実施の試験がある場合でも、その理由が合理的に説明できれば、提出を免除されることがある。

B) 技術的有用性データ

技術的有用性に関してコーデックス文書 Call for Data で必要とされるデータは以下の通りである：

1. 食品添加物の同一性と純度に関する規格（開発と毒性試験に供した検体の規格）、市販品の規格案
 2. 食品添加物の用途と製造に関する技術的、栄養学的考察
 3. 使用する食品の範囲と技術機能に基づく使用量
 4. 食品添加物の製造者あるいは政府により使用される添加物の同定及び定量方法
- 上記データは安全性データと併せてリスク評価の重要な判断材料となるため、全て用意

し、提出することが求められる。

C) 摂取量データ

摂取量に関してコーデックス文書 Call for Data で必要とされるデータは以下の通りである：

1. 使用される（であろう）食品における添加物の使用量
2. 食品需給における添加物の年間生産量
3. 使用される（であろう）食品の消費を基にした添加物の推定暴露量
4. 異なる人口集団を考慮した食品の摂取パターン

上記データもリスク評価の重要な判断材料となるため、全て用意し、提出することが求められる。

ばく露データについては、日本における添加物の使用レベル（添加率）と添加物を使用した食品の年間生産量より、推定暴露量として算出する。日本における年間生産量データは、（一社）日本食品添加物協会 JAFAN に生産量統計の集計結果が掲載されている⁹⁾¹⁰⁾ので、それを参照することができる。

また、コーデックス申請は、海外事業を考えてのことと考えられるため、アメリカ、欧州など食品の生産量統計が充実している国について、同様のことを実施すると良い。2020年6月の JECFA89 におけるショ糖脂肪酸エステルの評価において、EFSA の FooEx2 データベースの食品分類へのマッピングが推奨されている。

（3）JECFA 会議への対応

JECFA 会議は毎年6月中旬頃に2週間かけて開催され、この期間中、申請した資料の内容が規格観点と安全性観点から評価される。この期間に JECFA 審査員から質問が提出されることがある。もし、この期間中に質問に対して検討し、回答することが可能ならば、その回答を考慮した判断が下される。期間中に回答が無理の場合は、JECFA 会議より検討時間を考慮したべ切が提案されるので、それまでに回答を用意し提出することになり、結論は先送りとなる。従って、可能ならば、JECFA 会議の期間は、JECFA 審査員から質問がでることを想定して、対応可能な状態にすることが望まれる。

III. （一社）日本食品添加物協会による支援

（一社）日本食品添加物協会（以下、当協会ときさいすることがある）は食品添加物を取り扱う事業者で構成される会員制の一般社団法人である。会員の事業の一助になることができるよう会員向けに様々なサービスを提供しており、会員の JECFA リスク評価申請の支援もそのひとつである。従って、非会員企業による申請については、一切、関与していない。

Request for information and comments on the priority list of substances proposed for evaluation by JECFA に関するコーデックス文書（CL 2021/81-FA）は厚生労働省を通じて当協会へ送付され、会員企業へ転送される。

JECFA によるリスク評価を要望する会員企業は、II. 記載の流れに従い、申請書を作成

し、評価用資料を作成する。申請書は、会員企業より当協会へ送付され、当協会がまとめて厚生労働書へ提出している。評価用資料は、かつては必ず、国立医薬食品衛生研究所食品添加物部経由で FAO・WHO の JECFA 窓口に提出されていたが、現在では、会員企業あるいは当協会が直接提出することも可能となっている。

申請書・評価用資料の作成方法は、II. に記載のとおり、申請書はコーデックス文書 (CL2021/81-FA) に、評価用資料は Call for Data の文書ならびに EHC240 に詳しく記載されているので、それらに従って作成することになる。当協会としては、会員企業より支援を要請された場合には、会員サービスとして、申請書・評価用資料の提出、申請書・評価用資料の英文チェック、助言等の協力を行っているが、基本的には、コーデックス文書 (CL2021/81-FA)、Call for Data の文書、EHC240 等を参照することで、会員企業が主体となって対応している事例もある。

過去 10 年間 (2013 年 3 月の CCFA45 のためのコーデックス文書 (CL2012/8-FA) 以降) の Request for information and comments on the priority list of substances proposed for evaluation by JECFA に関するコーデックス文書に日本がデータ提供者として記載されている品目は表 2 のとおりである。

表 2. コーデックス文書に日本がデータ提供者として記載されている品目

品目	申請企業	評価用資料提供	当協会による支援概要
Annatto extracts, bixin-based, annatto extracts, norbixin-based		2012 年 12 月	不明
Nisin		2012 年 12 月	不明
Polysorbate 60		2013 年 12 月	英文修正
Aspartame		2014 年 12 月	国衛研との協議
Allura red AC		2015 年 12 月	資料作成提出
Tartrazine		2015 年 12 月	資料作成提出
Microcrystalline cellulose	旭化成	2015 年 12 月	資料作成提出
Tamarind seed polysaccharide	住友 PF&C	2015 年 12 月	資料作成提出
Brilliant Blue FCF		2015 年 12 月	資料作成提出
Fast green FCF		2015 年 12 月	資料作成提出
Erythrosine		2015 年 12 月	資料作成提出
Indigotine		2016 年 12 月	資料作成提出
Phospholipase A2 from <i>Streptomyces violaceoruber</i> expressed in <i>S. violaceoruber</i>	長瀬 ケム テクス	2016 年 12 月	関与なし
Beta-glucanase from <i>Streptomyces</i>	長瀬 ケム	2016 年 12 月	関与なし

<i>violaceoruber</i> expressed in <i>S. violaceoruber</i>	テクス		
5'-Deaminase from <i>Streptomyces murinus</i>	天野エン ザイム	2017年12月	関与なし
Lipase from <i>Mucor javanicus</i>	天野エン ザイム	2017年12月	関与なし
Phosphodiesterase from <i>Penicillium citrinum</i>	天野エン ザイム	2017年12月	関与なし
Collagenase from <i>Streptomyces violaceoruber</i> expressed in <i>S. violaceoruber</i>	長瀬ケム テクス	2018年12月	関与なし
Adenosine-5'-monophosphate deaminase from <i>Aspergillus oryzae</i>	新日本化学	2018年12月	関与なし
Phosphodiesterase from <i>Penicillium citrinum</i>		2018年12月	関与なし
香料：(Ethyl 2-methyl pentanoate, cis-3-Hexen-1-ol, Menthol, l-Menthyl l-lactate, Myrcene, Maltol, 2-pentylfuran, 3-(2-Furyl)acrolein, 3-(5-Methyl-2-furyl)-butanal, 2-Furyl methyl ketone, 3-Acetyl-2,5-dimethylfuran, (2-Furyl)-2-propanone, 4-(2-furyl)-3-buten-2-one, and Furfuryl methyl ether		2019年4月	関与なし
Citric and fatty acid esters of glycerol		2019年12月	関与なし
香料：(+)-Carvone, (-)-Carvone		2019年12月	関与なし
Sucrose esters of fatty acids	三菱化学、 第一工業 製薬	2019年12月	行政との協議 参加
Sucrose oligoesters, type I and type II	三菱化学、 第一工業 製薬	2019年12月	行政との協議 参加
Glutaminase from <i>Aspergillus niger</i>	新日本化学	2021年12月	関与なし

これまでの支援事例について、表2に記載に記載した。また、表2に記載のない品目についても、Call for Dataがある場合があり、2020年には加工デンプンについて評価用資料を当協会より提出している。

参考資料

- 1) 食品添加物をコーデックス登録する際のガイド 《第1版》、(一社)日本食品添加物協会、2017
- 2) CL 2021/81-FA
https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/fr/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FCircular%252520Letters%252FCL%2525202021-81%252Fcl21_81e.pdf
- 3) “Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food – Environmental Health Criteria No. 240”
<https://www.who.int/publications/i/item/9789241572408>
- 4) OECD 毒性試験ガイドライン：厚生省生活衛生局企画課生活化学安全対策室 監修、薬事時報社、1999
- 5) 食品添加物の安全性評価の原則：林 裕造、小島康平、竹中祐典、関沢 純 監訳、薬事日報社、1989
- 6) 食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針 [追補版]：日本食品添加物協会、2006
- 7) 安全性評価の基礎と実際：林 裕造、大澤仲昭 編集責任者、地人書館、1990
- 8) 変異原性、遺伝毒性：石館 基 編集責任者、地人書館、1991
- 9) 生産量統計調査を基にした食品添加物摂取量の推定に関わる研究(第12回指定添加物)、日本食品添加物協会ニュース (JAFAN)、第40巻(2)、pp9-50、2020
- 10) 生産量統計調査を基にした食品添加物摂取量の推定に関わる研究(第7回既存添加物)、日本食品添加物協会ニュース (JAFAN)、第40巻(3)、pp1-41、2020

EH0240 : 食品中の化学物質のリスク評価の原則と手法

第4章 ハザードの特定と特徴づけ：毒物学および毒性学的特性とヒト試験

- 4.1 緒言
 - 4.1.1 評価対象物質の性質
 - 4.1.2 試験及び評価対象物質に関する必須知識
 - 4.1.3 構造活性相関と代謝運命の役割
 - 4.1.4 食事ばく露に関するデータの統合
 - 4.1.5 毒性試験への一般的なアプローチ
 - 4.1.5.1 in silico および in vitro 研究の役割
 - 4.1.5.2 消化と腸内細菌叢への影響
 - 4.1.5.3 吸収・分布・代謝・排泄 (ADME)
 - 4.1.5.4 適切な in vivo 試験及び動物種 (動物モデル) の選択における考慮事項
 - 4.1.5.5 動物実験の種類と安全性評価におけるその役割
 - 4.1.5.6 ヒト試験の役割
- 4.2 吸収、分布、代謝、排泄 (毒性学的に懸念される残留物を含む)
 - 4.2.1 緒言
 - 4.2.2 吸収
 - 4.2.3 分布
 - 4.2.4 代謝
 - 4.2.5 排泄
 - 4.2.6 体内からの全排泄
 - 4.2.7 動物毒性試験の設計におけるトキシコキネティック試験の役割
 - 4.2.8 動物毒性試験のデータ解釈におけるトキシコキネティック試験の役割
 - 4.2.9 投与経路間の外挿
- 4.3 一般的な全身毒性
 - 4.3.1 緒言
 - 4.3.2 一般的な全身毒性に関する試験
 - 4.3.3 試験戦略
 - 4.3.4 試験計画とデータ解釈
 - 4.3.4.1 優良試験所規範
 - 4.3.4.2 試験物質
 - 4.3.4.3 種、数、性別
 - 4.3.4.4 投与量の選択

- 4.3.4.5 試験物質の投与
- 4.3.5 観察と測定
 - 4.3.5.1 死亡率
 - 4.3.5.2 試験動物の観察
 - 4.3.5.3 体重と飼料摂取量のデータ
 - 4.3.5.4 眼科的検査
 - 4.3.5.5 血液学的検査
 - 4.3.5.6 臨床化学検査
 - 4.3.5.7 尿検査
 - 4.3.5.8 剖検
 - 4.3.5.9 臓器重量
 - 4.3.5.10 組織学的検査
 - 4.3.5.11 神経毒性、免疫毒性
 - 4.3.5.12 可逆性
 - 4.3.5.13 その他の考慮事項
- 4.4 急性毒性
 - 4.4.1 緒言
 - 4.4.2 単回投与試験のガイダンス
- 4.5 遺伝毒性 (省略)
- 4.6 発がん性
 - 4.6.1 緒言
 - 4.6.2 発がん性のメカニズム及び作用機序
 - 4.6.2.1 遺伝毒性またはDNA反応性のメカニズム
 - 4.6.2.2 非遺伝毒性のメカニズム
 - 4.6.3 発がんリスクの同定および特徴づけのための慢性バイオアッセイ
 - 4.6.3.1 統計的手法
 - 4.6.3.2 評価
 - 4.6.3.3 解釈
 - 4.6.4 発がん性試験のための代替法
 - 4.6.4.1 イニシエーション/プロモーションモデル
 - 4.6.4.2 新生児マウスモデル
 - 4.6.4.3 トランスジェニックマウスモデル
 - 4.6.4.4 代替方法によるデータの解釈

- 4.6.5 発がん性試験におけるエンドポイント
 - 4.6.5.1 自然発生的な腫瘍
 - 4.6.5.2 腫瘍の病理学的分類
 - 4.6.5.3 良性腫瘍および悪性腫瘍
 - 4.6.5.4 前腫瘍性病変
- 4.6.6 発がん性の特徴づけ
 - 4.6.6.1 ヒトに関連するメカニズム
 - 4.6.6.2 ヒトに関連しないメカニズム
- 4.6.7 発がん性応答の評価
 - 4.6.7.1 被検物質の性質
 - 4.6.7.2 試験デザインの妥当性
 - 4.6.7.3 腫瘍は物質と関連しているか？
 - 4.6.7.4 腫瘍反応の作用機序は確立できるか？
 - 4.6.7.5 作用機序はヒトに関連するか？
 - 4.6.7.6 過去の陰性データ
- 4.7 生殖毒性および発達毒性
 - 4.7.1 緒言
 - 4.7.2 エンドポイントの考察
 - 4.7.3 試験デザイン
 - 4.7.3.1 概要
 - 4.7.3.2 生殖毒性
 - 4.7.3.3 発達毒性
 - 4.7.3.4 生殖・発達毒性試験における段階的・複合的アプローチ
 - 4.7.3.5 内分泌毒性
 - 4.7.4 化学物質のカテゴリーに特有の問題
 - 4.7.5 データの解釈
 - 4.7.6 その他の考慮事項
 - 4.7.6.1 In vitro 試験
 - 4.7.6.2 父性介在効果
 - 4.7.7 情報格差
- 4.8 神経毒性
 - 4.8.1 緒言
 - 4.8.2 神経系の特徴
 - 4.8.3 神経毒性の評価

- 4.8.3.1 形態学的評価
- 4.8.3.2 神経行動学的評価
- 4.8.3.3 発達神経毒性
- 4.8.4 段階的な試験戦略
- 4.8.5 コリンエステラーゼ阻害化合物
- 4.8.6 代替試験方法
- 4.8.7 データの解釈

- 4.9 免疫毒性
 - 4.9.1 緒言
 - 4.9.2 免疫毒性に関する評価
 - 4.9.2.1 実験動物試験
 - 4.9.2.2 ヒト試験
 - 4.9.3 免疫毒性に関するデータの解釈
 - 4.9.4 結言

- 4.10 食物アレルギー、その他の食物過敏症
 - 4.10.1 緒言
 - 4.10.2 有病率
 - 4.10.3 IgE を介した食物アレルギー
 - 4.10.3.1 感作性
 - 4.10.3.2 症状と診断
 - 4.10.3.3 食物アレルゲンの共通の特徴
 - 4.10.3.4 閾値
 - 4.10.3.5 食物アレルギーのリスク評価
 - 4.10.3.6 遺伝子組み換え食品の潜在的なアレルゲン性の評価
 - 4.10.4 非 IgE 介在性食物アレルギー
 - 4.10.4.1 セリアック病
 - 4.10.5 非免疫介在性食品過敏症
 - 4.10.5.1 メタボリックシンドローム
 - 4.10.5.2 その他

- 4.11 ヒトを対象とした試験の一般原則
 - 4.11.1 緒言
 - 4.11.2 医薬品開発から学んだ教訓
 - 4.11.3 ヒトを対象とした試験の種類

- 4.11.3.1 短期臨床検査試験
- 4.11.3.2 より長期の臨床検査試験
- 4.11.3.3 市販後調査及び疫学調査
- 4.11.4 ヒトにおける影響に関するその他の情報源
 - 4.11.4.1 毒物混入
 - 4.11.4.2 ヒト組織及びその他の *in vitro* 調製物
- 4.11.5 倫理的、法的、規制的な問題

- 4.12 腸内細菌叢への影響を含めた消化管に関する考察
 - 4.12.1 一般的な注意事項
 - 4.12.1.1 腸内細菌叢が化学物質に与える影響
 - 4.12.1.2 化学物質が腸内細菌叢に与える影響
 - 4.12.2 動物用抗菌薬の残留がヒトの腸内細菌叢に及ぼす潜在的な悪影響を判断するための決定木法

