

## 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）

### 令和 2～4 年度 総合研究報告書

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

「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）が令和 2 年 4 月 1 日に施行された。本法律に関連して、「経済財政運営と改革の基本方針 2020」等の中で、我が国の農林水産物・食品の輸出額を「2025 年までに 2 兆円、2030 年までに 5 兆円」へ拡大させることとなっており、令和 2 年 12 月 15 日の「農林水産業・地域の活力創造本部」において、「農林水産物・食品の輸出拡大実行戦略」が決定された。その中で、「菓子」等の食品添加物を含む加工食品が海外で評価され輸出拡大の余地が大きい品目として挙げられている。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規格基準や安全性に関して、諸外国等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た。

本研究期間内に、「諸外国等における食品添加物の規格基準等の情報収集」「毒性病理試験の国際調和」「食品添加物使用許可申請支援会社に関する調査」について調査研究を行った。

その結果、日本では、天然由来の成分で混合物からなる食品添加物の多くは、平成 8 年に告示された「既存添加物名簿」に記載されているが、これらの食品添加物は、その当時の手法に則った毒性試験結果や使用実績に基づいて使用が認められているが、諸外国にとっては新規の食品添加物となるため、使用許可申請

の際には、本研究で収集したような最新の各国又は国際的な試験条件に基づいた追加の試験結果を準備する必要があることが分かった。本研究において、米国及び欧州の食品添加物の規格基準や安全性審査等の情報に加え、グローバル規格基準や JECFA における食品添加物の安全性評価に関する情報の収集及び整理を行った。また、毒性病理学分野では、日本と米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して挙がってきている。この問題から申請時に求められている GLP や OECD テストガイドラインに準じた毒性試験であっても、日本国内で準備した試験結果を用いると、諸外国への申請時に円滑に話が進まない要因になっていた。専門単語の国際調和は、短期間で解決できる問題ではないが、現実的な対応としては、関連分野の研究者の協力や助言を得ながら申請を進める方法が考えられた。さらに、諸外国への使用許可申請の経験者からの意見で、食品添加物の申請に対応できる優秀なコンサルタントを探すことの難しさが指摘されていたことから、諸外国の食品添加物使用許可申請支援会社に関する調査を行い、有効な情報収集の方法を整理できた。例えば、米国 FDA が公表している「GRAS Notices」の開示情報のうち「GRAS Notices Inventory」から入手できる資料には、実際の届出の際に提出された資料が含まれており、食品添加物使用許可申請支援会社に関してデスクトップ調査で得られる情報よりも実態に即した極めて有効な情報を効率よく収集できることを明確に示すことが出来た。

本研究により、食品添加物、特に天然由来の成分で混合物からなる添加物を中心に、諸外国における品質や安全性審査の着目点が明らかとなり、今後の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点の解決につながる道筋を示すことが出来た。本研究の成果を活用することにより、輸出先国のリスク管理上の懸念を生むことなく、我が国の加工食品の輸出の加速につながる事が期待される。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、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既に行っており、これらの施策に直接活用され成果も出てきている。また、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た。

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。本政策の具体的な目標として、「経済財政運営と改革の基本方針 2020」等の中で、我が国の農林水産物・食品の輸出額を「2025 年までに 2 兆円、2030 年までに 5 兆円」へ拡大させることとなっており、令和 2 年 12 月 15 日の「農林水産業・地域の活力創造本部」において、「農林水産物・食品の輸出拡大実行戦略」（以下「輸出拡大実行戦略」という。）が決定された。その中で、「菓子」等の食品添加物を含む加工食品が海外で評価され輸出拡大の余地が大きい品目として挙げられている。さらに、令和 3 年 12 月 21 日に開催された「第 13 回農林水産物・食品の輸出拡大のための輸出国規制への対応等に関する関係閣僚会議」において、5 兆円の目標に向けた更なる取組強化のために輸出拡大実行戦略の改定が行われ、新規に「輸出先国・地域の規制やニーズに対応した加工食品等への支援」の新規項目として「加工食品の輸出の大きな障害で

ある食品添加物規制については、引き続き、輸出先国・地域に対する食品添加物の認可申請を支援するとともに、早急に輸出を増加させる観点から、輸出先国・地域の規制に合った食品添加物の代替利用を促進するため、現状把握や代替品の調査を行うとともに、食品添加物規制に対応した新商品の開発を支援する。」と記載された。

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規格基準や安全性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規格基準や安全性審査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を立てた。1年目の令和2年度に、米国の規格基準や安全性審査について、2年目の令和3年度は欧州の規格基準や安全性審査について調査研究を行った。さらに、3年目は今後、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) の安全性審査等に関して調査研究をすることで、本研究期間内に目標を達成する計画とした。

## 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以下の調査研究を実施した。

### B-1. 諸外国等における食品添加物の規格基準等の情報収集

米国の食品添加物に関しては、Food and Drug Administration (米国食品医薬品局、以下 FDA) が担当政府機関であることから、FDA が発出している食品添加物の規格基準や使用許可申請等の情報の収集を行うことにした。米国の食品添加物の新規承認手続に関しては、連邦行政規則集 (the Code of Federal Regulations、以下 CFR と

いう。) 等で規定されている。CFR は、連邦政府により連邦官報の中で公布される規則・規定を集成した法典であり、第 21 編に記載された食品添加物の規定に関しては、FDA によって管理されている。一方、FDA は、CFR 以外にも CFR を補足する情報として、Guidance (以下、FDA ガイダンスという。) を発出しており、これらの資料について収集し整理した。特に、安全性試験に関する FDA ガイダンスである「Redbook」は欠くことの出来ない資料である。また、随時新しい FDA ガイダンスが発出され続けていることから、今後も、新規の関連書類を漏れなく収集できるような検索方法も含めて、今後の利活用も念頭おいた情報の整理を行った。また、今後、行政担当官の参考資料として活用できるように FDA ガイダンスである「Redbook 2000」と食品添加物や毒性試験に関連する「Guidance for Industry」を選択して整理した。

欧州連合 (EU) は 2019 年に「フードチェーンにおける EU のリスク評価の透明性及び持続可能性に関する欧州議会及び理事会規則 REGULATION (EU) 2019/1381」の採択を公表し、令和 3 年 3 月 27 日から施行している。この規則の施行に伴って、様々な EU 規則の改正や新たな EFSA のガイダンスが発出されていることが分かったことから、欧州での食品添加物の使用許可申請等に関連する項目を中心に整理した。また、欧州の食品添加物の使用許可申請に関しては、「食品添加物評価

のための提出に関するガイドンス」に記載されていることが明らかになったことから、安全性審査等で求められる必要な試験結果等について情報を整理した。

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。また、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。

さらに、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 章に加え、2020 年の改正項目のうち、「遺伝毒性 Section 4.5」と第 6 章の「食品に含まれる化学物質への食事を通したばく露の評価」に着目して、変更点

について整理した。

## B-2. 毒性病理試験の国際調和

米国から見た日本の毒性病理試験等に関する問題点等について指摘してもらうことを目的に、日本の実情に詳しい米国の毒性病理学分野の専門家 2 名から意見を聴取した。さらに、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・病理学分野において、日本と米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。そこで、その解決に向けた解決策を検討することを目的に、毒性学及び病理学分野の国際調和に関する動向について整理した。

## B-3. 食品添加物使用許可申請支援会社に関する調査

諸外国への使用許可申請の経験者からの意見で、食品添加物の申請に対応できる優秀なコンサルタントを探すことの難しさが指摘されていたことから、諸外国の食品添加物使用許可申請支援会社に関する調査を行うこととした。まず「米国における食品添加物使用許可申請支援コンサルティング会社の調査」の情報を収集した。さらに、米国の「Generally Recognized as Safe (GRAS、一般的に安全と認められる)」物質への届出を実際に行ったことがあるコンサルティング会社等の情報を米国 FDA が公表している「GRAS Notices」のデータベースから収集することで整理を行っ

た。加えて、GRAS 届出の経験のある支援企業等へインタビュー調査を行うことで、費用などデスクトップ調査では入手できない情報を収集して整理した。

欧州の食品添加物の新規承認手続において、これまで申請に先立って「事前相談」という仕組みが存在していなかったが、2021年3月27日以降の申請では、Pre-submission と呼ばれる申請の事前登録の段階で第三機関（コンサルティング会社等）を記載させることが分かってきた。そこで、欧州におけるコンサルタントの役割や業界規模等に関して情報を整理した。

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. 諸外国等における食品添加物の規格基準等の情報収集

#### C-1-1. 米国の食品添加物の規格基準等の情報収集

##### C-1-1-1. 米国 FDA が公表している食品添加物及び毒性に関する情報

米国政府が発出している食品添加物の新規承認手続に関連した「CFR」と CFR を補足する「FDA ガイダンス」について情報の収集を行なった。

FDA が発出している文書には、大きく分けて「CFR」と「FDA ガイダンス」の2種類があるが、CFR は、全50章で構成される米国内の一般的かつ永続的な規則・規定を集成した法典であり、21章(21CFR)がFDA申請に関連する事項がまとめられた章になっている。そのうち、食品添加物関連の事項は、Part 70~82、170~182に収載されている。ただ、CFRについては、行政機関の他の調査研究でも情報が整理されている。例えば、日本貿易復興機構（ジェトロ）から「2019年度米国の食品安全・輸入関連制度の解説（第三版）」（農林水産・食品部、農林水産・食品課、シカゴ事務所、2020年3月）や「食品添加物規制調査 米国」（農林水産・食品部、農林水産・食品課、ロサンゼルス事務所、2016年3月）が公表されており、CFRに関する詳細については、それら公開資料等から十分な情報が得られると判断できたため、本研究の対象から外すこととした。

一方、FDA ガイダンスについては、業界向けの情報が多いこともあり、過去の他の行政による調査事業等では調査研究されてこなかったと思われるが、本研究の目的を達成するためには極めて重要な情報であると考えられた。FDA ガイダンスは、CFR を補足する文書という扱いになっているが、業界向け（Guidance for Industry）の情報が記載されており、FDA の推奨事項や申請に必要な書類の鋳型など実務に必要な情報が含まれている。2020年9月24日までに2604報のFDA ガイ

ダンスが出されていた。

FDA は、これら FDA ガイダンスを容易に検索できるように、ホームページ上に全ガイダンスを検索できるページ「Search for FDA Guidance Documents」を提供している。そこで、まず、この「Search for FDA Guidance Documents」の機能等を確認することにした。「Search」の Window へキーワードを入力して検索した結果を「Food」「Drug」「Cosmetic」に分類してみると、全 2604 ガイダンスは、それぞれ 946 報、1404 報、93 報ずつ含まれていること、「Food」「Drug」「Cosmetic」を横断する内容が多数存在することが明らかになった。さらに、「Food」「Drug」「Cosmetic」いずれにも属さないと考えられるガイダンスが 618 報存在していることが分かった。

「Search」にキーワードを記入して検索をするとキーワードを含むガイダンスが絞り込まれ画面下に一覧で表示される。一覧の「Summary」にガイダンスの表題が示されているので、興味があるガイダンスをクリックすることで全文を表示させることが出来た。

検索結果に出た各ガイダンスには以下の項目が羅列されていた。

- Summary (ガイダンスの表題)
- Document (PDF ページへのリンク)
- Issue Date (発行日)
- FDA Organization (CFSAN 等のガイダンス発行元の FDA 機関)
- Topic (ガイダンスの内容に関連する項目やカテゴリー)

- Guidance Status (「Draft」または「Final」)

- Open for Comment (パブリックコメントの募集状況)

また、「Export Excel」をクリックすると絞り込んだガイドラインの上記の項目を含めた情報の一覧が Excel シートとしてダウンロードすることが出来た。

FDA ガイダンスは、適宜発出されている。実際、2020 年 9 月 24 日以降、約半年で 30 以上のガイダンスが新たに発出されていた。そこで、検索ページから本研究の対象である食品添加物や毒性試験に関する必要な情報を今後も取りこぼすことなく収集する条件について検討することにした。最初に「Search」を用いてキーワード検索を行ったが、不足なく情報を収集できる適切なキーワードを見つけることが出来なかった。そこで、「Topic」に注目することにした。「Topic」は、各ガイダンスの分類分けを容易にするために、記載内容に関連する項目やカテゴリーが付与されたもので、1つのガイダンスに複数付与されていることも多い。

作業として以下のことを行った。本研究の対象である食品添加物や毒性試験に関する主要なキーワードとして「Additive」と「Tox」で全ガイダンスに対して検索を行うと、ガイダンスがそれぞれ 134 報と 99 報に絞り込まれた。それぞれのガイダンスには「Topic」が紐づけされているが、重複を除くとそれぞれ 40 個と 57 個に集約

することが出来た。さらに「Additive」と「Tox」の重複している「Topic」21個を除くと76個の「Topic」が食品添加物か毒性試験と関連の強い「Topic」と考えられた。さらに、76個の「Topic」とガイダンスの関連を丁寧に確認した結果、以下の6種類の「Topic」が特に関連が強いと考えられた。

- Food & Color Additives
- GRAS
- Advisory committees
- CGMP
- Ingredients
- Safety - Issues, Errors, and Problems

この考えが正しいことを確認するために、「Topic」の検索機能を用いて、この6種類の「Topic」を1つでも含むガイダンスを抽出したところ、233報であった。全2604ガイダンスを丁寧に確認して食品添加物か毒性試験と関連のあるガイダンスが、233個の中に全て含まれていると判断できた。今後、食品添加物や毒性試験に関する必要な情報を取りこぼすことなく収集するには、上記の6種類の「Topic」で絞り込むと有効であると考えられた。

今回、抽出できた233報のガイダンスを「Redbook」「Guidance for Industry」「GMP」「CPG」「CVM」「Others (Drug, Medical device, et al)」の6種類に分類してみたところ、それぞれ28報、53報、4報、45報、11報、92報であることが分かった。そのうち、「Redbook」については、今後の食品安

全政策を考える上で重要な情報が多く含まれると考えられたことから、行政担当官の参考資料として活用できるように仮訳を付した。「Redbook」は、抽出された28報のうち「1993 Draft Redbook II」と「Guidance for Industry and Other Stakeholders: Redbook 2000 : Toxicological Principles for the Safety Assessment of Food Ingredients」を除く26報（以下、「Redbook 2000」という。）を対象とした。

#### C-1-1-2. Redbook 2000

Redbook 2000として整理対象にした26ガイダンスの標題と公表年は以下であった。

- I. 序論 (2007年7月)
- III. 推奨される毒性試験 (2007年7月)
- IV. A. 毒性試験に関するガイドラインの概要 (2007年4月)
- IV. B. 1. 毒性試験の設計及び実施に関する一般的なガイドライン (2007年4月)
- IV. B. 2. 毒性試験結果の報告に関するガイドライン (2007年4月)
- IV. B. 3. 毒性試験における病理学的考察 (2007年4月)
- IV. B. 4. 毒性試験における統計学的考察 (2007年6月)

- IV. C. 1.  
遺伝毒性の短期試験 (2007 年 7 月)
- IV. C. 1. a.  
細菌を用いる復帰突然変異試験 (2018 年 7 月)
- IV. C. 1. b.  
*in vitro* 哺乳類染色体異常試験 (2003 年 11 月)
- IV. C. 1. c.  
マウスリンパ腫チミジンキナーゼ遺伝子突然変異試験 (2013 年 11 月)
- IV. C. 1. d.  
哺乳類赤血球小核試験 (2000 年 7 月)
- IV. C. 3. a.  
げっ歯類を用いた短期毒性試験 (2003 年 11 月)
- IV. C. 3. b.  
非げっ歯類を用いた短期毒性試験 (2003 年 11 月)
- IV. C. 4. a.  
げっ歯類を用いた亜慢性毒性試験 (2003 年 11 月)
- IV. C. 4. b.  
非げっ歯類を用いた亜慢性毒性試験 (2003 年 11 月)
- IV. C. 5. a.  
げっ歯類を用いた慢性毒性試験 (2007 年 7 月)
- IV. C. 5. b.  
非げっ歯類を用いた慢性毒性試験 (2003 年 11 月)
- IV. C. 6.  
げっ歯類を用いたがん原性試験 (2006 年 1 月)
- IV. C. 7.  
げっ歯類を用いた慢性毒性・がん原性複合試験 (2007 年 7 月)
- IV. C. 8.  
げっ歯類を用いたがん原性試験または慢性毒性試験に追加する子宮内曝露段階 (2007 年 7 月)
- IV. C. 9. a.  
生殖試験に関するガイドライン (2007 年 7 月)
- IV. C. 9. b.  
発達毒性試験に関するガイドライン (2000 年 7 月)
- IV. C. 10.  
神経毒性試験 (2007 年 7 月)
- VI. B.  
疫学 (2001 年 10 月)
- VII.  
用語解説 頭字語と定義 (2007 年 4 月)
- C-1-1-3. FDA ガイダンスドキュメント**  
「Guidance for Industry」として抽出された 53 報のうち、食品添加物や毒性試験と関連の深い 13 報を選んだところ、「コンプライアンスポリシーに関する指針」が 2 報と「業界向け指針」が 11 報であった。整理対象にした 13 ガイダンスの標題は以下であった。
- コンプライアンスポリシーに関する指針 (2 報)
- CPG Sec 500.200 食品添加物 - 「GRAS」
  - CPG Sec 587.300 着色料
- 業界向け指針 (11 報)
- 食品添加物局 (OFAS) への規制上の申請、第 IV 部 - 食品添加物・着

#### 色料に関する申請

- 食品添加物局 (OFAS) への規制上の申請、第 VI 部 - GRAS 通知
- ヒトまたは動物用の食品に使用することが意図された物質の GRAS についてよくある質問
- 着色料に関する請願 - 食品、医薬品、化粧品、医療機器用の着色料についての化学・技術的データの提出に関する FDA の推奨
- 食品添加物に関する請願の迅速審査
- 食品添加物および着色料に関する請願前諮問
- 食品添加物または着色料の請願審査に関する質問と回答
- 直接食品添加物の請願に用いる化学・技術的データの提出に関する推奨
- 酵素製剤としての食品添加物の請願および GRAS 通知で提出する、化学・技術的データについての推奨
- 食品で使用される添加物について推奨される毒性学的試験の概要一覧
- 毒性学データ報告用ひな形

#### C-1-1-4. 米国の食品添加物の規制に関する論文等の整理

米国の食品添加物の規格基準や規制に関連する論文として、Foods & Food Ingredients Journal of Japan 誌より以下の 4 報を選んで記載内容を整理した。

##### (1) 合成および天然着色料

#### “Synthetic and Natural Food Colorants”

日本、欧州、米国における天然と合成着色料の定義、規制の歴史と現在の規制、そしてその背景等について報告している。

- 着色料の使用は、食品の第一印象をよくするため、消費者の期待を満たすことを目的としている。現代の消費者において、健康志向の高まりによる合成化学物質などが使用されていない「クリーンラベル」製品の需要が高まっており、食品への合成着色料の不使用、天然着色料の安全性を期待されている。
- 米国において、着色料は「食品、医薬品、化粧品、または人体に添加・塗布する場合に色を付与する染料、顔料、物質」と定義され、化学的に合成されている場合「認証着色料」、天然由来の場合「認証免除」と分類される。すべての着色料は市場に出る前に FDA による認証を必要とし、GRAS (一般的に安全と認められている食品) による免除は認められない。認証には FDA への color additive petitions (着色料請願書) の提出が必要であり、FDA は請願者に対して支援を提供する場合がある。
- EU の規制では、着色料において「天然」は定義されておらず、「天然」と「合成」の区別もされていない。また、表示義務には色素の名称は含まれておらず、食品添加物に付与される分類番号である E 番号が

代わりに必要とされる。添加物の安全性に関するリスク評価は EFSA とその科学パネルによって提供されているが、その採用に関しては EU 加盟国独自とする柔軟性がある。

(2) 天然食品着色料：最新の知識と研究動向 “Natural Food Colorants: Current Knowledge and Research Trends”

近年需要の高まっているカロテノイド類、アントシアニン類、ベタニン、クロロフィル類の天然着色料の構造の特徴・安定性・加工工程や保管期間における退色に関する化学的側面について報告している。

- ・ 合成着色料の代替を求める消費者の声に加え、食品への天然着色料の使用で直面した技術的な課題が天然着色料の研究分野を進展させてきている。現在、市場に流通する天然着色料は主に、植物原料由来のカロテノイド類、アントシアニン類、ベタニン、クロロフィル類と微生物由来のカロテノイド類である。色素構造の特徴や安定性、食品の加工工程および保管期間中の退色についての詳細な試験により、安定性の乏しい天然着色料の取り扱い方法については多くの知見がもたらされてきた。アントシアニンとベタシアニンについては、新規で安価に生産可能な植物原料が求められており、カロテノイドについては工業規模で安価に供給可能な微細藻類による生産の最適化

が求められている。収率のよい緑色の抽出法や安定化、多彩で高品質な着色料の製造およびヒトの健康への影響評価も重要な研究課題である。安定化技術としてはカプセル化、マイクロカプセル化、ナノカプセル化が広く評価されている。

(3) 食品着色料における安全性評価試験の要項 “Safety Assessment Testing Requirements for Food Color Additives”

日本、欧州および米国における着色料の安全性試験のうち、特に安全性試験ガイダンス、遺伝毒性試験、毒性試験、国際的な安全性評価ガイドラインについて報告している。

- ・ 日本、欧州および米国において、着色料を市場に出すためには一通りの *in vivo* と *in vitro* の毒性試験を要求される場合がある、これは、多くの医薬品などと異なり着色料が生涯にわたり摂取される可能性が高いためである。
- ・ 着色料が直接的、もしくは間接的に生殖細胞や体細胞の DNA 配列や構造を変えて、がんなどを引き起こす可能性を確認する目的で行われる。具体的な試験の実施には ICH (日米 EU 医薬品規制調和国際会議) のガイドラインが着色料を含む食品添加物にも適用される。加えて、EFSA は、添加物に適用される遺伝毒性試験方針について科学的な見解を提供、米国 FDA は FDA Redbook で試験ガイドラインを提

供している。

- 追加で要求される可能性のある *in vivo* の安全性評価試験に関して、米国では具体的な追加要求事項を記載したうえで、食品添加物の化学構造と、予想されるヒトへのばく露に基づいた懸念レベルを用いた分類システムが採用されている。欧州では安全性試験には段階的なアプローチを採用しており、体内動態試験、亜急性毒性試験、生殖・発達毒性試験、生体内遺伝子毒性試験を含む最低限の試験を実施している。第二段階は、吸収性や毒性や遺伝毒性の証拠があった、というようにケースバイケースで次の段階が必要であると決定された場合に追加の試験が要求される。不純物・代謝物・賦形剤については反復投与毒性試験で評価しておかないと後から独立した GLP 試験が求められることがある。

(4) 米国における着色料規制の興味深い一面：Interesting Aspects of Color Additive Regulation in the U.S.

共通点の多い各国の着色料の規制において、米国特有の規制である FDA による特定の添加物における市販前認証 (pre-market certification) のプロセスと義務について報告している。

- 米国の着色料規制の特徴の一つは、合成着色料の販売前認証義務である。連邦規則法典 (CFR) が、米国

の色素添加物規制の情報源となっていて、着色料に影響のある規定は、21CFR に記載されている。ここでは、販売のために市場に出す前に認証を受けなければならない着色料の基準と一緒に、認証された着色料のリストが含まれている。これらの規則は、21CFR パート 70-82 に記載されており、着色料は原材料に関係なく、使用される前に米国の規制の下で認証される必要がある。21CFR のパート 73、74、82 には、化学的規格、用途及び制約、表示義務、認証のための義務に沿って、認証された着色料を明らかにしている。また、認証免除になる着色料は植物または鉱物由来であるが、その例とその規制についてはパート 73 に記されている。

## C-1-2. 欧州の食品添加物の規格基準等の情報収集

### C-1-2-1. 透明性規則に伴う欧州の規則及びガイダンス等の変更事項

令和 2 年 (2020 年) 12 月頃までに予備的に入手できていた情報では、欧州委員会保健衛生・食の安全総局 (Directorate-General for Health and Food Safety, DG SANTE) や EFSA では、食品添加物申請における個別相談は受け付けていないということだった。しかし、令和 3 年度の調査研究を開始したところ、令和 3 年 (2021 年) 3 月 27 日に EU 規則が変更となり、それに伴って規則の改正や新たな EFSA ガイダンス等が発出され、事前相談が

できるようになるなど欧州での食品添加物の使用許可申請の手続きが大幅に変更されていることが分かった。

この令和3年3月27日からのEU規則等の大きな変更は、「透明性規則」と呼ばれる新規則「REGULATION (EU) 2019/1381」が施行されたことが理由である。「透明性規則」は、EUのリスク評価の透明性を高め、EFSAの研究の信頼性・客観性・独立性を強化することなどを目的とした規則である。2018年に「Regulatory Fitness and Performance Programme (規則適合性及び実績プログラム)」によって、食品法に関する評価が実施された結果、「全体としてリスクコミュニケーションが不十分であり、EFSAのリスク評価過程、主にフードチェーンの認可手続きにおいて、その不透明性が問題である」と指摘された。その対応の結果として、本規則が2019年に正式に採択された。確認した「REGULATION (EU) 2019/1381」の記載内容のうち、食品添加物に関連する「(EC) No1331/2008」と「(EC) No178/2002」に該当する箇所を抽出した。

「透明性規則」の施行によって、EU規則やEFSAのガイダンス等が大幅に変更され、お互いの関係が分かりにくくなっていたことから、3月27日以前と3月27日以降の変更箇所と各文書との関係を明らかにすることとした。まず「食品添加物に関連する規則とそれを改正する規則」について調査を行った結果、食品添加物に関連するEU規則は、以下であった。

1. REGULATION (EC) No 1331/2008 : 食品添加物、食品酵素及び食品香料に関する共通の手続きを定めた欧州議会及び欧州委員会の2008年12月16日の規則 (EC) No 1331/2008 (欧州経済地域関連文書)
2. COMMISSION REGULATION (EU) No 234/2011 : 食品添加物、食品酵素及び食品香料に関する共通認可手続を定めた欧州議会及び理事会の規則 (EC) No 1331/2008 の実施 (EEA 関連文書)
3. REGULATION (EC) No 1333/2008 : 食品添加物に関する欧州議会及び欧州委員会の2008年12月16日の (EC) No 1333/2008 (欧州経済地域関連文書)
4. COMMISSION REGULATION (EU) No 231/2012 : 欧州議会および理事会規則 (EC) No 1333/2008 の付属書 II および III に記載された食品添加物の仕様を規定する委員会規則 (EU) No 231/2012 (EEA 関連文書)
5. COMMISSION IMPLEMENTING REGULATION (EU) 2020/1823 : 食品添加物、食品酵素及び食品香料に関する共通認可手続を定めた欧州議会及び理事会の規則 (EC) No 1331/2008 を実施する規則 (EU) No 234/2011 の改正 (EEA 関連文書)
6. REGULATION (EU) No 562/2012 : 食物酵素のリスク評価に必要な特定のデータに関する欧州委員会規則 (EU) No 234/2011 の改正 (EEA 関連文書)

7. COMMISSION REGULATION (EU) No 257/2010 : 食品添加物に関する欧州議会と理事会の規則 (EC) No 1333/2008 に従い、承認された食品添加物の再評価プログラムを設定 (EEA 関連文書)
8. REGULATION (EC) No 178/2002 : 食品法の一般原則と要件を定め、EFSA を設立し、食品安全に関する手続きを規定
9. REGULATION (EU) 2019/1381 : フードチェーンにおける EU リスクアセスメントの透明性と持続可能性に関するもので、規則 (EC) No178/2002、(EC) No1829/2003、(EC) No1831/2003、(EC) No2065/2003、( EC ) No1935/2004 、 ( EC ) No1331/2008、(EC) No1107/2009、( EU ) 2015/2283 および指令 2001/18/EC を改正

次に、「食品添加物に関連する EFSA ガイダンス等の改訂」について調査を行なった。その結果、「規制対象製品の申請処理に関する行政上のガイダンス」は、2019 年更新版が 2021 年に更新され、「規制対象製品の申請のライフサイクルにわたる支援策の EFSA のカタログ」は、2016 年更新版が 2021 年に更新されていた。また、2012 年版の「食品添加物評価のための提出に関するガイダンス」の記載内容は、2020 年版の「科学的ガイダンス：食品添加物評価のための提出に関するガイダンス」と「行政的ガイダンス・サポート：食品改良剤（食品酵素、食品添加物、食品香料）の申請書作成に関する

行政上のガイダンス」に分割され、記載内容が追加されていた。また、「提出前段階及び意見公募に関する実務上の取決めを定める決定」は令和 2 年 12 月に公開され「透明性規則」の施行と同じ令和 3 年 3 月 27 日から発効するとされていた。一方、「EFSA の分野横断的ガイダンス文書のレビュー、改訂、開発に関するガイダンス」については「透明性規則」の施行による変更はなかった。

令和 3 年 3 月 27 日に施行した「透明性規則」への対応の一環として、欧州委員会 (EC) や EFSA では様々な情報の提供を行っていることが分かったことから、令和 4 年 3 月時点までに確認できた内容をまとめた。まず、EC は E-Submission Food Chain Platform に関するビデオチュートリアルを作成するとともに、全発言をテキストにして「Transcript of video」として公開していた。また、EFSA は、YouTube 上に様々な関連ビデオを公開するなど、情報発信に取り組んでいるが、令和 3 年 8 月 24 日時点で EFSA のホームページに掲載されていた食品添加物に関する FAQ が、令和 4 年 3 月時点で確認できなくなるなど、EFSA も試行錯誤を繰り返していた。このことから、今後も常に最新の情報を確認する必要があると考えられた。

上記の変更に伴って、食品添加物の申請で事前相談が行えるようになるなど大きな変更があったことから、改正された申請手続きに関して、ビデオチュートリアル等の補足情報を確認

することで、食品添加物に関連する箇所を確認を行い、申請の流れについて整理した。まず、申請は、書類（印刷物）の提出から EC が管理する E-Submission Food Chain (ESFC) プラットフォーム経由へと変更になっていた。また、科学的研究や情報は、リスク評価の開始時から電子フォーマットで公開され、一般市民が閲覧できることが原則となっており、情報を非公開（機密扱い）にするには EFSA に判断を求めなければならないと決められていた。

実際の申請は5つの段階を経ることになっていた。

- ① Pre-submission Phase
- ② Submission Phase
- ③ Validation Phase
- ④ Risk Assessment Phase
- ⑤ Risk Management Phase
- ⑥ Outcome

手続きの中の各段階で着目すべき点を以下にまとめた。

- ① Pre-submission Phase
  - ・ 事業者（潜在申請者）、試験を委託された研究所（試験実施機関）及び事業者や研究所を代理する権限を持つ第三機関（コンサルティング会社等）は、申請前プロセスを支援する EFSA のシステムに登録することが求められていた。
  - ・ 申請予定物質について、この段階で EFSA から「一般的」なアドバイ

スを得ることができるが、「当機関（EFSA）の職員が提供する申請前の一般的アドバイスは、申請に適用される規則及び申請に必要とされる内容に限定されるものとする。」とされていた。

- ・ 申請代表者は、OpenEFSA ポータルに登録して Pre-Application ID を取得し、EFSA に対して申請前アドバイスを要請することができることになっていた。
- ・ 令和3年3月27日以降に開始される試験が申請書類に含まれる場合は、試験開始前に EFSA の NoS (Notification of Study) データベースへの届け出が必要とされた。申請者は申請のために実施された試験を遅れることなく EFSA に通知しなければならない。事前に通知されていない試験については、正当な理由がない限りは有効とは認められないとされていた。

#### ② Submission Phase

- ・ ESFC プラットフォームを経由して申請書類の提出が行われるが、EC は、申請書類を受領してから 14 営業日以内に、申請者に対し書面により受領したことを通知すると表明していた。

#### ③ Validation Phase

- ・ EC または加盟国所轄官庁が Submission Phase で提出された申請書類を、EFSA が規則の要件に従っていることをリスク評価のため

のデータの適合性及び実施された試験に関する要件を順守していることを確認するとされていたが、両行程とも書類の不備や不明点が見つかった際には申請者へ「Request Further Information (RFI: 更なる情報の要求)」が行われるとされていた。

- ・ EFSA は 30 営業日以内に EC に意見を提出すると表明していた。

#### ④ Risk Assessment Phase

- ・ Validation Phase で「VALID」となった申請書類は、EFSA の科学者によるリスク評価の段階に進むが、EFSA は、有効な書類を受領してから 9 ヶ月以内に見解を示すと表明していた。

#### ⑤ Risk Management Phase /Outcome

- ・ EC は、EFSA が見解を示してから 9 ヶ月以内に、その EFSA の見解や EU 法の関連規則などを考慮して、EU リストを更新する規則案を常任委員会に提出すると表明していた。

### C-1-2-2. 欧州の食品添加物の安全性審査等の情報

「透明性規則」の施行によって、規則やガイダンスが更新等されているとともに、手続きの流れや一般の人が理解を深めるための公開情報の量も大きく変更されていることが明らかになった。一方、食品添加物等の申請に必要な提出資料への影響は限定的

であると判断できた。安全性試験結果を含む食品添加物評価の為の提出資料に関しては、2012 年版を踏襲した 2020 年版の「食品添加物評価のための提出に関するガイダンス」に記載されていた。また、申請書作成に関しては「行政的ガイダンス・サポート：食品改良剤（食品酵素、食品添加物、食品香料）の申請書作成に関する行政上のガイダンス」及び令和 3 年 3 月 29 日に更新された「食品添加物、食品酵素及び食品香料に関する申請書の提出に関する申請者への実務上のガイダンス（バージョン 14）」に記載されていた。

特に「食品添加物評価のための提出に関するガイダンス」には、食品添加物の新規の認可申請又は既に認可されている食品添加物の変更申請における必要な試験結果等について記載されており、「化学と規格」「現在の認可と評価」「提案される用途とばく露評価」「毒物学的研究」の 4 つの主要な章にまとめられていた。動物愛護への意識の高い欧州では、安全性試験において 3-R（代替法の活用、動物の苦痛の軽減、使用数の減少）に沿った動物実験戦略を採用することにより動物の福祉を考慮に入れ、データ要件とリスクのバランスを取るための段階的アプローチを採用していた。毒性試験の段階的アプローチは 3 相で構成され、まず、全ての化合物に適用可能な最小限の試験群が第 1 相で行われるが、第 1 相の試験において吸収及び／又は（遺伝）毒性を示す化合物については、

より広範なデータを作成するための第2相の試験が必要となる。第3相では、利用可能な全てのデータを考慮に入れて各申請食品添加物に応じて必要な試験を実施し、第2相の試験による知見の更なる検証が必要となるエンドポイントを明らかにするとされていた。

本研究では、食品添加物、特に天然由来の添加物の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することにしていたが、本ガイダンスの「化学及び規格」においては、「製造段階で組成の変動がどの程度制御されているかを理解するためには、できる限り多くの情報が必要」とされており、同一性に関して要求されている情報は様々であった。日本の既存添加物は、サブセクション「1.1.2. 単純混合物（レシチンなど）」「1.1.3. 植物由来でない複合混合物（ミツロウなど）」「1.1.4. ポリマー（セルロースなど）」「1.1.5. 植物由来添加物（ステビオール配糖体など）」等に該当する可能性があるが、申請を準備する場合には求められている情報について十分に確認をする必要がある。例えば、「1.1.5. 植物由来添加物」の原料となる植物に関しては、「1.1.1. 単一物質」等で求められている「IUPAC命名規則に従った化学名」などに加え、以下の情報が求められていた。

- 学名（ラテン語）（植物科、属、種、亜種、著者名のある変種、ケモタイプ、該当する場合）

- 好ましい学名に代えて使用することができる同義語（植物名）
- 通称（種の名称又は通称がモノグラムで広く使われている場合、学名と使用されている部分の対応が明確であるべきである）
- 使用されている部分（例えば、根、葉、種子など）
- 地理的起源（大陸、国、地域）
- 生育及び収穫条件（野生、又は栽培されている、栽培方法、季節と植物の生育の時期の両方に関する収穫時期）

更に、植物由来食品添加物の化学組成に関するデータは、関連する成分濃度に重点を置いて提供されるべきとされており、以下の濃度を提出することが求められていた。

- 化学構造によって分類された化合物（例えば、フラボノイド、テルペノイド、アルカロイドなど）
- 食品添加物に特徴的な成分（化学指紋、マーカー）
- 化学的、薬理的又は毒物学的特性のために懸念がある成分

加えて、重金属、マイコトキシン、残留農薬、多環芳香族炭化水素 (PAH) 残留物等の最高濃度に関する情報についても提供を求められていた。

さらに、「4. 毒性試験」における「毒性試験の計画と実施において考慮すべき問題」として、申請の際に提出する安全性試験結果は、優良試験所基準 (GLP) の原則に準拠して行う必要が

あると言及されていた。さらに「国際的に合意された試験ガイドラインの最低要件を満足できなかった試験、又は1987年以降に行われたGLPに準拠しない試験は、この基準により却下されることに注意が必要」と記載されていたことから、日本の既存添加物を申請する際に提出する安全性試験結果には十分に注意する必要があると考えられた。

### C-1-3. 食品添加物のグローバル規格基準等の情報収集

#### C-1-3-1. 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。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。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。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-1-3-2. EHC240

##### C-1-3-2-1. 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。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 章のうち、2020 年に改訂された「遺伝毒性 Section 4.5」を除く「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。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-1-3-2-2. EHC240 遺伝毒性

2009 年以降の化学分析、毒性学的評価及びリスク評価手順の大幅な進歩を反映するために、章ごとに改定の作業が進められ、2020 年 11 月に「Genotoxicity Section 4.5」の改訂版として「Genotoxicity Section 4.5 (Second edition)」が、公表された。改訂された第 2 版は、これまでの初版

と比較して、10 ページから 86 ページへ、文字数にして約 3,600 words から約 26,400 words へ大幅な変更が加えられていることが分かった。

### C-1-3-2-3. EHC240 食品中の化学物質に関する食事ばく露評価

2020 年に改定された「食品中の化学物質のリスク評価の原則と手法」である EHC240 のうち、第 6 章「食品中の化学物質に関する食事ばく露評価」に着目して、記載内容等を確認した。改正にあたっては、2009 年に公開された初版に対して、令和 2 年 5 月までにドラフト版「(Chapter6-edited(4-1))」が公開され、2020 年 11 月に最終版が揭示された。

現在のホームページ (<https://www.who.int/publications/i/item/9789241572408>) からは、第 2 版最終版のみが入手可能であった。

初版と第 2 版を比較すると、80 ページから 143 ページへ、文字数にして約 26,500 words から約 46,500 words へ大幅な変更が加えられていた。また、(1) 食品添加物、残留農薬、残留動物用医薬品、汚染物質それぞれに特異的な項目について分けて記載されたこと、(2) 欧州の食品分類記述体系 FoodEx2 や各国が提供しているデータベースについての記載が大幅に増えたこと、などから概念だけではなく、より実用的な記載内容になっていた。実際、食事を通したばく露評価で適切な方法を選択するための枠組みの中に、「消費者の中に、特定の食品や特定

の食品ブランドに愛着を持つ者がいる場合」という細かな注意点についても記載されていた。

第 2 版の寄稿者として以下 11 名が記載されていた。Dr Davide Arcella 博士 (EFSA)、Ms Janis Baines (オーストラリア)、Dr Polly E. Boon (オランダ)、Mr Peter Cressey (ニュージーランド)、Dr Michael DiNovi (米国 FDA)、Ms Tracy Hambridge (FSANZ)、Dr Jean-Charles Leblanc (フランス)、Dr Rainer Reuss (FSANZ)、Ms Judith H. Spungen (米国 FDA)、Dr Yongning Wu (中国)、Dr Hae Jung Yoon (韓国)。オーストラリアとニュージーランド関係者が 4 名寄稿していたが、両国は、食品安全の対応を自国だけで全て行うのではなく、国際機関等に自国の専門家を参加させることで食品安全に係る国内基準と国際調和の両方を同時に行う方針を打ち出しており、そのことを反映しているものと思われた。

### C-1-3-3. 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。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-2. 毒性病理試験の国際調和

### C-2-1. 我が国の毒性病理試験

毒性試験の国際調和については、協力研究者である林新茂東京農工大学客員教授が、日本毒性病理学会国際委員長の経験を踏まえて「毒性病理学者の取り巻く現況」として情報を整理した。米国への日本の食品添加物の使用許可申請の経験がある方々からの指摘にあったように、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、または難しい可能性があると考えられると、使用許可申請のための毒性試験実施機関を大きく制限する可能性が出てくる。この問題点を解決するためには、国際毒性病理学専門家協会フェローのような国際的な舞台で毒性病理学分野の国際調和に向けた活動をされている研究者の助言が重要と考えられた。

### C-2-2. 米国の毒性病理学分野の専門家からの意見聴収

現在、米国の国立研究機関に所属する毒性病理学及び獣医科学を専門とする研究者1名(以下、D博士という。)と米国にある安全性試験等のコンサルタント会社の代表1名(以下、M博士という。)の合計2名の専門家に連絡を取り、日本における毒性病理試験

等について意見を求めた。D博士は1987年より当国立研究機関に所属している著名な研究者であると同時に米国の規制当局担当者に対する指導的役割を担っている人物であること、M博士は2007年からコンサルタント会社の代表を務めるとともに300報を超える査読(ピアレビュー)論文を発表している毒性病理学分野の専門家であること、さらに両氏とも日本の毒性病理学分野の実情及び世界的な動向に明るいことから意見を求めるには適任と考えた。

聴収の結果、以下の指摘や提言があった。

- ・ 使用許可等の申請のための安全性評価一式に関するピアレビューは非常に重要であるが、日本国外からの個人的印象として、日本におけるピアレビューは公正性に欠けると感じることもある。
- ・ 日本で実施された試験をピアレビューしたことがある日本人以外の病理学者と日本人が行う診断の変更の検討について話したことがあるが、彼らは日本人の試験病理学者が、適切な変更または外部のピアレビュー病理学者からの提案を受けた際の診断変更を検討する際に、柔軟性に多少欠けることがあると指摘しており、私も同じ意見である。
- ・ 私自身は、日本で実施された試験をレビューしたことがあるが、日本人の毒性病理学者は、重大な変化の解釈に重点を置くよりも、診

断することに多大な時間を費やしている。

- ・日本人の若い病理学者は、年配の「先生」である病理学者に常に同意することを求められているようで、それは年配の病理学者である上司の意見が完全に正しくはない場合でも同様であるように感じる。
- ・日本からの諸外国への、少なくとも米国への、使用許可等の申請の際に国際的に通用する資格を有する安全性評価の専門家が参画するようにすることは、承認の為の有効な方法と考える。国際的に通用する資格として、Diplomate Japanese Society of Toxicologic Pathology (DJSTP、日本毒性病理学会毒性病理学専門家認定資格) は、そのうちの1つであろう。

### C-2-3. 毒性病理試験における国際調和の動向

毒性病理試験の国際調和の動向のうち、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、米国毒性病理学会 (STP) と欧州の RITA (Registry of Industrial Toxicology Animal-data) データベースグループとの共同作業をきっかけに、2005年に欧州毒性病理学会 (ESTP) が、2006年から英国毒性病理学会 (BSTP) と日本毒性病理学会 (JSTP) が参加して、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る。

これまでに、国際的な統一化が完了した以下のげっ歯類の臓器・組織及び非げっ歯類の病変については、Journal of Toxicologic Pathology 誌又は Toxicological Pathology 誌に掲載されていた。

#### ○げっ歯類の臓器・組織

- ・ Respiratory System: *Toxicol Pathol.* 37 (7 Suppl)
- ・ Hepatobiliary System: *Toxicol Pathol.* 38 (7 Suppl)
- ・ Urinary System: *Toxicol Pathol.* 40 (4 Suppl)
- ・ CNS/PNS System: *Toxicol Pathol.* 40 (4 Suppl)
- ・ Mammary, Zymbal's, Preputial and Clitoral Glands: *Toxicol Pathol.* 40 (6 Suppl)
- ・ Male Reproductive: *Toxicol Pathol.* 40 (6 Suppl)
- ・ Soft Tissue: *J Toxicol Pathol.* 26 (3 Suppl)
- ・ Integument: *J Toxicol Pathol.* 26 (3 Suppl)
- ・ Female Reproductive: *J Toxicol Pathol.* 27 (3&4 Suppl)
- ・ Digestive System: *J Toxicol Pathol.* 29 (1 Suppl)
- ・ Recommendations from the Apoptosis/Necrosis: *Toxicol Pathol.* 44(2)
- ・ Cardiovascular System: *J Toxicol Pathol.* 29 (3 Suppl)
- ・ Skeletal System: *J Toxicol Pathol.* 29 (3 Suppl)

- Endocrine System: *J Toxicol Pathol.* 31 (3 Suppl)
- Special Senses: *J Toxicol Pathol.* 31 (3 Suppl)
- Hematolymphoid System: *Toxicol Pathol.* 47(6)

### ○非げっ歯類の病変

- Nonproliferative and Proliferative Lesions of the Dog: *Toxicol Pathol.* 49(1)
- Nonproliferative and Proliferative Lesions of the Minipig: *Toxicol Pathol.* 49(1)
- Nonproliferative and Proliferative Lesions of the Non-human Primate: *J Toxicol Pathol.* 34 (3 Suppl)
- Nonproliferative and Proliferative Lesions of the Rabbit: *J Toxicol Pathol.* 34 (3 Suppl)

現在 INHAND では、げっ歯類に加え、魚類及び非げっ歯類の眼毒性についても検討作業を進めており、最新版の用語集については goRENI (global open Registry Nomenclature Information System, [www.goreni.org](http://www.goreni.org))で学会関係者だけではなく、政府機関等の規制当局関係者も利用しやすいように公開していた。

## C-3. 食品添加物使用許可申請支援会社に関する調査

### C-3-1. 米国のコンサルタント会社

#### C-3-1-1. 米国のコンサルタント会社の基礎情報

諸外国への使用許可申請の経験者からの意見で、食品添加物の申請に対応できる優秀なコンサルタントを探すことの難しさが指摘されていたことから、諸外国の食品添加物使用許可申請支援会社に関する調査を行った。米国で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について、基礎情報を整理する目的で「米国における食品添加物使用許可申請支援コンサルティング会社の調査」を行った。まず、デスクトップ調査により、企業ウェブサイト、Euromonitor、LinkedIn の公開情報から米国における食品添加物許可申請を支援する企業として、食品添加物または食全般に関する規制への解決手段の提示していること、ま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を選定することにした。その結果、選定基準を満たす該当企業が 60 社程度であることが分かった。次に、それらの企業のうち「企業名」「所在地」「電話番号」「住所」「設立年」「資本金」「従業員数」「URL」の情報を、また可能な限り「参考費用」「オフィス所在地 (対応可能州)」「その他の特記事項」に関する情報が多い 50 社について整理した。その結果、選定した企業のうち、約半数が従業員数 50 人以下の小規模な企業であること、資本金や相談費用を公開情報としては開示していない企業が多いため、見積入手には問い合

わせが必要となること、FDA の規制に関して専門性の高い弁護士や有識者に業務を委託している場合もあること、特にカリフォルニア州は「Proposition 65」という独自の厳しい基準を設けており、その順守に特化したコンサルティングサービスを提供する企業も存在することが明らかとなった。今回、収集・整理した情報は、今後コンサルティング会社から詳細を聴取する際の重要な基礎情報になると考えられた。

### C-3-1-2. GRAS 届出の実績のある米国コンサルタント会社に関する調査

「米国における食品添加物使用許可申請支援コンサルティング会社の調査」として、デスクトップ調査により、企業ウェブサイト、Euromonitor、LinkedIn の公開情報等から米国における食品添加物許可申請を支援する企業として 50 社を抽出して情報を整理した。これらの情報を補強する目的で、実際に米国の食品添加物使用許可申請の支援を行った実態の情報を追加できないかと考え、米国 FDA が公表している「GRAS Notices」の開示情報に着目することにした。GRAS とは、名前が示す通り、一般使用の経験又は科学的手順を通じて意図した使用下で一般的に安全と認められた物質のことである。これは、米国特有の制度であり、企業が独自に GRAS パネルを集めて GRAS を取得する「Self-affirmed GRAS」や企業独自に取得した GRAS のデータを FDA へ告知して内容の確認を

求める「FDA Notified GRAS」など複数の種類が存在する。

米国 FDA のホームページには「GRAS Notices Inventory」のページが準備されている。

<https://www.cfsanappsexternal.fda.gov/scripts/fdcc/index.cfm?set=GRASNotices>

「GRAS Notices Inventory」には、1998 年 5 月以降に FDA へ提出された GRAS 届出についてのデータが収録されており、「GRN No.」が付されて管理されている。各届出の開示情報を確認したところ「届出品名」「届出品の使用目的」「届出者」「届出者の住所」「GRAS Notice」「FDA の確認終了日」等に加え、FDA の確認結果である「FDA's Letter」が含まれていた。「FDA's Letter」に示されていた結論として、FDA が届出内容に疑問がない場合には「FDA has no questions」と表示されるが、届出者が届出を取り下げた「At the notifier's request, FDA ceased to evaluate this notice.」や提出情報が不十分とする「Notice does not provide a basis for a GRAS determination.」などの表示もあり、本研究対象である 1017 件中には、それぞれ 164 件と 16 件が含まれていた。さらに、「GRAS Notice」にはカバーレターを含む開示可能な範囲の届出書類一式が、「FDA's Letter」には FDA の確認結果の回答の詳細が、PDF ファイルのリンク等の方法で容易に入手できるように開示されていた。

そこで本研究では、まず、1998 年に

届出された GRN No. 1 から調査時点で入手可能であった届出分までの合計 1017 件を調査対象として、「GRAS Notice」から入手可能な詳細情報を全て入手した。次に、届出書のカバーレターに書かれていた差出人である「GRAS 提出者」と「Notifier」である食品添加物の製造会社等の届出者で差異が見られる届出に着目して抽出してみたところ、1017 件中 593 件（58.3%）を見つけることが出来た。GRAS 提出者と届出者が異なるということは、これら 593 件の GRAS 提出者はコンサルタント会社等の届出代理企業であると考えられた。593 件の GRAS 提出者は複数の GRAS 届出の提出に関わっていることから、重複を取り除いたところ、94 の企業又は個人に集約することができた。さらに、今回の調査対象が 1998 年から 20 年以上前の届出も含まれていることから現時点でも存在する FDA 申請等を支援するコンサルティング会社であることを確認するために、デスクトップ調査により企業ウェブサイト公開情報を検索して、カバーレターに書かれた「所在地」「電話番号」「住所」等と照合したうえで、「吸収合併されている」「現存していることを示す情報がない」「HP が無い」「HP 上に FDA 申請業務支援の記載がない」「会社ではなく個人による申請代行と判断される」「明らかに申請を支援する会社ではない」と判断された 42 件の企業等を除外した。その結果、コンサルティング業務の実態が確認できた企業 52 社を残した。

94 社中 52 社（55.3%）が対応した届出件数は 515 件あり、1017 件の届出の 86.8%に対応していることが明らかになった。52 社中 19 社は 1 件の届出のみに携わった記録になっていた一方、1 社で 110 件の代理提出を行った支援企業も存在していた。さらに、52 社の詳細情報を知るために、「設立年」「資本金」「従業員数」「相談参考費用」「オフィス所在地（対応可能州）」等の情報を整理したところ、これらの中に法律事務所も含まれていた。「従業員数」については、65%にあたる 34 社が情報を開示していなかったが、25%にあたる 13 社が従業員数 200 名を超える比較的大きな企業であった。

### C-3-1-3. 米国コンサルタント会社へのインタビュー調査

令和 2 年度に行った「米国における食品添加物使用許可申請支援コンサルティング会社の調査」でのデスクトップ調査では、相談費用等の実際の対応については公開情報として開示していない企業が多かったことから、それらの情報を入手するためには、各企業へ直接インタビュー調査を行う必要があった。

そこで、令和 2 年度に収集した「食品添加物使用許可申請支援コンサルティング会社 50 社」と令和 3 年度に収集した「GRAS 届出代行実績のある企業 52 社」で重複企業を除外した 94 社に加え、「日本企業の FDA 申請実績があり、かつ米国に拠点がある企業」7 社を追加した合計 101 社にインタビュ

一調査の打診を試みた。その結果、企業5社から受諾の回答を得られたことから、インタビュー調査を依頼して実施した。

その結果、インタビュー調査に応じた企業は、本調査が日本からの依頼であったこともあり、5社とも過去に「日本企業からFDAへ食品添加物の申請サポートを経験したことがある」と回答していた。5社のうち3社は「GRAS届出代行実績のある企業52社」のみで選ばれた企業、1社は「食品添加物使用許可申請支援コンサルティング会社50社」と「GRAS届出代行実績のある企業52社」で重複していた企業、残り1社は「日本企業のFDA申請実績があり、かつ米国に拠点がある企業」であった。今回は具体的な申請品を提示せずに行った調査であったため、回答は参考情報ではあるが、時間単位の相談費用が100～600ドル、総額の費用が4万～20万ドルという情報は、デスクトップ調査では入手できない貴重な情報であった。

## C-3-2. 欧州のコンサルタント会社

### C-3-2-1. 欧州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

欧州で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について基礎情報を整理する目的で、欧州における食品添加物使用許可申請支援コンサルティング会社等の調査を行った。まず、調査を開始するにあたり、EFSAに勤務経験のある専門家（以下、H博士という。）から食品添加物使

用許可におけるEFSAの役割や欧州におけるコンサルティング会社の現状等について話を聞いた。H博士は、14年間のEFSAでの勤務経験があること、食品安全と栄養学分野の専門家であること、現在、コンサルティング会社を経営されていることから、意見を求めるには適任であると考えた。

意見徴収の結果は、以下であった。

- EFSAの役割は、食品関連のリスクに関する科学的なアドバイスを提供し、ECの意思決定をサポートするのみである。EFSAは、法律の制定や法律の施行には関与せず、証明書(Certificate)などの発行もしない。
- 欧州の主要国として、フランス、ドイツ、ベルギー、オランダ、アイルランドを中心に調査を進めることが良いだろう。
- 英国は、2020年1月にEUから離脱済みであるが、現在、英国からEUへの食品輸出が急増し、輸出書類の手配を担う英国拠点のコンサルタントも多く存在していることから、本調査の対象国に加えるべきだ。
- 欧州開催展示会（「Vitafood Europe」「Food Ingredients Global」「ONE - Health, Environment, Society - Conference」等）に参加している企業に着目して選定することは有効である。
- EFSAの規制に関して専門性の高い弁護士やコンサルタントに関係書類(Dossier)の制作を任せ、最終

的に有識者（EFSA での勤務経験者等）に最終確認を委託しているケースが多い。

- ・ 選定した企業は食品添加物以外にも、医薬品やサプリメントなど全般的な申請サービスを扱っている場合もある。GM（遺伝子組み換え）食品以外の申請はほぼ同じ工程で、作業量にも変わらない。

以上の情報を踏まえて、欧州の食品添加物使用許可申請を支援するコンサルティング会社等の抽出を行うことにした。まず、デスクトップ調査により、企業ウェブサイト、Euromonitor、LinkedIn の公開情報から英国を含む欧州に本支店のある企業である、又は欧州開催展示会（「Vitafood Europe」「Food Ingredients Global」「ONE - Health, Environment, Society - Conference」等）の参加企業について情報を収集した。その結果、該当すると考えられた 150 社を選定できた。それら全ての会社に Eメール又は問い合わせフォームを経由して連絡をとることで、実態がある会社であることの確認を試みたところ、期日までに 50 社から回答を得ることが出来た。選ばれた 50 社について更なるデスクトップ調査により、以下の情報を整理した。

- ・ 企業名、所在国、電話番号、住所、設立年、従業員数、URL など
- ・ 参考費用、所在地、資本金（EU はほぼ非公開）、日本人担当者、日本拠点の有無

50 社の本社の所在国について確認したところ、オランダ 10 社、ドイツ

10 社、英国 9 社、フランス 6 社、アメリカ（本社）5 社、ベルギー 5 社、ノルウェー 1 社、ルクセンブルグ 1 社、スイス 1 社、アイルランド 1 社、スペイン 1 社であり、H 博士からの情報通り、欧州の主要国と英国が多くを占めていた。選定した企業 50 社のうち、24 社が従業員数 50 人以下の企業であり、小規模な企業が多くを占めていることは今年の米国での状況と類似していた。また、相談費用を公開情報としては開示していない企業が多く、相談費用の見積入手には各社への問い合わせが必要であったが、ほとんどの会社が 15 分程度の電話コンサルテーションであれば無料で対応可能であるとしていた。

### C-3-3. 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ている。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-3-3-1. 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、自社で全行程に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-3-3-2. 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。
- メールで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基準化計測庁 (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

日本では、天然由来の成分で混合物からなる食品添加物の多くは、平成 8 年に告示された「既存添加物名簿」に記載されているが、これらの添加物は、その当時の手法に則った毒性試験結果や使用実績に基づいて使用が認められている。しかし、諸外国にとっては新規の食品添加物となるため、使用

許可申請の際には、本研究で収集したような最新の各国又は国際的な試験条件に基づいた追加の試験結果を準備する必要があることが分かった。

本研究で情報を整理した通り、毒性病理学分野では、日本と米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して挙がってきている。この問題から申請時に求められている GLP や OECD テストガイドラインに準じた毒性試験であっても、日本国内で準備した試験結果を用いると、諸外国への申請時に円滑に話が進まない要因になっている。とりわけ *in vivo* コメント試験、反復投与毒性試験や発がん性試験の病理組織学的検査の透明性と信頼性向上のため専門家資格を有する毒性病理学者による病理ピアレビューの実施が推奨される。専門単語の国際調和は、短期間で解決できる問題ではないが、現実的な対応としては、関連分野の研究者の協力や助言を得ながら申請を進める方法が考えられる。例えば、米国への申請では、FDA 担当者との事前相談ができる仕組みがあり、その際に、必要な書類を準備するだけでなく、同席する FDA 側の科学者との論理立てた議論を行うことが重要である。毒性病理学分野での研究者の選択では、国際毒性病理学専門家協会フェローを活用することが有効であると考えられた。

諸外国への使用許可申請の経験者からの意見で、食品添加物の申請に対応できる優秀なコンサルタントを採

すことの難しさも指摘されていた。例えば、米国の食品添加物の新規承認手続に関しては、CFR や FDA ガイダンスで規定されている。例えば、着色料等の申請について Guidance が出されているが、「Safety invitations (安全性評価)」については、「Not covered by these recommendations (推奨事項対象外)」と書かれていたことから、本研究において、米国 FDA が公表している「GRAS Notices」の開示情報に着目して調査研究を行った。その結果、「GRAS Notices Inventory」から入手できる資料には、実際の届出の際に提出された資料が含まれており、デスクトップ調査で得られる情報よりも実態に即した極めて有効な情報を効率よく収集できることを明確に示すことが出来た。希望に沿った優秀なコンサルタント企業を抽出する目的のために、「日本企業が届出者となっている届出」「届出品の目的が類似している届出」「直近数年間の届出」等に限定して情報の抽出を行う方法も有効であると考えられた。実際、「GRAS Notices Inventory」は月 1 回程度の更新が行われることが明記されており、毎月 5 件程度新規届出が追加されているようであることから、最近の届出支援企業の傾向を注視しておくことが重要であると考えられた。また、インタビュー調査によりデスクトップ調査では得ることのできなかつた相談費用等の情報を入手することが出来た。同一の企業であっても担当者によって単価が変わることや申請品によって

異なるという回答であることから正確な総額までは分からなかつたが、単価の相場や相談が時間単位で行われることなどは、貴重な情報であった。本調査では、毒性試験などの費用に関する情報は入手できなかつたが、日本で毒性試験を行うよりも米国で行う方が高額になるという情報があった。もし、日本で毒性試験を行う場合であっても、本研究で米国の専門家から提言があったように、国際的に通用する資格を有する安全性評価の専門家を申請に参画してもらうことは解決策の一つになると考えられた。

## E. 結論

本研究により、食品添加物、特に天然由来の成分で混合物からなる添加物を中心に、諸外国における品質や安全性審査の着目点が明らかとなり、今後の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点の解決につながる道筋を示すことが出来た。本研究の成果を活用することにより、輸出先国のリスク管理上の懸念を生むことなく、我が国の加工食品の輸出の加速につながることを期待される。令和 2 年 4 月 1 日に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、本研究で得られた情報等を踏まえた申請支援

や技術的指導を既に行っており、これらの施策に直接活用され成果も出てきている。また、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た。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Thomas Forest, Famke Aeffner, Dinesh S. Bangari, Bhupinder Bawa, Jonathan Carter, James Fikes, Wanda B. High, Shim-mo Hayashi, Matthew Jacobsen, LuAnn McKinney, Daniel Rudmann, Thomas Steinbach, Vanessa Schumacher, Oliver C. Turner, Jerrold M. Ward and Cynthia J. Willson: Scientific and Regulatory Policy Committee Brief Communication: 2019 Survey on Use of Digital Histopathology Systems in Nonclinical Toxicology Studies. *Toxicologic Pathology* (2022) 50: 397-401.

DOI/10.1177/0926233210846216  
journals.sagepub.com/home/tpx

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* 9 (2022) 1291-1296.

doi: 10.1016/j.toxrep.2022.05.021.

4) 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)

5) 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.yrtph.2023.105343.

6) 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.

7) 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) 柳本登紀子, 多田敦子, 日置冬子, 建部千絵, 久保田浩樹, 窪崎敦隆, 佐藤恭子: 食品添加物L-酒石酸カリウム及びDL-酒石酸カリウムの規格分析法の検討、日本食品化学学会第27回学術大会、2021年6月10日~11日 (Web開催)

2) Hayashi, S., Keenan, C., Bradley, A. E., Goodman, D., Harada,

T., Herbert, R., Iwata, H., Jacobsen, M., Kellner, R., Mahler, B., Meseck, E., Nolte, T., Rittinghausen, S., Vahle, J., Yoshizawa, K.; INHAND: International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria for Lesions - An Update - 2021. 第48回日本毒性学会学術年会、2021年7月7日~9日、神戸 (バイブリッド開催)

3) Hayashi, S., Bach, U., Bradley, A. E., Goodman, D., Harada, T., Herbert, R., Jacobsen, M., Keenan, C., Kellner, R., Mahler, B., Nolte, T., Rittinghausen, S., Sato, J., Vahle, J., Yoshizawa, K.; INHAND: International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria - An Update - 2022. 第38回日本毒性病理学会学術集会、2022年1月26日~28日、神戸 (バイブリッド開催)

4) 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

5) Shim-mo Hayashi, Ute Bach, Alys  
E Bradley, Mark Cesta, Dawn G  
Goodman, Takanori Harada, Matt  
Jacobsen, Charlotte M Keenan<sup>9</sup>,  
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