

添加物の安全性

元国立医薬品食品衛生研究所
安全性生物試験研究センター長
林 裕造

添加物の安全性評価には半世紀以上にわたる歴史がある。ここでは国際的協議の上につくられた基本的な考え方と方法の要点を述べる。詳細については引用文献を参照されたい。

安全性評価の原則

F A O / W H O 合同食品添加物専門委員会 (J E C F A) は添加物の安全性、有効性および規格を評価するための国際組織として 1 9 5 5 年に設立された。発足当初、同組織はパリ大学の T r u h a u t 教授が中心となり、先ず、添加物の安全性を評価するための 2 つの原則 (T r u h a u t の原則) を提案した。

原則の 1 : 添加物について絶対的に有害性がないという証拠を示すことは不可能だが、科学的立場から慎重に企画された試験によって、特定の用量で使用される添加物の安全性の評価は可能である。

原則の 2 : 添加物は必要最低量を用いるべきであり、そのためには使用の上限量を設定すべきである。

原則の 1 は動物試験などによる安全性評価の科学的方法の確立につながり、原則の 2 は添加物を安全に使用するための科学的指標となる許容一日摂取量 (A D I) の設定の基礎となっている。近年、毒性学、分析化学の進歩に伴い、安全性評価の方法は更新されているが、評価の基本原則はそのまま受け継がれている。

安全性評価の方法

食品添加物は医薬品と異なり、すべての人々が日常の食生活を通じて摂取する物質であり、その意味で厳しい安全性評価が求められている。厚生労働省の指針では、安全性に関する資料として、原則的に急性毒性試験、亜急性毒性試験、慢性毒性試験、がん原性試験、変異原性試験、(神経毒性試験) 免疫毒性試験の他に、生体機能に及ぼす一般薬理試験が必要とされ、吸収、分布、蓄積、代謝、排泄等に関しては動物における成績をまとめるだけでなくヒトにおける体内動態や有害作用の発現との関連性についての考察が求められている。さらに、代謝物や分解物の安全性に関する資料を必要とする例も少なくない。

安全性試験成績の評価

動物試験などの結果に基づいて、被験物質の有害性 / 安全性を次のような手順で評価する；

- 1) 添加物として不適切な有害影響がみられるか？ 例：遺伝子障害性発がん、明確な催奇形性の知見など。Yes ならば A D I を設定しない（添加物としての使用を認めない）。
- 2) 全試験データを総合して有害影響の標的部位、用量相関性、作用メカニズムを評価する
- 3) 特定の試験（通常は長期毒性試験）の用量反応データから無毒性量（NOAEL）を求める

註；NOAEL：毒性試験において有害影響（毒性）がみられなかった最大用量

A D I の算定

許容一日摂取量（A D I）は、「添加物について、健康上のリスクを伴うことなく、一生涯にわたり毎日摂取することができる量」と定義されている（WHO）。

WHOによるA D I算定の考え方は次の通りである：動物試験で決められたNOAELは動物での安全性であって、A D Iではないが、毒性発現についての種差、個体差などを考慮に入れて設定した係数（安全係数 S F）を適用すればA D Iの算定は可能である。

$$A D I = \frac{N O A E L}{S F}$$

安全係数（S F）は種差，個体差などについての知見が不十分なために安全性の判断が不確実になるのを補う目的で設定される係数なので不確実係数（U F）ともいう。S F(U F)として通常 100 が用いられるが、それは「化学物質に対する生体反応には種差，個体差がみられるが、その違いが 10 倍を超える例は極めて稀」という経験則に基づくものである；10（種差）×10（個体差）= 100。対象とする物質が重篤な有害性を示す場合，安全性データが不備な場合などでは 100 以上の S F を設定する（S F の加算）。

リスク分析の導入による安全性評価

新しい物質を添加物に指定する際に、これまで次の手順がとられていた。

- 1) その物質のヒトに対する有害影響を科学的データに基づいて評価する（リスクアセスメント）
- 2) リスクアセスメントの結論に基づいて基準、規制などの行政的対策をたて、それを社会に定着させる（リスクマネジメント）
- 3) リスクアセスメントとリスクマネジメントの両者を行政担当者とリスク研究者が協同で実施する。

これらの手順には欠陥はないように思われるが、実際には、評価手続きの不透明性、専門研究者の中立性、対策の妥当性の検証などに問題がある。この問題に対応するために、F A O / W H O 合同専門家委員会は 1 9 9 5 年にリスクアセスメント、リスクマネジメントおよびリスクコミュニケーションによる、消費者保護を優先した総合的なリスク対策としてリスク分析手法を提案し、日本政府は食品基本法（2003年）にこの手法を導入している。

公開討論会では、添加物は何故嫌われるか、リスクコミュニケーションのポイント、安全と安心の乖離などについて話し合いたい。

引用文献

- 1) 厚生省生活衛生局食品化学課監修（1996）：食品添加物の指定及び使用基準改定に関する指針 - 英訳版つき - ，日本食品添加物協会
- 2) 林裕造（2004）：食品の安全確保におけるリスク分析手法の導入について - 食品安全委員会への期待と要望 - ，FFI Journal 209, 335-344
- 3) 林裕造，榎孝雄（2004）：未指定添加物の安全性評価の科学的基盤，月刊フードケミカル，2004年7月号，41-46

日本学術会議公開討論会 「食品添加物を考える」：安全性

元国立医薬品食品衛生研究所
安全性生物試験研究センター
林 裕造

安全性評価の基本的考え方と方法
ADI(許容一日摂取量)の意味と算定法
リスク分析：納得のいく安全行政の基盤



安全性評価の基本的考え方

Truhautの原則(1956)

1) 添加物について絶対的に有害性がないとの証拠を示すことは不可能だが、科学的立場から慎重に企画された試験によって、特定用量で使用される添加物の安全性の評価は可能(→安全性試験の実施)

2) 添加物は必要最低量を用いるべきであり、そのためには使用量の上限界を設定すべきである(→ADIの設定)



安全性試験の基本方針

被験物質のヒトに対する有害影響と安全な使用条件を予測するために実施する。

有害影響には多くの種類があり、見逃さないために様々な試験を実施する。

各試験から得られた様々な知見を総合して被験物質がヒトに対してどのような有害影響をどの程度及ぼすかを推測する(totality of evidence)。



安全性試験項目

反復投与毒性試験(28日、90日、1年)
繁殖試験、催奇形性試験
発がん性試験、変異原性試験
(1年間反復毒性／発がん性併合試験、
抗原性試験、一般薬理試験、
体内動態試験、
その他(神経毒性、免疫毒性))



安全性試験成績の評価

食品添加物として不適切な有害影響がみられるか？

例：遺伝毒性発がん性、明確な催奇性など

YesならばADIを設定しない

全試験データを総合して有害影響の標的部位、用量相関性、作用メカニズムを評価する

特定の試験(通常は長期毒性試験)の用量反応データから無毒性量NOAELを求める(→ADIの算定)



ADI、許容一日摂取量

食品添加物について、健康上のリスクを伴うことなく生涯にわたり毎日摂取することができる量(WHO)

NOAEL無毒性量: 毒性試験において有害影響(毒性)がみられなかった最大用量

NOAELは動物での安全量であってADIではないが、毒性発現についての種差、個体差を考慮に入れて設定した係数(安全係数 SF)を適用すればADIの算定は可能(WHO)

$$ADI = \frac{NOAEL}{SF}$$

食品添加物

6



安全係数 safety factor(SF)

動物試験でのNOAELからヒトにおける安全性指標としてのADIを求める際に安全性を補償するために用いられる係数

種差、個体差についての知見が不十分なために生ずる不確実性の補償を目的とした係数ともみなされるので、不確実係数(UF)ともいう

標準的なSF: 100

化学物質に対する生体反応には種差、個体差がみられるが、その違いが10倍を超える例は極めて稀という経験則による

$$10(\text{種差}) \times 10(\text{個体差}) = 100$$

SFの加算

食品添加物

7



ADIの算出例

食用赤色2号 Amaranth(JECFA 1984)
NOAEL: 50mg/kg(ラット2年間投与試験)

250mg/kg以上の群で盲腸の拡張
1250mg/kg群で腎盂カルシウム沈着
腎盂上皮の過形成、乳頭腫 } ラットに特有
の反応

遺伝毒性(-)
SF: 100

$$\text{ADI} = \frac{50}{100} \text{ mg/kg/day} = 0.5 \text{ mg/kg/day}$$

ADI: 0-0.5mg/kg/day



新しい物質を食品添加物に指定する 際に用いられていた手順と問題点(1)

1) その物質のヒトに対する有害影響を科学的データに基づいて評価する(リスクアセスメント)

2) リスクアセスメントの結論に基づいて基準、規制などの行政的対策をたて、それを社会に定着させる(リスクマネジメント)

3) リスクアセスメントとリスクマネジメントの両者を行政担当者とリスク研究者が協同で実施する

特別の欠陥はないように見えるが、実際には様々な問題がある



新しい物質を食品添加物に指定する 際に用いられていた手順と問題点(2)

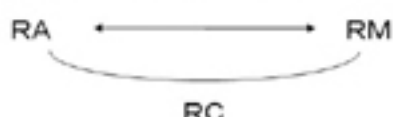
- 1) リスクアセスメントの結論がどのように導かれたかが不透明(消費者には結論のみが伝えられる)
- 2) 専門研究者の科学的中立性が確保されない懸念がある
- 3) 科学的結論、社会的要請、経済的要因などが対策の決定にどのように反映されたかが不透明
- 4) 対策(基準、規制など)の妥当性が調査されない

これまでの手順にはこれらの問題を解決するための仕組み
が取り入れられていない



リスク分析による食の安全確保

FAO/WHO合同専門家委員会は1995年にリスクアセスメント(RA)、
リスクマネジメント(RM)およびリスクコミュニケーション(RC)による、消
費者保護を優先した総合的リスク対策としてリスク分析手法を提案:日
本政府は食品基本法(2003年)に同手法を導入



リスクコミュニケーション:リスク分析の全過程において、関係分野の
人々が対象となるリスク問題について必要な情報を共有した上で科学
的/社会的に妥当な基準、規制の提案とその実施に向けて意見を交換
すること

関係者の合意による結論の誘導
合意が得られない理由/問題点の明確化



何故いまリスク分析なのか

食の安全を確保するためには、生産から消費に至る全過程についての慎重な検討が必要

これらの過程の中で見解の相違に基づく問題の発生する可能性大

利害関係者間
関係省庁間
国際間

国内／国際的政治課題への発展の可能性
問題解決にはリスクコミュニケーションに裏付けられたリスクアセスメント、リスクマネジメント(リスク分析)の導入による組織的対応が必要

WHOで評価され、国外で広く使用されているが、日本では未指定の添加物の安全評価および指定をいかにこなうべきか



リスクコミュニケーションのポイント(1)

- 1) 必要な情報の共有がリスクコミュニケーションの必須条件
- 2) リスク分析のどの局面で何を対象とした意見交換なのかの正しい理解
- 3) 専門家での常識は他の人にとって詳細に伝えるべき基本情報であることが多い
- 4) 議論の中心となっている課題の正しい理解



リスクコミュニケーションのポイント(2)

5) リスクの受けとめ方は関係者間で異なることがある

6) 特定の関係者が発言しにくいような雰囲気をつくらないように留意

7) 情報が相手に理解されなかったら、それは情報の受け手のせいではないと考えるべき
(US疾病管理予防センター)

行政担当者と企業関係者間のリスクコミュニケーションは比較的容易: 情報の共有と問題点の確認が、通常、適切におこなわれるため