

添加物に関する食品健康影響評価指針

(改正案)

※本改正案で示した改正箇所は、現時点で想定されるものを示しており、
今後、調査会で議論する際に追加する可能性があります。

2010年5月
(2017年7月改正)

食品安全委員会

目次

	頁
○審議の経緯.....	3
○食品安全委員会委員名簿	3
○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿	4
第 1 章 総則.....	6
第 1 指針作成に至る背景	6
第 2 定義.....	7
第 3 目的.....	9
第 4 添加物の食品健康影響評価に際しての考え方	10
第 5 評価に必要な資料等の考え方	12
第 6 体内動態試験及び毒性試験の解釈.....	16
第 7 リスク判定	17
1 ADI の設定の考え方	17
2 NOAEL の決定.....	18
3 グループ ADI.....	19
第 8 再評価	19
第 2 章 各論.....	19
第 1 評価対象添加物の概要	19
第 2 安全性に係る知見	20
1 体内動態試験.....	22
2 毒性試験.....	22
(1) 亜急性毒性試験及び慢性毒性試験	23
(2) 発がん性試験.....	24
(3) 1 年間反復投与毒性／発がん性併合試験.....	25
(4) 生殖毒性試験.....	26
(5) 出生前発生毒性試験	27
(6) 遺伝毒性試験.....	28
(7) アレルゲン性試験.....	29

1	(8) 一般薬理試験	32
2	(9) その他の試験	36
3	第3 ヒトにおける知見	37
4	第4 一日摂取量の推計	37
5	第5 香料の評価方法	37
6	第6 酵素の評価方法	37
7	第7 栄養成分関連添加物の評価方法	37
8		
9	別表 添加物の評価に必要な資料一覧	39
10		
11	附則 加工助剤（殺菌料及び抽出溶媒）の食品健康影響評価の考え方	40
12		
13		
14		
15		
16		
17		
18		
19		
20		
21		
22		
23		
24		
25		
26		
27		
28		
29		
30		
31		
32		

＜審議の経緯＞

指針の策定

2008年11月11日 第64回添加物専門調査会
2008年12月15日 第65回添加物専門調査会
2009年1月13日 第66回添加物専門調査会
2009年2月2日 第67回添加物専門調査会
2009年3月23日 第69回添加物専門調査会
2009年4月20日 第70回添加物専門調査会
2009年5月18日 第71回添加物専門調査会
2009年9月7日 第77回添加物専門調査会
2009年10月22日 第306回食品安全委員会（報告）
2009年10月22日から11月20日まで 国民からの意見・情報の募集
2009年12月15日 第81回添加物専門調査会
2010年5月25日 添加物専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2010年5月27日 第333回食品安全委員会（報告）
「添加物に関する食品健康影響評価指針」として決定、公表

附則の策定

2017年1月23日 第158回添加物専門調査会
2017年3月7日 第641回食品安全委員会（報告）
2017年3月8日から4月6日まで 国民からの意見・情報の募集
2017年7月12日 添加物専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2017年7月18日 第658回食品安全委員会（報告）

他の指針及び附則の策定に伴う改正

2017年7月18日 第658回食品安全委員会（審議）
「添加物に関する食品健康影響評価指針」の改正について決定、公表

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2009年6月30日まで）

見上 彪 （委員長）
小泉 直子 （委員長代理）
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
本間 清一

（2011年1月6日まで）

小泉 直子 （委員長）
見上 彪 （委員長代理※）
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常

※ 2009年7月9日から

(2017 年 1 月 7 日から)

佐藤 洋 (委員長)
山添 康 (委員長代理)
吉田 緑
山本 茂貴
石井 克枝
堀口 逸子
村田 容常

1

2 <食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

(2009 年 9 月 30 日まで)

福島 昭治 (座 長)
山添 康 (座長代理)
石塚 真由美
井上 和秀
今井田 克己
梅村 隆志
江馬 眞
久保田 紀久枝
頭金 正博
中江 大
中島 恵美
林 眞
三森 国敏
吉池 信男

(2010 年 12 月 20 日まで)

今井田 克己 (座 長)
山添 康 (座長代理)
石塚 真由美
伊藤 清美
井上 和秀
梅村 隆志
江馬 眞
久保田 紀久枝
塚本 徹哉
頭金 正博
中江 大
林 眞
三森 国敏
森田 明美
山田 雅巳

<参考人>

伊藤 清美
澤田 純一
種村 健太郎
塚本 徹哉
納屋 聖人
本間 正充
森田 明美
山田 雅巳

(2015 年 10 月 1 日から)

梅村 隆志 (座長)
頭金 正博 (座長代理)
石井 邦雄
石塚 真由美
伊藤 清美
宇佐見 誠
久保田 紀久枝
佐藤 恭子
祖父江 友孝
高須 伸二
高橋 智
塚本 徹哉
戸塚 ゆ加里
中江 大
西 信雄
北條 仁
松井 徹
森田 明美
山田 雅巳

< 参考人 >

梶山 浩 (汚染物質等専門調査会専門委員)

凡例

黄色マーカー…H30 年研究事業に基づき修正が想定される箇所

緑マーカー……黄色マーカーの修正等に基づき、合わせて修正が想定される又は修正すべき箇所

第 1 章 総則

第 1 背景

食品安全委員会は、「食品安全基本法第21条第1項に規定する基本的事項」（平成16年1月16日閣議決定）¹に基づき、評価の公平性・透明性の確保の観点も考慮し、各種評価対象に関する食品健康影響評価についての指針を策定してきた。食品健康影響評価に関するガイドラインの作成に努めることとなっており、既に、「遺伝子組換え食品（種子植物）の安全性評価基準」（平成16年1月29日）、「普通肥料の公定規格に関する食品健康影響評価の考え方」（平成16年3月18日）、「遺伝子組換え微生物を利用して製造された添加物の安全性評価基準」（平成16年3月25日）、「遺伝子組換え飼料及び飼料添加物の安全性評価の考え方」（平成16年5月6日）、「家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針」（平成16年9月30日）及び「遺伝子組換え食品（微生物）の安全性評価基準」（平成20年6月26日）を策定した。

食品健康影響評価に関するガイドラインは、食品健康影響評価の科学的妥当性・公平性の確保のため、また、国内外に評価の透明性を確保しながら、申請者等に対して必要なデータの明確化を図るためにも、必要性が高いものと考えられる。

添加物については、食品安全委員会では、これまでの添加物の食品健康影響評価結果や国内外の安全性評価の考え方を基本に、平成 22 年 5 月に添加物に関する食品健康影響評価指針を取りまとめたことから、その後は、本指針に基づき評価を行うこととしたところである。

その後、「香料に関する食品健康影響評価指針」（平成 28 年 5 月 17 日）、「添加物（酵素）に関する食品健康影響評価指針」（平成 29 年 7 月 18 日）及び「栄養成分関連添加物に関する食品健康影響評価指針」（平成 29 年 7 月 18 日）をそれぞれ策定したことに伴い、2017 年 7 月以降今後、本指針は香料、酵素及び栄養成分関連添加物以外の添加物の評価の際に適用することとされた²。

また、同月に加工助剤（殺菌料及び抽出溶媒）の食品健康影響評価の考え方を取

¹ 第1の3（1）③において、「食品安全委員会は、食品健康影響評価に必要なデータの明確化を図るため、危害要因等に応じた食品健康影響評価に関するガイドラインを作成し、必要に応じて見直しに努める」としている。

りまとめたことから、本指針の附則 1 とした。

今般、乳児を対象にした添加物の食品健康影響評価の考え方を取りまとめたことから、本指針の附則 2 とした。更に、指針策定から 10 年以上の歳月が経過しており、これまでの添加物の食品健康影響評価結果及び国内外の評価基準の動向等を踏まえ、本指針の規定について検討を行い、改正した。

なお、本指針については、国際的な評価基準の動向、国内外の科学的知見等を勘案し、必要があると認めるときは、本指針の規定について検討を行い、その結果に基づいて所要の改訂を行うこととする。

事務局より：(背景以外の議論が済んだ後のご確認を予定)

今回の指針改正の背景、改正の概要について記載予定です。(上記修正は素案)
なお、第 1 段落は食品用器具及び容器包装に関する食品健康影響評価指針(2019 年 5 月食品安全委員会)を参考にして修正する案です。

第 2 定義

1 添加物

食品衛生法(昭和 22 年法律第 233 号)第 4 条第 2 項に規定する食品の製造の過程において又は食品の加工若しくは保存の目的で、食品に添加、混和、浸潤その他の方法によって使用する物。

2 一日摂取許容量(ADI: acceptable daily intake)

ヒトがある物質を毎日一生涯にわたって摂取し続けても、現在の科学的知見からみて健康への悪影響がないと推定される一日当たりの摂取量。

3 耐容上限量(UL: tolerable upper intake level)

健康障害をもたらす危険がないとみなされる習慣的な摂取量の上限を与える量。

4 無毒性量(NOEL: no observed adverse effect level)

ある物質について何段階かの異なる投与量を用いて毒性試験を行ったとき、有害影響が認められなかった最大の投与量。

5 最小毒性量(LOEL: lowest observed adverse effect level)

ある物質について何段階かの異なる投与量を用いて毒性試験を行ったとき、有害影響が認められた最小の投与量。

6 ベンチマークドーズ(BMD: benchmark dose)

毒性発現率と摂取量の相関性に数理モデルを適用して算出される、一定の毒性発現率での摂取量。

7 実質安全量(VSD: virtually safe dose)

VSD は、遺伝毒性発がん物質には閾値が存在しないという立場から出発した評価手法であり、個人が食品中の最大許容残留量を生涯にわたり摂取している場合のリスクレベル(10 万分の 1 又は 100 万分の 1 というような低い確率)でがんを発生させる用量。

8 毒性指標 (エンドポイント)

評価対象物質のばく露影響の指標として用いる観察可能又は測定可能な生物学的事象又は化学的濃度。

9 安全係数

ある物質について、ADI 等を設定する際、NOAEL に対して、更に安全性を考慮するために用いる係数。

10 MOA (mode of action)

化学物質の生体への作用機序。

11 WOE (weight of evidence) (証拠の重み付け) による評価

証拠となる情報の重要性に基づいて評価を行うこと。

12 GLP (good laboratory practice)

化学物質に対する各種安全性試験成績の信頼性を確保するために、試験所が備えるべき試験設備、機器、試験施設の組織及び人員、操作の手順等に関する基準を定めたもの。

13 疫学

人間集団の中で起こる健康に関連する様々な問題の頻度と分布、それらに影響を与える要因 (例えば、食事、喫煙、飲酒など) を明らかにして、健康に関連する問題に対する有効な対策に役立てる学問。

14 FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA : joint FAO/WHO expert committee on food additives)

FAO と WHO が合同で運営する専門家の会合であり、添加物、汚染物質、動物用医薬品などのリスク評価を行い、FAO、WHO、それらの加盟国及びコーデックス委員会に対して科学的な助言を行う機関。

~~15 平成 8 年厚生省ガイドライン~~

~~—— 食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針について (平成 8 年 3 月 22 日衛化第 29 号)。~~

16 国際汎用添加物

2002 年 7 月の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会での了承事項に従い、①JECFA で国際的に安全性評価が終了し、一定の範囲内で安全性が確認されており、かつ、②米国及び EU 諸国等で使用が広く認められていて国際的に必要性が高いと考えられる添加物。厚生労働省は、これらについて、企業等から

1 の要請を待つことなく、指定に向けた検討を開始する方針を示している。

事務局より：

「平成 8 年厚生省ガイドライン」は約 20 年前のガイドラインであり、今回、国際的な評価基準の動向、国内外の科学的知見等を勘案し、妥当な記述に置き換えることを想定しています。このため、15 は削除が適当と考えられます。

また、指針に定義を規定すべき用語について、追加・削除の必要性を御確認ください。特に、いくつかの用語はリスク評価において一般的な用語であり、食品の安全性に関する用語集にも記載のある語は削除することではいかがでしょうか。

【参考】最近策定された指針で「定義」に掲載されている用語

	「定義」に記載	参考で「用語の説明」
食品用器具及び容器包装に関する食品健康影響評価指針（2019 年）	「器具」「容器包装」「評価要請物質」「食事中濃度」「食品擬似溶媒」「食品区分」「食品区分係数」「消費係数」「減算係数」「遺伝毒性物質」「遺伝毒性発がん性物質」	本指針中で用いている一般的な専門用語については、委員会が作成した最新の「食品の安全性に関する用語集」を参照する。なお、当該用語集に記載されていない専門用語については、以下のとおりとする。 「オクタノール／水分配係数」「Cramer 構造分類」「トキシコキネティクス」「トキシコダイナミクス」
残留農薬に関する食品健康影響評価指針（案）（2019 年）	「農薬」「有効成分」「暫定基準」「再評価」	「ADI」「ARfD」「NOAEL」「LOAEL」「毒性指標」「安全係数」「GLP」「農林水産省ガイドライン」「OECD ガイドライン」「インポートトレランス制度」「ポジティブリスト制度」 本指針中で用いている上記以外の一般的な専門用語については、委員会が作成した最新の「食品の安全性に関する用語集」を参照する

なお、国際汎用添加物について、現在も評価を継続中のため、16 を削除しない案としています。

2

3 第3 目的

4 本指針は、食品衛生法第 10 条により人の健康を損なうおそれのない添加物を定
5 める場合及び同法第 11 条第 1 項により添加物の規格基準を定める場合の食品健康
6 影響評価に必要とされる資料の範囲及び評価の指針を定めることを目的とする。

食品衛生法及び栄養改善法の一部を改正する法律（平成 7 年法律第 101 号）附則第 2 条の 2 第 1 項に基づき、添加物の名称を既存添加物名簿から消除する場合には、本指針に準じて評価を行う。

第 4 添加物の食品健康影響評価に際しての考え方

1 安全係数については、今後、食品安全委員会として考え方を整理した上で、添加物の食品健康影響評価に応用する。なお、現時点における安全係数の取扱いについては、専門調査会の評価に委ねる。

2 JECFA の安全性評価が終了し、欧米諸国で長期間使用が認められているいわゆる国際汎用添加物については、最新の科学的知見も調査した上で、原則として JECFA 及び欧米諸国で行われた評価書に基づく評価（評価書評価）を行う。

3 遺伝毒性発がん物質²については、閾値の存在に関して、国際的な議論が行われているが、なお合意に達していないことから、当面、原則として閾値が存在しないとの考えに基づき評価を行う。なお、遺伝毒性発がん物質か否かの判断においては、MOA 及び WOE を考慮し、慎重に検討する必要がある。

4 遺伝毒性発がん物質との評価のなされた添加物については、前項により、当面、原則として承認すべきではない。一方、添加物の製造等においてやむを得ず含有される不純物（天然に存在するものを含む。以下同じ。）又は副生成物が遺伝毒性発がん物質である場合には、その含有量を技術的に可能な限り低減化させるべきであるが、VSD 等の考え方に基づき総合的に評価を行う。

5 妊婦、胎児、乳幼児、小児、高齢者等における検討は、リスクを考え得る知見がある場合に必要に応じて行う。**ただし、食品健康影響評価に関する指針が別途定まっている場合には、この限りでない。**

中江専門委員：

「妊婦、胎児、乳幼児、小児、高齢者等特定の集団を対象とする検討は、一般集団に比べて追加のリスクを考え得る知見がある場合に必要に応じて行う。」に修正してはいかがでしょうか。

6 医薬品の開発等他の分野において実施され、添加物でも実施が推奨されるような *in vitro* 試験等（例えば、動物を用いた試験において代謝物による有害作

² 遺伝毒性発がん物質とは、当該物質又はその代謝物が DNA に直接作用する遺伝子突然変異又は染色体異常誘発性を示し、当該遺伝毒性に係る作用が発がん機序の一部であると考えられるものをいう。その遺伝毒性は *in vivo* で（可能であれば発がんの標的臓器で）確認される必要がある。

1 用が懸念される場合、ヒトの代謝酵素を用いた *in vitro* 試験等により、ヒトへ
2 の外挿を検討する等) は、必要に応じて検討することが望ましい。

3 中江専門委員：

医薬品を殊更に参照する必要はないと思います。例えば、「食品添加物以外の分野」ではないでしょうか。また、*in silico* や AOP などについて、言及する必要はないでしょうか。

4
5 7 ~~評価の対象となる添加物に医薬品との相互作用が考えられる場合、そのような事象が起こり得る者は基本的には医療従事者の監視下にあると考えられることから、~~医薬品との相互作用に関する事項の検討は、リスクを考え得る知見
6
7
8 がある場合に必要に応じて行う。

9 8 添加物の分解物、混在する不純物及びヒトで特徴的に生じる代謝物について
10 も、評価の必要性の有無について検討を行う。添加物の安定性及び食品中における安定性についても確認し、安定でない場合には、主な分解物の種類及び生成程度について検討を行う。

11
12
13 9 添加物を複数摂取した場合の有害な影響については、食品安全委員会の平成
14 18 年度食品安全確保総合調査「食品添加物の複合影響に関する情報収集調査」
15 報告書に基づき、個々の添加物の評価を十分に行うことで、添加物の複合摂取
16 による影響についても実質的な安全性を十分確保することが可能と考えられる。
17 ただし、添加物を複数摂取した場合のリスクに関する知見がある場合は、
18 必要に応じて評価を行う。

19 10 遺伝子改変動物を用いた試験は、現在、食品安全委員会において一部リスク
20 評価に用いられている事例はあるが、JECFA 等でもほとんど利用されてお
21 らず、慎重な取扱いが必要である。

22 中江専門委員：

6 とも関連しますが、まだこういう立場を公にしておいて良いのでしょうか。
また、幹細胞や特殊動物（ヒト化動物や PDX など）を用いた試験法について言
及する必要はないでしょうか。

23
24 11 ナノマテリアル等の新技術に基づく添加物について、JECFA では、毒性
25 学的特性が異なる可能性があり、一般にこれまでの規格や ADI を適用できる
26 ものではないと考えられており、評価の必要が生じた際には、適宜検討することとする。
27

中江専門委員：

ここまで言い切ってしまうのは危険です。「そういう場合が少なくない」というような表現に留めておく方がいいと思います。

事務局より：

国際汎用添加物について、現在も評価を継続中のため、2（国際汎用添加物の評価）を削除しない案としています。なお、5（特定の集団）の記載は、附則2を乳児に対して適用することを明示するための追記です。

また、7（医薬品との相互作用）については、酵素指針の記載に揃えた案です。

その他、第4の記載について、検討すべき事項はございますか。

中江専門委員：

7・9で記載されている「リスク」は「追加のリスク」ではないでしょうか。

本指針でBMDの使用を認めているので、BMD(L)の利用など、(比較的)新しい評価手法についても、ここで言及しておくべきではないでしょうか。

第5 評価に必要な資料等の考え方

1 評価に必要とされる資料の範囲や留意事項については、第2章各論及び別表に示すほか、以下のとおりとする。具体的な試験の実施方法については、原則として、国際的に認められた経済協力開発機構（OECD）等のテストガイドラインに準拠するものとする。

(1) 当該添加物が食品常在成分であること又は食品内若しくは消化管内で分解して食品常在成分となることが科学的に明らかな場合には、試験の一部について省略することができる。科学的に明らかか否かは、**下記①～⑤に示す事項平成8年厚生省ガイドラインの表2の事項**について検討の上判断する。

① 食品添加物の通常の使用条件下で、当該物質が容易に食品内又は消化管内で分解して食品常在成分と同一物質になること。

② 食品内又は消化管内での分解に関わる主要な因子（pH、酵素等）が明らかであること。

③ 食品添加物の通常の使用条件下で適正な量を使用した場合、当該食品添加物の体内への吸収が食品成分と同程度であり、他の栄養成分の吸収を阻害しないこと。

④ 摂取された食品添加物の未加水分解物又は部分加水分解物が大量に糞

便中に排泄されないこと。更に、未加水分解物又は部分加水分解物が生体組織中に蓄積しないこと。

⑤ 食品添加物を使用した食品を摂取したとき、当該食品の主成分の過剰摂取の問題が起きないこと。

事務局より：

梅村班報告書を踏まえ、平成8年厚生省ガイドラインの記載について、よりわかりやすい記載に修正することとしましたので、修正の妥当性をご議論ください。

宇佐見専門委員：

食品常在成分であることが必ずしも安全であるということにはならず、どのような常在成分であるかが重要であると思います。梅村班報告書で記載があるとおりです。

中江専門委員：

食品常在成分を定義することは難しいと思います。言葉通りの解釈では食品に常に存在する成分という意味合いかと思いますが、実際にはそうではないと思います。

まずは何を言いたいのが重要であり、次にそれをどのように指針に記載するのかを検討していくべきですが、本件に関しては容易ではないと思います。

【現行指針に対する修正案】

(1) 当該添加物が食品常在成分であること又は食品内若しくは消化管内で分解して食品常在成分となることが科学的に明らかな場合には、試験の一部について省略することができる。なお、前記の場合に該当するか科学的に明らかか否かは、下記①～⑤に示す事項について検討の上、判断する。

① 食品添加物の通常の使用条件下で、当該物質が容易に食品内又は消化管内で分解して食品常在成分と同一物質になること。

② 食品内又は消化管内での分解に関わる主要な因子（pH、酵素等）が明らかであること。

③ 食品添加物の通常の使用条件下で適正な量を使用した場合、当該食品添加物の体内への吸収が食品成分と同程度であり、他の栄養成分の吸収を阻害しないこと。

④ 摂取された食品添加物の未加水分解物又は部分加水分解物が大量に糞便中

に排泄されないこと。更に、未加水分解物又は部分加水分解物が生体組織中に蓄積しないこと。

⑤ 食品添加物を使用した食品を摂取したとき、当該食品添加物中の主要な食品成分の当該食品の主成分の過剰摂取の問題が起きないこと。

【参考】

平成 8 年厚生省ガイドライン及び酵素指針では以下の表に示す記載があります。

平成 8 年厚生省ガイドライン（表 2）	酵素指針
食品添加物が食品内又は消化管内で分解して食品常在成分となることを確認する場合の検討事項 1. 食品添加物の通常の使用条件下で、当該物質が容易に食品内又は消化管内で分解して食品常在成分と同一物質になること。 2. 食品内又は消化管内での分解に関わる主要な因子（pH、酵素等）が明らかであること。 3. 食品添加物の通常の使用条件下で適正な量を使用した場合、当該食品添加物の体内への吸収が食品成分と同程度であり、他の栄養成分の吸収を阻害しないこと。 4. 摂取された食品添加物の未加水分解物又は部分加水分解物が大量に糞便中に排泄されないこと。更に、未加水分解物又は部分加水分解物が生体組織中に蓄積しないこと。 5. 食品添加物を使用した食品を摂取したとき、当該食品の主成分の過剰摂取の問題が起きないこと。	2 酵素の消化管内での分解性に関連する事項 酵素の消化管内での分解性に関連する事項について以下の事項を基に判断する。 （1）消化管内で容易に分解されること。酵素の分解性は、原則として、4「酵素の消化管内での分解性及びアレルギー性に係る試験」を用いて、アレルギー誘発性の懸念がなくなる質量以下までの分解を確認すること。 （2）消化管内での分解に関わる主要な因子（pH、酵素等）が明らかであること。 （3）酵素の通常の使用条件下で適正な量を使用した場合、当該酵素又はその分解物の体内への吸収が食品成分と同程度であり、他の栄養成分の吸収を阻害しないこと。 （4）酵素を使用した食品を摂取したとき、当該酵素及びその分解物が当該酵素の主要な成分の過剰摂取の問題を起こさないこと。 （5）摂取された酵素が消化管内で分解されないまま、未分解物又は部分分解物として大量に糞便中に排泄されないこと。また、未分解物又は部分分解物が生体組織中に蓄積しないこと。

「食品常在成分であること又は食品内若しくは消化管内で分解して食品常在成分となる事が科学的に明らかな場合」に該当することが認められた事例及び判断に用いた資料

1. ひまわりレシチン（2013 年 7 月 30 日評価結果通知）

（資料）レシチンに関する書籍、推定一日摂取量 など

2. グルタミルバリルグリシン（2013 年 8 月 5 日評価結果通知）

（資料）人口胃液による消化試験成績、人工腸液による消化試験成績、ヒト小腸粘膜ホモジネート添加試験成績ヒト小腸粘膜マイクロソーム画分添加試験成績、食品成分の分析試験、推定一日摂取量 など

【梅村班報告書】

現行の添加物指針のうち、「第5 評価に必要な資料等の考え方」では「(1) 当該添加物が食品常在成分であること」についての記載がある。この記載は、添加物が食品常在成分に分解されることが明らかな場合に毒性試験の一部を省略できることを述べたものであるが、この「食品常在成分」になることの定義は平成8 年厚生省ガイドラインで規定されている。一方、この「食品常在成分」という表現がしばしば分かりにくく、添加物（酵素）に関する食品健康影響評価指針での表現とは相違がある。今後、各種ガイドラインを参照しながら、適当な表現を検討する必要があると考える。

(2) 当該添加物が国際汎用添加物である場合には、ヒトでの長い食経験を考慮して（第1章 第4の2を参照）評価を行う。

(3) 当該添加物が既に指定されている添加物と塩基部分においてのみ異なる場合、その異性体である場合その他科学的に合理的な理由がある場合には、当該理由を明示した上で、試験の一部について省略することができる。

2 使用基準又は成分規格の改正に当たっての留意事項については、以下のとおりとする。

(1) 使用基準の改正に当たっては、以下の点に留意する。

① 当該添加物が食品安全委員会による食品健康影響評価が終了している添加物である場合には、要請した使用対象食品の追加、使用量の変更等に基づく一日摂取量の推定に関する資料を提出し、その場合であって毒性学的に新たな知見があるときには、当該知見に係る資料も併せて提出する。

② 当該添加物が食品安全委員会による食品健康影響評価のなされていない添加物である場合には、原則として、添加物の指定のための評価に必要とされる資料を提出する。

(2) 成分規格の改正に当たっては、改正される成分規格の妥当性及び安全性上の問題を生じないことを示す必要がある。

- 3 評価に必要な資料は要請者の責任において提出されるものであり、当該資料
の内容の信頼性も要請者によって確保されなければならない。なお、要請者は、
評価に必要な資料として、原則として、適正に運営管理されていると認められ
る試験施設（GLP 対応施設）等において信頼性が保証された試験方法によって
実施された試験結果、国際機関における評価書等の科学的に信頼できる文献等
を提出するものとする。ただし、添加物の安全性に懸念があるとする資料につ
いては、検討に必要な場合があるので、当該資料の信頼性等にかかわらず提出
するものとする。
- 4 剖検及び病理組織学的評価は、十分な経験を有する者による実施を推奨する。
- 5 動物試験の生データ及び標本は、GLP に規定された期間又は評価が終了す
るまでの間保管し、必要に応じ提出できるようにする。
- 6 評価に当たっては、原則として、要請者から提出された資料を使用すること
とし、評価に必要な資料について不足があると判断された場合、要請者に追加
資料を要求する。

宇佐見専門委員：

GLP 試験である場合には、最終報告書の提出を要求するべきだと思います。
最終報告書以外の資料は GLP での信頼性が保証されていません。

中江専門委員：

GLP への拘りが強すぎる気がします。もちろん、GLP 対応情報であるに越し
たことはなく、また、できるだけそうした情報を求めるのは正しい方針だと思
いますが、それ以外の情報が重要である場合や、それしかない場合もあるの
で、GLP に関する現在の表現を和らげるべきだと思います。「原則的」と書い
てあるからいいというものではありません。

第 6 体内動態試験及び毒性試験の解釈

体内動態に関する試験は、ヒトが添加物を摂取した場合の生体内における吸収、
分布、代謝及び排泄を推定するために実施するものである。したがって、動物試験
結果をまとめるのみでなく、ヒトにおける体内動態や有害な作用の発現の推定等
について考察を行わなくてはならない。

試験データの解釈に当たっては、観察された毒性や体内での残留性等が、栄養状
態等の添加物以外による偶発的な影響ではなく、添加物の持つ特性であることを科
学的に考察する必要がある。エンドポイントの判定に際しては、体内動態及び試験
間での動物種や用量の違いを考慮しつつ、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、

1 血液生化学検査、尿検査、病理検査等の関連する所見について、試験ごとの統計学
2 的な有意性や用量相関性に関し、合理的な科学的解釈を行わなければならない。ま
3 た、その際に、毒性の作用機序について可能な限り明確にする。

5 第7 リスク判定

6 1 ADI の設定の考え方

7 ADI の設定に係る基本的な考え方は、次によるものとする。

8 (1) 毒性試験を総合的に評価した結果、複数の NOAEL を基に ADI を設定す
9 る場合、動物種、毒性試験ごとに比較した上で、原則として、最小の NOAEL
10 を根拠とする。

11 (2) 安全係数は種差と個体差を考慮し、100 (種差 10、個体差 10) を基本とす
12 る。ただし、安全係数 100 は不変のものではなく、以下のとおり毒性の性質
13 や試験データなどを踏まえて設定する。

14 ① ヒトの試験データを用いる場合、種差を考慮する必要はなく、個体差を
15 考慮して、調査集団数等から安全係数 1~10 を用いる。

16 ② 情報が不十分な場合、評価対象添加物が重篤な毒性³を示す場合等にお
17 いては、それぞれの要因に対して追加の安全係数 1~10 を用いる。

18 ③ LOAEL を基に ADI を設定する場合、追加の安全係数 1~10 を用いる。

19 なお、この際、**BMD ベンチマークドーズ**を用いることもできる。

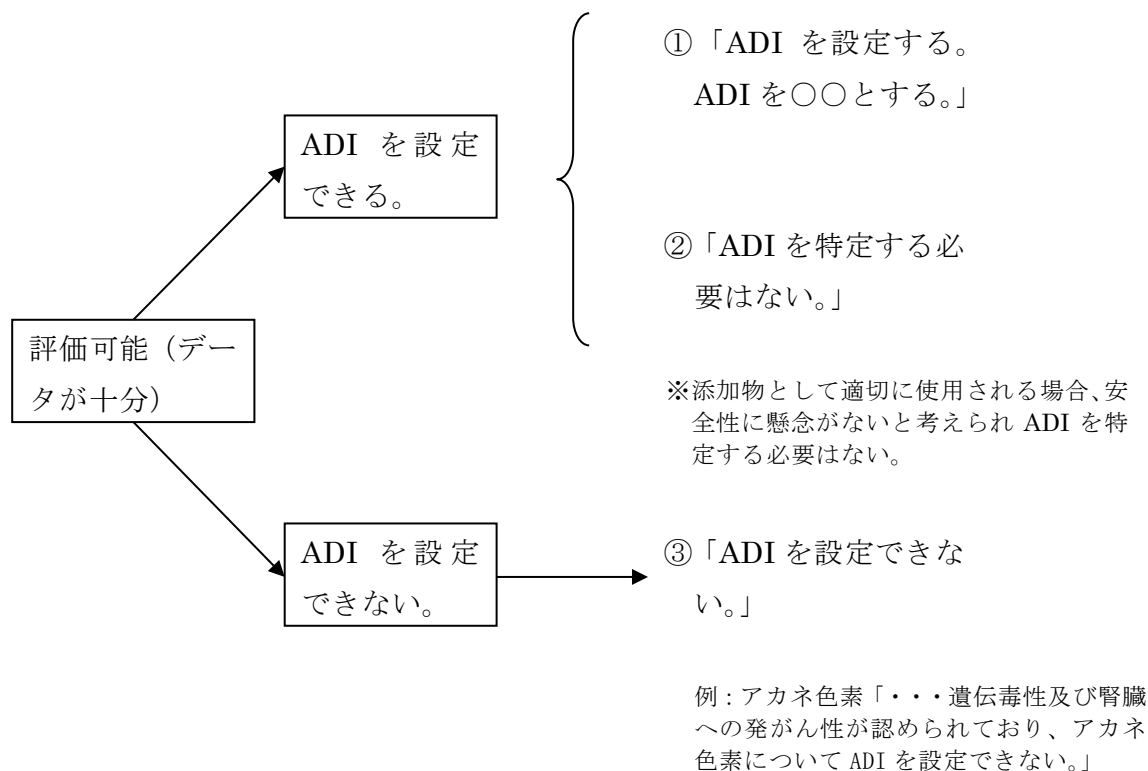
20 (3) 評価結果の文言については、以下に従う。

³ 「食品添加物の安全性評価の原則 (IPCS, EHC70)」では、以下の例を挙げている。

a) 出生前発生毒性試験においてみられた不可逆的な作用。

b) 発がん性の所見。

添加物専門調査会の評価結果の文言について



2 NOAEL の決定

ある試験において NOAEL を決定するにあたっては、適正な用量が設定されているかを検討する必要がある。具体的には、毒性試験においては、最高用量は毒性影響が認められる用量、最低用量は何ら毒性影響が認められない用量とし、かつ、用量反応関係がみられるように各用量段階を設定すべきである。ただし、混餌投与の場合は、栄養障害が起こらないように配慮し、通常、飼料添加濃度 5% (W/W) を超える投与量で実施する必要はない。また、強制投与の場合には、通常、技術的に投与できる最大量又は 1,000 mg/kg 体重で何ら毒性影響が認められないときは、それ以上の投与量で実施する必要はない。

なお、異なる動物種で 2 つ以上の試験が行われている場合には、各々の試験から NOAEL が求められる。ADI を算出するための NOAEL は、最も低い用量で毒性影響を示した動物試験から求められた NOAEL である。しかしながら、ある試験が明らかにその他の試験よりも試験設計やその結果において妥当なものであり、それらの試験期間が異なっているときには、ADI を算出するための NOAEL を決定する際には、より長期でより妥当な試験に特別な比重をおく。また、代謝及び薬物動力学的データを利用できるときには、毒性影響に関

してヒトに最も類似した動物種を用いた試験に基づき、ADI を算出するための NOAEL を求めることもできる。

3 グループ ADI

構造活性相関があるいくつかの物質又は構造活性相関はないが加算的な生理的・毒性作用を生じ得るなど同程度の毒性の範囲にあるいくつかの物質を添加物として使用する場合には、それらの累積摂取量を管理するために、その物質群（グループ）としての ADI を設定する。グループ ADI を設定する際には、グループ内の物質の NOAEL のうち最も低い NOAEL を採用することを基本とする。また、設定の際には、試験データの相対的な質の高さと試験期間について考慮する。あるグループ内の物質の NOAEL のうち一つだけが他のものから外れているような場合には、その物質はグループから除いて取り扱う。

第 8 再評価

許可された添加物であっても、有害な影響の可能性について継続的に監視すべきであり、毒性学の進歩等によって有害な影響が指摘された場合は、その添加物を再評価すべきである。

過去に評価された添加物について、安全性を疑われる重要なデータが新たに得られた場合には、当該添加物について迅速な再評価を行うべきである。

第 2 章 各論

評価に必要な資料は別表のとおりであるが、詳細については次のとおりとする。

第 1 評価対象添加物の概要

1 名称及び用途

2 起源又は発見の経緯

3 諸外国における使用状況

4 国際機関等における評価

5 物理化学的性質

化学名（和名、英名、CAS 番号）、分子式、分子量、構造式、製造方法、性状、安定性（食品中も含む）、成分規格案等

6 使用基準案

（1）添加物の安全性及び有効性を総合的に検討し、使用対象食品、使用量等を限定するため、使用基準を設定する必要があると判断した場合には、当該使用基準を設定する根拠を明らかにしなければならない。設定に当たっ

ては、一日摂取量の推計（第 2 章第 4 を参照）により求めた推定一日摂取量と、毒性試験から求められる ADI を比較した結果等も考慮する。

（2）使用基準を設定する必要がないと判断した場合には、その根拠を明らかにしなければならない。

7 その他（食品健康影響評価に有用な情報）

第 2 安全性に係る知見

事務局より：

各試験の実施方法、留意点について、平成 8 年厚生省ガイドラインへの参照を削除するにあたり、参照できる OECD テストガイドライン等の例を示すことで十分か、その内容の一部を本指針に明記したほうがよいか、それぞれ御確認をお願いします。

また、指針に例示として追加すべき OECD テストガイドライン等の例は他にございますか。

なお、研究報告書に記載があるもの（本指針改定案に試験方法の例として追記済のもの）のほか、OECD TG407（げっ歯類における 28 日間反復経口投与毒性試験）等が想定されます。

中江専門委員：

現在の指針に記載されている内容については、特に部分的に削除する必要はないと考えます。現在の指針の記載はそのまま、OECD テストガイドラインを例示することで十分であると考えます。

横平専門委員：

中江専門委員のご意見に賛同いたします。

【梅村班報告書】

現在の添加物指針と OECD テストガイドラインを比較した結果、各試験の実施方法及び留意事項は OECD テストガイドラインに詳細に規定されており、国際的な動向に合致するものであると考えられた。従って、現行の添加物指針のうち、「第 2 安全性に係る知見」における「体内動態試験」、「亜急性毒性試験及び慢性毒性試験」、「発がん性試験」、「1 年間反復投与毒性／発がん性併合試験」、「生殖毒性試験」、「出生前発生毒性試験」、「遺伝毒性試験」に関しては、それぞれ対応する OECD テストガイドラインを基本として各試験の実施方法並びに留意点を

まとめることが妥当であると考えた。

1

事務局より：

現行の「亜急性毒性試験及び慢性毒性試験」における「げっ歯類 1 種（通常、ラットが用いられる。）及び非げっ歯類 1 種（通常、イヌが用いられる。）で実施する。」は、「げっ歯類 1 種及び非げっ歯類 1 種、又はげっ歯類 2 種」に改める方針でよいでしょうか。

【梅村班報告書】

添加物指針の試験方法を国際評価機関のガイドラインやリスク評価の現状と比較した結果、試験に用いる動物種に相違が認められた。現行の添加物指針では、「亜急性毒性試験及び慢性毒性試験」は「げっ歯類 1 種（通常、ラットが用いられる。）及び非げっ歯類 1 種（通常、イヌが用いられる。）で実施する。」とされている。一方、JECFA の添加物リスク評価ガイダンスでは、**Principles and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Foods**²²⁾において、一般的に「げっ歯類 1 種及び非げっ歯類 1 種」又は「げっ歯類 2 種」で実施するとされており、一律的に非げっ歯類の毒性試験を要求していない。OECD テストガイドラインのうち、「非げっ歯類における 90 日間反復経口投与毒性試験」（OECD TG409）では、非げっ歯類を用いた試験は「他の試験で影響が認められ、第二の動物種の非げっ歯類でこれを明確化／特徴付けする必要性が示された場合、またはトキシコキネティクス試験により、特定の非げっ歯類が実験動物として最も関連性の高い選択肢であることが示された場合、または非げっ歯類の使用を正当化する他の特別な理由がある場合。」に実施することとされている。農薬の食品健康影響評価では、イヌを用いた 1 年間反復経口投与毒性試験の取扱いについて、「イヌ慢性毒性試験が必要であると考えられる場合」に該当する場合は、非げっ歯類（イヌ）1 種の試験結果も要求する。」とされており、非げっ歯類の慢性毒性試験は一律必要とはされていないケースも認められる。

このように、非げっ歯類を用いた毒性試験の取り扱いの規定や対象化学物質により異なっている。現行の添加物指針では原則的に非げっ歯類を用いた試験成績を原則 要求している一方、JECFA では非げっ歯類を用いた毒性試験を一律必要とはしていない。従って、国際的な動向を考慮すると、現行の「亜急性毒性試験及び慢性毒性試験」における「げっ歯類 1 種（通常、ラットが用いられる。）及び非げっ歯類 1 種（通常、イヌが用いられる。）で実施する。」は、「げっ歯類 1 種及び非げっ歯類 1 種、又はげっ歯類 2 種」に改めるのが望まし

いと考えた。今後、げっ歯類を用いた毒性試験の取り扱いの可否を含めて、さらに検討する必要があると考えられた。

1 体内動態試験

平成8年厚生省ガイドラインの「体内動態試験」に準じるほか、以下のとおりとする。

- (1) 被験物質には、添加物又はその同位元素標識体を使用する。なお、同位元素標識体にあつては、標識核種、標識位置等を明確にする。
- (2) げっ歯類1種以上（通常、ラット）及び非げっ歯類1種以上（通常、イヌ）の合計2種以上で実施することが望ましい。
- (3) 投与経路は、原則として経口投与とする。単回投与及び反復投与を行った上、体内での吸収、分布、代謝及び排泄を推定する。なお、正確な吸収率算出等のため、必要に応じて、静脈内投与等による試験を補足する。
- (4) 吸収、分布、代謝、排泄の各段階についての検討に当たっては、有効成分の血中濃度、尿・糞等への排泄量、各臓器内濃度の経時的変化、生体内代謝産物、各段階に影響する要因等についての試験資料が必要である。
- (5) 吸収、分布、代謝及び排泄の結果（最高血漿中濃度、各臓器内濃度の経時的変化、消失半減期等）から、毒性試験において標的となり得る臓器を推定する。その際、動物種差及び種特異性を考慮し、ヒトへの外挿可能性について考察する必要がある。
- (6) 被験物質がラセミ体である場合には、それぞれの光学異性体の体内動態についても、毒性との関連において必要があれば検討することが望ましい。
- (7) 原則として、ヒトで特徴的に生じる代謝物の有無を検討し、必要に応じて、その毒性試験を行う。

(試験方法の例)

- ・ OECD TG417（トキシコキネティクス）

2 毒性試験

事務局より：

本項目において、追加すべき項目、まとめるべきもの、削除すべきもの、順番

変更が必要なものがあればご意見下さい。

(1) 亜急性毒性試験及び慢性毒性試験

- ① げっ歯類 1 種（通常、ラットが用いられる。）及び非げっ歯類 1 種（通常、イヌが用いられる。）**又はげっ歯類 2 種**で実施する。雌雄の動物を原則として同数用いる。
- ② 投与期間は、亜急性毒性試験については 28 日間、90 日間、慢性毒性試験については 12 か月以上とする。ただし、90 日間の試験を行った場合には、28 日間の試験は省略できる。
- ③ 被験物質は経口により週 7 日投与することを原則とする。混餌投与又は飲水投与により行い、困難である場合は強制経口投与を行うことも差し支えない。
- ④ 用量段階は、対照群のほかに少なくとも 3 段階の投与群を設定する。設定した投与群についてはその根拠を明確にするとともに、その公比は適切な NOAEL が求められるものにする。
- ⑤ 混餌投与の場合は、栄養障害が起こらないように配慮し、通常、飼料添加濃度 5% (W/W) を超える投与量で実施する必要はない。また、強制投与の場合には、通常、技術的に投与できる最大量又は 1,000 mg/kg 体重で何ら毒性影響が認められないときはそれ以上の投与量で実施する必要はない。
- ⑥ 対照群にも観察される自然発生性病変の頻度又は程度が投与により増加した場合、背景データの範囲内であっても、その頻度又は程度に用量相関性がみられる等生物学的な有意差が認められたときは、原則として投与による影響とする。
- ⑦ 神経毒性又は免疫毒性⁴が疑われた場合には、必要に応じ、OECD テストガイドライン、ICH（日米 EU 医薬品規制調和国際会議）ガイドライン等に準拠した追加の試験を検討する。
- ⑧ 毒性試験において認められた所見をどのようにヒトへ外挿するかについては、エンドポイントを機能的変化、非腫瘍性の形態変化、腫瘍性変化、生殖機能の変化等に分けて検討した上で、注意深く考察することが必要である。
- ⑨ 慢性毒性／発がん性併合試験をげっ歯類 1 種について実施した場合には、慢性毒性試験のげっ歯類 1 種についての試験を省略することができる。

⁴ ここでは、生体に摂取された物質が非意図的かつ抗原非特異的に免疫機能を抑制し、又は亢進した結果もたらされる毒性をいう。

⑩ 必要に応じ子宮内ばく露相を追加することを検討する。

(試験方法の例)

亜急性毒性試験

・ OECD TG408 (げっ歯類における 90 日間反復経口投与毒性試験)

・ OECD TG409 (非げっ歯類における 90 日間反復経口投与毒性試験)

慢性毒性試験

・ OECD TG452 (慢性毒性試験)

宇佐見専門委員：

④ 「適切な NOAEL」について、適切な NOAEL が何を意味するのか分かりません。NOAEL を求められるよう適切な公比を選択するという意味でしょうか。

⑥ 「生物学的な有意差」について、用語として不明確です。毒性学的意義が重要であると思います。統計学的有意差との関係が分かりません。

⑦ 脚注の「非意図的」の意味が分かりません。添加物としての用途とは違うという意味でしょうか。

(2) 発がん性試験

① げっ歯類 2 種以上 (通常、ラット、マウス又はハムスターが用いられる。) で実施する。雌雄の動物を原則として同数用いる。

② 投与期間は、原則として経口により週 7 日とし、ラットでは 24 か月以上 30 か月以内、マウスでは 18 か月以上 24 か月以内とする。混餌投与又は飲水投与により行い、困難である場合は強制経口投与を行うことも差し支えない。

③ 用量段階は、対照群のほかに少なくとも 3 段階の投与群を設定する。設定した投与群についてはその根拠を明確にするとともに、その公比は適切な NOAEL が求められるものにする。

④ 混餌投与の場合は、栄養障害が起こらないように配慮し、通常、飼料添加濃度 5% (W/W) を超える投与量で実施する必要はない。また、強制投与の場合には、通常、技術的に投与できる最大量又は 1,000 mg/kg 体重で何ら毒性影響が認められないときはそれ以上の投与量で実施する必要はない。

⑤ 発がん性が陽性の場合、遺伝毒性が陽性であり、遺伝毒性発がん物質と判断されるとき、原則として ADI の設定はできないが、遺伝毒性が陰性であり、非遺伝毒性発がん物質であることが明らかなときは、ADI を設定で

きる。また、評価対象添加物に遺伝毒性が疑われる不純物又は副生成物がやむを得ず生成又は残留する場合においても、必要な検討を行った上で当該添加物の ADI の設定が可能となきがある（第 1 章第 4 の 3 及び 4 を参照）。

- ⑥ 病変の発生率が比較的低い場合、発がん性の評価に際して、良性腫瘍性病変及び悪性腫瘍性病変の合計又は前がん病変並びに良性腫瘍性病変及び悪性腫瘍性病変の合計により有意差検定を行い、発がん性の有無を評価することがある。特にげっ歯類に好発する内分泌系腫瘍の増加については、前がん病変を含めて発がん性を評価することが望ましい。
- ⑦ 腫瘍の非好発部位における腫瘍の増加が認められた場合又は稀な腫瘍の増加が認められた場合においても、発がんのメカニズムも含めて評価することが望ましい。
- ⑧ がんの発生を修飾する因子（体重増加抑制又は生存率の低下）を考慮して評価を行う。
- ⑨ 動物種に特有の毒性所見（例えば、げっ歯類に特異的な甲状腺濾胞上皮の肥大、過形成及び腫瘍、雄ラットに特異的な腎障害及び腫瘍）については、この特性に留意する必要がある。
- ⑩ 慢性毒性／発がん性併合試験をげっ歯類 1 種について実施した場合には、発がん性試験のげっ歯類 1 種についての試験を省略することができる。
- ⑪ 必要に応じ子宮内ばく露相を追加することを検討する。

（試験方法の例）

・ OECD TG451（癌原性試験）

宇佐見専門委員：

「必要に応じ…追加することを検討する」では検討されるだけで意味がないので、「必要に応じ…追加する」にするべきだと思います。どのようなときに追加するか記載した方が良いでしょう。

（3）1 年間反復投与毒性／発がん性併合試験

（1）及び（2）の留意事項に準じる。

（試験方法の例）

・ OECD TG453（慢性毒性／癌原性併合試験）

宇佐見専門委員：

この書き方で済むなら、他の毒性試験についても、当該毒性試験に特徴的な留意事項を記載するだけで良いと思います。共通の事項は動物を用いた毒性試験の留意事項としてまとめればよいと思います。

(4) 生殖毒性試験

~~平成8年厚生省ガイドラインの「繁殖試験」に準じるほか、以下のとおりとする。~~

- ① げっ歯類1種以上（通常、ラットが用いられる。）で実施する。雌雄の動物を原則として同数用いる。
- ② 被験物質は経口により週7日投与することを原則とする。混餌投与又は飲水投与により行い、困難である場合は強制経口投与を行うことも差し支えない。
- ③ 用量段階は、対照群のほかに少なくとも3段階の投与群を設定する。設定した投与群についてはその根拠を明確にするとともに、その公比は適切なNOAELが求められるものにする。
- ④ 混餌投与の場合は、栄養障害が起こらないように配慮し、通常、飼料添加濃度5%（W/W）を超える投与量で実施する必要はない。また、強制投与の場合には、通常、技術的に投与できる最大量又は1,000 mg/kg体重で何ら毒性影響が認められないときはそれ以上の投与量で実施する必要はない。
- ⑤ 神経毒性又は免疫毒性が疑われた場合には、必要に応じ、OECDテストガイドライン、ICHガイドライン等に準拠した追加の試験を検討する。

(試験方法の例)

- ・ OECD TG416（二世代生殖毒性試験）
- ・ OECD TG443（拡張一世代生殖毒性試験）

宇佐見専門委員：

②「週7日」について、休薬日を置かないという意味なので、「週7日」よりも「連日」の方が良いと思います。他の試験も同様です。

北條専門委員：

添加物固有の毒性試験実施上の留意点は、16頁「2 NOAELの決定」に記載が

あるので、毒性試験の実施方法については参照する OECD テストガイドラインを示すことで十分ではないかと思われます（すなわち、OECD テストガイドラインと重複する試験方法の記述①～⑤は不要と思われます）。

（５）出生前発生毒性試験

~~平成 8 年厚生省ガイドラインの「催奇形性試験」に準じて以下のとおり行うが、~~投与期間は、少なくとも着床日から出産予定日の前日までとし、妊娠動物に連日投与することとする。

- ① げっ歯類 1 種以上（通常、ラットが用いられる。）及び非げっ歯類（通常、ウサギが用いられる。）の合計 2 種以上で実施する。
- ② 被験物質は経口により強制投与する。
- ③ 用量段階は、対照群のほかに少なくとも 3 段階の投与群を設定する。設定した投与群についてはその根拠を明確にするとともに、その公比は適切な NOAEL が求められるものにする。

（試験方法の例）

- ・ OECD TG414（出生前発生毒性試験）

宇佐見専門委員：

「（５）出生前発生毒性試験」の出生前の表記は不要だと思います。英語の development は発生以外に生後発達も含むので prenatal をつけていると思われます。

「少なくとも」がどういう意味か分かり難いので、「少なくとも着床日から出産予定日の前日までを含む期間とし」とした方が良いと思います。試験法としては、高投与量を短期間投与した方が、催奇形性を含む発生毒性の検出には適しているので、この投与期間を指定するのは疑問です。また、実施時期が古い試験では出産予定日の前日まで投与していないので、「少なくとも主要な器官形成期を含む期間とし」が良いと思います。

なぜ発生毒性試験だけが強制経口投与を基本とするのか分かりません。投与量が多いからでしょうか？

北條専門委員：

毒性試験の実施方法については参照する OECD テストガイドラインを示すことで十分ではないかと思われます（すなわち、OECD テストガイドラインと重複する試験方法の記述①～③，および投与期間に関する記述は不要と思われます）。

（６）遺伝毒性試験

平成 8 年厚生省ガイドラインの「変異原性試験」に準じるが、狭義の「変異原性」に限定されることなく、遺伝毒性全般に係る試験結果を基に評価を行うこととする。なお、標準的組合せ（「微生物を用いる復帰突然変異試験」、「哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験」及び「げっ歯類を用いる小核試験」）を構成する試験のうち「哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験」については、マウスリンフォーマ TK 試験（MLA）又は *in vitro* 小核試験をもって代えることができる。また、標準的組合せの結果を補足するための追加試験としては、以下平成 8 年厚生省ガイドラインに例示されているもののほか、単細胞ゲル電気泳動試験（コメット試験）、*in vivo* トランスジェニック動物突然変異試験が例として挙げられる。これらの試験手順は OECD テストガイドラインなど国際的に認められたガイドラインに準拠するものとする。

（１）遺伝子突然変異を指標とする試験

- 1) 哺乳類培養細胞を用いる遺伝子突然変異試験
- 2) ショウジョウバエを用いる遺伝子突然変異試験
- 3) げっ歯類を用いる遺伝子突然変異試験

（２）染色体異常を指標とする試験

- 1) げっ歯類の骨髄細胞を用いる染色体異常試験
- 2) げっ歯類の生殖細胞を用いる染色体異常試験
- 3) げっ歯類を用いる優性致死試験

（３）DNA 損傷を指標とする試験

- 1) 微生物を用いる DNA 修復試験
- 2) 哺乳類の細胞を用いる不定期 DNA 合成（UDS）試験
- 3) 哺乳類の細胞を用いる姉妹染色分体交換（SCE）試験

事務局より：

平成 8 年厚生省ガイドラインでは、追加試験として上記が例示されていますが、本指針に例示として追加する試験は何にしたらよろしいでしょうか。

なお、梅村班報告書では、遺伝毒性試験において、以下の試験が記載されています。

OECD TG471（細菌復帰突然変異試験）

OECD TG473（哺乳類の *in vitro* 染色体異常試験）

OECD TG474（哺乳類赤血球小核試験）

ただし、標準的組合せを構成する試験のいずれかにおいて、技術的な制約から実施できないような場合においては、その理由について科学的な根拠に基づき説明を受けた上で、国際的にもバリデーションが行われ妥当性が確認されている試験を代替試験として評価を行う。

試験結果の判断手順は以下のとおり。

- ① 「微生物を用いる復帰突然変異試験」で陽性である場合には、遺伝子突然変異又は DNA 損傷を指標とする *in vivo* 試験（コメット試験、*in vivo* トランスジェニック動物突然変異試験等）の結果を十分考慮し、総合的に判断を行う。
- ② 「哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験」で陽性であり、その作用が「げっ歯類を用いる小核試験」でも確認された場合においては、遺伝毒性は陽性であると判断することができる。
- ③ 「哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験」で陽性であっても、高用量まで適切に行われた「げっ歯類を用いる小核試験」（標的臓器がばく露されている証明があることが望ましい。）で陰性であれば、遺伝毒性は陰性であると判断することができる。

宇佐見専門委員：

なぜ遺伝毒性試験だけに判断基準があるのか不明です。他の毒性試験と比べて、表現の統一感がありません。

（７）アレルギー性⁵試験

~~平成 8 年厚生省ガイドラインの「抗原性試験」を参考とする。~~化学物質を経口的に摂取した場合のアレルギー誘発能を予測する方法は十分に確立されておらず、特に、即時型アレルギーの誘発性を予測し得る方法は未確立であるが、添加物に係る知見、使用形態等を考慮した上で、専門家が適切と判断した感作及び惹起方法で試験を実施するべきである。当面は、少なくとも

⁵ 「アレルギー誘発性」ともいう。

1 遅延型アレルギーを指標とするアレルギー性試験を実施する必要があるが、
2 モルモットを用いた皮膚感作性試験（例：OECD テストガイドライン 406 の
3 うちマキシミゼーション試験（GPMT））又はマウスを用いたリンパ節反応
4 試験（例：OECD テストガイドライン 429（局所リンパ節試験（LLNA））
5 を利用することができる。

6 なお、タンパク質を構成成分とする添加物のアレルギー性の評価につい
7 ては、「**添加物（酵素）に関する食品健康影響評価指針（平成 29 年 7 月**
8 **18 日食品安全委員会決定）**」~~「遺伝子組換え食品（微生物）の安全性評価基~~
9 ~~準（平成 20 年 6 月 26 日食品安全委員会決定）」~~に準じて行うこととす
10 る。

事務局より：

評価の実例は多くはありませんが、どのような時にアレルギー性試験が必要となるか、どのような試験が必要かについて、指針に加筆できることはございますか。

手島専門参考人：

“化学物質を経口的に摂取した場合のアレルギー誘発能を予測する方法は十分に確立されていない”という現状は変わっていないので、基本的な方針は、平成 8 年厚生省ガイドラインに従って、遅延型アレルギーを指標とするアレルギー性試験を実施するとして、OECD テストガイドラインに基づくという考え方に賛同します。

ただ、平成 8 年厚生省ガイドラインでは、OECD テストガイドラインとして、OECD テストガイドライン 406（モルモットマキシミゼーション試験（GPMT））、OECD テストガイドライン 429（マウス局所リンパ節試験（LLNA））のみが引用されていますが、世界的に動物を用いない皮膚感作性試験代替法の開発が進められています。

その中でも皮膚感作の成立過程に関与する個々の異なる作用機作に着目した 3 種の皮膚感作性試験代替法が 2015 年及び 2016 年に OECD テストガイドライン（TG）として採択されています。

（中略）

以上、皮膚感作性試験の代替法試験の開発の動向と OECD 等のガイダンスについての説明を記しましたが、本委員会の添加物の評価試験のアレルギー性試験の項目に、追記する文章として、以下のような記述でいかがでしょうか。

「なお、従来の動物を用いる試験法を単独で代替する方法について有害性発現経路（AOP：Adverse Outcome Pathway）に基づいたいくつかの OECD テストガ

イドラインが作成されている（OECD TG 442C、TG-442D、TG-442E）。なお、評価法に関しては、単独ではアレルゲン性の予測が難しいため、AOP に基づいた組み合わせ（IATA: Integrated Approaches to Testing and Assessment）による厳密な方法（defined approach）が重要であることが OECD においてガイダンス化されている（ENV/JM/MONO/(2016)29）。この defined approach の例として、ボトムアップ 3 out of 3 を用いた方法が日本の医薬部外品・化粧品の安全性評価のためのガイダンスでは記されており、単独試験の組み合わせによる代替法試験の活用も可能である。」

平成 8 年厚生省ガイドラインの既存の記載をすべて記載はしなくてもよいと考えます。

ただ、厚生省ガイドラインの最終行から 2 行目にある "また、類似の化学物質で抗原性及びこれに起因すると考えられる作用が既に知られている場合には、それらに用いられた試験方法と同様な方法での検討もなされることが望ましい。" の一文に関しましては、抗原性をアレルゲン性と書き換えて追記した方が（この中には、即時型アレルギー試験を行っているケースもあると思いますので）注意喚起の意味では、よいように思います。

事務局より：

手島専門参考人から示された 2 つの追記案に基づいて、事務局としては、専門参考人の先生方と相談の上、どこまで指針に記載できるのか整理したいと考えておりますが、お気づきの点、又は他に付け加えるべき点はございますか。

【梅村班報告書】

「アレルゲン性試験」に関して、現行の現在の添加物指針では「化学物質を経口的に摂取した場合のアレルギー誘発能を予測する方法は十分に確立されておらず、(略)を利用することができる。」とされている。また、平成 8 年厚生省ガイドラインでは、即時型アレルギー試験として、モルモットにおける能動全身性アナフィラキシー反応試験、ウサギ又はモルモットにおける同種 PCA 反応試験、感作マウス血清におけるラット PCA 反応試験が、遅延型アレルギー試験として、モルモットにおける接触皮膚反応試験、マウスにおける足蹠反応又はリンパ節反応試験が、高分子又は蛋白質と結合すると考えられる食品添加物では、感作動物血清の抗体力価、蛋白質との結合性の程度、類縁化合物との交差反応性などを検討することとされる。

現在の添加物指針でのアレルゲン性試験と OECD テストガイドラインを比較した結果、「モルモットを用いた皮膚感作性試験」と「マウスを用いたリンパ節反応試験」については、OECD テストガイドラインに規定されており、国際的な動向に合致すると考えた。従って、OECD テストガイドラインを基本としてアレルゲン性試験の実施方法並びに留意点をまとめることが妥当であると考えた。しかしながら、その他のアレルゲン性の評価方法に関する指針や考え方に関しては、さらに検討する必要があると考えられた。

【梅村班報告書】

(7) アレルゲン性試験

化学物質を経口的に摂取した場合のアレルギー誘発能を予測する方法は十分に確立されておらず、特に、即時型アレルギーの誘発性を予測し得る方法は未確立であるが、添加物に係る知見、使用形態等を考慮した上で、専門家が適切と判断した感作及び惹起方法で試験を実施すべきである。当面は、少なくとも遅延型アレルギーを指標とするアレルゲン性試験を実施する必要があるが、モルモットを用いた皮膚感作性試験（例：OECD テストガイドライン 406 のうちマキシミゼーション試験（GPMT））又はマウスを用いたリンパ節反応試験（例：OECD テストガイドライン 429（局所リンパ節試験（LLNA）））を利用することができる。なお、タンパク質を構成成分とする添加物のアレルゲン性の評価については、「添加物（酵素）に関する食品健康影響評価指針」に準じて行うこととする。

(8) 一般薬理試験

平成 8 年厚生省ガイドラインの「一般薬理試験」に準じる。

事務局より：

評価の実例は多くはなく、また、対応する OECD ガイドラインはありませんが、どのような時に一般薬理試験が必要となるか、どのような試験が必要かについて、指針にどのように記載すればよいでしょうか。

宇佐見専門委員：

毒性徴候や化学構造から神経系に及ぼす影響があると推定される場合は実施すると良いと思います。

【梅村班報告書】

一般薬理試験については、概ね平成 8 年厚生省ガイドラインに記載されている内容で問題ないと考えられたが、薬理学研究の現状に鑑みると、必ずしも適当とは考えられない箇所も散見されたため、それらについては別紙に修正点を記述した。以下のように修正するのが望ましい。

修正箇所	現行	修正後
1. 試験動物及び試験系	マウス、ラット、モルモット、ウサギ、ネコ、イヌ、等	マウス、ラット、モルモット、ウサギ、ネコ、イヌ、 <u>ブタ（ミニブタ）</u> 等
3. 試験項目 B. (1)(1)	機器を用いて解析を行う	<u>コンピューター等</u> を用いて解析を行う
3. 試験項目 B. (2)(3)	<u>局所麻酔作用に及ぼす影響</u> について検討する	<u>知覚神経に及ぼす影響</u> について検討する
3. 試験項目 B. (3)(1)	<u>瞳孔径及び瞬膜収縮</u> に及ぼす影響	瞳孔径に及ぼす影響
3. 試験項目 B. (3)(2)	<u>器官</u>	<u>気管</u>
3. 試験項目 B. (4)(1)	<u>迷走神経刺激</u>	<u>迷走神経作用薬</u>

下記は、平成 8 年厚生省ガイドラインの「一般薬理試験」を梅村班報告書において、示された修正点を反映した例です。（下線部は修正部分）

（8）一般薬理試験

本試験は、被験物質の生体の機能に及ぼす影響を、主に薬理学的手法を用いて明らかにすることを目的とする。

本試験では、実施すべき試験項目を、A. 原則として全ての被験物質について行うものと、B. 前記Aの結果より判断し、必要に応じて行うものに分類した。

また、被験物質の化学構造や得られている毒性等の情報・知見から判断し、必要と思われる試験を追加実施することとも考慮する。

なお、試験のあり方は、被験物質の特性によって異なることが十分考えられるので、試験項目及び試験方法は被験物質ごとに適切なものを選択する。

1. 試験動物及び試験系

マウス、ラット、モルモット、ウサギ、ネコ、イヌ、ブタ（ミニブタ）等各試験に適した動物種を用いる。なお、系統、性別、年齢等を考慮に入れる。

試験系としては、以下のものがある。

- (1) 丸ごとの動物
- (2) 摘出器官及び組織
- (3) 血液及び血液成分
- (4) 細胞及び細胞下レベル等

試験動物及び試験系の選択に当たっては、感受性、再現性、繁殖性に留意する。

また、ヒトに対する予測性を考慮し、適切な情報が得られるような試験動物及び試験系を用いることが望ましい。

2. 適用法

(1) 適用経路

丸ごと動物を用いる試験では、原則として、経口適用又はそれに準ずる経路とする。

ただし、試験の種類によっては被験物質の生体機能に及ぼす影響を検知するのに適した経路を用いる。例えば、摘出器官では栄養液への直接添加等がある。

なお、吸収の良くない被験物質の場合は、重要な試験項目については、静脈内適用等の適切な経路でも試験を行うことが望ましい。

(2) 適用回数

丸ごとの動物を用いる試験では、単回適用を原則とするが、反復適用による影響が予想される場合には、適切な回数の適用を行う。

(3) 用量設定

用量設定に当たっては、以下の点を考慮する。

(1) 用量作用関係を求め得る用量段階を設定する。

(2) 他の毒性試験において有害反応等を示す量から見て十分な量を用いる。

なお、体内動態試験等の情報・成績を考慮に入れ、選定した用量の妥当性を作用濃度、血中濃度等と関連づけて十分考察しておくことが望ましい。

(4) 対照群

対照群には、陰性対照（溶媒）群及び陽性対照（標準物質、作用既知の類似物質）群を適宜設ける。

3. 試験項目

A. 原則としてすべての被験物質について行う項目で、生体機能に及ぼす影響の全体的な把握を目指した試験

(1) 一般症状及び行動に及ぼす影響

一般症状について観察する。

詳細な症状観察を行い、被験物質の作用を十分把握することに努める。

(2) 中枢神経に及ぼす影響

(1) 自発運動量に及ぼす影響を検討する。

(2) 麻酔作用について検討する。

無処置動物について被験物質の作用を検討するとともに、必要に応じて、バルビツール酸誘導体等による誘発処置との協力及び拮抗作用についても調べる。

(3) 痙攣作用について検討する。

無処置動物について被験物質の作用を検討するとともに、必要に応じて、電撃、ペンテトラゾール等による誘発処置との協力及び拮抗作用についても調べる。

(4) 痛覚に及ぼす影響を検討する。

(5) 体温に及ぼす影響を検討する。

(3) 自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響

摘出回腸を用いて検討する。

被験物質単独の作用及びアゴニスト（ヒスタミン、アセチルコリン、塩化バリウム、セロトニン等）との相互作用を調べる。

(4) 呼吸・循環器系の及ぼす影響

呼吸運動、血圧、血流量、心拍数及び心電図に及ぼす影響を検討する。

通常は麻酔動物が用いられる。必要に応じて、無麻酔動物についても調べる。

(5) 消化器系に及ぼす影響

胃腸管内輸送能に及ぼす影響を検討する。

腸管内輸送能について調べるが、必要に応じて胃内容排出能についても検討する。

(6) 水及び電解質代謝に及ぼす影響

尿量、尿中ナトリウム・カリウム・塩素イオン濃度を測定する。

(7) その他の重要な作用

類似の化学構造又は作用を有する既知物質の作用から予想される作用で、A. の(1)～(6)で検討されないもの。

B. Aの試験結果より判断して、必要に応じて行う試験

(1) 中枢神経系に及ぼす影響

(1) 自発脳波に及ぼす影響を検討する。

必要に応じ、得られたデータについてコンピューター等を用いて解析を行う。

- (2) 脊髄反射に及ぼす影響を検討する。
- (3) 条件回避反応に及ぼす影響を検討する。
- (4) 協調運動に及ぼす影響を検討する。
- (2) 体性神経系に及ぼす影響
 - (1) 神経・筋接合部に及ぼす影響を検討する。
 - (2) 筋弛緩作用について検討する。
 - (3) 知覚神経に及ぼす影響について検討する。
- (3) 自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響
 - (1) 瞳孔径に及ぼす影響を検討する。
 - (2) 血管、気管、輸精管、子宮等の摘出器官・組織を用いて検討する。
- (4) 呼吸・循環器系に及ぼす影響
 - (1) 自律神経作用薬並びに迷走神経作用薬及び総頸動脈閉塞等による血圧及び心拍数の変化に対する作用を検討する。
 - (2) 生体位心臓を用いて検討する。
 - (3) 心臓、心房、乳頭筋、血管床等の摘出器官・組織を用いて検討する。
- (5) 消化器系に及ぼす影響
 - (1) 胃液、唾液、胆汁及び膵液分泌に及ぼす影響を検討する。
 - (2) 摘出胃・腸管を用い、その運動に及ぼす影響を検討する。
 - (3) 生体位胃・腸管を用い、その運動に及ぼす影響を検討する。
 - (4) 胃・十二指腸粘膜に対する作用を検討する。
- (6) その他の作用
 - (1) 血液凝固系に及ぼす影響を検討する。
 - (2) 血小板凝集に対する作用を検討する。
 - (3) 溶血作用について検討する。
 - (4) 腎機能に及ぼす影響を検討する。

宇佐見専門委員：

B. (1) (1)「必要に応じ、得られたデータについてコンピューター等を用いて解析を行う。」について、なぜ自発脳波だけにこの記載があるのか分かりません。

(9) その他の試験

亜急性毒性試験等において神経毒性が疑われた場合には、必要に応じ、

OECD テストガイドライン等に準拠した追加の試験を行う。

亜急性毒性試験等において免疫毒性が疑われた場合には、必要に応じ、ICH ガイドライン等に準拠した追加の適切な免疫機能試験を行う。また、既知の知見からヒトにおいて免疫毒性を示す可能性が疑われる場合においても、必要に応じ、免疫機能試験を行うことを求める。

第3 ヒトにおける知見

ヒトにおける適切な臨床試験、疫学データ等があれば活用する。また、アレルギー性が疑われる場合には、動物試験の結果をヒトに外挿することは困難な場合が多いことから、ヒトにおける知見を重視する。

第4 一日摂取量の推計

- 1 我が国における一日摂取量を推計する。推計に当たっては、摂取量の推計値が過小にならないよう留意する。原則として、使用対象食品の一日摂取量に添加物の使用量を乗じて求める。食品の一日摂取量は、国民健康・栄養調査の食品群別摂取量又はその他の資料等により適切に推定する。また、マーケットバスケット調査や生産量統計を基にした調査など信頼できる手法によって得られたデータに基づく推定も採用が可能である。なお、推定一日摂取量は、最新の食品安全委員会決定に基づく平均体重を用いて推定する。
- 2 推定一日摂取量と、毒性試験から求められる ADI を比較した結果について考察する。なお、考察に当たっては、同種の添加物等が併せて摂取される場合等の安全性についても、累計した推定一日摂取量とグループ ADI とを比較すること等により、必要に応じて検討する。
- 3 我が国の食物摂取の実態を踏まえ、栄養成分の過剰摂取や電解質バランスへの影響等についても、必要に応じて検討する。

第5 香料の評価方法

「香料に関する食品健康影響評価指針」（平成 28 年 5 月 17 日食品安全委員会決定）に従う。

第6 酵素の評価方法

「添加物（酵素）に関する食品健康影響評価指針」（平成 29 年 7 月 18 日食品安全委員会決定）に従う。

第7 栄養成分関連添加物の評価方法

- 1 「栄養成分関連添加物に関する食品健康影響評価指針」（平成 29 年 7 月 18 日
- 2 食品安全委員会決定）に従う。
- 3
- 4

別表 添加物の評価に必要な資料一覧

項目	指定	基準改正
評価対象添加物の概要		
1 名称及び用途	○	○
2 起源又は発見の経緯	○	△
3 諸外国における使用状況	○	○
4 国際機関等における評価	○	△
5 物理化学的性質	○	△
6 使用基準案	○	○
7 その他	△	△
安全性に係る知見		
1 体内動態試験	○	△
2 毒性		
(1) 亜急性毒性試験及び慢性毒性試験	○	△
(2) 発がん性試験	○	△
(3) 1年間反復投与毒性／発がん性併合試験	○	△
(4) 生殖毒性試験	○	△
(5) 出生前発生毒性試験	○	△
(6) 遺伝毒性試験	○	△
(7) アレルゲン性試験	○	△
(8) 一般薬理試験	○	△
(9) その他の試験	△	△
3 ヒトにおける知見	○	△
4 一日摂取量の推計等	○	○

(注1) 食品安全委員会による食品健康影響評価の行われた添加物の使用基準改正に当たっては、「基準改正」の資料を提出すること。一方、食品安全委員会による食品健康影響評価のなされていない添加物については、原則として添加物の指定のための評価に必要とされる資料を提出する。

(注2) ○印は添付すべき資料。△印は新たな知見がある場合等必要な場合に添付すべき資料を示す。

(注3) 慢性毒性／発がん性併合試験をげっ歯類1種について実施した場合には、慢性毒性試験及び発がん性試験のげっ歯類1種についての試験を省略することができる。

1 附則¹ 加工助剤（殺菌料及び抽出溶媒）の食品健康影響評価の考え方

2
3 添加物のうち加工助剤⁶として使用する殺菌料及び抽出溶媒（以下「殺菌料等」と
4 いう。）については、本指針に基づき、安全性評価を行ってきたところである。今般、
5 食品安全委員会の食品健康影響評価技術研究として、「栄養成分・加工助剤に関する
6 リスク評価方法の確立に関する研究」（主任研究者：梅村隆志 国立医薬品食品衛生
7 研究所）が実施され、研究成果として、加工助剤に関する国際的評価方法に係る調査
8 報告書⁷を参考に、加工助剤の評価手法の新指針案が取りまとめられた。

9 この研究成果を基に、食品安全委員会では、殺菌料等の安全性に係る知見、一日摂取
10 量の推計及び食品健康影響評価について、次のとおり取り扱うこととする。

11 安全性に係る知見

12 第2章 第2「安全性に係る知見」に従う。ただし、第1章 第4「添加物の食品
13 健康影響評価に際しての考え方」の8に「添加物の分解物、混在する不純物及びヒト
14 で特徴的に生じる代謝物についても、評価の必要性の有無について検討を行う。添加
15 物の安定性及び食品中における安定性についても確認し、安定でない場合には、主な
16 分解物の種類及び生成程度について検討を行う。」と記載されている。殺菌料等の評
17 価においては、特に、使用中に生じる可能性のある分解物等の評価が必要となること
18 がある。

19 一日摂取量の推計

20
21 第2章 第4「一日摂取量の推計」を適用せず、原則として、残留試験の結果から
22 最終食品において想定される最大残留量を計算し、最大残留量と使用対象食品の一日
23 摂取量を乗じて求める。残留値が検出限界値以下である場合は、原則として検出限界
24 値を最大残留量とする。食品の一日摂取量は、国民健康・栄養調査の食品群別摂取量
25 又はその他の資料等により適切に推定する。使用中に生じる可能性がある分解物等に
26 ついても、原則として、残留試験の結果から最大残留量を計算し、残留量と使用対象
27 食品の一日摂取量を乗じて分解物等の一日摂取量を推計する。一日摂取量の推定に当
28 たっては、最新の食品安全委員会決定に基づく平均体重を用いる。

29 食品健康影響評価

30
31 原則として、第1章 第7「リスク判定」1「ADIの設定の考え方」を適用せず、
32

⁶ 本附則においては、食品の加工の際に使われる食品添加物のうち、次の条件のいずれかに合うものをいう。（食品の安全性に関する用語集（第5.1版）（平成28年4月食品安全委員会）から）

1）最終的に食品として包装する前に食品から除去されるもの

2）食品中に通常存在する成分に変えられ、かつ、その成分の量が食品中に通常存在する量を有意に増加させないもの

3）最終食品中に、ごく僅かなレベルでしか存在せず、その食品に影響を及ぼさないもの

⁷ 梅村 隆志ら、平成 27 年度 食品健康影響評価技術研究「栄養成分・加工助剤に関するリスク評価方法の確立に関する研究」（課題番号 1502）平成 28 年 3 月

- 1 以下のようにばく露マージンの評価を行う。
- 2 (1) 毒性試験を総合的に評価した結果、複数の NOAEL が得られた場合は、動物
- 3 種、毒性試験ごとに比較した上で、原則として最小の NOAEL を評価に用いる。
- 4 (2) NOAEL と一日摂取量とを比較してばく露マージンの評価を行う。ただし、
- 5 殺菌料及び抽出溶媒が食品の製造過程において除去・分解される場合は、一日
- 6 摂取量の推計は過剰な見積もりになることがある。

7

8