

# 添加物に関する食品健康影響評価指針

(改訂案)

※本改訂案で示した改訂箇所は、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  
(20●●年●月改訂)

食品安全委員会添加物専門調査会

## 目次

|    | 頁  |
|----|--|
| 1  |  |
| 2  |  |
| 3  |  |
| 4  | <審議の経緯> ..... 2  |
| 5  | <食品安全委員会委員名簿> ..... 2  |
| 6  | <食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿> ..... 3  |
| 7  | 第1章 総則 ..... 5   |
| 8  | 第1 背景 ..... 5  |
| 9  | 第2 目的 ..... 6  |
| 10 | 第3 定義 ..... 6  |
| 11 | 第4 添加物の食品健康影響評価に際しての考え方 ..... 8  |
| 12 | 第5 評価に必要な資料等の考え方 ..... 14  |
| 13 | 第6 評価 ..... 22   |
| 14 | 第7 評価の見直し ..... 26   |
| 15 | 第8 香料の評価方法 ..... 26  |
| 16 | 第9 酵素の評価方法 ..... 27  |
| 17 | 第10 栄養成分関連添加物の評価方法 ..... 27  |
| 18 | 第2章 各論 ..... 28  |
| 19 | 第1 評価対象添加物の概要 ..... 28   |
| 20 | 第2 安全性に係る知見 ..... 28   |
| 21 | 第3 一日摂取量の推計及び考察 ..... 48   |
| 22 | 別表 添加物の評価に必要な資料一覧 ..... 50   |
| 23 | 附則1 加工助剤の食品健康影響評価の考え方 ..... 52   |
| 24 | 附則2 母乳代替食品のうち概ね生後4か月までの乳児を対象にした食品に使用する<br>25 添加物の食品健康影響評価の考え方 ..... 52 |
| 26 | 参考 ..... 53  |
| 27 | 第1 用語の説明 ..... 53  |
| 28 | 第2 関係資料 ..... 53   |
| 29 |  |
| 30 |  |



※ 2009年7月9日から

(2018年6月30日まで)

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

(2018年7月1日から)

佐藤 洋 (委員長)  
山本 茂貴 (委員長代理)  
川西 徹  
吉田 緑  
香西 みどり  
堀口 逸子  
吉田 充

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

(2019年9月30日まで)

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

<専門参考人>

穂山 浩 (汚染物質等専門調査会専門委員)

(2019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 裕才  
宇佐見 誠  
杉山 圭一  
祖父江 友孝  
高須 伸二  
高橋 智  
瀧本 秀美  
多田 敦子  
戸塚 ゆ加里  
中江 大  
西 信雄  
北條 仁  
松井 徹  
横平 政直

<専門参考人>

穂山 浩 (汚染物質等専門調査会、六価クロムワーキンググループ及びアレルギーを含む食品に関するワーキンググループ専門委員)

安達 玲子 (遺伝子組換え食品等専門調査会、アレルギーを含む食品に関するワーキンググループ及び菌末を原材料として使用する調製粉乳に関するワーキンググループ専門委員)

伊藤 清美 (武蔵野大学薬学部薬物動態学研究室 教授)

小野 敦 (農薬第一専門調査会、農薬第四専門調査会及び器具・容器包装専門調査会専門委員)

佐藤 恭子 (国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長)

手島 玲子 (遺伝子組換え食品等専門調査会及びアレルギーを含む食品に関するワーキンググループ専門委員)

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

マーカーなし…そのほか、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。また、赤字は、構成の変更等に伴い、加筆修正した箇所です。

## 第1章 総則

### 第1 背景

食品安全委員会（以下「委員会」という。）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、平成24年6月29日閣議決定）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（以下「平成22年指針」という。）を取りまとめたことから、その後は、本指針同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、今後以後、平成22年本指針は香料、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した。

閣議決定の第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。

1 また、2017年7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  
2 え方を取りまとめたことから、平成22年本指針の附則とした。

3 今般、添加物専門調査会は、平成22年指針の附則の規定について検討を行い、  
4 附則1に改訂した。また、母乳代替食品のうち概ね生後4か月までの乳児を対象に  
5 した食品に使用する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、  
6 本指針の附則2とした。さらに、平成22年指針策定から10年以上の歳月が経過し  
7 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  
8 を踏まえ、その規定について検討を行い、改訂した。今後は原則としてこれらに基  
9 づき評価を行うこととする。

10 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  
11 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  
12 基づいて所要の改訂を行うこととする。

13 **【第182回添加物専門調査会と同様の記載】**

**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、個々の評価指針を列挙しない等の修正しております。

## 14 **第2 目的**

15 本指針は、食品衛生法第12条により人の健康を損なうおそれのない添加物を定め  
16 る場合及び同法第13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影響  
17 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。

18 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  
19 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、  
20 本指針に準じて評価を行う。

21 **【第182回添加物専門調査会と同様の記載】**

事務局より：

食品衛生法改正に伴い、修正しております。

## 22 **第3 定義**

**【第 182 回添加物専門調査会と同様の記載】**

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でもあることから、以下のとおり、分類して、定義からは適宜削除することではいかがでしょうか。なお、グレーマーカー部は、現在の記載であることを示しています。

- ◎ 引き続き、指針本文に定義を記載する
- 指針別紙として「(参考)用語の説明及び関係資料」を作成し、ここで用語の説明をする
- 定義又は用語の説明をせず、用語集を参照する。

**【参考】最近策定された指針に掲載されている用語**

|   | 「定義」の項に記載   | 参考 用語の説明として記載  |
|---|---|--|
| 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、2020 年改訂) | 「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。<br><br>「オクタノール／水分配係数」<br>「Cramer 構造分類」                               |
| 残留農薬に関する食品健康影響評価指針 (2019 年、2020 年改訂)        | 「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」<br><br>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 |

1

事務局より：

定義については、第 182 回添加物専門調査会で確認いただいたとおり、食品安全委員会用語集を参照することとされたものは削除し、「(参考)用語の説明及び関係資料」(本指針の別紙)に掲載することとされたものは移動し、それ以外の用語は引き続き定義として記載するよう整理いたしました。

また、英語の略称については、他の評価指針等の記載を踏まえ、初出のところで日本語等を付記しております。

## 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 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、①[FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 \(JECFA\)](#) 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[欧州連合 \(EU\)](#) 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。

## 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、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<sup>2</sup>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 ([Mode of Action](#)) 及び WOE ([Weight of Evidence](#)) を考慮し、慎重に検討する必要がある。

### 【第 182 回添加物専門調査会と同様の記載】

事務局より：

遺伝毒性発がん物質について、残留農薬評価指針や器具・容器包装評価指針では、以下の記載のとおり、一部変更された記載（残留農薬評価指針では、特に、太字下線部が変更され

<sup>2</sup> 遺伝毒性発がん物質とは、当該物質又はその代謝物が DNA に直接作用することにより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）確認されることが望ましい。

ています。) となっていますが、現在の本則の記載で十分かご確認ください。

【残留農薬評価指針 2019 年 10 月 (2020 年 6 月改訂)】

【本文】 遺伝毒性発がん物質※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ものの、未だ合意に達していないことから、当分の間、原則として閾値が存在しないという考えに基づき 評価を行う。なお、遺伝毒性発がん物質であるか否かの判断においては、作用機序等を考慮し、慎重に検討する。

※【脚注】 遺伝毒性発がん物質とは、当該物質又はその代謝物が DNA に直接作用し、DNA 損傷性、染色体異常誘発性、遺伝子突然変異誘発性等を示し、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。当該遺伝毒性は *in vivo* で (可能であれば発がんの標的臓器で) 確認されることが望ましい。

【器具・容器包装評価指針 2019 年 5 月 (2020 年 10 月改訂)】

【本文】 「遺伝毒性発がん物質」とは、当該物質又はその代謝物が DNA に直接作用することにより遺伝子突然変異又は染色体異常誘発性を示し、その作用が発がん機序の一部であると考えられる物質を指す。

杉山専門委員：

脚注について以下の修文を提案いたします。

遺伝毒性発がん物質とは、当該物質又はその代謝物が DNA に直接作用することにより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) 確認されることが望ましい。

戸塚専門委員：

修正案に同意いたします。

事務局より：

修文案を脚注に反映させました。

- 1  
2 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  
3 面、原則として承認するべきではない。一方、添加物の製造等においてやむを  
4 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。)、副生成物又  
5 は分解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  
6 限り低減化させるべきであるが、実質安全量 (VSD) 等の考え方に基づき総合  
7 的に評価を行う。  
8 5 妊婦、胎児、乳幼児、小児、高齢者等の特定の集団における評価は、必要に  
9 応じて行うこととし、その際、各集団における有害影響の知見がある場合には、  
10 それらも考慮する。ただし、本指針において、別の規定があるものについては、

1 当該規定に基づき評価を行う。

2

【第 182 回添加物専門調査会と同様の記載】

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。

事務局より：

ご指摘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の記載も踏まえ、修正いたしました。

3

4 6 医薬品の開発等他の分野において広く一般的に実施され、添加物でも実施が  
5 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  
6 による有害作用が懸念される場合、ヒト培養細胞を用いた *in vitro* 試験やヒト  
7 の代謝酵素を用いた *in vitro* 試験等により、ヒトへの外挿を検討する等）は、  
8 必要に応じて検討することが望ましい。

9

【第 182 回添加物専門調査会と同様の記載】

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。

事務局より：

添加物以外の分野のうち、医薬品を具体例として記載せず、「添加物以外の分野」とすべきかご確認をお願いします。なお、栄養関連添加物や添加物（酵素）に関する評価指針においては、「医薬品の開発等他の分野」と表記されていました。

また、「広く一般的に」や「ヒト培養細胞を用いた *in vitro* 試験や」は、栄養関連添加物や添加物（酵素）に関する評価指針策定時に追記された記載です。

ご指摘の「*in silico* や AOP」について、他の評価指針等は以下の状況ですが、これらについて、評価指針で言及すべきかご確認をお願いします。

○*in silico*

【器具・容器包装評価指針（2020 年 10 月改訂）】

食事中濃度区分が「区分 I」（0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  以下）である場合：遺伝毒性に関して利用可能な情報に基づく考察を必須とする。利用可能な情報としては、既報の遺伝毒性試験の結果、既知の遺伝毒性物質との構造の類似性に関する情報、構造活性相関に関する情報等が挙げられる。

【香料評価指針（2016 年 5 月策定）】

評価対象香料及び類縁化合物についての(Q)SARによる Ames 試験結果の予測に関する資料は、当面、参考資料として取り扱うが、今後、食品安全委員会において、(Q)SARを用いた評価の考え方等が確立し次第、

必要に応じ、取り扱いを見直す。

なお、現在、食品安全委員会評価技術企画ワーキンググループでは、「食品健康影響評価において (Q)SAR を活用して変異原性を活用して変異原性評価する場合の手引きの策定」に関する議論がされております。

#### ○AOP

他の評価指針において、AOP に関する記載は確認できませんでした。

#### 【参考：用語集】

有害（性）転帰経路 AOP：Adverse Outcome Pathway

化学物質により生体に毒性が発現する経路のこと。化学物質の生体へのばく露から、物質と生体分子との反応、更に毒性影響が細胞、組織・器官、個体、集団レベルで現れるまでの過程を表す概念。

- 1
- 2 7 医薬品との相互作用に関する知見がある場合には、必要に応じて検討を行う。
- 3 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
- 4 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
- 5 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
- 6 成程度について検討を行う。
- 7 9 添加物を複数摂取した場合の有害な影響については、現段階では国際的にも、
- 8 評価手法として確立したものはなく、検討段階にあるが、現時点では、個々の
- 9 添加物の評価を十分に行うことで、添加物の複合摂取による影響についても実
- 10 質的な安全性を十分確保することが可能と考えられる<sup>3</sup>。ただし、評価対象添
- 11 加物を含む添加物の複数摂取に関する知見がある場合には、その時点の最新の
- 12 科学的知見に基づいて評価を行う。

#### 【第 182 回添加物専門調査会と同様の記載】

事務局より：

添加物を複数摂取した場合の有害な影響について、記載を更新しました。

- 14
- 15 10 現在、JECFA 等でほとんど利用されておらず、委員会においても一般的
- 16 に利用されていない試験 ~~（遺伝子改変動物を利用した試験等）~~ は、慎重な取扱
- 17 いが必要である。

#### 【第 182 回添加物専門調査会と同様の記載】

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。

<sup>3</sup> 委員会の平成 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」報告書

事務局より：

ご指摘を踏まえ、栄養関連添加物や添加物（酵素）に関する評価指針策定時に変更された記載としました。

また、ご提案いただいた「幹細胞や特殊動物（ヒト化動物や PDX など）を用いた試験法」につきまして、他の評価指針等は以下の状況ですが、これらについて、例えば、6 に追記するなど、評価指針で言及すべきかご確認をお願いします。

○幹細胞

他の評価指針において、幹細胞に関する記載は確認できませんでした。

○特殊動物（ヒト化動物や PDX など）

他の評価指針において、特殊動物、ヒト化動物、PDX に関する記載は確認できませんでした。

1  
2  
3  
4  
5

1 1 ナノマテリアル等の新技術に基づき作製された添加物については、新技術に基づき作製されていない添加物と毒性の特性が異なる可能性があることから、評価の必要が生じた際には、適宜検討することとする。

【第 182 回添加物専門調査会と同様の記載】

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：

ご指摘を踏まえ、器具・容器包装に関する評価指針の記載を参考にし、記載を変更しました。

6

【第 182 回添加物専門調査会と同様の記載】

事務局より：

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。

7（医薬品との相互作用）については、酵素の評価指針の記載を踏まえた案です。

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。

事務局より：

ご指摘を踏まえ、7・9 の記載について、修正しましたのでご確認をお願いします。

また、ご指摘の「BMD(L)の利用」について、他の評価指針等は以下の状況ですが、「食品健

健康影響評価におけるベンチマークドーズ法の活用に関する指針」が策定されたことを踏まえ、本則中の「ベンチマークドーズを用いることもできる」については、当該指針を脚注で引用し、「BMD法により得られたBMDLを用いることもできる」としました。

○BMD(L)

他の評価指針（器具容器包装、動物用医薬品、飼料添加物）では、ベンチマークドーズ（法）を用いることもできるとされていましたが、BMDLについて、記載を確認できませんでした。

1

【第182回添加物専門調査会と同様の記載】

事務局より：【第2章各論 第2安全性に係る知見の議論後のご確認を予定】

12及び13の追記については、各論に記載されていた評価する上での留意点を第1章総則 第4「添加物の食品健康影響評価に際しての考え方」に移動したものです。

2

3

12 反復投与毒性試験においては、以下の点に留意して評価する。

4

(1) 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の毒性学的意義のある変化である場合には、原則として投与による影響とする。

8

(2) 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。

11

12

13 発がん性試験においては、以下の点に留意して評価する。

13

(1) 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の設定が可能なきがある（上記3及び4を参照）。

19

(2) 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。

22

(3) 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。

24

(4) 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

25

1 評価を行う。

2 (5) 認められた腫瘍が、種特異的な機序によるものか否かに留意する必要がある。  
3

## 4 5 第5 評価に必要な資料等の考え方

6 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、原則として、第2章  
7 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  
8 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  
9 ストガイドラインに準拠するものとする。

### 10 【第182回添加物専門調査会と同様の記載】

事務局より：

本指針で引用している、平成8年厚生省ガイドライン等において、評価に必要な資料として、「原則として、」と記載されていることを踏まえ、「原則として、」と記載しました。

11  
12 (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  
13 して食品常在成分となることが科学的に明らか場合には、試験の一部につ  
14 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  
15 項について検討の上判断する。

### 16 【第182回添加物専門調査会と同様の記載】

事務局より：

平成8年厚生省ガイドラインの表2の事項を①～⑤として以下に記載しております。

17  
18 ① 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  
19 分解して食品常在成分と同一物質になること。

20 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  
21 らかであること。

22 ③ 添加物の通常の使用条件下で適正な量を使用した場合、当該添加物の体  
23 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  
24 こと。

25 ④ 摂取された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  
26 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  
27 に蓄積しないこと。

28 ⑤ 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

1  
2

問題が起きないこと。

事務局より：

「食品常在成分」に関連する規定については、第 182 回添加物専門調査会の議論を踏まえ、「食品常在成分」を記載するのではなく、JECFA TRS373 の記載を参照し、次のとおり改訂することとしてはいかがでしょうか。

なお、食品成分としては、脂質、ミネラル、アミノ酸などが想定されますが、添加物が食品としての食経験のないような新規物質である場合は、通常、判断の過程で該当しないと考えております。

(1) 当該添加物の通常の使用条件下で、下記①～⑤に示す事項に該当する場合には、通常、毒性の評価が必ずしも必要ではない場合もあることから、各事項について検討の上、試験の一部について省略することができるか否かを判断する。

- ① 当該添加物が容易に食品内又は消化管内で分解して食品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 当該添加物に由来する食品成分の体内への吸収が食品中の当該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 摂取された当該添加物の未分解物又は部分分解物が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。
- ⑤ 当該添加物を使用した食品を摂取したとき、当該添加物に由来する食品成分の過剰な摂取が起きないこと。

新旧対照表

| 改訂案   | 現行(案)  |
|---|--|
| (1) 当該添加物の <u>通常の使用条件下で、下記①～⑤に示す事項に該当する場合には、通常の毒性の評価が必ずしも必要ではない場合もあることから、各事項について検討の上、試験の一部について省略することができるか否かを判断する。</u> | (1) 当該添加物が <u>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</u> な場合には、試験の一部について省略することができる。 <u>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。</u> |
| ① 当該 <u>添加物</u> が容易に食品内又は消化管内で分解して食品成分と同一物質になること。   | ① <u>添加物の通常の使用条件下で、当該物質</u> が容易に食品内又は消化管内で分解して食品 <u>常在</u> 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。  | 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 当該添加物に由来する <u>食品成分</u> の体内への吸収が食品中の <u>当該成分</u> と同程度であり、他の栄養成分の吸収を阻害しないこと。  | ③ <u>添加物の通常の使用条件下で適正な量を使用した場合</u> 、当該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 <u>当該</u> 添加物の未分解物又は部分分解物が大量に糞便中に排泄されないこと。 <u>また</u> 、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。                              | ④ 摂取された添加物の未 <u>加水</u> 分解物又は部分 <u>加水</u> 分解物が大量に糞便中に排泄されないこと。 <u>更に</u> 、未 <u>加水</u> 分解物又は部分 <u>加水</u> 分解物が生体組織中に蓄積しないこと。                |
| ⑤ <u>当該</u> 添加物を使用した食品を摂取したとき、 <u>当該添加物に由来する食品成分</u> の過剰な摂取が起きないこと。   | ⑤ 添加物を使用した食品を摂取したとき、 <u>当該食品の主成分</u> の過剰摂取の問題が起きないこと。  |

松井専門委員：

「食品成分」について

単に食品成分とすると、限られた食品のみに含まれている特殊な成分も含まれるのではないのでしょうか。「多くの食品に含まれている成分」「食品全般に広く含まれている成分」などが考えられるのでは？

なお、この点は②から⑤によって問題はなくなると思います。

「添加物の通常の使用条件下で、当該添加物が容易に食品内又は消化管内で分解して食品成分と同一物質になること。」(①)

以前の例として「ひまわりレシチン」が挙げられていました。通常のレシチン（特殊な脂肪酸を含まない場合）ならばレシチン自体が「食品成分と同一物質」と言えるのではないのでしょうか？現行の「当該添加物が食品常在成分であること」が抜けていると思います。

なお、この「食品成分」は「食品成分の分解物」を含むと考えるのでしょうか？

そうでないなら、くどいかもかもしれませんが「食品成分又は食品成分の食品内又は\*消化管内分解物と同一物質になる」とした方が正確な気がします。

\*無添加の食品において食品内で分解によって生じる物質は、その食品成分ですね。

「当該添加物に由来する食品成分」(③や⑤) となっています。添加物を使用した食品の場合は、その「食品成分」に当該添加物も含まれることになりませんが、良いですね？

添加物の使用条件の表記が異なります。意図して変えているなら良いですが、そうでないなら揃えた方が良いかもしれません。

- ① 添加物の通常の使用条件下で、
- ③ 添加物の通常の使用条件下で適正な量を使用した場合、
- ④ 使用条件等の表記なし
- ⑤ 使用条件等の表記なし

事務局より：

ご指摘を踏まえ、添加物の使用条件の表記を冒頭に記載するなど修正しました。

また、ご指摘いただいた部分は、以下のとおり考えております。

(1)「食品成分」に、限られた食品のみに含まれている特殊な成分も含まれるか否か、また、「食品成分の分解物」を含むか否かについて

ア 限られた食品のみに含まれている特殊な成分のみならず、毒性影響があると知られている成分であっても食品に含まれる成分であれば、「食品成分」に含まれるものと考えます。

しかしながら、そのような「特殊な成分」でも試験の一部を省略することができるか否かについては、「試験の一部について省略することができるか

否かを判断する」との規定を設けることにより、ただちに試験を省略することにはならないものと考えます。

イ 「食品成分の分解物」には、ご指摘のとおり、(i) 食品成分が食品中で分解したものと、(ii) 食品成分が消化管内で分解したもの((i)を除く。)に大別されると考えます。そのうち、(i) 食品成分が食品中で分解したものは、ご指摘のとおり、食品成分に含まれるものと考えます。

また、(ii) 食品成分が消化管内で分解したもの((i)を除く。)については、次のとおり考えられることから、「食品成分」として取り扱ってよいと考えます。

「食品成分と同一物質となる」場合が、試験の一部を省略することができるか否かを判断する際の一要件とされている趣旨は、当該成分を含む食品としての長い食経験があることも考慮された規定であると考えます。そうすると、当該成分を含む食品の摂取において、(ii)が生じてきたこととなるので、(ii)の摂取も考慮されていると考えられるため。

## (2) 「当該添加物が食品常在成分であること」について

現行の規定においても、「当該添加物が食品常在成分であること」については、①～⑤に示す事項の該当性を検討する規定であったことから、当該規定を踏襲し、「当該添加物が食品常在成分であること」と「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」を区別せずに、当該添加物が①～⑤の規定に該当するかを検討する規定としました。

なお、本指針の対象となる添加物のうち、添加物そのものが食品成分の場合には、一般飲食物添加物であるなど、評価対象とはあまりならないと考えますが、添加物そのものが食品成分である場合には、①～⑤の規定に該当するか検討の上、試験の一部を省略することができるか否かを判断することになると考えております。

## (3) 「添加物を使用した食品の場合は、その「食品成分」に当該添加物も含まれること」について

①の規定への該当性を検討することにより、「当該添加物」は、食品内又は消化管内で分解等して食品成分となることから、「当該添加物を使用した食品」に含まれる添加物由来の成分は、食品成分ですので、ご指摘のとおり、良いと考えます。

(4) 「添加物の使用条件の表記」が異なっていることについて

「添加物の使用条件の表記」の違いは、参考にした JECFA TRS373 の記載において、①と③に対応する英文では、それぞれ” under the conditions of use.” と” when given in moderate amounts and under conditions” と記載されていることに起因すると考えられますが、適正な量を使用した場合を含め、「通常の使用条件下」を前提として、評価を行うことから、本規定の冒頭にまとめて記載いたしました。

1

**【第 182 回添加物専門調査会と同様の記載】**

**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を想定しておりますので、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。梅村班報告書に記載があるとおりです。例えば、「安全性に懸念がない食品常在成分」のように記載すればよいと思います。

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。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 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 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。更にさらに、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 添加物を使用した食品を摂取したとき、当該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。

多田専門委員：

(1) ⑤について、添加物が分解して食品常在成分となる場合も考慮した文言とするため、

以下のような文言の変更を行うのがよいと考えます。

「当該添加物中の主要な食品成分の」→「当該添加物由来の主要な食品成分の」

**【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   | 酵素指針   |
|---|--|
| <p>表2 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</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> | <p>2 酵素の消化管内での分解性に関連する事項<br/>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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> |

【「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. グルタミンバリルグリシン（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。

1  
2 (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  
3 して（第1章 第4の2を参照）評価を行う。

4 (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  
5 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  
6 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。

7 2 使用基準又は成分規格の改正に当たって、要請者に求める留意事項について  
8 は、以下のとおりとする。

9 (1) 使用基準の改正に当たっては、以下の点に留意する。

10 ① 当該添加物が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  
11 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  
12 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  
13 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。

14 ② 当該添加物が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  
15 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  
16 料を提出する。

17 (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  
18 の問題を生じないことを示す必要がある。

19 3 評価に当たって、要請者に求める留意事項については、以下のとおりとする。

20 (1) 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  
21 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  
22 者は、評価に必要な資料として、優良試験所規範（GLP） 対応施設等の適正  
23 に運営管理されている試験施設において信頼性が保証された試験方法によ  
24 って実施された試験結果、国際機関における評価書及び科学的に信頼できる  
25 文献等を提出することを原則とする。ただし、添加物の安全性に懸念がある  
26 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  
27 にかかわらず提出するものとする。

28 (2) 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  
29 る。

30 (3) 要請に用いた動物試験に関する現存する生データ及び標本は、評価が終了  
31 するまでの間保管し、必要に応じ提出できるようにする。

32 4 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

1 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  
2 資料を要求する。

3

**【第 182 回添加物専門調査会と同様の記載】**

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。

事務局より：

GLP の記載に関しては、当該記載について議論がされ、修正された添加物（酵素）に関する食品健康影響評価指針（2017）と同様の記載としました。

4

5 **第 6 評価**

6

**【第 182 回添加物専門調査会と同様の記載】**

事務局より：

「第 6 評価」については、現行の指針では、「第 6 リスク判定」と記載されている内容を他の最近の評価指針、添加物調査会での最近の議論や評価実績等を踏まえ、現行の指針の記載を基本として、「1 毒性の評価」、「2 ばく露評価」、「3 リスクの判定」の構成に変更しております。

また、「1 毒性の評価（3）ADI の設定の考え方」では、ADI を設定しない場合も含めて、ADI の設定の考え方としてまとめました。さらに、「3 リスクの判定」では、添加物の特性、使用基準、毒性の評価、ばく露評価等を踏まえ、リスクの判定を行うことを明記し、現行の指針でも示されている「評価結果の文言」についても、どういった場合にその文言を使用するかをそれぞれ記載しました。ご確認をお願いいたします。

7

8 **1 毒性の評価**

9 **（1）体内動態試験及び毒性試験の解釈**

10 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  
11 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、  
12 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  
13 現の推定等について考察を行わなくてはならない。

14 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  
15 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

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

## 8 (2) NOAEL の決定

9 ある試験において NOAEL を決定するに当たっては、適正な用量が設定され  
10 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  
11 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  
12 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  
13 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  
14 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  
15 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  
16 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。

### 【第 182 回添加物専門調査会と同様の記載】

事務局より：

添加物（酵素）に関する食品健康影響評価指針（2017）の内容を踏まえ、記載を修正（「ADI  
を算出するための NOAEL」→「最終的な評価に用いる NOAEL」）するとともに、こちらの  
記載は、「ADI の設定の考え方」と重複する点を考慮して、記載箇所を移動しました。

## 18 (3) ADI の設定の考え方

20 ADI の設定に係る基本的な考え方は、次によるものとする。

- 21 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  
22 する場合、動物種、毒性試験ごとに比較した上で、原則として、最小の  
23 NOAEL を根拠とする。しかしながら、ある試験が明らかにその他の試験  
24 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  
25 が異なっているときには、最終的な評価に用いる NOAEL を決定する際  
26 には、より長期、より妥当な試験に特別な比重をおく。また、代謝及び薬物  
27 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  
28 した動物種を用いた試験に基づき、最終的な評価に用いる NOAEL を求め  
29 ることもできる。なお、[ベンチマークドーズ法 \(BMD 法\)](#)<sup>4</sup>により得られ

<sup>4</sup> 「食品健康影響評価におけるベンチマークドーズ法の活用に関する指針」（令和元年 10 月食品安全委員会）

1 た BMDL ([Benchmark Dose Lower Confidence Limit](#)) を用いることも  
2 できる。

3 ② 安全係数は種差と個体差を考慮し、100 とする。ただし、安全係数 100  
4 は不変のものではなく、次のような毒性の性質や試験データなどを踏まえ  
5 て設定する。

6 a 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  
7 を考慮して、調査集団数等から安全係数 1～10 を用いる。

8 b 情報が不十分な場合、評価対象添加物が重篤な毒性<sup>5</sup>を示す場合等に  
9 においては、それぞれの要因に対して追加の安全係数 1～10 を用いる。

10 c LOAEL を基に ADI を設定する場合、追加の安全係数 1～10 を用い  
11 る。

12 **【第 182 回添加物専門調査会と同様の記載】**

事務局より：

用語集、他の評価指針の記載例を参考に記載整備しました。なお、ベンチマークドーズの記載については、②c「LOAEL を基に ADI を設定する場合、」部分の記載から、「食品健康影響評価におけるベンチマークドーズ法の活用に関する指針」の策定も踏まえ、ADI を設定する場合に関する記載である①に移動しております。

**【参考：安全係数（食品の安全性に関する用語集（第 6 版）（令和元年 12 月）より）】**

ある物質について、許容一日摂取量（ADI）、急性参照用量（ARfD）、耐容一日摂取量（TDI）等の健康影響に基づく指標値（HBGV）を設定する際、無毒性量（NOAEL）等の POD（Point of Departure）に対して、動物の種差や個体差、その他の不確実性を考慮し、安全性を確保するために用いる係数のこと。POD を安全係数（SF）又は不確実係数（UF）で除すことで HBGV を求める。SF は ADI や ARfD の、UF は TDI の算出に用いる。

動物実験のデータを用いて HBGV を求める場合、動物とヒトとの種差と、ヒトにおける個体差を考慮して、SF/UF として 100 が一般に使われている。ヒトの試験データを用いたため種差を考慮しない場合等では、100 より小さい値を用いることもある。一方、毒性データが不十分なときや、毒性が重篤な場合等には、係数を追加することもある。

13  
14 **③ グループ ADI**

15 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  
16 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  
17 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  
18 るために、その物質群（グループ）としての ADI を設定する。

<sup>5</sup> 「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) 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。

1 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  
2 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、  
3 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  
4 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  
5 な場合には、その物質はグループから除いて取り扱う。

6 ④ 遺伝毒性発がん物質と評価された添加物等の場合には、ADI を設定でき  
7 ないと判断する。

8 ⑤ 次のような場合には ADI を設定しないことがある。

9 a 毒性が極めて低いと判断される添加物

10 b 推定一日摂取量が NOAEL 等と比較して十分に少ないと判断される添  
11 加物

12 c 最終食品から取り除かれる等の添加物の特性や使用基準から ADI の  
13 考え方になじまない添加物

## 14 15 2 ばく露評価

16 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  
17 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  
18 加物の使用量を乗じて求める。また、使用基準等を踏まえ、特定の集団が摂取  
19 すると考えられる食品に使用される添加物について、当該特定の集団のより適  
20 切な推定一日摂取量が推定できる場合には検討する。

21 使用対象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  
22 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  
23 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  
24 推定も採用が可能である。なお、推定一日摂取量は、最新の委員会決定に基づ  
25 く平均体重を用いて推定する。

## 26 27 3 リスクの判定

28 添加物の特性、使用基準、毒性の評価、ばく露評価等を踏まえ、リスクの判  
29 定を行い、評価結果は次のそれぞれに示す文言を用いる。

30 (1) 「許容一日摂取量を〇〇とする。」

31 添加物の特性、使用基準、毒性の評価、ばく露評価等を踏まえ、リスク  
32 判定の結果、ADI を設定することが適当と判断する場合

33 (2) 「添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えられ、許  
34 容一日摂取量を特定する必要はない。」

35 ADI を設定することが可能であっても、毒性が極めて低いと判断又は推

1 定一日摂取量が NOAEL 等と比較して十分に少ないと判断され、ADI を特  
2 定しない場合

3 (3)「添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念はない。」

4 ADI の考え方になじまない添加物に対して、ばく露マージンの評価を行  
5 う場合

6 (4)「許容一日摂取量を設定できない。」

7 遺伝毒性発がん物質と評価された添加物等、ADI を設定することができ  
8 ない場合

9

## 10 第7 評価の見直し

11 ~~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~~  
12 ~~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、その添加物の評~~  
13 ~~価の見直しを行う。~~

14 ~~—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~~  
15 ~~れた場合には、当該添加物について迅速な評価を行った後に、最新の科学的知見や~~  
16 ~~国際的な評価基準の動向等を勘案して、各種判断を見直す必要が生じた場合は、適~~  
17 ~~宜、評価の見直しを行う。~~

18

事務局より：

最近の他の評価指針等を踏まえ、見出しを「再評価」から「評価の見直し」に  
修正しました。また、見出しの修正に合わせて、他の評価指針を参考にして、文  
章も修正いたしました。

### 【器具容器包装評価指針】

評価を行った後に、最新の科学的知見や国際的な評価基準の動向等を勘案して、各種判断  
を見直す必要が生じた場合は、適宜、評価の見直しを行う。

### 【残留農薬評価指針】

評価を行った後に、評価の見直し又は再評価が要請され、新たに得られた試験結果、国際  
的な評価基準の動向等を勘案して、毒性影響に関する判断を見直す必要が生じたと判断する  
場合は、最新の水準の科学的知見に基づいて評価の見直しを行う。

19

## 20 第8 香料の評価方法

21 「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）  
22 に従う。

23

1 **第 9 酵素の評価方法**

2 「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  
3 員会決定）に従う。

4

5 **第 10 栄養成分関連添加物の評価方法**

6 「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日食品  
7 安全委員会決定）に従う。

## 1 第2章 各論

2 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。

### 4 第1 評価対象添加物の概要

5 1 名称及び用途

6 2 起源又は発見の経緯

7 3 諸外国における使用状況

8 4 国際機関等における評価

9 5 物理化学的性質

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

12 6 使用基準案

13 （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  
14 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  
15 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、  
16 一日摂取量の推計（第2章第3を参照）により求めた推定一日摂取量と、毒  
17 性試験から求められる ADI を比較した結果等も考慮する。

18 （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  
19 しなければならない。

20 7 その他（食品健康影響評価に有用な情報）

### 22 第2 安全性に係る知見

23 留意事項については、各試験に示す事項のとおりであり、そのほか具体的な試験  
24 の実施方法については、【試験方法の例】に示す試験などに準拠する。

#### 【第182回添加物専門調査会と同様の記載】

事務局より：

安全性に係る知見に記載された留意事項と【試験方法の例】の関係性が明確になるように以下の内容を追記してはいかがでしょうか。

留意事項については、各試験に示す事項のとおりであり、そのほか具体的な試験の実施方法については、【試験方法の例】に示す試験などに準拠する。

#### 【第182回添加物専門調査会と同様の記載】

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当たり、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。

北條専門委員：

**【(4) 生殖毒性試験について】**

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) 発生毒性試験について】**

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）。

事務局より：

OECD テストガイドラインの例示のみとした場合、OECD テストガイドラインに従った試験のみが提出可能と解釈される可能性もあることから、OECD テストガイドラインの例示に加えて、現在の記載も残すことを基本とすることでいかがでしょうか。

一方で、現在の評価指針の記載内容について、策定時から 10 年経過していることも踏まえ、記載しておくべきではない記載がないか、各分野のご担当の先生にご確認いただけますでしょうか。

北條専門委員：

「現在の記載も残す」という事務局案について承知しました。

事務局より：

「第 2 安全性に係る知見」に関しては、各分野の先生方とご相談した結果を反映するとともに、事務局で全体の記載内容を踏まえ、体裁等を整えました。

**【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  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30

## 1 体内動態試験

- (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（通常、ラット）及び非げっ歯類 1 種（通常、イヌ）の合計 2 種で実施することが望ましい。なお、毒性試験との対応を考えて、適切な動物を選定する。
- (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い、体内動態（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追加する。
- (4) 用量設定に当たっては、反復投与毒性試験の最高用量や NOAEL を目安とする。なお、低用量段階の設定に当たっては、可能ならば食物経由により摂取することが推定される量を考慮する。
- (5) 吸収、分布、代謝及び排泄の各段階についての検討に当たっては、被験物質の血中濃度、尿・糞等への排泄量、各臓器内濃度の**経時経時的**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。
- (6) 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。
- (7) 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。
- (8) 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 テストガイドライン 417（トキシコキネティクス）

## 2 毒性試験

【第 182 回添加物専門調査会と同様の記載】

事務局より：

記載順及び表題については、現在の評価書の記載順等に可能な限り揃えるように変更しております。

1  
2  
3

## (1) 遺伝毒性試験

### 【第 182 回添加物専門調査会と同様の記載】

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。

事務局より：

遺伝毒性試験については、現在までこの評価指針で評価してきたこと、また、ある程度の指標を示しておくことは、一定の意義があると考えられることや、試験の結果次第では、結果を補足するための追加試験行う場合などもあるため、当該記載を残しました。なお、現在の記載が、基本的な手順であるという主旨を反映しました。

4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27

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。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、以下の試験が例として挙げられる。

### 【遺伝子突然変異を指標とする試験の例】

- ・哺乳類培養細胞を用いる遺伝子突然変異試験
- ・げっ歯類を用いる遺伝子突然変異試験
- ・*in vivo* トランスジェニック動物突然変異試験

### 【染色体異常を指標とする試験の例】

- ・げっ歯類の骨髄細胞を用いる染色体異常試験
- ・げっ歯類の生殖細胞を用いる染色体異常試験
- ・げっ歯類を用いる優性致死試験
- ・哺乳類の細胞を用いる姉妹染色分体交換（SCE）試験

### 【DNA 損傷を指標とする試験の例】

- ・哺乳類の細胞を用いる不定期 DNA 合成（UDS）試験
- ・単細胞ゲル電気泳動試験（コメット試験）

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

1 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  
2 が確認されている試験を代替試験として行う。

3 試験結果は、以下のように判断を行う。

- 4 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おいては、遺  
5 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*  
6 *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  
7 的に判断を行う。
- 8 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  
9 「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  
10 は陽性であると判断することができる。
- 11 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  
12 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  
13 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  
14 ると判断することができる。

## 15 16 (2) 反復投与毒性試験 17

【第 182 回添加物専門調査会と同様の記載】

事務局より：

(2) 及び (3) のうち、グレーマーカー部は、評価する上での留意点であることから、  
第 1 章総則 第 4 「添加物の食品健康影響評価に際しての考え方」に移動する予定です。ご  
確認ください。

18  
19 ① げっ歯類 1 種（通常、ラット）及び非げっ歯類 1 種（通常、イヌ）、又は  
20 げっ歯類 2 種（通常、ラット、マウス又はハムスター）で実施する。雌雄  
21 の動物を原則として同数用いる。

22 ② 原則として、亜急性毒性試験（亜慢性毒性試験）及び慢性毒性試験を実  
23 施する。

24 ③ 投与期間は、原則として、亜急性毒性試験（亜慢性毒性試験）について  
25 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。

26 ただし、90 日間の試験を行った場合には、28 日間の試験 90 日間の試験  
27 結果がない場合には、28 日間の試験結果、その他の試験結果等に基づき、  
28 評価に必要な資料として十分であるか総合的に検討するは省略できる。

29  
事務局より：

第 182 回添加物専門調査会でのご指摘を踏まえ、原則として、90 日間の試験

を要求することとし、28 日間は削除しました。ただし、90 日間の試験結果はないものの、28 日間の試験結果がある場合には、その提出を受け、90 日間の試験の可否を検討するとの記載としました。ご確認ください。

また、試験として、「亜急性毒性試験（亜慢性毒性試験）」と「慢性毒性試験」を実施する旨を明示いたしました。

中江専門委員：

御説明の趣旨は理解しますが、そういう御趣旨であれば、現在の文言には、問題があると思います。現在の文言を素直に読むと「90 日と慢性は原則必須だが、28 日のデータがあれば 90 日が不要になる場合もある」と解釈されます。あるいは、解釈されるおそれがあります。私としては、ただし書き部分を「ただし、28 日間の試験結果がある場合には、追加で提出することを推奨する。特に 90 日間の試験結果がない場合には少なくとも 28 日間の試験結果の提出が必須であり、その場合には入手できる試験結果での評価が可能かどうか総合的に判断する。」と修正することを提案します。なお、90 日がなくて 28 日でもいいという例外措置は、新規開発されたものに適用しないという理解でいいのでしょうか？ その理解でいい場合は、そのことを明記する必要があると思います。

事務局より：

ご指摘を踏まえ、28 日間の試験の提出をもって、90 日間の試験が不要になるという趣旨でないことをより明確にするため、「28 日間の試験結果がある場合には、」という記載ではなく、「90 日間の試験結果がない場合には、」という記載とし、28 日間の試験結果だけでなく、「その他の試験結果等に基づき、評価に必要な資料として十分であるか 総合的に検討する」のように修正しました。

また、新規開発されたものに関しては、例えば、日本では未指定ではあるが、海外では既に使われ始めている添加物が該当するのかなど、適用範囲が難しいと考えましたので、「評価に必要な資料として十分であるか総合的に検討する」と規定し、新規開発されたものが、90 日間の試験結果がない場合に、評価に必要な資料として十分であるか、検討する旨を規定いたしました。

高須専門委員：

本修正案に同意いたします。

横平専門委員：

異論はございません。

- 1
- 2 ④ 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
- 3 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
- 4 えない。
- 5 ⑤ 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
- 6 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
- 7 NOAEL を求めるに当たって適切なものにする。
- 8 ⑥ 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
- 9 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
- 10 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
- 11 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
- 12 い。
- 13 ⑦ 神経毒性又は免疫毒性<sup>6</sup>が疑われた場合には、必要に応じ、OECD テス
- 14 トガイドライン、[WHO/IPCS \(国際化学物質安全性計画\) のガイダンス ICH](#)
- 15 ~~— (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
- 16 験を検討する。
- 17

18 **【第 182 回添加物専門調査会と同様の記載】**

事務局より：

免疫毒性に関して、「ICH (日米 EU 医薬品規制調和国際会議) ガイドライン等」が例示 (具体的には、ICH-S8：医薬品の免疫毒性試験に関するガイドライン) されていますが、こちらは医薬品に関するガイドラインであり、例示するガイドラインとしては、2012 年にまとめられた「IPCS/WHO 化学物質の免疫毒性リスク評価ガイダンス」とすべきでしょうか。なお、他の免疫毒性に関する ICH ガイドラインの例示部分についても同様です。

- 19 ⑧ ~~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、~~
- 20 ①にかかわらず、慢性毒性試験のげっ歯類 1 種については、慢性毒性／発
- 21 がん性併合試験のげっ歯類 1 種をもって代えるの試験を省略することがで
- 22 きる。
- 23

事務局より：

「1 年間反復投与毒性／発がん性併合試験」の項の削除に伴い、記載を修正しております。

6 ~~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。~~

⑨ 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 テストガイドライン 408 (げっ歯類における 90 日間反復経口投与毒性試験)

・OECD テストガイドライン 409 (非げっ歯類における 90 日間反復経口投与毒性試験)

・OECD テストガイドライン 452 (慢性毒性試験)

・OECD テストガイドライン 453 (慢性毒性/発がん性併合試験)

【第 182 回添加物専門調査会と同様の記載】

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<sup>22)</sup>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扱いは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、非げっ歯類を用いた毒性試験の取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。

【第 182 回添加物専門調査会と同様の記載】

宇佐見専門委員：

- ① 「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。
- ② 「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。
- ③ 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。

事務局より：

- ① 「その公比は適切な NOAEL が求められるものにする。」については、「その公比は NOAEL を求めるに当たって適切なものにする」としました。なお、ほかの箇所についても同様に修正しております。
- ② 「生物学的な有意差」については、当該記載を削除し、「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の毒性学的意義のある変化である場合には、原則として投与による影響とする」としました。  
なお、当該記載については、議事録において、統計学的に有意であっても、必ずしも毒性影響として取らなくてもよい場合、統計学的有意差がなくても毒性影響として考慮すべき場合があること、用量相関性があることが重要であること、統計学的な有意差を生物学的な反応に当てはめるかは考慮が必要であることを踏まえたものであることを確認しました。
- ③ 当該脚注に関しては、当時の議事録によると、アレルゲン性との混同を避けるため、ICH-S8などを参考にしながら記載した経緯でした。器具・容器包装評価指針では、「免疫毒性」に対して脚注が示されていないこと、また、食品の安全性に関する用語集において、次のとおり、記載されていることから、この脚注は削除することではいかがでしょうか。

【食品の安全性に関する用語集】

免疫毒性

化学物質等が免疫系に悪影響を及ぼす性質。病原体や腫瘍細胞に対する抵抗性の低下を招く免疫系の抑制と、自己免疫疾患の悪化や過敏症（アレルギー）反応が引き起こされる免疫系の亢進（こうしん）がある

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10

**（3）発がん性試験**

- ① げっ歯類 2 種（通常、ラット、マウス又はハムスター）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

1 NOAEL を求めるに当たって適切なものにする。

2 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  
3 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  
4 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  
5 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  
6 い。

7 ⑤ ~~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、~~  
8 ①にかかわらず、発がん性試験のげっ歯類 1 種については、慢性毒性／発  
9 がん性併合試験のげっ歯類 1 種をもって代えるの試験を省略することがで  
10 きる。

11 ⑥ 必要に応じ子宮内ばく露相を追加することを検討する。

12  
13 **【試験方法の例】**

14 **・ OECD テストガイドライン 451 (癌原性試験)**

15 **【第 182 回添加物専門調査会と同様の記載】**

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。

事務局より：

現在までこの記載がされていたこと、また、「必要に応じて検討する」ことを評価指針で記載しておくことは、一定の意義があると考えますがいかがでしょうか。

なお、指針の策定時には、FDA のレッドブックにおいて、子宮内暴露相を追加することが提案されていることや、食品安全委員会のネオチームの評価において子宮内ばく露相の評価を実施したことを踏まえ、現在の記載となったという経緯を議事録で確認しました。

16 ~~-(3)-1 年間反復投与毒性／発がん性併合試験~~

17 ~~-(1) 及び (2) の留意事項に準じる。~~

18 **【第 182 回添加物専門調査会と同様の記載】**

19 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。

事務局より：

「1年間反復投与毒性／発がん性併合試験」については、反復投与毒性試験に OECD テストガイドライン 453（慢性毒性／発がん性併合試験）記載することとしています。

また、こちらの修正に伴い、「1年間反復投与毒性／発がん性併合試験」の項も削除することとしております。その場合、「別表 添加物の評価に必要な資料一覧」において、添付すべき資料から、「1年間反復投与毒性／発がん性併合試験」も削除となりますが、「反復投与毒性試験」及び「発がん性試験」を添付すべき資料で求めているから差し支えないと考えます。ご確認ください。

1

2

#### （４）生殖毒性試験

##### 【第 182 回添加物専門調査会と同様の記載】

事務局より：

「生殖毒性試験」、「発生毒性試験」では、動物種など、それぞれ異なること事項が記載されていますが、「生殖発生毒性試験」と記載を統合することは可能でしょうか。

北條専門委員：

「生殖毒性試験」と「発生毒性試験」では、試験設計や評価項目が異なるので、1つの毒性試験として統合するのは、難しいと思います。

文章の体裁だけなら、大見出しとして「生殖発生毒性試験」としても、その内容は「生殖毒性試験」と「発生毒性試験」の2つの小見出しで記載せざるを得ないと思います。

事務局より：

ご指摘を踏まえまして、「生殖発生毒性試験」とはせず、現行のとおり、「生殖毒性試験」、「発生毒性試験」としました。

3

4

~~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。~~

5

6

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。

7

8

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。

9

10

11

12

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

1 なNOAEL ~~が~~を求め~~るに当たって適切なられる~~ものにする。

2 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  
3 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  
4 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  
5 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  
6 い。

7 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  
8 ガイドライン、[WHO/IPCS のガイダンス](#) ~~ICH ガイドライン~~等に準拠した  
9 追加の試験を検討する。

10 **【第 182 回添加物専門調査会と同様の記載】**

宇佐見専門委員：

児動物の検査から「発達神経毒性」や「免疫毒性」の兆候が観察される可能性  
があるという意図であれば、「⑤ 児動物の検査から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。」の様に記載した方が良いと思います。

11 **【試験方法の例】**

12 **・OECD テストガイドライン 416 (二世世代生殖毒性試験)**

13 **【第 182 回添加物専門調査会と同様の記載】**

事務局より：

14 (1) OECD テストガイドラインのうち、下記の試験については、得られる情報  
が限定的であることから、下記の追記案のとおり、単独では食品添加物の評価  
に適切ではないと記載することが提案されております。

こちらの試験について、単独では添加物の評価に適切ではない旨を指針に記  
載する必要はありますでしょうか。

**【追記案】**

以下の試験については、上記試験に比べて生殖に及ぼす影響について得られ  
る情報が限定的であるので、単独では食品添加物の評価に適切ではない。

・OECD テストガイドライン 421 (生殖/発生毒性スクリーニング試験)

・OECD テストガイドライン 422 (反復投与毒性生殖発生毒性併合試験)

北條専門委員：

評価に用いられないことが明白な試験方法を指針に例示する必然はないと思

われます。

(2) OECD テストガイドライン 422 (反復投与毒性生殖発生毒性併合試験) については、反復投与毒性試験の項において、【試験方法の例】として記載すべきでしょうか。

北條専門委員：

TG422 では投与期間が 90 日間に満たないので、反復投与毒性試験で評価に必須の 90 日間試験の代替にはならないと思われます。したがって、評価に用いられないことが明白な試験方法を指針に例示する必然はないと思われます。

宇佐見専門委員：

P30 の 5 行目には 28 日の亜急性毒性試験が記載されています。OECD の 28 日反復投与毒性試験は、TG422 が用いられるようになったため廃止されたと理解しています。

そのため、28 日反復投与毒性試験に相当するものとして記載しておいた方がよいのではないかとということです。

1

【第 182 回添加物専門調査会と同様の記載】

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。

事務局より：

「週 7 日」については、例えば、OECD テストガイドライン 416 では、  
”The animals should be dosed with the test substance on a 7-days-a-week basis.”

OECD テストガイドライン 408 では、

” The animals are dosed with the test chemical daily seven days each week for at least 90 days.”

と記載されており、こちらの由来する記載と考えられますが、記載変更の要否をご確認ください。

そのほか、ご担当の先生に確認いただいた内容を反映しております。ご確認ください。

2

1 (5) **出生前発生毒性試験**

2 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  
3 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、  
4 妊娠動物に連日投与することとする。

5 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1種(通  
6 常、ウサギが用いられる。)の合計2種以上で実施する。

7 ② 投与期間は、少なくとも着床から主要な器官形成期を含むように、妊娠  
8 動物に連日投与することとする。

9 ③ 被験物質は経口により強制経口投与を原則とし、妊娠中の急激な体重変  
10 化に対応出来るように、直近の体重に基づいて投与量を決定する。通常、  
11 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  
12 れないときはそれ以上の投与量で実施する必要はない。混餌投与の場合は、  
13 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  
14 超える投与量で実施する必要はない。

15 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  
16 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  
17 なNOAEL がを求めるに当たって適切になれるものにする。

18  
19 **【試験方法の例】**

20 **・OECD テストガイドライン 414 (発生毒性試験)**

21 **【第182回添加物専門調査会と同様の記載】**

事務局より：

OECD テストガイドラインのうち、下記の試験については、得られる情報が限定的であることから、下記の追記案のとおり、単独では食品添加物の評価に適切ではないと記載することが提案されております。

こちらの試験について、食品添加物の評価に適切ではないと判断することによってよろしいでしょうか。

**【追記案】**

以下の試験については、上記試験に比べて発生に及ぼす影響について得られる情報が限定的であるので、単独では食品添加物の評価に適切ではない。

- ・OECD テストガイドライン 421 (生殖/発生毒性スクリーニング試験)
- ・OECD テストガイドライン 422 (反復投与毒性生殖発生毒性併合試験)

北條専門委員：

評価に用いられないことが明白な試験方法を指針に例示する必然はないと思われま

宇佐見専門委員：

この試験が適切でないとは本則で分かるようにするには、丸の2と3の間に新しい3として「③妊娠末期の適切な時期に帝王切開により摘出した胎児について検査する。」というように記載した方が良いと思います。

1

【第182回添加物専門調査会と同様の記載】

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

「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

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？

事務局より：

記載内容を修正すべきか、ご確認をお願いします。なお、「出生前発生毒性試験」は「発生毒性試験」としました。

北條専門委員：

「発生毒性試験」に変更する事務局案について承知しました。

事務局より：

ご担当の先生に確認いただいた内容を反映しております。ご確認ください。

2

## 1 (6) アレルゲン性<sup>7</sup>試験

2 化学物質を経口的に摂取した場合のアレルギー誘発<sup>性能</sup>を予測する方法  
3 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  
4 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  
5 で、アレルゲン性の可能性がある場合には、適切な感作及び惹起方法で試  
6 験を実施する。当面は、遅延型アレルギーを指標とするアレルゲン性試験  
7 について、モルモットを用いた皮膚感作性試験やマウスを用いたリンパ節  
8 反応試験を利用することができる。また、類似の化学物質でアレルゲン性  
9 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  
10 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  
11 い。

12 従来の動物を用いる試験法を代替する有害性発現経路（AOP）に基づい  
13 た OECD テストガイドラインが作成されている。評価に当たっては、単独  
14 の試験ではアレルゲン性の予測が難しいが、AOP に基づいた組み合わせ  
15 （IATA: Integrated Approaches to Testing and Assessment）による厳密  
16 な方法（defined approach）<sup>8</sup>に基づけば、その組合せによる代替試験法の  
17 活用も可能である。

### 18 【試験方法の例】

- 19 • 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  
20 （GPMT））
- 21 • OECD テストガイドライン 429（マウス局所リンパ節試験（LLNA））
- 22 • OECD テストガイドライン 442C（ペプチド結合性試験（DPRA））
- 23 • OECD テストガイドライン 442D（角化細胞株レポーターアッセイ  
24 （ARE-Nrf2 Luciferase Test Method））
- 25 • OECD テストガイドライン 442E（*in vitro* ヒト細胞株活性化試験（h-  
26 CLAT））

27  
28  
29 なお、「添加物（酵素）に関する食品健康影響評価指針」の第2章 第2  
30 の3（3）「アレルゲン性」のとおり、酵素を対象として、アレルゲン性  
31 について懸念がないか、総合的に判断することとされており、タンパク質  
32 （酵素を除く。）を構成成分とする主成分とする添加物のアレルゲン性の

<sup>7</sup> 「アレルギー誘発性」ともいう。

<sup>8</sup> OECD (2016), OECD Guidance document on the reporting of defined approaches and individual information sources to be used within integrated approaches to testing and assessment (IATA) for skin sensitization. Paris, France: Organisation for Economic Cooperation and Development.

1 評価については、同指針「遺伝子組換え食品（微生物）の安全性評価基準  
2 （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  
3 る。  
4

事務局より：

第182回添加物専門調査会のご指摘を踏まえ、酵素指針に関する記載をあらためましたので、ご確認下さい。

安達専門参考人：

お知らせいただいた修正は、酵素指針と添加物指針との関係性を明確にした上で、酵素以外のタンパク質のアレルゲン性の評価については酵素と同様に行う、ということを述べたものと理解いたしました。内容としては特に問題ないものと思います。

手島専門参考人：

訂正案で、「添加物（酵素）に関する食品健康影響評価指針」を具体的に示すことで、タンパク質（酵素）に関しては、指針ができていることがわかりますので、この指針を示すことに同意いたします。

穂山専門参考人：

食品添加物のアレルゲン性試験は、ハプテン抗原、多糖、既存添加物の夾雑タンパク質が対象になってくるかと思えます。

それに関しては なお・・・の前の記述範囲だと思います。なお・・・と後の記述ですが、酵素以外のタンパク質の添加物本体を想定しておりますが、そのようなタンパク質を主成分とする添加物がありますでしょうか？

「タンパク加水分解物」などを想定しているのでしょうか？

伊藤裕才専門委員：

既存添加物リストよりタンパク質を主成分とする添加物を以下のとおり、ピックアップしました。

酵素以外のタンパク質の添加物が、現状でも複数あります。

既存添加物

- ・アスペルギルステレウス糖たん白質
- ・しらこたん白抽出物
- ・ゼイン

・ラクトフェリン濃縮物

また、タンパク質を主成分とする新しい添加物ですが、2014年にカナダで認可された不凍タンパク質（Ice Structuring Protein）の例もあるので、想定しておいたほうがよいかと思えます。

多田専門委員：

上記の他、既存添加物のタウマチン、指定添加物のカゼインナトリウム（塩ではありませんが）等も現在使用が認められている添加物です。また、伊藤専門委員が示してくださった国外添加物以外にも、天然には、たんぱく質を主成分とし、上記で示した様な有効性を示す物質が他にもあります。現在の食品添加物の指定の対象には、合成されたもののみでなく天然由来の物質等も含まれますので、今後、そうした物質が指定要請される可能性もないとは言えないと思えます。

1

【第182回添加物専門調査会と同様の記載】

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、単独ではアレルギー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。

穂山専門参考人：

改訂指針では平成 8 年の厚労省及び OECD テストガイドラインにそってモルモット皮膚 感作試験とマウス LLNA を試験するようになっております。以前は私も研究で動物系統の 経口での感作モデルの開発の研究を行っておりましたが、動物試験で経口感作での感作性試 験がいまだに開発されておられません。いままでの評価の方針では、経口感作→経口惹起を想 定していたとおもいます。

モルモット供給不足のため国内ではモルモット皮膚感作試験は受託が困難で、マウス LLNA に関しても動物実験で縮小傾向と委託試験も限られているとお聞きしております。また昨今 の動物試験縮小から化学物質の OECD のテストガイドライン (TG) では、上記の LLNA に 加えて 7 つの代替試験法が TG になっております。この点に関しては、手島先生のコメント からと同様であると思います。

しかしながら、高分子である食添ポリビリルピロリドン (PVP)、茶のしずくのタンパク加 水分解物、国際的食添カルミン (コチニール色素のアルミニウムレーキ) 等の事例は、すべ て経皮感作→経口惹起でのアレルギーは誘発経路が疑われております。現在臨床で食物アレ ルギー研究では 卵や牛乳でさえも、患者の 70%程度は経皮感作→経口惹起だとのことで す。

そこで、試験の実現可能性、国際的動向、及び臨床現場を考えると、7 つの代替試験法 (*in silico, in chemico, in vitro*)を受け入れるかが論点になると思います。

安達専門参考人：

アレルゲン性試験に関して、「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、(略) 当面は、遅延型アレルギーを指標とするアレルゲン性試験について (略) 利用することができる。」との方向性に基づいて、改訂案 43 ページ 2 行目から 17 行 目の追記内容は妥当であると考えます。

現在、皮膚感作性試験の OECD テストガイドラインには、

- TG442C: Direct Peptide Reactivity Assay (DPRA)  
Amino acid Derivative Reactivity Assay (ADRA)
- TG442D: ARE-Nrf2 luciferase KeratinoSens™ test method  
ARE-Nrf2 luciferase LuSens test method
- TG442E: Human Cell Line Activation test (h-CLAT)  
U937 cell line activation Test (U-SENS™)  
Interleukin-8 Reporter Gene Assay (IL-8 Luc assay)

という 7 種の *in vitro* 代替試験法が記載されていますが、2016 年の OECD 皮膚感作性ガイドランス (ENV/JM/MONO/2016) や、2018 年の厚労省通知“医薬部外品・化粧品の安全性評価のための複数の皮膚感作性試験代替法を組合せた評価体系に関するガイドランスについて” (薬生薬審発 0111 第 1 号) では、Integrated Approaches to Testing and Assessment (IATA) の検証の中で DPRA、KeratinoSens、h-CLAT が使用されていますので、改訂案にあるとおりこれら 3 法が現時点での *in vitro* 代替試験法の例として挙げられていることは適切であると考えます。また、手島専門参考人の意見書(2019.8.15)にもあるとおり、皮膚感作性評価については現在も様々な代替試験法が開発されていることや、*in silico* や read across による評価についても今後の活用が期待されていることから、OECD 皮膚感作性ガイドランスは将来的に活用する情報源や評価方法等を拡張することを前提として作成されていることに留意が必要です。

また、改訂案 42 ページ 6-7 行目「アレルギー性の可能性がある場合には」という記載につきましても妥当であると考えております。どのような場合にアレルギー性試験が必要となるかという点につきましては、食品以外の分野も含めたこれまでの知見からアレルギー性が懸念される場合、あるいはアレルギー性に関する知見が全く無い場合は、アレルギー性試験を実施するべきであり、特に懸念が無い場合は試験を実施する必要はないものと考えます。

#### 【梅村班報告書】

「アレルギー性試験」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ギー性試験と 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ギー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、その他のアレルギー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。

1

2 ~~—(7)— 一般薬理試験~~

3 ~~—平成 8 年厚生省ガイドラインの「一般薬理試験」に準じる。~~

1  
2 (7) その他の試験

3 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、  
4 OECD テストガイドライン等に準拠した追加の試験を行う。

5 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、  
6 [WHO/IPCS のガイダンス ICH ガイドライン](#)等に準拠した追加の適切な免  
7 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  
8 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  
9 求める。

10 [一般薬理試験に関する知見がある場合には、必要に応じ、当該知見を提  
11 出する。](#)

12 事務局より：

一般薬理試験については、知見がある場合に、必要に応じ、提出を求  
める規定としました。ご確認ください。

13  
14 3 ヒトにおける知見

15 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  
16 ルゲン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  
17 場合が多いことから、ヒトにおける知見を重視する。

18  
19 第3 一日摂取量の推計及び考察

20 1 [第1章 第6「評価」の2「ばく露評価」に準じる。](#)我が国における一日摂  
21 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  
22 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  
23 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  
24 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  
25 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  
26 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  
27 基づく平均体重を用いて推定する。

28 2 推定一日摂取量と、毒性試験から求められる ADI を比較した結果等につ  
29 いて考察を記載する。なお、考察に当たっては、同種の添加物等が併せて摂取  
30 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  
31 を比較すること等により、必要に応じて検討する。

32 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

1 の影響等についても、必要に応じて検討する。

2

**【第 182 回添加物専門調査会と同様の記載】**

事務局より：

1については、第1章 第6「評価」の2「ばく露評価」に移動し、各論では、それに準じることとしました。

また、2及び3については、一日摂取量の推計ではないことから、題名に「及び考察」を追記しました。なお、2では、推定一日摂取量とADIを比較するだけでなく、例えば、ADIを設定する必要はないと考察する場合も想定されることから、「等」を追記しました。

3

4

1 別表 添加物の評価に必要な資料一覧

2

事務局より：

第 182 回添加物調査会の議論を踏まえ、別表を改訂しております。ご確認ください。

3

| 項目   | 指定 <sup>9</sup> | 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) 遺伝毒性試験                                     | ○               | △    |
| ( <del>2-1</del> ) 亜急性毒性試験及び慢性毒性試験<br>反復投与毒性試験 | ○               | △    |
| ( <del>2-3</del> ) 発がん性試験                      | ○               | △    |
| <del>(3) 1年間反復投与毒性／発がん性併合試験</del>              | ⊖               | △    |
| (4) 生殖毒性試験                                     | ○               | △    |
| (5) 出生前発生毒性試験                                  | ○               | △    |
| <del>(6) 遺伝毒性試験</del>                          | ○               | △    |
| ( <del>7-6</del> ) アレルゲン性試験                    | ○               | △    |
| <del>(8) 一般薬理試験</del>                          | ⊖               | △    |
| ( <del>9-7</del> ) 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                                    | ○               | ○    |

4 (注 1) ○印は添付すべき資料。△印は利用可能な知見がある場合、新たな知見がある場

<sup>9</sup> 添加物の指定のための評価に必要なとされる資料

1 合等必要な場合に添付すべき資料を示す。

2 (注2) 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  
3 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  
4 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  
5 価に必要とされる資料「指定」の資料を提出すること。また、委員会による食品健  
6 康影響評価が終了している添加物の使用基準改正に当たっては、「基準改正」の資料  
7 を提出すること。

8 (注3) 第1章 第5「評価に必要な資料等の考え方」の1(1)～(3)に該当する添  
9 加物については、その該当性に関する資料を提出すること。

10 (注4) 附則1又は附則2の適用範囲に該当する添加物については、当該附則に従った資  
11 料を提出すること。なお、基準改正に当たっては、改正の内容が当該附則の適用範  
12 囲に該当するかを確認し、必要な資料を提出すること。

13 ~~(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~~  
14 ~~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 (略)

4

5 附則 2 母乳代替食品のうち概ね生後 4 か月までの乳児を対象にした食品に使用する  
6 添加物の食品健康影響評価の考え方

7

8 (略)

9

1 **参考**

2 **第1 用語の説明**

3 本指針で用いた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  
4 全性に関する用語集」を参照のこと。なお、同用語集に掲載されていない用語は、以  
5 下のとおりである。

6  
7  
8  
9

1 WOE (weight of evidence) 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。

事務局より：

第182回添加物専門調査会の議論を踏まえ、従前、第1章第2の定義に掲載されていた用語のうち、リスク評価で一般的に用いられる用語であるが、食品安全委員会用語集に掲載されていない用語については、参考「第1 用語の説明」に記載しております。

10

11 **第2 関係資料**

- 12 1 食品の安全性に関する用語集 (<http://www.fsc.go.jp/yougoshu.html>)
- 13
- 14 2 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
- 15 評価方法の確立に関する研究」(課題番号 1502) 研究成果報告書
- 16
- 17 3 平成 29 年度食品安全確保総合調査「海外における食品添加物のリスク評価手
- 18 法に関する実態調査」調査報告書
- 19
- 20 4 平成 30 年度食品健康影響評価技術研究「課題名：食品添加物のリスク評価手
- 21 法に関する研究-乳児を対象とした評価手法及び毒性試験全般に関する最新の国
- 22 際動向等を踏まえた提言- (課題番号 1805)」研究成果報告書
- 23
- 24 5 令和元年度食品健康影響評価技術研究「課題名：体内移行に着目した食品添加
- 25 物のリスク評価手法に関する研究 (課題番号 1901)」研究成果報告書