

添加物に関する食品健康影響評価指針

2010年5月

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	5
第1 指針作成に至る背景	5
第2 定義	5
第3 目的	7
第4 添加物の食品健康影響評価に際しての考え方	7
第5 評価に必要な資料等の考え方	9
第6 体内動態試験及び毒性試験の解釈	10
第7 リスク判定	10
1 ADI の設定の考え方.....	10
2 NOAEL の決定.....	11
3 グループ ADI.....	12
第8 再評価	12
第2章 各論	12
第1 評価対象添加物の概要	12
第2 安全性に係る知見	13
1 体内動態試験.....	13
2 毒性試験.....	14
(1) 亜急性毒性試験及び慢性毒性試験.....	14
(2) 発がん性試験.....	15
(3) 1年間反復投与毒性／発がん性併合試験.....	16
(4) 生殖毒性試験.....	16
(5) 出生前発生毒性試験.....	16
(6) 遺伝毒性試験.....	17
(7) アレルゲン性試験.....	18

(8) 一般薬理試験	18
(9) その他の試験	18
第3 ヒトにおける知見	18
第4 一日摂取量の推計	18
第5 国際汎用香料の評価方法	19
第6 酵素の評価方法	19
第7 栄養成分の評価方法	20
別表1 添加物（国際汎用香料の場合を除く。）の評価に必要な資料一覧.....	21
別表2 酵素の評価に必要な毒性に関する資料一覧（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、酵素が消化管内で分解して食品常在成分に なることが科学的に明らかである場合）	22

<審議の経緯>

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2009年11月20日まで 国民からの御意見・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より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

<食品安全委員会委員名簿>

(2009年6月30日まで)	(2009年7月1日から)
見上 彪 (委員長)	小泉 直子 (委員長)
小泉 直子 (委員長代理)	見上 彪 (委員長代理*)
長尾 拓	長尾 拓
野村 一正	野村 一正
畑江 敬子	畑江 敬子
廣瀬 雅雄	廣瀬 雅雄
本間 清一	村田 容常

* 2009年7月9日から

<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

(2009年10月1日から)

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

第1章 総則

第1 指針作成に至る背景

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）において、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。

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、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、今後は、本指針に基づき評価を行うこととする。

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。

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（NOAEL：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 (LOAEL : 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)

評価対象物質の暴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。

1.5 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）。

1.6 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3 目的

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（国際汎用香料を除く。）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¹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

¹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。

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 食品の通常成分の代替物質として用いようとする物質又は栄養強化の目的や栄養機能食品として用いる物質については、栄養学的観点から、栄養成分としての質及び他の食品由来の当該栄養成分摂取量を考慮し、「食事摂取基準」等を参照して、評価を行う。
- 6 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。
- 7 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。
- 8 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がある場合に必要に応じて行う。
- 9 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。
- 10 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。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、必要に応じて評価を行う。
- 11 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らず、慎重な取扱いが必要である。
- 12 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。

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1及び2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、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。
 - (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）、国際汎用香料、酵素又は栄養成分である場合にはその物質の特性を考慮して（第2章第5、第6及び第7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な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。

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、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。

第7 リスク判定

1 ADIの設定の考え方

ADIの設定に係る基本的な考え方は、次によるものとする。

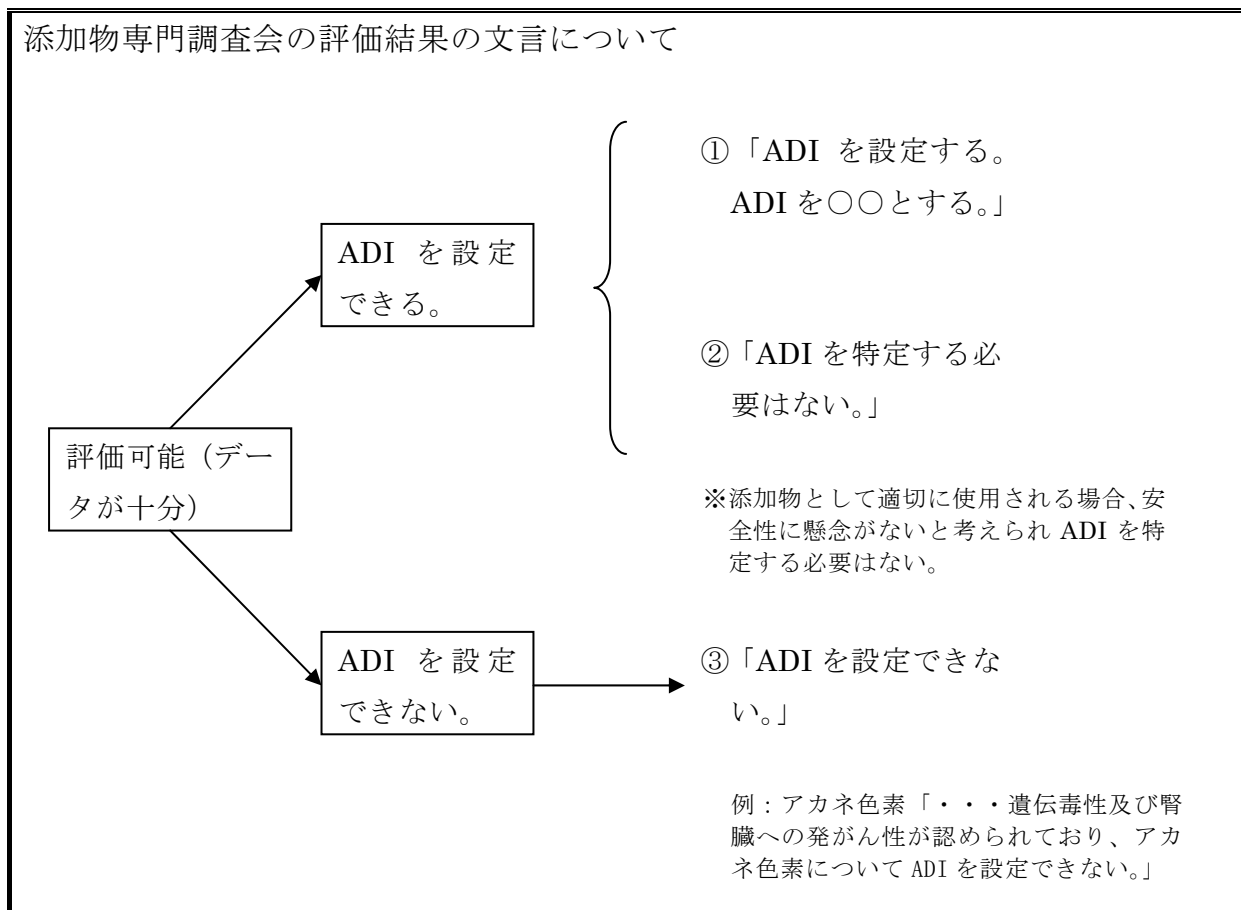
- (1) 毒性試験を総合的に評価した結果、複数のNOAELを基にADIを設定する場合、動物種、毒性試験ごとに比較した上で、原則として、最小のNOAELを根拠とする。
- (2) 原則として、性差を考慮して毒性試験の結果を評価し、NOAELについても、雌雄は区別して設定する。
- (3) 安全係数は種差と個体差を考慮し、100（種差10、個体差10）を基本とする。ただし、安全係数100は不変のものではなく、以下のとおり毒性の性質や試験データなどを踏まえて設定する。
 - ① ヒトの試験データを用いる場合、種差を考慮する必要はなく、個体差を

考慮して、調査集団数等から安全係数 1~10 を用いる。

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

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。
なお、この際、ベンチマークドーズを用いることもできる。

(4) 評価結果の文言については、以下に従う。



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

² 「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。

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 1 及び 2 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

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、各臓器内濃度の継時的変化、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、各臓器内濃度の継時的変化、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。

2 毒性試験

(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。）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³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、

³ 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。

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。
- ⑩ 必要に応じ子宮内暴露相を追加することを検討する。

(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きときは、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 の設定が可能なきときがある（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 必要に応じ子宮内暴露相を追加することを検討する。

（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。

（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。

（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。

(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、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。

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おいては、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」(標的臓器が暴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。

(7) アレルゲン性⁴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、「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日食品安全委員会決定）」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。

(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

⁴ 「アレルギー誘発性」ともいう。

- 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、体重 50 kg と仮定して推定する。
- 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 国際汎用香料の評価方法

「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について（最終報告・再訂正版）（平成15年11月4日）」に基づき評価を行う。この中では、*in vitro* で微生物及び哺乳類細胞を用いて遺伝毒性を評価し、生体内における遺伝毒性が疑われる場合には *in vivo* の試験も行うこととされているところであるが、*in vivo* 小核試験の結果が既に得られている場合においては、*in vitro* 染色体異常試験をあらためて実施する必要はない。

摂取量の推定について、JECFA では、従来の PCTT（Per Capita intake Times Ten）法に加えて、食品分類ごとに使用対象食品と添加率を推定し、総摂取量を推計する方法（SPET（Single Portion Exposure Technique）法）を採用し、その結果も考慮して今後評価を行うこととしている。我が国においては、新規指定後の添加率の推定が困難なこと等から、現時点では従来からの PCTT 法による評価を行い、SPET 法の適用については今後の検討課題とする。

第6 酵素の評価方法

酵素の安全性評価については、原則として別表1のデータ等をもって行うが、微生物から得られる酵素であって生産菌株の安全性が明らかではない場合においては、適切な試験を行い、基原微生物の安全性について評価を行う必要がある。病原性のある又は毒素を産生する生産菌については原則として酵素の生産に使用すべきではない。

なお、酵素が消化管内で分解して食品常在成分になることが科学的に明らかであ

る場合（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。）には、原則として、別表1のうち毒性に関する資料の添付を省略することができるが、別表2に掲げる毒性に関する資料は添付する。

第7 栄養成分の評価方法

生物学的に必須な又は特定量の摂取が健康によい影響を与えることが立証されている栄養成分について、安全性評価に必要な資料は、原則として別表1のとおりであるが、栄養成分の許容上限摂取量の決め方（A Model for Establishing Upper Levels of Intake for Nutrients and Related Substances, Report of a Joint FAO/WHO Technical Workshop on Nutrient Risk Assessment WHO Headquarters, Geneva, Switzerland, 2-6 May 2005）を参照して評価するものとする。

また、栄養成分の評価は、以下について考慮した上で行う。

- 1 臨床試験、疫学研究、症例報告等のヒトにおける知見を踏まえて、総合的に評価を行う。その際、それらの報告の背景要因や研究の質のばらつき等を考慮し、メタアナリシスから得られた知見を重視する。
- 2 ヒトにおける必要量や摂取量の範囲は、ヒトにおいて報告された LOAEL 又は NOAEL と比較的近いことが多く、栄養成分に特異的な恒常性維持機能も考慮して、栄養成分によって異なる不確実性因子⁵を適用する必要がある。
- 3 過剰な摂取がヒトの健康に重大な影響を及ぼすことが懸念される場合等、バックグラウンドとして食品からの習慣的な摂取量を併せて考慮する場合には、平均値のみならず習慣的な摂取量の分布を必要に応じて検討する。
- 4 厚生労働省により策定された「日本人の食事摂取基準」において、耐容上限量が示されている栄養成分については、その値や背景データ等についても考慮する。

⁵ 食事摂取基準において、栄養素の耐容上限量を設定する際に用いられる安全係数。

別表1 添加物（国際汎用香料の場合を除く。）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）アレルギー性試験	○	△
（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。

別表 2 酵素の評価に必要な毒性に関する資料一覧（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、酵素が消化管内で分解して食品常在成分になることが科学的に明らかである場合）

項目	指定	基準改正
(1) 90 日間反復投与毒性試験 げっ歯類	○	△
(2) 遺伝毒性試験	○	△
(3) アレルゲン性試験	○	△

(注) アレルゲン性試験については、当面、「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 日食品安全委員会決定）」に準じて、必要な試験を行うこととする。