

添加物の安全性評価指針の作成について(案)

平成 20 年 11 月 11 日
食品安全委員会事務局

1. 経緯

- (1) 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)第 1 の 3 の (1) の③に基づき、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いる。
- (2) 添加物については、食品安全委員会が平成 15 年 7 月に発足して以来、87 件の食品健康影響評価の依頼を受け、現時点で 72 品目の評価を終了している。
- (3) 添加物のリスク評価は、平成 8 年に旧厚生省の発出した「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」及び FAO/WHO 合同食品添加専門家会議(JECFA)の評価の考え方等を基に進めてきたところであるが、①評価の透明性の確保、②評価のばらつきを排除した、申請者の評価に対する予見性の確保、③評価の効率化の観点から、食品安全委員会としてのリスク評価ガイドラインの作成は、必要性が高く、かつ、有益である。
- (4) 平成 19 年度食品安全確保総合調査「食品添加物リスク評価ガイドラインを構築するための基礎的調査」を実施し、必要な情報の収集を行ったことから、添加物の安全性評価指針(以下、「安全性評価指針」と言う。)の検討に入ることとしたい。なお、添加物ガイドラインの構築のため、更なる詳細情報の調査が必要と考えられる事項については、平成 20 年度に追加調査を実施する予定である。

2. 安全性評価指針の考え方

- (1) 添加物を評価するにあたっての基本的な資料の範囲、食品安全委員会における評価の考え方をまとめたリスク評価ガイドラインの作成を行う。
- (2) 標準的な試験方法については、OECD 等の国際的に認知されているガイドラインに準じることとし、今回の検討に含めない。
- (3) 香料、酵素及び栄養成分は、国際的にも、その特性を踏まえた評価が行われており、わが国におけるリスク評価の考え方を示すこととする。

3. 主な論点

- (1) 香料、酵素及び栄養成分の評価手法について
- (2) 免疫毒性試験及び神経毒性試験の取り扱いについて
- (3) ヒトを対象とした試験について
- (4) 遺伝毒性発がん物質の閾値について
- (5) 遺伝子改変動物を用いた試験の取り扱いについて
- (6) ハイリスク集団、特に、乳幼児への配慮について
- (7) 各安全性試験の最近の動向を踏まえた見直しについて

4. 今後の作業手順

- (1) 添加物専門調査会にて審議を行い、安全性評価指針を作成する。
- (2) 添加物専門調査会の審議において、個別に検討を要すると判断した項目については、別途、作業部会を設置して検討を行うことができる。

5. スケジュール

- (1) 11月11日 第64回添加物専門調査会
 - i) 趣旨説明
 - ii) 安全性評価指針（骨子案）の説明及び意見要請
 - iii) 必要不可欠な事項の指摘
 - iv) 自由討議
- (2) 安全性評価指針（骨子案）への意見を取りまとめ、整理のできた項目から検討を進める。
- (3) 個別に検討を要すると判断された項目を除き、平成21年4月を目途に安全性評価指針を取りまとめる。

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

添加物の安全性評価指針
(骨子案)

〇〇〇〇年〇月
食品安全委員会

目 次

1	
2	
3	第 1 章 総則
4	第 1 評価基準作成に至る背景
5	第 2 定義
6	第 3 対象となる添加物及び目的
7	第 4 添加物の食品健康影響評価の基本的な考え方
8	第 5 評価に必要な資料及び試験データ等の考え方
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
11	第 8 再評価
12	
13	第 2 章 各論
14	第 1 評価対象物質の概要
15	第 2 安全性に係る知見
16	第 3 ヒトにおける知見
17	第 4 一日摂取量の推計
18	第 5 香料の評価方法
19	第 6 酵素の評価方法
20	第 7 栄養成分の評価方法

1 第1章 総則

2 第1 評価基準作成に至る背景

3 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
4 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
5 に努めることとなっており、すでに、「遺伝子組換え食品（種子植物）の安全性評
6 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
7 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
8 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
9 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
10 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）」
11 を策定した。

12 評価ガイドラインは、食品健康影響評価の科学的妥当性、公平性の確保のため、
13 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
14 確化を図るためにも必要性は高いものと考えられる。

15 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
16 性評価の考え方を基本に、添加物の安全性評価指針を取りまとめたことから、今後
17 は、これに基づき評価を行うこととする。

18 なお、本指針は、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
19 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
20 所要の改訂を行うこととする。

22 第2 定義

23 1 添加物

24 「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
25 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、
26 浸潤その他の方法によって使用する物。

27 2 一日摂取許容量（ADI：Acceptable Daily Intake）

28 ヒトがある物質の一定量を一生涯にわたって摂取し続けても、現時点でのあ
29 らゆる知見からみて、認むべき健康への悪影響がないと推定される一日当たり
30 の摂取量。

31 3 無毒性量（NOAEL：No Observed Adverse Effect Level）

32 ある物質について、動物実験などにおいて毒性学的なすべての有害な影響が
33 観察されない最大量。

34 4 最小毒性量（LOAEL：Lowest Observed Adverse Effect Level）

35 ある物質について、動物実験などにおいて毒性学的に有害な影響が観察され

1 る最小量。

2 5 毒性指標（エンドポイント）

3 評価対象物質の曝露影響の指標として用いる観察可能または測定可能な生
4 物学的事象または化学的濃度。

5 6 安全係数

6 ある物質について、ADI を設定する際に、通例、動物における NOAEL に対
7 して、更に安全性を考慮するために用いる係数。

8 7 FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA : Joint FAO/WHO Expert
9 Committee on Food Additives）

10 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
11 物用医薬品などの安全性評価を行い、FAO、WHO、それらの加盟国およびコ
12 ーデックス委員会に対して科学的な助言を行う機関。

13 8 平成 8 年厚生労働省ガイドライン

14 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
15 22 日衛化第 29 号）。

16 9 GLP（Good Laboratory Practice）

17 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、試験所に
18 おける管理、試験計画、報告などに関する基準。

19 10 実質安全量（VSD : Virtually Safe Dose）

20 VSD は、発がん性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
21 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
22 のリスクレベル（10 万分の 1 あるいは 100 万分の 1 というような低い確率）
23 でがんを発生させる用量。

24 11 ベンチマークドーズ（Benchmark Dose）

25 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
26 性発現率での摂取量の 95% 信頼下限値。

27

28 **第 3 対象となる添加物及び目的**

29 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
30 める場合並びに同法第 11 条第 1 項により添加物の規格基準を定める場合に必要と
31 される資料の範囲及び評価の基準を定めることを目的とする。

32 食品衛生法及び栄養改善法の一部を改正する法律附則第 2 条の 2 第 1 項に基づく、
33 既存添加物名簿からの名称の削除の場合には、本指針に準じて評価を行う。

34

35

1 第4 添加物の食品健康影響評価の基本的な考え方

- 2 1 添加物の分解物及び混在する不純物についても、評価の必要性の有無につい
3 て検討を行う。添加物の安定性、食品中における安定性についても、確認し、
4 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する。
- 5 2 食品の通常成分の代替物質として用いようとする物質の場合は、栄養学的必
6 要性を妨げることがないか評価を行う。
- 7 3 遺伝毒性発がん物質については、閾値が存在するとの報告もあるものの、国
8 際的に合意されていないことから、原則として閾値は存在しないとの考えに基
9 づき評価を行う。
- 10 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、原則として承認
11 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する不純物
12 及び副生成物が遺伝毒性及び発がん性を有する場合には、その含有量を技術的
13 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
14 評価する。
- 15 5 遺伝子改変動物を用いた試験は、現在、JECFA などでも殆ど利用されてお
16 らず、慎重な取り扱いが必要である。従って、現時点のリスク評価においては
17 原則として参考という位置づけとする。
- 18 6 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
19 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」
20 報告書に基づき、原則として検討する必要はない。但し、添加物を複数摂取し
21 た場合の安全性に関する情報があれば評価を行う。
- 22 7 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、
23 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り扱いについて
24 は、専門調査会の評価に委ねる。
- 25 8 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
26 わゆる国際汎用添加物の評価については、最新の科学的知見も調査した上で、
27 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)
28 を行う。

【検討事項】

- 1) 不純物等は、どのような場合に評価を必要とすべきか。
例)・動物の代謝系では生じず、ヒトで認められる物質の場合
・アレルギー誘発性が示唆される場合、等
- 2) 遺伝毒性発がん物質の閾値の問題についてどこまで議論するか。
例)・MOE、VSD の採用のメリット・デメリット等を整理する必要性
- 3) いわゆる国際汎用添加物については、「評価書評価」(上述を参照)の考え方

を採用するか。

- 4) 妊婦・胎児、乳幼児、小児及び高齢者はハイリスク集団であるが、従来の動物試験からヒトへの健康影響の評価が可能か。

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
31
32

第5 評価に必要な資料及び試験データ等の考え方

1 評価にあたっては、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。

2 評価に必要な資料は、要請者がある責任において提出するものであり、資料内容の信頼性は要請者が確保しなければならない。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、または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。

3 剖検、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。

4 動物試験の生データ及び標本は、GLP が規定する間若しくは評価が終了するまで保管し、必要に応じ提出できるようにする。

5 評価に必要とされる試験項目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。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) ただし、当該食品添加物が食品常在成分であるか又は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が科学的に明らかでない場合、試験の一部について省略を可とする。ただし書きに該当するか否かは、平成8年厚生労働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) 国際汎用添加物については、ヒトでの長い食経験を考慮して（第1章 第4の9を参照）、香料、酵素及び栄養成分については、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) (1)、(2)に関わらず、科学的に合理的な理由がある場合には、その根拠を明示した上で、試験の一部について省略することができる。

6 使用基準の改正にあたっては、原則として別表に基づき、必要な資料を判断する。

(1) 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について、使用基準の変更を行う場合には、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、毒性学的に新たな知見がある場合には、当該資料を提出する。

- 1 (2) 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
 2 て、使用基準の変更を行う場合には、原則として、添加物の指定のための
 3 評価に求められる資料が必要である。
 4 7 成分規格の改正にあたっては、変更された成分規格の妥当性及び安全性上の
 5 問題を生じないことを示す必要がある。
 6 8 添加物の安全性を疑わせるような資料については、当該資料の信頼性等に関
 7 わらず提出する必要がある。

【検討事項】

生体内成分若しくは天然成分に代謝されて代謝プールに入る添加物については
 長期の毒性試験は必要ないと評価しているところであるが、明記するか。

8

9 **第6 体内動態試験及び毒性試験の解釈**

10 ヒトが摂取した場合の生体内における吸収、分布、代謝、排泄を推定するため、
 11 体内動態に関する試験を実施する。従って、動物試験結果をまとめるのみでなく、
 12 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
 13 ならない。

14 試験データの解釈にあたっては、観察された毒性や体内での残留性等が、栄養状
 15 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
 16 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、体内動態や試験間
 17 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、
 18 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
 19 的な有意差や用量相関性に関し、合理的な科学的解釈が求められる。また、その際
 20 に、毒性の作用機序について可能な限り明確にする。

21

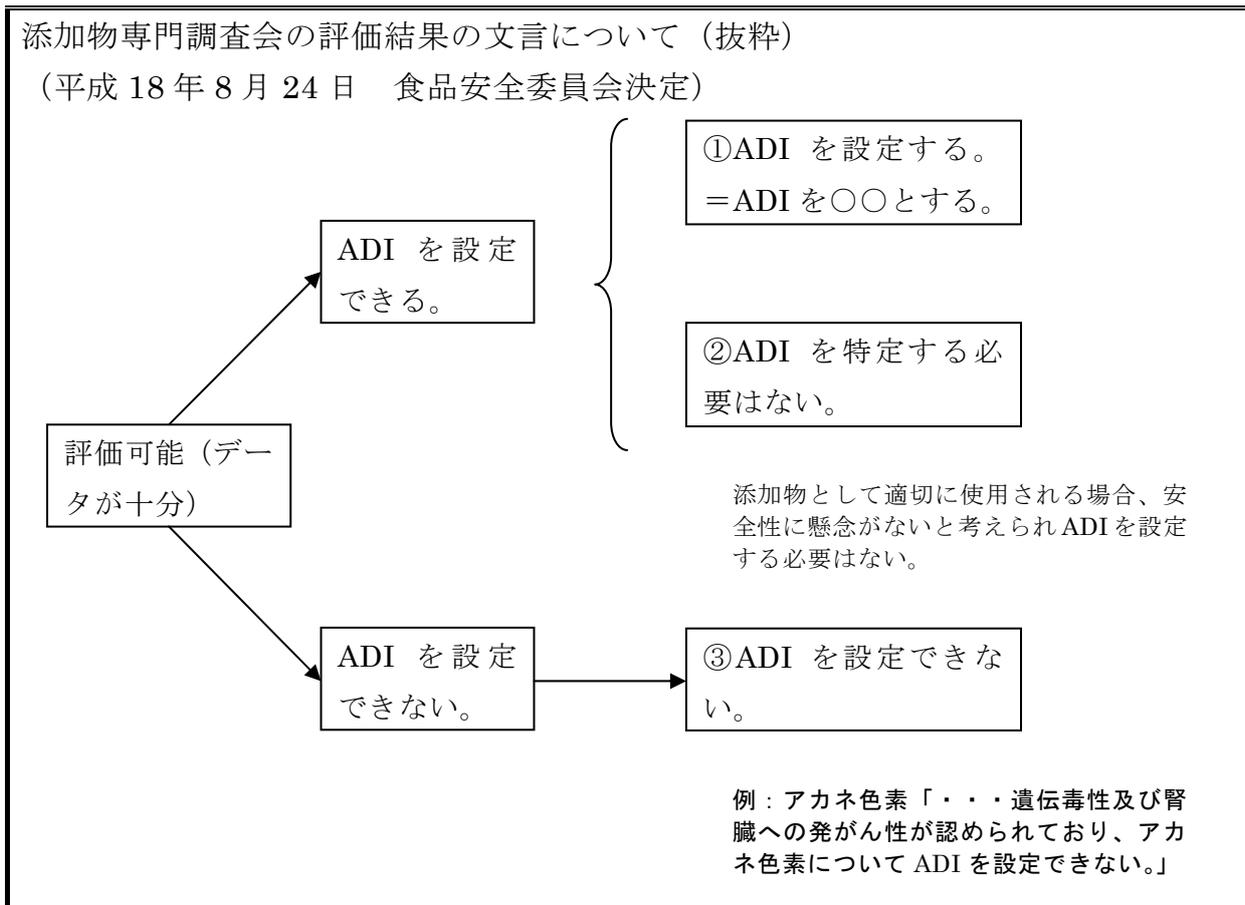
22 **第7 リスク判定**

23 **1 ADI の設定の考え方**

24 ADI の設定に係る基本的な考え方は次によるものとする。

- 25 (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
 26 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
 27 NOAEL を根拠とする。
 28 (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
 29 ても、雌雄は区別して設定する。
 30 (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
 31 とする。ただし、安全係数 100 は不変のものではなく、下記のような毒
 32 性の性質や試験データなどを踏まえて設定する。

- 1 ① ヒトの試験データを用いる際には、種差を考慮する必要はなく、個体差
- 2 は調査集団数等を考慮して、1～10 とする。
- 3 ② 情報が不十分な場合、評価対象物質が重篤な毒性を示す場合等において
- 4 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。
- 5 ③ LOAEL を基に ADI を設定する場合、追加の安全係数に 1～10 を用い
- 6 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。
- 7 (4) 評価結果の文言については以下に従う。



8
9 **2 NOAEL の決定**

10 ある試験において NOAEL を決定できるかどうかは、先ず適正な用量が設定

11 されているか検討する必要がある。毒性試験での最高用量は、毒性影響が認め

12 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

13 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。但し、混餌投与の場

14 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)

15 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

16 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

17 い場合は、それ以上の投与量で実施する必要はない。

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の 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場合には、全体としての 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かけて考慮する。また、代謝及び薬物動力学的データが利用できる場合には、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、全体としての 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か、そうでない場合であっても加算的な生理的・毒性作用を生じうる等、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、①すべての物質に対する NOAEL の平均値、若しくは、②グループ内の物質のうち最も低い NOAEL を用いて設定される。また、その際には、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。あるグループの NOAEL のうち一つだけが他のものから外れている場合には、その物質を分けて取り扱う。

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ときは、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。

【検討事項】

JECFA では、新たな製造方法、新しい規格、不純物に関する新たなデータ等、知識の進歩によって再評価の必要性が生じるとしている。

第2章 各論

評価に必要な情報及びデータは別表のとおりで、詳細については次のとおりとする。

第1 評価対象物質の概要

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) 食品添加物の安全性、有効性を総合的に検討し、使用対象食品及び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。設定にあたっては、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、毒性試験に基づき設定したADIを比較した結果も考慮すること。

(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年厚生労働省ガイドラインに準じる。

(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。

(4) 吸収、分布、代謝、排泄の各段階についての検討にあつては、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

1 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うる臓器を
 2 推察する。その際、動物種差、種特異性を考慮し、ヒトへの外挿可能性に
 3 ついて考察する必要がある。

4 (6) 被験物質がラセミ体である場合には、それぞれの立体異性体の体内動態
 5 について、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。

6 (7) 原則として、代謝物等を同定、定量するとともに、必要に応じて、その
 7 毒性試験を行う。

【検討事項】

- 1) 主要代謝物について、次のような場合に評価すべきという意見がある。一定量以上含有する場合のほか、①代謝の程度が著しく、代謝物の測定が暴露評価の唯一実地的な手段である場合、②代謝物の消失速度が遅く、蓄積性が懸念される場合、③代謝物に毒性が懸念される場合など。
- 2) *in vitro* 試験について、FDA、EFSA、OECD などでは特定の目的ではこれらの試験が有益であるとしている。
- 3) 胎児・乳汁移行性について、検討するべきか。
- 4) JECFA は「用量の代謝に及ぼす影響を観察するときには、吸収、代謝あるいは排泄の過程の閾値があるかどうかをとらえられるデータをとる必要がある。」「腸内細菌叢による適応や代謝酵素の誘導が起こりえることから、化合物の代謝は長期と短期の代謝試験で異なる可能性を考慮しておかなくてはならない。」としている。

8

9 **2 毒性試験**

【検討事項】

- 1) 急性毒性試験を実施する必要があるか。
- 2) 評価を行うために必要最低限のデータセットはどのようなものか。
- 3) 現時点で *in vitro* の代替試験は採用しないということによいか。
- 4) 毒性試験結果の整理にあたって用いられる統計手法について何らかの規定を設ける必要はないか。
- 5) LOAEL から NOAEL への外挿にあたって、追加の安全係数 10 若しくはベンチマークドーズのどちらを適用するか。
- 6) 大原則として、OECD 等の国際的に認められた試験方法に従ってデータを取ることとしているが、必要な動物数、観察・検査項目、用量設定について、どこまで言及するか。

10

11 (1) 亜急性毒性試験及び慢性毒性試験

- 1 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
2 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
3 いる。
- 4 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
5 試験については 12 ヶ月以上とする。但し、90 日間の試験を行った場合
6 には、28 日間の試験は省略できる。
- 7 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
8 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
9 し支えない。
- 10 ④ 用量段階は、対照群の他に少なくとも 3 段階の投与群を設定する。設
11 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
12 切な NOAEL が求められるものにする。
- 13 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
14 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
15 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
16 体重で何ら毒性影響が認められない場合は、それ以上の投与量で実施す
17 る必要はない。
- 18 ⑥ 対照群にも観察される、背景データに認められる自然発生性病変の頻
19 度あるいは程度が投与により増加した場合であっても、その頻度あるい
20 は程度に有意差が認められた場合は投与による影響とする。
- 21 ⑦ 免疫毒性若しくは神経毒性が認められた場合には、OECD 等のテスト
22 ガイドラインに準拠して、追加の試験を検討する。
- 23 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
24 ついては、注意深い考察が必要であり、JECFA での整理も踏まえ、毒
25 性指標（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
26 変化、生殖機能等に分けて検討する。
- 27 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
28 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
29 省略できる。

【検討事項】

- 1) 厚生労働省のガイドラインにおいては、28日、90日、1年間の試験が求められているが、全て必要か。
- 2) げっ歯類、非げっ歯類を用いた慢性毒性試験は、ICHでそれぞれ12ヶ月から6ヶ月、9ヶ月に短縮されている。試験期間をどうするか。
- 3) 厚生労働省のガイドラインでは、免疫系及び神経系の評価項目は、反復投与試験の試験項目に組み込まれている。これらについて、別途試験を独立させて整理するべきか。平成19年度食品安全確保総合調査では、従来どおりの整理とし、必要があれば別途試験するという形にすべきとの意見がある。
- 4) 「1年間反復投与毒性/発がん性併合試験」を採用する必要があるか。

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

(2) 発がん性試験

- ① げっ歯類（通常、ラット及びマウス）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ヶ月以上30ヶ月以内、マウスでは18ヶ月以上24ヶ月以内とする。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、対照群の他に少なくとも3段階の投与群を設定とする。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場合は、それ以上の投与量で実施する必要はない。
- ⑤ 発がん性及び遺伝毒性が陽性であれば、原則としてADIの設定はできない。ただし、発がん性が陽性であっても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であればADIを設定できる。また、不純物または副成物にあつては、この限りでない(第1章第4の3を参照)。
- ⑥ それぞれの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、前がん病変及び良性・悪性病変を合計して有意差検定を行い、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有意な増加が認められた場合あるい

1 は稀な腫瘍の有意な増加が認められた場合は、発がんのメカニズムも含め
2 て評価することが望ましい。

3 ⑧ がんの発生を修飾する因子(体重増加抑制あるいは生存率の低下)を考慮
4 して評価を行う。

5 ⑨ 動物種に特有の毒性所見(げっ歯類に特異的な甲状腺肥大及び腫瘍、雄
6 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
7 がある。

【検討事項】

1) FDA が採用している子宮内暴露相を加えたげっ歯類のがん原性試験の取扱い
をどうするか。

2) 平成 8 年厚生労働省ガイドラインでは、ハムスターも使用可能であるが、FDA
や OECD では採用していない。我が国ではどのように取り扱うか。

8
9 **(3) 1 年間反復投与毒性／発がん性併合試験**

10 (1) 及び (2) の留意事項に準じる。

11
12 **(4) 生殖毒性試験**

13 ① げっ歯類 1 種類以上(通常、ラットが用いられる。)で実施する。雌雄
14 の動物を原則として同数用いる。

15 ② 世代数は 2 世代とする。

16 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
17 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
18 えない。

19 ④ 用量段階は、対照群の他に少なくとも 3 段階の投与群を設定とする。設
20 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
21 な NOAEL が求められるものにする。

22 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
23 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
24 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
25 何ら毒性影響が認められない場合は、それ以上の投与量で実施する必要は
26 ない。

27 ⑥ 免疫毒性若しくは神経毒性が認められた場合には、OECD 等のテストガ
28 イドラインに準拠して、追加の試験を検討する。

29 ⑦ 一般に世代あたり一腹の試験を実施するが、一腹目においての何らかの
30 明らかに用量に関連した又は曖昧な影響の意義を明確にする必要がある

1 場合は、二腹目を作って試験を拡大する必要がある。

【検討事項】

- 1) 2 世代繁殖試験の結果を踏まえ、OECD 試験ガイドライン 426（発生神経毒性試験）を実施するという考え方でよいか。
- 2) 1 世代繁殖試験で 2 世代繁殖試験の代替ができるか。
- 3) FDA では発生毒性試験と生殖毒性試験を組み合わせた試験となっているが、我が国では、現行どおり、分割して行うことが妥当と考えてよいか。

2

3 (5) 発生毒性試験

- 4 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
- 5 常、ウサギが用いられる。）の合計 2 種以上で実施する。
- 6 ② 被験物質は経口により強制投与する。投与期間は、胎児の器官形成期を
- 7 含む期間とし、連日投与する。
- 8 ③ 用量段階は、対照群の他に少なくとも 3 段階の投与群を設定とする。設
- 9 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
- 10 な NOAEL が求められるものにする。

【検討事項】

- 1) OECD ガイドライン等では、内分泌かく乱による生殖器系への影響をみるために、投与期間が器官形成期を含むだけでなく妊娠末期まで延長されており検討する必要がある。

11

12 (6) 遺伝毒性試験

- 13 ① 原則として、微生物を用いる復帰突然変異試験及び哺乳類培養細胞を用
- 14 いる染色体異常試験（マウスリンフォーマチミジンキナーゼ遺伝子突然変
- 15 異試験で代替可）の *in vitro* 試験、及び、げっ歯類を用いる小核試験の *in*
- 16 *vivo* 試験を実施する。
- 17 ② 標準的組合せを構成する一つあるいはそれ以上の試験において、技術的
- 18 な理由から極端な条件下でしか試験が実施できないような場合には、有効
- 19 性が確認された代替試験をその代わりとして利用できる。その場合には、
- 20 標準的組合せの試験が妥当でないことを、十分に科学的な根拠により説明
- 21 しなければならない。
- 22 ③ 微生物を用いる復帰突然変異試験では、原則として、*Salmonella*
- 23 *typhimurium* (*S. typhimurium*) または *Escherichia coli* (*E. coli*) の少
- 24 なくとも 5 菌株を用いる。
- 25 ・ *S. typhimurium* の TA98、TA100、TA1535

- 1 ・ *S. typhimurium* の TA1537 あるいは TA97、TA97a
 2 ・ *E. coli* の WP2 *uvrA* あるいは WP2 *uvrA* pKM101 あるいは *S.*
 3 *typhimurium* の TA102
- 4 ④ 用量段階は、原則として対照群の他に少なくとも5段階 (*in vitro* 試験)、
 5 3段階 (*in vivo* 試験) の投与群を必要とする。
- 6 ⑤ 試験結果の判断手法は以下のとおり。
- 7 ・ *in vitro* 試験 (復帰突然変異試験、染色体異常試験) のいずれかまた
 8 は両方で陽性であり、この作用が *in vivo* 試験 (小核試験など) で確認
 9 された場合は、遺伝毒性は陽性であると判断する。
- 10 ・ 微生物を用いる復帰突然変異試験で陽性の場合には、他の *in vitro*
 11 試験、*in vivo* 試験の結果とあわせて総合的に評価する。
- 12 ・ 哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験で陽性の場合には、用量と細
 13 胞毒性を考慮に入れて判断する。高用量まで行った *in vivo* 試験 (小核
 14 試験) で陰性であれば、生体においては特に問題ないと判断できる。
- 15 ⑥ 試験の最高用量は以下のとおり。
- 16 ・ 微生物を用いる復帰突然変異試験では、溶解性にかかわらず、明らか
 17 な抗菌作用を示す用量を最高用量とする。抗菌作用あるいは遺伝毒性が
 18 認められない場合、最高用量は 5 mg/plate または最低析出用量を限度
 19 とする。
- 20 ・ 哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験では、細胞増殖が 50%以上
 21 抑制される用量、ヒト培養リンパ球では分裂頻度が 50%以上抑制され
 22 る用量を最高用量とする。細胞毒性が認められない場合は、10 mM、5
 23 mg/mL 又は最低析出用量のいずれか低い濃度を限度とする。
- 24 ・ げっ歯類を用いる小核試験では、幼若赤血球の減少等骨髄で何らかの
 25 細胞毒性の徴候が認められる用量、あるいは同じ投与プロトコールを用
 26 いて、それ以上の用量では致死が予測される用量を最高用量とする。毒
 27 性徴候が認められない場合は、2 g/kg 体重を限度とする。

【検討事項】

- 1) *in vitro* 試験のいずれかで陽性になったら、*in vivo* の小核試験を行うという
 考え方は可能か。
- 2) 標準と考えられる3点のデータセット以外の遺伝毒性試験データの取扱いを
 どうするか。
- 3) 全身的な吸収がなく、各臓器に到達しない添加物については、*in vivo* 試験を
 省略することはできるか。その場合、*in vitro* で陽性になったら、「遺伝毒性
 あり」が確定するのか。

4) FDA の Redbook 2000 及び ICH S2A には、「被験物質が架橋変異原物質であることが知られた場合には、試験の組合せには TA102 あるいは大腸菌の DNA 修復野生株 (*E. coli* WP2 または WP2(pKM101)) を含める。」など、より詳細なガイダンスがあるが、追記するか。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16

(7) アレルギー誘発性試験

アレルギー誘発性試験は、通常、次のような試験が行われているが、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ことから、当面は、添加物の知見、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。なお、タンパク質を構成成分とする添加物のアレルギー誘発性の評価については、「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 日食品安全委員会決定)」に準じて行うこととする。

① 即時型アレルギー試験

- ・ 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

② 遅延型アレルギー試験

- ・ モルモットにおける接触皮膚反応試験
- ・ マウスにおけるリンパ節反応試験

【検討事項】

- 1) 平成 8 年厚生労働省ガイドラインではデータセットに入っているが、本指針においても同様に考えてよいか。
- 2) 即時型アレルギーを判定する予測率の高い方法は確立されていないことから、やっても意味がないという意見がある。調査会としてどうするか。
- 3) ヒトの試験は、「疫学調査やその他のデータでアレルギー誘発性が疑われた場合に試験する。」ということによいか。
- 4) ヒトの試験を求める場合として、アレルギー誘発性以外にどのようなケースが考えられるか。

17
18
19

(8) 一般薬理試験

平成 8 年厚生労働省ガイドラインに準じる。

【検討事項】

- 1) いわゆる国際汎用添加物では殆ど提出されないが、必要な試験項目というこ

とでよいか。

- 2) 医薬品の「安全性薬理試験ガイドライン」と比較して、①一般症状及び行動に関する試験、②中枢神経に関する試験、③呼吸・循環器系に関する試験は生命の維持に必須の機能を検討する試験のため、現状どおり、全ての被験物質に必須の試験とする。更に、④自律神経系及び平滑筋に関する試験、⑤消化器系に関する試験は、「安全性薬理試験ガイドライン」では採用されていないが、経口で摂取される添加物の性質上、消化器及び平滑筋に係わる項目であり、現状どおり、全ての被験物質に必須の試験とする。⑥水及び電解質代謝に関する試験は、「安全性薬理試験ガイドライン」でも採用されておらず、添加物で採用する理由がないことから、フォローアップ試験とすべきであるとの意見がある。

1
2 (9) その他の試験

3 反復投与毒性試験等において、神経毒性若しくは免疫毒性が疑われる場合
4 には、OECD等のテストガイドラインに準拠して試験を行うことを求める。

【検討事項】

- 1) 腸内細菌叢に及ぼす影響（細菌叢が添加物に影響する可能性、添加物が宿主の細菌叢に影響する可能性）については、適宜行うことでよいか。

5
6 第3 ヒトにおける知見

7 ヒトにおける適切な臨床試験若しくは疫学データがあれば活用することができる。
8 疫学調査やその他のデータでアレルギー誘発性が疑われた場合など、ヒトでの
9 試験を行う合理的な理由がある場合には必要に応じて試験する。

【検討事項】

- 1) ヒトにおける臨床試験について、平成19年度食品安全確保調査事業報告書では、「食物不耐容性や食物アレルギーが疑われる場合や、特定の疾患を有する患者への影響が懸念される場合など、アレルゲン性が疑われた場合」など、必要に応じてすべきとしているが、どのような場合に求めるのか。

10
11 第4 一日摂取量の推計

- 12 1 我が国における一日摂取量を推計する。原則として、使用対象食品の一日摂取
13 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
14 調査の食品群別摂取量またはその他の資料等により適切に推定する。また、マ
15 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
16 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。

1 2 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
2 の影響等についても、必要に応じ、検討する。

3

4 第5 香料の評価方法

5 「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（第4回添加物専門
6 調査会の資料2-1）」に従って評価する。

【検討事項】

- 1) 我が国固有の遺伝毒性試験及び反復投与毒性試験のデータを継続して求めるかどうか。
- 2) 摂取量の推定方法として、PCTT (Per Capita intake Times Ten) 法を継続して採用するか。SPET (Single-Portion Exposure Technique) 法をどのように取り扱うか。

7

8 第6 酵素の評価方法

9 「わが国における酵素の安全性評価についての基本的な考え方（第60回添加物専門
10 調査会の資料2）」に従って評価する。

【検討事項】

- 1) 基原微生物の安全性にどこまで言及するか。最終製剤に、生産菌及び毒素（仮に産生する可能性のある場合）が混入しないのであれば特段の問題は生じないのではないか。
- 2) データの省略が可能な場合のデータセットは十分か。
- 3) アレルギー誘発性の考察は何に従って行うべきか。（JECFAでは2006年に、考察すべき旨の記載のみがされている。）

11

12 第7 栄養成分の評価方法

13 栄養成分は生物学的に必須、または特定量の摂取が健康によい影響を与えること
14 が立証されているものであるから、非栄養素のリスク評価アプローチをそのまま適
15 用できない。

16 栄養素の許容上限摂取量の決め方（A Model for Establishing Upper Levels of
17 Intake for Nutrients and Related Substances, Report of a Joint FAO/WHO
18 Technical Workshop on Nutrient Risk Assessment WHO Headquarters, Geneva,
19 Switzerland, 2-6 May 2005）に準じ、栄養成分に特異的な恒常性維持機能も考慮
20 に入れて評価する。

1
2
3

(別表) 添加物 (香料及び酵素を除く) の評価に必要なデータ項目一覧

項目	指定	基準改正
評価対象物質の概要		
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) 発生毒性試験	○	△
(6) 遺伝毒性試験	○	△
(7) アレルギー誘発性試験	○	△
(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	○	○

4
5
6
7
8
9

(注1) 食品安全委員会によるリスク評価の行われた添加物の使用基準改正にあたっては、別表の資料を提出すること。一方、食品安全委員会によるリスク評価が行われていない添加物については、原則として指定に準じた資料を添付する必要がある。

(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。