

# 資料 1

見え消し部分：前回の指摘を踏まえた修正部分

青字部分：次回の検討事項

## 添加物の安全性評価指針の骨子案

2009年4月

食品安全委員会添加物専門調査会

# 目次

1					
2					
3	<b>第1章 総則</b>				
4	第1 評価基準作成に至る背景	}			
5	第2 定義		第65回に審議済み。		
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	<b>第2章 各論</b>				
14	第1 評価対象添加物の概要 . . .	}			
15	第2 安全性に係る知見		}		
16	1 体内動態試験 . . .			}	
17	2 毒性試験				}
18	(1) 亜急性試験及び慢性毒性試験				
19	(2) 発がん性試験	}			
20	(3) 1年間反復投与毒性試験／発がん性併合試験		}		
21	(4) 生殖毒性繁殖試験			}	
22	(5) 出生前発生毒性催奇形性試験				}
23	(6) 遺伝毒性試験				
24	(7) アレルゲン性抗原性試験 . . .	}			
	(8) 一般薬理試験		}		
	(9) その他の試験（免疫毒性、神経毒性等）			}	
25	第3 ヒトにおける知見				}
26	第4 一日摂取量の推計				
27	第5 国際汎用香料の評価方法	}			
28	第6 酵素の評価方法 . . .		}		
29	第7 栄養成分の評価方法 . . .			}	
30					}
31					

**枠囲み**：次回第70回に審議予定の事項

# 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 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  
12 定した。

13 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、  
14 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  
15 確化を図るためにも必要性は高いものと考えられる。

16 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  
17 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  
18 は、これに基づき評価を行うこととする。

19 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  
20 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  
21 所要の改訂を行うこととする。

## 23 **第2 定義**

### 24 1 添加物

25 「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  
26 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、  
27 浸潤その他の方法によって使用する物。

### 28 2 一日摂取許容量（ADI：acceptable daily intake）

29 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  
30 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。

### 31 3 上限量（UL：tolerable upper intake level）

32 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  
33 る量。

### 34 4 無毒性量（NOAEL：no observed adverse effect level）

35 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、

- 1 有害影響が認められなかった最大の投与量。
- 2 5 最小毒性量 (LOAEL : lowest observed adverse effect level)
- 3 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、
- 4 有害影響が認められた最小の投与量。
- 5 6 ベンチマークドーズ (BMD : benchmark dose)
- 6 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
- 7 性発現率での摂取量。
- 8 7 実質安全量 (VSD : virtually safe dose)
- 9 VSD は、遺伝毒性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
- 10 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
- 11 いる場合のリスクレベル (10 万分の 1 あるいは 100 万分の 1 というような低
- 12 い確率) でがんを発生させる用量。
- 13 8 毒性学的懸念の閾値 (TTC : threshold of toxicological concern) の概念
- 14 化学物質について、ある暴露量以下ではヒトの健康へのリスクを引き起こす
- 15 確率が極めて低く、包括的な閾値を設定できるという考え方。
- 16 9 毒性指標 (エンドポイント)
- 17 評価対象物質の曝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
- 18 学的事象又は化学的濃度。
- 19 10 安全係数
- 20 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
- 21 考慮するために用いる係数。
- 22 11 MOE (margin of exposure)
- 23 毒性試験等で得られた NOEL 又は NOAEL を実際のヒトの暴露量 (摂取量)
- 24 あるいは推定摂取量で割った値。
- 25 12 MOA (mode of action)
- 26 化学物質の生体への作用機序。
- 27 13 証拠の重み付け (WOE (weight of evidence)) による評価
- 28 証拠となる情報の重要性に基づいて評価を行うこと。
- 29 14 GLP (good laboratory practice)
- 30 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
- 31 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
- 32 基準を定めたもの。
- 33 15 疫学
- 34 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
- 35 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

1 連する問題に対する有効な対策に役立てる学問。

2 1 6 FAO/WHO合同食品添加物専門家会議（JECFA : joint FAO/WHO expert  
3 committee on food additives）

4 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  
5 物用医薬品などのリスク評価を行い、FAO、WHO、それらの加盟国およびコ  
6 ーデックス委員会に対して科学的な助言を行う機関。

7 1 7 平成8年厚生省ガイドライン

8 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  
9 22日衛化第29号）。

10 1 8 国際汎用添加物

11 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、  
12 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  
13 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  
14 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  
15 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。

16  
17 **第3 対象となる添加物及び目的**

18 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  
19 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  
20 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。

21 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、  
22 既存添加物名簿からの名称の消除の場合には、本指針に準じて評価を行う。

23  
24 **第4 添加物の食品健康影響評価の基本的な考え方**

25 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、  
26 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  
27 は、専門調査会の評価に委ねる。

28 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  
29 わゆる国際汎用添加物 （国際汎用香料を除く。） の評価については、最新の科  
30 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  
31 に基づく評価（評価書評価）を行う。

32 3 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  
33 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  
34 しないとの考えに基づき評価を行う。

35 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 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  
2 得ず含有されずる不純物 (天然に存在するものを含む。) 又は及び副生成物が  
3 遺伝毒性及び発がん性物質であるを有する場合には、その含有量を技術的に可  
4 能な限り低減化させるべきであるが、VSD 等の考え方にに基づき総合的に評価  
5 する。  
6

#### 【検討事項】

- 「やむを得ず含有される不純物又は副生成物が遺伝毒性発がん物質である場  
合」、我が国ではこれまでに VSD の考え方により評価が行われた事例がある。  
ポリソルベート類の不純物：1,4-ジオキサン、エチレンオキシド  
加工デンプンの不純物：プロピレンオキシド  
清涼飲料水の評価においては、「発がん性に対する遺伝毒性の関与が不確実」  
と判断されたときは TDI とユニットリスクの併記が行われているが、どう  
か。
- 他方、EU で BMDL10 等を基準点とした MOE による評価手法を指向する  
動きがあるが、どうか。
- 「遺伝毒性発がん物質」か否かの判断においては、MOA、WOE を考慮した  
アプローチによることが望ましい旨記載すべきか。

7  
8 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の場合、栄養強化の目  
9 的、栄養機能食品として用いる場合は、栄養学的観点から、栄養成分としての  
10 質、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  
11 して、評価を行う。

12 6 妊婦・胎児、乳幼児、小児、高齢者等における検討は、リスクを考慮する知  
13 見がある場合に必要に応じて行うべきである。

14 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  
15 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  
16 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  
17 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。

18 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  
19 な事象が起りうる人は基本的には医療従事者の監視下にあると考えられる  
20 ことから、医薬品との相互作用に関する事項の検討は、リスクを考慮する知見  
21 がある場合に必要に応じて行う。

22 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  
23 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、食品中におけ

1 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  
2 成程度について検討する。

3 1 0 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  
4 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  
5 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  
6 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  
7 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  
8 は、必要に応じて評価を行う。

9 1 1 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  
10 ク評価に用いられている事例はあるが、JECFA などでも殆ど利用されておら  
11 ず、慎重な取り扱いが必要である。

12 1 2 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  
13 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  
14 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  
15 ととする。

## 16 17 第 5 評価に必要な資料及び試験データ等の考え方

18 1 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  
19 別表 1 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  
20 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  
21 とする。

22 (1) ただし、当該食品添加物が食品常在成分であるか、又は食品内若しくは  
23 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、試  
24 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  
25 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。

26 (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  
27 4 の 2 を参照）、国際汎用香料、酵素及び栄養成分については、その物質  
28 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。

29 (3) (1)、(2)に関わらず、既に指定されている添加物と塩基部分のみが  
30 異なる又はその異性体である場合等、科学的に合理的な理由がある場合に  
31 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。

### 32 【検討事項】

33 ・運用方法について要検討（第 6 9 回添加物専門調査会）

2 使用基準の改正に当たっては、原則として別表に基づき、必要な資料を判断

1 する。

2 (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、  
3 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  
4 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  
5 ある場合には、当該資料を提出する。

6 (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  
7 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  
8 評価に求められる資料が必要である。

9 3 成分規格の改正に当たっては、変更された成分規格の妥当性及び安全性上の  
10 問題を生じないことを示す必要がある。

11 4 評価に必要な資料は要請者がその責任において提出するものであり、資料内  
12 容の信頼性は要請者が確保しなければならない。なお、原則としては、適正に  
13 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  
14 性が保証された試験方法によって実施された試験結果、又は国際機関における  
15 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  
16 の安全性に懸念があるとする資料については、この限りでなく、当該資料の信  
17 頼性等に関わらず検討に必要な場合があるので、提出するものとする。

18 5 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。

19 6 動物試験の生データ及び標本は、GLP が規定する間又は評価が終了するま  
20 で保管し、必要に応じ提出できるようにする。

21 7 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  
22 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  
23 資料を要求する。

## 24 25 第6 体内動態試験及び毒性試験の解釈

26 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、  
27 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、  
28 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  
29 ならない。

30 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  
31 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  
32 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  
33 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、  
34 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  
35 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



1 に、毒性の作用機序について可能な限り明確にする。

## 3 第7 リスク判定

### 4 1 ADI の設定の考え方

5 ADI の設定に係る基本的な考え方は次によるものとする。

6 (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  
7 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  
8 NOAEL を根拠とする。

9 (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  
10 ても、雌雄は区別して設定する。

11 (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  
12 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  
13 性の性質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際には、種差を考慮する必要はなく、個体差  
15 は調査集団数等を考慮して、1~10 とする。

16 ② 情報が不十分な場合、評価対象添加物が重篤な毒性<sup>1</sup>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、追加の安全係数に 1~10 を用い  
19 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。

20 (4) 評価結果の文言については以下に従う。

---

<sup>1</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。

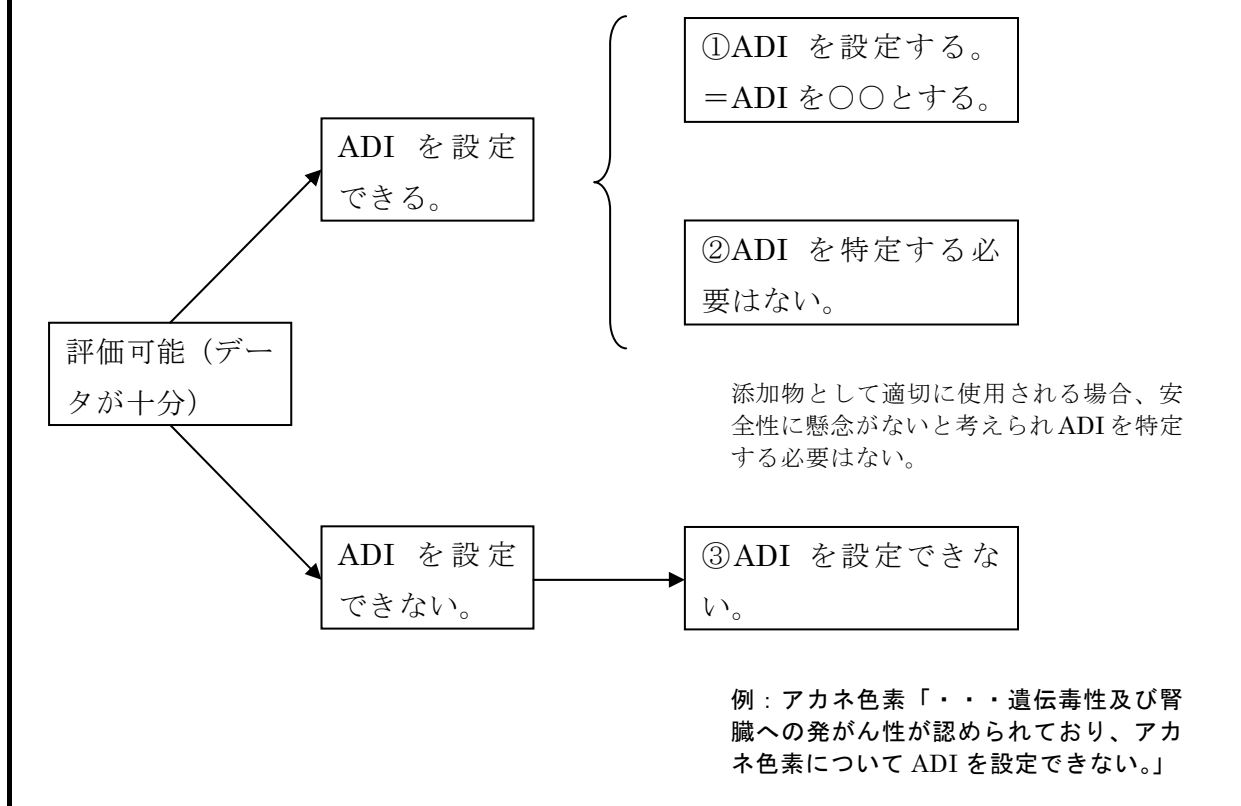
a) 胎仔毒性試験における不可逆な影響。

~~b) 繁殖試験における加齢に関連のある作用。(若齢期の無毒性量が成熟期の場合よりも低  
ければ、若齢期に基づく無毒性量により ADI を設定すべき。他方、小児等でその添加  
物には暴露されないことが示されている場合には、成熟期における無毒性量に基づい  
て設定するのが適切であろう。)~~

~~e)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（抜粋）

（平成 18 年 8 月 24 日 食品安全委員会決定）



1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17

## 2 NOAEL の決定

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

1 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  
2 できる。

### 3 グループ ADI

5 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  
6 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  
7 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  
8 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  
9 の物質のうち最も低い NOAEL を採用することを基本とする。また、設定の際  
10 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  
11 ープの 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  
12 の物質を分けて取り扱う。

## 14 第 8 再評価

15 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  
16 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  
17 評価すべきである。

18 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  
19 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。

20

## 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) 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年厚生省ガイドラインの「体内動態試験」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。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。

- 1 (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  
2 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  
3 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  
4 ついて考察する必要がある。
- 5 (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  
6 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 (7) 原則として、~~代謝物等を同定、定量するとともに、~~ヒトで特徴的に生じ  
8 る~~代謝物がないか検討を行い等~~の場合は、必要に応じて、その毒性試験を  
9 行う。

## 10 11 2 毒性試験

### 12 (1) 亜急性毒性試験及び慢性毒性試験

- 13 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  
14 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  
15 いる。
- 16 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  
17 試験については 12 ヶ月以上とする。ただし、90 日間の試験を行った場  
18 合には、28 日間の試験は省略できる。
- 19 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  
20 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  
21 し支えない。
- 22 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  
23 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  
24 切な NOAEL が求められるものにする。
- 25 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  
26 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  
27 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  
28 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  
29 る必要はない。
- 30 ⑥ 対照群にも観察される自然発生性病変の頻度あるいは程度が投与に  
31 より増加した場合、背景データの範囲内であっても、その頻度あるいは  
32 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場合は  
33 原則として投与による影響とする。

1 ⑦ 免疫毒性<sup>2</sup>又は神経毒性が疑われた場合には、必要に応じ、OECD テ  
2 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  
3 る。

4 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  
5 ついては、毒性指標（エンドポイント）を機能的変化、非腫瘍性の形態  
6 変化、腫瘍性変化、生殖機能等に分けて検討した上で、注意深く考察す  
7 ることが必要である。

8 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  
9 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  
10 きる。

11 ⑩ 当該試験が添加物の安全性を担保する唯一の長期試験である場合に  
12 おいては、必要に応じ子宮内暴露相を追加することを検討する。

## 14 (2) 発がん性試験

15 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。）  
16 で実施する。雌雄の動物を原則として同数用いる。

17 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  
18 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  
19 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  
20 支えない。

21 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  
22 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  
23 な NOAEL が求められるものにする。

24 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  
25 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  
26 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  
27 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  
28 はない。

29 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  
30 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  
31 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、  
32 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

---

<sup>2</sup> 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。

1 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  
2 物質の ADI の設定が可能な場合がある（第 1 章第 4 の 4 を参照）。

- 3 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、  
4 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  
5 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  
6 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 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あるいは稀な  
8 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  
9 価することが望ましい。
- 10 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  
11 して評価を行う。
- 12 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肥大及び  
13 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  
14 する必要がある。
- 15 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  
16 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。
- 17 ⑪ 当該試験が添加物の安全性を担保する唯一の長期試験である場合にお  
18 いては、必要に応じ子宮内暴露相を追加することを検討する。

20 (3) 1 年間反復投与毒性／発がん性併合試験

21 (1) 及び(2) の留意事項に準じる。

23 (4) 生殖毒性繁殖試験

24 平成 8 年厚生省ガイドラインの「繁殖試験」に準じる。

- 25 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  
26 の動物を原則として同数用いる。
- 27 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  
28 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  
29 えない。
- 30 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する。設定  
31 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  
32 NOAEL が求められるものにする。
- 33 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  
34 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  
35 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

1            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            33            34            35

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 免疫毒性又は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、ICH ガイドライン等に準拠した追加の試験を検討する。

#### (5) **出生前発生毒性催奇形性試験**

平成 8 年厚生省ガイドラインの「催奇形性試験」に準じるが、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。~~投与期間は、胎児の器官形成期を含む期間とし、連日投与する。~~
- 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。

ただし、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 「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。
- ② 「微生物を用いる復帰突然変異試験」において陽性である場合においては、追加試験の結果とあわせて総合的に判断を行う。
- ③ 「哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験」で陽性であるが、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



1 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  
2 性は陰性であると判断することができる。  
3

#### 【検討事項】

- 国際汎用香料の評価方法における「*in vitro*で微生物及び哺乳類細胞を用いて遺伝毒性を評価することとし、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する。」という考え方の均てんには、なお慎重であるべきか。
- 「標準的組合せ」のうち、「哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験」の「代替試験」として、「*in vitro*小核試験」、「マウスリンフォーマ TK 試験」を示すべきか。(ICH、FDA)
- 平成8年厚生省ガイドラインでいう「追加試験」には、例示されたもののほか、以下のものが含まれることを明示すべきか。
  - ・単細胞ゲル電気泳動試験 (コメット試験)
- その他、ICH S2(R1)での動向についてどう考えるか。
  - ・「哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験」について不適切又は偽陽性となる結果を少なくするために最高濃度を 10mM→1mM、5mg/mL→0.5mg/mL に低減する動きがあるが、どうか。
  - ・*in vivo* 遺伝毒性試験を、暴露条件が適切であれば、反復投与毒性試験に組み入れる動きがあるが、どうか。

#### 4 (7) アレルギー性抗原性<sup>3</sup>試験

5 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。~~ただし、~~化  
6 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  
7 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うる方法は未  
8 確立である がことから、添加物に係る知見、使用形態等を考慮した上で、専  
9 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  
10 は、少なくとも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  
11 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  
12 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  
13 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  
14 (LLNA))) を利用することができる。  
15

16 なお、タンパク質を構成成分とする添加物の アレルギー性抗原性の評価に

<sup>3</sup> 「アレルギー誘発性」ともいう。

1 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  
2 26 日食品安全委員会決定）」に準じて行うこととする。

#### 3 4 (8) 一般薬理試験

5 平成 8 年厚生省ガイドラインの「一般薬理試験」に準じる。

#### 6 7 (9) その他の試験

8 反復投与毒性試験等において神経毒性が疑われた場合には、OECD テス  
9 トガイドライン等に準拠して試験を行うことを求める。

10 反復投与毒性試験等において免疫毒性が疑われた場合には、ICH ガイド  
11 ライン等に準拠して適切な免疫機能試験を行うことを求める。また、既知の  
12 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  
13 要に応じ、免疫機能試験を行うことを求める。

### 14 15 第 3 ヒトにおける知見

16 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  
17 ン性アレルギー誘発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  
18 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。

### 19 20 第 4 一日摂取量の推計

21 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  
22 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  
23 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  
24 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  
25 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  
26 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  
27 50kg と仮定して推定する。

28 2 推定一日摂取量と、毒性試験から求められる ADI を比較した結果について  
29 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  
30 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  
31 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  
33 の影響等についても、必要に応じて検討する。

### 34 35 第 5 国際汎用香料の評価方法

1 「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  
2 版）（平成15年11月4日）」に基づき評価を行う。

3

**【検討事項】**

- JECFA 法からの変更点である、評価対象物質ごとの「遺伝毒性試験」データ要求について。
- JECFA 法からの変更点である、評価対象物質ごとの「反復投与毒性試験」データ要求について。
- *in vivo* 小核試験の結果がある場合にあって、*in vitro* 染色体異常試験は引き続き必要か。
- 摂取量の推定方法として、生産量に基づく MSDI 法 (PCTT (Per Capita intake Times Ten) 法ともいう。) を引き続き採用するか。JECFA において今後 MSDI 法とともに採用することとされた SPET (Single Portion Exposure Technique) 法をどう取り扱うか。SPET 法による推定摂取量を採用することとした場合、「香料を添加する食品の摂食量」及び「添加率」の値に欧米データを引用することとしても差し支えないか。(食文化、食習慣等による違いが大きく反映される可能性がある。)

4

**第6 酵素の評価方法**

5 添加物たる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  
6 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  
7 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。  
8 なお、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  
9 産に使用すべきではない。食品健康影響評価については、JECFA の評価の考え方を  
10 基本とし、平成8年厚生省ガイドラインの考え方も考慮しながら行うこととする。  
11

12 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  
13 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。）  
14 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  
15 が、別表2に掲げる毒性に関する資料は添付すべきである。

**1. 基原微生物の安全性**

16 生産菌株の安全性は、酵素の安全性を評価する際に考慮すべきである。JECFA  
17 と同様に、原則として、病原性のある又は毒素を産生する生産菌を酵素の生産に使用  
18 すべきではない。生産菌株の安全性について明確でない場合においては、適切な  
19 試験を行い、その安全性について評価する必要がある。  
20

21

1 ~~2. 酵素の安全性~~

2 ~~別表2の項目2に係る知見を基に評価を行う。抗原性の考察については、~~  
3 ~~JECFAにおいてもその詳細が示されていないことから、当面、「遺伝子組換え食~~  
4 ~~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）」~~  
5 ~~に準じて行うこととする。~~

6

【検討事項】

- 1) 平成20年7月18日第60回添加物専門調査会（プロテイングルタミナーゼの審議）の際にお目通しいただいた「我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（案）」の内容を取り入れたが、いかがか。

7

8 第7 栄養成分の評価方法

9 生物学的に必須、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  
10 いる栄養成分について、安全性評価に必要な情報及びデータは、原則として別表1  
11 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  
12 Upper Levels of Intake for Nutrients and Related Substances, Report of a Joint  
13 FAO/WHO Technical Workshop on Nutrient Risk Assessment WHO  
14 Headquarters, Geneva, Switzerland, 2-6 May 2005）を参照して評価するものと  
15 する。

16 また、栄養成分の評価は、以下について考慮した上で行うべきである。

- 17 ① 臨床試験、疫学的観察研究、症例報告等のヒトにおける知見を踏まえて、総合  
18 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  
19 考慮し、メタアナリシスから得られた知見を重視する。
- 20 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 ある  
21 いは 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  
22 考慮して、栄養成分によって異なる不確実性因子を適用する必要がある。
- 23 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  
24 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  
25 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。
- 26 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、上限量が示  
27 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。

1  
2  
3

(別表1) 添加物 (国際汎用香料の場合を除く。) の評価に必要なデータ項目一覧

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) <u>生殖毒性繁殖</u> 試験	○	△
(5) <u>出生前発生毒性催奇形性</u> 試験	○	△
(6) 遺伝毒性試験	○	△
(7) <u>アレルギー性抗原性</u> 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、別表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

- 1 資料を示す。
- 2 (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
- 3 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 (別表 2) 酵素の評価に必要な毒性に関するデータ項目一覧 (平成 8 年厚生省ガイ  
 2 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  
 3 常在成分になることが科学的に明らかである場合。)

4

項目		指定	基準改正
<del>1—基原微生物の安全性</del>		⊖	△
<del>2—酵素の安全性</del>			
(1) 90 日間反復投与毒性試験 げっ歯類		○	△
(2) 遺伝毒性試験	細菌による復帰突然変異試験	○	△
	染色体異常試験	○	△
	小核試験	○	△
(3) <u>アレルギー性抗原性試験の考察</u>		○	△

5

6 (注) アレルギー性試験については、当面、「遺伝子組換え食品 (微生物) の安全  
 7 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  
 8 試験を行うこととする。