

1

2

3

食品用器具及び容器包装に関する

4

食品健康影響評価指針

5

(案)

6

7

8

9

年 月

10

11

食品安全委員会

12

器具・容器包装専門調査会

13

目次案

1	
2	
3	第一章 総則
4	第1 背景
5	第2 定義
6	第3 目的
7	第4 食品健康影響評価に際しての基本的な考え方
8	1 適用範囲
9	2 評価の流れ
10	3 食事中濃度区分の判断
11	4 毒性の評価
12	5 ばく露量の評価
13	6 リスク判定
14	第5 評価に用いる資料等の考え方
15	第6 評価の見直し
16	第7 指針の見直し
17	
18	第二章 各論
19	第1 評価対象物質の概要
20	第2 食品への移行に係る知見
21	第3 安全性に係る知見
22	第4 ばく露量に係る知見
23	
24	
25	別紙1 用語集
26	別紙2 食品用器具及び容器包装に関する評価に必要な資料一覧

1 第一章 総則

3 第1 背景

4 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¹⁾」（平成
5 16年1月16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、
6 各種評価対象に関する食品健康影響評価指針を策定してきた。

7 食品用器具及び容器包装（以下「器具・容器包装」）については、これまで、食品衛
8 生法に基づく個別の規格基準の変更等に関して、随時、食品健康影響評価依頼を受け、
9 評価行ってきた。今般、食品衛生法が改正され、器具・容器包装に用いられる原材料
10 について、安全性が評価され使用が認められた物質以外は、原則使用を禁止する制度
11 （ポジティブリスト制度）の導入されたことを受けて、今後、継続的に評価依頼がな
12 されることとなる。

13 これに伴い、評価の公平性・透明性の向上、評価に必要なデータの明確化は一層重
14 要となることから、食品安全委員会は、国内外の安全性評価の考え方を踏まえたうえ
15 で、「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」を策定することとした。
16

17 第2 定義

18 ※ 本指針中で使用する言葉の定義を記載。以下は記載例（必要に応じて追加）。

19 なお、「定義」には本指針中で意味を定めて用いる言葉、別紙1「用語集」にはリス
20 ク評価の分野等で一般に使用されている専門用語を中心に本指針で用いられている用
21 語を整理する。
22

23 ■ 食品用器具及び容器包装

24 食品衛生法（昭和22年法律第233号）第4条第4項に規定される「器具」及び同
25 条第5項に規定される「容器包装」

26 (1) 食品衛生法第4条第4項に規定される「器具」

27 飲食器、割ぼう具その他食品又は添加物の採取、製造、加工、調理、貯蔵、運搬、
28 陳列、授受又は摂取の用に供され、かつ、食品又は添加物に直接接触する機械、器
29 具その他の物
30

31 (2) 食品衛生法第4条第5項に規定される「容器包装」

32 食品又は添加物を入れ、又は包んでいる物で、食品又は添加物を授受する場合そ
33 のままで引き渡すもの
34
35

1 「食品健康影響評価の円滑な実施を図るための手順及び手法等」において、「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の作成に努める。」と規定。

1 **第3 目的**

2 本指針は、器具・容器包装に用いられる原材料を対象とした食品健康影響評価を実
3 施するにあたり、評価の考え方及び方法、並びに評価に必要な資料の範囲を定めるこ
4 とで、評価の公平性及び透明性を一層向上させるとともに、調査審議の円滑化に資す
5 ることを目的とする。

6
7 **第4 食品健康影響評価に際しての基本的な考え方**

8 **1 適用範囲**

9 本指針が対象とする器具・容器包装の材質及び物質の範囲は次のとおりとする。

10 **(1) 対象材質**

11 合成樹脂

12
13 **(2) 対象物質**

14 器具・容器包装と食品が接触することにより、食品へ移行する可能性がある物質

15

【コメント（6月29日調査会）】

○ **中江委員**

食品接触層由来か、食品非接触層由来なのかが明確ではない。食品非接触層由来
も含むことを意図している場合、そのようには解釈できず、日本語として不適切。
適切な文言に修正すべき。

○ **小野委員**

中江委員のコメントに関して、何らかの説明を、本文又は脚注に加えればよいと考
える。

○ **六鹿委員**

主語が「器具・容器包装」か「材質」かによって考え方が異なる。「器具・容器包
装」の場合は、製品としてみることになるので、食品非接触層を含む製品との接触と
いうことになる。

【事務局より】

現時点では対応保留

→ 食品接触層／食品非接触層に関する検討の後、対応予定

16

17 **2 評価の流れ**

18 本指針では、対象物質の食事中濃度区分に応じて、評価に必要な各種毒性試験等の
19 結果を要求するという階層的アプローチを原則として採用する。具体的には、以下の
20 流れで評価を行う。

- 1 (1) 溶出試験の結果から算出した食事中濃度に基づき、対象物質の食事中濃度区分を
 2 判断する。(詳細は「3 食事中濃度区分の判断」を参照)
 3 (2) 食事中濃度区分ごとに要求される各種毒性試験等の結果に基づき、対象物質の毒
 4 性を評価する。(詳細は「4 毒性の評価」を参照)
 5 (3) 対象ヒト集団における、対象物質のばく露量を評価する。(詳細は「5 ばく露量
 6 の評価」を参照)
 7 (4) 対象物質の毒性及びばく露量の評価結果に基づき、対象物質の摂取によるリスク
 8 を判定する。(詳細は「6 リスク判定」を参照)
 9

10 3 食事中濃度区分の判断

11 (1) 概要

12 対象物質の食品への移行の程度は、対象物質を含む対象材質の試験片及び食品擬
 13 似溶媒を用いた溶出試験結果に基づいて評価する。食品擬似溶媒中の対象物質の濃
 14 度を食事中濃度に換算し、対象物質の食事中濃度区分(「区分Ⅰ」、「区分Ⅱ」、「区分
 15 Ⅲ」、「区分Ⅳ」。詳細は表○を参照)を判断する。(溶出試験方法及び食事中濃度へ
 16 の換算方法等の詳細については「第二章 各論」を参照)
 17

18 **表○ 食事中濃度区分とその濃度範囲**

濃度範囲		食事中濃度区分
	0.5 µg/kg 以下	区分Ⅰ
0.5 µg/kg 超	0.05 mg/kg 以下	区分Ⅱ
0.05 mg/kg 超	1 mg/kg 以下	区分Ⅲ
1 mg/kg 超		区分Ⅳ

19 【コメント (8月3日調査会)】

○ 中江委員

20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100

なんの説明もなく「区分」という、きわめて重要な用語が出てきて、しかも、第一章のこの後の部分でも普通に使われているのは、望ましくありません。少なくとも第二章で定義する旨を記す(第15-16行は、これについて言及していません)べきであり、実はそれでも不十分で、第17ページ第18-19行(表を含む)をここに移動させるのが正しい態度です。

【事務局より】

食事中濃度区分とその濃度範囲がわかるよう、表を挿入しました。

21 (2) 溶出試験及び分析の基本要件

22 原則として、次を満たす溶出試験結果及び分析結果を用いて評価を行う。
 23

- 1 ① 溶出試験及び分析を適切に実施する能力を有する試験施設において実施された
2 溶出試験結果及び分析結果
3 ② 妥当性が確認された又は良好な性能であることが確認された分析方法を採用し
4 て得た分析結果
5

6 4 毒性の評価

7 ※ 「第二章 各論」の検討結果に基づき、必要に応じて内容の見直しを行う。
8

9 (1) 概要

10 食事中濃度区分ごとに必要とされる各種毒性試験等の結果に基づき、対象物質の
11 毒性を検討し、必要に応じて、ヒトの毒性学的な参照用量 (ADI/TDI) を設定する。
12 (食事中濃度区分と要求される各種毒性試験の種類、毒性試験の方法等の詳細につ
13 いては「第二章 各論」を参照)
14

15 (2) 毒性試験の基本要件

16 原則として、次を満たす毒性試験結果を用いて評価を行う。

- 17 ① 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) において実
18 施された毒性試験結果
19 ② 経済協力開発機構 (OECD) で定められた最新のガイドラインに準拠して実施
20 された毒性試験結果
21

22 (3) 毒性試験結果の解釈

23 ① 遺伝毒性の閾値に関する解釈

24 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す場合の閾値
25 の存在に関しては、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
26 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対象物質の評価を
27 実施する。
28

29 ② 毒性の基準となる出発点の決定

30 a 観察された毒性に閾値が存在すると判断できる各毒性試験について、
31 NOAEL を決定する際は、**原則として**次を考慮する。

32 (a) 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
33 れない用量となっているか。

34 (b) 用量-反応関係がみられるように各用量段階が設定されているか²。

35 **b 最高用量でも毒性影響が認められない場合は、当該最高用量を NOAEL とし**
36 **て扱うこととする。また、最低用量でも毒性影響が認められる場合は、当該最**

² ヒトの想定される経口ばく露量を考慮の上、NOAEL 決定に際して十分なマージンを確保できるよ
う、用量段階を適切に調整して設定され**ている**ことが望まれる。

低用量を **LOAEL** として扱うこととする。

c NOAEL を決定できない場合等は、ベンチマークドーズ法を用いることもできる。

【コメント（6月29日調査会）】

○ 中江委員

最高用量は毒性影響が認められる用量としているが、しばしば、最高用量でも毒性影響がない場合がある。ここでは「原則として」と書いていないが、最高用量でも毒性影響がない場合は、認めないということか。

【事務局より】

「原則として」を追記しました。

【コメント（8月3日調査会）】

○ 中江委員

- ① 最高用量でも毒性影響がない場合、最高用量をもって **NOAEL** としてきた慣行の是非を再検討し、当該慣行を今後も存続させるのであれば、そのことを反映した文言に修正すべきです。
- ② 最低用量でも毒性影響があつて **NOAEL** を決定できない場合、最低用量をもって **LOAEL** とし、不確実係数の決定時にそのことを考慮してきた慣行の是非を再検討し、ベンチマークドーズ法の採用と共に、選択肢として当該慣行を今後も存続させるのであれば、そのことを反映した文言に修正すべきです。
- ③ 「用量-反応関係がみられるように各用量段階が設定されているか」の注釈の現在の記述は、未来に行われる試験を対象とした書き方になっています。既に行われた試験を対象とするのであれば、「設定されていることが望まれる」とすべきです。

【事務局より】

- ① 最高用量でも毒性影響が認められない場合、食品安全委員会における現在の運用では、当該最高用量を **NOAEL** として扱っていることから、項を新設し、「最高用量でも毒性影響が認められない場合は、当該最高用量を **NOAEL** として扱うこととする。」旨を追記しました。
- ② 最低用量でも毒性影響があつて **NOAEL** を決定できない場合、食品安全委員会における現在の運用では、各調査会において毒性試験の試験条件設定や試験結果等を総合的に検討の上、**LOAEL** に基づく算出又はベンチマークドーズ法の適用の選択を判断しています。よって、項を新設し、「最低用量でも毒性影響が認められる場合は、当該最低用量を **LOAEL** として扱うこととする。」旨を追記しました。
- ③ 御指摘のとおり、注釈を修正しました。

1
2 (4) 参照用量 (ADI/TDI) の設定

3 ① 設定根拠となる NOAEL 等の選択

4 各毒性を総合的に評価した結果、複数の NOAEL 等が決定された場合、動物種、
5 毒性試験ごとに比較した上で、原則として最少の NOAEL 等を ADI/TDI の設定
6 根拠に用いる。ただし、NOAEL 等の選択にあたっては、次も考慮する。

7 a ある試験が明らかにその他の試験よりも、その試験設計や試験結果が科学的
8 に妥当なものである場合、試験期間がより長期の場合等は、当該試験結果によ
9 り決定された NOAEL 等に比重を置く。

10 b トキシコキネティクス及びトキシコダイナミクスのデータが利用可能な場合
11 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結果により決定
12 された NOAEL 等に比重を置く。

13
14 ② 不確実係数

15 現時点では、不確実係数は種間及び個体間の差異を考慮し、100 を基本とする。
16 ただし、次のとおり試験データの種類、対象物質の毒性の性質等も考慮して、適
17 切な値を設定する。

18 a ヒトの試験データを用いる場合、種間の差異を考慮する必要がないためこと
19 から、調査対象集団の大きさ等から個体間の差異を考慮し、1~10 を不確実係
20 数として用いる。

21 b 実験動物の亜慢性毒性試験 (90 日間の経口毒性試験) データを用いる場合、
22 試験期間が限定的であることを考慮し、追加の不確実係数 1~10 を乗じる。

23
【コメント (6月29日調査会)】

○ 中江委員

他のところでは1~10と書いてあるが、亜慢性毒性の不確実係数は10に固定する
のか。

【事務局より】

1~10にしてはどうかと考えています。

bの「亜慢性毒性試験(90日間の経口毒性試験)データを用いる場合」は、次項cの
「情報が不十分な場合」に、概念上は包摂されると考えます。(この場合追加の不確実係
数は1~10。)

しかし、本指針案では、亜慢性毒性試験の結果に基づいて参照用量を設定する場合(食
事中濃度区分「区分Ⅲ」)があるので、亜慢性毒性試験の扱いを明示的に示す観点から、
bを特出しして記載しました。

- 1 c 情報が不十分な場合、対象物質が重篤な毒性³(不可逆的な作用、発がん性等)
2 を示す場合、LOAELを基にADI/TDIを設定する場合等においては、各要因に
3 対して、追加の不確実係数1~10を乗じることを検討する。
4

【コメント (8月3日調査会)】

○ 中江委員

「不可逆的な作用」と記している意図は推察できますが、定義を明記しておく必要があります。というのは、これまでの評価において、適応と見做される変化 and/or 可逆的な変化を毒性所見としない、または、毒性学的意義が低いと判断してきた例があります。したがって、逆に、毒性所見とする、または、毒性学的意義が高いと判断した変化は、「ある意味で」不可逆的なものであったことになり、この文言に従えば、ほとんどのケースで追加の不確実係数の付与を考慮せねばならなくなってしまいます。なぜそんなことが起こるかという、それらの変化とここで言っている作用では、「不可逆的」の定義(というより、ニュアンス)が異なっているのです。

【事務局より】

ここでは、不可逆的な作用を示す発がん性や催奇形性等を想定しています。御指摘のとおり、「不可逆的な作用」であれば全て「重篤な毒性」に相当するかのようには読めることから、「不可逆的な作用」の記述を削除しました。併せて、「重篤な毒性」として発がん性や催奇形性等を例示し、これらを参考情報として脚注に移しました。

【コメント (8月3日調査会後)】

○ 中江委員

これまでに発がん性があっても追加の不確実係数を採用しなかった例が多々あることから、cの語尾は、「乗じることを考慮する。」のように、逃げ道をつくっておくべきです。なお、「原則として…乗じる。」と修正するやり方は、追加の不確実係数を採用するニュアンスが強すぎるので、好ましくありません。

【事務局より】

御指摘に基づき、「乗じることを検討する」としました。

- 6
7 d 対象物質のトキシコキネティクス又はトキシコダイナミクスに係る科学的妥
8 当性の高い十分な知見があれば、種間又は個体間の差異の不確実係数の設定に
9 あたり、当該知見を活用する。

10 ③ グループADI/TDIの設定

³ 発がん性、催奇形性等が挙げられる。

1 構造活性相関がある物質群又は構造活性相関はないが加算的な生理的・毒性作
2 用を生じ得るとともになど同程度の毒性の範囲にある物質群が、器具・容器包装
3 から食品へ移行する場合、累積摂取量の管理の観点から、構造の類似性も考慮し
4 た上で、当該物質群としての ADI/TDI（グループ ADI/TDI）を設定する。

5
【コメント（6月29日調査会）】

○ 横井委員

広く捉えれば、どんな物質にも構造活性相関があると言ってしまうので、考え方を整理した方がよい。

【事務局より】

ここでは、構造活性相関の有無よりも、加算的な生理的・毒性作用が生じ得ることが重要と考えられることから、構造活性相関に関する記載を削除しました。また、グループ設定の要否は、構造の類似性も考慮した検討が想定されることから、その旨を追記しました。

6
7 グループ ADI/TDI の設定にあたっては、グループ内の物質の NOAEL のうち
8 最も低い NOAEL を採用することを基本とする。ただし、採用にあたっては、次
9 も考慮する。

- 10 a 試験設計や試験結果の科学的妥当性の高さや試験期間の長さを考慮し、信頼
11 性の高いものに比重を置く。
12 b グループ内の物質のうち、ある物質の NOAEL が他の物質の NOAEL と大き
13 く異なるから外れている場合、その物質はグループから除いて個別に取り扱う。

14
15 ④ ADI/TDI を設定する必要がない場合

16 毒性が極めて低いと判断される物質等については、対象物質に係る毒性の特性
17 に関する情報等に基づき、ADI/TDI を設定することが可能であっても、明確な根
18 拠を示した上で ADI/TDI の設定は必要がないと判断することもある。

19
20 (5) その他

- 21 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の評価に
22 使用された事例があるが、国際的なリスク評価機関（JECFA 等）でもほとんど利
23 用されておらず、評価に際しては、試験結果を慎重に精査・解釈する必要がある。

24
【コメント（6月29日調査会）】

○ 能美座長

遺伝子改変動物を使った突然変異試験を実施するべきではないと曲解されるおそれがある。この文章を残すのであれば、遺伝毒性試験を除いては等の附帯をつけては

どうか。あるいは、実際にこのような試験結果が調査会上がってくる可能性は低いと想定されることを考慮し、文章自体を削除してはどうか。

○ 那須委員

メカニズムも含めて評価するということであれば、何らかの形でこの記述は入れておいたほうがいい。

【コメント（8月3日調査会后）】

○ 能美座長

トランスジェニック遺伝毒性試験は *in vivo* 遺伝毒性試験として評価に重要であることから、改めてこの文章の削除を求めます。

【事務局より】

現時点では対応保留

→ 遺伝毒性試験に関する検討の後、対応予定

5 ばく露量の評価

(1) 概要

原則として、対象物質の食事中濃度及び対象ヒト集団における食事摂取量を用いて、対象物質の一日ばく露量（体重あたり）を推計する。ばく露量の推計値は過少にならないよう留意する。

(2) ばく露シナリオ

① 対象物質の食品中の濃度

原則として、溶出試験の結果に基づき食品擬似溶媒中の濃度から換算した食事中濃度を用いる。（食事中濃度への換算方法は「第二章 各論」を参照）

② 対象ヒト集団の体重及び食事摂取量

- a 国民全体を基本とする。ばく露量の推計にあたっては、最新の食品安全委員会決定に基づく国民平均の体重を基本とする。また、食事摂取量は、国民健康・栄養調査における国民総数の食品群別摂取量の総量（平均値）を基本とする。
- b 必要に応じて、対象物質を含む器具・容器包装の使用状況、対象物質の毒性試験結果を考慮し、感受性が高いと想定されるヒト集団も対象に含める。ばく露量の推計にあたっては、最新の食品安全委員会決定に基づく当該ヒト集団の平均体重及び国民健康・栄養調査における当該ヒト集団の食品群別摂取量の総量（平均値）を基本とするが、該当する情報が存在しない場合は、他の利用可能な資料等を用い適切に当該ヒト集団の体重、食事摂取量を推定する。

6 リスク判定

※ 「第二章 各論」の検討結果に基づき、必要に応じて内容の見直しを行う。(例えば、欧米評価法を踏まえた議論の結果として、遺伝毒性試験のみを求める食事中濃度区分を設定する場合は、そのリスク判定の考え方など。)

(1) 概要

対象物質の食事中濃度区分が「区分Ⅰ」又は「区分Ⅱ」の場合、原則として遺伝毒性に関する利用可能な情報や遺伝毒性試験の結果に基づき、リスク判定を行う。

対象物質の食事中濃度区分が「区分Ⅲ」又は「区分Ⅳ」の場合、対象物質の推定一日ばく露量(体重あたり)を、参照用量 (ADI/TDI) 又は対象物質の毒性の基準となる出発点 (NOAEL 等) と比較し、対象物質の摂取による対象ヒト集団における健康へのリスクの程度を推定する。

【コメント (8月3日調査会)】

○ 小野委員

「原則として遺伝毒性試験の結果に基づきと記載されているが、「区分Ⅰ」では試験を要求しないので、試験という記載は外した方がいいのではないかと。

【事務局より】

「区分Ⅰ」で提出を求める事項を追記しました。

【コメント (8月3日調査会後)】

○ 那須委員

「対象ヒト集団」としてはいますが、特定のヒト集団のリスク評価も行うということでしょうか。「対象」は不要な気がします。

【事務局より】

p.9の14行目にありますように、基本は国民全体(ヒト一般集団)を対象とした評価を想定していますが、p.9の17行目以降に「必要に応じて、対象物質を含む器具・容器包装の使用法、対象物質の毒性試験結果を考慮し、感受性が高いと想定されるヒト集団も対象に含める」と記載していますとおり、必要に応じて、特定のヒト集団を対象としたリスク評価も実施することを想定しています。以上を踏まえ、ヒト集団一般のみを含意するわけではないことから、「対象ヒト集団」という表現にしています。

(2) リスク判定の考え方の原則

① 食事中濃度区分が「区分Ⅰ」又は「区分Ⅱ」の場合

1
2

a 遺伝毒性物質⁴と評価された対象物質の扱い

【コメント（6月29日調査会）】

○ 能美座長、小野委員

各論での検討結果に依存する話かもしれないが、遺伝毒性試験しかされていない、つまり、発がん性があるかどうか不明の物質の扱いはどうするか。

【事務局より】

「遺伝毒性物質と評価された対象物質の扱い」を新設し、以下の（a）、（b）を追記しました。（遺伝毒性試験の結果が陽性であり、発がん性の懸念が払しょくされていない場合は、遺伝毒性発がん物質と同様の扱いを想定。）

3

【コメント（8月3日調査会）】

○ 中江委員

第14ページ脚注4（「遺伝毒性発がん物質」の定義）を参考に、この指針における「遺伝毒性」を定義しておく必要があります。

【コメント（8月3日調査会後）】

○ 能美委員

脚注は「当該物質又はその代謝物がDNAに直接作用することで遺伝子突然変異又は染色体異常誘発性を示すと考えられるもの物質」としてはどうか。

【事務局より】

遺伝毒性の定義として、10ページの脚注3に「当該物質又はその代謝物がDNAに直接作用することで遺伝子突然変異又は染色体異常誘発性を示すと考えられる物質」を追記しました。

総則の「第2 定義」で記載するか否かについては、指針全体案ができた段階で御検討をお願いしたいと考えております。

4

5

6

7

8

9

10

11

(a) 器具・容器包装の材質の原材料として、意図的に使用された物質については、原則としてその使用を許容すべきでない。ただし、発がん性の懸念がないことを示す知見や、当該器具・容器包装において想定された使用条件下で、当該物質が食品に移行しないこと（最終製品中に残存しない等）を示す知見等がある場合は、当該知見の科学的合理性を慎重に検討し、総合的に判断する。

⁴ 当該物質又はその代謝物がDNAに直接作用することで遺伝子突然変異又は染色体異常誘発性を示すと考えられる物質

【コメント（6月29日調査会）】

○ 中江委員

「原則として」というのは、例外は当然あるという考え方に則っている。「ただし」以降の記述は必要か。

【事務局より】

評価の公平性・透明性向上の観点から、リスク判定の考え方の詳細を明示することは特に重要だと考えられること、食事中濃度区分が①「区分Ⅰ」又は「区分Ⅱ」の場合と②「区分Ⅲ」の場合の「遺伝毒性物質」のただし書きには書き分けがあることを考慮し、記述を残すことにしました。

なお、食事中濃度区分が③「区分Ⅳ」の場合の「遺伝毒性発がん物質」については、ただし書きの例示が該当しないことから、記述を削除しました。

【コメント（8月3日調査会）】

○ 中江委員

- ① これでは、「事務局より」に記されている「遺伝毒性試験の結果が陽性であり、発がん性の懸念が払しょくされていない場合は、遺伝毒性発がん物質と同様の扱いを想定」という方針に沿っていません。さらに、遺伝毒性が陽性で発がん性の懸念がない場合、「総合的に判断する」と書いていても、パスさせるというニュアンスが感じられ、誤解・曲解を生む怖れがあります。
- ② 「当該物質が食品に移行しないことを示す知見」についてはあくまで溶出試験等のデータに基づくことになるので、検出限界以下の場合には「移行しない」という判断になる可能性が高く、毒性の閾値がないという前提である遺伝毒性物質の毒性を判断する材料としては不適切・不十分です。

【コメント（8月3日調査会后）】

○ 能美委員

「原則として」その使用を許容しない、と書いてありますので、それで十分ではないでしょうか？発がん試験で陰性の結果が得られている、最終製品に残存しないことが明らかな場合はケースバイケースで判断すればよいと思います。

【事務局より】

総合的に判断する際に活用する知見として、発がん性の懸念がないことを示す知見や、当該食品が移行しないことを示す知見を具体的に例示していましたが、実際のところ、対象物質の毒性試験結果の他、物理化学的性質、当該物質を用いた器具・容器包装の製造方法・製造条件、用途・使用条件など様々な情報を加味することとなり、まさにケースバイケースでの判断になると考えます。

一部の例示によって予断や誤解を与えることは不適切であることから、ただし書きを

削除しました。

1

【コメント（8月3日調査会后）】

○ 能美委員

「するべきではない」と誰かに勧告しているわけではなく、食品安全委員会が自ら判断することなので「許容しない」とした方がふさわしい。

【事務局より】

食品安全委員会の評価をもとに「許容しない」と判断するのはリスク管理機関であることから、原案維持といたしました。

2

3

4

5

6

7

(b) 器具・容器包装の材質中に非意図的に含まれる物質（不純物、副生成物又は分解物）については、その由来となる原材料等の使用制限の必要性に関して、実質的に安全だと考えられる量⁵等の考え方当該物質に関連する各種情報や知見等を踏まえ総合的に評価する⁶。

【コメント（8月3日調査会）】

○ 中江委員

不純物等に対して遺伝毒性情報／試験を要求しない最大値を設定しなくてもいいですか。

【コメント（8月3日調査会后）】

○ 中江委員

検討にあたっては、ICH-M7またはQ3が参考になるかと思います。

【事務局より】

不純物の遺伝毒性に関するものとしては、ICH-M7を参照するのが適切と考えます。
ICH-M7によると、医薬品中の変異原性不純物に対して、TTC値として1.5 µg/person/dayを適用し、その許容限度値を設定できるとしています。（当該TTC値を、器具・容器包装の不純物等に対して適用する場合、食事中濃度換算で0.5 µg/kg（＝食事中濃度区分「区分I」）が許容限度値以下の水準に相当。）

「区分I」では、遺伝毒性試験の結果を必須とせず、遺伝毒性に関して、利用可能な情報に基づく考察（以下「遺伝毒性関連情報」）を必須で要求することとしていますが、

⁶ 例えば、当該物質が含まれる器具・容器包装に関する情報、当該物質の溶出試験結果、当該物質の物理化学的性質に関する情報や、「Review of the TTC approach and development of new TTC decision tree (WHO&EFSA (2016))」で、遺伝毒性発がん物質の可能性を示す構造アラートやAmes試験結果などの遺伝毒性データがある物質に対して提唱されている、生涯発がんリスクが10⁻⁶となる水準のTTC値(0.15 µg/person/day)等を考慮し、総合的に評価する。

上記 ICH-M7 の趣旨から、器具・容器包装の材質中に含まれる不純物等については、い
ずれも必須としないという整理もあると考えられます。

しかし、ICH-M7 は医薬品に関する規定であり、有効成分によるベネフィットと不純
物によるリスクを考慮すると、ベネフィットが勝るとの前提のもと設定されている可能
性が考えられます。医薬品のような薬効としてのベネフィットを想定できない食品用器
具・容器包装の分野において、ICH-M7 の規定に基づき、不純物等に対しては遺伝毒性
関連情報を必須で要求しないとするには、注意が必要だと思われま。

以上のことから、事務局としては、食品用器具・容器包装の分野において、ICH-M7
の規定に基づき、不純物等に対して遺伝毒性関連情報／試験を必須で要求しない水準を
設定することは適切とは言えず、他に参照可能な知見がないことから一律の最大値を設
定するのは困難ではないかと考えています。

1

【コメント（8月3日調査会后）】

○ 能美委員

「実質的に安全だと考えられる量等の考え方」というのが何を指しているのか不明
です。引用文献や脚注が必要でしょう。

【事務局より】

御指摘を考慮するとともに、誤解を招かないようにする観点から、記載を見直しまし
た。

「実質的に安全だと考えられる量等の考え方」としては、Kroes (2004)、WHO&EFSA
(2016) で、遺伝毒性発がん物質の可能性を示す構造アラートや Ames 試験結果などの
遺伝毒性データのある物質に対して提唱されている、生涯発がんリスクが 10^{-6} となる水
準の TTC 値 ($0.15 \mu\text{g}/\text{person}/\text{day}$) を参照する可能性があることを想定していました。

しかし、当該 TTC 値のみをもって評価するのではなく、他の情報を加味し、総合的
に評価することが適切と考えられるから、「実質的に安全だと考えられる量等の考え
方を踏まえ総合的に評価する。」と記載していた次第です。

実際のところ、評価の際に加味する他の情報としては、例えば、当該物質が含まれる
器具・容器包装に関する情報、当該物質の溶出試験結果、当該物質の物理化学的性質に
関する情報等、多様であることが想定されます。

「実質的に安全だと考えられる量等の考え方」のみをあらかじめ特出すると、誤解を
与えかねないことから、本文の記載を見直し、総合評価の際に考慮する事項の例を脚注
に記載することにしました。

2

3

4

b 遺伝毒性物質⁴と評価されなかった対象物質の扱い

食事中濃度区分「区分Ⅱ」の上限値以下の水準⁷であれば、非発がん毒性や非

⁷ この場合、対象物質のばく露量は、Munro (1996) による Cramer 構造分類クラスⅢの TTC 値であ
る $0.09 \text{ mg}/\text{person}/\text{day}$ 以下の水準に相当することから、一般に、遺伝毒性に基づかない毒性につい

遺伝毒性発がん性に対する懸念の程度が低いことから、一般に、健康へのリスクの程度は十分低いと推定する。

【コメント（8月3日調査会）】

○ 中江委員

言い過ぎです。「健康へのリスクの程度は十分低い」とする根拠がありません。何故なら、遺伝毒性に基づかないリスクが低いことが担保されていないからです。

【事務局より】

『「区分Ⅱ」の上限値』は、Munro (1996) による Cramer 構造分類のクラスⅢの TTC 値（一般毒性に関する閾値）を基に設定した線引きの値ですので、このことが、この値以下の水準であれば遺伝毒性に基づかないリスク（非発がん毒性や非遺伝毒性発がん性のリスク）は低いと推定できる根拠として機能していると考えます。そこで、「非発がん毒性や非遺伝毒性発がん性に対する懸念の程度が低いことから、」との文言を挿入するとともに、根拠を明示する観点から、当該旨を注釈に加えしました。

なお、ある物質の「区分Ⅰ」「区分Ⅱ」での評価においてリスクの程度が低いと評価したとしても、このことが、全ての食事中濃度区分での健康へのリスクの程度が低いことを示すわけではないことを明示するために、「食事中濃度区分「区分Ⅱ」の上限値以下の水準であれば」という限定をかけています。

【コメント（8月3日調査会后）】

○ 能美委員

- ① 「遺伝毒性に基づく発がんの懸念が低いことから、食事中濃度区分「区分Ⅱ」の上限値以下の水準であれば、一般に、健康へのリスクの程度は許容できる範囲内十分低いと考える推定する。」としてはどうか。
- ② Munro (1996) のデータベースは「発がん性以外の NOEL」の分布を調べて TTC (0.09 mg/person/day) を設定しているのではないですか？また、全て (Cramer 分類クラスⅢの 448 物質) の NOEL が 0.09 mg/person/day 以下であったわけではないので、例外はあると考えた方が良いでしょう。

【事務局より】

- ① いただいた修正案の趣旨を考慮し、判断の根拠を明示する観点から、「非発がん毒性や非遺伝毒性発がん性に対する懸念の程度が低いことから、」との文言を挿入しました。
- ② 例外があること示すことを意図して、「一般に」と記載いたしました。
非遺伝毒性発がん物質については、第 47 回専門調査会の資料 3 - 1 別紙の p. 5

ては、そのリスクの程度は十分低いと推定できる。

に記載のとおり、がんが生じるより低い用量で潜在的な他の毒性が観察されることが示唆されるため、当該 TTC 値は非遺伝毒性発がんのエンドポイントとしても適切に保護し得ると想定されます。

② 食事中濃度区分が「区分Ⅲ」の場合

a 遺伝毒性物質⁴と評価された対象物質の扱い

食事中濃度区分が「区分Ⅰ」又は「区分Ⅱ」の場合と同様に評価する。

(a) 器具・容器包装の材質の原材料として、意図的に使用された物質については、原則としてその使用を許容すべきでない。ただし、発がん性の懸念がないことを示す知見等がある場合は、当該知見の科学的合理性を検討し、総合的に判断する。

(b) 器具・容器包装の材質中に非意図的に含まれる物質（不純物、副生成物又は分解物）については、実質的に安全だと考えられる量等の考え方を踏まえ総合的に評価する。

【事務局より】

食事中濃度区分が「区分Ⅰ」又は「区分Ⅱ」の場合と同様に、ただし書き以下を削除することとしました。その場合、「遺伝毒性物質と評価された対象物質の扱い」の内容は、「区分Ⅰ」又は「区分Ⅱ」の場合と同じになることから、引用記載に改めました。

b 遺伝毒性物質⁴と評価されなかった対象物質の扱い

(a) 参照用量（ADI/TDI）を設定する場合

対象物質の推定一日ばく露量（体重あたり）が ADI/TDI 以下の場合、一般に、健康へのリスクの程度は十分低いと推定する。推定一日ばく露量が参照用量を超過する場合、一般に、健康へのリスクの程度は十分低いと推定できないことから、使用制限が必要な条件等について考察する。

(b) 参照用量（ADI/TDI）を設定する必要がない場合

NOAEL 等と対象物質の推定一日ばく露量（体重あたり）からばく露マージン（Margin of exposure : MOE）を算出し、MOE の大きさからリスクの程度を推定する。参照用量を設定する必要がないと判断した根拠や推定一日ばく露量等から総合的に評価するが、MOE が概ね 100~1000 以上の場合、一般に、健康へのリスクの程度は十分低いと推定する。

【コメント（6月29日調査会）】

○ 小野委員

MOE を「100」に固定すると、亜慢性毒性試験で得られた NOAEL に基づく場合、不確実係数の考え方との整合を考慮すると、十分なマージンがあるとは言えないので

はないか。

【事務局より】

亜慢性毒性試験の不確実係数として 1~10 を提案していることから、「MOE が概ね 100~1000 以上の場合」としました。

③ 食事中濃度区分が「区分Ⅳ」の場合

a 遺伝毒性発がん物質⁸と評価された対象物質の扱い

【コメント（8月3日調査会后）】

○ 能美委員

脚注を「当該物質又はその代謝物が DNA に直接作用することで遺伝子突然変異又は染色体異常誘発性を示し、当該遺伝促成に係るその作用が発がん機序の一部であると考えられる物質もの」と修正してはどうか。

【事務局より】

御指摘に基づき修正しました。

内容に問題がないか、ご審議をお願いいたします。

(a) 器具・容器包装の材質の原材料として、意図的に使用された物質については、原則としてその使用を許容するべきでない。ただし、当該器具・容器包装において想定された使用条件下で、当該物質が食品に移行しないことを示す知見等がある場合は、当該知見の科学的合理性を検討し、総合的に判断する。

(b) 器具・容器包装の材質中に非意図的に含まれる物質（不純物、副生成物又は分解物）については、MOE の考え方に基づき総合的に評価する。MOE が概ね 10,000 以上の場合、一般に、健康へのリスクの程度は十分低いと推定する。十分な MOE が確保できない場合、一般に、健康へのリスクの程度は十分低いと推定できないことから、使用制限が必要な条件等について考察する。

b 遺伝毒性発がん物質⁸と評価されなかった対象物質の扱い

(a) 参照用量（ADI/TDI）を設定する場合

食事中濃度区分が「区分Ⅲ」の場合と同様に評価する。

対象物質の推定一日ばく露量(体重あたり)が ADI/TDI 以下の場合、一般に、健康へのリスクの程度は十分低いと推定する。推定一日ばく露量が参照用量を超過する場合、一般に、健康へのリスクの程度は十分低いと推定できないこと

⁸ 当該物質又はその代謝物が DNA に直接作用することで遺伝子突然変異又は染色体異常誘発性を示し、その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物質もの

1 から、使用制限が必要な条件等について考察する。

2
3 (b-e) 参照用量 (ADI/TDI) を設定する必要がない場合又は設定が不適切な場
4 合

5 NOAEL 等と対象物質の推定一日ばく露量(体重あたり)から MOE を算出
6 し、MOE の大きさからリスクの程度を推定する。参照用量を設定する必要がな
7 いと判断した根拠や推定一日ばく露量等から総合的に評価するが、基本的には
8 MOE が概ね 100 以上の場合、一般に、健康へのリスクの程度は十分低いと推
9 定する。

10 ~~(a) 参照用量を設定する必要がないと判断した対象物質については、その判断
11 の根拠や推定一日ばく露量等から総合的に評価するが、MOE が概ね 100 以
12 上の場合、一般に、健康へのリスクの程度は十分低いと推定する。~~

13 ~~(b) 遺伝毒性発がん物質については、MOE が概ね 10,000 以上の場合、一般に、
14 健康へのリスクの程度は十分低いと推定する。十分な MOE が確保できない
15 場合、一般に、健康へのリスクの程度は十分低いと推定できないことから、
16 使用制限が必要な条件等について考察する。~~

17
18 **【コメント (6月29日調査会)】**

19 ○ 中江委員

20 遺伝毒性発がん物質一般に対して適用するように読める。非意図的に含まれる遺伝
21 毒性発がん物質に限定して適用するなら、それがわかるような記載にするべき。

22 **【事務局より】**

23 「a 遺伝毒性発がん物質と評価された対象物質の扱い」の (b) に、記載を整理し
24 ました。

25
26 **第5 評価に用いる資料等の考え方**

- 27 1 食品安全委員会は、原則として、リスク管理機関から提出された資料を用いて評価
28 を実施する。評価に必要な情報が不十分であると判断した場合、食品安全委員会はリ
29 スク管理機関に追加資料の提出を要求する。
- 30 2 評価に必要な資料の範囲は、「別紙2 食品用器具及び容器包装に関する評価に必要な
資料一覧」に定める。

31 **第6 評価の見直し**

32 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、評
33 価に関する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。

34 **第7 指針の見直し**

- 1 国際的なリスク評価に関する動向、国内の器具・容器包装の規制に関する動向、科
- 2 学の進展等に対応して、器具・容器包装専門調査会が溶出試験や毒性試験に関する考
- 3 え方を新たにまとめた場合等には、必要に応じて、本指針を改訂する。

1 第二章 各論

2

3 第1 評価対象物質の概要

4 ※ 今後追記予定

5

6 第2 食品への移行に係る知見

7 1 溶出試験

8 ※ 今後追記予定

9

10 2 食事中濃度の算出方法

11 ※ 今後追記予定（食品擬似溶媒中の対象物質の濃度を、諸係数を用いて食事中濃度に
12 換算する。）

13

14 3 食事中濃度とその区分

15 溶出試験の結果から算出した対象物質の食事中濃度と、表○の濃度範囲を比較し、
16 当該対象物質の食事中濃度区分を判断する。

17

18 表○ 食事中濃度区分とその濃度範囲 (再掲)

濃度範囲		食事中濃度区分
	0.5 µg/kg 以下	区分Ⅰ
0.5 µg/kg 超	0.05 mg/kg 以下	区分Ⅱ
0.05 mg/kg 超	1 mg/kg 以下	区分Ⅲ
1 mg/kg 超		区分Ⅳ

19

【コメント（8月3日調査会后）】

○ 中江委員

リーダー・フレンドリーであるためには、再掲していいと思いますが、その場合、初出の表番号を用い、再掲であることを明記せねばなりません。

【事務局より】

御指摘を踏まえ、追記しました。

20

21 第3 安全性に係る知見

22 1 各食事中濃度区分で要求する試験項目等の概要

23 基本的には以下の（1）～（4）のとおりとするが、これに加えて、食事中濃度区分
 24 を問わず、対象物質の毒性（特に、各区分で試験結果を必須としていない毒性）に関
 25 して、利用可能な情報を収集し、提出することを要求する。また、評価に必要と判断
 26 する場合は、追加の毒性試験の結果等を要求することがある。

1 なお、「3 注意を要する毒性影響及び物質」の記載に該当する場合は、以下の(1)
2 ～(4)に加え、当該規定に基づく試験の結果等も要求する。

3
4 (1) 食事中濃度区分が「区分Ⅰ」の場合

5 ~~毒性試験の結果を必須としない。~~当該区分では、遺伝毒性や発がん性に関して、
6 利用可能な情報⁹に基づく考察を**必須**で要求する。遺伝毒性に関して利用可能な情
7 報が存在しない場合は、原則として、遺伝毒性試験の結果を要求する。

8
9 (2) 食事中濃度区分が「区分Ⅱ」の場合

10 当該区分では、遺伝毒性試験の結果を**必須**で要求する。(詳細は「2(1) 遺伝毒

11 性試験」を参照。) 一般毒性試験の結果を**は**必須としない。

12
13 (3) 食事中濃度区分が「区分Ⅲ」の場合

14 当該区分では、遺伝毒性試験、亜慢性毒性試験の結果を**必須**で要求する。(詳細は

15 「2(1) 遺伝毒性試験」及び「2(2) 各種毒性試験(遺伝毒性試験を除く)」を

16 参照)

17
18 (4) 食事中濃度区分が「区分Ⅳ」の場合

19 当該区分では遺伝毒性試験、亜慢性毒性試験、生殖毒性試験、発生毒性試験、慢

20 性毒性試験、発がん性試験、**体内動態試験**の結果を**必須**で要求する。(詳細は「2(1)

21 遺伝毒性試験」及び「2(2) 各種毒性試験(遺伝毒性試験を除く)」を参照)

22
23 参考表○ **各食事中濃度区分で要求する試験項目等^{※1}の概要**

食事中濃度区分	試験項目
区分Ⅰ -(0.5 µg/kg 以下)-	-^{※2}
区分Ⅱ -(0.5 µg/kg 超 ~ 0.05 mg/kg 以下)-	遺伝毒性試験
区分Ⅲ -(0.05 mg/kg 超 ~ 1 mg/kg 以下)-	遺伝毒性試験 亜慢性毒性試験
区分Ⅳ -(1 mg/kg 超 ~)-	遺伝毒性試験 亜慢性毒性試験 生殖毒性試験 発生毒性試験 慢性毒性試験 発がん性試験 体内動態試験

24 **※1** 基本的には表のとおりとするが、食事中濃度区分を問わず、対象物質の毒性(特に、各区分
25 **で試験結果を必須としていない毒性)に関して、利用可能な情報を収集し、提出することを要**

9 毒性試験等の実施は必須ではないが、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などが挙げられる。利用可
能な情報に基づく考察を補足するために、遺伝毒性試験等を実施することもできる。

1
2
3
4
5

- 求する。また、評価に必要と判断する場合は、追加の毒性試験の結果等を要求することがある。
- ※2 毒性試験の実施を必須とはしないが、遺伝毒性による発がん性に関して、利用可能な情報に基づく考察の提出を求める。遺伝毒性に関して利用可能な情報が存在しない場合は、原則として、遺伝毒性試験の結果を要求する。

【コメント（8月3日調査会）】

○ 中江委員

- ① 「区分Ⅲ」でも体内動態試験が必要か否かについて、議論する必要があるのではないかと。
- ② 各区分において、毒性試験をする／しないについて議論してきたが、毒性情報を求める／求めないについても議論をする必要があるのではないかと。

○ 小野委員

体内動態試験や毒性試験の動物種に関して、欧州では最低限の要求事項を規定する一方で、米国や日本案ではフルに実施する場合の要求事項を規定する形となっている。常にフルでの実施を求めるのか。（例えば、げっ歯類と非げっ歯類の毒性試験で高用量まで毒性影響が認められない場合、体内動態試験を求める必要はないと思われる。認められた毒性影響を踏まえ、必要な事項は変わってくるのではないかと。）

農薬などと異なり基本毒性が強い物質はあまりないと想定される中でどのような運用としていくのか整理が必要ではないかと。

【コメント（8月3日調査会后）】

○ 小林委員

中江先生、小野先生のご指摘のように、体内動態試験をどこで要求するかは、毒性試験結果によると思います。

亜慢性毒性で毒性が出た場合、体内動態試験により得られた血中移行量、組織分布、蓄積性から考察することは大事と思いますが、毒性が認められない場合まで要求することはないかと思えます。「区分Ⅲ」には遺伝毒性試験と亜慢性毒性試験だけを要求するのではなく、結果に応じ、必要な試験を要求するということを付記することはできませんでしょうか。

○ 那須委員

中江委員と同じく、体内動態試験は毒性を考える上で基本的事項（体内での化学物質の推移が理解できる）となるので、「区分Ⅱ」から必要と考えています。特に「区分Ⅱ」では遺伝毒性試験しかおこなわれないので、体内動態試験の知見が入ると、毒性のメカニズムの理解が深まるのではないのでしょうか。

【事務局より】

- 「区分Ⅳ」以外でも体内動態試験が必要か否かについて

次のとおりとしてはどうかと考えています。(詳細は別紙参考のとおり)

- ① 「区分Ⅳ」以外では、原則として、体内動態試験結果を要求しない。
- ② ただし、「区分Ⅰ」又は「区分Ⅱ」では、生体蓄積性が高い物質や log Pow 値及び生体蓄積に関する懸念を生じさせる特殊な考慮事項(例:化学構造)等も考慮した上で必要と判断した物質については、生体蓄積性に関する知見(その例として体内動態試験結果が含まれる)を要求することがある。
- ③ また、「区分Ⅲ」では、亜慢性毒性試験の結果、log Pow 値、及び生体蓄積に関する懸念を生じさせる特殊な考慮事項(例:化学構造)等に基づき、必要があれば体内動態試験結果を要求することがある。

なお、②は「3 注意を要する毒性影響及び物質」の「(4) 生体蓄積に起因する毒性影響」の項目の記載でカバーされており、③は第3の1の1パラ目の記載や、「3 注意を要する毒性影響及び物質」の「(4) 生体蓄積に起因する毒性影響」の項目の記載でカバーされていると考えます。

○ 毒性情報を求める／求めないについて

食事中濃度区分を問わず、対象物質の毒性(特に、各区分で試験結果を必須としていない毒性)に関して、利用可能な情報を収集し、提出することを要求してはどうかと考えています。(第3の1の1パラ目に記載)

○ 「区分Ⅲ」においては、遺伝毒性試験及び亜慢性毒性試験の結果に応じ、必要な試験を追加要求することについて

「区分Ⅲ」に限らず、評価に必要と判断する場合は、追加の毒性試験の結果を要求することがあると考えられることから、その旨を記載しました。(第3の1の1パラ目に記載)

2 試験詳細

(1) 遺伝毒性試験

① ステップ1: *in vitro* 試験

原則として、次の a 及び b の組合せによる、2 種類の *in vitro* 試験結果を要求する。

a 細菌を用いた復帰突然変異試験

b ほ乳類細胞を用いた遺伝毒性試験 (次の 3 つから 1 つ以上を選択)

○ ほ乳類細胞を用いた染色体異常試験

(試験方法の例)

・ OECD TG473 (*in vitro* ほ乳類細胞染色体異常試験)

1 ○ ほ乳類細胞を用いた小核試験

2 (試験方法の例)

3 ・ OECD TG487 (*in vitro*ほ乳類細胞小核試験)

5 ○ ほ乳類細胞を用いた遺伝子突然変異試験 (マウスリンフォーマ TK 試験又
6 はヒトリンパ芽球様細胞 (TK6) 試験)

7 (試験方法の例)

8 ・ OECD TG490(チミジンキナーゼ遺伝子を用いたほ乳類細胞の *in vitro*
9 遺伝子突然変異試験)

11 ② ステップ2: *in vivo* 試験

12 *in vitro* 試験結果等から対象物質の遺伝毒性が否定されない場合、生体におけ
13 る遺伝毒性を評価するため、以下に例示する *in vivo* 試験の結果を要求すること
14 がある。

16 ○ げっ歯類を用いた小核試験

17 (試験方法の例)

18 ・ OECD TG474 (ほ乳類赤血球小核試験)

20 ○ トランスジェニックげっ歯類を用いた突然変異試験

21 (試験方法の例)

22 ・ OECD TG488 (トランスジェニックげっ歯類の体細胞および生殖細胞を
23 用いた遺伝子突然変異試験)

25 (2) 各種毒性等試験 (遺伝毒性試験を除く)

26 基本的には以下の①～⑥のとおりとする。動物種を2種用いることが原則として
27 規定されている毒性等試験については、その一部を省略した理由が説明されており、
28 当該理由が妥当と判断できる際は、1種による評価も可能な場合がある。

29 **【コメント (8月3日調査会)】**

○ 小野委員 (再掲)

体内動態試験や毒性試験の動物種に関して、欧州では最低限の要求事項を規定する一方で、米国や日本案ではフルに実施する場合の要求事項を規定する形となっている。常にフルでの実施を求めるのか。(例えば、げっ歯類と非げっ歯類の毒性試験で高用量まで毒性影響が認められない場合、体内動態試験を求める必要はないと思われる。認められた毒性影響を踏まえ、必要な事項は変わってくるのではないか。)

農薬などと異なり基本毒性が強い物質はあまりないと想定される中でどのような運用としていくのか整理が必要ではないか。

【事務局より】

御指摘のとおり、常にフルで試験結果を求めることは不合理な場合もあると考えられることから、「動物種を 2 種用いることが原則として規定されている毒性等試験については、その一部を省略可能である理由が説明されており、当該理由が妥当と判断できる際は、1 種による評価も可能な場合がある」旨を追記してはどうかと考えています。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24

① 亜慢性毒性試験

試験期間は 90 日間、原則として、動物種はげっ歯類 1 種（通常、ラット）及び非げっ歯類 1 種（通常、イヌ）とする。

（試験方法の例）

- ・ OECD TG408（げっ歯類における 90 日間反復経口投与毒性試験）
- ・ OECD TG409（非げっ歯類における 90 日間反復経口投与毒性試験）

② 生殖毒性試験

原則として、動物種はげっ歯類 1 種（通常、ラット）とする。

（試験方法の例）

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

③ 発生毒性試験

原則として、動物種はげっ歯類 1 種（通常、ラット）及び非げっ歯類 1 種（通常、ウサギ）とする。

なお、試験に用いる 2 種の動物（げっ歯類 1 種、非げっ歯類 1 種）のうち、げっ歯類において催奇形性が観察され、かつ当該催奇形性の NOAEL 等が ADI/TDI の設定根拠とならない場合先に用いた動物の試験結果において発生毒性が観察された場合、当該結果のみに基づく評価も可能とする。

【コメント（8月3日調査会）】

○ 中江委員

「先に用いた動物の試験結果において発生毒性が観察された場合、当該結果のみに基づく評価も可能とする。」とあるが、どのような水準の知見が得られたら、1 種だけの評価も可能とするのか。（定性的に何かが見つかればよいのか、特定の毒性項目が見つかればよいのか。）

【事務局より】

IPCS EHC240 が参照した VICH GL32 によると、約 100 の動物用医薬品のデータの検証結果から得られた以下の①～③の知見を踏まえ、「発生毒性試験に用いる 2 種の動物のうち、げっ歯類での試験において催奇形性が観察され、かつ当該催奇形性が ADI 設定の根拠とならない場合、2 種目の試験の実施を不要」としています。

- ① 種間で相当程度の一致が認められた。
- ② 一貫して感受性の高い種はなかった。
- ③ ウサギの方がラットより感受性が高い場合、その感受性の差は安全係数（種差）10 倍の範囲内だった。

このことから、試験に用いる 2 種の動物（げっ歯類 1 種、非げっ歯類 1 種）のうち、げっ歯類において催奇形性が観察され、かつ当該催奇形性の NOAEL 等が ADI/TDI の設定根拠とならない場合、当該結果のみに基づく評価も可能としてはどうかと考えています。

1
2 (試験方法の例)

- 3 ・ OECD TG414（出生前発生毒性試験）
4

5 ④ 慢性毒性試験

6 原則として、動物種はげっ歯類 1 種（通常、ラット）とする。

7 なお、「農薬の食品健康影響評価におけるイヌを用いた 1 年間反復経口投与毒性
8 試験の取扱いについて（平成 29 年 12 月 21 日 農薬専門調査会決定）」の「イヌ
9 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
10 ヌ）1 種の試験結果も要求する。
11

12 (試験方法の例)

- 13 ・ OECD TG452（慢性毒性試験）
14 ・ OECD TG453（慢性毒性／発がん性併合試験）
15

16 ⑤ 発がん性試験

17 原則として、動物種はげっ歯類 2 種（通常、ラット及びマウス）とする。試験
18 方法の例は、~~OECD TG451（発がん性試験）とする。~~

19 なお、慢性毒性試験として「慢性毒性／発がん性併合試験」をげっ歯類 1 種に
20 ついて実施した場合、当該試験の結果及びげっ歯類 1 種（「慢性毒性／発がん性併
21 合試験」と重複しないもの）を用いた発がん性試験の結果に基づく評価も可能と
22 する。
23

24 (試験方法の例)

- ・ OECD TG451 (発がん性試験)

⑥ 体内動態試験

(案1) 原則として、動物種はげっ歯類 1 種 (通常、ラット) とする。ただし、げっ歯類と非げっ歯類において、標的臓器及び毒性徴候の程度が著しく異なる場合には、非げっ歯類を加えて評価することが望ましい。

(案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) を用いた体内動態試験結果に基づき評価することが望ましい。

~~動物種はげっ歯類 1 種 (通常、ラット) 及び非げっ歯類 1 種 (通常、イヌ) が望ましいが、ヒトへの外挿性を考慮の上、動物種 1 種を用いた試験結果に基づく評価も可能とする。~~

【コメント (8月3日調査会)】

○ 横井委員

「ヒトへの外挿性を考慮の上、動物種 1 種を用いた試験結果に基づく評価も可能」とあるが、ヒトへの外挿性が考慮できるのであれば、もともとこのような試験は不要である。げっ歯類に加えて非げっ歯類で行うことの意味は大きく、そこで大きな種差が存在する場合・疑われる場合は多いことから、どちらか 1 種でもいいという考え方を検討すべきではないか。

【コメント (8月3日調査会后)】

○ 小林委員

体内動態試験には、毒性試験に使用された動物種を用い、毒性と体内動態の関連性を考察することが望ましいと思います。ある動物種で毒性が出た場合、その動物種と毒性の出ない動物種で体内動態を比較することは、ヒトへの外挿に有用と思います。どの動物種でも毒性がでない場合、体内動態試験は 1 種でもよいかもしれません。

○ 那須委員

体内動態がヒトに近い動物とされてはいかがでしょうか。ラットよりマウスの方がヒトに近い体内動態を示す化学物質もあります。

○ 小野委員

器具・容器包装から食品へ移行する物質の大半は、食品中で生物活性を発揮することが意図されるものではないと想定される。農薬の評価であっても、原則としてげっ歯類 1 種のみを要求としており、器具・容器包装の評価において、デフォルトで 2 種を要求するのは過剰ではないか。

○ 松永委員

本来毒性のある農薬とは異なる性質のものであることから、農薬の試験より厳しく規定して、あらかじめ動物種 2 種を必須とするのは過剰ではないか。対応としては、農薬の規定と同じ扱い（原則げっ歯類のみ。げっ歯類と非げっ歯類において、標的臓器及び毒性徴候の程度が著しく異なる場合には、一部の試験項目について非げっ歯類を加えることが望ましい）でいいのではないか。これは、世界的に動物実験を減らす方向にあるので、それに沿っている。なお、EU や農薬の試験において体内動態試験を動物 1 種にしていることが原因で何か問題が起こっていないかを確認することも大切かと思う。

○ 横井委員

常に 2 種を要求するのは過剰であることから、何らかの理由が説明されており、当該理由が妥当と判断できる際は、省略可能とするという考え方でよいと思われる。

指針の記載については、「げっ歯類 1 種（通常、ラット）及び非げっ歯類 1 種（通常、イヌ）を用いることが望ましい」がよいと考える。

農薬の規定は、農薬の使用目的を鑑みるに、毒性影響の範囲がある程度絞られていることを前提としているのではないか。一方、器具・容器包装に使用される添加剤は様々であり、毒性影響は様々であると思われる。

【事務局より】

通常、あらかじめヒトへの外挿性を考慮することは困難と考えられること、他の毒性試験で用いた動物種を用い毒性と体内動態の関連性を考察することが望ましいことを考慮し、次の 2 つの対応案を検討しています。

(案 1) 原則として、動物種はげっ歯類 1 種（通常、ラット）とする。ただし、げっ歯類と非げっ歯類において、標的臓器及び毒性徴候の程度が著しく異なる場合には、非げっ歯類を加えて評価することが望ましい。

(案 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）を用いた体内動態試験結果に基づき評価することが望ましい。

対応ぶりについて、御審議をお願いいたします。

(試験方法の例)

- ・ OECD TG417 (トキシコキネティクス)

参考表○ 各種毒性試験（遺伝毒性試験を除く）の詳細

試験項目	原則として用いる動物種 ^{※1}	試験方法の例
亜慢性毒性試験	げっ歯類 1 種（通常、ラット）及び	OECD TG408

1
2
3
4
5

	非げっ歯類 1 種 (通常、イヌ)	OECD TG409
生殖毒性試験	げっ歯類 1 種 (通常、ラット)	OECD TG416 OECD TG443
発生毒性試験	げっ歯類 1 種 (通常、ラット) 及び 非げっ歯類 1 種 (通常、ウサギ) ※ ²	OECD TG414
慢性毒性試験	げっ歯類 1 種 (通常、ラット) ※ ³	OECD TG452 OECD TG453
発がん性試験	げっ歯類 2 種 (通常、ラット及びマウス) ※ ⁴	OECD TG451
体内動態試験	検討中 適切な動物種※ ⁴	OECD TG417

※¹ 動物種を 2 種用いることが原則として規定されている毒性等試験については、その一部を省略した理由が説明されており、当該理由が妥当と判断できる際は、1 種による評価も可能な場合がある。

※² 試験に用いる 2 種の動物 (げっ歯類 1 種、非げっ歯類 1 種) のうち、げっ歯類において催奇形性が観察され、かつ当該催奇形性の NOAEL 等が ADI/TDI の設定根拠とならない場合先に用いた動物の試験結果において発生毒性が観察された場合、当該結果のみに基づく評価も可能とする。

※³ 「農薬の食品健康影響評価におけるイヌを用いた 1 年間反復経口投与毒性試験の取扱いについて (平成 29 年 12 月 21 日 農薬専門調査会決定)」の「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。

※⁴ 慢性毒性試験として「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、当該試験の結果及びげっ歯類 1 種 (「慢性毒性/発がん性併合試験」と重複しないもの) を用いた発がん性試験の結果に基づく評価も可能とする。

※⁴ 動物種はげっ歯類 1 種 (通常、ラット) 及び非げっ歯類 1 種 (通常、イヌ) が望ましいが、ヒトへの外挿性を考慮の上、動物種 1 種を用いた試験結果に基づく評価も可能とする。

3 注意を要する毒性影響及び物質その他

※ ~~神経毒性、免疫毒性等の考慮を要する事項について記載予定~~

(1) 神経毒性

食事中濃度区分を問わず、神経毒性に特化した毒性試験の実施を必須とはしない。ただし、利用可能な情報から、神経毒性が疑われる物質 (有機リン系化合物、カルバメート系化合物等) については、食事中濃度区分を問わず、神経毒性に関する知見が得られる試験の結果を要求することがある。

(2) 免疫毒性

食事中濃度区分を問わず、免疫毒性に特化した毒性試験の実施を必須とはしない。ただし、利用可能な情報から免疫毒性が疑われる場合は、食事中濃度区分を問わず、免疫毒性に関する知見が得られる試験の結果を要求することがある。

(3) 内分泌活性

食事中濃度区分を問わず、内分泌活性に特化した試験の実施を必須とはしない。ただし、利用可能な情報から、内分泌活性による毒性影響が疑われる場合は、食事

1 中濃度区分を問わず、内分泌活性による毒性影響に関する知見が得られる試験¹⁰の
2 結果を要求することがある。

4 (4) 生体蓄積に起因する毒性影響

5 ① 食事中濃度区分「区分Ⅰ」又は「区分Ⅱ」の場合

6 生体蓄積性に関する知見が得られる試験の実施を必須とはしない。ただし、生
7 体蓄積性が高いと想定される物質（ポリハロゲン化ジベンゾ-p-ジオキシン、ポリ
8 ハロゲン化ジベンゾフラン、ポリハロゲン化ビフェニル等）や log Pow 値及び生
9 体蓄積に関する懸念を生じさせる特殊な考慮事項（例：化学構造）等も考慮した
10 上で必要と判断した物質については、生体蓄積性に関する知見が得られる試験の
11 結果を要求することがある。

13 ② 食事中濃度区分「区分Ⅲ」の場合

14 a log Pow 値が3未満の場合

15 生体蓄積に関する懸念を生じさせる特殊な考慮事項（例：化学構造）がある
16 場合は、亜慢性毒性試験以外の生体蓄積性に関する知見が得られる試験の結果
17 を要求することがある。

19 b log Pow 値が3以上の場合

20 亜慢性毒性試験以外の生体蓄積性に関する知見が得られる試験の結果を要求
21 する。

23 ③ 食事中濃度区分「区分Ⅳ」の場合

24 「区分Ⅳ」では体内動態試験の結果を要求することから、当該試験の結果を生
25 体蓄積性に関する知見として活用する。

27 (5) その他の例外物質（金属類、無機物、化学物質の混合物等）

28 ① 金属類、無機物、タンパク質については、食事中濃度区分が「区分Ⅰ」、「区分
29 Ⅱ」、「区分Ⅲ」の場合、原則として「区分Ⅲ」に相当する試験結果（遺伝毒性試
30 験、亜慢性毒性試験）を要求する。ただし、必要に応じて、他の毒性試験結果を
31 要求する。「区分Ⅳ」の場合、原則として、「区分Ⅳ」に相当する試験結果（遺伝毒
32 性試験、亜慢性毒性試験、生殖毒性試験、発生毒性試験、慢性毒性試験、発がん
33 性試験、体内動態試験）を要求する。ただし、対象物質の各種毒性について利用
34 可能な情報があれば、当該情報に基づき評価することも可能とする。

35 ② 化学物質の混合物については、原則として、上記①と同様の取扱いとする。た
36 だし、注意を要する毒性影響又は物質を含まないことを示す十分な情報又は分析
37 結果がある場合は、食事中濃度区分に応じて必要となる各種毒性試験等の結果に
38 基づき評価することも可能とする。

¹⁰ 対象物質の食事中濃度及び予想される毒性影響を考慮し、OECD Conceptual Framework も踏まえ
たうえで必要な対応を検討する。

「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（案）」における 体内動態試験の規定について（対応案）

1. 問題点

第 47 回器具・容器包装専門調査会（平成 30 年 8 月 3 日）時点の「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（案）」（以下、「8/3 評価指針案」）では、対象物質の食事中濃度区分が「区分Ⅳ」（食事中濃度 1 mg/kg 超）の場合のみ、体内動態試験の実施を必須で要求している。しかし、その他の食事中濃度区分（「区分Ⅲ」、「区分Ⅱ」、「区分Ⅰ」）で体内動態試験を実施する必要性については、これまで十分な議論がなされておらず、その要否について検討が必要である。

2. 検討材料

（1）食事中濃度区分「区分Ⅲ」（食事中濃度 0.05 mg/kg 超 1 mg/kg 以下）の場合

- 8/3 評価指針案において、体内動態試験の実施を必須で要求していない。
- 当該区分では、亜慢性毒性試験の実施を必須で要求している。亜慢性毒性試験からは、体内動態に関する予備的な情報が得られると考えられる。

（参考：OECD ガイドライン）

- ・ 評価指針案で亜慢性毒性試験として例示している OECD TG408（げっ歯類 90 日試験）、OECD TG409（非げっ歯類 90 日試験）には、次の旨の記載がある。
 - － この試験は、主要な毒性影響に関する情報を提供し、標的器官及び生体蓄積の可能性を示唆し、NOAEL の推定量を提供しうる。【TG408 及び TG409】
- ・ また、試験報告書に含める試験結果として次の記載がある。
 - － 分析するなら、吸収（例：体内動態、トキシコキネティクスの情報）【TG408】
 - － 利用可能であれば、吸収【TG409】
- 今回調査会の審議内容から、生体蓄積に関する懸念がある場合（log Pow 値が 3 未満で生体蓄積に関する懸念を生じさせる特殊な考慮事項（例：化学構造）がある場合又は log Pow 値が 3 以上の場合）、生体蓄積性に関する知見が得られる試験（例として体内動態試験が含まれる）の結果を要求する必要があることを想定している。

（参考：国外の関連情報）

- 米国 FDA のガイダンスは、亜慢性毒性試験の実施を必須で要求しているが、体内動態試験の実施を必須で要求していない区分（累積推定ばく露量が食事中濃度換算で 0.05～1 mg/kg）において、「亜慢性毒性試験の結果は長期や特殊な安全性試験（体内動態試験等）を実施する必要があるかを決定するのに役立つ」としている。
- 欧州連合のガイドラインでは、食品中濃度が 0.05 mg/kg を超える場合、生体蓄積性がないことを示す証拠の提出を要求している。これにあたり、log Pow 値をもとに、次のように考え方を整理している。

- 1 • log Pow 値 が 3 未満であることは、懸念を生じさせる特殊な考慮事項（例：
2 化学構造）がなければ、ほ乳類の生体内で蓄積する可能性がない十分な証拠と
3 してみなされ得る。
- 4 • log Pow 値が 3 以上であることは、それ自体は生体蓄積性に関する証拠とし
5 てみなされないことから、生体蓄積性がないことを示す他の証拠（基本的には
6 体内動態試験の結果）の提出を要求する。

7

8 **(2) 食事中濃度区分「区分Ⅱ」及び「区分Ⅰ」（食事中濃度 0.05 mg/kg 以下）の場合**

- 9 ○ 8/3 評価指針案において、体内動態試験の実施を必須で要求していない。
- 10 ○ 当該区分の物質は、注意を要する毒性影響等を除き、毒性影響の懸念は一般的に
11 小さいと想定される。（「区分Ⅱ」と「区分Ⅲ」の線引きは Munro が設定した閾値を
12 基に設定しており、Leeman (2016) の報告から本閾値には生体蓄積性の要素も含ま
13 れていると考えられる。）
- 14 ○ 今回調査会の審議内容から、生体蓄積性が高い物質（例：ポリハロゲン化ジベン
15 ゾ-p-ジオキシン及びその関連物質等）や log Pow 値及び生体蓄積に関する懸念を生
16 じさせる特殊な考慮事項（例：化学構造）等も考慮した上で必要と判断した物質に
17 ついては、生体蓄積性に関する知見が得られる試験（例として体内動態試験が含ま
18 れる）の結果を要求する必要があることを想定している。

19

20 **3. 対応案**

21 上記 2. より、特に「区分Ⅲ」においては、亜慢性毒性試験により体内動態を含む各
22 種の毒性学的な示唆が得られることを考慮し、下表のと通りの要求としてはどうか。

23

食事中濃度 区分	要求事項
区分Ⅰ 区分Ⅱ	○ 原則、体内動態試験結果を要求しない。（ただし、生体蓄積性が高い物質や log Pow 値及び生体蓄積に関する懸念を生じさせる特殊な考慮事項（例：化学構造）等も考慮した上で必要と判断した物質については、生体蓄積性に関する知見が得られる試験（例として体内動態試験結果を含む）を要求することがある。）
区分Ⅲ	○ 原則、体内動態試験結果を要求しない。（ただし、亜慢性毒性試験の結果、log Pow 値、及び生体蓄積に関する懸念を生じさせる特殊な考慮事項（例：化学構造）等に基づき、必要があれば体内動態試験結果を要求することがある。） ○ なお別途、生体蓄積性の観点から、log Pow 値等を踏まえ、生体蓄積性がないことを示す他の証拠の提出を求める。
区分Ⅳ	○ 体内動態試験結果を必須で要求する。