

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
＜審議の経緯＞	2
＜食品安全委員会委員名簿＞	2
＜食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿＞	3
第1章 総則	5
第1 背景	5
第2 目的	6
第3 定義	6
第4 添加物の食品健康影響評価に際しての考え方	9
第5 評価に必要な資料等の考え方	16
第6 評価	21
第7 評価の見直し	25
第8 香料の評価方法	25
第9 酵素の評価方法	26
第10 栄養成分関連添加物の評価方法	26
第2章 各論	27
第1 評価対象添加物の概要	27
第2 安全性に係る知見	27
第3 一日摂取量の推計及び考察	52
別表 添加物の評価に必要な資料一覧	53
附則1 加工助剤の食品健康影響評価の考え方	55
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 添加物の食品健康影響評価の考え方	55
参考	56
第1 用語の説明	56
第2 関係資料	56

＜審議の経緯＞

指針の策定

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11月20日まで 国民からの意見・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から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

附則の策定

2017年1月23日 第158回添加物専門調査会
2017年3月7日 第641回食品安全委員会（報告）
2017年3月8日から4月6日まで 国民からの意見・情報の募集
2017年7月12日 添加物専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2017年7月18日 第658回食品安全委員会（報告）

他の指針及び附則の策定に伴う改正

2017年7月18日 第658回食品安全委員会（審議）
「添加物に関する食品健康影響評価指針」の改正について決定、公表

指針の改訂並びに附則の策定及び改訂

2019年8月23日 第170回添加物専門調査会
2019年10月16日 第171回添加物専門調査会
2021年2月26日 第181回添加物専門調査会
2021年3月19日 第182回添加物専門調査会

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2009年6月30日まで）

見上 彪 （委員長）
小泉 直子 （委員長代理）
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
本間 清一

（2011年1月6日まで）

小泉 直子 （委員長）
見上 彪 （委員長代理※）
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常

※ 2009年7月9日から

(~~2017~~2018 年 ~~16~~ 月 ~~7~~30 日か
らまで)

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

＜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

(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

(~~2015~~2019 年 ~~10~~9 月 ~~13~~0 日からまで)

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。

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。

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、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、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を踏まえ、その規定について検討を行い、改訂した。

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。

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。

第 2 目的

本指針は、食品衛生法第4012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4113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。

事務局より：

食品衛生法改正に伴い、修正しております。

第 3 定義

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、**グレーマーカ一部**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。 「オクタノール／水分配係数」 「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」 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 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）

評価のばく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。

● 1 2 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。

● 1 3 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。

● 1 4 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 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²については、閾値の存在に関して、国際的な議論が行

² 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 [ことが望ましい必要がある](#)。

1 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
2 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
3 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

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、当該遺伝毒性に係わ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。

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、副生成物又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 妊婦、~~一~~胎児、乳幼児、小児、高齢者等の特定の集団における評価検討は、~~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、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、当該規定に基づき評価を行う。

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。

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、ヒト培養細胞を用いた *in vitro* 試験や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。

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 μ g/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。

- 7 ~~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は、必要に応じて検討を行う。~~
- 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。
- 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、評価手法として確立したものはなく、検討段階にあるが、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、現時点では、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³。ただし、評価対象添加物を含む添加物をの複数摂取に関するした場合のリスクに関する知見がある場合には、その時点の最新の科学的知見に基づいて必要に応じて評価を行う。

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。

- 10 ~~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、現在、JECFA 等でもほとんど利用されておらず、委員会においても一般的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、~~慎重な取扱いが必要である。

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。

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。

³ 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

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 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、
2 JECFA では、~~毒性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~~
3 ~~ADI を適用できるものではないと考えられており、~~新技術に基づき作製されて
4 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
5 た際には、適宜検討することとする。
6

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。

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。

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】

1 2 及び 1 3 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。

1 2 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。

(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。

(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。

1 3 発がん性試験においては、以下の点に留意して評価する。

(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場合は、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 の設定が可能となきがある（上記 3 及び 4 を参照）。

（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。

（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。

（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）を考慮して評価を行う。

（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。

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、原則として、第 2 章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。

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。

（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。

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。

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

1 分解して食品常在成分と同一物質になること。

2 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
3 らかであること。

4 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
5 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
6 こと。

7 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
8 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
9 に蓄積しないこと。

10 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
11 問題が起きないこと。

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。梅村班報告書で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
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 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。 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．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。	２ 酵素の消化管内での分解性に関連する事項 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。 （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。 （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。 （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。

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。 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。	(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さないこと。 (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。
---	---

【「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. グルタミルバリルグリシン（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。

- (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）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、要請者に求めるの留意事項について

1 では、以下のとおりとする。

2 (1) 使用基準の改正に当たっては、以下の点に留意する。

3 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
4 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
5 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
6 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。

7 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
8 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と
9 される資料を提出する。

10 (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
11 の問題を生じないことを示す必要がある。

12 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。

13 (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
14 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
15 者は、評価に必要な資料として、GLP 対応施設等の原則として、適正に運営
16 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
17 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
18 等~~の及び~~科学的に信頼できる文献等を提出することを原則ものとする。ただ
19 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
20 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。

21 (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
22 る。

23 (3) 要請に用いた動物試験に関する現存するの生データ及び標本は、GLP に規
24 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
25 うにする。

26 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
27 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
28 資料を要求する。

29 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。

第6 評価

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。

なお、現行の記載（黒字）を修正している場合には、見え消しとし、新たに追記等を行っている箇所については、赤字で記載しております。また、記載内容については、全体の記載整合等を考慮して、一部修正しています。

1 毒性の評価

（1）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

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~~あたっては、適正な用量が設定さ
10 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
11 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
12 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。
13 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
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、強制投与
15 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
16 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。

17 ~~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~~
18 ~~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~~
19 ~~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、~~
20 ~~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~~
21 ~~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~~
22 ~~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。~~
23 ~~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~~
24 ~~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~~
25 ~~NOAEL を求めることもできる。~~

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。

28 (3) ADI の設定の考え方

29 ADI の設定に係る基本的な考え方は、次によるものとする。

30 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

1 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
2 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
3 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
4 が異なっているときには、最終的な評価に用いる NOAEL を決定する際に
5 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
6 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
7 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
8 ることもできる。なお、BMD 法⁴により得られた BMDL を用いることも
9 できる。

10 ② 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
11 する。ただし、安全係数 100 は不変のものではなく、次のような以下のと
12 おり毒性の性質や試験データなどを踏まえて設定する。

13 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
14 を考慮して、調査集団数等から安全係数 1～10 を用いる。

15 b 情報が不十分な場合、評価対象添加物が重篤な毒性⁵を示す場合等に
16 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。

17 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
18 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。

19 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、② c 「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

⁴ 「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）

⁵ 「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。

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。

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。

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 を設定できないと判断する。

⑤ 次のような場合には ADI を設定しないことがある。

a 毒性が極めて低いと判断される添加物

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加物

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 の考え方になじまない添加物

2 ばく露評価

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。また、使用基準等を踏まえ、特定の集団が摂取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切な推定一日摂取量が推定できる場合には検討する。

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、最新の[食品安全委員会決定](#)に基づく平均体重を用いて推定する。

3 リスクの判定

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、リスクの判定を行い、評価結果は次のそれぞれに示す文言を用いる。

(1)「許容一日摂取量を〇〇とする。」

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、リスク判定の結果、ADIを設定することが適当と判断する場合

(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、許容一日摂取量を特定する必要はない。」

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を特定しない場合

(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。」

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う場合

(4)「許容一日摂取量を設定できない。」

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ない場合

第7 評価の見直し再評価

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、その添加物の[評価の見直しを行う](#)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[評価の見直しを行う再評価を行うべきである](#)。

事務局より：

最近の他の評価指針等を踏まえ、「再評価」を「評価の見直し」に修正しました。

第8 香料の評価方法

「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）

1 に従う。

2

3 **第 9 酵素の評価方法**

4 「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
5 員会決定）に従う。

6

7 **第 10 栄養成分関連添加物の評価方法**

8 「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
9 安全委員会決定）に従う。

第2章 各論

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。

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3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

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。

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 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。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~~つた上、体内~~動態~~（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。

(~~6~~) 吸収、分布、代謝及び排泄の結果（最高血漿中濃度、各臓器内濃度の継時

的变化、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

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 (赤字) しております。

(1) 遺伝毒性試験

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。

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、以下平成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】

- ・げっ歯類の骨髓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。

試験結果は、以下のようにの判断を行う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」(標的臓器がばく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

1 と判断することができる。

2
3 **(2) 亜急性毒性試験及び慢性毒性試験反復投与毒性試験**

4
5 事務局より：

6 (2) 及び(3)のうち、グレーマーカー一部は、評価する上での留意点である
7 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
8 移動する予定です。ご確認ください。

- 9 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
10 常、イヌが用いられる。）又はげっ歯類 2 種（通常、ラット、マウス又は
11 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。
- 12 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
13 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
14 は、28 日間の試験は省略できる。
- 15 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
16 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
17 えない。
- 18 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
19 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
20 な NOAEL がを求めるとに当たって適切なられるものにする。
- 21 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
22 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
23 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
24 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
25 い。
- 26 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
27 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
28 性がみられる等の生物学的毒性学的意義のある変化な有意差が認められた
 ときである場合には、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⁶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

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。

等に準拠した追加の試験を検討する。

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。

- 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、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）

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 Foods²²)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り扱いが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り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。

1

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、アレルギー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うる免疫系の亢進（こうしん）がある

（３）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 ~~がを求め~~ るに当たって適切なられるものにする。

- 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 の設定が可能なきはがある（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 認められた腫瘍が、動物種特異的な機序によるものか否かに特有の毒性所見（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 451（癌原性試験）

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テ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。

~~—(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。—~~

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。

(4) 生殖毒性試験

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。

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 が求めらるに当たって適切なられるものにする。
- 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。

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。

1
2
3
4

【試験方法の例】

・OECD テストガイドライン 416（二世世代生殖毒性試験）

事務局より：

（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

（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

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思います。

1

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、記載変更の可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

3 (5) 出生前発生毒性試験

4 ~~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~~
5 ~~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、~~
6 ~~妊娠動物に連日投与することとする。~~

7 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
8 常、ウサギが用いられる。)の合計 2 種以上で実施する。

9 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
10 動物に連日投与することとする。

11 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
12 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、
13 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
14 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、
15 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

1 超える投与量で実施する必要はない。

- 2 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
3 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
4 な NOAEL が を求め るに当たって適切 な られる ものにする。

5
6 **【試験方法の例】**

7 **・ OECD テストガイドライン 414（発生毒性試験）**

8
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いのでしょうか。

【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よいと思います。

9
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ので、この投与期間を指定するのは疑問です。また、実施時期が古い試験では出産予定日の前日まで投与していないので、「少なくとも主要な器官形成期を含む期間とし」が良いと思います。

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。

（６）アレルギー性⁷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性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、アレルギー性の可能性がある場合には、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。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ギー性試験について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。また、類似の化学物質でアレルギー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

⁷ 「アレルギー誘発性」ともいう。

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。

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: Adverse Outcome Pathway）に基づいた 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（IATA: Integrated Approaches to Testing and Assessment）による厳密な方法（defined approach）⁸に基づけば、その組合せによる代替試験法の活用も可能である。

【試験方法の例】

- ・ 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））
- ・ OECD テストガイドライン 442C（ペプチド結合性試験（DPRA））
- ・ 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（ARE-Nrf2 Luciferase Test Method））
- ・ OECD テストガイドライン 442E（*in vitro* ヒト細胞株活性化試験（h-CLAT））

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、「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 日食品安全委員会決定）「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。

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ゲン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ゲン

⁸ 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.

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ゲン性試験の項目に、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、単独ではアレルゲン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、単独試験の組み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。

穠山専門参考人：

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いましたが、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なのです。

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* 代替試験法が収載されていますが、2016 年の OECD 皮膚感作性ガイダンス (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ダンスについて”(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 皮膚感作性ガイダ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「アレルゲン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ゲン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ゲン性が懸念される場合、あるいはアレルゲン性に関する知見が全く無い場合は、アレルゲン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】

「アレルゲン性試験」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。

(7) 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。~~

事務局より：

評価の実例は多くはなく、また、対応する OECD ガイドラインはありませんが、どのような時に一般薬理試験が必要となるか、どのような試験が必要かについて、指針にどのように記載すればよいでしょうか。

宇佐見専門委員：

毒性徴候や化学構造から神経系に及ぼす影響があると推定される場合は実施すると良いと思います。

また、B. (1) (1)「必要に応じ、得られたデータについてコンピューター等を用いて解析を行う。」について、なぜ自発脳波だけにこの記載があるのか分かりません。

事務局より：

農薬において、一般薬理試験の取扱いは、以下のとおりとなっております。そのうえで、今後も添付すべき資料として、規定すべきでしょうか。例えば、その他の試験において、必要に応じて提出することとしてはいかがでしょうか。なお EFSA の添加物の評価において、一般薬理試験は、必須とされておられません。

【農薬について】

農薬の登録申請に係る試験成績において、毒性に関する試験の一つとして「生体機能への影響に関する試験」の試験を求めていたが、平成 29 年 4 月 1 日以降に提出される試験成績に対しては、一律には求めない※こととしている。

その根拠として、パブリックコメント募集時に以下のことが示されている。

近年の農薬には中毒事故を起こすような急性毒性の強い農薬が少なくなっている

ることに加え、昭和 47 年以来、申請者に試験成績の提出を求める毒性に関する試験の種類が増加し、急性神経毒性等、農薬の急性毒性に係る情報の充実が図られていることから、一律に「生体機能への影響に関する試験」の試験成績の提出を義務付ける必然性が薄れてきている。また、当該試験の実施には多数の動物が必要となることから、可能な限り動物実験に供される動物の数を少なくするという観点からも、当該試験成績の提出を求める農薬を絞ることが適当である。

※有効成分が毒物及び劇物取締法（昭和 25 年法律第 303 号）における毒物又は劇物に相当する、急性毒性の強い農薬に限ることとした。また、他の毒性試験の結果等により急性中毒の機序が明らかとなった農薬については、中毒機序を解明するための試験の提出を求めないこととする。さらに、現行の試験内容に加え、解毒方法、救命措置方法の検索までを試験成績として求めることとしている。

【梅村班報告書】

一般薬理試験については、概ね平成 8 年厚生省ガイドラインに記載されている内容で問題ないと考えられたが、薬理学研究の現状に鑑みると、必ずしも適当とは考えられない箇所も散見されたため、それらについては別紙に修正点を記述した。以下のように修正するのが望ましい。

修正箇所	現行	修正後
1. 試験動物及び試験系	マウス、ラット、モルモット、ウサギ、ネコ、イヌ、等	マウス、ラット、モルモット、ウサギ、ネコ、イヌ、 <u>ブタ（ミニブタ）</u> 等
3. 試験項目 B. (1) (1)	機器を用いて解析を行う	<u>コンピューター等</u> を用いて解析を行う
3. 試験項目 B. (2) (3)	<u>局所麻酔作用に及ぼす影響について検討する</u>	<u>知覚神経に及ぼす影響について検討する</u>
3. 試験項目 B. (3) (1)	<u>瞳孔径及び瞬膜収縮に及ぼす影響</u>	瞳孔径に及ぼす影響
3. 試験項目 B. (3) (2)	<u>器官</u>	<u>気管</u>
3. 試験項目 B. (4) (1)	<u>迷走神経刺激</u>	<u>迷走神経作用薬</u>

下記は、平成 8 年厚生省ガイドラインの「一般薬理試験」を梅村班報告書において、示された修正点等を反映した例です。（下線部は修正部分）

（8）一般薬理試験

本試験は、被験物質の生体の機能に及ぼす影響を、主に薬理学的手法を用いて明らかにすることを目的とする。

本試験では、実施すべき試験項目を、A. 原則として全ての被験物質について行うものと、B. 前記Aの結果より判断し、必要に応じて行うものに分類した。

また、被験物質の化学構造や得られている毒性等の情報・知見から判断し、必要と思われる試験を追加実施することも考慮する。

なお、試験のあり方は、被験物質の特性によって異なることが十分考えられるので、試験項目及び試験方法は被験物質ごとに適切なものを選択する。

1. 試験動物及び試験系

マウス、ラット、モルモット、ウサギ、ネコ、イヌ、ブタ（ミニブタ）等各試験に適した動物種を用いる。なお、系統、性別、年齢等を考慮に入れる。試験系としては、以下のものがある。

- (1) 丸ごとの動物
- (2) 摘出器官及び組織
- (3) 血液及び血液成分
- (4) 細胞及び細胞下レベル等

試験動物及び試験系の選択に当たっては、感受性、再現性、繁殖性に留意する。

また、ヒトに対する予測性を考慮し、適切な情報が得られるような試験動物及び試験系を用いることが望ましい。

2. 適用法

(1) 適用経路

丸ごと動物を用いる試験では、原則として、経口適用又はそれに準ずる経路とする。

ただし、試験の種類によっては被験物質の生体機能に及ぼす影響を検知するのに適した経路を用いる。例えば、摘出器官では栄養液への直接添加等がある。

なお、吸収の良くない被験物質の場合は、重要な試験項目については、静脈内適用等の適切な経路でも試験を行うことが望ましい。

(2) 適用回数

丸ごと動物を用いる試験では、単回適用を原則とするが、反復適用による影響が予想される場合には、適切な回数の適用を行う。

(3) 用量設定

用量設定に当たっては、以下の点を考慮する。

- (1) 用量作用関係を求め得る用量段階を設定する。
- (2) 他の毒性試験において有害反応等を示す量から見て十分な量を用いる。

なお、体内動態試験等の情報・成績を考慮に入れ、選定した用量の妥当性を作用

濃度、血中濃度等と関連づけて十分考察しておくことが望ましい。

(4) 対照群

対照群には、陰性対照（溶媒）群及び陽性対照（標準物質、作用既知の類似物質）群を適宜設ける。

3. 試験項目

A. 原則としてすべての被験物質について行う項目で、生体機能に及ぼす影響の全体的な把握を目指した試験

(1) 一般症状及び行動に及ぼす影響

一般症状について観察する。

詳細な症状観察を行い、被験物質の作用を十分把握することに努める。

(2) 中枢神経に及ぼす影響

(1) 自発運動量に及ぼす影響を検討する。

(2) 麻酔作用について検討する。

無処置動物について被験物質の作用を検討するとともに、必要に応じて、バルビツール酸誘導体等による誘発処置との協力及び拮抗作用についても調べる。

(3) 痙攣作用について検討する。

無処置動物について被験物質の作用を検討するとともに、必要に応じて、電撃、ペンテトラゾール等による誘発処置との協力及び拮抗作用についても調べる。

(4) 痛覚に及ぼす影響を検討する。

(5) 体温に及ぼす影響を検討する。

(3) 自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響

摘出回腸を用いて検討する。

被験物質単独の作用及びアゴニスト（ヒスタミン、アセチルコリン、塩化バリウム、セロトニン等）との相互作用を調べる。

(4) 呼吸・循環器系の及ぼす影響

呼吸運動、血圧、血流量、心拍数及び心電図に及ぼす影響を検討する。

通常は麻酔動物が用いられる。必要に応じ、無麻酔動物についても調べる。

(5) 消化器系に及ぼす影響

胃腸管内輸送能に及ぼす影響を検討する。

腸管内輸送能について調べるが、必要に応じて胃内容排出能についても検討する。

(6) 水及び電解質代謝に及ぼす影響

尿量、尿中ナトリウム・カリウム・塩素イオン濃度を測定する。

(7) その他の重要な作用

類似の化学構造又は作用を有する既知物質の作用から予想される作用で、A. の

(1) ～ (6) で検討されないもの。

B. Aの試験結果より判断して、必要に応じて行う試験

(1) 中枢神経系に及ぼす影響

(1) 自発脳波に及ぼす影響を検討する。

必要に応じ、得られたデータについてコンピューター等を用いて解析を行う。

(2) 脊髄反射に及ぼす影響を検討する。

(3) 条件回避反応に及ぼす影響を検討する。

(4) 協調運動に及ぼす影響を検討する。

(2) 体性神経系に及ぼす影響

(1) 神経・筋接合部に及ぼす影響を検討する。

(2) 筋弛緩作用について検討する。

(3) 知覚神経に及ぼす影響について検討する。

(3) 自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響

(1) 瞳孔径に及ぼす影響を検討する。

(2) 血管、気管、輸精管、子宮等の摘出器官・組織を用いて検討する。

(4) 呼吸・循環器系に及ぼす影響

(1) 自律神経作用薬並びに迷走神経作用薬及び総頸動脈閉塞等による血圧及び心拍数の変化に対する作用を検討する。

(2) 生体位心臓を用いて検討する。

(3) 心臓、心房、乳頭筋、血管床等の摘出器官・組織を用いて検討する。

(5) 消化器系に及ぼす影響

(1) 胃液、唾液、胆汁及び膵液分泌に及ぼす影響を検討する。

(2) 摘出胃・腸管を用い、その運動に及ぼす影響を検討する。

(3) 生体位胃・腸管を用い、その運動に及ぼす影響を検討する。

(4) 胃・十二指腸粘膜に対する作用を検討する。

(6) その他の作用

(1) 血液凝固系に及ぼす影響を検討する。

(2) 血小板凝集に対する作用を検討する。

(3) 溶血作用について検討する。

(4) 腎機能に及ぼす影響を検討する。

(8) 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。

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、アレルギー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3 一日摂取量の推計及び考察

- 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、最新の食品安全委員会決定に基づく平均体重を用いて推定する。
- 2 推定一日摂取量と、毒性試験から求められる ADI を比較した結果等のにつ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。

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。

別表 添加物の評価に必要な資料一覧

事務局より：

表の項目、「○」「△」、規定等については、安全性に係る知見の項の議論等を踏まえ、さらに修正等する予定です。

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) アレルゲン性試験	○	△
(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。~~

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）

1 参考

3 第 1 用語の説明

事務局より：

必要に応じて、今後追記いたします。

6 第 2 関係資料

7 1 食品の安全性に関する用語集 (<http://www.fsc.go.jp/yougoshu.html>)

8
9 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
10 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

11
12 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
13 法に関する実態調査」調査報告書

14
15 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
16 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
17 際動向等を踏まえた提言-（課題番号 1805）」研究成果報告書

18
19 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
20 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