

令和 3 年 9 月 2 1 日

食品安全委員会

委員長 山本 茂貴 殿

添加物専門調査会

座長 梅村 隆志

「添加物に関する食品健康影響評価指針（案）」について

食品安全基本法第 2 1 条第 1 項に規定する基本的事項（平成 2 4 年 6 月 2 9 日閣議決定）において、食品安全委員会は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こととされています。今般、当専門調査会において、別添のとおり「添加物に関する食品健康影響評価指針」の改正案を取りまとめたので報告します。

(案)

添加物に関する 食品健康影響評価指針

令和３年（２０２１年）９月
「添加物に関する食品健康影響評価指針」
（平成２２年（２０１０年）５月）の全部改正

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	3
○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	5
第3 定義	5
第4 添加物の食品健康影響評価に際しての考え方.....	6
第5 食品健康影響評価に必要な資料等の考え方	8
第6 食品健康影響評価.....	9
第7 食品健康影響評価の見直し	12
第8 指針の見直し	12
第9 香料の食品健康影響評価	12
第10 酵素の食品健康影響評価	12
第11 栄養成分関連添加物の食品健康影響評価	12
第2章 各論.....	13
第1 評価対象添加物の概要	13
第2 安全性に係る知見.....	13
第3 一日摂取量の推計及び考察	19
第3章 加工助剤の食品健康影響評価の考え方	20
第1 適用範囲	20
第2 食品健康影響評価の手順.....	20
第3 推計摂取量区分の判断	20
第4 毒性の評価	22
第5 リスクの判定.....	22
第6 特別な考慮が必要な物質及び毒性影響	23
第4章 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	25
第1 適用範囲	25
第2 毒性の評価	25
第3 ばく露評価	26
第4 リスクの判定.....	26
別表 添加物の食品健康影響評価に必要な資料一覧	28
参考	29
第1 用語の説明	29
第2 関係資料	29

○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 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 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

指針の全部改正（加工助剤の食品健康影響評価の考え方の策定（第3章）、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の策定（第4章）その他の規定の整備）

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
2021年 4月 21日 第 183回添加物専門調査会
2021年 6月 29日 第 822回食品安全委員会（報告）
2021年 6月 30日から 7月 29日まで 国民からの意見・情報の募集
2021年 9月 21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

○食品安全委員会委員名簿

(2009年6月30日まで)	(2011年1月6日まで)	(2018年6月30日まで)
見上 彪 (委員長)	小泉 直子 (委員長)	佐藤 洋 (委員長)
小泉 直子 (委員長代理)	見上 彪 (委員長代理※)	山添 康 (委員長代理)
長尾 拓	長尾 拓	吉田 緑
野村 一正	野村 一正	山本 茂貴
畑江 敬子	畑江 敬子	石井 克枝
廣瀬 雅雄	廣瀬 雅雄	堀口 逸子
本間 清一	村田 容常	村田 容常
	※ 2009年7月9日から	
(2021年6月30日まで)	(2021年7月1日から)	
佐藤 洋 (委員長)	山本 茂貴 (委員長)	
山本 茂貴 (委員長代理)	浅野 哲 (委員長代理 第一順位)	
川西 徹	川西 徹 (委員長代理 第二順位)	
吉田 緑	脇 昌子 (委員長代理 第三順位)	
香西 みどり	香西 みどり	
堀口 逸子	松永 和紀	
吉田 充	吉田 充	

○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)	(2010年12月20日まで)
福島 昭治 (座長)	今井田 克己 (座長)
山添 康 (座長代理)	山添 康 (座長代理)
石塚 真由美	石塚 真由美
井上 和秀	伊藤 清美
今井田 克己	井上 和秀
梅村 隆志	梅村 隆志
江馬 眞	江馬 眞
久保田 紀久枝	久保田 紀久枝
頭金 正博	塚本 徹哉
中江 大	頭金 正博
中島 恵美	中江 大
林 眞	林 眞
三森 国敏	三森 国敏
吉池 信男	森田 明美
	山田 雅巳

<専門参考人>

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

(2019 年 9 月 30 日まで)

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)

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24年6月29日閣議決定）¹に基づき、食品健康影響評価（食品安全基本法（平成15年法律第48号）第11条第1項に規定する「食品健康影響評価」をいう。以下同じ。）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。

添加物については、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」（平成22年5月27日食品安全委員会決定。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、同指針に基づき食品健康影響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日食品安全委員会決定）、「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）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日食品安全委員会決定）をそれぞれ策定したことに伴い、以後、平成22年指針は香料、酵素及び栄養成分関連添加物以外の添加物の食品健康影響評価の際に適用することとした。

また、平成29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平成22年指針を改正した。

今般、添加物専門調査会は、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本指針を改正した。また、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、改正した。今後は原則としてこれらに基づき食品健康影響評価を行うこととする。

第2 目的

本指針は、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第12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13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なとされる資料の範囲及び食品健康影響評価の指針を定めることを目的とする。

第3 定義

1 添加物

食品衛生法第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

¹ 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。

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をいう。

2 国際汎用添加物

次の要件をいずれも満たす添加物で、企業等からの添加物としての指定等の要請を待つことなく、指定に向けた検討を進めるものとして厚生労働省が選定した添加物²をいう。

- ① FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）で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いるもの
- ② 米国、欧州連合（EU）諸国等（欧米諸国等）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もの

第4 添加物の食品健康影響評価に際しての考え方

ア 安全係数については、今後、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、第6の1（3）イの規定を踏まえた専門調査会の判断に委ねる。

イ 国際汎用添加物については、最新の科学的知見を調査した上で、原則として JECFA 及び欧米諸国等で行われた評価書に基づく食品健康影響評価（評価書評価）を行う。

ウ 遺伝毒性発がん物質³については、閾値の存在に関して、国際的な議論が行われているが、なお合意に達していないことから、当面、原則として閾値が存在しないとの考えに基づき食品健康影響評価を行う。なお、遺伝毒性発がん物質か否かの判断においては、MOA（Mode of Action）及び WOE（Weight of Evidence）を考慮し、慎重に検討する必要がある。

エ 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。）、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、実質安全量（VSD）等の考え方に基づき総合的に評価を行う。

オ 妊婦、胎児、乳幼児、小児、高齢者等の特定の集団における評価は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、

² 国際汎用添加物については、平成 14 年 7 月 26 日に開催された薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会の了承事項に従い、厚生労働省は企業等からの要請を待つことなく、指定に向けた検討を進めることとされている。

³ 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。

当該規定に基づき評価を行う。

カ 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。

キ 評価対象添加物と医薬品との相互作用に関する知見がある場合には、必要に応じて検討を行う。

ク 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。

ケ 現段階では、添加物を複数摂取した場合の有害な影響については、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、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⁴。なお、評価対象添加物を含む添加物の複数摂取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評価を行う。

コ 現在、JECFA 等で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は、慎重な取扱いをする必要がある。

サ 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、新技術に基づき作製されて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、評価の必要が生じた際には、適宜検討することとする。

シ 反復投与毒性試験においては、次の点に留意して評価する。

（ア）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評価する。

（イ）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、慎重な取扱いをする必要がある。

ス 発がん性試験においては、次の点に留意して評価する。

（ア）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は、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評価対象添加

⁴ 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

物の ADI の設定が可能な場合が考えられる（上記ウ及びエを参照）。

（イ）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考えられる。

（ウ）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。

（エ）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。

（オ）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。

セ 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 項の規定に基づき、添加物の名称を既存添加物名簿から消除する場合には、本指針に準じて食品健康影響評価を行う。

第 5 食品健康影響評価に必要な資料等の考え方

ア 食品健康影響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、次のとおりとする。

（ア）評価対象添加物の通常の使用条件下で、下記①～⑤に示す事項に該当する場合には、通常毒性の評価が必ずしも必要ではない場合もあることから、各事項について検討の上、一部の試験について省略することができるか否かを判断する。

① 評価対象添加物が容易に食品内又は消化管内で分解して食品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 評価対象添加物に由来する食品成分の体内への吸収が食品中の当該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 摂取された評価対象添加物の未分解物又は部分分解物が大量に糞便中に排泄されず、かつ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。

⑤ 評価対象添加物を使用した食品を摂取したとき、評価対象添加物に由来する食品成分の過剰な摂取が起きないこと。

（イ）評価対象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 4 のイを参照）食品健康影響評価を行う。

（ウ）評価対象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、既に指定されている添加物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、一部の試験について省

略することができる。

イ 使用基準又は成分規格の改正に当たっての留意事項については、次のとおりとする。

(ア) 使用基準の改正に当たっては、次のとおり取扱うこととする。

a 評価対象添加物が委員会による食品健康影響評価が終了している添加物である場合には、リスク管理機関に対し、使用対象食品の追加、使用量の変更等に基づく一日摂取量の推定に関する資料の提出を求め、更に毒性学的に新たな知見があるときは、当該知見に係る資料も併せて提出を求める。

b 評価対象添加物が委員会による食品健康影響評価のなされていない添加物である場合には、原則として、リスク管理機関に対し、添加物の指定のための食品健康影響評価に必要とされる資料の提出を求める。

(イ) 成分規格の改正に当たっては、改正される成分規格の妥当性及び安全性上の問題を生じないことを示す必要がある。

ウ 食品健康影響評価に当たっての留意事項については、次のとおりとする。

(ア) 食品健康影響評価に必要な資料は要請者の責任において提出されるものであり、当該資料の内容の信頼性も要請者によって確保されなければならない。なお、要請者は、食品健康影響評価に必要な資料として、優良試験所規範（GLP）対応施設等の適正に運営管理されている試験施設において信頼性が保証された試験方法によって実施された試験結果、国際機関における評価書及び科学的に信頼できる文献等を提出することを原則とする。ただし、添加物の安全性に懸念があるとする資料については、検討に必要な場合があるので、当該資料の信頼性等にかかわらず提出するものとする。

(イ) 剖検及び病理組織学的評価は、十分な経験を有する者による実施を推奨する。

(ウ) 要請に用いた動物試験に関する現存する生データ及び標本は、評価が終了するまでの間保管し、必要に応じ提出できるようにする。

エ 食品健康影響評価に当たっては、原則として、要請者から提出された資料を使用することとし、必要な資料について不足があると判断された場合、要請者に追加資料を要求する。

第6 食品健康影響評価

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ことを科学的に考察する必要がある。エンドポイントの判定に際しては、体内動態及び試験間での動物種や用量の違いを考慮しつつ、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、病理検査等の関連する所見について、試験ごとの統計学的な有意性や用量相関性に関し、合理的な科学的解釈を行わなければならない。また、その際に、毒性の作用機序について可能な限り明確にする。

(2) NOAEL の決定

ある試験において NOAEL を決定するに当たっては、適正な用量が設定されているかを検討する必要がある。具体的には、毒性試験においては、最高用量は毒性影響が認められる用量、最低用量は何ら毒性影響が認められない用量とし、かつ、用量反応関係がみられるように各用量段階を設定すべきである。ただし、混餌投与の場合は、栄養障害が起こらないように配慮し、通常、飼料添加濃度 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。

(3) ADI の設定の考え方

ADI の設定に係る基本的な考え方は、次によるものとする。

ア 毒性試験を総合的に評価した結果、複数の NOAEL を基に ADI を設定する場合、動物種、毒性試験ごとに比較した上で、原則として、最小の NOAEL を根拠とする。しかし、ある試験が明らかにその他の試験よりも試験設計やその結果において妥当なものであり、それらの試験期間が異なっているときには、最終的な評価に用いる NOAEL を決定する際には、より長期、より妥当な試験に特別な比重を置く。また、代謝及び薬物動力学的数据を利用できるときには、毒性影響に関してヒトに最も類似した動物種を用いた試験に基づき、最終的な評価に用いる NOAEL を求めることもできる。

なお、ベンチマークドーズ法 (BMD 法)⁵により得られた BMDL (Benchmark Dose Lower Confidence Limit) を用いることもできる。

イ 安全係数は種差と個体差を考慮し、100 とする。ただし、安全係数 100 は不変のものではなく、次のような毒性の性質や試験データなどを踏まえて設定する。

(ア) ヒトの試験データを用いる場合、種差を考慮する必要はなく、個体差を考慮して、調査集団数等から安全係数 1～10 を用いる。

(イ) 情報が不十分な場合、評価対象添加物が重篤な毒性⁶を示す場合等にお

⁵ 「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)

⁶ 「食品添加物の安全性評価の原則 (IPCS, EHC70)」では、次の例を挙げている。

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。

(ウ) LOAEL を基に ADI を設定する場合、追加の安全係数 1～10 を用いる。

ウ 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。

エ 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。

オ 次のような場合には ADI を設定しないことがある。

- ① 毒性が極めて低いと判断される添加物
- ② 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
- ③ 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、食品健康影響評価結果は次に掲げる文言により示す。

-
- ① 発生毒性試験においてみられた不可逆的な作用。
 - ② 発がん性の所見。

(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 (MOE) 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 食品健康影響評価の見直し

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や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、各種判断を見直す必要が生じた場合は、適宜、食品健康影響評価を行い、又はその見直しを行う。

第8 指針の見直し

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、本指針の見直しを行う。

第9 香料の食品健康影響評価

添加物のうち、着香の目的に使用されるもの（香料）については、「香料に関する食品健康影響評価指針」に基づき食品健康影響評価を行う。

第10 酵素の食品健康影響評価

添加物のうち酵素については、「添加物（酵素）に関する食品健康影響評価指針」に基づき食品健康影響評価を行う。

第11 栄養成分関連添加物の食品健康影響評価

添加物であって、ビタミン、ミネラル等の栄養強化の目的で使用されるもの（栄養成分関連添加物）については、「栄養成分関連添加物に関する食品健康影響評価指針」に基づき食品健康影響評価を行う。

第2章 各論

食品健康影響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。ただし、加工助剤の食品健康影響評価の考え方については第3章を、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については第4章を、それぞれ参照するものとする。

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

ア 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。

イ 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

各試験における留意事項については、次に示すとおりである。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（例を【試験方法の例】に示す。）に準拠するものとする。

1 体内動態試験

ア 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。

イ げっ歯類1種（通常、ラット）及び非げっ歯類1種（通常、イヌ）の合計2種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。

ウ 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、

体内動態（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追加する。

エ 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、可能であれ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。

オ 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、被験物質の血中濃度、尿・糞等への排泄量、各臓器内濃度の経時的変化、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。

カ 吸収、分布、代謝及び排泄の結果（最高血漿中濃度、各臓器内濃度の経時的変化、消失半減期等）から、毒性試験において標的となり得る臓器を推定する。その際、動物種差及び種特異性を考慮し、ヒトへの外挿可能性について考察する必要がある。

キ 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。

ク 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

（１）遺伝毒性試験

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。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、次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、技術的な制約から、標準的組合せを構成する試験のいずれかが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行う。

試験結果は、次のように判断を行う。

- ア 「微生物を用いる復帰突然変異試験」で試験結果が陽性である場合には、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。
- イ 「哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験」で試験結果が陽性であり、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は、遺伝毒性は陽性であると判断することができる。
- ウ 「哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験」で試験結果が陽性であっても、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ると判断することができる。

（２）反復投与毒性試験

- ア げっ歯類 1 種（通常、ラット）及び非げっ歯類 1 種（通常、イヌ）、又はげっ歯類 2 種（通常、ラット、マウス又はハムスター）で実施する。雌雄の動物を原則として同数用いる。
- イ 原則として、亜急性毒性試験（亜慢性毒性試験）及び慢性毒性試験を実施する。
- ウ 投与期間は、原則として、亜急性毒性試験（亜慢性毒性試験）については 90 日間、慢性毒性試験については 12 か月以上とする。
- ただし、90 日間の試験結果がない場合には、28 日間の試験結果、その他の試験結果等に基づき、評価に必要な資料として十分であるか総合的に検討する。
- エ 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。
- オ 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 NOAEL

を求めるに当たって適切なものにする。

カ 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。

キ 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、WHO/IPCS（国際化学物質安全性計画）のガイダンス等に準拠した追加の試験を検討する。

ク アにかかわらず、慢性毒性試験のげっ歯類 1 種については、慢性毒性／発がん性併合試験のげっ歯類 1 種をもって代えることができる。

ケ 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）

（３）発がん性試験

ア げっ歯類 2 種（通常、ラット、マウス又はハムスター）で実施する。雌雄の動物を原則として同数用いる。

イ 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。

ウ 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 NOAEL を求めるに当たって適切なものにする。

エ 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。

オ アにかかわらず、発がん性試験のげっ歯類 1 種については、慢性毒性／発がん性併合試験のげっ歯類 1 種をもって代えることができる。

カ 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）

（４）生殖毒性試験

- ア げっ歯類 1 種（通常、ラット）で実施する。雌雄の動物を原則として同数を用いる。
- イ 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。
- ウ 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 **NOAEL** を求めるに当たって適切なものにする。
- エ 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。
- オ 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、WHO/IPCS のガイダンス等に準拠した追加の試験を検討する。

【試験方法の例】

- ・ OECD テストガイドライン 416（二世代生殖毒性試験）

（５）発生毒性試験

- ア 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）の合計 2 種で実施する。
- イ 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、妊娠動物に連日投与することとする。
- ウ 被験物質は強制経口投与を原則とし、妊娠中の急激な体重変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、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。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。
- エ 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 **NOAEL** を求めるに当たって適切なものにする。

【試験方法の例】

- ・ OECD テストガイドライン 414（発生毒性試験）

（６）アレルギー性⁷試験

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、適切な感作及び惹起方法で試験を実施する。当面は、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、モルモットを用いた皮膚感作性試験やマウスを用いたリンパ節反応試験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）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ギー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、「添加物（酵素）に関する食品健康影響評価指針」の第2章第2の3（3）のとおり、酵素を対象として、アレルギー性について懸念がないか、総合的に判断することとされており、タンパク質（酵素を除く。）を主成分とする添加物のアレルギー性の評価については、同指針に準じて行うこととする。

⁷ 「アレルギー誘発性」ともいう。

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.

(7) 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、WHO/IPCS のガイダンス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。

一般薬理試験に関する知見がある場合には、必要に応じ、当該知見を提出する。

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評価に活用する。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ことが多いことから、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

ア 第1章第6の2に準じる。

イ 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。

ウ 我が国の食物摂取の実態を踏まえ、栄養成分の過剰摂取や電解質バランスへの影響等についても、必要に応じて検討する。

第3章 加工助剤の食品健康影響評価の考え方

添加物のうち加工助剤⁹として使用する殺菌料及び抽出溶媒については、平成29年7月の改正により食品健康影響評価の考え方が平成22年指針に追加されており、その後は、同指針に基づき食品健康影響評価を行ってきたところである。

今般、委員会の食品健康影響評価技術研究として実施された、「体内移行に着目した食品添加物のリスク評価手法に関する研究」¹⁰の研究成果を踏まえ、添加物専門調査会では、今後の加工助剤の毒性の評価、ばく露評価及びリスクの判定について、次のとおり取り扱うこととする。なお、本章に規定がない事項については、第1章及び第2章の規定を適用する。

第1 適用範囲

本章の規定は、原則として、加工助剤で、不純物、副生成物又は分解物を含めた一日摂取量の推計が可能なものの食品健康影響評価を行う場合に適用する。

第2 食品健康影響評価の手順

本章では、評価対象物質の一日摂取量の推計に応じて、評価に必要な各種毒性等試験の結果等を用い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、次の手順で食品健康影響評価を行う。

- ① 残留試験の結果等から求められる一日摂取量の推計に基づき、評価対象物質の推計摂取量区分を判断する（詳細は第3を参照。）。
- ② 推計摂取量区分ごとに要求される各種毒性等試験の結果等に基づき、評価対象物質の毒性を評価する（詳細は第4及び第6を参照。）。
- ③ 評価対象物質の毒性の評価及びばく露評価結果に基づき、評価対象物質の摂取によるリスクを判定する（詳細は第5を参照。）。

第3 推計摂取量区分の判断

1 概要

一日摂取量の推計は、第1章第6の2の規定に代えて、原則として、残留試験の結果から最終食品において想定される最大残留量を求め、当該残留量と使用対象食品の一日摂取量を乗じて求める。使用中に生じる可能性がある分解物等についても、原則として、同様に一日摂取量を推計する。

⁹ 本章においては、食品の加工の際に使われる食品添加物のうち、次の条件のいずれかに合うものをいう。（食品の安全性に関する用語集（第6版）（令和元年12月食品安全委員会）から）

① 最終的に食品として包装する前に食品から除去されるもの

② 食品中に通常存在する成分に変えられ、かつ、その成分の量が食品中に通常存在する量を有意に増加させないもの

③ 最終食品中に、ごく僅かなレベルでしか存在せず、その食品に影響を及ぼさないもの

¹⁰ 梅村 隆志ら、平成31年度 食品健康影響評価技術研究「体内移行に着目した食品添加物のリスク評価手法に関する研究」（課題番号：1901）

残留試験の結果、検出限界以下である場合は、検出限界を、検出されるものの定量限界以下である場合は、定量限界を原則として最大残留量とする。

科学的な理由により、適切な残留試験を実施することが困難な物質の場合、一日摂取量の推計は、最大使用量又は理論的な最大残留量と使用対象食品の一日摂取量を乗じて求めることもできる。

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。一日摂取量の推計に当たっては、最新の委員会決定に基づく平均体重を用いる。

評価対象物質の推計摂取量区分の判断は、原則として、推計した一日摂取量を表1の推計摂取量範囲に当てはめて行う。なお、推計方法等により一日摂取量が過大な見積もりとなるような場合には、総合的に判断することができる。

表1 推計摂取量区分

区分	推計摂取量範囲
区分 a	90 µg/人/日 以下
区分 b	90 µg/人/日 超 2,000 µg/人/日 以下
区分 c	2,000 µg/人/日 超

【参考】各推計摂取量区分について

○ 「区分 a」

推計摂取量が、Munro (1996)¹¹による Cramer 構造分類クラスⅢの毒性学的懸念の閾値 (TTC) 以下に相当する区分。生体にとって問題となる遺伝毒性は特段ないと判断できる場合、一般的に、非発がん毒性及び非遺伝毒性発がん性に対する懸念の程度は低いと推定される。

○ 「区分 b」「区分 c」

一般的に、非発がん毒性及び非遺伝毒性発がん性に対する懸念の程度が低いとはあらかじめ言えない区分。ばく露量の観点からは、「区分 b」は「区分 c」よりも懸念の程度が低いと想定される。

2 残留試験及び分析の基本要件

原則として、次のいずれも満たす残留試験結果及び分析結果を用いて評価を行う。

- ① 残留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残留試験結果及び分析結果
- 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て得た分析結果

¹¹ Munro IC, Ford RA, Kennepohl E and Sprenger JG: Correlation of a structural class with No Observed-Effect-Levels: a proposal for establishing a threshold of concern. Food Chem. Toxicol., 1996; 34: 829-867.

第4 毒性の評価

1 概要

原則として、表2に示す推計摂取量区分ごとに必要とされる各種毒性等試験の結果等に基づき、評価対象物質の毒性を検討する。ただし、第6の1及び2に該当する場合は、同1及び2に記載の試験の結果も要求する。

また、評価に必要であると判断する場合は、追加で毒性等試験の結果等を要求することがある。

各試験項目の詳細については、第2章第2の規定に従う。ただし、殺菌料等の評価においては、特に、使用中に生じる可能性のある分解物等の評価が必要となることがある。（第1章第4のクを参照）

表2 各推計摂取量区分で要求する試験項目

推計摂取量区分		試験項目
区分 a	90 µg/人/日 以下	遺伝毒性試験
区分 b	90 µg/人/日 超 2,000 µg/人/日 以下	遺伝毒性試験 亜急性毒性（亜慢性毒性）試験 ¹²
区分 c	2,000 µg/人/日 超	体内動態試験 遺伝毒性試験 反復投与毒性試験 発がん性試験 生殖毒性試験 発生毒性試験 アレルギー性試験

注）表2の試験項目に加えて、推計摂取量区分を問わず、評価対象物質に関して、利用可能な情報（特に、各推計摂取量区分で試験結果を必須としていない毒性に関する情報）を収集し、提出することを要求する。

第5 リスクの判定

1 概要

第1章第6の3の規定に代えて、次のように行う。

評価対象物質の推計摂取量区分が「区分 a」である場合、遺伝毒性試験の結果に基づき、リスクの判定を行う。

評価対象物質の推計摂取量区分が「区分 b」又は「区分 c」である場合、評価対象物質の推定一日摂取量を、評価対象物質の NOAEL 等と比較し、評価対象物質の摂取による対象となるヒト集団における健康へのリスクの程度を推定する。

なお、国際的に以前から使用されている添加物等については、使用経験等も考慮する。

¹² 原則として、「90 日間反復投与試験」とする。

2 リスクの判定の考え方の原則

(1) 推計摂取量区分が「区分 a」である場合

i 遺伝毒性物質と判断された評価対象物質の取扱い

遺伝毒性発がん物質との判断のなされた添加物については、原則として承認すべきではない。一方、添加物の製造等においてやむを得ず含有される不純物、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。(第 1 章第 4 のエを参照)

ii 遺伝毒性物質と判断されなかった評価対象物質の取扱い

推計摂取量区分が「区分 a」であれば、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、一般的に、健康へのリスクの程度は十分低いと推定する。

(2) 推計摂取量区分が「区分 b」又は「区分 c」である場合

i 遺伝毒性物質と判断された評価対象物質の取扱い

上記 (1) i と同様に評価する。

ii 遺伝毒性物質と判断されなかった評価対象物質の取扱い

原則として、次のように MOE の評価を行う。

ア 毒性試験を総合的に評価した結果、複数の NOAEL が得られた場合は、動物種、毒性試験ごとに比較した上で、原則として最小の NOAEL を評価に用いる。

イ NOAEL 等と推定一日摂取量とを比較して MOE の評価を行う。ただし、評価対象物質が食品の製造過程において除去・分解される場合は、一日摂取量の推計は過大な見積もりになることがあるため、総合的に評価する。

第 6 特別な考慮が必要な物質及び毒性影響

1 特別な考慮が必要な物質

殺菌料等の反応性の高い物質、金属類、無機物、タンパク質等の特別な考慮が必要な物質については、推計摂取量区分が「区分 a」である場合であっても、原則として「区分 b」に相当する試験結果を要求する。

2 特別な考慮が必要な毒性影響

(1) 神経毒性

推計摂取量区分を問わず、神経毒性に特化した毒性試験の実施は必須としない。ただし、利用可能な情報から神経毒性が疑われる場合は、推計摂取量区分を問わず、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

推計摂取量区分を問わず、免疫毒性に特化した毒性試験の実施は必須としない。ただし、利用可能な情報から免疫毒性が疑われる場合は、推計摂取量区分を問わず、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

推計摂取量区分を問わず、内分泌活性に特化した試験の実施は必須としない。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、推計摂取量区分を問わず、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¹³の結果を要求することがある。

¹³ 評価対象物質の推定摂取量及び予想される毒性影響を考慮し、OECD Conceptual Framework for Testing and Assessment of Endocrine Disruptors も踏まえた上で必要な対応を検討する。

第4章 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

母乳代替食品¹⁴のうち概ね生後4か月までの乳児を対象¹⁵にした食品に使用する添加物については、平成22年指針に基づき、食品健康影響評価を行ってきたところである。概ね生後4か月までの乳児にとって母乳又は調製乳は唯一の栄養源であり、乳児の外来化学物質に対する吸収・分布・代謝・排泄機構や感受性は成人とは異なると考えられていることなどから、乳児を対象にした添加物の食品健康影響評価については、その特殊性を考慮したリスク評価方法が求められている。

今般、委員会の食品健康影響評価技術研究として実施された、「乳児を対象とした評価手法に関する研究」¹⁶の研究成果を基に、添加物専門調査会では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毒性の評価、ばく露評価及びリスクの判定について、次のとおり取り扱うこととする。なお、本章に規定がない事項については、第1章及び第2章の規定を適用する。

第1 適用範囲

本章は、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を行う場合に適用する。

第2 毒性の評価

第2章第2の規定に従い、評価対象添加物の全般的な生体影響を検討し、第1章第5で定められた資料に加え、原則として、次の事項に沿って考察する。ただし、合理的な理由があるときには、当該理由を明示することをもってこれに代えることができるものとする。

1 体内動態試験

乳児は成人と異なる生理学的特徴を有していることから、乳児が評価対象添加物を摂取した際の体内動態や毒性の作用機序等を成人と乳児の生理学的な違いに留意して考察する¹⁷。必要であれば幼若動物試験や *in vitro* 試験等のデータ

¹⁴ 母乳代替食品は、「乳及び乳製品の成分規格等に関する省令及び食品、添加物等の規格基準の一部改正について（平成30年8月8日生食発0808第1号厚生労働省大臣官房生活衛生・食品安全審議官通知）」において、「母乳代替食品とは、母乳の代替として飲用に供する調製粉乳、調製液状乳及びこれ以外の育児用粉乳をいうこと」と記載されている。

¹⁵ JECFAでは12週齢までの乳児向けの添加物を評価する際に考慮する事項が示されている。また、EFSAでは16週齢までの乳児向けの *infant formula* を対象とした添加物を主対象とし、そのリスク評価を行うガイダンスが示されている。

¹⁶ 梅村 隆志ら、平成30年度 食品健康影響評価技術研究「食品添加物のリスク評価手法に関する研究－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際動向等を踏まえた提言－」（課題番号1805）

¹⁷ 乳児を対象とした評価手法に関する研究において、「新生児や乳児は、外部の化合物の有害影響に特に敏感であることが示されている。具体的には、成人と比較して酵素による解毒機構が未成熟、排泄器官の機能が不完全、腸内細菌叢の差異、体内水分量が異なる、腸・血液脳関門やその他の生理学的バリア形成が不完全、有害

を加え、乳児における評価対象添加物の体内動態を考察する。

2 毒性試験

幼若動物を用いた乳児期ばく露の毒性試験について検討を行う。また、動物種はヒトへの外挿性を考慮して選択¹⁸し、動物種の選択の根拠を示す。

評価対象添加物の投与方法としては、混餌投与¹⁹が望ましいが、合理的な理由があれば強制経口投与も選択できる。

3 ヒトにおける知見

評価対象添加物や関連物質に関して、乳児を対象とする適切な試験（臨床研究、市販後調査など）があれば活用する。

第3 ばく露評価

使用対象食品由来の添加物の摂取量は、第1章第6の2の規定に代えて、原則として、使用対象食品に添加が許容された最大量と使用対象食品の一日摂取量²⁰を乗じて求める。

なお、使用対象食品由来のばく露期間は限られるものの、ばく露期間中の体重変化が大きい²¹ことに留意し、摂取量の推計に用いた数値の選択の根拠を示す。

第4 リスクの判定

第1章第6の3の規定に代えて、「ADIを特定する必要はない」とされている添加物については、幼若動物試験の結果を踏まえ、原則として、次のようにMOEの評価を行う。なお、ADIが設定されている等の添加物については、個別に検討することとする。

ア 毒性試験（幼若動物試験の結果を含む。）を総合的に評価した結果、複数のNOAELが得られた場合は、動物種、毒性試験ごとに比較した上で、原則として最小のNOAELを評価に用いる。

イ NOAEL等と推定一日摂取量とを比較してMOEの評価を行う。

ウ MOEの評価は、乳児における評価対象添加物の体内動態、毒性の作用機序、

物質と結合する血漿中タンパク量が少ない、など」が示されている。

¹⁸ JECFA では、新生児動物への直接経口投与の試験は、乳児向けの添加物の評価に必要であることや、動物試験において、ブタは生後1か月まで母乳を唯一の栄養源とすることから、0～12週齢の乳児のモデルとしては生後1か月までのブタを用いて試験することが適当と考えられることが示されている。また、EFSAでは、評価のためのディシジョン・ツリーが示されており、成体動物に対する毒性試験で有害影響が見られず、体内動態試験で物質が検討すべき用量で吸収されないことが示された場合には、新生児動物に直接経口投与する反復投与試験（例：子豚モデル）が必要であることが示されている。

¹⁹ 例えば、調製乳に評価対象添加物を加え、これを幼若動物に直接摂取させる投与方法を指す。

²⁰ 日本人の食事摂取基準（厚生労働省）において、乳児の推定エネルギー必要量（総エネルギー消費量とエネルギー蓄積量の合計量）のうち、総エネルギー消費量の推定では、人工栄養児に対する回帰式が示されている。

²¹ 乳幼児身体発育調査報告書（厚生労働省）において、乳幼児の体重の平均値が示されている。また、日本人小児の体格の評価に関する基本的な考え方（日本小児内分泌学会・日本成長学会合同標準値委員会）において、日本人小児の体格評価に用いる体重の標準値が示されている。

NOAELの設定根拠となる動物試験のデザイン（選択した動物種、投与期間、投与量等）、幼若動物試験における毒性、全般的な毒性プロファイル、乳児を対象とする試験成績などを考慮して総合的に検討する。

別表 添加物の食品健康影響評価に必要な資料一覧

項目		指定 ²²	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	毒性試験		
	(1) 遺伝毒性試験	○	△
	(2) 反復投与毒性試験	○	△
	(3) 発がん性試験	○	△
	(4) 生殖毒性試験	○	△
	(5) 発生毒性試験	○	△
	(6) アレルゲン性試験	○	△
	(7) 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) ○印は添付すべき資料。△印は利用可能な知見がある場合、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2) 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「指定」の資料を提出すること。また、委員会による食品健康影響評価が終了している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。

注3) 第1章第5のア(ア)～(ウ)に該当する添加物については、その該当性に関する資料を提出すること。

注4) 第3章又は第4章の適用範囲に該当する添加物については、当該各章に従った資料を提出すること。なお、基準改正に当たっては、改正の内容が当該各章の適用範囲に該当するかを確認し、必要な資料を提出すること。

²² 添加物の指定のための食品健康影響評価に必要とされる資料

参考

第 1 用語の説明

本指針で用いた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」を参照のこと。なお、同用語集に掲載されていない用語は、次のとおりである。

1 WOE (weight of evidence) 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。

第 2 関係資料

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

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

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法に関する実態調査」調査報告書

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際動向等を踏まえた提言－(課題番号 1805)」研究成果報告書

5 平成 31 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

「添加物に関する食品健康影響評価指針（案）」に関する審議結果（案）についての 意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 令和3年6月30日～令和3年7月29日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 2通
4. 意見・情報及び添加物専門調査会の回答

	意見・情報※	添加物専門調査会の回答
1	・添加物の複合影響については「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、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。なお、評価対象添加物を含む添加物の複数摂取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評価を行う。」としていますが、国際的な手法の確立を待つのではなく、日本が率先して手法を確立してください。 ・安全係数については、原則 100 では緩すぎます。添加物のみならず多種多様な残留農薬等も認められていることからすると、安全係数は 1,000 を原則とすべきです。 ・遺伝毒性判定で「あり」とされる基準は極めて業界寄り（遺伝毒性ありとはほとんど判定されないため、禁止される添加物は皆無に等しい）です。国民の健康第一に、基準を再考すべき。 ・検討用の資料は申請者が出す原則が継続されるようだが、申請者に有利な情報に偏ったり、試験などは、好都合な結果のみを選別して資料化することも避けられませんか。よって。審査資料は原則第三者によるものに限定	・複数の化合物へのばく露については、現段階では、FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議（JMPR）や FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）において、複数の化合物へのばく露に対するリスク評価手法について検討することとされていることから、引き続き、最新の情報収集に努めてまいります。 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、見直しを行うこととしています。 ・安全係数については、種間及び個体間の差異を考慮し、100 を基本としています。これは不変のものではなく、毒性の特性、試験成績等を踏まえて設定することになっています。添加物専門調査会においても、追加の安全係数を採用した事例があります。 ・食品安全委員会は、国民の健康の保護が最も重要であるという基本的認識の下、規制や指導等のリスク管理を行う関係行政機関から独立して、科学的知見に基づき客観的かつ中立公正に食品に含まれる可能性のある危害要因が人の健康に与える影響について食品健康影響評価を行っています。 ・食品健康影響評価は、申請者の提出した資料をもとに行いますが、これまでの科学的知見や海外での評価結果も踏まえ、資料の内容についての問題点、疑問点については説明や再提出を求めるとともに、調査会

すべき。 ・反復毒性試験は最低 90 日を原則としながら 28 日でも認めるというのは、おかしい。原則はきちんと守るべきで、拙速な試験は認めるべきでない。 ・発がん試験は 3 年未満になっており、短すぎる。最低でも 3 年、できれば 5 年以上の期間とすべき。 ・3 世代にわたる影響評価が義務付けられていないが、義務付けるべき。 ・母乳代替食品については、生後 4 か月までを対象とするものには、一切の添加物を認めるべきではない。仮に認めるとしても、測定できないレベル (0.01 p p m) を上限とすべき。	の審議において、資料の内容が不足していると判断された場合は、追加試験等のデータを含め必要な追加資料の提出を求めています。 ・反復投与毒性試験は、原則として亜急性毒性試験（亜慢性毒性試験）及び慢性毒性試験を実施することとしているため、28 日間の試験結果のみならず、慢性毒性試験（原則 12 か月以上）の試験結果が提出されます。亜急性毒性試験（亜慢性毒性試験）については、投与期間は原則として 90 日間とし、90 日間の試験結果がない場合には、28 日間の試験結果、その他の試験結果等に基づき、評価に必要な資料として十分であるか総合的に検討することとしました。 また、必要な資料について不足があると判断された場合、要請者に追加資料を要求することとしています。 ・安全性に係る知見の各試験については、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しています。本指針に記載の投与期間は、OECD テストガイドラインとも整合しています。発がん性試験における投与期間は、用いる動物の寿命の大部分に相当します。 ・安全性に係る知見の各試験については、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しています。なお、本指針に例示している二世代生殖毒性試験とは、親（F0）世代、F1 世代及び F2 世代までの三世代の影響を評価する試験です。 ・本指針は、添加物の評価の考え方を示したものです。添加物の指定に係る御意見については、リスク管理機関である厚生労働省にお伝えします。
--	---

2	1. 改定内容について 今回の評価指針の改定は、(1)平成8年厚生省ガイドラインの引用がなくなり文書が一本化された点、(2)改定前の指針では殺菌料と抽出溶媒のみが対象であった「加工助剤の食品健康影響評価」が、全ての加工助剤が対象とされ、全面的に毒性学的懸念の閾値（TTC）の考え方が導入された点、(3)JECFA等の動向に合わせて、乳児用食品に使用する添加物の考え方が整理された点について、時宜に叶った適切なものと考えます。 2. 再評価について 改定前の指針にあった「再評価」が、新たな指針では「食品健康影響評価の見直し」となっています。新たな指針では、「食品安全委員会設立前に指定された指定添加物」や「既存添加物」について、安全性を疑われる重要なデータが得られた場合の再評価の考え方はどのようなになるのでしょうか。 また、現状、行政は添加物の安全性について「食品安全委員会がリスク評価を行って ADI を設定し、厚生労働省が ADI を超えないように使用基準を設定する」と説明していますが、食品安全委員会設立前に使用が認められた添加物については、過去に実施された安全性評価の根拠や結論に国民がアクセスできない状況になっていると考えます。 仮に再評価が困難であっても、添加物の安全性に対する国民の信頼を醸成していくために、こうした添加物について、食品安全委員会がファクトシートの作成等を通じて、何らかの安全性情報を提供していくべきではないのでしょうか。	・御意見ありがとうございました。 ・改正前の本指針の「再評価」は、法令の規定に基づくものではないため、誤解を招かないよう、他の評価指針の記載も参考にして、見出しを改めましたが、食品安全委員会設立前に指定された指定添加物や既存添加物についても、安全性を疑われる重要なデータ等の最新の科学的知見等を勘案して、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こととしている現在の指針の趣旨を変更するものではありません。そのため、別紙のとおり修正しました。 ・食品安全委員会設立前に指定された添加物等の安全性に係る情報へのアクセスについては、関係省庁にお伝えするとともに、共同して検討してまいります。
---	---	---

※ 頂いた御意見・情報をそのまま掲載しています。

5. 技術的修正

※修正箇所は、意見・情報の募集時の公開資料におけるページ数等（下線部修正）

修正箇所	第 833 回食品安全委員会資料 (変更後)	意見・情報の募集時の資料 (変更前)
5 ページ 1 行目	第 1 章 総則 第 1 背景 (中略) 添加物については、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「<u>添加物に関する食品健康影響評価指針</u>」(平成 22 年 5 月 27 日食品安全委員会決定。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、同指針に基づき食品健康影響評価を行うこととしたところである。 (後略) 第 2 目的 本指針は、食品衛生法 (<u>昭和 22 年法律第 233 号</u>) 第 12 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 13 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食品健康影響評価の指針を定めることを目的とする。 第 3 定義 1 添加物 食品衛生法第 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をいう。 2 (略)	第 1 章 総則 第 1 背景 (中略) 添加物については、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、同指針に基づき食品健康影響評価を行うこととしたところである。 (後略) 第 2 目的 本指針は、食品衛生法第 12 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 13 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食品健康影響評価の指針を定めることを目的とする。 第 3 定義 1 添加物 食品衛生法 (<u>昭和 22 年法律第 233 号</u>) 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をいう。 2 (略)

「添加物に関する食品健康影響評価指針」の変更点

※修正箇所の欄は、意見・情報の募集時の公開資料におけるページ数等（下線部修正）

修正箇所	第 833 回食品安全委員会資料 (変更後)	意見・情報の募集時の資料 (変更前)
12 ページ 13 行目	第 7 食品健康影響評価の見直し <u>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や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、各種判断を見直す必要が生じた場合は、適宜、食品健康影響評価を行い、又はその見直しを行う。</u>	第 7 食品健康影響評価の見直し <u>食品健康影響評価を行った後に、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、各種判断を見直す必要が生じた場合は、適宜、食品健康影響評価の見直しを行う。</u>

添加物に関する食品健康影響評価指針（平成 29 年 7 月 18 日食品安全委員会決定）新旧対照表
（下線は改正部分）

改正後	改正前
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24年 6 月 29日閣議決定）¹に基づき、食品健康影響評価（食品安全基本法（平成15年法律第48号）第11条第 1 項に規定する「食品健康影響評価」をいう。以下同じ。）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。 添加物については、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」	第 1 章 総則 第 1 背景 食品安全委員会は、「食品安全基本法第21条第1項に規定する基本的事項」（平成16年1月16日閣議決定）において、食品健康影響評価に関するガイドラインの作成に努めることとなっており、既に、「遺伝子組換え食品（種子植物）の安全性評価基準」（平成16年1月29日）、「普通肥料の公定規格に関する食品健康影響評価の考え方」（平成16年3月18日）、「遺伝子組換え微生物を利用して製造された添加物の安全性評価基準」（平成16年3月25日）、「遺伝子組換え飼料及び飼料添加物の安全性評価の考え方」（平成16年5月6日）、「家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針」（平成16年9月30日）及び「遺伝子組換え食品（微生物）の安全性評価基準」（平成20年6月26日）を策定した。 食品健康影響評価に関するガイドラインは、食品健康影響評価の科学的妥当性・公平性の確保のため、また、国内外に評価の透明性を確保しながら、申請者等に対して必要なデータの明確化を図るためにも、必要性が高いものと考えられる。 食品安全委員会では、これまでの添加物の食品健康影響評価結果や国内外の安全性評価の考え方を基本に、平成 22 年 5 月に添加物に関する食品健康影響評価指針を取りまとめたこ

改正後	改正前
<u>(平成 22 年 5 月 27 日食品安全委員会決定。以下「平成 22 年指針」という。)</u>を取りまとめたことから、その後は、<u>同指針に基づき食品健康影響評価</u>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<u>食品安全委員会決定</u>)、「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<u>食品安全委員会決定</u>)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<u>食品安全委員会決定</u>)をそれぞれ策定したことに伴い、<u>以後、平成 22 年指針は香料、酵素及び栄養成分関連添加物以外の添加物の食品健康影響評価の際に適用することとした。</u> また、平成 29 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<u>平成 22 年指針を改正した。</u> <u>今般、添加物専門調査会は、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本指針を改正した。また、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、改正した。今後は原則としてこれらに基づき食品健康影響評価を行うこととする。</u>	とから、その後は、<u>本指針に基づき評価</u>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、<u>今後、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する。</u> また、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、<u>本指針の附則とした。</u> <u>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。</u>

改正後	改正前
<u>(脚注 1)</u> <u>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。</u> 第 2 目的 <u>本指針は、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第12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13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食品健康影響評価の指針を定めることを目的とする。</u> 第 3 定義 1 添加物 食品衛生法第 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<u>物をいう。</u> (削る。) (削る。)	(新設) (新設) 第 2 定義 1 添加物 食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 4 条第 2 項に規定する食品の製造の過程において又は食品の加工若しくは保存の目的で、食品に添加、混和、浸潤その他の方法によって使用する物。 2 一日摂取許容量（ADI : acceptable daily intake） <u>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。</u> 3 耐容上限量（UL : tolerable upper intake level）

改正後	改正前
(削る。)	<u>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。</u> 4 無毒性量 (NOAEL : no observed adverse effect level) <u>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。</u>
(削る。)	5 最小毒性量 (LOAEL : lowest observed adverse effect level) <u>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。</u>
(削る。)	6 ベンチマークドーズ (BMD : benchmark dose) <u>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。</u>
(削る。)	7 実質安全量 (VSD : virtually safe dose) <u>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。</u>
(削る。)	8 毒性指標 (エンドポイント) <u>評価対象物質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。</u>
(削る。)	9 安全係数

改正後	改正前
(削る。)	<u>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。</u>
(削る。)	<u>1 0 MOA (mode of action)</u> <u>化学物質の生体への作用機序。</u>
(削る。)	<u>1 1 WOE (weight of evidence) (証拠の重み付け) による評価</u> <u>証拠となる情報の重要性に基づいて評価を行うこと。</u>
(削る。)	<u>1 2 GLP (good laboratory practice)</u> <u>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。</u>
(削る。)	<u>1 3 疫学</u> <u>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。</u>
(削る。)	<u>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)</u> <u>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。</u>
(削る。)	<u>1 5 平成 8 年厚生省ガイドライン</u>

改正後	改正前
2 国際汎用添加物 次の要件をいずれも満たす添加物で、企業等からの添加物としての指定等の要請を待つことなく、指定に向けた検討を進めるものとして厚生労働省が選定した添加物²をいう。 ① <u>FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) で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いるもの</u> ② <u>米国、欧州連合 (EU) 諸国等 (欧米諸国等) 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もの</u> (脚注 2) <u>国際汎用添加物については、平成 14 年 7 月 26 日に開催された薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会 の了承事項に従い、厚生労働省は企業等からの要請を待つことなく、指定に向けた検討を進めることとされている。</u> (削る。)	<u>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)。</u> 1 6 国際汎用添加物 <u>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。</u> (新設) 第 3 目的 <u>本指針は、食品衛生法第 10 条により人の健康を損なうおそれのない添加物を定める場合及び同法第 11 条第 1 項により添加物の規格基準を定める場合の食品健康影響評価に必要</u>

改正後	改正前
第4 添加物の食品健康影響評価に際しての考え方 ア 安全係数については、今後、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、<u>第6の1（3）イの規定を踏まえた専門調査会の判断に委ねる。</u> イ 国際汎用添加物については、最新の科学的知見を調査した上で、原則として JECFA 及び欧米諸国等で行われた評価書に基づく <u>食品健康影響評価（評価書評価）</u> を行う。 ウ 遺伝毒性発がん物質³については、閾値の存在に関して、国際的な議論が行われているが、なお合意に達していないことから、当面、原則として閾値が存在しないとの考えに基づき <u>食品健康影響評価を行う。</u> なお、遺伝毒性発がん物質か否かの判断においては、<u>MOA（Mode of Action）</u> 及び <u>WOE（Weight of Evidence）</u> を考慮し、慎重に検討する必要がある。	<u>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。</u> <u>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。</u> 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、<u>食品安全委員会</u>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、<u>専門調査会の評価に委ねる。</u> 2 <u>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。</u> 3 遺伝毒性発がん物質⁴については、閾値の存在に関して、国際的な議論が行われているが、なお合意に達していないことから、当面、原則として閾値が存在しないとの考えに基づき <u>評価を行う。</u> なお、遺伝毒性発がん物質か否かの判断においては、<u>MOA 及び WOE</u> を考慮し、慎重に検討する必要がある。

改正後	改正前
重に検討する必要がある。 (脚注3) 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 <i>in vivo</i> で（可能であれば発がんの標的臓器で）確認される<u>ことが望ましい</u>。 エ 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。）、<u>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、実質安全量（VSD）等の考え方に基づき総合的に評価を行う。</u> オ <u>妊婦、胎児、乳幼児、小児、高齢者等の特定の集団における評価は、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。</u> カ 医薬品の開発等他の分野において<u>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 <i>in vitro</i> 試験等</u>	(脚注1) 遺伝毒性発がん物質とは、当該物質又はその代謝物がDNAに直接作用する遺伝子突然変異又は染色体異常誘発性を示し、当該遺伝毒性に係る作用が発がん機序の一部であると考えられるものをいう。その遺伝毒性は <i>in vivo</i> で（可能であれば発がんの標的臓器で）確認される<u>必要がある</u>。 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。）<u>又は副生成物が遺伝毒性発がん物質である場合には、その含有量を技術的に可能な限り低減化させるべきであるが、VSD等の考え方に基づき総合的に評価を行う。</u> 5 <u>妊婦・胎児、乳幼児、小児、高齢者等における検討は、リスクを考え得る知見がある場合に必要に応じて行う。</u> 6 医薬品の開発等他の分野において実施され、添加物でも実施が推奨されるような <i>in vitro</i> 試験等（例えば、動

改正後	改正前
(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、<u>ヒト培養細胞を用いた <i>in vitro</i> 試験</u>やヒトの代謝酵素を用いた <i>in vitro</i> 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。 <u>キ 評価対象添加物と医薬品との相互作用に関する知見がある場合には、必要に応じて検討を行う。</u> <u>ク (略)</u> <u>ケ 現段階では、添加物を複数摂取した場合の有害な影響については、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、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⁴。なお、評価対象添加物を含む添加物の複数摂取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評価を行う。</u> <u>(脚注4)</u> <u>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</u>	物を用いた試験において代謝物による有害作用が懸念される場合、ヒトの代謝酵素を用いた <i>in vitro</i> 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。 <u>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必要に応じて行う。</u> <u>8 (略)</u> <u>9 添加物を複数摂取した場合の有害な影響については、食品安全委員会の平成18年度食品安全確保総合調査「食品添加物の複合影響に関する情報収集調査」報告書に基づき、個々の添加物の評価を十分に行うことで、添加物の複合摂取による影響についても実質的な安全性を十分確保することが可能と考えられる。ただし、添加物を複数摂取した場合のリスクに関する知見がある場合は、必要に応じて評価を行う。</u> (新設)

改正後	改正前
<u>コ 現在、JECFA 等で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は、慎重な取扱いをする必要がある。</u> <u>サ 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、新技術に基づき作製されて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、評価の必要が生じた際には、適宜検討することとする。</u> <u>シ 反復投与毒性試験においては、次の点に留意して評価する。</u> <u>(ア) 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評価する。</u> <u>(イ) 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、慎重な取扱いをする必要がある。</u> <u>ス 発がん性試験においては、次の点に留意して評価する。</u> <u>(ア) 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は、原則として</u>	<u>1 0 遺伝子改変動物を用いた試験は、現在、食品安全委員会において一部リスク評価に用いられている事例はあるが、JECFA 等でもほとんど利用されておらず、慎重な取扱いが必要である。</u> <u>1 1 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 を適用できるものではないと考えられており、評価の必要が生じた際には、適宜検討することとする。</u> (新設) (新設)

改正後	改正前
<u>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となるときは、ADI を設定できる。また、評価対象添加物に遺伝毒性が疑われる不純物又は副生成物がやむを得ず生成又は残留する場合においても、必要な検討を行った上で評価対象添加物の ADI の設定が可能な場合が考えられる（上記ウ及びエを参照）。</u> <u>（イ）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考えられる。</u> <u>（ウ）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。</u> <u>（エ）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。</u> <u>（オ）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。</u> <u>セ 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 項の規定に基づき、添加物の名称を既存添加物名簿から消除する場合には、本指針に準じて食品健康影響評価を行う。</u>	（新設）

改正後	改正前
第5 食品健康影響評価に必要な資料等の考え方 <u>ア 食品健康影響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、次のとおりとする。</u> <u>(ア) 評価対象添加物の通常の使用条件下で、下記①～⑤に示す事項に該当する場合には、通常の毒性の評価が必ずしも必要ではない場合もあることから、各事項について検討の上、一部の試験について省略することができるか否かを判断する。</u> ① <u>評価対象添加物が容易に食品内又は消化管内で分解して食品成分と同一物質になること。</u> ② <u>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。</u> ③ <u>評価対象添加物に由来する食品成分の体内への吸収が食品中の当該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。</u> ④ <u>摂取された評価対象添加物の未分解物又は部分分解物が大量に糞便中に排泄されず、かつ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。</u>	第5 評価に必要な資料等の考え方 <u>1 評価に必要とされる資料の範囲や留意事項については、第2章各論及び別表に示すほか、以下のとおりとする。</u> <u>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。</u> <u>(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、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。</u> (新設) (新設) (新設) (新設)

改正後	改正前
⑤ <u>評価対象添加物を使用した食品を摂取したとき、評価対象添加物に由来する食品成分の過剰な摂取が起きないこと。</u> (イ) <u>評価対象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4のイを参照）食品健康影響評価を行う。</u> (ウ) <u>評価対象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、既に指定されている添加物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、一部の試験について省略することができる。</u> イ <u>使用基準又は成分規格の改正に当たっての留意事項については、次のとおりとする。</u> (ア) <u>使用基準の改正に当たっては、次のとおり取扱うこととする。</u> a <u>評価対象添加物が委員会による食品健康影響評価が終了している添加物である場合には、リスク管理機関に対し、使用対象食品の追加、使用量の変更等に基づく一日摂取量の推定に関する資料の提出を求め、更に毒性学的に新たな知見があるときは、当該知見に係る資料も併せて提出を求める。</u> b <u>評価対象添加物が委員会による食品健康影響評価のなされていない添加物である場合には、原則として、リスク管理機関に対し、添加物の指定のための</u>	(新設) (2) <u>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。</u> (3) <u>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。</u> 2 <u>使用基準又は成分規格の改正に当たっての留意事項については、以下のとおりとする。</u> (1) <u>使用基準の改正に当たっては、以下の点に留意する。</u> ① <u>当該添加物が食品安全委員会による食品健康影響評価が終了している添加物である場合には、要請した使用対象食品の追加、使用量の変更等に基づく一日摂取量の推定に関する資料を提出し、その場合であって毒性学的に新たな知見があるときには、当該知見に係る資料も併せて提出する。</u> ② <u>当該添加物が食品安全委員会による食品健康影響評価のなされていない添加物である場合には、原則として、添加物の指定のための評価に必要とされる</u>

改正後	改正前
<u>食品健康影響評価に必要とされる資料の提出を求める。</u> (イ) (略) <u>ウ 食品健康影響評価に当たっての、留意事項については、次のとおりとする。</u> <u>(ア) 食品健康影響評価に必要な資料は要請者の責任において提出されるものであり、当該資料の内容の信頼性も要請者によって確保されなければならない。なお、要請者は、食品健康影響評価に必要な資料として、優良試験所規範（GLP）対応施設等の適正に運営管理されている試験施設において信頼性が保証された試験方法によって実施された試験結果、国際機関における評価書及び科学的に信頼できる文献等を提出することを原則とする。ただし、添加物の安全性に懸念があるとする資料については、検討に必要な場合があるので、当該資料の信頼性等にかかわらず提出するものとする。</u> <u>(イ) 剖検及び病理組織学的評価は、十分な経験を有する者による実施を推奨する。</u> <u>(ウ) 要請に用いた動物試験に関する現存する生データ及び標本は、評価が終了するまでの間保管し、必要に応じ提出できるようにする。</u> (削る。)	<u>資料を提出する。</u> (2) (略) <u>3 評価に必要な資料は要請者の責任において提出されるものであり、当該資料の内容の信頼性も要請者によって確保されなければならない。なお、要請者は、評価に必要な資料として、原則として、適正に運営管理されていると認められる試験施設（GLP 対応施設）等において信頼性が保証された試験方法によって実施された試験結果、国際機関における評価書等の科学的に信頼できる文献等を提出するものとする。ただし、添加物の安全性に懸念があるとする資料については、検討に必要な場合があるので、当該資料の信頼性等にかかわらず提出するものとする。</u> <u>4 剖検及び病理組織学的評価は、十分な経験を有する者</u>

改正後	改正前
(削る。) エ 食品健康影響評価に当たっては、原則として、要請者から提出された資料を使用することとし、必要な資料について不足があると判断された場合、要請者に追加資料を要求する。 第6 食品健康影響評価 1 毒性の評価 (1) 体内動態試験及び毒性試験の解釈 <u>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。</u> <u>試験データの解釈に当たっては、観察された毒性や体内での残留性等が、栄養状態等の添加物以外による偶発的な影響ではなく、添加物の持つ特性であることを科学的に考察する必要がある。エンドポイントの判定に際しては、体内動態及び試験間での動物種や用量の違いを考慮しつつ、一般状態、体重、摂餌量、血液</u>	<u>による実施を推奨する。</u> <u>5 動物試験の生データ及び標本は、GLP に規定された期間又は評価が終了するまでの間保管し、必要に応じ提出できるようにする。</u> <u>6 評価に当たっては、原則として、要請者から提出された資料を使用することとし、評価に必要な資料について不足があると判断された場合、要請者に追加資料を要求する。</u> 第6 体内動態試験及び毒性試験の解釈 <u>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。</u> <u>試験データの解釈に当たっては、観察された毒性や体内での残留性等が、栄養状態等の添加物以外による偶発的な影響ではなく、添加物の持つ特性であることを科学的に考察する必要がある。エンドポイントの判定に際しては、体内動態及び試験間での動物種や用量の違いを考慮しつつ、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、病理検査等の関連する所見について、試験ごとの統計学的な有意性や用量相関性に関し、合理的な科学的解釈を行わなければならない。また、その際に、毒性の作用機序について可能</u>

改正後	改正前
<u>学的検査、血液生化学検査、尿検査、病理検査等の関連する所見について、試験ごとの統計学的な有意性や用量相関性に関し、合理的な科学的解釈を行わなければならない。また、その際に、毒性の作用機序について可能な限り明確にする。</u> <u>(2) NOAEL の決定</u> <u>ある試験において NOAEL を決定するに当たっては、適正な用量が設定されているかを検討する必要がある。具体的には、毒性試験においては、最高用量は毒性影響が認められる用量、最低用量は何ら毒性影響が認められない用量とし、かつ、用量反応関係がみられるように各用量段階を設定すべきである。ただし、混餌投与の場合は、栄養障害が起こらないように配慮し、通常、飼料添加濃度 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。</u> <u>(3) ADI の設定の考え方</u> <u>ADI の設定に係る基本的な考え方は、次によるものとする。</u> <u>ア 毒性試験を総合的に評価した結果、複数の NOAEL</u>	<u>な限り明確にする。</u>

改正後	改正前
<u>を基に ADI を設定する場合、動物種、毒性試験ごとに比較した上で、原則として、最小の NOAEL を根拠とする。しかし、ある試験が明らかにその他の試験よりも試験設計やその結果において妥当なものであり、それらの試験期間が異なっているときには、最終的な評価に用いる NOAEL を決定する際には、より長期、より妥当な試験に特別な比重を置く。また、代謝及び薬物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 を求めることもできる。なお、ベンチマークドーズ法 (BMD 法)⁵により得られた BMDL (Benchmark Dose Lower Confidence Limit) を用いることもできる。</u> <u>(脚注 5)</u> <u>「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)</u> <u>イ 安全係数は種差と個体差を考慮し、100 とする。ただし、安全係数 100 は不変のものではなく、次のような毒性の性質や試験データなどを踏まえて設定する。</u> <u>(ア) ヒトの試験データを用いる場合、種差を考慮する必要はなく、個体差を考慮して、調査集団数等から安全係数 1～10 を用いる。</u>	

改正後	改正前
<u>(イ) 情報が不十分な場合、評価対象添加物が重篤な毒性⁶を示す場合等においては、それぞれの要因に対して追加の安全係数 1～10 を用いる。</u> <u>(脚注 6)</u> <u>「食品添加物の安全性評価の原則 (IPCS, EHC70)」では、次の例を挙げている。</u> ① <u>発生毒性試験においてみられた不可逆的な作用。</u> ② <u>発がん性の所見。</u> <u>(ウ) LOAEL を基に ADI を設定する場合、追加の安全係数 1～10 を用いる。</u> <u>ウ 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。</u> <u>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。</u>	

改正後	改正前
エ <u>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。</u> オ <u>次のような場合にはADIを設定しないことがある。</u> ① <u>毒性が極めて低いと判断される添加物</u> ② <u>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</u> ③ <u>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</u> 2 <u>ばく露評価</u> <u>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。</u> <u>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。</u> <u>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、最新の委員会決定に基づく平均体重を用いて推定する。</u>	

改正後	改正前
3 リスクの判定 <u>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、食品健康影響評価結果は次に掲げる文言により示す。</u> <u>(1)「許容一日摂取量を〇〇とする。」</u> <u>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</u> <u>(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。」</u> <u>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</u> <u>(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。」</u> <u>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(MOE)の評価を行う場合</u> <u>(4)「許容一日摂取量を設定できない。」</u> <u>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</u> 第7 食品健康影響評価の見直し	第7 リスク判定

改正後	改正前
<u>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や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、各種判断を見直す必要が生じた場合は、適宜、食品健康影響評価を行い、又はその見直しを行う。</u>	<u>1 ADI の設定の考え方</u> <u>ADI の設定に係る基本的な考え方は、次によるものとする。</u> <u>(1) 毒性試験を総合的に評価した結果、複数の NOAEL を基に ADI を設定する場合、動物種、毒性試験ごとに比較した上で、原則として、最小の NOAEL を根拠とする。</u> <u>(2) 安全係数は種差と個体差を考慮し、100（種差 10、個体差 10）を基本とする。ただし、安全係数 100 は不変のものではなく、以下のとおり毒性の性質や試験データなどを踏まえて設定する。</u> <u>① ヒトの試験データを用いる場合、種差を考慮する必要はなく、個体差を考慮して、調査集団数等から安全係数 1～10 を用いる。</u> <u>② 情報が不十分な場合、評価対象添加物が重篤な毒性²を示す場合等においては、それぞれの要因に対して追加の安全係数 1～10 を用いる。</u> <u>(脚注 2)</u> <u>「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。</u> <u>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。</u> <u>b) 発がん性の所見。</u>

改正後	改正前
	③ <u>LOAEL を基に ADI を設定する場合、追加の安全係数 1～10 を用いる。なお、この際、ベンチマークドーズを用いることもできる。</u> <u>(3) 評価結果の文言については、以下に従う。</u> 添加物専門調査会の評価結果の文言について <pre> graph LR A[評価可能 (データが十分)] --> B[ADI を設定できる。] A --> C[ADI を設定できない。] B --> D["①「ADI を設定する。 ADI を〇〇とする。」"] B --> E["②「ADI を特定する必要はない。」"] C --> F["③「ADI を設定できない。」"] </pre> ※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 ADI を特定する必要はない。 例：アカネ色素「・・・遺伝毒性及び腎臓への発がん性が認められており、アカネ色素について ADI を設定できない。」 2 <u>NOAEL の決定</u> <u>ある試験において NOAEL を決定するにあたっては、適正な用量が設定されているかを検討する必要がある。</u> <u>具体的には、毒性試験においては、最高用量は毒性影響が認められる用量、最低用量は何ら毒性影響が認められない用量とし、かつ、用量反応関係がみられるように各</u>

改正後	改正前
第8 指針の見直し <u>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、本指針の見直しを行う。</u>	<u>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ときは、それ以上の投与量で実施する必要はない。</u> <u>なお、異なる動物種で 2 つ以上の試験が行われている場合には、各々の試験から NOAEL が求められる。ADI を算出するための NOAEL は、最も低い用量で毒性影響を示した動物試験から求められた NOAEL である。しかしながら、ある試験が明らかにその他の試験よりも試験設計やその結果において妥当なものであり、それらの試験期間が異なっているときには、ADI を算出するための NOAEL を決定する際には、より長期でより妥当な試験に特別な比重をおく。また、代謝及び薬物動力的データを利用できるときには、毒性影響に関してヒトに最も類似した動物種を用いた試験に基づき、ADI を算出するための NOAEL を求めることもできる。</u> 第8 再評価 <u>許可された添加物であっても、有害な影響の可能性について継続的に監視すべきであり、毒性学の進歩等によって有害な影響が指摘された場合は、その添加物を再評価すべきであ</u>

改正後	改正前
第 9 香料の食品健康影響評価 <u>添加物のうち、着香の目的に使用されるもの（香料）については、「香料に関する食品健康影響評価指針」に基づき食品健康影響評価を行う。</u> 第 10 酵素の食品健康影響評価 <u>添加物のうち酵素については、「添加物（酵素）に関する食品健康影響評価指針」に基づき食品健康影響評価を行う。</u> 第 11 栄養成分関連添加物の食品健康影響評価 <u>添加物であって、ビタミン、ミネラル等の栄養強化の目的で使用されるもの（栄養成分関連添加物）については、「栄養成分関連添加物に関する食品健康影響評価指針」に基づき食品健康影響評価を行う。</u> 第 2 章 各論 <u>食品健康影響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。ただし、加工助剤の食品健康影響評価の考え方については第 3 章を、母乳代替食品の</u>	<u>る。</u> <u>過去に評価された添加物について、安全性を疑われる重要なデータが新たに得られた場合には、当該添加物について迅速な再評価を行うべきである。</u> （新設） （新設） （新設） 第 2 章 各論 <u>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。</u>

改正後	改正前
<u>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については第 4 章を、それぞれ参照するものとする。</u> 第 1 評価対象添加物の概要 1 ～ 4 (略) 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 (ア) 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 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。 (イ) (略) 7 (略) 第 2 安全性に係る知見 <u>各試験における留意事項については、次に示すとおりである。具体的な試験の実施方法については、原則として、国際</u>	第 1 評価対象添加物の概要 1 ～ 4 (略) 5 物理化学的性質 化学名 (和名、英名、CAS 番号)、分子式、分子量、構造式、製造方法、性状、安定性 (食品中も含む)、成分規格案等 6 使用基準案 (1) 添加物の安全性及び有効性を総合的に検討し、使用対象食品、使用量等を限定するため、使用基準を設定する必要があると判断した場合には、当該使用基準を設定する根拠を明らかにしなければならない。設定に当たっては、一日摂取量の推計 (第 2 章第 4 を参照) により求めた推定一日摂取量と、毒性試験から求められる ADI を比較した結果等も考慮する。 (2) (略) 7 (略) 第 2 安全性に係る知見 (新設)

改正後	改正前
<u>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（例を【試験方法の例】に示す。）に準拠するものとする。</u> 1 体内動態試験 （削る。） <u>ア （略）</u> <u>イ げっ歯類1種（通常、ラット）及び非げっ歯類1種（通常、イヌ）の合計2種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。</u> <u>ウ 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、体内動態（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追加する。</u> <u>エ 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、可能であれ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。</u> <u>オ 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、被験物質の血中濃度、尿・糞等への排泄</u>	1 体内動態試験 <u>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。</u> <u>（1） （略）</u> <u>（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。</u> <u>（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。</u> （新設） <u>（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</u>

改正後	改正前
泄量、各臓器内濃度の経時的变化、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。 カ 吸収、分布、代謝及び排泄の結果（最高血漿中濃度、各臓器内濃度の経時的变化、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。 キ・ク （略） <u>【試験方法の例】</u> <u>・OECD テストガイドライン 417（トキシコキネティクス）</u> 2 毒性試験 <u>（１）遺伝毒性試験</u> <u>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。</u> <u>標準的組合せ（「微生物を用いる復帰突然変異試験」、</u> <u>「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、</u> <u>マウスリンフォーマ TK 試験（MLA）又は <i>in vitro</i> 小核試験をもって代えることができる。また、標準的組</u>	量、各臓器内濃度の継時的变化、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。 <u>（５）</u> 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。 <u>（６）・（７）</u> （略） （新設） 2 毒性試験 （新設）

改正後	改正前
<u>合せの結果を補足するための追加試験としては、次の試験が例として挙げられる。</u> <u>【遺伝子突然変異を指標とする試験の例】</u> <u>・哺乳類培養細胞を用いる遺伝子突然変異試験</u> <u>・げっ歯類を用いる遺伝子突然変異試験</u> <u>・ <i>in vivo</i> トランスジェニック動物突然変異試験</u> <u>【染色体異常を指標とする試験の例】</u> <u>・げっ歯類の骨髄細胞を用いる染色体異常試験</u> <u>・げっ歯類の生殖細胞を用いる染色体異常試験</u> <u>・げっ歯類を用いる優性致死試験</u> <u>・哺乳類の細胞を用いる姉妹染色分体交換（SCE）試験</u> <u>【DNA 損傷を指標とする試験の例】</u> <u>・哺乳類の細胞を用いる不定期 DNA 合成（UDS）試験</u> <u>・単細胞ゲル電気泳動試験（コメット試験）</u> <u>ただし、技術的な制約から、標準的組合せを構成する試験のいずれかが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行う。</u> <u>試験結果は、次のように判断を行う。</u>	

改正後	改正前
ア 「微生物を用いる復帰突然変異試験」で試験結果が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 <i>in vivo</i> 試験(コメット試験、<i>in vivo</i> 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。 イ 「哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験」で試験結果が陽性であり、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。 ウ 「哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験」で試験結果が陽性であっても、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ると判断することができる。 (2) 反復投与毒性試験 ア げっ歯類1種(通常、ラット)及び非げっ歯類1種(通常、イヌ)、又はげっ歯類2種(通常、ラット、マウス又はハムスター)で実施する。雌雄の動物を原則として同数用いる。 イ 原則として、亜急性毒性試験(亜慢性毒性試験)及び慢性毒性試験を実施する。 ウ 投与期間は、原則として、亜急性毒性試験(亜慢	(1) 亜急性毒性試験及び慢性毒性試験 ① げっ歯類1種(通常、ラットが用いられる。)及び非げっ歯類1種(通常、イヌが用いられる。)で実施する。雌雄の動物を原則として同数用いる。 (新設) ② 投与期間は、亜急性毒性試験については28日間、

改正後	改正前
<u>性毒性試験</u>)については90日間、慢性毒性試験については12か月以上とする。 ただし、90日間の試験結果がない場合には、28日間の試験結果、その他の試験結果等に基づき、評価に必要な資料として十分であるか総合的に検討する。 エ (略) オ 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<u>NOAEL</u>を求めるに当たって適切なものにする。 カ (略) (削る。) キ 神経毒性又は免疫毒性が疑われた場合には、必要に応じ、<u>OECDテストガイドライン、WHO/IPCS(国際化学物質安全性計画)のガイダンス</u>等に準拠した追加の試験を検討する。 (削る。)	90日間、慢性毒性試験については12か月以上とする。 ただし、90日間の試験を行った場合には、28日間の試験は省略できる。 ③ (略) ④ 用量段階は、対照群のほかに少なくとも3段階の投与群を設定する。設定した投与群についてはその根拠を明確にするとともに、その公比は<u>適切なNOAEL</u>が求められるものにする。 ⑤ (略) ⑥ 対照群にも観察される自然発生性病変の頻度又は程度が投与により増加した場合、背景データの範囲内であっても、その頻度又は程度に用量相関性がみられる等生物学的な有意差が認められたときは、原則として投与による影響とする。 ⑦ 神経毒性又は免疫毒性³が疑われた場合には、必要に応じ、<u>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</u>等に準拠した追加の試験を検討する。 (脚注3) ここでは、生体に摂取された物質が非意図的かつ抗原非特異的に

改正後	改正前
(削る。) ク <u>アにかかわらず、慢性毒性試験のげっ歯類 1 種については、慢性毒性／発がん性併合試験のげっ歯類 1 種をもって代えることができる。</u> ケ (略) <u>【試験方法の例】</u> ・<u>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)</u> ・<u>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)</u> ・<u>OECD テストガイドライン 452 (慢性毒性試験)</u> ・<u>OECD テストガイドライン 453 (慢性毒性／発がん性併合試験)</u> (3) 発がん性試験 ア <u>げっ歯類 2 種 (通常、ラット、マウス又はハムスター) で実施する。雌雄の動物を原則として同数用</u>	<u>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。</u> ⑧ <u>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。</u> ⑨ <u>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。</u> ⑩ (略) (新設) (2) 発がん性試験 ① <u>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。)</u> で実施する。雌雄の動物を

改正後	改正前
いる。 <u>イ</u> (略) <u>ウ</u> 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 <u>NOAEL</u> を求めるに当たって適切なものにする。 <u>エ</u> (略) (削る。) (削る。) (削る。)	原則として同数用いる。 <u>②</u> (略) <u>③</u> 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<u>適切な NOAEL</u> が求められるものにする。 <u>④</u> (略) <u>⑤</u> <u>発がん性が陽性の場合、遺伝毒性が陽性であり、遺伝毒性発がん物質と判断されるとき、原則として ADI の設定はできないが、遺伝毒性が陰性であり、非遺伝毒性発がん物質であることが明らかなきときは、ADI を設定できる。また、評価対象添加物に遺伝毒性が疑われる不純物又は副生成物がやむを得ず生成又は残留する場合においても、必要な検討を行った上で当該添加物の ADI の設定が可能なきがある（第 1 章第 4 の 3 及び 4 を参照）。</u> <u>⑥</u> <u>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。</u> <u>⑦</u> <u>腫瘍の非好発部位における腫瘍の増加が認められ</u>

改正後	改正前
(削る。) (削る。) <u>オ アにかかわらず、発がん性試験のげっ歯類 1 種については、慢性毒性／発がん性併合試験のげっ歯類 1 種をもって代えることができる。</u> <u>カ</u> (略) <u>【試験方法の例】</u> <u>・ OECD テストガイドライン 451 (癌原性試験)</u> (削る。) (4) 生殖毒性試験 (削る。) <u>ア</u> げっ歯類 1 種 (通常、ラット) で実施する。雌雄	<u>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。</u> ⑧ <u>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。</u> ⑨ <u>動物種に特有の毒性所見 (例えば、げっ歯類に特異的な甲状腺濾胞上皮の肥大、過形成及び腫瘍、雄ラットに特異的な腎障害及び腫瘍) については、この特性に留意する必要がある。</u> ⑩ <u>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。</u> ⑪ (略) (新設) <u>(3) 1 年間反復投与毒性／発がん性併合試験</u> <u>(1) 及び (2) の留意事項に準じる。</u> (4) 生殖毒性試験 <u>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。</u> ① <u>げっ歯類 1 種以上 (通常、ラットが用いられる。)</u>

改正後	改正前
の動物を原則として同数用いる。 イ (略) ウ 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 <u>NOAEL</u> を求めるに当たって適切なものにする。 エ (略) オ <u>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、WHO/IPCS のガイダンス等に準拠した追加の試験を検討する。</u> <u>【試験方法の例】</u> ・<u>OECD テストガイドライン 416 (二世世代生殖毒性試験)</u> (5) <u>発生毒性試験</u> (削る。) ア <u>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) の合計2種で実施する。</u>	で実施する。雌雄の動物を原則として同数用いる。 ② (略) 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 <u>適切なNOAEL</u> が求められるものにする。 ④ (略) 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、<u>ICH ガイドライン</u>等に準拠した追加の試験を検討する。 (新設) (5) <u>出生前発生毒性試験</u> <u>平成8年厚生省ガイドラインの「催奇形性試験」に準じて以下のとおり行うが、投与期間は、少なくとも着床日から出産予定日の前日までとし、妊娠動物に連日投与することとする。</u> ① <u>げっ歯類1種以上 (通常、ラットが用いられる。)</u> 及び非げっ歯類 (通常、<u>ウサギが用いられる。</u>) の合計 <u>2種以上</u> で実施する。

改正後	改正前
イ <u>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、妊娠動物に連日投与することとする。</u> ウ <u>被験物質は強制経口投与を原則とし、妊娠中の急激な体重変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、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。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。</u> エ <u>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 <u>NOAEL</u> を求めるに当たって適切なものにする。</u> <u>【試験方法の例】</u> <u>・ OECD テストガイドライン 414 (発生毒性試験)</u> (削る。)	(新設) ② <u>被験物質は経口により強制投与する。</u> ③ <u>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 <u>NOAEL</u> が求められるものにする。</u> (新設) <u>(6) 遺伝毒性試験</u> <u>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</u>

改正後	改正前
	<u>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 <i>in vitro</i> 小核試験をもって代えることができる。また、標準的組合せの結果を補足するための追加試験としては、平成 8 年厚生省ガイドラインに例示されているもののほか、単細胞ゲル電気泳動試験 (コメット試験)、<i>in vivo</i> トランスジェニック動物突然変異試験が例として挙げられる。</u> <u>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。</u> <u>試験結果の判断手順は以下のとおり。</u> ① <u>「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 <i>in vivo</i> 試験 (コメット試験、<i>in vivo</i> 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。</u> ② <u>「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」</u>

改正後	改正前
(6) アレルゲン性²試験 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、<u>アレルゲン性の可能性がある場合には、適切な感作及び惹起方法で試験を実施する。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、モルモットを用いた皮膚感作性試験やマウスを用いたリンパ節反応試験を利用することができる。また、類似の化学物質でアレルゲン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。</u> <u>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) に基づいた OECD テストガイドラインが作</u>	<u>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。</u> ③ <u>「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ると判断することができる。</u> (7) アレルゲン性⁴試験 <u>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、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ゲン性試験を実施する必要があるが、モルモットを用いた皮膚感作性試験 (例: OECD テストガイドライン 406 のうちマキシミゼーション試験 (GPMT)) 又はマウスを用いたリンパ節反応試験 (例: OECD テストガイドライン 429 (局所リンパ節試験 (LLNA))) を利用することができる。</u> <u>なお、タンパク質を構成成分とする添加物のアレル</u>

改正後	改正前
<u>成されている。評価に当たっては、単独の試験ではアレルギー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。</u> <u>【試験方法の例】</u> <u>・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））</u> <u>・OECD テストガイドライン 429（マウス局所リンパ節試験（LLNA））</u> <u>・OECD テストガイドライン 442C（ペプチド結合性試験（DPRA））</u> <u>・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））</u> <u>・OECD テストガイドライン 442E（<i>in vitro</i> ヒト細胞株活性化試験（h-CLAT））</u> <u>なお、「添加物（酵素）に関する食品健康影響評価指針」の第2章第2の3（3）のとおり、酵素を対象として、アレルギー性について懸念がないか、総合的に判断することとされており、タンパク質（酵素を除く。）</u>	<u>ゲン性の評価については、「遺伝子組換え食品（微生物）の安全性評価基準（平成20年6月26日食品安全委員会決定）」に準じて行うこととする。</u>

改正後	改正前
<u>を主成分とする添加物のアレルギー性の評価については、同指針に準じて行うこととする。</u> (脚注 7) (略) (脚注 8) <u>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.</u> (削る。) (7) 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、WHO/IPCS のガイダンス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	(脚注 4) (略) (新設) <u>(8) 一般薬理試験</u> <u>平成 8 年厚生省ガイドラインの「一般薬理試験」に準じる。</u> (9) その他の試験 亜急性毒性試験等において神経毒性が疑われた場合には、必要に応じ、OECD テストガイドライン等に準拠した追加の試験を行う。 亜急性毒性試験等において免疫毒性が疑われた場合には、必要に応じ、ICH ガイドライン等に準拠した追加の適切な免疫機能試験を行う。また、既知の知見が

改正後	改正前
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。 <u>一般薬理試験に関する知見がある場合には、必要に応じ、当該知見を提出する。</u> 3 ヒトにおける知見 <u>ヒトにおける適切な臨床試験、疫学データ等があれば評価に活用する。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ことが多いことから、ヒトにおける知見を重視する。</u> (削る。) 第3 一日摂取量の推計及び考察 <u>ア 第1章第6の2に準じる。</u>	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。 (新設) 第3 ヒトにおける知見 <u>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。</u> 第4 一日摂取量の推計 <u>1 我が国における一日摂取量を推計する。推計に当たっては、摂取量の推計値が過小にならないよう留意する。原則として、使用対象食品の一日摂取量に添加物の使用量を乗じて求める。食品の一日摂取量は、国民健康・栄養調査の食品群別摂取量又はその他の資料等により適切</u>

改正後	改正前
<u>イ</u> 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。 <u>ウ</u> (略) (削る。) (削る。) (削る。)	<u>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。</u> <u>2</u> 推定一日摂取量と、毒性試験から求められる ADI を比較した結果について考察する。なお、考察に当たっては、同種の添加物等が併せて摂取される場合等の安全性についても、累計した推定一日摂取量とグループ ADI とを比較すること等により、必要に応じて検討する。 <u>3</u> (略) 第 5 香料の評価方法 <u>「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)に従う。</u> 第 6 酵素の評価方法 <u>「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)に従う。</u> 第 7 栄養成分関連添加物の評価方法 <u>「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 日食品安全委員会決定)に従う。</u>

改正後	改正前
第3章 加工助剤の食品健康影響評価の考え方 <u>添加物のうち加工助剤⁹として使用する殺菌料及び抽出溶媒については、平成29年7月の改正により食品健康影響評価の考え方が平成22年指針に追加されており、その後は、同指針に基づき食品健康影響評価を行ってきたところである。</u> <u>今般、委員会の食品健康影響評価技術研究として実施された、「体内移行に着目した食品添加物のリスク評価手法に関する研究」¹⁰の研究成果を踏まえ、添加物専門調査会では、今後の加工助剤の毒性の評価、ばく露評価及びリスクの判定について、次のとおり取り扱うこととする。なお、本章に規定がない事項については、第1章及び第2章の規定を適用する。</u> <u>(脚注9)</u> <u>本章においては、食品の加工の際に使われる食品添加物のうち、次の条件のいずれかに合うものをいう。(食品の安全性に関する用語集(第6版)(令和元年12月食品安全委員会)から)</u> ① <u>最終的に食品として包装する前に食品から除去されるもの</u> ② <u>食品中に通常存在する成分に変えられ、かつ、その成分の量が食品中に通常存在する量を有意に増加させないもの</u> ③ <u>最終食品中に、ごく僅かなレベルでしか存在せず、その食品に影響を及ぼさないもの</u> <u>(脚注10)</u> <u>梅村 隆志ら、平成31年度 食品健康影響評価技術研究「体内</u>	(新設)

改正後	改正前
<u>移行に着目した食品添加物のリスク評価手法に関する研究」(課題番号：1901)</u> <u>第1 適用範囲</u> <u>本章の規定は、原則として、加工助剤で、不純物、副生成物又は分解物を含めた一日摂取量の推計が可能なものの食品健康影響評価を行う場合に適用する。</u> <u>第2 食品健康影響評価の手順</u> <u>本章では、評価対象物質の一日摂取量の推計に応じて、評価に必要な各種毒性等試験の結果等を用い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、次の手順で食品健康影響評価を行う。</u> <u>① 残留試験の結果等から求められる一日摂取量の推計に基づき、評価対象物質の推計摂取量区分を判断する（詳細は第3を参照。）。</u> <u>② 推計摂取量区分ごとに要求される各種毒性等試験の結果等に基づき、評価対象物質の毒性を評価する（詳細は第4及び第6を参照。）。</u> <u>③ 評価対象物質の毒性の評価及びばく露評価結果に基づき、評価対象物質の摂取によるリスクを判定する（詳細は第5を参照。）。</u> <u>第3 推計摂取量区分の判断</u>	

改正後	改正前
1 概要 <u>一日摂取量の推計は、第1章第6の2の規定に代えて、原則として、残留試験の結果から最終食品において想定される最大残留量を求め、当該残留量と使用対象食品の一日摂取量を乗じて求める。使用中に生じる可能性がある分解物等についても、原則として、同様に一日摂取量を推計する。</u> <u>残留試験の結果、検出限界以下である場合は、検出限界を、検出されるものの定量限界以下である場合は、定量限界を原則として最大残留量とする。</u> <u>科学的な理由により、適切な残留試験を実施することが困難な物質の場合、一日摂取量の推計は、最大使用量又は理論的な最大残留量と使用対象食品の一日摂取量を乗じて求めることもできる。</u> <u>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。一日摂取量の推計に当たっては、最新の委員会決定に基づく平均体重を用いる。</u> <u>評価対象物質の推計摂取量区分の判断は、原則として、推計した一日摂取量を表1の推計摂取量範囲に当てはめて行う。なお、推計方法等により一日摂取量が過大な見積もりとなるような場合には、総合的に判断することができる。</u>	

表 1 推計摂取量区分

区分	推計摂取量範囲
区分 a	90 µg/人/日 以下
区分 b	90 µg/人/日 超 2,000 µg/人/日 以下
区分 c	2,000 µg/人/日 超

【参考】各推計摂取量区分について

○ 「区分 a」

推計摂取量が、Munro (1996)¹¹による Cramer 構造分類クラスⅢの毒性学的懸念の閾値 (TTC) 以下に相当する区分。生体にとって問題となる遺伝毒性は特段ないと判断できる場合、一般的に、非発がん毒性及び非遺伝毒性発がん性に対する懸念の程度は低いと推定される。

○ 「区分 b」「区分 c」

一般的に、非発がん毒性及び非遺伝毒性発がん性に対する懸念の程度が低いとはあらかじめ言えない区分。ばく露量の観点からは、「区分 b」は「区分 c」よりも懸念の程度が低いと想定される。

(脚注 11)

Munro IC, Ford RA, Kennepohl E and Sprenger JG: Correlation of a structural class with No Observed-Effect-Levels:

改正後	改正前
<u>a proposal for establishing a threshold of concern. Food Chem. Toxicol., 1996; 34: 829–867.</u> <u>2 残留試験及び分析の基本要件</u> <u>原則として、次のいずれも満たす残留試験結果及び分析結果を用いて評価を行う。</u> ① <u>残留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残留試験結果及び分析結果</u> ② <u>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て得た分析結果</u> <u>第4 毒性の評価</u> <u>1 概要</u> <u>原則として、表2に示す推計摂取量区分ごとに必要とされる各種毒性等試験の結果等に基づき、評価対象物質の毒性を検討する。ただし、第6の1及び2に該当する場合は、同1及び2に記載の試験の結果も要求する。</u> <u>また、評価に必要であると判断する場合は、追加で毒性等試験の結果等を要求することがある。</u> <u>各試験項目の詳細については、第2章第2の規定に従う。ただし、殺菌料等の評価においては、特に、使用中に生じる可能性のある分解物等の評価が必要となることがある。(本則第1章第4のクを参照)</u>	

改正後		改正前												
表 2 各推計摂取量区分で要求する試験項目 <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">推計摂取量区分</th><th>試験項目</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>区分 a</td><td>90 µg/人/日 以下</td><td>遺伝毒性試験</td></tr> <tr> <td>区分 b</td><td>90 µg/人/日 超 2,000 µg/人/日 以下</td><td>遺伝毒性試験 亜急性毒性（亜慢性毒性）試験^{1 2}</td></tr> <tr> <td>区分 c</td><td>2,000 µg/人/日 超</td><td>体内動態試験 遺伝毒性試験 反復投与毒性試験 発がん性試験 生殖毒性試験 発生毒性試験 アレルギー性試験</td></tr> </tbody> </table> 注) 表 2 の試験項目に加えて、推計摂取量区分を問わず、評価対象物質に関して、利用可能な情報（特に、各推計摂取量区分で試験結果を必須としていない毒性に関する情報）を収集し、提出することを要求する。 (脚注 1 2) 原則として、「90 日間反復投与試験」とする。		推計摂取量区分		試験項目	区分 a	90 µg/人/日 以下	遺伝毒性試験	区分 b	90 µg/人/日 超 2,000 µg/人/日 以下	遺伝毒性試験 亜急性毒性（亜慢性毒性）試験 ^{1 2}	区分 c	2,000 µg/人/日 超	体内動態試験 遺伝毒性試験 反復投与毒性試験 発がん性試験 生殖毒性試験 発生毒性試験 アレルギー性試験	
推計摂取量区分		試験項目												
区分 a	90 µg/人/日 以下	遺伝毒性試験												
区分 b	90 µg/人/日 超 2,000 µg/人/日 以下	遺伝毒性試験 亜急性毒性（亜慢性毒性）試験 ^{1 2}												
区分 c	2,000 µg/人/日 超	体内動態試験 遺伝毒性試験 反復投与毒性試験 発がん性試験 生殖毒性試験 発生毒性試験 アレルギー性試験												
第 5 リスクの判定														

改正後	改正前
<u>1 概要</u> <u>第1章第6の3の規定に代えて、次のように行う。</u> <u>評価対象物質の推計摂取量区分が「区分 a」である場合、遺伝毒性試験の結果に基づき、リスクの判定を行う。</u> <u>評価対象物質の推計摂取量区分が「区分 b」又は「区分 c」である場合、評価対象物質の推定一日摂取量を、評価対象物質の NOAEL 等と比較し、評価対象物質の摂取による対象となるヒト集団における健康へのリスクの程度を推定する。</u> <u>なお、国際的に以前から使用されている添加物等については、使用経験等も考慮する。</u> <u>2 リスクの判定の考え方の原則</u> <u>(1) 推計摂取量区分が「区分 a」である場合</u> <u>i 遺伝毒性物質と判断された評価対象物質の取扱い</u> <u>遺伝毒性発がん物質との判断のなされた添加物については、原則として承認すべきではない。一方、添加物の製造等においてやむを得ず含有される不純物、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。(第1章第4のエを参照)</u> <u>ii 遺伝毒性物質と判断されなかった評価対象物質の取扱い</u>	

改正後	改正前
<u>推計摂取量区分が「区分 a」であれば、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、一般的に、健康へのリスクの程度は十分に低いと推定する。</u> <u>(2) 推計摂取量区分が「区分 b」又は「区分 c」である場合</u> <u>i 遺伝毒性物質と判断された評価対象物質の取扱い</u> <u>上記 (1) i と同様に評価する。</u> <u>ii 遺伝毒性物質と判断されなかった評価対象物質の取扱い</u> <u>原則として、次のように MOE の評価を行う。</u> <u>ア 毒性試験を総合的に評価した結果、複数の NOAEL が得られた場合は、動物種、毒性試験ごとに比較した上で、原則として最小の NOAEL を評価に用いる。</u> <u>イ NOAEL 等と推定一日摂取量とを比較して MOE の評価を行う。ただし、評価対象物質が食品の製造過程において除去・分解される場合は、一日摂取量の推計は過大な見積もりになることがあるため、総合的に評価する。</u> <u>第 6 特別な考慮が必要な物質及び毒性影響</u> <u>1 特別な考慮が必要な物質</u>	

改正後	改正前
<u>殺菌料等の反応性の高い物質、金属類、無機物、タンパク質等の特別な考慮が必要な物質については、推計摂取量区分が「区分 a」である場合であっても、原則として「区分 b」に相当する試験結果を要求する。</u> 2 特別な考慮が必要な毒性影響 (1) 神経毒性 <u>推計摂取量区分を問わず、神経毒性に特化した毒性試験の実施は必須としない。ただし、利用可能な情報から神経毒性が疑われる場合は、推計摂取量区分を問わず、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。</u> (2) 免疫毒性 <u>推計摂取量区分を問わず、免疫毒性に特化した毒性試験の実施は必須としない。ただし、利用可能な情報から免疫毒性が疑われる場合は、推計摂取量区分を問わず、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。</u> (3) 内分泌活性 <u>推計摂取量区分を問わず、内分泌活性に特化した試験の実施は必須としない。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、推計</u>	

改正後	改正前
<u>摂取量区分を問わず、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¹³の結果を要求することがある。</u> <u>(脚注13)</u> <u>評価対象物質の推定摂取量及び予想される毒性影響を考慮し、OECD Conceptual Framework for Testing and Assessment of Endocrine Disruptors も踏まえた上で必要な対応を検討する。</u> <u>第4章 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</u> <u>母乳代替食品¹⁴のうち概ね生後4か月までの乳児を対象¹⁵にした食品に使用する添加物については、平成22年指針に基づき、食品健康影響評価を行ってきたところである。概ね生後4か月までの乳児にとって母乳又は調製乳は唯一の栄養源であり、乳児の外来化学物質に対する吸収・分布・代謝・排泄機構や感受性は成人とは異なると考えられていることから、乳児を対象にした添加物の食品健康影響評価については、その特殊性を考慮したリスク評価方法が求められている。</u> <u>今般、委員会の食品健康影響評価技術研究として実施された、「乳児を対象とした評価手法に関する研究」¹⁶の研究成果</u>	(新設)

改正後	改正前
<u>を基に、添加物専門調査会では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毒性の評価、ばく露評価及びリスクの判定について、次のとおり取り扱うこととする。なお、本章に規定がない事項については、第1章及び第2章の規定を適用する。</u> <u>(脚注14)</u> <u>母乳代替食品は、「乳及び乳製品の成分規格等に関する省令及び食品、添加物等の規格基準の一部改正について（平成30年8月8日生食発0808第1号厚生労働省大臣官房生活衛生・食品安全審議官通知）」において、「母乳代替食品とは、母乳の代替として飲用に供する調製粉乳、調製液状乳及びこれ以外の育児用粉乳をいうこと」と記載されている。</u> <u>(脚注15)</u> <u>JECFAでは12週齢までの乳児向けの添加物を評価する際に考慮する事項が示されている。また、EFSAでは16週齢までの乳児向けの infant formula を対象とした添加物を主対象とし、そのリスク評価を行うガイダンスが示されている。</u> <u>(脚注16)</u> <u>梅村 隆志ら、平成30年度 食品健康影響評価技術研究「食品添加物のリスク評価手法に関する研究－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際動向等を踏まえた提言－」</u>	

改正後	改正前
(課題番号 1805) 第 1 適用範囲 本章は、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を行う場合に適用する。 第 2 毒性の評価 第 2 章第 2 の規定に従い、評価対象添加物の全般的な生体影響を検討し、第 1 章第 5 で定められた資料に加え、原則として、次の事項に沿って考察する。ただし、合理的な理由があるときには、当該理由を明示することをもってこれに代えることができるものとする。 1 体内動態試験 乳児は成人と異なる生理学的特徴を有していることから、乳児が評価対象添加物を摂取した際の体内動態や毒性の作用機序等を成人と乳児の生理学的な違いに留意して考察する¹⁷。必要であれば幼若動物試験や <i>in vitro</i> 試験等のデータを加え、乳児における評価対象添加物の体内動態を考察する。 (脚注 17) 乳児を対象とした評価手法に関する研究において、「新生児や乳	

改正後	改正前
<u>児は、外部の化合物の有害影響に特に敏感であることが示されている。具体的には、成人と比較して酵素による解毒機構が未成熟、排泄器官の機能が不完全、腸内細菌叢の差異、体内水分量が異なる、腸・血液脳関門やその他の生理学的バリア形成が不完全、有害物質と結合する血漿中タンパク量が少ない、など」が示されている。</u> 2 毒性試験 <u>幼若動物を用いた乳児期ばく露の毒性試験について検討を行う。また、動物種はヒトへの外挿性を考慮して選択¹⁸し、動物種の選択の根拠を示す。</u> <u>評価対象添加物の投与方法としては、混餌投与¹⁹が望ましいが、合理的な理由があれば強制経口投与も選択できる。</u> <u>(脚注18)</u> <u>JECFA では、新生児動物への直接経口投与の試験は、乳児向けの添加物の評価に必要であることや、動物試験において、ブタは生後1か月まで母乳を唯一の栄養源とすることから、0～12 週齢の乳児のモデルとしては生後1か月までのブタを用いて試験することが適当と考えられることが示されている。また、EFSA では、評価のためのディシジョン・ツリーが示されており、成体動物に対する毒性試験で有害影響が見られず、体内動態試験で物質が検討すべき用量で吸収されないことが示された場合には、新生児動物に直接経口投与する反復投与試験（例：子豚モデル）が必要であることが</u>	

改正後	改正前
<u>示されている。</u> <u>(脚注 19)</u> <u>例えば、調製乳に評価対象添加物を加え、これを幼若動物に直接摂取させる投与法を指す。</u> <u>3 ヒトにおける知見</u> <u>評価対象添加物や関連物質に関して、乳児を対象とする適切な試験（臨床研究、市販後調査など）があれば活用する。</u> <u>第3 ばく露評価</u> <u>使用対象食品由来の添加物の摂取量は、第1章第6の2の規定に代えて、原則として、使用対象食品に添加が許容された最大量と使用対象食品の一日摂取量²⁰を乗じて求める。</u> <u>なお、使用対象食品由来のばく露期間は限られるものの、ばく露期間中の体重変化が大きい²¹ことに留意し、摂取量の推計に用いた数値の選択の根拠を示す。</u> <u>(脚注 20)</u> <u>日本人の食事摂取基準（厚生労働省）において、乳児の推定エネルギー必要量（総エネルギー消費量とエネルギー蓄積量の合計量）のうち、総エネルギー消費量の推定では、人工栄養児に対する回帰式が示されている。</u>	

改正後	改正前
<u>(脚注 2 1)</u> <u>乳幼児身体発育調査報告書（厚生労働省）において、乳幼児の体重の平均値が示されている。また、日本人小児の体格の評価に関する基本的な考え方（日本小児内分泌学会・日本成長学会合同標準値委員会）において、日本人小児の体格評価に用いる体重の標準値が示されている。</u> 第 4 リスクの判定 <u>第 1 章第 6 の 3 の規定に代えて、「ADIを特定する必要はない」とされている添加物については、幼若動物試験の結果を踏まえ、原則として、次のようにMOEの評価を行う。なお、ADIが設定されている等の添加物については、個別に検討することとする。</u> <u>ア 毒性試験（幼若動物試験の結果を含む。）を総合的に評価した結果、複数の NOAEL が得られた場合は、動物種、毒性試験ごとに比較した上で、原則として最小の NOAEL を評価に用いる。</u> <u>イ NOAEL 等と推定一日摂取量とを比較して MOE の評価を行う。</u> <u>ウ MOE の評価は、乳児における評価対象添加物の体内動態、毒性の作用機序、NOAEL の設定根拠となる動物試験のデザイン（選択した動物種、投与期間、投与量等）、幼若動物試験における毒性、全般的な毒性プロファイル、</u>	

改正後	改正前																																																																																							
乳児を対象とする試験成績などを考慮して総合的に検討する。																																																																																								
別表 添加物の食品健康影響評価に必要な資料一覧	別表 添加物の評価に必要な資料一覧																																																																																							
<table><tr><th>項目</th><th>指定^{2 2}</th><th>基準 改正</th></tr><tr><td colspan="3">評価対象添加物の概要</td></tr><tr><td>1 名称及び用途</td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>2 起源又は発見の経緯</td><td>○</td><td>△</td></tr><tr><td>3 諸外国における使用状況</td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>4 国際機関等における評価</td><td>○</td><td>△</td></tr><tr><td>5 物理化学的性質</td><td>○</td><td>△</td></tr><tr><td>6 使用基準案</td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>7 その他</td><td>△</td><td>△</td></tr><tr><td colspan="3">安全性に係る知見</td></tr><tr><td>1 体内動態試験</td><td>○</td><td>△</td></tr><tr><td>2 毒性試験</td><td></td><td></td></tr><tr><td>(1) 遺伝毒性試験</td><td>○</td><td>△</td></tr><tr><td>(2) 反復投与毒性試験</td><td>○</td><td>△</td></tr><tr><td>(3) 発がん性試験</td><td>○</td><td>△</td></tr></table>	項目	指定 ^{2 2}	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 毒性試験			(1) 遺伝毒性試験	○	△	(2) 反復投与毒性試験	○	△	(3) 発がん性試験	○	△	<table><tr><th>項目</th><th>指定</th><th>基準 改正</th></tr><tr><td colspan="3">評価対象添加物の概要</td></tr><tr><td>1 名称及び用途</td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>2 起源又は発見の経緯</td><td>○</td><td>△</td></tr><tr><td>3 諸外国における使用状況</td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>4 国際機関等における評価</td><td>○</td><td>△</td></tr><tr><td>5 物理化学的性質</td><td>○</td><td>△</td></tr><tr><td>6 使用基準案</td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>7 その他</td><td>△</td><td>△</td></tr><tr><td colspan="3">安全性に係る知見</td></tr><tr><td>1 体内動態試験</td><td>○</td><td>△</td></tr><tr><td>2 毒性</td><td></td><td></td></tr><tr><td>(1) 亜急性毒性試験及び慢性 毒性試験</td><td>○</td><td>△</td></tr><tr><td>(2) 発がん性試験</td><td>○</td><td>△</td></tr></table>	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	○	△
項目	指定 ^{2 2}	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 毒性試験																																																																																								
(1) 遺伝毒性試験	○	△																																																																																						
(2) 反復投与毒性試験	○	△																																																																																						
(3) 発がん性試験	○	△																																																																																						
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	○	△																																																																																						

改正後					改正前				
		(4) 生殖毒性試験	○	△		(3) 1年間反復投与毒性／発がん性併合試験	○	△	
		(5) 発生毒性試験	○	△		(4) 生殖毒性試験	○	△	
		(6) アレルゲン性試験	○	△		(5) 出生前発生毒性試験	○	△	
		(7) その他の試験	△	△		(6) 遺伝毒性試験	○	△	
	3	ヒトにおける知見	○	△		(7) アレルゲン性試験	○	△	
	4	一日摂取量の推計等	○	○		(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	○	○	
(脚注22) 添加物の指定のための食品健康影響評価に必要とされる資料 注1) ○印は添付すべき資料。△印は利用可能な知見がある場合、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2) 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「指定」の資料を提出すること。また、委員会による食品健康影響評価が終了している添加物の使用基					(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。				

改正後	改正前
<u>準改正に当たっては、「基準改正」の資料を提出すること。</u> <u>注3) 第1章第5のア(ア)～(ウ)に該当する添加物については、その該当性に関する資料を提出すること。</u> <u>注4) 第3章又は第4章の適用範囲に該当する添加物については、当該各章に従った資料を提出すること。なお、基準改正に当たっては、改正の内容が当該各章の適用範囲に該当するかを確認し、必要な資料を提出すること。</u> (削る。)	<u>(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。</u> 附則 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 <u>添加物のうち加工助剤⁵として使用する殺菌料及び抽出溶媒（以下「殺菌料等」という。）については、本指針に基づき、安全性評価を行ってきたところである。</u> <u>今般、食品安全委員会の食品健康影響評価技術研究として、「栄養成分・加工助剤に関するリスク評価方法の確立に関する研究」（主任研究者：梅村隆志 国立医薬品食品衛生研究所）が実施され、研究成果として、加工助剤に関する国際的評価方法に係る調査報告書⁶を参考に、加工助剤の評価手法の新指針案が取りまとめられた。この研究成果を基に、食品安全委員会では、殺菌料等の安全性に係る知見、一日摂取量の推</u>

改正後	改正前
	<u>計及び食品健康影響評価について、次のとおり取り扱うこととする。</u> <u>(脚注 5)</u> <u>本附則においては、食品の加工の際に使われる食品添加物のうち、次の条件のいずれかに合うものをいう。(食品の安全性に関する用語集 (第 5.1 版) (平成 28 年 4 月 食品安全委員会) から)</u> <u>1) 最終的に食品として包装する前に食品から除去されるもの</u> <u>2) 食品中に通常存在する成分に変えられ、かつ、その成分の量が食品中に通常存在する量を有意に増加させないもの</u> <u>3) 最終食品中に、ごく僅かなレベルでしか存在せず、その食品に影響を及ぼさないもの</u> <u>(脚注 6)</u> <u>梅村 隆志ら、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評価方法の確立に関する研究」(課題番号 1502) 平成 28 年 3 月</u> <u>安全性に係る知見</u> <u>第 2 章 第 2 「安全性に係る知見」に従う。ただし、第 1 章 第 4 「添加物の食品健康影響評価に際しての考え方」の 8 に「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</u>

改正後	改正前
	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。」と記載されている。殺菌料等の評価においては、特に、使用中に生じる可能性のある分解物等の評価が必要となることがある。 <u>一日摂取量の推計</u> 第2章 第4「一日摂取量の推計」を適用せず、原則として、残留試験の結果から最終食品において想定される最大残留量を計算し、最大残留量と使用対象食品の一日摂取量を乗じて求める。残留値が検出限界値以下である場合は、原則として検出限界値を最大残留量とする。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。使用中に生じる可能性がある分解物等についても、原則として、残留試験の結果から最大残留量を計算し、残留量と使用対象食品の一日摂取量を乗じて分解物等の一日摂取量を推計する。一日摂取量の推定に当たっては、最新の食品安全委員会決定に基づく平均体重を用いる。 <u>食品健康影響評価</u> 原則として、第1章 第7「リスク判定」1「ADIの設定の考え方」を適用せず、以下のようにばく露マージンの評価を行う。 (1) 毒性試験を総合的に評価した結果、複数の NOAEL が得られた場合は、動物種、毒性試験ごとに比較した上で、

改正後	改正前
参考 第 1 用語の説明 本指針で用いた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」を参照のこと。なお、同用語集に掲載されていない用語は、次のとおりである。 <u>1 WOE (weight of evidence) による評価</u> 証拠となる情報の重要性に基づいて評価を行うこと。 第 2 関係資料 <u>1 食品の安全性に関する用語集</u> (http://www.fsc.go.jp/yougoshu.html) <u>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</u> <u>3 平成 29 年度食品安全確保総合調査「海外における食</u>	<u>原則として最小の NOAEL を評価に用いる。</u> <u>(2) NOAEL と一日摂取量とを比較してばく露マージンの評価を行う。ただし、殺菌料及び抽出溶媒が食品の製造過程において除去・分解される場合は、一日摂取量の推計は過剰な見積もりになることがある。</u> (新設)

改正後	改正前
<u>品添加物のリスク評価手法に関する実態調査」調査報告書</u> <u>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際動向等を踏まえた提言－（課題番号 1805）」研究成果報告書</u> <u>5 平成 31 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</u>	