

# 手引注解

## Ⅲ. 安全性

手引注解は、「概要書」を作成する際に参考とする「食品添加物の指定及び使用基準改正要請資料作成に関する手引」をわかりやすくするため、注解を加えたものです。

手引注解は、以下の構成となっています。

### 全体的な注意

- I. 添加物の概要
- II. 有効性
- III. 安全性
- IV. 引用文献

### 要請資料全体に関する注解

概要書作成に関する注解

別添：情報検索の案内、食品健康影響評価の考え方、安全性試験を新たに実施する場合の注意事項

# 目次

手引注解Ⅲの構成と注意点	4
手引注解Ⅲで使用する略語等	6
Ⅲ．安全性	7
A．安全性に関する知見に盛り込むこと	7
B．安全性に関する知見記載の注意点	8
C．必要な資料等の考え方	10
D．各項目の記載の注意事項	11
D-1．遺伝毒性	12
D-2．一般毒性	18
D-3．一日摂取量の推計及び考察	26

# 概要書の記載事項を下記テンプレート※に沿って説明します。

※:手引注解 全体的な注意 3章-4. 概要書の構成を参照。

## テンプレート：香料

### I. 添加物の概要

序

1. 名称及び用途
2. 起源又は発見の経緯
3. 国内外における使用状況
4. 国際機関等における安全性評価
5. 物理化学的性質
  - (1) 構造式等
  - (2) 製造方法
  - (3) 成分規格
  - (4) 食品添加物の安定性
  - (5) 食品中の食品添加物の分析法
6. 使用基準案
7. その他

### II. 有効性に関する知見

1. 食品添加物としての有効性及び他の同種の添加物との効果の比較
2. 食品中での安定性
3. 食品中の主要な栄養成分に及ぼす影響

### III. 安全性に関する知見

1. 遺伝毒性
2. 一般毒性
3. 一日摂取量の推計及び考察

### IV. 引用文献一覧

テンプレートは、FADCCのWebサイトに掲載していますが、随時更新されますので、ご注意ください。  
なお、概要書を書く段階になりましたら、FADCCより最新のテンプレートをお送りしますので、そちらをご使用ください。

# 手引注解Ⅲの構成と注意点 [1/2]

## 【 本注解で説明する内容 】

- 1) 本注解では、**概要書案の「Ⅲ.安全性に関する知見」**について説明します。
- 2) 各項目の詳細については、本注解とともに[香料に関する食品健康影響評価指針\(香料評価指針\)](#)をよく読んでください。
- 3) 必要な試験結果がなく、新たな試験を実施する場合には、[「手引注解 安全性 試験を新たに実施する場合の注意事項」](#)を参照してください。

## 手引注解Ⅲの構成と注意点 [2/2]

### 【 概要書記載に当たっての注意点 】

- 1) 要請品の安全性担保は、食品事業者の責務です。（食品衛生法第3条、平成15年改正）
- 2) *in silico*を活用した資料であっても、内容は要請者自身が確認してください。
- 3) 環境影響評価は、求めていません。
- 4) 引用する各毒性試験については、原則として[OECD試験法ガイドライン](#)※に準拠するものとします。
  - ※ 翻訳版のWebサイトをご案内していますが、OECD試験法ガイドラインは随時更新されますので、最新版については、[OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4 Health Effects](#) からご確認ください。
- 5) 要請品の安全性に懸念があるとする資料については、当該資料の信頼性に係らず、提出してください。

# 手引注解Ⅲで使用する略語等

安全性に関する用語については、食品安全委員会の[用語集](#)に説明がありますので、ご参照ください。

- [GLP](#) : Good Laboratory Practice (優良試験所基準)
- [MSDI](#) : Maximized Survey-Derived Intake ある地域で1年間に使用されたと考えられる香料の量を、その地域の10%の人口が均等に消費したと仮定して算出
- [NOAEL](#) : No Observable Adverse Effect Level (無毒性量)
- [OECD](#) : Organisation for Economic Co-operation and Development (経済協力開発機構)
- [PCTT](#) : Per Capita intake Times Ten MSDIと同義
- [\(Q\)SAR](#) : (Quantitative) Structure-Activity Relationship (定量的) 構造活性相関
- [TTC](#) : Threshold of Toxicological Concern 毒性学的懸念の閾値
- [WHO/IPCS](#) : World Health Organization (世界保健機関) /International Programme on Chemical Safety (国際化学物質安全性計画)
- [香料評価指針](#) : 香料に関する食品健康影響評価指針
- [添加物評価指針](#) : 添加物に関する食品健康影響評価指針

## Ⅲ. 安全性

### A. 安全性に関する知見に盛り込むこと

ここが重要

#### 評価に際しての基本的な考え方

要請品の**遺伝毒性**の評価を行い、懸念がないと判断した場合には、摂取量推計を踏まえた**一般毒性**の評価資料を作成してください。

対象となる毒性試験は、この2つです。

また、一日摂取量の推計等 **評価の考え方も独特**です。注意してください。

## B. 安全性に関する知見記載の注意点 [1/2]

ここが重要

- 毒性試験における知見については、香料評価指針の項目順に従って、記載してください。
- 手引の各試験項目に該当する試験成績を示す際は、必ず引用元を記載してください。
- 引用文献として、対応する原著論文または実施施設の報告書を引用するようにしてください。
- 報告書あるいは原著論文が入手できず、既存の総説等から引用する場合は、その総説中に、具体的な試験条件やデータが示されている場合に限り、その上で、「原著が公表されていないこと」、または「原著が見つからないこと」を、記載してください。
- 必要な情報が見つからなかった場合、単に「無し」等と記すだけでなく、インターネットで検索した証拠を示してください。  
例えば、検索エンジン名（[PubMed](#)等）、検索語、検索の日付、結果の画面等をPDF化し、それを引用文献として提示してください。



## B. 安全性に関する知見記載の注意点 [2/2]

ここが重要

- 一般毒性試験において、試験条件として、使用した動物種、系統、性別、各群動物数、投与方法、投与用量及び用量段階などを、記載してください。
- 一般毒性試験における要請品の NOAELを求めてください。（[手引注解 食品健康影響評価の考え方「1.NOAEL決定」](#)を参照）
- 要請品の摂取経路を踏まえ、原則として経口投与により実施されている試験資料を引用してください。
- 各項目では、参照した試験内容を単に羅列するのではなく、項目の最後には、要請者としての結論を明記してください。

## C. 必要な資料等の考え方

ここが重要

1. 概要書の記述の論拠として引用する各種毒性試験については、GLP適用か非GLPかを明記してください。GLP試験結果が望ましいのですが、非GLPデータであっても評価対象あるいは参照資料になり得ます。
2. 非げっ歯類の結果を一律に求めてはいません。

## D. 各試験結果に基づく記載の注意事項

1. 要請品の分解物、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してください。
  2. 要請品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してください。
  3. 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、必要に応じて検討してください。
  4. 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ります。
1. 医薬品、複数摂取の有害影響、ナノマテリアル、妊婦、胎児、乳幼児、小児、高齢者等の特定集団における評価については、[手引注解 食品健康影響評価の考え方「4. 留意事項」](#)を参照してください。

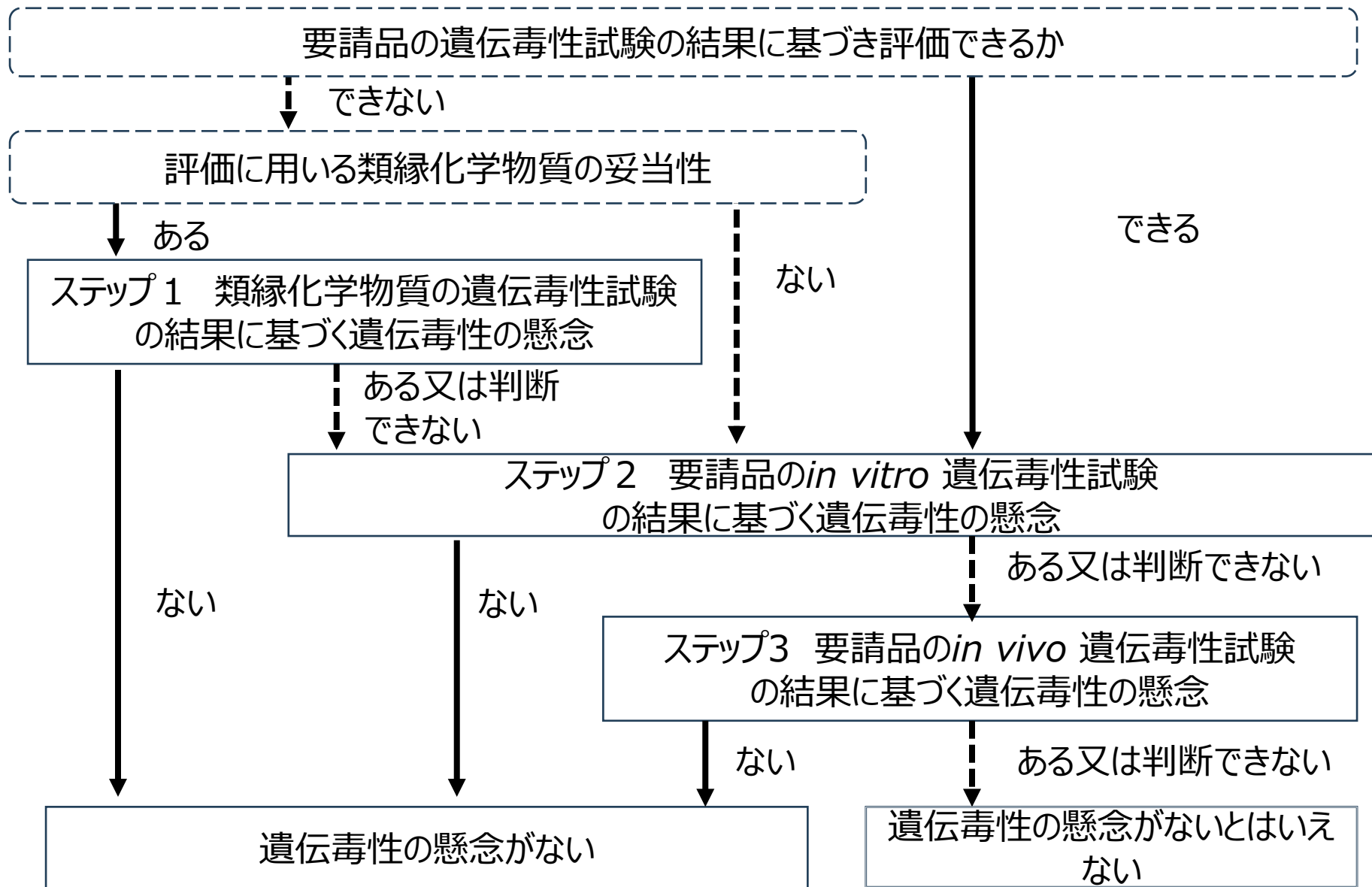
## D-1. 遺伝毒性 [1/6]

- 遺伝毒性の評価は、要請品の試験結果が得られない場合であっても、構造及び代謝に関する類似性のある類縁化合物の遺伝毒性に係る試験結果を参照してください。
- 類縁化合物として妥当かどうかの判断には、香料評価指針別紙 2 に記載のある類縁化合物グループの区分を参照することとし、類縁化合物グループの区分は、必要に応じ、新たな科学的知見を勘案してください。
- 要請品及び類縁化合物についての(Q)SAR による細菌を用いた復帰突然変異試験（以下「Ames 試験」という。）結果の予測に関する資料は、当面、参考資料として取り扱いますが、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、取り扱ってください。
- 要請品及び類縁化合物についての JECFA 等が採用する警告構造（香料評価指針別紙 3）の有無に関する資料は、当面、参考資料として取扱います。警告構造は必要に応じ、新たな科学的知見を勘案してください。

(次のスライドに続く)

# D-1. 遺伝毒性 [2/6]

## 遺伝毒性の評価の流れ



## D-1. 遺伝毒性 [3/6]

### ステップ 1 :

類縁化合物の遺伝毒性試験の結果に基づく遺伝毒性の懸念を判断します。少なくとも Ames 試験及びほ乳類細胞を用いた染色体異常試験の結果を基に判断します。なお、ほ乳類細胞を用いた染色体異常試験については、マウスリンフォーマTK試験又は *in vitro* 若しくは *in vivo* 小核試験をもって代えることができます。

### ステップ 2 :

要請品の *in vitro* 遺伝毒性試験の結果に基づく遺伝毒性の懸念を判断します。ステップ 1 と同様に、少なくとも Ames 試験及びほ乳類細胞を用いた染色体異常試験の結果を基に判断します。

### ステップ 3 :

ステップ 2 で評価に用いた試験結果も考慮しつつ、要請品の *in vivo* 遺伝毒性試験等の結果に基づく遺伝毒性の懸念を判断します。

懸念がないと判断した場合、一般毒性の評価を行います。  
懸念があると判断した場合には、一般毒性の評価を行いません。

## D-1. 遺伝毒性 [4/6]

- 遺伝毒性ステップの留意点

1. 要請品の遺伝毒性試験の結果に基づき評価できるかを判断

- 評価できると判断した場合、ステップ 2 から開始します。
- 評価できないと判断した場合、構造及び代謝に関する類似性のある類縁化合物の遺伝毒性の試験結果を参照して遺伝毒性を評価します。

2. 評価に用いる類縁化合物の妥当性の判断

- 妥当であると判断する場合、ステップ 1 に進みます。
- 妥当でないと判断する場合、ステップ 2 に進みます。

類縁化合物の妥当性の判断においては、構造や代謝に関する類似性に基づき、要請品が香料評価指針別紙 2 \* に示す類縁化合物グループのいずれかに該当するかを判断し、その類縁化合物グループに属する化合物について遺伝毒性に係る十分な試験結果があることを確認します。

(次のスライドに続く)

## D-1. 遺伝毒性 [5/6]

要請品が評価済みの類縁化合物グループに属すると判断された場合は、要請品自体の遺伝毒性試験の結果がない場合においても、該当する類縁化合物グループの遺伝毒性に係る試験結果を参照した評価を適用します。

なお、[香料評価指針別紙 2](#) に示す区分のいずれにも該当しない要請品及び類縁化合物については、個別に妥当性を判断します。

\*: 別紙 2 の区分はEFSAが実施したFlavouring Group Evaluation (FGE) の区分を踏まえて作成されました。EFSAは類縁化合物をグループ化してFGEを逐次更新しています。更新には注意してください。



## D-1. 遺伝毒性 [6/6]

### 遺伝毒性の評価に必要な資料の考え方

- 要請品の遺伝毒性試験の結果又は結果を考察できる内容を含む資料。  
なお、当該資料を提出できない場合は、類縁化合物の遺伝毒性試験の結果又は結果を考察できる内容を含む資料。ただし、この場合は、要請品の評価に当該類縁化合物の試験成績を用いることが妥当であると判断する根拠となる資料を併せて提出してください。
- 要請品及び類縁化合物に関する JECFA等が採用する警告構造（香料評価指針別紙3）の有無に関する資料については、できる限り提出してください。

以下の資料については、入手可能なものであれば提出してください。

- 要請品及び類縁化合物について、(Q)SAR による Ames 試験結果の予測に関する資料
- その他、遺伝毒性の判断に資する安全性に関する資料

## D-2. 一般毒性 [1/8]

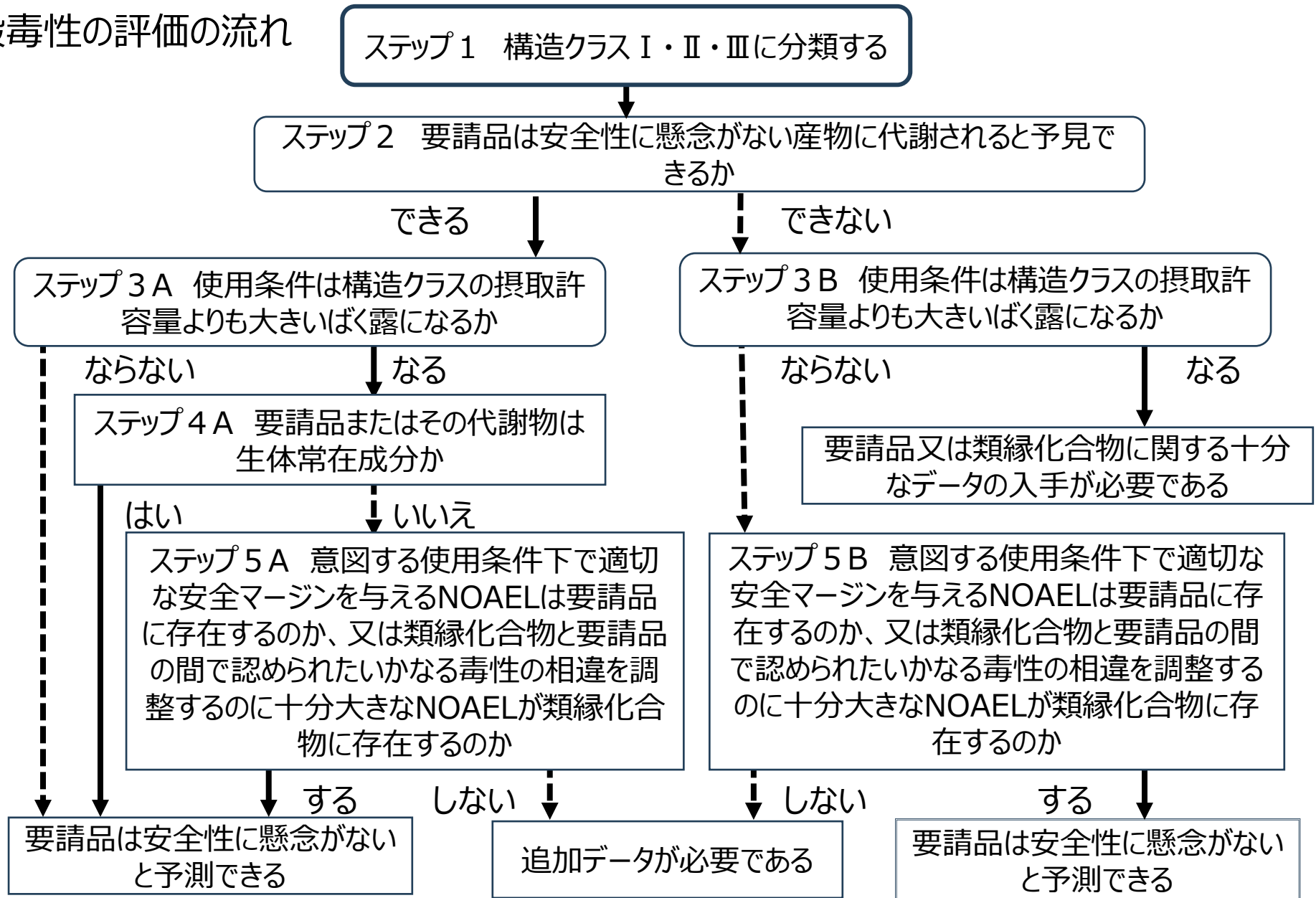
一般毒性の評価は、要請品について構造クラス分類を行い、TTC の考え方に基づき、**構造クラスごとに設定された摂取許容値**と推定摂取量とを比較し、要請品の推定摂取量が摂取許容値を下回った場合、要請品の安全性に懸念はないと判断します。

要請品の推定摂取量が摂取許容値を上回った場合には**反復投与毒性試験等から得られたNOAEL**と推定摂取量とを比較し、十分なマージンがあるか確認します。

なお、JECFAの判断樹のstepB5に示されている1.5 µg/人/日を指標とした判断については採用しません。

## D-2. 一般毒性 [2/8]

### 一般毒性の評価の流れ



## D-2. 一般毒性 [3/8]

### 一般毒性ステップの留意点

#### ステップ1：

要請品について、構造及び推定代謝経路から構造クラスI・II・IIIに分類します。構造クラス分類は香料評価指針別添4及び5に基づきます。考え方はCramerの構造クラス分類（Cramer et al., 1976）を基にしていますが、全く同じではないので注意してください。

#### ステップ2：

「要請品は安全性に懸念がない産物に代謝されると予見できるか。」を判断する。「安全性に懸念がない産物」とは、要請品そのものの香料としての推定摂取量では、ヒトに有害性を示さないことが知られている又は容易に予測できる代謝物を指します。

- 代謝産物に関する試験結果又は結果の考察が必要です。動物実験結果を用いる場合には、ヒトへの外挿性も考慮します。

予見できると判断した場合、ステップ A3 に進みます。

予見できないと判断した場合、ステップ B3 に進みます。

## D-2. 一般毒性 [4/8]

### ステップ A3 及び B3 :

「使用条件は、構造クラスの摂取許容値より大きいばく露になるか。」を判断します。要請品の推定摂取量と 構造クラスごとに設定された摂取許容値と を比較します。構造クラスごとの摂取許容値は、それぞれ、クラス I で 1,800 µg/人/日、クラス II で 540 µg/人/日、クラス III で 90 µg/人/日です。（評価指針別紙 6）

- ステップ A3 において、推定摂取量が摂取許容値を下回った場合、要請品は安全性に懸念がないと判断します。上回った場合、[ステップ A4](#) に進みます。
- ステップ B3 において、推定摂取量が摂取許容値を下回った場合、[ステップ B4](#) に進みます。上回った場合、要請品又はその類縁化合物に関する十分なデータの入手が必要であると判断します。

## D-2. 一般毒性 [5/8]

### ステップA4 :

「要請品又はその代謝物は生体常在成分か」を判断します。

生体常在成分とは、アルコール類、アルデヒド類、ケトン類、酸類とそのエステル類、アセタール類及びケタール類であることが多く、高度な特異性と触媒効率を示す細胞内酵素の触媒作用により、よく知られた反応を経て、無害な最終産物に速やかに代謝される物質です。遊離型か抱合型かを問わず、ヒトの組織及び体液に通常存在する代謝中間体を含みます。これには生化学的又は生理的調節機能を有するホルモンなどの物質は含まれません。

生体常在成分であると判断した場合、安全性に懸念がないと判断します。

生体常在成分であると判断できない場合には、**ステップ A5**に進みます。

### ステップA5及びB4 :

「意図する使用条件の下で適切な安全マージンを与える**NOAEL**が、要請品に存在するか。又は類縁化合物と要請品の間で認められたいかなる毒性の相違を調整するのに十分大きな**NOAEL**が類縁化合物に存在するか」を判断します。

存在する場合、要請品は安全性に懸念がないと判断します。

存在しない場合、追加データが必要であると判断します。

## D-2. 一般毒性 [6/8]

### 一般毒性の補足 (1/2)

- **NOAEL**の根拠となる試験は、投与期間が 90 日以上のもので用います。なお、投与期間が 90 日未満の試験の場合は、その他の知見を踏まえて検討します。
- JECFAでの取組を考慮すると、90日間反復投与毒性試験の NOAELに係る安全マージンの目安は 1,000とするのが妥当です。投与期間が生涯にわたる反復投与毒性試験のNOAELについては100を目安とされています。
- **NOAEL**は定量的な値であることから、種差の考慮が必要となるため、要請品と類縁化合物の吸収や分布などの体内動態に関する定量的解析の結果に基づいて判断してください。
- 適切な類縁化合物が存在しない場合には、要請品そのものの**NOAEL**を参照してください。

## D-2. 一般毒性 [7/8]

### 一般毒性の補足 (2/2)

- 要請品そのものの **NOAEL**ではなく、一般毒性の評価に用いた類縁化合物の **NOAEL** を参照することも可能です。その場合、当該類縁化合物が要請品の類縁化合物として妥当なものであるかを検討してください。  
なお、参照可能な類縁化合物の判断には、遺伝毒性の評価の場合よりも高度の類似性が必要です。例えば、同じ類縁化合物グループ（評価指針別紙 2）に属する香料であることをもって、当該香料が要請品の参照可能な類縁化合物になるとは限りません。**NOAEL** を参照する類縁化合物であるとの判断には、代謝物の予測だけでなく、毒性学的な妥当性も重要な要素です。例えば、同一の代謝物に代謝されると考えられた場合、その代謝物が要請品の毒性発現の原因物質なのかどうか、あるいは無毒化された物質なのかどうか等の判断を加えて、参照する類縁化合物を特定する必要があります。



## D-2. 一般毒性 [8/8]

### 一般毒性の評価に必要な資料の考え方

- 要請品の構造クラス分類に関する資料
- 要請品の代謝物の結果又は結果を考察できる内容を含む資料
- 要請品の推定摂取量に関する資料。

なお、推定摂取量は一日摂取量の推計の項目を参照します。

- ステップA5及びB4に該当する場合、要請品のNOAELの判断に資する資料。

なお、当該資料を提出できない場合は、類縁化合物のNOAELの判断に資する資料。

ただし、この場合は、要請品の評価に当該類縁化合物の試験成績を用いることが妥当であると判断する根拠となる資料を併せて提出してください。

以下の資料については、入手可能なものであれば提出してください。

- 要請品の体内動態に関する資料
- ヒトの代謝物予測ソフトウェアを用いて調査した結果に関する資料
- その他安全性に関する資料（反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験など）

試験を実施する場合には、「[手引注解 安全性試験を新たに実施する場合の注意事項](#)」を参照してください。

## D-3. 一日摂取量の推計及び考察

### 評価の考え方

我が国における香料の摂取量の推計は、MSDI法（PCTT法）に基づき行います。ステップA3及びB3の「使用条件」並びにステップA5及びB4の「意図する使用条件の下」における要請品の一日摂取量の推計は、食品中に天然に存在する量ではなく、香料の添加によって生じる摂取量について行います。

ある地域で1年間に使用された香料は、その地域の10%の人口が均等に消費したと仮定し、香料の年間生産量を人口の10%（消費人口）及び補正係数（報告率：JECFAでは最大80%（0.8）を採用しています。）で割って香料の一日摂取量の推計を行います。推定摂取量は下記の式で計算されます。

$$\text{推定摂取量 (}\mu\text{g/人/日)} = \frac{\text{年間使用量 (kg)} \times 10^9 (\mu\text{g/kg)}}{\text{消費人口} \times \text{報告率} \times 365 \text{ 日}}$$

なお、報告率については、JECFAが採用している報告率を用います。

### 評価に必要な資料の考え方

MSDI法の算出式に基づき、年間使用量及び年間使用量のデータを基に計算された推定摂取量を提出してください。なお、我が国で評価対象香料の使用が認められていない場合は、海外（例えば欧米）における年間使用量のデータを基に計算された推定摂取量を用いることで差し支えありません。

「Ⅲ．安全性」を、これで終わります。

ほか、

全体的な注意

I．添加物の概要

II．有効性

IV．引用文献

をご参照ください。