

手引注解

Ⅲ．安全性、Ⅳ．一日摂取量

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

要請資料全体に関する注解

Ⅰ．添加物の概要

Ⅱ．有効性

Ⅲ．安全性、Ⅳ．一日摂取量



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、Ⅳで使用する略語等	3
手引注解Ⅲ、Ⅳの構成と注意点	4
本注解で説明する内容	4
概要書記載に当たっての注意点	5
使用基準改正の場合に留意すべき点	6
Ⅲ．安全性	7
A．安全性に関する知見に盛り込む点	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．各試験結果に基づく記載の注意点	12
D- 1．体内動態試験	12
D- 2．毒性試験	14
(1) 遺伝毒性試験	14
(2) 反復投与毒性試験	15
(3) 発がん性試験	17
(4) 生殖毒性試験	18
(5) 発生毒性試験	19
(6) アレルゲン性試験	20
(7) その他の試験	21
D- 3．ヒトにおける知見	22
Ⅳ．一日摂取量	23

手引注解Ⅲ、Ⅳで使用する略語等

安全性に関する用語については、①[食品安全委員会用語集](#)に説明がありますので、ご参照ください。

- [ADI](#) : Acceptable Daily Intake、許容一日摂取量
- [GLP](#) : Good Laboratory Practice、優良試験所基準
- [ICH](#) : International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use、医薬品規制調和国際会議
- [MOA](#) : Mode of Action、作用機序
- [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
- [OECD TG](#) : OECD Test Guideline、OECD試験法ガイドライン
- [VSD](#) : Virtually Safe Dose、実質安全量
- [WHO/IPCS](#) : World Health Organization/International Programme on Chemical Safety、世界保健機関/国際化学物質安全性計画
- [添加物評価指針](#) : 添加物に関する食品健康影響評価指針

手引注解Ⅲ、Ⅳの構成と注意点 [1/3]

【 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」**及び**「Ⅳ. 一日摂取量の推計及び考察」**について説明します。
- 2) **「一般の添加物」**について、各項目の記載の説明をします。
- 3) 各項目の詳細については、本注解とともに添加物評価指針をよく読んでください。
- 4) 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」](#)を参照ください。
- 5) 加工助剤と母乳代替品用添加物については、手引注解「加工助剤と母乳代替食品用添加物について」も合わせてご参照ください。

手引注解Ⅲ、Ⅳの構成と注意点 [2/3]

【 概要書記載に当たっての注意点 】

- 1) 要請品の安全性説明は、食品事業者の責務です。
- 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) 引用する各毒性試験については、原則として②[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、③[OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4 Health Effects](#)からご確認ください。
- 4) 要請品の安全性に関連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、Ⅳの構成と注意点 [3/3]

【 使用基準改正の場合に留意すべき点 】

- 1) 要請品について、食品安全委員会による食品健康影響評価がなされていない場合には、添加物の指定のための食品健康影響評価が行われるものと考えられますので、相応の資料が必要となります。
- 2) 過去に食品安全委員会の評価書が公表され、当該要請品の安全性が担保されていたとしても、その後、新たなデータやヒトにおける新たな知見が公表されている場合があります。web検索等を行い、新たな知見の有無を確認してください。
- 3) 新たな安全性に係る知見等が入手された際には、ADIの算定が変わることがあります。その際には、必要に応じ、一日摂取量の考察には新たなADIを用いてください。

Ⅲ．安全性

A．安全性に関する知見に盛り込む点

評価に際しての基本的な考え方

1. 要請品の分解物、不純物及びヒトで特異的に生じる代謝物についても、明記してください。
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、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. 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。
4. 要請品及び分解物の試験結果のみに限らず、以下の項目について、まとめの中で考察してください。
 - 1) ヒトへの結果
動物データの次にヒトでの調査結果を記載し、ヒトにおける体内動態や作用の発現を推定等について考察してください。
 - 2) 試験データの解釈
観察された毒性や体内での残留性等が、栄養状態等の要請品以外による偶発な影響ではなく、要請品の持つ特性であることを考察してください。

B. 安全性に関する知見記載の注意点 [1/2]

- 体内動態試験、毒性試験、ヒトにおける知見については、添加物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結果を示す際は、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最終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、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、
原著の入手が困難な場合は、「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、Webサイト等で検索した内容を明記してください。
例えば、検索エンジン名（④[PubMed](#)、⑤[Google Scholar](#)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ください。

B. 安全性に関する知見記載の注意点 [2/2]

- 参照する各試験の試験報告書を引用文献とし、その記載内容に基づき、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。
- 各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記載するとともに、最後に要請者が考える結論を明記してください。
- JECFAでは⑥[EHC240](#)に基づいて評価されています。

C. 必要な資料等の考え方 [1/2]

1. 一部の試験について省略可能な場合がありますので、まずは以下の事項を確認してください（「添加物に関する食品健康影響評価指針」の第1章第5ア）。

要請品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

番号	該当事項	確認事項
①	分解性	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	分解因子	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	吸収	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	排泄	未分解又は部分分解物が大量に糞便中に排泄されず、かつそれらが生体組織中に蓄積しないこと
⑤	過剰摂取	要請品に由来する食品成分の過剰な摂取が起きないこと

C. 必要な資料等の考え方 [2/2]

(1.の続き)

要請品が既指定添加物と塩基部分においてのみ異なる場合、指定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、一部の試験を省略できます。

2. 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適用の有無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試験であっても評価対象あるいは参考資料になり得ます。
3. 新たな非げっ歯類の試験実施を一律には求めてはいません。

D. 各試験結果に基づく記載の注意点

D- 1. 体内動態試験 [1/2]

1. 投与経路は、原則として要請品の経口投与とし、その結果を記載してください。
2. 要請品及び分解物毎に吸収、分布、代謝及び排泄の各段階について記載してください。
3. 要請品及び分解物の血中濃度、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資料が必要です。
4. 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します。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してください。
5. 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てください。例えばP450代謝酵素には種差が知られています。ヒトと動物の代謝の相異を確認してください。

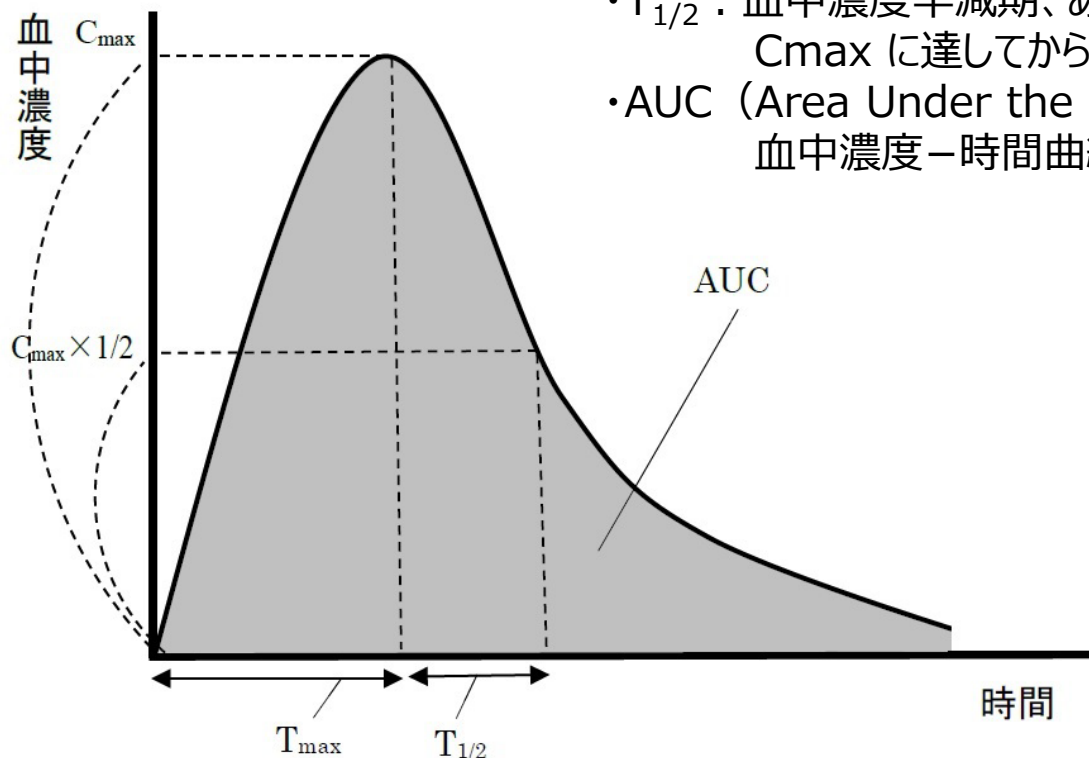
【試験方法の例】

[OECD TG 417](#)（トキシコキネティクス）が参考になります。

D- 1 . 体内動態試験 [2/2]

体内動態試験で使用する指標（食安委の用語集より）

- $C_{\max}$: 最高血中濃度、ある物質の投与後、その物質の血中濃度が最高点に達したときの濃度
- $T_{\max}$: 最高血中濃度到達時間、ある物質の投与後、その物質の血中濃度が最高点に達するまでの時間
- $T_{1/2}$: 血中濃度半減期、ある物質の投与後、その物質の血中濃度が $C_{\max}$ に達してから半分に減少するまでの時間
- AUC (Area Under the blood concentration time Curve) : 血中濃度－時間曲線下面積（血中濃度曲線下面積）



D-2. 毒性試験 (1) 遺伝毒性試験

1. 「微生物を用いる復帰突然変異試験」の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）の結果をもとに、総合的に判断します。
2. 遺伝毒性発がん物質との評価がなされた添加物については、承認されません。
3. 狭義の「変異原性」に限定されることなく、「遺伝毒性」に係る試験結果を記載ください。
4. 要請品の標準的組合せ（「微生物を用いる復帰突然変異試験([OECD TG 471](#))」、「哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験([OECD TG 473](#))」及び「げっ歯類を用いる小核試験([OECD TG 474](#))」）の試験結果が必要です。
5. 微生物を用いる復帰突然変異試験に加えて構造活性相関の結果も参考にすることが望ましいです。
6. 「哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験([OECD TG 473](#))」については、マウスリンフォーマ TK 試験(MLA)([OECD TG 490](#))又は *in vitro* 小核試験([OECD TG 487](#))をもって、代えることができます。
7. 標準的な組合せに関しては、ICH S2(R1)遺伝毒性試験ガイドライン 2012 を参照してください。

D-2. 毒性試験 (2) 反復投与毒性試験 [1/2]

1. 要請品のげっ歯類（通常、ラット、マウス又はハムスター）または非げっ歯類（通常、イヌ）の反復投与毒性試験の結果を記載してください。
2. 反復投与毒性試験の期間は90日間または、それ以上の投与期間があります。
3. 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。
4. 設定した投与群についてはその設定根拠を明示するとともに、NOAELを記載してください。（[手引注解 食品健康影響評価の考え方「1.NOAEL決定」](#)を参照）
5. 通常、濃度5%（W/W）を超える投与量の結果は必要ありません。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 g/kg 体重で何らかの毒性影響が認められないときはそれ以上の投与量の結果は必要ありません。
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してください。

D- 2. 毒性試験 (2) 反復投与毒性試験 [2/2]

7. 毒性試験において認められた所見のヒトへ外挿性
エンドポイントを、機能的変化、退行性変化、増殖性変化、生殖機能への影響等
に分けて、慎重な取扱いをしてください。

【試験方法の例】

- [OECD TG 408](#) (げっ歯類における 90 日間反復経口投与毒性試験)
- [OECD TG 409](#) (非げっ歯類における 90 日間反復経口投与毒性試験)
- [OECD TG 452](#) (慢性毒性試験)

D-2. 毒性試験 (3) 発がん性試験

1. げっ歯類（通常、ラット、マウス又はハムスター）の結果を記載してください。
2. 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。
3. 体重増加率は%で、主要臓器の絶対重量及び相対重量は対照群との比を%で表示してください。
4. 設定した投与群についてはその設定根拠を明示にするとともに、NOAELを記載してください。（[手引注解 食品健康影響評価の考え方「1.NOAEL決定」](#)を参照）
5. 1970年代から化学物質のげっ歯類を用いる長期発がん性試験が実施されてきました。そのデータの蓄積から、腫瘍発生のいくつかは、ヒトへの外挿性がないことが知られています（ICH S1B(R1)がん原性試験ガイドライン2023）。

【試験方法の例】

[OECD TG 451](#)（癌原性試験）

D-2. 毒性試験 (4) 生殖毒性試験

1. げっ歯類 1 種（通常、ラット）の結果を記載ください。
2. 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。
3. 体重増加率は%で、主要臓器の絶対重量及び相対重量は対照群との比を%で表示してください。
4. 設定した投与群についてはその設定根拠を明示するとともに、NOAELを記載してください。（[手引注解 食品健康影響評価の考え方「1.NOAEL決定」](#)を参照）

【試験方法の例】

[OECD TG 416](#)（二世代生殖毒性試験）

D-2. 毒性試験 (5) 発生毒性試験

1. 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）の結果を記載してください。
2. 試験条件として、種、雌雄、投与期間、投与方法、投与量及び用量段階などを記載してください。
3. 体重増加率は%で、主要臓器の絶対重量及び相対重量は対照群との比を%で表示してください。
4. 設定した投与群についてはその設定根拠を明示にするとともに、NOAELを記載してください。（[手引注解 食品健康影響評価の考え方「1.NOAEL決定」](#)を参照）

【試験方法の例】

[OECD TG](#) 414（発生毒性試験）

D- 2. 毒性試験 (6) アレルゲン性試験

以下の点に留意してください。

1. 要請品に係る知見、使用形態等を考慮した上で、アレルゲン性の可能性がある場合：
適切な感作及び惹起方法の動物試験結果を記載してください。
2. アレルゲン性が疑われる場合：
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してください。

D- 2 . 毒性試験 （ 7 ） その他の試験

- 一般薬理試験に関する知見がある場合には、必要に応じ、当該知見を提出してください。

D- 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 評価に活用します。また、アレルギー性への影響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ので注意が必要です。

IV. 一日摂取量 [1/2]

1. 要請品の我が国における一日摂取量の推計に当たっては、摂取量の推計値が過小にならないよう留意してください。
2. 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により推定してください。なお、国民健康・栄養調査等の資料は最新版を使用してください。
3. 原則として、使用対象食品の一日摂取量に要請品の使用量を乗じて求めてください。
4. 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要請品について、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してください。

IV. 一日摂取量 [2/2]

5. 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利用可能です。
6. 推定一日摂取量は、食品安全委員会決定（平成26年3月31日）に基づく平均体重（国民平均 であれば55.1kg）を用いて推定してください。
7. 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してください。（[手引注解 食品健康影響評価の考え方「2. ADI設定」、「3. リスクの判定」](#)を参照）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、必要に応じて検討してください。
8. 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、必要に応じて検討してください。

「Ⅲ．安全性」、「Ⅳ．一日摂取量」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

をご参照ください。