

# 手引注解

栄養成分関連添加物 新規指定

## 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
- Ⅴ. 引用文献

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の構成と注意点	4
手引注解Ⅲ、Ⅳで使用する略語等	6
Ⅲ．安全性	8
A．安全性に関する知見に盛り込むこと	8
B．安全性に関する知見記載の注意点	11
C．必要な資料等の考え方	13
D．各試験結果に基づく記載の注意事項	14
D-1．体内動態試験	16
D-2．ヒトにおける知見	19
(1) 臨床試験	23
(2) 症例報告	24
(3) メタアナリシス	25
(4) ヒトにおける知見に係る判断について	26
D-3．毒性試験	27
(1) 遺伝毒性試験	28
(2) 反復投与毒性試験	30
(3) 発がん性試験	32
(4) 生殖毒性試験	34
(5) 発生毒性試験	35
(6) アレルゲン性試験	36
(7) その他の試験	37
Ⅳ．一日摂取量	38

# 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：栄養成分関連添加物

### 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. 体内動態試験
2. ヒトにおける知見
  - (1) 臨床試験
  - (2) 症例報告
  - (3) メタアナリシス
  - (4) ヒトにおける知見に係る判断について
3. 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

### IV. 一日摂取量の推計及び考察

### V. 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、Ⅳ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」、「Ⅳ. 一日摂取量の推計及び考察」**について説明します。
- 2) 各項目の詳細については、本注解と共に[栄養成分関連添加物に関する食品健康影響評価指針](#)（栄養評価指針）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、Ⅳ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、Ⅳで使用する略語等 [1/2]

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。

- [ADI](#) : Acceptable Daily Intake 許容一日摂取量
- [GLP](#) : Good Laboratory Practice 優良試験所基準
- [HOI](#) : Highest Observed Intake 最大観察摂取量
- [ICH](#) : International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (医薬品規制調和国際会議)
- [LOAEL](#) : Lowest Observed Adverse Effect Level 最小毒性量
- [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の試験法ガイドライン
- [ULadd](#) : Upper Intake Level for addition 追加上限量
- [VSD](#) : Virtually Safe Dose (実質安全量)
- [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)
- [栄養評価指針](#) : 栄養成分関連添加物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

# 手引注解Ⅲ、Ⅳで使用する略語等 [2/2]

## 栄養成分関連添加物に関する定義（栄養評価指針より抜粋）

### 1 栄養成分関連添加物

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）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。

なお、ビタミン、ミネラルについては厚生労働省により策定された「日本人の食事摂取基準（2015 年版）」において基準が策定されたものを対象とし、その関連物質（対象品目の評価を行う際、併せて考慮することが科学的に妥当と考えられる物質。例えば、塩基部分が異なるミネラル化合物、ビタミン誘導体、対象品目の代謝物が考えられるもの）も含まれます。

### 2 追加上限量（ULadd : Upper Intake Level for addition）

栄養成分関連添加物の評価に用いる通常の食事以外からの平均的な摂取量であって、長期にわたり摂取したとしても健康障害をもたらすリスクがないとみなされる摂取量の上限を与える量。

なお、「平均的な摂取量であって、長期にわたり摂取したとしても健康障害をもたらすリスクがないとみなされる摂取量の上限を与える量」を耐容上限摂取量（UL : Tolerable Upper Intake Level）といいます。

### 3 最大観察摂取量（HOI : Highest Observed Intake）

適切な科学的水準の研究（介入研究も含む）、摂取量に関する知見等において報告されている、ヒトにおける最大摂取量。

当該指針では、原則として、ヒトにおける有害影響が出ていない場合に求められます。

## Ⅲ. 安全性

### A. 安全性に関する知見に盛り込むこと [1/3]

#### 評価に際しての基本的な考え方 1

1. 安全性に関する知見については、可能な限り、動物実験の結果よりもヒトにおける知見に重点を置いてください。
2. 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、それらも考慮してください。
3. 評価対象品目の特性や体内動態を十分に考慮し、関連物質の知見も参照して評価してください。
4. 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）を、必要に応じて検討してください。
5. 医薬品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ってください。
6. 栄養関連物質の分解物、混在する不純物及びヒトの代謝物についても、評価の必要性の有無を検討してください。
7. 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。



## A. 安全性に関する知見に盛り込むこと [2/3]

### 評価に際しての基本的な考え方 2

#### ヒトにおける知見

- (1) 臨床試験
- (2) 症例報告
- (3) メタアナリシス
- (4) ヒトにおける知見に係る判断について



ここが重要

「ヒトにおける知見」においては、ヒトにおける影響の1～7の分類および評価した科学的水準（A～Cの分類）に基づいて（1）臨床試験のエビデンステーブル、（2）症例報告のエビデンステーブル、（3）メタアナリシスのエビデンステーブルをまとめ、（4）ヒトにおける知見に係る判断において、**NOAEL**や**LOAEL**の根拠や判断をもとに、**ULadd**等を設定し、それらに係る考察等について、記載してください。

## A. 安全性に関する知見に盛り込むこと [3/3]

ここが重要

### 評価に際しての基本的な考え方 3

- 日本ではビタミン、ミネラル等の栄養成分は添加物として扱われていますが、国際的には、必ずしも添加物に分類されていません。調査の際は、添加物以外のカテゴリーも検索ください。
- 栄養素であることから、ヒトにおける知見で NOAEL 又は LOAEL が設定できない場合もあり、従来の毒性学の考え方が適用されない場合もあります。
- 上限量の設定には、「[日本人の食事摂取基準（2020年版）](#)」策定検討会報告書をもとに推奨量や目安量との関係に留意してください。

## B. 安全性に関する知見記載の注意点 [1/2]

ここが重要

- 体内動態試験、ヒトにおける知見、毒性試験については、それぞれ栄養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

- 参照する各試験において、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。
- 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. 要請品が既に指定されている栄養成分関連添加物の関連物質である場合であって科学的に合理的な理由があるときには、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。
3. 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 [1/2]

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。
5. 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. 各試験結果に基づく記載の注意事項 [2/2]

6. 要請品及び分解物の試験結果をまとめるだけでなく、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有害な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。

### 3) エンドポイントの判定

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、それに伴う毒性の作用機序について可能な限り明確にしてください。

## D. 各試験結果に基づく記載の注意事項

### D-1. 体内動態試験 [1/3]

#### 1. 栄養成分関連添加物の体内動態試験の留意点

- (1) 動物の栄養要求性や吸収性はヒトと異なる場合があることから、原則として、ヒトにおける体内動態を検討した知見を重視してください。ただし、ヒトにおける体内動態の知見が十分得られない場合には、各栄養成分に関してヒトの体内動態を予測するのに適した科学的根拠のある動物種の知見、あるいはヒト培養細胞等の *in vitro* の系の知見を用いて、ヒトでの体内動態を予測します。

また、動物でのデータは、詳細な体内動態メカニズムや有害作用の発現の推定、バイオマーカーの選択等にも用います。加えて、最終評価の根拠に動物の試験を用いる場合には、毒性評価に用いた当該動物種の体内動態の知見を考慮してください。

- (2) 栄養成分関連添加物の化学構造（ビタミン同族体等を想定）による代謝・作用の類似点や相違点を検討する必要があります。



## D- 1 . 体内動態試験 [2/3]

### 2. 栄養成分関連添加物の体内動態試験実施の留意点

- (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試験資料が、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。P450代謝酵素には種差が知られています。

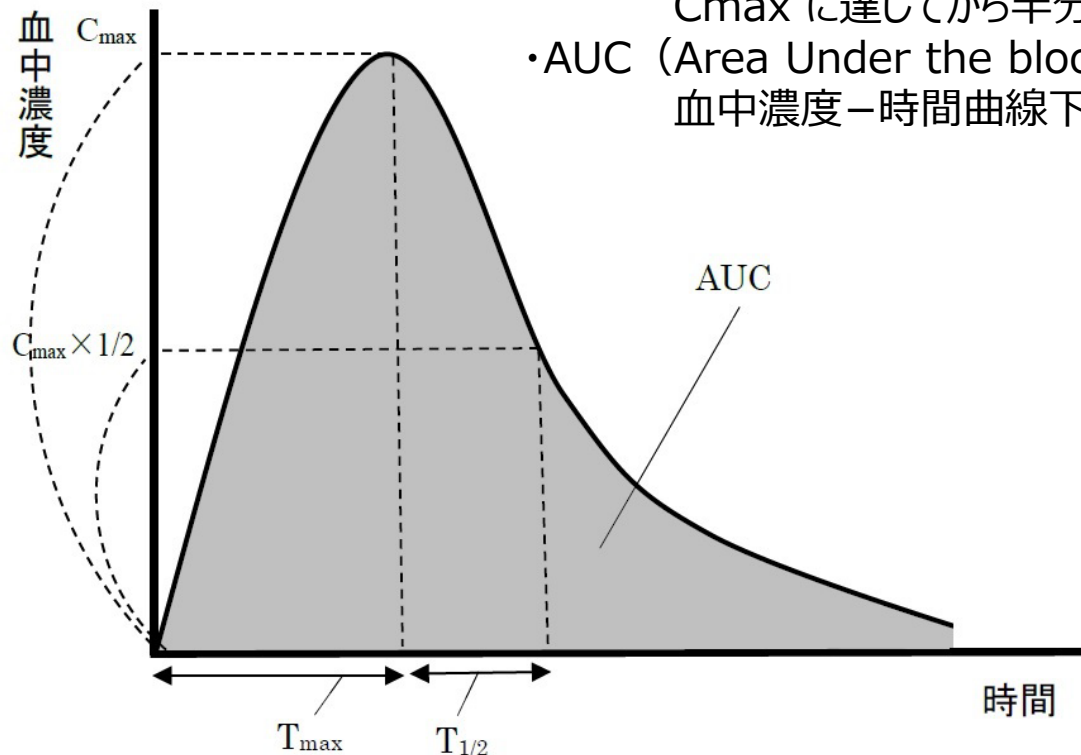
【試験方法の例】

[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 [3/3]

体内動態試験で使用される指標（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. ヒトにおける知見 [1/4]

ヒトにおける影響、エビデンステーブル作成に関しては、栄養評価指針 ＜別紙2 FAO/WHO（参照 1）における関連部分＞を参考にしてください。

### ヒトにおける影響の1～7の分類

ヒトへの有害影響につながる一連の事象の中で、栄養成分関連添加物の摂取が引き起こす測定可能な変化は、次の7つの何れに該当するかを判断します。（栄養評価指針参照1）

- 1 恒常性の範囲内であり、後に続く有害影響が示唆されない生化学的変化
- 2 恒常性の範囲外だが、後に続く既知の有害影響のない生化学的変化
- 3 恒常性の範囲外であって、過剰摂取による潜在的な有害影響のバイオマーカーとなる生化学的変化
- 4 軽度で可逆的な変化を示す臨床的特徴
- 5 重大であるが可逆的な影響の臨床的特徴
- 6 重大であるが可逆的な臓器損傷を示す臨床的特徴
- 7 不可逆的な臓器損傷を示す臨床的特徴

その結果、3（恒常性の範囲外であって、過剰摂取による潜在的な有害影響のバイオマーカーとなる生化学的変化）以上の変化を ULadd等設定のための有害影響とします。

なお、十分な情報がある場合は、2（恒常性の範囲外だが、後に続く既知の有害影響のない生化学的変化）を ULadd 等設定のための有害影響とすることができます。

## D-2. ヒトにおける知見 [2/4]

### エビデンステーブルの作成等

得られたヒトにおける影響に関する知見について、次のような項目に関してまとめ、エビデンステーブルを作成します。

なお、調査の**エンドポイント**（**バイオマーカー**又は**臨床的に観察される作用**）に係る記載に当たっては、国際機関の評価書等を参考とすることができます。

- ・被験者の年齢、性別、健康状態及び人種的・民族的背景
- ・研究の規模
- ・対象とする栄養成分の特性
- ・摂取量
- ・摂取期間
- ・背景食由来の摂取量及び各摂取源（食品、サプリメント、飲料水）由来の摂取量（該当する場合）
- ・摂取評価方法
- ・調査のエンドポイント
- ・摂取量と反応（有害影響）の関係
- ・重要な有害影響の性質（選択した**エンドポイント**の妥当性及び質的基準）  
(次のスライドに続く)

## D-2. ヒトにおける知見 [3/4]

### エビデンステーブルの作成等 (続き)

- ・影響の大きさ (摂取量、集団 (乳児、小児、妊婦、授乳婦、高齢者等) 及びその他の要因との関係)
- ・交絡因子 (薬物の使用等) や効果修飾因子 (感受性等)
- ・研究デザイン (無作為割付比較介入試験 (RCT)、コホート研究、症例対照研究等の別)
- ・評価したヒトにおける影響の 1 ~ 7 の分類
- ・評価した科学的水準 (A~C の分類) など

エビデンステーブルに含める知見については、研究デザインと研究の質の程度に基づき、以下の A~C に分類します。

- A 研究の質が一定レベル以上であって、偶然性、バイアス、交絡因子が適切に制御された試験デザインの研究 (例: RCT、二重盲検法等により実施された研究)
- B 研究の質が一定レベル以上であって、偶然性、バイアス、交絡因子が概ね制御された試験デザインの研究 (例: コホート研究、症例対照研究)
- C A 又は B に該当しない研究

## D-2. ヒトにおける知見 [4/4]

- A～C の分類では、以下の点を考慮してください。
  - 集団や研究対象、設定、摂取、比較群が明確に記述されているか。
  - 研究の規模は適切か。
  - 結果が適切に測定されているか。
  - 適切に統計学的、分析的手法がとられた上で報告がなされているか。
  - 脱落者に関する記述が明確になされているか。
  - 摂取量の評価が適切に行われているか。

## D-2. ヒトにおける知見 (1) 臨床試験

### エビデンステーブル記載例

対象者	研究デザイン	被検物質/投与量		投与期間	被験者数	背景食	血中濃度	試験結果	ヒトにおける影響の分類	科学的水準	引用文献
		被検物質	μg/日	週							

## D-2. ヒトにおける知見 (2) 症例報告

症例報告とは、「ある特定の患者およびその疾患について、徴候や症状、診断、治療経過および転機を含む定型化された要約」のことです。(富尾淳, 佐藤元: 保健医療科学 2020 Vol.69 No.3 p.243-252より)

なお、症例対照研究と言われる、ある疾病を有する対象者(症例群)と有さない対象者(対照群)について、両群の過去の**ばく露**を比較することで、ばく露と疾病発生との関連を検討する研究方法とは異なります。(食安委用語集より)

症例報告は臨床試験のエビデンステーブルに含めないでください。

対象者	投与量	背景	血中濃度	主な症状	ヒトにおける曝露の分類	科学的水準	引用文献



## D-2. ヒトにおける知見 (3) メタアナリシス

メタアナリシスとは、複数の疫学研究結果を、統計学的手法を用いて統合・再解析し、全体としての結論を導く研究方法です。

なお、それぞれの研究結果の基になった個人ごとのデータを集めて再解析する場合は、プールドアナリシス (Pooled Analysis) と呼ばれます。(食安委用語集より)

メタアナリシスは臨床試験のエビデンステーブルに含めないでください。

対象者	摂取量 (摂取 量、投与 量)	摂取 期間	背景等	血中濃度 (観察され た生体指 標)	有害影響	ヒトにお ける影響 の分類	科学 的水 準	引用 文献

## D-2. ヒトにおける知見

### (4) ヒトにおける知見に係る判断について

ここが重要

- 「ヒトにおける影響の1～7の分類」及び「エビデンステーブルの作成等」を踏まえて、最終的なNOAEL又はLOAELを判断する際には、個々の知見の科学的水準を考慮することに加えて、複数の知見がある場合には総合的に判断します。その際、メタアナリシスに関する知見を重視します。
- 国際機関の評価書等を参考に、当該報告において因果関係ありと判断されているエンドポイントを探します。当該エンドポイントについて、中間マーカも含め、エビデンステーブル等で分類されたA～Cの評価を念頭に、個々の知見でNOAEL又はLOAELが判断できるか否かについて検討を行い、決定します。
- 研究デザインや結果の記述内容といった、A～Cに分類した科学論文としての質のみならず、人種・民族、地域等の要因が効果修飾因子となる場合があることから、評価に当たっては留意が必要です。
- ヒトにおける知見ではNOAEL又はLOAELが設定できない場合は、最大観察摂取量(HOI)を検討します。
- 健康な集団を対象にした投与量又は観察された摂取量について、摂取量の分布等を考慮し、原則として、介入研究においては最大摂取量を、観察研究、摂取量に関する知見等においては摂取量の上位1%又は5%をHOIとして用います。

## D-3. 毒性試験

原則として、動物における有害影響の知見は 添加物評価指針第2章 第2「2 毒性試験」に準じます。

- (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

なお、動物を用いた試験における対照群の設定方法については、栄養成分関連添加物を被験物質とした試験と非栄養成分を被験物質とした試験で異なる場合があることに留意します。

## D-3. 毒性試験 (1) 遺伝毒性試験 [1/2]

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. 「哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験」の結果が陽性であり、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できます。
3. 「哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験」の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、遺伝毒性は陰性と判断できます。
4. 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。

遺伝毒性発がん物質は、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います。ゆえに、原則として遺伝毒性発がん物質は(添加物として)承認されません。

なお、遺伝毒性発がん物質か否かの判断においては、MOA 及び WOE (Weight of Evidence) を考慮し、慎重に検討してください。

一方、要請品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）、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、実質安全量 (VSD) 等の考え方にに基づき総合的に評価してください。

## D-3. 毒性試験 (1) 遺伝毒性試験 [2/2]

5. 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。
6. 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。
7. 微生物を用いる復帰突然変異試験の代わりに構造活性相関の結果を用いることはできません。
8. 「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、マウスリンフォーム 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。
9. 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。
10. 標準的組合せのいずれかで陽性または判定不能の結果があった場合には、追加試験結果を記載ください。
11. 追加試験の例は、[添加物評価指針](#)をご覧ください。

## D-3. 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）の亜急性毒性試験（亜慢性毒性試験）及び慢性毒性試験結果を記載してください。
2. 投与期間は、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か月以上の結果が必要です。  
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、総合的に検討してください。
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根拠を明確にするとともに、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 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-3. 毒性試験 (2) 反復投与毒性試験 [2/2]

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。
7. 毒性試験において認められた所見のヒトへの外挿性  
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、慎重な取扱いをしてください。
8. 神経毒性又は免疫毒性が疑われた場合には、その結果も記載してください。必要に応じて [OECD TG 424](#) または [426](#)、[WHO/IPCS 免疫毒性ガイダンス](#)、[ICH S8](#) のガイダンス等に準拠した試験を追加してください。

## D-3. 毒性試験 (3) 発がん性試験 [1/2]

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. 体重増加率を%表示および絶対重量、相対重量ともに対照群との比を%で表示してください。
4. 設定した投与群についてはその根拠を明確にするとともに、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. 発がん性が陽性の場合であっても、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の設定が可能です。（[手引注解 食品健康影響評価の考え方「2. ADI設定」](#)を参照）  
また、要請品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、要請品のADIの設定が可能です。
6. 病変の発生率が比較的低い場合、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してください。



## D-3. 毒性試験 (3) 発がん性試験 [2/2]

7. 腫瘍の非好発部位における腫瘍の増加が認められた場合又は稀な腫瘍の増加が認められた場合においても、発がんのメカニズムも含めて評価してください。
8. がんの発生を修飾する因子（体重増加抑制又は生存率の低下）も、評価してください。
9. 認められた腫瘍が、種特異的な機序によるものか否かも評価してください。
10. 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-3. 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. 子宮内ばく露試験で代替可能です。
4. 体重増加率を%表示および絶対重量、相対重量ともに対照群との比を%で表示してください。
5. 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、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）
6. 神経毒性又は免疫毒性が疑われた場合には、その結果も記載してください。必要に応じて、[OECD TG 424](#)または426、[WHO/IPCS免疫毒性ガイダンス](#)、ICH S8のガイダンス等に準拠した試験の追加をしてください。

### 【試験方法の例】

#### [OECD TG 416](#)（二世代生殖毒性試験）

## D-3. 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. 子宮内ばく露試験で代替可能です。
4. 体重増加率を%表示および絶対重量、相対重量ともに対照群との比を%で表示してください。
5. 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、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-3. 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. 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：  
それらに用いられた試験方法と同様な方法での結果を記載してください。
3. 従来動物を用いるアレルゲン試験の代替法：  
有害性発現経路（AOP）に基づいたOECD 試験法ガイドラインがあります。  
評価に当たっては、[OECD TG 497](#)による代替試験法の組み合わせの活用も可能です。
4. 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-3. 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。

## IV. 一日摂取量 [1/5]

### 一日摂取量の推計

1. 提案した使用基準と、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、我が国における一日摂取量を推計して記載してください。
2. 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。
3. 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。

## IV. 一日摂取量 [2/5]

### 一日摂取量の考察（要請者の考え）

1. 食品健康影響評価は、ヒトにおける知見及び推定一日摂取量を踏まえて、総合的に評価します。原則として、ULadd 等の設定は、ヒトにおける知見により求められるNOAEL又はLOAELを根拠に行います。
2. ヒトにおける有害影響の知見において、
  - ・ 栄養成分の摂取によるヒトでの有害影響が特定でき、NOAEL 又は LOAEL が設定できる場合⇒認められる有害影響や推定一日摂取量を勘案し、ULadd 等を設定します。
  - ・ NOAEL 又は LOAEL が設定できない場合⇒HOI と動物のデータを併せて検討します。HOI が、動物のNOAEL から適切な不確実係数等を用いて求められる値よりも高い場合には、HOI を ULadd 等の設定の根拠に用います。HOI が、動物のNOAEL から適切な不確実係数等を用いて求められる値よりも低い場合には、動物におけるNOAEL の根拠となる有害影響のヒトへの外挿性を検討し、総合的に評価します。HOI を用いた場合には、その旨を明記します。
  - ・ 十分な知見がある上で、ヒト及び動物における知見のいずれにおいても有害影響が認められない場合⇒ULadd 等を設定する必要はありません。  
(次のスライドに続く)

## IV. 一日摂取量 [3/5]

3. 当該栄養成分関連添加物の摂取量が HOI を超えたとしても、HOI を根拠として求められる ULadd 等は、NOAEL 又は LOAEL から求められる ULadd 等と異なる指標であり、ヒトの知見における NOAEL 又は LOAEL から求められる ULadd 等よりも通常は低くなると考えられます。
4. ULadd 等を設定する際には、知見の背景要因や研究の質のばらつき等を考慮し、メタアナリシスから得られた知見を重視し、適切な不確実係数等を適用します。また、ヒトにおける必要量や推定一日摂取量の範囲は、ヒトにおいて報告された NOAEL 又は LOAEL と比較的近い場合が多いです。なお、通常の食事からの摂取量及び添加物として添加した量を併せて考慮してください。
5. 体内動態試験において、化学構造が利用性や有害作用に与える影響を評価した結果、大きな相違があるとする明瞭な科学的根拠がある場合には、それぞれ異なる ULadd 等を設定します。それ以外の場合は、必要に応じて効力（国際単位、IU）や相当量として評価します。

(次のスライドに続く)



## IV. 一日摂取量 [4/5]

6. 厚生労働省により策定された「[日本人の食事摂取基準（2020年版）](#)」策定検討会報告書において、**耐受上限量**が示されている栄養成分については、その値や背景データ等についても考慮します。  
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。
7. 乳児、小児、妊婦、授乳婦、高齢者等の特定の集団における評価は、ヒトでの各集団における知見を重視しますが、特別なエビデンスがない場合は動物の知見を用いて集団における差異を検討します。
8. 動物試験に基づいて評価した結果、ADI を設定する場合の基本的な考え方は、**添加物評価指針第1章 第6**に準じます。  
(栄養評価指針 食品健康影響評価より)

## IV. 一日摂取量 [5/5]

### 栄養成分の許容上限摂取量の決め方

以下の参照文献を参考にしてください。

1. [A model for establishing upper levels of intake for nutrients and related substances](#) : report of a Joint FAO/WHO Technical Workshop on Food Nutrient Risk Assessment, WHO Headquarters, Geneva, Switzerland, 2-6 May 2005
2. (株) 三菱テクニサーチ、[「添加物のうち、加工助剤\(殺菌剤、酵素、抽出溶媒等\) 及び栄養成分に関するリスク評価手法の開発に関する 調査・研究」報告書](#)
3. [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](#) (研究課題番号1502)

「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  
Ⅴ. 引用文献  
をご参照ください。