

「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

平成 27 年 3 月

株式会社三菱化学テクノロジーサーチ

目次

第一章 調査の概要	1
1. 事業名	1
2. 調査の目的	1
3. 調査の方法	1
3.1 検討会の設置・運営	1
3.2 評価書の収集先	2
3.2.1 加工助剤の評価書	2
3.2.2 栄養成分の評価書	3
第二章 加工助剤(殺菌剤、酵素、抽出溶媒)	4
1. リスク評価書の収集概要	4
1.1 収集先と記載内容	4
1.2 収集評価書リスト	5
2. 調査結果	8
2.1 殺菌剤	8
2.1.1 殺菌剤評価書概要	8
2.1.2 評価項目	9
2.1.3 調査結果	13
2.1.4 殺菌剤の評価法	14
2.2 酵素	15
2.2.1 酵素評価書概要	15
2.2.2 評価項目	16
2.2.3 評価結果	21
2.3 抽出溶媒	23
2.3.1 抽出溶媒評価書概要	23
2.3.2 評価項目	24
2.3.3 評価結果	28
2.4 加工助剤評価法のまとめ	30
第三章 栄養成分(ビタミン、ミネラル)	32
1. 栄養成分(ビタミン、ミネラル)の評価書収集	32
1.1 評価書の収集先と許容上限設定	32
1.2 各評価機関の評価内容	32
1.3 収集評価書	34
2. 調査結果	41
2.1 評価項目と収集データのまとめ	41

2.2 食事摂取評価	50
2.2.1 米国 IOM.....	50
2.2.2 EFSA/SCF	50
2.2.3 その他の機関	51
2.3 栄養成分の許容上限設定法	51
2.3.1 評価機関による違い	51
2.3.2 悪影響の特定における毒性データの選択(ヒトと動物).....	53
2.3.3 不確実係数の選択	54
2.3.4 まとめ	55
2.3.5 その他	55
(参考資料)各機関での栄養成分の許容上限値	57

第一章 調査の概要

1. 事業名

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

2. 調査の目的

現在、添加物の評価は、「添加物に関する食品健康影響評価指針(2010 年 5 月食品安全委員会)」に基づき実施している。

しかしながら、殺菌剤、酵素、抽出溶媒等の加工助剤(※)については、国際的には食品添加物とは分類されていない場合がある。また、ビタミン、ミネラル等の栄養成分についても、国際的には食品添加物とは分類されていない場合がある。加工助剤及び栄養素については、我が国として、JECFA 及び EFSA 等における評価手法及び評価結果の比較などによるリスク評価手法の開発が求められている。

加工助剤については食品への残留や分解に関するデータ、栄養素についてはヒトにおける知見と推定摂取量(暴露量)を中心として国際的な評価に関する情報を収集、整理、分析し、今後、我が国において安全性を開発する手法を開発する。

※コーデックスによる定義：加工助剤とは、装置若しくは器具類を含まず、それ自体では食品の原材料として消費されることのない物質又は材料であって、処理若しくは加工過程において技術的な目的を達成すべく、原料、食品又はその原材料を加工する際に意図的に使用するものをいう。ただし、「加工助剤」を使用することで、意図的ではないが、その残滓又は派生物が最終製品中に存在することが回避できない場合がある。

※日本での加工助剤の定義(「食品衛生法第十九条第一項の規定に基づく表示の基準に関する内閣府令」(平成二十三年内閣府令第四十五号)第一条第二項第五号)：食品の加工の際に添加される物であって、当該食品の完成前に除去されるもの、当該食品の原材料に起因してその食品中に通常含まれる成分と同じ成分に変えられ、かつ、その成分の量を明らかに増加させるものではないもの又は当該食品中に含まれる量が少なく、かつ、その成分による影響を当該食品に及ぼさないもの。

3. 調査の方法

3.1 検討会の設置・運営

加工助剤及び栄養成分のリスク評価に関する調査を行うために、薬物動態学、毒性学(動物試験及びヒトに関する知見)、分析化学、栄養学等に関する有識者 7 名から構成される検討会を設置した。なお、それぞれの有識者には、食品添加物のリスク評価に関する知識と経験を有する者を選定した。

検討会では、調査対象品目について検討するとともに、得られた文献等を基に、加工助剤及び栄養成分について、今後、我が国において安全性を評価する手法を開発するために必要な国際的な評価に関する情報を収集、整理、分析し、調査検討会で検討した。検討会は以下のとおり 3 回開催した。

・検討会委員

梶山 浩	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部 部長
石井 邦雄	北里大学薬学部薬学科 教授
※梅村 隆志	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター病理部第一室 室長
佐藤 恭子	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第一室 室長
高須 伸二	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター病理部第一室 主任研究官
広瀬 明彦	国立医薬品食品衛生研究所総合評価研究室 室長
森田 明美	甲子園大学栄養学部 学科長・教授

(五十音順、※：座長)

・検討会開催日

第 1 回検討会	平成 26 年 8 月 25 日
第 2 回検討会	平成 26 年 12 月 24 日
第 3 回検討会	平成 27 年 1 月 28 日

3.2 評価書の収集先

3.2.1 加工助剤の評価書

加工助剤(殺菌剤、酵素、抽出溶媒)のリスク評価書の収集先は以下のとおりである。

表 1 加工助剤(殺菌剤、酵素、抽出溶媒)評価書の収集先

対象国際機関	対象品目	主な資料収集先
JECFA (FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議)	殺菌剤(4 品目) 酵素(10 品目) 抽出溶媒(10 品目)	• JECFA Monographs: WHO Food Additives Series (FAS) • JECFA Reports: WHO Technical Report Series (TRS) • Chemical Safety Information from Intergovernmental Organizations (IPCS INCHEM)
欧州: EFSA/SCF	殺菌剤(5 品目) 酵素(2 品目) 抽出溶媒(10 品目)	欧州食品安全機関: European Food Safety Authority (EFSA)、EFSA Journal • Scientific Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing aids (CEF)
米国: FDA	酵素(10 品目) 抽出溶媒(1 品目)	米国食品医薬品局: U.S. Food and Drug Administration (FDA) • GRAS Notice Inventory

オーストラリア/ニュージーランド:FSANZ	殺菌剤(5品目) 酵素(5品目) 抽出溶媒(5品目)	オーストラリア/ニュージーランド食品基準機関: Food Standards Australia New Zealand (FSANZ) •Food Standards Code:Applications to change the Code •Food Standards Code:Our proposals to change the Code
------------------------	----------------------------------	---

3.2.2 栄養成分の評価書

栄養成分(ビタミン、ミネラル)のリスク評価書の収集先は以下のとおりである。

表 2 栄養成分リスク評価書の収集先

対象国際機関	対象品目	主な資料収集先
JECFA (FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議)	ビタミン(5品目) ミネラル(4品目)	•JECFA monographs: WHO Food Additives Series (FAS) •JECFA Reports: WHO Technical Report Series (TRS) •Chemical Safety Information from Intergovernmental Organizations (IPCS INCHEM)
欧州:EFSA/SCF 等	ビタミン(11品目) ミネラル(10品目)	•European Food Safety Authority (EFSA): EFSA Journal •The Scientific Committee on Food (SCF): Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies
米国:IOM、CRN	ビタミン(10品目) ミネラル(10品目)	•米国医薬研究所(Institute of Medicine: IOM) •米国栄養評議会(Council for Responsible Nutrition, CRN)
オーストラリア/ニュージーランド:NHMRC	ビタミン(5品目) ミネラル(5品目)	•国立保健医療研究委員会(National Health and Medical Research Council: NHMRC) •Australia New Zealand Food Standards Code – Standard 1.3.2 – Vitamins and Minerals ほか

第二章 加工助剤(殺菌剤、酵素、抽出溶媒)

1. リスク評価書の収集概要

1.1 収集先と記載内容

加工助剤(殺菌剤、酵素、抽出溶媒)の評価書については JECFA、欧州(EFSA、SCF)、米国(FDA)、オーストラリア/ニュージーランド(FSANZ)から収集した。入手先は先に表 1 に示したとおりであるが、合計 67 件の評価書を入手し、その結果をまとめた。以下、各評価機関から得られた評価書の記載内容の特徴を示す。

① JECFA

JECFA からは殺菌剤(4 品目)、酵素(10 品目)、抽出溶媒(10 品目)について評価書を入手した。殺菌剤と酵素については食事暴露量と毒性に関するデータが記載されていたが、抽出溶媒に関しては多くは見直しであり、加工助剤の上限設定法として比較できるような記載内容はわずかであった。

② 米国

米国では日本同様、加工助剤は食品添加物として扱われている。二次的食品添加物(secondary direct food additives)として連邦法 21 CFR Part 173 を中心に規定されており、具体的品目が挙げられている。これらの化合物自体の毒性評価は EPA などで行われていたが、それらの使用目的は加工助剤ではないため、残留量、食事暴露量等についての記載がなく、今回の加工助剤の評価法比較の対象にはできなかった。

最近では GRAS Notice(*)と呼ばれる申請により、品目や使用法ごとに食品添加物が承認されている。酵素以外の加工助剤に限ると新たな評価書(申請書)は GRAS Notice に抽出溶媒がわずか 1 件あったのみであった。一方、酵素の申請は多数存在し、その使用が妥当と判断されたものについて「FDA No Question」という形で認可されていた。GRAS Notice の申請者は安全性のエキスパートパネルを設立して、そこに評価を依頼し、出された安全性に関する見解書を申請書に添付して、FDA に申請する。FDA はそれに対しコメントし実質的な承認を与える。今回の調査はこのエキスパートパネルによる評価書についてその内容を抽出しまとめた。その記載項目については通常の公的機関による評価書と比較して、同等かそれ以上に詳細に記載されていた。

③ 欧州

EU では加工助剤は食品添加物としては規制されておらず、その使用に関してはガイドラインに規定されている。食品加工に使用する抽出溶媒のみは指令 2009/32/EC によりその残留濃度が規定されている。現在は、これら加工助剤は、「食品接触材料、酵素、フレーバー、加工助剤のための委員会(EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing aids (CEF))」によりリスク評価が行われ、リスト化が進められている。

④ オーストラリア/ニュージーランド

現在、オーストラリア/ニュージーランドでは FSANZ (Food Standard Australia New Zealand) により評価が行われ、最終的にオーストラリア/ニュージーランド食品規制閣僚会議により承認される。法的には他の食品添加物とは別に加工助剤として基準 1.3.3 により規制されている。2006 年に酵素及び酵素以外の加工助剤に関する全体の見直しがそれぞれ行われたが、その評価書はそれほど詳しいものではなく、評価に関する方法の詳細情報は多くはない。それ以前の評価情報に関しては入手できなかった。2000 年代以降、個別に評価されたものも見られたが、これらは、詳細な記述がなされている。これらの情報を含め、全体で 15 件の加工助剤のリスク評価書をまとめた。

FSANZ による個別のリスク評価書に共通する特徴は、記載内容の形式が明確であり、また、リスク評価のみならず、リスクコミュニケーションやリスク管理の結果まで記載されている点である。調査したケースではいずれも食品規制閣僚会議で承認され、オーストラリアの基準 1.3.3 では最終的な管理措置が示されている。

1.2 収集評価書リスト

今回収集し整理した加工助剤(殺菌剤、酵素、抽出溶媒等)の評価書を表 3 にまとめた。

表 3 加工助剤収集評価書リスト

分類	品目	文献略号	出典
殺菌剤	酸性化亜塩素酸ナトリウム	JECFA 2008	WHO Food Additive Series: 59 Safety evaluation of certain food additives and contaminants, acidified sodium chlorite
殺菌剤	HEDP を含む過酸抗菌溶液	JECFA 2005	WHO Technical Report Series: 928 Evaluation Of Certain Food Additives, Peroxyacid antimicrobial solutions containing 1-hydroxyethylidene-1,1-diphosphonic acid (HEDP)
殺菌剤	過酸化ベンゾイル	JECFA 2006	WHO Food Additives Series: 54 Safety evaluation of certain food additives. Benzoyl peroxide
殺菌剤	二炭酸ジメチル (DMDC)	JECFA 1991	WHO Food Additives Series: 28 JECFA – Monographs & Evaluations Dimethyldicarbonate (DMDC)
殺菌剤	ペルオキシ酢酸	EFSA 2014	Scientific Opinion on the evaluation of the safety and efficacy of peroxyacetic acid solutions for reduction of pathogens on poultry carcasses and meat. EFSA Journal 2014; 12 (3): 3599.
殺菌剤	乳酸	EFSA 2011	Scientific Opinion on the evaluation of the safety and efficacy of lactic acid for the removal of microbial surface contamination of beef carcasses, cuts and trimmings. EFSA Journal 2011; 9 (7): 2317
殺菌剤	酸性化亜塩素酸ナトリウム	EFSA 2005	Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) on a request from the Commission related to Treatment of poultry carcasses with chlorine dioxide, acidified sodium chlorite, trisodium phosphate and peroxyacid.s The EFSA Journal 2005; 297: 1–27
殺菌剤	リン酸三ナトリウム	EFSA 2005	Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) on a request from the Commission related to Treatment of poultry carcasses with chlorine dioxide, acidified sodium chlorite, trisodium phosphate and peroxyacid.s The EFSA Journal 2005; 297: 1–27
殺菌剤	二酸化塩素	EFSA 2005	Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) on a request from the Commission related to Treatment of poultry carcasses with chlorine dioxide, acidified sodium chlorite, trisodium phosphate and peroxyacid.s The EFSA Journal 2005; 297: 1–27
殺菌剤	ジブロモジメチル (DBDMH)	FSANZ 2012	Australia New Zealand Food Standards Code. Applications to change the Code. Application A1054 – Dibromo–dimethylhydantoin (DBDMH) as a Processing Aid

分類	品目	文献略号	出典
殺菌剤	過酸化水素	FSANZ 2012	Australia New Zealand Food Standards Code. Applications to change the Code. Application A1068 – Hydrogen Peroxide as a Processing Aid for Fermented Dairy Ingredients & Products
殺菌剤	オクタン酸	FSANZ 2005	Australia New Zealand Food Standards Code. Applications to change the Code. Application A513 – Octanoic Acid as a Processing Aid
殺菌剤	ヨウ素	FSANZ 2005	Australia New Zealand Food Standards Code. Applications to change the Code, 2005. Application A493 – Iodine as a Processing Aid
殺菌剤	酸性化亜塩素酸ナトリウム	FSANZ 2003	Australia New Zealand Food Standards Code. Applications to change the Code, 2003. Application A476 – Acidified Sodium Chlorite as a Processing Aid
酵素	グルコアミラーゼ	JECFA 2013	WHO Food Additive Series: 68 Safety evaluation of certain food additives and contaminants, Glucoamylase from <i>Trichoderma reesei</i> expressed in <i>Trichoderma reesei</i>
酵素	キモトリプシン	JECFA 2012	WHO Food Additive Series: 67 Safety evaluation of certain food additives and contaminants, Serine protease (chymotrypsin) from <i>Nocardopsis prasina</i> expressed in <i>Bacillus licheniformis</i>
酵素	トリプシン	JECFA 2012	WHO Food Additive Series: 67 Safety evaluation of certain food additives and contaminants, Serine protease (trypsin) from <i>Fusarium oxysporum</i> expressed in <i>Fusarium venenatum</i>
酵素	3-フィターゼ	JECFA 2012	WHO Food Additive Series: 67 Safety evaluation of certain food additives and contaminants, 3-Phytase from <i>Aspergillus niger</i> expressed in <i>Aspergillus niger</i>
酵素	プルラナーゼ	JECFA 2011	WHO Food Additive Series: 65 Safety evaluation of certain food additives and contaminants, Pullulanase from <i>Bacillus deramificans</i> expressed in <i>Bacillus licheniformis</i>
酵素	グリコシルトランスフェラーゼ	JECFA 2010	WHO Food Additive Series: 62 Safety evaluation of certain food additives and contaminants, Branching glycosyltransferase from <i>Rhodothermus obamensis</i> expressed in <i>Bacillus subtilis</i>
酵素	アスパラギナーゼ	JECFA 2009	WHO Food Additive Series: 60 Safety evaluation of certain food additives and contaminants, Asparaginase from <i>Aspergillus niger</i> expressed in <i>A. niger</i>
酵素	ホスホリパーゼ C	JECFA 2009	WHO Food Additive Series: 60 Safety evaluation of certain food additives and contaminants, Phospholipase C expressed in <i>Pichia pastoris</i>
酵素	ホスホリパーゼ A1	JECFA 2007	WHO Food Additive Series: 59 Safety evaluation of certain food additives and contaminants, Phospholipase A1 from <i>Fusarium venenatum</i> expressed in <i>Aspergillus Oryzae</i>
酵素	ヘキソースオキシダーゼ	JECFA 2004	WHO Food Additive Series: 54 Safety evaluation of certain food additives and contaminants, Hexose oxidase from <i>Chondrus crispus</i> expressed in <i>Hansenula polymorpha</i> .
酵素	キシラナーゼ	EFSA 2014	Australia New Zealand Food Standards Code. Applications to change the Code. EFSA CEF Panel (EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids), 2014. Scientific Opinion on xylanase from a genetically modified strain of <i>Aspergillus oryzae</i> (strain NZYM-FB). EFSA Journal 2014; 12(5): 3645.
酵素	リパーゼ	EFSA 2014	Australia New Zealand Food Standards Code. Applications to change the Code. EFSA CEF Panel (EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids), 2014. Scientific Opinion on lipase from a genetically modified strain of <i>Aspergillus oryzae</i> (strain NZYM-AL). EFSA Journal 2014; 12(12): 3778.
酵素	β -ガラクトシダーゼ	GRN 2013	GRAS Notice (GRN) No. 485, of FDA. Beta-galactosidase enzyme preparation
酵素	アスパラギナーゼ	GRN 2013	GRAS Notice (GRN) No. 476, of FDA. Asparaginase enzyme preparation produced by genetically modified <i>Bacillus subtilis</i>
酵素	キシラナーゼ	GRN 2013	GRAS Notice (GRN) No. 472, of FDA. Xylanase enzyme preparation derived from <i>Bacillus licheniformis</i> carrying a gene encoding a modified xylanase from <i>B. licheniformis</i>
酵素	パルミターゼ	GRN 2013	GRAS Notice (GRN) No. 462, of FDA. Lipase enzyme preparation from modified <i>Pseudomonas fluorescens</i> Biovar I
酵素	パーオキシダーゼ	GRN 2011	GRAS Notice (GRN) No. 402, of FDA. Peroxidase enzyme preparation derived from a genetically modified strain of <i>Aspergillus niger</i>
酵素	グルコアミラーゼ	GRN 2011	GRAS Notice (GRN) No. 372, of FDA. Glucoamylase enzyme preparation from <i>Trichoderma reesei</i> expressing the glucoamylase gene from <i>T. reesei</i> (glucoamylase enzyme preparation)

分類	品目	文献略号	出典
酵素	トランスグルコシダーゼ	GRN 2010	GRAS Notice (GRN) No. 315, of FDA. Transglucosidase enzyme preparation from <i>Trichoderma reesei</i> expressing the gene encoding transglucosidase from <i>Aspergillus niger</i>
酵素	酸性真菌プロテアーゼ	GRN 2010	GRAS Notice (GRN) No. 333, of FDA. Acid fungal protease enzyme preparation from <i>Trichoderma reesei</i> expressing the gene encoding acid fungal protease from <i>T. reesei</i>
酵素	カルボキシペプチダーゼ	GRN 2010	GRAS Notice (GRN) No. 345, of FDA. Carboxypeptidase enzyme preparation from modified <i>Aspergillus niger</i>
酵素	セルラーゼ	GRN 2009	GRAS Notice (GRN) No. 292, of FDA. Cellulase enzyme preparation derived from a genetically modified strain of <i>Myceliophthora thermophila</i>
酵素	アミロマルターゼ	FSANZ 2012	Australia New Zealand Food Standards Code. Applications to change the Code. Application A1061 – Amylomaltase as a Processing Aid (Enzyme)
酵素	エンドプロテアーゼ	FSANZ 2011	Australia New Zealand Food Standards Code. Applications to change the Code. Application A1057 – Endo-protease as a Processing Aid (Enzyme)
酵素	アシルトランスフェラーゼ	FSANZ 2011	Australia New Zealand Food Standards Code. Applications to change the Code. Application A1050 – Acyltransferase as a Processing Aid (Enzyme)
酵素	プルラナーゼ	FSANZ 2010	Australia New Zealand Food Standards Code. Applications to change the Code. Application A1044 – Pullulanase from <i>Bacillus subtilis</i> as a Processing Aid (Enzyme)
酵素	リパーゼ	FSANZ 2010	Australia New Zealand Food Standards Code. Applications to change the Code. Application A1036 – Lipase derived from <i>Aspergillus niger</i> as a Processing Aid (Enzyme)
抽出溶媒	フルフラール	JECFA 1993	JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) (1993). Toxicological evaluations of certain food additives. Twenty-sixth report of the joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Food Additives Series No 30.
抽出溶媒	塩化メチレン	JECFA 1993	JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) (1993). Toxicological evaluations of certain food additives. Twenty-sixth report of the joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Food Additives Series No 30.
抽出溶媒	1,2-ジクロロエタン	JECFA 1993	JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) (1993). Toxicological evaluations of certain food additives. Twenty-sixth report of the joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Food Additives Series No 30.
抽出溶媒	1,1,2-トリクロロエチレン	JECFA 1983	JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) (1983). Toxicological evaluations of certain food additives. Twenty-sixth report of the joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Food Additives Series No 18.
抽出溶媒	1,1,1-トリクロロエタン	JECFA 1981	JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) (1981). Toxicological evaluations of certain food additives. Twenty-sixth report of the joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Food Additives Series No 16.
抽出溶媒	軽油	JECFA 1981	JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) (1981). Toxicological evaluations of certain food additives. Twenty-sixth report of the joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Food Additives Series No 16.
抽出溶媒	トルエン	JECFA 1981	JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) (1981). Toxicological evaluations of certain food additives. Twenty-sixth report of the joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Food Additives Series No 16.
抽出溶媒	アセトン	JECFA 1970	WHO (World Health Organisation) (1970). FAO Nutrition Meeting report series, No.48A WHO/FOOD ADD/70.39. Geneva.
抽出溶媒	エタノール	JECFA 1970	WHO (World Health Organisation) (1970). FAO Nutrition Meeting report series, No.48A WHO/FOOD ADD/70.39. Geneva.
抽出溶媒	メタノール	JECFA 1970	WHO (World Health Organisation) (1970). FAO Nutrition Meeting report series, No.48A WHO/FOOD ADD/70.39. Geneva.
抽出溶媒	ジメチルエーテル	EFSA 2009	Scientific Opinion of the Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing aids (CEF) on dimethyl ether as an extraction solvent. The EFSA Journal 2009; 984: 1–2.

分類	品目	文献略号	出典
抽出溶媒	1,1,1,2-テトラフルオロエタン	SCF 1997	Opinion on Scientific Committee on Food the safety in use of 1,1,1,2-tetrafluoroethane as a solvent for flavour extraction. (expressed on 14 December 1995) Food Science and Techniques Commission of the European Communities (EEC), Scientific Committee for Food (SCF), Brussels, Belgium, Reports of the Scientific Committee for Food (38th series) No.38.
抽出溶媒	ヘキサン	SCF 1996	Scientific Committee for Food (1996). Opinion on Hexane used as an extracton solvent., expressed on 23rd September 1994. Reports of the Scientific Committee for Food. 35th series. Luxembourg.
抽出溶媒	ジクロロメタン	SCF 1991,1981	Commission Of The European Communities Food Science And Techniques, Reports Of The Scientific Committee For Food (Twenty-Ninth Series & Eleven Series)
抽出溶媒	アセトン	SCF 1991,1981	Commission Of The European Communities Food Science And Techniques, Reports Of The Scientific Committee For Food (Twenty-Ninth Series & Eleven Series)
抽出溶媒	メチルエチルケトン	SCF 1991,1981	Commission Of The European Communities Food Science And Techniques, Reports Of The Scientific Committee For Food (Twenty-Ninth Series & Eleven Series)
抽出溶媒	ブタン-1-オール	SCF 1991,1981	Commission Of The European Communities Food Science And Techniques, Reports Of The Scientific Committee For Food (Twenty-Ninth Series & Eleven Series)
抽出溶媒	ブタン-2-オール	SCF 1991,1981	Commission Of The European Communities Food Science And Techniques, Reports Of The Scientific Committee For Food (Twenty-Ninth Series & Eleven Series)
抽出溶媒	プロパン-1-オール	SCF 1991,1981	Commission Of The European Communities Food Science And Techniques, Reports Of The Scientific Committee For Food (Twenty-Ninth Series & Eleven Series)
抽出溶媒	プロパン-2-オール	SCF 1991,1981	Commission Of The European Communities Food Science And Techniques, Reports Of The Scientific Committee For Food (Twenty-Ninth Series & Eleven Series)
抽出溶媒	1,1,1,2-テトラフルオロエタン	GRN 2002	GRAS Notice (GRN) No. 82, of FDA. 1,1,1,2-Tetrafluoroethane (HFC-134a)
抽出溶媒	ジメチルエーテル	FSANZ 2012	Australia New Zealand Food Standards Code. Applications to change the Code. Application A1062 – Dimethyl Ether as a Processing Aid for Non-dairy Foods
抽出溶媒	アセトン	FSANZ 2006	Australia New Zealand Food Standards Code. Proposal P277 – Review of Processing Aids (other than Enzymes)
抽出溶媒	トルエン	FSANZ 2006	Australia New Zealand Food Standards Code. Proposal P277 – Review of Processing Aids (other than Enzymes)
抽出溶媒	塩化メチレン	FSANZ 2006	Australia New Zealand Food Standards Code. Proposal P277 – Review of Processing Aids (other than Enzymes)
抽出溶媒	ベンジルアルコール	FSANZ 2006	Australia New Zealand Food Standards Code. Proposal P277 – Review of Processing Aids (other than Enzymes)

2. 調査結果

2.1 殺菌剤

2.1.1 殺菌剤評価書概要

殺菌剤については JECFA、EFSA/SCF 及び FSANZ の評価書をまとめた。米国のものについては EPA などの殺菌剤の評価書も調査、検討したが、加工助剤として評価されたものではないため、加工助剤の評価法の比較からは除外した。表 4 に示すとおり、評価書の数多くはなかったものの、評価法の比較ができる程度に食事暴露とリスク評価に関する記述があるものを集めることができた。

表 4 殺菌剤の評価書

	JECFA		EU EFSA/SCF		AU&NZ FSANZ	
	評価品目	発行年	評価品目	発行年	評価品目	発行年
1	酸性化亜塩素酸ナトリウム	2008	ペルオキシ酢酸	2014	ジブロモジメチルヒダントイン (DBDMH)	2012
2	HEDP を含む過酸抗菌溶液	2005	乳酸	2011	過酸化水素	2012
3	過酸化ベンゾイル	2006	酸性化亜塩素酸ナトリウム	2005	オクタン酸	2005
4	二炭酸ジメチル (DMDC)	1991	リン酸三ナトリウム	2005	ヨウ素	2005
5			二酸化塩素	2005	酸性化亜塩素酸ナトリウム	2003

2.1.2 評価項目

殺菌剤の評価結果を整理するために、その評価項目を表 5 に示した。殺菌剤については品目の名称に該当する物質が必ずしもリスク評価の対象物質ではなく、分解物や補助的な残留助剤が評価対象になっているため、その場合には「評価対象化合物」の欄にその評価対象物質名を示した。また、これに従って各評価書を整理した結果の一覧を表 6 に示す。

表 5 殺菌剤の評価項目

項目	内容
一般項目	品目名称、評価機関、評価書発行年
評価対象化合物	実際に主たる評価対象になった化合物(分解物、残留物を含む)
使用目的	加工処理の目的
残留値 (/kg)	用途に応じた最終食品残留値
食事暴露量 (/kg 体重/日)	残留量と摂取量モデルから計算した食事暴露
NO (A) EL (/kg 体重/日)	文献等から得られた NO (A) EL の値
LO (A) EL (/kg 体重/日)	文献等から得られた LO (A) EL の値
安全マージン	食事暴露量と悪影響との比較により計算したマージン 評価書にマージンの数値が記載されていない場合、ADI、TDI、NO (A) EL、LO (A) EL と食事暴露量の値から計算し、() で示した。
マージンに関するコメント	マージンの評価等とその論拠
ADI (/kg 体重/日)	評価書記載の ADI 値及びコメント
TDI 等既定値 (/kg 体重/日)	マージンの計算に使用した既定の上限值 (ADI、TDI、NO (A) EL、LO (A) EL、MPL)

結論	加工助剤としての使用の可否、安全性の結論
体内動態	評価項目として詳細に記載されているか、あるいは項目に分類されない場合でも、実質的な記載があるか否かにより、以下のとおり分類した。 ○（記載がある）、×（記載がない）、●（重要悪影響有り） 遺伝毒性について： ○（記載有り、結果不明確）、有（毒性有り）、無（毒性無し）、×（記載無し）
急性毒性	
亜慢性毒性	
慢性毒性	
発がん性	
遺伝毒性	
生殖発生毒性	
ヒトへの影響	

表 6 殺菌剤評価書まとめ^{1), 2), 3), 4)}

NO	名称	機関 発行年	評価対象 化合物 (分解、残 留物)	使用目的	残留値 (/kg)	食事暴露量 (/kg 体重/日)	NOAEL (/kg 体重/日)	LOAEL (/kg 体重/ 日)	安全マージン ⁵⁾	UF/マージン に関するコメント	ADI (/kg 体重/ 日)	TDI 等既定値 (/kg 体重/日)	結論	体 内 動 態	急 性 毒 性	亜 慢 性 毒 性	慢 性 毒 性	発 がん 性	⁶⁾ 遺 伝 毒 性	生 殖 発 生 毒 性	ヒト への 影 響
1	HEDP を含む 過酸抗菌溶 液	JECFA 2005	エチドロ ン酸 (HEDP) オクタン 酸	家禽・肉や、生 の(あるいは加 工した)果実や 野菜の殺菌洗 浄液	① オクタン酸 <4mg ② HEDP <0.2mg	① オクタン酸 1.9mg (殺菌剤より) 200mg (食事より) ② HEDP 3.6 μg (殺 菌剤より、最大値)		②HEDP 5mg (ヒトページ ェット病治療 投与量 (LO(A)EL?)	②HEDP: 1400 (LOAEL)	① オクタン酸は 評価不要 ② HEDP: ヒト のデータを選択 (イヌの NOAEL は 0.5-1mg/kg/ 日(相当))	記載無し		HEDP はヒトのデー(ページェット 病)を選択 1000 倍以上のマージンで十分。 (イヌの NOAEL (骨折)は 0.5- 1mg/kg/日(相当)) オクタン酸は日常の食事摂取に 比べ少量で評価不要	○	×	○	○	○	×	○	●
2	過酸化水素	FSANZ 2012		乳酸生産菌の 生育制御、及 び乳製品の製 造で使用	<5mg/kg (申請 値) 過酸はカタラーゼ で分解(残留値デ ータはない)	0.033mg (殺菌剤よ り)	経口毒性は、侵襲 や刺激を生ずる 高濃度の場合の みでされ、MPL の 1000 倍以上		>1000 (NOAEL の 項参照)		ADI を求め る必要はな い	5mg/kg (MPL)	最大許容濃度で健康や安全性 への懸念を生じないと判断し、提 案書案どおり承認	○	○	○	×	○	無	×	○
3	ペルオキシ 酢酸	EFSA 2014	エチドロ ン酸 (HEDP)	家禽屠体、肉 の除菌剤として の使用	過酸は不安定で 残留しない (WHO) HEDP: 1.88 μ g/kg 家禽肉	0.18-1.16 (平均) 0.9-4.18 μg (95 パー センタイル)	50mg (FDA、ラット催奇 形性)		3420-43,000 (NOAEL)		記載無し		本条件(高濃度)下での HEDP の 使用では安全上の懸念はない	○	×	○	○	×	×	●	○
4	オクタン酸	FSANZ 2005	オクタン 酸エチド ロン酸 (HEDP)	赤肉、家禽肉、 果実、野菜の 洗浄殺菌剤	過酸化物は検出 限界以下	① オクタン酸(*): 0.03mg (殺菌剤); 7.2mg (食事) ② HEDP (*): 2.0 μg-2.7 μg	①オクタン酸: 15,000mg (ヒト NOEL) 赤血球減少ほか	②HEDP : 5mg (ヒト、ペ ージェット病治 療) 75mg (イヌ) 1500mg (ラッ ト)	① (>500,000) (ヒト NOEL) ②HEDP: 1850 (ヒト、LOEL) 27,700 (イヌ、 LOEL) 555,000 (ラ ット、LOEL)	②LOEL とのマ ージンは十分	記載無し		過酸化物は分解のためオクタン 酸、HEDP のみ評価 ①オクタン酸: 加工助剤による 摂取増加は問題にならない ②HEDP: ヒト、動物の LOEL か ら加工助剤としての使用は妥当 と判断	○	○	●	×	×	無	○	●
5	過酸化ベンゾ イル	JECFA 2006	安息香酸	酸化ベンゾイル 処理した食物 (ホエイ)に由来 する安息香酸 の暴露	酸化ベンゾイル は熱処理と保存 中にほとんど分 解。残留しても消 化管で酵素によ り分解される	0.01mg (安息香酸消費量よ り計算)			(500) (TDI)	TDI に対し十分 なマージンとして いる		0-5mg	最大濃度 100mg/kg の過酸化ベン ゾイルで処理したホエイは十分 なマージンがあり安全性懸念無 し。ただし、食事暴露量を正確に 計算する必要がある	○	○	○	○	○	○	○	○
6	二炭酸ジメチ ル (DMDC)	JECFA 1991	メチルカ ーバマー ト(MC)	ソフトドリンクや ワインの低温 殺菌	最大 25mg/L	<20 μg/L (DMDC)	100mg (MC)		>5000 (NOAEL)	NOAEL とのマ ージンは十分と している	記載無し		DMDC の使用条件、最大 25mg/L (GMP) 使用条件で安全 上懸念無し	○	○	○	○	●	無	○	○
7	ジブロモジメ チルヒダント イン (DBDMH)	FSANZ 2012	ジメチル ヒダントイ ン(DMH)	食品の洗浄処 理	①臭化物: 1- 2mg ②DMH: 2mg	①臭化物: 0.09mg (90 パーセンタイル、 DMH) ②DMH: 0.25mg (90 パーセンタイル、臭素)			①臭化物:>10 ②DMH:>2.2			①臭化物: 0- 1mg/kg (ADI) ②DMH: 0- 3mg/kg (ADI)	全ての食品の洗浄用加工助剤と してジブロモジメチルヒダントイ ン(DBDMH)の使用の承認	×	×	×	×	×	×	×	×

NO	名称	機関 発行年	評価対象 化合物 (分解、残 留物)	使用目的	残留値 (/kg)	食事暴露量 (/kg 体重/日)	NOAEL (/kg 体重/日)	LOAEL (/kg 体重/ 日)	安全マージン ⁵⁾	UF/マージン に関するコメント	ADI (/kg 体重/ 日)	TDI 等既定値 (/kg 体重/日)	結論	体 内 動 態	急 性 毒 性	亜 慢 性 毒 性	慢 性 毒 性	発 がん 性	⁶⁾ 遺 伝 毒 性	生 殖 発 生 毒 性	ヒト への 影 響
8	ヨウ素	FSANZ 2005		食品(果実、野菜、ナッツ、卵等)の表面の殺菌	0.100-0.150mg	1.3-1.6 μ g (通常の食事摂取) 0.4-0.6 μ g (認可の場合の増加量)			(7.7-10) (PTDI)	ヨウ素の摂取量わずかに上昇させる程度		17 μ g (JECFA, PTDI)	申請の許可によりヨウ素の摂取量にわずかな上昇をもたらすが、多くの人にとって安全上の懸念をもたらすレベルではないし、栄養学的にみてもリスクはない	○	×	×	×	×	×	×	○
9	乳酸	EFSA 2011		牛皮、牛屠体、カット肉、トリミング肉の殺菌	50-190mg (元々牛肉に含まれる乳酸の量は 1.4-5.0 g/kg)	650 μ g (殺菌剤由来)			(∞)	肉や、血中に含まれる乳酸と比較し、殺菌剤由来の乳酸量は無視できる		既定 ADI=制限無し	安全上の懸念はない	×	×	×	×	×	×	×	×
10	リン酸三ナトリウム	EFSA 2005		家禽肉の殺菌洗浄		1.2mg (平均) 2.1mg (95 パーセントイル) 2.8 mg (99 パーセントイル)			25 (MTDI) (99 パーセントイル)			70mg (MTDI, WHO)	安全上の懸念はない	×	×	×	×	×	×	×	×
11	酸性化亜塩素酸ナトリウム	JECFA 2008	塩素酸	家禽、畜肉、野菜、果実、水産物へのスプレー、あるいは浸すことによる殺菌に使用	①亜塩素酸: 0.01-0.1 μ g ②塩素酸: 0.01-0.1 μ g	①亜塩素酸: 0.2-0.7 μ g (高摂取者: 3 μ g) ②塩素酸: 0.1-0.6 μ g	①3mg (ラット、亜塩素酸 2 世代ラットの脳、肝臓重量変化) ②1.1mg (ラット、塩素酸、BMDL10)		① 100 (NOAEL) ② 100 (NOAEL)	①亜塩素酸: 種間、種内差 ②塩素酸: データ不足 (10)、種内差 (10、ヒトは甲状腺低感受性)	①亜塩素酸: 0-30 μ g ②塩素酸: 0-10 μ g		亜塩素酸、塩素酸の暴露は ADI の 10% 以下で、WHO の飲料水のガイドラインに合致している。しかし、残留量は表面積に依存するので処理法が異なれば再評価が必要	○	○	○	●	○	○	●	○
12	酸性化亜塩素酸ナトリウム	FSANZ 2003	塩素酸	家禽肉、肉、成型肉製品、果実、野菜、魚の殺菌	①亜塩素酸<0.1-0.54ppm ②塩素酸: <0.1-0.3ppm (検出限界以下)					全て分解し検出されない		亜塩素酸塩: 30 μ g (JECFA, PTDI)	亜塩素酸イオン、塩素酸イオン、亜塩素酸、二酸化塩素検出限界以下を条件として安全上の懸念はない	×	×	×	×	×	×	×	×
13	酸性化亜塩素酸ナトリウム	EFSA 2005	塩素酸	法改正に伴う家禽肉の殺菌法の評価	処理後 20 時間で 亜塩素酸塩 16 μ g 塩素酸塩 19 μ g	亜塩素酸塩 0.04 μ g 塩素酸塩 0.05 μ g			亜塩素酸塩: 300-1000 (TDI)			亜塩素酸塩: TDI (0.03mg, WHO)	家禽枝肉の消費は加工後であり、実際のレベルは更に少ないため安全上の懸念はない	×	×	×	×	×	×	×	×
14	二酸化塩素	EFSA 2005	亜塩素酸塩、塩素酸	家禽肉の殺菌洗浄	①亜塩素酸 0.13mg ②塩素酸 0.06mg	①亜塩素酸塩 0.33 μ g (平均) ②塩素酸塩 0.16 μ g (平均)			塩素酸、亜塩素酸塩: 40-1000 (TDI)			塩素酸、亜塩素酸塩: 0.03mg (WHO) 塩素: 0.15mg (WHO)	二酸化塩素とタンパク、脂質との反応の可能性は安全上の懸念はない	×	×	×	×	×	無	×	×

¹ ● は重要悪影響とみなされた毒性データの由来を示す。

² ○ は記載があること、× は記載が無いことを示す。

³ ■ は TDI 等の既定値との比較によるマージンを求めている評価書。

⁴ (*) : 食事摂取量、NOAEL、LOAEL についてヒト一日当たりで示されているものは体重 55. 1kg をかけ (/kg 体重/日) に換算した。

⁵ () 内の数値はマージンの記載がなかったため、NOAEL、あるいは TDI 等の数値と食事暴露から計算したもの。

⁶ 遺伝毒性は、○ (記載有り、結果不明確)、有 (毒性有り)、無 (毒性無し)、× (記載無し) と記載した。

2.1.3 調査結果

殺菌剤の多くは酸化剤であり、過酸、塩素酸類など古くから用いられているものが多かった。したがって、これらの多くは既に安全性の評価がなされており、最近になって新たに評価される理由は、その使用法や範囲の拡大、他の成分と混合した場合のリスク評価である。この場合、殺菌性を持つ成分自体のみではなく殺菌剤の助剤として含まれる成分や、分解生成物の安全性に関する評価が多い。

加工助剤全体の特徴でもあるが、残留量と食品の推定摂取量に基づいて得られる食事暴露と毒性に大きな開きがあることが多いため、毒性評価自体に関する問題が議論されることは余りない。場合によっては、毒性評価は他の機関が設定した一日摂取許容量(ADI)や耐容一日摂取量(TDI)、あるいは文献から得られる NOAEL、LOAEL 等のデータと食事暴露を直接比較することにより加工助剤としての使用を承認するケースが多い。

使用目的としては肉類、水産製品、卵、野菜等のスプレーや洗浄殺菌に使用される場合が多い。また穀物粉の漂白等に使用されることもある。

(1) 各国の評価

1) JECFA

今回収集した殺菌剤の評価書の多くは 2000 年以降のもので、記載内容も詳細であった。動物での毒性試験に関する記載は特に詳細である。食事暴露に関しては詳細ではなかったものの評価可能な範囲で記載されているものが多かった。全て酸化剤を含み、塩素酸、亜塩素酸などを発生するものであるが、同時に、界面活性剤のオクタン酸や、金属のキレート剤であるエチドロネート(HEDP)などの助剤を含んでおり、それら分解物や残留物が主な評価の対象であった。

2) EU(EFSA、SCF)

ペルオキシ酸、乳酸、リン酸三ナトリウム、酸性化亜塩素酸ナトリウム、二酸化塩素の 5 種類の殺菌剤の評価書をまとめた。多くは既に何らかの目的で評価されており、その評価で得られた上限値(TDI 値等)との比較により、洗浄を目的としたリスク評価を行っている。殺菌剤自体の毒性試験等によるリスク評価より、使用法に関連した評価が多く見られた。

3) オーストラリア/ニュージーランド(FSANZ)

FSANZ の最近評価されたものとして過酸化水素、オクタン酸、ジブロモジメチルヒダントイン(DBDMH)、ヨウ素、酸性化亜塩素酸ナトリウムを選択した。過酸化水素、酸性化亜塩素酸ナトリウムは他の機関でも評価されている殺菌剤である。評価書のタイトルで「オクタン酸」とされているものにも、実際には過酸化水素等が含まれており、酸化作用による殺菌作用を利用するものである。またエチドロネート(HEDP)や酢酸も入っているなど、その中身は、JECFA の「HEDP を含む過酸抗菌溶液」と類似していた。また、リスク評価対象となるものはこれら混合物の残留物及び分解物が主であった。いずれも 2003 年以降の評価書であるが、既に毒性評価されたものが多く、動物試験のデータを再評価するものは少ない。殺菌剤には限らないが FSANZ で評価された結果は、その後、公表されパブリックコメントを求め、修正を経た後、オ

ーストラリア/ニュージーランド食品規制閣僚会議で承認される。オーストラリアでは管理措置は食品基準 1.3.3 で規定される。

(2) 食事暴露量

業者等の申請に対応したリスク評価が行われる場合、残留量はその申請値で行われることが多い。例えば FSANZ の評価書では種々の食品での残留量と各食品の摂取量モデルを用いた食事暴露の計算データが記載されているものもある。また、過去に他機関で同様な条件での使用が認められている場合、その値を参照することもある。

2.1.4 殺菌剤の評価法

加工助剤の殺菌剤の評価の多くは、既に保存料などの食品添加物あるいは食品添加物以外の目的でリスク評価されているものが多く、既知の TDI あるいは ADI の値が存在するものが多かった。今回整理した結果をまとめると、次の三つのケースに分けられた。

- ① ADI の設定と評価：動物を用いた毒性情報及びヒトへの影響に関する報告に基づき、各試験での NO(A)EL/LO(A)EL から重要悪影響を特定し、不確実係数で割って ADI を求める。(1 件)
- ② NOAEL と推定食事暴露のマージンが大きい場合：危険性がそれほど高くない、あるいは残留量が少ないためマージンが大きい場合は、ADI を算出しないで NO(A)EL/LO(A)EL と食事暴露の直接比較により承認する。(4 件)
- ③ 過去に評価された既知 TDI 値あるいは法律で定められた制限値と、食事暴露量の値との比較により GMP レベルでの承認を行う。(9 件)

通常、食品添加物の評価で行われているように ADI を求め評価する例(①)は少なく、TDI 等の既定値とのマージンで加工助剤としての使用の判断をするケース(③)が最も多かった。また、既知の TDI がない、あるいは既定値を使用しない場合でも、ADI の設定はせず NO(A)EL/LO(A)EL 値とのマージンが大きいことを理由に、直接加工助剤としての使用を安全であると判断していた(②)。すなわち、殺菌剤は基本的に毒性とのマージンの確保をすれば良いという判断をしている。評価書の中には加工助剤以外の用途では ADI を求める必要があるという記述があるものもあった。これらの結果とマージンの範囲を表 7 にまとめた。

表 7 殺菌剤の評価法

評価の方法	件数	マージン 動物(件数)	マージン ヒト(件数)
① ADIを設定	1	100(1)	
② 既定 TDI 値等との比較	9	-	2-1,000(9)
③ NO(A)EL/LO(A)EL との比較			
NO(A)EL	3	100~43,000(4)	1,400(1)(LOAEL)
LO(A)EL	1	>40,000(1)	

2.2 酵素

2.2.1 酵素評価書概要

表 8 に示すとおり JECFA を含め、比較的最近評価された多数の評価書が入手可能であった。米国の酵素については、今回の調査で入手できたものは全て GRAS Notice の申請書に含まれるものであり、これらは、GRAS Notice Inventory で「疑問無し(No Question)」として評価されたものである。

欧州については、EC で酵素のリストの作成が進められている。しかし、本調査の計画時点では評価書が発表されていなかったため調査予定には入っていなかった。2014 年 5 月に最初の加工助剤としてのキシラナーゼの評価が公表されたため、今回の調査に含めることとした。これまでにもう 1 件の評価(リパーゼ)が報告されている。今後は次々に評価書が発表されてくるものと思われる。

新たに評価される食品酵素はほとんど遺伝子組換えのものであり、食品酵素としての評価書の数は、JECFA で約 70 件、FDA の GRAS Notice で 60 件であった(全てが加工助剤かどうかは未確認であるが、個別に内容を調べたものについては全て加工助剤として使用されていた)。また、FSANZ では加工助剤としての酵素について約 20 件の評価書が入手可能であった。

今回はこのうち表 8 に示した最近の 27 評価書を選び、整理した。

表 8 酵素の評価書

	JECFA		EU EFSA		米国 FDA (GRAS Notice)*		AU&NZ FSANZ	
	評価品目	発行年	評価品目	発行年	評価品目	発行年	評価品目	発行年
1	グルコアミラーゼ	2013	キシラナーゼ	2014	β -ガラクトシダーゼ	2013	アミロマルターゼ	2012
2	トリプシン	2012	リパーゼ	2014	アスパラギナーゼ	2013	エンドプロテアーゼ	2011
3	キモトリプシン	2012			キシラナーゼ	2013	アシルトランスフェラーゼ	2011
4	3-フィターゼ	2012			パルミターゼ	2013	ブルラナーゼ	2010
5	プルラナーゼ	2011			パーオキシダーゼ	2012	リパーゼ	2010

6	グリコシルトランスフェラーゼ	2010			グルコアミラーゼ	2011		
7	アスパラギナーゼ	2009			トランスグルコシダーゼ	2010		
8	ホスホリパーゼ C	2009			酸性真菌プロテアーゼ	2010		
9	ホスホリパーゼ A1	2007			カルボキシペプチダーゼ	2010		
10	ヘキソースオキシダーゼ	2004			セルラーゼ	2009		

* GRAS Notice：入手可能なものは申請書に添付された評価書であり、FDA は「No Question」という形での承認を与えている。

2.2.2 評価項目

酵素の評価結果を整理するために、その評価項目を表 9 に示した。また、これらに従って各評価書を整理した結果を表 10 に示す。

表 9 酵素の評価項目

項目	内容
一般項目	品目名称、評価機関、評価書発行年
使用目的	加工助剤を使用する目的
残留値 (/kg)	用途に応じた最終製品での残留値
食事暴露量 (/kg 体重/日)	残留量と摂取量モデルから計算した食事暴露の推定値
NOAEL (/kg 体重/日)	文献等から得られた NO (A) EL の値 (LO (A) EL の記載のあるものはなかった)
生産菌	酵素の生産に使用した菌の種類
酵素の由来	酵素が元来含まれていた菌の種類
生産菌の安全性	生産菌の安全性に関する記載の有無。生産菌の除去、組換え株の安定性、病原性の確認、毒素生産の確認、抗生物質耐性の確認、食品酵素の安全使用の歴史等を記載しているものを○とした。
マイコトキシン	マイコトキシンが存在しないことの確認(表示法の詳細は本文参照)
安全マージン	食事暴露量と悪影響との比較により計算したマージン 評価書にマージンの数値が記載されていない場合、記載されている ADI、TDI、NO (A) EL、LO (A) EL と食事暴露量の値から計算し、() で示した。
マージンに関するコメント	マージンの評価等とその論拠
結論	評価の結論
体内動態	評価項目として詳細に記載されているか、あるいは項目名の記載がなくとも、実質的に記載があるか否かにより、以下のとおり分類した。 ○(記載有り)、×(記載無し)、●(重要悪影響有り) 以下のものは個別の表示法を採った。
急性毒性	
亜慢性毒性	
慢性毒性	
発がん性	
遺伝毒性	

生殖発生毒性		・遺伝毒性; ○ (記載有り、結果不明)、有 (毒性有り)、無 (毒性無し)、× (記載無し) ・アレルギー性 (評価法): ○; in silico で実施、詳細不明、 80; ギャップを含む 80 アミノ酸残基の相同性検索 ⑥～⑧; 連続 6～8 残基との相同性検索) 詳細は本文参照 ・アレルギー性 (WET): 人工胃液、腸液による酵素の分解実験の有無
アレルギー性	評価法	
	WET	
ヒトへの影響		

表 10 酵素 評価書まとめ ^{1), 2)}

NO	名称	機関 発行年	使用目的	残留値 (/kg)	食事暴露量 (/kg 体重/日)	NOAEL (/kg 体重/日)	生産菌	酵素の由来	生産菌 の安全 性	マイコ キシ ン ³⁾	安全マ ージ ン ⁴⁾	UF/マージ ンに関するコメント	ADI (/kg 体重/日)	結論	体内 動態	急性 毒性	亜慢 性毒 性	慢性 毒性	発がん 性	⁵⁾ 遺伝 毒性	⁶⁾ 生殖 発生 毒性	アレルギー ⁷⁾ への影響		
																						評価	WET	
1	3-フィターゼ	JECFA 2012	食品(穀物粒及び豆類) 中のフィチン酸塩を分解し、ミネラルの生体利用効率を改善		1.2mg TOS	833mg TOS (ラット、最大量)	<i>Aspergillus Niger</i>	<i>Aspergillus Niger</i> 由来酵素	○	③	250	(サプリメントとして 使用されている)	特定する必要 はない	GMP レベルで ADI を設定する必要ない	×	×	●	×	×	無	×	80 ⑥	×	○
2	β-ガラクトシ ダーゼ	FDA (GRN) 2014	ガラクトースを分解して オリゴ糖を製造する	残存しない		13,150 mg (ラット、最大量)	<i>Escherichia coli</i>	<i>Bifidobacterium bifidum</i>	○	③	(∞)	最終製品は、限外 濾過によって除去 されるため酵素は 残存しない	×	本使用法によるガラ クトシダーゼは GRAS である	×	×	●	○	×	無	×	80	×	×
3	アシルトランス フェラーゼ	FSANZ 2011	食品加工プロセスにおけ る乳化剤	「残渣はわず か」	「わずかであり 消化管で分解」	117mg TOS (ラット、最大量)	<i>Bacillus licheniformis</i>	<i>Aeromonas salmonicida subsp. salmonici da</i>	○	不明	-	加工処理で不活 化、除去	特定する必要 はない	申請された仕様と量 で十分な効果があ り、また、生産菌と酵 素のもたらす安全性 の危惧はない	×	×	●	×	×	無	×	○	×	×
4	アスパラギナー ゼ	JECFA 2009	アスパラギンをアスパラ ギン酸に加水分解しアク リルアミドを低減する	0.14-428mg TOS	0.8-3.7mg TOS	1038mg TOS (ラット、NOEL、最 大量)	<i>Aspergillus Niger</i>	<i>Aspergillus Niger</i>	○	③	250	加熱処理で不活化	特定する必要 はない	GMP 基準に従い指 定されて使用された 場合アスパラギナー ゼに安全上の懸念 はない	×	×	●	×	×	無	○	○	×	×
5	アスパラギナー ゼ	FDA (GRN) 2014	アスパラギンをアスパラ ギン酸に加水分解しアク リルアミドを低減する		0.26 mg	1207mgTOS (ラット、最大量)	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Pyrococcus furius</i>	○	不明	4600		特定する必要 はない	本酵素は安全に食 品中のアクリルアミ ドを減らすことのできる	×	×	●	○	×	無	×	80	×	×
6	アミロマルター ゼ	FSANZ 2012	ポテト加工デンプンの製 造	ごく少量の不 活性酵素	0.15mgTOS	1000mg TOS (ラット、最大量)	<i>Bacillus amyloliquefacie ns</i>	<i>Thermus thermophilus</i>	○	③	1000	加熱処理で不活化	特定する必要 はない	生産菌と酵素のもた らす安全性の懸念は ない	×	×	●	×	×	無	×	80 ⑧	×	○
7	エンドプロテア ーゼ	FSANZ 2011	ビール中の「もや」生成タ ンパクを特異的に加水 分解	15mg TOS/L	1.25mg TOS	5040mg TOS (ラット、最大量)	<i>Aspergillus Niger</i>	<i>Aspergillus Niger</i>	○	③	(4000)	加熱処理で不活化	特定する必要 はない	ADI を設定する必要 はない	×	○	●	×	×	無	×	×	×	×
8	カルボキシペプ チダーゼ	FDA (GRN) 2010	チーズ、酵素処理チーズ 及び発酵食肉の製造に 使用	チーズ: 34- 60mg/kg 食肉: 6.0mg/kg		1056mg TOS (ラット、最大量)	<i>Aspergillus Niger</i>	<i>Aspergillus Niger</i>	○	③	20355	最終製品では不活 化されている。 十分なマージンで ある。	×	生産菌は安全で、マ ージンも多い。 申請された使用条件 に関して GRAS である	×	×	●	×	×	無	×	80	×	×
9	キシラナーゼ	FDA (GRN) 2014	穀類中のアラビノキシラ ンをキシロースに分解。 パン生地の作業性改善 や吸水性の改良		0.376 μg TOS	1020mg TOS (ラット、最大量)	<i>Bacillus licheniformis</i>	<i>Bacillus licheniformis</i>	○	②	2710		×	申請された使用条件 に関して GRAS である	×	×	●	×	×	無	×	80	×	×
10	キシラナーゼ	EFSA 2014	アラビノキシランをキシロ ースに分解	無視できる量	0.31mg TOS	106mg TOS (ラット)	<i>Aspergillus oryzae</i>	<i>Aspergillus oryzae</i>	○	③	345	十分なマージン	0.31mg TOS (TMDI)	安全上の懸念はな い	×	×	●	×	×	無	×	80	×	×

NO	名称	機関 発行年	使用目的	残留値(/kg)	食事暴露量 (/kg 体重/日)	NOAEL (/kg 体重/日)	生産菌	酵素の由来	生産菌 の安全 性	マイコ キシ ン ³⁾	安全マ ージ ン ⁴⁾	UF/マージ ン に関するコメント	ADI (/kg 体重/日)	結論	体内 動態	急性 毒性	亜慢 性毒 性	慢性 毒性	発 がん 性	の 遺 伝 毒 性	生殖 毒性 ⁵⁾	アレルゲ ン ⁶⁾		ヒト への 影響
																						評価	WET	
11	グリコシルト ランスフェラーゼ	JECFA 2010	デンプンの部分分解で機 能特性を改良する	残存しない	2mg TOS	769mg TOS (ラット、最大量)	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Rhodothermus obamensis</i>	○	①	(385)	加工工程で不活性 化あるいは除去さ れほとんど残存し ない	特定する必要 はない	安全上の懸念はな い	×	×	●	×	×	無	×	80 ⑥	×	×
12	グルコアミラー ゼ	JECFA 2013	甘味剤、パン、ビール醸 造、飲料アルコール製造 (糖の分解)	0.048-0.8 mgTOS	1.73mg TOS	166mgTOS (ラット、最大量)	<i>Trichoderma reesei</i>	<i>Trichoderma reesei</i>	○	③	(96)	加熱や精製処理で 除去される	特定する必要 はない	GMP レベルで ADI を特定する必要 はない	×	×	●	×	×	無	×	80 ⑥	×	×
13	グルコアミラー ゼ	FDA (GRN) 2011	穀物処理、醸造及び飲 用アルコールにおける加 工助剤	0.02-0.5%	0.56mg TOS	156mg TOS (ラット、最大量)	<i>Trichoderma reesei</i>	<i>Trichoderma reesei</i>	○	③	277	処理中に分解及び 又は除去されない ような条件でマ ージンは 277 である		処理中に分解又は 除去されない条件 でも、穀物加工、ビ ール醸造等で、ヒト に悪影響をもたらす とは考えられない	×	×	●	×	×	無	×	80 ⑧	×	×
14	セリンプロテア ーゼ (キモトリブ シン)	JECFA 2012	野菜や動物由来のタン パクの分解	1.54g TOS	1.5mg TOS	500.1mg TOS (ラット、最大量)	<i>Bacillus licheniformis</i>	<i>Nocardiopsis prasina</i>	○	①	350	製造工程で不活性 化されるだろう	特定する必要 はない	GMP レベルで ADI を設定する必要 はない	×	×	●	×	×	無	×	80 ⑥	×	×
15	セリンプロテア ーゼ (トリプシ ン)	JECFA 2012	野菜や動物起源の食品 や飲料のタンパク	480mg TOS	0.9mg TOS	581mg TOS (ラット、最大量)	<i>Fusarium Venenatum</i>	<i>Fusarium oxysporum</i>	○	③	1200	製造工程で不活性 化されるだろう	特定する必要 はない	GMP レベルで ADI を設定する必要 はない	×	×	●	×	×	無	×	80 ⑥	×	×
16	セルラーゼ	FDA (GRN) 2009	ジュース及びワイン中の セルロースを分解	0.004-0.02%	0.194mg TOS	409mgTOS (ラット、最大量)	<i>Myceliophthora thermophila</i>	<i>Myceliophthora thermophila</i>	○	③	2108		×	意図された使用条件 下において GRAS で ある	×	×	●	×	×	無	×	iS	×	×
17	トランスグルコ シダーゼ	FDA (GRN) 2010	デンプンをマルトオリゴ 糖に変換する。また、糖 蜜からのアルコール飲料 の製造に使用	75mg/L シロ ップ	0.034mg	31.25mg (ラット、最大量)	<i>Trichoderma reesei</i>	<i>Aspergillus niger</i>	○	①	919		×	意図された使用条件 下において GRAS で ある	×	×	●	×	×	無	×	80 ⑧ ⑥	×	×
	パーオキシダ ーゼ	FDA (GRN) 2011	食品中の過酸化物を還元 する。加工助剤として 食品を脱色する		0.819mg	2300mg/kg 体重/ 日 (ラット、最大量)	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Marasmius scorodonius</i>	○	③	8818	全てのテストで毒 性はなく、 <i>Aspergillus niger</i> には長い食品酵素の 生産の歴史がある	×	意図された使用条件 下において GRAS で ある	×	○	●	×	×	無	×	80 ⑧	×	○
	パルミターゼ	FDA (GRN) 2013	パルミターゼはオイル中 の飽和脂肪酸を分解し 健康に良いオイルを生 産する	506mg/kgオ イル	0.819mg	2000mg/kg 体重/ 日 (ラット、最大量)	<i>Pseudomonas fluorescens</i>	<i>Pseudomonas fluorescens</i>	○	①	2442	リパーゼは長い食 品加工の歴史があ る	×	意図された使用条件 下において GRAS で ある	×	×	●	×	×	無	×	80 ⑧	×	×
18	ブルラナーゼ	JECFA 2011	デンプンの加水分解物、 高果糖コーンシロップ、 ビールやアルコール飲料 の製造	0.1mg- 1mgTOS	0.1mg TOS	246mgTOS (ラット、最大量)	<i>Bacillus licheniformis</i>	<i>Butirus. Deramificans</i>	○	①	2500	最終食品では不活 性	特定する必要 はない	GMP レベルで ADI を設定する必要 はない	×	×	●	×	×	無	×	80 ⑦	×	×
19	ブルラナーゼ	FSANZ 2010	溶化デンプンの糖化	存在しない (申請者)		960mg TOS (ラット、最大量)	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Bacillus acidopullulyticu s</i>	○	①		食事摂取は無視で き、評価不要として いる	特定する必要 はない	製造工程で変性、消 化管で分解されるで あらう。安全性の懸 念はない	×	×	●	×	×	無	×	80 ⑧	×	×

NO	名称	機関 発行年	使用目的	残留値 (/kg)	食事暴露量 (/kg 体重/日)	NOAEL (/kg 体重/日)	生産菌	酵素の由来	生産菌 の安全 性	マイコ キシン ³⁾	安全マ ージン ⁴⁾	UF/マージン に関するコメント	ADI (/kg 体重/日)	結論	体内 動態	急性 毒性	亜慢性 毒性	慢性 毒性	発がん 性	5) 遺伝 毒性	生殖 毒性	アレルギー 評価 ⁶⁾	7) WET	ヒト への 影響
20	ヘキソースオキ ンダーゼ	JECFA 2004	生地の強化、凝乳作用、 酸素除去、メイラード反 応の産物の減少	不活性化	4mg TOS	955mg TOS (ラット、NOEL、最 大量)	<i>Nsenula Polymorpha</i>	Chondrus Crispus	○	①	200	加熱処理で不活化	特定する必要 はない	GMP レベルで ADI を特定する必要ない	×	○	●	×	×	無	×	不 明	×	×
22	ホスホリパーゼ A1	JECFA 2007	チーズの製造の際、凝 固前の牛乳に添加	35mg	0.03mg TOS	575mg TOS (ラット、最大量)	<i>Aspergillus oryzae</i>	<i>Fusarium venenatum</i>	○	①	>19000	十分なマージン	特定する必要 はない	GMP レベルで ADI を設定する必要ない	×	×	●	×	×	無	×	×	×	×
23	ホスホリパーゼ C	JECFA 2008	植物油に含まれるリン脂 質	<1 ug	0.011-0.079mg TOS	1672mg TOS (ラット、最大量)	<i>Pichia Oastoris</i>	土壌由来酵素	○	③	>10000	十分なマージン	特定する必要 はない	GMP レベルで ADI を設定する必要ない	×	○	●	×	×	無	○	×	×	×
24	リパーゼ	FSANZ 2010	乳パン生地のガス保持	残留してい ない	0.039-0.65 DLU 不活化前 (27- 77DLU)	1008-1062mg (ラット、最大量)	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Fusarium culmorum</i>	○	③	-	食事摂取は無視で き、評価不要として いる	特定する必要 はない	安全上の懸念はな い	×	×	●	×	×	無	×	80 ⑧	×	×
26	リパーゼ	EFSA 2014	パン焼き、醸造、脂質の 処理でそれぞれの特性 を変化させる	14.9 mgTOS	69.3 μ g TOS (理論的の最大 値)	49.1mgTOS(ラット)	<i>Aspergillus oryzae</i>	<i>Aspergillus oryzae</i>	○	③	708	十分なマージン	69.3 μ g TOS (MTDI)	安全上の懸念はな い	×	×	●	×	×	無	×	80 ⑧	×	×
27	酸性真菌プロ テアーゼ	FDA (GRN) 2010	穀類の処理)、アルコー ル性飲料製造、果汁製 造中の膜のデガミングに 使用	75mg /L(シ ロップ) 4mg /L(アル コール)	1.37mg (理論的の最大 値)	35.8mg TOS (ラット、最大量)	<i>Trichoderma reesei</i>	<i>Trichoderma reesei</i>	○	③	235	230	×	意図された使用条件 下において GRAS で ある	×	×	●	×	○	無	×	80 ⑧ ⑥	×	×

¹ ●は重要悪影響とみなされた毒性データの由来を示す。

² ○は記載があることを、×は記載がないことを示す。

³ ①：酵素産生菌種あるいはその菌株の食経験があるという理由から「安全」と判断している場合。

②：遺伝子組換え技術(ex. マイコトキシン産生遺伝子を除去する)によって作成された産生株由来であるという理由から「安全」と判断している場合。

③：酵素製品や酵素産生菌株について、マイコトキシンの検出試験を実施し、検出されないことを確認したという理由から「安全」と判断している場合。

不明：上記①-③(特に②、③)の分類は不明であるが確認されている。

×：マイコトキシンに関する記載無し。

⁴ ()内の数値はマージンの記載がなかったため、NOAEL、あるいは TDI と食事暴露量から計算したもの。

⁵ 遺伝毒性は、○(記載有り、結果不明確)、有(毒性有り)、無(毒性無し)、×(記載無し)と記載した。

⁶ アレルゲンデータベースとの相同性の比較：80、ギャップを含む 80 残基の相同性評価； ⑧、8 連続アミノ酸の相同性； ⑦、7 連続アミノ酸の相同性； ⑥、6 連続ア
ミノ酸の相同性評価を示す。(○)はその他の評価法、×は記載無し。

⁷ 「WET」は人工胃液、人工腸液により、酵素が速やかに常在成分に分解されるかどうかの実験的評価をしたか否かを示す。

2.2.3 評価結果

遺伝子組換えにより生産される多くの酵素が新規に加工助剤として申請され、認可されている。殺菌剤や、抽出溶媒と異なる点は遺伝子組換えであるため、その製造のための生産菌及び酵素のドナー(多くの場合菌類由来)レベルで遺伝子組換えを利用することに対する安全性の問題がある。

また、食品酵素の場合、殺菌剤や抽出溶媒とは異なり、その多くが新規物質、あるいは新たな生産法が使用されるため、新たなリスク評価が必要とされる。しかし、一方では、食品中に残留しても消化されると考えられるため、実際に安全性上の問題になるケースは少なく、かなりパターン化した評価プロセスとなっている。

主な酵素の使用目的は糖類、タンパク質、脂質等の分解による食品の質的改変などであるが酵素反応は多様であり幅広い用途が考えられる。

(1) 生産菌と酵素の由来

1) 生産菌の安全性に関する記載

表 10 において生産菌の安全性に関しては、生産菌の除去、組換え株の安定性、病原性の確認、毒素生産の確認、抗生物質耐性の確認、あるいは製造した食品酵素の安全性の歴史等を示しているものについては、「○」として記載した。

生産菌の安全性に関しては、評価書により大きくその記述内容と詳細さは異なっているが、ほとんどの評価書(申請書)に、比較的詳しく記載されていた。

2) マイコトキシンの残存の評価

生産菌の安全性評価項目の一つであるマイコトキシンの確認については個別にその記載法について確認した。

- | | |
|-----|--|
| ①: | 酵素産生菌種あるいはその菌株の食経験があるという理由から「安全」と判断している場合 |
| ②: | 遺伝子組換え技術(ex. マイコトキシン産生遺伝子を除去する)によって作成された産生株由来であるという理由から「安全」と判断している場合 |
| ③: | 酵素製品や酵素産生菌株について、マイコトキシンの検出試験を実施して検出されないことを確認したという理由から「安全」と判断している場合 |
| 不明: | 上記①～③(特に②、③)の分類が不明であるが確認されている場合 |
| × | マイコトキシンに関する記載無し |

生産菌種及び菌株の食経験から安全であるという記載は、多くの評価書でなされていた。それに加え、実際に実験的な評価を行った場合(上記③)も多かったが、その記載は「マイコトキシン、毒素がないことを確認した、あるいはテストした」程度の簡単なものが多かった。具体的な毒素の種類、あるいは実験結果を記載しているものは比較的少なかった。最近発表されたEFSAの2件の評価書はその例であり、かなり詳細な説明があった。

(2) アレルゲン性の推定

1) アレルゲンデータベースとの配列相同性比較

アレルゲン性はほとんどの場合、FAO/WHO の「バイオ技術による食品のアレルゲン性における専門家会議」等で推奨されているバイオ情報基準のような *in silico* の方法に従って予測が行われ、それに基づいて評価が行われている。多くの評価書で使用されているのは次の二つの方法である。

表 11 アレルゲン性の推定法

表 10 の表示	方法
80	適度なギャップを持たせた 80 個のアミノ酸残基配列とアレルゲンデータベースとの相同比較を行い、アミノ酸配列に 35%以上の相同性があるか否かで判定
⑥、⑦、⑧	6～8 個の連続アミノ酸残基とアレルゲンデータベースの既知アレルゲン配列との相同性を比較する方法で行われている。2001 年の CODEX のガイドライン ¹ では 6 残基の連続アミノ酸の相同性検索が示されているが、2003 年のガイドライン ² では 6 から 8 連続アミノ酸の相同性検索が示されている。
○	上記の <i>in silico</i> 法以外の記載があったもの
×	記載無し

本調査でまとめた評価書ではギャップを持たせた 80 残基のアミノ酸配列の相同性を検索する方法が最も頻繁に使用されていた。同時に 6～8 連続アミノ酸の相同性検索を行う場合も多く見られた。いずれの場合も、相同性でヒットが出た場合には更に、多くの証拠を挙げてアレルゲン性を否定する検討がなされていた。

2) 実験的アレルゲン性の確認及び摂取後の常在成分への変換の確認

食品酵素のアレルゲン性を評価する第二のステップとして、実験的に人工胃液及び人工腸液による分解速度を調べる方法がある。すなわち、分解しにくい酵素はアレルゲン性を示す可能性があるという判断となり更なる検討が必要となる。しかし、今回調査を行った全ての食品酵素の評価書でこのような検討を行ったものは見られなかった。全てにおいて上に述べたデータベース検索によりアレルゲン性はないとする推測のみが記載されていた。

(3) 動物試験とヒトへの影響

酵素の場合、それぞれ類似したものであっても、構造自体や製造法が異なる場合が多く、毒性に関する既知情報がある場合は多くはない。そのため、ほとんどの場合、毒性試験が行われているが、実際に行われているのは反復毒性試験(90 日)と遺伝毒性試験(2 種)であり、まれに急性毒

¹ FAO/WHO (2001). Evaluation of allergenicity of genetically modified foods. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on Allergenicity of Foods Derived from Biotechnology, 22-25 January 2001. Rome, Italy, Food and Agriculture Organization of the United Nations.

² FAO/WHO (2003). Guideline for the conduct of food safety assessment of foods derived from recombinant-DNA plants. CAC/GL 45-2003. Rome, Italy, Food and Agriculture Organization of the United Nations and World Health Organization, Joint FAO/WHO Food Standards Programme, Codex Alimentarius Commission

性試験や 14 日毒性試験が行われていた。しかし、実際に毒性が現れるものは少なく、今回調査したもののはほとんどは毒性が検出されておらず、NOAEL はほとんど反復毒性試験の最高用量となっている。ただし、最近発表され今回の調査の対象として追加された二つの EFSA の評価書では、重篤なものではないが、悪影響と NOAEL の特定がなされ、その値でマージンが計算されている。

(4) 食品中残留濃度と摂取量

酵素は様々な目的に使用されている。加工助剤としての反応後、何らかの方法で除去されることもあるが、多くは失活するかあるいは消化管で分解されるため、酵素自体が生体内に入り毒性を示す可能性は小さい。しかし評価を行う上では全量残存したとして理論上の残留量(収支法)、及びそれに基づいた食事暴露量を求め、安全マージンの計算が行われている。

実際、何らかの方法で酵素の除去処理をしている場合でも、収支法での計算による安全マージンを示している場合が多い。

(5) 安全マージンの計算

以上のような状況で今回の調査対象は大部分毒性が認められなかったため、EFSA の評価を除くと「ADI を設定する必要はない」という結果になっているものが多い。EFSA でも上記の収支法に基づいた食餌暴露量の計算によりマージンを求め、ADI の設定は行っていない。

2.3 抽出溶媒

2.3.1 抽出溶媒評価書概要

収集した抽出溶媒の評価書の種類、発行機関及び発行年を表 12 に示した。

加工助剤としての抽出溶媒の評価書の多くは、多数の溶媒の評価結果をまとめ、非常に短く記載されており、個々の化合物に対する詳細な評価書は非常に少なかった。個々の有機溶媒の安全性評価に関する評価書も存在したが、多くは香料やその他のキャリア溶媒等の評価書であり、今回調査した加工助剤としての評価がなされた後に、加工助剤とは別の目的で ADI の設定がなされた場合も見られた。発がん物質を除けば、今回調査した溶媒については加工助剤としての使用上、安全性の懸念は見られないという結果であった。

抽出溶媒の加工助剤としての主な使用目的は脱脂、香料等の抽出、油成分の抽出などである。

表 12 抽出溶媒のリスク評価書

	JECFA		EU: EFSA/SCF		米国: GRAS Notice		AU&NZ	
	評価品目	発行年	評価品目	発行年	評価品目	発行年	評価品目	発行年
1	フルフラール	1993	ジメチルエーテル	2009	1,1,1,2-テトラフルオロエタン	2002	ジメチルエーテル	2012
2	塩化メチレン	1993	1,1,1,2-テトラフルオロエタン	1997			アセトン	2006
3	1,2-ジクロロエタン	1993	ヘキサン	1996			トルエン	2006
4	1,1,2-トリクロロエチレン	1983	ジクロロメタン	1991			塩化メチレン	2006

5	1,1,1-トリクロロエタン	1981	アセトン	1991			ベンジルアルコール	2006
6	軽油	1981	メチルエチルケトン	1991				
7	トルエン	1981	ブタン-1-オール	1991				
8	アセトン	1970	ブタン-2-オール	1991				
9	エタノール	1970	プロパン-1-オール	1991				
10	メタノール	1970	プロパン-2-オール	1991				

2.3.2 評価項目

加工助剤としての抽出溶媒の評価法と結果の比較を行うために、評価書から抽出した評価項目を表 13 に示した。

表 13 抽出溶媒：抽出した評価項目

項目	内容
一般項目	品目名称、評価機関、評価書発行年
使用目的	加工処理の目的
残留値 (/kg)	用途に応じた最終食品残留値
食事暴露量 (/kg 体重/日)	残留量と摂取量モデルから計算した食事暴露
NO (A) EL (/kg 体重/日)	文献等から得られた NO (A) EL の値
LO (A) EL (/kg 体重/日)	文献等から得られた LO (A) EL の値
安全マージン	食事暴露量と悪影響との比較による計算したマージン 評価書にマージンの数値が記載されていない場合、記載されている ADI、TDI、NO (A) EL、LO (A) EL と食事暴露量の値から計算し、() で示した。
評価結果	悪影響評価結果
ADI (/kg 体重/日)	ADI が記載されている場合のみ記載
許容残留値 (MPL)	マージンの計算に使用した (法的な) 既定の残留上限値
結論	加工助剤としての使用の可否、リスク評価の結論
体内動態	評価項目として詳細に記載されているか、あるいは項目名の記載がなくとも、実質的に記載があるか否かにより、以下のとおり分類した。 ○ (記載がある)、× (記載がない)、● (重要悪影響有) 遺伝毒性について： ○ (記載有り、結果不明確)、有 (毒性有り)、無 (毒性無し)、× (記載無し)
急性毒性	
亜慢性毒性	
慢性毒性	
発がん性	
遺伝毒性	
生殖発生毒性	
ヒトへの影響	

表 14 抽出溶媒 評価書まとめ ^{1), 2), 3)}

NO	名称	機関 発行年	使用目的	残留値 (/kg)	食事暴露量 (/kg 体重/ 日)	NOAEL (/kg 体重/ 日)	LOAEL (/kg 体重/ 日)	安全マージ ン	評価結果	ADI (/kg 体重/ 日)	許容残留濃度 (MPL)	結論	体 内 動 態	急 性 毒 性	亜 慢 性 毒 性	慢性 毒性	発がん 性	⁴⁾ 遺伝 毒性	生殖 発生 毒性	ヒトへ の影響
1	1,1,1-トリクロロエ タン	JECFA 1981	抽出溶媒	×	×				発がん性がげっ歯類で示さ れているが不明確で再現実 験中	設定できない	×	発がん性がげっ歯類で示されて いるが不明確で再現実験中	○	○	○	○	●	○	○	○
2	1,1,2-トリクロロエ チレン	JECFA 1983	抽出溶媒	×	×				発がん性がげっ歯類で示さ れているがデータ不十分	設定できない	×	結論は「ADI は設定できない」、使 用についての記載はない	○	○	○	○	●	有	○	○
3	1,2-ジクロロエタ ン	JECFA 1993	抽出溶媒 再評価	×	×				遺伝毒性及び経口で発がん 性(げっ歯類)	設定できない	食品に使用不可	結論は「ADI は設定できない」、使 用についての記載はない	○	○	○	○	●	●	○	○
4	1,1,1,2-テトラフル オロエタン	SCF 1997	香料の抽 出	<0.02mg/L	×	1000ppm(ラット、 吸入、母体毒性、 NOEL) 2000ppm(ラット全 体 NOEL)		?	残留量が非常に低いとして いる	×	0.02mg/kg (天然香料)	残留量は非常に少なく、十分なマ ージンがあり、抽出溶媒としての 使用を認める	○	○	●	○	○	無	○	×
5		FDA(GRN) 2002	香 料 の 抽 出溶媒	1000ppm以下	0.05-0.5 mg	2000ppm(ラット、 NOEL, 吸入、血液 への影響、 (2,180- 2,350mg/kg 体重/ 日に相当) 300mg(ラット、経 口)		>4000	1000 ppm 以下のテトラフル オロエタンを含む香料につい て健康上の懸念はない 重要な悪影響は示されてい ない	×	1000ppm 以下	GMP 仕様テトラフルオロエタンは GRAS である	○	○	○	●	○	無	○	○
6	アセトン	JECFA 1970	抽出溶媒	×	×				GMP レベルの溶媒で悪影響 はない	×	GMP	[暫定評価]GMP レベルの抽出溶 媒としての使用で悪影響をもた らすことはない	○	○	×	×	×	×	×	○
7		FSANZ 2006	抽出溶媒 見直し	×	×	100mg(臓器重量 変化 & 腎病変)			ADI を決めるために使用で きる経口投与での毒性試験 データはない	×	GMP	残存量が 5mg/kg 食品以下で、メ シチルオキシドの上限が適切な純 度仕様により 10mg/kg 以下に制 限されていれば、食品用に使用可 能である	○	×	●	×	×	無	×	○
8		SCF 1991,1981	抽出溶媒 見直し	×	×				ADI を設定するデータ不十 分	×	5mg/kg	残存量が 5mg/kg 食品以下で、メ シチルオキシドの上限が適切な純 度仕様により 10mg/kg 以下に制 限されていれば、食品用に使用可 能である	×	×	×	×	×	×	×	×
9	エタノール	JECFA 1970	抽出溶媒	0.5%以下	×				いずれの食品においても 0.5%以上は残留していないと 考えられる	×	GMP	GMP レベルで最小限に限定すべ きであるが最少量の使用の指導 をする緊急性がない	○	○	○	○	×	×	×	○
10	ジクロロメタン ジクロロメタン	JECFA 1993	脱脂用抽 出溶媒	×	×				吸引暴露では、肝臓、肺、乳 腺(ラット)での発がん性	×	スバイス含油樹脂 とコーヒーや、茶 の脱カフェインに 限定	スバイス含油樹脂とコーヒーや、 茶の脱カフェイン及び委員会が以 前列挙した食品添加物への使用 に限定	○	○	○	○	●	○	○	○

NO	名称	機関 発行年	使用目的	残留値 (/kg)	食事暴露量 (/kg 体重/ 日)	NOAEL (/kg 体重/日)	LOAEL (/kg 体重/ 日)	安全マージ ン	評価結果	ADI (/kg 体重/ 日)	許容残留濃度 (MPL)	結論	体 内 動 態	急 性 毒 性	亜 慢 性 毒 性	慢性 毒性	発がん性	4) 遺伝 毒性	生殖 発生 毒性	ヒトへの影 響
11		SCF 1991,1981	抽出溶媒 見直し	×	×				ADI を設定するデータ不十分ではあるが、当面本溶媒の使用は許容される	×	50 μ g/L 飲料(茶とコーヒーに限定)	ジクロロメタンを紅茶やコーヒーの脱カフェイン用抽出溶媒として使うことに限定し、飲料中の残量が 50 μ g/L であることを条件に許容する	×	×	×	×	×	×	×	×
12	ジメチルエーテル	FSANZ 2012	抽出溶媒	検出できない	残留が少ないため食事暴露評価は必要ではない	1250ppm (生殖毒性)		(検出できない)		×	2mg/kg (検出限界)	残留量を 2mg/kg (検出限界) とし、使用を認める	○	○	○	○	○	無	●	×
13		EFSA 2009	抽出溶媒	0.18 μ g	0.003 μ g	630mg (ラット、NOEL)		10 ⁶	記載無し	×	0.009 mg/kg (脱脂タンパク質)		○	○	○	○	○	無	●	○
14	トルエン	JECFA 1981	抽出溶媒	×	×				GMP レベルの溶媒で悪影響はない	設定する必要がない	GMP	GMP レベルの溶媒で悪影響をもたらすことはない	○	○	○	○	○	無	○	○
15		FSANZ 2006	抽出溶媒 見直し	×	×				記載無し	×	GMP	GMP レベルの溶媒で悪影響をもたらすことはない	○	×	×	○	○	○	○	×
15	ブタン-1-オール	SCF 1991,1981	抽出溶媒 見直し	<50 μ g/kg 飲料 (検出限界)	×				記載無し	×	1mg/kg	抽出溶媒としての使用は、残留が 30mg/kg 以下に制限されれば仮に許容できる(1981 年) 現在の指令での残存限度 1mg/kg に反対しない(1991 年)	×	×	×	×	×	×	×	×
16	ブタン-2-オール	SCF 1991,1981	抽出溶媒 見直し	×	×				ADI を設定するデータ不十分 慢性毒性が必要	×	1mg/kg	抽出溶媒としての使用は、残留が 30mg/kg 以下に制限されれば仮に許容できる(1981 年) 現在の指令での残存限度 1mg/kg に反対しない(1991 年)	×	×	×	×	×	×	×	×
17	フルフラール	JECFA 1993	抽出溶媒	×	当該食品からの摂取は他の食品からの摂取の 0.5-1%				発がん性と遺伝毒性	設定できない	代替品がない場合にのみ可能な限り低濃度にする	・代替品がない場合のみ可能な限り残留量を最小にする(加工助剂) ・香料では使用できない	○	○	○	○	●	●	○	○
18	プロパン-1-オール	SCF 1991,1981	抽出溶媒 見直し	×	×				ADI を設定するデータ不十分 慢性毒性が必要	×	1mg/kg	SCF は食品中の残存量が現在の 5mg/kg 以下から 1mg/kg 以下に減らされれば、抽出溶媒としての使用は許容できると結論する	×	×	×	×	×	×	×	×
19	プロパン-2-オール	SCF 1991,1981	抽出溶媒 見直し	×	×				慢性毒性、遺伝毒性の試験が不足しているが、少量であるので抽出溶媒としての使用は問題ない	×	(キャリア溶媒: 2.4mg)	ADI を設定することなしに、抽出溶媒としての使用を認める キャリア溶媒の場合は ADI の算出が必要	×	×	×	×	×	×	×	×
20	ヘキサン	SCF 1994	抽出溶媒 見直し	×	0.1mg	23mg (ラット、NOEL)		200	記載無し	×	30 mg/kg	NOEL が確定しマージンが決まったので従来の規制値による使用を認める	×	×	●	×	×	○	×	×

NO	名称	機関 発行年	使用目的	残留値 (/kg)	食事暴露量 (/kg 体重/ 日)	NOAEL (/kg 体重/日)	LOAEL (/kg 体重/ 日)	安全マージ ン	評価結果	ADI (/kg 体重/ 日)	許容残留濃度 (MPL)	結論	体 内 動 態	急 性 毒 性	亜 慢 性 毒 性	慢性 毒性	発がん性	4) 遺伝 毒性	生殖 発生 毒性	ヒトへ の影響
21	ベンジルアルコ ール	FSANZ 2006	抽出溶媒 見直し	×	×				記載無し	×	GMP		○	○	×	×	○	○	無	×
22	メタノール	JECFA 1970	抽出溶媒	×	×	0.5 mg × 4 (ウサ ギ)			メタノールは代謝され毒性物 質に変換される	×	GMP	メタノールは GMP レベルで最小 限のレベルに限定すべきである	○	○	○	×	×	×	×	×
23	メチルエチルケ トン	SCF 1991,1981	シュークロ ースエステ ル製造時 の脂肪の 抽出	×	×				記載無し	×	10 mg/kg	EC 指令の条件以下であれば使用 を認める シュークロースエステルについて は 10mg/kg であれば使用を認め る	×	×	×	×	×	×	×	×
24	塩化メチレン	FSANZ 2006	抽出溶媒 見直し	×	×				メチレンクロライドが高い全 身性の毒性を示すとは思わ れない 発がん性については疑わし い点がある	×	最少量と限定品 目での使用		○	×	×	○	○	○	○	×
25	軽油	JECFA 1981	抽出溶媒	×	×	(2.5 mL(ラット))			加工助剤として悪影響の懸 念はない	設定する必要 がない		加工助剤としての使用について健 康への悪影響の懸念はない	×	○	○	×	○	×	無	×

¹ ● は重要悪影響とみなされた毒性データの由来を示す。

² × は該当データの記載がないことを示す。

³ は食事暴露量と毒性データを含む文献。

⁴ 遺伝毒性は、○(記載有り、結果不明確)、有(毒性有り)、無(毒性無し)、×(記載無し)と記載した。

2.3.3 評価結果

(1) 各機関での評価

1) JECFA

今回得られた抽出溶媒の評価書は 1970 年～1992 年のもので、新しい評価書は見られなかった。動物での毒性試験に関する記述は多く、参考にはなるが、食事暴露に関してはほとんど記載されておらず、「使用を認める」という結論に至る議論もほとんど見られないため、今回の評価法の比較には有用とは思われない。

2) EU (EFSA, SCF)

抽出溶媒としては 1982 年及び 1992 年に、多数の溶媒に対する安全性評価結果がまとめて示されているが、全て数行から数十行程度の記述で、評価法に関する具体的な記述はほとんどない。また、食事暴露に関する記述もない。

EU では加工助剤は法的に食品添加物に含まれないが、溶媒のみは指令 2009/32/EC によりその利用が制限されている。上記の 1992 年の評価はこの法律の確認のためのものである。表 15。現在の残留溶媒の上限値のまとめを記載している。

個別の化合物として評価されたものにはヘキサン(1996 年)、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン(1997 年)及びジメチルエーテル(2009 年)のみであったが、これについては食事暴露の数値も記載されており、データの比較対象となり得るが、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン及びジメチルエーテルはいずれも揮発性が高く、常温で気体であるため毒性評価も吸入が中心であり、一般的な抽出溶媒との比較には適していないと思われる。

3) オーストラリア/ニュージーランド (FSANZ)

FSANZ では 2006 年に加工助剤の見直しがなされているが、詳細な評価書ではない(2～3 ページ)。最近評価された個別の評価例としてはジメチルエーテルがある。毒性の試験も行われている。また食品の残留値も示されている。

(2) 発がん性、あるいは発がん性懸念のある溶媒

クロル化炭素は全てにおいて発がん性懸念が有り、多くの場合、評価の結果、使用が禁止されている。ジクロロメタン及びフルフルアルについては懸念はあるものの、明確に発がん性が証明されておらず、限られた目的に対してのみ使用が許可されている国もある。

(3) 毒性が比較的低い溶媒

既知の ADI、NOAEL あるいは障害を起こしそうな濃度と、摂取量に大きな差が予想される場合、摂取量との比較による詳細な議論による許容残留量を設定せず、「GMP レベル」あるいは「技術的に可能な最少量」とする場合が大半である。したがって、技術的向上により残留量が少なくなった場合にはその低い方の残留量をもって承認する場合も見られた。

暴露評価に関しては明確なデータを示して議論されているか不明な場合もあった。

(4) 抽出溶媒のまとめ

加工助剤として評価された抽出溶媒の中で、その食事暴露量と毒性のデータが示され、発がん

懸念のないものはジメチルエーテル、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン及びヘキサンのみで 5 評価書であった。今後も新規の溶媒が使用されるケースは多くはないと思われる。抽出溶媒の加工助剤の今後の評価方法としては、殺菌剤と同様に使用法に応じた食事暴露評価と毒性評価結果とのマージンで判断される可能性が高いと予想される。

なお、管理措置として EU における現在の抽出溶媒に関する規制の例を表 15 に示した。

表 15 EU における食品中の許容残留溶媒基準¹

名前	最大残留基準	対象食品	使用条件
全ての用途に対し GMP を遵守条件で使用される抽出溶媒			
プロパン	GMP	全食品	
ブタン	GMP	全食品	
酢酸エチル	GMP	全食品	
エタノール	GMP	全食品	
二酸化炭素	GMP	全食品	
アセトン	GMP	全食品	
亜酸化窒素	GMP	全食品	
使用条件が指定されている抽出溶媒			
ヘキサン	1 mg/kg	油脂又はカカオバター	生産又は油脂の分画及びカカオバターの製造
ヘキサン	10 mg/kg	脱脂タンパク質産物と脱脂粉を含有する食品	脱脂タンパク質産物と脱脂粉の調製
ヘキサン	30 mg/kg	最終消費者に販売される大豆製品の脱脂	
ヘキサン	5 mg/kg	脱脂穀類細菌	脱脂穀物細菌の調製
メチルアセテート	20 mg/kg	コーヒー又は紅茶	脱カフェイン、又はコーヒー、紅茶から刺激物と苦みの除去
メチルアセテート	1 mg/kg		糖蜜から砂糖の生産
エチルメチルケトン	5 mg/kg		油脂の分別
エチルメチルケトン	20 mg/kg	コーヒー又は紅茶	脱カフェイン、又はコーヒー、紅茶から刺激物と苦みの除去
ジクロロメタン	2 mg/kg	焙煎コーヒー	脱カフェイン、又はコーヒー、紅茶から刺激物と苦みの除去
ジクロロメタン	5 mg/kg	茶	
メタノール	10 mg/kg		全ての用途について、
プロパン-2-オール	10 mg/kg		全ての用途について、
ジメチルエーテル	0.009 mg/kg	脱脂タンパク製品	脱脂動物性タンパク質製品の調製
天然香料材料由来の香料の製造で使用される抽出溶媒			
ジエチルエーテル	2 mg/kg		
ヘキサン	1 mg/kg		

¹ Directive 2009/32/Ec Of The European Parliament And Of The Council of 23 April 2009 on the approximation of the laws of the Member States on extraction solvents used in the production of foodstuffs and food ingredients (Recast)

名前	最大残留基準	対象食品	使用条件
シクロヘキサン	1 mg/kg		
メチルアセテート	1 mg/kg		
ブタン-1-オール	1 mg/kg		
ブタン-2-オール	1 mg/kg		
エチルメチルケトン	1 mg/kg		
ジクロロメタン	0.02 mg/kg		
プロパン-1-オール	1 mg/kg		
1,1,1,2-テトラフルオロエタン	0.02 mg/kg		
メタノール	1.5 mg/kg		
プロパン-2-オール	1 mg/kg		

指令 2009/32/EC による EU での最大許容残留濃度を示している。

2.4 加工助剤評価法のまとめ

(1) 殺菌剤と抽出溶媒

殺菌剤、あるいは抽出溶媒を加工助剤として使用する場合は、次のようなステップが考えられる。

① ADI あるいは TDI などの過去の毒性データがある場合には、その値とその設定根拠を参考にし、また、ない場合には文献等の毒性情報等から最重要な悪影響を特定し、NOAEL あるいは LOAEL を決定する。② 一方で、対象となる使用法で最終食品の残留値とそれら食品の予想摂取量から、食事暴露を推定する。③ ①及び②のデータからマージンを求め、その悪影響の性質とマージンの大きさ、食事暴露の状況等を勘案し、加工助剤の使用の妥当性を判断する (図 1)。

ADI や TDI 等の既知の毒性情報に基づいてマージンを求めリスクを評価する際には、それらの値が得られた背景と根拠を十分に吟味し、判断することが重要である。

(2) 酵素

加工助剤としての酵素の利用は増えており、今後も多くのリスク評価が必要となると考えられる。現在のリスク評価法は評価機関を問わず、形式上はかなり類似したパターンで行われているが、個々の項目の記載の詳細さには違いが見られる。特に生産菌の安全性評価、酵素自体のアレルゲン性の評価、収支法という食事暴露量の推定法など、その妥当性については必ずしもコンセンサスに至ってはいないように見え、更なる調査と検討が必要と思われる。

酵素に関しては各国でその取扱いが異なっている。EU では 2009 年に食品改良剤一括法案 (FIAP) の一つとして、食品用酵素に関する規制 (規則 (EC) No1332/2008) が発行し、ポジティブリストが作成されることになった。従来食品添加物として扱われてこなかった加工助剤としての酵素もその規制の対象となり、そのリスク評価が開始された。2014 年 5 月に初めて食品酵素であるキシラナーゼの評価書が発表され、今後、数年にわたり多数の食品酵素の評価がなされていくと思われ、その評価法と結果について注目が必要である。

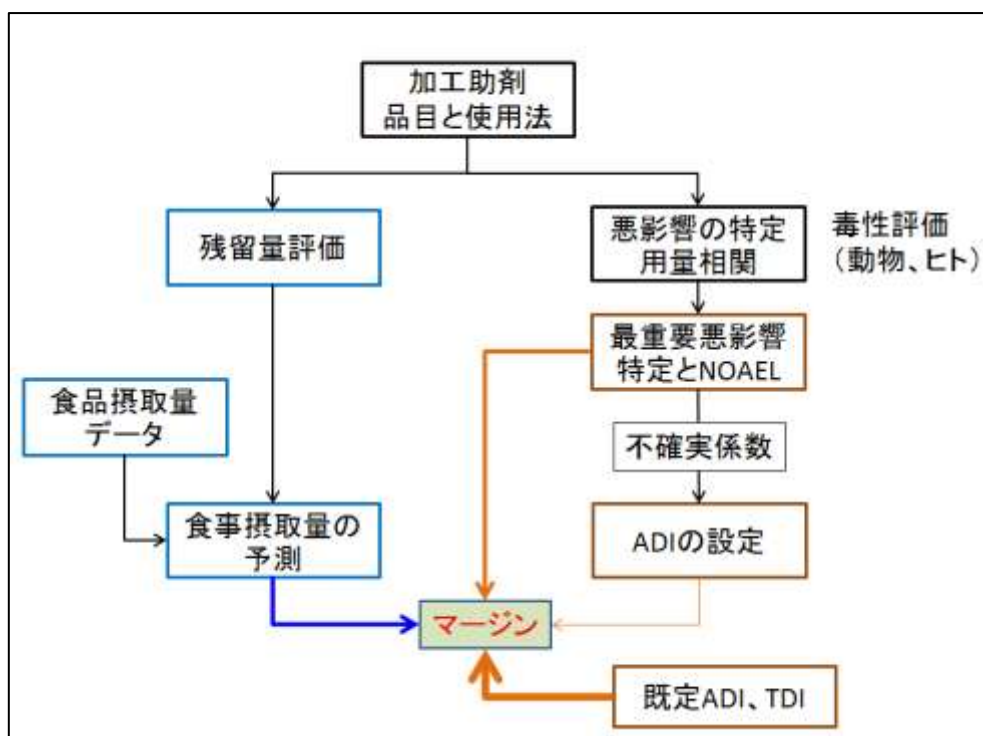


図 1 加工助剂(殺菌剤、酵素、抽出溶媒)の評価法

第三章 栄養成分(ビタミン、ミネラル)

1. 栄養成分(ビタミン、ミネラル)の評価書収集

1.1 評価書の収集先と許容上限設定

栄養成分の評価書収集先とそこで設定される上限設定値を表 16 に示した。EFSA/SCF、米国 IOM 及びオーストラリア/ニュージーランド NHMRC では許容上限摂取量(UL)という言葉が使われている。JECFA ではビタミン類は一日許容摂取量(ADI)、ミネラルには最大耐容一日摂取量(MTDI)という言葉が使用されている。一方、米国栄養評議会(CRN)では、サプリメントのみの摂取量を示すサプリメント上限摂取量(Upper Levels For Supplements, ULS)を求めている。

表 16 栄養成分の上限設定に用いる値

管理国・機関	評価機関	上限設定値名称
FAO/ WHO	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA)	一日許容摂取量 : Acceptable Daily Intake (ADI) 最大耐容一日摂取量 Maximum Tolerable Daily Intake (MTDI)
欧州	食品に関する欧州委員会科学委員会 The European Commission Scientific Committee on Food (EC SCF) 欧州食品安全機関 (EFSA) NDA 専門委員会 EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA)	許容上限摂取量 : Tolerable Upper Intake Level (UL)
米国	米国医学研究所 Institute of Medicine (IOM)	許容上限摂取量 : Tolerable Upper Intake Level (UL)
米国	米国栄養評議会 Council of Responsible Nutrition (CRN)	サプリメント上限摂取量 : Upper Levels For Supplements (ULS)
オーストラリア/ニュージーランド	国立保健医療研究委員会 National Health and Medical Research Council (NHMRC)	許容上限摂取量 : Tolerable Upper Intake Level (UL)

1.2 各評価機関の評価内容

1.2.1 FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA)

JECFA による上限設定のデータは古いものが多かった(1980 年代)。動物での毒性評価についての記載が多くなされている。ヒトのデータも使用されているが、評価書自体が古いためか、データ量は限られている。評価書に記載されている内容は、特にミネラルに関しては栄養成分以外の食品添加物の毒性評価と類似している。一方、悪影響の特定とそれに対応した NOAEL、LOAEL の選択と更に、ADI(ビタミン)及び MTDI(ミネラル)を導く議論は少なく、設定の根拠は明確ではなかった。

1.2.2 米国

米国については公的な機関として米国医学研究所(Institute of Medicine(IOM))が有り、各国の多くの機関がその評価内容を参照している。今回は更に、サプリメントという観点から最近新

たな提案を行っている米国栄養評議会 (Council of Responsible Nutrition (CRN)) についてもその評価内容をまとめた。

① 米国医学研究所; Institute of Medicine : IOM

IOM の報告書は栄養成分の実際の摂取量、推奨摂取量あるいは耐容上限摂取量にわたり、幅広く、かつ詳細に記載されている。現在使用されている耐容上限摂取量は以下に示す 1997 年～2004 年にかけて五つの「Dietary Reference Intake (DRI)」シリーズで出版されたものであり、現在、各国の評価書において参照されている。その内、今回取り上げた評価書を以下に示す(以下、1)～4)。

一方、その後新たに評価されたものとして、カルシウムとビタミン D がある(下記、5)）。これは 2011 年に再評価がなされたもので、最新の手法が使われていると思われる。

上記の DRI シリーズは参照値の情報を含む栄養成分全体にわたる最も包括的なデータを含んでいる。食事摂取量に関するデータも含まれており、栄養成分の種類によってはサプリメントの摂取情報なども記載されている。

- 1) Institute of Medicine (IOM). 1997. Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. Washington, DC: National Academy Press.
- 2) Institute of Medicine (IOM). 1998. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington, DC: National Academy Press.
- 3) Institute of Medicine (IOM). 2000. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. Washington, DC: National Academy Press.
- 4) Institute of Medicine (IOM). 2001. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington, DC: National Academy Press.
- 5) Institute of Medicine (IOM). 2011. Dietary Reference Intakes: Calcium, Vitamin D. Washington, DC: National Academies Press.

② 米国栄養評議会; Council of Responsible Nutrition (CRN)

CRN は 2013 年に「Vitamin and Mineral Safety 3rd Edition by John N. Hathcock, Ph.D. with a foreword by James C. Griffiths, Ph.D.」を発表した。これは詳細な評価書ではなく、これまでのヒトにおける各栄養素の悪影響を中心に、各国の機関の過去の設定値と比較しながらその上限値を設定している。ここで特徴的なのは、総摂取量ではなく、サプリメントの摂取上限という観点で設定しており、その値は他の国の許容上限摂取量とは定義が異なっている。サプリメントとしての摂取上限値を求める必要性を主張している。同時に、他機関で悪影響が認められないため、上限値を設定していない栄養成分に対しても全て上限を設定している点が特徴である。

1.2.3 欧州 (EFSA/SCF)

欧州の EFSA/SCF では欧州委員会の要請により米国 IOM に少し遅れて、2000 年代前半に一連の栄養成分に関する許容上限摂取量の評価を行った。その内容は IOM に次いで詳細であるが、IOM のものとは異なり、1 品目ごとの上限設定の報告書が作成されている。参照値に関する情報は限られているものの、栄養成分についての許容上限摂取量の設定に必要な欠乏症に関する情報や、EU 各国における食事摂取量のデータが含まれていることもある。

現在は 2000 年代前半に報告された値が上限値として参照されているが、米国同様、ビタミン D とカルシウムについては 2012 年に見直しがなされた。

1.2.4 オーストラリア/ニュージーランド

オーストラリアでは、2001 年オーストラリア政府保健・高齢者担当省が国立保健医療研究委員会 (NHMRC) にオーストラリア/ニュージーランドの「推奨食事摂取量」の改訂「を依頼し、米国とカナダで「食事摂取基準」の改訂が 2002 年に完了する頃、新たに改定のプロセスを開始し、2005 年に改訂が完了して現在に至っている。基本的には IOM の評価結果を参照しており、それを自国に合わせた形としているため、上限値自身も IOM のものに近い。内容は栄養推奨値 (NRV) を見直したもので、目安量 (AI)、推定平均必要量 (EAR)、推奨値 (RDI) とともに許容上限摂取量 (UL) を記載している点で IOM の文献と類似している。IOM のものと比べ詳細な議論はなく、設定の理由を説明している比較的簡単なものであるが、附属書に重要参照論文とその簡単な解説を記載している。

1.3 収集評価書

今回実際に収集した栄養成分の評価書の発行機関と発行年を表 17 及び表 18 に示した。

今回調査した多くの公的機関で 1997 年～2005 年までに設定した UL 値が現在も使用されている。またカルシウムとビタミン D で 2011～2012 年に見直されている。また公的機関ではないが米国栄養評議会 (CRN) のみは 2013 年にサプリメントに関する上限設定値を発表している。

ここで収集し、データを整理した評価書のリストを表 19 に示した。

表 17 ビタミン類の評価書

	品目	WHO		欧州		米国 (IOM)		米国 (CRN)		オーストラリア/ ニュージーランド	
		機関	発行年	機関	発行年	機関	発行年	機関	発行年	機関	発行年
脂溶性 ビタミン	ビタミン A			SCF	2002	IOM	2001	CRN	2013	NHMRC	2005
	ビタミン D			EFSA	2012	IOM	2011	CRN	2013	NHMRC	2005
	ビタミン E	JECFA	1987	SCF	2003	IOM	2000	CRN	2013	NHMRC	2005
	ビタミン K			SCF	2003	IOM	2000	CRN	2013	NHMRC	2005
水溶性 ビタミン	ビタミン B1	JECFA	2002	SCF	2001	IOM	1998	CRN	2013	NHMRC	2005
	ビタミン B2	JECFA	1969	SCF	2000	IOM	1998	CRN	2013	NHMRC	2005
	ナイアシン			SCF	2002	IOM	1998	CRN	2013	NHMRC	2005
	ビタミン B6			SCF	2000	IOM	1998	CRN	2013	NHMRC	2005
	ビタミン B12			SCF	2000	IOM	1998	CRN	2013	NHMRC	2005
	葉酸			SCF	2000	IOM	1998	CRN	2013	NHMRC	2005
	パントテン酸			SCF	2002	IOM	1998	CRN	2013	NHMRC	2005
	ピオチン			SCF	2001	IOM	2000	CRN	2013	NHMRC	2005
	ビタミン C	JECFA	1981	EFSA	2004	IOM	2000	CRN	2013	NHMRC	2005

青字は今回まとめた評価書を示す。

表 18 ミネラル類の評価書

	品目	WHO		欧州		米国 (IOM)		米国 (CRN)		オーストラリア/ ニュージーランド	
		機関	発行年	機関	発行年	機関	発行年	機関	発行年	機関	発行年
多量ミネラル	ナトリウム			EFSA	2005	IOM	2004	CRN	2013	NHMRC	2005
	カリウム			EFSA	2005	IOM	2004	CRN	2013	NHMRC	2005
	カルシウム			EFSA	2012	IOM	2011	CRN	2013	NHMRC	2005
	マグネシウム			SCF	2001	IOM	1997	CRN	2013	NHMRC	2005
	リン	JECFA	1982	EFSA	2005	IOM	1997	CRN	2013	NHMRC	2005
微量ミネラル	鉄	JECFA	1983	EFSA	2004	IOM	2000	CRN	2013	NHMRC	2005
	亜鉛	JECFA	1982	SCF	2003	IOM	2000	CRN	2013	NHMRC	2005
	銅	JECFA	1982	SCF	2003	IOM	2000	CRN	2013	NHMRC	2005
	マンガン			SCF	2000	IOM	2000	CRN	2013	NHMRC	2005
	ヨウ素			SCF	2002	IOM	2000	CRN	2013	NHMRC	2005
	セレン			SCF	2002	IOM	2000	CRN	2013	NHMRC	2005
	クロム			SCF	2000	IOM	1998	CRN	2013	NHMRC	2005
	モリブデン			SCF	2000	IOM	2000	CRN	2013	NHMRC	2005

青字は今回まとめた評価書を示す。

表 19 栄養成分評価書リスト

文献略号	栄養成分	出典
JECFA 1987	ビタミン E	alpha-Tocopherol. Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Food Additives Series, No. 21. Cambridge University Press, 1987, nos 607-626 on INCHEM.
JECFA 2002	ビタミン B1	Sulfur-Containing Heterocyclic Compounds. Safety evaluation of certain food additives. WHO Food Additives Series, No. 50, 2003, nos 1053-1071 on INCHEM.
JECFA 2002	ビタミン B2	Riboflavin. Toxicological evaluation of certain food additives. WHO Food Additives Series, No. 16, 1981, nos 495-520 on INCHEM.
JECFA 1981	ビタミン C	Ascorbic Acid And Its Potassium And Sodium Salts Toxicological evaluation of some food additives including anticaking agents, antimicrobials, antioxidants, emulsifiers, and thickening agents. WHO Food Additives Series, No. 5, 1974, nos 257-353 on INCHEM
SCF 2002	ビタミン A	European Commission, Scientific Committee on Food (EC SCF) . 2002. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Preformed Vitamin A (Retinol and Retinyl Esters) . European Commission SCF/CS/NUT/UPPLEV/24 Final Report. Brussels.
EFSA 2012	ビタミン D	EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) ; Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of vitamin D. EFSA Journal 2012;10 (7) :2813.
SCF 2003	ビタミン E	European Commission, Scientific Committee on Food (EC SCF) . 2002. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Vitamin E. European Commission, SCF/CS/NUT/UPPERLEV/31 Final Report. Brussels.
SCF 2003	ビタミン K	European Commission, Scientific Committee on Food (EC SCF) . 2003. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Vitamin E. SCF/CS/NUT/UPPERLEV/31 Final Report. Brussels.
SCF 2001	ビタミン B1	European Commission, Scientific Committee on Food (EC SCF) . 2001. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Vitamin B1. European Commission, SCF/CS/NUT/UPPLEV/46 Final Report. Brussels.
SCF 2000	ビタミン B2	European Commission, Scientific Committee on Food. 2000. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Vitamin B2. SCF/CS/NUT/UPPERLEV/33 Final Report. Brussels.
SCF 2002	ナイアシン	European Commission, Scientific Committee on Food (EC SCF) . 2002. Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Levels of Nicotinic Acid and Nicotinamide (Niacin) . European Commission, SCF/CS/NUT/UPPLEV/39 Final Report. Brussels.
SCF 2000	ビタミン B6	European Commission, Scientific Committee on Food (EC SCF) . 2003. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Vitamin B6. SCF/CS/NUT/UPPERLEV/16 Final Report. Brussels.
SCF 2000	ビタミン B12	European Commission, Scientific Committee on Food (EC SCF) . 2000. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Vitamin B12. European Commission, SCF/CS/NUT/UPPERLEV/42 Final Report. Brussels.
EFSA 2000	葉酸	European Commission, Scientific Committee on Food (EC SCF) . 2000. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Folate. European Commission, SCF/CS/NUT/UPPLEV/18 Final Report. Brussels.
SCF 2002	パントテン酸	European Commission, Scientific Committee on Food (EC SCF) . 2000. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Vitamin B12. European Commission, SCF/CS/NUT/UPPERLEV/61 Final Report. Brussels.
EFSA 2004	ビタミン C	Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Commission related to the Tolerable Upper Intake Level of Vitamin C (L-Ascorbic acid, its calcium, potassium and sodium salts and L-ascorbyl-6-palmitate) . The EFSA Journal (2004) 59, 1-21
IOM 2001	ビタミン A	Institute of Medicine (IOM) , 2001. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. National Academy Press, Washington, DC

文献略号	栄養成分	出典
IOM 2011	ビタミン D	Institute of Medicine (IOM), 2011. Dietary Reference Intakes For Calcium And Vitamin D. National Academy Press, Washington, DC
IOM 2000	ビタミン E	Institute of Medicine (IOM), 2000. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. National Academy Press, Washington, DC
IOM 2000	ビタミン K	Institute of Medicine (IOM), 2000. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. National Academy Press, Washington, DC
IOM 1998	ビタミン B1	Institute of Medicine (IOM), 1998. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. National Academy Press, Washington, DC
IOM 1998	ビタミン B2	Institute of Medicine (IOM), 1998. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. National Academy Press, Washington, DC
IOM 1998	ナイアシン	Institute of Medicine (IOM), 1998. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. National Academy Press, Washington, DC
IOM 1998	ビタミン B6	Institute of Medicine (IOM), 1998. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. National Academy Press, Washington, DC
IOM 1998	ビタミン B12	Institute of Medicine (IOM), 1998. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. National Academy Press, Washington, DC
IOM 1998	葉酸	Institute of Medicine (IOM), 1998. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. National Academy Press, Washington, DC
IOM 2000	ビタミン C	Institute of Medicine (IOM), 2000. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. National Academy Press, Washington, DC
CRN 2013	ビタミン A	Council of Responsible Nutrition (CRN), 2013. Vitamin and Mineral Safety 3rd Edition by John N. Hathcock, Ph.D. with a foreword by James C. Griffiths, Ph.D. (http://www.crnusa.org/safety/)
CRN 2013	ビタミン D	Council of Responsible Nutrition (CRN), 2013. Vitamin and Mineral Safety 3rd Edition by John N. Hathcock, Ph.D. with a foreword by James C. Griffiths, Ph.D. (http://www.crnusa.org/safety/)
CRN 2013	ビタミン E	Council of Responsible Nutrition (CRN), 2013. Vitamin and Mineral Safety 3rd Edition by John N. Hathcock, Ph.D. with a foreword by James C. Griffiths, Ph.D. (http://www.crnusa.org/safety/)
CRN 2013	ビタミン K	Council of Responsible Nutrition (CRN), 2013. Vitamin and Mineral Safety 3rd Edition by John N. Hathcock, Ph.D. with a foreword by James C. Griffiths, Ph.D. (http://www.crnusa.org/safety/)
CRN 2013	ビタミン B1	Council of Responsible Nutrition (CRN), 2013. Vitamin and Mineral Safety 3rd Edition by John N. Hathcock, Ph.D. with a foreword by James C. Griffiths, Ph.D. (http://www.crnusa.org/safety/)
CRN 2013	ビタミン B2	Council of Responsible Nutrition (CRN), 2013. Vitamin and Mineral Safety 3rd Edition by John N. Hathcock, Ph.D. with a foreword by James C. Griffiths, Ph.D. (http://www.crnusa.org/safety/)
CRN 2013	ナイアシン	Council of Responsible Nutrition (CRN), 2013. Vitamin and Mineral Safety 3rd Edition by John N. Hathcock, Ph.D. with a foreword by James C. Griffiths, Ph.D. (http://www.crnusa.org/safety/)
CRN 2013	ビタミン B6	Council of Responsible Nutrition (CRN), 2013. Vitamin and Mineral Safety 3rd Edition by John N. Hathcock, Ph.D. with a foreword by James C. Griffiths, Ph.D. (http://www.crnusa.org/safety/)

文献略号	栄養成分	出典
CRN 2013	ビタミン B12	Council of Responsible Nutrition (CRN) , 2013. Vitamin and Mineral Safety 3rd Edition by John N. Hathcock, Ph.D. with a foreword by James C. Griffiths, Ph.D. (http://www.crnusa.org/safety/)
CRN 2013	ビタミン C	Council of Responsible Nutrition (CRN) , 2013. Vitamin and Mineral Safety 3rd Edition by John N. Hathcock, Ph.D. with a foreword by James C. Griffiths, Ph.D. (http://www.crnusa.org/safety/)
NHMRC 2005	ビタミン D	National Health and Medical Research Council (NHMRC) , 2006. Nutrient reference values for Australia and New Zealand including recommended dietary intakes. Canberra: http://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/publications/attachments/n35.pdf
NHMRC 2005	ビタミン E	National Health and Medical Research Council (NHMRC) , 2006. Nutrient reference values for Australia and New Zealand including recommended dietary intakes. Canberra: http://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/publications/attachments/n35.pdf
NHMRC 2005	ビタミン B6	National Health and Medical Research Council (NHMRC) , 2006. Nutrient reference values for Australia and New Zealand including recommended dietary intakes. Canberra: http://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/publications/attachments/n35.pdf
NHMRC 2005	葉酸	National Health and Medical Research Council (NHMRC) , 2006. Nutrient reference values for Australia and New Zealand including recommended dietary intakes. Canberra: http://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/publications/attachments/n35.pdf
NHMRC 2005	ビオチン	National Health and Medical Research Council (NHMRC) , 2006. Nutrient reference values for Australia and New Zealand including recommended dietary intakes. Canberra: http://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/publications/attachments/n35.pdf
JECFA 1982	リン	Phosphoric Acid And Phosphate Salts. Toxicological evaluation of certain food additives. WHO Food Additives Series, No. 17, 1982, nos 521–553 on INCHEM.
JECFA 1983	鉄	IRON. Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Food Additives Series, No. 18, 1983, nos 554–573 on INCHEM.
JECFA 1982	亜鉛	Zinc. Toxicological evaluation of certain food additives. WHO Food Additives Series, No. 17, 1982, nos 521–553 on INCHEM.
JECFA 1982	銅	Copper. Toxicological evaluation of certain food additives. WHO Food Additives Series, No. 17, 1982, nos 521–553 on INCHEM.
EFSA 2005	カリウム	Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Commission related to the Tolerable Upper Intake Level of Potassium. The EFSA Journal (2005) 193, 1–19.
EFSA 2012	カルシウム	EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA) ; Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of calcium. EFSA Journal 2012;10(7):2814.
SCF 2001	マグネシウム	European Commission, Scientific Committee on Food (EC SCF) . 2001. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Magnesium. European Commission, SCF/CS/NUT/UPPLEV/54 Final Report. Brussels.
EFSA 2005	リン	Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Commission related to the Tolerable Upper Intake Level of Phosphorus. The EFSA Journal (2005) 233, 1–19.
EFSA 2004	鉄	Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Commission related to the Tolerable Upper Intake Level of Iron. The EFSA Journal (2004) 125, 1–34.
SCF 2004	亜鉛	European Commission, Scientific Committee on Food (SCF) . 2003. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Zinc. European Commission, SCF/CS/NUT/UPPLEV/62 Final. Brussels.
SCF 2003	銅	European Commission, Scientific Committee on Food. 2003. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Copper. European Commission, SCF/CS/NUT/UPPLEV/57 Final Report. Brussels.
SCF 2000	マンガン	European Commission, Scientific Committee on Food. 2000. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Manganese. European Commission, SCF/CS/NUT/UPPLEV/21 Final Report. Brussels

文献略号	栄養成分	出典
SCF 2000	ヨウ素	European Commission, Scientific Committee on Food (EC SCF). 2002. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Iodine. European Commission, SCF/CS/NUT/UPPLEV/26 Final Report. Brussels.
SCF 2002	セレン	European Commission, Scientific Committee on Food (EC SCF). 2000. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Selenium. SCF/CS/NUT/UPPLEV/25 Final Report. Brussels.
EFSA 2000	モリブデン	EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS); Scientific Opinion on the safety of trivalent chromium as a nutrient added for nutritional purposes to foodstuffs for particular nutritional uses and foods intended for the general population (including food supplements). EFSA Journal 2010;8(12):1882.
IOM 2011	カルシウム	Institute of Medicine (IOM), 2011. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. National Academy Press, Washington, DC
IOM 1997	マグネシウム	Institute of Medicine (IOM), 1997. Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. National Academy Press, Washington, DC
IOM 1997	リン	Institute of Medicine (IOM), 1997. Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. National Academy Press, Washington, DC
IOM 2000	鉄	Institute of Medicine (IOM), 2000. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. National Academy Press, Washington, DC
IOM 2000	亜鉛	Institute of Medicine (IOM), 2000. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. National Academy Press, Washington, DC
IOM 2000	銅	Institute of Medicine (IOM), 2000. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. National Academy Press, Washington, DC
IOM 2000	マンガン	Institute of Medicine (IOM), 2000. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. National Academy Press, Washington, DC
IOM 2000	ヨウ素	Institute of Medicine (IOM), 2000. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. National Academy Press, Washington, DC
IOM 2000	セレン	Institute of Medicine (IOM), 2000. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. National Academy Press, Washington, DC
CRN 2013	カルシウム	Council of Responsible Nutrition (CRN), 2013. Vitamin and Mineral Safety 3rd Edition by John N. Hathcock, Ph.D. with a foreword by James C. Griffiths, Ph.D. (http://www.crnusa.org/safety/)
CRN 2013	マグネシウム	Council of Responsible Nutrition (CRN), 2013. Vitamin and Mineral Safety 3rd Edition by John N. Hathcock, Ph.D. with a foreword by James C. Griffiths, Ph.D. (http://www.crnusa.org/safety/)
CRN 2013	リン	Council of Responsible Nutrition (CRN), 2013. Vitamin and Mineral Safety 3rd Edition by John N. Hathcock, Ph.D. with a foreword by James C. Griffiths, Ph.D. (http://www.crnusa.org/safety/)
CRN 2013	鉄	Council of Responsible Nutrition (CRN), 2013. Vitamin and Mineral Safety 3rd Edition by John N. Hathcock, Ph.D. with a foreword by James C. Griffiths, Ph.D. (http://www.crnusa.org/safety/)
CRN 2013	亜鉛	Council of Responsible Nutrition (CRN), 2013. Vitamin and Mineral Safety 3rd Edition by John N. Hathcock, Ph.D. with a foreword by James C. Griffiths, Ph.D. (http://www.crnusa.org/safety/)
CRN 2013	銅	Council of Responsible Nutrition (CRN), 2013. Vitamin and Mineral Safety 3rd Edition by John N. Hathcock, Ph.D. with a foreword by James C. Griffiths, Ph.D. (http://www.crnusa.org/safety/)

文献略号	栄養成分	出典
CRN 2013	マンガン	Council of Responsible Nutrition (CRN) , 2013. Vitamin and Mineral Safety 3rd Edition by John N. Hathcock, Ph.D. with a foreword by James C. Griffiths, Ph.D. (http://www.crnusa.org/safety/)
CRN 2013	ヨウ素	Council of Responsible Nutrition (CRN) , 2013. Vitamin and Mineral Safety 3rd Edition by John N. Hathcock, Ph.D. with a foreword by James C. Griffiths, Ph.D. (http://www.crnusa.org/safety/)
CRN 2013	セレン	Council of Responsible Nutrition (CRN) , 2013. Vitamin and Mineral Safety 3rd Edition by John N. Hathcock, Ph.D. with a foreword by James C. Griffiths, Ph.D. (http://www.crnusa.org/safety/)
CRN 2013	モリブデン	Council of Responsible Nutrition (CRN) , 2013. Vitamin and Mineral Safety 3rd Edition by John N. Hathcock, Ph.D. with a foreword by James C. Griffiths, Ph.D. (http://www.crnusa.org/safety/)
NHMRC 2005	ナトリウム	National Health and Medical Research Council (NHMRC) , 2006. . Nutrient reference values for Australia and New Zealand including recommended dietary intakes. Canberra: http://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/publications/attachments/n35.pdf
NHMRC 2005	カルシウム	National Health and Medical Research Council (NHMRC) , 2006. Nutrient reference values for Australia and New Zealand including recommended dietary intakes. Canberra: http://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/publications/attachments/n35.pdf
NHMRC 2005	マンガン	National Health and Medical Research Council (NHMRC) , 2006. Nutrient reference values for Australia and New Zealand including recommended dietary intakes. Canberra: http://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/publications/attachments/n35.pdf
NHMRC 2005	ヨウ素	National Health and Medical Research Council (NHMRC) , 2006. Nutrient reference values for Australia and New Zealand including recommended dietary intakes. Canberra: http://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/publications/attachments/n35.pdf
NHMRC 2005	モリブデン	National Health and Medical Research Council (NHMRC) , 2006. Nutrient reference values for Australia and New Zealand including recommended dietary intakes. Canberra: http://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/publications/attachments/n35.pdf

2. 調査結果

2.1 評価項目と収集データのまとめ

今回収集した栄養成分(ビタミン、ミネラル)の評価書から抽出したデータ内容について表 20 にまとめた。食事摂取量については代表的な値のみを記載した。

また、全抽出データを表 21(ビタミン)及び表 22(ミネラル)にまとめた。

表 20 ビタミン・ミネラル：抽出した評価項目

項目		内容
一般項目		品目名称、評価機関、評価書発行年
食事摂取量(/日)		サプリメントを含まない食事による摂取量（平均値、中央値、97.5 パーセンタイルなど）
サプリメント込み摂取量(/日)		サプリメントを含む食事摂取量（一部はサプリメント量）
NO(A)EL (/kg 体重/日)		文献等から得られた重要悪影響の NO(A)EL の値
LO(A)EL (/kg 体重/日)		文献等から得られた重要悪影響の LO(A)EL の値
悪影響の特定		UL の設定の対象となる悪影響
不確実係数(UF)		文献等に記載された不確実係数 ()で示される場合はデータから独自に計算された値
UF 設定根拠		UF の値を決めた論理あるいは数値選択の根拠
許容上限摂取量(UL)		文献等に記載された値
重要悪影響の文献		UL 設定の対象となる悪影響を示す文献
全般的コメント		特記事項
動物	急性毒性	・評価項目名の記載、あるいは項目名はない場合でも実質的に記載があるかどうかについて： ○(記載がある)、×(記載がない)、●(重要悪影響有り)と表記 ・遺伝毒性について： ○(記載有り、結果不明)、有(毒性有り)、無(毒性無し)、×(記載無し) ヒトへの影響は各悪影響の種類ごとに詳細に記載されている。
	亜慢性毒性	
	慢性毒性	
	発がん性	
	遺伝毒性	
	生殖発生毒性	
ヒト	体内動態(動物を含む)	
	ヒトへの影響	

表 21 ビタミンの許容上限値(UL)設定^{1), 2)}

ID	名称	機関 発行年	摂取量(ノ日) (男/女) (平均値)	サプリメント込み 摂取量(ノ日) (男/女)	NOAEL (ノkg 体重/ 日)	LOAEL (ノkg 体重/日)	悪影響の特定	不確実係数 UF ³⁾	UF 設定根拠	許容上限摂取量 UL(ノ日) ⁴⁾	UL 設定の重要文 献	全般的コメント	動物での評価						ヒトでの 評価	
													急性 毒性	亜慢性 毒性	慢性 毒性	発がん性 ⁵⁾	遺伝 毒性	生殖 発生 毒性	体内 動態 (含動物)	ヒト
V01	ビタミン A	米 IOM 2001	×	1430 μg RAE	②4500 μg/日 (女性の催奇 形性、食事＋ サプリメント)	①14000 μg/日 (肝障害)	①肝障害(成人) ②妊娠女性(催奇形性)	①5 (肝障害) ②1.5 (催奇形 性)	①肝障害 (LOAEL より外挿、重篤さ、非可逆性、個人差) ②催奇形性(個人差)	①3000 μg ②3000 μg	①Minuk et al, 1988 ②Rothman et al., 1995	ヒトのデータは十分にあるので動物は使用しない	×	×	×	×	×	×	○	●
		米 CRN 2013	<1000RE μg			7500 μg RE/日	先天性異常	(2.5-5)	先天異常の LOAEL 及びサプリメントの使用経験から UL を設定	3000 μgRE (レバー食少)* 1500 μgRE (レバー食多)*	Hathcock et al., 1990		×	×	×	×	×	×	○	●
		SCF 2002	1226/1058 μg RE (英)	1277/1133 μg RE (英)	②3000 μg RE/日 (女性催奇形性)	①7500 μg RE/日 (肝障害)	①肝障害(成人) ②出産可能女性(催奇形性)	①2.5 (肝障害) ②1 (催奇形性)	①LOAEL より外挿(男性)	3000 μgRE	①Kowalski et al., 1994 ②Rothman et al., 1995	大部分はヒトのデータを議論	×	×	○	×	×	○	○	●
V02	ビタミン D	米 IOM 2011	6.8-9.9/4-6.5 μg		250 μg/日		高カルシウム血症 (血清中 25(OH)D 濃度 150nmol/L を基準として判断)	2.5	バイオマーカーの不確実性。太陽の照射等の影響や人種の多様性(2?) 単一の文献(1.2)	100 μg	Heaney et al., 2003 等多数の臨床データを比較		×	×	×	×	×	×	○	●
		米 CRN 2013	<9 μg (IOM、EFSA データ)		250 μg/日		高カルシウム血症	1	十分な信頼性	250 μg*	Heaney et al., 2003 等		×	×	×	×	×	×	○	●
		SCF 2002	2.5-4.0 μg /3.4-5.8 μg	3.1-10.3 μg /3.8-11.2 μg	100 μg/日		高カルシウム血症 (血清中 25(OH)D 濃度 150nmol/L)を基準として判断	2	個人差	50 μg	Stamp et al., 1977	動物試験のデータは不正確としている	○	×	○	×	○	○	○	●
		EFSA 2012	1.1-8.2 μg	3.1-23.5 μg	250 μg/日		高カルシウム血症	2.5	多様な不確実性 短期間(<5 月)、2 報告 太陽の影響など	100 μg	Barger-Lux et al., 1998; Heaney et al., 2003	新たなデータにより (血中 25(OH)D 濃度と高カルシウム血症との関連の関連を見直し	×	×	×	×	×	×	○	●
		NHMRC 2005	2-3 μg		100 μg/日		高カルシウム血症	1.2	少人数、矛盾のあるデータ	80 μg	Vieth et al., 2001		○	×	○	×	×	○	○	●
V03	ビタミン E	JECFA 1987	×			720mg/日(弱体化等)	悪影響は不明確(ヒト、動物)	(6.5)	悪影響、設定根拠も明確な記載がない	ADI=0.15-2mg		ADI の設定根拠は不明確	○	○	○	○	無	○	○	●
		米 IOM 2000	9.4mg/6.4mg	+0.9mg		500mg/日(ラット)	出血(ラット) ヒトでは明らかでない	36	LOAEL⇒NOAEL 外挿:UF=2 中長期⇒長期摂取へ外挿:UF=2 種差:UF=3 個人差:UF=3 (2×2×3×3)=36	1000mg	Wheldon et al., 1983	ヒトと動物のデータを並列に議論。ヒトのデータもあるが、長期のデータがなく、用量-反応の関連を示すデータがないためラットのデータを使用している SCF ではヒトのデータ(1998 年、血液凝固阻害)に対し UL=300mg/日としている	×	○	●	○	無	○	○	○
V03	ビタミン E	米 CRN 2013	×		1000mg/日 心臓患者での臨床研究		悪影響はない	1		1000mg*	Gillilan et al., 1977		×	×	×	×	×	×	×	●

ID	名称	機関 発行年	摂取量(／日) (男/女) (平均値)	サプリメント込み 摂取量(／日) (男/女)	NOAEL (／kg 体重/ 日)	LOAEL (／kg 体重/日)	悪影響の特定	不確実係数 UF ³⁾	UF 設定根拠	許容上限摂取量 UL (／日) ⁴⁾	UL 設定の重要文 献	全般的コメント	動物での評価							ヒトでの 評価	
													急性 毒性	亜慢 性毒 性	慢性 毒性	発がん 性	遺 伝 毒性	生殖 発生 毒性	体内 動態 (含動物)	ヒト	
		SCF 2003		11.2- 14.6/11.0mg- 12.3mg	540mg/日		血液凝固障害	2	個人差	300mg	Meydani, 1998		○	○	○	○	無	○	○	●	
		NHMRC 2005	AI: 10mg/7mg (平均摂取量)		540mg/日		特に無し	2	個人差	300mg	Meydani et al., 1998		×	×	×	×	×	×	×	●	
V04	ビタミン K	米 IOM 2000	61-120 μg	93-119/82-90 μg			悪影響の報告はない			特定できない			○	×	×	○	×	×	○	○	
		SCF 2003	×	記載無し			悪影響の報告はない			特定できない		ヒトで 10mg/日まで、動物試験でも 2000mg/kg 体重、30 日間でも悪影響は見られていない	○	○	×	×	無	×	○	○	
V05	ビタミン B1	JECFA 2002	1.2mg (米国) 2.9mg (欧州)		36mg/日(最 大量)		悪影響の報告はない	マージンは 500 倍 以上 で 十 分 である		現在の摂取量で 安全性の懸念は ない		イオウ含有ヘテロ間化合物 (香料)のグループ評価で UL の設定を目的としていない	○	○	×	×	○	×	○	○	
		米 IOM 2001	6.7mg (30-50 歳)	+2.4/3.2mg(老人)			明らかな悪影響の報告 はない		明らかな悪影響の報 告はないがデータは不 十分でもある	UL の特定はでき ない			×	×	×	×	×	×	○	○	
		米 CRN 2013			100mg/日(最 大量)		明確な毒性報告はない	(1)		100mg*	Gokhale, 1996	サプリメントの摂取歴による データより判断	×	×	×	×	×	×	×	●	
		SCF 2001	1-1.2mg				明確な悪影響が見られ ない		明確な悪影響が見ら れない データは不十分	特定できない		動物ではほとんど悪影響の 報告はない。過剰摂取でも 毒性ではようには見えない	○	×	×	×	×	×	○	○	
V06	ビタミン B2	JECFA 2002	<15-20mg		50mg/日(ラ ット)		悪影響は見られていな い	(100)	記載無し	ADI: 0-0.5mg/kg/ 日	NOAEL に関する文 献記載無し	ヒトのデータは記載無し。動 物のデータも限定的な記載 があるだけ	○	●	×	×	×	○	○	×	
		米 IOM 1998	2.0/1.5mg (中央値)				悪影響のデータは精度、 数共に不十分			特定できない			○	×	×	×	×	×	○	○	
		米 CRN 2013	<3.3mg (英)		400mg/日	400mg/日(英 国での評価)	明確な毒性報告はない が、英国 (EVM) でマイナ ーな悪影響の報告	2		200mg*	Schoenen et al., 1998 及び EVM の 評価		×	×	×	×	×	×	×	●	
		SCF 2000	1.54mg(オラン ダ)				悪影響の定量的データ が不十分			特定できない			○	○	×	×	無	○	○	○	
V07	ナイアシン	米 IOM 1998	17-20mg(女 性、中央値)	20/30mg		50mg	紅潮	1.5	一過性なので小さな値 とする	35mg	Sebrell & Butler, 1938		×	×	×	×	×	×	○	●	
		米 CRN 2013	×		500mg/日(肝 毒性) 35mg (紅潮 の閾値)	1000mg/日(肝 毒性)、	肝毒性 紅潮	(1) 肝毒性		500mg*(肝毒性) 35mg*(紅潮))	Sebrell & Butler, 1938	CRN は肝毒性を重用悪影 響としている より低用量で見られる紅潮 は悪影響と見無していない が ULS も示している	×	×	×	×	×	×	○	●	
		SCF 2002	18.6-28.5/27.1- 39.9mg	20.7-30.3/28.2- 40.9mg	①30mg/日 (ニコチン酸) ②25mg/日 (ニコチンアミ ド)		①顔面紅潮(ナイアシン) ②最大量(ニコチンアミ ド)	① 3 ② 2	①例数が少ないため、 わずかな作用が出た ため(ニコチン酸) ②対象の年齢差による 代謝の差(ニコチンアミ ド)	①10mg(ナイアシン) ②900mg(ニコチ ンアミド)	Sebrell & Butler, 1938	動物の毒性評価に関する記 述はわずか	×	○	×	○	×	○	○	●	

ID	名称	機関 発行年	摂取量(／日) (男/女) (平均値)	サプリメント込み 摂取量(／日) (男/女)	NOAEL (/kg 体重/ 日)	LOAEL (/kg 体重/日)	悪影響の特定	不確実係数 UF ³⁾	UF 設定根拠	許容上限摂取量 UL(／日) ⁴⁾	UL 設定の重要文 献	全般的コメント	動物での評価							ヒトでの 評価	
													急性 毒性	亜慢 性毒 性	慢性 毒性	発がん性 ⁵⁾ 遺 伝 毒性	生殖 発生 毒性	体内 動態 (含動物)	ヒト		
V08	ビタミン B6	米 IOM 1998	2.0/1.5mg(中央 値)		200mg/日(ヒ ト)		感覚神経障害	2	データが少ないため	100mg	Bernstein & Lobitz, 1988; Del Tredici et al., 1985		×	×	×	×	×	○	○	●	
		米 CRN 2013	< 3.0mg		100mg/日		神経障害	1		100mg*	Parry and Bredenson,1985; Brush,1988		×	×	×	×	×	×	×	●	
		SCF 2000	2.5/1.6mg(英 国)	2.7/2.8mg(英 国)		100mg/日	神経障害	4	長期の摂取(2)×デー タの不足(2)	25mg	Dalton & Dalton, 1987	既存データの不足と不正確 さのため、明確な UL の設定 は困難	×	○	×	×	×	○	○	●	
		NHMRC 2005			200mg/日		糖尿病性神経障害、手 根管症候群	4	データの少なさ(2)× 試験期間が短い(2)	50mg	Bernstein & Lobitz, 1988		×	×	×	×	×	×	○	●	
V09	ビタミン B12	米 IOM 1998	4-5/3 μg(中央 値)				明らかな悪影響はない 悪影響のデータは不十分			特定できない			×	×	×	×	×	×	○	●	
		米 CRN 2013	<6 μg		3000 μg/日 (最大量、サ プリメント投与 に関する過去の 経験と臨床例)		明らかな悪影響はない	1	3000 μg/日の安全使 用に関する経験および 臨床試験がある。	3000 μg*	Juhlin & Olsson 1997 等		×	×	×	×	×	×	○	●	
		SCF 2000	2-6 μg	平均:5 μg(米国、 老人) 97.5 パーセンタイル: 83 μg(老人男) 106 μg(老人女)			悪影響の報告はない			特定できない				×	×	×	○	×	○	○	
V10	葉酸	米 IOM 1998	254 μg/208 μ g(60 歳以上)			5mg/日	ビタミン B12 欠乏者神経 障害作用	5	対照や用量反応データ がない、神経障害の重 大さ、LOAEL からの算 出	1000μg*(サブプリ メントからの摂取 量)	Schwartz et al., 1950 他数件		×	×	×	×	×	×	○	●	
		SCF 2000	300/250μg	1 回の強化食品で 20-100 μg追加		5mg/日	ビタミン B12 欠乏者神経 障害作用	5	1-5mg のデータがな い。LOAEL から導い た。	1000μg	IOM,1997	動物のデータはまれに引用 されるが、参考程度である。 動物データから NOAEL/LOAEL は引き出せ ないとしている	×	×	×	×	×	×	○	●	
		NHMRC 2005				5mg/日	ビタミン B12 欠乏者神経 障害作用	5	害作用が深刻、LOAEL であること	1000μg	Schwarz et al., 1950 他多数		×	×	×	×	×	×	○	●	
V12	パントテン酸	SCF 2002							データ無し	設定できない			○	○	○	×	×	×	○	○	
V11	ビオチン	NHMRC 2005					特定できない(データ不 足)			特定できない		悪影響に関するデータがほ とんどない	×	×	×	×	×	○	○	○	

ID	名称	機関 発行年	摂取量(／日) (男/女) (平均値)	サプリメント込み 摂取量(／日) (男/女)	NOAEL (/kg 体重/ 日)	LOAEL (/kg 体重/日)	悪影響の特定	不確実係数 UF ³⁾	UF 設定根拠	許容上限摂取量 UL(／日) ⁴⁾	UL 設定の重要文 献	全般的コメント	動物での評価							ヒトでの 評価	
													急性 毒性	亜慢 性毒 性	慢性 毒性	発がん性	5) 遺 伝 毒性	生殖 発生 毒性	体内 動態 (含動 物)	ヒト	
V13	ビタミン C	JECFA 1981	30-100mg			30-100mg/日 (糖尿) 5mg/日(利尿 作用)	糖尿、利尿作用(ヒト) 毒性無し(動物)		記載無し 理由は不明	ADI: 0-15mg/kg	Abbasy, 1937		○	○	○	×	×	×	○	●	
		米 IOM 2000	105/90mg	120/108mg		3000mg/日	浸透圧性下痢及び胃腸 障害	1.5	浸透圧性下痢を引き越 す摂取範囲は狭い	2000mg	Cameron & Campbell, 1974 他複数のデー タ		×	×	×	×	×	×	○	●	
		米 CRN 2013				3000mg/日*	浸透圧性下痢及び胃腸 障害	1.5	軽症で一過性	2000mg* (1 回あたり 1000mg*まで)	Miller & Hayes 1982		×	×	×	×	×	×	○	○	
		EFSA 2004	72-151mg	101-169mg			胃腸障害(? データが 十分でない)			特定できない			×	×	×	○	○	○	○	○	

¹ ● は重要悪影響とみなされた毒性データの由来を示す。

² ○は記載があることを、×は記載がないことを示す。

³ ()内の数値は NOAEL/LOAEL を UL で除して計算した。

⁴ (*)はサプリメント摂取上限値を示す。

⁵ 遺伝毒性は、○(記載有り、結果不明確)、有(毒性有り)、無(毒性無し)、×(記載無し)で示した。

表 22 ミネラルの許容上限値(UL)設定^{1), 2)}

ID	名称	機関 発行年	摂取量(ノ日) (男/女) (平均値)	サプリメント込 摂取量(ノ日) (男/女)	NOAEL (ノkg 体重/日)	LOAEL (ノkg 体重/日)	悪影響の特定	UF ()は UL より 計算 ³⁾	UF 設定根拠	許容上限摂取量 UL(ノ日) ⁴⁾	UL 設定の重要文 献	全般的コメント	動物での評価							ヒトでの 評価	
													急性 毒性	亜慢 性毒 性	慢性 毒性	発が ん性	遺伝 毒性	生殖 発生 毒性	体内動 態	ヒト	
M01	ナトリウム	NHMRC 2005	3450mg			2300mg	高血圧	1		2300mg			×	×	×	×	×	×	×	○	
M02	カリウム	EFSA 2005	3000-4000mg							特定できない			○	○	○	○	×	×	○	○	
M03	カルシウム	米 IOM 2011	2,364mg (50-70 歳、95 パーセンタイル)	1383mg (50-70 歳、95 パーセンタイル)	①1750mg/日 3- 9 月、カルシウム 排泄)	② 2000mg/日 (50- 70 歳、腎結石)	カルシウムの排 出の NOAEL 腎結石	① 2 (NOAEL) ② 1 (LOAEL)	成人は、2000mg/日 (50- 70 歳) と 3000mg/日 (9-14 歳) の 中間	① 1000mg (0-6 月) ② 2000mg (50- 70 歳) 2500mg (成人)	①Dalton et al., 1997 ②Jackson et al., 2006	腎結石により UL の設定、 1997 では MAS の LOAEL から設定。 腎のデータは不十分。	×	×	×	×	×	×	○	●	
		米 CRN 2013	830mg (UK)				明確な記述はな い	×		1500mg*		総合的に判断して UK (EMV) のガイダンス値 を UL として採用	×	×	×	×	×	×	×	●	
		EFSA 2012	623-1374mg		2500mg/ 日		特定していない	1		2500mg	多文献より総合 判断		×	×	×	×	×	×	○	●	
		NHMRC 2005	850mg			5000mg/ 日	ミルクアルカリ症 候群	2	ニュージーランド、オースト ラリア人に結石が多いため	2500mg	FNB:IOM, 1997		×	×	×	×	×	×	×	○	
M04	マグネシウム	米 IOM 1997	323/228mg	+100mg		360mg/日	浸透圧性下痢	1	軽度、可逆性のため	350mg*	Bashir et al., 1993; Fine et al., 1991; Marken et al., 1989; Ricci et al.,1991		×	×	×	×	×	×	○	●	
		米 CRN 2013	300-400mg (米 国)		400mg/日		下痢	1	400mg で軽い下痢がおこ るがこれを NOEL と設定。 UF=1 とする。	400mg*	Stendig-Lindberg et al., 1993 他？ 根拠となる文献 は明確ではない。		×	×	×	×	×	×	○	●	
		SCF 2001	208mg-353mg			250mg/日	浸透圧性下痢	1		250mg*	複数文献より判 断		×	×	×	×	×	○	○	●	
M05	リン	JECFA 1982				1%P 水 (ラット) ⇒ 119mgP (ラットより 人に外挿)	腎石灰沈着症	(5.4) (ヒト外挿値に 対するマージ ン)	ラットからヒトへの外挿値 から UL を求めている。	70mg/kg 体 重/ 日 (リン酸、MTDI)	van Esch et al., 1957、Mackay and Oliver, 1935 他	ここで求められた値はカル シウム等の摂取量によっ て変化する 動物のデータは非常に豊 富。ヒトのデータもかなり あるが、動物のデータの 選択理由の記載はない。	○	●	●	×	○	○	○	○	
		米 IOM 1997	1.5/1.0 g	+120mg	10.2g/日		高リン血症	① 2.5 ② 3.3	①薬物動態の検討 (摂取 量と血清リンレベルの相 関) ② 腎機能が落ちている可 能性のため高い	① 4 g (9-70 歳) ② 3g (70 歳以 上)	Heaney, 1996		×	×	×	×	×	×	○	○	

ID	名称	機関 発行年	摂取量(／日) (男/女) (平均値)	サプリメント込 摂取量(／日) (男/女)	NOAEL (/kg 体重/日)	LOAEL (/kg 体重/日)	悪影響の特定	UF ()は UL より 計算 ³⁾	UF 設定根拠	許容上限摂取量 UL(／日) ⁴⁾	UL 設定の重要文 献	全般的コメント	動物での評価							ヒトでの 評価	
													急性 毒性	亜慢 性毒 性	慢性 毒性	発がん性	遺伝 毒性	生殖 発生 毒性	体内動 態	ヒト	
		SCF 2003	9.5/7.0mg/日	13/9mg	50mg/日		貧血好中球減少症、免疫応答の障害	2	比較的短期間、データ数が少ない	25mg	Davis et al., 2000; Milne et al., 2001; Bonham et al., 2002			○	○	○	×	○	○	○	●
M08	銅	JECFA 1982	1-3mg		5mg/日 (NOAEL とは明記されていない)		記載無し	(10)	記載無し	0.05-0.5mg/kg/日 (暫定値)		(新たな情報がないので既定値を維持)	○	○	○	○	○	○	○	○	
		米 IOM 2001	1.2-1.6/1.0-1.1 mg (中央値)	+0.3-0.5mg	10mg/日		肝臓障害	1	ヒトで 10-12mg/日の食事 で害作用見られていない	10mg	Pratt et al., 1985		×	×	×	×	×	×	○	●	
		米 CRN 2013	<2mg		10-12mg/日		(肝臓毒性)	1	12mg (NOAEL)-2mg (食事 摂取量)	9mg	Pratt et al., 1985	ヒトの最も顕著な慢性悪 影響は肝毒性としている	×	×	×	×	×	×	×	●	
		SCF 2003	1.0-2.3/0.9-1.8mg	+0.1-0.5mg	10mg/日		肝臓障害	2	個人差	5mg	Pratt et al., 1985		○	○	○	○	○	○	○	●	
M09	マンガン	米 IOM 2001	0.7-10.9mg	+2.4mg	10.9mg/日 (食事 摂取量)	15mg/日 (リンパ球 のマンガン依存性 スーパーオキシド ディスムターゼ活性 の増加)	血中濃度上昇と 神経毒性	1	11mg 以下のマンガンの摂 取によるヒトの毒性に関す るデータはない	11mg	Greger, 1999		×		○	×	×	×	×	○	●
		米 CRN 2013	8-11mg		10mg IOM その他の評 価を総合して判 断		(神経系障害)	(1)		10mg*	Freeland-Graves et al., 1987; Velazquez and Du 1994, IOM, 2001	長期にサプリメントを摂取 したデータから NOAEL を 設定	×	×	×	×	×	×	×	●	
	マンガン	SCF 2000	0.9-9mg				神経毒性がある がデータが不確 か (ヒトのデータ は不足)			特定できない			○	○	○	○	○	○	○	○	
		NHMRC 2005					神経毒性が有り そうだがデータヒ トはデータ不足、 動物は不確か			特定できない		経口毒性作用と、食品か らの推定摂取量との間の マージンは非常に小さく過 剰摂取はリスクをもたらし うる	×	×	×	×	×	×	○	○	
M10	ヨウ素	米 IOM 2001	240-300/190-210 μ g			1700 μ g/日	甲状腺刺激ホル モン上昇	1.5	LOAEL の不確かさに対 して UF=1.5 とした	1100 μ g	Gardner et al., 1988; Paul et al., 1988	ヨウ素代謝は動物種によ り有意に異なるので動物 のデータを UL の設定に 使用するには限度がある	×	×	×	×	×	×	○	●	
		米 CRN 2013	<500 μ g (?)		500 μ g/日	1,700 μ g/日	甲状腺亢進症	1		500 μ g*	Paul et al., 1988	NOAEL=500 μ g の由来不 明	×	×	×	×	×	×	×	●	
		SCF 2000	3-75 μ g			1800 μ g/日 1700 μ g/日	甲状腺刺激ホル モン上昇	3	UF=3 の理由は記載されて いない	600 μ g	Gardner et al., 1988; Paul et al., 1988	動物に対する毒性の項は あるが非常に簡単な記述	○	○	○	×	○	○	○	●	

ID	名称	機関 発行年	摂取量(／日) (男/女) (平均値)	サプリメント込 摂取量(／日) (男/女)	NOAEL (/kg 体重/日)	LOAEL (/kg 体重/日)	悪影響の特定	UF ()は UL より 計算 ³⁾	UF 設定根拠	許容上限摂取量 UL(／日) ⁴⁾	UL 設定の重要文 献	全般的コメント	動物での評価							ヒトでの 評価	
													急性 毒性	亜慢 性毒 性	慢性 毒性	発がん性	遺伝 毒性	生殖 発生 毒性	体内動 態	ヒト	
		NHMRC 2005	記載無し			1,700 μg/日	甲状腺機能低下	1.5	NOAELを導き出すため	1100 μg	Paul et al., 1988		×	×	×	×	×	×	○	●	
M11	セレン	米 IOM 2001	81 μg(米) 113-220 μg(カナダ)		① 800 μg/日(疫学データ) ② 47 μg(0-6 か月)	(913 μg/日(成人))	セレン中毒	① 2 ② 1	①感受性の高い人を保護するため(成人) ②母乳からの悪影響は見られない	① 400 μg(成人) ② 45 μg(0-6 か月)	Shearer & Hadjimarkos,1975; Brätter et al., 1991		×	×	×	×	×	×	○	●	
		米 CRN 2013	100/70 μg		200 μg/日(抗がん剤としての投与)			1		200 μg*	Clark et al., 1996; Combs and Clark 1997	抗がん剤としての臨床例を UL 設定に採用	×	×	×	×	×	×	○	●	
		SCF 2002	24-110 μg(欧州)		850 μg		セレン中毒	3	UF=3 の理由は記載されていない	300 μg	Yang et al., 1989; Yang & Zhou, 1994		×	×	○	○	○	○	○	●	
		米 CRN 2013	109 μg			140 μg	尿酸値異常	30	LOAEL→NOAEL 外挿(10)、ばらつき(3)	350 μg*	Kovalsky et al., 1961	銅と含硫アミノ酸が欠乏状態でモリブデンに対する毒性が出現	×	○	×	×	×	×	×	×	●
M13	モリブデン	NHMRC 2005	120-240 μg		900 μg(ラット)		生殖への影響(ラット) ヒトのデータは不十分としている	30	種差	30 μg/kg/日	Fungwe et al., 1990	ヒトのデータは不十分。ラットでの生殖毒性から UL を設定。	×	×	×	×	×	●	○	○	

¹ ● は重要悪影響とみなされた毒性データの由来を示す。

² ○は記載があることを、×は記載がないことを示す。

³ ()内の数値は NOAEL/LOAEL を UL で除して計算した。

⁴ (*)はサプリメント摂取上限値を示す。

⁵ 遺伝毒性は、○(記載有り、結果不明確)、有(毒性有り)、無(毒性無し)、×(記載無し)で示した。

2.2 食事摂取評価

表 23 に各評価機関における食事摂取評価に関する記述内容についてまとめた。記載されている値は、評価書ごとに、平均値、中間値、あるいは 95 パーセンタイルの値など様々なデータが使用されていた。またサプリメントの記載がある場合、最大摂取量あるいは平均値として記載されており、評価書ごとに異なっていた。特に過剰摂取の懸念に関する記述では最大摂取量や 95 パーセンタイル値が参照されている場合が多い。

表 23 食事摂取評価に関する記載

評価機関	食事摂取のデータ	サプリメント上限値の評価
JECFA	詳細ではなく、最終的な摂取量の数値のみ記載しているケースが多い。	記載無し。
EFSA/SCF	比較的詳細な記述有り。 各国ごとに差が有り、文献を集めた表 24 のような記載も見られた。	サプリメントに関する記載も多い。
IOM	参照値の評価も同時になされており、食事摂取に関する情報は最も多く、詳細な記述がある。	サプリメントに関する記載も多い。
CRN	品目ごとに異なるが、数値のみ。	結果はサプリメントの上限値のみを出している。
NHMRC	参照値も同時に評価されており、一般的な記述はあるが UL 設定に関する議論は少ない。	一部はサプリメント上限値を評価。

2.2.1 米国 IOM

IOM では米国保健栄養調査 (NHANES III) からの引用で、食事摂取量やサプリメント摂取量に関する記載が多く、データが豊富な場合はかなり詳細に議論されている。また全ての栄養成分において、同報告書内で参照値の設定がなされており、食事摂取に関しては最も情報が多い。また、カナダの食事摂取状況に関しても並列に記載がなされていた。

2.2.2 EFSA/SCF

表 24 に示したようにデータのあるものについては各国のサプリメント (+/-) が示され、国による違いとサプリメントの量が分かりやすく示されている。しかし、国あるいは地域による摂取量の違いが非常に大きい場合も見られ、上限設定を行う場合には注意を要する。

表 24 SCF でのビタミン B1 の許容上限摂取量設定で使用されている食事摂取量(mg/日)の例

Country	Type of survey	n	Method	Supplements [*]	Mean	97.5%
Italy	household	2734	7-day weighed	+	1.10	1.90
Netherlands	household	5958	2-day record	-	1.23	2.87
Austria	individual	2488	24 h recall	-	1.36	3.55
Germany	individual (M)	4974	7-day record	-	1.40	2.63
	individual (F)	5304	7-day record	-	1.10	2.11
Ireland	individual (M)	662	7-day record	+	2.28	4.65
	individual (F)	717	7-day record	+	2.13	6.35
UK	individual (M)	1087	7-day weighed	+	2.01	3.29
	individual (F)	1110	7-day weighed	+	1.26	3.09

* +/-はサプリメント摂取の有無を示す。(表 19 (SCF、2001)より一部抜粋)

2.2.3 その他の機関

サプリメントの UL を設定するためには摂取量は必須と思われるが、CRN ではその点に関する議論はほとんどなされていなかった。

NHRC では栄養成分の参照値を同時に設定している。

JECFA では食事摂取量として数値は記載されているがそれ以外の情報はなかった。

2.3 栄養成分の許容上限設定法

2.3.1 評価機関による違い

(1) IOM

IOM では基本的にヒトのデータに基づく重要悪影響の特定を行っている(ビタミン E を除く)。動物の毒性データは必要に応じて取り上げる程度である。

(2) EFSA/SCF

全体的に動物の毒性試験の結果をその種類ごとに記載している場合が多い。しかし、悪影響の特定に使われる NOAEL は基本的にヒトに対する作用に基づいている。

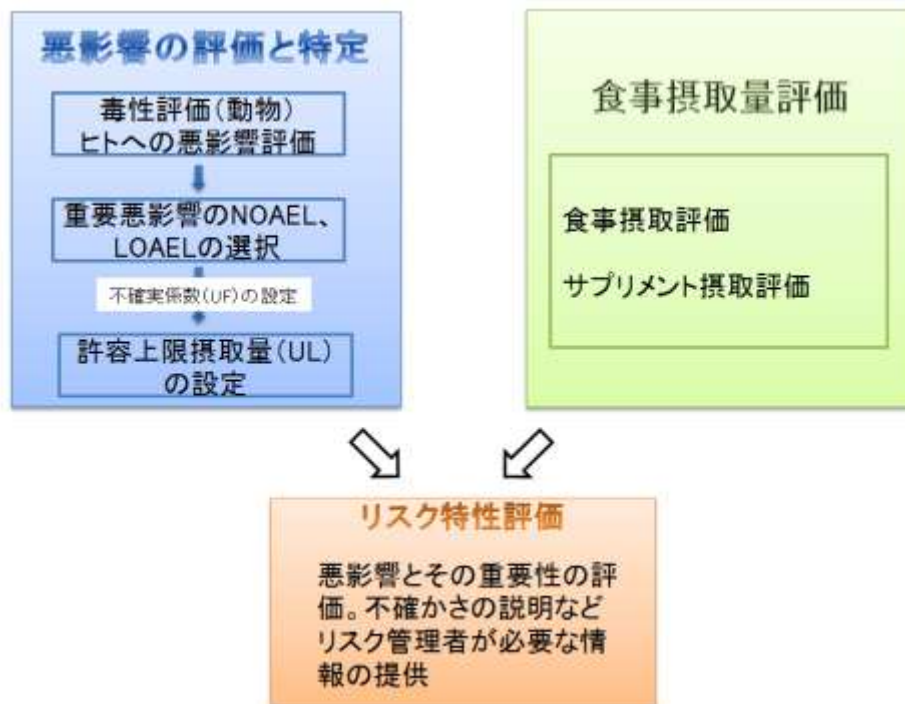


図 2 栄養成分の許容上限設定とリスク評価のプロセス

(3) 米国栄養評議会(CRN)のUL設定法

- ・今回、取り上げた 2013 年の文献では、以下に示した考え方で、ヒトにおける悪影響の文献と各公的評価機関の上限設定値を比較しながら独自の上限設定値を決めている。

CRN の UL 設定法の特徴

- ・ CRN は総摂取量よりサプリの摂取量を優先。これにより食品からの摂取量を補正する必要性がなくなる。
- ・ CRN はヒトのデータを優先的に使用：種間外挿に関わる不確実性を回避。
- ・ 疫学的データも使用。
- ・ CRN は LOAEL より NOAEL 値を優先。
- ・ CRN は真のハザードのみを検討。
- ・ 生化学的マーカーや間接的な指標よりも、悪影響の直接的な証拠を優先。
- ・ CRN は UF=1.0 が妥当とされるように控えめに (conservatively) NOAEL 値を選択する。それにより個別の値の選択が不要となる。
- ・ CRN は、Highest Observed Intake (HOI) や UL を決めるための悪影響が同定されていない場合には、(文献の証拠と矛盾しない場合には) サプリメントの使用履歴を利用する。

具体的には以下の点で、他の機関の結果と異なっている。

- ・ CRN の評価ではサプリメント摂取量の上限(ULS)を決めており、他の機関の多くが使用している「総摂取量」の UL とは異なっている。

- ・従来、明確に悪影響が観察されずその特定ができない場合、「設定する必要がない」とされてきたが、CRN では過去に使用されてきたサプリメントにより悪影響の報告がないことを理由として、全ての栄養成分に「サプリメント摂取上限値」を設定している。
- ・したがって、必ずしもハザードの特定⇒LOAEL、NOAEL の特定⇒UF の決定というプロセスに従わず、設定理由が必ずしも明確でないこともある。

2.3.2 悪影響の特定における毒性データの選択(ヒトと動物)

今回調査した評価機関による評価では、ヒトのデータと動物のデータをどの程度重視するかという点についてその取扱いが異なっていた。JECFA では動物の毒性試験の報告が非常に多く、また、EFSA/SCF も動物試験の毒性データの記載が比較的多かった。一方、IOM は「悪影響の特定」の項で動物試験データを参照することはあるが、JECFA などで見られるように動物についての毒性データを独立して取り扱うことはなく、基本的にはヒトの評価が中心である。また CRN はヒトのデータのみを取り上げるとしている。

表 25 は各機関の評価書で動物の毒性試験の項目があるもの、あるいは一定量の記述がなされていると判断されたものの割合を示している。JECFA、EFSA/SCF の順に動物試験の割合が多い。ただし、JECFA が基本的に動物試験を中心としているのに対し、EFSA/SCF では最終的にはヒトのデータを中心に評価がなされていた。場合によっては動物試験の項目がないものもあった(カルシウム、葉酸など)。

表 25 動物毒性試験項目の記載の割合(%)

機関	評価書数	動物試験						ヒトへの影響
		急性毒性	亜慢性毒性	慢性毒性	発がん性	遺伝毒性	生殖発生毒性	
JECFA	8	100	100	63	50	88	63	76
EFSA/SCF	22	59	59	50	45	55	73	100
IOM	20	10	10	5	10	5	10	100
NHMRC	10	10	0	10	0	10	0	100
CRN	19	0	0	0	0	0	0	100

本数値は必ずしも厳密なものではなく、IOM のようにヒトの項目の中で動物の結果が議論される場合もあった。

実際、今回調査した評価書の中で摂取上限値を設定した 58 件のうち、その重要悪影響に対する LOAEL/NOAEL の選択で動物の毒性データを使用したものは、4 件のみであり、ほとんどがヒトのデータにより UL を設定している。

動物試験の毒性データに基づいた上限設定

表 21、表 22 のビタミン・ミネラルの上限設定でまとめたように、UL の設定のために NOAEL、LOAEL を選択し重要悪影響を特定する際、大部分はヒトのデータを使用している。しかし、評価書にはかなり動物のデータが記載されており、その割合は評価書により異なる。

その中で以下の 4 件が動物の毒性から UL を設定していた。

- ・ビタミン E(米 IOM、2000)
- ・ビタミン B2(JECFA、2002)
- ・リン(JECFA、1982)
- ・モリブデン(NHMRC、2005)

JECFA は動物試験の毒性データが主体であり、そのほとんどを動物に関する情報が占めている。その中の 2 件で、動物のデータから ADI を求めている。残り 4 件は人のデータを使用している。一方、米国 IOM では基本的にヒトのデータの悪影響に基づき UL を設定する方針である。しかし、ビタミン E については、ヒトの毒性データに信頼性がないとして、動物の毒性データから複雑な不確実係数を使用して UL を求めている。一方、ビタミン E について欧州(SCF、2003)ではヒトのデータに基づいて UL を設定している。

EFSA/SCF では動物のデータの割合が多いものの、全ての栄養成分の UL 設定にはヒトのデータが使用されている。

2.3.3 不確実係数の選択

今回収集したデータのうち、UL に対する不確実係数が示されているものについて、UF のレベルごとに表 26 にまとめた。ビタミン、ミネラルはヒトのデータが多いため、全体として低い UF 値が選ばれている。

NOAEL を基準に UL を設定したものの多くは UF=1~2 であり、特に UF=1 のものが多かった。ヒトの毒性試験に基づいているため UL が小さいことは当然と思われる。LOAEL から NOAEL を誘導する場合に UF が 5 前後までの比較的高い値をとっている。栄養成分はヒトのデータを使用していることが UL 値が小さくなる理由であるが、推奨値と NOAEL が近い場合は大きな UF 値をとりにくいこともひとつの理由と思われる。

表 26 不確実係数(UF 値)と主な設定理由

UF 値	ヒト NO(A)EL		ヒト LO(A)EL		動物	
	内容(件数)	件数	内容(件数)	件数	内容(件数)	件数
1		15	軽度、可逆性(1)、記載無し(3)	4		
1.5	個人差	1	一過性(2)、LO(A)EL から NO(A)EL の外挿(4)、ほか(1)	7		
2	個人差、感受性の差(4)	4	感受性差(1)、地域差(1)	2		
2.5	人種差、太陽の影響(1)、薬物動態の差(1)	2	LO(A)EL から NO(A)EL の外挿(1)	1		
3-5	データ+試験期間不足(1)	1	LO(A)EL から NO(A)EL の外挿(4)、重大な悪影響(3)、デー	5		

			タ不足 (3)			
5 以上			LO (A) EL から NO (A) EL の外挿+ばら つき (1)	1	種差 (1)、不明 (1)	2

2.3.4 まとめ

IOM、EFSA、NHMRC では従来からの総摂取量に対する許容上限摂取量を求めており、サプリメントの許容摂取量の設定に関する議論はなされていない。CRN の報告では詳細な議論はないものの、サプリメントに関する考え方が明確に示されている。サプリメントの上限摂取量(ULS)の設定には、食事摂取量を求めることが必須となる。現時点ではその点にフォーカスした解析はできていないが、今回の調査を見る限り、食事摂取量の記載法に関しては個別の品目、機関ごとに異なっているようである。

ほとんどがヒトのデータを使用しているため、その UF 値は小さいものが多かった。評価書によるが、その理由は必ずしも明確に示されていなかったが、その中で 1 より大きい不確実係数値 (UF 値) をとる主な理由は以下のようなものであった。

- ・ LOAEL からの外挿
- ・ 悪影響の重要性
- ・ データの信頼性

食事摂取量あるいは栄養成分の参照値も UF を設定する上で重要な因子であり、NOAEL/LOAEL 値と摂取量が近いものは非常に小さな UF 値とならざるを得ないなどの事情もその設定に影響していると思われる。

2.3.5 その他

今後栄養成分の評価手法の検討に当たって留意する点は以下のとおりである。

- ・ 上限設定に大きく影響するもう一つの要因は悪影響の特定である。栄養成分以外のリスク評価では毒性とみなされないような比較的軽微な悪影響についてもヒトでは問題となることがあり、動物試験における一般薬理で見られるような症状も、ヒトの栄養成分のリスク評価では重要である可能性があり、参考にする必要がある。
- ・ 日本において栄養成分の上限設定を行う場合には、今回取り上げた個々の評価書の情報以外に、海外で行われている国際的な動きにも注意を払っていく必要がある。
- ・ 2005 年に FAO と WHO が共同で開催した栄養成分の上限設定法の確立を目指したワークショップ¹では、EFSA/SCF、EVM(英国食品基準庁、ビタミン及びミネラルに関する専門家グループ)、

¹ WHO (World Health Organization) A Model for Establishing Upper Levels of Intake for Nutrients and Related Substances, A Report of a Joint FAO/WHO Technical Workshop on Food Nutrient Risk Assessment. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2006.

IOM の三つの公的機関による栄養成分のリスク評価結果に基づき、栄養成分の上限設定法に関する様々な議論を行っており、日本で栄養成分のリスク評価を行い、上限設定を行う上で参考になる。

- ・CODEX 委員会の CODEX 栄養・特殊用途食品部会(CCNFSDU)では 2014 年 11 月の栄養素参照値(NRV) 設定の議論において、FAO/WHO だけではなく世界の権威ある専門機関のレビューを考慮する必要があるとしており、日本の国立健康・栄養研究所を EFSA、IOM と並んで「権威ある科学機関(RASB)」に加えた。今後、栄養成分の評価に関する重要な情報源になると思われる。

(以上)

(参考資料) 各機関での栄養成分の許容上限値

表 27 各機関での栄養成分の許容上限値(成人、男/女) (*1)

栄養成分	EFSA/SCF (量/日)	IOM (量/日)	GRN ULS(*2) (量/日)	FSANZ UL(量/日)	日本(*3) UL(量/日)
ビタミン A (レチノール活性当量)	3,000µg	3,000µg	3,000µg (10,000 IU) 低レチノール食; 1,500µg (5,000 IU) 高レチノール食	3,000µg	2,700µg
ビタミン D	100µg (4,000 IU)	100µg (4,000 IU)	250µg (10,000 IU)	80µg	100µg
ビタミン E	300mg	1,000mg	1,000mg (1,600 IU)	300mg	800mg/650mg
ビタミン K	未設定	未設定	10mg	未設定	未設定
ビタミン B1	未設定	未設定	100mg	未設定	未設定
ビタミン B2	未設定	未設定	200mg	未設定	未設定
ニコチン酸	10mg	35mg (*4)	500mg ; 250mg (徐放)	35mg (*4)	80mg/65mg (*4)
ニコチンアミド	900mg		1,500mg		
ビタミン B6	25mg	100mg	100mg	50mg	55mg/45mg
ビタミン B12	未設定	未設定	3,000µg	未設定	未設定
葉酸	1,000µg	1,000µg	1,000µg	1000µg	900µg (食事外)
ビオチン	未設定	未設定	2,500µg	未設定	未設定
パントテン酸	未設定	未設定	1,000mg	未設定	未設定
ビタミン C	未設定	2,000mg	2,000mg	未設定	未設定
ナトリウム	未設定	未設定	未設定	2,300mg	未設定
カリウム	未設定	未設定	1,500mg (500mg, 3 回/日)	未設定	未設定
カルシウム	2,500mg	2,500mg	1,500mg	2,500mg	2,500mg
マグネシウム	250mg (食事外)	350mg (食事外)	400mg	350mg	350mg (食事外)
リン	未設定	4,000mg	1,500mg	4,000mg	3,000mg
鉄	未設定	45mg (空腹時)	60mg (満腹時)	45mg	50mg/40mg
亜鉛	25mg	40mg	30mg	40mg	40mg/35mg
銅	5mg	10mg	9mg	10mg	10mg/10mg
マンガン	未設定	11mg	10mg	未設定	11mg
ヨウ素	600µg	1,100µg	500µg	1,100µg	3,000µg
セレン	300µg	400µg	200µg	400µg	420µg/330µg
クロム	未設定	未設定	1,000µg (3 価 Cr)	未設定	未設定
モリブデン	600µg	2,000µg	350µg	2,000µg	550µg/450µg

*1. 成人(19 歳-30 歳周辺)の値を記載している

*2. ULS = サプリメントの許容摂取上限値

*3. 「日本人の食事摂取基準(2015 年版)」策定検討会報告書

*4. ニコチン酸当量