

栄養成分に関するリスク評価指針案

第1 はじめに

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、ビタミン、ミネラル等の栄養成分については、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。さらに、食事摂取基準における推奨量や目安量とヒトでのNOAEL又はLOAELとの適切なマージンに関する問題や耐容上限量が設定されている栄養素の場合の無毒性量との関係など、その特殊性を考慮する必要がある。現在、上記のような問題点や特殊性に関して、「添加物に関する食品健康影響評価指針」の中で一定の考慮の必要性は述べられているが、具体的な指針は示されていない。

以上のことから、栄養成分に対しては通常の商品添加物安全性評価方法を一律に適用できないとの認識に立ち、我が国での今後の栄養成分の安全性評価に適用する評価方法の指針案を提起する。

第2 定義

最大観察摂取量（HOI：highest observed intake）

適切な科学的水準の研究において報告されている最大摂取量。本指針案では、ヒトにおける有害影響が出ていないという前提で用いる。

一日摂取許容量（ADI：acceptable daily intake）

食品の生産過程で意図的に使用するもの（残留農薬、食品添加物等）について、ヒトがある物質を一生にわたって毎日摂取し続けても、健康への悪影響がないと推定される一日当たりの摂取量のこと。体重1kg当たりの物質の摂取量で示される（mg/kg体重/日）。毒性学的ADIともいうこともあり、慢性毒性試験や生殖発生毒性試験等から得られる無毒性量（NOAEL）を安全係数（SF）で除して算出する。

第3 評価対象品目の概要

栄養成分とは摂取不足により健康上の問題が生じる成分である。本指針案は、添加物として用いられる栄養成分の内、生物学的に必須であることが立証されているビタミン・ミネラル等¹とその関連物質の評価に適用する。対象となる具体的なビタミン・ミネラルとその関連物質は厚生労働省により策定された「日本人の食事摂取基準」に準じる。評価品目は添加物単体を対象とするが、評価にあたり、その化合物単体の知見が不十分な場合は、化合物の特性や体内動態等を十分に考慮し、評価対象化合物と同等と考えられる化合物の

¹ 本指針案はビタミン・ミネラルとその関連物質の評価に用いることを基本とするが、健康影響評価のシミュレーションを行った結果、必須アミノ酸に関しても適用できる可能性が考えられたことから、ビタミン・ミネラル等とした。

知見も用いる。原則として、評価対象品目に関する知見は「添加物に関する食品健康影響評価指針」に準ずる。

第4 安全性に係る知見

1 体内動態

実験動物の栄養要求性や吸収性はヒトと異なる場合があることから、原則としてヒトにおける体内動態を検討した知見を重視する。しかし、ヒトにおける体内動態の知見が十分得られない場合は、各栄養成分に関してヒトの体内動態を予測するのに適した科学的根拠のある実験動物種の知見、あるいはヒト培養細胞等の *in vitro* の系の知見を用いてヒトでの体内動態を予測する。また、実験動物のデータは、詳細な体内動態メカニズムや有害作用の発現の推定、バイオマーカーの選択等にも用いる。加えて、最終評価の根拠に実験動物の試験を用いる場合には、毒性評価に用いた当該動物種の体内動態の知見が必要である。

栄養成分を含む添加物の化学形態²が利用性や有害作用に影響する可能性があることから、化学形態による代謝・作用の類似点や相違点を検討する必要がある。

乳児、小児、妊婦・授乳婦、高齢者等の特定の低位集団における評価を行う際に、各低位集団における体内動態の知見がある場合にはそれらも考慮する。

2 動物における有害影響の知見

原則として、動物における有害影響の知見は「添加物に関する食品健康影響評価指針」に準ずる³。評価の際に乳児、小児、妊婦・授乳婦・高齢者等の特定の低位集団における評価を行う際に、各低位集団に相当する動物における有害影響の知見がある場合にはそれらも考慮する。

3 ヒトにおける有害影響の知見

ヒトにおける有害影響の知見に関して、栄養成分の摂取による生理的な変化と有害影響を判断する必要があることから、「栄養成分の許容上限摂取量の決め方」(A Model for Establishing Upper Levels of Intake for Nutrients and Related Substances, Report of a Joint FAO/WHO Technical Workshop on Nutrient Risk Assessment WHO Headquarters, Geneva, Switzerland, 2-6 May 2005) を参照して、ヒトにおける影響を以下のように分類する⁴。

² ビタミン同族体、光学異性体などが想定される。

³ 動物における有害影響の知見に必要な資料としては、「添加物に関する食品健康影響評価指針」に準じた試験としたが、すべての試験が必要であるかの議論は今後の検討課題となった。

⁴ 今後の指針審議において、各カテゴリーの具体的な例を示した方がよいとの意見があった。

- 1 恒常性範囲内で続発症のない生化学的変化
- 2 恒常性の範囲外だが続発症の不明な生化学的変化
- 3 過剰による有害影響の可能性を示すバイオマーカーによって表される恒常性の範囲外の生化学的変化
- 4 軽度で可逆的な変化を示す臨床的徴候または症状
- 5 重要であるが可逆的な変化を示す臨床的徴候または症状
- 6 重要であり可逆的な臓器損傷を示す臨床的徴候または症状
- 7 不可逆的な臓器損傷を示す臨床的徴候または症状

その結果認められる3(過剰による有害影響の可能性を示すバイオマーカーによって表される恒常性の範囲外の生化学的変化) 以上の変化をADI設定のための有害影響とする。しかし、十分な情報がある場合は、2(恒常性の範囲外だが続発症の不明な生化学的変化) をADI設定のための有害影響とできる。

得られたヒトにおける有害影響に関する知見は、「栄養成分の許容上限摂取量の決め方」を参照に、有害影響毎に被験者の年齢、性別、健康状態、人種/民族などの背景、研究の規模、対象とする栄養成分の性質、摂取量、摂取期間、背景食および食品、サプリメント、飲料水からの摂取、摂取評価方法、調査のエンドポイント、摂取と反応の関係(有害影響)、重要な有害影響の性質(選択したエンドポイントの妥当性確認および質的基準、すなわちバイオマーカーまたは臨床的に観察される作用)、作用の規模(摂取、下位集団、他の要因との関係)、交絡因子(感受性や薬物の使用)や作用の修飾要因などの情報をまとめるとともに、それぞれの知見の科学的水準を評価し、エビデンステーブルを作成し検討する。

科学的水準の評価は、前述の「栄養成分の許容上限摂取量の決め方」で用いられている分類を基本とし、本指針案ではエビデンスレベルを以下のように分類する。ただし、症例報告に関しては、エビデンステーブル作成の対象には含めず、エビデンステーブルとは別にとりまとめ科学的水準の評価は行わないものとする。

- A バイアスを考慮した試験デザインが用いられており、結果が有効である研究：実験計画の妥当性に関し、一般的な高い水準を持った研究；集団や研究対象、設定、摂取、比較群の明確な記述；結果の適切な測定；適切な統計学的、分析的手法および記述；記述に誤りがない；脱落者に関する明確な記述。原則として無作為割付比較介入試験 (randomized controlled trial, RCT)、二重盲検法により実施された研究とする。
- B いくつかのバイアスは影響するが、結果が無効とはならない研究：カテゴリーAのすべての基準は満たしていない研究。いくつかの欠落はあるものの、大きなバイアスを引き起こさないと考えられる。研究の情報が不十分である可能性があり、研究の限界・潜在的な問題の解析が困難である。
- C 結果を無効にするかもしれない重要なバイアスがある研究：計画や解析、記述に重大な誤りのあるかもしれない研究。これら研究には多くの情報の欠落や矛盾があるかもしれない。

ただし、ヒトにおける有害影響は一つの知見から判断することが困難である場合もあることから、最終的なNOAELを判断する際には、個々の知見の科学的水準を考慮することに加えて、複数の知見がある場合には総合的に判断する。また、研究デザインや結果の記述内容と言った科学論文としての質のみならず、人種／民族や地域など有害影響の性質に影響を与える要因がバイアスとなる可能性についても十分留意する必要がある⁵。

ヒトにおける知見ではNOAEL等が設定できない場合⁶、HOIを検討する。本指針では基本的に健康な集団を対象にした投与量または観察された摂取量の上位1%または5%をHOIとして用いる。

乳児、小児、妊婦・授乳婦・高齢者等の特定の低位集団における評価を行う場合には、各低位集団における有害影響の知見があるならばそれらも考慮する。

第5 一日摂取量の推計等

我が国における一日摂取量を推計する。推計に当たっては、摂取量の推計値が過小にならないように留意する。原則として、使用対象食品の喫食量に添加物の使用量を乗じて求める摂取量と、バックグラウンドとして食品等から摂取する量を合わせて推計する。食品等からの摂取量を併せて考慮する場合には、その平均値のみならず中央値や分布も検討するするとともに、摂取量の上限值も検討する。食品の一日摂取量は、国民健康・栄養調査の食品群別摂取量又はその他の資料等により適切に推定する。また、マーケットバスケット調査や生産量統計を基にした調査など信頼できる手法によって得られたデータに基づく推定も採用が可能である⁷。

第6 食品健康影響評価

食品健康評価は基本的に摂取量、臨床試験、疫学研究、症例報告等のヒトにおける知見を踏まえて、総合的に評価されるのが望ましく、ADIの設定は、ヒトにおける知見により求められるLOAEL 又はNOAELを根拠に評価されるのが最適である。

⁵ なお、得られたNOAEL等を体重当たりの量や一日当たりの量に換算する場合には、食事摂取基準における参照体重を用いることが妥当であると議論がされたが、kg体重あたりに換算する場合、食品安全委員会では55.1kgを用いている（平成26年3月31日 食品安全委員会決定）ことを踏まえると、換算する際に用いる適切な体重に関しては、今後議論をする必要がある。

⁶ ヒトにおける知見においてNOAEL等が設定できない場合として、ヒトにおける有害影響が特定できない場合や有害影響に関する報告がない場合、影響の報告はあるもののNOAELやLOAELの特定には至らなかった場合などいくつかの場合について議論がなされた。

⁷ 一日摂取量を推計する際にkg体重あたりに換算する場合は、食品安全委員会では、55.1kgを用いている（平成26年3月31日 食品安全委員会決定）が、食事摂取基準では参照体重を用いていることに留意すべきである。

ヒトにおける有害影響の知見において、栄養成分の摂取によるヒトでの有害影響が特定でき、NOAEL又はLOAELが設定できる場合には、認められる有害事象や推定一日摂取量を勘案し、ADIを設定する。ヒトにおける知見においてNOAEL等が設定できない場合は、HOIと実験動物のデータを合わせて検討することができる⁸。HOIが、実験動物のNOAELから適切な安全係数を用いて求められる値よりも高い場合、HOIをADIの設定の根拠に用いることを基本とする。HOIが、実験動物のNOAELから適切な安全係数を用いて求められる値よりも低い場合には、実験動物におけるNOAELの根拠となる有害事象のヒトへの外挿性を検討し、総合的に評価する。ただし、ヒトおよび実験動物における知見の何れにおいても有害影響が認められない場合⁹には、ADIを設定する必要はないと考える。

ただし、HOIを超える摂取量は直ちに有害影響を引き起こすものではないことから、HOIを根拠として求められるADIはNOAELから求められるADIと異なる指標であること¹⁰、およびヒト知見におけるNOAELから求められるADIよりも通常は低くなると考えられる指標であることには十分留意する必要がある。

なお、ADIを設定する際には、ヒトにおける知見を踏まえて総合的に評価を行うが、その際、知見の背景要因や研究の質のばらつき等を考慮し、メタアナリシスから得られた知見を重視し、また「4.ヒトにおける有害影響の知見」の項において評価された知見の科学的水準を踏まえ、適切な安全係数を適用する必要がある。また、ヒトにおける必要量や摂取量の範囲は、ヒトにおいて報告されたLOAEL 又はNOAEL と比較的近いことが多いことに留意する必要がある。

「3.体内動態」の項において、化学形態が利用性や有害作用に与える影響を評価した結果、大きな相違があるとする明瞭な科学的根拠がある場合には、それぞれ異なるADIを設定するものとする。それ以外の場合は、必要に応じて効力（国際単位、IU）や相当量として評価する。

また、厚生労働省により策定された「日本人の食事摂取基準」において、耐容上限量が示されている栄養成分については、その値や背景データ等についても考慮する。

⁸ ヒトにおける知見においてNOAEL等が設定できない場合として、ヒトにおける有害影響が特定できない場合や有害影響に関する報告がない場合、または影響の報告はあるもののNOAELやLOAELの特定には至らなかった場合などいくつかの場合について議論がなされたが、これらNOAEL等が設定できない場合の要因とADIの設定の必要性および設定の根拠となるデータの選択については今後検討する必要がある。

⁹ 有害影響に関するデータがない場合を有害影響がみとめられないとするかについての議論があったが、今後の検討課題となった。

¹⁰ 最終的な判断としてHOIを用いる際に、HOIからADIを設定するのではなく、HOIとして結論する方法も議論されたが、これまでに「HOI」という用語を用いてリスク評価の結論を行っていないことや、それに伴い評価が正確に解りにくくなる可能性があることなどの理由から、HOIでの結論は行わずに、HOIを用いてADIを設定することを基本とした。ただし、その際には、HOIを根拠として求められるADIはNOAELから求められるADIと異なるものであることについて、例えば「HOIを超える摂取量は直ちに有害影響を引き起こすものではないことから、HOIを根拠として求められるADIは、NOAELから求められるADIと異なる指標であり、ヒト知見におけるNOAELから求められるADIよりも通常は低くなると考えられる指標であることには十分留意する必要がある。」といったように但し書きを記載する必要がある。

乳児、小児、妊婦・授乳婦、高齢者等における評価は、ヒトでの各下位集団における知見を重視するが、特別なエビデンスが無い場合は実験動物の知見を用いて下位集団における差異を検討する¹¹。

¹¹ 下位集団における差異が認められない場合に体重または代謝体重を用いた補正を行うのが望ましいとの意見があったが、今後の検討課題となった。