

(案)

栄養成分関連添加物に関する
食品健康影響評価指針

2017年1月

食品安全委員会
栄養成分関連添加物ワーキンググループ

目次

	頁
<審議の経緯>	2
<食品安全委員会委員名簿>	2
<食品安全委員会栄養成分関連添加物ワーキンググループ専門委員名簿>	2
第1章 総則	3
第1 背景	3
第2 定義	4
第3 目的	11
第4 評価に際しての基本的な考え方	11
第5 評価に必要な資料等の考え方	19
第6 再評価	22
第2章 各論	25
第1 評価対象品目の概要	26
第2 安全性に係る知見	28
1 ヒトにおける知見	29
2 体内動態	52
3 毒性試験	54
第3 一日摂取量の推計	56
第4 食品健康影響評価	56
<別紙：略称>	66
<参照>	67

1 <審議の経緯>

2 2016年10月17日 第4回栄養成分関連添加物ワーキンググループ

3 2016年11月24日 第5回栄養成分関連添加物ワーキンググループ

4 2016年12月22日 第6回栄養成分関連添加物ワーキンググループ

5 2017年1月13日 第7回栄養成分関連添加物ワーキンググループ

6

7 <食品安全委員会委員名簿>

(~~2017年17月61日~~ までから)

佐藤 洋 (委員長)
山添 康 (委員長代理)
熊谷 進
吉田 緑
石井 克枝
堀口 逸子
村田 容常

(2017年1月7日から)

佐藤 洋 (委員長)
山添 康 (委員長代理)
吉田 緑
山本 茂貴
石井 克枝
堀口 逸子
村田 容常

8

9 <食品安全委員会栄養成分関連添加物ワーキンググループ専門委員名簿>

(2015年10月1日から)

頭金 正博 (座長)
梅村 隆志 (座長代理)
石見 佳子
伊吹 裕子
上西 一弘
宇佐見 誠
合田 幸広
柴田 克己
祖父江 友孝
高須 伸二
瀧本 秀美
松井 徹
横田 恵理子
吉田 宗弘

<専門参考人>

北條 仁 (添加物専門調査会専門委員)

10

1

事務局より：

本指針案は、梅村班の成果物である指針案を基に、既存の他の食品安全委員会における指針や、これまでの御議論を踏まえ、事務局で体裁等を整理させていただいたものです。

2

事務局より：

注意書きについては、

- ・「栄養成分・加工助剤に関するリスク評価方法の確立に関する研究（平成 27 年度食品健康影響評価技術研究）」は「梅村班」、
- ・「添加物に関する食品健康影響評価指針（平成 22 年 5 月 27 日）」は「添加物指針」、
- ・「香料に関する食品健康影響評価指針（平成 28 年 5 月 17 日）」は「香料指針」と略称を用いて記載している場合があります。

また、【斜体かつ太字】の部分は、最終版では削除いたします。

3

4 第 1 章 総則

5 第 1 背景

6 食品安全委員会は、食品安全基本法第 21 条第 1 項に規定する基本的事項（平
7 成 24 年 6 月 29 日閣議決定）において、食品健康影響評価に関するガイドライ
8 ンの作成に努めることとなっており、既に、「遺伝子組換え食品（種子植物）の
9 安全性評価基準（平成 16 年 1 月 29 日）」、「普通肥料の公定規格に関する食品
10 健康影響評価の考え方（平成 16 年 3 月 18 日）」、「遺伝子組換え微生物を利用
11 して製造された添加物の安全性評価基準（平成 16 年 3 月 25 日）」、「遺伝子組
12 換え飼料及び飼料添加物の安全性評価の考え方（平成 16 年 5 月 6 日）」、「家畜
13 等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する
14 評価指針（平成 16 年 9 月 30 日）」、「遺伝子組換え食品（微生物）の安全性評
15 価基準（平成 20 年 6 月 26 日）」、「添加物に関する食品健康影響評価指針（平
16 成 22 年 5 月 27 日）」（参照 1）及び「香料に関する食品健康影響評価指針（平
17 成 28 年 5 月 17 日）」を策定した。【本段落は添加物指針及び香料指針に倣い
18 作成】

19 食品健康影響評価に関するガイドラインは、食品健康影響評価の科学的妥当
20 性・公平性の確保のため、また、国内外に評価の透明性を確保しながら、申請
21 者等に対して必要なデータの明確化を図るためにも、必要性が高いものと考え
22 られる。【本段落は添加物指針及び香料指針に倣い作成】

23 現在、添加物に関する食品健康影響評価は、ビタミン、ミネラル等の栄養成
24 分関連添加物を含め、「添加物に関する食品健康影響評価指針」に基づき実施
25 しているが、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
26 加物とは分類されていない場合があります、更に食品健康影響評価に当たっては、

1 栄養素であることを考慮する必要がある従来¹の毒性学の考え方が必ずしも適用
2 できない場合もあること、上限量を設定する場合に「食事による栄養摂取量の
3 基準」(平成 27 年厚生労働省告示第 199 号。以下「日本人の食事摂取基準(2015
4 年版⁽¹⁾)」(参照 2) で設定されている推奨量や目安量との関係にも留意する
5 必要があることなど、その特性を考慮する必要がある。【梅村班報告書より、
6 第 4 回WG等を踏まえ下線部へ修正】

7 今般、食品安全委員会の食品健康影響評価技術研究として、「栄養成分・加工
8 助剤に関するリスク評価方法の確立に関する研究」(主任研究者：梅村 隆志
9 国立医薬品食品衛生研究所)が実施され、研究成果として、これまでの栄養成
10 分関連添加物の食品健康影響評価結果、FAO/WHO⁽²⁾の「栄養成分の許容上限
11 摂取量の決め方」(参照 3)、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA)、
12 米国医学研究所食品栄養委員会(IOM/FNB)、欧州食品安全機関(EFSA)等
13 における、栄養成分に関する国際的評価手法に係る調査報告書(参照 4)を参
14 考に、栄養成分に関するリスク評価指針案が取りまとめられた。(参照 5)【香
15 料指針に倣い作成】

16 本ワーキンググループでは、当該研究成果を基に、栄養成分関連添加物に関
17 する食品健康影響評価指針を取りまとめたことから、今後の栄養成分関連添加
18 物に関する食品健康影響評価については、本指針に基づき行う。

19 なお、本指針については、国際的な評価基準の動向、国内外の科学的知見等
20 を勘案し、必要があると認めるときは、本指針の規定について検討を行い、そ
21 の結果に基づいて所要の改訂を行う。【添加物指針、香料指針及び第 4 回WG
22 より作成】

24 第 2 定義

25 1 栄養成分関連添加物

26 添加物(食品衛生法(昭和 22 年法律第 233 号)第 4 条第 2 項に規定する
27 食品の製造の過程において又は食品の加工若しくは保存の目的で、食品に添
28 加、混和、浸潤その他の方法によって使用する物)であって、ビタミン、ミ
29 ネラル等の栄養強化の目的で使用される物。【香料指針に倣い作成】なお、
30 ビタミン、ミネラルについては厚生労働省により策定された「日本人の食事
31 摂取基準(2015 年版)」において基準が策定されたものを対象とし、その関
32 連物質も含む。【梅村班報告書より抜粋】

34 2 最大観察摂取量(HOI : highest observed intake)

35 適切な科学的水準の研究(介入研究も含む)において報告されている、ヒ
36 トにおける最大摂取量。本指針では、原則として、ヒトにおける有害影響が

¹ その時点における最新版を参照する。

² 本文中で用いられた略称については、別紙に名称等を示す。

1 出していないことを前提に用いる³⁾。【梅村班報告書より修正】

事務局より：

第6回WGでの御議論を踏まえ、修正いたしました。御確認をお願いいたします。

松井専門委員：

最大観察摂取量の知見として介入研究も用いるならば、最高用量 NOAEL は NOAEL ではなく HOI として検討することになると思います。WGで議論した方がよいと思います。

事務局より：

頂いた御意見を踏まえ、御検討をお願いいたします。

【第6回WGより】

石見専門委員：

WHO の定義も踏まえ、介入研究も入れるべきと思います。

2

(参考)

【第6回WGより】

事務局より：

本指針の定義については、梅村班報告書の定義の記載を引用し、整備いたしました。ただし、第4回WGでは、梅村班報告書の脚注の記載を踏まえ、有害影響の報告があっても HOI を用いられる可能性がある旨の御意見もございましたので、定義の2文目については、

「本指針では、ヒトにおける有害影響が出ていないことを前提に用いる。」の記載を、

「本指針では、原則として、ヒトにおける有害影響が出ていないことを前提に用いる。」

などと記載する方がよろしいでしょうか、御検討をお願いいたします。

松井専門委員：

一投与量で NOAEL が取れない場合、HOI を使うしかない場合が想定されます。

【第4回WGより】

【HOI の定義について②】

事務局より：

梅村班報告書における HOI の定義として、

「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。」

³⁾ なお、国際的には、FAO/WHO(2006)の113ページにおいて、HOIの説明として、“The highest observed intake (HOI) is derived only when no adverse health effects have been identified. It is the highest level of intake observed or administered as reported within (a) study(ies) of acceptable quality.”と記載されている。

というように、有害影響が出ていない際に用いられる指標であるとされているのに対し、

一方、別ページの脚注 8 では、

「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。

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。」

と記載されており、有害影響の報告がある場合でも HOI が用いられる可能性について梅村班で議論がなされた旨記載がされています。

なお、WHO の「A Model for Establishing Upper Levels of Intake for Nutrients and Related Substances」（栄養素の許容上限摂取量の決め方）【文献 1】（p113）において、

「The highest observed intake (HOI) is derived only when no adverse health effects have been identified. It is the highest level of intake observed or administered as reported within (a) study(ies) of acceptable quality.」と記載されており、HOI は、有害影響が特定されていない場合にのみ求められる指標であることが言及されています。

本WGにおいて、HOI は、定義のとおり、あくまでもヒトにおける有害影響が出ていない場合に用いられる指標であるという整理でよろしいでしょうか。

上西専門委員、石見専門委員：

HOI は「ヒトにおける有害影響が出ていない場合に用いられる指標」でよいと思います。

松井専門委員（再掲）：

「HOI」の適用は最終手段でしょう：「（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」でも、ADI の設定が必要であると判断されるならば HOI を使うことになると思います。これ以外に ADI を設定する方法はないと思います。

1

（参考）

【第 6 回WG より】

事務局より：

従来の添加物の評価では、動物試験において、最高用量でも毒性が認められない場合（LOAEL が取れない場合）、毒性が認められなかった当該最高用量を「最高用量 NOAEL」としていましたが、一方、ヒトにおける知見（介入研究、コホート研究等）において毒性が認められない場合、毒性が認められなかった最高用量を、最高用量 NOAEL ではなく「HOI」とするという整理でよろしいでしょうか。どちらに整理するかで、その後の評価方法が異なってくると存じますので、御検討を

お願いいたします。

松井専門委員：

最高用量 NOAEL はエビデンスとしては使いにくいです。なお、最高用量 NOAEL は HOI に含めてよいと思います。ただ、HOI の概念が広がってしまうと思います。

吉田専門委員：

WHO の定義に従うと、介入研究の最高用量を HOI とすることでもよいと思いました。

石見専門委員：

HOI を使うのなら、WHO の定義に従うべきと思います。

吉田専門委員：

HOI が2種類出てきてしまっても、その都度判断することでよいと思います。なお、観察研究に比べると、介入研究では、被験者の数が少ないことや、期間も短いので、信頼性は低いかもしれませんが、それでも、動物試験からの外挿よりは優先されると思います。ただ、互いに補完しあうので、どちらかを優先するのは、決めない方がよいと思います。

松井専門委員：

最高用量 NOAEL や HOI は、真の NOAEL よりだいぶ低いと思います。95 パーセンタイル値と比較して最高用量 NOAEL を採用するか、95 パーセンタイル値を採用するかという判断になるかと思います。

梅村専門委員：

動物試験では、n 数が小さい場合や投与期間が短い場合は、安全係数を調整することで対応してきました。

(参考)

【第4回WGより】

【HOI の定義について③】

事務局より：

また、HOI は介入研究からも得られるものでしょうか。得られる場合は、摂取量の最大値を HOI と取るということになりますでしょうか。

上西専門委員：

介入研究でも有害事象が出ていなければ、摂取量の最大値を HOI と考えることもできますが、摂取レベルが低い場合には、過小評価する可能性があると思います。

松井専門委員：

介入研究の結果は NOAEL といえると思います。ただし、添加物の評価では「ADI

を算出するための NOAEL は、最も低い用量で毒性影響を示した動物試験から求められた NOAEL である。」となっています。

栄養成分関連添加物評価で「最も低い用量で毒性影響を示した」をヒトの介入試験にも適用するかを確認する必要があると思います。

上記が確認されたなら、介入試験の NOAEL を HOI 設定の情報として扱うことも可能でしょう。

ヒトの試験で、最高用量で毒性が出ない場合は NOAEL というのか HOI というのかの議論は重要です。なぜなら、このあとの ADI 設定の議論において、NOAEL が取れない場合は HOI から ADI を設定することとしているからです。なお、毒性学的には LOAEL があって初めて NOAEL と言うものと認識しています。

吉田専門委員：

モリブデンの出納実験では、最少摂取量を必要量、最大摂取量を UL としていました。この場合は、有害影響は認められていないので、HOI とするのか、NOAEL とするのか、難しいところです。有害影響が出る量まで投与することができないので、ある程度の量までの設定としている研究がほとんどだと思います。

また、毒性学のように LOAEL がなかったら NOAEL がないということは、栄養学では、通常はそうは考えていません。

梅村専門委員：

原則として、動物実験では、LOAEL がなければ NOAEL とは呼びませんが、ただそういう場合でも、「最高用量 NOAEL」とすることとなっています。

1

【第6回WGより】

事務局より：

上記の他、本項目「定義」に掲載する用語については、添加物指針も参照し、下記のような用語を掲載することが考えられます。ただし、最終的には、本指針案の他の項目の記載を検討した後で、再度、本項目を検討の方がよろしいかと存じますが、いかがでしょうか。特段、現時点での用語の追加や削除等の御意見がございましたら、お願いいたします。

上西専門委員：

「UL」、「NOAEL」及び「LOAEL」については、食事摂取基準での名称も付記してはいかがでしょうか。

事務局より：

食事摂取基準における記載は、下記抜粋のとおりです。

<「日本人の食事摂取基準（2015年版）」策定検討会報告書、平成26年3月、厚生労働省（抜粋）>

(p5) ●耐容上限量 (tolerable upper intake level : UL)

健康障害をもたらすリスクがないとみなされる習慣的な摂取量の上限を与える量として「耐容上限量」を定義する。これを超えて摂取すると、過剰摂取によって生じる潜在的な健康障害のリスクが高まると考える。

理論的には、「耐容上限量」は、「健康障害が発現しないことが知られている習慣的な摂取量」の最大値（健康障害非発現量、no observed adverse effect level : NOAEL）と「健康障害が発現したことが知られている習慣的な摂取量」の最小値（最低健康障害発現量、lowest observed adverse effect level : LOAEL）との間に存在する。しかし、これらの報告は少なく、特殊な集団を対象としたものに限られること、さらには、動物実験や *in vitro* など人工的に構成された条件下で行われた実験で得られた結果に基づかねばならない場合もあることから、得られた数値の不確実性と安全の確保に配慮して、NOAEL 又は LOAEL を「不確実性因子」(uncertain factor : UF) で除した値を耐容上限量とした。具体的には、基本的に次のようにして耐容上限量を算定した。

- ・ヒトを対象として通常の食品を摂取した報告に基づく場合：

$$UL = NOAEL \div UF \quad (UF \text{ には } 1 \text{ から } 5 \text{ の範囲で適当な値を用いた})$$

- ・ヒトを対象としてサプリメントを摂取した報告に基づく場合、又は、動物実験や *in vitro* の実験に基づく場合：

$$UL = LOAEL \div UF \quad (UF \text{ には } 10 \text{ を用いた})$$

1
2
3
4
5
6

3 一日摂取許容量 (ADI : acceptable daily intake)

4 耐容上限摂取量 (UL : tolerable upper intake level)

5 ULS : upper level for supplements

松井専門委員：

前回の議論を集約し、ADI を用いず「UL」を用いることには、異議はありませんが、ULS は upper level for supplements と定義されています。添加物は、食品の製造過程又は食品の加工・保存の目的で使用されるものと理解しています。サプリメントは含まれないと思います。したがって、「栄養成分関連添加物」で採用することは気になります。新しい言葉が必要なのではないでしょうか。

ULA: upper level for additives 又は tolerable upper intake level for additives などは考えられないでしょうか。

事務局より：

頂いた御意見を踏まえ、御検討をお願いいたします。

7
8

6 無毒性量 (NOAEL : no observed adverse effect level)

1
2
3
4
5
6

7 最小毒性量 (LOAEL : lowest observed adverse effect level)

8 毒性指標 (エンドポイント)

9 安全係数

(参考)

<添加物に関する食品健康影響評価指針(抜粋)>

第1章 総則

第2 定義

1 添加物

食品衛生法(昭和22年法律第233号)第4条第2項に規定する食品の製造の過程において又は食品の加工若しくは保存の目的で、食品に添加、混和、浸潤その他の方法によって使用する物。

2 一日摂取許容量 (ADI : acceptable daily intake)

ヒトがある物質を毎日一生涯にわたって摂取し続けても、現在の科学的知見からみて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。

3 耐容上限量 (UL : tolerable upper intake level)

健康障害をもたらす危険がないとみなされる習慣的な摂取量の上限を与える量。

4 無毒性量 (NOAEL : no observed adverse effect level)

ある物質について何段階かの異なる投与量を用いて毒性試験を行ったとき、有害影響が認められなかった最大の投与量。

5 最小毒性量 (LOAEL : lowest observed adverse effect level)

ある物質について何段階かの異なる投与量を用いて毒性試験を行ったとき、有害影響が認められた最小の投与量。

6 ベンチマークドーズ (BMD : benchmark dose)

毒性発現率と摂取量の相関性に数理モデルを適用して算出される、一定の毒性発現率での摂取量。

7 実質安全量 (VSD : virtually safe dose)

VSD は、遺伝毒性発がん物質には閾値が存在しないという立場から出発した評価手法であり、個人が食品中の最大許容残留量を生涯にわたり摂取している場合のリスクレベル(10万分の1又は100万分の1というような低い確率)でがんを発生させる用量。

8 毒性指標 (エンドポイント)

評価対象物質の暴露影響の指標として用いる観察可能又は測定可能な生物学的事象又は化学的濃度。

9 安全係数

ある物質について、ADI等を設定する際、NOAELに対して、更に安全性を考慮するために用いる係数。

10 MOA (mode of action)

化学物質の生体への作用機序。

11 WOE (weight of evidence) (証拠の重み付け)による評価

証拠となる情報の重要性に基づいて評価を行うこと。

1 2 GLP (good laboratory practice)

化学物質に対する各種安全性試験成績の信頼性を確保するために、試験所が備えるべき試験設備、機器、試験施設の組織及び人員、操作の手順等に関する基準を定めたもの。

1 3 疫学

人間集団の中で起こる健康に関連する様々な問題の頻度と分布、それらに影響を与える要因（例えば、食事、喫煙、飲酒など）を明らかにして、健康に関連する問題に対する有効な対策に役立てる学問。

1 4 FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA : joint FAO/WHO expert committee on food additives)

FAO と WHO が合同で運営する専門家の会合であり、添加物、汚染物質、動物用医薬品などのリスク評価を行い、FAO、WHO、それらの加盟国及びコーデックス委員会に対して科学的な助言を行う機関。

1 5 平成 8 年厚生省ガイドライン

食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針について（平成 8 年 3 月 22 日衛化第 29 号）。

1 6 国際汎用添加物

2002 年 7 月の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会での了承事項に従い、①JECFA で国際的に安全性評価が終了し、一定の範囲内で安全性が確認されており、かつ、②米国及び EU 諸国等で使用が広く認められていて国際的に必要性が高いと考えられる添加物。厚生労働省は、これらについて、企業等からの要請を待つことなく、指定に向けた検討を開始する方針を示している。

1

2 第 3 目的

3 本指針は、栄養成分関連添加物について、食品衛生法第 10 条により人の健康を損なうおそれのない添加物として定める場合及び同法第 11 条第 1 項により規格基準を定める場合並びに食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 3 項により食品の安全性の確保に関する施策を策定する場合の食品健康影響評価に必要とされる資料の範囲及び評価の指針を定めることを目的とする。【香料指針に倣い作成】

9

10 第 4 評価に際しての基本的な考え方

11 1 安全性にかかる知見については、可能な限り、動物試験の結果よりもヒトにおける知見に重点を置いた評価を行う。

12 12 なお、動物を用いた試験については、妊娠期等のライフステージに対応するヒトの知見がない場合もあり、有害作用メカニズムの推定、バイオマーカーの妥当性検討等のための定性的な評価に有用であると考えられることから、必要な範囲において評価する。~~その際、対照群の設定方法について、栄養成分関連添加物を被験物質とした試験と非栄養成分を被験物質とした試験で異なる場合があることに留意する。~~【第 4 回及び第 6 回 WG より作成】

18

事務局より：

第4回WGでの御議論を踏まえ、記載させていただきましたが、このような記載でよろしいでしょうか。また、第6回WGでの御議論を踏まえ、最後の一文については、第2章 第2「3 毒性試験」(p54)へ移動いたしました。御確認をお願いいたします。

なお、動物試験の結果よりもヒトにおける知見を重視する旨の記載については、当初、「はじめに」の項目を念頭に置いたものですが、頂いた御意見や他の指針を踏まえ、「基本的な考え方」の項目を設置し、記載させていただきました。

北條専門参考人：

上記の段落の最後から2文目：

「なお、動物を用いた試験については、妊娠期等のライフステージに対応するヒトの知見がない場合もあり、有害作用メカニズムの推定、バイオマーカーの妥当性検討等のための定性的な評価に有用であると考えられることから、必要な範囲において評価する。」

については、次のように修正してはいかがでしょうか。

「なお、実験動物を用いた試験については、幼少期や妊娠・授乳期等のライフステージに対応するヒトの知見がない場合もあり、有害作用メカニズムの推定、バイオマーカーの妥当性検討等のための定性的な評価に有用であると考えられることから、必要な範囲において評価する。」

上西専門委員：

上記の段落の最後の一文：

「その際、対照群の設定方法について、栄養成分関連添加物を被験物質とした試験と非栄養成分を被験物質とした試験で異なる場合があることに留意する。」

について、

「その際、対照群の設定方法について、栄養成分関連添加物を被験物質とした試験と非栄養成分を被験物質とした試験で異なる場合があること等に留意する。」

としてはいかがでしょうか。

事務局より：

頂いた御意見を踏まえた修正について、御検討をお願いいたします。

(参考)

【第4回WGより】

事務局より：

本項目(第1 はじめに)について、更に、例えば、「栄養成分関連添加物では、可能な限り、動物試験の結果よりもヒトにおける知見を重視すべきである旨」について言及するこ

とも考えられますが、いかがでしょうか。また、他に言及すべき事項等ございませんでしょうか、御確認、御意見等をいただけますよう、お願いいたします。

伊吹専門委員：

動物試験の結果よりもヒトにおける知見を重視することは、本指針を読み進めると（4章の安全性にかかわる知見などで）理解することができます。はっきりと示すのなら、始めの方で説明するのはいいと思いますし、上述の毒性学と栄養学の考え方の違い等を含めて、例えば「栄養成分リスク評価の考え方」として、項目を作れば理解しやすくなると思います。

柴田専門委員：

そのとおりであると思います。動物実験は、人試験を始める前の研究計画の指針のためや、欠乏や過剰摂取による障害発生メカニズムの解明には必要ですが、過剰摂取量の数値の算定には参考程度でいいと思います。

上西専門委員：

その通りだと思います。ヒトを対象とした試験があれば、優先するべきだと思います。ただ、毒性レベルまでを検討した RCT や介入研究はなく、症例報告が中心になるかもしれません。

事務局より：

上述の段落の2行目の脚注3において、
「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。」

と記載されています。ヒトの知見がある場合に、動物試験に関して、全ての試験が必要かどうかについて、御検討をお願いいたします。

上西専門委員：

基本的にはヒトの知見があれば、動物試験は不要かと思いますが、妊娠期など特殊な状況に関してはヒトの知見がない場合も多く、その場合は必要になると思います。また、試験の追加や省略については、例えばノックアウト動物を用いた試験は注意が必要かと思いますが。

伊吹専門委員：

ヒトの知見がある場合、有害作用メカニズムを推定したり、使用したバイオマーカーの妥当性を示すのに動物実験のデータが有用と考えられます。その場合は、それらに利用される試験が示される必要がありますが、当該指針に記載されているすべての試験を示す必要はないのではと考えます。

なお、試験の追加や省略については、栄養成分と有害影響の種類によって異なると思います。

高須専門委員：

動物試験のデータはハザードの特定や悪影響の可能性、バイオマーカーの妥当性等を検討するうえで必要であると考えますので、省略するのは難しいかと存じます。原則としては「添

加物に関する食品健康影響評価指針」に準じた試験でよろしいかと存じます。

松井専門委員：

動物実験からのデータは定性的な情報としては有効ですが、定量的には動物実験のデータをそのまま使うことは難しいと思います。妊娠時等のサブグループにおいて、ヒトでは過剰投与の影響を見るデータがない場合も多く、そういった場合には動物実験のデータが重要になると思います。

梅村専門委員：

動物実験のデータについては、ヒトの知見でサブグループで有害影響が示唆された時に要求するのか、又は最初から要求するのか、議論することが必要です。申請者にもわかりやすい指針とすることが必要と考えます。

吉田専門委員：

栄養学における動物実験は、成熟した動物よりも成長期の動物（ヒトにおける子どもや思春期に相当）を用いることが多く、従って吸収率が高く出ると考えられますので、留意が必要です。

吉田専門委員：

動物実験のコントロール群の設定の仕方は、毒性学と栄養学で異なると思いますので、留意が必要です。

- 1
2 2 乳児、小児、妊婦、授乳婦、高齢者等の特定の集団における評価を行う際、
3 各集団における有害影響の知見がある場合には、それらも考慮する。【梅村
4 班報告書を抜粋し、第6回WGより修正】

事務局より：

乳児等の集団に係る記載については、梅村班報告書においても、各論の各項目に記載がありますが、本指針案では、「基本的な考え方」にも記載いたしました。また、第6回WGでの御議論を踏まえ、「特定の集団」といたしました（本指針案の他の項目でも同様です）。御確認をお願いいたします。

<梅村班報告書（抜粋）>

第4 安全性に係る知見

1 体内動態

(略)

栄養成分を含む添加物の化学形態 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、高齢者等の特定の下位集団における評価を行う際に、各下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。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

(略)

ヒトにおける知見では NOAEL 等が設定できない場合、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6 食品健康影響評価

乳児、小児、妊婦・授乳婦、高齢者等における評価は、ヒトでの各低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低位集団における差異を検討する。

1

2

3 評価対象品目の特性や体内動態等を十分に考慮し、必要に応じて、評価対象品目の関連物質の知見を参照して評価を行う。【梅村班報告書より修正】

3

事務局より：

梅村班報告書から、記載を修正させていただきました。御確認をお願いいたします。

4

(参考)

<梅村班報告書(抜粋)>

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。

5

6

4 医薬品の開発等他の分野において広く一般的に実施され、栄養成分関連添加物でも実施が推奨されるような *in vitro* 試験等(例えば、動物を用いた試験において代謝物による有害作用が懸念される場合、ヒト培養細胞を用いた *in vitro* 試験やヒトの代謝酵素を用いた *in vitro* 試験等により、ヒトへの外

7

8

9

1 挿を検討する等)は、必要に応じて検討することが望ましい。

2 5 ~~評価の対象となる栄養成分関連添加物に医薬品との相互作用が考えられる~~
3 ~~場合、そのような事象が起こり得る者は基本的には医療従事者の監視下にあ~~
4 ~~ると考えられることから、~~医薬品との相互作用に関する事項の検討は、リス
5 クを考え得る知見がある場合に必要に応じて行う。

6 6 栄養成分関連添加物の分解物、混在する不純物及びヒトで特徴的に生じる
7 代謝物についても、評価の必要性の有無について検討を行う。栄養成分関連
8 添加物の安定性及び食品中における安定性についても確認し、安定でない場
9 合には、主な分解物の種類及び生成程度について検討を行う。

10 7 現在、JECFA 等でほとんど利用されておらず、食品安全委員会において
11 も一般的に利用されていない試験（遺伝子改変動物を利用した試験等）は、
12 遺伝子改変動物を用いた試験は、現在、食品安全委員会において一部リスク
13 評価に用いられている事例はあるが、JECFA 等でもほとんど利用されてお
14 らず、慎重な取扱いが必要である。【4～7は添加物指針に倣い作成】

事務局より：

上述4～7については、添加物指針から、栄養成分関連添加物に係る記載として必要と考えられる、「添加物指針の第1章 第4の7～9及び11」（下記抜粋の下線部）を抜粋し、「添加物」を「栄養成分関連添加物」と変更いたしました。なお、本項目については、「添加物（酵素）に関する食品健康影響評価指針」（案）に関し、添加物専門調査会でも議論が行われています。

本項目につきまして、御確認をお願いいたします。

また、不純物について、添加物指針と同じ上記の6の記載とさせていただいておりますが、より適切な文案がございましたら、お願いいたします。

松井専門委員：

「*in vitro*」は専門分野により意味が異なります。生理学では、組織・細胞培養試験や無細胞系試験となりますが、分子生物学では、無細胞系試験のみを示すと思います。「ヒトの代謝酵素」を用いた試験は、どちらの分野でも「*in vitro*」です。下記では「ヒト培養細胞等の*in vitro*の系」（第2章 第2 2（1）(p52)）となっていますので、生理学で用いられている意味で使っています。ここでは、例として「ヒト培養細胞等の*in vitro*の系」をあげるなら明瞭になると思います。

事務局より：

御指摘を踏まえ、上記の4について、

「4 医薬品の開発等他の分野において実施され、栄養成分関連添加物でも実施が推奨されるような*in vitro*試験等（例えば、動物を用いた試験において代謝物による有害作用が懸念される場合、ヒトの代謝酵素を用いた*in vitro*

試験等により、ヒトへの外挿を検討する等)は、必要に応じて検討することが望ましい。」

を、例えば、次のように修正する方がよろしいでしょうか、御検討をお願いいたします。

「4 医薬品の開発等他の分野において実施され、栄養成分関連添加物でも実施が推奨されるようなヒト培養細胞等の *in vitro* 試験等 (例えば、動物を用いた試験において代謝物による有害作用が懸念される場合、ヒトの代謝酵素を用いた *in vitro* 試験等により、ヒトへの外挿を検討する等)は、必要に応じて検討することが望ましい。」

松井専門委員：

修正するならば

「4 医薬品の開発等他の分野において実施され、栄養成分関連添加物でも実施が推奨されるような *in vitro* 試験等 (例えば、動物を用いた試験において代謝物による有害作用が懸念される場合、ヒト培養細胞を用いた *in vitro* 試験やヒトの代謝酵素を用いた *in vitro* 試験等により、ヒトへの外挿を検討する等)は、必要に応じて検討することが望ましい。」

がよいかもしれません。

事務局より：

頂いた御意見を基に修正いたしました。

【第4回WGより】

合田専門委員：

少し本質から離れますが、アミノ酸は、機能性表示食品として大量に食べさせるものが増えており、そういったアミノ酸には、不純物が多く含有されており、結果的に、不純物もある程度大量に摂取することになることが懸念されます。

投与された製剤の品質についても、評価すべきだと思います。不純物が少ないものであっても、硬い錠剤で投与したら、そのまま糞中に排泄され、吸収されないことも多いです。

柴田専門委員：

そのとおりであると思います。サプリメントですと、消化管内で溶解していない場合があると思います。

伊吹専門委員：

どれほど大量に食した事例があるのかなど私はわかりませんが、もしそうなら大量に食べた場合の不純物の影響は考慮すべき点と私も思います。添加物に関する食品健康影響評価指針にも添加物に混在する不純物の記載がありますが、添加物ほどではないにしても、考慮すべき点として、必要に応じて評価すべきかと思えます。

<添加物に関する食品健康影響評価指針（抜粋）>

第1章 総則

第4 添加物の食品健康影響評価に際しての考え方

- 1 安全係数については、今後、食品安全委員会として考え方を整理した上で、添加物の食品健康影響評価に応用する。なお、現時点における安全係数の取扱いについては、専門調査会の評価に委ねる。
- 2 JECFA の安全性評価が終了し、欧米諸国で長期間使用が認められているいわゆる国際汎用添加物（国際汎用香料を除く。）については、最新の科学的知見も調査した上で、原則として JECFA 及び欧米諸国で行われた評価書に基づく評価（評価書評価）を行う。
- 3 遺伝毒性発がん物質については、閾値の存在に関して、国際的な議論が行われているが、なお合意に達していないことから、当面、原則として閾値が存在しないとの考えに基づき評価を行う。なお、遺伝毒性発がん物質か否かの判断においては、MOA 及び WOE を考慮し、慎重に検討する必要がある。
- 4 遺伝毒性発がん物質との評価のなされた添加物については、前項により、当面、原則として承認すべきではない。一方、添加物の製造等においてやむを得ず含有される不純物（天然に存在するものを含む。以下同じ。）又は副生成物が遺伝毒性発がん物質である場合には、その含有量を技術的に可能な限り低減化させるべきであるが、VSD 等の考え方に基づき総合的に評価を行う。
- 5 食品の通常成分の代替物質として用いようとする物質又は栄養強化の目的や栄養機能食品として用いる物質については、栄養学的観点から、栄養成分としての質及び他の食品由来の当該栄養成分摂取量を考慮し、「食事摂取基準」等を参照して、評価を行う。
- 6 妊婦・胎児、乳幼児、小児、高齢者等における検討は、リスクを考え得る知見がある場合に必要に応じて行う。
- 7 医薬品の開発等他の分野において実施され、添加物でも実施が推奨されるような in vitro 試験等（例えば、動物を用いた試験において代謝物による有害作用が懸念される場合、ヒトの代謝酵素を用いた in vitro 試験等により、ヒトへの外挿を検討する等）は、必要に応じて検討することが望ましい。
- 8 評価の対象となる添加物に医薬品との相互作用が考えられる場合、そのような事象が起こり得る者は基本的には医療従事者の監視下にあると考えられることから、医薬品との相互作用に関する事項の検討は、リスクを考え得る知見がある場合に必

要に応じて行う。

- 9 添加物の分解物、混在する不純物及びヒトで特徴的に生じる代謝物についても、評価の必要性の有無について検討を行う。添加物の安定性及び食品中における安定性についても確認し、安定でない場合には、主な分解物の種類及び生成程度について検討を行う。
- 10 添加物を複数摂取した場合の有害な影響については、食品安全委員会の平成18年度食品安全確保総合調査「食品添加物の複合影響に関する情報収集調査」報告書に基づき、個々の添加物の評価を十分に行うことで、添加物の複合摂取による影響についても実質的な安全性を十分確保することが可能と考えられる。ただし、添加物を複数摂取した場合のリスクに関する知見がある場合は、必要に応じて評価を行う。
- 11 遺伝子改変動物を用いた試験は、現在、食品安全委員会において一部リスク評価に用いられている事例はあるが、JECFA 等でもほとんど利用されておらず、慎重な取扱いが必要である。
- 12 ナノマテリアル等の新技術に基づく添加物について、JECFA では、毒性学的特性が異なる可能性があり、一般にこれまでの規格やADIを適用できるものではないと考えられており、評価の必要が生じた際には、適宜検討することとする。

1

2

第5 評価に必要な資料等の考え方【添加物指針に倣い作成】

3

評価に必要とされる資料の範囲や留意事項については、次のとおりとする。

4

- 1 評価に必要な資料は要請者の責任において提出されるものであり、当該資料の内容の信頼性も要請者によって確保されなければならない。

6

- 2 評価に当たっては、原則として、要請者から提出された資料を使用することとし、評価に必要な資料について不足があると判断された場合、要請者に追加資料を要求する。

9

- 3 当該栄養成分関連添加物が既に指定されている栄養成分関連添加物の関連物質である場合であって科学的に合理的な理由がある場合には、当該理由を明示した上で、試験の一部について省略することができる。

10

11

12

13

- 4 使用基準又は成分規格の改正に当たっての留意事項については、以下のとおりとする。

14

(1) 使用基準の改正に当たっては、以下の点に留意する。

15

- ① 当該栄養成分関連添加物が食品安全委員会による食品健康影響評価が終了している栄養成分関連添加物である場合には、要請した使用対象食品の追加、使用量の変更等に基づく一日摂取量の推定に関する資料を提出し、その場合であって安全性に関する新たな知見があるときには、当該知見に係る資料も併せて提出する。

16

17

18

19

20

21

- ② 当該栄養成分関連添加物が食品安全委員会による食品健康影響評価のなされていない栄養成分関連添加物である場合には、原則として、栄養成分関連添

- 1 加物の指定のための評価に必要とされる資料を提出する。
- 2 (2) 成分規格の改正に当たっては、改正される成分規格の妥当性及び安全性上の
- 3 問題を生じないことを示す必要がある。
- 4 5 具体的な試験の実施方法については、原則として、国際的に認められた経済協
- 5 力開発機構 (OECD) 等のテストガイドラインに準拠するものとする。
- 6 6 要請者は、評価に必要な資料として、原則として、適正に運営管理されている
- 7 と認められる試験施設 (GLP 対応施設) 等において信頼性が保証された試験方
- 8 法によって実施された試験結果、国際機関における評価書、等の科学的に信頼で
- 9 きる文献等を提出するものとする。ただし、栄養成分関連添加物の安全性に懸念
- 10 があるとする資料については、検討に必要な場合があるので、当該資料の信頼性
- 11 等にかかわらず提出するものとする。
- 12 7 剖検及び病理組織学的評価は、十分な経験を有する者による実施を推奨する。
- 13 8 動物試験の生データ及び標本は、GLP に規定された期間又は評価が終了する
- 14 までの間保管し、必要に応じ提出できるようにする。
- 15

事務局より：

本項目は、梅村班報告書やWGで特に御議論がなかった項目ですが、添加物指針における同名の項目から、栄養成分関連添加物に関係すると思われる項目（下記「抜粋」の下線部）を抜粋し、順番を次のように入れ替え、「添加物」を「栄養成分関連添加物」と変更した上で記載いたしました。御確認をお願いいたします。

本指針		添加物指針
1	←	3 (一文目)
2	←	6
3	←	1 (3)
4	←	2
5	←	1 (柱書き)
6	←	3 (二文目以降)
7	←	4
8	←	5

また、添加物指針における、

「1 (3) 当該添加物が既に指定されている添加物と塩基部分においてのみ異なる場合、その異性体である場合その他科学的に合理的な理由がある場合には、当該理由を明示した上で、試験の一部について省略することができる。」

については、より栄養関連添加物の評価に沿うよう、本指針では下記のように

記載を修正しております。御確認をお願いいたします。

「3 当該栄養成分関連添加物が既に指定されている栄養成分関連添加物の関連物質である場合であって科学的に合理的な理由がある場合には、当該理由を明示した上で、試験の一部について省略することができる。」

松井専門委員：

6の「国際機関における評価書等の科学的に信頼できる文献等を提出するものとする。」の「国際機関における評価書等の」は不要でしょう。「国際機関における評価書」は「第1評価対象品目の概要 4 我が国及び国際機関等における評価」で示すことが必須です。「国際機関における評価書」でも参照論文の引用、数値が間違っている場合が見受けられます。したがって、「国際機関における評価書」で参照されている論文を資料とする場合でも、参照論文自体を確認する必要があります。

事務局より：

頂いた御意見を踏まえ、修正いたしました。御確認をお願いいたします。

< 添加物に関する食品健康影響評価指針（抜粋） >

第1章 総則

第5 評価に必要な資料等の考え方

1 評価に必要とされる資料の範囲や留意事項については、第2章各論及び別表1及び2に示すほか、以下のとおりとする。具体的な試験の実施方法については、原則として、国際的に認められた経済協力開発機構（OECD）等のテストガイドラインに準拠するものとする。

(1) 当該添加物が食品常在成分であること又は食品内若しくは消化管内で分解して食品常在成分となることが科学的に明らかな場合には、試験の一部について省略することができる。科学的に明らかか否かは、平成8年厚生省ガイドラインの表2の事項について検討の上判断する。

(2) 当該添加物が国際汎用添加物である場合にはヒトでの長い食経験を考慮して（第1章 第4の2を参照）、国際汎用香料、酵素又は栄養成分である場合にはその物質の特性を考慮して（第2章 第5、第6及び第7を参照）、評価を行う。

(3) 当該添加物が既に指定されている添加物と塩基部分においてのみ異なる場合、その異性体である場合その他科学的に合理的な理由がある場合には、当該理由を明示した上で、試験の一部について省略することができる。

2 使用基準又は成分規格の改正に当たっての留意事項については、以下のとおりとする。

(1) 使用基準の改正に当たっては、以下の点に留意する。

① 当該添加物が食品安全委員会による食品健康影響評価が終了している添加物である場合には、要請した使用対象食品の追加、使用量の変更等に基づく一日摂取量の推定に関する資料を提出し、その場合であって毒性学的に新たな知見があるときには、当該知見に係る資料も併せて提出する。

② 当該添加物が食品安全委員会による食品健康影響評価のなされていない添加物である場合には、原則として、添加物の指定のための評価に必要とされる資料を提出する。

(2) 成分規格の改正に当たっては、改正される成分規格の妥当性及び安全性上の問題を生じないことを示す必要がある。

3 評価に必要な資料は要請者の責任において提出されるものであり、当該資料の内容の信頼性も要請者によって確保されなければならない。なお、要請者は、評価に必要な資料として、原則として、適正に運営管理されていると認められる試験施設（GLP 対応施設）等において信頼性が保証された試験方法によって実施された試験結果、国際機関における評価書等の科学的に信頼できる文献等を提出するものとする。ただし、添加物の安全性に懸念があるとする資料については、検討に必要な場合があるので、当該資料の信頼性等にかかわらず提出するものとする。

4 剖検及び病理組織学的評価は、十分な経験を有する者による実施を推奨する。

5 動物試験の生データ及び標本は、GLP に規定された期間又は評価が終了するまでの間保管し、必要に応じ提出できるようにする。

6 評価に当たっては、原則として、要請者から提出された資料を使用することとし、評価に必要な資料について不足があると判断された場合、要請者に追加資料を要求する。

1

2

第6 再評価【添加物指針に倣い作成】

3

許可された栄養成分関連添加物であっても、有害な影響の可能性について継続的に監視すべきであり、科学技術の進歩等によって有害な影響が指摘された場合は、その栄養成分関連添加物を再評価すべきである。

5

6

過去に評価された栄養成分関連添加物について、安全性を疑われる重要なデータが新たに得られた場合には、当該栄養成分関連添加物について迅速な再評価を行うべきである。

7

8

事務局より：

再評価については、梅村班報告書やWGで特に御議論がなかった項目ですが、添加物評価書に倣い、次の2つの文言（本文下線部）のみ変更し、その他は同じ記載とさせていただきます。御確認をお願いいたします。

「添加物」 → 「栄養成分関連添加物」
「毒性学」の進歩等 → 「科学技術」の進歩等

1

(参考)

＜添加物に関する食品健康影響評価指針（抜粋）＞

第1章 総則

第8 再評価

許可された添加物であっても、有害な影響の可能性について継続的に監視すべきであり、毒性学の進歩等によって有害な影響が指摘された場合は、その添加物を再評価すべきである。

過去に評価された添加物について、安全性を疑われる重要なデータが新たに得られた場合には、当該添加物について迅速な再評価を行うべきである。

2

3 **【以下、「第1章 総則」のその他の項目について】**

事務局より：

第1章「総則」について、添加物指針では、上記の第1～第6までの他、同じ並びで、

- ・「体内動態試験及び毒性試験の解釈」及び
- ・「リスク判定」

の項目がございましたが、本指針案では、それぞれ各論に詳細を記載することとし、第1章「総則」には対応する項目を設けませんでした。そのような方針でよろしいでしょうか、御検討をお願いいたします。

伊吹専門委員：

特に強調する事項があるのならはじめに書いておく方がいいと思いますが、一般的な解釈の場合は各論でいいのではないかと思います。

石見専門委員：

栄養成分の場合は、成分により対応が異なる場合があることから、各論に記載することで良いと考えます。

4

(参考) 事務局より：

＜添加物に関する食品健康影響評価指針（抜粋）＞

第1章 総則

第6 体内動態試験及び毒性試験の解釈

体内動態に関する試験は、ヒトが添加物を摂取した場合の生体内における吸収、分布、代謝及び排泄を推定するために実施するものである。したがって、動物試験結果をまとめるのみでなく、ヒトにおける体内動態や有害な作用の発現の推定等について考察を行わなくてはならない。

試験データの解釈に当たっては、観察された毒性や体内での残留性等が、栄養状態等の添加物以外による偶発的な影響ではなく、添加物の持つ特性であることを科学的に考察す

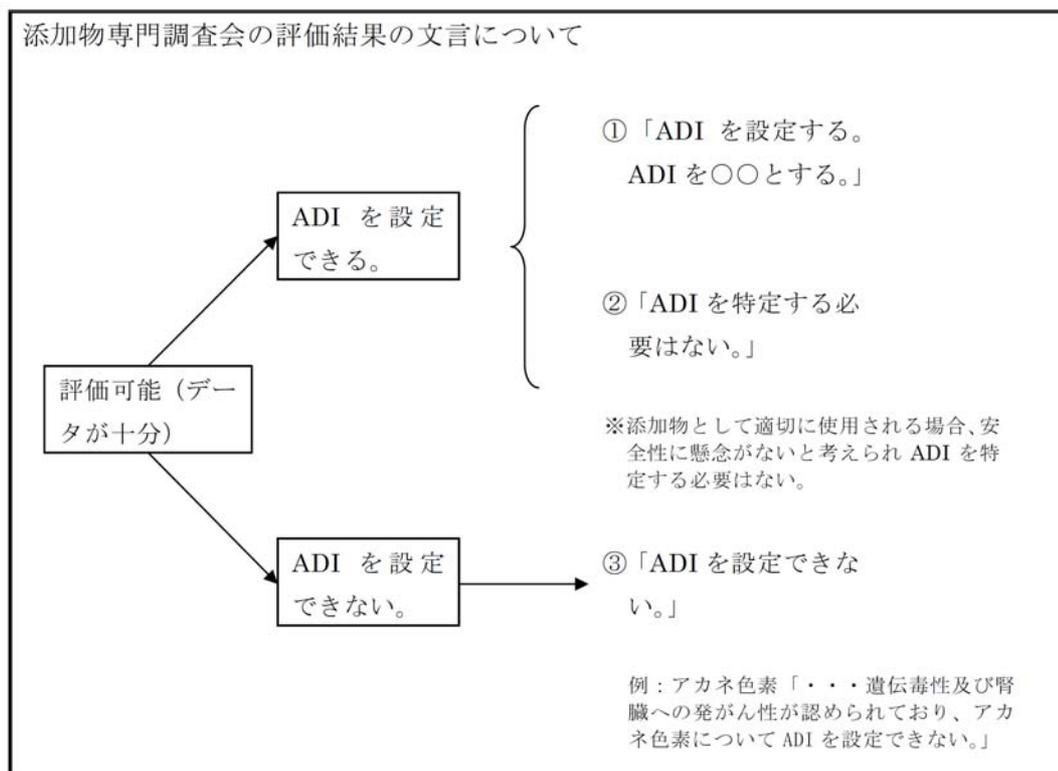
る必要がある。エンドポイントの判定に際しては、体内動態及び試験間での動物種や用量の違いを考慮しつつ、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、病理検査等の関連する所見について、試験ごとの統計学的な有意性や用量相関性に関し、合理的な科学的解釈を行わなければならない。また、その際に、毒性の作用機序について可能な限り明確にする。

第7 リスク判定

1 ADI の設定の考え方

ADI の設定に係る基本的な考え方は、次によるものとする。

- (1) 毒性試験を総合的に評価した結果、複数の NOAEL を基に ADI を設定する場合、動物種、毒性試験ごとに比較した上で、原則として、最小の NOAEL を根拠とする。
- (2) 原則として、性差を考慮して毒性試験の結果を評価し、NOAEL についても、雌雄は区別して設定する。
- (3) 安全係数は種差と個体差を考慮し、100（種差 10、個体差 10）を基本とする。ただし、安全係数 100 は不変のものではなく、以下のとおり毒性の性質や試験データなどを踏まえて設定する。
 - ① ヒトの試験データを用いる場合、種差を考慮する必要はなく、個体差を考慮して、調査集団数等から安全係数 1～10 を用いる。
 - ② 情報が不十分な場合、評価対象添加物が重篤な毒性 2 を示す場合等においては、それぞれの要因に対して追加の安全係数 1～10 を用いる。
 - ③ LOAEL を基に ADI を設定する場合、追加の安全係数 1～10 を用いる。なお、この際、ベンチマークドーズを用いることもできる。
- (4) 評価結果の文言については、以下に従う。



2 NOAEL の決定

ある試験において NOAEL を決定するにあたっては、適正な用量が設定されているかを検討する必要がある。具体的には、毒性試験においては、最高用量は毒性影響が認められる用量、最低用量は何ら毒性影響が認められない用量とし、かつ、用量反応関係がみられるように各用量段階を設定すべきである。ただし、混餌投与の場合は、栄養障害が起こらないように配慮し、通常、飼料添加濃度 5% (W/W) を超える投与量で実施する必要はない。また、強制投与の場合には、通常、技術的に投与できる最大量又は 1,000 mg/kg 体重で何ら毒性影響が認められないときは、それ以上の投与量で実施する必要はない。

なお、異なる動物種で 2 つ以上の試験が行われている場合には、各々の試験から NOAEL が求められる。ADI を算出するための NOAEL は、最も低い用量で毒性影響を示した動物試験から求められた NOAEL である。しかしながら、ある試験が明らかにその他の試験よりも試験設計やその結果において妥当なものであり、それらの試験期間が異なっているときには、ADI を算出するための NOAEL を決定する際には、より長期でより妥当な試験に特別な比重をおく。

また、代謝及び薬物動学的データを利用できるときには、毒性影響に関してヒトに最も類似した動物種を用いた試験に基づき、ADI を算出するための NOAEL を求めることもできる。

3 グループ ADI

構造活性相関があるいくつかの物質又は構造活性相関はないが加算的な生理的・毒性作用を生じ得るなど同程度の毒性の範囲にあるいくつかの物質を添加物として使用する場合には、それらの累積摂取量を管理するために、その物質群（グループ）としての ADI を設定する。グループ ADI を設定する際には、グループ内の物質の NOAEL のうち最も低い NOAEL を採用することを基本とする。また、設定の際には、試験データの相対的な質の高さと試験期間について考慮する。あるグループ内の物質の NOAEL のうち一つだけが他のものから外れているような場合には、その物質はグループから除いて取り扱う。

1
2
3
4
5
6
7
8

第 2 章 各論

【添加物指針を参考に事務局にて作成】 評価に必要な資料は次のとおりとし、詳細については第 1 以降に示す。

- ・ 評価対象品目の概要
- ・ 安全性に係る知見（ヒトにおける知見、体内動態及び毒性試験）
- ・ 一日摂取量の推計

事務局より：

評価に必要な資料について、添加物指針では一覧表となっており、動物を用いた毒性試験の各試験項目が羅列されていますが、栄養成分関連添加物の評価では動物試験の取扱いが異なると考えられることから、上記のような記載案とさせていただきます。御検討をお願いいたします。

9

(参考)

< 添加物に関する食品健康影響評価指針（抜粋） >

第2章 各論

評価に必要な資料は別表1及び2のとおりであるが、詳細については次のとおりとする。

別表1 添加物（国際汎用香料の場合を除く。）の評価に必要な資料一覧

項目	指定	基準改正
評価対象添加物の概要		
1 名称及び用途	○	○
2 起源又は発見の経緯	○	△
3 諸外国における使用状況	○	○
4 国際機関等における評価	○	△
5 物理化学的性質	○	△
6 使用基準案	○	○
7 その他	△	△
安全性に係る知見		
1 体内動態試験	○	△
2 毒性		
(1) 亜急性毒性試験及び慢性毒性試験	○	△
(2) 発がん性試験	○	△
(3) 1年間反復投与毒性／発がん性併合試験	○	△
(4) 生殖毒性試験	○	△
(5) 出生前発生毒性試験	○	△
(6) 遺伝毒性試験	○	△
(7) アレルゲン性試験	○	△
(8) 一般薬理試験	○	△
(9) その他の試験	△	△
3 ヒトにおける知見	○	△
4 一日摂取量の推計等	○	○

(注1) 食品安全委員会による食品健康影響評価の行われた添加物の使用基準改正に当たっては、「基準改正」の資料を提出すること。一方、食品安全委員会による食品健康影響評価のなされていない添加物については、原則として添加物の指定のための評価に必要なとされる資料を提出する。

(注2) ○印は添付すべき資料。△印は新たな知見がある場合等必要な場合に添付すべき資料を示す。

(注3) 慢性毒性／発がん性併合試験をげっ歯類1種について実施した場合には、慢性毒性試験及び発がん性試験のげっ歯類1種についての試験を省略することができる。

別表2（酵素に係る記載のため略）

- 1
- 2 第1 評価対象品目の概要 **【添加物指針を抜粋し、第6回WGを基に修正】**
- 3 1 名称及び用途
- 4 2 起源又は発見の経緯
- 5 3 我が国及び諸外国における使用状況（関連物質を含む）

- 1 4 我が国及び国際機関等における評価（関連物質を含む）
- 2 5 物理化学的性質
- 3 化学名（和名、英名、CAS 番号）、分子式、分子量、構造式、製造方法、
- 4 性状、安定性（食品中も含む）、成分規格案等
- 5 6 使用基準案
- 6 (1) 栄養成分関連添加物の安全性及び有効性を総合的に検討し、使用対象食
- 7 品、使用量等を限定するため、使用基準を設定する必要があると判断した
- 8 場合には、当該使用基準を設定する根拠を明らかにしなければならない。
- 9 設定に当たっては、一日摂取量⁴の推計（第2章第3を参照）により求
- 10 めた推定一日摂取量と、推定される ADI/ULS 等を比較した結果等も考慮
- 11 する。
- 12 (2) 使用基準を設定する必要があると判断した場合には、その根拠を明らか
- 13 にしなければならない。
- 14 7 その他（食品健康影響評価に有用な情報）

事務局より：

本項目については、添加物指針を参照し、記載いたしました。

一部、栄養成分関連添加物の評価により適切と考えられる文言に修正させていただきました（下線部）。その中で、栄養成分関連添加物は我が国において関連物質等が既に使用されていることが多いと考えられることから、添加物指針の同じ項目で、

「3 諸外国における使用状況」及び「4 国際機関等における評価」と記載されていた個所について、栄養指針案では、それぞれ、

「3 我が国及び諸外国における使用状況（関連物質を含む）」及び「4 我が国及び国際機関等における評価（関連物質を含む）」としてみましたが、いかがでしょうか。

なお、6（1）最終文における指標は、第6回WGでの御議論（p57）を踏まえ、「ULS 等」といたしました。

石見専門委員：

対象が栄養成分ですので、「関連物質」→「関連成分」としては如何でしょうか。

事務局より：

評価対象は「栄養成分」そのものではなく「添加物」ですので、この記載は「関連物質」のままとさせていただければと存じます。

<添加物に関する食品健康影響評価指針（抜粋）>

第2章 各論

第1 評価対象添加物の概要

⁴ 通常の食事からの摂取量及び添加物として添加した量を併せて考慮すること。

- 1 名称及び用途
- 2 起源又は発見の経緯
- 3 諸外国における使用状況
- 4 国際機関等における評価
- 5 物理化学的性質
化学名（和名、英名、CAS 番号）、分子式、分子量、構造式、製造方法、性状、安定性（食品中も含む）、成分規格案等
- 6 使用基準案
 - (1) 添加物の安全性及び有効性を総合的に検討し、使用対象食品、使用量等を限定するため、使用基準を設定する必要があると判断した場合には、当該使用基準を設定する根拠を明らかにしなければならない。設定に当たっては、一日摂取量の推計（第 2 章第 4 を参照）により求めた推定一日摂取量と、毒性試験から求められる ADI を比較した結果等も考慮する。
 - (2) 使用基準を設定する必要がないと判断した場合には、その根拠を明らかにしなければならない。
- 7 その他（食品健康影響評価に有用な情報）

1

2 第 2 安全性に係る知見

事務局より：

第 5 回WGの御審議を踏まえ、以下の並びとさせていただきたいと存じますが、いかがでしょうか。

- 1 体内動態
- 2 ヒトにおける知見
- 3 毒性試験

【第 5 回WGより】

事務局より：

安全性に係る知見の項における項目の順番について、添加物指針では、下記の順でしたが、

- 1 体内動態試験
- 2 毒性試験
- 3 ヒトにおける知見

栄養成分関連添加物の本指針では、順番を入れ替え、

- 1 ヒトにおける知見
- 2 体内動態
- 3 毒性試験

の順番としてはどうかと思いますが、いかがでしょうか。

石見専門委員：

添加物指針の順番が良いと考えます。まずは当該栄養成分を摂取した場合の体内動態を確認し、毒性について承知してから、ヒトにおける知見としたほうが理解しやすいと考えます。

吉田専門委員：

石見先生の御意見に賛成です。動物の知見を基に、メカニズムや毒性に係る知見を記載してから、ヒトにおける知見を記載するのではないかと思いますので、栄養成分だからと言って、ヒトにおける知見を先にする必要はあまりないと思います。

伊吹専門委員：

最初に基礎的な知見とし、その後最終的にヒトにおける知見、とした方が分かりやすいと思います。

梅村専門委員：

ヒトの知見を重視するという、従来の添加物の評価とは異なるということを意識した、事務局提案の順番でよいと思います。

祖父江専門委員：

栄養素の場合は、体内動態でもヒトの知見は多く得られると思うので、特にヒトにおける体内動態を最初にして、次の順番でよいのではないかと思います。

- 1 体内動態
- 2 ヒトにおける知見
- 3 毒性試験

1

2

1 ヒトにおける知見⁽⁵⁾

事務局より：

第5回WGでの、WHOのクレジットの入れ方に係る議論（p33）を基に検討させていただき、本項目「1 ヒトにおける知見」の題名に、脚注として、追記させていただきました。御検討をお願いいたします。

3

4

5

「ヒトにおける知見」においては、エビデンステーブル、症例報告、メタアナリシスといった知見についてまとめ、考察するとともに、NOAELや

⁵ 本項目におけるヒトにおける影響の分類、エビデンステーブルの作成等については、WHOの「栄養成分の許容上限摂取量の決め方」（参照3）の考え方を参考にした。

1 LOAELの根拠や判断、またそれらに係る考察等について、記載する。

事務局より：

一つ前の項目「第1 評価対象品目の概要」に、要請者が記載すべき事項が簡潔に記載されているように、本項目「ヒトにおける知見」においても、要請者が記載すべき事項を、はじめに簡潔に記載いたしました。御確認をお願いいたします。

2
3 (1) ヒトにおける影響の1～7の分類

4 **【WHOを参考に事務局にて作成】** 栄養成分関連添加物の摂取に**関連し**
5 **て起こる**ヒト**への有害**における影響は、機能的に重要ではない生化学
6 的影響から臓器機能の不可逆的な障害まで幅広いことから、ヒトにおける
7 影響を次の7つに分類し、当該栄養成分関連添加物による影響がどれに該
8 当するかを判断する。(参照3)

事務局より：

第5回WGでの御意見を基に、上記のように、”within the causal pathway of an adverse health effect”に対応する文章案を追記いたしました。御確認をお願いいたします。

伊吹専門委員：

「健康への悪影響の因果経路の中で、」について、‘悪’影響でなく影響だけでもいいのではないのでしょうか。これ以降はすべて影響となっています。以降の文章では有害影響と書かれている部分もあります。

事務局より：

当初追記させていただいた文章「健康への悪影響の因果経路の中で、」について、よりわかりやすい記載となるよう、上記のように再度修正させていただきました。御確認をお願いいたします。

【第5回WGより】

事務局より：

(1)の本文の記載については、他の添加物と異なり、栄養成分関連添加物ではヒトにおける影響を1～7に分類する理由がより明確になるよう、「栄養成分の許容上限摂取量の決め方」(参照3)のp29(※)を参考に、作成いたしました。いかがでしょうか。御検討をお願いいたします。

※ The measurable effects of high nutrient substance intake within the causal pathway of an adverse health effect can range from biochemical effects without functional significance (e.g. certain changes in enzyme activity) to clinical effects that signify irreversible impairment of organ

function.

石見専門委員：

WHO報告書に記載のある文献あるいはWHO報告書を参考文献として引用しました。

祖父江専門委員：

WHOの、“within the causal pathway of an adverse health effect”は重要な部分なので、引用した方がよいと思います。

1
2 **【梅村班報告書より第5回WGを基に修正】**

- 3 1 恒常性（機能）により維持されているの範囲内で、かつ後に続く有害
4 影響⁶が示唆されない続発症を伴わない生化学的変化
5 2 恒常性（機能）により維持されているの範囲外だが、後に続く既知の
6 有害影響のない続発症を伴わない生化学的変化
7 3 過剰摂取による潜在的な有害影響の可能性を示すのバイオマーカーと
8 なるによって表される、恒常性（機能）により維持されているの範囲外
9 の生化学的変化
10 4 軽度で可逆的な変化を示す臨床的特徴徴候または症状
11 5 重大要であるが可逆的な影響変化を示すの臨床的特徴徴候または症状
12 6 重大要でありうるが可逆的な臓器損傷を示す臨床的特徴徴候または症状
13 7 不可逆的な臓器損傷を示す臨床的特徴徴候または症状

14
15 その結果、3（過剰摂取による潜在的な有害影響のバイオマーカーとな
16 る、恒常性（機能）により維持されている範囲外の生化学的変化過剰によ
17 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
18 外の生化学的変化）以上の変化を **ADIULS** 等設定のための有害影響とす
19 る。なおしかし、十分な情報がある場合は、2（恒常性（機能）により維
20 持されている範囲外だが、後に続く既知の有害影響のない生化学的変化恒
21 常性の範囲外だが既知の続発症を伴わない生化学的変化）を **ADIULS** 等
22 設定のための有害影響とできる。

事務局より：

第5回WGでの御議論を踏まえ、1～7の各文章について、WHOの文献も再度参照し、上記の文案へと修正いたしました。また、上記の1で、WHOでは、“adverse sequelae”と記載されている旨を、脚注に記載しました。1～7について、全体的に、より良い文章案となるよう、御検討をお願いいたします。

⁶ 「後に続く有害影響」について、FAO/WHO(2006)の30ページでは、“adverse sequelae”と記載されている。

松井専門委員：

(1)、(2)「適応の範囲内」は解りにくいと思います。「the homeostatic range」は、くどいですが「恒常性(機能)により維持されている範囲」が良いかもしれません。「恒常性(機能)」は「恒常性」又は「恒常性機能」という意味です。

事務局より：

頂いた御意見を踏まえ、修正いたしました。御確認をお願いいたします。

【第5回WGより】

祖父江専門委員：

「続発症」というのは、一般的には、何かから派生する、違う症状です。

頭金専門委員：

ここでは、“adverse sequelae”というものは、投与した後に何がしかの有害反応が出ていないというか、そういう生化学的な変化というような意図かなと思います。

吉田専門委員：

ここで意味しているのは、そのときには有害事象が起こっていないけれども、その後起こるかもしれない、といったニュアンスかと思います。

(参考)

【第5回WGより】

事務局より：

1について、より意味が明確になるよう、「続発症のない生化学的変化」を「続発症を伴わない生化学的変化」へと修正させていただきましたが、いかがでしょうか。なお、「栄養成分の許容上限摂取量の決め方」(p30)では、“1. Biochemical changes within the homeostatic range and without indication of adverse sequelae”と記載されています。

また、2について、同じ文献の”2 Biochemical changes outside the homeostatic range without known sequelae”より、「続発症の不明な生化学的変化」を「既知の続発症を伴わない生化学的変化」とさせていただければと存じますが、いかがでしょうか。御確認をお願いいたします。

その他、1～7の文章全体について、修正の必要はございませんでしょうか、御検討をお願いいたします。

石見専門委員：

続発症は「後遺症」としたほうが一般的ではないでしょうか。

事務局より：

頂いた御意見を踏まえた修正について、御検討をお願いいたします。

事務局より：

WHO を参考としたことが分かるよう、項目名「1 ヒトにおける知見」(p29)の脚注に、文章案を追記させていただきました。

(新たに追記した文章案) (p29 より再掲)

「本項目におけるヒトにおける影響の分類、エビデンステーブルの作成等については、WHO の「栄養成分の許容上限摂取量の決め方」(参照 3) での考え方を参考にした。」

また、この修正に伴い、各項目からは削除することとし、「1 ヒトにおける知見(2) エビデンステーブルの作成等 (A~C の分類)」の中ほどの記載、

(p37)「科学的水準の評価は、「栄養成分の許容上限摂取量の決め方」(参照 3) を参照し、エビデンスレベルを以下のように A~C に分類する。

については、次のようにいたしました。

「科学的水準の評価については、各知見のエビデンスレベルに基づき、以下のように A~C に分類する。

【第5回WGより】

事務局より：

波線部について、第4回WGでの御意見を踏まえ、ヒトにおける影響の1~7の分類のうち、3以上(十分な情報がある場合には、2)を有害影響と判断するという梅村班報告書の方針のままとさせていただいておりますが、いかがでしょうか。御確認をお願いいたします。

石見専門委員：

本方針の内容は WHO 報告書と同様であることを明記しては如何でしょうか。

事務局より：

頂いた御意見を踏まえ、上記の段落の波線の一文目：

「その結果、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。」

について、例えば、下記のように修正することも考えられますが、いかがでしょうか。御検討をお願いいたします。

「その結果、WHO (参照 3) と同様に、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。

吉田専門委員：

WHO のクレジットを入れる場合、指針全体に係るように入れるのか、項目ごとに入れるのか、があると思います。

(参考)

【第4回WGより】

事務局より：

ヒトにおける影響の1～7の分類のうち、3以上（十分な情報がある場合には、2）を有害影響と判断するという考え方について、いかがでしょうか。

柴田専門委員：

妥当だと思います。ちょうどこの辺が栄養素の代謝的に飽和しているところなのではないかと思います。

吉田専門委員：

妥当だと思います。亜鉛の関連添加物の際に評価した、赤血球 SOD の活性の低下が、この2と3の間ぐらいかなという気がします。

上西専門委員：

基本的には3でよいと思います。ただし、報告内容によっては判断を変えることもあると思います。

松井専門委員：

1～7の分類については、臨床がご専門の先生方のご判断が重要であると思います。なお、1～7のどれに分類されるのかは、症状によっての他、論文によっても異なります。

柴田専門委員：

栄養素の代謝経路の飽和については、ヒトの有害影響の1～7の分類で、2くらいに相当すると思います。

松井専門委員：

ヒトの有害影響の1～7の分類において、2でも有害影響と判断することもあるので、そういう代謝経路の飽和といった考え方も対象になると思います。

1

(参考)

【第5回WGより】

事務局より：

上の分類1～7については、梅村班報告書の脚注4で「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。」と記載があり、第4回WGでも具体例を伺ったところですが、それを踏まえ、指針中に具体例（例えば、1：「硫酸亜鉛過剰による血清中コルチゾール濃度低下」など）を記載するかどうか、また、記載するとすれば、本文中の記載とすべきか、脚注として記載すべきか、御検討をお願いいたします。

松井専門委員：

1～7の具体例については、記載があったほうが理解はしやすいものの、ボリュームが増えてしまうので、指針中に記載するかどうかは難しいところです。

梅村専門委員：

その症状が1～7のどれに分類されるかは、個々の添加物の評価の際にそれぞれ議論すべきであって、指針中に例示は記載しない方がよいと思います。例示するとすれば、それぞれの例における条件をきちんと確認する必要もありますし、脚注等で解決できることでもないと思います。

(参考)

【第4回WGより】

事務局より：

前述の脚注4で「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。」と記載されています。1～7について、具体的な症状名がございましたら、御教示をお願いいたします。

松井専門委員：

以下ご検討ください。

1 恒常性範囲内で続発症のない生化学的変化

硫酸亜鉛過剰による血清中コルチゾール濃度低下 (Brandao-Neto ら 1990)

「投与群における血漿中コルチゾール濃度の低下の程度について、試験期間を通して対照群との間に差は認められていないと判断した」 (硫酸亜鉛評価書)

2 恒常性の範囲外だが続発症の不明な生化学的変化

硫酸亜鉛過剰による血清中亜鉛濃度上昇 (Freeland-Graves ら 1982)

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

グルコン酸亜鉛過剰による赤血球 SOD 活性の低下 (Yadrick ら 1989 他)

「赤血球 SOD 活性の低下は、直ちに臨床症状に直結するとは考えにくいですが、ヒトの知見に関する複数の報告において生体影響として認められたことは毒性学的に意義があると判断」 (グルコン酸亜鉛評価書 第2版)

4 軽度で可逆的な変化を示す臨床的徴候または症状

マグネシウム過剰による下痢が相当すると思います。(浸透圧性だとされています。(Fine KD, et al., J Clin Invest,1991; 188: 396-402))

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

(参考)

<梅村班報告書(抜粋)>

第4 安全性に係る知見

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。

- 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

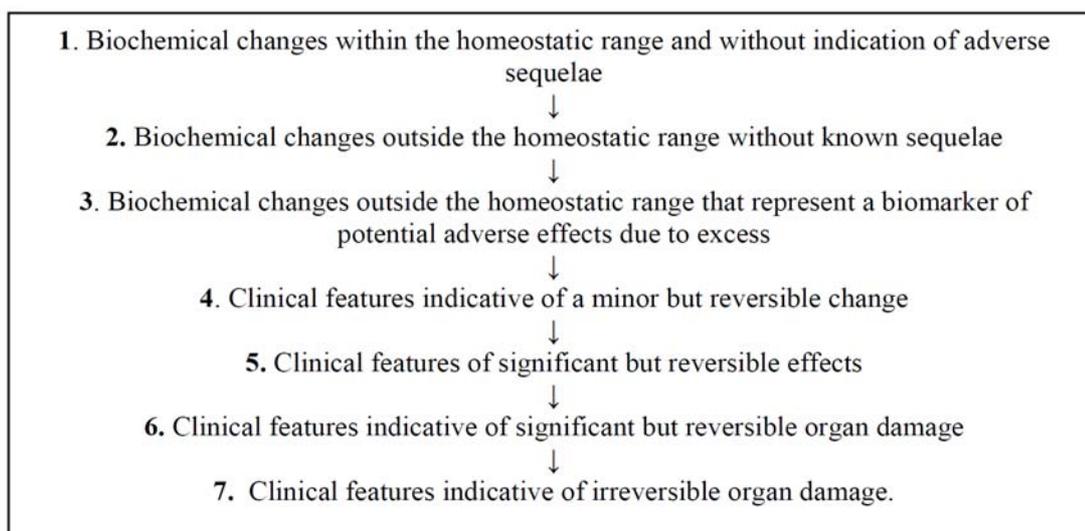
その結果認められる 3 (過剰による有害影響の可能性を示すバイオマーカーによって表される恒常性の範囲外の生化学的変化) 以上の変化を ADI 設定のための有害影響とする。しかし、十分な情報がある場合は、2 (恒常性の範囲外だが続発症の不明な生化学的変化) を ADI 設定のための有害影響とできる。

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。

<栄養成分の許容上限摂取量の決め方 (抜粋) >

(p30)

Figure 3-3. Identifying Adverse Health Effects: Sequence of 'effects' in increasing order of severity



Note: Adapted from Renwick et al., 2004; 'features' includes signs and symptoms

1
2

(2) エビデンステーブルの作成等 (A~C の分類)

1 **【梅村班報告書より抜粋し、第4回～第6回WGを基に修正】**得られた
2 ヒトにおける有害影響に関する知見について、次のような項目について情
3 報をまとめ、エビデンステーブルを作成する。その際、調査のエンドポイ
4 ントについては、国際機関の評価書等でなされている因果関係の判断を参
5 考とする。~~とともに、それぞれの知見の科学的水準をA～Cで評価し、エ~~
6 ~~ビデンステーブルを作成して検討する。~~

- 7 ・被験者の年齢、性別、健康状態及び
- 8 ~~人種的・民族的などの背景~~
- 9 ・研究の規模
- 10 ・対象とする栄養成分の特性性質
- 11 ・摂取量
- 12 ~~・摂取期間~~
- 13 ・背景食由来の摂取量及び各摂取源（食品、サプリメント、飲料水）
- 14 由来のからの摂取量（該当する場合）
- 15 ・摂取評価方法
- 16 ・調査のエンドポイント¹
- 17 ・摂取量と反応（有害影響）の関係~~（有害影響）~~
- 18 ~~・重要な有害影響の性質（選択したエンドポイント（バイオマーカー又~~
19 ~~は臨床的に観察される作用）の妥当性及び質的基準²）~~
- 20 ~~・影響の大きさ作用の規模（摂取量、集団（乳児、小児、妊婦、授乳婦、~~
21 ~~高齢者等）及びの集団、その他の要因との関係）~~
- 22 ・交絡因子（薬物の使用等）や効果作用の修飾因子要因（感受性等）
- 23 ・研究デザイン（RCT、コホート研究、症例対照研究等の別）
- 24 ・評価したヒトにおける影響の1～7の分類
- 25 ・評価した科学的水準（A～Cの分類） など³

26
27 科学的水準の評価については、各知見の「栄養成分の許容上限摂取量の
28 決め方」（参照3）を参照し、エビデンスレベルに基づき、を以下のように
29 A～Cに分類する。

30 なおまた、メタアナリシス及び症例報告に関しては、エビデンステー
31 ブル作成の対象には含めず、それぞれ別にとりまとめ、評価を行う。

32 ⁴

33 事務局より：

第6回WGでの御意見を踏まえ、メタアナリシスについて、次項目（（3）ヒトにおける知見に係る判断について）に追記するとともに、本項目（（2）エビデンステーブルの作成等）でも言及いたしました。御確認をお願いいたします。

1 A 偶然性、バイアス、交絡因子を適切に制御した⁵試験デザインが用い
2 られている~~おり、質の高い結果が正しく評価された~~⁶研究であり、次の
3 ような特徴を有する。⁷

- 4 ・実験計画研究デザインの妥当性に関し、一般的な高い水準を有する
- 5 ・集団や研究対象、設定、摂取、比較群が明確に記述されている
- 6 ・研究の規模が適切である
- 7 ・結果が適切に測定されている
- 8 ・適切に統計学的、分析的手法が~~とられており、及び報告記述~~がなさ
9 れている
- 10 ・記述に誤りがない
- 11 ・脱落者に関する明確な記述がなされている
- 12 ・明白なバイアスや交絡因子がない
- 13 ・摂取量の評価が適切に行われている⁸

14 原則として、無作為割付比較介入試験（randomized controlled trial,
15 RCT）、二重盲検法により実施された研究とする。

16
17 B ~~いくつかある程度~~の偶然性、バイアス、交絡因子は~~あ~~影響するが、結果
18 ~~をが無効にはしない、とはならない~~一定の質の研究であり、次のような
19 特徴を有する。⁹

- 20 ・カテゴリーAのすべての基準は満たしていない
- 21 ・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
22 考えられる
- 23 ・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
24 題の解析が困難である

25
26 C 結果を無効にする可能性のある重要な偶然性、バイアス、交絡因子があ
27 る研究であり、次のような特徴を有する。¹⁰

- 28 ・計画デザインや解析、報告記述に重大な誤りのある可能性がある
29 これらの研究には多くの情報の欠落や矛盾がある可能性がある。

事務局より：

第5回WGを踏まえ、WHOの文献も再度参照し、上記のように修正いたしました。御確認をお願いいたします。

また、BやCにおける「バイアス」という言葉についても、「偶然性、バイアス、交絡因子」へ修正が必要でしょうか、御確認をお願いいたします。

さらに、第5回WGにおいて、「摂取量の評価が適切に行われているか否かは重要である」という旨の御意見がございましたので、Aの最後に、「・摂取量の評価が適切に行われている」という一項目を追加させていただきました。

なお、第5回WGでは、Aに該当する研究をRCTとすることについて、「質の高いコホート研究やケースコントロールもAとして採用すべき」といった御意見もございましたが、上記では、「原則として、」という記載がありますので、そのままとしています。修正すべき等の御意見がございましたら、併せて御検討をお願いいたします。

松井専門委員：

偶然性、交絡因子を入れるならば、Aの特徴に「研究の規模が適切であること」、「明白な交絡因子がないこと」といった項目を入れた方が良いかもしれません。また、BやCでも「偶然性、交絡因子」は記述が必要でしょう。

祖父江専門委員のご意見とおり、上記のカテゴリーは「個々の研究の質を評価するスコア」だと思います。「(3) ヒトにおける知見に係る判断について」では「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。」となっており、その場合には「当該課題に関するすべての研究をまとめて、当該課題に関する証拠の質を評価するスコア」も必要となります。対象となる知見が多い場合は、非直接性や非一貫性による評価を加えた方が良いでしょう。

その他の修正案です。

摂取と反応の関係（有害影響）→摂取量と反応（有害影響）の関係
作用の規模（摂取、乳児、小児、妊婦、授乳婦、高齢者等の集団、他の要因との関係）
→影響の大きさ（摂取量、集団（乳児、小児、妊婦、授乳婦、高齢者等）およびその他の要因との関係）

Aに「質の高いコホート研究やケースコントロールもAとして採用すべき」か

1) 栄養成分のコホート研究などで、過剰による健康被害が認められる場合はあまりないと思います。

2) コホート研究などでは、最も重要だと考えられる「対象とする栄養素の摂取量推定」が、介入研究とくらべ正確ではない問題があります。

栄養素の摂取量推定方法の問題点はHOIでの議論と同様です。一方、介入試験では、少なくとも上乗せ量は正確でしょう。

3) 栄養疫学は、「対象とする栄養素の過剰」を目的としません。コホート研究などにおいて、最大摂取量群で健康被害があった場合、健康被害水準を過小評価してしまいます。

4) 栄養成分による健康被害の大多数は、サプリメントによると考えられます。単独の栄養成分のサプリメントもありますが、総合サプリメントの利用が多いと推察されます。したがって、コホート研究などでは不明な栄養成分間の相互

作用による影響の可能性もあると思います。これらをすべて補正した検討は難しいことが想定されます。

したがって、原則 RCT でよいと思います。(B の知見を NOAEL などの検討の際に考慮しないということではないと思います。)

もし、「質の高い」コホート研究やケースコントロールも A として採用するならば別区分として、Box 4-1 の基準によってスコアをつけた方が良いでしょう。

Box 4-1. Recommendations for Practice: Useful characteristics to identify high-quality observational studies

- Unbiased selection of the cohort (prospective recruitment of subjects)
- Adequate description of the cohort
- Use of a validated dietary assessment method
- Quantification of the type and amount of nutrient intake
- Use of a validated method for ascertaining the endpoints/clinical outcomes
- Documentation of drugs prescribed/used
- Low number and random distribution of drop-outs
- Adequate follow-up period
- Complete follow-up
- Appropriate analysis (e.g. multivariate adjustments) and reporting of results
- No know pre-existing illness

事務局より：

頂いた御意見を基に、本文を修正いたしましたので、御確認をお願いいたします。

【第5回WGより】

祖父江専門委員：

A、B、C と3つに分類するのであれば、質が高い、中等度、低いという記述の仕方のほうがよいと思います。

なお、研究の質の評価では、研究デザイン（RCT、コホート等）と適切に研究が行われているかを併せて評価するというのが一般的かと思います。

また、「A」をRCTだけにすると限られてしまうので、質の高いコホート研究やケースコントロールスタディー等も、もっと採用すべきだと思います。

北條専門参考人：

毒性試験的には、信頼性が高い、信頼性のある、信頼性に乏しい、といった表現が使われています。

吉田専門委員：

摂取量の評価が適切に行われているかどうかは、重要です。例えば、摂取頻度調査においては、摂取量は相対値としては使えますが、絶対値としては使えないというのが、専門家の間での現在のコンセンサスです。

1

祖父江専門委員：

疫学研究の質評価については、栄養関係以外にも一般的に進められていて、一番有名なのが **GRADE** という仕組みです。関連する論文を添付します（参考文献 1～3）。単純に 3 段階に分けるということにはなっていないようで、少し操作が必要のようです。

GRADE は、証拠の質をスコア化するための一般的な仕組みですが、ちょっと細かすぎて使いにくいために、それぞれの固有の分野では、もう少し簡略化して使う、というのが、よくあるパターンかと思います。今回は、**GRADE** 等のやり方を参照しつつ、**WHO** の文書を基本に（A、B、C）修正するで **OK** かと思います。

ただ、ちょっと区別して考えるべき点は、個々の研究の質を評価するスコアと、当該課題に関するすべての研究をまとめて、当該課題に関する証拠の質を評価するスコアを別に考える必要があります。後者は、因果関係判断に直結するもので、例としては、たばこの健康影響に関して行った報告書やがん検診有効性ガイドラインなどがあります。

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000135586.html>（参考文献 4）

<http://canscreen.ncc.go.jp/teiyun/teiyun.html>（参考文献 5）

論理の順番としては、因果関係の判断がまずあって、因果関係の確立したエンドポイントについて、その中間マーカーについても拡大して、研究をさかのぼり、**NOAEL** が決められる研究を探す、ということになるかと思います。

事務局より：

祖父江専門委員から御提供いただいた文献（参考文献 1～5）及び御意見を踏まえ、修正いたしました。御検討をお願いいたします。

石見専門委員：

コーデックス委員会栄養・特殊用途食品部会における栄養素の科学的評価においても **GRADE** が推奨されています。

2

事務局より：

（1）祖父江専門委員からの、次のように **A～C** を分類してはどうかという御意見につきましては、現状の文章案でも、同様の意味かと存じますが、修正した方がよろしいでしょうか、御検討をお願いいたします。

A 一定レベル以上の質を有する介入研究

B 一定レベル以上の質を有する観察研究

C 一定レベル以下の質を有する研究

(2) 同様に、祖父江専門委員からの御意見を踏まえ、下記の文章案を本指針の二か所で記載させていただきました。より良い文章案について、御検討をお願いいたします。

(文章案)

- ・「(2) エビデンステーブルの作成等 (A~C の分類)」(p36) の二文目
「その際、調査のエンドポイントについては、国際機関の評価書等でなされている因果関係の判断を参考とする。」
- ・「(3) ヒトにおける知見に係る判断について」(p48) の第二段落
「なお、国際機関の評価書等を参考に、当該報告において因果関係ありと判断されているエンドポイントを探索する。当該エンドポイントについて、中間マーカーも含め、(2) で作成されたエビデンステーブルで分類された A~C の評価を念頭に、個々の知見で NOAEL、LOAEL が判断できるか否かについて検討を行い、決定する。」

祖父江専門委員：

まず、先日添付した論文のうち「How to assess epidemiological studies」の前半に chance, bias, confounding と study design and conduct で個別の研究の質を測る方法が書かれているかと思えます。さらに、「GRADE」の論文では、参照できる疫学研究全体の証拠の質を測る方法が書かれています。

次に、疫学研究だけでなく、動物実験やメカニズム研究の結果も踏まえて、因果関係の有無の判断、の段階があります。具体的な例としては、発がん関係では、IARC の monograph series や先日添付した喫煙と健康に関する報告書(この元はアメリカの Surgeon General Report)、さらに、栄養とがんについては、添付した World Cancer Research Fund の総括報告(参考文献6)が有名です。

<http://www.wcrf.org/int/research-we-fund/continuous-update-project-cup>

これらの判断ロジックの基本は、「How to assess epidemiological studies」の Table 2 の criterion に書かれています(Hill の 8 原則として教科書に書かれています)。さらに、がん検診では、risk benefit balance を考慮して、recommendation level を決めています。

これらを踏まえたうえで、本評価書における検討の進め方としては、

①既存の総括報告で因果関係ありと判断されている endpoint を探す

②その endpoint について中間マーカーも含めて論文を検索し個別研究の質評価をする

③NOAEL が取れるかを個々の研究について吟味する

④NOAEL を決定する

というステップが考えられます。

ただし、従来の評価書で①の段階を経て検討していたかという点、そうでない場合が多かったような気がします。また、がん以外の endpoint については、そもそも因果関係判断を記載した総括報告が存在しないこともあるかと思います。その際、因果関係判断を本評価書作成の中で行うとなると、かなりの作業量増となります。ここを議論する必要があるかと思います。

個別の研究の質評価については、現在 A,B,C となっていますが、これを A. 一定レベル以上の質を有する介入研究、B.一定レベル以上の質を有する観察研究、C.一定レベル以下の質を有する研究、の3段階にわけてはどうでしょうか。NOAEL が取れるのは、多くは介入研究なので、この分け方が、実務的かと思います。

1

(参考)

【第5回WGより】

事務局より：

梅村班報告書の記載について、第4回WGでの御意見等を踏まえて文言の修正(2)及び(3)を行うとともに、エビデンステーブルにまとめるべき情報及びABC分類について、要請者にとってもわかりやすいよう、一部を箇条書きとさせていただきました。このような記載でよろしいでしょうか、御確認をお願いいたします。

伊吹専門委員：

上記の、

・調査のエンドポイント(1)

について、次の文章との関係がわかりにくいのでは？

こちらが調査のエンドポイント(選択したエンドポイントの妥当性及び質的基準)と書くべきでしょうか？

事務局より：

頂いた御意見を踏まえ、

「・調査のエンドポイント(1)

・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(バイオマーカー又は臨床的に観察される作用)の妥当性及び質的基準(2))」

については、下記のように修正の方がよろしいでしょうか、御検討をお願いいたします。

「・調査のエンドポイント(1)(選択したエンドポイント(バイオマーカー又は臨

床的に観察される作用)の妥当性及び質的基準)

・摂取と反応の関係(有害影響)、重要な有害影響の性質^[2]

【第4回WGより】

伊吹専門委員：

前述2段落のうちの1段落目、6行目「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」が分かりにくいと感じました。

「選択したエンドポイント(バイオマーカーまたは臨床的に観察される作用)の妥当性および質的基準」でしょうか。

祖父江専門委員：

前述2段落のうちの1段落目、下から3行目、

「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。」

について、感受性は交絡因子ではなく、効果修飾因子と思いますので、次のようにしてはいかがでしょうか。

「交絡因子(薬物の使用など)や作用の修飾要因(感受性など)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。」

1

(参考)

【第5回WGより】

事務局より：

頂いた御意見を踏まえ、Aについて、「バイアスを考慮した」を、「偶然性、バイアス、交絡因子を適切に制御した」へと修正^[5]させていただきましたが、いかがでしょうか。また、BやCにおける「バイアス」という言葉についても、同様に、「偶然性、バイアス、交絡因子」へ修正が必要でしょうか、御確認をお願いいたします。

また、^[6]について、頂いた御意見を基に「有効である研究」を「正しく評価された研究」へと修正させていただきました。

【第4回WGより】

祖父江専門委員：

Aの1行目の記載(下線部1つ目)「バイアスを考慮した」については、教科書的に言えば「偶然性、バイアス、交絡因子を適切に制御した」が適切な表現と思います。

また、Aの1行目の記載(下線部2つ目)「有効である」について、有効というのは、**positive result**を意味するように誤解されるので、有効・無効ということばは適切ではないと思います。「正しく評価された研究」とか「質の高い研究」とかが、適切な表現と思います。

2

(参考)

事務局より：

A～Cのはじめの文章については、例えばA^[7]について、下記のようになっています。

「A 偶然性、バイアス、交絡因子を適切に制御した試験デザインが用いられており、結果が正しく評価された研究：」

よりわかりやすくするため、文言を補い、次のようにすることも考えられますが、いかがでしょうか。

「A 偶然性、バイアス、交絡因子を適切に制御した試験デザインが用いられており、結果が正しく評価された研究であり、次のような特徴がある。」

Aを修正する場合には、B及びCについても同様の修正を行いたいと考えています。御検討をお願いいたします。

1

事務局より：

「明白なバイアスがない」**8**については、梅村班報告書には記載がありませんでしたが、WHOの「栄養成分の許容上限摂取量の決め方」に記載がありましたので、箇条書きに追加させていただきました。御確認をお願いいたします。

2

(参考)

【第5回WGより】

事務局より：

A～Cの分類における具体例について、前回のWGで先生方に伺ったところですが、指針案中に、具体例を記載するか否かについて、御検討をお願いいたします。

【第4回WGより】

事務局より：

ヒトにおける影響の1～7の分類と同様、A～Cの分類についても、具体的な研究の例がございましたら、御教示をお願いいたします。

松井専門委員：

以下ご検討ください。

B 環境中セレン濃度に関する対照地域に在住する母親38例の母乳中セレン濃度、環境中セレン濃度が高い2地域に在住する小児52例（生後3か月から14歳）の血中及び毛髪内セレン濃度並びに母親57例の母乳中セレン濃度を測定する調査が実施されている。僅かな症例において、毛髪と爪の病理的变化が認められたとされている。本委員会としては、本報告で示されたセレンの摂取量の数値は乳児以外の小児も含めた平均値であり、乳児の哺乳量を考慮すれば母乳からのセレン摂取量が100～1,200 µg/人/日になることは想定されないことから、母乳中のセレン濃度の平均値（対照地域46、高濃度地域①60、高濃度地域②90 µg/L）を用いて検討することとした。また、本報告において、毛髪と爪の病理的变化が認められたとされている僅かな症例について、症例が認められた地域及び年齢等の詳細は不明である。本委員会としては、Brätterの調査したセレン濃度の高い2地域のうちのいずれかで毛髪と爪の病理的变化が認められたものと推定することが可能と考え、少なくとも、母乳中のセレン濃度が平均値として46 µg/L（2～3週間、n=38）とされている対照地域においては、毛髪と爪の病

理的变化が認められないと推定することが可能と考えた。本委員会としては、乳児の健康状態に関する直接的な記述のある Brätter の知見から、毛髪と爪の病理性変化が認められていないと推定される 46µg/L (1～5か月児の哺乳量を 780 mL/日 (参照 78)) として換算し、36 µg/人/日) をセレンに関する「健康障害が発現しないことが知られている習慣的な摂取量の最大値」と判断した。(亜セレン酸ナトリウム評価書 (第 2 版))

C カルシウム摂取と腎結石についても、Burtis ら (1994) 及び Jackson ら (2006) の 2つの介入研究から、因果関係があるものと判断した。ただし、Burtis ら (1994) は被験者が腎結石の患者であり、Jackson ら (2006) は被験者がカルシウムの吸収を高めるビタミン D を併用していることから、NOAEL 又は LOAEL を設定するのは難しいと判断した。(炭酸カルシウム評価書)

正常な乳児 (68 例) に硫酸亜鉛 (亜鉛として 1.8、5.8 mg/L) を含有するミルクを 6 か月間摂取させる試験が実施されている。その結果、検査が実施された 42 例について、血中亜鉛、銅、コレステロール濃度その他の悪影響は認められなかったとされている。本委員会としては、試験期間中の被験者の脱落が多く認められ、その理由等の詳細が明らかでないこと、ミルクの組成が不明であることから、本試験から NOAEL の判断を行うことは適切でないと考えたとしている。(グルコン酸亜鉛評価書 (第 2 版))

1

(参考)

<梅村班報告書 (抜粋) >

第 4 安全性に係る知見

3 ヒトにおける有害影響の知見

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-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。

<栄養成分の許容上限摂取量の決め方（参照3）（抜粋）>

(p46) Box 4-2. Recommendations for Practice: Useful categories for specifying a single summary rating of study quality

A: *Least bias, results are valid.* A study that mostly adheres to the commonly held concepts of high quality for the particular level of study design; clear description of the (sub)population or study subjects, setting, intakes, and comparison groups; appropriate measurement of outcomes; appropriate statistical and analytic methods and reporting; no reporting errors; clear reporting of dropouts; and no obvious bias.

B: *Susceptible to some bias, but not sufficient to invalidate the results.* A study that does not meet all the criteria in category A. It has some deficiencies but none likely to cause major bias. Study may lack information—thus making assessment of the limitations and potential problems difficult

C: *Significant bias that may invalidate the results.* A study with serious errors in design, analysis, or reporting. These studies may have large amounts of missing information or discrepancies in reporting.

(p48)

4.2.4 Summarizing and presenting results

The identification of candidate adverse health effects sets the stage for the selection of the critical adverse health effect, which, in turn, serves as the basis for deriving a UL and allows characterization of the hazard. The risk assessor provides data concerning adverse health effects in a coherent summary, evaluates and rates studies, and presents meaningful information in summary form.

Overall, the summary from the nutrient substance hazard identification process contains all relevant information and documentation on the approaches used. At a

minimum, the presentation of findings should include a summary description that includes the information listed in Box 4-4.

Box 4-4. Information Important to the Review of Individual Studies

- Subjects' age, sex, health, race/ethnic background (or, in the case of animal studies, species and strain)
- Size of study
- Nature of nutrient substance studied
- Range of intakes
- Duration of intakes
- Background diet and intakes from (as applicable) food, supplements, and water
- Intake assessment method(s)
- Characteristics of the nutrient substance studied
- Endpoints investigated
- Relationship between intake and response (i.e. adverse health effect)
- Nature of critical adverse health effect (validation and quality criteria for the selected endpoint, i.e. biomarker of effect or clinically observable effect) and why selected
- Effect size (relationship with intake, subgroups, other factors)
- Confounders (e.g. susceptibility, use of medications) and effect modifiers

1
2 (3) ヒトにおける知見に係る判断について

3 **【梅村班報告書より抜粋し、第4回及び第5回WGを基に修正】** ヒトに
4 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が多い
5 **1**ことから、(1) 及び (2) を踏まえて最終的な NOAEL 又は LOAEL
6 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
7 数の知見がある場合には総合的に判断する。その際、メタアナリシスに関
8 する知見も重視する。

9 なお、国際機関の評価書等を参考に、当該報告において因果関係ありと
10 判断されているエンドポイントを探索する。当該エンドポイントについて、
11 中間マーカーも含め、(2) で作成されたエビデンステーブルで分類された
12 A~C の評価を念頭に、個々の知見で NOAEL、LOAEL が判断できるか否
13 かについて検討を行い、決定する。

14 また、研究デザインや結果の記述内容といった、(2) で A~C に分類し
15 た科学論文としての質のみならず、人種・~~民族~~、~~や~~地域等の要因が効果
16 修飾因子となるなど有害影響の性質に影響を与える場合があるため、評価
17 にあたっては要因がバイアスとなる可能性についても留意がする必要で
18 ある。 **2**

19 ヒトにおける知見では NOAEL 又は LOAEL が設定できない場合、HOI

1 を検討する。本指針では、原則として **3**健康な集団を対象にした投与量又
2 または観察された摂取量について、摂取量の分布等を考慮し、原則として、
3 介入研究においては最大摂取量を、観察研究等においては摂取量の **4**上位
4 1%又は5%を HOI として用いる。

5 乳児、小児、妊婦、授乳婦、高齢者等の特定の集団における評価を行う
6 際、各集団における有害影響の知見がある場合には、それらも考慮する。

事務局より：

第5回及び第6回WGでの御意見を基に、上記のように修正させていただきました。より良い文章案について、御検討をお願いいたします。

石見専門委員：

上記の、

「ヒトにおける知見では NOAEL 又は LOAEL が設定できない場合、HOI を検討する。」

については、次のように修正してはいかがでしょうか。

「ヒトにおける知見では NOAEL 又は LOAEL が設定できない場合でかつ健康への悪影響が観察されない場合は、HOI を検討する。」

事務局より：

石見専門委員からの御意見につきましては、第6回WGにおける、HOIに係る議論（p5）の結果、有害影響に係る報告があっても HOI が用いられる場合があるという整理とされましたので、現行のままか、追記する場合には、「原則」を補い、「ヒトにおける知見では NOAEL 又は LOAEL が設定できない場合でかつ原則として健康への悪影響が観察されない場合は、HOI を検討する。」などとするのが考えられますが、いかがでしょうか。

【第5回WGより】

祖父江専門委員：

バイアスは制御すべきものですが、一方、効果修飾はバイアスとは異なるもので、事実としてあるものなので、それがきちんと報告されているかも重要な点です。A～Cの評価にも、反映されると思います。

(参考)

【第5回WGより】

事務局より：

頂いた御意見を踏まえ、下線部 (**1**) へ修正いたしました。御確認をお願いいたします。

また、波線部 **2** の記載について、もう少し意図をはっきりさせてはどうかという御意見がございました。文章の流れを考慮し、次のような修正案とすることも考えられますが、より良い

修正案について、御検討をお願いいたします。

「また、(2) で評価した研究デザインや結果の記述内容といった科学論文としての質のみならず、人種・民族や地域等の要因が有害影響の性質に影響を与える可能性についても、留意する必要がある。」

【第4回WGより】

祖父江専門委員：

前述の段落の一行目「困難である場合もあることから」は、「困難である場合が多いことから、」
としてはいかがでしょうか。

また、前述の段落の最後の一文

「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。」

については、ここの記述はあまり整理されていないので、意図をもう少しはっきりさせた方がよいかと思います。

1

(参考)

【第5回WGより】

事務局より：

第4回WGを踏まえ、下線部3及び4のように追記させていただきましたが、このような記載でよろしいでしょうか。より適切な表現について、御確認をお願いいたします。

【第4回WGより】

事務局より：

HOI の設定として、観察された摂取量の上位1%又は5%とする、という方針でよろしいでしょうか。

合田専門委員：

1%と5%はどう使い分けるのでしょうか。

松井専門委員：

梅村班での議論では、平成22、23年の国民健康・栄養調査において、各パーセンタイルが掲載されていますが、問題点として、同調査では、瞬間的にある日の摂取量を測っているため、高摂取量側にテーリングすることが指摘されています。大きくテーリングした場合には、99パーセンタイルを使用せずに、95パーセンタイルを使用すべきと思います。すなわち、分布を併せて考慮することが重要です。

梅村専門委員：

研究班では、分布の形により、95パーセンタイルを使用する場合もあるのではないか、という議論をしました。

石見専門委員：

上位1%を使うか5%を使うかは栄養素によっても異なると思うので、データをよく検討する必要があると思います。

吉田専門委員：

95パーセンタイル、99パーセンタイルを使うことに限定すると、国民健康・栄養調査しか使えなくなってしまうのではないのでしょうか。つまり、公的機関等による大規模な調査など、大きな集団を対象としている調査を採用するのか、又は健康な限られた人数の集団でも、摂取量の報告があって、その中で摂取量の大きいものがあれば、それも採用するのか、といったことが考えられます。

例えば、マンガンの摂取量について、米国でベジタリアンを対象に行った調査がありますが、そういった特定の集団を対象にした調査は使えるのでしょうか。したがって、パーセンタイル値を使うことに限定せず、ケースバイケースとして考えた方がよいと思います。

松井専門委員：

調査対象人数が少ない報告も有用だと思えますが、小規模なデータを使う場合には、データを見てから判断することになると思います。例えば20例しかない場合、摂取量が多い順に並べて、上位1%又は5%を使うという事はあり得ると思います。

一例だけの場合（n=1の場合）は、使用しない方がよいと思います。

1

(参考)

<梅村班報告書（抜粋）>

第4 安全性に係る知見

3 ヒトにおける有害影響の知見

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。

ヒトにおける知見ではNOAEL等が設定できない場合、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。

2

(参考)

<添加物に関する食品健康影響評価指針（抜粋）>

第2章 各論

第3 ヒトにおける知見

ヒトにおける適切な臨床試験、疫学データ等があれば活用する。また、アレルギー性が疑われる場合には、動物試験の結果をヒトに外挿することは困難な場合が多いことから、ヒトにおける知見を重視する。

2 体内動態

- (1) **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。ただし、ヒトにおける体内動態の知見が十分得られない場合は、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を考慮するが必要である。【梅村班報告書より抜粋】
なお、動物を用いた試験については、「添加物に関する食品健康影響評価指針」第2章 第2「1 体内動態試験」に準ずる。【事務局にて追加】

事務局より：

第6回WGでの御議論を踏まえ、修正いたしました。

なお、「動物」、「実験動物」の用語については、次の抜粋のように、他の指針では、両方の記載が見られましたので、本指針案では「動物」で統一いたしました。御確認をお願いいたします。

<添加物に関する食品健康影響評価指針（抜粋）>

第1章 総則

第4 添加物の食品健康影響評価に際しての考え方

- 7 医薬品の開発等他の分野において実施され、添加物でも実施が推奨されるような *in vitro* 試験等（例えば、動物を用いた試験において代謝物による有害作用が懸念される場合、ヒトの代謝酵素を用いた *in vitro* 試験等により、ヒトへの外挿を検討する等）は、必要に応じて検討することが望ましい。

<香料に関する食品健康影響評価指針（抜粋）>

第1章 総則

第1. 背景

（略）食品健康影響評価にあたっては、人への影響を重視することはもちろんであるが、人への安全性を確保しつつも、科学上の利用の目的を達することができる範囲において、毒性試験等に供される動物の適切な利用に配慮することが国際的に求められているところである。（略）

第2. 定義

6 警告構造

毒性等のある性質に関連した、分子の官能基や部分構造。実験動物を用い

た試験をせずに、化学物質が、有害作用を引き起こすかどうかについて推定するために用いられる。(以下略)

- 1
2 (2) 栄養成分関連添加物の化学**構造形態**⁽⁷⁾ が利用性や有害作用に影響する
3 可能性があることから、化学**構造形態**による代謝・作用の類似点や相違点
4 を検討する必要がある。【梅村班報告書より抜粋】

事務局より：

第6回WGでの御議論を踏まえ、脚注も含めて修正いたしました。御確認をお願いいたします。

【第6回WGより】

合田専門委員：

「化学形態」は、価数を指すことが多いです。また、例示から光学異性体は除いた方がよいと思います。

吉田専門委員：

ここは、例えばセレンであれば、亜セレン酸やセレノメチオニンを指すのだと思います。なお、光学異性体については、例えば今はL-セレノメチオニンを使った試験でも、昔はL-体が入手できなかったためD,L-体を使っていました。なお、対応する言葉としては、chemical form、chemical species、molecular species などといった言葉を使うと思います。「化学形態」という言葉は、構造が分からないときに漠然と使ってきたのではないかと思います。

合田専門委員：

「化学構造」、「化学種」又は「分子種」などとしてはいかがでしょうか。

- 5
6 (3) 乳児、小児、妊婦、授乳婦、高齢者等の**特定の集団**⁽⁸⁾における評価を
7 行う際、各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
8 る。【梅村班報告書、第4回及び第6回WGより作成】

事務局より：

第6回WGでの御意見を踏まえ、「特定の集団」へ修正いたしました。

【第6回WGより】

事務局より：

⁷ ビタミン同族体、~~光学異性体など等~~が想定される。

⁸ なお、FAO/WHO(2006)では、106 ページの Table 7-2 において、“For what subpopulations are there sufficient data to establish a UL?”、“Examine data for groups such as children of different ages, pregnant women, young adults.”と、subpopulation が用いられている。

梅村班報告書の「下位集団」という言葉については、本指針案では、暫定的な記載として「集団」とさせていただきますが、より適切な表現について御検討をお願いいたします。

なお、WHO（参照3）（p106、Table 7-2）では、対応する言葉として、“subpopulation”と記載されておりましたので、その旨を脚注に記載いたしました。

石見専門委員：

単に「集団」だと言いたいことが表わせていないと思いますので、「特定の集団」でよろしいと考えます。

（参考）

【第4回WGより】

石見専門委員：

乳児などの集団について「下位集団」としてありますが、通常は、「ハイリスクグループ」という呼称で示しています。

高須専門委員：

最初は「サブグループ」という記述も検討しました。

松井専門委員：

「サブグループ」は必ずしもハイリスクであるとは限らない場合もあると思いますが、どういう表現がよろしいかについては、ワーキンググループで議論したいと思います。

IOM（2011）のビタミンD評価を例にあげます。乳児（0-6月齢）におけるULは1,000 IU/dですが、成人では4,000 IU/dです。このように、体重あたりで示すと、サブグループがハイリスクであるとは限らないと思います。

「下位集団」が不適ならば、「亜集団」としても良いでしょう。

上西専門委員：

「サブグループ」でよいと思います。

3 毒性試験【梅村班報告書より抜粋し、下線部を追加第6回WGより修正】

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」第2章 第2「2 毒性試験」に準ずる。乳児、小児、妊婦、授乳婦、高齢者等の特定の集団における評価を行う際、各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。なお、動物を用いた試験における対照群の設定方法については、栄養成分関連添加物を被験物質とした試験と非栄養成分を被験物質とした試験で異なる場合があることに留意する。

事務局より：

第6回WGでの御議論を踏まえ、修正いたしました。

段落の最後に追記した一文「なお、動物を用いた試験における対照群の設定方法については、栄養成分関連添加物を被験物質とした試験と非栄養成分を被験物質とした試験で異なる場合があることに留意する。」については、この「3 毒性試験」の項目のみに記載することとし、「第4 評価に際しての基本的な考え方」(p11)からは、削除いたしました。

【第6回WGより】

梅村専門委員：

栄養素の場合は、実験動物のデータだけではなく、家畜を使った試験のデータもあるのではないかと思います。それは使わないということでしょうか。

北條専門参考人：

家畜のデータについては、例えばウシなど、胃の構造等が異なるので、評価の対象にはなりにくいと思います。まだ代謝ならわかりますが、毒性データとしては、せいぜい参考程度で、あまり使えないのではないかと思います。また、対照群の設定方法は重要です。

松井専門委員：

消化管の構造に関しては、ブタが一番ヒトの良いモデルになります。実験動物の定義が曖昧で、ブタも実験動物になり得ると思いますので、表現としては実験動物でよいと思います。

梅村専門委員：

実験動物化されているブタを使った試験だけではないような気がします。

松井専門委員：

実験動物というとイヌやげっ歯類がイメージされますが、もう少し広く取るとよいと思います。

(参考)

【第6回WGより】

北條専門参考人：

上記の段落全体：

「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」第2章 第2「2 毒性試験」に準ずる。乳児、小児、妊婦、授乳婦、高齢者等の集団における評価を行う際、各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。」

については、次のように、修正及び文章の追加をはいかがでしょうか。

「原則として、実験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」第2章 第2「2 毒性試験」に準ずる。乳児、小児、妊婦、授乳婦、高齢者等の集団における評価を行う際、各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。なお、実験動物を用いた試験における対照群の設定方法については、栄養成分関連添加物を被験物質とした試験と非栄養成分を被験物質とした試験で異なる場合があることに留意する。」

事務局より：

頂いた御意見を踏まえ、修正及び文章の追加について、御検討をお願いいたします。

1 2 第3 一日摂取量の推計

3 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
4 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栄養
5 成分関連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
6 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
7 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とともに、摂取量
8 の最大値も検討する。食品の一日摂取量は、国民健康・栄養調査の食品群別摂
9 取量又はその他の資料等により適切に推定する。また、栄養成分関連添加物と
10 しての一日摂取量は、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
11 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。

12 **【梅村班報告書より修正】**なお、推定一日摂取量は、最新の食品安全委員会決定
13 に基づく平均体重を用いて推定する。 **【事務局にて作成】**

14 15 第4 食品健康影響評価

16 1 食品健康影響評価は、ヒトにおける知見及び推定一日摂取量を踏まえて、
17 総合的に評価することを基本とする。原則として、**ULSADI等**の設定は、ヒ
18 トにおける知見により求められるNOAEL又はLOAELを根拠に評価を行う。

19 **【梅村班報告書より修正】**

20 2 ヒトにおける有害影響の知見において、栄養成分の摂取によるヒトでの有
21 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
22 る有害事象や推定一日摂取量を勘案し、**ADIULS等**を設定する。ヒトにおけ
23 る知見においてNOAEL又はLOAELが設定できない場合は、HOIと**実験動**
24 **物のデータを合わせて検討することができる。HOIが、実験動物のNOAEL**
25 **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ADIULS**
26 **等**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
27 **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**
28 **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**
29 **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**

1 響が認められない場合⁽⁹⁾には、**ADIULS 等**を設定する必要はない。【梅村
2 班報告書より修正】

事務局より：

第6回WGでの御議論を踏まえ、脚注の記載について追記修正いたしました。

【第6回WGより】

梅村専門委員：

ここで言いたいのは、データそのものがない場合に、ADIを設定しなくてよいとはならない、ということです。

3

(参考)

【第6回WGより】

事務局より：

1及び2について、下線部のように修正させていただきましたが、いかがでしょうか。

また、2の最後の一文(波線部)については、梅村班報告書の脚注9(下記(参考)の抜粋)に対する第4回WGの御意見を踏まえ、例えば、

「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⁽⁰⁰⁾には、ADIを設定する必要はない。

⁰⁰ 有害影響に関するデータがない場合とヒトにおけるデータは得られているものの有害影響が認められない場合は異なることに留意が必要である。」

のように、指針案にも脚注として記載する方がよろしいでしょうか、御検討をお願いいたします。

石見専門委員：

脚注は必要と思います。

4

事務局より：

第6回WGでの御議論を踏まえ、「ADI」について、「ULS 等」へと修正いたしました。ULSについては、食事由来の量を含まず添加物として加えた量のみに対応する指標ですが、最終的な値を食品由来の量を含めた上限値として判断する場合もあると思われることから、ULS以外の指標(ADI、UL)を使用する余地があったほうがよいのではないかと考え、「ULS 等」とし、説明文として次のような文章を追記することが考えられますが、いかがでしょうか。なお、文章案を追記する箇所については、法令的な確認も含め、追って検討させていただきたく存じます。

(「ULS 等」に係る説明文の案)

⁹ ヒトにおける知見自体がない場合は、有害影響が認められない場合とは異なるため、ULS等の設定が不要とはならないことに留意すること。

「ADI、UL 又は ULS。どの指標を用いるかは、それぞれの栄養成分関連添加物の評価の際にその都度検討することとする。」

【第6回WGより】

事務局より：

評価に用いる指標について、今のところの記載では、梅村班報告書のまま ADI とさせていただいておりますが、ADI、UL、ULS のどの指標を用いるべきか、また、栄養素の特性を考慮し、それぞれの栄養成分関連添加物の評価の際にそれぞれ検討するといった考え方もあるかと存じますが、併せて御検討をお願いいたします。

石見専門委員：

炭酸カルシウムのように、主にサプリメントから摂取することが想定される成分については ULS が適切と考えられますが、栄養強化の目的で乳児用調製粉乳や総合栄養食品等に使用する栄養成分の場合は UL が良いと考えます。

ADI は NOAEL の 100 分の 1 という一般的な定義がありますので、用いない方がよいと思います。また、ADI は一生涯摂取することを念頭に置いています。栄養素の場合は評価するためのデータは必ずしも得られないと思います。

栄養成分関連添加物は、従来の添加物とは設定方法が異なり、また、その性質を表す名称は大事であり、区別できるようにすべきです。ADI、UL、ULS 以外にも、栄養成分関連添加物のみ用いられる指標の名称を用いることも、一案だと思います。

松井専門委員：

この指針で行うのは、栄養素ではなく、あくまで添加物の評価ですので、ADI が適切と考えます。ADI と UL の違いは、ADI は一生涯に渡る摂取、UL は習慣的な摂取量の最大値であることです。また、安全係数は必ずしも 100 でなくてはいけないということはありません。

瀧本専門委員：

場合によっては、評価対象品目によって変わるという整理も必要かもしれません。

吉田専門委員：

上乘せ分、例えば炭酸カルシウムの場合は ADI で対応できると思いますが、例えば粉ミルクに使用されるものは、UL がよいと思います。

柴田専門委員：

ULS がよいと思います。UL や ADI は不適と考えます。

高須専門委員：

添加物の評価なので、ADI が基本と思います。

梅村専門委員：

この指針では、NOAEL から指標を算出することを基本としているため、ADI が適切と思います。

JECFA では添加物には ADI を用いますが、JECFA でも、6 か月間のみの摂取が想定される粉ミルクへの添加物の場合に、ADI を用いることが適切か否かについて、議論がされており、結論は出ていません。

合田専門委員：

日本では、栄養成分でも添加物であれば法律に規定されるものであるということ を考慮すると ADI だと思うのですが、海外で栄養素は添加物に分類されない のであれば、国際的に、科学的には ULS が適切なのではないのでしょうか。

(参考)

【第4回WGより】

事務局より：

これまで、一般的な食品添加物の評価では ADI を用いておりました。一方、栄養成分関連添加物 については、先日の炭酸カルシウムでは ULS を用いましたが、他には、UL といった指標も、海外 の機関では用いられています。栄養成分関連添加物の評価に当たり、どの指標を用いるべきか、い かがでしょうか。

また、ADI を用いる場合には、UL のように食事由来の量を含めた上限値と設定すべきか、又は ULS のように食事由来の量は含めない上限値と設定すべきか、御検討をお願いいたします。

(参考) 各指標の説明

○ 一日摂取許容量 ADI : Acceptable Daily Intake

許容一日摂取量。

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 1 kg 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。(食品の安全性に関する用語集(第5版)、平成27年4月、食品安全委員会)

○ 耐容上限摂取量 UL : Upper Level of Intake, Tolerable Upper Level of Intake

ビタミンやミネラル等の栄養素は、取り過ぎると過剰症等の健康障害を引き起こすことがある。耐容上限摂取量は、ほとんど全ての人に健康上悪影響を及ぼす危険がないこれらの栄養素の一日当たりの最大摂取量のこと。通常は、 $\mu\text{g}/\text{日}$ 又は $\text{mg}/\text{日}$ で表される。許容上限摂取量ともいう。(食品の安全性に関する用語集(第5版)、平成27

年 4 月、食品安全委員会)

○ ULS : Upper Level for Supplements

サプリメントとしての UL。通常の食事以外からの摂取量の上限値。(添加物評価書「炭酸カルシウム」、2016 年 9 月、食品安全委員会)

松井専門委員：

この指針を適用して評価するのは、基本的には栄養成分を含む特定の添加物です。栄養成分自体ではないと思います。添加物なら栄養関連成分でも ADI で安全を保証する方が良いと思います。

IOM、EFSA や食事摂取基準など、栄養成分のリスク評価では UF・UL が用いられています。一方、JECFA では Ascorbic acid と its potassium and sodium salts (1981)、alpha-Tocopherol と mixed tocopherol concentrate (1987)、Riboflavin (2002) では ADI が設定されており、Zinc (1982)、Phosphoric acid と phosphate salts (1982)、Copper (1982)、Iron (1983) では、MTDI が設定されています。

(参考) This figure represents the maximum tolerable daily intake (MTDI) of phosphates. It is not an ADI. The MTDI is expressed as phosphorus and it applies to the sum of phosphates naturally present in food and the additives listed below.

「ヒトがある物質を一生にわたって毎日摂取 (ADI)」と「習慣的な摂取量 (UL)」(UL、TDI、ADI、NOAEL、LOAEL についての整理 (食品安全委員会 2015)) といった相違がありますので、この差は UF と SF の差に反映することになると思います。(この差は評価ごとで変わると思います。当然 UF = SF の場合もあると思います。

なお、上述しましたが、用途によっては「一生にわたって毎日摂取」は実質的には、ある時期のみの摂取になることもあると思います。

吉田専門委員：

ADI という考え方は栄養成分にはなじまないように感じます。ULS はわかりやすいですが、そもそも食事からの摂取量に個人差もあるのでやはりトータルで考えるのがいいと思っています。ADI は生涯摂り続けても大丈夫ということで、ADI という言葉を使っても構わないですが、UL よりも ADI は小さな数字になるのだらうと思います。

瀧本専門委員：

毎日取り続けても影響がない値が ADI とすると、UL や ULS はそうではないので、難しいです。UL か ULS かということも、問題となる栄養素によると思います。食品から摂る場合にはたくさん摂っても問題ないが (食事性葉酸など)、サプリメント等に含まれるモノグルタメート (folic acid) では過剰摂取のリスクが高まるという知見があれば ULS の方がふさわしいと思います。

柴田専門委員：

添加する化学物質により、異なってくると思います。いわゆる、吸収、分配、代謝、排泄経路が添加した栄養成分と食事由来の該当栄養素が同じか否かということです。瀧本専門委員が書かれておられるように、プテロイルモノグルタミン酸と食事性葉酸 (主要な形は 5-メチルテトラヒドロ葉酸のポリグルタミン酸) とのことを考えました。このプテロイルモノグルタミン酸では ULS が適当であると思います。

高須専門委員：

研究班で UL にしなかったのは、今、栄養摂取基準で定められている UL があるのに対し、違う値が出てくる場合もありうることを想定し、ADI としていたところもあるので、より適切な言葉が

あれば、それを使うべきと思います。

前回までの WG（炭酸カルシウム）の議論の中で、トータル摂取量と上乗せ摂取量の話があったかと存じます。その点から考えますと、動物の必要量などが異なる可能性がある中で、動物試験から得られる値に関してもそのような観点からも議論する必要があるかもしれませんが、いかがでしょうか。

石見専門委員：

ADI はいわゆる NOAEL の 100 分の 1 で設定の仕方が違うので、ADI を使うのは難しいのではないかと思います。ただ、食事摂取基準の UL とも違う場合があるということで、悩ましいところです。添加物 UL などといった言葉もあるのではないかと思います。議論が必要だと思います。

上西専門委員：

UL にするか ULS にするかは、ある程度先に決めてから評価を進めた方がよいと思います。

梅村専門委員：

研究班の趣旨としては、NOAEL が設定できないときは HOI から ADI を出すこと、その時は HOI は NOAEL と違って有害影響が認められていない量だということも含めて、UF を考慮するということですので、ADI でよいのではないかと思います。

1
2
3
4
5
6
7
8

3 ただし、当該栄養成分関連添加物の摂取量が HOI を超えたとしても、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/ULS 等 は NOAEL 又は LOAEL から求められる ULS 等 ADI と異なる指標であること、およびヒトの知見における NOAEL 又は LOAEL から求められる ULS 等 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留意する必要があり、また HOI を用いた場合には、その旨を明記する。

【梅村班報告書より修正】

事務局より：

第 6 回 WG での御意見を踏まえ、修正いたしました。御確認をお願いいたします。

【第 6 回 WG より】

松井専門委員：

リスク管理を行うことを考えると、HOI そのままではなく、ADI 等に置き換えるべきです。

石見専門委員、合田専門委員：

HOI は新しい概念なので、HOI を用いた場合には、その旨を明記すべきです。

9
10
11
12

4 ADI/ULS 等 を設定する際には、知見の背景要因や研究の質のばらつき等を考慮し、メタアナリシスから得られた知見を重視し、また第 2 章 第 2 「3 ヒトにおける知見」の項において評価された知見の科学的水準を踏まえ、適

- 1 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¹⁰⁾や推定
2 一日摂取量の範囲は、ヒトにおいて報告された NOAEL 又は LOAEL と比較
3 的に近い場合が多いことに留意する。【梅村班報告書より修正】

(参考)

【第6回WGより】

祖父江専門委員：

この指針でいう A～C の評価は、個別の研究についての評価です。メタアナリシスはその評価方法とは異なり、一般的には、PRISMA ガイドラインという別の指標で採点しています。メタアナリシスがきちんと行われていれば、個々の研究よりもそれを重視するというの一般的には正しい考え方だと思います。

合田専門委員：

メタアナリシスにもレベルがあることに留意が必要です。

松井専門委員：

あるメタアナリシスが発表された後に、大規模な疫学研究などの論文が発表された場合、その後に発表されたメタアナリシスは、その前のメタアナリシスと結果が全然違ってくることがあります。

4

事務局より：

第6回WGでの御議論の結果、指標である「ADI」が「ULS 等」へ修正されたことを踏まえ、上の段落の「安全係数」についても、「係数」といたしました（他の項目でも「係数」へ統一いたしました）。御確認をお願いいたします。

松井専門委員：

係数では不明瞭かもしれません。「ULS」が主体ですので、「不確実係数など」とした方が良いかもしれません。

【第4回WGより】

事務局より：

上述の段落「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「第4 3 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。」について、係数(※)の設定根拠の考え方は、いかがでしょうか。

(※) 梅村班の指針案では、安全係数 (SF) とされております。過去の評価書では不確実係数 (UF) としたものもあります。

¹⁰ 「日本人の食事摂取基準 (2015)」では、「推定平均必要量」、「推奨量」又は「目安量」とされている。

石見専門委員：

対象は栄養成分ですが、添加物として評価するため SF が良いと考えます。

松井専門委員：

健康被害の重さや頻度、その他色々な要因で UF は決めるべきであって、推奨量や目安量というのはあまり考慮する必要はないと思います。もし何か問題が起こった場合は、元の論文に戻ってみるのが重要です。頭の中に推奨量や目安量を入れておくことは重要ですが、それが UF に影響することはないようにする必要があります。

栄養成分の UL を決める際に、UF としてデフォルトである 100（個人差 10、種間差 10）を用いると問題が生じることが指摘されています（WHO の「許容上限摂取量の決め方」）。すなわち、栄養成分では UF を決める際に考慮すべきということが、この話の始まりでしょう。

しかし、添加物に関する評価指針でも、

「3）安全係数は種差と個体差を考慮し、100（種差 10、個体差 10）を基本とする。ただし、安全係数 100 は不変のものではなく、以下のとおり毒性の性質や試験データなどを踏まえて設定する。

- ① ヒトの試験データを用いる場合、種差を考慮する必要はなく、個体差を考慮して、調査集団数等から安全係数 1～10 を用いる。
 - ② 情報が不十分な場合、評価対象添加物が重篤な毒性を示す場合等においては、それぞれの要因に対して追加の安全係数 1～10 を用いる。
 - ③ LOAEL を基に ADI を設定する場合、追加の安全係数 1～10 を用いる。」
- となっており、場合によっては小さな SF を認めています。

ですから、栄養成分関連添加物の評価のみが、著しく小さな SF を用いるわけではありません。

石見専門委員：

栄養素の場合、実際の摂取量と UL が近い場合があり、その場合でも UL や UF を設定しなければいけない場合には、UL が摂取量や推奨量に近いものを設定してしまうと混乱してしまうので、むしろ推奨量や目安量を考慮する必要があるのではないかと考えます。

吉田専門委員：

摂取量や目安量や推奨量は、頭に入れておくということかと思いますが。

柴田専門委員：

上記の専門委員のいわれるとおり、必要量を頭にいれておくことが大切だと思います。

す。このような値は、一つずつWGの総意できめるしかないと思います。

石見専門委員：

WHOの「栄養素の許容上限摂取量の決め方」でも述べられているように、スタートは、栄養素のULを決める際に栄養素の場合は摂取量と近いからどうすべきか、という議論から始まっているので、その段落（なお、ADIを設定する際には、～）は書かざるを得ないのではないかと思います。

1

(参考)

<梅村班報告書(抜粋)>

第6 食品健康影響評価

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「第4 3 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。

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

- 5 第2章 第2「2 体内動態」の項において、化学構造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 **ADIULS 等**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。【梅村班報告書より **WGを踏まえ下線部へ修正**】
- 6 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(2015年版⁽¹⁾)」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。【梅村班報告書より **WGを踏まえ下線部へ修正**】
- 7 乳児、小児、妊婦、授乳婦、高齢者等の**特定の集団**における評価は、ヒトでの各集団における知見を重視するが、特別なエビデンスが**な無い場合は実験動物**の知見を用いて集団における差異を検討する。【梅村班報告書より **WGを踏まえ下線部へ修正**】
- 8 動物試験に基づく **ADIULS 等**の設定等に係る基本的な考え方は、「添加物に関する食品健康影響評価指針」第1章 第7に準ずる。【事務局にて作成より **WGを踏まえ修正**】

事務局より：

本指針案について、上記以外に頂いた御意見について、本指針への記載の必要性和、記載するとすればどの項目に、どのような文章案で記載するのが適切か、御検討をお願いいたします。

【第4回WGより】

(その他の御意見)

伊吹専門委員：

過剰の栄養成分を複数摂取した場合の影響評価についてどこかで言及する必要はないでしょうか？

柴田専門委員：

繰り返しですが、代謝上限量という考え方は、健康影響という観点ではなじまないでしょうか？

1

2

1 <別紙：略称>

事務局より：

略称については、指針の本文がある程度最終化されてから、整理をさせていただきたいと存じます。

3

<参照>

- 1 食品安全委員会、添加物に関する食品健康影響評価指針（平成 22 年 5 月 27 日）
- 2 食事による栄養摂取量の基準，平成 27 年厚生労働省告示第 199 号，平成 27 年 3 月 31 日
- 3 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
- 4 株式会社三菱化学テクノリサーチ、「添加物のうち、加工助剤（殺菌剤、酵素、抽出溶媒等）及び栄養成分に関するリスク評価手法の開発に関する調査・研究」報告書（平成 27 年 3 月）
- 5 梅村 隆志ら、平成 27 年度 食品健康影響評価技術研究「栄養成分・加工助剤に関するリスク評価方法の確立に関する研究」（課題番号 1502）平成 28 年 3 月