

(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2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 .....	13
第4 評価に際しての基本的な考え方 .....	13
第5 評価に必要な資料等の考え方 .....	14
第6 再評価 .....	15
第2章 各論 .....	15
第1 評価対象品目の概要 .....	15
第2 安全性に係る知見 .....	16
1 体内動態 .....	16
2 ヒトにおける知見 .....	17
3 毒性試験 .....	25
第3 一日摂取量の推計 .....	26
第4 食品健康影響評価 .....	26
<別紙1：略称> .....	35
<別紙2：FAO/WHOにおける関連部分> .....	36
<参照> .....	39

1 <審議の経緯>

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  
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  
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  
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  
2017年2月1日 第8回栄養成分関連添加物ワーキンググループ

2

3 <食品安全委員会委員名簿>

(2017年1月6日まで)	(2017年1月7日から)
佐藤 洋 (委員長)	佐藤 洋 (委員長)
山添 康 (委員長代理)	山添 康 (委員長代理)
熊谷 進	吉田 緑
吉田 緑	山本 茂貴
石井 克枝	石井 克枝
堀口 逸子	堀口 逸子
村田 容常	村田 容常

4

5 <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)

6

1

<p>北條専門参考人： 特にコメントはございません。</p>
------------------------------------

2

<p>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。</p>
---

3

<p>事務局より： 注意書きについては、</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・「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」、</li> <li>・「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」、</li> <li>・「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。</li> </ul> <p>また、【斜体かつ太字】の部分は、最終版では削除いたします。</p>
---

4

## 5 第 1 章 総則

### 6 第 1 背景

7 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  
8 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  
9 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  
10 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  
11 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  
12 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  
13 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  
14 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  
15 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  
16 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  
17 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  
18 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  
19 作成】

20 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  
21 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  
22 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  
23 られる。【本段落は添加物指針及び香料指針に倣い作成】

24 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

1 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  
2 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  
3 加物とは分類されていない場合があり、更に食品健康影響評価に当たっては、  
4 栄養素であることを考慮する必要がある従来毒性学の考え方が必ずしも適用  
5 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  
6 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  
7 年版<sup>1)</sup>」)(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  
8 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、  
9 第 4 回WG等を踏まえ下線部へ修正】

10 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  
11 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  
12 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  
13 分関連添加物の食品健康影響評価結果、FAO/WHO<sup>(2)</sup>の「A Model for  
14 Establishing Upper Levels of Intake for Nutrients and Related Substances  
15 Report of a Joint FAO/WHO Technical Workshop on Nutrient Risk  
16 Assessment」(「栄養成分の許容上限摂取量の決め方」)(参照 3)、FAO/WHO  
17 合同食品添加物専門家会議(JECFA)、米国医学研究所食品栄養委員会  
18 (IOM/FNB)、欧州食品安全機関(EFSA)等における、栄養成分に関する国  
19 際的评价手法に係る調査報告書(参照 4)を参考に、栄養成分に関するリスク  
20 評価指針案が取りまとめられた。(参照 5)【香料指針に倣い作成】

21 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  
22 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  
23 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。

24 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  
25 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  
26 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  
27 より作成】

事務局より：

FAO/WHO の文献 3 について、英語名を追記いたしました。

## 28 第 2 定義

事務局より：

指針案全体より、定義に記載してはいかがかと考えられる単語について、以下に案文  
を記載いたしました。なお、順番については、本文に出てきた順といたしました。御  
確認をお願いいたします。

<sup>1</sup> その時点における最新版を参照する。

<sup>2</sup> 本文中で用いられた略称については、別紙 1 に名称等を示す。

1 1 栄養成分関連添加物  
2 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  
3 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  
4 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  
5 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、  
6 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  
7 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  
8 連物質も含む。【梅村班報告書より抜粋】

松井専門委員：

複数の用途で利用される添加物もかなり多いです。たとえば、硫酸亜鉛は「栄養強化」と「イーストフード」が目的です。この場合、同じ対象物質でも、用途に応じて評価方法が変わることになると思います。

「原則として、ビタミン、ミネラル等の栄養強化の目的で使用される物。」としても良いかもしれません。

事務局より：

本指針は、栄養強化目的の添加物を対象としたものと存じます。

9 2-5 追加上限量（ULS：upper level for supplementation）  
10 通常の食事以外からの摂取量であって、健康障害をもたらす危険がないと  
11 みなされる習慣的な摂取量の上限を与える量。【過去の評価書、添加物指針、  
12 頂いた御意見を基に作成】なお、「健康障害をもたらす危険がないとみなさ  
13 れる習慣的な摂取量の上限を与える量」を耐容上限摂取量（UL、tolerable  
14 upper intake level）という。【添加物指針より作成】

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：

御指摘を踏まえ、「supplement」は、一般的に、

- ① 補足、追加、補遺、補完、追補
- ② [雑誌などの] 付録
- ③ 補角

#### ④ 栄養補助食品

といった意味がございますが、「supplement」からは、いわゆる栄養補助食品の意味での「サプリメント」が連想されることから、ここでは、一般的な食品由来以外からの摂取量、すなわちサプリメントへの使用に限定しない、添加物として食品に添加した量を表すよう、「supplementation」（補給、補充）を用い、案を作成いたしました。御確認をお願いいたします。

(参考) なお、添加物評価書「炭酸カルシウム」（2016年9月）では、次のように記載されておりました。

「以上のことから、本委員会としては、通常の食事以外からのカルシウムの摂取量の上限値として、UF 1.5 を用い、ULS<sup>(1)</sup> として2,000 mg/人/日とすることが適当と判断した。

1 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。

<別紙：略称>

ULS : Upper Level for Supplements」

松井専門委員：

「supplementation」でも「サプリメント」を連想しますので、なるべく誤解のないようにするため、定義の「ビタミン、ミネラル等の栄養強化の目的で使用される物。」から ULF (upper level for fortification)は如何でしょうか？

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16

#### 3-6 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。【添加物指針より抜粋】ヒトにおける知見についても、この考え方を基本とする。【本指針より追加】

#### 4-7 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。【添加物指針より抜粋】ヒトにおける知見についても、この考え方を基本とするが、症例報告等も対象となり得る。【本指針より追加】

#### 5-8 毒性指標 (エンドポイント)

評価対象物質のばく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、化学的濃度等。【添加物指針より作成】

#### 6-2 最大観察摂取量 (HOI : highest observed intake)

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

1 トにおける有害影響が出ていないことを前提に用いる<sup>(3)</sup>。【梅村班報告書よ  
2 リ修正】

事務局より：

第6回及び第7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で確認した方がよいと思います。

事務局より：

頂いた御意見につきましては、第6回WGにおいて、御指摘のと通りの整理とされたものと存じます。御確認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。

3

(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：

<sup>3</sup> なお、国際的には、FAO/WHO(2006) (参照3) 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。

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。」

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<sup>8</sup>。

<sup>8</sup> 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  
2  
3  
4  
5  
6  
7

### 7-3 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。【添加物指針より抜粋】

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

### ~~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

	<p>康への悪影響がないと推定される一日当たりの摂取量。</p>
3	<p><u>耐容上限量 (UL : tolerable upper intake level)</u> 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。</p>
4	<p><u>無毒性量 (NOAEL : no observed adverse effect level)</u> 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。</p>
5	<p><u>最小毒性量 (LOAEL : lowest observed adverse effect level)</u> 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。</p>
6	<p>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。</p>
7	<p>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。</p>
8	<p><u>毒性指標 (エンドポイント)</u> 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。</p>
9	<p><u>安全係数</u> 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。</p>
10	<p>MOA (mode of action) 化学物質の生体への作用機序。</p>
11	<p>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。</p>
12	<p>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。</p>
13	<p>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。</p>
14	<p>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。</p>
15	<p>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)。</p>
16	<p>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</p>

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

【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、本項目を検討する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：

$UL=LOAEL \div UF$  (UF には 10 を用いた)

### 第3 目的

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】

### 第4 評価に際しての基本的な考え方

評価に際しての考え方については第2章各論に示すほか、以下のとおりとする。

事務局より：

柱書を追加いたしました。御確認をお願いいたします。

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。

なお、動物を用いた試験については、幼少期や妊娠・授乳期等妊娠期等の 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。【第4回、及び第6回及び第7回 WG より作成】

事務局より：

第7回WGの御議論を受け、修正いたしました。

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は、必要に応じて行うこととし、そのを行う際、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。【梅村班報告書を抜粋し、第6回 WG より修正】

事務局より：

特定の集団における評価は、必要に応じて行われるべきと存じますので、そのように修正いたしました。御確認をお願いいたします。他の項目における同じ記載についても、併せて、同様の修正をさせていただきました。

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】

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

1 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  
2 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  
3 *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  
4 挿を検討する）は、必要に応じて検討することが望ましい。

5 5 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  
6 場合に必要に応じて行う。

7 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  
8 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  
9 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  
10 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。

11 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  
12 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、  
13 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】

## 14 15 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】

16 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章各論に示すほ  
17 か、以下次](#)のとおりとする。

事務局より：

第4と記載を揃え、また添加物指針の記載も見直し、追記修正いたしました。

18 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  
19 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。

20 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  
21 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  
22 を要求する。

23 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  
24 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  
25 た上で、試験の一部について省略することができる。

26 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  
27 とする。

28 (1) 使用基準の改正に当たっては、以下の点に留意する。

29 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  
30 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、  
31 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  
32 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  
33 て提出する。

34 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  
35 っ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  
36 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。

1 (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  
2 問題を生じないことを示す必要がある。

3 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  
4 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。

5 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  
6 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  
7 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、科学的に信頼できる  
8 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があ  
9 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  
10 かかわらず提出するものとする。

11 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。

12 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  
13 までの間保管し、必要に応じ提出できるようにする。

## 14 15 第6 再評価【添加物指針に倣い作成】

16 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  
17 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  
18 場合は、その栄養成分関連添加物を再評価すべきである。

19 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  
20 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  
21 価を行うべきである。

## 22 23 第2章 各論

24 **【添加物指針を参考に事務局にて作成】** 評価の考え方の詳細等は第1以降に  
25 示すとおりであり、 評価に必要な資料は次のとおりとする~~し、詳細については~~  
26 ~~第1以降に示す。~~

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

事務局より：

第2章の各論の位置付けが分かりやすくなるよう、説明書きを修正いたしました。  
御確認をお願いいたします。

## 30 31 第1 評価対象品目の概要【添加物指針を抜粋し、第6回及び第7回WGを基に 32 修正】

- 33 1 名称及び用途
- 34 2 起源又は発見の経緯
- 35 3 我が国及び諸外国における使用状況（関連物質を含む）

事務局より：

第7回WGの御議論を踏まえ、「関連物質」の説明として、脚注で記載すべき文案について、例えば次のようなものが考えられますが、より良い文案につきまして、御検討をお願いいたします。なお、脚注を付す場所につきましては、初出となる「第1章 第2定義」(p4) の、「1 栄養成分関連添加物」の最終文が考えられます。

(説明文の案)

「対象品目の評価を行う際、併せて考慮することが科学的に妥当と考えられる物質。例えば、塩基部分が異なるミネラル、ビタミン誘導體、対象品目の代謝物等が考えられる。」

松井専門委員：

「例えば」と「等」はどちらか削除で良いかもしれません。

- 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<sup>(4)</sup>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 ULS 等を比較した結果等も考慮する。
- 11 (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
- 12 にしなければならない。
- 13 7 その他（食品健康影響評価に有用な情報）
- 14
- 15 **第2 安全性に係る知見**

事務局より：

第2では、第7回WGの御審議を踏まえ、以下の並びとさせていただきます。

- 1 体内動態
- 2 ヒトにおける知見
- 3 毒性試験

16

## 17 **1-2 体内動態**

- 18 (1) 動物の栄養要求性や吸収性はヒトと異なる場合があることから、原則と

<sup>4</sup> 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 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  
2 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  
3 の体内動態を予測するのに適した科学的根拠のある動物種の知見、あるいは  
4 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  
5 する。また、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  
6 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  
7 に動物の試験を用いる場合には、毒性評価に用いた当該動物種の体内動態  
8 の知見を考慮する。【梅村班報告書より抜粋】なお、動物を用いた試験に  
9 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  
10 内動態試験」に準ずる。【事務局にて追加】

11 (2) 栄養成分関連添加物の化学構造<sup>(5)</sup>が利用性や有害作用に影響する可能  
12 性があることから、化学構造による代謝・作用の類似点や相違点を検討す  
13 る必要がある。【梅村班報告書より抜粋】

14 (3) 乳児、小児、妊婦、授乳婦、高齢者等の特定の集団<sup>(6)</sup>における評価は、  
15 必要に応じて行うこととし、そのを行う際、各集団における体内動態の知  
16 見がある場合には、それらも考慮する。【梅村班報告書、第4回及び第6  
17 回WGより作成】

事務局より：

特定の集団における評価に係る記載について、第1章 第4「評価に際しての基本的な考え方」の2 (p13) に連動して修正させていただきました。

## 18 2-1 ヒトにおける知見<sup>(7)</sup>

19 「ヒトにおける知見」においては、(1)、(2) 及び (3) に基づいてエビ  
20 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、  
21 考察するとともに、NOAEL や LOAEL の根拠や判断、またそれらに係る考  
22 察等について、記載する。NOAEL や LOAEL が得られない場合は、HOI を  
23 検討するための資料を提出すること。  
24

事務局より：

第7回WG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。

### 25 (1) ヒトにおける影響の1～7の分類

26 【WHO を参考に、WGの御意見を踏まえ事務局にて作成】ヒトへの有  
27 害影響につながる一連の因果連鎖の中で、栄養成分関連添加物の摂取が引  
28

<sup>5</sup> ビタミン同族体等が想定される。

<sup>6</sup> なお、FAO/WHO(2006) (参照3) 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。

<sup>7</sup> 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、FAO/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。なお、別紙2に、関連部分を示す。

1 ~~き起こす測定可能な変化は、栄養成分関連添加物の摂取に関連して起こる~~  
2 ~~ヒトへの有害影響は、機能的に重要ではない生化学的影響から臓器機能の~~  
3 不可逆的な障害まで幅広いことから、ヒトにおける影響を次の7つに分類  
4 し、当該栄養成分関連添加物による影響がどれに該当するかを判断する。  
5 (参照3)

祖父江専門委員：

「栄養成分関連添加物の摂取に関連して起こるヒトへの影響は、」については、  
「人への有害影響につながる一連の因果連鎖の中で、栄養成分関連添加物の摂取  
が引き起こす測定可能な変化は、」ではいかがでしょうか。

事務局より：

頂いた御意見を踏まえ、修正いたしました。

【第7回WGより】

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～第7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<sup>(8)</sup>が示唆されない生化学的変化  
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 有害影響のない生化学的変化  
7 3 恒常性の範囲外であって、過剰摂取による潜在的な有害影響のバイオ  
8 マーカーとなる、~~恒常性(機能)により維持されている範囲外~~の生化学  
9 的変化  
10 4 軽度で可逆的な変化を示す臨床的特徴  
11 5 重大であるが可逆的な影響の臨床的特徴  
12 6 重大であるが可逆的な臓器損傷を示す臨床的特徴  
13 7 不可逆的な臓器損傷を示す臨床的特徴

14  
15 その結果、3 (恒常性の範囲外であって、過剰摂取による潜在的な有害  
16 影響のバイオマーカーとなる生化学的変化過剰摂取による潜在的な有害影  
17 響のバイオマーカーとなる、~~恒常性(機能)により維持されている範囲外~~  
18 の生化学的変化) 以上の変化を ULS 等設定のための有害影響とする。な  
19 お、十分な情報がある場合は、2 (恒常性の範囲外だが、後に続く既知の  
20 有害影響のない生化学的変化恒常性(機能)により維持されている範囲外  
21 だが、後に続く既知の有害影響のない生化学的変化) を ULS 等設定のた  
22 めの有害影響とできる。

事務局より：

第7回WGの御審議を踏まえ、修正いたしました。御確認をお願いいたします。

<sup>8</sup> 「後に続く有害影響」について、FAO/WHO(2006) (参照3) の30ページでは、“adverse sequelae”と記載されている。

(参考)

【第7回WGより】

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。

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、その後に起こるかもしれない、といったニュアンスかと思います。

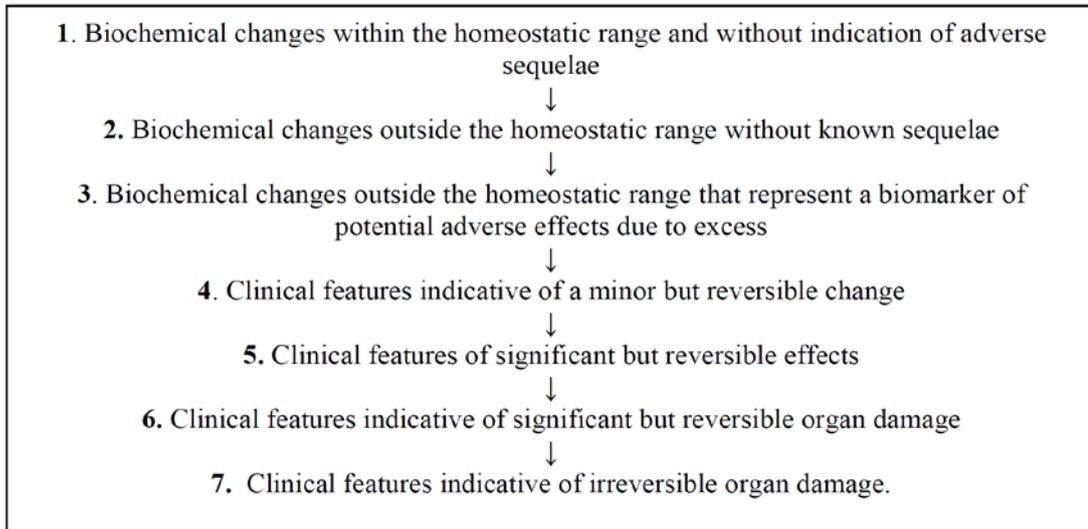
1

(参考)

<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)

3

【梅村班報告書より抜粋し、第4回~第7-6回WGを基に修正】得られた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報をまとめ、エビデンステーブルを作成する。

4

5

6

なお、その際、調査のエンドポイントに係る記載に当たっては、ついでには、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ことができる。

7

8

9

- ・被験者の年齢、性別、健康状態及び人種的・民族的背景

10

- ・研究の規模

11

- ・対象とする栄養成分の特性

12

- ・摂取量

13

- ・摂取期間

14

- ・背景食由来の摂取量及び各摂取源（食品、サプリメント、飲料水）由来の摂取量（該当する場合）

15

- ・摂取評価方法

16

- ・調査のエンドポイント

17

- ・摂取量と反応（有害影響）の関係

18

- ・重要な有害影響の性質（選択したエンドポイント（バイオマーカー又は臨床的に観察される作用）の妥当性及び質的基準）

19

20

- ・影響の大きさ（摂取量、集団（乳児、小児、妊婦、授乳婦、高齢者等）及びその他の要因との関係）

21

22

- ・交絡因子（薬物の使用等）や効果修飾因子（感受性等）

23

- 1 ・研究デザイン（RCT、コホート研究、症例対照研究等の別）
- 2 ・評価したヒトにおける影響の1～7の分類
- 3 ・評価した科学的水準（A～Cの分類） など

4  
5 エビデンステーブルに含める知見科学的水準の評価については、研究デザインと研究の質の程度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<sup>9)</sup>。

6  
7  
8 なお、メタアナリシス及び症例報告に関しては、エビデンステーブル作成の対象には含めず、それぞれ別に取とりまとめ、評価を行うる。

9  
10  
11 A 偶然性、バイアス、交絡因子が適切に制御された試験デザインであって、研究の質がが用いられている質の高い研究であり、次のような特徴を有する。一定レベル以上である研究（例：無作為割付比較介入試験（randomized controlled trial, RCT）、二重盲検法等により実施された研究）

- 12 ・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
- 13 ・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
- 14 ・研究の規模が適切である
- 15 ・結果が適切に測定されている
- 16 ・適切に統計学的、分析的手法がとられており、報告がなされている
- 17 ・記述に誤りがない
- 18 ・脱落者に関する明確な記述がなされている
- 19 ・明白なバイアスや交絡因子がない
- 20 ・摂取量の評価が適切に行われている
- 21 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。

22  
23  
24  
25  
26  
27  
28 B ある程度の偶然性、バイアス、交絡因子が概ね制御された試験デザインであって、研究の質が一定レベル以上である研究（ただし、Aに分類される研究を除く。）はあるが、結果を無効にはしない、一定の質の研究であり、次のような特徴を有する。

- 29 ・カテゴリーAのすべての基準は満たしていない

9 A～Cの分類は、次のような点を考慮して行う。

- 30 ・集団や研究対象、設定、摂取、比較群が明確に記述されているか。
- 31 ・研究の規模は適切か。
- 32 ・結果が適切に測定されているか。
- ・適切に統計学的、分析的手法がとられた上で報告がなされているか。
- ・脱落者に関する記述が明確になされているか。
- ・摂取量の評価が適切に行われているか。

1 ~~・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~~  
2 ~~られる~~

3 ~~・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~~  
4 ~~解析が困難である~~

5  
6 C A 又は B 以外の研究

7 ~~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~~  
8 ~~ある研究であり、次のような特徴を有する。~~

9 ~~・デザインや解析、報告に重大な誤りのある可能性がある~~

10 ~~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。~~

11  
事務局より：

本項目「(2) エビデンステーブルの作成等 (A~C の分類)」につきましては、  
第7回WGでの御議論、その後頂いた御意見を踏まえ、修正させていただきました。  
御確認をお願いいたします。

(参考)

<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  
4  
5  
6  
7  
8

(3) ヒトにおける知見に係る判断について

【梅村班報告書より、第4回、及び第5回及び第7回WGを基に修正】

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が多いことから、(1) 及び (2) を踏まえて最終的な NOAEL 又は LOAEL を判断する際には、個々の知見の科学的水準を考慮することに加えて、複数の知見がある場合には総合的に判断する。その際、メタアナリシスに関する知見をも重視する。

松井専門委員：

「第4 食品健康影響評価 4」では、「メタアナリシスから得られた知見を重視し、」となっていますので、ここでも「その際、メタアナリシスに関する知見を重視する。」としても良いと思います。

事務局より：

頂いた御意見を踏まえ、修正いたしました。

松井専門委員：

一方、メタアナリシスの質の問題があります。「その際、質の高いメタアナリシスに関する知見を重視する。」とした方が良いとは思いますが、そうするとメタアナリシスの「質」をどのように評価するかが問題となるでしょう。

1           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  
2           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、  
3           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  
4           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  
5           かについて検討を行い、決定する。

6           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  
7           た科学論文としての質のみならず、人種・民族、地域等の要因が効果修飾  
8           因子となる場合があるため、評価にあたっては留意が必要である。

9           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  
10           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。本指  
11           針では、健康な集団を対象にした投与量又は観察された摂取量について、  
12           摂取量の分布等を考慮し、原則として、介入研究においては最大摂取量を、  
13           観察研究、摂取量に関する知見等においては摂取量の上位1%又は5%を  
14           HOIとして用いる。

15           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、必  
16           要に応じて行うこととし、そのを行う際、各集団における有害影響の知見  
17           がある場合には、それらも考慮する。

事務局より：

第7回WGでの御議論を踏まえ、修正いたしました。

また、特定の集団における評価に係る記載については、第1章 第4「評価に際しての基本的な考え方」の2 (p13)に連動して修正させていただきました。

【第7回WG】

吉田専門委員：

HOIの設定が必要になった場合には、摂取量調査も必要な場合が出てくるのではないのでしょうか。

### 18           3 毒性試験【梅村班報告書より抜粋し、第6回WGより修正】

19           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  
20           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、  
21           授乳婦、高齢者等の特定の集団における評価は、必要に応じて行うこととし、  
22           そのを行う際、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  
23

1 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  
2 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  
3 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：

特定の集団における評価に係る記載については、第1章 第4「評価に際しての  
基本的な考え方」の2 (p13) に連動して修正させていただきました。

4

### 5 第3 一日摂取量の推計

6 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  
7 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  
8 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  
9 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  
10 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  
11 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  
12 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  
13 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  
14 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。

15 **【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  
16 に基づく平均体重を用いて推定する。 **【事務局にて作成】**

17

### 18 第4 食品健康影響評価

19 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、  
20 総合的に評価することを基本とする。原則として、**ULS 等 ADI**の設定は、  
21 ヒ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  
22 う。 **【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、「ADI」について、「ULS 等」へと修正いたし  
ました。

**【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だけに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涯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「一生涯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ろうと思います。

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した。

1  
2 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  
3 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  
4 る有害影響事象や推定一日摂取量を勘案し、ADI<sub>ULS</sub> 等を設定する。ヒトに  
5 おける知見において NOAEL 又は LOAEL が設定できない場合は、HOI と実  
6 験動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  
7 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  
8 ADI<sub>ULS</sub> 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  
9 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  
10 験動物における NOAEL の根拠となる有害影響事象のヒトへの外挿性を検討  
11 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  
12 おいても有害影響が認められない場合<sup>(10)</sup>には、ADI<sub>ULS</sub> 等を設定する必要  
13 はない。【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、語句を整備するとともに、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。

14

(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<sup>(00)</sup>には、ADI を設定する必要はない。

<sup>00</sup> 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。」

<sup>10</sup> 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。

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。

1  
2 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  
3 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  
4 れる ULS 等 ADI は NOAEL 又は LOAEL から求められる ULS 等 ADI と異  
5 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  
6 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  
7 に留意する。なお、HOI を用いた場合には、その旨を明記する。【梅村班報  
8 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 4 ULS 等 ADI 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  
11 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「2  
12 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、  
13 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<sup>(11)</sup> や推  
14 定一日摂取量の範囲は、ヒトにおいて報告された NOAEL 又は LOAEL と比  
15 較的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。

<sup>11</sup> 「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。

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。

1

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。

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。

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。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と思います。

(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。

- 1  
2 5 第2章 第2「~~1-2~~ 体内動態」の項において、化学構造形態が利用性や  
3 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  
4 的根拠がある場合には、それぞれ異なる ULS 等 ADI を設定するものとする。  
5 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  
6 する。【梅村班報告書より WG を踏まえ下線部へ修正】  
7 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<sup>(1)</sup>）」  
8 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  
9 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】  
10 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  
11 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  
12 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 W  
13 G を踏まえ下線部へ修正】  
14 8 動物試験に基づいて評価した結果、←ADI をの設定する場合の等に係る基  
15 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  
16 ずる。【事務局にて作成より WG を踏まえ修正】  
17  
18

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と、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？

19  
20

1 <別紙 1 : 略称>

<u>略称</u>	<u>名称等</u>
<u>CAS</u>	<u>Chemical Abstracts Service</u>
<u>EFSA</u>	<u>European Food Safety Authority : 欧州食品安全機関</u>
<u>FAO</u>	<u>Food and Agriculture Organization : 国際連合食糧農業機関</u>
<u>FNB</u>	<u>Food and Nutrition Board : 食品栄養委員会</u>
<u>GLP</u>	<u>Good Laboratory Practice</u>
<u>HOI</u>	<u>Highest Observed Intake : 最大観察摂取量</u>
<u>IU</u>	<u>International Unit : 国際単位</u>
<u>JECFA</u>	<u>Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議</u>
<u>IOM</u>	<u>Institute of Medicine : 米国医学研究所</u>
<u>LOAEL</u>	<u>Lowest Observed Adverse Effect Level : 最小毒性量</u>
<u>OECD</u>	<u>Organization for Economic Co-operation and Development : 経済 協力開発機構</u>
<u>RCT</u>	<u>Randomized Controlled Trial : 無作為割付比較介入試験</u>
<u>UL</u>	<u>Tolerable Upper Intake Level : 耐容上限摂取量</u>
<u>ULS</u>	<u>Upper Level for Supplementation : 追加上限量</u>
<u>WHO</u>	<u>World Health Organization : 世界保健機関</u>

2

事務局より：

略称につきまして、加除修正等ございませんでしょうか。御確認をお願いいたします。

松井専門委員：

固有名詞だけではなく、たとえば SF は Safety Factor となっています。

HOI Highest Observed Intake : 最大観察摂取量

RCT Randomized Controlled Trial : 無作為割付比較介入試験

とした方が良くもありません。

事務局より：

御指摘を踏まえ、修正いたしました。

3

4

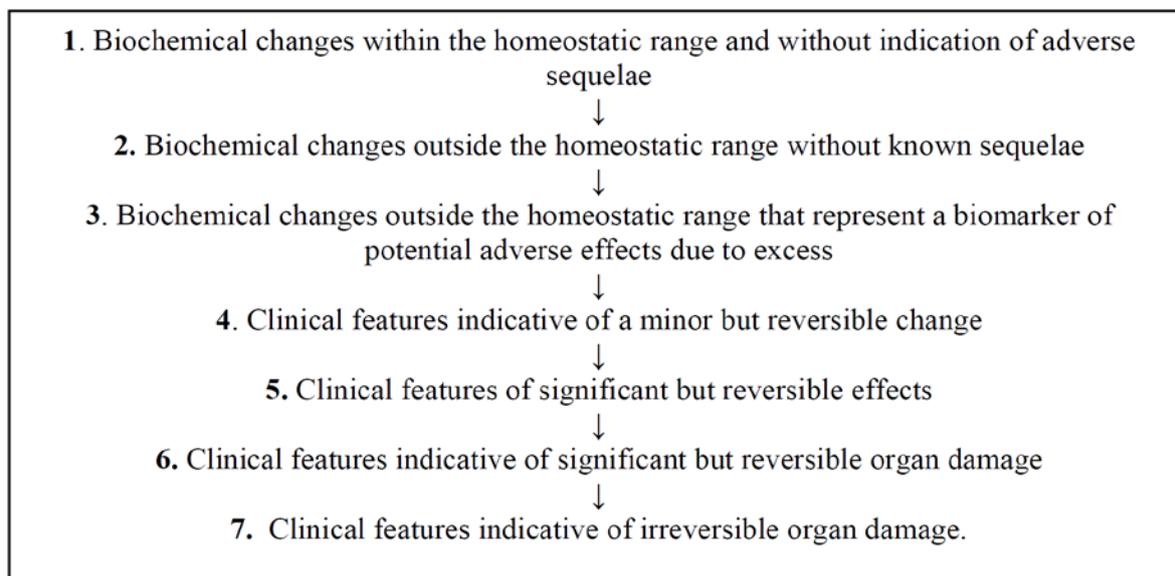
1 <別紙 2 : FAO/WHO (参照 3) における関連部分>

2  
3 ① ヒトにおける影響の 1～7 の分類 (参照 3 の p29)

4 The measurable effects of high nutrient substance intake within the causal  
5 pathway of an adverse health effect can range from biochemical effects without  
6 functional significance (e.g. certain changes in enzyme activity) to clinical effects  
7 that signify irreversible impairment of organ function. Figure 3-3 shows the  
8 sequence of the observable effects—from initial non-specific biochemical changes  
9 to clear irreversible clinical outcomes (Renwick et al., 2004).

10  
11 This flow diagram is generic in nature. In practice, the process of specifying the  
12 sequential measurement of the development of an adverse health effect would  
13 need to be developed for each type of adverse health effect. That is, the sequence  
14 would have to be fully characterized for each endpoint. For example, the  
15 sequential series of effects would need to be mapped separately for bone health  
16 effects, for liver damage, or for disorders of substrate metabolism.

17  
**Figure 3-3. Identifying Adverse Health Effects: Sequence of 'effects' in increasing order of severity**



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

19  
20 ② エビデンステーブルの作成等 (A～C の分類) (参照 3 の p45)

21 In addition to extracting specific information as described above, one can assign  
22 a single overall quality grade to each study: e.g. either A, B, or C. Box 4-2 lists  
23 useful categories for a single summary rating of study quality. This approach

1 provides a generic rating system for study quality that is applicable to each type  
2 of study design but does not replace the multi-component rating suggested above.  
3 Variations of this approach are widely used by many healthcare technology  
4 assessment organizations.

**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.

5  
6  
7 ③ エビデンステーブルに掲載する項目の例 (参照 3 の p48)

8 4.2.4 Summarizing and presenting results

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

14  
15 Overall, the summary from the nutrient substance hazard identification process  
16 contains all relevant information and documentation on the approaches used. At a  
17 minimum, the presentation of findings should include a summary description that  
18 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

事務局より：

本指針案の検討の際に参考といたしました、FAO/WHO の「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」(参照 3) の関連部分 3 か所を抜粋し、別紙 2 として記載いたしました。

3

5

## <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ロジー、「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