

# 研究期間、目的および研究体制

1. 研究期間 1年間（平成27年度）
2. 研究目的 栄養成分及び加工助剤のそれぞれについて我が国に適したリスク評価手法の開発に資する指針案を提示する。
3. 研究体制

| 研究担当者 | 所属機関（当時）     | 国際的な評価方法等の情報解析 | 栄養成分に関する指針案の策定 | 加工助剤に関する指針案の策定 |
|-------|--------------|----------------|----------------|----------------|
| 梅村 隆志 | 国立医薬品食品衛生研究所 | ○              | ○              | ○              |
| 穂山 浩  | 国立医薬品食品衛生研究所 | ○              |                | ○              |
| 森田 明美 | 甲子園大学        | ○              | ○              |                |
| 松井 徹  | 京都大学         | ○              | ○              |                |
| 上西 一弘 | 女子栄養大学       | ○              | ○              |                |
| 頭金 正博 | 名古屋市立大学      |                | ○              | ○              |
| 高須 伸二 | 国立医薬品食品衛生研究所 |                | ○              | ○              |

# はじめに

現在、添加物の評価は、「添加物に関する食品健康影響評価指針（2010年5月食品安全委員会）」に基づき実施している。しかしながら、**ビタミン、ミネラル等の栄養成分**については、**国際的には食品添加物とは分類されていない場合がある**。さらに、**食事摂取基準における推奨量や目安量とヒトでのNOAEL又はLOAELとの適切なマージンに関する問題や耐容上限量が設定されている栄養素の場合の無毒性量との関係など、その特殊性を考慮する必要がある**。現在、上記のような問題点や特殊性に関して、「添加物に関する食品健康影響評価指針」の中で一定の考慮の必要性は述べられているが、具体的な指針は示されていない。

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

# 栄養成分指針案を策定するうえで重視したポイント

## 生物学的な特殊性

- ✓ ヒトと実験動物の栄養要求性や吸収性が異なる場合がある。
- ✓ 乳児、小児、妊婦・授乳婦、高齢者等の特定の低位集団を考慮する必要がある。

## 有害影響や摂取量の評価に関する特殊性

- ✓ 栄養成分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。また、知見の科学的水準も考慮する必要がある。
- ✓ 摂取量推計に関して、添加物としての使用量に加えて、食品等から摂取する量を考慮する必要がある。

## 食事摂取基準等の基準値との関係

- ✓ 食事摂取基準における推奨量や目安量とヒトでのNOAEL又はLOAELとの適切なマージンを考慮する必要がある。
- ✓ 耐容上限量が設定されている栄養素の場合の無毒性量との関係を考慮する必要がある。

# 評価対象とする栄養成分

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。

# 栄養成分の健康影響評価

## 考慮すべき特殊性

- ✓ ヒトと実験動物の栄養要求性や吸収性が異なる場合がある。
- ✓ 食事摂取基準における推奨量や目安量とヒトでのNOAEL又はLOAELとの適切なマージンを考慮する必要がある。
- ✓ 耐容上限量が設定されている栄養素の場合の無毒性量との関係を考慮する必要がある。



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

ヒトにおける有害影響の知見において、栄養成分の摂取によるヒトでの有害影響が特定でき、NOAEL又はLOAELが設定できる場合には、認められる有害事象や推定一日摂取量を勘案し、ADIを設定する。

※ADI → ULadd

# 栄養成分のヒトにおける有害影響の評価

## 考慮すべき特殊性

- ✓ 栄養成分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。また、知見の科学的水準も考慮する必要がある。



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、ヒトにおける影響を以下のように分類する。**

- 1 恒常性範囲内で続発症のない生化学的变化
- 2 恒常性の範囲外だが続発症の不明な生化学的变化
- 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变化
- 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しめ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变化）**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变化）**をADI設定のための有害影響とできる。

- 「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, 2005）を参照
- 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。

# ヒトにおける知見のエビデンステーブル

## 考慮すべき特殊性

- ✓ 栄養成分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。また、知見の科学的水準も考慮する必要がある。



得られたヒトにおける有害影響に関する知見は、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。

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。

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

## 考慮すべき特殊性

- ✓ 栄養成分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。また、知見の科学的水準も考慮する必要がある。

ヒトにおける知見ではNOAEL等が設定できない場合



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

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

ヒトにおける知見ではNOAEL等が設定できない場合、highest observed intake (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。

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。HOIが、実験動物のNOAELから適切な安全係数を用いて求められる値よりも高い場合、HOIをADIの設定の根拠に用いることを基本とする。HOIが、実験動物のNOAELから適切な安全係数を用いて求められる値よりも低い場合には、実験動物におけるNOAELの根拠となる有害事象のヒトへの外挿性を検討し、総合的に評価する。ただし、ヒトおよび実験動物における知見の何れにおいても有害影響が認められない場合には、ADIを設定する必要はないと考える。

# 栄養成分の一日摂取量の推計

## 考慮すべき特殊性

- ✓ 摂取量推計に関して、添加物としての使用量に加えて、食品等から摂取する量を考慮する必要がある。



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

# 栄養成分のサブグループにおける評価

## 考慮すべき特殊性

- ✓ ヒトと実験動物の栄養要求性や吸収性が異なる場合がある。
- ✓ 乳児、小児、妊婦・授乳婦、高齢者等の特定の低位集団を考慮する必要がある。



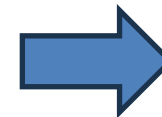
食品健康評価は基本的に摂取量、臨床試験、疫学研究、症例報告等のヒトにおける知見を踏まえて、総合的に評価されるのが望ましく、ADIの設定は、ヒトにおける知見により求められるLOAEL又はNOAELを根拠に評価されるのが最適である。

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。

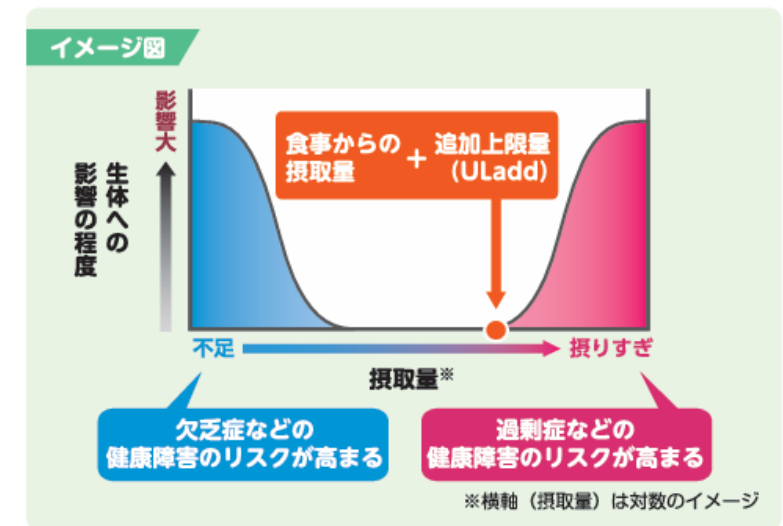
# ULadd

- **一日摂取許容量 (ADI : Acceptable Daily Intake)**  
ヒトがある物質を毎日一生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有害影響がないと推定される一日当たりの摂取量。
- **追加上限量 (ULadd : Upper Intake Level for addition)**  
栄養成分関連添加物の評価に用いる通常の食事以外からの平均的な摂取量であって、長期にわたり摂取したとしても健康障害をもたらすリスクがないとみなされる摂取量の上限を与える量。  
なお、「平均的な摂取量であって、長期にわたり摂取したとしても健康障害をもたらすリスクがないとみなされる摂取量の上限を与える量」を耐容上限摂取量 (UL : Tolerable Upper Intake Level) という。

|     |  |  |
|-----|--|--|
| ADI | <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 添加物の評価であるから</li> <li>✓ NOAEL(LOAEL)から求める指標から</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 一般添加物と同じ指標でいいか？</li> <li>✓ 「許容」「Acceptable」は適切か？</li> </ul> |
| UL  | <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 栄養成分の評価であるから</li> </ul>                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 同じ用語を使うことは混乱を招くのではないか？</li> </ul>                           |
| ULS | <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 追加する栄養成分の評価であるから</li> </ul>                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ サプリメントとしての指標であり、食品から摂取する指標として適切か？</li> </ul>                |



## 新たにULaddを設定



(食品安全 第53号 2018年1月)