

1 事務局より：

本資料は、資料 1－2（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）（以下、「梅村班」と言います。））の研究成果の一部である、「栄養成分に関するリスク評価指針案」に、専門委員から事前にいただいた御意見を四角囲みで追記したものです。

2 3 4 栄養成分に関するリスク評価指針案

5 事務局より：

添加物を対象とすることを明確にするため、指針名は、「栄養成分関連添加物に関する食品健康影響評価指針」とさせていただきたいと考えています。

6 7 第 1 はじめに

8
9 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
10 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、
11 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
12 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
13 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
14 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
15 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
16 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
17 針は示されていない。

18 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
19 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
20 適用する評価方法の指針案を提起する。

21 【栄養学と毒性学における違い等について】

事務局より：

「はじめに」では、指針策定の背景等について記載することが一般的であり、梅村班の指針案での記載の他、例えば、炭酸カルシウムの御審議の際に議論となった毒性学と栄養学の考え方の違い等について追記することも一案と考えられますが、いかがでしょうか。

瀧本専門委員：

栄養素に関する議論を毒性学ベースの議論を当てはめると正しく評価できない気がします。毒性学的に栄養素の NOAEL が設定できなくても、過剰摂取によって好ましくない影響が観察された場合には、考慮する必要があるかと思えます。

また、栄養素を被験物質とする実験では、本来は栄養素のベネフィットを期待して実験を行っているのに、そういった試験から、毒性、有害事象を評価をしなければいけない場合があるということにも留意が必要です。

伊吹専門委員：

栄養素の評価において、毒性学的な考え方を完全には当てはめられないことは重要なことと思えますので、はじめに簡単に記載することは一案と思えます。

石見専門委員：

栄養素は国際的には添加物とされていない国も多く、また、その栄養素が国際的にはどのように評価されているのか考慮が必要という観点で、食品健康影響評価の中に、「国際的な視野からも評価を行う」旨の文言を入れては如何でしょうか。

祖父江専門委員：

最近のがん検診の評価にかかわる論文（Harris RP ら：Ann. Intern. Med. 2015;162:712-717）ですが、Figure 1 を見ていただくと、横軸が検診の頻度（5年に1回とか年に1回とか）、縦軸が「価値」（利益から不利益を引いたもの）を表していて、利益は、検診の頻度を高めると上がるが、あるところで飽和するのに対して、不利益とか費用は、検診の頻度を高めると単調に増加し、その差をとった「価値」は、optimal などところで high value になる、というものです。

検診の頻度を濃度に置き換えると、栄養成分における量反応関係に相当すると思えます。何が言いたいかということ、栄養成分のリスクだけ見ているのか、ということです。

柴田専門委員：

栄養素の毒性は、単なる量ではなく、共同してはたらく栄養素との比が健康におよぼすことがあります。たとえば、ビタミン B₆ の不足は、ビタミン B₂ の補充により緩和される場合があること、ナイアシンの不足はビタミン B₆ の補充により緩和されること、周知の葉酸とビタミン B₁₂ とのことなどです。

動物実験では、アデニンの大量混餌食を投与により腎障害が認められますが、同時に大量のオロチン酸を混餌投与すると全く悪影響が消えてしまうこ

と、逆に大量のオロチン酸混餌食を投与すると脂肪肝を引き起こしますが、同時にアデニンを混餌投与すると全く悪影響はでません。ですので、実験結果を評価するときに、「対象者の栄養状態のデータ」がないと、栄養成分の添加が人の健康に影響をおよぼしたのか否かを評価することがむずかしくなります。

1

【本項目において他に言及が検討される事項について】

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。

2

【品質について】

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います。

(参考) 事務局より：

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）（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

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。

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。

1
2
3
4
5
6
7
8

第2 定義

最大観察摂取量（HOI：highest observed intake）

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

（HOIに関する他の該当箇所：

p19「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。」)

【HOI を用いたリスク評価について】

事務局より：

これまで、国際的に、HOI で、上限値を判断した例というのはございますでしょうか。

松井専門委員：

Institute of Medicine. Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids. (2000): 284-324. が相当すると思います。米国のある地域の母乳中のセレン濃度の最高値を用いて UL を判断しています。ただ、ここでは HOI ではなく NOAEL としています。（添加物評価書「亜セレン酸ナトリウム」で引用した文献）【文献 9】

吉田専門委員：

栄養摂取基準では、微量ミネラルのうち、マンガンの上限值は米国での HOI で決めた例と考えていいと思います。

柴田専門委員：

データはそろっていませんが、水溶性の栄養素に関しては、尿中に排泄される量を検討していくことで、上限値が判断できるようになると思っています。脂溶性の栄養素も最終的には対外に排出されるわけですので、特定の代謝産物を同定していけば、近い将来に水溶性の栄養素と同じく、尿中の値で上限量が判断できるようになるのではないのでしょうか。しかしながら、これらは将来の研究課題ですので、とりあえずは、HOI に UF を考慮した値が上限量になるのでしょうかね。

1

【HOI の定義について①】

石見専門委員：

国際的には、HOI は使われている指標なのではないでしょうか。また、HOI は本委員会では定義付けをするものでしょうか。

松井専門委員：

WHO の「栄養素の許容上限摂取量の決め方」【文献 1】にも出てくるので、問題ないと思います。

頭金専門委員：

HOI は、ずっと継続して投与しているデータから取ってくる指標と考えてよいのでしょうか。

吉田専門委員：

習慣的な摂取量として、というイメージを持っています。

1

【HOI の定義について②】

事務局より：

上述 (p4) の 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、p20 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。

脚注 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、p4 の定義のとおり、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：

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」だと思います。

松井専門委員：

「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

【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。

2

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

4 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
5 て、ヒトがある物質を一生涯にわたって毎日摂取し続けても、健康への悪影響
6 がないと推定される一日当たりの摂取量のこと。体重 1kg 当たりの物質の摂
7 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
8 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
9 (SF) で除して算出する。

事務局より：

NOAEL やバイオアベイラビリティといった用語について、これまでの添加物の評価（毒性学的観点）と、栄養成分関連添加物の評価（栄養学的観点）では、異なる場合もあると存じますが、そういった用語の整理はいかがいたしましょうか。

松井専門委員：

分野によって用語の使い方が異なるため、相違がある場合は脚注に示すことが必要でしょう。

吉田専門委員：

バイオアベイラビリティという用語については、栄養素が生理活性のある物質群であるゆえに、毒性学と栄養学とで用法が異なるのだと思います。栄養学では有効性／利用性などの用語に置き換える一方で、毒性学／薬理学でも吸収率という用語が使われるのが私はいいと思います。

上西専門委員：

基本的にはバイオアベイラビリティという用語は用いないほうが良いと思います。例えば「腸管からの吸収」や「骨吸収」「骨形成」など具体的な用語で説明するほうが誤解がないと思います。

柴田専門委員：

水溶性ビタミンでは、等量の遊離型のビタミンと食事性ビタミンを投与したときに、尿中に排泄されるビタミン量の比較で求めています。この値が食事摂取基準では使用されています。たとえば、プテロイルモノグルタミン酸に対する食事性葉酸のバイオアベイラビリティは50%というものです。

4 第3 評価対象品目の概要

6 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、
7 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
8 ているビタミン・ミネラル等¹とその関連物質の評価に適用する。対象となる
9 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
10 「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、

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

- 1 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
2 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
3 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
4 響評価指針」に準ずる。
5

事務局より：

2010年以降に、栄養強化の目的で使用される食品添加物として食品安全委員会で評価した品目は、以下のとおりです。

- ・カルシウム： 炭酸カルシウム【文献2】（栄養成分関連添加物ワーキンググループでの評価）、酸化カルシウム及び酢酸カルシウム【文献3】（以下、添加物専門調査会での評価）
- ・亜鉛： グルコン酸亜鉛【文献4】、硫酸亜鉛【文献5】
- ・セレン： 亜セレン酸ナトリウム【文献6】
- ・マグネシウム： リン酸一水素マグネシウム【文献7】
- ・ビタミン類： ビオチン【文献8】

また、栄養強化目的の添加物として実際に流通しているものは、主にビタミン、ミネラル、アミノ酸に関連するものです。これまでの状況を踏まえると、実際に食品健康影響評価を行うこととなる対象として可能性が高いのは、ビタミン、ミネラルと考えられるため、適用範囲については、梅村班の指針案のとおり「ビタミン、ミネラル等」といった表現のままとさせていただきたいと考えますが、いかがでしょうか。

吉田専門委員：

ビタミンとミネラルに加えて、脂肪酸やアミノ酸をどうするかですが、これらは必要量も多いことや個別のアミノ酸や脂肪酸の欠乏が現実には想定できないので、無理に範疇に加えなくともいいように思います。

ただ、脂肪酸の場合は、他の脂肪酸との摂取バランスという意味では若干この範疇に含まれるという気もします。「ビタミン、ミネラル等」でよいと思います。

松井専門委員：

栄養成分関連添加物として、栄養成分は推奨量、目安量等が定められているものと定義した方がよいのではないかと思います。

また、アミノ酸については、必須アミノ酸は範疇に入ると思います。

次に、脂肪酸全般については体内で十分量が合成可能なものであり、「栄養関連添加物」の範疇に入らないと思います。「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」と定義していますので

- 1) 多くの脂肪酸は体内合成され欠乏しない。
- 2) トランス脂肪酸（共役リノール酸）は栄養成分ではない。
- 3) いわゆる必須脂肪酸と呼ばれる、n-3/n-6系脂肪酸は、厳密には栄養成分

となるでしょう。ただ、海外の評価機関では、豪州・NZ で EPA を評価した例、IOM で評価をしようとして根拠が十分でなく UL が決められなかった例がある程度で、ほとんど評価は行われていないと思います。必須脂肪酸の ADI/UL を決めようとしても決まらないこともあると思うので、ひとまず脂肪酸は範疇から外してもよいのかなと感じています。

石見専門委員：

例えば、乳児を対象とした特別用途食品の調整粉乳（粉ミルク）について、国際的に、Codex で、n-3 系脂肪酸（DHA、EPA）を添加すべきか否かについて議論がされているといった背景もあり、添加物の対象範囲を検討するにあたり、一般人における欠乏の有無のみで判断しない方がよいと思います。対象は、「ビタミン・ミネラル等」として、「等」で脂肪酸等も考慮しておく必要があると思います。

伊吹専門委員：

アミノ酸なども流通していると思いますが、「等」が入っているので、そのままでもいいと思います。

第 4 安全性に係る知見

1 体内動態

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

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

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

² ビタミン同族体、光学異性体などが想定される。

1

石見専門委員：

乳児などの集団について「下位集団」としてはありますが、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。

2

3 2 動物における有害影響の知見

4

5 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
6 評価指針」に準ずる³。評価の際に乳児、小児、妊婦・授乳婦・高齢者等の特
7 定の下位集団における評価を行う際に、各下位集団に相当する動物における有
8 害影響の知見がある場合にはそれらも考慮する。

9

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。

10

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

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

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。

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。

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

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

- 1 4 軽度で可逆的な変化を示す臨床的徴候または症状
2 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
3 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
4 7 不可逆的な臓器損傷を示す臨床的徴候または症状

5
6
7
8
9
10

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。

【判断基準について】

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。

11

【具体例について】

事務局より：

前述（p12）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
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

1
2 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
3 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/
4 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、
5 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
6 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
7 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
8 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
9 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
10 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
11 を作成し検討する。

12 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
13 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
14 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
15 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
16 のとする。

17

伊吹専門委員：

前述2段落のうちの1段落目、6行目（下線部1つ目）「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（下線部2つ目）、

「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

事務局より：

上述の最後の一文中において、「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。」とされております。本記載の趣旨は、症例報告は、RCT等の疫学研究に対して行われる科学的水準の評価（ABC評価）は行わないものの、リスク評価自体には用いられることと考えられますが、症例報告はリスク評価の対象としないとの誤解を避けるため、今後、表現を検討させていただきたいと存じます。

事務局より：

同じ個所について、「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取りまとめ科学的水準の評価は行わないものとする。」とされております。実際の評価においては、症例報告については、エビデンステーブルの下に、記載するような方向性となりますでしょうか。

また、エビデンステーブルに掲載されるような介入研究、コホート研究等と症例報告がある場合には、症例報告よりも、介入研究、コホート研究等に、より重点を置いて考えるべきでしょうか。

吉田専門委員：

栄養素、とくにミネラル類の UL は症例報告に基づくものが大半です。介入研究から判断できた例はないと思います。もちろん疫学研究があればそれに越したことはありませんが、摂取量を正しく把握できているかが気になります。とくに介入研究でない場合、微量栄養素の摂取は多くの他の栄養素や食事パターンと同調していますので、それらの影響である可能性を否定できません。であればサプリメントの濫用など、摂取量がはっきりしている症例の方が信頼できるように思います。

疫学調査では、原材料表示を基にしていると、調理損耗が起こってしまうので、陰膳方式での調査も重要であると思います。

症例報告も重要と考えます。

瀧本専門委員：

過剰摂取の場合、症例報告が重要な情報源となりえます。HOI とも関係するので、症例報告については別途整理していただくのがよろしいかと思えます。

石見専門委員：

エビデンスレベルは、介入研究、コホート研究、症例研究の順と考えます。介入研究のメタ解析が最も上位とっております。

ただ、栄養成分の場合はほとんど症例報告ですので、症例報告を重要視するしかない場合もたくさんあると考えます。

松井専門委員：

栄養素については、症例報告がかなり大きなウェイトを占めると思いますが、例えば IOM は介入研究からビタミン D の UL を求めています。介入研究、コホート研究をとるか、症例報告をとるかは、エビデンスレベルや、エキスパートジャッジによると思えます。

また、症例報告は、エビデンステーブルの下に、別表として記載することが望まれます。

なお、栄養成分の健康被害の検討を目的とする介入研究は、ヒトでは基本的に行っていないため、栄養素の有効性を検討する介入研究で健康被害が出てきた場合が根拠となりますが、試験モデル自体が健康被害評価に適していない場合もあるということを検討に入れる必要があります。

上西専門委員：

症例報告は重要です。松井先生のご意見「症例報告は、エビデンステーブルの下に、別表として記載することが望まれます。」に賛成です。

1

2 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
3 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

- 1 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
2 切な統計学的、分析的な手法および記述；記述に誤りがない；脱落者に関
3 する明確な記述。原則として無作為割付比較介入試験（**randomized**
4 **controlled trial, RCT**）、二重盲検法により実施された研究とする。
- 5 **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
6 ゴリーA のすべての基準は満たしていない研究。いくつかの欠落はある
7 もの、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
8 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
9 ある。
- 10 **C** 結果が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、
11 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
12 の欠落や矛盾があるかもしれない。
13

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。

14

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 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ 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 $\mu\text{g}/\text{L}$ ）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変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 $46 \mu\text{g/L}$ (2~3週間、 $n = 38$) とされている対照地域においては、毛髪と爪の病理的変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、毛髪と爪の病理的変化が認められていないと推定される $46 \mu\text{g/L}$ (1~5か月児の哺乳量を 780 mL/日 (参照78) として換算し、 $36 \mu\text{g/人/日}$) 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

2 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
3 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
4 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
5 る。また、研究デザインや結果の記述内容と言った科学論文としての質のみならず、人種/民族や地域など有害影響の性質に影響を与える要因がバイアスとなる可能性についても十分留意する必要がある⁵⁾。

8

祖父江専門委員：

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

前述の段落の一行目（下線部1つ目）について、「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（下線部2つ目）

「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えます。

1
2
3
4
5

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

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。

柴田専門委員、上西専門委員：

良いと思います。

松井専門委員：

上記のとおり、介入研究の結果も HOI の根拠となる可能性は残ります。

6
7
8
9
10
11

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場合には、各下位集団における有害影響の知見があるならばそれらも考慮する。

第5 一日摂取量の推計等

12
13
14
15
16
17
18

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

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

- 1 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
2 も採用が可能である⁷。
3

事務局より：

WHOの「許容上限摂取量の決め方」では、栄養素の場合、暴露分布は一般的に対称形にならないと、記載されています（A second, slightly more sophisticated, approach would rely on the wellknown fact that, for most nutrient substances, intake distributions are skewed rather than symmetric. (p90)）。この点については、どのように考えるのがよろしいでしょうか。また、他に摂取量の推計の項目で、検討すべき事項等ございませんでしょうか。

上西専門委員：

微量栄養素は分布が歪むことが多いので注意が必要です。サプリメントや強化食品の摂取状況も十分に考慮する必要があります。

柴田専門委員：

習慣的な摂取量ではないでしょうから、1日だけの摂取量でとびぬけた値がでるのでしょうか。食習慣との関連で考える必要性があるのでしょうか。日本人のヨウ素と同じ考え方です。

4

5 第6 食品健康影響評価

6

7 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
8 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、
9 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
10 るのが最適である。

11 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
12 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
13 害事象や推定一日摂取量を勘案し、ADIを設定する。ヒトにおける知見にお
14 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
15 検討することができる⁸。HOIが、実験動物のNOAELから適切な安全係数
16 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

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

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。

1 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
2 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
3 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
4 実験動物における知見の何れにおいても有害影響が認められない場合⁹には、
5 ADI を設定する必要はないと考える。

6

事務局より：

脚注9として、「有害影響に関するデータがない場合を有害影響がみとめられないとするかについての議論があったが、今後の検討課題となった。」とされていますが、本ワーキンググループとしては、どのように考えるのがよろしいでしょうか。

伊吹専門委員：

有害影響に関するデータがない場合と有害影響が認められない場合は異なると思います。データがない場合は、ADI を設定しない理由として、その旨を明確にすべきと思います。

柴田専門委員：

通常の代謝経路が飽和すれば、補完経路が作動し、体内恒常性を維持します。この補完経路の作動をもって、有害事象の前兆とする考え方もあると思います。代謝上限量という考え方です。具体的には、トリプトファンの摂取量をふやしていくと、通常では検出限界以下である中間代謝産物の3-ヒドロキヌレニンが検出されます（20日間の試験期間ですので、有害事象はみとめられません）。ニコチンアミドの投与量を増やしていくと、通常では検出できない異化代謝産物が検出されます。

7

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

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

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

1 必要がある。

2

事務局より：

HOI を用いることができる場合、脚注 10 のとおり、「最終的な判断として HOI を用いる際に、HOI から ADI を設定するのではなく、HOI として結論する方法も議論されたが、これまでに「HOI」という用語を用いてリスク評価の結論を行っていないことや、それに伴い評価が正確に解りにくくなる可能性があることなどの理由から、HOI での結論は行わずに、HOI を用いて ADI を設定することを基本とした。」と、HOI から ADI を求めることが提案されています。

一方、WHO の「許容上限摂取量の決め方」【文献 1】では、「Moreover, given the substantial differences between the methods for setting HOIs and ULs, it is preferable to specify HOIs as HOIs and *not* to refer to them as ULs. (p114)」(HOI は HOI として示し、UL と呼ばないことが望ましい。)とされています。

梅村班の方針でよろしいかどうか、いかがでしょうか。

伊吹専門委員：

HOI を根拠として求められる ADI は、NOAEL から求められる ADI と異なる指標であるという但し書きがあれば、HOI から ADI を求めるでいいと思います。ただ、HOI 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定義されているので、許容量の算出といった点では混乱する感があります。

柴田専門委員：

HOI は習慣的な摂取量ではないでしょうから、1 日だけの摂取量でとびぬけた値でしょうね。HOI は急性毒性に関するデータでしょうね。HOI は HOI として示し、UL と呼ばないことが望ましい。という案でいいと思います。

3

4 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
5 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
6 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
7 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
8 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
9 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
10 する必要がある。

11

事務局より：

上述の段落の三行目、「4.ヒトにおける有害影響の知見」を「第4 3 ヒトにおける有害影響の知見」へと修正させていただきました。

1

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。

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ことが重要です。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」【文献 1】)。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えます。

柴田専門委員：

上記の専門委員のいわれるとおり、必要量を頭にし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（p22、「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
2
3
4
5
6

「第4 1 体内動態」の項において、化学形態が利用性や有害作用に与える影響を評価した結果、大きな相違があるとする明瞭な科学的根拠がある場合には、それぞれ異なる ADI を設定するものとする。それ以外の場合は、必要に応じて効力（国際単位、IU）や相当量として評価する。

事務局より：

上述の段落の一行目、「3.体内動態」を「第4 1 体内動態」へと修正させていただきました。

7
8
9
10
11
12
13
14

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

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

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

【各集団における上限値設定の必要性について】

(乳児、小児等に関する他の該当箇所：

p10「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。」、

p19「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場合には、各下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。」

事務局より：

乳児、小児、妊婦・授乳婦、高齢者等の各集団について、集団別の上限値を設定する必要性について、御検討ください。

柴田専門委員：

必要だと思います。

伊吹専門委員：

信頼できるデータがあれば設定するのがいいと思います。

上西専門委員：

可能であれば（設定根拠があれば）設定するべきだと思います。データ次第ではないでしょうか。

松井専門委員：

本指針が適用されるのは添加物であり、単純な「栄養成分」ではありません。添加物にはそれぞれの用途があります。当然ですが、用途に応じて対応は変わります。

たとえば、極端な例ですが、添加物評価書「亜セレン酸ナトリウム」では「調製粉乳及び母乳代替食品に使用」となっています。この場合は、乳児における評価は必須です。

幅広い集団に適用される栄養成分添加物では、可能な限り共通の ADI を設定したほうが良いでしょう。一方、ある下位集団における影響の検討の結果ハイリスクが明らかな場合は、ハイリスク集団では別途設定することが必要でしょう。

なお、いくつかの評価書では、下位集団に関して注意喚起した文章をつけています。「亜鉛の摂取量に関する上限値は、18 歳以上の成人を対象としたものである。亜鉛は生物学的に必須な栄養成分ではあるが、小児、乳児、妊婦及び授乳婦の亜鉛の摂取が過剰にならないよう、適切な注意喚起が行われるべきである。」（硫酸亜鉛評価書）

【集団間の上限値の換算について】

事務局より：

集団別の上限値を設定する場合、例えば、成人の上限値を小児に適用する場合には、どのように適用すべきでしょうか（体重、体表面積での換算等は可能でしょうか）。

吉田専門委員：

成長期、妊娠期は吸収率が高まっており、恒常性維持機能は小さい（過剰に与えると大量に吸収する）と思われます（鉄など、動物実験ではそのようなデータを持っています）。したがって、少なくとも一般成人についての値をそのまま成長期や妊娠女性に適用することは控えるのが賢明と思います。あるいは先日のカルシウムのようにハイリスク集団である妊娠女性に合わせるという方法が望ましいと思います。

柴田専門委員：

体重で外挿するしかないでしょうね。

瀧本専門委員：

問題となる栄養素の代謝のされ方にもよりますが、乳幼児の場合でしたら体重当たり、あるいは体表面積当たりで成人の値から外挿出来るものもあるかと思えます。また、妊婦の場合、胎児への影響に関する報告があれば、それを考慮に入れて検討するのがよろしいかと思えます。

松井専門委員：

乳児は特別ですが、小児までは体重当たりの場合が多いと思います。

しかし、基礎代謝率を考慮した方法（代謝体重＝体重^{0.75}）がより正確である場合もあるとされています（エネルギー代謝と栄養素代謝が平行して変動する場合）。何をを使うかは、その時のエキスパートジャッジになると思います。もう一つ、問題は、乳児の健康被害のデータはあまり論文にはないような気がしますので、動物試験のデータで明瞭になっている場合は考慮し、場合によっては乳児だけは除くとか、そういう書き方をせざるを得ない場合もあるかもしれません。

上西専門委員：

基本的には日本人の食事摂取基準に準じて、体重^{0.75}で補正する方向でよいと思います。

横田専門委員：

乳幼児、小児等の場合、体重による補正だけでは不十分ではないかと思えます。栄養素の吸収は主に小腸から特異的トランスポーターによって行われます

が、特に乳幼児では腸管上皮細胞の構造も含め、これらのメカニズムが発達途中ですので、成人では吸収されないような高分子なものも吸収すると考えられています。

乳幼児、小児の場合は、動物試験であってももし報告があるならば、腸管からの栄養素の吸収データも加味して考える方がいいのではないかと思います。

1

【評価に用いる指標について】

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涯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

事務局より：

梅村班の指針案では、上述のとおり、食品健康影響評価について、次のようにされています。

- (1) (p20) 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。
- (2) (p20) 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。
 - ① 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。
 - ② 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。
- (3) (p21) 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。

この点について、

- (ア) (2) の「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、脚注 8 (p20) において、
 - ・ヒトにおける有害影響が特定できない場合
 - ・有害影響に関する報告がない場合
 - ・影響の報告はあるものの NOAEL や LOAEL の特定には至らなかった場合が例示されていますが、本WGとして御検討をお願いいたします。
- (イ) (2) について、HOI を用いた新しい考え方のため、特に御検討をお願いいたします。
- (ウ) (3) について、ヒトにおける有害影響が認められず、HOI が求められる場合であっても、HOI に基づく ADI 等を設定する必要はないという方針となりますでしょうか、御検討をお願いいたします。
- (エ) これ以外の場合で、言及すべき場合、又は言及すべきでない場合はございますでしょうか。

上西専門委員：

基本的に梅村班の指針案でよいと思います。評価の対象となる栄養素、対象者などによっては、指針案に当てはまらない場合がでてくることもあるかもしれませんが、その場合には、ケースバイケースで考える必要があると思います。

伊吹専門委員：

(ウ) について、ヒトだけでなく実験動物においても有害影響が認められず、それら知見における用量設定が適切であればそれでいいと思います。

1 (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？

2