

(案)

栄養成分関連添加物に関する 食品健康影響評価指針

2016年11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	9
第3 目的	20
第4 評価に際しての基本的な考え方	21
第5 評価に必要な資料等の考え方	28
第6 再評価	32
第2章 各論	35
第1 評価対象品目の概要	36
第2 安全性に係る知見	38
1 ヒトにおける知見	38
2 体内動態	54
3 毒性試験	56
第3 一日摂取量の推計	62
第4 食品健康影響評価	64
＜別紙：略称＞	80
＜参照＞	81

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

5 <食品安全委員会委員名簿>

(2015 年 7 月 1 日から)

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

6

7 <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)

8

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

事務局より：

「第 1 背景」につきましては、他の指針に倣い記載させていただきました。御確認をお願いいたします。

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】

（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 1 指針作成に至る背景

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（平成 16 年 1

月 16 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評価指針(平成 16 年 9 月 30 日)」及び「遺伝子組換え食品(微生物)の安全性評価基準(平成 20 年 6 月 26 日)」を策定した。

<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

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)の安全性評価基準(平成 20 年 6 月 26 日)」及び「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)」を策定した。

<食品安全基本法(抜粋)>(平成十五年五月二十三日法律第四十八号)

(措置の実施に関する基本的事項の決定及び公表)

第二十一条 政府は、第十一条から前条までの規定により講じられる措置につき、それらの実施に関する基本的事項(以下「基本的事項」という。)を定めなければならない。

2～4 (略)

<食品安全基本法第 21 条第 1 項に規定する基本的事項(抜粋)>(平成 24 年 6 月 29 日閣議決定)

第 1 食品健康影響評価の実施(法第 11 条関係)

3 食品健康影響評価の円滑な実施を図るための手順及び手法等

(1) 食品健康影響評価の開始前

③ 食品健康影響評価に関するガイドラインの作成

食品安全委員会は、食品健康影響評価に必要なデータの明確化を図るため、危害要因等に応じた食品健康影響評価に関するガイドラインを作成し、必要に応じて見直しに努める。

1
2 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
3 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
4 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
5 られる。【本段落は添加物指針及び香料指針に倣い作成】

(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1 指針作成に至る背景

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られる。

＜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

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られる。

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」に基づき実施している。しかし、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り、更に食品健康影響評価に当たっては、栄養学的観点からの検討が必要であり従来の毒性学の考え方が必ずしも適用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年版）」（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。【梅村班報告書を抜粋し、下線部へ修正】

事務局より：

本段落は、梅村班報告書の記載を基とし、文章のつながりを考え、特に下線部について、修正させていただきました。栄養学と毒性学の考え方の違いについても、第4回WGの御議論を基に、記載させていただいております。記載について、御検討をお願いいたします。

石見専門委員：

下から2行目、「日本人の食事摂取基準(2015)」は、「日本人の食事摂取基準(2015年版)」としました。

上西専門委員：

上記の最後の一文：

「～上限量を設定する場合に「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。以下「日本人の食事摂取基準（2015）」（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必要があることなど、その特性を考慮する必要がある。」

について、

「推奨量や目安量」のあとに「耐容上限量」も加えてはいかがでしょうか。上限量を設定する場合の記述なので、必要かと思います。

北條専門参考人：

上記の段落の2文目：

「更に食品健康影響評価に当たっては、栄養学的観点からの検討が必要であり従来の毒性学の考え方が必ずしも適用できない場合もあること、」

については、「あり」を削除し、次のように修正してはいかがでしょうか。

「更に食品健康影響評価に当たっては、栄養学的観点からの検討が必要で従来の毒性学の考え方が必ずしも適用できない場合もあること、」

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。

【第4回WGより】

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います。

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いますので、はじめに簡単に記載することは一案と思います。

第1 はじめに

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

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 国立医薬品食品衛生研究所）が実施され、研究成果として、これまでの栄養成分関連添加物の食品健康影響評価結果、FAO/WHO⁽¹⁾ の「栄養成分の許容上限摂取量の決め方」（参照 3）、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）、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） **【香料指針に倣い作成】**

北條専門参考人：

上記の最後の一文：

「～FAO/WHO 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（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際的評価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評価指針案が取りまとめられた。」

については、次のように修正してはいかがでしょうか。

「～FAO/WHO 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（IOM/FNB）及び欧州食品安全機関（EFSA）等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。」

事務局：

頂いた御意見については、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。

（参考）

<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

¹ 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。

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、「香料化合物のリスク評価手法に関する調査研究」（主任研究者：山崎壮 実践女子大学教授）が実施され、研究成果として、これまでの国際汎用香料の食品健康影響評価結果や FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）及び欧州食品安全機関（EFSA）における香料の安全性評価の考え方を参考に、香料化合物評価手法の新指針案が取りまとめられた。

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。

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より作成】

事務局より：

第4回WGでの御意見を踏まえ、本項目に、国際的な評価について記載いたしました。

【第4回WGより】

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。

（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1 指針作成に至る背景

食品安全委員会では、これまでの添加物の食品健康影響評価結果や国内外の安全性評価の考え方を基本に、添加物に関する食品健康影響評価指針を取りまとめたことから、今後は、本指針に基づき評価を行うこととする。

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、その結果に基づいて所要の改訂を行うこととする。

＜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

食品安全委員会では、山崎班の研究成果を基に、新たに、香料に関する食品健康影響評価指針を取りまとめたことから、今後の香料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。

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、その結果に基づいて所要の改訂を行う。

第2 定義

1 栄養成分関連添加物

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）であって、ビタミン、ミネラル等の栄養強化の目的で使用される物。**【香料指針に倣い作成】**なお、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、その関連物質も含む。**【梅村班報告書より抜粋】**

事務局より：

「栄養成分関連添加物」の定義については、食品衛生法に定める定義を引用し、また、ビタミン・ミネラルの対象範囲について、梅村班報告書より抜粋いたしました。御確認をお願いいたします。

【第4回WGより】

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（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（以下、添加物専門調査会での評価）
- ・亜鉛：グルコン酸亜鉛、硫酸亜鉛
- ・セレン：亜セレン酸ナトリウム
- ・マグネシウム：リン酸一水素マグネシウム
- ・ビタミン類：ビオチン

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ります。

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。

1

（参考）

＜食品衛生法（抜粋）＞

（昭和二十二年十二月二十四日法律第二百三十三号）

第四条（略）

2 この法律で添加物とは、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つて使用する物をいう。

3～9（略）

＜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。

＜香料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 香料

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。）であって、食品の着香の目的に使用されるもの。

＜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。

＜食事による栄養摂取量の基準（抜粋）＞（平成 27 年 3 月 31 日厚生労働省告示第 199 号）

ビタミン

（1）脂溶性ビタミン

- ① ビタミン A
- ② ビタミン D
- ③ ビタミン E
- ④ ビタミン K

（2）水溶性ビタミン

- ① ビタミン B₁
- ② ビタミン B₂
- ③ ナイアシン
- ④ ビタミン B₆
- ⑤ ビタミン B₁₂
- ⑥ 葉酸
- ⑦ パントテン酸
- ⑧ ビオチン

ミネラル

（1）多量ミネラル

- ① ナトリウム (Na)
- ② カリウム (K)
- ③ カルシウム (Ca)
- ④ マグネシウム (Mg)
- ⑤ リン (P)

（2）微量ミネラル

- ① 鉄 (Fe)
- ② 亜鉛 (Zn)
- ③ 銅 (Cu)
- ④ マンガン (Mn)
- ⑤ ヨウ素 (I)
- ⑥ セレン (Se)
- ⑦ クロム (Cr)

2 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⁽²⁾。【梅村班報告書より修正】

事務局より：

第4回WGでの御議論を踏まえ、FAO/WHOの「栄養成分の許容上限摂取量の決め方」(参照3)におけるHOIに係る記載を抜粋し、脚注2として欄外に記載いたしました。御確認をお願いいたします。

【第4回WGより】

石見専門委員：

HOIについて、WHOで定義をしているのであればそれで結構ですが、妥当性の観点でWHOの該当箇所と言及する等、WHOのクレジットを入れた方がよいと思います。

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。

【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。」

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

² 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。

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：

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

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。

【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

(参考)

＜梅村班報告書（抜粋）＞

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。

2

(参考)

【第4回WGより】

【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）

つまり、IOM におけるセレンの評価では、言葉は NOAEL ですが実質的には HOI を使っていました。HOI という言葉は新しいかもしれませんが、考え方は新しくはないと思います。

吉田専門委員：

栄養摂取基準では、微量ミネラルのうち、マンガンの上限値は米国での 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、尿中の値で上限値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値になるのでしょうか。

【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」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。

石見専門委員：

HOI について、WHO で定義をしているのであればそれで結構ですが、妥当性の観点で WHO の該当箇所に言及する等、WHO のクレジットを入れた方がよいと思います。また、定義はあまり限定した書き方にしない方がよいと思いますので、梅村班報告書の記載でよいのではないのでしょうか。

吉田専門委員：

HOI の定義は細かくしすぎると使いにくくなってしまうので、梅村班報告書の記載のとおりでよいと思います。

合田専門委員：

HOI を考慮する場合は、多量に摂取をしている状態であり、そこで初めて不純物の影響が出てくるのだと思います。定義において、HOI を使う場合の前提についても、きちんとした記載をするのが大切だと思います。

1

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。すなわち、

- ・UL は「耐容上限量」

- ・ NOAEL は「健康障害非発現量」
- ・ LOAEL は「最低健康障害発現量」

と記載されています。これらについて、追記するか否か、また記載する場合には、本文中での記載か脚注としての記載か、御検討をお願いいたします。

<「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：

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

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

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

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。

12 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。

13 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

(参考)

【第 4 回 WG より】

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でしょうか。

石見専門委員：

バイオアベイラビリティは、腸管における吸収の他、様々な作用機序による栄養成分の生体利用性を含みますので、具体的に「腸管における吸収」等の用語を使用するのが良いと考えます。

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を使われるのが私はいいと思います。

なお、NOAEL や LOAEL の意味も異なるということにも、注意が必要です。また、議論の途中でも、必要に応じて言葉の定義に立ち返ることは重要です。

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。

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（昭和22年法律第233号）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】

事務局より：

本項目は、香料指針の例に倣い、記載いたしました。

（参考）

<香料に関する食品健康影響評価指針（抜粋）>

第1章 総則

第3. 目的

本指針は、香料について、食品衛生法（昭和22年法律第233号）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。

<食品衛生法（抜粋）>

（昭和二十二年十二月二十四日法律第二百三十三号）

第十条 人の健康を損なうおそれのない場合として厚生労働大臣が薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて定める場合を除いては、添加物（天然香料及び一般に食品として飲食に供されている物であつて添加物として使用されるものを除く。）並びにこれを含む製剤及び食品は、これを販売し、又は販売の用に供するために、製造し、輸入し、加工し、使用し、貯蔵し、若しくは陳列してはならない。

第十一条 厚生労働大臣は、公衆衛生の見地から、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、販売の用に供する食品若しくは添加物の製造、加工、使用、調理若しくは保存の方法につき基準を定め、又は販売の用に供する食品若しくは添加物の成分につき規格を定めることができる。

2及び3 （略）

＜食品安全基本法（抜粋）＞

（平成十五年五月二十三日法律第四十八号）

第二十四条 （略）

2 （略）

3 第一項に定めるもののほか、関係各大臣は、食品の安全性の確保に関する施策を策定する
4 ため必要があると認めるときは、委員会の意見を聴くことができる。

第4 評価に際しての基本的な考え方

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
2 における知見に重点を置いた評価を行う。

3 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
4 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
5 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、
6 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
7 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
8 なる場合があることに留意する。【第4回 WG より作成】

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、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。

1

(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。

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 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
- 3 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：

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

2 動物における有害影響の知見

原則として、動物における有害影響の知見は「添加物に関する食品健康影響評価指針」に準ずる。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。

- 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】

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。

（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。

- 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。
- 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。
- 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。
- 7 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。【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」と変更した上で記載いたしましたが、いかがでしょうか。追加、削除等ございませんでしょうか、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) (p54)) 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。」

【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います。

＜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。

1 0 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。

1 1 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。

1 2 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。

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】

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。

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。

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。

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。

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。

(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。

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。

- 1 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
2 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。
- 3 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
4 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
5 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
6 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が
7 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
8 にかかわらず提出するものとする。
- 9 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。
- 10 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
11 までの間保管し、必要に応じ提出できるようにする。
- 12

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」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ると思います。

伊吹専門委員：

それぞれ、次のように修正してはいかがでしょうか。

<1つ目>

現行 「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。」

修正後「4 使用基準又は成分規格の改正に当たっての必要資料に関する留意事項については、以下のとおりとする。」

<2つ目>

現行 「4（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。」

修正後「4（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資料を提出する必要がある。」
（題目に評価に必要な資料などのとっていますが、これらの文言を加えた方がわかりやすいかと思いました。）

<3つ目>

現行 「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。」

修正後「5 提出する資料の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。」

事務局より：

それぞれ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。

<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。

第6 再評価【添加物指針に倣い作成】

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。

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。

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

（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。

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。

1

(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。

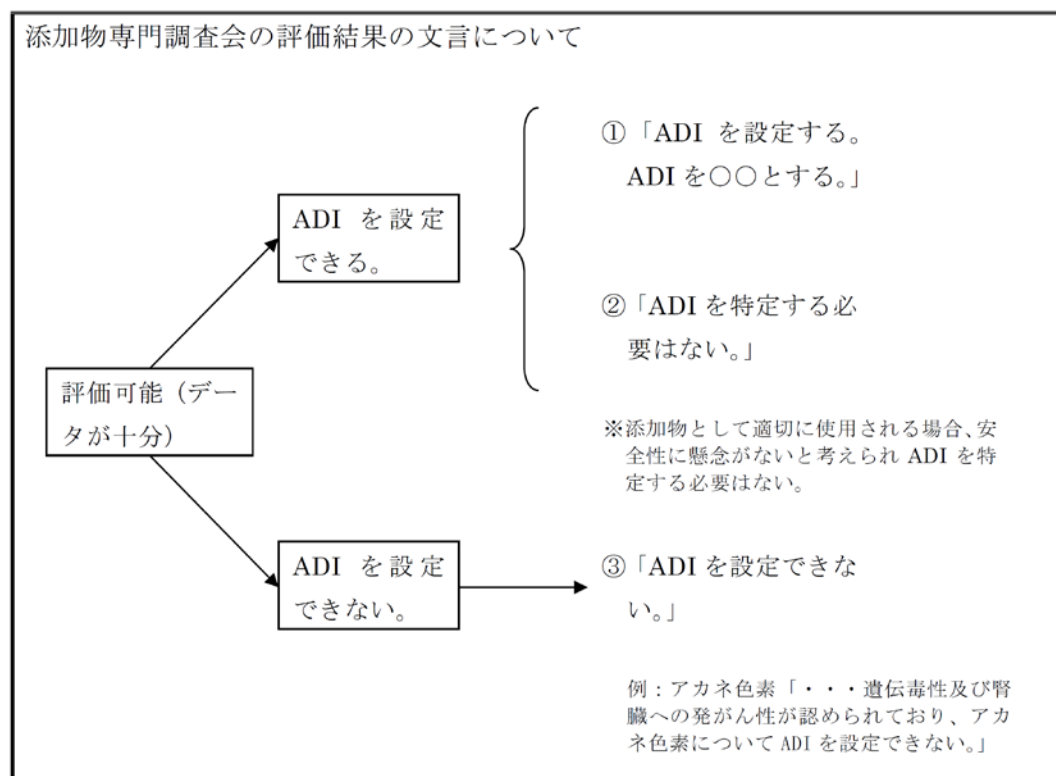
第7 リスク判定

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、代謝及び薬物動力学的数据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。

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。

（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）アレルギー性試験	○	△
（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、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）

6 4 我が国及び国際機関等における評価（関連物質を含む）

7 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）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³の推計（第２章第３を参照）により求めた推定一日摂取量と、推定される 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ある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）

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）最終文では、「推定される ADI を比較した結果等も考慮する。」と、指標としては、暫定的に ADI を用いた書き方になっていますが、WG としてどの指標を用いるか最終的に決定した後、指針全体の記載を整理させていただきたいと存じます。

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：

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。

< 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

- 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

³ 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。

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：

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：

添加物指針の順番で良いと考えます。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。

事務局より：

頂いた御意見を踏まえ、項目の順番について、御検討をお願いいたします。

3

4 1 ヒトにおける知見

5 (1) ヒトにおける影響の１～７の分類

1 **【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よるヒ
2 トにおける影響は、機能的に重要ではない生化学的影響から臓器機能の不
3 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つに分類し、
4 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。(参照
5 3)

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、作成いたしましたが、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。

6 **【梅村班報告書より修正】**

- 7 1 恒常性の範囲内で続発症を伴わない生化学的变化
- 8 2 恒常性の範囲外だが既知の続発症を伴わない生化学的变化
- 9 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
- 10 恒常性の範囲外の生化学的变化
- 11 4 軽度で可逆的な変化を示す臨床的徴候または症状
- 12 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
- 13 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
- 14 7 不可逆的な臓器損傷を示す臨床的徴候または症状

15
16
17 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
18 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
19 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
20 囲外だが既知の続発症を伴わない生化学的变化)をADI設定のための有害
21 影響とできる。

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变化」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。

1

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。」

【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

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。

【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变化

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变化

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变化

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

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

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变化

- 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

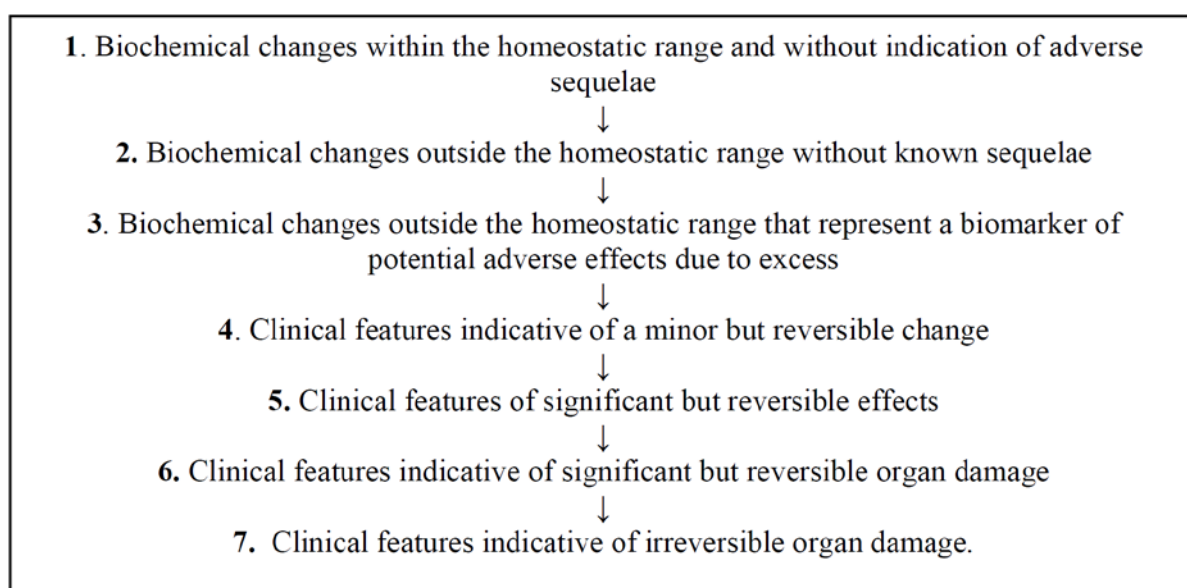
その結果認められる 3（過剰による有害影響の可能性を示すバイオマーカーによって表される恒常性の範囲外の生化学的変化）以上の変化を ADI 設定のための有害影響とする。しかし、十分な情報がある場合は、2（恒常性の範囲外だが続発症の不明な生化学的変化）を ADI 設定のための有害影響とできる。

- 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

（２）エビデンステーブルの作成等（Ａ～Ｃの分類）

【梅村班報告書より抜粋し、第４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、エビデン

1 ステーブルを作成して検討する。

- 2 ・被験者の年齢、性別、健康状態
- 3 ・人種・民族などの背景
- 4 ・研究の規模
- 5 ・対象とする栄養成分の性質
- 6 ・摂取量、摂取期間
- 7 ・背景食
- 8 ・食品、サプリメント、飲料水からの摂取
- 9 ・摂取評価方法
- 10 ・調査のエンドポイント^[1]
- 11 ・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
- 12 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
- 13 及び質的基準^[2]
- 14 ・作用の規模（摂取、乳児、小児、妊婦、授乳婦、高齢者等の集団、他
- 15 の要因との関係）
- 16 ・交絡因子（薬物の使用等）や作用の修飾要因（感受性等）など^[3]

17
18 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）
19 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。

20 また、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、
21 別にとりまとめ、評価を行う。^[4]

22
23 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
24 られており、結果が正しく評価された^[6]研究：^[7]

- 25 ・実験計画の妥当性に関し、一般的な高い水準を有する
- 26 ・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
- 27 ・結果が適切に測定されている
- 28 ・適切に統計学的、分析的手法及び記述がなされている
- 29 ・記述に誤りがない
- 30 ・脱落者に関する明確な記述がなされている
- 31 ・明白なバイアスがない^[8]

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

34 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：

- 35 ・カテゴリーAのすべての基準は満たしていない
- 36 ・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
- 37 考えられる
- 38 ・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

- 1 題の解析が困難である
- 2 C 結果を無効にする可能性のある重要なバイアスがある研究：
- 3 ・計画や解析、記述に重大な誤りのある可能性がある
- 4 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：

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す。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、効果修飾因子だと思いますので、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：

第４回WGを踏まえ、エビデンステーブルについて、４のように、

- ・ 科学的水準の（ＡＢＣ）評価は行わないものの、リスク評価自体には用いる旨
- ・ 症例報告はエビデンステーブルと別に取りまとめる旨

が明確になるよう、記載を整理させていただきました。御確認をお願いいたします。

【第４回WGより】

事務局より：

上述の最後の一文において、「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ないです。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います。

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思っております。

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は思いますが、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います。

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考慮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

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。

1

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。

2

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。

3

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 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ 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 $\mu\text{g}/\text{L}$ （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、毛髪と爪の病理的变化が認められていないと推定される 46 $\mu\text{g}/\text{L}$ （1～5 か月児の哺乳量を 780 mL/日（参照7 8）として換算し、36 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ ）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：カテゴリーAのすべての基準は満たしていない研究。いくつかの欠落はあるものの、大きなバイアスを引き起こさないと考えられる。研究の情報が不十分である可能性があり、研究の限界・潜在的な問題の解析が困難である。

C 結果を無効にするかもしれない重要なバイアスがある研究：計画や解析、記述に重大な誤りのあるかもしれない研究。これら研究には多くの情報の欠落や矛盾があるかもしれない。

<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.

(3) ヒトにおける知見に係る判断について

【梅村班報告書より抜粋し、第4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¹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。また、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留意する必要がある。²

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。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⁴上位1%又は5%をHOIとして用いる。

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：

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

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のが、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だと思います。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、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、摂取量の報告があつて、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いますが、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 % を使うということはあると思います。

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。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。【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：

動物を用いた体内動態試験については、梅村班報告書の記載に加えて、添加物評価指針に準ずる旨の補足を記載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、御検討をお願いいたします。

(参考)

<梅村班報告書（抜粋）>

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。

(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2 安全性に係る知見

1 体内動態試験

平成8年厚生省ガイドラインの「体内動態試験」に準じるほか、以下のとおりとする。

- (1) 被験物質には、添加物又はその同位元素標識体を使用する。なお、同位元素標識体にあつては、標識核種、標識位置等を明確にする。
- (2) げっ歯類1種以上（通常、ラット）及び非げっ歯類1種以上（通常、イヌ）の合計2種以上で実施することが望ましい。

- (3) 投与経路は、原則として経口投与とする。単回投与及び反復投与を行った上、体内での吸収、分布、代謝及び排泄を推定する。なお、正確な吸収率算出等のため、必要に応じて、静脈内投与等による試験を補足する。
- (4) 吸収、分布、代謝、排泄の各段階についての検討に当たっては、有効成分の血中濃度、尿・糞等への排泄量、各臓器内濃度の経時的変化、生体内代謝産物、各段階に影響する要因等についての試験資料が必要である。
- (5) 吸収、分布、代謝及び排泄の結果（最高血漿中濃度、各臓器内濃度の経時的変化、消失半減期等）から、毒性試験において標的となり得る臓器を推定する。その際、動物種差及び種特異性を考慮し、ヒトへの外挿可能性について考察する必要がある。
- (6) 被験物質がラセミ体である場合には、それぞれの光学異性体の体内動態についても、毒性との関連において必要があれば検討することが望ましい。
- (7) 原則として、ヒトで特徴的に生じる代謝物の有無を検討し、必要に応じて、その毒性試験を行う。

(2) 栄養成分関連添加物の化学形態⁽⁴⁾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。**【梅村班報告書より抜粋】**

(3) 乳児、小児、妊婦、授乳婦、高齢者等の集団⁽⁵⁾における評価を行う際、各集団における体内動態の知見がある場合には、それらも考慮する。**【梅村班報告書、第4回WGより作成】**

事務局より：

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”と記載されていまして、その旨を脚注に記載いたしました。

石見専門委員：

「特定の集団」でよろしいと考えます。

【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。

⁴ ビタミン同族体、光学異性体などが想定される。

⁵ 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。

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。

1

（参考）

＜梅村班報告書（抜粋）＞

第4 安全性に係る知見

1 体内動態

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

3

3 毒性試験【梅村班報告書より抜粋し、下線部を追加】

4

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。

5

6

7

事務局より：

梅村班報告書の記載に加え、添加物指針の該当箇所の項目名（下線部）を追記させていただきました。御確認をお願いいたします。

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して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

(参考)

＜梅村班報告書（抜粋）＞

第4 安全性に係る知見

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害影響の知見がある場合にはそれらも考慮する。

2

(参考)

【第4回WGより】（p22 の再掲）

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。

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。

1

(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2 安全性に係る知見

2 毒性試験

(1) 亜急性毒性試験及び慢性毒性試験

- ① げっ歯類1種（通常、ラットが用いられる。）及び非げっ歯類1種（通常、イヌが用いられる。）で実施する。雌雄の動物を原則として同数用いる。
- ② 投与期間は、亜急性毒性試験については28日間、90日間、慢性毒性試験については12か月以上とする。ただし、90日間の試験を行った場合には、28日間の試験は省略できる。
- ③ 被験物質は経口により週7日投与することを原則とする。混餌投与又は飲水投与により行い、困難である場合は強制経口投与を行うことも差し支えない。
- ④ 用量段階は、対照群のほかに少なくとも3段階の投与群を設定する。設定した投与群についてはその根拠を明確にするとともに、その公比は適切なNOAELが求められるものにする。
- ⑤ 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。

- ⑥ 対照群にも観察される自然発生性病変の頻度又は程度が投与により増加した場合、背景データの範囲内であっても、その頻度又は程度に用量相関性がみられる等生物学的な有意差が認められたときは、原則として投与による影響とする。
- ⑦ 神経毒性又は免疫毒性 3 が疑われた場合には、必要に応じ、OECD テストガイドライン、ICH（日米 EU 医薬品規制調和国際会議）ガイドライン等に準拠した追加の試験を検討する。
- ⑧ 毒性試験において認められた所見をどのようにヒトへ外挿するかについては、エンドポイントを機能的変化、非腫瘍性の形態変化、腫瘍性変化、生殖機能の変化等に分けて検討した上で、注意深く考察することが必要である。
- ⑨ 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。
- ⑩ 必要に応じ子宮内暴露相を追加することを検討する。

（2）発がん性試験

- ① げっ歯類 2 種以上（通常、ラット、マウス又はハムスターが用いられる。）で実施する。雌雄の動物を原則として同数用いる。
- ② 投与期間は、原則として経口により週 7 日とし、ラットでは 24 か月以上 30 か月以内、マウスでは 18 か月以上 24 か月以内とする。混餌投与又は飲水投与により行い、困難である場合は強制経口投与を行うことも差し支えない。
- ③ 用量段階は、対照群のほかに少なくとも 3 段階の投与群を設定する。設定した投与群についてはその根拠を明確にするとともに、その公比は適切な NOAEL が求められるものにする。
- ④ 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。
- ⑤ 発がん性が陽性の場合、遺伝毒性が陽性であり、遺伝毒性発がん物質と判断されるとき、原則として ADI の設定はできないが、遺伝毒性が陰性であり、非遺伝毒性発がん物質であることが明らかなきときは、ADI を設定できる。また、評価対象添加物に遺伝毒性が疑われる不純物又は副生成物がやむを得ず生成又は残留する場合においても、必要な検討を行った上で当該添加物の ADI の設定が可能なきときがある（第 1 章第 4 の 3 及び 4 を参照）。
- ⑥ 病変の発生率が比較的低い場合、発がん性の評価に際して、良性腫瘍性病変及び悪性腫瘍性病変の合計又は前がん病変並びに良性腫瘍性病変及び悪性腫瘍性病変の合計により有意差検定を行い、発がん性の有無を評価することがある。特にげっ歯類に好発する内分泌系腫瘍の増加については、前がん病変を含めて発がん性を評価することが望ましい。
- ⑦ 腫瘍の非好発部位における腫瘍の増加が認められた場合又は稀な腫瘍の増加が認められた場合においても、発がんのメカニズムも含めて評価することが望ましい。
- ⑧ がんの発生を修飾する因子（体重増加抑制又は生存率の低下）を考慮して評価を行う。

- ⑨ 動物種に特有の毒性所見（例えば、げっ歯類に特異的な甲状腺濾胞上皮の肥大、過形成及び腫瘍、雄ラットに特異的な腎障害及び腫瘍）については、この特性に留意する必要がある。
- ⑩ 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、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。
- ⑪ 必要に応じ子宮内暴露相を追加することを検討する。

(3) 1 年間反復投与毒性／発がん性併合試験

(1) 及び (2) の留意事項に準じる。

(4) 生殖毒性試験

平成 8 年厚生省ガイドラインの「繁殖試験」に準じるほか、以下のとおりとする。

- ① げっ歯類 1 種以上（通常、ラットが用いられる。）で実施する。雌雄の動物を原則として同数用いる。
- ② 被験物質は経口により週 7 日投与することを原則とする。混餌投与又は飲水投与により行い、困難である場合は強制経口投与を行うことも差し支えない。
- ③ 用量段階は、対照群のほかに少なくとも 3 段階の投与群を設定する。設定した投与群についてはその根拠を明確にするとともに、その公比は適切な NOAEL が求められるものにする。
- ④ 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。
- ⑤ 神経毒性又は免疫毒性が疑われた場合には、必要に応じ、OECD テストガイドライン、ICH ガイドライン等に準拠した追加の試験を検討する。

(5) 出生前発生毒性試験

平成 8 年厚生省ガイドラインの「催奇形性試験」に準じて以下のとおり行うが、投与期間は、少なくとも着床日から出産予定日の前日までとし、妊娠動物に連日投与することとする。

- ① げっ歯類 1 種以上（通常、ラットが用いられる。）及び非げっ歯類（通常、ウサギが用いられる。）の合計 2 種以上で実施する。
- ② 被験物質は経口により強制投与する。
- ③ 用量段階は、対照群のほかに少なくとも 3 段階の投与群を設定する。設定した投与群についてはその根拠を明確にするとともに、その公比は適切な NOAEL が求められるものにする。

(6) 遺伝毒性試験

平成 8 年厚生省ガイドラインの「変異原性試験」に準じるが、狭義の「変異原性」に限定されることなく、遺伝毒性全般に係る試験結果を基に評価を行うこととする。なお、標準的組合せ（「微生物を用いる復帰突然変異試験」、「哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験」及び「げっ歯類を用いる小核試験」）を構成する試験のうち「哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験」については、マウスリンフォーマ TK 試験 (MLA) 又は *in vitro*

小核試験をもって代えることができる。また、標準的組合せの結果を補足するための追加試験としては、平成8年厚生省ガイドラインに例示されているもののほか、単細胞ゲル電気泳動試験（コメット試験）、in vivo トランスジェニック動物突然変異試験が例として挙げられる。

ただし、標準的組合せを構成する試験のいずれかにおいて、技術的な制約から実施できないような場合においては、その理由について科学的な根拠に基づき説明を受けた上で、国際的にもバリデーションが行われ妥当性が確認されている試験を代替試験として評価を行う。

試験結果の判断手順は以下のとおり。

- ① 「微生物を用いる復帰突然変異試験」で陽性である場合においては、遺伝子突然変異又はDNA損傷を指標とするin vivo 試験（コメット試験、in vivo トランスジェニック動物突然変異試験等）の結果を十分考慮し、総合的に判断を行う。
- ② 「哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験」で陽性であり、その作用が「げっ歯類を用いる小核試験」でも確認された場合においては、遺伝毒性は陽性であると判断することができる。
- ③ 「哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験」で陽性であっても、高用量まで適切に行われた「げっ歯類を用いる小核試験」（標的臓器が暴露されている証明があることが望ましい。）で陰性であれば、遺伝毒性は陰性であると判断することができる。

（7）アレルゲン性試験

平成8年厚生省ガイドラインの「抗原性試験」を参考とする。化学物質を経口的に摂取した場合のアレルギー誘発能を予測する方法は十分に確立されておらず、特に、即時型アレルギーの誘発性を予測し得る方法は未確立であるが、添加物に係る知見、使用形態等を考慮した上で、専門家が適切と判断した感作及び惹起方法で試験を実施するべきである。当面は、少なくとも遅延型アレルギーを指標とするアレルゲン性試験を実施する必要があるが、モルモットを用いた皮膚感作性試験（例：OECDテストガイドライン406のうちマキシミゼーション試験（GPMT））又はマウスを用いたリンパ節反応試験（例：OECDテストガイドライン429（局所リンパ節試験（LLNA）））を利用することができる。

なお、タンパク質を構成成分とする添加物のアレルゲン性の評価については、「遺伝子組換え食品（微生物）の安全性評価基準（平成20年6月26日食品安全委員会決定）」に準じて行うこととする。

（8）一般薬理試験

平成8年厚生省ガイドラインの「一般薬理試験」に準じる。

（9）その他の試験

亜急性毒性試験等において神経毒性が疑われた場合には、必要に応じ、OECDテストガイドライン等に準拠した追加の試験を行う。亜急性毒性試験等において免疫毒性が疑われた場合には、必要に応じ、ICHガイドライン等に準拠した追加の適切な免疫機能試験を行う。また、既知の知見からヒトにおいて免疫毒性を示す可能性が疑われる場合においても、必要に応じ、免疫機能試験を行うことを求める。

第3 一日摂取量の推計

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栄養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。
【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に基づく平均体重を用いて推定する。**【事務局にて作成】**

事務局より：

梅村班報告書の記載について、下線部へ修正させていただき、最後に一文を付け加えさせていただきましたが、いかがでしょうか。御検討をお願いいたします。

上西専門委員：

上記の段落の上から2文目（波線部）：

「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。」
については、「過小」だけではなく、「過大」は考慮しなくてもよいのでしょうか。

事務局より：

頂いた御意見を踏まえ、文章を修正するか否か、また修正する場合には修文案について、御検討をお願いいたします。

事務局より：

摂取量の推計について、上記の他、追加すべき記載等ございませんでしょうか、御検討をお願いいたします。

【第4回WGより】

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ね。食習慣との関連で考える必要性があるのでしょうかね。日本人のヨウ素と同じ考え方です。

1

(参考)

<梅村班報告書(抜粋)>

第5 一日摂取量の推計等

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

2

(参考)

<食品健康影響評価に用いる平均体重の変更について(平成26年3月31日食品安全委員会決定)(抜粋)>

2. 今後の対応方針

- (1) 原則として、食品健康影響評価に用いる平均体重を統一する。
- (2) 上記(1)で用いる平均体重は、厚生労働省の行う暴露評価との整合性を図る観点から、国民平均：55.1 kg、高齢者(65歳以上)：56.1 kg、妊婦：58.5 kg、小児(1～6歳)：16.5 kg とする。
- (3) ただし、ガイドライン等において使用する体重が指定されているものについては、それを用いることとする。

3

(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4 一日摂取量の推計

- 1 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留意する。原則として、使用対象食品の一日摂取量に添加物の使用量を乗じて求める。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。なお、推定一日摂取量は、体重 50 kg と仮定して推定する。

- 2 推定一日摂取量と、毒性試験から求められる ADI を比較した結果について考察する。なお、考察に当たっては、同種の添加物等が併せて摂取される場合等の安全性についても、累計した推定一日摂取量とグループ ADI とを比較すること等により、必要に応じて検討する。
- 3 我が国の食物摂取の実態を踏まえ、栄養成分の過剰摂取や電解質バランスへの影響等についても、必要に応じて検討する。

第 4 食品健康影響評価

- 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、総合的に評価することを基本とする。原則として、ADI の設定は、ヒトにおける知見により求められる NOAEL 又は LOAEL を根拠に評価を行う。【梅村班報告書より修正】
- 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害影響が特定でき、NOAEL 又は LOAEL が設定できる場合には、認められる有害事象や推定一日摂取量を勘案し、ADI を設定する。ヒトにおける知見において NOAEL 又は LOAEL 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。【梅村班報告書より修正】

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⁹⁾ には、ADI を設定する必要はない。

⁹ 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。

【第4回WGより】

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。

合田専門委員：

その代謝経路の飽和に関する考え方に賛成です。

石見専門委員：

有害影響は、今はなくても将来発現する可能性があるので、指針に記載するとすれば、「現時点では」という言葉を入れておく必要があると思います。

1

(参考)

＜梅村班報告書（抜粋）＞

第6 食品健康影響評価

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。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⁹には、ADI を設定する必要はないと考える。

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。

1

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。

【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值。（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 があるので、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。

すが、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：

食品健康影響評価の方針について、今のところの記載として、梅村班報告書のままとさせていただきますが、よろしいでしょうか、御検討をお願いいたします。

【第4回WGより】

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) 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) 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) 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。

吉田専門委員：

食事摂取基準では、動物実験の結果よりも、ヒトの知見を優先しています。動物実験はあくまで動物実験で、ヒトに外挿すると必要量を下回ってしまうこともあり、動物からヒトへの外挿はあまりしていません。動物で有害影響が出ていても、ヒトで出ていなければ、ヒトのデータを使っています。

また、HOI はできれば使いたい手法だと思います。

梅村専門委員：

研究班では、HOI のような指標はどちらかというと入手しやすく、利用頻度は高いのではないかと考えていました。

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 は NOAEL 又は LOAEL から求められる 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 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。【梅村班報告書より修正】

事務局より：

梅村班報告書から、下線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

か。

1

事務局より：

本項目は、今のところの記載として、梅村班報告書の抜粋（HOI から ADI を求める）とさせていただいておりますが、「HOI から ADI を求める」か、又は「HOI は HOI として示す」がよいか、御検討をお願いいたします。

【第4回WGより】

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。

石見専門委員：

HOI を用いて UL とすると明記すれば問題ないと考えます。

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じがあります。

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。

2

(参考)

<梅村班報告書（抜粋）>

第 6 食品健康影響評価

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

- 4 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⁽⁶⁾や推定一日摂
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】

事務局より：

一文目の記載について、梅村班報告書の「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、」は、1 と重複するため、削除させていただきました。

また、「ヒトにおける必要量」に、脚注を付し、食事摂取基準について欄外に記載させていただきました。御確認をお願いいたします。

事務局より：

波線部（1 つ目）「メタアナリシス」についても、他の知見と同様に、A～C の分類を行いますでしょうか。その場合、どれに該当するかは、その報告によって異なることになりますでしょうか。

また、例えば B 評価に分類されたメタアナリシスに関する論文と、A 評価に分類された RCT に関する論文がある場合、どちらをより重視すべきでしょうか。それによって、上記の記載を修正する必要があるかと存じます。

石見専門委員：

メタアナリシスでは各論文の結果の妥当性について重み付けをして解析しているので A～C の分類は必要ないと考えます。メタアナリシスの結果は RCT の上位になると考えます。

事務局より：

波線部（2 つ目）について、安全係数、不確実係数の設定については、今のところの記載では、梅村班報告書の抜粋「適切な安全係数を適用する必要がある」とさせていただいておりますが、「安全係数」とするか、「不確実係数」とするか、又は併記するかも含め、追記修正等の必要はございますでしょうか、御確認をお願いいたします。

⁶ 「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。

【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」)。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

5 第2章 第2「2 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。【梅村班報告書より下線部へ修正】

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）」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。【梅村班報告書より下線部へ修正】

7 乳児、小児、妊婦、授乳婦、高齢者等における評価は、ヒトでの各集団に

- 1 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
2 用いて集団における差異を検討する。【梅村班報告書より下線部へ修正】

事務局より：

上記に関連して、各集団間の上限値の換算については、今のところ、記載はございませんが、特に記載すべき事項等がないか、御検討をお願いいたします。

【第4回WGより】

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います。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います。

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います。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

(参考)

<梅村班報告書(抜粋)>

第6 食品健康影響評価

「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。

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。

2

(参考)

【第4回WGより】

【各集団における上限値設定の必要性について】

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るため、ケースバイケースで判断することになると思います。

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）

柴田専門委員：

ハイリスク集団については、適切なデータがない場合に設定しないこともありますが、それよりも、暫定でも上限値を設定したほうがよいと思います。

梅村専門委員：

動物実験で補完できるかどうか難しいところです。

柴田専門委員：

動物実験は、定性的な評価にとどめ、定量的な評価には使わない方がよいと思います。

石見専門委員：

ヒトでのハイリスクグループについては、データがないことが多いです。動物実験で過剰摂取の影響が出ていたら、注意が必要だと思います。

- 1
2 8 動物試験に基づく ADI の設定等に係る基本的な考え方は、「添加物に関す
3 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】

事務局より：

本項目「第4 食品健康影響評価」について、梅村班の報告書の記載（上記の1～7）に加え、8として、動物試験に基づくものは添加物指針に準ずる、と記載させていただきましたが、いかがでしょうか。御確認をお願いいたします。

4

（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

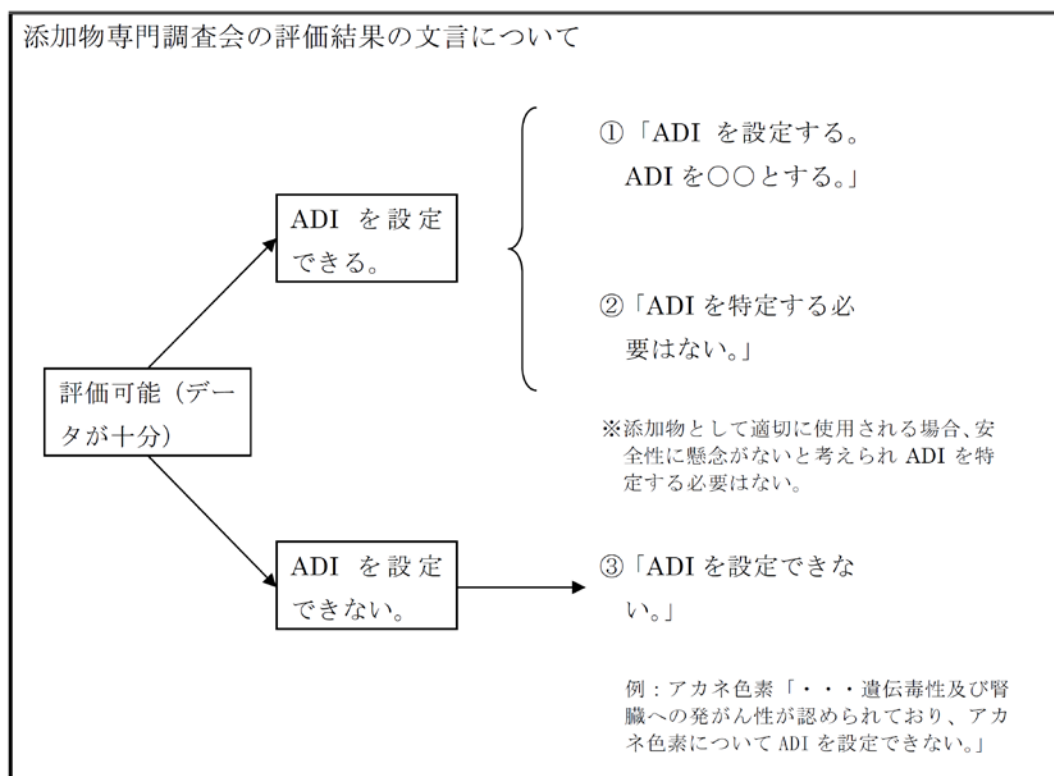
第7 リスク判定

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、代謝及び薬物動力学的数据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。

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 ＜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ロジーサーチ、「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