

平成 29 年 7 月 12 日

食品安全委員会

委員長 佐藤 洋 殿

栄養成分関連添加物ワーキンググループ

座長 頭金 正博

「栄養成分関連添加物に関する食品健康影響評価指針」について

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、食品安全委員会は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されています。今般、当ワーキンググループにおいて、別添のとおり「栄養成分関連添加物に関する食品健康影響評価指針」を取りまとめましたので報告します。

栄養成分関連添加物に関する 食品健康影響評価指針

2017年7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.....	4
第1 背景.....	4
第2 定義.....	5
第3 目的.....	6
第4 評価に際しての基本的な考え方	6
第5 評価に必要な資料等の考え方.....	7
第6 再評価	8
第2章 各論.....	8
第1 評価対象品目の概要	8
第2 安全性に係る知見.....	9
1 体内動態	9
2 ヒトにおける知見.....	9
3 毒性試験	12
第3 一日摂取量の推計.....	12
第4 食品健康影響評価.....	13
＜別紙1：略称＞	15
＜別紙2：FAO/WHOにおける関連部分＞	16
＜参照＞	19

＜審議の経緯＞

2016 年 10 月 17 日 第 4 回栄養成分関連添加物ワーキンググループ
2016 年 11 月 24 日 第 5 回栄養成分関連添加物ワーキンググループ
2016 年 12 月 22 日 第 6 回栄養成分関連添加物ワーキンググループ
2017 年 1 月 13 日 第 7 回栄養成分関連添加物ワーキンググループ
2017 年 2 月 1 日 第 8 回栄養成分関連添加物ワーキンググループ
2017 年 3 月 28 日 第 644 回食品安全委員会（報告）
2017 年 3 月 29 日から 4 月 27 日まで 国民からの意見・情報の募集
2017 年 7 月 12 日 栄養成分関連添加物ワーキンググループ座長から食品安全委員会委員長へ報告
2017 年 7 月 18 日 第 658 回食品安全委員会（報告）

＜食品安全委員会委員名簿＞

(2017 年 1 月 6 日まで)

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

(2017 年 1 月 7 日から)

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

＜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）

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）、「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）（参照1）及び「香料に関する食品健康影響評価指針」（平成28年5月17日）を策定した。

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り、さらに、食品健康影響評価に当たっては、栄養素であることを考慮する必要があるため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¹⁾）」という。）（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。

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⁽²⁾の「A Model for Establishing Upper Levels of Intake for Nutrients and Related Substances Report of a Joint FAO/WHO Technical Workshop on Nutrient Risk Assessment」（栄養成分の許容上限摂取量の決め方）（参照3）及びFAO/WHO

¹ その時点における最新版を参照する。

² 本文中で用いられた略称については、別紙1に名称等を示す。

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（IOM³/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）

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。

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もの。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⁴も含む。

2 追加上限量（ULadd : Upper Intake Level for addition）

栄養成分関連添加物の評価に用いる通常の食事以外からの平均的な摂取量であって、長期にわたり摂取したとしても健康障害をもたらすリスクがないとみなされる摂取量の上限を与える量。なお、「平均的な摂取量であって、長期にわたり摂取したとしても健康障害をもたらすリスクがないとみなされる摂取量の上限を与える量」を耐容上限摂取量（UL:Tolerable Upper Intake Level）という。

3 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。ヒトにおける知見についても、この考え方を基本とする。

4 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。ヒトにおける知見についても、この考え方を基本とするが、症例報告等からも得ることができる。

5 エンドポイント

³ 現在の名称は、National Academy of Medicine（NAM）である。

⁴ 対象品目の評価を行う際、併せて考慮することが科学的に妥当と考えられる物質。例えば、塩基部分が異なるミネラル化合物、ビタミン誘導体、対象品目の代謝物が考えられる。

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

6 最大観察摂取量 (HOI : Highest Observed Intake)

適切な科学的水準の研究 (介入研究も含む)、摂取量に関する知見等において報告されている、ヒトにおける最大摂取量。本指針では、原則として、ヒトにおける有害影響が出ていない場合に求められる⁵⁾。

7 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有害影響がないと推定される一日当たりの摂取量。

8 不確実係数 (UF : Uncertainty Factor)

ある物質について ULadd 等を設定する際、NOAEL や LOAEL に対して更に不確実性を考慮するために用いる係数。なお、ある物質について ADI 等を設定する際、NOAEL や LOAEL に対して更に安全性を考慮するために用いる係数を安全係数 (SF : Safety Factor) という。

第3 目的

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

第4 評価に際しての基本的な考え方

評価に際しての考え方については、第 2 章各論に示すほか、以下のとおりとする。

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

なお、動物試験については、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等において、有害作用メカニズムの推定、バイオマーカーの妥当性の検討等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。

2 乳児、小児、妊婦、授乳婦、高齢者等の特定の集団における評価は、必要に応じて行うこととし、その際、各集団における有害影響の知見がある場合

⁵⁾ なお、国際的には、FAO/WHO(2006) (参照 3) の 113 ページにおいて、HOI の説明として、“The highest observed intake (HOI) is derived only when no adverse health effects have been identified. It is the highest level of intake observed or administered as reported within (a) study(ies) of acceptable quality.” と記載されている。

には、それらも考慮する。

- 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。
- 4 医薬品の開発等他の分野において広く一般的に実施され、栄養成分関連添加物でも実施が推奨されるような *in vitro* 試験等（例えば、動物を用いた試験において代謝物による有害作用が懸念される場合、ヒト培養細胞を用いた *in vitro* 試験やヒトの代謝酵素を用いた *in vitro* 試験等により、ヒトへの外挿を検討する）は、必要に応じて検討することが望ましい。
- 5 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（食品中における安定性を含む。）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 現在、JECFA 等でほとんど利用されておらず、食品安全委員会においても一般的に利用されていない試験（遺伝子改変動物を利用した試験等）は、慎重な取扱いが必要である。

第5 評価に必要な資料等の考え方

評価に必要とされる資料の範囲や留意事項については、第2章各論に示すほか、以下のとおりとする。

- 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ときには、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ものである場合には、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が行われていないものである場合には、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。

- 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。
- 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、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、栄養成分関連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ことから、当該資料の信頼性等にかかわらず提出するものとする。
- 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。
- 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までの間保管し、必要に応じ提出できるようにする。

第6 再評価

許可された栄養成分関連添加物であっても、有害な影響を及ぼす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、当該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。

第2章 各論

評価の考え方の詳細等は第1以降に示すとおりであり、評価に必要な資料は次のとおりとする。

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

第1 評価対象品目の概要

- 1 名称及び用途
- 2 起源又は発見の経緯
- 3 我が国及び諸外国における使用状況（関連物質を含む。）
- 4 我が国及び国際機関等における評価（関連物質を含む。）
- 5 物理化学的性質

化学名（和名、英名及び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⁽⁶⁾の推計（第3を参照）により求めた推定一日摂取量と、推定される ULadd 等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）

第2 安全性に係る知見

1 体内動態

- (1) 動物の栄養要求性や吸収性はヒトと異なる場合があることから、原則として、ヒトにおける体内動態を検討した知見を重視する。ただし、ヒトにおける体内動態の知見が十分得られない場合は、各栄養成分に関してヒトの体内動態を予測するのに適した科学的根拠のある動物種の知見、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、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、最終評価の根拠に動物の試験を用いる場合には、毒性評価に用いた当該動物種の体内動態の知見を考慮する。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。
- (2) 栄養成分関連添加物の化学構造⁽⁷⁾が利用性や有害作用に影響する可能性があることから、化学構造による代謝・作用の類似点や相違点を検討する必要がある。
- (3) 乳児、小児、妊婦、授乳婦、高齢者等の特定の集団⁽⁸⁾における評価は、必要に応じて行うこととし、その際、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。

2 ヒトにおける知見⁽⁹⁾

「ヒトにおける知見」においては、(1)、(2) 及び (3) に基づいてエビデンステーブル、症例報告、メタアナリシスといった知見についてまとめ、

⁶ 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。

⁷ ビタミン同族体等が想定される。

⁸ なお、FAO/WHO(2006)（参照3）では、106 ページの Table 7-2 において、“For what subpopulations are there sufficient data to establish a UL?”、“Examine data for groups such as children of different ages, pregnant women, young adults.”と、subpopulation が用いられている。

⁹ 本項目におけるヒトにおける影響の分類、エビデンステーブルの作成等については、FAO/WHO(2006)（参照3）の考え方を参考にした。なお、別紙2に、関連部分を示す。

考察するとともに、NOAEL や LOAEL の根拠や判断、またそれらに係る考察等について、記載する。NOAEL や LOAEL が得られない場合は、HOI を検討するための資料が必要となる。

(1) ヒトにおける影響の 1～7 の分類

ヒトへの有害影響につながる一連の事象の中で、栄養成分関連添加物の摂取が引き起こす測定可能な変化は、機能的に重要ではない生化学的影響から臓器機能の不可逆的な障害まで幅広いことから、ヒトにおける影響を次の 7 つに分類し、当該栄養成分関連添加物による影響がどれに該当するかを判断する。(参照 3)

- 1 恒常性の範囲内で後に続く有害影響¹⁰が示唆されない生化学的变化
- 2 恒常性の範囲外だが、後に続く既知の有害影響のない生化学的变化
- 3 恒常性の範囲外であって、過剰摂取による潜在的な有害影響のバイオマーカーとなる生化学的变化
- 4 軽度で可逆的な変化を示す臨床的特徴
- 5 重大であるが可逆的な影響の臨床的特徴
- 6 重大であるが可逆的な臓器損傷を示す臨床的特徴
- 7 不可逆的な臓器損傷を示す臨床的特徴

その結果、3（恒常性の範囲外であって、過剰摂取による潜在的な有害影響のバイオマーカーとなる生化学的变化）以上の変化を ULadd 等設定のための有害影響とする。なお、十分な情報がある場合は、2（恒常性の範囲外だが、後に続く既知の有害影響のない生化学的变化）を ULadd 等設定のための有害影響とできる。

(2) エビデンステーブルの作成等（A～C の分類）

得られたヒトにおける影響に関する知見について、次のような項目に関してまとめ、エビデンステーブルを作成する。

なお、調査のエンドポイントに係る記載に当たっては、国際機関の評価書等を参考とすることができる。

- ・被験者の年齢、性別、健康状態及び人種的・民族的背景
- ・研究の規模
- ・対象とする栄養成分の特性
- ・摂取量
- ・摂取期間

¹⁰ 「後に続く有害影響」について、FAO/WHO(2006)（参照 3）の 30 ページでは、“adverse sequelae”と記載されている。

- ・背景食由来の摂取量及び各摂取源（食品、サプリメント、飲料水）由来の摂取量（該当する場合）
- ・摂取評価方法
- ・調査のエンドポイント
- ・摂取量と反応（有害影響）の関係
- ・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）
- ・影響の大きさ（摂取量、集団（乳児、小児、妊婦、授乳婦、高齢者等）及びその他の要因との関係）
- ・交絡因子（薬物の使用等）や効果修飾因子（感受性等）
- ・研究デザイン（RCT、コホート研究、症例対照研究等の別）
- ・評価したヒトにおける影響の1～7の分類
- ・評価した科学的水準（A～Cの分類） など

エビデンステーブルに含める知見については、研究デザインと研究の質の程度に基づき、以下のA～Cに分類する¹¹⁾。

なお、メタアナリシス及び症例報告に関しては、エビデンステーブル作成の対象には含めず、それぞれ別に取りまとめる。

- A 研究の質が一定レベル以上であって、偶然性、バイアス、交絡因子が適切に制御された試験デザインの研究（例：無作為割付比較介入試験（RCT：Randomized Controlled Trial）、二重盲検法等により実施された研究）
- B 研究の質が一定レベル以上であって、偶然性、バイアス、交絡因子が概ね制御された試験デザインの研究（例：コホート研究、症例対照研究）
- C A又はBに該当しない研究

（３）ヒトにおける知見に係る判断について

ヒトにおける有害影響は一つの知見から判断することが困難である場合が多いことから、（１）及び（２）を踏まえて最終的なNOAEL又はLOAELを判断する際には、個々の知見の科学的水準を考慮することに加えて、複数の知見がある場合には総合的に判断する。その際、メタアナリシスに関

¹¹⁾ A～Cの分類は、次のような点を考慮して行う。

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

する知見を重視する。

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

また、研究デザインや結果の記述内容といった、(2) で A～C に分類した科学論文としての質のみならず、人種・民族、地域等の要因が効果修飾因子となる場合があることから、評価に当たっては留意が必要である。

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

乳児、小児、妊婦、授乳婦、高齢者等の特定の集団における評価は、必要に応じて行うこととし、その際、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。

3 毒性試験

原則として、動物における有害影響の知見は「添加物に関する食品健康影響評価指針」第 2 章 第 2 「2 毒性試験」に準ずる。乳児、小児、妊婦、授乳婦、高齢者等の特定の集団における評価は、必要に応じて行うこととし、その際、各集団に相当する動物における有害影響の知見がある場合には、それらも考慮する。なお、動物を用いた試験における対照群の設定方法については、栄養成分関連添加物を被験物質とした試験と非栄養成分を被験物質とした試験で異なる場合があることに留意する。

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。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。

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、ULadd 等の設定は、ヒトにおける知見により求められる NOAEL 又は LOAEL を根拠に行う。
- 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、認められる有害影響や推定一日摂取量を勘案し、ULadd 等を設定する。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 と動物のデータを併せて検討することができる。HOI が、動物の NOAEL から適切な不確実係数等を用いて求められる値よりも高い場合には、HOI を ULadd 等の設定の根拠に用いることを基本とする。HOI が、動物の NOAEL から適切な不確実係数等を用いて求められる値よりも低い場合には、動物における NOAEL の根拠となる有害影響のヒトへの外挿性を検討し、総合的に評価する。ただし、十分な知見がある上でヒト及び動物における知見のいずれにおいても有害影響が認められない場合には、ULadd 等を設定する必要はない。
- 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 ULadd 等は NOAEL 又は LOAEL から求められる ULadd 等と異なる指標であること、及びヒトの知見における NOAEL 又は LOAEL から求められる ULadd 等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。なお、HOI を用いた場合には、その旨を明記する。
- 4 ULadd 等を設定する際には、知見の背景要因や研究の質のばらつき等を考慮し、メタアナリシスから得られた知見を重視し、また第2章 第2「2 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、適切な不確実係数等を適用する必要がある。また、ヒトにおける必要量¹²⁾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。
- 5 第2章 第2「1 体内動態」の項において、化学構造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 ULadd 等を設定するものとする。それ以外の場合は、必要に応じて効力（国際単位、IU）や相当量として評価する。
- 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¹¹⁾」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。

¹²⁾ 「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。

- 7 乳児、小児、妊婦、授乳婦、高齢者等の特定の集団における評価は、ヒトでの各集団における知見を重視するが、特別なエビデンスがない場合は動物の知見を用いて集団における差異を検討する。
- 8 動物試験に基づいて評価した結果、ADIを設定する場合の基本的な考え方は、「添加物に関する食品健康影響評価指針」第1章 第7に準ずる。

<別紙 1 : 略称>

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

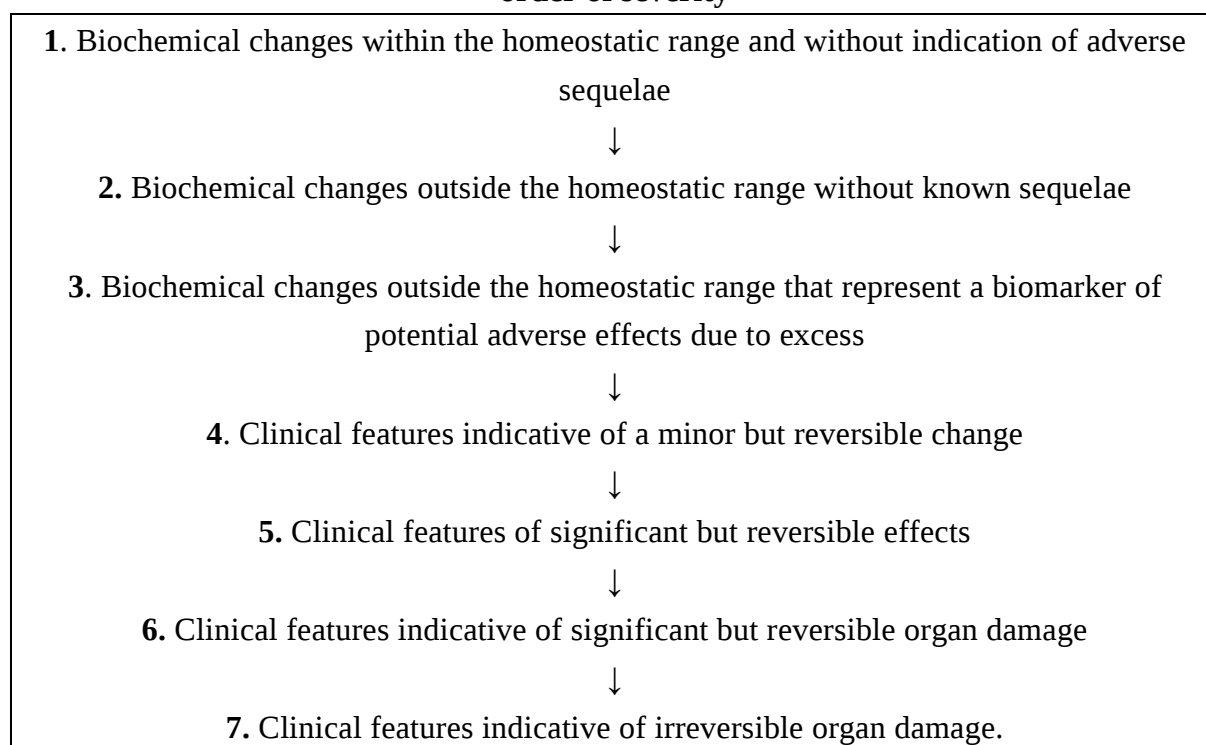
<別紙 2 : FAO/WHO（参照 3）における関連部分>

① ヒトにおける影響の 1 ～ 7 の分類（参照 3 の p29）

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. Figure 3-3 shows the sequence of the observable effects—from initial non-specific biochemical changes to clear irreversible clinical outcomes (Renwick et al., 2004).

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

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）（参照 3 の p45）

In addition to extracting specific information as described above, one can assign a single overall quality grade to each study: e.g. either A, B, or C. Box 4-2 lists useful categories for a single summary rating of study quality. This approach provides a generic rating system for study quality that is applicable to each type of study design but does not replace the multi-component rating suggested above. Variations of this approach are widely used by many healthcare technology assessment organizations.

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

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

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

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

③ エビデンステーブルに掲載する項目の例（参照 3 の p48）

4.2.4 Summarizing and presenting results

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

Overall, the summary from the nutrient substance hazard identification process contains all relevant information and documentation on the approaches used. At a minimum, the presentation of findings should include a summary description that includes the information listed in Box 4-4.

Box 4-4. Information Important to the Review of Individual Studies
● Subjects' age, sex, health, race/ethnic background (or, in the case of animal studies, species and strain) ● Size of study ● Nature of nutrient substance studied ● Range of intakes ● Duration of intakes ● Background diet and intakes from (as applicable) food, supplements, and water ● Intake assessment method(s) ● Characteristics of the nutrient substance studied ● Endpoints investigated ● Relationship between intake and response (i.e. adverse health effect) ● Nature of critical adverse health effect (validation and quality criteria for the selected endpoint, i.e. biomarker of effect or clinically observable effect) and why selected ● Effect size (relationship with intake, subgroups, other factors) ● Confounders (e.g. susceptibility, use of medications) and effect modifiers

<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, Report issued on 13 January 2006
- ⁴ 株式会社三菱化学テクノロジー、**「添加物のうち、加工助剤（殺菌剤、酵素、抽出溶媒等）及び栄養成分に関するリスク評価手法の開発に関する調査・研究」報告書**（平成 27 年 3 月）
- ⁵ 梅村 隆志ら、平成 27 年度 食品健康影響評価技術研究「栄養成分・加工助剤に関するリスク評価方法の確立に関する研究」（課題番号 1502）平成 28 年 3 月

栄養成分関連添加物に関する食品健康影響評価指針に関する審議結果（案）
 についての意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成 29 年 3 月 29 日～平成 29 年 4 月 27 日

2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送

3. 提出状況 3 通

4. 意見・情報の概要及び栄養成分関連添加物ワーキンググループの回答

	意見・情報の概要※	ワーキンググループの回答
1	新しいガイドラインはデンマークも重要であると考えております。国際的に足並みをそろえるためにも、新ガイドラインの共有を WTO や SPS 審議会にて共有するようお願いします。	SPS 協定においては、加盟国は、衛生植物検疫措置のうち提案された衛生植物検疫上の規制（sanitary or phytosanitary regulation）について、国際的な基準、指針若しくは勧告が存在しない場合又は当該提案された規制の内容が国際的な基準、指針若しくは勧告の内容と実質的に同一でない場合において、当該規制が他の加盟国の貿易に著しい影響を及ぼすおそれがあるときは、当該規制について事務局を通じて他の加盟国に通報することとされています。本件はこれまで実施してきた食品健康影響評価の考え方の明確化を図るものであり、これまでの運用を新たに見直すものではないことから、WTO SPS 通報は不要であると考えています。
2	（頂いた御意見から、栄養成分関連添加物に関連が深いと目された箇所を抜粋して掲載しています。） 安定安全としてビタミンC、Eの併用での安全健全構築した日本知的所有権保存の食品保存方法と添加物としてのビタミン利用維持世界推進合意廃棄回避を求めます。	御意見ありがとうございました。
3	○第2定義ー2。最大投与量で有害影響がない場合でも NOAEL となるのか。LOAEL があって NOAEL が定まるのではないか。 厚生労働省定義の 1 3 ミネラルは元素を意味している。ミネラル化合物という日本語があるのか。	ある動物試験において、最大投与量でも有害影響が認められなかった場合、最高用量 NOAEL としています。 なお、本指針案においては、ヒトに関する研究において最大投与量で有害影響がない場合は、原則、HOI として検討することとしています。

ADI の一生涯とは何歳からのものか。	本指針案では、評価の対象となる栄養成分関連添加物の本質が金属元素である場合、その金属元素を含む化合物をミネラル化合物と表記したものです。 本指針案の第1章 第2「定義」の7に記載のとおり、ADIは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有害影響がないと推定される一日当たりの摂取量を表すものとして用いています。
○第4 基本的考え方。相互作用についてはミネラル間などでは検討しないのか。 遺伝子改変動物と遺伝子組み換え動物の違いは何か。	御指摘のミネラルについては、生体内において様々な動態メカニズムが関わっているため、評価対象品目の特性や体内動態等を十分に考慮しつつ、個別に検討することとしています。 本指針案では、遺伝子組換え動物のほか、遺伝子欠損動物等を含めて「遺伝子改変動物」と表記しています。なお、「遺伝子改変動物」という用語は「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）においても用いています。
○第5 資料等の考え方ー1。資料の内容の信頼性の判断基準はどのようなものか。 ー3。試験の一部が省略できる場合、試験の質については問うことはないのか。 ー6。適正に運営管理されている試験施設は GLP 対応施設だけではないのではないか。酵素の指針を参考にしてはどうか。 ー7。十分な経験を有するものとは、病理医のことか。	本指針案では、評価に必要な資料の内容の信頼性を要請者によって確保するよう求めていますので、一義的には要請者が提出資料の信頼性を確保する必要があると考えています。 また、本指針案では、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の提出を求めています。これらの試験結果が GLP 対応施設以外の施設で行われた場合であっても、要請者において信頼性が確保されていることを確認できた場合にあっては提出は可能です。 なお、試験の質を含む資料の信頼性については、試験の一部が省略できる場合か否かにかかわらず確保される必要があります。 また、第1章 第5「評価に必要な資料等の考え方」の7については、毒性病理の分野等において十分な経験を有する者を想定しています。

○第6再評価。再評価すべきとするに至る有害影響の指摘は誰が行ったものが対象となるのか。また新たな重要なデータは誰から得られたものが対象となるのか。	「再評価」は、例えば、海外のリスク評価機関等での評価において、我が国で使用されている添加物の ADI が見直された場合等において、リスク管理機関と連携しながら、当該評価に用いられたデータその他利用可能なデータ等の提供を受けて評価を行うというケースを想定しています。
○1 体内動態。ヒトとはどのような範囲の年齢層をいうのか。特定集団とヒトの体内動態が異なり、安全性の判断に用いることができる知見が特定集団にしかない場合は、どのように評価するのか。	本指針案では、年齢層にかかわらず、ヒトの体内動態を検討した知見を重視することとしています。また、御指摘のような場合には、例えば、特定の集団からの一般集団への外挿や、動物試験からのヒトへの外挿などの手法により評価が可能となる場合もあると考えます。
○(1) ヒト影響分類。生化学的変化と臨床的知見による分類と思われるが、日本語が奇妙。主語がない。バイオマーカーとは何か。	第2章 第2「安全性に係る知見」の2「ヒトにおける知見」(1)「ヒトにおける影響の1～7の分類」については、本指針案の参照3 (FAO/WHO) を参考に作成したものであり、同項目の一文目に記すとおり、栄養成分関連添加物の摂取が引き起こす測定可能な変化を7つに分類したものです。 また、バイオマーカーとは、一般的に、その物質のばく露や健康に及ぼす影響等の指標などを指します。
○(2) エビデンステーブル。まとめる表の具体的な例示がないのは何故か。 研究規模とは被験者の人数か。 摂取評価方法とは具体的にどのように記述されるのか。 有害影響の性質とはなにか(カッコ内の説明と整合性がないので分からない。妥当性・質的基準はどのように定めるのか具体例はないのか)。 影響の大きさとは影響との関係性のことか。 研究デザインとは疫学研究方法のことか。研究の質の一定レベルの基準は何か。試験デザインの研究と研究デザイン(疫学研究方法)とは違うものか。又、疫学研究方法に研究の質の違いがあるならば、質の違いの基準は何か。質によ	本指針案では、要請者等において得られたヒトにおける影響に関する知見をエビデンステーブルとしてまとめる際の具体的な項目として、「被験者の年齢、性別、健康状態及び人種的・民族的背景」等を明示しています。 「研究の規模」や「摂取評価方法」等の頂いた個別の解釈等については、今後、実例を積み重ねるとともに、必要に応じて明確化を図る観点からリスク管理機関等と連携することといたします。

る疫学研究方法の序列があるのか。 ○（３）ヒト知見判断。中間マーカーとは何か。摂取量の上位１％、５％とは、１％または５％の使い分けはどのようにするのか。	本指針案では、中間マーカーはバイオマーカーと同様の意味で用いています。また、１％と５％の使い分けについて、例えば、ビタミンやミネラルの摂取量分布が高用量側に大きく伸びたとき等、推計が過剰にならないよう、１％ではなく５％を用いることが適切な場合や、また、１％と５％のどちらか一方の摂取量推計しか利用可能なデータがない場合等があるため、個々の添加物の評価の際にそれぞれ判断されるべきものと考えます。
○第４食品健康影響評価－２。香料の評価指針では判断樹を作成しているが、本指針でも国民のより良い理解を得るためには、判断樹の作成が必要ではないか。５。効力とは何か。単位から活性量を意味するのか。	御指摘の判断樹については、研究班を始めとして本指針案の策定過程において検討を行った結果、記述によって示すことが適切であると考えました。 また、第２章 第４「食品健康影響評価」の５における効力とは、生体に対する効果の大きさを意味しており、一般的に、効力の量を表す単位として、国際単位が用いられます。ここでは、ULadd等を表す単位として、ミリグラム、マイクログラム等、国際単位も用いられることがある旨、記載しています。

※原則として、頂いた意見・情報をそのまま掲載しています。