

## 2. 2. 2 Guidance for Industry: Estimating Dietary Intake of Substances in Food (FDA)

本ガイダンスは意図的に添加物質の成分として、または加工中の過失により食品に取り込まれた物質の安全性の報告を裏付けるための推定摂取量の算出および提出に関する一般的勧告を示したものである。

FDA のガイダンス文書は本ガイダンスも含め、法的強制力を持つものではない、ガイダンスに記載されている内容は FDA の現時点での見解を示すものであり、特定の規定または法定要件に言及していない限り、勧告としてみなされる。なお、本ガイダンス中で用いられる「should」は必ずしも何かを要求するものではなく、提案または推奨を意味する。

### (1) 資料構成

本ガイドラインの資料構成は以下のとおりである。

I.	緒言
II.	背景
A.	成分
B.	不純物
III.	摂取量の推定に用いるデータの供給源
A.	概説
1.	物質の濃度に関するデータ
2.	食品の消費量に関するデータ
B.	食物消費量調査
1.	個人別食品摂取量調査(CSFII)の継続
2.	米国全国健康・栄養調査(NHANES)
3.	統合 CSFII/NHANES
4.	MRCA 14 日間調査
C.	食物/成分消失データ
D.	1 日摂取量調査
E.	バイオマーカー
IV.	モデリング摂取量分析
A.	背景
B.	副次的集団の食品摂取量
C.	摂取量の推定に用いる食品のタイプ
1.	長期摂取量
2.	短期摂取量
D.	データ解析のための統計学的アプローチ
E.	高パーセンタイルの推定
F.	確率モデリング
V.	添付資料
A.	単回使用添加物
例 1.	揮発性抗菌剤の摂取量
例 2.	スイートピクルスに用いられる調味料の推定 1 日摂取量

- a. 消失データに基づく推定
- b. 食品消費量のデータに基づく推定
- B. 多用途添加物
  - 例 3. 乳化剤の推定摂取量
  - 例 4. 色素添加物（カンタキサンチン）の推定摂取量
    - 1. 一人当たりの推定摂取量
    - 2. 食品消費量のデータに基づく推定
- C. 加工助剤
  - 例 5. 酵素不働化剤およびその残留物の摂取量
- D. 化学汚染物質およびその他の構成成分
  - 例 6. 精製食用油中の残留物の摂取量
  - 例 7. 食品中のアクリルアミドの摂取量
- E. 特殊なケース
  - 例 8. 錠剤結合剤の摂取量
  - 例 9. 食事のシナリオ

## (2) 概要

### 1) III SOURCES OF DATA FOR ESTIMATING INTAKE

#### A Overview

- ・ 食品添加物の摂取量を推計するためには、以下の2点の情報が必要である。

- (1) 食品中の濃度
- (2) 添加物を含有するまたは可能性がある食品の消費者摂取量

#### (1) 物質の濃度に関するデータ

- ・ 摂取量推計において使用する濃度に関するデータは評価の性質によって異なり、以下のデータが利用可能である。食品添加物の摂取量推計では、通常は申請者または通知者によって提案された最大使用濃度を用いる。
  - 対象食品における使用濃度（一般的濃度、推奨濃度、最大使用濃度）
  - 消費時の測定濃度。加工や保管中の喪失量を示す。
  - 食品中濃度が検出限界（LOD）あるいは定量限界（LOQ）により検出、定量出来ない場合には、必要に応じてLOD、LOQを示す。
  - 確立された限界濃度（CFR や FCC、Codex のような公認の基準認定機関が設定した最大使用基準など）
- ・ 添加物の組成の摂取量を推定する場合、添加物に関する規制に規定される、または FCC に組み込まれている規格限界を利用する。限界が規定されていない場合には、申請者または通知者の報告に基づいて摂取量を推定する。

- ・ 分析法の LOD 未満の測定値は、不検出の濃度を 0 として推計値範囲の下限を決定し、不検出の濃度を LOD として推計値範囲の上限を決定する。
- ・ 実験的に測定されたデータを摂取量推計に用いる場合、サンプルの採取方法、分析法の精度・感度、分析法のバリデーション手順を考慮する。また、物質は生体中に均一分布するわけではなく、生物全体ではなく可食部分のみを基準として濃度を測定することが重要である。

## (2) 食品の消費量に関するデータ

- ・ 食品中の添加物摂取量を推計するために利用可能なデータは、以下を含めて多くのデータがある。コスト、入手可能性、データの広さ、取扱いの容易さ等の理由から、主に食品消費量調査から得られるデータを利用する。
  - 食品消費量調査
  - 食物／成分消失値
  - 1 日摂取量調査
  - 身体負荷／排泄量測定値（バイオマーカー）

## B Food Consumption Surveys

- ・ 食品消費量に関するデータは国、家庭、個人のレベルで収集され、平均摂取量と年齢や性別、健康状態（妊娠、授乳中など）等による特定の人口集団の食品摂取量の分布に関する情報が得られる。
- ・ 食品消費量調査は食品摂取記録、24 時間思い出し法、食品摂取頻度質問票（FFQ）、および食事歴法によって摂取量を推定する。
  - ◇ 食品摂取記録、24 時間思い出し法：調査の参加者が調査日に摂取した食品の量と種類を記録あるいは思い出す。
  - ◇ 食品摂取頻度調査：調査の参加者が特定の期間中に摂取した各食品の数のみを記録し、摂取頻度と食品の適当な一人分量との積によって半定量的な推定摂取量を算出する。
  - ◇ 食事歴法：特定の期間中の個人の一般的な食品消費（摂取量とパターン）を評価する。消費した食品の量と種類、食品ごとの消費者の割合、食品ごとの一般的な消費者による摂取量と高摂取消費者による摂取量のデータが得られる。
- ・ 摂取量推計において、OFAS は USDA 個人別食品摂取量継続調査（CSFII）、特定の栄養素に関するデータについては米国全国健康栄養調査（NHANES）を利用する。また、Market Research Corporation of America（MRCA）の 14 日間食品摂取頻度調査のデータも利用することがある。

### 1. 個人別食品摂取量継続調査（CSFII）

- ・ 米国人が摂取した食品の種類と量を評価するための USDA 調査であり、食品添加物やその他食品成分の摂取量評価に利用されている。

- ・ 調査では、米国在住の個人約 5000 例から、1 日食事摂取量質問票を用いた直接面談によって、連続しない 2 日分（3～10 日間隔）の食品摂取量と健康関連情報を取得した。
- ・ 調査で得られた摂取量のデータは、(1)食品、栄養素の摂取量としての食品消費量、(2)基本的な食品群の等量としての食品消費量の 2 種類の形式でデータベース中に公表されている。

## 2. 米国全国健康栄養調査 (NHANES)

- ・ NHANES 調査は 1 日間思い出し法によって食品摂取量に関するデータが得られ、理学的検査や身体測定、血液、尿パラメータ検査から得られる調査対象者の健康情報と関連付けている。
- ・ 約 5000 例について毎年調査し、2 年間隔でデータセットを総摂取量ファイルと食品個別ファイル（g と栄養価の詳細）の 2 種類のファイルで公表している。

## 3. 統合 CSFII/NHANES

- ・ 2002 年から、CSFII と NHANES は統合され、継続的な全国栄養調査となっている。統合 CSFII/NHANES では、24 時間思い出し法と食品傾向調査票から、様々な人口集団別に長期にわたる食品摂取量を評価する。すなわち、ある食品を消費する「傾向」（1 年間のある時点である食品を消費する確率）を評価し、1 日平均食品消費量との積から摂取量を算出する。

## 4. MRCA 14 日間調査

- ・ 米国の市場調査グループが食品業界向けに実施している個人、家庭の食品消費に関する調査である。14 日間という長期間の調査は米国以外には行われておらず、WHO は長期データの必要性を強調している。
- ・ 調査に参加した各家庭において、1 名が各人について 1 日当たり各種食品と飲料の摂取回数を記録した。この摂取頻度データを USDA 調査から得られた一人分量データと組み合わせることで食品消費量データを算出している。
- ・ 長期間の調査では、長期間の推定摂取量において、消費頻度の低い食品の摂取量が短期間調査（2～3 日間）よりも妥当な結果が得られる。

## C Food/Ingredient Disappearance Data

- ・ USDA 経済調査局 (ERS) から食品成分の重量に関する情報が公表されており、食品が 1 年間に国内の食品供給に組み入れられる量は生産量、輸入量、調査開始時の在庫量から輸出量、年末の在庫量、食品以外の使用量を差し引くことで算出できる。この年間消費量を人口と 365 日で除して一人 1 日あたり消費量が得られる。なお、特定の人口集団（幼児、糖尿病患者、特定の性・年齢群等）における消費量は推計できない。
- ・ 消失データは市販過程、家庭における消失、廃棄、人が消費しない部分が含まれることから、実際の一人当たりの消費量よりも課題見積りになる可能性がある。例えば、1987

～88年の推計では、国民食物消費調査の報告から推定した米国民の平均エネルギー摂取量の約2倍であった。

- ・ OFASは消失データの利用を一人あたり摂取量を推定するために他のデータが得られない場合に制限している。

#### D Total Diet Study

- ・ 1日摂取量調査（マーケットバスケット調査）は食品中の目的の物質の濃度をモニタリング、分析している。分析結果を全国食品消費量調査の食品消費量と組み合わせることで推定摂取量が得られる。
- ・ 毎年4地域（またはマーケットバスケット）において小売店、ファストフードから約280種類の食品サンプルを3回ずつ採取し、食品を食卓に出される形に処理する。そして、食品ごとに3サンプルを用意し、汚染物質や栄養素約300種類の濃度を分析する。食卓に出される形に処理することで、分析結果は処理や調理の濃度への影響を反映している。さらに、全国食品消費量調査のデータまたは1日摂取量調査の食事データと組み合わせることで摂取量を推計する。全国食品消費量調査では、ある人口集団（妊婦など）の消費量データと組み合わせられ、特定の消費者群を基準として推計される。一方、1日摂取量調査では、各食品について一人当たり消費量データと組み合わせることで推計される。
- ・ 対象とする食品は米国で代表的に消費される食品であり、米国人の典型的な食事の食品、飲料を含む。また、消費パターン変化を反映させるためにFDAは10年ごとに調査対象食品のリストを見直している。
- ・ 広範な分析範囲、食卓に提供される食品の分析、食事に含まれる全ての食品を含むことから、平均摂取量を推計するために有用である。しかし、1日摂取量調査のみでは、消費者集団のみの短期または高パーセントイル摂取量を推定することはできない。

#### E Biomarkers

- ・ 現時点で、バイオマーカーの分析は食品へのばく露量の評価にはほとんど適用されておらず、OFASは通常利用しない。
- ・ 推計には、摂取量と体組織中または体液中、すなわち血液、脂肪組織、尿、母乳中の物質や代謝物の量と量的関係が必要となる。また、様々な体組織中の濃度に影響する食事要因、内的要因の理解も必要である。

## 2) IV MODELING INTAKE ANALYSIS

### A Background

- ・ 食品添加物の摂取量推計では、食品添加物が使用、あるいは含まれている食品の一日摂取量と各食品中の添加物の濃度、あるいは使用量の2種類の要素が必要である。

- MRCA 調査による 14 日間の食品消費頻度データと USDA 全国食品消費量調査による一人分量のデータから、成分 X の推定一日摂取量は以下の式で算出される。

$$EDI_x = \sum_{f=1}^F \frac{Freq_f \times Port_f \times Conc_x}{N}$$

*F*: 成分 X が含まれる食品数

*Freq<sub>f</sub>*: 調査期間 N 日の間に食品 f を摂取する回数

*Port<sub>f</sub>*: 食品 f の平均一人分量

*Conc<sub>x</sub>*: 食品 f 中の成分 X の濃度

*N*: 調査期間

## B Food Intake of Sub-population

- 通常、OFAS は一般的な集団（2 歳以上の全年齢）、2 歳から 5 歳の幼児、さらに必要に応じて新生児と 2 歳未満の幼児を対象として摂取量推計を行う。特定の人口集団における摂取量推計は要求に応じて実施している。例えば、妊娠中の動物に対する毒性を示した成分については、妊娠可能な年齢の女性についての摂取量推計を行う。

## C Types of Food Intake Estimates

### 1. Chronic Intake

- 長期間の摂取によるリスクを評価するために、複数日の調査期間から得られた食品消費量データを利用する。また、食品中濃度は長期の摂取期間中に含まれると考えられる量を反映したデータである必要がある。期間中に一定量で消費されと考えられる場合には、最大許容濃度を使用する。高頻度の摂取者の摂取量を過少に見積もることを避けるために最大使用量を用いることもある。
- 食品摂取量データベースは短期間の食品消費量を提供することから、データベースに基づく摂取量推計は長期間の一日平均摂取量、生涯一日平均摂取量を保守的に推計する。

### 2. Acute Intake

- 短期間、あるいは単回の摂取量を推計する場合には、単回の摂取または一日の食事からの食品摂取量データを利用する。測定された濃度範囲の上限値を利用することで、高摂取者の摂取量を保守的に推計する。

## D Statistical Approaches to Data Analysis

- 数日間の調査から得られた調査参加者の食品消費量データと濃度データを組み合わせることで各参加者の摂取量推計が可能であり、ある特定の人口集団における摂取量の分布を作成してリスク評価に利用することが出来る。

- 食品消費量調査の概要データのみが利用できる場合には、各食品の消費量に基づいて合計の摂取量を推計する。

(例)

表 2-8 食品消費量調査の概要データ<sup>1</sup>

	Percent eaters	Food Intake(Eaters-only)	
		mean(g/p/d)	90 <sup>th</sup> percentile(g/p/d)
Food B	23	15	35
Food A	65	25	45

- 成分 X の濃度が食品 A では 10 mg/g、食品 B では 25 mg/g の場合、各食品の摂取による X の摂取量は以下の通り。

表 2-9 食品 X の摂取量<sup>2</sup>

	Concentration( $\mu$ g/g)	Intake of "X" (Eaters-only)	
		mean( $\mu$ g/p/d)	90 <sup>th</sup> percentile( $\mu$ g/p/d)
Food B	25	375	875
Food A	10	250	450

- 食品 A を消費する集団の割合と食品 B を消費する集団の割合が異なるため、食品 A と食品 B をどちらも消費する場合には、全体での平均摂取量を算出して合計する。すなわち、上記の例では、食品 A が 250 mg/p/日の 65%と食品 B が 375 mg/p/日の 23%で合計 249 mg/p/日となる。
- さらに、全体の平均摂取量を食品 A と食品 B の消費者の平均摂取量に換算するために、消費者の割合を決定する。ここでは (I) 重複なし (消費者の割合は最大)、(II) 部分的 (統計学的) 重複、(III) 完全重複 (消費者の割合は最小) の 3 ケースが考えられ、ケース(I) では食品 A と食品 B の消費者の集団が異なり、ケース(III) では食品 B の消費者は食品 A も消費する。ケース(II) では重複は食品 A の消費者の割合と食品 B の消費者の割合の積となる。ケース(I) となることは通常可能性が低く、ケース(III) は消費者の割合を保守的に推計している。通常はケース(II) を考えることが妥当である。

<sup>1,2</sup> 出典 FDA Guidance for Industry: Estimating Dietary Intake of Substances in Food (<http://www.fda.gov/Food/GuidanceRegulation/GuidanceDocumentsRegulatoryInformation/IngredientsAdditivesGRASPackaging/ucm074725.htm>)を基に作成

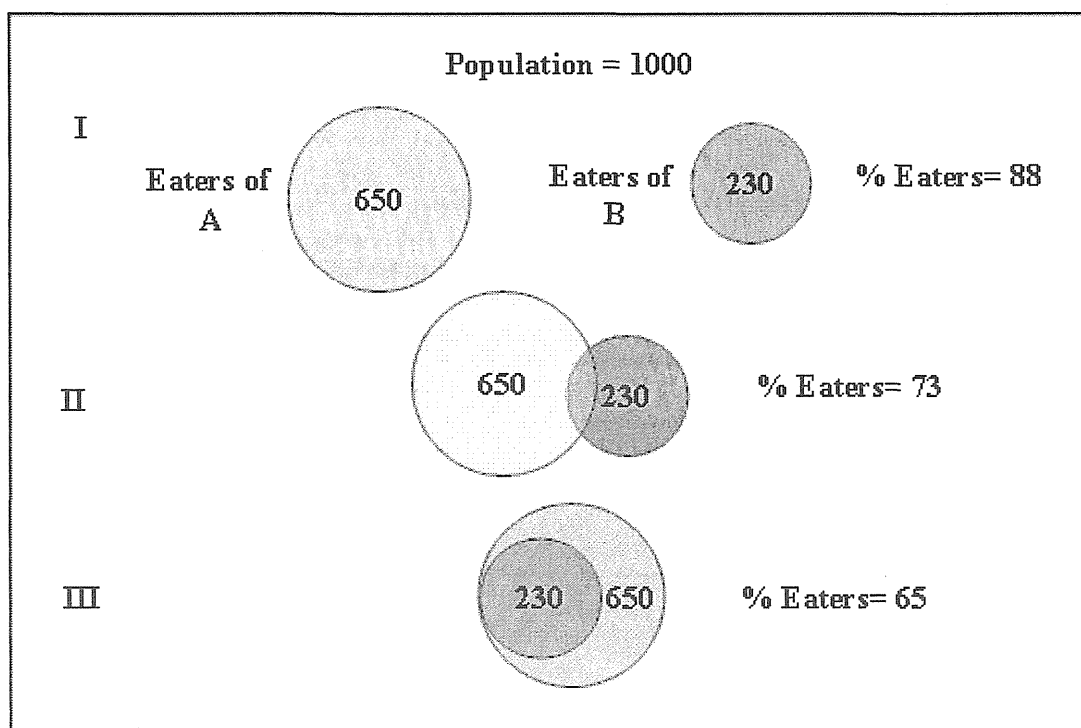


図 2-1 消費者の分布の重なり

#### E Upper Percentile Estimate

- ・ OFAS は摂取量の高パーセンタイル値によって高摂取者の摂取量を推計する。通常は、2~3 日間の調査データから得られる 90 パーセンタイル値を利用する。
- ・ また、各調査における検討から食品消費量の 90 パーセンタイルは平均消費量の約 2 倍、95 パーセンタイルは平均消費量の約 4 倍となることから、平均摂取量から高パーセンタイル値を推計することが可能である。

#### F Probabilistic Modeling

- ・ OFAS はパーセンタイル摂取量を推計するために、モンテカルロシミュレーションを利用する。モンテカルロシミュレーションでは、平均値や 90 パーセンタイルといった点推定値ではなく、起こりうる推定値の分布をインプットする。推定値の分布から無作為に値を選択してアウトカムを算出し、これを設定されている回数繰り返すことで結果の確率分布関数が作成され、統計値（平均、標準偏差等）が算出される。



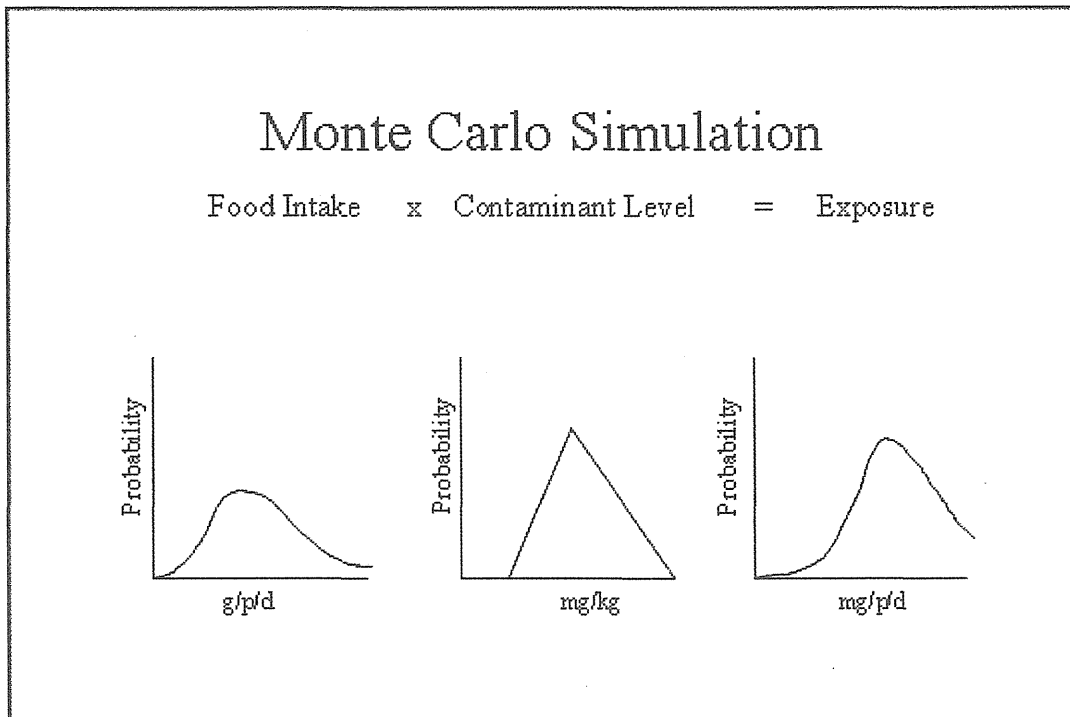


図 2-2 モンテカルロシミュレーションの概要

- ・ モンテカルロシミュレーションの結果から、特定のパーセンタイルにおける摂取量を算出することが可能であり、また特定の摂取量が起こる確率や特定の摂取量を超える集団の割合を算出することも可能である。
- ・ モンテカルロシミュレーションでは、食品消費量に関するデータ、濃度に関するデータ、消費者／非消費者の変数を分布として利用する。相関式を利用して、消費者の食品の選択も考慮可能であり、例えばピーナッツバターはゼリーの消費者というシナリオも設定可能である。このため、摂取量推計に複数の食品が寄与する場合、消費者における摂取量を、各食品の摂取量を合計する上述の手法と比較して、より妥当に推計する。

### 3) V APPENDIX

- ・ 摂取量推計のアプローチとして、9種類のケースを例示している。

#### 例 1 揮発性抗菌剤の摂取量

- ・ 揮発性抗菌剤 (VAM) は焼き菓子に広く使用されている。焼き菓子中の VAM 含有量の法的基準値は 2% であるが、提出されたデータでは保管後の VAM 含有量は 0.4~1.5% であった。
- ・ 焼き菓子のカテゴリーには全てのパン、ケーキ、パイ、クラッカー、パンケーキ、アイスクリームコーン等が含まれる。一般的な集団 (全年齢、年齢 2 歳以上) の一人当たり 1 日摂取量は約 130 g/p/日であり、90 パーセンタイルは約 260 g/p/日である。

- ・ VAM が使用される焼き菓子の割合は予測できないため、全ての焼き菓子里に VAM が使用されると仮定する。
- ・ 以上のことから、VAM の推定平均一日摂取量 (EDI) は  

$$1.5\% \times 130\text{g/p/日} = 2.0\text{g/p/日}$$
である。
- ・ この EDI は(1) 全ての焼き菓子里に VAM が使用される (2) 最高残留濃度の VAM を含む (3) 消費者は VAM が使用された焼き菓子によって生涯毎日 VAM にばく露することを仮定していることから十分に保守的な推定値である。

## 例 2 スイートピクルスに用いられる調味料の推定一日摂取量

### a 消失データに基づく推定

- ・ 調味料の漬け込み用スパイスへの添加濃度は 1%未満 (重量比) である。
- ・ 漬け込み用塩水中の漬け込み用スパイス濃度は 0.025~0.05%である。
- ・ 貿易団体のデータによると、4 ポンドの塩水に 6 ポンドの野菜を漬け込む。また、米国人一人あたり 1 年間のピクルス消費量は 9 ポンドであり、ピクルスの 50%が甘く加工されると推定している。すなわち、一人あたり 1 年間のピクルス消費量は 4.5 ポンド、5.6g/p/日である。
- ・ 漬け込み用スパイスに調味料が 1%、塩水中スパイス濃度が 0.05%と仮定すると、一人あたり調味料の推定摂取量は  

$$5.6\text{g スイートピクルス/p/日} \times 4\text{ ポンド塩水} / 6\text{ ポンドピクルス} \times 0.05\% \times 1\% = 19\text{ m\%} = 19$$
日  
である。

### b 食品消費量データに基づく推定

- ・ 食品消費量調査では、消費者のみのピクルス消費量は 7g/p/日である。スイートピクルス消費者の調味料の推定摂取量は  

$$7\text{g ピクルス/p/日} \times 4\text{ ポンド塩水} / 6\text{ ポンドピクルス} \times 0.05\% \times 1\% = 24\text{ m\%} = 24$$
日  
である。
- ・ 食品消費量データに基づく推定値は消失データに基づく推定値とよく一致する。消失データに基づく推定値は食品消費量データに基づく推定値よりも低値となる傾向があるが、一人当たり推定摂取量に消費者と非消費者が含まれることによる。
- ・ これらの EDI は(1) 全てのスイートピクルスが調味料を使用したスパイスを含む塩水に漬け込まれる (2) 漬け込み用スパイスが全てピクルスに含まれる (3) 消費者は生涯毎日ピクルス由来の調味料にばく露することを仮定していることから十分に保守的な推定値である。

## 例 3 乳化剤の推定摂取量

- 既に乳化剤として使用基準値が定められている食品添加物が、さらに擬似シーフードにおいて乳化剤としての使用が検討されている。

#### 食品消費量データからの算出

- 乳化剤は使用される全ての食品において最高濃度で使用されると仮定する。
- 一般的な集団は乳化剤を含む食品を何かしら消費する可能性が高いことから、消費者のみではなく、集団全体の食品消費量データを利用する。集団全体の平均摂取量は食品ごとに合計することが可能である。
- 以上のことから、擬似シーフードによる EDI は

$$1.1\text{g/p/日} \times 0.3\% = 3.3\text{mg/p/日}$$

であり、擬似シーフードによる全体の EDI の増加率は 1% に満たない。

表 2-10 乳化剤の推定一日摂取量

Table 3. Estimated Daily Intake of Emulsifier (2+ years, mean intake, total-sample basis).

Food Category (use level)	Food Subcategory	Food Intake (g/p/d)	Emulsifier Intake (mg/p/d)
Fish, Seafood (0.3%)	Shell fish (crustacean)	1.1	3.3*
	Chocolate Milk	5.6	28
	Flavored Milk	0.04	0.2
Milk products (0.5%)	Eggnog	0.4	2.0
	Sour Cream	1.1	5.5
	Creams	1.4	7.0
	Diet Milk Products	1.9	9.5
	Processed Cheese	6.6	33
	Cottage Cheese	4.3	22
Cheese (0.5%)	Cream Cheese	0.8	4.0
	Diet Cheese Products	0.4	2.0
	Other Cheese products	1.7	8.5
	Breads, Rolls	39	200
Baked Goods (0.5%)	Cakes	6.4	32
	Ice Cream, Milk	6.6	3.3
Ice Cream, Milk (0.5%)	Toppings	0.35	1.8
	Whiteners	0.64	3.2
Dairy Products, Analogues (0.5%)			
<b>Total (simple sum)</b>			<b>395</b>

\* Sample calculation:  $(1.1 \text{ g/p/d}) \times (0.003) = 3.3 \times 10^{-3} \text{ g/p/d} = 3.3 \text{ mg/p/d}$

- また、90 パーセントイルでの摂取量は約 800 mg/p/日となる。モンテカルロ分析では、食品の摂取量を対数正規分布、使用濃度を三角分布とすると、乳化剤の摂取量の分布の 90 パーセントイルは 650 mg/p/日である。

#### 消失データからの算出

- 擬似シーフードの市場データによると、年間 1 億 5 千ポンドのシーフード製品が製造され、うち 55% が擬似シーフードである。
- 疑似シーフードには 0.3% の乳化剤が含まれる。
- 米国の人口を 2 億 4900 万人と仮定すると、一人当たり摂取量は  
 $1 \text{ 億 } 5 \text{ 千万 lb シーフード} / 365 \text{ 日} \times 454 \text{ g/lb} \times 55\% \times 0.3\% / 2 \text{ 億 } 4900 \text{ 万人} = 1.3 \text{ mg/p/日}$ 
であり、食品消費量調査から得られた 3.3mg/p/日とよく一致している。

#### 例 4 色素添加物（カンタキサンチン）の推定摂取量

- ・ カンタキサンチンの使用基準値は、固形食品では 30mg/lb (67mg/kg)、半固形食品では 30mg/pint (64mg/kg) である。

## 1 一人当たり推定摂取量

- ・ 業界の報告データによると、1050 ポンドのカンタキサンチンが食品に使用される。
- ・ 調査への回答率は 60% である。
- ・ 米国の人口は 2 億 4400 万人である。
- ・ 以上の前提からカンタキサンチンの一人当たり推定摂取量は

$$1050 \text{ lb} \times 454 \text{ g/lb} / 60\% / 2 \text{ 億 } 4400 \text{ 万人} = 8.8 \text{ m}8.8 \text{ 日}$$

であり、90 パーセントイルでの一人当たり推定摂取量は 18 m8 センタ日となる。

## 2 食品消費量データに基づく推定

- ・ 食品業界による食品消費量データと各食品における最大許容濃度から、食品ごとのカンタキサンチン摂取量を算出した。ここで、集団全体の平均摂取量 = 消費者のみの平均摂取量 × 消費者の割合である。

表 2-11 カンタキサンチンの使用濃度と推定摂取量

Table 4. GSFA food categories and use levels for canthaxanthin reported in the U.S. and canthaxanthin intake estimates using the combined USDA 3-day 1989-1992 CSFII food consumption database.

GSFA Food Categories	Max. Use level (mg/kg)	% eaters	Total-sample canthaxanthin Intake (mg/p/d)**		Eaters-only canthaxanthin Intake (mg/p/d)	
			Mean	90 <sup>th</sup> Pctle	Mean	90 <sup>th</sup> Pctle
			Bouillons	0.022	1.2	0.018 × 10 <sup>-3</sup>
Soups (excluding bouillon & seafood soups)	0.047	25.8	1.8 × 10 <sup>-3</sup>	7.0 × 10 <sup>-3</sup>	7.0 × 10 <sup>-3</sup>	1.3 × 10 <sup>-3</sup>
Seafood soup mixes	15	1.87	0.034	NA***	1.8	2.8
Seafood sauces & bases	15	0.38	1.2 × 10 <sup>-3</sup>	NA***	0.32	0.48
Pasta-based main or side dishes	100 or 0.068	32.1	0.9	0.02	2.8	9.4

\*\* Total-sample mean intake = (Eaters-only mean intake) × (% eaters)

\*\*\* The intake at the 90<sup>th</sup> percentile could not be calculated due to the low percentage of eaters

- ・ 上記データから以下のステップにより、消費者のみの摂取量を算出する。
  - ◇ 食品の平均摂取量にカンタキサンチンの使用濃度を乗じて、食品ごとのカンタキサンチンの摂取量を算出する。
  - ◇ 食品ごとのカンタキサンチン摂取量を合計し、累積平均摂取量を算出する。
  - ◇ カンタキサンチンが使用されている食品について、下式によって消費者の割合を算出する。消費者 food<sub>n</sub> は食品 n を消費する人口集団であり、1 - 消費者 food<sub>n</sub> は非消費者の集団である。全体から非消費者の集団を差し引いて消費者の集団を得る。
 
$$\% \text{消費者} = \{1 - (1 - \text{消費者 food}_1) \times (1 - \text{消費者 food}_2) \times \dots \times (1 - \text{消費者 food}_n)\} \times 100$$
  - ◇ カンタキサンチンの累積平均摂取量(2) を消費者の割合(3) で除して消費者のみの累積平均摂取量を算出する。
  - ◇ 消費者のみの累積平均摂取量を 2 倍して、90 パーセントイル近似値を算出する。

表 2-12 カンタキサンチンの累積摂取量の概要

		Total-Sample Intake (mg/p/d)		Eaters-Only Intake (mg/p/d)		
Mean	Pseudo-90 <sup>th</sup> Pctle	Mean	90 <sup>th</sup> Pctle	% Eaters	Mean	90 <sup>th</sup> Pctle
0.0088	0.018	0.94	0.58 ****	51.4	1.8	6.3

\*\*\*\* See text for explanation of the mean being higher than the 90<sup>th</sup> percentile value.

- ここで食品消費量データに基づく推定に関して、いくつか重要な問題が挙げられる。
- ◇ カンタキサンチンが使用される食品のうち、統計学的に強い食品はスープとパスタの2種類である。残りの食品は消費者の割合が低く、統計学的に弱い。ただし、シーフードスープミックス等、消費者の割合は低いがかんたキサンチンが高濃度で使用される食品は摂取量推計に大きく寄与する。
- ◇ パスタの最大許容濃度を 100 mg/kg および 0.068 mg/kg としたため、全体の摂取量の分布が二項分布となり、パーセンタイルの上昇につれて歪みを生じている。このため、パスタに由来する平均摂取量が 90 パーセンタイルの摂取量よりも高値となり、消費者の割合も多いことから、全体の平均累積摂取量も 90 パーセンタイルの累積摂取量よりも高値となった。
- ◇ 消費者のみの平均累積摂取量、90 パーセンタイルの累積摂取量はともに各食品よりも低値である。摂取量は消費者の割合で除して算出するため、全体の消費者の割合が各食品の消費者の割合よりも大きいことに由来する。
- ◇ 全体の摂取量には非消費者も含まれるため。全体の摂取量は消費者の摂取量よりも低値となる。
- ◇ 一人当たり推定値はポンドの重量データに制限を伴うため、食品消費量データに基づく推計値よりも低値となる。

#### 例 5 酵素不働化剤と残留物の摂取量

- 高フルクトースコーンシロップ (HFCS) 製造時のグルコースイソメラーゼ固定化イオン交換樹脂の残留物の一日摂取量は樹脂の耐用年数に基づいて算出する。
- 樹脂は酵素の 8% である。
- 酵素 1g は HFCS 11,000g を産生する。
- カラム使用中に樹脂の 20% が HFCS 中に移行する。
- HFCS の摂取量は 63 g/p/日 (一人あたり、2002 年 USDA-ERA) である。
- 以上の前提から、

$$1 \text{ g 酵素} \times 8\% \times 20\% = 0.016 \text{ g}$$

の樹脂が HFCS 11,000 g 中に含まれることから、樹脂の残留濃度は HFCS 1 g あたり 1.45 $\mu$ g であり、HFCS に由来する樹脂の摂取量は

$$63 \text{ g HFCS/p/日} \times 1.45 \mu\text{g} = 91 \text{ mg/p/日}$$

となる。

- ・ この推計値は、(1) 市販される全ての HFCS が樹脂を用いて製造される、(2) HFCS 製造時は最大の酵素-シロップ比で行われる、(3) 消費者は生涯毎日 HFCS にばく露することを仮定することから、実際よりも保守的である。

#### 例 6 精製食用油中の残留物の摂取量

- ・ 精製食用油はキャンディーや菓子(チョコレート製品)に 5~30%の濃度で使用される。
- ・ 原油は 3~7%の不けん化物を含むが、精製により 1.5%まで低下する。
- ・ 精製後も残留する不けん化物はトリテルペンアルコールと $\alpha$ -スピノステロール等のステロールであり、 $\alpha$ -スピノステロールは安全性評価のために摂取量推計が必要となる。
- ・ チョコレート製品の消費による精製食用油の長期的(2年以上)な EDI は 2.2 g/p/日である。
- ・ 精油中のステロールの残留濃度は 0.05%であり、そのうちの 40%が $\alpha$ -スピノステロールである。
- ・ 以上の前提から、ステロールの推定摂取量は  

$$2.2 \text{ g/p/日} \times 0.05\% = 1.1 \text{ mg/p/日}$$
 であり、 $\alpha$ -スピノステロールの摂取量はそのうちの 40% (0.4 mg/p/日) である。

#### 例 7 食品中アクリルアミドの摂取量

- ・ アクリルアミドは高温による調理法によって生じ、様々な食品から検出される。しかし、産出量は食品ごとに異なり、また同食品でもロットによって異なる。
- ・ FDA はモンテカルロシミュレーションによりアクリルアミドの摂取量を推計するモデルを構築した。
- ・ モデルでは、食品ごとに摂取量の分布と測定した食品中アクリルアミド濃度の分布を組み合わせて、以下の式から食品中アクリルアミドの摂取量を推計した。さらに、各食品の消費者の割合を補正し、各食品の累積摂取量を加算して合計摂取量を算出した。  

$$\text{食品の摂取量} \times \text{アクリルアミドの濃度} \times \text{消費者 (Yes or No)}$$
- ・ FDA が 60 種を超える食品について推計したアクリルアミドの平均摂取量は 0.4  $\mu\text{g/kg}$  体重/日である。推計に用いたデータとモデルは FDA のウェブサイトで見ることができる。

#### 例 8 錠剤結合剤の摂取量

- ・ 錠剤結合剤はビタミンやミネラルのサプリメントに使用される。
- ・ 1980 年の調査では米国におけるサプリメントの 1 日平均摂取量は 1 錠で約 600 mg であったが、以降、消費者のサプリメントに対する意識向上により、近年のデータでは平均摂取量はほぼ 2 錠にまで増加している。そこで、1 日の錠剤摂取量は 2 錠と仮定する。
- ・ 死亡酸エステルは錠剤に 1~3%の濃度で使用される。
- ・ 以上のことから、エステルの摂取量は  

$$600 \text{ mg} \times 2 \text{ 錠} \times 3\% = 36 \text{ mg/p/日}$$

となるが、将来の推計摂取量を見越すと一人1日あたり摂取量が2錠という仮定を見直す必要がある。

#### 例9 食事シナリオ

- ・ 食品消費量や物質濃度に関するデータが得られない場合、食事シナリオを作成して摂取量推計を行う。

(1) 製紙工場の下流で捕獲された魚において、木材や紙製品の塩化漂白剤であり、低濃度で発がん性を示す塩化ダイオキシンと塩化フランの濃度上昇が見られた。

漁業者の魚消費量のデータが得られなかったことから、漁業者の魚タンパク摂取量を一般的な集団が摂取する赤身肉、鶏肉、魚肉に含まれる総タンパク量と等しいと仮定して食事シナリオを作成した。

#### (2) 脂肪代替物

- ・ 脂肪代替物のような栄養素の代替物の摂取量推計においても食事シナリオを適用する。
- ・ 男性（19~50歳）は適切な体重を維持するために1日2,900カロリーを必要とし、そのうち40%が脂肪の摂取によると仮定すると、1日1,160カロリーの脂肪が消費される。ここで脂肪は1gあたり9カロリーであるため、脂肪の1日摂取量は129gとなる。
- ・ 食事中の脂肪は50%が添加されたトリグリセリドと推定されていることから、添加された脂肪の1日摂取量は64gとなる。
- ・ 脂肪代替物は添加される脂肪に置き換わるものであるとすると、脂肪代替物のEDIは64g/p/日となる。
- ・ 脂肪代替物はノンカロリーであると仮定すると、64gの脂肪代替物は標準1日摂取カロリーから9カロリー×64g=576カロリー分が不足する。
- ・ これを補うために、さらに脂肪を摂取するとし、追加分の脂肪についても同様に添加された脂肪が脂肪代替物で置き換わると仮定すると、

$$576 \text{ カロリー} \times 40\% / 9 \text{ カロリー} \times 50\% = 13 \text{ g/p/日}$$

の脂肪代替物が追加される。すなわち、脂肪代替物の総摂取量は

$$64 \text{ g/p/日} + 13 \text{ g/p/日} = 77 \text{ g/p/日}$$

であり、男性の平均的な摂取量の上限に達する。

## 2.2.3 Guidance for submission for food additive evaluations EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS) (EFSA)

本ガイドラインでは、新規食品添加物の認可もしくは、既存の食品添加物の修正の認可の際の申請書に関する情報提供を行う。関連する法制度としては、Regulation (EC) No 1331/2008「食品添加物、食品酵素および食品調味料に関する共通認可手順の確立」及びRegulation (EC) No 1333/2008「食品添加物に関して」がある。

### (1) 資料構成

本ガイドラインの資料構成は以下のとおりである。摂取量推計に関しては、3.「提案使用とばく露評価」に記載がある。

概要
まとめ
目次
背景
委託事項
委託事項の説明
はじめに
リスク評価の枠組み
1. 化学と仕様書
1.1 物質の特定
1.1.1 単一物質
1.1.2 単純混合物
1.1.3 植物由来でない複雑混合物
1.1.4 ポリマー
1.1.5 植物由来添加物
1.1.6 ナノマテリアル
1.1.7 微生物に含まれる、もしくは微生物由来の物質
1.2 規格
1.2 規格
1.3 製造プロセス
1.4 食品の分析手法
1.5 物質の安定性と、食品における反応、運命
2. 既存の認可と評価に関する情報
3. 提案使用とばく露評価
3.1 食品における提案使用と対応使用レベル
3.1.1 新規食品添加物の認可(シナリオ 1)
3.1.2 既存認可修正(シナリオ 2)
3.2 ばく露データ
3.2.1 食品添加物ばく露の評価



### 3.2.2 データの提出

## 4. 毒性試験

### 4.1 毒物動態学

#### 4.1.1 総論

#### 4.1.2 毒物動態学試験に関する段階的アプローチ

### 4.2 遺伝毒性

#### 4.2.1 総論

#### 4.2.2 遺伝毒性試験に関する段階的アプローチ

### 4.3 毒性試験

#### 4.3.1 総論

#### 4.3.2 毒性試験に関する段階的アプローチ

### 4.4 生殖、及び発達毒性

#### 4.4.1 総論

#### 4.4.2 生殖、及び発達毒性に関する段階的アプローチ

### 4.5 追加試験

#### 4.5.1 人体試験

#### 4.5.2 免疫毒性、過敏症/アレルギーと食物不耐性

#### 4.5.3 神経毒性

## 5. 補足情報

### 5.1 統合試験戦略

### 5.2 活動のメカニズムとモード

### 5.3 掲載文献のレビュー

### 5.4 試験の報告と参照

## リファレンス

## 付録

### Appendix A 食品添加物の毒性試験

### Appendix B 食品添加物の登録に必要となるデータ

### Appendix C 委員会から要求される規格

## 辞典

## 略語

## (2) 概要

### 1) 3. 提案使用とばく露評価

食品添加物のばく露評価は段階的アプローチによって行われる。第1段階として、Budget法による推計、すなわち理論的食品摂取量データと食品添加物の最大使用量データに基づいて食品添加物の摂取量が推計される。第2段階では、食品添加物の摂取量は実際の食品摂取量データと添加物の最大使用量データに基づいて推計され、第1段階と比較すると精緻な推計となる。既に認可されている食品添加物の再評価においては、

第3段階、すなわち第2段階よりも精緻な推計として、実際の食品摂取量データと実際の使用量データに基づいて摂取量が推計される。実際の食品添加物使用量に関するデータは食品業界や市販後サーベイランスから入手可能であり、入手した添加物使用量のうち最大使用量を推計に用いる。

- 食品添加物のばく露評価は、欧州における摂取量の定性的または定量的評価である。評価を行う上では、疫学またはバイオモニタリングデータを含む、食品中（天然含む）における食品添加物へのばく露データが示されるべきである。既に認可されている食品添加物の使用条件変更では現行の全ての認可を考慮すべきである。また、添加物の使用による全ての残留物や不純物についても推計は示されるべきである。このガイダンスに従って食事ばく露を推計するために、以下の2種類のシナリオに応じて異なるデータが必要となる。
  - ▶ シナリオ1：新規食品添加物の承認申請
  - ▶ シナリオ2：既存の食品添加物の使用方法、使用量に関する変更
- 摂取量推計のツールとして食品摂取量モデル（Food Additive Intake Model, FAIM）が開発されている。このツールでは、申請者が入力した食品添加物の使用量データと EU Comprehensive Food Consumption Database から算出された食品摂取の統計データから摂取量が推計される。食品添加物の使用量データは実際の使用量を入力することも可能であるが、通常は食品添加物の安全性評価のために最大使用許容量のみがまず考慮される。

## 2) 3.1 食品における提案使用と対応使用レベル

- 新規食品添加物の承認申請（シナリオ1）では、使用される食品と使用量のデータが必要である。一方、既存添加物の使用方法変更（シナリオ2）では新規の使用量に加えて、最大許容使用量と通常使用量データが必要である。通常使用量に関するデータは食品業界や市販後サーベイランスから入手可能である。原則として、通常使用量は欧州各国における代表的な複数サンプルから算出された添加物使用量の平均値である。同一の食品群に対して、欧州各国における添加物使用量が大きく異なることもありうるが、その場合には最大使用量または十分に代表的な使用量が推計に用いられる。必要量に関するデータのみでは摂取量を推計できないため、食品添加物の安全性について結論付けることはできない。
- より精緻な推計を行うために、食品添加物が使用される食品または食品群は以下の2種類の食品分類システムに示されているも詳細な分類を利用すべきである。食品が分類システム中の食品群に明確に帰属できない場合には、全ての仮定を明記して両分類システムに結びつけるべきである。
  - FoodEx classification system (used for the EFSA comprehensive database)

- Food classification system defined in the Annex II of Regulation (EC) No 1333/2008

### 3.1.1 新規食品添加物の認可(シナリオ 1)

以下のデータが認可に必要である。

- ・ 食品添加物が使用される食品または食品群、および使用量。天然物から抽出して得られる添加物の場合、添加物自身の使用量に加えて、抽出物中の他成分の含有量も提供されるべきである。
- ・ 食品添加物が異なる化学形態で使用される場合には、それぞれの形態についてのデータと使用法（併用か代替か）が示されるべきである。

### 3.1.2 既存認可修正(シナリオ 2)

以下のデータが認可の変更が必要である。

- ・ 新たに適用される食品または食品群、および使用量。天然物から抽出して得られる添加物の場合、添加物自身の使用量に加えて、抽出物中の他成分の含有量も提供されるべきである。
- ・ 最大使用許容量に変更がある場合には、その食品または食品群、および使用量。天然物から抽出して得られる添加物の場合、添加物自身の使用量に加えて、抽出物中の他成分の含有量も提供されるべきである。
- ・ 既に承認された用途のための通常使用量
- ・ 既に承認された用途の規制に関連する食品添加物の最大許容使用量
- ・ 食品添加物が異なる化学形態で使用される場合には、それぞれの形態についてのデータと使用法（併用か代替か）が示されるべきである。

食品添加物自身あるいは毒性関連物質がキャリアオーバーとなった場合、添加物のキャリアオーバーと、最終的に食品中に残留する濃度についてのデータが必要である。添加物が食品成分として使用される場合でも同様のキャリアオーバーの推計はされるべきである。

## 3) 3.2 ばく露データ

### 3.2.1 食品添加物ばく露の評価

- ・ 食品添加物の安全性は、全ての食品に由来する総摂取量に基づいて評価される。すなわち、食品中の天然物、栄養補助食品、香料等、潜在的な摂取源添加物は全て考慮されるべきである。これらの摂取源に対して、各年齢群（幼児、子供、青年、成人および高齢者）の平均摂取量と 95 パーセントイルの摂取量データが要求される。定量的データを含み、さらなるデータを要求されることもある。

### 3.2.1.1 異なる摂取源に由来する同一化合物へのばくばく露露評価

- ・ 総摂取量を推計するために、全ての摂取源に対して食品添加物の摂取量の評価が必要である。総摂取量は以下の摂取量の総和である。
  - 承認された使用基準に基づいて食品中に添加されている食品添加物の平均摂取量
  - 天然物由来の平均摂取量
  - 栄養強化食品、サプリメント等からの平均摂取量
  - その他用途からの平均摂取量

### 3.2.1.2 残渣または不純物へのばく露の推定値

- ・ 食品添加物の使用に起因する物質（食品添加物の分解産物、反応生成物、又は不純物等）の摂取量は考慮すべきである。各年齢群（幼児、子供、青年、成人および高齢者）の平均摂取量と95パーセンタイルの摂取量データを推計するために、食品添加物と同様にFAIMツールの使用が勧められる。

### 3.2.2 データの提出

- ・ 申請者は上記データを推計する評価ツール（FAIM）の使用が推奨されている。