

## 1 乳児を対象にした添加物の食品健康影響評価の考え方 (案)

事務局より：(表題以外の議論が済んだ後のご確認を予定)

表題への、本考え方の「適用範囲」の記載要否と程度についてご検討ください。

(記載例)

乳児を対象にした添加物 (調整乳) の食品健康影響評価の考え方

なお、「加工助剤 (殺菌料及び抽出溶媒) の食品健康影響評価の考え方」においては、附則の表題に、「加工助剤 (殺菌料及び抽出溶媒)」として、「適用範囲」が記載されています。

宇佐見専門委員：

括弧書きで対象を絞るのは良くないと思います。括弧書きは言い換えや内容を示すことによく使われ、加工助剤の場合もそのような用法だと思います。添加物 (調整乳) という書き方は調整乳が添加物であるような誤解を生じると思います。

「乳児を対象にした調整乳に使用する添加物の食品健康影響評価」の記述をそのまま用いて、「乳児を対象にした調整乳に使用する添加物の食品健康影響評価の考え方」という表題が分かりやすく、将来的に離乳食の場合の考え方と区別しやすいと思います。

佐藤専門参考人：

「調整乳」は添加物の用途ではないので、括弧書きではない方がよいと思われます。

頭金専門委員：

「適用範囲」の表題への記載については、「当該指針案は、調整乳に使用する添加物を対象とし、離乳食等に使用する添加物は対象としない。」と明記している以上、表題にも記載すべきと考えます。なお、「調整乳」については、適切な定義が必要です。

事務局より：

適用範囲及び調整乳の定義についての議論次第ですが、括弧書きではなく、「乳児を対象にした調整乳<調整乳という言葉を使用するかは要検討>に使用する添加物の食品健康影響評価の考え方」でよろしいでしょうか。

2

## 3 第1 はじめに

4 これまで添加物の食品健康影響評価は、「添加物に関する食品健康影響評価指針 (2010 年  
5 5 月 (2017 年 7 月改正) 食品安全委員会)」(以下添加物評価指針) に基づき、リスク評価  
6 を行ってきたところである。

7 乳児を対象にした添加物の食品健康影響評価は、生後 3~4 ヶ月までの乳児にとって母乳

1 あるいは調整乳は唯一の栄養源であり、乳児の外来化学物質に対する吸収・分布・代謝・排  
2 泄機構や感受性は成人とは異なると考えられていること等から、その特殊性を考慮したり  
3 スク評価方法の確立が求められている。現行の添加物評価指針において、「妊婦・胎児、乳  
4 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  
5 う。」とされ、特殊性を考慮した評価が求められている。しかしながら、考慮すべき特性や  
6 具体的な評価方法については確立されていない。本研究班では、現在の科学的知見や国際的な  
7 動向を踏まえ、乳児を対象にした調整乳に使用する添加物の食品健康影響評価を行う際の  
8 考慮すべき特性を整理し、その考え方を取りまとめたため、指針案を提言する。なお、当該  
9 指針案は、調整乳に使用する添加物を対象とし、離乳食等に使用する添加物は対象としない。  
10

事務局より：

調整乳の定義について、以下のようなものが想定されますが、いかがでしょうか。

調整乳

本附則においては、食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）にお  
ける母乳代替食品をいう。

※母乳代替食品は、「乳及び乳製品の成分規格等に関する省令及び食品、添加物等の規格  
基準の一部改正について（平成 30 年 8 月 8 日生食発 0808 第 1 号厚生労働省大臣官房生  
活衛生・食品安全審議官通知）」において、

母乳代替食品とは、母乳の代替として飲用に供する調製粉乳、調製液状乳及びこれ以外  
の育児用粉乳をいうこと。

と示されています。

なお、その他でもし何か定義が必要なものがございましたら、定義の案とともにご提示  
をお願いします。

宇佐見専門委員：

畜産出身の者としては、調整乳というと成分調整牛乳のことかと思います。言い換えを  
しないで母乳代替食品でよいのではないのでしょうか。

事務局より：

いただいたコメントを踏まえ、資料 2 の考え方を本指針の附則とする際には、「調整乳」  
ではなく、食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）で使用されてい  
る「母乳代替食品」と記載することを考えておりますが、いかがでしょうか。

11

事務局より：

本考え方の「適用範囲」は、乳児を対象とする調整乳に使用される添加物について、当

該添加物が本指針の対象であり、乳児を対象とした食品健康影響評価を行う場合でよろしいでしょうか。

その場合、次の観点についてご確認ください。

- ▶ 本考え方で示されている「ブタ（ミニブタ）新生児を用いた直接経口毒性試験」を適用すべき添加物は他にどのようなものが想定されるか。
- ▶ 本考え方で示されている「ばく露マージンの評価を行う」べき添加物は他にどのようなものが想定されるか。

また、「適用範囲」の添加物については、通常の添加物の評価で必要なものに加え、本考え方に沿った資料が必要である、という方針でよろしいでしょうか。

（参考）

過去に食品安全委員会で評価を行った食品添加物のうち、乳児を対象とする調整乳に使用される添加物として評価されたと考えられるものについては、以下のような事例があります。

（母乳代替食品等に使用されるとして諮問されたもの）

- ・ビオチン（2014年）（注：栄養成分）
- ・亜セレン酸ナトリウム（2015年）（注：栄養成分）

宇佐見専門委員：

離乳食を範囲としない理由は何でしょうか。摂取量の違いだけでしょうか。調整乳と離乳食に対応する試験系があるわけではないので、区別する必要はないと思います。別々に暴露マージンを求めれば良いだけなのではないかと思います。

頭金専門委員：

本指針と栄養成分関連添加物（母乳代替食品等に使用される添加物）の「栄養成分関連添加物に関する食品健康影響評価指針」（ヒトでのデータを重視する）との関係はどのように整理できるのでしょうか。

松井専門委員：

「栄養成分関連添加物に関する食品健康影響評価指針」では、「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、各集団における体内動態の知見がある場合には、それらも考慮する。」、「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。」、「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。」となっています。

したがって、「栄養成分関連添加物」は本指針の適用外だと思えます。しかし、本指針で哺乳ブタの試験を必須とする場合は、栄養成分関連添加物においても、動物試験を根拠に母乳代替食品等の評価を行う場合には、哺乳ブタの試験を必須とする方が良いと思えます。

事務局より：

母乳あるいは調整乳を唯一の栄養源としている年齢として、EFSA では 16 週未満、JECFA では 12 週未満を対象としたリスク評価手法が示されており、食品添加物が許容された最大限のレベルで使用されることや、ばく露期間が限られている等の特殊性から、調整乳に関しては、別途評価手法を検討する必要があると考えております。

研究班では、調整乳に関して検討が進められてきたという背景もあることから、今回の附則では、研究班で検討された調整乳を対象としました。

なお、栄養成分関連添加物において、当該試験の必要性については、本考え方の策定も踏まえ、必要に応じ栄養 WG で議論をいただきたいと考えております。

1

宇佐見専門委員：

「生後 3～4 ヶ月までの乳児にとって母乳あるいは調整乳は唯一の栄養源であり、」という表現は、生後 1～2 ヶ月はどうなのかという疑問と、唯一であることがどのような意味を持つのか分かり難いので、この時期における摂取量が他の時期に比べて特に多いということを記述した方が良いと思えます。あるいは、栄養的に調整乳への依存度が高いとか。

2

## 3 第2 乳児を対象にした添加物の食品健康影響評価の考え方

4 乳児を対象にした添加物の食品健康影響評価の考え方としては、生理学・毒性学的、ばく  
5 露評価的並びに食品健康影響評価の観点からの特殊性を考慮し、以下の点に留意する。

6

### 7 【生理学・毒性学的観点】

- 8 ・ 乳児を対象にした添加物の健康影響を評価するに当たり、評価対象添加物の全般的な  
9 体内動態や毒性のプロファイルが明らかであることが必要であるとする。従って、現  
10 行の添加物評価指針で求められている評価に必要な項目並びに資料によって、評価対  
11 象添加物の全般的な生体影響を検討する。
- 12 ・ 新生児や乳児は、外部の化合物の有害影響に特に敏感であることが示されている。具  
13 体的には、成人と比較して酵素による解毒機構が未成熟、排泄器官の機能が不完全、腸内  
14 細菌叢の差異、体内水分量が異なる、腸・血液脳関門やその他の生理学的バリア形成が  
15 不完全、有害物質と結合する血漿中タンパク量が少ない、などが挙げられる。従って、

1 乳児が評価対象添加物を摂取した際の体内動態や有害作用発現の推定等を成人と乳児  
2 の生理学的な違いに留意して考察する。必要であれば新生児モデルや *in vitro* 試験等の  
3 データを加え、乳児における評価対象添加物の体内動態を考察する。

- 4 ・ 新生児や乳児は成人と異なる生理学的特徴を有していることから、現行の添加物評価  
5 指針で定められた資料に加えて幼若動物を用いた乳児期ばく露の毒性試験が必要であ  
6 る。従来の生殖毒性試験や発生毒性試験は子宮や授乳を介した化学物質のばく露によ  
7 る新生児への影響をみるうえでよく用いられるが、しばしば直接的な経口投与試験は  
8 含まれていない。また、幼若動物を用いた乳児期ばく露の毒性試験は、ヒトと実験動物  
9 モデルとの器官発生、生理学的成熟度の差異などを考慮して、適切な動物種を選択する  
10 必要がある。毒性試験に用いられている動物種のうち、ブタ（ミニブタ）新生児は以下  
11 のような特徴が知られている。

- 13 1) ブタ（ミニブタ）新生児モデルは解剖学的、生理学的、生物学的にヒトに類似  
14 しており、化学物質や医薬品の安全性・薬効薬理試験の動物モデルとしてよく  
15 用いられる<sup>1)</sup>。
- 16 2) ブタ（ミニブタ）新生児の胃腸管、心肺系、皮膚、泌尿器、代謝機能、免疫系  
17 などはげっ歯類に比べヒトに類似する<sup>2-6)</sup>。
- 18 3) 新生児ブタでは被験物質の直接経口投与も可能である。

宇佐見専門委員：

「直接的な経口投与試験」について、新生児は離乳前から餌を食べ始めるので、混餌投与による生殖試験では、直接投与による影響も認められると思います。

「化学物質や医薬品の安全性・薬効薬理試験の動物モデルとしてよく用いられる」について、よく用いられているとは思いません。

19 従って、現在の科学的知見から、乳児期ばく露の毒性試験はブタ（ミニブタ）新生児を  
20 用いるのが望ましいと考える。また、被験物質は直接経口により投与される必要がある。  
21  
22

事務局より：

本考え方が適用される添加物について、ブタ（ミニブタ）新生児を用いた直接経口毒性試験を実施すべきかを記載することを含め、適切な記述をすることは可能でしょうか。

（記載例：試験の実施を求める場合）

ブタ（ミニブタ）新生児を用いた直接経口毒性試験を実施するべきである。ただし、科学的に合理的な理由があるときには、当該理由を明示することをもってこれに替えることができるものとする。

宇佐見専門委員：

ブタ新生児を用いた試験を基本とすることには問題が多いと思います。

1. 成体に及ぼす影響と比較することができない。
2. コスト的に添加物製造業者には負担が大きい。
3. 実験動物としての供給体制が確立しているかどうか疑問。
4. ブタ特異的な反応の可能性。

また、医薬品の幼若動物試験の考え方は参考にしておくべきだと思います。

中江専門委員：

ブタ新生児を用いた試験は、未だ方法が確立されているとは言えず、供給面の懸念もあり、更に医薬品の国際ガイドライン（ICH S11 等）などにおいても、現在の案を見る限り、当該試験の実施を義務にしていなかったことを踏まえると、当該試験の実施を必須とはしない方がよく、「～毒性試験の実施が望ましい。」という表現で、指針としては十分であると考えます。ただし、望ましいとの記載は義務と解されることもあり、ただし以降の記載は、必要であると考えます。

事務局より：

コメントを踏まえ、以下の通り記載することでいかがでしょうか。

ブタ（ミニブタ）新生児を用いた直接経口毒性試験の実施が望ましい。ただし、科学的に合理的な理由があるときには、当該理由を明示することをもってこれに替えることができるものとする。

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11

- ブタ（ミニブタ）新生児を用いた毒性試験は以下のような点に留意する。
  - 1) 投与期間は新生児ブタの哺乳期間に合わせて設定する<sup>1</sup>。
  - 2) 新生児動物に被験物質を混じた調整乳を直接経口投与する場合、高濃度で投与することが困難であることが多い。また、評価対象品目の物性によっては調整乳が消化管内に停滞することもある。従って、投与量は提案される使用量に加えて栄養障害の可能性にも配慮し設定する必要がある。
  - 3) エンドポイントを判定する際には、ブタ（ミニブタ）新生児の試験データのみならず、全般的な体内動態や毒性をふまえた乳児の体内動態や生理学的な違いも十分考慮する。特に、乳児で代謝や吸収等が大きく変化することや感受性

<sup>1</sup> JECFA では、新生児ブタを用いて生後 2 日から投与を開始し 3 週間投与を継続する試験がしばしば評価されている<sup>7)</sup>。

- 1                   が高いことが想定される場合は、詳細な解析を追加することが望ましい。
- 2           4)   ブタ（ミニブタ）新生児の試験結果及び乳児における体内動態や毒性を考察し
- 3                   た結果、免疫毒性や神経毒性等が疑われた場合には、必要に応じ、追加の試験
- 4                   を検討する。その際、ブタ（ミニブタ）新生児を用いた試験で特殊毒性の検討
- 5                   が困難な場合は、げっ歯類等を用いた試験により検討する。ただし、動物種差
- 6                   及び種特異性等を考慮し、ヒトへの外挿可能性について考察する必要がある。
- 7

事務局より：

本考え方に従って、ブタ（ミニブタ）新生児を用いた毒性試験を実施する場合に、何に準拠して試験するのが適切でしょうか。例えば、ブタ（ミニブタ）新生児の系統、どのくらい週令、匹数、投与時期、検査項目（何を見るか）などを示すことは可能でしょうか。

北條専門委員：

国際的なテストガイドラインが見当たらないので、ブタ（ミニブタ）新生児を用いた毒性試験データの提出を要求する場合、具体的な試験実施方法を策定する附則に記載する必要があるのではないかと思います。

松井専門委員：

どこまで指針に示すかは検討が必要ですが、ブタでは、産業的にはLWDといった交雑種が多く用いられていますが、試験には純粋系統が良いでしょう。また、SPFブタもいますので、これがよいでしょう。

哺乳期（1→5kg）20 d

初乳は分娩後 36～48 hr

一般的には 3～4 wk で離乳

（1wk から人工乳（離乳食に相当）を給与し始めることもあります。）

したがって、JECFA の生後 2 d から 3 wk 投与は妥当でしょう。乳児において想定されるばく露期間よりもかなり短いことが問題になるかもしれません。

ブタは多産で 1 回に 10 頭程度（ミニブタは 5 頭程度）の子供を産みます。そのため実験計画は、母豚（腹）をブロックとした乱塊法が望まれます。子豚の数も重要ですが、母豚の数も重要になると思います。後述するように、強制経口投与を行う場合は、母豚の相違は特に重要になります。

新生豚を母豚とともに維持して供試する自然哺乳（+強制経口投与）を認めるかどうかを検討する必要があります。

強制経口投与の場合

子豚には社会性があります（乳頭順位：出生直後に哺乳する乳頭が決まり、乳があまり

出ない乳頭を得た子豚は、体重増加が悪い場合があります)。また、乳頭部位によって成分が異なります。これを防ぐことが必要になるかもしれません。

#### 混餌投与の場合

ブタ用調整粉乳(代用乳と呼びます)で維持することも可能でしょうが、最低3-4回/d程度は与える必要があり、ヒトと一緒にそのたびに、機材を滅菌し、ミルクを暖める必要があります。哺乳ロボットはあります。いずれにしろ、相当コストがかさみます。

#### 「げっ歯類等」を用いた試験

自然哺乳+強制経口投与は比較的簡単です。研究成果報告書では「げっ歯類の新生児に被験物質を直接経口投与することは技術的に困難である」となっていますが、少量の強制経口投与はそれほど困難ではないと思います。

慢性カテーテルを留置し、これを介して調整粉乳液を全量給与できます。この方法で、正常に成長するとのことを聞いています。関連する論文を提供します。「げっ歯類等」を用いた混餌投与試験では、「経口」だけではなく、このような試験も認めたほうが良いと思います。

#### 事務局より：

いただいたコメントを踏まえ、事務局としては、どこまで指針に記載できるのか整理したいと考えておりますが、お気づきの点、又は他に付け加えるべき点はございますか。

1

#### 事務局より：

本考え方において、「乳児期ばく露の毒性試験はブタ(ミニブタ)新生児を用いるのが望ましい」と示されていますが、本考え方でブタ(ミニブタ)新生児で実施すべき試験項目は、毒性試験以外にブタ(ミニブタ)新生児を用いた体内動態のデータも求めるべきでしょうか。

もしくは、ブタ(ミニブタ)新生児を用いる試験として、毒性試験以外は、通常の添加物として評価の際に用いられた体内動態を含む種々の情報等を用いることで、健康影響評価に必要な情報は揃っていると考え、ブタ(ミニブタ)新生児を用いた体内動態のデータは、提出が望ましいという規定にすべきでしょうか。

#### 伊藤清美専門委員：

ブタ(ミニブタ)新生児を用いた体内動態のデータも求めるべきかどうかにつきまして、ケースバイケースかと思いますが、該当物質の血中濃度や組織中濃度、代謝経路(代謝物)などがヒトと同等か否かは重要ではないでしょうか。

通常の添加物と同様に、体内動態の情報は、あくまで毒性の評価をする上での判断材料



と思いますので、毒性の先生方のご意見を伺っていただければと思います。

頭金専門委員：

ミニブタを用いる毒性試験を課す場合は、体内動態のデータは必須になると思います。

中江専門委員：

ブタ新生児の安全性データを求める場合は、原則的に、体内動態・毒性どちらのデータも必要です。

体内動態 and/or 毒性が、ブタ新生児試験をしなくても説明できると指定等要請者が考えるなら、それに換えてよいと考えます。ただし、その場合には、規制当局が納得しなければなりません。

また、体内動態・毒性のいずれか一方のみブタ新生児試験を実施し、他方を説明で換えた場合、当該説明と試験結果との間に齟齬があれば、説明で換えたものについて、ブタ新生児試験を実施しなければならないと考えます。

松井専門委員：

「新生児や乳児は成人と異なる生理学的特徴を有している」のでブタ（ミニブタ）新生児を用いた体内動態のデータを求めるべきでしょう。

しかし、哺乳豚のデータを乳児に外挿する場合

人乳中脂質 3.5 g/100 g

ヒト用調製粉乳 3.38 g/100 ml （表示許可基準の平均）

豚乳 7.4 g/100 g

この脂質含量の差は疎水性物質の吸収に影響を及ぼしませんか？専門の先生のご意見をお願いします。

1

2 ・ 評価対象添加物や関連物質に関して、ヒト乳児を対象とする適切な試験（臨床研究、市  
3 販後調査など）がある場合には活用する。

4

5 【ばく露評価的観点】

6 ・ 生後 3~4 ヶ月までの乳児にとって母乳あるいは調整乳は唯一の栄養源であり、添加物  
7 は許容された最大限のレベルで使用されることが多い。

8 ・ ばく露期間は限られるものの、ばく露期間中の体重変化が大きい。

9 ・ 全年齢を対象とした食事摂取に比較して、母乳あるいは調整乳の摂取量に関する知見  
10 は限定される。

11

事務局より：

①「食品添加物のリスク評価手法に関する研究－乳児を対象とした評価手法及び毒性試験全般に関する最新の国際動向等を踏まえた提言－」（主任研究者：梅村隆志 ヤマザキ動物看護大学）において、母乳・調整乳の摂取状況が報告されています。

日本人の食事摂取基準（2020年版）策定検討会報告書案では、我が国において生後6か月未満を通じた哺乳量は平均0.78 L/日との報告があるとして、0.78 L/日を基準哺乳量としています。

母乳又は調整乳の摂取量に関する知見は限定されるとありますが、このような報告を参考に、母乳又は調整乳の一日摂取量を推計し、調整乳に添加が許容された最大量と調整乳の一日摂取量を乗じて添加物の摂取量の推計をすることでよろしいでしょうか。

②調整乳の摂取量としては、平均値、中央値、95パーセンタイル値、最大値、エネルギー所要量（JECFA等で実施）のいずれを用いて推計することが好ましいと考えられるでしょうか。

③なお、添加物指針には「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」とされています。現在、乳児に係る食品安全委員会決定はないため、摂取量に関する知見において体重換算の値が報告されていない場合は、日本小児内分泌学会・日本成長学会合同標準値委員会による小児の体格評価に用いる体重の標準値（日本人の食事摂取基準策定検討会報告書で参照）又はその他の資料等により適切に推定することでよいでしょうか。例示として挙げられる資料はございますか。

【①について】

西専門委員：

よいと思います。

【②について】

佐藤専門参考人：

JECFAでは、最も高い調製乳の摂取量の中央値と95パーセンタイル値をMOEの算出に使用しています。

乳児用調製粉乳の推定消費量の中央値は、調製乳のエネルギー密度を67 kcal / 100 mL (280 kJ / 100 mL) として、調製粉乳のみを摂取した乳児（1、3、6か月の男児と女児）の推定エネルギー所要量から導き出されました（FAO/WHO/UNU (2004)）。

FAO/WHO/UNU (2004)は、英国の11の研究とチリ及び中国の各1つの研究を元に、エネルギー所要量を算出しています。

日本で、海外のデータを用いることができるか否かの検討もお願いしたいと思いま

す。

なお、95 パーセンタイル値は、14 から 27 日齢の男児および女児の最大 95 パーセンタイルのエネルギー摂取量から導き出されました（WHO Food Additives Series, No. 70, 2015.の記載より引用）。

中江専門委員：

摂取量の具体的な数値を示すのは難しいかもしれませんが、少なくとも参照すべき出典を具体的に例示すべきと思います。例示は一つではなく複数あった方が良く、例えば 2020 年食品摂取基準と調査研究の結果の引用が想定されます。

また、95 パーセンタイル値や平均値等の何を用いるべきかをこの指針で限定することは、目的によって用いるべきものが異なるため難しいと考えます。エネルギー所要量から導き出すことの妥当性については、ややアバウトな印象を受けますが、この部分は、専門の先生のご意見を伺いたいです。

西専門委員：

目的によってどれを使うかが決まるとは思いますが、0.78 L/日の平均値以外に利用可能なものはないかもしれません。

【③について】

西専門委員：

上記以外に適切に推定ができる資料は存じません。

宇佐見専門委員：

摂取量の推定に体重を用いるのは良いかもしれませんが、毒性影響評価については、体表面積換算などを考慮した方が良いかもしれません。というのは、化学物質の毒性試験でしばしば 4 週齢のラットに比べて 8 週齢のラットで強い毒性が認められるのは体重当たりの投与量では、8 週齢の動物には投与量が多くなるためであると思われるからです。

事務局より：

いただいたコメントを踏まえ、事務局としては、どこまで指針に記載できるか整理したいと考えておりますが、お気づきの点、又は他に付け加えるべき点はございますか。

1

2 【食品健康影響評価】

3 ・ 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  
4 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」として設定される。

- 1 一方、調整乳を介した乳児の暴露期間は限られていることから、一生涯摂取することを  
2 想定して設定される従来の ADI の考え方はそぐわない。従って、乳児を対象にした添  
3 加物の食品健康影響評価は、現行の添加物評価指針における「ADI の設定の考え方」を  
4 適用せず、ばく露マージンの評価を行う。ばく露マージンは評価対象添加物の NOAEL  
5 と一日摂取量とを比較する。
- 6 ・ ばく露マージンの評価は NOAEL の設定根拠となる動物試験のデザイン（選択した動  
7 物種、投与期間、投与量等）、新生児モデルにおける毒性、全般的な毒性プロファイル、  
8 毒性の作用機序、ヒト乳児を対象とする試験成績などを考慮して総合的に検討する<sup>2,3</sup>。

事務局より：

ばく露マージンの評価の要否は、「加工助剤（殺菌料及び抽出溶媒）の食品健康影響評価の考え方」のように、「原則として、」という取り扱いでよろしいでしょうか。その場合、ばく露マージンの評価をする際に注意すべき点はございますか。

9

事務局より：

ばく露マージンの扱いについて、JECFA で記載されているように「ばく露マージンが 1～10 程度である場合は健康へのリスクは低いことを示唆する」といった記載は可能でしょうか。

【参考：食品用器具及び容器包装に関する食品健康影響評価指針】

第一章 総則

第 4 評価に際しての基本的な考え方

6 リスク判定

(2) リスク判定の考え方の原則

② 食事中濃度区分が「区分Ⅲ」である場合

b 遺伝毒性物質と評価されなかった対象物質の取扱い

(b) 参照用量 (ADI/TDI) を設定する必要がない場合

NOAEL 等及び対象物質の推定一日ばく露量からばく露マージン (Margin of exposure :

<sup>2</sup> JECFA では毒性学的観点として、乳児における吸収・消化・代謝・排泄、全般的な毒性、新生児実験動物のヒト乳児に対する外挿性、新生児実験動物における毒性、乳児を対象とした臨床研究・市販後調査、ばく露評価的観点として、12 週未満の乳児で唯一の栄養源であること、添加物は許容される最大レベルでの使用される可能性があること、乳児用調整乳の量とエネルギーの換算は 67 kcal /100 mL (280 kJ /100 mL) が用いられること、高用量摂取群には 95 パーセント値を用いること、乳児間のばく露量の相違が少ないこと、ばく露期間は限られ、ばく露量は体重換算で徐々に減少すること、などを考慮して、これらの観点が考慮された場合は 1～10 の範囲のばく露マージンは、乳児用調整乳を消費する 0～12 週齢児における健康リスクは低いことを示唆すると解釈できるとしている<sup>7)</sup>。

<sup>3</sup> JECFA では一般的な毒性試験において毒性が低く、ブタ (ミニブタ) 新生児を用いた試験から NOAEL が得られ、その試験で顕著な毒性影響が認められておらず、ヒト乳児のデータでも有害影響が示唆されていない場合、ばく露マージンが 1～10 程度である場合は健康へのリスクは低いことを示唆している<sup>7)</sup>。

MOE) を算出し、MOE の大きさからリスクの程度を推定する。その際、ADI/TDI を設定する必要がないと判断した根拠、推定一日ばく露量等から総合的に評価する。なお、NOAEL 等を亜慢性毒性試験から得た場合、MOE が概ね 100~1000 以上であれば、一般的に、健康へのリスクの程度は十分低いと推定する。

1  
2

1 参考文献

2

3 1) Bode G, Clausing P, Gervais F, Loegsted J, Luft J, Nogues V, Sims J; Steering Group  
4 of the RETHINK Project. The utility of the minipig as an animal model in regulatory  
5 toxicology. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 62, 196-220. 2010.

6 2) Helm RM, Golden C, McMahon M, Thampi P, Badger TM, Nagarajan S. Diet  
7 regulates the development of gut-associated lymphoid tissue in neonatal piglets.  
8 *Neonatology*. 91, 248-55. 2007.

9 3) Guilloteau P, Zabielski R, Hammon HM, Metges CC. Nutritional programming of  
10 gastrointestinal tract development. Is the pig a good model for man? *Nutr Res Rev*.  
11 23, 4-22. 2010.

12 4) Barrow PC. Use of the swine paediatric model. In: Doberman AM and Lewis EM  
13 (eds.). *Pediatric Non-Clinical Drug Testing: Principles, Requirements, and Practice*.  
14 John Wiley & Sons Inc, Hoboken, NJ, USA. pp. 213–230.2012.

15 5) Heinritz SN, Mosenthin R, Weiss E. Use of pigs as a potential model for research  
16 into dietary modulation of the human gut microbiota. *Nutr Res Rev*. 26, 191-209.  
17 2013.

18 6) Odle J, Lin X, Jacobi SK, Kim SW, Stahl CH. The suckling piglet as an agrimedical  
19 model for the study of pediatric nutrition and metabolism. *Annu Rev Anim Biosci*. 2,  
20 419-44. 2014.

21 7) Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). Evaluation of  
22 certain food additives (Seventy-ninth meeting of the Joint FAO/WHO Expert  
23 Committee on Food Additives). WHO Technical Report Series: 990. 2014.