

**平成30年度食品健康影響評価技術研究
応募課題
食品添加物のリスク評価手法に関する研究**

(研究期間:1年間)

**主任研究者:梅村隆志
ヤマザキ動物看護大学・動物看護学部**

調査研究組織

研究者	分担
梅村隆志 ヤマザキ動物看護大学・動物看護学部	①研究の総括 ②国際的なリスク評価手法等の情報解析 ③毒性学的見地からの提言
佐藤恭子 国立衛研・食品添加物部	①国際的なリスク評価手法等の情報解析 ②暴露量推定・栄養学的解析に関する提言
高須伸二 国立衛研・病理部	毒性学的見地からの提言
石井邦雄 横浜薬科大学薬学部	薬物動態学的見地からの提言
森田明美 三重大学医学部	①国際的なリスク評価方法等の情報解析 ②暴露量推定・栄養学的解析に関する提言

研究項目名：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動向を踏まえた指針案の策定

個別課題名

- ◆ 国際的な動向の解析
- ◆ 乳児を対象にした添加物のリスク評価方法についての提言
- ◆ 毒性試験の実施方法についての提言
- ◆ 毒性評価方法についての提言

◆ 国際的な動向の解析

平成29年度食品安全確保総合調査「海外における食品添加物のリスク評価手法に関する実態調査」等を精査した。

JECFA/EFSAにおける新生児ブタ/ミニブタ試験等に対する考え方

JECFA

- ・Evaluation of certain food additives (JECFA, WHO Technical Report Series, 990, 2014)
- ・Safety evaluation of certain food additives (JECFA, WHO FOOD ADDITIVES SERIES, 70, 2015)
- ・Evaluation of certain food additives (JECFA, WHO Technical Report Series, 1000, 2016)

- ✓ 新生児動物への直接経口投与の試験は、乳児用調製粉乳中の食品添加物の評価に必要である。
- ✓ 動物試験は、ブタは生後1ヶ月まで母乳を唯一の栄養源とすることから、0-12週齢の乳児のモデルとしては生後1ヶ月までのブタを用いて試験することが適当と考えられる。よって、新生児ブタ/ミニブタを用いた直接経口毒性試験を重要視する。
- ✓ 2016年までに評価された乳児用添加物6品目のうち4品目では新生児ブタ/ミニブタ試験が実施され、最終的にMOEによる評価が行われた。(残り2品目は、MOEによる評価が実施されていない。)
- ✓ 一般的な試験において毒性が低く、新生児ブタ・ミニブタを用いた試験においてNOAELが得られ、その試験で顕著な毒性影響が認められていない(例えば最高用量がNOAELである)場合で、ヒト乳児のデータでも有害影響が示唆されていない添加物の乳児に対するリスク評価では、MOE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。

EFSA

- ・Guidance on the risk assessment of substances present in food intended for infants below 16 weeks of age(EFSA Scientific Committee, EFSA Journal 2017;15(5):4849)

- ✓ 拡張1世代生殖毒性試験(EOGRTS)(OECD TG 443)を要求し、生殖/発生系、神経系、免疫系に及ぼす影響を評価する。
- ✓ 科学的な判断がある場合に、新生児動物(例:仔豚モデル)への直接経口投与による反復投与試験を追加で要求する。
- ✓ ただし、成体に有害作用を示さず、ADME試験で検討すべき用量では吸収されない場合は、新生児動物(例:仔豚モデル)への直接経口投与による反復投与試験のみを必要とする。
- ✓ ガイドラインを用いた実際の影響評価は実施されていない。(平成30年7月23日時点)

調整粉乳に用いられる添加物安全性評価に対する JECFA(第79回、2014年)の見解

毒性学的な考慮をするべき点は・・・

添加物のADME

添加物の毒性プロファイル

ヒト乳児に相当する実験動物のライフステージでの
暴露の影響

毒性試験で用いる新生児動物とヒト乳児との相同性

新生児動物を用いた毒性試験で有害影響が認められて
いるか、あるいは最高用量がNOAELとなっているのか

すでに使用実績があるものについては、ヒト乳児を用いた
質の高い臨床試験結果や市販後調査結果

毒性試験全般に関する国際動向

平成8年の厚生省
添加物指針



OECDテスト
ガイドライン

一般薬理試験・免疫毒性試験がガイドライン
に対応していない

◆ 乳児を対象にした添加物のリスク評価方法についての提言

食事からのばく露量推定に関する
特殊性

毒性学的な面からの特殊性

食事からのばく露量推定に関する 特殊性

我が国の母乳・調整乳の摂取状況について調査を実施した。具体的には、郡部（関東地方）および市部（首都圏近辺）在住者の出生児について、管理栄養士からの聞き取りにより、乳児健診時（郡部は2、4、6及び7か月、市部は4、5及び6か月）の乳児の栄養摂取についての詳細な記録を収集した。

Table 6 調整乳のみの乳児の月齢別 1 日一人あたりの調整乳摂取量 (mL) の変化

性別	4 か月		5 か月		6 か月	
	平均	中央値	平均	中央値	平均	中央値
男女	881 (19)*	880	902 (86)	900	1023 (9)	990
男子	923 (9)	880	931 (43)	950	994 (6)	945
女子	844 (10)	880	872 (43)	855	1080 (3)	1105

* ()内は人数

Table 7 調整乳のみの乳児の月齢別体重あたりの調整乳摂取量 (mL/kg 体重/日) の変化

性別	4 か月		5 か月		6 か月	
	平均	中央値	平均	中央値	平均	中央値
男女	129 (19)*	130	131 (86)	130	133 (9)	128
男子	133 (9)	132	131 (43)	130	121 (6)	125
女子	127 (10)	129	131 (43)	127	158 (3)	160

* ()内は人数

Table 12 調整乳のみの乳児の月齢別 1 日一人あたりの調整乳摂取量 (mL) の変化 (郡部)

性別	男女		男子		女子	
	平均	中央値	平均	中央値	平均	中央値
2 か月	1018	960	1058	960	968	960
4 か月	1060	1050	1073	1080	1045	1000
6 か月	1036	1000	1039	1000	1032	1000
7 か月	1016	1000	1024	1000	1008	1000

Table 13 調整乳のみの乳児の月齢別体重あたりの調整乳摂取量 (mL/kg 体重/日) の変化 (郡部)

性別	男女		男子		女子	
	平均	中央値	平均	中央値	平均	中央値
2 か月	186	182	187	184	184	179
4 か月	156	157	153	155	159	157
7 か月	128	126	125	124	131	131

食事からのばく露量推定に関する特殊性

4か月齢乳児で都市部と郡部を比較すると、体重当たりの摂取量は130 mLと157 mLとやや郡部居住の乳児が多く摂取していたが大きな違いはなかった。

4か月以降の乳児では体重当たりの摂取量が同等あるいは減少し、2か月齢の乳児の摂取量が最も高かった。

今回の調査結果と我が国のこれまでの推定量並びに国際的な推定量との比較

亜セレン酸ナトリウムの安全性評価の際に用いられた乳児の哺乳量

 日本人の摂取基準(2015)から乳幼児の哺乳量推計は母乳として780 mL(0~5月齢)、530 mL(6~11月齢)を用いた。

今回の調査データ: 都市部(908 mL)、郡部(1000 mL)(何れも6ヶ月中央値)

JECFAにおける調整乳摂取量の推計

完全調合乳を摂取した乳児の推定エネルギー所要量(不明)に、一般的なエネルギー密度(67 kcal/100 mL)を使用して導き出された。

FAO/WHO/国連大学が報告している月齢毎のエネルギー所要量から1日摂取量を求めると、4ヶ月齢(男子:128、女子:133 mL/kg/日)、5ヶ月齢(男子:127、女子:130 mL/kg/日)であり、これらの数値はJECFAでの摂取量推計に用いられていることが判明し、また、我々のデータともほぼ一致していた。

毒性学的な面からの特殊性

新生児や乳児と成人との生理学的な差異の確認
乳児における食品添加物の体内動態を予測可能な
動物実験系の探索

新生児ブタ(ミニブタ)が解剖学的、生理学的、生
物学的にヒト乳児に類似

食品健康影響評価ではADIの考え方は適さず、
MOEの評価を行うことが妥当

◆ 毒性試験の実施方法についての提言

平成8年の厚生省
添加物指針



OECDテスト
ガイドライン

ICHテストガ
イドライン

各種試験の実施方法及び留意事項はOECDテスト
ガイドラインに詳細な規定がある

◆ 毒性試験の実施方法についての提言

主な改訂提案

- ➡ 「げっ歯類1種及び非げっ歯類1種、またはげっ歯類2種」
(JECFAリスク評価ガイダンス)
- ➡ アレルゲン性試験では、「マウスリンパ節反応試験」、「モルモット皮膚感作試験」以外の試験についての検討の必要性
- ➡ 現行の添加物指針内に記載のある「食品常在成分」について、より具体的な適切な表現への改訂

◆ 毒性評価方法についての提言

JECFAにおけるキサントガム評価の際に用いられた単用量試験からのNOAELの採用

リードアクロスの適用

まとめ

今回の研究成果は乳児を対象にした添加物のリスク評価方法の確立に向けて、大きく貢献することが期待される。

また、本研究期間内に実施した聞き取り調査により得られた国内乳児の調整乳摂取量のデータは、今後、研究内容の論文公表などを行うことにより、その具体的な数値の利用の可能性も考えられる。

毒性試験については、平成8年の厚生省指針を基にした現在の指針の改訂に大きな情報提供が出来るものと思われる。