

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）

第1 はじめに

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、リスク評価を行ってきたところである。

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リ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、乳幼児、小児、高齢者等における検討は、リスクを考慮する知見がある場合に必要に応じて行う。」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。

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

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。

【生理学・毒性学的観点】

- ・ 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考えられる。従って、現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、評価対象添加物の全般的な生体影響を検討する。
- ・ 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、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。

- 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）新生児は以下のような特徴が知られている。

- 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用いられる¹⁾。
- 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、免疫系などはげっ歯類に比べヒトに類似する²⁻⁶⁾。
- 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。

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。

- 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¹⁾。
 - 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。
 - 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

¹⁾ 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⁷⁾。

の検討が困難な場合は、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。

- ・ 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、市販後調査など）がある場合には活用する。

【ばく露評価的観点】

- ・ 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、添加物は許容された最大限のレベルで使用されることが多い。
- ・ 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。
- ・ 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は限定される。

【食品健康影響評価】

- ・ 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。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 と一日摂取量とを比較する。
- ・ 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、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^{2,3}。

² 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⁷。

³ 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するとしている⁷。

参考文献

- 1) Bode G, Clausing P, Gervais F, Loegsted J, Luft J, Nogues V, Sims J; Steering Group of the RETHINK Project. The utility of the minipig as an animal model in regulatory toxicology. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 62, 196-220. 2010.
- 2) Helm RM, Golden C, McMahon M, Thampi P, Badger TM, Nagarajan S. Diet regulates the development of gut-associated lymphoid tissue in neonatal piglets. *Neonatology*. 91, 248-55. 2007.
- 3) Guilloteau P, Zabielski R, Hammon HM, Metges CC. Nutritional programming of gastrointestinal tract development. Is the pig a good model for man? *Nutr Res Rev*. 23, 4-22. 2010.
- 4) Barrow PC. Use of the swine paediatric model. In: Doberman AM and Lewis EM (eds.). *Pediatric Non-Clinical Drug Testing: Principles, Requirements, and Practice*. John Wiley & Sons Inc, Hoboken, NJ, USA. pp. 213–230. 2012.
- 5) Heinritz SN, Mosenthin R, Weiss E. Use of pigs as a potential model for research into dietary modulation of the human gut microbiota. *Nutr Res Rev*. 26, 191-209. 2013.
- 6) Odle J, Lin X, Jacobi SK, Kim SW, Stahl CH. The suckling piglet as an agrimedical model for the study of pediatric nutrition and metabolism. *Annu Rev Anim Biosci*. 2, 419-44. 2014.
- 7) Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). Evaluation of certain food additives (Seventy-ninth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Technical Report Series: 990. 2014.