

1 附則 2 母乳代替食品のうち概ね生後 4 か月までの乳児を対象にした食品に使用 2 する添加物の食品健康影響評価の考え方

3
4 母乳代替食品¹のうち概ね生後 4 か月までの乳児を対象²にした食品に使用する
5 添加物については、本則に基づき、安全性評価を行ってきたところである。概
6 ね生後 4 か月までの乳児にとって母乳又は調製乳は唯一の栄養源であり、乳児
7 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
8 と考えられていることなどから、乳児を対象にした添加物の食品健康影響評価
9 については、その特殊性を考慮したリスク評価方法が求められている。

10 今般、委員会の食品健康影響評価技術研究として実施された、「乳児を対象と
11 した評価手法に関する研究」³の研究成果を基に、委員会では母乳代替食品のう
12 ち概ね生後 4 か月までの乳児を対象にした食品に使用する添加物の毒性の評価、
13 ばく露評価及びリスクの判定について、次のとおり取り扱うこととする。

14 事務局より：

第 171 回の調査会（令和元年 10 月）において、対象とする食品について、以下の記載を基本とすることが確認されました。

こちらの記載について、離乳食を適用範囲としないことを目的とした記載である「概ね生後 4 か月までの」に加えて、離乳食が適用範囲でないことがより明確になるように、母乳代替食品※という記載を追加すべきでしょうか。ご確認をお願いします。

【前回の記載】

概ね生後 4 か月までの乳児を対象にした使用が想定される 調製粉乳、調製液状乳等の食品

【母乳代替食品とした場合】

概ね生後 4 か月までの乳児を対象にした使用が想定される 母乳代替食品

※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

¹ 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」と記載されている。

² JECFA では 12 週齢までの乳児向けの添加物を評価する際に考慮する事項が示されている。また、EFSA では 16 週齢までの乳児向けの infant formula を対象とした添加物を主対象とし、そのリスク評価を行うガイダンスが示されている。

³ 梅村 隆志ら、平成 30 年度 食品健康影響評価技術研究「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－」（課題番号 1805）

(案)

活衛生・食品安全審議官通知)」において、次のとおり記載されております。
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。

中江専門委員：

「母乳代替食品とした場合」の文例を支持します。なお、「※」以下の内容は、脚注として記載することをお勧めします。

事務局より：

ご指摘を踏まえ、「母乳代替食品」とし、脚注を追加しました。

中江専門委員：

ありがとうございました。

1
2
3
4
5
6

第1 適用範囲

本附則は、本指針の適用となる添加物において、母乳代替食品のうち概ね生後4か月までの乳児を対象にした食品に使用する添加物の食品健康影響評価を行う場合に適用する。

事務局より：

第171回の調査会において、栄養成分関連添加物を除いた範囲を想定することが確認されましたので、適用範囲に「本指針の適用となる添加物において、」と記載しております。ご確認をお願いします。

中江専門委員：

同意します。

7
8
9
10
11
12
13
14
15
16

第2 毒性の評価

本則の第2章 第2「安全性に係る知見」に従い、評価対象添加物の全般的な生体影響を検討し、本則で定められた資料に加え、原則として、次の事項に沿って考察する必要がある。ただし、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 体内動態試験

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、乳児が評価対象添加物を摂取した際の体内動態や毒性の作用機序等を成人と

1 乳児の生理学的な違いに留意して考察する⁴。必要であれば幼若動物試験
2 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
3 態を考察する。

4 5 2 毒性試験

6 幼若動物を用いた乳児期ばく露の毒性試験について検討を行うことが
7 必要である。また、動物種はヒトへの外挿性を考慮して選択⁵し、動物種の
8 選択の根拠を示すこと。

9 評価対象添加物の投与方法としては、混餌投与⁶が望ましいが、合理的な
10 理由があれば強制経口投与も選択できる。

11 事務局より：

第 171 回添加物専門調査会の議論を踏まえ、動物種の実選については、各
国のガイダンス等の情報を脚注で示しつつ、指定等要請者が動物種を
選選できるようにし、そのうえで選選の根拠を示してもらおうこととしました。

中江専門委員：

同意します。

12 事務局より：

第 171 回添加物専門調査会で確認された、投与方法の妥当性について、以
下のような文章を指針の附則に追記すべきかご確認ください。

投与方法としては混餌投与が望ましいが、科学的な根拠があれば強制経口
投与も選選できる。

中江専門委員：

追記することが望ましいと思います。

⁴ 乳児を対象とした評価手法に関する研究において、「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」が示されている。

⁵ JECFA では、新生児動物への直接経口投与の試験は、乳児向けの添加物の評価に必要なことや、動物試験において、ブタは生後 1 か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 か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ことが示されている。また、EFSA では、基本的には、拡張 1 世代生殖毒性試験 (EOGRTS) を要求するが、標準的な毒物学的試験で成体動物に有害影響が見られず、体内動態試験で物質が検討すべき用量で吸収されないことが示された場合、新生児動物に直接経口投与する反復投与試験 (子豚モデルなど) のみ必要であることが示されている。

⁶ 例えは、調製乳に評価対象添加物を加え、これを幼若動物に直接摂取させる投与方法を指す。

事務局より：

ご指摘を踏まえ、投与方法の妥当性について、追記いたしました。また、「混餌投与」について、主旨が明確になるように脚注を追加しました。ご確認ください。

中江専門委員：

ありがとうございました。

1
2 **3 ヒトにおける知見**

3 評価対象添加物や関連物質に関して、乳児を対象とする適切な試験（臨
4 床研究、市販後調査など）があれば活用する。

5
6 **第3 ばく露評価**

7 使用対象食品由来の添加物の摂取量は、本則の第1章 第6「評価」2「ば
8 く露評価」に代えて、原則として、使用対象食品に添加が許容された最大量と
9 使用対象食品の一日摂取量⁷を乗じて求める。

10
11 なお、使用対象食品由来のばく露期間は限られるものの、ばく露期間中の体
12 重変化が大きい⁸ことに留意が必要である。

13
事務局より：

(1) 第171回添加物専門調査会において、調製乳の摂取量については、日
本人の食事摂取基準（2020年版）以外に適切なデータが無い可能性はあ
るが、指定等要請者が選択できるような記載とすべきという意見を踏ま
え、本文では、具体的な数値を記載せず、脚注において、参照先等を記載
する案としております。

中江専門委員：

同意します。

(2) 過去の添加物評価書（酵素、香料を除く）において、諸外国のヒトのデ
ータ（例えば、エネルギー所要量等）に基づき、日本人の推定一日摂取量

⁷ 日本人の食事摂取基準では、基準哺乳量が示されている。

⁸ 乳幼児身体発育調査報告書（厚生労働省）により、乳幼児の体重の平均値が示されている。また、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り、日本人小児の体格評価に用いる体重の標準値が示されている。

(案)

を算出している例は確認できなかったものの、諸外国における消費量（ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、最大残留濃度（次亜臭素酸水）、最大使用濃度（硫酸アルミニウムアンモニウム、硫酸アルミニウムカリウム）等を用いて推定一日摂取量を算出している事例がございました。

JECFA で用いられた乳児の1日の平均エネルギー所要量と調製乳のエネルギー密度を用いた推計について、以下の内容を脚注に記載すべきでしょうか。

JECFA では、調製乳のみを摂取する乳児の1日の平均エネルギー所要量 (kcal/kg 体重/日) を調製乳のエネルギー密度 (67 kcal / 100 mL) で除して、調製乳の摂取量を推計している。

中江専門委員：

記載する方が望ましいと思います。

事務局より：

ご意見を踏まえ、研究成果報告書に加え、事務局で一日当たりの摂取調製乳量 (mL/日) を下表の③のとおり算出しました。

算出した値 (③) は、食事摂取基準 (2020 年) で示された基準哺乳量 (0.78 L/日) よりも高い値となります。

また、ご意見を踏まえ、JECFA で用いられた1日の平均エネルギー所要量 (①) を確認したところ、米国人のデータに基づいた数値であり、食事摂取基準 (2020 年) で用いられている、わが国の実際の哺乳量から算出された基準哺乳量 (0.78 L/日) を基本とすることでいかがでしょうか。

中江専門委員：

ありがとうございました。

松井専門委員：

乳児の体重変化をお教えいただきましてありがとうございます。話を蒸し返して申しわけありませんが、日本人の食事摂取基準における基準哺乳量は母乳摂取量だと思います。一方、日本人の食事摂取基準では、「一般的に人工栄養児は、母乳栄養児よりも総エネルギー消費量が多い」ことが言及されており、その結果、「日本人小児の体格の評価」と平均推定総エネルギー所要量から求めた③は基準哺乳量よりもかなり多くなっていると思います。基準哺乳 (母乳) 量を調製粉乳等の摂取量に外挿することは問題だと考えます。人工栄養児における平均推定エネルギー所要量は海外の知見を基にしていますが、

(案)

保守的に③を採用した方が良いと思います。なお、日本人の食事摂取基準では、母乳栄養児の総エネルギー所要量を同じ FAO/WHO/UNU の報告を用いて推定していると思います。

ご専門の先生方のご意見をお願いいたします。

事務局より：

食事摂取基準（2020）における推定エネルギー必要量（kcal/日）は、0～5（月）では、男性：550、女性：500 と報告されています。

この推定エネルギー必要量を調製乳のエネルギー密度（67 kcal / 100 mL）で除して、調製乳の摂取量（mL）を推計すると、男性：821、女性：746 となります。

こちらの内容も踏まえ、本附則において記載する具体例等についてご確認ください。

【参考：JECFA で用いられた乳児の1日の平均エネルギー所要量から算出した一日当たりの摂取調製乳量（mL/日）】

月齢	男子			女子		
	①	②	③	①	②	③
1	122	182	783	117	175	718
2	110	164	902	108	161	837
3	100	149	954	101	151	906
4	86	128	909	89	133	878

① 完全人工栄養の乳児の平均推定エネルギー所要量（kcal/kg 体重/日）（Human energy requirements: report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation(2004) Table3.3 Energy requirements of breastfed, formula-fed and all infants より引用）

② 完全人工栄養の乳児の平均推定エネルギー所要量から求めた一日当たりの摂取調整乳量（mL/kg 体重/日）（研究成果報告書より引用）「① ÷ (67 kcal / 100 mL)」

③ ②に対して、小児の体格評価に用いる体重の標準値を乗じた一日当たりの摂取調整乳量（mL/日）

1

事務局より：

第 171 回添加物専門調査会において、乳児体重の参照先については、指針においてどこまで詳しく書くべきか、次回以降に確認することとなりました。以下の内容を脚注等で記載すべきでしょうか。

(1) 平成 22 年乳幼児身体発育調査報告書（厚生労働省）により、乳幼児の体重の平均値が示されている。

(案)

(2) 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り、小児の体格評価に用いる体重の標準値が示されている。

【参考】

(1) 平成22年の調査結果(平均値) 体重(kg)

年・月齢	男子	女子
0年1～2月未満	4.78	4.46
2～3	5.83	5.42
3～4	6.63	6.16

(厚労省「平成22年乳幼児身体発育調査の概況について」表5より一部抜粋)

(2) 男子、女子、平均体重(kg)(2000年)

暦年齢(歳・月)	男子	女子
0・0	3.0	3.0
0・1	4.3	4.1
0・2	5.5	5.2
0・3	6.4	6.0
0・4	7.1	6.6

(日本小児内分泌学会「日本人小児の体格の評価」附表1より一部抜粋)

中江専門委員：

記載するのが望ましいと思います。

松井専門委員：

「平成22年乳幼児身体発育調査報告書(厚生労働省)」と「小児の体格評価に用いる体重の標準値(日本小児内分泌学会・日本成長学会合同標準値委員会)」が挙げられています。

具体的な数値をお示しいただいた方が判断しやすいです。

事務局より：

(1)及び(2)について、該当資料から一部抜粋して、四角囲み内の表のとおり数値を記載しました。また、ご指摘を踏まえ、参照先について脚注に記載しました。

中江専門委員：

ありがとうございました。

1 **第4 リスクの判定**

2 本則の第1章 第6「評価」3「リスクの判定」に代えて、「ADIを特定する
3 必要はない」とされている添加物については、幼若動物試験の結果を踏まえ、
4 原則として、以下のようにばく露マージンの評価を行う。なお、ADIが設定さ
5 れている等の添加物については、個別に検討することとする。

6 1 毒性試験（幼若動物試験の結果を含む。）を総合的に評価した結果、複
7 数のNOAELが得られた場合は、動物種、毒性試験ごとに比較した上で、
8 原則として最小のNOAELを評価に用いる。

9 2 NOAELと一日摂取量とを比較してばく露マージンの評価を行う。

10 3 ばく露マージンの評価は、乳児における評価対象添加物の体内動態、毒
11 性の作用機序、NOAELの設定根拠となる動物試験のデザイン（選択した
12 動物種、投与期間、投与量等）、幼若動物試験における毒性、全般的な毒
13 性プロファイル、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
14 する。
15

事務局より：

（1）第171回添加物専門調査会において、MOEの評価を実施する添加物
は、“ADI not specified”である必要があると確認されました。また、それ
以外の添加物に対しては、調製乳に用いることが現実的ではないが、指針
で言及すべきか、次回以降の確認となっていました。

当該議論を踏まえ、MOEを適用する添加物は、「ADIを特定する必要
はない」とした添加物とし、それ以外の添加物については個別に検討する
こととしています。なお、具体的なMOEの数値は、当該議論に基づき記
載しておりません。

中江専門委員：

同意します。

（2）ばく露マージン評価の際には、原則として最小のNOAELを用いるこ
とでよろしいでしょうか。又は、幼若動物の試験から得られたNOAELを
原則とすべきでしょうか。なお、3において、動物試験のデザイン等を考
慮して総合的に検討することが規定されています。

中江専門委員：

ケースバイケース対応になると思うので、3の記載でいいと思います。

(案)

宇佐見専門委員：

NOAEL を比較する場合の単位を検討した方が良いと思います。体重当たりで比較すると、成体の方が低い値を示すことがよくあります。

1