

(案)

添加物（酵素）
に関する食品健康影響評価指針

2016年10月

食品安全委員会添加物専門調査会

目次

	頁
<審議の経緯>	2
<食品安全委員会委員名簿>	2
<食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>	2
第1章 総則	4
第1. 背景	4
第2. 目的	6
第3. 酵素の食品健康影響評価に際しての基本的な考え方	6
1 安全性に係る評価の流れ	6
2 食品健康影響評価	7
3 酵素量の考え方	9
第2章 各論	10
第1. 評価対象品目の概要	10
第2. 安全性に係る知見	11
I 基原生物の安全性	11
II 酵素の消化管内での分解性に関連する事項	14
III 酵素の毒性	21
IV 酵素の消化管内での分解性及びアレルギー性に係る試験	26
第3. 一日摂取量の推計	28
<別紙1：略称>	30
<参照>	31

1 <審議の経緯>

2 2016年 9月30日 第154回添加物専門調査会

3 2016年 10月31日 第155回添加物専門調査会

4

5

6 <食品安全委員会委員名簿>

(2015年7月1日から)

佐藤 洋 (委員長)

山添 康 (委員長代理)

熊谷 進

吉田 緑

石井 克枝

堀口 逸子

村田 容常

7

8 <食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

(2015年10月1日から)

梅村 隆志 (座長)

頭金 正博 (座長代理)

石井 邦雄

石塚 真由美

伊藤 清美

宇佐見 誠

久保田 紀久枝

佐藤 恭子

祖父江 友孝

高須 伸二

高橋 智

塚本 徹哉

戸塚 ゆ加里

中江 大

西 信雄

北條 仁

松井 徹

森田 明美

山田 雅巳

<参考人>

穉山 浩（汚染物質等専門調査会専門委員）

鎌田 洋一

柘植 郁哉（遺伝子組換え食品等専門調査会専門委員）

手島 玲子（遺伝子組換え食品等専門調査会専門委員）

中島 春紫（遺伝子組換え食品等専門調査会専門委員）

山川 隆（遺伝子組換え食品等専門調査会専門委員）

事務局より：

本指針案は、梅村班報告書で作成いただいた指針案を基に、既に策定された他の指針の書きぶりや、平成 28 年 9 月 30 日開催の第 154 回添加物専門調査会でのご議論を踏まえ、事務局で体裁、表現等を整えたものです。また専門委員及び専門参考人から頂いたご意見や事務局からの補足については、四角囲みで記載しております。

1

2 第 1 章 総則

久保田専門委員：

第 1 章 総則 につきまして、事務局案でよいと思います。

3

4 第 1. 背景

5 食品安全委員会は、食品安全基本法第 21 条第 1 項に規定する基本的事項（平
6 成 24 年 6 月 29 日閣議決定）において、食品健康影響評価に関するガイドライン
7 の作成に努めることとなっており、既に、「遺伝子組換え食品（種子植物）の安
8 全性評価基準（平成 16 年 1 月 29 日）」、「普通肥料の公定規格に関する食品健
9 康影響評価の考え方（平成 16 年 3 月 18 日）」、「遺伝子組換え微生物を利用し
10 て製造された添加物の安全性評価基準（平成 16 年 3 月 25 日）」、「遺伝子組換
11 え飼料及び飼料添加物の安全性評価の考え方（平成 16 年 5 月 6 日）」、「家畜
12 等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評
13 価指針（平成 16 年 9 月 30 日）」、「遺伝子組換え食品（微生物）の安全性評価
14 基準（平成 20 年 6 月 26 日）」、「添加物に関する食品健康影響評価指針（平成
15 22 年 5 月 27 日）」（以下「添加物評価指針」という。）（参照 1）及び「香料
16 に関する食品健康影響評価指針（平成 28 年 5 月 17 日）」を策定した。

17 食品健康影響評価に関するガイドラインは、食品健康影響評価の科学的妥当性
18 ・公平性の確保のため、また、国内外に評価の透明性を確保しながら、申請者等
19 に対して必要なデータの明確化を図るためにも、必要性が高いものと考えられる。

20 **【以上の段落の記載は他の指針と同様】**

21 これまで添加物として用いられる酵素については添加物評価指針に基づき、安
22 全性評価を行ってきたところである。また、酵素を含む加工助剤¹については、国
23 際的には食品添加物とは分類されていない場合がある。

佐藤専門委員：

この段落では、酵素について、「新たな評価指針の設定が求められている」とい

¹食品の加工の際に使われる食品添加物のうち、次の条件のいずれかに合うものをいい、表示を省略することができる。

- 1) 最終的に食品として包装する前に食品から除去されるもの
- 2) 食品中に通常存在する成分に変えられ、かつ、その成分の量が食品中に通常存在する量を有意に増加させないもの
- 3) 最終食品中に、ごく僅かなレベルでしか存在せず、その食品に影響を及ぼさないもの

うことまで記載した方がよいのではないのでしょうか。

1

事務局より：

加工助剤について、「食品の安全性に関する用語集（第 5.1 版）」（平成 28 年 4 月 食品安全委員会）では次のように記載されています。

加工助剤 Processing Aids

食品の加工の際に使われる食品添加物のうち、次の条件のいずれかに合うものをいい、表示を省略することができる。

- 1) 最終的に食品として包装する前に食品から除去されるもの
- 2) 食品中に通常存在する成分に変えられ、かつ、その成分の量が食品中に通常存在する量を有意に増加させないもの
- 3) 最終食品中に、ごく僅かなレベルでしか存在せず、その食品に影響を及ぼさないもの

例えば、プロセスチーズ製造時に炭酸水素ナトリウム（重曹）を用いたとしても、加熱溶解の工程で大部分が分解してしまうため、最終食品への残存はごく微量となり、重曹による影響をプロセスチーズに及ぼさないため、表示を省略することができる。

佐藤専門委員：

「食品衛生法第十九条第一項の規定に基づく表示の基準に関する内閣府令」（平成二十三年内閣府令第四十五号）は廃止されました。

食品表示基準第三条に、

「加工助剤（食品の加工の際に添加されるものであって、当該食品の完成前に除去されるもの、当該食品の原材料に起因してその食品中に通常含まれる成分と同じ成分に変えられ、かつ、その成分の量を明らかに増加させるものではないもの又は当該食品中に含まれる量が少なく、かつ、その成分による影響を当該食品に及ぼさないものをいう。以下同じ。）」

との記載があります。

用語の定義として記載があると、分かりやすいと思いますが、炭酸水素ナトリウムの例示は、酵素、殺菌料に合わせて変更が必要かと思います。

事務局より：

佐藤専門委員のご意見をふまえ、加工助剤の定義について、「食品の安全性に関する用語集（第 5.1 版）」（平成 28 年 4 月 食品安全委員会）から例示に係る箇所を除いて引用し、脚注 1 として記載しております。

2

1 今般、食品安全委員会の食品健康影響評価技術研究として、「栄養成分・加工助
2 剤に関するリスク評価方法の確立に関する研究」（主任研究者：梅村隆志 国立医
3 薬品食品衛生研究所）が実施され、研究成果として、これまでの酵素の食品健康
4 影響評価結果（参照 2、3）、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）²、
5 アメリカ食品医薬品局（FDA）、欧州食品安全機関（EFSA）及びオーストラリ
6 ア・ニュージーランド食品基準機関（FSANZ）における、加工助剤に関する国際
7 的評価手法（参照 4）を参考に、加工助剤に関するリスク評価指針案が取りまと
8 められた。（参照 5）

9 本専門調査会では、梅村班の研究成果を基に、酵素の食品健康影響評価指針を
10 取りまとめたことから、今後の酵素に関する食品健康影響評価については、本指
11 針に基づき行う。【以上の段落は本指針案で新たに記載】

12 なお、本指針については、国際的な評価基準の動向、国内外の科学的知見等を
13 勘案し、必要があると認めるときは、本指針の規定について検討を行い、その結
14 果に基づいて所要の改訂を行う。【本段落の記載は他の指針と同様】

15 16 第 2. 目的【本項は本指針案で新たに記載】

17 本指針は、添加物（食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 4 条第 2 項に
18 規定する食品の製造の過程において又は食品の加工若しくは保存の目的で、食品
19 に添加、混和、浸潤その他の方法によって使用する物。）のうち酵素について、食
20 品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 10 条により人の健康を損なうおそれのな
21 い添加物として定める場合及び同法第 11 条第 1 項により規格基準を定める場合
22 並びに食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 3 項により食品の安
23 全性の確保に関する施策を策定する場合の食品健康影響評価に必要とされる資料
24 の範囲及び評価の指針を定めることを目的とする。

25 26 第 3. 酵素の食品健康影響評価に際しての基本的な考え方

27 1 安全性に係る評価の流れ

28 評価対象品目の基原、製造方法、成分等から、基原生物の安全性及び酵素の安
29 全性を評価する。なお、混在する不純物等についても必要に応じて検討を行う。

事務局より：

研究班の原案の記載のうち、「ただし、評価対象品目が遺伝子組換え微生物を利用
して製造された添加物である場合には、遺伝子組換え食品等専門調査会と連携を図
り評価を行う。」については、食品安全委員会の運営に係る内容ですので本案では削
除しております。また、「なお、混在する不純物等についても必要に応じて検討を行
う。」の一文を追加したほか、記載整備しております。

なお研究班の原文は以下の通りです。

² 本文中で用いられた略称については、別紙 1 に名称等を示す。

酵素は微生物から得られるタンパク質であることが多いことから、酵素の基原、製造方法、成分等から、基原生物の安全性及び産生されるタンパク質の毒性及びアレルギー性を評価する。ただし、評価対象品目が遺伝子組換え微生物を利用して製造された添加物である場合には、遺伝子組換え食品等専門調査会と連携を図り評価を行う。

中江専門委員：

遺伝子組換えである酵素の評価については、本指針だけで網羅できているのでしょうか。もし書かれていない観点があるのであれば、その旨を少なくとも脚注に記載すべきではないでしょうか。

鎌田専門参考人：

最近、遺伝子操作技術の中で、「ゲノム編集」という用語が浸透しています。微生物だけでなく、動植物を含め、ゲノムを操作し、有用な生物を作り出す技術です。遺伝子操作に詳しい人は、「遺伝子組換え」と「ゲノム編集」を識別して使用する用です。今後の、微生物由来酵素の添加物としての利用を考えた場合、基原生物が、「ゲノム編集生物」となる可能性は高いと予想します。「遺伝子組換え微生物」について記載する場合は、遺伝子工学の専門家に、「遺伝子組換え微生物」の文言だけで、今後対応できるものか、確認する必要があるように考えます。

1
2 酵素の安全性の評価にあたっては、まず、当該酵素の第2章 第2 II「消化
3 管内での分解性に関連する事項」について検討する。検討した結果、II「消化管
4 管内での分解性に関連する 事項」の(1)～(5)を満たす場合には、次に毒性の
5 評価を行う。なお毒性に関する知見として、90日間反復投与毒性試験(げっ歯類)、
6 遺伝毒性試験及びアレルギー性試験を評価する³。検討した結果、II「消化管内で
7 の分解性に関連する 事項」の(1)～(5)を満たさない場合は、当該酵素の安
8 全性の評価については、添加物評価指針に準じて行う。【本段落は本指針案で新
9 たに記載】

事務局より：

評価の全体の流れがわかりやすくなるよう、場合分けして総則の章に記載いたしました。また、他に安全性に係る知見がある場合について、脚注3に記載いたしました。記載ぶりについてご検討ください。

10 11 2 食品健康影響評価

12 酵素の食品健康影響評価は、基原生物の安全性、消化管内での分解性、毒性に
13 係る知見及び一日摂取量の推計から総合的に判断する。

事務局より：

³ 他に安全性に係る知見がある場合は、併せて評価を行う。

研究班の原案では以下の記載でした。

酵素の健康影響評価は、基原生物の安全性、食品中及び消化管内での分解性、酵素（タンパク質）の毒性およびアレルギー性に係る知見から総合的に判断するのが適当である。

1
2 酵素のうち、第2章 第2 II「消化管内での分解性に関連する事項」の(1)
3 ～(5)を満たすものに関しては、90日間反復投与毒性試験（げっ歯類）、遺伝毒
4 性試験及びアレルギー性試験を評価し³、NOAELを算定した後に、摂取量と比較
5 してばく露マージンの評価を行う。

森田専門委員：

「難分解性でないもの」という条件は、研究班の原案での「2. 1 消化管内での分解性の(1)～(5)を満たしたもの」という条件ではないかと考えますので、これも申し添えます。

事務局より：

森田専門委員のご意見を踏まえ記載を変更しております。なお、研究班の原案では以下の記載でした。

酵素のうち、難分解性でないものに関しては、90日間反復投与毒性試験（げっ歯類）、遺伝毒性試験およびアレルギー性試験の知見を評価し、NOAELを算定した後に、摂取量と比較してばく露マージンの評価を行う。

6
7 ただし、酵素の一日摂取量の推計は全量がそのまま最終食品に移行して消費さ
8 れるとした場合を想定し推計されるものであり、酵素が最終食品内で変性・失活
9 する又は分解・除去されている場合⁴には、過剰な見積もりになることに留意して
10 ばく露マージンの評価を行う。また、酵素は反復投与毒性試験で最高用量におい
11 ても毒性を示さないことが多く、最高用量がNOAELとなる場合が多いことにも
12 留意し、ばく露マージンの評価を行う。

（前回と同じです）

事務局より：

平成26年度「添加物のうち、加工助剤（殺菌剤、酵素、抽出溶媒等）及び栄養成分に関するリスク評価手法の開発に関する調査・研究」報告書（平成27年3月株式会社三菱化学テクノロジーリサーチ）（文献4 p18～20、表10）によると、海外のリスク評価機関の評価のうち酵素について、ばく露マージンは96～約20,000の範囲です。

13

⁴食品の製造工程等で変性・失活する又は分解・除去されている場合も含む。

北條専門委員：

以下のように記載を変更してはいかがでしょうか。

ただし、酵素の一日摂取量の推計は全量がそのまま最終食品に移行して消費され
るとした場合を想定し推計されるものであり、酵素が最終食品内または消化管内で
分解・変性・失活する場合には過剰な見積もりになることに留意してばく露マー
ジンの評価を行う。

事務局より：

北條専門委員のご意見を踏まえ、記載を変更しております。ただし、摂取量の推
計値は摂取する時点での値を示していることから、消化管内での分解は摂取後の変
化ではないかと考えます。また、酵素が最終食品内で除去されている場合も追記し、
脚注 4 も追加しております。

なお、研究班の原文は以下の通りです。

ただし、酵素の一日摂取量の推計は全量がそのまま最終食品に移行して消費され
るとした場合を想定し推計されるものであり、多くの酵素が最終食品中で分解・変
性・失活していると考えられることを踏まえると、過剰な見積もりになる可能性が
あることに留意してばく露マージンの評価を行う。

1

北條専門委員：

「酵素は反復投与毒性試験で最高用量においても毒性を示さないことが多く、最
高用量が NOAEL となる場合が多いことにも留意し、ばく露マージンの評価を行
う。」の一文を削除してはいかがでしょうか。（反復投与毒性試験の最高用量が
NOAEL となった場合の対応を、この箇所であげて記載する必然性はないのではな
いかと思われます。）

2

中江専門委員：

「ただし、酵素の一日摂取量の推計は全量がそのまま最終食品に移行して消費さ
れるとした場合を想定し推計されるものであり、酵素が最終食品内で変性・失活す
る又は分解・除去されている場合には、過剰な見積もりになることに留意してばく
露マージンの評価を行う。」の記載について、「留意する」とはどのように留意す
るのか、議論をするべきではないでしょうか。

3

4

3 酵素量の考え方【本項は本指針案で新たに記載】

5

酵素は濃縮の程度によって重量が変動することから、酵素量を示す際には原則
として総有機固形分（TOS）に換算した値を用いることとする。

6

7

事務局より：

過去の評価書を参照し、記載いたしました。ご検討をお願いします。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12

第2章 各論

第1. 評価対象品目の概要【本項は本指針案で新たに記載】

評価に必要とされる資料については、以下に示す通りとする。各項目の内容については添加物評価指針に従う。

- 1 名称及び用途
- 2 起源又は発見の経緯
- 3 諸外国における使用状況
- 4 国際機関等における評価
- 5 物理化学的性質

化学名（和名、英名、CAS番号）、分子式、分子量、構造式、製造方法、性状、安定性、成分規格案等

事務局より：

物理化学的性質として列挙した項目は、添加物評価指針に準じております。酵素では不要な項目又は追加する項目はありますでしょうか。

なお過去に評価をいただいた、添加物評価書「*Aspergillus niger* ASP-72 株を用いて生産されたアスパラギナーゼ」（2014）及び添加物評価書「*Aspergillus oryzae* NZYM-SP 株を用いて生産されたアスパラギナーゼ」（2015）では EC 番号、基原、成分（アミノ酸配列を含む）、使用方法について記載がありますが、分子式、構造式の記載はありません。

久保田専門委員：

事務局より提示されました酵素に関する先の添加物評価書に倣い、かつ酵素の専門家の意見を聞いていただき必要事項を決めていただくのが良いと思います。

佐藤専門委員：

分子式、構造式は不要と思います。

アスパラギナーゼ *A.oryzae* 由来の項目に合わせて、以下のようにしても良いのではないのでしょうか。

5 物理化学的性質

名称等（和名、英名、EC（Enzyme Commission）番号、CAS登録番号）、基原、製造方法、成分（質量、等電点、アミノ酸配列を含む）、性状等、使用方法、安定性、成分規格案等

鎌田専門参考人：

性状は曖昧です。「5 物理化学的性質」と項目にあります。この性状は何を示

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18

しますか？必要でしょうか？

6 使用基準案

(1) 酵素の安全性及び有効性を総合的に検討し、使用対象食品、使用量等を限定するため、使用基準を設定する必要があると判断した場合には、当該使用基準を設定する根拠を明らかにしなければならない。

(2) 使用基準を設定する必要がないと判断した場合には、その根拠を明らかにしなければならない。

7 その他（食品健康影響評価に有用な情報）

事務局より：

添加物評価指針より引用し記載いたしました。

第2. 安全性に係る知見

I 基原生物の安全性

酵素の基原である基原生物（動物、植物、細菌等）の病原性及び毒素産生性を検討する。非病原性であることの確認は、原則として、添加物製造への利用経験又は食品としての食経験を確認する。非毒素産生種であることの確認は、マイコトキシン産生種等の毒素産生種であるか否かを確認する。毒素産生種の場合は、生産株において毒素産生がないことを試験で確認する、又は、酵素原体・製剤の最終産物において試験で毒素が検出されないことを確認する。

事務局より：

本段落の1行目で、研究班の原案では「基原生物（動物、植物、細菌、ウイルス等）」と記載されていましたが、現在流通している酵素にウイルス由来の酵素が含まれないと考えられることから、「ウイルス」の記載を削除いたしました。よろしいでしょうか。

中島専門参考人、山川専門参考人：

「基原生物（動物、植物、微生物等）」とするのがよいかと思います。

鎌田専門参考人：

ウイルスは、微生物学のテキストの中で学習することが多いです。ウイルスを排除したいと考えるなら、微生物でなく、「細菌、真菌」と明確に記載されたほうがよいでしょう。包括的にであるならば、微生物でよいと考えます。

北條専門委員：

7行目からの記載を以下のように変更してはいかがでしょうか。（変更箇所は下線部です。）

酵素の基原である基原生物（動物、植物、細菌等）の病原性および毒素産生性を検討する。

佐藤専門委員：

「酵素を基原とする基原生物」とはどのような意味でしょうか。「酵素の基原生物」でしょうか。

事務局より：

北條専門委員、佐藤専門委員のご意見をふまえ、冒頭を「酵素の基原である基原生物」と変更しております。

1

事務局より：

非病原性の確認について「添加物製造への利用経験又は食品としての食経験を確認する」とされております。この記載についてご検討ください。

中江専門委員：

確認した結果どのように扱うのか、議論が必要ではないでしょうか。

中島専門参考人、山川専門参考人：

「添加物製造への利用経験又は食品としての食経験」が確認されなかった場合は、病原性を示唆する文献を調査することになるかと思います。また、菌種に応じて、属種が同じであれば病原性については同じであるとみなす場合と、株の違いも考慮に入れる場合があると思います。

手島専門参考人：

属種が同じであれば、株の違いは考慮しなくてよいと思われれます。

鎌田専門参考人：

言葉が、不十分です。「・・・確認は、・・・確認する」は違和感があります。

また、組換え生物を食品として摂取する際、「利用経験」「食経験」は重要だと認識しています。添加物として酵素を利用する際、この文章は意味がありますか？必要でしょうか？

2

事務局より：

非病原性であることの確認として、*Aspergillus niger* ASP-72 株を用いて生産されたアスパラギナーゼ評価書（2014）（p10～11）では動物実験やヒトにおける知見の文献を引用しています。また、*Aspergillus oryzae* NZYM-SP 株を用いて生産されたアスパラギナーゼ評価書（2015）（p13）では国立感染症研究所病原体等安

全管理規程別冊1「病原体等のBSL分類等」（平成22年6月）におけるバイオセーフティレベル（BSL）や、米国NIHの“Guidelines for Research Involving Recombinant DNA Molecules”での分類を参照しています。これらの確認方法についても言及した方がよろしいでしょうか。

中島専門参考人、山川専門参考人：

指針で言及する必要はないと思いますが、個々の品目の評価では感染症研究所のBSL分類や、経済産業省のGILSPリスト、米国FDAのGRASリストなどを参照することは重要です。

1

中江専門委員：

「非毒素産生種であることの確認は、マイコトキシン産生種等の毒素産生種であるか否かを確認する。」の記載について、「マイコトキシン産生種等」の「等」は何を想定しているのでしょうか。

中島専門参考人、山川専門参考人

「遺伝子組換え食品（微生物）の安全性評価基準」での表現に従い、「有害生理活性物質」を用いる方が誤解を招かないと思います。

鎌田専門参考人：

マイコトキシンは、真菌が産生する毒素です。基原生物が、「細菌」の場合も考えての文章が必要です。あえて、マイコトキシンを記載する必要はありますか？「微生物毒素」で対応が可能と考えます。

事務局より：

どのような表現が適切かご検討ください。

なお、「遺伝子組換え食品（微生物）の安全性評価基準」では「有害生理活性物質」、「有害生理活性物質等」の2通りの表現が用いられています。

また、これまで、非毒素産生種であることの確認については以下の報告を基に評価いただいております。

- (1) 添加物評価書「*Aspergillus niger* ASP-72 株を用いて生産されたアスパラギナーゼ」（2014）
 - ・マイコトキシン及びフモニシン（B₁、B₂、B₄、B₆）についての指定等要請者の実施した試験
 - ・トリコテセン類及びコウジ酸についての文献

- (2) 添加物評価書「*Aspergillus oryzae* NZYM-SP 株を用いて生産されたアス

パラギナーゼ」(2015)

- ・アフラトキシン (B₁、B₂、G₁、G₂)、β-ニトロプロピオン酸及びコウジ酸についての指定等要請者の実施した試験
- ・アフラトキシン類及びシクロピアゾン酸 (CPA) についての文献

1

中島専門参考人、山川専門参考人

「遺伝子組換え食品(微生物)の安全性評価基準」で言及されている以下の事項については、こちらの指針でも言及しておいた方がよいと思います。

4 寄生性及び定着性に関する事項

宿主が、ヒトや他の生物に寄生又は定着するか否かが明らかであり、寄生・定着する場合、ヒトや他の生物に悪い影響を与えるか否かが明らかであること。

5 病原性の外来因子(ウイルス等)に汚染されていないことに関する事項

当該組換え体の開発に用いた宿主が病原性の外来因子(ウイルス等)に汚染されていないこと。

6 宿主の近縁株の病原性及び有害生理活性物質の生産に関する事項

宿主の近縁株において、病原性がある場合や有害生理活性物質を産生するものがある場合、遺伝子組換え食品(微生物)の製造に用いた当該微生物においては、同様の病原性や有害生理活性物質の産生等の有無について明らかであること。なお、有害生理活性物質等の産生が認められる場合には、当該微生物を用いた製造に安全性上の問題がないと判断できる合理的な理由があること。

2

3

II 酵素の消化管内での分解性に関連する事項

石井専門委員：

タイトルですが、「食品内」での分解性も考慮に入れていますので、単に「分解性」とした方がよろしいのではないのでしょうか。

事務局より：

これまで参照いただいている「添加物に関する食品健康影響評価指針(2010)」においては以下のように記載されており、消化管内での分解性を確認することとされております。

「酵素が消化管内で分解して食品常在成分になることが科学的に明らかである場合(平成8年厚生省ガイドラインの表2の事項について検討の上判断する。)には、原則として、別表1のうち毒性に関する資料の添付を省略することができるが、別表2に掲げる毒性に関する資料は添付する。」

こちらとの整合性も考えますと、タイトルは「消化管内での分解性」のままとし、指針案本文中の「食品内又は」を削除した方が「酵素の指針」としては誤解がないように思われますが、いかがでしょうか。

事務局より：

本項目の位置づけが明確になるよう「Ⅱ 酵素の消化管内での分解性に関連する事項」として別立てしました。

松井専門委員：

これでよいと思います。

実際の分析を考えると、食品中に添加される酵素量は少なく、検出にはウェスタンブロッティングを使うことが想定されますが、非特異的バンドなどハードルが高く、要請者はより容易な *in vitro* 消化性のデータを出してくると思います。

中江専門委員：

「食品内」（食べる前）の話について、この箇所では特に言及されていませんが、それでよいか議論が必要ではないでしょうか。

事務局より：

食品内での分解等については、第1章 第3 2「食品健康影響評価」及び第2章 第3「一日摂取量の推計」の項目で記載しております。

1

2

酵素の消化管内での分解性に関連する事項として、以下の項目を検討する。

事務局より：

研究班の原案では以下の記載でした。また脚注1が付されておりましたが本指針案には含めておりません。

評価対象品目の食品内又は消化管内での分解性を以下の項目を検討し評価する¹。

（脚注1）平成8年厚生省ガイドライン「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針」の表2「食品添加物が食品内又は消化管内で分解して食品常在成分となることを確認する場合の検討事項」を参照に、酵素の消化管内での分解性を検討するための評価項目に改変した。

3

4

5

6

（1）難分解性ではないこと。酵素の分解性は、原則として、Ⅳ「酵素の消化管内での分解性及びアレルギー性の評価に係る試験」を用いて、アレルギー性の懸念がなくなる質量まで分解されることを確認する。

事務局より：

「添加物に関する食品健康影響評価指針（2010）」で参照することとされている、平成8年厚生省ガイドライン表2では、「1. 食品添加物の通常の使用条件下で、当該物質が容易に食品内又は消化管内で分解して食品常在成分と同一物質になる

こと。」と記載されており、本指針案で記載ぶりが変更されておりますのでご検討ください。

なお、Ⅲ 3「アレルギー性」(3)も併せて、ご検討ください。

伊藤専門委員：

JECFA と異なる表現とする理由がよくわかりません。

石井専門委員：

不勉強のため「難分解性」という用語の定義と使用状況等を十分に承知していないのですが、不自然な言い回しでなければ結構かと思えます。ただ、個人的には、今回の「難分解性ではないこと」よりも、従来の言い回しを踏まえて「食品内又は消化管内で容易に分解されること」とする方が、分かりやすいような気がいたします。

森田専門委員：

研究班でもいろいろ議論があったところでありますが、酵素の消化管での分解性の部分で、JECFA の food constituent という表現を全くなくして難分解性でないものと置き換えるのは、やはり大きな変更点であり、添加物専門委員会で十分ご議論いただきたいと考えております。

難分解性ではないという部分は主にアレルギー性の懸念からの安全性について述べられていますが、食品常在成分というのは、食経験の有無を含み、アレルギー性だけに焦点をあてた観点ではない、と考えます。

以前から、食品常在成分については定義が明確でなく、パブコメなどでも、いろいろと意見がでておりますので、このあいまいな部分を省き、科学的に検討できる基準にしようという方向性には賛同いたします。

多少あいまいな部分は残りますが、「添加物の通常の使用条件下で、当該添加物又はその分解物が、消化管内で既知の食品成分と同一物質になること」といった表現を残しておく、という方法もあると思えます。

平成26年の調査研究では、「新たに評価される食品酵素はほとんど遺伝子組換えのものであり」「その多くが新規物質、あるいは新たな生産法が使用される」と述べられておることからも、分解物が「難分解性でない」＝「食品成分である」という図式が成り立つのかどうか、ご検討いただければ幸いに存じます。

事務局より：

「難分解性ではないこと。」の記載について、例えば、十分長い時間をかければ分解される場合も、「難分解性ではないこと。」に該当すると解釈される可能性があります。また、JECFA の対応する記載では”Evidence that the substance is readily broken down …”となっております。このため、より誤解を招かないために「易分

解性であること」と記載するのも一案ですが、いかがでしょうか。

松井専門委員：

JECFA の Technical reports series 373 では、「Broken down to substance that are common dietary or body constituents」といった表現もされていますので、これを訳すならば、「食品または生体の常在成分」といった表現になるでしょう。これらは一般的な添加物に関する記述だと思います。

一方、酵素の場合、分解（消化）の結果として生じる「食品中または生体の常在成分」や「食品常在成分と同一物質」が何を意味するかは曖昧だと思います。

「易分解性であること」も曖昧かもしれませんが、「アレルギー性の懸念がなくなる質量まで分解される」ならば明瞭です。さらに、「アレルギー性の懸念がなくなる質量まで分解される」をどのように判断するかを規定したほうが良いかもしれません。

下記の『添加物評価書「*Aspergillus niger* ASP-72 株を用いて生産されたアスパラギナーゼ」（2014）』では、人工消化による速やかな（0.5 分未満）「3,500 Da 以下の低分子」への分解で判断しています。また、「アレルギーは 30 アミノ酸残基でなければならず、分子量換算でおおよそ 3kDa の分子量を持つ（Huby, 2000）」ことが脚注に示されています。おおよその消化時間や「アレルギー性の懸念がなくなる質量」まで分解したと判断できる質量の閾値を規定しておけば、さらに理解しやすいでしょう。なお、下記の「IV 酵素の消化管内での分解性及びアレルギー性に係る試験」では「ウエスタンブロット法及び ELISA 法」の記述がありますので、この点に関して同様です。これら判断基準は（基準を示すなら）、「IV 酵素の消化管内での分解性及びアレルギー性に係る試験」で示すことになると思います。

伊藤専門委員：

「難分解性ではない」につきましては、ご提案のように「易分解性である」という表現の方がわかりやすいように思います。

手島専門参考人

消化液による消化されやすさは、易消化性と記されることもあります。

なお、消化性試験では、人工胃液(SGF)による分解のされやすさで、基質となるタンパク質の消化されやすさを表すことが多いのですが、例えば、

レベル 1:SGF で 2 分以内に分解される分解の非常にはやいもの

レベル 2:完全長のタンパク質の分解は早いですが断片も伴うもの

レベル 3:完全長が中間程度(2～30 分)の時間で分解されるもの

レベル 4:完全長が中間程度で分解され、しかも断片を伴うもの

レベル 5:30 分以上でも分解されないもの

に分類することができます (Thomas K. et al., Regul.Tox.Pharmacol. 39,87

(2004), Takagi K. et al, Bio.Pharmacol.Bull., 136,23 (2003)). 1は明らかに易分解性ですが、2~3も分解の早い方に属すると思われます。

1

事務局より：

Aspergillus niger ASP-72 株を用いて生産されたアスパラギナーゼ評価書（2014）、*Aspergillus oryzae* NZYM-SP 株を用いて生産されたアスパラギナーゼ評価書（2015）では、ウェブサーバ ExPASy において提供されている分析ツールである「ペプチドカッター」を用いた、コンピュータ上での分解シミュレーションも引用しております。本指針でもそのような *in silico* の分析手法に言及すべきでしょうか。ご検討ください。

伊藤専門委員：

in silico の手法は、あくまで補助的なものであるという議論が以前あったかと思えます。指針に記載するには、バリデーション等が必要ではないでしょうか。

石井専門委員：

伊藤先生のご意見に賛同いたします。

手島専門参考人：

私も、ペプチドカッターを用いた分解シミュレーションは、切断位置は予測できますが、時間の評価が難しいので、現時点では、補助的なものと考えた方がよいと思います。

2

事務局より：

研究班に作成いただいた原案では「アレルギー性の懸念がなくなる最低質量まで分解を確認する。」との記載でしたが、ここで意図しているのは「アレルギー性の懸念がない範囲での最大の質量」と判断し、誤解を招かないよう原案の「最低」を削除しておりますが、よろしいでしょうか。

松井専門委員：

事務局のご提案で問題ないと思います。

手島専門参考人：

“質量” → “質量以下” までとした方がよいと思います。

3

4

5

(2) 消化管内での分解に関わる主要な因子 (pH、酵素等) が明らかであること。

事務局より：

研究班の原案の脚注2において、以下の記載があります。

JECFA の Technical reports series 373 では、特定の酵素の発現量が不足あるいは欠損しているヒトにおいては、分解性に影響をあたえる可能性がある」と記載されているが、この記述に関しては、今後検討する必要がある。

本指針でもこのような集団に言及する必要があるでしょうか。ご検討ください。

伊藤専門委員：

「特定の酵素の発現量が不足あるいは欠損しているヒト」に関する記述は、(2)に関連する内容であり、JECFA の資料でも 4.1.1(b)に記載されていますので、注釈をつけるとすれば(2)のところではないでしょうか。

また「この記述に関しては、今後検討する必要がある」とするのはどういう理由でしょうか？

石井専門委員：

「特定の酵素の発現量が不足あるいは欠損しているヒトにおいては、分解性に影響をあたえる可能性がある」とは言い切れませんので、言及しておいた方がよろしいと思います。但し、伊藤先生のご指摘のように、この内容は(2)のところに記述するのが適当であると思います。

事務局より：

JECFA の Technical reports series 373 では以下のように記載されております。
“Evidence to indicate the main factors concerned in this breakdown, e.g., pH and enzymes. Special problems may arise in individuals with defective enzymes.”

また、「添加物に関する食品健康影響評価指針(2010)」で参照することとされている、平成8年厚生省ガイドライン「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針」(平成8年3月22日付衛化第29号)表2では、「2. 食品内又は消化管内での分解に関わる主要な因子(pH、酵素等)が明らかであること。」とされております。

これまで、本項目については以下の通り評価いただいております。

- ・添加物評価書「*Aspergillus niger* ASP-72 株を用いて生産されたアスパラギナーゼ」(2014)：

「指定等要請者によれば、本品目の有効成分の分解に関わる主要な因子は、ペプシン、トリプシン、キモトリプシン、ペプチダーゼ等の酵素であるとされており、特に上述の人工胃液を用いた試験成績において、ペプシン(pH1.2)により速やかに 3,500 Da 以下の低分子に分解されることが示された」とされてい

る。」

- ・添加物評価書「*Aspergillus oryzae* NZYM-SP 株を用いて生産されたアスパラギナーゼ」（2015）：

「指定等要請者によれば、上述の①の試験成績において、本品目の分解に関わる主要な因子は、pH1~2の酸性条件及びペプシンであるとされている。」

中江専門委員：

本記載の必要性について、引き続き議論が必要ではないでしょうか。

松井専門委員：

「特定の酵素の発現量が不足あるいは欠損しているヒト」は極わずかではないでしょうか。本指針案の *in vitro* 消化試験では、酸性化のペプシン処理だけではなく、中性下でのパンクレアチン処理が規定されています。

手島専門参考人：

最近、EFSA で public comment を終了した GM 植物のアレルゲン性評価のガイドラインで、低 pH, high ペプシンでない集団のことが例外として述べられていますので、本食品添加物の指針の策定においても議論はした方がよいと思います。

- 1
- 2 (3) 酵素の通常の使用条件下で適正な量を使用した場合、当該酵素又はその
- 3 分解物の体内への吸収が食品成分と同程度であり、他の栄養成分の吸収を
- 4 阻害しないこと。
- 5 (4) 摂取された酵素の未加水分解物又は部分加水分解物が大量に糞便中に排
- 6 泄されないこと。さらに、未加水分解物又は部分加水分解物が生体組織中
- 7 に蓄積しないこと。
- 8 (5) 酵素を使用した食品を摂取したとき、当該酵素及びその分解物が当該食
- 9 品の主要な成分の過剰摂取の問題を起こさないこと。

事務局より：

これまで、項目（5）については以下の通り評価いただいております。

- ・添加物評価書「*Aspergillus niger* ASP-72 株を用いて生産されたアスパラギナーゼ」（2014）：

「⑤ 添加物を使用した食品を摂取したとき、当該食品の主成分の過剰摂取の問題が起きないこと。」

本品目の最大一日摂取量は、上述のとおり0.549 mgTOS/kg体重/日と推定され、これは日本人のたん白質の平均一日摂取量67.8 gの約0.04%に過ぎず、本品目の主成分の過剰摂取の問題が起こることはないと考えられる。

以上より、本委員会としては、本品目について、⑤の事項が満たされると考えた。」

・添加物評価書「*Aspergillus oryzae* NZYM-SP 株を用いて生産されたアスパラギナーゼ」（2015）：

「⑤ 添加物を使用した食品を摂取したとき、当該食品の主成分の過剰摂取の問題が起きないこと。

指定等要請者によれば、上述のとおり、本品目のタンパク質としての一日摂取量は最大で 4.97 mg/人/日と推定され、日本人のタンパク質の平均一日摂取量 68.0 g の約 0.007%に過ぎず、本品目の主成分の過剰摂取の問題がおこることはないとされている。」

1

伊藤専門委員：

（3）～（5）には「添加物」という語が何度も登場しますが、他との統一性は大丈夫でしょうか？

事務局より：

（3）～（5）において梅村班報告書で「添加物」と記載されていた箇所を「酵素」と読み替えております。

佐藤専門委員：

（5）の「当該食品の主要な成分の」の記載も「当該酵素の主要な成分の」とすべきではないでしょうか。

2

3

Ⅲ 酵素の毒性

事務局より：

酵素の毒性に関する事項として項目立ていたしました。なお、添加物評価指針において、アレルギー性は毒性の一項目であることから、アレルギー性についてもこの項目に含めております。

なお研究班の原案での対応する記載は以下の通りでしたが、試験ごとに項目を分けました。

酵素の安全性に係る知見として必要な資料は、原則として「添加物に関する食品健康影響評価指針」の添加物の評価に必要な資料一覧のデータをもって行うが、評価対象品目が難分解性でないことが明らかな場合、90日間反復投与毒性試験（げっ歯類）、遺伝毒性試験およびアレルギー性試験に関わる資料に省略できる。

4

5

1 90日間反復投与毒性試験（げっ歯類）【本項は本指針案で新たに記載】

6

添加物評価指針の第2章 第2 2（1）「亜急性毒性試験及び慢性毒性試験」の留意事項に準じる。

7

8

1 **2 遺伝毒性試験【本項は本指針案で新たに記載】**

2 添加物評価指針の第2章 第2 2 (6)「遺伝毒性試験」の留意事項に準
3 じる。

4
5 **3 アレルゲン性⁵**

6 「遺伝子組換え食品（微生物）の安全性評価基準（2008年6月 食品安全
7 委員会決定）」を参考に、次の（1）から（4）までの事項から総合的に判断
8 し、安全性を確認する。なお（1）から（4）までの事項で判断できない場合
9 には、（5）の事項を含め、総合的に判断して安全性が確認されることが必要
10 である。また合理的な理由がある場合には、一部を省略することができる。

11 事務局より：

添加物評価指針に倣い脚注5を付しております。

12 事務局より：

研究班の原案では、本項では「酵素（タンパク質）」との記載でしたが、ほかの箇
所と表記を統一するため「酵素」に統一しております。

また、研究班の原案では「アレルギー誘発性」と「アレルゲン性」の両方の表現
がありましたが、「アレルゲン性」に統一しました。

手島専門参考人：

アレルゲン性は、物質のもつアレルギー誘発性とアレルギー感作性の両方を含め
た意味に使われることが多いので、より広い意味を持たせる意図もあり、アレルゲ
ン性に統一することで、問題ないと思います。

13 （1）基原生物のアレルゲン性（グルテン過敏性腸炎誘発性を含む。以下同じ。）
14 に関する知見が明らかにされていること。

15 事務局より：

第154回調査会における穂山専門参考人のご意見をふまえ、（1）を追加してお
ります。なお「遺伝子組換え食品（微生物）の安全性評価基準」の対応する箇所か
ら「挿入遺伝子の供与体」を「基原生物」と読み替えております。

事務局より：

「（グルテン過敏性腸炎誘発性を含む。以下同じ。）」の補足について、必要かご検
討ください。

手島専門参考人：

日本人ではグルテン過敏症、いわゆるセリアック病のヒトは少ないですが、補足

⁵ アレルギー誘発性ともいう。

はあった方がよいと思います。

1
2 (2) 酵素についてそのアレルゲン性に関する知見が明らかにされているこ
3 と。

4
5 (3) 酵素の物理化学的処理に対する感受性に関する事項

6 酵素が消化管内でアレルゲン性の懸念がなくなるまで分解されること
7 が明らかにされること。原則として、IVの「酵素の消化管内での分解性及
8 びアレルゲン性に係る試験」を用いてアレルゲン性の懸念がなくなる質量
9 まで分解を確認すること⁶ (参照 6)。

事務局より：

II (1)と同様に、研究班の原案から「最低質量」を「質量」と変更しております。

手島専門参考人：

“質量” → “質量以下” までとした方がよいと思います。

10
事務局より：

本項目は「遺伝子組換え食品（微生物）の安全性評価基準」と比較し、本指針案
で記載を拡充されたものです。本指針案の脚注6、次の項目のIVと併せてご検討く
ださい。

事務局より：

研究班の原案では、本段落の最後に「また、分解物の生理活性ペプチドとの類似
性についても検討すること」の一文が記載されておりましたが、アレルゲン性に関
する事項ではないので記載を削除しております。なお、当該記述は「遺伝子組換え
食品（微生物）の安全性評価基準」には記載されていないものです。

11
12 (4) 酵素と既知のアレルゲン（グルテン過敏性腸疾患に関するタンパク質を
13 含む。以下アレルゲン等）との構造相同性に関する事項

14 酵素について、既知のアレルゲン等と一次構造を比較し、既知のアレル
15 ゲン等と構造相同性を有しないこと。既知のアレルゲン等と一次構造の比
16 較は、原則として *in silico* で8アミノ酸配列の連続一致検索⁷及び80残

⁶ Huby (2000) によれば、アレルゲンは最低2つのIgE結合部位をもち、1つの部位は最低でも15アミノ酸残基であるため、アレルゲンは30アミノ酸残基でなければならない、分子量換算でおおよそ3kDaの分子量を持つとされる。

⁷ JECFAのTechnical reports series 995において、8アミノ酸配列の連続一致検索が推奨されている。

1 基中 35%以上のホモロジー解析を行う（参照 7）。抗原決定基（エピトー
2 プ）を示す可能性のある配列を明らかにするためには、アミノ酸配列に関
3 する相同性検索などを実施する必要がある。その際、用いたアレルゲンデ
4 ータベースの名称、検索条件、検索方法及び検索結果を明らかにすること。

事務局より：

「既知のアレルゲン等と一次構造の比較は、原則として *in silico* で 8 アミノ酸配列の連続一致検索 及び 80 残基中 35%以上のホモロジー解析を行う。」の一文は「遺伝子組換え食品（微生物）の安全性評価基準」には記載されておらず、研究班で追記されたものですので、記載ぶりをご検討ください。

手島専門参考人：

この部分は、Codex の 2003 のガイドラインで、脚注に記されていまして、case by case での運用となっています。また最近の論文 (Mirsky HP, Regul.Toxicol.Pharmacol. 67, 232, 2013 等)で、8 残基アミノ酸配列一致の検索で、擬陽性の多く、アレルギー物質を検索するのは、E-score と 80 残基中 35%以上のホモロジー解析を組み合わせた方がよいというような報告もなされています。従いまして、本文中には、” 8 アミノ酸配列の連続一致検索” という部分は記さないか、「遺伝子組換え食品（微生物）の安全性評価基準」のように具体的な解析方法に関しては記さない方がよいと思われます。

5
6 (5) 酵素の IgE 結合能の検討
7 (1) から (4) までの事項等により、ヒトの健康を損なう恐れがない
8 と判断できない時は、酵素の IgE 結合能を検討すること。
9 使用するアレルギー患者血清の選択は、下記の①から④のいずれかで行
10 う。

中江専門委員：

ここではなぜ IgE だけに言及しているのでしょうか。この文章から、IgE 以外に関する検討が不要であると解釈してよいのでしょうか？

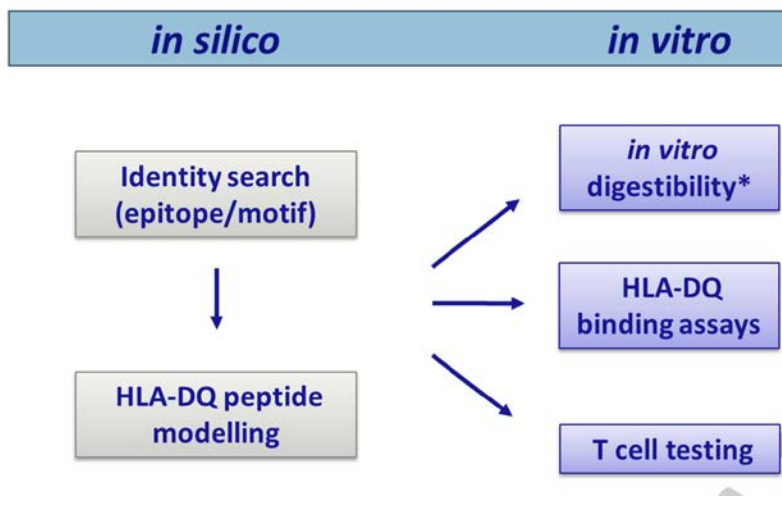
柘植専門参考人：

IgE 非依存性の食物アレルギーとして、①食物抗原特異的 IgG 抗体によるとされる様々な症状、②T 細胞依存性と考えられる、新生児・乳児消化管アレルギーおよび好酸球性消化管疾患、③セリアック病（グルテン過敏性腸疾患）、があります。それぞれについて、詳細は以下の通りです。

① 食物抗原特異的 IgG 抗体によるとされる様々な症状；コマーシャルベースで提供される特異的 IgG 抗体検査と様々な症状が結び付けられ、マスコミに取り上げられなどするが、日本小児アレルギー学会は、「食物アレルギーの原因食品の診断法として IgG 抗体を用いることに対して、「食物アレルギーハンドブッ

ク 2014 子どもの食に関わる方々へ」(2014年日本小児アレルギー学会発刊)において推奨しないことを注意喚起しています。米国や欧州のアレルギー学会でも食物アレルギーにおける IgG 抗体の診断的有用性を公式に否定しています。」とのコメントを HP に掲げ、病的意義は疑問視されている。

- ② T 細胞依存性と考えられる、新生児・乳児消化管アレルギーおよび好酸球性消化管疾患；特に前者は日本に多く、精力的に研究され、T 細胞の病態への関与が疑われているが、詳細は不明である。EFSA の” Draft guidance on allergenicity assessment of genetically modified plants” (2016) でも、この病態に対する安全性の担保については触れられていないが、「(3) 酵素の物理化学的処理に対する感受性に関する事項」の消化酵素に対する反応性は有用であると考えられる。ただ、T 細胞エピトープの分解が必要なため、<9AA (1000Da) になることを確認する必要がある。
- ③ セリアック病(グルテン過敏性腸疾患)；日本では極めてまれで、症例報告が散見される程度であるが、本疾患への安全性を担保するためには、上記 Draft guidance にみられる、以下の検討が必要になる。



1

事務局より：

研究班の原案では「使用するアレルギー患者血清の選択は、下記①から④のいずれか該当するものを選択する」との表現でしたが、「遺伝子組換え食品(微生物)の安全性評価基準」での表現に合わせました。

2

中江専門委員：

「(1) から (4) までの事項等により、ヒトの健康を損なう恐れがないと判断できない時は、酵素の IgE 結合能を検討すること。」の記載について、「ヒトの健康を損なう恐れがないと判断できない時」とは具体的にはどうやって判断するのか、議論をするべきではないでしょうか。

手島専門参考人：

「ヒトの健康を損なう恐れがないと判断できない時」とは、狭義には、「既存のアレルゲンと交差反応性を示すことが否定できないとき」と言い換えることができると思います。

- ① 基原生物がアレルゲン性を持つ場合はその生物に対する特異的 IgE 抗体価が高値な血清
- ② 既知アレルゲンとの構造相同性が認められた場合は当該アレルゲンを含む生物に対する特異的 IgE 抗体価が高値な血清
- ③ 既知のアレルゲンとの構造相同性が示されないが、(1)～(3)の項目で、アレルゲン性を否定しきれない場合は、基原生物の近縁種生物に対して特異的 IgE 抗体価が高値な血清

中江専門委員：

③の記載について、「アレルゲン性を否定しきれない場合」とは具体的にはどうやって判断するのか、議論をするべきではないでしょうか。

手島専門参考人：

以前に、難消化性の害虫毒素の Cry 9C が、動物実験の経口感作を引き起こすという事例があり、ヒトでの感作性が疑われた例がありました。

- ④ ①から③で適切な血清が得られない場合は、主要なアレルゲン(卵、ミルク、大豆、米、小麦、そば、たら、えび及びピーナッツ)に対して特異的 IgE 抗体価が高値な血清

基原生物がアレルゲン性を持つ場合で、酵素に対するアレルギー患者血清を用いた IgE 結合能の検討で陰性結果が得られたものの、なお安全性の証明が十分ではないと考えられた場合は、皮膚テストや経口負荷試験などの臨床試験データが必要とされる。

事務局より：

本項目の①、③及び最後の段落においても、「遺伝子組換え食品(微生物)の安全性評価基準」の対応する箇所から「挿入遺伝子の供与体」を「基原生物」と読み替えております。この読み替えでよいか、ご検討ください。

手島専門参考人：

「基原生物」への読み替えは問題ないと思います。

IV 酵素の消化管内での分解性及びアレルゲン性に係る試験

事務局より：

II (1) と III 3 に関連する事項なので、IV として別立てしております。また II

やⅢと表現を合わせるため、表題に「酵素の」を追記しております。

以下の①から③の処理によって、酵素の分子量、酵素活性、免疫反応性等が変化するかどうか明らかにされていること。酵素量が少ない場合には、免疫反応性は処理前の酵素に対するポリクローナル抗体を用いたウエスタンブロット法及び ELISA 法あるいはこれらと同等の方法によって示されていること。

事務局より：

「遺伝子組換え食品（微生物）の安全性評価基準（2008）（2008年6月26日食品安全委員会決定）」では、「分子量は SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動によって示されていること。」との記載がありますが、本案では削除されております。

手島専門参考人：

「分子量は SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動によって示されていること。」の一文はあった方が、より具体的で、わかりやすいと思います。

事務局より：

2文目の冒頭「酵素量が少ない場合には、」は「遺伝子組換え食品（微生物）の安全性評価基準」には記載されておられません。記載についてご検討ください。

松井専門委員：

「酵素の分子量、酵素活性、免疫反応性」は「酵素の分子量」かつ「酵素活性」かつ「免疫反応性」と読みました。

SDSPAGE ならば、この3点は同時に判別できると思います。一方、「免疫反応性は.. ウエスタンブロット法及び ELISA 法等によって示されていること」となっており、「ウエスタンブロット法及び ELISA 法」を用いる場合は、別途「酵素の分子量」と「酵素活性」の変化を調べる必要があるとの意味になると思います。表現を変えたほうが良いでしょう。

加えて、「ウエスタンブロット法またはELISA 法」なのではないでしょうか？

手島専門参考人：

「酵素量が少ない場合には、」の表現はあっても問題ないと思います。

- ① 人工胃液による酸処理及び酵素（ペプシン）処理
- ② 人工腸液によるアルカリ処理及び酵素（パンクレアチン）処理
- ③ 加熱処理（加熱条件はヒトが経口摂取する際に処理される場合と同等の条件で行う）

1 **第3. 一日摂取量の推計**

事務局より：

研究班の原案では「一日摂取量の推計等」となっておりましたが、添加物評価指針に表現を合わせ「等」を削除いたしました。

2

3

4

5

6

7

8

9

10

原則として、使用対象食品の一日摂取量に酵素の使用量を乗じて求める。食品の一日摂取量は、国民健康・栄養調査の食品群別摂取量又はその他の資料等により適切に推定する。酵素の使用量としては、全量がそのまま最終食品に移行して消費されたとした場合を想定し、一般的に使用される条件下での最大添加量を用いて一日摂取量を推定する。ただし、酵素が最終食品内で変性・失活する又は分解・除去されている場合には、過剰な見積もりになることに留意する。また、一日摂取量の推定にあたっては、最新の食品安全委員会決定に基づく平均体重を用いる。

佐藤専門委員：

毒性については、「添加物に関する食品健康影響評価指針」を引用しています。摂取量の推計では、そのまま引用はできないので、必要な箇所を、本文中に記載した方が良いのではないのでしょうか。

「添加物に関する食品健康影響評価指針」では、

原則として、使用対象食品の一日摂取量に添加物の使用量を乗じて求める。食品の一日摂取量は、国民健康・栄養調査の食品群別摂取量又はその他の資料等により適切に推定する。また、マーケットバスケット調査や生産量統計を基にした調査など信頼できる手法によって得られたデータに基づく推定も採用が可能である。なお、推定一日摂取量は、体重 50 kg と仮定して推定する。

とありますが、酵素では、マーケットバスケット調査や生産量統計を基にした調査から情報を得ることはできないので、「I 酵素」については、残りの部分、

- ・食品の一日摂取量は、国民健康・栄養調査の食品群別摂取量又はその他の資料等により適切に推定する。

- ・なお、推定一日摂取量は、体重「55.1kg」と仮定して推定する。

の情報が必要かと思います。殺菌料、抽出溶媒についても同様かと思います。

北條専門委員：

「ただし、酵素が最終食品内で変性・失活する又は分解・除去されている場合には、過剰な見積もりになることに留意する。」の一文を削除してはいかがでしょうか。（第1章 第3 2「食品健康影響評価」に留意事項を記述するので、この箇

所では最後の一文は不要と思われます。)

石井専門委員：

第1章 第3 2「食品健康影響評価」において、「酵素が最終食品内で変性・失活する又は分解・除去されている場合には、過剰な見積もりになることに留意してばく露マージンの評価を行う。」との記載があります。(食品ごとの使われ方は様々で、具体的に書くことはできないのかもしれませんが、)このような記述があるので、食品中における分解や変性といったことは、この指針の中でも十分に記載すべきだと思います。

事務局より：

佐藤専門委員のご意見をふまえ、マーケットバスケット調査と生産量統計に係る記述を除いた形で、添加物評価指針から記載を引用し追記したほか、体重についても「また、一日摂取量の推定は、最新の食品安全委員会決定に基づく体重を用いて算出する。」の記載を追記しました。(なお、現時点では「食品健康影響評価に用いる平均体重の変更について(平成26年3月3日)」に基づき、平均体重として55.1kgを使用しております。)

また、石井専門委員のご意見も踏まえ、第1章 第3 2「食品健康影響評価」の記載から、「最終食品内で変性・失活する又は分解・除去されている場合には」を本項でも再掲し、表現も統一しております。

北條専門委員のご意見と合わせて、記載ぶりをご検討ください。

なお、研究班での原案では以下の記載でした。

酵素の一日摂取量の推計は、全量がそのまま最終食品に移行して消費されるとした場合を想定し、一般的に使用される条件下での最大添加量を用いて一日摂取量を推定する。ただし、過剰な見積もりになる可能性があることに留意する。

西専門委員：

各専門委員のご意見をもとに事務局で適切に修正されていると思いますので、特に追加の意見はありません。

1 <別紙 1 : 略称>

略称	名称等
EFSA	European Food Safety Authority : 欧州食品安全機関
ELISA	enzyme-linked immune-sorbent assay : 酵素標識免疫測定法
FSANZ	Food Standards Australia New Zealand : オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
TOS	total organic solids : 総有機固形分

2

3

1 <参照>

- 1 食品安全委員会、添加物に関する食品健康影響評価指針（平成 22 年 5 月 27 日）
- 2 食品安全委員会、添加物評価書「*Aspergillus niger* ASP-72 株を用いて生産されたアスパラギナーゼ」（2014 年 1 月）
- 3 食品安全委員会、添加物評価書「*Aspergillus oryzae* NZYM-SP 株を用いて生産されたアスパラギナーゼ」（2015 年 12 月）
- 4 株式会社三菱化学テクノリサーチ、「添加物のうち、加工助剤（殺菌剤、酵素、抽出溶媒等）及び栄養成分に関するリスク評価手法の開発に関する調査・研究」報告書（平成 27 年 3 月）
- 5 梅村 隆志ら、平成 27 年度 食品健康影響評価技術研究「栄養成分・加工助剤に関するリスク評価方法の確立に関する研究」（課題番号 1502）平成 28 年 3 月
- 6 Huby RDJ, Dearman RJ and Kimber I: Why are some proteins allergens? *Toxicol. Sci.*, 2000; 55: 235-46.
- 7 Evaluation of certain food additives and contaminants (Eightieth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) WHO Technical Report Series, No. 995, 2016