

**Aspergillus niger ASP-72 株を用いて生産されたアスパラギナーゼに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について**

1. 実施期間 平成25年10月22日～平成25年11月20日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 4通
4. 意見・情報の概要及び食品安全委員会の回答

|   | 意見・情報の概要*  | 食品安全委員会の回答   |
|---|--|--|
| 1 | <p>昨今は特に健康食品と謳った商品の中に「体にいいらしい」と言うだけで新しい添加物、菌類が使用されすぎており危機感を感じる。</p> <p>体に影響がなさそうなら可とし、確かな安全性より企業の利益重視傾向になっており、今回のアスパラギナーゼに関しても、可とすればありとあらゆる食品に使われそうである。</p> <p>アスパラギナーゼは抗がん剤に使用する薬品でもあり、また副作用も報告されている。そのため一般の食品に添加物として使用する意味は企業の利益以外無く、不要なものであるはず。利益主導の社会の中で人体に影響の大きい食品類の安全性を維持する為には不可とするべきである。</p> <p>もし、どうしても可とするのなら必ずはっきりと分かるよう表示する事。</p> | <p>指定等要請者によれば、添加物「<i>Aspergillus niger</i> ASP-72 株を用いて生産されたアスパラギナーゼ」（以下「本品目」という。）の用途は、健康食品への添加ではなく、「本品目の添加により食品中のアスパラギンを分解し、食品中でアスパラギンが加熱されることで生成されるアクリルアミドを低減すること」とされています。</p> <p>御指摘の「抗がん剤に使用する薬品」が何を指すのか必ずしも明らかではありませんが、例えば、我が国で医薬品として承認されている、L-アスパラギナーゼ凍結乾燥品 5000 K.U を有効成分とする「注射用アスパラギナーゼ」は、注射剤として静脈又は筋肉内に直接投与されるものであり、「血中のL-アスパラギンを分解し、アスパラギン要求性腫瘍細胞を栄養欠乏状態にすることにより抗腫瘍効果」を発揮するものとされています。<sup>(1)</sup></p> <p>一方、本品目は 70℃で失活するとされているため、加熱によるアクリルアミドの生成を低減するという使用目的を考慮すると、本品目を添加した食品は摂取時には当然加熱され、本品目は失活しているものと考えられます。また、本品目は食品を加工する際に添加物として使用されるものであり、経口で摂取された後、消化管内で消化・分解を受け、食品常在成分であるア</p> |

|  |  |
|--|--|
|  | <p>ミノ酸として吸収されると考えられます。</p> <p>したがって、本品目と、L-アスパラギナーゼ凍結乾燥品を有効成分とする医薬品の安全性を比較することは、使用方法が大きく異なるため適当でないと考えます。</p> <p>本品目の添加物としての安全性については、「添加物に関する食品健康影響評価指針」（2010年5月食品安全委員会決定）（以下「指針」という。）に従い適切に評価を実施し、添加物として適切に使用される限り、安全性に懸念はなく、ADIを特定する必要はないと判断いたしました。</p> <p>添加物指定の可否や、食品への使用に当たっての表示に関する御意見については、リスク管理機関にお伝えいたします。</p> <p>(1) 一般財団法人日本医薬情報センター編, JAPIC 医療用医薬品集 2014 : 47-48 (2013)</p> |
|--|--|

|   | 意見・情報の概要※  | 食品安全委員会の回答   |
|---|--|--|
| 2 | <p>1日の摂取量や影響など、体重 50 kg の大人が例にあげられています。影響を受けやすいのは、乳幼児と考えられますので、その例もあげてあるとよいです。</p>   | <p>指針では、第4の6で「妊婦・胎児、乳幼児、小児、高齢者等における検討は、リスクを考えうる知見がある場合に必要に応じて行う。」とされております。</p> <p>一般に乳幼児は体重が少ないため、体重当たりの暴露量が多くなりやすいこと、また成人に比べて代謝が異なることがあること等がリスクを高める要素として考えられますが、本品目の摂取における安全性評価においては、反復経口投与毒性試験において kg 体重当たりの検討を行っていること及び乳幼児のリスクが高まるという特段の知見は得られていないことから、食品安全委員会としては、乳幼児の摂取量や影響について、成人とは別途検討する必要はないと判断いたしました。</p> |
| 3 | <p>貴会の食品健康影響評価が対象とされる範囲ではありませんが、本物質の使用により加工食品中のアクリルアミドが低減される「ベネフィット」を食品事業者等が過大、過度に宣伝し、消費者に対して非科学的な「ゼロリスク」を煽る事態が懸念されます。アクリルアミドについてこれまで貴会(※)などが示されてきた科学的な知見・判断との間に齟齬が生じることの無いよう、関係リスク管理機関に厳重に申し送りいただきたい。</p> <p>※<a href="http://www.fsc.go.jp/sonota/acrylamide-food170620.pdf">http://www.fsc.go.jp/sonota/acrylamide-food170620.pdf</a></p> | <p>御意見ありがとうございました。いただいた御意見につきましては、リスク管理機関にお伝えいたします。</p>  |

|   | 意見・情報の概要※   | 食品安全委員会の回答   |
|---|---|--|
| 4 | <p>今回、貴委員会が公表された「添加物評価書 <i>Aspergillus niger</i> ASP-72 株を用いて生産されたアスパラギナーゼ（案）」（以下評価書案）に関して、以下のコメントを提出いたします。</p> <p>本品目は、加熱食品におけるアクリルアミドの生成を低減できる有用性が期待されます。その一方で、本品目の評価結果がリスク管理機関に通知された場合、貴委員会が添加物としての酵素の評価を完了した最初の事例となることから、基本的な考え方を整理することも含め、慎重に検討する必要がありますと考えます。</p> <p>1. 基原微生物の毒素非産生性の確認について</p> <p>近年、Frisvad らは 180 種類の <i>A. niger</i> 菌株を調査し、81%の菌株がフモニシン B<sub>2</sub>、B<sub>4</sub>および B<sub>6</sub>を産生し、17%の菌株がオクラトキシン A を産生すること<sup>1</sup>（評価書案の参照 12 でも引用されています）、およびフモニシン B<sub>2</sub>の産生が使用する培地によって異なること<sup>2</sup>を報告しています。</p> <p>一方、評価書案の p.11 にはオクラトキシンとフモニシン類は検出されなかったと記載されていますが、どのような試験で確認されたのか、資料（評価書案の参照 13、16、17）が未公表とされており知ることができません。</p> <p>今後の酵素の評価においても、基原微生物の毒素非産生性の確認は最重要と考えられますので、例えば、以下のような事項について十分な確認、検討が必要と考えます。</p> <p>① <i>A. niger</i> ASP-72 株が、既知のマイコトキシン産生能を持つ菌株とは異なる菌株であることを確認し、評価書に記載することが必要ではないでしょうか。</p> | <p>1. について</p> <p>①について</p> <p>指定等要請者による提出資料（参照 13）によれば、マイコトキシンを含む二次代謝産物を最も産生しやすいとされる 3 種類の培地で培養した本品目の生産菌株である <i>A. niger</i> ASP-72 株（以下「本生産菌株」</p> |

|  |  |
|--|--|
| <p>②マイコトキシンの産生が培養条件により変化しうることを考慮して、確認試験の条件を検討すべきではないでしょうか。</p> <p>③評価書中に分析条件（検出限界等）を</p> | <p>という。) について、HPLC により分析を行ったところ、信頼に足るかび毒のデータライブラリに収載されているマイコトキシンが検出されなかったとされており、他の提出資料とも併せて、本生産菌株は、マイコトキシン産生能を持たないものと判断しました。</p> <p>なお、御指摘を受け、評価書の参照 13 に関する記載部分に上記の旨を追記いたします。</p> <p>②について<br/>御指摘のとおりマイコトキシンの産生は培養条件により変化しうるものですが、本生産菌株については、上記のとおり、最もマイコトキシンを産生しやすいとされている 3 種類の培地において培養した本生産菌株について、信頼に足るかび毒のデータライブラリに収載されているマイコトキシンは検出されなかったとされております。</p> <p>また、最終製品についても、指定等要請者委託試験報告（2013b）（参照 18）によれば、フモニシン B<sub>1</sub> 及び B<sub>2</sub> のほか、3-AC-デオキシニバレノール、アフラトキシン B<sub>1</sub>、B<sub>2</sub>、G<sub>1</sub> 及び G<sub>2</sub>、デオキシニバレノール、ジアセトキシシルペノール、HT-2 トキシン、ニバレノール、オクラトキシン A、ステリグマトシスチン、T-2 トキシン並びにゼアラレノンの確認試験が実施されており、いずれも検出限界以下とされております。</p> <p>以上から、提出された試験結果を検討した結果、本生産菌株についてはマイコトキシン産生の懸念はなく、最終製品にもマイコトキシンは含まれないものと判断しました。</p> <p>なお、御指摘を受け、評価書には試験項目（培地の種類及び最終製品において確認したマイコトキシンの種類）について追記いたします。</p> <p>③について</p> |
|--|--|

|  |   |
|--|---|
| <p>記載することが必要ではないでしょうか。</p> <p>④幅広いマイコトキシンについて最終製品での確認を行うべきではないでしょうか。また、検体数を増やす必要があるのではないのでしょうか。（評価書案には「フモニシン B<sub>1</sub> 及び B<sub>2</sub> は検出されなかった」と書かれていますが、その他のフモニシン類やオクラトキシンが確認されていないように思えます。また、2 検体しか分析されていません。）</p> <p>⑤以上も含め、酵素の基原微生物の毒素非産生性の確認に必要なデータのあり方（質や量）を検討するべきではないのでしょうか。</p> <p>2. 酵素の評価における「食品常在成分と同一物質になること」の確認について<br/>評価書案では、アスパラギナーゼは「人工胃液によって 3,500 Da 以下の低分子に分解されることが示された」とされています。また、コンピュータシミュレーションから「オリゴペプチドまで分解されることが示唆され」「最終的に食品常在成分であるアミノ酸まで分解されると考えられる」とされています。しかし、アスパラギナー</p> | <p>本品目の評価において、マイコトキシンのうち、特に確認が必要と考えた、最終製品中のオクラトキシン A 並びにフモニシン B<sub>1</sub> 及び B<sub>2</sub> について、検出限界を評価書に追記いたします。</p> <p>④について<br/>上記のとおり、最終製品について、各種マイコトキシンの分析がされていることを確認しております。<br/>検体数につきましては、本委員会においては、工業生産においては培養条件が一定であること及び継代において毒素を新たに産生するような突然変異は考え難いと判断し、異なるロットの 2 検体の分析結果で本生産菌株のマイコトキシン産生性の懸念はないものと判断しました。</p> <p>⑤について<br/>酵素の基原微生物の毒素非産生性の確認に必要なデータについては、その微生物種ごとに既に得られている知見を踏まえ、検討する必要があると考えます。<br/>本生産菌株については、Schuster ら (2002) (参照 3) による <i>A. niger</i> のレビュー及び Frisvad ら (2011) (参照 12) による <i>A. niger</i> の各株のフモニシン検出結果の知見から、オクラトキシン及びフモニシンの産生能の有無の確認が特に必要であると判断し、提出された試験結果から検討する限り、毒素産生性の懸念はないものと判断しました。</p> <p>2. について<br/>御指摘のとおり、本品目について試験的に証明されているのは、体内で 3,500 Da 以下の低分子に分解されることのみであり、全てがアミノ酸まで分解されて吸収されることは本委員会の予測としての判断です。<br/>しかしながら、一般的な事実として、食肉由来、植物由来等から様々なたん白質が食品として摂取され、その消化・分解に伴</p> |
|--|---|

|   |   |
|---|---|
| <p>ゼが人工胃液によって 3,500 Da 以下の低分子に分解されることは実験的に明らかにされた事実ですが、それら低分子がすべて消化管内でアミノ酸まで分解されるとするのはコンピュータシミュレーションも含めた予測であり、実験的に証明されたものではないと考えます。厳密に言えば、これら低分子の中には食品常在成分ではないペプチドも存在し、それが吸収されることもあり得るように思えます。</p> <p>一方、JECFA (FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議) や EFSA (欧州食品安全機関) では、酵素の評価において、必ずしも「食品常在成分と同一物質になること」の確認を必要としていません。</p> <p>したがって、</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・貴委員会が「食品常在成分と同一物質になる」という点を重視して酵素の安全性評価を行うのであれば、アミノ酸まで分解されることの厳密な検証を求めるべきではないでしょうか。</li> <li>・あるいは、酵素の安全性評価においては、「食品常在成分と同一物質になる」ことまで言及するには無理があるのではないのでしょうか。ただし、人工消化液等による分解試験自体は、アレルギー性等の評価の参考になるため、有用と考えます。</li> </ul> <p>なお、評価書案 p.13、13 行目には「体内で低分子に分解される」、同 27 行目および p.14、6 行目には「体内で速やかに分解され」との記載がありますが、「体内」は「消化管内」とすべきと思います。</p> <p style="text-align: right;">以上</p> <p>参考文献</p> <p>1) J. C. Frisvad, T. O. Larsen, U. Thrane, M. Meijer, J. Varga, R. A. Samson and K. F. Nielsen, Fumonisin and ochratoxin production in industrial <i>Aspergillus niger</i> strains. PLoS One 6; e23496 (2011).</p> <p>2) J. C. Frisvad, J. Smedsgaard, R. A.</p> | <p>い最終的に様々なオリゴペプチドが体内で生成し、吸収されていると考えます。本品目の評価においては、消化管内において消化される時間も確認できるよう、本品目を人工胃液で処理した後、SDS-PAGE を実施する試験も確認しており、その結果、本品目に由来するバンドが 30 秒未満で消失するとともに、本試験における最小マーカーの 3,500 Da までのバンドが認められませんでした。このことから、本品目が胃内で 3,500 Da 以下の低分子に分解されることが確認されております。さらにコンピュータシミュレーションにおいて、胃及び腸管内でオリゴペプチド及びアミノ酸となることが示唆されたこと、そしてペプチダーゼにより更なる分解を受けると考えられることから、通常の食品を摂取した場合と同様に、毒性に懸念のある物質が生成し吸収される可能性は極めて低くなると考えられ、本品目については、消化管内で最終的にアミノ酸まで分解され、「食品常在成分と同一物質になる」と判断しました。</p> <p>なお、アレルギー性の評価においても、人工胃液で処理した試験結果も含めて確認しております。</p> <p>本品目の評価に用いた毒性に関する資料は、JECFA における本品目の評価結果<sup>②</sup>や、EFSA における酵素の評価に必要な資料のガイダンス<sup>③</sup>を参照する限り、両機関が評価に必要な資料を網羅しており、さらに消化管内での分解性に関する資料を加えたものです。したがって、アレルギー性を含めた各種安全性の懸念について、より適切な評価を行うことができたと考えています。</p> <p>p.13 及び p.14 については、御指摘のとおり「体内」を「消化管内」とするよう評価書を修正いたします。</p> |
|---|---|

|  |   |  |
|--|---|--|
|  | Samson, T. O. Larsen and U. Thrane, Fumonisin B <sub>2</sub> production by <i>Aspergillus niger</i> . J. Agric. Food Chem., 55: 9727-9732 (2007). | (2) WHO Food Additive Series; 60: 3-13 (2009)<br>(3) The EFSA Journal; 1305: 1-26 (2009) |
|--|---|--|

※頂いた意見・情報をそのまま掲載しています。