

***Chryseobacterium proteolyticum* 9670 株を利用して生産された
プロテイングルタミナーゼに係る食品健康影響評価に関する
審議結果（案）についての御意見・情報の募集結果について**

1. 実施期間 平成23年10月20日～平成23年11月18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 53通
4. 御意見・情報の概要及び添加物専門調査会の回答

(1) NOAEL の判断について

指定等要請者から提出のあったラット90日間反復投与毒性試験成績においては、最高用量でも被験物質の投与に関連した毒性は認められていません。本専門調査会としては、通例に従い、本試験における最高用量をもってNOAELと評価し、毒性が見られない最高用量であることが試験により実証された当該用量をもってADI特定の必要性を判断しました。ちなみにJECFAは、こうした場合において当該最高用量を「NOEL」と評価しますが、本専門調査会ではこれを「NOAEL」と評価し、「NOAELを本試験の最高用量である〇〇mg/kg体重/日とした」（またはこれに準じた表現）と記載することとしています。このように呼称は異なりますが、上記のような場合においてNOAEL/NOELを基にADI特定の必要性の判断等を行うという点で本専門調査会とJECFAは実質的に同様の安全性評価を行っていると考えます。したがって本専門調査会としては、今回のNOAELの判断に問題はないと考えます。

(2) 適切な安全マージン/ADI 特定に当たっての安全係数を1,000としたこと、及びADIを特定したことについて

本品目中には、24kDa夾雑たん白質が低減されたとはいえ含まれているほか、食経験のない生産菌株由来の、安全性が確認されていない未知の成分が含まれる可能性を完全に否定できないこと、本品目は使用された食品中から最終的に取り除かれないことといった本品目特有の事情を勘案し、本専門調査会としては、指定等要請者によるラット90日間反復投与毒性試験成績に基づくNOAELについて、追加の安全係数10を用いた1,000を適切な安全マージンとして評価せざるを得ないと判断したものです。

本専門調査会としては、推定摂取量との間で適切な安全マージン1,000が確保されなかったためADIの特定が必要と判断したものであり、この判断は、指定等要請者から提出された資料に基づく妥当なものであると確信しています。

(3) これまでに添加物酵素製剤にADIが特定された事例がほとんどないこと、本品目について米国及びフランスでADIが特定されていないことについて

個別の御意見・情報への回答においても述べましたが、一つには各国において提出された、本品目の摂取量推計方法の違いにより、評価結果が同じものとはならなかった可能性を指摘せざるを得ません。指定等要請者が提出した資料を踏まえると、例えば、フランスでの申請での摂取量推計は、(i)各食品群又はたん白質の10%にプロテイングルタミナーゼ製剤が使用されると想定していること（我が国での要請では100%に本品目が使用されると想定）、(ii)プロテイングルタミナーゼ製剤の添加率を対象食品含有たん白質の0.09%としていること（我が国で

の要請では対象食品の 0.020%・飲料の 0.001%に本品目が使用されるほか、食品たん白質素材の 2.0%に本品目が使用されると想定)等の点で我が国での要請での摂取量推計よりも低い値となっていると考えられます。その結果、フランスでの評価では安全マージンが最低でも 2,200 確保されており、それも踏まえて ADI を特定しないという結論になったものと推定されます。

また、その他の酵素製剤について ADI が特定されていない主な理由としては、①推定摂取量との間に十分なマージンが確保された NOAEL が得られるよう、用量設定等が適切になされた反復投与毒性試験が実施され、結果、適切な安全マージンが確保されていること、②十分な食経験のある微生物を生産菌株として生産された酵素製剤であることが挙げられると考えます。

(4) 推定摂取量とのマージンを考慮した試験実施について

添加物に関する食品健康影響評価指針においては、強制経口投与による亜急性毒性試験の場合、「通常、技術的に投与できる最大量又は 1,000 mg/kg 体重で何ら毒性影響が認められないときはそれ以上の投与量で実施する必要はない。」としています。また、一般的に添加物に係る毒性試験を実施するに当たっては、それが食品に使用される形態で投与を行うことが原則です。指定等要請者によるラット 90 日間反復投与毒性試験は、これらの点において適切に実施されていました。しかしながら、当該試験に用いられた被験物質(原液)は、有効成分その他の TOS を 4.6%のみ含有するものであったことから、結果として TOS 換算で推定摂取量との間に十分なマージンが確保された用量設定とはなっていなかった可能性があります。今般のパブリックコメントの中で、最高用量においても被験物質の投与に関連した毒性は認められていないことを理由の一つとして、本品目について ADI を特定すべきではない旨が指摘されています。本専門調査会としては、指定等要請者から提出された資料に基づいて、しかるべきルールに則って評価を行った結果、ADI を特定することが必要であると判断したのですが、他方、指定等要請者から、例えば、酵素活性を有する成分について、推定摂取量に比して十分なマージンを見込んだ用量設定がなされた補足的な試験成績が提出されていた場合においては、科学的に真の「毒性又は影響の見られない最高用量」により近い用量を推定することができ、ADI 特定の必要性に関する評価結果が違うものとなっていた可能性はあると考えます。

そこで本専門調査会としては、提出されたラット 90 日間反復投与毒性試験よりも、酵素活性を有する成分を多く投与するラット 90 日間反復投与毒性試験の追加実施の可能性について、厚生労働省を通じ指定等要請者に照会することとしています。

(5) 個別の御意見・情報への回答について

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
1	<p>専門調査会におかれまして「品目の添加物としての摂取において問題となるような病原性及び毒素産生性の懸念はないと評価」「ヒトにおける知見として入手したものからは、本品目の安全性上の懸念をもたらすような証拠は得られていないと判断」とされたこと、すでに米国にてGRAS物質としての届けに異義がないとの判断もあり、フランスでは申請された使用条件で消費者に安全性上のリスクを生じないと評価されているようですので、日本でも有効活用が出来るように進めたい。</p> <p>食の安全が見直される中で新しいテクノロジーやその産物の採用に関しては諸国での認可等に差があると思われます。外国で評価されているものに関して、日本でも積極的に取り入れていただきたい。それらがわが国だけで使えないことで、今後において諸外国との競合に不利になることが懸念されます。是非わが国でも最新テクノロジーでの積極的な開発を期待し、併せて先進のものが速やかに日本で採用されることを期待します。</p>	<p>ADIの特定については、本品目は食経験のない微生物を基原とした生産菌株を利用して生産されるものであること、及びそれが使用された食品中から最終的に取り除かれないものであることを勘案すると13週間反復経口投与毒性試験におけるNOAELと推定一日摂取量との間に適切な安全マージン(評価指針第7の1(3)②の「情報が不十分な場合」に該当し、追加の安全係数10を用いて1,000)が確保されていないと判断し、必要との結論に至りました。</p> <p>添加物の安全性評価においては、例えば一日摂取量の推計はその国々の実態によって異なる結果となり得ることから、我が国における結果と諸外国における結果とは必ずしも同一のものとはならないことがあり得ると考えます。</p> <p>今後ともその時点において到達されている水準の科学的知見に基づいて、客観的かつ中立公正な審議に努めてまいります。</p> <p>リスク管理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>
2	<p>本品の認可に際しこれまでにない非常に厳しいADIが設定されましたが、本品と同様に脱アミド化能を有する微生物由来のトランスグルタミナーゼ(例:味の素「アクティバ」TG-Bおよび「アクティバ」TG-K)と比して特段の問題がないのであれば、そこまで厳しいADIの設定は必要ないのではないかとというのが小生の意見です。</p> <p>このような厳しいADI設定の先例を作ると、我が国食品産業の発展の障害になることを危惧しております。今一度慎重にご検討いただければ幸甚に存じます。</p>	<p>本品目についての安全性評価において、御指摘のような酵素との比較を行っておりません。</p> <p>ADIの特定については、本品目は食経験のない微生物を基原とした生産菌株を利用して生産されるものであること、及びそれが使用された食品中から最終的に取り除かれないものであることを勘案すると13週間反復経口投与毒性試験におけるNOAELと推定一日摂取量との間に適切な安全マージン(評価指針第7の1(3)②の「情報が不十分な場合」に該当し、追加の安全係数10を用いて1,000)が確保されていないと判断し、必要との結論に至りました。</p> <p>今後ともその時点において到達されている水準の科学的知見に基づいて、客観的かつ中立公正な審議に努めてまいります。</p>

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
3	<p>海外で ADI の設定無しに使用が許可されている物質（酵素）に対して、日本だけで ADI の設定という酵素としては前例のない厳しい条件をつけることは理解・納得がいかない。</p> <p>食品用酵素は日本が持つ強みの 1 つであり、このような措置をとることは、メーカー、大学等の新規酵素探索の意欲を削ぎ、強みを弱体化することになるのではないだろうか。</p>	<p>ADI の特定については、本品目は食経験のない微生物を基原とした生産菌株を利用して生産されるものであること、及びそれが使用された食品中から最終的に取り除かれないものであることを勘案すると 13 週間反復経口投与毒性試験における NOAEL と推定一日摂取量との間に適切な安全マージン（評価指針第 7 の 1（3）②の「情報が不十分な場合」に該当し、追加の安全係数 10 を用いて 1,000）が確保されていないと判断し、必要との結論に至りました。</p> <p>添加物の安全性評価においては、例えば一日摂取量の推計はその国々の実態によって異なる結果となり得ることから、我が国における結果と諸外国における結果とは必ずしも同一のものとはならないことがあり得ると考えます。</p> <p>今後ともその時点において到達されている水準の科学的知見に基づいて、客観的かつ中立公正な審議に努めてまいります。</p>
4	<p>本酵素に ADI を特定する必要があるかというの（原文ママ）点で、議論が不十分と感じます。本件は酵素として初めての例ですので、今後の食品添加酵素認定の指標になる可能性があります。日本の酵素産業の衰退を招きかねないので、是非とも慎重な審議をもう一度お願いしたいと思います。</p> <p>一般論としてタンパク質は栄養素であり、食品に類するものと考えられます。既存添加物のリストを見ても、酵素に ADI が設定されている例はありません。それにも拘らず、本酵素について ADI を特定したということは、今後、食品添加酵素に ADI を特定していくという方針に思えます。この点について議論し、委員会としての考え方を提示して頂きたいと思えます。</p> <p>1,000 という安全係数は「重大な疾病要因となる」という委員会の判断と思われれます。評価書では「安全性上の懸念をもたらすような証拠は得られていない」としながら、1,000 となる論理がわかりません。</p>	<p>添加物の安全性評価において、ADI の特定の対象は必ずしもいわゆる化学物質に限定されるものではなく、ある添加物が酵素であることをもって直ちに ADI の特定の対象外とされるものではないと考えます。</p> <p>JECFA で参照されている「食品添加物の安全性評価の原則」（1987）の付録Ⅲ「食品加工に用いる酵素製剤の評価の指針」では、それほどよく知られていない微生物から得られたものであって、食品に直接加えるが、取り除かれない酵素製剤については、食品中に存在する酵素製品レベルが安全であることを確実にするため、ADI が設定されるべきであるとされています。ちなみに Scientific Committee on Food (SCF) のガイドライン（1991）においても「適切な場合には、げっ歯類を用いた亜慢性試験における NOEL に基づき、適切な安全係数をもって ADI の割当てを行う。」とされています。なお、本品目についての米国 FDA に対する GRAS 物質届出においても ADI が算出されています。</p>

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
	<p>精製された酵素ですので化学物質としての酵素の評価になるかと思いますが、本酵素は容易に分解されるので、体内へ入るのはアミノ酸やペプチドです。この点も踏まえ、安全性についてもう一度詳細にご議論頂ければ幸いです。</p>	<p>ヒトにおける知見として入手したものからは本品目の安全性上の懸念をもたらすような証拠は得られていないとしたことについては御指摘のとおりですが、ADIの特定については、本品目は食経験のない微生物を基原とした生産菌株を利用して生産されるものであること、及びそれが使用された食品中から最終的に取り除かれないものであることを勘案すると13週間反復経口投与毒性試験におけるNOAELと推定一日摂取量との間に適切な安全マージン（評価指針第7の1（3）②の「情報が不十分な場合」に該当し、追加の安全係数10を用いて1,000）が確保されていないと判断し、必要との結論に至りました。</p> <p>今後ともその時点において到達されている水準の科学的知見に基づいて、客観的かつ中立公正な審議に努めてまいります。</p>

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
5	<p>添加物としての摂取において問題となるような病原性及び毒素産生性の懸念はないと評価したのであれば、ADIを設定する必要はないと思う。</p> <p>酵素に対してADIを今後も設定するようであれば、酵素業界は衰退すると思われる。安全性の確認だけ行えば添加物として許容摂取量は指定する必要がないと思う。</p>	<p>添加物の安全性評価において、ADIの特定の対象は必ずしもいわゆる化学物質に限定されるものではなく、ある添加物が酵素であることをもって直ちにADIの特定の対象外とされるものではないと考えます。</p> <p>JECFAで参照されている「食品添加物の安全性評価の原則」(1987)の付録Ⅲ「食品加工に用いる酵素製剤の評価の指針」では、それほどよく知られていない微生物から得られたものであって、食品に直接加えるが、取り除かれない酵素製剤については、食品中に存在する酵素製品レベルが安全であることを確実にするため、ADIが設定されるべきであるとされています。ちなみにSCFのガイドライン(1991)においても「適切な場合には、げっ歯類を用いた亜慢性試験におけるNOELに基づき、適切な安全係数をもってADIの割当てを行う。」とされています。なお、本品目についての米国FDAに対するGRAS物質届出においてもADIが算出されています。</p> <p>適切に管理された本品目の生産菌株には本品目の添加物としての摂取において問題となるような病原性及び毒素産生性の懸念はないとしたことについては御指摘のとおりですが、ADIの特定については、本品目は食経験のない微生物を基原とした生産菌株を利用して生産されるものであること、及びそれが使用された食品中から最終的に取り除かれないものであることを勘案すると13週間反復経口投与毒性試験におけるNOAELと推定一日摂取量との間に適切な安全マージン(評価指針第7の1(3)②の「情報が不十分な場合」に該当し、追加の安全係数10を用いて1,000)が確保されていないと判断し、必要との結論に至りました。</p> <p>今後ともその時点において到達されている水準の科学的知見に基づいて、客観的かつ中立公正な審議に努めてまいります。</p>

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
6	<p>本審議は、添加物に関する食品健康影響評価指針に基づき（原文ママ）行われたものであり安全係数の設定は当面委員会にまかされているが、安全係数 1000 の設定は、諸外国の例、ならびに第 2 章第 6 の酵素に関する規定、さらに別表 1 及び 2 の規定から考えバランスを失した審議結果と考える。</p> <p>食の安全はニュートラルかあるいはその性格から安全サイドに傾くのは当然であるが、諸外国においてこの事例で ADI が設定されておらず、病原菌でもないことを考えると偏った審議結果と思える。医薬品その他すべてで国際標準化が進んでいる現状を考え、諸外国の実情を考慮せず、あるいはそれに対する徹底的な調査議論がないまま（新聞報道）あまりに安全サイドに傾いた決定はいかがなものかと考える。</p>	<p>添加物に関する食品健康影響評価指針（以下「評価指針」という。）では、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には、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（90日間反復投与毒性試験（げっ歯類）、遺伝毒性試験及びアレルギー性試験）については添付することとしています。しかしながらこのことをもって90日間反復投与毒性試験において得られたNOAELに係る安全マージンが常に100（種差10、個体差10）に限定されるものではなく、ケースバイケースの判断の余地があるものと考えます。</p> <p>JECFAで参照されている「食品添加物の安全性評価の原則」（1987）の付録Ⅲ「食品加工に用いる酵素製剤の評価の指針」では、それほどよく知られていない微生物から得られたものであって、食品に直接加えるが、取り除かれない酵素製剤については、食品中に存在する酵素製品レベルが安全であることを確実にするため、ADIが設定されるべきであるとされています。ちなみにSCFのガイドライン（1991）においても「適切な場合には、げっ歯類を用いた亜慢性試験におけるNOELに基づき、適切な安全係数をもってADIの割当てを行う。」とされています。なお、本品目についての米国FDAに対するGRAS物質届出においてもADIが算出されています。</p> <p>適切に管理された本品目の生産菌株には本品目の添加物としての摂取において問題となるような病原性及び毒素産生性の懸念はないとしたことについては御指摘のとおりですが、ADIの特定については、本品目は食経験のない微生物を基原とした生産菌株を利用して生産されるものであること、及びそれが使用された食品中から最終的に取り除かれないものであることを勘案すると13週間反復経口投与毒性試験におけるNOAELと推定一日摂取量との間に適切な安全マージン（評価指針第7の1（3）②の「情報が不十分な場合」に該当し、追加の安全係数10を用いて1,000）が確保されていないと判断し、必要との結論に至りました。</p>

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
		<p>添加物の安全性評価においては、例えば一日摂取量の推計はその国々の実態によって異なる結果となり得ることから、我が国における結果と諸外国における結果とは必ずしも同一のものとはならないことがあり得ると考えます。</p> <p>本専門調査会としては、得られた知見に基づきADIの設定の可否及びADIの特定の必要性について十分に調査審議を尽くしたものと考えています。</p> <p>今後ともその時点において到達されている水準の科学的知見に基づいて、客観的かつ中立公正な審議に努めてまいります。</p>
7	<p>TPP 含め、あらゆる産業で国際競争力が求められる時代に、既存慣例にしたがう厳しすぎる安全基準を本酵素に適用すべきではない。とくに農林水産業の振興とも直接的に関わる食品産業が使用する酵素においては、とくにその規制について柔軟に対応すべきである。米国、仏国等と同様に日本でも本酵素の通常レベル添加量での使用が認可されるべきである。本酵素の通常認可および使用開始許可を強く要望するものである。また本酵素と同様に、日本だけ例外的に使用不可能となる酵素あるいは添加物が存在しないよう、長期にわたり調整と改変を継続すべきと考える。</p>	<p>添加物の安全性評価においては、例えば一日摂取量の推計はその国々の実態によって異なる結果となり得ることから、我が国における結果と諸外国における結果とは必ずしも同一のものとはならないことがあり得ると考えます。</p> <p>今後ともその時点において到達されている水準の科学的知見に基づいて、客観的かつ中立公正な審議に努めてまいります。</p> <p>リスク管理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>

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
8	<p>評価書（16-21頁）では、このプロテイングルタミナーゼは遺伝毒性や、反復投与毒性、アレルギー性に関してどれも問題ないと記載されており、このような安全性に対する結論が出されている上で、極めて厳しいADIの設定を行うことは不可解である。</p> <p>また、既に欧米では、この製品に対し正当な評価がなされ、認可がなされ、かつ、製品開発が始まっている。日本が、それよりも厳しいADI値を設定することは欧米で製造された製品の輸入規制にもつながり、国際的にも大きな混乱をきたすと考えられる。</p>	<p>本品目に遺伝毒性はなく、本品目が添加物として適切に製造・使用され、添加物として摂取される限りにおいてはアレルギー性の懸念は低いとしたことについては御指摘のとおりですが、ADIの特定については、本品目は食経験のない微生物を基原とした生産菌株を利用して生産されるものであること、及びそれが使用された食品中から最終的に取り除かれないものであることを勘案すると13週間反復経口投与毒性試験におけるNOAELと推定一日摂取量との間に適切な安全マージン（評価指針第7の1（3）②の「情報が不十分な場合」に該当し、追加の安全係数10を用いて1,000）が確保されていないと判断し、必要との結論に至りました。</p> <p>添加物の安全性評価においては、例えば一日摂取量の推計はその国々の実態によって異なる結果となり得ることから、我が国における結果と諸外国における結果とは必ずしも同一のものとはならないことがあり得ると考えます。</p> <p>今後ともその時点において到達されている水準の科学的知見に基づいて、客観的かつ中立公正な審議に努めてまいります。</p> <p>リスク管理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>

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
9	<p>ADIの安全係数は通常100で設定されます。本製品は諸外国ではADIの設定はなく、しかも取り立てて危険性の高い生産株ではないのですから、安全係数1000での設定は厳しすぎるのではないのでしょうか？</p>	<p>本品目に遺伝毒性はなく、本品目が添加物として適切に製造・使用され、添加物として摂取される限りにおいてはアレルギー性の懸念は低く、ヒトにおける知見として入手したものからは本品目の安全性上の懸念をもたらすような証拠は得られていないとしたことについては御指摘のとおりですが、ADIの特定については、本品目は食経験のない微生物を基原とした生産菌株を利用して生産されるものであること、及びそれが使用された食品中から最終的に取り除かれないものであることを勘案すると13週間反復経口投与毒性試験におけるNOAELと推定一日摂取量との間に適切な安全マージン（評価指針第7の1（3）②の「情報が不十分な場合」に該当し、追加の安全係数10を用いて1,000）が確保されていないと判断し、必要との結論に至りました。</p> <p>添加物の安全性評価においては、例えば一日摂取量の推計はその国々の実態によって異なる結果となり得ることから、我が国における結果と諸外国における結果とは必ずしも同一のものとはならないことがあり得ると考えます。</p>

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
10	<p>本プロテイングルタミナーゼの食品添加物としての使用に必要以上の ADI が設定されることは、以下の理由で賢明ではないと判断します。</p> <p>(1) 本酵素生産微生物に病原性を始めとする安全面で危惧される問題点を認めない。</p> <p>(2) 本酵素（含有成分を含めて）にはアレルギー性をはじめ、ヒト体内での作用に危惧される問題点を認めない。</p> <p>(3) 本酵素（含有成分を含めて）は、ヒトが通常有する消化酵素によって分解、消化される。</p> <p>(4) 以上の安全性を前提として、本酵素は食品その他分野での応用性が高く、種々タンパク質の有効、有益な加工に資すると判断される。</p>	<p>適切に管理された本品目の生産菌株には本品目の添加物としての摂取において問題となるような病原性及び毒素産生性の懸念はなく、本品目が添加物として適切に製造・使用され、添加物として摂取される限りにおいてはアレルギー性の懸念は低く、ヒトにおける知見として入手したものからは本品目の安全性上の懸念をもたらすような証拠は得られていないことについては御指摘のとおりですが、 ADIの特定については、本品目は食経験のない微生物を基原とした生産菌株を利用して生産されるものであること、及びそれが使用された食品中から最終的に取り除かれないものであることを勘案すると13週間反復経口投与毒性試験におけるNOAELと推定一日摂取量との間に適切な安全マージン（評価指針第7の1（3）②の「情報が不十分な場合」に該当し、追加の安全係数10を用いて1,000）が確保されていないと判断し、必要との結論に至りました。</p> <p>今後ともその時点において到達されている水準の科学的知見に基づいて、客観的かつ中立公正な審議に努めてまいります。</p>

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
11	<p>本酵素は蛋白質ですので、通常体内で消化され最終的にアミノ酸にまで分解されます。懸念すべき点として、その酵素蛋白質が消化酵素抵抗性を有する場合のアレルギー誘発性があります。しかし、本酵素は、人工消化液で速やかに分解されること、並びに極微量存在する夾雑蛋白質については、詳細な試験がなされ体内で吸収されずに糞便中に排泄されることが示されています。事実、変異原性試験、ラット反復投与試験で何ら懸念を示すデータが見られていません。</p> <p>食品加工用酵素は、日本では食品添加物とされていますが、食品添加物のなかでも天然物である酵素は他の無機物や合成有機化合物等のいわゆる化学物質添加物と同列に扱う必然性はありません。事実、食品安全委員会のガイドラインにおきましても天然物は区別されています。本酵素もそのガイドラインに沿って評価されているにも関わらず、他の食品添加物と同様の厳しさ（安全係数 1000）で評価されています。</p> <p>この安全係数に関しては、これまで食品安全委員会の評価でたびたび出て来る用語ですが、科学的な評価を基盤としていながら、この「安全係数」に関しては担当の専門委員の恣意的な（正確には科学的ではない）ことが多々あるように感じていました。特に今回の「安全係数 1000」は、まったく唐突であり、とても科学的な根拠に基づいているとは思えません。</p> <p>その結果、わが国で見いだされた有用な酵素が、実質的にはわが国で産業利用できなくなるような事態を招くことは、由々しきことと思います。</p> <p>すでに、本酵素は海外（米国 FDA、フランス当局）では既に認可（ADI の特定なしに）され、使用が始まっていると聞いています。近い将来、欧米から、日本の厳しい基準評価を出した食品安全委員会が非科学的な評価を行っていると指摘されることのないように、今回の評価過程がすべて科学的であることを至急、国民に説明すべきと思います。</p>	<p>評価指針では、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には、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（90日間反復投与毒性試験（げっ歯類）、遺伝毒性試験及びアレルギー性試験）については添付することとしています。しかしながらこのことをもって90日間反復投与毒性試験において得られた NOAEL に係る安全マージンが常に 100（種差 10、個体差 10）に限定されるものではなく、ケースバイケースの判断の余地があるものと考えます。</p> <p>本品目に遺伝毒性はなく、本品目が添加物として適切に製造・使用され、添加物として摂取される限りにおいてはアレルギー性の懸念は低いとしたことについては御指摘のとおりですが、ADI の特定については、本品目は食経験のない微生物を基原とした生産菌株を利用して生産されるものであること、及びそれが使用された食品中から最終的に取り除かれないものであることを勘案すると 13 週間反復経口投与毒性試験における NOAEL と推定一日摂取量との間に適切な安全マージン（評価指針第 7 の 1（3）②の「情報が不十分な場合」に該当し、追加の安全係数 10 を用いて 1,000）が確保されていないと判断し、必要との結論に至りました。</p> <p>本専門調査会としては、得られた知見に基づき ADI の設定の可否及び ADI の特定の必要性について十分に調査審議を尽くしたものと考えています。</p> <p>今後ともその時点において到達されている水準の科学的知見に基づいて、客観的かつ中立公正な審議に努めてまいります。</p>

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
12	<p>世界標準値の10分の1程度という不当に低すぎる規制値を適用することに絶対反対です。せっかく巨額の税金を使って科学技術を振興しても、結局のところ出口で大きな足かせをはめて欧米に大きな遅れをとってしまうことは愚の骨頂ともいえましょう。無知な委員の意見は排除できる委員会組織を期待します。</p>	<p>今後ともその時点において到達されている水準の科学的知見に基づいて、客観的かつ中立公正な審議に努めてまいります。</p>
13	<p>我が国は微生物利用に極めて優れ、世界をリードしてきている、その一分野が応用酵素分野である。高峰譲吉の発見したタカジアスターゼを初めて(原文ママ)多数の酵素が発見され、実際に多方面で使用され、我々の暮らしを豊かにしている。プロテイングルタミナーゼも有用酵素であり、多分野での利用が可能となっている。</p> <p>本酵素の安全性については十分に検討され、人工消化液で速やかに分解され、変異原性が全くないなど安全性も証明され、食品加工助剤として既に多用されている他の酵素と同等に安全である。新規酵素の食品への利用にはそれなりの安全性の担保が必須であるが、プロテイングルタミナーゼについてこれまで実施してきた各種テストで十分にその問題は解決されている。</p> <p>実際に、アメリカ、フランスでは認可され、使用が開始されている点などを考慮すれば、プロテイングルタミナーゼにADIを設定すべきでない。</p>	<p>本品目が添加物として適切に製造・使用され、添加物として摂取される限りにおいてはアレルギー性の懸念は低いとしたことについては御指摘のとおりですが、ADIの特定については、本品目は食経験のない微生物を基原とした生産菌株を利用して生産されるものであること、及びそれが使用された食品中から最終的に取り除かれないものであることを勘案すると13週間反復経口投与毒性試験におけるNOAELと推定一日摂取量との間に適切な安全マージン(評価指針第7の1(3)②の「情報が不十分な場合」に該当し、追加の安全係数10を用いて1,000)が確保されていないと判断し、必要との結論に至りました。</p> <p>添加物の安全性評価においては、例えば一日摂取量の推計はその国々の実態によって異なる結果となり得ることから、我が国における結果と諸外国における結果とは必ずしも同一のものとはならないことがあり得ると考えます。</p>
14	<p>ADIの設定は不要ではないでしょうか。海外では既にADIが設定されることなく米国FDAのGRAS及びフランス当局の審査も通過し使用が始まっています。国際調和の観点からも、厳しすぎる規制のため日本の食品産業の技術、発展の妨げになるものと考えられます。ネットで入手しました情報によれば、ワシントンの権威あるKeller & Heckmanを通じたFDAへの申請の内容が十分に安全性を説明していると思います。</p> <p>(参考 URL) http://www.accessdata.fda.gov/scripts/fcn/gras_notices/grn000267.pdf</p>	<p>ADIの特定については、本品目は食経験のない微生物を基原とした生産菌株を利用して生産されるものであること、及びそれが使用された食品中から最終的に取り除かれないものであることを勘案すると13週間反復経口投与毒性試験におけるNOAELと推定一日摂取量との間に適切な安全マージン(評価指針第7の1(3)②の「情報が不十分な場合」に該当し、追加の安全係数10を用いて1,000)が確保されていないと判断し、必要との結論に至りました。</p> <p>添加物の安全性評価においては、例えば一日摂取量の推計はその国々の実態によって異なる結果となり得ることから、我が国における結果と諸外国における結果とは必ずしも同一のものとはならないことがあり得ると考えます。</p>

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
15	<p>今回の食品安全委員会の決定は大変遺憾である。食品添加酵素として安全であるという評価を出したにも関わらず、それに対して化学物質に対する概念であるADIを設定するという信じられない判断を出している。</p> <p>アメリカ、EUといった先進国で既に認可が下りているものに対して、科学立国であるべき日本がこのような判断を下すというのは理解しがたい。科学的根拠に基づいた国際的な基準で判断されることを強く求めたい。国民安全を守るためという理由自体は立派なことではあるが、既に安全であるという判断をしているため、これ自体がADIを設定する理由にはならない。このままでは実際に酵素が食品加工に使用できないことになるだけでなく、悪しき前例を作ることになりかねない。世界をリードしてきた日本の酵素産業の国際競争力の低下につながるのとは明らかである。無用な規制のために、海外でこれを使用した食品の輸入禁止など、様々なことを複雑化させ、二次、三次の負の影響が出ることも懸念される。是非とも今回提案されたは（原文ママ）撤回していただきたい。</p> <p>新聞報道を見ると、ほとんど意見交換がされずにADIが設定された・・・（原文ママ）ようで、そのプロセスにも問題があるように思われる。</p>	<p>添加物の安全性評価において、ADIの特定の対象は必ずしもいわゆる化学物質に限定されるものではなく、ある添加物が酵素であることをもって直ちにADIの特定の対象外とされるものではないと考えます。</p> <p>JECFAで参照されている「食品添加物の安全性評価の原則」（1987）の付録Ⅲ「食品加工に用いる酵素製剤の評価の指針」では、それほどよく知られていない微生物から得られたものであって、食品に直接加えるが、取り除かれない酵素製剤については、食品中に存在する酵素製品レベルが安全であることを確実にするため、ADIが設定されるべきであるとされています。ちなみにSCFのガイドライン（1991）においても「適切な場合には、げっ歯類を用いた亜慢性試験におけるNOELに基づき、適切な安全係数をもってADIの割当てを行う。」とされています。なお、本品目についての米国FDAに対するGRAS物質届出においてもADIが算出されています。</p> <p>ADIの特定については、本品目は食経験のない微生物を基原とした生産菌株を利用して生産されるものであること、及びそれが使用された食品中から最終的に取り除かれないものであることを勘案すると13週間反復経口投与毒性試験におけるNOAELと推定一日摂取量との間に適切な安全マージン（評価指針第7の1（3）②の「情報が不十分な場合」に該当し、追加の安全係数10を用いて1,000）が確保されていないと判断し、必要との結論に至りました。</p> <p>添加物の安全性評価においては、例えば一日摂取量の推計はその国々の実態によって異なる結果となり得ることから、我が国における結果と諸外国における結果とは必ずしも同一のものとはならないことがあり得ると考えます。</p> <p>本専門調査会としては、得られた知見に基づきADIの設定の可否及びADIの特定の必要性について十分に調査審議を尽くしたものと考えています。</p> <p>今後ともその時点において到達されている水準の科学的知見に基づいて、客観的かつ中立公正な審議に努めてまいります。</p>

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
		リスク管理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。

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
16	<p>今回の酵素プロテイングルタミナーゼに対する評価書案において、1点だけ看過出来ない点がある。即ち、本酵素を食品に用いる場合に初めてADIを設定するという点である。今回のような条件をつけた場合、今後他の酵素の利用申請においても使用が制限され、使用が困難になることが考えられる。今回の結果では、反復投与毒性試験においてのみ、適切な安全マージンを下回ることを根拠にADIの設定を答申されている。</p> <p>しかし食品加工に用いられる酵素は、他のいわゆる化学物質添加物と同等に扱うことは問題がある。本酵素が最後になって他の化学物質添加物と同様の厳しさを評価されれば、今後すべての酵素にADIの設定を行うことになる。</p> <p>本酵素は海外では既に認可され、使用が行われていると聞く。この酵素は、世界的にも有用性、そしてその可能性に対して期待の高い酵素であり、日本から発信される本酵素の使用を妨げることがあっては、国益を損なうことと強く憂慮する。本酵素への判断は、今後酵素全般への判断に影響を与える大変影響力の強いものであり、再度の検討を強くお願いしたい。</p>	<p>添加物の安全性評価において、ADIの特定の対象は必ずしもいわゆる化学物質に限定されるものではなく、ある添加物が酵素であることをもって直ちにADIの特定の対象外とされるものではないと考えます。</p> <p>JECFAで参照されている「食品添加物の安全性評価の原則」(1987)の付録Ⅲ「食品加工に用いる酵素製剤の評価の指針」では、それほどよく知られていない微生物から得られたものであって、食品に直接加えるが、取り除かれない酵素製剤については、食品中に存在する酵素製品レベルが安全であることを確実にするため、ADIが設定されるべきであるとされています。ちなみにSCFのガイドライン(1991)においても「適切な場合には、げっ歯類を用いた亜慢性試験におけるNOELに基づき、適切な安全係数をもってADIの割当てを行う。」とされています。なお、本品目についての米国FDAに対するGRAS物質届出においてもADIが算出されています。</p> <p>JECFAにおいては、例えば1987年に<i>Aspergillus niger</i>を利用して生産されたアミログルコシダーゼ類、β-グルカナーゼ、ヘミセルラーゼ及びペクチナーゼについてADIが特定されています(その後、食経験の実態等を踏まえて再検討がなされ、「ADIを特定しない。」に変更されています。)</p> <p>ADIの特定については、本品目は食経験のない微生物を基原とした生産菌株を利用して生産されるものであること、及びそれが使用された食品中から最終的に取り除かれないものであることを勘案すると13週間反復経口投与毒性試験におけるNOAELと推定一日摂取量との間に適切な安全マージン(評価指針第7の1(3)②の「情報が不十分な場合」に該当し、追加の安全係数10を用いて1,000)が確保されていないと判断し、必要との結論に至りました。</p> <p>添加物の安全性評価においては、例えば一日摂取量の推計はその国々の実態によって異なる結果となり得ることから、我が国における結果と諸外国における結果とは必ずしも同一のものとはならないことがあり得ると考えます。</p>

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
		今後ともその時点において到達されている水準の科学的知見に基づいて、客観的かつ中立公正な審議に努めてまいります。

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
17 18 19	<p>私は、当酵素に設定されようとしている ADI の撤廃を求めます。理由は、以下 2 点です。</p> <p>1. 十分な安全性がある：添加物に関する食品健康影響評価指針によれば、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は、毒性試験は、90 日間反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、アレルギー性試験で良いとされています。評価指針では、安全係数は、100（種差 10、個体差 10）が基本。ただし、安全係数 100 は不変のものではなく、情報が不十分な場合、評価対象添加物が重篤な毒性を示す場合等においては、それぞれの要因に対して追加の安全係数 1～10 を用いるとされています。本件の場合は、専門調査会で要求された追加データが全て補充されており、情報不十分でも重篤な毒性を示すものでもなく、追加の安全係数を要求する要件には該当しないと思われます。従いまして、安全係数約 400 の当酵素の安全性は十分にありと確信します。</p> <p>2. 国際的な評価との調和：FAO/WHO において酵素でこれまでに ADI が特定されたものはありません。また当酵素は、米国、フランスで安全性評価がされており、どちらも ADI を特定していません。（同意見 3 通）</p>	<p>評価指針では、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には、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（90日間反復投与毒性試験（げっ歯類）、遺伝毒性試験及びアレルギー性試験）については添付することとしています。しかしながらこのことをもって90日間反復投与毒性試験において得られた NOAEL に係る安全マージンが常に 100（種差10、個体差10）に限定されるものではなく、ケースバイケースの判断の余地があるものと考えます。</p> <p>ADI の特定については、本品目は食経験のない微生物を基原とした生産菌株を利用して生産されるものであること、及びそれが使用された食品中から最終的に取り除かれないものであることを勘案すると13週間反復経口投与毒性試験における NOAEL と推定一日摂取量との間に適切な安全マージン（評価指針第7の1（3）②の「情報が不十分な場合」に該当し、追加の安全係数10を用いて1,000）が確保されていないと判断し、必要との結論に至りました。</p> <p>添加物の安全性評価において、ADI の特定の対象は必ずしもいわゆる化学物質に限定されるものではなく、ある添加物が酵素であることをもって直ちに ADI の特定の対象外とされるものではないと考えます。</p> <p>JECFA で参照されている「食品添加物の安全性評価の原則」（1987）の付録Ⅲ「食品加工に用いる酵素製剤の評価の指針」では、それほどよく知られていない微生物から得られたものであって、食品に直接加えるが、取り除かれない酵素製剤については、食品中に存在する酵素製品レベルが安全であることを確実にするため、ADI が設定されるべきであるとされています。ちなみに SCF のガイドライン（1991）においても「適切な場合には、げっ歯類を用いた亜慢性試験における NOEL に基づき、適切な安全係数をもって ADI の割当てを行う。」とされています。なお、本品目についての米国 FDA に対する GRAS 物質届出においても ADI が算出されています。</p>

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
		<p>JECFAにおいては、例えば1987年に <i>Aspergillus niger</i> を利用して生産されたアミログルコシダーゼ類、β-グルカナーゼ、ヘミセルラーゼ及びペクチナーゼについてADIが特定されています（その後、食経験の実態等を踏まえて再検討がなされ、「ADIを特定しない。」に変更されています。）。</p> <p>添加物の安全性評価においては、例えば一日摂取量の推計はその国々の実態によって異なる結果となり得ることから、我が国における結果と諸外国における結果とは必ずしも同一のものとはならないことがあり得ると考えます。</p>
20	<p>私は、食品会社、中でも添加物や機能性素材を製造販売している会社の研究開発に従事している者です。普段より、食品加工に酵素を利用しているケースがあり、熱や化学薬品に頼らない酵素加工は益々その利用頻度が増している状況です。今回のプロテイングルタミナーゼは、タンパク質を含む食品の加工には興味を持てる、また加工食品の幅を広げ、しいては（原文ママ）消費者のニーズにこたえ得る酵素と考えます。</p> <p>その中で、今回のADI設定は、実質的に食品への酵素利用を妨げるものと思います。以上の理由で、本評価書案の再考をお願いするものです。</p>	<p>ADIの特定については、本品目は食経験のない微生物を基原とした生産菌株を利用して生産されるものであること、及びそれが使用された食品中から最終的に取り除かれないものであることを勘案すると13週間反復経口投与毒性試験におけるNOAELと推定一日摂取量との間に適切な安全マージン（評価指針第7の1（3）②の「情報が不十分な場合」に該当し、追加の安全係数10を用いて1,000）が確保されていないと判断し、必要との結論に至りました。</p> <p>今後ともその時点において到達されている水準の科学的知見に基づいて、客観的かつ中立公正な審議に努めてまいります。</p>

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
21	<p>プロテイングルタミナーゼは、重要なたん白資源である大豆たん白、小麦たん白の利用範囲を拡大する、ひいては国民の健康の維持・増進、利便性に資する有益な酵素であるが、厳しいADIを設定されると本酵素を添加した大豆たん白、小麦たん白の使用量が著しく制限され、良質な製品の生産に支障が生じ国民が十分な有用性を享受できない。</p> <p>また、海外でも食品酵素へのADI設定はされないこともあり、実際に利用を制限する厳しいADIの設定を見合わせるべきと考えます。</p>	<p>添加物の安全性評価において、ADIの特定の対象は必ずしもいわゆる化学物質に限定されるものではなく、ある添加物が酵素であることをもって直ちにADIの特定の対象外とされるものではないと考えます。</p> <p>JECFAで参照されている「食品添加物の安全性評価の原則」（1987）の付録Ⅲ「食品加工に用いる酵素製剤の評価の指針」では、それほどよく知られていない微生物から得られたものであって、食品に直接加えるが、取り除かれない酵素製剤については、食品中に存在する酵素製品レベルが安全であることを確実にするため、ADIが設定されるべきであるとされています。ちなみにSCFのガイドライン（1991）においても「適切な場合には、げっ歯類を用いた亜慢性試験におけるNOELに基づき、適切な安全係数をもってADIの割当てを行う。」とされています。なお、本品目についての米国FDAに対するGRAS物質届出においてもADIが算出されています。</p> <p>JECFAにおいては、例えば1987年に<i>Aspergillus niger</i>を利用して生産されたアミログルコシダーゼ類、β-グルカナーゼ、ヘミセルラーゼ及びペクチナーゼについてADIが特定されています（その後、食経験の実態等を踏まえて再検討がなされ、「ADIを特定しない。」に変更されています。）。</p> <p>ADIの特定については、本品目は食経験のない微生物を基原とした生産菌株を利用して生産されるものであること、及びそれが使用された食品中から最終的に取り除かれないものであることを勘案すると13週間反復経口投与毒性試験におけるNOAELと推定一日摂取量との間に適切な安全マージン（評価指針第7の1（3）②の「情報が不十分な場合」に該当し、追加の安全係数10を用いて1,000）が確保されていないと判断し、必要との結論に至りました。</p> <p>添加物の安全性評価においては、例えば一日摂取量の推計はその国々の実態によって異なる結果となり得ることから、我が国における結果と諸外国における結果とは必ずしも同一のものとはならないことがあり得ると考えます。</p>

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
		今後ともその時点において到達されている水準の科学的知見に基づいて、客観的かつ中立公正な審議に努めてまいります。

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
22	<p>本酵素は、米国とフランスで評価・許可されておりませんが、両国では設定されなかったADIを設定することが条件として挙げられていることに疑問を感じます。</p> <p>他国やFAO/WHO 合同食品添加物専門家委員会で評価がなされ、使用許可を得ている酵素にADIが設定されたことではないと認識しております。</p> <p>また、評価書においてADIを設定する理由の一つとして、食経験のない微生物を基原としていることが挙げられていますが、本物質中に存在する基原微生物由来成分は、精製が充分になされており、実質的に有効成分である酵素が高純度となっていると判断されます。その高純度酵素製剤について、安全性評価がなされております。従って、科学的にはADI設定の必要性はないと考えます。</p> <p>ADIを設定することによって、他国で製造された本酵素を用いた食品が輸入された場合、混乱の要因ともなりかねず、食品添加物のグローバルハーモニゼーションという視点からも好ましくないと考えます。特に、本件は日本が得意とする技術分野である酵素であり、必要以上に厳しすぎる規制となることは、今後の日本の食品産業の・・・(原文ママ) 技術発展を妨げ、日本の国益を失うことになるのではと懸念致します。</p>	<p>添加物の安全性評価において、ADIの特定の対象は必ずしもいわゆる化学物質に限定されるものではなく、ある添加物が酵素であることをもって直ちにADIの特定の対象外とされるものではないと考えます。</p> <p>JECFAで参照されている「食品添加物の安全性評価の原則」(1987)の付録Ⅲ「食品加工に用いる酵素製剤の評価の指針」では、それほどよく知られていない微生物から得られたものであって、食品に直接加えるが、取り除かれない酵素製剤については、食品中に存在する酵素製品レベルが安全であることを確実にするため、ADIが設定されるべきであるとされています。ちなみにSCFのガイドライン(1991)においても「適切な場合には、げっ歯類を用いた亜慢性試験におけるNOELに基づき、適切な安全係数をもってADIの割当てを行う。」とされています。なお、本品目についての米国FDAに対するGRAS物質届出においてもADIが算出されています。</p> <p>JECFAにおいては、例えば1987年に<i>Aspergillus niger</i>を利用して生産されたアミログルコシダーゼ類、β-グルカナーゼ、ヘミセルラーゼ及びペクチナーゼについてADIが特定されています(その後、食経験の実態等を踏まえて再検討がなされ、「ADIを特定しない。」に変更されています。)</p> <p>ADIの特定については、本品目は食経験のない微生物を基原とした生産菌株を利用して生産されるものであること、及びそれが使用された食品中から最終的に取り除かれないものであることを勘案すると13週間反復経口投与毒性試験におけるNOAELと推定一日摂取量との間に適切な安全マージン(評価指針第7の1(3)②の「情報が不十分な場合」に該当し、追加の安全係数10を用いて1,000)が確保されていないと判断し、必要との結論に至りました。</p> <p>添加物の安全性評価においては、例えば一日摂取量の推計はその国々の実態によって異なる結果となり得ることから、我が国における結果と諸外国における結果とは必ずしも同一のものとはならないことがあり得ると考えます。</p>

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
		<p>今後ともその時点において到達されている水準の科学的知見に基づいて、客観的かつ中立公正な審議に努めてまいります。</p> <p>リスク管理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>
23	<p>酵素はいわゆる化学反応とは異なり、環境にやさしい反応です。近年、行われるようになった酵素による食品の改質は、環境に配慮したすばらしい技術であると思います。PGはGRASであり、毒性やアレルギー性がないことが評価されていると思います。今回、無意味にADIが設定されてしまうことで、今後の食品産業での酵素利用に大きな障害を作ることになると思います。酵素技術はすばらしい技術であり、世の中に広めていくためにも、このような障害はなくすべきであると考えます。</p>	<p>本品目に遺伝毒性はなく、本品目が添加物として適切に製造・使用され、添加物として摂取される限りにおいてはアレルギー性の懸念は低いとしたことについては御指摘のとおりですが、</p> <p>ADIの特定については、本品目は食経験のない微生物を基原とした生産菌株を利用して生産されるものであること、及びそれが使用された食品中から最終的に取り除かれないものであることを勘案すると13週間反復経口投与毒性試験におけるNOAELと推定一日摂取量との間に適切な安全マージン（評価指針第7の1（3）②の「情報が不十分な場合」に該当し、追加の安全係数10を用いて1,000）が確保されていないと判断し、必要との結論に至りました。</p> <p>添加物の安全性評価においては、例えば一日摂取量の推計はその国々の実態によって異なる結果となり得ることから、我が国における結果と諸外国における結果とは必ずしも同一のものとはならないことがあり得ると考えます。</p> <p>今後ともその時点において到達されている水準の科学的知見に基づいて、客観的かつ中立公正な審議に努めてまいります。</p>
24	<p>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のであれば、添加物として適切に使用される場合には安全性に懸念がないと考えられると思います。</p>	<p>ADIの特定については、本品目は食経験のない微生物を基原とした生産菌株を利用して生産されるものであること、及びそれが使用された食品中から最終的に取り除かれないものであることを勘案すると13週間反復経口投与毒性試験におけるNOAELと推定一日摂取量との間に適切な安全マージン（評価指針第7の1（3）②の「情報が不十分な場合」に該当し、追加の安全係数10を用いて1,000）が確保されていないと判断し、必要との結論に至りました。</p>

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
25	<p>米国や欧州で既に認可されている物質であるにも関わらず、日本では「制限」が加えられることは、(原文ママ) 今後の日本の酵素技術の立ち遅れを懸念します。</p> <p>また、酵素を使用する企業は、酵素は、「ナチュラル」で「安全」と認識し商品設計をしていると思いますが、ADI が設定されると通常の「化学物質」と同列となり、消費者もそのようなイメージを持つことになると予想します。「酵素」が通常の「化学物質」と同列とは考えられませんし、同列に扱うべきものではないと思います。</p> <p>酵素に ADI が設定された例は、国内外でも見当たらないとのこと。</p> <p>このことは、「酵素」と通常の「化学物質」とは異なるものとの認識に立った結果であると思います。ADI 設定の撤回を期待致します。</p>	<p>添加物の安全性評価において、ADI の特定の対象は必ずしもいわゆる化学物質に限定されるものではなく、ある添加物が酵素であることをもって直ちにADI の特定の対象外とされるものではないと考えます。</p> <p>JECFA で参照されている「食品添加物の安全性評価の原則」(1987) の付録Ⅲ「食品加工に用いる酵素製剤の評価の指針」では、それほどよく知られていない微生物から得られたものであって、食品に直接加えるが、取り除かれない酵素製剤については、食品中に存在する酵素製品レベルが安全であることを確実にするため、ADI が設定されるべきであるとされています。ちなみにSCF のガイドライン(1991) においても「適切な場合には、げっ歯類を用いた亜慢性試験におけるNOEL に基づき、適切な安全係数をもってADI の割当てを行う。」とされています。なお、本品目についての米国FDA に対するGRAS 物質届出においてもADI が算出されています。</p> <p>JECFA においては、例えば1987年に <i>Aspergillus niger</i> を利用して生産されたアミログルコシダーゼ類、β-グルカナーゼ、ヘミセルラーゼ及びペクチナーゼについてADI が特定されています(その後、食経験の実態等を踏まえて再検討がなされ、「ADI を特定しない。」に変更されています。)</p> <p>ADI の特定については、本品目は食経験のない微生物を基原とした生産菌株を利用して生産されるものであること、及びそれが使用された食品中から最終的に取り除かれないものであることを勘案すると13週間反復経口投与毒性試験におけるNOAEL と推定一日摂取量との間に適切な安全マージン(評価指針第7の1(3)②の「情報が不十分な場合」に該当し、追加の安全係数10を用いて1,000) が確保されていないと判断し、必要との結論に至りました。</p> <p>添加物の安全性評価においては、例えば一日摂取量の推計はその国々の実態によって異なる結果となり得ることから、我が国における結果と諸外国における結果とは必ずしも同一のものとはならないことがあり得ると考えます。</p>

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
		<p>今後ともその時点において到達されている水準の科学的知見に基づいて、客観的かつ中立公正な審議に努めてまいります。</p> <p>リスク管理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>

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
26	<p>新聞、ネット情報等でこれまで酵素において ADI を設定した事例はないと聞いています。非常に有用な酵素利用に制限を設ける事は、今後の産業界における醗酵技術の発展に危惧致します（原文ママ）。既に米国でグラス物質として認可され、フランスでポジティブリストに掲載されその使用が認められている中、何故、日本で ADI の設定が必要とされるのでしょうか。また、食品安全委員会で4年にも渡りその安全性が議論され認可されて、最終段階で突然と議論される事なく ADI の設定が決められたとの記事を見ますと、非常に今後の日本における認可の仕組みがグローバルに技術発展する妨げになる事を危惧致します。</p>	<p>JECFAで参照されている「食品添加物の安全性評価の原則」（1987）の付録Ⅲ「食品加工に用いる酵素製剤の評価の指針」では、それほどよく知られていない微生物から得られたものであって、食品に直接加えるが、取り除かれない酵素製剤については、食品中に存在する酵素製品レベルが安全であることを確実にするため、ADIが設定されるべきであるとされています。ちなみにSCFのガイドライン（1991）においても「適切な場合には、げっ歯類を用いた亜慢性試験におけるNOELに基づき、適切な安全係数をもってADIの割当てを行う。」とされています。なお、本品目についての米国FDAに対するGRAS物質届出においてもADIが算出されています。</p> <p>JECFAにおいては、例えば1987年に <i>Aspergillus niger</i> を利用して生産されたアミログルコシダーゼ類、β-グルカナーゼ、ヘミセルラーゼ及びペクチナーゼについてADIが特定されています（その後、食経験の実態等を踏まえて再検討がなされ、「ADIを特定しない。」に変更されています。）。</p> <p>ADIの特定については、本品目は食経験のない微生物を基原とした生産菌株を利用して生産されるものであること、及びそれが使用された食品中から最終的に取り除かれないものであることを勘案すると13週間反復経口投与毒性試験におけるNOAELと推定一日摂取量との間に適切な安全マージン（評価指針第7の1（3）②の「情報が不十分な場合」に該当し、追加の安全係数10を用いて1,000）が確保されていないと判断し、必要との結論に至りました。</p> <p>添加物の安全性評価においては、例えば一日摂取量の推計はその国々の実態によって異なる結果となり得ることから、我が国における結果と諸外国における結果とは必ずしも同一のものとはならないことがあり得ると考えます。</p> <p>本専門調査会としては、得られた知見に基づきADIの設定の可否及びADIの特定の必要性について十分に調査審議を尽くしたものと考えています。</p>

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
		<p>今後ともその時点において到達されている水準の科学的知見に基づいて、客観的かつ中立公正な審議に努めてまいります。</p>
27	<p>貴専門調査会の添加物評価書案では、化学合成された一般物質の食品添加と同じように本微生物酵素の添加の安全性を取り扱っております。貴調査会では、遺伝毒性やアレルギー性などの懸念は低いと評価した上で、安全マージンを唐突に持ち出し、使用量制限を加えようとしています。評価書の24ページ目に表現されている適切な安全マージン1000の科学的根拠は一体何なのでしょう。ADIの特定という量的規制を課す正当な理由は見当たりません。</p> <p>従って、一般の化学物質とは異なる本品目のADIの特定条件(原文ママ)は撤廃すべきであると考えます。</p> <p>なお昨今、消費者への安全・安心を盾にした行政側の行き過ぎた規制はわが国の食品や医薬品の意欲的な開発を阻害していると言っても過言ではありません。わが国は技術立国であるということも忘れないで欲しいと思います。</p>	<p>添加物の安全性評価において、ADIの特定の対象は必ずしもいわゆる化学物質に限定されるものではなく、ある添加物が酵素であることをもって直ちにADIの特定の対象外とされるものではないと考えます。</p> <p>JECFAで参照されている「食品添加物の安全性評価の原則」(1987)の付録Ⅲ「食品加工に用いる酵素製剤の評価の指針」では、それほどよく知られていない微生物から得られたものであって、食品に直接加えるが、取り除かれない酵素製剤については、食品中に存在する酵素製品レベルが安全であることを確実にするため、ADIが設定されるべきであるとされています。ちなみにSCFのガイドライン(1991)においても「適切な場合には、げっ歯類を用いた亜慢性試験におけるNOELに基づき、適切な安全係数をもってADIの割当てを行う。」とされています。なお、本品目についての米国FDAに対するGRAS物質届出においてもADIが算出されています。</p> <p>本品目に遺伝毒性はなく、本品目が添加物として適切に製造・使用され、添加物として摂取される限りにおいてはアレルギー性の懸念は低いとしたことについては御指摘のとおりですが、</p> <p>ADIの特定については、本品目は食経験のない微生物を基原とした生産菌株を利用して生産されるものであること、及びそれが使用された食品中から最終的に取り除かれないものであることを勘案すると13週間反復経口投与毒性試験におけるNOAELと推定一日摂取量との間に適切な安全マージン(評価指針第7の1(3)②の「情報が不十分な場合」に該当し、追加の安全係数10を用いて1,000)が確保されていないと判断し、必要との結論に至りました。</p> <p>今後ともその時点において到達されている水準の科学的知見に基づいて、客観的かつ中立公正な審議に努めてまいります。</p>

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
		<p>リスク管理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>
28	<p>ADI の設定は本酵素の用途を制限するものであり、産業的に不利益になると考えられ、厳しい審議結果と思われる。</p> <p>確かに本酵素は食経験が確認されていない、もしくは酵素によって産生された脱アミド化タンパクについての食経験が確認されていないこともあるが、審議結果の記載内容中にあるように、これまで生産菌に病原性が確認されないこと、生産菌の非毒素生産性が確認されていること、酵素の消化分解性が確認されていること、遺伝毒性が確認されないこと、GRAS 登録時の FDA から異議がないこと、AFSSA 評価結果を鑑みると、本酵素製剤はこれまで使用経験のある酵素製剤と何ら劣るものではないと考えられる。今回設定された ADI も、今回行った最高投与量から確認された NOAEL より設定された値であって、今回の最高投与量以上に投与しても毒性は確認されない可能性があることを考えると、今回の ADI 設定は、酵素の利用範囲を狭めるだけになる可能性も考えられる。</p>	<p>適切に管理された本品目の生産菌株には本品目の添加物としての摂取において問題となるような病原性及び毒素産生性の懸念はなく、本品目に遺伝毒性はなく、本品目が添加物として適切に製造・使用され、添加物として摂取される限りにおいてはアレルギー性の懸念は低いとしたことについては御指摘のとおりですが、ADI の特定については、本品目は食経験のない微生物を基原とした生産菌株を利用して生産されるものであること、及びそれが使用された食品中から最終的に取り除かれないものであることを勘案すると13週間反復経口投与毒性試験におけるNOAELと推定一日摂取量との間に適切な安全マージン（評価指針第7の1（3）②の「情報が不十分な場合」に該当し、追加の安全係数10を用いて1,000）が確保されていないと判断し、必要との結論に至りました。</p> <p>添加物の安全性評価においては、例えば一日摂取量の推計はその国々の実態によって異なる結果となり得ることから、我が国における結果と諸外国における結果とは必ずしも同一のものとはならないことがあり得ると考えます。</p> <p>今後ともその時点において到達されている水準の科学的知見に基づいて、客観的かつ中立公正な審議に努めてまいります。</p>

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
29	<p>プロテイングルタミナーゼの ADI 設定は、慎重すぎる評価ではないかと考えます。専門委員会（原文ママ）が ADI 設定の根拠としている要因のうち、食経験のない微生物を基原とすることに関しては委員会自身が本生産菌株は問題となるような病原性および毒素産生性の懸念がないと判断しており、またプロテイングルタミナーゼが最終的に食品から取り除かれないことに関しては本品について毒性・アレルギー性などの様々な観点から安全上の懸念をもたらす証拠は得られていない委員会では結論されている。これらを鑑みると生産菌の食経験や最終的な食品への残存を ADI 設定の根拠とするにはそれまでの議論を反故にしている印象を受ける。</p> <p>一方、評価書には適切な安全マージンを 1000 とする根拠が示されていないので判断しかねるが、プロテイングルタミナーゼが米国で GRAS として認可され、欧州（フランス）における安全性評価でもリスクを生じないと評価されていることを勘案すると、本品の安全性に問題があるとは考えにくく、ADI 設定は慎重すぎる判断と考える。</p>	<p>適切に管理された本品目の生産菌株には本品目の添加物としての摂取において問題となるような病原性及び毒素産生性の懸念はなく、本品目に遺伝毒性はなく、本品目が添加物として適切に製造・使用され、添加物として摂取される限りにおいてはアレルギー性の懸念は低いとしたことについては御指摘のとおりですが、ADI の特定については、本品目は食経験のない微生物を基原とした生産菌株を利用して生産されるものであること、及びそれが使用された食品中から最終的に取り除かれないものであることを勘案すると 13 週間反復経口投与毒性試験における NOAEL と推定一日摂取量との間に適切な安全マージン（評価指針第 7 の 1（3）②の「情報が不十分な場合」に該当し、追加の安全係数 10 を用いて 1,000）が確保されていないと判断し、必要との結論に至りました。</p> <p>添加物の安全性評価においては、例えば一日摂取量の推計はその国々の実態によって異なる結果となり得ることから、我が国における結果と諸外国における結果とは必ずしも同一のものとはならないことがあり得ると考えます。</p>

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
30	<p>今回、酵素プロテイングルタミナーゼ(PG)の評価書案において、ADIを特定するとされています。その場合、食品での利用が制限され困難になると思われま</p> <p>す。酵素は蛋白質であり、体内で消化され、通常はアミノ酸にまで分解されます。酵素蛋白質が消化酵素抵抗性を有する場合は懸念されますが、本酵素PGは人工消化液で分解されるとされ、微量の夾雑蛋白質も詳細な試験により体内で吸収されずに糞便中に排泄されることから、懸念材料が見当たらないと思います。変異原性試験、ラット反復投与試験でも懸念が見られません。</p> <p>食品加工用酵素は、日本では食品添加物とされていますが、天然物である酵素は他の非天然化学物質添加物と同等に扱う必然性は無いと思います。貴委員会のガイドライン(原文ママ)でも天然物は区別されています。</p> <p>本酵素は海外では既に認可使用が始まっており、欧米と異なって日本でのみ評価基準を厳しくする理由を疑問に感じます。</p>	<p>添加物の安全性評価において、ADIの特定の対象は必ずしもいわゆる化学物質に限定されるものではなく、ある添加物が酵素であることをもって直ちにADIの特定の対象外とされるものではないと考えます。</p> <p>JECFAで参照されている「食品添加物の安全性評価の原則」(1987)の付録Ⅲ「食品加工に用いる酵素製剤の評価の指針」では、それほどよく知られていない微生物から得られたものであって、食品に直接加えるが、取り除かれない酵素製剤については、食品中に存在する酵素製品レベルが安全であることを確実にするため、ADIが設定されるべきであるとされています。ちなみにSCFのガイドライン(1991)においても「適切な場合には、げっ歯類を用いた亜慢性試験におけるNOELに基づき、適切な安全係数をもってADIの割当てを行う。」とされています。なお、本品目についての米国FDAに対するGRAS物質届出においてもADIが算出されています。</p> <p>適切に管理された本品目の生産菌株には本品目の添加物としての摂取において問題となるような病原性及び毒素産生性の懸念はなく、本品目に遺伝毒性はなく、本品目が添加物として適切に製造・使用され、添加物として摂取される限りにおいてはアレルギー性の懸念は低いとしたことについては御指摘のとおりですが、ADIの特定については、本品目は食経験のない微生物を基原とした生産菌株を利用して生産されるものであること、及びそれが使用された食品中から最終的に取り除かれないものであることを勘案すると13週間反復経口投与毒性試験におけるNOAELと推定一日摂取量との間に適切な安全マージン(評価指針第7の1(3)②の「情報が不十分な場合」に該当し、追加の安全係数10を用いて1,000)が確保されていないと判断し、必要との結論に至りました。</p> <p>添加物の安全性評価においては、例えば一日摂取量の推計はその国々の実態によって異なる結果となり得ることから、我が国における結果と諸外国における結果とは必ずしも同一のものとはならないことがあり得ると考えます。</p>

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
31	<p>今回のプロテイングルタミナーゼの生産菌は、これまで食経験のない菌株由来で、非常に厳しい安全性の確認試験が進められ、認可に至っている。そのなかで、90日長期試験データの最大許容量に対し、1000分の1数量（原文ママ）を上限值とする制限は、食品添加物としての酵素に対して、あまりのも（原文ママ）かけ離れた制限であり、根拠の薄いものと考えられる。新しい酵素素材の開発の点からも、今後、産業界の発展に大きく制限を加えるもので、断じて受け入れられない条件と考える。</p>	<p>ADIの特定については、本品目は食経験のない微生物を基原とした生産菌株を利用して生産されるものであること、及びそれが使用された食品中から最終的に取り除かれないものであることを勘案すると13週間反復経口投与毒性試験におけるNOAELと推定一日摂取量との間に適切な安全マージン（評価指針第7の1（3）②の「情報が不十分な場合」に該当し、追加の安全係数10を用いて1,000）が確保されていないと判断し、必要との結論に至りました。</p> <p>今後ともその時点において到達されている水準の科学的知見に基づいて、客観的かつ中立公正な審議に努めてまいります。</p> <p>リスク管理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>

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
32	<p>私は、当酵素に設定されようとしているADIにつきその撤廃を求めます。その理由は、下記2点によります。</p> <p>(1)国際的な水準との調和の問題</p> <p>FAO/WHOにおいて様々な酵素の評価がなされていますが、酵素でこれまでにADIが特定されたものはありません。また、当酵素は、米国、フランスで安全性評価がなされており、どちらもADIを特定していません。</p> <p>(2)実質的には使用禁止と同等</p> <p>ADIが設定された食品添加物は、身体によくないものであり、消費を回避すべきであると誤解され、利用が回避されることが想定されます。ADIの設定は、現実的には当酵素が日本で利用されるかどうかを決定づける可能性があり、食品安全委員会はその現実を踏まえた判断を行うべきと考えます。</p>	<p>添加物の安全性評価において、ADIの特定の対象は必ずしもいわゆる化学物質に限定されるものではなく、ある添加物が酵素であることをもって直ちにADIの特定の対象外とされるものではないと考えます。</p> <p>JECFAで参照されている「食品添加物の安全性評価の原則」(1987)の付録Ⅲ「食品加工に用いる酵素製剤の評価の指針」では、それほどよく知られていない微生物から得られたものであって、食品に直接加えるが、取り除かれない酵素製剤については、食品中に存在する酵素製品レベルが安全であることを確実にするため、ADIが設定されるべきであるとされています。ちなみにSCFのガイドライン(1991)においても「適切な場合には、げっ歯類を用いた亜慢性試験におけるNOELに基づき、適切な安全係数をもってADIの割当てを行う。」とされています。なお、本品目についての米国FDAに対するGRAS物質届出においてもADIが算出されています。</p> <p>JECFAにおいては、例えば1987年に<i>Aspergillus niger</i>を利用して生産されたアミログルコシダーゼ類、β-グルカナーゼ、ヘミセルラーゼ及びペクチナーゼについてADIが特定されています(その後、食経験の実態等を踏まえて再検討がなされ、「ADIを特定しない。」に変更されています。)</p> <p>ADIの特定については、本品目は食経験のない微生物を基原とした生産菌株を利用して生産されるものであること、及びそれが使用された食品中から最終的に取り除かれないものであることを勘案すると13週間反復経口投与毒性試験におけるNOAELと推定一日摂取量との間に適切な安全マージン(評価指針第7の1(3)②の「情報が不十分な場合」に該当し、追加の安全係数10を用いて1,000)が確保されていないと判断し、必要との結論に至りました。</p> <p>添加物の安全性評価においては、例えば一日摂取量の推計はその国々の実態によって異なる結果となり得ることから、我が国における結果と諸外国における結果とは必ずしも同一のものとはならないことがあり得ると考えます。</p>

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
		今後ともその時点において到達されている水準の科学的知見に基づいて、客観的かつ中立公正な審議に努めてまいります。
33	今回の審議結果には明確な科学的根拠に基づくとは判断しがたい側面があり、より慎重な審議が必要と考えられます。	今後ともその時点において到達されている水準の科学的知見に基づいて、客観的かつ中立公正な審議に努めてまいります。

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
34	<p>プロテイングルタミナーゼはタンパク質であり、摂取した後に胃腸内でアミノ酸と短いペプチドに分解されてしまい、通常の食品に含まれるタンパク質の分解産物と同じものとして代謝されるため、これまで ADI が設定されていた化学物質とは全く異なるものと考えべきである。評価書および議事録を拝見しても、安全性に問題がないとしながら ADI を設定する根拠が明確に示されることもなく、ADI の設定が議論され、結果として最も厳しい値を設定したことに妥当性は認められない。</p>	<p>添加物の安全性評価において、ADI の特定の対象は必ずしもいわゆる化学物質に限定されるものではなく、ある添加物が酵素であることをもって直ちに ADI の特定の対象外とされるものではないと考えます。</p> <p>JECFA で参照されている「食品添加物の安全性評価の原則」（1987）の付録Ⅲ「食品加工に用いる酵素製剤の評価の指針」では、それほどよく知られていない微生物から得られたものであって、食品に直接加えるが、取り除かれない酵素製剤については、食品中に存在する酵素製品レベルが安全であることを確実にするため、ADI が設定されるべきであるとされています。ちなみに SCF のガイドライン（1991）においても「適切な場合には、げっ歯類を用いた亜慢性試験における NOEL に基づき、適切な安全係数をもって ADI の割当てを行う。」とされています。なお、本品目についての米国 FDA に対する GRAS 物質届出においても ADI が算出されています。</p> <p>適切に管理された本品目の生産菌株には本品目の添加物としての摂取において問題となるような病原性及び毒素産生性の懸念はなく、本品目に遺伝毒性はなく、本品目が添加物として適切に製造・使用され、添加物として摂取される限りにおいてはアレルギー性の懸念は低く、ヒトにおける知見として入手したものからは本品目の安全性上の懸念をもたらすような証拠は得られていないとしたことについては御指摘のとおりですが、ADI の特定については、本品目は食経験のない微生物を基原とした生産菌株を利用して生産されるものであること、及びそれが使用された食品中から最終的に取り除かれないものであることを勘案すると 13 週間反復経口投与毒性試験における NOAEL と推定一日摂取量との間に適切な安全マージン（評価指針第 7 の 1（3）②の「情報が不十分な場合」に該当し、追加の安全係数 10 を用いて 1,000）が確保されていないと判断し、必要との結論に至りました。</p> <p>本専門調査会としては、得られた知見に基づき ADI の設定の可否及び ADI の特定の必要性について十分に調査審議を尽くしたものと考えています。</p>

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
35	<p>亜急性毒性試験だけの場合は安全係数1000倍にするというガイドラインで一律に決めるのは問題ではないかと思ます。</p> <p>理由として、「1. FDAなどで承認されている。2. 農薬等で米国EPAが安全係数を300としているから日本でも300とするという例があります（ジクロトホス）。3. 消化性が確認されていることから必ずしも1000倍にする必然性があるのかどうか。」が挙げられます。</p> <p>このような点からADIを柔軟に設定願いたいと思ます。</p>	<p>ADIの特定については、本品目は食経験のない微生物を基原とした生産菌株を利用して生産されるものであること、及びそれが使用された食品中から最終的に取り除かれないものであることを勘案すると13週間反復経口投与毒性試験におけるNOAELと推定一日摂取量との間に適切な安全マージン（評価指針第7の1（3）②の「情報が不十分な場合」に該当し、追加の安全係数10を用いて1,000）が確保されていないと判断し、必要との結論に至りました。</p> <p>添加物の安全性評価においては、例えば一日摂取量の推計はその国々の実態によって異なる結果となり得ることから、我が国における結果と諸外国における結果とは必ずしも同一のものとはならないことがあり得ると考えます。</p>
36	<p>専門調査会は、本件酵素について食品安全委員会では示されている「添加物に関する食品健康影響評価指針」の「第6 酵素の評価方法」に沿った情報が提供されており、安全性を危惧するような情報はないと健康影響評価案で評価しています。しかしながら、使用生産菌の安全性や反復投与毒性試験の評価から考え、「ADIの特定が必要で、安全係数を1000とする」という専門調査会の評価は、指針と照らし合わせて合理性を欠くものであり、当該酵素のADIの設定につきましては、再評価すべきと考えます。</p> <p>具体的には、ADIの設定の考え方は、同指針に「安全係数は種差と個体差を考慮し、100を基本とする。ただし、安全係数100は不変のものではなく、以下のとおり毒性の性質や試験データなどを踏まえて設定する。」とされています。本件酵素については、指針に従った十分な情報提供がなされたうえで評価されており、情報が不十分な場合等に当たらないと考えられ、追加の安全係数を設定するという点が、同指針に照らして合理性を欠くものと考えられます。</p>	<p>評価指針では、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には、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（90日間反復投与毒性試験（げっ歯類）、遺伝毒性試験及びアレルギー性試験）については添付することとしています。しかしながらこのことをもって90日間反復投与毒性試験において得られたNOAELに係る安全マージンが常に100（種差10、個体差10）に限定されるものではなく、ケースバイケースの判断の余地があるものと考えます。</p> <p>ADIの特定については、本品目は食経験のない微生物を基原とした生産菌株を利用して生産されるものであること、及びそれが使用された食品中から最終的に取り除かれないものであることを勘案すると13週間反復経口投与毒性試験におけるNOAELと推定一日摂取量との間に適切な安全マージン（評価指針第7の1（3）②の「情報が不十分な場合」に該当し、追加の安全係数10を用いて1,000）が確保されていないと判断し、必要との結論に至りました。</p>

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
37	<p>酵素に ADI を設定することの非妥当性</p> <p>化学物質は、摂取されたのち一旦はそのままの構造で体内に吸収されます。したがって ADI の設定が必要となります。これに対し、酵素（タンパク質）は、そもそも摂取されたのち消化管内で速やかに代謝分解され消滅するものであり、そのままの構造で体内に吸収されることはありません。プロテイングルタミナーゼのこの速やかな分解性、また分解途中産物にアレルギー性の懸念が低いことは、専門委員会でのとおりであると評価していることです。したがって、プロテイングルタミナーゼのみならず、今後、同様に分解性の高い酵素に対して ADI を設定することは、妥当性を欠くものであるとコメントせざるを得ません。</p> <p>国益を損なうことの懸念</p> <p>ADI の設定がこのまま決定されると、酵素利用技術の基礎研究と産業化に対する大きな妨げを国自身が設けることとなります。これは、技術立国である我が国の国益を大きく損ねることになるとコメントせざるを得ません。</p>	<p>添加物の安全性評価において、ADI の特定の対象は必ずしもいわゆる化学物質に限定されるものではなく、ある添加物が酵素であることをもって直ちに ADI の特定の対象外とされるものではないと考えます。</p> <p>JECFA で参照されている「食品添加物の安全性評価の原則」（1987）の付録Ⅲ「食品加工に用いる酵素製剤の評価の指針」では、それほどよく知られていない微生物から得られたものであって、食品に直接加えるが、取り除かれない酵素製剤については、食品中に存在する酵素製品レベルが安全であることを確実にするため、ADI が設定されるべきであるとされています。ちなみに SCF のガイドライン（1991）においても「適切な場合には、げっ歯類を用いた亜慢性試験における NOEL に基づき、適切な安全係数をもって ADI の割当てを行う。」とされています。なお、本品目についての米国 FDA に対する GRAS 物質届出においても ADI が算出されています。</p> <p>本品目が添加物として適切に製造・使用され、添加物として摂取される限りにおいてはアレルギー性の懸念は低いとしたことについては御指摘のとおりですが、ADI の特定については、本品目は食経験のない微生物を基原とした生産菌株を利用して生産されるものであること、及びそれが使用された食品中から最終的に取り除かれないものであることを勘案すると 13 週間反復経口投与毒性試験における NOAEL と推定一日摂取量との間に適切な安全マージン（評価指針第 7 の 1（3）②の「情報が不十分な場合」に該当し、追加の安全係数 10 を用いて 1,000）が確保されていないと判断し、必要との結論に至りました。</p> <p>今後ともその時点において到達されている水準の科学的知見に基づいて、客観的かつ中立公正な審議に努めてまいります。</p> <p>リスク管理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>

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
38	<p>私は当酵素に設定されようとしているADIの撤廃を求めます。その理由は下記2点です。</p> <p>(1)国際的な評価との調和：FAO/WHOにおいて酵素でこれまでにADIが特定されたものはありません。また、当酵素は、米・仏で安全性評価がなされており、いずれもADIを特定していません。</p> <p>(2)科学的に安全と認められている：評価書によれば当酵素は、復帰突然変異試験・染色体異常試験・小核試験のいずれも陰性、ラット経口投与毒性試験においても影響なし、と評価されています。食経験のない微生物を基原としていることがADI設定の理由として評価書に挙げられていますが、基原微生物由来の成分は実質的に酵素本質のみであり、その性質はほぼ完全に解明され、安全性に対する懸念は低いと評価されています。また、当酵素が食品中に残存することも理由とされていますが、当酵素は消化管で容易に分解されると確認されています。以上より、いずれもADI設定の理由として適切ではないと考えます。科学的見地からみて、性質が十分に解明され安全性に対する懸念が低いこと、生産菌の病原性・毒素産生性の懸念はない・・・(原文ママ)と評価しながら、ADIを特定することは合理的ではないと考えます。</p>	<p>JECFAで参照されている「食品添加物の安全性評価の原則」(1987)の付録Ⅲ「食品加工に用いる酵素製剤の評価の指針」では、それほどよく知られていない微生物から得られたものであって、食品に直接加えるが、取り除かれない酵素製剤については、食品中に存在する酵素製品レベルが安全であることを確実にするため、ADIが設定されるべきであるとされています。ちなみにSCFのガイドライン(1991)においても「適切な場合には、げっ歯類を用いた亜慢性試験におけるNOELに基づき、適切な安全係数をもってADIの割当てを行う。」とされています。なお、本品目についての米国FDAに対するGRAS物質届出においてもADIが算出されています。</p> <p>JECFAにおいては、例えば1987年に<i>Aspergillus niger</i>を利用して生産されたアミログルコシダーゼ類、β-グルカナーゼ、ヘミセルラーゼ及びペクチナーゼについてADIが特定されています(その後、食経験の実態等を踏まえて再検討がなされ、「ADIを特定しない。」に変更されています。)</p> <p>適切に管理された本品目の生産菌株には本品目の添加物としての摂取において問題となるような病原性及び毒素産生性の懸念はないことについては御指摘のとおりですが、</p> <p>ADIの特定については、本品目は食経験のない微生物を基原とした生産菌株を利用して生産されるものであること、及びそれが使用された食品中から最終的に取り除かれないものであることを勘案すると13週間反復経口投与毒性試験におけるNOELと推定一日摂取量との間に適切な安全マージン(評価指針第7の1(3)②の「情報が不十分な場合」に該当し、追加の安全係数10を用いて1,000)が確保されていないと判断し、必要との結論に至りました。</p> <p>添加物の安全性評価においては、例えば一日摂取量の推計はその国々の実態によって異なる結果となり得ることから、我が国における結果と諸外国における結果とは必ずしも同一のものとはならないことがあり得ると考えます。</p>

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
39	<p>プロテイングルタミナーゼは海外では既に認可され、使用が始まっているとされています。米国やフランスとの評価基準が異なるようですが、日本でのみ評価基準を厳しくされる理由をお示し頂きたいと存じます。日本で見出され開発された酵素が、海外で使用出来て日本で使用出来ないような事態とならないようにして頂きたいです。新しい酵素の発見と応用の技術分野は、医薬、食品成分の発酵製造技術、そして現在のグリーンバイオテクノロジー技術に至るまで、日本の得意な分野であり社会に大きく貢献しております。例えば、日本で発展した澱粉からのブドウ糖/異性化糖の製造法は代表的な例であります。自然界に存在しない反応（酸分解、アルカリ異性化）ではなく、自然の反応である酵素法で行うことにより、環境にやさしい技術が提供されてきました。また近年では、酵素法により、人々の健康増進に貢献しているオリゴ糖やペプチドなどの製造技術が開発されています。しかしながら、以上のように、酵素に対しての規制は厳しいものがあるのではないかと感じられます。それが産業の発展及び国際競争力を妨げる要因になっては此・る（原文ママ）のではないかと思います。</p>	<p>ADIの特定については、本品目は食経験のない微生物を基原とした生産菌株を利用して生産されるものであること、及びそれが使用された食品中から最終的に取り除かれないものであることを勘案すると13週間反復経口投与毒性試験におけるNOELと推定一日摂取量との間に適切な安全マージン（評価指針第7の1（3）②の「情報が不十分な場合」に該当し、追加の安全係数10を用いて1,000）が確保されていないと判断し、必要との結論に至りました。</p> <p>添加物の安全性評価においては、例えば一日摂取量の推計はその国々の実態によって異なる結果となり得ることから、我が国における結果と諸外国における結果とは必ずしも同一のものとはならないことがあり得ると考えます。</p> <p>今後ともその時点において到達されている水準の科学的知見に基づいて、客観的かつ中立公正な審議に努めてまいります。</p> <p>リスク管理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>

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
40	<p>貴委員会の「添加物に関する食品健康影響評価指針¹⁾」(以下評価指針)によれば、酵素の安全性評価では、「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。」とし、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試験を実施すればよいことになっています。資料の省略については、近年公表されたEFSA(欧州食品安全機関)のガイダンス²⁾なども概ね合致しており、特に問題はないと考えます。</p> <p>また、貴委員会の評価指針によれば、追加の安全係数を用いる例として①情報が不十分な場合、②評価対象添加物が重篤な毒性を示す場合、③LOAELを基にADIを設定する場合があります。</p> <p>今回評価対象とされたプロテイングルタミナーゼについて、貴委員会は評価書案中で、消化管内で分解して食品常在成分になることを認めています。ADIの設定に際しては、通常的安全係数100に係数10が追加され、安全係数1,000が用いられています。その理由として、NOAELの根拠になった反復経口投与毒性試験(13週間≒90日)の試験期間が短いことを挙げていることから、貴委員会は上記の「①情報が不十分な場合」に該当すると判断したものであると思われま。</p> <p>しかし、評価指針では試験が省略でき、長期毒性試験を要しないとしながら、評価書案では情報が不十分として追加の安全係数を用いるという対応は、矛盾しているのではないのでしょうか。この点について、もし、追加の係数を採用した理由が他にもあるのであれば、それを示すべきです。貴委員会は、食品添加物としての酵素の評価を今回はじめて行うことから、今回のケースは今後も指定申請が見込まれる酵素の評価法の先例となるものであり、評価指針と整合性のあるADIの設定根拠を、今回を例として明示すべきであると考えます。</p> <p>また、評価書案では安全係数として1,000が採用された結果、推定一日摂取量(0.224 mgTOS/kg 体重/日)を下回るADI(0.093 mgTOS/kg 体重/日)が設定され</p>	<p>評価指針では、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には、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(90日間反復投与毒性試験(げっ歯類)、遺伝毒性試験及びアレルギー試験)については添付することとしています。しかしながらこのことをもって90日間反復投与毒性試験において得られたNOAELに係る安全マージンが常に100(種差10、個体差10)に限定されるものではなく、ケースバイケースの判断の余地があるものと考えます。</p> <p>なお、現時点においてご指摘のような評価指針の改定等の必要性は無いと考えます。</p> <p>ADIの特定については、本品目は食経験のない微生物を基原とした生産菌株を利用して生産されるものであること、及びそれが使用された食品中から最終的に取り除かれないものであることを勘案すると13週間反復経口投与毒性試験におけるNOAELと推定一日摂取量との間に適切な安全マージン(評価指針第7の1(3)②の「情報が不十分な場合」に該当し、追加の安全係数10を用いて1,000)が確保されていないと判断し、必要との結論に至りました。</p>

<p>ることになりましたが、この値の ADI としての妥当性に疑問を感じます。厚生労働省および食品安全委員会が求めているデータはすべて提出されていることを考慮し、再検討が必要と考えます。</p> <p>一方、既に公表済みの評価指針については、必要であれば、酵素の特性に応じて、必要とされる資料、安全係数の関係について整理して具体的に示すなど、申請者に分かりやすく表現すべきであると考えます。</p>	
---	--

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
41	<p>本評価結果に対し、私はそれが不適當であると考えます。理由を以下に挙げさせていただきます。</p> <p>1. 酵素に ADI を設定することの非妥当性</p> <p>本来、ADI は一日に摂取する量を算出することができる化学物質に対して設定するものです。それに対し、酵素反応によってひき起こされる化学変化は添加される食品ごとに異なることから、そうした定量ができる性質のものではありません。また、酵素自体についても、摂取時には活性を失っていること、摂取後は蛋白質栄養として分解代謝されてしまう性質から、化学物質と同等以上に厳しい ADI を設定すべきものではありません。</p> <p>2. 本酵素に ADI を設定することの非妥当性</p> <p>評価書によりますと、本品はその性状に全く問題がないと評価されています(評価書 11-21 頁)。このように、定められた試験を実施しその結果得られた科学的根拠をもとにして安全性に対する結論が出されている以上、そこにあえて異常に厳しい ADI の設定をすることには理由が認められません。ADI を設定するならば、逆にその必要性を支持する科学的根拠が必要なはずですが、今回のケースにはそれが全く見あたりません。</p> <p>3. 各方面への悪影響</p> <p>本 ADI が設定された場合、本品を使用した各社の製品を消費者が一日に摂取する量を精密に予測する必要が生じますが、それは不可能です。将来、滋養の向上やアレルギー性の除去など食品の効能・機能をめざましく向上させるような酵素が開発された場合も、今回の判定が足かせとなりその使用を大きく妨げる結果を招くと懸念されます。逆に、他社製品の摂取量を考慮せずに各食品企業が製品を開発すると、消費者がその摂取量を計算しながら生活することとなり、大きな混乱を引き起こすと予想されます。欧米においては既に本品に正当な評価と認可がなされ、製品開発が始まっているようです。我が国が独自に厳しい ADI 値を設定することは、国際的な連携を乱すだけでなく、欧米で製造された製品の輸入を規制する事態につながり、大きな混乱をきたします。また、規制しない</p>	<p>添加物の安全性評価において、ADI の特定の対象は必ずしもいわゆる化学物質に限定されるものではなく、ある添加物が酵素であることをもって直ちに ADI の特定の対象外とされるものではないと考えます。</p> <p>JECFA で参照されている「食品添加物の安全性評価の原則」(1987) の付録 III 「食品加工に用いる酵素製剤の評価の指針」では、それほどよく知られていない微生物から得られたものであって、食品に直接加えるが、取り除かれない酵素製剤については、食品中に存在する酵素製品レベルが安全であることを確実にするため、ADI が設定されるべきであるとされています。ちなみに SCF のガイドライン (1991) においても「適切な場合には、げっ歯類を用いた亜慢性試験における NOEL に基づき、適切な安全係数をもって ADI の割当てを行う。」とされています。なお、本品目についての米国 FDA に対する GRAS 物質届出においても ADI が算出されています。</p> <p>適切に管理された本品目の生産菌株には本品目の添加物としての摂取において問題となるような病原性及び毒素産生性の懸念はなく、本品目に遺伝毒性はなく、本品目が添加物として適切に製造・使用され、添加物として摂取される限りにおいてはアレルギー性の懸念は低く、ヒトにおける知見として入手したものからは本品目の安全性上の懸念をもたらすような証拠は得られていないことについては御指摘のとおりですが、ADI の特定については、本品目は食経験のない微生物を基原とした生産菌株を利用して生産されるものであること、及びそれが使用された食品中から最終的に取り除かれないものであることを勘案すると 13 週間反復経口投与毒性試験における NOAEL と推定一日摂取量との間に適切な安全マージン(評価指針第 7 の 1 (3) ②の「情報が不十分な場合」に該当し、追加の安全係数 10 を用いて 1,000) が確保されていないと判断し、必要との結論に至りました。</p> <p>添加物の安全性評価においては、例えば一日摂取量の推計はその国々の実態によって異なる結果となり得ることか</p>

	<p>場合は上述と同じように消費者を混乱させることにつながります。</p>	<p>ら、我が国における結果と諸外国における結果とは必ずしも同一のものとはならないことがあり得ると考えます。</p> <p>今後ともその時点において到達されている水準の科学的知見に基づいて、客観的かつ中立公正な審議に努めてまいります。</p> <p>リスク管理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>
--	---------------------------------------	--

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
42	<p>私は、当酵素に設定されようとしているADIにつきその撤廃を求めます。その理由は、下記3点によります。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 国際的な水準との調和の問題 2. 実質的には使用禁止と同等 3. 食資源有効活用機会の損失 <p>以下にそれらの事由を詳述いたします。</p> <p><国際的な評価との調和></p> <p>FAO/WHOにおいて様々な酵素の評価がなされていますが、酵素でこれまでにADIが特定されたものはありません。また、当酵素は、米国、フランスで安全性評価がなされており、どちらもADIを特定していません。</p> <p>国際的な標準とは異なる判断をするのであれば、食品安全委員会の委員は、相応の理由を提示し、まずは国際標準を変える努力をすべきです。それなくして、日本のルールのみ異なる条件とするのは、不条理と言わざるを得ません。</p> <p><実質的には使用禁止と同等></p> <p>ADIが設定された食品添加物は、医薬品とは異なり、流通業者、消費者の動きによって、利用が制限されることが容易に想定されます。言い換えれば、ADIが設定された食品添加物は、身体によくありません。消費を回避すべきであると誤解され、利用が回避されることが想定されます。ADIの設定は、現実的には当酵素が日本で利用されるかどうかを決定づける可能性があり、食品安全委員会はその現実を踏まえた判断を行うべきと考えます。</p> <p><食資源有効活用機会の損失></p> <p>21世紀における人類の大きな課題のひとつに、世界的な人口増に対する食資源の確保があげられます。当酵素は、食品素材の乳化性を向上し、食品加工時の歩留まりを向上させることが可能です。従って、食資源の有効活用により、より多くの人々に食品をいきわたらせるのに貢献します。そのような機会が他国にはあり、日本には十分ないとすれば、国家として損失であるとともに、世界の食資源確保への貢献を妨げる行為であると言えます。</p> <p><まとめ></p>	<p>JECFAで参照されている「食品添加物の安全性評価の原則」（1987）の付録Ⅲ「食品加工に用いる酵素製剤の評価の指針」では、それほどよく知られていない微生物から得られたものであって、食品に直接加えるが、取り除かれない酵素製剤については、食品中に存在する酵素製品レベルが安全であることを確実にするため、ADIが設定されるべきであるとされています。ちなみにSCFのガイドライン（1991）においても「適切な場合には、げっ歯類を用いた亜慢性試験におけるNOELに基づき、適切な安全係数をもってADIの割当てを行う。」とされています。なお、本品目についての米国FDAに対するGRAS物質届出においてもADIが算出されています。</p> <p>JECFAにおいては、例えば1987年に<i>Aspergillus niger</i>を利用して生産されたアミログルコシダーゼ類、β-グルカナナーゼ、ヘミセルラーゼ及びペクチナーゼについてADIが特定されています（その後、食経験の実態等を踏まえて再検討がなされ、「ADIを特定しない。」に変更されています。）。</p> <p>ADIの特定については、本品目は食経験のない微生物を基原とした生産菌株を利用して生産されるものであること、及びそれが使用された食品中から最終的に取り除かれないものであることを勘案すると13週間反復経口投与毒性試験におけるNOAELと推定一日摂取量との間に適切な安全マージン（評価指針第7の1（3）②の「情報が不十分な場合」に該当し、追加の安全係数10を用いて1,000）が確保されていないと判断し、必要との結論に至りました。</p> <p>添加物の安全性評価においては、例えば一日摂取量の推計はその国々の実態によって異なる結果となり得ることから、我が国における結果と諸外国における結果とは必ずしも同一のものとはならないことがあり得ると考えます。</p> <p>今後ともその時点において到達されている水準の科学的知見に基づいて、客観的かつ中立公正な審議に努めてまいります。</p> <p>リスク管理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</p>

<p>食品安全委員会から出された答申は、国際的な調和の観点で合理的でなく、また実質的には当酵素の使用を禁ずる可能性のある内容となっています。このことは、当酵素を利用した食資源の有効活用の機会を阻害するものです。食品安全委員会には、それを踏まえて、ADIを撤廃した内容での答申を要請いたします。</p>	<p>す。</p>
--	-----------

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
43	<p>プロテイングルタミナーゼは、重要なたん白資源である大豆たん白、小麦たん白の利用範囲を拡大する、ひいては国民の健康の維持・増進、利便性に資する有益な酵素であるが、厳しいADIを設定されると本酵素を添加した大豆たん白、小麦たん白の使用量が著しく制限され、良質な製品の生産に支障が生じ国民が十分な有用性を享受できない。</p> <p>また、海外でも食品酵素へのADI設定はされないこともあり、実際に利用を制限する厳しいADIの設定を見合わせるべきと考えます。</p>	<p>JECFAで参照されている「食品添加物の安全性評価の原則」（1987）の付録Ⅲ「食品加工に用いる酵素製剤の評価の指針」では、それほどよく知られていない微生物から得られたものであって、食品に直接加えるが、取り除かれない酵素製剤については、食品中に存在する酵素製品レベルが安全であることを確実にするため、ADIが設定されるべきであるとされています。ちなみにSCFのガイドライン（1991）においても「適切な場合には、げっ歯類を用いた亜慢性試験におけるNOELに基づき、適切な安全係数をもってADIの割当てを行う。」とされています。なお、本品目についての米国FDAに対するGRAS物質届出においてもADIが算出されています。</p> <p>JECFAにおいては、例えば1987年に <i>Aspergillus niger</i> を利用して生産されたアミログルコシダーゼ類、β-グルカナーゼ、ヘミセルラーゼ及びペクチナーゼについてADIが特定されています（その後、食経験の実態等を踏まえて再検討がなされ、「ADIを特定しない。」に変更されています。）。</p> <p>ADIの特定については、本品目は食経験のない微生物を基原とした生産菌株を利用して生産されるものであること、及びそれが使用された食品中から最終的に取り除かれないものであることを勘案すると13週間反復経口投与毒性試験におけるNOAELと推定一日摂取量との間に適切な安全マージン（評価指針第7の1（3）②の「情報が不十分な場合」に該当し、追加の安全係数10を用いて1,000）が確保されていないと判断し、必要との結論に至りました。</p> <p>添加物の安全性評価においては、例えば一日摂取量の推計はその国々の実態によって異なる結果となり得ることから、我が国における結果と諸外国における結果とは必ずしも同一のものとはならないことがあり得ると考えます。</p> <p>今後ともその時点において到達されている水準の科学的知見に基づいて、客観的かつ中立公正な審議に努めてまいります。</p> <p>リスク管理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>

		す。
--	--	----

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
44	<p>1. 純粋に科学的見地から本質的に安全と認められた物質に対しても、ADIは特定される。今後、酵素においてADIを特定しないようにするためには！</p> <p>①「添加物に関する食品健康影響評価指針」への追記等により判断基準を明確に！</p> <p>貴委員会は、適切に管理された本生産菌株については、①本品目の添加物としての摂取において問題となるような病原性及び毒素産生性の懸念はないこと、②ヒトにおける知見として入手したのからは、本品目の安全性上の懸念をもたらすような証拠は得られないと判断しました。これら評価を支持、尊重します。</p> <p>ADIの特定に関しては、①13週間反復経口投与毒性試験の適切な安全マージンとされる1,000を下回ること、②本品目は食経験のない微生物を基原とした生産菌株を利用して生産されるものであること、③本品目はそれが使用される食品中から最終的に取り除かれないものであることを勘案し、ADIを特定することを判断しました。その際、13週間反復経口投与毒性試験の試験期間が短いことを考慮して安全係数1,000を用いて本品目のADIを特定しました。上記ADI特定作業は「添加物に関する食品健康影響評価指針」に準拠したものでした。</p> <p>今後開発される酵素には、食経験のない微生物を基原とした生産菌株に由来するものも増えてくると思われます。これら酵素の評価において、ADI特定作業をしないで済むようにするためには、①180日間反復経口投与毒性試験(十分な試験期間)、②安全マージン1,000以上確保が必要と考えます。今回の貴委員会の食品健康影響評価結果を踏まえ、「添加物に関する食品健康影響評価指針」への追記等により、判断基準の明確化をお願い申し上げます。</p> <p>②食経験のない微生物を基原とした生産</p>	<p>評価指針では、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には、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(90日間反復投与毒性試験(げっ歯類)、遺伝毒性試験及びアレルギー試験)については添付することとしています。しかしながらこのことをもって90日間反復投与毒性試験において得られたNOAELに係る安全マージンが常に100(種差10、個体差10)に限定されるものではなく、ケースバイケースの判断の余地があるものと考えます。</p> <p>ADIの特定については、本品目は食経験のない微生物を基原とした生産菌株を利用して生産されるものであること、及びそれが使用された食品中から最終的に取り除かれないものであることを勘案すると13週間反復経口投与毒性試験におけるNOAELと推定一日摂取量との間に適切な安全マージン(評価指針第7の1(3)②の「情報が不十分な場合」に該当し、追加の安全係数10を用いて1,000)が確保されていないと判断し、必要との結論に至りました。</p> <p>なお、現時点においてご指摘のような評価指針の改定等の必要性は無いと考えます。</p> <p>今後ともその時点において到達されている水準の科学的知見に基づいて、客観的かつ中立公正な審議に努めてまいります。</p> <p>リスク管理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>菌株に由来する新規酵素では、一日摂取量の算出において安全マージン 1,000 以上を確保する慎重な審議、指導を！</p> <p>食経験のない微生物を基原とした生産菌株に由来する新規酵素では、一日摂取量の算出において安全マージン 1,000 以上を確保する視点からの、酵素の使用範囲について慎重な審議をお願いします。国際的な酵素の安全性評価の基調（「ADI 特定しない」）を踏まえ、(リスク管理部門の業務となりますが) 酵素の適用範囲を逐次拡大させるような専門家集団としての前向きな指導をお願いします。</p>	
---	--

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
45	<p>評価書案では、推定一日摂取量を別紙3 本品目の推定一日摂取量（使用食品（群）摂取量ベース）と別紙4 本品目の推定一日摂取量（使用食品たん白質素材生産量ベース）の和としています。</p> <p>しかし、この考え方には問題があると考えます。そのことは専門調査会でもお気づきになり、「別紙3及び別紙4の推定一日摂取量についてはそれぞれの一部が重複していると考えられる」と記載しておられます。しかし、一部が重複しているのではなく、下記に述べるようにほぼすべてが重複しているのではないのでしょうか。</p> <p>別紙3では、本酵素が使用される可能性がある食品として10群30項目を挙げています。これらは、加工食品でたん白質をある程度含有する食品をほぼすべて網羅しています。一方、別紙4で挙げられているのは本酵素が使用される可能性がある食品たん白質素材です。これらの食品たん白質素材が使用されるのは、主に加工食品でたん白質をある程度含む食品、すなわち別紙3の食品ということになります。また、酵素処理した食品たん白質素材を加えて食品を製造した場合には、その食品を再び酵素処理をする（原文ママ）ことは考えられません。</p> <p>これらの加工食品に食品たん白質素材が配合される場合、一般にはもとのたん白質の一部を置き換えて配合されると考えられます。別紙3に挙げられた加工食品のたん白質量は、最も高いチーズで約20%、その他は10%以下であることから、酵素処理した食品たん白質素材の配合量は一般に数%以下と推測されます。そのため、たん白質素材への酵素の最大添加率は2.0%ですが、食品中の濃度としては食品への最大添加率0.02%に近くなると推測されます。ですから、別紙4の本酵素を使用した食品用たん白質素材に由来する摂取量も別紙3の摂取量に含まれているとみなすことができます。すなわち、別紙3と4を加えることは摂取量としては過大に評価することになると思われれます。</p> <p>評価書では、別紙3と4を合計する理由として、食品等の摂取量については平均値等を用いていることから過小な見積をしている可能性も否定できないとしています。確かに対象食品がごく一部の食品に限</p>	<p>御指摘の別紙3及び別紙4については、指定等要請者が提出した資料において同様の推計がなされているものであり、安全性評価を行う上では当該推計を考慮せざるを得ません。</p>

られる場合にはそのような懸念があり、一部の食品を特に多く摂取する人たちにも十分に配慮する必要があります。しかし、今回の酵素では、対象食品として別紙3に含まれる非常に広汎な食品を挙げており、その摂取量は 896.9 g、一日の食品総摂取量 2087.1 g の 43%、すなわちほぼ半分に達しています。そのため、ある食品を平均値の 5 倍多く摂取したとしても、本品目の一日摂取量の増加は 20%以下です。しかも、一般にはある食品の摂取量が大きくなれば他の食品の摂取量は少なくなるので、全体としての増加率はさらに低いと考えられます。また、食品全体の摂取量が平均の 2 倍の 4 kg という大食の人がいたとしても、本品目の一日摂取量の増加も 2 倍ということになります。このように今回の酵素においては、食品の摂取量に平均値を用いているために過小な見積になるということは考えられません。

また、別紙3は加工食品でたん白質をある程度含む食品をほぼ列挙していることから、これらの食品に本酵素を使用することは可能かもしれませんが、現在それらのすべての食品は本酵素を使用することなく製造されており、その必要性がない食品も多いと考えられます。また、実際には単一の食品添加物が対象とされるすべての製品に使用されるということもありえません。汎用添加物でも使用可能な食品に対する使用頻度は数%以下です。すなわち、使用可能な食品のすべてに使用すると仮定した時点で、摂取量は 10 倍あるいは 100 倍以上も安全側に立っています。ですから、万一、数倍程度増加する可能性があったとしても過小な見積になることはありえません。

評価書には記載されていませんが、別紙3と4を合計した理由の一つとして、別紙4の摂取量が別紙3よりも高く算出されていることに不安をもたれたのではないかと推測いたしました。別紙4の摂取量は 0.162 mgTOS/kg 体重/日で、別紙3の 0.062 mgTOS/kg 体重/日の 2.5 倍もあり、前述のように食品たん白素材由来の摂取量が別紙3に含まれると考えるには無理があるようにみえます。しかし、別紙4によれば、食品たん白質素材のうちコーングルテンの摂取量が極めて高く、全体の 71% を占めています。しかし、コーン油のしぼ

りかすであるコーングルテンは、大部分が飼料用に使用されており、食用にはほとんど使用されていません。もし、酵素処理をすることによりコーングルテンが食用に使用されるようになるとしても、家畜の飼料がすべて食用になるとは考えられません。その10%が食用に使用されると過大に推測しても、TOS 一日摂取量は **0.058 mgTOS/kg 体重/日** となります。また、別紙4が生産量ベースであることを考えると、他の素材についても食品以外の用途のものがかなり含まれていると推測され、食品たん白質素材由来の推定一日摂取量はさらに低いものと考えられます。

以上のことから、推定一日摂取量としては別紙3において算出された **0.062 mgTOS/kg 体重/日** のみでも、十分に安全側に立った摂取量であり、別紙3と4を加えるということに妥当性を見出すことはできないと考えます。また、たとえ加えるとしても、別紙4の推定一日摂取量は過大であり適当ではないと考えます。

推定摂取量を求める場合には、安全性側に立つためにある程度過大になることはやむを得ないと思います。しかし、それは最小限に留め、できる限り実際に起こりうる範囲に近づくように推定するべきだと思います。推定摂取量があまりにも過大に見積もられると、安全マージンを正しく求めることはできないと考えます。

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
46	<p>健康影響評価案では、専門調査会は今回対象となった酵素が食品安全委員会より示されている「添加物に関する食品健康影響評価指針」に照らして十分な情報を提示しており、安全性を危惧させる情報はないと評価していると考えられます。従いまして、安全係数を100としてADIを求めべきであると考えられます。また、同評価指針の要求事項が13週間反復経口投与毒性試験であり、試験結果も、最大投与量において何ら毒性の危惧を抱かせる情報がないことから、対象酵素の安全評価における安全マージンを100ではなく、1000としたことには疑問があります。更に、専門調査会における使用生産菌の安全性や反復投与毒性試験の評価結果から考え、「ADIの特定が必要だ」とする専門調査会の結論には疑問があります。このような理由から、当該酵素のADIの設定につきましては、再評価を行うべきであると考えます。</p> <p>以下、上記意見の理由につきまして、詳細を述べます。</p> <p>食品安全委員会により示されています「添加物に関する食品健康影響評価指針（2010年5月）」によれば、酵素の評価に必要な毒性に関する資料は次のように記載されています。すなわち、「第6 酵素の評価方法」に「酵素の安全性評価については、原則として別表1のデータ等をもって行うが、微生物から得られる酵素であって生産菌株の安全性が明らかではない場合においては、適切な試験を行い、基原微生物の安全性について評価を行う必要がある。病原性のある又は毒素を産生する生産菌については原則として酵素の生産に使用すべきではない。なお、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。」とされ、下に示す「別表2」に掲げる90日間反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、アレルギー性試験で良いとされています。</p> <p>【別表2】（略）</p>	<p>JECFAで参照されている「食品添加物の安全性評価の原則」（1987）の付録Ⅲ「食品加工に用いる酵素製剤の評価の指針」では、それほどよく知られていない微生物から得られたものであって、食品に直接加えるが、取り除かれない酵素製剤については、食品中に存在する酵素製品レベルが安全であることを確実にするため、ADIが設定されるべきであるとされています。ちなみにSCFのガイドライン（1991）においても「適切な場合には、げっ歯類を用いた亜慢性試験におけるNOELに基づき、適切な安全係数をもってADIの割当てを行う。」とされています。なお、本品目についての米国FDAに対するGRAS物質届出においてもADIが算出されています。</p> <p>評価指針では、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には、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（90日間反復投与毒性試験（げっ歯類）、遺伝毒性試験及びアレルギー性試験）については添付することとしています。しかしながらこのことをもって90日間反復投与毒性試験において得られたNOAELに係る安全マージンが常に100（種差10、個体差10）に限定されるものではなく、ケースバイケースの判断の余地があるものと考えます。</p> <p>適切に管理された本品目の生産菌株には本品目の添加物としての摂取において問題となるような病原性及び毒素産生性の懸念はなく、本品目に遺伝毒性はなく、本品目が添加物として適切に製造・使用され、添加物として摂取される限りにおいてはアレルギー性の懸念は低く、ヒトにおける知見として入手したものからは本品目の安全性上の懸念をもたらすような証拠は得られていないことについては御指摘のとおりですが、ADIの特定については、本品目は食経験のない微生物を基原とした生産菌株を利用して生産されるものであること、及びそれが使用された食品中から最終的に取り除かれないものであることを勘案すると13週間反復経口投与毒性試験におけるNOAELと推定一</p>

<p>これに対し、当該酵素の食品健康影響評価案におきましては「本専門調査会としては、適切に管理された本生産菌株については、本品目の添加物としての摂取において問題となるような病原性及び毒素産生性の懸念はないと評価した。」「本専門調査会としては、本品目の主たる成分が『添加物に関する食品健康影響評価指針』における『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』に該当すると判断したことから、本品目の毒性について、同指針に基づき、遺伝毒性、反復投与毒性及びアレルギー性に係る試験成績を用いて評価を行うこととした。」とされています。また、「本専門調査会としては、本品目に遺伝毒性はないと評価した。」「本専門調査会としては、本品目の有効成分は、…（中略）…（原文ママ）そのアレルギー性の懸念は低いとて（原文ママ）評価した。」「また、本専門調査会としては、24 kDa 夾雑たん白質は、…（中略）…（原文ママ）本品目が添加物として適切に製造・使用され、添加物として摂取される限りにおいては、アレルギー性の懸念は低いと評価した。」述べられて（原文ママ）います。更に、「本専門調査会としては、ヒトにおける知見として入手したものからは、本品目の安全性上の懸念をもたらすような証拠は得られていないと判断した。」とされています。すなわち、当該酵素の安全性評価に提出された情報は別表2で判断することに十分な情報であると判断されたと言えます。すなわち反復投与毒性試験は13週間で十分であるとされていると考えられます。本評価書案に示されたところの「試験期間が短いこと」には該当しないと言えます。</p> <p>ADIの設定に関しまして同評価指針では、「第7 リスク判定」中「1 ADIの設定の考え方」の（3）において「安全係数は、種差と個体差を考慮し、100（種差10、個体差10）を基本とする。ただし、安全係数100は不変のものではなく、以下のとおり毒性の性質や試験データなどを踏まえて設定する」とされ3つの条件が示されています。この②では「情報が不十分な場合、評価対象添加物が重篤な毒性を示す場合等においては、それぞれの要因に対して追加の安全係数1～10を用いる。」</p>	<p>日摂取量との間に適切な安全マージン（評価指針第7の1（3）②の「情報が不十分な場合」に該当し、追加の安全係数10を用いて1,000）が確保されていないと判断し、必要との結論に至りました。</p>
--	--

とされています。しかし、前に示したように、本評価書案では同評価指針に示された条件を満たし、さらに、提出されたいずれの情報にも安全性上の懸念をもたらすようなものはないと判断されています。このため、追加の安全係数の必要な場合には該当しないと考えられます。すなわち、安全係数は100で十分であると考えられます。

ADIの特定をすることの必要性判断において、「本専門調査会としては、ラットを用いた13週間反復経口投与毒性試験におけるNOAEL 93 mgTOS/kg 体重/日と、本品目の推定一日摂取量 0.224

mgTOS/kg 体重/日とを比較して得られる安全マージン(約400)が、13週間反復経口投与毒性試験の適切な安全マージンとされる1,000を下回ることで、本品目は食経験のない微生物を基原とした生産菌株を利用して生産されるものであること、及び本品目はそれが使用された食品中から最終的に取り除かれないものであることを勘案すると、本品目についてADIを特定することが必要と判断した。」とされています。しかし、「添加物に関する食品健康影響評価指針」に要求されている(原文ママ)事項が、本酵素においては13週間反復経口投与毒性試験であると考えられ、試験結果も何ら毒性を示すものではないことから、適切な安全マージンを1,000とすることには疑問を抱かれます。更に、生産菌株の食経験のないこと、本品目が食品中から取り除かれないことが指摘されていますが、本評価書におきましても適切に管理された本生産菌株については、本品目の添加物としての摂取において問題となるような病原性及び毒素産生性の懸念はないとし、『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』に該当するとされています。これらのことから、「本品目についてADIを特定することが必要と判断した。」事には疑問を抱かれます。本品目ではADIを特定する必要はないと考えられます。

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
47	<p>今般、酵素プロテイングルタミナーゼの評価書案において、ADIを特定するとされております。このような場合、使用において何らかの使用制限が付与され、食品産業での利用が制限され実質的に困難になると聞いております。</p> <p>この厳しいご判断は、科学的見地から見た酵素に対するご認識の違いによるものではないかと考えます。酵素は、本来天然物であり、本質的には蛋白質です。蛋白質は、通常体内で消化され最終的に食品である(原文ママ)アミノ酸にまで分解されます。懸念すべき場合があるとすれば、その酵素蛋白質が消化酵素抵抗性を有する場合のアレルギー誘発性の懸念でしょう。しかしながら、本件酵素プロテイングルタミナーゼは、人工消化液で速やかに分解されることが示されております。また極微量存在する夾雑蛋白質については、詳細な試験がなされ体内で吸収されずに糞便中に排泄されることが示されております。従いまして、何ら懸念すべき材料が見当たりません。事実、変異原性試験、ラット反復投与試験で何ら懸念を示すデータが見られておりません。</p> <p>食品加工用酵素は、日本では食品添加物とされていますが、食品添加物のなかでも天然物である酵素は他の無機物や合成有機化合物等のいわゆる化学物質添加物、つまり天然に存在しない添加物と同列に扱う必然性はありません。事実、貴委員会のガイドラインにおきましても天然物は区別されております。本酵素もそのガイドラインに沿って評価されているにも関わらず、最後になって他の食品添加物と同様の厳しさで評価されたと聞いております。もしそうであれば、是非とも再度ご審議を頂きたくお願いいたします。</p> <p>本酵素は海外(米国FDA、フランス当局)では既に認可され、使用が始まっているとされています。米国やフランスとの評価基準が異なるようですが、日本でのみ評価基準を厳しくする理由はどこにあるのでしょうか。日本で見出され開発された酵素が、海外で使用出来て日本で使用出来ないような事態とならないことを切に願</p>	<p>添加物の安全性評価において、ADIの特定の対象は必ずしもいわゆる化学物質に限定されるものではなく、ある添加物が酵素であることをもって直ちにADIの特定の対象外とされるものではないと考えます。</p> <p>JECFAで参照されている「食品添加物の安全性評価の原則」(1987)の付録Ⅲ「食品加工に用いる酵素製剤の評価の指針」では、それほどよく知られていない微生物から得られたものであって、食品に直接加えるが、取り除かれない酵素製剤については、食品中に存在する酵素製品レベルが安全であることを確実にするため、ADIが設定されるべきであるとされています。ちなみにSCFのガイドライン(1991)においても「適切な場合には、げっ歯類を用いた亜慢性試験におけるNOELに基づき、適切な安全係数をもってADIの割当てを行う。」とされています。なお、本品目についての米国FDAに対するGRAS物質届出においてもADIが算出されています。</p> <p>適切に管理された本品目の生産菌株には本品目の添加物としての摂取において問題となるような病原性及び毒素産生性の懸念はなく、本品目に遺伝毒性はなく、本品目が添加物として適切に製造・使用され、添加物として摂取される限りにおいてはアレルギー性の懸念は低いとしたことについては御指摘のとおりですが、ADIの特定については、本品目は食経験のない微生物を基原とした生産菌株を利用して生産されるものであること、及びそれが使用された食品中から最終的に取り除かれないものであることを勘案すると13週間反復経口投与毒性試験におけるNOAELと推定一日摂取量との間に適切な安全マージン(評価指針第7の1(3)②の「情報が不十分な場合」に該当し、追加の安全係数10を用いて1,000)が確保されていないと判断し、必要との結論に至りました。</p> <p>添加物の安全性評価においては、例えば一日摂取量の推計はその国々の実態によって異なる結果となり得ることから、我が国における結果と諸外国における結果とは必ずしも同一のものとはな</p>

<p>ます。社会に貢献する新しい酵素の発見と応用は、古くからの味噌/醤油、清酒等の発酵技術をベースとした日本の得意な分野であり世界をリードしておりました。その成果は世界中の人々に貢献してきました。代表的な例は、澱粉からのブドウ糖/異性化糖の製造です。自然界に存在しない反応（酸分解、アルカリ異性化）ではなく、自然の反応である酵素法で行うことにより、エネルギーを消費せず排水を低減出来る環境にやさしい技術を提供してきました。また近年では、人々の健康増進に貢献しているオリゴ糖やペプチドなどの製造はほとんどが酵素法でなされています。しかしながら、酵素に対してのみならず近年の日本での規制は厳しいものがあり、産業の発展及び国際競争力を妨げる要因になっております。このことを貴委員会の委員並びに行政に携わる方々にご理解頂き、バランスのあるご判断を切に願います。</p>	<p>らないことがあり得ると考えます。</p> <p>今後ともその時点において到達されている水準の科学的知見に基づいて、客観的かつ中立公正な審議に努めてまいります。</p> <p>リスク管理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>
--	---

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
48	<p>健康影響の心配がないと評価されているにもかかわらず酵素であるプロテイングルタミナーゼに ADI を設定するのはおかしいと思います。11 日の食品化学学会第 27 回食品化学シンポジウムでの講演において「平成 20 年から JECFA では毒性影響に対する判断規準としてそれまで原則使用された NOEL（無影響量）から NOAEL（無毒性量）の使用に切り替えた。NOAEL の設定には生じた変化に対する毒性学的考察が必要」と聞きました。今回のプロテイングルタミナーゼの NOAEL を試験担当者はラットを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験の最高用量 $100\% \times 10 \text{ mL/kg 体重/日}$（本品目換算で $2,538 \text{ mg/kg/体重/日}$、TOS 換算で 93 mgTOS/kg 体重/日）とし専門調査会でもこの判断を是認したとされています。本試験では尿検査でナトリウムおよび塩素の排泄量が高値になった以外の影響は全く見られずナトリウムや塩素の排泄量は毒性影響とは考えられず毒性学的考察はできない。$2,538 \text{ mg/kg/体重/日}$、93 mgTOS/kg 体重/日は NOEL であって NOAEL は不明と考えます。</p> <p>今回のプロテイングルタミナーゼの ADI 設定は酵素産業の衰退、さらには食品産業の衰退につながり、結局国民の食の安全を脅かすことになりかねません。是非とも再検討いただきたく御願いたします。</p>	<p>添加物の安全性評価において、ADI の特定の対象は必ずしもいわゆる化学物質に限定されるものではなく、ある添加物が酵素であることをもって直ちに ADI の特定の対象外とされるものではないと考えます。</p> <p>JECFA で参照されている「食品添加物の安全性評価の原則」（1987）の付録 III 「食品加工に用いる酵素製剤の評価の指針」では、それほどよく知られていない微生物から得られたものであって、食品に直接加えるが、取り除かれない酵素製剤については、食品中に存在する酵素製品レベルが安全であることを確実にするため、ADI が設定されるべきであるとされています。ちなみに SCF のガイドライン（1991）においても「適切な場合には、げっ歯類を用いた亜慢性試験における NOEL に基づき、適切な安全係数をもって ADI の割当てを行う。」とされています。なお、本品目についての米国 FDA に対する GRAS 物質届出においても ADI が算出されています。</p> <p>ADI の特定については、本品目は食経験のない微生物を基原とした生産菌株を利用して生産されるものであること、及びそれが使用された食品中から最終的に取り除かれないものであることを勘案すると 13 週間反復経口投与毒性試験における NOAEL と推定一日摂取量との間に適切な安全マージン（評価指針第 7 の 1（3）②の「情報が不十分な場合」に該当し、追加の安全係数 10 を用いて 1,000）が確保されていないと判断し、必要との結論に至りました。</p> <p>指定等要請者から提出のあったラット 90 日間反復投与毒性試験成績においては、最高用量でも被験物質の投与に関連した毒性は認められていません。本専門調査会としては、通例に従い、本試験における最高用量をもって NOAEL と評価し、毒性が見られない最高用量であることが試験により実証された当該用量をもって ADI 特定の必要性を判断しました。ちなみに JECFA は、こうした場合において当該最高用量を「NOEL」と評価しますが、本専門調査会ではこれを「NOAEL」と評価し、「NOAEL を本試験の最高用量である〇〇 mg/kg</p>

		<p>体重/日とした」(またはこれに準じた表現)と記載することとしています。このように呼称は異なりますが、上記のような場合においてNOAEL/NOELを基にADI 特定の必要性の判断等を行うという点で本専門調査会とJECFA は実質的に同様の安全性評価を行っていると考えます。したがって本専門調査会としては、今回のNOAEL の判断に問題はないと考えます。</p> <p>今後ともその時点において到達されている水準の科学的知見に基づいて、客観的かつ中立公正な審議に努めてまいります。</p> <p>リスク管理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>
--	--	--

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
49	<p>本件評価書案においては、酵素プロテイングルタミンナーゼについてガイドラインに沿った安全性試験がなされた結果、安全性に懸念がないとされておりながら ADI を特定するとされております。このような場合、使用において何らかの使用制限が付与され食品産業での利用が制限され実質的に困難になる可能性があるとの声を産業界から多数寄せられております。</p> <p>本来酵素というのは、物質として天然に存在する蛋白質であります。蛋白質は通常生体内で消化され食品成分であるアミノ酸として代謝されます。合成化学物質が多い他の食品添加物と異なります。その点、貴委員会のガイドラインにおいても「酵素」の項が設けられ、評価基準を他の食品添加物と区別されておりますことは賢明なことと存じます。</p> <p>本評価においては、本体酵素のみならずごく微量存在する夾雑蛋白質についても詳細な追加試験がなされた結果、最も感度が高いとされるアレルギー誘発性のリクス（原文ママ）も含めて安全性に懸念がないと評価されております。しかしながら、唯一つの疑問点は ADI が設定されたことです。ADI 設定の理由として、1) 13 週反復投与毒性試験の適切な安全マージンとされる 1,000 を下回ること、2) 食経験のない微生物を基原とした生産菌株を利用して生産されること、3) 使用された食品中から最終的に取り除かれないものであること、が挙げられております。</p> <p>これらについて、以下のように科学的見地から考察いたしますと ADI を設定する根拠がないように見受けられます。</p> <p>まず 1) については、上記の貴委員会のガイドラインにおいて、酵素の評価基準を他の食品添加物と区別されていることと矛盾しないでしょうか。ご再考を願います。</p> <p>2) については、まず生産菌について、徹底的な病原性試験及び毒素生産性試験がなされています。大量の生菌体ばかりでなくその培養液の上清、菌体破碎後の上清</p>	<p>JECFAで参照されている「食品添加物の安全性評価の原則」（1987）の付録Ⅲ「食品加工に用いる酵素製剤の評価の指針」では、それほどよく知られていない微生物から得られたものであって、食品に直接加えるが、取り除かれない酵素製剤については、食品中に存在する酵素製品レベルが安全であることを確実にするため、ADIが設定されるべきであるとされています。ちなみにSCFのガイドライン（1991）においても「適切な場合には、げっ歯類を用いた亜慢性試験におけるNOELに基づき、適切な安全係数をもってADIの割当てを行う。」とされています。なお、本品目についての米国FDAに対するGRAS物質届出においてもADIが算出されています。</p> <p>評価指針では、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には、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（90日間反復投与毒性試験（げっ歯類）、遺伝毒性試験及びアレルギー性試験）については添付することとしています。しかしながらこのことをもって90日間反復投与毒性試験において得られたNOAELに係る安全マージンが常に100（種差10、個体差10）に限定されるものではなく、ケースバイケースの判断の余地があるものと考えます。</p> <p>添加物として摂取される限りにおいてはアレルギー性の懸念は低く、ヒトにおける知見として入手したものからは本品目の安全性上の懸念をもたらすような証拠は得られていないとしたことについては御指摘のとおりですが、ADIの特定については、本品目は食経験のない微生物を基原とした生産菌株を利用して生産されるものであること、及びそれが使用された食品中から最終的に取り除かれないものであることを勘案すると13週間反復経口投与毒性試験におけるNOAELと推定一日摂取量との間に適切な安全マージン（評価指針第7の1（3）②の「情報が不十分な場合」に該当し、追加の安全係数10を用いて1,000）が確保されていないと判断し、必要との結論に至りました。</p>

を用いて、静脈投与さらには経口投与試験もなされて、その非病原性及び非毒素生産性が示されています。しかもこの場合、食経験のある乳酸菌がコントロールとして用いられ、それよりも安全性に関する懸念の低いことが示されています。次に、本品の純度ですが、本酵素は UF 膜による脱塩とイオン交換クロマトで精製されています。申請に使用された SDS 電気泳動のパターンを申請者から見せていただきましたところ、きわめて純度が高いことが示されています。SDS 電気泳動のパターンからは夾雑蛋白質は検出できません。本体酵素以外には、きわめて感度の高い抗原抗体反応を利用した ELISA 法においてやっと検出できるほど（数 μg ）（原文ママ）の夾雑蛋白質があるのみであり、このような高い純度は医薬品並みと言って良いと考えられます。本体酵素蛋白質は、人工消化液で速やかに消化されることが示されています。一方、夾雑蛋白質はラットへの大量経口投与試験でほとんどが糞便中に排泄され吸収さない（原文ママ）ことが示されています。その場合、コントロールとして静脈投与試験もなされていますが、その量は時間の経過と共に減少し 24 時間後にほとんど消滅しており、このことは本夾雑蛋白質が血中で分解されることを示しております。つまり、本品中生産菌由来の物質は、本体酵素のほか、極微量の 24 kDa 夾雑蛋白質のみからなっており、前者は消化管で速やかに分解され、後者は糞便中に排泄されるわけです。

このような本品において、その生産菌の食経験の有無を考慮に入れる必要性はないと言えます。

3) についても同様に、本酵素蛋白質が食品に残存していても消化管内に入れば速やかに分解され食品常在成分になることを考えれば、残存の有無を議論する必要がないと考えられます。このような天然物である酵素の本質が、貴委員会のガイドラインにおいて他の添加物と区別されている所以であると理解しております。

日本においてのみ使用制限が付けられることは国際調和から外れるばかりでなく、厳しすぎる規制のため日本の食品産業の技術、発展の妨げになっております。日

今後ともその時点において到達されている水準の科学的知見に基づいて、客観的かつ中立公正な審議に努めてまいります。

リスク管理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>本の酵素産業ばかりでなく食品産業全体の問題として捉えております。日本で見出され開発された酵素が、海外で使用出来て日本で使用出来ないような事態とならないことを切に願います。</p>	
--	--	--

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
50	<p>今回示されたプロテイングルタミナーゼ（以下「PG」といいます）の評価書案において、ADIを特定すると結論されたことは非常に厳しいものと考えております。また、今回のケースが前例となり、今後新規指定申請される酵素の評価に今回の基準が適用されることを懸念いたします。以下に述べます理由にご理解を賜り、ご再考を切に願うものであります。</p> <p>1. 酵素の安全性評価において国際的に認められておりますFAO/WHO合同食品添加物専門家会議（JECFA）のガイドラインとその運用実績から判断いたしますと、PGの場合も「ADIは特定しない」と判断されるべきものと考えます。</p> <p>JECFAのガイドライン（添付資料1、赤下線部をご参照。以下同様）においては、酵素の一般規格の考え方においてPariza & Johnsonの論文（添付資料2）が引用されております。これによれば、酵素の安全性評価においては、NOELは短期（14-91日）の強制経口投与又は混餌投与より求めることとされ、NOELはヒトの摂取量に対し100倍を超える安全マージンをもたなければならないとされております。JECFAの実際の運用におきましても、13週反復投与毒性試験の最高投与量をNOELとみなし、その評価結論においてADIが設定されたものではなく、安全マージンの如何に係らず”ADIを特定しない”とされております（添付資料3）。一方、PGにおいては、下記に述べますように過大評価すぎるほどのEDIが設定されているにもかかわらず、安全係数は400とされており、国際標準の安全マージン100を十分に上回っています。</p> <p>安全マージン算出の根拠となるEDIも過大であると考えます。まず、評価書の別紙4におけるたん白質素材のうち全体の7割を占めるコーングルテンは食品用途ではほとんど使用されておりません（添付資料4）。つまりEDIが1.42(1/0.7)倍多く見積もられています。また本品は、国を問わずたん白質を含有する食品に同様に適用されますので、EDIはそれぞれの国民のたん白質摂取</p>	<p>御指摘の「JECFAのガイドライン」については、酵素製剤の安全性評価に関するものではなく、酵素製剤の成分規格等に関するものであると推察されます。さらに、その中で御指摘のPariza & Johnsonの論文については、それが微生物由来の酵素製剤の安全性評価のための決定樹を提案しているという事実のみが紹介されているに過ぎません。したがって、「安全マージン100が国際標準」とされる根拠を御指摘の資料の中で見いだすことはできません。</p> <p>JECFAで参照されている「食品添加物の安全性評価の原則」（1987）の付録III「食品加工に用いる酵素製剤の評価の指針」では、それほどよく知られていない微生物から得られたものであって、食品に直接加えるが、取り除かれない酵素製剤については、食品中に存在する酵素製品レベルが安全であることを確実にするため、ADIが設定されるべきであるとされています。ちなみにSCFのガイドライン（1991）においても「適切な場合には、げっ歯類を用いた亜慢性試験におけるNOELに基づき、適切な安全係数をもってADIの割当てを行う。」とされています。なお、本品目についての米国FDAに対するGRAS物質届出においてもADIが算出されています。</p> <p>JECFAにおいては、例えば1987年に<i>Aspergillus niger</i>を利用して生産されたアミログルコシダーゼ類、β-グルカナナーゼ、ヘミセルラーゼ及びペクチナーゼについてADIが特定されています（その後、食経験の実態等を踏まえて再検討がなされ、「ADIを特定しない。」に変更されています。）。</p> <p>御指摘のコーングルテンへの使用に係る摂取量推計については、指定等要請者が提出した資料において同様の推計がなされているものであり、安全性評価を行う上では当該推計を考慮せざるを得ません。</p> <p>指定等要請者が提出した資料を踏まえると、フランスでの申請での摂取量推計は、(i) 各食品群又はたん白質の10%にプロテイングルタミナーゼ製剤が使用されると想定していること（我が国での要請では100%に本品目が使用される</p>

量に比例するはずです。日本人の一人当たりのたん白質一日平均摂取量は 69.0 g (添付資料 5) であるのに対しフランスでは 86.4 g です (添付資料 6)。一方 NOAEL の値は両国で同じ値が採用されているはずですので、日本国民に対する安全マージン (NOAEL/EDI) は、フランス国民に対する安全マージンより 1.25 (86.4/69.0) 倍大きくなるはずです。フランス AFFSA の評価では ADI が特定されていませんが、日本では ADI を特定してより厳しくする理由はどこにあるのでしょうか。

2. 今後新規指定要請される酵素に対して、今回の基準が前例となることを懸念いたします。

貴委員会の「添加物に関する食品健康影響評価指針 (2010 年 5 月)」(添付資料 7) によれば、安全係数は 100 を基本とし、試験データなどを踏まえて設定するとされています (10 頁、第 7. 1 ADI 設定の考え方 (3))。また、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は、試験の一部について省略することができるとされ、毒性試験は 90 日間反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、アレルギー性試験で良いとされております (19、20 頁、第 9 酵素の評価法及び別表 2)。今回のケースも本指針に沿って 90 日間反復投与毒性試験がなされており、別表 2 に示された他の試験もすべて実施され懸念無しとの評価がなされています。しかしながら、本評価書では ADI を特定する理由の一つとして「13 週間反復投与毒性試験の適切な安全マージンとされる 1,000 を下回ること」が挙げられております。貴委員会では、「13 週間反復投与毒性試験の適切な安全マージンが 1,000 である」との基準は最近ではビラジン (原文ママ) などの化学合成物質に適用されておりますが、消化管内で速やかに分解される酵素蛋白質にも本基準が同様に適用されるとしたら、指針の第 9 及び別表 2 で示された考え方と矛盾することになります。今後酵素のように消化管内で分解して食品常在成分になる天然物について申請された場合、指針に

と想定)、(ii) プロテイングルタミナーゼ製剤の添加率を対象食品含有たん白質の 0.09% としていること (我が国での要請では対象食品の 0.020%・飲料の 0.001% に本品目を使用されるほか、食品たん白質素材の 2.0% に本品目を使用されると想定) といった点で我が国での要請での摂取量推計よりも低い値となっていると考えられます。なお、フランスでは最も保守的な推計でも安全マージンが 2,200 であったとされています。

評価指針では、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には、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 (90 日間反復投与毒性試験 (げっ歯類)、遺伝毒性試験及びアレルギー性試験) については添付することとしています。しかしながらこのことをもって 90 日間反復投与毒性試験において得られた NOAEL に係る安全マージンが常に 100 (種差 10、個体差 10) に限定されるものではなく、ケースバイケースの判断の余地があるものと考えます。

ADI の特定については、本品目は食経験のない微生物を基原とした生産菌株を利用して生産されるものであること、及びそれが使用された食品中から最終的に取り除かれないものであることを勘案すると 13 週間反復経口投与毒性試験における NOAEL と推定一日摂取量との間に適切な安全マージン (評価指針第 7 の 1 (3) ②の「情報が不十分な場合」に該当し、追加の安全係数 10 を用いて 1,000) が確保されていないと判断し、必要との結論に至りました。

今後ともその時点において到達されている水準の科学的知見に基づいて、客観的かつ中立公正な審議に努めてまいります。

リスク管理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。

従って 13 週間反復投与毒性試験がなされたにもかかわらず一律安全マージン 1,000 が要求されることとなります。これは、本評価指針の基準から外れたものと言わざるを得ません。

3. 既に欧米において使用基準なく認可され使用されている酵素に対して、日本において ADI が特定され使用基準が設定された場合、市場に混乱をもたらすことが予想されます。

今後、PG が日本において食品添加物として指定された場合には欧米から本品を用いて製造された加工食品等が日本に輸入されることが想定されます。しかしながら、日本において本品に使用基準が設定された場合、その規制の違いにより使用基準違反をチェックする必要が生ずると考えられますが、実質的にそのようなことは不可能に近いと想像され、このことより貿易障壁の問題が発生することも懸念されます。

また、酵素の大部分は、今回の場合のように食品又は食品素材の加工において加工助剤として使用されます。このように使用された酵素は不活性化工程を経て最終の食品中では機能を発揮しないため、これらの食品や食品素材を使用した食品に対して酵素の表示はなされません。このような性質の酵素に使用基準が設定されている場合、その酵素を使用した食品素材を利用して開発された最終食品を販売しようとする食品メーカーにとって、使用された酵素量を把握することが難しく実質的に販売できない事態が予想されます。

現在日本における食品添加物酵素は、既存添加物名簿に記載された酵素のみですが、本評価の PG を初めとして、今後既存添加物名簿には載っていない酵素が評価要請されて来ると考えられます。しかしながら、国際調和から大きく外れた評価がなされたときは、海外では使用できるが日本国内で使用できないという不幸な事態となります。本質安全と評価されながら、過大とも思える規制を課すことにより、国内産業の競争力を弱め、国民の恩恵が損なわれるようなことのないように、本件評価は再検討を切に

	<p>お願い申し上げる次第です。</p> <p>最後に、現在日本で使用されております既存添加物酵素は 68 品目（基原との組合せでは約 220）使用されていると思われませんが、そのほとんどは加工助剤として使用され、最終食品中で不活化されているものの、不活化たん白質として残存しています。にもかかわらず、食品用酵素産業が興って長年のあいだヒトの健康危害等の安全性に懸念が生じる事例は、私どもの知る限り一度もなかったことを付け加えさせていただきます。</p>	
--	---	--

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
51	<p>背景</p> <p>食品安全委員会の評価では、プロテイングルタミンナーゼに関し特に安全性に問題点が見出されなかったにもかかわらず、以下の理由により ADI の設定が必要と考察されました。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 安全係数が 1000 未満であること。 2. 当該酵素の生産菌株が食経験のないものであること。 3. 当該酵素が使用された最終食品から除去されないものであること。 <p>以下に概要を述べますが、当該酵素製品の安全性評価には言及せず、上記の理由により ADI を設定することは妥当ではないとの見解を表明致したく存じます。</p> <p><u>1000 を超える安全係数は妥当なものではない</u></p> <p>安全係数が 1000 未満であるため ADI を設定されるということは、妥当ではないと考えます。通常、酵素は安全係数が 100（個体差 10、種差 10）を超えている場合は、その特定された用途で使用された場合、安全と考えられています。また、90 日間の経口毒性試験で安全性が評価されたにもかかわらず、更なる係数 10 を加えることは、一般的ではありませんし、既存の慣行に沿ったものではありません。Pariza & Johnson や JECFA の評価を以下に例示します。</p> <p><u>Pariza & Johnson の評価</u></p> <p>Pariza & Johnson によると、90 日間の経口毒性試験からえられた NOAEL と比較して 100 倍の安全マージンがあれば十分な安全性が確保できていると考察されています。（Pariza, M.W., & Johnson, E.A. <i>Evaluating the safety of microbial enzyme preparations used in food processing: Update for a new century</i>. Regulatory Toxicology and Pharmacology. (2001) 33(2), 173-186. 当該文書の第 9 頁目に以下の記述があります。資料 1</p> <p>提唱される毒性試験には、一種類の動物種、好ましくは過去のデータが活用できるラットによる 14～91 日間の反復経口投与</p>	<p>御指摘の Pariza & Johnson (2001) の報告の中の微生物由来酵素製剤の安全性評価のための決定樹において NOAEL 等について述べられている箇所は遺伝子組換え微生物を用いて生産された酵素製剤に係る間（「3b」）の脚注の一部（「i」及び「j」）と推察されます。この間の別の脚注「g」においては、「確立されたデータベースを踏まえると経口投与で活性のある微生物毒素類は急性毒でもあることが示唆されていることから、NOAEL は脚注 i の短期強制経口投与/混餌試験から得られる。」とあり、この考え方から御指摘の脚注「j」において「この試験により、経口毒性を有する既知の微生物毒素に関連する毒性が検出される。」とされているものと推察されます。Pariza & Johnson (2001) の報告では、こうした前提の下で「NOAEL は、標準法を用いて算出されたヒトの摂取量に対し、少なくとも 100 倍の安全マージンが与えられなければならない。」とされているものと考えます。他方、本品目は食経験のない微生物を基原とした生産菌株を利用して生産され、それが使用された食品中から最終的に取り除かれないものでもあることから、Pariza & Johnson (2001) のいう「確立されたデータベース」においては、本品目中の未知の微生物毒素等によるリスクについて完全に否定することは困難と考えます。</p> <p>JECFA で参照されている「食品添加物の安全性評価の原則」（1987）の付録 III「食品加工に用いる酵素製剤の評価の指針」では、それほどよく知られていない微生物から得られたものであって、食品に直接加えるが、取り除かれない酵素製剤については、食品中に存在する酵素製品レベルが安全であることを確実にするため、ADI が設定されるべきであるとされています。ちなみに SCF のガイドライン（1991）においても「適切な場合には、げっ歯類を用いた亜慢性試験における NOEL に基づき、適切な安全係数をもって ADI の割当てを行う。」とされています。なお、本品目についての米国 FDA に対する GRAS 物質届出においても ADI が算出されています。</p>

<p>毒性試験がある。この試験において被験物質は、混餌または強制餌養により投与できる。この試験で用いられる最低投与量は、ヒトの推定平均摂取量（TOS をベースとして）の少なくとも 100 倍でなければならない（原文ママ）。この試験により、経口毒性を有する既知の微生物毒素に関連する毒性が検出される。NOAEL は、標準法（Klaassen, 1996; Lehman and Fitzhugh, 1954; ILSI, 1997）を用いて算出されたヒトの摂取量に対し、少なくとも 100 倍の安全マージンが与えられなければならない。（Pariza, M.W., & Johnson, E.A. <i>Evaluating the safety of microbial enzyme preparations used in food processing: Update for a new century</i>. Regulatory Toxicology and Pharmacology. (2001) 33(2), 173-186.）</p> <p><u>JECFA の評価</u></p> <p>JECFA の評価ための文書には SCF ガイドラインに沿って詳しく説明されており、90 日間の経口毒性試験が標準であるとされています。（Guidelines for the presentation of data on food enzymes. Opinion expressed 11 April 1991 19 頁参照。資料 2）</p> <p>JECFA は、一般的に酵素は、その特定された用途で使用される場合においては健康に害をおよぼさない毒性の低い物質であり、ADI の設定は必要とされないと考えています。このことは、JECFA によって次のように述べられています。</p> <p>特定用途で使用され、また優良製造規範（good manufacturing practice）に従って使用される場合は、ADI は特定されない（注）。</p> <p>（注）「ADI が特定されない」との表記は、委員会の見解において、健康に害を及ぼさない非常に毒性の低い食品に対して用いられる。それらは、利用可能なデータ（化学的、生化学的、毒性データ等）、および所望の効果を達成するために必要な量と食品中での許容量から算出されるその物質の総食物摂取量に基づくものである。上記の理由、および個々の評価において述べられた理由により ADI の設定は必要ないと判定されます。この基準を満たす添加物</p>	<p>ADI の特定については、本品目は食経験のない微生物を基原とした生産菌株を利用して生産されるものであること、及びそれが使用された食品中から最終的に取り除かれないものであることを勘案すると 13 週間反復経口投与毒性試験における NOAEL と推定一日摂取量との間に適切な安全マージン（評価指針第 7 の 1（3）②の「情報が不十分な場合」に該当し、追加の安全係数 10 を用いて 1,000）が確保されていないと判断し、必要との結論に至りました。</p>
--	--

はGMPの管理下で使用されなければなりません。それは、効果的にかつ当該効果を発揮するのに必要最小限度で使用され、低品質の食品や不純食品の不正加工に使用してはならない、また、この使用による栄養不均衡を起こしてはならないことです。

参考) report from Joint FAO/WHO

Expert Committee On Food Additives, Sixty-eight meeting, Geneva, 19-28 June 2007, http://www.fao.org/ag/agn/agns/files/jecfa68_final.pdf, page2 : 資料3

一例として、ここでは、*Pseudomonas amyloclavata* 由来のイソアミラーゼが「ADI 特定せず」とされています。この結論は、13 週間経口毒性試験から得られた NOEL と保守的な推定摂取量との比較によって算出された約 460 の安全マージンに基づき結論されたものです。

(WHO FOOD ADDITIVES SERIES: 59, World Health Organization, Geneva, 2008 : 資料4)

食経験のないことが ADI の設定を正当化するものではない (原文ママ)

酵素生産菌株の食品中での安全使用の実績は、その菌株で製造された酵素製品の適切な評価を容易にするために活用されるとの見解です。

他方、安全使用の実績がなくとも、その菌株/菌種につき、適切な毒性試験で証明されたヒトへの安全性に懸念のある毒素産生性がないこと、および予想外の影響を与えないことを示す適切な文書がある限りにおいては、あらゆる懸念を正当化するものではありません。

食品からの除去が ADI を設定する判断基準ではない

使用された酵素が最終食品から除去されないからといって ADI が設定されることは適切でないと考えます。それは、問題の酵素を含有する製剤に関して安全性評価が行われるからです。

結論

	上述に基づき、プロテイングルタミナーゼに対し ADI を設定しないことを推奨します。	
--	--	--

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
52	<p>I. 安全マージンは 100 が適切であり、国際標準として認められています</p> <p>食品安全委員会は、プロテイングルタミナーゼに ADI を設定する理由の一つとして、使用できるデータから安全マージンが 1,000 を下回るからと述べられています。この見解は、利用できる安全性データ、安全な使用の歴史、及び国際的科学的な合意からは支持されないと ETA は信じます。国際的に認められている原則では、食品用酵素は、その目的で使用する場合、安全マージンが 100 以上（種差 10、個体差 10）であれば安全であると考えられています。</p> <p>安全マージンが 1,000 を下回る物質に対し ADI を設定するという食品安全委員会の要求は、一般に認められた科学文献、特に Pariza と Johnson¹⁾、FAO/WHO 合同食品添加物専門家委員会（JECFA）評価と調和しません。</p> <p>a) Pariza と Johnson</p> <p>食品安全委員会が知っておられますように、食品に使用される微生物酵素の安全性に係る主導的な専門家評価文献が著者 Pariza と Johnson により 2001 年に発行されました。Pariza・Johnson ペーパーとその方法論は、微生物由来酵素の評価の標準として、米国食品医薬品局（FDA）と同様に科学団体により一般的に認められています。</p> <p>Pariza と Johnson によれば、90 日経口投与毒性試験から得られた NOAEL と比較して、100 倍の安全マージンは、食品に安全に使用するための満足できるレベルであるとしています。</p> <p>特に Pariza と Johnson は次のように結んでいます。</p> <p>“一種類の動物種、好ましくは歴史的なデータが利用できるラットによる 14-91 日反復経口投与毒性試験において、被験物質は混餌か強制経口により投与できる。この試験で用いられる最低摂取量は、ヒトの推定平均摂取量の少なくとも 100 倍（TOS ベース）でなければならない。</p>	<p>御指摘の Pariza & Johnson (2001) の報告の中の微生物由来酵素製剤の安全性評価のための決定樹において NOAEL 等について述べられている箇所は遺伝子組換え微生物を用いて生産された酵素製剤に係る間（「3b」）の脚注の一部（「i」及び「j」）と推察されます。この間の別の脚注「g」においては、「確立されたデータベースを踏まえると経口投与で活性のある微生物毒素類は急性毒でもあることが示唆されていることから、NOAEL は脚注 i の短期強制経口投与/混餌試験から得られる。」とあり、この考え方から御指摘の脚注「j」において「この試験により、経口毒性を有する既知の微生物毒素に関連する毒性が検出される。」とされているものと推察されます。Pariza & Johnson (2001) の報告では、こうした前提の下で「NOAEL は、標準法を用いて算出されたヒトの摂取量に対し、少なくとも 100 倍の安全マージンが与えられなければならない。」とされているものと考えます。他方、本品目は食経験のない微生物を基原とした生産菌株を利用して生産され、それが使用された食品中から最終的に取り除かれないものでもあることから、Pariza & Johnson (2001) のいう「確立されたデータベース」においては、本品目中の未知の微生物毒素等によるリスクについて完全に否定することは困難と考えます。</p> <p>JECFA で参照されている「食品添加物の安全性評価の原則」（1987）の付録 III「食品加工に用いる酵素製剤の評価の指針」では、それほどよく知られていない微生物から得られたものであって、食品に直接加えるが、取り除かれない酵素製剤については、食品中に存在する酵素製品レベルが安全であることを確実にするため、ADI が設定されるべきであるとされています。ちなみに SCF のガイドライン（1991）においても「適切な場合には、げっ歯類を用いた亜慢性試験における NOEL に基づき、適切な安全係数をもって ADI の割当てを行う。」とされています。なお、本品目についての米国 FDA に対する GRAS 物質届出においても ADI が算出されています。</p>

<p>この試験により、既知の経口毒性を有する微生物毒素に伴う毒性が検出される。NOAELは、標準的方法 (Klaassen, 1996; Lehman and Fitzhugh, 1954; ILSI, 1997) を用いて計算されたヒトの摂取量に対し、少なくとも 100 倍の安全マージンが与えられなければならない。”²⁾</p> <p>b) JECFA は、その食品加工で用いられる酵素剤の一般規格及び考察 (General Specifications and Considerations for Enzyme Preparations Used in Food Processing (2006))³⁾において、酵素の評価として Pariza と Johnson を引用しているが、同様に Scientific Committee on Food (SCF) を引用している。SCF は、食品用酵素の評価において、次の試験が行われるべきであると結論している。</p> <p>微生物由来酵素剤に対して、次の試験が通常要求される；</p> <p>a) げっ歯類に対する 90 日間経口投与毒性試験</p> <p>b) 2 種の変異原性試験</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 細菌による遺伝子突然変異試験 2. 染色体異常試験⁴⁾ <p>一般に酵素は毒性が非常に低く、その使用目的に従って使う限りにおいては、健康危害を起ささない物質であると JECFA は考えている。それ故に、数値的な ADI が必要とは考えられない。このことは、JECFA では次のように表現されている；</p> <p>“特定用途で使用され、又優良製造規範 (good manufacturing practice) に従って使用されるとき、ADI は特定されない。”⁵⁾</p> <p>この扱い方に従えば、JECFA が評価した 74 の酵素に対して、安全マージンに係らず、ADI が割り当てられたものはない。⁶⁾</p> <p>II. 食品への使用の歴史の欠如が ADI 設定を正当化するものではない</p> <p>上記 I. で述べたように、確立された</p>	<p>JECFAにおいては、例えば1987年に <i>Aspergillus niger</i> を利用して生産されたアミログルコシダーゼ類、β-グルカナナーゼ、ヘミセルラーゼ及びペクチナーゼについてADIが特定されています (その後、食経験の実態等を踏まえて再検討がなされ、「ADIを特定しない。」に変更されています。)</p> <p>ADIの特定については、本品目は食経験のない微生物を基原とした生産菌株を利用して生産されるものであること、及びそれが使用された食品中から最終的に取り除かれないものであることを勘案すると13週間反復経口投与毒性試験におけるNOAELと推定一日摂取量との間に適切な安全マージン (評価指針第7の1(3)②の「情報が不十分な場合」に該当し、追加の安全係数10を用いて1,000) が確保されていないと判断し、必要との結論に至りました。</p> <p>添加物の安全性評価においては、例えば一日摂取量の推計はその国々の実態によって異なる結果となり得ることから、我が国における結果と諸外国における結果とは必ずしも同一のものとはならないことがあり得ると考えます。</p>
--	---

科学的方法が、基原に関係しない食品用酵素の安全性評価のために開発されてきた。これらの手法が国際的な科学団体（JECFA、及び米国 FDA）により一般的に認められてきた。プロテイングルタミナーゼの安全性評価はこれら一般的に認められた手法に従って進められ、その目的とする用途において本酵素は安全であることが示された。⁷⁾

加えて、*Chryseobacterium proteolyticum* 9670 株を利用して生産されたプロテイングルタミナーゼは、日本において食品の製造に使用されたことはなかったが、米国 FDA により評価され、米国において 2008 年から流通している。⁸⁾ FDA は ADI を特定することを要求しなかったし、我々はプロテイングルタミナーゼの使用に関する如何なる副作用報告も知らない。

III. 最終食品中で酵素が存在することが ADI 設定を正当化するものではない

最終食品から酵素が除かれないことが ADI 採用を正当化するものではない。なぜならば、本酵素は安全であることが示されており、除去することは要求されていない。事実上加工助剤として使用される全ての酵素と同様に、目的とする結果を得るための触媒的能力は非常に少量の酵素の使用しか必要としない。プロテイングルタミナーゼの場合は、触媒する成分の重量当たりわずか 0.09%～0.49%しか必要としない。酵素は残存するものの、不活性化され、熱処理により分解される。

IV. 結論

以上にて議論しましたように、いかなる食品用酵素も、その基原に係らず、全ての国際的に認められた基準に合致して食品中での使用が安全であると示された時点で、ADI は設定すべきではありません。そこで私たちは、プロテイングルタミナーゼに要求された ADI を撤回することを謹んで食品安全委員会に要望します。JECFA 及び国際的科学的な合意に従えば、ADI は特定しないとする

	のが適切な決定です。	
--	------------	--

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
53	<p>評価書案によれば、本品（プロテイングルタミナーゼ）は、毒性に関して、遺伝毒性、反復投与毒性、アレルギー性の観点から評価され、それぞれ、本品に遺伝毒性はない、本品の最高用量においても被験物質の投与に関連した影響はみられない、アレルギー性の懸念は低いと評価されています（評価書案 p16-21 及び p23-24）。このように、純粋に科学的見地からみて、本品の性質が十分に解明され、その安全性に対する懸念が低いと評価されながら、許容一日摂取量（ADI）を特定すると結論することには合理性がないと考えます。</p> <p>また、実用的観点から、本品に ADI が特定され使用基準が設定された場合、加工助剤として使用された本品は食品には表示されないことから使用基準への適合が確認できないこと、及び ADI が推定一日摂取量（EDI）を大きく下回っており有効な量で使用できない可能性があることから、実質的には本品を使用できない事態が予想されます。さらに、本品は既に欧米において使用基準なく認可されており、日本において使用基準が設定された場合、欧米で本品を使用し製造された食品が輸入される場合に混乱が予想されます。</p> <p>まず、科学的見地からの意見を述べさせていただきます。貴委員会で ADI の特定が妥当と判断された理由として、（1）安全マージンが 1,000 を下回ること、（2）食経験のない微生物を基原とした生産菌株を利用して生産されること、（3）本品が食品中から最終的に取り除かれないこと、を挙げられております（評価書案 p24）。これらについて、以下の通り意見を述べさせていただきます。</p> <p>（1）「安全マージンが 1000 を下回ること」について</p> <p>① 安全係数 1000 を要求することに妥当性がありません。</p> <p>我が国を含む国際的な酵素に関連するガイドライン及び要求される毒性試験を以下に示します。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・「添加物に関する食品健康影響評価指針（食品安全委員会 2010 年 5 月）」によれば、酵素が消化管内で分解して 	<p>御指摘の「JECFA の食品用酵素の一般規格ガイドライン」については、酵素製剤の安全性評価に関するものではなく、酵素製剤の成分規格等に関するものであると推察されます。さらに、その中で御指摘の Pariza & Johnson の論文については、それが微生物由来の酵素製剤の安全性評価のための決定樹を提案しているという事実のみが紹介されているに過ぎません。したがって、「安全マージン 100 が国際標準」とされる根拠を御指摘の資料の中で見いだすことはできません。</p> <p>御指摘の Pariza & Johnson (2001) の報告の中の微生物由来酵素製剤の安全性評価のための決定樹において NOAEL 等について述べられている箇所は遺伝子組換え微生物を用いて生産された酵素製剤に係る間（「3b」）の脚注の一部（「j」及び「j」）と推察されます。この間の別の脚注「g」においては、「確立されたデータベースを踏まえると経口投与で活性のある微生物毒素類は急性毒でもあることが示唆されていることから、NOAEL は脚注 i の短期強制経口投与/混餌試験から得られる。」とあり、この考え方から御指摘の脚注「j」において「この試験により、経口毒性を有する既知の微生物毒素に関連する毒性が検出される。」とされているものと推察されます。Pariza & Johnson (2001) の報告では、こうした前提の下で「NOAEL は、標準法を用いて算出されたヒトの摂取量に対し、少なくとも 100 倍の安全マージンが与えられなければならない。」とされているものと考えます。他方、本品目は食経験のない微生物を基原とした生産菌株を利用して生産され、それが使用された食品中から最終的に取り除かれないものでもあることから、Pariza & Johnson (2001) のいう「確立されたデータベース」においては、本品目中の未知の微生物毒素等によるリスクについて完全に否定することは困難と考えます。</p> <p>JECFA で参照されている「食品添加物の安全性評価の原則」（1987）の付録 III 「食品加工に用いる酵素製剤の評価の指針」では、それほどよく知られていな</p>

<p>食品常在成分になることが科学的に明らかである場合は、試験の一部について省略することができるとされ、毒性試験は、90日間反復投与毒性試験、遺伝毒性試験及びアレルギー性試験で良いとされている（添付資料1）。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針（厚生省 1996年8月）」によれば、食品添加物が食品常在成分になることが科学的に明らかである場合には、毒性に関する試験としてげっ歯類の28日間反復投与毒性試験（又は90日間反復投与毒性試験）及び変異原性試験を行うことが望ましいとされている（添付資料2）。 ・欧州のリスク評価機関である食品科学委員会（SCF）や欧州食品安全機関（EFSA）の酵素のガイドラインにおいても毒性試験として要求されているのは、90日間反復投与毒性試験及び変異原性試験である（添付資料3、4）。 ・FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）の食品用酵素の一般規格の中で安全性評価を行う上で考慮すべきとして引用されている Pariza & Johnson の論文によれば、経口で毒性を示す微生物の毒素は急性毒性物質でもあることから、酵素に限定した場合、無毒性量（NOAEL）は短期（14-91日）の強制経口投与又は混餌投与毒性試験より求めることができるとし、NOAELはヒトの摂取量に対し少なくとも100倍以上であるべきとされている（添付資料5、6）。 <p>以上の通り、酵素の場合、我が国でも海外でも、また JECFA においても反復投与毒性試験は90日間が標準であり、JECFAでは安全係数の基準を100としております。今回のように酵素の90日間反復投与毒性試験の結果に対して、投与期間が短いことを理由に安全係数1,000を用いるという考え方は国際的にも妥当性がないと考えます。</p> <p>さらに、貴委員会の指針においては、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は、反復投与毒性試験の期間は90日間で良いとされております。それにも</p>	<p>い微生物から得られたものであって、食品に直接加えるが、取り除かれない酵素製剤については、食品中に存在する酵素製品レベルが安全であることを確実にするため、ADIが設定されるべきであるとされています。ちなみにSCFのガイドライン（1991）においても「適切な場合には、げっ歯類を用いた亜慢性試験におけるNOELに基づき、適切な安全係数をもってADIの割当てを行う。」とされています。なお、本品目についての米国FDAに対するGRAS物質届出においてもADIが算出されています。</p> <p>JECFAにおいては、例えば1987年に <i>Aspergillus niger</i> を利用して生産されたアミログルコシダーゼ類、β-グルカナナーゼ、ヘミセルラーゼ及びペクチナーゼについてADIが特定されています（その後、食経験の実態等を踏まえて再検討がなされ、「ADIを特定しない。」に変更されています。）。</p> <p>評価指針では、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には、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（90日間反復投与毒性試験（げっ歯類）、遺伝毒性試験及びアレルギー性試験）については添付することとしています。しかしながらこのことをもって90日間反復投与毒性試験において得られたNOAELに係る安全マージンが常に100（種差10、個体差10）に限定されるものではなく、ケースバイケースの判断の余地があるものと考えます。</p> <p>適切に管理された本品目の生産菌株には本品目の添加物としての摂取において問題となるような病原性及び毒素産生性の懸念はなく、本品目に遺伝毒性はなく、本品目が添加物として適切に製造・使用され、添加物として摂取される限りにおいてはアレルギー性の懸念は低いとしたことについては御指摘のとおりですが、ADIの特定については、本品目は食経験のない微生物を基原とした生産菌株を利用して生産されるものであること、及びそれが使用された食品中から最終的に取り除かれないものであることを勘案すると13週間反復経口投与毒性試験におけるNOAELと推定</p>
--	--

関わらず、評価において毒性試験が短期であることを理由に安全係数 1000 を用いることには矛盾があると考えます。

また、上記の貴委員会の指針では、NOAEL の決定にあたっては、「毒性試験においては、最高用量は毒性が認められる用量、最低用量は何ら毒性影響が認められない用量とし、かつ、用量反応関係が見られるように各用量段階を設定すべきである」、「強制投与の場合には、通常、技術的に投与できる最大量又は 1,000 mg/kg 体重/で何ら毒性影響が認められないときは、それ以上の投与量で実施する必要はない」とされています（添付資料 1）。

本品の場合は、技術的に投与できる最大量（2,538 mg/kg 体重/日）でも被験物質による影響は認められておりません（評価書案 p17）。本来、NOAEL は上述のような用量反応関係の存在下において毒性が見られない最高用量であるべきであり、本品の場合は、本来の意味での NOAEL ではなく「NOAEL は最高用量を超える」と判断すべきと考えられます。このようなケースに安全係数 1000 を用いる妥当性はありません。

② 国際的な食品添加物酵素の評価と整合性はありません。

JECFA においては、現在までに多くの酵素が評価されてきておりますが、安全マージンの如何に係らず、評価を受けた酵素で ADI を特定すべきと判断されたものはありません（添付資料 7）。一方、本品においては、下記に述べるように過大すぎる EDI を用いて算出しても、安全係数は 400 であり、国際基準の安全マージン 100 を十分に上回っているにも係らず ADI を特定すべきとされています。

③ 本品の EDI が過大に評価されています。

評価書案では、EDI は、「使用食品(群)摂取ベース（評価書案 別紙 3）」と「使用食品たん白質素材生産量ベース（評価書案 別紙 4）」の和である 0.224

一日摂取量との間に適切な安全マージン（評価指針第7の1（3）②の「情報が不十分な場合」に該当し、追加の安全係数10を用いて1,000）が確保されていないと判断し、必要との結論に至りました。

御指摘のコーングルテンへの使用に係る摂取量推計については、指定等要請者が提出した資料において同様の推計がなされているものであり、安全性評価を行う上では当該推計を考慮せざるを得ません。

大量摂取者を勘案した摂取量推計を行う場合、一般的には95パーセントイル以上の値が用いられると考えます。審議結果（案）で参照された平成18年国民健康・栄養調査報告との比較のため、同報告中のたん白質摂取量95パーセントイル値（全年齢男女）110.8 g/人/日を基に、「添付資料10」で用いられている、本品目の対たん白質添加率0.09%を用いると、本品目の推定一日摂取量は、 $110.8 \text{ g/人/日} \times 0.09\% \times 4.6\% \text{TOS} \div \text{体重} 50\text{kg} = 0.092 \text{ mgTOS/kg体重/日}$ と算出されます。比較対象とすべき使用食品（群）摂取量ベースでの本品目の推定一日摂取量0.062 mgTOS/kg体重/日（審議結果（案）別紙3参照）はその約67%にとどまっていることから、この別紙3の数値は決して極端な過大推計ではないものと考えます。一方、指定等要請者による、本品目の対食品たん白質素材添加率2.0%を用いると、本品目の推定一日摂取量は 2.0 mgTOS/kg体重/日 と算出され、比較対象とすべき使用食品たん白質素材生産量ベースでの本品目の推定一日摂取量0.162 mgTOS/kg体重/日（審議結果（案）別紙4参照）はその約8%にとどまっていることから、たん白質素材をそのまま摂取する割合は低いことを勘案しても、この別紙4の数値も極端な過大推計ではないものと考えます。

今後ともその時点において到達されている水準の科学的知見に基づいて、客観的かつ中立公正な審議に努めてまいります。

リスク管理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。

mgTOS/kg 体重/日が用いられています (評価書案 p22)。これは安全側に立って過少な推計とならないように取られた措置ですが、なおそれでも、別紙 3 に掲げられた各固形食品への実際の添加率の内、最大である 0.02% (飲料は 0.001%) を一律に採用したこと、別紙 4 におけるたん白質素材には飼料用に使用されるものも含まれており、特に全体の 71%を占めるコーングルテンは、現状では食品用途ではほとんど使用されていないこと (添付資料 8) から過大に評価され過ぎていると考えられます。

EDI が過大に評価され過ぎていることを裏付けるために、別の観点から次のように本品の EDI を算出しました。最新の平成 20 年国民健康・栄養調査報告のヒト 1 人 1 日当たりのたん白質摂取量の平均値及び標準偏差から、たん白質摂取量の 90 パーセンタイルを推定したところ 98.5 g となりました。この値を用いて計算すると本品の EDI は 0.0814 mgTOS/kg 体重/日と算出されました。あらゆる食品に由来するたん白質に対し本品が使用されたと仮定し計算しても、この値は今回の評価に用いられた EDI 0.224 mgTOS/kg 体重/日の約 1/3 であり、今回の EDI が過大に評価され過ぎていることがわかります。ちなみに、0.0814 mgTOS/kg 体重/日を使用したときの安全マージンは 1140 と算出されます。(添付資料 9、10)。

以上のことから、「安全マージンが 1000 を下回ること」には国際整合性がなく、我が国の指針からも整合性がありません。また安全マージンを算出するための EDI も過剰に設定されていると言えます。

(2) 「食経験のない微生物を基原とした生産菌株を利用して生産されること」について

本品は、生産菌に由来する成分と製造工程中で使用される食品素材で構成されております。生産菌由来成分は UF 膜で低分子物質が除かれ、高分子物質はイオン交換クロマトで除かれた高度に精製されたものであり、実質的に有効成分

の酵素たん白質であるプロテイングルタミナーゼのみです（純度 99.99%以上^注）。また、プロテイングルタミナーゼは消化管内で分解して食品常在成分となることが科学的に証明されております。さらに、数 $\mu\text{g/g}$ のレベルの夾雑たん白質は体内には吸収されず糞便中に排泄されることが科学的に証明されております（評価書案 p14-16 および p20-21）。

また、本品の生産菌については後述の種々の試験および調査によって完全にその安全性が証明されております。即ち、生産菌株並びにその培養液の上清及び菌体破碎後上清の静脈内投与試験及び経口投与試験において、死亡例、体重推移の異常、生残菌は認められず、病理所見においても対照とした食経験のある細菌（乳酸菌）での結果に比べより軽度でした。また、生産菌株培養液上清及び生産菌株培養液菌体破碎後上清中には毒性を発揮しうるような量のエンドトキシン（リポポリサッカライド）活性も検出されませんでした。さらに、生産菌の属する近縁属に範囲を拡大した文献調査の結果からも、本生産菌株を含む類縁菌においてトキシン生産性に関する報告はありませんでした。これらのことから、生産菌は非病原性、非毒素産生性であると評価されています（評価書案 p11-14 および p23）。また、生産菌は本品の製造工程中（除菌工程）で完全に除去され、本品には移行しません。

よって、本品の生産菌は安全であること、生産菌に由来する成分はすべて明らかとなっており、未知の物質はないこと、その成分であるプロテイングルタミナーゼおよび夾雑たん白質には安全性に懸念がないことから、「食経験のない微生物を基原とした生産菌株を利用して生産されること」は、科学的見地から見て本品の ADI 設定の理由として妥当ではないと考えます。

注：本品のたん白質含量は 3.8% (38,000 ppm) であり、改良法による本品の夾雑たん白質含量は 0.4~3.6 ppm であった。従って改良法による本品中のたん白質に対するプロテイングルタミナーゼの純度は 99.99%以上 ($37996.4/38000 \times 100 = 99.99052$) となる。（評価書案

p8)

(3)「本品が食品中から最終的に取り除かれないこと」について

上述の通り、本品は食品素材とプロテイングルタミナーゼおよび極微量の夾雑たん白質で構成され、そのすべての成分は明らかとなっており未知な物質はありません。また、有効成分であるプロテイングルタミナーゼは消化管内で分解して食品常在成分となり、夾雑たん白質は体内には吸収されず糞便中に排泄されます。これらのことから、食品中に本品が残存しても何ら安全性に関する懸念を引き起こすことはなく、「本品が食品中から最終的に取り除かれないこと」は、本品の ADI 設定の理由として適切ではないと考えます。

結論としまして、本品の安全性を科学的かつ国際的に評価すれば、本品が添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えられ、ADI を特定する必要はないと判断されるべきものと考えます。

次に、実用的な観点から意見を述べさせていただきます。一般に、貴委員会において審査された食品添加物に ADI が特定された場合、厚生労働省において使用基準の設定が検討されることとなります。このような場合、次のような問題が発生することが想定されます。

1) 本品を含む大部分の酵素は、食品又は食品素材の加工において加工助剤として使用され、最終食品中では機能を発揮しないため、これらの食品や食品素材に対して酵素の表示はなされません。このような酵素に使用基準が設定された場合、食品素材を原料とする最終食品のメーカーは、それら食品素材に本品が使用されているか否か及び使用されているならその使用量を表示のみから把握することができません。また、使用されている場合、酵素は不活化しており、他のたん白質と同じ食品常在成分となっていることから定量も困難です。従って、メーカーは最終食品での酵素の使用基準

への適合性の確認が困難です。

また、今回の評価において、本品の ADI は安全係数 1,000 によって 0.093 mgTOS/kg 体重/日とされており、これは十分な効果を示す食品及び食品素材への使用量を基に算出された EDI (0.224 mgTOS/kg 体重/日) を大きく下回っています。即ち、今後 ADI を基に設定される使用基準内での使用量は、各食品及び食品素材に対し十分な効果が得られないものとなる可能性が高いことを意味しております。使用基準違反を問われる可能性があり、また、十分な効果が期待できない可能性のある食品添加物は、食品工業において実質的には使用できないと判断される恐れが非常に高いと思われます。

2) 本品はアメリカ及びフランスで使用基準なしで使用が認可され、既に欧米において販売が開始されており、今後、当該地域から本品を用いた加工食品等が日本に輸入されることが想定されます。しかしながら、日本において本品に使用基準が設定された場合、使用基準なしで製造された加工食品等の輸入の際にその規制の違いにより輸入できない等の問題が発生し、貿易障壁となることが懸念されます。

最後に、酵素に使用基準が設定されるということは、国際的に見てもないことであり、今回のような評価が今後の日本の酵素の標準的な考え方となることを強く懸念しております。

ADI 特定について再検討を切にお願い申し上げます。