

## 複数の御意見・情報に共通する御指摘等への回答（案）

### **A** リスク管理機関に係る御指摘について

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。

### **B** 外国の評価結果と異なるとの御指摘について

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。

### **C** 審議の客観性・中立公正性について

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。

### **D** 酵素について ADI を特定すべきではないとの御指摘について

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。

### **E** 酵素について ADI が特定されたことはないとの指摘、食経験のない生産菌株・食品から除去されないことをもって ADI を特定することの妥当性について

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。

### **F** ADI を特定することとし、安全マージン（ADI 特定に当たっての安全係数）を 1,000 とした理由について

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。

### **G** JECFA では酵素について ADI が特定されたことはないとの御指摘について

JECFA においては、例えば 1987 年に *Aspergillus niger* を利用して生産されたアミログ

ルコシダーゼ類、 $\beta$ -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。）。

#### **H**生産菌株の安全性、遺伝毒性、アレルゲン性に問題はないとの御指摘について

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ゲン性の懸念は低く、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、

#### **I**評価指針で 90 日間反復投与毒性試験が要求されている一方で、安全マージン 1,000 を要求することの妥当性について

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ゲン性試験）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。

#### **J**専門調査会での ADI 特定に係る審議が不十分との御指摘について

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。

#### **K**酵素の安全マージンの国際標準は 100 であるとの御指摘について

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。

#### **L**Pariza & Johnson (2001) の決定樹では微生物由来酵素製剤に求められる安全マージンは最低 100 とされているとの御指摘について

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問（「3b」）の脚注の一部（「i」及び「j」）と推察されます。この問の別の脚注「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「i」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。