

食 品 安 全 委 員 会 添 加 物 専 門 調 査 会

第 103 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 24 年 1 月 27 日（金） 13：59～17：13

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) *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ついて

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

今井田座長、伊藤専門委員、梅村専門委員、江馬専門委員、久保田専門委員、
塚本専門委員、頭金専門委員、中江専門委員、森田専門委員、山添専門委員、
山田専門委員

(食品安全委員会委員)

小泉委員長、熊谷委員、長尾委員、廣瀬委員

(事務局)

栗本事務局長、本郷事務局次長、坂本評価課長、前田評価調整官、角井課長補佐、
中矢係長、伊藤係員、藤田技術参与

5. 配布資料

資料 1-1 *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（案）

資料 1-2 複数の御意見・情報に共通する御指摘等への回答（案）

参考資料 1-1 添加物評価書「*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」（案）

参考資料 1-2 食品安全委員会（2010）：添加物に関する食品健康影響評価指針

参考資料 1-3 IPCS/JECFA（1987）：食品添加物の安全性評価の原則（抄）
（食品加工に用いる酵素製剤の評価の指針）

参考資料 1-4 SCF（1991）：食品用酵素提案のための資料に関する指針

参考資料 1-5 JECFA（1987）：WHO-FAS22（抄）（*A.niger* 由来酵素群に

ついでの評価結果)

6. 議事内容

○今井田座長 若干定刻より早いようですけれども、皆さんおそろいようですので始めましょうか。よろしいですね。

では、ただ今から第 103 回添加物専門調査会を開催いたします。

先生方には御多忙中のところ御出席いただきまして、まことにありがとうございます。

本日は、11 名の専門委員に御出席いただいております。石塚専門委員と、それから三森専門委員は所用により御欠席との連絡をいただいております。また、食品安全委員会からも委員の先生方に出席いただいております。

お手元に第 103 回添加物専門調査会議事次第を配布しておりますので、御覧いただきたいと思います。

それでは、議事に入ります前に、事務局より資料の確認をお願いいたします。

○角井課長補佐 資料の確認という御指示でございますけれども、僭越ですが、その前に事務局で人事異動がございまして、1 月 16 日付で事務局次長が中島から本郷に代わりましたことを報告させていただきます。本郷次長より一言ごあいさつさせていただきます。

○本郷事務局次長 本郷でございます。よろしくお願いいたします。

○角井課長補佐 それでは、資料の御確認をお願いいたします。

机上に配布されておりますけれども、議事次第、座席表、専門委員名簿に続きまして、議事次第の「4. 配布資料」に一覧が書かれておりますので、適宜御参照いただければと思いますけれども、資料 1-1「*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（案）」、資料 1-2「複数の御意見・情報に共通する御指摘等への回答（案）」、参考資料 1-1「添加物評価書「*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」（案）」、参考資料 1-2「食品安全委員会（2010）：添加物に関する食品健康影響評価指針」、参考資料 1-3「IPCS/JECFA（1987）：食品添加物の安全性評価の原則（抄）（食品加工に用いる酵素製剤の評価の指針）」、参考資料 1-4「SCF（1991）：食品用酵素提案のための資料に関する指針」、参考資料 1-5「JECFA（1987）：WHO－FAS22（抄）（*A.niger* 由来酵素群についての評価結果）」でございます。

資料の過不足等ございましたら、事務局担当に随時御指示いただければと思います。なお、以上申し上げました資料等以外で専門委員等のお手元にあるものにつきましては、大部になりますこと等から傍聴の方にはお配りしておりません。調査審議中に引用されたもので公表のものにつきましては、専門調査会終了後、事務局で閲覧できるようにしておりますので、傍聴の方の中で必要とされる方は、この専門調査会終了後に事務局担当までお申し出いただければと思います。

以上でございます。

○今井田座長　ありがとうございます。

それでは、早速議事（1）に入りたいと思います。「*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ついて」でございます。本件につきましては昨年の第 99 回会合で本専門調査会として審議結果の案を取りまとめまして食品安全委員会に報告しまして、いわゆるパブリックコメントの募集を行ったところです。その結果御意見が提出されておりまして、そのことは各先生方のほうでも既に御覧いただいているところでございます。今般、事務局のほうに、各先生方に御覧いただいた回答案を配布してもらいました。本専門調査会としての回答を取りまとめるべくこれから審議したいと思いますので、よろしくお願いいたします。

いささか大部になりますので、まずは全体について見渡しまして、その後に個別の御意見、それから情報について検討していきたいと思います。

では、まず事務局のほうから回答案の全容について説明をお願いしますでしょうか。

○角井課長補佐　資料 1-1 をお出しいただければと思います。

ちょっと厚めの資料ですけれども、表題が「*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（案）」ということでございます。先ほど座長のほうから御紹介がありましたとおり、本審議結果（案）につきまして平成 23 年 10 月 20 日から平成 23 年 11 月 18 日までの期間に、いわゆるパブリックコメントの募集が行われておりまして、提出方法、インターネット、ファックス等によりまして、結果 53 通の御意見・情報が寄せられてございます。各御意見・情報につきましては、以下書いてあるとおりでございますけれども、いささか量が多いものでございますので、全体につきまして共通するような御指摘等も多くございましたことから、それらにつきましてまとめたものを別途資料 1-2 として用意しているところでございます。ですので、全容につきましてはこの資料 1-2 を基に概要説明させていただきたいと思います。

資料 1-2「複数の御意見・情報に共通する御指摘等への回答（案）」という表題のものでございます。

御覧いただきますとおわかりのように、「A」から「L」まで合計 12 の類型に、おおよそ共通するような御指摘等が集約されるということでございまして、これらをこのように整理していただいたところでございます。

では、各御意見・情報につきましての回答案を説明させていただきたいと思います。

まずは「A」でございますが、「リスク管理機関に係る御指摘について」ということで、「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。」という御回答案でございます。

「B」でございますが、「外国の評価結果と異なるとの御指摘について」です。「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。」という御回答案でございます。

「C」、「審議の客観性・中立公正性について」ですが、「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。」という御回答案でございます。

「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」です。「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。」という御回答案です。

「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」についてです。

「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。」という御回答案。

「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」です。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。」という御回答案。

ちょっと飛ばしてしまいましたけれども、「E」の御回答案で、JECFA のガイドラインと SCF のガイドラインにつきましては、本日、参考資料 1-3、それから参考資料 1-4 として配布させていただいてございます。参考資料 1-3 を御覧いただければと思いますけれども、こちらは 1987 年の JECFA の食品添加物の安全性評価の原則の ANNEX III でございます。

ちょっと英語で恐縮ですけれども、上から 3 行目に「ANNEX III. GUIDELINES FOR THE EVALUATION OF VARIOUS GROUPS OF FOOD ADDITIVES AND CONTAMINANTS」とございます。「1.」のところに「(a)」としまして、「(i)」、「(ii)」、「(iii)」、「(iv)」、「(v)」というふうにいわれる酵素の分類がなされておりまして、そのうち「(iv)」の分類につきましては、「Enzymes derived

from non-pathogenic microorganisms commonly found as contaminants of foods. These materials are not considered as foods. It is necessary to establish chemical and microbiological specifications and to conduct short-term toxicity studies to ensure the absence of toxicity. Each preparation must be evaluated individually and an ADI must be established.」とございます。

それから「(v)」の分類につきましては、「Enzymes derived from microorganisms that are less well known. These materials also require chemical and microbiological specifications and more extensive toxicological studies, including a long-term study in a rodent species.」とございます。この「(iv)」と「(v)」のような分類に該当する酵素につきましては、その下に「Safety assessments 〜」とあるパラグラフがございますけれども、その次のページにかけまして、「(i)」から「(iii)」の分類がさらにありまして、そのうちの「(i)」で「Enzyme preparations added directly to food but not removed.」というものにつきましては、この 2 ページのほうを御覧いただければと思いますが、3 行目、「For (i) above, an ADI should be established to ensure that levels of the enzyme product present in food are safe.」というふうに記載されているところがございます、このあたりを引用して先ほどの E の御回答案の前段が作成されているというところでございます。

それから、SCF のガイドラインに関しましては、参考資料 1-4 をお出しいただければと思いますけれども、これは手書きの 13 ページ、一番最後から 2 番目のページでございますけれども、冒頭に「Evaluation of safety in use」とありまして、ここに「On the basis of technological and toxicological data submitted, the Committee will ascertain the safety in use of the enzyme preparation. This may be done either by defining the acceptable conditions of use or, when appropriate, by allocating an acceptable daily intake for a specified enzyme preparation based on the no-observed-effect-level in the sub-chronic rodent study with the application of a suitable safety factor.」と記載されておりまして、ここを引用して御回答案が用意されているところでございます。

以上、御参考まででございます。

資料 1-2 のほうに戻らせていただきまして、「G」でございます。「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」でございます。「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、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。）。」。

これにつきましては、参考資料 1-5 をお出しいただければと思います。これは WHO のまとめている Food Additives Series 第 22 巻に収載されている JECFA の評価結果のモノグラフでございます。

手書きの 2 ページのほうを見ていただきますと、ちょっとラインを引いてありますけれども、真ん中よりちょっと下のところに 1987 年 2 月 16 日から 25 日にジュネーブで開催された会合であるということが記載されております。

手書きの 5 ページのほうにいていただきますと、ラインを引いてあるところが 3 か所ございまして、まず、一番上でございますが、「the Committee reaffirmed those principles, which have been consolidated in Annex III of "Principles for the Safety Assessment of Food Additives and Contaminants in Food"」とございまして、これが先ほど御紹介いたしました JECFA の安全性評価の原則のことでございます。

ここで評価対象としたものが「Class III」、「Class IV」、「Class V」に分類されるというふうに書いておりまして、そのうち「Class IV」に分類されることとされました「*Aspergillus niger* ～」についての評価結果を次のページ以降に添付させていただいてございます。

一番最後のページ、手書きの 14 ページの一番最後でございますけれども、「EVALUATION」という項目がありまして、「Level causing no toxicological effect」、「All enzyme preparations tested showed no-observed-effect levels greater than 100 mg TOS/kg b.w./day in 90-day studies in rats.」ということで「Estimate of acceptable daily intake」では「0.1 mg TOS/kg b.w. for each of the enzyme preparations.」という評価がなされておりました、ここを踏まえた記載が御回答案のほうでなされているというところでございます。

それでは、資料 1-2 のほうに戻っていただきまして、「H」でございます。「生産菌株の安全性、遺伝毒性、アレルギー性に問題はないとの御指摘について」です。「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、」と、事実関係についての御回答案でございます。

「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」でございます。「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。」という御回答案です。

「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」です。「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。」という御回答案です。

ちょっと説明が前後してしまいましたけれども、今日の参考資料 1-2 として「添加物に関する食品健康影響評価指針」を御用意していますので、御参考にしていただければと思います。

資料 1-2 のほうに戻りますけれども、「K」でございます。「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」です。「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出すことはできません。」という御回答案です。

「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」です。「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 等について延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。」。これについてはフルの文献となりますことから、参考資料にはできなかったのですが、お手持ち参考資料 1-2 として先生方のお手元にはお配りさせていただいております。いろいろとこのジャーナルに基づきましてコメントをいただいているところでございます。今申し上げた箇所は「9/14」ページとあるところですが、原著でいきますと 181 ページでございます。その中で非常に小さな字で恐縮ですが、中ほどに「j」という脚注、「We consider two animal toxicity tests ～」と始まっている少し長いパラグラフがございます。それから、「j」というのはその次に「The NOAEL should provide at least a 100-fold margin of safety for human consumption, calculated using standard methods ～.」と書いてあるところでございます。

資料 1-2 のほうに戻りまして、「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。」。この具体的な箇所ですけれども、今、お手持ちの参考資料 1-2 で見ていただきました「9/14」ページの一番上のほう、原著の 181 ページですけれども、脚注の「g」がございまして、「NOAEL is ～」と始まるパラグラフですけれども、その 4 行

目から「However」という言葉から始まっているセンテンス、「given the established database indicating that microbial toxins that are active via the oral route are also acute toxins, we conclude that in this very limited case, for the purpose of enzyme safety evaluation, a NOAEL can be determined from short-term gavage/feeding tests described in footnote *i*。」と書いてあるところを参照されておりますのと、それから、少し見にくくて申しわけないのですが、先ほど真ん中に「*i*」という脚注があると申し上げましたけれども、「We consider two animal toxicity tests ～」と始まるパラグラフですが、それを 1 つ目のパラグラフといたしますと、4 つ目のパラグラフ、「The second proposed toxicity test ～」と始まるパラグラフですが、その 4 行目の後段から始まるセンテンス、「This test will detect toxicity that would be associated with the known microbial toxins that are active via the oral route.」とあることを基に御回答が記載されているということでございます。

資料 1-2 のほうに戻りまして、途中からですが、**「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。」という御回答になっております。**

おおよそ共通する御指摘等に対する回答は以上のとおりでございますけれども、個別の御指摘等におきましては、その御指摘のところでは出ないものもございます。それらについては後ほど個別に見ていただくとしまして、全体共通するこの 12 の類型の御回答を御紹介させていただきました。

概要は以上でございます。

○今井田座長 ありがとうございます。全部で 53 の御意見、それから情報をいただいているということで、中には共通する質問等もありますので、それらに対する回答としてまとめたものでございます。

それでは、「A」から今説明いただいた「L」のところまでを個別に見ていただきながら審議していきたいと思います。

まず、資料 1-2 を見ていただいて、「A」、「リスク管理機関に係る御指摘について」ということでございます。これは、最終的にどのような規制をするかといった、いわばリスク管理に関する御指摘に関してということでございます。ですので、今回のいわゆるパブコメ募集する対象にはなっていないということですね。そういうものの場合の回答としては、通常このような回答をしているということでございます。事務局、これはいわば決まり文句のようなものと考えてよろしいでしょうか。

○角井課長補佐 はい。

○今井田座長 ありがとうございます。いかがでしょうか、この「A」のリスク管理に関する御指摘への回答としてはこのようにしたいかと思いますが、よろしいですね。

ありがとうございます。

それでは、次の「B」に進みたいと思います。「B」は、外国の評価結果と異なるとの御指摘についてでございます。後ほど個々の質問等に関しましてはそれぞれ見ていきますけれども、本品目に関しましては、米国におきまして FDA に対しまして GRAS 認定の届出がなされていまして、FDA がそれに異議なしとしているというところでございます。それから、フランスにおきましても AFSSA が推定摂取量 0.02 mgTOS/kg 体重/日と、我々が評価しました 0.224 mgTOS/kg 体重/日よりも低く評価しまして、その結果として安全マージンが 2,200 確保されているということから、ADI を特定していないということでございます。このように外国との評価に差があるということについて指摘がなされていますけれども、回答案では、「例えば～」という書き方で摂取量の推計の違いを挙げていますけれども、いかがでしょうか。森田先生、ちょっと御意見をいただけると助かりますが。

○森田専門委員 基本的には評価要請者が提出してきた資料に基づく添加物濃度ということは、我が国においてそういう添加率において使用したいということで出されているのだと思いますから、当然それを用いて摂取量を計算するべきだと思いますし、その点に関してまず海外の評価と違ってくるのは当然だと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。この外国の評価と異なるということに関しまして、全般的に何か御意見ございますか。回答としまして、こういうような形で返そうかと考えておりますが、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。それでは、次の「C」に進みたいと思います。「C」は「審議の客観性・中立公正性について」という項目でございますけれども、これに関しましては、この専門調査会の審議が客観性ですとか中立公正性に疑義があるという指摘があったわけではもちろんございません。指摘の中で、それに答えようとしますと、我々の審議の客観性・中立性に支障をきたしかねないものがある。そうしたものにどう回答するかということでございます。これに関しましても、こういうような質問のときの決まり文句のような形になっているかと思うのですけれども、事務局、どうでしょうか。

○角井課長補佐 そうですね。

○今井田座長 ありがとうございます。いかがでしょうか、この回答に関しまして。

特に御意見がないようでございますので、ではこのような回答の形にしたいかと思えます。御意見があったらよろしく願いいたします。

次、「D」へ進みたいと思います。「D」は酵素に関しては ADI を特定すべきではないという御意見に関してでございます。これに関しましては、酵素は天然物である、食品に類するものであるという理由から、いわゆる化学物質の評価のように ADI を特定すべき

ではない、という御指摘でございます。ただ、酵素であるということをもって直ちに対象外とするものではない、そういう回答案になっておりますが、いかがでしょうか。御意見があったらお願いします。酵素に関しましてはいろいろあるわけでございますし、特に食経験がない酵素というものに関しましてはわからない点もあるわけですので、必ずしも酵素だから ADI を特定しなくていいという結論にはならないのではないかと思います。よろしいでしょうか。

御意見ないようですので、この点に関しましてはこのような回答、答え方でいきたいと思えます。

次、「E」に関してです。ちょっとこれについては意見をいただきたいと思えますけれども、酵素について ADI が特定されたことはないという指摘、それから食経験のない生産菌株、それから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です。これに関しましては、先ほど事務局のほうから説明していただきましたけれども、JECFA のガイドラインでは食経験がないもの、それから食品から除去されないものについて ADI を特定するという規定がございます。それから、SCF のガイドラインでも酵素について場合によっては ADI を割り当てるという規定があるということです。これについては先ほど説明していただきました。参考資料 1-3 が JECFA のガイドライン、それから 1-4 が SCF のガイドラインで、これについての根拠となる資料でございます。

まず、参考資料 1-3。これは JECFA の 1987 年制定のガイドラインということでございます。それで、先ほど説明していただいたとおりですけれども、ANNEX III というところで「Enzyme Preparations Used in Food Processing」の項目、それで 5 つにこれが分類されていて、「(i)」、「(ii)」、「(iii)」、「(iv)」、「(v)」ということです。まず、このドキュメント自体が、1987 年の制定のようですけれども、現在でも用いられているガイドラインであるかどうかという点。JECFA というどうしても梅村先生に意見を求めたいのですけれども、今もこのガイドラインに従って JECFA はやっていると考えてよろしいのでしょうか、梅村先生。

○梅村専門委員 すみません、評価の際に一々ガイドラインに戻っていないので、私はそのところをちょっと確認はしていませんけれども。

○今井田座長 わかりました。ありがとうございます。一応このガイドラインが生きていますとしますと、先ほどの参考資料 1-3 で酵素が 5 つに分類されている。「(i)」、「(ii)」、「(iii)」、「(iv)」、「(v)」ですね。それで、今回我々が審議しております対象は、ここで言う「(v)」に分類されるものに相当すると考えられます。それから、参考資料 1-4 の SCF のガイドライン。これは 1991 年の制定であるということでございます。この「E」は次の「F」にも関連する項目でございますので、もし今御意見があったらいただきたいのですけれども、なければちょっと次の「F」に入って、また詳細に検討したいと思いますが、よろしいですか。もし今御意見ございましたら、どうぞ。

ないようですので「F」のほうに進みますね。

「F」は、ADI を特定するとして、安全マージン（ADI 特定に当たっての安全係数）を 1,000 としたことの理由についてということでございます。このことに関しましては、評価書を見ていただきますか。参考資料 1-1 の評価書をちょっと見ていただいて、これの 23 ページから 24 ページにかけて。ここで食品健康影響評価ということで我々が最終的に評価しております。それで、24 ページの下から 2 つ上の段落ですね。スペースがあいているところですけども、「本専門調査会としては～」とその後からですけども、読みますと、「ラットを用いた 13 週間反復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、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。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の NOAEL 93 mgTOS/kg 体重/日を根拠とし、試験期間が短いことを考慮して安全係数 1,000 で除して得られる 0.093 mgTOS/kg 体重/日を本品目の ADI とした。」ということを我々のこの最終的な結論として、ADI を特定する根拠としたものでございます。

この「F」に対する回答としてはそこにありますように、今言ったことですけども、専門調査会として議論をして、その結果として、安全係数は 10×10 の 100 では不十分ということ、安全マージンも十分に確保されていないということで 1,000 としたということです。この回答案としてはそこにありますような書き方で回答しようかとしております。いかがでしょうか。何か御意見いただければと思いますが。いかがでしょうか。

この点に関しまして、本日御欠席の先生方からのコメントがあったらここでお願いします。三森先生からコメントが来ていたと思いますが、お願いできますか。

○角井課長補佐 この回答案に対してということでは必ずしもなかったのですが、先ほどの資料 1-1、ちょっと分厚いほうの一番最後の 53 番という御意見・情報に対してということで、三森先生から事前にコメントをいただいております。内容を御紹介いたしますと、本品目が食品中から最終的に取り除かれないことを ADI 特定の根拠としたことについて、専門調査会としての考え方を明確に説明すべき。本品目については、食経験のない微生物を生産菌株としていることから、unknown な要素の可能性を否定できないということであれば、それを具体的に明記、追記しておけばよかったのではないかと思います。というわけで、こちらの御回答のほうにも関連するのかなと思われます。

○今井田座長 ありがとうございます。ちょっと書き方が不親切といいますか、不十分で、もう少ししっかりと書き込んでおいたほうがよかったのではないかと思います。三森先生からのコメントでございます。いかがですか。

○廣瀬委員 すみません、1 つ。今の安全係数に係るところなのですけども、NOAEL

というのは少なくとも最高用量で毒性が出ている場合には適切に判断できると思うのです。しかし、ここで行われていた 90 日試験の結果を見ると、最高用量で毒性が出ていないのですよね。ですから、ここで求められている NOAEL というのは、真の NOAEL というよりも見かけの NOAEL であって、真の NOAEL よりもかなり低く出ている可能性があると思うのです。そういう場合にも安全係数を 1,000 要るかどうかというところのディスカッションが少し要るのかなという気がしていますけれども、その辺どうでしょうか。

○今井田座長 ありがとうございます。いかがでしょうか。御指摘のとおり、これは最高用量でも毒性が出ておりませんので、もしもう少し高い用量での毒性試験が可能であったとしたら、もう少し高い値が NOAEL となった可能性はあるかと思います。ただ、提出されている資料での最高用量ではまだ毒性が出ていないということですね。この点に関しまして、いかがでしょうか。江馬先生、お願いします。

○江馬専門委員 実際はそうだと思うのですけれども、出ているデータから判断せざるを得ないので、最高の濃度が NOAEL という判断だと思います。安全係数が 1,000 必要かどうかというのはわかりません。実際のところだれにもわからないですよね。最大 10 ということで従来適用しているということ。要するに試験設定が悪かったのだと思うのですけれども、試験結果を想定して試験設定をすればよかったと思います。ものの純度を考えて試験設定を行えばよかったのではないかと思います。ここで安全係数幾らが適切かというのは判断のしようがないと思います。最大 10 をとるということになったのだらうというふうに解釈をしています。

○今井田座長 ありがとうございます。ほかの先生方はいかがですか。コメントございませんでしょうか。お願いします、山添先生。

○山添専門委員 今、江馬先生おっしゃったように、何も毒性が明確にあるというふうに判断したわけではなかったと思うのです。ただ、得られたデータの最大の用量から見てもということがあるので、本当を言えば何らかの形で少しでも高い用量の試験をある程度していただければ、そういうデータがあれば、多分その用量でも出てこないと考えられれば、判断は、1,000 倍は必要なかったというか、上のデータがあればそれで出ていなければ当然変わってくるわけです。要はこの品目自体の毒性の懸念をするというよりも、ヒトに経験のないものにしたときに、では原則をずらしていいかどうかという前回もあったような議論の問題なので、できればそういうデータがあればそれが望ましいかなと思うのですけれども。

○今井田座長 ありがとうございます。梅村先生、どうぞ。

○梅村専門委員 私も、この評価の際にも少し御意見を申し上げた気がするのですけれども、この NOAEL の根拠が最高用量だったのですが、そこに毒性は出ていないということで、しかし、それを NOAEL にした以上は、その先、食経験のない等々の理由で安全係数を 1,000 にしたことに對しては、私は妥当な結果だったと思います。ただ、この NOAEL が本当にこの物質の NOAEL なのかということを科学的に考えればこの用量が

NOAEL ではないことは明らかです。通常、どこかの用量に毒性が出たらその下が NOAEL なので、そういう意味では正確に言うところの最高用量以上のどこかに NOAEL があるということになるので、もし科学的にそこを見つけられるような何か方策があれば、例えば再実験をすることで真の NOAEL を求めることが妥当な方法ではないかというふうに思います。

○今井田座長 ありがとうございます。先生方、御指摘いただきましたように、もし提出されている資料よりも高い用量での試験データがあれば、この NOAEL の設定の用量が変わるわけです。そうしますと、当然のことながら安全マージン、今の状態のままですと約 400 ですが、毒性の値がもう少し高いところでの評価が可能となれば、その安全マージンの値も変わってきます。そうしますと、その ADI を特定する必要があるかないかという議論も変わってくるということになると思うのです。

今、梅村先生から意見が出たのですけれども、ほかの先生方、いかがですかね。技術的にこれよりも高い用量が可能かどうかという問題もあるかと思うのですけれども、その点を含めて、例えば事務局のほうからそういう高い用量での、純度を高めたと言ったらいいのですかね、毒性の評価を行うことが可能かどうかという点に関して、ちょっと確認してもらおうということは可能ですか。

○角井課長補佐 御指示とあれば厚労省を通じて申請者のほうにその可能性について何らかの照会をするということは可能かと事務局担当としては思います。

○今井田座長 ありがとうございます。いかがでしょうかね。そういう方向ではと思うのですけれども、何か先生方、梅村先生、どうぞ。

○梅村専門委員 ただ、この反復投与毒性試験、NOAEL の根拠としたこの試験の最高用量の設定根拠というのは、原液というか製剤の使える最高濃度だったというふうに記憶していますが、もしこれ以上ということになりますと、何かこの製剤と少し離れた形の例えば濃縮したようなものとなると思います。つまり製剤としての試験はもうこれ以上の用量ではできないとなれば、本来の製剤の評価としてこの試験を生かしつつ、本来の製剤とは少し離れた純粋な化学物質としての毒性判断のため、濃縮をかけるなりして検討すると、そういう視点になるのではないかと思うのですけれども。

○今井田座長 ありがとうございます。その点について、山添先生、お願いします。

○山添専門委員 今、梅村先生がおっしゃったとおり、そのままの形で濃縮は難しいのだと思うのですけれども、もともとこの議論があったときに不溶性成分があって、それについては塩析等のところで除くという操作をして、それが除けたというところで来ているのだと思うのですね。ある程度、だから逆に言うと enrich されているということだと思のです、既に。だから、どれだけ濃度を上げられるかはわからないのですけれども、我々が現在やっぱり注視しているのは脂溶性成分の酵素活性を持っている画分がある程度濃縮できれば、それについての安全性がある程度のところで確認できれば夾雑成分については、余り考える必要はないのではないかと。というのは、もう原液等で既に実験のデー

タがあるわけですから、それについては余り考えなくていいのではないかと思いますのですね。だから、有効性成分をある程度 **enrich** する、もう少し濃度を上げられるようなことで投与できるような形に持ってくるのが可能であれば、それをしていただくということで見直すことは可能なのではないかと。

○今井田座長 ありがとうございます。山添先生、この酵素と、それから夾雑たん白の議論。夾雑たん白のほうも **clean** であることは確認されているのですけれども、やはりセットで考えなければならないのではないかと思いますののですけれども、それは大丈夫でしょうか。

○山添専門委員 既にその主要成分以外の部分については一緒に多少入ったものとして評価して、それで毒性は出ていないわけですね。現在検出されていないという状況で、ただ、有効性成分の濃度がこれ以上上げられないためにテストができない。それは本来のやり方ではないかもしれないけれども、ほとんどたん白成分、それこそ加水分解がなされる成分だけが残っているということになれば、有効性成分だけの濃度を高くしたときに、何らかの差異、活性体の影響が出なければ、通常の方法ではないとは思いますが、それほど懸念は出にくいと思うのですね。だから、有効性成分だけを確認していただければ全体としての評価が変わることはないと思いますけれども。

○今井田座長 なるほど。ありがとうございます。どうぞ、中江先生。

○中江専門委員 山添先生にちょっとお聞きしたいのですけれども、今の議論の方向性は個人的に私としても賛成なのですが、そういう有効成分のより高用量での毒性があるのかないのかということを確認するために、それに特化した目的で **enrich** したものを使うと、その **enrich** することによってこの現在のものと吸収なり分解なり、そういうものが変わる可能性はありますか。

○山添専門委員 基本的には生体側の処理能力を超えるか超えないかということだと思います。吸収はされないとされているので、それを非常に高い濃度にある程度上げたとしても十分に吸収されないでそのまま排出されて何ら影響が出なければ、それは **OK** になるのではないかと。今回については、吸収されないというのが前提ですが、吸収されるものであれば何が吸収されるか、ほかのものも来るかもしれませんけれども、今回の場合は非常に特殊なものですよね。それが限度を超えるか超えないかを知りたいということと判断すればいいのではないかと思いますののですけれども。

○今井田座長 ありがとうございます。ほか、よろしいですか。

御意見なければ、ではそういう方向で一度事務局のほうから何らかの形で純度を高めるといいますか、より高い用量での毒性評価の方法を検討していただくということを厚労省のほうに要請していただきたいと思いますが、よろしいでしょうか。事務局のほう、よろしいでしょうか。

○角井課長補佐 はい。

○今井田座長 ありがとうございます。ちょっと回答案を考えている途中で別の方向へ行ってしまったのかもしれないのですけれども、回答案のほうに戻りたいと思います。

どうぞ、中江先生。

○中江専門委員 ごめんなさい。ちょっと混乱しているので教えていただきたいのですが、enrich したものを使った実験を要請するのは別に反対でも何でもなく、むしろ賛成なのですけれども、その結果として例えば極端な場合、今よりも 10 倍高いものであったとして、それで毒性が出てしまったらそれこそ本当の NOAEL がわかるので、それを基に考えればいいと思うのですけれども、多分出ないですね。例えば 10 倍、100 倍と最大用量を上げてどこかで出ないと、先ほど座長がおっしゃったように、マージンが変わってくる。その場合でも結局やった最大量が NOAEL になるわけなので、それが上がることになるからマージンが上がり、例えば ADI を設定しなくてもよくなるとかいうその理屈はわかります。一方で、例えば私が食品安全委員会に入れていただいた初めてのときにやはり同じようなケースがあって、NOAEL は何とか以上と言うべきではないのですかという質問をしたら、ここではそういう場合に最大用量をもって NOAEL とするというルールでやっていますと言われて、ああ、そうですかと了解したという記憶があるのです。けれども、今後同じようなことが出てくることを想定した場合、今回の例は酵素だから特別なのか、若しくはそうではなくて、今後はこういう、要は真の NOAEL でない NOAEL を使わざるを得ない場合には原則としてより高用量の実験を求めるという原則を新たなルールとするのか、どういうふうに理解すればよろしいですか。

○今井田座長 先生、まず今議論しているのはあくまでも今回の酵素のことについての議論をしているということですよね。だから、今後これが前例にはなるのかもしれませんがけれども、これをもって今後のいろいろなことをどうするかというディスカッションはまた後でやりませんか。

○中江専門委員 その議論なしに、これまでのルールと違うことをしてもいいのですか。

○今井田座長 江馬先生、どうぞ。

○江馬専門委員 私は、こういう規制値というのはあくまでも、いつでも暫定的なものである、それを変えるような新しい知見が出た場合は審議して、変えるなら変える、変えないなら変えないという立場でやるべきだと思っていて、今回もこの ADI を変えるような知見が出てくればそれなりの議論をすればいいという話だと思います。

○中江専門委員 だから、私は何もこれをするなどと言っているわけではなくて、むしろ最初に申し上げたように個人的にはしたほうがいいとは思いますが、ここでルールを変えてしまうのなら、それがいいのか悪いのかをコンセンサスを得た上でやらないといけないということです。これはやったけれども、次のものはやらないということになると、非常に恣意的な運営になるので、それはまずいと言っているだけです。

○江馬専門委員 いや、恣意的ではなくて、あくまでもこれは申請者側が自主的にやるのだというふうな解釈をしているのではないですか。

○中江専門委員 いえいえ、今はそうではなくて、こういうケースが起きたときに、NOAEL が出ていないから、もっと高い用量でやったらもっとよくわかるだろうと。それ

はよくわかるのでおやりになればいいと私も思うけれども、それとこれとは違う話で、同じようなことが例えば次の案件で発生した場合、それが酵素であろうがなかろうが、求めるのかと。今までは別に求めなかったわけですね。

○江馬専門委員 いや、これは求めるのですか。求めているのではないと思うのですけれども。申請者側が自主的にやることだと思うのですけれども、違うのですか。

○中江専門委員 今は、これを求めると言っているのではないですか。

○江馬専門委員 厚労省に聞くというか、やり方を問い合わせることだと思うのですけれども。

○今井田座長 その可能性について確認することです。

お願いします。

○山添専門委員 中江先生、我々もこのものについて言えば、恐らく毒性はないであろうというみんな多くの先生方の考えなのだけれども、それを客観的に証拠立てるものが量的に足りないだろうというのも皆さんの意見であるわけですね。こういう状況にあるから、こういうことがあればものを有効利用できる方法があるのに、ちゃんと有効に使えるのに今では使えないのだなという認識があるから、こういうことも可能なかなというふうに聞いてみるのもいいというふうに言っているわけで、すべてのものが来たときにこれが安全レベルを上げるためにそれをしなさいというのではなくて、周辺のいわゆる情報というか、そういう知見の数とかそういうものによっても変わるのではないか。今回の場合は、恐らく毒性は出ないだろう、中江先生もおっしゃるように、と思っているのだけれども、それを具体的に、客観的に証拠立てるにはどうしてもちょっと足りないということがあるから、今回そういうことはできないのかということ問い合わせましょうということではないのですか。

○今井田座長 どうぞ、梅村先生。

○梅村専門委員 先ほど山添先生がおっしゃったように、今回の審議の中で与えられたデータから NOAEL を判断し、ADI を特定したという手順については、僕は間違いなかったと思っています。ただ、先ほど言いましたように、追加データが出たときに十分考慮しなければならない評価結果であったことも間違いないので、そういうことができるのかどうかというのをただ申請者側に聞くだけで、申請者側がもう出せませんとなれば、今回の評価が確定することだというふうに思いますけれども。

○今井田座長 どうぞ、頭金先生。

○頭金専門委員 私も、今までの議論を聞いて、反復投与毒性試験の投与量の設定が充分でなかったために NOAEL の値が不十分だったというところが調査会として指摘しているところであって、そこがもう少しきちんとした値が出れば、違った判断の可能性もあるということを皆さんで話し合っているのではないかと理解しました。現時点のデータに基づいた判断については、従来のルールから逸脱するようなことがあったとは、私は考えておりません。

以上です。

○今井田座長 今、何かもし言っておきたいことがあったらどうぞ。

○山添専門委員 中江先生の気持ちもわからないことはなくて、試験としては使用する形態において最高濃度まで、使える濃度までやっているわけですね。だから、その意味では不十分な濃度ということではなくて、使える限度であったと思うのです。ただ、物質がたん白というもので、恐らくは濃縮とかいろいろなところが通常の形で要するに **pure** なものにしていない、混合物の形として使う形態のものであるために有効成分の安全性をなかなかこれ以上測ることが難しいという特殊な状況にあることは事実なのだと思うのです。だから、こういうものでほかのデータがあって、これまでに出版されたデータに $+\alpha$ して有効成分のところだけのものをある程度 **enrich** したものについてデータが出れば、もう少し出せるだろうと。その意味ではたん白に特有のことを言っているわけですね。だから、それはすべてのものには適用ができないだろうと思うのです。だからその意味で、ある意味で我々はたん白についてそういう方法があってもいいのではないかという考え方を示しているということになるのだと思うのです。我々もこうしなさいとは言えないと。

○今井田座長 どうぞ、中江先生。

○中江専門委員 山添先生、ありがとうございます。何度も申し上げているように、本件に関して、先ほどの追加の情報を得るということに関して私は一切反対していないので、そのことは明言しておきますけれども、私が問題にしているのはそのことではないのであるということも明言しておきたい。今まさしく先生おっしゃったように、もしこの試験が、何らかの原因、理由で適当でないと、したがってこの結果は使うべきではないという判断、例えば実験方法がおかしいというのも一つの理由ですけれども、もしそう判断するのであれば、今までのルールであればこれは **NOAEL** にとってはいけないと、これは使えないという評価をすることになるわけです。しかし、この場合はそうしていないから、そう思っておらず、その理由は今まさにおっしゃったとおりであるということです。なので、今回のケースで新たな情報を求めるのはいいのですけれども、今回のケースが例外になったり、あるいは万が一にも恣意的な運用をしているというふうには外から判断されたりはしたくないということです。最も極端な例として、こういうパブリックコメントが出てきたから、それに対応するために今回はこういう対応をしたというふうにはとられたくないと、そういうのが私の思いだということです。

○今井田座長 決して、そのようなことは絶対ありませんので、それだけは明言しておきましょう。

実は、後の個別の御意見・情報の後半のところでもまさにその点の質問が出てきますので、どういたしましょうか。今の議論、とりあえずここで止めて次の質問のコメントのところにいって、そして、個別のところでも再度出てきたところで議論するということでよろしいでしょうか。

それでは、本来の審議に戻ります。「F」のところまでやったのですね。では、一応

「F」のところまで済んだということにしたいと思いますけれども、「F」のところまでの回答案で、回答として何かあればお願いしたいのですけれども、よろしいでしょうか。なければ「G」のほうに進みたいと思います。

「G」は、「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」でございます。これについては先ほど事務局のほうから説明がありましたように、1987 年に JECFA が暫定 ADI ではなくて正式な ADI を特定している事例を回答する案としております。いかがでしょうか。ただ、この結果に関してはその後、食経験の実態等を踏まえて再検討がなされまして、ADI を特定しないと変更がなされております。その点は事実ですので、つけ加えておいたほうが良いと思います。よろしいでしょうか。

よろしければ次へ進んで「H」ですね。生産菌株の安全性、遺伝毒性、アレルゲンに問題はないということについての御指摘でございます。これは評価書に記載されているそのままだと説明しているものですので問題ないと思いますけれども、書き方といいますか言いぶりといいますか、それで問題はないでしょうか。ちょっと見ていただいて御意見をいただければと思います。遺伝毒性が絡みますので、山田先生、この回答、文言としてよろしいでしょうか。

○山田専門委員 私はこれで適切だと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。それから、アレルゲン性のことにもちょっと出てきているのですけれども、ヒトにおける知見等もありますので、森田先生、この書きぶりでもよろしいでしょうか。

○森田専門委員 私もこれでいいと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。それでは、御意見ございますか。よろしいでしょうか。では、この「H」の御指摘・情報に関しましては、このような書き方で回答させていただきます。

次、「I」に進みます。「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」ということでございます。これは評価指針におきまして、消化管内で分解して食品の常在成分になる酵素の安全性評価においては、長期の反復投与毒性試験の成績や生殖発生毒性試験の成績を添付する必要はなく、90 日間の試験成績でよいとしているのだから、必要な安全マージンも 100 でよいのではないかと、という御指摘に対する回答案でございますけれども、この回答案にありますように、当然すべてがそれで OK と言っているわけではなくて、ケースバイケースの判断の余地があるという回答でございます。いかがでしょうか。「I」の回答の下から 3 行目ですね。「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 に係る安全係数が常に 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。」という回答案でございます。いかがでしょうか。よろしいですね。

これ、梅村先生、いかがですか。

○梅村専門委員 結構かと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。江馬先生、御意見ございますか、この件で。

○江馬専門委員 ケースバイケースというのはそれでいいと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。山添先生、先にどうぞ。

○山添専門委員 ただ、この安全マージンがなぜ 1,000 になったのかというそのところなのだと思うのですね。100 ではなくて。そのことについてやはり一言加えておく必要があるのかもしれないということがあります。私としては、この標品になる前の段階のとき、不溶性の画分があって、それは除けないのかという議論が最初にあったと思うのですね。それは除けましたということになっています。ただし、こういうものは完全に 100%pure というのはあり得ないので、その不溶性成分が部分的に紛れ込む余地はあると。そういうようなことも含んだ上で、やはりこれまでにこの菌についての知見が少ないということとあわせて、やはり 1,000 倍をセットするのが妥当でしょうというのが皆さんの結論でなかったのかと思っていますけれども。

○今井田座長 おっしゃるとおりですね。やはり回答として安全係数を 1,000 としたことに對することの妥当性についての回答のところを少し加えたほうがいいという御意見で、ごもっともだと思います。中江先生、よろしいですか。

○中江専門委員 全く同じことだったので結構です。

○今井田座長 ありがとうございます。それでは、少しその部分のところを追加させていただきたいと思います。

そのほかよろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは次、「J」に進みます。専門調査会での ADI 特定に係る審議が不十分であるという御指摘についてでございます。これに関しましては、一応我々のこの専門調査会として ADI 設定可否、そして ADI の特定の必要性について審議をしたと考えておりまして、こういう回答にしたいと思っておりますけれども、いかがでしょうか。

御意見がなければこの回答にさせていただきますと思います。

次に進みます。「K」ですね。酵素の安全マージンの国際基準は 100 であるという御指摘についてです。これに関しましては、この論文の一部について紹介がございましたけれども、Pariza & Johnson の論文、手持ち参考資料の 1-2 にございますけれども、この 2001 年に publish されているものでございます。Pariza & Johnson、ジャーナルは Regulatory Toxicology and Pharmacology、volume 33、173-186 というところで、このことを引いての質問のようですけれども、先に事務局のほうから詳しく内容の説明もありました。それで、中身をよくよく見ますと、微生物由来の酵素製剤について NOAEL を求めるのに短期試験でよい、100 以上のマージンが得られるように用量設定をなさいと言っているのは、経験則を基に、経口投与で活性のある微生物毒素というものは急性毒でもあるということを根拠にしているもののようでございます。今回のケースは食経験がないものでございますので、食経験がないものについては必ずしもそういう前提に立つこと

が困難ということです。いかがでしょうか。この回答の仕方についてですけれども、このような回答でいこうかと思えますけれども、御意見いただければと思います。

まず、Pariza & Johnson のこの論文ですけれども、この論文は一般の学術論文として普通のと言ったら変ですけれども、Regulatory Toxicology and Pharmacology という学術雑誌に投稿された論文が記載されています。これが例えば JECFA などの機関とかそういう会議においてこの論文を authorize といいますか認めて、これに則って評価なりしましょう、というようなことが審議されたことはあるのでしょうかね。これはまた梅村先生に聞こうと思うのですけれども。

○梅村専門委員 この例を私が確認しているわけではないですけれども、やり方としてそのような方法をとったことはないですね。

○今井田座長 ないということですね。ありがとうございます。ですので、ちゃんとしたという変ですが、JECFA とか WHO のドキュメントとしてこういうものが必ずしも出ているわけではなくて、一つの論文として出ているということですね。

「L」の質問の回答としまして、いかがでしょうか、御意見があれば。よろしいでしょうか。

それでは、今「A」から「L」まで一応複数の質問を分類して、それぞれの回答をまとめたというか、出しているわけですが、今ここで、追加等で発言があればお願いしたいのですが。よろしいでしょうか。

では、一応分類できるものというのはこういうような形で分類して回答案を作成させていただきましたけれども、では引き続きまして、個別の御意見・情報について見ていきたいと思います。まず、1 番から 44 番までのことについて事務局から説明をお願いできますか。

○角井課長補佐 ちょっと大部なものですから、時間の関係もございまして、すべてを説明し尽くすことはなかなか難しいのかなと思います。ですので、概要説明になることを御容赦いただきたいということと、詳しくはここで文書として出させていただきますので、この文書のほうをよくお読みいただければということを前提として説明させていただきます。

それでは、資料 1-1 でございます。逐次概要を説明させていただきます。

1 番ですが、御意見・情報は、「病原性及び毒素産生性の懸念はないとの評価、ヒトにおける知見で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の判断、それから米国にて GRAS 物質としての届けに異議がないとの判断、フランスでは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。日本でも有効活用できるように進めていただきたい。」。次の段落の最後のほうですけれども、「是非我が国でも最新テクノロジーでの積極的な開発を期待し、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。」というようなものでございます。「F」、「B」、「C」、「A」で御回答という案でございます。

2 番へまいります。「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と比して特段の問題がないのであれば、厳しい ADI の設定は必要ないのではないか。」。2 段落目ですけれども、「我が国食品産業の発展の障害になることを危惧している。今一度慎重にご検討いただければ。」ということをござしまして、「F」と「C」での御回答のほか、ここでの御指摘に特化したものでございますけれども、下線を引いた御回答として「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。」という案でございます。

3 番、「海外で ADI の設定無しに使用が許可されている酵素に対して、日本だけで ADI の設定という厳しい条件をつけることは理解・納得がいかない。このような措置をとることはメーカー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。」という御指摘で、「F」、「B」、「C」で御回答という案でございます。

4 番、「酵素として初めての例、今後酵素認定の指標になる可能性がある。日本の酵素産業の衰退を招きかねないので、慎重な審議をもう一度お願いしたい。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である。今後酵素に ADI を特定していくという方針に思える。この点について議論し、考え方を提示していただきたい。安全係数が 1,000 となる論理がわかりません。」といった御指摘でございます。「D」、「E」、「H」、「F」、それから「C」で御回答という案でございます。

5 番にまいります。「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。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。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。」という御指摘でございますが、「D」、「E」、「H」、「F」、「C」で御回答という案でございます。

6 番にまいります。「安全係数 1,000 の設定は諸外国の例ならびに評価指針の規定から考えてバランスを失した審議結果と考える。」。2 段落目の後のほうですけれども、「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あまりに安全サイドに傾いた決定はいかなものか。」という御指摘でございますが、「I」、「E」、「H」、「F」、「B」、「J」、「C」で御回答という案でございます。

7 番、1 段落目の 4 行目からですけれども、「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。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。日本だけ例外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。」という御指摘に対して、「B」、「C」、「A」で御回答という案でございます。

8 番、「遺伝毒性、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、極めて厳しい ADI の設定を行うことは不可解。既に欧米では認可がなされている。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。」という御指摘に対して、「H」、「F」、「B」、「C」、「A」で御回答という案でございます。

9 番にまいります。「ADI の安全係数は通常 100。本製品は諸外国では ADI の設定はなく、取り立てて危険性の高い生産株ではない。安全係数 1,000 での設定は厳しすぎるのではないか。」という御指摘に対して、「H」、「F」、「B」で御回答という案でございます。

10 番にまいります。まず、(1) というところですが「生産微生物に病原性を始めとする問題点を認めない。」、(2) として「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。」、(3) として「消化酵素によって分解、消化される。」、(4) として「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。」ということで、「必要以上の ADI が設定されることは賢明ではない。」という御指摘に対して、「H」、「F」、「C」で御回答という案でございます。

11 番にまいります。「本酵素は、人工消化液で速やかに分解される、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。変異原性試験、ラット反復投与試験で懸念を示すデータが見られていません。酵素は、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。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。わが国で見いだされた有用な酵素が、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。」。最後のほうですけれども、「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。」という御指摘で、「I」、「H」、「F」、「J」、「C」で御回答という案でございます。

12 番、「世界標準値の 10 分の 1 程度という不当に低過ぎる規制値を適用することに絶対反対。」という御指摘について、「C」で御回答という案でございます。

13 番、2 段落目のほうですけれども、「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、既に多用されている他の酵素と同等に安全。」。最後の段落ですけれども、「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 を設定すべきではない。」という御指摘について、「H」、「F」、「B」で御回答という案でございます。

14 番、「ADI の設定は不要ではないか。海外では 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る。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。」という御指摘で、「F」、「B」で御回答という案でございます。

15 番ですが、「今回の決定は大変遺憾。先進国で既に認可が下りているもの。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。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。日本の酵素産業の国際競争力の低下につながるのは明らか。新聞報道を見ると、ほとんど意見交換がされずに ADI が設定されたようである。」という御指摘ですが、「D」、「E」、「F」、「B」、「J」、「C」、「A」で御回答という案でございます。

16 番、「酵素に初めて ADI を設定するという点、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。酵素は、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。海外では既に認可され、使用が行われている。日本から発信される本酵素の使用を妨げることがあつては、国益を損なう。」といった御指摘でございますが、「D」、「E」、「G」、「F」、「B」、「C」で御回答という案でございます。

17、18、19 番。これらは 3 通とも同じ御意見でございましたので、まとめております。「ADI の撤廃を求めます。理由は以下 2 点。」ということで、「1.」、後半のほうですが、けれども、「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。安全係数約 400 の当酵素の安全性は十分にある。」、「2. 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。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。」という御指摘について、「I」、「F」、「D」、「E」、「G」、「B」で御回答という案でございます。

20 番、1 段落目の後半のほうですが、「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興味を持て、加工食品の幅を広げ、消費者のニーズにこたえ得る酵素と考える。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う。本評価書案の再考をお願いします。」といった御指摘でございますが、「F」、「C」で御回答という案でございます。

21 番、「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、国民が十分な有用性を享受できない。海外で食品酵素への 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。」という御指摘でございますが、「D」、「E」、「G」、「F」、「B」、「C」で御回答という案でございます。

22 番、「米国とフランスで設定されなかった 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る。他国や JECFA で ADI が設定されたことはないと認識している。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るが、精製が十分になされており、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、ADI 設定の必要性はない。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ない。必要以上に厳し過ぎる規制となることは、今後の日本食品産業の技術発展を妨げるのでは。」という御指摘について、「D」、「E」、「G」、「F」、「B」、「C」、「A」で御回答という案でございます。

す。

23 番、「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。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。」という御指摘について、「H」、「F」、「B」、「C」で御回答という案でございます。

24 番、「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。」という御指摘ですが、「F」で御回答という案でございます。

25 番、「米国や欧州で既に認可されている物質であるにもかかわらず、日本では「制限」が加えられることを懸念。「酵素」を通常の「化学物質」と同列に扱うべきものではない。酵素に ADI が設定された例は国内外でも見当たらない。ADI 設定の撤回を期待。」という御指摘について、「D」、「E」、「G」、「F」、「B」、「C」、「A」で御回答という案でございます。

26 番、「これまで酵素において ADI を設定した事例はない。有用な酵素利用に制限を設ける事は醗酵技術の発展に危惧。米国でGRAS物質として認可され、フランスでポジティブリストに記載されている。4 年にも渡りその安全性を議論され、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。」との御指摘について、「E」、「G」、「F」、「B」、「J」、「C」で御回答という案でございます。

27 番にまいります。「化学合成された一般物質の食品添加と同じように微生物酵素の添加の安全性を取り扱っている。遺伝毒性やアレルゲン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る。評価書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か。ADI の特定という量的規制を課す正当な理由は見当たらない。ADI の特定は撤廃すべき。」という御指摘について、「D」、「E」、「H」、「F」、「C」、「A」で御回答という案でございます。

28 番へまいります。「ADI の設定は本酵素の用途を制限するものであり、厳しい審議結果。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、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、本酵素はこれまで使用経験のある酵素と何ら劣るものではない。設定された ADI も、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、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。」といった御指摘について、「H」、「F」、「B」、「C」で御回答という案でございます。

29 番へまいります。「ADI 設定は、慎重すぎる評価ではないか。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、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・アレルゲン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と結論されている。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い。」といった御指摘について、「H」、「F」、「B」で御回答という案でございます。

30 番へまいります。「本酵素は人工消化液で分解されるとされ、微量の夾雑蛋白質も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。変異原性試験、ラット反復投与試験でも懸念が見られない。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。海外では既に認可使用が始まっており、欧米と異なっており日本でのみ評価基準を厳しくする理由を疑問に感じる。」という御指摘について、「D」、「E」、「H」、「F」、それから「B」で御回答という案でございます。

31 番、「90 日長期試験データの最大許容量に対し、1000 分の 1 数量を上限値とする制限は、根拠の薄いものとする。産業界の発展に大きく制限を加えるもので、受け入れられない条件とする。」という御指摘について、「F」、「C」、「A」で御回答という案でございます。

32 番へまいります。「ADI の撤廃を求めます。理由は下記 2 点。」ということで、「(1) FAO/WHO において酵素でこれまでに ADI が特定されたものはない。米国、フランスで安全性評価がなされており、どちらも ADI を特定していない。(2) 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ることが想定され、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、その現実を踏まえた判断を行うべき。」といった御指摘について、「D」、「E」、「G」、「F」、「B」、「C」で御回答という案でございます。

33 番、「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。」という御指摘について、「C」で御回答という案でございます。

34 番へまいります。「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するべき。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、結果として厳しい値を設定したことに妥当性は認められない。」という御指摘について、「D」、「E」、「H」、「F」、「J」で御回答という案でございます。

35 番、「FDA など承認されている。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る。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。」といった御指摘について、「F」、「B」で御回答という案でございます。

36 番にまいります。「添加物評価指針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評価している。しかしながら、「ADI の特定が必要で、安全係数を 1000 とする」という評価は、指針と照らし合わせて合理性を欠くものであり、ADI の設定について再評価すべき。本酵素については、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あ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。」という御指摘について、「I」、「F」で御回答という案でございます。

37 番、「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、専門委員会でそのとおりであると評価している。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。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妨げを設けることとなる。」という御指摘について、「D」、「E」、「H」、「F」、「C」、「A」で御回答という案でございます。

38 番、「ADI の撤廃を求めます。理由は下記 2 点。」ということで「(1) FAO/WHO において酵素でこれまでに ADI が特定されたものはない。米・仏で安全性評価がなされており、いずれも ADI を特定していない。(2) 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る。食経験のない微生物を基原としていることが ADI 設定の理由として挙げられているが、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ている。また、食品中に残存することも理由とされているが、当酵素は消化管で容易に分解されると確認されている。」という御指摘でございますが、「E」、「G」、「H」、「F」、「B」で御回答という案でございます。

39 番にまいります。「米国やフランスとの評価基準が異なるようだが、日本でのみ評価基準を厳しくされる理由を示して頂きたい。日本で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。」というような御指摘について、「F」、「B」、「C」、「A」で御回答という案でございます。

40 番へまいります。評価指針によれば酵素の安全性評価では、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、90 日間反復投与毒性試験、遺伝毒性試験およびアレルギー性試験を実施すればよいことになっている。資料の省略については、近年公表された EFSA のガイダンスなどとも概ね合致しており、特に問題はない。」。ちょっと飛んで下の「しかし、」という段落にいきます。「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か。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。」。下のほうですけれども、「評価書案では安全係数として 1,000 が採用された結果、推定一日摂取量を下回る ADI が設定されたが、この値の ADI としての妥当性に疑問を感じる。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。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。」という御指摘について、「I」、「F」で御回答のほか、ここに特化した御回答として「なお、現時点において御指摘のような評価指針の改訂等の必要性はないと考えます。」という案でございます。

41 番へまいります。「本評価結果は不適當であるとする。理由は以下に挙げる。」ということで「1. 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。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ない。また、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ない。2. 本品はその性状に全く問題がないと評価されている以上、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ない。3. 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あるが、それは不可能である。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、混乱を引き起こすと予想される。欧米においては、既に本品に評価と認可がなされている。我が国が独自に ADI 値を設定することは、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、混乱をきたす。規制しない場合は消費者を混乱させることにつながる。」という御指摘について、「D」、「E」、「H」、「F」、「B」、「C」、「A」で御回答という案でございます。

42 番へまいります。「ADI の撤廃を求める。理由は下記 3 点。」ということで「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ない。米国、フランスで安全性評価がなされており、どちらも ADI を特定していない。国際的な標準とは異なる判断をするのであれば、相応の理由を提示し、まずは国際標準を変える努力をするべき。2. 実質的には使用禁止と同等。ADI が設定された食品添加物は、身体によくないものと誤解され、利用が回避されることが想定される。その現実を踏まえた判断を行うべき。3. 食資源有効活用機会の損失。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ある。より多くの人々に食品をいきわたらせるのに貢献する。」という御指摘について、「E」、「G」、「F」、「B」、「C」、「A」で御回答という案でございます。

43 番、「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、国民が十分な有用性を享受できない。海外で食品酵素への 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。」という御指摘について、「E」、「G」、「F」、「B」、「C」、「A」で御回答という案でございます。

44 番ですが、少し飛びまして、「①」とあるところの 3 番目の段落からですけれども、「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。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る。今回の評価結果を踏まえ、評価指針への追加等により、判断基準の明確化をお願いします。」。下のほうですけれども、「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する。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るが）酵素の適用範囲を逐次拡大させるような指導をお願いする。」という御指摘について、「I」、「F」、「C」、「A」で御回答のほか、ここに特化した御回答として「なお、現時点において御指摘のような評価指針の改訂等の必要性はないと考えます。」という案でございます。

以上、44 番までの概要でございます。

○今井田座長 ありがとうございます。一応 1 番から 44 番までの御意見、それから情報に関しましての回答案をまとめて言っていただきました。最初議論いただきました「A」から「L」までである回答案を使って、回答とするということでございます。

まとめてなのですけれども、何か全体的に御意見ございましたらお願いしたいのですが、いかがでしょうか。

ここで御質問、御意見等に対する回答として、先ほどの「A」から「L」までに当てはまらない、一部別の回答が追加されております。例えば 2 番では「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。」とか、40 番とか 44 番では「なお、現時点において御指摘のような評価指針の改訂等の必要性はないと考えます。」という回答案を別途追加しています。いかがでしょうか、まとめた議論になるかと思うのですけれども、御意見があったらお願いします。

よろしいですかね。

では、まだ後半がございますので、後半のところで個別に議論が必要になってくるかと思いますので、次に進ませてもらってよろしいですか。

それでは、残る 45 番から 53 番までの御意見、それから情報の概要についてまた説明をお願いできますか。

○角井課長補佐 承知しました。

では、45 番です。「評価書案で、推定一日摂取量を別紙 3 と別紙 4 の和としている。この考え方には問題がある。そのことは専門調査会でも気づき、「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」と記載している。しかし、一部が重複しているのではなく、ほぼすべてが重複しているのではないか。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 項目を挙げている。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る。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ある。これらが使用されるのは、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。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ことは考えられない。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、たん白質素材への酵素の最大添加率は 2.0%だが、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る。」。ちょっと飛びまして、「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もりをしている可能性も否定できないとしている。」。次のページへまいりまして、「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 2,087.1 g の 43%、すなわちほぼ半分に達している。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%以下である。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る。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 倍ということになる。このように平均値を用いているために過小な見積もりになるということは考えられない。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。現在それらのすべて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る。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ない。汎用添加物でも使用可能な食品に対する使用頻度は数%以下である。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る。過小な見積りになることはあり得ない。別紙 3 と 4 を合計と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した。別紙 4 の摂取量は別紙 3 の 2.5 倍もあり、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見える。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%を占めている。しかし、コーングルテンは、大部分が飼料用に使用されており、食品にはほとんど使用されていない。その 10%が食品に使用されると過大に推測しても、TOS 一日摂取量は 0.058 mg TOS/kg 体重/日となり、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、さらに低いものと考えられる。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、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。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。」という御指摘でございます。これに特化した御回答としまして「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。」という案でございます。

○今井田座長 ありがとうございます。この別紙 3、別紙 4 といいますのは、この評価書、本日お配りしている参考資料 1-1 の添加物の評価書ですね。これを見ていただいて、29

ページと 30 ページが別紙 3、別紙 4 でございます。この別紙 3、別紙 4 のことについての意見と情報ということでございます。森田先生、御意見いただけますでしょうか。

○森田専門委員 基本的にまとめた回答としてはここに書いていただいたように、要請者からの数値をこちらで恣意的に外すということはせずに、そのまま読んだということがあります。53 番で、同じように摂取量に関して違う推計ができるのではないかとというような御意見が寄せられましたので、その回答にはもう少し詳しく述べております。例えばこの 45 番の方が言われるように、別紙 4 は全て別紙 3 に含まれるのではないかとということに関しては、これは専門調査会するときにも申し上げたと思うのですが、たん白質素材としてそのまま使われる可能性、健康食品としてプロテインというものが存在しており、実質それが消費されている現状を考えれば、一般食品のみからの摂取だけを取り上げて別紙 4 を全く無視することはできないであろうと考えております。それから、平均摂取量に関しましても、ここに書かれているように確かに 896.9 g なのですが、水分、お茶やコーヒー等も含めるともちろんこれで、全くこれはおかしい値ではありません。コメントに「食品全体の摂取量が 2 倍になるようなことがある人でも」ということが書いてありますが、これはやはりたん白質という食品の特徴としまして、日本人の平均摂取量が例えば 50~60 g の間でありまして、95 パーセントあたりになると年齢によっては 120、130 g という平均の倍以上とる人が現実に存在していることも事実でございまして、たん白質摂取量が倍というのは珍しいことではないということも専門委員会ときにお話したと思います。そのようなことも踏まえまして、この評価要請者が提出してきた資料に沿って判断しているということでございますので、回答としてはこれでよろしいのではないかと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。この点に関しまして御意見ございますか。

ありがとうございます。では、このような回答ということでいきたいと思います。

次へいきます。46 番、いかがでしょうか。

○角井課長補佐 46 番です。「対象となった酵素が添加物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。従って、安全係数を 100 として ADI を求めるべきである。また、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、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、安全マージンを 100 ではなく 1,000 としたことは疑問がある。更に、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」とする結論には疑問がある。ADI の設定につき再評価を行うべき。以下、詳細を述べる。」ということで、「添加物評価指針によれば、」、ちょっと飛びますけれども、「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 2 に掲げる毒性に関する資料は添付する、とされ、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る。」。59 ページの後半のほうでございすけれども、「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、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る。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る。ADI の設定に関し、評価指針では、「安全係数は種差と固体差を考慮し、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、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、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。」こととされている。しかし、前に示したように、本評価書案では、評価指針に示された条件を満たし、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る。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る。安全係数は 100 で十分であると考えられる。ADI の特定をすることの必要性判断において、安全マージンが 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、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、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、とされている。しかし、評価指針に要求されている事項が、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される。更に、本評価書において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ることから、「本品目について ADI を特定することが必要と判断した。」事には疑問を抱かされる。」という御指摘でございますけれども、「E」、「I」、「H」、「F」で御回答という案でございます。

座長、続けてしまいませんか。

○今井田座長 お願いします。

○角井課長補佐 47 番、「ADI を特定する場合、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いる。酵素は、本来天然物であり、本質的には蛋白質である。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あるが、本酵素は、人工消化液で速やかに分解されることが示されており、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、何ら懸念すべき材料が見当たらない。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ない。食品加工用酵素は、日本では食品添加物とされているが、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ない。ガイドラインにおいても天然物は区別され、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を評価されたと聞いている。本

酵素は米国 FDA、フランス当局では既に認可されている。米国やフランスとの評価基準が異なるようだが、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にならないことを願う。」。ちょっと飛びますけれども、「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いる。このことを理解頂き、バランスのある判断を願う。」という御指摘について、「D」、「E」、「H」、「F」、「B」、「C」、「A」で御回答という案でございます。

48 番にまいります。「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。「JECFA では毒性影響に対する判断基準としてそれまで原則使用された NOEL から NOAEL の使用に切りかえた。NOAEL の設定には生じた変化に対する毒性学的考察が必要」と聞いた。今回のプロテイングルタミナーゼの 13 週間反復経口投与毒性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 mg/kg 体重/日、93 mg TOS/kg 体重/日は NOEL であって NOAEL は不明と考える。今回の 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ない。是非とも再検討いただきたい。」という御指摘について、「D」、「E」、「F」、「C」、「A」で御回答のほか、これに特化した御回答といたしまして「NOAEL に関する御指摘の点については、審議結果（案）の中では「本試験における原液の NOAEL を、本試験の最高用量である 100%×10 mL/kg 体重/日と評価した。」と記載しており、実質的な問題はないと考えます。」という案でございます。

49 番へまいります。「評価書案においては、安全性に懸念がないとされいながら ADI を特定するとされている。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。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る。本評価においては、本体酵素のみならず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も含めて安全性に懸念がないとされているが、唯一つの疑問点は ADI が設定されたこと。ADI 設定の理由として、1) 安全マージン 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いる。これらについて、以下のように考察すると ADI を設定する根拠がないように見受けられる。まず、1) については、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か。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る。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る。次に、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る。SDS 電気泳動のパターンからは夾雑蛋白質は検出で

きない。本体酵素以外には、極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の夾雑蛋白質があるのみ。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る。夾雑蛋白質はほとんどが糞便中に排泄され吸収されないことが示されている。静脈投与もなされているが、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いる。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いる。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。3) についても、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。このような天然物である酵素の本質が、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いる。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、日本の食品産業の技術、発展の妨げになっている。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願う。」という御指摘について、「E」、「I」、「H」、「F」、「C」、「A」で御回答という案でございます。

50 番にまいります。「評価書案において、ADI を特定する結論されたことは非常に厳しいものと考えている。今回のケースが前例となることを懸念する。以下の理由から再考を願う。1. JECFA のガイドラインとその運用実績から判断すると、「ADI は特定しない」と判断されるべきと考える。JECFA : General Specifications and Considerations for Enzyme Preparations Used in Food Processing. (2006) においては、酵素の一般規格の考え方において Pariza & Johnson の論文が引用されている。これによれば、酵素の安全性評価においては、NOAEL 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、NOAEL 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いる。JECFA の実際の運用においても、13 週反復投与毒性試験の最高投与量を NOAEL 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”とされている。PG においては、過大評価過ぎるほどの 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る。EDI も過大である。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いない。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るので、EDI はそれぞれの国民のたん白質摂取量に比例するはず。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 であるのに対し、フランスでは 86.4 g である。NOAEL の値は両国で同じ値が採用されているはずであるので、日本国民に対する安全マージンは、フランス国民に対する安全マージンより大きくなるはずである。フランスの評価では ADI が特定されていないが、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か。2. 添加物評価指針によれば、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る。今回のケースも 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る。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」が挙げられている。「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化学合成物質に適用されているが、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、指針で示された考え方と矛盾する。」。飛びまして、「3. 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る。日本において本品に使用基準が設定された場合、規制の違いにより使用基準違反をチェックする必要性が生ずると考えられるが、実質的にそのようなことは不可能に近いと想像される。加工助剤として使用された酵素は、不活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ない。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、それ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る。」。飛びまして次のページですけれども、「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再検討をお願いします。最後に、現在日本で使用されている既存添加物酵素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る。にもかかわらず、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る。」という御指摘について、「K」、「E」、「G」、「I」、「F」、「C」、「A」で御回答のほか、これに特化した御回答といたしまして、下線を引いた部分ですけれども「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。」、それから「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%に本品目を使用されるとの想定）、(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。」という案でございます。

51 番にまいります。飛びまして、「ADI を設定することは妥当ではないとの見解を表

明したい。」ということで、まず、「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。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、一般的ではないし、既存の慣行に沿ったものではない。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る。当該文書の第 9 頁目に以下の記述がある。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毒性試験がある。この試験において被験物質は、混餌又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 ベースとして）の少なくとも 100 倍。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。SCF ガイドラインで、90 日間の経口毒性試験が標準であるとされている。JECFA は、一般的に酵素は、その特定された用途で 사용되는場合においては健康に害を及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る。」。飛びまして次のページですけれども、「一例として *Pseudomonas amyloclavata* 由来のイソアミラーゼが「ADI 特定せず」とされている。この結論は、約 460 の安全マージンに基づき結論されたものである。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との見解。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。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ある。上述に基づき、ADI を設定しないことを推奨する。」という御指摘について、「L」、「E」、それから「F」で御回答という案でございます。

52 番にまいります。「ADI を設定する理由の一つとして、安全マージンが 1,000 を下回るからと述べられている。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、固体差 10）であれば安全であると考えられている。安全マージンが 1,000 を下回る物質に対し ADI を設定するという要求は、一般に認められた科学文献、特に Pariza と Johnson、JECFA 評価と調和しない。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、FDA と同様に科学団体により一般に認められている。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る。」。以下、Pariza & Johnson の論文の内容は先ほど申し上げておりであり、繰り返しになりますので、説明は省かせていただきます。次の 76 ページへまいりまして、「b) JECFA は、General

Specifications and Considerations for Enzyme Preparations Used in Food Processing (2006) 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 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。a) げっ歯類に対する 90 日間経口投与毒性試験。b) 2 種の変異原性試験。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、健康危害を起こさない物質であると JECFA は考えている。」。それから、次の 77 ページへまいりまして、かなり飛びまして真ん中ほどですけれども、「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。」。それから、一番下からですけれども、「*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。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いかなる副作用報告も知らない。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。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すべての酵素と同様に、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。以上、いかなる食品用酵素も、その基原に係らず、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 を設定すべきではない。ADI を撤回することを要望する。」という御指摘について、「L」、「E」、「G」、「F」、「B」で御回答という案でございます。

最後ですが、53 番です。「評価書案によれば、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、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おり、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、ADI を特定すると結論することには合理性がない。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、ADI が 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、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る。」。少し飛びまして、下の「(1) 「安全マージンが 1,000 を下回ること」について」、「安全係数 1000 を要求することに妥当性がない。」。以下、事実関係でございますので、説明は省略させていただきます。81 ページのほうへまいりますけれども、「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 としている。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る。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、90 日間で良いとされている。にも関わらず、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。また、委員会の指針では、「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」とされている。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いない。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る。このようなケースに安全係数 1000 を用いる妥当性がない。」。②のほうですけれども、「JECFA においては、現在までに多くの酵素が評価されてきているが、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ない。一方、本品においては、下記に述べるように過大過ぎる 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る。」。③ですが、「評価書案では、EDI は、別紙 3 と別紙 4 の和である 0.224 mgTOS/kg 体重/日が用いられている。過少な推計とならないように取られた措置だが、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から過大に評価され過ぎていると考える。最新の平成 20 年国民健康・栄養調査報告のたん白質摂取量の平均値及び標準偏差から、90 パーセンタイルを推定したところ 98.5 g。この値を用いて計算すると EDI は 0.0814 mgTOS/kg 体重/日と算出され、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る。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 1,140 と算出される。」。次のページにまいりまして、「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、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。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、数 µg/g のレベルの夾雑たん白質は体内に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いる。本品の生産菌については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いる。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乳酸菌での結果に比べより軽度であった。また、生産菌株培養液上清及び生産菌株培養液菌体破砕後上清中には毒性を発揮し得るような量のエンドトキシン活性も検出されなかった。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なかった。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、本品には移行しない。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。」。

「（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」です。「上述の通り、すべての成分は明らかとなっており未知な物質はない。有効成分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る。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。結論として、ADI を特定する必要はないと判断されるべきものと考ええる。」。「次に、実用的な観点から、厚生労働省において使用基準の設定が検討されるような場合、次のような問題が発生することが想定される。１）本品を含む大部分の酵素は、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ない。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ない。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。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。また、今回の評価において、本品の ADI は 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 を大きく下回っている。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を得られないものとなる可能性が高い。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。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る。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る。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。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する。ADI 特定について再検討をお願いする。」とい

うことでございます。

長くてすみませんでした。よろしくお願いします。

○今井田座長 大変ボリュームがありましたが、説明ありがとうございました。では、46 番だと思いますけれども、戻りまして順番に見ていきたいと思います。46 番と、それから 47 番については、最初の 1 から 40 番の御指摘と同じような形で回答しようとしております。

○角井課長補佐 ちょっとすみません、今の御回答案を説明するのを忘れていました。

○今井田座長 最後、53 番ですね。お願いします。

○角井課長補佐 53 番については、「K」、「L」、「E」、「G」、「I」、「H」、「F」で御回答のほか、これに特化した御回答といたしまして「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。」という案でございます。すみませんでした。

○今井田座長 ありがとうございました。失礼しました。では 46 番と 47 番に戻ります。最初の回答を組み合わせたもので返そうとしております。御意見ありましたらお願いいたします。

ないようですので、48 番に進みます。48 番のところで NOAEL のことについての指摘がございまして、JECFA の評価が NOEL から NOAEL に切りかえたということの記載がありまして、その点を踏まえて回答がこのようになっております。これ、JECFA のところで前に梅村先生のほうから説明があったと思うのですけれども、これに関しまして、梅村先生、御意見ございますか。

○梅村専門委員 JECFA で確かに NOEL から NOAEL の評価に切り替えるということ

があり、それと同時に NOEL、NOAEL の定義についても再確認されたという経緯があります。ただ、一方で例外も当然あって、試験の中で NOAEL がとれない場合は NOEL を使うというような記載もありますし、もともと定義的に日本のほうが NOAEL と NOEL に関しては少し JECFA とはズレがあるというのは事実で、今回最高用量で変化が見られないところも一応日本では NOAEL という言葉を使うということがこれまでも続いておりますので、そのあたりはここの「実質的な問題はないと考える」というところで集約されているかなというふうに思います。

○今井田座長 ありがとうございます。今の点、よろしいでしょうか。中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 このコメントをしている人はこの値が NOEL であって NOAEL が不明と考えると言っているので、それに対してこの回答は真正面からは答えていませんが、それでよろしいのですか。

○今井田座長 いかがでしょうかね。

○中江専門委員 先ほどもちょっと話が出てきましたけれども、今回のケースにおいて、我々はこれを NOAEL ととったと。それはルール上そうしているということですから、NOEL だ、NOAEL だという議論とは全く無関係な話として、これを NOAEL ととったわけですね。この人は、そうでなくて、これを NOEL だと言い、したがって NOAEL が不明だと言っているのです。NOEL と言えるかどうかはともかくとして、ある意味そう言えないこともないのだけれども。ただ、我々がこれを NOAEL としたのはそういう意図ではありませんよということを答えないと、この人の質問というかコメントに対する回答にはなっていない。単に「我々はこうしたので実質的に問題はありません」と言われても、この人が聞いたことには答えていませんが、それでいいですかという意味ですけどもね。

○今井田座長 いかがですかね。少し説明を追加してはどうかということだろうと思います。

○梅村専門委員 つまりこのコメントを出した方は JECFA の定義をそのまま素直に読んで、たとえどんな影響があってもそれが毒性影響でない場合は、それは NOEL だというのが一応 JECFA の見解で、それはつまり私も何度も機会あるごとに言っていますけれども、adverse effect が出た群のその下の用量が初めて NOAEL だという定義なのですが、日本では何も出ないところが NOEL であって、毒性影響でなくても何らかの変化が出るところは NOEL とせずに NOAEL にするということですので、したがって、今回のこの 90 日間ラットの試験の最高用量での変化をもって NOAEL としたということをきちんと説明したほうがよいかと思います。

○今井田座長 どういたしましょうか。我々の評価としては、最高用量での毒性は出ていないけれども、最高用量群を我々は NOAEL と評価したという文言を加えますか。

○梅村専門委員 確かに評価書案の中で「本試験における最高用量を NOAEL とした」というふうには書いてあるわけですけども、多分この質問者の疑問は、JECFA でいえ

ばこれは NOEL になるのではないかということなのだろうと思いますので、そのあたりは丁寧に説明されたほうがこのコメントに対する回答としては適切なのかもしれません。

○今井田座長 だから、JECFA で言っている、厳密に言う NOAEL という定義と我々がここで使った NOAEL という定義が微妙にずれているというか、その点を少し追記したらどうかということだろうと思うのですけれども、中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 日本の食品安全委員会の添加物専門調査会ではこういう場合に NOAEL としていて JECFA とは違いますよというのが一つ。もう一つ、JECFA と違おうが違まいがこの専門調査会ではこういう場合これを NOAEL とするのがルールであって、それに従って今回の評価書では NOAEL としたのですということ。それらの 2 点を明記することが必要だと思います。

○今井田座長 どうぞ、山添先生。

○山添専門委員 中江先生、確かに理屈はそうなのだけれども、そうであれば JECFA のほうに従うべきだというのがこの人の意見かもしれないのだよね。それは食品安全委員会のやり方がけしからんと言われたら、そうになってしまうかもしれない。

○梅村専門委員 いや、ただ言葉の定義だけで、一番上の用量でも adverse effect が認められないような試験があったときの最高用量を評価に使わないとは JECFA は言っていないのです。そのときには NOEL を使えばいいと言っているだけのことなのです。

○山添専門委員 だから、むしろ今、梅村先生がおっしゃったように、そういう限られた情報しかない場合には NOEL を使って評価をしていますということを書いたほうがいいと思うのです。

○中江専門委員 それは、「JECFA では」でしょう。

○山添専門委員 いや、JECFA もそうなのだけれども、我々も今回のときはそれしか情報がなかったから、同じようにそれを使ったわけだね。

○中江専門委員 だけれども、それをこの専門調査会は NOAEL と呼んでいるわけだから。

○山添専門委員 NOAEL と呼んでいるのだけれども、実質的には同じ数値を使っているわけですね。

○梅村専門委員 それがこの「実質的な問題はないと考えます。」になる。

○山添専門委員 だから梅村先生はそうおっしゃったのだけれども、それでは多分、意味、ニュアンスが伝わらないと思うので、それで JECFA が言う NOEL と我々が言う値とは実質的に同じものを用いていますということがわかればいいのですよね。

○梅村専門委員 そうだと思います。だから、この「実質的な問題はないと考えます。」が少し不親切なのかもしれないです。

○今井田座長 だから、例えば JECFA でも今回のようなケースの場合には、NOAEL がとれない場合には最高用量である NOEL をとって評価していますよというそれを少し加えたらどうなのでしょうかね。我々としてもこれを実質的に問題はないと考えるという表

現でいかがでしょうか。

○中江専門委員 もし私が質問者でそれだけの答えをされたら、それこそ「では NOEL としてください。」と言いますが。だから、私はさっき言ったように、JECFA の NOEL とここの NOAEL は、ここの問題に関してはほぼ実質的に同等のことを言っていると、それはそれでいいのですよ。だけれども、ここのルールとして、これまでも NOAEL としてきたので、今回も NOAEL としましたと。それなら「そうですか」と。いや私はこの人ではないから、この人が同じように考えないかもしれないけれども、私ならそう考えます。逆にそれが書いていなくて、JECFA の NOEL とここの NOAEL は一緒なので、実質的には一緒なのですみたいな回答だけで終わっていたら、私なら「ではそれこそ NOEL じゃないか。JECFA となぜ違うの」と思います。でも、「なぜ違うの」の理由として、それがこの調査会のルールだからですと言われれば、私ならそうですかと思えます。そうですかと思わない人ももちろんいるでしょうけれども、私ならそうです。

○今井田座長 いかがでしょうかね。この人の質問も上のほうの 5、6 行下のところ、「平成 20 年から～」と言葉が書いてあって、それで、ずっといくと一番最後は「NOEL であって NOAEL は不明と考えます。」ということで質問が終わっているの、やはり JECFA における判断もこの方は知りたいと思うのですよね。なので、JECFA においてはこういうときには NOAEL で判断していますよということを一応伝えておいて、そして、我々のほうとしてはこのような形で実質的な問題はないというふうでいかがですかね、今回の場合。

○梅村専門委員 もしそれでよければ一度文章をつくってもらって、私のほうで見させていただけるということによろしいですかね。

○今井田座長 そうですね。では是非梅村先生のほうで案を作っていただいて、梅村先生に見ていただいて、また皆さんに検討していただくことにしたいと思います。

○梅村専門委員 ということは 2 点で、JECFA と日本で使われている NOEL、NOAEL の定義が違うということと、その結果この評価のところでは実質的には違いはないという 2 点。

○今井田座長 そうですね。ありがとうございます。そのほかの点でよろしいでしょうか、48 番。

では、49 番に進みますけれども、49 番は特によかったでしょうか。

なければ 50 番の御意見・情報に進みます。50 番のところでは、コーングルテンの使用に係る摂取量推計について～というところがございます。この回答で日本とフランスが違うよというようなことが出てきているわけですが、この回答について森田先生、いかがでしょうか。

○森田専門委員 「コーングルテンへの使用に係る～」という部分は先ほど出てきたのと同じで、そういった推計がされているので勝手には外せないと言えないのです。それから、フランスに関しては、最初の方に出ていた添加率が違ったり考え方が違ったりとい

うことで、これも実際の違いはこうだろうということです。あと、各委員の先生方にも御判断いただきたいのですが、最後の「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。」というのは別に要らないのではないかと思います、要るでしょうか。

○山添専門委員 先生、この「保守的」というのはどういう意味ですか。

○森田専門委員 フランスの中での見積もったという。

○梅村専門委員 フランスの評価書にそう書いてあるのですね。

○山添専門委員 これはフランスの **conservative** というような見方ね。いや、だからこの文章を見たときに日本人が見て評価し直したのではなくて、フランスの評価書の中での…。

○角井課長補佐 フランスが言うところのという意味かと。

○今井田座長 森田先生、この文章は除いてもいいのではないかという意見ですよ。

○森田専門委員 フランスの評価でこうだと言うべきであって、我々の判断ではない。

○今井田座長 ないですね。誤解を生むといけませんので、除きましょう。どうですか。では「なお」以下は消してください。

そのほか、よろしいですか。

では、51 番ですが、51 番に関しましてはコメントございますか。

よろしければ 52 番ですね。よろしいでしょうか。

そうしますと最後になるのですけれども、53 番ですね。ここにはいろいろと御指摘がございます。それでまず、コーングルテンの件については今と同じかと思うのですけれども、摂取量に関しての回答案がここに書いてありますが、これも森田先生、同じような回答になると思うのですけれども、よろしいでしょうか。

○森田専門委員 これももう簡潔に言ってしまえば、先ほど 45 番と同じように要請者の摂取量推計によるという回答でもよろしいかとは存じますが、この意見を述べられた方が実際の数値を用いて、しかも添付資料までつけて計算をしてきましたので、少し丁寧にといいますか、それに沿った回答を作ったほうがいいのではないかと判断しました。実際に多量摂取者を判断する場合はこの回答のような基準での計算になり、現在の評価書に用いた要請者の資料からの値というのは、多量摂取者を念頭に置いて計算したものよりはかなり少ない値として出ているので、現在の摂取推定量を過大と言うことはできない、という結論として回答を述べております。

○今井田座長 ありがとうございます。今の摂取量のことにしまして、何か御意見ございますか。よろしいでしょうか。

それでは、この 53 番のところでも、例えば 81 ページの左側の「②」の上のところ NOAEL のことが記載されております。先ほど途中でかなり議論いただきましたけれども、ここで前に「また後で議論する」と言ったところになると思いますけれども、今回の試験では最高用量の値で毒性が出ていないということで、先ほど議論が大分出ました。できれ

ば純度を高めるなど、最高用量を高めた試験を追加することはできないか、というコメントが先生のほうから出ていたところでございます。これについて委員会として最終的にどうするか判断したいと思うのですけれども、どなたか御意見あればお願いします。まず、山添先生、お願いします。

○山添専門委員 今回のパブリックコメント全体のところで、やはり皆さんがちょっと疑問に思っている共通のところは何点かあるのだと思うのです。酵素製品が ADI の設定になじまないという考え方の問題が 1 つありますよね。それからもう 1 つはなぜ欧米の評価と今回の評価が違ったのか、それから、NOEL と NOAEL とか、そういう考え方が本質的に食品安全委員会では特別なのかどうかというような、そういうところをある程度説明しないと全体としての疑問はなかなか皆さん解けないのかなと思うということです。それから、1 つ目に戻りますけれども、酵素製品と ADI の特定はなじまないのか、一般に今まで特定しないで来たのはどうしてなのか、今回の本製品に特有の結果として特定しなければいけなかった理由をきちっと示すということだろうと思うのですよね。それは、従来のものは十分な安全マージンを考慮した試験で実施されているから、そのことに ADI を特定する必要がなかったのだということですよね。今回はヒトでの使用経験がないということ、それから、我々の評価のときに当初言った不溶性成分の混入の可能性を完全にはやっぱり否定できないこととか、そのような本製品に特有の現象があるから、より注意してこの ADI の特定を考えたということになるのだと思うのです。したがって、用量を追加して、1,000 倍を超えるようなデータが出されれば、我々はそれについては考慮、再考しますよという考え方を持っていけば、ある程度話は合うのかなと思うのですよね。それから、先ほどの欧米との見積りの違いは、今回のコーングルテンでも出てきたものと、それから使用率の違いというものに由来しているものであって、評価におけるデータの見方の本質的・根本的な違いというよりも、数値的な問題だということをきちっと、それは要請者がそういうふうに言ってきたので、その数字に合わせて使用率を見積もるといったことになったのだということをきちっと書くということだと思うのですよね。だから、我々が恣意的にそういうことはしていないということ、それがわかっただけならば、全体の概要、結果としてどうしてこのような違いを生んだということが少しはわかっただけなのではないかなと思うのですけれども。

○今井田座長 ありがとうございます。どうぞ、お願いします。

○小泉委員長 最後にちょっと申し上げようと思っていたのですが、今、言われた山添先生の考え方が私は非常に重要だと思っています。今回、このパブリックコメントを 1 か月やりまして、53 通すべてが評価に対する反論となっています。ADI とかそういったものに全ての人が異議を申し立てたパブリックコメントというのはまずなかったと思います。他のパブリックコメントをいろいろ見ていますと感覚的なものが多いのですが、今回の場合中身を読みますと非常にすべてが科学的根拠を示しています。私は中身を見ていて、それなりに意味はあると思っています。かなり妥当なおっしゃっていると思うのです。

私もここで貿易を障害するとか海外評価にならえとか、そういったことについては反論いたしますけれども、先ほど廣瀬委員とか中江先生もおっしゃったように、NOAEL が本当の NOAEL なのか、いわゆる農薬で我々がやっている NOAEL ではないと思います。だから、それを根拠として ADI を決めたり TWI を決めるということに非常に科学的には問題があると思います。ルールとしては納得いたします。それから、食経験がない生産菌だという話ですが、そうすると、遺伝子組換え食品などで新たな遺伝子組換え微生物を使ったものはすべて使えないというような理屈にもなりますし、それからもう一つ食品中に残存しているからという話ですが、食品中に残存していて消化管に問題を与えるような微生物等は別にして、食品として消化管内に入ったときにそれが分解されて無毒になれば、問題はないのではないのでしょうか。私たちの領域では消化管から吸収された後の生体影響というのが大事なのです。したがって、それが吸収された後、傷害を与えるのかどうかということが私は重要なポイントだと思うのです。そういったことをいろいろ考えて、今回この専門調査会の先生方がこの反論に対して適切に答えたという自信があるのであれば、私はそれで結構ですけれども、やはり山添先生も言われる点もあり、再検討するというのも一つではないかと思います。なぜならパブリックコメントする意味というのは、食品安全委員会の姿勢として、やはり問題があれば再考するというために私たちはパブリックコメントをやっているわけなのです。したがって、いい加減な意見でなくてかなり真剣に意見を述べられていることに対して、専門調査会がどう答えるかということについて、単なる反論的な回答だけでいいのかといった点についてちょっと私は問題があるのではないかと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。どういたしましょうか。どうぞ、梅村先生。

○梅村専門委員 今回提出されたデータの中で、この 90 日間のラット反復試験に対して、我々がこれは NOAEL をとれると評価したわけなので、その NOAEL から導いた最終評価には自信がありますし、間違っているものとは思っていません。ただ、科学的にまだ未知な部分が含まれた試験結果であることは確かなので、それを補足するような追加データがあれば再考の余地が十分あるというのが今回の我々の統一した意見なのではないかというふうに思います。

○今井田座長 ありがとうございます。私も今の梅村先生の意見と全く同感であります。いかがですかね、御意見があれば。どうぞ、江馬先生。

○江馬専門委員 私先ほども言いましたように、すべての規制値というのは暫定的なものと考えるべきで、それを変えるような新たな知見が出れば考えるのは当たり前の話で、特にこのものに限った話ではなくて、あらゆるものについてそういう立場だというふうに思います。だから、食品安全委員会もそういう立場であろうと思うし、私自身もこの委員会で新たな知見があれば、それは値を変えるような知見が出れば再考すべきであると思います。

○今井田座長 ありがとうございます。ほかはよろしいでしょうか。

梅村先生が言われたように、今の江馬先生の意見もそうですけれども、現時点で得られているデータだけではまだ **unknown** なファクターがあります。それは要するに最高用量でやっても毒性が得られていないということですよね。今、江馬先生が言われたように、もし **unknown** なファクターをよりクリアにできるような方法があるのであれば、それを提示していただくとか考えていただくとか、そういう可能性はないのかというのを提案したいと思うのですけれども、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

事務局のほうから、先ほど途中議論がありましたけれども、厚労省のほうに先ほどの **unknown** なファクターを除くような方法、具体的に言うと、より純度を高めたような方法での毒性試験の可能性についてちょっと検討していただくようお願いできないでしょうか。事務局のほうはいかがですか。

○角井課長補佐 事務局担当としましては、先ほど申し上げましたとおり、実施可能性についてまず投げかけてみるというのは可能かと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。では、そのほかいかがですか。

では、まずこの回答ですね。このパブリックコメント募集にこれだけのコメントが来て、この回答案について、原則これで返すか、あるいはもう少し検討し直してもう一度議論して回答を返すかという点についてはいかがですかね。一応 53 番まで全て、今時間をかけて議論いたしましたので、細かい文言はまだ修正が必要と思うのですけれども、原則としてこのような回答の仕方で返してはいかがでしょうか。

○山添専門委員 いいですか、先生。

○今井田座長 山添先生、お願いします。

○山添専門委員 先ほども言いましたように、皆さんが何らかの疑問を持っていらっしゃる共通のところを最後のところにでも少しまとめて書き足していただければ、多くの方は自分のところはお読みになるでしょうが、ほかのところは余り御覧にならないので、少しまとめて全体で。

○今井田座長 3 点ですね。

○山添専門委員 酵素製品は ADI 特定になじまないという問題、欧米との違い、それから NOEL、NOAEL とかそういう問題で、～に不明な点が残っていたので今回はこういう形にならざるを得なかった、ということを書いて、今後のためには何が必要だということに少し **address** するようなことができれば、最終決定ではないよというニュアンスが少しあるのではないかなと思うのですけれども。

○今井田座長 小泉先生、どうぞ。

○小泉委員長 できれば親委員会に上がってきたときには、できるだけ専門調査会の意見を重視したいと思っています。したがって、今いろんなパブリックコメントに対して何らかの方法があるのであれば、専門調査会で十分議論していただいて、最終的な結論が出た時点で親委員会のほうに報告していただくのがありがたいと思います。

○今井田座長 わかりました。

○山添専門委員 いや、要はこれの安全性については、実験の方法によっては十分に安全性を確保できる可能性があるので、その方向性をどういうふうにこういうことでの可能性について打診をするなり、そういうことがきちっと出せばいいのではないですか。

○今井田座長 どうぞ、江馬先生。

○江馬専門委員 いや、だから先ほど中江先生が言われたように、恣意的になるということにつながる危険性があるって、僕はあくまでも申請者側が自主的に新たなデータを出すというのが大事なことではないかと思います。

○山添専門委員 先生、僕が言っているのは、こうやって来ているパブリックコメントはやはりそれなりに多くの方が疑問を持っていらっしゃるのだと思うのですよ。そのことに対して、我々の側から見ると何が足りないのかということを今回申し上げているわけですよ。だけれども、我々もこれが黒だと言っているわけではなくて不明なのだと、あくまで。結論がつけられない状況だけれども、得られた数字の中から判断しようとするればこういうふうになってしまったということを言っているわけです、正直に。ですから、これについてはやはりどのデータがあると実際にはもう少し明確な評価と安全性について評価ができる可能性はあるということだけをおっしゃればいいのではないですか。

○江馬専門委員 いや、だからそれが恣意的なことだととられないかということをおっしゃっているのです。多分中江先生もそういうことをおっしゃったのだというふうに理解をしたのですけれども。

○山添専門委員 だから、専門調査会の中だけでこういう結果だけをもって、もう少しあればいいのにとするのはまずいと思うのですよ。ただ、今回はパブリックコメントでこれだけの、さっき小泉先生がおっしゃったように、全てが **against** なのですよ。こんなのを認めないのはおかしいというところが出てきているというところをそれなりに酌み取れば、我々もこのところで、では何が足りないのですという回答はしなければいけないのだと思うのです。パブリックコメントに対する回答として。パブリックコメントに対する回答として、こういうことがあれば私たちはもう少しちゃんと判断できる、再考できる余地があるのですよ、ということをおっしゃるのも恣意的ですか。

○江馬専門委員 いや、だから僕はそれが恣意的なのかなと思ったのです。言っていることは議事録も出るわけだから読めばわかることだと思います。

○今井田座長 ただ、先生。申請者の人がパブリックコメントを出しているかどうかわかりません。一般の普通の人々が 53 グループ出しているということですので、ほかの人たちに対しての回答もやはり我々としては示さなければいけないのではないですかね。このパブリックコメントへの回答として。

○江馬専門委員 どこから来たコメントでしょうか。

○今井田座長 ちょっとそれはわかりませんので。

○頭金専門委員 このプロテイングルタミンアゼを特定したうえでこうだというのはなくて、もう少し一般的なものの考え方を追加するというスタンスでやれば、恣意的という

御懸念はなくなるのではないのでしょうか。それでもだめでしょうか。

○江馬専門委員 ただ、そういうことを思われなかなと思ったことで、読む人が個々に違うので何とも言いようがないのですが。

○森田専門委員 よろしいのでしょうか。最初に山添先生が言われたように、パブリックコメントに対して、どうして専門調査会がこういう判断をしたかというところの回答として、「こういう点が不明であるから」という書き方をすればどうでしょうか。それをやれと言っているわけではなくて、こういう点が不明であるから食品安全委員会としてはこういうように判断したという、あくまでもこちら側の判断の説明を丁寧にするというような書き方をすれば、これだけのパブリックコメントに対してきちっとした回答を丁寧にしているというような形で見えていただけるのではないのでしょうか。何をやれではなくて、ここが不明だったからこうなったということを、丁寧にまとめて説明するというようなことではいかがなのでしょう。

○江馬専門委員 ただ、私は恣意的にとられないように中江先生と同じように思っているだけの話で、あくまでも申請者側が自主的にやる問題ではないのかなというふうに思います。

○今井田座長 では、小泉先生。

○小泉委員長 リスク評価というのは、不確定なところについて今まで農薬でもこの実験が足りないということを、直接言うのではなく厚生労働省を通して要求していますので、今回もパブリックコメントの結果、やはりもう少し部分的に不確定なところがあるので、この辺について研究なり資料なりを出していただきたいと厚生労働省に言うのには全く問題ないと思いますが。従来やっていることですので。

○梅村専門委員 もしそうなら、それはその審議のときに出てくる議論だと考えます。というのはつまりあの 90 日間のラットの反復投与試験が不十分だという結論ではないのですよね。あのものはあのものの最高用量を投与して成立したから我々はあの数値を使い NOAEL を算出したので、ただ、あれは最高用量だから、もしこんな工夫をすればもっと上に科学的な本当の無作用量というか無影響量があるのではないかということをや何か新しいエビデンスを出してくれば再考する余地があるというスタンスだと僕は思うのですけれども。

○坂本評価課長 よろしいのでしょうか。

○今井田座長 坂本さん、お願いします。

○坂本評価課長 今までの御議論を踏まえまして、1 点は、恐らくこれが前例になるということについて、先ほど来御指摘があったように、一般的な添加物ではなくてたん白であるというようなこと、それから、最高用量で毒性がなかったような場合であって、かつ、マージンがとれていないような場合とか、そういう条件の場合であるといったことの整理は可能ではないかと思いますので、御議論としては、むしろ梅村先生がおっしゃったように、ある意味聞くだけでデータが出てこなければそこまでであるという形での照会という

ことであれば、これをやれとかいうのではなくて聞くということは、委員長も言われたように当然可能と考えます。ただし、聞いている間にパブコメの回答を出してしまったりますと、やはりこれもまた混乱すると思いますので、聞くということが決まったのであれば、少し事務局でその作業をさせていただいて、その回答も含めてもう一度専門調査会にこういう回答が来ましたということで御報告して、最終的な取り扱いを決めていただいてはいかがかと思うのですが。

○今井田座長 ありがとうございます。ということになりますと、このパブコメに対する回答も少し待って保留ということにさせていただいて、質問に対する厚労省のほうからの回答といいますか返事を待って、再度審議し、検討していくということですね。そういう提案でございますけれども、いかがでしょうか。

それでは時間も時間でございますし、ちょっとそういうところで今日は締めたいと思いますが、よろしいですか。

最後に何かぜひ言っておきたいということがございましたら、どうぞ。よろしいですか。

ありがとうございます。事務局のほうから何かございますか。

○角井課長補佐 それでは、ここで最終化がなされたということではなくて、まず先ほどの試験の実施の可能性について投げかけをしてみて、その結果と、それからあと、今日この回答案について御指摘をいただいた事項について、直せるところは御指示いただいたとおりに直した形で改めて御審議をいただくというような準備を整えたいと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。よろしくお願いいたします。

それでは、今までずっと議事（１）をやってきましたけれども、一応それで議事（１）を終わらせていただいて、議事（２）でございます。「その他」についてでございますけれども、事務局のほうから何かございますか。

○角井課長補佐 特にございません。

○今井田座長 ありがとうございます。

それでは、全般をとおして結構でございますけれども、何かありましたら、御意見ございましたらどうぞお願いします。よろしいですか。

特になければ、以上をもちまして第 103 回の添加物専門調査会を閉会いたします。

熱心な御議論、まことにありがとうございました。