

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
6	<p><b>【体内動態】</b></p> <p>体内動態に関して、<i>in vitro</i> 試験の結果から、「摂取されたナイシンは、蛋白質分解酵素により不活性化され、ナイシン分子としては吸収されない」とされているが、データが不十分であり、消化、吸収、代謝についてのデータを記述すべきである。</p> <p>また、「ヒトに牛乳あるいはヨーグルトを摂取させ、その後、消化管内でのペプチドの動態および血漿への出現が調べられ、投与1、2、4時間後に静脈血中にκ-カゼイン（106～116残基）とα<sub>1</sub>s1カゼイン（1～23残基）のオリゴペプチドを検出した。」との報告があるように、ヒトでの吸収は否定できないことから、「ナイシン分子として吸収されないと予測され、」には根拠がない。</p>	<p>御指摘のようにナイシンの体内動態データは限られておりますが、ナイシンは、<i>in vitro</i> 試験では、パンクレアチン等の消化酵素によって不活性化されることが示されていることから、添加物専門調査会としては、現時点での国内外の知見について審議し、「摂取されたナイシンはタンパク分解酵素により不活性化され、ナイシン分子としては吸収されないと予測され、」との結論を導くことは可能と考えております。なお、JECFA、FDAに加え2006年1月にEFSAにおいても同様の評価（ナイシンは腸内酵素により分解又は不活性化される。）がなされている旨、評価書に記載することといたしました。</p> <p>なお、御懸念は、ナイシンより大きい分子量を有する、牛乳やヨーグルトの消化管での分解物が血中に吸収されるとする報告があることから、ナイシンも一部分子として吸収されるのではないかという点と思慮しますが、御指摘の文献はナイシンに関するものではないことから、最終的な食品健康影響評価を変更する必要はないと考えております。</p>
7	<p><b>【ナイシン様抗生物質産生菌の存在場所】</b></p> <p>ナイシン様抗生物質産生菌は、「頻度は低いがヒト及びウシの腸内や鼻腔内に常在している」ことをもって、「腸内細菌叢のバランスを崩す可能性は低いと考えられる。」との結論は稚拙である。胃や十二指腸等の常在菌への影響について検討するなど、この結論を証明するための試験がなされるべきだ。</p>	<p>添加物専門調査会としては、現時点での国内外の知見について審議し、「腸内細菌叢のバランスを崩す可能性は低いと考えられる。」と評価しております。ナイシンが腸内酵素によって不活性化されることも、その根拠であると考えますので、評価書に根拠を追記することといたしました。なお、JECFA、FDAに加え2006年1月にEFSAにおいても同様の評価（ナイシンは腸内酵素により分解又は不活性化されることから、腸内細菌叢には影響しない。）がなされている旨、評価書に記載することといたしました。</p> <p>御指摘のようなデータはございませんが、他の体内動態や毒性試験のデータも総合的に評価して、「腸内細菌叢のバランスを崩す可能性は低いと考えられる。」との結論を導くことは可能と考えております。</p>

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
8	<p><b>【耐性】</b></p> <p>抗生物質に対する感受性の低下の概念については、近年の文献等を詳細に検討する必要があるのではないかと。引用文献以外にもたくさんの文献が公表されている。</p>	<p>耐性菌の問題については、「5 安全性」の項において、「ナイシンは、その化学構造、物性、作用機序、交差耐性、消化管酵素による影響などから、一般に言われる抗生物質又は抗菌性物質とは異なる範疇の物質と言える。海外における使用経験からも特段問題となる報告はなく、食品添加物として使用しても、ヒト腸内細菌をはじめとする各菌種に影響を与える可能性は極めて低いと考えられる。」と評価しています。また、「8 評価結果」に記載のとおり、近年、リステリア菌のナイシン耐性及び他のバクテリオシンとの交差耐性に関する報告がありますが、「現時点で得られている知見から判断して、添加物として適切に使用される場合にあっては、交差耐性を含む耐性菌出現による医療上の問題を生じる可能性は極めて少ない」と評価しております。</p> <p>ただし、幅広い使用が予定されていることから、評価結果には「ナイシンを添加物として適切に使用するためには、使用基準を慎重に検討することが重要であり、欧米における使用状況を勘案した上で、耐性菌出現により有効性等に影響を及ぼすことがないように十分な配慮が必要と考えられる。」と付記しているところです。</p>
9	<p><b>【毒性】</b></p> <p>第46回添加物専門調査会における議論にあるように、ラットの雌雄で背景データに100倍の差があること（福島座長の指摘）について、明快な回答も議論もないまま、それを毒性とは捉えないとする結論に飛躍しているのはおかしい。きちんと実験動物のバックグラウンドを精査し、慎重な議論をするべきである。雌雄に100倍の差があるとする、安全係数としてどの数値を採るのか。</p> <p>また、ヒトのADIは成人男性を基準に設定していることから、特に感受性の高い子どもにはそのまま当てはめることはできないと思われる。</p>	<p>添加物専門調査会においては、原則は、提出されたデータをもって評価すべきであって、その上で必要であれば背景データを提出いただいて議論することとされました。なお、御指摘の件については、「トータルコレステロールやリン脂質が、肝臓あるいは甲状腺の疾患で二次的に下がることは知られており、そういう意味から、この毒性試験を見ると、そういうところに全く影響が見られていない。従って、恐らく影響ではあるけれども、明らかな毒性は見られていない。」との複数の御意見も踏まえ、総合的に、慎重に議論を尽くして判断したものです。</p> <p>安全係数については、今回、ADIの設定根拠資料とされたラット3世代繁殖毒性試験において、発生毒性のところ奇形が認められるであるとか、一般毒性よりも低い投与量で繁殖毒性が認められるなどの重大な影響は認められていないことなどから、追加の係数は必要なく、通常の100の値を採用すると評価されました。</p> <p>なお、繁殖毒性など、次世代への影響についても評価した上で評価結果をまとめております。</p>

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
10	<p><b>【毒性】</b></p> <p>今回の評価結果において、90日間反復投与毒性試験の結果が結論に反映されていない。また、繁殖毒性のデータを採用したことは恣意的に見える。慢性毒性または慢性毒性試験のデータからADIを0.04 mg/kg/日に設定すれば、一日推定摂取量の推計値はADIぎりぎりであって、食品添加物として指定することに疑問が生じる。</p> <p>海外での使用経験を評価材料としている以上、JECFA及び米国FDAの評価結果にならないADIを0.042～0.049 mg/kg体重/日とするなど、ADIの設定について再検討することを要望する。</p>	<p>最終的な添加物としての一日摂取量の推計、指定の可否については、リスク管理に関する御意見であることから、担当の厚生労働省にお伝えします。</p> <p>JECFA 及び米国 FDA の評価の根拠とされているラット2年間慢性毒性試験は、1960年代に実施された試験であり、剖検が可能であった動物にいずれも腫瘍が検出されなかった等の不可解な点があり、信頼性が担保できないことから、ADI 設定には用いず、あくまで評価の参考に用いることとしました。</p> <p>一方、SCF の評価の根拠とされているラット3世代繁殖毒性試験については、1980年頃に実施されたGLP 適合試験であり、評価の対象とすることとしました。</p> <p>また、ラット90日間反復投与毒性試験については、第46回添加物専門調査会において審議され、NOAEL が設定されました。</p> <p>添加物専門調査会としては、これらの毒性データを評価し、NOAEL の最小値であるラット3世代繁殖毒性試験結果を基にADI を設定することとしました。</p> <p>ADI の設定については、現時点での国内外の知見も踏まえ、客観的かつ中立公正に評価したものであり、見直す必要はないと考えております。</p>
11	<p><b>【一日推定摂取量の推計】</b></p> <p>オーストラリア・ニュージーランドでは、畜肉加工食品への使用について検討されているが、その中で子供への摂取への考慮もなされている。これは、他の添加物にも当てはまることであるが、子供の摂取については別途検討することも必要ではないか。</p>	<p>オーストラリア・ニュージーランドでは、現在、チーズ類の他、クリーム製品、小麦粉製品（パンケーキ、麺類、パスタを含む）等への使用が認められています。更に現在、御指摘のように、加工した肉、家禽製品への使用を検討中（昨年9月19日まで意見募集）です。使用対象食品を増やしても、幼児（2～6歳）の摂取量は多くてもADI（0～0.625 mg/kg 体重/日）の10%で、ADIを十分に下回ることから、安全性の懸念は生じないことが記されております。</p> <p>なお、添加物専門調査会においては、繁殖毒性など、次世代への影響についても評価した上で評価結果をまとめております。</p>

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
12	<p><b>【一日推定摂取量の推計】</b> 別添の国民栄養調査における食品分類及び食品分類番号を、現在のものに修正する必要があるのではないかと。マヨネーズ及び味噌については、食品分類が変更されている。</p>	<p>御指摘を踏まえ、平成16年国民健康・栄養調査に基づき、評価書の「別添：ナイシンの使用予定食品及び推定摂取量」における食品分類及び食品分類番号を訂正します。</p> <p>併せて、「7 一日推定摂取量の推計」の項におけるナイシンの推定摂取量を訂正します。</p>
13	<p><b>【国際機関等における評価】</b> 2006年1月に承認されたEFSAの見解では、ADI 0.13 mg/kg bw を変更すべき新しいデータはないと指摘している。この再評価についても言及すべきではないかと。</p>	<p>御指摘については、「6 国際機関における評価（3）欧州食品科学委員会（SCF）における評価」の項の末尾に、追記することといたします。</p>
14	<p><b>【国際機関等における評価】</b> コーデックスのGSFAを検討した結果を記載すべきではないかと。ナイシンについては、「01, 6, 6 Whey protein cheese MAX 12 mg/kg」とされている。</p>	<p>使用基準については、当委員会の審議結果を受けてリスク管理機関が検討を行います。御指摘については、リスク管理に関する御意見であり、必ずしも評価書に記載すべき事項ではないと考えます。</p>
15	<p><b>【全般的な事項】</b> 幅広い使用予定食品が記載されているが、ナイシンが中性から高いpHでは溶解性も悪く安定性も悪いことが知られているので、チーズ以外の記載された食品で安全性や効果が確かめられたのかは疑問である。</p>	<p>御指摘の有効性については、リスク管理に関する御意見であることから、担当の厚生労働省にお伝えします。</p> <p>なお、幅広い使用が予定されていることから、評価結果において「ナイシンを添加物として適切に使用するためには、使用基準を慎重に検討することが重要であり、欧米における使用状況を勘案した上で、耐性菌出現により有効性等に影響を及ぼすことがないよう十分な配慮が必要と考えられる。」と付記しているところです。</p>

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
16	<p><b>【全般的な事項】</b></p> <p>ナイシンについては、抗菌活性が高いペプチドであること、耐性に関する概念、抗菌スペクトルが極めて狭いこと、欧米ではチーズへの使用に限定されていること、使用予定食品は海外における使用食品に比べものにならないくらい多いことから、使用分野を限定すべきである。</p>	<p>申請者から提出された資料によると、欧米においてはチーズ以外にも液状卵等に使用が可能となっております。耐性菌の問題については、「現時点で得られている知見から判断して、添加物として適切に使用される場合にあっては、交差耐性を含む耐性菌出現による医療上の問題を生じる可能性は極めて少ない」と評価しております。ただし、幅広い使用が予定されていることから、評価結果において「ナイシンを添加物として適切に使用するためには、使用基準を慎重に検討することが重要であり、欧米における使用状況を勘案した上で、耐性菌出現により有効性等に影響を及ぼすことがないように十分な配慮が必要と考えられる。」と付記しているところです。</p> <p>なお、使用基準については、当委員会の審議結果を受けてリスク管理機関が検討を行うことになることから、御意見を担当の厚生労働省にお伝えいたします。</p>
17	<p><b>【全般的な事項】</b></p> <p>抗生物質が持つ毒性、耐性菌の発生、常在菌への影響など、いくつも問題点が考えられる。現段階では、これらの影響についての研究はまだ十分ではなく調査を続ける必要がある。将来予測されるリスクについて、もっと真摯な態度で臨んでほしい。</p> <p>特に、今回のナイシンのように、乳製品やハム・ソーセージ、調味料、豆腐など、乳幼児や子どもたちが日常的に多く摂取する食品への抗生物質の添加は、慎重であるべき。抗生物質が食品の一部として日常的に体内に取り込まれることの是非について、健康影響と耐性菌の発生などの面から、基本的な考え方の再検討を望む。</p>	<p>ナイシンの評価については、第14回、第17回、第46回、第47回の計4回にわたり当調査会において、慎重に審議を行ったところです。</p> <p>JECFA、FDA 及び SCF においても議論されている耐性菌の問題に関しては、当調査会においても、微生物の専門家から御意見を伺うなど慎重に審議を行ったところであり、「現時点で得られている知見から判断して、交差耐性を含む耐性菌出現による医療上の問題を生じるなど安全性上の問題を生じる可能性は極めて少ない」と評価しております。</p> <p>また、添加物に対するものではないものの、薬剤耐性菌に関する最新の評価指針である「家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針（平成16年9月30日食品安全委員会決定）」に基づいて整理、評価もしております（第14回配布参考資料1、第17回配布参考資料1、2）。</p> <p>ただし、幅広い使用が予定されていることから、評価結果において「ナイシンを添加物として適切に使用するためには、使用基準を慎重に検討することが重要であり、欧米における使用状況を勘案した上で、耐性菌出現により有効性等に影響を及ぼすことがないように十分な配慮が必要と考えられる。」と付記しているところです。</p> <p>なお、御指摘の、抗生物質を添加物として使用することの可否については、リスク管理に関する御意見であることから、担当の厚生労働省にお伝えします。</p>

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
18	<p><b>【全般的な事項】</b></p> <p>「耐性菌出現による医療上の問題を生じる<u>可能性は極めて少ないと考えられる。</u>」等の記載からみてとれるが、ナイシンに係る食品健康影響評価は、到底科学的・定量的評価とは言えない。</p>	<p>ナイシンの評価については、第14回、第17回、第46回、第47回の計4回にわたり当調査会において、慎重に審議を行ったところです。</p> <p>JECFA、FDA 及び SCF においても議論されている耐性菌の問題に関しては、当調査会においても、微生物の専門家から御意見を伺うなど慎重に審議を行ったところであり、「現時点で得られている知見から判断して、交差耐性を含む耐性菌出現による医療上の問題を生じるなど安全性上の問題を生じることは極めて少ない」と評価しております。</p> <p>また、添加物に対するものではないものの、薬剤耐性菌に関する最新の評価指針である「家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針（平成16年9月30日食品安全委員会決定）」に基づいて整理、評価もしております（第14回配布参考資料1、第17回配布参考資料1、2）。</p> <p>ただし、幅広い使用が予定されていることから、評価結果において「ナイシンを添加物として適切に使用するためには、使用基準を慎重に検討することが重要であり、欧米における使用状況を勘案した上で、耐性菌出現により有効性等に影響を及ぼすことがないよう十分な配慮が必要と考えられる。」と付記しているところです。</p>

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
19	<p><b>【全般的な事項】</b></p> <p>ナイシンの指定後に、ナイシンを使用するのではなく、それらを産生する菌を食品に使用する場面が考えられる。また、各種のバクテリオシンの利用も研究され、特許なども数多く見られる。リスク管理機関である厚生労働省におかれては、規格や使用基準の設定にとどまらず、先の「照会」をもとに、監視・指導方針の詳細をお示しいただきたいと願っている。</p> <p>各種のバクテリオシンの食品への利用が考えられ、多種の類似物質の販売が予見される。ナイシンに関する健康影響評価の影響は極めて大きい。そのことを踏まえたリスク評価を望むものである。このような商業的な物質については、毒性評価にとどまらず、健康影響評価は、社会的側面からも検討されるべきである。</p>	<p>頂いた御意見は、リスク管理に関する御意見でもあることから、担当の厚生労働省にお伝えします。</p> <p>なお、食品安全委員会の行う食品健康影響評価は、最新の科学的知見に基づき、客観的かつ中立公正に行うこととしております。</p>