

ナタマイシンの食品添加物としての指定の可否に対して寄せられたコメントについて

- | | |
|-------------|-----------------------|
| 1. 募集期間 | 平成17年6月13日～平成17年7月13日 |
| 2. 提出方法 | インターネット、ファックス、郵送 |
| 3. 提出された意見数 | 1通 |

(意見)

1) 抗生物質を食品添加物として指定するにあたって、考え方を示してください。
食品添加物としてナタマイシンが指定されると、抗生物質が食品添加物として認可される、わが国最初のケースとなる。したがって、こうした新たな規制変更に際しては、個別の品目を評価する前に、その基本的な考え方や安全性評価指針、管理の手法について消費者に示すべきであると考えます。

(ご意見に対する回答)

ご指摘のとおり、食品衛生法では、食品一般の成分規格として、「食品は、抗生物質を含有してはならない。」との規格が設定されています。

この規制は、規格の制定当時(昭和31年)に食品の保存、鮮度保持等の目的で食品に抗生物質が添加使用された事例に対して、細菌の耐性獲得、モニリア症(カンジダ症)の発現等考慮すべき問題を含んでいるとした上で、抗生物質の使用方法、防腐的効果等についても今後の研究に待たなければならないので、抗生物質を食品に使用する場合には極めて慎重を期する必要があると考え、抗生物質を食品に添加使用することが全面的に禁止されたものです。

今回、ナタマイシンを食品添加物として指定するにあたっては、食品安全委員会における食品健康影響評価として、食品安全委員会専門調査会において、微生物の専門家から御意見を伺い、耐性菌出現による医療上の問題についても検討が行われるなど十分な審議が行なわれたものと考えます。今後、新たな抗生物質を食品添加物として使用を認める場合にあっては、同様に極めて慎重に対応する必要があると考えております。

管理の手法については、現時点では、国内においてナタマイシンを添加物として使用する可能性が少なく考えられることから、耐性菌に係る情報の収集は困難と考えますが、ナタマイシンが既に欧米で使用が認められているなど国際的に汎用されていることから、欧米における耐性菌に係る情報の収集に努めて参ります。

さらに、今後、マーケットバスケット法による食品添加物「ナタマイシン」の摂取量調査を実施することにより使用実態の把握に努めて参ります。

(意見)

2) 指定に際しては、耐性菌出現の確認のためのモニタリング等について具体的な手法を策定し、実施すべきであると考えます。

食品安全委員会による食品健康影響評価においては、耐性菌に関して「現時点における微生物学的な評価や海外における使用経験等の知見から判断して、ナタマイシンの医薬品(抗真菌薬)として使用範囲は限られているが、その重要性を考慮し、無制限に広く食品に使用される添加物としては受け入れられないが、抗真菌作用を目的として特定食品の最終製品の表面処理にのみ限定し、適切に使用される場合にあっては、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考えられる。なお、新たな知見が得られた場合には、必要に応じて再評価を検討する必要があると考える。」と言及している。

これを受けたリスクマネジメントとしては、「新たな知見」を見過ごすことの無いよう、耐性菌出現の確認のためのモニタリング等、具体的な手法を現時点から策定し実施すべきであると考えます。

(ご意見に対する回答)

1) の回答のとおり、管理の手法については、現時点では、国内においてナタマイシンを添加物として使用する可能性が少ないと考えられることから、耐性菌に係る情報の収集は困難と考えますが、ナタマイシンが既に欧米で使用が認められているなど国際的に汎用されていることから、欧米における耐性菌に係る情報の収集を行うこととしています。

さらにマーケットバスケット法による食品添加物「ナタマイシン」の摂取量調査を実施することにより使用実態の把握に努めて参ります。

(意見)

3) 使用基準案として「ナタマイシンは、ハードチーズ、セミハードチーズ、の表面に使用することに限る。ナタマイシンの使用量は、その1kgにつき、0.020g以下でなければならない。」とありますが、使用対象食品を厳密に限定することと合わせて最終的な残存量をもって管理すべきであると考えます。

(ご意見に対する回答)

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会（以下、添加物部会という。）において検討された使用基準案「ナタマイシンは、ハードチーズ、セミハードチーズ、の表面に使用することに限る。ナタマイシンの使用量は、その1kgにつき、0.020g以下でなければならない。」は、添加物部会における審議を受け、「ナタマイシンは、ナチュラルチーズ（ハード又はセミハードに限る。）の表面に使用する場合以外は使用してはならない。ナタマイシンは食品の1kgにつき0.020g以上残存しないように使用しなければならない。」とし、最終的な残存量での基準に変更いたしました。

また、使用対象食品「ナチュラルチーズ（ハード又はセミハードに限る。）」については、コーデックスのチーズの一般規格の硬度に基づく分類に従っております。具体的な対象範囲については、今後、省令等改正時の通知にて示すこととしています。

(意見)

4) ナタマイシンが指定されることの消費者にとってのメリットや、消費者の選択との関係（表示のこと）について情報提供してください。

- ① 「これまで輸入ができなかったが、ナタマイシンの新規指定により初めて輸入可能となるチーズはどの位（どの国の、どのようなタイプのものが）あるのか」
- ② 「ナタマイシンが使用されたナチュラルチーズをプロセスチーズの原料として輸入することができるようになった場合、どのようなメリットがあるか」

③「日本国内でチーズを製造する場合にはナタマイシンはどの程度有用性があるのか」といった具体的な情報が不十分である。

また、「消費者の選択」という点に関して、

④表示がどのようなルールにもとづいて行われるのか。具体的には、どのような場合に表示されるのか。また、使用されたとしても最終製品に残存せず、キャリーオーバー扱いとなるのはどのような場合か。

(ご意見に対する回答)

ナタマイシンの効果はソルビン酸と異なり、マイコトキシンを産生する有害な真菌(Penicillium属、Aspergillus属など)の特定のカビ等に対する選択性があり、チーズの熟成上重要な酵母、乳酸菌等に対して悪影響を示さないことから、ナタマイシンは、ハード及びセミハードのうち、通常6ヶ月以上熟成される長期熟成のチーズに使用されます。具体的には、オランダのゴーダ及びエダム、フランスのサンポーラン及びラクレット、スペインのマンチェゴ及びマホン、イタリアのプロヴォローネ、ノルウェイのヤールスバーク、アメリカのチェダー等のチーズがあります。日本輸入チーズ普及協会の報告によると、国産ナチュラルチーズの生産量33,445t、輸入ナチュラルチーズの生産量208,317t(平成16年度農林水産省牛乳乳製品課調べ)に対し、ナタマイシンを使用したチーズの初年度の輸入量は、年間20t以内であると推定されると報告されています。

一般的な長期熟成品は、製造コストがかかるため、通常品に比べ1.3~1.5倍程度の価格で取引されていることから、ナタマイシンが使用されている長期熟成のチーズはプロセスチーズの原料として使用されるよりも、主に直接消費されるものと考えられます。

国内でチーズを製造する場合も、諸外国と同様に長期熟成のチーズへ使用されると推定されます。

添加物の表示については、食品衛生法第19条に基づき、平成3年7月1日より原則として食品に使用した添加物は、すべて表示することが義務づけられており、これらの表示基準に合致しないものの販売等は禁止されております。原料より最終食品まで持ち越された添加物で、キャリーオーバーと見なされるためには次の条件を全て満たす必要があります。①原材料に対して使用が認められている添加物であること。②使用基準で添加量等が定められている添加物では、原材料にその限度内で含まれていること。③最終食品には、その添加物が原材料より持ち越された量より多くは含まないこと。④最終食品に持ち越されたその添加物の量が、最終食品で効果を発揮するに必要な量より有意に少ないこと。

(参考)

食品安全委員会におけるご意見・情報の概要等

1. 実施期間 平成17年2月24日～平成17年3月23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 2通
4. 御意見・情報の概要及びそれに対する添加物専門調査会の回答

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
1	<p>抗生物質を食品添加物に指定すべきではない。理由は以下のとおり。</p> <p>(1) EU 食品科学委員会 (SCF) における評価中「ヒトや動物用の医薬品に用いられる抗生物質は、一般に食品に使うべきではない」との考え方に同意する。わが国においても、食品衛生法に基づく「食品・添加物の規格基準」において「食品は、抗生物質を含有してはならない」と定めている。これは「細菌の耐性獲得、モニリア症の発現等考慮すべき問題を含んでいるとともに、抗生物質の使用法、防腐的効果等についても今後の研究にまたなければならないので、抗生物質を食品に添加使用する場合には極めて慎重を期する必要があると考え、今回とりあえずこれらのものを食品に添加使用することを全面的に禁止した（昭和31年公衆衛生局長通知）」という理由による。昭和31年にすでに耐性菌出現が危ぶまれており、今日まで、その危険が取り除かれたという科学的証拠はない。ただ単に、耐性菌出現の報告がないとか、耐性は獲得しないであろうなどという希望的観測に止まっている。</p>	<p>頂いた御意見にはリスク管理に関するものも含まれることから、該当部分については、担当のリスク管理機関である厚生労働省にも転達いたします。</p> <p>なお、リスク評価に関する部分についての回答は以下のとおりです。</p> <p>(1) ナタマイシンは、ポリエンマクロライド系の抗真菌薬であり、経口で摂取したとしても、消化管から体内にほとんど吸収されない物質です。また、かび及び酵母といった真菌の生育を特異的に阻害すると考えられ、一般細菌やウイルスに作用点を持たないため、これらの微生物で耐性菌が出現することにより医療上の問題に発展していく可能性は、ほとんどないと考えられ、また、本品の使用により真菌の耐性を選択することは、まれであり、かつ、耐性が選択されたとしても、細胞膜の脆弱化が生じ、耐性真菌が通常環境において生育することは容易ではないと考えられます。</p> <p>当調査会は、EU 同様、無制限に広く食品に使用される添加物としては受け入れられないとした上で、抗真菌作用を目的として特定食品の最終製品の表面処理にのみ限定し、適切に使用される場合にあっては、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判断しました。</p>

御意見・情報の概要	専門調査会の回答
<p>(2) わが国において、チーズ用に使用を限るほど安全性に問題のある食品添加物を指定する必要性はない。外国から抗生物質使用チーズを輸入するためだけに必要とされている食品添加物にすぎず、わが国の消費者には何の利益もない。</p> <p>(3) したがって指定のために ADI を設定する必要もないが、仮に ADI を設定するのであれば、限りなく 0 に近い数値を設定すべきである。むしろ EMEA における評価に従い、イヌの 2 年間反復投与毒性試験の結果を用いて、ADI は 0.06 mg/kg とするべきである。評価に用いられた資料は非常に古く、予防的取り組み方法を採用し、もっとも小さい ADI (0.06) を採用することこそ科学的かつ合理的な方法である。</p> <p>(4) 現在食品安全委員会では、動物用医薬品・飼料添加物の耐性菌問題を審議中である。このような時期に、抗生物質を食品添加物として指定しようとする事自体、時代錯誤も甚だしいと言わざるをえない。本評価指針は、OIE の指針を参考に作成されたもので、食品添加物の評価に用いられるべきものではない。</p>	<p>(2) ナタマイシンは、マイコトキシンを産生する有害な真菌 (<i>Penicillium</i> 属、<i>Aspergillus</i> 属など) のチーズ表面における生育を防止するために用いられるものと承知しておりますが、ナタマイシンの添加物としての必要性、指定の可否の検討については、当委員会の役割ではなく、当委員会における審議結果を受け厚生労働省が行うこととなります。</p> <p>(3) ご指摘のイヌを用いた 2 年間反復投与試験については、明らかな飼育環境上の問題が認められること等から、本試験結果から ADI を設定することは適切ではないと判断したものです。</p> <p>一方、ヒトにおいては、経口投与による臨床データが存在し、ナタマイシン摂取による主な毒性影響は、動物試験で認められた所見と同様、消化管への影響であると考えられることから、JECFA における評価と同様、ヒトのデータに基づき、ADI を設定したところです。</p> <p>なお、他のリスク評価機関において評価され設定された ADI について、数値の大小のみを比較し議論することは、科学的な評価とは言えないと考えます。</p> <p>(4) ナタマイシンの添加物としての指定の可否の検討については、当委員会における審議結果を受け厚生労働省が行うこととなります。</p> <p>ご指摘の「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」については、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についての評価指針ではあり、食品添加物はその対象として想定されていませんが、基本的考え方等については、参考にしつつ、個別データに基づき総合的に評価を行ったものです。</p>

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
	<p>(5) 消費者が、チーズの周囲を切り取って捨てるなどの行動をとる場合、抗生物質がたやすくゴミに混入し、ゴミに含まれる雑菌に耐性突然変異が誘起され耐性菌が出現することもありうるが、そのような状況は考慮されていないと思われる。</p>	<p>(5) 当調査会で行った食品健康影響評価は、食品添加物としてのナタマイシンが食品の摂取を通じてヒトの健康に及ぼす影響について評価を行ったものです。</p>
2	<p>抗生物質を食品添加物として指定するにあたって、考え方を示してください。</p> <p>食品添加物としてナタマイシンが指定されると、抗生物質が食品添加物として認可される、わが国最初のケースとなる。すなわち、食品衛生法が定める「食品一般の成分規格」の「1. 食品は抗生物質を含有してはならない」に続くただし書きに、食品添加物としては初めて該当する事例になる。食品中の抗生物質の残留には多くの消費者が不安を抱いている。こうした新たな規制変更の際には、個別の品目を評価する前に、その基本的な考え方や安全性評価指針、管理の手法について示した上で、広く国民の意見を求めるべきである。</p>	<p>今般、厚生労働省より評価依頼があったナタマイシンについては、第4回、第14回、第17回の計3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>ナタマイシンのリスク評価は、国際的にも一般の食品添加物と同様の手法により行われており、当調査会においても通常の手法に基づき審議を行ったところです。</p> <p>また、JECFA 及び EU 食品科学委員会においても議論されている耐性に関しては、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、1-(1)の回答のとおり、現時点で得られている知見から判断して、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ないと考えます。</p> <p>なお、ご指摘の抗生物質の規制変更の考え方及び管理手法については、リスク管理に関する事項と考えられますので、担当のリスク管理機関である厚生労働省にも転達いたします。</p>
3	<p>指定に際しては、耐性菌出現の確認のためのモニタリングについて具体的な手法を策定し、実施すべきであると考えます。</p> <p>ナタマイシンについては、耐性菌に関する情報が現時点では十分に揃っていない。</p> <p>ナタマイシンと同じくポリエンマクロライド系抗生物質であるアムホテリシン B に対しては、近年耐性菌の増加が指摘されている (Ellis D. Amphotericin B: spectrum and resistance. <i>J. Antimicrob. Chemother.</i> (2002) 49: 7-10 等)。また、アムホテリシン B とナタマイシンとの交差耐性に関しては「ある」「ない」双方の報告があり、現時点でまだ十分な知見が得られ</p>	<p>当専門調査会の審議においては、モニタリングの必要性の有無についても検討した結果、1-(1)の回答に記載した微生物学的な評価や海外における長年にわたる使用経験を踏まえ、現時点では積極的にモニタリングを行う必要はなく、状況に応じて対応すべきと判断したものです。</p> <p>また、ご指摘のありましたアムホテリシン B の耐性に関しては、Ellis らの論文では、<i>C. albicans</i> 等のいくつかの真菌で耐性選択の報告があるが、これらのほとんどの真菌は臨床的にはほとんどみられないもので</p>

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
	<p>ているとは言えない。ナタマイシンの場合、動物用医薬品として、さらにヒトの抗真菌症治療薬として使用される抗生物質であり、食品添加物としての使用に対しては、対象食品がチーズに限定されるとしても、特に慎重な対応が求められる。</p> <p>わが国でナタマイシンの使用を認めるならば、事前に耐性菌出現の確認のためのモニタリングについて具体的な手法を策定し実施すべきであると考えている。「新たに知見が得られた場合には、必要に応じて」ではなく、添加物として指定する段階から実施する必要があると考える。耐性菌が広がってしまってから検討するのでは手遅れである。</p>	<p>あり、臨床において重要なファクターではないとされています。</p> <p>また、一般にナタマイシンは、アムホテリシンB及びナイスタチンに交差耐性を示さないとされています。</p> <p>なお、リスク管理に関する事項でもあることから、担当のリスク管理機関である厚生労働省にも転達いたします。</p>
4	<p>ADI の設定根拠があいまいであり、追加試験が必要であると考えている。</p> <p>貴委員会ではナタマイシンのADIをJECFAと同様な考え方にもとづき、0.3 mg/kg 体重/日と導いているが、この根拠になっているのは、わずか10名の真菌症患者における所見データであり、無作用量を200 mg/kg と判定するデータとしてはきわめて不十分であると考えている。しかも、この論文では、200 mg/kg/日を24日間服用した患者や50～250 mg/kg/日を13日間服用した患者の場合にも同様な臨床症状が記載されている。この点にも注目して評価したのか。EUのEMAではこのヒトのデータは評価できないとしてイヌの2年間反復投与毒性試験からナタマイシンのADIを設定している。確かに、このイヌの試験にも不備があるため、設定の根拠としては十分といえないが、既存のデータに基づいてADIを設定するのであれば、安全確保の立場からもイヌのデータを採用すべきである。</p> <p>また、安全係数にも問題がある。上述したように信頼性に乏しいデータをADI設定の根拠とする場合、最近では追加安全係数を採用するのが一般的になっていると思われる。</p> <p>ADIは最新の明確なデータに基づいて設定されるべきであり、例えばナイシンの場合などは、貴委員会として「ADI設定のための追加試験として90日間の反復投与試験を要求する」という結論になっている。その一方で、ナタマイシンについては、「内容的に不十分ではあるが、ヒトのデータがあるからそれを採用する」ということにはなり得ないと考える。</p>	<p>今回ADIの設定根拠としたヒトへの経口投与による臨床データについて、著者は600 mg/ヒト/日以上で悪心、嘔吐及び下痢が一様に認められているとしており、また、1976年の第20回JECFA会合においても同様の評価がなされていることから、当調査会として、無毒性量（NOAEL）は200 mg/ヒト/日としたところです。</p> <p>ADIについては、ヒトの毒性試験データが得られていない場合には、複数の動物試験を実施し、最も低い無毒性量又は無影響量に安全係数を乗じて算出する方法が一般的に採用されていますが、ヒトで十分な試験データが得られている場合には、そのデータを優先的に採用することが一般的です。</p> <p>ナタマイシンの場合、ヒトにおける観察結果を精査した結果、ヒトにおける無毒性量が示され、また認められた所見は動物試験でみられたものと同様、消化管への影響であったことから、ヒトのデータを根拠に設定することが妥当であると判断し、また、安全係数についても、個体差（10）を安全係数として適用することで十分な安全域が確保できるものと考えます。</p> <p>なお、1998年の欧州医薬品審査庁における評価の後に、JECFAにおいて2001年に再評価が行われていますが、ADIに変更がないことが確認されています。</p>

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
	<p>ナタマイシンについても適切な安全性試験の追加を要求すべきである。</p>	
5	<p>厚生労働省に対し、諸外国におけるナタマイシンのチーズへの使用実態等について調査を要請し、有用性などの情報も的確に把握した上での健康影響評価を実施すべきであると考えます。</p> <p>貴委員会として「食品健康影響評価」を実施する上でも、チーズ製造における技術的な面での必要性の有無や使用実態、国内での有用性といった視点は重要な要素の一つであると思われるので、厚生労働省に対して、諸外国におけるナタマイシンのチーズへの詳しい使用実態等について調査を要請し、有用性などの情報を的確に把握すべきであると考えます。</p> <p>ナタマイシンに限ったことではないが、平成14年7月に「国際的な整合性」に照らして選定された46品目の食品健康影響評価については、機械的に作業を進めるのではなく、国際的な食文化やその相違などについても国民にわかりやすく示し、理解を得ながら進めるべきであると考えます。</p>	<p>今般、厚生労働省から提出されている資料は、食品添加物の指定等に係るガイドラインである平成8年3月22日付厚生省生活衛生局長通知「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針について」に基づき作成されたものと承知しています。</p> <p>当調査会において、ナタマイシンが食品の摂取を通じてヒトの健康に及ぼす影響について評価を行いました。その評価に十分な資料が添付されていたと考えています。</p> <p>ナタマイシンの食品添加物としての有用性及び必要性の検討については、当委員会の役割ではなく、当委員会における審議結果を受けた厚生労働省が行うことになっており、担当のリスク管理機関である厚生労働省にも転達いたします。</p>

(参考) 当省の考え方 (案)

ナタマイシンは、平成14年7月、薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会において了承された基本方針に従い、国が主体的に指定の検討を行うものとして了承された46品目のリストに記載されております。

具体的には、①FAO/WHO合同食品添加物専門家会議(JECFA)で一定の範囲内で安全性が確認されており、かつ、②米国及びEU諸国等で使用が広く認められていて、国際的に必要性が高いと考えられる添加物については、事業者等の要請がなくとも、国が主体的に指定に向けた検討を行うこととしました。これらの条件を満たす食品添加物について、国が主体的に指定の検討を行うことについては、公開の場で議論され、その作業の進捗については、薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会において報告を行っております。

ご指摘のとおり、ナタマイシンは、食品一般の成分規格において、「食品は、抗生物質を含有してはならない。」と規定している抗生物質に該当いたしますが、今般、食品添加物としての指定にあたり、当該規定の例外とされている農業、動物用医薬品又は飼料添加物であって残留基準が定められているものと同様に例外に位置づけることとしております。食品添加物として指定することに関する管理の手法等については、薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会における公開での審議や厚生労働省へのパブリックコメントの回答1のとおりです。

なお、厚生労働省では、食品添加物を含め食品安全に係る施策について国民とのリスクコミュニケーションを積極的に推進していく必要があると考えております。今後ともいただいたご意見を参考にし、意見交換会の開催やホームページ等を通じた情報提供に努め、リスクコミュニケーションの推進に努めて参ります。