

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会 第133回議事録

1. 日時 平成30年3月23日（金）14:35～16:12

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 飼料添加物（グアニジノ酢酸、グアニジノ酢酸を原体とする飼料添加物）の食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

（専門委員）

荒川専門委員、今井専門委員、今田専門委員、植田専門委員、小林専門委員、
佐々木専門委員、下位専門委員、高橋専門委員、宮島専門委員、山田専門委員

（食品安全委員会委員）

山本委員、吉田委員

（事務局）

小平事務局次長、吉岡評価第二課長、大倉課長補佐、水野評価専門官、中村係長、
橋爪技術参与

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請（平成30年3月23日現在）

資料2 （案）飼料添加物評価書 グアニジノ酢酸

資料3 （案）飼料添加物評価書 グアニジノ酢酸を原体とする飼料添加物

6. 議事内容

○今井座長 それでは、第133回肥料・飼料等専門調査会を開催いたします。

本日は新井専門委員、川本専門委員、桑形専門委員、菅井専門委員、中山専門委員、山中専門委員、吉田専門委員が御欠席で、10名の専門委員が御出席でございます。

議題に入ります前に、事務局から議事、資料の確認と「食品安全委員会における調査審議方法等について」に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について、報告を行ってください。

○大倉課長補佐 それでは、議事、資料の確認をいたします。

本日の議事は、「飼料添加物（グアニジノ酢酸、グアニジノ酢酸を原体とする飼料添加物）の食品健康影響評価について」と「その他」でございます。

資料につきましては、本日の議事次第、委員名簿、座席表、それから、議事次第に記載をした資料の3種類、机上配布資料を3種類お配りしております。

それから、グアニジノ酢酸に関する参考資料をタブレットに入れまして、お一人に1台ずつ机の上に置かせていただいております。

不足の資料等ございましたら随時、事務局にお申し付けいただければと思います。

また、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認したところ、平成15年10月2日委員会決定の2（1）に規定する、調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

以上です。

○今井座長 ありがとうございます。

提出いただきました資料について相違はございませんか。ありがとうございます。

それでは、議事1「飼料添加物（グアニジノ酢酸、グアニジノ酢酸を原体とする飼料添加物の食品健康影響評価）について」です。事務局は資料の説明をお願いいたします。

なお、本日は山田専門委員が途中で御退席されると伺っておりますので、概要に引き続きまして遺伝毒性の部分を先に御審議いただきたいと思っております。

それでは、事務局からの説明をお願いいたします。

○水野評価専門官 資料2を御用意ください。グアニジノ酢酸の評価書案になります。

3ページ、審議の経緯ですけれども、こちらは本年1月に厚生労働省から評価要請を受けたものとなっております。

概要につきましては5ページから始まります。一般名はグアニジノ酢酸としております。

26行目の7番、こちらは開発の経緯等ということで修文をさせていただいておりますが、「使用目的及び使用状況」という項目に戻させていただきます。

グアニジノ酢酸につきましては、ヒト及び動物の腎臓及び膵臓におきまして、アルギニン、グリシンから合成されます。また、合成されましたグアニジノ酢酸は肝臓におきましてクレアチニンになるといったようなことを27行目以降に記載しております。こちらの合成経路につきましては次の6ページの上に図1として示しております。

19行目、グアニジノ酢酸のクレアチニンへの変換におきましては、S-アデノシルホモシステインが生じまして、このS-アデノシルホモシステインが可逆的にアデノシン及びホモシステインに加水分解されるということを記載しております。

24行目から始まります最後の文章につきまして、高橋先生から「何の目的で動物に高ホモシステイン血症を生じさせるのでしょうか。動物に投与する根拠がよくわかりません」といったコメントをいただいております。こちらの文章につきましては参照3、EFSAの評価書から引用した部分となっております。事務局の推測なのですが、恐らく高ホモシステイン血症の動物実験モデルを作成するのに有効な手段であるといったことを意味してい

るのではないかと考えておりました。しかし、先生の御指摘のとおり、この記載の意味も余り明確でもありませんし、誤解等が生じないようにするために削除をさせていただいております。

7ページ2行目からになりますけれども、グアニジノ酢酸の腸における吸収効率に関しては、有用な情報は殆どないとしております。

8行目から、グアニジノ酢酸の代謝物でありますクレアチニン、こちらはクレアチンキナーゼによってホスホクレアチニンになり、高エネルギーリン酸結合の貯蔵物質の役割を果たすとしております。このようなことから飼料へのグアニジノ酢酸添加による動物の飼料要求率の改善が期待されております。

グアニジノ酢酸につきましては、既にEU及びアメリカを始めとしまして、20カ国以上において認可されて使用されているということになっております。

29ページの6行目から遺伝毒性試験になります。結果は表30になっておりまして、こちらとまとめの文章におきまして山田先生から御修文をいただいております。結果としまして表30、*in vitro*の試験だけですけれども、復帰突然変異試験、遺伝子突然変異試験、染色体異常試験といずれも陰性という結果になっております。

まとめの文章につきましては、その下の11行目からになりますけれども、グアニジノ酢酸について*in vivo*の試験は実施されておられません、*in vitro*において、細菌を用いた復帰突然変異試験、培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験のいずれも陰性であった。したがって、本専門調査会はグアニジノ酢酸には生体にとって特段、問題となる遺伝毒性はないと考えたとしております。

6行目から山田先生のコメントをいただいております、まず表の遺伝子突然変異試験と染色体異常試験につきまして、2つの実験が実施されたことは区切っているのでわかりますが、条件が重なっているので報告書にならって実験Ⅰ、Ⅱを記載しておくのがよいと思いますというコメントをいただいております。また、まとめの文章につきましても3試験、いずれの試験もまとめるほどの数ではないので、個別に記載しておくほうがよいと思いますというコメントをいただいております。

また、下位先生からも山田先生が修正された部分に加えての修正はありませんというコメントをいただいております。

遺伝毒性試験まで以上になります。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいま事務局より、飼料添加物グアニジノ酢酸の概要及び遺伝毒性試験について説明がありました。

そうしましたら、少し戻りまして順を追って確認してまいりたいと思います。

まず概要の5ページ目をご覧ください。5ページ目におきましては26行目の項目に関して、事務局から使用目的及び使用状況に戻すという御説明がありました。

また、引き続きまして6ページにお進みいただきまして、24～25行目の文章に関して、

高橋先生から動物に高ホモシステイン血症を生じさせる根拠が明確でないという御指摘を受けて、事務局からの説明をいただいて削除ということでありましたけれども、これは確かに内容が明確ではありませんので削除の方向で進めさせていただきます。よろしいでしょうか。ありがとうございます。

7ページ目までの御説明でしたけれども、概要に関して先生方から追加の御発言がございましたらお願いいたします。よろしいでしょうか。

そうしましたら、遺伝毒性にお進みいただきたいと思います。29ページになります。こちら事前の御確認で、山田先生から30ページ6行目からのボックスの中にありますけれども、2つの実験が実施されたことについて明確にしたほうが良いというコメントを受けての表30の修正が入っています。また、29ページ11行目からまとめの文章になっておりますけれども、こちらに関しまして山田先生からよりわかりやすい文章、冗長にはならないのである程度、個別に記載したほうが良いというコメントをいただき、修正された上で下位先生からも追認をいただいているところですが、こちらの表30の修正並びにまとめの文章に関して高橋先生、特によろしいでしょうか。

○高橋専門委員 特にありません。

○今井座長 ありがとうございます。遺伝毒性試験の部分の修正案についてもお認めいただいたということで、こちら赤字の修正どおりお進めいただきたいと思います。よろしいでしょうか。ありがとうございます。

そうしましたら、事務局で概要に引き続いての御説明にお進みいただけますでしょうか。

○水野評価専門官 8ページをお願いいたします。安全性に係る知見の概要のうち、体内動態試験を記載しております。

まずラットの体内動態試験ということで、1試験記載しております。

11行目からですが、実験1としましてはグアニジノ酢酸を10日間混餌投与して、最終投与後の血漿中ホモシステイン濃度、肝臓中のS-アデノシルメチオニンとかS-アデノシルホモシステインの濃度等をはかっております。結果としまして16行目からになりますけれども、肝臓中のS-アデノシルメチオニン濃度というものはグアニジノ酢酸の用量依存的に減少しておりますが、S-アデノシルホモシステイン及びホモシステイン濃度は増加したということになっております。

21行目から実験2ということで、グアニジノ酢酸の投与期間の投与期間を変えて試験をしております。結果としまして26行目から血漿中ホモシステイン濃度、これは1日投与しただけでも有意に増加しており、平衡状態の濃度に達してございます。

19行目の修文につきましては、既にシスタチオニンβ合成酵素という記載は出ておりましたので、削除しております。

38行目からは鶏の体内動態試験ということで、1つ目は8日間の混餌投与試験を記載しております。こちらは鶏の結腸にカニューレを装着いたしまして、それぞれ尿及び糞を採取してグアニジノ酢酸やクレアチン、クレアチニン濃度を測定しております。

5行目から山中先生からコメントをいただいております、カニューレを装着していることにつきまして、糞と尿を区別して採取するためである旨、脚注等があると良いかもしれませんというコメントをいただいておりますので、こちら脚注をつけております。

結果につきましては7行目から始まりまして、尿及び糞中のグアニジノ酢酸、クレアチン及びクレアチニン濃度というものは表1に示しております。

また、表2につきましては、投与後のグアニジノ酢酸の吸収率及び体内利用率といったものを計算されておりましたので、そちらを記載しております。

10ページ18行目から35日間混餌投与試験を記載しております。最終投与日に各群10羽から血液を採取して血漿中クレアチン、クレアチニン、ホモシステイン濃度を測定しております。

結果につきましては、11ページの表3に血漿中濃度を記載しております。また、肝臓及び筋肉中濃度につきましても、12ページの上の表4に記載しております。グアニジノ酢酸投与量の増加に伴いまして、肝臓及び胸部筋肉中におけるグアニジノ酢酸濃度は減少しておりますが、クレアチン濃度は増加したといったことになっております。

12ページ8行目から、ヒトの体内動態試験になりまして、1つ目、単回経口投与試験になります。単回経口投与後のグアニジノ酢酸の体内動態パラメーターを13ページの表5、また、代謝物のクレアチンの体内動態パラメーターを表6に示しております。ヒトの6週間経口投与試験を13ページ11行目から記載しております。こちらの投与中と投与後の血清中グアニジノ酢酸、クレアチン、クレアチニン等の濃度を表7に示しております。また、尿中の濃度につきましては表8に記載しております。

表7につきまして、事前に先生方にお送りした際には対照群とグアニジノ酢酸の投与群を逆に記載しておりましたので、こちら修正させていただきます。

また、15ページの上になりますけれども、宮島先生から表8、表9につきましてそれぞれ対照群、グアニジノ酢酸群の順番について整理したほうが良いのではないかとコメントをいただいておりますので、順番を整えております。

15ページ11行目からクレアチンに関する体内動態試験ということで、ヒトの体内動態試験、5日間クレアチンを摂取しない食事をした後の濃度を測定しておいて、さらにその後、2～16週間後に5日間、クレアチンを経口投与して測定するといったような試験をしております。その結果は表10となっております。

16ページの21行目からクレアチン代謝に係る知見ということで、体内におきまして1日当たりクレアチンプール約1.7%がクレアチニンに変換するという報告があるとなっており、体重70kgのヒトですと、大まかには1日当たりクレアチン約2gがクレアチニンに代謝されるということでございます。

17ページ6行目から残留試験になります。7行目から始まりまして新しく追記させていただいた部分ですけれども、事前に先生方に評価書案をお送りしたときにはまだメーカー回答ということで明確になっていなかった部分でしたが、今回、リスク管理機関を通して回答

をいただきましたので、こちらに新しく追記をさせていただきました。こちら残留試験1～8におきまして全て測定方法、検出限界が同じということですので、通常ですと各試験に記載しているところを、最初にまとめて記載させていただきました。

ただ、こちらの参照25、メーカー回答という部分につきましては、現在、マスクング、確認をさせていただいていることを申し添えさせていただきます。

15行目から鶏の残留試験の1つ目ということで、グアニジノ酢酸を35日間混餌投与しております。宮島先生から、こちらの投与量の単位につきまして御修正いただいております。結果につきましては表12になります。表12の下にn=20と最初しておりましたが、22行目から宮島先生からコメントをいただいております、EFSAの評価書の資料からn=20とありますが、実際の添付資料5-(2)-アのAppendix Table 4を見ますとn=4の結果のようですということで御修正いただいております。

これに伴いまして、17ページ19行目も各群20羽というところを4羽に修正させていただきました。

宮島先生のコメントはもう一つございまして、Appendix Table 4におきましてA treatment群のBreast muscle GAAの数値8.12というのは誤記ではないかというコメントをいただいておりますので、現在こちらはリスク関係機関を通して確認させていただいているところです。

19ページ9行目から残留試験、2つ目ですけれども、35日間投与して血漿中の濃度や肝臓、腎臓、胸部筋肉中の濃度を測定したという試験が続いております。結果につきましては表15、表16となっております。例えば表16におきまして投与量0、600、1,200、3,000、6,000とございますが、今回、農水省に要請者から推奨用量とされているのは、この600となっております。

21ページ29行目から始まります4つ目の残留試験の部分になりまして、フィニッシャー飼料というものが出てきます。こちらにつきまして22ページになりますが、フィニッシャー飼料についての脚注についてお伺いしておりました。山中先生からコメントをいただきまして、このように参照14の農水省令でいうブロイラー用飼料の「後期用」に相当すると考えられるが、特に出荷前の期間給餌する仕上げ用飼料と考えられるといった案をいただいておりますので、御検討いただければと思います。

23ページの8行目、5つ目の残留試験につきまして、こちら28行目になるのですが、宮島先生からコメントをいただいております、表21につきまして表20のように投与量の行があるといいと思いますというコメントをいただきましたので、こちら追記をしております。

24ページの(6)の試験につきまして、表22におきまして宮島先生からコメントをいただいております。表22の中のNAについての追記をお願いしますということで、こちらについて、参照4に「not analysed」とありましたので、「分析せず」と追記しております。

それ以降も残留試験が29ページの上まで続いております。

一度、残留試験までで切ってもよろしいでしょうか。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、少し再びお戻りいただきますけれども、8ページ目1行目から安全性に係る知見の概要ということで、続きまして5行目、体内動態試験になります。順を追って御確認いただければと思いますが、8ページに関しては赤字で若干の修正が入っていますけれども、先ほど事務局から御説明があったとおりです。

9ページ目にお進みいただきまして5行目に山中先生、本日御欠席でありますけれども、コメントをいただいております、その内容としては9ページの1行目にあります結腸にカニューレを装着した鶏ということで、カニューレを装着した理由を脚注にわかりやすく加えていただいているところです。特によりわかりやすくなりましたので追加コメントはないと思っております。

8行目の文章、特に事務局は触れられなかったのですが、最後のところ「糞中濃度よりずっと高かった」と少し口語調の文章が入っているので、「ずっと」を削除するか、何か別の言葉に置きかえていただくなどの修正をお願いできればと考えております。

10ページにお進みいただきます。特に10ページ目に関してはコメントをいただいておりますけれども、先生方から追加の御発言はよろしいでしょうか。

○水野評価専門官 10ページで1つ修文をさせていただければと思うのですが、表1の脚注のところで「b、c：クレアチン、クレアチニン又はHcy」と記載しておりますが、こちらはホモシステインは測定しておらず、グアニジノ酢酸を測定しておりますので、「b、c：GAA、クレアチン又はクレアチニン」とさせていただければと思います。

○今井座長 ありがとうございます。そのように修正をお願いいたします。

特に御発言がなければ11ページ目、12ページ目にお進みください。ここも特に事前にコメントはいただいておりますけれども、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

13ページ目、14ページ目にお進みいただきまして、13ページ目の12行目に宮島先生から事前の赤字の修正を入れていただいております。こちらは修正案どおりで進めていくとして、その他の点に関してよろしいでしょうか。

14ページ目22行目、事務局からのボックスがありまして、表7に関しましてグアニジノ酢酸投与群と対照群がもともと逆になっていたところを修正いただいたということに続きまして、15ページ目の1行目より上の宮島先生からのコメントが記載されています。やはり表の記載の全体的な群構成の整備ということでコメントをいただいております、事務局でそれに従って修正していただいているということでもあります。

15ページ13行目に宮島先生から赤字で修文いただいております。

それに加えて私から1つ、宮島先生に教えていただきたいことがあるのですが、13行目の下、14行目のところにヒトの体内動態試験に関して「クレアチニンを摂取しない食餌」で「餌」という文字なのですが、体内動態の専門的な用語といえますか、言い回しとしてこれでよろしいのか。あるいはヒトであれば普通の「食事」としたほうがいいのか、そのあたりいかがでしょうか。

○宮島専門委員 佐々木先生の御意見を伺えれば。

○今井座長 佐々木先生、御指名です。お願いいたします。

○佐々木専門委員 決まりはわかりません。ないような気もしますが、過去はどのようなのですかね。餌ではない「食事」で良いのかなという気がするのですが、過去の評価書でどうしているかによるのですけれども、動態学上の決まり等はわからないところです。

○大倉課長補佐 専門の先生たちの間でダイエットというと、普通はこういうふうに訳すというものがもしあればと思ってお聞きさせていただきましたが、特にないということであれば過去の評価書も見まして、特にないようであれば「食事」で修正をさせていただきたいと思います。ありがとうございます。

○今井座長 よろしくお願いいたします。

16ページ目にお進みいただきまして、引き続きヒトの代謝に関する事項が記載されております。特にコメントがないようでしたら次に進んでまいります。

17ページ、18ページ目にお進みください。こちらに関しましては18ページの22行目のボックスにあります宮島先生からEFSAの資料を御確認いただきまして、もともとその上にあります表12の脚注のn=20というのがn=4ではないかという指摘に従って、17ページ目の19行目並びにただいま申し上げました表12の脚注が修正され、それ以外の部分につきましても18ページ5行目以降、0.3 %という飼料中濃度に関する表記について御修正をいただいているところです。特にこちらの修正案で問題なければ先に進めます。

17ページ目に関しましては、事務局から説明がございましたけれども、残留試験全般における血液中、組織中の4つの物質に対する測定方法並びに検出限界について、まず冒頭で一覧表としておまとめいただいたことになっています。よろしいでしょうか。ありがとうございます。

19ページ、20ページ目にお進みいただきまして、表13の部分、あるいは19ページ11行目のところ、宮島先生のコメントに従って修正をされているところです。

宮島先生、お願いいたします。

○宮島専門委員 1点、戻していただきたいところがありまして、17ページで4羽に変更していただいているのですけれども、採取している数を見ますと20羽の重さを量っていますので、後ろのTableのところだけ4にさせていただくようお願いいたします。

○今井座長 ありがとうございます。

再び19ページ、20ページにお進みいただきまして、表16などに関しまして推奨用量は600 mg/kg飼料であると事務局から御説明をいただいていたところでありまして。

そのほか問題ないでしょうか。

○大倉課長補佐 事務局から1点、修正をお願いいたします。

20ページの表15と表16なのですけれども、この試験が製剤として0、600、1,200、3,000、6,000という投与をしております、一番上の行の投与量というところが、表16はGAA投与量と書いていますけれども、こちらは製剤の投与量ということで修正させていただけれ

ばと思います。表15は投与量（mg/kg体重/日）とありますけれども、こちらも製剤投与量（mg/kg飼料）という形で修正させていただければと思います。

○今井座長 ありがとうございます。投与量の前に製剤をつけるということと、表16に関してはGAAを取るということ。単位に関しては表16の記載が正しかったということで御説明をいただきました。

そのほかよろしいでしょうか。ありがとうございます。

21ページ、22ページ目にお進みください。こちらに関しましては22ページ4行目からのボックス。以前の評価書案に関しましても若干議論があったところですが、フィニッシャー飼料という言葉が使われていることに関して、事務局でブロイラー用飼料の「後期用」に相当すると考えられると追記していただいていたのですが、山中先生から赤字で「農水省令でいう」という言葉と、「特に出荷前の期間給餌する（仕上げ用）」という言葉を追記していただいているところなのですが、こちらは事務局で山中先生の御修正案のほうがより適切であるという御判断でよろしいでしょうか。

○水野評価専門官 仕上げ用飼料というものが一般的に言葉としてあるということであれば、山中先生の修正案でよろしいのではないかと考えております。

○今井座長 こちら農水省令などは事務局で御確認いただいていますか。

○水野評価専門官 参照14自体が農水省の省令ですが、通常、記載するときの記載としては参照14だけかなとは思っています。

○大倉課長補佐 後期用というのは省令上の記載でございます。ただ、一般には仕上げ用という名称で流通をしているということで、山中先生から御修文をいただいております。山中先生も、この御修文だと農水省令で言う後期用に相当する。一般には仕上げ用としては流通しているという記載ぶりなので、法令上の問題は特になくて、わかりやすくするための御修文かと考えております。

○今井座長 ありがとうございます。たしかに最後、後半の文章に関しては「(仕上げ用)飼料と考えられる」という記載になっていますので、特に法令とは切り離して問題ない、よりわかりやすい文章であるということで、こちら修正案でお進めいただければと思います。

そのほか特にございませんでしたら、次、23ページ、24ページにお進みください。こちらは表21に関しまして、宮島先生から投与量並びにその単位が追記されたほうがわかりやすいという御指摘に従って修正がされています。

24ページ11行目、宮島先生からやはりNAの説明の追記の指摘があり、事務局から「分析せず」と追記されております。

そのほかよろしいでしょうか。ありがとうございました。

25ページ、26ページにお進みいただきまして、若干赤字で細かな修正が入っております。26ページの表24に関しましては、宮島先生から脚注のnに関しての修正をいただいているなどがございますけれども、特に追加の御発言がなければ先に進んでまいりたいと思いま

す。

○大倉課長補佐 表24も先ほどと同じです。こちらでもGAAの製剤として0、600、1,200となっておりますので、表24の一番上も製剤投与量、表25も製剤投与量という形で修正をさせていただきます。

○今井座長 ありがとうございます。そのようにお願いいたします。

そのほか特になければ、さらに進んで27ページ、28ページをお願いいたします。28ページ23行目に「HPLCにより測定した（定量限界不明）」という修文、あるいは1行目にも赤字で記載されています。特に追加がなければ29ページ5行目で、以上、残留試験までの事務局から御説明いただいたところが終了いたしましたので、引き続き事務局から遺伝毒性を先ほど御審議いただいて、30ページの8行目からになりますでしょうか。毒性についての御説明をお願いいたします。

○水野評価専門官 30ページ8行目、急性毒性試験を表31に示しております。LD₅₀は2,000 mgを超えるものとなっております。

13行目から亜急性毒性試験になりまして、まず1つ目はラットを用いました28日間亜急性毒性試験となっております。

本試験におきまして毒性所見を31ページの表33にまとめております。こちら体重低下とか、血液生化学パラメーターの変化等が見られております。現時点におきまして、12行目から本専門調査会の判断というものを記載しておりますが、雄につきましては5 g/kg飼料投与群でコレステロールの減少がみられておりまして、雄に対するNOAELは135 mg/kg体重/日としております。また、雌につきましては50 g/kg飼料投与群におきまして低体重、膀胱結石、血液生化学パラメーターの変動がみられておりますので、雌に対するNOAELを1,259 mg/kg体重/日と判断したとしております。

こちらの試験につきまして20行目からですけれども、事務局から4点お伺いさせていただいております。

1つ目につきましては、こちら参照23、添付資料5-(1)-アになりますけれども、こちらに記載されておりますreduced well-beingというのを削瘦と訳しましたとお伺いしておりました。山中先生からコメントをいただいております。実際には削瘦そのものではなく紅涙などもみられることから、健康でない外貌を示すと思われそうですが、削瘦以外の良い言葉もないかもしれませんというコメントをいただいております。

2点目につきましては、本試験で50 g/kg飼料投与群の雌にコレステロールの増加とナトリウムイオンの低下がみられておりますが、背景データの範囲であったという記載がございましたので、毒性所見として記載しませんでしたとさせていただきます。

3点目、5 g/kg飼料以上投与群の雄でみられましたコレステロール減少を毒性所見としてよいか御検討をお願いしますと記載させていただきます。こちら山中先生からコメントをいただきまして、「総コレステロールは栄養状態の指標ともなることから、記載は必要では」というコメントをいただいております。

4点目、ホモシステインの上昇を毒性所見として扱うことでよいか御検討をお願いしますとお伺いしておりました。山中先生からコメントをいただきまして、「高ホモシステイン血症は血管内皮障害等との関連もあり、記載すべきと思います」というコメントをいただいております。

その下、ラットを用いました90日間亜急性毒性試験を記載しております。毒性所見につきましては34ページの表36になります。こちら血液生化学的パラメーターの変動とか、膀胱結石とか、そういったものがみられているというようなことになっております。

本専門調査会の判断としましては34ページ7行目から記載しておりますが、雄につきましては3 g/kg飼料投与群におきましては、血漿中コレステロールの低下がみられたことからNOAELを1 g/kg飼料、こちら66 mg/kg体重/日と判断しております。また、雌につきましては10 g/kg飼料投与群におきまして血液生化学的パラメーターの変動がみられたということで、NOAELを3 g/kg飼料、234 mg/kg体重/日と判断したとしております。こちらにつきましても12行目ですけれども、事務局からということで、3 g/kg飼料投与群におきましてみられましたコレステロールの低下を毒性所見とすることでよいか御検討をお願いいたしますということをお伺いしております。

16行目ですけれども、慢性毒性及び発がん性試験は実施されておられません。

以上になります。

○今井座長 ありがとうございます。

毒性試験のところ、慢性毒性及び発がん性試験は実施されていないということですが、全体的に30ページ8行目から御確認していただければと考えています。

まず急性毒性試験に関しては顕著な所見は認められておらず、引き続き13行目、亜急性毒性試験、さらに14行目、ラットを用いた28日間亜急性毒性試験の方法並びに結果が記載されていますけれども、その結論が31ページ目の本文になります。

そこでまずは事務局から4つの質問が先生方に寄せられていて、20行目からのボックスになりますけれども、順を追って(1)から(4)に関して検討していきたいと思っております。

まず(1)はreduced well-beingを消瘦と訳したということに関しまして、山中先生から事前にコメントをいただいております、実際には消瘦そのものではなく紅涙などもみられることから、健康でない外貌を示すと思われるということで、消瘦以外の良い言葉もないかもしれませんということなのですけれども、well-beingという言葉は非常に日本語には福祉ですとかいろいろな訳され方をしますが、恐らく28日間亜急性毒性試験の記録をした実験、研究をした研究者としては一般状態の悪化といいますか、reducedということでありすけれども、特に体重に限定した内容ではないのかなとも感じますので、ほかにもし案がないようでしたら一般状態不良のような言葉に置きかえたいと思っておりますが、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

(2)以降が悩ましい内容が含まれていて、ポイントを少し整理しますと、(2)(3)で血中のコレステロールの変動についてなのですけれども、(2)はコレステロールの増加、

(3) はコレステロールの減少ということで、山中先生からのコメントとしては、総コレステロールは栄養状態の指標ともなることから、記載は必要ではということでコメントをいただいているところです。

一方、(2) ナトリウムの低下が見られていますけれども、例えばナトリウムに関して単独のナトリウムだけの変化でありましたら、時によっては毒性として記載しないようなケースもあると思っています。

(4) ですけれども、ホモシステインの上昇に関しては、山中先生から事前のコメントをいただいています、血管内皮障害等の関連もあり記載すべきということでもあります。このあたりのところ、一般的な毒性試験の検索パラメーターの中にあるないということもあるのですけれども、コレステロールの上昇あるいは低下並びにホモシステインの上昇に関して記載してもいいのかな、毒性の要件として入れてもいいのかなとも思うのですが、毒性に関する内容でありまして大変恐縮ですけれども、親委員の吉田先生から御意見をいただけたら幸いです。

○吉田委員 まず基本的なところで、**effect**ではあるけれども、**adverse**であるかどうかということが毒性の判断ではいつも議論になるところですが、これは専門調査会の御判断にお任せしようと思います。

ただ、今回余り多くの毒性試験が提出されていないくて、イヌもなくてということで拝見いたしますと、体重が大幅に減ってくるような量というのは、どうも一番上ぐらいなところであろうというのは表から見てとれます。

コレステロールの減少ですけれども、雄で確かにあるのですが、数十%程度で軽度だととれて、かつ、余り雄においては用量相関性がないだろうというような変化ではあります。ただ、28日と90日で見られるということに関しては、ある意味では一貫性のある変化だろう。それで毒性変化とするかどうかということについては、もし毒性変化とするのであれば、先生方の御判断として本専門調査会としては軽度である、あるいは用量相関性がないとしても、これは28日にも、さらに90日も同じような用量で見られることから、これを毒性影響としたという先生方の御判断を書き入れていただくというのは、1つのやり方かなと思いますので、御提案いたします。

もう一つ、ホモシステイン血症については山中先生の血管内皮障害という情報ありがとうございます。ただ、これについては病理組織学的検査も行われていまして、特に血管内皮障害というものが**detect**できないことについて、全てのホモシステインの濃度の上昇を毒性とするかということは非常に難しいだろう。というのは最初の6ページの表で見る限り、これはある意味では薬理作用として出てくるものでありますので、例えばこれは動物用医薬品ではないのですけれども、農薬等で4-HPPD阻害剤というのがあるのですが、必ずこれは高チロシン血症が起きます。でもこれは毒性としてはしてこない。影響ではあるけれども、毒性とはせずに、ただ、これによって甲状腺と角膜に影響が出てきたときは毒性とする。多分、高ガストリン血症のときもそのような判断になるのだと思うのです。あ

とフッ素です。血中のフッ素が上がったそのものは毒性ではないが、それによって次の影響が出たときは毒性とするというようなこともありますので、これも先生方の御判断ではないか。

ただ、今回の薬理作用としてこういうものが出てくる場合、例えば有意差をもって変化したとしても、これをadverseとするというのであれば、なぜadverseとしたかという判断をしていただく必要があるのかなと私は思っています。少なくとも血管内皮障害というようなものは病理検査では低い用量、15あるいは5という用量では見られていないのかなというのが私の意見です。済みません、総論的なお話です。

○今井座長 大変ありがとうございました。

まとめ表に事務局で所見を記載いただきましたけれども、そちらと本文を少し分けて考えたいと思っております、32ページにもう進んでおりました、ボックスの中の(2)ですが、コレステロールの増加とナトリウムの低下に関してはまとめ表に記載されていないのですけれども、これはコレステロールの減少のほう、今、吉田先生から御指摘いただきましたように90日と関連のある変化であるということで残すとしても、増加に関してはまとめ表にも記載する必要はなかろうと思っておりますので、まとめ表としてはこの記載のままでいかがかということで、先生方から追加の御発言をいただきたいと思っております。

(3)のコレステロールの減少に関してですけれども、こちらは減少ということもあり、また、表33を見ていただいてもわかりますように、栄養学的にほとんど影響がないと考えられる5 g/kg飼料のところからのコレステロールの減少がみられ、また、90日の試験でも同様の傾向がみられているところから、こちらに関しては毒性影響として記載する方向で考えていきたいということ。

また、(4)のホモシステインの上昇に関しては、こちらも吉田先生からの御指摘ですけれども、特に現状として血管内皮障害等は認められていないということに加えて、先ほど体内動態試験ですとか残留試験のところでも、ほかの動物種の所見もございましたが、グアニジノ酢酸の投与によって当然起こるべき血中のホモシステインの濃度変化であろうということから、こちらに関しては実際に28日間試験の中で測定をされていて、影響もあるということなので表の中には残していただくとしても、毒性としては捉えないということをお考えますと、表は基本、今の表33、事務局案のままお進めいただき、また、結論としては、雄に関してはコレステロールの減少が見られた5 g/kg飼料で、雌に関しては体重の低下を始めとする毒性がみられた50という数字を根拠にして15というところがNOAELになるという流れで取りまとめとしては考えておりますけれども、先生方からもし追加の御発言をいただければ大変ありがたいと思っておりますが、いかがでしょうか。

○大倉課長補佐 1点だけいいですか。表33のタイトルが今、毒性所見という形でつけさせていただいております、ここにコレステロールなりホモシステインを毒性所見ととらないところで表に入るといって、若干齟齬が生じてしまうのかなと思っておりますので、表には毒性所見だけを残して、本文にこういったものを残すのか、表のタイトルを変えて表はこ

のままにするか、どちらかにさせていただければと思います。

○今井座長 ありがとうございます。30ページの急性毒性試験に関して、表31の表題が急性毒性試験結果となっていますので、それに合わせて表33に関しては28日間亜急性毒性試験結果という形にさせていただければ、今のポイントは1つの案ですけれども、解決するのかなと思いました。

○吉田委員 食品添加物などでも、農薬などでもしているのですが、毒性所見は毒性所見の表として残して、それ以外のところについては文章中に何mg/kg以上の雄あるいは雌でこのような変化が見られたというようなことを記載するというのも1つの御提案ではあります。この表に結果を載せるとされてしまうと、みられた毒性でない、いわゆるeffectについても全て載せなくてはいけないという、今までの飼料添加物でされてきた表の扱いとは異なってしまうことと、読み手に誤解を与えかねないということであるのであれば、文章中に書くというような記載の方法も、ほかの専門調査会ではされているということをお伝えしたいと思います。

○今井座長 ありがとうございます。第132回の専門調査会で今後の評価書案のまとめ方というようなところで、肥料・飼料等専門調査会では色々なものが評価対象になるということと、特に今回の審議対象にあるグアニジノ酢酸に関しては、生体内に普通に存在するものであって、それを少し添加して、製剤の評価書案に記載されているのですけれども、飼料効率を少し上げるようなことで最終的なクレアチニンの濃度なども上昇するというような物質なので、確かに吉田先生から御指摘があったように特段の何かしらの薬理作用があって、その結果、ラットを用いた28日間亜急性毒性試験で様々な変化が出ているようなものではないので、そこにほかの評価書案と横並びにしたときに、何かしらこのものが生体に対する強い影響を与えるような印象を与えるのもよろしくないという御指摘だと理解しましたので、再び今の御意見をいただいたことを受けて整理してみたいと思います。

まず表33に関して何を残すかということなのですけれども、順番に雄の50 g/kg飼料からいきますと、ホモシステインに関しては削除。コレステロールの減少に関しましては90日間と一貫した何かしらの作用がありそうなので残す、アルブミンの上昇に関しては減少ですと生体に対しての影響も懸念されますが、基本、上昇ですのでこちらも削除。γ-GTの増加に関しては何かしら肝臓などに影響があるとしたらということに残すということ。

引き続きまして、雄の15 g/kg飼料に関しましてホモシステインは削除、コレステロールの減少は残す。

5に関しましては、コレステロールの減少を残すということで、1つの案として挙げさせていただければと思います。

引き続きまして雌に関してですけれども、削瘦というのが一般状態不良か何かしら替わる用語に変えていただいて、体重低下はそれが栄養学的なものであったとしても、とりあえず残すということ。それに伴ってといいますか、同じような内容ですけれども、体重増加量減少、摂餌量減少も残すという形。

MCVの低下に関しては、通常は単独で血液生化学的検査の1つのパラメーターとして動いたときは、ほとんど毒性学的な意義が乏しいというような理解もされることがあるので、こちらを削除。ホモシステインに関しては先ほどと同様。トリグリセリドの上昇に関して、こちらコレステロールの減少と違って一貫した全体の流れも見えてきていないので、とりあえず1つの案としては削除。

尿素の上昇に関しては背景的に理解がしづらいのですが、特に今回に関して、グアニジノ酢酸の投与によって上昇するクレアチニンの上昇が腎機能に対する影響ではないと思われるのですが、毒性学的なパラメーターとしては尿素の上昇ですので、こちらは残す。膀胱結石に関する残すということを取りまとめをさせていただき、事務局で今、削除したものに関しては本文として列挙していただくような形で整理をしていただくという形を1つの案としてお示ししたいと思っておりますけれども、今の流れで先生方から御意見をぜひよろしくお願いいたします。

荒川先生、お願いいたします。

○荒川専門委員 専門でないのでよくわからないのですが、せっかくこういう所見が表にまとめてあるのは見やすいことだと思うので、表33のタイトルの最後の毒性所見を、毒性を取って所見だけにしたらどうなのでしょうか。まずいのですか。

○大倉課長補佐 所見にしてしまうと、結局、みられた所見を全部書くことになって、それは表として冗長になるということと、最後の判断のところ結局、何がNOAEL設定のポイントになったということが非常にわかりづらくなるということもあって、今、各表の中に入れるものと入れないものという形で整理いただいたのかなど。

○荒川専門委員 わかりました。

○今井座長 よろしいでしょうか。お願いいたします。

○吉田委員 今井先生の御判断をすごいと思って拝聴してはいたのですが、御提案といたしましては、多分、今回重要なポイントは、恐らくいつもと違うのはホモシステインを測っているところなので、ホモシステインがどこの用量から上がったかということだけは記載されて、例えば今、今井先生がアルブミンはいいですよとか、MCVが低下してもほかの血液パラメーターは動いていないからということ、もしこの専門調査会が毒性と判断されないのであれば、それは記載する必要はないのではないかとというのが私の意見でございます。

むしろホモシステインは今回、薬理作用とも絡んできますので、その情報は恐らく有用であろうと思うのですが、今、今井先生がおっしゃったような、これは毒性所見としなくていいのではないのかというもので文章中に記載すると、全てをこれからも記載することになりますし、それをこの専門調査会で、これは毒性ではないよねというのは削除されてもよろしいのではないかなと私は思うのですが、いかがでしょうか。

○今井座長 1つ確認ですが、ホモシステインの上昇に関しては体内動態あるいは残留試験の中でもパラメーターとして出てくるので、表に別に加えても誤解を生じること

はなかろうということによろしいでしょうか。

○吉田委員 基本的には表はいわゆる **point of departure**を見つけるようなものための表なので、そのためにこれを入れるというのはどうかと私は思うのです。例えばホモシステインのところだけだったら本当に数行で済むので、この用量から上がったということがあれば、その前の鶏なり、ヒトのデータと突き合わせることができますから、そういうだけでございます。

○今井座長 ありがとうございます。

○大倉課長補佐 吉田先生の御指摘は、本文に **MCV**とかトリグリセリドとかアルブミンを書く必要がないのではないかと御意見で、そこは先生方の御判断をいただければと思います。

○今井座長 代表して申し上げますと、私も毒性と判断しないものに関しては削除するというので、ホモシステインの上昇に関しては本文に入れる。整理のために申し上げますと、表33の毒性所見として残すのは、コレステロールの減少、 γ -GTの増加、一般状態不良、体重、摂餌量関連の所見、尿素、膀胱結石ということで残していただいて、本文に関しては基本、ホモシステインに関する濃度と所見の記載を本文に記載いただくという取りまとめにさせていただければと思います。

そうしましたら、最後まで余りないですけれども、また戻ってコメントがあれば御教示いただければと思います。

表33、28日間の所見に関しては以上ということで、引き続き32ページ2行目、90日間のラットの試験に関する記載がございまして、こちらに関してはグアニジノ酢酸の摂取量、表35にはホモシステインの濃度が一覧表で記載されていて、先ほどの28日間試験の取りまとめと大きな齟齬がないという形になろうかと思えます。

ポイントは表36の90日間亜急性毒性試験における毒性所見となりますけれども、こちらに関しても細かくなりますが、整理をしまして、50 g/kg飼料では肛門生殖器周辺の痂皮などに関しては、意義づけは不明瞭な点もあるのですけれども、一般状態の悪化のようなどころと共通するとしたら残す。体重低下も残す。血中MCH、MCVに関しては貧血等の所見もないので削除。ホモシステインに関しては前の表35のデータもあるのでこちらからは削除ですけれども、本文として先ほど28日間と同様として残すかどうか。コレステロールの低下、トリグリセリドの低下に関しては、28日間との整合性も合わせて残す。尿路上皮の増殖は残す。

10 g/kg飼料に移りまして、ホモシステインは表からは削除。コレステロールの低下とトリグリセリドの低下は残す。3 g/kg飼料の血漿中コレステロール低下は残す。血漿中はほかで入っていないので削除してもよいのかもしれませんが。そうでもないですね。上のほう、そちらは事務局で統一していただくということでお願いいたします。

雌に関しても雄と同様のところはスキップしてまいりますけれども、血中MCHの上昇は削除です。ALP、ALT、GGTの上昇に関しては残す。その後、尿路関係の所見に関しては

残す。こちらは慢性間質性腎炎もありますね。胸腺の萎縮も含めて病理組織所見の記載は残す。10 g/kg飼料に入りましてMCHの上昇は削除。コレステロールの低下は残すという形で整理していただければと思います。

高橋先生、お願いいたします。

○高橋専門委員 よくわからないのですけれども、このもとの資料がEFSAの評価書ですよ。そこにあったものがこの中でいきなり全部削除して、果たしてどうして削除したということを明確にしなくてよろしいのでしょうか。

○水野評価専門官 こちらはEFSAの資料を参照しておりますが、さらにその元の試験報告書も記載しております、参照24というものです。

○高橋専門委員 とうかEFSAの評価書の中にこれが全て入っているわけですよ。

○水野評価専門官 入っているものもございます。

○高橋専門委員 入っている中で構わないのですか。

○大倉課長補佐 構いません。

○吉田委員 EFSAの評価は、評価書評価の場合は追認するかしないかという判断になりますけれども、元の報告書がある場合はEFSAの評価は評価、うちの評価はうちの評価でございませぬ。そこで比較する必要はございませぬ。それはエキスパートジャッジの範囲でございませぬ。

○高橋専門委員 わかりました。

○今井座長 その際に33ページ目の19行目になりますけれども、EFSAは次のように考えたという記載のところを指摘されたという意味合いもあるのかと思います。「EFSAは」という文章との最終的な本調査会でのエキスパートジャッジを分けて記載したほうが良いように思いましたので、事務局で整理していただいて、また先生方に再確認をいただくということでもよろしいでしょうか。

○大倉課長補佐 今回は継続の案件ですので、事務局で整理しまして次回お示しさせていただきます。

○今井座長 ひと通り毒性試験のところまで、生殖発生毒性試験以降はペンディングになっておりますけれども、以上でもよろしいでしょうか。

事務局から引き続き御説明がありましたらお願いします。

○水野評価専門官 資料3を御説明させていただきます。こちらグアニジノ酢酸を原体とする飼料添加物という評価書案になります。

3ページ、こちら先ほどのグアニジノ酢酸と同様に、本年1月に農林水産省から評価要請を受けたものになっております。

概要につきましては5ページからになります。原体につきましてはグアニジノ酢酸と記載しております。製剤につきましては20行目からになります、原体のグアニジノ酢酸にデンプンを加えて粒状化したものとなっております。

用途につきましては飼料の栄養成分その他の有効成分の補給となっております。

添加量につきましては27行目からですが、要請者による推奨添加量は0.06 %となっております。

31行目、使用目的及び使用状況となっておりますが、開発の経緯等に修正させていただきます。今回の飼料添加物につきましては、Alzchem社が開発した飼料添加物となっております。グアニジノ酢酸につきましては、家畜体内の代謝を通して動物の飼料要求量と記載しておりますが、飼料要求率に修正させていただきます。飼料要求率を改善すると考えられております。

6ページ、海外におきましては、本飼料添加物は既にEU及び米国を初めとした20カ国以上において認可されている家禽及び豚の飼料へ添加されております。

7ページ、安全性に係る試験の概要になります。こちら最初に山中先生のコメント、一般的なコメントをいただいておりますので記載させていただきました。製剤で引用した資料5-(2)-イは、資料3の20ページに記載しております(2)飼養試験の資料になりますけれども、こちら推奨量を超えると蛋白、脂質など栄養パラメーターが軒並み低下するのを見て、代謝を調節するのでかなり添加量の幅を狭くしないと効果が出ない製品ということだと思います。

ただ、実際には食肉への残留量から見て、食品として人に影響が出ることはないでしょうが、製剤の評価でEFSAが示すように、添加量をしっかり守ってもらえば対象動物が安全で、残留の問題も起こりえないと思います、というコメントをいただいております。

4行目からヒトに対する安全性ということに記載しておりますが、原体であるグアニジノ酢酸につきましては継続審議となりますので、こちらペンディングにさせていただきます。

8行目は製剤化において使用されるゲンブンについて記載しておりますが、こちらにも既に賦形物質及び希釈物質で使用が認められている物質となっております。また、食品安全委員会におきましても食品添加物の加工ゲンブンについて評価をしておりますが、ADIを特定する必要はないということになっております。

14行目からEUにおきまして、グアニジノ酢酸の製造工程で生じる不純物、ジシアンジアミド及びシアナミドについて規格が設定されております。事前に先生方にお送りした際にはこちらにメラミンを記載しておりましたが、参照資料としておりました農水省の提出資料で机上配布資料2になるのですけれども、ご覧いただけますでしょうか。右側から2番目にグアニジノ酢酸（欧州）という列がございますが、下のほうに「○、○、－」となっております。最初、先生方に事前にお送りした際には「○、○、○」となっておりますが、それは間違いということで、設定されていないということでしたので、評価書案から削除させていただきます。

18行目からですが、本製剤に含まれている物質につきましては、その使用状況等を考慮して、本製剤の含有成分として摂取した場合のヒトへの健康影響は無視できる程度と考えたとしております。

23行目から始まります残留試験につきましては、先ほどの資料2、グアニジノ酢酸の評価書案と同じ内容を記載しておりますので、割愛させていただきます。

19ページ、9行目から対象動物に対する安全性ということで、まず鶏の耐容性試験、1つ目を記載しております。35日間混餌投与しております。

結果につきましては18行目からになりまして、死亡率に投与による影響はみられておりません。

その下ですけれども、最高用量6,000 mg/kg体重/日投与群におきましては、飼料摂取量は対照群と比較して有意に低くて、体重増加量も有意に低かったとなっております。また、血液学的検査におきまして、1,500 mg/kg飼料以上投与群におきましてMCV及び3,000 mg/kg飼料以上投与群におきましてMCHに有意な増加が見られております。血液生化学的検査におきましては、投与による影響は見られておりません。

24行目からですが、1,500 mg/kg飼料以上投与群で見られましたMCVの有意な増加につきまして、EFSAの考察としまして、メチル基供与体であるコリンが少なかったのではないかと考察されております。

20ページの上から、鶏の飼養試験を記載しております。こちらも35日間混餌投与しておりますが、こちらは先ほどの試験でコリンが少なかったのではないかとということで、メチル基供与体を十分に添加した試験となっております。結果につきましては9行目からになりまして、死亡率に影響はみられておりません。

11行目、投与開始21日後及び最終投与後におきまして、最高用量におきまして体重が有意に低かったとなっております。

14行目、血液学的検査におきまして投与による影響はみられておりません。

15行目からは、血漿中のアミノ酸についての検査になっておりますが、変動が6,000 mg/kg飼料投与群におきましてシスチン濃度の有意な低下、オルニチン濃度の有意な上昇がみられております。また、3,000 mg/kg飼料投与群でセリンの減少がみられております。

19行目の右のほうに[Ⅱ.3.(2)]と記載しておりますが、[Ⅱ.2.(2)]に修正させていただきます。

血液生化学的検査につきましては21行目からになりますけれども、こちら3,000 mg/kg飼料以上投与群におきましてコレステロール濃度が低い傾向が見られております。有意に低かったというのが3,000 mg/kg飼料投与群のみとなっております。

33行目、剖検及び病理組織学検査におきまして、投与による影響は見られておりません。

申請者は、本試験におけるNOAELというものは1,200 mg/kg飼料と考えたとなっております。

次のページに移りまして1行目ですけれども、EFSAにおきましては肥育鶏に対する安全量というのは、メチル基供与体が十分な飼料が給餌される場合には1,200 mg/kg飼料と判断したとなっております。

8行目から産卵鶏の試験ということで、グアニジノ酢酸を10週間混餌投与してありまし

て、60週齢で授精しまして、その後、採取しました卵について受精率、孵化率、胚死亡率を検査しております。

結果は14行目から記載しておりますが、800、1,200 mg/kg飼料投与群の孵化率というものは、対照群1,600 mg/kg飼料投与群に比べて有意に高かったとなっております。胚死亡率に被験物質の投与による影響はみられなかったため、孵化率の違いというものは受精率の違いの結果となっております。

22ページからEFSAにおける評価を記載しております。本飼料添加物につきましては2009年と2016年の2回評価が実施されております。2009年につきましては肥育鶏用の飼料添加物として評価されておまして、2016年には肥育鶏、種鶏、雄鶏及び豚用の飼料添加物としての評価を実施されております。2009年の評価の際には、600 mg/kg飼料という用量が対象動物に対して安全であると考えられております。2016年の評価におきましては、本飼料添加物の対象動物に対する安全性につきましては、メチル基供与体の供給に関係しているようであり、飼料に適切な量のメチル基供与体が含まれていれば、グアニジノ酢酸として1,200 mg/kg飼料の添加は肥育鶏及び子豚に安全であると考えられたとなっております。こちらの子豚の結論は、肥育豚にも拡大できるとされております。ただし、種鶏及び雄鶏に対しましてはデータが不足しているため、結論付けられておりません。グアニジノ酢酸には遺伝毒性はないと考えられております。

また、15行目ですけれども、28日又は90日間の投与試験におきましてみられた影響というものは、中間代謝物の高ばく露に対する生理反応であり、予期せぬ毒性はみられなかったとされております。

18行目、安全と考えられるグアニジノ酢酸の飼料への最大添加量が守られるのであれば、グアニジノ酢酸の飼料への添加によって、鶏及び豚の組織中の残留濃度が消費者の安全性に関係するような濃度にはならないと判断されております。

国際機関等の評価までは以上になります。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいま事務局から資料3、グアニジノ酢酸を原体とする飼料添加物の評価書案に関して御説明をいただきました。

まずは5ページ、6ページにお戻りいただきたいと思いますけれども、項目の名称として31行目、使用目的及び使用状況が開発の経緯等に修正されているということでもあります。

7ページ、8ページ目に行きまして、特に7ページ14行目ではありますが、EUにおける規格の設定に関して元々メラミンが評価書案に入っていたのが、実際には含まれていないということで削除されておまして、それに関してA4の1枚紙の机上配布資料2で一覧表を示して御説明いただいていたところですが、事務局に教えていただきたいのですが、18行目から、以上のことから、本製剤に含まれている物質は、最終的な結論としてはヒトへの健康影響は無視できる程度と考えられたということなのですけれども、机上配布資料2でいきますと、申請者案としてはメラミン等に関しても規格の中に含めていくというような

ことを、評価書案の7ページ18行目から始まるヒトへの健康影響は無視できるというところに盛り込むとしたら、引用資料として16行目、17行目に赤字で書いてありますけれども、この中に本申請書案における規格のようなものが含まれることになるのですか。

○水野評価専門官 こちらの参照資料自体には、規格を明記しているところはありません。EUにおける規格におきましては参照13、EUの規格の設定に係る資料ということで、リスク管理機関から御提出いただいた資料になるのですが、3ページ目にグアニジノ酢酸の規格が記載してあります。この真中辺りにImpuritiesでmaximum cyanamide content 0.03 %、dicyandiamideは0.5 %となっております。

○今井座長 例えばメラミンに関してEUでは規格の中に含めていないのですけれども、それが最終的に畜産物をヒトが摂取したときにヒトへの影響があるほどの量とは思えないのですが、申請書案にありますようなメラミンも含めた規格を定めたほうが、EUよりもより我が国での規格がより重厚なものになるのだとしたら、EUの規格基準に加えて、このような内容に関しても国内では検査されて流通している飼料添加物なのだとすることが、この評価書案に盛り込めるとより良いのかなと思ったわけですが、いかがでしょうか。

○水野評価専門官 国内では、リスク管理機関の案としては、メラミンについて規格を設定する方向の案になっている、まだ決定ではないのですけれども、予定ということをお伺っております。そういったことを盛り込んだほうがよろしいということでしょうか。

○大倉課長補佐 今後、規格に関しましては、農水省の審議会で審議をしていると聞いています。本調査会での審議と並行した形で規格案の審議が進んでいるという状況になっておりますので、今回、継続ということもありまして、ここのところはペンディングにさせていただいて、農水省でメラミンに関する規格についてはどうなるのかということも、こちらで確認をさせていただきまして、評価書に記載ができるように検討させていただきたいと思います。

○今井座長 ありがとうございます。よろしくお願いたします。

○吉田委員 恐らくメラミンについては、Codexでも既に飼料等で国際MRLが決まっていると思います。

○大倉課長補佐 農水省の基準もCodex等の国際基準も踏まえた規格として設定されると考えておりますので、それがこの評価書の中に書けるかどうかということは、リスク管理機関に確認させていただきたいと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

引き続きになりますけれども、評価書案7ページの23行目、残留試験からの赤字の追記に関しましては、原体の評価書案と同様の追記であるということ。それに引き続きましての9ページ以降の修正に関しましても共通しているということで、事務局からも追加の御説明は特にされませんでしたので、先生方からも特に追加の御発言がなければ進んでまいりたいと思いますが、よろしいでしょうか。

19ページ9行目ですけれども、対象動物に対する安全性、10行目、耐容性試験（鶏）と

ということなのですが、鶏に投与されたときの所見が幾つか出てきまして、確認だけなのですけれども、19ページ21行目、鶏のMCVの増加に関して、25行目にありますように基礎飼料のビタミンB12、葉酸及び塩化コリンの添加量が必要量の下限付近であること、特にメチル基供与体であるコリンが少なかったことによると考察されているということで、先ほどラットの毒性試験でMCVというのが出てきたので、気になるなというところで確認なのですが、先ほどのラットの所見はMCVの低下でありましたので、特にこの鶏の耐容性試験の結果とは関係しませんので、先ほどの評価書案で御審議いただいたままで特に齟齬はないということで確認させていただければと思います。

一方、20ページ目、飼養試験（鶏）ということで詳細な記載がされていて、この中では例えば21行目の記載になりますけれども、非常に高い用量であります、血漿中コレステロールの濃度が低い傾向が見られたことに関しては、必ずしも鶏の所見とラットの毒性試験の結果が関連するかということは不明ですが、内容自体に齟齬はないと理解されると考えています。

結論としては20ページ35行目になりますけれども、申請書は、血漿中アルブミン及びタンパク質濃度の低下、さらに血漿中コレステロール濃度の副作用と考えた場合は、NOAELは製剤として1,200 mg/kg飼料、逆に言うと1,200 mg/kg飼料までは投与される動物に対しても安全であるという記載がされていて、その辺りのところが21ページの3行目にも、肥育鶏に対する安全性をメチル基供与体が十分な飼料が給餌される1,200mg/kg飼料と判断したというような記載になっています。

そして事務局から本日、締め御説明をいただきました22ページの1行目、国際機関等の評価でEFSAにおける評価が記載されておりますけれども、18行目におきましてはグアニジノ酢酸の飼料への最大添加量1,200 mg/kg飼料が守られるのであれば、飼料への添加によって鶏及び豚の組織間中の種々のパラメーターの変化が消費者の安全性に関係するような濃度にはならないと判断されたというような記載として締めくくられているところです。

今回の専門調査会におきましては、グアニジノ酢酸並びにグアニジノ酢酸を原体とする飼料添加物に関してはここまでとなり、継続審議ということで事務局から御説明いただいたところですが、先生方から全体を通して何か追加の御発言があればお願いしたいと思います。よろしいでしょうか。お願いいたします。

○荒川専門委員 MCHとかMCVが増加したり低下したり、こういう場合は骨髄に対する影響を見たりすることはしないのですか。骨髄そのものをスメアを引いてどのようになっているかとか、そういう試験はやらないのでしょうか。

○今井座長 事務局への質問になりますけれども、この試験自体は国内でやられた試験ではないと思いますが、一般的に鶏に対する耐容性試験などに関して毒性試験という位置付けとはまた違いますので、パラメーターもある程度定められた範囲で検索されていると理解されているのですけれども、何か御説明いただける事柄がございましたらお願いしたい

と思います。

○大倉課長補佐 農水省の飼料添加物の指定に係る手引きみたいなところでも、例えばOECDのガイドラインのように検索項目が細かく定められているというよりは、一般的な試験項目として定められているので、これがあつたときには骨髓を見なければいけないとか、そういうところまでは定められてはいないと思います。

○荒川専門委員 細かい点で、最初の資料2の30ページに、一番下の行で「一般般」となっているので、1つ削ったほうが良いかと思います。

○今井座長 ありがとうございます。今の資料2の30ページに関しては事務局で訂正いただくとして、先ほどの骨髓の所見などについては、詳細は検索されていませんけれども、最終的な結論になることが1つの案として予測される1,200 mg/kg飼料という濃度までは、安全という結論に対しては1,500で認められているMCVの鶏に対する影響などに関しては、詳細は考察止まりではありますが、十分に評価できているという考え方で進めていければと考えております。

そのほかよろしいでしょうか。そうしましたら、資料2、資料3とも引き続きの審議事項として次回以降にまた御審議をお願いできればと思います。

それでは、議事(2)その他に入らせていただきたいと思いますが、事務局から何かございますか。

○大倉課長補佐 本日も長時間の御審議どうもありがとうございました。

事務局から1点、御報告がございます。お手元に机上配布資料1を御用意いただけますでしょうか。

専門調査会での審議を終了し、食品安全委員会への報告を行う案件でございます。昨年10月の調査会で、調査会の審議が終わってから食品安全委員会への報告に時間を要している案件があるということで、こちらの資料で御報告をさせていただきますして、評価書案の確認への御協力をお願いしておりました。

その後、先生方に何度かメールを差し上げ御協力をいただきまして、一番右の対応状況という欄として、現時点で答申済の案件が一番上の2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン亜鉛からネオマイシンまでと、新規の案件として水産用OTCの1つの7件。それから、食品安全委員会へのパブコメ入りの報告をさせていただきましたものが3件、それから、再来週になりますけれども、4月に報告を予定している案件が1つとなっております。

先生方に何度もメールをお送りして、特に今井座長には毎度毎度御確認をいただいて、心からお礼を申し上げます。この場を借りてお礼を申し上げるとともに、残りの案件につきましても、引き続きの御協力を何とぞよろしくお願い申し上げます。

なお、次回の肥料・飼料等専門調査会の開催につきましては、5月28日の午後を予定しております。先ほど132回で御審議をいただきました指針案の本文と、通常の調査審議の案件がございますが、こちらにつきましては改めて御連絡差し上げますので、引き続きどうぞよろしくお願いいたします。

○今井座長 ありがとうございます。

机上配布資料1に関しましては、引き続き先生方の御協力をよろしく申し上げますというものでしたので、座長の私からもぜひ御協力のほどお願いいたします。

これで本日の議事は全て終了いたしました。以上をもちまして第133回「肥料・飼料等専門調査会」を閉会したいと思います。どうもありがとうございました。

(了)