

(案)

飼料添加物評価書

Corynebacterium glutamicum により
生産された塩酸 L-ヒスチジンを
有効成分とする飼料添加物

令和4年（2022）年10月

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

目 次

	頁
○審議の経緯.....	2
○食品安全委員会委員名簿.....	2
○食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿.....	2
○要 約.....	3
I. 評価対象飼料添加物の概要.....	4
1. 原体に関する情報.....	4
(1) 有効成分に関する情報.....	4
(2) 原体の製造工程.....	4
(3) 原体混在物に関する情報.....	4
2. 製剤に関する情報.....	5
3. 用途.....	5
4. 対象飼料及び添加量.....	5
5. 使用目的及び使用状況.....	5
II. 安全性に係る知見の概要.....	6
1. 原体及び賦形物質に関する知見.....	6
(1) 原体に関する知見.....	6
(2) 賦形物質等に関する知見.....	7
2. 残留試験.....	7
3. 対象動物における安全性に関する知見.....	7
III. 食品健康影響評価.....	9
<別紙：検査値等略称>.....	10
<参照>.....	11
<別添>対象外物質評価書「ヒスチジン」(第2版)	

〈審議の経緯〉

- 2022年 4月 22日 農林水産大臣から飼料添加物の指定並びに飼料添加物の基準及び規格の設定に係る食品健康影響評価について要請（4消安第395号）、関係資料の接受
- 2022年 5月 10日 第857回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2022年 6月 10日 第176回肥料・飼料等専門調査会
- 2022年 7月 27日 第178回肥料・飼料等専門調査会
- 2022年 10月 18日 第876回食品安全委員会（報告）

〈食品安全委員会委員名簿〉

（2021年7月1日から）

- 山本 茂貴（委員長）
浅野 哲（委員長代理 第一順位）
川西 徹（委員長代理 第二順位）
脇 昌子（委員長代理 第三順位）
香西 みどり
松永 和紀
吉田 充

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

（2022年4月1日から）

- 森田 健（座長*）
川本 恵子（座長代理*）
吉田 敏則（座長代理*）
赤沼 三恵 植田 富貴子
新井 鐘蔵 小林 健一
荒川 宜親 佐々木 一昭
井上 薫 高橋 研
今田 千秋 中山 裕之

*：2022年4月25日から

〈第176,178回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

- 今井 俊夫（国立研究開発法人 国立がん研究センター研究所 動物実験施設長）
山田 雅巳（防衛大学校 応用科学群 応用化学科教授）
山中 典子（国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構 動物衛生研究部門 疾病対策部 病性鑑定室）

要 約

Corynebacterium glutamicum から生産された塩酸 L-ヒスチジンを有効成分とする飼料添加物について、飼料添加物指定審査用資料等を用いて、食品健康影響評価を実施した。

本製剤は、非遺伝子組換え株である *Corynebacterium glutamicum* から発酵法により生産された L-ヒスチジン一塩酸塩一水和物（塩酸 L-ヒスチジン）を 98% 以上含有する。

食品安全委員会は、別添のとおり、対象外物質評価書「ヒスチジン」において、「ヒスチジン投与動物の可食部（筋肉等）におけるヒスチジン量は、同動物の当該部位における内因性ヒスチジン量と同程度であったことから、飼料添加物として投与したヒスチジンは、人のヒスチジン摂取量を大きく増加させる可能性は低い」、「ヒスチジンは、動物用医薬品及び飼料添加物として通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかである」と評価している。

また、生産菌株である *C. glutamicum* は、EFSA における QPS に分類され、アミノ酸及びそれ以外の生産物についてその安全性が確認されている。

本製剤の含有成分は、その既存の評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として食品を介して摂取した場合における人への健康影響は無視できる程度と考えた。

本製剤を用いた残留試験及び対象動物における安全性試験は実施されていないが、L-ヒスチジンを対象動物に投与した知見では、安全性に懸念はみられなかった。

以上のことから、食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、*Corynebacterium glutamicum* から生産された塩酸 L-ヒスチジンを有効成分とする飼料添加物は、飼料添加物として適切に使用される限りにおいては、食品を通じて人の健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えた。

I. 評価対象飼料添加物の概要

1. 原体に関する情報

(1) 有効成分に関する情報

① 一般名

和名：L-ヒスチジン一塩酸塩一水和物（塩酸 L-ヒスチジン）

英名：L-Histidine Monohydrochloride Monohydrate

② 化学名等

IUPAC

英名：(2S)-2-amino-3-(1H-imidazol-4-yl)propanoic acid;hydrate
hydrochloride

CAS (No : 5934-29-2)

英名：L-Histidine Hydrochloride Monohydrate

(参照 1、2)

③ 分子式

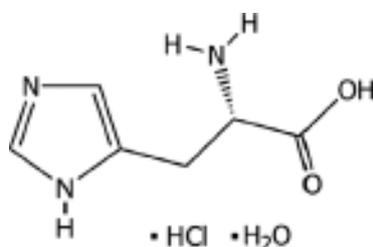
$C_6H_9N_3O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$

④ 分子量

209.63

(参照 1、2)

⑤ 構造式



(2) 原体の製造工程

デキストロース濃縮液を主成分とする培地を用いて *Corynebacterium glutamicum* 非遺伝子組換え株を発酵タンク内で好氣的に培養し、発酵法によってL-ヒスチジンを生成させた後、培養物から膜やイオン交換樹脂を用いて菌体等の不純物を除去・脱色する。さらに、塩酸を加えて塩酸塩とし濃縮して濃縮液を得る。この液を乾燥し結晶化して原体を製造する。(参照 1、3、4)

(3) 原体混在物に関する情報

本製剤は、105℃で3時間乾燥後定量した場合、塩酸 L-ヒスチジンを98%以上含有する。(参照 1、3)

本製剤の成分分析試験の結果、L-ヒスチジンが 73.49～73.61%、塩素：16.56～16.91%、リン酸：0.01%、灰分：0.02～0.07%、その他水分：8.91～9.27%であった。（参照 5、6）

なお、純度試験では、鉛（Pb として 2 µg/g 以下）、ヒ素（As として 2 µg/g 以下）、アンモニウム塩（0.04%以下）について規格が設定される。（参照 3）

2. 製剤に関する情報

本製剤は、精製後の原体をそのまま製剤としたものである。（参照 3）

3. 用途

飼料の栄養成分その他の有効成分の補給（参照 1）

4. 対象飼料及び添加量

全家畜等¹を対象とした飼料添加物であり、評価要請者は、本製剤の推奨添加量は、L-ヒスチジンが不足している全家畜等（全飼養ステージ）用飼料に対し、0.01～0.5%程度で、飼料中のヒスチジンの含量に応じてその不足分を補給する目的で使用すると説明している。（参照 1）

5. 使用目的及び使用状況

ヒスチジンは、タンパク質を構成する 20 種類のアミノ酸の一つで、タンパク質中に広く認められ、魚肉中では遊離の状態に含まれていることが多い（参照 7、8）。人は、食品からタンパク質を摂取し、その構成成分であるアミノ酸に加水分解後、吸収し、組織タンパク質の代謝に利用している。1985 年に FAO、WHO、UNU が発表した基準アミノ酸をもとに、必須アミノ酸として扱われている。特に乳幼児の成長に必須なアミノ酸である。（参照 9、10）

また、ヒスチジンは、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 13 条第 3 項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（以下「対象外物質」という。）とされている。

L-ヒスチジンの飼料添加物としての利用は、飼料中の粗タンパク質を抑えることによる環境負荷の低減や、家畜、養殖水産動物等のヒスチジン必要量を充足させることによる飼養成績の改善が期待されている。（参照 1、11）

塩酸 L-ヒスチジンは、国内では、飼料添加物として指定されておらず、また、動物用医薬品としての承認はない。

海外では、EU、フィリピン、南アフリカ、ブラジル、エジプト、韓国において、L-ヒスチジン一塩酸塩一水和物が全動物種を対象とした飼料添加物として使用が認められている（参照 1、12）。米国では、L-及び DL-ヒスチジンは GRAS の認定を受けている（参照 13）。

¹ 飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律施行令（昭和 51 年政令第 198 号）で定める動物

また、EFSA では *C. glutamicum* (非組換え株) の産生する L-ヒスチジン-塩酸塩一水和物について、栄養補給及び着香料 (sensory additive) として動物の必要量に応じて適切な量を飼料に添加した場合は、人の健康への懸念はなく安全であると評価している。(参照 14)

今般、あすかアニマルヘルス株式会社から農林水産省へ *C. glutamicum* により生産された塩酸 L-ヒスチジンを有効成分とする飼料添加物の指定について申請がなされたことに伴い、同省から、飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律 (昭和 28 年法律第 35 号) 第 2 条第 3 項の規定に基づく飼料添加物としての指定並びに同法第 3 条第 1 項の記載に基づく飼料添加物の基準及び規格の設定に係る評価要請がなされた。

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書は、飼料添加物指定審査用資料等を基に、本製剤の安全性に関する主な知見を整理した。検査値等略称は別紙に示した。

1. 原体及び賦形物質に関する知見

(1) 原体に関する知見

① 原体の有効成分

本製剤は製造上の理由から、L-ヒスチジンに塩酸を付加して、塩酸塩の形で飼料添加物として家畜等に供給される。塩酸塩は、動物に摂取された後、直ちに塩化物イオンとなり、動物は遊離 L-ヒスチジンとして利用する。(参照 1)

L-ヒスチジンは、食品安全委員会により実施された食品健康影響評価の対象外物質評価書「ヒスチジン」(別添)において、「動物用医薬品及び飼料添加物として通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかである」と評価されている。

② 原体混在物

本製剤は原体をそのまま製剤としたものであり、塩酸 L-ヒスチジンを 98%以上含有する。(参照 1、3)

本製剤の成分分析の結果、有効成分であるヒスチジン及び水分(結晶水を含む)以外の非有効成分として、塩酸塩に由来する塩素(約 17%)、培地成分由来のリン酸(0.01%)が確認された。(参照 3、5、6)

リン酸については、食品添加物において指定添加物に収載され広く使用されている。また、EFSA による再評価でグループ ADI 40 mg/kg 体重/日としている。本製剤に含まれるリン酸濃度は 0.01%であることから本製剤が飼料添加物として適切に用いられる場合におけるリン酸の人への毒性影響は無視できると考えられた。(参照 15)

なお、生産菌株が属する *C. glutamicum* は、EFSA における特定微生物の安全性推定 (QPS) に分類されており、アミノ酸及びそれ以外の生産物についてその安全性が確認されている。(参照 1、16、17、18、19)

(2) 賦形物質等に関する知見

本製剤は、原体をそのまま製剤としたものであり、賦形物質等の添加はない。

以上(1)及び(2)から、本製剤の含有成分は、その既存の評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として食品を介して摂取した場合における人への健康影響は無視できる程度と考えた。

2. 残留試験

本製剤を用いた残留試験は実施されていない。

食品安全委員会は、対象外物質評価書「ヒスチジン」において、「体内動態試験から得られたヒスチジン投与動物の可食部(筋肉等)におけるヒスチジン量は、同動物の当該部位における内因性ヒスチジン量と同程度であったことから、飼料添加物として投与したヒスチジンは、人のヒスチジン摂取量を大きく増加させる可能性は低い」と評価している。

3. 対象動物における安全性に関する知見

本製剤を用いた安全性試験は実施されていないが、以下に L-ヒスチジンを対象動物種へ投与した報告を記載した。

(1) 豚 <参考資料²>

若齢豚(体重約 10-20 kg)に L-ヒスチジンを 3 週間混餌投与(基礎飼料(ヒスチジン 0.22%含有)に 0.06、0.12、0.18%添加、総量 0.28、0.34、0.40%(112、136、160 mg/kg 体重/日相当³)し、安全性試験が実施された。0.12%添加(ヒスチジン総量 0.34%)を超える投与群において、発育及び摂餌量/増体量比の値は低下した。一方、豚(体重 8~25 kg)に 6 週間混餌投与(基礎飼料(ヒスチジン 0.23%含有)にヒスチジン総量 0.26~0.38%となるよう添加した他の試験では、投与群間の体重、日増体量、摂餌量及び摂餌量/増体量比に差はみられなかった。(参照 20)

² 試験に用いた L-ヒスチジンは、本製剤ではないことから参考資料とした。

³ 体重当たりの投与量を Environmental Health Criteria 240 (EHC240, 2009) の換算値により推定(参照 21)

(2) 鶏 <参考資料⁴>

① 鶏（単冠白色レグホーン種、8日齢、雄4羽/群）に基礎飼料（粗タンパク10%）中のコーンスターチ含有量（43.3%）から3%をL-ヒスチジンに代えた飼料（3,750 mg/kg 体重/日相当⁵）を10日間混餌投与し、安全性試験が実施された。その結果、L-ヒスチジン投与群では、日増体量及び摂餌量が基礎飼料投与群と比較して低下し、過剰なL-ヒスチジン投与によって成長抑制が引き起こされたと考察している。

評価要請者は、既に安全性が確認された他のアミノ酸（L-メチオニン等）よりも影響は小さく、L-ヒスチジンの当該動物に対する安全性は高いものと考えられると説明している。（参照 1、22）

② 鶏にL-ヒスチジンを3週間混餌投与（基礎飼料又は亜鉛欠乏基礎飼料に1%添加）する試験が実施された。投与群では発育に影響はみられなかった。（参照 20）

⁴ 試験に用いたL-ヒスチジンは、本製剤ではないことから参考資料とした。

⁵ 体重当たりの投与量を Environmental Health Criteria 240（EHC240, 2009）の換算値により推定(参照 21)

Ⅲ. 食品健康影響評価

本製剤は、非遺伝子組換え株である *Corynebacterium glutamicum* から発酵法により生産された L-ヒスチジン一塩酸塩一水和物（塩酸 L-ヒスチジン）を 98%以上含有する。

食品安全委員会は、対象外物質評価書「ヒスチジン」において、「ヒスチジン投与動物の可食部（筋肉等）におけるヒスチジン量は、同動物の当該部位における内因性ヒスチジン量と同程度であったことから、飼料添加物として投与したヒスチジンは、人のヒスチジン摂取量を大きく増加させる可能性は低い」、「ヒスチジンは、動物用医薬品及び飼料添加物として通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかである」と評価している。

また、生産菌株である *C. glutamicum* は、EFSA における QPS に分類され、アミノ酸及びそれ以外の生産物についてその安全性が確認されている。

本製剤の含有成分は、その既存の評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として食品を介して摂取した場合における人への健康影響は無視できる程度と考えた。

本製剤を用いた残留試験及び対象動物における安全性試験は実施されていないが、L-ヒスチジンを対象動物に投与した知見では、安全性に懸念はみられなかった。

以上のことから、食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、*Corynebacterium glutamicum* から生産された塩酸 L-ヒスチジンを有効成分とする飼料添加物は、飼料添加物として適切に使用される限りにおいては、食品を通じて人の健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えた。

<別紙：検査値等略称>

略称等	名称
EFSA	European Food Safety Authority：欧州食品安全機関
EU	European Union：欧州連合
FAO	Food and Agriculture Organization of the United Nations： 国際連合食糧農業機関
GRAS	Generally Recognized as Safe：一般に安全とみなされる
QPS	Qualified presumption of safety：特定微生物の安全性推定
UNU	United Nations University：国連大学

<参照>

1. あすかアニマルヘルス株式会社：飼料添加物指定審査用資料 抄録（非公表）
2. PubChem:<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/L-Histidine-hydrochloride-hydrate>
3. あすかアニマルヘルス株式会社：飼料添加物指定審査用資料 資料 2-1（非公表）
4. あすかアニマルヘルス株式会社：飼料添加物指定審査用資料 資料 2-2（非公表）
5. あすかアニマルヘルス株式会社：飼料添加物指定審査用資料 資料 4-1（非公表）
6. あすかアニマルヘルス株式会社：飼料添加物指定審査用資料 資料 4-17（非公表）
7. Murray RK, Granner DK, Rodwell VW. 上代淑人 監訳. “タンパク質とアミノ酸の代謝”. イラストレイテッドハーパー・生化学 原書 27 版. 丸善, 2007
8. “L-ヒスチジン”. 食品添加物公定書解説書. 第8版. 谷村顕雄. 棚元憲一 監修. 広川書店, 2007, p. D1329-1331
9. “ヒスチジン”. 岩波生物学事典. 八杉龍一. 関治男. 古谷雅樹. 日高敏隆. 第4版. 岩波書店, 2002, p.1,150.
10. WHO Technical Report series. Protein and amino acid requirements in human nutrition : report of a joint FAO/WHO/UNU expert consultation
11. あすかアニマルヘルス株式会社：飼料添加物指定審査用資料 資料 3-1
12. あすかアニマルヘルス株式会社：飼料添加物指定審査用資料 資料 1-3
13. あすかアニマルヘルス株式会社：飼料添加物指定審査用資料 資料 1-4（非公表）
14. あすかアニマルヘルス株式会社：飼料添加物指定審査用資料 資料 4-16
15. EFSA. Re-evaluation of phosphoric acid - phosphates - di-, tri- and polyphosphates (E 338-341, E 343, E 450-452) as food additives and the safety of proposed extension of use. EFSA Journal.2019.5674
16. あすかアニマルヘルス株式会社：飼料添加物指定審査用資料 事前質問&回答（非公表）
17. あすかアニマルヘルス株式会社：飼料添加物指定審査用資料 資料 4-8
18. あすかアニマルヘルス株式会社：飼料添加物指定審査用資料 事前質問 追加資料 2（非公表）
19. あすかアニマルヘルス株式会社：飼料添加物指定審査用資料 事前質問 追加資料 3（非公表）
20. EFSA. Safety and efficacy of L-histidine monohydrochloride monohydrate produced using *Corynebacterium glutamicum* for all

animal species. efsa J.2019.5783.

21.WHO : Environmental Health Criteria 240 Principles and Methods for
the Risk Assessment of Chemicals in Food Annex 2 DOSE CONVERSION
TABLE 2009

22.あすかアニマルヘルス株式会社：飼料添加物指定審査用資料 資料 4-15