

府食第588号
令和7年9月4日

農林水産大臣
小泉 進次郎 殿

食品安全委員会
委員長 山本 茂貴

食品健康影響評価の結果の通知について

令和6年2月27日付け5消安第6813号をもって農林水産大臣から食品安全委員会に意見を求められた飼料添加物「*Trichoderma reesei* RF8694株を利用して生産されたフィターゼ」に係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

「*Trichoderma reesei* RF8694株を利用して生産されたフィターゼ」については、「遺伝子組換え飼料及び飼料添加物の安全性評価の考え方」（平成16年5月6日食品安全委員会決定）に基づき又は準用し食品健康影響評価を実施した結果、組換え体由来の新たな有害物質が生成され、肉、乳、卵等の畜水産物中に移行する可能性、遺伝子組換えに由来する成分が畜水産物中で有害物質に変換・蓄積される可能性及び当該成分が家畜等の代謝系に作用し、新たな有害物質が産生する可能性はないと考えられることから、改めて「遺伝子組換え微生物を利用して製造された添加物に関する食品健康影響評価指針」（平成16年3月25日食品安全委員会決定）に準じて評価を実施する必要はなく、当該飼料添加物を摂取した家畜及び養殖水産動物に由来する畜水産物については、人の健康を損なうおそれはないと判断した。

別添

遺伝子組換え食品等評価書

Trichoderma reesei RF8694 株を利用して
生産されたフィターゼ

令和7年（2025年）9月

食品安全委員会

<審議の経緯>

- 2024年2月27日 農林水産大臣から遺伝子組換え飼料添加物の安全性に係る食品健康影響評価について要請（5消安第6813号）、関係書類の接受
- 2024年3月5日 第932回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2024年3月27日 第247回遺伝子組換え食品等専門調査会
- 2025年5月30日 第264回遺伝子組換え食品等専門調査会
- 2025年7月22日 第992回食品安全委員会（報告）
- 2025年7月23日から2025年8月21日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2025年8月27日 遺伝子組換え食品等専門調査会座長から食品安全委員会委員長に報告
- 2025年9月2日 第996回食品安全委員会（報告）
（9月4日付け農林水産大臣に通知）

<食品安全委員会委員名簿>

- | | |
|------------------|--------------------|
| 2024年6月30日まで | 2024年7月1日から |
| 山本 茂貴（委員長） | 山本 茂貴（委員長） |
| 浅野 哲（委員長代理 第一順位） | 浅野 哲（委員長代理 第一順位） |
| 川西 徹（委員長代理 第二順位） | 祖父江 友孝（委員長代理 第二順位） |
| 脇 昌子（委員長代理 第三順位） | 頭金 正博（委員長代理 第三順位） |
| 香西 みどり | 小島 登貴子 |
| 松永 和紀 | 杉山 久仁子 |
| 吉田 充 | 松永 和紀 |

<食品安全委員会遺伝子組換え食品等専門調査会専門委員名簿>

- | | |
|--------------|--------------|
| 2024年3月31日まで | 2024年4月1日から |
| 児玉 浩明（座長） | 児玉 浩明（座長） |
| 佐々木 伸大（座長代理） | 佐々木 伸大（座長代理） |
| 伊藤 政博 柴田 識人 | 伊藤 政博 手島 玲子 |
| 岡田 由美子 手島 玲子 | 小野 道之 樋口 恭子 |
| 小野 道之 樋口 恭子 | 小野 竜一 藤原 すみれ |
| 小野 竜一 藤原 すみれ | 柴田 識人 百瀬 愛佳 |
| | 爲廣 紀正 |

<第247回遺伝子組換え食品等専門調査会専門参考人名簿>

- 中島 春紫（明治大学農学部農芸化学科教授）

<第264回遺伝子組換え食品等専門調査会専門参考人名簿>

- 中島 春紫（明治大学農学部農芸化学科教授）

要 約

飼料添加物である「*Trichoderma reesei* RF8694 株を利用して生産されたフィターゼ」について、食品健康影響評価を実施した。

本飼料添加物は、*Trichoderma reesei* RF5307 株を宿主として、*Escherichia coli* B 株由来の改変フィターゼ遺伝子を導入して作製した RF8694 株を利用して生産されたフィターゼである。本飼料添加物は、フィチン酸を分解して無機リン酸を遊離させる酵素であり、豚、鶏及びびうずら並びに養殖水産動物の飼料のリンの利用性の改善を目的として使用される 6-フィターゼである。

「遺伝子組換え飼料及び飼料添加物の安全性評価の考え方」（平成 16 年 5 月 6 日食品安全委員会決定）に基づき又は準用し、食品健康影響評価を実施した。

具体的には、導入遺伝子の供与体である *E. coli* B 株について、安全性に関して問題となる報告がないこと、挿入される塩基配列が明らかであること等を確認した。さらに、本飼料添加物が養殖水産動物の飼料に使用されることを考慮し、*qpt2* 遺伝子等の導入によって産生されるタンパク質や宿主に導入された遺伝子発現カセットに生じるオープンリーディングフレームについて、毒性やアレルギー誘発性についてデータベースや文献検索で確認した結果から、本飼料添加物が有害物質を含む又はアレルギー誘発性を有する可能性は低いと考えられた。また、文献検索の結果、遺伝子の導入によって産生されるタンパク質について、畜水産物中へ移行するという報告がなかった。

以上の結果から、組換え体由来の新たな有害物質が生成され、肉、乳、卵等の畜水産物中へ移行する可能性、遺伝子組換えに由来する成分が畜水産物中で有害物質に変換・蓄積される可能性及び当該成分が家畜等の代謝系に作用し、新たな有害物質が産生する可能性はないと考えられることから、改めて「遺伝子組換え微生物を利用して製造された添加物に関する食品健康影響評価指針」（平成 16 年 3 月 25 日食品安全委員会決定）に準じて評価を実施する必要はなく、当該飼料添加物を摂取した家畜及び養殖水産動物に由来する畜水産物については、人の健康を損なうおそれはないと判断した。

I. 評価対象飼料添加物の概要

(申請内容)

品 目：*Trichoderma reesei* RF8694 株を利用して生産されたフィターゼ

(製品名：Quantum Blue 5L, 10L, 20L, 5G, 10G, 40P)

用 途：豚、鶏及びびうずら並びに養殖水産動物の飼料に含まれるリンの利用性の改善

申請者：AB Agri Ltd.

開発者：AB Agri Ltd. (英国)

本飼料添加物は、*Trichoderma reesei* RF5307 株を宿主として、*Escherichia coli* B 株由来のフィターゼ (*appA*) 遺伝子を基に設計・合成した改変フィターゼ (*qpt2*) 遺伝子を導入して作製した RF8694 株を利用して生産されたフィターゼ (以下「QPT2 フィターゼ」という。) である。本フィターゼは、フィチン酸 (イノシトール-6-リン酸) を分解して無機リン酸を遊離させる酵素であり、豚、鶏及びびうずら並びに養殖水産動物の飼料に添加してリンの利用性の改善を目的として使用される 6-フィターゼである。また、比較対象とした従来の飼料添加物は、*Schizosaccharomyces pombe* ATCC38399 株を宿主として *E. coli* B 株由来の *appA* 遺伝子を挿入した組換え体 ASP595-1 株を利用して生産されたフィターゼ (AppA フィターゼ) 等であり、飼料及び飼料添加物の成分規格等に関する省令 (昭和 51 年農林省令第 35 号) によりその成分規格が設定されている。

本飼料添加物は、豚、鶏及びびうずら並びに養殖水産動物の飼料にそのまま添加・混合して使用する酵素 (タンパク質) であるとされている。

II. 食品健康影響評価

- (1) 宿主である *T. reesei* RF5307 株は、野生型 *T. reesei* QM6a 株を紫外線照射及びニトロソグアニジンへばく露することにより生じた変異株である。*T. reesei* RF5307 株は、国立感染症研究所病原体等安全管理規程におけるバイオセーフティレベル (以下「BSL」という。) 2 または 3 の病原体等に分類されていない。野生型 *T. reesei* QM6a 株は American Type Culture Collection (ATCC) において BSL 1 に分類されている。米国環境保護庁 (EPA) は、*T. reesei* QM6a 株は発酵中に有害生理活性物質を産生せず、ヒト、家畜及び野生動物に対する病原性もないと評価している。
- (2) *qpt2* 遺伝子の供与体である *E. coli* B 株は、病原性及び有害物質の産生がないことが報告されている。*qpt2* 遺伝子は、*E. coli* B 株由来のフィターゼ (*appA*) 遺伝子の塩基配列に、そこから発現されるフィターゼの熱安定性を高めるためのアミノ酸置換を行うため、人工的に変異を導入して合成した。
- (3) 宿主に導入した遺伝子のうち、*qpt2* 遺伝子発現カセットは、*T. reesei* QM6a 株由来の *cbh1* 遺伝子のプロモーター及びターミネーターを含み、そのほかに、*T. reesei* Vtt-D-80133 株由来の *cbh2* シグナル配列及び糖鎖

結合ドメインをコードする配列等が組み込まれている。導入された *qpt2* 遺伝子は、宿主ゲノムの一箇所の遺伝子座に複数コピー組み込まれた（参照 1）。

T. reesei RF8694 株には *qpt2* 遺伝子の他に、選択マーカーとして *Aspergillus nidulans* VH1-TRSX6 株由来の *amdS* 遺伝子が挿入されている。

- (4) QPT2 フィターゼの製造用原体には生産菌由来の導入遺伝子は含まれていないことを PCR 法により確認している。QPT2 フィターゼは、飼料添加物として欧州、米国、オーストラリア等で既に使用されており、安全性の問題はこれまでに報告されていない。

2. 導入遺伝子がコードするタンパク質である QPT2 タンパク質及びアセトアミダーゼと既知のアレルゲンとの構造相同性の有無を確認するために、アレルゲンデータベース^aを用いて検索を行った結果、既知のアレルゲンが複数検出されたが、80 アミノ酸残基で 35%を超える一致及び連続する 8 アミノ酸配列が一致するアレルゲンは検出されなかった（参照 2）。

また、発現カセット全体と既知のアレルゲンとの構造相同性の有無を確認するために、6 通りの読み枠で終止コドンから終止コドンで終結する連続する 30 アミノ酸以上のオープンリーディングフレーム（以下「ORF」という。）について、毒性タンパク質データベース^bを用いて検索を行った結果、既知の毒性タンパク質と相同性を示した ORF は認められなかった。さらに、アレルゲンデータベース^cを用いて検索を行った結果、80 アミノ酸残基で 35%以上が一致及び連続する 8 アミノ酸配列が一致するアレルゲンは検出されなかった。以上のことから、遺伝子導入によって新たに ORF が発現したとしても、本酵素製剤中に毒性を有するタンパク質が含まれる又は食物アレルギー誘発性がある可能性は低いと考えられる（参照 3、4）。

3. *T. reesei* RF8694 株は、シーケンス解析により遺伝子挿入領域を含む全ゲノムの塩基配列が確かめられ、*qpt2* 遺伝子の宿主ゲノムへの導入部位は明らかになっている（参照 1）。遺伝子発現カセットの宿主への導入により新たに生じる ORF を確認するため、挿入部位全体並びに 5'末端側及び 3'末端側の塩基配列について、ORF 検索を行った。その結果、6 通りの読み枠で終止コドンから終止コドンで終結する連続する 30 アミノ酸以上の重複しない ORF が 142 個検出された。これらの ORF と既知のアレルゲン及び毒性タンパク質との相同性検索を行った。

その結果、2 つの ORF の連続する 8 アミノ酸が、既知のアレルゲンと一致し

^a Allergen Online (version 21) (検索日：2021 年 4 月)

^b NCBI Identical Protein Groups (IPG) データベースに登録されているタンパク質から、"toxin"のキーワードを用いて抽出されたデータベース (検索日：2023 年 10 月)

^c Allergen Online (version 22) (検索日：2023 年 10 月、2024 年 12 月、2025 年 2 月)。

た。しかし、これらの ORF 中の配列は宿主の内在性の塩基配列に由来したものであり、組換えにより読み枠がシフトした事実もなく、*T. reesei* 自体にもアレルギー誘発性が報告されていないことから、これらの ORF が発現してアレルゲンが産生される可能性は低いと考えられた。また、毒性タンパク質との構造相同性の有無を確認するため、毒性タンパク質データベース^bを用いて、*E-value*<0.01 を指標として blastp 検索を行った。その結果、細菌の毒性タンパク質である HicA タンパク質との相同性の高い ORF が確認された（参照 3）。しかし、この ORF はプロモーター由来の ORF であり、当該 ORF が発現して毒性を示す可能性は低いと考えられた。

これらのことから、QPT2 フィターゼ製品中に新たな有害物質及びアレルゲンが含まれる可能性は低いと考えられる（参照 3、4）。

4. 一般的に、挿入された遺伝子又は導入遺伝子によって産生されるタンパク質が家畜の肉、乳、卵等の畜産物中に移行するということは報告されていない。また、フィターゼは、長年、飼料添加物として用いられてきたが、摂取した家畜等由来の畜産物を摂食したヒトの健康に悪影響を及ぼしたということは報告されていない。QPT2 フィターゼについて、文献検索^{d,e}の結果、肉、乳、卵等の畜産物中に移行するということは報告されていない。このため、本飼料添加物が肉、乳、卵等の畜産物中に移行し、有毒物質に変換・蓄積されることは想定されず、家畜の代謝系に作用し新たな有害物質が生成される可能性は考えられない。

一方で、消化器官の未発達な仔魚や無胃魚については、タンパク質の消化・吸収システムが家畜と異なる場合があるが、文献検索^{d,e}の結果、QPT2 フィターゼが水産物中に移行するという報告はなく、これまでの販売実績の中で安全性の問題についての報告もない。このことから、本飼料添加物が養殖水産動物の肉、卵等の水産物中に移行し、有毒物質に変換・蓄積されることは想定されず、養殖水産動物の代謝系に作用し新たな有害物質が生成される可能性は考えられない。

以上のことから、本飼料添加物については、「遺伝子組換え飼料及び飼料添加物の安全性評価の考え方」（平成 16 年 5 月 6 日食品安全委員会決定）に基づき又は準用し食品健康影響評価を実施した結果、組換え体由来の新たな有害物質が生成され、肉、乳、卵等の畜水産物中に移行する可能性、遺伝子組換えに由来する成分が畜水産物中で有害物質に変換・蓄積される可能性及び当該成分が家畜等の代謝系に作用し、新たな有害物質が産生する可能性はないと考えられることから、改めて「遺伝子組換え微生物を利用して製造された添加物に関する食品健康影響評価指針」（平成 16 年 3 月 25 日食品安全委員会決定）に準じて評価を実施する必要はなく、当該飼料添加物を摂取した家畜及び養殖水産動物に由来する畜水産物については、人の健康を損なうおそれはないと判断した。

^d PubMed（検索日：2022 年 11 月）

^e CABI Abstracts（検索日：2022 年 11 月）

<参照>

1. *T. reesei* RF8694 株上の発現カセット挿入部位の塩基配列 (社内資料)
2. ORF 検索結果 (社内資料)
3. Analysis of RF8694 Open reading Frames at the Integration Site, 2023 (社内資料)
4. ALLERGEN ONLINE SLIDING 80-MER WINDOW SEARCH FOR ORFS FROM RF8694, 2025 (社内資料)