令和６年１０月１６日

食品安全委員会
　委員長　　山本　茂貴　殿

肥料・飼料等専門調査会　座長　　山中　典子

飼料添加物に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

令和６年６月19日付け６消安第1873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*Trichoderma reesei* RF8694株を利用して生産されたフィターゼを原体とする飼料添加物に係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

別添

（案）

飼料添加物評価書

Trichoderma reesei RF8694 株を利用して生産されたフィターゼを原体とする飼料添加物

令和６年（２０２４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〉

2024 年 6 月 19 日	農林水産大臣から飼料添加物の基準及び規格並びに飼料添加物を含む飼料の基準の改正に係る食品健康影響評価について要請（6 消安第 1873 号)、関係資料の接受
2024 年 6 月 25 日	第 944 回食品安全委員会（要請事項説明）
2024 年 7 月 24 日	第 200 回肥料・飼料等専門調査会
2024 年 9 月 3 日	第 953 回食品安全委員会（報告）
2024 年 9 月 4 日	から 10 月 3 日まで　国民からの意見・情報の募集
2024 年 10 月 16 日	肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

〈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

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

（2024 年 4 月 1 日から）

山中　典子（座長*）
川本　恵子（座長代理*）
高橋　研　（座長代理*）

赤沼 三恵	大山 和俊
新井 鐘蔵	佐々木 一昭
井上　 薫	平田 暁大
今井 俊夫	山田 雅巳
植田 富貴子	吉田 敏則

*：2024 年 4 月 17 日から

〈第 200 回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

舞田　正志（東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授）
森田　　健（独立行政法人製品評価技術基盤機構化学物質管理センター上席技術専門官）

要　約

Trichoderma reesei 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。）を原体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。

QPT2 フィターゼを原体とする飼料添加物には、液状、粉末状及び顆粒状の 3 種類の製剤がある。推奨添加量は、豚、鶏及びうずら用飼料については、飼料 1 kg 当たり 150～500 フィチン酸分解力単位（FTU）とされており、水産動物用飼料については、飼料 1 kg 当たりおおよそ 500 FTU とされている。

遺伝毒性試験については、*in vitro* の復帰突然変異試験及び染色体異常試験並びに *in vivo* の小核試験が実施され、いずれも陰性であった。したがって、QPT2 フィターゼに遺伝毒性はないと判断した。

ラットの 13 週間亜急性毒性試験では、投与に起因した毒性所見はみられず、NOAEL は最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日（フィターゼとして 227,000 FTU/kg 体重/日）と判断した。残留試験は実施されていないが、*in silico* 消化解析では、各種タンパク質分解酵素により QPT2 フィターゼは短いペプチド鎖に分解されると考えられた。したがって、QPT2 フィターゼは対象動物中の体内に残留しないと考えられ、飼料添加物として適切に使用される限りにおいては人への健康影響は無視できる程度と考えた。

本飼料添加物に含まれている賦形物質等は、その使用状況及び既存の評価並びに本飼料添加物の用法・用量を考慮すると、本飼料添加物の含有成分として摂取した場合の人への健康影響は無視できる程度と考えた。

本飼料添加物を用いた対象動物の安全性試験の結果から、推奨添加量で使用された場合において、いずれの対象動物に対しても安全性に問題はないと考えた。

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、本飼料添加物は、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。

なお、本飼料添加物については、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）別表第 2 の 2 の規定に基づき、遺伝子組換え飼料添加物の安全性に関して令和 6 年 2 月 27 日に農林水産省より評価要請がなされていることから、農林水産省における本飼料添加物の取扱いについては、当該食品健康影響評価の結果を踏まえる必要がある。

Ⅰ．評価対象飼料添加物の概要

１．用途

飼料が含有している栄養成分の有効な利用の促進

（参照1）

２．原体の名称等

原体：*Trichoderma reesei* RF8694 株が生産するフィターゼ
有効成分：フィターゼ
酵素名：6-フィターゼ
myo-inositol-hexakisphosphate 6-phosphohydrolase（6-phytase）
酵素番号：EC 3.1.3.26
CAS 番号：9001-89-2

（参照 1、2）

３．原体の製造方法

T. reesei RF7727 株（CBS 146875）を宿主とし、*Escherichia coli* 由来フィターゼ遺伝子に変異を導入した遺伝子（*qpt2* 遺伝子）を宿主改変株の染色体へ導入したフィターゼ産生組換え体（*T. reesei* RF8694 株（CBS 126897））を培養し、得られた培養液から菌体成分の除去等の処理を行った後、限外ろ過によって濃縮する。（参照 1）

４．賦形物質等

本飼料添加物の剤形は、液状、粉末状及び顆粒状があり、以下の賦形物質等を加えて製造する[1]。

・液状製剤
原体に、安息香酸ナトリウム、クエン酸三ナトリウム、ソルビトール及び硫酸ナトリウムを加えて混和した後、精製水で希釈する。

・粉末状製剤
原体を噴霧乾燥後、小麦粉及び植物油を混和する。

・顆粒状製剤
原体に、小麦粉、植物油、抗酸化剤４成分及びプロピオン酸（0.45%）を混和後、エクストルーダー[2]で顆粒化し、流動乾燥機で乾燥する。

（参照 1）

---

[1] 本飼料添加物の賦形物質等については、「食品安全委員会の公開について」（平成 15 年７月１日内閣府食品安全委員会決定）に基づき、「企業の知的財産等が開示され、特定の者に不当な利益若しくは不利益をもたらすおそれがある」ことから、本評価書には一部の具体的な物質名及び分量を記載していない。

[2] エクストルーダー(extruder)とは、粉体状またはペースト状の原料を混錬し、高温の状態で加熱、装置内のスクリューで加圧し、押し出すことによって成型、加工する多機能の加工機器。

５．対象飼料及び添加量

評価要請者によれば、本飼料添加物の推奨添加量は、豚、鶏及びうずら用飼料については、150～500 フィチン酸分解力単位（FTU）[3]/kg 飼料とされている。水産動物[4]用飼料については、おおよそ 500 FTU/kg 飼料とされている。（参照 1）

６．使用目的及び使用状況

フィターゼは、穀物等に含まれるフィチン酸[5]を分解して無機リン酸を遊離する酵素群の総称である。フィターゼは、フィチン酸のイノシトール環にあるリン酸エステル結合を加水分解し、6-フィターゼは第 6 位に、3-フィターゼは第 3 位にあるリン酸エステル結合を優先的に加水分解する。（参照3）

豚等の単胃動物及び家きんではフィターゼの活性が弱いことから、飼料中のフィチン酸に含まれるリン（フィチン態リン）の利用率は低いとされている。リンの必要量を充足するためには、無機リンを飼料に添加することで対応可能ではあるが、資源量は限られている。また、フィチン態リンは利用率が低いことから、糞便中へそのまま排泄され環境負荷の要因となる。そこで、飼料中のフィチン態リンの利用率を改善するため、飼料添加物としてのフィターゼが開発された。（参照 1）

食品安全委員会は、農林水産省におけるフィターゼを原体とする飼料添加物の製造方法等の基準及び成分の規格等の設定に関し、生産菌株は異なるが、原体の有効成分と同じ複数のフィターゼについて、既に食品健康影響評価を有しており、「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られる。」と評価している。（参照4、5、6、7、8）

また、動物用医薬品としては製造販売承認されていないが、食品添加物（既存添加物）としては使用されている。（参照9、10、11）

今回の評価対象は、*Trichoderma reesei* RF8694 株が産生する組換えフィターゼであり、耐熱性が高いとされ、豚、鶏、うずら及び水産動物の飼料に添加して使用される。海外では、本飼料添加物は EU、米国を含む世界各国で飼料添加物として使用されている。（参照 1）

今般、AB Agri 社から農林水産省へ、QPT2 フィターゼを原体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、農林水産省より、飼料の安

---

[3] 1フィチン酸分解力単位（FTU）とは、フィターゼがフィチン酸に 37℃で作用する際、反応初期の 1 分間に 1 μmol のリン酸を遊離させる酵素量に相当する。

[4] 本飼料添加物の対象水産動物は以下のとおり。
ぶり、まだい、ぎんざけ、かんぱち、ひらめ、とらふぐ、しまあじ、まあじ、ひらまさ、たいりくすずき、すずき、すぎ、くろまぐろ、くるまえび、こい（食用に供しないこいは除く。）、うなぎ、にじます、あゆ、やまめ、あまご、にっこういわな、えぞいわな及びやまといわな

[5] *myo*-inositol 1,2,3,4,5,6-hexakis(dihydrogen phosphate) (CAS No. 83-86-3)。穀物等の植物種子に多く含まれる。植物にとっては主要なリン酸の貯蔵物質。

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３条第１項の規定に基づく飼料添加物の製造の方法等の基準及び成分の規格並びに当該飼料添加物を含む飼料に係る飼料一般の製造の方法の基準を設定することについて食品健康影響評価の要請がなされた。

なお、本飼料添加物については、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）別表第２の２の規定に基づき、遺伝子組換え飼料添加物の安全性に関して令和６年２月 27 日に農林水産省より評価要請がなされている。

Ⅱ．安全性に係る知見の概要

本評価書では、飼料添加物指定審査用資料等を基に、QPT2 フィターゼを原体とする飼料添加物について、原体に関する情報（Ⅱ．１．（１）（２）、２．及び３．）及び本飼料添加物の安全性に関する情報（Ⅱ．１．（３）及び４．）を、「酵素を有効成分とする飼料添加物の食品健康影響評価の考え方について」（令和 2 年 11 月 13 日肥料・飼料等専門調査会決定）に基づき整理し、評価した。

検査値等略称を別紙に示した。

１．原体及び賦形物質等

（１）原体の有効成分（組換え物質）に関する知見

本飼料添加物については、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）別表第２の２の規定に基づき、遺伝子組換え飼料添加物の安全性に関して令和６年２月 27 日に農林水産省より評価要請がなされている。

（２）原体の製造工程に関する知見

原体の有効成分を含む培養上清について、バーライト及びケイソウ土により宿主菌株及び不溶性培地成分を除去、ろ過し、アンモニア水及び硫酸による pH 調整後、濃縮及び限外ろ過により原体を得る。（参照 1）

（３）賦形物質等に関する知見

液状製剤に使用される賦形物質等のうち、安息香酸ナトリウムは、JECFA において安息香酸類のグループ ADI[6]として 0～20 mg/kg 体重/日が設定されている成分である。飼料 1 kg 当たりに添加される本飼料添加物中の安息香酸ナトリウムの量は、最大 0.35 mg であり、小児の平均体重（16.5 kg）で除した値が当該 ADI を上回らないことから、「動物用ワクチンの添加剤の食品健康影響評価の考え方」（平成 26 年 10 月 14 日食品安全委員会決定。以下「評価の考え方」という。）の「４．ADI 等が設定されており、かつ、含有量が当該 ADI 等を上回

[6] 安息香酸、安息香酸塩類（カルシウム、カリウム及びナトリウム）、ベンズアルデヒド、酢酸ベンジル、ベンジルアルコール及び安息香酸ベンジンのグループ ADI

らない成分」に該当する。クエン酸三ナトリウム及び硫酸ナトリウムは、JECFAにおいて、それぞれ「ADI を制限しない（Not Limited）[7]」及び「ADI を特定しない（Not Specified)」とされている成分で、評価の考え方の「３．ADI の設定や MRL の設定は不要とされている成分」に該当する。また、ソルビトールは、国内で食品添加物として使用されている成分で、ワクチン添加剤として評価済みである。（参照12、13、14、15、16）

粉末状製剤に使用される賦形物質等のうち、小麦粉及び植物油（植物性油脂）は、食品安全委員会において、飼料添加物の賦形物質及び希釈物質に使用される物質として、人の健康に影響を及ぼす悪影響の内容及び程度が明らかであると評価している。また、評価の考え方の「１．食品又は食品から通常摂取されている成分」に該当する。（参照17、18）

顆粒状製剤に使用される賦形物質等のうち、小麦粉、植物油（植物性油脂）及び抗酸化剤４成分（抗酸化剤成分 A、B、C 及び D）のうち抗酸化剤成分 A は、食品安全委員会において、飼料添加物の賦形物質及び希釈物質に使用される物質として、人の健康に影響を及ぼす悪影響の内容及び程度が明らかであると評価している。また、評価の考え方の「１．食品又は食品から通常摂取されている成分」に該当する。抗酸化剤成分 B は、食品安全委員会において、飼料添加物の賦形物質及び希釈物質に使用される物質として、人の健康に影響を及ぼす悪影響の内容及び程度が明らかであると評価している。また、国内で食品添加物として使用されている成分であり、評価の考え方の「２．食品添加物として使用されている成分」に該当する。抗酸化剤成分 C は、評価の考え方の「１．食品又は食品から通常摂取されている成分」に該当する。抗酸化剤成分 D は、国内で食品添加物として使用されている成分であり、評価の考え方の「２．食品添加物として使用されている成分」に該当する。また、プロピオン酸は、国内で食品添加物（指定添加物）として使用される成分で、2.5 g/kg までの使用基準が設けられているが、飼料 1 kg 当たりに添加される本飼料添加物中のプロピオン酸の量は最大 0.45 mg であり、食品添加物としての使用基準とされる所定の用量を超えないため、評価の考え方の「２．食品添加物として使用されている成分」に該当する。（参照 11、16、17、18）

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、本飼料添加物に含まれている賦形物質等は、その使用状況及び既存の評価並びに本飼料添加物の用法・用量を考慮すると、本飼料添加物の含有成分として摂取した場合の人への健康影響は無視できる程度と考えた。

---

[7] クエン酸及びクエン酸塩類（カルシウム、カリウム、ナトリウム及びアンモニウム）のグループ ADI

２．原体の安全性に関する情報

（１）遺伝毒性試験

QPT2 フィターゼの遺伝毒性試験結果を表 1 に示した。

表 1　QPT2 フィターゼの遺伝毒性試験結果

試験		対象	用量	結果	参照
in vitro	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium* TA1535、TA1537、TA98、TA100 *Escherchia coli* WP2*uvrA*	3、10、33、100、333、1,000、2,500、5,000 µg/plate（±S9）（プレート法） 10、33、100、333、1,000、2,500、5,000 µg/plate（±S9）（プレインキュベーション法）	陰性	1、19、20
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター細胞（V79）	<実験 1> 1,250、2,500、5,000 µg/mL：4 時間処理、処理後 14 時間培養（±S9） <実験 2> 1,250、2,500、5,000 µg/mL：18 時間処理（－S9）、又は 4 時間処理、処理後 14 時間培養（＋S9）	陰性	1、19、21
in vivo	小核試験	雄 Wistar 系ラット（骨髄細胞）	500、1,000、2,000 mg/kg 体重（単回強制経口投与、投与 24 時間後に全用量骨髄細胞採取、最高用量群は 48 時間後にも骨髄細胞採取）	陰性	1、19、22

QPT2 フィターゼ：227,000 FTU/g
±S9：代謝活性系存在下及び非存在下

in vitro の復帰突然変異試験及び染色体異常試験並びに *in vivo* の小核試験の結果はいずれも陰性であった。

以上の結果から、食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、QPT2 フィターゼに遺伝毒性はないと判断した。

（２）亜急性毒性試験

① 13 週間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（Wistar 系、7 週齢、平均体重：雄 191 g、雌 155 g、雌雄各 10 匹/群）に QPT2 フィターゼを 91 日間強制経口投与（0、100、300、1,000 mg/kg 体重/日（フィターゼとして 22,700、68,100、227,000 FTU/kg 体重/日））し

た。
試験期間中、一般状態の観察、体重、摂餌量等の測定を行うとともに、初回投与前及び投与終了時に眼科学的検査を行った。また、試験終了時には握力及び自発運動検査、血液学的及び血液生化学的検査、尿検査、並びに剖検及び臓器重量測定を行った。さらに、対照群及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群の全個体並びにその他の投与群において剖検時に異常がみられた部位について病理組織学的検査を実施した。
1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例が投与開始 13 日後に死亡したが、死亡前の一般状態及び体重に異常はなく、投与手技による事故の可能性が高く、被験物質の毒性影響ではないと考えられた。その他に死亡例はなく、試験期間を通し、一般状態、体重、摂餌量、握力及び自発運動検査について、投与による異常はみられなかった。
眼科学的、血液学的、尿及び病理組織学的検査並びに臓器重量の測定において、被験物質投与に関連した影響はみられなかった。血液生化学的検査においては、雌雄ともに 1,000 mg/kg 体重/日投与群においてナトリウム及び塩素濃度の上昇がみられたが、わずかな変動であり毒性学的意義はないと考えた。（参照 1、19、23）
食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、被験物質投与に起因した毒性所見がみられなかったことから、本試験における NOAEL は、最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日（フィターゼとして 227,000 FTU/kg 体重/日）と判断した。

（３）その他の試験

① 急性皮膚刺激性/腐食性試験

OECD ガイドライン No.404 に基づき、ウサギ（ニュージーランドホワイト種、11～13 週齢、体重：2,609～2,653 g、雄 3 匹/群）側腹部に精製水に湿らせた QPT2 フィターゼ（44,300 FTU/g）0.5 g を、4 時間半閉塞適用し、除去した 1、24、48、72 時間及び 7 日後に皮膚反応のスコアリングを行う急性皮膚刺激性/腐食性試験を実施した。
全ての観察時点で、被験物質を塗布したウサギの皮膚に重大又は不可逆的な損傷を引き起こさなかったことから、QPT2 フィターゼは皮膚刺激性/腐食性は有さないと考えられた。（参照 1、19、24）

② 皮膚感作性試験

OECD ガイドライン No.429（局所リンパ節試験）に基づき、皮膚感作性試験を実施した。マウス（CBA/CaOlaHsd 系、9～10 週齢、未経産未妊娠雌 4 匹/群）の両耳介背側に、QPT2 フィターゼ（44,300 FTU/g）を 0、2.5、5、10%（w/v）[8]に濃度調整したものを 25μL/耳、1 回/日、3 日間塗布し、最初の

[8] プロピレングリコールを溶媒として用いた。

塗布処置から5日後に、放射性標識チミジン（^{3}H-メチルチミジン）を静脈内投与した。静脈内投与5時間後に耳介リンパ節を切除し、リンパ節内の ^{3}H-メチルチミジンを測定して、被験物質を塗布した群と媒体のみを塗布した対照群の放射活性の比を刺激指数（SI）として算出した。

試験期間を通して、死亡した個体はなく、全身毒性及び局所的な皮膚刺激の兆候はみられなかった。また、リンパ節に取り込まれた ^{3}H-メチルチミジン量から算出されたSIは、いずれの個体においても陽性の判定基準とされる3未満であったことから、QPT2 フィターゼは皮膚感作性を有さないと考えられた。（参照1、19、25）

３．残留試験

残留試験は実施されていないが、消化管内のタンパク質分解酵素の QPT2 フィターゼに対する影響について *in silico* 消化解析が実施されている。

（１）QPT2 フィターゼの *in silico* 消化解析

消化管内のタンパク質分解酵素であるペプシン、トリプシン及びキモトリプシンによる切断活性による QPT2 フィターゼのアミノ酸配列内の切断部位の有無について、Peptide Cutter を用いて *in silico* で解析した。

その結果、ペプシン、トリプシン及びキモトリプシンの切断部位が数多く検出されたことから、QPT2 フィターゼは消化管内で短いペプチド鎖に切断されると考えられた。（参照26）

４．対象動物における安全性試験

（１）豚の耐容性試験

① 子豚

豚（ピエトレン交雑種、平均26日齢、平均体重8.5 kg、雌雄計12頭×10区画/群）に、本飼料添加物を低リン・カルシウム含量となるよう調製した基礎飼料に添加し、42日間混餌投与（0、2,500、250,000 FTU/kg 飼料（それぞれ0、102.6、10,074.3 FTU/kg 体重/日相当））した。なお、対照群には、基礎飼料又は基礎飼料に通常量までリン・カルシウムを添加した通常リン・カルシウム含有飼料を与えた。

試験期間中に一般状態の観察並びに体重及び摂餌量の測定を行った。

対照群を含めて死亡がみられたが、基礎飼料投与対照群（1頭）、通常リン・カルシウム含有飼料投与対照群（2頭）、250,000 FTU/kg 飼料投与群（2頭）であり、偶発的なもので毒性影響とはみなさなかった。その他の個体の一般状態等に投与による異常はみられなかった。（参照1、19、27）

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、最大推奨添加量の500倍までの混餌投与に子豚は耐容すると判断した。

② 豚（妊娠）

豚（大ヨークシャー×ランドレース交雑種、体重 172.1～189.2 kg、雌 9～10 頭/群）に、本飼料添加物を基礎飼料である低リン含有飼料に添加し、妊娠～離乳日（生後 33 日）まで混餌投与（0、250、2,500、250,000 FTU/kg 飼料）した。なお、対照群には、基礎飼料又は通常リン含有飼料を与えた。

母豚の一般状態の観察、体重、妊娠中及び哺育中の摂餌量の測定並びに分娩状態及び哺育状態の観察（産児数及び哺育児数の確認並びに児動物の生存、離乳児数の確認、出生時及び離乳時体重の測定）を行った。

母豚及び哺育豚に、投与による異常はみられなかった。（参照 19、28）

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、最大推奨添加量の 500 倍までの混餌投与に妊娠及び哺乳中の母豚及び哺育豚は耐容すると判断した。

（２）鶏の耐容性試験

① 肉用鶏

鶏（Ross 308、1 日齢、平均体重 44.8 g、雄 10 羽×15 区画/群）に、本飼料添加物を基礎飼料である低リン・カルシウム含有飼料に添加し、35 日間混餌投与（0、500、2,500、250,000 FTU/kg 飼料）した。なお、対照群には、基礎飼料又は通常リン・カルシウム含有飼料を与えた。

試験期間中に一般状態の観察、体重増加量及び摂餌量の測定等を行った。

対照群を含めて死亡例がみられたが、基礎飼料群（3 羽）、通常リン・カルシウム含有飼料群（4 羽）、500 FTU/kg 飼料投与群（5 羽）、2,500 FTU/kg 飼料投与群（7 羽）及び 250,000 FTU/kg 飼料投与群（3 羽）であり、用量相関性はみられず、本飼料添加物に関連した異常ではないと考えられた。また、本飼料添加物添加群の体重は基礎飼料群と比較して有意に増加した。（参照 1、19、29）

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、最大推奨添加量の 500 倍までの混餌投与に肉用鶏は耐容すると判断した。

② 産卵鶏

鶏（ハイライン・ブラウン、20 週齢、平均体重 1,660 g、雌 15 羽×12 区画/群）に、本飼料添加物を基礎飼料である低リン・カルシウム含有飼料に添加し、56 日間混餌投与（0、2,500、250,000 FTU/kg 飼料）した。なお、対照群には、基礎飼料又は通常リン・カルシウム含有飼料を与えた。

試験期間中に一般状態の観察、摂餌量の測定、死亡率、産卵率の測定等を行った。

対照群を含めて死亡例がみられたが、基礎飼料群（1 羽）、通常リン・カルシウム含有飼料群（2 羽）及び 2,500 FTU/kg 飼料投与群（1 羽）であり、用量相関性はみられず、本飼料添加物に関連した異常ではないと考えられた。また、本飼料添加物添加群及び通常リン・カルシウム含有飼料群の産卵率は、基礎飼料添加群と比較して有意な増加がみられ、投与による異常はみられな

かった。（参照 1、30、31）
食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、最大推奨添加量の 500 倍までの混餌投与に産卵鶏は耐容すると判断した。

（３）うずらの耐容性試験＜参考資料[9]＞
本飼料添加物を用いた飼養試験は実施されていないが、フィターゼ（150～2,400 FTU/kg）をうずらに 3 日齢から 45 日齢の 42 日間混餌投与した試験では、投与による健康状態への異常はみられないとしている。（参照 1、32）

（４）水産動物における耐容性試験
① ヨーロッパスズキ
ヨーロッパスズキ（平均体重約 30 g、100 尾×3 区画/群）に本飼料添加物を基礎飼料である低リン含有飼料に添加し、91 日間混餌投与（0、500、2,500、400,000 FTU/kg 飼料（それぞれ 8.1、43.2、7,333.3 FTU/kg 体重/日相当）した。
試験期間中に一般状態の観察、体重増加量及び摂餌量の測定等を行った。
死亡率について、本飼料添加物投与群では対照群と比較して異常はみられなかった。また、体重増加量及び摂餌量について、本飼料添加物投与による異常はみられなかった。（参照 1、33）
食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、推奨添加量の 800 倍までの混餌投与にヨーロッパスズキは耐容すると判断した。

② にじます
にじます（平均体重約 56 g、35 尾×3 区画/群）に本飼料添加物を基礎飼料である低リン含有飼料に添加し、75 日間混餌投与（0、500、2,500 FTU/kg 飼料（それぞれ 5.7、28.6 mg/kg 体重/日相当））した。なお、対照群には、基礎飼料又は通常リン含有飼料を与えた。
試験期間中に一般状態の観察、体重増加量及び摂餌量の測定等を行った。
死亡率について、本飼料添加物投与群では対照群と比較して異常はみられなかった。また、体重増加量及び摂餌量について、本飼料添加物投与による異常はみられなかった。（参照 1、34）
食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、推奨添加量の 5 倍量までの混餌投与ににじますは耐容すると判断した。

＜本飼料添加物の対象となる水産動物に対する安全性のまとめ＞
本飼料添加物の対象となる水産動物のうち、有胃魚では、胃酸及びペプシンが分泌されタンパク質の消化を行っている。また、腸管でトリプシン及びキモトリプシンが分泌され、タンパク質の消化吸収を行っている。また、本飼

[9] 本飼料添加物を用いた試験でないため、参考資料とした。

料添加物の対象となる水産動物のうち、無胃魚（とらふぐ、こい）及び甲殻類（くるまえび）のうち、とらふぐ及びこいについては、腸間膜の脂肪帯から腸管全域にペプシン様酵素やトリプシン様酵素が分布していると報告されていること並びにくるまえびの肝膵臓では、ペプシンやキモトリプシン活性は検出されないが、強いトリプシン活性が認められることが報告されている。このことから、すずき科魚類であるヨーロッパスズキ及びさけ科魚類であるにじますと同様に、本飼料添加物の対象となる水産動物においても、本飼料添加物は消化酵素により短いペプチド鎖に切断されると考えられ、ヨーロッパスズキ及びにじますを用いた耐容性試験の結果をもって、全ての対象水産動物の安全性については外挿できると判断した。

以上より、本飼料添加物の対象となるいずれの対象水産動物に関しても、安全性に問題はないと考えた。（参照 16、35、36、37、38）

（５）対象動物における飼養試験

豚及び鶏を用いて、本飼料添加物の有効性を確認するための飼養試験が実施されている。

飼養試験の概要を表 2 に示した。

いずれの試験においても、本飼料添加物の推奨添加量での対象動物への混餌投与において、本飼料添加物投与に起因した異常は報告されなかった。

表 2　対象動物を用いた飼養試験の概要

動物種	品種、日齢、体重等	性別、動物数	投与量（FTU/kg 飼料）	投与期間	参照
子豚	（デュロック×ランドレース）×（大ヨークシャー×ランドレース）交雑種及びランドレース×（大ヨークシャー×ランドレース）交雑種、28 日齢	雄各 4 頭×16 区画/群	0、500、1,000	46 日間	19
	（ダーマンシ×ランドレース）×ピエトレン交雑種、6 週齢、13.5 kg	去勢雄 1 頭×4 区画/群	0、250、500、750、1,000	14 日間×2 回	1、19、39
	デュロック×（ランドレース×大ヨークシャー）交雑種、7.7 kg	雄 8 頭/群	0、250、500、1,000	30 日間	19
肥育豚	ピエトレン×（デュロック×ランドレース）交雑種、66 日齢、25.1 kg	去勢雄 3 頭×8 区画/群	0、250、500	111 日間	1、19、40、41
	（デュロック×ランドレース）×（大ヨークシャー×ランドレース）交雑種、77 日齢、38 kg	雌及び去勢雄各 6 頭/群	0、250、500	68 日間	19

動物種	品種、日齢、体重等	性別、動物数	投与量（FTU/kg飼料）	投与期間	参照
	ピエトレン×（ダーマンシ×ランドレース）交雑種	去勢雄 4 頭/群	0、250、500	14 日間×2 回	19
	デュロック×（ランドレース×大ヨークシャー）交雑種、28kg	去勢雄 頭数不明	0、250、500、1000	14 日間×2 回	19
繁殖豚	ランドレース×大ヨークシャー交雑種、未経産～6 経産豚	雌 9～11 頭/群、計 43 頭	0、250、500	授乳 2～26 日	19
	ジャーマン・エーデルシュヴァイン×ジャーマン・ランドレース交雑種、2～3 経産豚	雌 8 頭（2 経産豚：7 頭、3 経産豚：1 頭）/群	0、250、500	授乳 1～28 日	19
	Porkuss（デンマーク交雑種）、平均 5 経産豚	雌 10～13 頭/群、計 47 頭	0、250、500	授乳 4～26 日	19
肉用鶏	Ross 308、1 日齢、39.1 g	雄 5 羽×12 区画/群	0、250、500、750	22 日間	1、19、42
	Ross308、1 日齢	雄 32 羽×10 区画/群	0、250、500	34 日間	19
	Ross 308、21 日齢、933.5 g	雄 11 羽×10 区画/群	0、250、750	14 日間	1、19、43
産卵鶏	ローマン・ブラウン、35 週齢、1,900.2 g	雌 1 羽×12 区画/群	0、150、300、600、1,200	42 日間	1、30、44
	ローマン・ブラウン、40 週齢	雌 1 羽×24 区画/群	0、150、300、600、900、1,200	28 日間	30
	ハイライン・ブラウン、48 週齢	雌 3 羽×12 区画/群	0、150、300、1,200	26 週間	30

注：対照群（0 FTU/kg 飼料）には、基礎飼料である低リン・カルシウム含有飼料、通常リン含有飼料投与群及び/又は通常リン・カルシウム含有飼料投与群を含む。

Ⅲ．国際機関等における評価

１．欧州における評価

EFSA（FEEDAP パネル）では、2013 年に本飼料添加物の安全性を評価し、本飼料添加物に遺伝子組換えによる安全性への懸念はなく、豚（子豚、肥育豚及び母豚）及び鶏（肉用鶏及び産卵鶏）について、最大推奨添加量（豚：1,750 FTU/kg 飼料、鶏：2,500 FTU/kg 飼料）の 100 倍量に耐容し、安全性の問題はないとしている。（参照 1、19、30）

さらに、2024 年に本飼料添加物を魚類へ使用することについて評価し、最大推奨添加量（全ての魚類：2,500 FTU/kg 飼料）に耐容し、安全性の問題はないとしている。また、本飼料添加物を飼料添加物として使用した場合の消費者に対する安全性にも問題はないとしている。（参照45）

また 2014 年より、EU において豚及び家きん用飼料添加物として承認されている。（参照 1、46）

２．米国における評価

AAFCO において評価され、2016 年より飼料添加物としての使用が認められている。（参照 1、47）

３．その他諸外国における状況

2020 年時点において、オーストラリア等で承認されており、世界 73 か国で使用されている。（参照 1）

Ⅳ．食品健康影響評価

Trichoderma reesei RF8694 株を利用して生産されたフィターゼ（QPT2 フィターゼ）を原体とする飼料添加物は、飼料中のリンの利用率の改善を目的として、豚、鶏、うずら及び水産動物の飼料に添加して使用される。

原体の有効成分に関して、生産菌株は異なるが、複数のフィターゼについて、食品安全委員会は既に食品健康影響評価を有しており、人の健康を損なうおそれは特段認められていない。

遺伝毒性試験については、*in vitro* の復帰突然変異試験及び染色体異常試験並びに *in vivo* の小核試験が実施され、いずれも陰性であった。したがって、QPT2 フィターゼに遺伝毒性はないと判断した。

ラットの 13 週間亜急性毒性試験では、投与に起因した毒性所見はみられず、NOAEL は最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日（フィターゼとして 227,000 FTU/kg 体重/日）と判断した。残留試験は実施されていないが、*in silico* 消化解析では、各種タンパク質分解酵素により QPT2 フィターゼは短いペプチド鎖に分解されると考えられた。したがって、QPT2 フィターゼは対象動物中の体内に残留しないと考えられ、飼料添加物として適切に使用される限りにおいては人への健康影響は無視できる程度と考えた。

本飼料添加物に含まれている賦形物質等は、その使用状況及び既存の評価並びに本飼料添加物の用法・用量を考慮すると、本飼料添加物の含有成分として摂取した場合の人への健康影響は無視できる程度と考えた。

本飼料添加物を用いた対象動物の安全性試験の結果から、推奨添加量で使用された場合において、いずれの対象動物に対しても安全性に問題はないと考えた。

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、本飼料添加物は、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。

なお、本飼料添加物については、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）別表第２の２の規定に基づき、遺伝子組換え飼料添加物の安全性に関して令和６年２月 27 日に農林水産省より評価要請がなされていることから、農林水産省における本飼料添加物の取扱いについては、当該食品健康影響評価の結果を踏まえる必要がある。

〈別紙：検査値等略称〉

略称等	名称
AAFCO	Association of American Feed Control Officials：米国飼料検査官協会
ADI	Acceptable Daily Intake：許容一日摂取量
EFSA	European Food Safety Authority：欧州食品安全機関
EU	European Union：欧州連合
FEEDAP パネル	Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed：動物用飼料に使用する添加物及び製品又は物質に関する科学パネル
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives：FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
MRL	Maximum Residue Limit：最大残留基準値
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level：無毒性量
OECD	Organisation for Economic Cooperation and Development：経済協力開発機構

〈参照〉

1 AB Agri Ltd.：飼料添加物指定審査用資料；対象物質（QPT2 フィターゼ）についての試験成績等の抄録（効果・安全性）、令和 4 年 1 月
2 Chemical book
https://www.chemicalbook.com/ProductChemicalPropertiesCB7247806_EN.htm
3 AB Agri Ltd.：飼料添加物指定審査用資料　参考文献 11
4 食品安全委員会：飼料添加物評価書「*Komagataella phaffii* BSY-0007 株を利用して生産されたフィターゼを原体とする飼料添加物」2023
5 食品安全委員会：飼料添加物評価書「*Aspergillus niger* LU17257 株が産生する 6-フィターゼを原体とする飼料添加物」2019
6 食品安全委員会：飼料添加物評価書「*Komagataella pastoris* （*Pichia pastoris*）P-132 株が産生するフィターゼを原体とする飼料添加物」2018
7 食品安全委員会：飼料添加物評価書「*Trichoderma reesei* Morph ΔE8 BP17 4c 株が産生するフィターゼを原体とする飼料添加物」2018
8 食品安全委員会：飼料添加物評価書「*Schizosaccharomyces pombe* ASP595-1 株が生産する 6-フィターゼ（第 2 版）」
9 農林水産省：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）
10 動物用医薬品検査所：動物用医薬品等データベース
https://www.vm.nval.go.jp/
11 公益財団法人日本食品化学研究振興財団：添加物一覧表
https://www.ffcr.or.jp/tenka/kensaku/kensaku.html
12 WHO Technical Report Series 1037：Evaluation of certain food additives; Benzoic acid and its salts, 2022
13 JECFA：monograph16, citric acid, 1973
14 WHO Technical Report Series 956：Evaluation of certain food additives; Sodium hydrogen sulfate, 2009
15 食品安全委員会：「動物用ワクチンの添加剤の食品健康影響評価結果」（令和 5 年 11 月 16 日現在）
16 含有量・対象動物の安全性に関する AB Agri 社からの回答
17 食品安全委員会：「食品健康影響評価について（回答）」（平成 24 年 4 月 4 日付け府食第 342 号）
18 文部科学省：日本食品標準成分表 2020 年版（八訂）
19 AB Agri Ltd.：飼料添加物指定審査用資料　参考文献 4
20 AB Agri Ltd.：飼料添加物指定審査用資料　添付資料 15
21 AB Agri Ltd.：飼料添加物指定審査用資料　添付資料 16
22 AB Agri Ltd.：飼料添加物指定審査用資料　添付資料 17
23 AB Agri Ltd.：飼料添加物指定審査用資料　添付資料 14
24 AB Agri Ltd.：飼料添加物指定審査用資料　添付資料 18
25 AB Agri Ltd.：飼料添加物指定審査用資料　添付資料 19
26 AB Agri Ltd.：飼料添加物指定審査用資料　添付資料 13
27 AB Agri Ltd.：飼料添加物指定審査用資料　添付資料 22
28 AB Agri Ltd.：飼料添加物指定審査用資料　追加資料

29 AB Agri Ltd.：飼料添加物指定審査用資料　添付資料 20
30 AB Agri Ltd.：飼料添加物指定審査用資料　参考文献 5
31 AB Agri Ltd.：飼料添加物指定審査用資料　添付資料 21
32 AB Agri Ltd.：飼料添加物指定審査用資料　参考文献 15
33 AB Agri Ltd.：飼料添加物指定審査用資料　添付資料 23
34 AB Agri Ltd.：飼料添加物指定審査用資料　添付資料 11
35 AB Agri Ltd.：飼料添加物指定審査用資料　添付資料 12
36 宇川正治、滝井健二、中村元二、熊井英水，トラフグ用シングルモイストペレットに対する大豆油粕の利用，水産増殖 44 巻 2 号 217-223
37 谷口（山田）亜樹子，魚類消化管中の各種消化酵素の精製と作用機作に関する研究，日本食品保蔵科学会誌 VOL.31 NO.4, 2005
38 Paul D. MAUGLE, Osamu DESHIMARU, Teruhisa KATAYAMA, Kenneth L. SIMPSON, Characteristics of Amylase and Protease of the Shrimp *Penause japonicus*, Bulletin of the Japanese Society of Scientific Fisheries, 48(12), 1753-1757, 1982
39 AB Agri Ltd.：飼料添加物指定審査用資料　添付資料 7
40 AB Agri Ltd.：飼料添加物指定審査用資料　添付資料 10
41 AB Agri Ltd.：飼料添加物指定審査用資料　参考文献 14
42 AB Agri Ltd.：飼料添加物指定審査用資料　添付資料 8
43 AB Agri Ltd.：飼料添加物指定審査用資料　添付資料 6
44 AB Agri Ltd.：飼料添加物指定審査用資料　添付資料 9
45 EFSA Journal：Safety and efficacy of a feed additive consisting of 6-phytase produced with Trichoderma reesei (CBS 126897) (Quantum® Blue) for fin fish (ROAL Oy), 2024
46 COMMISSION IMPLEMENTING REGULATION (EU) No 292/2014 of 21 March 2014: concerning the authorisation of a preparation of 6-phytase produced by Trichoderma reesei (CBS126897) as a feed additive for poultry, weaned piglets, pigs for fattening and sows (holder of the authorisation ROAL Oy)
47 AB Agri Ltd.：飼料添加物指定審査用資料　参考文献 6

参考

Trichoderma reesei RF8694 株を利用して生産されたフィターゼを原体とする飼料添加物に係る食品健康影響評価に関する審議結果(案)についての意見・情報の募集結果について

１．実施期間　令和６年 ９月４日～令和６年 10 月３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　１通
４．頂いた意見・情報及び肥料・飼料等専門調査会の回答

	頂いた意見・情報	肥料・飼料等専門調査会の回答
1	・１９ページの略称等欄の「FEEDAP」は「FEEDAP Panel」のほうがよい。 ・１９ページの JECFA の名称欄の２行目「WHO 合同」は「WHO ： 合同」のほうがよい。	ご指摘を踏まえ、19 ページの略称「FEEDAP」は別紙のとおり評価書を修正いたします。 ご指摘の 19 ページの略称「JECFA」の名称「Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives：FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議」の「：(コロン)」については、他の欄と同様に、コロン前に記載されている英語表記に対して、コロン後に日本語表記を示すために用いております。また、コロン後に記載の「FAO」及び「WHO」は、固有名詞であることから、日本語表記の一部として記載しております。この表記については、食品の安全性に関する用語集（第７版）での「JECFA」の日本語表記とも合わせて記載しております。

※頂いたものをそのまま掲載しています。

（別紙）

飼料添加物評価書「*Trichoderma reesei* RF8694 株を利用して生産されたフィターゼを原体とする飼料添加物」の変更点

修正箇所	第 958 回食品安全委員会資料 （変更後）	意見・情報の募集時の資料
13 ページ 23～33 行目	②にじます 　にじます（平均体重約 56 g、35 尾×3 区画/群）に本飼料添加物を基礎飼料である低リン含有飼料に添加し、75 日間混餌投与（0、500、2,500 FTU/kg 飼料（それぞれ 5.7、28.6 mg/kg 体重/日相当））した。なお、対照群には、基礎飼料又は通常リン含有飼料を与えた。 　試験期間中に一般状態の観察、体重増加量及び摂餌量の測定等を行った。 　死亡率について、本飼料添加物投与群では対照群と比較して異常はみられなかった。また、体重増加量及び摂餌量について、本飼料添加物投与による異常はみられなかった。（参照 1、34） 　食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、推奨添加量の 5 倍量までの混餌投与ににじますは耐容すると判断した。	②ニジマス 　ニジマス（平均体重約 56 g、35 尾×3 区画/群）に本飼料添加物を基礎飼料である低リン含有飼料に添加し、75 日間混餌投与（0、500、2,500 FTU/kg 飼料（それぞれ 5.7、28.6 mg/kg 体重/日相当））した。なお、対照群には、基礎飼料又は通常リン含有飼料を与えた。 　試験期間中に一般状態の観察、体重増加量及び摂餌量の測定等を行った。 　死亡率について、本飼料添加物投与群では対照群と比較して異常はみられなかった。また、体重増加量及び摂餌量について、本飼料添加物投与による異常はみられなかった。（参照 1、34） 　食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、推奨添加量の 5 倍量までの混餌投与にニジマスは耐容すると判断した。
14 ページ 5～10 行目	このことから、すずき科魚類であるヨーロッパスズキ及びさけ科魚類であるにじますと同様に、本飼料添加物の対象となる水産動物においても、本飼料添	このことから、すずき科魚類であるヨーロッパスズキ及びさけ科魚類であるニジマスと同様に、本飼料添加物の対象となる水産動物においても、本飼料添

<table>
<tr><td></td><td>加物は消化酵素により短いペプチド鎖に切断されると考えられ、ヨーロッパスズキ及びにじますを用いた耐容性試験の結果をもって、全ての対象水産動物の安全性については外挿できると判断した。</td><td>加物は消化酵素により短いペプチド鎖に切断されると考えられ、ヨーロッパスズキ及びニジマスを用いた耐容性試験の結果をもって、全ての対象水産動物の安全性については外挿できると判断した。</td></tr>
<tr><td>17 ページ
３～７行目</td><td>EFSA（FEEDAP パネル）では、2013 年に本飼料添加物の安全性を評価し、本飼料添加物に遺伝子組換えによる安全性への懸念はなく、豚（子豚、肥育豚及び母豚）及び鶏（肉用鶏及び産卵鶏）について、最大推奨添加量（豚：1,750 FTU/kg 飼料、鶏：2,500 FTU/kg 飼料）の 100 倍量に耐容し、安全性の問題はないとしている。</td><td>EFSA（FEEDAP）では、2013 年に本飼料添加物の安全性を評価し、本飼料添加物に遺伝子組換えによる安全性への懸念はなく、豚（子豚、肥育豚及び母豚）及び鶏（肉用鶏及び産卵鶏）について、最大推奨添加量（豚：1,750 FTU/kg 飼料、鶏：2,500 FTU/kg 飼料）の 100 倍量に耐容し、安全性の問題はないとしている。</td></tr>
<tr><td>19 ページ
＜別紙：検査値等略称＞
表　６行目</td><td><table><tr><th>略称等</th><th>名称</th></tr><tr><td>FEEDAP パネル</td><td>Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed：動物用飼料に使用する添加物及び製品又は物質に関する科学パネル</td></tr></table></td><td><table><tr><th>略称等</th><th>名称</th></tr><tr><td>FEEDAP</td><td>Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed：動物用飼料に使用する添加物及び製品又は物質に関する科学パネル</td></tr></table></td></tr>
</table>

※ 修正箇所は、第 958 回会合資料におけるページ数、行数等

※ 下線：修正部分