

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

第176回議事録

1. 日時 令和4年6月10日（金）11:06～12:02

2. 場所 食品安全委員会 中会議室（Web会議システムを利用）

3. 議事

- (1) 飼料添加物（25-ヒドロキシコレカルシフェロール）の食品健康影響評価について
- (2) 飼料添加物（塩酸L-ヒスチジン）の食品健康影響評価について
- (3) その他

4. 出席者

（専門委員）

赤沼専門委員、新井専門委員、荒川専門委員、井上専門委員、今田専門委員、
小林専門委員、佐々木専門委員、高橋専門委員、中山専門委員、森田専門委員、
吉田専門委員

（専門参考人）

今井専門参考人、山田専門参考人、山中専門参考人

（食品安全委員会委員）

山本委員長、浅野委員

（事務局）

石岡評価第二課長、一ノ瀬評価専門官、菊池評価専門官、古野評価専門官、
橋爪技術参与、山口技術参与

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請（令和4年6月10日現在）

資料2 （案）対象外物質評価書 カルシフェロール及び25-ヒドロキシコレカルシフェロール第2版

資料3 （案）飼料添加物評価書 25-ヒドロキシコレカルシフェロールを有効成分とする飼料添加物第2版

資料4 （案）対象外物質評価書 ヒスチジン第2版

参考資料1 動物用医薬品・飼料添加物・対象外物質評価書カルシフェロール及び25-ヒドロキシコレカルシフェロール第1版

6. 議事内容

○森田座長 定刻となりましたので、ただいまより第176回「肥料・飼料等専門調査会」を開催いたします。

先ほどの175回と同様にウェブ会議の形式で開催させていただきます。

川本専門委員と植田専門委員が御欠席で、11名の専門委員が御出席です。

また、専門参考人として今井専門参考人、山田専門参考人、山中専門参考人に御出席いただいています。

議題に入ります前に、事務局より議事、資料等の確認をお願いいたします。

○菊池評価専門官 ただいま、座長から御説明させていただいたとおり、176回の調査会においても、新型コロナウイルス感染症拡大予防の観点からウェブ会議の形式で開催させていただきます。

議事の進め方については、先ほどの調査会同様でございます。

次に、議事、資料の確認をさせていただきます。

本日の議事は、「飼料添加物（25-ヒドロキシコレカルシフェロール）の食品健康影響評価について」と「飼料添加物（塩酸L-ヒスチジン）の食品健康影響評価について」と「その他」の3題です。

資料については、議事次第及び議事次第に記載させていただいた資料1～4、参考資料1及び2、机上配布資料1がお手元にありますか。御確認いただければと思います。

ありがとうございます。

議事、資料等の確認は以上です。

○森田座長 続きまして、事務局から「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。

○菊池評価専門官 専門委員の先生方から事前に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の（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先生はいらっしゃいませんでした。

以上でございます。

○森田座長 提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。

特にないようですね。ありがとうございます。

それでは、議事の「飼料添加物（25-ヒドロキシコレカルシフェロール）の食品健康影響評価について」に入らせていただきます。

事務局から説明をお願いいたします。

○菊池評価専門官 了解しました。

それでは、資料2をお手元に御準備ください。

冒頭ですが、表紙に動物用医薬品・飼料添加物・対象外物質評価書と記載させていただいています。こちらは、もともと第1版、前回の2014年の評価のときの文言をそのまま記載させていただきましたが、今回のカルシフェロールについては、動物用医薬品及び飼料添加物についての評価申請はいただいておりますので、あくまで対象外物質のみです。ついては、対象外物質の評価書という形で文言を修正させていただければと考えております。

それでは、中身に入ります。

まず、6ページです。要約です。

要約について赤沼先生からコメントをいただきまして、それを踏まえて修正をさせていただきます。

それから、6ページの中段、15行目から17行目でございます。「EMEAでは」というくだりがあります。こちらについて事前に先生方にコメントを照会させていただいたところ、山中先生から「EMEAでは」という主語はついておりますが、日本国内で動物用医薬品として使用する場合、休薬期間を設定しない製剤が多く存在します。そのような状況を踏まえると、出荷直前まで投与する可能性があるため、若干日本のリスク管理措置と誤解を与えるのではないかとコメントをいただきまして、こちらは同じような表記が40ページ、43ページにあります。こちらについて、森田座長とも相談させていただき、あくまで「EMEAでは」と海外の評価機関での知見ということで主語がついているため、このままの記載にさせていただければと思います。

それから、8ページ目です。

21行目「7. 使用目的及び使用状況等」の項目です。コメント自体はここに記載していませんが、事前に赤沼先生からコメントをいただきまして、ビタミンDに関して、広い意味で、広い意味というのはD₂からD₇が存在、狭い意味では生理学的に重要なビタミンD₂及びD₃について定義づけられている。そういうことをもう少し分かりやすく記載してはどうかとコメントを頂戴いたしました。

こちらも森田座長とも相談いたしまして、脚注の狭義のカルシフェロール、これはもともと第1版、2014年の評価のときに記載した文言ですが、削除してはどうかとご提案いただきまして、それを踏まえて修正を加えております。

それから、12ページ目です。

15行目から20行目の文言です。こちら、赤沼先生、森田座長からコメントを頂戴いたし、修文を加えております。

あとは、18ページ目です。

24行目の記載です。牛の残留試験の知見です。こちらは、先ほどから発見したのですが、24行目の中段ですが「高用量2用量」という日本語として意味の分からない表現になっており、高用量です。高用量投与群ということで、最終的に修文をさせていただければと思います。

あとは、大きく直したのは28ページ目です。28ページの慢性毒性及び発がん性試験のラ

ットを用いた6か月慢性毒性試験の知見です。

28ページ目の5行目から9行目です。中山先生からコメントを頂戴しました。石灰沈着を「細胞の基質的变化ではない」及び「毒性所見としない」というのは無理がある表現かと思えますというコメントを踏まえ、「細胞の基質的な変化を伴わない変化であり」、それから「毒性所見ではないと判断し」という文言を削除させていただいております。

あとは、最終的結論の43ページの食品健康影響評価で若干修文を加えています。

主な変更点としては以上です。

もともといわゆる成分の評価については、前々回の評価も踏まえまして、座長預かりという形にさせていただいておりますけれども、今回、先生方からいただいたコメントを踏まえて修文を加えております。

以上です。

○森田座長 ありがとうございます。

ただいまの説明につきまして御意見、コメントがありましたらお願いいたします。

まずは、1ページ目のタイトルのところは対象外物質評価書だけになるということよろしいかと思えます。

あと、事務局から説明がございましたところでは、6ページの10行目、「EMEAでは」という主語があることから、短期的な治療のためだけに使用され云々というのは、主語が規定してあるので、そのような理解で御容赦願いたいということでもございました。

あと、8ページ目の脚注の欄外の「狭義のカルシフェロール」は削除するというところでもございますけれども、25行目に（ビタミンD₃）¹というものが残っていますので、そこは削除ください。

そのほかの事務局からのコメントといたしましては、12ページの15行目から20行目にかけて追記がなされたということでもございます。

ほかに18ページの24行目、「高用量2用量」というところは高用量だけ記載して、「2用量」というのを削除するというところでもございました。

ほかには、28ページの5行目から9行目に関しまして、中山先生からの御修文によって不要な部分を削除したということでもございます。

この点に関しまして、中山先生、コメントはございますか。

○中山専門委員 特にございません。今御説明いただいたとおりです。

○森田座長 ありがとうございます。

あとは特段ないですね。

以上の修正をもちまして、カルシフェロール及び25-ヒドロキシコレカルシフェロールの成分についてはまとめさせていただいたという形になります。

それでは、今後、事務局等から説明がありました成分の評価書については、事務局の修正について御了解いただいたということにしたいと思えます。

皆さん、同意いただきましてありがとうございます。

続きまして、事務局から説明をお願いいたします。

ありがとうございます。今度は飼料添加物25-ヒドロキシコレカルシフェロールのいわゆる製剤の評価書案について御審議いただければと思います。

資料3をお手元に御準備ください。

こちらは前回の調査会で御審議いただきましたけれども、大きな御指摘といたしましては、安全性試験及び飼養試験における知見の記載の有無について御指摘をいただきまして、今回の調査会で御審議いただくということで終了しております。

事前に先生方に評価書案を提示させていただいて、頂戴したコメントを踏まえて修文を加えております。

主な修正点のみ御説明をさせていただければと思います。

赤字で記載させていただいた部分が、先生方からいただいたコメントを踏まえて修正した箇所でございます。

大きなところに関しましては、15ページでございます。

15ページの5行目から、対象動物等を用いた安全性に関する知見について、関連する知見について記載する、記載しない、その辺りのルールのようなものをもう少し明確にして整理してはどうかという御指摘だったと思います。

同ページの23～29行目に飼料添加物に関する食品健康影響評価指針の該当する箇所を抜き出しまして、それを踏まえて、＜事務局より＞ということで安全性試験及び飼養試験の知見の記載の方法について記載させていただいております。

ざっくり申し上げますと、両試験の結果として、ヒトへの食品健康影響評価の明確に参考とする知見であれば記載するというので今回整理をさせていただいております。

前回御指摘いただいた16ページ10行目からの牛の安全性試験②、17ページの同じく牛を用いた試験結果の③、④、そして、19ページの9行目から記載させていただいている豚の試験、それから、21行目から記載させていただいた鶏の2つの試験につきまして、ミネラルの上下であったり、いわゆる効能を記載したような知見でございます。もともとこちらのリスク評価に合わせての試験設計ではないというところもございますけれども、事務局で確認したところ、ヒトへの食品健康影響評価に明確に寄与するような記載がございましたので、削除とする案で先生方に提示したところ、削除に反対するという御意見は事前にお伺いした限りではいただいている状況でございます。

それから、主な変更点でございますけれども、21ページ、結論でございます。食品健康影響評価でございます。

こちらの15行目でございます。森田先生からコメントをいただきまして、25(OH)D₃はコレカルシフェロールの代謝物であり、こちらの文言は既出でございますので、重複になるということで削除してはというコメントをいただきまして、削除しています。

また、冒頭申し上げたいいわゆる成分の評価書のタイトルが変更になりますので、21ページの5行目、成分の評価書のタイトルでございますが、動物用医薬品・飼料添加物・対象外物評価書のところの動物用医薬品・飼料添加物は削除させていただく予定でございます。

それから、22ページの検査値等の略称でございます。こちらは文言を削除、それから、

記載を整備することに伴って、本文中から消えている専門用語がございます。こちらについてはそれを連動するような形で削除させていただきました。

それから、24ページ目の参照試験でございます。

26行目、27行目でございます。高橋先生から、原典のほうを再度確認いただきまして、より適切な文言ということで御提案いただいて、このように修正を加えております。

主な変更点としては以上でございます。

○森田座長 ありがとうございます。

成分のほうの評価書について、変更点を事務局から説明いただきました。

大きなところといたしましては、16ページから始まります安全性試験、飼養試験における記述を削除した。安全性、飼養に関して、直接的な試験というよりも効能に関連したものであって、安全性、飼養性に関しては有益な知見ではないというところから、16ページの牛の試験、17ページの牛の試験2つ、並びに19ページにおける飼養試験関連の豚と鶏に関する2つの試験を削除するというところで、委員の先生方からも事前に了解をいただいていることに対応したということでございます。

加えまして、11ページの5行目、成分のほうの評価書の記載が変わったので、動物用医薬品・飼料添加物という言葉削除するところ。

あと、22ページ目の略称等に関する記載を整備したところ。

あとは、24ページの26行目に関しまして、高橋先生に御指摘いただいた箇所を整備したところ。

以上でございます。

この件並びに関連する事項について、先生方から御意見、コメント等はありませんでしょうか。

荒川先生、お願いいたします。

○荒川専門委員 荒川です。

細かい点ですけれども、18ページ目の2行目から3行目の「食事効率」の「事」というのは「餌」という字のほうがいいかなという気がするのですけれども、いかがでしょうか。

○森田座長 この字は「餌」に修正いたします。ありがとうございます。

井上先生、お願いいたします。

○井上専門委員 22ページの略称の説明の表なのですけれども、今気づいたのですが、EFSAの名称が間違っているのではないかなと思いますので、修正をお願いいたします。

○森田座長 ありがとうございます。ここは適切な記載に修正いたします。

そのほか、ございませんでしょうか。

最終的には、5ページの要約が未記載ですので、このところの記載を踏まえて確認をいただくという理解でよろしいですね。分かりました。

それでは、これまでの審議を基に、25-ヒドロキシコレカルシフェロールを有効成分とする飼料添加物に関する評価書をまとめたいと思います。

要約等の記載も含めて、文言の修正等はございますけれども、25-ヒドロキシコレカルシ

フェロールを有効成分とする飼料添加物については、肥料・飼料等専門調査会において審議を行った結果、飼料添加物として適切に使用される限りにおいて、食品を通じてヒト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ということで、資料3を基に評価書案を取りまとめたいと思います。

各専門委員には必要に応じて御意見等を伺いたいと思いますので、よろしく願いいたします。

事務局は作業をお願いいたします。

○菊池評価専門官 承知しました。

○森田座長 続きまして、議題(2)「飼料添加物(塩酸L-ヒスチジン)の食品健康影響評価について」に入らせていただきます。

事務局から説明をお願いいたします。

○菊池評価専門官 了解しました。

それでは、次は2つ目の議事です。

資料4、ヒスチジンの第2版の評価書案、参考資料2、ヒスチジンの第1版、2012年に評価した際の評価結果、それから、机上配布資料1、こちらはリスク管理官からの諮問の文書です。これらを御準備ください。

それでは、主に資料4、第2版の評価書案を中心に御説明させていただきます。

こちらは、事前に評価書案を先生方に見ていただきまして、頂戴したコメントを踏まえて修文を加えたものを本日配付させていただきました。

昨日、文言の修正等がございまして、メールにて差し替え版を送らせていただいております。そちらを御覧いただければと思います。

前回の評価書の記載は黒字、前回の評価書に事務局が修文・追記した文言は青字、今回、事前に先生方に見ていただいて修文を加えた文言については赤字で記載を整備させていただいております。それでは、中身に入ります。

まずは5ページ、要約です。

こちらはいつもと異なり、途中まで文言の記載がございまして。こちらは、今回、いわゆる対象外物質として依頼をいただいて評価を行っていること、また、新たに提出された試験内容はこのようなものだという内容を、途中まで記載させていただきました。本調査会の審議がまとも次第、この後の文言を追記して先生方に見ていただく予定です。

それでは、主な修正点のみ御説明をさせていただきます。

まず6ページです。

6ページの32行目から「7. 使用目的及び使用状況等」です。こちらは森田座長からコメントを頂戴しまして、修文を加えております。

また、L-ヒスチジンについても、この項目で簡単に御説明をさせていただきたいと思っております。

6ページの42行目からです。我が国では本成分を用いた動物用医薬品としての承認はありません。これまで食品安全委員会は動物用ワクチンの添加剤として使用される成分とし

てL-ヒスチジンのリスク評価を既に行っています。結論は、食品として摂取する場合とヒトの健康に及ぼす影響が変わるものではないと考えられると評価を行いました。今般の審議結果を踏まえて、今後、塩酸L-ヒスチジンが飼料添加物として使用される予定でございます。

また、ヒスチジンは食品衛生法上の対象外物質として規定がされています。

それから、9行目ですが、食品添加物としては、L-ヒスチジン及びL-ヒスチジン塩酸塩の使用が認められており、それらの使用基準は定められていません。また、L-ヒスチジンは育児用の調整粉乳等の栄養食品にも広く利用されているほか、ヒト用医薬品としてアミノ酸の輸液、経口、経腸栄養剤としても使用されています。

海外の状況ですが、飼料添加物としてEU、米国等、全ての動物種を対象として、これは魚類も含めますが、使用が認められている成分です。

今般の評価は、農林水産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に基づきまして、飼料添加物としての指定、並びに飼料添加物の基準及び規格の設定、並びに飼料添加物を含む飼料の基準の改正について評価依頼をいただいています。

主な内容としては、対象家畜は全家畜です。法律にも規定されている畜種、これは魚類も含めます。推奨添加量は、L-ヒスチジンが不足する全畜種等の全てのステージの飼料に対して0.01～0.5%程度が添加することについて評価要請がなされました。

次に8ページ目です。

安全性に係る知見の概要です。体内動態、残留試験は、事前に評価書案を先生方に確認していただきコメントを頂戴しているところですが、残留試験の知見について、それから、それに派生する体内の動態についてももう少し関連知見を精査、そして検討する必要があるという判断に至り、せっかくコメントをいただいているところで恐縮なのですが、今回の評価書案から削除させていただき、次回以降の専門調査会で案を提示し、御議論いただければと考えております。

今回は9ページからの「3. 遺伝特性試験」について具体的に御議論をいただければと思います。

遺伝毒性試験の項目については、古野から御説明をさせていただきます。

○古野評価専門官 事務局、古野です。

9ページ目をお開きください。

遺伝毒性試験については、第1版では、5行目から12行目のとおり、文章で評価結果を記載しておりました。今回新たに提出されたL-ヒスチジンまたはL-ヒスチジン塩酸塩に関する遺伝毒性試験の結果について、10ページ目の表に記載をいたしました。

9ページ目の四角囲みを御覧ください。

高橋先生と森田先生から、第1版の記載内容であるこの段落は、全て表の記載と重複していることから、削除でよいというコメントをいただいております。

また、赤沼先生からは、2つの変異原性試験について、表中の試験名とそごがあることについて御指摘をいただいております。

事務局では、第1版のこちらの内容は10ページ目の表に集約できているとして、5行目から12行目の内容は削除したいと考えております。

続きまして、10ページ目の表を御覧ください。

今回提出された遺伝毒性試験は、全てin vitroの試験です。太字で下線を引いた箇所が昨日差し替え時に変更した点でございます。

表について先生方からいただいたコメントは、11ページ目の四角囲みに記載しておりますが、その内容も含めて上から順に御説明いたします。そのまま10ページ目の表を御覧ください。

復帰突然変異試験は4つ提出されております。

一番上の大腸菌の試験対象で赤字としている修正ですが、pKM101は遺伝子記号ではないのでイタリックとしないというコメントを赤沼先生よりいただき、書体を修正しております。

また、脚注は上からABC順となるように記載整備をしております。

上から3つ目の大腸菌の試験では、対象に2つの案を記載しております。森田先生より、正確に記すなら、下に記載しておりますIC203、IC188という記載を含めた表記となるというコメントをいただきました。

さらに、その下の大腸菌の試験ですが、こちらは当初の事務局案では試験系を突然変異試験と記載しておりました。赤沼先生より、これも復帰突然変異試験かもしれないので、原典を確認するよというコメントを頂戴しまして、原典にて復帰突然変異試験であることが確認できたことから、試験系の名前を復帰突然変異試験と修正いたしました。

あわせて、赤沼先生より、本試験の対象の記載について、原典の情報にあるK-12またはSR250等の株名の追記を御提案いただいております。

大腸菌について、どこまで詳細にこちらの対象を記載するかについては、上の大腸菌の試験と併せて御審議をお願いします。

続きまして、染色体異常試験です。対象の細胞名について高橋先生と赤沼先生から修正いただき、直近で本調査会で御審議いただいたジアベリジン、ジクロキサシリンの評価書での記載と合わせた文言、チャイニーズハムスター肺由来細胞（CHL/IU）を案として記載しています。

表の下に記載しております脚注の表記ですが、赤沼先生と森田先生からコメントを頂戴し、修正をしております。a、b、cは試験で使用された対象についての説明となっております。bのネズミチフス菌としているところは、当初の事務局案ではサルモネラ菌と記載しておりましたが、食品安全委員会の用語集では、Ames試験はサルモネラ属菌または大腸菌を用いる復帰突然変異試験と記載されており、同じく、用語集ではサルモネラ属菌の項目でサルモネラ・ティフィムリウムについてはネズミチフス菌と記載していることから、こちらは森田先生から最初コメントをいただいたのですが、そのとおり、サルモネラ菌ではなくヒスチジン要求性のネズミチフス菌と修正した案で記載をしております。

また、同じくbの脚注ですが、株名は記載しないことで脚注は記載することとして、TA100

株の文言は削除しています。

cは、赤沼先生より、追加参照の原典の情報を踏まえ、説明を追記いただきました。

10ページ目の一番下にございます文末の脚注1ですが、こちらは復帰突然変異試験の説明となります。表中で今御紹介した御指摘いただいた内容を反映した内容で修正をしています。

続きまして、11ページ目を御覧ください。

脚注dの説明ですが、こちらは姉妹染色分体交換試験の陽性と記載している結果についての説明になります。こちらは第1版も記載していた知見内容であり、結論部分については第1版の記載、具体的には9ページ目の10行目から12行目になりますが、こちらにそろえる内容で森田先生に修正をいただきました。

4行目からは結論です。本調査会は、in vivoの遺伝毒性試験の知見は得られなかったものの、EFSAにより結論づけられないとされた姉妹染色分体交換試験の陽性知見を除き、突然変異試験はこちらに集約しておりますので削除しました。復帰突然変異試験及び染色体異常試験の各in vitro試験結果が陰性であったことから、ヒスチジンは動物用医薬品及び飼料添加物として使用された場合、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断したとしております。要点をまとめますと、9ページ目の第1版の記載を削除すること、10ページ目の大腸菌の対象の記載として突然変異試験を復帰突然変異試験に修正することについて、また、脚注の特にサルモネラのティフィムリウムをネズミチフス菌とすることについて主に修正いたしましたので、こちらを含めて審議をお願いしたいと思います。

遺伝毒性の項目については、説明は以上です。

○森田座長 ありがとうございます。

ただいまの説明に関して、御議論、御質問等がありましたらお願いいたします。

遺伝毒性に関する説明でした。

9ページ目は、第1版の記載が5行目から12行目に記載されているわけですが、ここは削除するという形で、表2といたしまして、新たな知見を含めて試験結果を記載する形で変更するという形でございます。

10ページ目の表2において試験が記載されているわけですが、御議論いただきたいのは、一つには対象というところにあります菌株名等をどう記載するかということでございます。例えば上から3つ目のE. coliから始まっている言葉と原典を見て確認させていただいたIC203等の記載を加えた形にするかどうか。並びに、その次の試験では、E. coliに関しまして、K-12とかSR250もあるとかといった記載をするかどうかということでございますけれども、微生物学の専門の先生、あるいは遺伝毒性の専門の先生方からコメント等がございましたらよろしくお願いいたします。

山田先生、お願いいたします。

○山田専門参考人 IC203とIC188に関しては記載したほうが良いと私は思います。ここは、oxyRという遺伝子を欠損させた株がIC203のはずなのですが、ここの記載はどちらもプラスになっていますので、IC203のほうをマイナスにして、あと、pKM101のKMを大文字

にして記載するのがいいのではないかなと思います。

○森田座長 ありがとうございます。

そのほか、コメントはございませんでしょうか。

IC203、188は記載して、最初のほうがoxyRマイナス、後半のほうがoxyRプラスとして、pKMのKMはきちんと大文字にするということでございます。

どうぞ。お願いいたします。

○山田専門参考人 追加ですみません。

野生型なので、188を先に書いたほうがいいと思います。

○森田座長 分かりました。そのように対応いたします。

次はK-12とかSR250等の株となっていて非常に曖昧なのですが、このところはどうかでしょうか。

赤沼先生、お願いいたします。

○赤沼専門委員 「SR250等の株名」というのは、uvrBがSR250株でuvrB、umuCについても株名が分かっているので、株名の記載をどうしますかという意味でのコメントです。先ほどの試験でIC203や188などの株名を書くのであれば、この試験も株名は論文に記載されていますので、株名を記載して、括弧を付けてSR250 (uvrB) 等の記載にするのがよいのではないかと思います。いかがでしょうか。

○森田座長 ありがとうございます。

今御説明のあったこのK-12株を用いたところの試験というのは、原著を確認するとかなりの種類の菌株が用いられているようで、すごく長くなりそうなのですが、ここはそこまで記載する必要があるのかも含めて解決策はないでしょうか。

○古野評価専門官 山田先生が挙手されていらっしゃいます。

○森田座長 お願いいたします。

○山田専門参考人 少なくとも、どういう変異体の株を使ったのかということが分かるように書けばいいのではないかと思います。今の記載だとよく分からないので、3種類だったら、uvrBとuvrB umuCのダブルミュタントだと思うので、この間の点は要らないと思うのです。あと、uvrB lexAで、ここにあるだけだったら3種類しか株はないような気がするのですが。

○森田座長 ありがとうございます。

このそもそもの記載は参照11というか、EFSAの記載にのっとったものを記載しているわけですが、実際に原著を確認いたしますと、SR250、251、256、1034、248等が用いられているようです。それらの組合せで評価しているということになっていて、それを全部書くと複雑なので、EFSAはその部分を簡単にまとめたということだと思うのですが、一つには、EFSAの記載どおりにシンプルに書くというやり方もあるかと思いますが、どうでしょうか。御意見等はございますか。

赤沼先生、お願いいたします。

○赤沼専門委員 結果の表には2種類の菌株しか記載されていませんでしたので、全ての

菌株を試験したかどうか分かりませn。様々なアミノ酸を試験した論文で、ヒスチジンだけの論文ではないので、詳細が不明です。EFSAの記載に合わせるのが良いのか、試験をしたことが確認できる2種類の菌株だけにしたほうが良いのかというところは、後で御相談させていただくのがよいのかなと思います。

○森田座長 ありがとうございます。

ここは確かに原著の知見は少ししか書いていないので、全ての菌株について、ヒスチジンについてどう試験されたかというのはぱっと見には確認が難しい状況ですので、ここは遺伝毒性の先生方とともに、記載に関しては後ほど相談させていただくという形にしたいと思います。

続きまして、染色体異常試験に関しましては、細胞の名前、記載ぶりに関しましては、昨今の食品安全委員会の記載ぶりを確認いたしまして、チャイニーズハムスター肺由来細胞（CHL/IU）という形で整備させていただきたいと思います。

あと、サルモネラ菌と我々も言葉では通常言いますけれども、記載するときはネズミチフス菌という形でAmes試験の菌株は記載したいと思います。

脚注に関しまして、cに関しましてはラクトース関係の記載があるわけですがけれども、今、眺めておまして、cの記載は「ラクトース利用能のない大腸菌、ラクトースが利用できる菌への復帰変異を検出」となっているので、これは文書のつながりから考えますと、ラクトース利用能のない大腸菌からラクトースが利用できるという記載ぶりかと思えますけれども、いかがでしょうか。

事務局はそれでよろしいでしょうか。

○古野評価専門官 承知いたしました。

○森田座長 では、利用能のない大腸菌から利用できる菌への復帰突然変異を検出という形にしたいと思います。

遺伝毒性に関しまして、コメント、御質問、御意見等はございますか。

特段ないようですので、先ほど議論いただきましたヒスチジンを用いた試験のK-12とかSRの記載のところに関しましては、後ほど記載整備させていただきたいと考えていますので、先生方、よろしく願いいたします。

続きまして、事務局からお願いいたします。

○菊池評価専門官 承知しました。

それでは、資料4の12ページです。

急性毒性試験以降について御説明をさせていただきます。

まず、急性毒性試験につきましては、ラットを用いた経口試験の結果2つについて、いずれもLD₅₀は雌で2,000超えの結果でした。

それから、12ページの7行目ですが、亜急性毒性試験の内容は第1版の記載をそのまま転記させていただきました。こちらは高橋先生からコメントをいただき、反映した形で修正させていただきました。結論は、NOAELは雄で1,630mg/kg体重/日、雌では1,760mg/kg体重/日と判断したです。

それから、同ページの24行目です。「6. 慢性毒性・発がん性試験」の項目です。こちらは青字です。第2版として新たに提出いただいた知見等を踏まえて追記した部分です。

ラットにL-ヒスチジン塩酸塩を104週間混餌投与、濃度は1.25または2.5%飼料で試験を実施しました。104週で雌雄各投与群の生存率は、対照群に比較して有意な変化は認められませんでした。投与開始76～104週の雄並びに84～100週での2.5%投与群の雌では、体重増加量は低下しました。

こちら、赤沼先生、高橋先生からお寄せいただいたコメントを踏まえて修文を加えております。こちらの修文の内容は赤字で記載させていただきました。

また、雄の2.5%投与群の赤血球数、血小板数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値が高く、雌の2.5%投与群の相対脳重量及び1.25並びに2.5%投与群の相対副腎重量が高い値であったが、絶対重量には差は認められませんでした。1.25及び2.5%投与群の雄では、肺の絶対重量が対照群と比較して有意に低い値でした。

ここから修文いただいた内容です。対照群を含む雌雄の全ての群で種々の腫瘍が発生したが、全ての腫瘍性病変は組織学的にこの系統のラットで自然発生することが知られているものと類似しており、いずれの腫瘍の発生率も雌雄いずれの投与群においても統計的に有意な増加は認められなかった。したがって、「したがって」の後の点が半角になっております。全角に直します。本実験状況下では、こちらの点も半角になっていますので全角にします。L-ヒスチジン塩酸塩はF344ラットにおいて発がん性を有しないと結論したということであり、以上のことから、本調査会はL-ヒスチジンに慢性毒性・発がん性はないと判断したという内容です。

以上です。

○森田座長 ありがとうございます。

急性毒性、亜急性毒性、慢性・発がん性試験について御説明いただきました。

ただいまの説明に関しまして、御質問、御議論等はございませんでしょうか。

慢性毒性・発がん性試験に関しましては、後半部分は赤沼先生から御修文いただいております。

吉田先生、お願いいたします。

○吉田専門委員 慢性毒性試験の31行目からの所見はあまり毒性学的意義がなく、当初、削除できないかなと思ったのですけれども、理由が明確にお伝えできなかったのものでそのままにしてあります。

どう考えたかという、赤血球とかヘマトクリットまでの高値は、低下で貧血なので、高くなってもあまり毒性学的意義がなく、例えば体重増加抑制があるので飲水量が減って、血液濃縮があって、見かけ上高くなっているだけではないかと推察はしています。その後の脳重量も副腎重量も相対重量なので、体重が落ちたせいで見かけ上上がっているのだらうと思うのですけれども、上の体重増加抑制が2.5%だけしか記載がなく、1.25%のところでは体重増加抑制がはっきりしないので、どこで切っているか分からないので現状のままということです。

参考までに、亜急性の14行目にも、ヘモグロビン、ヘマトクリットが増加とあるのですけれども、これも実はあまり毒性学的意義がない所見ですけれども、現状のままの記載でいいかなと考えています。

あとは、記載の仕方で、13行目に「体重増加抑制」という言葉があって、30行目に「体重増加量は低下」とあるので、言葉は統一してもいいかなと今思いました。

以上です。

○森田座長 ありがとうございます。

記載ぶりの言葉の整備という観点からは、体重増加抑制と体重増加量の低下というところは整備すべきだと思います。

あと、吉田先生が指摘された部分は、毒性学的意義の問題等を含めて、取りあえず結論としましては今の書きぶりではないかなという理解でよろしいでしょうか。吉田先生。

○吉田専門委員 そのように思います。

○森田座長 分かりました。

そのほか、コメント等はありませんでしょうか。

ありがとうございます。

予定されている時間になりつつありますので、恐らくここは全部終わり切りませんので、今日のところは慢性・発がん性試験のところまでという形にさせていただきたいと思えます。

それでは、これ以降の審議につきましては、次回以降の調査会で審議することにしたいと思いますので、事務局は引き続き作業をよろしくお願いいたします。

○菊池評価専門官 了解いたしました。

○森田座長 それでは、議事（3）「その他」に入らせていただきます。

事務局から何かございますか。

○菊池評価専門官 事務局からは特にございません。

次回の調査会については、先生方の日程が調整でき次第、改めて御連絡さしあげますので、引き続きの御審議、よろしくお願いいたします。

○森田座長 ありがとうございます。

これで本日の議事は全て終了いたしました。

以上をもちまして閉会いたします。どうもありがとうございました。

(了)