

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

第178回議事録

1. 日時 令和4年7月27日（水）15:08～16:55

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（塩酸L-ヒスチジン）の食品健康影響評価について
- (2) 飼料添加物（ギ酸）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、荒川専門委員、井上専門委員、今田専門委員、植田専門委員、川本専門委員、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）

前間評価第二課長、一ノ瀬評価専門官、菊池評価専門官、古野評価専門官、木庭評価専門職、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7月27日現在）
- 資料2 （案）対象外物質評価書 ヒスチジン【第2版】
- 資料3 （案）飼料添加物評価書 塩酸L-ヒスチジン
- 資料4 ギ酸の評価について
- 参考資料1 対象外物質評価書 ヒスチジン【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178回「肥料・飼料等専門調査会」を

開催いたします。

先ほどの177回と同様、ウェブ会議の形式で開催させていただきます。

新井専門委員が御欠席で、12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おります。

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 ありがとうございます。

ただいま座長から御説明いただいたとおり、第178回の調査会についても、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実施させていただきます。

ウェブ会議の進行における留意点は、先ほどの調査会と同様です。

なお、本調査会は非公開にて行います。

それでは、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（塩酸L-ヒスチジン）の食品健康影響評価について」と同じく「飼料添加物（ギ酸）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及び参考資料1を配付しています。資料に不足及び落丁等はありませんでしょうか。

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きました確認書を確認させていただき、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か。

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（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。

事務局は説明をお願いいたします。

○菊池評価専門官 了解しました。

使用する資料ですけれども、資料2です。こちらは昨日先生方にメールにて配信させていただいた資料が最終版でして、そちらに基づいて御説明させていただければと思います。

こちらは前回166回専門調査会において途中まで御審議をいただいております。具体的には、慢性毒性・発がん性試験の項目まで審議をいただいております。

前回の資料につきまして、体内動態試験、食品健康影響評価の2つの項目について事務局での精査が間に合わなかったために、そこは抜いて資料として配付をさせていただいて

おりますので、今回配付させていただく資料に新規に記載しております。

それでは、資料2に基づきまして御説明させていただきます。

主に審議が終了している部分については、先生方から事前に頂戴したコメント等を踏まえて修正、または審議いただきたい内容を中心に御説明させていただきます。

まず、8ページの19行目からです。「2. 体内動態試験」というタイトルの項目です。

冒頭、食品添加物としてのFDAの評価結果を記載させていただきました。この部分について、井上先生から、体内動態とは関係がないため削除し、食品健康影響評価の項に移動してはいかがでしょうかとのコメントをいただいているので、それに基づき移動しております。

それから、9ページの6～8行目です。EFSAの評価結果の結論部分をここに引用して記載しておりますが、この部分については、井上先生から、体内動態試験の項目のため、記載内容についてこちらでは不要ではないかと。6行目の「組織中の遊離ヒスチジン含有量が高い結果であった」で止めてはどうかというコメントをいただきましたので、そのように修正を加えております。

9ページの10行目以降は、EFSAのサイエンティフィックレポートで引用した試験結果を体内動態試験として記載しております。

まず、10行目のラットの試験です。こちらは森田先生、高橋先生からコメントをいただき、赤字のとおり修正を加えております。12行目、投与飼料中のヒスチジン濃度という文言、それから、基礎飼料中のヒスチジン濃度は不明という文言を追記させていただきました。

それから、表1の筋肉は具体的な部位、腓腹筋を追記させていただきました。

9ページの25行目からです。牛の体内動態試験です。牛にヒスチジンを14日間消化管内に注入し、産乳量、血中濃度及び乳房への影響を検証する試験が実施されました。ヒスチジンの投与により、投与量に応じ血中ヒスチジンの直線的に増加しましたが、乳房静脈及び乳汁中への放出ヒスチジン濃度に有意な変動はありませんでした。こちら赤沼先生からコメントをいただいて、修正を加えております。

本試験ですが、井上先生及び森田先生から、この試験結果の記載は不要ではないかとのコメントを理由を付して寄せていただいております、コメントをそのまま記載させていただきました。この試験結果の記載の可否についても御検討いただければと思います。

続きまして、10ページ目の2行目からです。(3)鶏を用いた体内動態試験です。1日齢の雄の鶏にL-ヒスチジンを6週間混餌投与しました。雛・幼鳥期は7.6 g/kg飼料、飼料中濃度であれば0.76%、育成期では6.83 g/kg飼料、飼料中濃度では0.68%を投与し、投与期間中のL-ヒスチジンを測定する試験が実施されました。胸の筋肉中のヒスチジン濃度は対照群と比較して有意に増加し、ヒスチジンのジペプチドであるカルノシン濃度については有意に増加しました。本知見についても井上先生、森田先生からコメントをいただき、修正を加えております。

それから、13行目です。七面鳥を用いた体内動態試験です。こちらは42日齢の七面鳥に

L-ヒスチジンを肥育9週間、日齢で言いますと15週齢まで混餌投与しました。投与期間中、L-ヒスチジンを測定する試験を実施いたしまして、胸の筋肉中のヒスチジン及びカルシウム濃度に有意な増加は認められませんでした。こちら赤沼先生、森田先生からコメントをいただき、赤字で修正しております。

そして、11ページです。魚類の体内動態試験、3つ試験を記載させていただきました。タイセイヨウサケが2つ、ブリが1つです。

2行目からタイセイヨウサケの1つ目の試験結果ですが、先にヒスチジンを13週間混餌投与しました。投与飼料中のヒスチジン濃度は1.0~1.8%です。

投与開始直後、それから投与開始後5週間、9週間、13週間後に筋肉中の遊離ヒスチジンを測定する試験が実施されました。用量及び投与期間に関連し、筋肉中の遊離ヒスチジンが増加しました。より増加したのは最大量1.8%添加ですが、低い添加量である1.0または1.2%の添加ではほとんど枯渇し、その蓄積は極めて微量と考えられたという結果です。

12行目です。サケにヒスチジンを混餌投与、投与飼料中のヒスチジン濃度は1.0~1.7%投与する試験が実施されました。試験期間は6月から10月を3期に分け、濃度及び期間を組み合わせ投与しました。試料は6、7、9及び10月に採取しました。試験開始後6週間では、筋肉中の遊離ヒスチジン濃度は急激に増加し、1%投与群では20 mg/kg、1.3%では109 mg/kg及び1.7%においては289 mg/kg筋肉相当量でした。高橋先生からコメントを頂戴し、数値を修正しました。

そして21行目、ブリの知見です。ブリにヒスチジンを6週間混餌投与、投与飼料中のヒスチジン濃度は2.5%、基礎飼料は1.6%でした。ヒスチジンを測定する試験が実施されました。添加群での筋肉中のヒスチジン濃度は対照群の1.5倍以上の高値でした。

今、御説明させていただいた体内動態試験ですが、EFSAのサイエンティフィックレポートから引用したものです。本来の目的は、9ページの3行目からですが、これらの試験はヒスチジン投与による乳量及び乳中タンパク質への影響、家禽の血液及び筋肉における抗酸化作用、そしてサケの白内障防止等、主に飼料へのヒスチジンの添加効果を確認するために実施しました。一部の試験においては対照群と比較して組織中の遊離ヒスチジン含有量が高い結果でした。

では、ここで一旦、事務局からの説明は以上でございます。

○森田座長 ありがとうございます。

ただいまの説明について審議を始めたいと思います。

前回は毒性関係のことをやったわけですが、今回は前回スキップした体内動態に関連する試験の審議でございます。

一つには、8ページの21行目から24行目、FDAがGRASとしているというような記載は削除して、食品健康影響評価の項に移動しているものと思います。

続いて、9ページの6行目から8行目のEFSAの評価に関する記述は削除して、体内動態に関する内容に絞った記載としているということでございます。

この体内動態の大項目につきまして、コメント等はございませんか。

特段ないようですね。

事務局から説明がありましたけれども、この体内動態試験というのは、純然たる体内動態試験として実施されたというよりも、9ページの3行目から記載されておりますが、ヒスチジン投与による様々な効果等を見る試験の一環として実施されたということでございます。

そういった関係もあるのですけれども、9ページの25行目から牛の体内動態試験です。これは胃とか十二指腸に直接注入した試験であるということから、当初、私も含めて不要ではないかと感じた次第ですけれども、そもそもの試験の目的等を勘案して、牛という動物種に関する記載がこの部分だけということも考えて、そういった背景を踏まえて、この項の記述は必要か、必要ではないかということをお審議いただければと思います。

コメント等はございませんか。

山中先生、お願いいたします。

○山中専門参考人 この牛の試験なのですけれども、結局、乳汁に出てくる量について語っていると思うのです。食品としての乳汁の中にヒスチジンが増えるかどうか。体内動態はあるのですけれども、残留試験がここに載っていないということもあって、その辺も含めてこれは残しておいたほうがいいのではないかと思います。

○森田座長 ありがとうございます。残しておくべきだということですね。

そのほか、コメント等はございますか。

私も背景等を含めると、当初のコメントを撤回いたしまして、残しておくべきだろうと現状は考えています。

井上先生、どうでしょうか。

○井上専門委員 ありがとうございます。

残しておくのでも問題ないと思います。私は森田先生の御意見を受けて、参考扱いとして残すかなという意見を出しているのですけれども、つまり、参考扱いとするか、今のままフルで残すかというところかなと思っておりますが、いかがでしょうか。

○森田座長 ありがとうございます。

参考扱いという新たな御提案がありました。今回はそれぞれの試験が目的と微妙にずれているというのもあるので、そこをやってしまうと全部参考になってしまうような可能性もあるので、私としてはこのままでいければいいかなと感じております。

先生方、どうでしょうか。

ありがとうございます。では、このまま参考資料ではなくて通常の資料として使うということで進めさせていただきたいと思います。

ありがとうございました。

では、ほかに体内動態試験で、例えば11ページの魚類等に関するところ、特段御意見はございませんか。

荒川先生、お願いいたします。

○荒川専門委員 今、気がついたのですけれども、1番の試験は、一群51匹という数が、

その前のほうも、鶏の場合は280羽／群とか、七面鳥の場合は、雌が56羽／群で、サケのところは、2番と3番は何匹使って行った試験かというのがないので、もし参考資料の中にそういう情報があれば、それを書き込まれたほうがいいかなという気がしました。いかがでしょうか。

○森田座長 ありがとうございます。

使用動物数の情報を記載されてはどうかということだと思いますけれども、事務局、何かありますか。

○菊池評価専門官 原典を確認し、使用動物数の記載があれば、追記します。

○森田座長 ありがとうございます。資料を確認して記載があれば、それを追記するという形にしたいと思います。

そのほか、御意見、コメント等はございませんか。

特段ないようですね。

では、事務局は続きまして説明をお願いいたします。

○菊池評価専門官 ありがとうございます。

それでは、13ページの遺伝毒性試験以降です。

事務局は13ページの遺伝毒性試験から前回御審議いただきました亜急性毒性試験まで続けて御説明をさせていただきます。

まず、遺伝毒性試験です。

○古野評価専門官 事務局、古野です。

13ページ目を御覧ください。

遺伝毒性試験につきましては、第176回の調査会にて、13ページの第1版の記載については、現在の評価書案の14ページ目の表2に集約されていることから、削除することについて御了承いただいております。

また、14ページ目の表2の各遺伝毒性試験の結果と15ページ目の9行目以降の遺伝毒性の結論の文言につきましても、御確認と御了承を既にいただいておりますので、今回は前回の審議から変更した赤字の点を中心に御説明いたします。

まず、14ページの表2の上から3つ目のヒスチジンを5 mg用いた大腸菌の復帰突然変異試験について、対象に株名をどこまで記載するか検討することとなっております。遺伝毒性の御専門の森田先生、赤沼先生と山田先生に御相談させていただきまして、16ページ目の一番上の行に山田先生からの御意見を記載しております。原典も御確認いただきまして、評価書の記載としては通常の記載、つまり、IC188やIC203等の株名の記載は不要で、評価書の通常の記載がいいと思いますとの御意見をいただきまして、森田座長と赤沼先生にも同意をいただいたところです。こちらを基に表2は修正をしています。

また、表2の上から4つ目のL-ヒスチジン310 µgを用いた大腸菌の試験ですが、先ほどの上の試験で株名を記載するのであれば、こちらの対象にも株名を記載したほうがよいという審議内容でございましたが、先ほどの株名を細かく書かないという修正案に倣い、こちらは追記をしておりません。

山田先生からは、それぞれの表記に株という文言をつけると分かりやすいと思いますという御提案をいただきましたが、これまでの評価書案の記載内容に併せて通常の記載とし、株等の追記はしていない案としています。

また、ヒスチジンの復帰突然変異試験については、14ページ目の表2の試験系の文言に脚注4番をつけておりまして、通常はネズミチフス菌を用いる復帰突然変異試験ですが、今回、ヒスチジンを被験物質とする場合の脚注、説明文章について、山田先生からより分かりやすい文章に修正をいただきました。

こちらの修正案は17ページ目の赤字の部分をご覧下さい。

基本的にはこの御提案いただいた内容に修正をしております。御提案いただいた文章の中で、「ストレプトマイシン依存性」と「ラクトース利用能」という用語については、適切かどうか微生物学が御専門の荒川先生と川本先生に御意見を頂戴いたしました。

まず、ラクトース利用能につきましては、「資化性」という言葉もあるという山田先生からの御提案もございましたが、現在は「利用能」を使うことのほうが多いので、というコメントも頂戴いたしましたので、「利用能」の用語の案のままとしております。

また、「ストレプトマイシン依存性」という表記につきましても、両先生方に御確認をいただきまして、16ページ目の上から2つ目の●に記載をしておりますが、荒川先生、川本先生、お二方とも「依存性株」という表現が適切とのコメントを頂戴しております。さらに、荒川先生からは、ストレプトマイシン依存性株というのはどのような性質を示す株か簡単に記述されると理解が深まるという御意見をいただきましたので、こちらにつきましては15ページ目脚注bにさらに脚注5を付け加えまして、15ページ目の脚注5、「増殖に対して一定濃度のストレプトマイシンを培地に添加する必要がある株」という説明文を追記しています。

遺伝毒性試験について修正点は以上です。

○菊池評価専門官 事務局です。

続きまして、急性毒性試験以降も御説明をさせていただきます。

17ページの3行目から「4. 急性毒性試験」です。こちらは、案に関してコメントはいただいておりません。

それから、18ページ目の2行目からの「5. 亜急性毒性試験」です。こちらは吉田先生からコメントを頂戴し、赤字で修正を加えております。

それから、同ページの20行目、「6. 慢性毒性・発がん性試験」です。赤沼先生、高橋先生からコメントを頂戴し、赤字で追記または修正を加えております。

具体的には、22、23行目に体重kg相当値を追記したこと。それから、34行目の「統計学的に」という文言を削除。それから36～38行目の対照群との腫瘍の発生頻度について有意な差は見られなかったという文言を削除しております。

以上です。

○森田座長 ありがとうございます。

基本的に審議済みのところですが、事務局がその後修正した部分もあります。13

ページの遺伝毒性から始まりまして、18ページにわたる慢性毒性・発がん性試験のところまで御説明いただきましたけれども、御意見、コメント等はございますか。

特段ないようですね。

では、基本的に審議済みのところでもありますので、この形で進めさせていただければと思います。

続きまして、事務局のほうから、次はヒトに関する知見の説明をお願いいたします。

○菊池評価専門官 それでは、10ページ目の1行目から「7. ヒトに関する知見」です。

まず、3行目からヒスタミン中毒に関する試験です。こちらはEFSAのレポートの知見を記載させていただきました。前回の調査会でも一部説明をさせていただいたかと思いますが、ポイントを絞って御説明させていただきます。

まず、餌料としてのヒスチジンの過剰投与につきましては、ヒスタミンの生成に影響するという知見があります。

それから、10行目以降ですが、魚肉はヒスチジンを高濃度に含有し、微生物により変換されたヒスタミンが魚肉を介してヒトが摂取するとヒスタミン中毒、当初、スコンブロイド食中毒と両括弧書きで書いておりますけれども、こちらは森田先生からコメントをいただきまして、ヒスタミン中毒の記載で統一しております。ヒスタミン中毒が生じることが知られていることから。EUでは海産魚肉のヒスタミン最大限界値を200 mg/kg魚肉としております。

それから、19行目以降ですが、FAOは適正な時間と温度、そして、生産物の保存可能期間を考慮すると、サケ類でのヒスタミンの酸性濃度をもってヒスタミン中毒を生じさせるとは考えにくいとしております。

23行目以降ですが、FEEDAPはサケ類の必須量を充足するヒスチジンの飼料補充は、魚類の適正な取扱い及び保存が確認できればヒスタミン生成の増加をもたらす可能性は低いと考察し、この結論はほかの養殖魚に共通して適用できる。

30行目から33行目です。同じくFEEDAPはこれらの動物の要求量を満たすヒスチジンを混餌投与した動物の生可食組織及び生産物を摂取することによるヒトへのヒスタミンの有害作用はないと考えられると結論付けております。

それから、19ページの13行目から、佐々木先生からコメントをいただいている注釈の件ですが、まだ評価書案に記載しておりません。必要であれば事務局で案を提示して、確認を取らせていただきます。

それから、20ページ目です。ヒトに関するその他の知見です。6行目から15行目にMoroらのレビューの知見を記載させていただきました。ポイントだけ御説明させていただきます。

まず、FAOでは成人のヒスチジンの必要量は8~12 mg/kg体重です。欧米、日本のヒスチジンの摂取量は2.12~2.40 g/日との報告があります。また、複数の試験結果によれば、高用量のヒスチジンをヒトに投与した後、血漿中のヒスチジン濃度は迅速に上昇しますが、投与後数時間で減少することが確認されています。

また、ノルウェーの食品安全に関する科学委員会の知見ですが、ヒスチジンを4～4.5 g/日投与した場合にヒトへの有害影響は認められず、また、食品添加物として0.55または0.6 g/日摂取した場合、成人、青年、子供についても健康への有害影響を与えることはないと考えられると結論づけております。

次に、18行目からその他の試験でございます。OECDガイドラインに基づく牛摘出角膜を用いた混濁度及び透過性試験、それからヒト再構築皮膚培養細胞を用いた*in vitro*の皮膚刺激性試験、そしてマウスを用いた局所リンパ節試験を実施しております。

先生方からコメントをいただき、赤字で修正をさせていただきました。まずタイトルの<参考資料>を削除しておりますが、こちらは森田先生からコメントを頂戴し、全ての試験はOECDガイドラインに基づく試験のため、<参考資料>は削除してはどうかということで削除しております。

それから、同ページの32行目以降です。「9. 対象動物を介したヒスチジン摂取量」です。こちらは、体内動態試験で記載させていただいた、もともと2019年のEFSAのサイエンティフィックレポートに記載された試験結果の一部につきまして、EFSAの鶏の試験結果と日本食品標準成分表の鶏の胸肉及びサケの筋肉中のヒスチジン量を踏まえ、ヒトの摂取量について検討させていただきました。日本食品成分表の鶏の胸肉中のヒスチジン量0.97～1.9 g/100 gを乾物換算、約3倍濃縮すると2.91～5.7 g/100 gです。こちらとEFSAで引用した試験結果、100 gドライマターで5.25 g、こちらは1.8%ヒスチジンを投与した群の結果ですが、こちらを比較すると同成分表のヒスチジン量の範囲内です。

また、本試験の肉用鶏のヒスチジンの投与量について、雛・幼鳥期では0.76%、育成期で0.68%投与した場合、投与量は日本飼養標準、NRCの必要量を上回っていました。

日本食品標準成分表のサケの筋肉中のヒスチジン量0.54 g/100 gと、上記の試験結果、サケの試験結果は2つのため、①及び②と分けて記載させていただいています。①0.062 g/100 g、及び2つ目の試験0.0002 g/100 g、これは1%投与群です。0.0109 g/100 g、これは1.3%投与群です。そして、0.0289 g/100 g (1.7%投与群)を比較すると、同試験の結果は、成分表の筋肉中のヒスチジンよりも少ない結果でした。なお、本試験のタイセイヨウサケへのヒスチジン投与量は、日本飼養標準の必要量0.8%以上でした。

以上のことから、飼料添加物としてヒスチジンを投与した対象動物を摂取した場合と投与しない場合とを比較しますと、投与することによりヒトの摂取量を大きく増加させる可能性は低いと考えられたと、小括しております。

以上の説明は、昨日送らせていただいた評価書案に新たに追記させていただいた内容です。EFSAのサイエンティフィックレポート中で引用した試験の中で、顕著に筋肉中の値が上がる試験について、日本食品標準成分表の各部位に含まれるヒスチジン量、また、投与量については、日本飼養標準、NRCの必要量の値と比較し、それらを分析、検討した結果を記載させていただいております。

21ページの15行目です。こちらは御参考ですが、日本食品標準成分表の鶏の胸肉、タイセイヨウサケのそれぞれのヒスチジン量を比較検討するために計算した結果を記載させて

いただきました。

それから、36行目からです。ヒスチジンの各動物の必要量（NRC）の値を記載させていただきました。

次の22ページ目の3行目からは、日本飼養標準におけるヒスチジンの要求量、そして、13行目からはもともと飼料原料中に含まれるL-ヒスチジンの濃度、これはNRCの知見がありましたので、御参考までに記載させていただきました。

このようなデータを総合的に勘案して、対象動物を介したヒスチジンの摂取量を検討させていただきます。

それから、22ページの17行目です。国際機関等における評価の概要です。

17行目ですが、井上先生から、飼料添加物の評価書なので飼料添加物に関する情報を記載してはどうか、または、香料に関する記載は削除してもよいと思いますが、いかがでしょうかというコメントを頂戴しております。現時点の評価書案では香料に関する記載はそのまま残しておりますが、この記載の適否についても御議論いただければと思います。

19行目から、まず1番目はJECFAの知見です。

山中先生から、このflavoring agentという訳ですが、評価書を読む方々にとっては着香料または香味料と言ったほうが分かりやすいのではないかと。ちなみにイソロイシンでは「着香料」を使っていますというコメントをいただきまして、事務局でとりあえず「着香料」という文言に修正させていただきます。

JECFAにおける着香料の知見、それから、23ページ目1行目からは、欧州における着香料としての評価としてEFSAの知見、そして、8行目からは飼料添加物としての評価を記載しております。

9行目以降ですが、EFSAは飼料添加物としてのヒスチジンの安全性及び有効性に関する科学的意見書を複数公表しています。評価対象である大腸菌または*Corynebacterium glutamicum*を用いて産生した高純度のL-ヒスチジン一塩酸塩一水和物を含有する飼料添加物については、動物の必要量に応じて適正な量を飼料に添加したとき、ヒトの健康への懸念はなく、安全であるとしているということで結論づけております。

そして、123ページの16行目です。FDAの評価結果を載せております。FDAでは、L及びDL-ヒスチジンは飼料添加物として安全であり、GRASとしています。

それから、23ページ14行目以降、欧州における飼料添加物の評価として、森田先生から、製剤の知見と考えますが、記載は必要でしょうかというコメントをいただきまして、こちらは個別製剤の評価結果でなくEFSAのヒスチジン製剤の評価結果を概要として記載するよう修正を加えております。

ここまでで説明は以上でございます。

○森田座長 ありがとうございます。

ただいまの説明の部分に関しまして、審議を進めたいと思います。

19ページ、ヒトに関する知見の部分に関しまして、コメント等はございませんか。ヒスタミン中毒に関する知見が19ページにはまとめられています。

川本先生、お願いいたします。

○川本専門委員 川本です。

これは魚への投与もある飼料添加物ですので、このヒスタミン中毒という言い方でもいいのですが、「ヒスタミン食中毒」と言うほうがより分かりやすいのではないかなと思いましたが。体内動態試験というか、残留試験のところでは魚類を使っていたけれども、魚、特に赤身の魚では、もともとヒスチジン含有量が高い中で、例えば腐敗とか、モルガネラ菌というようなヒスタミンを代謝する細菌が共存しているとヒスタミンの量が増えて、その結果、それを食べてアレルギー性の食中毒を引き起こすということが得られています。そのために、ヒスタミン中毒でも十分意味は通じるのですが、可食部位にヒスチジンが残ることによってそういったリスクがあるということも踏まえて、「ヒスタミン食中毒」という表現のほうがよりいいのかなとお話を伺っていました。

以上です。

○森田座長 ありがとうございます。

コメント、私としてはなるほどなと思うコメントでしたけれども、皆さんからも同意を得られておりますので、そのように修正したいと思います。ありがとうございます。

続きまして、20ページからの上段部分、その他の知見ということで、赤字で示しておりますようにヒスチジン等の必要量に関する記載等が追記されております。

この部分に関しまして、御意見、コメント等はございませんでしょうか。

特段ないようですね。

続きまして、20ページの18行目、その他の試験ということで刺激性試験とか感作性試験の知見がございます。この部分は前回も議論したかと思うのですがけれども、結局、経口投与では当然ないことから参考資料としていたわけですがけれども、そもそもの試験系が *in vitro* であったり、耳に塗布するような試験系でありますので、経口投与でないのは仕方がないことは当然のことなので、この部分は適切に試験されているということから、参考資料扱いではなく正規の資料という形で進めさせていただければと思ひまして、参考資料扱いではないようにさせていただきました。御了解いただけますでしょうか。

ありがとうございます。では、このまま参考資料扱いではないという形で進めさせていただきます。

20ページ32行目から「9. 対象動物を介したヒスチジン摂取量」という形で、21ページの14行目まで赤字で追記していただいています。ここに記載された内容は、飼料添加物としてヒスチジンを投与した対象動物を食べても摂取量を大きく上回ることはないということが傍証として記載されているわけでございます。

この記載に関しまして、御意見、コメント等はございませんか。

特段ないようですね。では、この形で進めさせていただきます。

お願いします。

○川本専門委員 川本です。

ここで話しする内容ではないのかもしれないのですが、先生方の御意見を伺えたらと

思って、ヒスチジンを直接人が食べて毒性がということはないと思うのですが、さっき言ったように、特に赤身の魚はもともとヒスチジン含量が多くて、ブリのデータで1.5倍残留しているということが多いなと思ったのですけれども、ビブリオなどのヒスタミン生成菌が存在しやすい環境下にいる魚の場合ですと、ヒスタミンが産生されやすくなって、結局、人はそれを食べてアレルギー性の食中毒を引き起こすということがあって、たしかコーデックスでは赤身の魚の場合は上限の量とかを決めていたと思うのです。それで、このデータの数字では人に危険性があるようなレベルではないかなと思うのですが、そのところが気になっているところです。

だから、今、どこの文章を変えたらいいということではないのですが、例えば肉や牛の乳などに残留していても、それは問題ないと思うのですけれども、特にサバやカツオ、マグロ、そして、こういったブリのような赤みが多い魚であると問題になるところがあって、そういうところをどう考えるかというところで、先生方の御意見もお伺いできたらと思います。

○森田座長 ありがとうございます。

ただいまの御意見に関しまして、御意見、コメント等は。

山中先生、お願いいたします。

○山中専門参考人 ヒスタミン食中毒というのがヒスチジンにおいて一番問題になるところであるということはもちろんなのです。魚が増えてしまったらどうなるのだろうというのは、農水のほうでヒスチジン添加物として考えるときにも論議になったところなのですけれども、この添加物をどうして与えるかというのが最初に書いてあると思うのですけれども、低タンパク飼料等のときにアミノ酸のバランスが悪くなることがあるので、ヒスチジンが足りないということがあると困るので足そうという話なのです。そうすると、異常な量を添加することは一応ないということで、最終的にここでいつも適正に使われている限りということで安全性を判断するわけですけれども、給与したときに実際にこのくらいまで上がりますよというデータは当然必要なもので、それはあって、その上で過剰な投与は基本的にしないはずだ、しないように使うのだということを考えてというのが今回のヒスチジンの添加物という考え方なのだと思います。

以上です。

○川本専門委員 山中先生、どうもありがとうございます。大変納得いたしました。

○森田座長 ありがとうございます。

川本先生が懸念されたブリの試験というものも、飼料中のヒスチジン濃度はかなり高いようですので、試験そのものが効果を確認するという観点から実施されているということからそのようにされていると思いますので、飼料添加物として定められた量を使用する限りにおいては、魚類におけるヒスタミン中毒への影響はないであろうと理解できますので、安全であるということから、改めて川本先生が御懸念されている関連する事項については記載しなくてもよろしいという理解でよろしいでしょうか。

川本先生、それでいいですか。

○川本専門委員 事項というのは体内動態試験の結果ということでしょうか。

○森田座長 いえ、今、川本先生がコーデックス等でブリ等についてはヒスタミン濃度が非常に高くなる懸念があるということを最初におっしゃられまして、それに関することから、ヒスチジン濃度が11ページのブリにおいては1.5倍以上高くなったという記載もあることから、そういうことも踏まえて恐らく懸念がおりになったと私は感じたのですけれども、山中先生の御説明から、実際に適正に飼料添加物量として使う限りはそういった懸念はないだろうという観点を踏まえると、改めて川本先生がお抱きになったような懸念について記載する必要はありませんか。

○川本専門委員 私がさっき言ったのは記載しなくても大丈夫です。適正に使用される限りでは、不足分のアミノ酸を補うという添加物として使われておれば、ヒトの口に入っても問題ないということで議論があつて、その説明は山中先生からありましたので、理解しましたので大丈夫です。ありがとうございます。

○森田座長 ありがとうございます。

では、基本的にはこのまま書きぶりで進めさせていただきたいと思います。

次に、22ページの17行目、国際機関等における評価の概要というところです。

井上先生から、飼料添加物の評価書なので、ここでは今「着香料」と記載していますけれども、香料に関する記載は削除してもいいのではないかとということで、御検討くださいということでございます。

この件に関しまして、先生方、御意見等はございますか。

着香料としての添加量というのは実際はどれくらいの量か、事務局、分かりますでしょうか。この着香料というのは何につけるのですか。

○古野評価専門官 事務局、古野です。

22ページ目の19行目にあるJECFAの評価と、23ページ目の2番の欧州における着香料としての評価は食品添加物として使用する場合の評価結果ですので、飼料添加物の評価ではございません。使用の濃度につきましては、原典等を確認しないと今申し上げることはできない状況でございます。

○森田座長 分かりました。ありがとうございます。

食品添加物として使用するということですね。添加量はすぐには分からないけれども、食品添加物としての着香料としてヒスチジンを使う分には安全性に懸念はないということをおっしゃっているということでございます。

そういった観点を踏まえた上で、もちろんそれは飼料添加物としての評価ではないわけですが、その部分の記載をこの項にそのまま載せるか、あるいは削除するかということでございます。コメント等はございませんでしょうか。

○古野評価専門官 事務局、古野です。

補足させていただきますと、こちらは両方とも第1版の評価書から記載がある内容です。ヒスチジンについては、国際機関の評価でADIを設定しているものは確認ができませんでした。JECFAやEFSAではADIは設定しておらず、評価の最終的な結論としては、香料として

使用する場合は、使用の量等を踏まえてADIを設定する必要はなく、通常の適正な使用であれば安全性の懸念はないという評価をこの成分に対してはしているということで記載しております。

以上です。

○森田座長 ありがとうございます。

山中先生、お願いいたします。

○山中専門参考人 実は、着香料という書き方にさせていただきたいというのをメールしたときには、これは飼料添加物かと思ったのです。食品として使われるときに香料というか着香料として使われるということであれば、これは食品の評価であるので入れておくのは入れておくのだと思うのですけれども、分かりにくいので、食品に対する着香料なりの言葉を本文のほうに書いておいたほうがいいのではないかと思います。

○森田座長 ありがとうございます。非常に重要な点を御指摘されたと思います。

少なくとも私が今感じているのは、1番と2番で今書かれている着香料としての評価とまとめている項目ですけれども、これは残して、今、山中先生が御指摘されたように、食品添加物としての扱いとしてということが分かるように記載した上で残すというのがいいのではないかと考えていますけれども、先生方、御意見はどうでしょうか。

井上先生、お願いいたします。

○井上専門委員 ありがとうございます。

着香料に関する記載について、今、森田先生がおっしゃったとおり、食品添加物としての形で載せるということであれば、それでよいと思います。

2つコメントがありまして、食品添加物としてflavoring agentと言うときは、恐らく普通に香料でよかったように思うのですが、食品安全委員会の中で添加物のほうでどういう言葉を使っているかを御確認いただくのがいいのかなというのが一つ。

それから、私の四角囲みのコメントの前半にあるのですけれども、この香料の記載を残すにしても、提案としてですが、例えば3番に欧州における飼料添加物としての評価というのを書いてくださっているのですけれども、この飼料添加物としての評価3番、4番を先に持ってくるということはいかがでしょうか。

以上です。

○森田座長 ありがとうございます。ごもっともな指摘だと思います。

ほかに何かコメント等はございませんでしょうか。

川本先生、お願いいたします。

○川本専門委員 私も井上先生の御意見に賛成です。たしか香料でよかったと思います。着香の目的に使う食品添加物ということで香料という定義になっていたかと思いますので、事務局のほうで御確認いただけたらと思います。

○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か。

○古野評価専門官 事務局、古野です。

今、食品安全委員会の用語集を確認いたしました。flavoring substancesではなく、flavoring agentについて記載があり、こちらは香料と記載しております。

○森田座長 では、この部分は、まず一つは、現在3番、4番となっている飼料添加物としての評価というのを1番、2番と先に持ってきて、現状1番、2番となっている着香料としての評価というところは、言葉は香料に戻すということに加え、食品添加物としてのものであるということが分かるように記載整備した上でまとめるという形にしたいと思えます。それでいかがでしょうか。

同意いただきましてありがとうございます。では、そのような形で進めたいと思いますので、この部分、事務局は作業をお願いいたします。

○菊池評価専門官 了解しました。

○森田座長 では、続きまして食品健康影響評価の部分をお願いいたします。

○菊池評価専門官 それでは、24ページ目の2行目からです。「IV. 食品健康影響評価」です。

○川本専門委員 すみません。

今の着香料のところを調べたのですけれども、香料と香料をつきやすくする着香料というものがあるそうです。それで、やはり性状を確認していただいて見ていただいたらと思います。すみません。よろしくをお願いいたします。

○森田座長 分かりました。

事務局は確認の上、整備してください。

○菊池評価専門官 了解しました。

では、24ページの3行目以降でございます。

まず、赤字で調査会を主語にして、今回は動物用医薬品、飼料添加物として使用されるヒスチジンについて、食品健康影響評価を実施したということで冒頭に記載させていただきました。

それから、6行目から11行目の記載です。2012年に本成分を評価いただいた際の文言をそのままこちらに転記しています。こちらはアミノ酸の一般動態に関する知見です。今回は、EFSAのサイエンティフィックレポートで、一部の試験では対象動物に投与後、筋肉中の濃度が上昇しているような知見があり、現在の知見を踏まえると記載するのは適当ではないのではないかと考え、下線部を引かせていただきました。こちらの記載の適否について御検討いただければと思います。

それから、13行目から15行目です。体内動態試験の試験結果を記載しました。ヒスチジンを飼料添加物として家畜等に混餌投与した試験の一部では、高用量のヒスチジン投与群において組織中のヒスチジン含有量が対照群と比較して高い結果でした。

それから、16行目から18行目です。もともとの案に記載があった文言です。こちらについては、この文言を補完するような本文中のデータがないということで、下線部を引かせていただき、他の部分に移動、または削除するか記載の適否について御検討いただければと思います。

それから、20～22行目です。今御議論いただいたflavoring agentに関する知見です。こちらは飼料添加物の結論のため、削除させていただきました。

それから、24行目から26行目については遺伝毒性試験の結果を記載させていただきました。生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断されたということです。

27～31行目です。亜急性毒性試験、慢性毒性試験、発がん性試験の結果を記載させていただきました。こちらは慢性毒性・発がん性試験の最大投与量を追記させていただきました。

それから、25ページ目での1行目と2行目です。こちらは具体的な数値というのはバックデータはないのですが、ヒスチジンはヒト用医薬品及び食品添加物等、様々な分野での使用実績においてこれまで安全性に関する特段の問題は見られていないということを記載させていただきました。先ほど御議論いただいたヒスタミン食中毒という事例もごさいますが、こちらは飼料添加物の評価結果としてこの文を記載させていただいてはどうかと考えております。

それから、3行目から5行目でございます。食品添加物としてヒスチジンを投与した対象動物を摂取した場合と投与しない場合を比較すると、投与することによりヒトの摂取量を大きく増加させる可能性は低いと考えられた。こちらは20ページの32行目からの対象動物を介したヒスチジンの摂取量の結論部分を記載しております。

それから、7行目から8行目はFDA及びEFSAの評価結果を記載し、15行目から18行目で最終的な結論、以上のことから、本調査会は、ヒスチジンは動物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は、食品に残留することによりヒトの健康を損なうおそれのないことが明らかであると考えられたということで締めくくっております。

以上でございます。

○森田座長 ありがとうございます。

ただいまの事務局の説明に対してコメント、御意見等がありますでしょうか。24ページの食品健康影響評価についての記載ぶりでございます。

井上先生、お願いいたします。

○井上専門委員 ありがとうございます。

確認なのですが、24ページの16行目からの赤で記載していただいた内容は、この調査会での判断だと思われる内容なのですが、食品健康影響評価の前半というのは淡々と確認した事実を述べるパートなのか、あるいは調査会で判断したことも織り交ぜて記載するのか、事務局、その辺りはいつもどうしているか教えてください。

というのは、今、16～18行目に書いてある内容は、内容的に25ページの3行目から5行目に相当する内容と同じ内容かなと思ったので、前半は淡々と書くのか、何らかの判断を織り交ぜながら書くのか、その辺りはいつもどうしているかというところをまず教えてください。

○菊池評価専門官 御質問ありがとうございます。

食品健康影響評価のいつもの書きぶりですが、基本的には用いた試験結果について重要

な内容を記載する。それから、評価の各項目に関しまして、本調査会で結論を出したものについてはできるだけ記載するようなかたちを取っています。基本的に本文中の項目の順番で記載させていただいており、先ほど井上先生がおっしゃった16行目から18行目の文言については、後ろの25ページの3行目から5行目、本文中では9の項目を踏まえた結果、本調査会での小括の文言を記載させていただいております。

○井上専門委員 そうすると、同じような内容を2回書くのが念押し的によいのかどうかというところは先生に御意見を伺ったほうがいいと思うのですがけれども、例えば「体内動態試験において」という24ページ13行目からの続きとして調査会での判断ということで書くのであれば、「体内動態試験で対照群と比較して高い結果であった。しかし」みたいな感じでつなげたほうが、各項目に対する答えみたいな形になってよいかと思います。

取りあえず以上です。

○森田座長 ありがとうございます。

16行目から18行目にかけて下線を付して赤字で書かれてある内容をまず記載するかという観点からいくと、「しかし」とかというような接続詞を15行目の最後に加えた形で記載すべきではないかという御意見だと承りました。

どうでしょうか。文章の続きはそういった接続詞があったほうが分かりやすいなとも思います。

○菊池評価専門官 事務局から1点すみません。

16行目から18行目の文言ですが、こちらはEFSAのサイエンティフィックレポートで引用した体内動態試験の一部の試験結果が対照群と比較して有意に上がる、または急激に上がるような結果が一部の試験で出ておりますので、それを踏まえるとこの文章は言えないのかなということで、それを日本食品標準成分表の知見等を比較して検討した20ページの「9. 対象動物を介したヒスチジン摂取量」の検討結果を踏まえて、25ページの3行目から5行目に記載したほうがより科学的に文章が展開するのかなと考えております。

以上です。

○森田座長 今の事務局の御意見は、24ページにおける16行目から18行目の記述をここからは削除して、25ページ目に持ってくるということですね。分かりました。

24ページの16行から18行目に関する記述に似たような記述というのは、その上の10行目、11行目にもあるのです。そういったことを踏まえて、ここの書きぶりは整備する必要があるのではないかという今改めて感じ始めた次第です。

先生方、何か御意見等はございませんでしょうか。

この部分は全体を見ないと頭にすっと入ってこないのが、なかなか難しいかと思うのですがけれども、この部分は今すぐいいアイデアが出ないので、事務局と相談しつつ、書きぶりを整備させていただくようにしたいと感じています。

そのほか、コメント、御意見等はございませんか。

荒川先生、どうぞ。

○荒川専門委員 そのこの部分は少し事務局で文章を考えていただくといいと思うのですけ

れども、前に戻っていいですか。

20ページのその他の知見のところの8行目から10行目あたりに、その前に「FAOによれば」と書いてあって、2つ目のパラグラフとして「複数の」という文章があって、その次に「また、ノルウェーの」という文章があるのですけれども、この複数の試験結果において高用量ヒスチジンを人に投与した後、血漿中のヒスチジン濃度は迅速に上昇するが、投与後数時間で減少することが確認されているという事実は、FAOの報告書の中に書かれていることなのか、あるいは別の論文等に書かれていることなのか分かりにくくて、投与の場合はこの文章の流れからすると経口投与というか、経口的に投与した場合と読めるのですけれども、複数の試験結果というのが、この中には、例えばヒスチジンは静脈注射の製剤もあるので、そういうものを使った場合、当然血漿中のヒスチジン濃度は迅速に上昇しますが、経口投与の場合においても血漿中の濃度が迅速に上昇するのかどうかというのははっきりしなかったもので、この「複数の」という文章はどこを読めば中身が分かるのかなと思って、事務局にお伺いしたいのですけれども。

○菊池評価専門官 ありがとうございます。事務局です。

複数の試験結果は、FAOのレポートではなくて、Mororaのレビューに記載されていたものでございまして、原典について確認はさせていただきます。

○荒川専門委員 経口投与だと思うのですけれども、ただ、注射で打った場合なども当然同じように血中濃度が迅速に上がりますので、経口投与でもがんと上がる、迅速に上昇するということだと理解するのですけれども、そこがはっきりしなかったのでお尋ねしました。よろしく願いいたします。

○森田座長 ありがとうございます。今の部分は事務局に確認いただき、複数の試験における投与経路について確認して、適切な記載となるようにしたいと思います。

そのほか、コメントはございませんでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、これまでの審議を基に、まとめたいと思います。

先ほどの食品健康影響評価における記載ぶりのところですが、その部分は確認事項として改めて検討する必要がありますけれども、資料2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を伺いたいと思いますので、よろしく願いいたします。

続きまして、資料3の製剤の評価書に議論を移らせていただきます。

○菊池評価専門官 ありがとうございます。

それでは、成分の評価書案の次は製剤の評価書案でございます。

資料3を御覧ください。

「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」です。

こちらは事前に先生方に評価書案を見ていただきまして、いただいたコメントを踏まえ

て赤字で修正を加えております。修正を加えたところを中心に御説明をさせていただきます。

まず、4 ページ目です。

2 行目からの原体に関する情報です。有効成分に関する情報としましては、L-ヒスチジン一塩酸塩一水和物です。

それから、4 ページの16行目の分子式の中ほどのHClの1が大文字になっておりますけれども、これは小文字に変更させていただきます。

それから、24行目です。原体の製造工程です。*Corynebacterium glutamicum*の非遺伝子組換え株、評価要請者は非公表を希望しておりますが、株名としてはKCCM 80179株です。こちらを発酵タンク内で好氣的に培養し、ヒスチジンを生成した後、培養物を膜やイオン交換樹脂を用いて菌体等の不純物を除去・脱色し、塩酸を加えて塩酸塩として濃縮して濃縮液を得て、この液を乾燥し、結晶化して原体を製造いたします。

5 ページ目です。

原体の混在物に関する情報です。3 行目からです。本製剤はL-ヒスチジン一塩酸塩一水和物98%以上含有いたします。

本製剤の分析試験の結果、L-ヒスチジンが73.49~73.61%、塩化物が16.56~16.91%、リンが0.01%、灰分が0.02~0.7%、その他の水分が8.91~9.27%でした。

なお、純度試験では、鉛、ヒ素、アンモニウム塩について規格が設定されております。

12行目です。製剤に関する情報としましては、本製剤は生成後の原体をそのまま製剤としております。

16行目、用途は飼料の栄養成分その他の有効成分の補給です。

19行目、対象飼料及び添加量です。対象家畜は全家畜等です。本製剤の推奨添加量は、L-ヒスチジンが不足する全畜種等の全飼養ステージに用いる飼料に対しまして、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いたします。

25行目から使用目的及び使用状況です。

6 ページの9 行目からですが、ヒスチジンは食衛法上、対象外物質に指定されております。

それから、12行目から14行目です。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、家畜及び養殖水産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ます。

L-ヒスチジンは、国内では飼料添加物としては現時点で指定されておらず、また、動物用医薬品としての承認はございません。

海外では、EU等、様々な国、地域において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その使用が認められております。米国では、L及びDL-ヒスチジンはGRASの認定を受けております。また、EFSAでは*C. glutamicum* KCCM 80179株の産生するL-ヒスチジン一塩酸塩一水和物は栄養補給、並びに着香料とここでは書いてあります

が、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とき、ヒトの健康への懸念はなく安全であると評価しております。

今般、評価要請者である、あすかアニマルヘルス株式会社から、農水省へ飼料添加物の指定について要請がなされたことを踏まえ、飼安法の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に関して食品健康影響評価の要請がなされたものです。

次に、6 ページ目の35行目から安全性に係る知見の概要です。

原体に関する知見は7 ページ目ですが、3 行目から現在の有効成分について、本製剤は製造上の理由からL-ヒスチジン塩酸を付加して、塩酸塩の形で飼料添加物として家畜等に供給されます。付加された塩酸塩は、動物に摂取された後、直ちに塩酸イオンとなり、動物は遊離ヒスチジンとして利用します。

その後の8 行目から11行目については、先ほど御審議いただいた成分の評価結果がまとまったものを転記予定です。

原体混在物、13行目からの知見です。16行目から、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以外の非有効成分として、塩酸に由来する塩素、培地成分由来のリン酸塩が確認されております。この中の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、広く使用されております。また、EFSAによる再評価でグループADI40mg/kg/日としております。

それから、23行目以降です。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ヒトへの毒性影響は無視できると考えられたということです。

以上について、32～35行目に四角囲みで記載しておりますが、井上先生からコメントをいただいております。リン酸について、ヒトへの毒性影響は無視できるという判断に異論はありませんが、従来、LD₅₀を引き合いにいたしまして記載しておりましたが、これに違和感を覚えます。リン酸は指定添加物であること、また、EFSAにおける再評価の結果を根拠としてはいかがでしょうかということで、その知見を赤字で記載させていただいております。もともとの文章は黒字で見え消しで記載させていただいた文章です。

それから、7 ページ目の37行目以降です。賦形物質等に関する知見です。

次の8 ページ目の1～3 行目ですが、賦形物質等の添加はない。そのことと原体に関する知見を併せまして、本製剤の含有成分は既存の評価及び本製剤の用法・用量を考慮しますと、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ヒトへの健康影響は無視できる程度と考えたということで、こちらで一旦小括しております。

次は8 ページ目の5 行目からです。残留試験というタイトルで、本製剤を用いた残留試験は実施されてはおりませんし、成分の審議において先ほど体内動態試験の項目で御議論いただきました最終的な結論をここに転記予定です。

それから、14行目以降です。対象動物における安全性に関する知見です。この項目につきましては、豚が1つ、鶏の安全性試験を2つ記載させていただいております。いずれも本製剤を用いた試験ではありません。そのため、いずれの試験についても<参考資料>と

いう文言を追記させていただいております。

豚については、8 ページ目の19行目ですが、若齢豚にL-ヒスチジンを3週間混餌投与しました。0.12%、ヒスチジン総量としては0.34%を超える過剰投与群では、発育及び摂餌量と増体量の比の値は低下しましたが、ほかの知見では、豚（体重8～25 kg）に6週間混餌投与、基礎飼料としてはヒスチジンを0.23%含有し、総量としては0.26～0.38%になるように添加したものを投与した試験については、投与群間の体重、日体重量、飼料摂餌量及び摂餌量と増体量の比に差は認められませんでした。

29行目から鶏の1つ目の試験結果です。鶏に基礎飼料中のコーンスターチの含有量からそのうち3% L-ヒスチジンに代えた飼料をそれぞれ10日間混餌投与し、過剰障害を調査しました。その結果、L-ヒスチジン過剰投与群では日増体量及び飼料摂餌量が基礎資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ます。

次の9 ページ目ですが、評価要請者のコメントがあり、既に安全性が確認されたほかのアミノ酸よりもその影響は小さく、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をしております。

それから、6行目ですが、鶏の2つ目の試験です。鶏にL-ヒスチジンを3週間混餌投与する試験を実施したところ、添加投与群で発育に影響は認められませんでした。

一旦ここで事務局からの説明を終えます。

○森田座長 ありがとうございます。

ただいまの説明に関しまして、御意見、コメントはございませんでしょうか。頭のところから食品健康影響評価の手前のところまででございます。

7 ページ目の20行目から、リン酸についての記載を急性毒性に関する安全性評価からEFSAによるグループDIの評価に変更しています。そちらのほうがよりの確だと思えますので、井上先生、どうもありがとうございました。

ほかにコメント等はございませんでしょうか。

ないようですね。

では、続きまして事務局は説明をお願いいたします。

○菊池評価専門官 それでは、10ページ目でございます。

「Ⅲ. 食品健康影響評価」です。こちらはこれまでの知見及び検討結果を踏まえた文章となっております。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を98%以上含有いたします。

次の5行目から8行目は成分の評価結果を引用する予定でございまして、成分の評価結果を踏まえてこちらは転帰予定でございます。

それから、9行目から11行目でございます。こちらはEFSAにおける知見でございます。生産菌株である *C. glutamicum* はQPSに分類されます。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おります。

高橋先生からコメントをいただきまして、より正確な文言に修文を加えております。

それから、12行目から14行目は本文中の第2章の1の小括の文言をこちらに転記しております。本製剤の含有成分は、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ヒトへの健康影響は無視できる程度と考えた。

次に15～17行目です。こちらは本文中の第2章の3の知見、豚1つ、鶏2つの安全性試験の結果を踏まえた結果です。本製剤を用いた残留試験及び対象動物種における安全性試験を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見られなかった。

18行目以降は結論です。本調査会は、*Corynebacterium glutamicum*株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締めくくっております。

以上でございます。

○森田座長 ありがとうございます。

ただいまの説明に関しましてコメント等はございませんでしょうか。

特段ないようですね。

ヒスチジンに関しましては、成分と有効成分とする製剤の二本立てで作業をしていく必要があります。

最初の議論におきまして、成分のほうにおきましては幾つかの確認事項、並びに評価書案の文言に修正が必要ですが、それを踏まえまして修正をしたいと思います。

さらに、製剤に関しましては、今、御議論いただきましたように幾つかの部分を基本的小認めいただいた形で整備して、最終案を提示できるようにしていきたいと思っております。

結論といたしまして、塩酸L-ヒスチジンを有効成分とする飼料添加物につきましては、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は、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2及び3を基に評価書案を取りまとめたいと思っております。

各専門委員におかれましては、必要に応じて御意見を伺いたいと思っておりますので、よろしくお願いいたします。

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 最後になりますけれども、続きまして、議題(2)「飼料添加物(ギ酸)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 それでは、資料4を御準備ください。

今回、ギ酸に関する評価ですが、評価書案というのは用意しておらず、農林水産省からの諮問の文書、それから、ギ酸の評価においてポイントとなるような部分のみ記載した資料を準備させていただきました。

順番が逆になるのですが、資料4の3ページ目を御覧ください。

本年6月29日付で農林水産大臣から食品安全委員会委員長宛に評価要請がなされた文書でございます。

その裏のページです。

こちらは農水省が作成しましたギ酸の飼料添加物の基準及び規格の改正に関するリスク評価の意見聴取についてということで経緯、改正の概要、そして、今後の方針を記載しております。

この内容、及び事務局のほうでリスク評価を行う上でまずは先生方に御説明すべき点を資料4の1ページ、2ページでまとめております。

簡単に御説明をさせていただきます。

1ページ目の「1. 飼料添加物製剤『ギ酸』の概要」です。

本製剤はギ酸を有効成分とするものです。

本製剤はギ酸61%、ギ酸ナトリウムについては20.5%、水は18.5%含有するものです。

本製剤は、ギ酸を原体に水酸化ナトリウム水溶液を加えて一部中和することで腐食性を緩和しております。従来、アンモニアを使用しておりましたが、腐食性を緩和するために水酸化ナトリウムを使用しております。

ちなみに、ギ酸はメタノールと一酸化炭素から製造するものです。

ここには書いていないのですが、飼料及びサイレージ中の乳酸菌の増加、または酪酸菌の増加を抑えるためにpH調整剤としてギ酸を使用しております。ほかの酸性に振るような添加物もございますけれども、ギ酸については1970年代からノルウェーでその効果が確認されて、それ以降、全世界で使われているようなものです。

「2. 経緯」です。

ギ酸は、食品安全委員会設立以前の平成4年に飼料の品質の低下の防止を用途として飼料添加物として指定がなされています。

また、類縁物質のギ酸塩であるギ酸カルシウム及び二ギ酸カリウムにつきましては、飼料が含有している栄養成分の効果的な利用の促進を用途として食品安全委員会で既に評価がなされ、さらに飼料添加物の指定がなされています。

「3. 評価要請事項」でございます。

評価要請者はBASFジャパン株式会社です。飼料添加物の基準及び規格の改正、具体的には、水酸化ナトリウムを混和したギ酸製剤について、新たな成分規格及び基準等を農水省のほうで設定するための評価要請です。

「4. 用途及び添加上限量」です。

用途については、先ほど申し上げたように飼料の品質の低下防止、pHの調整です。

対象家畜は牛、馬、豚、鶏、うずら。

添加上限量につきましては、飼料について重量%濃度で0.3~0.5%です。

それから、評価要請者から提出されている知見におきましては、本製剤は水溶液にした場合、pH2.6~3.2の範囲で使用予定です。

「5. 国内外の使用状況」です。

本製剤は、米国、EU等、様々な国、地域で飼料添加物として使用されております。

次の2ページです。

こちらはギ酸、類縁物質である二ギ酸カリウム、ギ酸カルシウムのそれぞれの項目をより分かりやすい表として記載させていただきました。

それから、「6. 評価する上での留意点」でございます。

本製剤の一部の毒性試験等の結果は、過去の評価で用いたため、過去の評価結果を参照する予定です。

また、今回、評価要請者から新たに提出された知見、それから、事務局で自ら収集した知見、そして、海外の評価書等を踏まえて評価予定です。

事務局からは以上でございます。

○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、御質問等がありましたらお願いいたします。

お願いいたします。

○荒川専門委員 荒川です。

ギ酸は酸としてもかなり強い物質だと理解しているのですがけれども、ギ酸を加えることによって、動物用の飼料の栄養成分が何か変化するとか、あるいは特定の栄養成分が減ってしまうとかというようなことは、別の委員会などで既に評価が定まっているという理解でよろしいのでしょうか。

○菊池評価専門官 事務局です。御質問いただきありがとうございます。

本製剤については、飼料の品質の低下防止、pH調整剤の用途で使うものです。

先ほど御説明させていただいたギ酸の類縁物質のギ酸カルシウム及び二ギ酸カリウムにつきましては、飼料が含有する栄養成分の効果的な利用の促進という目的で使用する製剤として食品安全委員会で既に評価は行っております。

○荒川専門委員 例えば不安定なビタミン類とか、そういうものと反応して、そういうものの効果が落ちるようなことはないという理解でよろしいのですね。

○菊池評価専門官 御照会ありがとうございます。

もともとの飼料成分への影響につきまして、私が見たところは特にその記述はなかったと思うのですがけれども、改めて精査をいたしまして、もしそのような飼料成分に影響を与えるようなものがあれば、それも先生方に提供し、評価をいただくようにしたいと思います。

○荒川専門委員 分かりました。ありがとうございます。

○森田座長 ありがとうございます。

そのほか、御質問等はございませんでしょうか。

ないようですね。

それでは、先ほど荒川先生から御質問もあった点も踏まえまして、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。

事務局は引き続き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 それでは、最後の議題、議題（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 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、改めて御連絡させていただきますので、どうぞよろしくをお願いいたします。

○森田座長 先生方、どうも長い時間ありがとうございました。

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）