

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

第 206 回議事録

1. 日時 令和 7 年 2 月 5 日（水） 10:15～12:02

2. 場所 食品安全委員会 中会議室（Web 会議システムを併用）

3. 議事

- (1) 対象外物質（安息香酸）の食品健康影響評価について
- (2) 飼料添加物（安息香酸を有効成分とする飼料添加物）の食品健康影響評価について
- (3) 飼料添加物（*Trichoderma reesei* RF5427 株を利用して生産されたキシラナーゼを原体とする飼料添加物）の食品健康影響評価について
- (4) その他

4. 出席者

（専門委員）

山中専門委員、赤沼専門委員、井上専門委員、今井専門委員、植田専門委員、大山専門委員、川本専門委員、佐々木専門委員、高橋専門委員、平田専門委員、吉田専門委員

（専門参考人）

森田専門参考人

（食品安全委員会委員）

山本委員長、浅野委員

（事務局）

及川事務局次長、古田評価第二課長、寺谷調整官、守岡評価専門官、糸井係長、小林評価専門職

5. 配布資料

- 資料 1 意見聴取要請（令和 7 年 2 月 5 日現在）
- 資料 2 （案）対象外物質評価書「安息香酸」
- 資料 3 （案）飼料添加物評価書「安息香酸を有効成分とする飼料添加物」
- 資料 4 （案）飼料添加物評価書「*Trichoderma reesei* RF5427 株を利用して生産されたキシラナーゼを原体とする飼料添加物」
- 参考資料 1 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）

6. 議事内容

〇〇〇 定刻となりましたので、ただいまより第 206 回肥料・飼料等専門調査会を開催いたします。

本日は、〇〇〇、〇〇〇が御欠席で、11名の専門委員が御出席です。

専門参考人として〇〇〇に議事（3）から御出席いただきます。

それでは、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。

○事務局 それでは、お手元に資料を御準備ください。

本日の議事は「対象外物質（安息香酸）の食品健康影響評価について」、「飼料添加物（安息香酸を有効成分とする飼料添加物）の食品健康影響評価について」、「飼料添加物（*Trichoderma reesei* RF5427 株を利用して生産されたキシラナーゼを原体とする飼料添加物）の食品健康影響評価について」及び「その他」です。

本調査会は、ウェブ会議を併用して非公開にて開催いたします。ウェブ出席されている先生方におかれましては、発言を希望される際にはカメラに向けて手を振っていただくか、黄色い挙手カードを御活用ください。

また、座長より全員に対して同意を求める場面もあるかと思いますが、同意する場合は手で大きな丸をつくらせていただくか、青い同意カードをカメラに向けていただければと思います。

皆様のリアクションを見ることができるよう、カメラも常にオンにさせていただきたいと思っています。

次に、資料の確認です。本日の資料は、議事次第、委員名簿、議事次第に記載した資料 1 から 4、参考資料 1、机上配布資料 1 から 4 です。

議事、資料等の確認は以上です。

また、会場の皆様に御連絡です。お手元にございます紙資料については、原則事務局にて回収させていただく予定です。本日の審議内容について調査会終了後も確認したいなどの御希望がある場合は持ち帰ることは可能ですが、不要になりましたら、事前に送付した CD-ROM とともに返送くださいますようお願いいたします。

ウェブ参加の先生方におかれましても、審議終了後、不要になりました CD-ROM 等は返却くださいますようお願いいたします。

〇〇〇 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。

○事務局 御報告申し上げます。

専門委員の先生方から御提出いただきまし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専門委員はいらっしゃいません。

〇〇〇 御提出いただいた確認書について相違はございませんか。

ありがとうございました。

それでは、議事（1）「対象外物質（安息香酸）の食品健康影響評価について」に入ります。

事務局から説明をお願いします。

○事務局 それでは、対象外物質「安息香酸」について説明させていただきます。

お手元に資料2と机上配布資料1から4を御準備ください。

それでは、資料2ですが、黄色マーカーが評価書完成時に削除する文言でございます。今回赤字で示しておりますのが第1版からの修正内容でして、前回御審議いただいた第202回調査会及びその後の評価書案送付において御確認いただいた内容です。青字が202回調査会後の評価書を送付後に修正した内容及び今回のコメント照会により修正した内容でございますので、今回は青字の部分を中心に御審議いただけましたらと思います。

それでは、評価書案4ページ、PDFで御覧いただいている先生方におかれましては5ページ目を御覧ください。

審議の経緯、4行目ですが、第2版関係として、昨年10月に対象動物拡大に伴って農林水産省から評価要請が参りました。第202回調査会において審議が行われまして、前回の調査会では評価書案を取りまとめることとされたのですが、その後の評価書案の確認において記載の修正が必要な事項が出てまいりましたので、今回改めて御審議いただくものでございます。

それでは、ページが飛びまして、15ページ目を御覧ください。

こちらは残留試験についてですが、〇〇〇から御意見をいただきまして、文言の修正を行っております。残留濃度としていたところを放射性残留物濃度と変更しておりますので、御確認いただけましたら幸いです。

続きまして18ページ目、亜急性毒性試験に参ります。

10行目の(1)10日間亜急性毒性試験を御覧ください。こちらはマウスを用いて混餌投与にて亜急性毒性試験を行ったものでございます。

毒性所見につきまして、19ページの表5に記載がございます。こちらを御覧いただくと、肝臓で毒性所見がみられたことが分かるかと思えます。

ページを戻っていただきまして、18ページの19行目から23行目の記載でございますが、「試験者らは雄マウスでみられた所見は安息香酸の肝毒性を示唆していると結論し、より長期間のばく露により肝臓に高度の障害が誘発される可能性がある」と述べている。EFSAは、観察された所見、例えばペルオキシソームの増加等は一般にはヒトに外挿される有害な変化ではないと判断している。」という記載が第1版のときからございました。

この点につきまして、〇〇〇から御意見をいただいております。19ページ目のコメントボックスを御覧ください。ただいま御説明した19～23行目について、「参照13、EFSAの評価書には確かにこのような記載があるのですが、試験報告者らが言及した肝毒性についてEFSAは毒性学的意義が低いと考えていることを示した文章だと思います。また、原著やEFSAにおいて、肝臓の所見をペルオキシソーム増殖に関連しているとは断定しておらず、所見から考えられる可能性を示しているだけだと考えられるので、こちらの記載について削除又は書きぶりを検討してはいかがか。」という御意見を頂戴しております。

こちらにつきまして、事務局からのコメントとして、肝毒性に関する試験報告書の記載は第1版の審議で触れられていたこともありますので残しまして、ペルオキシソームの増加に関し

ては、改めて EFSA の評価書を確認いたしますと、御指摘いただいたとおり可能性を示した文章でしたので、より原文に忠実にそのように修文させていただきました。

それでは、続きまして 20 ページの (3) 10 日間亜急性毒性試験を御覧ください。こちらにつきまして、ラットを用いた混餌投与で行われた亜急性毒性試験でございます。

毒性所見を 21 ページの表 6 に示しております。雌のラットでは 1,810、低用量から血清コレステロール減少の所見がみられております。一方、雄では 2,400 で血清コレステロール減少の所見がみられております。

この点につきまして〇〇〇から御指摘いただきました。この試験は先ほど御説明いたしました (1) のマウスの 10 日間の亜急性毒性試験と同じ著者、同じレポートで報告されております。19 ページの表 5 を御覧いただきますと、雄の 4,500 で血清コレステロール増加の所見がみられております。よって、マウスではコレステロール増加なのですが、ラットでは減少の所見となっております。また、ラットの雌について、低用量から有意にコレステロールが減少しておりましたが、用量相関性がないということがございます。この点について毒性学的意義をもう一度確認してはどうかという御意見をいただきました。

事務局におきまして、第 1 版の審議でこちらの所見がどのように取り扱われたのか確認いたしましたところ、マウスで血清コレステロール増加、ラットで減少となっていた点については種差によるものではないかと考えることとして、毒性所見として表には残そうということになっておりました。

この点につきまして、食品健康影響評価の記載ぶりにも関わってくるところでございますので、少し飛んで恐縮なのですが、44 ページを御覧ください。

44 ページの 33 行目ですが、亜急性毒性試験、慢性毒性試験及び発がん性試験については、知見は限定されているが、高用量において体重減少や肝障害といった毒性影響がみられたという記載が第 1 版のときからございました。

この点につきまして〇〇〇から御指摘いただきまして、安息香酸が比較的安全性の高い物質であることが示唆されるように、また、POD に採用する NOAEL は 1,000 であることが妥当であることを示唆するために、何 mg/kg 体重/日以上の高用量において体重減少や肝障害といった毒性影響がみられたという具体的な数値を記載してはいかがかという御意見をいただきました。

45 ページ目、事務局からのコメントですが、コメント照会時には、体重減少や肝障害がみられた最も低い用量であった 2,000 以上と記載させていただきました。コレステロール減少については 1,810 でみられていたのですが、体重減少や肝障害ではなさそうということで 1,810 以上とはしていなかったのですが、〇〇〇から、先ほどのラット雌のコレステロール減少の所見を表中に残すのであれば、こちらの食品健康影響評価の記載では 1,810 以上としたほうがよいのではないかと御意見をいただきました。

また、その下の事務局からのコメントで、「体重減少や肝障害」ではなく「体重減少や肝臓への毒性影響」としてはどうか御提案させていただいたのですが、この点について〇〇〇から事前にコメントがございまして、以前と同様に肝障害でよいのではないかと御意見をい

ただいているので、そちらの方向で考えておりますが、御審議いただけましたらと思います。

それでは、亜急性毒性試験の続きに参ります。22 ページを御覧ください。

14 行目、(6) ですが、青字で修正している部分がございます。この点は投与量の単位につきまして、mg/kg 飼料という記載があったのですが、単位が混在していたため、mg/kg 体重/日に統一をして修正したものでございます。

続きまして、(7) 40 日間亜急性毒性試験について説明させていただきます。この点につきまして、前回の御審議の後に原著を改めて座長に確認いただいたところ、評価書の記載の修正が必要ではないかと考えられましたので、全体的に記載を修正しております。原著を机上配布資料 1 につけておりますので、並べて御確認いただけますでしょうか。

こちらの試験につきましては自由摂取と制限摂取に分けて実施されておりましたので、①と②と分けて記載をいたしました。

まず自由摂取ですが、ラットに 40 日間混餌投与した試験でございます。毒性所見は 23 ページ目の中ほどの表 8 に記載しております。原著のデータは机上配布資料 1 の 4 ページの CHART I となっております。評価書案は表 8 ですが、第 1 版の記載では 3,600 以下では毒性所見なしとしておりましたが、改めて原著を確認いたしますと、CHART I の横軸が投与量、縦軸が体重なのですが、最も低用量の 2,400 から体重増加抑制がみられているかと思えます。また、原著の本文中には摂餌量減少といった記載がございましたので、そのことを表 8 に記載させていただきました。

また、原著の CHART I はバツ印が死亡動物を示しておりますが、3,000 と 3,600 で 1 匹ずつ死亡動物がみられておりますので、表 8 に記載しておりますが、こちらの死亡を毒性学的意義と捉えるかどうかにつきましては御審議いただけましたらと思います。

3,900 以上からは半数以上の動物が死亡しており、また、生存動物は発育不全がみられたので、その旨を表 8 に記載しております。

それでは、評価書案 23 ページ目の 5 行目ですが、動物は死亡の前には協調運動障害、振戦又は痙攣、眼の重度炎症がみられたという報告がございました。また、グリシンを添加して投与する試験も行われておまして、グリシンを添加すると飼料要求率が改善したという報告がございました。

12 行目からですが、食品安全委員会は、2,400 以上でみられた体重増加抑制等の所見に基づき、LOAEL を 2,400 と判断したと記載いたしました。こちらについて適切かどうか御審議いただければと思います。

続きまして 19 行目、②の制限給餌を御覧ください。こちらは、同じくラットを用いて、摂取カロリーが同等となるように制限給餌にて安息香酸を投与する亜急性毒性試験が実施されております。

毒性所見を次のページの表 9 に記載しております。原著の記載は机上配布資料 1 の 8 ページの CHART IV です。表 9 ですが、原著本文中に記載があったのですが、2,400 以下では毒性所見なしと報告されておりました。3,000 の投与量において毒性所見について本文中に明確な記載がなかったのですが、CHART IV のプロットを御確認いただくと、3,000 を投与したときに

プロットが低体重側に寄っているのが見てとれるかなと思います。これを踏まえて、3,000 で体重増加抑制と表 9 に記載させていただきました。3,600 では死亡がみられておりましたので、そのことを記載しております。

この試験に関する評価ですが、23 ページの 27 行目を御確認ください。食品安全委員会は、3,000 以上でみられた体重増加抑制に基づき、NOAEL を 2,400 としたと記載しておりますが、こちらについて適切かどうか御審議いただければと思います。

24 ページにコメントボックスが 2 つございますが、ただいま御説明した内容でございますので、御審議いただければと思います。

続きまして、25 ページを御覧ください。

(8) 亜急性毒性試験、それから 26 ページ、(9) 亜急性毒性試験につきまして、投与量の単位を先ほどの御説明と同様に mg/kg 体重/日に統一しております。

続いて 26 ページ 26 行目、生涯慢性毒性試験についてです。こちらの修正としては、参考資料の根拠としたことを説明する脚注の記載が誤っていたと考えられましたので、修正いたしました。次の 27 ページの脚注 15 と全く同じ脚注の書き方となっていたのですが、参考資料とした理由といたしましては 27 ページの 1～4 行目に記載があるとおりなのですが、本試験はガイドライン非準拠であり、検査項目が限定的であること及び非腫瘍性病変についてどの程度の病理組織学的評価がなされたか明確でない点を踏まえて参考資料とされたと考えられましたので、そのとおり脚注を修正しております。

それでは、ページが飛びまして、39 ページ目を御覧ください。

こちらはベンゼン生成の可能性に関する検討です。前回の御審議におきまして、製剤のほうの評価書にこちらの記載があったのですが、成分のほうにも書くべきではないかということ踏まえまして追記したものでございます。

青字の修正につきましては、内容そのものというよりは読みやすさの観点から記載を修正したものでございますが、御確認いただければと思います。

また、参考資料となっていて、その脚注なのですが、「念のために検討されたものである」という記載でしたが、少し口語的であったことから、「限られた知見からの推察であることから、参考資料とした。」としております。

それでは、続きまして 40 ページを御覧ください。

国際機関等の評価です。JECFA における評価について、前回の御審議でも御確認いただいたのですが、重要な点となりますので、改めてお伝えさせていただければと思います。7 行目終わり頃からですが、JECFA では、ラットの 4 世代試験における無毒性量 500 に基づいて不確実係数を 100 とし、グループ ADI が 0～5 と以前はされておりました。

ただ、29 行目ですが、2022 年に改めて評価がされまして、新たな科学的知見として得られたラットにおける拡張一世代生殖毒性試験が評価され、NOAEL は 1,000 とされました。また、不確実係数は 100 ではなく 50 が適用されました。

この点につきまして詳細を確認いたしましたところ、不確実係数の個体差と種差に関して、それぞれトキシコキネティクス変動とトキシコダイナミクス変動に分割して適切な値に置き換

えるというアプローチが取られておりまして、安息香酸の場合は、種差に関するトキシコキネティクス変動を2、トキシコダイナミクス変動を2.5、個体差を10、結果として $2 \times 2.5 \times 10$ で不確実係数が50とされたものでございました。これを踏まえてグループADIとして0～20が設定され、以前のADIは撤回されました。

それでは、食品健康影響評価の説明に参ります。44ページを御覧ください。

体内動態試験、残留試験、遺伝毒性試験につきましては、前回の御審議から特段修正は行っておりません。

33行目からですが、亜急性毒性試験、慢性毒性試験及び発がん性試験については、先ほど御説明いたしました何 mg/kg 体重/日以上の高用量においてというところについて御審議いただければと思います。

続きまして、45ページを御覧ください。

22行目ですが、生殖発生毒性については、強制経口投与において混餌投与よりも低用量で毒性影響がみられたという点です。これについてEFSAの評価書の内容を引用しておりまして、強制経口投与ではグリシンの欠乏の可能性があることから、強制経口投与試験のNOAELはPODとして採用しないという考え方を紹介している部分です。

こちら、青字が多くなっているのですが、その趣旨といたしましては、EFSAの評価書の引用をかぎ括弧でくくっておりましたが、こちらは日本語訳でありまして原文ではないことからかぎ括弧でくくるのは不適切というところで、かぎ括弧でくくらない形式での引用とさせていただきます。

続きまして、46ページを御覧ください。

食品安全委員会でもこの考え方をういまして、強制経口投与試験の結果をPODとして採用するのは適当でないと判断したとしております。

10行目ですが、混餌投与における生殖毒性試験では、いずれの試験でも毒性影響はみられず、また、より新しい科学的知見として得られたOECDガイドラインに沿って実施されたラットを用いた混餌投与による拡張1世代生殖毒性試験におけるNOAELである1,000を採用することが適当と判断したと記載しております。

16行目、以上より、PODとして採用可能なNOAELは1,000であると判断したとしておりまして、この点は前回の御審議でも御確認いただいたところです。

その後、食品健康影響評価の結論に向かう流れでございますが、第1版の記載といたしましては、20行目、「JECFAではADIを同じPODに基づいて設定している。」、23行目、「安息香酸は十分な食経験があり」、25行目、「飼料添加物として適切に使用される場合にあつては、安息香酸の摂取量はJECFAの設定したADIと比較して大きなばく露幅があると考えられた。また、安息香酸を多量に摂取した場合でも、豚に依頼する食肉を多量に摂取した場合でもその影響はわずかであると考えられた。」としておりまして、最終的な結論としては、32行目、「安息香酸は、飼料添加物としての評価においてはADIを考慮する必要は特段なく、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がないことが明らかであると考えた。」と評価しております。

この食品健康影響評価のロジックにつきまして、〇〇〇から御指摘をいただきました。47 ページ目 10 行目のコメントボックスを御覧ください。「結局、JECFA の ADI を活用してばく露幅があることを確認しているにもかかわらず、食品安全委員会として POD の設定が必要なのか。他機関の評価の値を採用して評価するのであれば、単に NOAEL の判断だけでは良いのではないか。」という御意見をいただきました。

この点につきまして、第 1 版の審議の経緯を改めて事務局にて確認させていただきました。机上配布資料 3 をまず御確認いただけますでしょうか。

こちらは、第 156 回肥料・飼料等専門調査会において、安息香酸の評価方針を説明するための机上配布資料となっていたものでございます。

こちらの 2 ページ目を御覧ください。

成分を評価するための論点ですが、対象外物質として評価するために①、②の 2 点について検討することとされました。

①として、食品安全委員会として ADI を特定しないことについて、マーカ一部分ですが、毒性学的な性状については詳細に考察した上で、食品安全委員会として飼料添加物として使用する場合には ADI の特定はせず、一方で JECFA の ADI を参照するという考え方でした。

②ですが、この考え方を踏まえた上で、結論として対象外物質とできるかどうかを検討するためにばく露評価的な観点を行うこととされまして、その下でございますが、例えばばく露量が JECFA の ADI と比較して極めて低いといった検討を行った上で、対象外物質として評価できるのではないかという流れでございました。

机上配布資料 2 は安息香酸の第 1 版のときの審議の抜粋となっております。説明は簡単にさせていただきたいと思うのですが、例えば 1 ページ目のマーカ一部分ですが、ADI を特定しないことについて、JECFA の ADI の判断が妥当と考えるかどうかをまず検討するということ。

2 ページ目のマーカ一部分に行っていただきまして、JECFA の ADI が妥当と考えられるのであれば、この値を参照し、飼料添加物としての使用においては ADI の特定は要せず、次の残留基準値を設定しないことについての検討に進める、すなわち、ばく露評価的な観点からの検討に進めるという流れでした。

それでは、評価書案に戻っていただけますでしょうか。

47 ページ目の 29 行目、事務局からのコメントですが、このような評価の流れを踏まえまして、各種毒性試験のうち食品健康影響評価における POD として採用可能な NOAEL は食品安全委員会としての評価書にも記載はする一方で、ADI は特定しないこととして、また、JECFA における ADI が妥当であるかどうかを考えるとといった食品健康影響評価の流れではどうかと考えております。

また、前回の審議におきまして JECFA における ADI の設定に関する記載を削除してしまったのですが、こちらの評価の流れを考えますと、この部分は重要な記載と考えられましたので、青字のとおり、JECFA の ADI の設定に関する記載も復活させられればと考えております。

また、コメントボックスへの記載が間に合わなかったのですが、〇〇〇からもう一点御指摘をいただきました。評価書案 46 ページ目の 27 行目、「JECFA の設定した ADI と比較して大

きなばく露幅が考えられた。」という点に関してでございます。この点につきまして、「大きなばく露幅」というところはより具体的な数値を記載してはいかがかという御意見を頂戴いたしました。

この点につきまして机上配布資料4にまとめましたので、机上配布資料4を御覧ください。

事務局からのコメントボックスの2段落目についてですが、第1版の審議におきましては、こちらのばく露幅に関する試算結果は評価書案中のコメントボックスでのみ記載されておりましたが、最終的な評価書中には残さないこととされておりましたが、今回改めて評価書に記載すべきかどうか御審議をお願いできればと思います。

その下ですが、第1版の審議の評価書案中におけるコメントボックスを一部修正しつつ抜粋をしております。説明は簡単にさせていただきたいのですが、まず、豚肉に由来する安息香酸の推定摂取量を、豚肉を1日1人当たり100g喫食すると仮定した場合の試算が行われておりました。残留試験の結果を用いて安息香酸の推定摂取量を出し、それとJECFAのADIを比較すると、ADIが推定摂取量の約1万倍となるといった試算でございました。

また、下のほう、2つ目の○でございますが、過大な見積もりも行われておまして、豚肉を例えば毎日1キロ喫食するといった過大な条件の場合でも影響はわずかであるといった試算が行われておりました。

こちらの試算につきまして審議でどのように扱われたのかについてですが、机上配布資料の3ページを御覧ください。

まず、事務局からこちらの試算結果について説明させていただきまして、当時の今井座長から、「摂取状況を踏まえた事務局からの取りまとめがあるのですけれども、このボックスの中は最終的に残らないのですよね。」と御確認をいただき、事務局から残す意図はないということと説明させていただき、最終的に食品健康影響評価のところに反映されているので、大変重要な内容ではあるのですけれども、残らないという形で御了承いただいたという経緯がございました。

それでは、4ページを御覧ください。

第2版の評価書にこちらのADIと推定摂取量の比較に関して記載する場合の追記案を書かせていただきましたので、御説明させていただきます。

豚肉に由来する安息香酸の推定摂取量についてのまとめです。まず、豚肉に安息香酸がどの程度残留するのかという点についてですが、これは評価書案15ページに記載がございます、残留試験の結果を用いて書いております。残留試験では、豚に安息香酸を300mg/kg体重/日、これは10,000mg/kg飼料相当で最大推奨添加量の2倍となりますが、その残留試験において、残留濃度の最高値が筋肉において0.23µg/g、腎臓において1.56µg/gでございました。

続きまして、豚肉の喫食量に関する見積もりでございますが、こちらは評価書案の37、38ページの調査結果を踏まえて記載しております。評価書案の37ページの(1)、令和元年に厚生労働省が実施した国民健康・栄養調査がございまして、その結果の概要が38ページの表21に記載がございます。表の一番右側の3列でございますが、豚肉類の一日摂取量といたしまして、摂取量が最も多い年齢層の摂取量の平均値、標準偏差、中央値を書いてあるものでございます。

この結果を踏まえまして、豚肉に由来する食品の喫食量を過大に見積もり、1日1人当たり豚肉を300g、ハム・ソーセージ類を150g、内臓肉を50g喫食するとしたらどうかとしております。根拠としましては、こちらの摂取量が最も多い年齢層における1日当たりの喫食量について、99.7%程度が含まれる値として平均値+3×標準偏差あたりではどうかということで、こちらの値を少し超えるような値で見積もりを書かせていただきました。

続きまして、次の段落ですが、推定摂取量の試算でございます。全ての豚が安息香酸を投与して使用されたと仮定し、豚肉に由来する食品への安息香酸の残留について、最大推奨添加量の2倍である10,000 mg/kg 飼料で投与した残留試験の結果を用いて過大に見積もりますと、豚肉及びハム・ソーセージ類には0.23 µg/g、内臓肉には1.56 µg/gの安息香酸が残留すると仮定できると思います。その場合、安息香酸の摂取量は181.5 µg/人/日となりまして、日本人の平均体重55.1 kgを用いると、安息香酸の推定摂取量は3.29 µg/kg 体重/日となります。これは2022年にJECFAによって示されたADIの0.02%に相当します。

以上のことから、全ての豚が安息香酸を投与して使用されたと仮定し、豚肉に由来する食品の喫食量及び安息香酸の残留量を過大に見積もった場合でも、安息香酸を飼料添加物として摂取した豚に由来する食品からの安息香酸の摂取量は、JECFAの設定したADIと比較して大きなばく露幅があると考えられたと記載できるのではないかとということで、追記案を書かせていただきました。こちら、まずは追記の必要性があるかどうかという観点から御審議をいただきましたらと思います。

それでは、長くなってしまいましたが、安息香酸の成分に関する説明は以上でございます。御審議のほど、よろしく願いいたします。

〇〇〇 それでは、審議に入りたいと思います。

幾つか大きな変更もあるのですが、最初はまず15ページの〇〇〇の修正のところ、〇〇〇、特にこれについて追加の御説明は大丈夫でしょうか。

〇〇〇 大丈夫だと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

次に18ページですが、これについてはペルオキシソームの増加等の部分についての〇〇〇の御指摘があったのですが、〇〇〇、これについてさらに御説明等はございますか。

〇〇〇 ありがとうございます。

この記載で良いと思います。EFSAの考察なので、断定的に書かないほうが良いということでコメントしました。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

では、こちらはこのように。

次の20ページ、22ページの辺り、亜急性毒性のところなのですが、ここについて、一つは、特に表5と表6を見比べる感じになるのですが、これも〇〇〇、コレステロール増加になるもの、減少になるもの、肝障害のときに最初は脂肪肝になるようなことで増加になり、さらに肝障害が進むとコレステロールがつかれなくなるというようなことで減少になるというようなこ

とはあるかと思うのですが、ここのところはいかがなものでしょうか。

〇〇〇 ありがとうございます。

これは動物によって変動の動きが違うということ、それから、ラットの中でも雌雄で雌のほうがなぜか低用量から動くということで、少し気になった所見として見ていました。マウスのほうはほかにも様々所見が出ているし、コレステロールが増加なので毒性影響かなと思ったのですが、こちらのラットのほうが減少であって、しかも、雌のほうがあまり肝臓の所見などはない中でなぜか低用量から出ているので、これは投与の影響だとは思いますが、本当に毒性かどうかと言うのは、さきほどの決めのこともあるので考えたほうが良いのではないかとコメントした次第です。たしか原著を見たところ、雌のコレステロールの低用量からの減少が、設定した用量の幅が小さいからかもしれないのですが、用量相関性がないということもあったので、このコレステロール減少を毒性と所見として取るべきかどうか、ほかの先生にも意見を聞いたほうが良いかなと提案しております。御意見を伺えたら幸いです。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

先ほど私がちょろっと言ったような、もし肝障害であれば増加から減少に移っていくはずなので、低用量から、しかも、用量相関性がなく減少ということになると、確かに毒性影響かどうかということについて疑問が生じてくる気はいたします。

ほかの先生方、いかがでしょうか。

あとは、もう一回見ないと駄目なのですが、ラットの 2,400 のほうの雄のものについて、ほかの変化とともにこの減少を毒性と取るかどうか。特に雌のほうが毒性かどうかということが非常に疑念を抱かれるところだと思うのですが、皆様、いかがでしょうか。

〇〇〇、どうでしょうか。

〇〇〇 〇〇〇からも御説明、今、〇〇〇からも御説明がありましたが、雌のほうの 2,400 の結果を見ると、2,090 と 1,810 でみられている血清コレステロールの減少が特に雄でみられている肝障害と言えるような所見とつながるかどうかは非常に難しいところだと思いますし、さらに、コレステロールの減少について、これを毒性と判断するかどうかは難しいところなのですが、第1版で評価の取りまとめをさせていただいていた立場としては、前回の結論から大きく変える背景がなければそのままいきたいという思いもあり、コレステロールの減少と肝障害を結びつけることを否定する材料がないので、取りあえずという言い方はないのですが、20 ページの 24 行目のところで LOAEL を 1,810 としておりますが、これはこのまま現状のままにするという立場でまず1人目の回答といいますか発言とさせていただければと思います。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

安全側に寄った考え方として残すべきか、特に新しい知見があったわけではないというところがありますので、これは一応残しておくということではいかがでしょうか。

〇〇〇、どうでしょうか。

〇〇〇 ありがとうございます。

私の考えはさきほど言ったとおりで、投与の影響だけれども毒性ではないのではないかと
思っているのですが、評価全体からしてということを書いて良いか分からないですが、正直、
1,800 以上でみられた影響を取ったとしても評価全体に関わることもないですし、そもそも
この試験も 10 日間だけの $n = 5$ で実施している試験で、様々なことが詳細に分かるような検
索結果ではないと思うので、毒性として取りあえずここでは取るということによいと思います。
〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、ここの記載はこのままということで。

次が一番問題になろうかと思うのですが、22 ページ、(7) の 40 日間亜急性毒性試験なの
ですが、実は〇〇〇から文言の修正のコメントをいただいて、それを修正するために原典に当
たってみたのです。そうしたら、第 1 版の記述と合わない部分が出てきて、先ほど事務局から
説明していただきましたが、この用量から毒性所見が出ているというその数字自体が合わない
ねということが出てきてしまっていて、先ほど原典の図表を見ていただいたと思うのですが、
結構前のほうから出てきていて、ですので、そここのところの数字を変えていただこうかと思っ
ているところなのですが、皆様、先ほどこれを読んでいただくのと説明を受けて、特に御意見
はございますか。よろしいでしょうか。

これについては、ここでこの試験の NOAEL 等が変わったとしても最終的な結論には変化は
ないのですが、記載の整備というよりも、内容をきちんとするためにはこのように直すのが良
いかなと思っているのですが、これでよろしいでしょうか。

(同意の意思表示あり)

〇〇〇 ありがとうございます。それでは、ここの記載はこのように変えさせていただきます。

あと、25 ページ、26 ページのところは単位の問題、それから、26 ページの脚注のところは
記載の誤りということで、これは修正ということでよろしいかと思うのですが、あとは 39 ペ
ージのベンゼン生成の可能性のところについても文言の修正ということです。

それで、最終的に食品健康影響評価のところですが、一つは 44 ページの 34 行目のところ、
高用量において実際の数字を入れておいたほうが良いだろうという〇〇〇の御意見で、そのと
おりだと思うのですが、ここで 2,000 なのか、〇〇〇の御意見にもあるように 1,810 にするの
かというところが残っているかと思いますが、〇〇〇、これについてどうでしょうか。

〇〇〇 さきほどの表に 1,810 で雌の低用量からのコレステロール減少を毒性と取ると決めた
のであれば、それをそのまま素直にここにも記載すべきかと思います。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

ほかの先生方、いかがでしょうか。それでよろしいでしょうか。

それでは、ここは 1,810 ということで修正してください。

〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 1 つ、今の〇〇〇の御意見で修正ということでよいと。私も LOAEL という判断をし
ているので 1,810 と書くべきだと思いましたことに加えまして、〇〇〇から、45 ページの 19
行目に体重減少や肝障害と書いてあるところを肝臓への毒性影響と修正していただく意見をい

ただいているのですが、ここに関しまして、コレステロールの低下に関して肝障害と言えるかどうかというところもありますので、こちらも併せて〇〇〇の修正案に賛成したいと思います。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

今の御説明で私もそれが良いかと思うのですが、皆様よろしいでしょうか。

では、ここも修正をお願いします。

あと、45 ページのかなり多い青い青字のところについては書きぶりですので、大丈夫かと思うのですが、次に JECFA の ADI の記述のところを復活させるという形になっていまして、これに関連しているのですが、それがなかったことで私がコメントボックスの中で入れたほうが良いのではないかということをお願いして、しかも、5 mg というのはその前のときのもので、これは誤りで0から20になるのですが、そのために、27 行目に0~20mg を入れていただいているのですが、復活していて、そこから行数も幾らも離れていませんので、ここはもう一度削除していただくのが良いかと思えます。よろしいでしょうか。

というようなことで、一つ一つのところについてはたどってきたのですが、今回の安息香酸の第2版はこのようにまとめるということで皆様よろしいでしょうか。

〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 この評価書案にコメントボックスという形で残せていないのですが、先ほど事務局の方から最後のほうに説明があった推定ばく露量の記載を盛り込むかどうかなど、その辺を検討したほうが良いのかなと思っております。

というのは、この評価の中でさきほどの第1版のときの審議方針が示されていましたが、他機関の ADI を使ってばく露を見てきちんとリスク評価するというこの評価において大事なところにおいて、ばく露評価についての言及がふわっとしていたので、具体的に書くべきと思ってコメントした経緯があるので、その辺りの議論をお願いします。

〇〇〇 ありがとうございます。抜けました。すみません。

それで、これについてなのですが、机上配布資料4のところ、検討するのだけれども評価書には残さないということが前のときには書いてあったということで、今回どちらにするか、もう一度皆さんにもお諮りしますが、書かないとしたときにも、書かないために、第1版で残さないけれども、改定したときに、議事録まで見ればあれですが、その経緯が分からなくなりますので、少なくともここに書くか書かないかはともかくとしても、もう一度必ずばく露量評価についての説明をしていただく。それを議事録に残すということは最低限しなければいけないと思いました。その上で、ばく露量の評価については実際に評価案に残すかどうか、皆様の御意見をいただきたいのですが、〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 たびたびすみません。

さきほども申し上げたとおり、対象外物質というのでしたか、そう一生懸命やる評価の場ではないのかもしれないのですが、やはりリスク評価の決めのところは大事なので、ばく露幅があるのであれば、その科学的な根拠、過剰な条件で推定された摂取量の推定であったとしても、

詳細は記載すべきかと思っております。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

私も、書いてあれば今後改定の際でも特に問題なく検討できると思うので、載せるということにも賛成なのですが、どうでしょうか。それで、これに載せるということになると、ほかの今後の評価の際にも同じようなやり方になると思うのですが、皆様、それでよろしいでしょうか。

〇〇〇。

〇〇〇 載せるか載せないかという点に関して、確かに非常に難しいところだと思いました。載せないという方向性で、現状では評価書案の 46 ページ目の 28 行目から 31 行目にかけて「他の食品に由来する」から始まる 3 行にわたる文章が記載されていると理解しています。これをより具体的に記載する必要性という観点から考えてみたいと思うのですが、机上配布資料 4 で豚肉からの摂取量と JECFA の ADI を比較すると 10 の 4 乗という桁の開きがあることに加えまして、その 6～7 行目下のところの今回安息香酸が食品添加物として加えられた場合にも対 ADI 比で 0.44% というこの数字を考えると、より詳細に記載する必要性と、評価書の結論の中に国民健康・栄養調査ですとか推定をする根拠を加えることの必要性はそれほど大きくないと私自身は考えているので、私はどちらかというところでは具体的には記載しないでのよいのではないかと。

〇〇〇もおっしゃいましたが、判断している根拠としては議事録にはしっかり残していただくというような形が良いように思いました。

以上です。

〇〇〇 〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 ありがとうございます。

数字が幾つ幾つでという机上配布資料 4 に記載していただいたとおりでなくても、この概要だけでも書いて、実際に ADI の 0.02% に相当するので云々と書いたほうが、これはリスク評価の一番大事なところだと思うので、私は机上配布資料 4 に書いていただいた内容、数値まで書かなくて、概要でも良いから、こういう方法でやって ADI の 0.02% だったということは残すべきだと考えます。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇、いかがでしょうか。

〇〇〇 ありがとうございます。

私も評価書案の 46 ページの 28 行目から 30 行目のところにかけてを机上配布資料 4 の数字を入れた形で追記することをイメージして先ほど申し上げましたので、どこまで縮めるか。例えば評価書案の 46 ページ 28 行目の「他の食品に由来する」という辺りのところ、豚肉を摂取した場合の摂取量と JECFA の設定している ADI との比較でという辺りのところで、多少概略としての数字が入らざるを得ないところもあるかもしれませんが、短くまとめて入れていただくということに関しては同意させていただきます。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

○事務局 座長、少しよろしいでしょうか。

食品健康影響評価には概要というか、簡単に机上配布資料の内容を縮めた形で追記するという事で承知いたしました。

この試算のところをもし評価書案に残すのであれば、食品健康影響評価ではなくて、例えば 37 ページ、38 ページの豚肉等の摂取状況の後に推定摂取の試算を載せるといったことも考えられるかなと思ったのですが、その点、いかがでしょうか。

〇〇〇 38 ページの(2)にこういうものがあるので、ここのところに追記をしておいていただいて、最後のところは「ばく露量を考えると」といった、文章については考えなければいけません、皆さん、そういう形で大丈夫でしょうか。

では、そういう形にさせていただこうと思います。

ほかに特にコメント等はございますか。大丈夫ですか。

それでは、これまでの審議をもとに対象外物質「安息香酸」に係る評価をまとめたいと思います。幾つか文章を考えなくてはいけないところはあるのですが、対象外物質「安息香酸」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考えたということで、資料2をもと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します。

○事務局 承知いたしました。

本日御意見をいただいた内容について、座長に御相談しながら事務局にて内容を修正し、専門委員の皆様にご確認いただきますので、よろしく願いいたします。

それでは、少し長くなってしまっているのですが、製剤に入りたいと思います。

議事(2)「飼料添加物(安息香酸を有効成分とする飼料添加物)の食品健康影響評価について」に入ります。

事務局から説明をお願いします。

○事務局 それでは、資料3を御準備ください。

こちらは製剤の評価書です。青字の部分を中心に御説明させていただきたいと思います。

こちらの修正につきましては、先ほどの成分の評価書と合わせた修正となっておりますので、説明は簡単にさせていただきます。

10 ページを御覧ください。

残留試験についてですが、先ほどの成分と同様に、〇〇〇からの御意見を踏まえて文言を修正しております。

続いて13 ページを御覧ください。

9 行目、ベンゼン生成の可能性に関する検討ですが、成分の評価書と同様に本文と脚注の修

正を行っております。

製剤の評価書の修正につきましては以上でございます。よろしくお願いいたします。

〇〇〇 今の説明に対して御意見、コメント等はございますか。文言等の修正のみとなっているので、大丈夫でしょうか。

それでは、最後に全体を通して評価について御意見、コメントがございましたらお願いいたします。

大丈夫ですね。よろしいでしょうか。

それでは、これまでの審議をもとに本飼料添加物に係る評価を取りまとめたいと思います。これまでの審議をもとに、安息香酸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ということで、資料3をもと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、よろしくお願いいたします。

事務局は作業をお願いします。

〇事務局 承知いたしました。

評価書案について専門委員の皆様にご確認いただきたいと思いますので、引き続きよろしくお願いいたします。

〇〇〇 それでは、次の議事（3）から〇〇〇に御参加いただく予定ですので、少々時間を空けて開始したいと思います。11時25分から始めたいと思います。よろしくお願いいたします。

（休 憩）

〇〇〇 それでは、議事（3）「飼料添加物（*Trichoderma reesei* RF5427 株を利用して生産されたキシラナーゼを原体とする飼料添加物）の食品健康影響評価について」に入ります。

この議事から〇〇〇に御参加いただいております。

それでは、事務局から説明をお願いします。

〇事務局 それでは、資料4をお手元に御準備ください。

Trichoderma reesei RF5427 株を利用して生産されたキシラナーゼを原体とする飼料添加物に関する評価でございます。

黄色マーカーが評価書完成時に削除するもので、赤字がコメント照会後に修正、追記した文言となっております。

それでは、2ページ目、PDFで御覧いただいている先生方におかれましては3ページを御覧ください。

審議の経緯でございますが、昨年12月に農林水産大臣から評価要請がございまして、今回初めて調査会にて御審議いただくものでございます。

それでは、4ページ目を御覧ください。

飼料添加物の概要ですが、用途は飼料が含有している栄養成分の有効な利用の促進でございます。原体は *Trichoderma reesei* RF5427 株が生産するキシラナーゼ、略称としては AM24 キシラナーゼとなります。

原体の製造方法ですが、こちらの株を宿主としてキシラナーゼ遺伝子を導入したキシラナーゼ生産組換え体を培養し、得られた培養液をろ過して菌を除去した後濃縮して、さらにろ過して原体としたものでございます。

続いて 20 行目、賦形物質等についてですが、液状製剤及び粉末製剤の 2 種類がございまして、それぞれ記載の賦形物質を添加して製造されます。また、賦形物質についてマスキング対象としていたのですが、改めて確認いたしましたところ、こちらはマスキング対象外でございましたので、その点御了承いただけましたらと思います。

続きまして、対象飼料及び添加量でございます。5 ページを御覧ください。豚、鶏、うずらの飼料に添加して使用されまして、豚には 24,000 BXU/kg 飼料、鶏及びうずらには 8,000～24,000 で使用されます。BXU の単位につきましては脚注の 2 に記載がございました。

続きまして、使用目的及び使用状況です。キシラナーゼは、ヘミセルロースの一種であるキシランを加水分解する酵素です。キシランは飼料に非でんぷん多糖類として含まれておりまして、これにより腸管内粘度が高まり、ほかの栄養成分の消化の妨げとなることが知られております。飼料にキシラナーゼを添加することによってエネルギー効率が改善し、発育成績が向上されていることが幾つかの論文によって報告されております。

18 行目ですが、国内では別の株由来のキシラナーゼを原体とする飼料添加物が既に指定されております。今回の評価対象は従来株より生産効率が高く、耐熱性も高いとされております。

23 行目、EU における指定状況ですが、2009 年、2011 年に指定されておりました、子豚、肥育豚、肉用鶏、卵用鶏、家禽類に指定されております。

27 行目ですが、今般、AB Agri 社から指定の要請がございましたので、評価要請がなされました。

34 行目ですが、本飼料添加物については遺伝子組換え飼料添加物でございますので、そちらの安全性についても別途評価要請がなされる予定でございます。

それでは、6 ページを御覧ください。

安全性に係る知見の概要です。現在の有効成分につきましては、今申し上げたとおりです。

21 行目、(3) 賦形物質等に関する知見を御覧ください。

まず①液状製剤ですが、ソルビトール及び安息香酸ナトリウムが使用されております。ソルビトールは、通常飼料として家畜に給餌される成分で、これまで人の健康に及ぼす悪影響が確認されておらず、賦形物質等として省令に定められている成分でございます。

安息香酸ナトリウムは食品添加物として使用されている成分で、その使用基準を飼料添加物として使用したときに超えないことが確認できました。

続いて 36 行目、②の粉末製剤です。小麦粉及びひまわり油が使用されておりました、どちらも通常飼料として家畜に給餌されているが、悪影響が確認されない成分として省令に定められている成分でございます。

7 ページ 3 行目ですが、以上のことから、本飼料添加物に含まれる賦形物質等は、その使用状況及び本飼料添加物の用法・用量を考慮すると、人への健康影響は無視できる程度と考えたとしております。

続きまして、残留試験です。残留試験は実施されておりませんが、*in silico* の消化解析が実施されております。Peptide Cutter により *in silico* 解析した結果、トリプシン及びキモトリプシンによる切断部位が多数存在することが確認されました。

本キシラナーゼは対象動物の消化管内酵素により分解される可能性が高いと考えられることから、対象動物の体内に吸収され食品に残留する可能性は極めて低く、畜産物中の残留は通常無視できる程度と考えられるとしております。

続きまして、遺伝毒性に参ります。結果を 8 ページ、表 1 に示しております。こちらは *in vitro* で復帰突然変異試験、染色体異常試験、次のページに行っていただきまして小核試験が行われており、全て陰性という結果でございました。

表の記載につきまして、赤字で多く修正があるのですが、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇から御指摘をいただきまして、記載の整備を行ったものでございます。

9 ページ 14 行目ですが、*in vitro* でのそれぞれの試験の結果はいずれも全て陰性でした。

17 行目から、*in vivo* における遺伝毒性の試験を実施されていないがというところで評価の記載をしております。

こちらにつきまして、10 ページ目の 19 行目からのコメントボックスを御覧ください。コメント照会時には「AM24 キシラナーゼには遺伝毒性はないと考えた」と記載していたのですが、断定を避けて、「AM24 キシラナーゼは人にとって特段問題となる遺伝毒性を示さないと考えた」という記載にしたほうがよいかどうかとお伺いしておりました。

〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇から御意見をいただきまして、全ての先生から断定を避けた言い方のほうがよいのではないかと御意見をいただきましたので、その方向で考えておりますが、御審議いただけましたら幸いです。

それでは、こちらで一旦説明を区切らせていただきます。御審議のほど、よろしくお願いたします。

〇〇〇 今の説明について御意見、コメント等がありましたらお願いします。

コメント等をいただいているのが遺伝毒性試験のところになるのですが、〇〇〇、ここについて追加の御説明はありますでしょうか。

〇〇〇 〇〇〇です。

特段追加のコメントはありません。表中の修正もこれで結構ですし、脚注も問題ありません。

今議論となっている書きぶりですが、前回、アミラーゼでしたか。そのところも *in vivo* の試験ではないことも踏まえて、人にとって云々という書き方をしましたので、それに合わせて記載するのが適当ではないかと考えました。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇、いかがでしょうか。

〇〇〇 私もこれでよいと思います。 *vitro* の試験が全て陰性ですので、 *vivo* の試験を実施しても陰性である確率が極めて高いのですが、 *vivo* の試験がないということを考慮して、書き方としては「人にとって特段の」のほうがよいと思います。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇もそのようなことでよろしいでしょうか。

(同意の意思表示あり)

ありがとうございます。

それでは、事務局、説明を続けてください。

〇事務局 それでは、11 ページを御覧ください。

亜急性毒性試験について説明させていただきます。

ラットを用いた 13 週間亜急性毒性試験が行われております。投与量としては 0、250、500、1,000 mg/kg 体重/日となっております。

12 行目ですが、試験期間中、一般状態観察及び神経毒性スクリーニングのための詳細な行動、機能観察、体重等の測定が行われました。

こちらの書き方につきまして、事務局からコメントをお伺いしておりました。12 ページ目のコメントボックスを御覧ください。7 行目ですが、神経毒性のスクリーニングとして行われた観察について、適切な表現があれば御指摘をお願いいたしますとしておりまして、〇〇〇から「神経毒性スクリーニングのための詳細な行動、機能観察」とするのはいかがでしょうかというコメントをいただきました。ただ、こちらの観察につきましては、一般状態観察の参考のような形で行われたということも確認いただきまして、一般状態観察に含めてもよいのではないかと御意見をいただきましたので、御審議いただけましたらと思います。

それでは、11 ページにお戻りください。

17 行目ですが、投与開始 74 日後に低用量群の雌 1 匹が死亡し、90 日後に中用量群の雄 1 匹が安楽死となりましたが、高用量群で死亡例がなく、死亡動物の剖検において投与手技の過誤を示唆する所見が認められたことから、被験物質の投与による影響ではないと判断したと記載しております。

また、22 行目、一般状態についてですが、投与開始 4 週後、それから、8 週後で軟便がみられました。ただ、投与開始 12 週後には、数匹を除いて全て症状が消失しておりました。軟便については、回復傾向がみられたこと、また、〇〇〇から御指摘いただいたところなのですが、被験物質が消化管内容物に直接作用した可能性も考えられることから、毒性学的意義は高くないと考えられたとしております。

続きまして、中用量群の雄で投与開始 7、14、21 日後の体重が比較的 low、また、概ね投与初期にそのほかの群でも摂餌量が減少したという所見がございました。しかし、投与終了後の最終的な体重増加量に有意差がなく、毒性学的意義は高くないと考えられたと記載しております。

続きまして 36 行目、そのほかの結果につきましては、毒性所見はみられませんでした。

12 ページ 3 行目ですが、以上のことから、被験物質投与に起因する毒性所見がみられなかったことから、NOAEL は最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日と判断したと記載しております。

12 ページ 19 行目からのコメントボックスですが、軟便、体重低下、摂餌量減少の所見につきまして、毒性学的意義が高くないと判断して、NOAEL を最高用量としてよいのかどうか、御審議をお願いしますとしております。

〇〇〇から御意見をいただきまして、これらの所見については、投与の影響ではあるものの毒性影響ではないという御意見をいただきました。また、雄の中用量でみられた体重の低値につきましては、試験期間を通して他群より低値でしたが、投与開始から低値だったことも影響していると思いますと御指摘いただきました。

それでは、12 ページ 31 行目のその他の試験に参ります。

まず①皮膚刺激性試験ですが、ウサギを用いて液状製剤と粉末製剤について皮膚刺激性試験が行われました。液状製剤を塗布した 1 羽で軽微な紅斑が認められましたが、48 時間後には消失しておりました。粉末製剤では全羽で反応はみられませんでした。以上の結果から、本キシラナーゼは皮膚刺激性を有さないと考えられたとしております。

続いて②眼刺激性試験ですが、ウサギを用いて液状製剤にて刺激性試験が行われました。いずれの個体においても全ての時点で反応がみられなかったことから、眼刺激性を有さないと考えられたと記載しております。

続きまして、③皮膚感作性試験です。マウスを用いて液状製剤にて皮膚感作性試験が行われました。26 行目から結果ですが、一般状態について異常は認められず、また、全ての濃度処置群の刺激指数について、陽性の判定基準とされる 3 未満であったことから、本キシラナーゼは皮膚感作性を有さないと考えられたとしております。

それでは、一旦ここで説明を区切らせていただきますので、御審議のほど、よろしく願いいたします。

〇〇〇 今の説明について御意見、コメント等はございますか。

まずは、亜急性毒性試験のところの軟便、体重低下、摂餌量減少の毒性学的意義について皆さんと審議したいと思います。軟便、低体重については回復しているということもありますし、それから、〇〇〇の御指摘のように、低くなっているところの群がもともと低かったというようなこともあるということで、ここに書いてあるとおり、投与の影響であるが毒性影響ではないという形かと思うのですが、皆さんどうでしょうか。

それでは、ここはこのように。

その他の試験については、皮膚刺激性試験、眼刺激性試験、皮膚感作性試験がありますが、これについて特に御意見はございますか。

〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 ありがとうございます。〇〇〇です。

細かいことなのですが、例えば 12 ページの 34 行目のところ、ここは「雌 3 匹」と「匹」になっているのですが、その次の 39 行目は「1 羽」になっていて、13 ページの 1 行目は「全羽」となっています。一方、13 ページの 6 行目からの眼刺激性試験では、同じウサギなのですが、

8行目で「雌2匹」となっていますので、「匹」にするのか「羽」にするのか、決めごとだと思いますので、適切なほうを選択して整合していただければと思います。

それが一点と、2点目は、12ページの35行目、36行目に単位で「以上」とついています。同様に13ページの眼刺激性試験のところも40万BXU/g以上と「以上」がついています。ところが、それ以外の例えば③の皮膚観察性試験は「以上」はないのです。考えますと、「以上」はなくても良いのではないかなと思いました。

記載整備に関することですが、以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

匹数、頭数のところに関しては、事務局のほうで調べて修正してください。

それから、もう一つのこれこれ単位以上かそうでないかというところなのですが、これも調べていただいて、単位を検定する方法によって「以上」になっているなんていうことが時々ありますから、それがどうか。その上で削除するかどうかということを決めてもらおうと思います。

〇〇〇、これでよろしいでしょうか。

〇〇〇 了解です。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇事務局 御指摘ありがとうございました。

ウサギの数につきましては「匹」で統一していることが確認できましたので、本評価書につきましても「匹」で書かせていただきたいと思います。

また、単位の「以上」についてなのですが、企業からの提出資料中におきまして、製剤の規格として、この液状製剤ではキシラナーゼ活性が幾つ以上だというような記載があって、それに基づいて書かせていただいているところなので、「以上」と書くことで検討したいと思いますが、改めて確認の上、記載を修正したいと思います。ありがとうございます。

〇〇〇 ということよろしいでしょうか。

それともう一つ、神経毒性のスクリーニングのところの詳細機能観察というところなのですが、これについては、原典を見てもみたら、神経毒性スクリーニングのために本当にすごく詳細に様々なことを調べているのですが、そういう形だったので、こういう書き方が良いかなと思いました。

ただ、その後のところなのですが、この詳細な検討というのは亜急性毒性として普通調べる項目よりも非常にたくさんものを調べていて、ですが、これが調べているグループというか試験をする人も、それから、行う時期もほかの一般的な観察と一緒にしないという別グループがやっているような形の試験なのです。したがって、一般観察しましたというだけにしてしまっても良いのかなと思ってこのように書いたのですが、ただし、せっかくそのような試験は行われていて、その結果、安全性側であるのですが、特段の問題は起きていないということも分かっているということですので、私、ここには書きましたが、一応記述は入れていただいたら良いと思っています。

それから、11ページの最後の行のところでもまた詳細機能観察となってしまうので、そ

こは直していただく予定です。

以上ですが、特にコメント等はございますか。大丈夫でしょうか。

〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 農薬のほうでもこういった検査をするときがあって、その文言と合わせたほうが良いのかなと実は思いました。神経毒性スクリーニングという言葉は非常に分かりやすく良いのですが、一方で、行動検査はさらに詳細なY迷路や水迷路など様々ありますので、通常の毒性試験ではやらないかもしれませんが、言葉の確認は農薬のほうとも合わせても良いのかなと思いましたが、いかがでしょうか。

〇〇〇 ありがとうございます。

この点、確認した上で文章を決めていきたいと思えます。ありがとうございました。

ほかはありますでしょうか。

よろしければ、続いて事務局から説明をお願いします。

○事務局 それでは、13 ページ 31 行目から対象動物における安全性試験について説明させていただきます。

まず(1)豚の耐容性試験です。子豚に本キシラナーゼを41日間又は40日間混餌投与した試験でございます。投与量としましては、推奨添加量の24,000、20倍の480,000となっております。こちらは本試験と再試験があるのですが、本試験において食べこぼしが多く、死亡率が高かったことから、同じ条件で再試験が行われておりました。

次のページに行っていただきます。

3行目ですが、死亡動物について、その原因が確かめられておまして、本試験では肺炎や大腸菌症等、また、こちらに書けていないのですが、貧血等により死亡がみられておりました。再試験でも肺炎や大腸菌症により死亡がみられておりました。

8行目ですが、飼料摂取量と飼料要求率について、本試験では食べこぼしが原因となって被験物質投与群で高いという結果でした。再試験では対照群との有意差はございませんでした。

12行目、血液学的検査・血液生化学的検査及び剖検は本試験でのみ実施されておりました。赤血球数及び白血球数が高用量投与群で通常量投与群より有意に高い結果がございましたが、対照群との有意差はございませんでした。また、AST及びALTが投与群で対照群と比較して有意に低いという結果がございましたが、基準範囲内でした。剖検では、全ての群で胃粘膜のわずかなうっ血がみられましたが、投与による影響ではないと考えられたとしております。

以上の結果から、本飼料添加物の豚への最大推奨添加量の20倍量までの添加について、豚に対する安全性に問題はないと判断したと記載しております。

23行目のコメントボックスですが、本試験では死亡率が高く食べこぼしがあり、また再試験では血液学的検査等が行われておりません。それぞれの試験で不十分な点があると考えられますが、総合的に判断して、安全性については問題ないと考えてよろしいかどうか御審議いただければと思います。

続きまして、(2)鶏の耐容性試験に参ります。

①肉用鶏について、35日間混餌投与されました。最大推奨添加量の24,000と10倍の240,000

を投与して試験が行われました。試験期間を通した死亡率、飼料摂取量及び試験終了時の生体重に有意差はございませんでした。高用量投与群でほかの群と比較して体重増加量が高く、飼料要求率が低いという結果が得られました。また、試験終了時の体重及び腹部脂肪量が有意に高いという結果が得られました。

以上の結果から、本飼料添加物の鶏への最大推奨添加量の 10 倍量までの添加について、肉用鶏に対する安全性に問題はないと判断したとしております。

続きまして、②卵用鶏に参ります。168 日間、最大推奨添加量の半量の 12,000 と最大収集添加量の 100 倍の 2,400,000 を投与した試験でございます。

14 行目ですが、試験期間を通した死亡率、体重増加量、卵重量に対する飼料要求率、産卵率、卵重量に有意差はございませんでした。高用量投与群でほかの群と比較して飼料摂取量がわずかに低下していたのですが、差は 1 日当たり 3～4 g でございます、被験物質投与による悪影響ではないと考えられたとしております。

この点について、24 行目、コメントボックスに記載しているのですが、飼料摂取量の低下についてわずかな低下であり、また、体重増加量や卵重量、それから、卵重量に対する飼料要求率に有意差がなかったことから、悪影響ではないと考えられたと記載できないかということで、御確認をお願いできればと思います。また、今、本文中には体重増加量等の話について書いていないのですが、もしこちらで問題ないということであれば記載させていただきたいと考えております。

それでは、20 行目、結論ですが、本飼料添加物は鶏への最大推奨添加量の 100 倍量までの添加について、卵用鶏に対する安全性に問題はないと判断したと記載いたしました。

続きまして 30 行目、(3) に参ります。うずらの耐容性試験は実施されておりましたが、本飼料添加物とは異なるキシラナーゼ製剤を用いた飼養試験が実施されておまして、次の項目の表に追記させていただきました。また、キシラナーゼの作用を踏まえて、飼養試験の結果で悪影響がみられなかったことを踏まえると、本飼料添加物については、肉用鶏及び卵用鶏の耐容性試験において安全性に懸念はないと判断した結果を外挿し、うずらに対する安全性に問題はないと考えられたとできないかということで記載をしております。

16 ページのコメントボックスですが、事前にこの点についてお伺いしておまして、〇〇〇より別のキシラナーゼ製剤に関する論文を評価書案中に記載できるのではないかと御意見をいただいたところでございます。先ほどのうずらに関する評価につきましても、〇〇〇の御指摘を踏まえまして修正しているところです。

それでは、続いて対象動物における飼養試験です。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おまして、次のページからの表 2 に記載しております。いずれの試験においても、推奨添加量で対象動物に混餌投与した場合に、投与に起因した悪影響は報告されておませんでした。

18 ページ目、表の一番下に先ほど御説明いたしましたうずらにおける試験の結果を記載しております。こちらは参考資料としておまして、その根拠としましては、脚注に記載のとおり、本飼料添加物とは異なるキシラナーゼを投与した試験でございますので、参考資料としてお

ります。

それでは、説明を一旦区切らせていただきます。御審議のほど、よろしく願いいたします。

〇〇〇 それでは、対象動物における安全性試験以降のところでは御意見、コメント等はございますか。

まずは、豚の耐容性試験のところでは2つに分けていて、一回試験をしたところ、食べこぼしが多いのと、それから、少し古いからでしょうか。様々な病気で死んでしまっているということがあって、再試験をしているのですが、ただ、再試験のほうでは、それも調べてみましたが、食べこぼしはたしかなくなっているのですが、血液検査等の詳細な検査はしていないということで、不備と言えば不備になっているのですが、両方を合わせるという形で全体として安全性を評価するという形で記載がされていますが、これでよろしいでしょうか。

それでは、ここはこのように記載するというところで、それから、鶏の耐容性試験のところについては、飼料摂取量の有意な低下が毒性影響ではないかということですが、ここにありますように、体重増加量や卵重量が変わらない。それから、飼料要求率が増えるというようなこともないということで、被験物質投与による悪影響ではないと考えられたという記載になっていますが、これで大丈夫でしょうか。

それでは、ここはこういう形で記載することとします。

それから、うずらなのですが、耐容性試験はしてなくて、鶏の結果から安全だろう、問題はないだろうというのはさすがに飛び過ぎているかなということがありまして、調べたところ、キシラナーゼ自体の飼養試験はされていたので、その試験については後ほどのところに参考資料として入れています。こういうものがあってキシラナーゼの作用とこの飼養試験で良い結果が出ていてということと、鶏の結果と合わせて問題がないだろうという形にしたいと思うのですが、これでよろしいでしょうか。

それでは、ここもこのような書きぶりにしたいと思います。

それで、飼養試験については表になっていますが、先ほどのうずらに関しては、同じ *Trichoderma reesei* なのですが株が違って、*reesei* なので多分別の遺伝子組換えなのではないかと思いますが、物が違いますから参考資料という形で入れ込んであります。よろしいでしょうか。

それでは、続いて事務局から説明をお願いします。

〇事務局 時間が迫ってきてしまったのですが、ただ、残すところ、国際機関等における評価と食品健康影響評価で、もしお時間が許せば。

〇〇〇 それでは、食品健康影響評価の前のところまでお願いします。

〇事務局 かしこまりました。

それでは、国際機関等における評価について説明させていただきます。18 ページ目でございます。

まず、欧州における評価ですが、EFSA は 2008 年及び 2009 年に本飼料添加物を評価しておりまして、子豚、肉用鶏及び七面鳥に対して安全であるとされました。また、飼料添加物として使用する場合、消費者の安全性に関する懸念はないと評価されました。これを踏まえて、EU

において子豚、肉用鶏、七面鳥を対象とする飼料添加物に指定されております。

2011年に対象動物拡大の申請がございまして、19ページ目、本飼料添加物は卵用鶏に対しても安全であると評価されました。また、うずらを含めた家禽類の安全性については、卵用鶏における結果を外挿できるとされました。さらに、子豚における安全性評価を踏まえて、子豚が最も感受性が高いと考えられることから、肥育豚においても安全であると評価されました。これを踏まえて、2011年、EUにおいて、卵用鶏及び家禽類及び肥育豚を対象とする飼料添加物に指定されております。

2018年、有効性の観点からですが、卵用鶏及び肥育豚における最小添加量の引き下げの要望が申請者からありまして、これを踏まえて最小添加量が変更されております。

15行目からですが、2019年、2021年、それから、19行目、2024年にそれぞれの指定に関して更新に際する評価が行われまして、既評価と同様、対象動物や消費者にとって安全であると結論づけられております。

24行目、その他諸外国における状況ですが、2020年時点において57か国で使用されております。

国際機関等における評価については以上です。よろしくお願いいたします。

〇〇〇 それでは、今の説明について御意見、コメント等はございますか。よろしいでしょうか。

それでは、最後、食品健康影響評価が残っているのですが、時間が過ぎておりますので、これ以降につきましては次回以降の調査会で審議することといたしたいと思っております。

事務局は引き続き作業をお願いいたします。

〇事務局 承知いたしました。

〇〇〇 本日の議事は全て終了いたしました。事務局から何かございますか。

〇事務局 いえ、ございません。

次回の調査会は、調整でき次第、改めて御連絡さしあげますので、どうぞよろしくお願いいたします。

〇〇〇 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。