

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

第 209 回議事録

1. 日時 令和 7 年 7 月 16 日（水） 9:59～11:52

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) 飼料添加物（たん白質の加水分解により製造された L-イソロイシンを原体とする飼料添加物）の食品健康影響評価について
- (2) 対象外物質（L-カルニチン）の食品健康影響評価について
- (3) 飼料添加物（L-カルニチン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
- (4) その他

4. 出席者

（専門委員）

山中専門委員、赤沼専門委員、新井専門委員、今井専門委員、植田専門委員、大山専門委員、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

（専門委員）

小林専門参考人

（食品安全委員会委員）

山本委員長、浅野委員

（事務局）

中事務局長、前間事務局次長、古田評価第二課長、蟹江調整官、小倉評価専門官、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 7 月 16 日現在）

資料 2 （案）飼料添加物評価書「たん白質の加水分解により製造された L-イソロイシンを原体とする飼料添加物」

資料 3 （案）対象外物質評価書「L-カルニチン」

資料 4 （案）飼料添加物評価書「L-カルニチンを有効成分とする飼料添加物」

参考資料 1 飼料添加物評価書「*Corynebacterium glutamicum* KCCM 80189 株により生産された L-イソロイシンを有効成分とする飼料添加物」

6. 議事内容

〇〇〇 それでは、定刻より少し早いですが、ただいまより第 209 回肥料・飼料等専門調査会を開催いたします。

本日は、〇〇〇が御欠席で、また、〇〇〇及び〇〇〇も急遽御欠席となりましたため、10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（1）、（2）に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。

〇事務局 議事の確認に先立ちまして、先般、事務局の人事異動がございましたので、御報告いたします。

事務局次長でありました〇〇〇が異動しまして、7月1日付で後任として〇〇〇が着任しております。

一言御挨拶させていただきます。

〇事務局 委員の先生方、御無沙汰しております。1年前まで二課でお世話になっていた〇〇〇でございますが、再び事務局で勤務の機会をいただきましたので、引き続きよろしく願いいたします。

〇事務局 また、評価第一課評価調整官であった〇〇〇が異動しまして、7月8日付で後任として〇〇〇が着任しております。

一言御挨拶させていただきます。

〇事務局 〇〇〇と申します。よろしく願いいたします。

〇事務局 それでは、お手元に資料を御準備ください。

本日の議事は「飼料添加物（たん白質の加水分解により製造された L-イソロイシンを原体とする飼料添加物）の食品健康影響評価について」、「対象外物質（L-カルニチン）の食品健康影響評価について」、「飼料添加物（L-カルニチン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」及び「その他」でございます。

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っていただくか、青い同意カードをカメラに向けていただきますようお願いいたします。

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ますようお願い申し上げます。

次に、資料の確認でございます。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から2、また、机上配布資料1から4でございます。

資料の送付に当たっては、シェアポイントの活用に御協力いただき、ありがとうございます。

た。

資料の不足等はありませんか。

ありがとうございます。

議事、資料等の確認は以上でございます。

また、会場の皆様に御連絡です。お手元で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等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御返送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でした。

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す。

それでは、議事(1)「飼料添加物(たん白質の加水分解により製造されたL-イソロイシン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。

事務局から説明をお願いします。

○事務局 それでは、議事について説明をさせていただきます。

お手元に資料2、参考資料1、机上配布資料1を御準備いただけますでしょうか。

それでは、資料2に沿って説明を始めさせていただきます。

こちらは前回からの継続審議となっております。

表紙に記載しておりますが、赤字で記載している部分につきましては、今回のコメント照会より前に修正した部分でございます。青字で記載している部分につきましては、今回のコメント照会後に追記修正した内容でございます。

それでは、今回御審議いただきたいところから説明させていただきます。

11ページをお開きください。

前回、遺伝毒性試験まで御審議いただきましたので、急性毒性試験以降について説明をさせていただきます。

5行目、急性毒性試験ですが、本飼料添加物を用いた急性毒性試験は実施されておませんが、異なる方法によって製造されたL-イソロイシンを用いた急性毒性試験が行われております。

こちら、最初は経口の試験を2つ、吸入の試験を1つ書いておりましたが、〇〇〇から吸入の試験は不要ではないかと御意見をいただきました。本日、〇〇〇は御欠席なのですが、御意見を紹介させていただきますと、なぜ吸入の試験の結果を記載しているかが説明できることがベストではないかと御意見をいただいております。例えば経口の試験の結果の信頼性が良くないが、信頼性がある吸入試験がある場合などにサポートデータの吸入試験の結果を載せるな

どといった理由づけがあつて記載をするものではないかと御意見をいただきました。

今回、経口の試験は OECD テストガイドラインに沿って実施されておりました、信頼性も高いと考えられるということで、特段吸入の試験を記載することは不要ではないかという御意見だったのですが、ただ、載せておいて何ら支障があるものではないので、最終的には座長に一任しますということで御意見を承っております。

また、先日、〇〇〇からは、吸入の試験の結果につきましても L-イソロイシンの毒性に関する情報として載せておいても良いのではないかと御意見をいただきましたので、吸入の試験の記載の可否につきましては御審議いただけましたらと思います。

続きまして、亜急性毒性試験に参ります。亜急性毒性試験につきましても、本飼料添加物を用いた試験は実施されておりませんが、異なるイソロイシンを用いた試験が実施されておらず。

(1) ラットの 13 週間亜急性毒性試験でございます。

結果でございますが、20 行目、試験期間を通して死亡例はなく、健康状態、体重及び摂餌量に投与に関連する影響はみられませんでした。

なお、こちらは青字で悪影響の「悪」を消しておりますが、事務局で確認いたしまして、良い影響も悪い影響もどちらもみられなかった検査項目に関しましては、単に影響はみられなかったと記載をしております。

22 行目ですが、試験者らは、5%飼料以上の投与群で尿 pH、尿量及び血清電解質に変動がみられ、腎臓の相対重量がわずかに増加したと報告しておりました。しかし、腎障害に関連するパラメータが対照群と同等であり、病理組織学的変化がみられなかったことから、これらの変動は尿量の増加に起因すると推察されておりました。

また、次のページにまたがりませんが、5%飼料以上の投与群の雄で ALP が上昇しましたが、関連するほかの血液生化学的値や病理組織学的変化はみられず、毒性学的意義は乏しいと考えられました。

この文章につきまして、〇〇〇より修文を承っております。

結論につきましては、参考資料でございますので、調査会としての結論ではなく、試験者らによる結論を記載しております。試験者らは、本試験における L-イソロイシンの NOEL を 2.5% 飼料としておりました。

続きまして、(2) ラットの 13 週間亜急性毒性試験に参ります。

こちらの試験につきまして、配付した資料からさらに追加で修正の提案をさせていただきたく、机上配布資料 1 を御覧いただけますでしょうか。

机上配布資料 1 の 1 ページ目でございます。

追加の修正提案内容につきましては緑字で記載しております。投与量につきまして、%飼料でのみ記載をしておりましたが、改めて原著を見直しましたところ、mg/kg 体重/日での記載がございましたので、その数値を記載することではどうかと考えております。

結果についてですが、試験期間を通して死亡例はなく、健康状態、体重、摂餌量、摂水量、眼科的検査、血液学的検査、病理学的検査及び病理組織学的検査において、投与に関連する影

響はみられませんでした。

尿検査において、投与5週では2.5%飼料以上の投与群で尿たん白質の増加傾向がみられましたが、対照群における変動の範囲内でした。投与13週では5%飼料投与群でNa、K及びClの尿中排泄量が対照群と比較して有意に低いという結果でございました。

血液科学的検査において、投与13週では、2.5%飼料投与群の雄でトロンボプラスチン時間が低下、5.0%飼料投与群の雌でAST及びALTが増加しましたが回復期間終了後にはみられませんでした。

試験者らの結論といたしまして、L-イソロイシンのNOAELは2.5%飼料とされました。こちらは同じくmg/kg体重/日での数値も記載しておりまして、もともと一の位までの記載となっておりますが、改めて原著を見直しましたところ、小数点第1位まで記載がございましたので、緑字で修正をしております。

それでは、評価書案、資料2にお戻りください。

12ページ目、(3)のラットの90日間亜急性毒性試験に参ります。ラットに90日間混餌投与した試験でございまして、結果といたしましては、31行目、高用量投与群において、雄では赤血球数及びヘモグロビンの増加、雌では血小板数の低下及び発情周期の長期化がみられました。

こちらの試験はEFSAの評価書に記載されていたものでございまして、EFSAの結論といたしましては、観察された所見の毒性学的意義には疑問があるとしながら、本試験におけるL-イソロイシンのNOAELを10,000 mg/kg 飼料(600 mg/kg 体重/日)としておりました。

こちらは1点補足がございまして、31行目、「高用量投与群」につきましては、EFSAの評価書において具体的な投与量が書いておりませんでした。ただ、NOAELが10,000とされていることから、こちらの用量につきましては50,000と考えられると思います。

この点につきまして脚注をつけたほうが良いのではないかと事前に〇〇〇より御意見をいただきまして、机上配布資料1の2ページ目を御覧ください。

高用量投与群の右側に脚注10を緑字でつけております。脚注といたしまして、「明記されていないが、50,000 mg/kg 飼料(3,000 mg/kg 体重/日)と考えられる。」と記載してはどうかということで提案させていただいております。

それでは、評価書案、資料2にお戻りください。

13ページを御覧いただけますでしょうか。

慢性毒性・発がん性試験に参ります。こちらにも本飼料添加物を用いた試験は実施されておりますが、異なるL-イソロイシンを用いた試験が実施されております。

ラットを用いた104週間慢性毒性・発がん性試験でございまして、9行目からそれぞれの群における雄及び雌の生存率を記載しております。

行ったり来たりして申し訳ないのですが、こちらにつきましても机上配布資料1において修正の提案をさせていただいておりますので、机上配布資料1の3ページ目を御覧いただけますでしょうか。

結果の記載についてですが、試験終了時の投与群の体重は対照群に比べ高値でありましたが、

摂餌量に差はみられず、尿検査及び血液学的検査において投与に起因する影響はみられませんでしたが、こちらは緑字で「血液生化学的検査においては差がみられたが、そのほとんどは最高用量の雌雄一方に限られていた。」と記載しております。

この点につきまして、改めて原著を見直したところ、血液生化学的検査に関する記載がございましたので、緑字で追記の提案をさせていただくものでございます。

50,000 mg/kg 飼料投与群の雄で腎臓の相対重量が増加し、精巣の相対重量が低下したという結果でした。腎臓では組織学的変化はみられませんでした。精巣では萎縮がみられました。

〇〇〇より追記の御提案をいただきまして、病理組織学的検査の結果、いずれの臓器・組織においても発がん性は認められませんでした。

EFSA は本試験における NOAEL を 924.7 mg/kg 体重/日としております。

また、EFSA の評価書においてこの NOAEL の%飼料での投与量の記載がなかったのですが、結果の記載を踏まえると 50,000 mg/kg 飼料と考えられます。

それでは、評価書案、資料 2 にお戻りください。

20 行目、生殖発生毒性試験に参ります。こちらにつきましても本飼料添加物を用いた試験は実施されておりましたが、異なるイソロイシンを用いた試験の結果を示しております。

ラットを用いた 1 世代繁殖試験でございます。ラットに交配前 14 日～分娩後 21 日に混餌投与した試験でございます。

33 行目、結果ですが、最高用量投与群では、他群に比べ発育不良児数が有意に多くみられました。試験者らは、体重に差がなかったことから、投与による影響とはしませんでした。EFSA は完全に耐量があるとは考えられないといたしました。こちらの文章の表現につきまして〇〇〇から御意見をいただき、赤字のとおり修正をしております。

続きまして 14 ページ目、ラットの発生毒性試験に参ります。ラットに妊娠 0～21 日に混餌投与した試験でございます。

結果ですが、最高用量投与群で摂餌量の低下がみられましたが、体重に差はなく、試験期間を通して投与に起因する影響はみられませんでした。

それでは、13 行目、各種毒性試験のまとめに入ります。毒性試験につきまして、全て本飼料添加物を用いた試験ではなく、参考資料となってしまいましたが、まとめといたしまして調査会としての結論を記載することを提案させていただきます。

14 行目ですが、本飼料添加物を用いた急性毒性試験、亜急性毒性試験、慢性毒性・発がん性試験及び生殖発生毒性試験は実施されておませんが、他の方法により製造された L-イソロイシンについては複数の報告がございます。

続いての記載につきましても、机上配布資料 1 の 4 ページ目で修正を緑字でしておりますので、机上配布資料 1 の 4 ページ目を御覧いただけますでしょうか。

2 段落目からでございます。「各種毒性試験では、5.0%飼料以上の高用量投与群においてのみ毒性学的意義があると考えられる影響がみられたと報告されており、有効成分である L-イソロイシンの毒性は極めて低いと考えられた。」と修文しております。

こちら、まず「毒性は極めて低い」ということで、もともとは単に「毒性は低い」と書いて

いたのですが、既存のL-イソロイシンの評価書において「極めて低い」という表現がございまして、今回のL-イソロイシンであえて「極めて」を落とす必要はないのではないかとことから、「極めて」という文言を足しております。

また、高用量投与群においてのみ毒性学的意義があると考えられる影響がみられた」という点につきましては、なぜ毒性が低いと考えたのかという根拠が少し不足しておりましたので、高用量投与群のみにおいて影響がみられたということを追記させていただきました。

続きまして、L-イソロイシンは多くの生物にとっての必須アミノ酸として、飼料中や食物中に広く存在するほか、食品添加物としても使用されており、動物及び人において食経験が十分にございます。また、飼料添加物として適切に使用される限りにおいては、食品中の残留は無視できる程度と考えられます。

このことから、肥料・飼料等専門調査会は、有効成分であるL-イソロイシンは、飼料添加物として適切に使用される限りにおいては、投与による毒性影響を生じないと考えたと記載いたしました。

資料2、評価書案にお戻りください。

30行目からコメントボックスをつけております。毒性試験は全て参考資料となりましたが、記載した試験は既に食品安全委員会で評価をしております *Corynebacterium glutamicum* KCCM80189株により生産されたL-イソロイシンと同じでございます。既評価のL-イソロイシンの評価書は、参考資料1につけています。

既評価におきましても、評価対象と同様の方法で製造されたL-イソロイシンの試験結果は提出されず、全ての試験が参考資料となったのですが、15ページ目に行っていたございまして、3つのポツで記載されているような内容が評価書に記載されておりました。

今回、既評価のL-イソロイシンの評価書で記載されていた内容を参考にしつつ、各種毒性試験のまとめとして記載いたしましたので、記載の内容について御確認いただけましたらと思います。

また、当初の記載案といたしましては、これまでに生殖発生毒性を示す報告はないと記載していたのですが、〇〇〇より御意見をいただきまして、発情周期の長期化や慢毒・発がんにおける精巣重量低下、生殖毒性試験における発育不良児の増加などが記載されているので、そのように結論するのは適切ではないと御意見をいただきましたので、こちらの記載は削っております。

また、最後の結論ですが、「投与による毒性影響を生じない」と表現してございまして、こちらは別の評価書との統一の観点から表現を修正させていただいております。

それでは、事務局からの説明は以上とさせていただきます。御審議のほど、よろしく願いいたします。

〇〇〇 それでは、今の説明について御意見、コメント等はございますか。

急性毒性からなのですが、最初に急性毒性の経口投与以外の吸入毒性についての記載を削除するかどうかというところなのですが、〇〇〇からいただいた御意見のように、これは食品安全のための審議ですので、経口の以外の必要があるかどうかということになるわけです。また、

御説明のように、経口の毒性評価のやり方として疑義があるようなときには様々なものと比べる必要があるという御意見で、それは本当にそうだとは思いますが、ほかの評価書などと比較した場合にも、一応ほかの経路のものが入っていることは多々ありまして、というのは、要するに経口との比較ということ、経口でない場合ととても差があるかどうかという辺りのことが分かりやすくなるのではないかと思って、私としては残したほうが良いのではないかと考えました。

これを残してもよろしいでしょうか。御意見があるようでしたら。

それでは、この記述は残すということにしたいと思います。

それから、次ですが、急性毒性で、これは机上配布資料1と比べながらの話になってくるのですが、まず(1)の13週のほうについては、記述の変更が幾つかありますが、これについて特に御意見はございますか。

それでは、次のところで、やはり13週のラットですが、これについては配布資料で、%表示だけだったのですが、原文の中で見つかったということで、mg/kg 体重を追加するという提案がありましたが、これについてはよろしいでしょうか。

それでは、ここは追加させていただきます。

それから、次に(3)90日間亜急性毒性試験です。これについては、一つは、〇〇〇から回復期間のところは削除するというのが出ていまして、少し戻りますが、(2)のほうですと回復期間終了後にはというような記述があるのですが、(3)のほうには回復期間に関する記述がないというような辺りで削除ということになったかなと思うのですが、〇〇〇、いかがですか。

〇〇〇 (2)のほうでは確かに回復期間についての言及がありましたが、(3)の原文には回復期間の設定がないようでしたので、確認しておりますので、削除をお願いします。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

皆様、それでよろしいでしょうか。

それと、この試験については、31行目で高用量投与群についてというのがあるのですが、これはどれのことだかが分からないと。それで、推測ですが、50,000 mg/kg 飼料に当たるのだらうということが分かるので、これは脚注をしてもらおうと考えましたが、これについてはいかがでしょうか。

よろしいでしょうか。

それでは、次に進みます。次は慢性毒性・発がん性試験ですが、これについてはやはり机上配布資料で血液生化学的検査についての記述を追加するということ、それから、〇〇〇からの御意見ですが、病理組織学的検査の結果で発がん性は認められなかったと。これはもちろん慢性毒性・発がん性試験ですので、結論としてそれが入っているほうが良いと思いますが、この2つの追加について特に御意見はあるでしょうか。

よろしいでしょうか。それでは、このように修正させていただきます。

それで、次が生殖発生毒性試験です。ここはほぼ修文のみということになるかと思います。

が、特に御意見はございますか。

〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 〇〇〇です。

(1)の1世代繁殖試験で、33行目から36行目にかけて試験者の解釈とEFSAの解釈が少し違うようなところがありまして、36行目で「生殖周期において十分な耐性があるとはいえないとした」という文は修文をしたほうが良いのではないかと事務局と話し合いました。それで、EFSAの文をそのまま直訳するとこの36行目のような文章になるのですが、最高用量においては、試験者は影響がないだろうと言い切っているような感じはあるのですが、EFSAはそうではなくて、最高用量では何かしら影響があるかもしれないという可能性を残したような形で解釈しています。結構苦しかったのですが、「完全に耐性があるとは考えられないとした」と文言を変えたのですが、この文言が妥当かどうかというところで、委員の皆様方で御検討いただけるとありがたいと思っています。この部分は少し自信がないので、〇〇〇にもどのようなお考えになさるかということも含めて、座長の先生と専門委員の皆様方に御意見をいただきたいと思っております。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

この「耐性がある」という言葉は確かに不慣れな感じもするのですが、〇〇〇、いかがでしょうか。

〇〇〇 確かに少しこなれない表現ではありますが、最高用量に関して無毒性量とは言えないというような意味の含みがある言葉なのかなと感じました。何か良い言葉があればと思うのですが、今思いつかないので、どなたか良い表現があればと思います。申し訳ありません。

〇〇〇 〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 補足しますと、なかなかどういうふうに書いたら良いかというところで難しいと言いましたが、完全に耐性があるとは考えられないとしたというこの根拠としましては、いわゆるがん原性試験の中で最大耐量という言葉があって、わずかな毒性作用が現れることが予想される用量というところで、最大耐量があるという文言があるというところで、そこを参考に書いたのは書いたのですが、これは結構苦しかったのですが、そういうことで書いたは書いたという事情がございます。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

ここの部分は文章として読むと非常によく分かるので、基本的にこれで大丈夫だとは思いますが、もしもっと良い表現があるようならということで、一応審議後でも良い表現があればということで、皆さんからも表現を考えていただければと思います。基本的にこれで意味は十分通じると思います。

よろしいでしょうか。

それでは、次に進みますが、発生毒性については次の試験についても修文のみということですが、大丈夫でしょうか。

では、これらの各種毒性試験のまとめというところですか。このところが、イソロイシンに関して全て参考資料なのです。ですが、ここに書いてあるようなことで、ごく高用量であれば毒性的意義が出てくるものもあるが、基本的に極めて毒性が低いということで、食経験もあるというようなことから、適切に使用される限りにおいて毒性影響は生じないというような結論になるかと思うのですが、それと、これも机上配布資料ですが、4ページです。この「ごく高用量では」という辺りの表現について、「5.0%飼料以上の高用量投与群においてのみ毒性学的意義があると考えられる影響がみられたと報告されており」というような書き方で、これは参考資料であることを補強するというような書き方になっているかと思いますが、これでよろしいでしょうか。御意見はございますか。

それでは、この記述は配布資料にあるように修正するというご意見でしょうか。

それと、1か所ですが、〇〇〇からの御修正でこれまでに生殖発生毒性を示す報告はないということで、コメントボックスの中にあることで説明は十分かとは思いますが、〇〇〇、何か追加のコメントがございましたらお願いします。

〇〇〇 〇〇〇です。

特に追加はございません。コメントボックスの中で読み取っていただければと思っています。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、この毒性試験のまとめはこのような修正ということで行きたいと思っています。

それでは、事務局から続きの説明をお願いいたします。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 次に進みそうところで申し訳ありません。

先ほどの1世代繁殖試験の文章について、後ほどでもという話があったので、少しだけ現時点で触れさせていただければと思ったのですが、よろしいでしょうか。

〇〇〇 お願いいたします。

〇〇〇 この4行にわたる文章ですかね。すごく細かいことなのですが、冒頭で最高用量投与群ではというのをほかの試験と考え合わせると、これはたくさん群があるので、「最高用量群では」と「投与」を取っても良いかなと思ったのが一つあったのですが、もう一つ、先ほど議論になったところで、〇〇〇が修文をされた根拠というのが試験実施者とEFSAとの意見の相違が少しあるのがポイントで、修文された内容は2つ変更があると思っています、一つは「生殖周期において」というところを削除されたということと、〇〇〇からの御説明で耐量というのは発がん性試験などのときに最大耐量という言葉を使うからということだったのですが、具体的に書かずに、内容としては完全に影響がなかったとは言えないという意味合いでよろしいのですよね。

〇〇〇 〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 また補足ですが、ここを本当にどういうふうを書くかというところで、EFSAの文章以外に細かいデータを見ないと本当に細かいところまで分からないというところで、事務局に問い合わせましたところ、事務局でも細かいデータは入手できないとおっしゃってくださって

いましたので、やはり EFSA の本当に短い英文の中から読み取るということしかできないというところで、〇〇〇がおっしゃいましたように、少しだけ読み上げますと、EFSA の文章では「the highest dose in this study could not be considered to be fully tolerated during the reproductive cycle.」と書いています。したがって、何らかの影響がないということはまさにそのとおりで、低い体重の子供が有意に多いのはそうなのですが、結局、それをすり抜けた子供の体重とならしてしまうと有意差はなかったというところで、やはりデータを見ないと分からないというところで、どういうふうを書くか。非常に影響はありそうなのだけれども、全く影響がないとは言えないというデータがない中で言わなくてはいけないというところの難しさがあって、私の個人の考えとしましても、EFSA のほうに考えは近いと思っているところで、苦しい表現といいますか、事務局ともそこは相談したのですが、そういう情報、データが少ない中での表現でこのような形になったという状況ですが、事務局、その理解でよろしかったですよね。

○事務局 〇〇〇と事前にやり取りさせていただいて、今御説明いただいた内容で承っております。

〇〇〇 よく分かりました。ありがとうございます。

それで、少し思いましたのは、発がん性試験の最大耐量という言葉と少しスライドさせてと。あともう一つは、原文で **tolerated** という言葉が使われているので、やはり耐量という言葉が出てきそうな背景はよく理解できたのですが、発がん性試験のときの最大耐量は少し意味合いが違うといいますか、1年半あるいは2年間にわたって投与し続けることが可能かどうか、まさしく耐えられるかどうかという意味合いで使っているの、日本語的な感覚でいうと、ここで耐量という言葉はなじみが少ないかなと思って、一つの案なのですが、私の案を言う前に、言い訳なのですが、二重否定になってしまうのですが、「完全に影響がないとは考えられない」ということです。耐量ではなくて、1つ上の行で「投与による悪影響を影響とはしなかったが」という文章に対して、「完全に影響がないとは考えられない」という平易な日本語でどうかと思ったのですが、いかがでしょうか。

〇〇〇 〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 〇〇〇です。ありがとうございます。

私は〇〇〇のコメントに非常に賛同いたしまして、一旦この文章を書いたのは、発がん性が何とかということよりも何よりも EFSA での英文でどう書かれているかということもなるべく踏襲しつつ、とはいえ、変な英語にもなっていたので、この文言が日本語としてうまくいくようなところの折衷案を考えたところが苦し紛れになったところもありますので、〇〇〇の御意見が私は非常によろしいと思いますので、ありがとうございます。賛同します。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、〇〇〇の御意見で、一つは最高用量群ではということ、それと、一番大事なところで完全に影響がないとは考えられないという形に修正するというところで、皆様、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。では、そのように。

○事務局 ありがとうございます。結論につきましては「完全に影響がないとは考えられないとした」とすることで承知いたしました。

投与群についてなのですが、例えばほかのところでは12ページの31行目で「高用量投与群において」となっており、あとは毒性試験のまとめ、14ページの18行目の中ほどで「5%飼料以上の高用量投与群において」となっていて、こちらでも「投与群」となっているので、全体的に評価書案を見直しまして、表現の統一をできればと考えております。

○○○ ○○○もありがとうございます。

皆さんも同意いただけたようで、では、そのように修正をしていくということでよろしくお願ひします。

それでは、次の説明をお願いします。

○事務局 それでは、評価書案15ページ目をお開きください。

21行目、対象動物における安全性に参ります。こちらは見出しで安全性試験の「試験」を消しておりますが、中身につきまして、安全性試験だけではなくて飼養試験も行われておりますので、「安全性」と記載を修正いたしました。

こちらについても対象動物における試験は実施されておりましたが、異なるL-イソロイシンを用いた試験の結果を示しております。

(1) 豚の安全性試験でございます。子豚にL-イソロイシン及びL-バリンを21日間混餌投与した試験でございます。投与したL-イソロイシン及びL-バリンの添加濃度を次のページの表3に示しております。また、試験の結果を表4に示しております。こちらはもともとと同じ表としていたのですが、試験設計と試験結果を別の表にすべきというところで表を分けております。

15ページの32行目、結果ですが、L-イソロイシン10倍量投与群における摂餌量及び増体量は増加しましたが、血清バリン濃度及び血清ロイシン濃度に変化は認められませんでした。

EFSAの結論といたしましては、本試験の結果は対象動物に対する安全性を裏付けるとしておりました。

それでは、次の試験に参ります。16ページ6行目の鶏の飼養試験でございます。鶏にL-イソロイシンを10日間混餌投与した試験でございます。試験者らは、摂餌量及び一日当たりの増体量は対照群と比較して低値であったが、飼料要求率に差はみられず、成長阻害はほとんどみられなかったことから、投与による影響はないか、わずかな影響であると結論されておりました。

対象動物に関する安全性につきましても、本飼料添加物を用いた試験が実施されておられませんので、13行目からまとめの記載をさせていただいております。本飼料添加物を用いた、対象動物における安全性試験は実施されていないが、他の方法により製造されたL-イソロイシンを用いた試験において、投与による毒性学的意義のある影響は報告されていません。こちらは「悪影響」という表現をより適切な表現ということで「毒性学的意義のある影響」と修正しております。

その次ですが、また、L-イソロイシンは多くの生物にとっての必須アミノ酸として飼料中や

食物中に広く存在し、動物において食経験が十分にございます。

このことから、肥料・飼料等専門調査会は、有効成分である L-イソロイシンは、飼料添加物として適切に使用される限りにおいては、対象動物に対する安全性に問題ないと考えたと記載しております。

この記載につきましても、既存の L-イソロイシン評価書の内容を参考にしながら提案させていただきましたが、記載の内容につきまして御確認いただければと思います。

それでは、御審議のほど、よろしく願いいたします。

〇〇〇 それでは、今の説明について御意見、コメント等がありましたらお願いします。

ここについては、豚と鶏の飼養試験が行われていますが、事務局からの修文のみということなのですが、特に追加のコメントはございませんか。よろしいでしょうか。

それでは、このように修文するというので、それと、この2つの試験から、対象動物における安全性について、これも全て参考資料という形なのですが、これについて問題ないかということでもよろしいでしょうか。

それでは、こちらについても、参考資料から、適切に使用される限りにおいては対象動物に対する安全性に問題はないという結論にいたしたいと思います。

それでは、次の説明をお願いします。

○事務局 それでは、評価書の 17 ページを御覧ください。

13 行目、国際機関等における評価でございます。JECFA における評価といたしまして、2005 年に食品添加物（着香料）として評価されておまして、推定摂取量に基づいて安全上の懸念はないと結論づけられておりました。

2012 年の評価においては、L-イソロイシンは主要な栄養素であり、たん白質の構成要素であることから、食品を介した人へのばく露量は着香料としての使用から予想されるよりはるかに多く、着香料としての使用により安全性に懸念は生じないとされておりました。

21 行目で「予想される量よりはるかに高く」としていたのですが、量の比較ですので「はるかに多く」のほうが日本語として自然ではないかと考えておまして、よろしければ「多く」に修正させていただきたいと思います。

続きまして 24 行目、欧州における評価でございます。EFSA は、2008 年に食品添加物としての L-イソロイシンについて、MSDI 法に基づいて懸念はないとする 2005 年の JECFA の結論に同意しておりました。

2010 年以降、飼料添加物として評価しておまして、まず大腸菌を用いて生産されたイソロイシンについて、対象動物及び消費者に対して安全であるとされました。こちらについては、2020 年の再評価においても引き続き安全であるとされました。

2014 年に D,L-イソロイシンを含む 19 種類のアミノ酸について評価され、安全であるとされました。安全性に関する結論は、化学合成及びたん白加水分解によって得られたアミノ酸、こちらに今回の L-イソロイシンも入ると考えられます、並びに、既に安全性評価を受けた菌株を用いた発酵法によって生産されたアミノ酸に外挿できるとされました。

2020 年以降、*C.glutamicum* の各種菌株によって生産された L-イソロイシンについて評価

されておりまして、全て、対象動物及び消費者に対して安全であるとされました。

18 ページ4 行目ですが、なお書きといたしまして、飼料と同時に飲水に添加することについては、栄養バランスや衛生に関する懸念が示されましたが、最大添加量は示されませんでした。飲水添加する場合には、飼料由来の必須アミノ酸の摂取量を考慮するよう、使用者に注意喚起することが適当とされました。

続きまして、米国における評価に参ります。FDA は L-イソロイシン及び D,L-イソロイシンは飼料添加物として安全であるとしています。また、着香料として評価して GRAS とされておりまして。

それでは、続きまして食品健康影響評価の記載に参ります。

前回御審議いただいた部分も含まれますが、2 行目から L-イソロイシンの概要といたしまして、粗たん白質を低減した飼料への効率的なアミノ酸の供給を目的として、全畜種を対象とした飼料に添加して使用されることを記載しております。

5 行目から原体混在物に関する記載をしております。原体は、L-イソロイシン 98.0%以上を含み、本飼料添加物は原体をそのまま製剤としたものでございます。同一の方法によって製造された製剤は国内で食品添加物として使用されております。本飼料添加物中に動物由来 DNA は残存せず、安全性に影響を及ぼすと考えられる成分は未検出又は影響を与えない量でございました。また、製造方法に鑑みると、原体混在物として L-イソロイシン以外のアミノ酸が含まれる可能性もあると考えられますが、飼料添加物として適切に使用される限りにおいては、食品中の残量は無視できる程度と考えられました。したがって、原体混在物を本飼料添加物の含有成分として摂取した家畜等に由来する食品を通じた人への健康影響は無視できる程度と考えたと記載をしております。

続きまして 15 行目、体内動態試験及び残留試験は実施されておきませんが、一般にアミノ酸は生体内に過剰に蓄積されないため、飼料添加物として適切に使用される限りにおいては、有効成分である L-イソロイシンの食品中の残留は無視できる程度であると考えられると記載しております。

続きまして、遺伝毒性試験ですが、前回御審議をいただきまして、*in vitro* における復帰突然変異試験、染色体異常試験、DNA 修復試験及び姉妹染色分体交換試験の結果は全て陰性であったことから、有効成分である L-イソロイシンは、飼料添加物として適切に使用される場合、人にとって特段問題となる遺伝毒性を示さないと考えました。

次からが今回御審議いただいた部分でございます。

各種毒性試験のまとめの記載を 25 行目から書いております。

また、38 行目から対象動物における安全性に関する記載として、先ほど御審議いただいた内容を記載しております。

また、こちらは少し赤字の見え消しが多くなっているのですが、もともと各種毒性試験のまとめと対象動物に対する安全性の記載をまとめて書いておりましたが、対象動物における安全性は評価における参考のような立ち位置ですので、段落を分けまして、対象動物に対する安全性に関する記載の前には「なお、」と追記いたしました。

結論といたしましては、11行目、食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、たん白質の加水分解により製造されたL-イソロイシンを原体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記載しております。

それでは、御審議のほど、よろしく願いいたします。

〇〇〇 ただいまの説明について御意見、コメント等はございますか。

まずは国際機関等における評価についてですが、ここでは1つ御提案がありまして、21行目のところ、量が「はるかに高く」ではなくて「多く」にするというところについて、皆様、大丈夫でしょうか。

では、ここはこのように修正していただきます。

そのほかについては記載整備と考えられますが、国際機関等における評価について特に御意見はございますか。

それでは、食品健康影響評価に移りたいと思います。

まずは、こちらの対象動物における安全性試験に関する記載などの記載の整備について、特に御意見はございますか。

大丈夫ということで、それでは、食品健康影響評価としては、こちらの場合には、L-イソロイシン自体は発酵法のほうについては今まで評価がされているわけですが、今回、羽毛又は羊毛から加水分解で作られたものについての評価ということで、どこに違いがあるかということと原体混在物とその残留について、ここについて問題はないだろうということ、そして、遺伝毒性はない。それから、各種毒性試験の結果は参考資料によるものではあるけれども安全性が担保されているだろうというようなことで、最終的に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形になっていますが、こういう形で大丈夫でしょうか。特に御意見はございますか。

それでは、このように取りまとめさせていただくことにいたします。

それでは、これまでの審議を基に、たん白質の加水分解により製造されたL-イソロイシンを原体とする飼料添加物に係る評価を取りまとめたいと思います。

たん白質の加水分解により製造されたL-イソロイシンを原体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。

事務局は作業をお願いいたします。

〇事務局 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、専門委員の皆様へ御確認いただきますので、よろしく願いいたします。

本件については、委員会に報告後、意見・情報の募集の手続きを進めてまいります。意見募集で寄せられた意見への対応については、事務局から必要に応じて改めて調査会の委員の皆様へ

御相談させていただきますので、よろしくお願いたします。

〇〇〇 それでは、議事（２）「対象外物質（L-カルニチン）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、議事について説明をさせていただきます。

お手元に資料３と机上配布資料２～４を御準備ください。

まず表紙でございます。エネルギー代謝に関わる L-カルニチンを有効成分とする飼料添加物について、対象動物の適用拡大に係る評価要請があり、御審議をお願いするものでございます。

こちらは第２版とございますが、第１版は参考資料２としてお配りしております動物用医薬品・飼料添加物・対象外物質評価書 L-カルニチンとして、成分と製剤を１つの評価書として 2015 年に評価済みでございます。

今回、成分と製剤をそれぞれ評価していただくということで、タイトルを成分の評価書として「対象外物質評価書 L-カルニチン」に修正をしております。

赤字が第１版から追記、修正した箇所、青字がコメント照会後に修正した箇所となります。

こちらは第１版がでございますので、青字と赤字で修正、追記した内容、また、専門委員の先生方からいただいたコメントを中心に説明をさせていただきます。

それでは、資料３の評価書案３ページ、審議の経緯を御覧ください。

第１版関係につきましては、2014 年の５月に厚生労働省から対象外物質として定めることについて評価要請を受けまして、2015 年５月に通知を返しております。

今回、第２版関係につきましては、先月６月に農林水産大臣から基準改正に係る評価要請を受けております。

ページをめくっていただきまして、６ページの要約でございますが、こちらは食品健康影響評価の結果に合わせて修正いたしますので、割愛させていただきます。

７ページ目を御覧ください。

評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要として、用途や化学名等をお示ししております。

29 行目の使用目的及び使用状況等を御覧ください。こちらの御説明をさせていただきます。L-カルニチンは生体に必須な常在成分として、ヒトをはじめとするあらゆる動物に存在し、動物の筋肉及び肝臓に多く含まれ、主に肉や乳製品から摂取されます。また、メチオニン及びリジンを経由して肝臓及び腎臓等において生合成されます。

主作用としましては、長鎖脂肪酸をミトコンドリアマトリクス内に輸送することであり、脂肪酸のβ酸化を経てエネルギーが産生されます。

日本においては、カルニチン塩化物が家畜を対象とした動物用医薬品の１成分として使用されており、ヒト用医薬品としましては、L-カルニチン及びL-カルニチン塩化物を有効成分とする製剤が承認されております。また、次のページでございますが、L-カルニチンは医薬品的効能効果を標榜しない限り、食品分野での利用が可能となっております。

海外では、EU や米国をはじめ、多くの国において牛や豚等を対象とした L-カルニチン又は L-カルニチン酒石酸塩を有効成分とする飼料添加物又はサプリメントが使用されております。

また、ヒトのサプリメントや機能性食品成分としても使用されております。

国内では、平成30年に飼料添加物の指定を受けまして、種豚（体重がおおむね120kgを超えるもの）用の飼料に添加が認められております。

今回、成分評価書として第2版に改訂するに当たり、新たに評価書に追加した試験はございませんが、既存の評価書から成分評価書として大きく改訂が必要であり、一部結論等について記載整備を加えていることから、今回調査会において御審議いただくものとなります。

それでは、8ページ20行目からの安全性に係る知見の概要を御覧ください。

こちらにつきまして、机上配布資料2を御覧ください。

〇〇〇からいただいたコメントでございます。コメントボックスでございますが、今般の評価要請に伴い、L-カルニチン評価書の第1版を成分評価書及び製剤評価書としてそれぞれ第2版に改訂したことが分かる記載を追加したほうが良いのではないかという御意見をいただきまして、以下の青字を追加することを御提案させていただきます。

中ほどの評価書案「L-カルニチン」、II. 安全性に係る知見の概要でございますが、「科学的知見を整理した」の下に青字でお示ししておりますとおり、「今般、L-カルニチンを有効成分とする飼料添加物の種豚育成中の豚用飼料への適用拡大に伴い、L-カルニチンに関する資料が提出されたことから、動物用医薬品・飼料添加物・対象外物質評価書「L-カルニチン」（2015年）を改訂した」という文章を追加させていただきました。

また、前に戻ってしまい恐縮ですが、要約の1段落目の最後にも記載を追加する御提案をさせていただきます。「第2版の改訂に当たっては、L-カルニチンを有効成分とする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の改正について農林水産省から食品健康影響評価の要請がなされ、関連資料の提出があった」という文章を要約の1段落目の最後にも追加することとしております。

それでは、評価書の8ページにお戻りください。

23行目からの赤字でございます。

30行目からのコメントボックスを御覧ください。こちらの赤字につきましては、カルニチン塩化物にて評価が可能であるとした旨の一文でございます。カルニチンは潮解性が高いため、塩化物を用いた試験が多く行われており、こちらの記載については第1版で毒性に関する知見として各種毒性試験の前に記載されていたものでございます。確認しましたところ、体内動態試験でも一部塩化物を用いて実施している試験がありましたので、こちらの冒頭に移動させたものとなります。

続きまして9ページ、体内動態試験を御覧ください。

10行目からのコメントボックスでございます。第1版では吸収、分布、代謝、排泄の各項ごとに試験が並べられておりましたが、近年の評価書の記載に準じて試験ごとにまとめ、順番を並べ替えております。特段新たな記載を追加した場所はなく、記載整備のみとなっております。

こちらの体内動態試験につきましては、〇〇〇からコメントをいただきまして、修正を反映しております。

それでは、10ページの4行目を御覧ください。こちらは体内動態試験、マウスの4週間飲水

投与の試験でございますが、4行目で削除している文章につきましては、上段2行と内容が重複していることから削除したものでございます。

続きまして、少し飛びますが、12ページ5行目からのコメントボックスを御覧ください。こちらは〇〇〇からのコメントについてでございます。第1版では、評価書を通じて経口投与と強制経口投与が混在しておりました。その点について、〇〇〇から、原著で「強制」が確認できた経口投与については「強制経口投与」に統一することについて御指摘をいただきましたので、原著を確認の上、青字で追記しております。

なお、後ほど出てまいります5の(2)13週間亜急性毒性試験(イヌ)と6の(3)53週間慢性毒性試験(イヌ)のカプセル投与については、原著に強制等の記載がありましたが、〇〇〇から以下の御指摘をいただき、「強制」は追加せずに現行の経口投与の記載のままとすることといたしました。

〇〇〇の御指摘を紹介させていただきます。毒性試験を実施している者としては、通常、「強制経口投与」とは胃ゾンデを用いた胃内投与(英語では oral gavage)を指します。げっ歯類に対する口からの投与は自由摂取で実施される混餌投与、飲水投与を除くとほとんどがこのゾンデを用いた胃内投与です。一方、イヌへの自由摂取以外の方法での経口投与は、強制胃内(経口)投与ではなく、薬剤を入れたカプセルをイヌの喉の奥に置き、上を向かせて喉の部分に刺激して飲ませる方法がよく用いられます。この場合は「強制」を付さずに「カプセル投与」という用語を通常用いますということでコメントをいただいております。

続きまして、14ページ目の(5)体内動態試験(ラット、単回経口投与)を御覧ください。

4行目の単回強制経口投与に脚注をつけております。こちらにつきましては、〇〇〇からの御指摘で「強制」を本文中に追加したものでございますが、原著を確認したところ、強制経口投与とは明記されていないものの、試験設計等から強制経口投与と判断ができると〇〇〇にも御確認いただきましたので、本文中に「強制」を挿入した上で脚注をつけるという対応をしております。

これと同様の対応をしておりますのが、17ページ8行目からの(8)体内動態試験(イヌ、単回経口投与)でございます。こちら10行目でございますが、本文中に「強制」と挿入した上で脚注をつけております。

続きまして、少し飛びまして20ページ17行目の残留試験を御覧ください。

残留試験につきましては、特段内容の追加はなく、記載整備のみ行っております。

それでは、21ページの14行目、(3)残留試験(豚、肥育期)を御覧ください。

次のページの表20の表中において、事務局において背最長筋を骨格筋に修正しておりました。こちらは原著の表中で muscle と記載があったことと、評価書の本文中の記載に合わせて修正したものでございますが、〇〇〇からコメントをいただいております。

コメントを御紹介させていただきますと、原著を確認したところ、背最長筋であることが確認でき、表19、21では2種の筋肉の名称を特定していること、ほかの組織と比較して筋肉の残留が大きいことから、筋名は特定したほうが良いと思いますということでコメントをいただきました。

そのため、表 20 の修正は元のとおり背最長筋に戻し、21 ページ目の 21 行目、骨格筋中とあるところは「筋肉（背最長筋）」と修正することとさせていただきます。

続きまして、22 ページ 19 行目からの削除した箇所でございます。こちらは、次の 23 ページ 11 行目からコメントボックスを作成しております。こちらの削除した記載につきましては、後段に出てまいりますヒトにおける知見、また、欧州における評価に同様の記載がありますため、それぞれの項に内容を統合し、本項は削除したものでございます。

それでは、一旦こちらで切らせていただきます。御審議をお願いいたします。

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。

それでは、まず対象外物質の評価書ということで、もともと 1 つであったものを 2 つに分けたということで意見をさせていただいて、このように 2 つに分かれることが分かりやすいようにというようなことで、机上配布資料 2 にありますように、幾つかの場所で「第 2 版の改訂に当たっては」又は「今般」といった形で挿入することを考えたわけなのですが、これについては同意いただけるのでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、そのような記述を追加させていただきます。

次は安全性に係る知見の概要で、ここは、修正としては〇〇〇から幾つか、投与の方法について反復経口ではないとか強制とするかどうか、それから、カプセルの場合には、ここには逆に強制と書いてあったのだけれども強制とはしないということについて、12 ページにも説明がありますが、〇〇〇、何か追加でありますでしょうか。

〇〇〇 評価書の記載はどうしても出典に影響されるのですが、一つの評価書の中では同じ投与方法は同じ表現のほうが誤解がないと思いますので、通常用いられている用語の使用を提案させていただきました。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

皆様も御同意いただけるのでしょうか。

それでは、ここの記載はそのように修正させていただきます。

あとは残留試験で、これも私がコメントしたところなのですが、表 20 の背最長筋であったものを骨格筋に直そうかということについて、やはり背最長筋にしておいたほうが良いのではないかとこのところなのですが、この原著を見てみますと、本文中では全て背最長筋という記載になっています。表だけ muscle となっていたというようなこともあり、それから、19、21、ほかのところでも特定している。筋肉にたまりやすいというようなことを考えて、やはり特定しておいたほうが良いのではないかと考えました。御同意いただけるのでしょうか。

ありがとうございます。では、これは背最長筋のままでということにいたしたいと思います。

このほか、特にコメントはございますか。よろしいでしょうか。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 〇〇〇です。

15 ページ、(6) の体内動態試験なのですが、1 行目にはラット (SD 系、雄) と書いてあるのですが、読んでいくと、これは雌雄の実験ではないかと思うのですけれども。

〇〇〇 7行目ですよね。性差がみられなかったとあるから。

〇〇〇 そうです。ですので、この試験自体は雌雄の実験かなと思いますので、実験系自体を雄だけではなくて雌雄としていただいて、結果は雄だけしか示していないというような形でお示しいただいたらどうかなと思いました。

〇〇〇 ありがとうございます。

これは原文を確認の上、もう一度文章を整えてもらおうと思います。

〇〇〇 ついでに、その下の表9の単位なのですが、 10^4dpm だと思うのですが、104 と読めますので、上つき文字ですね。同じように幾つかのところで Carbon-14 の ^{14}C が上つき文字になっていないところが幾つかあるようですので、そこも御確認いただけたらと思います。例えば表 11 などです。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

事務局、確認をお願いいたします。

〇事務局 ありがとうございます。確認の上、適切に修正をいたします。

〇〇〇 ほかはよろしいでしょうか。

それでは、続きの説明をお願いいたします。

〇事務局 それでは、23 ページ 16 行目、遺伝毒性試験を御覧ください。

遺伝毒性試験の表 22 につきましては、〇〇〇から記載整備のコメントをいただき、修正しております。

次の 24 ページ 5 行目から結論が記載されております。結論について特に修正は行っておりませんが、調査会としての結論ということで、「食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は」と主語を挿入しております。

続きまして、9 行目から急性毒性試験でございます。こちらにつきましても記載整備のみということで、表に参照を挿入するなど記載整備を行っております。

続きまして、25 ページ 2 行目からの亜急性毒性試験でございます。

この後、5 の亜急性毒性試験、6 の慢性毒性及び発がん性試験、7 の生殖発生毒性試験につきましては、NOAEL をそれぞれ判断しております。その結論について修正したものはございますが、先ほどと同様に「肥料・飼料等専門調査会は」ということで主語を挿入し、結論として記載整備を行っております。

まず(1) 13 週間亜急性毒性試験(ラット)でございますが、こちらは〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇から記載整備のコメントをいただき、修正を反映しております。

また、26 ページの表 24 でございますが、5,000 mg/kg 体重/日投与群の雌において青字で斜線を引いておりますが、〇〇〇から精巢上皮細胞及び前立腺上皮細胞についての記載は誤記であるということでコメントをいただきましたので、削除しております。

続きまして、記載整備した点について説明をさせていただきます。

28 ページの表 26 でございます。こちらは(2) 12 か月慢性毒性試験(ラット)の毒性所見でございますが、2,000 mg/kg 体重/日の自発運動減少を削除しております。こちらは2行上に

自発運動減少の記載があり、重複しておりますので、記載整備として削除したものでございます。

続きまして、少し飛びまして、30 ページの生殖発生毒性試験に移らせていただきます。

こちらは、まずコメント照会時に事務局から記載しましたコメントボックスについて御紹介させていただきます。

35 ページの2行目を御覧ください。生殖発生毒性試験について、毒性所見として判断されているものの、表として示されていなかったため、各試験に表を追記しました。いずれも第1版で審議済みであり、結論が出ておりますが、毒性所見について問題ないか御意見をいただければ幸いですということで、表を赤字でそれぞれ追加しております。

本項につきましては、〇〇〇、〇〇〇から記載整備、統一すべき文言について追記、修正をいただき、青字で反映しております。

それでは、戻りまして30 ページ目を御覧ください。

30 ページ目、(1) 生殖発生毒性試験(ラット) また、①として試験名を青字で挿入しております。

また、21 行目からの結論でございますが、最後に24 行目のところでございます。本試験では、投与による繁殖能に対する影響及び催奇形性はみられなかったということで結論を追記しております。

こちらにつきましては、飛んで申し訳ございませんが、次の31 ページ目の1行目からのコメントボックスを御覧ください。

まず試験名についてでございますが、5行目、〇〇〇からの御意見でございます。第1版で「発生毒性試験」との試験名になっているようですが、発生毒性試験は、通常、妊娠雌に器官形成期に投与する試験なので適切ではないと考えますとの御意見をいただきました。

また、〇〇〇より、医薬品の生殖発生毒性に関して、1994年のICHガイドラインでは3つの試験デザインが記載されており、本評価書の生殖発生毒性に関する試験はおおむねこの3デザインに沿って実施されていましたが、一部不整合な部分もございましたので、この試験の名称を基本に実際の内容に沿った名称を記載させていただきました。また、(1)と(3)は生殖毒性試験又は発生毒性試験に分けるのは適切ではないとの御意見から、生殖発生毒性試験(ラット)とするのはいかがでしょうかというコメントでございます。

そのため、事務局としましては、小見出しを(1) 生殖発生毒性試験(ラット)の①～③、(2) 発生毒性試験(ウサギ)とし、ラットを用いた試験については〇〇〇に御提案いただいた試験名とさせていただきます。

こちらの修正につきましては、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇に御意見をいただきまして、了解をいただいております。

なお、試験の内容から、元の(2)を③、(3)を②としておりますので、順番はそのままにしておりますが、後ほど順番のとおりを整備する予定としております。

それでは、何度も申し訳ございませんが、30 ページ目の①受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験にお戻りください。

こちらは雌雄ラットの交配前及び雌ラットの妊娠初期に投与した試験でございます。

追加した結論につきましては、生殖発生毒性の各試験の結論について、NOAELに加え、繁殖能に対する影響又は催奇形性について、近年の評価書を参考に追加したものでございます。こちらの24行目からの記載につきましては、原著を確認の上、このような記載を挿入しております。

続きまして、31ページ25行目、③胚・胎児及び出生後の発生に関する試験を御覧ください。こちらは妊娠ラットの器官形成期に投与した試験でございます。

こちらの結論としましては、次の32ページ27行目からになりまして、31行目から「なお、本試験では投与による繁殖能に対する影響及び催奇形性はみられなかった」と追加しております。こちらは、母動物の繁殖能、また、胎児に対するNOAELについて、最高用量の3,000 mg/kg体重/日と判断されていることから、このような記載を追加しております。

続きまして33ページ、②出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験を御覧ください。

こちらの結論につきましては、34ページの5行目でございます。第1版のときから、原著に記載があるとおり、「なお、親動物の繁殖能には影響はなかった」と記載がございました。

表30の毒性所見における3,000 mg/kg体重/日の母動物の摂餌量の低下につきましては、〇〇から追加のコメントをいただき、追加しております。

続きまして、(2)発生毒性試験(ウサギ)でございます。こちらも胎児の器官形成期に投与した試験でございます。

こちらの結論につきましては26行目からでございます。27行目の最後、「なお、本試験では投与による催奇形性はみられなかった」ということで、原著に同様の記載があることを確認し、挿入しております。

以上、こちらの生殖発生毒性試験に追加した結論につきましても、御審議いただければと存じます。

それでは、こちらで一旦切らせていただきますので、よろしくお願いたします。

〇〇〇 それでは、ただいまの説明について御意見、コメントはございますか。

記載整備が多いのですが、1つ、小見出し等の書きようを大きく直すところがありましたので、31ページのコメントボックスですが、〇〇〇と〇〇〇から発生毒性試験という書き方ではどうなのだろうか。それと、今の試験デザインの書きようで書いてみてはどうだろうかという御提案がありまして、〇〇〇の具体的な御提案に沿って修正を考えているわけですが、まず〇〇〇、追加のコメントはございますか。

〇〇〇 〇〇〇です。

〇〇〇の御指摘のように、発生毒性試験というと器官形成期の投与が前提ですので、そういった点で、初めに記載された試験名称は現状とはかなり異なった表現になっておりましたので、コメントボックスにも書きましたように、ICHのガイドラインで定められている3つの試験のデザインに合わせてタイトルを変えてみました。

試験名称については、コメントは以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

これについて、〇〇〇、このような形でコメントはございますか。

〇〇〇 〇〇〇が上手に見出しの名称をつけていただいたと考えています。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

あとは、幾つか記載整備があるかと思うのですが、この辺り、〇〇〇、特にコメントはございますか。

〇〇〇 3つ並んだ試験それぞれ順番にということではなくてもよろしいでしょうか。

少し飛びますが、③と書かれた胚・胎児及び出生後の発生に関する試験で、細かいのですが、32 ページの 21 行目、29 行目、31 行目の繁殖の「繁」という字が間違っておりますので、これは直していただきたいなと思います。

そのほかには、②出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験という内容に関して、最後の文章です。34 ページの 5 行目からです。「なお、親動物の繁殖能には影響はなかった」と記載されていますが、この親動物は母親なのか、それとも生まれた雄の子供、雌の子供を交配したときの親動物なのかというところが曖昧ですので、趣旨としては生まれた F₁ 動物の繁殖能には影響がなかったということが重要だと思われまますので、ここは親動物ということではなくて、「F₁ 動物の繁殖能には」と変えていただいたほうが良いのではないかと考えます。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

記載整備全般のほかに幾つか御指摘をいただきまして、一つは 32 ページの誤記を直していただくということ。それから、34 ページのところ、親動物ではなく F₁ 動物にするというようなことで、皆様、よろしいでしょうか。

それでは、ここはそのようにいたしたいと思えます。

それから、やはり記載整備で、〇〇〇からコメントがあればよろしく願いいたします。

〇〇〇 2か所ありまして、1か所目は先ほど〇〇〇から御指摘いただいたように、繁殖能の「繁」というところが「繋ぐ」という字になっているので直していただきたいということと、もう一か所は 33 ページの表 29 です。これは発生毒性試験と次世代の出生後の試験をしているもので、胎児の部分のカラムがなかったので入れてくださいと申し上げ、それで事務局で青い字で入れていただきました。最高用量で毒性なしということなのですが、547.7 や 100 以下が空欄になっておりますので、ここはセルを結合していただいただくか、もしくは毒性所見なしと埋め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。

先ほどの誤記と、それから、33 ページについてはセルの結合ですかね。そのように修正をお願いします。

そのほか、この生殖発生毒性試験についていかがでしょうか。

記載整備の中で、これはほかのものでも割とそういうふうに行っているのですが、食品安全委

員会の調査会としてはという結論にしているという辺りも皆様御同意いただけるでしょうか。

それでは、生殖発生毒性試験までこのように修正していくということで、次の説明をお願いいたします。

○事務局 それでは、35 ページ 11 行目からヒトにおける知見を御覧ください。

摂取量についてでございます。18 行目から赤字でございますが、日本人の一人一日当たりの L-カルニチン摂取量と L-カルニチンを飼料添加物として摂取した場合の L-カルニチン摂取増加量について推定値が記載されております。

こちらにつきましては、27 行目からのコメントボックスを御覧ください。これらについては、新規指定審査用資料において申請企業により試算、推定されておりましたが、各食品の摂取量につきましては平成 23 年の国民健康・栄養調査の数値等を引用しておりましたため、最新の数値を用いて推定に関する資料として提出するようリスク管理機関にお願いをしておりました。

提出された資料につきましては、机上配布資料 4 としてお配りしております。

また、提出された資料に基づき、数値を修正したものを机上配布資料 3 としてお配りしております。

それでは、机上配布資料 3 を御覧ください。

真ん中の赤字からでございます。日本人一人一日当たりの L-カルニチンの摂取量は、令和 5 年国民健康・栄養調査及び種々の食品中に含有される L-カルニチンを基に推定されております。種々の食品中に含有される L-カルニチン量につきましては、論文から引用した値を用いておりました、こちらの値につきましては第 1 版時と同様の値を用いております。そのため、令和 5 年の最新の国民健康・栄養調査の値を用い、推計したところ、約 0.77 だったところが 0.82 mg/kg 体重/日、体重 60 kg 換算で 49 mg/日と推定されました。また、日本人一人一日当たりの豚肉の摂取量及び L-カルニチンを肥育期の豚に混餌投与した際の筋肉中残留濃度を用いてカルニチン摂取増加量を推定しております。日本人一人一日当たりの豚肉の摂取量は、先ほど出てまいりました令和 5 年の国民健康・栄養調査の値から 42 g、L-カルニチンを肥育期の豚に混餌投与した際の筋肉中残留濃度については、残量試験の（3）として引用されております文献中において、最高用量の 125 mg/kg 飼料/日を投与した際の増加濃度を用いております。これらについて同様に計算したところ、日本人一人一日当たりの日常食生活における L-カルニチン摂取増加量は、第 1 版では 0.1 mg/kg 体重/日だったところが 0.14、また、体重 60 kg 換算で 6.38 mg/日だったところが 8.4 mg/日と推定されております。当時と比べまして日本人の食肉の摂取量が増加していることを受けまして、数値としましては少し増加するような値となっております。

続きまして、37 ページの国際機関における評価を説明させていただきます。

1 の欧州における評価でございますが、第 1 版の記載について、原著を確認の上少し詳しい記載に追記したものとなります。EFSA FEEDAP パネルは、2012 年に L-カルニチン又は L-カルニチン酒石酸塩について、全畜種用の飼料添加物としての評価を実施している。対象動物に対する安全性については、実用的濃度（10～50 mg/kg 飼料）において広い安全域を有すると考えられ、対象動物に対して安全であると結論している。消費者への安全性については、ADI

及び UL（許容上限摂取量）は設定されていないが、実用的濃度での飼料添加物としての使用は、畜産物食品由来の L-カルニチン摂取量を本質的に増加させているものではないことから、消費者にとって安全であると結論していると記載を整備しております。

続きまして、15 行目から（2）日本における評価という記載が第 1 版にはございましたが、こちらの内容につきましては、冒頭の使用目的及び使用状況等に同様の記載がありますので、削除しております。

それでは、続けて食品健康影響評価について説明をさせていただきます。38 ページでございます。

食品健康影響評価につきましては、第 1 版のときに言及されていなかった体内動態試験、残留試験、各種毒性試験の内容について追記をいたしました。

6 行目から体内動態試験について記載しております。青字で追加をした部分につきましては、記載していた内容が定性的なもののみとなっておりますので、定量的な数値を記載するというところで、ラットの経口投与試験における半減期、また、12 行目からでございますが、糞中又は尿中の排泄率の数値について追記しております。

続きまして、15 行目からの残留試験でございます。こちらにつきましては、〇〇〇からコメントをいただいておりますので、机上配布資料 2 の 2 ページ目を御覧いただけますでしょうか。

〇〇〇からのコメントでございます。種豚育成中の豚への適用拡大を踏まえ、残留試験のまとめとして、豚の体重と筋肉中カルニチン濃度の相関に関する記載を追加したほうが良いのではないかという御提案をいただき、以下の青字について御提案させていただきます。

残留試験では、本飼料添加物を離乳期又は肥育期の豚に混餌投与した結果、混餌投与を開始した時期にかかわらず組織中の総カルニチン濃度は用量依存的に増加し、筋肉部位における総カルニチン濃度は、血漿及びその他の組織より高値を示したとさせていただきます。

続きまして、評価書 38 ページ目にお戻りください。

18 行目から遺伝毒性試験のまとめを追加しております。

また、22 行目から各種毒性試験の NOAEL の最小値について追記いたしております。そのあと、第 1 版の記載をそのまま用いておりますが、23 行目の日本人の一日摂取量 0.77 につきましては、今回新たに推定されました 0.82、また、26 行目の摂取増加量 0.1 mg/kg 体重/日につきましては 0.14 に修正をさせていただきます。

以上のことから、36 行目でございますが、「食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は」と主語を挿入し、結論としては同様に、L-カルニチンは、動物用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、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しております。

それでは、御審議をお願いいたします。

〇〇〇 それでは、ただいまの説明について御意見、コメントはございますか。

まず、ヒトにおける知見なのですが、私からすごく細かいことなのですが、事務局に確認があつて、この国民健康・栄養調査なのですが、平成 23 年のものから令和 5 年のものになるといふことで、これなのですが、年度で表されているのがこちらだと令和 5 年になっていて、本

文では元のものでは年度になっているのです。多分どちらかが正しいので、それは整備してください。

○事務局 こちらの調査なのですが、年が正しい記載になって、各年の 11 月中に調査を行っていて、その値が公表されているということで、元の記載は年度とされておりますが、年に修正したいと考えております。

○○○ 分かりました。ありがとうございます。

ほかは特にコメント等はございますか。

あと、国際機関等における評価についても記載整備等がありますが、特にないでしょうか。

それでは、食品健康影響評価に移りたいと思います。

38 ページについて、一つは、今青字にあります定量的データの追加ということ、それから、私からのお願いで入れていただきたいと思っているのですが、そもそもこれが第 2 版になるのについて、120 kg 程度の種豚について添加するところ、それより少し小さい動物についても拡大するというので、こういう評価を今しているわけですが、そこで何がかわるかかわらないかということが分かっていないと評価にならないなと思ひまして、実際に特に豚に対する代謝の問題と、それから、畜産物の残留について変化がないというようなことが分かるような文言が欲しいと思ったわけです。それで、このような机上配布資料 2 の 2 ページ側にあるような文言を入れてもらおうと思っているのですが、よろしいでしょうか。

それでは、そのように修正させていただきたいと思ひます。

あとは、先ほどと同様、「食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は」という主語が入るところが大きな変更点かと思ひますが、○○○、お願いします。

○○○ ありがとうございます。○○○です。

生殖毒性試験で試験名称を幾つかいじっていただいた結果、22 行目にあるラットの生殖毒性試験の 100 mg/kg 体重/日というところは、生殖毒性試験という名称の試験がどこにも記載がないということになっておりますので、ここはラットの生殖発生毒性試験②という形で記載していただくのが良いかと思ひます。よろしくをお願いします。

○○○ ありがとうございます。

ここは②とするか、そこは書き方はあるかと思うのですが、整備をお願いいたします。

○事務局 承知いたしました。

○○○ ほかはありますでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、これまでの審議を基に対象外物質 L-カルニチンに係る評価をまとめたいと思ひます。

幾つか記載上の修正がありますが、それを直した上で、対象外物質 L-カルニチンについては、肥料・飼料等専門調査会において審議を行った結果、動物用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、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 3 を基に評価書案を取りまとめたいと思ひます。

各専門委員には必要に応じて御意見等を伺いたいと思ひますので、よろしくをお願いします。

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、専門委員の皆様に御確認いただきますので、よろしくお願いいたします。

事務局から必要に応じて改めて各専門委員に御相談させていただく場合もあると思いますので、よろしくお願いいたします。

〇〇〇 それでは、〇〇〇に御参加いただく議事はここまでとさせていただきます。ありがとうございました。

〇〇〇 ありがとうございます。退室します。

(〇〇〇退室)

〇〇〇 この後、L-カルニチンを有効成分とする飼料添加物についての審議ということなのですが、現在が11時51分ということで、ここから審議を始めても非常に半端なことになってしまうかと思うので、審議の途中ではございますが、予定の時間は超過していませんが、今にも超過しそうですので、以降の審議は次回の調査会で行いたいと思います。

事務局は引き続き作業をお願いします。

○事務局 ありがとうございました。

〇〇〇 本日の議事はこれで終了いたしました。事務局から何かございますか。

○事務局 いいえ、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。