

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会 第110回議事録

1. 日時 平成27年12月21日（月）10:00～12:19

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品（フィターゼ）の食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

今井座長、荒川専門委員、石原専門委員、今田専門委員、植田専門委員、
桑形専門委員、下位専門委員、菅井専門委員、中山専門委員、
宮島専門委員、山田専門委員、山中専門委員、吉田専門委員

(専門参考人)

唐木専門参考人

(食品安全委員会委員)

熊谷委員、山添委員、吉田委員

(事務局)

東條事務局次長、鋤柄評価第二課長、高崎評価調整官、
高橋課長補佐、水野評価専門官、林評価専門官、津田技術参与

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請（平成27年12月18日現在）

資料2 （案）飼料添加物評価書 フィターゼ

参考資料

6. 議事内容

○今井座長 おはようございます。それでは、定刻となりましたので、ただいまより第110回「肥料・飼料等専門調査会」を開催いたします。

本日は小林専門委員、高橋専門委員、戸塚専門委員、細川専門委員が御欠席でございまして、宮本先生が少し遅れられているようですが、14名の専門委員が御出席です。（結果として、宮本専門委員は欠席された。）また、専門参考人として唐木専門参考人が御出席で

す。

それでは、議事に入ります前に事務局から議事、資料の確認と「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。

○高橋課長補佐 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、飼料添加物フィターゼの食品健康影響評価とその他になります。

資料につきましては、本日の議事次第、委員名簿、座席表。それから、議事次第に記載した資料2種類でございます。

また、参考資料として、フィターゼの審議用資料のファイルがお二人に1部、フィターゼの参考資料をタブレットにてお一人に1台ずつ机上に置かせていただいております。従来どおり紙媒体も数部用意がありますので、必要な場合はお申しつけください。

また、机上配布資料として1及び2をお一人にお一つずつお配りしております。

不足の資料等はございませんでしょうか。

また、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認しましたところ、平成15年10月2日委員会決定の2（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。

以上です。

○今井座長 提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。ありがとうございます。

それでは、議題1「飼料添加物（フィターゼ）の食品健康影響評価について」です。事務局は資料の説明をお願いいたします。

○水野評価専門官 評価書案の御説明の前に、まず机上配布資料1であります「肥料・飼料等専門調査会への申請企業関係者等の参加について」を御説明させていただきます。

机上配布資料1としまして、肥料・飼料等専門調査会決定というものをお配りしてございます。これに基づきまして本日御審議いただく審議対象のものは、飼料添加物フィターゼの申請企業でありますダニスコ・ジャパン株式会社をお呼びしております。先生方から申請企業に対しまして直接御質問いただくことで、よりの確な回答ができるのではないかと考えております。

具体的な対応につきましては、まず評価書案につきまして食品健康影響評価の前まで御審議いただきまして、その後、申請資料等に関する申請企業対応者への質問事項を整理していただきまして、その後、説明者を入室させまして質疑応答を行っていただく予定でございます。

また、質疑応答終了後、説明者を退席させまして食品健康影響評価等の審議を行うこととなっております。

また、今回、資料の差しかえがございましたので、簡単に御報告させていただきます。

お手元にお配りしております水色の資料の添付資料20というものがございます。青いタ

グで20とついているところになりますが、こちら鶏の飼養試験でございます。こちらの資料のアペンディックスが別の試験のものをつけていたと先週報告がありましたので、差しかえをさせていただきたいと思っております。実際に差しかえる資料につきましては、資料は大部のため、こちらのタブレットに入れさせていただいております。タブレットを開いていただきまして、一覧の中の一番最後に添付資料20アペンディックス差しかえというファイルを入れさせていただいております。

また、この差しかえに伴いまして抄録、行き来して申しわけないのですが、先ほどの水色のファイルの抄録とタグがついているものになりますが、こちらの12ページの1行目のところが、もう既にこちら抄録は差しかえさせていただいております。12ページの一番上の1行目のところが現在0.26%と書かれていると思っておりますが、以前は0.28%と書いてありましたが、正しくは0.26です。また、その後0.22と書いてありますが、こちら以前は0.20と書いてありましたが、正しくは0.22だったということで、資料を差しかえさせていただいております。

これらの部分につきましては、評価書には特に影響しない部分ですので、これに伴う修正は評価書案にはございませんので、御報告させていただきます。

それでは、資料2の評価書案をお手元に御用意ください。

2ページ、審議の経緯になりますが、こちらは10月22日に農林水産省から飼料添加物の基準規格並びに当該飼料添加物を含む飼料の基準及び規格の改正に係る要請がなされたものでございます。

4ページ、1行目から評価対象飼料添加物の概要をまとめてございます。

用途は、豚及び鶏用飼料が含有している栄養成分の有効な利用の促進となっております。有効成分は、フィターゼとなっております。

14行目から、今回は組換え体ということで製造方法の概要ということで15行目から記載してございます。

18行目からのマスキング注意というところでボックスになりますが、こちら製造工程において加えられる添加物が以下のようなものになっております。

5ページ、2行目から「5. 使用目的及び使用状況」となっております。

3行目から「事務局より」ということでボックスを作成しております。今回の評価書案におきましては、今回の評価対象物である6-フィターゼではなく3-フィターゼというものの試験が遺伝毒性試験とヒトにおける知見にございます。こちら3-フィターゼと混同しないように、今回の評価対象であるフィターゼの記載を6-フィターゼとしたほうがよいか御検討をお願いしたいと考えております。

5行目からになりますが、今回の評価対象である *S. pombe* ASP595-1株が生産するフィターゼ（6-フィターゼ）は、飼料が含有している栄養成分の有効な利用の促進を目的として、豚及び鶏の飼料に添加して使用される旨を記載しております。また、本飼料添加物は、ダニスコ・アニマル・ニュートリション社により2001年から商業生産が開始されてお

ります。

11行目からになります。フィターゼはフィチン酸を分解して無機リン酸を遊離する酵素群の総称ということに記載しております。

13行目から、本評価書で評価するフィターゼは6-フィターゼであり、フィチン酸のイノシトール環の第6位にあるリン酸エステル結合を優先的に加水分解する。植物や *Escherichia coli* のフィターゼは6-フィターゼと報告されている。また、真菌やほかの多くの細菌のフィターゼは3-フィターゼである旨に記載しております。

6ページの5行目からになります。反芻動物におきましては消化管に存在するフィターゼによりフィチン酸が消化されますが、鶏や豚など単胃動物ではフィターゼは活性が弱い。そのため、飼料中のフィチン酸に含まれるリンの利用性は低く、そのためフィターゼを添加する旨に記載しております。

16行目からになります。フィターゼは国内外で飼料添加物または食品添加物として使用されております。

18行目から、日本におきましては1996年に *Aspergillus niger* を培養して得られたフィターゼが飼料添加物と指定されております。その後 *A. oryzae* または *A. niger* に属する菌株を宿主としたフィターゼ生産組換え体、これら2品目が飼料添加物として指定されております。

また、*A. niger* の培養液から得られるフィターゼは、既存添加物名簿に記載されております。海外におきましても飼料添加物として、さまざまな真菌類等を宿主としたフィターゼ生産組換え体を培養して作成されたフィターゼが使用されております。

33行目からですが、今回の農林水産省からの評価要請内容を記載しております。

こちら脚注の4番につきましては、28行目から32行目の削除の部分に当たりますので、こちら削除させていただきます。

7ページ、6行目から安全性に係る知見の概要をまとめてございます。これ以降の試験の部分におきまして、*S. pombe* ASP595-1株が生産するフィターゼにつきましては、未精製フィターゼと精製フィターゼがございますので、それに関する説明を記載しております。

16行目、19行目で薬物動態試験、残留試験は実施されております。

22行目、遺伝毒性試験になります。こちらまず *S. pombe* ASP595-1株が生産するフィターゼの遺伝毒性試験を表1に示しております。細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、マウス骨髄細胞を用いた *in vivo* の小核試験、いずれの試験も結果は陰性となっております。

28行目、以上のことから *S. pombe* ASP595-1株が生産するフィターゼは、生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと考えられたとしております。

30行目から、なお、*A. niger* を宿主としたフィターゼ生産組換え体から生産した3-フィターゼの遺伝毒性試験として、*in vitro* の細菌を用いた復帰突然変異試験及びヒトリンパ球を用いた染色体異常試験が実施されており、いずれの試験結果も陰性であることが報告さ

れているとしております。

8ページの1行目から山田先生、下位先生にいただきましたコメントを記載しております。山田先生からはJECFA評価書の3-フィターゼのAmes試験と染色体異常試験の結果が記載されていますので、参考資料としてこちらの3-フィターゼの試験も記載してもよいように思いますというコメントをいただいております。

下位先生からも、こちら今回は6-フィターゼの評価なので参考資料4の3-フィターゼのAmes試験と染色体異常試験の結果を参考までに入れるとしたら、文中に簡潔に記載すればよいのではないかと思いますということで、こちらの7ページの30行目から33行目まで記載して、事前に山田先生、下位先生、高橋先生に御確認いただきました。それで机上配布資料2をお手元に御用意ください。山田先生からコメントをいただきまして、ほかの試験では参考データは参考データと記載していますので、ここも普通のテキストのように「なお」で始めずに、参考データとして記載してはどうでしょうかというコメントをいただきました。こちらボックスの下で修正案として考えまして、まず遺伝毒性試験、(1)としまして*S. pombe* ASP595-1株が生産するフィターゼの遺伝毒性試験というものを記載しまして、次の裏のページになりますが、(2)としまして*A. niger*を宿主としたフィターゼ生産組換え体から生産した3-フィターゼの遺伝毒性試験(参考資料)として記載して、3-フィターゼの試験結果を記載してございます。こちらの記載でよろしいか御検討をお願いしたいと考えております。

9ページ、1行目から単回投与毒性試験を記載しております。

まず2行目からラットの急性毒性試験を記載しております。結果としましては8行目になりますが、本試験におけるLD₅₀は雌雄ともに50,000 FTU/kg体重以上と考えたと考えております。

参考資料ですが、11行目から急性吸入毒性試験を記載しております。こちら本結果は19行目になりますが、本試験におけるLC₅₀は2.20 mg/L以上と考えているとされております。

22行目から亜急性毒性試験を記載しております。

まず14日間の経口投与試験になります。結果は27行目になりますが、投与14日後に最高用量である100,000 FTU/kg体重/日投与群で悪影響はみられなかったとなっております。

30行目から、ラットの90日間亜急性毒性試験を記載しております。こちらはラットに未精製または精製フィターゼを90日間、強制経口投与してございます。

結果は10ページの1行目からになります。一般状態、体重、体重増加量、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、臓器重量に投与に起因する影響はみられておりません。

病理組織学的検査におきまして、全投与群の雌雄に肺の炎症がみられたとなっております。こちらは異物吸入による所見と一致しております。強制経口投与時の被験物質の誤嚥によって生じた所見と考えられたとなっております。

6行目から、著者は本試験におけるNOAELを未精製フィターゼでは50,000 FTU/kg体重

/日、精製フィターゼでは100,000 FTU/kg体重/日と考えたとしております。

慢性毒性及び発がん性試験、生殖発生毒性試験、一般薬理試験は実施されておられません。

以上、ここまででよろしいでしょうか。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいま事務局より一般薬理試験まで御説明いただいたということですが、幾つかコメントをいただいておりますが、専門委員の先生方からコメントをいただいている部分以外で全体的な内容に関しまして、コメントあるいは質問が専門委員の先生方からございましたらお願いいたします。

○山中専門委員 コメントにもあるのですが、3-フィターゼと6-フィターゼ、これは化学物質と考えると全然違うものなので、そのところは峻別しないと評価しにくいのだろうと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

3-フィターゼ、6-フィターゼの記載の仕方に関しましては、また後ほど少し時間をいただいて御議論したいと思います。

そのほかよろしいでしょうか。お願いいたします。

○荒川専門委員 4ページの製造方法の概要なのですが、概要なので培養後、濾過等により菌体を除去して製造すると書いてあるのですが、実際、培養した菌体を除去すると、様々な菌に由来する様々な物質がまぎってきているのではないかとということで、こういうものの純度のようなものが、例えば家の植物につくうどんこ病を除去するために、ストレプトマイシンなんかを買ってきて見ると、コーヒー色をしたようなものなのです。とても純度が高いものとは思えないのですが、こういう飼料に添加するものの純度規格というか、不純物がどの程度まで許容されているとか、不純物とか類縁物質が悪い作用がないかどうかという評価というのは、別のところできちんとされるという理解でよいのでしょうか。

○今井座長 純度に関する議論といたしますか、ほかに場があるかないかということに関しては保留とさせていただくことにしまして、いずれにしましても先生が、御指摘いただいたことに関しましては、9ページ以降にございます毒性試験の中で未精製フィターゼと精製フィターゼ2種類の剤形が使われているということもございまして、非常に重要な点かと認識しています。

御質問いただきましたところですので、事務局から未精製あるいは精製ということも含めまして、純度に関してどの資料のどの部分を見れば記載があるかということをお説明いただけますでしょうか。

○水野評価専門官 お手元にお配りしてあります、こちらの水色の資料を御確認いただければと思うのですが、添付資料目次というタグの2番になります。

○高橋課長補佐 2番というタグは二つあるかと思うのですが、後ろのほうの2番になります。抄録というタグよりも後のほうの緑色のタグの2番になります。

○水野評価専門官 こちらで2ページをごらんください。下のほうになります。真ん中に

図2というものがあって、そのさらに下のほうに各工程の概要は次のとおりであると記載してございまして、①菌体分離ということで遠心分離法、回転減圧濾過法のいずれかの方法で、培養液に含まれる菌体の95%以上が除去されるとなっております。こちらを凍結乾燥して調整したものが未精製フィターゼになるものと考えられます。

さらに②の精製です。こちら濾過をしている工程になります。

さらに次の3ページに行きまして、限外濾過等もございまして。

④は膜分離法ということで書いています、精製フィターゼにつきましてはこちらの濾過までの工程だと思うのですが、膜分離法というところまでいきますと低分子物質の95%以上が除去されるとなっております。ただ、こちらの精製フィターゼの部分は何がどれだけ除去されるかというものは、これ以上わからない部分になってございまして。

○今井座長 ありがとうございます。

毒性試験で使われている剤形の未精製、精製ということに関しましては、未精製のものは遠心分離までして不純物が95%除去されているということがこの資料で確認されたかと思えます。一方、精製品に関しましては、純度等に関する説明をしている資料がないということですので、この点を明らかにする場としましては、後ほどメーカーの方に関する聴取の時間を設けてございまして、お手数ですが、荒川先生からその点、御指摘いただきまして、御質問いただくということでよろしいでしょうか。それでは、よろしく願いいたします。

そのほか全体的なところで特に先生方よろしいですか。

私から一つだけ補足といえますか、事務局から説明いただいた内容に関して再確認という意味で追加させていただきますと、6ページをごらんください。今回御審議いただくフィターゼに関しましては、国内外で飼料添加物あるいは食品添加物として使用されているということなのですが、18行目から記載されているように我が国、国内では基本的に *Aspergillus* の産生するフィターゼが、さらに言いますと組換え体ではない *Aspergillus* から産生されるフィターゼがこれまで使われてきている。一方、25行目からございまして、海外では飼料添加物として真菌等、フィターゼ組換え体を培養して生成されるフィターゼが使用されているということで、今回御審議いただくのが国内では組換え体が産生するフィターゼとしては初めてのものである。初めてではないですか。

○水野評価専門官 はい、こちら19行目をごらんいただきますと、*A. niger* に属する菌株を宿主としたフィターゼ生産組換え体を培養して作成されるフィターゼということで。

○今井座長 ありがとうございます。失礼いたしました。我が国でも既に組換え体のものが使われているということが第1点。それと、今回組換え体が産生するフィターゼということで、食品安全委員会遺伝子組換え食品等専門調査会におきましても別途審議がなされているということではありますが、基本的に安全性に関しては本専門調査会において審議して結論を出すことになっておりますので、そのところを確認させていただきます。よろしく願いいたします。

それでは、既に専門委員の先生方からコメントをいただいている点も含めまして、幾つか確認していきたいと思います。

まず5ページをお開きください。今回の評価対象でいわゆる *S. pombe* ASP595-1株が生産するフィターゼに関しては6-フィターゼということなのですが、その他、既に3-フィターゼに関する幾つかの試験がなされていて、その切り分け、記載の仕方をどのように区別するかということに関してです。先ほど山中先生からも御指摘いただきましたが、事務局案としましては5ページの5行目から *S. pombe* ASP595-1株が生産するフィターゼ（6-フィターゼ）はという記載で区別をすることに関しては、これはよろしいかと思うのですが、山中先生が御発言されたのは全く別の化学物質としての3-フィターゼに関して、この評価書の中でどこまで記載していくかというコメントと理解させていただいてよろしいですか。

それでは、まずは5ページの記事に関しては、物を区別するために必要であるということで6行追記されていることに関して、先生方から御確認、御意見をいただきたいと思えます。遺伝毒性に関する記事に関して、山田先生、下位先生からコメントをいただいているところなのですが、山田先生、3-フィターゼと6-フィターゼを区別するためのこの記事に関して、御意見をいただけますか。

○山田専門委員 5ページの記事ですか。13行目から説明がされているので、特にここに括弧、もちろんあったほうが親切かもしれないのですが、これがなくても説明は十分13行目からされているのではないかと思うのが一つと、ここに（6-フィターゼ）と入れていて、評価書のタイトルのところには入れなくてよいのでしょうかと考えてしまったのです。この生産するフィターゼというのが評価書のタイトルとしてあるので、この括弧書きは評価書から削除されることはないわけですね。

○今井座長 その点につきまして事務局への質問も含めてさせていただきたいと思えますが、山田専門委員からの御指摘は、物質として今回の *S. pombe* の一つの株が産生するフィターゼに関しては6-フィターゼである。一方、その他菌類が産生する3-フィターゼというものが存在する中で、評価書案の表題のフィターゼという記載も含めて3あるいは6というものを付記しなくてよいかという御意見で、私もそのあたり全体の取りまとめの仕方として妥当なところにまとめていきたいと思うのですが、事務局からコメントをいただけますか。

○水野評価専門官 表題等につきまして *S. pombe* ASP595-1株が生産するフィターゼということで、6というのは記載してごさいませんでした。この株が作りますフィターゼは6-フィターゼと決まっておりますので、先ほど山中先生からも御説明がございましたとおり、13行目から今回の評価対象物は6-フィターゼということは記載してごさいますので、最初こちら評価書案を作成した段階では、特にそういった6という数字を入れる必要はないのではないかと考えておりました。

○今井座長 わかりました。タイトルに関しましては産生する株名が記載されているとい

うことで、6-フィターゼと特定できるということが確認できたと思いますが、それでは、次ですが、4ページ目に有効成分の一般名、和名と英名それぞれフィターゼという記載がありますが、こちらに関してはいかがでしょうか。

○水野評価専門官 こちらの有効成分の一般名のところにつきましては、提出していただいた水色の資料から引用してございまして、そちらをそのまま記載させていただいたということになっております。

○今井座長 質問を変えますが、3-フィターゼに関しましては、別途この食品安全委員会で既に審議されて評価されているというものはございますか。

○水野評価専門官 ございません。

○今井座長 そうしますと、今後3-フィターゼが別途審議に上がってくるという可能性はあるかないか、あるいはこの評価書の中で今後出てくるであろう3-フィターゼも全て評価してしまうということになるのか、その点いかがでしょうか。

○水野評価専門官 3-フィターゼは今回御審議いただく対象のものとは考えておりません。

○鋤柄評価第二課長 補足しますが、今回の表題は *Schizosaccharomyces pombe* ASP595-1株が生産するフィターゼという副題がついておりますが、また違うものが出ましたら、違うような副題がついて評価が行われることとなります。

○今井座長 その際に4ページ目のところの一般名等が同じ名称になるということも、特に事務局側としては差し支えないという判断であるということですか。

○水野評価専門官 はい、そのように考えておりましたが、6-フィターゼと記載したほうが明確になるということでありましたら、6-フィターゼとさせていただければと思います。

○今井座長 山中先生、先ほどの物質として物が違うので審議自体は別途されるということなのですが、今後この評価書の中に3-フィターゼの評価を入れていくかどうかということに関して、このタイミングで一言コメントをいただけますか。

○山中専門委員 有効成分の一般名のところがフィターゼになっていると、どうなのか。ただ、その後のところで確認されていけばよいのではないかと思います。でも現在の評価書案ですと、例えば6ページのところの5行目以降のところでは3-フィターゼの話と6-フィターゼというか、今回は6-フィターゼなのですが、3-フィターゼでこのように使われていて、でもそれがすぐにぱっとわからないような形になってしまっている。

もう一つはタンパク質ですので、非常に例えば配列が似ているとか、そういうことも一切書いていないのです。したがって物が違うということが読んでいてわかりにくいところがあって、何かわかるようにしたほうがよいだろう。

多分、タンパク質として結構違うので、違う場所に作用してフィチン酸を壊すということしか同じではないのです。この場合では。実際フィターゼも見つかったものが様々使われているわけなのですが、今回のものが違うことによって、それは組み換えであると

かそういうことだけではなくて、物が違うことによって差があるのかなのかということ
をきちんと調べておかなければいけないので、それがわかるように何か書き方を考えるべ
きだろうと思いました。

○今井座長 どうもありがとうございました。

ただいまの御指摘を踏まえまして、一つずつ前から整理していきたいと思いますが、ま
ず5ページの5行目からの記載に関しまして、山田先生から今回のフィターゼに関しては13
行目以降、6-フィターゼであるということが明記されているので、少なくとも5行目の*S.*
pombe ASP595-1株が産生するフィターゼに関しては、(6-フィターゼ)は削除していた
だいて大丈夫というコメントをいただいたところですので、ここは削除をさせていただきます。

○唐木専門参考人 今の点で、リスクコミュニケーション上も、あるいはここで物を明確
にして誰にでもわかりやすくというのは非常に大事な点なので、タイトルも含めて、これ
が産生するフィターゼだから6なんだということを理解できる人がどれだけいるのか。そ
こを考えるとタイトルも含めて6であることを明確にしたほうがよいと思いますし、明確
にすることによるマイナスは一つもない。むしろプラスのほうが多いと考えます。

○今井座長 ただいま唐木専門参考人から非常に明快なコメントをいただきましたが、今
のコメントに関してこの場で専門委員の先生方だけではなく、親委員の先生方あるいは事
務局からその方針でいくことに関して御異議ございますか。全体的な調整として、どこま
での記載にするかということに関しては、この場で全て決まらない部分もひよっとしたら
出てくるかもしれませんが、基本方針としては今の方針で進めていく。表題も含めて6-
フィターゼということを明記するということ。

先ほど事務局から回答いただきました4ページ目の一般名に関しては、6-フィターゼと
限定するというのも考慮するということでしたので、引き続き考慮いただくというこ
とでお願いできればと考えます。

○吉田専門委員 確認なのですが、有効成分の一般名はフィターゼで、化学名は6-フィ
ターゼというのが正しいのですね。一般名から6を入れてしまうと齟齬が出るような気が
します。

○鋤柄評価第二課長 ただいまの御指摘のとおりで、飼料安全法でこれを規定するときに、
今までのものはフィターゼと決まっておりますので、一般名とすればフィターゼというこ
とがよろしいのかなと思います。ただ、いままさに御指摘のとおり、化学名とすれば6-
フィターゼということだと思えます。

タイトルにつきましても、一番上のタイトルはフィターゼでございますが、その下に括
弧書きであるのは*Schizosaccharomyces pombe* ASP595-1株が産生する6-フィターゼと
いうことは可能ではないかと思っています。

○今井座長 今のコメントの確認ですが、表題に関しては大元の表題はあくまでもフィタ
ーゼ。括弧書きの中に6-フィターゼということをつ記することで区別するという結論を

いただき、また、4ページに関しましては一般名はフィターゼ、化学名で6-フィターゼであるということを明確にするということで結論が出たと考えております。

○唐木専門参考人 確認ですが、そうすると一般名はフィターゼ、「3. 化学名」に6-フィターゼを加えるということですね。

○今井座長 今の御質問に関しましては、英名で *myo-inositol-hexakisphosphate 6-phosphohydrolase* というところで6-フィターゼとなっているのですが。

○唐木専門参考人 和名はつけない。一般名で和名がついているのだから、化学名で和名がついてもおかしくないですね。

○今井座長 その点、ほかの評価書案との並びとしては事務局いかがでしょう。和名と英名を併記するという。

○水野評価専門官 している場合もあるかと思います。

○今井座長 それでは、化学名のところ、英名に加えて和名も6-フィターゼと加えるということよろしいですか。

○吉田専門委員 資料の確認をしていただきたいのですが、水色のファイルの抄録と書いてあるタグの資料ですが、フィターゼについての試験成績等の抄録。めくりますと一番上に一般名と化学名が書いてございます。

○今井座長 これも事務局あるいはさらにさかのぼった質問、問い合わせが必要かもしれませんが、抄録に記載されている6-フィターゼは、評価書案の4ページに書かれている3の長い化学名と基本的には同じことを言っているのですが、要は現在書かれている *myo-inositol* から始まる化学名に加えて (6-フィターゼ) という追記が可能かどうか。さらに和名として6-フィターゼと記載することは可能かどうかということに関して確認は。

○水野評価専門官 化学名のところに和名で6-フィターゼと追記することは可能だと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

○山添委員 物事を正確に言えば、6-フィターゼと言ったっていっぱいあるわけで、化学名からすれば構造は違うので本当はだめなのです。本当は化学名という名前は使えないのです。この前も意見があったのですが、だから化学名というものが本当は当てはまらないのだが、記載上、場所がないのです。それでここに無理やり酵素を化学名に持ってきてしまっているというのが実際なのだと思うのです。これまでの慣行で。そこがあるので、どのようにするのか。

○荒川専門委員 では結局この株がつくるフィターゼは、もともと大腸菌のフィターゼですね。だから EC 3.1.3.26 という番号がついていますが、これは大腸菌由来ということなので、これが産生する大腸菌の6-フィターゼと書けば正確かなと思いますが、そういう書き方はできないのですか。この *Schizosaccharomyces* がつくるフィターゼではなくて、大腸菌の B 株か何かの遺伝子を入れた組換え体によってつくらせるフィターゼなので。

○今井座長 荒川先生の御指摘は表題に関してですか。

○荒川専門委員 いや、化学名あるいは製造方法のところにもう少し詳しく、この *Schizosaccharomyces* が産生するというのですが、作られるものが大腸菌の6-フィターゼなので、それがはっきりするように書けば特定できるかなという気がするのです。

○今井座長 一つ、私からの提案で御意見をいただければと思いますが、化学名の記載に関しては山添委員がおっしゃったように6-フィターゼといってもたくさんあるということなので、その折衷案として和名として6-フィターゼと追記した上で脚注に荒川先生が説明いただいたような内容を付記するというものも一案かと思うのですが、御意見いただけますでしょうか。

○山中専門委員 今のように大腸菌由来の酵素を作る配列を *S. pombe* に入れているということは、逆に「4. 製造方法の概要」のところには何で組み換えしたということは一切書いていないので、ここに書いておけばわかるかと思うのです。そうすると上に書いてある、読める人はよいし、幾ら幾らというのが入ったのねということになるのかなと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

荒川先生、山中先生の御意見でよろしいですか。

それでは、4ページ部分に関しては事務局で「4. 製造方法の概要」のところ、荒川先生からコメントをいただいたような内容を追記いただくということでお願いいたします。

次に、5ページの11行目以降の記載になりますが、フィターゼの一般的な酵素群の総称であるという記載に関しては、今の御議論を踏まえても問題がない。13行目に移りますが、本評価書で評価するフィターゼは6-フィターゼであるという、この内容に関してもよいのですが、引き続き6ページに移りましての内容になると、6-フィターゼの記載なのか3-フィターゼの記載なのかというところが、なかなか不明確な部分になってくるという御指摘があったかと思うのですが、その点に関しましては内容を読んできますと総称としてのフィターゼ全般に関する記載も含まれていますし、それぞれ6-フィターゼ特有のものに関しても記載があると認識されますので、ここに関しましては改めまして事務局で、まず前半の部分で総称としてのフィターゼに関する内容を記載いただき、引き続き本評価書で議論になります6-フィターゼ、特に6-フィターゼを中心とした作用等について、仕様等について記載を整備していただくということでお願いできればと思います。

○水野評価専門官 承知しました。

○今井座長 それでは、引き続き遺伝毒性試験以降の3-フィターゼと6-フィターゼの内容を併記するかどうかということに入ってまいりたいと思います。

7ページ目の22行目、遺伝毒性試験ですが、まず事務局から *A. niger* を宿主としたフィターゼ生産組換え体から生産した3-フィターゼ云々という文章が4行追記されたところに関しまして、改めまして下位先生、山田先生から御意見をいただいた資料が机上配布資料2としてまとめられていますので、机上配布資料2を中心に見ていただければと思います。

表の部分、(修正案) というところに「3. 遺伝毒性試験」「(1) *S. pombe* ASP595-1株

が生産するフィターゼの遺伝毒性試験」という項目が設けられ、その裏面に「(2) *A. niger* を宿主としたフィターゼ生産組換え体から生産した3-フィターゼの遺伝毒性試験」ということで、区別して記載されることによって非常に明確な整理がされたと考えておりますが、この点につきまして山中先生、先ほど別物質であるからここは場合によっては(2)は必要ないかもしれないというコメントだったかと思うのですが、その点、再三にわたって申しわけありません。コメントをいただければと思います。

○山中専門委員 そうなのです。遺伝子突然変異試験等について別のタンパクなので参考になるかどうか不明だと思います。ただ、一般にフィターゼを使ったときには、こちらでは大丈夫だったというぐらいの参考かなと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

この点に関しましては、まず遺伝毒性という観点から下位先生、物が違うという御指摘があり、遺伝毒性の評価として3-フィターゼの記載をすることが意味があるかどうかという御指摘だったと思うのですが、いかがでしょう。

○下位専門委員 確かに今回6-フィターゼの評価ですので、遺伝毒性試験も6-フィターゼの結果のみでよいのかなと思うのですが、後半部分にヒト試験が出ていますが、山田専門委員からもその意見がありました、そちらは3-フィターゼの評価なのです。したがって、今回様々なほかの試験が足りない部分が結構あるかなと思いますので、特にヒト試験に関しましての表記を行うならば、一応入れておいたほうが安全かなと思いました。

○今井座長 山田先生から御意見いただけますか。

○山田専門委員 入れていただくようお願いしたのですが、何となく最初の試験が少ないものですから、何か参考になるかなと思ったのです。もとを正せばタンパク質なので、遺伝毒性試験を実施すること自体が余り適切とは言いがたいものですので、それにさらに全く違うタンパク質のデータというものが参考になるかと言われましたら、確かに参考にはならないかもしれないと思いました。ここまで大々的に(2)として書くようなイメージではなかったのですが、参考というのは参考にしなければいけない別の物質なので必要だと思ったのですが、この書き方だったとしてもよいかなということは、下位先生も言われていましたが、削除してもよいかと思えます。

○下位専門委員 確かに(2)で別立てですと6-フィターゼの評価ですので……。私も最初はもし参考として入れるならば文中に記載すればよいかなと思ったのですが、先ほども申し上げましたが、後のヒトの試験で3-フィターゼの評価しかないということでしたら、参考程度で簡潔に記載しておいたほうがよいのかなと思うのですが、この点はどうか。

○今井座長 下位先生、山田先生から遺伝毒性観点から共通する意見もいただきましたし、1点、後半の忍容性試験のところで3-フィターゼの評価がなされているので、ここで遺伝毒性でも3-フィターゼを入れたほうがよいかどうかというところで、少し違う意見をいただきましたところですが。

○下位専門委員 フィターゼは確かに酵素でタンパク質なのです。したがって先ほど山田専門委員がおっしゃったように、Ames試験でタンパク質の遺伝毒性を調べるといのは違和感があるのですが、ただ、もしかしたら精製度が100%精製というわけではないと思いますので、不純物が少し混入している可能性もあるかと思しますので、一応そういう意味で遺伝毒性試験も行われているのではないかと思いますので、私は先ほど申し上げたような意見でございます。

○荒川専門委員 これは要するにホスファターゼの一種ですね。ヒトもそうですが、例えばイノシトール三リン酸なんかは非常に細胞内のシグナルになっていますね。だからそういうものに対して特別影響しないということを示唆するデータとしては、6-フィターゼと3-フィターゼの情報を書いておく。ただ、3-フィターゼについては同等ではなくて参考情報としてそういう遺伝毒性のような細胞の性質をがん化させたりとか、あるいは遺伝的な変化を起こさせるような活性はないということを書いておくことは、先ほど唐木先生がおっしゃったようにリスクコミュニケーションをきちんとする上では必要ではないかと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

遺伝毒性に関しましては、私が余り意見を申し上げるあれではないのですが、6-フィターゼのデータも含めて十分な情報があるということで、6-フィターゼと3-フィターゼ、3-フィターゼはあくまでも参考データとして併記するという形で取りまとめていきたいと思います。

取りまとめの仕方ですが、両者が明確に区別されるようにということで最終的に机上配布資料2になったわけですが、両方を併記するという結論になったときに下位先生、山田先生、この机上配布資料2の記載は行き過ぎかどうかということなのですが、その点いかがですか。

○山田専門委員 私が参考ということを書いてくださいと申し上げたのは、「なお」という7ページの30行目からの記載だと、これが参考であるというようには読めないで、ここに（参考資料）と書いていただきたかったのです。下位先生言われるように文中に書くということで、それでこの部分のみが参考とわかるようなことを括弧書きにさせていただくのがよいかと思ったので、表が終わってからわざわざ出てくるというのだと何かイメージとは違っています。

○今井座長 ありがとうございます。もともと下位先生も本文中にということでしたので、「なお、」というところを（参考資料）という形に変えていただく。すみません、もともとの机上配布資料ではなく評価書案の7ページ目に戻っていただきますが、30行目の「なお、」を参考資料としていただくという形に戻すということで、下位先生よろしいですか。ありがとうございます。

それでは、遺伝毒性試験に関しましては、ただいま御意見をいただいた形で取りまとめるということで、よろしく願いいたします。

それでは、9ページ目の単回投与毒性試験以降に移ってもよろしいでしょうか。吉田専門委員から何点か記載の整備ということで修文をいただいているところですが、吉田先生、追加で御意見等ございますか。

○吉田専門委員 特にございませませんが、(2)の急性の文章の修正は、私は付着物のところのみ指摘したような気がするのですが、それ以外は事務ですか。そういうことです。

○今井座長 ありがとうございます。

それでは、10ページの一般薬理試験までは御議論いただいたということで。

○山中専門委員 ごめんなさい、今回の毒性試験のところの90日間なのですが、ここには肺の炎症について全部誤嚥性肺炎というか誤嚥による影響であるとなっていて、その後になってしまいますが、飼養試験等のことから見ても一見妥当なのですが、こちらの参考資料の回答書のところですね。これを見ますと2ページのところと3ページのところに図になっているのです。これを見ますと非常に肺の炎症が起きている頻度が高い。そして、もう一つ大きな問題として要するに对照群、これは蒸留水なのですが、これについては一切出ていないのです。私もgavageで少し長いことやったことがあります、確かに誤嚥による影響が起きてしまうようなことがあるのですが、たとえ水であっても、特にこんなにたくさん出るような、手が上手でなかった場合には、对照群に何も起きていなくてということが考えにくい。そのほかのところ皮膚刺激であるとか、眼刺激であるとか、そういうところで多少の刺激性というものがあって、もしかして肺に対して刺激を起しやすような物質であるのではないかという疑問が生じてしまうのです。

ただし、これは3-フィターゼですが、飼養試験がたくさん6-フィターゼでも実施して、6-フィターゼをどんどん食べていた場合に、しかも鶏では肉用種だったので一生分、お肉になるまでの間、それから、豚でも見ましたら妊娠豚で見ているので、十分長い期間食べていて、それで問題は起きていないので、誤嚥なのだろうと思うのですが、このデータが示すところがどうしても疑問があるということを感じないではられないというところがあります。

○今井座長 この点に関しまして、中山先生、病理学的な観点から見て山中先生が御指摘のように回答書の2ページを見ると、グラフで示されたのは对照群で全く出ていなくて、頻度からすると60ないし80%という値も出ているという御指摘だったかと思うのですが、一方、評価書案の10ページの3行目に文章としてまとめられているように、出ていた所見として異物吸入による所見と一致しているというような記載も明確に出されているところで、この専門調査会として肺炎に対してどのような評価をしていくかということなのですが、いかがでしょうか。

○中山専門委員 この記載のみだと何とも言えないところがあります。確かにおっしゃったように溶媒のみですと何も全然出ていない、発生率ゼロということですので、それに比べれば例えば第3群の雄ですと80%近くまで出ているわけですので、確かに多いと言えば多いのですが、どうですかね。どう解釈すべきか。ただ、雌雄差もかなりありますね。病

理組織の写真等もないので何とも判断しかねるところであります。

○今井座長 よろしくお願ひします。

○吉田専門委員 9ページの(2)急性吸入毒性試験なのですが、これは直接肺に行っているはずなのですが、特に影響は出ていないので、剤そのものが呼吸系に直接影響するという事実もやはりないのです。したがってこれ以上議論するのは難しいように思います。

○今井座長 ありがとうございます。

吸入毒性試験のデータを引用いただいて御判断いただいたところですが、確認ということになるかもしれません。親委員の吉田先生、病理学的観点から。

○吉田委員 まず1点、事務局に確認したいのは、これはかなりの高用量なのですが、そのものがフィターゼだけなのか、そのほかの何かものも含まれているのかで大分違うと思うのですが、余り用量反応関係がないので、水ばかりのときは泡沫細胞がばっと出て比較的肺に直接経気道で暴露しても消えるのですが、あとは比較的これは古い試験でないのかもしれないのですが、投与者が同じかどうかということがかなりありまして、これは余り大きな声では言えませんが、下手な投与者が1回でも入ると、しばらくこれは残ってしまうだろうということはありません。

一番気になりますのは、溶媒とそのものだけなのか、そのほかにも物が入っているとしたならば、本当に有効成分だけで起きたのかどうかというのは非常に気になることです。あとは用量相関性がないということです。ヒントは確かに高いという御指摘は当たっているとは思いますが、このものによって本当に起こされたかどうかというのはわからないという意味です。

○今井座長 吉田先生から御指摘いただきましたフィターゼ以外のものに関する影響に関しましては、後ほどメーカーから説明を受ける未精製に関する不純物のこともございますので、そちらに話を譲ることにいたしまして、この場での結論、亜急性毒性試験の結論としては、肺炎に関しては吸入毒性試験の結果も踏まえ、誤嚥によるものと判断するという事で問題なかろうという結論にさせていただければと思います。

荒川専門委員、お願いいたします。

○荒川専門委員 肺のサーファクタントはフォスファチジルコリンですね。リポド、リン酸を介してたしか結合しているのだと思いますが、そういうリン酸結合をこのフィターゼが切ってしまうと、肺のサーファクタントがおかしくなったりするということはないのですね。

○今井座長 御指摘に関して、私はこの場でうまくイエス、ノーということが回答できないのですが、御専門の先生で肺のサーファクタントに対する影響等に関してコメントいただくことはできますでしょうか。

○吉田専門委員 通常ですと肺胞上皮がサーファクタントを産生して、それを肺胞マクロファージが処理をするので、切れても生理的な範囲で処理ができそうな気もするのです。したがって、どちらかというとな投与のし過ぎかなと思います。

○今井座長 荒川先生、今のような御説明でよろしいでしょうか。ありがとうございます。
そのほかいかがでしょうか。

○唐木専門参考人 もう一言ここは説明が必要なような気がします。御指摘があったように蒸留水では全く起こらないが、この物質は肺炎を非常に高い確率で起こしているという事実。これは蒸留水ではほとんど起こっていないということを記載して、その差についてはこのものあるいは夾雑物が誤嚥した場合に肺炎を起こす可能性も考えられるぐらいの何かプラスが必要だろうと思います。しかし、全体を読めばこれは誤嚥しなければ何の問題もないということがわかるように書いたほうがよいのではないのでしょうか。

○今井座長 ありがとうございます。

今の御指摘、10ページ目の3行目からの記載に関してなのですが、一部赤字で記載されたものが消されている部分があったり、「の誤嚥によって」ということが追記されたりしている部分がありますが、この部分は吉田先生の御修文でしょうか。これは事務局での修文ですか。

それでは、唐木先生が御指摘いただいたところの追加の記載、対照群では全く認められていないのに対して、投与群ではどうであったか。その考察に関して若干の追記を事務局で加えていただいて、それを吉田先生、中山先生に御確認いただくということでいかがでしょうか。

○水野評価専門官 承知しました。

○今井座長 それでは、お願いいたします。

事務局にお願いですが、10ページ目の19行目以降について御説明をお願いいたします。

○水野評価専門官 10ページの19行目、対象動物における飼養試験から御説明します。

まず豚におけます飼養試験を記載しております。離乳している豚にフィターゼ製剤を28日間混餌投与して試験を実施しております。設定しています試験群としましては陽性対象、陰性対象及びフィターゼ製剤の添加投与群となっております。

結果としましては29行目からになります。一般状態に投与の影響等はみられておりません。また、添加投与群におきましては体重増加量、飼料効率及び骨灰分重量が陰性対照群よりも有意に増加していて、陽性対照群と同等であったとなっております。

以上のことから、33行目になりますが、フィターゼ製剤の推奨添加量の上限量の10倍量を添加した飼料を子豚に28日間投与しても、一般状態及び飼育成績等に起因する異常所見及び悪影響はみられなかったとしております。

38行目から鶏の飼養試験になります。こちらフィターゼ製剤を42日間混餌投与してございます。用量設定としましては0、500または7,500 FTU/kg飼料の3群としております。結果としましては3行目からになりますが、試験期間中の死亡率及び一般状態に投与の影響はみられておりません。また、両添加投与群の体重及び摂餌量は、無添加投与群と比較して用量依存的に有意に増加したとなっております。

6行目から結果を記載しております。フィターゼ製剤の推奨添加量の上限量の10倍量を

添加した飼料を鶏に42日間投与しても、一般状態及び飼育成績に投与に起因する異常所見及び悪影響はみられておりません。

10行目からは、そのほかの動物種におけます飼養試験を記載してございます。肉用鶏、卵用鶏、七面鳥、あひる、申しわけございません。11行目で子豚を記載しておりますが、こちらは削除させていただきます。肥育豚及び繁殖用雌豚にフィターゼ製剤を混餌投与して、飼養試験を実施しております。こちらは結果としまして試験設計は表2に記載しております。

結果は17行目からになりますが、フィターゼ製剤の推奨添加量の上限量の10～15倍量を添加した飼料を投与しても、投与に起因する異常所見及び悪影響はみられなかったとしております。

12ページの1行目からその他の試験を記載してございます。まず2行目から皮膚刺激性試験でございます。こちらウサギを用いまして未精製フィターゼを4時間、半開放塗布しております。結果としまして6行目からですが、6例中5例に軽度の紅斑がみられ、1例では24時間持続したとなっております。

9行目からですが、眼刺激性試験をしております。こちら結果としましては12行目からになりますが、投与1時間後に2例で結膜の充血が見られておりますが、投与24、48及び72時間後には、全例で眼刺激性は観察されなかったとなっております。

16行目から感作性試験になります。こちらモルモットを使って実施しております。結果としましては23行目ですが、遅発型接触過敏症はみられなかったとなっております。

26行目からヒトにおける知見して6-フィターゼ、今回の評価対象であるフィターゼのヒトにおける知見はございませんで、こちら3-フィターゼについてのみヒトにおける忍容性試験のデータがありましたので、記載してございます。

34行目から、まず子供の忍容性試験として記載しております。こちらトウモロコシ粥を1週間に5回投与してフィターゼ製剤を添加してございます。投与は合計で19週間行ってございます。結果としましては13ページの7行目からになりますが、微量栄養素混合物により投与群の鉄欠乏症、亜鉛欠乏症の割合は減少したとなっております。また、3-フィターゼを19週間食事に添加することによって、子供に特段影響はみられなかったとしてございます。

13行目から、大人の忍容性試験を記載してございます。こちら2試験ございまして、第1試験ではフィターゼ活性がある、またはないふすまを添加した小麦のロールパンの食餌、2つ目の試験におきましては、フィターゼを不活化したふすまを加えたロールパンに*A. niger*由来のフィターゼを添加または非添加した食事を用いて鉄の吸収を測定するという実験を行ってございます。

結果としまして18行目の右のほうからですが、摂取直前にフィチン酸を含む食餌に*A. niger*由来フィターゼ製剤を加えることによって、鉄の吸収は約2倍になったとなっております。また、フィターゼを摂取することに悪影響は報告されなかったとなっております。

て、以上のことから*A. niger*由来フィターゼ製剤の経口投与は鉄の吸収を促進させることに加え、成人ヒトに特段影響はみられなかったとしてございます。

25行目から、国際機関等における評価としまして、EFSAにおける評価を記載してございます。EFSAにおきまして*S. pombe*に属する菌株を宿主としたフィターゼ組換え体を培養して得られるフィターゼの製剤について、ラットを用いた90日間経口投与試験において肺に変化がみられたものの、強制経口投与時の手技によるものであり、被験物質の影響ではないと考えた。また、細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びマウス骨髄細胞を用いた*in vivo*小核試験の結果はいずれも陰性であったことから、EFSAでは*S. pombe*に属する菌株を宿主としたフィターゼ生産組換え体を培養して得られるフィターゼの製剤を摂取したヒトの安全性について懸念するエビデンスはないと結論づけたとしております。

以上になります。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいま御説明いただきました10ページ以降、まず飼養試験に関しては豚、鶏、肉用鶏などを用いた三つの試験がありますが、こちらはフィターゼ製剤を使用されているということ。12ページ目のその他の試験、実験動物を用いた試験に関しましては、未精製フィターゼを使われているということ。12ページの26行目「11. ヒトにおける知見」に関しては、*Aspergillus*を産生する3-フィターゼを用いた試験であるということを確認させていただきました上で、全体的に専門委員の先生方から御意見、コメント等をいただきましたらお願いいたします。

まず10ページ目の20行目から始まります飼養試験についてですが、事務局から説明がありましたように24行目、この試験に関しましてはリンの含量が少ない飼料群、前期用飼料として0.22%、後期用飼料として0.17%ということが付記されていますが、(2)の試験に関しましては先ほど事務局からございましたように、申請時からの資料の差しかえがありまして、前期試験が0.26%、後期試験が0.22%だったかと記憶しておりますが、そのような記載を付記していただくという形のほうが明確になるように思いますので、そのような修文をお願いいたします。

○水野評価専門官 承知しました。

○今井座長 飼養試験に関しましては、特に大きな問題はないという記載ですが、山中先生、このような記載でよろしいですか。

○山中専門委員 大丈夫だと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

○唐木専門参考人 よろしいですか。本質的な問題ではないのですが、11ページの表の投与期間に週と日がありますが、これは分ける根拠もないと思いますので、これは週に直そうと思ったら61日があるから全部日に直したほうがよいのではないかと思います。

○今井座長 6週間と16週間のところが日になるというところですが、いかがでしょうか。

○水野評価専門官 日に統一させていただきます。

○今井座長 よろしいですか。それでは、そのように修正いただくということでお願いいたします。

引き続き12ページ目のその他の試験ということで、皮膚刺激性試験、眼刺激性試験、感作性試験が行われておりますが、用いました被験物質に関しましてはいずれも未精製フィターゼということですが、中山先生から幾つか文言の修正をいただいておりますが、追加のコメント等ございますか。

○中山専門委員 特にありません。

○今井座長 ありがとうございます。

それでは、その他の試験に関しましては御議論が尽きたということとさせていただきます。26行目以降、ヒトにおける知見ということですが、ここは27行目から32行目の導入部分におきまして、*A. niger*由来の遺伝子を*A. niger*に導入して発現させた3-フィターゼについて忍容性試験が実施されということが明記されているところです。(1)の記載については12ページ目から13ページ目にかけて3-フィターゼと記載されており、13ページ目の(2)に関しましては、*A. niger*由来フィターゼと書いてあるのですが、(1)とあわせてもし書くのであれば3-フィターゼと書いていただくような記載整備をすとして、この点ですが、いずれも3-フィターゼの試験ということで参考資料とされていますが、そのような記載の仕方なども含めて全体的に忍容性試験について御意見いただけますでしょうか。

○吉田専門委員 13ページの7行目、8行目の記載なのですが、記載は合っているのよいと思うのですが、外因性のフィターゼを摂取直前に食品に添加するとミネラルの放出が強化され、バイオアベイラビリティを増加させるということなのですが、最初に読んだときに鉄欠乏とか亜鉛欠乏を改善させるのに何かミネラルが排出されるように読めてしまったのですが、そうではなくて食品中の放出が促進されて、生体内によりたくさん入るという意味のようです。ひっかかっている先生方がおられたらよいのですが、わかりましたら説明で書いてもらったほうが。

○今井座長 吉田先生に質問なのですが、基本的にリンに関して吸収を強化するということなのですが、ほかのここの鉄、亜鉛等についても同じような作用があるということでしょうか。

○吉田専門委員 専門外ですが、間接的にはほかのミネラルへの影響もあるのだと思います。

○今井座長 ほかの先生から、吉田先生から御指摘いただいたような記載の修正をすることで、御意見特にございませんでしたら事務局で。

○水野評価専門官 こちら食品を添加すると、食品中のミネラルの放出がという「食品中の」というのを入れればよろしいですか。承知しました。

○今井座長 ありがとうございます。

そのほかいかがでしょうか。

○荒川専門委員 12ページなのですが、刺激試験で10の(1)と(2)です。これについて若干刺激減少が観察されているということなのですが、この刺激は6-フィターゼそのものに由来するものなのか、それに混じっている5%の要するに不純物といいますか、混合しているものによる刺激なのか、それがわかるとフィターゼによる刺激なのかどうかということが、ここのところで、もしわかれば重要なかなと思うのですが、そういうデータはある程度、今の技術を使えば99.9%ぐらいには精製もできますね。そういう情報はメーカーは持っていないのですか。

○水野評価専門官 こちらに参照で書いておられます資料におきましては、特にそこまで記載がなかったかと思うのですが、もしかすると今回来ています企業が手持ちとして持っているかもしれません。

○今井座長 それでは、荒川先生から御質問いただく項目がふえることになるのですが、後ほどメーカーに荒川先生から御質問をお願いいたします。

そのほかいかがでしょうか。熊谷先生、お願いします。

○熊谷委員 「10. その他の試験」の(1)と(3)、13ページの忍容性試験の(2)、それぞれ酵素の量が書いていないので、もし情報がありましたら入れておいたほうがよろしいのではないかと思います。

○今井座長 非常に重要な点をありがとうございます。

基資料を確認された専門委員の先生方、いらっしゃいますか。

事務局、例えば12ページ目のその他の試験(1)皮膚刺激性試験、0.5 mLのみ記載があるのですが、この基資料ということになりますとどちらを見るとよいですか。

○水野評価専門官 こちらお配りしております水色の分厚いファイルの回答書というタグのすぐ後ろにございます2番というタグになります。こちらについています文献が基資料になりまして、こちらの文献を2枚めくっていただきまして、左上に290というページ番号がついているところになります。右のほうのブロックになりますが、**2-5-2. Primary dermal in rabbit**ということで、投与量としましては**0.5 mL**となっております、こちら投与している**DV006U**というのが未精製フィターゼのことになります。したがってこちらの未精製フィターゼの酵素量になりますと、287ページの右のほうのブロックに**material and method**で、上から4段落目のところで**for generation of the undifferentiated test article DV006U**とございまして、実際にフィターゼの量につきまして申しわけありません。探し切れてございません。

○今井座長 事務局から説明があったところに書いてあってしかるべきですが、精製の方法は記載があるようですが、最終的な濃度などの記載がないようですね。

○山添委員 今井先生、*Journal of Nutrition*のどちらの資料かな。二つタブレットにあるものの多分上のほうだと思うのですが、その477ページに少し記載がありまして、食事にこれで計算すると**5 mL**ですから200分の1とすると**2×10⁵**フィターゼユニットと書いてあ

ります。477ページ、右側の真ん中あたりから少し下のところです。Journal of Nutritionの126ですかね。

○今井座長 御説明いただいたジャーナルの477ページを御確認いただいていますでしょうか。その右側の段落の中ほどから少し下あたりですか。

○山添委員 そのところにA phytase preparation from *A. niger* Finase S 40というものが出てきて、そのこのところのセクションに記載があります。4×10⁷ phytase unit (PU)/Lと書いてありますので、その2.5 mLということはリッターの400分の1ですね。したがってちょうど1×10⁵ unit。

○今井座長 私自身疑問に思った点は、御説明いただいている論文の試験で用いられている被験物質、ロットも含めて、それと今、探していたウサギの試験と同じ濃度、同じ活性と理解してよろしいのですか。

○山添委員 わかりません。それは全然わかりません。

○水野評価専門官 先生、申しわけありません。こちらのその他の試験に記載してございますフィターゼは、今回の評価対象のフィターゼを用いた試験になってございまして、ヒトの忍容性試験は3-フィターゼの試験でございますので別物になります。

○今井座長 ということで、なかなか限られた時間でこの場で確認するのは難しいので、事務局で改めてその他の試験あるいはヒトにおける知見の記載があり、熊谷委員から御指摘のあった用量のないものに関しては確認いただいて、用量の記載があれば書く。もし例えばですが、12ページ一番上の0.5 mL以上の記載がないものについては脚注などを入れていただいて、詳細な投与量不明とか、そのような追記をしていただくということではいかがでしょうか。

○菅井専門委員 よろしいですか。様々な試験のお話が出てまいりましたが、読んでみるとフィターゼが6-フィターゼなのか3-フィターゼなのかというところが非常にわかりにくいので、そこをはっきりわかるように記載していただいたほうが、ほかの方が読むときに非常にわかりやすいのではないかと。

○今井座長 ありがとうございます。

菅井先生からの御指摘なのですが、冒頭の話に少し戻る部分もあるかと思いますが、この評価書で全体的に6-フィターゼか3-フィターゼか括弧書きなどで明確にすべきかどうかという点に関して、山中先生、御発言をお願いできますか。

○山中専門委員 何らかわからないと困ると思います。ただ、括弧書きがよいのか、書き方については今よい方法というのが実はわからないのですが、ヒトにおける知見なんかは結局3-フィターゼしかないということは、はっきり何らかの形で記載しないとけないと思います。

○今井座長 私からの一つの明記の仕方として御提案は、基本的にこの評価書案の中に書かれている記載は、今回の6-フィターゼに関する評価がされているという、8割方はそのような記載で、12ページ目のヒトにおける知見と遺伝毒性試験が例外であったということ

が一つ。

もう一つは、遺伝毒性に関しましては、先ほど山田先生が最終的にもととの評価書案にありました7ページ「なお」以下に関して、明確に参考資料ということを明記することで御意見をいただいて、その結論になったわけですが、12ページ目に関しまして忍容性試験、(1)(2)の後ろに参考資料と書いてあるのですが、これを例えばヒトにおける知見という26行目に最初にどんと書いてしまって、その根拠として30行目に記載されている3-フィターゼのものであるということをもう少しわかりやすい文章に変えるというのも一案かと思うのですが、先生方、そのような対応でいかがでしょうか。では、事務局でそのあたり、記載の整備をお願いいたします。

○水野評価専門官 そうしますと26行目の「11. ヒトにおける知見(参考資料)」と最初から参考資料ということを明確にしてということによろしいですか。

○今井座長 そのようなことでいかがでしょう。そうしますことで、おのずと下の脚注8なども移動することになるかもしれませんが。

それでは、国際機関等における評価、13ページ目の25行目ですが、EFSAにおける評価としては、結論的にはヒトの安全性について懸念するエビデンスはないと結論づけたところまで事務局で御説明をいただいたところですが、以上で御議論が尽くされていないところがございますら御指摘をお願いいたします。よろしいでしょうか。

それでは、時間の関係もございますので、この段階でメーカーの担当の方に御入室いただいて、主に荒川先生から御質問いただくということによろしいでしょうか。

○水野評価専門官 ほかにメーカーに御質問されたい方がいらっしゃいましたら、取りまとめていただければと思います。

○今井座長 一度整理させていただきたいと思いますが、荒川先生から御質問いただく内容としましては、未精製フィターゼ、精製フィターゼという文言も出てくるわけですが、どの程度精製されて、不純物としてどのようなものが含まれているかという内容が第1点だったかと思いますが、荒川先生、よろしいでしょうか。

第2点目が、後段で御指摘いただきました皮膚刺激性試験などで影響が出ているものについて、不純物等の影響がいかほどのものであったかということも含めて御確認いただくということだったかと思っております。

○吉田委員 荒川先生に御質問いただく1点目の未精製フィターゼ、精製フィターゼの部分が、先ほどのラットの90日試験の肺の炎症がどうも投与群で増えたということに、結果としては誤嚥かもしれないが、なぜかというところにも結びつくというように考えてよろしいわけですね。

○今井座長 その点につきまして、それでは、荒川先生から御質問をいただいた後で、吉田敏則専門委員から今の点を御質問いただいてよろしいですか。

そのほかのポイントいかがでしょうか。そのほか特にございませんようでしたら、進行の時間によりますが、私から今回、組換え体として既存のものがある中で酵母を使ったフ

ィターゼに関してどういうメリットがあって、市販を目指しているのかというあたり、追加で質問させていただくということによろしいですか。

○水野評価専門官 申しわけございません。企業の方に評価書案は渡してございませんので、お手元にごございます水色のファイルを利用していますので、必要に応じまして質問の箇所等はこちらを使って御説明いただければと思いますので、よろしくお願ひいたします。

○今井座長 資料を確認してということも、なかなか時間の問題もあるので特に資料を引用しないで一般的な話として持っていく分には。

○水野評価専門官 恐らくこういう試験でこういうことがありますと言えば、ほとんどわかっているとは思いますが。

○今井座長 それでは、そのような手順で質問者の先生方にお願ひするとしまして、それでは、御入室いただけるようにお願ひいたします。

(申請企業担当者入室)

○今井座長 それでは、製造メーカーの方に御入室いただいたところで、本日はお忙しいところ本専門調査会に御出席いただきまして、どうもありがとうございます。

それでは、自己紹介をお願いいたします。

○説明者 ダニスコ・ジャパン株式会社の〇〇と申します。申請の主担当をやっております。

○説明者 同じくダニスコ・ジャパンの〇〇と申します。技術営業をやっております。よろしくお願ひいたします。

○今井座長 よろしくお願ひいたします。

それでは、早速ですが、質疑応答に入りたいと思います。

質問のある専門委員の先生、お願ひいたします。まず荒川先生、お願ひいたします。

○荒川専門委員 2点ほど教えていただきたいのですが、まず1点目は製造方法についてなのですが、これは最終的に飼料グレードのものが製造されると思うのですが、純度というのは最終的に実際に製剤になった場合にどのぐらいの純度になるかということと、例えば純度が95%の場合は、残りの5%ぐらいにはどういうものが含まれているのかということをお願ひいたします。

○説明者 純度の話がございまして、先生から純度のお話、95%程度というところをお話いただきました。精製工程というところが抄録の17ページをごらんいただきますと、別図1、製造工程のフロー図というものがございまして。今お話いただいたところ、最終的に製剤化することによって95%以上のところが得られるわけですが、残りのものに関して言うと、どうしても酵母でつくられる副生成物といいますか、フィターゼ以外の酵素も若干含まれている、あるいは酵素でないタンパク質も若干含まれているところが残りの5%だと認識しております。

○荒川専門委員 それに関連して、例えば皮膚刺激試験とか、眼の刺激試験などをした場合、若干の刺激現象というか、充血とか皮膚の紅斑のようなものが出るということらしい

のですが、これはフィターゼそのものによる影響なのか、数%含まれている不純物とか、別の物質による症状なのか、その辺はどのように理解したらよいか教えていただきたいのです。

○説明者 フィターゼそのものというところと分けてデータをとってはいないと私は見た限りではそのように見ております。ただ、安全性に関しては今回おつけしているところで、実情上の安全性は確保できていると考えてはおります。若干作業場において紛体のときに吸入してしまう作業員の方がおられると思うのですが、それに関してはSDS、MSDSとかラベル上の表記でもって安全なハンドリングをしていただくような通常の表示をすることによって、作業の方へのエクスポージャーの弊害というものを防いでいこうと考えております。

○荒川専門委員 どうもありがとうございました。

○今井座長 それでは、そのほかの質問、専門委員の先生ございますか。吉田先生、お願いします。

○吉田専門委員 先ほどの質問に関連するのですが、ラットの90日間試験で投与群で誤嚥が多発しております。投与のし過ぎということで書かれているのですが、試験として適切だったかどうかという点をコメントいただきたいのと、フィターゼあるいは不純物による肺の炎症というのは懸念がないかどうかというのを御説明いただけますか。

○説明者 今の点に関しまして、ファイルの最初のページに、農材審の段階でお出しした資料が幾つか入っております。今、先生が御指摘くださったように肺に誤嚥による炎症が出たということが所見として出ております。これはこの回答書の参考資料1という英文の資料、**garbage related refracton rats identification pathogenesis and toxicological implication**というレビューのペーパーを入れてございます。3枚ほどめくっていただいて模式図が出てございます。これは咽頭のところの模式図、カラーの図なのですが、いわゆるゾンデでもって注射水に溶いた飼料をラットに注入してあげます。そのときにどうしても今回高濃度で実施しているものですから、多少、粘稠な部分が残っていて、残されたものがゾンデの抜去によって少し残ってしまうものが、結果的にその後の呼吸によって肺に移行してしまうというところが、メカニズムとして知られているところでございます。

そして、今回の90日間の試験においても同様の投与方法をとっておりまして、この試験においても主にこのような要因から、どうしても肺に回ってしまうものは残っていたと考察しております。

これ自体に関しては、ここのペーパーのその次の2番のところについているペーパーがございまして、このペーパーは **Safety evaluation of a phytase, expressed in Schizosaccharomyces pombe, intended for use in animal feed** という回答書の2番目のところの文献がございまして。これは考察が左肩にページ数が出ていますが、290ページ、Table1というところがあって、その下の考察が出ていたのですが、左欄の上から2パラグラフ目です。The inflammation that occurred in the lungs is considered to be related to

the physical characteristics of the test article and the residuum left behind by the dosing needle on the lining of the esophagus, 食道のところに残ったものが吸引され、そして、物理化学的な性状によるものという考察がございまして、私どももこの試験の考察まさにそのもので、このように考えておりまして、フィターゼあるいはフィターゼ以外の含まれていたものによる化学的、生物学的な刺激というよりは、これは固有のタンパクではなく誤嚥によって肺に行ったものに関しては、このような物理的な性状がそういうものであったら起こると考察しております。特に今回のフィターゼあるいはそのフィターゼといわゆる夾雑物のようなものに起因したものではないと、私ども考察しております。

試験の施設についても、GLPの評価、FDAからも査察を受けていて、きちんと管理ができています施設ということを確認してございますので、試験の施設についても特段瑕疵があったとは考えておりません。

○今井座長 吉田先生、よろしいですか。

今のラットの試験に関連してなのですが、試験の中で未精製のもの、95%程度の純度のものと精製品と両方使われていますが、両方使い分けた何か理由はございますか。

○説明者 今の御質問に関しましては、もう一度抄録にお戻りいただき、先ほどの精製工程の図が17ページにフロー図がございます。別図1、製造工程のフロー図、資料2から転載した図でございます。御指摘にありました未精製のものというのは、このフロー図で言いますと上側の左から2番目、培養して得た培養液を菌体分離、すなわち今回の試験の場合は未精製といいますか、Uと書いてあるリファインされていない、アンリファインドのサンプルに関しましては、菌体分離までの工程を行ったものに該当するという処理でございます。

一方で今回の試験で末尾にRがついているリファインドというサンプルは、この後の精製工程、限外濾過までを行ったものと同じ処理をしたものでございます。そうしますと、実際の製品に近いのは今お話にありましたリファインド、末尾にRがついたサンプル。このRがついたサンプルを過剰投与することによって、高濃度な実際の製品の安全性が評価できるという設計が一つ。それからUのほう、すなわち菌体分離、遠心分離までのところの醸成から取ってきたものに関して言いますと、精製工程をしなくても安全であるか否かということを検証するために設けた試験区でございます。Uのほうは幾つかの試験区、濃度が三つほどございますが、いずれにおいてもそのような安全性を確認するために設計した試験設計になってございます。

○今井座長 ありがとうございます。

吉田委員、お願いします。

○吉田委員 1点確認をしたいのですが、先ほど文献で御説明いただきましたToxicologic Pathologyの文献のものは、この剤についての文献ですか。それともほかのものにする一般的な話ということですか。

○説明者 文献1のToxicologic Pathologyは一般的なものでございます。これは私どものもの

のではなくて。

○吉田委員 では、この剤で起きたかどうかという証明はされていないということですね。

○説明者 解剖学的にこの剤でもこういうことと同じ現象があったと確認したと聞いております。

○今井座長 同じ内容の質問で恐縮なのですが、今回、経口投与ではないのですが、吸入毒性試験も未精製品で実施されていて、そちらで特に肺炎等の所見がなく、一方で先ほど質問があった反復投与毒性試験、強制経口投与のもので肺の所見が出てきていることに関して、少し違和感を感じる場所もあるのですが、その点に関しまして御社としてどのような評価をされていますでしょうか。

○説明者 ゾンデの抜去後にどうしても残っていたものが咽頭の奥に滞留するところが今回の90日試験の手技上、どうしても生じるので、そのことによって90日のほうでのみそういった変化が出たのだと考えています。投与量が90日試験のほうは濃いもの、高いものを実施していましたから、それで残留量が多くて、それが肺に吸い込まれたときに90日の場合にこういったような所見が出たのだと解しております。

○今井座長 ありがとうございます。

そのほかいかがでしょうか。

○吉田専門委員 それに関連してなのですが、粘稠性が高かったとおっしゃっていたのですが、溶媒が水だったのです。濃度が高かったのでかなり粘稠度が高かったという御説明だったのですが、それでよろしいのですね。その粘稠性の高いものが咽頭のところに少し残って、この文献の絵にありますが、肺に行ってしまったということですね。

○説明者 はい、そのように理解しております。

○今井座長 そのほかの質問いかがでしょうか。

それでは、私から最後一つだけ教えていただきたいのは、既に市販されているフィターゼとして3-フィターゼですとか、あるいは今回の酵母ではなく *Aspergillus* が産生するようなフィターゼが指定されているところなのですが、今回6-フィターゼを選択され、また、組換え体として酵母を使われたというメリットが必ずあると思うわけですが、そのあたりの御説明をお願いできますでしょうか。

○説明者 実際にフィターゼが摂取された添加物として飼料に配合して摂取された鶏、豚の消化器官の中でのpHのプロファイルにより低いpHのところでも活性が落ちにくいというところが、このフィターゼの一つの特徴といたしますか、長所だと考えております。

それから、酵母を使ったところに関しましては酵母の *S. pombe* の酵母自体の発現力が非常によいことと、発現したものが今回のフィターゼの設計ですとシグナルシーケンスによって分泌が非常によいということで、菌体外に非常にしやすい設計にしております。そうすることによって酵母からとれたフィターゼというのは、菌体を特に破壊することもなく分泌されたもののみを回収して、ある意味クリーンな形でとれるというところが、この発現系のよいところと考えております。

○今井座長 最後の回答で分泌型であるということのメリットを御説明いただきましたが、先ほど来、話題になっています精製品、製剤におきましてより純度が他社製品、既存製品に比べて高いというデータはお示しいただいているわけでしょうか。

○説明者 他社品と精度について特に比較しているデータは入れてはございません。私が知っている限りでは、そういった比較のところは少なくとも私ども日本サイドでは持ってはおりません。

○今井座長 ありがとうございます。

荒川先生、お願いします。

○荒川専門委員 教えていただきたいのですが、*Schizosaccharomyces*に大腸菌の6-フィターゼの遺伝子を入れて製造しておられると思うのですが、これはプラスミドか何かで入っているのですか。それとも染色体の中に組み込んでいるのでしょうか。

○説明者 染色体の中に組み込まれております。配列、配列に対する安全性は、別途GMOの評価委員会でも見ていただいております。

○荒川専門委員 そうすると培養というのはロットごとに微妙に菌の増殖の仕方が違ったりとかする場合もあるのですが、この製剤の製造方法では大体ロット間格差というものが品質上、余り生じずに大体同じようなものができていくという理解でよろしいのですか。

○説明者 まず一つ、その点については製造菌株をきちんと低温下に管理しておりまして、製造のたびにそれをきちんと分画といいますか、取り分けて製造しておりますので、その製造菌株を工場に送る前に所定の方法で均一性であることを確認しております。ただ、先生おっしゃるようにどうしても相手が生き物なので、できた製造用原体にするときの活性のばらつきというのは多少ございます。それでフィターゼの活性をもとに規格化ということを行って、それを製剤化して、極力均質なものをお出しするような形で製造しております。

○今井座長 そのほか質問よろしいですか。それでは、説明者の方、どうもありがとうございました。御退席ください。

(申請企業担当者退室)

○今井座長 それでは、審議に戻りたいと思います。

ただいまの説明者、メーカーの担当者の方の御説明を踏まえまして、回答を踏まえて先生方から追加のコメントがございましたらお願いいたします。荒川先生、不純物等に関してのそれなりの回答があったわけですが、特に安全性の評価等には大きな影響はないと考えてよろしいですか。

○荒川専門委員 そうですね。そんなに大きな懸念をされるようなことが起こる可能性は少ないかなという印象でした。

○今井座長 ありがとうございます。

毒性に関しまして吉田専門委員から質問されました回答で、私は吸入毒性との関連がはっきりしないようなところ、少しもやもやしたところも残るのですが、いかがでしょうか。

○吉田専門委員　そうですね。しっかり返答していただいたのでこれでよいと思うのですが、例えば90日の試験を実施するときに通常2週間とか4週間の予備試験を実施するので、そのときに出ていたのかなというものはあるのですが、もし出ていたら例えばフィターゼを不活化した一番高い用量の群を1個加えておいて、そこに同じものが出ているので、先ほどの文献のような機序で誤嚥があったんだということを実施しておけば、余計よかったのではないかと思います。

○今井座長　どうもありがとうございました。

それでは、以上の御議論を踏まえた上で、健康影響評価に入る前に全体的に専門委員の先生から追加のコメント等ございますか。よろしいでしょうか。

それでは、事務局。健康影響評価に関しての御説明をお願いいたします。

○水野評価専門官　13ページの36行目から御説明いたします。食品健康影響評価になります。

S. pombe ASP595-1株が生産するフィターゼについて、薬物動態及び残留試験は実施されていない。

14ページの1行目、遺伝毒性につきましては*in vitro*の細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、また、*in vivo*のマウス骨髄細胞を用いた小核試験の結果はいずれも陰性であったことから、生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと考えられたとしております。

こちら最後の結論部分につきましては、遺伝毒性試験の項目に記載してございましたまとめの文書をこちらに追記させていただきました。慢性毒性試験及び発がん性試験、並びに生殖発生毒性試験は実施されていないが、ラットを用いた14日間及び90日間亜急性毒性試験、並びに各種動物を用いた飼養試験において影響はみられなかった。また、フィターゼは酵素であることから、本飼料添加物を添加した飼料を摂取した動物の消化管内において消化されると考えられる。

以上のことから*S. pombe* ASP595-1株が生産するフィターゼが飼料添加物として適切に使用される限りにおいて、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できると考えられるとしております。

13行目からですが、なお、本飼料添加物については、農林水産省より、飼料及び飼料添加物の成分規格等に関する省令、別表第2の2の規定に基づき、遺伝子組換え飼料添加物の安全性に関しても評価要請がなされていることから、農林水産省における本飼料添加物の取扱いについては、当該食品健康影響評価の結果も踏まえる必要があるとしております。

よろしく申し上げます。

○今井座長　どうもありがとうございました。

前段部分におきましては、遺伝毒性試験に関しては生体にとって問題となる遺伝毒性は示さない。一方、慢性毒性試験、発がん性、生殖発生毒性試験は実施されていないが、14日間、90日間の亜急性毒性試験で特に重篤な影響が認められていないということに加えて、

7行目になりますが、フィターゼは酵素であることから、本飼料添加物を添加した飼料を摂取した動物の消化管内において消化されると考えられる。このところが長期の試験がないところに対する大きなポイントになるかと思いますが、最終的にヒトの健康に影響を与える可能性は無視できるという結論に関しまして、専門委員の先生方、この結論でよろしいでしょうか。

特に御異議がないということで、事務局におかれましては各項目について幾つか修文、特に3-フィターゼと6-フィターゼを区別して記載するような形での修正を加えていただくこととなりますが、そちらについて御確認の上、今回で審議は終わって最終的に担当の先生方に修文案を御配付いただきまして、確認という形にさせていただければと思いますので、そのような形で。

○中山専門委員 すみません、一カ所。

14ページ7行目「フィターゼは酵素であることから」ずっと来まして「動物の消化管内において消化されると考えられる」。酵素だから消化されるというのは何となく。酵素タンパク質であることからとか、タンパク質を補って、それによって消化管で消化されるという意味合いなのですね。

○水野評価専門官 はい。

○山中専門委員 それを入れていただいたほうが、すっきりするのではないかと思います。

○今井座長 荒川先生、どうそ。

○荒川専門委員 教えてもらいたいのですが、フィターゼは飼料に添加されていますが、飼料に添加して例えば水か何かで少し飼料を食べやすくして、その時点で作用するのか、動物が食べて胃の中に入ってしまったからフィターゼが餌の中にあるリン酸物質を分解して、それで効果を発揮するのか。どの時点でフィターゼというものがリン酸基を加水分解するのか、教えてもらいたい。そこがわからないのです。

○水野評価専門官 明確にその辺をどの時点で作用し始めるかと書いた資料がございませんが、酵素でするのである程度温度は必要なのだろうなどは考えているのですが、もしよろしければ、その辺の情報を持っているかどうか、もう一度申請企業をお呼びしてもよろしいでしょうか。

○今井座長 はい、まだ呼べるようであればお願いします。

(申請企業担当者入室)

○説明者 ただいま担当の方からお聞きしました御質問で、本製品がどの時点で効果を発現するかということなのですが、正確に言いますと餌の中に入れた時点では温度も湿度もpHもこの酵素が働く好氣的環境ではありませんので、動物が摂取して早いもので鶏のそのうあたりでフィターゼが活性を上げてまいります。豚でありますれば摂取してpHが酸性領域の4~4.5ぐらいのところから活性を始めます。水分が必ず必要になりますので、餌に混ぜた時点では活性はいたしません。

以上です。

○今井座長 大変明快な回答をいただいたところですが、質問をされた先生よろしいですか。

○荒川専門委員 そうしますと、食べた後、胃袋へ行って腸へ行きますね。この酵素自体がやがて分解されて消滅してしまうと思うのですが、どのあたりまで到達するのですか。

○説明者 酵素自体がフィターゼとして消化管の中でリンを切り離した後も腸管の中で、腸管の小腸、大腸まで存在しておりますが、最終的には分解されまして、糞中には出てまいりません。

○荒川専門委員 わかりました。どうもありがとうございます。

○今井座長 今の御説明の最終的に腸内で分解されて糞中に出てこないというところは、確認されているという理解でよろしいですか。

○説明者 そういったデータは今回の資料の中には、動物に関する試験としましてはフィターゼとしてのリンの消化性を上げるという効果試験と、推奨添加量の10倍あるいは15倍上げたときの対象家畜に対する毒性と申しますか、添加量を10倍上げたときの動物の反応というのを見た試験までしか、動物に関する試験はファイリングされていないのですが、通常、糞中に出てくるかということに関しましては、本製品がフィターゼというものが市場におきまして10年以上の実績がありますので、そういった中で初期のフィターゼが申請された時点でそういったデータがあるかと思うのですが、今回におきましてはそういったデータは含まれておりません。

○今井座長 ありがとうございます。

そのほかよろしいですか。それでは、どうも御説明ありがとうございました。御退席ください。

(申請企業担当者退室)

○今井座長 ただいま荒川先生から追加の御質問をいただいたところで、少なくとも胃の中で完全に分解されるという性質のものではなく、腸管の中まで移行し、最終的に排泄されるときには分解されて活性がないものであろうということですが、そこに関してもデータがないという説明であったかと思えます。その点に関しまして、もともと荒川先生の御質問の趣旨としましては、評価書案14ページの7行目から8行目にかけて、また、フィターゼは酵素であることから、あるいはタンパク酵素であることから、本飼料添加物を添加した飼料を摂取した動物の消化管内において消化されるということにかかわるかどうかというような趣旨であったと理解しているのですが、荒川先生から追加の御説明はございますか。

○荒川専門委員 したがってここで消化されると考えられると書いてあるのでよいのですが、ここの記載が本当に消化されると言ってしまうといいのか、今の答えではそのように評価書の中に書いてしまっているのか、少し疑問が残るかなという気がします。

○今井座長 事務局あるいは親委員の先生方に質問なのですが、過去飼料添加物に関して、タンパクを主剤とするようなものに関して評価がなされ、そのものに関して消化管内で消

化されるものであるから、特に安全性の観点からしますと慢性毒性試験あるいは発がん性試験、生殖発生毒性試験などがなくても、評価が可能であるというような内容の評価書があったかどうかということなのですが。

○水野評価専門官 これまで飼料添加物でたんぱく質であったものというのは、こういった今回のように新規の申請物でタンパク質であって、飼料添加物に指定するといったものはなかったかと思えます。

○今井座長 お願いいたします。

○山中専門委員 そうすると、消化率というものもあるので、この記述はもしかすると削除したほうがよいかもかもしれません。100%消化されるとは限らなくて、それを調べてあればもちろんよいのですが、そういうデータはないということであれば。

○今井座長 そうなりますと、既に存在する毒性試験として14日あるいは90日間亜急性毒性試験はあるのですが、長期の毒性に関して評価されていないというところも含めて、ヒトの健康影響評価という観点からここで完結してよいのかどうかというようなことに少し話が戻ってしまうことになるのです。さらにそれに加えてタンパクを製剤とする飼料添加物がこれまでになかったということなのですが、吉田委員、お願いいたします。

○吉田委員 これはヒトがこのフィターゼを食べるのではなくて、飼料添加物として0.5%を飼料に添加するというものですね。それにつきまして90日ではヒトのあれが担保できないということですか。動物に0.5%飼料として入れることに関して、その肉なりを食べた人がヒトの健康影響評価が担保できないというのが今の今井先生の。

○今井座長 胃の中でほぼ完全に消化されるということであれば、吸収されるということもないと思うのです。

○吉田委員 それは家畜の。

○今井座長 家畜の体内に吸収されるということは、まず考えなくてよいと思うのですが、腸管まで達して、場合によってこのフィターゼの活性を持ったまま吸収されるようなことが仮にあるのであれば、家畜の生産物を介してヒトの口に入る可能性というのは完全に否定はできないというように考えたのですが。

○山添委員 一つは、もともとこれ大腸菌に入っている酵素の遺伝子組換えなのです。この大腸菌そのものは我々の環境中であって、実際には体の中にも入っているので、そのタンパク自身から来るものの影響というのは、食経験によって裏打ちされていると考えればよいのではないかと思います。それから、吸収されると言っても出た場合には抗原性とか様々なものが当然出るわけで、それが動物でこれまでのことで出ていないわけですから、そうするとほとんど吸収されない、そのまま糞中に出て、もし吸収されなくても出ていくし、分解されなかったとしても、そのことで問題になるというようには余り考えなくてよいのかなと私は思います。

○今井座長 ありがとうございます。

山添委員も含めましていただきましたコメントを踏まえると、14ページ目の7行目から8

行目の文章を少し修文して、最終評価を結論づけることになると思います。どこを修文するかということなのですが、中山専門委員から酵素であるということに関して、酵素タンパクであるという修文をいただきましたが、後で御議論いただきたいのですが、フィターゼは酵素タンパクであることから本飼料添加物を添加した飼料を摂取した動物の体内に吸収されることはほとんど考えられない、あるいは動物の消化管内においてほとんど消化されると考えられる。

○荒川専門委員 消化されるらしいということはわかるのですが、そのデータがないので、ここの「また」以下は削除しても評価自体には影響しないのかなという気がするのですが、どうでしょうか。残留するということが問題になるということでしょうか。

○今井座長 荒川先生からいただいたコメント、先ほど山中先生もそのようにコメントをいただいたところなのですが、「長期の試験及び生殖発生毒性試験は実施されていないが、中期の亜急性毒性試験あるいは各種動物を用いた飼養試験において影響はみられなかった。以上のことから *S. pombe* ASP595-1株が生産するフィターゼが飼料添加物として適正に使用される限りにおいて」という文章になるということですが、特に問題ございませんか。よろしいですか。では7行目、8行目の文章は削除ということで、最終的な取りまとめとさせていただきます。

少し時間が超過しまして、前回に引き続き不手際申しわけありません。全体的に誤記なども含めて追加の御発言がある先生方、お願いできますでしょうか。

○菅井専門委員 5ページ一番下のところの大腸菌のスペルミスがありますので、訂正してください。

○今井座長 どうもありがとうございます。事務局よろしいでしょうか。5ページ目の最終行、14行目の *Esherichia* の「c」が抜けているということです。

○吉田専門委員 細かい点なのですが、11ページの(3)の試験で表題のところの子豚が削除されましたので、その次の本文中の子豚の削除もお願いします。

○今井座長 事務局で御対応をお願いいたします。

そのほかよろしいでしょうか。それでは、議論が尽くされたということで、最終的な健康影響評価、先ほど結論を申し上げましたので、この場で繰り返すことはいたしませんので御了解いただければと思います。

それでは、その他ということで、事務局から御連絡事項等ございますか。

○高橋課長補佐 特にございませんが、本日は今年最後の専門調査会となります。専門委員の先生方におかれましては、お忙しい中、評価に御尽力いただきまして本当にありがとうございました。来年もよろしく願いいたします。

なお、次回の本専門調査会の予定は2月3日水曜日の午後を予定しております。改めて御連絡差し上げますので、よろしく願いいたします。

以上です。

○今井座長 どうもありがとうございました。

それでは、以上をもちまして本日の議事は全て終了いたしました。閉会といたしたいと思えます。ありがとうございます。