

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会 第144回議事録

1. 日時 平成31年4月26日（金）10:30～11:44

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 飼料添加物（*Aspergillus niger* LU17257株が産生する6-フィタ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
- (2) その他

4. 出席者

(専門委員)

荒川専門委員、今井専門委員、今田専門委員、植田専門委員、栗形専門委員、
小林専門委員、佐々木専門委員、高橋専門委員、宮島専門委員、山田専門委員、
山中専門委員

(専門参考人)

唐木専門参考人

(食品安全委員会委員)

山本委員、吉田（緑）委員

(事務局)

小平事務局次長、箆島評価第二課長、入江評価調整官、青山課長補佐、
永田評価専門官、中村係長、橋爪技術参与

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請（平成31年4月26日現在）

資料2 (案) 飼料添加物評価書 *Aspergillus niger* LU17257株が産生する6-フィターゼを原体とする飼料添加物

参考資料1 (案) 遺伝子組み換え食品等評価書 LU17257株を利用して生産されたフィターゼ

参考資料2 遺伝子組換え飼料及び飼料添加物の安全性評価の考え方

6. 議事内容

○今井座長 それでは、定刻となりましたので、ただいまより第144回「肥料・飼料等専

門調査会」を開催いたします。

本日は、新井専門委員、川本専門委員、下位専門委員、菅井専門委員、中山専門委員、吉田専門委員が御欠席で、11名の専門委員が御出席でございます。

また、専門参考人として、唐木専門参考人に御出席いただいております。どうぞよろしくお願いいたします。

それでは、議題に入ります前に、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。

○青山課長補佐 それでは、議事、資料の確認をいたします。

本日の議事は、「飼料添加物 *Aspergillus niger* LU17257株が産生する6-フィタ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」と、「その他」の2題です。

資料については、本日の議事次第、委員名簿、座席表、議事次第に記載した資料2種類及び参考資料2種類です。また、机上配付資料を3種類お配りしております。評価書案の参考資料等はタブレットにてお一人に1台ずつ机上にお配りしております。

不足の資料等がございましたら、事務局にお申しつけください。

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。

○今井座長 ありがとうございます。

提出いただいた確認書について、専門委員の先生方にお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、議事に入ります。

Aspergillus niger LU17257株が産生する6-フィターゼを原体とする飼料添加物に係る食品健康影響評価です。事務局から説明をお願いいたします。

○永田評価専門官 それでは、御説明いたします。

今回は評価対象となる6-フィターゼの御審議と同時並行で、酵素系飼料添加物の評価における考え方の整理も行っていたりたく、お願いします。つまり、具体的な事例を踏まえつつ、酵素系飼料添加物の評価の考え方についての整理を御検討お願いしたいというところがございます。

酵素系飼料の取扱いの御検討でございますが、事例の積み重ねも必要かと思っておりますので、考え方の整理については、今回で固めるのではなく、特に今回の評価結果に直接影響しないような部分については、今後の議論を深める論点整理というところで、まずは評価書案の取りまとめを優先していただければと思います。

それでは、机上配付資料1を御覧いただけますでしょうか。こちらは2月の調査会で配付させていただきました資料で、誤記等を一部修正させていただいたものでございます。

前回御説明させていただいた際は時間が少なかったということで、改めて本日この資料について御説明させていただければと思います。

まず、本資料の位置づけでございますが、今後、酵素系飼料添加物における評価の考え方を整理する上での情報整理をしたものでございます。

資料の冒頭に検討を始めた経緯がございまして、飼料添加物における酵素を含むタンパク質性の飼料添加物の評価については、昨年7月に開催された調査会において座長から、必要な試験項目等も含めて整理を行うとされたところでございます。

2個目の枠組みでございまして、昨年9月にまとめました当調査会での評価指針の抜粋でございまして、こちらで酵素について評価に用いる資料を限定する場所があるとしているところでございます。

これらを踏まえまして、「Ⅱ. 本検討の目的」としまして、酵素系飼料添加物については、一般的に、低分子の飼料添加物と比較し、酵素自体の残留の懸念は低く、ヒトへのリスクも同様に低いと考えられ、海外の評価でも資料が限定されていると前置きをしつつ、一方で、これまで当調査会での評価では、その都度、低分子の評価書と同じ項目について、その要不要を検討したり、以前の事例を確認したりしておりましたので、酵素系飼料添加物についての的確かつ効率的な御審議を行うためには考え方を整理するということでございます。

2ページ目でございます。次に、Ⅲ. としまして、酵素系飼料添加物の評価の枠組みについてまとめてございます。飼料添加物については、残留基準の設定が必要なものについては厚生労働省からその評価要請がございまして、また、農林水産省からは飼料の規格・基準設定のための評価要請があります。しかしながら、酵素系飼料の場合については、①に厚生労働省とありますが、厚生労働省から残留基準設定のための評価要請はこれまでされたことがございません。したがって、当調査会では、他の飼料添加物や動物用医薬品、抗生物質等では2つ評価書を作成しているところですが、酵素系の飼料添加物では評価書を1つ作成するというところで行ってきているところです。

ここで、対象となる酵素が遺伝子組換えの場合がございまして、こちらについて(2)を御覧ください。①の規格基準の設定は、当調査会で御審議を行っていただいているところでございますが、当該遺伝子組換え体については②の遺伝子組換え食品等専門調査会で評価が行われるところでございます。

なお、当調査会では、農林水産省が規格・基準を新たに設定する場合について評価要請が行われる場合、評価書を取りまとめますが、規格・基準自体は変更されず、組換え体のみ異なる場合については、遺伝子組換えの評価のみが行われるということでございます。

次に3ページ目に移っていただいて、上に参考とありますが、こちらが現在、規格・基準の設定のある飼料の酵素でございます。いわゆるよく知られている酵素でございます。

さて、次に2で述べている酵素については、一般的なアミノ酸から成るもののほかに、構造上特殊なものがございます。

この資料の後ろから2ページ目を見ていただければと思うのですが、事例をこのように紹介しているところでございます。構造上特殊なものについては、遺伝毒性を示すようなものや、その他、ボツリヌス毒素やリシンのように経口でも毒性を示すものもあるということですが、このような特殊な構造や機能のものは、もちろん今回の整理には当てはまらないのではないかとこのところでございます。

つまり、逆に申しますと、タンパク質だから家畜に経口投与された場合に体内に残留しない、吸収されない、ヒトへの毒性は低いというものではなくて、酵素、タンパク質でも例外的なものがあるということは明確にした上で、そういったものは非常に特殊だということで、それ以外のものについて整理することが必要かというところでございます。

このような特殊なものではなくても、抗菌作用を示すものや、家畜において目的外の栄養成分の吸収を阻害してしまうような可能性はあるのではないかとこのところでございます。

4ページ目でございます。(5)としまして、酵素としてどういう開発がされているかということで、機能性、酵素自体の機能の強化や物理的、科学的な安定性の強化といったところでございます。こういったものは組換え体の開発だけでなく、組み換えなくとも、例えば変異を誘導したり、新たな産生菌株を探索したり、製剤化において賦形物質、色々なものを入れたりといったような工夫によって行われているところでございます。

IVとしまして、ヒトへの毒性の観点、どういったものが考えられるのかというところで、もちろんヒトへばく露する経路といったところは重要ということでございます。

飼料添加物は、もちろん家畜が経口的に摂取して、家畜の消化、吸収を経て、食品としては、家畜の組織中に残留する場合にヒトがばく露される可能性が出てくるというところでございます。これは食品添加物と異なりまして、動物での消化、吸収、代謝、残留のステップが入るということでございます。

ヒトへの毒性という観点では、更に食品添加物、飼料添加物では消化に関する考え方も異なるのではないかとこのところでございます。食品添加物での酵素、タンパク質といったものについては、消化されるという点について、アレルゲンになる、ならないという観点はとても大事ですが、家畜においては、消化されるなら酵素として消化管から吸収されない。一方で、消化されないなら糞としてそのまま出てしまうというところでございます。したがって、ヒトへの毒性としては、消化の有無については、食品添加物のように重要ではないのではないかとと思われるところです。

一方で、先ほど申しました目的外の作用で毒性というか、効果、悪影響が生じるという観点では、畜産物の健全性という観点でございますが、これについては家畜を実際に用いた安全性試験が行われているところでございます。

資料の5ページ、6ページはEFSAやFDAの考え方などをまとめています。机上配付資料2として、EFSAのガイドラインをまとめておりまして、その対訳等も御準備しており、前々回の調査会において共有させていただいたところでございます。

それでは、机上配付資料3を御覧いただけますでしょうか。評価書の項目について整理したものでございます。

まず、一番右側を御覧ください。参考と記載しておりますが、こちらが一般的な動物用医薬品や飼料添加物での評価書の項目でございます。残留基準の設定が必要と考えられる場合、厚生労働省から評価要請があり、評価書は2つできるということで、下側の四角です。成分の評価と書いてあるところをまとめるということでございます。こちらについては当該成分についての毒性のプロファイリングを行って、評価を行うということでございます。

一方、上側、製剤とか飼料添加物の場合は規格・基準の設定という形になりますが、それについての評価書をまとめるということで、この評価書では、II.の「1. ヒトに対する安全性」で成分の評価書を引用してまとめているところです。次に「対象動物における飼養試験」は、家畜における安全性、これは先ほど申しましたとおり、健全な畜産物かどうかという観点で確認しているところでございます。

タンパク質というところでは、真ん中のフィターゼBP17というところを御覧いただければと思います。こちらは昨年末に評価書をまとめたものでございまして、各項目、右の成分の評価書と製剤の評価書を合体させたようなもので、項目自体は網羅しているところでございます。こちらは○と×がII.のところにあります。×のところは試験が実施されていない部分でございます。この評価書以外に、もちろん先ほど申しましたとおり遺伝子組換え、GMの評価書が別途作成されているところでございます。

消化試験について、細かく見ますと、1.(1)で体内動態試験はございませんが、消化試験を参考資料として載せているところです。フィターゼでこの試験を実施する目的は、胃で消化されてしまうと作用が弱くなってしまうということで、胃での安定性が主眼になる試験でございまして、吸収というか、消化というようなところとは少し目的が違うのかなということでございます。いずれにしても、タンパク質で消化されやすい、されにくいという重要性がどうなのかといったところは、先ほど申しましたとおりの議論かと思えます。

左側が今回評価していただくLU17257でございまして、II.の赤字のところのポイントでございまして、これまでは遺伝子組換えの評価は、我々の評価と並行か、我々の評価の後に行われていたのですが、今回は先行する形になっておりまして、遺伝子組換えの評価については、昨日までパブリックコメントを行っておりまして、参考資料1として準備させていただいているものでございます。

では、具体的に評価書案について御説明したいと思います。資料2を御覧ください。今回、整理をしつつ、評価書もまとめるということで、少しややこしくて申しわけないのですが、評価書を見ながら整理もすると、先ほど申しましたとおりでございます。

まず、4ページで、この飼料添加物の概要についていつもどおり述べているのですが、ポイントとしましては、17行目からの枠囲みにあるとおり、原体は何なのかということ

より明確にしているところがございます。最近の評価書では、ここを明確にしようということで記載の整備を徐々にしていたのですが、今回ははっきりと、何なのかということを確認するというので、和名のところにもあるとおり、濃縮物なのだと、この濃縮物をつくられているメーカーさんが考えている原体というものは、精製されて100%純粋な酵素の分子というものではなくて、規定の方法でつくられたものだということを記載しているところがございます。今回は*Aspergillus niger*を用いて産生された融合遺伝子由来の濃縮物ということがございます。

なお、先ほどから*Aspergillus niger* (アスペルギルス・ニゲル) と呼んでおりますが、こちらの読み方については、日本医真菌学会の定義に合わせて、ラテン語読み片仮名とさせていただきます。

次に3. で原体とは何なのかということを確認にするということで、どのように製造されているのか概要を記載しまして、4. で製剤化するときには原体に何を添加しているのか。液状製剤だったらグリセロールや水を混合しているところがございます。

こちらは事務局の誤記訂正でございまして、液状製剤には安息香酸ナトリウムがさらに追加されています。

ほか、固形製剤では、ポリビニルアルコール、アラビアガムが成分として含有されていることを記載しています。

5. の対象飼料の添加量や、6. の使用目的といったところはいつもどおりの記載の内容ですが、6. の使用目的の最後のところです。6ページが一番下のパラグラフ、25行目からでございますが、こちらは先ほど申しましたとおり、先に遺伝子組換えの評価を行っていることについて記載してございます。

次に7ページ、安全性に係る知見の概要でございます。中に入っている成分それぞれについての知見の概要をまとめておりまして、まず「原体及び賦形物質等」としてございます。

まず、原体でございますが、原体に含まれる組換え体について記載してございます。これについては参考資料1の組換え体の評価書から引用して、この斜体になっている記載をしているところがございます。

次に、(2) 原体の製造工程に関して、何が入って、どういう処理をされているかというところで、濃縮生成されていることを記載して、原体の性状について、明らかとなっている知見について記載しているところです。

下に四角囲みで事務局の考え方の整理をさせていただきます。

こちらに書いてありますが、基本的に遺伝子組換え食品等専門調査会での評価は、宿主含む発現系及び挿入遺伝子による産物について、既存の組換え体との比較によって、主として組換え技術上の観点からの評価が実施されております。したがって、例えば今回の場合では、原体についてSDS-PAGEといったものは資料として評価では用いられていなかったということですが、一方で、我々の飼料添加物の評価では、これまでもマテリアル、

物質の評価という観点で行っているところで、我々が評価するものは、物として何なのかを明確にしたほうが良いということでございまして、その製造工程をこのように示した上で、また、濃縮生成されているのはどういうものかというところで、**SDS-PAGE**、クマシー染色のものです。単一バンドで精製度がかなり高いといった結果、これについては既に先生方に共有させていただきましたが、そういったところを別途メーカーに確認したということでございます。

技術上の観点からGMについての評価が先行している場合については、このような情報で原体について確認した上で、今回はフィターゼですが、例えばADMEの残留等の試験は不要にしてよいか御確認をお願いしたいということでございます。

なお、仮にGM、組換え体の評価がない場合については、試験の項目自体の要不要はその都度の検討が必要かと思いますが、少なくとも項目は従前どおり残すことになるのかなと思います。

ただ、まずは組換え体の評価が先にあるほうが評価の流れは自然かと思われるところでございます。これら試験の考え方の整理につきましては、ほかに2点ございまして、これまでタンパク質だから消化されて、だからADMEや残留試験が不要というロジックで述べている場合もありましたが、先ほど申しましたとおり、消化されようとされまいと、飼料添加物の場合では、畜産物を介したヒトへの安全性という観点では、それほど重要ではないのかなということでもよろしいでしょうかというところと、これらのような試験が必要とされる場合は、例えば亜急性毒性試験とか何かしら懸念が生じるような場合や、原体製造過程で新しい物質が添加されているような場合、組換え体の評価で何かしら留意点があるといった場合が想定され、それを整理していく必要があると考えられます。

これらポイントについては、今回評価書がまとめれば、それを踏まえた議論もできると思われるので、まずは今回、先ほども申しましたとおり、評価書の記載内容が適切かという観点で御確認いただければと思います。

次に8ページの(3)賦形物質でございます。既に御確認いただいていると思いますが、簡単に申し上げますと、アラビアガム及びポリエチレンワックスが入っているということに記載してございます。

めくっていただいて9ページ。この飼料添加物で実施されている試験の結果について、2. で整理しているところです。まず、遺伝毒性試験でございます。遺伝子組換えの評価では遺伝毒性が確認されていないところですが、物質として原体については原則必要という整理でよいのかということについて御確認をお願いしたいと考えております。その理由としましては、培養産物の確認を行う必要性についてというところで書いてありますが、培養工程での混入・培地成分といったところで確認を要するのかなと。実際にできたものについてはきちんと見る、というところかと思えます。真ん中の赤い★のところですが、これまで低分子であろうと、タンパク質であろうと、原則としては遺伝毒性、*in vitro*の結果陰性の場合であっても、*in vivo*の試験はあるという前提で評価書をまとめたところ

でございます。しかし、*in vivo*の試験結果がない場合も過去にはございまして、この場合は、文言の工夫をして対応していましたが、今後は、タンパク質の性状や組換え体の評価といったところ等々を含めると、原則としまして、*in vitro*の結果が陰性の場合、*in vivo*の結果は要さないということで整理して差し支えないかなというところでございます。

一方で、明らかに遺伝毒性試験が不要と考えられる場合もあろうかと思えます。したがって、仮に試験がない場合でも、絶対だめだというのではなくて、ない場合については、そのない理由について妥当かどうかを検討すれば良いのではないかと考えている次第でございます。

今の説明は今後に向けた整理の話で、次に今回の評価内容に戻ります。10ページの表1を御覧ください。このLU17257株については、*in vitro*では、染色体異常試験では陽性ですが、*in vivo*の試験ではいずれも陰性で、9行目から肥料・飼料等専門調査会のまとめを記載しているのですが、ここで文言として、飼料添加物として用いられた場合だということを確認しています。*in vitro*陰性であったことから、*in vivo*の試験が行われていようと、行われていなかろうと、飼料添加物として用いられた場合という文言をどんな場合でも入れていけば良いのではないかと考えているところでございます。

次にページをめくっていただいて、急性毒性試験でございます。こちらは酵素の評価では、果たしてそもそも必要なのかという考え方もございます。コメントは書いていないのですが、物品の輸送などに必要なマテリアルセーフティーデータシート的な発想でいくと、物質の特性を明らかにするという観点で必要かというところなのですが、我々の評価は、物質の特性を明らかにすることを目的にしているのではなく、ヒトの食品としての安全性評価が目的になるので、特に酵素を飼料添加物で用いる場合はその特性や残留を考えるならば、原則的に要さないのではないかとこのところではございます。

家畜に対しては、適切な用量で、耐容試験など、家畜に実際に投与する試験もございまして。したがって、健全な畜産物の観点でも、この試験の項目自体がそもそも必要なのか考える必要があり、事務局としては、削除しても問題ないのではないかと考えているところでございます。

次に(3) 亜急性毒性試験でございます。こちらはラットで行われているのですが、試験の要不要という観点では、遺伝毒性試験と同じとなるものと考えられます。結果としましては、記載のとおり、特に問題はないという結果になっているところでございます。

次に12ページ、対象動物における飼養試験で、対象動物についての安全性を記載しており、こちらはいずれも問題はなかったとなっております。次の13ページで海外における評価ですが、こちらもいつものような記載ぶりでございます。こういう形になっているところでございます。

以上が食品健康影響評価の手前までの御説明となります。

今回、今後の酵素系飼料添加物の考え方の整理を考慮しながら、この飼料添加物の評価を実施するというところで、少し複雑になってございますが、御審議よろしく申し上げます。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいま事務局から説明がありましたのは前半の部分で、3つの机上配付資料1、2、3、中でも特に1におきましては、飼料添加物における酵素の取扱いに関する検討に関する基礎資料ということで、かなり幅広くおまとめいただいています。例えばですが、特にこの肥料・飼料等専門調査会でポイントになると思いましたが、4ページ目、IVの飼料添加物（酵素）の毒性からの観点ということで、特に赤字で残留の観点として体内動態試験、残留試験は必要か、重要性はどうかということ。あるいは（2）では、やはり赤字で、消化試験は必要か、重要性はどうかということ。問いかけのような形でおまとめいただいて、つまり言いかえますと、事務局から説明がありましたが、基礎資料という形で必ずしもこういう方針で評価書案をまとめていくような決まったものではなくて、あくまでもケース・バイ・ケースで考えていくという御説明であったかと思えます。

まず、前段の机上配付資料に関してですが、先生方の中で事務局に対して御質問など、何かございましたら、お願いしたいと思いますが、いかがでしょうか。

お願いいたします。

○山中専門委員 机上配付資料3の真ん中のカラムで最後のところです。皮膚刺激試験や眼刺激試験、皮膚感作試験は要らないということについて、酵素については要らないと固めてしまっているのですが、フィターゼとかでしたらフィチン酸というのは動物の体にあるものではないので、そういう作用が起こることはないですが、例えばこれはプロテアーゼみたいなものでも飼料添加物として使われるということを考えると、その酵素の中身によっては農場作業者の目に入ったりというような場合に問題が起こってくることはあると思います。

それから、皮膚感作試験については、タンパク質はどんなものでも場合によっては感作が起こるということがあるので、それは酵素の内容によってという形にしたほうが良いのではないかと思ったのですが。

○今井座長 今の点、事務局から御説明をお願いいたします。

○永田評価専門官 説明を省略してしまい、申しわけございません。EFSAの評価書でもそうなのですが、これらの試験は基本的に農家の方等の飼料添加物を取り扱う作業者に対する安全性が主になる部分かと思えます。確かに使用時に粉が舞ったり、実際に手で触ったりといったところでアレルギー性という観点では本試験は必要かと考えられますが、食品安全委員会での評価は、畜産物を通じたヒトの摂取であって、家畜体内に入り、吸収される、されない、残留するかどうかというところを考慮し、ヒトの摂取量は極めて微量又は考えにくいと考えられます。例えば抗生物質等、低分子の場合は、こういう試験が設定されているなら、それはヒトに暴露してアレルギーになるという可能性もあり必要なのではないかというところではございますが、酵素等のタンパク質性の飼料添加物については、残留する懸念等を考えた場合は、食品健康影響評価という観点では不要で良いのではないかとございまして。

つまり、先生の御指摘のとおり、プロテアーゼ等の場合では、確かに懸念もあるのですが、ばく露源や物質の性状等を考えた場合、飼料の酵素については不要で良いのではないかということでございます。

○山中専門委員 わかりました。

ということは、こういうことについては、厚労省マターということですか。

○永田評価専門官 使用者への注意事項に係るものなので、一義的には農林水産省が管理し検討する事項なのかなと考えます。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいま事務局から説明がありましたように、山中先生の科学的な見地から安全性を評価するという観点からは、確かにそのような懸念も考えられないわけではないけれども、あくまでも皮膚刺激性試験等に限らず、後ほど話が出てまいります。全体的な消化試験で消化されるのかどうなのかというあたりのところも、肥料・飼料として使われる場合においてということ限定して、我々、この専門調査会としては評価していくということを再確認させていただければと思います。

そのほかの点で、机上配付資料に関して先生方からコメント等はいかがでしょうか。よろしいでしょうか。

そうしましたら、具体的な内容に関して、今回の議題であります資料2に関しまして、確認、御議論をいただければと思います。

資料2、飼料添加物評価書案を御覧いただければと思います。順を追って確認してまいりたいと思いますが、まず、4ページを御覧ください。事務局から説明がありましたのは、四角囲みの中の前段にありますように、この評価書案における原体については、酵素（組換え体）そのものではなくて、申請書で定義されている方法によって製造された最終製品を製造するための主な原料を意味するというので、具体的に言いますと、同じ4ページ、9行目にありますが、6-フィターゼということで終わらずに、その後に濃縮物という文言が追加されているという内容になります。

また、19行目におきましては、「3. 原体の製造方法の概要」ということで、さらに説明がなされています。これは今後、酵素製剤、タンパク質製剤に関してはこのような形での記載になると理解しております。

ここの確認がもしよろしければ、次に5ページ、6ページにお進みいただきまして、6ページでは、25行目から31行目にかけて最後のパラグラフについて事務局から説明がありましたが、酵素あるいはタンパク質に関しましては、並行して、あるいは前後違うパターンがございますが、遺伝子組換え技術を用いて生産しているということでGMの専門調査会でも議論されていますが、本品目に関しては、先にGMの評価が終了しているということで、この記載が追加されているという説明がなされました。

その確認をした上で、次に7ページ、8ページにお進みいただきまして、7ページの26行目、原体の製造工程に関する知見ということで、製造工程の説明がなされた上で、その下、

33行目、事務局からGMの専門調査会の評価に関する説明がなされました。

さらに、8ページに四角が続いておりますが、ここも事務局から問いかけのような形で記載されていますが、まずこの場での議論としましては、8ページの上の四角の最初の4行目になります。GMの専門調査会では、物質自体の安全性に主眼が置かれているため、原体がどういったものかは特定されていない。逆にこの専門調査会の中で確認してそれを記載する必要があるかないかという問いかけなのですが、引き続き、山中先生、この点に関してコメントをいただいでよろしいでしょうか。

○山中専門委員 確認なのですが、7ページの斜体になっているところ、組換え体の調査会で調べられたということで、新たな有害物質はつくられていないということになっているのですが、その前提となるところで、このもとの*Aspergillus niger*の抽出物が一般にほかの形で、組換えではない形で飼料添加物その他に使われているということがわかっているのですね。その上でこういうことですね。それは書いておいたほうが良いのかとも思います。

普通に使っていて大丈夫で、それで組換えをして、ほかのものはできませんということになると、要するにその原体は濃縮物だということここはわざわざ言っているの、その濃縮物とはというのを最初に書いておいたほうが良いのかなということです。

○永田評価専門官 ということは、7ページの斜体のところに追加するような感じで、できれば評価書から引用していきたいと思いますので、評価書に適切なところがあれば。

参考資料1を御覧いただけますでしょうか。こちらは参考資料1そのものを別添資料としてつけることを予定しております。こちらに書いていることは食品安全委員会としての評価結果でございます、3ページの食品健康影響評価、まとめのII. 1. (1)で、この物質自体の性状を記載しています。その前提だから、安全上の問題はないというところ、対照を置いて評価できているのかなということでございます。常在菌で食品添加物の製造に使用されている糸状菌であるとまとめられていますので、こちらを何かしら引用することはいかがでしょうか。

○山中専門委員 そうしたら、遺伝子組換え食品等専門調査会の審議で明らかかなようにというような書きぶりで良いかと思うのですが。

○永田評価専門官 承知しました。

○今井座長 今、山中先生から御質問いただいて、事務局から回答があったところなのですが、実は私もこのタンパク質の評価に関して、ほかの専門委員の先生方も結構もやもやしているところがひょっとしてあるのかなと思っている点が、遺伝子組換えであってもなくても、タンパク質である、酵素であるというところをどういう形でこの専門調査会で、どういう立ち位置に立って評価するかという確認を私からさせていただければと思います。

その一つの説明として、机上配付資料1の最後から2ページ目で先ほども事務局から説明をいただいたところではありますが、タンパク質であっても経口で毒性を示すものということで、非常に特殊なタンパク質について例を挙げていただいている。一方で裏を返すと、

一般的なタンパク質、酵素に関しては、それが組換え体であっても、組換え体でなくても、あくまでもタンパク質であると。したがって、後ほど資料2の評価書案で出てくるのですが、それが消化されていようが、されていまいが、消化されていけば体内に入るのは基本的にアミノ酸として入るし、消化されていなければそのまま糞便中に排泄されるし、我々が評価する、我々生活者が食品として口にする畜産物においては、基本、酵素そのものは残っていないという前提に立っているという理解でいます。

したがいまして、今、山中先生と事務局との間で質疑応答がなされた内容ですが、遺伝子組換え体としてGMの専門調査会で審議されて、まとめられている結論の前に、その前提として大きな大もとになることがあって、あくまでも評価しているのはタンパク質である、酵素であるということです。そこに立つと、今、事務局から何かしら文言を追加するというような答弁もなされたところですが、本当にそれが必要なかどうかという観点に立って、もう一度事務局から、今の山中先生の御指摘に対する回答、何か追加する形で良いのかどうかということをお説明いただければ幸いです。

○永田評価専門官 山中先生の御意見の観点は、組換え体の評価が先行している場合であっても、濃縮して限外濾過され、低分子は大部分除去されているといっても、培地成分や実際の培養で含有する可能性のある目的タンパク質以外の物質について、これは例えば、菌が生み出す低分子、ペプチド等も考え得るということで御指摘されたのかなと思うところでございます。こちらについては、組換え体の評価という考え方に立つと、その宿主が何なのか、入っている遺伝子がどうなのかということをお考えして評価されており、その宿主は既知のものを使っているということをお評価書として前提としてまとめていることから考えると、宿主から産生される他の物質については考慮されており、その観点でいくと、こちらの斜体の文章がその取りまとめの本質なのかなと考えられます。

したがいまして、確かに考慮は必要ではあるのですが、それも含めて、この酵素自体が組換え体としてどのように安全性が評価されたかということについては、先行して評価が別途行われ評価書としてとりまとめられている中で、ここの評価書の引用として再度全部書く必要性は低いのではないかと考え、案を作成したところです。つまり、事務局としては、最終的に食品安全委員会が公表する評価書中に、食品安全委員会自らが著者となって別途作成した公式な文書を自己引用することになることを踏まえれば、引用は最初の事務局案で十分なのではないかと思っている次第でございます。

○今井座長 ありがとうございます。

今、事務局から御説明していただいた上で、もう一度この酵素、タンパク質の大前提の再確認ですが、ケース・バイ・ケースでそれぞれの評価書案を議論していくというところで、今度、山中先生の御指摘に対する一つの案としては、何かしら組換え体がつくったメインのタンパク質以外のもの、ペプチドなども含むものの安全性に関しては十分評価していくと、この評価書案においては評価する必要があるという前提に立って、今後、このパート以外のところをまとめていきたいと思いました。

具体的に言いますと、8ページ目の四角のところではSDS-PAGEのパターンを追加するかどうかということが話の発端ではありますが、これは肥料・飼料等専門調査会の評価書においてはつけ加えたほうが良いということが一つ。もう一つは、事務局の総論的な御説明の中で、いわゆる毒性試験のデータを評価書案の中に入れるべきかどうか。例えば遺伝毒性試験の結果を入れるかどうか。あるいは亜急性毒性試験の結果、この品目の場合たまたまありますが、あるものに関して、事務局からの問いかけとしては、入れるのか入れないのか。それもケース・バイ・ケースであろうということが説明されていましたが、この評価書案の中では、あるものに関しては、もちろん今の山中先生の御懸念に関してサポートし得るデータでもあるので、組み込んでいくというような取りまとめの方法でいかがかと思えます。

したがって、GMの評価のところにおいては、とりあえず今の事務局案のままで特に追記はしない方向でいかがかと思うのですが、よろしいでしょうか。

○山中専門委員 はい。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、7ページの斜体のところに関しては、GMの評価が先に終わっているということで、このパラグラフをそのまま追加するというので、先に進んで議論していきたいと思えます。

8ページ、2行目からは賦形物質に関する知見でありまして、特にここは特殊な賦形物質が使われているわけではないので、事務局でも詳細な説明は省略されましたが、先生方から特にこの場で御意見がなければ先に進んでまいりたいと思えます。

そうしましたら、9ページにお進みいただきまして、今、少し議論になりました11行目からの毒性に関する試験結果です。事務局からの四角の中で、GMの評価が既に出ている場合について、飼料添加物ということ踏まえてヒトへの安全性という観点で必要ではないか。組換え技術としての安全性は確認済みで、原体としての物質の安全性は、原体について確認するというので記載されています。

その下の赤字を見てもみますと、原則として*in vitro*の結果が陰性の場合には*in vivo*の結果は要さないということでよいか。これに関しては、今、山中先生から御指摘いただいた内容にも係ると思えますが、何かしら、不純物という言い方が正しいかどうかというところはさておきまして、メインのタンパク質以外のところも含めて、*in vitro*で十分評価ができるので、*in vivo*の遺伝毒性試験は必ずしも必要ないのではないかという形で問いかけがなされていると理解しています。

その上で、10ページにお進みいただきまして、表1を御覧いただきますと、実際、*Aspergillus niger* LU17257株が産出する6-フィターゼに関しては、4つの遺伝毒性試験が実施されていて、*in vitro*のチャイニーズハムスターV79細胞を用いた染色体異常試験では陽性が出ているけれども、*in vivo*の小核試験、コメットアッセイでは陰性であるという結果にまとめられています。

さらに、以上の結果を踏まえて、一つの*in vitro*の陽性結果があるけれどもということ、10ページの9行目から12行目でまとめられていて、そこは*in vivo*の結果は陰性であったことからということでのまとめになっているのですが、事務局としては、そもそも先ほど来、話が出ている酵素、タンパク質なので、通常の使用法、タンパク質そのものとして食品の中に混入する可能性はほとんどない。もしもあったとしても、量としてはかなり少ないということで、9行目から12行目の文章において、飼料として用いられた場合には特段問題となる遺伝毒性はないと判断したという記載をすることによって、*in vitro*、*in vivo*というような議論も特に不要としてもよいのではないかという論点での御説明がされたと理解しています。

少し長くなりましたが、今の点に関しまして、山田先生、遺伝毒性試験の取りまとめの仕方に対する質問になろうかと思いますが、いかがでしょうか。

○山田専門委員 事務局が言われているように、飼料添加物としてという文言を入れるのは賛成です。*in vitro*や*in vivo*というのを書かなくてもいいのではないかということになりますと、一応、表では*in vitro*と*in vivo*を分けているということもありますので、表の結果の解釈として、遺伝毒性試験として解釈するという意味では書いておいたほうが良いのではないかと思います。書くとしたら試験別に分けて、今の文言よりは、*in vitro*と*in vivo*と分かれています、むしろ染色体異常試験として、*in vitro*は陽性だったけれども、*in vivo*の小核試験は陰性だったということを書いて、さらに復帰突然変異試験も陰性であるというような流れにして、最終的に、そもそも飼料添加物として用いるから、この状況では問題ないということにしたほうが良いのではないかと、どうしても陽性というのがここに書かれているので、それに対する懸念を払拭するような流れの書き方がいいのではないかと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

9行目から12行目の記載に関して、さらに*in vitro*の染色体異常試験が陽性であるところに関して説明を加えたほうが良いというような内容でありましたが、高橋先生、今の御意見に関していかがでしょうか。

○高橋専門委員 この文でも良いかと思いますが、確かに正確に言うと、山田先生が言われたほうがより説得力があるかなと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

お願いいたします。

○永田評価専門官 私のまとめ方が悪かったのですが、この場合は*in vitro*で陽性が出てしまったのですが、両方陰性で*in vivo*の結果がない場合があるのです。そういう場合、今までは*in vivo*がないことについて、毎回かなり時間を割いて議論してその要否を考えて、いつも、やはり不要だという整理にし、酵素の整理の発端ともなっているところです。したがって、陰性の場合には*in vivo*の試験は求めないということでもよいのかということをお確かめさせていただければと思います。

○今井座長 今回の点につきましては、時間が足りないわけではないのですが、前提としてそれぞれの品目、ケース・バイ・ケースということで、そのような例が出てきたときに再確認ということでも良いのかなと思いました。

もし事務局がそれでよければ、この剤に関しての議論に少し戻って、山田先生からもう一つコメントをいただきましたのは、肥料・飼料として用いられた場合という形で、事務局からの提案、文言を付記することに関して反対はされませんでした。高橋先生からも御同意いただいたところでありまして、*in vitro*の染色体異常試験で陽性になっているところを少し補足説明するような形で、山田先生が中心になって修正案を事務局と相談してつくっていただいて、むしろ内容を厚目にしたほうが良いのかなと思いました。よろしいでしょうか。もしよろしければ、先に進んでまいりたいと思います。

11ページ目にお進みいただきますと、急性毒性試験の1行目からの内容になりますが、ここで事務局から説明がありましたのは、今後のことも含めてということではありますが、そもそも低分子の場合ですと、その物質のプロファイリングということで急性毒性試験の結果はもちろんこれまでも入れてきましたし、内容としては重要なポイントになりますが、タンパク質、酵素に関しまして、大量に摂取するような場面が肥料・飼料では想定されないもので、この点に関しましては、この評価書案においても入れるかどうかということをお議論いただければと思います。

佐々木先生、急性毒性に関して肥料・飼料ということで想定すると、大量に経口で摂取する可能性のないことが想定される際のデータの取扱いに関して、あるから入れたほうが良いか、あるいはそもそも肥料・飼料等専門調査会で議論するタンパク質に関しては、基本は入れない方向で進めていくかというあたりのところで御意見いただけますでしょうか。○佐々木専門委員 例えば原体が酵素で、濃縮物で、それに製剤にする過程でいろいろな賦形剤が入ったとして、そこは特に問題がないという前提であるときには、入れなくても良いような気がします。

○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（緑）委員 事務局にも伺いたいのですが、今回はこういう資料が提出されてきたわけですね。それについての取扱いだと思うのですが、提出されてきたものを全て記載しないのか、例えば参考資料であってもこのような情報はありますよということで、このようなターゲットの評価においては、最終結論までに特にそれが無いからといって評価できないものではないけれども、参考資料としてありますよということで記載するのも一つの案かと思うのです。それを必要とするのではなくて、そういうのもあるのではないかと思うのですが、事務局、そのあたりはどうなのでしょう。

○永田評価専門官 毒性のプロファイルというところにシフトというか、物質の評価という観点でいくと、参考資料でも良いのかなというところではあるのですが、原則として必要ないというのでしたら、なくても良いのかなという観点でございます。載せることにつ

いて、載せるのなら参考なのかなと思うところがございます。

○今井座長 ありがとうございます。

急性毒性試験そのものを除くか、(参考資料)として原則入れていくか、あるいはもう一つ、再び山中先生に、メインのタンパク質以外のところに関する評価を考えたときに、今回は7行目から亜急性毒性試験の結果があるので、先ほど御指摘いただいたポイントに関してはサポートするデータがあるという品目だと理解していますが、仮に亜急性毒性試験結果がなく、安全性試験が急性毒性試験と遺伝毒性試験の結果だけだったということ想定した場合に、またこの急性毒性試験の取扱いが変わってくるような気もするのです。そのあたりも総合的に含めた上で、佐々木先生に伺った内容と同じですが、急性毒性試験に関する記載の取扱いについて御意見いただけますでしょうか。

○山中専門委員 亜急性毒性試験がないというのは、多分ないかなという気はするのですが、急性毒性試験の結果が、タンパクの濃縮物も含めて、こういったようなもので大体8,000 mg/kg 体重以上ということに、今までほかのものでも皆そうでした。ですから、やってもこうなるだろうということはあるのですが、出ていた場合には参考資料として、あるいは数字も出さなくて、これは2 g以上で問題ないということですから、問題ないということが出ていましたというくらいのことで書いておいて、ただ、必要としないということを決めておけば良いのではないかと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

各先生方からいただいた意見が、多分、案が4つぐらいになってしまったので、そろそろ取りまとめたいと思いますが、資料としてある場合は何かしらの形で入れる。ただし、表題のところ「急性毒性試験(参考資料)」とする。その中身ですが、今、山中先生から、2,000 mg/kg 体重という一つの物差しがあるので、それを踏まえた置きかえも提案いただきましたが、資料としてあるので参考資料として入れるという方向性で、もしもLD₅₀としてのデータがあればそれも含めて。したがって、この評価書案でいくと、急性毒性試験のところを(参考資料)として、今後も原則として入れていくという方向で考えたいと思います。

今の取りまとめで、先生方、お願いいたします。

○吉田(緑)委員 先生方に1点御確認したいのは、今回の資料では急性毒性試験と90日まで出てきていますが、90日の用量の考え方です。OECDのテストガイドラインだと毒性が出る量となっていますが、飼料添加物として使用する限りにおいて、15,000 mg/kgという用量をヒトとしてばく露する可能性は極めて低いと思うのです。もちろん、申請者側としても、こういう理由なので今回はこうしたと記載をする必要があると思いますが、だからといって毒性が出る用量の非常に考えられないような大量までは要求されないというお考えの整理でよろしいかだけ、御確認いただけますでしょうか。

OECDのテストガイドラインにのっとなってしまいますと、どうしてもかなり高用量を設定することになりますが、その点についてはいかがでしょうか。ある程度リーズナブルに、

科学的に妥当と考えられる量で、申請者がもし提出するなら試験してくるというようなことをお示しするのも一つかと思うのですが、よろしくをお願いします。

○今井座長 今の点に関しては、多分、線引きはできない。どこまでの用量をやっているか、先ほど来御指摘があったメインのタンパク質以外の可能性が否定できるかどうかというところはないので、吉田委員からの確認事項としては、提出されてきたもので、その用量がこの専門調査会で少し低いのではないかという印象を受けた場合も、特に追加の要求はしなくて良いですねというような問いかけだったと思います。そこに関しては多分先生方も御異論がないと思いますが、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

そうしましたら、急性毒性試験は先ほどの修正案、亜急性毒性試験に関しては、事前にコメントも特にいただいておりませんが、今回、記載の内容に問題なければ、現評価書案のままということを取りまとめをしていきたいと思えます。

12ページにお進みいただきますと、対象動物における飼養試験ということで、実際に家畜の健康状態を踏まえても、この品目に関しては問題がないということ。

13ページ目にお進みいただきますと、国際機関等における評価ということで、こちらも事務局でEFSAにおける評価と米国における評価について取りまとめがされていて、この内容に関しても特に問題がなければ先に進んでまいりたいと思えますが、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

そうしましたら、事務局から、*Aspergillus niger* LU17257株が産生する6-フィターゼを原体とする飼料添加物の食品健康影響評価の御説明をお願いいたします。

○永田評価専門官 それでは、御説明いたします。

14ページをお開きください。内容としては、いつもの記載のとおりなのですが、6行目から遺伝子組換え体に関する評価を実施しというところで、安全性の問題はないと評価しているということが入っている点と、賦形剤についての説明と、12行目からの遺伝毒性については、先ほど御議論があったところを踏まえて修正させていただくということでございます。

16行目から亜急性で、安全性というところで、23行目から、以上のことから、今回評価要請された*Aspergillus niger* LU17257株が産生する6-フィターゼを原体とする飼料添加物は、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えたということでまとめてございます。

以上です。

○今井座長 ありがとうございます。

12行目から15行目までの遺伝毒性に関しては、若干修文の可能性がございますが、ただいま事務局より御説明がありました*Aspergillus niger* LU17257株が産生する6-フィターゼを原体とする飼料添加物の食品健康影響評価に関して、何か御質問、御指摘がございま

したら、よろしくお願ひいたします。よろしいでしょうか。

そうしましたら、繰り返しになりますが、最終的な結論としまして、飼料添加物として適切に使用される限りにおいて、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できる程度ということによろしいですか。

ありがとうございます。

それでは、これまでの審議をもとに、*Aspergillus niger* LU17257株が産生する6-フィターゼを原体とする飼料添加物に係る評価をまとめたいと思います。

一部、評価書案の文言に修正はありますが、*Aspergillus niger* LU17257株が産生する6-フィターゼを原体とする飼料添加物に係る食品健康影響評価については、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できる程度ということで、資料2をもとにして評価書案を取りまとめたいと思います。

専門の先生方におかれましては、御意見あるいは修文の労をとっていただくことになると思いますが、引き続きよろしくお願ひいたします。

事務局は作業をお願ひいたします。

○永田評価専門官 承知しました。

本日、御意見いただいた内容について、座長の指示、担当の先生と御相談しながら内容を修正しまして、委員会に報告後、意見・情報の募集の手続をいたします。意見募集で寄せられた意見への対応については、事務局で内容を取りまとめさせていただき、必要に応じて改めて調査会にお諮りしたいと思いますので、よろしくお願ひします。

また、本日の評価書でまとめられたことと、タンパク質の御議論でいただいたところも含めて、今後、飼料添加物における酵素製剤の整理について進めていきたいと思います。

以上でございます。

○今井座長 ありがとうございます。

それでは、議事（3）「その他」に入らせていただきます。

その他、事務局からございますでしょうか。

○青山課長補佐 特にございません。

なお、次回の肥料・飼料等専門調査会の開催は、6月24日月曜日の午後を予定しております。改めて御連絡を差し上げますので、よろしくお願ひいたします。

以上です。ありがとうございます。

○今井座長 そうしましたら、これで本日の議事は全て終了いたしました。

以上をもちまして閉会いたします。どうもありがとうございました。

(了)