

酵素を有効成分とする飼料添加物の食品健康影響評価の考え方について (令和 2 年 * 月 * 日 肥料・飼料等専門調査会決定)

1 背景

飼料添加物に関する食品健康影響評価については、「飼料添加物に関する食品健康影響評価指針」（平成 30 年 9 月 25 日食品安全委員会決定。以下「指針」という。）に基づき行われている。

酵素¹を有効成分とする飼料添加物（以下「酵素飼料添加物」という。）については、指針第 4 の 2 において、「畜水産物を介してヒトの健康に影響を及ぼす可能性が極めて低い物質（対象外物質の栄養成分（アミノ酸、ビタミン、ミネラル等）、酵素、生菌剤等）については、評価対象となる飼料添加物の毒性や残留性の特性、国際機関等における評価、評価対象物質等が生体成分であること等の既存の科学的知見から判断して、評価に用いる資料を限定する場合がある。」とされ、評価の考え方及び評価に用いる資料（以下「評価用資料」という。）について、一般的な飼料添加物とは異なる取扱いをする場合があることが示されている。

今般、これまで実施した酵素飼料添加物における食品健康影響評価を踏まえ、評価の考え方を整理し、指針における酵素飼料添加物の評価用資料を限定する場合を具体化するため、「酵素を有効成分とする飼料添加物の食品健康影響評価の考え方について」をとりまとめた。

2 食品安全基本法に基づく酵素飼料添加物の評価

飼料添加物については、食品安全基本法（平成 15 年 5 月 23 日法律第 48 号。以下「法」という。）第 24 条第 1 項第 1 号に規定する残留基準設定に関する評価（以下「1 号評価」という。）及び同項第 5 号に規定する飼料添加物又はその飼料添加物を配合する飼料の製造法等の基準又は成分の規格の設定等（等：輸入禁止措置などありますが、実績もなく記載しても混乱するだけなので等でまとめます。）に関する評価（以下「5 号評価」という。）を行うこととされている。

指針第 2 章において、1 号評価については有効成分の評価を行うこととされているところ、一般的な飼料添加物について 5 号評価を行う場合、当該飼料添加物の製剤としてのヒトへの安全性に関する知見については、1 号評価における有効成分の評価結果を引用することとしている。

しかし、酵素飼料添加物はこれまで残留基準の設定が行われず、1 号評価が行われないため、これを踏まえると、5 号評価に際して、有効成分である酵素のヒトへの安全性について評価する必要がある。

¹ 生体で生じる化学反応を触媒する化学物質。本決定では、タンパク質によるもののみを対象とする。なお、酵素は、活性（触媒作用の種類）に基づき、酵素名及び酵素番号（EC）により分類されるため、同一の酵素名（酵素番号）であっても、構造の同一性・類似性がみられない場合がある（異なる由来（動物、菌等）及び構造（アミノ酸配列、立体構造等）であっても、活性が同一ならば、同一の酵素名となる。）。

1 なお、遺伝子組換え技術を利用して製造された飼料添加物（以下「遺伝子組
2 換え飼料添加物」という。）については、別途、遺伝子組換え飼料等の安全性
3 評価の観点から、遺伝子組換え微生物を利用して製造された添加物の安全性
4 評価基準（平成16年3月25日食品安全委員会決定）に基づき、法第24条
5 第1項第14号の規定に基づく評価（以下「GM評価」という。）が実施され
6 る。

8 3 過去の評価における評価用資料の省略の取扱い

9 過去に実施された酵素飼料添加物の評価におけるリスク管理機関から提出
10 された評価用資料は、体内動態試験、残留試験、慢性毒性・発がん性試験及び
11 生殖発生毒性試験に関するものが省略されていた。

12 これら評価用資料の省略の可否については、食品安全委員会肥料・飼料等
13 専門調査会での審議において、酵素飼料添加物ごとに判断を行ってきた。

14 その際、通常、酵素は家畜等²において消化され、又は消化されずに消化管
15 を通過し排泄されることから、酵素が体内に吸収され残留する可能性は極め
16 て低いと考えられ、また、酵素飼料添加物の毒性評価において特に重要であ
17 るとして提出を求めた試験（遺伝毒性試験、亜急性毒性試験、飼養試験等）に
18 関する評価用資料から、毒性影響を示唆する所見はみられなかった。

19 このため、これまで評価を行ってきた酵素飼料添加物については、評価用
20 資料の省略が評価結果に影響を与えた事例はないと考えられる。

21 なお、これらの酵素飼料添加物については、いずれも、「飼料添加物として
22 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
23 能性は無視できると考えられる。」と評価されている。

25 4 酵素飼料添加物の食品健康影響評価における基本的な考え方

26 飼料添加物の製剤の評価では、家畜等に経口投与された飼料添加物が、食
27 品を介してヒトの健康に影響を与える可能性を評価する。したがって、評価
28 結果のとりまとめに当たっては、成分の毒性学的性状とともに、ヒトへのば
29 く露経路を考慮するが、この際、有効成分である酵素がタンパク質であるこ
30 とを踏まえ、以下の①から③までについて留意する。

31 ① 飼料添加物中のタンパク質の食品を介したヒトの摂取について

32 飼料添加物中のタンパク質（有効成分及び有効成分以外のタンパク質を
33 含む）は、通常、家畜等の消化によりアミノ酸に分解され、腸管から吸収さ
34 れる。この消化・吸収の段階でタンパク質としての性状は失われる。タンパ
35 ク質の消化がされない場合（消化に抵抗性がある場合を含む。）又は不十分
36 である場合では、多くはそのまま家畜等の糞便中に排泄される又は消化管
37 中の微生物により分解される。したがって、たとえ未消化であっても、タン
38 パク質の消化管からの吸収は極めて微量であると考えられ、また、仮にタ

² 投与対象となる家畜、家きん及び水産動物をいう。

1 タンパク質としての性状を有したまま消化管から吸収された場合であっても、
2 家畜等の体内で分解され、タンパク質としての食品中の残留は、通常無視
3 できる程度であると考えられる。

4 さらに、ヒトへのばく露の過程では、家畜等の消化・吸収の過程に加え、
5 ヒトの消化・吸収を経ることとなる。

6 したがって、ばく露の観点から、酵素飼料添加物のタンパク質のヒトへの
7 毒性影響については、通常は無視できると考えられる。

8 ② 食品添加物として使用される酵素との考え方の違いについて

9 タンパク質は、アレルゲンとなる可能性がある。しかし、①のヒトへのば
10 く露過程を考慮すると、酵素飼料添加物では、酵素を食品からヒトが直接
11 摂取する可能性がある食品添加物と異なり、アレルゲンとしてのリスクは
12 通常は無視できると考えられる。

13 ③ 水産動物の消化・吸収の特殊性について

14 水産動物については、無胃魚では腸管粘膜¹からタンパク質のまま吸収
15 する機序が知られている。また、無胃魚ではない魚種であっても、マダイを
16 対象とする酵素を有効成分とする飼料添加剤において全身的な作用を示す
17 ものが知られている。甲殻類²では、消化・吸収システムが家畜及び家きん
18 と異なる場合がある。したがって、水産動物用飼料を対象とする酵素飼料
19 添加物については、水産食品への残留を検討するとともに、遺伝子組換え
20 飼料添加物の場合は GM 評価を踏まえ、必要に応じて、アレルゲンとして
21 の可能性を排除するために消化試験等（等：他に専門的判断から必要とさ
22 れた試験を要求します。過去の知見、食品添加物としての使用実績・・・。）
23 に関する資料の提出を求める必要がある。なお、無胃魚であっても、経口摂
24 取されたタンパク質のほとんどは、腸粘膜細胞内で消化されるものと考え
25 られること、コイでは出荷前に餌止め・泥抜きを行うことが多いこと、トラ
26 フグの腸管は非食用部位であること等実際の状況を考慮すると、タンパク
27 質が水産物に残留し、ヒトへばく露する可能性は概して低いと考えられる。

28 1 飼料安全法の対象としてはトラフグ及びコイが該当する。

29 2 飼料安全法の対象としてはクルマエビが該当する。

32 5 酵素飼料添加物が含有する成分の毒性影響に関する留意事項

33 (1) 酵素飼料添加物のハザードの考え方に関して留意すべき事項

34 酵素飼料添加物の製剤の評価に当たりハザードを特定する際は、以下の
35 事項に留意する。

- 36 ・ 酵素飼料添加物は、有効成分である酵素を含有する原体及び製剤化さ
37 れる際に原体に添加される賦形物質、希釈物質、安定剤その他の飼料添
38 加物に添加される物質（以下「賦形物質等」という。）により構成される。
- 39 ・ このうち、原体については、その有効成分である酵素がタンパク質で
40 あり、一般的な低分子物質を有効成分とする飼料添加物とは異なる特徴

を有することに留意が必要である。

- ・ タンパク質は、通常、微生物、植物その他の生物（以下「基原生物」という。）を利用して製造される。したがって、製造されるタンパク質は、基原生物による生合成時の修飾及びその後の変性により構造の多様性を有する。さらに、タンパク質の製造に際して、基原生物は有効成分以外の物質（他の酵素、タンパク質、分解産物等を含む）を産生する。また、基原生物がタンパク質を産生するためには、その基原生物の活動に必要な培地、発酵源等（等：水、必要な場合選択抗菌剤、ビタミン・・・）が必要である。
- ・ 通常、酵素飼料添加物の原体の製造では、この基原生物から得られた有効成分を含む混合物を、ろ過、限外ろ過（精製・濃縮）、塩析、透析、遠心分離、ゲルろ過、電気勾配・・・その他の方法を用いて精製する。この精製は、一般的な飼料添加物の有効成分のような単一の化学構造式で示される物質への高純度化を目的とするものとは異なり、比活性（タンパク質濃度当たりの酵素の活性）に基づく濃縮又は不純物の除去のいずれか又は両方を目的として行われる。したがって、酵素飼料添加物の原体は、単一の化学構造式で示される物質ではなく、生物由来成分、培地由来成分その他の有効成分以外の物質（原体混在物）を含む可能性がある。
- ・ この原体混在物については、単一の化学構造式で示される物質としての特定は困難であるが、その安全性については、通常、原体又は製品を用いた毒性試験により確認することが可能であると考えられる。また、遺伝子組換え飼料添加物では、GM 評価の結果が、原体の性状の特定に有用であると考えられる。
- ・ 飼料添加物製剤には、原体以外に、賦形物質等が添加される場合があることから、これらもハザードとなり得る。

（２）原体中の成分の評価における毒性影響に関して留意すべき事項

① 有効成分である酵素

特殊な構造³・性状⁴を有する一部の例外を除き、タンパク質の経口毒性は

³ 以下のような特殊な構造を有するタンパク質は、一般的な毒性性状と異なる可能性がある。

- ・ 化学物質と結合した特殊な構造を有するもの
- ・ 同種又は異なる酵素を結合させたもの（リンカーを用いるものを含む）
- ・ 核酸、化合物等の化学的修飾がされたもの
- ・ サブユニット構造をとるもの
- ・ 多量体を形成し作用を有するもの
- ・ 非天然アミノ酸を含むもの
- ・ ナノ化合物、抗体等と結合させたもの

注：担体（ポリビニルアルコール、珪藻土）との結合等の飼料添加物で一般的に用いられている処理は該当しない。

⁴ 以下のような特殊な性状を有するタンパク質が知られている。

- ・ 毒素タンパク質

低いものと考えられる。したがって、酵素若しくはその基原生物について食経験若しくは飼料に関連した使用経験があり、構造及び酵素活性の種類から安全上の懸念がなく、亜急性毒性試験及び遺伝毒性試験において毒性影響がみられないもの又は GM 評価の結果毒性影響が見られない酵素については、一般的な性状のタンパク質として、安全上の懸念はないものと判断できる。

② 原体混在物

一般的に分子量が増大するとともに、消化管粘膜透過性は低くなる傾向にある。したがって、原体混在物のうち特に低分子物質については、必要に応じて、精製方法、原体に含有される成分に関する情報、設定されている純度試験⁵の内容等（等：希に精製の結果や毒性試験で精製度の証明書を添付していることや、示していなくとも比重等のデータから算出して大まかな目安を得ることもできる場合もあるので、ここは等とします。）を踏まえ、家畜等への吸収について考慮する。

遺伝子組換え飼料添加物では、GM 評価において、基原生物（宿主及び組換え生物）やその培養条件等（等：他の調査会なので限定しません。）の情報を含めて、原体中の有効成分である酵素及び原体混在物に関連する評価が遺伝子組換え技術の観点から行われている。このことから、GM 評価の結果を踏まえて飼料添加物の評価を行うことにより、原体混在物の毒性に関する情報を補完することが可能となり、より適切な評価ができると考えられる。

天然の基原生物を利用して有効成分を得る場合では、原体混在物の安全性について、基原生物の食経験又は飼料に関連した使用経験を含めた検討が必要であると考えられる。

（３）賦形物質等の評価における毒性影響に関する考え方

賦形物質等の評価における基本的な考え方については、指針第 2 章の第 2 の 2 の製剤に含まれる物質の評価に準ずるものとする。

- ・ 遺伝毒性を有するタンパク質
- ・ 組織侵襲性を有するタンパク質
- ・ 経口で薬理活性を有するとされる医薬品成分（インターフェロン等）
- ・ 伝達性を有するタンパク質

⁵ 飼料及び飼料添加物の成分規格等に関する省令による純度試験の規定内容とする。ここでいう純度とは、飼料添加物中の混在物を試験するために行うもので、通例、その混在物の種類及びその量の限度が規定される。この試験の対象となる混在物としては、重金属、かび毒等がある。

6 各評価項目及び評価用資料の内容

(1) 評価対象飼料添加物の概要

本項目では、「原体の名称等（原体名⁶及び有効成分の名称⁷・酵素名・酵素番号・CAS 番号）」、「原体の製造方法」、「製剤方法」、「用途」、「対象飼料及び添加量」並びに「開発の経緯等（又は使用目的及び使用状況）」に関する情報を記載する。（ここの等は、小項目の名称です。）（別表参照）

(2) 安全性に係る知見の概要

2で述べたとおり、酵素飼料添加物については、通常、残留基準の設定に関する評価は実施されない。したがって、製剤の評価において、有効成分の毒性に関する試験成績を評価する必要がある。

本項目では、同種の酵素又は基原生物に関する過去の使用又は評価の実績、純度試験の内容等（等：前出）の情報、遺伝毒性試験、亜急性毒性試験、飼養試験その他試験に関する資料等（等：国内外評価結果、学術知見・類似酵素の資料等）を踏まえて評価する。なお、有効成分である酵素が一般的な性状を有するタンパク質であり、原体混在物について毒性の懸念がない場合は、これらの試験結果を踏まえ、通常、体内動態試験、残留試験、慢性毒性・発がん性試験及び生殖発生毒性試験に関する項目は省略できるものとする。（別表参照）

遺伝子組換え飼料添加物の場合は、原体に関する情報として、GM 評価の結果を引用する。

賦形物質等については、成分ごとに毒性学的な知見、ヒトへのばく露を踏まえて評価を行う。

(3) 遺伝毒性試験に関する資料の要否に関する留意事項

これまでに知られている遺伝毒性を有するタンパク質は、特殊な構造を有している（高分子色素タンパク質（例：ネオカルジノスタチン）、コロイドタンパク質等）。したがって、有効成分である酵素が、このような特殊な構造を有するタンパク質でない限り、畜水産物を介したヒトに対する遺伝毒性の懸念は無視できると考えられる。

遺伝毒性試験の試験項目及び評価用資料の要否については、

- ① 同種の酵素若しくは酵素を産生する生物に関する使用又は評価の実績
- ② GM 評価の結果及び毒性試験の資料、飼養試験（家畜等の安全性を確認するための耐容試験を含む）の資料その他提出資料の内容を踏まえて判断する。

過去に食品添加物又は飼料添加物としての使用又は評価の実績がない酵

⁶ 原体名は、有効成分の略称に原体と付記したものとする。

⁷ 有効成分である酵素はタンパク質であり、その性状は産生する生物により異なるため、それが特定できる名称とする。また、遺伝子組換え飼料添加物にあっては、酵素の遺伝子の由来についても特定できる記載とする。略称は、有効性を期待する酵素名に産生生物の識別番号等を加えた名称とする（例： *Escherichia coli* abc123 株が産生する、*Aspergillus niger* 特定株の〇〇〇遺伝子に由来する〇〇〇濃縮物（〇〇〇abc123））。

素については、原則として、原体又は原体と同等の検体を用いた遺伝毒性試験（復帰突然変異試験等）により安全性を確認する。これにより安全性が確認できない場合は、in vivo による遺伝毒性試験（マウスを用いた小核試験等）に関する資料が必要である。

7 評価の見直しについて

賦形物質等の変更、評価結果に影響を与える可能性のある新しい知見の追加により、既存評価結果に影響を及ぼす可能性がある場合は、リスク管理機関から提出された追加の評価用資料に基づき、評価の見直しを行う。

遺伝子組換え飼料添加物であって、既存の遺伝子組換え飼料添加物の基原生物の種と GM 評価対象の酵素の基原生物の種が同一であり、GM 評価として安全性について同等性が確認又は推定（既評価と新規評価がそれぞれ同じ食品添加物の酵素との比較を行っているような場合）され、かつ、賦形物質等に関する規格が同等である場合は、原則として評価の見直しは行わない（現行の取扱いを明示。）。

8 十分な食経験があり、賦形物質等が評価済みの場合

評価対象酵素飼料添加物が以下の①及び②を満たす場合、飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律（昭和 28 年法律第 35 号）第 3 条第 1 項に基づく、飼料添加物の製造方法等の基準及び成分の規格並びに当該飼料添加物を含む飼料の製造方法の基準の設定については、食品安全基本法第 11 条第 1 項第 2 号に該当し、人の健康に及ぼす悪影響の内容及び程度が明らかであると考えられることから、評価書の作成は不要である。

①有効成分の酵素が食経験を十分に有する生物に由来する場合（生物種として食経験が十分にあっても、遺伝子組換え生物でないこと）

②含有する賦形物質等について、既に食品安全委員会が人の健康に及ぼす悪影響の内容及び程度が明らかであるとする評価結果を有している場合

(別表) 酵素飼料添加物の製剤の評価項目及び評価用資料

評価の項目	評価用資料の要否 ^a
I 評価対象飼料添加物の概要	
1 原体の名称等	○
2 原体の製造方法	○
3 製剤方法	○
4 用途	○
5 対象飼料及び添加量	○
6 開発の経緯等(使用目的及び使用状況)	○
II 安全性に係る知見の概要	
1 原体及び賦形物質等に関する情報	
(1) 原体の有効成分に関する知見 ^b	○
(2) 原体の製造工程に関する知見 ^b	○
(3) 賦形物質等に関する知見	○
2 体内動態試験 ^c	△
3 残留試験 ^c	△
3 遺伝毒性試験 ^d	△ ^e
4 急性毒性試験 ^{cf}	×
5 亜急性毒性試験 ^d	△
6 慢性毒性・発がん性試験 ^c	△
7 生殖発生毒性試験 ^{cd}	△
8 対象動物における飼養試験 ^d	△
9 その他 ^g	△
III 国際機関等における評価等	△
IV 食品健康影響評価	

a: 提出資料の要否に関する凡例

○: 必要

△: 要又は不要

×: 原則不要

(注) 項目が原則不要とされる場合は、資料の提出は原則として不要である。ただし、審議により資料提出を求める場合がある。

b: 遺伝子組換え飼料添加物の場合は GM 評価の結果を引用することによる。

c: 以下の①、②又は③に該当する場合は原則不要とする。

① 遺伝子組換え飼料添加物であって GM 評価において安全性に係る懸念が特に示されていない場合

② 同一の原体について動物用医薬品、飼料添加物又は食品添加物に関する食品健康影響評価の結果を有しており、安全性に関する懸念が示されていない場合

③ 酵素の製造に利用する基原生物の使用経験等から、安全性に係る懸念がない場合

d: c に掲げる項目のうち、①かつ②、又は③に該当する場合は原則不要とする。

e: 評価項目とされる場合、少なくとも細菌を用いた復帰突然変異試験に関する資料が必要

f: 亜急性毒性試験等の用量設定等のために実施されている場合は参考情報として記載

g: 記載されている項目以外で、必要に応じて提出された資料又は肥料・飼料等専門調査会での審議で必要とされた事項

(メモ1) 組換え体でない酵素で既存の評価結果からほとんどの資料が不要となる例: 鶏卵由来のリゾチーム(確認されている)、ダチョウの卵由来のリゾチーム(推測される)

(メモ2) 生物由来食品として実績があるが評価されていない例: 反すう幼若動物の第四胃から精製されたレンネット、大根から精製されたジアスターゼ、発酵製品から精製された酵素・・・十分な食経験があるが評価実績がない場合でも、項目は載せ、食経験等から、試験データがないことについて問題なしと整理することで対応可能と考えられる(賦形物質等が既に程度明らかとされている場合は評価書に記載する項目がない→評価書の作成は要さないと考えられる)。

(メモ3) あまり食経験がない天然物: 土壌から得られた真菌、キノコ、マイナーな伝統発酵製品の菌などを用いた培養産物から精製したもの