

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会 第166回議事録

1. 日時 令和3年9月3日（金）14:40～16:57

2. 場所 食品安全委員会 中会議室（Web会議システムを使用）

3. 議事

- （1）飼料添加物（L-イソロイシン）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、今田専門委員、植田専門委員、川本専門委員、
小林専門委員、佐々木専門委員、下位専門委員、代田専門委員、中山専門委員、
森田専門委員、山口専門委員、山田専門委員、山中専門委員

（専門参考人）

唐木専門参考人、吉田専門参考人

（食品安全委員会委員）

山本委員長、浅野委員、脇委員、松永委員

（事務局）

鋤柄事務局長、中事務局次長、石岡評価第二課長、菊池評価専門官、一ノ瀬評価専門官、
古野評価専門官、橋爪技術参与、山口技術参与

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請（令和3年9月3日現在）

資料2 （案）飼料添加物評価書 *Corynebacterium glutamicum* KCCM80189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、定刻となりましたので、ただいまより第166回「肥料・飼料等専門調査会」を開催いたします。

今回の調査会は、先ほどの第165回と同様、コロナウイルス感染症の拡大予防の観点から、ウェブ会議の形式で開催させていただきます。

本日は〇〇〇委員、〇〇〇委員が御欠席で、14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、〇〇〇専門参考人、〇〇〇専門参考人に御出席いただいています。どうぞよろしくお願いいたします。

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。

○事務局 承知しました。

ただいま座長から御説明いただいたとおり、166回の調査会についてもウェブ会議の形式で実施させていただきます。

ウェブ会議の進行において御留意いただきたい点は先ほどの調査会と同様でございます。

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（L-イソロイシン）の食品健康影響評価について」と「その他」の2つでございます。

資料につきましては、本日の議事次第、及び議事次第に記載した資料1及び2でございます。

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の先生はいらっしゃいませんでした。

資料も含めて何かございましたらお願いいたします。

〇〇〇 ただいま、資料の確認をいただきましたところですが、あわせまして、提出いただきました確認書について先生方に相違がないかどうか御確認させていただければと思います。よろしいでしょうか。

（首肯する委員あり）

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、議題に入ります。「飼料添加物（L-イソロイシン）の食品健康影響評価について」の審議に入ります。

資料2を御覧いただきますと、本評価書案のタイトルは「*Corynebacterium glutamicum* KCCM80189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」となっています。今回は初めての審議となります。

事務局は資料の説明をお願いいたします。

○事務局 承知いたしました。

それでは、資料2を御覧ください。

では、資料の3ページ目を御覧ください。

審議の経緯でございます。本年8月に農林水産大臣から飼料添加物の指定及び飼料添加物の基準及び規格の設定に係る食品健康影響評価について評価の要請を受けまして、関係資料を接受いたしまして、本日、第1回目の審議を166回肥料・飼料等専門調査会で実施いたします。

それでは、資料2の5ページをお願いいたします。

評価対象飼料添加物の概要でございます。原体に関する情報、それから、原体混合物に関する情報を記載させていただきました。評価対象の有効成分につきましてはL-イソロイシン、原体としましてはL-イソロイシンを90%以上含有する製剤が対象でございます。

また、製剤に関する情報としましては、製造用の原体をそのまま飼料添加物の製剤としたものでございまして、用途については全家畜等、この全家畜等の対象は脚注1にございますけれども、飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律施行令に記載した動物種、具体的には一般的な牛、豚等の家畜、ミツバチ、水産動物を対象とする飼料の栄養成分その他の有効成分の補給でございます。

資料の6ページ目をお願いいたします。

対象飼料及び添加量、使用目的及び使用状況でございます。

評価要請者によりますと、本製剤の配合飼料への推奨添加量はおおむね0.01～0.5%でございます。

使用目的及び使用状況でございます。家畜の配合飼料の経済的な利用及び環境負荷低減のために、配合飼料の低タンパク質化が望まれております。加えて、畜産現場におきましては、有効かつ効率的なアミノ酸の供給が望まれております。哺乳類、家きん、魚類及び甲殻類の必須アミノ酸であるイソロイシンは、これまで化学合成法や発酵法等の手法で製造されておりましたけれども、これまでコストが高く、飼料原料として用いることができませんでした。

現在の配合飼料の原料は、イソロイシン含量を高めますと粗タンパク質含量が増加し、飼料の低タンパク質化が制限されますけれども、本製剤を豚飼料へ添加するシミュレーションを行ったところによりますと、粗タンパク質含量の低下が示唆されるデータが出ています。

専門委員の先生方から、この辺り、もっと分かりやすい表現をとということでコメントをいただきまして、事務局のほうで「イソロイシンをはじめとした必須アミノ酸を添加し、大豆粕やその他のアミノ酸等含量を低下させることにより」という文言を追記させていただきました。

このL-イソロイシン製剤を用いることによって、アミノ酸の有効利用の推進に貢献するものと考えられております。

L-イソロイシンは、日本においては食品添加物として指定されており、調味料及び栄養強化剤として用いられております。また、日本薬局方におきましては、ほかのアミノ酸とのヒト用の複合製剤として製造・承認されております。また、Food Chemicals Codexには食品添加物として収載がなされており、欧州やアジア圏などで広く使用されているものです。

日本国内では、動物用医薬品及び飼料添加物としての承認はなされておられません。

それから、米国ではGRAS、一般に安全と認められる物質として追認した形を取っており

まして、韓国、ベトナム、ヨルダンにおきましては飼料添加物としても登録、使用がなされているものでございます。

また、EUにおきましては、これまでEFSAで飼料添加物及び生産菌株の安全性を確認しておりまして、昨年10月でございますけれども、飼料添加物として登録がなされております。

今回、農林水産省から韓国のCJチェイルジェダン社、こちらは韓国内の大手の総合食品メーカーのようでございます。CJチェイルジェダン社が開発し、日本のあすかアニマルヘルス株式会社が輸入し、全家畜等を対象とする飼料添加物として国内販売を予定しているものの評価でございます。

7ページ目でございます。

こちらは、申請者からこの菌株に関しまして補足の説明があったものの内容でございます。本製剤の生産菌株である *Corynebacterium glutamicum* KCCM80189株は、野生株である同菌種ATCC13032株を定法により変異させた菌株でございます。この定法というのは、紫外線照射またはNTGを用いて突然変異を誘発させる手法でございます。この変異により、L-イソロイシンの生産性が向上することでございます。

また、元株の野生株のATCC株でございますけれども、非病原性で一般的に食品や飼料に用いられる多くの発酵生産物を生産する際の生産菌株の元株として利用されております。

続いて、8ページ目でございます。

安全性に係る知見の概要でございます。本評価書は、飼料添加物の指定審査用資料、文献等を基に、本製剤の毒性に関する主な知見を整理いたしました。

7行目でございますが、「1. 製剤の概要」でございます。原体に関する情報としては、既に申し上げましたけれども、原体の有効成分であるL-イソロイシンは家畜の飼料に添加することにより、アミノ酸としてのタンパク質の利用性を高める目的がございます。

原体の製造工程でございます。ショ糖、酵母エキス等を含んだものを培地成分としまして、本生産菌株を発酵タンク内で培養する発酵法によってL-イソロイシンの結晶を生成させた後、不純物をろ過、水洗して除去したものを乾燥し、製造用原体といたします。

原体混在物でございます。本製剤はL-イソロイシンを90%以上含有いたします。生産菌株が属する菌種 *Corynebacterium glutamicum* については、EFSAにおける安全性適格推定（以後、QPSと略します）に分類されており、QPSには *Corynebacterium* の代謝物質が安全であることが記載されております。

こちらで事務局から追記でございますけれども、*Corynebacterium glutamicum* は菌種レベルでの代謝物質が安全であることが記載されておりますので、そこを評価書案に追記させていただこうと考えております。

また、本製剤の非有効成分、有害物質の分析試験を行った結果、製品の安全性に影響を及ぼす成分は未検出または影響を与えない含量でございました。こちらの本製剤の非有効成分につきましては、この評価書の参照資料3、申請資料2－6に係るデータ、5つのバ

ッジの計測結果を記載したデータを先生方に事前に送らせていただいております。

また、賦形物質等に関する知見でございますけれども、本製剤は原体をそのまま製剤化したものであり、賦形物質の添加はございません。

ここまでの知見を踏まえますと、本製剤の含有成分が製品を介して摂取した場合におけるヒトへの健康影響は無視できる程度と考えております。

続いて、8 ページ目の38行目、「2. 体内動態試験」でございます。一般的なL-イソロイシンの体内動態については、多くの文献等で明らかにされております。

9 ページ目でございます。

このL-イソロイシンにつきましては、一般的なほかの遊離アミノ酸と同じ体内動態をとります。生体内に過剰なアミノ酸は蓄積いたしません。給餌されましたL-イソロイシンについては速やかに血中に取り込まれて、遊離アミノ酸と同様の体内動態を示すと考えられる。

こちらにつきまして、事前に座長のほうから、結晶性の粉末である本剤を混餌する形で給与されたL-イソロイシンも速やかに遊離アミノ酸として吸収されるということで、血中に取り込まれてということ、それから、遊離アミノ酸の次の文言「となり」を削除してはどうかとのコメントをいただいているところでございます。

それから、追記の形で直っておりますけれども、「結晶の形で給与された」と当初記載させていただきましたが、こちらについて〇〇〇からコメントをいただきまして、こちらは正しい表現かどうか確認をということでございまして、事務局で文献等を確認させていただきまして、「結晶性の粉末である本剤を混餌する形で」ということで修正させていただいております。

続きまして19行目、「3. 残留試験」でございます。残留試験につきましては、申請者らはL-イソロイシンはタンパク質を構成するアミノ酸の一つで生体の構成成分である。また、食品添加物として認められている成分であり、ヒトへの安全性は確認済みと考えられる。よって、残留性に関する試験は省略しております。

結論としましては、L-イソロイシンが体内に過剰に蓄積されることは考えにくいということでございます。

ここまでににつきまして御議論をいただければと思います。よろしくお願いいたします。
〇〇〇 ありがとうございます。

ただいま、事務局から残留試験のところまで御説明をいただきましたけれども、まず5 ページ、6 ページにお戻りいただければと思います。

こちらでは、評価対象物質の概要について御説明をいただき、その御説明の中で、どの先生からか分かりませんが、事前に6 ページの5 行目から使用目的及び使用状況について少し文章が分かりにくいというコメントを受けて、赤字のところは修正されたということですが、このところ、追加のコメントなどございますでしょうか。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、引き続き御説明がありまして、7ページの3行目、事務局よりというところで生産菌株についての補足説明について記載がございます。本剤につきましては、KCCM80189株という名称がついておりますけれども、組換え体ではなくてあくまでもミュータントであるというようなことがこの補足説明から理解されると考えております。

ここまでよろしいでしょうか。

引き続き、8ページにお進みいただきまして、原体に関する情報ということで、製剤に関する説明があり、特に20行目から原体混在物、本製剤には90%以上の有効成分が含まれ、残りは非有効性ということでしたけれども、事前に配付されている参照資料3を御覧いただいて御確認いただいていると思いますが、その中にはいわゆる有害成分といいますか、種々必要な項目、ニトロソ化合物なども含めて細かく丁寧に解析をされていて、有害物質は含まれていないことが確認されているということがこのパラグラフでまとめられているところであります。

さらにめくっていただきまして、体内動態試験及び残留試験におきましては、体内に過剰なL-イソロイシンは残留しないというような概略が御説明されたと思いますが、これまでのところ、先生方、修正あるいは確認などございますでしょうか。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇　すごく細かいところなのですが、8ページの29行目、直していただいているところです。「影響を与えないと思われる含量であった」というのを直してあるのですけれども、これは「と」も切らないといけないのではないのでしょうか。

〇〇〇　ありがとうございます。おっしゃるとおりだと思います。

事務局のほうで御対応をお願いいたします。

〇事務局　承知しました。

〇〇〇　そのほか、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

そうしましたら、事務局のほうから引き続き遺伝毒性の御説明をお願いいたします。

〇事務局　承知しました。

続いて、遺伝毒性試験について御説明させていただきます。

資料2の10ページ目を御覧ください。

こちらにつきましては、申請者らは、本製剤の主成分であるL-イソロイシンは飼料原料中や食物中に広く存在しまして、食品添加物として使用されていることから、動物及びヒトにおいて食経験が十分にあると言え、変異原性に悪影響を及ぼす報告もないということで、遺伝毒性及び変異原性試験については実施しておりません。

本製剤ではないのですけれども、本製剤と異なる製剤を用いた遺伝毒性試験結果を表1に記載させていただきました。こちらにつきましては、〇〇〇からこの表1に記載した試験を用いた製剤の製造方法について確認をとるコメントを頂戴しまして、申請者にも確認を取ったのですけれども、結局、こちらについては不明でございます。L-イソロイシンということは同じものでございまして、こちらを表1に、in vitroの結果でございすけ

れども、まとめさせていただいております。

こちらは特に〇〇〇によく見ていただき、コメントも頂戴しまして、そのコメントを踏まえて修正をさせていただいております。

姉妹染色分体交換試験については、ヒトの末梢血のリンパ球を用いた試験で、もともとの評価書についてはS9Mixで陽性と記載されておりましたけれども、〇〇〇から、こちらにつきまして用量依存性はなく、アミノ酸で見られた軽微なSCEの誘発反応でございまして、遺伝毒性とはみなせず、陰性と評価して問題ないのではないか。遺伝毒性におけるSCE自体の重みは低いものということでコメントをいただきまして、こちらについては陰性ということで修正をしております。

そのほか、11ページ目の一番下でございます。〇〇〇から、染色体異常試験でチャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO）とするほうがいいのではないかというコメントをいただきまして、そのように修正しております。

その下の同じく〇〇〇のコメントで、DNAの修復試験につきまして、確認及び必要に応じて修正をということでございまして、事務局で確認をさせていただきまして、表1の中の試験名の文言をDNA損傷試験と修正させていただいております。

さらにその下、④でございます。〇〇〇のコメントで、末梢血を用いているので、ヒト末梢血リンパ球細胞が適当ではないかということで、そのように修正をさせていただきました。

その下、⑤については先ほど御説明させていただいた〇〇〇からのコメントを踏まえて対応させていただいております。

その下の〇〇〇のコメントでございすけれども、2つのカラムで試験結果を記載させていただいておりますが、内容が重複しているのでこれは1つでいいのではないかと御指摘をいただきまして、そのようにさせていただきました。

表1における先生方のコメントを踏まえた修正点は以上でございます。

それから、文言につきまして、〇〇〇、〇〇〇の御指摘を踏まえまして、11ページの2行目からこのような形で修正をさせていただきまして、結論としましては、本調査会においてはin vivo試験データは認められなかったものの、実施された全てのin vitroの試験が陰性であったことから、L-イソロイシンは飼料添加物として使用された場合、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断したという結論になっています。

1点、事務局からなのですけれども、全ての試験結果が陰性でございましたので、これまでの評価書の書きぶりとの整合性をとる観点から、11ページの12行目の文言でございす「生体にとって特段問題となる」の中の「生体にとって特段」という文言を削除させていただければと考えております。

事務局からは以上でございます。

〇〇〇 ありがとうございます。

ただいま、10ページから始まります遺伝毒性試験について事務局から御説明があったと

ころです。

事前に御専門の〇〇〇及び〇〇〇からコメントをいただいて、それぞれのコメントに対応した修正が既に行われているところですが、〇〇〇からコメントあるいはその対応に対して追加の御発言がありましたらお願いしたいと思えますけれども、いかがでしょうか。

〇〇〇 大体いいと思うのですが、気になったところが、姉妹染色分体交換試験のところで、濃度が47、87、137となっているのですけれども、オリジナルの文献ですと違うのです。なので、私の文献の読み足りなさかもしれないのですけれども、この辺がちょっと気になりました。あとは大丈夫だと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

ただいまの姉妹染色分体交換試験の濃度のところですが、御専門の〇〇〇、あるいは〇〇〇、御確認いただいていますでしょうか。

〇〇〇、ここは違和感ありましたか。

〇〇〇 ここは確認できていないので、私からは今コメントできません。当該資料を確認しないと分からないと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 ここは大丈夫だったと思います。元来、培養液、培地の中にもイソロイシンは含まれておりまして、その濃度にいくらか添加してこの濃度になったと論文には書いてありました。論文で確認したところ問題なかったもので、ここはコメントしませんでした。

〇〇〇 ありがとうございました。

〇〇〇、ただいま、〇〇〇からそのような説明でしたけれども、再確認いただきまして、もしさらなる問題を見つけれられましたら、また事務局のほうに一度御連絡いただければと思います。

〇〇〇 分かりました。計算方法がわからなかったものですから、すみません。大丈夫かと思えます。

〇〇〇 ありがとうございます。御丁寧な確認、大変助かります。

そうしましたら、事前のコメントに対する追加の御発言として、〇〇〇、いかがでしょうか。全て適切に対応されていますでしょうか。

〇〇〇 軽微な反応があったわけですが、この調査会では陰性と判断するということですっきりさせるのがいいと思います。一部の書き方としては、陰性というところに注釈をつけて、用量依存性のない軽微な反応が認められたというような書き方もありますが、陰性評価で問題ないと思いますので、単純な記載でいいと思います。

あと、もう一つは、Recアッセイというのを注釈で欄外に記載すればと提案させていただきました。このように欄外に書いた形でももちろんいいのですが、DNA損傷試験の下に括弧書きでRecアッセイとして、余計な脚注をとるというやり方もあります。事務局にお任せしますので、適宜いいほうを採択してください。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

そのほか、遺伝毒性に関して、〇〇〇から御発言はよろしいでしょうか。

〇〇〇 〇〇〇が詳しく見てくださっているのも、これでいいと思います。今、Recアッセイのことで〇〇〇が発言されました点については、〇〇〇が言われるように、Recアッセイというのは試験名なので、DNA損傷試験の下に括弧書きでも入れておくだけでいいと思います。

あと、細かいことなのですが、10ページの表の中で、復帰突然変異試験の最後の試験なのですが、対象のところでumuCという遺伝子の名前が書いてあります。ここだけスペースが入っているので詰めていただくというのと、lexAの1が大文字になっているので、小文字にさせていただく。その2つは表記を修正し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。

事務局のほうで修正ポイントの確認はよろしいでしょうか。

〇事務局 了解です。

〇〇〇 ありがとうございます。

そうしましたら、私のほうから1つ、事務局あるいは〇〇〇への確認なのですが、10ページの8行目からのこの一連の表1にまとめられている遺伝毒性試験は、発酵法で生産されて、化学合成法によるものは含まれないのですかというような〇〇〇の質問に対して、7行目の赤字、申請品以外のL-イソロイシン製剤について遺伝毒性試験がなされていて、それを受けて、10ページの脚注ですけれども、試験に用いたL-イソロイシンの生産方法が不明であることから参考資料としたということです。

この7行目の対応ですとか、本来であれば製剤の評価なので、遺伝毒性試験も製剤で行われたものを結果として見たいところなのですが、実は先生方はお気づきになっているかと思いますが、以降の急性毒性試験以降の試験も全てそのような形で、L-イソロイシンの評価は行われているのですけれども、この製剤自体の評価が厳密に言うも行われていません。ただ、対応といいますか、その裏付けとして、既に御確認いただいている8ページの21行目から始まります90%以上L-イソロイシンを含有して、逆に言いますと、非有効成分が10%程度含まれるわけですが、その成分については安全であるということが確認されているということで、全体としての取りまとめになっているのだと思います。

まず確認としては、10ページの遺伝毒性試験に戻っていただいて、参考資料になっているという点と、申請品以外のL-イソロイシン製剤について評価されたということ、遺伝毒性試験の専門の先生方だけではなくて、全専門委員の先生方に御確認いただいた上で以降進んでまいりたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 今の御確認、ありがとうございます。製剤に関する認識というのが皆さんでできたと思い

ます。

それと、1点だけ細かいところなのですが、〇〇〇に伺いたいのですけれども、11ページの最後、12行目、13行目の結論の出し方なのですが、遺伝毒性に関しては全ての試験で陰性という判断がなされていますので、通常、農薬などでも「生体にとって特段」というのはいつも外していますけれども、この後の「問題となる」まで外していいのでしょうか。単純に「遺伝毒性はないと判断した」という文でよいのかどうか、御確認をお願いします。〇〇〇 今、御指名でしたので、〇〇〇、御回答いただいてよろしいですか。

〇〇〇

基本的に、生体、タンパク質を構成するアミノ酸ですので、「問題となる」も削って大丈夫だと思います。取りあえず残していたのは、*in vivo*の知見が全くないことへの懸念を考慮したためです。しかし、現実的には問題となることはあり得なず、飼料添加物として使用された場合がある意味懸念への考慮とも言えますので、遺伝毒性はないと判断したとシンプルに言って問題ないと思います。

〇〇〇〇 ありがとうございます。

座長、ありがとうございます。

〇〇〇 〇〇〇、〇〇〇も今の御回答で大丈夫でしょうか。よろしいですか。

ありがとうございます。

そうしましたら、事務局のほうで、引き続き12ページ2行目から急性毒性試験以降の御説明をお願いいたします。

○事務局 承知しました。

それでは、資料2、12ページ2行目以降でございます。急性毒性試験について御説明させていただきます。

こちらの試験については、本製剤を用いた急性毒性試験の結果を表2に、それから、本製剤とは異なる生産菌株を用いた結果を参考資料として表3に記載させていただきました。こちらは〇〇〇からのコメントを踏まえて、表の中、単位を一部修文しております。

それから、13ページ目の13行目、「6. 亜急性毒性試験」につきまして御説明させていただきます。こちらも参考資料でございます。

参考資料でございますが、先ほど座長からもコメントがありましたように、全ての評価書内で参考資料のところは脚注でどういう理由で参考資料かということを明示させていただきたいと考えております。

戻りまして、ラットの13週間の亜急性の毒性試験でございます。こちらにつきまして、主な毒性所見を表4に記載させていただきました。所見に関しまして、〇〇〇から事前にコメントを頂戴しまして、事務局も原典の論文を確認いたしまして、追記、修正を行っております。

14ページの12行目、この試験に関する報告者の結論でございますけれども、L-イソロイシンのNOELを2.5%飼料としたということでございます。

この下、15行目、16行目でございますけれども、こちらはあくまでも参考資料を踏まえた評価ということでございまして、調査会としてNOALの結論を出すということとはできないと考えております。事務局で文言を記載したのに言うのも恐縮なのですけれども、15行目、16行目については削除の方で考えております。

15ページ目でございますが、こちらは〇〇〇から頂戴したコメントをそのまま転記しております。先生から、亜急性毒性試験の知見に関して有意差が見られた項目を記載するのであれば、「雌：2.5%以上でNa及びClが低下」も入ります。しかし、考察では電解質などの変動は尿量によると記載されていることと、結果としてNOAELを2.5%飼料となっていることから、尿量／尿pHに有意な変動のない雌は記載しないということでしょうかということで、事務局で原典のほうを確認させていただきまして、先生の御推察のとおりでございますけれども、Kawabeらの論文によりますと、考察の電解質の変動は尿量と関連があること、雌の2.5%投与群は尿量／尿pHに有意な変動がないこと、そして、総括としてNOELは2.5%としたことを踏まえて記載いたしませんでした。

2つ目の知見でございますけれども、15ページの4行目からでございます。ラットの90日間亜急性毒性試験の知見でございます。こちらにつきましても、全て試験の結果は記載するけれども、調査会としての結論というのは全て参考資料でございますので、削除させていただきたいと考えております。具体的には、15行目、24行目、16ページの1行目、16行目、17行目でございます。

続きまして、17ページでございます。

慢性毒性・発がん性試験でございます。こちらの試験の結果は1つだけで104週間の慢性毒性・発がん性試験の結果でございます。こちらにつきましても、本製剤の使用菌株と異なる菌株、具体的には遺伝子組換え体の大腸菌計12株を製造菌株として製造したL-イソロイシン製剤を用いた試験結果でございます。ついては、参考資料としまして、ほかの知見同様、参考資料については脚注に明示するようにいたします。

こちらにつきましても、17ページ目の18～19行目、本調査会における結論として、高用量投与群での各種変化を基に、本試験のNOAELについてまた発がん性なしとしたと明示しておりますけれども、こちらについては削除させていただく方向で考えております。

こちらにつきまして、〇〇〇から事前にコメントを頂戴しております。単位の記載について、それから、精巣における所見につきましてコメントをいただきまして、精巣重量の低下した旨、事務局のほうで再度確認させていただいて、記載がございましたので、「精巣重量は低下した」という文言を記載しております。

それから、発がん性という観点で、過去の1986年の『Science』の西尾先生らの論文の概要を18ページ目の冒頭に記載させていただきました。こちらは、N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamineと混合してイソロイシンを投与すると、L-イソロイシンの発がん性プロモーター作用が指摘されたという知見がございます。この知見につきまして、〇〇〇に詳細に御検討いただきまして、様々な知見を頂戴いたしました。

〇〇〇からコメントも頂戴いたしまして、ポイントだけ申し上げますと、基礎資料を用いて膀胱がん発がん物質であるNのnitrosamine、BHBNと略しますけれども、飲水投与した場合、それにさらに2%あるいは4%のL-イソロイシンを基礎飼料に添加した場合の腫瘍の発生を比較した知見ということで、ここに概要を記載させていただきました。

結論としましては、BHBNと2%あるいは4%L-イソロイシンを投与した場合には、BHBN単独よりも高い腫瘍発生頻度を示しております。このことから、高タンパクな食事が西洋諸国における膀胱がんの高発現と関係しているのではないかと推察されたということでございまして、ちなみに、基礎飼料に2%あるいは4%L-イソロイシンを添加したものでは腫瘍の発生は認められておりません。

次に19ページ目、引き続き〇〇〇のコメントでございますけれども、中段でございますが、「一方」以下でございます。本評価書におけるL-イソロイシンの配合飼料への推奨添加量はおおむね0.01~0.5%とされているため、ラットに対するプロモーター作用としても4~200倍のマージンがあり、また、規格制御された飼料に膀胱発がん物質は存在しない。ちょっと飛びまして、本論文で指摘されたL-イソロイシンの発がん性プロモーター作用は、飼料添加物としての規定に従って使用する限り、給餌動物に対する懸念、並びにその動物を食するヒトに対する懸念とはならないと考えますというコメントを寄せていただきました。

事務局からはここまで以上でございます。

〇〇〇 ありがとうございます。

ただいま、事務局から急性毒性から慢性毒性・発がん試験までについての御説明をいただいたところです。

まず、記載整備に関して事務局へのお願いなのですが、ただいま、急性毒性から慢性毒性・発がん試験まで通して御説明があった参考資料扱いであるという点に関して、12ページにお戻りいただきまして、急性毒性試験のところに、本製剤とは違う被験物質を使ったのだけれども、実はここだけ（参考資料）が入っていないので、多分〇〇〇、12ページの3行目からのところ、文章を追記していただいたのではないかと推察するわけですが、その辺り、参考資料と入れるべきところは入れるということと、各参考資料の理由は脚注で追記すると事務局から説明がございましたけれども、その点について引き続き対応いただくということでお願いできればと思います。

したがいまして、記載整備以外のところで追加の御発言、確認などをお願いしたいと思いますけれども、まず急性毒性試験についてはよろしいですか。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

13ページの4行目、脚注ですけれども、「最大試験用量を記した」まででいいのではないかと思います。その後3行使ってGHSの記載がありますけれども、特に必要ないと考えますので、削除がいいと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

通常、このような記載は脚注で入れていないので、削除という方向でお願いできればと思います。

急性毒性試験、表3もございますけれども、よろしいですか。ありがとうございます。

そうしましたら、13ページの13行目から亜急性毒性試験が3つございます。こちらについては、〇〇〇から事前にコメントをいただきまして、事務局からの回答なども御説明いただいたところですが、〇〇〇、追加の発言あるいは御説明などございますでしょうか。

〇〇〇 いえ、確認しましたが、特に問題ないと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

そうしましたら、〇〇〇からいただいたコメントに対しては適切に対応されているということを御確認いただいた上で、亜急性毒性試験、16ページの記載のところまで、ほかにコメントはございますでしょうか。よろしいでしょうか。

〇〇〇

非常に細かいところなのですが、15ページの6行目の2番目の試験だけ資料のところにw/wというのが、関連して表5にもあるのですが、ほかのところはみんな%飼料だけなのです。ここはw/wを記載する必要があるのかどうかということを御検討ください。

それと、7行目、EFSAによる仮算定として、mg/kg体重と書いてありますけれども、ほかのところではよく/日を追記されていたと思いますので、ここも体重/日が必要ではないかと思いました。

加えて、21行目、2.5%の後の雄と雌の、多分これは体重当たりの投与量だと思うのですが、1.65、これは1,565でしょうか。あと、その後の土の後の0.060というのもよく分からないので、ここの括弧は必要に応じて削除でもいいのではないかと思います。

それと追加で、16ページの9行目、ここも体重/日があったほうがいいのではないかと思います。同様に、13行目も600mg/kg体重/日のほうがいいと思います。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

ただいまいただきましたコメントを一つ一つ確認してまいりたいと思いますけれども、まずは15ページにお戻りいただいて、6行目です。w/wなのですけれども、もともと被験物質は粉体ですので、全てw/wかと考えられますので、こちらは削除でよろしいかと思いました。よろしいでしょうか。

もし私のほうでの確認に沿ってコメントがある場合、挙手などいただければと思います。

あわせて、同じところ、7行目で体重/日を追記というコメントをいただきましたけれども、ここは僭越ながら、黄色でマークしてありますので、最終的には削除される部分かと思います。御指摘のとおりなのですが、特に修正はされないで、多分最終的には削除となります。

引き続きまして、21行目を御覧ください。こちらは単位がそもそも、ほかはmg/kg体重なのですけれども、こちらはg/kg体重ですかね。2.5%が飼料に対する比率で、括弧の中が体重に対する記載かと認識していますけれども、ここは、〇〇〇の御提案としては削除してよいのではないかということだったのですが、例えば上の記載に関しましても、もともと体重当たりの投与量というのは削除されますので、ここは削除でよろしいかと思っていますけれども、事務局、それで大丈夫でしょうか。

○事務局 了解いたしました。

〇〇〇 そうしましたら、16ページの8行目から9行目にかけて、飼料における濃度が書いてあって、おおよその積算値は括弧づきで書いてあるのですけれども、いかがでしょうか。これは今までのところ、全体的に体重当たりの投与量というのを記載しない方向で考えると、飼料中の濃度だけの記載になるかと思われる点と、もちろん元の資料に沿って事務局としては文章案を書かれていると思うのですが、記載の方法が、%であったり、ここにありますようにmg/kg飼料で書かれていたりと統一されていないのは、事務局のほうで評価書ごとに記載が統一されているかどうか御確認いただいて、もし統一されているようであれば統一していただいたほうがよいのかなと考えた次第ですけれども、ほかの先生方、今のような対応で大丈夫でしょうか。

特に御異論がなければ、〇〇〇からのコメントに対しては今の方向で対応していくという形をお願いいたします。よろしいですか。

そうしましたら、引き続き慢性毒性・発がん試験に進んでいただいて、こちら精巣重量に関して〇〇〇からのコメントに対しての対応がなされているという点を御確認いただきました。

こちらはよければ、さらに進んでいただいて、18ページですけれども、膀胱発がんに対する発がん促進作用について幾つかの文献があって、それは〇〇〇から情報を寄せていただいて、ここに〇〇〇のコメントをそのままコピーしていただいているわけですが、結論的には、19ページの上から7行目あたりにある、実際の投与量としては4～200倍のマージンがあるというところを見ますと、もともとこのL-イソロイシンは食品中で蓄積するという性質のものではないので、飼料添加物としてL-イソロイシンが使用される分においては全く問題ないと思うのですけれども、1つ確認及び先生方への御相談は、GLP試験に基本的にのっとり、ガイドラインに基本的にのっとりするような慢性毒性・発がん試験以外にもこのような知見がある場合には、これまで各資料を引用した上で参考資料としても最終的な判断の材料として使ってきた例もあったかと思うのですが、まずはお調べいただいた〇〇にお伺いしたいのですけれども、これは幾つかある試験、評価書の参考資料として記載したほうが良いとお考えですか。いかがですか。

〇〇〇 そもそも、なぜ事務局がこの参考資料1を見つけられたかというか、なぜこれに気づいて、このことを評価書案に事務局よりという形で書いたのかなというところが明らかになれば、実際に評価書案にこのプロモーター作用についてのことを記載するかどうか、

判断がより明確になると思いますので、そこのところをお聞かせ願えればと思います。

〇〇〇 事務局、そもそも18ページの上のボックスが理由なのですがけれども、いかがでしょうか。

〇事務局 ありがとうございます。

そもそもこの知見を記載させていただいた理由でございますけれども、我々、L-イソロイシンの発がん性に関する知見を評価書案作成に当たって収集しておりまして、その中でこのnitrosamineと混合することによってプロモーター作用が出る、データとして有意差があるような知見がありましたので、ここに参考までに記載させていただいたというところでございます。

〇〇〇 ありがとうございます。

今の〇〇〇と事務局からの御発言を聞いている中で、私、最初、ほかの評価書案では定形外の試験についても記載されていたような記憶についてちょっと触れましたけれども、私の考え違いのところがあって、申し訳ございません。何かしら長期の毒性試験あるいは発がん性試験で発がん性が疑われるような知見があった場合に、そのデータを補足するようなデータが記載されていたことはあったのですけれども、私、それを勘違いしてしまして、本件のように特にもともと発がん性の懸念があるとは認められないものに関して、〇〇〇の御回答の一部としてあったかと思いますが、記載する必要はないかと思い直しました。

したがいまして、この場でもしもこの膀胱発がんに関してぜひ記載したほうがいいという意見があればお伺いしますけれども、もしなければこのまま問題なしということで先に進みたいと思いますが、いかがでしょうか。よろしいですか。

そうしましたら、以上、急性毒性から慢性毒性・発がん試験まで特に追加の御発言がなければ、次に進んでまいりたいと思います。

事務局のほうで、20ページから生殖発生毒性試験について御説明をお願いいたします。

〇事務局 座長、〇〇〇が挙手されております。

〇〇〇 失礼しました。申し訳ございません。〇〇〇、よろしくお願いいたします。

〇〇〇 とんでもないです。

小さいところなのですが、16ページの7行目と17ページの7行目、ラットのところに「不明系」と書いてあるのですが、これは「系不明」か「系統不明」のほうが表示としていいのかなと思いました。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

私もまた気づいていませんでしたけれども、ふだん見ない3文字について、「系統不明」でよろしいですか。事務局のほうで修正をお願いいたします。

〇事務局 承知しました。

〇〇〇 そのほか、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、事務局から引き続き御説明をお願いいたします。

○事務局 了解しました。

それでは、20ページ目の1行目からでございます。「8. 生殖発生毒性試験」でございます。この項目では2つの試験結果を記載させていただいております。いずれも参考資料でございます。この試験につきまして、〇〇〇に主に見ていただきまして、コメントを寄せていただきました。寄せられたコメントは20ページ目の中段以降、21ページ目に記載させていただいております。

御説明いたします。1つ目の試験でございます。1世代生殖毒性試験、もともと「1世代繁殖毒性試験」という文言でございましたけれども、〇〇〇からの御指摘を踏まえまして、このようにタイトルを変更させていただいております。

先生のコメントの1つ目でございます。参照資料にOECD TG415が引用されていますが、雄の親動物への交配前の投与期間が短いので、生殖周期を十分にカバーする投与期間にはなっていません。用量に関しては、推定摂取量がOECDガイドラインを充足していますというコメントです。

2つ目につきまして、雄の交配前投与期間がOECDガイドラインの要求よりかなり短縮されているので、「OECDガイドラインに基づき」について削除してもいいのではないかとということでございます。具体的には20ページ目の11行目、12行目でございます。こちらにつきまして、事務局でも確認いたしまして、案として削除しております。

次に、〇〇〇からお寄せいただいたコメントでございます。1つ目の1世代生殖毒性試験につきまして、こちらは、結果としましては最高用量の投与群で他の投与群及び対照群に比べて発育不良児数が多かったが、この変化は平均体重に差がないことから投与の影響としていない。このことにつきまして、特に発育不良児数が有意に多かった点について、より詳細なデータ、具体的なデータはありませんかという照会をいただきまして、申請者にも照会して確認をしようとしたのですが、データとして確認できるものはございませんでした。

それから、21ページ目でございます。

1行目、2つ目の試験でございます。発生毒性試験でございます。こちらは2行目、先ほど〇〇〇から御指摘いただいた「不明系」というのは「系統不明」と記載していますが、このような形で品種が不明なものは修正させていただきたいと思っております。

こちらにつきましては、結論として、6行目でございます。最高用量投与群で摂餌量の低下が見られたが、試験期間を通し、投与に関連した異常は認められなかったということでございます。

こちらに関しまして、〇〇〇からコメントを頂戴しております。参照資料にはprenatal toxicity testと記載されています。OECD TG414に従っているのですが、発生毒性試験ではないのでしょうか。ガイドラインでは着床時期から投与することになっていますが、参照資料では受胎から21日まで混餌投与しています。胎児観察に関する記述はありませんが、出生児

や分娩哺育状態に関する記述もないので、このガイドラインの試験なら妊娠21日まで投与して帝王切開したとも理解できます。ドシエを確認するということをごさいますて、こちらでも申請者を通じてテクニカルドシエを探したのですけれども、結局、ドシエが見つからず、確認することができませんでした。

事務局からは以上でございます。

〇〇〇 ありがとうございます。

生殖発生毒性試験につきまして、事前に御専門の〇〇〇からコメントをいただいて、その対応についても御説明いただきましたけれども、まず20ページにお戻りいただいて、7行目、(1)に関する対応に関して、〇〇〇、いかがでしょうか。追加の御発言あるいは御説明などございましたらお願いしたいと思います。

〇〇〇 修正をしていただいた結果でよろしいかと思います。OECDのテストガイドラインどおりではなかったので、「基づき」というのは言い過ぎかなと思って削除していただきました。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございました。

そうしましたら、〇〇〇、20ページのボックスに発育不良児数に関してのコメントがあったのですが、それについては特に回答が得られておりませんけれども、いかがでしょうか。御発言をお願いできればと思います。

〇〇〇 事務局よりデータがなかったということなのですが、私も最初ちょっと気になったのは、対照群に比べて最高用量群で発育不良児数が有意に多いにもかかわらず、体重は平均すると差がないということで、矛盾する内容になっているなと思っていました。その矛盾に対してほかにデータがあるかどうかということをおたずねしました。

〇〇〇 ありがとうございました。

確認なのですから、20ページの14行目から16行目に関連記載があるのですが、この文言についての修正などは必要ないですか。よろしいですか。

〇〇〇 ありません。

〇〇〇 ありがとうございました。

そうしましたら、この(1)の試験について、もしほかの先生方からも追加の御発言がなければ、引き続き21ページにお進みいただきまして、1行目からの(2)の試験です。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 細かいことなのですが、9ページで「給餌投与」というのが「混餌投与」と修正されています。私などは混餌投与と使うのが通常なのですが、この評価書全体を通して見ると「給餌」という言葉が使われておりまして、例えば21ページの生殖発生毒性の2番目の試験の3行目も「給餌」となっていますので、ここも「給餌」を「混餌」に直すのではなく「給餌」のままのほうがいいのではないかなと感じました。

以上です。

〇〇〇 今回のポイントについては、多分feeding studyというのを訳すと給餌と。逆に、私自身も混餌投与と今までよく使ってきたのですが、英語を当てはめるとしたら混餌投与というのがあまり当てはまらないので、それぞれ各評価書によって専門委員のメンバーも違いますので、今、〇〇〇から御意見をいただきましたように、この評価書案の中で統一するのが一番波風の立たない方法でもあるし、今後の柔軟性も残すということでもいいのかなという気もしたのですが、〇〇〇の御意見を軸にして、「給餌投与」という記載に関して反対意見があれば。

事務局、お願いいたします。

〇事務局 事務局でございます。

過去の評価書の表現ぶりを確認させていただいたところ、「混餌投与」と肥料・飼料等専門調査会で使っておりまして、これは事務局の直し忘れでございます。

〇事務局 〇〇〇が挙手のカードを示されていらっしゃいます。

〇〇〇 〇〇〇、御発言をお願いいたします。

〇〇〇〇 農薬のほうも餌に混ぜるのは全て混餌と表現しています。やはり餌に混ぜてという意味で混餌なのですが、feedingというのを混餌と訳して使っていた気がします。毒性試験の場合、発がん性試験の場合でも全て日本語に訳すと混餌という表現ではないでしょうか。〇〇〇、いかがですか。統一して給餌というので餌に混ぜて投与するというような意味合いで使っているの、それが分かるのであればいいのですが、いずれにしてもどちらかに統一するのが好ましいと思いますので、今までの事例としては混餌なのかなと感じるところです。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

事務局からもほかの評価書案が混餌で修正忘れという発言もありましたので、食品安全委員会全体として基本的には混餌投与という用語で統一していくということをこの場で確認させていただきまして、記載整備をしていただくようお願いいたします。

ほかに生殖発生毒性試験までよろしいでしょうか。

お願いいたします。

〇〇〇 追加ですみません。

今、給餌というのが混餌とされるということを承ったのですが、それ以外に、この評価書の中では「給与」という言葉が2か所使われています。例えば9ページの9行目、「粉末である本剤を混餌する形で給与された」という「給与」と、もう一つは、ちょっと先になって申し訳ないのですが、22ページの18行目に「L-イソロイシン給与によって耐性菌は出現しない」と。この「給与」についてもなじみが私はないものですから、表現を考えていただければいいかなと思いました。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

ただいまの〇〇〇からの御指摘に関しましては、例えば22ページの耐性菌のところですが、これも過去の評価書の定型文がそのまま使えると思いますので、恐らく給与を削除するなどの対応になるかと思いますが、事務局に記載整備をお願いして、最終的に取りまとめいただいたものを先生方に御確認いただく方向で御了解いただければと思います。御指摘ありがとうございます。よろしくお願いいたします。

そうしましたら、引き続き、21ページ目からの代謝動物における安全性試験に進む前に、御発言よろしくお願いいたします。

〇〇〇 発生毒性試験のところなのですが、文字の修正としては、21ページの2行目に「雌匹不明」と書いてありますが、ここは「匹数」の「数」を入れたほうがよろしいのではないかと思います。

○事務局 事務局、確認いたしました。

〇〇〇 それから、先ほど私のほうからドシエを確認してくださいということでお願いをしておりましたが、よく分からなかったという御説明でした。それで、実際には妊娠21日なのか、報告書には21日としか書いていなかったのです。これが妊娠なのか、この最初の御提案のように分娩後21日なのかは証拠がないので分からない。一応妊娠21日と書いていただいて、脚注のところに明確な記載はなかったとかと書いておいていただいたほうがよろしいのではないかと思います、いかがでしょうか。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

ただいまの点に関しましては、御指摘のとおりだと思います。(妊娠)で書いてあるところを脚注で丁寧に説明するという形での事務局での対応ですが、〇〇〇と御連絡をおとりいただいて、適切な対応方法に仕上げていただきたいと思います。よろしくお願いいたします。ありがとうございます。

○事務局 了解いたしました。

〇〇〇 そうしましたら、安全性試験の御説明をお願いできますでしょうか。

○事務局 承知しました。

それでは、21ページ12行目以降でございますが、「9. 対象動物における安全性試験」でございます。こちらにつきましては、本製剤を用いた飼養試験は実施しておりませんが、その他の製剤を用いた試験結果を2つ載せております。21ページに豚の耐容性試験、22ページに鶏の飼養試験について結果の概要を記載させていただいております。両試験ともに推奨投与量よりも多い投与に際しまして、異常な変化は認められなかったという結論でございます。

次に22ページ15行目、「10. その他」でございます。このその他のところに耐性菌、それから、吸入毒性試験、皮膚、眼刺激性試験などの知見をまとめて記載させていただきました。

1つ目は耐性菌出現に関する試験でございます。申請者らは、L-イソロイシンはアミノ酸であり、抗菌活性を有さないため、L-イソロイシンを与えることによって耐性菌は出現しないと考えられるという結論でございました。

それ以降、(2)、(3)、(4)と3つの試験をグループ化して記載させていただきました。もともとの案の内容を見ていただいて、〇〇〇からの記載の順番を変更したほうがいいのではないかと、より整理したほうがいいのではないかとというコメントをいただきまして、このような形に変更させていただいております。

2つ目の試験は急性吸入毒性試験でございます。こちらはLC50は5.07mg/Lよりも大きかったというのが知見の結論でございます。

それから、23ページの11行目からでございますが、(3)皮膚及び眼刺激試験で、この「皮膚及び眼刺激」の後に「性」という文言が足りないので、事務局のほうで追記させていただきたいと思います。

これらの試験、OECDのガイドラインに基づきまして、in vitroであったり、牛の抽出角膜を用いたり、また、皮膚の感作性の測定に関して局所リンパ節を用いた試験などを行いました。いずれも刺激性に関する所見は認められなかったということでございます。

②の知見でございます。ウサギ3匹で、このウサギの数え方について〇〇〇から御質問をいただきまして、24ページ目の〇〇〇のコメントの⑤でございます。ウサギの数え方でございますけれども、事務局で確認させていただいて、実験動物のマウス、ラット、ウサギ、イヌ等につきましては、数は匹で統一しているということで、匹で記載させていただいております。

この3匹にOECDガイドラインに基づきまして皮膚刺激性試験、眼刺激性試験、マウスの局所リンパ節反応を用いた皮膚感作性試験を実施いたしました。眼刺激性試験につきましては、適用直後にわずかに反応が認められましたが、48時間以内に完全に回復し、L-イソロイシンに眼刺激性はなかったということでございます。それから、マウスにおきましては若干反応が認められましたが、その程度については陽性反応に達しないものであり、L-イソロイシンに刺激感作性は認められなかったという結論でございます。

4つ目でございますけれども、23ページ31行目から(4)呼吸器感作性の試験でございます。こちらもOECDガイドラインの403に基づきまして試験を実施した知見でございます。投与直後並びに投与期間中にわずかな姿勢の変化が認められたが、その他の異常は観察期間を通して認められなかった。投与後1週間は体重が低下した。剖検時、肺の変色が認められた。そういう所見について記載がございました。

では、24ページ目でございます。

4行目、「Ⅲ．国際機関等における評価」でございます。こちらはJECFA、EFSA、米国FDAの評価の概要を記載させていただきました。

まずJECFAにつきましては、香料としましてL-イソロイシンの評価を実施しております。2008年のEFSAとの共通見解によりますと、MSDI法による評価ではヒトの健康に及ぼす影響

はないとしております。それから、食品添加物としての評価から、本アミノ酸は主要な栄養素であり、タンパク質の構成要素であることから、香料として用いる量よりはるかに高用量が使用されるが、過剰として排泄されることはなく、食品を介したヒトへのばく露では、その安全性に懸念はないとしているということでございます。

次に欧州における評価、24ページの16行目でございます。まずEFSAは、香料として、そして、飼料添加物としてイソロイシン及びL-イソロイシン（最大量25mg/kg飼料）を全動物に投与したとき、ヒトが動物の生産物を摂取しても健康に影響を与えるものではないと結論づけております。その後、EUは本製剤の生産菌株KCCM80189株の発酵により産生された本剤の全動物種における飼料添加物及び香料としての適用はヒトへの害作用を有しないとしております。ただし、混餌及び飲水の同時投与での安全性の確認は現状ではまだできないとしております。

また、EFSAについても本製剤を用いた評価が実施されまして、本剤を飼料添加物として全動物種に適用した場合、動物及びヒトへの健康に有害な影響を及ぼすものではないと結論づけております。

飛びまして、25ページ15行目でございます。米国における評価でございます。FDAについては、L-イソロイシンは飼料添加物として安全であるとしております。また、米国の食品香料製造者協会によれば、L-イソロイシンを香料として評価し、GRASと認定しております。

座長、最後まで説明してもよろしいでしょうか。

〇〇〇 一旦ここで、すみません。

〇事務局 分かりました。ありがとうございます。

〇〇〇 そうしましたら、21ページにお戻りいただいて、対象動物における安全性試験、17行目から（１）豚の耐容性試験の御説明、引き続きまして、22ページ3行目から（２）の鶏の飼養試験に関する御説明がありましたけれども、ここは事前のコメントは一部いただいておりますが、特に追加の御発言がなければ先に進んでまいりたいと思いますけれども、よろしいでしょうか。

そうしましたら、15行目のその他ということで、耐性菌の出現に関してということですが、ここは一部文言の修正が必要だという指摘がありましたけれども、アミノ酸であって耐性菌は出現しないということ。

続きまして、21行目から吸入毒性試験に関して、この辺りのところから、24ページの1行目からのボックスの中に〇〇〇のコメントをいただいている、幾つかOECDガイドラインに関する御指摘ですとか、独立項にしたほうが良いというところの対応が含まれていますが、〇〇〇から、この点、各コメントに関して適切に対応されているかどうか、御発言をお願いしてよろしいでしょうか。

〇〇〇 ありがとうございます。

（２）の呼吸器系感受性試験は急性吸入毒性試験なので、それは直っています。

それと、（３）は削除いただいているのですけれども、なぜか一番最後の31行目の（４）

に復活しているので、これは呼吸器感作性として復活しているので、これも削除したほうがいいと思います。

結局、1行目に事務局より急性毒性試験の項に移動するかどうかということがあるのですけれども、急性毒性試験の項には腹腔内投与試験も入れているので、急性毒性試験のところにこの吸入毒性試験も表としてまとめたので十分だと思います。したがいまして、22ページの21行目の（2）並びに23ページの31行目には急性毒性の値が書かれていないのです。なので、ここは要らないということになるかと思います。22ページの（2）の知見を急性毒性の表に移動したので、ここは削除でよろしいかと思います。

続いて11行目、現状の（3）皮膚及び眼刺激性試験ですけれども、12行目に①OECDの439に基づき皮膚刺激性を実施しとありましたけれども、これはin vitro試験なので、439に基づきin vitro皮膚刺激性試験としたほうがいいと思います。

続いて14行目、OECDの437ですけれども、これもin vitroの試験なので、437に基づきin vitro眼刺激性試験を実施しとするのがいいと思います。

続いて、②のウサギによるOECD 404、405によるウサギの試験の皮膚刺激性と眼の刺激性の知見を入れて、16行目から18行目にある試験は皮膚刺激性試験ではないので、皮膚感作性試験なので、これを独立の項目として皮膚感作性試験とするのがいいと思います。呼吸器感作性試験というのはOECDテストガイドラインにはありませんので、あと、認知された動物試験もありませんので、呼吸器感作性試験ではなくて皮膚感作性試験として求められるのがいいかと思います。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

この辺りのところは、実際、畜産現場などで使用されることを想定しての試験なのかなと思って見ていたのですけれども、まず1つ目、今、全体を〇〇〇から御説明いただいたのですが、あえて経験が少ない私から質問といいますか、教えていただきたいのは、22ページの（2）の試験、吸入毒性試験とされているので、前の急性毒性試験の一覧表の中に入れるという御提案だったのですけれども、ほかの先生方、これに関してよろしいですか。投与経路としてふだんあまり見慣れてはいない吸入毒性の急性毒性試験ということなのですけれども、今、うなずいていただいた先生方もいらっしゃるので、事務局のほうで〇〇〇の御提案どおり、急性毒性試験のほうに移動して一覧表にまとめていただくという形で取りまとめいただければと思います。

〇事務局 了解しました。

〇〇〇 それと、23ページにお進みいただいて、（3）の中身に関しましては、3つ内容が含まれていて、上の2つに関してはin vitro試験なので、それはそれでOECDガイドライン439と437に基づいて行われた試験ということで1つ項目を立てていただいて、一方で、3つ目にある試験はvivoの試験なので、独立した項目にするという形での御提案だったのですけれども、ほかの先生方、今の御提案についてもよろしいでしょうか。

〇〇〇　ちょっと勘違いされているかもしれません。②のウサギの試験でOECDの404に基づきというのは、今の（３）の皮膚及び眼刺激性試験の中にこのままとどまったので結構です。

16行目からの429に基づいたのが皮膚感作性試験なので、この16行目から18行目の知見を別項目としていただいて、皮膚感作性試験とまとめていただければいいと思っています。

〇〇〇　ありがとうございます。

さらに質問なのですが、今のOECD 429の皮膚感作性試験の上にある２つの試験、皮膚刺激性試験、眼刺激性試験に関してはこのままの位置でよろしいですか。

〇〇〇　in vitroとin vivoをわざわざ項目として分ける必要はないので、そのままでいいと思います。

〇〇〇　分かりました。ありがとうございます。

事務局のほうで作業していただくところとしては、16行目から18行目を別項目として立てるということで御対応をお願いいたします。

31行目からの（４）と現時点でされている試験については、削除ということになります。

よろしいでしょうか。

お願いいたします。

〇〇〇　教えていただきたいのですが、24ページの国際機関等における評価というところで、12行目の「はるかに高用量が使用されるが、過剰として排泄されることはなく」という記述なのですが、食品の安全性の前に可食部分に蓄積されることがあれば、安全性に問題はないのですが、食品の安全性の前に可食部分に蓄積されることがあれば、安全性に問題はないのですが、「排泄されることはなく」というのがあると、結局、高用量は使用されるが、生体内で全て代謝されてしまい、過剰として蓄積や排泄されるのではなくという意味でよろしいですか。排泄されることはないので懸念がないと書いてあると、我々素人には分かりにくいかなと思うのです。

〇〇〇　ありがとうございます。

〇〇〇の今の御発言から、24ページ4行目の国際機関における評価に移ってまいりたいと思いますけれども、今、御指摘があったのは、JECFAにおける評価の24ページ11行目から12行目の文章が確かに大変分かりにくく、JECFAでのまとめの文章を一度もう少し確認いただいて、修正いただく必要があると私も思いました。

特に12行目の過剰として排泄というのがキーワードではなくて、〇〇〇の御指摘のとおり、蓄積されることがないというのが結論として重要なポイントなので、このところは事務局で修正案を作成いただいて、まず〇〇〇に御確認いただいて、ほかの先生方で追認するというような流れで進めていければと思っております。この場でここをこうしてというのは難しい内容かと思いますので、そのような対応をお願いいたします。

〇〇〇　少し前のほうに戻って、22ページの16行目、耐性菌出現に関する試験ですが、ここで抗菌活性を有さないため、L-イソロイシンを与えることによって耐性菌は出現しないと考えられ、耐性菌に関する試験は実施していないと書いてあるのですが、

「L-イソロイシン」から「考えられ」を取ってしまって、「抗菌活性を有さないため、耐性菌に関する試験は実施していない」のほうが分かりやすいかなと思います。「L-イソロイシン」から「と考えられ」を入れている理由は特段何かあるのでしょうか。

〇〇〇 ありがとうございます。

今の〇〇〇の御指摘は、22ページの16行目の耐性菌出現に関する試験のところですが、〇〇〇の今のコメントを確認させていただきますが、最終的に17行目にあります最後の部分、「抗菌活性を有さないため」以降の「L-イソロイシン給与によって」という部分から同じ行の「考えられ」までを取ってしまっても大丈夫ではないかというコメントかと理解しましたがけれども、それで間違いはないですか。

〇〇〇 はい。私は、なくても意味は通じて分かりやすくなるのではないかなと思うのです。

〇〇〇 ありがとうございます。

もう一度確認させていただきます。「申請者らは、L-イソロイシンはアミノ酸であり、抗菌活性を有さないため、耐性菌に関する試験は実施していない」という形での修正になります。

ほかの先生方、今の一部削除ということで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、また24ページ、国際機関等における評価等に戻っていただいて、JECFAのところは適切な文章に修正していただくということで、さらに16行目からEFSAにおける評価の記載があります。こちらに関しては、25ページの9行目あるいは12行目まで進むわけなのですが、こちらに関して先生方からコメントはよろしいでしょうか。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 文言だけなのですが、この国際機関等における評価の全体で出てくる「香料」という言葉なのですが、元がflavorだと思います。flavorは、飼料に対してのもので着香料とかの言葉ではないかと思うのですが、どうでしょうか。

〇〇〇 ただいまの御指摘は、〇〇〇だから御発言いただいたコメントかと思っていて、〇〇〇がflavorだから着香料がよいと言っていたのであれば、そのように修文すべきだと思うのですが、ほかの先生方、よろしいですね。ここでいきなり香料と出てくるのも確かにもともと違和感を覚えていたのですが、どうしていいのかよく分からなかったものですから、飼料添加物ということで着香料に変更していただくという形で御異論がなければお願いいたします。ありがとうございます。

国際機関等における評価は全体的にコメントをいただいているところですが、ほかのポイントはよろしいでしょうか。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 24ページの18行目なのですが、その前から読みますと、イソロイシン及びL-イソロイシンを全動物種に投与したときの全動物種というのはどういうことなのでしょうか。これは私が原本までいっていないので分からないので、教えていただけたらという

ことでお尋ねしました。

それから、25ページの5行目の「混餌及び飲水の同時投与での」の意味です。これは混餌と混水という意味なのか、その確認です。

〇〇〇 ありがとうございます。

ただいま、2点御指摘いただきましたけれども、まず24ページの18行目、全動物種に投与したときというのは、この評価書の冒頭の概要のところにあった全動物種などを指すと理解していたのですが、事務局のほうで何かしら御回答をいただけますでしょうか。

○事務局 念のため確認させていただいてもよろしいでしょうか。それで、正しい動物の範囲について記載をさせていただいて、御確認いただければと思います。

〇〇〇 分かりました。そうしましたら、御確認いただいた上で〇〇〇と御連絡いただいて、修文すべきであれば修文をお願いいたします。

引き続き、25ページの5行目、混餌及び飲水の同時投与に関して、これは飲水を混水にすべきというコメントも含まれていたと思うのですが、ここは確かに文章として分かりづらくて、元のEFSAの文章を見たのですが、飲水にしたときの被験物質の安定性がよく分からないですとか、衛生的な観点からの安全性が確認されていないとか、もともと事務局としては原典に忠実に文章を作成いただいたと思うのですが、確かにこの日本語を読んだだけで分かりづらいのです。なので、混餌及び飲水の同時投与に関するところは必要ですか。

ほかにこのEUの文章を御確認いただいた先生、もし御発言があればお願いしたいと思いますが、いかがでしょうか。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 私も確認はしていないので、今すぐ開けませんので、事務局のほうでここがどんな原文になっているのか皆さんに御紹介していただくことは可能でしょうか。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

今、ここでCDを開けていただくことも難しいかと思うので、かといって、最終的な結論に影響するところでもないので、今、〇〇〇から御提案いただきましたように、こういう文章になっていると。それを受けて、必要か必要でないか、もし原案のまま何らかの文章を残すとしたらどういう文章が適切かというような案をまず事務局でつくっていただいて、それを確認あるいはコメントしていただくという形で対応できればと思います。宿題になってしまっただけで申し訳ないですが、コメントありがとうございます。

○事務局 事務局です。

了解いたしました。原典を確認いたしまして、案を提示させていただきます。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇。

〇〇〇 もう一回前に、21ページに戻ってしまうのですが、12行目の「9. 対象動

物における安全性試験」ということで、*Corynebacterium glutamicum* KCCM80189株により生産されたL-イソロイシンと書かれて、これはこれでいいのですけれども、一般論として、微生物を用いて医薬品を開発することには、恐らくシードロット培養管理といって、マスター株とシードを使って、何世代まで継代培養をしていいとか、何世代以上になった場合はもう一回シードに戻って培養してつくるとかというようなことを詳しく入れられているのですけれども、こういう家畜の食品に添加する物質を生産する場合は、その辺の管理というのは別の何か品質規定の管理をするようなガイドラインによって定められているのか、どこで定めてあるのかということなのです。

例えば6ページを見ますと、35行目に、今般、農林水産省から、韓国CJチェイルジェダン社が開発し、あすかアニマルヘルス株式会社が輸入し、全家畜等を対象とする飼料添加物として国内販売を企図している。これは、菌株を輸入して、国内でその後このKCCM80189株により生産しているということなのか、あるいは輸入して生産したL-イソロイシンを使ってやっているのかということが、この文章だと、どこでつくっているのかとか、どこで品質管理をされているのかというのがはっきりよく分からないので、こういう飼料添加物製剤の場合は、この辺り、全般的にどういうふうになっているのか、もし何か決まっていることがあれば教えていただきたいです。

〇〇〇 〇〇〇、ありがとうございます。

ただいまの御指摘に関して、本来だと事務局でお答えになるかと思うのですけれども、私のほうから手短かに御説明させていただいて、もし間違っていれば事務局で修正していただければと思います。

これはあくまでも製剤としての評価を行っていて、ただ、一方で、各種の安全性試験などは製剤を使って全てが確認できているわけではないのですけれども、先ほど少し話題になりました、今御指摘の品質の点ですが、御説明いただいた6ページから進んでいただいて、8ページです。原体混在物のような辺りでの品質管理という面での担保をこの評価書案の中ではとろうとしていて、実はEFSAのほうでの評価書の中に、製剤には菌体そのものは入っていないということが確認されているという文章も含まれています。なので、最後のまとめのときに、原体混在物のところの記載に追記が必要かどうかというのを1点2点確認させていただきたいと思っているのですけれども、そこで〇〇〇の御懸念に対する回答になるかどうかというのをもう一度確認させていただいて、必要に応じてコメントをいただければと思いますが、〇〇〇、そのような対応でよろしいでしょうか。

〇〇〇 製剤に菌体が入っている、この*Corynebacterium glutamicum*はそんなに毒素をつくとか、何か人体に有害な物質をつくる菌ではないので、その点はあまり心配していいのですけれども、生物というのは培養しているうちにどんどん性質が変わっていきますから、結果的に安全性に関わるようなことに影響するかもしれないので、こういう菌株の管理がどういうところでどういうレベルで行われているのかということを知りたかったのでお尋ねしたのです。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇のポイントが今さらに理解できたところなのですけれども、事務局に確認したいのですが、よろしいですか。今の〇〇〇の菌株の継代によってその性質が変わっていく可能性があるなどという点については、この剤に限らず、ほかの微生物が産生する被験物質に対しても同じことが言えると考えられますので、そのようなところ、場合によっては食品安全委員会としてではなくてリスク管理機関での管理内容に係るかもしれないのですけれども、その辺りのところ、可能な範囲で、この場ではなくて審議が終わった後、〇〇〇を含めて我々にも伝えていただけるような情報があればお伝えいただくというような形で対応をお願いできればと思います。よろしくお願いいたします。

○事務局 事務局です。

承知いたしました。

飼料添加物の指定に関して、「飼料添加物の指定の手引き」という農水省で公表されている文書がございまして、これに基づいて各試験等を行ってリスク管理機関として指定を行っております。そちらの内容も踏まえまして、先生が御心配されている継代による生産菌株の性質が変わるとかといったことについてどのように担保されているのか確認して、先生方に御報告するようにいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

そうしましたら、先ほど25ページの米国における評価に関して確認いただいていたけれども、全体的に国際機関等における評価で特に追加の発言があればお願いできますでしょうか。よろしいでしょうか。

そうしましたら、最後、事務局から食品健康影響評価についての御説明をお願いいたします。

○事務局 承知しました。

それでは、26ページ1行目からでございます。食品健康影響評価です。こちらにつきましては、各項目のポイントとなるような内容を総括したような文章になっておりますけれども、事務局側で御説明させていただきます。

L-イソロイシンについては、生体構成必須のアミノ酸でございまして、飼料原料や食品中に広く存在し、飼料添加物として海外で登録・使用がなされております。また、食品添加物としても使用されており、指定添加物としてその使用基準は設定されていない状況です。

本製剤は、発酵法により非遺伝子組換え株である *Corynebacterium glutamicum* KCCM80189 株から生産されたL-イソロイシンを90%以上含有いたします。全家畜種を対象とした飼料添加物であり、推奨添加量は、配合飼料当たり0.01～0.5%と設定しております。また、産生株に関しまして、*Corynebacterium glutamicum*はEFSAにおけるQPSに分類され、さらにその代謝物質は安全であるとされております。また、本製剤の非有効成分、有害物質の分析試験を行った結果、製品の安全に影響を及ぼす成分は未検出または影響を与えない量でござ

ざいました。そして、本製剤は原体をそのまま製剤化したものであり、本製剤の含有成分は食品を介して摂取した場合のヒトへの健康影響は無視できる程度と考えられました。

次に、遺伝毒性における知見を記載しております。L-イソロイシンに関する遺伝毒性試験では、一部のin vitroの姉妹染色分体交換試験、この「染色」は抜けております。すみません。試験において、弱い陽性反応が認められましたがとありましたけれども、これは事前に〇〇〇から軽微な反応ではないかということでコメントをいただいております。見られたが、明確な毒性影響は認められず、こちらについても、この文言は削除でよいのではないかとコメントをいただいておりますその他の復帰突然変異試験、染色体異常試験、DNA修復試験及び姉妹染色分体交換試験が陰性であったことから、L-イソロイシンは飼料添加物として用いる限りにおいて、生体にとって特段問題となる遺伝毒性は考えた。

こちらは先ほどの遺伝毒性の結論部分と整合性をとりまして、「生体における特段」という文言は削除させていただければと考えております。

次に、ラットの90日間亜急性毒性試験の結果が記載されておりますけれども、こちらは〇〇〇からコメントをいただきまして削除しております。

次には飼養試験について、2つの試験の概要を載せております。豚については、通常給与飼料の10倍量を21日間給与、それから、鶏の飼養試験では最大推奨添加量の6倍量を10日間投与した場合、それらの動物は異常な変化は認められませんでした。

結論としましては、以上のことから、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、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結論づけられるのではないかと考えております。

以上でございます。

〇〇〇 ありがとうございます。

一部お送りいただいた文章と変わっているところを確認したいのですが、14行目からの遺伝毒性試験は、姉妹染色分体に追記があるということと、特に次の15行目なのですけれども、弱い陽性反応に関して、いただいたコメントで、弱い陽性が軽微な反応になるのですか。そのように修正されるという御説明だったのでしょうか。ありがとうございます。

お願いいたします。

〇〇〇

今の遺伝毒性のまとめですけれども、遺伝毒性の項目でまとめたような形と同じような表現をここに記載するのがいいかと思います。ですので、ここの14行目の記載は、遺伝毒性試験では実施された全てのin vitro試験が陰性であったことからと大ざっぱに言って、14行目の後半から15行目、16行目は要らないのではないかと考えています。試験が陰性であったことから、L-イソロイシンは飼料添加物として、ここは「用いる限りにおいて」と書いてありますけれども、ほかの使用法だと問題があるのかという印象を与えますので、遺伝毒性の項で記載されたように、飼料添加物として使用された場合と変えていただいて、

あと、〇〇〇ともお話ししましたが、「生体にとって特段問題となる」までを削除して、最後、「遺伝毒性はないと考えた」でいいのではないかと考えています。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございました。

今いただきましたコメントをざっくりとまとめますと、もともとの遺伝毒性の項でまとめられた文章をこちらにこのまま持ってくるというような形での御提案でしたので、それが分かりやすいと思いましたので、そのような形での御修正が、先ほど確認した点も含めて考慮する必要がなくてよいのかなと思います。

事務局としては作業をお願いいたします。

○事務局 了解しました。

〇〇〇 そのほかのポイントで御指摘いただく点はございますか。

〇〇〇 1ついいでしょうか。

内容の問題ではないかもしれませんが、結論のところが「以上のことから、L-イソロイシンは」が主語になっていますけれども、評価を頼まれたのはL-イソロイシンなのか、L-イソロイシンを有効成分とする原体なのか、そのところの論理のつながりがどうなるのか。こういった製品はこれまでもあったと思いますので、その辺をどういうふうに整理しているのか、意見というよりはむしろ質問です。

〇〇〇 ありがとうございます。

その点、成分評価ではないので、製剤の評価ですので、きちんと御指摘いただいたような形での記載整備を必要に応じてすべきだと思います。事務局のほうで、場合によってはミュータントではなくて組換え原体を使ったような製品も出てくるかもしれませんが、そのようなところを参考にしながら文章の整備をお願いして、最終案をつくっていただければと思います。よろしくお願いいたします。

○事務局 了解しました。

〇〇〇 そのほか、よろしいでしょうか。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 表記のことなのですが、26ページの「非遺伝子組換え株」というのに平仮名の「え」が入っていないのですが、これは、普通、遺伝子組換えというときは「組換え」は「組」に「換え」で漢字、漢字、平仮名と、遺伝子組換えという言葉ではそうになっています。この組換え株という表現をするときは「え」は取るものなののでしょうか。質問です。

〇〇〇 こちらについては、今の御指摘に関しては、あまり非組換え体を目にすることは多くはないのですが、むしろ組換え体からの製品が多いと思うのですが、〇〇〇がおっしゃったように、両者が違っている理由は特にないようにも思いますので、こちらもしも非組換え体を使ったものがあればそちらも確認していただきつつ、併せて記載整備をお願いしたいと思います。

〇〇〇 それも含めて、もしかしたら遺伝子非組換え体のほうがいいのかもかもしれません。その辺りはよく調べていただいと、というのと、「発酵法により」という言葉の位置なのですけれども、後ろに来る株の説明がすごく長いので、「発酵法により非遺伝子組換え株」とつなぐのが何だかあれと思ったので、「生産された」の前にしたほうが分かりやすいのかなと思ったのですが、いかがでしょうか。

〇〇〇 〇〇〇、今の内容は分かったのですけれども、何行目になりますでしょうか。

〇〇〇 非遺伝子組換え株のすぐ前のところです。「発酵法により非遺伝子組換え」と書いてあるのですけれども。

〇〇〇 ありがとうございます。

発酵法により生産されたまでの、その間が長いという御指摘ですよね。

〇〇〇 そうです。だから、発酵法により生産されているので、そこをくっつけたらどうかと。

〇〇〇 分かりました。おっしゃるとおりだと思います。本製剤は、言葉が最終的にどうなるかは別にして、「遺伝子非組換え株で80189株から発酵法により生産されたL-イソロイシンを」ということですね。ありがとうございます。

この辺りのところ、事務局での御確認事項が増えていますが、御対応いただければと思います。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇

ここの5行目に「非遺伝子組換え株」と書いてあるのですけれども、ここは、要するに、最初のほうは*Corynebacterium glutamicum* 何番株に由来する突然変異株KCCM80189株という遺伝子組換え株という突然変異で得られた株だということであれば、突然変異株ということにしておいたほうが分かりやすいかなという気がするのです。

〇〇〇 ありがとうございます。

今の御指摘も、コメントをいただいて確かにそのとおりと思うわけですが、今の〇〇〇のコメントも踏まえての最終的な文言の取りまとめを事務局にお願いしたいと思いますので、それをもって〇〇〇のほうでも御確認をお願いいたします。

そのほかはよろしいでしょうか。ありがとうございます。

私のほうから1つだけ先生方に御意見を伺いたいと思っていたのは、今のページでいいますと、6行目、L-イソロイシンを90%以上含有すると書いてあるのですけれども、これ、全て参考資料であったということも含めて、製剤として有効成分が90%は決して高い数字ではなくて、10%非有効成分が入っているというところを、御指摘もありましたけれども、製剤としての評価であるからこそ、少し丁寧にそのところ、安全性をしっかりとこの専門調査会で確認したというところを、議事録レベルでいいのか、この評価書案の中に反映させたほうがいいのかちょっと迷っているところがあります。

具体的にどういう対応が考えられるかという、8ページにお戻りいただきまして20行

目に原体混在物という項目がございましたけれども、この部分、先ほど〇〇〇の御指摘に対して私的外的な回答をして、菌体は含まれていないというようなことに触れましたけれども、そこまで書く必要はないにしても、先生方が事前に確認していただいている参照を見ると、この10%の大部分が遊離アミノ酸なのです。遊離アミノ酸が大半にあるということが確認されていて、さらにこの文章の中にあります27行目、有害成分の分析試験を行って、有害成分は含まれていないということが確認されているので、非有効成分と有害成分の間に大部分が遊離アミノ酸でありというのを入れると、決して高くない含有率の90%の残り10%の部分を埋めることができるような気もしたのです。

そこで、お問いかけですけれども、その辺り、大部分が遊離アミノ酸でありというようなところを追記しておいたほうがよかろうというところで御異論があるか、そこまで書かなくていいのではないかというような御意見をいろいろいただければと思うのですけれども、いかがでしょうか。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇〇 〇〇〇、どうもありがとうございます。

〇〇〇が今おっしゃられたことは非常に重要なことで、今回評価に使った試験全てが、製剤を使って不純物もあるということ、そんなのも背景にして、参考資料になっていますよね。やはり最後のこの健康影響評価のところにはしっかりと今の一文を記していただくと、議事録に戻らなくても評価のところでどういう判断を下したというのが正確に伝わりますので、今の〇〇〇の御提案のように、ぜひこの健康影響評価のところにほとんどがアミノ酸でありといった文言を加えていただければと思います。

どうもありがとうございます。

〇〇〇 どうもありがとうございました。

ほかの先生方から特に御異論がなければ、今、〇〇〇から食品健康影響評価のところにも加えるべきだということでしたので、その基になるのがやはり8ページかなと思いました。8ページと26ページの食品健康影響評価のところの両方に追記していただくような形での御対応を、ほかの対応を含めて事務局にお願いできればと思いますので、よろしくお願いいたします。

○事務局 事務局です。

承知しました。

〇〇〇 そのほか、全体を通して追加のコメントをいただけるようであれば伺いたいと思いますけれども、いかがでしょうか。

お願いいたします。

〇〇〇

細かい点なのですが、26ページの22行目の赤字で追記していただいた場所で、「それらの動物は異常な変化は認められなかった」と書いていますが、これは、「それらの動物には異常な変化は認められなかった」か、あるいは「それらの動物は異常な変化を示さ

なかった」とか、「動物は」の「は」は何となく日本語的につながりが悪いかなと思うので、文章をつなげていただくといいかなと。

それから、28ページの最後の表で、下から10行目ぐらいにLC50とありますけれども、これは、50は下のLD₅₀と同じように小さい文字のほうが一般的かなと思うのですが、いかがでしょうか。本質的な問題ではないですけれども。

〇〇〇 今、〇〇〇からいただいた2つのポイントは気づきませんでしたけれども、御指摘のとおり修正が必要だと思ってしまして、28ページのLC50とLD₅₀は記載を合わせるようにということと、26ページの22行目、「動物は異常な変化は」というのは文章としておかしいので、こちらもほかの記載整備と併せて事務局のほうで修文していただいて、最終確認という流れでお願いできればと思います。よろしくお願いいたします。

○事務局 承知しました。

〇〇〇 そのほか、いかがでしょうか。

お願いいたします。

〇〇〇 26ページの21行目、「豚の飼養試験では、通常給与飼料の10倍量を」とあるのですが、多分、通常給与量とか通常添加量ではないかなと。通常飼料の10倍量を与えるとんでもないことになると思うので、ちょっと違うかなと思うのですが、御確認をよろしくお願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。こちらも適切に修正をお願いできればと思います。

ほかによろしいでしょうか。大丈夫でしょうか。

それでは、これまで審議いただいた内容を基にL-イソロイシンに係る評価を取りまとめたいと思います。幾つか評価書案の文言に修正が必要で、今後、事務局のほうで修正案をおつくりいただいて、各先生方に御確認をいただく必要がありますが、L-イソロイシンに係る食品健康影響評価については、肥料・飼料等専門調査会において審議を行った結果、L-イソロイシンは飼料添加物として適正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を無視できる程度と考えられたという取りまとめですけれども、〇〇〇から御指摘いただいたように、このL-イソロイシンのところをフルで製剤名を入れるべきかどうかというところの、その評価書案を確認いただいて、整備していただいた上で、資料2を基に評価書案を取りまとめていきたいと思います。

各専門委員におかれましては、先ほど申し上げましたように、御意見あるいは御確認をいただくこととなりますので、よろしくお願いいたします。

事務局は作業をお願いいたします。

○事務局 承知いたしました。

本日頂戴した御意見を踏まえまして、座長、御専門の先生と相談しながら、事務局にて内容を確認、修正いたしまして、専門委員の先生方に御確認いただきますので、よろしくお願いいたします。

本件につきましては、評価結果の取りまとめ後、委員会に報告され、意見・情報の募集

の進め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、事務局で内容を取りまとめ、必要に応じて改めて調査会の先生方にお諮りいたしますので、よろしくお願いいたします。

〇〇〇 引き続きよろしくお願いいたします。

それでは、議事の「（２）その他」に入らせていただきます。

その他、事務局から何かございますか。

○事務局 特にございません。

次回の調査会につきましては、先生方の日程が調整でき次第、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 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）