食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会 第151回議事録

1. 日時 令和2年3月9日（月）14:40～16:25

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品（ジニトルミド）の食品健康影響評価について

(2) 飼料添加物（*Trichoderma reesei* JPTR003株が産生するムラミダ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

(3) その他

4. 出席者

(専門委員)

荒川専門委員、井手専門委員、今井専門委員、今田専門委員、植田専門委員、川本専門委員、栗形専門委員、小林専門委員、佐々木専門委員、森田専門委員、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、吉田専門参考人

(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、田村技術参与、橋爪技術参与

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請（令和2年3月9日現在）

資料2 （案）動物用医薬品評価書 ジニトルミド

資料3 （案）飼料添加物評価書 *Trichoderma reesei* JPTR003株が産生するムラミダーゼを原体とする飼料添加物

資料4 酸素を有効成分とする飼料添加物の評価の考え方（案）

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151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、下位専門委員、中山専門委員、山口専門委員が御欠席で、13名の専門委員が御出席でございます。山田先生は少し遅れてこられると思います。

また、専門参考人として、唐木専門参考人、吉田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。

まず、議題に入ります前に、事務局から、議事、資料の確認と、食品安全委員会決定に基づき、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 議事等の確認の前に、最近の新型コロナウイルス感染症の状況を踏まえ、本日の議事進行における事務局からの説明について簡単に申し上げます。

本日は、会議時間の短縮を図りたいと考えており、このため、今回の配付資料については、事前に御確認いただけるよう特に御協力をお願いさせていただいたところです。審議についてはしっかりと審議時間を確保したいことから、事務局からの説明については必要な部分に絞り、極力簡潔にさせていただきたいと思っております。御不明な点があれば、御指摘をよろしくお願いいたします。

また、座長におかれましても、進行について、どうぞよろしくお願いいたします。それでは、議事、資料の確認をいたします。

本日の議事は、動物用医薬品（ジニトルミド）と飼料添加物（*Trichoderma reesei* JPTR003株が産生するムラミダ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、その他の3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以外に、森田専門委員から御提供いただいた資料を2種類机上配付資料としてお配りしております。

参考資料等については、タブレットに入れております。

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は、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。まずは動物用医薬品（ジニトルミド）に係る食品健康影響評価です。

このジニトルミドについては、暫定基準値が設定されている動物用医薬品です。今回は1回目の審議ですが、事務局から事前にお送りいただいた資料に基づき論点を確認いただき、評価のポイントとしては、遺伝毒性と発がん性の考え方に絞られていると思いますので、議論はそちらを中心にお願いしたいと思います。

まずは、事務局から評価書案の遺伝毒性を除く全体について御説明をいただき、遺伝毒

性部分以外のポイントを確認した上で、遺伝毒性部分について、森田専門委員から評価の考え方について御説明いただき、検討を進めていきたいと思っております。

それでは、事務局は資料の説明をお願いいたします。

○永田評価専門官 それでは、まず資料2の5ページを御覧いただけますでしょうか。評価対象物質の概要、医薬品の概要から御説明させていただきます。こちらは肉用鶏用の抗コクシジウム剤でございます。名称はジニトルミド、構造式は6にあるとおりでございます。7が開発の経緯等でございますが、こちらはダウ・ケミカル社により、1960年代に実用化されたたものです。さて、コクシジウムと申しますのは、鶏の原虫の病気でして、伝染性が極めて強く、血便等により致死率が高く、また生産性低下が著しい、極めて重要な病気でございます。本成分は、国内では肉用鶏の、海外では鶏、肉用鶏と七面鳥の抗コクシジウム剤として使用されているところで、採卵鶏への使用は国内外とも承認されておりません。

動物用医薬品としましては、国内では、グリカルピラミドというものとジニトルミドの混合製剤が、1960年代後半に承認・販売されております。飼料添加物としても以前使われていたところなのですが、1983年に取消しになっております。海外では、米国やカナダ、オーストラリア等で承認・販売されるとされておりまして、残留基準が日本国内でも海外でも設定されているものでございます。ヒト用の医薬品としては、国内外で承認はございません。

次に、安全性に係る知見として、6ページに進みます。最初に薬物動態試験ですが、こちらは投与された鶏においてどのようなに吸収され、代謝されるかということが書かれており、マウス、ラット等の試験はございません。

概要を御説明しますと、8ページを開いていただけますでしょうか。図1でございます。ジニトルミドが鶏に入った後にどのような経路をたどってどうなるかというものでございます。ジニトルミドが体内に入り、代謝されると、3-ANOTまたは5-ANOTというものになるということが、これまでの試験で分かるというところですが、5-ANOTは水溶性が高いため、残留するものとしては3-ANOTとジニトルミドでしようというところになっております。海外の残留のマーカールとしては、3-ANOTとジニトルミドを両方となっていると聞いております。

残留試験は、様々な試験が実施されておりますが、ポイントとなるものは、13ページ、表6でございます。こちらが鶏にジニトルミドを投与して、休薬期間後にどの程度、筋肉、肝臓に残るのかというものでございます。

右側の14ページの表8ですが、タイトルに記載が抜けておりますけれども、3-ANOTの残留濃度になります。ジニトルミドの総残留濃度としては、こちらを足し合わせればというところがございます。例えば、表6を見ていただき、0時間での筋肉中残留濃度は、ジニトルミドは0.8~1.7、表8に記載している3-ANOTの残留値がこのような形となっております。海外では休薬期間が0日なので、もし海外で本成分を使用した場合の残留はこう

なるというところがございます。

16ページを御覧いただけますでしょうか。表11でございます。こちらは7日間休薬した後にジニトルミドの残留がどうなっているかというものでございます。日本では休薬期間は7日間設定されておりまして、このように休薬期間を7日間置くと、ジニトルミドについては検出限界以下になっているというところで、海外の使い方と日本の使い方最終的な残留の状況が違うというところがございます。

残留が以上でございます、次の遺伝毒性は後ほど御説明しますので飛ばしまして、22ページ、4.急性毒性試験を御覧ください。このような試験をされていて、600 mg/kg体重がLD₅₀と経口でされているというところがございます、ACGIHの評価書、ACGIHというのは、米国において、労働環境、労働衛生の分野で権威のある評価を行っているというところがございます。その評価書で、ハゴロモガラスの話が出ていたのですが、原著で記載が確認できなかったのもので、ここは引用していないということをボックス内に記載しています。

5. 亜急性毒性試験でございます。90日間のラットのもので記載されておりまして、試験自体は古いもので、1950年代後半から60年代頭頃に実施されていると承知しておりますが、比較的しっかりされているのかなというところがございます。

23ページ、表15に所見を書かせていただいております。用量は3,000、1,000、300、100 mg/kg飼料と振っておりまして、そこでどういう毒性所見が見られるかというところがございます。3,000だと死亡等も見られるというところで、1,000、300というところで、精巣や肝臓といった部位で見られる、所見があるというところなのですが、用量が減っていくとそういう所見が少なくなっていくというところで、100以下では所見なしとなっております。

こちらの結果について、小林専門委員からコメントをいただいております、精子形成不全や精巣重量というところを見て、NOAELについては0.01、すなわち、100以下のところで問題ないのではないかというコメントをいただいております。

24ページ、慢性毒性試験が行われておりまして、イヌは1年間慢性毒性試験が行われております。ラットについては2年間の慢性毒性試験が行われているというところがございます、結果が25ページ、26ページにあります。メーカーのインハウスのデータを用いているというところで、詳細データは全面的に黄色にしております。

ポイントとしては、表18の肝臓の所見のところを御覧いただければと思うのですが、上下2つに肝臓のところの所見が分かれていて、上のほう、コントロール群と同様の所見が62.5 mg/kg体重投与群で、強い所見が125 mg/kg体重投与群で見られるということを意図しているところがございます。こちらは、もちろん先ほどの亜急性性を踏まえて用量が設定され、それ以下の用量で125から0までということ振られていると思われるところがございます。ここからNOAEL等というところがどこまで言えるのかなというところがございます。

また、発がん性についてなのですが、最後に残った匹数や検査の内容等から考えると、本試験で発がん性の有無というところまでは判断はできないのかと事務局案ではしております。

ほか、鶏の慢性毒性や、27ページからの生殖発生毒性試験の記載については、出生数の変化についての記載がある内容で、特に変化はない所見でございます。

ほか、29ページに鳩の試験、30ページにヒトで職業上接触する人の症例に関する情報があったので、記載しているというところでございます。

31ページには、先ほど述べましたACGIHの評価を書いているというところでございます。JECFA等で、食品に関してという観点での評価はされていないというところでございます。

以上が全体の概要でございます。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいま、事務局より遺伝毒性を除く全体的な部分の説明がございました。ジニトルミドにつきましては、ポジティブリスト制度で暫定基準の設定された古い動物用医薬品であり、資料も限定されているところですが、まず、代謝及び残留のところについて戻っていただいて、先生方から御意見、御付議などをいただければと思いますけれども、まずは佐々木先生、今の事務局からの説明に関して、追加のご発言はございますか。

○佐々木専門委員 特にないのですけれども、1つだけ教えてもらいたいことがあるのですが、暫定基準があるということですが、規制対象は本剤だけですか。代謝物ですか。前提としてそれだけ知っておきたいのですが、あとは問題ないと思います。

○永田評価専門官 国内では恐らく未変化体になっている。暫定基準値としては輸入のものを想定して設定されているのかなと思います。

○佐々木専門委員 外国では代謝物と両方見ているようなことですか。

○永田評価専門官 そのとおりだと承知しています。

○佐々木専門委員 分かりました。あとは特段ないです。

○今井座長 ありがとうございます。

佐々木先生、今の事務局からの御回答に対して、何か御懸念になる点などは現段階ではございませんか。

○佐々木専門委員 親化合物と代謝物とでは、当然、量と毒性の関係が違いますね。それも含めて外国や日本の規制はそもそもどうなっているのか知っておいたほうが議論するのに良いかと思ひまして、それでお聞きした次第です。

○今井座長 ありがとうございます。

引き続きまして、代謝、残留に関して、宮島先生、御意見等はございますか。

○宮島専門委員 特にないです。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、山中先生、いかがでしょうか。

○山中専門委員 特にないです。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、ただいまの事務局の御説明で、遺伝毒性以外の点について、そのほかの先生から御意見、御付議等、ございますか。

お願いいたします。

○荒川専門委員 細かいことなので恐縮なのですが、8ページか9ページに「放射能濃度」という言葉が出てくるのですが、普通は放射能濃度というのはキュリーとか、最近ではベクレルという単位を使っていて、ここに「放射能濃度」と書いてしまうと、実際の放射線の放射能の濃度というように紛らわしいので、放射能換算濃度とか、どこかに定義をした上で使われたほうが良いかと思うのですが、どうでしょうか。

○永田評価専門官 当調査会の評価書では、放射能濃度という表現はこれまであまりしていなかったところで、こちらは統一感を持って分かるように記載させていただきたいと思っています。

○今井座長 ありがとうございます。

そのほかの点について、いかがでしょうか。

お願いいたします。

○山中専門委員 代謝、残留ではないところで、29ページの鳩のところですね。日本は鳩を食べない、あまり食べていない、食べるものは輸入ということで、削除してよいかというようなことが書いてあるのですが、これは②、③のほうは毒性試験をやっている、①が、こういう症例があったので②、③をやっているという流れがあるので、参考としてでも①を入れておいたほうが良いと思います。

○今井座長 事務局、今の点、いかがですか。

○永田評価専門官 承知しました。参考として入れさせていただきます。ありがとうございます。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、急性毒性並びに亜急性毒性試験、慢性毒性試験の御説明もございましたけれども、亜急性毒性試験に関して、小林先生から事前に御説明をいただいて、それに対応して事務局で修正をされているわけですが、小林先生から何か追加でございませうか。

○小林専門委員 補足です。このラットの亜急性毒性試験、90日間のばく露実験には、投与開始後30日に剖検している群と90日に剖検している群とで2つのグループがあります。各群、各用量、n=12で、その12のうちの2個体を30日に剖検、残りの10個体を90日に剖検して、所見がそれぞれ違ったりもしているのですが、23ページの8行目のところに表15とありますように、ここに90日間の毒性所見ということで、もともと事務局案のところでは、30日の所見と90日の所見が混ざった形で書かれていました。9行目のところに「30日時点の」と追記してくださったのですが、表15のタイトルの「90日間」ということ

でしたら、90日だけでも良いかもしれません。15行目にコメントという形で0.3%群と0.1%群というところで、精巢の相対重量減少などということをお.3%、0.1%というところで、重複して書いてしまいましたが、表をコンパクトにしたほうが良いと思い、15行目にコメントしました。

以上です。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいまの小林先生からの御意見、表15の整理の仕方とも言い換えることが可能かもしれないのですが、多分2つの考え方があって、タイトルが90日間の亜急性毒性試験ということですので、30日間のサブグループといいますか、30日間で見ている所見に関して、もし細かくコンパクトにまとめられるようであれば、22ページの14行目ですか。「各群2例は投与開始後30日に剖検し、病理組織学的検査に供した」と。簡単に30日間の所見はそこでまとめていただいて、あくまでも表15は90日間の毒性として取りまとめるというのも一つかと思えます。あるいは、ただ、30日は2例なので、それを表にするというのもあれですので、小林先生、今の取扱いでいかがでしょうか。

○小林専門委員 30日間の所見を少しコンパクトというか、省略するなりして、表15には90日での所見を書く。その別途の書き方が、重複しますけれども、90日のほうは私が15行目に書いたコメントの内容になっていますので、それをコンパクトに表にさせていただいても良いかもしれないとは思っております。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、事務局は、ただいまの方向で、表15に関しては90日のまとめとして、30日の2例分についてはコンパクトにということで、お進めいただければと思います。よろしく願いいたします。

○永田評価専門官 承知しました。ありがとうございます。

○今井座長 そのほか、毒性も含めて全体的にいかがでしょうか。よろしいでしょうか。

そうしましたら、引き続きまして、今回の大きな論点になると考えられます遺伝毒性については、事前に事務局と遺伝毒性の専門の先生方3名、特に森田専門委員におかれましては、考え方を整理していただいております。

それでは、まず事務局から、現時点で得られている遺伝毒性に関する試験結果について御説明をいただいた上で、森田先生から机上配付資料に基づいて、評価の考えについて御説明をお願いしたいと、そのような手順でお願いできればと思います。

まず、事務局から御説明をお願いいたします。

○永田評価専門官 17ページを御覧ください。3. 遺伝毒性試験でございます。ジニトルミドの遺伝毒性試験、これはいつものとおり表でまとめているところでございます。ジニトルミドなのですが、遺伝毒性については、まずは、1980年前後に実施されているところでございます。1つ目の復帰突然変異の *Salmonella typhimurium* の用量は不明で結果は陽性というところをはじめ、その下、陽性となっておるとおり、Ames試験では比較的強

い陽性が示されているところです。

また、表13、17ページの一番下のところなのですが、当時*in vivo*の遺伝毒性の検討については、ジニトルミドに限らず試行錯誤されていた時期だったところで、様々な生体での状況を想定して、血液を添加したらどうなるかといった試験が行われているところで、結果としては、減弱は見られるのですが、陽性であったという結果になっているところです。

18ページの上、こちらにもAmesなのですが、こちらは10年ほど前に農林水産省でやり直した試験で、こちらにもS9土で陽性というデータで、その下が少し長い表になっているのですが、こちらはAmes試験をやっているのですが、修復機構の有無による比較です。その菌の中の遺伝子の修復機構のあるなしで、NERエンドヌクレアーゼがない菌株では陽性で、ある菌種では陰性となっているところでございます。

染色体異常試験も10年ほど前に農林水産省で行われて、こちらは陽性になっております。19ページ上、Recアッセイですが、こちらは80年代前後にされておまして、陽性とはなっておるのですが、原著をみますと、*rec*±の菌株の阻止帯長差が処理濃度にかかわらず一定というところもあって、菌に対する毒性作用の感受性の影響も考えられなくもないかというように、遺伝毒性御担当の専門委員から見解をお伺いしております。

*in vivo*の結果については、復帰突然変異の宿主経路試験がされておまして、こちらは高用量で陽性となっております。宿主のマウスのところで脚注がgとなっておりますが、こちらは文献では、宿主が記載されていなかったのですが、著者に直接連絡しまして確認したものでございます。尿変異原性試験のところのラットという部分も同様に著者に確認したものでございます。

小核試験、一番下は、10年少し前ぐらいに同様に農林水産省でされたもので、こちらは陰性と試験結果を御提出いただいております。

以上でございます。

引き続き、概要を御説明させていただいたので、説明について、森田専門委員に引き継がせていただければと思いますので、机上配付資料1と2に基づいて、説明についてお願いします。

○森田専門委員 では、遺伝毒性につきまして、机上配付資料を使いながら、考え方を御説明したいと思います。

まず、机上配付資料2を御覧ください。A3の横でカラーでまとめていただいた表ですけれども、これは何かといいますと、ニトロ基を有する工業化学物質、動物用医薬品、あるいは医薬品の遺伝毒性の知見をまとめたものです。大ざっぱに言って、赤が陽性の知見、緑が陰性の知見、黄色は不明だったり、弱まったりだとか、何かしらの反応が認められているものです。あるいは不十分な試験で、評価そのものには使えない可能性があるものという形を取らせていただいております。一番上がジニトルミドで、今回、この委員会で評価対象となっている物質です。その下、o-ニトロトルエンから4つか5つほど下、2,4,6-トリニトロトルエン、ここまでがいわゆるニトロトルエン化合物とされるものですが、

工業化学物質ですね。その下2つがニトロフェノール化合物となっています。ここまでが工業化学物質で、ベンゼン環にニトロ基がついているものです。

その下、クロラムフェニコールは特別なのですが、ベンゼン環にニトロ基がついていて、その下のメトロニダゾールから裏返していただいて一番上のイプロニダゾール、ここまでがいわゆる動物用医薬品であって、クロラムフェニコールを除きますと、いわゆるニトロイミダゾール類と言われている物質です。

その次、AMP397、これは医薬品候補化合物だったのですが、途中で脱落したのですが、これもベンゼン環に近い構造にニトロ基がついたものです。

その下2つ、FexinidazoleとSecnidazoleというのは医薬品で、上のFexinidazoleは実際に医薬品として恐らく海外、日本は状況を知りませんが、海外では売られています。その下のSecnidazoleというのは、FDAのフェーズIをするのはどうかというように諮問がなされて、フェーズIをするのには問題ないというところまで行っている化合物だったと理解しています。

この表を見ていくと、かなりいろいろなことが分かるのですが、ニトロトルエン、ジニトロトルエン類ですね。あと、クロラムフェニコールをはじめとするニトロイミダゾール化合物類、いずれもAmesは陽性で発がん性も認められているというところから、このジニトルミドにつきましても、遺伝毒性の懸念、ないしはそれに基づく遺伝毒性発がん物質の懸念があるということから、遺伝毒性の重要性が指摘されているわけです。

この表並びに机上配付資料1を使いながら、考え方について御説明したいと思います。

まず机上配付資料1の1で、ジニトルミドの遺伝毒性試験結果について、ざっとまとめてみたところ、Amesは陽性ということです。*in vitro*の染色体異常も陽性で、骨髄小核試験が陰性となっているのですが、この*in vitro*の染色体異常試験の陽性は、代謝活性化が認められない状況での陽性発現で、したがって、染色体異常誘発性に代謝活性化は必要としないということが*in vitro*の知見からうかがわれまして、その結果を裏づけるように、骨髄の小核試験で陰性であったということなので、生体内における染色体損傷性の誘発性は問題とならないだろうと推察されます。

次に、2番のニトロトルエン類の発がん性についての遺伝毒性の関与ということで、ジニトルミドをとりあえず置いておいて、ニトロトルエン類について眺めてみました。o-ニトロトルエン、1番左の上から2つ目ですが、これはAmesで陰性です。ところが、右のほうにずっと行くと肝UDS試験、この*in vivo*の肝UDS試験で陽性です。そして、発がん性も肝臓を中心にマウスとラットで示されています。この表では、ラットについては肝臓というのは発がん性は書かれておりませんが、マウスでは肝臓における陽性が認められているわけです。

一方、ジニトロトルエン、その下2つですね。2,4と2,6のジニトロトルエン、これらはAmesも陽性、そして、*in vivo*の肝UDS試験も陽性です。さらに、肝臓におけるDNA結合性が陽性だという知見もあります。発がん性につきましては、ラット及びマウスに対して

発がん性を示すのですけれども、*o*-ニトロトルエンがAmesで陰性ということを考えますと、ジニトロトルエンも含めて、ニトロトルエン類の発がん性は必ずしもAmes陽性とは関連づけられるものではないということが示唆されています。

さらに、ニトロトルエン類の発がん標的臓器の一つには肝臓が挙げられているわけです。そのことが裏づけられるように、ニトロトルエン、ジニトロトルエンにおきまして、肝UDS試験が陽性ということで、遺伝毒性の陽性からも発がん性が支持されて、ニトロトルエンの発がん性は肝臓での活性代謝物の生成による影響が示唆されると考えられます。肝臓での代謝による全身に回らないような短命の活性代謝物ですと、骨髄小核試験での陰性が想定されるわけです。

以上から、ニトロトルエン類の発がん性における遺伝毒性の関与というのは明らかなのですけれども、逆の見方をすれば、肝臓での*in vivo*コメント、これはUDSの代替法ですけれども、それが陰性であれば遺伝毒性の関与は低いと見ることはできるのではないかと考えています。

3番は、2,4-ジニトロトルエンとジニトルミドの毒性比較ということで、いただいたときの資料では、ジニトルミドの毒性の知見自体は非常にコンパクトな毒性所見があったかかなかったかというような簡単な所見しか見ておりません。今回はそれよりも詳しい所見が載っておりますので、ここに書いてあることが直接比較可能かどうか現在では怪しいのですけれども、最初に見た資料ですと、肝臓への影響はさほど認められてはいないという記述でございました。ラットを用いた亜急性毒性試験だとか、2年間の試験で肝臓への影響は、多少はあったものの、特段、特筆すべきものはないということも書かれておりました。

一方、ジニトロトルエンは、ラットの1年間反復投与試験やイヌにおいて、肝臓への影響が顕著であったということですね。一方、ジニトルミドはそうでなかったということで、ジニトロトルエン類とジニトルミドの肝臓への影響は異なっていることから、発がん性について類似性は示唆していないというように、そのときは推察したわけです。これについては、もちろん発がん性の専門家の方々も踏まえて、もう少し詳細な評価が必要かもしれません。

次に、ニトロイミダゾール類の発がん性についての遺伝毒性の関与ということで、この一覧表のメトロニダゾールからはじめとする一連のニトロイミダゾール類です。これらAmes陽性で、発がん性も認められています。

ところが、ニトロイミダゾールの発がんの標的臓器は、乳腺と肺なのです。これはニトロトルエン類が肝臓であるということとは異なっているわけです。ニトロイミダゾール類の他の遺伝毒性の知見、Amesを除くと、多くは陰性です。一部、染色体異常誘発性が*in vitro*とか*in vivo*などで相反知見を含めて認められているわけですが、最近、医薬品として開発された表の下から1つ目と2つ目の物質などを見ますと、*in vivo*の小核試験、染色体異常試験は陰性と報告されています。GLPで実施された最近のきちんとした試験で陰性ということをご考慮しますと、Weight of Evidenceに基づくと、ニトロイミダゾール類につ

いては、*in vivo*の染色体損傷性はないのではないかと考えるかと思えます。さらにジメトリダゾール、これは動物用医薬品ですけれども、それとFexinidazoleで実施された肝UDS試験はともに陰性です。これもいわゆるニトロトルエン類とは異なった毒性を示しているかと言えます。

Fexinidazoleですね。下から2つ目ですけれども、これはAmes試験も実施されておりまして、それに加えて、ニトロ還元酵素欠損株によるAmes試験も実施されて、反応の減弱が認められているわけです。このことから、Fexinidazoleでは、Ames陽性は細菌特異的なニトロ還元酵素による代謝によるものであらうと考えられているわけです。これらのことから、ニトロイミダゾール類は食安委等も含めて遺伝毒性の関与が否定できない、遺伝毒性発がん物質の可能性があるということで、ADIは設定されていないわけですけれども、ニトロトルエン類とは異なって、現状では私の認識では遺伝毒性の関与は極めて低いのではないかと考えています。

次に、クロラムフェニコールという物質とAMP397という物質があるのですけれども、これらはニトロトルエン類やニトロイミダゾール類とは若干違った構造ですが、ニトロ基がベンゼン環類似のものにくっついているもので、どちらもAmes陽性の物質です。クロラムフェニコールについての発がん性はよく分かっていない、動物実験での発がん性はよく分かっていないというのが現状です。

AMP397というのは医薬品として開発が進められていたため、非常に多くの遺伝毒性試験が実施されています。机上配付資料2の裏側の上から2番目の物質がそうなのですけれども、Ames試験は陽性だったのですが、ニトロ還元酵素欠損株でのAmes試験も実施され、また、マウスリンフォーマ試験並びに空腸と肝臓を使った*in vivo*のコメット試験、さらに、結腸と肝臓を使ったトランスジェニックマウスの試験、肝臓におけるDNA結合試験、それら全てにおいて陰性でした。もちろん、*in vivo*の骨髄小核試験も陰性だったわけです。これらの知見から、このAMP397という物質について、遺伝毒性への懸念はないと評価されています。残念ながら、この物質はほかの理由でドロップアウトして、医薬品としては認可されていません。

これらの知見を基に、ジニトルミドはどのように遺伝毒性を評価するかということを考えてみました。6番以降のコメントになります。ジニトルミドはニトロ基を有して、ニトロトルエンと類似の構造を有していると。ニトロトルエン類はAmes試験及び肝UDS試験で陽性を示して、発がん試験でも陽性、主に肝腫瘍の発現ということですね。ニトロ基を有するニトロイミダゾール類もAmes試験で陽性を示しますが、肝UDS試験では陰性で、発がん性も陽性ですけれども、標的臓器は乳腺と肺で、肝腫瘍は示されていません。ニトロトルエン類及びニトロイミダゾール類との類似性から、本物質であるジニトルミドの遺伝毒性が懸念されているわけです。それらの理由から、先ほど申し上げたように、様々な知見を横並びで見て、カテゴリーアプローチ並びにリードアクロス的な評価をしますと、次に述べる知見で陰性であれば、ジニトルミドの遺伝毒性の懸念は払拭できるのではない

かと考えられるわけです。

そして、それがどういうものかという、いわゆるAmes陽性試験が細菌特異的であるということを示すこと、肝臓における影響が示されないこと、さらに、腸内細菌等によって活性代謝物が実際にげっ歯類の腸管に影響を及ぼさないということも踏まえるために、大腸における損傷性がないということが示されれば、遺伝毒性の懸念はないのではないかと考えた次第です。

すなわち、これから具体的な試験法ですけれども、Ames試験に関しては、全ての菌株で陽性であったことから、塩基対置換型あるいはフレームシフト型の代表的な菌株であるTA100並びにTA98の原株ですね。それとの比較のためのニトロ還元酵素欠損株を用いたAmes試験を実施して、そこで陰性あるいは反応の減弱というものが見られれば、その原株でのAmes陽性というのは、トリニトロトルエンやAMP397、Fexinidazole同様、細菌の特異的代謝、ニトロ還元酵素によるものであって、ヒトあるいは哺乳類の遺伝毒性とは直接関係しないというように説明ができると考えています。さらに、ラットの肝臓及び大腸として結腸を用いた*in vivo*のコメット試験、これらで陰性結果が得られれば、肝発がん性が認められ、かつ肝UDS試験で陽性が示されたニトロトルエンやジニトロトルエンと異なっていて、肝臓における活性代謝物による遺伝毒性の懸念はないと説明できるのではないかと考えています。もしこれらの知見で陽性が得られた場合は、それらを覆すためにはトランスジェニック試験を実施して、それらの陰性知見でないと、生体における遺伝毒性の懸念は払拭できないのではないかと考えています。

なお、欧米等ではTTCに基づく評価というものが遺伝毒性物質についてなされているケースもあるのでありますが、この物質について暫定的にTTCを求めてみたのですが、どうもTTCでの管理はできないのではないかと計算されました。

最後は5ページ目の結論ですけれども、以上から、ジニトルミドの遺伝毒性は、ニトロ還元酵素欠損株を用いたAmes試験での陰性あるいは減弱、並びに肝臓及び大腸を用いたコメット試験の陰性から、懸念はないと説明ができると考えています。TTCによる管理は不可能であると考えられることから、もしこれらの試験で陰性知見が得られなかった場合は、トランスジェニック試験を実施して、そこでの陰性知見からしか遺伝毒性の懸念は排除できないのではないかと考えています。

なお、*in vivo*のコメット試験というものを推奨したわけですけれども、*in vivo*の肝臓などの小核試験では駄目なのかという御質問を下位先生からいただいておりますが、それについては、今日お配りいただいた資料2の22ページにコメットを用いる理由を記載していますので、そちらを御覧いただければと思います。

以上、長くなりましたけれども、説明を終わらせていただきます。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいま、事務局から評価書案の概略について説明いただいた後に、森田先生から本剤の遺伝毒性に関して非常に詳しく整理していただいて、また、分かりやすく整理していた

だいて、御説明をいただいたところです。

机上配付資料2にまとめられている一覧を御覧いただくと非常に分かりやすいと思うのですが、表裏それぞれありますが、表の一番上、ジニトルミドが本剤でありまして、その下に3つニトロトルエン類ということで、ジニトルミドと同様にAmesが陽性、さらに肝のUDSについても陽性で、発がん性で、肝臓あるいはその他の幾つかの臓器に発がん性が認められているというカテゴリーのものがあるという御説明があった上で、さらにニトロトルエン類と言ってよろしいのでしょうか。クロラムフェニコールというものが下から4段目にありまして、裏に行ってくださいまして、それに関連する医薬品として開発されつつあったというAMP397という化合物との関連におきまして、Amesでは陽性であるけれども、肝臓に関しての毒性、その毒性の中には肝臓のUDSやコメントも含めて陰性で、発がん性も認められないというようなことを踏まえ、さらにニトロイミダゾール類ということで、表のページの下から3つの化合物、さらに裏に進んでいただきまして、医薬品としても使用されている下から2つの化合物についての御説明をいただきました。

Amesでは陽性である一方で、NRマイナス株を使ったAmesでは、その遺伝毒性が減弱することに加えて、肝臓に対する毒性あるいは発がん性に関しても陰性であるということが言える化合物についておまとめいただいた上で、最終的な御提案としては、Amesに関しましてはNRマイナス株での陽性、陰性の確認をし、さらに肝臓を一つの遺伝毒性、活性代謝物ができる臓器としてのターゲットとしてコメントの確認をした上で、発がん性を推察するという形での御提案をいただいたと理解しています。

本件につきましては、森田専門委員にいろいろ詳しい資料をまとめていただきます過程で、やはり遺伝毒性の御専門であります下位先生、あるいは山田先生のコメントも併せて今回の御説明に至ったと理解しておりますけれども、下位先生は本日御体調不良ということで御欠席になっていますが、山田先生からただいまの説明につきまして、追加発言等がございましたらよろしく願いいたします。

○山田専門委員 大変詳細にまとめていただきましたので、付け加えることはございません。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、本剤ジニトルミドにつきましては、冒頭にもありましたように、この遺伝毒性並びに発がん性というところが非常に重要なポイントになるわけですが、発がん性の御専門の先生も含めまして、これからの進め方に対する御提案などにつきまして、御意見がございましたらよろしく願いいたします。いかがでしょうか。

お願いいたします。

○荒川専門委員 今、森田先生にまとめていただいた資料は非常に分かりやすく、専門外の私でもよく理解できたのですが、こういう毒性試験に用いるそれぞれの薬剤の純度というのがどのぐらいなのか。例えばニトロソ化合物とか、そういうものが少しでも混じっていたりすると、毒性とか発がん性に影響してくるような気がしますので、一般的

にはこういう試験はどのぐらいのグレードのものを使って行われているのか教えていただきたいのです。

○森田専門委員 少なくとも、いわゆる医薬品で用いるようなものは、かなり純度は高いです。99%以上、99.5とか、それ以上だと思っています。工業化学物質は、いわゆる最近のようにREACHなどに登録するような、最近のレギュレーションに従った試験というのは純度がかかなり高いものだと思いますけれども、かつて実験されたようなものの純度は恐らく様々だと思っています。加えて、この工業化学物質については、様々なリサーチペーパーというものが出ていますけれども、そういったものについては、なおさら純度は不明です。先生がおっしゃったみたいに、不純物等でニトロソアミンが含まれているようなものももしかしたらあるかと思っています。非常に純度としては様々で、どういうものかよく分からないというのが含まれている可能性があります。ニトロイミダゾール系で動物用医薬品として使われている物質というのは、それなりに純度は保たれて、保証されているのではないかと思っています。

以上です。

○荒川専門委員 どうもありがとうございました。

○今井座長 そのほか、いかがでしょうか。

机上配付資料1の5ページ目に8.として結論をまとめていただいております。この結論につきましては、繰り返しになりますけれども、ジニトルミドの遺伝毒性は、NR欠損株を用いたAmes試験での陰性、あるいはその減弱、さらに肝臓及び大腸を用いた*in vivo*コメット試験の陰性から、生体における懸念はないと説明できる。TTCに関しては省略しまして、一方、NR欠損株のAmes試験並びに肝臓／大腸のコメット試験で仮に陰性知見が得られなかった場合は、トランスジェニック動物を用いた遺伝毒性試験を実施して、その陰性知見が得られない限りは、遺伝毒性の懸念は払拭されないという結論でおまとめいただいているところです。

この結論、さらにもし2つの試験で陽性であった場合ということも含めて、この結論に関して御意見をいただければ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。

○吉田専門参考人 教えていただきたいのですが、*in vivo*コメット試験の標準的なプロトコルというか、単回投与で良いのか、連続投与などというのは、実施する側が考えてやるというようなことでよろしいですか。

○森田専門委員 数年前に出された*in vivo*コメットのOECDのテストガイドラインですと、単回投与か、あるいは数日間の投与でよかったかと思っています。

○吉田専門参考人 毒性試験の情報が乏しいので、複数回の投与で多少毒性知見も一緒に見られるのかなと思ひまして、ただ、そこまでは要求はしないという感じでしょうか。

○森田専門委員 基本的にコメットを見るだけでしたら、さほど長期の知見は必要ないかと思うのですが、様々な知見も一緒に取りたい、例えば今後のトランスジェニック

も考慮してとなりますと、28日間の投与というプロトコルもないわけではありませんけれども、あとは試験期間と予算等々も踏まえての扱いになるかと思えます。単純に遺伝毒性だけを見たいと思えますと、短期の試験で十分だと思えます。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいまの質疑におきましては、遺伝毒性としては単回投与で十分というお答えでありますし、吉田先生から少しコメントがありました肝臓の毒性に関して全体的にレビューするという点に関しては、先ほど事務局からも御説明がありましたように、90日間の試験あるいは慢性毒性試験をさらにかなり低い用量でやっていますけれども、それらの結果と比較すると、森田先生におまとめいただいている、いわゆるニトロトルエン類における顕著な肝臓の毒性の所見はまずはないのであろうという理解ができるのではないかという御判断をいただいたと理解しております。

そうしましたら、そのほか、いかがでしょうか。

私からよろしいでしょうか。机上配付資料1でおまとめいただいている2ページ目のところで、一般的な話ではあるのかと思えますけれども、今回は*in vivo*コメントを行うのに当たりまして（肝UDSの代替）と書いてあるのですけれども、この意味合いは、UDSをやったほうがなお良いという意味合いに捉えることではないのですか。

○森田専門委員 そうではありません。肝UDS試験というのは感度が低い、コメントのほうが感度が高いということと、日本でラベル物質を使わなければいけないということもあって、EFSAも含めて肝UDSよりもコメントのほうが良いという評価になっています。それも含めてコメントを推奨いたしました。

○今井座長 ありがとうございます。

そのほか、よろしいでしょうか。

そうしましたら、いろいろ御議論をいただきまして、ありがとうございます。最終的な本剤の結論としましては、まず厚生労働省に対しましては、Ames試験、NRプラス及びマイナス株を使ったAmes試験並びにコメント試験の資料を要求することといたします。そして、その結果、動物用医薬品としての使用であっても、ヒトへの遺伝毒性、発がん物質としての懸念が払拭できないとなった場合、具体的なことに関しては先ほど少し触れましたけれども、そのような場合にはさらにTGマウスによる遺伝毒性試験の資料を要求するという流れで、事務局でお進めいただければと考えています。

そうしましたら、事務局におかれましては、そのようにリスク管理機関へ資料の提出を依頼して、その試験データの提出結果を踏まえて、改めて本専門調査会で審議するという流れで御対応をお願いいたします。

○永田評価専門官 承知しました。

○今井座長 そうしましたら、まず第1の議題でありますジニトルミドについての審議は以上といたしまして、引き続き、飼料添加物（*Trichoderma reesei* JPTR003株が産生するムラミダーゼを原体とする飼料添加物）、議題2のほうに移ってまいりたいと思えます。

前回の調査会では、飼料添加物として使用されるムラミダーゼが酵素であること、また、遺伝子組換え生物に由来することから、評価書には有効成分の安全性に関する知見の一つとして、遺伝子組換え食品等専門調査会の評価結果を引用していく方向とし、それに基づき、事務局に評価書案の整備を進めていただくとしたところであります。

前回の調査会以降、専門委員からのコメント等に基づき、評価書等の修正がされていますので、まず、事務局からその説明をいただき、審議したいと思えます。

一方、評価指針の補足として、これまでの飼料添加物として使用される酵素の評価の考えについて並行して検討してきたところですが、今回、これらを取りまとめた調査会決定案を事務局に作成していただいております。したがって、このムラミダーゼ評価書案の審議の後に、最終的な事務局案として作成していただいている資料4ですけれども、「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」という資料についても御審議いただければと思えます。

それでは、まず評価書案について、事務局からの説明をお願いいたします。

○永田評価専門官 それでは、資料3の5ページを御覧いただけますでしょうか。前回にこの評価書は全体をざっと御説明させていただいたところなのですが、もう一度ポイント等を含めて概要も御説明も併せてさせていただければと思えます。

まず5ページのところで、評価対象物質、添加物の概要というところがございます。有効成分の酵素は遺伝子組換え体でございます。用途については、飼料が含有している栄養成分の有効な利用の促進というところがございます。

1. のところで、酵素名はムラミダーゼとありますが、別名リゾチームというもので、卵の白身とかによく入っているというところでも有名なものでございます。

6. 使用目的及び使用状況でございますが、ムラミダーゼは、リゾチームの別名というところがございます。こちらはペニシリンの発見者と同じく、フレミング博士が見つけたものです。フレミング博士は1922年に涙だったと思うのですが、そこから本成分を見つけたと言われております。それで、抗菌活性がある酵素だということが判明したところです。

6ページの11行目のところからなのですが、すみません。ここは「本酵素は」というと、このムラミダーゼJPTR003のみと誤解があるかもしれませんが、ムラミダーゼやリゾチーム全体についてを意図しております。この評価対象物質というわけではなくて、ムラミダーゼやリゾチームというものは、日本においては食品添加物として指定されていますが、飼料添加物としてはこれまで指定はございませんでした。過去に鎮咳去痰薬ということで承認されていたのですが、再評価されて、効能・効果がというところで承認整理ということになっていると承知しております。

動物用医薬品としては、まだいを対象とする水産用ポトチームというものが卵白由来のリゾチームの薬として承認されているといったことを記載しているところがございます。

安全性に関する知見なのですが、これまで酵素剤、フィターゼ等を行ってきましてという

ころで、検討して徐々に変えてきているというところがございます、そのようなところもあって整理して、まず8ページ、原体の有効成分に関する知見というところで、こちらはGMのものなので、こちらを引用するというところでどうかというような話で整理しているというところがございます。

9ページでございます。こちらは製剤に何が入っているというところで、賦形物質等のところがございます、まずは7行目の黄色になっているところで、森田専門委員からソルビトールについて記載がないというところで、上の4行目から、このうち、ソルビトールについて、既に程度は明らかということで、食品安全委員会が飼料添加物として用いるときの評価結果を有しているという旨を追記しております。

こちらは液状製剤、顆粒製剤というものがあってという話で、特に懸念があるものはないというお話で、10ページ、体内動態でございます。体内動態がリゾチームですね。卵由来のリゾチームというものが、昔、医薬品として使われていたというところもあって、たんぱく質ですが、体内動態、吸収などの知見が比較的多くあるというものでございます。消化試験等も行われていてというところで、吸収というところもあって、27行目から、森田専門委員から、表のところが分かりづらいというコメントがありましたので、修正をさせていただいているというものでございます。

11ページ、消化試験で、19行目から吸収というところで、リゾチームなのですが、タンパク質なのですが、消化管から吸収されるという知見があるというところがございます。そちらについて13ページ目、＜事務局より＞というところでまとめております。吸収はされ、全身分布するけれども、速やかに分解されるとなっております。

毒性に関する知見ですが、タンパク質でというところで、特に大きなというか、問題はないという知見ばかりとなっております。

20ページ、国際機関における評価というところも、JECFAでこのムラミダーゼJPTR003自体ではないのですが、リゾチームの評価はされています。また、EFSAではこのムラミダーゼJPTR003自体について評価がされ、問題ないという評価結果が得られています。

以上が、主な修正点と全体の概要をもう一度御説明させていただいたというところがございます。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいま、飼料添加物としての評価書案について事務局から説明がありましたけれども、今、説明がありましたように、概略の説明ということで、先生方には流れを御理解していただいた上で、この評価書案の記載については、もう一つ、資料4にあります「酵素を有効成分とする飼料添加物の評価の考え方」という資料と密接にリンクしますので、まず資料4の2ページ目の1の背景のところですね。さらに、酵素飼料添加物に係る飼料添加物評価書の種類ということで、この2項目について事務局から御説明をお願いしたいと思います。よろしくお願いたします。

○永田評価専門官 では、御説明します。

酵素の評価ということで、座長から御説明があったとおり、考え方を整理した上でということで続けておりますので、考え方についてもこの場で御説明させていただきます。

2ページ目、背景でございます。こちらの内容については何回か御説明させていただいているところでございますが、当調査会において「飼料添加物に関する食品健康影響評価指針」を30年9月25日、1年半ほど前にというものを委員会で決定しております。指針は、これに基づいて、飼料添加物の評価書というものをつくりましょうというものでございます。この指針の中で「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」に関して、アミノ酸とかミネラルとかと併せて酵素を出して、こういうものについては評価に用いる資料を限定する場合があるとしている次第でございます。この考え方自体は、そこの特記事項について、どう整理するかという観点でまとめているものでございます。

次に2のところでは、そういう背景があって、どういう評価書がつけられているのかというところでございます。飼料添加物については、酵素の一般的な性状を踏まえて、食品衛生法に基づく残留基準の設定に関するものについての評価要請は、これまでされた実績は我々にはありません。飼料添加物についてです。したがって、飼料添加物の評価書としては、農林水産省から規格基準の設定ということでの評価要請があって、それについて作成しているというところでございます。

加えまして、それが遺伝子組換え技術を利用されているもの場合は、別途、遺伝子組換え体としての評価がされているというところでございます。したがって、遺伝子組換え体を主にこれまでやってきたというところで、評価書が2個つくられるというところになっております。

背景と種類というところは以上でございます。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいまの事務局からの説明については、これまで本調査会で配付されてきた検討資料、言い換えますと、2ページの上から3行目辺りにあります「飼料添加物に関する食品健康影響評価指針」などについての再確認ということで、整理して御説明いただいたということですが、あえてここで再確認などの必要がございましたらお伺いし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、事務局におかれましては引き続き2ページの3のところ、酵素飼料添加物の評価の考え方、ハザードの特定ということについて御説明をお願いいたします。

○永田評価専門官 飼料添加物の評価の考え方で、ハザードの特定というところがまず重要かと思われます。その飼料添加物、何を我々が評価しているのかというところでございます。

酵素の飼料添加物の評価におけるハザードというものは、もちろん有効成分の酵素を含む原体と、製剤化するときに原体に添加される賦形物質、希釈物質、安定剤等というもの

が対象になります。このうち、原体については酵素、タンパク質でございまして、分子量が大きくて、通常、生物を利用して生産されるというものでございます。ページをめくっていただいて、そういう特徴から、一般的な低分子物質を有効成分とした化学物質、先ほどのジニトルミドといったものと異なる、低分子とは違う性状があるということに留意が必要だと思われまます。

具体的には3行目から、酵素の製造工程、製造過程、生物がタンパク質を合成する過程で、タンパク質に糖鎖の修飾がされたり、立体構造のためにプロセッシングされたり、さらには分泌されてから変性や分解などもされます。そういうものが、構造が異なるものも混ざったものでございます。それぞれ活性の程度が保持されていれば、そういうものは有効成分とみなされるのですが、いつも一緒というわけでもないというところでございます。ほかに有効成分以外の物質を、生物なのでつくる場合があるというところでございます。

このような特徴を踏まえますと、多くの酵素飼料添加物では、有効成分以外の生物由来物質を除去するという工程がされているところでございます。特にGMなどですと遺伝子の混入の除去などしなければいけないしというところで、精製過程というものがされます。ただ、精製といいましても、医薬品のようなアフィニティーで極めて高い純度というようなものとは限らず、精製、限外ろ過で濃縮したりというところもあるかと思われまます。

なお、ここから灰色の部分が出てきますが、灰色の網かけ部分については、最終的なこの考え方の完成のときには削除を予定している部分で、現在は、御説明用に記載しているものでございます。

11行目から、精製の留意点、遺伝子組換えの飼料添加物の場合については、その発現する宿主、つまり生物についてもどういう成分が他に産生されるのか、プロファイリングがきちんとされているというところで評価すれば、その推定が可能だというところで、一方で、天然の生物、土から取ってきた菌を培養してというような場合もあるかと思われまます。天然のものについては、食経験とか、そういう豊富なもの、例えば卵とか卵の卵白というもので既に使われているようなものを除けば、土から取ってきたような菌からといったもの場合には、そういう留意が必要なのではないかと考えられるところでございます。

次に、過去の評価についても併せて御説明させていただければと思いまます。これまで幾つか酵素の飼料添加物、食品健康影響評価をしていただいているところでございます。いずれも毒性所見は認められなかったというところで、無視できる程度という評価をしているところでございまして、提出されている資料については、リスク管理機関からの審査用資料というところでは、いずれも体内動態、残留、慢性毒性・発がん性の試験といったものが省略されていたというところでございます。これについて、調査会でその都度それぞれについて確認をしてきたというところでございます。その結果、必要ではないという結論にはそれぞれなっているところでございますが、毎回検討するのではなく、整合性とか、そういうところを図る意味でも、この考え方は重要なのかなと考えている次第でございまます。

以上が評価の考え方のところでございます。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいま、事務局から資料4の2ページ目の大きな3ですね。酵素飼料添加物の評価の考え方ということで、(1)ではハザードの特定という内容について、また、3ページ目の20行目からは(2)過去の評価ということで、2点大きく御説明いただいたところですが、先生方から今の御説明に関して、御質問等がございましたらお聞かせいただけますでしょうか。

現段階では特に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、4ページ目の3行目にお進みいただきまして、(3)評価の基本的な考え方ということで、引き続き事務局から説明をお願いいたします。

○永田評価専門官 評価の基本的な考え方を(3)でまとめております。まず①ですが、脱字がありますが、酵素のタンパク質としての経口投与による毒性でございます。申し訳ございません。タンパク質、酵素ですね。タンパク質としてどういう毒性があるのかというところでございます。特殊な構造というところで、注釈で下にあるのですが、例えば化学物質と結合していたり、異なる酵素をリンカーでつけていたり、核酸を結合させていたり、サブユニット構造を取ったり、あとは非天然型のアミノ酸を一次構造として用いているようなものとか、ナノ化合物と結合させているといったものを除けば、タンパク質の経口投与による毒性というのは、毒素でなければ低いと考えられるというところでございます。したがって、評価対象となる酵素飼料添加物の有効成分が、一般的な性状のタンパク質だということのだったら、それで資料が限定できるのではないかと思います。ということで、ほか、様々な試験結果を踏まえることと、構造等を踏まえて、それが一般的な性状なのかどうかということが言えるのかどうかというところかと思われま。逆に言うと、様々な試験、限定された資料の中で特に問題がなさそうだなということがあれば、それをもって資料が限定されていても、十分なのではないかということも言えるのかと思われま。

②については、とは申しまして、原体中の有効成分以外の成分もあるというところで、そういったものは精製、限外ろ過の状況とか、そういう工程。また、製剤化されるときに純度試験、製品になるときの規格にどういうものがあるのか。添付されている試験でどういうものが混入されているのかを確認している結果が記載されていたら、そういう中身を考慮できるのではないのかというところでございます。

GMのほうは、宿主などを踏まえた上でとなりますので、それらというものがもしあれば、非常に参考になるのかなと思われま。

③ですが、食品を介したヒトの摂取についてというところでございます。酵素ですが、通常、家畜等の胃液中のタンパク質分解酵素で、家畜が摂取した段階で、消化されるならばアミノ酸に分解されてアミノ酸として腸管から吸収されるでしょうし、一方、耐熱性や

耐ペプシン性とかがあって消化がされにくいといった場合でも、それは糞中に出るでしょうということ、いずれにしてもおおむね排出なり吸収されるときに違う、分解されてということになるのかなと思われて、タンパク質のまま吸収されるとしても、本当にごく一部なのではないかと考えられます。

また、タンパク質というところでごさいます、27行目からですが、したがって、食品を介してヒトが摂取する量というところは、通常は無視できる程度なのではないかと思われま。

5ページ、遺伝毒性でごさいます、タンパク質でも遺伝毒性というもの、タンパク質なので、ないですよというわけではごさいません。特殊な構造を有しているタンパク質では、遺伝毒性があることが知られています。こちらは灰色で書いてごさいます、ネオカルジノスタチンというものは東北大学が環境から分離した菌が産生するもので、細胞の中に色素物質を注入するという機能があって、それで遺伝毒性を示すものです。逆に申しますと、有効成分である酵素が特殊な構造を有するものでない限り、畜水産物を介したヒトに対する遺伝毒性の懸念は低いというところで、これは何を想定しているのか、組換え体とかだとももちろんこういうことはないのかもしれませんが、野外の天然のものを持ってきた場合にそういうものが含まれている懸念はあるけれども、普通はあまりそこまでそのリスクは高くはないと、本当に特殊な事例かと考えられるところでごさいます。

というところで、遺伝毒性に関する項目、資料の要否というところは、GMの結果やほかの試験の結果というものを踏まえれば判断できるでしょうということを記載しております。

ほかに、過去に食品添加物とか飼料添加物としての評価の実績がないようなものについては、遺伝毒性の試験というものがこれまでもありましたが、確認するというところかなということでもまとめております。

⑤が食品添加物としての違い、食品添加物ではアレルギーという考えが非常に大きくなってきますが、先ほど申しましたとおり、飼料添加物では一回家畜や家禽を通します、そういうリスクが低いでしょうということでごさいます。

21行目から、ただ、当調査会では、陸棲の脊椎動物だけでなく、水産動物を我々は検討しなければいけません。水産動物としては、胃のない魚がいます。飼料安全法の対象でごさいますと、コイとトラフグは胃がごさいません。こういったものは、タンパク質をそのまま吸収する機序が知られております。遺伝的にも、これらの魚類はもともとペプシンなどの遺伝子の発現もほとんどしていないという知見があって、タンパク質の吸収機序が胃のある魚と胃のない魚では違うことが考えられます。あと、クルマエビも対象動物なのですが、こういったような場合は、消化・吸収システムが家畜や家禽と異なる場合にごさいますねということでごさいます。したがって、水産動物用の飼料を対象とする酵素飼料添加物については、水産食品の残留についてどうかということについて、必要に応じて検討するというのも考える必要はないかということをごさいます。

以上までが考え方の整理でございます。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいま、資料4の4ページ目、評価の基本的な考え方ということで①から⑥まで、内容としましては非常に多岐にわたる内容ですけれども、一つ一つの項目について具体的に分かりやすく説明していただいたところです。この点に関しまして、御質問等が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。よろしいでしょうか。

お願いいたします。

○荒川専門委員 分かりやすくまとめていただいていますので、非常に理解しやすいのですけれども、例えば家畜の飼料に添加して、こういうタンパク質、酵素のようなものを加えて、それが動物を介してパスして人間に来るという問題点というのは、恐らくここに書かれているように非常に低いかないという気はするのです。これはタンパクや酵素ではないのですけれども、昔、認可されていたアボパルシンという薬は、アミコラトプシスというものから抽出して餌に混ぜて使われていたということで、その場合、純度が非常に悪い。あまり純度を上げるとコストがかかってしまうので、純度があまり高くないものを使っていると、中にDNAが混じっていて、そのDNAがその餌を食べた動物の家畜の腸内で共生細菌ですね。コメンサルバクテリアに取り込まれて、具体的には腸球菌ですけれども、それでVREが発生してしまうのではないかというような指摘も文献的にはあるのです。こういう何らかの生物から抽出して、タンパク、酵素として餌に混ぜるような場合に、その純度というものが重要なファクターになってくるのではないかと思うのです。だから、その辺の純度管理というものはきちんとされていて、そういう酵素あるいは目的とするタンパク以外のものについてはほとんど考慮する必要がないという理解で良いのか、そこを教えてくださいたいのです。

○今井座長 事務局、お願いいたします。

○永田評価専門官 GMの場合は、精製物にGM由来の遺伝子が入っていないことは確認されております。これまで評価経験がないのですが、もし自然のものをということで我々が評価するということになると、そのものが普通に使われている食品などだったら特に問題ないとは思いますが、何かしら特殊な菌でしたら、必要に応じてそういうところも確認が必要かもしれません。精製というところはこういうところでは、もちろん上清の分離、濃縮、限外ろ過というようなものしか、概ね検討されないのではないかといいかと思えます。

○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けれども、(3)で御説明いただいた評価の基本的な考え方というのは、評価の上で留意する点とも言い換えることが可能かと思えますけれども、事務局からの説明は②の中でそのような含量等も含めた確認を行っていくという形で理解させていただきました。ですから、とりあえず内容としては網羅されているという理解でよろしいかと思えますけれども、そのほか、先生方からいかがでしょうか。よ

ろしいでしょうか。

そうしましたら、事務局から引き続き御説明をお願いいたします。

○永田評価専門官 では、6ページ3のところでございます。評価書の項目はどういうものかというところをまとめております。まず、各評価項目の記載内容というところで、本項目は最初に概要というところで、そういったところには原体の名称とか、原体の製造方法、製剤の方法、製剤の方法というのは、どう製剤化するか、賦形物質等をどう入れるかというところですね。それと、用途。これはもしかしたら順番は用途が先頭に来るかもしれませんが、それで、対象飼料及び添加量とか開発の経緯等といったものを記載するというところでございます。

②が安全性に係る知見というところで、こちらが主になるのかなと思われるところがございますが、ここは灰色にしておりますが、残留の基準の設定に関する評価されていないので、この製剤の評価書において、有効成分の毒性に関する試験成績を評価するというところがございます。

本項目では、こういう酵素とか産生性物に関する過去の使用、評価の実績というところを踏まえて評価するというところかと思われます。ポイントとしては、飼養試験というものは実施されるので、そういったところも利用できるのではないかと思われます。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の場合は、こういったところを先ほど申しましたとおり、通常は体内動態とか残留試験、慢性毒性・発がん性試験、生殖発生毒性試験に関する項目というのは省略可能、ほかの試験で一般的な性状のタンパク質であることが分かれば、分かるというところではないかと考えられます。

GMの場合は、GMの評価書というものが有効な知見になりますというところで、そういうところを引用することを考えております。

(2)が評価書を改訂する場合というところ、改版についてはどうかというところをまとめたものがございます。賦形物質の追加というものがあつた場合に、既存の評価結果に及ぼす影響、添加剤を加えたら出てくる可能性があるというところで、そういう場合は評価書の改訂を行ってというところがございます。

ただ、ほかの規格が全く一緒で、GMの原体の製造の部分、そのGMの宿主が同一で、中身の遺伝子などが変わるといったような場合は、GMの評価で同等性の評価がされていくというところございまして、その場合は評価書の改訂は行わない。これは実は現時点の取扱いをそのまま明示しましたというところがございます。

(3)が全面灰色になっているのは、調査会としての検討というところではないのかなと整理を書かせてもらったものです。というのも、(3)が十分な食経験がある、例えば鶏卵の卵白とか、大豆であつたりとか、そういう十分な食経験があつて、既に賦形物質等が評価済みの場合、評価書をつくっても何を評価するのですかというところなので、そちらについては、そのようなものは評価書の作成が要らないのではないですかということをまとめたものがございます。

以上でございます。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいま、資料4の6ページ、1行目から、評価書の項目及び評価に用いる資料ということで御説明いただいたところですが、今の内容について御質問等はございますか。

私から1点よろしいですか。6ページの20行目に(2)改訂についてということで記載されていて、賦形物質等の追加等により評価に影響を及ぼす可能性がある場合はということなのですが、これは具体的にはどういうタイミングでこういうことが想定されて、どういう形でこの調査会で対応していくのかというイメージをすればよろしいでしょうか。

○永田評価専門官 以前に酵素について改版を1回行った事例がございまして、そのときはポリビニルアルコールを賦形物質として追加するというので評価書を改版しています。そういったように何か賦形物質等で新しく追加するといった場合が該当するのかなと考えているところです。

○今井座長 ということは、基本的にリスク管理機関からその情報が提出されて、それを受けて審議するという流れでしょうか。

○永田評価専門官 そのとおりでございます。

○今井座長 ありがとうございます。

そのほかについて、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

そうしましたら、最後に評価書に記載する項目と必要な資料についてということで、事務局から説明をお願いいたします。

○永田評価専門官 では、8ページを御覧ください。こちらは評価書の項目とどういう資料が要るのかというところを星取り表で書いてあるものでございます。左の評価書の項目というところで、どういう項目の記載が必要かというところでございます。右側が資料の提出というところで、こちらは評価書の項目のところに脚注が書いてありますが、この脚注で見るといろいろな試験が必要そうに見えるのですが、実際は通常の一般的な酵素の場合は、体内動態や残留試験といったものが不要になると考えられます。資料の提出についてもそれと合うように記載されております。

例えば体内動態、こちらの脚注についてはもうちょっとベン図的に整理が必要かというところもあるのですが、下の脚注の中に①、②、③というところがございまして、①がGMの場合、②が食経験が豊かな生物からのもの、③が原体について評価済みのものというところで、これのいずれかに該当してましたら、残留試験とか体内動態というのは要らないのではないですか。かつ食経験が豊かだったり、GMでかつ評価済みといった場合は、もう少し追加で試験を減らす。既に評価結果を持っていたり、食経験が豊かであったものについて、例えば遺伝毒性などが本当に必要なかというところで、不要でしょうと考えるのでしたらというところで、dとなっているところです。

4の急性毒性試験についてというところなのですが、こちらはこれまでの項目で出てきていなかったのですが、原則、こういうものは不要でしょうというところなのですが、こ

れまで結構出てきております。というのも、亜急性毒性試験の前段階の試験というところで行われていまして、そのような形で用量設定等のために実施されている場合は、参考資料として記載しましょうかというようにまとめているところでございます。

というところで、こちらは脚注の特に c、d はもう少し整理が必要かとは思いますが、ご説明したい内容は以上でございます。

下に、21行目から簡単にメモを書いております。こういったようなもの、例えば鶏卵由来のリゾチームとか、ダチョウの卵由来のリゾチームといったものは、ほとんどの資料が不要となる例かと思われるものであったり、メモ2では、どのようなものが食経験があってというものを簡単にメモ書きしているものです。例えば、こういうものがあるかどうかはあれですけれども、長い食経験があるような発酵製品から精製されたような酵素といったものなどでございます。一方で、あまり食経験がない食品もあると思われるので、そのようなものは適切な評価が必要になってくる場合もあるのではないかとこのところで、メモ書きしているところでございます。

メモについては、最終的に削除する予定です。以上でございます。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいま、評価書に記載する項目と必要な資料ということで一覧表におまとめいただいた内容について御説明をいただきました。この点について、特によろしいでしょうか。

ありがとうございます。

私から1つなのはすけれども、最終的にメモということで網かけになっているもので削除される部分なのですが、説明を受けて分かりづらくなっていたのは、例えばメモ1のところ鶏卵由来のリゾチームが確認されている。一方で、大根や発酵食品という食経験という言葉も交えて御説明をいただいたところなのですけれども、ここを振り返ると、7ページ目に戻っていただいて、網かけなのですけれども、3行目辺りに「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」、今の「大根ですとか酵母とか」ということになると思います。その辺りの前提に立つと、言葉として分かりづらいのが、3ページ目にお戻りいただいて、16行目辺りですか。GMに関する内容について言及されている後で「一方、有効成分が天然の生物に由来する場合は、食経験・使用経験が豊富等である場合を除き、留意が必要」と。この食経験というのは一貫して、この酵素を抽出するもとの食材という理解でよろしいのでしょうか。あるいはこの酵素を有効成分とする飼料添加物を指すわけではなくて、そのもとになる食材ということですね。

○永田評価専門官 食材となる生物ですね。食品、食材ですね。

○今井座長 混乱しているのは、5ページを見ていただくと、11行目、過去に食品添加物または飼料添加物としての使用または評価の実績がない酵素については、遺伝毒性試験により安全性を確認すると。ここについても、例えば、その食材そのものが十分な食経験があれば、これも例外になるということになりますでしょうか。

○永田評価専門官 そのとおりでございます。もとの生物で、例えば卵という形で使用経

験があるならば、というところで、その辺がうまく反映できていないかというところなので、整理させていただければと思います。座長がおっしゃったとおり、もとの生物、例えば卵、鶏自体に使用経験があるならば、それについては殊さら不要でしょうということが分かるような記載にしたいというところでございます。今はそのようになっていないところがあるかもしれません。

○今井座長 ありがとうございます。

私の質問が分かりづらい質問になってしまったのですけれども、3ページの16行目辺りに戻ると「有効成分が天然の生物に由来する場合は」などと何となく全体をイメージしづらいというか、最後の一覧表の脚注になったところで大根が出てきたり、酵母が出てきたときに、そうなのかなというイメージができたような背景で質問したような気がしますので、その辺り、分かりやすくできるのであれば、よろしく願いいたします。

○永田評価専門官 承知しました。

○今井座長 ほかの先生方から御質問、御指摘などはございますか。よろしいでしょうか。お願いいたします。

○荒川専門委員 この8ページのメモ3のところですか。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ですか。こういう例えば真菌、座長が言われたように酵母というものも様々な種類があると思うのです。パン酵母みたいなもので十分に食経験があるものは、当然評価をあまり詳しくやる価値はないのかなと思うのですけれども、例えば環境中から取ってきた真菌をひとまとめにしてしまっって「酵母」と書いて、そこから抽出したものをこういう餌に混ぜるようなことをした場合、中には毒性のあるものも含んでいる可能性もある。この申請の段階で、例えば「酵母」と書いた場合は、どのような特徴のある酵母なのかとか、その辺の詳しいチェックは最初の段階でされるという理解でよろしいのですね。

○今井座長 事務局から御回答をお願いいたします。

○永田評価専門官 事務局でもその資料がそろっているかどうかというのは確認しますが、それを踏まえて調査会での審議でここは懸念があるのではないかとこのところがあれば、追加して資料の提出を求めるとい形になろうかと思えます。荒川先生がおっしゃったような懸念を踏まえて、酵素というとそのままでともいうところもあるかもしれないのですが、酵母のようなところは、先生の御指摘のところも考慮して、慎重な考え方の整理にさせていただいているところでございます。

○今井座長 よろしいでしょうか。

そうしましたら、本件、資料4の酵素を有効成分とする飼料添加物の評価の考え方並びにその基になっております、今回の評価書案であります *Trichoderma reesei* JPTR003株が産生するムラミダーゼを原体とする飼料添加物に関しましては継続して審議ということになります。特にないようでしたら、まとめさせていただきます。

資料3の飼料添加物 (*Trichoderma reesei* JPTR003株が産生するムラミダーゼを原体と

する飼料添加物)については、原体の有効成分に関する安全性以外の部分は一通り確認できたということで、原体の有効成分に関する安全性を明確にした上で、必要な情報はGM専門調査会での評価結果を踏まえて、改めて本専門調査会で審議するということとなります。そのように御了解いただければと思います。

また、事務局から聞いておりますのは、GM調査会における評価を待てない場合、具体的に申し上げますと、申請者からの申出で評価を急いでほしいというような内容になりました場合は、本製剤を用いた慢性毒性試験をはじめとするフルセットのデータをリスク評価機関へ要求し、その試験データを、提出結果を踏まえて改めて本専門調査会で審議するということとなりますが、基本的にはGM調査会での審議を待って、この調査会でそれを踏襲するといえますか、それを受けての評価を行うという流れになります。

特にこの点について御指摘などがなければ、事務局ではそのような対応を引き続きよろしく願いいたします。

次に、酵素を有効成分とする飼料添加物の評価の考え方についてですけれども、おおむね今の御説明でまとまったかと考えられますが、ムラミダーゼの考え方も含まれていますので、ムラミダーゼの最終的な取りまとめを含めて、本調査会での決定とするという方向で検討されています。その点についても御了解いただけるでしょうか。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

そのほか、全体的なことにつきまして、特にただいまの議題2に関してコメントなどがもしありましたら、事務局に御連絡いただけるようによろしく願いいたします。

それでは、引き続き、議事3のその他に入らせていただきます。その他、事務局からありますでしょうか。

○青山課長補佐　　ございません。次回の調査会は、調整でき次第、改めて御連絡さしあげますので、どうぞよろしく願いいたします。

○今井座長　　そうしましたら、本日の議事はこれをもって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)