

## フルジオキサニルの食品健康影響評価に関する審議結果（案）

## についての御意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成 21 年 4 月 9 日～平成 21 年 5 月 8 日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 3 通（1 通に複数意見の記載の場合あり）
4. コメントの概要及びそれに対する添加物専門調査会及び農薬専門調査会の回答

|     | 御意見・情報の概要                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 専門調査会の回答                                                                                 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-1 | <p>1. 動物体内運命試験（3）のヤギに関する記載方法について</p> <p>「組織内残留放射能濃度は、肝臓（5.37～6.18 µg/g）及び腎臓（2.89～2.92 µg/g）で最大であり、血中濃度は 0.47～0.49 µg/g であった。」と記載されていますが、これらの数値は 2 動物（no.80 と no.78）の試料の分析結果ですので、「～」ではなく、数値と数値の間に「,」（コンマ）で区切る方がわかりやすいのではありませんか。</p> <p>また、「乳汁中の残留放射能濃度は、投与 4 日目に最大（1.64～2.92 µg/g）に達した。」と記載されましたが、「Resides in the milk rose steadily during the four days, with maximum levels of 1.6 and 2.9 mg/kg on day 4.」とニュアンスが異なるように思えます。</p> | ご指摘の点を踏まえ、評価書を修正いたします。                                                                   |
| 1-2 | <p>1. 動物体内運命試験に記載されなかったトリ（Laying hens）について</p> <p>卵（egg white と egg yolk）の残留が検討され、肝臓や腎臓とは異なる代謝物が見出されていますので、記載される方が良いと思います。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | ご指摘の Laying hens を用いた試験について、評価書に追記いたします。                                                 |
| 1-3 | <p>推定される代謝過程を記載した方が分かりやすいと思います。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 農薬評価書においては、主要代謝経路を記載しておりますが、代謝経路図については、一部非公開情報が含まれる場合もあるため、すべての農薬について、代謝経路図の記載は省略しております。 |
| 1-4 | <p>参照として 2 と 15 の文献が示され、それらは「一部公表予定」あるいは「未公表」とされており、直ちに参照することができません。一般の国民も資料を容易に入手できる JMPR 評価書にも代謝が記載されていますので、JMPR 評価書も「参照」に加えていただきたいと思います。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                     | ご指摘のとおり、参照に追記いたします。                                                                      |
| 1-5 | <p>ADI の国際比較について</p> <p>2007 年に efsa は 2 年間のラットの試験で、0.37 mg/kgbw/day と評価したと思います。EU の科学</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 評価書中の表 23 においては、今回用いた各評価機関の評価書における各毒性試験の評価の比較を記載しております。EU 評価書は今回の評価に                     |

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     | <p>的根拠であります efsa は、記載しないのでしょうか。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <p>用いていませんが、今回用いた各評価資料等で EU の評価内容を十分にカバーできているものと考えています。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 1-6 | <p>別紙 5 に記載されている推定摂取量の残留基準値案には、代謝物は含まれないのでしょうか。（例えば、家禽の卵類の 0.05 mg/kg について）</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <p>暴露評価対象物質をフルジオキシニル（親化合物のみ）と設定しているため、代謝物等は含まれておりません。</p> <p>なお、農薬専門調査会では、代謝物等について、植物体内運命試験における残留量（総残留量の 10% 以下であるか）、毒性試験の結果による親化合物との比較などを考慮し、暴露評価対象物質を定めています。</p> <p>フルジオキシニルについては、様々な代謝物が認められているものの、その残留量は 10% 以下であり、また、急性毒性試験で特別強い毒性は認められていないことなどから、暴露評価対象物質とするべき代謝物は認められないと判断しました。</p>                                                                                                                                                   |
| 2   | <p>耐性菌が選択されるリスクとして残留物の摂取による人体内で起こる選択を検討されています。これは国際的には微生物学的 ADI として検討されている事項です。以前のオキシリニック酸の評価がそうでしたが、食品安全委員会は微生物学的 ADI の評価方法について、国際的手法と異なった理解をしているように見受けられます。VICH ガイドラインの 1.2 BACKGROUND および 2.1 を熟読した上で、微生物学的 ADI の評価方法についてお考えを明示してください。その上で、国際的ガイドラインに従うというのであれば、今回の評価の修正のみならず、過去の評価のやり直しについても検討すべきでしょう。</p> <p>今回の微生物学的 ADI の結論については影響なしで妥当と考えますが、15.(1) の耐性菌の選択において比較する対象は TMDI ではなく ADI ではないのでしょうか。残留基準が設定されていない段階でこの値を用いることの妥当性について、食品安全委員会が評価、決定を行う内容を含めて明らかにしてください。</p> <p>耐性菌のリスクは微生物学的 ADI とは別に、農薬として使用されたときに選択され、食品をかいて人に摂取され、与えるリスクです。この評価においてこのリスクを無視した理由、このリスクについての食品安全委員会としてのお考えをお聞かせください。管理機関にお伝えするという回答かもしれませんが、それならば自ら評価を行うべき案件として提案させていただきます。</p> | <p>御指摘のガイドラインについては、食品に残留する動物用抗生物質によるヒト腸内細菌叢への影響の評価を対象としたものであり、今般の農薬及び食品添加物としてのフルジオキシニル（抗真菌剤）の評価についてはその対象外と考えます。</p> <p>添加物の評価においては従前より一日摂取量の推計を行っております。今般の審議結果（案）においても TMDI が試算され、その値を基に検討が行われたものですが、ご指摘を踏まえ比較対象を TMDI から ADI に修正いたします。</p> <p>耐性菌の評価については、農薬の場合は、農産物に散布した結果、耐性菌ができて、この耐性菌を人が摂取する可能性は極めて低いと考えられるため、耐性菌の評価は行っておりません。また、人が食品を介してフルジオキシニルを摂取したとしても、摂取量は ADI 未満であるため、このような低用量で腸内細菌叢に影響を与えたり、体内で耐性菌が選択されたりする可能性は極めて低いと考えられます。</p> |
| 3-1 | <p>指定申請者に耐性菌の選択と腸内細菌への影響に対する追加データを求め、十分な考察を行った上で、最終評価とすべきです。</p> <p>食品に抗菌性物質を利用する場合には、通常実</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <p>本剤は抗生物質ではなく抗真菌剤ですが、細菌への作用についても薬剤耐性の専門家のご参加を得て十分に審議を尽くしたものと考えています。各種動物を用いた本剤の高用量の投与による反復</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     | <p>施される一般的な毒性の評価に加え、耐性菌問題と腸内細菌に対する影響を重視する必要があります。JECFA（FAO/WHO 合同専門家会議）や貴委員会動物用医薬品専門調査会でも、動物用医薬品としての抗菌性物質についてはこの 2 点の評価しており、薬剤によっては毒性学的 ADI よりも微生物学的 ADI（腸内細菌に対する影響）の方が小さい場合があります。評価書案でも耐性菌問題や腸内細菌に対する影響について考察してはいるものの、他の目的で実施された試験データや、フルジオキシニルのリード化合物であるピロールニリンに関するデータからの類推等に拠っており、フルジオキシニル自体のデータは極めて少ないと考えます。動物用医薬品の場合と同様に、例えば腸内細菌に対する影響が評価できる資料も申請者に要求すべきです。</p>        | <p>投与毒性試験において腸内細菌叢に影響を与えたことを示唆する消化管粘膜上皮細胞の炎症等の症状は認められなかったこと、認められた体重増加抑制及び下痢の症状が、本剤の腸内細菌叢への影響によるものであったと仮定しても、その投与量はおよそ 100 mg/kg 体重/日を超える高用量であること等から耐性菌が選択され、保健衛生上の危害を生じるおそれはないものと考えられるとしています。</p>                                                                                                                             |
| 3-2 | <p>抗菌性物質を食品添加物として指定申請する際に必要な試験法ガイドラインを整備し、リスク評価の原則や方法を検討すべきです。</p> <p>これまでに食品添加物としてナタマイシンやナイシンなどの抗菌性物質が指定されていますが、これは比較的最近のことです。したがって、抗菌性物質を食品添加物として指定申請する場合に必要な資料は規定されておらず、試験法ガイドラインも整備されていません。貴委員会は必要な資料を規定し、試験法ガイドラインを整備するとともに、食品添加物としての抗菌性物質の評価の原則や方法を示すべきであると考えます。</p> <p>現在、貴委員会添加物専門調査会では「添加物の安全性評価指針」を検討中ですが、こうした問題に関する原則や方法を十分に議論した上で、同指針に盛り込むことを検討すべきであると考えます。</p> | <p>添加物の評価では、抗菌性物質は常に評価の対象となるものではなく、現在添加物専門調査会において審議されている「添加物の安全性評価指針」においては抗菌性のある物質に特化した評価原則、評価に必要な資料、試験法ガイドラインの整備等を行う予定はございません。また、これまでの評価事例をみてもナイシンのように特殊な抗菌性物質もあり、当面はケース・バイ・ケースで対応せざるを得ないと考えます。</p>                                                                                                                          |
| 3-3 | <p>代謝物・分解物の毒性評価のあり方を示すべきです。</p> <p>残留農薬のリスク評価においては植物体内での代謝物や使用条件下での分解物の毒性評価も必要です。評価書案では、代謝物・分解物については急性毒性試験と遺伝毒性試験のみが評価されていますが、それで十分とは考えられません。</p> <p>現行の農薬登録制度および食品添加物指定制度において、代謝物・分解物についてはどのような判断に基づきデータを申請者に求めているのか説明を求めます。</p> <p>現在検討中の「添加物の安全性評価指針」では、添加物の分解物、混在する不純物及びヒトで特徴的に生じる代謝物についても、評価の必要性の有無について検討を行う。添加物の安定性、</p>                                              | <p>農薬専門調査会では、代謝物等について、植物体内運命試験における残留量（総残留量の 10% 以下であるか）、毒性試験の結果による親化合物との比較などを考慮し、暴露評価対象物質を定めています。</p> <p>フルジオキシニルについては、様々な代謝物が認められているものの、その残留量は 10% 以下であり、また、急性毒性試験で特別強い毒性は認められていないことなどから、暴露評価対象物質とするべき代謝物は認められないと判断しました。</p> <p>「添加物の安全性評価指針」は現在添加物専門調査会において審議中であり、完成したものではありませんが、代謝物・分解物の取扱についても検討を行ってきているところです。今後とも指針の</p> |

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                       |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     | <p>食品中における安定性についても、確認し、安定でない場合には、主な分解物の種類及び生成程度について検討する。</p> <p>との「評価の基本的考え方」の案が示されていますが、今回のケースはこの指針案に照らして十分な検討が行われたのでしょうか。</p> <p>また、今後の同指針の検討に当たっては、どのような場合にどのようなデータを申請者に求めるのか等をより具体的に検討し、実効性のあるものにすべきであると考えます。</p>                                                                                        | <p>早期完成を目指し鋭意審議を尽くしていきます。</p>                                                                                                                         |
| 3-4 | <p>一日摂取量の推計に当たっては最新の調査結果を使用し、各作物の摂取量を記載すべきです。</p> <p>理論的最大一日摂取量（1,424 µg/日）は評価書案の別紙 5 に基づいて推計されていますが、計算に用いた各作物の摂取量（平成 10～12 年の国民栄養調査）の値も別紙 5 に併記しておくことが望ましいと考えます。</p> <p>また、推計値を大きく変えることにはならないと思いますが、なぜ最新のデータではなく、平成 10～12 年の調査の値で試算を行っているのでしょうか。評価の原則として、食品等の摂取量の調査結果については、できる限り最新の結果を推計に用いるべきであると考えます。</p> | <p>ご指摘を踏まえ、各作物の摂取量を評価書別紙 5 に追記します。</p> <p>また、評価書における推定摂取量の試算にあたっては、今後残留基準値の設定を行う薬事・食品衛生審議会において使用されている農産物等の摂取量のデータに合わせて、平成 10～12 年国民栄養調査結果を用いています。</p> |