

# 食品安全委員会第 475 回会合議事録

1. 日時 平成 25 年 5 月 27 日（月） 14：00～15：13

2. 場所 大会議室

## 3. 議事

(1) 添加物専門調査会における審議結果について

- ・「アドバンテーム」に関する審議結果の報告と意見・情報の募集について
- ・「ポリビニルピロリドン」に関する審議結果の報告と意見・情報の募集について

(2) 肥料・飼料等専門調査会における審議結果について

- ・「フラボフォスフォリポール」に関する審議結果の報告と意見・情報の募集について
- ・「アブラマイシン」に関する審議結果の報告と意見・情報の募集について

(3) 食品安全基本法第 24 条の規定に基づく委員会の意見について

- ・添加物「イソプロパノール」に係る食品健康影響評価について
- ・動物用医薬品「ジョサマイシン」に係る食品健康影響評価について

(4) その他

## 4. 出席者

(委員)

熊谷委員長、佐藤委員、山添委員、三森委員、石井委員、上安平委員、村田委員

(事務局)

姫田事務局長、井原総務課長、山本評価第二課長、池田評価情報分析官、  
植木情報・勧告広報課長、磯部評価第一課長、篠原リスクコミュニケーション官、  
前田評価調整官

## 5. 配付資料

資料 1－1 添加物専門調査会における審議結果について<アドバンテーム>

資料 1－2 添加物専門調査会における審議結果について<ポリビニルピロリドン>

資料 2－1 肥料・飼料等専門調査会における審議結果について<フラボフォスフォリポール>

資料 2－2 肥料・飼料等専門調査会における審議結果について<アブラマイシン>

資料 3－1 添加物に係る食品健康影響評価に関する審議結果について<イソプロパノール>

資料 3－2 動物用医薬品に係る食品健康影響評価に関する審議結果について<ジョサマイシン>

>

資料4 フランス産の牛肉の混載事例について

## 6. 議事内容

○熊谷委員長 ただ今から「第475回食品安全委員会会合」を開催します。

きょうは7名の委員が出席です。

それでは、お手元にあります「食品安全委員会議事次第」に従いまして、本日の議事を進めたいと思います。

まず、資料の確認を事務局からお願いします。

○井原総務課長 それでは資料の確認をいたします。本日の資料、7点ございます。

資料1-1及び資料1-2が「添加物専門調査会における審議結果について」。

資料2-1及び資料2-2が「肥料・飼料等専門調査会における審議結果について」。

資料3-1が「添加物に係る食品健康影響評価に関する審議結果について」、資料3-2が「動物用医薬品に係る食品健康影響評価に関する審議結果について」。

資料4が厚生労働省のプレス発表資料でございますけれども、「フランス産の牛肉の混載事例について」。

以上でございます。不足等ございませんでしょうか。

○熊谷委員長 続きまして、議事に入る前に、「食品安全委員会における調査審議方法等について」に基づく事務局における確認の結果を報告してください。

○井原総務課長 事務局におきまして、平成24年7月2日の委員会資料1の確認書を確認いたしましたところ、本日の議事につきまして、同委員会決定に規定する事項に該当する委員の方はいらっしゃいませんでした。

以上でございます。

○熊谷委員長 確認書の記載事項に変更はなく、ただ今の事務局からの報告のとおりでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

### (1) 添加物専門調査会における審議結果について

○熊谷委員長 それでは、議事に入ります。

「添加物専門調査会における審議結果について」です。

本件につきましては、専門調査会から意見・情報の募集のための評価書案が提出されております。

まず、担当の山添委員から説明をお願いします。

○山添委員 それでは、アドバンテームにつきまして、資料1-1の5ページをおあけください。

添加物「アドバンテーム」について、各種試験成績を用いて食品健康影響評価を行いました。

アドバンテームの体内動態、一般薬理等からは、安全性に懸念を生じさせるようなものはないと判断されております。

また、アドバンテームと、その分解物について遺伝毒性も検討されましたが、懸念はないと判断されております。

さらに、急性毒性、反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性及びアレルギー性の試験成績を検討した結果、ウサギを用いた出生前発生毒性試験においてアドバンテーム 1,000 mg/kg 体重/日投与群で母動物に認められた消化器障害及びそれに伴う一般状態の悪化を投与に起因する変化と考え、その下の用量である 500 mg/kg 体重/日をアドバンテームの毒性に係る最小の NOAEL と考えました。また、発がん性は認められないと判断されております。

この NOAEL と我が国において使用が認められた場合の添加物「アドバンテーム」の推定量 3.57 mg/人/日——これ、体重 1 kg 当たり直しますと 0.0714 mg となります——を勧案すると、添加物「アドバンテーム」の ADI を特定することが必要と判断をいたしました。NOAEL 500 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除した 5.0 mg/kg 体重/日を添加物「アドバンテーム」の ADI といたしました。

詳細につきましては事務局の方からお願いいたします。

○池田評価情報分析官 それでは、アドバンテームにつきまして、今の資料1-1に基づきまして補足の説明をさせていただきます。

まず、6ページの方に評価対象食品の概要がございます。本品目は甘味料でございます、英名、それから構造式、分子量、性状等につきましては6ページから8ページに示されたとおりでございます。

8ページから評価要請の経緯、添加物指定の概要の方がございますけれども、厚生労働省からは、本品目については使用基準は設けないということで要請がされております。

それから、9ページにまいりまして、II. といたしまして安全性に係る知見の概要がございます。まず1. といたしまして体内動態が取りまとめられております。申請企業が実施しましたアドバンテームの吸収、分布、代謝、排泄の成績がこちらにまとめられておりまして、先ほど御説明がございましたように、安全性に懸念を生じさせるものはございませんでした。

それから、同じ項目の16ページの方をごらんいただけますでしょうか。16ページの中ほどにございますけれども、その他といたしまして記載がございますが、アドバンテームはL-フェニルアラニン化合物でございます。摂取によってフェニルアラニンの摂取量が増加することによるリスクは無視できると考えられております。

それから、その下、2. といたしまして毒性がございます。

1番目、遺伝毒性でございますけれども、16ページのこちらから18ページにかけて取りま

とめがございますけれども、まとめが 18 ページの方にございまして、アドバンテーム並びにその分解物に関しては、生体にとって特段問題となる遺伝毒性は認められないと判断されております。

その下、(2) といたしまして急性毒性、それから次のページに反復投与毒性、それから 21 ページに発がん性で、22 ページ、生殖発生毒性とまとめられております。

19 ページ、20 ページのイヌの 13 週試験でございますけれども、最高用量の 5 万 ppm 投与群で体重増加抑制が認められておまして、NOAEL をその下の 1 万 5,000 ppm としております。

21 ページのラット *in utero* 曝露/52 週間反復投与試験でございますけれども、こちらも最高用量の 5 万 ppm 投与群で体重増加抑制などが認められておまして、NOAEL がその下の 1 万 ppm となっております。先ほど山添委員の方から御説明をいただきましたように、発がん性は認められないものと考えられております。

それから、23 ページにまいりまして、ウサギの出生前発生毒性試験がございますけれども、母動物の 1,000 mg/kg 体重/日投与群で一般状態の悪化が認められておまして、NOAEL が 500 mg/kg 体重/日と考えられております。こちらが先ほど山添委員から御説明のありました最小の NOAEL ということになってございます。

それから、24 ページにまいりまして、(6) アレルゲン性、それから、その次の (7) 一般薬理、また、おめくりいただきまして (8) といたしましてヒトにおける知見がございますけれども、特に安全性に懸念を生じさせるものはなかったということでございます。

それから、Ⅲ. といたしまして一日摂取量の推計がまとめられております。26 ページの方の 5 行目あたりにございますけれども、国内における砂糖などが全てアドバンテームに置きかわったと仮定した場合の一日摂取量は 3.57 mg/人/日ということで、体重換算にいたしますと 0.0714 mg/kg 体重/日というふうに推計されております。

その下のフェニルアラニン摂取量に関する考察でございますけれども、先ほど体内動態の方でも本品目の摂取によりましてフェニルアラニン摂取量が増加することによるリスクというのは無視できると考えられるという御説明をいたしましたけれども、仮にアドバンテーム全量がフェニルアラニンに変換されると考えた場合も、量的に非常にわずかであるということで、影響はほとんどないというふうに考察をされております。

それから、国際機関等における評価がその下でございます。V. でございますけれども、本品目につきましては、JECFA では未評価ということでございますが、オーストラリアで評価が終わっておりまして、本評価書案と同様にウサギの生殖発生毒性試験をもとに ADI を設定しているということでございます。

27 ページの方に食品健康影響評価がございます。こちらにつきましては、先ほど山添委員から御説明いただいたとおりでございます。

本品につきましては、明日から 6 月 26 日までの 30 日間、意見・情報の募集を行いたいと考えております。

以上でございます。

○熊谷委員長 それでは、続いて資料1-2も添加物ですので、山添委員からまず説明をお願いします。

○山添委員 それでは、引き続きポリビニルピロリドンについて御説明いたします。

資料1-2の6ページをおあげください。

添加物「ポリビニルピロリドン」について、各種試験成績を用いて食品健康影響評価を行いました。

この添加物には、主成分としてポリビニルピロリドンが含まれておりますが、それ以外にモノマーであるNVP、それから副生成物のヒドラジンがわずかではありますが含まれております。これらについて個々に検討を行いました。

まず、主成分であるポリビニルピロリドン（PVP）について説明をいたします。

PVPの体内動態に係る知見を検討した結果、PVPを経口的に摂取した場合、消化管からはほとんど吸収されないで、そのまま糞便中に排泄されると考えられました。

入手したヒトにおける知見からは、PVPを含む医薬品等の経口摂取によるアレルギー発症事例がまれではあるが認められることから、PVPのアレルギー誘発性を否定することはできず、また、認められた症例報告にはいずれも用量に関する記載がないということ、それから、アレルギー誘発性を示す用量を特定することは、これらのことから困難であるというふうに判断されました。また、PVPが感作性物質ではないという知見が認められましたが、一部の症例報告においてはPVPに特異的なIgE抗体の産生が確認されており、メカニズムは不明ながら、特定のヒトに対しては感作性物質となり得るものと考えました。しかしながら、体内動態に係る知見において、経口摂取されたPVPがほとんど吸収されないと考えられたこと、経口摂取による感作の成立を示唆する知見が認められないことから、PVPの経口摂取によるアレルギーの多くは、局所投与等で摂取されたポピドンヨード等による感作の獲得によるものと考えられました。また、PVPの経口摂取のみによる感作が成立する可能性は極めて低いと考えました。

また、PVPの毒性にかかわる知見を検討した結果、遺伝毒性、急性毒性、反復投与毒性、発がん性及び生殖発生毒性の懸念はないというふうに判断をいたしました。

次に、マイナー成分でありますNVPであります。これはPVPのモノマーに相当します。

NVPの安全性に係る知見、NVPは0.001%以下という規格基準案、添加物の推定摂取量が480mg/人/日であることを検討した結果、NVPには遺伝毒性、急性毒性及び反復投与毒性の懸念はないと判断いたしました。

NVPの発がん性については、経口投与による試験が行われておらず、吸入暴露試験から上気道と肝臓に発がん性が認められたとの知見がありましたが、遺伝毒性が認められないことから、遺伝毒性メカニズムに基づくものではないというふうに考えました。経口投与の場合でも同様に発がん性を示す可能性は否定はできないと考えられましたが、発がん用量を特定することは困難であることから、本添加物に含まれるNVPの摂取量を考慮した発がん性を評価することは困難であるというふうに判断をいたしました。

次に、ヒドラジンであります。ヒドラジンは、触媒として使われるアンモニアから副生するものでありますが、ヒドラジンの安全性に係る知見を検討した結果、ヒドラジンには発がん性及び遺伝毒性が認められることから、その発がん機序への遺伝毒性メカニズムの関与の可能性というものを否定できないというふうに考えました。NOAEL を評価することは、したがってできないというふうに判断しております。

米国及び欧州におけるヒドラジンの発がんリスクの定量評価結果及びヒドラジンの含有量に基づき推定摂取量を摂取した場合の発がんリスクの値は約 110 万分の 1 となり、一般に遺伝毒性発がん物質の無視し得るレベルとされる 100 万分の 1 のレベルを下回っており、そのリスクは極めて低いと考えられることから、本添加物に含まれるヒドラジンの摂取については、安全性に懸念がないというふうに判断をいたしました。

以上より、添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えられ、添加物「ポリビニルピロリドン」の ADI を特定する必要はないと判断いたしました。ただし、まれではありますが、ポピドンヨード等の局所投与等により PVP に対する感作が成立することがあり、その感作を受けたヒトにおいては、アナフィラキシー症状の発生の危険性を否定できず、また、現在の知見ではその閾値を特定することが困難であるため、本添加物の使用に当たっては、リスク機関において適切な管理措置を行い、アレルギーの発生の予防に努める必要があるというふうに考えます。また、ヒドラジンについて、リスク管理機関としては、引き続き、技術的に可能なレベルで低減化を図るように留意すべきと考えます。

詳細については事務局の方からお願いいたします。

○池田評価情報分析官 それでは、補足の御説明をさせていただきます。

まず、今の資料の要約の次に評価対象食品の概要がございます。8 ページでございます。本品目は、カプセル、それから錠剤食品の製造用途に用いられるものでございまして、1-ビニル-2-ピロリドンのポリマーとなっております。英名、構造式、分子量、性状等につきましては、8、9 ページに書かれております。

9 ページの方に評価要請の経緯がございますけれども、本品目は、いわゆる国際汎用添加物として厚生労働省から評価依頼を受けているものでございます。

それから、7 番の添加物指定の概要でございますけれども、厚生労働省からは、本品目の使用基準をカプセル、錠剤食品の製造用途に限るとするということを聞いております。

それから、10 ページにまいりまして、安全性に係る知見の概要でございます。1. といたしまして体内動態でございます。先ほど山添委員から御説明があったとおりでございますけれども、ウサギ小腸、それからラット、ヒト等による試験から、消化管からはほとんど吸収されずに、そのまま糞便中に排泄されるというふうに考えられております。

それから、13 ページにまいりまして、毒性に関する知見がございます。本品、ポリビニルピロリドン、次から PVP とおっしゃっていただきますけれども、この規格基準案におきましては、残存モノマーの NVP とヒドラジンの濃度が規定されておりますけれども、これらにつきましても試験成績が

整理をされております。

最初に PVP についての毒性試験成績がまとめられておりますが、①といたしまして、最初、遺伝毒性でございますけれども、14 ページの上にまとめがございますように、遺伝毒性については認められていないということでございます。

それから、その次に②といたしまして急性毒性、③といたしまして反復投与毒性で、16 ページに④の発がん性、それから 17 ページに⑤といたしまして生殖発生毒性、それから 18 ページに一般薬理の試験成績がまとめられております。反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性では、いずれも原著論文による確認ができず、詳細が不明でございますが、JECFA の評価などで引用しておりますいずれの試験成績でも安全性に懸念をもたらす記載は認められていないということで、PVP にこれらの毒性の懸念はないと判断されております。

それから、18 ページから 21 ページにはアレルギー性、ヒトにおける知見がまとめられております。PVP を含む医薬品を経口摂取した場合にアナフィラキシーを発症した症例というのが、19 ページの方の表の 2 にまとめられております。それから、表 3 の方には、こちらは経口ではなく局所投与ということで、ポピドンヨードなどを局所投与してアナフィラキシーを発症した症例がまとめられております。

結論につきましては、21 ページの上段にございますけれども、先ほど山添委員から詳細に御説明があったとおりでございます。

それから、21 ページからは残存モノマーの NVP についての毒性知見がまとめられております。遺伝毒性に関しましては、生体に特段問題となるものはないという判断になっております。

それから、22 ページから急性毒性、反復投与毒性、それから 24 ページにかけて発がん性、生殖発生毒性の試験成績がまとめられておりますけれども、22 ページの方のラットの 3 か月投与試験では、飲水試験の方では毒性が認められなかったということでございまして、最高用量の 7.5 mg/kg 体重/日を NOAEL としております。

一方、中段ごろから書いておりますが、強制経口投与試験でございますが、最低用量の 40 mg/kg 体重/日で肝ホモジネートの  $\gamma$ GTP 増加、肝重量の増加が認められておりまして、この用量は LOAEL ということになっております。

それから、23 ページでございますけれども、発がん性に関しましては経口投与試験成績がございませんでした。こちらには吸入試験について記載されておりますけれども、こちらでは呼吸器及び肝臓への発がん性が認められております。ただし、先ほど山添委員から御説明がございましたように、遺伝毒性メカニズムに基づくものではないというふうに考えられております。

それから、24 ページにまいりまして、ヒドラジンの毒性についてのまとめが (3) として記載されております。

遺伝毒性に関しましては 25 ページの中段にございますけれども、遺伝毒性は結論として否定ができないという判断になっております。

その下から急性毒性、31 ページまでにかけて反復投与毒性/発がん性、それから発がん性メカニズムの検討、生殖発生毒性、ヒトにおける知見がまとめられておりますが、まず 25 ページ

の方の反復投与の方でございますけれども、硫酸ヒドラジンをマウスに強制経口投与する試験では、肝臓癌の発生が 26 ページの表 4 のとおり認められております。EPA や EFSA でも本試験成績を引用しまして、ヒドラジンの発がん性について評価を行っております。

27 ページから発がん性メカニズムについて検討が行われておりまして、まとめが 28 ページの下からございます。ヒドラジンの肝発がん性の機序に遺伝毒性メカニズムが関与している可能性が高いという判断でございますが、その詳細については特定ができないということになっております。

31 ページでございますが、ヒドラジンの毒性のまとめが記載をされております。こちらにつきましては、先ほど山添委員の方から御説明のあったとおりでございますが、NOAEL を評価することはできないという判断がされております。

それから、一日摂取量の推定がその下のⅢ.の方にまとめられてございます。31 ページ、32 ページにかけましてまとめがございまして、1日に3種類の錠剤やカプセル剤を朝夕2回摂取するヒトを想定いたしまして、一日摂取量は 480 mg/人/日、体重換算いたしますと 9.6 mg/kg 体重/日というふうを考えられます。

国際機関における評価が 32 ページからございます。JECFA におきましては、PVP の ADI を 0～50 mg/kg 体重/日としております。FDA では、33 ページでございますけれども、ワイン、酢、ビール等に PVP が使用できるというふうにされております。それから、EPA では、先ほど御説明いたしました硫酸ヒドラジンを用いた発がん性試験成績をもとにしまして、ヒドラジンの発がんユニットリスクの計算をしております。EFSA では、PVP ではないのですけれども、ヒドラジンを PVP と同程度含む添加物について評価を行っております。EPA と同様に硫酸ヒドラジンの発がん性試験成績をもとにヒドラジンの BMDL<sub>10</sub>を計算いたしまして摂取量との比較をした上で、健康への懸念が低いというふうに行っているところでございます。

最後に食品健康影響評価でございますが、35 ページでございます。結論につきましては、先ほど山添委員から御説明をいただいたとおりでございますので省略させていただきます。

本件につきましても、明日から 6 月 26 日までの 30 日間、意見・情報の募集を行いたいと考えております。

以上でございます。

○熊谷委員長 ただ今の資料 1-1、1-2 の説明の内容、あるいは記載事項につきまして、御意見・御質問がありましたらお願いします。

○佐藤委員 資料 1-1 のアドバンテームに関するコメントです。

ADI の導き方や何かは適切になされているかと思うのですけれども、ちょっと文言の点で変えた方がいいんじゃないかと思われるので、それを御指摘申し上げたいと思います。

16 ページの(5)その他のところなのですけれども、4 行目から 5 行目にかけて、「アドバンテーム摂取によってフェニルアラニン摂取量が増加するリスクは無視できるとされている」という表現があるのですけれども、これは、フェニルアラニンの摂取量をいうのだったら「フェニルアラ

ニン摂取量の増加は無視できる」でいいと思うのです。あるいは、代謝異常での健康リスクのことを考えているのだとしたら、もう少し分かりやすく、そっちを言っているのだということが分かるような表現の方がよろしいのではないかと思います。

それから、もう1カ所、21ページの②のラット *in utero* 曝露のところの1行目の終わりから2行目にかけて「母動物の交配4週間前から *in utero* で」というふうに書いてあるのですが、これ、まだ交配もしていないので、*in utero* の暴露にはならないと思いますので、ちょっとここも変えていただいた方がよろしいんじゃないかというふうに思います。

以上です。

○池田評価情報分析官 今御指摘の点は、適切に直した上で出ささせていただきたいと思います。ありがとうございます。

○熊谷委員長 よろしいですか。最初の御指摘は体内動態の中での説明ですので、先ほど2通りの御指摘をいただきましたけれども、体内動態に合わせるとすると摂取量が増加する、摂取量の増加は無視できるとか、そういう形なのかなというふうに思いますが。

○佐藤委員 ただ、ちょっと見逃しているかもしれないのですが、フェニルアラニンの代謝異常のことがどこか、どこにもこれには書いていないですよね。26ページに書いてあるのですか。

○山添委員 26ページの4のところは別の項を設けて記載がされていますので、先ほど指摘いただいた16ページの(5)のところは、アドバンテームの摂取量によって云々というところはなくても文章としては成立すると思います。

○佐藤委員 そうすると、摂取量の話だけでいいかもしれないですね。

○熊谷委員長 26ページは、そこにも同じ文章がありまして、「フェニルアラニン摂取量が増加するリスクは無視できる」ということなのですが、そこもあわせて。

○池田評価情報分析官 今、山添先生から御説明がありましたように、もとには健康影響への懸念があるかと思いますが、もしよろしければ、「増加することによるリスク」というような形で直ささせていただいてはいかがかと思っております。両方。

○熊谷委員長 両方ですか。

○池田評価情報分析官 はい。

○熊谷委員長 よろしいですか、内容的には。

○佐藤委員 内容的には健康リスクの話だということが分かるようにした方が、かえっていいかもしれないですね。

○熊谷委員長 それでは、よろしいでしょうか、そういうことで。  
ほかに御意見ありますか。

○村田委員 次のもののポリビニルピロリドンなのですが、これも内容はこれで結構だと思いますけれども、この中に不純物が2つ入っているということで、1つがモノマーでNVPで、もう一つがヒドラジンということでちゃんと評価されているのですが、6ページの例えば要約のところに、規格基準案でNVPは0.001%以下云々と書いてあるのですが、これ、ヒドラジンの方も規格値の1 mg/kg以下というのが多分重要になってくるような気がするのですが、要約にもし書くのであれば、一緒にあった方が分かりやすいのかなという気がしたのですが、いかがでしょうか。要するに、これ以下であればヒドラジンは遺伝毒性が認められるけれども、摂取量からして十分無視できる値だという、そういうふうに理解できますので。

○池田評価情報分析官 今回の御指摘の点は、規格基準案をNVPと同じような形でどこかに入れておいた方がいいのではないかとということですか。

○村田委員 そうですね。そういうふうにするとうちが分かりやすいかなと思いました。

○池田評価情報分析官 御指摘を踏まえて、どこかに入れさせていただきます。

○熊谷委員長 規格基準をここに示すという、そういうことですか。ヒドラジンについてありますか。

○村田委員 本文の方にはちゃんと書いてありますので。8ページの方にちゃんと本文に書いてあるのですが、要約とか健康影響評価のところにも一緒にあった方が、同じように2つあった方が分かりやすいかなと思ったものですから。

○熊谷委員長 分かりました。どうもすみません。  
ほかに今ので御意見・御質問ないでしょうか。

それでは、本件につきましては、意見・情報の募集手続に入ることとし、得られた意見・情報の整理、回答案の作成、評価書案への反映を添加物専門調査会に依頼することとしたいと思います。

## (2) 肥料・飼料等専門調査会における審議結果について

○熊谷委員長 次の議事に移ります。

「肥料・飼料等専門調査会における審議結果について」です。

本件につきましては、専門調査会から意見・情報の募集のための評価書案が提出されております。まず、担当の三森委員から説明をお願いします。

○三森委員 それでは、概要について御説明申し上げます。

資料 2-1 ですが、含リン多糖類系の抗生物質でありますフラボフォスフォリポール、そして資料 2-2 ですが、アミノグリコシド系の抗生物質でありますアブラマイシンです。いずれもポジティブリスト制度導入に伴いまして暫定の残留基準値が定められており、厚生労働省から残留基準値見直しに係る評価要請があったものでございます。

まず、フラボフォスフォリポールについて説明をいたします。資料 2-1 の 4 ページをごらんください。要約に基づいて御説明いたします。

フラボフォスフォリポールは、復帰突然変異試験が陰性であり、慢性毒性／発がん性併合試験においても投与に起因する腫瘍の発生は認められなかったことから、遺伝毒性発がん物質ではないと考えられ、ADI を設定することは可能であると判断されております。

各種毒性試験で得られました最小の NOAEL は、ウサギを用いた発生毒性試験における 14 mg/kg 体重/日でしたが、専門調査会におきましては、この試験は設定された用量の公比が大きいということで、ADI の設定の根拠とすることは適切ではないと判断いたしました。また、フラボフォスフォリポールですが、経口投与では、そのほとんどが体内に吸収されることなく、代謝されずに排泄されることから、毒性学的 ADI は設定せずに、微生物学的影響により ADI を設定することが適当であると判断されております。

結論としましては、VICH の式により算出されました微生物学的 ADI である 0.048 mg/kg 体重/日をフラボフォスフォリポールの ADI として設定いたしました。

続きまして、アブラマイシンについて説明いたします。資料 2-2 の 4 ページの要約をごらんください。

アブラマイシンにつきましては、*in vivo* の小核試験は行われておりませんが、その他の遺伝毒性試験の結果がいずれも陰性であり、慢性毒性／発がん性併合試験におきましても発がん性が認められなかったことから、遺伝毒性発がん物質ではないと考えられ、ADI を設定することが可能であると判断されております。

毒性学的 ADI を設定するに当たっては、各種毒性試験において得られました最も低い NOAEL は、イヌを用いた 3 か月間亜急性毒性試験における 13 mg/kg 体重/日でしたが、この NOAEL は当該試験の最高用量であり、より高用量で実施されました 6 か月間亜急性毒性試験の NOAEL 25 mg/kg 体重/日を毒性学的 ADI の根拠として採用することが妥当であると専門調査会で判断されたところでございます。

また、専門調査会におきましては、遺伝毒性の一部が実施されていないことから安全係数の追加

について審議されましたが、アミノグリコシド系抗生物質は構造活性的に遺伝毒性を示さないこと、アプラマイシンは生体内にほとんど吸収されないことなどから、係数の追加は必要ないと判断され、安全係数としては種差 10、個体差 10 の 100 を適用し、毒性学的 ADI を 0.025 mg/kg 体重/日と設定したところでございます。

また、微生物学的 ADI につきましては、 $MIC_{calc}$  として、平成 18 年度に当委員会では調査されたものと、JECFA により調査されたものがありますが、より新しい知見であります JECFA の対応をもとに、VICH の式に従いまして 0.030 mg/kg 体重/日と算出されました。この微生物学的 ADI は毒性学的 ADI よりも小さいことから、アプラマイシンの ADI を 0.030 mg/kg 体重/日と設定したところでございます。

詳細につきましては事務局より説明をお願いいたします。

○山本評価第二課長 それでは、事務局より説明いたします。

まず、資料 2-1 の方からお願いいたします。フラボフォスフォリポールです。

5 ページをごらんください。本剤の概要です。下の方にございますように、科学的に類似した数成分の複合体で、構造式は最終的には決定されておられません。

右の 6 ページ、7. 使用目的及び使用状況等において、フラボフォスフォリポールは、*Streptomyces* 属の 4 種の細菌が産生する含リン多糖類系抗生物質で、主にグラム陽性菌に有効となっております。下の方に、海外では、牛、豚、鶏及び七面鳥の動物用医薬品及び飼料添加物として使用されております。さらに下の方に、日本では、鶏及び豚の飼料添加物として指定されておりますが、動物用医薬品、ヒトの医薬品としては承認されておられません。

II. にいきまして、安全性に関する知見の概要でございます。

1. の (1) でございますが、薬物動態試験（鶏、吸収・排泄）について、結果は次の 7 ページの中ほどにございます。投与量の大部分が糞中に排泄され、尿からの排泄はわずかであったとされています。

(3)、下の方でございますが、薬物動態試験（豚）でございますが、ここにおいても、3 行目ですが、投与量の 5.3~7.9% が尿中に排泄され、下の方に生体内では代謝は受けていないとされてございます。

さらに、次が残留試験になります。結果としましては、まず 9 ページをお願いします。表 1 でございます。豚の 4 から 6 カ月間の投与の試験結果がありますが、これを見ていただきまして、臓器組織からの残留は検出されてございません。

次、鶏の結果が 11 ページの表 2 でございます。これは鶏の 4 週間混餌投与における組織中残留の結果でございます。高投与量群において最終投与後に残留が見られておりますが、他の試験ではほとんど臓器で残留が見られていないという結果です。

次、14 ページをお願いいたします。これは遺伝毒性試験でございます。サルモネラを用いた復帰突然変異試験が実施されています。これについては、代謝活性化の有無にかかわらず、陰性の結果が得られております。

次のページの下の方、亜急性毒性試験が、ここからずっと次のページ、さらに 17 ページまで書かれておりますが、ほとんどの試験で投与による影響は見られておらず、最高用量が NOAEL として設定されております。

17 ページからが、6. 慢性毒性及び発がん性試験でございます。ここにおいても発がん性は認められておりません。

18 ページの下の方の生殖発生毒性試験をお願いします。ここにおいても催奇形性は認められておりません。

次のページ、お願いします。最も低い用量で認められた影響として、19 ページの(2) 発生毒性試験(ウサギ、強制経口投与)でございますが、この(2)の最後の段落にあるように、母動物に対する体重増加抑制で、NOAEL は 14 mg/kg 体重/日でございますが、先ほど三森委員から説明がございましたとおり、試験の用量の公比が大きいということで、毒性学的 ADI の根拠としては不適切と判断されております。

21 ページからですが、ここからが微生物学的影響に関する試験です。フラボフォスフォリポールの MIC<sub>calc</sub> は、次のページの上に結果がございます。13.038 μg/mL でございます。

次、このⅢ. 食品健康影響評価の記載につきましては、先ほど三森先生から御説明いただいたとおりでございます。

引き続きまして、資料 2-2 をお願いいたします。

6 ページでございますが、7. 使用目的及び使用状況等書かれております。アプラマイシンはアミノグリコシド系抗生物質であり、大腸菌、サルモネラ属並びにマイコプラズマを含むグラム陽性菌及びグラム陰性菌の両方に抗菌性を発揮するものです。

下の方、2 段落目ですが、日本では硫酸アプラマイシンの添加剤が豚の細菌性下痢症を適応症として承認されています。ヒトの医薬品としては使用されておられません。

次に、Ⅱ. 安全性に関する知見の概要でございます。

1. の(1) 薬物動態試験(ラット)です。ここを見てくださいますと、2 段落目ですが、尿中の排泄はわずかで、99.5%が糞中に排泄されております。また、最後の行にあります、アプラマイシンが代謝されないことが確認されております。

次のページの中ほどでございます。イヌの試験の②の試験です。1 年間投与試験。これでも主要な排泄経路は糞中でした。

次に豚の試験でも、9 ページに移りますが、9 ページの本文 5 行目あたりから書いてございます。糞及び尿からの総回収率は 81.99~92.66%、尿中には 10%未満の排泄となっております。また、主要な排泄経路は糞中で、糞中の総放射活性の 4 分の 3 以上が未変化体であったということになっております。

下の 2. の残留試験ですが、全体に腎臓に残留する傾向が確認されておまして、具体的には 10 ページ、次のページの中ほどに表 3 がございます。これを見てくださいますと、子牛の成績で腎臓に若干の残留が確認されております。

11 ページにいきまして、②の試験では、14 日まで腎臓中に残留が見られるという結果が記載し

てございます。

③の試験として、下に表4がございませう。これは飲水投与の結果でございませうが、最終投与14日後に検出限界未満となつております。

次のページには表5として混餌投与の結果がありませう。これは7日後には全例が検出限界未満となつております。

すみませう。次、15ページでございませう。毒性試験、3. 遺伝毒性試験。これについては、*in vitro*で実施された試験はいずれも陰性でした。*in vivo*の試験はございませうでした。

次は18ページまでいきませうと、(7) 亜急性毒性の中の3か月間亜急性毒性試験(イヌ)といふのがございませう。この結果は、次のページの上に25 mg/kg 体重/日(アブラマイシンとして13 mg/kg 体重/日)とございませう。これが毒性学的ADIの根拠として適切であると判断されております。

次に、その下の方の6. 慢性毒性及び発がん性試験、ここでは発がん性は認められておりませう。

21ページに移りませう、生殖発生毒性試験ですが、ここにおいても催奇形性は認められておりませう。

23ページ、ここからが9. ですが、微生物学的影響に関する試験でございませう。2つの試験がありませうして、MIC<sub>calc</sub>、(1)、これが平成18年度の当委員会の調査結果でありませう。下の(2)、これが24ページにかけて書いてございませう。これがJECFAのより新しい知見、2012年の知見でございませう。こちらでは、より新しい知見として、このJECFAのものを採用して、下の方に書いてありませう8.3 μg/mLを微生物学的ADIの算出根拠として用いておりませう。

最後、27ページからは食品健康影響評価を記載してありませうが、結論につきませうしては、先ほど三森委員から御説明いただいたとおりでございませう。

以上2件につきませうしては、問題がなければ、あすから6月26日まで国民からの意見・情報の募集を行いたいと考えておりませう。

説明は以上でございませう。

○熊谷委員長 ただ今の説明の内容、あるいは記載事項につきませうして、御意見・御質問がありませうしたらお願いしませう。

○村田委員 資料の2-1の方のフラボフォスフォルポールといふものですがけれども、この最初のところに構造式とか化学名が書いてありませうが、このIUPACの構造式は、何か物質名称がもし分かつていれば、記載を加えておいていただければと思ひませう。

○山本評価第二課長 どうも失礼しませうしました。3. 化学名、IUPACの下に構造式、これ、参考で出てありませうるのは、2. の有効成分のところを見ていただきませうと、海外で *Bambermycin*、*Flavomicin*、*Moenomycin*、この3つのうち *Bambermycin* のものが参考としてここに記載されてありませう。参考であるといふ、このものであるといふ旨を誤解のないように追記させていただければと思ひませう。

○熊谷委員長 よろしいですか。

ほかに。

ないようでしたら、本件につきましては、意見・情報の募集手続に入ることとし、得られた意見・情報の整理、回答案の作成、評価書案への反映を肥料・飼料等専門調査会に依頼することとしたいと思います。

### (3) 食品安全基本法第 24 条の規定に基づく委員会の意見について

○熊谷委員長 次の議事に移ります。

「食品安全基本法第 24 条の規定に基づく委員会の意見について」です。

添加物 1 品目、動物用医薬品 1 品目に関する食品健康影響評価についてです。

まず、添加物「イソプロパノール」に関する食品健康影響評価についてです。

本件につきましては、本年 5 月 20 日の第 474 回委員会会合におきまして厚生労働省から評価依頼があった際に、本委員会が既に食品健康影響評価の結果を有しているため、平成 21 年 10 月 8 日付の食品安全委員会決定「食品安全委員会が既に食品健康影響評価の結果を有している評価対象について、食品安全基本法第 24 条の規定に基づき意見を求められた場合の取扱いについて」に基づき検討を行い、委員会において審議し、必要に応じて評価書を改訂することとしていました。本日、その審議を行いたいと思います。

まず、担当の山添委員から説明をお願いします。

○山添委員 本品目につきまして本委員会で直接審議していただくために、添加物評価書案として資料 3-1 を提出させていただいております。

提出されました知見は一日摂取量の推定に関するもののみ、これが新しい知見でございます。NOAEL 100 mg/kg 体重/日と、新しい推定一日摂取量 2.9~3.3 mg/人/日、kg 体重あたりでは 0.059~0.066 になりますが、この値とは十分な差があるものと考えられ、ADI を特定する必要はないという結論に変更はございません。

なお、留意事項がありますので説明をさせていただきたいと思います。本品目につきましては、まず今回の第 3 版になりますが、第 1 版は香料用途として、第 2 版は抽出溶媒用途、すなわち一般の添加物用途として評価書を通知しております。その第 2 版におきまして、2 世代生殖発生毒性試験から NOAEL を得て、最終的に ADI を特定しないと評価しており、適切な安全マージンが得られることを、その評価の根拠の一つとしております。通例、香料でも酵素でもない一般の添加物においては、安全マージンによらず、毒性試験や一日摂取量等に関する審議のもと、ADI の特定の要否を判断しておりますが、本品目につきましては、第 1 版の香料としての評価に際して安全マージンを用いたことから、第 2 版の評価においても同じ表現を用いております。これは抽出溶媒用途に着目した場合、通例と異なる記載になります。

なお、NOAEL を得る試験で毒性が認められておりますが、イソプロパノールが生体内でも生成さ

れる物質であることが ADI を特定しないと評価できる根拠の一つであるというふうに考えております。

詳細につきましては事務局から説明をしていただけますか。

**○池田評価情報分析官** それでは、お手元の資料の 3-1 に関しまして御説明をさせていただきます。資料 3-1 は第 3 版の評価書になってございます。主に第 2 版から、どの点が変更されたかということで御説明をさせていただきたいと思っております。

まず、おめくりいただきまして 3 ページの方に第 3 版関係ということで経緯の追記をさせていただいております。

それから、おめくりいただきまして 5、6 ページに要約がございますけれども、こちらにつきましては、6 ページの上の方に 2 行ほどございますが、推定一日摂取量の数値、2.9~3.3 mg/人/日と安全マージンの数値 (1,500~1,700) という数値を変えさせていただいているということでございます。

それから、おめくりをいただきまして、評価要請の経緯が 7 ページからございますけれども、こちらの 9 ページの、この項目の最後になりますけれども、「その後」ということで、今回の経緯を記載をさせていただいているところでございます。

それから、40 ページでございますが、摂取量推計に関しまして、(3) といたしまして添加物 (抽出溶媒) としての使用に係る摂取量という項目がございますが、こちらに今回の基準案に基づく摂取量の推計を追記させていただいております。40 ページ、41 ページにかけてのところに記載をさせていただいております。41 ページの同項目の下から 6 行目あたりに「一日摂取量を」というところがございますが、1,290  $\mu$ g/人/日ということで、摂取量を、その下、2.9~3.3 mg/人/日ということで記載をさせていただいているということでございます。

44 ページの方をお開きいただきますと、V. といたしまして食品健康影響評価がございますけれども、こちらの次のページの一日摂取量と安全マージンの数値を変更させていただいているということでございます。NOAEL の変更はないということで、山添委員から御説明のありましたとおりでございます。ADI につきましては前回までの結論と同じものという記載になっております。

あと、文言、略語等の整備がされているところが若干変わっておりますけれども、この版で問題がございませんようでしたら、本品目につきましては、国民からの意見・情報の募集手続を経ることなく、関係機関に評価結果を通知したいと考えているところでございます。

説明は以上でございます。

**○熊谷委員長** ただ今の説明の内容、あるいは記載事項につきまして、御意見・御質問がありましたらお願いします。

変更点を御説明いただいて、それで安全マージンを用いるということにしてはありますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○熊谷委員長 それでは、本品目につきましては意見・情報の募集は行わないこととし、以前の委員会で決定しました評価結果と同じ結論、すなわち、イソプロパノールが添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念はないと考えられ、一日摂取許容量を特定する必要はないということでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○熊谷委員長 それでは、続きまして、動物用医薬品「ジョサマイシン」に関する食品健康影響評価についてです。

本件につきましては、専門調査会における審議、意見・情報の募集手続が終了しております。それでは、事務局から説明をお願いします。

○山本評価第二課長 それでは、お手元の資料3-2をお願いします。動物用医薬品「ジョサマイシン」の評価書案について御説明いたします。

3ページをお願いします。審議の経緯でございます。本品は、4月1日、第469回食品安全委員会において専門調査会案について御審議をいただきまして、4月2日から5月1日までの間、意見・情報の募集を行ったものでございます。

めくっていただきまして、5ページでございます。評価対象動物用医薬品の概要ですが、ページの下、使用目的のところにありますように、本品ジョサマイシンは、16員環のマクロライド系抗生物質で、グラム陽性球菌及びマイコプラズマに対し活性を有します。6ページ、上から3行目にありますが、日本では、豚、鶏及びすずき目魚類を対象とした飼料添加剤が承認されております。

それでは、結論は29ページでございます。29ページから食品健康影響評価について記載してございます。ページ中ほどですが、毒性学的ADIについて、各種遺伝毒性試験結果から、生体にとって問題となるような遺伝毒性はないと考えられました。また、ラットを用いた発がん性試験において発がん性は見られていないこと、structural alertがないと考えられ、ADIを設定することは可能であると判断されております。

毒性学的ADIにつきましては、各種毒性試験から得られた最小値として、ラットの1年間慢性毒性試験のLOAEL 10 mg/kg 体重/日に安全係数の1,000を適用して、0.01 mg/kg 体重/日と設定されております。一方、微生物学的ADIは、次のページに結果が出ておりますが、30ページ、VICHの算式に基づき、0.00066 mg/kg 体重/日と算出されております。このため、4.のADIの設定のところですが、ADIについては、より小さい微生物学的ADIを採用し、0.00066 mg/kg 体重/日と設定しております。

こちらについて意見募集を行ったところ、後ろから2枚目にはございますが、意見等は特にございませんでした。

また、最後のページに軽微な誤記の修正等について添付させていただきました。  
本件については、この結論を用いまして関係機関に通知したいと考えております。  
説明は以上でございます。

○熊谷委員長 ただ今の説明の内容、あるいは記載事項につきまして、御意見・御質問がありましたらお願いします。御質問はないですか。

それでは、本件につきましては、動物用医薬品専門調査会におけるものと同じ結論、すなわち、  
ジョサマイシンの一日摂取許容量を 0.00066 mg/kg 体重/日ということによろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

#### (4) その他

○熊谷委員長 ほかに議事はありますでしょうか。

○植木情報・勸告広報課長 リスク管理機関が行っているリスク管理措置に関しまして1件報告が  
ございます。5月20日に厚生労働省より、フランス産牛肉の混載事例の連絡を受けましたので、  
報告いたします。

資料4でございますけれども、1. 事案の概要でございます。検疫所の現場検査におきまして、  
下表の牛肉(舌)につきまして、輸入条件である扁桃の除去が不十分と判断したということござ  
います。現場の検査日につきましては、ここに5月15日と5月17日、2つの事例が書いてござい  
ます。

裏側へまいりまして、2. 対応でございますが、厚生労働省では、過去の同様の事例に則して当  
該処理施設から輸入手続を停止するとともに、フランス政府に詳細な調査を要請し、今後、フラン  
ス政府からの調査結果の報告を踏まえ、適切に対応するというところでございます。

また、本日、これは5月20日でございますけれども、フランス側から再発防止策が確認される  
までの間、全ての対日輸出施設におきまして、子牛の頭部及び牛の舌の対日輸出の手続を保留す  
るとの連絡があったということでございます。

今回の事例につきましては軽微な案件と判断しましたので、リスク管理機関である厚生労働省か  
らではなく、事務局からの報告とさせていただきます。

以上でございます。

○熊谷委員長 ただ今の報告の内容につきまして、御意見・御質問がありましたらお願いします。

これは前回も似たような混載事例が報告されましたけれども、それと、この扁桃の除去が不十分  
というのはほぼ同じものなのでしょうか。

○植木情報・勸告広報課長 はい、そうでございます。

○熊谷委員長 ほかに御質問ありますか。

それでは、ただ今報告いただきましたけれども、今回のように軽微と考えられる事案につきましては、事務局から報告してもらおうということにしたいと思っておりますけれども、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○熊谷委員長 それでは、ほかに議事はありますか。

○井原総務課長 特にございません。

○熊谷委員長 これで本日の委員会の議事は全て終了しました。

次回の委員会会合につきましては、来週6月3日月曜日14時から開催を予定しております。

また、31日14時から「農薬専門調査会幹事会」が公開で開催される予定になっております。

以上をもちまして、第475回食品安全委員会会合を閉会します。

どうもありがとうございました。