

食品安全委員会第757回会合議事録

1. 日時 令和元年9月17日（火） 14：00～14：23

2. 場所 大会議室

3. 議事

(1) 肥料・飼料等専門調査会における審議結果について

- ・「チルジピロシン」に関する審議結果の報告と意見・情報の募集について
- ・「チルジピロシンを有効成分とする豚の注射剤（ズプレボ40注射液）」に関する審議結果の報告と意見・情報の募集について

(2) 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

- ・動物用医薬品「フロルフェニコールを有効成分とする牛の注射剤（フロルガン）」に係る食品健康影響評価について

(3) その他

4. 出席者

(委員)

佐藤委員長、山本委員、川西委員、香西委員、堀口委員、吉田（充）委員

(事務局)

小川事務局長、小平事務局次長、矢田総務課長、中山評価第一課長、
箴島評価第二課長、蛭田評価情報分析官、秋元リスクコミュニケーション官、
入江評価調整官

5. 配付資料

資料1－1 肥料・飼料等専門調査会における審議結果について<チルジピロシン>

資料1－2 肥料・飼料等専門調査会における審議結果について<チルジピロシン
を有効成分とする豚の注射剤（ズプレボ40注射液）>

資料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<
フロルフェニコールを有効成分とする牛の注射剤（フロルガン）>

6. 議事内容

○佐藤委員長 ただ今から第757回「食品安全委員会」会合を開催いたします。

本日は6名の委員が出席です。

それでは、お手元にございます「食品安全委員会（第757回会合）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いたします。

○矢田総務課長 それでは、資料の確認をさせていただきます。本日の資料は3点ございます。

資料1-1及び1-2がいずれも同じ資料名で「肥料・飼料等専門調査会における審議結果について」、資料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」、以上でございます。

不足の資料等ございませんでしょうか。

○佐藤委員長 よろしゅうございますか。

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。

○矢田総務課長 事務局におきまして、平成30年7月2日の委員会資料の確認書を確認しましたところ、本日の議事について、委員会決定に規定する事項に該当する委員はいらっしゃいません。

○佐藤委員長 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)

○佐藤委員長 ありがとうございます。

(1) 肥料・飼料等専門調査会における審議結果について

○佐藤委員長 それでは、議事に入ります。

「肥料・飼料等専門調査会における審議結果について」です。

本件については、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、担当の山本委員から説明をお願いいたします。

○山本委員 それでは、資料1-1、1-2を御用意ください。それらに基づきまして、肥料・飼料等専門調査会での審議結果をまとめて御説明いたします。

まず、チルジピロシンですが、資料1-1の5ページの要約を御覧ください。マクロラ

イド系抗生物質であるチルジピロシンについて、後ほど御説明する本物質を主剤とする動物用医薬品の製造販売承認申請資料等を用いて、食品健康影響評価を実施しました。

各種動物を用いた経口投与での薬物動態試験の結果から、チルジピロシン、以下「PMT」と略しますが、PMTは経口摂取後速やかに吸収され、また、反復投与により顕著な蓄積が生じる可能性は低いと考えられました。ラットでは、イヌよりも薬物動態に関するパラメーターである C_{max} 及びAUCが低く、薬物動態において種差の存在が示唆されました。

豚への筋肉内投与試験の結果から、体内で比較的長時間濃度が維持されると考えられ、腎臓、肝臓、肺等に多く分布していました。

残留試験では、PMTは筋肉内投与後、各組織中の濃度は経時的に低下するものの、試験期間中を通して、肝臓、腎臓等において検出されました。

遺伝毒性試験の結果が全て陰性であったことから、PMTには生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考え、ADIを設定することは可能と判断しました。

PMTの発がん性試験は実施されていませんが、イヌ及びラットを用いた亜急性毒性試験並びにイヌを用いた55週間慢性毒性試験では腫瘍性の変化は見られておらず、遺伝毒性の懸念もないことから、本物質が適切に使用された場合において、食品を通じてヒトに対して発がん性を示す可能性は無視できる程度と考えました。

毒性学的ADIは、イヌにおける13週間亜急性毒性試験におけるLOAELである6 mg/kg 体重/日に安全係数200を適用し、0.03 mg/kg 体重/日と設定しました。

微生物学的ADIは、0.28601 mg/kg 体重/日と算出しました。

毒性学的ADIが微生物学的ADIより小さいことから、PMTのADIを0.03 mg/kg 体重/日と設定しました。

次に、製剤のチルジピロシンを有効成分とする豚の注射剤（ズプレボ40注射液）について御説明いたします。資料は1－2です。

3ページを御覧ください。こちらも先ほどのチルジピロシン同様、動物用医薬品製造販売承認申請資料等を用いて食品健康影響評価を実施しました。

本製剤の主剤であるPMTは、先ほど御説明したとおり、ADIが0.03 mg/kg 体重/日と設定されています。

本製剤に含まれている添加剤は、その使用状況及び既存の評価並びに本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として対象動物に使用され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られます。

残留試験においては、投与32日後における最高残留濃度は、腎臓中における0.736 μ g/gであり、その他、投与部位周辺筋肉、肝臓等においても比較的長期にわたり残留が見られることから、適切な休薬期間の設定について留意が必要と考えられました。

対象動物を用いた安全性試験及び臨床試験において、本製剤の投与に起因する影響として、特に問題となる所見は見られませんでした。

以上のことから、本製剤が適切に使用される限りにおいては、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ました。

なお、本製剤の使用に当たっては、PMTがマクロライド系抗生物質であることから、薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価の結果に留意する必要があるとしています。

詳細は事務局よりお願いいたします。

○箆島評価第二課長 それでは、資料1-1と1-2に基づきまして、補足の説明をさせていただきます。

資料1-1をお手元をお願いいたします。1枚おめくりください。動物用医薬品チルジピロシンの評価書の案でございます。

3ページ目をお願いいたします。審議の経緯でございます。2018年11月27日の第722回「食品安全委員会」での要請事項説明の後、肥料・飼料等専門調査会での4回の調査審議を経て、本日、御報告するものです。

6ページ目をお願いいたします。「評価対象動物用医薬品の概要」です。用途は1.にありますように抗菌剤で、構造式を6.に示しています。

7ページ目の「開発の経緯等」をお願いいたします。チルジピロシン、以下「PMT」と略させていただきますけれども、PMTは、16員環マクロライド系抗生物質であり、牛または豚の肺炎起因菌に対して有効性が認められ、動物用医薬品としてEU諸国及び米国を含む50カ国以上で、牛または豚における細菌性肺炎の治療薬として製造販売及び使用が認められています。

ヒト用医薬品としては、国内外において販売されていません。

今回、農林水産省から豚の細菌性肺炎を適応症とする注射剤の製造販売承認申請がなされたことに伴い、厚生労働省から残留基準の設定について食品健康影響評価が要請されたものです。

8ページ目からが「安全性に係る知見の概要」です。

「1. 薬剤動態試験」につきましては、17ページにまとめがありますので、17ページをお願いいたします。冒頭3行となりますけれども、各種動物を用いた経口投与での薬物動態試験の結果から、PMTは、経口摂取後速やかに吸収され、血中濃度は数時間以内にピーク値に達し、また、反復投与により顕著な蓄積が生じる可能性は低いと考えられたと記載されています。

同じく17ページ、下の3分の1から4分の1くらいですけれども、「2. 残留試験」について記載しています。18ページの表21から20ページの表25にかけて豚におけるPMT単回筋肉内投与後の組織内残留濃度を記載しておりますが、筋肉内投与後、各臓器・組織中の濃度は経時的に低下するものの、最長投与32日後におきましても、肝臓、腎臓等において検出されています。

21ページの表26に遺伝毒性試験についてまとめています。まとめにつきましては、22ページをお願いいたします。表の下、4行でございますけれども、*in vitro*における復帰突

然変異試験、遺伝子突然変異試験及び染色体異常試験並びに *in vivo* の小核試験が全て陰性であったことから、PMTには生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断しています。

22ページが一番下に「4. 急性毒性試験」、それから、23ページから「5. 亜急性毒性試験」について記載しています。

28ページ目の(5) イヌの13週間亜急性毒性試験で見られた主な毒性所見を、29ページの表33に記載しております。

ちょっと戻っていただいて、28ページ目、最終段落の下3行でございます。食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、6 mg/kg 体重/日投与群における、情動不安、振戦等の臨床状態の変化を毒性所見とし、本試験におけるLOAELを6 mg/kg 体重/日と考えました。

29ページの下から「6. 慢性毒性及び発がん性試験」について記載しています。発がん性試験は実施されておられません。

その下、(1) イヌを用いた55週間慢性毒性試験で見られた主な毒性所見を、30ページ、表34に記載しています。

その表のすぐ上の段落、4行でございますけれども、食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、50 mg/kg 体重/日投与群で血液生化学値の変化、臓器重量の増加、各種臓器及び器官における細胞の空胞化が見られたが、10 mg/kg 体重/日投与群ではこれらの毒性所見は見られなかったことから、本試験のNOAELを10 mg/kg 体重/日と判断しました。

すぐ下から生殖発生毒性試験を記載しています。

31ページ目の(2) ラットを用いた発生毒性試験における胎児への影響として、32ページの第2段落の下から2行目でございます。(3) のウサギの発生毒性試験の上2行でございますけれども、頸椎及び距骨の骨化遅延の発現が増加したが、これらは胎児体重の低値に起因する二次的变化と考え、催奇形性はないと判断しました。

33ページからの「9. 微生物学的影響に関する試験」では、微生物学的ADIを算出するために必要な係数に関する知見について記載しています。

(1) ヒト腸内細菌叢に及ぼす影響の一番下の、VICHガイドライン36に基づき算出したMIC_{calc}は5.2 μg/mLでした。

また、34ページ目の(2) 結腸内残留において、PMTは投与量に関係なく、投与量の42.5%程度が結腸に到達すると考えたと記載しています。

その下、(3) 結腸内残留物の生物学的活性と結合において、PMTに関するTRR、これは総放射性残留物ですけれども、結腸内容物から64.9~71.3%が抽出・回収されると考えられたと記載しています。

37ページ目から「国際機関等における評価」について記載しております。

39ページ目から「食品健康影響評価」を記載しておりますけれども、結論につきましては、先ほど山本委員から御説明をいただいたとおりでございます。

続きまして、資料1-2をお願いいたします。1枚おめくりください。動物用医薬品チルジピロシンを有効成分とする豚の注射剤（ズプレボ40注射液）の評価書案です。

2 ページ目をお願いいたします。審議の経緯です。チルジピロシン同様、2018年11月27日の第722回「食品安全委員会」会合での要請事項説明の後、肥料・飼料等専門調査会での3回の調査審議を経て、本日、御報告するものです。

4 ページをお願いいたします。「評価対象動物用医薬品の概要」です。本製剤、ズプレボ40注射液は主剤として、先ほど御説明しましたPMTを1 mL中で40 mg含む注射剤です。豚の細菌性肺炎の治療のため、豚に体重1 kg当たりPMTとして4 mg（力価）を単回筋肉内投与するものです。

添加剤等として、溶解剤、安定剤、pH調整剤及び溶剤が含まれています。

今般、本製剤の製造販売承認申請がなされたことに伴い、農林水産大臣から本製剤の承認に係る食品健康影響評価が要請されました。

5 ページ目から「Ⅱ. 安全性に係る知見の概要」を記載しています。

「1. 主剤及び添加剤」ですが、本製剤の主剤であるPMTは、先ほど山本委員から御説明がありましたとおり、ADIが0.03 mg/kg 体重/日と設定されています。本製剤に使用されている添加剤のうち、溶解剤及びpH調整剤は、医薬品等における広範な使用実績があり、食品添加物においても指定添加物に収載され、広く使用されています。安定剤は、医薬品、化粧品等の溶解補助剤、保湿剤、乳化剤等としての使用実績があり、食品添加物の指定添加物に収載され、JECFAにおいても評価済みであり、含有量も低く、問題となるものではないとしており、先ほど山本委員から御説明があったとおり、本製剤の含有成分として、対象動物に使用され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ました。

中ほどより残留試験について記載しておりますけれども、チルジピロシン評価書案の記載と同じでございます。

8 ページ目の下から「3. 安全性試験」として、(1) 対象動物に対する安全性を記載しております。

また、10ページ目から(2) 臨床試験を記載しておりますけれども、投与した動物に特段の悪影響は見られておりません。

13ページ目から「食品健康影響評価」を記載しておりますが、結論につきましては、先ほど山本委員から御説明いただいたとおりです。

以上2件につきましては、よろしければ、明日9月18日から10月17日までの30日間、国民からの意見・情報の募集を行いたいと考えております。

説明は以上でございます。

○佐藤委員長 ありがとうございます。

ただ今の説明の内容あるいは記載事項について、御意見、御質問がございましたら、お願いいたします。

特にございませんか。

それでは、本件については、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、回答案の作成及び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。

(2) 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

○佐藤委員長 次の議事に入ります。

「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」でありまして、動物用
医薬品に関する食品健康影響評価であります。

本件については、専門調査会における審議、意見・情報の募集の手續が終了しておりま
す。

それでは、事務局から説明をお願いいたします。

○箴島評価第二課長 資料2をお願いいたします。

1枚おめくりください。動物用医薬品フロルフェニコールを有効成分とする牛の注射剤
(フロルガン)の評価書の案です。

2ページをお願いいたします。審議の経緯です。7月30日の第751回「食品安全委員会」
会合に御報告し、翌日から30日間、国民からの意見・情報の募集を行いました。

4ページ目をお願いいたします。評価対象動物用医薬品の概要です。主剤はフロルフェ
ニコールで、本製剤注射液1 mL中にフロルフェニコールが300 mg含まれています。

2. に本剤が牛の細菌性肺炎の治療を適応症としていること、4. に添加剤として抗酸
化剤、緩衝剤、懸濁化剤及び保存料が含まれていること、5. に主剤はチアンフェニコー
ル系の合成抗菌性物質で、細菌のタンパク質合成を阻害すること、ヒト用医薬品としての
販売はないことの記載がございます。

10ページ目をお願いいたします。「Ⅲ. 食品健康影響評価」です。本製剤の主剤である
フロルフェニコールは、7月31日の第751回「食品安全委員会」会合で御審議いただいてお
りまして、ADIが0.01 mg/kg 体重/日と設定されています。本製剤に含まれる添加剤は、
その使用状況及び既存の評価並びに本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分
として対象動物に使用され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まし
た。

牛を用いた残留試験においては、投与35日後における残留平均濃度は、肝臓中における
0.4788 $\mu\text{g/g}$ でした。

対象動物に推奨用量を投与した安全性試験及び臨床試験では、一般状態及び投与部位に
おいては、本製剤に関連する異常所見は見られませんでした。

以上のことから、本製剤が適切に使用される限りにおいては、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ました。

なお、本製剤の使用に当たっては、フロルフェニコールがチアンフェニコール系合成抗

菌性物質であることから、薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価の結果に留意する必要があるとしています。

この案につきまして、国民からの意見・情報の募集を行いました。最後から2ページ目をお願いいたします。ここにありますように、7月31日から8月29日まで意見・情報の募集を行いましたけれども、期間中に意見・情報はございませんでした。

最後のページをお願いいたします。評価書案の文言につきまして、よろしければ、このように記載の整備、時点更新を行いたいと考えております。修正点が多くて申し訳ございませんでした。

本件につきましては、よろしければ専門調査会の結論をもっ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。

○佐藤委員長 ありがとうございます。

ただ今の説明の内容あるいは記載事項について、御意見、御質問等がございましたら、お願いいたします。

特にございませんか。

それでは、本件については、肥料・飼料等専門調査会におけるものと同じ結論、すなわち本製剤が適切に使用される限りにおいては、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いうことによろしゅうございますね。

(「はい」と声あり)

○佐藤委員長 ありがとうございます。

(3) その他

○佐藤委員長 ほかに議事はありますか。

○矢田総務課長 ございません。

○佐藤委員長 これで本日の委員会の議事は全て終了いたしました。

次回の委員会会合は、来週9月24日火曜日14時から開催を予定しております。

また、19日木曜日14時から「アレルギーを含む食品に関するワーキンググループ」が非公開で、20日金曜日14時から「遺伝子組換え食品等専門調査会」が非公開で、それぞれ開催される予定となっております。

以上をもちまして、第757回「食品安全委員会」会合を閉会いたします。

どうもありがとうございました。