

令和 4 年 3 月 3 1 日

食品安全委員会

委員長 山本 茂貴 殿

肥料・飼料等専門調査会 座長 森田 健

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

令和 2 年 3 月 17 日付け厚生労働省発生食 0317 第 1 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたジアベリジンに係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

(案)

動物用医薬品評価書

ジアベリジン

令和4年（2022年）3月

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

目次

	頁
○審議の経緯	2
○食品安全委員会委員名簿	2
○食品安全委員会肥料・飼料等専門委員名簿	2
I. 有効成分の概要及び安全性に関する知見	3
1. 一般名及び構造	3
2. 用途	3
3. 使用目的	3
4. 提出された毒性試験の概要	3
II. 食品健康影響評価	3
表1 遺伝毒性試験の概要	5
表2 各毒性試験の概要	7
・別紙：検査値等略称	9
・参照	10

〈審議の経緯〉

- 2020年 3月 17日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食 0317 第1号）関係資料の接受
- 2020年 3月 24日 第777回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2021年 12月 8日 第168回肥料・飼料等専門調査会
- 2022年 2月 15日 第847回食品安全委員会（報告）
- 2022年 2月 16日 から3月 17日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2022年 3月 31日 肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2021年6月30日まで)

佐藤 洋（委員長）
山本 茂貴（委員長代理）
川西 徹
吉田 緑
香西 みどり
堀口 逸子
吉田 充

(2021年7月1日から)

山本 茂貴（委員長）
浅野 哲（委員長代理 第一順位）
川西 徹（委員長代理 第二順位）
脇 昌子（委員長代理 第三順位）
香西 みどり
松永 和紀
吉田 充

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門委員名簿〉

(2021年10月1日から)

森田 健（座長）
川本 恵子（座長代理）
吉田 敏則（座長代理）
赤沼 三恵 小林 健一
新井 鐘蔵 佐々木 一昭
荒川 宜親 代田 眞理子*
井上 薫 高橋 研
今田 千秋 中山 裕之
植田 富貴子

*：2022年3月31日まで

〈第168回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

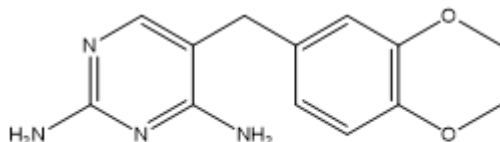
今井 俊夫（国立研究開発法人国立がん研究センター研究所動物実験施設長）
山中 典子（国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構 動物衛生研究部門 疾病対策部 病性鑑定室）

I. 有効成分の概要及び安全性に関する知見

1. 一般名及び構造

一般名：ジアベリジン

<構造>



2. 用途

動物用医薬品

3. 使用目的

合成抗菌剤

4. 提出された毒性試験の概要

表1、表2参照

II. 食品健康影響評価

食品中に残留する農薬等のポジティブリスト制の導入に際して、現行の食品、添加物等の規格基準（昭和34年12月28日厚生省告示第370号）第1食品の部A食品一般の成分規格の項及びD各条の項において残留基準（参照1）が設定されているジアベリジンについて、食品健康影響評価を実施した。

具体的な評価は、「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」（平成18年6月29日食品安全委員会決定）の2の（2）の①の「その他の方法」として、動物用医薬品専門調査会及び肥料・飼料等専門調査会において定めた「暫定基準が設定された動物用医薬品及び飼料添加物に係る食品健康影響評価の考え方について」（令和2年5月18日動物用医薬品専門調査会及び令和2年6月15日肥料・飼料等専門調査会決定。以下「評価の考え方」という。）に基づき、厚生労働省から提出された資料（参照2～9）を用いて行った。

ジアベリジンは、これまで国内外において評価が行われておらずADIの設定が行われていない。

各種遺伝毒性試験（表1）の結果から、ジアベリジン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た。

各種毒性試験（表2）の結果から最も低いNOAELは、ラットを用いた90日間亜急性毒性試験における21.0 mg/kg 体重/日であった。なお、ラットの発生毒性試験ではLOAELが25 mg/kg 体重/日と近接していた。

現行のリスク管理における体重（1 kg）当たり及び1日当たりの推定摂取量は、最大と試算された幼児（1～6歳）で0.000046 mg/kg 体重/日¹（参照9）と算定されてい

¹ 平成17年～19年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書をもとにしたTMDI（Theoretical Maximum Daily Intake：理論最大1日摂取量）による。

る。

したがって、ジアベリジンの体重（1 kg）当たり及び1日当たりの推定摂取量とNOAELとの比較によるMOEは460,000であった。評価に用いた資料には、発がん性試験及び繁殖毒性試験が不足していること、さらにラットの発生毒性試験でみられたLOAELと90日間亜急性毒性試験でみられたNOAELが近接していることを考慮しても、NOAELと現行のリスク管理を基にした推定摂取量には十分な余裕があると判断した。また、本成分の体重（1 kg）当たり及び1日当たりの推定摂取量は、算出された微生物学的ADIを超えるものではなかった。

これらのことから、本成分は、評価の考え方の3の（3）の①に該当する成分であると判断され、現行のリスク管理の範囲で使用される限りにおいて、食品健康影響は無視できる程度と考えられる。

表 1 遺伝毒性試験の概要

試験		対象	用量	結果	参照
<i>in vitro</i>	DNA 損傷試験 (umu 試験)	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA1535/pSK1002)	0.1~3 µg/mL (±S9)	陰性	参照 3
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA100、TA98、TA97、TA102) <i>Escherichia. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> /pKM101)	0.5~25 µg/plate (±S9)	陰性	参照 3
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537) <i>E.coli</i> (WP2 <i>uvrA</i>)	0.244~62.5 µg/plate (±S9)	陰性	参照 4
<i>in vitro</i>	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL/IU)	12.5、25、50、100 µg/mL (6 時間処理、+S9 ; 24 及び 48 時間処理、-S9)	陽性 ^a	参照 3
<i>in vitro</i>	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL/IU)	0.65、1.3、2.6 mg/mL (6 時間処理、±S9 ; 24 時間処理、-S9)	陰性	参照 5
<i>in vivo</i>	小核試験	ddY 雄マウス、骨髄	単回強制経口投与 500、1,000、1,500、2,000 mg/kg 体重 (投与 24 及び 48 時間後に採取) 3 日間強制経口投与 1,000、2,000 mg/kg 体重/日 (最終投与 24 時間後に採取)	陰性	参照 3
<i>in vivo</i>	小核試験	Wistar ラット、骨髄	単回強制経口投与 500、1,000、1,500、2,000 mg/kg 体重 (投与 24 及び 48 時間後に採取) 3 日間強制経口投与 1,000、2,000 mg/kg 体重/日 (最終投与 24 時間後に採取)	陰性	参照 3
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR 雄マウス(1 群 5 匹)、骨髄	2 日間強制経口投与 500、1,000、2,000 mg/kg 体重/日 (最終投与 24 時間後に採取)	陰性	参照 6

<i>in vivo</i>	DNA 損傷試験 (コメットアッセイ)	CD1 雄マウス、肝臓、腎臓、肺、脾臓、骨髄	強制経口投与 1,000、1,500、 2,000 mg/kg 体重 (投与 3 及び 24 時間後 (2,000 mg/kg 体重のみ)に 採取)	陽性 ^b	参照 3
----------------	------------------------	------------------------	---	-----------------	---------

±S9：代謝活性系存在及び非存在下。

a：48 時間処理のみ陽性。

b：3 及び 24 時間後採取の骨髄ならびに 3 時間後採取の脾臓を除き、陽性。

注) ジアベリジンは *in vitro* では復帰突然変異試験及び DNA 損傷試験 (umu 試験) で陰性であったが、一部の染色体異常試験では陽性であった。しかしながら、*in vivo* で実施されたマウス及びラットを用いた骨髄小核試験では陰性であった。また、*in vivo* での DNA 損傷試験 (コメットアッセイ) は陽性であったが、高用量での反応であること、遺伝子突然変異誘発性並びに生体における染色体異常誘発性は認められないことから、そのメカニズムは間接的な DNA 傷害に基づく可能性が高く、閾値が存在すると推定された。以上から、食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、ジアベリジン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た。

表2 各毒性試験の概要

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量等(mg/kg 体重/日)及び 最小毒性量でみられた所見	参照
ラット	急性毒性試験	強制経口投与	LD ₅₀ =3,100 mg/kg 体重(雄) LD ₅₀ =2,330 mg/kg 体重(雌)	参照 7
	21日間 亜急性毒性試験①	75、150、300、600 強制経口投与	300 自発運動の低下、体重及び摂餌量減少、RBC、PLT、Hb 及び Ht の低下、GOT、TChol、GPT 及び ALP 上昇、甲状腺・副腎の相対重量増加、胸腺の相対重量低下等	参照 8
	21日間 亜急性毒性試験② ^a (参考)	0、2、4、8、16 ^b (0、10、20、40、80 : 合剤(スルファキノキサリン : ジアベリジン =4 : 1)) 強制経口投与	2(雄)、4 (雌) 甲状腺の重量増加、退行性変化及び 濾胞上皮細胞の過形成	参照 8
	90日間 亜急性毒性試験	雄:0、2.0、21.0、115.2、 212.4 雌:0、2.3、23.5、126.9、 217.9 (0、23、230、1,150、 2,000 mg/kg 飼料) 混餌投与	21.0(雄) 23.5(雌) 体重及び摂餌量減少(雌雄) Hb(雌)、RBC(雄)及び TP(雌)の減少 ALP 及びカリウム上昇(雌雄) 腎臓(雌雄)、肺、肝臓、脾臓、心臓及び 副腎(以上雄)絶対重量減少 肝臓(雌)及び脳(雌雄)相対重量増加 腎臓及び副腎の病理組織学的変化 ^c	参照 7
	182日間 慢性毒性試験 ^a (参考)	0、0.32、1.6、8 ^{b、d} (0、16、80、400 mg/kg 飼料 : 合剤(スルファキノキサリン : ジアベリジン =4 : 1)) 混餌投与	0.32 甲状腺濾胞上皮細胞の過形成	参照 8
	発生毒性試験 ^e	0、25、50、100 経口投与 (妊娠 7~17 日)	25(LOAEL) 胎児の第VI胸骨核の骨化遅延、出生 時切歯萌出遅延、体重増加抑制(いずれも軽微)	参照 8
	POD (mg/kg 体重/日)			NOAEL : 21.0
POD 根拠資料			ラットの 90 日間亜急性毒性試験	
MOE (POD/推定摂取量(mg/kg 体重/日))			460,000 (21.0/0.000046)	

微生物学的 ADI (mg/kg 体重/日)	$\frac{0.006492^f \times 500^g}{1^h \times 60^i} = 0.0541$	参照 10
---------------------------	--	----------

a : 合剤による試験であることから参考とし POD の根拠としていない。単剤投与の結果から、ジアベリジンによる毒性よりもスルファキノキサリンによる毒性の方がより強いと考えられる。また、合剤による試験ではスルファキノキサリンの投与量の方がより多量であることから、合剤投与による試験の最小毒性量でみられた所見はスルファキノキサリンによる影響と考えられる。

b : ジアベリジンとしての投与量。

c : 参照 7 により最高用量でみられた所見の詳細は確認できたが、最小毒性量での所見については確認できなかった

d : Environmental Health Criteria 240 (EHC240 : 参照 11) の換算値により推定。

e : 母動物、胎児発生並びに児動物 (その胎児まで) への影響をみた試験。

f : MICcalc (mg/mL) g : ヒト結腸内容物の容積 (mL) h : 微生物が利用可能な経口用量の分画 i : ヒトの体重 (kg)

<別紙：検査値等略称>

略称等	名称
ADI	許容一日摂取量：Acceptable Daily Intake
ALP	アルカリフォスファターゼ
GOT	グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
GPT	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
Hb	ヘモグロビン（血色素量）
Ht	ヘマトクリット値
LOAEL	最小毒性量：Lowest Observed Adverse Effect Level
MIC	最小発育阻止濃度：Minimum Inhibitory Concentration
MIC _{calc}	試験薬が、当該試験に用いた菌に対して活性を有する属の平均MIC ₅₀ の90%信頼限界の下限值
MIC ₅₀	50%最小発育阻止濃度
MOE	ばく露マージン（ばく露幅）：Margin of Exposure
NOAEL	無毒性量：No Observed Adverse Effect Level
POD	出発点：Point of Departure
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
TChol	総コレステロール
TP	総蛋白質

<参照>

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和34年12月28日厚生省告示第370号）
2. 厚生労働省：ジアベリジンに関する資料
3. Ono T, Sekiya T et al. : The genotoxicity of diaveridine and trimethoprim. Environ. Toxicol. Pharmacol. 3(1997), 297e306.
4. 食品薬品安全センター：ジアベリジンの細菌を用いる復帰突然変異試験（農林水産省委託試験）2007（非公開）
5. 食品薬品安全センター：ジアベリジンのチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験（農林水産省委託試験）2007（非公開）
6. 食品薬品安全センター：ジアベリジンのマウスを用いる小核試験（農林水産省委託試験）2007（非公開）
7. Xu Wang, Shijia Su, Awais Ihsan et al. : Acute and sub-chronic toxicity study of diaveridine in Wistar rats. Regulatory Toxicology and Pharmacology 73(2015)232-240
8. 厚生労働省：ジアベリジン残留基準見直しに関する資料（非公開）
9. 厚生労働省：ジアベリジンの推定摂取量（令和2年3月17日）
10. 食品安全委員会：調査報告書 動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査 2007
11. WHO : Environmental Health Criteria 240 Principles and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Food Annex 2 DOSE CONVERSION TABLE 2009

ジアベリジンに係る食品健康影響評価に関する審議結果(案)についての意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 令和4年2月16日～令和4年3月17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 1通
4. 頂いた意見・情報及び肥料・飼料等専門調査会の回答

	頂いた意見・情報	肥料・飼料等専門調査会の回答
1	<p>・遺伝子組換えやゲノム編集と同様、薬剤耐性については研究の歴史も浅く、現状の科学的知見で不明点だらけなので、まずは抗菌剤等の使用を全面禁止すべき。</p> <p>にもかかわらず、現状では「はっきり高リスク」というデータ（知見）がないから、低リスク（現状の科学的知見では明らかなリスクは見えていないので、のちに高リスクと判明しても、責められることはないだろう）と結論付ける我が国の審議メンバーの良心を疑う。</p> <p>・評価に用いる資料は、利害関係のない第三者によるものに限定し、試験場所も公的な機関に限るべき。さもないと、内容に偏りが出てしまうことは明らか。</p> <p>・承認農薬の成分数だけで605種（2022/2現在）、添加物（829種）、畜産物中の抗生物質・ホルモン剤、遺伝子組換え（食品で380種、飼料で100種）、ゲノム編集成分など、全部合わせれば驚くべき数字。</p> <p>そのような状況にも関わらず、影響審査の段階では単品の成分で影響を確認し、ADI等の基準を設定している。</p> <p>複合影響の検証方法が確立されるまで、新規の承認を停止、残留基準はゼロとするとともに、既存の基準値もすべて安全係数を1,000に設定して基準を厳しくすべき。</p>	<p>食品安全委員会は、国民の健康の保護が最も重要であるという基本的認識の下、規制や指導等のリスク管理を行う関係行政機関から独立して、科学的知見に基づき客観的かつ中立公正に食品に含まれる可能性のある有害要因が人の健康に与える影響について食品健康影響評価を行っています。</p> <p>本成分については、「暫定基準が設定された動物用医薬品及び飼料添加物に係る食品健康影響評価の考え方について」（令和2年5月18日動物用医薬品専門調査会及び令和2年6月15日肥料・飼料等専門調査会決定。以下「評価の考え方」という。）に基づき評価を行ったものです。本成分が家畜に使用され食品に残留する場合の、ヒトへの影響については、現行のリスク管理の範囲で使用される限りにおいて、その食品健康影響は無視できる程度と考えました。</p> <p>また、評価の考え方をを用いた食品健康影響評価は、厚生労働省の提出した資料をもとに行いますが、これまでの科学的知見や海外での評価結果も踏まえ、資料の内容についての問題点、疑問点については説明や再提出を求めるとともに、調査会の審議において、資料の内容が不足していると判断された場合は、追加試験等のデータを含め必要な追加資料の提出を求めています。</p> <p>複数の化合物へのばく露については、現段階では、JECFA（FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議）や JMPR（FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議）において、複数の化合物へのばく露に対するリスク評価手法について検討することとされていることから、引き続き、最新</p>

		<p>の情報収集に努めてまいります。 動物用医薬品の使用及び残留基準に関するご意見は、リスク管理に関するものと考えられることから、農林水産省及び厚生労働省に情報提供いたします。</p>
--	--	--

※頂いたものをそのまま掲載しています。