

平成15年7月24日

委員会の意見の聴取要請（7月1日付）の概要

I	パツリンの規格基準の設定について	1
II	添加物メチルヘスペリジンの規格改正について	3
III	添加物コウジ酸の基準設定について	4
IV	動物用医薬品サラフロキサシンの残留基準の設定について	6
V	動物用医薬品ジヒドロストレプトマイシン／ストレプトマイシンの 残留基準の設定について	8
VI	動物用医薬品ダノフロキサシンの残留基準の設定について	10

I パツリンの規格基準の設定について

1 はじめに

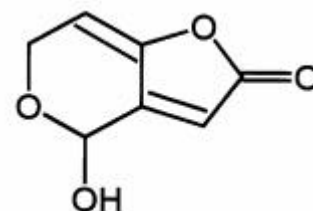
当委員会は、食品安全基本法に基づき、厚生労働省より、パツリン（カビ毒）の規格基準を設定することに係る食品健康影響評価について意見を求められた。（平成 15 年 7 月 3 日、関係書類を接受）

本件に関しては、平成 15 年 6 月 27 日付で薬事・食品衛生審議会より厚生労働大臣あてに規格基準の設定について答申が出されている。

2 パツリン

パツリンは、その名前の由来となったペニシリウム・パツラムをはじめとするペニシリウム（*Penicillium*）属やアスペルギルス（*Aspergillus*）属等の真菌によって生産される毒素である。

パツリンは、真菌が付着した果実、野菜、穀物、飼料等から検出されるが、一般にパツリン汚染の可能性が高い主要な食品としては、りんごジュースが知られている。



3 規格基準設定の概要

厚生労働省薬事・食品衛生審議会における審議において、りんごジュースに含まれるパツリンについて、わが国で直ちに健康確保の上で問題となるとは考えられないが、汚染実態調査において諸外国の規制対象となる量のパツリンを含むりんごジュースの存在が明らかとなったことから、健康被害を未然に防止する観点及び国際的整合性を考慮して、「りんごジュース及び清涼飲料水の原料用りんご果汁に含まれるパツリンは 50ppb を超えるものであってはならない。」との趣旨を清涼飲料水の規格基準に設定することが適当とされ、これを受けて食品衛生法第 7 条第 1 項に基づき、パツリンの規格基準を設定しようとするものである。

薬事・食品衛生審議会において行われたパツリンの毒性評価等の検討の概略は以下のとおり。

平成 2 年及び平成 7 年に開催された FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）におけるパツリンの毒性評価の結果及びその基となった原資料を踏まえ、パツリンの毒性評価が行われている。

ラットを用いた 2 年間の生殖毒性/慢性毒性/発がん性併合試験で中及び高用量群の雄で体重増加抑制が認められ、本試験による無影響量（NOEL）は、43µg/kg 体重/日であった。

発がん性については、ラットを用いた生殖毒性/慢性毒性/発がん性併合試験の結果は陰性であった。

なお、国際がん研究機関（IARC）では、グループ 3（ヒトに対する発がん性について分類できないもの）に分類されている。

遺伝毒性については、試験の結果は錯綜しており、総括するのは容易ではないが、陽性結果が *in vivo* 試験系でも再現されており、JECFA の結論でもあるようにパツリンが遺伝毒性を有すると結論せざるを得ない。ただし、現時点で明確な発がん性が認められていない点、遺伝毒性試験結果が錯綜している点、染色体異常誘発性が生殖細胞では確認されていない点などを考慮すると、その程度は強いものとは考えがたく、また、次世代への遺伝的影響も心配するものではないことから、現時点では基準値の設定に影響を与えるものではないと考えられている。

暫定耐容一日摂取量（PTDI）は、ラットを用いた 2 年間の生殖毒性/慢性毒性/発がん性併合試験における無影響量 $43\mu\text{g/kg}$ 体重/日に不確実係数として 100 をとり、 $0.4\mu\text{g/kg}$ 体重/日とされている。

我が国のりんごジュース中のパツリン濃度として汚染実態調査結果の平均値を用いた場合、パツリンの推定曝露量はいずれの年齢群においても PTDI を大きく下回っており、直ちに人の健康に影響を及ぼすことはないと判断されている。

なお、コーデックス委員会で検討されている基準値案 50ppb 等（注：6 月のコーデックス委員会総会で既に採択されている。）を用いた場合、1 歳児及び 1 ～ 6 歳児の摂取者平均やその 90%tile では PTDI を上回ったが、この試算は基準値案の上限まで含有するりんごジュースを摂取するという仮定に立っており、実際の曝露量に対し、過大なものであること、パツリンが高濃度含まれるりんごジュースのみを継続して摂取することは考えづらいこと、また、国民栄養調査は特定の 1 日の結果であり、りんごジュースの様に摂取のばらつきが大きい食品の場合には必ずしも平均的な 1 日摂取量を反映しておらず、長期間でみたときの 1 日当たりのりんごジュース摂取量は今回の推計よりも低いと推察されることより、特段問題になるものではないと考えられるとされている。

II 添加物メチルヘスペリジンの規格改正について

1 はじめに

当委員会は、食品安全基本法に基づき、厚生労働省より、添加物メチルヘスペリジンの規格を改正することに係る食品健康影響評価について意見を求められた。（平成 15 年 7 月 3 日、関係書類を接受）

本件に関しては、平成 15 年 6 月 27 日付で薬事・食品衛生審議会より厚生労働大臣あてに規格基準の改正について答申が出されている。

2 メチルヘスペリジン

メチルヘスペリジン（別名溶性ビタミン P）は、レモン汁から発見された毛細血管壁を増強する作用のあるフラボノイド化合物の一種であるヘスペリジンをジメチル硫酸でメチル化して、水に可溶化したもの。昭和 32 年 7 月 31 日に添加物として指定を受けており、その用途は、強化剤。

製法の改良により、成分規格の一部に不整合が生じたことに伴い、成分規格を改正しようとするものである。

3 規格改正の概要

従来の製造方法は食塩を用いた塩析を行った後、有機溶媒を加えて濃縮乾固する方法であったが、製造方法を改良し、脱塩装置による精製をした後、凍結乾燥により結晶化を行うことが検討されている。

現行のメチルヘスペリジンの含量の規格は、「本品を乾燥したものは、メチルヘスペリジン 90.0 % 以上含む。」というものである。食品衛生法に基づく添加物の規格基準の一般通則によって、特にその上限を示さない場合は、100.5 % を上限とする旨規定されているが、新しい製造方法によると、残留溶媒が減量し、これまでよりも含量値が高くなり、規格の上限 100.5 % を超えるものが出てくる可能性があり、含量規格を改正しようとするもの。

既に、薬事・食品衛生審議会において、新しい製造方法による実測値に基づいて、含量規格として、本品を乾燥したものはメチルヘスペリジン 97.5 % ～ 103.0 % を含む旨規定することが適当である旨の審議結果が示されている。

III 添加物コウジ酸の基準設定について

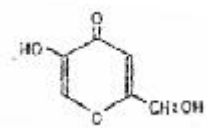
1 はじめに

当委員会は、食品安全基本法に基づき、厚生労働省より、添加物コウジ酸の基準を設定することに係る食品健康影響評価について意見を求められた。（平成 15 年 7 月 3 日、関係書類を接受）

本件に関しては、平成 15 年 6 月 27 日付で薬事・食品衛生審議会より厚生労働大臣あてに基準の設定について答申が出されている。

2 コウジ酸

コウジ酸は、味噌、しょう油等の製造に用いられる麹菌（*Aspergillus* 属等）を培養して得られる抗菌作用を持った物質であり、メラニン生合成関連酵素「チロシナーゼ」を阻害する作用により、カニやエビなど甲殻類の黒変防止、抗菌作用等の用途で、甲殻類、生麺、餃子の皮、加工用原料野菜等に添加物として使われていた実績がある。



（コウジ酸）

コウジ酸は、平成 7 年の食品衛生法改正に伴い、既存添加物名簿に収載された添加物であり、使用基準は設定されておらず、使用対象食品等の制限も規定されていない。

3 基準設定の概要

薬事・食品衛生審議会における審議において、マウスで肝細胞腫瘍の発生が認められ、ラットでも肝発がん性の可能性が示唆され、かつ、遺伝毒性については試験結果が錯綜し、明確ではないが、遺伝毒性を有する可能性は低いながらも否定できないことなどから、食品添加物としてのコウジ酸については今後とも使用しないように必要な措置を講じることが望ましいとされ、食品一般の製造、加工、調理及び保存基準に添加物たるコウジ酸を使用してはならない旨を規定しようとするものである。

薬事・食品衛生審議会において行われたコウジ酸の安全性の検討の概略は以下のとおり。

コウジ酸の経口投与慢性毒性試験で甲状腺の過形成及び腺腫が認められたが、甲状腺における催腫瘍性に関しては詳細なメカニズム試験が実施されており、甲状腺において DNA 付加体の形成や酸化的 DNA 損傷性（8-OH-dG の形成）も認められなかったことから、遺伝毒性的メカニズムではなく、ホルモンを介した発がんプロモーション作用である可能性が強く示唆されたとされている。

一方、肝臓に関しては、F344 ラットを用いた二段階発がん試験においてプロモーション作用のみならず、コウジ酸のみを投与した群において GST-P 陽性巣の増加傾向が認められている。また、p53 ノックアウトマウスを用いた検討でも、肝細胞腺腫が発生し、その感受性は野生型マウスよりやや高かった。さらに、遺伝毒性に関する試験結果は錯綜しており、コウジ酸が肝臓において遺

伝毒性メカニズムに基づく発がん作用を示す可能性は低いものの否定できないものと考えられており、総括すると、肝臓に対する発がん性は、閾値を設定できる非遺伝的機序によるものであるとする根拠は得られていないとされている。

なお、コウジ酸の発がん性の強度は、比較的弱いものと考えられ、また、コウジ酸の肝細胞腫瘍やその前がん性病変が誘発される用量は、ラットで 2%以上、マウスで 1%以上であり、食品中に含まれるような低用量暴露ではそのような腫瘍誘発の可能性は低いと考えられるとされている。

国際的な評価として、平成 12 年 10 月に実施された国際がん研究機関（IARC）の評価会議において、コウジ酸はグループ 3（ヒトに対する発がん性について分類できないもの）に分類されている。

IV 動物用医薬品サラフロキサシンの残留基準の設定について

1 はじめに

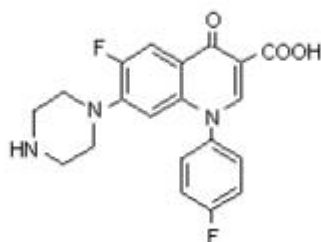
当委員会は、食品安全基本法に基づき、厚生労働省より、動物用医薬品サラフロキサシンの残留基準値を設定することに係る食品健康影響評価について意見を求められた。（平成 15 年 7 月 3 日、関係書類を接受）

本件に関しては、平成 15 年 6 月 27 日付で薬事・食品衛生審議会より厚生労働大臣あてに基準の設定について答申が出されている。

2 サラフロキサシン

サラフロキサシンは DNA ジャイレーズの活性を阻害するフルオロキノロン系の抗菌性物質である。大腸菌やサルモネラ菌により起こる家禽の細菌感染の治療と予防に使用される。

Figure 1. Structure of sarafloxacin



(サラフロキサシン)

3 残留基準値設定の概要

国際基準と同様に設定しても、日本人 1 日あたりの肉の平均摂取量（厚生労働省国民栄養調査結果）から試算される理論最大摂取量は設定された一日摂取許容量（ADI）を超えないことから、食肉中における残留基準を以下の通り規定しようとするものである。

肉（鶏・七面鳥）	0.01	ppm
肝臓（鶏・七面鳥）	0.08	ppm
腎臓（鶏・七面鳥）	0.08	ppm
脂肪（鶏・七面鳥）	0.02	ppm

薬事・食品衛生審議会において行われたサラフロキサシンの評価の概略は以下のとおり。

発がん性については、マウスを用いた 78 週間混餌投与試験、ラットを用いた 104 週間混餌投与試験のいずれにおいても発がん性を示す所見は認められなかった。また、遺伝毒性については、*in vitro* の試験で陽性結果が得られているが、充分高用量まで検討された *in vivo/in vitro* におけるラット肝細胞での不定期 DNA 合成試験及び *in vivo* でのマウス骨髄を用いた小核試験において陰性であ

ったため、遺伝毒性が *in vivo* で発現する可能性は低いものと考えられた。

動物試験から算出される ADI は、ビーグル犬における 90 日間反復経口投与試験（0,5,25,125mg/kg 体重/日）の無影響量（NOEL：5mg/kg 体重/日（雌の 25mg/kg 以上投与群で認められた平均血清グロブリン濃度の有意な低下））に基づき、安全係数 100 で除した 50µg/kg 体重/日とされている。

微生物学的 ADI は、サラフロキサシンの感受性の評価が実施されたヒト胃腸内細菌叢の優勢な細菌叢の中で、最も高い感受性を示した菌株である *Peptostreptococcus* spp. の 3 種類のヒト臨床分離株についての MIC₅₀ 0.125µg/g、ヒトにサラフロキサシン 100mg を経口投与した場合、その約 76% が吸収されなかったこと、さらに、ヒト消化管の感受性細菌に関する MIC データが限られた範囲のものであることから安全係数 2 を採用して、

$$A D I = \frac{0.125\mu\text{g/g} \times 220\text{g}}{0.76 \times 2 \times 60\text{kg}} = 0.30\mu\text{g/kg 体重/日}$$

とされている。微生物学的 ADI は、動物試験の結果得られた ADI と比較して 150 倍の安全幅が見込まれており、この値がサラフロキサシンの ADI として設定されている。

験において、投与群の腫瘍の発現頻度は対照群と比較して同程度であった。遺伝毒性に関するデータはほとんどないが、ほ乳類培養細胞を用いる遺伝毒性試験の場合、培地中にストレプトマイシンが添加されるのが定法であり、突然変異誘発性に関しては問題のないものと考えられている。また、ストレプトマイシン／ジヒドロストレプトマイシンとも、培養ヒトリンパ球細胞に染色体異常誘発性を示さなかった。

ヒトにおける所見としては、ストレプトマイシン及びジヒドロストレプトマイシンの両薬物とも聴器毒性があり、胎児の聴力にも影響したとの報告もある。ジヒドロストレプトマイシンはストレプトマイシンよりも聴覚障害の原因になりやすいと報告されているため、ヒトにおける使用は推奨されていない。アミノグリコシド系抗生物質は腎毒性が知られているが、ストレプトマイシンはアミノグリコシド系抗生物質の中で最も腎毒性の低いことが知られている。

毒性試験においては、ストレプトマイシンの長期経口投与毒性試験は実施されていないが、ジヒドロストレプトマイシンにおいて2年間経口投与毒性試験が実施されていること、ジヒドロストレプトマイシンと薬物動態的特性、毒性プロフィール、抗菌作用、生物学的作用範囲が類似していること、これまで長期にわたりヒトに対して使用されてきたが、聴器毒性以外については報告がないことからストレプトマイシンの長期経口投与毒性試験が実施されていなくてもADIを設定することが可能であると判断されている。

毒性試験から算出されるADIは、ラットにおけるジヒドロストレプトマイシンの2年間経口投与試験（0,1,5,10mg/kg 体重/日）における無影響量（NOEL：5mg/kg 体重/日（雄の10mg/kg 投与群で体重増加量の減少が認められた））に基づき、安全係数100で除した、50µg/kg 体重/日とされている。

微生物学的ADIは、ヒトの消化管内優勢細菌叢の中で、最も感受性の高い菌属である *Bifidobacterium spp.* の MIC₅₀ 32µg/g、消化管内容物との結合に関する情報がないため、腸内細菌叢におけるジヒドロストレプトマイシン及びストレプトマイシンの利用能を100%とし、さらに腸内細菌叢は比較的安定しており、特定の個人間について、安全性を十分に考慮して適切な値を組み込んでいることから安全係数は1とし、

$$A D I = \frac{32\mu\text{g/g} \times 220\text{g}}{1 \times 1 \times 60\text{kg}} = 120\mu\text{g/kg 体重/日}$$

とされている。毒性試験の結果に基づく値が微生物学的試験に基づく値より小さくなるため、毒性試験に基づく50µg/kg 体重/日がストレプトマイシンのADI（ストレプトマイシンとジヒドロストレプトマイシンの和としてのADI）として設定されている。

VI 動物用医薬品ダノフロキサシンの残留基準の設定について

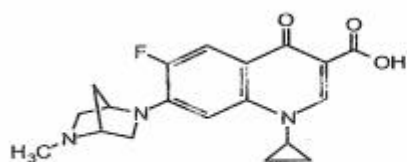
1 はじめに

当委員会は、食品安全基本法に基づき、厚生労働省より、動物用医薬品ダノフロキサシンの残留基準値を設定することに係る食品健康影響評価について意見を求められた。（平成 15 年 7 月 3 日、関係書類を接受）

本件に関しては、平成 15 年 6 月 27 日付で薬事・食品衛生審議会より厚生労働大臣あてに基準の設定について答申が出されている。

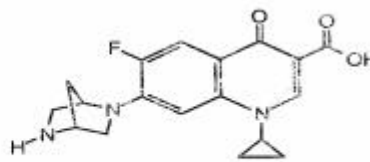
2 ダノフロキサシン

ダノフロキサシンはフルオロキノロン系の抗菌性物質であり、立体特異的に合成された純粋 S（左旋性）型である。ダノフロキサシンはメシル酸塩が動物用医薬品として、牛、豚及び鶏の呼吸器病の治療に使用される。



Danofloxacin

(ダノフロキサシン)



Desmethyldanofloxacin

(ダノフロキサシン脱メチル化体)

3 残留基準値設定の概要

残留基準値については、国際基準と同様に設定しても、日本人 1 日あたりの肉の平均摂取量（厚生労働省国民栄養調査成績）から試算される理論最大摂取量は設定された一日摂取許容量（ADI）を超えないことから、食肉等における残留基準を以下の通り設定しようとするものである。

肉（牛・鶏）	0.20 ppm
肝臓（牛・鶏）	0.40 ppm
腎臓（牛・鶏）	0.40 ppm
脂肪（牛）	0.10 ppm
脂肪/皮（鶏）	0.10 ppm
豚肉	0.10 ppm
豚肝臓	0.05 ppm
豚腎臓	0.20 ppm
豚脂肪	0.10 ppm

(ダノフロキサシンとして)

薬事・食品衛生審議会において行われたダノフロキサシンの評価の概略は以下のとおり。

発がん性については、マウスを用いた 2 年間混餌投与試験（10,50,100mg/kg 体重/日）において、発がん性を示す徴候は認められなかった。遺伝毒性については、*in vitro* 染色体異常試験で陽性を示したが、*in vivo* で染色体異常誘発性を検討する小核試験が陰性であり、*in vitro* で認められた染色体異常誘発性が生体内で発現する可能性は低いものと考えられる。また、ダノフロキサシン脱メチル化体について、*in vitro* での UDS 試験は陽性を示したが、十分高用量まで検討された *in vivo* UDS 試験の結果は陰性であり、脱メチル化体に関しても遺伝毒性については問題とするものではないものと考えられる。

毒性試験から算出される ADI は、5 ヶ月令のイヌにおける 3 ヶ月間経口投与試験（0,1,2.4mg/kg 体重/日）及び 6 ヶ月令のイヌにおける 3 ヶ月間経口投与試験（0,5,10,25mg/kg 体重/日）の 2 試験に基づく無影響量（NOEL：2.4mg/kg 体重/日（5mg/kg 体重/日以上投与群において病理学的検査で関節症の所見が観察された））に基づき、安全係数 100 で除した、24µg/kg 体重/日とされている。

一方、ダノフロキサシン脱メチル化体については、4 から 6 ヶ月令のイヌにおける 3 ヶ月間経口投与試験（0,0.25,0.5mg/kg 体重/日）の NOEL は 0.25mg/kg 体重/日（0.5mg/kg 投与群で関節症が認められた）とされているが、薬物動態試験及び代謝試験の結果から、ダノフロキサシンの経口投与を受けた場合、その主な代謝物であるダノフロキサシン脱メチル化体にも同時に暴露されており、ダノフロキサシン脱メチル化体について別に ADI を設定する必要はないものとされている。なお、残留基準値の検討及び理論最大摂取量の計算にあたっては、この代謝物の毒性が約 10 倍であるということも考慮したとされている。

微生物学的 ADI は、人の消化管内優勢細菌叢の中で最も感受性の高い菌属である *Eubacterium spp.* 及び *Peptostreptococcus spp.* の MIC₅₀ 値 0.5µg/g、豚における経口投与試験の結果から生物学的利用能を約 90% と設定し、関連する多くの微生物学的データが得られていることから安全係数として 1 を用い、

$$ADI = \frac{0.5\mu\text{g/g} \times 220\text{g}}{0.1 \times 1 \times 60\text{kg}} = 18\mu\text{g/kg 体重/日}$$

とされている。微生物学的 ADI の方が動物試験の結果得られた ADI よりも低く、微生物学的 ADI がダノフロキサシンの ADI として設定されている。