

# 食品安全委員会第 135 回会合議事録

1．日時 平成 18 年 3 月 16 日（木） 14:00 ～ 14:36

2．場所 食品安全委員会大会議室

## 3．議事

( 1 ) 食品安全基本法第 24 条に基づく委員会の意見の聴取に関するリスク管理機関からの説明について

・添加物 水酸化マグネシウム

( 厚生労働省からの説明 )

( 2 ) 農薬専門調査会における審議状況について

・シアゾファミドに関する意見・情報の募集について

( 3 ) 動物用医薬品専門調査会における審議状況について

・エンロフロキサシンに関する意見・情報の募集について

( 4 ) その他

## 4．出席者

( 委員 )

寺尾委員長代理、小泉委員、見上委員、中村委員、坂本委員、本間委員

( 説明者 )

厚生労働省 伏見基準審査課長

( 事務局 )

一色事務局次長、小木津総務課長、國枝評価課長、吉岡勧告広報課長、  
境情報・緊急時対応課長、西郷リスクコミュニケーション官、福田評価調整官

## 5．配布資料

資料 1 - 1 食品健康影響評価について

資料 1 - 2 「水酸化マグネシウム」の添加物指定及び規格基準の設定に関する食品健康影響評価について

資料 2 農薬専門調査会における審議状況について

### 資料3 動物用医薬品専門調査会における審議状況について

#### 6. 議事内容

寺尾委員長代理 それでは、ただいまから食品安全委員会第135回の会合を開催いたしたいと思います。

本日は寺田委員長が国会の方に出席しておりますので、代わって私が司会進行を務めさせていただきます。というわけで、本日は寺田委員長を除く6名が出席ということになります。

それから、厚生労働省から伏見基準審査課長に御出席いただいております。

本日の全体のスケジュールにつきまして、お手元の資料、食品安全委員会第135回会合議事次第にございますけれども、これを御覧いただければと思います。

まず、最初に資料の確認をさせていただきます。

資料は4点ございまして、資料1-1が「食品健康影響評価について」。

資料1-2が「『水酸化マグネシウム』の添加物指定及び規格基準設定に関する食品健康影響評価について」。

資料2が「農薬専門調査会における審議状況について」。

資料3が「動物用医薬品専門調査会における審議状況について」でございます。おそろいでございますね。

それでは、議題に入らせていただきます。

議題1「食品安全基本法第24条に基づく委員会の意見の聴取に関するリスク管理機関からの説明について」「添加物 水酸化マグネシウム」ということでございます。

厚生労働省から説明がございまして、それでは、厚生労働省の伏見課長、よろしく願いいたします。

伏見厚生労働省基準審査課長 よろしく申し上げます。

資料1-1の1ページ目がこの「水酸化マグネシウム」に関しまして、厚生労働大臣から食品安全委員会委員長宛てに健康影響評価依頼をさせていただいた文章でございます。

この「水酸化マグネシウム」の概要に関しましては、資料1-2を御覧いただければと存じます。

まず「1. 経緯」のところでございますけれども、これは何回かここでも御説明させていただいたかと思っておりますけれども、厚生労働省では平成14年7月の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会での了承事項に従いまして、FAO/WHO合同食品添加物専門家会議(JECFA)で安全性評価が終了し、一定の範囲内で安全性が確認されており、かつ、米国

及びEU諸国等で使用が広く認められていて国際的に必要性が考えられる食品添加物、いわゆる国際汎用添加物と言っておりますけれども、これにつきましては、企業からの要請を待つことなく、指定に向けた検討を厚生労働省自らが開始する方針を示しております。

この方針に従いまして、これまでポリソルベート等30品目及び香料15品目につき、こちらの委員会に健康影響評価を依頼させていただいているところでございますけれども、このたび「水酸化マグネシウム」につきましては、評価資料がまとまったと考えられますところから、添加物指定等の検討を開始するに当たりまして、食品安全基本法に基づきまして、こちらの食品安全委員会に食品健康影響評価を依頼させていただくというものでございます。

この「水酸化マグネシウム」でございますけれども、御案内のように人の必須ミネラルの一つでございますマグネシウムの水酸化物でございます。考えられる機能といたしましては、食品のpH調整、色調の保持、及びマグネシウムの栄養強化等の機能を有すると考えられております。

色調の保持というのは、考えられますのは、pHによって色調が変わりやすいものの保持をする場合がありますとか、あるいはマグネシウム等、食品成分中の色に関する成分がキレートを形成することで安定化するんだというふうに言われております。

海外の状況でございますけれども、米国では一般に安全とみなされる物質GRAS物質として、「適正使用規範」とありますけれども、これは「適正製造規範」の間違いでございます。申し訳ございません。訂正をお願いいたします。

「適正製造規範（GMP）」のもと、使用が認められております。また、EUにおきましても、一般食品に必要量の使用が認められているほか、乳幼児用食品の栄養成分としての使用、フードサプリメントのミネラル供給物質としての使用が認められております。

我が国では、このマグネシウム関連の食品添加物といたしまして、そこに列記させていただいておりますように、塩化マグネシウム、炭酸マグネシウム、硫酸マグネシウム、酸化マグネシウム、L-グルタミン酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、リン酸三マグネシウムが指定されており、そこにございますように、豆腐の凝固剤、強化剤、滑沢剤、吸着剤等、さまざまな用途で使用されております。

「今後の方向」でございますけれども、こちらの食品安全委員会で食品健康影響評価の結果を出していただきました後に、私どもの薬事・食品衛生審議会におきまして、「水酸化マグネシウム」の食品添加物としての指定の可否及び規格基準の制定について検討を進めてまいりたいと考えております。

以上でございます。

寺尾委員長代理 それでは、ただいまの御説明の内容、あるいは資料の記載事項につきまして、何か御質問ございますでしょうか。

小泉委員 少し教えていただきたいんですが、この「水酸化マグネシウム」というのは、医薬品として約1g制酸剤として出されますね。そうしますと、これがGRAS物質として決められているということから、かなり添加物としても使用されているように思うんですが、トータルとして、大体どれくらい摂取していることになっているんでしょうか。

伏見基準審査課長 それは日本でということですか。

小泉委員 ちょっと付け加えたいんですが、やはりマグネシウムというのは金属ですから、大量に摂ると、いわゆる高マグネシウム血症とか、いろんなミネラルの吸収阻害とか、そういうことが実際に起こり得ますし、他の薬とのいろんな相殺作用とかもあるようですので、やはりトータル量というのは大きな問題ではないかと思えます。つい最近コエンザイムQ10の話もありましたが、その辺でトータルどれくらい日本人が摂取しているのかを、もし御存じであれば、教えてください。

伏見基準審査課長 「水酸化マグネシウム」としてということではございませんけれども、トータルのマグネシウムとしての摂取量というのがございまして、国民栄養調査の結果からの推定でございますけれども、マグネシウムの食事由来摂取量ですから、薬品としての由来が含まれていないと思えますけれども、年齢によってあれですけれども、1日当たり男性で200mgから300mg。女性も大体200mg台くらいというデータはございます。

小泉委員 わかりました。そうすると、これは約3倍量になると、投薬量に近くなるわけですね。もし添加物として新たに加えてそれを摂取するということになると、いわゆる投薬量に近くなりますね。

伏見基準審査課長 ですから、添加物として食品にどの程度使うか。あるいは使われた添加物をどの程度摂取するかというのは、要するに使用基準をどのように決めるかということとも絡んでくると思いますので、ただいま申し上げた数字にどの程度上乗せになるかというのは、現時点では何とも申し上げられません。

寺尾委員長代理 ほかにございますでしょうか。

ほかにございませんようでしたら、本件につきましては、「添加物専門調査会」で審議をしていただくということにしたいと思えます。

どうもありがとうございました。

伏見基準審査課長 よろしく申し上げます。

寺尾委員長代理 議題の2で「農薬専門調査会における審議状況について」「シアゾファミドに関する意見・情報の募集について」ということでございます。これは國枝課長お

願いたします。

國枝評価課長 それでは、資料2を御覧いただきたいと思います。「農薬専門調査会における審議状況について」ということで、厚生労働省から食品安全委員会に意見を認められましたシアゾファミドに係る食品健康影響評価ですが、これについて本年の3月1日に開催されました第42回の農薬専門調査会において審議され、審議結果案がとりまとめられました。本日御了解いただきましたら、4週間、幅広く国民に意見・情報を募った後に、再度食品安全委員会に報告をすることとしたいと思っております。

募集期間は、了解いただきましたら、本日から4月12日までの4週間ということであればと考えております。

それでは、評価書(案)ですけれども、めくっていただきまして、3ページ目に該当するところですが、ここに審議の経緯が書いてございます。

5ページ目を御覧いただきたいと思います。評価対象の農薬の概要が書いてございますけれども、下の方になります。シアゾファミドは1987年に国内の企業によって開発されたシアノイミダゾール系の化合物の殺菌剤ということで、2001年4月に初めて我が国で登録されております。

作用機序はミトコンドリア内の電子伝達系コンプレックスIIIのQ<sub>i</sub>サイトを阻害するということで、藻菌類に対して種特異的に作用すると言われており、フランス、ドイツ、英国等でバレイショ等を対象に登録されております。

今回は2005年6月までに農薬取締法に基づいて適用拡大申請があり、今回審議するものでございます。

20ページを御覧いただきたいと思います。ここに総合評価がございまして。

代謝試験については、シアゾファミドのベンゼン環に14Cを均一に標識する。あるいはイミダゾール環4位の炭素を14Cで標識することで実施されておまして、6ページから8ページに記載がありますけれども、ラットを用いた動物体内の運命試験が実施されておまして、血中濃度については単回投与で0.25から0.5時間後に最大となり、半減期が4.4～11.6時間ということになります。

また、主な排出経路は、低用量の投与群では尿中、高用量の投与群では糞中ということで、投与168時間後の組織内濃度というのは、腎・肝において高濃度になっております。投与24時間後までには、尿及び糞中の投与量の大半が排泄されております。

主要代謝物は尿中では、そこに記載のようなものでございます。

トマト、バレイショ、ブドウを用いた植物体内運命試験というのがございまして、これは8ページからでございますけれども、トマト、バレイショ及びブドウでは植物体内で一

部代謝され、主要代謝物はCCIM、CCTSということでございました。

それから、土壌中の運命試験ですけれども、これは10ページから11ページにおいて記載がございますが、そこに記載のような結果が出ております。

12ページでございますけれども、上から、加水分解及び水中光分解試験が実施されており、加水分解を受けるとともに、光照射により急速に分解しております。

13ページの表2ですが、「火山灰淡色黒ボク軽埴土」、それから「沖積細粒灰色低地灰褐色壤土」を用いた土壌残留試験というのが行われておりまして、推定の半減期は容器内で約5日から8日。圃場の試験では約3日から6日というふうになっております。

13ページから14ページになりますけれども、各種の野菜及び果実を用いまして、シアゾファミド及びCCIMを分析対象化合物とした作物の残留試験が実施されておりまして、14ページの表3を御覧いただきたいと思いますが、食品中より摂取されるシアゾファミドの推定摂取量が予測されております。詳細は29ページと30ページに別紙5というのが書いてございますが、適用作物についての食物残留値が記載されており、それに対応する形で「国民平均」あるいは「小児」「妊婦」「高齢者」等のフードファクターをかけた形での摂取量及びその合計値というのが出ていますところでありまして。

15ページの半ばからでございますけれども、急性の毒性試験ということで、急性の経口のLD50、経皮のLD50、吸入のLC50。あと代謝物についても、急性の経口LD50が、そこに記載のとおり実施されているところでございます。

亜急性毒性試験については、そこに書いてございますけれども、無毒性量はラットで29.5mg/kg 体重/日で、イヌで1000mg/kg 体重/日です。

慢性毒性及び発がん性試験では、無毒性量はマウスで985mg/kg 体重/日で、ラットで17.1mg/kg 体重/日。イヌで1000mg/kg 体重/日。発がん性は認められておりません。

2世代の繁殖試験で得られた無毒性量は、ラットで134mg/kg 体重/日。兎動物で89.2mg/kg 体重/日ということでございまして、繁殖能に対する影響は認められておりません。

発生毒性試験は18ページから記載がありますけれども、ラットの母動物及び胎児で1000mg/kg 体重/日となっております。

21ページ、ウサギ母動物及び胎児で1000mg/kg 体重/日。催奇形性は認められておりません。

遺伝毒性は19ページでございますけれども、そこに「原体」と「代謝物」、表9、表10ということで書いてございまして、細菌を用いたDNAの修復試験、復帰突然変異試験、ヒトリンパ球培養細胞といった染色体試験。マウスを用いた小核試験が実施されて、いずれも陰性ということになっており、遺伝毒性はないものと考えられております。

代謝についても、細菌を用いた復帰突然試験が行われており、結果は陰性です。

あと、各試験における無毒性及び最小毒性量というのが表 11 ということで、22 ページに記載のとおりでございます。

以上のところから見まして、下の方に書いてございますが、慢性毒性 / 発がん性の併合試験で行われたラットを対象とした 24 か月の混餌投与で 17.1mg/kg 体重 / 日というのが無毒性量ということで、安全係数 100 を見て A D I は 0.17mg/kg 体重 / 日ということとなっております。

以上が結果の概要でございます。

寺尾委員長代理 どうもありがとうございました。それでは、ただいまの説明の内容、あるいはこの農薬評価書(案)の記載につきまして、どなたか何か御質問がございましたら、どうぞお願いいたします。

よろしければ、本件につきましては、意見・情報の募集手続に入ることによってさせていただきたいと思っております。

次が議題 3 「動物用医薬品専門調査会における審議状況について」「エンロフロキサシンに関する意見・情報の募集について」ということでございます。

國枝評価課長 それでは、資料 3 を御覧いただきたいと思っております。「動物用医薬品専門調査会における審議状況について」ということで、農林水産省から意見を求められました動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価のうち、エンロフロキサシンを有効成分とする製造用原体(バイトリル原体)と、鶏の飲水添加剤(バイトリル 10% 液)、牛の強制経口投与剤(バイトリル 2.5 % H V 液)並びに牛及び豚の注射剤(バイトリル 2.5 % 注射液、同 5 % 注射液、同 10% 注射液)及び厚生労働省から食品安全委員会に意見を求められたエンロフロキサシンに係る食品健康影響評価ということで、これについては本年 2 月 24 日に開催された第 46 回動物用医薬品専門調査会で審議結果(案)がとりまとめられました。

本日御了解いただけましたら、広く国民に意見・情報を募った後、再度食品安全委員会に報告するというので、募集期間は本日終了後から 4 月 12 日までの 4 週間ということにさせていただければと考えております。

2 ページ目に審議の経緯等について記載がございます。

3 ページ目が、今回の食品健康影響評価ということでございまして、その対象ですけれども、主剤はエンロフロキサシンということで、「効能・効果」としては、それぞれ製剤によって違っておるわけですが、バイトリルの 10% 液が鶏の呼吸器性マイコプラズマ病及び大腸菌症、適応菌種はそこに記載のとおりです。

あとはバイトリルの 2.5 % H V が、牛の肺炎、大腸菌性の下痢症です。

バイトリル 2.5 % 注射液、5 % 注射液、10% 注射液が、牛の肺炎とか大腸菌性の下痢症、豚の胸膜肺炎、大腸菌性の下痢症ということとなっております。

「用法・用量」は、非常に複雑でありますので、簡単に省略しますと、飲水の投与のものとか、あるいは強制経口投与のもの、それから頸部の皮下に注射するもの、あるいは頸部の筋肉内に注射するものという形の用法・用量がそれぞれございます。

今回は再審査における評価ということですが、ヒトに対する安全性というのは、3 ページ目の下の方になりますけれども、バイトリルについては、国内では先ほど御説明しましたように、鶏の呼吸器性のマイコプラズマ病及び大腸菌症、牛の肺炎、大腸菌性の下痢症、豚の胸膜肺炎、それから大腸菌性下痢症を対象に使用されているということでありまして、海外でも EU、米国においても広く使用されています。

EMEA では 6.2  $\mu$  kg 体重 / 日、FDA では 3  $\mu$  kg 体重 / 日、JECFA では 2  $\mu$  kg 体重 / 日の ADI が設定されております。日本においては ADI 及び MRI については設定はされていません。

なお、米国ではフルオロキノロンの耐性のカンピロバクターに対するリスク評価というのが実施されておりまして、鶏に対する使用許可というのが 2005 年 9 月 12 日に取り消されておりまして。

「安全性に関する研究報告について」ということは、Medline を含むデータベースを行っており、耐性菌に関する報告等が複数報告されているということです。

4 ページ「承認後の副作用報告について」ということで、そこに記載のような形で調査が実施されておりまして、いずれも対象動物に対する新たな副作用は認められておりません。

「3 . 再審査に係る評価について」ということで、詳細は後ほど説明させていただきますけれども、最終的にエンロフロキサシンについては、0.002mg/kg 体重 / 日ということとしております

なお、本剤の再審査に係る評価については、薬剤耐性菌を介した影響について考慮する必要があり、これについては、なお検討中ということとなっております。

次から別添ということで、エンロフロキサシンの食品健康影響評価ということになりまして、薬剤の概要、物質はそこに記載のような構造式のものでございまして、「効能・効果」はニューキノロン系に属したものであるということで、グラム陰性菌に加え、グラム陽性菌にも有効ということで、作用は殺菌的であり、DNA 複製を阻害というものに関与していると考えられます。

「その他」ということで、先ほども説明しましたので、省略しますけれども、そこに記



載のような適用症に使用されておりまして、EU、米国等でも広く使用されています。

あと、先ほども話しましたが、米国では鶏への適用の取りやめというのが、カンピロバクターへの耐性を高めるということで取りやめになっています。

あと代謝物ではシプロフロキサシンというものが抗菌活性を有するというので、ヒトの臨床では使用がされているということでございます。

19 ページを御覧いただきたいと思いますが、ここに食品健康影響評価の部分が書いてございます。真ん中以降からですが、キノロン剤というのは、未成熟な動物での関節障害というのが知られているということで、これについても検討が進められておりまして、3 か月齢のビーグル犬を用いた 13 週間の混餌投与試験というので関節影響が出ております。関節影響については、そのような投与群で出ているということで、最終的にNOAELは3.0mg/kg 体重/日というふうに考えられています。

「若齢犬における精巢毒性について」ということですが、これについては、同じく3 か月齢のビーグル犬を用いた 13 週間の混餌投与において、精細管中の精原細胞の空胞化というのが、対照群も含めて観察されていましたが、最高用量で、用量相関はないんですけれども、発生頻度が高くされているということで、最高用量 3200ppm に設定した追加試験が実施されていますが、最終的には、こうした若齢犬において認められた精原細胞の空胞変性というのは発達過程における生理的な変化の範囲内ということで判断されました。

20 ページ「繁殖毒性及び催奇形性について」ですが、繁殖毒性及び催奇形性については、ラットの2世代の繁殖試験、ラット、ウサギの催奇形性試験が実施されておりまして、ラットの繁殖試験ではNOAELが10mg/kg 体重/日、ラット、ウサギでは、いずれも催奇形性は認められておりません。

「遺伝毒性/発がん性について」は、14 ページに *in vitro* の試験結果が、15 ページに *in vivo* の試験結果が出ております。

*in vitro* の方では、ほ乳類培養細胞を用いた前進突然変異試験で、遺伝子変異を疑わせる所見が散見されましたけれども、その発生頻度には用量相関はなく、再現性も認められておりません。

一方、ほ乳培養細胞を用いた染色体の異常試験では、非代謝活性化の細胞毒性が認められる用量で陽性の結果が得られております。

しかしながら、15 ページにもありますように、*in vivo* のマウス骨髄を用いた小核試験とか、ラット骨髄を用いた染色体異常試験ではいずれも陰性ということで、生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられております。

発がん性については、マウスではそういう報告は認められておりませんので、これは

9～11ページに書いてありますが、そこに記載のように、雌の6000ppm投与群で統計的な有意差はございませんが、心内膜下の神経鞘腫の増加が認められ、心内膜下間葉性細胞過形成と合算した場合に、統計学的な有意がございました。

これらについては、そこに書いてあるような考察もされておりますが、雌雄ともこれらの病変の増加は投与との関連性がないということで、EMEA及びJECEAでもその結論が支持されております。

また、本試験の雌雄でそうした心筋症との関連性も認められておりません。

光毒性については、フルオロキノロン系では光毒性/光遺伝毒性というのが90年代後半から報告をされてきておるところでございますが、幾つかの試験がされておるわけですが、エンロフロキサシンについては、直接のデータはございませんが、代謝物であるシプロフロキサシンについて幾つかの報告が得られており、エンロフロキサシンとシプロフロキサシンの構造的な違い、エチル基の有無のみということで、光毒性や光遺伝毒性については、ほぼ同様というふうに考えられております。シプロフロキサシンについての光毒性の検討は、20ページの下の方に書いているようなところでございます。

そういうような状況から21ページの一番上の方ですけれども、エンロフロキサシンについては、フルオロキノロン剤の中では光毒性/光遺伝毒性は弱い部類に分類されるということで、適切に管理される限り、残留はごく微量ということで、食品に対しての生体にとって影響となる光遺伝毒性を生じる可能性は無視できると考えています。

「毒性学的影響のエンドポイントについて」ですが、これは評価書の9～11ページにいろいろな毒性影響が書いてございますが、この中でラットの2年間慢性毒性試験で認められた胆管過形成を基に、NOAEL 2.9mg/kg体重/日というふうにされております。

エンロフロキサシンはいわゆる抗菌性物質ということで、微生物学的な影響のエンドポイントについての検討がされておまして、これは21ページの真ん中辺になりますが、ヒトの腸内細菌叢から優性的に出される、そこに記載の10種類について、10菌株、計100菌株でMIC<sub>50</sub>の情報が得られています。

単純に最も感受性が高かった細菌種というのはE.coliでございますが、このMIC<sub>50</sub>というのは、0.031 μgでしたけれども、E.coliのヒト腸内細菌での総細菌数に占める割合はごくわずかということで、腸内の細菌叢の変動に対する寄与率が軽微だということで、単独でこのものを微生物学的なADIに評価することは、評価に用いるMIC<sub>50</sub>として採用するのは適当ではないとされております。

指標として適当と考えられる細菌種の中で最も感受性の高かったFusobacterium、Proteusにおける0.125 μg/mlというのがございますので、現時点ではこれのMIC<sub>50</sub>を

採用するのが適当であると判断されました。

なお、ニューキノロンはナリジクス酸等のオールドキノロンと比較しまして、耐性を付与しにくいとはされておりますが、耐性菌が選択される可能性は否定できません。この問題についての定性あるいは定量的な評価と別途でリスク評価が必要であると考えられますが、キノロン剤というもののヒト臨床における重要性というのは明らかというのが、ここに付記してございます。

微生物学的なA D Iの設定については、先ほどの0.125 μg/mlというのをMIC<sub>50</sub>と採用しましたので、これを利用して、A D Iを求めますと、そこに記載のように0.002mg/kg体重/日というふうになります。

22 ページですが、先ほどもお話ししましたように、エンロフロキサシンについては、遺伝毒性及び発がん性を示さないと考えられることから、A D Iの設定が可能ということで、毒性学的なデータと微生物学的な影響から出たA D Iを比較したところ、微生物学的な影響から導かれた0.002mg/kg体重/日を設定するのが適当だろうということで、それを採用するというので、「食品健康影響評価について」ということになりますけれども、A D Iとしては、ただいまお話ししましたように、0.002mg/kg体重/日ということが適当と考えられました。

なお、本剤の再審査に係る評価については、薬剤耐性菌を介した影響については考慮する必要があり、これについては検討中でございます。

以上でございます。

寺尾委員長代理 どうもありがとうございました。それでは、ただいまの御説明、それから記載事項につきまして、どなたか御質問ございますでしょうか。

よろしいですか。よろしければ、この件につきましても、意見・情報の募集手続に入らせていただきたいと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

そうしましたら、次が議題4の「その他」ということでございますけれども、何かありますか。

小木津総務課長 特にございません。

寺尾委員長代理 それでは、本日の委員会の議事は終了いたしました。第135回の会合はこれで終了ということになりますけれども、次回の委員会の会合につきましては、3月23日、来週の木曜日、14時から開催いたします。

それから、来週の月曜日、20日に14時から「リスクコミュニケーション専門調査会」を公開で開催いたしますので、お知らせいたします。

以上でございます。どうもありがとうございました。