

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会 第122回議事録

1. 日時 平成29年5月17日（水）13:59～14:29

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 動物用医薬品・飼料添加物（センデュラマイシン）の食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

（専門委員）

今井専門委員、今田専門委員、植田専門委員、小林専門委員、
下位専門委員、高橋専門委員、戸塚専門委員、宮島専門委員、
宮本専門委員、山田専門委員、山中専門委員

（専門参考人）

唐木専門参考人

（食品安全委員会委員）

山添委員、吉田委員

（事務局）

東條事務局次長、鋤柄評価第二課長、橘評価調整官、大倉課長補佐、
水野評価専門官、林評価専門官、橋爪技術参与

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請（平成29年5月16日現在）

資料2 （案）動物用医薬品・飼料添加物 センデュラマイシン

6. 議事内容

○今井座長 それでは、少し早いですが、下位先生が少し遅れて来られるということを事前に伺っておりますので、そろそろ始めたいと思います。

定刻となりましたので、ただいまより第122回「肥料・飼料等専門調査会」を開催いたします。

本日は、荒川専門委員、川本専門委員、桑形専門委員、佐々木専門委員、菅井専門委員、中山専門委員、吉田専門委員が御欠席でございまして、11名の専門委員が御出席です。ま

た、専門参考人として唐木専門参考人が御出席です。よろしくお願ひいたします。

議題に入ります前に、事務局から議事・資料の確認と「食品安全委員会における調査審議方法等について」に基づき必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。

○大倉課長補佐 それでは、議事・資料の確認をさせていただきます。

本日の議事は、動物用医薬品・飼料添加物（センデュラマイシン）の食品健康影響評価と、その他でございます。

資料は、本日の議事次第、委員名簿、座席表、議事次第の裏に記載をした配付資料2種類、それから、お手元に机上配付資料を配付してございます。

それから、参考資料はタブレットにて、お一人に1台ずつ、お机の上に置かせていただいております。

不足の資料等はございませんでしょうか。よろしいですか。

また、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認したところ、平成15年10月2日委員会決定の2の（1）に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

以上です。

○今井座長 提出いただいた確認書について、相違はございませんでしょうか。

（「はい」と声あり）

○今井座長 ありがとうございます。

それでは、議題（1）動物用医薬品・飼料添加物（センデュラマイシン）の食品健康影響評価です。事務局は資料の説明をお願いいたします。

○水野評価専門官 お手元に資料2、センデュラマイシンの評価書案を御用意ください。

3ページをお願いいたします。こちらは、センデュラマイシンにつきましては昨年8月に本専門調査会におきまして一度御審議いただいております。その際には、食品健康影響評価の手前まで御審議いただいております。

継続審議となった経緯につきましては、評価書案の20ページに記載しております（3）の試験につきまして、資料が入手できるかどうかということで確認することになっておりました。この（3）の試験につきましては試験資料を入手できませんでしたので、御報告させていただきます。

それでは、評価書案、前回の専門調査会でいただきました御意見に基づきました修文と、食品健康影響評価まで御説明いたします。

評価書案の17ページをお願いいたします。17ページの7行目から「（2）5週間亜急性毒性試験（ラット）」につきまして、14～15行目と、次の18ページの表17の修文につきましては、1.12 mg投与群での肝脂肪化は毒性所見としてとらないとされましたので、削除ということになっております。

また、18ページの12行目の（4）の試験につきまして、20行目から始まる部分につつま

しては、こちらは臓器の絶対及び相対重量の変化につきましては体重増加抑制のためと記載するというように御意見をいただいております。また、盲腸につきましても、いつも記載しますように抗菌性物質の投与による影響といったことを記載するという御意見をいただきましたので、そのように修文しております。

次に、20ページをお願いいたします。20ページの7行目から始まります(2)の試験になります。こちらはセンデュラマイシンの投与量を参照資料32から計算した値にするということで御意見をいただいておりますので、そのように追記しております。また、16行目につきましても、このように追記しております。

20ページの29行目から始まります(3)の試験が先ほど御説明しました試験になりまして、結局、資料が入手できませんでしたので、試験の詳細が不明ということで、本試験につきましては参考資料ということにしております。

次の21ページをお願いいたします。「(4) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)」ですが、こちらは表21に記載しております所見につきまして、それぞれ何によって認められた所見か、明確にするという御意見をいただきましたので、そのように追記しております。

以上の亜急性毒性、慢性毒性及び発がん性試験につきましては、一般毒性御担当の先生に既に御確認いただいております。

次に、22ページ「7. 生殖発生毒性試験」からになります。

23ページをお願いいたします。21行目から始まります(4)の試験につきまして、こちらは(3)の試験からの流れとして(4)の試験を行っているということがわかるように22～23行目の部分を追記しております。

また、次の24ページの35行目から始まります(6)のウサギの試験。こちらにつきましても同様に、36～37行目に記載しております。

(5)と(6)のまとめとしまして、次の25ページになりまして、20行目から始まる部分になります。こちらは22行目から始まります胎児に関しての本専門調査会の判断の部分になりますが、こちらは桑形先生から御修文をいただいております。

こちらの生殖発生毒性試験の部分につきましても、御担当の先生方に既に御確認をいただいております。

28ページをお願いいたします。御参考までに、国際機関の評価について御説明いたします。

EUにおきましては、先ほど説明しました試験になりますが、ラットの2年間慢性毒性及び発がん性試験で得られているNOAEL 0.125 mg/kg体重/日に不確実係数100を適用して、ADIを0.00125 mg/kg体重/日としております。

FDAにおきましては、イヌの1年間慢性毒性試験で得られているNOEL 0.3 mg/kg体重/日に安全係数100を適用しまして、毒性学的ADIを0.003 mg/kg体重/日としております。微生物学的ADIにつきましては、22.5 µg/kg体重/日としておりまして、毒性学的ADIのほうが小さいので、センデュラマイシンのADIとしましては0.003 mg/kg体重/日としておりま

す。

オーストラリアにおきましても、イヌの毒性試験で得られているNOEL 0.3 mg/kg体重/日に安全係数100を適用しまして、ADIを0.003 mg/kg体重/日としております。

それでは、29ページの「IV. 食品健康影響評価」について御説明いたします。

まず、鶏の薬物動態試験につきまして、体内吸収後には主に肝臓に分布しております。肝臓中の代謝物について、鶏、ラット、イヌについて検討されておきまして、鶏におきましては未変化体が43.3%、そのほかに3種類の代謝物がみられております。ラットの肝臓におきましても、未変化体が主ですが、その割合には性差がみられております。イヌの肝臓におきましては、代謝物M1が主な代謝物となっております。排せつにつきましては、鶏への反復経口投与中の排泄率が平均で81.8%となっております。

残留試験につきましては、鶏のものになりますが、最終投与2～3日後には全例が検出限界未満となっております。

遺伝毒性試験につきましては、実施された試験全てにおきまして陰性となっております。センデュラマイシンに遺伝毒性はなく、ADIを設定することは可能と判断したとしております。

また、亜急性毒性、慢性毒性及び発がん性試験におきまして認められた影響は、主に体重増加抑制、網膜病変、あと、血液生化学検査値の異常ということになっておきまして、発がん性はみられておりません。

生殖発生毒性試験で胎児に認められた主な影響は、体重低下と化骨遅延となっております。

17行目から「1. 毒性学的ADIについて」です。

こちらは各種毒性試験で得られた最小のNOAELが、ラットを用いた2年間慢性毒性及び発がん性試験におけますNOAEL 0.25 mg/kg体重/日となっております。しかし、こちらの用量は雄の用量でして、雌におけるNOAELということになりますと0.32 mg/kg体重/日となっております。こちらの試験におきまして、この0.25 mg/kg体重/日、また0.32 mg/kg体重/日の次の用量設定というものは、雄では1.0 mg/kg体重/日、雌では1.3 mg/kg体重/日となっております。

イヌを用いた6か月間の亜急性毒性試験におきましては、NOAEL 0.5 mg/kg体重/日が得られておりますが、こちらは投与期間が短いということになります。一方、より長期の試験としましては、イヌの1年間慢性毒性試験におきましてNOAEL 0.3 mg/kg体重/日が得られておきまして、この値が先ほど申しましたラットの2年間慢性毒性及び発がん性試験で得られておりますNOAELとほぼ同じ値となっております。

以上のことから、毒性学的ADIに、イヌを用いた1年間慢性毒性試験のNOAELに安全係数として100を適用しまして、0.003 mg/kg体重/日と設定することが適当であると考えられたとしております。

微生物学的ADIにつきましては、食品安全委員会の調査事業で得られました資料から

MIC_{calc} 0.00527 mg/mLを用いまして計算しましたところ、微生物学的ADIは0.024 mg/kg 体重/日となりました。

ADIの設定につきましては、次の30ページの3行目からになりますが、毒性学的ADIが微生物学的ADIより小さいことから、センデュラマイシンのADIとしましては0.003 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると判断されたとしております。

また、暴露量につきましては、当該評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする旨を記載しております。

以上になります。

○今井座長 ただいま事務局より、継続審議の経緯、そして前回の議論を踏まえた修文の内容、最後に食品健康影響評価の説明がございました。そうしましたら、継続審議の経緯については先生方、御了解いただいているということで、前回の議事に従った修文に関して簡単に確認してまいりたいと思います。

まず、17ページにお戻りください。こちらより「5. 亜急性毒性試験」。ページをめくっていただいて、引き続き「6. 慢性毒性及び発がん性試験」について幾つか修文が入っていますが、こちらに関しましては既に吉田先生と中山先生にこの修文について事務局から確認済みであるという報告も受けているのですが、先生方、この場で御確認いただきまして、何か追加の御発言があればお願いしたいと思います。

よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

そうしましたら、引き続きまして、22ページにお進みください。22ページの1行目から「7. 生殖発生毒性試験」が始まりますが、ページをめくっていただきまして、23ページの21行目の「(4) 発生毒性試験 (ラット) ②」。そして、次の24ページの「(6) 発生毒性試験 (ウサギ) ②」に関しまして、やはり前回の議論を踏まえて修文がされておまして、こちらにつきましては小林先生並びに桑形先生から既に御確認いただいて、特に追加のコメントはないということなのですが、先ほどと同じく、先生方から追加の修正あるいはコメントなどがございましたらいただきたいと思います。

よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

そうしましたら「Ⅲ. 国際機関等における評価」を経まして、29ページ「Ⅳ. 食品健康影響評価」であります。2行目から15行目にわたって、この評価書案の概要を簡潔にまとめていただいて、17行目から「1. 毒性学的ADIについて」と記載されておりますが、こちらは継続審議の経緯としましては、ラットの参考資料の追加資料が手に入るかどうかということでしたが、手に入らなかったということで、結論的にはこちらに示してあるように、23行目からになりますが、イヌを用いた6か月間亜急性毒性試験のNOAELに基づいて毒性学的ADIの記載がされているところですが、この書きぶりも含めましてコメントをいただければと思います。いかがでしょうか。

私からなのですが、18行目からラットの2年間慢性毒性及び発がん性試験のNOAELに関する記載があるのですが、19行目で「NOAEL 0.25 mg/kg体重/日であった。しかしながら、このNOAELは雄の用量に基づくものであり、雌におけるNOAELは0.32 mg/kg体重/日であった」と記載がありまして、NOAELが2つあるように見受けられるのですが、実はもとに戻っていただきますと、このラットの試験は混餌投与で行われていて、NOAELの根拠になっている用量は5 ppmという濃度での、1つのNOAELに基づき、雄、雌で摂餌量が違うものですから、2つ数値があるように見えるのです。

事務局に質問なのですが、こういう場合の書きぶりに関して、NOAELはあくまでも混餌の濃度としての5 ppmであって、その後の用量については、雄では0.25 mg/kg体重/日、雌では0.32 mg/kg体重/日という書きぶりもあり得るかなと思うのですが、ほかの評価書などに関する前例などはございますか。

○水野評価専門官 はい。そのような書きぶりのものもあると思います。

実際、評価書の20ページの(2)の試験について、本専門調査会の判断の記載の部分におきましては、本試験におけるNOAELは5 ppmとし、括弧をしてセンデュラマイシンとして、それぞれ雄で幾ら、雌で幾らという記載をしていますので、こちらの食品健康影響評価のほうもそのような書きぶりにさせていただくということによろしいでしょうか。

○今井座長 専門委員の先生方、いかがでしょうか。

山中先生、いかがでしょうか。

○山中専門委員 そのほうがよいと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、NOAELは5 ppmという形で修正いただくということと、29ページの21行目なのですが、本試験における次の高用量は、20 ppmですか。こちらも恐らくそろえるような形になると思いますので、よろしく願いいたします。

どうぞ。

○大倉課長補佐 確認ですが、今の19行目の後半で、NOAELは5 ppmで、雄が0.25 mg/kg体重/日で、雌が0.32 mg/kg体重/日と記載をして、その次の20行目から「しかしながら」というところの一文は削除させていただきたいと思います。

○今井座長 そのようなよろしく願いいたします。

そうしましたら、毒性学的ADIの記載がこれでよろしいようでしたら、引き続きまして31行目から「2. 微生物学的ADIについて」の記載があり、最終的には微生物学的ADIは0.024 mg/kg体重/日という数値が記載されているわけですが、こちらの記載についてはいかがでしょうか。

よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

そうしましたら、30ページの3行目「3. ADIの設定について」ということで、結論的には微生物学的ADIよりも毒性学的ADIが小さいことから、毒性学的ADIを採用して、0.003

mg/kg体重/日と設定することが適当であると判断されたということですが、こちらの結論についても特にコメントがないようでしたら、このまま進めたいと思いますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、先ほどの29ページ目の「IV. 食品健康影響評価」のところの書きぶりに関しては若干、記載の変更が加わるわけですが、そこを事務局で修正いただきまして、結論ですが、センデュラマイシンの食品健康影響評価については、ADIを0.003 mg/kg体重/日と設定することが適当であると考えられるということで、資料2をもとにして評価書案を取りまとめたいと思います。

事務局では、若干ではありますが、作業をよろしくお願いいたします。

○水野評価専門官 承知しました。

○今井座長 唐木先生、お願いいたします。

○唐木専門参考人 遅ればせなのですが、5ページから6ページにかけての記載が少しわかりにくい。5ページの下にセンデュラマイシンナトリウムは、ファイザー製薬株式会社により土壌細菌の産生物質から発見されたポリエーテル系イオノフォア抗生物質をもとに、さらに研究を進めた結果、発見に至ったというのはどういうことなのか。もう少しわかりやすく書き直したほうがよいと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

済みません。私も気づいていなかったのですが、確かに発見が続いていたりとかという、日本語としても展開としても修文の必要があると思います。事務局で修正いただいて、修正後は唐木先生に御確認いただいてよろしいでしょうか。

○唐木専門参考人 座長にお任せします。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、事務局から私に連絡をいただいて、最終確認をさせていただくということでお認めいただけますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○今井座長 ありがとうございます。

全体を通して、ほかに追加のコメントはございますか。

よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○今井座長 それでは、センデュラマイシンに関しましては、先ほどの結論どおりということで進めてまいりたいと思います。

そうしましたら、議事がとりあえず1つ終了いたしまして、引き続き議事の「(2) その他」に入らせていただきます。事務局から何かありますでしょうか。

○水野評価専門官 本日は、その他の事項としまして1点、動物用医薬品フルメキンにつ

きまして御報告させていただきたいことがございます。机上配布資料としてお配りさせていただいておりますが、こちらを御用意ください。

フルメキンにつきましては、2014年6月に一度御審議いただいております、継続審議となっているものでございます。こちらは、前回御審議いただきました際には、43ページになりますが、19行目から始まります「10. 一般薬理試験」まで御確認いただいているという状況になっております。ただ、その中で「6. 慢性毒性及び発がん性試験」におけます、37ページになりますが、こちらは22行目から始まります「(8) フルメキンのマウスにおける肝発がんメカニズム」というところがまだ御審議をいただいていないということになっております。

前回の専門調査会におきまして、こちらは37ページの2行目から始まります「(7) 30週間二段階発がん試験 (マウス)」を記載してございますが、こちらの試験におきまして、DENを投与していない、フルメキンのみを投与している群が投与開始9週間後に好塩基性の病巣がみられたということがございまして、その部分につきまして、大体、5週齢の動物でイニシエーションした後、1週間で、投与9週間ということで、15週齢もしくは16週齢と、それぐらいになるかと思っておりますが、それぐらいの週齢におきまして、マウスでは自然発生的にこういった病変がみられるかどうか。文献等を調べて、そういったデータでもって大丈夫であるといったことを言う必要があるのではないかという御意見をいただいております。事務局でそういったデータを探すという御意見をいただいております、継続審議となっております。

こちらは、事務局でそのようなデータがあるかどうかを調べましたが、特にそういった情報が載っている文献等はございませんでした。まず、この点を1点御報告させていただきます。

また、文献等を探している中におきまして、トランスジェニックマウスを用いた遺伝毒性試験がございました。表23の*in vivo*の遺伝子突然変異試験で、2つの試験を記載しておりますが、その下のほうの文献が見つかりましたので、こういった情報もございましたということで、現在は表にとりあえず記載しているところでございます。

このように、先ほどの自然発生的に15週齢、16週齢で病巣がみられたというデータは見つからなかったということと、また新たにトランスジェニックマウスを用いた試験の*in vivo*の遺伝子突然変異試験で陰性という論文があったということをお報告させていただければと思います。

○今井座長 ただいまフルメキンということで、前回審議を受けて1つ、事務局で調べていただいていたものが、繰り返しになって恐縮ですが、37ページの2行目「(7) 30週間二段階発がん試験 (マウス)」において、単独投与で比較的早期にみられた前がん病変に関して背景データを調べて、あるかないかということの確認、これについては資料が見つからなかったという御報告がありました。

もう一つは、宿題ではなかったのですが、23ページ「3. 遺伝毒性試験」のところに戻

っていただいて、前回も *in vivo* の遺伝子突然変異試験ということで、引用文献17のデータは評価書案に取り込まれていたのですが、追加として22番の資料についても見つかって、この2点を踏まえて、引き続き次回以降に継続審議をしていくということだと理解しました。

この場で先生方に確認させていただきたいのは、今の事務局の回答を受けて、さらにこのようなデータが必要ではないかという追加のデータ、あるいは追加の試験などに関して、この場でもし御発言がありましたら、それを踏まえて次回以降の審議に進むということで、もしそのような御意見がなければ、現在、お手元に評価書案として修文の入ったものがございしますが、先ほど事務局に聞いたところ、追加された文章などについても、さらに事務局で修正した上で、改めて次回以降、先生方に確認させていただきたいということでした。この場ではこの評価書案にこだわっていただかなくてよいのですが、繰り返しになりますが、この場で1点だけ、さらに追加のデータ試験などが必要かどうかという点について御意見をいただければと思います。いかがでしょうか。

よろしいでしょうか。

私といたしましても、前回、遺伝毒性に関しては既に特段、生体にとって影響となる遺伝毒性はないという結論が得られているところに、さらに1つ文献が加わったということでありまして、37ページの(7)の試験に関しましては背景データは見つからなかったということですが、背景データがなくても、この審議は再開できるというように思っておりますので、次回以降、再び先生方に御議論いただければと思いますので、よろしく願いいたします。

事務局、このような確認でよろしいでしょうか。

○水野評価専門官 はい。

○今井座長 そうしましたら、その他に関して、事務局からほかにございますでしょうか。

○大倉課長補佐 ありがとうございます。

フルメキンに関しましては、先ほど座長から御紹介いただきましたように、評価書の記載整備等をさせていただいた上で、次回以降、取りまとめをお願いしたいと考えております。

その他は特にございませぬ。次回の調査会は6月16日金曜日の午後を予定しております。議題等に関しましては、改めて御連絡を差し上げますので、どうぞよろしく願いいたします。

○今井座長 そうしましたら、これで本日は以上で審議を終了させていただきたいと思っております。

どうも、御参集いただきましてありがとうございます。

(了)