

食品安全委員会第673回会合議事録

1. 日時 平成29年11月14日（火） 14：00～14：27

2. 場所 大会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品専門調査会における審議結果について

・「ベタメタゾン」に関する審議結果の報告と意見・情報の募集について

(2) 遺伝子組換え食品等専門調査会における審議結果について

・「RFESC02株を利用して生産されたりボフラビン」に関する審議結果の報告と意見・情報の募集について

(3) その他

4. 出席者

(委員)

佐藤委員長、山添委員、吉田委員、山本委員、石井委員、堀口委員、村田委員

(事務局)

川島事務局長、小平事務局次長、松原総務課長、吉田評価第一課長、

吉岡評価第二課長、箆島情報・勧告広報課長、池田評価情報分析官、

渡辺リスクコミュニケーション官、橘評価調整官

5. 配付資料

資料1 動物用医薬品専門調査会における審議結果について<ベタメタゾン>

資料2 遺伝子組換え食品等専門調査会における審議結果について<RFESC02株を利用して生産されたりボフラビン>

6. 議事内容

○佐藤委員長 それでは、ただ今から第673回「食品安全委員会」会合を開催いたします。

本日は7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673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。

○松原総務課長 本日の資料は2点ございます。

資料1が「動物用医薬品専門調査会における審議結果について」、資料2が「遺伝子組換え食品等専門調査会における審議結果について」でございます。

不足の資料等はありませんでしょうか。

○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。

○松原総務課長 事務局において、平成29年1月10日の委員会資料1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) 動物用医薬品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。

「動物用医薬品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います。

まず、担当の吉田委員から説明をお願いいたします。

○吉田委員 分かりました。

お手元の資料1を御用意ください。動物用医薬品「ベタメタゾン」の評価書案でございます。動物用医薬品「ベタメタゾン」につきましては、資料1の4ページの要約に沿って御説明申し上げます。

今般、EMAの評価書等を用いて食品健康影響評価を行いました。各種遺伝毒性試験の結果、動物用医薬品専門調査会は、ベタメタゾンは生体にとって特段問題となる遺伝毒性を示さないと考えたことから、ADIを設定することは可能と判断いたしました。

各種毒性試験の結果から、ベタメタゾンの投与による影響は、体重増加抑制並びに胸腺

及び脾臓の萎縮等であり、ベタメタゾンのグルココルチコイド作用に基づくものでした。

発がん性試験の結果から、ラットを用いた104週間強制経口投与発がん性試験において発がん性は見られなかったことなどから、ベタメタゾンが発がん性を示す可能性は低いと判断いたしました。

ベタメタゾンの各種毒性試験の結果から得られた最終のNOAELは、ラットの雄の生殖能に関する試験での0.02 mg/kg 体重/日でしたが、ラットの雄の4週間亜急性毒性試験等では、0.02 mg/kg 体重/日群におきまして体重増加抑制等の影響が見られていることから、この0.02 mg/kg 体重/日をADIの設定に用いることは適切でないと判断いたしました。

他方、ベタメタゾンは立体異性体であるデキサメタゾンと毒性学的特性が非常に類似しており、グルココルチコイド活性が等価であることから、ベタメタゾンのADIの設定に当たってはデキサメタゾンのADIを適用することが適当であると考えました。デキサメタゾンにつきましては、2017年に食品安全委員会がADIを0.01 µg/kg 体重/日(0.00001 mg/kg 体重/日)と設定しています。

以上のことから、動物用医薬品専門調査会では、一日摂取許容量(ADI)を0.01 µg/kg 体重/日と設定いたしました。

詳しくは事務局より、よろしくお願いたします。

○吉岡評価第二課長 補足説明をいたします。

資料1の6ページをお開きください。まず「評価対象動物用医薬品の概要」です。

1行目にございますように、ベタメタゾンは合成副腎皮質ホルモンです。

5行目にございますように、抗炎症作用、免疫抑制作用、血糖上昇作用等を示します。

吉田委員からの御説明にありましたように、ベタメタゾンの立体異性体としてデキサメタゾンがございます。これは本年8月に評価済みです。ステロイド骨格の16位のメチル基の立体構造が異なるのみでございます。

使用状況でございますが、海外では動物用医薬品として用いられております。日本では動物用医薬品としての承認はございません。ヒト用医薬品として承認をされております。

ベタメタゾンはポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値が設定されており、この見直しに係る評価要請となったものです。

次のページからは、安全性に係る知見の概要です。8ページをお開きください。「(6)薬物動態試験(ヒト)」のところを御説明いたします。最後の2行でございますが、ヒトの経口投与におけるバイオアベイラビリティは、少なくとも70%であると推測されております。

同じページの下から6行目、代謝のところでございます。トリチウム標識ベタメタゾンを経口投与した結果でございますが、下の2行でございます。尿中に排泄された総放射活性の約70%がグルクロン酸抱合体、15から30%が非抱合体でございました。

続きまして、残留試験の結果を御説明いたします。

9ページをお開きください。下の方の「(1) 残留試験(牛)」でございます。2つの試験がやられておりますけれども、下から5行目、牛にベタメタゾンリン酸エステルナトリウム、ジヒドロストレプトマイシン及びベンジルペニシリンプロカインの配合剤を3日間筋肉内投与した結果でございます。結果は次のページの表1に記載をしております。投与後42日では、全ての臓器におきまして検出限界未満となっております。

10ページ、「(2) 残留試験(乳汁)」でございます。ここも2つの試験が行われておりまして、下の方の試験結果を御説明いたします。乳牛に3日間筋肉内投与をし、毎日2回搾乳、最終投与後4から8回搾乳をしております。

最後の下の2行でございます。最終投与後7回目の搾乳までに、8頭中7頭からの検体の乳汁中残留物は検出限界未満となっております。

次に、遺伝毒性試験について御説明をいたします。11ページをお開きください。ベタメタゾンの遺伝毒性試験結果は表2にまとめてございます。

そのまとめでございますが、12ページの表の下を御覧ください。*in vitro*の細菌及び哺乳類細胞を用いたベタメタゾンの突然変異試験は全て陰性でした。*in vitro*の染色体異常試験において、一部陽性が見られましたが、*in vivo*の小核試験では陰性の結果であり、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、ベタメタゾンは、生体にとって特段問題となる遺伝毒性は示さないと考えました。

続きまして、13ページをお開きください。「(2) 4週間亜急性毒性試験(ラット)」でございます。4週間経口投与し、亜急性毒性試験が実施されております。全ての投与群で体重増加抑制、摂餌量低下及び胸腺重量の低下が見られております。全投与群でこのような低下が見られたことから、NOAELを設定できず、本試験におけるLOAELを0.02 mg/kg 体重/日と設定いたしております。

少し飛びまして、15ページをお開きください。「(3) 104週間発がん性試験(ラット)」でございます。強制経口投与をした結果でございます。

次の16ページの頭のところをお願いいたします。食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、全投与群で脱毛、WBC減少及び腸間膜リンパ節における肥満細胞の増加が見られたことから、NOAELを設定できず、LOAELを0.02 mg/kg 体重/日と設定しております。発がん性は見られておりません。

ベタメタゾンの発がん性についてですが、16ページの(5)に記載をしております。EMEAは、ベタメタゾンの化学構造には、発がん性に注意を払うべき部分構造は含まれていないとしております。(5)の真ん中から下のところでございます。また、ベタメタゾンは、長年にわたりヒト用医薬品として使用されている。発がん性については、ラットを用いた経口投与試験及び参考資料ではあるがマウスを用いた経皮投与試験が実施され、腫瘍発生率に投与による影響は見られなかったとされております。さらに、ヒト用医薬品の使用実績における副作用として、ベタメタゾンを直接的原因とする腫瘍の発生についての報告はありません。

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、遺伝毒性試験が陰性の結果であること、参考資料が含まれますが発がん性試験において腫瘍発生率への影響が見られないこと及びベタメタゾンを直接的原因とする腫瘍の発生は報告されていないことから、EMAの判断を支持し、ベタメタゾンは発がん性を示す可能性は低いと判断しております。

続きまして、その下の生殖発生毒性試験です。

①雄の生殖能に関する試験、ラットでございます。ラットの雄に経口投与し、無投与の雌と交配をして影響が検討されております。生殖能に関する試験でございますが、一般毒性として、0.06 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制並びに脾臓及び胸腺の萎縮が見られております。

次のページをお願いいたします。2行目でございます。生殖能パラメーターに投与による影響は見られておりません。

ここの部分のまとめでございますが、5行目のところです。食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、0.06 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で体重増加抑制並びに脾臓及び胸腺の萎縮が見られたことから、本試験におけるNOAELを0.02 mg/kg 体重/日と設定しております。

続きまして、その他の試験結果です。20ページから一般薬理試験を載せております。

ちょっと飛びまして、23ページをお開きください。「(3) チロシンアミノトランスフェラーゼ (TAT) 活性について」です。ベタメタゾンの薬理的活性は、デキサメタゾンに非常に似ております。

4行目からです。ベタメタゾンは、0.004 mg/kg 体重以下の用量を経口投与しても、ラットの肝臓中のTAT活性の有意な増加は見られなかった。それ以上の用量においては、用量依存的に有意な増加が見られたということでございます。

ここの部分のまとめでございますが、動物用医薬品専門調査会は、0.004 mg/kg 体重以下の用量を経口投与しても、ラットの肝臓中のTAT活性の有意な増加は見られなかったことから、本試験におけるNOELを0.004 mg/kg 体重と設定しております。

24ページをお開きください。「11. デキサメタゾンについて」です。

食品安全委員会は、2017年にベタメタゾンの立体異性体であるデキサメタゾンについて食品健康影響評価を実施しております。デキサメタゾンの投与による影響は、WBCの減少、胸腺及び脾臓の退縮、副腎重量の減少等であり、デキサメタゾンのグルココルチコイド作用に基づくものでした。最も低い用量で見られた影響は、ラットを用いた内分泌毒性に関する試験におけるWBCの減少であり、NOAELは1 µg/kg 体重/日でした。このNOAELに安全係数100を適用し、ADIを0.01 µg/kg 体重/日と設定しております。

26ページをお開きください。まとめになります「食品健康影響評価」です。

下から3つ目のパラグラフをお願いいたします。ちょっと記載ぶりを修正させていただきたいと思っております。読み上げます。ベタメタゾンの各種毒性試験の結果から得られた最小のNOAELは、ラットを用いた雄の生殖能に関する試験における0.02 mg/kg 体重/日でした。

先ほど吉田委員から御説明がありましたように、4週間亜急性毒性試験等で影響が見られていることから、これをADIの設定に用いることは適切でない判断をいたしております。

下から2つ目のパラグラフでございますが、肝臓中のTAT活性の増加をもとに、NOELとして0.004 mg/kg 体重が得られておりますが、専門調査会は、TAT活性はグルココルチコイドに反応して上昇する生理作用であり、毒性所見との関連性が明確でないため、TAT活性からADIを求めることは適切ではないと判断しております。

ベタメタゾンとは立体異性体であるデキサメタゾンと、毒性学的特性が非常に類似しており、グルココルチコイド活性が等価であることから、動物用医薬品専門調査会は、ベタメタゾンのADIの設定に当たってはデキサメタゾンのADIを適用することが適切と考え、吉田委員から御説明いただきましたように、0.01 μg/kg 体重/日としております。

本件につきまして、よろしければ、明日から12月14日までの30日間、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、御質問がありましたら、お願いいたします。

村田委員、どうぞ。

○村田委員 最初の5ページのところには、ベタメタゾンのいろいろなエステル体があるというので幾つか書いてあるのですけれども、最終的にこれで評価しているのは、切れた骨格のベタメタゾンということによろしい訳ですか。

○吉岡評価第二課長 最終的にはそうです。

○佐藤委員長 よろしいですか。他にどなたか御質問等ございますでしょうか。

もしなければ、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動物用医薬品専門調査会に依頼することとしたいと思います。

(2) 遺伝子組換え食品等専門調査会における審議結果について

○佐藤委員長 次の議事に移ります。

「遺伝子組換え食品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、担当の山添委員から説明をお願いいたします。

○山添委員 資料2の4ページに要約がございます。お開けください。

本添加物は、リボフラビンの生産性を高めるために*Bacillus subtilis* 168株の突然変異株である*B. subtilis* RB50株を宿主として、変異型トランスケトラーゼ遺伝子の導入、改変リボフラビン生合成遺伝子群（改変ribオペロン）の導入、自然変異型フラボキナーゼ遺伝子の再導入及びポリグルタミン酸生合成遺伝子群の一部欠失を行って作製されたRFESC02株を利用して生産されたりボフラビンです。この改変ribオペロンは、*Bacillus subtilis* のバクテリオファージSP01由来のプロモーター及び改変5'リーダー配列並びにリボフラビン生合成遺伝子から構成されております。本添加物は、栄養強化または着色の目的で、菓子類及びスポーツ飲料等の食品に利用されるものです。

本添加物については、「遺伝子組換え微生物を利用して製造された添加物の安全性評価基準」に基づき、挿入遺伝子の安全性、挿入遺伝子により発現するタンパク質の毒性及びアレルギー誘発性等について確認した結果、ヒトの健康を損なうおそれはないと判断しております。

詳細については事務局の方からお願いいたします。

○池田評価情報分析官 それでは、補足させていただきます。

資料2の5ページをお願いいたします。「評価対象添加物の概要」が最初でございますけれども、概要については先ほど御説明があったとおりでございますので、省かせていただきます。

その下に「食品健康影響評価」の項目がございます。

第1. 1. にございますように、評価におきまして比較対照として用いられております添加物は、化学合成またはここに記載の微生物を用いた発酵法により生産されるリボフラビンでございます。

6ページに参りまして、2. (3)に挿入DNAの導入方法の記載がありますけれども、RB50株という宿主の株から作製された中間株にBS5596株というものがございまして、これは安全性審査が既に終了しておりますリボフラビンの生産菌ですが、本件のRFESC02株には、この中間株にPCRにより合成されました挿入DNA配列が形質転換法とPBS1ファージによる形質導入法により導入されているものでございます。

本件の添加物は、その下の5. (1)から説明の記載がありますけれども、その次のページに続いて書いてございますように、リボフラビンユニバーサルという製品名でございまして、評価書中では以下、リボフラビンユニバーサルと表記しております。

(2)に製造方法欄がございますけれども、ここに記載のとおり、リボフラビンユニバーサルにつきましては、培養の後、滅菌、結晶化などの工程を経て製造されまして、純度が98.0%以上101.0%以下ということでございます。

同じ7ページの6. に本件遺伝子組換え添加物と従来の添加物との相違等の項目がございますけれども、(1)にありますように、添加物自体には相違点はありません。

組換え体と宿主との相違が(2)にありますけれども、本件の生産株がバクテリオファージSP01由来のプロモーターによって、リボフラビン生合成遺伝子が恒常的に発現するように改変されている点、野生型 *tkt* 遺伝子が変異型のものに置換されて、それによってリボフラビン生合成の中間体の代謝が抑制されている点、ポリグルタミン酸生合成遺伝子群が不活性化されておりまして、発酵中の粘度が削減されている点が異なるということがございます。

これらのことから、比較対照となり得る添加物と従来の宿主があると判断をされているということがございます。

少し飛びますけれども、11ページに参りまして、「第5. 組換え体に関する事項」がございますけれども、「2. 遺伝子導入に関する事項」の(2)で、遺伝子導入によって生じるオープンリーディングフレームの有無とその転写発現の可能性について検討がされております。挿入DNAと宿主ゲノムの接合部位に新たに生じるオープンリーディングフレームを調べましたところ、ここに記載のとおり、7個のORFが見出されておりますけれども、アレルゲンデータベースとタンパク質データベースを用いて相同性検索を行いました結果として、既知のアレルゲンあるいは毒性タンパク質で相同性を示すものは見出されていないということがございます。

12ページに参りまして、「第7. 遺伝子組換え添加物に関する事項」の1. の項目がございますように、リボフラビンユニバーサルにつきましては、米国、EU、カナダ、オーストラリア、ニュージーランドにおいて使用が認められているということがございます。

2. にございますように、組換えDNAの残存がないということが定量PCRによって確認されております。

3. に記載されておりますとおり、リボフラビンユニバーサルは、欧州薬局方で規定されております不純物の規格に適合することが確認されているということがございます。

このような検討の結果としまして、その下に「Ⅲ. 食品健康影響評価結果」が示されておりますけれども、内容につきましては、先ほど山添委員から御説明のとおりでございます。

本件につきましては、お差し支えなければ、明日から12月14日までの30日間、御意見・情報の募集を行いたいと考えてございます。

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、御質問がありましたら、願います。

村田委員、どうぞ。

○村田委員 安全性には問題ないと思うのですが、教えてほしかったのは、リボフラビンの生産とは関係なく、これはポリグルタミン酸生合成遺伝子を欠失させていると思うのです。これは納豆みたいな高分子の生成をふせいでいるということなのではないでしょうか。

○池田評価情報分析官 それができることによって発酵中に泡立ちがあって扱いにくくなるということがあるので、それを抑えるために欠失させているということです。

○佐藤委員長 他にどなたか御質問等ございますでしょうか。よろしゅうございますか。

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遺伝子組換え食品等専門調査会に依頼することとしたいと思います。

(3) その他

○佐藤委員長 他に議事はありますか。

○松原総務課長 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11月21日火曜日14時から開催を予定しております。

また、15日水曜日14時から「農薬専門調査会評価第一部会」が非公開で、来週20日月曜日14時から「農薬専門調査会評価第二部会」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673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。