

食品安全委員会第698回会合議事録

1. 日時 平成30年 5 月 29 日（火） 14：00～14：28

2. 場所 大会議室

3. 議事

（1）肥料・飼料等専門調査会における審議結果について

- ・「アモキシシリン」に関する審議結果の報告と意見・情報の募集について

（2）食品安全基本法第24条の規定に基づく委員会の意見について

- ・添加物「イソブチルアミン、イソプロピルアミン、sec-ブチルアミン、プロピルアミン、ヘキシルアミン、ペンチルアミン、2-メチルブチルアミン」に係る食品健康影響評価について
- ・動物用医薬品及び飼料添加物「サリノマイシン」に係る食品健康影響評価について
- ・遺伝子組換え食品等「JPBL002株を利用して生産されたプルラナーゼ」に係る食品健康影響評価について

（3）その他

4. 出席者

（委員）

山添委員長代理、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、箴島情報・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 肥料・飼料等専門調査会における審議結果について＜アモキシシリン＞

資料 2－1 添加物に係る食品健康影響評価に関する審議結果について＜イソブチルアミン、イソプロピルアミン、sec-ブチルアミン、プロピルアミン、ヘキシルアミン、ペンチルアミン、2-メチルブチルアミン＞

資料 2－2 動物用医薬品及び飼料添加物に係る食品健康影響評価に関する審議結果について＜サリノマイシン＞

資料２－３ 遺伝子組換え食品等に係る食品健康影響評価に関する審議結果について
てくJPBL002株を利用して生産されたプルラナーゼ＞

６．議事内容

○山添委員長代理 ただ今から第698回「食品安全委員会」会合を開催いたします。

本日は６名の委員が出席です。

本日、佐藤委員長は公務により、本委員会会合は欠席でございます。かわりに委員長代理の私が議事を進めさせていただきます。

それでは、お手元でございます「食品安全委員会（第698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４点ございます。

資料１が「肥料・飼料等専門調査会における審議結果について」、資料２－１が「添加物に係る食品健康影響評価に関する審議結果について」、資料２－２が「動物用医薬品及び飼料添加物に係る食品健康影響評価に関する審議結果について」、資料２－３が「遺伝子組換え食品等に係る食品健康影響評価に関する審議結果について」でございます。

不足の資料等はございませんでしょうか。

○山添委員長代理 よろしいでしょうか。

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」に基づく事務局からの確認の結果を報告してください。

○松原総務課長 事務局において確認したところ、本日の議事２の審議で使用する資料２－１の参照24「薬物代謝学 医療薬学・医薬品開発の基礎として（第３版）」及び参照31「Construction of a CYP2E1-template system for prediction of the metabolism on both site and preference order」について、山添委員長代理が共著者となっていच्छいます。

同品目を４月17日の委員会会合で審議した際、参照24については、特定企業からの依頼で作成されたものでなく、一般入手可能な成書であり、同委員会決定２（１）④の特定企業からの依頼により申請資料等の作成に協力した場合には該当しない。また、参照31についても同様に、査読を経て公表された科学論文であり、同委員会決定の同項目には該当しないことから、中立公正を害するおそれはないとされたところでございます。

これを踏まえ、今回も同様に、山添委員長代理にも議事２の調査審議等に参画いただきたいと思います。いかがでございしょうか。

○山添委員長代理 よろしいでしょうか。

それでは、私も参加させていただきます。ありがとうございます。

また、それ以外について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どおりでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○山添委員長代理 ありがとうございます。

(1) 肥料・飼料等専門調査会における審議結果について

○山添委員長代理 それでは、議事に入ります。

「肥料・飼料等専門調査会における審議結果について」です。

本件につきましては、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、担当の山本委員から御説明をお願いいたします。

○山本委員 動物用医薬品アモキシシリンについて、審議結果を御説明いたします。

資料1、6ページの要約を御覧ください。抗菌剤であるアモキシシリンについて、JECFA評価書等を用いて食品健康影響評価を実施しました。

遺伝毒性試験では、*in vitro*のコメットアッセイにおける最高用量でDNA損傷を引き起こしましたが、活性酸素種の産生による間接的な影響であると考えました。また、その他の試験では陰性であったことから、アモキシシリンには生体にとって問題となる遺伝毒性はなく、一日摂取許容量(ADI)を設定することは可能と考えました。

慢性毒性及び発がん性試験は実施されていませんが、JECFAの結論、ラットを用いた6か月間亜急性毒性試験で腫瘍または前腫瘍性病変等が見られなかったこと及び遺伝毒性試験結果から、アモキシシリンは発がん性を有するとは考えにくいと判断しました。

各種毒性試験において得られたNOAEL、500 mgから4.0 g/kg 体重/日は、全ての試験で最高用量でした。

アモキシシリンの毒性学的影響としては、過敏症が最も懸念されますが、アモキシシリン及びその代謝物のタンパク質との結合物は経口投与時には極端に低いバイオアベイラビリティを示し生体内への吸収は低いと考え、食品の摂取に伴って取り込まれる量によってアレルギーが誘発される可能性は極めて低いと考えました。しかしながら、データが不足しているため、アレルギー誘発性について定量的指標を設定することができず、毒性学的ADIについて定量的な判断はしませんでした。

微生物学的ADIは0.0013 mg/kg 体重/日と算出し、アモキシシリンのADIを0.0013 mg

／kg 体重／日と設定しました。

詳細は事務局よりお願いいたします。

○吉岡評価第二課長 戻っていただきまして、4ページをお願いいたします。審議の経緯を御覧ください。本件は、ポジティブリスト制度の導入に伴って設定された残留基準値の見直しに係る食品健康影響評価について、2006年に厚生労働省から要請があったものです。

7ページをお願いいたします。下の方、「7. 使用目的及び使用状況」を御覧ください。アモキシシリンは、 β -ラクタム系の半合成抗菌性物質で、動物及びヒト用医薬品として細菌感染症の治療及び予防に用いられております。

9ページから「II. 安全性に係る知見の概要」を記述しております。

すぐ下から「1. 薬物動態試験」についての記載があります。経口投与後には速やかに吸収され、次の10ページの表1で示されるように、マウス、ラット及びイヌについての試験結果でございますが、試験をした全ての動物種において、投与後2時間以内に C_{max} に達しております。

また、12ページの表3では、ラット、ウサギ及びイヌにおけるアモキシシリン単回経口投与後の尿中排泄率を記載しております。

飛びまして、34ページをお願いいたします。(26)として代謝試験を記載しております。動物では、アモキシシロ酸、アモキシシリンピペラジン-2,5-ジオンが代謝物でございます。これらの代謝物は、アモキシシリンが有していた抗菌活性を失っているが、AMAはアレルゲンの可能性を有していると考えられております。

38ページから残留試験について記載をしております。38ページの表43は、子牛におけるアモキシシリンの残留試験でございますけれども、これ以降、牛、豚及び鶏ともに、筋肉内投与の投与部位等を除き、腎臓に最も残留しております。

飛びまして、58ページ、表72では、豚を用いた残留試験の結果を載せております。アモキシシリンの代謝物の残留濃度を示しておりますが、投与72時間後には全組織で検出限界未達となっております。

67ページから遺伝毒性試験について記載をしております。

その結果は、次のページからの表85及び表86、また、その下にまとめを記載しております。

69ページの表の下を御覧ください。*in vitro*のコメットアッセイにおける最高用量でDNA損傷を引き起こしていますが、それらは短時間で修復され、DNAを直接切断する作用も認められなかったことから、アモキシシリンによるDNA損傷は活性酸素種の産生による間接的な影響であると考えました。

また、その他の*in vitro*の試験及びアモキシシリンとクラブラン酸の配合剤を用いて実施された*in vivo*の試験では陰性だったことから、アモキシシリンには生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えました。

69ページの下から急性毒性、70ページから亜急性毒性試験を記載しております。

71ページの（４）ラットを用いた6か月間亜急性毒性試験、結論につきましては、その次の72ページ、上の方、（５）の前のところに書いております。食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、盲腸で見られた変化は抗菌性物質の投与による腸内細菌叢の変動に伴う変化であり、げっ歯類等の盲腸の特異性を考慮すると、毒性学的意義に乏しい変化と判断し、本試験におけるNOAELは最高用量の4.0 g/kg 体重/日と考えたとしております。

73ページから慢性毒性試験及び発がん性試験について記載をしております。

慢性毒性試験及び発がん性試験は実施されておりますませんが、次のページに行きまして、アモキシシリンの長い使用歴から、アモキシシリンの使用と発がん性の関連性については確認されていません。

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、JECFAの結論の他に、先ほど御紹介したラットを用いた亜急性毒性試験において、発がん性を示唆する影響は見られていないこと及び遺伝毒性試験結果を考慮した結果、アモキシシリンは発がん性を有するとは考えにくいと判断しております。

74ページから生殖発生毒性試験を、76ページからヒトにおける知見を記載しております。

77ページから（２）アレルゲン及び免疫反応について記載をしております。

78ページの下ほどから、食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会の判断を記載しております。次のページに行っていただきまして、最終的な結論といたしましては、食品の摂取に伴って取り込まれる量によってアレルギーが誘発される可能性は極めて低いと考えましたが、データ不足から、アレルギー誘発性について、定量的指標を設定することができなかった旨を記載しております。

80ページから一般薬理試験を、84ページから国際機関等の評価を記載しております。

86ページから食品健康影響評価を記載しておりますが、結論につきましては、先ほど山本委員から御説明いただいたとおりです。

本件につきまして、よろしければ、明日、5月30日から6月28日までの30日間、国民からの意見・情報の募集を行いたいと考えております。

以上です。

○山添委員長代理 ただ今の説明の内容あるいは記載事項につきまして、御意見、御質問がございましたら、どうぞお願いいたします。

村田先生。

○村田委員 これは動物薬ということで間接的なもので、多分、安全性は問題ないと思うのですが、ちょっと珍しいので教えてほしいのですが、これはアレルギーを誘発するという話なのです。β-ラクタムでタンパクなどにくっつくのでしょうかけれども、先ほど79ページあたりで、可能性はとても低いと考えられるのだけれども、定量的な指標はできな

いという結論で、そういうことになるのかなと思ったのです。でも、最終的にはこれは微生物学的ADIに基づいてADIを設定しているということなので、先ほどの懸念はあるけれども、この値で十分安全性は確保できると考えてよろしい訳でしょうか。

○吉岡評価第二課長 専門調査会ではそういう御判断をいただいたところです。

○山添委員長代理 ヒトの臨床で使われている注射薬としてのペニシリンと経口のペニシリン製剤におけるアレルギーの発症の確率の大きな違いということで、かなりのペニシリン製剤で経口との違いが確認をされているので、今回は経口ですし、その点で吸収のところの違いから差はないであろうということが議論されたということだと思います。

その他、どなたか御質問はございますか。よろしいでしょうか。

それでは、本件につきましては、意見・情報募集の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肥料・飼料等専門調査会に依頼することにしたいと思います。

(2) 食品安全基本法第24条の規定に基づく委員会の意見について

○山添委員長代理 それでは、次の議題に移ります。

「食品安全基本法第24条の規定に基づく委員会の意見について」です。

添加物7品目、動物用医薬品及び飼料添加物1品目、遺伝子組換え食品等1品目に関する食品健康影響評価についてです。

まず、添加物7品目に関する食品健康影響評価についてです。

本件につきましては、ワーキンググループにおける審議、意見・情報の募集手続が終了しております。

それでは、事務局から説明をしてください。

○池田評価情報分析官 それでは、資料2-1に基づきまして御説明させていただきます。

香料として用います添加物のイソブチルアミン等7品目でございます。

3ページと書いてある3枚目の裏になりますけれども、御覧いただきますと審議の経緯がございまして、本件につきましては、2017年12月5日に要請事項説明がありました。その後、香料ワーキンググループにおいて審議が行われまして、4月17日に審議結果の報告について審議がなされております。その翌日から5月17日まで、国民からの意見・情報の募集を行ったものでございます。

6ページから概要がございまして、本件7品目の名称、構造式は、表1のとおりでございます。日本では、いずれも未指定でございますけれども、EU、米国、オーストラリア、ニュージーランドでは、使用が認められている香料ということでございます。香料につきま

しては、平成28年5月にグループ評価やTTCの考え方を導入しました評価指針を策定したところございまして、今回はこの指針策定後に評価依頼された初めての香料ということで、この指針に従って評価をされたところでございます。

評価結果につきましては、19ページを御覧ください。ワーキンググループでは、評価の結果としまして、まず、構造及び代謝に関する類似性から、指定要請7品目を一つにまとめて扱うことができると判断されております。

それから、類縁物質の評価も踏まえまして、7品目については遺伝毒性の懸念はないという判断になっております。

一般毒性の評価に関連しましては、7品目は構造クラスⅠに分類されると判断されまして、また、いずれも安全性に懸念がない産物に代謝されると予見できると判断がされております。さらに、7品目の推定一日摂取量につきましては、構造クラスⅠの摂取許容値を下回ったということで、いずれも安全性に懸念がないと予測できると判断がされております。

以上から、7品目につきましては、指針に基づき評価した結果、着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えたという評価結果をいただいているものでございます。

資料の最後のページに御意見・情報の募集結果がございますけれども、御意見はございませんでした。

ということで、よろしければ、ワーキンググループの結論をもちまして関係機関に通知をしたいと考えております。

説明は以上でございます。

○山添委員長代理 ただ今の説明の内容あるいは記載事項につきまして、御意見、御質問がございましたら、どうぞお願いいたします。よろしいでしょうか。

それでは、本件につきましては、香料ワーキンググループにおけるものと同じ結論、すなわち「香料に関する食品健康影響評価指針」に基づき評価した結果、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられるということでよろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○山添委員長代理 ありがとうございます。

続きまして、動物用医薬品及び飼料添加物1品目に関する食品健康影響評価についてです。

本件につきましては、専門調査会における審議、意見・情報の募集の手続が終了しております。

それでは、事務局から説明をお願いします。

○吉岡評価第二課長 それでは、資料2-2に基づきまして、御説明いたします。

まず、4ページをお開きください。審議の経緯です。本件は、4月10日に本食品安全委員会に御報告し、翌4月11日から30日間、国民からの意見・情報の募集を行ったものです。

7ページをお願いいたします。「7. 使用目的及び使用状況」です。サリノマイシンは、ポリエーテル系のイオノフォア抗生物質です。海外では、抗コクシジウムを目的に飼料添加物または動物用医薬品として世界的に広く使用されております。日本では、飼料添加物として指定されております。ヒト用医薬品及び動物用医薬品としては使用されておられません。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ます。

飛びまして、62ページ、食品健康影響評価です。体内に吸収されたサリノマイシンは、肝臓で速やかに代謝され、代謝後には胆汁排泄されと考えられました。排泄については、マウス及びラットでは、放射活性のほとんどが糞に検出されました。

牛及び鶏の残留試験では、最終投与2または3日後に、全組織中残留濃度は検出限界未満となりました。鶏卵の残留試験では、卵黄に残留する傾向が見られました。

遺伝毒性試験の結果では、*in vitro*の復帰突然変異試験が1試験で陽性でしたが、他の復帰突然変異試験はいずれも陰性であり、*in vivo*の小核試験も陰性だったことから、サリノマイシンには生体にとって問題となる遺伝毒性はなく、ADIを設定することは可能と考えております。

亜急性毒性試験並びに慢性毒性及び発がん性試験で見られた主な影響は、マウス及びラットでは自発運動量減少及び体重増加抑制、イヌでは神経毒性でした。発がん性は見られませんでした。

生殖発生毒性試験では、親及び児動物に体重増加抑制が見られましたが、催奇形性は見られておりません。

毒性学的ADIは、イヌを用いた90日間亜急性毒性試験及びウサギを用いた発生毒性試験のNOAEL、0.5 mg/kg 体重/日に安全係数として100を適用し、0.005 mg/kg 体重/日と設定しております。

微生物学的ADIは、0.025 mg/kg 体重/日と算出され、毒性学的ADIが微生物学的ADIより小さいことから、サリノマイシンのADIをナトリウム塩として0.005 mg/kg 体重/日と設定しております。

最後から2ページ目でございますが、本件について意見・情報の募集を行いましたところ、意見等はございませんでした。

最後のページに、評価書案の文言について記載の整備を行っております。

本件につきまして、差し支えなければ、専門調査会の結論をもって関係機関に通知したいと考えております。

以上です。

○山添委員長代理 ただ今の説明の内容あるいは記載事項につきまして、御意見、御質問

がございましたら、どうぞお願いいたします。よろしいでしょうか。

それでは、本件につきましては、肥料・飼料等専門調査会におけるものと同じ結論、すなわちサリノマイシンのナトリウム塩としての一日摂取許容量を0.005 mg/kg 体重/日と設定するという事でよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○山添委員長代理 ありがとうございます。

続きまして、遺伝子組換え食品等1品目に関する食品健康影響評価についてです。

本件につきましては、専門調査会における審議、意見・情報の募集の手続が終了しております。

それでは、事務局から説明してください。

○池田評価情報分析官 それでは、資料2-3をお願いいたします。JPBL002株を利用して生産されたプルナーゼでございます。

おめくりいただきまして、3ページをお願いいたします。審議の経緯がございますけれども、本件添加物につきましては、4月17日の食品安全委員会におきまして審議結果の報告について審議がなされまして、5月17日まで御意見・情報の募集を行いました案件でございます。

5ページをお願いいたします。「Ⅰ. 評価対象添加物の概要」がございます。本件添加物は、*Bacillus licheniformis* Ca63株を宿主としまして、*Bacillus acidopullulyticus* NCIMB 11639株由来のプルナーゼ遺伝子の一部領域及び*Bacillus deramificans* LMGP 13056株由来の変異型プルナーゼ遺伝子の一部領域の融合遺伝子を導入しまして作製した株を利用して生産されましたプルナーゼということでございます。本品は、アミロペクチンやプルランなどの α -1,6-D-グルコシド結合をエンド型で加水分解する酵素ということで、デンプン糖製造において糖化効率の向上を目的として使用されるものということでございます。

評価につきましては、13ページの「Ⅲ. 食品健康影響評価結果」にございますように、安全性評価基準に基づきまして評価した結果、ヒトの健康を損なうおそれはないと判断されております。

御意見・情報の募集結果は最後のページになりますけれども、御覧のとおり、御意見はございませんでした。

つきましては、本件については、よろしければ、専門調査会の評価結果をもちまして関係機関に通知をしたいと考えております。

説明は以上でございます。

○山添委員長代理 ただ今の説明の内容あるいは記載事項につきまして、御意見、御質問がございましたら、どうぞお願いいたします。よろしいでしょうか。

それでは、本件につきましては、遺伝子組換え食品等専門調査会におけるものと同じ結論、すなわち「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」に基づき評価した結果、ヒトの健康を損なうおそれはないと判断したということでよろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○山添委員長代理 ありがとうございます。

（３）その他

○山添委員長代理 他に議事はありませんか。

○松原総務課長 ございません。

○山添委員長代理 これで本日の委員会の議事は全て終了いたしました。

次回の委員会会合につきましては、来週６月５日火曜日１４時からの開催を予定しております。

また、３０日水曜日１４時から「企画等専門調査会」が公開で、３１日木曜日１３時半から「添加物専門調査会」が公開で、６月１日金曜日１４時から「動物用医薬品専門調査会」が公開で、１４時半からは非公開で、来週４日月曜日１４時から「農薬専門調査会評価第三部会」が非公開で、それぞれ開催される予定になっております。

以上をもちまして、第６９８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。