

# 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会 第145回議事録

1. 日時 令和元年6月24日（月）14:00～14:23

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 動物用医薬品（ナナフロシン）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）

荒川専門委員、今井専門委員、今田専門委員、植田専門委員、川本専門委員  
佐々木専門委員、下位専門委員、高橋専門委員、山田専門委員、山中専門委員

（食品安全委員会委員）

山本委員、吉田（緑）委員

（事務局）

小平事務局次長、箆島評価第二課長、青山課長補佐、  
永田評価専門官、中村係長、橋爪技術参与

（農林水産省）

動物医薬品検査所

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請（令和元年6月24日現在）

資料2 （案）動物用医薬品評価書 ナナフロシン

参考資料1 [報告]

VICH GL36（微生物学的ADI設定の一般的アプローチ）の改訂

6. 議事内容

○今井座長 ただいまより第145回「肥料・飼料等専門調査会」を開催いたします。

本日は、新井専門委員、栗形専門委員、小林専門委員、菅井専門委員、中山専門委員、  
宮島専門委員、吉田専門委員が御欠席で、10名の専門委員が御出席でございます。

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。

○青山課長補佐 それでは、議事、資料の確認をいたします。

本日の議事は、動物用医薬品（ナナフロシン）の食品健康影響評価についてとその他になります。

資料については、本日の議事次第、委員名簿、座席表、議事次第に記載した資料2種類及び参考資料1種類です。また、その他の参考資料をタブレットにてお一人に1台ずつ机にお配りしてございます。

不足の資料等がございましたら、事務局にお申しつけください。

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。

○今井座長 ありがとうございます。

それでは、議事の「動物用医薬品（ナナフロシン）の食品健康影響評価について」です。事務局は、資料の説明をお願いいたします。

○永田評価専門官 それでは、資料2の評価書案の3ページになります。

まず、ナナフロシンの審議経緯について御説明します。

ナナフロシンについては、上のところの1段落目ですが、本調査会で2012年から審議を始めまして、2016年の第117回専門調査会で遺伝毒性に関して、トランスジェニックマウスを用いた追加試験等の実施を管理機関に要請しまして、その結果が前々回4月の第143回調査会で御説明させていただいたとおり陰性と報告されたところでございます。

具体的な内容に入ります。

本日は、今、申しました追加の試験の結果だけでなく、2016年の第117回調査会で御指摘いただいた部分の反映、さらに昨年決定された評価指針に合わせて評価書案を再整理させていただいています。過去の審議を踏まえ、主要な論点について改めて簡単に御説明させていただきますので、追加の論点等があれば今回の調査会に向けて御指摘いただければと思います。

9ページを御覧ください。まず薬物動態でございますが、修正点は23行目あたりから、分布量に性差があるとする所見について、事務局でも事前に先生方にお送りしていた資料で修正はしていたのですが、植田先生からさらに御指摘がありまして、事実関係として、性差が見られたとの事実の記載でいいのではということで、そのようにしております。

11ページの26行目からの「2. 残留試験」ですが、本剤の用法は経皮投与でございます。12ページから残留試験のデータで、前回まで正規ルートの経皮試験のデータが参考データとされておりました。これについては、用量とか投与回数が頻回という理由もあるのかなというところですが、参考資料から正規の資料に変更しまして、順番も経口の前に持ってきているところでございます。

13ページ下から「3. 遺伝毒性試験」でございます。14ページで、まず復帰突然変異試験のところでございます。前回の調査会で一番上の *Salmonella typhimurium* TA98、

TA100の試験で、より詳細な試験がその下の欄で行われているので、記載不要ではないかという意見がありまして、こちらを削除しています。

その下に *in vivo*でのトランスジェニックマウスの試験の前提として、2つ下の赤字のところ、マウスでの代謝物がマウスのS9mixを用いてAmes試験が陽性になるかを確認するための試験を実施すべきだというお話がございまして、そちらの試験を実施しており、陽性という結果が得られているところでございます。

15ページでございます。表の最後にトランスジェニックマウスの試験の結果を入れて、こちらが陰性だったところでございます。このトランスジェニックマウスの試験については検査対象臓器が2か所で、第117回調査会で本剤の特性等を踏まえて、臓器の優先づけをしていただいて、肝臓、腎臓に決定されたところです。

結論が下の12行目でございますが、どのような経緯でトランスジェニックマウスを用いた試験を実施し、この結論に至ったのかの過程を整理するため記載しております。青字は、元の事務局案からの修正の書き方がわかりづらいのではという植田先生からのコメントを踏まえて修正したところです。

そして、16ページ上の1行目から調査会としてのまとめで「ナナフロシンには動物用医薬品として適切に使用された場合において、食品を介して、ヒトに対して特段問題となる遺伝毒性は生じないと判断した」という記載にしています。

次に「4. 急性毒性試験」がありまして、さらに16行目から「5. 亜急性毒性試験」となりますが、こちらはトランスジェニックマウスの試験の実施にあわせて毒性の部分を見ていただいております。①がトランスジェニックマウス試験を行うに当たっての用量設定試験ということで、参考資料とさせていただきます。

17ページの5行目の②から、①を踏まえて実施した、トランスジェニックマウスを用いた28日間亜急性毒性試験です。こちらは先ほどのトランスジェニックマウスの遺伝毒性試験と同じ動物を用いており、これを脚注に記載しています。

以下、黄色マーカーは削除予定で、表9に毒性の所見をまとめています。

18ページの21行目の(3)の試験も表にまとめ直したのが主な修正点で、19ページ、20ページで修正しています。

20ページの11行目から亜急性毒性のラットの皮下投与試験です。こちらは前回、皮下試験ということで、NOAELを記載していなかったのですが、NOAELをとれている試験がラットでこれ以外にないため今回記載をしてみました。必要性について、次回に向けて御検討いただければと思います。

あとは、記載の修正等でございます。

最後は「Ⅲ. 食品健康影響評価」の26ページでございます。事務局案を前回からさらに修正しています。

こちらのポイントとしては、毒性所見の尿の着色をLOAELととっておりますが、器質的変化がなく、これについてLOAELということで今は仮置きで安全係数を10にしております。

すが、追加の安全係数が10で良いのかといったところが論点になるのかなというところ  
でございます。

最後に「2. 微生物学的ADIについて」なのですが、後ほど農林水産省から説明があり  
ますが、VICHのガイドラインについて、微生物学的ADIの値が大きくなる形の変更が予  
定されています。現在は「1. 毒性学的ADIについて」と「2. 微生物学的ADIについて」  
を比較し、値が0.0045mg/kg体重/日となっておりますが、こちらについて、次回以降御審  
議をお願いします。

以上です。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいま事務局から評価書案について説明がございましたが、今回は主に追加で行われ  
た遺伝毒性試験、トランスジェニックマウスを使った試験の結果を含めて、内容の確認と  
いうことで御説明いただきました。まず確認ですが、追加された遺伝毒性試験、あるいは  
14ページ目を御覧いただきますと、それに先立ちまして、Ames試験についてもトランス  
ジェニックマウスを使った試験を行うということで、マウスのS9mixを使用したAmes試験  
なども追加されているという御確認になろうかと思えます。

また、評価指針にのっとり記載の整備などもございますが、本剤につきましては、実  
際の臨床の投与経路が経皮投与ということで、残留試験なども経皮投与試験が前回は参考  
データという取扱いになっていましたが、12ページの1行目から御覧いただけますように、  
残留試験の順番も経皮投与を最初に持つてくるという移動も含まれております。

この経皮投与ということなのですが、畜産の現場で教鞭をとっておられる先生にとっ  
てはなじみが深いと思うのですが、それ以外の先生方、実際、牛の経皮投与というと余りイ  
メージしづらい点もあるかと思うのですが、糸状菌を対象とした経皮投与の方法などに  
ついてどうでしょうか。

川本先生、どういう形で塗布するのか、あるいは私自身も考える必要があるのかないの  
かということ自体、よくわからないのですが、例えば隣の牛の投与部位を牛がなめるとい  
う可能性があるのかないのか等、その辺の現場のことを少し御説明いただくことは可能で  
しょうか。

○川本専門委員 牛の飼養形態、フリーストールやスタンション等ありますが、実際、臨  
床の現場では経皮投与をすることは、例えば炎症があつて、その部分に抗炎症剤を局所的  
に塗ることはあるのですが、余り使用はしないのです。といいますのは、先生が今おっし  
ゃったように、飼養形態によっては隣の牛がなめたりするということは当然起こり得ます  
ので、飼養形態に応じて、適宜、本来投与されるべきでない動物が薬剤にばく露されな  
いような形で薬品の投与というものは気をつけています。

このイメージがよくわかりにくかったので、逆に質問をしたいと考えていたところなの  
です。ここで書いてある経皮投与のやり方です。

○今井座長 どうも、具体的にありがとうございます。

事務局で、具体的に本剤の投与に関して、何かしら情報はございますか。

○永田評価専門官　こちらは油剤になりますので、真菌症が出たときに皮膚に刷毛などで塗る形になります。

前回も申しましたが、真菌症はヒトに移ってしまうときもあるというところで、余りそういうものがあると好ましくないという中で効果があると言われている薬で、真菌症が出るようなところでは使われているのではないかなと承知しておるところでございます。

○今井座長　ありがとうございました。

話を山中先生に振ってしまうのですが、少し気になりましたのは、この剤を処方したときのほかの牛などに対する影響の防止方法なのですが、例えば塗布したときは係留するか、ほかの牛との接触に配慮されたりすることはあるのでしょうか。

○山中専門委員　そもそも白癬が広がるのは、集団で飼っている場合が多いのです。もちろん一頭一頭、スタンションなどにも、うつるときはうつりますが、やはり子牛などで集団にしているところでうつりやすいのです。そこで塗って放すかといえば放さないですし、塗った後にパッチをすとかということも、事実上すぐに外されてしまうので、そういうこともしないということで、多分なめてしまうのはあると思います。

○今井座長　ありがとうございました。

事務局も含めて御回答いただいたことで、全体的な臨床現場でのイメージが我々にとってもできたかと思えます。

そうしましたら、もとに戻りますが、事務局から全体にわたって御説明をいただきまして、次の審議を踏まえてということなのですが、専門委員の先生方からこの場で疑問点、もう少し新しく追加された試験について、情報があつたほうが良いということがございましたらお知らせ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。

ありがとうございます。

そうしましたら、本件については、ある程度、論点が明らかになっていると思われるので、次回引き続き審議することといたします。

それでは、引き続き議事の「(2) その他」に入らせていただきます。

その他について、事務局からお願いいたします。

○青山課長補佐　VICHガイドライン36、微生物学的ADIに関するものですが、こちらの変更について農林水産省から御説明いただきます。

○農林水産省　よろしくお願ひいたします。

参考資料1をお開きください。VICHで作成しております「VICH GL36(微生物学的ADI設定の一般的アプローチ)」というものがございますが、そのガイドラインが改訂されたので、その御報告でございます。

本年2月にVICHの意思決定機関である運営委員会が開催されまして、改訂されることが決定いたしまして、本年8月までに各国・地域で施行していただきという状況になっております。

「1 主な改正内容」にありますとおり、微生物学的ADIの計算式の結腸内容物の量というところに変更になっております。変更前は「結腸内容物の量」として1日当たり220 gとなっていたものを「結腸内容物の容積」と呼称が変わりまして、1日当たり500 mLという値に変更となっております。

この改正の理由でございますが、改正前の220 gというのは、事故の犠牲になられた方の結腸内容物の量を測定することで得られた220 gという値でございました。近年のWHOでの専門家の検討の過程におきまして、最新の知見をレビューしたところ、500 mLが適切であろうという情報がありましたので、JECFAの評価において500 mLという値が最近採用されております。このJECFAでの評価を受けまして、VICHにおきましてもこの値を採用するかどうかの検討をいたしました結果、同じ500 mLを採用しようということになったものでございます。

「3 今後の予定」で、冒頭御説明しましたとおり、本年8月までに国内で改訂ガイドラインを施行いたします。施行した時点で既に提出されている申請につきましては、審査の過程で適切な時期に計算をし直すという指示を農林水産省から申請者に対して行う予定でございまして、改正以降にこの調査会で御審議いただくものにつきましては、500 mLと変更された資料で御審議いただくことになるかと思っております。

説明は以上でございます。ありがとうございます。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいま農林水産省より、参考資料1に沿った説明をいただいたところです。

引き続きまして、事務局からも説明をいただけると伺っております。事務局からお願いいたします。

○青山課長補佐 農林水産省から説明のありました微生物学的ADIの係数の変更について、食品安全委員会の評価における取扱いですが、農林水産省のガイドライン改訂の通知が発出された後、審議中の評価書案及び今後新たに実施する評価に反映させていきたいと考えております。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、この段階で農林水産省から御説明いただいた内容、あるいは事務局からの説明に関しまして、専門委員の先生方から御質問あるいはコメントなどがございましたらお願いできますでしょうか。

山中先生、お願いいたします。

○山中専門委員 事情がわかっていないのかもしれないのですが、この事故の犠牲者というのは、例えば耐性菌で死亡されたとかということですか。

○農林水産省 詳細は把握していないのですが、文献で事故の犠牲者の結腸内容物を測定したものだとか書かれているようで、恐らく事故に遭った方の司法解剖か何かをした結果ではないかなと想像しております。

○今井座長 そのほかはいかがでしょうか。よろしいでしょうか。

そうしましたら、農林水産省から通知が出た段階で、それ以降の評価においては、微生物学的ADIの係数をヒトの結腸内容物の量220 gから内容物の容積500 mLに変更するという進めていただければと思います。

事務局、幾つか作業が入ると思いますが、よろしく願いいたします。

それでは、事務局から「(4) その他」で何かございますか。

○青山課長補佐 特にございません。

本日はこの後、非公開で第146回専門調査会を予定しております。準備のため、10分ほどお時間をいただきまして、14時30分頃から始めさせていただければと思います。

○今井座長 承知しました。

そうしましたら、これで本日の議事は全て終了いたしました。

以上をもちまして、閉会いたします。どうもありがとうございました。

(了)