

# 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

## (第238回) 議事録

1. 日時 令和2年12月10日(木) 10:00~10:36

2. 場所 食品安全委員会 中会議室(Web会議)

3. 議事

- (1) 動物用医薬品(イソオイゲノール)に係る食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

(専門委員)

青山専門委員、石川専門委員、石塚専門委員、小川専門委員、島田章則専門委員、  
島田美樹専門委員、須永専門委員、寺岡専門委員、中西専門委員、能美専門委員、  
宮田専門委員、山本専門委員

(専門参考人)

舞田専門参考人

(食品安全委員会)

山本委員、吉田緑委員

(事務局)

鋤柄次長、石岡評価第二課長、矢野課長補佐、一ノ瀬専門官、植木係長、岩崎係長、  
山口技術参与、田村技術参与

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請(令和2年12月10日現在)

資料2 (案)動物用医薬品評価書「イソオイゲノール」

参考資料1 暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順(平成18年  
6月29日 食品安全委員会決定)

参考資料2 暫定基準が設定された動物用医薬品及び飼料添加物に係る食品健康影響  
評価の考え方について(令和2年5月18日動物用医薬品専門調査会及び  
令和2年6月15日肥料・飼料等専門調査会決定)

参考資料3 推定摂取量(厚生労働省提出:イソオイゲノール)

机上配布資料

## 6. 議事内容

○青山座長 それでは、定刻になりましたので、ただいまから、第238回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

本日は、青木専門委員、下地専門委員、辻専門委員の3名が御欠席ですので、12名の専門委員が御出席くださっております。このメンバーで議論を進めたいと思います。

また、本日は専門参考人として、舞田専門参考人に御出席いただいております。よろしくをお願いいたします。

本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元に第238回動物用医薬品専門調査会議事次第が届いていると思います。そちらを御覧いただきたいと思います。

議題に入ります前に、事務局より、議事、資料等の確認をお願いいたします。

○矢野課長補佐 本日の議事は、「動物用医薬品（イソオイゲノール）に係る食品健康影響評価について」及び「その他」です。

次に資料の確認をお願いいたします。本日の議事次第、委員名簿の1枚紙、資料1及び2並びに参考資料1～3、議事次第に記載されているとおりです。このほか、机上配布資料を1つ準備しております。これらの資料を事前に印刷したものをお手元に届けさせていただいたのですが、イソオイゲノールの評価書に関しましては、その後、多少の修正が入りまして、大変恐縮ですが、昨日送らせていただいたものを基に審議をさせていただければと思います。以上、不足の資料等がございましたら、事務局にお知らせください。

○青山座長 ありがとうございます。では、続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）」に基づきまして、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御報告ください。

○矢野課長補佐 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ましたところ、平成15年10月2日委員会決定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。

○青山座長 ありがとうございます。先生方、御提出いただいた確認書につきまして、相違はございませんか。

（「はい」と声あり）

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、早速議題に入りたいと思います。まず議題1「動物用医薬品（イソオイゲノール）に係る食品健康影響評価について」です。では、事務局から説明をお願いいたします。

○一ノ瀬専門官 御説明いたします。まず資料ですが、資料2の評価書と机上配布資料1を御用意ください。机上配布資料1につきましては、昨日メールにて差し替え版を送らせていただいております。こちらを御覧になりながら、説明を聞いていただければと思います。

まず、机上配布資料 1 を用いて御説明いたします。イソオイゲノールについてですが、海外で動物用医薬品として、魚類の麻酔鎮静剤として使用されております。国内では動物用医薬品としての承認はありませんが、香料として食品添加物指定されております。

投与方法について、水浴としておりましたが、舞田先生より、薬浴とするのが適当と御指摘を頂きましたので、赤字にて修正しております。魚への作用機序ははっきりと解明されていないということですが、細胞のイオンチャネルを制御することで、受容体を介して作用すると考えられております。

1 枚目の下のほうになるのですが、海外での評価ですが、JECFA、EU、米国、ページをめくっていただきまして、オーストラリアにて行われております。ADIがEUで0.075mg/kg体重/日、オーストラリアで0.2mg/kg体重/日と設定されております。JECFA、米国は香料としての摂取量のみを考慮した評価となっておりますので、今回評価の参照とするのは、EUとオーストラリアの評価と考えております。

薬物動態試験ですが、吸収はマウス、ラットの試験が行われておりまして、血漿中 $T_{max}$ が2分から約20分で、消化管から急速に吸収されるとされております。

排泄ですが、ラットの場合、投与の72時間までで投与85%が、グルクロン酸抱合体又は硫酸抱合体の状態に尿中に排泄されております。魚の場合は、主にグルクロン酸抱合体で排泄されるとされております。

残留試験になりますが、魚を薬浴にて暴露後、急速に皮膚、筋肉に分散するとありまして、肝臓、腎臓、皮膚で残留が認められております。筋肉、皮膚への残留の約85%が親化合物でして、それ以外に代謝物が8個確認されていますが、EMAはその代謝物の量を微量であるとしております。

ページは先に進みまして、遺伝毒性試験です。こちらは*in vitro*でやった試験は、DNA損傷試験でequivocalとされている以外は、いずれも陰性でした。その下、*in vivo*で小核を3つとUDS試験が実施されておりまして、そのうち、マウスの末梢血で実施された小核試験で陽性が出ております。最終的にEMAは、総合的に判断して遺伝毒性はないとまとめております。

急性毒性試験になりますが、LD<sub>50</sub>は一部、米国の評価において、ラットで286 mg/kg体重とありますが、あとは概ね1,000 mg/kg~2,000 mg/kgの間にLD<sub>50</sub>が設定されております。

ページをめくっていただきまして、亜急性毒性試験です。2つ目のポツのラットの試験になりますが、これは米国の評価でして、雌の37.5 mg/kg投与群以外で発生した軽度の嗅上皮変性を毒性として取っております。一方、その下の3つ目のポツの試験になるのですが、記載がなかったので使用系統と匹数の記載はしておりませんが、上の米国の試験と同じ試験と思われませんが、EUは嗅上皮変性を成分の直接暴露による刺激と判断して、毒性としておりませんでして、300 mg/kg体重/日で肝臓の小葉中心性過形成などが認められたことから、NOAELをその下の150 mg/kg体重/日と設定しております。

先に進みまして、慢性毒性試験/発がん性試験です。まず、マウスの試験で肝細胞等のがんの発生率の増加、先ほど、EMAの刺激による影響と判断した嗅上皮への影響が発生しています。このことについて、EMAは肝細胞でのがんについては試験に用いられた系統がもともとの肝腫瘍の発生率が高い系統であることから、イソオイゲノールのマウスでの発がん性について、確固たる結論は出せないと、まとめております。

次が2つ目のポツ、ラットの試験になりますが、最高投与量でまれに胸腺腫、乳腺がんが認められており、150 mg/kg体重/日以上投与群で嗅上皮変性が見られておりますが、やはりこれもEMAは直接暴露による影響としており、最終的にEMAはマウス試験で肝臓がんが認められているものの、遺伝毒性メカニズムを介しての発生はないことから、閾値の設定は可能とまとめております。

慢性毒性/発がん性試験について、島田先生からコメントを頂戴しておりまして、次のページにボックスを設けて紹介しておりますが、発がん性試験の結果を正確に書くと、マウスの雄では発がん性の明らかな所見、マウスの雌とラットの雄では発がん性が疑われる所見とすることができて、マウス及びラットで発がん性は明らかな、又は発がん性が疑われる所見が認められたと、おまとめいただいております。

その次、生殖発生毒性試験になりますが、ラットの2世代生殖試験の最高用量で児動物の現減少や児動物の繁殖毒性が認められておりまして、EMAはこの試験での生殖毒性のNOELを230 mg/kg体重/日としております。ラットの発生毒性試験では、JECFAが体重減少より母動物のNOAELを250 mg/kg体重/日、子宮内成長や骨化の遅延で胎児のNOAELを500 mg/kg体重/日、EMAは本試験の生殖毒性のNOELを500 mg/kg体重/日としております。

机上配布資料の1枚目の各国の評価の欄に戻っていただきまして、EUは先ほど、マウスの2年間の発がん性で、最低用量の75 mg/kg体重/日で肝臓の腺腫等が認められたことから、この用量をLOAELとして通常的安全係数100に、この用量がLOAELであることの2、重度な影響であることの5を追加した1,000を安全係数として除した、0.075 mg/kg体重/日をADIとしております。

オーストラリアについてですが、試験の詳細が不明なのですが、ラットの15週の試験で得られたNOAEL 500mg/kg体重/日。数値は不明ですが、当時、毒性データが不十分だったことに由来する大きめの安全係数を除して、ADIを0.2 mg/kg体重/日と設定しております。

評価書のほうを御説明させていただきます。資料2を御準備ください。

3ページの23行目から御説明させていただきます。提出された資料によると、先ほど御説明をしたように、イソオイゲノールのADIはAPVMAによって0.2 mg/kg体重/日、EMAによって0.075 mg/kg体重/日と設定されています。また、現行のリスク管理における体重当たり及び1日当たりの推定摂取量は、厚労省から提出された資料で最大と試算された幼小児（1～6歳）で0.039 mg/kg体重/日とされております。

その後に赤字で今回記載しているのですが、今回は食品添加物として、イソオイゲノー

ルは日本国内で使われておりますので、併せて、厚労省より食品添加物としての国民一人当たりの推定摂取量の研究結果というところで、0.00004 mg/人/日、この数値が提出されました。これを幼小児（1～6歳）の平均体重16.5 kgで割ると、これが0.000002 mg/kg体重/日となりますので、こちらを先ほど、動物用医薬品としての推定摂取量に足したとしても十分ADIを下回っているということが言えるかと思っておりますので、29行目より下にまとめておまして、本成分の体重当たり及び1日当たりの推定摂取量は、当該APVMA及びEMAのADIの値を超えないことから、イソオイゲノールは評価の考え方の3の（1）に該当する成分であると判断され、現行のリスク管理の範囲で使用される限りにおいて、その食品健康影響評価は無視できる程度と考えられるとまとめております。

事務局からは以上です。

○青山座長 順に議論をしたいのでありますが、まず今日は舞田専門参考人にお越しいただいておりますので、この薬剤の使用方法等について、先ほど事務局からも説明がありました。何か補足するようなことがありましたら、一言頂戴できたらと思います。舞田先生、いかがでしょう。

○舞田専門参考人 日本ではもちろん使用していませんが、日本では、水産で使用されたのは、オイゲノールだけです。一つ気になったのは、多分オーストラリアの資料だったと思うのですが、使用するときのタイミングとして、ハーベストというのが入っていました。我が国の麻酔剤の使用については、添付文書で食用前の魚介類には使用しないことというのが決められているので、ハーベストのときに使用すると、かなり残留しているのかなという気がしています。ただ、現在の使用状況など詳細な情報がなくて分かりませんが、ただ、暴露評価もかなり高い濃度設定で評価されていますので、評価書の内容自体には、全く問題はないかと思えます。以上です。

○青山座長 どうもありがとうございました。今、舞田先生から御指摘いただいたので、念のため、薬物動態のところを見てみると、少なくともマウス、ラットであれば、 $T_{max}$ は5分から20分、あるいは2分から20分ということで非常に早い。魚類においては、排泄はグルクロン酸抱合ということですが、これは代謝の先生方、魚においても仮にハーベストの前に使ったとして、その後、出荷されるまでどれ程時間があるのか正確には分かりませんが、少し気になりますでしょうか。2人とも悩んでおられますね。

では、宮田先生、いかがですか。

○宮田専門委員 実際に出荷されて、ヒトの口に入るまでの時間というのは、かなりあると思うので、それを考えれば、そんなに気にしないでもいいのかなとは考えます。

○青山座長 ありがとうございます。一ノ瀬さん。

○一ノ瀬専門官 先生、ちょっと事務局から補足をさせてください。参考資料3を御覧になっていただいてよろしいでしょうか。こちらは厚労省から提出された、イソオイゲノールの魚介へ使用した場合の残留基準値の基になったデータから暴露評価が行われた推定摂

取量の試算表になります。こちらはいずれの魚にも基準値100という大きな値が付いているのです。

この理由として、下のほうに脚注で「※1」として書かれているのですが、豪州で実施された残留試験による平均値の最大値というところで、39.4。これを基に基準というのが設定されております。この39.4というのが、どの程度の値かと言いますと、こちらはオーストラリアの残留試験が入手できていないので、詳しくは言えないのですが、今回そのお配りしている机上配布の残留試験の値から行くと、一番下の5ポツ目のところに、水浴後1時間の値として、筋肉に31.3と数値が出ております。これに近いような試験条件がなされているのかなというところ。その1時間後に出荷するというのは、現実的にあり得ないかと思しますので、非常に高い値で推定摂取量が試算されているというところ。その非常にあり得ないような高い値で試算された上でも、十分にADIを下回っているというところで、比較的この推定摂取量に関しては問題ないのかなと考えております。

○青山座長 ありがとうございます。ということで、さほど大きな懸念はなさそうですが、島田先生も大体これなら大丈夫というような印象をお持ちでしょうか。

○島田美樹専門委員 島田です。比較的半減期が短いというところで、1時間程度ということですので、出荷までから、出荷されてヒトの口に入るまでのことを考えると、比較的安全なのではないかと考えます。

○青山座長 ありがとうございます。そうすると、念のために舞田先生から。

○舞田専門参考人 青山先生、よろしいでしょうか。ハーベストに使用するというものの意味なのですが、例えば、麻酔に薬浴した魚を漁獲するというのは、魚が麻酔のかかっている状態で鎮静化をしたときに、すぐに水から取り上げるのです。そうすると、魚は数分以内に死んでしまうわけです。その死んだ状態で薬物が排泄されるのかというところになってくると思うのです。

○青山座長 要するに死体というか、既に生きていないので、いわゆるデグラデーションみたいに分解する以外は、代謝されないだろうというようなことですね。

○舞田専門参考人 そうです。ただ、今、一ノ瀬さんがおっしゃったように、鎮静化したときの $T_{max}$ の値というのが、そのまま残留するとしても、暴露評価に使われている数値というのは妥当な数値だと思いますので、評価自体は影響を受けないのではないかと思います。

○青山座長 ありがとうございます。参考資料3の値を見ると、基準値100ppmに対して、暴露評価で19.7ppmというようなものを見ております。仮にこれがその後、残ったとしても、十分なマージンがあると、このように考えれば、少なくとも大きな懸念があるような論点ではないと考えてよろしいということですね。ありがとうございます。

先生方、この考え方について、特に御異議はございませんでしょうか。ありがとうございます。そうすると、残留量については、そんなに大きな懸念もなく、今の評価書の記載を信頼して良かろうということですね。

もう一つ、問題にしたほうがいいかなと思うのが、一部の *in vivo* 試験で遺伝毒性が陽性になっているということと、マウスではありますが、島田章則先生がまとめてくださったように、マウスだと発がん性の明らかな所見がある。ラットでは、やや疑われるというような状況かと思えます。一応、EMAは遺伝毒性がないと判断して、遺伝毒性がなければ、閾値の設定は十分に可能であるという考えのようですが、少し遺伝毒性御専門の先生に御意見を伺いたいと思えます。どちらから行こうかな。

では、能美先生、まずよろしいでしょうか。

○能美専門委員 今、遺伝毒性の紹介があったのですが、*in vitro*では机上配布資料にあるように陰性ということで、*in vivo*の試験の1つですね。雌マウスの末梢血で陽性という結果が出ていて、これが2つ目の試験にあるということ。その後、確認試験として、マウスの骨髄を使って、雄雌を使って陰性という結果が出ています。UDS試験は肝臓ですが、ラットでは陰性ということで、いずれも雌のほうに比較的毒性が出ているようではありますが、現在のこのデータを見る限り、遺伝毒性があるというふうには考えられないと思えます。簡単ですが、以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

石川先生、いかがでしょうか。

○石川専門委員 遅れまして申し訳ありません。今、能美先生から言っていた以上のコメントはないと思いながら聞いていたところですが、確かに懸念される方もいらっしゃるかもしれないのですが、問題にはならないと考えます。

○青山座長 ありがとうございます。そうしますと、遺伝毒性を御専門とされる先生方は、このデータを見る限り、懸念されるような遺伝毒性はないと判断してよろしいという御意見です。

ほかの先生方、石塚先生、どうぞ。

○石塚専門委員 すみません、事務局に確認なのですが、机上配布資料1の遺伝毒性試験の一番下に何かちょっと文字が切れている一部が写っているのですが、何かこれは続きが記載されていたのでしょうかという、細かい質問で申し訳ありません。

○青山座長 事務局、よろしいですか。私は、「EMAはイソオイゲノールに遺伝毒性はないと判断している（参照2\_6）」で終わっている資料ですが。

○一ノ瀬専門官 もしかすると、郵送版のほうを石塚先生がお持ちになっているのかもしれませんが。一番下に書いてあるのは、「EMAはイソオイゲノールに遺伝毒性はないと判断している」というまとめを書いております。

○石塚専門委員 分かりました。私は昨日、事務局から頂いたもののPDF版を見ていたのですが、何か私の持っているものが違うのですね。申し訳ありませんでした。

○一ノ瀬専門官 ちょっと確認してみます。

○石塚専門委員 でも、今の内容でしたら、特に私のほうからもございません。ありがとうございます。

○青山座長 ありがとうございます。そうしますと、遺伝毒性は否定できるということですので、仮に発がん性があったとしても、これは遺伝子傷害作用に基づくようなものではないと考えていいということだと思います。

その上で、島田先生から、マウスのこれはB6CF1ですから標準的なマウスと考えていいと思うのですが、雄に対しては明らかに発がん性があるというふうにおまとめいただいております。島田先生、こここのところにつきまして、何か補足いただけることはございますか。

○島田章則専門委員 もともと頂いた資料で、事務局のほうで英語の本文のまま、マウス及びラットで「clear and unequivocal positive」発現を認めたと書かれていたので、参照論文をもう一度確認してみると、日本語で記載すると具体的には、こういう実際の文章があったので、このようにまとめることができるのでしょうかというのが、私の今回、記させていただいた意図でありまして、発がん性があるから毒性として議論が必要だと考えたわけではありません。

○青山座長 ありがとうございます。いずれにせよ、この発がん性については、閾値があると想定して良いということでもよろしいかと思えます。

その他、病理の先生方、何か補足はございますか。大丈夫ですか。ありがとうございます。山本先生も小川先生もうなずいてくださいました。

そうすると、一応、発がん性がある物質ではあるのですが、閾値が設定できますので、十分に低い用量で管理ができれば、特にリスクはないと判断していいというように先生方が御理解いただいたと思います。その上で、こちらの評価書案に戻りますと、資料2ですね。いつものように簡潔な記載ではありますが、3ページの23行目以下で、ADIについては、APVMAは0.2 mg/kg、EMAは0.075 mg/kgと設定しております。

若干乖離がありますが、我が国でどの程度の暴露があるかということ、最大値が幼小児で0.039 mg/kg体重/日ですので、EMAの低いほうのADIと比較しても、十分にマージンがあると考えられるということで、香料としての摂取は一応あるにはあるのですが、ほとんど無視できるというような量ですので、30行後半から、「イソオイゲノールは評価の考え方の3の(1)に該当する成分であると判断され、現行のリスク管理の範囲で使用される限りにおいて、その食品健康影響は無視できる程度と考えられる」という結論を導いております。このような評価のまとめ方について、先生方、いかがでしょうか。何か御意見があれば、お聞かせいただきたいと思えます。

皆さん、特に不満のある顔はございません。うなずいてくださっている先生もいらっしやいます。では、この評価書案につきましては、このようなまとめ方、このような結論で良いということで、御了解いただいたと判断させていただきます。どうもありがとうございました。

それでは、今回は特に修正することなく、イソオイゲノールの食品健康影響評価については、本成分の体重当たり及び1日当たりの推定摂取量は、当該APVMA及びEMAのADI

の値を超えないことから、評価の考え方の3の(1)に該当する成分であると判断され、現行のリスク管理の範囲で使用される限りにおいて、その食品健康影響は無視できる程度と考えられるというようなことで、資料2を基に評価書案を取りまとめたいと思います。

各専門委員におかれましては、恐らくこれ以上、何かお尋ねすることはないとは思いますが、何かありましたら、引き続きよろしく御協力を頂けますようお願いいたします。

事務局におかれましては、このような趣旨で資料をおまとめいただけますようお願いいたします。

○一ノ瀬専門官 承知しました。本件については委員会に報告後、意見・情報の募集の手続を進めてまいります。意見募集で寄せられた意見への対応につきましては、事務局で内容を取りまとめまして、必要に応じて、改めて調査会に諮りますので、よろしくお願いいたします。

○青山座長 では、よろしくお願いいたします。

これで議題1が無事に終了いたしましたので、議題2「その他」に入りたいと思います。事務局、何か、その他はございますか。

○矢野課長補佐 いいえ、ございません。以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、本日の1番目であります、第238回「動物用医薬品専門調査会」は、これで終了いたします。どうもありがとうございました。

舞田先生、どうもありがとうございました。