

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

第171回議事録

1. 日時 令和4年3月16日（水）14:00～14:31

2. 場所 食品安全委員会 中会議室（Web会議システムを利用）

3. 議事

（1）動物用医薬品（ジクロキサシリン）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）

森田専門委員、赤沼専門委員、荒川専門委員、井上専門委員、今田専門委員、
川本専門委員、小林専門委員、佐々木専門委員、代田専門委員、高橋専門委員、
中山専門委員、吉田専門委員

（専門参考人）

今井専門参考人、山田専門参考人、山中専門参考人

（食品安全委員会委員）

山本委員長、浅野委員、脇委員

（事務局）

中事務局次長、石岡評価第二課長、一ノ瀬評価専門官、
菊池評価専門官、古野評価専門官、橋爪技術参与、山口技術参与

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請（令和4年3月16日現在）

資料2 （案）動物用医薬品評価書（ジクロキサシリン）

参考資料1 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
の考え方について」における今後の評価の進め方について

参考資料3 推定摂取量（厚生労働省提出：ジクロキサシリン）

6. 議事内容

○森田座長 それでは、定刻となりましたので、ただいまより第171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と植田専門委員が御欠席で、12名の専門委員が御出席です。

また、専門参考人として今井専門参考人、山田専門参考人、山中専門参考人に御出席いただいております。

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。

○菊池評価専門官 それでは、お手元に資料を御準備ください。

本日の議事は「動物用医薬品（ジクロキサシリン）の食品健康影響評価について」及び「その他」です。

本調査会は原則として公開となっておりますが、新型コロナウイルス感染症対策のため、本日は傍聴の方においでいただく開催することにいたします。また、本調査会の様子については、食品安全委員会のYouTubeチャンネルにおいて動画配信を行っております。

ウェブ会議による開催となりますので、先生方におかれましては、いつものとおりですが、発言を希望される際には、カメラに向けて手を振っていただくか、赤い挙手カードを御活用ください。

また、座長より全員に対して同意を求める場面もあるかと思います。同意をする場合は、手で大きな丸をつくっていただくか、青い同意カードをカメラに向けていただければと思います。先生方のリアクションを見ることができますように、カメラも常にオンにしていただければと思います。

次に、資料の確認です。

本日の資料は、議事次第、委員名簿、議事次第に記載させていただいた資料1、2、参考資料1～3及び机上配布資料1です。

資料に不足等はありませんか。

ありがとうございます。

議事、資料等の確認は以上です。

○森田座長 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」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。

○菊池評価専門官 事前に専門委員の先生方から御提出いただきました確認書を事務局で確認させていただいたところ、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の先生はいらっしゃいませんでした。

以上です。

○森田座長 提出いただいた確認書について、相違はありませんか。

ないようですね。ありがとうございます。

それでは、議事（1）「動物用医薬品（ジクロキサシリン）の食品健康影響評価につい

て」に入らせていただきます。事務局から説明をお願いいたします。

○一ノ瀬評価専門官 この議題で使用する資料ですが、評価書が資料2、参考資料として1、2、3、それと机上配布資料1を御準備ください。

まず、机上配布資料1にて、本成分ジクロキサシリンの概要と薬物動態と残留の情報について御説明いたします。

ジクロキサシリンですが、牛の乳房炎の治療に用いられるペニシリン系の抗生物質でして、細菌の細胞液のペプチドグリカンの整合性を阻害することにより抗菌活性を示しております。

以前、クロキサシリンという同じくペニシリン系抗生物質を評価いただきましたが、構造式の上部に示す6員環に塩素が1つついているものがクロキサシリン、2つのものが今回のジクロキサシリンです。

製剤としてジクロキサシリンナトリウム塩とナトリウム塩一水和物が使用されておりまして、毒性試験にはナトリウム塩一水和物が使用されているというものです。食品に残留するのはジクロキサシリンとなっております。このことを記載しておいたほうがよいということで森田先生より御指摘を受けまして、赤字にて追記しております。

下のほう、薬物動態試験、残留試験です。

マウスへの経口投与の結果、各臓器での濃度は30分後にピークになり、腎臓より多く検出されているというものになります。

裏のほうを見ていただきまして、残留試験ですが、実際の使用方法に準じて牛で試験がなされておりまして、乾乳期、いわゆる牛乳を搾り取らないタイミングでの使用の場合、3週間で消失する。泌乳期、もっぱら牛乳の生産をしているタイミングでの牛への投与については、授乳により排泄されまして、5日前後で消失したとございます。

資料2の評価書のほうを御覧ください。

ジクロキサシリンについては、入手できた資料より、事務局でポジ剤スキームの3の(3)の①としての評価が可能と考えまして、評価書案を作成いたしました。

事前に御確認いただいておりますので、簡単に御説明いたします。

ポジ剤スキームの評価の流れに沿って、まず6ページ、遺伝毒性試験の概要より御説明いたします。

表1中と表記載内容の修正と脚注について、森田先生、赤沼先生より修正案のコメントをいただいております。

復帰突然変異試験、染色体異常試験、小核試験が実施されておりまして、このうち染色体異常試験が陽性となっております。

復帰突然変異試験について、赤沼先生より、用量設定試験の用量も含めて書いたほうがよいという御指摘をいただきまして、5.00と追記しております。

このことについて、評価書に記載できておりませんが、森田先生より追加のコメントで、予備試験での用量と本試験での用量が分かるように分けて書いてはどうかと御提案いただいております。評価結果に影響する部分ではないので、調査会后、評価書を最終化するタ

イメージで事務局より記載ぶりをお示しできるようにしたいと思いますので、その際、確認いただければと思います。

次が復帰突然変異試験ですが、高用量で生育阻害が見られておりますので、赤沼先生より脚注 a としてそのことの説明を追記いただきました。

染色体異常試験は陽性となっておりまして、脚注 b でその解説を追記いただいております。

小核試験については、予備試験の結果から投与24時間後の骨髄を採取しておりまして、その旨の説明を脚注 c として追記いただいております。

それから、6 ページの 7 行目に注としてジクロキサシリンの遺伝毒性としての総合判断の解説を記載しておりますが、次の 8 ページのボックスに先生方より修正案を頂戴しております。森田先生、赤沼先生からほぼ同じ内容で頂戴しておりまして、事務局より御提案していた元の案で染色体異常試験の試験用量を書いておりますが、森田先生の修正案は試験用量の記載は不要ということで修正いただいております。

最終的な記載なのですが、冒頭の染色体異常試験については森田先生のコメントより頂戴して、後半の部分は赤沼先生の解説を記載する形でいかがかと考えておりまして、すなわち、口頭になりますが、*in vitro*染色体異常試験の結果は陽性と判断した。しかしながら、同じく染色体異常を指標とする雌雄マウスを用いた小核試験では、限度用量である 2,000 mg/kg 体重を投与したが、小核の誘発は見られず陰性であった。したがって、ジクロキサシリンには生体にとって特段問題になる遺伝毒性はないと判断したとしたいと考えておりますが、御検討いただければと思います。

遺伝毒性まで以上です。

○森田座長 ありがとうございます。

今までのところ、遺伝毒性が中心ですが、コメント等はございませんか。

修正するところといたしましては、6 ページの *in vitro* の復帰突然変異試験の用量のところ、予備試験も含めて、今の記載ぶりでは 5.0～5,000 となっておりますけれども、これを予備試験と本試験の 2 つに分けて記載する予定ということです。記載ぶりにつきましては後日確認させていただくことになっています。

続いて、*in vitro* の染色体異常試験は陽性となっておりますけれども、そのところは代謝活性化系の有無にかかわらず、構造異常を有する細胞が統計学的に有意に増加したと着地させていただいております。

あと、赤沼先生からのコメントで、*in vivo* 小核試験のところで細かい記載を脚注 c に書き加えたということです。

そして、最終的な評価に関する記載ぶりで、注ということで、事務局から最初は染色体異常試験の用量ともども記載されていたのですが、ここまでは陽性ということで基本的には問題ない記載、しかも、S9 の有無にかかわらずということですので、その部分は、私のほうから、*in vitro* 染色体異常試験の結果、陽性と判断したとまとめさせていただきたいと思います。後半部分は赤沼先生から御提示いただいた「しかしながら、同じく」という文章を採用して、いわゆる注記としたいと考えています。

これについて、コメント等はございませんか。

赤沼先生、お願いいたします。

○赤沼専門委員 復帰突然変異試験の用量ですが、用量設定試験でのみ試験された用量である5.0を入れていただくようコメントしました。その理由は、この試験の用量設定試験と本試験は同じ規模、各用量群のプレート数も同数で、2つ試験の結果から変異原性を判定しているからです。こういう方法と規模の小さい予備試験をやって用量を設定し、本試験を2回やるという方法があるのですが、今回は用量設定試験と本試験の2回で再現性を含めて判断するという試験ですので、通常の予備試験とは違います。本試験を2回やっている試験であれば予備試験の結果は要りませんので、記載の可否はケース・バイ・ケースだと思います。書き方については後で相談させていただければと思います。

○森田座長 分かりました。後ほどということで、書きぶりについては相談させていただきます。

○赤沼専門委員 それから、染色体異常試験のところ、2.5という数字の横にaとありますが、これは誤りだと思いますので、削除いただければと思います。

○森田座長 そのとおりです。

○赤沼専門委員 そのほかにはございません。

○森田座長 ありがとうございます。

ほかには特にないようですね。

では、あとは事務局対応で、遺伝毒性の専門家の先生方を含めて御相談させていただきます。ありがとうございます。

続きまして、各種毒性に移らせていただきます。

○一ノ瀬評価専門官 8ページの遺伝毒性について御説明いたします。

当初、事前にお送りした際に先生方に見ていただいた案は、9ページのPODをイヌの6か月慢性毒性試験より600とする案をお示ししておりました。いただいたコメントを踏まえまして、今回の案ではラットの6か月間慢性毒性試験より25をPODとする案に修正しております。こちらは亜急性と書いていますが、慢性毒性が正しいです。すみません。この辺りを中心に各種毒性試験を御覧いただければと思います。

まず、マウスの試験より御説明いたします。

9ページのボックスも併せて御覧ください。マウスの発生毒性試験について、事前に事務局より1,000 mg投与群の母動物で投与開始3～4日間に見られた摂餌量の減少について、参照中に経口投与のみで見られた影響で毒性によるものではないとあることから、本評価でも同じ取扱いでよいかという御確認をお願いしているものです。

高橋先生から、強制経口投与なので、消化管に対する毒性と考える必要があるとのコメントを頂戴しております。

ここの取扱いについて後ほど御検討ください。

表2のマウスの発生毒性の記載にですが、所見の欄に括弧書きで投与3～4日間、マイ

ナス30～マイナス50%と書いておりますが、括弧の前に摂餌量減少が抜けておりまして、こちらは追記いたします。

次に、ラットの30日及び130日の試験について、ボックスにてお伺いしております。この試験で初期に見られた下痢、軟便について、抗菌剤の投与による腸内細菌叢の変化による腸管運動の抑制等が考えられることから、毒性影響としなくてよいかという御確認をお願いしております。

井上先生、吉田先生より同意するとのコメントを頂戴しておりまして、井上先生より、各試験で見られた腸管運動の抑制に提供する所見を影響としないという説明を脚注に書いてみてはどうかということと、さらに、30日の試験では血液の検査で軽度の変化が認められているということについても、これに関連した毒性影響は認められていないので、投与による影響としないということを脚注で説明してはどうかという御提案をいただいております。9ページの脚注a、脚注bとしてこの旨を追記しております。

次に、表2のラットの6か月間の試験は、事務局よりNOAEL100で影響なしとしておりましたが、赤沼先生より、100投与群で体重増加が対照群と比較してマイナス16%となっていることについて毒性としますかとコメントを頂戴しております。

評価書案のほうに体重低下と書いてしまっているのですけれども、確認したところ、こちらは体重増加抑制が正確なところかと思いますので、こちらを毒性とする場合、体重増加抑制に修正いたします。

この場合、NOAELは25 mg/kg体重/日となりまして、最終的にこちらを本成分のPODとする案としております。

体重増加抑制の取扱いについて御検討ください。

次に、ラットの発生毒性試験です。マウスの発生毒性試験同様、3～4日に摂餌量の減少が見られておりまして、こちらは赤沼先生、高橋先生より毒性とすべきとのコメントを頂戴しております。

それと、赤沼先生から、1,000 mg投与群で見られた体重低下と体重増加抑制を毒性とするかというコメントを頂戴しておりまして、コメントボックスの赤沼先生のコメントを転記ミスしておりまして、正しくは体重低下がマイナス16%、体重増加抑制がマイナス14%です。こちらの体重の取扱いについて後ほど御検討ください。

次に、イヌの75～81日間の試験です。

井上先生より、この試験の検査項目が体重、血液、尿のみと不十分な検査であるということから、その旨を脚注で解説してはどうかとコメントを頂戴しておりまして、脚注d、9ページの8行目の部分として記載をいたしました。

次に、イヌの6か月間の試験です。最高用量で胃や小腸に炎症斑が認められております。こちらは軽微とありまして、対照群との差もないということで毒性としない案にしております。

このことについて、井上先生、吉田先生より了承のコメントをいただいております。さらに、井上先生より、脚注で説明したほうがよいということを頂戴しておりまして、脚

注 e として 9 行目に説明を追記しております。

それと、9 ページの表 1 の部分、PODになります。こちらは当初、PODをイヌの 6 か月間試験より 600 としておりましたが、ラットの 6 か月間の体重増加抑制を毒性とすると仮定しまして、この試験の NOAEL 25 mg/kg 体重/日を POD とする案で評価書案を修正しております。その場合、ばく露マージン MOE は 5 万 4000 と試算しております。

表 2 の最後の部分になりますが、本成分は抗菌性物質ですので、微生物学的 ADI を算出しております。こちらは試算の結果、0.017 mg/kg 体重/日としております。

毒性まで以上です。

○森田座長 ありがとうございます。

ただいまの説明につきまして、どなたかコメント、御意見等はございませんか。

一番大きなポイントは、POD となります NOAEL の値を当初はイヌの試験に基づく 600 としていたところ、現在の案はラットの 6 か月慢性毒性試験における体重増加抑制を毒性指標とする 25 に変更したという観点ですけれども、皆さん、これにつきまして御意見等はありませんか。

ないようですね。では、この 25 を POD とするということに御同意いただいたといたします。どうもありがとうございます。

続きまして、事務局からお願いします。

○一ノ瀬評価専門官 では、最後です。食品健康影響評価、まとめの部分です。

4 ページ 23 行目より御説明いたします。

まず、ジクロキサシリンですけれども、これまで国内外において評価が行われておらず、ADI の設定が行われていないとしております。

遺伝毒性の部分の判定ですが、25 行目、ジクロキサシリンには生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断したとまとめております。

27 行目、こちらは当初案より修正しておりますが、各種毒性試験の結果から最も低い NOAEL は、ラットを用いた 6 か月間慢性毒性試験による 25 mg/kg 体重/日であったとしております。

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ですが、お配りしております参考資料 3 によって厚生労働省により試算されておりますが、この推定摂取量の中で最大と試算されたものが幼小児のジェネレーションになりまして、0.00046 mg/kg 体重/日と算定されております。これと先ほどの NOAEL を比較しまして、ばく露マージン MOE は 5 万 4000 であり、今回評価に用いた資料には発がん性試験と生殖毒性試験が不足していることを考慮しても、NOAEL と毒性のリスク管理を基にした推定摂取量には十分な余裕があると判断したとしております。

また、本成分の体重 1 kg 当たり、1 日当たりの推定摂取量ですが、先ほどお示した 0.00046 ということで、微生物学的影響を考慮して試算しております先ほどの微生物学的 ADI 0.017 mg/kg 体重/日を超えるものではなかったということで、微生物的影響についても問題ないということで示しております。

8行目、これらのことから、本成分は評価の考え方の3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、食品健康影響は無視できる程度と考えられるとまとめております。

最後にボックスを設けておりますが、森田先生より事前のコメントで質問をいただいております。3行目の部分に黄色のマーカーをしておりますが、発がん性試験の記載について、医薬品は抗生物質のように投与期間が極めて短いものについては発がん性試験は不要とされています。動物用医薬品の状況はどうですかということで、もし発がん性試験が不要であればこの記載は再考が必要だと思いますというコメントをいただいております。

まず、この調査会で評価いただいている動物用医薬品というのは、動物用医薬品として使用された薬が動物の体内に残留して、それを食品として食べることを考慮して評価いただいておりますので、いわゆるばく露のワーストケースで考えると、たまたまにはなるかと思うのですけれども、同じ薬が使用されたものを毎日ある一定の人が食べ続けることも考えられるということで、食品健康影響評価について発がん性試験は基本的には必要という形でガイドライン、評価指針でも示しているものです。

今評価いただいているポジ剤の場合は、そういったガイドラインができる以前から承認されている薬ということで、発がん性試験が必ずしも存在しないものもありますが、通常の評価の場合は発がん性試験が必要ということで、それが不足していてもMOEが妥当と判断しましたよという形でこの発がん性試験の記載は必要なのかなと考えているところです。こちら、森田先生の質問に対する事務局からの回答でございました。

食品健康影響評価について以上です。

○森田座長 ありがとうございます。

ただいまの食品健康影響評価の部分について、御質問、コメント等はございませんか。特にないようですね。

それでは、これまでの審議を基に、ジクロキサシリンに係る評価をまとめたいと思います。

1つほど確認事項がありましたが、ジクロキサシリンに係る健康影響評価については、肥料・飼料等専門調査会において審議を行った結果、本成分は調査会決定である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の3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、食品健康影響評価は無視できる程度と考えられるということで、資料2を基に評価書案を取りまとめたいと思います。

各委員には必要に応じて御意見等を伺いたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

事務局は作業をお願いいたします。

○一ノ瀬評価専門官 承知いたしました。本日意見いただいた内容につきまして、座長と専門委員の皆様と御相談しながら、事務局にて内容を修正しまして、最終案としたいと思います。

本件につきましては、委員会に報告後、意見・情報の募集の手続を進めてまいりたいと思います。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たいと思いますので、よろしくお願いします。

○森田座長　ありがとうございます。

それでは、議題の（２）「その他」に入らせていただきます。

事務局から何かございますか。

○菊池評価専門官　特にございません。

本日はこの後、非公開で第172回の専門調査会を予定しております。5分ほど休憩を入れさせていただこうと考えております。14時38分頃から開催させていただきますので、御参集いただければと思います。

○森田座長

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。