

令和 4 年 9 月 14 日

食品安全委員会

委員長 山本 茂貴 殿

動物用医薬品専門調査会

座長 青山 博昭

動物用医薬品に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

令和 2 年 3 月 17 日付け厚生労働省発生食 0317 第 1 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたマホプラジンに係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

(案)

動物用医薬品評価書

マホプラジン

令和4年（2022年）9月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

目次

	頁
○ 審議の経緯	2
○ 食品安全委員会委員名簿	2
○ 食品安全委員会動物用医薬品専門委員名簿	2
I. 有効成分の概要及び安全性に関する知見	3
1. 一般名及び構造	3
2. 用途	3
3. 使用目的	3
4. 提出された毒性試験の概要	3
II. 食品健康影響評価	3
表1 遺伝毒性試験の概要	5
表2 各毒性試験の概要	6
・ 別紙：検査値等略称	8
・ 参照	9

〈審議の経緯〉

- 2020年 3月 17日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食 0317 第1号）関係資料の接受
- 2020年 3月 24日 第777回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2022年 5月 19日 第252回動物用医薬品専門調査会
- 2022年 7月 19日 第867回食品安全委員会（報告）
- 2022年 7月 20日 から8月 18日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2022年 9月 14日 動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2021年6月30日まで)

佐藤 洋（委員長）
山本 茂貴（委員長代理）
川西 徹
吉田 緑
香西 みどり
堀口 逸子
吉田 充

(2021年7月1日から)

山本 茂貴（委員長）
浅野 哲（委員長代理 第一順位）
川西 徹（委員長代理 第二順位）
脇 昌子（委員長代理 第三順位）
香西 みどり
松永 和紀
吉田 充

〈食品安全委員会動物用医薬品専門委員名簿〉

(2021年10月1日から)

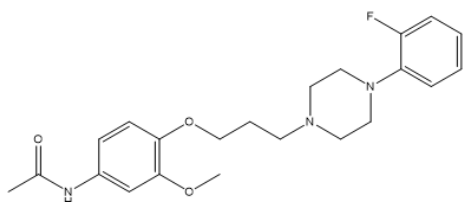
青山 博昭（座長）	桑村 充	内木 綾
石塚 真由美（座長代理）	島田 章則	中西 剛
青木 博史	島田 美樹	宮田 昌明
稲見 圭子	須永 藤子	山本 昌美
伊吹 裕子	寺岡 宏樹	

I. 有効成分の概要及び安全性に関する知見

1. 一般名及び構造

一般名：マホプラジン

<構造>



2. 用途

動物用医薬品

3. 使用目的

鎮静剤

4. 提出された毒性試験の概要

表1、表2参照

II. 食品健康影響評価

食品中に残留する農薬等のポジティブリスト制の導入に際して、現行の食品、添加物等の規格基準（昭和34年12月28日厚生省告示第370号）第1食品の部A食品一般の成分規格の項及びD各条の項において残留基準（参照1）が設定されているマホプラジンについて、食品健康影響評価を実施した。

具体的な評価は、「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）の2（2）①の「その他の方法」として、動物用医薬品専門調査会及び肥料・飼料等専門調査会において定めた「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。以下「評価の考え方」という。）に基づき、厚生労働省から提出された資料（参照2～12）を用いて行った。

マホプラジンは、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。

各種遺伝毒性試験（表1）の結果から、マホプラジンには遺伝毒性はないと判断した。

各種毒性試験（表2）の結果から、最も低いNOAELは、ラットの3週間亜急性毒性試験及び13週間亜急性毒性試験でみられた1.3 mg/kg 体重/日であった。

現行のリスク管理における体重（1 kg）当たり及び1日当たりの推定摂取量は、最大と試算された幼児（1～6歳）で0.000062 mg/kg 体重/日¹（参照12）と算定されている。

したがって、マホプラジンの体重（1 kg）当たり及び1日当たりの推定摂取量と

¹ 平成17年～19年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書をもとにしたTMDI（Theoretical Maximum Daily Intake：理論最大1日摂取量）による。

NOAEL との比較による MOE は 21,000 であり、評価に用いた資料には慢性毒性試験、発がん性試験及び繁殖毒性試験が不足していることを考慮しても、NOAEL と現行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。

これらのことから、本成分は、評価の考え方の 3 (3) 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。

表 1 遺伝毒性試験の概要

試験		対象	用量(メシル酸マホブラジンとして) ^a	結果	参照
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA1535、TA1537、TA1538、TA98、TA100) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i>)	10~5,000 µg/plate (±S9)	陰性	参照 3、4
<i>in vitro</i>	DNA 損傷試験 (Rec-アッセイ)	<i>Bacillus subtilis</i> (H17Rec ⁺ 、M45Rec ⁻)	50~1,000 µg/disk ^b	陰性	参照 3、4
<i>in vitro</i>	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL/IU)	0.0553~0.42 mg/mL、- S9 0.10~0.76 mg/mL、+ S9 (6 時間処理) 0.0316~0.24 mg/mL、- S9 (24 時間処理)	陰性	参照 5
<i>in vivo</i>	小核試験	マウス (CD1(ICR)、雌雄)、骨髄	2 日間強制経口投与 31.3、62.5、125 mg/kg 体重/日 (最終投与 24 時間後に採取)	陰性	参照 6

±S9：代謝活性系存在及び非存在下

a：試験はすべてメシル酸マホブラジン (C₂₂H₂₈FN₃O₃・CH₃SO₃H 分子量 497.59) にて実施されており、用量はすべてメシル酸マホブラジンとしての量。

b：ストリーク法

表2 各毒性試験の概要

動物種	試験	投与量 ^a (メシル酸マホプラジンとして mg/kg 体重/日)	無毒性量等(メシル酸マホプラジンとして mg/kg 体重/日)及び 最小毒性量でみられた所見	参照
マウス	急性毒性試験	強制経口投与	LD ₅₀ =443 (381~510) mg/kg 体重 (雄) LD ₅₀ =429 (360~501) mg/kg 体重 (雌)	参照 3、7
ラット	急性毒性試験	強制経口投与	LD ₅₀ =456 (387~522) mg/kg 体重 (雄) LD ₅₀ =434 (335~507) mg/kg 体重 (雌)	参照 3、7
	3週間 亜急性 毒性試験	0、1.6、8、40、200 強制経口投与	1.6 鎮静	参照 3、 8、9
	13週間 亜急性 毒性試験	0、1.6、8、40 強制経口投与	1.6 鎮静 Alb、Glb、TP 及び Ca の低下 Cre 及び BUN の増加 精巣の相対重量増加、乳腺の腺胞増殖及び 分泌亢進	参照 3、 8、10
	発生毒性 試験	0、2、10、50 (妊娠 7~17 日) 強制経口投与	2 (LOAEL : 母動物) 鎮静 10 (児動物) 胎児体重の低下、骨化の遅延、骨格異常胎 児出現率増加	参照 3、11
POD (メシル酸マホプラジンとして mg/kg 体重/日)			NOAEL : 1.6 (マホプラジンとして : 1.3) ^b	
POD 根拠資料			ラットの 3 週間亜急性毒性試験 及び 13 週間亜急性毒性試験	
MOE (POD/推定摂取量(マホプラジン として mg/kg 体重/日))			21,000 (1.3/0.000062 ^c)	

a : 毒性試験はすべてメシル酸マホプラジン (C₂₂H₂₈FN₃O₃ · CH₃SO₃H 分子量 497.59) にて実施されており、投与量はすべてメシル酸マホプラジンとしての量。

b : 食品安全委員会において算出。

c : 推定摂取量はマホプラジン (C₂₂H₂₈FN₃O₃ 分子量 401.47) として試算されている。

<別紙：検査値等略称>

略称等	名称
ADI	許容一日摂取量：Acceptable Daily Intake
Alb	アルブミン：Albumin
BUN	血中尿素窒素：Blood Urea Nitrogen
Ca	カルシウム：Calcium
Cre	クレアチニン：Creatinine
Glb	グロブリン：Globulin
IP	無機リン：Inorganic Phosphorus
LD ₅₀	半数致死量：Lethal Dose 50%
LOAEL	最小毒性量：Lowest-Observed-Adverse-Effect Level
MOE	ばく露マージン（ばく露幅）：Margin of Exposure
NOAEL	無毒性量：No-Observed-Adverse-Effect Level
POD	出発点：Point of Departure
TP	総蛋白質：Total Protein

<参照>

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和34年12月28日厚生省告示第370号）
2. 厚生労働省：マホプラジンに関する資料
3. 厚生労働省：ポジティブリスト制度による暫定基準見直し成分に係る資料についてマホプラジン（非公開）
4. 畜産生物科学安全研究所：IK-640の変異原性試験、1984（非公開）
5. 食品薬品安全センター：マホプラジンの哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験（農林水産省委託試験）2008（非公開）
6. 食品薬品安全センター：マホプラジンのげっ歯類を用いる小核試験（農林水産省委託試験）2009（非公開）
7. 大原嘉樹、堀 正樹、岩崎 仁、守田隆志、五十嵐高史：IK-640の急性毒性試験、月刊 動薬、1987、7(3)、1-14
8. 橋爪昌美、伊藤義彦、高麗須美子、赤木 博、野田 篤、乾 純夫、昆 尚美、杉本忠美：IK-640のラットにおける亜急性および慢性毒性試験、月刊 動薬、1987、7(4)、1-7
9. 畜産生物科学安全研究所：IK-640のラットにおける3週間強制経口投与による亜急性毒性試験、1985（非公開）
10. 畜産生物科学安全研究所：IK-640のラットにおける13週間強制経口投与による慢性毒性試験、1985（非公開）
11. 橋詰良一、野田 篤、伊藤雅也、白石道子、乾 純夫：IK-640のラットにおける催奇形性試験 1987、月刊 動薬、1987、7(4)、8-16
12. 厚生労働省：マホプラジンの推定摂取量（令和2年3月17日）

マホプラジンに係る食品健康影響評価に関する審議結果(案)についての意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 令和4年7月20日～令和4年8月18日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 1通
4. 頂いた意見・情報及び動物用医薬品専門調査会の回答

	頂いた意見・情報	動物用医薬品専門調査会の回答
1	<p>・食品中に残存する量は極めて微量で、1日摂取限度量の遙かに下になるため、一見問題ないように見えますが、動物にも様々な医薬品(含抗生物質)や添加物入り飼料が与えられており、動物自体に相当な悪影響を与えていると考えられます。</p> <p>当然、摂取物の影響を受けた動物の畜産物を食すれば、人間にも悪影響が出てくることとなります。</p> <p>・評価に用いる資料は、利害関係のない第三者によるものに限定し、試験場所も公的な機関に限るべき。さもないと、内容に偏りが出てしまうことは明らか。</p> <p>・承認農薬の成分数だけで605種(2022/2現在)、添加物(829種)、畜産物中の抗生物質・ホルモン剤、遺伝子組換え(食品で380種、飼料で100種)、ゲノム編集成分など全部合わせれば驚くべき数字。</p> <p>そのような状況にも関わらず、影響審査の段階では単品の成分で影響を確認し、ADI等の基準を設定している。</p> <p>この案件の対象でないからといって、知らぬふりはできないはず。ヒトが摂取するものは他省の管轄だからといって役人さんは逃げられても、国民は逃げられません。</p>	<p>食品安全委員会は、国民の健康の保護が最も重要であるという基本的認識の下、規制や指導等のリスク管理を行う関係行政機関から独立して、科学的知見に基づき客観的かつ中立公正に食品に含まれる可能性のある有害要因が人の健康に与える影響について食品健康影響評価を行っています。</p> <p>本成分については、「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。以下「評価の考え方」という。)に基づき評価を行ったものです。本成分が家畜に使用され食品に残留する場合の、ヒトへの影響については、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ました。</p> <p>評価の考え方をを用いた食品健康影響評価は、厚生労働省の提出した資料をもとに行いますが、これまでの科学的知見や海外での評価結果も踏まえ、資料の内容についての問題点、疑問点については説明や再提出を求めるとともに、調査会の審議において、資料の内容が不足していると判断された場合は、追加試験等のデータを含め必要な追加資料の提出を求めています。</p> <p>また、複数の化合物へのばく露については、現段階では、JECFA(FAO/WHO合同食品添加物専門家会議)やJMPR(FAO/WHO合同残留農薬専門家会議)において、複数の化合物へのばく露に対するリスク評価手法について検討することとされていることから、引き続き</p>

		き、最新の情報収集に努めてまいります。
--	--	---------------------

※頂いたものをそのまま掲載しています。