

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

第 95 回会合議事録

1. 日時 平成 20 年 6 月 25 日（水） 15:30 ～16:55

2. 場所 食品安全委員会委員会中会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品（ノルフロキサシン、セフキノム）の再審査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)

三森座長、井上専門委員、今田専門委員、江馬専門委員、
小川専門委員、津田専門委員、寺岡専門委員、寺本専門委員、
頭金専門委員、戸塚専門委員、中村専門委員、能美専門委員

(委員)

見上委員長、小泉委員、長尾委員、廣瀬委員、本間委員

(事務局)

北條評価課長、猿田評価調整官、関谷課長補佐、田中評価専門官、井上係長

5. 配布資料

資料 1 意見聴取要請（平成 20 年 6 月 24 日現在）

資料 2 (案) 動物用医薬品評価書 硫酸セフキノムを有効成分とする牛の注射剤（コバクタン／セファガード）の再審査に係る食品健康影響評価について

資料 3 (案) 動物用医薬品評価書 ノルフロキサシン

資料 4 (案) 動物用医薬品評価書 ノルフロキサシンを有効成分とする鶏の

経口投与剤（インフェック 10%液）及び豚の経口投与剤（インフェック 2%散）の再審査に係る食品健康影響評価について
資料5 ノルフロキサシンの諸外国における評価状況について
参考資料

6. 議事内容

○三森座長 定刻となりましたので、ただいまから第 95 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、今井専門委員、下位専門委員、山崎専門委員、吉田専門委員が御欠席でございまして、12名の専門委員が御出席です。

それでは、議事に入りたいと思います。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 95 回動物用医薬品専門調査会議事次第」が配付されておりますので、御覧いただきたいと思っております。

議題に入ります前に、事務局より議事、資料などの確認をお願いいたします。

○関谷課長補佐 まず、本日の議事は動物用医薬品に係る食品健康影響評価とその他ということになります。

次に資料の確認をさせていただきます。本日の議事次第、委員名簿、座席表、資料は1番～5番までございます。そのほかに参考資料が付いております。

資料1は「意見聴取要請（平成20年6月24日現在）」。

資料2は「(案) 動物用医薬品評価書 硫酸セフキノムを有効成分とする牛の注射剤（コバクタン/セファガード）の再審査に係る食品健康影響評価について」。

資料3は「(案) 動物用医薬品評価書 ノルフロキサシン」。

資料4は「(案) 動物用医薬品評価書 ノルフロキサシンを有効成分とする鶏の経口投与剤（インフェック 10%液）及び豚の経口投与剤（インフェック 2%散）の再審査に係る食品健康影響評価について」。

資料5は「ノルフロキサシンの諸外国における評価状況について」。

参考資料については、1つ目が「(案) 動物用医薬品評価書 セフキノム」。

2つ目が「『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』に基づく報告について」という、厚生労働省の通知が最初に付いている資料です。

3つ目が「ノルフロキサシン修文抜粋」という1枚紙。

4つ目が、動物試験データをヒトに外挿する場合の安全係数、不確実係数についてでございます。

資料の確認については以上でございます。不足の資料等はございますか。

以上です。

○三森座長 それでは、議題1に入らせていただきます。動物用医薬品の食品健康影響評価についてです。まず、事務局から説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 それでは、資料2「(案)動物用医薬品評価書 硫酸セフキノムを有効成分とする牛の注射剤(コバクタン/セファガード)の再審査に係る食品健康影響評価について」と参考資料で配付させていただいています「(案)動物用医薬品評価書 セフキノム」を御覧ください。

先ほどまで行われておりました、確認評価部会の審議の中で、セフキノムのADIが0.0014 mg/kg体重/日ということで設定されておりますので、今回その確認評価部会の結果を受けて、こちらの製剤の再審査に係る食品健康影響評価について御審議いただくこととなります。

それでは、資料2に基づきまして御説明させていただきます。

1ページ、今回、評価対象となっておりますのは、コバクタン、セファガードというものでございます。これは、名称のみが異なる、いわゆる一物多名称製品でございます。

主剤としましては、硫酸セフキノム、本製剤1 mL中にセフキノムが25 mg(力価)含まれるものでございます。

効能・効果は、こちらに記載されております有効菌種と適応症は牛の肺炎ということになっております。

用法・用量としましては、ここに記載のとおりでございまして、使用禁止期間としましては、牛について7日間、牛乳について36時間は食用に供する目的で出荷等を行わないこととされております。

添加剤等ということで、本製剤には1 mL中に懸濁化剤として、オレイン酸エチル(適量)が使用されております。

本製剤の開発の経緯でございますが、22行目から、硫酸セフキノムはセフェム系の抗生物質ということで、牛の肺炎の治療剤としてドイツで開発されております。

その後、効能も拡大されておりました、豚への効能も拡大されております。EU諸国を始め、世界約60か国で承認されております。我が国では、コバクタンという製品が2000年11月に、セファガードが2001年6月に動物用医薬品として輸入承認を受けております。その後、所定の6年間の再審査期間を経て、再審査申請が行われております。それに基づく食品健康影響評価の依頼があったということになります。

今回のセフキノムに関しましては、再審査期間中の安全性に係る知見の概要ということで1ページの35行目からです。2ページにかけまして、硫酸セフキノムの残留試験の結果ですが、牛では

最終投与 6 日後、乳汁では最終投与 24 時間後に検出限界未満となることが確認されております。

現在、EMEA におきましては、ADI (0.0038 mg/kg 体重/日) が設定されているところでございます。

JECFA、FDA においては、ADI 及び MRL は設定されていないということになっております。日本においては、ポジティブリスト制度導入に伴う、セフキノムの残留基準が設定されておりますが、ADI の設定はされていない、暫定基準が設定されているという状況です。

先ほど御説明した懸濁化剤として使用されているオレイン酸エチルにつきましては、医薬品添加物及び食品添加物として使用されており、また、過去にも動物用医薬品の添加剤として評価されているということでございます。

以上のことから、本製剤に含まれている添加剤については、当該物資の使用状況、これまでの評価、本製剤の投与量等を考慮しますと、ヒトの健康に影響を与えるものとは考えられないということにしております。

安全性に関する研究報告ということで、再審査期間中のヒトへの安全性に関する、あるいは残留性に関する報告については見られておりません。承認後の副作用報告につきましても、使用上の注意事項として記載されているような既知の症状等、あるいは因果関係のないものという判断がされているものが見られているだけで、特段の問題はないと考えられております。

以上の安全性に関する点から、再審査に係る食品健康影響評価ということで、2 ページの 32 行目から記載させていただいております。上記のように、提出された資料の範囲においては、再審査調査期間中に、これまで把握されていなかった新たな副作用及び安全性を懸念するような新たな知見は報告されていないと考えられております。しかしながら、本製剤の主剤である硫酸セフキノムについては、牛に使用されているということで、現在のところセフキノムの ADI は EMEA において設定されているが、JECFA、FDA、日本においては ADI の設定が実施されております。

先ほどの確認評価部会で御審議いただいた内容ですが、セフキノムの ADI としては、0.0014 mg/kg 体重/日を採用することが適当であるということで考えております。

また、本製剤の添加剤として含まれる物質については、当該物質を摂取することによる健康影響は、先ほど御説明したとおりないと考えられるということになりますので、以上のことから本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できるものと考えております。ただし、本製剤は抗生物質製剤ということでございますので、薬剤耐性菌を介した影響については考慮する必要がありますので、これについては検討中ということで記載させていただきます。

以上でございます。

○三森座長 ありがとうございます。ただいま事務局から御説明がありましたように、本注射剤の主剤でありますセフキノムについてですが、本日の確認評価部会で審議されまして、ADI は 0.0014 mg/kg 体重/日と設定されたということです。また、製剤に含まれております添加剤については、過去に食品安全委員会でヒトの健康に影響を与えることはないと評価されているということです。

今回、製剤の再審査に係る健康影響評価ということで提出されました資料を見た限りにおいては、安全性及び残留性に係る報告は認められていないということでございます。

以上でございますが、何か御質問・コメントがありましたらお願いしたいと思います。

よろしいでしょうか。

それでは、まとめさせていただきたいと思います。硫酸セフキノムを有効成分とする牛の注射剤（コバクタン／セファガード）の再審査に係る食品健康影響評価については、本専門調査会において審議を行った結果、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できるものと考えられるということで、資料2を基にいたしまして報告書を取りまとめたいと思います。事務局は、作業をよろしくお願いいたします。

○関谷課長補佐 ありがとうございます。それでは、評価書につきましては、座長に御相談させていただいて、事務局で作成いたしまして、意見・情報の募集の手続をいたします。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させていただいて、必要に応じて改めて調査会にお謀りしたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

○三森座長 それでは、引き続き資料の説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 続きまして、議題2、ノルフロキサシンについてでございます。資料3を御覧いただければと思います。ノルフロキサシンにつきましては、少し前になるのですが、前回、平成18年4月の専門調査で1回御審議をいただきまして、国内でADI及びMRLの設定が行われてないことから、ノルフロキサシンを評価してADIを設定する必要があると判断されました。

その結果に基づきまして、事務局で資料請求いたしましたところ、資料の提出がありまして、事務局で評価書の案を作成したという経緯でございます。

まず資料5の1枚紙を御覧いただければと思います。「ノルフロキサシンの諸外国における評価状況について」ということで、ノルフロキサシンは広範囲な抗菌スペクトルを有しているニューキノロン系の抗菌物質製剤ということになります。諸外国においては、豚における経口投与剤がヨーロッパ、米国、カナダ、オーストラリア以外の地域で承認されていると推測されるのですが、はっきりとしたところは不明でございます。承認国及び承認時期等が不明となっております。動物用医薬品として、豚用の経口投与剤を供給しているメーカーがイギリスに3社あるという情報がありま

すが、いずれも輸出用ということで、輸出先、輸出国は不明であるとされています。市販状況等も世界的なものについては不明となっております。

いずれの国際機関においても ADI 設定は実施されておられません。

FDA、EMEA、JECFA を含めまして、評価を実施している機関はないということでございます。

資料 3 に戻っていただきまして、評価対象動物用医薬品の概要ということで、1 ページを御覧ください。

用途としては、抗菌剤。

有効成分の一般名は、ノルフロキサシン。

化学名は、こちらの記載のとおりです。

分子式、分子量、構造式は、このようになっております。

使用目的及び使用状況等でございますが、ノルフロキサシンはヒト用の医薬品として開発されたニューキノロン系の抗菌性物質ということで、広範囲な抗菌スペクトルを有している。特にグラム陰性菌に対して強い抗菌活性を示すということです。DNA ジャイレースに特異的に作用して増殖を阻害するというので、ノルフロキサシンの耐性伝播がプラスミドではなくて DNA ジャイレースの突然変異によるということ、ほかの系統の抗菌性物質に比較すると耐性が生じにくいということが知られております。更に良好な経口吸収等を示すということが特徴であります。

畜産現場からは、抗菌力が強くて、かつ抗菌スペクトルが広く、投与コストも安いという抗菌性物質の開発が求められていたということで、ヒト用医薬品として実績のあるノルフロキサシンが動物用医薬品としても開発されたという経緯があります。

我が国では、1984 年にヒト用として製造承認されております。動物用医薬品としては、鶏の飲水添加剤が 1998 年に、同じく 1998 年に豚の飼料添加剤が製造承認されております。

使用禁止期間については、鶏、豚ともに食用に供されるためにと殺する前 7 日間ということになっております。

ノルフロキサシン製剤は、わが国で動物用医薬品として使用されているほか、先ほど申し上げたように、イギリスでは輸出用の製剤が製造されているということでございます。

また、ノルフロキサシンはポジティブリスト制度の導入に伴う暫定残留基準が設定されております。

ここで、資料 4 を合わせて御覧いただければと思います。こちらは、動物用医薬品の製剤の再審査に係る食品健康影響評価（案）となっております。

1 ページは、製剤についての説明になっております。ノルフロキサシンを有効成分とする、鶏用のインフェック 10% 液、これは 100 mL 中にノルフロキサシンが 10g 使用されている。インフェ

ック 2% 散 1 g 中にはノルフロキサシンが 20 mg 使用されておりまして、この 2 種類の製剤ということになります。

インフェック 10% 液の効能・効果としては、ここに記載されているように、鶏の大腸菌症、インフェック 2% 散は、豚の細菌性下痢と胸膜肺炎ということになりまして、用法・用量としては、ここに記載されている用法・用量とされております。

32 行目、開発の経緯でございますが、ノルフロキサシンはヒトでも承認されております。杏林製薬株式会社で発見されたピリドンカルボン酸系、ニューキノロン系の抗菌性物質ということになります。

ヒト用医薬品としては、2 ページ、1984 年 2 月に製造承認されまして、1991 年 12 月に再審査が既に終了しております。動物用医薬品としては、1998 年 4 月に製造承認を受けておりますので、その後の再審査期間の 6 年が経過したということで、2004 年 7 月に再審査申請が行われた。

また、インフェック 2% 散は、同じく 1998 年 5 月に製造承認を受けて、再審査期間の 6 年が経過して、同様に 2004 年 7 月に再審査申請が行われたということに伴う、食品健康影響評価の依頼があったということでございます。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。ただいま事務局から説明がありました、評価対象動物用医薬品の概要についてですが、ここにつきまして、御質問・コメントがありましたらお願いいたします。

よろしいでしょうか。

なければ、引き続き資料の説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 それでは、資料 3 に戻っていただきます。通常ですと 2 ページから安全性に係る知見ということで、吸収・排泄から御説明をするところなのですが、時間の都合で、今日、特に御審議いただきたい点がございますので、そちらの方から御説明をさせていただければと思います。

まず、23 ページ、遺伝毒性試験の結果でございます。35 行目から、各種の *in vitro*、*in vivo* の試験結果が出ておりまして、ここでは *in vitro* の表 17、24 ページです。DNA 修復試験で弱陽性がございますが、それ以外については *in vitro* に関して陰性。また、表 18 に *in vivo* 試験がございますが、こちらはいずれも陰性という結果が出ております。

したがって、25 ページの 2 行目から、*in vitro* の試験の中では DNA 修復試験において、弱い遺伝毒性が認められたが、*in vivo* 試験の結果はいずれも陰性だということで、ノルフロキサシンは生体にとって特段となる遺伝毒性はないものと考えられるとされております。

このノルフロキサシンについては、前回の専門調査会で御議論いただきました、オルビフロキサ

シンと同様に、ニューキノロン系抗菌性物質ということで、光遺伝毒性が懸念されております。

しかし、光遺伝毒性に関するデータが、今回提出されていないということで、本調査会でデータがオルビフロキサシンと同様に必要という御判断があれば、事務局からリスク管理機関を通じて取り寄せることとなりますが、そこも含めて、まずこの遺伝毒性試験に関して御議論をいただければと思います。

以上です。

○三森座長 事務局から説明がございましたように、遺伝毒性試験についてですが、提出された遺伝毒性試験のスクリーニングバッテリーからは、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと評価されておりますが、光遺伝毒性については平成 18 年の本調査会で既に 1 度御審議いただいております。その際、ニューキノロン系の抗生物質については、光遺伝毒性の可能性のあるからということで御議論をいただいたのですが、今回の提出資料には、その光遺伝毒性試験のデータは追加されていないということでございます。まず、この遺伝毒性について、御質問がありましたらお願いしたいと思います。

能見先生、いかがでしょうか。

○能美専門委員 スタンダードな遺伝毒性試験は行われておりますので、結論として原体をこういう形でアッセイした場合には、事務局が記載していますように、特段問題となるような遺伝毒性は考えにくいだろうというのが常識的な結論だと思います。

一方で、光遺伝毒性であります。前回、議論のありましたオルビフロキサシンについては、光遺伝毒性のデータはなかったのですが、光毒性、たしかマウスそのものに光を当てて、耳か何かに毒性が出たというデータがあったと思うのですが、こちらについては見たところ何も出ていないようなのですが、何か情報は得られておるのでしょうか。

○関谷課長補佐 今のところ、その辺の情報は得ておりません。

○能美専門委員 前回にも少し申し上げたのですが、本来であれば *in vivo* で光遺伝毒性の試験をしていただいて、もし陽性が出るとすれば、どういうドーズで出てくるのかということを知りたいと思うのですが、津田先生から、その前に *in vitro* の試験でというお話がありましたので、今回の物質につきましても、やはり *in vitro* での、これはバクテリアを殺す力がありますので、哺乳類細胞を使った光遺伝毒性試験を行っていただくか、もしそうでないとすれば、この物質について光遺伝毒性を行わなくてもよい特段の理由があるのか。つまりこの構造から見て、光遺伝毒性は考えられない。そういうことを指し示すような情報、文献、考察、そういうものをいただく必要があるのではないかと思います。

したがって、そのものについてはこれ自身がヒトに対して影響を及ぼす可能性は低いと思うので

すが、しかし、光の存在下でどのような挙動を示すかということは、やはり押さえておくべきことではないかと考えます。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。ほかにございませんでしょうか。

能美先生の御意見ですが、*in vitro*の光遺伝毒性試験のデータを出していただいた方がよろしいのではないかということになるかと思いますが、これは事務局可能ですか。

○関谷課長補佐 はい。要求することは可能です。

○三森座長 前回、平成18年4月に行ったときに、この調査会から光遺伝毒性について、このフルオロキノロン系については問題がありますねという議論があったと思うのですが、そのときの調査会からのコメントは申請者に行ってなかったのでしょうか。

○関谷課長補佐 18年4月に御審議いただいた後に、事務局から資料を要求しているわけですが、その中には遺伝毒性という大きくりの指示はしております。光遺伝毒性を特定して資料を要求しているということではないですが、ただ、遺伝毒性に関しては、当然要求していますので、その中に含まれるという解釈はできると思います。

○三森座長 それでは、ここの遺伝毒性については、前回、オルビフロキサシンでも*in vitro*の光遺伝毒性試験の追加をお願いしていますので、この剤についてもお願いすることにさせていただきたいと思います。

ほかにございませんか。

○関谷課長補佐 能美先生からのお話で、もしも光遺伝毒性がこの成分については構造的にないとか、そういう説明が仮にあったとすれば、その試験データで代えることはできるということでしょうか。

○三森座長 いかがですか。

○能美専門委員 それだけ説得力のあるような文章があれば、例えば構造活性相関ですとか、この間のオルビフロキサシンの場合ですと、何かレビューのようなものを引用していました。ただ、あのレビューを見ますと、オルビフロキサシンについては光遺伝毒性が疑われるということを示唆するような文献でありまして、なかなか光遺伝毒性がないだろうという文献を出すのは難しいのではないかというのが正直なところですが、もしそういうものがあれば提出していただくというのは1つだと思います。ただ、遺伝毒性のありなしというのはある程度推測がつくことはありますが、強さまで推測できるというのはなかなかないものですから、前のオルビフロキサシンのときもそうなのですが、恐らく光遺伝毒性はあると考えるのですが、それが一体どれぐらいの強さなのか、ほかの既存のものに比べて大体同じようなものなのか、それに比べてかなり弱いのか、それとも強いのか

かということは、やはりデータを出していただかないとわからないというのが実態ではないかと思
います。

したがって、第1は試験データを出していただきたい。しかし、それを行う必要は全くないとい
う強い確信があれば、そのことを文献を付けて出してくださいという聞き方をされたらいかがでし
ょうか。

○三森座長 どうぞ。

○見上委員長 これは、ヒトにも長く1984年から何十年使っているわけですね。おまけに実験動
物にも実験を実施しているわけですね。*in vivo* で実験の際、光遺伝毒性絡みで何か問題があつた
のですか。ましてや動物薬ですね。動物が摂取して、その畜産物の肉とか卵を通じて、その残留動
物薬が人間に光遺伝毒性を発現するということはあるのですか。それを教えていただけないと、そ
の辺はすごく不思議に思います。

○三森座長 どうぞ。

○井上専門委員 詳しいことは知らないのですが、たしかキノロン系の光毒性というのは、ノルフ
ロが出て、エノキサシンが出たときに少し出て、レボフロはでなくて、スパフロが少し出たとか、
そういうデータがあるのではないですか。多分、戸塚先生がその辺に詳しいかもしれませんが、い
かがですか。

○戸塚専門委員 8のクロールですとか、そういうものが付いているものが多いとなっています。
ですので、前のはどうだったのか。

○井上専門委員 ヒトに出たときには、それは絶対に飲むなという指示が出た薬があつたような気
がします。

○三森座長 どうぞ。

○能美専門委員 もし医薬品として使われて、承認なりを取ったときに、光遺伝毒性についても議
論があつたかもしれませんが、そのデータを出していただいて、こういう議論なり証拠があつて、
これについては光遺伝毒性ないしは光発がんは明確に否定できるでしょうということであれば、そ
れでよろしいのではないかと思います。

ただ、そういうものがない場合に、そのまま通過していくというのはどうかというのが私の考え
です。したがって、明確に否定するような、もう既に医薬品として申請を出したときにデータなり
があつてというものがあれば、そういうものを出していただくのも1つだと思います。

そうでなければ、治験的なデータを出していただいた方が、よりわかりやすいのではないかと思
います。

○三森座長 よろしいですか。

ほかにございますか。どうぞ。

○津田専門委員 私は能美先生のおっしゃることとほとんど同じなのですが、結局、光毒性も光遺伝毒性に関しても、今までそれがあると言われていて、ほかの剤でも考慮しているにもかかわらず、ここには全く情報がないということですので、評価できるような資料を出してくださいというのが、まず大事だと思います。

In vitro とか *in vivo* というのは、前は *in vivo* の光毒性があったのに、またやると大変なので *in vitro* となったのですが、もしかしたら今回は光の毒性と *in vivo* でもって遺伝毒性は両方できるかもしれないわけですね。それをこちらからあえて言うのではなくて、あるいは資料がたくさんあるかもしれないし、我々としてここが評価できないんだから、とにかくそれに対してきちんと評価できる資料をそろえてくださいと言うのはどうでしょうか。

○三森座長 事務局よろしいですか。

○関谷課長補佐 そうしましたら、御意見のとおり光遺伝毒性に関する資料を出してくださいという要求の仕方、場合によっては試験をする必要がある。既存のデータで裏付けられれば、その資料を出すという形で要求したいと思いますが、いかがですか。

○三森座長 二段構えということになりますね。まず関連資料、遺伝毒性、光遺伝毒性に関する資料を先に提出してください。それを見せていただいた上で、必要に応じて追加試験をしていただくなどのコメントになるかもしれないということでもよろしいでしょうか。かなり時間がかかりますね。

○関谷課長補佐 そうですね。ただ、仮に既存の資料だけで説明してくるという第1段階があるとなれば、それはそんなに時間がかからないと思いますので、それに基づいて、一度また調査会で御議論いただいて、それでも必要だという判断もあり得るかと思います。

○三森座長 それでは、そのような方向性でいきたいと思います。

ほかになれば、次の説明を事務局、お願いいたします。

○関谷課長補佐 続きまして、34ページを御覧いただければと思います。34ページの19行目から、ノルフロキサシンの肝細胞イニシエーション活性（ラット）という項目がございます。こちらに関しまして、まず御審議いただく前に1つ御連絡を差し上げたいのは、この部分に関しまして、事前に配付させていただきました参考資料に基づいてこれが記載されております。この関係論文が3報ありますが、これに関しては三森座長も著者のお一人になられているということで、食品安全委員会における調査・審議方法等についてということで、平成15年10月2日、食品安全委員会決定に基づきまして、三森座長の御発言が必要と専門調査会が認めた場合に限り御意見をいただくということで取り扱うこととさせていただければと思います。この論文に関係する審議に関しましては、井上座長代理に座長をお願いしたいと考えております。

以上です。

○三森座長 ただいま事務局から説明がありましたように、この肝イニシエーション活性に関する論文3報に私がかん与しておりますので、食品安全委員会における調査・審議方法などについてという規約に基づきまして、発言が必要と専門調査会が認めた場合に限り意見を述べさせていただくということでございます。ここからの審議の座長に関しては井上座長代理に座長をお願いしたいと思いますので、よろしくお願ひします。

○井上座長代理 それでは、座長代理を務めさせていただきます。

この項目について事務局から説明していただき、もし議論があるならば議論したいと思います。よろしくお願ひします。

○関谷課長補佐 それでは、この部分について説明させていただきたいと思ひます。34 ページの19行目から、キノロン系の抗菌性物質の遺伝毒性を調べるための試験を実施した。8種類の抗菌性物質ですが、ナリジクス酸、ピペミド酸、オキシリニック酸、そのほかノルフロキサシンも含まれておりますが、これの遺伝毒性を pH13 以上の *in vitro* 単細胞のアルカリゲル電気泳動分析（コメットアッセイ）により検討しております。

8種類の抗菌性物質で、2時間、4時間、20時間処理しておりますが、ノルフロキサシン及びシプロフロキサシン処理では、投与4及び20時間後に、用量依存性の有意なDNA損傷の増加が認められた。その損傷については、回復可能なものであったとされております。ほかの6種類については、認められなかったということになっております。

ノルフロキサシン及びシプロフロキサシンは、24時間処理した細胞において、コメットアッセイによりDNA移動を比較しておまして、pH12.1及びpH13以上のコメットアッセイではDNA移動が増加した。ただ、pH10のコメットアッセイでは陽性反応は認められなかったとされております。

ナリジクス酸等の4種類のものにかんしまして、*in vitro* の小核試験を実施しておりますが、ノルフロキサシン処理では細胞の小核に明らかな増加が見られるという結果が出ております。ほかの3種類では出なかったという結果になっております。

35 ページ、これらの結果から、ノルフロキサシン及びシプロフロキサシンについては、DNA一本鎖切断を誘導すること、ノルフロキサシンが誘導するDNA一本鎖切断は染色体異常を引き起こすことが示唆されたというのが、1つ目の論文でございます。

次が、参考資料としてここに組み込むのが間に合わなかったので、ノルフロキサシン修文抜粋という1枚紙を参考資料で配付させていただいておりますので、そちらを御覧いただければと思ひます。

次に2つ目の論文ですが、これは赤で色付けされている文字が、今井先生からの修文で、青が小

川先生からいただいた修文でございます。

*in vivo*におけるキノロン系抗菌性物質のイニシエーション活性の有無を明らかにするために、*in vivo*の肝イニシエーションアッセイを実施しております。

F344 ラットで 2/3 部分肝切除を行って、4 種類の抗菌性物質を単回投与しています。その後、14 日間の基礎食を与え、15 日目から 2-アセチルアミノフルオレンを 10 日間混餌投与し、実験開始 19 日目に四塩化炭素を強制経口投与しております。実験開始 34 日目にと殺しまして、肝臓の GST-P (グルタチオン S-トランスフェラーゼ プラセンタルフォーム) 陽性細胞巢の単位面積当たりの数と面積を計測しております。

その結果、ノフロキサシン投与により、その GST-P 陽性細胞巢の数及び面積が有意に増加した。ノフロキサシンがラットにおいてイニシエーション活性を有するということが示されたという結論になっております。

3 つ目の論文が次からですが、*in vivo*におけるイニシエーション活性により肝細胞腫瘍が誘発されるかどうかを明らかにするための試験でございまして、プロモーション処置としてフェノバルビタールを 51 週間飲水投与し、ラットをと殺し肝臓を摘出しまして、肉眼的に腫瘍の有無を観察しております。また、肝臓各葉における GST-P 陽性細胞巢の数と面積を計測していることとなります。

肉眼的に観察可能な腫瘍の発生率及び GST-P 陽性細胞巢の数及び面積に対するノフロキサシン投与の影響は認められなかったという結果となっております。結論としましてはノフロキサシンの *in vivo* イニシエーション活性は極めて弱いことが示唆されたというのが、3 報目の論文でございます。

以上でございます。

○井上座長代理 ありがとうございます。ただいまの件について、何かコメント・御意見がありましたらお願いしたいと思います。

どうぞ。

○中村専門委員 内容についてはではないのですが、文献に年号が入っていないのは、どういうことですか。これまでは、巻と号までは入れてない形が多かったと思うので、それを確認していただきたいと思います。

○関谷課長補佐 評価書の案の段階ですと、参照を後ろに持って来てないので、具体的に書いている場合がございます。評価書がフィックスされたときには、きちんと参考文献は後ろに羅列するようになります。

○中村専門委員 年号はどうですか。

○関谷課長補佐 年号は、いずれにしても記載すべきと考えますので、追記させていただきます。

○井上座長代理 ほかにいかがでしょうか。

どうぞ。

○見上委員長 三森先生、1つ教えてください。先生がおやりになった実験は、光はどのようなのですか。先ほど人間の場合は日中に使用しないようにという話が出たので、こういう実験は光のない真っ暗なところでやったのかと思ひまして。

○三森座長 調整して、すぐに投与しています。光の影響を100%は防げないですが、つくり置きしているわけではありませんので、その辺はかなり防御できているのではないかと思います。動物室が真っ暗な中ではできませんのでね。

○見上委員長 そうしたら、何か特殊な光ですか。

○三森座長 通常の蛍光灯の光です。

○見上委員長 それでは、*in vivo* でマウスや実験動物が摂取したときに、皮膚を問題にしているのですか。

○三森座長 光遺伝毒性の場合には、こちらからということになります。

○見上委員長 皮膚からですか。

○三森座長 そうですね。今回は標的が肝臓です。肝臓にこういうイニシエーション作用が出てきてしまったということですので、光遺伝毒性とは意味が違うと思います。

○井上座長代理 どうぞ。

○能美専門委員 イニシエーション作用ということで、遺伝毒性と表裏一体といいますか、非常に関係があると思うのですが、前半の三森先生がされたお仕事で、*in vitro* だと、一本鎖 DNA の切断が起きているという結論で、後半だとラットの肝臓でイニシエーション作用が見られたということですが、先ほどの遺伝毒性にありましたように、スタンダードな遺伝毒性試験だと、いわゆるイニシエーション活性といいますか、DNA に対する作用は光がない条件では見られないだろうというのが現在の知見です。したがって、そこが矛盾しているというのは三森先生を前にしてなかなか言いにくいところもあるのですが、実際、科学的な結果としてはそういう形になっておりまして、メカニズムとして特にラットの肝で、イニシエーション作用で弱いものが見つけられたということが、どういうふうと考えてらっしゃるのか、普通のスタンダードな遺伝毒性試験では陰性になっているわけですが、しかし、ラットの肝臓ではそういうイニシエーション作用が見られたということについてお話ししていただくと、私としてはもう少しスタンダードな結果と遺伝毒性の結果とがすり合うように思いますが、いかがでしょうか。

○井上座長代理 これは専門調査会として、三森先生からコメントをいただいてよろしいでしょう

か。お認めいただければ、よろしく申し上げます。

○三森座長 肝イニシエーションアッセイというのは、LD₅₀、急性毒性の 50%致死量の半分量ぐらいを 1 回投与するという、非常に極限状態を見ているということであって、用量が下がってきて、どこまでこのような作用が見えるかということになると、用量が下がれば消えていくのではないかと思います。

今回、4,000 m/kg や 2,000 m/kg は、LD₅₀ の半分量、あるいは 4 分の 1 量ぐらいを投与したときに起こってきたということです。

通常の *in vivo* 遺伝毒性試験で陰性という用量の問題と関わってくると思うのですが、なぜラットにこういう作用が起こってきたのか、私も知りたいですね。しかし、今までニューキノロン系で、特にフルオロキノロン系については、コメントアッセイで陽性になるなど、いろいろなデータが出ています。これは JECFA でも、一時大丈夫なのかという議論はありましたから、通常のスクリーニングバッテリーである遺伝毒性試験で検出できないものも出てくるのではないかという感じはしました。

通常の遺伝毒性、あるいは発がん性試験のガイドラインでは、このイニシエーションアッセイはいずれの政府も要求しておりません。実施してみたらこういう結果であったということです。メカニズム的には、どうやって説明してよいのかわからないところであります。

以上です。

○井上座長代理 ありがとうございます。

どうぞ。

○津田専門委員 三森先生、少し教えてほしいのですが、この 3 番目の論文、アブストラクトですが、はかっているものはその前と同じような GST-P の増加、勿論、腫瘍もはかっていますが、これに対しては全くネガティブだったという表現になっていますね。とすると、ここの表現は英語ですと、NFLX is extremely weak ですが、ないと記載せずにあると記載している、なぜ、ないデータを基にあると記載したのでしょうか。

○三森座長 ないデータですか。

○津田専門委員 もう一回言います。先生が実施した実験では「ない」と言っている部分と、NFLX is extremely weak だがあると言っている部分があるのですが、あると言った根拠は何でしょうか。

○三森座長 2 番目の論文の実験結果です。これは同じトキシコロジーの雑誌に投稿していますので、第 2 報目のイニシエーション活性があるというデータを否定できません。イニシエーションがかかっても、投与期間 52 週間までプロモーション処置して延ばしたのですが、腫瘍の赤ちゃんである前がん病変が、途中で消失してしまった可能性があると思います。したがって、イニシエーシ

ョンアッセイで陽性であったといっても、すべての前がん病変が腫瘍に結び付くのか、あるいはそのまま消えてしまうかはわかりませんので、この実験条件下では 52 週間までフェノバルビタールでプロモーション処置をしてみたが、腫瘍という形では出てこなかったということです。

○津田専門委員 そうしますと、ここに記載されている弱いことが示唆されたというのは、前を受けていると考えてよいですね。したがって、3 番目の論文ではないと言ってよいですね。

○三森座長 この条件下ではないと言ってよいと思います。

○津田専門委員 そうすると、トータルで考えるとこのように理解してよいですか。まず、コメントは *in vitro* ですから、*in vitro* のコメントでは DNA 一本鎖切断させていたものがあったが、遺伝毒性を発生するような Ames 試験はネガティブだった。

In vitro でのマイクロニュークレアスはあったが、*in vivo* でのマイクロニュークレアスは高用量で実施してもなかった。

単回で 1,500、3,000mg/kg 体重/日で、極めて高用量であったけれども活性があったが、より現実的であると思われる 1,500 を最高用量として、51 週間投与をしてもネガティブだったと理解してよいですか。

○三森座長 そうです。

○津田専門委員 わかりました。

○井上座長代理 この辺のコメントをなさった今井先生は今日お休みなのですが、小川先生、何かありましたらよろしくお願いします。

○小川専門委員 2 つめの実験では陽性であるということなので、なかなかまとめにくいところではあると思うのですが、用量がかなり高いところから出ているということです。それと、2AAF も用いたとかかなり強い条件下で行った実験では陽性だが、3 つめのフェノバルビタールを用いた実験では陰性というところで、現実的な用量ではあまり問題はないであろうという結論になるかと思えます。

○井上座長代理 結構重要な問題なので、安全委員会の長尾委員、廣瀬委員、コメントがありましたら、よろしくお願いします。

○廣瀬委員 フェノバルビタールを使った実験というのは、かなり高用量で 3 週間、イニシエーションアッセイを実施して、それで出てこないということで、まずこの実験からはイニシエーション作用はないだろうと思います。

最初の単回投与の試験ですが、これはポジコンを使っているのでしょうか。

○三森座長 論文を見てみないと、記憶にないです。

○廣瀬委員 そうですね。それが少し気になったのと、かなり複雑な試験デザインですので、ひょ

つとしたらフォールスポジティブが出るのではないかという懸念。

それから、ノンジェノトキシックで絶対にでないのかという件、それから何らかの肝障害物質をやったときに、結果として GST-P が増えたり、そういうことがないか、そういう懸念が少しあります。

そういうことを考えると、イニシエーション作用は、恐らくないのではないかと、これは *in vivo* での遺伝毒性試験も含めて考えると、そういうことになると思います。

あと一番重要なのは、これに発がん性があるかどうか、それがわかってから本来はその臓器における遺伝毒性を見るというのが順序なのですが、発がん性のデータがないので、遺伝毒性ばかりを議論していても、あまり実りのある議論ではないのかなという気がしております。

したがって、例えば肝臓でプロモーションアッセイをやるとか、これは DNA でイニシエーションして、その後にフロキサシンを投与して、肝臓において発がん性があるかどうかをチェックするとか、そういう試験がもしあれば、非常に結果を判断するのに有用かなと思います。

事務局で、長期の動物試験があるというようなことを言ってませんでしたか。

○関谷課長補佐 この資料を先生方にお送りした後に再度確認しましたら、申請者でラットの 81 週間のものと、イヌの 13 か月のものが、中身は全く確認してないのですが、あるというような回答を直前にもらっております。それは 2 年間には満たない試験成績なのですが、何かしらの判断の材料になればとは思いますが、まだ事務局としても中身を確認してございません。

○廣瀬委員 そういうことですので、その 81 週間のデータを見れば、もし発がん性があるのだらしたら、当然、腫瘍あるいは前がん的な変化が出てきますので、そのデータを見てから総合的に判断してもよいのではないかと考えています。

○三森座長 廣瀬先生の御質問が 3 つほどありましたのでお答えしますが、1 つ目のポジティブコントロールですが、DEN のイニシエーション処置として 1 回投与した実験は、既に予備的な検討で実施しております。私も忘れておりました。その実験では、当然のことながらきれいにイニシエーション作用は発現してまいります。

それと、遺伝毒性発がん物質に対しては、この肝イニシエーションアッセイが、偽陽性が出るのではないかという質問ですが、このアッセイ系は愛知県がんセンター研究所の立松先生が多くの化学物質について実施してありまして、そのデータも見せていただきましたが、偽陽性となる可能性は非常に低いということです。

もう一点は何でしたか。

○廣瀬委員 肝障害物質ですね。

○三森座長 肝障害物質のデータも、たしか岐阜大と共同研究を実施しておりますが、肝障害物質

だからといって、肝イニシエーションが陽性になるということはないようです。その3つでよろしいでしょうか。

○廣瀬委員 そうすると、イニシエーション作用に対する感受性は非常に高いということですね。

○三森座長 そのように理解しております。ただし、第3報目で実施したものについては1回投与ではありません。2,000mg/kg を更に落とした理由としては、毎日投与していくということがありましたので、用量を下げたということです。したがって、1,500mg/kg まで下げた状態の2週間連続投与では、こういう結果であったということで、それよりも上の用量でどのような結果となったかはわからないということです。

確かにおっしゃるように、発がん性試験のデータがあれば、それにこしたことはないのですが、医薬品の抗菌性物質の場合には、ヒトに長期間投与することはありませんので、臨床ではほとんどが1週間を限度におしまいになります。したがって、1週間ぐらいの投与期間のものについては、がん原性試験の実施は要求しないというガイドラインになっておりますから、ほとんどのこの系の剤については、発がん性試験のデータがないはずですが、一方、一般消費者が食品を経由してそれらの物質を摂取する場合は、医薬品の場合と話が別になるのではないかと思います。

以上です。

○井上座長代理 ありがとうございます。

そうしましたら、事務局に新しい資料が届くそうですから、事務局、よろしくをお願いします。

○関谷課長補佐 そうしましたら、どういった試験か、まだこちらも把握してないのですが、長期の81週間のラットと13か月のイヌの試験を、まずは取り寄せてみるということで、更にほかに何か確認しておくようなお話はございますか。例えば資料で申請者に要求する必要があるものです。

○井上座長代理 恐らく薬の評価をするときに、多分光毒性は相当実施されているから、データは集まると思うのですが、その辺も中心によろしくをお願いします。

○関谷課長補佐 そうしたら、ヒトでも承認されている物質ですので、そちらの方の遺伝毒性に関するデータとか、見解とかがあれば、その辺も含めて、まずは追加資料を要求させていただく。そして、改めてこの調査会にお諮りするということでよろしいでしょうか。

○井上座長代理 よろしくをお願いします。

どうぞ。

○長尾委員 ヒトでの使用状況の確認なのですが、今でも使われているわけですか。

○関谷課長補佐 はい。小児用のものもあると聞いておりますが、確認いたします。

○井上座長代理 どうぞ。

○津田専門委員 資料を出してくださいとお願いしていますので、もしあったらですが、これは三

森先生の御意見もあるのですが、これを見ていると同じイニシエーションという状況から見て、1回だったら出た、でも何回かやったら出ない、実はその原因になっているのはコメントではないか。そう考えると、コメントもこういう場合で、1回だと出ても数回繰り返すと出なくなってしまうことがあるのです。したがって、そういうデータがあるのかないのか。そうすると話が理解しやすくなると思いますので、資料があるのか聞いてもらったらどうかと思います。

○関谷課長補佐 わかりました。なるべく広くというか、考えられるデータをまずは要求して、既にあるデータを集めたいと思いますので、また今後も何か御意見がございましたらいただいて、御相談をしながら要求する資料を決めていきたいと思いますので、それでよろしいでしょうか。

○井上座長代理 どうぞ。

○能美専門委員 そういう形で資料を要求していただくということで結構だと思うのですが、前に三森先生からメールをいただいたときに、私、コメントさせていただいたのですが、*in vivo* の遺伝毒性試験として肝臓に対するミューテーションを見るという、Big-Blue ラットですから、トランスジェニックのラットという方法がありますので、先ほど廣瀬先生から長期の毒性試験の結果を見て、それから判断するというお話があつて、それは大変妥当な試験かと思いますが、もし更に進んで、本当にラットの肝臓にイニシエーション作用があるかどうか、発がん性があつてという形であれば、そういう選択の1つとしてトランスジェニックのラットのアッセイというのは、1つの標的部で遺伝毒性があるかどうか、遺伝毒性／発がん物質かということを決める場合には、重要な手段になると思います。

今のところでは、まず資料をいただくというのはよいことだと思うのですが、その次のステップの選択肢として考えていただければと思います。

以上です。

○関谷課長補佐 そうしましたら、まずワンステップ目は、既存の資料をできる限り要求して、その内容を基に、この調査会でまた再度御審議いただくということで取り扱いたいと思いますが、よろしいでしょうか。

○井上座長代理 よろしく申し上げます。

それでは、三森先生にお返しします。

○三森座長 井上先生、どうもありがとうございました。

それでは、この議事の1番目については、ここで終わらせていただきまして、議題2、その他に入りますが、事務局、何かございましたらお願いします。

○関谷課長補佐 その他で、まずお手元に参考資料として配付しております『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』に基づく報告について」という参考資料を御覧いただ

ければと思います。こちらは、暫定基準が設定されているもので、リスク評価が終わったものに関しまして、リスク管理機関が基準をつくる。そのときに報告する手順になっております。今回のイソプロチオランに関しましては、平成19年8月21日付で食品安全委員会に対して、これは食品安全基本法の第24条第2項に基づく意見聴取が来まして、それに対しまして今年の2月28日付でADIを厚生労働省に返したものでございます。

お手元の資料の14ページを見ていただければと思いますが、真ん中ぐらいにADIの評価ということで、当調査会で御議論をいただいて、この下線部ですが、ADI:0.1mg/kg体重/日ということで、食品健康影響評価を返しております。これに基づきまして、リスク管理機関の厚生労働省で暴露評価をしております。

具体的に残留基準値が19ページにございます。この基準値案で、今後必要な手続をしていくということでございますが、真ん中ぐらい牛の筋肉、その他の基準値案が出ておりまして、現行の暫定基準0.02と同様の基準値案にはなってございますが、今回はきちんとしたADIに基づいたものを設定するというので、報告が来たものでございます。15ページに戻っていただきまして「(3)暴露評価」この基準値案で上限までこういった食品を、残留試験のデータとかを推計して残留していると過程した場合においても、国民栄養調査結果に基づき試算されます1日当たり摂取する動物用医薬品の量として、理論最大1日摂取量TMDIのADIに対する比が下の表のようになっておりまして、十分低い値となる。そういう基準として案を作成したことになります。

(4)に書いてありますように、現在、暫定基準が定められておりますが、今回の基準値案に必要な手続を取って、正式なものとして暫定基準は削除されるという手順となります。

以上が厚生労働省からの報告内容の御説明です。

以上です。

○三森座長 事務局から説明がありましたように、厚生労働省からの暴露評価についての御報告でございました。何か御質問ございますか。基準値を設けて、国民栄養調査に基づき試算されました理論最大1日摂取量ですが、先ほどの15ページに載っていますように、ADIの半分未満、10%~20%ぐらいしかいかないということでございます。

よろしいでしょうか。

なければ、それ以外に何かございます。

○関谷課長補佐 そうしましたら、もう一つ参考資料を配らせていただいております。「動物試験データをヒトに外挿する場合の安全係数/不確実係数(SF/UF)について」ということで、先ほどこの専門調査会の前に行われた確認評価部会でも御説明をしたので、重複する場合がありますが御了承いただきたいと思っております。

これは、食品安全委員会として、日頃の専門調査会の中で議論していただくときに、安全係数あるいは不確実係数というものの考え方を整理する必要があるということでまとめさせていただいた内容となっております。

1番として、現在の基本的な考え方ということで、清涼飲料水、水道水の例がございます。食品安全委員会では、こちらの汚染物質・化学物質専門調査会の合同ワーキンググループで、清涼飲料水、化学物質に係る評価書記載項目として、不確実係数、動物用医薬品でいえば安全係数に当たるわけですが、その評価の基本的考え方を検討しております。これに基づいて評価を実施しているということで、別紙1、3ページからお示しておりますが、こういった内容で評価書の記載事項を決めている。

7ページ、そこに不確実係数の考え方が載っております。種間の差異、動物からヒトへということで、この表ですが1～10。個体間の差異、それが1～10、NOAELの代わりにLOAELを用いた場合に1～10、実験あるいはデータベースの妥当性を考慮して1～10、あるいは毒性の重篤性を考慮して1～10、こういった取扱いを規定しております。

1ページに戻っていただきまして、内容をそこから抜粋しておりますが、これら一般的には種差10、個体差10の100を使用するというので、動物用医薬品でも、同様に扱っているところがございます。具体的に動物用医薬品に関しましては、(2)にありますように、ガイドライン等は国内で未作成ということで、食品安全委員会の評価においてはJECFAとかJMPR等における考え方を参考にしまして、清涼飲料水の取扱いに準じた形で、取り扱っております。

これまで食品安全委員会の評価の中で、基本となる種差10、個体差10、計100という安全係数を用いていない場合、100以外の場合、100以上のケースが用いられた事例を別紙2ということでまとめさせていただいております。

8ページからになります。こちらに各分野での例が載っております。ここに100としない理由とか、設定根拠が書いてありますが、例えば一番上で、農薬ですと米国の判断が妥当と認められたので、米国で300を作用しているので300とか。あるいは動物用医薬品では、慢性/発がん性がない場合には10をプラスして1,000をかけるという事例がございます。ある程度の方針、あるいは方向性はあるのですが、必ずしも統一的、一定の規定に基づいて決められているわけではない状況でございます。

今後、安全係数、不確実係数の取扱いを、できるだけ統一的にということを経務局も考えておりまして、今後の方針としましては、2ページに3番として書かせていただいておりますが、食品安全委員会においては国立医薬品食品衛生研究所の長谷川部長を主任研究者として、動物実験による毒性試験結果からヒトへの外挿過程に用いる不確実係数、安全係数に関する研究を実施しております。

す。この研究は、19年度から21年度に実施されておりますが、国際機関とか欧米諸国の現状を調査・解析しまして、不確実係数の設定根拠とか適応状況を整理することにしておりますので、またそれは関係学会の御意見も広く聴取しながら、我が国のリスク評価に適した不確実係数の取扱いということでとりまとめられる予定となっております。

食品安全委員会としては、この研究結果を踏まえまして、各調査会においてもできるだけ統一した安全係数の考え方を整理していき、食品健康影響評価に応用していきたいと考えております。

したがって、研究結果を待つという形にはなりますが、当面の間の取扱いとしては、各調査会における取り決め、あるいは専門委員の方々の御判断にゆだねるということで取り扱っていくことにさせていただければと思います。

以上が現時点での、事務局の整理になっております。

以上です。

○三森座長 安全係数についての食品安全委員会の今後の方向性について御説明がございましたが、何かコメント・御質問がございましたらお願いしたいと思います。

よろしいでしょうか。今後、調査研究をした上で最終的に安全係数の取扱いを決めていくということでございますので、これからということですね。よろしいでしょうか。

そのほかに何かございますか。

○関谷課長補佐 特にございませんが、次回の調査会の予定は7月16日の午後からということで、通常よりも間が短くなっておりますが、よろしくお願ひしたいと思います。

以上です。

○三森座長 次回は7月16日の午後ということでございますので、予定して入れておいていただきたいと思います。

以上で本日の議事はすべて終了いたしました。何かこれ以外に御意見・御質問がありましたら、どうぞ。ありませんか。

それでは、以上をもちまして閉会とさせていただきます。どうもありがとうございました。