

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

第 71 回会合議事録

1. 日時 平成 19 年 3 月 13 日（火） 15:05～16:49

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価について

・マルボフロキサシン

・フロルフエニコール

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

三森座長、青木専門委員、明石専門委員、井上専門委員、渋谷専門委員、
津田専門委員、寺本専門委員、長尾専門委員、吉田専門委員

(食品安全委員会委員)

見上委員長、野村委員、本間委員

(事務局)

日野事務局次長、國枝評価課長、中山評価調整官、増田課長補佐、平野係長

5. 配布資料

資料 1 マルボフロキサシンを有効成分とする牛及び豚の注射剤（マルボシル
2%、同 10%）の食品健康影響評価について（案）

資料 2 マルボフロキサシンの食品健康影響評価について（案）

資料 3 フロロコール 100 注射液、フロロコール 200 注射液の再審査に係る食
品健康影響評価について（案）

資料 4 フロルフエニコールを有効成分とする牛の注射剤（ニューフロール）の

食品健康影響評価について（案）

資料 5 フロルフェニコールの食品健康影響評価について（案）

資料 6 フロルフェニコールの諸外国における評価状況について

6. 議事内容

○三森座長 ただいまから、第 71 回「動物用医薬品専門調査会」会合を開催いたします。

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 71 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、事務局より資料などの確認をお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、議事に入らせていただきます。

本日の議事でございますが、動物用医薬品に係る食品健康影響評価の 1 点でございます。

次に資料の確認をさせていただきます。

まずは本日の議事次第が 2 枚ございます。座席表、委員名簿とあります。

資料は 1 ～ 6 がございます。

資料 1 「マルボフロキサシンを有効成分とする牛及び豚の注射剤（マルボシル 2 %、同 10 %）の食品健康影響評価について（案）」。

資料 2 「マルボフロキサシンの食品健康影響評価について（案）」が 17 ページほどあります。その後ろに参考でマルボフロキサシンの ADI についてというのが入っておりまして、その後ろが要約。

資料 3 「フロロコール 100 注射液、フロロコール 200 注射液の再審査に係る食品健康影響評価について（案）」でございます。

資料 4 「フロルフェニコールを有効成分とする牛の注射剤（ニューフロール）の食品健康影響評価について（案）」が 2 ページほどあります。

資料 5 「フロルフェニコールの食品健康影響評価について（案）」が 12 ページほどございます。

資料 6 「フロルフェニコールの諸外国における評価状況について」でございます。

その後に参考資料がございます。

参考資料のほかに「マルボフロキサシン追加修正部分抜粋」という修文された部分について、お手元に置いてあるかと思っております。

資料については、以上でございます。不足等はございますか。

資料の確認については、以上でございます。

○三森座長 それでは、議題1「動物用医薬品に係る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。

○増田課長補佐 それでは、資料1と資料2を御覧ください。継続審議となっておりますが、マルボフロキサシンの食品健康影響評価でございます。

資料1につきましては製剤の説明ということで、2ページの最後に「マルボフロキサシン mg/kg 体重/日」とADIの部分が空白となっておりますが、ADIの設定が可能ということでありましたら、その値をここに記載するというようになっております。

評価書案につきましては、資料2以降となっております。

前回までに一般毒性、遺伝毒性、代謝について御検討いただいております。代謝について、生物学的利用率がわかるものがないのではないかという宿題があったのですが、イヌの公表論文、それと新たにラットとイヌの試験を入手しましたので、それらを加筆しております。

加筆した箇所は資料2の1ページの下です。これは修文になっております。

修文の「マルボフロキサシン追加修正部分抜粋」を見ていただければと思います。ラットに7日間経口投与した試験が実施されておまして、初回投与後 Cmax は 1.8~2.3 μ g-eq/mL となっております、Tmax は 1~2 時間ということでございます。

主要な排泄経路は尿で、最終投与後 24 時間までに 54~62% が排泄されておまして、糞中におきましては 32~40% が排泄されたとなっております。

また、組織中の分布につきましては、腎臓、肝臓が高かったということですが、最終投与後 48 時間までにいずれの組織でも 0.4 μ g-eq/g 以下まで低下ということでございます。

資料2の2ページ「イヌにおける投与試験」が追加で入れております。4頭のイヌに¹⁴C 標識マルボフロキサシンを7日間経口投与した試験でございます。

7行目になりますが「初回投与後の Cmax は 1.8-3.5 μ g-eq/mL、Tmax は 1-6 時間」ということで、9行目になりますが「主要な排泄経路は尿で最終投与後 48 時間までに 61-62% が排泄され、糞からは 32-35% が排泄された」としております。

最終投与後 48 時間までにいずれの組織においても 0.6 μ g-eq/g 以下まで低下したということでございます。

このように生物学的利用率については、ほぼ 100% と考えられ、糞中には 30% 程度が排泄されるということでございます。内容について御確認いただければと思います。

○三森座長 代謝について、新たな資料が入手されたということですが、内容についての

確認をお願いしたいと思いますが、本日御欠席ですが、平塚先生から何かコメントはありますか。

○増田課長補佐 コメントがございまして、読み上げさせていただきます。

「マルボフロキサシンの腸管内への暴露の件ですが、経口投与を含むイヌの試験 (Schneider Metal, 1996) のデータより、absolute bioavailability (F%) が、p. o. ならびに s. c. においてもほぼ 100% ということで、本剤は消化管あるいは皮下吸収率も極めて良好 (ほぼ 100%) で、さらに消化管壁および肝での代謝を受け難いことが示唆される。また、経口投与に於いては投与量の 35-40% が未変化体として尿中排泄されることが確認されているが、糞中排泄に関する記載は無い。

一方、EMA の微生物学的 ADI 設定について評価とその参考となった、イヌならびにラット経口投与試験の結果では、尿および糞中放射能排泄率は、イヌ：61-62% (尿) , 32-35% (糞) , およびラット：54-52% (尿) 、31-39% (糞) であった。以上の報告より、本剤の糞中排泄率は、およそ 30% 程度と推察される」というコメントでございました。

○三森座長 ありがとうございます。どうぞ。

○長尾専門委員 標識の位置によって、この吸収率は違ってくると思うのですが、標識されている場所を欄外に記載してください。

○三森座長 ^{14}C ですか。

○長尾専門委員 はい。位置を。

○三森座長 事務局、今までどうなっていましたか。

○増田課長補佐 この場合は 4 ページで、3 位炭素標識とあったのですが、これを 3 位の炭素に標識しております。ここに ^{14}C が初めて来たので、ここに移します。

○三森座長 ありがとうございます。ほかにもございますか。

前回、津田専門委員から微生物学的な ADI における消化管からの吸収率でしょうか。それが何%かという、そこの代謝のことでしたが、平塚先生のコメントで了解されたでしょうか。

○津田専門委員 大丈夫だと思います。

○三森座長 30% ぐらいだということによろしいですか。

○津田専門委員 結構です。

○三森座長 ありがとうございます。どうぞ。

○長尾専門委員 字句の訂正で、2 ページ目の一番上の「高かった」の「く」を取ってください。それと 2 行目と 11 行目の「u」を「μ」を直しておいてください。

○三森座長 「u」になっていますね。μgに訂正してください。よろしいですか。

それでは、次の項目、繁殖毒性の説明をお願いします。

○増田課長補佐 それでは、10ページの繁殖毒性の部分になります。

10ページの33行目からになると思います。「ラットを用いた2世代繁殖毒性試験」ということで、ラットを用いた混餌投与。用量が0、10、70、500mg/kg体重/日投与にかけます2世代繁殖試験が実施されております。

11ページの8行目になりますが「親動物の生殖能に関しては、発情周期、交尾率、同居から交尾までの所要日数、受胎率、出産率に投与の影響はみられなかった」とされております。

12行目ですが「500mg投与群の雄と交配した無処置雌に妊娠が全く成立せず、同投与群の受精能阻害が確認された。この雄の受精能に対する影響は、10週間の回復期間を設けることによって完全に回復した」としております。

16行目ですが「70mg以上投与群で腹当たりF2哺育児重量の低値が認められた」としてあります。

こういったことから、本試験におけるNOAELは10mg/kg体重/日であったとしております。

「ラットを用いた催奇形性試験」でございます。ラットを用いた強制経口投与が行われております。用量が0、10、85、700mg/kg体重/日投与の催奇形性試験でございます。

投与物質の投与は妊娠6～15日間行っております。

27行目でございますが「85mg以上投与群で妊娠期間中の母動物に膈からの出血性分泌物が認められた。これらの投与群では体重増加量の低値も認められた」としてあります。

29行目になりますが「700mg投与群で胚吸収率の高値、生存胎児数及び胎児体重の低値が認められた」とされております。

31行目「700mg投与群では胸椎椎体二分、第13肋骨の欠失／痕跡化などの骨格変異増加及び骨化遅延が認められた」とされております。

33行目の後ろですが「700mg投与群で産児数の低下、哺育児死亡率の増加、離乳率の低下哺育児体重の低値がみられた」としてあります。

35行目ですが「NOAELは母動物で10mg/kg体重/日、胎児で85mg/kg体重/日であった」としてあります。

38行目「ウサギを用いた催奇形性試験」でございます。ウサギを用いた強制経口投与における催奇形性試験ということで、用量は0、10、30、80mg/kg体重/日ということでございます。被験物質の投与は妊娠6～18日行っております。

12 ページに移ります。2 行目からですが「一般的な臨床症状観察では、30mg 以上投与群で排糞量減少、無便が認められた」。

6 行目ですが「80mg 投与群では胸骨分節の未骨化が増加した」。

8 行目になりますが「NOAEL は母動物で 10mg/kg 体重/日、児動物では 30mg/kg 体重/日であった。また、催奇形性は認められなかった」とされております。

修文、意見をいただいておりますが、2 世代繁殖試験については NOAEL10mg、催奇形性は認められておりません。この辺についての御確認をお願いいたします。

○三森座長 繁殖毒性と催奇形性についてですが、いかがでしょうか。

寺本先生、何かございますか。

○寺本専門委員 2 世代の繁殖試験とラット、ウサギの催奇形性試験が通常どおり実施されております。

2 世代試験ですが、かなり修文しましたが、趣旨としては試験の中で最初の世代の F0 の雄の生殖能確認試験をこの試験中で一緒に実施しております。その後、回復試験も含めて実施しております。非常に複雑な試験になっていますので、できるだけわかりやすくということで、方法の記載を修正いたしました。それに伴って、結果の部分も修正をしたということです。

2 世代試験ですが、雄に対して一番高い用量で雄の生殖能阻害があるということでございました。ただ、この阻害については 10 週間の回復期間を設ければ、完全に回復するというものでありました。

ラットの催奇形性試験については、通常の妊娠末期に帝王切開する群と分娩をさせて、哺育させる群という 2 種類の群を設けて、どちらかという丁寧な試験がされているということです。いずれの試験でも、子どもあるいは胎児が親の動物よりも感受性が高いという結果は出ておりませんし、催奇形性もないということでございます。

○三森座長 ありがとうございます。

そのほかにごございますか。

○津田専門委員 教えてもらってよろしいですか。2 世代なのですが、雄の場合、最初の通常の交配の場合には、500mg で多少下がっているのですか。ところが、27 週にもう一回その最高用量だけしたら、全く妊娠が成立しない。その下の用量を取っていないのですが、この用量関係とちょっと特殊な試験に思えるのですが、その総合的に判断して、やはりこの NOAEL は 10 でよろしいのでしょうか。

○寺本専門委員 生殖関係のパラメーターに対して影響が出てきた投与群は、500mg の一

番高い用量だけであったということで、雄と雌とどちらにその影響が及んでいるのかというのを確認しようということで、最高用量群の雄と対照群の雄についてだけ試験を延長して、処置をしていない無処置の雌をまた購入をしてきて、再交配をさせたのです。

その結果、交尾はするのですが、妊娠が全く成立しないということで、雄に対しての生殖能阻害が確認できた。それを引き続いて 10 週間コントロールの試料に切り替えて、3 回目の交配をしたときには、通常の成績が得られたということで、ほぼ回復しますという趣旨の試験です。

したがって、低用量と中間用量については影響が見られていないので、この種の確認試験も実施していないということです。

○津田専門委員 では、500mg で出たときにその下の 70mg がなくても、これは構わないということですね。

○寺本専門委員 この種の繁殖毒性というものが出てきたときに、どこに障害の原因が及んでいるのかをこの試験の中できれいに確認ができていますので、最低限の要件は満たしていると思います。

○津田専門委員 わかりました。

○三森座長 ほかにございますか。なければ、次の項目の説明をお願いします。

○増田課長補佐 遺伝毒性につきましては前回見ていただいておりますので、飛ばしまして、13 ページの一般薬理試験ということでございます。

Irwin の多次元観察法が行われておりまして、300mg 以上で自発運動の低下。1000mg/kg でけいれんが認められたということでございます。

CD₅₀ は 674mg/kg 体重/日であったとされております。

ラット 28 日間亜急性毒性試験の 23 日に自発運動が測定されましたが、異常は認められなかったとされております。

中枢神経への影響ですが、ネコで脳波を見ておりますが、累積投与量が 51mg/kg 体重に達した後でも異常は認められなかったとされております。

以上が、一般薬理試験の結果でございます。

○三森座長 一般薬理試験になりますか、コメントは何かございますか。どうぞ。

○井上専門委員 12 ページの表がありますね。そこに「*Saccharomyces cerevisiae* D7」と書いてあると思いますが、その後にはバーを引いて、trp の 5 という遺伝子がオリジナルに入っています。

○三森座長 trp5 と入るのですね。その下の静止期もそうですか。

○井上専門委員 両方ともそうです。

○三森座長 ありがとうございます。事務局、よろしいですか。

○増田課長補佐 trp ですか。

○井上専門委員 trp の 5 です。

○三森座長 薬理ですので、津田先生、何かコメントはございますか。

○津田専門委員 よいと思います。これは何でフェンブフェンを使っているかというのと、急性毒性で非常に高用量を実施してもあまり症状が出ないのです。そして、亜急性で実施してもあまりなかったの、出ると言われているフェンブフェンをやってからという意味なので、もし可能なら、今で申し訳ないのですが、急性毒性の高用量の症状が書いてあれば、全体の流れがつかみやすいかなと思いました。

○三森座長 津田先生、具体的にどういう文章を入れたらよろしいですか。

○津田専門委員 例えば 7 ページの 32 行目からの急性毒性なのですが、ここで症状としては死亡動物では振戦だとかけいれん、あるいはチアノーゼが見られた。生存動物では振戦が見られたが、数日後には消失したということが一言入っていると流れがわかりやすいのではないかと考えております。

○三森座長 事務局、よろしいですか。

○増田課長補佐 記載の仕方について、また先生に御相談させてください。

○三森座長 ほかにございませんでしょうか。なければ、次の項目の説明をお願いします。

○増田課長補佐 それでは、次は微生物学的影響になります。

ヒトの腸内細菌におけます MIC_{50} と胃腸状態シミュレーションにおけます平均 MIC データの提出が今回なされております。これをまとめたものが 13~14 ページの表になっております。

13 ページの表につきましては、これは 10 菌種についての MIC_{50} がまとめられております。

14 ページの表につきましては、胃腸状態シミュレーションにおける平均の MIC データをまとめたものでございます。

ヒトにおけるキノロン剤の一般毒性影響をまとめておりますが、最も一般的なものは消化器系への影響としております。これらに基づきまして、微生物学的影響をどのように考慮するかということが問題になるわけでございます。参考資料がその後ろにございますが、参考資料のマルボフロキサシンの ADI 設定についてということですが、こういったことに基づきまして、微生物学的影響をどのように考慮するかということで、ADI の試算をして

いるということです。こちらについても併せて御説明をしたいと思います。

特に3段落目の微生物学的 ADI についての部分になりますが、現行のガイドラインに従いますと、VICH 算出式を用いるやり方ということになります。VICH の手法におきましては、MIC₅₀、腸管へ移行するかの情報。腸管内で活性を有するかの情報。こういったものに基づいて微生物学的 ADI を判断するという事になっておりますが、今般得られている利用可能な情報は擬似腸管の情報ということにつきましては、平均値のサマリー的なもので、保守的に考えますと MIC₅₀ ということになるかと思えます。

VICH 計算の場合は、ヒト腸内細菌叢の優先種に限定しない代わりに、統計処理をした MICcalc を用いて計算しておりますが、これに従いますと 3.2 μg/kg 体重/日という値になっております。

参考までにその下ですが、JECFA 方式で計算しますと、3.1 μg/kg 体重/日という形になっております。

これらを参考にしまして、13～14 ページの記載内容と微生物学的 ADI の設定方法について、併せて御確認いただければと思います。

○三森座長 事務局から説明がありましたが、この微生物学的な影響の ADI の算出ですが、VICH の算出式に基づいて微生物学的な ADI を試算しています。この方式が今後の国際的なスタンダードになるということで、事務局で VICH の算出式を用いているわけですが、算出可能なデータがある場合には、これを適用していくということでもよろしいかどうか。この辺について御検討いただきたいと思いますが、御専門の井上先生、コメントをいただけませんかでしょうか。

○井上専門委員 私はこれでよいと思います。ただ、データとしてこの薬の対象の感染症の菌種はいろいろ書いてありますね。残念ながら、そのデータがここに出ていません。これはオリジナルを探したのですが、結局見つからなかったもので、その辺をどうしたらよいのかなと思っています。

○三森座長 事務局、いかがですか。

○井上専門委員 アクチノバシラスとか、本来はこの感染症の対象となる菌種ですね。それに対して本剤はどのような位置づけなのか。

○増田課長 それはどちらかというと、有効性に関連する部分に当たるのではないかと思います。

○井上専門委員 ということは、ここでは関係ないですか。

○増田課長補佐 あともう一つ関係するとしたら、薬剤耐性菌で検討する場合と、あとこ

れはその対象菌種に効くかというのは、有効性に非常に影響する話なので、有効性の観点から見るというところで必要なデータかと思えます。ここではどちらかという、ヒトがその抗生物質が残留した肉を食べたときに、残留した抗生物質が胃腸に与える影響ということからすると、ここは通常の人腸内細菌叢でよいのかなという気がするのですが、いかがでしょうか。

○井上専門委員 そう言われるとそうかもしれませんね。それと先ほどよいというものもあるし、私はこれで国際的にはこちらで行ってもよいのかなと思えます。

○三森座長 ありがとうございます。ほかにございますでしょうか。

○津田専門委員 教えていただいてよろしいですか。御説明いただいた *E. coli* の MIC₅₀ の 0.03 μg/mL を取って、それから MICcalc が 0.260 μg になっているのは、14 ページの *Escherichia coli* の 10 の 0.03 の範囲、0.03~16 から計算したものです。どのように計算したのかわからなかったもので、教えてください。

○増田課長補佐 まずこれは 10 菌種の平均の MIC₅₀ を出しております。*E. coli* ですと 0.03 という数字です。それとそれぞれの菌の平均の MIC₅₀ の辺をログに取って、それぞれの平均から *E. coli* の 0.03 の MIC₅₀ のログをひいていくというやり方をして、それで統計学的に処理をしております。

○津田専門委員 私は専門ではないものですから、細かいことで済みません。*E. coli* で 10 株を使っていますね。この 10 株でやるのでしょうか。

○増田課長補佐 はい。10 株の平均を取って 0.03。

○津田専門委員 そうすると一番低いのは 0.03 なのですね。

○増田課長補佐 そうです。

○津田専門委員 ただ、ここでやるのは、0.03 が 16 までに 10 個あるじゃないですか。これの平均と標準偏差ですのですかと聞いているのです。

○増田課長補佐 MIC₅₀ だと平均でなくて 50 パーセンタイルになりますね。MIC₅₀ を使って統計学的に処理していくという形になります。

○井上専門委員 津田先生のおっしゃっているのは、今まさにそういうことです。

○津田専門委員 わかりました。

○三森座長 よろしいでしょうか。ほかにございますか。

そうしましたら、本調査会としては、このような場合には VICH の算出式を用いて評価するという御了承いただいたとみなさせていただきます。

それでは、次の項目についての説明をお願いします。

○増田課長補佐 それでは、次は食品健康影響評価の部分になります。

15 ページの下の 12 行目からになりますが、関節影響についてです。

キノロン剤につきましては、未熟な動物における関節痛、関節膨張等の関節障害を起こすということが知られております。マルボフロキサシンにつきましては、3～4 か月齢のビーグル犬を用いた 13 週間の経口投与試験におきまして、関節影響が観察されております。

6 mg/kg 体重/日までの用量が 13 週間投与されておりますが、病理組織学的検査を含め、関節影響は認められなかったという結果でございました。関節影響に対する NOAEL は、6 mg/kg 体重/日以上であると考えられたとしております。

この部分についてはいかがでしょうか。

○三森座長 キノロン剤ですが、未成熟な動物。特にイヌの場合、関節障害を起こすことが知られておるわけですが、マルボフロキサシンの場合もイヌにおいては 6 mg が NOAEL であるということですね。この部分の記述についてですが、御質問、コメントがございましたら、お願いいたします。

それでは、次の項目をお願いします。

○増田課長補佐 それでは、次の繁殖毒性、催奇形性についてです。

繁殖毒性及び催奇形性については、ラットの 2 世代繁殖試験、ラット、ウサギの催奇形性試験が実施されています。

ラットの繁殖試験におきまして、500mg/kg 体重の高い用量で雄に受精能阻害が認められ、交配雌で着床数と産児数が低下し、子宮内胚死亡率が増加しましたが、NOAEL が明確になっている。また、雄の受精能は休薬により回復した。ラット、ウサギとも催奇形性は認められなかったとしております。

この部分については、いかがでしょうか。

○三森座長 繁殖毒性、催奇形性についてですが、この部分の記述についての御質問、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、次の項目の説明をお願いします。

○増田課長補佐 次は遺伝毒性／発がん性、それと光遺伝毒性まで御確認いただければと思います。

まずは遺伝毒性／発がん性ですが、15 ページの 27 行目になります。マルボフロキサシンにつきましては、*in vitro* で幾つかの陽性所見が認められております。

30 行目になりますが「弱い陽性所見につきましては、その他のキノロン剤でも認められており、DNA に対する直接の傷害性ではなくトポイソメラーゼ II 阻害作用に起因するもの

と考えられている。さらに、投与可能な上限量まで投与した *in vivo*/*in vitro* 不定期 DNA 合成試験及び *in vivo* 小核試験において陰性であったことから、マルボフロキサシンに生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられる」としております。

35 行目ですが「慢性毒性／発がん性試験については実施されていないが、同じフルオロキノロン剤に属するエンロフロキサシンやジフロキサシンのげっ歯類を用いた発がん性試験はいずれも陰性である。また、構造が極めて類似したレボフロキサシンのトランスジェニックマウスを用いた発がんプロモーション試験でプロモーション作用は認められず、比較的長いヒト臨床における使用歴において、副作用として腫瘍の発生は知られていない。一般にキノロン剤に発がん性は認められておらず、マルボフロキサシンに生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられることから、発がん性試験を欠いても ADI の設定は可能と判断されたとしております。

光毒性について、3 行目以降に書いております。これは以前審議いただきましたキノロン剤と同様の内容を記述ということでありませう。ちなみに 7 行目でございますが、構造的に 6 位及び 8 位にハロゲン置換基を有するフルオロキノロン剤が明らかに強い光毒性を示す。8 位にメトキシ基を有する場合、光毒性は著しく減弱する。1 位の置換基の種類によっては光毒性を減弱することが報告されているということで、マルボフロキサシンは 8 位と 1 位で環構造を有してございまして、構造的に光毒性が強い部類には相当しないということで記載してございませう。

21 行目ですが、適切に管理される限りにおいて、通常食品中のマルボフロキサシンの残留はごく微量であり、食品を介して生体にとって問題となる光遺伝毒性が生じる可能性は無視できる程度と考えられると記載してございませう。

以上でございます。

○三森座長 遺伝毒性／発がん性、光毒性についてですが、光毒性については従来のニューキノロン剤とほぼ同様の記載ということですね。ここまでにつきまして、コメントなどがありましたら、お願いします。

○長尾専門委員 30 行目の「弱い陽性所見」と書いてあるのですが、これは Ames テストではナノグラムオーダーで出ていますので、この「弱い」を取っていただきたいと思いません。

○三森座長 30 行目ですね。

○長尾専門委員 それから、40 行目なのですが「一般にキノロン剤に発がん性は認められておらず」というところがちょっと引っかかるのです。キノロン剤でも発がん性があって、

引っ込めたものもあると思うのです。

したがって、例えばこれをニューキノロン剤とかにできますか。

○三森座長 キノロンには発がん性がありますね。ナリジクス酸がありますね。だから、ニューキノロンと書いた方がよいですかね。一般にニューキノロン剤とした方がよろしいのではないということです。よろしいですか。

ほかにございますか。

○津田専門委員 教えてほしいのですが、光毒性の15行目の「UV照射による毒性」というのは、遺伝毒性ですか。

○三森座長 UV照射、コメントアッセイと書いてありますね。

○津田専門委員 両方が絡まっているものですから、どちらかにしておいた方がよいような気がするのです。

○三森座長 15行目の *in vitro* では「培養細胞を用いたUV照射による細胞毒性の増強」とありますね。次のコメントと光小核でいずれもUV照射による、この毒性というのは何なのかということですね。毒性の増強が認められた。これは細胞毒性のことを言っているのでしょうか。

○津田専門委員 遺伝毒性のように読めるので、そこの確認をしてください。

あと気になる部分が一番後ろで、また適切に管理されるということなのですが、これはマルボフロキサシンの量を決めているわけですね。そういう中にこれが例えば光毒性によって変化したら、例えばそういうことによってDNAとの直接作用が出たり、何か起こるか起こらないとか、そういう議論をしていますね。

そこでこれは適切に管理されるか微量であるからという論理はよろしいのでしょうか。

○増田課長補佐 これはかつてこの光毒性について、ほかの薬剤を議論したときに、たしかオフロキサシンかジフロキサシンだったと思うのですが、その際に光毒性については、少なくともこれは動物用医薬品で使う場合はある程度残留量が少なく管理できるわけで、そのくらいのほとんどないような残留量であれば、光毒性は問題ないのではないかという形で、この中で議論されてこのような表現になったと理解しております。

○津田専門委員 私はそこにはいなかったかもしれないし、記憶がないのですが、少なくともこれに光が当たったとしても、通常問題になるような光毒性が発生しないという書き方であれば問題はないのではないかと思うのですが、そう言えるのかどうか。

○増田課長補佐 それは先生方に。

○津田専門委員 今までの経緯でどうだったのか、もし教えていただければ。

○増田課長補佐 今までの経緯は残留量が低いから、光毒性がたとえあったとしても、それほどの残留量ではないだろうという形で議論されたと思います。

○津田専門委員 私はこの辺りはほとんどわからないのですが、例えばこの量というのはUVと書いてあるのはどの波長で特になるのでしょうか。例えば蛍光灯でもなりますか。日光ですか。UVになっているものですから、どういう波長かなということですか。

1つだけ気になっている点があるのですが、何でもこう言っているかということ、これに例えば蛍光灯でも同じように起こるといえることがわかっていて、発がん性の試験があって、ないということが証明されているとかいうと非常に気が楽なのですが、これは短期試験だけなのですね。だから、そこも気になってはいる。

この書き方ですと、メカニズムが光照射によって活性化された分子のDNAの直接作用云々という言葉もありまして、非常に気になるのです。

○三森座長 これは前回のオフロキサシンから、そのときの文章を使っているということ、このマルボフロキサシンがすごい光毒性を持つという部類には入っていないという文面に来ているのではないかと思います。津田専門委員がおっしゃっているのは最後の「適切に管理される限り」からの文章が引っかかるということですね。

○津田専門委員 そうです。今までの知見から考えて、この光毒性がこの評価に影響を与えるほどの変化を及ぼさない、毒性を発現させないというのであれば、非常に楽だと思っています。

○三森座長 データはないのですね。

○平野係長 これまでの議論ですと、実験的に当てているので、非常にきつい条件でしか見ていない。生体内で起こるかどうかがわからないところがあったのですが、ヒトにおいて臨床用量でやったもので、100mgのものでも、180万分の1ぐらいしか強い光毒性症状が出ない。構造的にはそれと比較して、実験的に強いレベルのものに当たらないということで、このような書き方になったというのが事情です。

○津田専門委員 今の御説明いただいたのは非常によくわかると思います。非常に強い実験的な条件で実施しても大して起こっていない。現実のところ、これはほとんど無視できるものであろうということであれば、非常にリーズナブルだと思います。

○三森座長 これは津田先生、書きぶりを御検討いただけますでしょうか。

○津田専門委員 可能な資料をもし、いただいて、相談させていただければ、そのようにします。

○三森座長 事務局、よろしく願いいたします。ほかにございますか。

なければ、次の ADI の設定についての議論になりますね。よろしく申し上げます。

○増田課長補佐 それでは、16 ページの 25 行目「毒性学的影響のエンドポイントについて」でございます。

最も低い用量で被験物質の影響が認められたと考えられる指標につきましては、ラットとイヌの 13 週間亜急性毒性試験の NOAEL 4 mg/kg 体重/日であったということでございます。

続いて「微生物学的影響のエンドポイントについて」でございます。こちらは先に見ていただきました VICH の式に従いますと、0.0032mg/kg 体重/日が ADI という形になります。

毒性学的影響につきましては、急性毒性試験の結果ということになりますので、追加の安全係数についての考慮が必要かと思われまます。

こういったことを踏まえまして、ADI 設定についての案文を作成しております。毒性学的影響のエンドポイント、安全係数、その理由を御検討いただきまして、微生物学的 ADI と比較して、小さい方を ADI として設定するということになりますが、この部分について御検討、御確認をお願いしたいと思います。こちらも要約を作成しております。参考資料の次にありますが、それも併せて御参照ください。

以上です。

○三森座長 毒性学的影響のエンドポイントですが、亜急性毒性試験がございますね。その NOAEL 4 mg/kg 体重/日でしたが、追加の安全係数を幾つにするかという点の御議論をお願いしたいと思います。

その上で微生物学的な ADI と比較して、低い方を取りまして、ADI を設定するということになりますので、この毒性学的な ADI の安全係数を幾つにするかが問題になるかと思いますが、いかがでしょうか。

どなたか御意見をいただきましたらば。このマルボフロキサシンについては、遺伝毒性はないのですが、慢性毒性、発がん性試験は実施されていないということです。

したがって、慢性毒性のデータがないということになりますか、通常の種差、個体差の 100 に対して、もう一けた、10 倍かけるという 1000 倍ということが出てくるわけですが、そこまでかけるべきなの、その辺の御議論をいただきたいと思うのですが、渋谷先生、いかがでしょうか。

○渋谷専門委員 この種の剤でもう発がん性はないであろうということが知られておりますので、あと遺伝毒性もその生体にとって影響のあるようなものではないということですから、あえてこの亜急性毒性試験の結果得られた、この種の剤で予想されるような関節影響や精巣影響から、更に付加的に安全係数を加える必要はないのではないかと考えていま

す。

○三森座長 ありがとうございます。慢性毒性試験も実施されていないということです。ただし、キノロン剤の場合ですので、幼若なイヌの感受性が高いわけですので、何も長期間暴露しなくてもよいということですね。

吉田先生、いかがですか。

○吉田専門委員 申し上げます。私も基本的には渋谷先生と同じ意見です。恐らく一番センシティブな毒性影響というのは、イヌで出ていて、かつ関節に出ておりますが、高用量とかには確かに精巢等に出ているのが数百 mg の単位ですから、それに比べますとかなりイヌがセンシティブですが、それでも発がん性を疑うなり、この用量がその後、長期にわたった場合に、更に下というのはないので、恐らく通常的安全係数でよいのではないかと思われます。

以上です。

○三森座長 事務局にお伺いしますが、今までの経緯で慢性毒性、発がん性試験がない場合、安全係数を 100 倍から 1000 倍にした経緯がございますか。

○増田課長補佐 かつてのものを見ますと、ピルリマイシンが慢性毒性、発がん性毒性なしでセーフティーファクター1000 をかけております。

オフロキサシンですが、これは慢性毒性を欠くことと幼若イヌの試験が短かったというのを両方合わせてなのですが、それで 1000 という事例がございます。

○三森座長 そうすると今回のマルボフロキサシンの場合には、幼若のイヌを使った実験を実施しておりますね。それで 6 mg でしょうか。NOAEL は出ているということですので、そのオフロキサシンの場合とはちょっと意味合いが違うということですが、いかがでしょうか。

長尾先生、どうぞ。

○長尾専門委員 遺伝毒性に関しては、*in vivo*では UDS と小核が行われているのですが、小核はトポⅡ・インヒビターでポジティブに出るタイプの系ですが、UDS はそれではもともと検出できない系ですから、*in vivo*では骨髄だけしか見ていないということなのですね。

だから、私としてはそれだけで遺伝毒性というのは本当によいのかというところは、私はクエスチョンマークだと思いますので、そこは安全係数でカバーするとよいのではないかという感じがするのです。

○三森座長 15 ページの 34 行目ですが、このマルボフロキサシンに生体にとって問題と

なる遺伝毒性はないと考えられるという文面が矛盾を感じてしまいますか。

○長尾専門委員 そうなのです。したがって、発がん性がないときは、そこで自然にカバーされるかなということです。

○三森座長 安全係数を1000にした根拠というものを述べなければいけないですね。何か記載しなければいけないので、例えば遺伝毒性でUDSと小核でしょうか。骨髄を標的としたところしか見ていないので、それ以外の遺伝毒性についてはわからないとか、そういう文章を入れるのか。勿論、これは慢性毒性と発がん性試験を行っておりませんので、それも加味するのか。その辺の議論に入りますが、お待ちください。

津田先生、どうぞ。

○津田専門委員 これはセーフティファクターを余分にかけるのは、データの不備の部分になると思います。そういう場合に全く10倍だというのは通常だったと思います。今までこういう例があって、10倍以下だったときにプラジクアンテルでしたか。非常に早く割と作用が一過性であって、代謝もよいのですが、一般的に長期の毒性がないということは老人であるとか、いわゆる高齢者に対するそういう影響というもの。一般にも強く出るということ considering 2倍にしようという経緯はあります。

したがって、私は具体的にちょっと悩んでいるのですが、マックスは10倍でミニマムは2倍、その間に基本的には入ってよいのではないかと考えています。

○三森座長 そうしましたら、長尾先生の遺伝毒性から話を進めていかなければいけないと思いますが、いかがでしょうか。

15ページの食品健康影響評価の「遺伝毒性／発がん性について」の書きぶりになりますが、33～34行目ですね。生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられるという評価をしているわけですので、更にこれに対して不確実係数をかけているということにはならないと思います。したがって、この文章を変えるなりしなければいけないと思います。

○津田専門委員 極めて低いが発がん性がないので、それを担保するためということ。つまり、低いのだが、ないとは言えない。それではだめですか。ないというわけではない。

○三森座長 遺伝毒性の可能性はどうなのですか。

○長尾専門委員 可能性は低い。

○津田専門委員 低いと考えられるということですか。

○津田専門委員 低いと考えられるが、発がん性の試験がないので、追加の係数をかける。

○三森座長 そうすると、34行目は、マルボフロキサシンに生体にとって、問題となる遺伝毒性の可能性は低いと考えられる。そうすると、幾つかけられるのですか。発がん性は

ないので、10 かけてもよいですね。

マルボフロキサシンの慢性毒性については、イヌの若齢動物を使った場合には、ちゃんと NOAEL はとれていますので、投与期間を長くしても、ほとんど変わらないわけです。したがって、慢性毒性試験がなくても、影響はない。でも、発がん性試験はない。

遺伝毒性については、遺伝毒性の可能性は低いと考えられるということで、その辺があるので、10 をかけても構わない。5 とか 3 とか、具体的な数値は出てこないのです。危ないと思えば 10 倍をかけるということです。

発がん性の専門の先生方は、今回、関節毒性については、問題なかろう。遺伝毒性が陰性であれば、従来どおり 100 でいくということですが、長尾先生が遺伝毒性で引っかかっていることがあるのであれば、発がん性のデータもないので、10 をかけましょうということになれば、そういう形になります。

○津田専門委員 私はマックスでかけておいて、これが今のように前例になっています。しかも、先生がおっしゃった、多少低いと思っても、そういう懸念があって、それに対する発がん慢性の 2 つがない。今までなかった場合は、何もなくても 2 倍をかけていたのですから、10 倍をかけるということをして、そして、これが実際の使用に関して、あまりひどい影響を与えないのであれば、そのようにかけていた方が、後のためにもよいのではないかと思います。

○長尾専門委員 よいですね。

○三森座長 事務局、前に戻ります。13 ページですが、遺伝毒性試験の最終的な結論はここに載っていませんね。13 ページの最後の 6、7、8 行目は、トポイソメラーゼ II に対する文面であって、ここには何も書いてないですね。

最後の 15 ページの食品健康影響評価の遺伝毒性で、マルボフロキサシンに生体にとって問題となる遺伝毒性の可能性は低いと考えられる。

これは事務局に伺いますが、整合性からいくと、よろしいですか。こういう文章を 15 ページで入れているのであれば、遺伝毒性の項目の 13 ページには書かなくてよろしいのですか。

○長尾専門委員 これは書かなくてはいけないと思います。

○三森座長 今まで書いてきたような記憶があります。

○長尾専門委員 そうです。済みません。私もうっかりしていました。

○三森座長 この文章はどうしますか。

○増田課長補佐 13 ページにも、遺伝毒性の結論として、同じ文面を書く。今まで書いて

いたと思いますので、書いておいた方がよいかと思います。

○三森座長 右に、削除と書いてあって、そこに生体にとってというところが削除されていますね。これはコメントがあったら、削除されたということですね。

○増田課長補佐 はい。

○三森座長 これは林先生が削除されたのですか。長尾先生が削除されたのですか。

○長尾専門委員 私が削除したのかもしれませんが。これはこう言えないだろうと思って抜きました。

○三森座長 そうしたら、同じ整合性をとらなければいけませんので、ここにも結論を入れなければいけないですね。

○長尾専門委員 可能性は低いということです。

○三森座長 可能性は低いという形にするということでもよろしいですか。

○長尾専門委員 はい。

○三森座長 本日のお休みの林先生の御意見も聞かないといけないと思います。

このような形で、ここは示させていただきたいと思いますが、遺伝毒性が完璧にないというわけではない。発がん性のデータもないということで、事務局、次の 17 ページの設定に入ってよろしいでしょうか。

第 2 パラグラフですが、毒性学的影響について、最も低い用量で、被験物質投与の影響が認められたと考える指標は、ラット及びイヌの 13 週亜急性毒性試験における NOAEL 4 mg であった。この知見から、ADI を設定するに当たっては、種差 10、個体差 10 に対して、追加の 10 の安全係数 1000 を考慮して、毒性学的データから ADI は 0.004 mg/kg 体重/日と設定されることになると思いますが、よろしいでしょうか。

発がん性、病理の担当の先生方がいかがですか。今の議論でよろしいでしょうか。

○吉田専門委員 発がん性にして、それを疑うような所見は、毒性試験からは何ら認められていないです。

○三森座長 13 週までですよ。

○吉田専門委員 13 週までは認められていない。例えば増殖や炎症、関節はありますが、それは若齢のことですのでね。

○三森座長 1 年の慢性毒性試験があればというと、やはり付帯的な係数をかけなければいけないですね。どうですか。

○渋谷専門委員 やはり慢性毒性がないことと、遺伝毒性に少しくエスチョンが残るのであれば、10 をかけるべきかと私は思います。

○三森座長 事務局伺いますが、もしこういう ADI 設定をした場合に、申請者は新たに慢性毒性試験を実施するのでしょうか。データが出てきたら、再評価をするのですか。

○増田課長補佐 申請者が出してくれば、することになると思うのですが、するかしないかに関しては、何とも言えないと思います。

○三森座長 というのは、微生物学的な ADI が 0.0032 mg/kg 体重/日ですので、もっと下なのです。したがって、幾ら慢性毒性、遺伝毒性のデータが足りないといっても、0.004 mg/kg 体重/日ですので、最終的な ADI 設定は、0.0032 mg/kg 体重/日になるということでしょうか。そうすると、申請者は、このままということでしょうか。

○増田課長補佐 そういう考え方もあると思います。結局、微生物学的 ADI が、これだけ低いわけですから、そういった意味で、例えば ADI が設定できないということで慢性毒性試験をやれということであれば、これはやらざるを得ないことになるのですが、このような状況であれば、申請者もなかなかやる理由がないのかなと思います。

○三森座長 そうすると、17 ページの 7 行目に、種差 10、個体差 10 に何々に対して追加の 10 ということですね。何々に対してというのは、発がん性試験のデータがない。慢性毒性のデータがないということですね。

○増田課長補佐 慢性毒性、発がん性試験のデータが不足しているからということですね。

○三森座長 そうすることで、よろしいでしょうか。そこは、低いということで押さえていますので、遺伝毒性はよろしいですね。

その何々に対してというのは、慢性毒性、発がん性のデータがないことから、追加の 10 の安全係数を考慮して、毒性学的データからの ADI は 0.004 mg/kg 体重/日ということですね。

一方、微生物学的な影響から導かれた ADI は、0.0032 mg/kg 体重/日になりますので、マルボフロキサシンの残留基準値を設定するに際しての ADI は、0.0032mg/kg 体重/日に設定することになりますが、よろしいでしょうか。

○長尾専門委員 はい。

○三森座長 そうしましたら、まとめさせていただきたいと思います。幾つか確認事項、文言の修正がございますが、マルボフロキサシンの食品健康影響評価については「動物用医薬品専門調査会において審議を行った結果、マルボフロキサシンの食品健康影響評価については、ADI として 0.0032mg/kg 体重/日を採用することが適当であると考えられる」ということで、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○三森座長 ありがとうございます。

それでは、ただいまの審議結果については、私が事務局の協力を得ながら、資料6及び7を基に報告書を作成したいと思えます。事務局は、作業をよろしく願います。

○増田課長補佐 わかりました。本日、御意見いただいた内容、特に遺伝毒性については、長尾先生と林先生双方の御意見を聞きながら、もう一度考え直したいと思えます。

その辺につきましても、座長の指示をいただきながら、事務局で評価書の内容を修正しまして、各専門委員の先生方に御確認いただきたいと思えますので、よろしく願います。

評価書につきましては、委員会に報告後、意見・情報の募集の手続をいたします。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きます。必要に応じて、改めて調査会にお諮りしたいと思えますので、よろしく願います。

○三森座長 それでは、次の資料の説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、御説明いたします。資料6を御覧ください。

次はフロルフェニコールということで、まずは「フロルフェニコールの諸外国における評価状況」について、簡単に御説明いたします。

「現状」でございますが、動物用医薬品としましては、日本、米国、EUで承認されておりまして、牛、豚、鶏や魚類等に広く使用されております。

フロルフェニコールにつきましては、動物専用でございますが、類似の作用を持つチアンフェニコールにつきましては、ヒトの医薬品としても使用されております。

「諸外国における評価状況」でございますが、EMAで3 μ g/kg 体重/日、FDAで10 μ g/kg 体重/日のADIが設定されておりまして、JECFAにおきましては、評価されていないということでございます。

EMA、FDAのそれぞれの評価結果につきましては、下の表に記載させていただいております。

「EMAの評価」ですが、基本的にEMAで評価に使用したデータセットについては、次のページの「FDA、EMAの評価の比較」の表に書いてございます。このように「急性」「亜急性」「発がん性」「生殖毒性」「催奇形性」「腸内細菌への影響」などの試験が行われております。

EMAにおきましては、最終的にADIの設定は、腸内細菌に対するMIC₅₀0.36 μ g/mlに、C₅₀VMPの計算式を適用しておりまして、3 μ g/kg 体重/日が設定されております。結局、微生物学的ADIの値が、毒性学的ADI、10 μ g/kg 体重/日、イヌを用いた52週間の急性毒性試

験の NOAEL 1 に、安全係数の 100 を加味したものでございますが、これよりも低い値になっているということでございます。

「FDA の評価」につきましては、次の表の「FDA」の欄に書かれているような試験データを基に作成、評価をしております。FDA におきましては、2 世代繁殖試験の NOEL 1 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を加味した 10 μ g/kg 体重/日が設定されておまして、この当時、FDA は ADI が 25 μ g/kg 体重/日以下のものについては、微生物学的影響を評価しないということで、2 世代繁殖の試験結果から導き出された 10 μ g/kg 体重/日が ADI になっております。

以上が資料 6 についてということですが、まずここまではいかがでしょうか。

○三森座長 フロルフェニコールを主剤とした動物用医薬品ですね。国内で既に使用されているが、ADI は設定されていない状況です。資料 6 の説明について、何か御質問ございませんでしょうか。

事務局に伺いますが、FDA の評価で ADI が 1.5mg/ヒト/日以下のものについては、微生物学的な評価を考慮しないというのは、どのような根拠からこのようになったのでしょうか。

○増田課長補佐 1.5 になっていきますか。ちょっと待ってください。

○三森座長 25 μ g/kg 体重/日です。

○増田課長補佐 済みません。これはそういうことです。間違いありません。

○三森座長 1.5mg/ヒトですね。よいのではないですか。

○増田課長補佐 はい。25 μ g/kg 体重/日です。どういう根拠で FDA がこうしているかということは、現時点で把握していないので、確認してみて、そういう根拠があれば、またお知らせしたいと思いますが、いかがでしょうか。

○三森座長 そうですね。なぜそういうことで安全性評価が担保できるのか不思議に思うのですが、微生物学的な ADI はもっと低い場合もあるのですが、ヒトに対して、そういうリスクがあるわけですので、ADI が 1.5mg よりも下だった場合は、微生物学的な評価を考慮に入れないという論理性に問題があるような気がします。科学的にこういう理由なので、微生物学的評価をしないということであればよいと思うのですが、JECFA にしても、本調査会にしても、微生物学的な ADI と毒性学的な ADI の両方を比較した上で、小さい方の値をとるという原則からいくと、矛盾しているような気がします。お調べいただけたらと思います。

○平野係長 追加させていただきますと、現在は FDA もやるようになっていきます。

○三森座長 これは昔ですか。

- 平野係長 昔です。
- 三森座長 何年前ですか。
- 平野係長 FDA が実際に微生物学的 ADI を始めたのは、最近の話です。
- 三森座長 フロルフェニコールを評価したのが、かなり前ということですか。
- 平野係長 そうですね。この当時は微生物学的評価を実施していません。
- 三森座長 現在は、微生物学的なリスクもちゃんと評価していらっしゃるということですね。
- 平野係長 そうです。最近出た報告書は、一応そちらも考慮されております。
- 三森座長 わかりました。ありがとうございます。

なければ、引き続き、資料の説明をお願いします。

- 増田課長補佐 それでは、資料 3 を御覧ください。「フロロコール 100 注射液、フロロコール 200 注射液の再審査に係る食品健康影響評価について（案）」でございます。

「①主剤」ですが、フロルフェニコールでございます。

「②効能・効果」としましては、豚の胸膜肺炎、牛の細菌性肺炎が適応症でございます。

「③用法・用量」でございますが、豚の胸膜肺炎につきましては、1 日 1 回豚体重 1 kg 当たりフロルフェニコールとして、5 mg を 1 ～ 5 日間筋肉内注射することになっております。

牛の細菌性肺炎につきましては、1 日 1 回牛体重 1 kg 当たりフロルフェニコールとして、10mg を 2 ～ 3 日間筋肉内注射することになっております。休薬期間につきましては、豚で 21 日、牛で 30 日でございます。搾乳牛に対しては、使用しないこととされております。

特にフロルフェニコールにつきましては、ADI について検討する必要があるということで、今回 ADI の設定について、資料 5 のように食品健康影響評価をするということでございます。

資料 4 でございますが「フロルフェニコールを有効成分とする牛の注射剤（ニューフロール）の食品健康影響評価について（案）」ということで、その剤の説明について書かれております。

19 行目は「2. ニューフロールについて」ということで「①主剤」は、フロルフェニコール。

適応症は牛の細菌性肺炎、有効菌種はパスツレラ・マルトシダ、マンヘミア・ヘモリチカでございます。

「③用法・用量」ですが、フロルフェニコールとして、牛に 20mg/kg 体重を頸部皮下に

1 回投与する。休薬期間は、40 日でございます。

安全性に関する知見の中で、日本において暫定基準値が設定されているが、ADI の設定はされていないということで、食品健康影響評価の項目では、フロルフェニコールの ADI について、空白にしております、資料 5 で検討する形にしております。

資料 5 は「フロルフェニコールの食品健康影響評価について（案）」でございます。

フロルフェニコールの「1. 薬剤の概要」は、こういう構造をしているものでございます。

「(2) 効能・効果」でございますが、広い抗菌スペクトルを持つ合成抗菌剤。細菌の 70S リボゾームの 50S サブユニットに結合することにより、ペプチド転移酵素を阻害しまして、タンパク質の合成阻害をするというところでございます。

「(3) その他」でございますが、国内では、鶏、豚、牛といった家畜のほか、一部魚にも使用されております。

EU 諸国においても、鶏、豚、牛、羊、魚類に対しても使用が認められているということでございます。

「2. 毒性試験の概要」ですが、「2-1. 吸収・分布・代謝・排泄」の試験が行われております。

「ラットにおける経口投与試験」でございますが、ラットに ^{14}C フロルフェニコールを 7 日間経口投与する試験が実施されております、尿中に平均して 62.7%、雄で 59.2%、雌で 66.2% ということです。糞中に約 16.1%、雄は 19.6%、雌は 12.6% 排泄されたということです。被験動物につきましては、7 日の投与 2 時間後に血液中より高い放射活性を示した臓器は、肝臓と腎臓でございます。

32 行目から 34 行目ですが、代謝物の同定が試みられておまして、5 種類が分離されているということです。

その物質については、2 ページの頭に記載されております

5 行目ですが「ブタにおける単回投与試験」が行われておまして、筋肉内投与したということで、 T_{\max} は 1 時間、血清中濃度の C_{\max} は $4.2 \mu\text{g/mL}$ 、 $T_{1/2}$ は 5.2 時間です。

9 行目ですが、8 時間後の組織中分布濃度につきましては、1 時間後の濃度の 2 分の 1 程度に低下しているということでございます。

12 行目ですが、24 時間までに約 57% が尿・糞中に排泄されております。そのほとんどは、尿中への排泄で、主要なものは未変化体でございます。

15 行目は「ウシにおける単回投与試験」が行われておまして、単回筋肉内投与をして

おります。

T max は 1 時間、血清中濃度の C max は 1.6 μ g/mL、T_{1/2} は 18.2 時間でございます。

22 行目ですが、48 時間までに約 52% が尿・糞中に排泄された。そのほとんどは、尿中への排泄で、主要なものは未変化体であったとされております。

25 行目以降につきましては、修文されておりますので、修文のものを見ていただきたいと思います。 「フロルフェニコール追加修正部分抜粋」の 1 ページ「ウシにおける単回投与試験」の 5 行目以降になっております。

牛に筋肉内投与した試験で、血清中濃度の C max は 15 μ g/mL、T max の中央値は 1.0 時間、T_{1/2} は 12.2 時間でございます。

皮下投与をした場合の血清中濃度の C max は 2.93 μ g/mL、T max の中央値は 4 時間、T_{1/2} は 79.8 時間でございます。

32 行目ですが、牛にフロルフェニコールを単回皮下投与した試験が行われております。単回皮下投与後の血中濃度の C max は 2.6ppm 以下でございます。投与後 9 及び 6 時間ぐらゐに認められたということでございます。投与 24 時間で 1 ppm まで低下。反復筋肉内投与の血清中濃度の C max は、3 日間とも投与後 3 時間に認められ、投与 24 時間後で 1 ppm 以下に低下しております。

3 ページは「ブタにおける残留試験」でございます。

3 か月齢の豚に 5 日間連続投与した試験でございます。投与方法は筋肉内投与です。10 mg の投与群におきましては、投与 3 日後の血清中で検出限界を下回る微量が認められたということですが、その他の組織では検出限界未満。血漿中濃度も投与後 7 日以降、検出限界未満でございます。

20mg 投与群は、通常の 2 倍量です。20mg 投与群では、投与後 3 日後の血漿、腎臓中、7 日の腎臓中に検出限界レベルが認められております。その他の組織は、投与 3 日後以降、検出限界未満でございます。

11 行目、豚に 10 ないしは 20mg/kg 体重/日を 5 日間筋肉内投与した試験でございます。

15 行目ですが、両投与群とも、投与後 3 日以降はすべての試料で検出限界未満となったとしております。

資料 5 の 19 行目以降は修正が出ておまして、それが「フロルフェニコール追加修正部分抜粋」の 14 行目からになっております。そこの部分で御説明させていただきます。

「ウシにおける残留試験」の部分ですが、まず 16 行目でいきますと、10 及び 20mg/kg 体重/日を 3 日間連続して筋肉内投与している。

19 行目ですが、3～4 か月齢の子牛において、10mg 投与群で実施しております。

25 行目、26 行目になりますが、休薬 20 日以降では、全試料で検出限界未満でございます。

20mg 投与群についても、同様に試験が行われておりまして、31 行目になりますが、投与後 20 日以降においては、全試料で検出限界未満となっております。

33 行目で 2 か月齢の子牛についての試験が行われておりまして、10mg 投与群においては、37 行目ですが、投与後 10 日以降は全試料が検出限界未満。

2 ページの 7 行目になりますが、20mg 投与群においては、投与後 20 日以降の全試料で検出限界未満でございます。

フロルフェニコールについては、排泄経路は尿が多いということですが、尿と糞を介して排泄されております。

組織においては、腎臓、肝臓でやや高く認められているということでございます。

まずここまではいかがでしょうか。

○三森座長 「2-1. 吸収・分布・代謝・排泄」は、ラット、豚、牛で実施されております。コメントなどがありましたら、お願いいたします。

平塚先生から、何かコメントありましたでしょうか。

○増田課長補佐 平塚先生の修文は、先ほどの「フロルフェニコール追加修正部分抜粋」に含まれております。

○三森座長 わかりました。

何かございませんでしょうか。よろしいですか。

事務局、引き続きやりましょうか。それとも、本日はもうそろそろ 40 分になりますが。

○増田課長補佐 やると長くなるかもしれないので。

○三森座長 まだこの後にお話ししたいことがあるのですね。

○増田課長補佐 はい。この後、ファクトシートのお話もございますので、今回はここまでで。

○三森座長 では、フロルフェニコールは 4 ページの毒性試験の手前の吸収・代謝・排泄までということにさせていただきますして、議題 2 の「その他」方になりますが、よろしいでしょうか。

○増田課長補佐 それでは、参考資料として、ちょっと厚いのですが、「牛の成長促進を目的として使用されるホルモン剤（肥育ホルモン）（仮題）」というのがございます。これがファクトシートという形で、今つくっているものを机上に参考のため配付させていた

だいております。

配付している資料はファクトシートの原案と、その後ろがそれに伴う資料ということで配付させていただいております。

まずファクトシートということなのですが、これはどういうものかと言いますと、リスク評価をする段階ではないものの、現時点における科学的知見に基づく情報を整理して文章をとりまとめて、国民に情報を提供することを目的としているということです。

内容としましては、ハザードの概要、リスクに関する科学的知見、諸外国と我が国におけます最近の状況等を記載しているということでございます。

ファクトシート作成の役割分担なのですが、食品安全委員会の主体性ということと、専門委員の負担軽減ということの観点から、作成作業は基本的に食品安全委員会事務局が行うということで、専門委員の皆様におかれましては、記載事項の事実関係に誤りがないかどうか。そういったことについての確認をしていただくということとしております。

今回の成長ホルモン剤に係りますこのファクトシートにつきましては、企画専門調査会で行われました平成 17 年度の自ら評価の点検作業におきまして、ファクトシートの作成が決定されたということで、本件につきましては昨年の 10 月に意見紹介させていただいたところなのですが、改めて記載事項の誤りがないかどうかについての内容の確認をお願いしたいと思っております。

今回の場合はファクトシートになった時点で皆様方に御説明しているということですが、今後につきましては、企画専門調査会で行われる自ら評価対象候補の選定過程といったところにおいて、関係する専門調査会においても科学的立場からの意見を求め、食品安全委員会ではこれらの意見も踏まえた上で審議して、自ら評価対象候補の取扱い方針を決定するということとなります。

決まった時点で皆様方に御相談ということではなくて、もっと早くから皆様方に御相談とこういう案件があるという旨についてのお知らせはするということとさせていただきます。

その参考資料については机上に置いてありますが、ファクトシートの案を簡単に見ただけであればと思います。まずはホルモン剤とはということで、エストラジオール、プロゲステロン、これは天然型のホルモンですが、テストステロン。これについての教科書的なこと。ゼラノール、酢酸メレンゲステロール、酢酸トレンボロンといったものの教科書的な記載。

2 番ですが、国際機関と我が国のリスク評価ということで、特に JECFA で行われている評価の状況。厚生労働省で実施されていたこと。現在で行きますとゼラノール、酢酸トレ

ンボロンについて、平成8年にADI暫定基準値が設定されているということ。更に酢酸メレンゲステロールについては、暫定基準が設定されておりまして、今回、ADIの設定について評価することになるかと思えます。

3の諸外国及び我が国の状況ということで、アメリカ、カナダ、オーストラリアではどのような管理がされているのか。欧州はどういう状況なのかということ。米国、カナダと欧州の肥育ホルモンによる紛争についての内容を書かせていただいております。

(2)として我が国の状況ということで、肥育ホルモンの使用及び承認しようということで、現在、我が国においては肥育ホルモンとして使用される動物用医薬品はない。我が国で承認されているホルモン剤は家畜の繁殖障害の治療や人工授精時期の調整などを目的に使用されるもので、注射剤として投与されているだけだということです。

輸入される食品について、特に合成型ホルモンについてはちゃんとモニタリングは実施されていますよということです。

表に諸外国の状況、我が国の状況ということで、残留基準値について記載をさせていただいているというような内容で書かせております。

基本的にこういった記載事項の誤りがないかということをお確認いただきまして、できれば3月30日までに担当あてに御連絡をいただくということにしたいと思っております。

なお、資料なのですが、今日は一応、皆様方の机の上に置いておるわけですが、すぐに送付もさせていただきますので、本日机の上にあるものは置いていっても後ほどお送りいたしますので、その辺もよろしく願いできればと思います。

以上がファクトシートについて、簡単に説明させていただきました。

○三森座長 ただいま事務局から御説明がありましたように、食品安全委員会でこのようなファクトシートを作成するということが決まったということです。

これにつきましては、特に調査会として何らかの評価や判断を行うということではなくて、記載事項の事実関係に誤りがないかどうかについて、確認をするだけということだそうです。そういう位置づけであるということですが、このファクトシートにつきまして、質問、御意見などがありましたら、お願いいたします。

よろしいでしょうか。3月30日までに、本日配付されたこのファクトシートとそれに関連するかなり厚い資料がございますが、これは今日、お持ち帰りにならなくても結構だということですね。

○増田課長補佐 ちゃんと送らせていただきます。

○三森座長 事実関係のチェックをしていただくということでございます。評価をするの

ではないということですね。よろしいでしょうか。

そのほかに事務局はございますか。

○増田課長補佐 特にございません。次回の調査会でございますが、4月27日金曜日の10時からということで予定をしておりますので、よろしく願いいたします。

○三森座長 これで本日の議事はすべて終了いたしました。専門委員の先生方におかれましては、何か特に発言はございますか。

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