

食 品 安 全 委 員 会 肥 料 ・ 飼 料 等 専 門 調 査 会

第 71 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 25 年 6 月 11 日（火） 14:01～15:45

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 動物用医薬品（オルビフロキシサン及びオルビフロキシサンを有効成分とする豚の飲水添加剤（ビクタス水溶散 25%））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）

唐木座長、青木専門委員、秋葉専門委員、池専門委員、今井専門委員、江馬専門委員、桑形専門委員、高橋専門委員、津田専門委員、戸塚専門委員、宮島専門委員、山中専門委員、吉田専門委員

（食品安全委員会委員）

熊谷委員長、三森委員

（事務局）

姫田事務局長、山本評価第二課長、前田評価調整官、関口課長補佐、本河評価専門官、村山係長、津田技術参与

5. 配布資料

資料 1 意見聴取要請（平成 25 年 6 月 10 日現在）

資料 2 （案）動物用医薬品評価書オルビフロキシサン

資料 3 （案）動物用医薬品評価書オルビフロキシサンを有効成分とする豚の飲水添加物（ビクタス水溶散 25%）

6. 議事内容

○唐木座長 それでは、時間になりましたので、ただ今から第 71 回肥料・飼料等専門調査会を開催いたします。

本日は、下位、館田、細川の 3 名の専門委員の先生方が御欠席で、13 名の専門委員の皆様にご出席いただいております。

本日の議事のスケジュールにつきましては、お手元の議事次第を御覧いただきたいと思います

います。

それでは、議事に入る前に事務局から議事、資料等の確認をお願いします。

○関口課長補佐 本日の議事等の確認の前に、先月、事務局の組織改変がございましたので、御説明をさせていただきます。先月 5 月 16 日付で評価課が評価第一課と評価第二課に分かれております。評価第一課につきましては、農薬、化学物質、汚染物質、器具・包装、食品添加物等を所掌する部署でございます。評価第二課につきましては、微生物・ウイルス、プリオン、遺伝子組換え食品、動物用医薬品、肥料・飼料等が所掌となっております。

また、勧告広報課と情報・緊急時対応課が合併いたしまして、情報・勧告広報課となっております。この再編に伴いまして、山本勧告広報課長が評価第二課長として着任しております。また、磯部評価課長が評価第一課長として着任しておりますので御報告いたします。また、情報・勧告広報課長につきましては、情報・緊急時対応課長の植木が就任しております。肥料・飼料等につきましては御紹介させていただいたとおり、評価第二課となりますので、引き続きよろしく願いいたします。

それでは、議事及び資料について確認をさせていただきます。本日の議事につきましては、動物用医薬品フルオロキノロン系の合成抗菌剤でございますオルビフロキシサン及びそちらを有効成分といたします豚の飲水添加剤ビクタス水溶散 25%という製剤でございますが、それらの食品健康影響評価とその他となっております。

それでは、資料の確認をお願いいたします。本日の議事次第、配布資料、それから、座席表、専門委員名簿を綴っています 2 枚紙をお配りしております。それから、資料 1 から 3 をお配りしております。資料 1 につきましては、リスク管理機関からの意見聴取状況及び評価の進捗状況について取りまとめをしております。資料 2 につきましては、オルビフロキシサンの評価書案でございます。資料 3 でございますが、オルビフロキシサンの豚の飲水添加剤の評価書案となっております。

また、その他、机上配布資料ということで、5 点ほどお配りをしております。机上配布資料 1 でございますが、オルビフロキシサンに係ります農林水産省からの追加資料の提出に係る文書でございます。机上配布資料 2 でございますが、オルビフロキシサンの光遺伝毒性に関する経緯の資料となっております。机上配布資料 3 でございますが、こちらはオルビフロキシサンが以前に審議された動物用医薬品専門調査会の議事録の抜粋となっております。それから、机上配布資料 4 としまして、普通肥料の公定規格に関する食品健康影響評価の考え方の改正案をお配りしております。また、机上配布資料 5 としまして、「薬事法関係事務の取扱いについて」の一部改正についての資料をお配りしているところでございます。

資料につきましては以上でございます。不足等がございましたら、事務局までお知らせいただけますようお願いいたします。

事務局からは以上でございます。

○唐木座長 資料はよろしいでしょうか。

それでは、続いて事務局から、平成 15 年 10 月 2 日委員会決定の「食品安全委員会における調査・審議方法等について」に基づいて、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の報告をお願いします。

○関口課長補佐 本日の議事につきまして、専門委員の先生方から事前に御提出いただいております確認書を確認いたしましたところ、平成 15 年 10 月 2 日の委員会決定にございます調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する先生方はいらっしゃらないということでございますのでご報告いたします。

以上でございます。

○唐木座長 提出していただいた確認書により、利益相反はないということでございます。よろしいでしょうか。

それでは、議題 1 に入らせていただきます。動物用医薬品オルビフロキシサンの食品健康影響評価です。事務局から説明をお願いします。

○本河評価専門官 それでは、資料 2 の 3 ページを御覧いただきたいと思います。そちらに審議の経緯ということで、本剤につきましては 2005 年に評価要請がなされております。一度、動物用医薬品専門調査会で審議され、暫定基準の設定に伴い、再度厚生労働省から諮問がされ、2008 年 5 月の第 94 回動物用医薬品専門調査会でさらに審議がされております。その際に光遺伝毒性について、オルビフロキシサンはかなり強いのではないかという意見がございまして、別添の資料をつけておりますが、農林水産省に追加資料を要求した経緯となっております。

その後、光遺伝毒性に関する試験が 2 試験、実施されて、結果は参考資料に添付しておりますが、陽性であったということで、それに対してどのように判断するのかという考察を実施者とやりとりをしております。その間、遺伝毒性ご担当の先生方に内容を確認していただいております。最終的には光遺伝毒性については直接、DNA を損傷するものではないと考えられるということで、閾値が設定可能とご判断をいただき、本日ご審議いただく評価書案として資料をまとめております。なお、本剤については、動物用医薬品専門調査会で、すでに審議されているということで、内容につきましては基本的にはその際の評価書案をもとに整理しております。薬物動態及び残留試験等につきましては、動物用医薬品専門調査会の審議結果を尊重いただければと思っております。

それでは、6 ページから説明させていただきます。オルビフロキシサンは抗菌剤ですが、構造式は 6 ページ下に記載してあるとおりです。キノリン骨格 6 位にフッ素を有するフルオロキノロン系抗菌剤ということになります。キノリン骨格の 7 位にシス-3,5-ジメチルピペラジニル基を導入することで、より強い抗菌力を持つとされております。7 ページになりますが、オルビフロキシサンについては動物用医薬品として開発された抗菌剤ということで、ヒト用医薬品としては使用されておられません。日本では動物用医薬品として牛及び豚の細菌性の肺炎や下痢症を適応症とした注射剤が承認されております。今回は豚へ

の飲水添加剤の承認が申請されております。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定の残留基準値が設定されております。

1. 薬物動態試験、こちらの(1)については今回、評価書案に追加したものでございますが、単回の経口、筋肉内投与試験が実施されております。0.5 時間後に C_{max} に達し、吸収は速やかということですが、生物学的利用率は筋肉内投与が経口よりも約 2 倍の値となっております。こちらは宮島先生から修文をいただいております。ありがとうございます。

(2) の薬物試験(ラット)においては、同じ経口投与と筋肉内投与が実施されておりました、同じく 0.5 時間後に C_{max} に達し、漸減しまして投与 8 時間後には検出限界未満となっております。こちらの生物学的利用率、AUC の値については、ほとんど差がございませんが、こちらは本日ご欠席の細川先生から、マウス、ラットで筋肉内投与と経口投与のバイオアベイラビリティの差が大きいということについて、原因を考えなくてもよいでしょうかというコメントをいただいております。こちらについて後ほど御意見をいただければと思いますが、後の豚等の試験においても、基本的には経口・筋肉内投与、それぞれ値はほぼ変わらないという結果になっております。

8 ページ、29 行目から(3)豚の薬物動態試験になります。単回の飲水投与試験が行われておりますが、こちらでは 0.75 時間に C_{max} に達してございまして、AUC は $18.91 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ となっております。

それから、②3 日間飲水投与試験ですが、こちらは最終投与直後に最高濃度になり、以後漸減しております。投与に起因する異常は認められなかったとなっております。

③は単回経口投与と、単回及び 5 日間筋肉内投与の試験が実施されてございまして、こちらは血漿中濃度については 10 ページになりますが、約 1 時間後に C_{max} に達したということで、以降、漸減しております。それから、先ほどご説明しましたようにバイオアベイラビリティに関しては、経口・筋肉内投与、それぞれの値はほとんど変わらないとなっております。それから、投与量の違いによる差を見ておりますが、11 ページの表を御覧いただきますと、投与量が増加すると一次相関的に C_{max} 、AUC の値も増加しております。それから、5 日間の筋肉内投与試験の第 1 回目と第 5 回目の投与後の違いについては、ほとんど差はなかったとなっております。

組織中濃度については、腎臓、小腸内容物、肝臓で高い傾向にあり、胆汁、尿中でも高い濃度が認められたとなっております。

22 行目から尿及び糞中の排泄を見ておりますが、主に尿に排泄され、糞中には 9%程度となっております。

次に尿中代謝物を調べた試験です。こちらでは若干のグルクロン酸抱合体がみられておりますが、ほとんどは未変化体で認められております。

④の薬物動態試験(単回筋肉内投与試験)ですが、こちらでは血漿中濃度は投与約 1 時間後に C_{max} に達し、24 時間後にはかなり減少したという内容になっております。

それから、組織中分布、ここはかなり細かく調べられておりました、胃、小腸内容物等が高いとなっております。それ以外の臓器についても血中濃度よりは高く分布しているということですが、投与 24 時間後にはほとんど消失しております。

それから、13 ページの 1 行目、尿及び糞中排泄、こちらも結果は大体同じような内容で、尿中に 82.5 %、糞中は 8.3 %、72 時間後でこのような値となっております。代謝物に関しても同じで、ほとんどが未変化体となっております。小腸及び小腸内容物の濃度の確認では、6 日後にいずれも検出限界未満となっております。

牛の薬物動態試験、こちらは今回の評価書案で追加したものになりますが、牛については筋肉内、皮下投与についての試験がなされております。T_{max} はほぼ 1 時間ということで、筋肉内、皮下投与にかかわらず、生物学的利用率はほぼ同じという内容となっております。次に血漿中濃度ですが、投与 24 時間後には検出限界未満となっております。

14 ページの 5 行目から残留試験になります。豚の 3 日間の飲水投与試験ですが、5 及び 10 mg/kg 体重/日の投与設定で常用量と 2 倍量の試験がなされております。表を御覧いただきますと、5 日後には両投与群で検出限界未満となっております。

21 行目から (2) として豚の 3 日間飲水投与による試験が実施されております。こちらは 6 日後には全て検出限界未満となっております。

15 ページ、9 行目から (3) として、こちらは筋肉内投与の試験が実施されております。飲水投与よりは若干、残留性が増しておりました、7 日後の腎臓で 1 例、残留がみられております。10 日後には検出限界未満になったということですが、腎臓に残留性がみられるという結果となっております。

(4) の同じく 5 日間の筋肉内投与、豚の試験ですが、こちらでは 7 日後には検出限界未満となっております。腎臓に残留が認められるという結果となっております。

(5) が牛の残留試験、こちらは筋肉内投与試験です。牛におきましては豚よりもさらに若干、残留性が高いという内容になっておりました、こちらも腎臓で残留性がみられておりますが、14 日後には全て検出限界未満となっております。

それから、(6) が牛における残留試験、5 日間の筋肉内投与試験です。こちらでは 7 日後の投与部位の筋肉 1 例で残留がみられたのみで、10 日後には全て検出限界未満となっております。

(7) は、乳に対する残留性の試験です。通常の用量ですと最終投与 57 時間後に全例が検出限界未満で、高用量の場合は 142 時間後、6 日後に検出限界未満となっております。

(8) の残留試験ですが、こちらは通常の 5 mg/kg 体重/日の投与では 54 時間後に全例が検出限界未満、高用量群では最終投与 66 時間後で全例が検出限界未満となっております。

以上です。

○唐木座長 残留試験までの説明がありましたが、7 ページに戻っていただきますと、7 ページの 17 行目から薬物動態試験 (マウス)、これが新しく追加された試験です。その

結果では、表 1 に AUC が経口で $1.16 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、筋肉が $2.52 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ と、大分、値が違っています。8 ページにはラットの試験がありまして、表 3 の右を見ますと、ラットの場合は経口の AUC が $4.58 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、筋肉内が $5.14 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ と余り変わらないということで、今日、ご欠席ですが、細川先生から 8 ページの 23 行目から書いてあるようなコメントをいただいています。ラットとマウスでは筋肉内投与と経口投与のバイオアベイラビリティの差が大きいですが、この原因を考えなくてもよいのでしょうか、特にマウスの筋肉内投与が経口投与よりも AUC、 C_{max} ともに大きいのに対し、ラットでは変わらないという結果をどのように考えればよいのか、不明ですと、こういうコメントをいただきました。

これはマウスとラットの差なのか、そのほかに重大な意味があるのか、よくわかりませんが、このコメントにつきまして何かご意見あるいはコメントをいただきたいと思います。いかがでしょうか。特にここで、これは大変問題であるというような議論をする必要があるかどうかということなのですが、こういう事実で、確かにマウスとラットは似たような動物なので、同じような結果が出てよいとは思いますが、違うこともたくさんあるので、こういうこともあるのかなと、そこでとどめておくということにしたいと思いますが、よろしいでしょうか。

そのほかにつきましては、先生方からのご意見はございませんでしたが、何かございますか。特に 15 ページの (3) からの残留試験は、今回追加された新しい資料ということでございますが、よろしいでしょうか。

もし、よろしければ、引き続き事務局から説明をお願いします。21 ページ、遺伝毒性からです。

○本河評価専門官 では、21 ページ、5 行目、遺伝毒性試験になります。遺伝毒性の結果ですが、表にありますように、染色体異常試験で一部、疑陽性程度の若干の陽性がみられておりますが、そのほかの試験では陰性となっております。基本的に特段問題となる遺伝毒性はないと考えられます。

(2) から光遺伝毒性の記述になります。22 ページからです。こちらの表ですが、これが今回、追加で実施された試験になります。染色体異常試験では、 0.0075 mg/mL 以上投与群で構造異常を有する細胞の有意な増加がみられたことから陽性、小核試験においては 30 mg/kg 投与試験において小核出現頻度が有意に増加したことから、本試験の最大無作用量は 10 mg/kg と考えられたということですが、陽性という結果になっております。大変申しわけございませんが、13 行目、 10 mg/kg 以上と書いていますが、ここは 30 mg/kg 投与群でのみ異常が認められたということに訂正させていただきます。

以下の 15 行目からの考察になりますが、31 行目までは基本は前回の動物用医薬品専門調査会で審議された考察になります。フルオロキノロンの光遺伝毒性の主要な原因は、キノリン環 C8 位原子の活性化及び活性酸素・フリーラジカルであるとされております。それから、キノリン環 C8 位にハロゲン基を有することにより、光遺伝毒性が増強するとさ

れており、C8 位にクロル基よりもフルオロ基を有するほうがより染色体異常誘発増強作用が強いことが報告されております。また、キノリン環 N1 位にシクロプロピル基があった場合、さらに増強する可能性が推察されております。一方、C8 位にメトキシ基を導入することで光毒性が減弱するといことが言われておりますが、オルビフロキシサンは、これらの構造を有しております。

少ないながら、フルオロキノロンの光発がん性に関する報告もあるということですが、ヒトにおいては血中濃度等の観点からは、光発がん性の可能性は極めて小さいと結論づけられております。また、オルビフロキシサンと同様にキノリン環 C8 位にフルオロ基を有し、光遺伝毒性が強いとされているヒト用のフルオロキノロンとして、スパルフロキサシン、ロメフロキサシンが挙げられますが、これについて *in vitro* の染色体異常試験及び *in vitro* の小核試験等で光遺伝毒性が同じように確認されているということです。オルビフロキシサンがこれらと同じ構造体であるため、同様の考え方ができるということですが、これらについては基本的に発がん性に関する報告例はないとされております。

これ以降、32 行目から、今回、考察として追加させていただいております。スパルフロキサシンを用いた *in vitro* の小核試験において、スパルフロキサシンを含むフルオロキノロンによる光染色体異常は、ラジカルスカベンジャーにより抑制されないが、DNA トポイソメラーゼ II を不活化するアジ化ナトリウムにより抑制される。これらのフルオロキノロン光遺伝毒性の発現メカニズムは活性酸素による作用ではなく、DNA 鎖切断に関与するトポイソメラーゼ II に対する作用に起因すると考えられているということで、オルビフロキシサンについても DNA に直接作用するものではなく、同様のメカニズムであると推察される。現在は遺伝毒性物質であっても、DNA に直接作用しないものであれば、閾値の設定は可能とすることが国際的なコンセンサスとなっていると記載させていただいております。こちらについては、あらかじめ遺伝毒性ご担当の先生方には御確認いただいている内容になっております。これをもって上記の理由から閾値の設定は可能であると考えられたと結論づけております。

続きまして、4. 急性毒性試験、マウス、ラットの急性経口投与においては、特段、問題となる急性毒性はみられておりません。

5. 亜急性毒性試験、(1) 4 週間のラットの亜急性毒性試験が実施されております。こちらでは 250 mg/kg 体重/日以上投与群で、尿、血液学的検査、血液生化学的検査あるいは剖検、臓器重量、病理組織学的検査等で影響が認められております。剖検では盲腸の拡張がみられ、また、病理組織学的検査では、肝臓、胸腺、脾臓、腎臓等に影響がみられたという内容になっております。しかし、この盲腸所見については抗菌性物質の投与によるということで、毒性学的意義には乏しい変化と考えております。250 mg/kg 体重/日以上で影響が認められたということで、NOAEL は 50 mg/kg 体重/日と考えられたとしております。

それから、13 週間の亜急性毒性試験、ラットの試験ですが、同様の内容になっており

ます。同じく尿、血液検査、臓器重量等で影響がみられております。病理組織学的検査では 150 mg/kg 体重/日以上投与群で、胃、肝臓、脾臓、腎臓等で影響が認められたとなっております。こちらでも盲腸の所見も認められておりますが、これについては毒性学的意義に乏しい変化と考えております。NOAEL は 50 mg/kg 体重/日と考えております。

10 行目から (3) 10 日間、イヌの亜急性毒性試験になります。こちらは 10 日間という短い期間ということで、このあたりをどう考慮するのか、先生方にお諮りしたところでした。フルオロキノロン系投与の影響としてよくみられる関節への影響がこの試験で認められておまして、25 mg/kg 体重/日投与群で認められておりますことから、NOAEL を設定するとすれば 10 mg/kg 体重/日と考えられますが、これについてどう扱うかについてもお諮りしたところでした。今井先生からは亜急性毒性試験として取り扱うということで、10 mg/kg 体重/日の NOAEL の設定は問題ないが、投与期間が短いということや、(4) の試験もあることから、これを健康影響評価の根拠にするのは難しいのではないかというご意見、同じく吉田先生から、(4) の試験が実施されているということで、こちらで ADI を設定するのは、難しいのではないかというご意見をいただいております。

(4) で 30 日間の同じイヌの亜急性毒性試験が実施されております。こちらは 12.5 及び 25 mg/kg 体重/日という二つの用量設定になりますが、これらの投与群で関節障害が認められております。病理組織学的にも関節への影響が認められたということで、LOAEL として 12.5 mg/kg 体重/日の設定になるかと思われまます。今井先生からは、こちらでも 30 日間という短い試験期間ということで、長期間、投与したときの影響も考慮する必要があるかもしれないというご意見をいただいております。吉田先生からは、こちらは 4 週間の試験ということで、4 週間試験をもとにかつて ADI の設定が行われたことはあるかとのコメントをいただいております。

事務局で調べましたが、かつてフルオロキノロン系のオフロキサシンについて動物用医薬品専門調査会で評価がなされております。そちらでは、同じくイヌの関節への 8 日間の試験、恐らくこの 10 日間の試験と同じような設定だとは思いますが、こちらをもとに ADI を設定したという事例はございます。ただ、そのときのオフロキサシンでは、8 日間以上の長期の試験はなかったということになっております。後ほど、ADI の取り扱いについては、先生方からご意見をいただきたいと思いますと考えております。

6. 慢性毒性及び発がん性試験、こちらは 1 試験のみで、2 年間のラットにおける試験が行われております。こちらでは 200 mg/kg 体重/日投与群において、雌で肝臓、それから、雄で耳介の病変が認められたということで、最終的に NOAEL は 80 mg/kg 体重/日ということです。発がん性はみられなかったという結論になっております。

以上です。

○唐木座長 それでは、遺伝毒性試験で 21 ページに戻っていただきまして、22 ページの光遺伝毒性からが今回、追加されたところでした。23 ページに記載されているように、懸念されたとおり、確かに光遺伝毒性試験の結果はポジティブであったということです。そ

の後、15 行目からはそのメカニズムについて書いてありますが、24 ページに書いてあるように、確かに遺伝毒性物質ではあるが、DNA に直接作用しないということから、閾値の設定は可能であるという結論になっております。

まず、この部分についてご意見、ご質問等がありましたらいただきたいと思いますが、いかがでしょうか。

○池専門委員 21 ページの表 20 のあたりから変異原性に関する試験、これは光過敏症にもつながっていくと思うのですが、この変異原性について全くポジティブなデータは出ていないのですか。というのは、データとして出されているものがこれだけですから仕方ないのですが、人に使用されているフルオロキノロンは一般に細菌に変異原性がある、細菌に変異を起こすというのが細菌学的な認識です。どうしてこんなに陰性に出るのかなという感じがします。例えば我々が実験しても、一般に使われている薬であっても、細菌の増殖を抑制しない低濃度で相当、変異が起きます。そういったデータは全くないのだろうかという疑問があります。

○唐木座長 1 か所、陽性に出ていますね。21 ページの表の下から 2 行目、染色体異常試験、チャイニーズハムスターの下から 2 行目のみ陽性であとは陰性ですね。

○池専門委員 多分、そういった文献を探せば相当出てくるような一般的な性質です。それが実験系による差なのか、ここは理解できないのが正直なところですよ。

○唐木座長 この表は、この剤についての試験結果を集めたものですから、ここに全部網羅されているはずですよ。また、この剤はヒト用には使われていない動物用のみの剤ですから。

○池専門委員 この薬がスパルフロキサシンと同じものであれば、抗菌活性以外の細胞に対する影響がある薬であると考えられます。スパルフロキサシンは発売後副作用が出現して一般に内服薬として余り使われなくなった経緯があると思うのです。ただ、抗菌活性は相当強い薬でそのため変異原性など、いろんなことがあってもおかしくない薬であろうという感じはするのです。データがこれしかなければ仕方ないですよ。

○本河評価専門官 すみません、よろしいですか。今まで、私どもの食品安全委員会で評価したフルオロキノロン系の剤が幾つかございまして、それでいきますと、基本的にマルボフロキサシンという剤では、確かに Ames 試験等で陽性の結果が得られております。ただし、小核試験では陰性ということで、こちらは最終的には遺伝毒性については直接的に問題となるということはないという結論づけがされています。それ以外にエンロフロキサシン、オフロキサシン、ジフロキサシン、ダノフロキサシンですが、それらについては変異原性試験は陰性の結果になっております。

また、レボフロキサシンが参考として載っているのですが、そちらも変異試験はいずれも陰性となっております。

○池専門委員 一般的な細菌学的認識と違ってきますね。僕たちが実験をやった限りにおいても、相当、変異原性があります。例えばオフロキサシンやレボフロキサシンの存在下

で細菌を培養すると、様々な形の変異株が相当出てきます。点突然変異や欠損変異などが起こります。また臨床の世界だとキノロンを投与するとキノロン耐性腸内細菌が増えるというデータがあります。それは変異が起きやすくなり起きる現象です。それのみでなくて、様々な突然変異が起き耐性菌がふえるという可能性もあります。機構は別にして、形質として細菌に変異原性があるということは認識されていると思います。

○三森委員 座長、よろしいですか。先生のおっしゃっている点ですが、GLP 試験の場合は細胞毒性が起こるところは、初めから用量設定で外しております。それが起こらないところから今回のこのデータは出されていると思います。したがって、Ames 試験で細胞毒性が出るところは当然、陽性になると思いますが、それよりも下のレベルで評価していると理解しております。池先生は、表 20 の復帰突然変異試験が全て陰性の結果であることに対して、キノロン系の抗生物質は、もともと、細菌を殺す作用を持っているわけですので、陽性でないということはおかしいではないかというご疑問があるということですね。遺伝毒性専門の高橋先生からお答えいただいたらよいのではないかと思います。

○高橋専門委員 どのように答えてよいかわからないのですが、ただ、私は余りフルオロキノロン系のほかの構造式等がわからないのですが、多分、フッ素の置換基の数など、あと、おそらくキノリンの窒素原子の置換がかなり変異原性に関係しているのかなと、この構造を見て、今までの例ですとほとんど窒素に置換基がなかったと思うのですよね。そういうことではないのか、あるいは条件的に確かにいわゆる殺菌作用がある薬剤は、特に Ames 試験では出にくいというか、死んでしまいますので、ほとんどのものが出ないということもあるのですね。逆に言うと、池先生のおっしゃる変異がなぜ出ているのか、私はデータがわからないのですが、出ているということ自体がよくわからないところがあります。

○池専門委員 僕たちの行った実験だと、細菌の増殖に影響を与えない微量でも変異が起きます。それは、フルオロキノロンを含まない培地で細菌を培養したコントロールと同じくらいの増殖速度を保てる相当の低い濃度において変異が野生株でも起きます。だから、細菌に対しての増殖に影響を与えない状態において、変異が多発するということを経験しております。論文にもしてあります。また Ames 試験でもフルオロキノロンに変異原性があるとの報告があります。

○唐木座長 この表 20 は、オルビフロキシサンに関する今までのデータを集めたものであって、これはこれで間違いがないと思います。ただ、池先生がおっしゃるような一般的な概念とこの表は感じが違っていると。

○池専門委員 一般にキノロンの性質として理解されていることとは違う提示になるわけです。

○唐木座長 それはなぜなのかが先生のご質問ということですので、事務局でその辺を整理していただいて。

○池専門委員 事務局にお手数をおかけしては悪いから、僕自身も調べてみます。

○唐木座長 もし、それが非常に一般的なご質問であると困るということで、一言、そこに調査した結果を加えて……。

○池専門委員 何かこの議事録に記載しておいたほうが安全かもしれませんね。次のような文言はいかがでしょう。代表的な DNA に対する変異原性の化学物質としては、例えば、ニトロソグアニジンやアクリジンオレンジ、塩基類似体等があります。それぞれ塩基の修飾、DNA 構造の変化による塩基付加や欠損、塩基類似体の DNA への挿入による変異等により突然変異を起こします。これらはいずれも DNA に直接作用することによるものです。一方フルオロキノロンは細菌の DNA 複製に必要な酵素に作用し DNA の複製時に間接的に変異を起こす物質です。このような物質も細菌に対して変異原性物質として科学的に証明され報告されています。しかしながら前者の場合は人細胞 DNA にも影響を及ぼし得ますが、フルオロキノロンは人細胞遺伝子にも細菌と同様の影響があるとの報告はありません。その点において、食品安全という面においては問題ないとしても差し支えないと思われまます。

○唐木座長 わかりました。そういうご懸念が大きいということであれば、それについての説明をまた池先生とも相談させていただいて、ここに加えるということも考えたいと思いますのでよろしくお願いします。事務局、よろしいでしょうか。

○関口課長補佐 わかりました。検討させていただきたいと思います。ありがとうございます。

○唐木座長 それでは、そのほかに先ほどの光遺伝毒性の部分についてはこれでよろしいでしょうか。

それでは、27 ページに移っていただきたいと思いますが、27 ページの (3) には亜急性毒性、イヌの試験がありまして、それから、28 ページには (4) で 30 日間の亜急性毒性試験、イヌの試験があります。この二つがイヌの亜急性毒性試験ですが、どちらをとるべきなのかということについて、今井先生、吉田先生からご意見をいただいております。追加がありましたら、まず、今井先生からいただけますでしょうか。

○今井専門委員 それでは、イヌの二つの試験が今、議題に上がっていると思いますが、10 日間のイヌを使った試験が (3)、8 ないし 10 週齢の若齢犬を使った試験が (4) のしかも 10 日間より試験期間が長い 30 日間ということで、より関節毒性に対する感受性の高い幼若犬の比較的長期の実験で影響が出ているということで、こちらの試験が LOAEL しか求められていないということですが、最終的に健康影響評価に及ぼす試験になると考えています。

ただ、一つ、懸念といたしまして幼若犬を使った試験の投与期間が 10 日間に比べて長いとはいえ、30 日間ということで、それでも比較的短い 1 か月間の試験ですので、できれば 3 か月間程度の幼若犬の時期から投与した試験の結果があるとよかったです、それが残念なならないということで、追加の係数を掛けたりする必要があるか、ないかというところを議論させていただければと考えています。

ただ、私の考えとしましては、この 30 日間の幼若犬を使った試験で、関節に対する影響が高用量の 25 mg/kg 体重/日では全例に出ている、4 匹中 4 匹に出ているのに対して、その半分の投与量であります 12.5 mg/kg 体重/日では 4 分の 1 例と数が急激に減っているので、これがさらに半分になると、恐らく計算上はさらにその 4 分の 1、0.25 匹ということになりますから、おそらく LOAEL とはいえ、かなり NOAEL に近い値が 12.5 mg/kg 体重/日だと認識していますので、先ほどの投与期間が短いという点を考慮しましても、おそらく追加の安全係数としては 10 で十分なのではないかと考えています。

以上です。

○唐木座長 ありがとうございます。

吉田先生、お願いします。

○吉田専門委員 私もほぼ同じ意見なのですが、データについて、参考資料 2 のファイルに見やすくなってしまっていて、今井先生から説明していただいた内容が表にまとまっていますので、これを見て議論させていただきたいと思うのですが、事務局からの説明でオフロキサシンですか、8 日間で ADI を設定したということがあるということなので、また、考え方も変えないといけないのですが、3 か月齢と、それから、約 2 か月齢のイヌで試験を比較した場合に、2 か月齢のほうが感受性が高いということで、臨床症状も含めて同じような用量ですが、変化が出ているということなので、試験の信頼性としては 30 日をとるべきなのかなと考えています。

それで、これ以降の長期の試験がないのですが、長期間投与した場合に、イヌの感受性がどんどん減るということも考えられますので、ひょっとすると、そんなに悪くはならないのかなという気もいたします。したがって、この 2 試験のうちの適正なほうから ADI の設定を求めていくということで、よいのではないかと思います。

○唐木座長 そうすると、お二人とも 30 日間亜急性毒性の LOAEL、12.5 mg/kg 体重/日をとるのが適当であろうというご意見だと思いますが、ほかの先生方、何かご意見はございますか。どうぞ。

○山中専門委員 28 ページの 4 の 30 日間なのですが、どなたか、若齢と直していらっしゃるのですが、8~10 週というのはこちらの資料からしっかり読めますので、3 か月と 8~10 週ということで比べたほうがよろしいかと思うので、戻したほうがよろしいのではないのでしょうか。

○唐木座長 ありがとうございます。

これはどなたからご意見があったのですか。どうぞ。

○今井専門委員 修文が、うまく事務局に伝わらなかったのですが、8 ないし 10 週齢というのは御指摘のとおり、残したほうがよいと考えています。ご相談ですが、あえて上の表題のイヌというところに、若齢を加えたほうがよいかどうかというところを、ほかの先生からご意見をいただければありがたいと思います。

○唐木座長 そういうご意見でしたが、いかがでしょうか。

○三森委員 よろしいですか。キノロン系の抗菌剤の場合、若齢動物が非常に関節炎に対して感受性が高いわけで、このような若齢の動物を使った毒性試験が追加されてきていると思いますので、今井先生がおっしゃるように、10日間と30日間の試験には若齢イヌと追記したほうがよいと思います。年齢が上がってきますと、ほとんど関節炎は起こってきませんので、10日間と30日間のデータから評価してよいと思います。30日間の試験のほうがより若い動物を使っていますので、感受性が当然、高くなりますので、12.5 mg/kg 体重/日を LOAEL という形でもっていくべきと思います。10日間については NOAEL はとれているのですが、期間が短いということがありますので、デフォルトを考えなければいけないと思います。

○唐木座長 それでは、イヌは若齢のイヌと直すということで、8~10週齢はそのまま残すということにしたいと思います。

そのほかに何か、これまでの部分でご意見はございますか。どうぞ。

○今井専門委員 先ほど(4)の試験が30日間と投与期間が短いということについて触れさせていただきましたが、私自身が専門委員に任命される前の会議の資料でお話しさせていただきましたが、以前の動物用医薬品専門調査会でフルオロキノロン系の幼若犬の関節毒性に関して、投与期間を延ばすことによって、どれぐらい毒性量が下がってくるかということをもとめた資料があったのですが、事務局でその議事録や資料をお持ちでしょうか。

○本河評価専門官 今井先生から提供いただいた資料は持っております。今日、お配りしておりませんが、至急、用意します。

○今井専門委員 要点のみで十分だと思うのですが、投与期間を1か月から3か月に延ばすことによって、最大でも毒性量としては5分の1程度にまでしか下がらないというような結論が出されていたと記憶しておりまして、それを一つの根拠にして、先ほど LOAEL しか求められていませんが、恐らく半分の投与量ぐらいにしたら、毒性はなくなるであろうということと考え合わせて、最後の結論の話になってしまって申しわけありませんが、追加の安全係数としては10程度で十分なのではないかと考えています。

○唐木座長 そういった資料がきちんと出ていれば、そのことについても、ここに記載をしておくということは参考になるだろうと思います。事務局、よろしいですか。

○本河評価専門官 資料では関節影響と投与期間に関する既知の知見が限られているが、延長による毒性の増強はエンロフロキサシンで2倍以内、サラフロキサシンにおいて5倍以内というような内容にはなっております。こちらでは2倍以内、5倍以内というような記述になっております。

○関口課長補佐 至急、お配りをしたいと思いますので、申しわけありません、進めていただければと思います。

○三森委員 専門調査会でその資料はつくられたのですか。

○関口課長補佐 以前、おそらくエンロフロキサシン等のご審議をいただいたときに、事務局で作成した資料だと思います。

○唐木座長 では、その資料を配布して、それを見てこの議論は続けたいと思います。

そのほかに何かご意見はございますか。

よろしければ、引き続き事務局から説明をお願いします。

○本河評価専門官 それでは、29 ページ、16 行目から生殖発生毒性試験になります。

(1) が 2 世代生殖毒性試験で、こちらは江馬先生、桑形先生から修文をいただいております。ありがとうございます。20 及び 50 mg/kg 体重/日では、親及び児動物に関するいずれの指標にも投与の影響はみられなかったと修文をいただいております。親動物では 150 mg/kg 体重/日で体重増加抑制、児動物では 150 mg/kg 体重/日で死亡児数の増加、生存率の低下、体重増加抑制がみられているということで、NOAEL は親動物及び児動物ともに 50 mg/kg 体重/日と考えられたと結論しております。

(2) のラットの発生毒性試験では、500 mg/kg 体重/日投与群では、母動物で体重増加抑制がみられ、盲腸の拡張等の影響が認められたとなっております。胎児では 500 mg/kg 体重/日投与群で死亡吸収胎児数が有意に増加し、生存胎児に体重減少、浮腫の発現等の増加、内臓及び骨格等の影響も認められたとなっております。また、100 mg/kg 体重/日以上投与群で 13 肋骨短小の発現率が上昇したということで、最終的に母動物で 100 mg/kg 体重/日、それから、胎児で 20 mg/kg 体重/日の NOAEL、それから、催奇形性はみられなかったとしております。ここでみられた盲腸所見についても毒性学的意義については乏しい変化と考えられたとしております。

(3) ウサギの発生毒性試験ですが、こちらでは母動物が 100 mg/kg 体重/日で排糞量、摂餌量及び体重増加抑制傾向がみられております。胎児では投与による影響はみられなかったということで、母動物で 30 mg/kg 体重/日、胎児で 100 mg/kg 体重/日の NOAEL、催奇形性は認められなかったという結論にしております。

微生物学的影響に関する試験については、(1) と (2) で豚由来菌、それから、ヒト由来の菌に対する調査を示しております。結果として (3) の臨床分離菌株に対する MIC ということで、食品安全委員会で調査を実施した結果を示しております。32 ページの 1 行目から、最も低い MIC₅₀ については *E. coli* の 0.12 µg/mL で、MIC_{calc} は 3.373 µg/mL と算出されております。

その他の試験としてマウスの光毒性試験が実施されております。こちらでは 100 mg/kg 体重投与群において照射 4 時間後に全例の耳介及び背部皮膚で紅斑、それから、24 時間後に全例の背部皮膚で浮腫が認められたとなっております。陽性率は 100 % ということで、最終的には NOAEL は 30 mg/kg 体重となっております。

眼粘膜一次刺激性試験では若干、影響がみられておりますが、回復が認められたとなっております。

33 ページの皮膚一次刺激性試験では、特に影響は認められておりません。

10. 一般薬理試験では、一般状態でイヌにおいて振戦、嘔吐がみられております。また、血小板凝集、電解質排泄において若干の影響がみられたとなっております。

以上です。

○唐木座長 それでは、ただ今の説明で何かご質問、ご意見はございますか。

もし、よろしければ、それでは先ほどの件に戻って資料が配布されました。右肩に資料 6 とあるものですが、今井先生からこれについての追加のご説明はございますか。よろしいですか。そうすると、こういった事実について 27 ページ、28 ページに記載をしたほうがよいということでしょうか。

○今井専門委員 補足しておいたほうがよいように思います。

○唐木座長 わかりました。なぜ、若齢犬を使わなくてはいけないのか、あるいはイヌの年齢が高くなったり、あるいは投与期間を延長したらどうなるのかという、その説明をここに加えるということでもよろしいでしょうか。それでは、よろしければ、事務局、今井先生にお知恵をおかりして追加の文言を考えてください。

○関口課長補佐 こちらのお配りした資料でございますが、平成 17 年 7 月 21 日にオフロキサシン及びエンフロキサシンについて動物用医薬品専門調査会でご審議をいただいたときにお配りした資料でございます。こちらの内容につきまして、今井先生とご相談させていただきながら、追加の記載について検討させていただきたいと思います。ありがとうございます。

○吉田専門委員 すみません、この表なのですが、若齢犬と書いてあるのですが、実際の月齢などがもし入っていれば、よりデータが読みやすいと思いますので、可能であればご検討をお願いします。

○関口課長補佐 そのことも確認させていただきたいと思います。

○唐木座長 それでは、そのほかにただ今の説明、あるいは追加でご意見、ご質問はございますか。

よろしければ、引き続き資料の説明をお願いします。

○本河評価専門官 それでは、最終的な食品健康影響評価、Ⅲについて説明させていただきます。34 ページの 2 行目からです。

1. 毒性学的影響についてということで、(1) 遺伝毒性試験についてまとめております。先ほどご説明しましたように *in vitro* の試験の一部で陽性結果が得られておりますが、*in vivo* の試験の結果はいずれも陰性であったとしております。「ありった」を「あった」に修正をお願いいたします。それから、次に光遺伝毒性については、*in vitro* 及び *in vivo* の光遺伝毒性試験の結果はいずれも陽性であったということで、以下、先ほどご説明した内容を記載しております。11 行目、申しわけありません、先ほどと同様に 30 mg/kg 以上投与群でのみ異常が認められたと修正いただきたいと思います。最終的にはオルビフロキサシンの遺伝毒性の発現メカニズムが DNA に直接作用するものではないということで、閾値の設定は可能と考えられ、ADI の設定は可能であると結論しております。

なお、事務局の記載案では続けて書いておりますが、基本的に遺伝毒性と光遺伝毒性は、

分けて書く必要があるかと考えてはおりますが、後ほど意見をいただければと思います。

(2) 亜急性毒性試験につきましては、先ほどのイヌの 10 日間及び 30 日間のどちらかをとるということで、こちらで①案、②案を示させていただいておりますが、ここは後ほどご審議いただければと思います。①案、②案のそれぞれどちらかを記載するというのではなく、それぞれを考慮した形で、再度、整理し直す必要があるのではないかと考えておりますので、ご意見をいただければと考えております。

それから、35 ページ、(3) 慢性毒性及び発がん性試験については先ほど述べたとおり、NOAEL は 80 mg/kg 体重/日で発がん性はみられなかったとしております。

生殖発生毒性試験については、それぞれの試験の結果、また催奇形性はみられなかったという内容を記載させていただいております。

光毒性については、先ほどの結果をもとに NOAEL 30 mg/kg 体重が得られたとしております。

最終的に、(6) 毒性学的 ADI のエンドポイントの選択になります。いずれにしろ、10 日間と 30 日間のどちらをとるかというところで記述が分かれてくるかと思っております。NOAEL を採用するのか、こちらは安全係数を 100 としておりますが、仮にこちらで安全係数が 1,000 になった場合は 0.01 mg/kg 体重/日となります。そうすると、後ほどの結論も若干変わってくることとなります。②案の LOAEL を採用した場合は 12.5 mg/kg 体重/日に安全係数を 1,000 とすれば、0.013 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられるという結論になるかと思っております。

また、微生物学的影響については、MIC_{calc} から算出しました結果が 0.012 mg/kg 体重/日となっております。最終的には微生物学的影響の ADI が低いということで、こちらでは 0.012 mg/kg 体重/日として記載させていただいておりますが、仮に NOAEL を採用し、安全係数 1,000 を適用した場合には、毒性学的影響のほうが低いということになりますので、0.010 mg/kg 体重/日という結論になるかと思っております。そのことについてご審議いただければと思います。よろしく願いいたします。

○唐木座長 ということで、34 ページからの食品健康影響評価です。まず、簡単なところから、34 ページの(1) 遺伝毒性試験という項目の中に遺伝毒性試験と、それから、光遺伝毒性を一緒に書いてありますが、事務局から、この二つは分けたほうがよいかなという意見がございましたが、わかりやすさからいえば、分けたほうがよいかと思っておりますが、それでよろしいでしょうか。それでは、途中で分割して光遺伝毒性は別個に記載するというようにさせていただきます。

それから、次は(2) 亜急性毒性試験です。これは先ほどご議論いただきましたが、①案、②案と 34 ページの下に書いてありますが、②案を採用するというようにいたします。ただ、事務局から①案をなぜ採用しなかったのかということについても、多少、説明をしたほうがよいのではないかという意見もございましたので、この辺は事務局で案文を考えて、後ほど先生方に見ていただくようにしてください。

それから、次の 35 ページに入りまして 22 行目、(6) からですが、オルビフロキサシンは生体にとって特段、問題となるような遺伝毒性は有しないと考えられ、発がん性も認められていないことから、遺伝毒性発がん物質ではないと考えられるという、この結論は先ほどご了承いただいたと思います。

その結果、それでは、ADI をどうするのかということで、①案、②案が書いてあります。これも先ほどのご議論から①案は消していただいて、②案にするということでもよろしいかと思いますが、それでよろしいでしょうか。

○三森委員 座長、すみません、よろしいでしょうか。35 ページの 1 行目ですが、慢性毒性及び発がん性試験はラットのデータしかないですが、マウスの発がん性試験はないですね。今まで肥料・飼料等専門調査会でどうしていましたか。片方のみで発がん性の評価をしていましたか。

○本河評価専門官 抗生物質の場合ですと、発がん性試験がないという場合も結構ございますので、どちらにしろ、発がん性試験についてはあるもので評価するという事になっているかと思えます。

○三森委員 そうすると、2 種類のげっ歯類で評価しなくても、ガイドライン上は問題ないのですね。

○本河評価専門官 ガイドライン上は、マウス、ラットの試験が両方なくても、ラットのみでも説明がつくようであれば、評価は可能となっているかと思えます。ただ、先ほどご説明しましたように肥料・飼料等専門調査会では、抗菌剤の場合は発がん性がない場合は、安全係数等で考慮するという形で整理させていただいているかと思えます。

○三森委員 そうすると、今回の場合にはラットでフルスタディがあるので、これで一応、発がん性はなしという結論で構わないのですね。

○本河評価専門官 そのところは、もし、ラットのみで不足ということであれば、また、安全係数の考慮のところに記載する必要があるかについて、先生方からご意見をいただければと思っております。

○三森委員 今井先生、どうしていたか、これは覚えていますか。

○今井専門委員 先ほど前回の議事録も確認してみたのですが、そこについては前回、議論されていないと認識しています。

○三森委員 すみません、ありがとうございました。

○関口課長補佐 すみません、がん原性試験のガイドラインですと、一般に 2 年のラットの試験と 18 か月間のマウスの試験、この二つが通常は要求されております。ただ、適切な科学的妥当性の説明があれば、げっ歯類 1 種、望ましくはラット、これでがん原性試験を実施してよいという規定にはなってございます。

また、過去に評価したフルオロキノロン系の製剤ですと、幾つか、両方の試験が実施されているものがあつたかと思えます。ジフロキサシンについてはマウスの 2 年間発がんラット 2 年間慢性毒性発がん性併合、それから、エンロフロキサシンについてもマウ

スとラットで両方を実施しております。それから、ダノフロキサシンも両方の試験で実施しておりますので、過去に評価したフルオロキノロンについては両方を実施したのもございます。今回のものは一つしかないということでございますが、基本的には先ほど申し上げたとおり、発がん性については問題ない方向で考えております。安全係数で対応する場合の理由として記載するかどうかについて、ご検討いただければと考えております。

○唐木座長 よろしいでしょうか。

○三森委員 マウスがない状態で適切な理由があれば、そこは補填できると理解していたものですのでマウスがない場合、例えば構造活性相関からいっても、ほとんど発がん性はあり得ないなど、そのような文章が入っているのであればよいと思うのです。このようなキノロン剤は、もともと、遺伝毒性で陰性であれば、発がん性はほとんどないという形で評価しているのではないかと思うのですが、その辺の文言が一つ入ると、マウスがなくても評価ができるという形で、評価書を読む方にとっては理解できるのではと思ったものですので、発言いたしました。

○唐木座長 確かにわかりやすさからいったらそのとおりでと思います。そうすると、具体的に何を書き込むのかということになりますが、今までの例からいって、事務局、何か。

○関口課長補佐 今回、30日間という試験でございまして、ここについては試験期間が短いという文言は、恐らく入れざるを得ないかと考えております。それと LOAEL を採用するという理由がもう一つあるかと思えます。あとは追加として、また、発がん性の試験が足りないという文言を入れるかどうか。この三つかと考えております。

○唐木座長 そうすると、36 ページの 1 行目からの文章になるわけですが、LOAEL の 12.5 mg/kg 体重/日を採用するというので、これに安全係数をどれだけ掛けるかということになるわけです。事務局案では種差 10、個体差 10、LOAEL であることの 10、合わせて 1,000 ということにしてありますが、その発がん性試験のことも、この 1,000 に入っていると考えるとよいのか、あるいは別途、これに加えるべきなのか、その辺のご意見をいただきたいと思えます。どうぞ。

○三森委員 今までの動物用医薬品の場合での安全係数ですが、掛けても 1,000 までです。これ以上、掛けることはあり得ないので、種差、個体差が 10、10 で 100 があって、さらに追加の安全係数 10 という中には先ほど今井先生がおっしゃった 90 日まで延ばすと、関節毒性が増強するという事も含まれており、さらにはマウスの発がん性のデータもないというデフォルトも考えて、10 でよろしいと思うのですが、なぜ 10 なのかという、その理由づけは書いておいたほうがよいのではないかと思います。

○唐木座長 わかりました。それでは、今、三森委員からのご意見のような記載を加えるということで、安全係数を 1,000 にするというのでよろしいでしょうか。どうぞ。

○今井専門委員 結論としてはそれでよろしいかと思うのですが、もし、事務局で可能であれば、キノロン系の薬剤で今までどのぐらい発がん性試験が行われていて、どの動物種で、どういう結果だったかが手元にあると、まとめの文章もつくりやすいのかなと思いま

す。

○唐木座長 先ほどの池先生のご質問にも関連することですので、大変な宿題かもしれませんが、よろしくお願いします。

○本河評価専門官 今日お手元には準備しておりませんので申しわけございませんが、概要をまとめたものもございまして、後ほど先生方に送らせていただきたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

○唐木座長 それでは、結論としては 36 ページの②案のような 0.013 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられるというところを採用したいと思います。その上で、微生物学的影響については 0.012 mg/kg 体重/日ということになりますので、こちらが食品健康影響評価についての値ということにしたいと思いますが、これでよろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、最終的な結論といたしましては、幾つかの確認事項及び評価書案の文言に修正はありますが、オルビフロキシサンに係る食品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、オルビフロキシサンの食品健康影響評価については、ADI を 0.012 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられるということで、資料 2 をもとにして評価書案を取りまとめたいと思います。各専門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、よろしくお願いします。事務局は作業をお願いします。

○本河評価専門官 わかりました。すみません、1 点だけ、先ほど今井先生からいただいた 10 日と 30 日の試験のまとめなのですが、具体的な亜急性毒性試験ではなくて、34 ページの亜急性毒性試験の結論でまとめさせていただくという形にさせていただければ、事務局としてはまとめやすいかと思うのですが、それでよろしいでしょうか。

○今井専門委員 よろしいかと思います。

○唐木座長 場所も含めて、また、今井先生、ご相談をよろしくお願いします。

○本河評価専門官 わかりました。それでは、今日いただいた意見等をもとに座長の指示をいただきながら事務局で内容を修正しまして、改めて先生方に確認したいと思いますので、よろしくお願いいたします。本案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。意見募集で寄せられた意見等の対応につきまして、また、事務局で内容を取りまとめまして、先生方にお諮りしたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

○唐木座長 それでは、今日はまだ議題がございまして、引き続き議題 2 に入らせていただきます。事務局から説明をお願いします。

○関口課長補佐 それでは、オルビフロキシサンの ADI をご了承いただきましたので、この成分を有効成分とする製剤につきましてご審議いただきたいと思います。資料については資料 3 をご用意いただきたいと思います。オルビフロキシサンを有効成分とする豚の飲水添加剤ビクタス水溶散 25%でございます。

こちらの資料 3 の 4 ページを御覧ください。本製剤につきましては、100 g 中にオルビフロキシサンを 25 g 含有している製剤でございます。

効能・効果につきましては、*Actinobacillus pleuropneumoniae* と *Pasteurella multocida* を原因とする豚の胸膜肺炎、*Mycoplasma hyopneumoniae* を原因とするマイコプラズマ性肺炎及び大腸菌性下痢症の治療でございまして、1 日 1 回、体重 1kg 当たりオルビフロキサシンとして 2.5~5 mg/kg となるように飲水に溶解して、3 日間投与するという用法・用量となっております。

添加剤といたしましては、賦形剤として乳糖及び酒石酸、流動化剤ということで軽質無水ケイ酸が使用されております。

次に 5 の開発の経緯、24 行目からでございますが、オルビフロキシサンにつきましては、牛及び豚用の注射剤が既に承認をされております。豚用の注射剤につきましては、今般の飲水添加の申請製剤と同様の疾病に対する治療の効果で承認をされておりますが、豚のストレスの軽減あるいは群単位での投与の省力化ということを目的といたしまして、本製剤が開発されております。

次に、II の安全性に係る治験の概要ということで、38 行目から次のページでございますが、まず、ヒトに対する安全性でございます。次の 5 ページにございまして、オルビフロキシサンにつきましては、海外等では食用動物に対する承認がないということで評価されておられません。日本では先ほど御了承いただきましたとおり、0.012 mg/kg 体重/日という ADI が設定されております。また、添加剤でございますが、乳糖につきましては通常食品として摂取されているということ、酒石酸及び軽質無水ケイ酸につきましては、食品添加物として使用されており、いずれも JECFA の評価を受けていること、また、これら全てが過去に動物用医薬品の添加剤として、食品安全委員会で評価をされていることを記載させていただいております。

以上のことから、本製剤に含まれている添加剤は、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮いたしますと、ヒトへの健康影響は無視できると考えられると記載させていただいております。

次に、17 行目から残留試験でございますが、18 行目の試験及び次の 6 ページの 3 行目から、同じく飲水投与の試験を記載しております。こちらの残留試験でございますが、先ほどの成分の評価書案の飲水投与剤の残留試験のデータと同一になりますので、こちらにつきましては説明を省略させていただきたいと思っております。こちらの 5 ページの表 1 につきましては、宮島先生から先ほどの成分と同様でございますが、数値の誤りがございましたので、修正をいただいております。ありがとうございました。

次に、6 ページの 16 行目から豚に対する安全性試験でございます。こちらの 17 行目からの安全性試験、それから、次の 7 ページ、13 行目から実際の養豚場での臨床試験の成績を記載しております。本剤の投与に起因いたします異常につきましては、いずれの試験でも認められなかったことを記載しております。

最後に 8 ページの食品健康影響評価でございますが、主剤につきましては先ほど申し上げましたとおり、主剤の ADI が 0.012 mg/kg 体重/日と設定されていること、添加剤につきましてはヒトへの健康影響は無視できるとされていること、また、残留試験等の成績、それから、牛、豚用のフルオロキノロン製剤につきましては、既に薬剤耐性菌の評価を受けております。そちらでリスクの程度は中等度とされておりますことから、以上の成績をもちまして、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しております。

説明については以上でございます。御審議いただきますようよろしくお願いいたします。
○唐木座長 今、説明がありましたとおりで、その結論は 8 ページに書いてあるとおりでございます。ADI については 0.012 mg/kg 体重/日ということで、それから、添加剤として含まれる物質についての健康影響は無視をできるということ、それから、残留試験、安全性試験、臨床試験においても特段、問題は認められない、それから、牛及び豚のフルオロキノロン系抗菌物質の薬剤耐性菌についても既に評価が済んでいるということであって、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、こういう結論にしたいということでございますが、ご質問、ご意見はございますか。どうぞ。

○今井専門委員 勘違いかもしれないのですが、最後の食品健康影響評価は、一つ一つの文章を見ると、前のページにさかのぼると詳細な内容が記載されているのですが、薬剤耐性菌に関する記載が本文の中にはないのは、本文に入れる必要はないというか、別に評価書があるので入れていないという認識でしょうか。

○関口課長補佐 こちらについては、別の評価書から引用しておりますので、今回、本文には記載させていただいておりません。実は抗菌性物質で耐性菌の評価が終了していて、後から ADI を行うのは、今回が初めてのケースでございまして、本文にその点についても触れたほうがよいということであればですが、今までの抗菌剤の ADI なり、製剤の評価の場合には、このようなデータセットを本文の中に記載させていただいて、最後の結論で耐性菌についても検討が必要ということを記載させていただいておりますので、今回はその記載に合わせて、耐性菌については最後のところのみ記載させていただいております。

○唐木座長 確かにわかりにくいですね。いきなり、これが出てくるような感じがするので、本文中に経緯を一言、入れられますね。入れたほうが親切ですね。

○関口課長補佐 わかりました。検討させていただきます。

○唐木座長 なるべく評価書は読んだ方がおわかりになるように、親切に書いたほうがよいと思いますので、それでは、そのことを一言、入れてください。

○関口課長補佐 ありがとうございます。

○唐木座長 そのほか、何かございますか。よろしいでしょうか。

それでは、ただ今の文言の修正はございますが、オルビフロキシサンを有効成分とする

豚の飲水添加剤（ビクタス水溶散 25%）に係る食品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 3 をもとにして評価書（案）を取りまとめたいと思います。各専門委員には必要に応じて御意見をお伺いしたいと思いますので、よろしく申し上げます。事務局は作業をお願いします。

○関口課長補佐 ありがとうございます。それでは、先ほど御指摘いただいた耐性菌の記載等については、また、記載を検討させていただきたいと思います。こちらを修正いたしまして、また、先ほどの成分と合わせて所定の手続を進めさせていただきたいと思います。先生方にもご確認をお願いさせていただきますので、よろしく申し上げます。ありがとうございます。

○唐木座長 どうぞ。

○池専門委員 参考までに教えてほしいのですが、治療に 1 頭当たり何 mg ぐらい 1 日に投与するものなのですか。この計算からいうと何 mg ぐらいになるのですか、1 日当たり。参考までに知りたいので。例えば用法・用量の。

○関口課長補佐 資料 3 の 4 ページに、用法・用量を記載させていただいております。

○池専門委員 そうすると、100 kg の豚として 500 mg ぐらい 1 日に投与ということになるのですか。

○関口課長補佐 100 kg の豚ですと、主剤の量としては最大量で 500 mg です。

○唐木座長 それでは、これでまだ終わりではないのです。事務局から続けて説明をお願いします。

○関口課長補佐 その他の事項ということで、本日は 2 件ほどご用意をさせていただいております。まず、机上配布資料 4 でお配りしておりますが、こちらをご参照いただければと思います。普通肥料の公定規格に関する食品健康影響評価の考え方の改正案でございます。

こちらの普通肥料の公定規格の考え方につきましては、本専門調査会における案をもとに平成 16 年 3 月に食品安全委員会です承されまして公表されているものでございます。こちらについては肥料に含まれる重金属関係を評価の対象とするという内容を、記載をさせていただいているものでございます。こちらにつきまして一昨年でございますが、平成 23 年 1 月 28 日の本専門調査会におきまして肥料関係のご審議をいただいた際に、こちらの 3 ページに別紙として記載をさせていただいております普通肥料が含有すると考えられる重金属の主な性状等ということで、こちらの 1 のヒ素の記載内容につきまして、23 年 1 月の専門調査会の専門参考人として呼びいたしました農業・食品産業技術総合研究機構の副理事長でございます米山先生から、最新の科学的知見に基づいて修正したほうがよいという御意見を頂戴いたしまして、米山先生の御意見をもとに修正をさせていただくということとされておりました。

事務局といたしましては、こちらの改正について肥料関係のご審議いただくものがある際に、あわせてご審議をさせていただければと考えておりましたが、現在、新たに肥料関係の評価要請、こちらの肥料・飼料等専門調査会にかかるものについては、予定されていないという状況でございますので、本日、この改正案についてご説明をさせていただきたいと考えております。

こちらの資料の 4 ページから、新旧対照表ということで提示させていただいておりますので、こちらでご説明をしたいと思っております。こちらの新旧対照表の右側のカラムが現行の内容、左が改正案となっております。

まず、23 年の審議において米山先生からいただいたご意見でございますが、右側の現行のカラムの下のほうに別紙ということでヒ素の記載をしております。こちらの内容のうち、植物及び動物体内で有機化しているので毒性が低いという記載がされておりますが、少なくとも植物体、特に稲、野菜などでは無機ヒ素、こちらが存在しているという報告があるということ、また、次の土壌中の濃度が上昇した場合、植物に過剰障害があらわれて生育が阻害されるため、動物に対して有害となるほど植物には蓄積されないという記載が、こちらの 4 ページから 5 ページにかけてされておりますが、最近の知見では、必ずしもヒ素を吸収した植物が枯れてしまうということではなくて、植物をヒトが摂取すると被害を生ずるのではないかという知見があるというお話でございました。

以上のご意見を踏まえまして、事務局といたしましては、こちらの記載内容について米山先生にご相談をさせていただきました。こちらの改正案に記載してございまして、土壌中の濃度が高いときに植物の生育を阻害するが、植物の生育阻害が認められる水準以下の土壌濃度で栽培した植物を摂取した場合、ヒトに被害を生ずる可能性は検討中である。土壌中の平均濃度は、次のページでございまして、環境庁の調べ（昭和 58 年農用地）という古いデータで申しわけないのですが、6.98 ppm であるという記載を米山先生のご意見に基づき修正させていただいております。

また、4 ページの新旧対照表に戻っていただきたいのですが、こちらの考え方の取り扱いにつきまして、改正案の上のほうの左側のカラムでございまして、こちらの別紙の上のところに (3) として「その他」を追記させていただいております。まず、こちらの追記の内容の①でございまして、現在、こちらの公定規格の評価の考え方では、肥料に含有される重金属のみを評価の対象としておりますが、今後、肥料に含有する有害物質等に関する新たな科学的知見が明らかになった場合には、こちらの考え方を見直すこととするという記載を追加させていただいております。

また、こちらの「考え方」の内容につきまして重金属と関連しない普通肥料の公定規格の改正については、食安委に評価要請しなくてもよいのではないかという誤解を与える可能性もございまして、必ずしも重金属と関連しない普通肥料の公定規格の改正について、評価要請を要しないわけではないという旨を②として、記載をさせていただきたいと考えているところでございます。

こちらの「考え方」でございますが、本日あるいは後日、また、改めてでも結構でございますので、先生方からご意見を頂戴いたしまして、修正等をさせていただきました内容をまた再度、米山先生、また、本専門調査会の先生方にもご了承いただきまして、その後、食品安全委員会に上程をさせていただきたいと考えております。

説明は以上でございます。

○唐木座長 ということ、これは肥料・飼料のうち、肥料の問題ですが、ご専門の先生から新しい研究の結果、これはこう変えたほうがよいということでございますので、ここで先生方にご紹介をさせていただいてご意見を伺って、もし、何かありましたら事務局にご連絡をいただきたいと思います。ご意見がなければ、これで決めさせていただくということになるだろうと思っておりますので、よろしく願いいたします。

それでは、もう 1 件、事務局から説明をお願いします。

○関口課長補佐 その他の二つ目でございますが、机上配布資料 5 をご用意いただきたいと思います。「薬事法関係事務の取扱いについて」の一部改正についてということで、農林水産省が出しております文書でございますが、VICH のガイドラインを農水省で取りまとめて、動物用医薬品のガイドラインとして出しているところでございます。現在、抗菌性物質関係の微生物学的 ADI の算出につきましては VICH のガイドラインに基づきまして実施をいたしております。VICH の微生物学的 ADI のガイドラインが 4 月 10 日付で一部改正されたという連絡が農水省からございましたので、その改正内容につきましてご説明したいと思います。

具体的な内容につきましては後ろにございますが、主な内容につきましてはこちらの 1 ページ目でございますとおり、2 パラ目から「今般」ということで今回改正される内容の概要が記載されております。こちらの 3 行目の後ろでございますが、微生物学的 ADI 設定の一般的アプローチ、VICH のガイドライン 36 でございますが、そこに付記 D として微生物が利用可能な経口用量の分画ということで、現在、主に薬物動態のデータ等をもとに割合を出して、微生物学的 ADI の算出に使用しているところでございますが、そちらの試験系等について新たに追加されております。

次のページから新旧対照表がございますが、こちらに基づいてご説明したいと思います。こちらの資料はほかの試験の関係もございますが、関連するものにつきましては、こちらの新旧対照表の 14 ページ、こちらの 9-1 のヒト食品中残留動物用医薬品の安全性を評価する試験の (8) が微生物学的 ADI のガイドラインになります。

こちらの具体的な改正内容については、20 ページをお願いいたします。右側が現行の内容、左側が改正の内容となっております。今、微生物が利用する経口用量の分画に関する定義でございますが、こちらの 20 ページの中ほどに書いてあるものが現在のガイドライン、今までのガイドラインで記載してあった内容でございます。

こちらの内容につきましては、基本的には薬剤を経口投与した場合の *in vivo* の測定値を求めるということで、ヒトのデータが好ましいが、もしなければ動物のデータでも構わ

ないという記載がされていたものでございます。こちらにつきましては、今回は反すう動物のデータについては除くという記載を追加して改正されておりますが、それ以外につきましては大きな定義の改正はないという状況でございます。また、微生物が利用する経口分画として使用する試験系の追補について、今回、新たに改正されております。

24 ページをお願いいたします。24 ページの下に付記 D ということで、微生物が利用可能な経口分画の決定に関するガイドラインの項の追補がございます。こちらが今回、新たに追加されたものでございます。こちらの 1 の緒言にございますとおり、2005 年以降、こちらのガイドラインが施行されてまいりましたが、VICH の参加しております地域の全ての規制当局が、微生物が利用可能な経口用量の分画を決定するための *in vivo* 及び *in vitro* の両試験方法について、追加的なガイダンス及び明瞭さが必要ということで意見が合意したことから、今回、この改正がなされております。

次の 25 ページをお願いいたします。また、この付記 D につきましては 2 行目にございますが、微生物が利用可能な経口用量の分画の評価のための試験系を例示した表、例示した試験系の実施に当たっての方法論に関する一般的考慮事項、微生物が利用可能な経口用量の分画の決定における試験系の使用方法の解説と、この 3 節から成っていることが記載されております。

まず、2 の 1 番目の微生物が利用可能な経口用量の分画の評価のための試験例でございます。こちらにつきましては、微生物が利用可能な経口用量の分画の決定に当たって試験系について説明をしております。こちらの表の内容でございますが、最初に *in vivo* の試験ということで記載しております。最初のヒト及び動物の吸収、分布、代謝、排泄に関する試験は、今まで経口分画の算定に使っているデータでございます。こちらにつきましては、尿中及び糞便中の投与薬物の濃度等から経口分画を決定するものでございます。

また、通常の吸収・排泄の試験ではなく、別途、次のページにわたりますが、結腸内微生物が利用可能な薬物を決定するための通常の吸収・排泄以外の試験のための実験動物に薬物を経口投与方法が、もう一つの *in vivo* の試験として規定がされております。こちらについても得られるデータにつきましては、先ほどの吸収・排泄の試験と同じ内容となっております。

また、今回、26 ページでございますが、新たに *in vitro* の試験というものが追加をされております。こちらにつきましては、微生物が利用する薬物の分画を決定するために糞便スラリーに薬物を添加する方法が規定をされております。糞便スラリー、いわゆる糞便を希釈したものでございますが、そちらに評価対象の薬物を混合いたしまして、それをインキュベーションして微生物がどれくらい利用可能かというものをみる試験系でございます。

こちらにつきましては試験系中の遊離薬物濃度、添加した薬物の統合率あるいは糞便スラリー中で代謝される薬物の添加量等がデータとして得られるとなっております。この *in vitro* の条件下で薬物がどの程度、利用されるかということを確認する試験として、こ

ちらに記載がされております。また、こちらの *in vivo* あるいは *in vitro* の試験での微生物学的な測定法あるいは 26 ページの下でございますが、化学分析の方法についての注意事項についても、記載されております。

次に 27 ページでございます。27 ページの表の下から、3. 試験系の方法論的側面ということで、こちらの経口用量の分画を決定する試験の試験計画及び実施に用いられる試験条件の概論として、こちらにございますとおり、(1) の投与量、薬物濃度や、(2) の糞便パラメータ、それから、次の 28 ページでございますが、(3) 微生物が利用可能な微生物学的に活性な薬物の分画の定量法、それから、その下の (4) 観察された薬物結合の可逆性等につきまして、解説を記載しております。

次に、こちらの三つ目の 4 でございますが、微生物が利用可能な経口用量の分画の決定の試験系の使用方法の解説ということで、先ほどの表に示しております *in vivo*、*in vitro* の試験系、これらの試験系についてどのような形で採用してアプローチしていくのかということをごちらに記載をしております。内容については次のページ、29 ページでございます。

まず、アプローチ 1 ということで、経口分画の決定については、まず、*in vivo* の試験が中心となりますので、そちらの内容について記載をしております。まず、選択肢 A ということで排泄の試験、それから、選択肢 B ということで腸内微生物が利用可能な薬物を決定するための実験動物を用いた試験、こちらを実施いたしまして、選択肢 A では総薬物の濃度、選択肢 B では総薬物及び遊離薬物の濃度を測定いたしまして、経口用量の分画を定める方法ということで記載をしております。

また、アプローチ 2 ということで、*in vitro* の試験の記載をしております。こちらでございますが、糞便スラリーを用いた *in vitro* の試験系について記載がされております。糞便スラリーを用いた試験では、まず、2 名の糞便サンプル、これを使用した予備試験を行った後に、その結果をもとに 6 名のサンプルを使用した本試験を行うという 2 段階での試験法について記載をしております。

また、こちらの *in vivo* と *in vitro* の試験の組み合わせについて、アプローチ 3 でアプローチ 1 の *in vivo* の選択肢 A で総薬物濃度が求められたようなものについては、アプローチ 2 の糞便スラリーを用いた試験、これを組み合わせているような形で、分画を決定していくようになっております。

これらのアプローチにつきまして、下の図 1 ということでまとめてございますので、御覧いただきたいと思っております。基本的には経口分画の決定につきまして、これまでどおり、吸収・排泄等の *in vivo* の試験がメインということになりますが、糞便スラリーを用いた *in vitro* の試験を加えた場合のアプローチの方法等を明確にした内容となっております。

説明につきましては以上でございます。こちらのガイドラインの改正につきましては、本専門調査会からも青木先生がこちらの VICH のエキスパートワーキンググループの会合等にご参加いただいております。非常にお忙しいところ、ありがとうございました。

こちらの資料につきましては、本日、お持ち帰りいただいても差し支えございませんので、また、ご不明な点等がございましたら後日で結構でございますので、事務局までお知らせいただきますようお願いいたします。

以上でございます。

○唐木座長 ということですが、何か、ご質問あるいは青木先生、追加はございますか。
○青木専門委員 追加説明させていただきますと、VICH のメンバーは、アメリカ、カナダ、EU、日本です。あと、オブザーバーとしてオーストラリアが入っております。私はワーキンググループに属しており、これは、親委員会で最終的に決められたものです。はっきり言って、これだけの人種がおれば、ここに用います糞便スラリーは食べるものによってもものすごく異なってきます。それで、サンプルは最終的に予備試験を 2 名にして 4 名を追加することになりました。その人数をどうするかも様々検討いたしました。妥協案がここに示されていますが、さらに、徐々に改訂されていきますので、疑問な点がございましたら、事務局にお伝えして、次の VICH 委員会で改訂をしていったらどうかと私は思っております。

以上でございます。

○唐木座長 ありがとうございます。

先生方から何かございますか。よろしいでしょうか。それでは、お読みいただいて、ご質問、ご意見等がありましたら、事務局あるいは青木先生にお送りいただければと思います。

事務局からそのほかに何かございますか。

○関口課長補佐 事務局から特にございませんが、次回の日程につきましてご連絡させていただきたいと思っております。次回でございますが、7 月 17 日の水曜日、午後に予定しております。また、議題等が固まりましたら改めてご連絡をさせていただきますので、よろしくをお願いいたします。

本日はありがとうございます。

○唐木座長 それでは、これで本日の議事を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。ご協力、ありがとうございました。

(了)