

# 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

## 第76回会合議事録

1. 日時 平成25年9月10日(火) 10:00～11:41

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品(ノルフロキサシン、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

(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、細川専門委員、山中専門委員

(食品安全委員会委員)

熊谷委員長、三森委員、山添委員

(事務局)

姫田事務局長、山本評価第二課長、前田上席評価調整官、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9月9日現在)

資料2 (案)動物用医薬品評価書 ノルフロキサシン

資料3 (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

参考資料

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76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、戸塚、宮島、吉田の5名の専門委員の先生方が御欠席でございます

て、11名の専門委員の皆様にご出席をいただいております。

それでは、議事を進めさせていただきます。本日の会議全体のスケジュールにつきましてはお手元の議事次第を御覧いただきたいと思います。

議題に入る前に、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、8月1日付で事務局に人事異動がございましたので、御報告させていただきます。

評価調整官の前田が、8月1日付で上席評価調整官となっております。

○前田上席評価調整官 引き続きよろしく申し上げます。

○関口課長補佐 それでは、議事、資料について確認させていただきます。本日の議事でございますが、動物用医薬品ノルフロキサシン及び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）という製剤の再審査に係る食品健康影響評価と、その他となっております。

それでは、資料について確認をお願いいたします。

資料として本日の議事次第、委員名簿、座席表をつづっております 2 枚紙をお配りしております。

それから、資料 1 でございますが、昨日現在のリスク管理機関からの意見聴取要請の状況及びその審議状況についてとりまとめたものでございます。

資料 2 が、動物用医薬品ノルフロキサシンの評価書（案）でございます。資料 3 が、ノルフロキサシンを有効成分といたします豚、鶏の製剤の評価書（案）となっております。

参考資料でございますが、今回評価いただきますノルフロキサシン関係の参考資料として 2 冊お配りしております。1 冊はノルフロキサシンの成分の参考資料、もう 1 冊は、製剤の参考資料をまとめたものの 2 種類をしてお配りをしております。

また、そのほかに机上配布資料をお配りしております。まず机上配布資料 1 が、ノルフロキサシンにつきましては以前動物用医薬品専門調査会で御審議いただいた経緯がございますので、その際の議事録を参考にお配りしております。机上配布資料 2 が、ノルフロキサシンの遺伝毒性につきまして本日御欠席の下位先生よりいただいたコメントについて、とりまとめたものをお配りしております。机上配布資料 3 が、過去に食品安全委員会で評価いたしましたフルオロキノロン系合成抗菌剤の毒性試験及び評価の内容についてとりまとめた表をお配りしております。机上配布資料 4 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」として、以前御審議いただきましたタイロシンの MRL（残留基準値）の設定に関する厚生労働省からの報告についてお配りしております。

また、追加の参考資料として、先ほどの机上配布資料 2 の下位先生からのコメント中の引用文献をお配りしております。

本日お配りしている資料については以上でございます。不足等ございましたら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。

○唐木座長 資料は、よろしいでしょうか。

それでは、続きまして事務局から、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報告をお願いします。

○関口課長補佐 それでは、本日の議事に関します専門委員の先生方の調査審議等の参加に関する事項、いわゆる利益相反でございますが、御報告をさせていただきます。本日の議事につきまして専門委員の先生方から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 日の委員会決定に規定いたし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御報告させていただきます。

以上でございます。

○唐木座長 先生方から提出していただいた確認書については間違いはないということでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、議題 1 に入らせていただきます。動物用医薬品ノルフロキサシ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 に基づいて説明させていただきます。

まず、3 ページに審議の経緯を書いております。先ほど御説明しましたが、この剤につきましては、以前、動物用医薬品専門調査会で審議いただいております。その際に慢性毒性及び発がん性に関する知見が不足しているということで継続審議となっております。今回改めて評価書案の修正等を行っております。他の試験等も追加しておりますので、この肥料・飼料等専門委員会では改めて御審議いただくということで、最初から説明させていただいて、内容について御審議いただければと思っております。

それでは、6 ページをお願いいたします。ノルフロキサシンは、用途は抗菌剤で、化学名、分子式等はそちらに書いてございますとおりです。

7. 使用目的及び使用状況等ですが、ノルフロキサシンはヒト用医薬品として開発されております。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、一般的なフルオロキノロン系剤と同じく、細菌細胞の DNA ジャイレースに特異的に作用して増殖を阻害するとされております。

7 ページになりますが、我が国では動物用医薬品として産卵鶏を除く鶏の飲水添加剤、豚の飼料添加剤が承認されております。ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値が設定されております。

安全性に係る知見の概要としまして、1. 薬物動態試験ですが、マウス、ラット、ウサギ及びイヌを用いた試験が実施されております。経口投与時の血清中濃度、体内分布、尿及び胆汁中の濃度が調べられております。血清中濃度はマウス、ラットでは投与 30 分後、ウサギ、イヌでは投与 1 時間後に  $C_{max}$  に達しております。

絶食時の状況が調べられておまして、絶食時において吸収等が早いという結果が示されております。

投与 24 時間の尿中排泄率については、マウス、ラット及びウサギでは 5.1 %、6.1 %及び 3.5 %ですが、イヌでは 13.6 %となっております。

胆汁中への排泄が、ラットにおいて確認されております。

8 ページに移りまして、薬物動態試験、ラット、マウス、イヌ及びサルが実施されております。炭素を標識したノルフロキサシンを用いた試験になりますが、①として経口投与時の血中濃度が調べられております。

9 ページの表 3 にパラメータを示しておりますが、マウス、ラットでは 30 分後、イヌ、サルでは 1 時間後に最高濃度となっております。

②が吸収部位を調べる試験になりますが、十二指腸で最も多く吸収され、次いで空腸、回腸の小腸から吸収されております。

③がラットの組織分布です。経口投与時の分布ですが、ほとんどの臓器で投与 15 分後に最高濃度を示し、膀胱、肝臓、腎臓、リンパ節の順で高い濃度となっております。

10 ページから排泄の試験ですが、経口投与と静脈内投与の試験が示されております。経口投与においてはほとんどが糞中から排泄されております。静脈内投与の場合は尿中への排泄が多いですが、糞中へも排泄されるという結果になっております。

それから、⑤としてラット胎児及び乳児への移行が調べられております。こちらでは胎児へはほとんど移行しないということですが、乳汁を介した乳児への移行が明らかにされております。

⑥として 3 週間投与時の吸収、分布、排泄が調べられております。こちらでは単回経口投与時との比較が示されておまして、最終投与 24 時間後では単回投与時と比較して褐色脂肪、涙腺、肺、膵臓及び骨中の濃度は高い傾向を示したが、肝臓及び腎臓では同程度であったとされております。

11 ページ、こちらカーカスの表記ですが、山中先生から修文をいただいております。後ほど御意見いただければと思っております。

尿及び糞中への排泄ですが、最終投与 96 時間の尿及び糞中へ全投与量の 98.6%が排泄されております。

次に、⑦として静脈内投与後の全身オートラジオグラフィーが調べられております。静脈内投与後約 30 分後、腎臓、肝臓、膀胱尿、小腸内容物、筋肉及び脾臓に放射活性の高い移行が認められたとされております。6 時間後では組織中にわずかな残留が認められておりますが、全身に放射活性は認められておりません。24 時間後では大腸内容物と皮膚を除いてほとんど認められないという結果になっております。

静脈内投与の場合、速やかに分布し、排泄も速やかで、経口投与した場合の組織中分布の結果と一致したとされております。

(3) が代謝物の同定ということで、ラット、イヌ及びサルの代謝物が調べられており

ます。排泄物中に最も多かったのが未変化体で、ラット、イヌ及びサルでそれぞれ投与量の 83、83 及び 89 %となっております。代謝物について記載しておりますが、3-オキソ体、エチレンジアミン体、N-アセチル体、N-ホルミル体、アミノ体及び未変化体の抱合体等が同定されており、ラット特有の代謝物としてカルボン酸のメチルエステル体ということで、それぞれ代謝物 A、B、C、D、E、F としております。後ほど代謝物 G も出てきますが、これらの一覧表につきましては、後の 50 ページにまとめて記載をさせていただいております。

今井先生から代謝物 G の説明が必要ということですが、こちらでは代謝物 G は出てきませんので、後ほど別途豚の薬物動態試験の表 8 の脚注で代謝物 G について記載しております。

それから、(4) ヒト血清アルブミンとの結合率が調べられておりますが、調べられた結合率においては薬効薬理及び体内動態等に与える影響は大きくないと考えられております。

(5) が豚の薬物動態試験になります。異なる添加剤 4 種類の製剤を経口投与したときの血清中濃度が調べられておりますが、投与 1~2 時間後で  $C_{max}$  に達しております。乳糖を添加したときの吸収率が若干高い傾向を示しております。

13 ページ、子豚の組織中分布が調べられております。経口投与時の組織中濃度が示されておりますが、投与 1 時間後、筋肉及び尿を除く試料で最高濃度に達し、速やかに全組織に分布することが認められたということで、特に尿、小腸内容物、小腸、胆汁、肝臓、腎臓で高い濃度を示しており、排泄系に若干高い傾向があるということが示されております。

筋肉においては、濃度は低いのですが、4 時間後に組織中濃度が増加したという傾向が示されております。

それから、代謝物の経時的な変化を表 8 に示しておりますが、こちらは代謝物 A、B が高頻度に検出されたということですが、それほど高い濃度ではないという結果となっております。

こちらに先ほど御説明しましたが、14 ページ、表 8 の脚注にアセチルエチレンジアミン体を代謝物 G として記載しております。

③が経口投与時の排泄の試験ですが、72 時間の糞中総排泄に関して未変化体が 97.5 % と最も多く、次いで代謝物 D から記載してありますが、代謝物に関してはほとんどみられないという内容となっております。

15 ページになりますが、未変化体と代謝物を含めた糞中からの総回収率は 28.3% となっております。

b は尿中排泄を調べた試験ですが、こちらでも未変化体が 98.1 % と最も高く、尿中排泄率は総回収率 37.5% とされておまして、糞と尿あわせて約 65% が回収されております。

次に(6)として鶏の薬物動態試験が調べられております。血清中では約1時間後に $C_{max}$ に達しております。

②として、経口投与時の体内分布ですが、鶏では胆汁において高い濃度を示す傾向が示されております。胆汁、小腸内容物、肝臓、小腸、腎臓、肺等で高くなっております。

こちらは秋葉先生からコメントいただいております。「胆汁では投与1時間後」としてありますが、血清の誤りで、「血清では投与1時間後に最高濃度に達したが、胆汁を除く試料では投与2時間後に最高濃度に達した」ということです。胆汁では4時間後まで増加する傾向を示しております。

それから、代謝物について表10に記載しておりますが、こちらも代謝物A、Bで高い傾向を示したとされております。

17 ページから③排泄の試験です。鶏の経口投与の試験ですが、鶏では糞尿中で未変化体の割合が96.7%と最も高いとされております。鶏においては糞尿中からの総回収率は44.3%となっております。

18 ページからウサギ、イヌの眼内動態試験が調べられております。ノルフロキサシンは24行目からになりますが、メラニンに対して親和性を有し、メラニン含有眼組織に多量に蓄積、残留することが明らかとなったとされております。

それから、サルにおいて眼内動態試験、経口投与及び点眼による試験が実施されておまして、サルでは眼球組織でぶどう膜、特に後部ぶどう膜に強く蓄積することが示唆されたとされております。

19 ページから残留試験になります。豚の残留試験、①として5日間の混餌投与による試験が実施されております。表11、12にノルフロキサシンと代謝物Aの血清及び組織中濃度を示しております。ノルフロキサシンは最終投与3日後には全例で検出限界未満となっております。また、代謝物Aについては最終投与1日後でいずれも検出されなくなっております。ノルフロキサシンは肝臓、腎臓、小腸及び筋肉において最終投与1日後まで検出されたという結果となっております。代謝物Aは4時間後の肝臓、腎臓、小腸で認められる以外は検出されないという結果となっております。

それから、②の試験、①と同じ内容の試験で、5日間の混餌投与ですが、表13、14に結果を示してございます。こちらでは常用量の2倍量を混餌投与した3例中1例の腎臓のみ、最終投与3日後までノルフロキサシンが認められておりますが、それ以外の試料では、3日後以降、検出限界未満となっております。代謝物に関しては最終投与1日後には全例で検出限界未満となっております。

22 ページからが鶏の残留試験になります。表15と16にそれぞれノルフロキサシンと代謝物の試験結果を示しておりますが、常用量では最終投与5日後に全例が検出限界未満となっております。ただ、こちらも2倍量では、3例中1例の肝臓で検出されておりますが、それ以外では検出限界未満となっております。代謝物Aは常用量、2倍量ともほとんど検出されないという結果となっております。

23 ページからが同じく鶏の残留試験②になります。こちらは 3 日間の飲水投与の試験になりますが、先ほどとほぼ同じような結果になっておりまして、2 倍量の肝臓で最終投与 3 日後に 1 例からノルフロキサシンが検出されておりますが、ほとんどは最終投与 3 日後以降、検出限界未満となっております。代謝物 A に関しては、肝臓、腎臓等で若干検出されておりますが、ほとんどみられないということになっております。

以上、残留試験までです。

○唐木座長 それでは、御意見をいただいたところですが、11 ページに戻っていただきまして、カーカスという単語が 1 行目に出てきています。カーカスとは、あまり日本語にはなっていないのですが、訳せば「と体」、「と体」もよくわからないということで、ここでは脚注で対応しようということです。これは山中先生から御意見をいただいているのですね。何かここに追加の御意見いただけますか。

○山中専門委員 前の括弧なのですが、もとの文献を見ますと骨が、大腿骨だったと思いますが、別に調べてあって、その残りの骨が入っていると体になっているのですね。それで前の記述をつけてみたのですが。これは御討議いただければと思います。

○関口課長補佐 事務局からよろしいでしょうか。

○唐木座長 はい、どうぞ。

○関口課長補佐 こちらのカーカスの記載でございますが、農薬の評価書等ではよくこのカーカスという用語が出てまいりまして、評価書中では脚注で対応させていただいております。今回のこのカーカスの内容について山中先生から記載の御意見を頂戴しておりますが、事務局としましてはこちらの記載について農薬評価書との統一的な記載を検討しなければならないと思っております。今、農薬評価書の内容を確認しているところでございますので、そちらの内容を踏まえて、後ほどまた御審議いただければと思います。

○唐木座長 はい。それでは、そのようにしたいと思います。山中先生の御意見は、骨の一部を除いてあるというところがポイントですね。

○山中専門委員 はい。

○唐木座長 したがって、と体（脂肪、筋肉、皮膚及び骨）、これは統一できると。ただし、この場合は組織試料を採取した後のと体とここでは意味をしているということなので、ここについては括弧なしで記載しておくほうが正確かなということです。仮にそうしておいて、その後の部分については調整をしていただくということでよろしいでしょうか。

はい。 それでは、その次は 12 ページの 10 行目から、今井先生の代謝物 G というものについての説明ということですが。これは 14 ページにあるのでそちらを見ていただくということで、ここには説明をつけないという事務局案ですが、今井先生、よろしいでしょうか。

○今井専門委員 確かに 14 ページに記載はあるのですが、この 12 ページ以降すべて代謝物に関しては A、B、C という表記がされていて、どこに戻ってくるかというところの 11 ページの代謝物の同定というところに書いてあるであろうということで戻ってくると思う

ので、ここにアセチルエチレンジアミン体（代謝物 G）を、特段記載しない理由がないのであれば記載してもよいのではないかと思います。ここで引用されている添付資料 59～67 の文献にも代謝物 G に関して記載がありますので、特段省略する理由はないのではないかと思います。

○唐木座長 はい、わかりました。11 ページの 37 行目から 12 ページの 3 行目までが代謝物の一般的な説明というところですね。そこに F の後に G をつけておくというほうが親切だろうということですが。それはそうですね。事務局、いかがですか。

○本河評価専門官 はい、代謝物 G を代謝物 F の後に記載させていただきます。

○唐木座長 そうですね、ではそこに付け加えるということで処置をしたいと思います。

それから、その後は 15 ページの一番下の胆汁と血清の誤記は秋葉先生から御指摘をいただきまして、ありがとうございました。これでよろしいでしょうか。

はい。

そのほかに御意見ございますか。どうぞ。

○細川専門委員 12 ページのヒト血清アルブミンとの結合率なのですが、余りにもばらつきが大きいのですが、この剤については、既に製薬会社でタンパク結合率を測定していると思われまふ。この試験は平衡透析法で実施しているためにばらつきが大きいので、限外ろ過法等の、もう少しばらつきの少ない方法で測定すれば、これほど幅が出ないと思います。18.3～40.6 % という数字は、これほどのタンパク結合率は見たことがないので。場合によっては、この試験ではばらつきが大きいので、他の文献を調べた結果を併記したほうがよいのではないかと思います。これは試験自体に少し問題があるのではないかなという気がしました。

○唐木座長 確かにそうですね。この根拠になった資料以外に何か文献があればそれを引用するということですが、事務局、対応していただけますか。

○関口課長補佐 この剤はヒト用医薬品でも使われている剤でございますので、過去にも化学療法学会誌等でかなりの量の文献が公表されていたと思います。そちらも確認いたしまして修正等検討させていただきたいと思ひます。ありがとうございます。

○唐木座長 はい。そのほかに何か御意見ございますか。

○関口課長補佐 すみません、事務局からよろしいでしょうか。先ほどのカーカスの件でございますが、農薬の評価書では、「組織・臓器を取り除いた残さのことをカーカスという」という注記を記載しております。こちらの内容についてはまた後日メール等で御相談させていただければと思ひますので、よろしくお願ひいたします。

○唐木座長 それでは、その記載の一致は事務局で検討していただくということにしようと思ひます。

そのほかよろしいでしょうか。どうぞ。

○山添委員 元の文献を見てないので、12 ページの 6 行目、ラット胆汁中の主要代謝物は代謝物 F (57%) であり、と記載されています。後ろを見るとメチルエステルとあ



って、カルボン酸がエステルになったものなのです。この代謝物は他の報告が認められない新しい抱合体であったと記載されています。これは、本当にラットの体内でできたものでしょうか。エチルアセテートで抽出した際にエステル交換が起きるなど、アルコールのメタノール抽出したときにできる artifact の可能性が大きく、これまでこのタイプのキノロン系の代謝物で認められたことがないものだと思うのです。これを新しい抱合体であったとするには確認をしていただいて、細川先生からコメントいただければと思います。

○細川専門委員 そうですね、その可能性高く新しいというには余りにも代謝物の量が多すぎるし、この代謝物がこんなにできるはずがないと思いますので、artifact の可能性も考えておいたほうがよいと思います。

○唐木座長 そうですね。そうすると、「この代謝物は他に報告が認められない新しい抱合体であった」という部分は削除しておいたほうがよろしいということですね。

はい、そのような処置でよろしいでしょうか。

はい、ありがとうございます。

それでは、よろしければ、事務局、続けて説明をお願いします。

○本河評価専門官 それでは、25 ページから遺伝毒性試験を説明させていただきます。

当初一般の試験のみの結果を書いておりますが、イニシエーション活性で調べられている遺伝毒性に関する試験をこちらに移し、再度整理させていただきます。

(1) として遺伝毒性に関する各種試験の結果一覧ということでこちらに結果を載せております。DNA 修復試験で、こちらを弱陽性としておりますが、引用文献では陽性の結果が得られたとなっております。こちらはナリジクス酸を陽性コントロールとして実施された試験ですが、正常株と修復能欠損株との差が、ナリジクス酸で 10 mm に対して 5 mm という結果が記載されております。こちらの結果を事務局で「弱陽性」としておりますが、単に陽性と記載することについて、後ほど御議論をお願いしたいと思います。

次に 26 ページ (2) *in vitro* コメットアッセイ及び小核試験におけるキノロン系抗菌剤の遺伝毒性。こちらは肝細胞に対するイニシエーション活性を調べた一連の試験、3 試験ほど実施されている中の遺伝毒性に関する試験の記載になっております。ヒトリンパ腫由来細胞である WTK-1 細胞に対して有意な DNA 損傷の増加がみられております。ただし、この損傷は回復可能なものであったということです。それから、コメットアッセイで陽性反応がみられております。*in vitro* の小核試験においては、小核の明らかな増加がノルフロキサシンにおいてみられております。最終的に DNA 一本鎖切断での染色体異常を引き起こすということが示唆されたとされております。

こちらについては下位先生からコメントをいただいております、机上配布資料 2 ということで配布させていただきます。一般的なフルオロキノロン系の、過去に審議いただいた、オルビフロキサシン等で問題になったところですが、DNA トポイソメラーゼ II を阻害するという作用がございますので、それに基づくということでの修文をいただいているところです。

上記のように実施された *in vitro* の試験の中で DNA 修復試験において弱い遺伝毒性が認められた。すみません、こちらの「弱い」というところも弱いかどうかというところはまた御議論いただければと思います。また、ノルフロキサシンにより処理した WTK-1 細胞において DNA 損傷の増加がみられたが、この損傷は回復可能なものであった。さらに、*in vitro* の小核試験において WTK-1 細胞中の小核の明らかな増加がみられ、ノルフロキサシンは染色体異常を引き起こすことが示唆された。しかしながら、この作用は、他のキノロン系化合物のように DNA トポイソメラーゼ II を阻害して DNA 鎖切断を引き起こし、小核を誘発したものと考えられている。

従って、ノルフロキサシンは DNA に直接作用するものではないと推察され、また、その他の *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果がいずれも陰性であることから、閾値の設定は可能であると考えられる、という結論についての修正をいただいております。

それから、急性毒性試験、こちらは経口の場合ほとんど最高用量以上であり、特に問題はみられておりません。

それから、28 ページから亜急性毒性試験になります。(1)でラットを用いた 1 か月間の亜急性毒性試験が実施されております。こちら吉田先生、今井先生からコメント等いただいておりますので、後ほど御議論いただければと思います。尿検査では、今井先生から修正いただいておりますが、250 mg/kg 体重/日以上投与群の雌において、カリウムの増加あるいは増加傾向及び尿量の減少あるいは減少傾向が認められたと修正させていただいております。

結果的に、これらの盲腸の肥大等も含めて、これは本剤の腸内細菌叢への影響に伴う二次的变化であると考えられ、NOAEL は最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日と考えられたとしておりますが、吉田先生からはこの二次的变化はあまり言えないのではないかという御意見をいただいております。こちらについては後ほど意見をお願いしたいと思っております。

次に、(2)ラットの 6 か月間の亜急性毒性試験が実施されております。こちらでもほとんど投与による影響はみられなかったとなっております。吉田先生から御意見をいただいております。考察としましては、本試験においてみられた尿中電解質の変化はノルフロキサシンの腸内細菌叢への影響に伴う二次的变化であると考えられておりますが、こちらでは盲腸による影響、それから所見の関連性もはっきりしないということで、これについては削除してよいのではないかという御意見をいただいております。こちらも後ほど御議論いただければと思います。NOAEL は最高用量である 500 mg/kg 体重/日と考えられたとしております。

それから、(3)でイヌの 7 日間及び 99 日間亜急性毒性試験です。これは最初、13. その他に関節に対する影響として記載してございましたが、亜急性毒性試験にとり扱おうということでこちらに移動させていただいております。イヌの関節に対する影響を調べた試験で、こちらは今井先生から「幼若」の追記の修正をいただいております。

関節に対する影響、肉眼所見、それから剖検、組織学的な所見が調べられております。

関節への影響が認められておりまして、31 ページになりますが、こちらでは最終的に NOAEL は 60 mg/kg 体重/日と考えられております。

それから、6. 慢性毒性及び発がん性試験、(1) がラットを用いた 81 週間の慢性毒性/発がん性併合試験になります。血液生化学的検査のいくつかの項目で低値を示したという影響が出ているのですが、こちらについては吉田先生から、毒性学的意義には乏しい変化という御意見をいただいております。

それから、剖検所見の下垂体の出血について、吉田先生からコメントをいただいております。

病理組織学的検査では、雄の肝臓に用量依存的に病変がみられたということで、こちら今井先生から修正いただいておりますが、最終的に両投与群で局所的脂肪化及び 2,000 ppm 投与群で水腫様変化がみられたが、血液生化学検査の結果には影響が出ておりませんので、この影響について程度は軽度なものであり、老齢化と長期間投与が重なった影響という考察がされているところです。

この肝臓に対する影響が、投与量は 2 つの投与量のみなのですが、500 ppm でも影響がみられたということで、こちらを LOAEL としておりますが、この影響についても後ほど御議論いただければと思います。

また、この発がん性試験ですが、投与期間がかなり変則的になっておりまして、投与試験全体では 100 週間なのですが、81 週間で投与を中止して、それから 3 か月の休薬期間をおいて剖検を行ったということで、これに関して吉田先生からこの結果については限定的なものという意見をいただいております。今井先生からは、投与期間が短く、投与用量も投与可能最大量より低いと考えられるが、本試験条件下では発がん性を示唆する結果はみられなかったという修文をいただいております。発がん性に対する評価についても、安全係数にもかかわってくる問題と思われまますので、後ほど御議論いただければと思います。

また、飼料摂取量が試験期間を通してかなり変動があったということで、18~30 mg/kg 体重/日という値が記載されておりましたが、最終的に LOAEL とする場合、この 18 mg/kg 体重/日という値をとるということで考えております。こちらも御意見をお願いしたいと思います。

(2) が 13 か月のイヌの慢性毒性試験になります。こちらではほとんど投与による影響は認められておりません。こちらは今井先生、吉田先生からコメント及び修文をいただいております。本試験において、いずれに検査項目においても投与に起因する影響はみられなかったということで、NOAEL は最高用量の 100 mg/kg 体重/日と考えております。

それから、(3) ラットのキノロン系抗菌剤の肝細胞イニシエーションアッセイ、こちら先ほどの遺伝毒性に関連した追加の試験ということになっております。こちらでは *in vivo* の肝細胞イニシエーションアッセイが実施されております。最終的にノルフロキサシンがラットにおいて肝細胞イニシエーション活性を有することが示されたとしております。

続きまして 34 ページ、同じ一連の試験で (4) ということで、イニシエーション活性による肝細胞腫瘍誘発試験が実施されております。最終的にはこちらはノルフロキサシン投与後にプロモーション処置としてフェノバルビタールを投与した結果が示されておりますが、最終的には投与の影響は認められなかったということで、これらの結果からノルフロキサシンの *in vivo* における、こちらは再度修文をさせていただいておりますが、肝細胞イニシエーション活性による腫瘍の発生は認められなかったという結論がよいのではないということから事務局で修文させていただいております。

こちら今井先生から、当初は極めて弱いことが示唆されとしておりましたが、この論文の表題自体が認められなかったとなっておりますし、また動物用医薬品調査会で審議いただいた際にも、ここは認められなかったということでよいのではないかというまとめもされておりますが、この認められなかったというところの記述についても御議論いただければと思います。

それから、(5) として長期投与による眼球の組織学的検討、サルの試験が行われております。眼球の薬物動態試験に関連した試験と思われませんが、こちらでは組織学的には特に投与に起因する影響は認められなかったとされております。

それから、先ほど遺伝毒性で言い忘れましたが、下位先生から意見をいただく中で、本日お配りしております追加参考資料についていわゆるフルオロキノロン系の薬剤の作用、DNA に対する作用の論文を参考資料としたほうがよいのではないかという意見いただいております。こちらの内容を本日反映させるのが間に合いませんでしたので、後ほど反映させた形でまとめさせていただければと思っております。

以上です。

○唐木座長 それでは、25 ページまで戻っていただきまして、25 ページの表の一番下の DNA 修復試験で、「弱陽性」という用語があります。これについてはその脚注が次のページの一番下についておりますが、この表の判断は陽性、陰性の二分法で実施しているのか、あるいはそこに弱や強という段階をつけてよいのかと。ここではこの陽性を弱としてよいのかどうかという点について、御意見をいただきたいということでございます。いかがでしょうか。

どうぞ。

○高橋専門委員 私としては弱で特に問題はないと思います。

○唐木座長 そのほかに何か御意見ございますか。よろしいでしょうか。

はい。よろしければ、ここは弱のままにするということにしたいと思います。

それから、次は 27 ページにいていただきますと、ここの真ん中の訂正部分です。これは下位先生の御意見をいただいたものが机上配布資料 2 にございますが、これに従って修正をしたということでございますが。ポイントは、ノルフロキサシンは DNA に直接作用するものではないと推測され、またその他の *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果がいずれも陰性であることから、閾値の設定は可能であると考えられるということでございます。

これでよろしいでしょうか。

どうぞ。

○三森委員 この修文で結構と思うのですが、13 行目です。「しかしながら」の後の「この作用は、」はその下の文章とつながらないと思うのです。「ノルフロキサシンは、」ではないでしょうか。

○唐木座長 確かにそうですね。「しかしながら、ノルフロキサシンは、他のキノロン系化合物のように」というそういう文章ですね。修文させていただきます。

そのほかよろしいでしょうか。

それでは、次は 29 ページから後ですが、今井先生、吉田先生からたくさんの御意見と修文をいただいております。まず 29 ページの 5 行目ですか、ここについては今井先生から御意見をいただいた部分ですね。今井先生の修文のとおりここに變更してあります。それから、12 行目からについては吉田先生から事実のみを記載するほうが適切かと思えますという御意見をいただいております。

まず、上部について、今井先生はこのとおりでよろしいですか。

○今井専門委員 はい。データを確認いただければと思うのですが、参考資料①のファイルの 536 ページに該当する Table が記載されています。それを見ますと、Table6 ですが、雌雄差があつて原因は明らかではないのですが、雌でコントロールの尿量が 12.4 mL に対して 250、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日の投与各群において 7.9、7.7 及び 7.0 mL と大幅に尿量が減少しています。従いまして、恐らくですが、カリウムの濃度が上がったのもそれに伴うものではないかと推測されるので、5 行目から 7 行目のような修文をさせていただきました。

ただ、先ほど申し上げましたように、雌雄差が大きくあるということと、雌のみでこの投与用量とあまり関係のない形で尿量が減った原因は明らかではないので、吉田先生が言われているように、これをどのように考察するかということについては議論が必要かと思えます。

○唐木座長 ありがとうございます。

それでは、5 行目、6 行目の修文はこのとおりとしまして、考察について吉田先生の御意見が 16 行目から書いてありますが、これをどうしたらよいのか。これも今井先生に御意見をいただいたほうがよさそうですね。

○今井専門委員 12 行目から 14 行目までの結論に関しては、やはり NOAEL の要件として尿所見を入れるかどうかか問題かと思うのですが、吉田先生も記載されていますように、赤字の下から 2 行目ですが、腎毒性はないようであるということは非常に重要なポイントかと思ひまして、NOAEL の要件にはしないということでもよろしいかと思ひます。

ただ、最終的に残るのは「本剤の腸内細菌叢への影響に伴う二次的変化である」という文言を入れるかどうかということに関してなのですが、私は理由ははっきりしないのですが、この剤の性質からしてこの事務局案どおりでよいのではないかと考えています。

○唐木座長 ありがとうございます。そうすると結論は、13 行目は「二次的変化であると考えられる。」で終ると。その後の NOAEL のことは削除するということでしょうか。

○今井専門委員 いえ、二次的変化であるかないかということは余り明確ではありませんが、腎毒性が明確ではないということから NOAEL の要件には入れなくてよいので、NOAEL は 1,000 mg のままで記載してよいかと思います。

○唐木座長 はい、わかりました。

どうぞ。

○津田専門委員 今井先生のおっしゃることだと思うのですが、僕もそう思うのですが、「二次的変化である」というのは削除してしまって、そして血清に対する影響もなく腎障害も認められないので、毒性学的な意味は少ないと思われるなど、そういう表現にしたら NOAEL として 1,000 mg/kg 体重/日がとれる、それでいけないですか。

○今井専門委員 賛成です。

○唐木座長 ありがとうございます。そういう御意見ですが、よろしいでしょうか。

それでは、事務局、津田先生の御意見でこう修文してください。

それから次は、30 ページの 3 行目ですが、これも吉田先生の御意見で、事実のみを記載するというように修文をしてあるところですが。これもこれでよろしいでしょうか。

どうぞ。

○山中専門委員 事実のみをということについて大変賛成なのですが、そうすると最後の、「血清電解質に異常はなかった」は入れておいたほうがよいと思います。

○唐木座長 ありがとうございます。事実として血清電解質に異常をもたらさなかったということですね。はい。そういう御意見でございますが、よろしいでしょうか。

それでは、そのように再度修正をするということにしたいと思います。

それから、次は 31 ページの 37 行目から、これも吉田先生の御意見、それから次の 32 ページ、今井先生の御意見で修文が行われておりますが、ここは今井先生、これでよろしいでしょうか。

ここのポイントは、32 ページの 25、26 行目で、発がん性については投与期間が短く、投与用量も投与可能最大量より低いと考えられるということで、これが発がん性の試験として適切なのかどうかということなのですが、この条件下では発がん性を示唆する結果はみられなかったというその事実を記載する修文にしたということでございます。

○今井専門委員 発がん性の投与用量と投与期間に関して追加でコメントさせていただきます。

まず、投与用量なのですが、この発がん性試験に対応する予備実験はされていないようなのですが、先ほどの 29 ページの 6 か月間の亜急性毒性試験を見てみましても、恐らく NOAEL は 125 mg/kg 体重/日以上あるいは場合によっては 500 mg/kg 体重/日というかなり高い用量になっていまして、従いまして発がん性試験の MTD (最大耐量) も推測で

はありますが、100 mg/kg 体重/日あるいはそれ以上というところが MTD になるであろうと推測されるわけです。ただ、今回 31 ページの 81 週間の試験で用いられている混餌試験の混餌の濃度ですが、500 ppm あるいは 2,000 ppm ということになりますと、大体大ざっぱにですが、1,000 ppm の濃度で餌に混ぜますとおおよそ数十、100 mg/kg 体重/日に全く届かないような投与用量になると思われましますので、かなり低い用量で行われているということが一つであります。

あと 1 点は、やはり 31 ページに記載がありますように、投与期間が 81 週間ということで、通常 OECD あるいはこの場合医薬品ですので現時点の ICH のガイドラインですと、少なくともラットに関しては通常 24 か月間投与するという事になっていて、投与期間も短いということで、完全な形で発がん性の評価ができていたとはいえないということで 32 ページの 25 行目から 26 行目までのコメントをさせていただいた次第です。

○唐木座長 ありがとうございます。そのような理由で「本試験条件下では」という言葉を入れて発がん性を示唆する結果はみられなかったという記載にするということで修文をさせていただきますが、これでよろしいでしょうか。

どうぞ。

○三森委員 26 行目の「発がん性を示唆する結果」というよりは、示唆する「病変」や「所見」ではないでしょうか。今井先生にお伺いします。

○今井専門委員 はい、発がん性の評価ですので、「発がん性を示唆する所見」という形で修正させていただきたいと思います。

○三森委員 49 ページの最後の食品健康影響評価では、2 行目で「示唆する病変」と記載されております。統一されたほうがよいということで「病変」と思ったのですが、よろしいですか。

○今井専門委員 はい、ありがとうございます。

○唐木座長 それでは、「示唆する結果」は「病変」と変更させていただきます。

そのほかに。どうぞ。

○津田専門委員 31 ページ、吉田先生から御意見をいただいているので、この部分の意味のないところは削っておいたほうがよいのではないですか。

○唐木座長 すみません、どちらでしょうか。

○津田専門委員 Cre や BUN などの低値というのは普通毒性としていませんので、吉田先生の御意見の箇所は削っておいて、関連のありそうなところのみ入れておくと。

○唐木座長 わかりました。31 ページの 37 行目、吉田先生のコメントにあるように、その上の文を修文するという事。具体的にはどう直しましょうか。

○津田専門委員 Cre、BUN の低値は除く。A/G 比はとっておいて、AST、LDH の低値は除く、それから次の ALP も除いて、T.Bil の低値、これも除くと。

○唐木座長 はい。ということでよろしいでしょうか。

よろしければそのように修文をさせていただきます。

事務局、よろしいですか。

○関口課長補佐 はい、わかりました。修正させていただきます。

○三森委員 もう1点よろしいでしょうか。

○唐木座長 はい、どうぞ。

○三森委員 30ページに戻るのですが、17行目からのイヌの幼若動物での亜急性毒性試験です。文章を読んでいてわからないところがあったのでお調べいただきたいのですが、37行目、「100 mg/kg 体重/日以上投与群では、関節軟骨表面の損傷が認められた。比較的 low 用量群では」、というこの「比較的 low 用量群」がどの群を指しているのかわからないので、具体的な用量を入れたほうがよろしいと思うのです。事務局、わかりますか。100 mg/kg 体重/日以上なので、100 mg/kg 体重/日より上を言うのか、それよりも下のことを言うのかはこの文章ではわかりません。

○唐木座長 確かにそうですね。では、比較的 low 用量が 100 mg/kg 体重/日以下だとは思いますが、60 mg/kg 体重/日なのか 30 mg/kg 体重/日なのかというところですね。

○三森委員 いや、100 mg/kg 体重/日より上と思うのですが。

○津田専門委員 100 mg/kg 体重/日以上なのだが、100 mg/kg 体重/日でこれが出て、上の 500 mg/kg 体重/日でどうかと。

○唐木座長 そうか、250 mg/kg 体重/日か、そうすると 500 mg/kg 体重/日と 250 mg/kg 体重/日ですから比較的 low 用量というのは 250 mg/kg 体重/日になるのですかね。それは原文を当たって確認をしてください。

次は 34 ページの 14 行目、これは今井先生の御意見で修文をしてあります。「腫瘍の発生は認められなかった。」というふうに、極めて弱いことが示唆されたではなくて「認められなかった。」ということでございますが、今井先生、追加の御意見よろしいですか。

はい。ということですが、これでよろしいでしょうか。

どうぞ。

○三森委員 肝細胞イニシエーションアッセイと出てくるのですが、Liver initiation assay なのですね。したがって、33 ページの 26 行目、(3) の表題は「肝イニシエーションアッセイ」と思います。次の 34 ページの 13 行目の「*in vivo*における肝イニシエーション活性」、「細胞」は抜いたほうがよいと思います。

○唐木座長 はい、ありがとうございます。専門用語は難しいですね。

○三森委員 ほかにもありますので、事務局、お願いします。

○唐木座長 そうですね、事務局、チェックしてください。

○関口課長補佐 ありがとうございます。すみません、修正させていただきます。

○唐木座長 そのほかに何か今までで御意見ございますか。

よろしいでしょうか。

それでは、引き続き説明をお願いします。

○本河評価専門官 確認させていただきたいのですが、先ほどの慢性毒性/発がん性併合



試験について、LOAEL は採用するということがよろしいでしょうか。LOAEL としてこの試験の結果から、32 ページになりますが、発がん性としての評価は限定的ということですが、慢性毒性試験として LOAEL は 500 ppm、18 mg/kg 体重/日と考えるということについてはよろしいでしょうか。

○唐木座長 それはよろしいということだったと思いますが、これでよろしいでしょうか。  
はい、ありがとうございます。

それでは、このとおりということでしたと思います。

○本河評価専門官 もう 1 点、30 ページの先ほど議論いただいた電解質は影響ととらないということですので、結論の本試験において二次的変化というところについては削除もしくは本試験における投与の影響は認められなかったということで NOAEL は最高用量であると記載を変更したいと思います。

○唐木座長 はい、それでよろしいでしょうか。  
はい。

○本河評価専門官 続きまして、34 ページから生殖発生毒性試験になります。こちらは桑形先生、それから江馬先生から修文いただいております。マウスを用いた 3 節生殖発生毒性試験及びウサギの器官形成期の投与試験が実施されておりますが、多世代の生殖毒性試験は実施されておられません。

(1) として妊娠前及び妊娠初期投与試験、マウスの試験が実施されております。結果としましては特に影響は認められていないのですが、胎児において骨格変異の発現頻度が上昇したということで、NOAEL は 250 mg/kg 体重/日として毒性を記載しておりましたが、桑形先生から、こちらは特に影響、毒性ではないと考えられるのではないかという御意見をいただいております。江馬先生からこれは影響ととってよいのではないかという御意見もいただいておりますので、後ほどこれについては御意見をいただければと思います。

(2) 器官形成期投与試験、マウスの第Ⅱ節の試験です。こちら事務局としましては児動物に対する F<sub>1</sub> 雌における生後の低体重がみられるということで、こちらを毒性として NOAEL は 250 mg/kg 体重/日としておりましたが、こちら先ほどと同様に桑形先生と江馬先生から御意見をいただいております。後ほど御意見をいただければと思います。

(3) が周産期及び授乳期の投与試験、マウスの試験が実施されております。こちらの試験ですが、こちらでは投与による影響はほとんどみられなかったということになります。NOAEL は最高用量の 500 mg/kg 体重/日とされております。

(4) 器官形成期投与試験では、ウサギの試験が実施されております。こちらでは母動物及び胎児において体重増加抑制、胸腺重量の減少、それから胎児では死亡数の増加等が認められております。母動物、胎児に対する NOAEL はともに 50 mg/kg 体重/日と考えられるとしております。いずれの試験でも催奇形性は認められておられません。

それから、37 ページ、8. として光毒性について記載しております。ノルフロキサシン

に関して直接試験を実施して光毒性を調べた試験に関するデータは得られておりません。こちらにつきましては、構造的にフルオロキノロン系の剤についての文献等が出ております。ノルフロキサシンは 8 位の置換基が水素ということになっておりまして、38 ページに移りますが、この剤の無作用濃度が 300 mg/kg 以上という文献が示されております。光毒性が最も弱いとされる 8 位の置換基がカルボニル基のオフロキサシン、8 位の置換基が同じ水素であるシプロフロキサシンと同様の値とされております。

それから、ヒトの皮膚における光毒性の発現の可能性の程度としては一番低い部類に入るとされております。また、モルモットの耳腫脹光毒性手法における光毒性の程度についても同じく一番低い程度という報告がされております。

以上のことから、少なくともノルフロキサシンについてはフルオロキノロン剤の中では光毒性/光遺伝毒性は弱い部類に分類されるとしております。

9. として生物学的影響に関する試験が調べられております。18 年度に実施した調査における結果ですが、調査された菌種のうち、最も低い MIC<sub>50</sub> が報告されているのは *Prevotella* sp. であり、MIC<sub>calc</sub> は 3.775 µg/mL と算出されております。

それから、(2) として経口投与時のマウスの糞便中細菌叢に及ぼす影響が調べられております。enterobacteriaceae の減少等がみられておりますが、それ以外では特に影響は認められなかったとされております。

10. として抗原性試験、モルモット及びウサギを用いた試験が実施されておりますが、特にアナフィラキシー等の反応はいずれの試験でも認められなかったとされております。

40 ページ、11. として一般薬理試験、ノルフロキサシンの一般薬理作用ということで、かなり多くの試験が実施されておりまして、こちらを表 25 としてまとめて記載させていただいているところです。4 ページにわたってありますが、特に目立った影響はないとされております。

45 ページから代謝物の一般薬理作用を記載しております。イヌの呼吸器及び循環系、ラットの尿排泄、ウサギの自発脳波等への影響が調べられておりますが、いずれも特に目立った影響はないとなっております。

12. として、ヒトへの影響を記載しております。こちらは副作用としてフルオロキノロン系抗菌性物質の中樞興奮作用が非ステロイド性抗炎症鎮痛剤との併用により増幅され痙攣が発現することについて記載しております。ノルフロキサシンでもフェンブフェンとの併用によって 61 歳の女性が服用 3 日後に意識消失を伴った全身痙攣発作を発現したと記載されておりますが、この症例につきましては後ほど回復しております。作用機序については、GABA<sub>A</sub> レセプターへの結合阻害等の作用が記載されているところです。

それから、13. その他ということで動物細胞に対する毒性が調べられております。マウス神経芽細胞腫由来細胞に対する毒性がみられたという内容になっておりますが、最終的にはノルフロキサシンは血液脳関門を通過しにくい物質であり、経口投与剤として使用する場合、重い神経症状の懸念はないと考えられたという結論が示されております。

以上です。

○唐木座長 それでは、34～36 ページについて桑形先生と江馬先生の御意見をいただきたいと思います。ここの 35 ページのコメント、これは桑形先生のコメントですか。36 ページにもコメントいただいております。この点について御意見をいただきたいと思います。

○桑形専門委員 私のコメントは、参考資料の評価書と同じ NOAEL を提示したのですが、1 つ目の (1) の妊娠前及び妊娠初期投与試験、コメントは 35 ページの中段 23 行目に書きました。ここで前回の審議会、既に討論されていることと私の意見が違っており、胎児の胸骨の不对称の発現頻度が、こちらの申請資料では有意差がついています。私はそれを影響としなくてもよいのではないかと申請者と同じ NOAEL を提案したのですが、江馬先生と先ほどお話しして、やはり有意差がついているということ、再現性を確認できないので、特にクリティカルなポイントではないから、この評価書案どおり、胎児に対する NOAEL は 250 mg/kg 体重/日とするということに江馬先生と私の間では結論づけました。評価書（案）の用語についてはこのとおりに直していただければと思います。

(2) の器官形成期投与試験、マウスですが、これも私のコメントが 36 ページの 27 行目に出ています。ここで私がコメントしたのは、F<sub>1</sub> 雌出生時の体重が生後毎週週 1 回測定されているのですが、そこで新生児期と生後 4 週に低値を示して有意差がついています。それを影響とするかしないかで私と江馬先生の間で意見が分かれたのですが、これも有意差がついているということは事実ですので、これも評価書（案）どおり、既に審議されたとおりに揃えるということにしました。こちら用語についてはこのとおりに修正していただければと思います。

(3)、(4) については用語の修正はしてください。私から出した 2 試験に対する NOAEL の修正は、私の意見ではなくて既に審議されている、より厳しくする評価に合わせていただければと思います。

以上です。

○唐木座長 ありがとうございます。

江馬先生、それでよろしいでしょうか。

○江馬専門委員 単独のエンドポイントに差が出ていて、それを NOAEL の根拠にするかどうかは意見の分かれるところだと思います。これは以前、寺本先生と私で修正文を出して、文言の間違っているところはあったのですが、NOAEL については以前に修正したところだと思います。

○唐木座長 はい、ありがとうございます。文言の修正はありますが、NOAEL についてはこのとおりの値ということですが、よろしいでしょうか。

はい、ありがとうございます。

そのほかに今までの説明で御意見ございますか。よろしいですか。

はい。

それでは、引き続き事務局、説明をお願いします。

○本河評価専門官 たびたび申しわけありません。1 点確認をお願いいたします。36 ページ、先ほどコメントいただいたのですが、36 ページの 22 行目で、事務局で当初「次世代に対する」NOAEL としておりましたが、「次世代に対する」は余り一般的に使わないということで、「児動物に対する」NOAEL と事務局で修正をしておりましたが、桑形先生のコメントで「次世代に対する NOAEL」と書いていただいております。こちらは「次世代に対する NOAEL」としてよろしいでしょうか。

○桑形専門委員 他の評価書の標記と合わせていただいて結構です。

○本河評価専門官 わかりました。では、ほかの評価書と合せた形で記載させていただきます。

それでは、最終的な食品健康影響評価の説明をさせていただきます。47 ページからになります。

1. 毒性学的影響について、遺伝毒性試験、こちら先ほど下位先生からいただいた修文をもとに修正させていただきます。遺伝毒性試験では、*in vitro* 試験 6 試験、*in vivo* 試験 4 試験が実施され、DNA 修復試験において弱い陽性結果が得られたが、*in vivo* 試験ではすべて陰性であった。

また、ノルフロキサシンにより処理した WTK-1 細胞において DNA 損傷の増加がみられたが、この損傷は回復可能なものであった。さらに、*in vitro* の小核試験において WTK-1 細胞中の小核に明らかな増加がみられ、ノルフロキサシンは染色体異常を引き起こすことが示唆された。しかしながら、この作用は他のキノロン系化合物のように DNA トポイソメラーゼ II を阻害して DNA 鎖切断を引き起こし、小核を誘発したものと考えられている。

したがって、ノルフロキサシンは DNA に直接作用するものではないと推察され、またその他の *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果がいずれも陽性であることから、閾値の設定は可能であると考えられるとしております。すみません、こちら少し文章がおかしくなっていますが、そこは修正させていただきたいと思えます。

それから、急性毒性試験についてはマウス及びラットを用いたノルフロキサシン及びノルフロキサシンの代謝物の単回経口投与後の毒性は低かった。ノルフロキサシンの経口 LD<sub>50</sub> は 4,000 mg/kg 体重超であり、ノルフロキサシンの代謝物の経口 LD<sub>50</sub> はいずれも 2,000 mg/kg 体重超であったとしております。

それから、亜急性毒性試験等ですが、ラットを用いた 1 か月及び 6 か月間亜急性毒性試験が実施されている。こちらの NOAEL はそれぞれ最高用量である 1,000 及び 500 mg/kg 体重/日であったとしております。こちらの二次的変化の記載は先ほどに合わせて記載を再度修正させていただきたいと思えます。

また、イヌの関節に及ぼす影響が 7 及び 99 日間投与試験により調べられており、関節軟骨表面の損傷を伴う種々の病理学的変化により 60 mg/kg 体重/日の NOAEL が設定された。

(4) 慢性毒性及び発がん性試験等です。慢性毒性及び発がん性試験については、ラットの 81 週間慢性毒性/発がん性併合試験及びイヌの 13 か月間慢性毒性試験が実施された。ラットの試験においては投与群の雄の肝臓に対する影響から、LOAEL として 18 mg/kg 体重/日が得られた。こちら「~30」は削除させていただきたいと考えております。

それから、イヌの試験においては投与による影響はみられなかった。本試験条件下では発がん性を示唆する結果はみられなかったとしております。こちらの「結果」は先ほどに合わせて「病変」と修正させていただきたいと思っております。

また、ラット肝臓を用いた *in vivo* の肝細胞、こちらは「肝イニシエーション」と修正させていただきまします。肝イニシエーションアッセイが実施され、ノルフロキサシンがラットにおいて高用量を投与した場合にイニシエーション活性を有することが示された。しかし、ノルフロキサシンを 3 週間経口投与した後に 51 週間のプロモーション処置をして、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否かの確認試験を実施した結果、*in vivo* の、こちらは「肝」です、肝イニシエーション活性による腫瘍細胞の発生は認められなかったという結論としております。

それから、(5) が生殖発生毒性試験の結果です。マウスを用いた三節試験及びウサギを用いた器官形成期投与試験が実施されているということで、こちらについては先ほど申しました内容で、親動物で 500 mg/kg 体重/日、それから児動物で 250 mg/kg 体重/日の NOAEL が得られております。ウサギについては 50 mg/kg 体重/日の NOAEL が設定されたとしております。

それから、(6) は光毒性についてということで、ノルフロキサシンについては最終的に光毒性/光遺伝毒性は弱い部類に分類されるものと考えられるとしております。

毒性学的 ADI についてですが、ノルフロキサシンは遺伝毒性試験の *in vitro* 試験で弱い染色体異常を示す陽性結果が得られたものの、DNA に直接作用するものではないと考えられ、*in vivo* 試験はすべて陰性であったことから、閾値の設定は可能であると考えられたとしております。

また、慢性毒性及び発がん性試験においても発がん性を示唆する病変はみられておらず、ラットを用いた *in vivo* の肝イニシエーションアッセイ及びその確認試験の結果においてもイニシエーション活性は認められなかった。これらのことから、ノルフロキサシンは遺伝毒性発がん物質ではないと考えられ、ADI を設定することが可能であると判断した。

各種毒性試験でみられた最も低い毒性影響はラットの 81 週間慢性毒性/発がん性併合試験における肝臓への影響の LOAEL 18 mg/kg 体重/日であり、毒性学的 ADI については安全係数として 1,000、こちら種差 10、個体差 10 並びに LOAEL を用いること、発がん性及び生殖発生毒性試験の知見が不足していることによる追加の 10 を適用し、0.018 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられたとしております。

2. として微生物学的影響についてです。こちらは VICH の算出式により ADI は 0.014 と算出されております。最終的に ADI の設定についてですが、微生物学的 ADI は毒性学

的 ADI より小さいことから、ノルフロキサシンの ADI として次の値を採用することが適当と判断したということで、ノルフロキサシンとして 0.014 mg/kg 体重/日の ADI を設定しております。

暴露量については、当評価結果を踏まえ暫定基準値の見直しを行う際に確認することとするということを書き添えております。

以上です。

○唐木座長 毒性学的な影響につきましてはラットの 81 週間慢性毒性/発がん性併合試験における肝臓への影響から得られた LOAEL18 mg/kg 体重/日を採用するというので、これに 1,000 の係数を掛けるということで原案ができておりますが、御意見をいただきたいと思えます。

よろしいでしょうか。

よろしければ、このようにさせていただきます。

○三森委員 47 ページに戻りますが、遺伝毒性試験です。てにをはが少し違っているところは直していただけますね。

○本河評価専門官 すみません。

○唐木座長 はい、文章のおかしなところは後ほど修正させていただきます。

○三森委員 もう 1 点ですが、49 ページ 2 行目のラットの *in vivo* 肝イニシエーションアッセイです。ここを少し省略しすぎていますね。*in vivo* の肝イニシエーションアッセイは陽性です。その後、52 週間のイニシエーション作用で腫瘍化するかどうかという確認試験においてはイニシエーション活性を認めなかったという、その両方の文章を一つにしています。真実ではないので、ここは書き直されたほうがよいと思えます。

以上です。

○唐木座長 ありがとうございます。ここは省略せずにきちんと書くということで、事務局、よろしいでしょうか。

ほかに何かございますか。

結論につきましては、毒性学的 ADI よりも微生物学的 ADI が小さいということで、こちらを採用するということになります。微生物学的 ADI、49 ページの 29 行目からですが、微生物学的 ADI は毒性学的 ADI より小さいことから、ノルフロキサシンの ADI として次の値を採用することが適当と判断したということで、0.014 mg/kg 体重/日と設定をするということでございます。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、御審議いただきました結果をもとにして、ノルフロキサシンに係る評価をまとめたいと思えます。幾つかの確認事項及び文言の修正がありますが、ノルフロキサシ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、ノルフロキサシンについては ADI を 0.014 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）をとりまとめたいと思いま

す。専門委員の先生方には必要に応じて御意見等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。本日御意見いただいた内容について座長の指示をいた  
だきながら事務局で内容を修正し、各委員の先生方に確認いただきたいと思いますので、  
よろしくお願いたします。

○唐木座長 はい。それでは、引き続き議題 2 に入ります。事務局から説明をお願いします。

○関口課長補佐 それでは、本日お配りしております資料 3 でございます。こちらを御  
用意いただきたいと思います。

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ということ  
で、今御審議いただきましたノルフロキサシンを有効成分とする製剤の評価書（案）とな  
っております。

資料 3 の 2 ページを御覧ください。こちらに審議の経緯がございます。こちらの製剤に  
つきましても過去に動物用医薬品専門調査会で御審議いただいておりますが、成分の評価  
に合わせまして継続審議とされていたものでございます。本日肥料・飼料等専門調査会で  
御審議いただくものでございます。

内容につきましては 5 ページをお願いいたします。まず、評価対象動物用医薬品の概  
要でございます。1. 主剤ということで、主剤はノルフロキサシンでございます。鶏用  
のインフェック 10%液は 100 mL 中にノルフロキサシンを 10 g、豚用のインフェック 2%  
散については 1 g 中にノルフロキサシンを 20 mg 含有している製剤でございます。

7 行目から 2. の効能・効果でございますが、(1) の鶏用製剤につきましては産卵鶏  
を除く鶏の大腸菌症、(2) の豚の製剤については大腸菌による細菌性下痢、それからア  
クチノバチラス・プルロニューモニエ及びパスツレラ・マルトシダによる胸膜肺炎の治療  
を効能・効果としております。

17 行目から 3. 用法・用量でございますが、(1) の鶏用製剤については 1 日 1 回、体重  
1 kg 当たりノルフロキサシン 20 mg を飲水に溶解して 3 日間経口投与するもの、(2)  
の豚用製剤については体重 1 kg 当たりノルフロキサシン 5~10 mg を飼料に混合して経  
口投与するものでございます。

26 行目から添加剤でございますが、こちらの添加剤については本製剤の承認を有して  
おりますメーカーから今般マスキングの要望が出ておりますので、こちらの評価書（案）  
には具体的な成分あるいは分量を記載せず、配合目的のみ記載させていただいております。

まず、鶏の製剤につきましては、添加剤といたしまして溶解剤、溶解補助剤、防腐剤、  
pH 調整剤及び精製水が基剤として使用されております。具体的な成分については先生方  
にお配りしている評価書につきましてはこのボックスに記載をしておりますので、確認い  
ただければと考えております。

次のページをお願いいたします。6 ページでございます。(2) の豚用製剤につきましては湿潤剤と賦形剤が使われておりますが、詳細についてはこちらの下のボックスに記載をさせていただきます。

次に 5. 開発の経緯及び使用状況ということでまとめております。こちらについては先ほどの成分の評価書(案)の内容と同様に、ノルフロキサシンについてはヒト用医薬品としても使用されているフルオロキノロン系の合成抗菌剤であること、動物用医薬品としましては 19 行目でございますとおり、スペイン、メキシコで販売されていること、また、22 行目からでございますが、本 2 剤の再審査の経緯についてこちらに記載をさせていただきます。

次に、26 行目から再審査における安全性に係る知見の概要を記載させていただきます。まず、1. ヒトに対する安全性の(1)の主剤についてでございますが、ノルフロキサシンについては先ほどの成分の評価書(案)にもございましたが、海外あるいは国際的な機関ではまだ評価されていない剤でございます。また、本専門調査会の評価といたしまして先ほど御審議いただきました ADI0.014 mg/kg 体重/日を記載させていただきますと考えております。

次のページをお願いいたします。また、主剤の安全性として薬剤耐性菌に関する記載を行っております。ノルフロキサシン等のフルオロキノロン系合成抗菌剤につきましては本委員会の薬剤耐性菌に関するワーキンググループにおきまして平成 22 年 3 月に豚の製剤については評価が終了しております、リスクの程度は中等度という結論になっております。それについて記載させていただきます。また、鶏につきましては現在、薬剤耐性菌ワーキンググループにおきまして中等度という評価をされたところでございますが、こちらまだ最終的な評価が終了しておりませんので、こちらの記載といたしましてはまだ検討中という記載に現時点ではさせていただきます。

次に添加剤についてとりまとめております。こちらの①の鶏用製剤で使用されております溶解剤、溶解補助剤、防腐剤及び pH 調整剤につきましてはいずれも国内で食品添加物として使用されておまして、JECFA で評価されているものでございます。また、溶解補助剤及び防腐剤のうち 1 種類につきましては動物用医薬品の添加剤ということで本委員会において過去に評価されているものでございます。

また、豚用製剤で使用されております添加剤のうち、湿潤剤及び 2 種類の賦形剤使われております。湿潤剤及び賦形剤のうち 1 種類につきましては食品添加物として使用されておまして、JECFA でも評価されているものでございます。また、もう 1 種類の賦形剤につきましては通常食品として摂取されているものでございます。

豚用製剤に使用されている添加物につきましては、いずれも過去に動物用医薬品の添加剤として本委員会で評価されたものでございます。

こちらの具体的内容につきましては先生方にお配りしている評価書(案)では 7 ページから 8 ページにかけてでございますボックスに詳細を記載してございますので、こちら



を御確認いただければと考えております。

次に 9 ページをお願いいたします。1 行目から、添加剤の安全性についてとりまとめている記載がございます。両製剤に含まれている添加剤につきましてはその使用状況、既存の毒性評価及び両製剤の用法・用量を考慮すると両製剤の含有成分として摂取された場合のヒトへの健康影響は無視できるとしております。

次に 5 行目及び 12 行目に再審査期間中に実施したこの 2 製剤の安全性に係る調査の結果について記載をさせていただいておりますが、文献の研究報告あるいは野外の副作用報告として特に問題となるような知見はなかったという結果でございました。

最後に再審査に係る食品健康影響評価ということで記載をしております。まず、両製剤の主剤でございますノルフロキサシンにつきましては ADI といたしまして肥料・飼料等専門調査会で 0.014 mg/kg 体重/日と設定されたということを記載したいと考えております。添加剤につきましては先ほど御説明しましたが、その使用状況、既存毒性評価及び両製剤の用法・用量を考慮すると、両製剤の含有成分として摂取した場合のヒトへの健康影響は無視できるとしております。

また、再審査期間中の調査で両製剤の安全性を懸念させる新たな知見の報告は認められない旨の記載をしております。

以上のことから、最終的な評価といたしまして、両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と考えられるとしております。

最後に、薬剤耐性菌について付言をしております。豚用のフルオロキノロン系製剤ではリスクの程度は中等度であると評価されていることに留意する必要があること。鶏のフルオロキノロン系製剤について、薬剤耐性菌評価は検討中であることを記載しております。こちらの薬剤耐性菌評価の記載でございますが、こちらの今回の製剤の評価書（案）につきましては現在検討が進んでおります鶏のフルオロキノロン系合成抗菌剤の薬剤耐性菌についての評価に合わせて最終的にリスク管理機関に通知をしたいと考えております。つきましては、この鶏のフルオロキノロン系製剤の評価につきまして現在リスクの程度は中等度として進められているところでございますので、こちらにつきましては中等度と評価された場合には、次の 10 ページに事務局からのコメントを記載させていただいておりますが、鶏の結論が出ましたら、最終的には、本製剤の使用に当たっては、鶏及び豚におけるフルオロキノロン系抗菌性物質の薬剤耐性菌について、リスクの程度は中等度、鶏について評価に修正があった場合には「また〇〇」という形で修正するよう念のため記載しておりますが、豚及び鶏につきまして中等度であると評価されていることに留意する必要があるという付言に修正をさせていただきたいと考えております。

説明については以上でございます。御審議のほどよろしくお願い申し上げます。

○唐木座長 事務局から説明がございましたが、御意見をいただきたいと思っております。

○関口課長補佐 すみません、事務局からでございます。添加剤の部分についてはマスキ

ングでございますので、発言については御注意いただけ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、マスクングの部分については発言をしないようにということでございますが、何か御意見ございますか。

どうぞ。

○池専門委員 多分ノルフロキサシンはフルオロキノロンの中では恐らく動物に対してもヒトに対しても安全性は高い薬だと思うのです。ただ、耐性菌の問題で、国際的な動きか、フルオロキノロンの動物用医薬品としての使用、フルオロキノロンの国際的な動きがもしわかれば教えてほしいのです。

○関口課長補佐 最近の直近の状況は不明でございますが、こちらが把握している状況といたしましては、特に鶏については米国では基本的にこの飲水等の投与での使用は禁止されている状況になっております。牛、豚等では特に使用禁止等の規制はないと承知しております。

○池専門委員 ヨーロッパではどうですか。

○関口課長補佐 ヨーロッパでは鶏にも使われているとこちらでは承知をしております。ノルフロキサシンが使われているかどうかは明確にはわかりませんが、こちらの評価書(案)で、スペインで販売されているということでございますので、恐らく使われているのではないかと考えておりますが、いずれの動物種でも EU では特段使用禁止等の措置はとっていないとこちらとしては承知をしております。

○池専門委員 飲水投与で治療薬として使う場合の投与期間は一般的にはどのぐらいの期間ですか、かなり長く使いますか。

○関口課長補佐 こちらの 5 ページに用法・用量とりまとめておりますが、承認上は鶏で 3 日間、豚で 5 日間ということでございますので、これを遵守していただくということになると思います。

○池専門委員 わかりました。

○唐木座長 ほかに何か御意見ございますか。どうぞ。

○津田専門委員 ノルフロキサシンの評価書の 49 ページの 25 行目、係数ですが、これ 100-4.1 の記述ですが、もしどうしても 1 を書きたいのなら係数 1 として説明文を入れて 100 マイナスだから 1 になるなどのほうがよいのではないのでしょうか。

○本河評価専門官 わかりました。ありがとうございます。修正をさせていただきます。

○唐木座長 ありがとうございます。

それでは、また戻って製剤の評価書で何か御意見ございますか。よろしいでしょうか。

よろしければ、本製剤の主剤であるノルフロキサシンについては先ほど御審議いただきましたように、ADI が 0.014 mg/kg 体重/日と設定されております。本製剤の添加剤として含まれる物質については健康影響は無視できるということでございます。また、承認時から再審査申請までの期間に両製剤の安全性に懸念が生じる新たな知見は認められないと

いうことでございます。

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られるということにしたいと思いますが、よろしいでしょうか。

はい。

それでは、もう 1 点、鶏における薬剤耐性菌の取扱いについては、薬剤耐性菌の評価が今現在行われておりますので、その終了後に記載するということにしまして、座長預かりとして修正をさせていただくということにさせていただいてよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、これまでの議論をもとに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）の再審査に係る評価をまとめたいと思います。幾つかの修文はございますが、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、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）をとりまとめたいと思います。専門委員の先生方には必要に応じて御意見等を伺いたいと思いますので、よろしくお願ひします。また、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、こちらの製剤の件につきましてはまた耐性菌の状況とも合わせまして国民からの御意見、情報の募集等手続きを進め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、事務局からそのほかに何かございますか。

○関口課長補佐 その他ということで 1 点ございます。本日お配りしております机上配布資料 4 でございますが、「「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」ということで、昨日厚生労働省から受領したものでございます。昨年 9 月に食品安全委員会から ADI の通知を行いました抗菌性物質でございますタイロシンにつきまして厚生労働省で MRL について検討を進めているということで暴露評価関係の報告がされたものでございます。

こちらにつきましては最後のページにこれまでの経緯が記載されてございます。こちらで昨年 9 月 10 日に当委員会から食品健康影響評価、ADI について通知をいたしまして、本年 5 月の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会の農薬・動物用医薬品部会で MRL について検討されております。

ADI につきましてはこちらの資料の 6 ページ目でございます。タイロシンの ADI につきましては微生物学的 ADI を採用いたしまして、0.005 mg/kg 体重/日ということが適当であるということで当委員会から厚生労働省に通知をしたところでございます。

これに基づきまして厚生労働省で MRL について検討をしております。そちらが 1 枚めくっていただきまして、別紙 1 にございます。こちらが厚生労働省で検討しております MRL の案となっております。見にくくて申しわけございませんが、真ん中ほどにございます基準値現行という部分が、現行の暫定基準の値となっております。これにつきまして ADI や残留試験の成績等に基づいて、こちらの左側にございます基準値案ということで新たに設定する予定の MRL の案が示されております。このように牛、豚及び鶏について新たに基準を設定していくことになっております。

これについて厚生労働省で ADI 占有率等を算出しております。詳細についてはこちらの後ろの別紙 2 ということで TMDI（理論最大一日摂取量）と ADI の比較の表をつくっております。こちらで国民平均といたしましては TMDI、ADI 比で 9.7%、幼小児で 35% ということで、ADI 占有率が 80%を超えないことが確認されましたので、この基準値案が農薬・動物用医薬品部会で了承されたとのことでございます。

本基準案につきましては食品、添加物等の規格基準という告示を改正いたしまして、正式な MRL となる予定でございます。

以上でございます。

○唐木座長 ただ今の厚労省からの報告についての説明に何か御質問等ございますか。よろしいでしょうか。

はい。

それでは、これで終了いたしますが、今度の 9 月いっぱいでのメンバーの 2 年の任期が終了いたします。何人かの先生方はこれで御退任されることとなります。実は私も 9 月末で退任をすることになっておりますが、この 2 年間あるいはその前から御一緒に仕事をさせていただいた皆様には大変お世話になりました。おかげさまでこの 2 年間の審議を無事に終了することができます。心からお礼を申し上げます。ありがとうございました。

それでは、そのほかに事務局から何かございますか。

○関口課長補佐 今座長から御発言いただいたとおり、10 月に専門委員の改選がございます。専門委員の先生方におかれましてはこの 2 年間大変お世話になり、ありがとうございました。引き続きお願いする先生につきましては大変御迷惑をおかけしますが、引き続きよろしく願いいたします。

また、今回御退任いただく先生方におかれましては、長きにわたりまして本専門調査会における食品健康影響評価に御理解、御協力いただきましたこと、この場をお借りいたしまして心より感謝申し上げます。また引き続きお世話になることも多々あるかと存じますので、今後ともよろしく願いいたします。本日はありがとうございました。

次回の日程でございますが、委員の改選がございますので、現在のところ固まっていない状況でございます。また改めまして議題等固まりましたら御連絡させていただきますので、よろしく願い申し上げます。

○唐木座長 それでは、これで本日の議事をすべて終了いたします。  
以上をもちまして閉会をいたします。  
ありがとうございました。

(了)