

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会 第117回議事録

1. 日時 平成28年12月12日（月）14:00～16:45

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 動物用医薬品（ナナフロシン）の食品健康影響評価について
- (2) 動物用医薬品（サラフロキサシン）の食品健康影響評価について
- (3) その他

4. 出席者

（専門委員）

今井座長、荒川専門委員、今田専門委員、植田専門委員、川本専門委員
佐々木専門委員、下位専門委員、高橋専門委員、戸塚専門委員
山田専門委員、山中専門委員

（専門参考人）

唐木専門参考人

（食品安全委員会委員）

山添委員、吉田委員

（事務局）

東條事務局次長、鋤柄評価第二課長、橘評価調整官、大倉課長補佐
水野評価専門官、林評価専門官、橋爪技術参与

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請（平成28年12月11日現在）

資料2 （案）動物用医薬品評価書（ナナフロシン）

資料3 （案）動物用医薬品評価書（サラフロキサシン）

参考資料

6. 議事内容

○今井座長 それでは、定刻となりましたので、ただいまより第117回「肥料・飼料等専門調査会」を開催いたします。

本日は、桑形専門委員、小林専門委員、菅井専門委員、中山専門委員、宮島専門委員、

宮本専門委員、吉田専門委員が御欠席でございます、11名の専門委員が御出席です。

また、専門参考人として、唐木専門参考人が御出席です。どうぞよろしくお願いいたします。

それでは、議題に入ります前に、事務局から議事・資料の確認と、「食品安全委員会における調査審議方法等について」に基づき、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行ってください。

○大倉課長補佐 それでは、本日の議事・資料の確認をいたします。本日の議事は、動物用医薬品ナナフロシン、動物用医薬品サラフロキサシンのそれぞれの食品健康影響評価と、その他になります。

資料につきましては、本日の議事次第、委員名簿、座席表、議事次第に記載をした配付資料3種類でございます。

また、参考資料をタブレットにて、お一人に1台ずつ、お机の上に置かせていただいております。

不足の資料等はございませんでしょうか。

それから、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認したところ、平成15年10月2日委員会決定の2の(1)に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

以上です。

○今井座長 提出していただいた確認書について、相違はございませんでしょうか。

(「はい」と声あり)

○今井座長 ありがとうございます。

それでは、議題(1)「動物用医薬品評価書(ナナフロシン)の食品健康影響評価について」です。事務局は資料の説明をお願いいたします。

○水野評価専門官 それでは、お手元に資料2を御用意ください。こちらはナナフロシンの評価書案になります。

3ページをお願いいたします。こちらは審議の経緯を記載しております。ナナフロシンにつきましては、本専門調査会におきまして、これまで3回御審議をいただいております。直近では昨年8月に御審議いただきまして、その際の結論としましては2点になります。

まず1点目としまして、遺伝毒性試験のAmes試験で+S9で陽性であったことから、代謝物に関する物性等の情報、動態や残留のデータの有無について確認することでした。こちらの点につきましては、遺伝毒性に関して判断する前に、本動物用医薬品が牛に皮膚適用するものですので、代謝物の物性等の情報、また代謝物が可食部に移行しない、または残留しないというようなデータがあれば、本適用方法と最終的なヒトへの暴露を根拠として、ヒトへの影響を考えていくことを検討することもできるのではないかとの御意見がありましたので、そのような資料の有無について確認することになっておりました。リスク管理機関に確認しましたところ、代謝物に関する物性の情報や、動態、残留試験といったデ

一タはないとの回答があったことを御報告いたします。

もう一点につきましては、評価書案の12ページの表6になるのですが、*in vitro*の復帰突然変異試験の結果、先ほど申しました+S9で陽性であったことから、*in vivo*で突然変異が起きていないことを証明するには、*in vivo*のトランスジェニック動物を用いた遺伝子突然変異試験の実施が必要であることから、リスク管理機関と試験の実施の可能性について相談することということでした。リスク管理機関に相談しましたところ、試験実施については可能である旨の回答をいただいております。

以上のことを踏まえまして、今後ナナフロシンの評価を進めていく上で必要と考えられる資料等につきまして、御検討いただきたいと考えております。

また、今回、御修正いただきましたところを御紹介させていただきます。評価書案の9ページになります。20行目から、山田先生と植田先生から、表の番号がずれている旨のコメントをいただいております。修正をさせていただきました。

こちらは遺伝毒性試験の表6の部分まで修正しておりましたが、それ以降、14ページの急性毒性試験、本文中は表番号を修正しておりましたが、表自体の番号が修正し忘れておりますので、これ以降、表番号を修正したいと思います。

また、「3. 遺伝毒性試験」、12ページになりますが、こちらの試験項目についてコメントをいただいております。13ページの19行目、山田先生から表の記載の仕方についてコメントをいただいております。こちらは最初、*in vitro*と*in vivo*の試験、2つに分かれておりましたが、今回御審議いただくもう一つのサラフロキサシンのほうでは1つになっているので、どちらかに統一してくださいというコメントをいただきました。こちらは、表のほうは1つにまとめさせていただきました。

次のページに移りまして、上になりますが、吉田緑先生からコメントをいただいております。こちらは12ページの表6の最初の復帰突然変異試験につきまして、試験方法が不適切な試験であれば、参考資料扱いにして、表から削除してはどうでしょうかというコメントをいただいております。

以上になります。よろしくお願いたします。

○今井座長 ただいま事務局から御説明がありましたが、まず評価書案の修正に関して確認と確定をしていきたいと思っております。ただいま御説明の12ページの表6のところですが、続きまして13ページ19行目からの山田専門委員からのコメントに関しては、正しく修正されているということでしょうか。

○山田専門委員 表を1つにすることをお願いしただけなので、これで結構です。

○今井座長 ありがとうございます。

引き続き、14ページ目の1行目に吉田委員から、参照2の*in vitro*のAmes試験に関して不適切な試験であれば、参考資料扱いで、表から削除してはどうかという御意見をいただいております。その不適切という内容につきましては、13ページ目の表の下、1行目から3行目あたりでしょうか、AとBで記載されている2点のコメントに関して指摘され

ているのだと思いますが、この点に関しまして、引き続きで申しわけありません、山田先生、いかがいたしましょうか。

○山田専門委員 Ames試験は菌株もそろっている試験がもう一つ、参照4のものがあるので、吉田先生が言われるように、これを外に出すというのはそれでよいと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、評価書案からは削除して、本文中に入れるということで、事務局でその対応をよろしく願いいたします。

もともと事務局から御説明のありました内容に戻ります。前回の専門調査会の審議に経緯について御説明いただいたところではありますが、変異原性のある代謝物に関する物性の情報や動態試験等のデータはないということがリスク管理機関から返答されているという点について御報告いただきました。また、トランスジェニック動物を用いた試験については、リスク管理機関で実施可能ということも、あわせて御報告いただいております。

まず、第1点目ですが、代謝物に関するデータがないということです。代謝物が可食部に移行しない、または残留しないというデータがないということに基づきまして、本剤の適用方法と最終的なヒトへの暴露を根拠にしたヒトへの健康影響評価を取りまとめることは非常に困難であるという結論になったと理解しております。

この考え方について、改めまして先生方から御意見がもしあればお伺いしたいと思いません。

よろしいでしょうか。

そうしましたら、*in vivo*の遺伝毒性試験、言いかえますと、トランスジェニック動物のデータを加えた形で評価する必要があるということですが、トランスジェニック動物を用いた試験についてはリスク管理機関で実施するということでもあります。

したがって、本試験の資料が提出され、その結果を見てから今後の審議を進めていくということになりますが、この点につきまして、先生方、御了解いただけますでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、御了解いただいたということで、本剤の遺伝毒性に関して、その性質を明確にする上で、トランスジェニック動物を用いた試験が必要であるということでもあります。したがって、トランスジェニック動物を用いた突然変異試験をリスク管理機関へ要求し、その試験データの提出結果を踏まえて、改めて本専門調査会で審議するということを取りまとめさせていただきます。

そこで、事前に遺伝毒性の専門の先生方、あるいは病理を中心とした毒性の専門の先生方に御意見をお伺いしてきた内容がありますので、簡単に御紹介させていただきます。

その内容につきましては、トランスジェニック動物を用いた突然変異試験であります。第1点目は動物種であります。毒性試験につきましては、この剤につきましては主にラットとイヌなどを用いた試験をしてきているわけですが、遺伝子突然変異試験に関しまして

はラットに限ったことではなく、マウスを用いた試験もかなり普及しているということでもあります。

高橋先生、このトランスジェニック動物を使った試験に関して、動物種に関して、マウスがよいか、ラットがよいかというあたりのところで御意見をいただけますでしょうか。

○高橋専門委員 私は余りこの辺は詳しくないので、むしろ山田先生のほうが。いかがでしょうか。余り影響はないと思うのですが、実施してみなければわからないというのが現状だと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

それでは、山田先生、御意見をいただければ。

○山田専門委員 マウスかラットかというのは、今井先生も御存じだと思いますが、マウスのほうがよいですよとか、ラットのほうがよいですよということは多分ないと思うのです。症例というか、データが多いのは、トランスジェニックの場合はマウスのほうだと思いますというぐらいいしか申し上げられないです。マウスのほうがよいかとか、ラットのほうがよいかというのは一概には言えないと思います。

○今井座長 ありがとうございます。背景データはマウスのほうが豊富であるということで、動物種は特にこの段階では問わないというような御意見をいただいたと理解しております。

次ですが、この剤の遺伝毒性を評価する上で、トランスジェニック動物を使った試験の対象臓器ですが、事前にメールなどでのやりとりで事務局が取りまとめてくださった意見としては、肝臓、腎臓、あるいは胃というのが挙がってきていると聞いています。

その根拠なのですが、肝臓、腎臓に関しては、体内動態試験で、あくまでもラットですが、かなり分布濃度が高いということが示されているので、遺伝毒性のプロファイリングをするには適切な臓器であろうということでもあります。

また、胃という意見が一つ出てきております根拠としては、評価書案を見ていただければ御確認いただけると思いますが、ラットの胃でびらんなど、軽度ではありますが、傷害性の変化が出てきているので、胃で見たほうがよいのではないかという御意見をいただいているところです。

このあたりにつきましても、できれば優先順位をつけてリスク管理機関に、1臓器ということは多分なくて、2臓器は実施していただけるというような回答だったと聞いておりますが、まず、肝臓は一つ代表的な臓器として必要であろうというところに関しては、先生方の御異論はないところだと思います。腎臓か、胃かというあたりのところで、もし御意見がいただけるようであればと思います。

下位先生、いかがでしょうか。

○下位専門委員 代謝のことを考えたりしますと、どちらがよいのかなと思うのですが、山添先生、この構造式からすると、腎臓での代謝というのは可能性としてどうでしょうか。腎臓に特異的によく出てくる発がん性物質とかがあると思うのですが。

○山添委員 あくまでも推論にしかならないのですが、腎臓で傷害を出す場合、こういうカルボン酸を持っているものの場合、一旦排泄されて、トランスポーターで再吸収される。そのために腎臓での暴露が高くなるということがあれば、腎臓でこういう化合物もダメージを効率よく起こす可能性があると思うのです。

そのときに、どの程度のものが吸収されて、どのぐらいの割合で腎臓から尿に排泄をされるかということを見たときに、その重要度になってくると思うのですが、これはある程度は尿中に出てきていますので、多分腎臓には暴露されていて、先ほど申し上げたように、トランスポーターでそれを繰り返して再吸収していれば、暴露ということはある程度出てくるかなとは思いますが。

○下位専門委員 代謝酵素でナフチルアミンというのが代謝されて、膀胱や腎盂尿管に発がん性を示すと報告されていますが、この場合はアミンを持っていないので、余りそういうことは考えなくてもよいでしょうか。

○山添委員 私も、これは代謝に関する直接的なエビデンスが余り記載がないし、実際調べてもなかなか出てこないもので、よくわからないところがあります。

ただ、これはキノン構造を持っていますよね。したがって、いわゆる補酵素系とか、フラビン酵素とか、そういうものが大きいところでは、活性酸素の産生の可能性が一つあるのと、実はさきほど見つけたのですが、バクテリアの中ではフラビンモノオキシゲナーゼが実は酸化をする酵素系として、ほ乳類とは同じになるかどうか全くわかりませんが、そういうことがあるので、そういう酵素的にも行く可能性は否定はできないので、肝臓とともに腎臓のところは標的というか、今回の調べる対象としてもおかしくはないかなと思います。

○今井座長 大変参考になる御意見をありがとうございました。

私が考えますに、この健康影響評価を最終的に取りまとめるのに当たって、Ames試験を中心とした試験結果から遺伝毒性が懸念されているところで、正しく健康影響評価を進めるために行う*in vivo*の突然変異原性試験ということを見ると、今の腎臓で代謝されて特異な活性化などをされるという可能性も踏まえると、より納得性が得られるというか、第三者から見ても、妥当な臓器の選択であったのではないかという評価を受けるような気がするわけですが、臓器の議論をしている中で、吉田委員からも御意見をいただいていると聞いていますが、吉田委員、いかがでしょうか。

○吉田委員 肝臓や腎臓というのを主立った代謝臓器だからというのできつと挙げられていますし、腎臓はある程度、毒性の標的ではあるだろうというのはあるのですが、腎臓においては1点、これは私の前職場での同僚の研究結果から、腎臓というのはかなり大きな臓器なので、例えば腎臓の皮質と髄質とを分けただけで結果が違ったりということがあるといいうようにも聞いていますので、実際どうなのかなというのはあります。

したがって、これらの臓器で先生方はもうこれで納得していただけるというのであれば、私はそれでよいと思います。ここで十分議論をしていただいて、本当にこの試験が必要な

のかも含めて、十分検討していただいてから要請を出したほうが、それなりにお金をかけてするということもございますし、十分な毒性データがあるのであれば、例えばそのほかの試験結果は要らないかもしれません。せつかく動物を使うということであれば、そのほかの検査項目等についてもあるでしょうというのは思います。

あと、前胃についてなのですが、ヒトには前胃はございませんので、多分何らかの、これが線維のびらん等であればとも思うので、本当に前胃を搔爬してその遺伝毒性を調べる必要があるのかなというのは、前胃については本当に必要なのかなというのは私は個人的には思います。

以上です。

○今井座長 ありがとうございます。

1つだけ教えていただきたいのですが、今コメントいただいた中で、動物実験を行うに当たって、ミューテーション・アッセイだけではなくて、ほかの情報もし集められるようであればとおっしゃったように理解したのですが、具体的に何か見たほうがよいと、現時点でお考えのものがあれば教えていただきたいのです。

○吉田委員 これはこの専門調査会の先生方がお決めになることではあるのですが、例えば標準バッテリー4週間ですよね、いわゆる亜急性の試験と同じような形で、多分nも5個ぐらい設けますので、全部の臓器をホールで使うのでなければ、例えば腎臓でも左右両方ありますので、片側でどんな変化が起きているかだけでも確認しておく、先生方の評価の参考になるのではないかと思います。もし血液がとれるならば、それもよいでしょうし、臓器重量をはかるのであれば、そんな難しいことではない。

ただ、それをすることによってお金がプラスされるということになれば、私がどうこうと申し上げられないのですが、多分、今井先生も同じお考えでお尋ねになったのではないかなと推測しておりますが、いかがでしょうか。

○今井座長 ありがとうございます。非常にさまざまな内容の濃い御意見をいただいたところですので、そろそろ取りまとめをしたいと思います。

トランスジェニック動物を用いた突然変異試験ですが、まず一番重要なポイントの臓器に関しましては、肝臓と腎臓を中心に進めたらよいのではないかと御意見をいただいたところだと思います。

動物種なのですが、肝、腎ということになりますと、マウス、ラット、どちらでも可能な臓器、十分量のDNAが採取できる臓器ですので、マウス、ラットどちらでもよいが、一つの決定要因としては、山田先生からコメントいただきましたように、マウスのほうがベースとなるバックグラウンドデータが多いということも認識されているということですので、胃がないという前提に立ってということですが、マウスで進めたらよいかということ、リスク管理機関に御意見をいただくということ、よろしいかどうかということ、です。

最後に、吉田委員から御意見をいただきました、附帯するようなデータがとれるようで

あればということなのですが、今、取りまとめをしつつある、先ほど申しあげました、もしマウスでいくということになりますと、マウスのデータが十分でない可能性がありますので、病理組織学な検索を含めた一般毒性試験内容に相当するような項目をリスク管理機関でお引き受けいただけるかどうかという点。

あるいは、これは経費的に難しいかもしれませんが、ラットでとられている体内動態のデータがこちら評価書案で取りまとめされているので、もしもマウスで同じようなデータがとれるようであれば、確かに肝、腎で十分分布をしていて、あるいは代謝様式がどうかということまで、できる範囲で、そのような附帯する、参考となるデータがとれるようであれば、御相談いただければと考えています。

今取りまとめさせていただいた内容で、先生方から御意見は。荒川先生、お願いいたします。

○荒川専門委員 意見ではないのですが、少し教えてもらいたいののですが、こういう遺伝毒性試験を実施する場合のトランスジェニック動物は、どういう遺伝子を導入したトランスジェニック動物なのかということ、私も専門ではないので教えていただきたいのが1点。

あと、6ページの27行目の「菌の呼吸を阻害し、RNA及びDNAの合成を阻害する」というのは、キノンの構造を持っているので、呼吸鎖に作用して阻害することは想定されるのですが、呼吸阻害と核酸の合成阻害というのは直接的にはリンクしていないと思うので、呼吸を阻害し、同時に核酸の合成を阻害するという理解でよいのかどうかということをお教えいただきたいのです。

○今井座長 2点御指摘、御質問いただきましたが、まず後者のことに関しては、事務局にというよりも、むしろ細菌の先生の荒川先生から質問が出たので、どのように話を展開してよいかということですが、事務局でお答えをお持ちですか。参考資料として薬事資料等が挙げられているのですが、それを恐らくそのまま転記されたような形だと思うのですが。

○水野評価専門官 はい。参考資料からの引用になっております。

○今井座長 この点について、荒川先生、今、御修文案として、菌の呼吸を阻害することと核酸の合成阻害ということを分けると、まだ理解しやすいというような御意見をいただいたとも捉えているのですが、そのように修文することで、この段階ではこの評価書案として一般の方が読まれても違和感がないような文章にはなるという理解でよろしいですか。

○荒川専門委員 そうですね。菌の呼吸を阻害すると、核酸合成阻害以外にも、たんぱく質の合成とか様々な代謝がとまってしまうので、呼吸を阻害することと核酸の合成阻害は、確かにリンクはしていますが、呼吸を阻害することによって特異的に核酸の合成が阻害されるというわけではないと思うので、ここのつながりがどうかと思って、今気がついたので申しわけないのですが、そこだけは教えてもらいたいなということで御質問させ

ていただきました。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、資料の確認ということもございますが、現時点では、「菌の呼吸を阻害し」、荒川先生からコメントをいただいたそのままですが、「また同時にRNA及びDNAの合成を阻害する」という文章に修文をいただいております、荒川先生、申しわけございません、この会終了後、改めて資料を御確認いただき、追加のコメントを事務局に送りいただければと思います。よろしく願いいたします。

それと、前者のほう、最初に御質問いただいた点ですが、確かにトランスジェニック動物を用いた試験を行うということを議論いただいたのですが、肝心のどのトランスジェニック動物なのかというところは議論してこなかったのですが、この点に関して、山田先生、基本マウスで進める、背景データなどが一番充実しているということになりますと、遺伝子はどのように。

○山田専門委員 荒川先生は、トランスジーンが何かということを質問されたのだと思ったのですが、そういうことではないですか。

○今井座長 失礼しました。そうしましたら、まず、その点について御返答をいただけますか。

○山田専門委員 よく使われているのは、Mutaマウス、Big Blueマウス、*gpt delta* マウスなどだと思うのですが、いずれも基本的に外から入れた遺伝子です。マウスの中では発現しない遺伝子という前提で選ばれたもので、どれも後で λ ファージとして回収してくる必要があるので、 λ ファージの一部として一緒に組み込んでいます。実際、表現型を見るために入れている遺伝子はマウスごとに違いまして、MutaマウスとBig Blueマウスは、大腸菌の*lacZ*、 β -ガラクトシダーゼをコードしている*lacZ*、の遺伝子をファージの中に入れて、そのファージ、大きさが50 kbpぐらいなのが幾つも連なって、マウスゲノムDNAのどこかに入っている。どこかは後で特定しています。*gpt delta*マウスは、*lacZ*ではなくて、同じく大腸菌の遺伝子ですが、グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼをコードしている*gpt*遺伝子と、あと*cat*、クロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼの遺伝子、が λ ファージに組み込まれていて、それがタンデムにつながってゲノムに入っているというものです。これらがよく使われている3つのトランスジェニックマウスです。いずれも、 λ ファージもちろんですが、トランスジーンである*lacZ*も*gpt*も*cat*の遺伝子も、マウスの体の中では特に発現はしていないという状況でつくられています。

○山添委員 確認だけ。山田先生に、先ほどマウスでもラットでもよいので、マウスというバックグラウンドのことが選ばれたのですが、この物質がラットのS9では出るが、マウスのS9では出ないということはないのですか。

結局、マウスで実施したから出なかったのも、ラットで実施しなければいけないということになると大変なことになるので、確認だけしておきたいのです。

○山田専門委員 それはわからないのです。ラットで出るかという意味ですよね。

○山添委員 このAmesはラットのS9を使ってやっていますよね。したがって、ラットではミューテーションが出るから、それはそれでよくて、その*in vivo*では出るか出ないかを遺伝子を導入した動物を使って調べるとするのは、それなりにわかるのですが、動物種を変えたときに、*in vitro*でマウスのS9でも出ているのなら、それなりに理屈は通じるが、そのせいで出なかったのではないということと言われたときに、どういうふうに答えればよいのかなと思うのです。

○山田専門委員 確かに*in vivo*の小核試験はマウスを使って陰性になっているということもありますので、S9はラットのものを使っているはずだと思うので、そうすると確かにラットでしたほうがよいかもしれません。

○吉田委員 山田先生に伺いたいのですが、今までこうやって最初の決め手としてトランスジェニックの動物を使うという場合は、もうそれが優先するということになりますよね。

○山田専門委員 そうです。ミューテーションを*in vivo*で見るとなると、トランスジェニックです。

○吉田委員 それが、ラットであってもマウスでもそれが優先するという考え方に基づいて、これをしてもらうということですよ。ラットは非常に系統が少ないし、データとしても少ない。OECDのテストガイドラインには一応ラットも入っていましたか。

○山田専門委員 入っていると思います。

○吉田委員 でも、圧倒的に、非常にエクイボーカルなデータだったときでも、ラットではある意味で判断しにくい状況が起き得る確率というのはより高いのかなという気がします。何よりもこれでもう決め打ちなのだということであれば、私は判断しやすい材料を選ぶべきなのかなと思うのですが、そのあたりは私は専門ではありませんので、山田先生の御意見を。

○今井座長 お答えが難しいと思いますので、私から質問を変えて1つ。別の観点になるかもしれないです。

今回、山添委員から御指摘いただいたように、ラットのS9mixを使った遺伝毒性試験で陽性に出ているということ踏まえて、*in vivo*の突然変異試験に進むという例は今回だけではないと思うのですが、そのようなケースで背景データが充実しているなどの理由でマウスの試験が行われ、総合的な評価として取りまとめられた例というのは少なくないような気がするのですが、いかがでしょうか。

○山田専門委員 評価に最終的にトランスジェニックを使うというような考え方というのは、たしか去年か一昨年か、食品健康影響評価の研究班でそういう視点が示されたと思います。これは、それ以降の話なので、まだそんなに例はないのではないかと思います。

○今井座長 そうしましたら、また質問を変えまして、山添委員が、あるいは吉田委員がという観点ではなくて、山添先生は非常にストレートにわかりやすい御説明をしていただきましたし、吉田先生も世界中のこれまで行われてきた評価というのを幅広く見据えて御発言いただいたところで、どちらかという御判断が難しいのは承知なのですが、山田先生

だけ御負担が大変なので。

○高橋専門委員 大変難しい判断だと思います。済みません。

確かに、今までの傾向としては、トランスジェニックでなくても、動物種ということ考えると、山添先生が言われたように、*in vitro*の系でいく、同じ系で*in vivo*というのは今までやられていたことかなとは思いますが。ただ、今のトランスジェニックマウス、トランスジェニックという動物を使うとなると、その辺のデータの今までの蓄積等がどの程度影響されるかというので、大変難しい判断になるのかなと思えます。

○今井座長 ありがとうございます。

下位先生、お願いいたします。

○下位専門委員 やはり少し難しいのですが、マウスとラットで代謝能が違っている部分があると思うのですね。したがって、マウスのトランスジェニックでポジに出て、ラットで出ないとか、その辺はやってみないとわからないところがありますが、そういう難しい問題を含んでいるかと思えます。

考え方の流れとしては、山田先生がおっしゃったような、ここに全部出ている遺伝毒性のデータがラットのS9に基づいていますので、ラットで行ってみて、*in vivo*でも確かに陽性に出るということがもしあれば、わかりやすいのは確かにわかりやすいと思うのですが、ラットは金額的にもかなり高くなると思いますので、その辺がどうなのかなというのが悩むところです。

○今井座長 お願いいたします。

○山添委員 そうは思っていて、この実際の試験をする前に、Amesだけマウスでやり直すことはできないのですか。そして、マウスで出ればよいのですよ。極端な話。それで同じようにAmesが+S9で出てくれればそれなりに納得できるし、コスト的には随分安い試験ですよ。実際の試験として。今突然こんなことを言って申しわけないのですが、そうしておくことで、後であの試験のところは実施したが、結果が何もならなかったということにならないようにしておくのがよいような気もするのです。

○今井座長 ありがとうございます。

私からまた山田先生に御質問なのですが、吉田委員から御指摘のあったラットの場合、エクイボーカルになるような懸念も払拭できないということだったのですが、基本的に1つ目の質問は、トランスジェニック動物を使った突然変異試験を行うときの評価は、Amesのように例えば2倍法のような評価方法なのか、あくまでも統計学的な処理をして、有意差がつくかつかないかという判断なのかという質問が1つ。

2つ目の質問は、蓄積のあるマウスのほうが判断が難しいというようなデータが出づらいついと言えるのか。あるいは、基本的なベースとしては、ラットでやってもマウスでやっても同じような評価が可能なのか。この2点について教えていただけますか。

○山田専門委員 1つ目の陽性、陰性の判断をトランスジェニックでどうするかということに関しては、Amesのような2倍法というのではなく、統計を使ってやっています。明ら

かに10倍高いということになればもちろん陽性ですが、統計で陽性、陰性は判定していません。

2つ目の判断が難しいというのは、マウスだからクリアに出るとか、ラットだからクリアに出ないということはないと思います。ただ、データが出たときの判断材料として、同じような構造で他の物質だところだったというようなデータが、マウスのほうがある可能性が高いということです。もちろんクリアに差が出ればそれだけですが、もし何か微妙なデータが出たときの判断材料として、バックグラウンドのデータがたくさんあるという意味です。別に結果としてマウスとラットに差があるというわけではないです。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、ここで取りまとめさせていただきたいと思います。事務局からリスク管理機関に御相談いただく事項として、これまでもこのようなケースでトランスジェニック動物をどのように評価に使っていくかという明確なストラテジーが出されているタイミングではないということです。本調査会独自のことになるかもしれませんが、山添委員から御提案いただいた、一つのセットとして、まずはマウスのS9mixを使ったAmes試験を実施した上で、マウスを使うか、ラットを使うかということ判断していくという点が1点。

当然ですが、AmesがマウスのS9mixで陽性になれば、より安価に試験が実施できるマウスを使った*in vivo*の突然変異試験を実施する。もしも明らかな陽性として出なかった場合は、経費的には非常に厳しいところがあるが、ラットを使った*in vivo*突然変異試験を実施するという形で、よりリスク管理機関の立場に立って経費のことも考慮した上で、本専門調査会としては科学的に判断したという御説明をいただいて進めていただければと思うのですが、事務局、そのようにお願いできますでしょうか。

下位先生、お願いいたします。

○下位専門委員 このナナフロシンなのですが、山添先生が御指摘されましたように、キノン構造を持っているのですが、これに似たような化合物で、既にトランスジェニックマウスとかで検討された例があるのかどうか。全く同じ化合物ではないと思いますが、特にキノン構造を持っていたりするもので、実際にデータとしてあるものがないか、少し文献的な、個々に出されているトランスジェニックのラットとマウスのデータで一度調べてみることも必要なのではないかなと思います。

○今井座長 重ねまして、ありがとうございます。

今また貴重な御意見を1つ出していただきましたので、まず、リスク管理機関に相談するファーストステップとして、文献情報を蓄積して、それらを調べた上で、ある程度マウスでも陽性に出るかどうかなんかというのを見きわめた上で、ただ、判断が難しい場合は、先ほど申し上げたように、まずはS9をマウスに用いたAmes試験の実施を第2ステップとし、第3ステップとして*in vivo*の試験に進むというようなお話の成り立ちで進めていただければと思います。

今のファーストステップの文献検索なのですが、事務局でも進めていただきますし、山田先生を初めとして遺伝毒性の御専門の先生方のほうでも調査いただきまして、総合的に判断していただくという形をとればと思います。

○水野評価専門官 1点だけ確認させていただければと思うのですが、例えばリスク管理機関で、ラットを使ったトランスジェニック試験ができますという回答がもしあった場合には、もういきなりそちらに行くということでもよろしいでしょうか。

○今井座長 私が取りまとめる形について、また改めて御意見いただければと思いますが、今までの話の流れですと、ラットで進める。それは微生物を使った突然変異試験をベースにして、ラットが確実にストーリーの通った科学的評価ができるということです。

それに関して、経費的なこととか、様々な観点があると思いますが、御同意いただけますでしょうか。

○山田専門委員 今、参考文献4のAmes試験のデータを見直したのですが、2倍を超えるか超えないかぐらいの結果なのですね。用量依存性があるかというところも微妙なデータですので、一つ問題になっているのには、抗菌性があるために、陽性といっても非常に低い用量で出るので。そうすると、被験物質の用量当たりの誘発の突然変異がすごくなくなってしまふのですね。それですごく危ない物質のように見えるのですが、実際そういう値で強い、弱いを判断するのですが、ここで計算している非活性値は、ミリグラム当たり895個の復帰変異コロニー数の誘発というので、大体1,000を超えると強いというような判断基準が一つありますので、895というのはかなり強いのですが、実際非常に低い用量で出るところで、計算上はそういう値になるのです。

ここにある本試験1回目という試験の結果は。参考文献の4ですが、234と書いてあるのですが、全体で46ページの資料で実際は28ページです。済みません。さきほど違う値を見てしまっていました。超えています。3倍にもなっていないぐらい。用量依存性があるのはあります。34、46、50、69、80となっているので。+S9mix本試験1回目というのが、紙は234ページなのですが、PDFとしては28ページ目のところ。だから、80、2倍以上には確かになっていますが、ものすごくいっぱい誘発されているという結果ではないので。

でも、これはガイドラインに沿って実施されている試験ですので、同じ試験をやり直す必要はないと思うのですが、山添先生が言われるように、S9をマウスのものに変えてAmes試験をやるということに意味はあると思います。

○今井座長 Ames試験、S9を変えるということで、先ほどのお話の中でのストーリーとしては、マウスを使うことによって出れば、ラットと同じ結果だと判断するが、出ない場合はS9の種差によって結果が違ったという判断をするというようなストーリーでしたので、もしも、今山田先生がおっしゃった確認ということとを合わせるとすると、まず第1ステップとして、微生物を使うAmes試験のS9をマウスS9mixとラットS9mixを使う2つのAmes試験をまず行う。その結果を見て、もちろん今のコメントを踏まえると、ラットでのラットS9mixを使った結果として、2倍にいかなくて、in vivoの突然変異試験まで進む

必要がないという判断ができるということも含めて評価するというような話になると思いますが、そういう理解でよろしいでしょうか。

○山田専門委員 そうですね。やはり高額な試験なので、動物も使いますし、できればせずに判断したいということを考えますと、先ほどのAmes試験ですが、本試験1回目は2倍以上なのですが、その2ページ後にある本試験2回目というのでは、陰性対象が29で、一番高いのでも48なのです。2倍いってないのです。だから、同じ機関で同じように実験を2回やっても、1回目は2倍を超えていますが、2回目は2倍を超えていないという結果になっていますので、実際Ames試験だけで判断しても多少ぶれるというか、明確に陽性とは言えないのかもしれないデータがここで出ていますので、もう一回マウスのS9のことも調べようということでしたら、ラットのS9で実施してというのは理にかなっているかなと思います。

○今井座長 ここでまた、少し時間が食い込んでしまうのですが、2つ質問をさせていただきます。

1つ目は、前回の議事録を確認してきた中に、山田先生が、短時間暴露ということに関して、短時間でも陽性で出ているので、これは陽性で間違いなからうという御意見を出されていると確認してきています。ただ、今いただいたコメントは、陽性対照でほとんど2倍いくかいかないかというところなので、正しく評価されているかどうかというところだったのですが、今回評価書案のまとめられている結果をどういうふうに判断するのかというのを再確認したいということが1つです。

もう一つは、現時点で参照2の試験については本文に移動するということが今回の審議で決まりましたが、いずれにしても2つの試験で陽性に出ている、染色体異常試験でも、弱陽性という結論ではありますが、それらしい結果が出ていることを踏まえて、もしも再度ラットのS9mixを使った試験を行った結果、2倍にいかず陰性という判断がされたときに、完全にヒトの健康影響評価をするときに、特段生体にとって問題となる遺伝毒性がないという結論に持っていけるかどうか、その2点、難しい問題も含むかもしれませんが、御意見をいただければと思います。

○山田専門委員 もう一回やってAmesで陰性になったからやっぱり陰性ですよというのは、厳密にということになると、やはりトランスジェニックをするしかないということに動くと思います。難しいですね。

○今井座長 今、論点はAmes試験を第1ステップとして追加でやっていただくという流れはほぼ決まっていると思うのですが、それをS9mixをラットとマウス両方やるか、マウスだけにするか。もしもマウスだけにしたときに、マウスが仮に陰性だったとしても、恐らく私の理解としては、現時点で評価書案にまとめられているラットS9mixを使った陽性の結果というのは、恐らく消えないのだろうと思っています。そうしますと、高額ではありますが、ラットを使った*in vivo*の試験に進まない、この剤に関しては評価できないということが今までの審議の流れかなと考えているのですが、それでよろしいですか。

○山田専門委員 Amesが陽性で、トランスジェニックをもう一回実施して確認するというのは、多分これが最初の例になるのではないかと思うのです。だから、慎重になってしまおうというのがあるのです。

○今井座長 この議論を、仮に*in vivo*の突然変異試験で陽性になった場合、陰性になった場合というところまでシミュレーションして議論するという選択肢もあるのですが、事前にこちらの取りまとめとしては、そこまで議論することなく、まず結果を見ないと何とも先に進まないで、実施するということの決定と、その実験計画の概略について審議をしたいという気持ちでこの場に臨んでいるところなので、非常に難しいところではあるとは思いますが、とはいえ、かなり今回建設的な意見をいただいて、できるだけ経費をかけないということも含めて、マウスのS9mixを使ったAmes試験を行うということで、その結果を見て、また専門の先生方の範囲内になるかもしれないですが、その結果を踏まえて、その先の進行を考えるか、あるいは短時間でも結構ですので、この専門調査会でその内容のみに限った審議を一部入れていただいて考えるかというところの御相談にさせていただければと思います。事務局、そのような形でいかがでしょうか。

○水野評価専門官 リスク管理機関での手続の話もあるかとも思うのですが、マウスのS9を使ったAmes試験で陰性であった場合にはラットのTG試験が必要だろうということになると思うのですが。結局、最終的にはラットのTG試験が必要ということであるのでしたらというところで、先ほどの申し上げたことになってしまうのですが、最終的にラットのTG試験が必要という御判断であれば、実際ラットのTG試験がどれぐらいなのか、マウスのTG試験と比べてどれぐらい違うのかというのを把握はしきれていませんので、確かにラットのTG試験は高額過ぎて、リスク管理機関ではできないというような話がもしかしたら出てくるかもしれませんが、そこまで現在どうかというところを申し上げることはできないのです。

○今井座長 恐らく、この年度のタイミングだとか、そういうことも御考慮されてのお話だと思うのですが、山田先生からもコメントをいただきましたように、これまで*in vitro*の突然変異試験で陽性に出た場合の今後の対応方法というのが例として多くない中で、一つ食品安全委員会の専門調査会での判断ですので、ある程度、あるいは大きく今後どのような進め方をしていくか、S9mixの種差ということも含めて、貴重な意見が出された中で重要な判断だと思うのです。

したがって、全体のリスク管理機関の中での計画の中に、Ames試験を実際急いで実施してもらって、次のステップに進めるまでの判断の期間としてどれぐらい必要であって、*in vivo*の試験をマウスでやるか、ラットでいくかという判断もいつまでに必要なのかということも考慮した上で、いきなりラットでいくのではなくて、段階を踏んで進めるということを御考慮いただくというのがこの委員会での一つの結論だと思います。

ただ、相手があつてのことなので、もしも今12月中に判断をしなければいけない、経費のことも含めて判断しなければいけないという中で、時間がないということであれば、し

かも経費的にラットの試験であればこのタイミングで実施可能ということであれば、ラットで評価するというのも、委員の先生方のコメントを取りまとめると、総意の一つとしてよいと思いますので、そのように進めていただくということをお願いできますでしょうか。

○水野評価専門官 リスク管理機関に相談しまして、マウスのS9を使ったAmes試験をしてからTG試験の判断にするのか、それともリスク管理機関でいきなりラットのTG試験ができるのかどうかということを含めて相談したいと思います。

○今井座長 そのようによろしく願いいたします。

ナナフロシンに関しましては、今日の審議は以上としたいと思いますが、もし追加でコメント、御意見などがございましたら、よろしいですか。

次に進めたいと思います。引き続き、議題(2)「動物用医薬品(サラフロキサシン)の食品健康影響評価について」です。事務局は、資料の説明をお願いします。

○水野評価専門官 それでは、資料3を御用意ください。こちらはサラフロキサシンの評価書案になります。

3ページをお開きください。審議の経緯になります。こちらは一度2003年に厚労省の審議会で設定しましたADIを妥当と考える旨の答申を食品安全委員会からしております。今回、暫定基準の見直しに係る評価要請がございまして、その評価要請に係る御審議をいただくということになっております。

5ページをお開きください。こちらはサラフロキサシンの概要を記載しております。

6ページの20行目から、「7. 使用目的及び使用状況」になります。サラフロキサシンにつきましては、フルオロキノロン系合成抗菌剤ということで、DNAジャイレースを阻害して作用すると書いております。また、サラフロキサシンにつきましては、ジフロキサシンのN-脱メチル化体ということになっておりまして、ジフロキサシン投与後の動物体内に代謝物としてみられております。国内におきまして、動物用医薬品及びヒト用医薬品としては承認されておられません。

7ページをお開きください。「安全性に係る知見の概要」ということで、5行目から「1. 薬物動態試験」をまとめております。

まず、マウスの試験についてですが、こちらは単回強制経口または静脈内投与した場合の未変化体の吸収率を尿から評価してございまして、その結果を表1に記載しております。また、投与3日間後の尿または糞中回収率を表2に示してございまして、糞のほうから主に回収されております。

25行目からラットの試験ですが、単回静脈内投与または経口投与、あと反復経口投与をしております。その際、測定されました薬物動態パラメーターというのは、次のページの表3になります。この静脈内投与と経口投与のAUCの比較から、バイオアベイラビリティは約12%となっております。

8ページの7行目からですが、経口投与した際の投与後3日間に、投与量の約37%が尿、

52%が糞から回収されております。

11行目からウサギの試験ですが、こちらも強制経口投与と静脈内投与をした試験になっておりまして、16行目になりますが、経口投与後5日間、投与量の約11%が尿、79%が糞便から回収されたとなっております。

20行目からイヌの試験になりまして、90日間反復経口投与をして、その際の半減期及びAUCを次のページの表4に記載しております。

また、9ページの12行目から別の単回経口投与試験の体内分布ということで、10ページの表5に結果を記載しております。

10ページの8行目から、イヌへの単回経口投与におきまして、懸濁液、溶液またはカプセルを投与して調べております。この際、懸濁液のAUCというのは溶液のAUCの半分であったということになっております。

24行目からですが、鶏及び七面鳥ということで、サラフロキサシン塩酸塩を5日間強制経口投与した際の投与後6時間以内に、投与量の79～89%が排泄されております。

11ページの4行目から、さけの試験ということで記載しておりまして、サラフロキサシン塩酸塩を混餌投与した場合、主に腎臓から尿に排泄されたということになっておりまして、経口投与時のバイオアベイラビリティは4～24%となっております。

12行目からの試験につきましては、さけに単回経口投与しまして、全身オートラジオグラフィでみた結果では、腸に最大放射活性がみられたとなっております。液体シンチレーションカウンターの結果におきましては、投与12時間後で、ここに記載しておりますとおり、18行目のところですが、このような濃度がみられておりますが、投与7日後には低濃度になっております。

27行目からヒトの試験を記載しておりまして、30行目のところですが、用量1.3 mg/kg体重の場合には尿回収率は24%、10.4 mg/kg体重/日の場合には10%であったとなっております。

32行目からですが、ヒトにおいては尿排泄がサラフロキサシンの主要な消失経路であるということに記載しております。

38行目からの試験につきましては、用量100～800 mgを単回経口投与した際の薬物動態パラメーターを表6に示しております。

12ページの12行目から、代謝ということでまとめておりまして、まず、マウスとウサギについてです。マウスまたはウサギに経口または静脈内投与した際の排泄物中の代謝物について、結果を次のページの表7と表8に記載しております。排泄物中の主要成分は未変化体でありまして、投与量の80%以上に相当したとなっております。また、そのほかにはグルクロン酸抱合体やN-アセチル体、あと3'-オキシ体等がみられております。

13ページの15行目から、イヌについての試験になっております。経口投与後、総投与量のうちの約79%は尿及び糞中に未変化体として排泄されたとなっております。

14ページの3行目から、マウス、ラット及びイヌということで試験を行っておりまして、

投与後の排泄物中の回収率を表9、排泄物中にみられた代謝物の組成等につきましては、次のページの表10に記載しております。

こちらは、32行目からになりますが、宮島先生から表9の尿と糞の順番につきまして、ほかの表と合わせてはどうでしょうかというコメントをいただきまして、尿と糞の順番を入れかえております。

15ページの15行目から、鶏と七面鳥について記載しております。こちらは5日間強制経口投与後の肝臓中の代謝物を次のページの表11に記載しております。こちらは肝臓における代謝物のプロファイルというものは、どちらの動物種におきましても雌雄で同様であったということになっております。

16ページの14行目から、さけ、ます及びなまずということで記載しております。19行目になりますが、HPLCによる測定におきましては、未変化体が抽出可能な分画の中で唯一検出できる残留物であったとなっております。

27行目からヒトについての試験になりまして、単回経口投与した際の代謝について記載しております。こちらは、サラフロキサシンの代謝につきましては、主にピペラジニル置換基の酸化的分解がかかわっているようであり、最初、3'-オキソ体が生成し、次に酸化反応によってエチレンジアミン置換基を有するキノロンが生成し、さらに酸化されてアミノキノロンとなるといったものを書いております。

8行目からになりますが、尿中にみられる主なものは未変化体であったということになっております。その未変化体の次には、エチレンジアミン置換基を有するキノロンとした代謝物であったということになっております。

17ページの18行目から残留試験ということで、まず鶏の試験を記載しております。3試験を記載しておりまして、こちらはそれぞれ経口投与になりますが、1つ目の試験につきましては結果を表12に記載しておりまして、肝臓で最も高い残留濃度がみられておりますが、最終投与72時間後にはどの組織にも残留はみられておりません。

こちらの試験につきまして、18ページの12行目【事務局より】ということで、「light muscle」「dark muscle」をそれぞれ白筋、赤筋と訳しておりまして、こちらにつきましては山中先生からコメントをいただいております。確かに和訳としては赤筋、白筋ですが、解剖学用語としてはあまり常用されませんということで、恐らくwhite meatである胸肉と、dark meatであるもも肉のそれぞれを分析したものと考えられます。そこで、表はそのまま、脚注にその旨を注釈してはどうでしょうかというコメントをいただきまして、前の17ページ一番下のところに、それぞれ胸部筋肉、大腿部筋肉と考えられる旨を書いて、もとの参照資料では「light muscle」「dark muscle」と記載されている旨を追記しております。

18ページの13行目ですが、植田先生から、本文中で腎臓につきましては「測定した」と書いてあるのに、表では「測定せず」では矛盾しますというコメントをいただいております。こちら参照10におきましては、腎臓に関する記載自体ありませんでしたので、腎臓に関する

る記載は削除しております。こちらの対応につきましては、七面鳥の試験のほうにおいても同様の対応にさせていただきます。

鶏に飲水投与した試験が18ページの15行目からになっております。結果は表13になっておりまして、皮膚で投与後122時間後まで、低濃度ではありますが、残留しているという結果になっております。

20ページの14行目から七面鳥の試験ですが、先ほど御説明しました鶏の試験と同様の結果になっております。

23ページの9行目からさけの試験を記載しておりまして、13行目ですが、最終投与83日日後には、15℃で飼育したさけの筋肉中残留濃度は定量限界未満ということですが、5℃で飼育したさけの筋肉中濃度は最大で166 ng/gあったということになっております。

残留試験までは以上になります。

○今井座長 事務局から残留試験までの結果を御紹介いただきました。先生方から御意見をいただいているところですが、まず、最初のほうのページにお戻りいただきまして、順次確認してまいりたいと思います。

まず、5ページ、6ページのところで、構造式などが記載されています。6ページ目の2行目にサラフロキサシン塩酸塩という形で一般名、化学名、分子式、分子量が記載されていますが、以降の本文を見てくださいと、残留試験あたりから、サラフロキサシン塩酸塩を用いた試験を行っているという記載になっている一方で、薬物動態のデータなどの項目を見ますと、サラフロキサシンという記載になっていますが、これはこの剤の開発の過程で両者を使い分けて評価されているという理解でよろしいでしょうか。事務局は何か把握されていますでしょうか。

○水野評価専門官 毒性試験のところにも書かせていただいたのですが、もともになる評価書に書いてある参照欄のところ、もとの資料のタイトルから判断をして、塩酸塩かどうかというようなところを記載させていただいております。こちらの動態と残留試験の部分につきましては、試験報告書のタイトルからだけでは判断できない部分もあったのですが、恐らく塩酸塩であるだろうとは思いますが、確実に塩酸塩であることが確認できたものを塩酸塩と記載させていただいております。

○今井座長 塩酸塩であろうというところに関しても、脚注に根拠を記載するなどして、塩酸塩の可能性があるとすることに修正することは可能ですか。

○水野評価専門官 はい。検討させていただければと思います。

○今井座長 よろしく願いいたします。

そうしましたら、サラフロキサシンと記載されているものは、塩酸塩かどうかということは事務局の対応を待ってから、それで評価書案も確定ということになりますが、まじっている可能性もあるということで全体を見渡していただければと思います。

次に、7ページ目、8ページ目に進みます。

どうぞ。

○佐々木専門委員 今回のことに付随して確認をよろしいですか。

例えば、こういう塩酸塩を投与したという話と、液クロで測るときは何を測っているか。塩酸塩でないのを測っているのであれば、そこも認識して把握されて整理されて適切に書いたほうがよいのかなと思ったのです。あるいは、今まで食案委では、投与するときには様々な塩の剤形で投与しますよね。そうしたら、実際、液クロで測る、HPLCで測るときは、こういう構造で測っているとかありますよね。したがって、液クロで測った結果を載せているときと、何々を投与したときとか、言葉づかいが変わる可能性はありますよね。そういうことも含めて、今の整理をされたほうがよいのかなと思ったのですが、先生のお話にも今のこと含まれていれば、もちろんそれで構わないのですが。

○今井座長 ありがとうございます。

今の点に関して、事務局からお答えいただくことはありますか。

○水野評価専門官 投与物質が何であるかというのは、例えば塩酸塩であるのか、そうではないのかというのは、これまでも書ける部分、投与物質が何なのかというところは明記させていただいておりますので、そのように対応させていただきたいと思います。

○山添委員 この物質がどうかというのははっきりわかりませんが、パッドの中のデータを見ても、サラフロキサシンをbaseで投与しているときちっと書かれているものと、塩で投与されているものと、やはりデータとしては区別はされて書いているものもありますね。

一番大きな問題は、溶解度なのです。胃で崩壊をして溶けてしまえば腸管からの吸収の際には分かれていますので同じなのですが、崩壊の速度がかなり違ってくると、生体利用率がかなり変わってくることがあるので、baseで投与したのか、塩で投与したのかというのは記載することに大体なっていると思います。

○佐々木専門委員 ありがとうございます。

○今井座長 先に進めたいと思います。私から佐々木先生に一つ教えていただきたいことがございます。8ページ目の26行目からの文章ですが、 T_{max} が用量によって少しずれるという記載が26行目にあって、したがって、27行目ですが、125 mg/kg体重/日投与群の中には、真の半減期が過大評価され、AUCが過小評価された可能性があったというような記載があるのですが、ここの記載はこのままでよろしいですか。

○佐々木専門委員 済みません。少し見逃して。これは表4。見逃していたのですが、もしAUCがドーズを上げていったときに、例えば吸収等が不十分になっていって、体の暴露が線形に上がっていかないということの意味しているのだと、それは理解できるのですが、表4のAUCがドーズで上がっていくというのは、どこを見ればよいかという点。

○今井座長 佐々木先生が今御指摘になったところは、恐らく30、31行目あたりのところに、投与量当たりのAUCを計算し直したところ、投与量の増加とともにAUCが減少する傾向がみられるとか、そういう記載はございます。なので、その辺と整合すればよいのですが、私自身がAUCが過小評価されるという表現を余り見たことがなかったので御質問させていただいたのです。

もし問題があるようであれば、後ほどあるいは後日、事務局にメールでもお知らせいただければと思います。

○佐々木専門委員 済みません。見逃していて、今判断できないので、後でデータを見て、何かあれば御指摘しますので、よろしくお願いします。

○今井座長 ありがとうございます。よろしくお願いいたします。

次、9ページ、10ページはよろしいでしょうか。

もしよければ、11ページ目、12ページ目。特にございませんか。

文言といいますか、文章だけの話なのですが、事務局に少し見直していただきたいのが、11ページ目の28行目、ヒトに関する記載のところで、後段にあるカプセルと同じものを投与したというのは、この括弧の位置がサラフロキサシンの後ろあたりに来たほうが見やすいかなと思いましたが、御確認をお願いいたします。

そのほかはよろしいでしょうか。

次に、13、14ページをお願いいたします。ここは特にございませんか。13ページの表8のところ、【事務局より】ということで、合計の数値を事務局で計算して追記されたということですので、その追記した旨がわかるように、脚注か何かでお示しいただければと思います。お願いいたします。

宮島先生から御修文いただいておりますが、そちらは対応いただいたということですので、もしなければ先に進めたいと思います。

15、16ページをお願いいたします。よろしいでしょうか。

17、18ページですが、18ページ目で山中先生からコメントをいただいて、それに対して対応されているので、山中先生、もし追加で御発言があればお願いいたします。

○山中専門委員 追加というわけではないのですが、白筋、赤筋と2つわざわざ測っているということは、何か変わっているところがあるはずだと。白筋、赤筋というのはミオグロビンの量で分けているわけですが、実際にはこれは胸部の筋肉、ももの筋肉ということだろうと。しかし、「だろう」ですので、これについては脚注にしていきたいということで申し上げました。

○今井座長 ありがとうございます。それで、適切に追記されているということで、ありがとうございます。

そうしましたら、植田先生からも、本文と表との記載にそごがあるということでコメントをいただいておりますが、事務局の対応で特に問題はございませんでしょうか。ありがとうございます。

お願いいたします。

○佐々木専門委員 済みません。また今気づいて申しわけないのですが、17ページの8行目ですが、「尿にみられたサラフロキサシン関連の成分のうち、主なものは未変化体であり、尿中総代謝物の75～80%」と書いてあるのですが、これを見ると、未変化体が代謝物の一つだというイメージで書いてあるようにとれるのです。今、初めて気づいてしまって

申しわけないのですが、少しおかしいように感じるのです。

○今井座長 修文するとしたら、具体的にどのような書きぶりがよろしいでしょうか。

○佐々木専門委員 これはもともと趣旨としては、未変化体が出てきた全部の総検出したものの関連物質の8割だったという意味が正しいのであれば、「主なものは未変化体であり、尿中で検出された総関連物質の7～8割を占めていた」と書くべきですかね。尿中にみられた関連成分のうち。

○今井座長 ありがとうございます。8行目の最後から、「尿中総代謝物の75～80%」という記載が理解できないという御指摘だと理解しましたので、今、佐々木先生から御指摘があったような形で、事務局で修文いただいて、再度、修文後のものを御確認いただくというところでお願いいたします。

お願いいたします。

○山添委員 実はこういうキノロン系の物質、カルボン酸を持っていますよね。そうすると、かなりの部分がアシルグルクロナイドと、ピペラジンのところのN-グルクロナイドで排泄をされます。これは胆汁でも尿でも一緒なのですが、化合物によっては切れてしまいます。したがって、回収したときには未変化体になっている可能性があります。ですので、このところでは未変化体として排泄される率も実際あります。それと、グルクロナイドになっていながら、臓器を通過して出た後で切れてしまって、回収したときはフリーになっているものもあって、実際のところ区別がつかないのですね。

それなので、尿中では何々として存在していたと。代謝物がどうのこうのではなくて、尿中で認められた投与に関連する物質は何々が何%であったというような表現のほうが実際に間違いはないのかなと思うのです。

結局、それと関連するのですが、例えば12ページのヒトのところ、7行目のところに「吸収率は」という表現があります。これはあくまでも尿中排泄から計算される吸収率は何%、何%で、実際には胆汁にも出ているのですよね。こういうとき、このところできなり吸収率は何%減少したというのではなくて、これも排泄から得られた吸収率は何%から何%に変化したというような表現のほうがよいのかなと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、佐々木先生あるいは宮島先生に後ほど全体的な御確認をいただく必要がありますが、事務局で、まずは12ページ目の「吸収率」といきなり書かれているようなものに関しては、「尿中排泄率から推定された吸収率は」などと加えていただく。ほかの部分も御確認いただいて、付記していただくということ。

17ページ目に関しましては、先ほど佐々木先生に御確認いただきたいと申し上げた修文の内容とは少し変わりますが、もしも私の文章がおかしければ御指摘いただければと思いますが、「尿にみられたサラフロキサシン関連の成分のうち、抱合体も含めて尿中で検出されるものとしては未変化体が多く、尿中代謝物の75～80%を占めていた」と。

山添委員、違いますか。

○山添委員 内容はそうなのですが、尿中排泄物中には何%が未変化体として、何%が何々として見つかったというように、事実をそのまま記載しておけばよいのではないかと思います。

○佐々木専門委員 多分私も、実際に測るときは、例えば胆汁でグルクロン酸が出ても、腸管の中ですぐ外れるのはよくある話なので、ある測定方法で検出したときに、尿の中では未変化体が全部のうち8割だったのだよという事実を書くか、さらにそれにプラスで、今後の食品安全の観点からすると、様々な抱合体も出るのだが、尿の中では変わるということで、数字が出せるのがあれば出してもよいのですが、それがなければ、やはり測定した事実を書くのがよいのかなと私も感じました。

あと、先ほどの「吸収率」は、私は気づかなかったのですが、あれはいきなりはずいと思うので、言葉はやはり直すべきだと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、また私のほうで振り出しに戻してしまいましたが、佐々木先生からいただいたようなコメントに従った修文を進めていただくということで、よろしく願いいたします。

19ページ、20ページにお進みいただいて、ここでまた一つ佐々木先生に教えていただきたいのが、前段の薬物代謝の項目に関しまして、鶏の肝臓から検出される形としては未変化体が主だという記載が主流を占めていたのですが、18ページの15行目から始まる鶏の試験に関しましては、引き続いて19ページの5行目にお進みいただきますと、「未変化体は総残留物の中ではマイナーな成分であることが示された」ということで、表13の結果が示されているような形になっています。

ここに関して、全体的に話が通るのかどうかという点に関して、もしも問題がなければそのまま結構ですし、もし全体として修文が必要であるとか、何かコメントが必要であるようであれば、後ほど結構ですので、御指摘いただければと思っています。

○佐々木専門委員 少し気づかなかったのですが、先生が御指摘のように違和感があるので、今ぱっとはできないので、後ほど確認させていただいて、事務局と改善案があればやらせてもらうということでもよろしいでしょうか。

○今井座長 はい。よろしく願いいたします。

そうしましたら、19、20ページは特によろしいでしょうか。

もしなければ、次に21、22ページをお願いいたします。よろしいですか。七面鳥は抱合体のほうが多いという記載になっています。

もしよろしければ、次、23、24ページをお開きください。よろしいでしょうか。

質問ばかりなのですが、23ページ目の9行目から、さけの試験が示されていて、12行目から最終投与75度日後の筋肉、定量限界未満、13行目に行きますと、最終投与83度日には、15℃では定量限界未満であったが、5℃で飼育したさけの筋肉中残留濃度は最大166 ng/gというように示されていて、ここも内容がよく理解できなかったのですが、よりフェーズ

としては、時間がたった後で定量限界未満だったものが検出されたようにも読めるのですが、このあたり、やはり佐々木先生にお願いできればと思いますが。

○佐々木専門委員 少し見ていないということと、何とか度日というのがよくわからないのですが、温度によってこういうのは代謝が違うので、カウントの仕方を温度との関連でやっていくということがベースにあるのかなと感じたことと、それから温度が低いと代謝が悪くて残留するのかなと感じたのですが、こういうデータは余りやったことがなくて、適切にここで今コメントができないのですが、今お話ししたベースを事務局から教えていただいて、この生データを見て、問題があれば直すということでもよろしければ、そういう対応をさせていただきたいと思います。

○今井座長 ありがとうございます。そうしましたら、よろしくお願ひいたします。

このページはほかにもコメントがなければ、毒性試験までは以上ですので、次、遺伝毒性試験以降、事務局で御説明をお願いいたします。

○水野評価専門官 それでは、23ページの23行目、遺伝毒性試験から御説明いたします。こちらは遺伝毒性試験に関する表を24ページの表20に記載してございます。*in vitro*の試験で遺伝子突然変異試験、不定期DNA合成試験、染色体異常試験等、陽性というような結果になってございますが、*in vivo*の不定期DNA合成試験、小核試験は陰性となっております。

次のページに参りまして、25ページになりますが、4行目から、本専門調査会の判断について記載してございます。「*in vitro*の遺伝子突然変異試験、不定期DNA合成試験及び染色体異常試験で陽性であったが、本剤はフルオロキノロン系合成抗菌剤であり、他のフルオロキノロン系合成抗菌剤と同様に、これらの試験結果はDNAへの直接傷害ではなく、トポイソメラーゼ II 阻害作用に起因すると考えられた。また、*in vivo*試験では、不定期DNA合成試験及び小核試験で陰性であり、また参考資料であるが、*in vitro*の復帰突然変異試験並びに*in vivo*の小核試験及び優性致死試験では陰性との報告があった。以上のことから、サラフロキサシンに生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えられた」としております。

こちらのまとめの文章につきましては、山田先生、下位先生から御修文をいただいております。

17行目から【事務局より】ということで、何点かコメントさせていただいております。まず1つ目につきましては、用いた物質につきまして、参照資料のほうから確認して塩酸塩と判断した旨を記載しております。下位先生から、確認しましたとのコメントをいただいております。

2つ目につきましては、中国語の論文の取り扱いについてお伺いしております。山田先生からコメントをいただいております。まず脚注で参照番号が間違っていましたというコメントをいただいております。申しわけありません。

それと、中国語の論文のほうになるのですが、その表から菌株と用量、あと±S9mixの

条件で試験していること、復帰変異株数、陰性であることがわかるので、表に記載した上で脚注をつけて、「中国語の論文であり、要約と表のみが英語であり、詳細な情報が不明である」と書いてはいかがでしょうかと。またこの資料には優性致死試験も記載されていますというコメントをいただいております。

この点に関しまして、次のページになりますが、下位先生からコメントをいただいております、こちらは論文の中で表があるのは、復帰突然変異試験と優性致死試験の結果で、小核試験については文中での説明だけですよというコメントです。試験方法など不明瞭なことが多々ありますので、表20に記載せず、文中での記載がよいのではないのでしょうかというようなコメントをいただいております。

これに対しまして山田先生からも、中国語の論文については本文に戻して、Ames試験についてはわかる範囲で条件を書いておくことに賛成しますというコメントをいただきまして、こちらは先ほどのまとめの文章のほうに、中国語の論文のAmes試験の条件を記載していただいております。

また、3つ目ですが、CHO細胞を用いた*in vitro*の遺伝子突然変異試験につきまして、参照4と9で若干用量が違うのですが、これらは同一の試験のように考えられるので、まとめて記載してよいか御検討をお願いしますとお伺いしております。

山田先生からは、同一試験のように見受けられるのは、この遺伝子突然変異試験だけではなく、染色体異常試験もだと思えますということで、別々に書くのであれば、染色体異常試験やUDS試験も分けるべきですよと。まとめて書くのだったらまとめてというようなコメントをいただいております。下位先生からも、まとめるほうがよいと思えますというコメントをいただいております。

こちらの表20につきましては、*in vitro*の遺伝子突然変異試験、参照4と9というようにまとめまして、参照9のほうにつきまして、試験で用いた用量を脚注にしてつけております。染色体異常試験につきましても、参照9の用量を記載しております。

また、27ページになりますが、表20におきまして最初*in vitro*/*in vivo*の不定期DNA合成試験と記載していましたが、山田先生から、肝細胞を使うところを*in vitro*とは捉えません。UDSの場合、投与を動物にするのが*in vivo*の試験ですよというコメントをいただいておりますので、*in vivo*の試験に修正させていただきました。

また、まとめの文章のところにおきまして、「他のフルオロキノロン系合成抗菌剤と同様に」というところについて、参照資料が要るのではないかとコメントをいただいております。下位先生からも、この点につきまして参考文献を記載するのが必要と思えますというコメントをいただいております。

この点につきまして、まとめの文章のほうにおきまして、マルボフロキサシンとノルフロキサシンの評価書を参照資料として追記しております。

27ページの3行目から「4. 急性毒性試験」を記載しております、結果は次のページの表21に記載しております。

28ページの4行目から、亜急性毒性試験をまとめております。これ以降の試験で、参照資料の本文中からは、投与した薬物がサラフロキサシンなのか、塩酸塩なのかわからない部分につきまして、**Reference**で判断した試験が幾つかございますので、その旨をコメントとして載せております。

29ページに移りまして、7行目の(4)のラットの亜急性毒性試験なのですが、こちらの13行目に「糞の淡色化」と書いてあった部分につきまして、吉田先生から「淡明化」でしようかとコメントをいただいております。

またその下、17行目から、ラットの90日間亜急性毒性試験になります。毒性所見は次のページの表22に記載しております。

結論としまして、30ページの6行目からになりますが、本専門調査会の判断としましては、「1,000 mg/kg体重/日投与群で死亡例と耳介軟骨炎がみられたことから、本試験におけるNOAELを280 mg/kg体重/日と判断した」としております。「投与群」というのは削除いたします。

13行目から、事務局からお伺いしていた点として2点ございまして、まず1つ目につきまして、投与1か月後にみられた盲腸の所見につきまして、参照資料のほうでは「the intermediate and high doses」と記載されておりますが、これが「75 mg/kg体重/日以上投与群」としてよいかとお伺いしておりました。吉田先生から、了解しましたというコメントをいただいております。

また、(2)の部分につきましては、表22に記載しております1,000 mg/kg体重/日投与群における所見の小結節性の軟骨性増殖、単核球の浸潤の部分につきまして、訳の御確認をお願いしますということで、吉田先生、中山先生、吉田緑先生からコメントをいただいております。

もう一つは、次のページの上になるのですが、吉田先生からコメントをいただいております。本文中の記載、29ページの33行目の右から始まる場所ですが、「投与90日後の剖検時の発生頻度と」から始まる部分につきまして、結論の耳介軟骨炎に関係していると思いますので、最高用量は投与の影響ではないかと思っておりますというコメントをいただいております。この部分につきましては、文章の取り扱いについて御検討をお願いできればと思います。

32ページの13行目から、イヌの90日間、亜急性毒性試験の1つ目になります。毒性所見につきまして、次のページの表23にまとめてございます。こちらは25 mg/kg体重/日以上投与群で血清中のグロブリン濃度の低下というものがみられております。

戻りまして、32ページの27行目からの修文につきましては、吉田先生から御修文いただいている部分になります。本専門調査会は、34行目からになりますが、「25 mg/kg体重/日投与群において血清グロブリン濃度の減少がみられたことから、本試験におけるNOAELを5 mg/kg体重/日と判断した」としております。

33ページの6行目から、もう一つのイヌの90日間亜急性毒性試験になります。こちらの

試験につきましては、11行目になりますが、投与開始2週間におきましては、塩酸塩としての重量で投与しておりまして、投与量としましては予定量の80%になっていったということになっております。毒性所見は表24に記載しております。

本専門調査会の判断は20行目からになりまして、「40 mg/kg体重/日投与群において耳介及び鼻口部の紅斑並びに平均血清グロブリン濃度の有意な減少がみられたことから、本試験におけるNOAELは8 mg/kg体重/日と判断した」としてしております。

34ページの4行目から、「6. 慢性毒性及び発がん性試験」を記載しております。まず、マウスの発がん性試験になりまして、毒性所見は次のページの表25になります。

こちらは、本専門調査会の判断としまして、17行目からになりますが、「750 mg/kg体重/日投与群において死亡例及び腎毒性がみられたことから、本試験におけるNOAELを150 mg/kg体重/日と判断した」としてしております。また、「発がん性はないと判断した」となっております。

35ページの4行目から、ラットを用いた慢性毒性及び発がん性試験になりまして、こちらは慢性毒性試験相、発がん性試験相とそれぞれ試験を実施しております。11行目からは慢性毒性試験相について記載しておりまして、52週間混餌投与したということになっております。毒性所見は次のページの表26になります。

本専門調査会の判断としましては、35ページの23行目からになりますが、「670 mg/kg体重/日以上投与群に尿細管腎症、総タンパク質及びグロブリン濃度の減少等がみられたことから、本試験相におけるNOAELを61 mg/kg体重/日と判断した」としてしております。

この慢性毒性試験相におきまして、36ページの4行目からになりますが、参照資料のほうで、血中グロブリン濃度の有意な減少を伴った総たんぱく質の有意な減少が各投与群の雄にみられたと参照4の本文中にあります。JECFAでは毒性所見として捉えていないようですということ、こちらの所見の取り扱いについてお伺いしておりました。

こちらは山中先生から、イヌの90日間亜急性毒性試験では同様の変化を毒性としておりますということ、最初の試験を毒性学的ADIの根拠としていることを考えると、ラットでの変化を無視することはできませんが、670 mg/kg投与群には記述があることを考え合わせると、統計学的に有意だが生物学的に有意でない変動であったと考えられますとコメントをいただいております。吉田先生からは、イヌでは投与の影響としていますがとのコメントをいただいております。

また、5行目から吉田先生からコメントをいただいております。本文中では35ページの17行目の右のほうから始まる文章ですが、こちらに「慢性進行性腎症」と書いてあるところが、今回の所見であるならば、「尿細管腎症」に修正してくださいというコメントをいただいております。

こちらは、もとの文が【事務局より】と書いているところになるのですが、こちらの「慢性進行性腎症」を今回の所見の「尿細管腎症」とみなして修正をしております。

37ページの2行目から、発がん性試験相の記載をしております。毒性所見は表27に記載

しております。

本専門調査会の判断としまして、10行目からになりますが、「580 mg/kg体重/日以上投与群において尿細管腎症等がみられたことから、本試験相におけるNOAELは54 mg/kg体重/日と判断した。本試験相では、発がん性はないと判断した」としております。

慢性毒性及び発がん性試験までは、以上になります。

○今井座長 毒性の項目に入りまして、慢性毒性、発がん性までのところを事務局から説明いただいたところ です。

お戻りいただいて、23ページ、24ページ、「3. 遺伝毒性試験」の項目をお願いいたします。こちらは赤字で脚注など、既に表を修正していただいているところ です。

次にお進みいただいて25ページのところ、本文の修正があり、その17行目から事務局より寄せられた質問が大きく3つ記載されています。まず第1の事務局からの質問に関しては、冒頭でも少し触れましたが、塩酸塩を用いた試験であると判断されたので、その記載をしたということに対して、下位先生から御了解いただいているので、この点に関しましてはこのまま進ませていただければと思います。

次、(2)のポイントですが、中国語の論文に関する内容であります。結論的には、下位先生からのコメントを山田先生が追認していただくような形に、事前に御議論いただいているので、下位先生から御説明をお願いできますでしょうか。

○下位専門委員 中国語の論文なので、実験方法とか、何となく日本語に近いところはわかるのですが、細かいところが少しわからなかったです。それで、テーブルで結果が出ているものは復帰突然変異試験と優性致死試験だったのですが、これに関してはテーブルを見てみると、おおよその判断はできるという状態でした。

小核試験に関しては、要旨に書いてあったのですが、こういう状況から考えると、表には載せないで参考論文として文章中のほうがよいのかなと、私は判断いたしましたので、最初に山田先生のコメントがあったのですが、それに対してそのほうがよいのではないかという意見を寄せたところ、山田先生からそういうことに賛成しますという御意見をいただいたので、こういう結果になったのだと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

その意見を取りまとめられた修文案として、25ページ目の10行目の後段、「また参考資料（中国語の論文）」と始まる文章に反映されているところですが、この修文案も含めまして、山田先生、追加での御発言はありますか。

○山田専門委員 ありません。これで結構だと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

遺伝毒性試験、3つ目の事務局からの質問になります。参照4ですのでお戻りいただいて、24ページ目の特に一番上のチャイニーズハムスター卵巣細胞を使った*Hprt*遺伝子座の検査であります。この点につきまして、こちらは山田先生から御説明いただいでよろしいですか。

○山田専門委員 多少推定も含まれるのですが、4と9は別々に出されているのですが、実際は試験としては同じ試験のことを書いているようです。ただ、用量が全く一緒というわけではない。どちらも評価書なので、原著はたどれない。評価書としてのまとめ方でどこか省略したところがあるのかなと思われるのですが、全く一致しているわけではないのですが、恐らく参考文献が同じものなので、文献といたしましても非公開資料なので具体的に調べられない。2つにするよりは1つというように考えたほうがよいということで、まとめることにいたしました。

○今井座長 ありがとうございます。

山田先生のコメントにもございますし、下位先生も触れられているのですが、下に続くUDS試験と、同じくCHO細胞を使った染色体異常試験についても、4と9と同じものを引用しているということで、それに合わせたという形にまとめられているわけですが、下位先生、この修正案でよろしいでしょうか。

○下位専門委員 問題ないです。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、非常に事前に多くの御議論をいただいているところですが、遺伝毒性試験に関してただいまの取りまとめでもしよろしければ、先に進めたいと思いますが、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

そうしましたら、27、28ページにお進みください。こちらは「4. 急性毒性試験」が27ページの3行目から始まっております。植田先生から修文をいただいている、こちらはカンマが抜けているという記載の整備かと思いますが、それでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

急性毒性試験はもしこれで問題なければ、次に28ページの4行目から始まる「5. 亜急性毒性試験」であります。事務局からの四角書きの記載は先ほどの塩酸塩に関する件ですので、特に問題がなければこのまま進めさせていただきたいと思っております。

特になければ、次に進みます。

29、30ページをお願いいたします。今日御欠席ですが、吉田専門委員から糞の色調に関するコメントをいただいている、これは修正案どおりで特に問題ないと思っております。

続きまして、29ページ、17行目からのラットの90日間亜急性毒性試験ですが、こちらに関しましても、やはり御欠席の中山先生からも文言の修正をいただいている、こちらは適切に修正いただいているものと判断されると思っております。

続きまして、30ページ目に進んでいただきますと、13行目からのボックスですけれども、事務局から、まず(1)ですが、参照4の該当するところが「the intermediate and high doses」と記載されているところを評価書案の本文では「75 mg/kg体重/日以上投与群」としたが、これでよいかというところなのですが、お戻りいただいて、29ページの18行目に投与用量が列記されていて、対照群の0、20、75、280、1,000と5つドーズ群がある中で、実は

intermediateとはどこを指しているかということが明確にはわからないのですが、少なくとも20ということではなく、1,000でもなく、75か280ということで、5用量のちょうど真ん中という解釈で、75でよかろうと。判断ができないところですので、こちらで記載させていただいているところです。特に御異論がなければ、このまま進みたいと思います。

続きまして、(2)の事務局からの確認依頼ですが、2つの英語の所見名について適切な日本語訳をとということで求められています。具体的には上の表22をごらんいただきますと、1,000 mg/kg体重/日投与群でみられた所見をどのように記載するかということであり。こちらは、吉田緑先生も含めまして3名の御専門の先生からコメントをいただいております。

問題がなければ三者取りまとめさせていただくと、まず前段の軟骨の病変につきましては、結節性増殖軟骨で問題なければそのようにさせていただき、また次の耳介の軟骨炎につきましては、その修飾語として、中山先生が書かれている単核球を主とする細胞浸潤を伴う耳介軟骨炎でよいのではと思いますが、いろいろ折衷案ですが、吉田緑先生、今のでよろしいでしょうか。

○吉田委員 はい。

○今井座長 ありがとうございます。

そのほか、このページでコメントが先生方からもしなければ、先に進みます。

31、32ページ目にお進みください。31ページ目の1行目の上のところにボックスがありまして、吉田専門委員から耳介の軟骨炎についての記載があります。具体的には、お戻りいただきますと、29ページの31行目からの記載になりますが、「剖検時における耳介の腫脹の発生頻度は、対照群、20、75、280及び1,000 mg/kg体重/日群でそれぞれ0、2、1、1、3例であった。本所見は、投与開始30日後の検査においては、投与群及び対照群でみられなかった」ということで、続く文章で、この試験を評価した報告書では、「投与に起因するものとは結論付けられなかった」と記載されているわけですが、吉田先生からの御意見としては、先ほど用語として議論のあった軟骨の単核球を主とする細胞浸潤を伴う耳介軟骨炎などにつながる所見なので、記載すべきではないかということなのですが、こちらに関しましては、取りまとめると、先ほど申し上げましたように、30ページの一番上の行に、試験評価として、用量相関性がなくて、薬物に起因する変化ではないと結論していることもあり、つながっている可能性もあるのですが、少なくとも耳介の腫脹という形での表現型に関しては毒性と判断しないというように切り分けるとすれば、もとの文章のままでよいとも考えられるのですが、もしその方向で御異論がなければ、先に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。

そうしましたら、参考資料として始まるイヌの試験に移ります。31ページ、2行目にお進みください。こちらはやはり塩酸塩に関する記載が事務局からなされています。こちらは御了解いただくとしましたら、そのほかのところ先生方からコメントをもし出してい

ただけるようでしたらお願いしたいのですが、よろしいでしょうか。

そうしましたら、先に進ませていただきます。33ページ、34ページ目になります。事務局からのボックスはそのまま、33ページの点については進ませていただきまして、34ページの事務局からのボックスは、33ページの6行目から始まる90日のイヌの試験ですが、投与早期の最初の2週間における投与量が予定量と異なっているということで、それに合わせた最終的なNOELの記載に取りまとめられているという点について説明されています。この点に関して特に御異論がなければ、先に進めたいと思いますが、よろしいでしょうか。

あと、文章の問題で恐縮なのですが、34ページ15行目、「JECFAは、発がん性はみられなかったと判断した」は、「JECFAは、発がん性はないと判断した」とするか、「JECFAは、発がん性はみられなかったとしている」とか、文章が重なっているようなところもありますので、事務局で修正をお願いできればと思います。

続きまして、35、36ページ目にお進みいただければと思います。35ページ4行目から始まる慢性毒性と発がん性、ラットの試験については、事務局から説明がありましたように、慢性毒性試験と発がん性試験を明確に分けているということで、相という、「慢性毒性試験相では」と、35ページ11行目のような表現をなされています。36ページ目まで慢性毒性試験に関するまとめ表が記載されているのですが、4行目に事務局からのボックスがあります。事務局から、この試験の中で、「血中グロブリン濃度の有意な減少を伴った総タンパク質の有意な減少がみられたとの記載が参照4の本文中にあります。JECFAでは毒性所見として捉えていない」という点に関しまして、山中先生からコメントをいただいておりますので、御説明をお願いいたします。

○山中専門委員 ここに書いたとおりではあるのですが、イヌの場合に毒性学的ADIの根拠としているので、ラットでの変化を無視することができないと。ですが、670 mg/kgのところには毒性所見として書いてあるところを見ると、多分生物学的に有意でない変化なのだろうと。ですが、これが生データを調べようと思っても、やはり企業のものらしくて無理だったので、そこをすごく見たかったのですが、わかりませんので、結局こういうように考えるしかないのかなというところです。

○今井座長 ありがとうございます。

JECFAの評価書案をもとにした評価書評価ということですので、山中先生の御判断に私も賛成ですが、ほかの先生方から特に御異論がなければ、このような形で取りまとめをさせていただければと思います。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

そうしましたら、5行目からのボックスに関しては、吉田専門委員からコメントがありまして、該当する部分につきましては、35ページ目の16行目、17行目あたりの記載なのですが、腎臓でみられた所見が、17行目を見ていただきますと、通常みられる慢性進行性腎症とは異なっていたという記載があり、「他には」に続く文章なので、もとの文章としては慢性進行性腎症と書いてあるのですが、文章がつながらなくなるということもあり、吉

田先生のコメントに従って「尿細管腎症」と修正されているところではありますが、ここについてもこの修正案で特に問題なければ進めさせていただければと思います。

○吉田委員 毒性病理という専門性から、この17から18行目はデリートをしていただければと思います。原文を拝見しますと、「CPN was characterized by」なので、慢性腎症とはこういうものであるから、これとは違うのですよということで書いてありますので、ここはデリートして。

おもしろいのは、この所見は閉塞性腎症ですよね。尿細管の中にいわゆる結晶のようなものがたまって、イヌでは関節がより低い用量から出て、げっ歯類は用量が非常に高いですが、閉塞性腎症になるので、毒性学的には種差があって、興味深い所見と思って拝見していました。デリートされるべきではないかと私は思っております。

○今井座長 確認ですが、17行目の「他には」というところ以下がデリート。

○吉田委員 18行目までデリートで、よろしくをお願いします。

○今井座長 ありがとうございます。

それでは、事務局、「他には」以下の削除をお願いいたします。ありがとうございます。

そうしましたら、36ページまでもしよろしければ、次に37、38ページをごらんください。

37ページ、発がん性に関する記載がまとめられていますが、こちらに関しては特に大きな修正の御意見はいただいていません。ここまで、これでよろしければ、事務局で「7. 生殖発生毒性試験」以降のところに進めていただきますが、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

そうしましたら、事務局、御説明をお願いいたします。

○水野評価専門官 それでは、37ページの19行目、「7. 生殖発生毒性試験」から御説明いたします。

まず、ラットの3世代生殖毒性試験になります。試験結果としまして、26行目のところで、3世代全ての275 mg/kg体重/日以上投与群の親動物におきまして、軟便、白色様糞が観察されたということになっております。また、28行目からになります。母動物におきまして肝重量の低下がみられたということになっております。

38ページの7行目から、本専門調査会の判断を記載しておりまして、こちらは「275 mg/kg体重/日以上投与群の親動物において、肝臓の絶対又は相対的重量の減少がみられたことから、本試験における親動物に対するNOAELを75 mg/kg体重/日と判断した」としております。「児動物については、1,000 mg/kg体重/日まで影響がみられなかったことから、本試験における児動物に対するNOAELを1,000 mg/kg体重/日と判断した」としております。また、「生殖関連観察項目にも影響がみられなかったことから、繁殖能に対するNOAELを1,000 mg/kg体重/日と判断した」としております。

14行目から、小林先生からいただきましたコメントを記載しております。まず1つ目は「F₀ (第1世代)」と書くのか、または「F₀」と書くのか、記載の統一してくださいというコメントをいただいております。こちらは、「F₀」という記載に統一させていただいて

おります。

また、肝重量の減少における用量依存性という部分の記載につきまして、生データがないので、どの程度減少したか不明ですが、投与による影響ととれば、このままの表記で結構ですというコメントをいただいております。

16行目から、ラットの発生毒性試験を記載しております。結果につきましては23行目からになりますが、「母動物に毒性学的影響はみられず、催奇形性もみられなかった」となっております。また、24行目からは、本試験で用いた用量について薬物動態的な記載をしております。

次の39ページの5行目から、本試験における本専門調査会の判断について記載しております。「1,000 mg/kg体重/日投与群の親動物及び胎児における影響がみられなかったことから、本試験における母動物及び胎児に対するNOAELを1,000 mg/kg体重/日と判断した」としてあります。また「催奇形性はみられなかった」としてあります。

先ほど申しました38ページの24行目から記載しております薬物動態に関する記載につきまして、桑形先生、小林先生からコメントをいただいております。桑形先生からは、こちらの薬物動態に関する記載は削除してもよいのではないかと考えますといただいております。小林先生からは、こちらについては薬物動態の詳しい先生の御意見をお願いいたしますというコメントと、あと「同様の計算」という部分につきましても、資料を見ても何をもって計算しているかが見出せませんでした。したがって、「約6.5、7及び4%となり」の解釈も不明ですとのコメントをいただいております。

39ページの10行目から、ウサギの発生毒性試験を記載しております。こちらは19行目になりますが、母動物において妊娠21日から29日に流産がみられております。また、軟便や下痢等もみられております。母動物の体重につきましても、体重増加量の低下等がみられている旨を26行目から記載しております。31行目からは、胎児体重の低下が35 mg/kg体重/日以上投与群にみられた旨を記載しております。また、外表検査や内臓検査、骨格検査におきましても、35 mg/kg体重/日以上投与群においてみられた旨を記載しております。

40ページの6行目からになりますが、黄体数、着床数、一腹当たりの生存胎児数及び着床後死亡胚・胎児数には投与による影響はなかったとされております。

本専門調査会における判断は、13行目から記載しております。「全投与群の母動物に流産がみられたことから、本試験における母動物に対するNOAELを設定しなかった」としてあります。こちらは「設定しなかった」を「設定できなかった」に修正させていただければと思います。「胎児については、35 mg/kg体重/日以上投与群において胎児体重の減少がみられたことから、本試験における胎児に対するNOAELを15 mg/kg体重/日と判断した」としてあります。「また、胎児観察において観察された形態学的変化は母動物毒性に起因した二次的変化と考えられ、催奇形性なしと判断した」としてあります。

19行目からの事務局からのボックスの部分につきましては、小林先生から、これで結構ですというコメントをいただいております。

21行目から、「8. ヒトにおける知見」ということで、ヒトへの経口投与試験、3試験をこれ以降記載しております。みられた主な有害事象は、めまいや無力症、あと嗜眠等がみられております。

41ページの26行目から、「9. 微生物学的影響に関する試験」を記載しております。まず、27行目からは、食品安全委員会での調査事業に基づいた結果を記載しております。結果は、42ページの表28で書いておりまして、この結果から、MIC_{calc}は1.23 µg/mLとなっております。

42ページの3行目から、こちらはJECFAの評価書に記載してありましたヒト臨床分離菌に対するMICをまとめてございます。

44ページの2行目から、代謝物に対する微生物活性について記載しておりまして、こちらはN-アセチル体、N-フォルミルサラフロキサシン、3'-オキソ体、N-硫酸抱合体の微生物学的活性について調べております。結果としては、これらの代謝物は親化合物よりも活性は低かったとなっております。

こちらの記載なのですが、12行目から記載していますが、もともとJECFAの評価書には記載しているのですが、さらにそこからReferenceをたどりまして私信になっておりまして、こちらの取り扱いについて御検討いただければと思います。

44ページ14行目から、*in vitro*の胃腸管モデルにおきまして、大腸菌、*Bacteroides*、あと*Bifidobacterium* spp.を用いた、これらの菌に対するサラフロキサシンの影響というものを調べております。

こちらは、試験の目的としましては、食品中のサラフロキサシンが摂取された後に、消化管内で分解され、又はたんぱく質に結合されることによって不活性化される可能性を考慮して試験設計等をされております。

結果としましては、46ページにいきまして、7行目から始まっております段落になりますが、「本試験モデルにおいてはサラフロキサシンの一部が分解又はタンパク質への結合によって不活化し、菌への暴露が小さくなることが示唆された」となっております。

また、事前にお配りした際には、「利用不能の係数」とだけ書いておりましたが、こちらは参照資料のほうに書いてある英語の単語も記載しまして、「unavailability factor」がそれぞれ大腸菌、*Bacteroides*、*Bifidobacterium* spp.でこれらの数値であった旨を記載しております。

47ページに移りまして、「国際機関における評価」を記載しております。まず、JECFAにおける評価ですが、JECFAにおきましては毒性学的ADIを設定せずに、微生物学的影響からADIを設定しております。こちらは、先ほど御説明しました43ページの表29のデータですが、こちらの下から4つ目になります。*Peptostreptococcus*におけるMIC₅₀の0.125 µg/mLの数値を用いまして、18行目に示してあります式からADIを計算しておりまして、0.3 µg/kg体重/日となっております。

25行目から、EMAにおける評価を記載しております。毒性学的ADIにつきましては、

イヌを用いた13週間の亜急性毒性試験のNOEL10 mg/kg体重/日に安全係数100を適用しまして、100 µg/kg体重/日となっております。微生物学的ADIにつきましては、32ページに記載してあります式から得られた0.4 µg/kg体重/日となっております、微生物学的ADIが小さいことから、そちらのADIを採用しております。

48ページの13行目から、FDAにおける評価ということで、こちらはイヌを用いた90日間亜急性毒性試験で得られたNOEL10 mg/kg体重/日に安全係数1,000を適用しまして、あと水和物であることを考慮して8.75 µg/kg体重/日としたとなっております。

「国際機関における評価」までは以上になります。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、「7. 生殖発生毒性試験」のところまでお戻りいただきまして、37、38ページ目をお開きください。今回、生殖発生毒性試験の御専門であります桑形先生、小林先生が御欠席ですが、事前にメールなどで十分御議論いただいている結果がボックスの中などに示されております。

まず、38ページ目、14行目のボックスをごらんいただきますと、小林先生から、「F₀ (第1世代)」に関する表記の統一をしてくださという点に関しては、事務局で御対応されているので、ほかの先生形に御確認いただいて、特に問題なければこれで進めたいと思います。

また、肝重量の用量依存性について生データがないという点ですが、このままの記載でよいという小林先生からのコメントですので、原案どおりということで進めさせていただければと思います。

そのほか、こちら2ページに関して特にコメントがないようでしたら、次にお進みください。39、40ページ目になります。

39ページ、8行目のボックスですが、少しお戻りいただきまして、38ページ目の24行目から、この発生毒性試験独自の薬物動態に関する記載があるわけですが、この8行ぐらいにわたる文章について、桑形先生からは削除してもよいのではないかと考えますということですし、小林先生も「同様の計算」についてという、計算に基づいた推定値が書かれている根拠が不明だということで、やはり削除してよいのではないかと意見だと理解されますが、佐々木先生、この毒性試験の中でこのような記載をする必要は特段ないと私も思うのですが、御意見をいただけますか。

○佐々木専門委員 今見てみると、このラットの動態は、7ページ、8ページのデータだと思うのですが、これは静注は20 mg/kgと1濃度しかなくて、経口投与量は20から1,000まで5段階振っていて、本来BA、バイオアベイラビリティを出すときは、静注と経口、静注のときが線形動態があることを仮定してやるわけですが、静注は1個しかないの、例えば20と1,000を比較するときは、多分20を1,000まで上げたAUCを使ってやっているのだと思うのですが、いずれにしても毒性のときに投与量をずっと上げていくと、全身暴露はふえていくのだが、吸収率は減っていくという、その実際の数値ではなくて、投与量を上げて

いくとバイオアベイラビリティは減っていくのだよということが、私は専門ではないのですが、発生毒性試験の記述の中に、細かいデータはよいのですが、ラットの動態試験から投与量がずっとふえていくとBAが減っていくのだよということを入れたほうがよいのであれば、そのコメントぐらい入れて、そうでなければ削除でも構わないと思うのです。

この書いてある内容は、7ページ、8ページに戻るということはわかりますので、うまく説明できないのですが、BAが減っていくのだよという情報がこの内容で必要であれば書出し、そもそもラットの7ページ、8ページを見てくださいという程度でよければ、それでよいということで、細かい数字は要らないのかなと感じます。

○今井座長 ありがとうございます。

毒性学的な観点からしますと、サテライトのスタディーで、トキシコカインेटィクスと言われるような別の試験系を組んで測定したような場合は、実際のデータがあるわけですから、ここに付記してもよいのかなと考えるわけですが、ここはあくまでも推定値でありますし、また、御指摘いただいた7ページあたりにさかのぼれば、AUCなどに線形性がないうということも読み取れるわけですので、私としても削除する方向でよいのかなと思えますし、ほかの反復投与毒性試験などとのバランスも考えますと、生殖発生毒性試験、スペシフィックな減少ではないので、そちらと合わせるというような考えかなと思えますが、それでよろしいでしょうか。

○佐々木専門委員 はい。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、38ページ24行目から始まる1段落については削除ということで、事務局で対応をお願いいたします。

39、40ページ目ではありますが、幾つか桑形先生、小林先生から御修正いただいています。この修文の中で、比較的全体の評価としては重いと感じられるのは、40ページ目の17行目、18行目、胎児観察において観察された種々の形態学的な変化が母動物毒性に起因した二次的な変化と考えて催奇形性なしと判断したという桑形先生のコメントですが、事務局に確認ですが、この桑形先生のコメントは小林先生もごらんになっていますか。

○水野評価専門官 一応メールの宛て先の中には小林先生も入っております。

○今井座長 それで、小林先生からは特にこのコメントに対する意見はなかったということですか。

○水野評価専門官 はい。この部分については特にコメントをいただいております。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、再度、桑形先生、小林先生にも最終的な案というのをお送りいただいて、我々も含めてですが、確認する場があると思いますので、現時点ではこの修文案で進めさせていただくという形にしたいと思います。

引き続きまして、40ページ21行目から、「8. ヒトにおける知見」ということで記載されておりますが、既に41ページ、42ページ目に進んでいるわけですが、こちらに関して特に

御意見がなければ、そのまま進みますが、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

41ページ26行目から、「9. 微生物学的影響に関する試験」ということで始まっておりますが、まずは食品安全確保総合調査の結果に基づいた日本人における結果が示されていて、 MIC_{calc} は1.23 $\mu\text{g}/\text{mL}$ という形で取りまとめられています。

引き続きまして、42ページ3行目、(2)につきましては、JECFAのデータが示されています。

43、44ページに進みますが、(3)としてはサラフロキサシンに対する代謝物のMICということで、先ほど山添委員などからもコメントをいただきましたように、本剤は抱合体が非常にたくさんできるということですので、そのようなことも考え合わせ、抱合体に関するMICも示されている、JECFAでは評価書案に入れられているということで、こちらは引用いただきましたが、12行目からの事務局からのボックスを見ていただきますと、こちらがpersonal communicationをベースにしたJECFAの評価書文章であるということで、これを記載してよいかどうかということなのですが、評価書評価としてJECFAが評価書に採用しているので、全く信用できないデータではないとは推察されますが、この点に関して御意見をいただけますでしょうか。

よろしいですか。掲載する方向でよいということで御承認いただいたということで、この(3)については残すということにさせていただきます。

引き続きまして、(4)ですが、胃腸管モデルを使ったバクテリアのサラフロキサシンの影響ということですが、こちらは赤字で修正されていますのは、事務局と熊谷委員とが御議論されて修正された文章であると聞いていまして、事務局に質問ですが、この赤字で修正されたものは、専門委員の先生方にメール配付されたときには、この文章にはなっていないのですか。

○水野評価専門官 なっていません。

○今井座長 ということですので、現時点でこの赤字の部分も御確認いただいて、御意見があればお聞かせいただきたいですし、もしもお持ち帰りいただいて、何かお気づきの点があれば、メールで事務局にお知らせいただければと思います。現時点でコメントをいただけるようでしたら、お願いできますでしょうか。

山中先生、現時点では特によろしいでしょうか。

○山中専門委員 はい。

○今井座長 ありがとうございます。

先に進みたいと思います。45、46ページをお願いいたします。こちらに関しても、主に事務局による修正と見受けられますが、幾つか修正が入れられています、胃腸管モデルのデータが主に取り上げられています。

1点だけ確認ですが、46ページの12行目に「利用不能の係数 (unavailability factor)」と記載されている、こちらは事務局案なのですが、これよりももう少し訳し方があるとい

うコメントがいただけるようでしたらありがたいのですが、もしなければ、この事務局案のまま進めさせていただきますが、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

さらに進んで、47、48ページ目、「Ⅲ. 国際機関における評価」ということですが、こちらはいかがでしょうか。

私から1つ確認なのですが、47ページ16、17行目の記載ですが、まず微生物学的ADIが0.3という値があって、イヌの90日試験の最も低いNOELが5 mg/kgということで、次の1万7,000倍の安全マージンと書いてあるのは、これは微生物学的ADIとイヌのデータとの差ですか。

○水野評価専門官 はい。そうなります。

○今井座長 そうしますと、1万7,000倍の差があったとか何か。安全マージンというのは少し違うような気がするわけですが、これは安全マージンでよいのですか。

○水野評価専門官 こちらは、参照2-4の18ページになります。右上に18/20とあるページを開いていただければと思います。こちらの上から、脚注abcとございまして、その下の段落、「the committee establish an ADI」から始まります段落の下から3行目におきまして、「this ADI provides a margin of safety of 1,7000」という記載になります。

○今井座長 失礼しました。私の誤解があって、ADIが0.3 µg/mLで、それに対してイヌの5 mg/kgと比較して1万7,000、安全マージンということで。確認させていただきました。済みません。失礼いたしました。

1点だけ。48ページ13行目、FDAにおける評価ということで、こちらは1995年の評価ということで、かなりさかのぼった評価ですので、微生物学的なADIが評価されていないと見受けられるということですので、そちらを御承知おきいただければということでありませう。

そのほか、特になければ、さらに先に進んでいきたいと思っております。

それでは、事務局から「Ⅳ. 食品健康影響評価」についての御説明をお願いいたします。

○水野評価専門官 49ページをお願いします。こちらは、申しわけありません。最初、先生方にお送りした評価書案では、ごく簡単に薬物動態、残留試験等を記載しておりまして、少し見直しまして記載の充実を図らせていただきました。

2行目から薬物動態試験について記載しておりまして、マウス及びウサギに¹⁴C、「放射標識」と書いてありますが、こちらは「放射」は削除させていただきます。標識サラフロキサシンを単回経口投与したときの吸収率を尿中排泄から推定すると、「ラットで48%」と記載してございますが、こちらは「マウスで」に修正いたします。マウスで48%、ウサギで約16%であったとなっております。また、ラットに非放射標識サラフロキサシンを投与した場合は、バイオアベイラビリティは約12%となっております。

7行目から排泄物中の回収率について記載しておりまして、マウス、ラット及びイヌにおきましては、尿または糞からの回収率はそれぞれマウスで16より大きい数値、また71%、

ラットで37及び52%、イヌで60及び31%であったとなっております。これらの排泄物には未変化体が主にみられ、そのほかに代謝物としてN-アセチル体、3'-オキソ体、またはグルクロン酸抱合体等がみられたとしております。

12行目から、鶏または七面鳥へ投与した場合のことを記載しておりまして、最終投与6時間後の肝臓におきましては、鶏では未変化体が主であったが、七面鳥では未変化体と同程度のグルクロン酸抱合体及びN-硫酸グルクロン酸抱合体がみられたとしております。

16行目から、ヒトにサラフロキサシンを経口投与した際の血漿中濃度の推移というものは、二相性を示して、終末相の半減期は9～11時間であり、みかけのクリアランスは260～290 mL/minであったと記載しております。また、体内の代謝は、主にピペラジニル置換基の酸化的分解が関わっているようであり、最初、3'-オキソ体が生成され、その後の酸化によってエチレンジアミン置を有するキノロン、さらにアミノキノロンが生成されたとしております。

21行目から残留試験を記載しております。鶏に反復経口投与した場合、最終投与6時間後の組織では、肝臓が最も高い残留濃度を示してはりましたが、その後、速やかに減衰したとしておりまして、最終投与72時間後には全組織の残留濃度が検出限界未満となつたとしております。

七面鳥におきましても同様の傾向でありましたが、最終投与72時間後には肝臓及び脂肪付き皮膚にわずかに残留がみられたとしております。

26行目から、さけにサラフロキサシンを投与した場合のことを記載しておりまして、最終投与5.5日後の筋肉中残留濃度は、15℃で飼育したさけでは定量限界未満であったが、5℃で飼育したさけでは最大166 ng/gがみられたとしております。

30行目から遺伝毒性について記載しておりまして、*in vitro*の遺伝子突然変異試験、不定期DNA合成試験及び染色体異常試験で陽性であったが、これらの試験結果はDNAへの直接傷害ではなく、トポイソメラーゼ II 阻害作用に起因すると考えられた。また、*in vivo*試験では、不定期DNA合成試験及び小核試験で陰性であり、また参考資料であるが、*in vitro*の復帰突然変異試験並びに*in vivo*の小核試験及び優性致死試験では陰性との報告があったことから、サラフロキサシンには生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えられ、ADIの設定は可能であると考えられたとしております。

37行目から、毒性試験についてみられた影響を記載しておりまして、腎臓、こちらはラット尿細管腎症、あと血液生化学的検査項目、こちらはラット及びイヌにおきましてグロブリン濃度の減少がみられたとしております。

また、イヌにおきまして関節症と記載してございますが、こちらはいずれもイヌの関節に影響がみられた試験は、現在の評価書案では参考資料扱いにしておりますので、こちらの記載を削除させていただければと思います。あと、こちらはイヌで耳介周囲の腫脹がみられたということになっております。また発がん性はみられなかった旨、記載しております。

50ページの上から、生殖発生毒性試験におきましては、繁殖毒性及び催奇形性はみられなかったとしております。5行目から毒性学的ADIですが、イヌを用いた90日間亜急性毒性試験の試験で得られたNOAEL5 mg/kg体重/日に安全係数として100を適用しまして、0.05 mg/kg体重/日と設定することが適切であると考えられたとしております。

12行目から微生物学的ADIを記載しております。こちらは先ほど御説明しました食案委の調査事業から得られたMIC_{calc}0.00123 mg/mLを用いまして、19行目に示しております式に当てはめまして、微生物学的ADIは0.0064 mg/kg体重/日となっております。

25行目からADIの設定についてということで、微生物学的ADIが毒性学的ADIよりも小さいことから、サラフロキサシンのADIとしまして0.0064 mg/kg体重/日と設定するのが適当と判断されたとしております。

33行目からですが、暴露量については当該評価結果を踏まえ、暫定基準値の見直しを行う際に確認する旨を記載しております。

以上になります。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいま食品健康影響評価について御説明がりましたが、こちらの事務局で追記された、主に薬物動態、残留の赤字の部分についても、事前には専門委員の先生方はごらんになっていないということですので、若干事務局で修正された部分がございますが、もしこの場でお気づきの点があればコメントをいただきたいと思ひますし、この場でなくても、後ほどお持ち帰りいただいて御確認いただきたいということと、それに加えて、今回御欠席の専門委員の先生方が少しいらっしゃいますので、最終確認の際にこの部分が大きく変わっているということを付記していただいた上で、確認、コメントをいただけるようお願いしていただければと思ひます。

49ページの文章に、特に現時点でコメントがないようでしたら、50ページにお進みいただきます。

お願いいたします。

○山添委員 49ページのヒトの代謝のところを読ませていただきました。そうすると、これはヒトだけがほかの実験動物とちょっと違うような印象の文面になっているのですね。実際にはちゃんと見つからないからこういう形になっているのですが、先ほど申し上げましたように、N-グロクロナイドとアシルグロクロナイドで排泄されることは、メジャーの代謝は基本的に同じで、ただ、尿中のpHが違うので、種によって切れてしまったり、そのまま検出されてしまっているというだけの違いだと思ひます。なので、そのところは少し修文が要と思ひます。

それで、「主にピペラジニル置換基の酸化的分解」と書いてあるところは、余り「主に」と書かないで、例えば「また、ピペラジニル置換基の酸化的分解が体内の代謝にかかわっており、最初に3'-オキソ体が生成され、その後の酸化によって」というようにしてしまえば、量的なことは余り出てきませんので、それでよいのではないかと思ひます。

○今井座長 ありがとうございます。

今、山添委員からいただいたコメントは、事務局、よろしいでしょうか。

○佐々木専門委員 今のヒトのところに絡んでなのですが、クリアランスの値が出ていて、みかけのクリアランスと言われたと思ったのですが、もとを見ると、ヒトですから、11、12ページになるのですが、これはCL_{renal}と書いてあるので、腎クリアランスの数値だと判断します。

ポイントは、ヒトの場合には未変化で腎排泄がメインということであると、クリアランスというのは体のクリアランスが主に肝臓の代謝だけでいくのであれば、肝クリアランス＝全身クリアランスになるし、腎臓だけでいくのであれば、腎クリアランスの数値が全身のクリアランスを反映するので、例えば12ページには腎クリアランスと書かれていて、まとめのところにはみかけのクリアランスと書かれているから、原典を見て正しい文言に後で変えられたら変えたいなと思いますが、よろしいでしょうか。

○今井座長 はい。ぜひそのようにお願いいたします。

そのほか、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

そうしましたら、50ページ、最終的な結論になります。毒性学的ADIについては、イヌの試験の5 mg/kg体重/日に安全係数として100を適用して0.05になるという記載があり、また、12行目からは微生物学的ADIについて、日本人の、またVICHの計算式を用いた値として0.0064 mg/kg体重/日という値が示されております。

FDAなどの値と若干違ってはいますが、もとになるデータとしても最新の日本人のデータをとられ、またVICHの計算式に従っているということから、若干の違いではありますが、それほどコメントをいただくような内容ではないと判断しております。

最終的なADIの設定について、50ページに関するコメントがもしあるようでしたら、お聞かせいただきたいと思いますが、いかがでしょうか。

よろしいでしょうか。

そうしましたら、最終的な結論としましては、サラフロキサシンのADIを0.0064 mg/kg体重/日と設定するということになります。

それでは、これまでの審議をもとにサラフロキサシンに係る評価をまとめたいと思います。幾つか御確認いただくこと、また修文をして事務局にお知らせいただきたいとお願いした点もございますが、今回の結論としまして、サラフロキサシンの食品健康影響評価については、ADIを0.0064 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3をもとにして評価書案を取りまとめたいと思います。事務局は作業をお願いいたします。

○水野評価専門官 承知しました。

○今井座長 そうしましたら、議事の中でその他ということになりますが、事務局から御連絡いただく事項はございますでしょうか。

○大倉課長補佐　その他は特にございませんが、次回の調査会は来年1月23日月曜日の午後を予定しております。改めて御連絡を差し上げますので、どうぞよろしくお願いいたします。

○今井座長　どうもありがとうございます。

　そうしましたら、専門委員の先生、あるいは委員の先生、専門参考人の先生、特に御付議はございませんでしたら、これで終了したいと思います。

　それでは、これで本日の議事は全て終了いたしました。以上をもちまして閉会といたします。どうもありがとうございました。

(了)