

動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）に関する御意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成17年5月19日～平成17年6月15日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 2通（1通に複数意見の記載あり）
4. 主な御意見の概要及びそれに対する動物用専門調査会の回答

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
1	<p>○ジフロキサシンはヒトの臨床では使用されていないが、同系統のキノロン剤あるいはフルオロキノロン剤と明らかに交差耐性を示す。フルオロキノロン剤はサルモネラ症、カンピロバクター症などの食品媒介腸管感染症や多剤耐性グラム陰性桿菌感染症など生命を脅かす重篤感染症の治療薬として必須である。且つ、薬剤に耐性が出現した場合、代替薬剤が皆無あるいは極めて限定的であるため、ヨーロッパをはじめ諸外国でヒト臨床「最も重要な薬剤」に分類されている。</p> <p>またWHOは1998年に、食用動物におけるキノロン剤使用とヒト健康への影響の可能性として、耐性菌問題等について更なる調査が必要であること、家畜への抗菌剤使用には慎重を期すことなどが記されている。</p> <p>以上のことから、ジフロキサシンについては食用動物への使用を控えるなどの提言を行うべきであると考えます。</p> <p>また、薬剤の再審査を行うに当たって耐性菌に関する評価を実施することは重要な事項のひとつであるが、貴委員会資料(別添1)の「塩酸ジフロキサシンを有効成分とする・・・食品健康影響評価について(案)」には耐性菌対策に関する言及がされておらず不十分である。本剤を使用することにより生じる耐性菌のリスクをどのように判断したのか、またOIEやWHOで示された抗菌剤耐性に関する勧告について、見解を示されたい。</p>	<p>○耐性菌問題については、当専門調査会においても検討課題であると認識しています。ただし、この影響は食品中に残留した薬剤の影響とは全く異なる視点から実施されるものであり、必要とされる情報、評価方法とも全く異なることから、別途のリスク評価が必要である旨を明記しました。</p>
2	<p>○今回ADIの設定に際してPeptostreptococcusのMICを選択、安全係数に2を設定しているが、その根拠を明らかにされたい。</p> <p>評価文書中で、E. coliについてはヒト腸内細菌に占める割合はごくわずか(1%程度)で、ADIの評価に用いるMICとして採用するべきでないとの見解がある。しかし、過去にはネオマイシンの評価の際にLactobacillus spp.と並び、E. coliをその指標として用いている。ネオマイシンでは最終的に毒性学的データを採用してADIを求めているが、微生物学的評価指標としてE. coliが対象となった一例である。</p> <p>ジフロキサシンについては、通例腸内細菌叢への影響を検討する際に考慮することが推奨される菌種のうち、Bifidobacterium、Lactobacillusの知見が得られていない。この場合、最も感受性の高い菌のMICを採用するのが妥当であると考えます。議論になったKlebsiellaのMICを採用しない理由についても詳細を明らかにされたい。</p> <p>また、安全係数については、MICが8菌株の知見</p>	<p>○MIC₅₀に基づく微生物学的 ADI 設定については、E. coli の知見を単独で採用するべきではないとされていますが、複数の菌種の一つとして採用することを否定したものではありません。また、微生物学的 ADI の設定に際して検討する菌種については、腸内細菌叢の大部分を占める偏性嫌気性菌が基本であると考えており、本剤の場合はこのうち最も感受性が高い知見の得られた Peptostreptococcus が適当であると判断したものです。なお、Bifidobacterium、Lactobacillus については、キノロン剤の抗菌スペクトルからジフロキサシンのみがこれらの菌に対して特に高い抗菌力を示す可能性はないと考えています。</p> <p>また、安全係数については MIC₅₀ に基づく場合不要であるのが一般的ですが、本件についてはジフロキサシン及びその代謝物であるサラフロキサシンとともに Peptostreptococcus について最も高い感受性を示したこと、8 菌株での知見であることを調査会で考慮した結果、経験的に最大であり、十分な安全係数と考えられる2を用いることが適切であると</p>

	<p>であることと、代謝物であるサラフロキサシンの影響を考慮し2を設定しているが、2とした理由が明確ではない。安全係数の設定には一貫性が求められるため、数値の取りうる範囲や線引きの基準についての見解を示されたい。</p> <p>以上のように微生物学的影響の評価については現状明確な指針が示されておらず、菌種の選択及び安全係数の設定過程が不明確である。食品安全委員会として明確な指針を表すことを望むとともに、設定根拠の説明は詳細に行うべきであるとする。</p> <p>また、JECFAやVICH(GL36)が策定した微生物学的ADIを定めるためのガイドラインについてもコメントされたい。</p>	<p>判断しました。</p> <p>なお、微生物学的ADI設定については、評価書中で考察したとおり、入手可能な知見のうち最も適切と考えられるものを判断して設定する手法が妥当であると考えています。</p>
3	<p>○フルオロキノロン剤が持つ光毒性/光遺伝毒性について、いくつかの構造活性相関の知見が示されているが、ジフロキサシンについての直接のデータが示されていない。本剤のUV照射時における遺伝毒性および発がん性の発現については不明であり、更なる調査が必要と考える。</p>	<p>○フルオロキノロン剤における光毒性の構造的相関の知見はかなり明確に得られており、ジフロキサシンは構造的に強い光毒性を示さない部類に入ると判断しました。</p>
4	<p>○ジフロキサシンは有色ラットではアルビノラットよりも眼組織に30倍高く貯留し、そのβ相のT1/2が19日であることから、メラニン色素に親和性が高いと考えられている。また、メラニンに親和性の高いクロロキンなどは網膜の色素上皮や脈絡膜で細胞内沈着し、網膜症を発現することがよく知られている。</p> <p>フルオロキノロン剤のヒト臨床使用で大きな視覚毒性事故がないものの、比較的短期の投薬であること、またジフロキサシンが若齢イヌで長期の潜伏期後に網膜電図に異常を発現し、培養細胞に光照射すると活性化によって細胞毒性や遺伝毒性を強く惹起すること考慮すると、食物残留の極微量の摂取とはいえ、長期摂取した場合その網膜への蓄積性に対して有色人種で安全であると結論できる根拠が不足していると考ええる。</p>	<p>○イヌの網膜は有色であり、蓄積性の高い組織であると考えられます。また、網膜電(位)図はクロロキンの網膜症において初期の異常を検知する鋭敏な指標であると考えられていることも考慮して、1例のみに一過的に認められた微細な変化に基づいてNOAELを決定しており、十分であると判断しています。</p>
5	<p>○ジフロキサシンは第一選択薬が無効の症例にのみ使用する薬剤である。また上記のように耐性菌についての悪影響が懸念されることから、その使用は慎重に行われるべきである。</p> <p>よって、本剤が適正に使用されるよう、リスク管理機関である農水省への勧告を行っていただきたい。</p>	<p>○管理の徹底の必要性につきましては、そのような御指摘がありましたことを管理機関にお伝えします。</p>
6	<p>○塩酸ジフロキサシンそのものは無害であるが、分解すると毒性を発生するので取り扱いには十分な慎重性が必要である。豚飲料水添加剤としての使用法および再審査には、食品健康影響評価は勿論重要だが審議に際しては、その道の専門家や科学に詳しい知識者例えば大学関係の教授・博士・医学関係先生などが審議に参加することが必須である。以上の提言を検討加味されて良き審議結果案が作成されることを希望するものである。毒を持ちて生命を論ずるは危険その物なり。</p>	<p>○動物用医薬品専門調査会の専門委員は医学、獣医学、微生物学、毒性学、薬理学等の専門家で構成され、科学的知見に基づき審議しております。</p>