

# 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

## 第 23 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 17 年 2 月 24 日（木） 9:58～11:51

2. 場所 食品安全委員会大会議室

3. 議事

（１）動物用医薬品（塩酸ジフロキサシン）の再審査について

（２）その他

4. 出席者

（専門委員）

三森座長、明石専門委員、江馬専門委員、大野専門委員、嶋田専門委員、  
鈴木専門委員、寺本専門委員、中村専門委員、林専門委員

（食品安全委員会委員）

寺尾委員、見上委員

（事務局）

齊藤事務局長、一色事務局次長、村上評価課長、  
富澤評価調整官、増田評価課長補佐、平野係長

5. 配布資料

資料 1 意見聴取要請（平成 17 年 2 月 23 日現在）

資料 2 ジフロキサシンの諸外国における評価状況について

資料 3 塩酸ジフロキサシンを有効成分とする製造用原体（塩酸ジフロキサシン）及び豚の飲水添加剤（ベテキノン可溶散 25%）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）

資料 4 塩酸ジフロキサシンの食品健康影響評価について（案）

資料 5 塩酸ジフロキサシンの食品健康影響評価について（微生物学的評価案）

## 6. 議事内容

○三森座長 おはようございます。ただいまから、第23回「動物用医薬品専門調査会」会合を開催いたします。

本日は、青木専門委員、井上専門委員、菅野専門委員、長尾専門委員、藤田専門委員、津田専門委員の6名が御欠席でございまして、9名の委員が御出席でございます。

また、本日は、食品安全委員会から、寺尾委員、見上委員に御出席いただいております。

では、議事に入りたいと思います。本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元に「第23回動物用医薬品専門調査会議事次第」が配布されておりますので、御覧いただきたいと思います。

議題に入る前に、事務局より議事、資料の確認をお願いいたします。

○増田評価課長補佐 では、御説明いたします。

本日の議事は、「動物用医薬品（塩酸ジフロキサシン）の再審査について」の1点でございます。

次に資料の確認をさせていただきます。まず、本日の議事次第、委員名簿、座席表をそれぞれ1枚ずつになっております。

資料につきましては、1～5がございます。そのほかに参考資料、概要となっております。それから、申請者作成のフルセットの資料につきましては、両脇の机の上に準備させていただきますので、適宜御利用いただければと思います。

資料1でございますが、意見聴取要請について。平成17年2月23日現在でございます。これは農林水産大臣及び厚生労働大臣から、食品安全委員会委員長あてに意見を求められたもののうち、当専門調査会で審議することが適当とされた案件の一覧です。

資料2でございますが、「ジフロキサシンの諸外国における評価状況について」でございます。

資料3でございますが、「塩酸ジフロキサシンを有効成分とする製造用原体（塩酸ジフロキサシン）及び豚の飲水添加剤（ベテキノン可溶散25%）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）」でございます。これは製剤の説明というふうになっております。ADIの値もしくはその設定の可否につきましては、本日、これから詳細に御検討をお願いするということになっております。

資料4でございますが、「塩酸ジフロキサシンの食品健康影響評価について（案）」の毒性部分でございます。あらかじめ送付させていただきましたものから、誤字等、御指示

いただきました点について、赤字で加筆修正したものを加えております。

なお、資料４につきましては、その他、今日御欠席の委員からも修文の御意見をいただきまして、今日の朝、配布したのですけれども、机の上に置いてあると思うのですが、このつづりとは別になっております、こちらの方を見ていただければと思います。そちらの方に沿って、本日は説明させていただくことになっております。

それと４枚紙で（４）繁殖毒性試験及び催奇形性試験というような別紙も机の上に置いてあるかと思いますが、これについては先ほどの資料４の方に内容を網羅しておりますので、使用いたしません。これは廃棄していただければと思います。

資料５でございますが「塩酸ジフロキサシンの食品健康影響評価について（微生物学的評価案）」です。こちらあらかじめ配布させていただきましたものから、誤字等及び御指摘等をいただいた点につきまして、赤字で加筆修正を加えております。微生物学的ＡＤＩの試算についてということでございます。

次に、参考資料の冊子を御覧ください。本日お配りした緑色の紙ファイルであります、これはすべてジフロキサシンに関するものでございます。事務局で収集いたしました関係論文、海外の評価文書等、これらを収載しております。

また、毒性試験の亜急性試験と発がん性試験につきまして、アペンディックスを４種類、本日追加で配布させていただいております。

資料については、以上となります。不足の資料等ございますでしょうか。

それでは、資料の確認については、以上でございます。

○三森座長 それでは、議題１に入らせていただきます。「動物用医薬品（塩酸ジフロキサシン）の再審査について」です。

まず、事務局から御説明をお願いいたします。

○増田評価課長補佐 それでは、御説明いたします。

塩酸ジフロキサシンについてでございますが、第２１回の専門調査会で御審議をいただきまして、再審査に当たってのＡＤＩの設定について検討をすべきという御判断をいただきましたので、事務局の方で改めて資料を要請あるいは収集したものでございます。

まず資料２を御覧ください。塩酸ジフロキサシンはニューキノロン系の抗生物質でございますが、ヒト用としては使用されておられません。国内におきましては、この表１にありますように、１９９６年、これは平成８年に豚の細菌性肺炎の治療薬として承認されております。諸外国におきましては、ＥＵで広く使用されておまして、ＥＭＥＡにおきましては、ＡＤＩ、ＭＲＬの策定が行われております。ＦＤＡでは犬用のみが承認されておま

すので、ヒトに対する評価は実施されておられません。J E C F Aにおきましては、未評価ということになっております。

E M E Aの評価状況について、簡単に御説明させていただきますと、1枚めくって表の3にありますが、げっ歯類の急性毒性、ラット及びイヌの亜急性毒性、ラット及びマウスの発がん性、ラットの生殖発生毒性、ラット及びウサギの催奇形性、微生物への影響を評価いたしまして、最終的には微生物学的A D Iを採用しております。

今回これらの評価に用いられたと考えられます資料については、微生物学的影響を除きまして、入手しております。一部、付録が欠落しているものがございますが、必要な部分があれば、御指摘いただければと思います。

微生物学的影響につきましては、特に計画的に実施された試験がございませんでしたので、事務局の方でMEDLINEやTOXLINEでM I C等についての公表論文を検索しまして、その結果をまとめましたので、後ほど御検討いただければと思います。

ここまでにについては、いかかでございますか。

○三森座長 事務局から海外の評価状況、薬剤の概要について説明がありましたけれども、この薬剤は日本国内では豚用に使用されておるということです。

E Uでは、ブタ、ウシ、トリに広く用いられておりまして、A D IについてはE M E Aで評価されておりますが、F D A、J E C F Aでは未評価ということですが。

毒性に関する資料については、表3に記載されているものについては、申請者から入手した資料が事務局からお手元に送付されたと思います。微生物学的影響については、公開論文のレビューということですが。御質問などありましたら、お願いいたします。

ないようですね。それでは、引き続き説明をお願いいたします。

○増田評価課長補佐 それでは、御説明いたします。

資料3でございますが、第21回の専門調査会で御審議していただきましたものの修正版ですが、A D I評価をいただきましたら、これを記載することというふうになります。A D I評価書案につきましては、資料4が毒性部分、資料5が微生物学的影響となっております。それでは、順次御説明いたします。まず資料4を御覧ください。

それでは、資料4について御説明いたしますと、まず薬剤の概要について簡単に説明いたしますと、物質名はジフロキサシンということで、こういった構造になっております。

次に、吸収・排泄・代謝について御説明いたします。1ページ、一番下の行からになりますけれども、ラットにおける塩酸ジフロキサシンの吸収は、T<sub>max</sub>が1～2時間と速やかで、最も高い残留が認められたのは、肝臓ということになっております。

糞が主要な排泄経路で 80% を占めております。主要な排泄物におきましては、ほとんどでは未変化体ですが、N-脱メチル化体、これがサラフロキサシンということになりますが、サラフロキサシンが約一割検出されております。

また、目においては血漿中より高濃度の放射活性が認められましたことから、これについて別途試験が実施されておまして、19 日の半減期が得られております。

イヌにつきましても、傾向はほぼ同様でございまして、吸収は速やかで、これは 3 ページになりますけれども、主要排泄経路は糞中、主要排泄体は未変化体で、サラフロキサシンは糞中から 10% 程度認められているというような状況です。

次に 4 ページになりますが、ブタにつきましても、傾向は類似しておりますが、糞中の排泄率が若干低く、糞中のサラフロキサシンの検出量は約 1% 程度と報告されております。

血漿中たんぱく質との結合の程度は、ラット、ウサギ、イヌ、ヒトではほぼ同様で、4 割～5 割程度とされております。

5 ページになりますけれども、ヒトボランティアによる投与試験が行われておりますが、ヒトボランティアの単回摂取におきましては、 $T_{max}$  は 4～5 時間と若干遅く、尿中排泄率は 30% 弱でございまして、主要な排泄体は未変化体とグルクロン酸抱合体で、サラフロキサシンは投与から換算しますと 4% ですが、尿中の割合ということになりますと 15% 程度ということになっております。糞便については、解析されておられません。

一応、ここまでについては、いかがでございましょうか。

○三森座長 吸排と代謝についての簡単な御説明がございましたが、ここまでについてコメント、御質問などがありましたら、お願いいたします。どうぞ。

○大野専門委員 1 つは、今日の資料の 3 ページの上から 6 行目のところで「経口投与では投与後 5 日間までに尿中から平均して雌で 14.0%、雄で 14.5%」となっているのですが、これは 16.3 と 15.8 に修正してください。というのは、これは代謝ケージを入れるときに、尿と糞と分けるのですけれども、あとはケージを洗うのです。洗った分が加味されていなかったのです。通常、尿中排泄のときはケージウォッシュも入れますので。このデータのほかのところではそれを入れていますので、そういう統一性もありますから、そちらに修正した方がよろしいと思います。

○三森座長 事務局、よろしいですか。

○増田評価課長補佐 もう一度、お願いできますでしょうか。

○大野専門委員 雌では 16.3%。

○増田評価課長補佐 14% のところが 16.3 ということですね。

○大野専門委員 それから、14.5%のところは15.8%。

○増田評価課長補佐 ありがとうございます。

○大野専門委員 それから、次よろしいですか。

○三森座長 どうぞ。

○大野専門委員 やはり吸収がどのくらいあるかというのが重要なので、ラットでは92%というのが2ページに記載されていますけれども、イヌのところは記載されていないので、ただ、もとの論文ではああいうふうには書いていないのです。ただ、AUCが計算されていて、未変化体のAUCから計算すると95.7%になります。ですから、未変化体のAUCから計算した生体利用率は95.7%と、どこかに入れていただければと思います。

○三森座長 どこに入れたらよろしいでしょうか。

○大野専門委員 3ページの第2パラグラフの前ですね。排泄の前のところに入れていただければと思います。

○三森座長 第2パラグラフというところ。

○大野専門委員 5行目の後のところ。

○三森座長 「経口投与では」の前ということですね。そこに今の生体利用率が95.7%であると。では、これを入れるようにいたします。

ほかにございますか。

○大野専門委員 ヒトのところは、また確認しなくてはいけないと思って、まだできていないので、後で確認してから申し上げさせていただきたいと思います。

○三森座長 あとADI設定に持っていく上で、この吸排・代謝でデータが不足しているとか、そのようなことはございませんか。

○大野専門委員 特にございません。

○三森座長 ありがとうございます。

ほかにございますでしょうか。どうぞ。

○寺尾委員 細かいことで申し訳ございませんけれども、分子式のところにSが入っていますね。

○三森座長 何ページでしょうか。

○寺尾委員 1ページの分子式というところですね。構造式から見るとSは要らないのではないかなという気もしますが。

○三森座長 そうですね。事務局、わかりますか。

○増田評価課長補佐 分子式の「O3 S」のところですね。削除しておきます。済みませ

ん。

○三森座長 ほかにありませんでしょうか。

では、引き続き、資料の説明をお願いいたします。

○増田評価課長補佐 それでは、次に毒性試験の概要について御説明いたします。

まず、5 ページを御覧ください。まず毒性試験の「(1) 急性毒性試験」になります。経口投与によります LD50 につきましては、マウスの雌で 1.6 g/kg 体重、雄で 1.38 g/kg 体重、ラットにおきましては、雌で 6.27 g/kg 体重、雄で 5.51 g/kg 体重ということでした。

次に、「(2) 亜急性毒性試験」でございますが、約 5 週齢のラットを用いた強制経口投与、これは 20 mg、50 mg、150 mg/kg 体重/ 日を投与しておりますが、この強制経口投与におけます 3 か月間の亜急性毒性試験を実施しております。

毒性の概要ですけれども、体重変化につきましては、150 mg 投与群の雄で、投与 97 日におきまして、統計学的に有意に減少しております。投与期間中の体重増加は有意に減少していったということでございます。

血液学的検査でございますが、50 mg 投与群の雄で赤血球の減少とヘマトクリット値の低値が認められまして、150 mg 投与群の雄におきましては、ヘモグロビンの低値、雌ではヘマトクリット値の低値が認められております。

ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球の低値につきましては、本試験に先立って実施されました、1 か月間の亜急性毒性試験の雌でも認められておりますが、値はラットの生理学的変動の範囲であったということでございます。また、150 mg 投与群の雌雄で白血球数の増加が認められております。

血液生化学的検査におきましては、50 mg 以上投与群の雄、150 mg 投与群の雌で総たんぱく質、グロブリン、アルブミンの減少、150 mg 投与群の雄で ALT の増加が認められております。グロブリン、アルブミン、総たんぱく質の減少につきましても、値はラットの生理的変動の範囲内であったとされております。

臓器重量につきましては、150 mg 投与群の雌雄で肝臓の相対重量の増加、脳の絶対重量の低値が認められております。更に雄におきましては心臓の絶対重量の低値、雌につきましては腎臓の相対重量の増加が認められたということでございます。

こういったことから、本試験におけます NOAEL は 50 mg/kg 体重/ 日であったとされております。

次に「若齢イヌを用いた 3 ヶ月間亜急性毒性試験」でございますが、9 ～ 12 か月齢のビ

ーグル犬を用いて、強制経口投与における3か月間の亜急性毒性試験を行っております。投与量は5、20、60 mg/kg 体重/ 日で行われております。これにつきましては、対照群と60 mg 投与群の雌雄各3頭につきましては、投与終了後1か月間を回復期としまして、その間についても状態の観察が実施されております。

一般的な臨床症状観察におきましては、被験物質の投与に関連すると考えられる所見としまして、自発運動低下、嘔吐、眼瞼下垂、流涎、耳の腫脹、縮瞳などが認められております。

血液生化学的検査につきましては、60 mg 投与群の雄の数頭でALTの増加が認められております。回復期まで観察された個体では、試験118日には正常範囲に回復しております。

剖検ですが、20 mg 以上の投与群で顆粒を含む胆汁が認められております。これは雄が8例中4例、雌が8例中5例です。組織学的検査において、結晶性物質であったとされております。これらの結晶性物質につきましては、回復試験群では認められなかったとされております。

その他、網膜電位図検査、心電図検査が実施されております。網膜電位図検査につきましては、20 mg 以上投与群でA及びB波頂点時間の規則的延長と振幅の減少が観察されております。本試験におけるNOAELは5 mg/kg 体重/ 日とされております。

7ページでございますが、3.5～3.8 か月齢のビーグル犬を用いて強制経口投与における13週間亜急性毒性試験を行っております。投与量は5、25、35、50、125 mg/kg 体重/ 日ということで行っております。

これにつきましても、先ほどの試験と同じように対照群と125 mg 投与群の雌雄各2頭につきましては、投与終了後、約一か月間を回復期としまして、その間についても状態の観察が行われております。

これらの試験の結果ですが、一般的な臨床症状観察におきましては、被験物質の投与に関連すると考えられる所見としまして、眼窩周囲の腫脹、耳部、鼻口部、腹部の一部あるいはすべての皮膚の紅潮、瞬膜腫脹、結膜、耳部、鼻口部の一部あるいはすべての腫脹が認められております。また、35 mg 以上の投与群で嘔吐が用量相関的に増加しております。

下の方に行きまして、血液生化学的検査でございますが、25 mg 以上投与群の雌雄でグロブリン及び総たんぱく質の低下が認められております。50 mg 以上投与群の雄及び125 mg 投与群の雄でALTが増加しております。125 mg 投与群の雌ではASTの増加も認められております。γ- グルタミルトランスフェラーゼにつきましては125mg 投与群の雄で有



意な増加が認められたということでございます。

剖検及び病理組織学的検査につきましては、大腿骨、脛骨近位端、橈骨遠位端及び手根骨部の関節軟骨に中間層の空隙形成、軟骨原繊維形成、軟骨細胞密集等の病変がすべての投与群で認められております。発生の頻度は高用量群でより顕著であったとされております。また、肝内胆管増殖が 35 mg 投与群で認められております。

跛行検査につきましては、すべての投与群で左右手根関節の平坦化の発生頻度が用量依存的に増加しております。跛行につきましては、50 mg 以上の投与群で認められております。すべての投与群で関節軟骨の変化が認められたということで、本試験における NOAEL は求められなかったとされております。

次に、3～4 か月齢のビーグル犬を用いた強制経口投与におけます、13 週間の亜急性毒性試験を行っております。投与量は 0、0.3、1.0、3.0 mg/kg 体重/日ということになっております。

これにおきましては、跛行検査におきまして、両側性で軽度な手根関節平坦化が 3.0 mg 投与群の雌雄各 1 例で認められております。これによりまして、本試験における NOAEL は 1.0 mg/kg 体重/日であったとされております。

なお、塩酸ジフロキサシンにつきましては、キノロン剤のヒト臨床上における副作用として、小児に対する関節の影響が指摘されておりますことから、若齢犬の関節への影響につきまして、特殊試験、代謝においては目における消失が遅いという試験がありましたということで、網膜電位図検査が実施されております。この知見を毒性影響として採用するかどうかの取り扱いについても含めて、御検討いただければと思います。

まずはここまでのところで、いかがでございましょうか。

○三森座長 ラットとイヌについて、90 日間の毒性試験が実施されております。ヒトの臨床上の副作用として指摘されております、幼若動物における関節の影響ですね。それと代謝のところでも言及されておりました、目への影響というのがありまして、通常の毒性試験に加えて、これらの目への影響についても検査がされているということでございます。

まず、これらの試験の内容について、コメント、御質問がありましたら、お願いいたします。ニューキノロン系ですので、幼若動物、特にイヌにおいて関節炎が起りやすいということです。この辺について、コメントございますでしょうか。

よろしいでしょうか。

それでは、引き続き、資料の説明をお願いいたします。

○増田評価課長補佐 それでは、8 ページを御覧ください。「マウスを用いた 2 年間発が

ん性試験」についてです。

これにつきましては、付録の部分を本日配布させていただいておりますので、御確認していただければと思います。マウスを用いた2年間の発がん性試験ですが、マウスを用いた混餌投与による2年間の発がん性試験が実施されております。投与量は5、25、75、150 mg/kg 体重/日ということで、平均被験物質摂取量について見ますと、雄は4.0、20.5、67.6、123 mg/kg 体重/日。雌につきましては4.1、20.6、61.7、123.6 mg/kg 体重/日ということでございます。

毒性の所見なのですが、まず病理組織学的検査におきましては、対照群を含めたすべての群で細気管支または肺胞に過形成、腺がん及び腺腫が認められております。肝細胞腺腫及びがん、これらの併発例の発生率につきましては、投与群と対照群間で有意な差が認められておりません。雄の75 mg 以上投与群で精巣細動脈の石灰沈着、150 mg 投与群で精母細胞・精子細胞の巨細胞及び精巣白膜石灰沈着が認められております。

本試験において、被験物質投与に係るがん原性は認められませんでした。また、原末で雌雄の75 mg 投与群で影響が認められましたことから、フリーベース換算によりますNOAELは20.5 mg/kg 体重/日ということでございました。

次に「ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験」でございしますが、CD系ラットを用いた混餌投与による2年間の慢性毒性/発がん性併合試験を行っております。投与量でございしますが、5、25、50、100 mg/kg 体重/日ということで、平均被験物質摂取量につきましては、雄が4.0、20.5、41.2、82.2 mg/kg 体重/日、雌につきましては4.0、20.6、41.0、81.4 mg/kg 体重/日ということでございます。

体重変化につきましては、100 mg 投与群の雌雄の2年目で減少が認められております。臓器重量につきましては、50 mg 以上投与群の雄で前立腺の相対及び絶対重量の減少が認められております。また、100 mg 投与群の雄で精巣の絶対重量の減少、腎臓の相対重量の増加、脳の絶対重量の減少、100 mg 投与群の雌で脳の絶対重量の減少が認められております。

肝臓につきましては、ラットでは一般的な病変ではありますが、胆管増生及び胆管腺維症が25 mg 投与群の雌雄で認められております。100 mg 投与群の雄につきましては、精母細胞・精子細胞性巨細胞の精細管内形成を伴います精上皮の変性、または萎縮が高頻度に認められております。主要な発生頻度につきましては、対照群と投与群間で有意な差は認められませんでした。

原末での雌雄の25 mg 投与群で肝臓に影響が認められましたことから、フリーベース換

算における本試験のNOAELは4.0 mg/kg 体重/ 日ということでございました。

いずれの試験も発がん性については認められなかったと報告されております。発がん性については、以上でございます。

○三森座長 2年間の発がん性試験ですけれども、ラット、マウスで実施されているということですが、この発がん性試験のことについて、何かコメント、御質問はございませんでしょうか。

この赤い字で書かれているところは、津田先生、菅野先生からのコメントでしょうか。

○増田評価課長補佐 津田先生からのコメントを含めてさせていただきます。

○三森座長 9ページのパラグラフで行くとかかなり後ろになりますけれども、「病理組織学的検査では」というところです。「腫脹あるいは褪色した耳部で類軟骨過形成、うっ血が認められた」と書いてあるのですが、これはどこの投与群か明記されていないですね。これは何mgからなのですか。

○鈴木専門委員 それについては、概要の方のニ-27というのを見ていただきますと、表ニ-14というのがありまして、その病理学的検査のところの項目にラットの方で50 mg/kg 体重/日以上雄雌という形の記載があります。

○三森座長 そうですね。耳介軟骨過形成がありますけれども、50 mg 以上ですか。それを入れるということですね。50 mg 以上の投与群においてでしょうか。あとは発がん性はないということでございます。

ほかにございますでしょうか。

○林専門委員 内容とは直接関係ないのですが、例えば、1行目のCD-1マウスに用いた混餌の後ろにその投与量が書いてあるわけですが、最初の5、25、75、150 mg/kg 体重/ 日というのと、その後ろのものというのは単に原末とフリー体との違いなのでしょうか。普通、混餌の場合は混餌したppmとかの表記が多いと思うのですが。

○三森座長 通常はppm換算ですね。このmg/kg 体重/ 日というのは実摂取量にした場合の書き方ですね。おっしゃるとおりなのですが、これは事務局、確かめていただけますか。

○増田評価課長補佐 一応、赤字の部分というのが予定投与量でございまして、実際の摂取量から薬剤の摂取量を計算して、それを平均値化して出したのが、雄何mg/kg 体重/ 日というのと、雌の摂取量ということになっております。

○三森座長 そうすると、そのフリーベース換算と目標とした投与量は50 mg とか100 mgであったということで、その換算して計算したのがその後に載っているということです。

か。

○増田評価課長補佐 実際に摂取量を調べて換算した数字がその黒字の数字ということになっております。

○三森座長 それは脚注に m 原末、l がフリーベース換算ということですか。

○増田評価課長補佐 そうということです。

○三森座長 林先生、よろしいでしょうか。

○林専門委員 もしそれだったら、予定量なら予定量というようなことが何か書いてあった方がわかりやすいのではないかなと思います。

○三森座長 5、25、50、100 というところにですね。

○林専門委員 何か両方並んでいると一体どういう数字なのかなということが。

○三森座長 でも、実際は混餌ですので、えさを食べた量から換算しますよね。

○林専門委員 だから、本来なら混餌した量が明確にされている方が、その事実としてはいいのではないかと思ったのですけれども。

○三森座長 そうすると、今の 100 mg/kg 群ではなくて、実際の実量を書いた方がいいということですか。

○林専門委員 実量もしくは混餌の濃度ですか。えさ中の濃度。

○三森座長 本来は、5 mg/kg 体重/ 日というものを ppm 換算にすればいいんですね。そうすると一番わかりやすいのですけれども。

○林専門委員 それが今までも大体そういうふうに使われてきていたと思うのですけれども。だから、これはえさを食べる量も予測して、それで予測値を書いてあるわけです。

○三森座長 二通りあると思います。その予測値でそれを mg/kg 換算したものと、ppm 換算の両方で実施していますので、今までの調査会にのってきているものは ppm です。混餌の場合にはそうなっていますから、そのこのところの 5、25、50 mg のところには、何か文章を入れた方がよいですね。

○林専門委員 何か説明があって、それではっきりすれば、もうそれでいいと思うのですけれども。

○三森座長 脚注のところに原末と書いてありますけれども、このこのところにどのように書きますか。

○寺本専門委員 これは生殖関係の方のデータでも同じようなのが出てくるのですけれども、最初の赤字の部分が最初の原末を使った、ノミネートされた投与量ですね。それを使って活性成分に換算すると黒字の方になるという意味ではないかなと思うのですけれども。

○三森座長 アクティブ・イングレディエントということですね。

○寺本専門委員 生殖試験の方などですと、フリーベースに換算すると 80% ぐらいだとか、そういう記載も出てくるのですけれども、ちょっとここら辺は整合性を取る必要があります。

○三森座長 これは後半に載ってくる生殖毒性の方も同じですか。

○寺本専門委員 はい。同じような部分があります。試験によっては、換算せずにそのまま表記している場合もありますし。

○鈴木専門委員 済みません。本来担当なので、もう少しこちらが答えられるようにしておかなければいけないのですけれども、ざっと見てしまったために、今の指摘のところを実はちょっと気になって、もとの方にさかのぼって調べたのですけれども、今のところ資料が見当たらないのです。ちょっとこの書き方ですと、誤解を招くのではないかと。

要するに、飼料中に固定的な濃度で何 ppm という形で 2 年間ずっと実験を実施したとは、これだと読み取れないのです。体重がずっと変わっていきますでしょう。その体重に対して何ぼというふうな形のところを予測して、総摂取量になるように、えさをいつも濃度を変えてつくっていたのかなという形に読み取れてしまうわけです。

○寺本専門委員 3 世代繁殖試験はそうやっていたと思います。

○鈴木専門委員 今までのところ、要するに、発がん性試験のところの話はちょっとデータがないので、今、急に調べられないのですが、その濃度を固定していったのか、それではなくて 3 世代の試験のように変えていたのかというのがわかるようにちゃんとしておかないと、ちょっとまずいなと思っております。もし報告書があれば、今調べますけれども。

○三森座長 次回の最終的な A D I 設定を行うときまでに、そこはお調べいただいてよいのではないかと思います。

では、今の mg 換算が、その週のベースに従って換算して、mg/kg の投与量を算出していたのか、その辺のところはお調べいただくということにいたします。

それ以外にありますでしょうか。ないようでしたら、次、お願いいたします。

○増田評価課長補佐 それでは、「繁殖毒性試験及び催奇形性試験」について御説明いたします。ページは 9 ページからになります。

まず「ラットを用いた 3 世代繁殖試験」でございますが、ラットを用いた混餌投与により 3 世代繁殖毒性試験が実施されております。投与量は 0、25、50、100 mg/kg 体重/日でございます。

100 mg 投与群におきましては、受胎率及び出生率の著しい減少が認められましたことか

ら、F1 世代以降は 50 mg までの 3 用量で実施されております。

被験物質の平均摂取量につきましては、期間によって変動しておりまして、F0 につきましては次の表のとおりということでございます。この被験物質濃度につきましては、フリーベース換算されておりません。

親動物におきましては、100 mg 投与群で 100 mg の F0 で雌の低体重と増加量の減少、50 mg 投与群では F0 の妊娠雌で低体重と増加量の減少、F1 の雌雄で低体重、F1 の妊娠期間及び授乳期間中の低体重、F2 の雌雄で低体重と増加量の減少が認められております。

100 mg 投与群におきまして、F0 の雄の肝臓、腎臓、精巣及び下垂体の相対重量の増加、雌の卵巣の相対及び絶対重量の減少、肝臓の相対重量の減少が認められております。50 mg 投与群におきましては、F0 雄で肝臓、腎臓の相対重量の増加、F1 雄で肝臓と精巣の相対重量の増加、雌で肝臓と腎臓の相対重量の増加、F2 雌の腎臓で相対重量の増加が認められております。

100 mg 投与群の F0 雌雄で受胎率及び妊娠率の著しい低下が認められ、精子検査の結果、雄 12 匹に精子数減少、精子活動性低下、精子の形態異常の増加が認められております。出生児数が著しく減少し、平均体重も低下が認められております。

本試験におきましては、母動物の一般毒性に対する NOAEL につきましては 23.7 mg/kg 体重/日でありまして、生殖発性毒性に対する NOAEL は 46.7 mg/kg 体重/日と考えられております。これらの値は塩酸塩としてのものでございまして、フリーベースの値は約八十%程度と推定されております。

次、ラットを用いた催奇形性試験でございしますが、ラットの妊娠 6～15 日に強制経口投与して胚及び胎児発育への影響試験が実施されております。275 mg 投与群で試験期間中の母動物の体重増加抑制及び摂餌量の低下が認められております。275 mg 投与群では妊娠ラット 17 例中 10 例で全吸収が認められ、胚、胎児生存率の著大な低下が見られ、胎児体重は低値を示しております。

65 mg 以上投与群で肋骨、腰椎数、胸骨の変異または化骨遅延の発生頻度の上昇が認められております。

本試験の NOAEL は母動物に対して 65 mg/kg 体重/日、胎児動物に対して 15 mg/kg 体重/日と考えられました。

「ラットを用いた受胎能及び一般生殖能試験」でございしますが、ラットの交配 14 日前から分娩後 21 日の離乳時まで強制経口投与して受胎能及び一般生殖能試験が実施されております。投与量は 0、15、45、150 mg/kg 体重/日というふうになっております。

母動物 F0 におきまして、150 mg 投与群で流産が認められ、45 mg 以上投与群で腹周囲の赤色乾燥物が観察されております。150 mg 投与群におきまして、妊娠期から授乳期にかけて体重増加抑制と体重の低値が認められております。胎児体重につきましては、45 mg 以上投与群で用量依存的な低下が認められております。胎児の骨格変異及び化骨遅延につきましては、45 mg 以上投与群で肋骨、骨化遅延の腹当たりの発現率の上昇が認められております。

分娩された F1 児の授乳 1 日及び 4 日の生存率は、150 mg 投与群でやや低かったとされております。授乳 1 日における F1 児体重は 45 mg 以上投与群で有意に低く、150 mg 投与群では授乳期間中低値でございました。

F1 世代には被験物質の投与に起因した一般症状の異常は認められませんでした。150 mg 投与群の雌雄では平均体重が試験期間を通じて低値を示しておりました。45mg 以上の投与群では、腎の病理組織学的変化の発現頻度が高かったとされております。

本試験におけます母動物及び児に対する NOAEL は、15 mg/kg 体重/ 日と考えられております。

次は「ウサギを用いた催奇形性試験」でございますが、ニュージーランドホワイト種のウサギの妊娠 6 ～18 日に強制経口投与して、催奇形成試験を実施しております。投与量は 0、15、35、75 mg/kg 体重/ 日ということでございます。

被験物質の投与に起因すると考えられる流産が 75 mg 投与群で 9 例、15 及び 35 mg 投与群で 2 例認められております。75 mg 投与群では、妊娠 12 日以降に体重減少が認められております。35 mg 投与群では妊娠 12 日、15 mg 投与群では、妊娠 18 日に体重の低下が認められております。75 mg 投与群のすべて、それと 15mg、35 mg 投与群では 2 あるいは 3 匹で排便及び、あるいは 3 匹で、排便及び排尿が減少しておりました。

75 mg 投与群におきましては、妊娠 21 日目に剖検されました 5 匹の妊娠動物のうち、3 匹で全胚吸収が認められております。母動物の剖検につきましては 75 mg 投与群の流産例で肝臓の小葉明瞭化が認められたほか、投与に関連した影響は認められませんでした。

以上の結果から、本試験におけます母動物に対する NOAEL は求められませんでした。胎児動物に対する NOAEL は 35 mg/kg 体重/ 日というふうに考えられております。

以上です。ここまでではいかがでございましょうか。

○三森座長 繁殖毒性と催奇形性試験のところですが、ラットの 3 世代繁殖、ラット、ウサギの催奇形性の試験が実施されておりますけれども、コメントや御質問などありましたら、どうぞ。

既に江馬先生、寺本先生からコメントをいただいておりますが、それ以外にございますでしょうか。

○寺本専門委員 細かいことなのですが、10 ページの 3 世代繁殖試験の最後のパラの結論のところですね。本試験においては母動物の一般毒性に対するというふうに書かれていますけれども、これは母親だけではなくて雄雌両方とも評価していますので、親動物のというふうに訂正してください。

それと前の方の試験とも関係するのですが、投与量のところの表記をコントロールのゼロを含めている試験と含めていない試験があったものですから、なるべく含めようと思ったのですが、11 ページの一番上のラットの催奇形性試験ではゼロが落ちました。ですから、これはどちらかに統一するようにしていただけたらと思います。

○三森座長 事務局、よろしいですか。ゼロを入れるということです。

○増田評価課長補佐 わかりました。そのように訂正させていただきます。

○三森座長 ほかにございませんでしょうか。

○林専門委員 これもまた内容と直接は関係ないものなのですが、10 ページの最後のところに「これらの値は塩酸塩としてのものであり、フリーベースとしての値は約 80% 程度」というふうな記載があるのですが、今、評価しているもの自身は塩酸ジフロキサシンで、塩酸塩を評価しているわけですね。

だから、何かちょっとこういうふうな表現があると、わざわざフリーに換算して、それで評価をし直しているような印象を受けるのですが、その辺のところの書き方というのはいかがなものかなというふうに思ったのですが、先ほどの発がん性試験とも同じようなことが言えると思うのですが。

○三森座長 というコメントですが、事務局いかがですか。

○増田評価課長補佐 基本的に書いています論文の方では、ほとんどがフリーベースという形で書かれていましたので、今回この内容でフリーベースということで書かせていただいたわけなのですが、その辺は書き方でこの調査会でこういう方がいいということがあれば、そういう形で書けばいいのかなというふうに思っております。

○三森座長 この田辺製薬の概要書はジフロキサシンという形の話ですね。塩酸ではないのですね。今回私たちが諮問されているのは塩酸ジフロキサシンですので、フリーベースは関係なくなるということになりますね。そうですね。

○林専門委員 というか、逆にもしフリーベースで今まで評価されているのであれば、そのフリーベースを塩酸塩に換算した場合にどうなるのだというのが恐らくこの諮問に対す



る正しい答えではないかと思うのですけれども。

○三森座長 これはどうなのですか。今までこのベテキノン可溶散と書いてあるものはジフロキサシンですか。塩酸ベースのところに塩酸を取っているのですね。違うのですか。

食品安全委員会に諮問されているのは、塩酸ジフロキサシンですので、HClを入れた形の評価ではないのですか。

○増田評価課長補佐 諮問に関しては、薬剤で諮問されていますので、これは塩酸ジフロキサシンの形で諮問されております。

○三森座長 そうするとフリーベースはすべて外した方がよいのではないのでしょうか。違いますか。これは事務局、少しお調べいただけませんか。

○増田評価課長補佐 はい。その辺ちょっと調べさせていただけたらと思います。

○三森座長 したがって、もし塩酸を入れるという形になれば、フリーベース換算する必要性はなくなるわけです。

○鈴木専門委員 全体を通じてのことで、ちょっと議論をしておいた方がいいかなと思うことがあるのですが、よろしいでしょうか。

○三森座長 はい、どうぞ。

○鈴木専門委員 代謝のところでも、目にこの剤が割と蓄積しやすいとか消失が遅いという表現があって、全体を見てと思っていたのですが、今の繁殖のところだと、3世代のところだと10ページの表のちょうど一番下の部分で、一般的な臨床症状観察の中に、耳介の腫脹、鼻・眼周囲の赤色物質、その他というようなことで出てきているところと、12ページのところの「ラットを用いた受胎能および一般生殖能試験」のところの2パラ目、F0の一般的な臨床症状観察で150 mg/kgの流涎とともに鼻周囲の赤色乾燥物といったようなものが出てまいります。

更に前の方にさかのぼってまいりますと、6ページのラットを用いた3か月の亜急性毒性試験。これもこの概要の方だと慢性毒性試験というふうになっているのですが、この辺も本来直した方がいいのかなと思っているのですが、いずれにしてもその試験で最後のNOAELの前の段落のところに「150 mg投与群の一部にウイルス感染によると思われる唾液腺涙腺炎及び組織病変が認められた」という記載があります。

そのほかに、7ページのところには若齢イヌなのですが、2パラ目、一般的な臨床症状観察の項目のところに眼窩周囲の腫脹というような部分が出てまいります。

もう一つは、2年間の慢毒試験ラット、9ページのところの2つ目のパラグラフ「片則性血涙が50 mg以上投与群の雄で認められた」というような項目があって、これをどうい

うふうに見るのかというところをちょっと議論しておいた方がいいのかなと思うのですが、1つはまず代謝の先生にお伺いしたいのですが、目のところに、しかもどちらかと言うと網膜に薬物が比較的たまりやすいという記載があるのですが、眼窩内の涙腺とか、要するにハーダー腺なのですが、そういうようなところというのは調べてあるのでしょうか。

○大野専門委員 これはほとんどメラニンにくっ付きますので、メラニンがあるところにはどこでも付くはずなのです。そのハーダー腺があるかがちょっとわからないのですけれども。

○鈴木専門委員 どうでしょうか。褐色の色素は随分ありますね。

○三森座長 有色動物にはありますね。メラニンが入ってきます。でも、一番多いのは網膜の一番外側の強膜の辺でしょうか。イヌなどはタペタムという壁紙がありますので、あの辺にはたくさん蓄積しています。

○鈴木専門委員 そうするとハーダー腺とか副腎とか、そういった褐色脂肪の多いところという部分とはちょっと関係はなさそうな話なのですね。

ただ、データがないわけです。一般的に涙腺などの場合にはストレス等が多い場合にかなりはれてきたり、赤色のプロトポルフィリンを分泌したりすることがあるので、非特異的な変化だというふうにとらえても悪くはないと思うのですけれども、その辺が確信が持てないよというのと、一番気にしていたのは、先ほどの6ページの記載で、150 mg、ラットの3か月亜急性なのですが、最高投与量の雄で一部にS D Aウイルス、唾液腺涙腺炎ウイルス感染によると思われる病変があったと。こういう感染があったという話のところは一部にというのも変だなというふうに思っていて、全体に全部絡んでいるのだったら、それで構わないのではないかというふうには思うのですけれども、その辺がちょっとよく見えなくて、私個人的にはちょっと判断が付かないなと思っているので、ほかの先生方に御意見を伺いたいと思っているところなのです。

○三森座長 今回は資料をざっと見た上で何が不足しているかとか、その辺のところの指摘をするという形で、この調査会を進めておりますので、今、含めましたいろいろな点、特に網膜障害、眼病変について、もう少し調査会の専門委員の先生たちによく見ていただくということが宿題になりますでしょうか。今のラットのウイルス感染症、唾液腺炎があったということですが、一部にということが気になるということです。通常、同じ部屋に飼っておりますので、唾液腺炎にかかりますと不顕性と顕性の両方が出てきますけれども、組織病変が出る場合と出ない場合があります。したがって、恐らく組織病変があったものだけに一部という言葉を使ったのではないかと思うのですが、この辺についてももう少し

資料を見て精査された方がよいかと思います。

ちなみにニューキノロン剤の場合の副作用として、関節炎以外にこの網膜障害が報告されています。今まで提出されている毒性試験、亜急性、慢性毒性試験で目やにが出るとか、そういう臨床症状が出ていますので、網膜を本当に検査しているかどうか、その辺についてももう一回資料をよく見ていただいた方がよいのではないかと思います。

事務局に伺いますが、田辺製薬が出されたこの資料は、いつぐらいのものですか。

○増田評価課長補佐 基本的には、承認時のものであろうと思います。

○三森座長 そうすると平成に入ってからのものでしょうか。平成何年なのですか。

○増田評価課長補佐 平成8年ということになります。

○三森座長 そうですか。では、結構最近ということですね。

この承認時のときには、今の網膜障害については、あまり調査会ではコメントが出なかったのでしょうか。

○増田評価課長補佐 その辺については聞いてみないとわかりません。

○三森座長 それは農水省にお聞きいただいて、その当時の議事録か何かありましたら、それもお調べいただいた方がよいと思います。

○増田評価課長補佐 調べられる範囲の中で調べたいと思いますけれども、そのときに議事録がそこまで書いてあるかどうかについては、ちょっと聞いてみないとわかりません。

○三森座長 そういうことで、その網膜障害、目のことについてはもう少し資料を精査していただきたいと思います。しかし、生殖毒性、催奇形性試験では目は検索しないでしょう。寺本先生、どうですか。

○寺本専門委員 特に催奇形性の場合は、目は見ると思いますけれども、さっきメラニンと結合して網膜にというようなことだとすると、C Dラットはアルビノを使っていますから、影響としては少ないか、あるいは出ないということもあると思います。

○三森座長 その辺も含めて、もう一回詳細に目を通していただいた方がよいのかもしれませんが。どうぞ。

○大野専門委員 関連しているのですけれども、こういうキノロン系抗菌剤は最も重要な毒性を持っているのですけれども、光毒性がありますね。2年ほど前にフロキサシン系の抗菌剤を網羅的に調べたのですけれども、その中にジフロキサシンが全然載っていないのですね。ないとかあるとか。網膜障害も光毒性に関係しているはずなので、単に分布するだけだったら毒性がないという場合もありますから、そういうのも多いですから、これについて光毒性の有無とほかの一般的に使用されているフロキサシン系統のと比べて、どの

程度のものなのかというのを調べてもらえると、評価に非常に役に立つのではないかと思いますけれども。

○鈴木専門委員 ちょっと教えて下さい。光毒性のところは、何かポルフィリンの代謝と関係があるようなところで生ずるのですか。

○大野専門委員 フロキサシンのものが構造的に紫外線が当たるとラジカルを出すのです。ヘモを持っているものは勿論それ自身で光毒性を表しますけれども、それとは別の構造でも表します。

○鈴木専門委員 その場合、そうすると出てくる部位としては、体表の部分ということになりますか。

○大野専門委員 分布している部位ですね。だから、目に分布していますから、そこに紫外線が当たると出る可能性があるかと。

○鈴木専門委員 先ほど、耳の部分のところの変化があって、これもまたいろんな動物種で耳のところにうっ血が見られたりというような変化があって、今の話と関係するのかなと思ったりしたものですから。

○大野専門委員 そうですね。血中濃度の高いときに光が当たれば、耳は毛がないですから、そこに光が当たりますから、毒性を起こす可能性はあると思います。

○三森座長 ニューキノロン系では、特にOHラジカル形成で光毒性が発現してくるということは、最近言われてきております。このジフロキサシンの代謝物のサラフロキサシンは既にJ E C F Aでも評価されておりますし、厚生労働省でも評価が終わっているわけですが、その辺の資料ももう少し見て、どの辺のところまで評価されてきているのか明らかにしましょう。ジフロキサシンは人間では使われておりませんし、J E C F Aでも評価されていないわけですが、今の光毒性、網膜障害、この辺のところをこれからどのように評価するかということも、1つ問題があるのではないかと思います。

もし資料がなかったら場合、どうするかということですね。それを申請者に今から言えるのでしょうか。

○嶋田専門委員 これはヒトの臨床の方で、光毒性というのはかなり有害事象としては最近話題になったところなのです。構造的に見ますと、6位と8位にハロゲンの付いたもの。特にジフルオロというのですが、ジフルオロキノロン系がやはり一番光毒性が強いというような評価は出ているのです。

ですから、今、ジフルオロはほとんど臨床的な使用量というのでは低下傾向にありまして、そういう評価は恐らく1990年ぐらいになって、比較試験、コンパラティブなスタディ

一はあると思うのです。

もう一つは、耳介とか病気の問題ですけれども、これはやはり耳介軟骨があって、それからここに軟骨がありますね。ですから、関節の軟骨障害などとかかなり関連があるのではないかというようなことは想像できるのですね。

○三森座長 耳の腫脹に関しては、もう前から言われていますね。軟骨障害に関わるものではないかということはかなり前から指摘されておりますので、今の光毒性であったら、また別かもしれません。既に開発されたこの品目はかなり古いものですので、現時点の目で見直すと不備なところが出てくると思うのですが、この網膜障害は非常に低いレベルでも起こるとなったら、これは私たち一般消費者にも関わってくることです。一方、それは非常に高用量暴露のところに限っているということで収まればA D I 設定は可能かもしれませんが、次回までにはその辺の資料も事務局にもう少し集めていただいた上で評価する方向性に持っていかなければと思います。

よろしいでしょうか。中断いたしまして申し訳ございません。では、また元に戻らせていただきます。催奇形性まで終わりましたので、遺伝毒性のところをお願いいたします。

○増田評価課長補佐 それでは、遺伝毒性について御説明いたします。

資料は12ページになります。「(5) 遺伝毒性試験」でございますが、変異原性に関する各種の *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果をまとめております。*in vitro* の試験におきましては、染色体異常試験、ほ乳類培養細胞を用いた前進突然変異試験のいずれの代謝活性の有無にかかわらず陰性を示しております。一方、U D S 試験におきましては陽性所見が見られております。U D S につきましては、キノロン系抗生物質でしばしば陽性が認められております。リンパ球を用いましたU D S 試験におきましてもジフロキサシンは陽性でございましたが、DNA鎖の傷害は確認できなかったと報告されております。

U D S におけます陽性所見につきましては、DNAへの直接の傷害性ではなく、キノロン系薬剤の二次作用によるものと考えられております。

*in vivo* 試験については実施されておりませんが、フルオロキノロン剤が一般に遺伝毒性を有しないこと、*in vitro* の複数の試験結果からジフロキサシンの遺伝毒性を有さないものと考えられております。

このように塩酸ジフロキサシンにつきましては、*in vivo* の試験が実施されておられません。また、U D S の陽性の結果が得られておりますけれども、これは他のキノロン系の薬剤でも知られている知見でありまして、キノロン系薬剤の二次作用と考えられるとされております。また、ジフロキサシンにつきましては、リンパ球を用いましたU D S におきま

しても陽性が認められておりますが、この場合はDNA破損の証拠は認められなかったとする論文がございました。また、サラフロキサシンにつきましても同様にUDS陽性が得られておりますが、こちらはin vivo の試験で陰性の報告が得られております。

結論としまして、フルオロキノロン剤は一般的に遺伝毒性を有していること、複数のin vitro の試験で陰性を示していることから、ジフロキサシンは遺伝毒性を有さないと考えられております。これらの記述内容につきましても御検討いただければと思います。

なお、御欠席の長尾専門委員から修文のコメントをいただきましたので、これについては反映させております。

以上でございます。

○三森座長 遺伝毒性試験ですが、in vivo の試験がないということですね。in vitro ではUDS試験で陽性結果が得られているということですが、これらの結果について、どのように考えるか、この辺について、林先生、何かお願いできませんか。

○林専門委員 最初の12ページのタイトルからすぐのところなのですが、各種のin vitro 及びin vivo 試験の結果をまとめたとありますけれども、実際にはin vivo はないので、やはりin vitro 試験の結果を次表にまとめたとするのがいいと思います。

あと長尾委員の方からのコメントがここにも書かれていますし、先ほどからの光というようなことをやはりちょっとここでも考えた方がいいのではないかというふうに思います。ニューキノロン系のものでは光遺伝毒性を有するものがありますので、それらに関する情報があれば全体の評価にはかなり役に立つのではないかと思います。

今ここでは、これは抗菌剤ということでAmes試験のようなものはあまり意味がないということではないのですが、ほ乳類の細胞を使った試験が一応遺伝子突然変異と染色体異常を指標として行われていて、それは陰性であったということがあります。この文章なのですが、何かその構造活性相関のようなものを持ってきたり、キノロン系薬剤ということで何か縛りをつくって、それでこのものまで評価してしまうというようなニュアンスを受け取ってしまうのですが、その辺の文章はもう少し修文した方がいいのではないかというふうに思います。

その辺のところで最後の結論の部分につきましても、実際にこのラット肝初代培養細胞のUDSをどういうふうに見るかということがキーになると思うのですが、その赤字で書いてありますように、二次作用によるものとしても、もしその二次作用であれ一次作用であれ、本当にそれが強い意味のある作用であれば、それは評価しないといけないと思いますし、もう少し論文を読み込みたいと思います。実際にこの論文を見せていただ

いたのですけれども、まだ少し情報不足のところ等がありまして、ほかのものももう一度精査してみたいというふうに考えています。

○三森座長 in vivo の小核試験が更に必要というように思いますか。

○林専門委員 これは in vitro で染色体異常試験がきちんと行われておりまして、それで陰性ということですので、もし in vivo でやるとすれば、このUDSを in vivo で見てみるとか、あとは先ほどの光と絡ませたような形で in vivo の皮膚の光小核というような試験系も最近は開発されていますので、そういうふうなものも検討してみる価値はあるのではないかと思います。ただし、またそれは試験系としてバリデーションがきちんとされていないので、解釈の面ではまだまだ問題は残ると思います。

○三森座長 事務局、今のような追加試験は可能なのですか。

○増田評価課長補佐 必要があればということになると思いますが、まずは論文があるかどうかというところから確認させていただきまして、それでその状況を調査会で報告して、その後必要かどうかということで御審議していただいて、必要があればということになると思いますけれども。

○三森座長 光遺伝毒性試験はまずないでしょうね。データとしては出ていないと思います。

○林専門委員 かなり今やられていまして。

○三森座長 このジフロに関してですか。

○林専門委員 これに関してはちょっとあるかないかはわかりません。でも、かなりいろんなこのグループのものを網羅的に見ているような論文がたしかあったと思いますので、その辺から類推は無理かもわかりませんが、情報はもう少しは得られるのではないかと思います。

○三森座長 ほかにございますでしょうか。どうぞ。

○嶋田専門委員 そのことに関連するかどうかはわからないのですが、ちょっと御意見を伺いたいのですが、この資料2の最初のページです。「ジフロキサシンの諸外国における評価状況について」。これは現状ですから、現在ということよろしいのですか。

そうすると、この作用点なのですから、作用機序を2行目に書いてございますが、「DNAジャイレースの機能を阻害する」というふうに書いてあります。現時点では作用点が2つわかっているのですね。トポイソメラーゼのIVというところも関与しているということ言われているのですが、そういったものが入ってくると更に遺伝毒性というふうなものは検討する必要があるのでしょうか。

○林専門委員 一番有名なものは、トポⅡのインヒビターなどで、非常に強い染色体異常の誘発性が示されています。したがって、このものについてもあるのではないかといい目で見てみたのですが、このものについてはないと結論していいだろうというふうに思っています。ただし、可能性としては十分考えておかないといけないと思います。

○嶋田専門委員 この薬剤がトポイソメラーゼに作用点を持つということから、一時、抗がん剤への開発ができるのではないかといいうなことがあったのです。今から十数年前ですけれども。だけど、現実にはこの類薬では出てきていません。

○三森座長 私もそれは非常に興味があると思います。特に第1世代のキノロン系抗菌剤の場合には、トポⅡの阻害が非常に激しいですね。ジャイレース阻害よりも。

ですから、その乖離率から見ると非常に真核生物に対してもDNA傷害を起こす可能性があるわけですので、そこを今開発メーカーは、第2世代については、そのところをかなり変えてきていますね。トポⅡ阻害を非常に抑えてきているというところが出ているがあるわけですから、これもトポⅡをまだ阻害するのではないかと思うのです。この剤は、第2世代の古い方だと思うので、かなりその辺の遺伝毒性はひっかかってくるのかなという気はするのですけれども。

そうしましたら、事務局で、特にこの辺の遺伝毒性のデータがどのくらい入手できるかどうか、光遺伝毒性は最近非常に注目されておりますので、あればいいですが、次の調査会のときには、その辺も含めて総合考察ということになると思います。

では、よろしければ、引き続き資料の説明をお願いいたします。

○大野専門委員 先ほど、私のところで言い漏らしたことがあるのですけれども、よろしいでしょうか。

動態のところでは血漿中濃度なのか血清中濃度なのかわからないところがありましたので、それをはっきりしたいと思います。

1つは2ページの一番下の行で「静脈内投与において」とあるのですけれども、それがちょっとわからないので、静脈投与後の血漿中濃度変化においてとか血漿濃度でもいいですけれども、血漿中濃度において何とかかんとか。

これは非常に細かいことで、3ページ目の大きな2パラというのですか、「上記の試験で回収された」と始まるところで、下から3行目で「その他未同定の代謝物3種少量」で「3種が」というふうに、「が」を入れていただきたいと思います。

3ページ目の下から3行目のところで「2.27-13.23」とありますけれども、「であった」と切っていますけれども、「であり蓄積性は認められなかった」と。これは蓄積性を言っ



ておいた方がいいのではないかと思います。

ブタの実験の４ページです。そこでやはりバイオアベラビリティについて触れていなかったのも、ブタのところの次のところに、これは血清なのですけれども、「血清中濃度の AUC から求めた生体利用率は 66%であった」としてください。

その上の行の「ブタにおける単回投与試験」の２行目のところの「その時の」というのが後の方にありますけれども、その次の「血清中濃度の  $C_{max}$  は」と、血清を入れてください。

次のパラグラフで、ブタから始まるところから３行目の「血中濃度測定試験において」とありますけれども、これは「血漿中濃度」です。

その上の上に、ブタから始まる場所ですね。その後の方で「３頭を血中濃度測定試験」と書いてありますけれども、「３頭を血漿中濃度測定試験」にしてください。

それから、ちょっとこのブタのところの３行目のところで「 $T_{1/2}$ （ $\beta$ 相）は経口投与で 17.17 時間、静脈投与で 7.92 時間」というふうに非常に大きな差があって、それがさっきから聞いていて原本を洗っていたのですけれども、コンピュータでシミュレーションをすると、ちょっとどこを取るかによって変わってきってしまうというところで、実際上はほとんど消失パターンに変わりありません。

○嶋田専門委員 あれは  $\alpha$  フェーズを入れて計算したのではないですか。

○大野専門委員 吸収相が混じってしまっているのですね。経口投与のところ。多分そこはもうちょっと後の方で見れば、ほとんど同じです。

○三森座長 そうすると、そのところはどうしますか。文章は変えますか。

○大野専門委員 文章は変えないで、その「 $\beta$ 相」と明確に書いてあるところの  $\beta$  相を取っていただければいいのではないかと思います。

○三森座長 ありがとうございます。

○大野専門委員 もう一つありました。５ページのヒトのところ、２行目のところで血漿中濃度でこれははかっていますので、「血漿中濃度の  $T_{max}$  は」としてください。血漿中で大体倍ぐらい違ってしまいますので。

○三森座長 事務局、よろしいでしょうか。

○増田評価課長補佐 わかりました。

○三森座長 では、引き続きお願いいたします。

○増田評価課長補佐 一般毒性につきましては、以上ということになるのですが、この 13 ページの下のところ、最終評価としてのコメントすべき点について、項目立てをしており

ます。本日の御議論を基に内容をまとめさせていただきたいと考えておりますが、これらの項目について、特に過不足があるかどうかについて、コメントをいただければと思っております。

○三森座長 いかがでしょうか。特に追加すべき項目があれば、御指摘願いたいと思いますが。先ほどの遺伝毒性の話とか毒性のエンドポイントでその網膜障害の辺のところはもう少し調べてみるべきであるということですね。

遺伝毒性のところも *in vivo* の U D S 試験があったらどうかとか、光遺伝毒性があるかどうか、その辺についての資料もあればという、その辺だと思いますが。

催奇形性のところで何かございますか。

○寺本専門委員 催奇形性については、ウサギの母体でやはり毒性が強く出ているということはあるかもしれませんが、催奇形性自身についての心配は少ないと思います。

○三森座長 江馬先生、いかがですか。

○江馬専門委員 一応、世代試験もありますし、胎児に対する影響も調べられていますので、これでいいかと思います。

○三森座長 発がん性のところは、問題はなさそうだということですので、遺伝毒性のところですね。それと目に対する影響。このところをもう少し精査しましょうということです。

あとは塩酸ベースで計算するかしないかという、フリーベースのところですか。ジフロキサシンとして評価するのか、塩酸ジフロキサシンとして評価するかによって書き方が変わりますので、このところも必要だと思います。

ほかにございませんでしょうか。なければ、微生物学的リスクの方に入りたいのですが。

では、お願いいたします。

○増田評価課長補佐 それでは、次に微生物学的影響についてになります。資料5を御覧ください。塩酸ジフロキサシンにつきましては、ヒトにおける直接の知見はございませんが、ヒト臨床における分離菌に対する M I C の試験が多数報告されております。本日お配りしました参考文献1～13でございますが、こちらは MEDLINE 及び TOXLINE を用いて事務局で収集したものでございます。

資料5は、主として、これらの内容をまとめたものとなっております。①は腸内に存在する細菌についての M I C をまとめたものです。調査された範囲におきましては、最も感受性が高い細菌種であったのはエルシニアで  $0.03 \mu\text{g/ml}$  でございました。これは病原菌でございますが、腸内細菌に関するものとしましては、ヒト腸内で優勢とされております

菌種についてはフゾバクテリウム、バクテロイド、クロストリジウムが1でございました。一般的にサラフロキサシンがジフロキサシンよりも強い抗菌活性を示しております。

次、4ページになりますが、②はその他のヒト病原菌についてのMICをまとめたもの。

6ページになりますが、③につきましては、特定の菌株についてのMICですが、これについても基本的にサラフロキサシンが高い抗菌活性を示しております。

7ページになりますが、④はpHの変動に伴う抗菌活性の変動についての知見でございますが、ジフロキサシンは腸内のpHにより近い8において、特に先にMICが低かった菌種に対して抗菌活性が低下したという知見が得られております。

耐性菌の出現につきましては、徐々に高濃度の薬剤を含有する培地に植え継いでいく手法とMICの8倍程度の濃度の薬剤を含有する培地に接種した際の出現状況が調べられており、いずれもある程度の耐性が出現する事例は認められております。ただし、耐性の強さと出現頻度につきましては、いずれもかなり低いと思われております。

また、8ページになりますが、(7)にはヒト臨床上の知見をまとめております。ジフロキサシン自体はヒト臨床における使用例はございませんが、他のフルオロキノロンとは明らかに交差耐性を示すと考えられております。現在のところ収集できた知見は、以上でございます。

これまでの日本、JECFA、EMEA等では特別に設定された試験に基づく知見等がない場合、これらの情報から微生物学的ADIの設定を行うというのが定法になっておりましたが、一般的に微生物学的ADIを設定する上で考慮すべきとされる品種のうち、ビフィズス菌と乳酸桿菌に関する情報は欠けております。

最後に食品健康影響評価についてといたしまして、現在入手しております情報を基に評価を実施するに当たっての論点等について、項目立てをしておりますが、これらの内容については項目の過不足等について、御審議していただければと思っております。

以上でございます。

○三森座長 微生物学的な影響評価についてですけれども、調査会として今回お示しいただいたこれらの知見をもってADI設定ができるかということですね。あるいは入手が必要な知見があるかということがまず問題点だと思いますけれども、ADI設定を行おうとした場合、幾つかの評価のポイントとなる点があるということで、資料には腸内細菌叢への影響以外に有力なエンドポイントがあるか、腸内細菌叢への影響の評価には、どの知見を用いたらよいのかとか、代謝物の影響をどう考慮するのか、この3点が出てくると思いますけれども、これらのことも含めて、まず専門家の意見を聞かなければいけないのです

が、本日御欠席の井上先生からコメントがあったのでしょうか。

○増田評価課長補佐 修文を含めてコメントをいただいております。

今回収集された論文はいずれも外国の1984年～89年の報告でございまして、その後のヒト臨床上におけるフルオロキノロン系薬剤の使用実態を考えますと、このデータは古くて、現時点での影響を正確に反映していないということで、疫学的データとしては参考にできないということを指摘されています。現時点の影響を見るためのデータがないのは、再評価として問題はないのかということでございます。

しかしながら、微生物学的A D Iを検討することにつきましては、薬剤の暴露が少ない方が厳しく評価されるということで、論文自体の信頼はできるようなデータなので、これを用いたA D Iの評価は可能ではないかというふうに思われると言っております。この辺りは他の専門委員の意見も聞きたいという御意見をいただいております。

修文につきましては、すでに反映させております。

○三森座長 ありがとうございます。そのような意見が、井上先生から出ているということですね。このM I Cのデータからある程度A D I設定に持っていけるのではないかとということでございますが、この件について、嶋田先生からお願いいたします。

○嶋田専門委員 このデータのオリジナルということで、グリーンの資料がございまして、この時点ではまだいわゆる開発コードナンバーで出ていますね。A-56619とかA-56620というような形で出ておりまして、これは開発当時のデータなのです。これは井上先生が御指摘のとおりなのでありますが、この中の論文はそれぞれみんなアメリカの臨床微生物学を専門とする先生方で、いずれも世界的なリーダーの先生なのです。

例えば、1枚目の論文でありますけれども、ここに出ております ELIOPoulos という人と最後のまとめは ROBERT C. MOELLERING, TR という人がおりますが、2人ともハーバードの教授でして、アメリカの I C A A C というのがございまして、Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy、毎年開かれる世界の抗菌薬の開発のチェアマンも務めた方たちの論文でありまして、このデータ自体は信用に足るものだと思います。

このキノロンの抗菌薬の耐性化というのはミューテーションによって起こってくるということで、同時にミューテーションが2つ以上起こるということはあまりないものですから、耐性化でM I Cが上がると言われましても、せいぜい2管ぐらいのところまでとどまります。ここで見てみますとM I C 50というのが大体基礎抗菌力だと思います。それから、M I C 90というのが第1世代のニューフルオロキノロンの影響を受けて耐性化したデータだと思います。

ですから、A D I その他を設定する上で、このデータはほぼ信用できる成績だろうと、私は考えます。

ただ、これはやはり人間の臨床家が行った試験でありますので、ヒトの病原微生物としての対象菌ばかりやりまして、そういった意味ではちょっと実際のブタ肺炎のものなどのデータというのは出てまいらないのは致し方ないのだろうと思います。

ですから、ヒトへの影響を考える場合には、このデータは十分信用に足るだろうというふうに考えております。

3 番目の論文の THORNSBERRY という方がおりますが、この THORNSBERRY という方はアメリカの C D C のいわゆる耐性菌の責任者でありますので、この方はアメリカの 1 つの権威になっておりますので、追加しておきます。

以上です。

○三森座長 そうしますと、かなりの専門家がまとめられたデータであるということで、このデータから微生物学的な A D I を設定してもよろしいという専門家の御意見でございました。

○中村専門委員 ちょっとお話ししたいことがあるのですが、ニューキノロンが私は専門ではないのですけれども、動物の方に下りてきたのが 1990 年ぐらいだと思うのですが、そのときの 1 つとして、マイコプラズマの特効薬という側面があって、この概要のイー 4 とか、これはいろんなエンロ、オフロ、ベノ、ダノ、いろんなものがありますけれども、そこにはブタかトリのマイコが入っているのです。そういう意味合いで、今日の対象はブタの肺炎等なのですが、ここで資料 5 の中で腸内細菌ではないものに対する最小発育濃度という話が出てきて、大きく言えばマイコも細菌なわけですね。ヒトでもマイコプラズマ・ニューモニアの肺炎とか生殖器の病気とかあって、それにそのキノロンが使われているかどうかかわからないのですけれども、キノロンと来れば別に全部交差耐性はあるような話なので、結果はともかく、私は何でマイコが菌の 1 つなのに入っていないのかというのが疑問で、この青いのにも出てこないのです。ヒトにも病原性があるって効くという話で、生殖器の病気とかニューモニアのときには、ヒトで恐らく使っているのではないかと思うのです。だから、入れた方がいいかと思います。なければいいのですけれども、全然中に入っていないというのがちょっと不思議なのです。

○嶋田専門委員 これは、いわゆるクラミジア、マイコプラズマというのは我々の方では untypical pathogen と言うのです。untypical pathogen という名称が付いたのはどういうことかという、これは抗菌薬の開発の歴史そのものなのですから、最初ヒトの生命

を脅かす肺炎の原因菌として、第1に挙げなければならなかったのは肺炎球菌なのです。ストレプトコッカスニューモニアなのです。それでペニシリンが特効薬というふうな形で劇的な効果を示したということで、ペニシリンを使って治る肺炎とペニシリンを使わないで治る肺炎。結局ペニシリンが効かない肺炎の中に、その後、マイコプラズマとかクラミジアが出てきたわけです。

その結果、これは皆さんは臨床家ですから、病原微生物を扱う場合、簡単に培養のできる一般細菌とマイコとクラミジアというのは専門が違うのです。御承知のように、これは確かに細胞内感染菌にもよく効きますので、その点のデータは集めればたくさんあります。現実にはマイコプラズマにも効きます。クラミジアにも効きます。

ただし、これは申し上げておきたいのは、例えば、クラミジア、マイコプラズマというマクロライドの方がよく効くので、第1選択薬としては臨床の場合にはマクロライド。クラミジアの場合にはテトラサイクリンが非常によく効くのです。ですから、そういう使い分けが臨床の方では行われているということでもあります。

でも、現実にはやはり耐性化という問題も考えて、論文はかなり出ていると思いますので、もしそういうことであるならば、やはりその手の資料も集めておかなければいけないと思います。

○中村専門委員 確かにテトラサイクリンとかそういう話は聞いていますがけれども、どうもこのニューキノロンの動物薬に使い始めたところには、どうしてもマイコというのは関わって入っているわけです。だから、そういうのも含めていたら、恐らくそのデータを集めても結果にはそんなに大きな影響はないと思うのですが、やはり資料の精密性というので考えたら、これからいろんな作業が入ると思うのですけれども、その中の1つにマイコのデータも入れておいた方が体裁としてはいいのかなというふうに思うのですけれども。

○三森座長 これは事務局への宿題になると思うのですが、ここで見る微生物学的なADIのエンドポイントは、一般消費者の腸内細菌叢に対して影響があるかどうかという、そこを見るということが一義的にあります。しかし、医薬品として使う、あるいは動物用医薬品として使う場合には、今のようなマイコプラズマやクラミジアのことまで入ってくると思うのです。

ですから、最終評価には腸内細菌叢の影響ということが一義的に出ると思いますけれども、参考データとして、やはりそのようなマイコプラズマのデータがあった方がよろしいということですね。

○中村専門委員 ここを見ていくと腸内細菌からだんだんグレードが変わってきて、最後

のところのくくりの中に1つ入れられたらいいのかなと。ただ、結果はかわらないと思います。

○三森座長 もしデータがあるようであれば、それもお示しいただきたいということでございます。よろしいでしょうか。

○増田評価課長補佐 わかりました。

○三森座長 もう一点ですが、このデータからA D I 設定は可能だという専門家の御意見でございましたが、今回お示しいただいた資料の中では、腸内細菌叢への影響以外に有力なエンドポイントがあるかということですね。それと腸内細菌叢への影響の評価にはどの知見を用いるのが適切なのか、あるいは代謝物の影響をどう考慮するかと。

この3点のことをやはり考えていかなければいけないと思うのですけれども、それ以外にこの微生物学的なリスク評価の上で、もっと考えなければいけないことがあるかということでございますが、嶋田先生、これについてはいかがでしょうか。何かありますでしょうか。

○嶋田専門委員 いえ、ちょっと気が付きませんが。例えば、どんなもの。

○三森座長 私もこの3点のことについては注意しなければいけないなと思っておりますが、それ以外に何かあればということです。

ないようでしたら、この辺のデータで不備なデータがありますので、そのようなものは次回までには収集していただくということでございます。これらのデータを基にして毒性学的なA D I と微生物学的なA D I から比較して最終的なA D I 設定するという形になっていくということになります。

事務局、次回はいつぐらいになるのでしょうか。

○増田評価課長補佐 次回は一応3月24日を予定しております。ちょうど1か月後です。

○三森座長 そうすると、事務局から送られてきた、いろいろな資料をもう一回精査していただいて、各専門委員の先生方に見ていただいた上で、その3月24日までの間に追加資料というのは可及的速やかに入手できるのでしょうか。

○増田評価課長補佐 まず入手できるかどうか、その辺からこちらの方でしっかりと整理していききたいなと思っています。

○三森座長 わかりました。では、とりあえず現時点ではお手元に配送されました資料、本日いただきました資料を基に各専門分野のところについては、各御担当の先生にもう一回よく見ていただいて、次回の3月の調査会で最終的なA D I 設定に入りたいと思います。よろしく御協力のほど、お願い申し上げます。

では、事務局、どうぞよろしくお願いいたします。

○増田評価課長補佐 わかりました。

○三森座長 次の議題2でございますが「その他」でございます。事務局の方から何かございますでしょうか。

○増田評価課長補佐 前々回御指摘いただきました、チルミコシンのA D I 設定に関する件なのですが、オーストラリア、E M E A の評価について宿題をいただいておりますが、現在問い合わせ中でございます。これについても情報が入り次第、御報告させていただきます。

3月の開催についてですが、先ほどもお話ししましたが、3月24日10時から予定しております。事務局の方で資料を集めた上でということになると思います。よろしくお願いいたします。

○三森座長 それでは、これで第23回「動物用医薬品専門調査会」の議事はすべて終了いたしました。専門委員の先生方から、特に御発言はございませんでしょうか。全般を通じて結構でございますが、何かございましたら、どうぞ。

ありませんでしょうか。

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