

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

第 29 回 会 合 議 事 録

1．日時 平成 17 年 6 月 21 日（火） 10:00～11:31

2．場所 委員会中会議室

3．議事

（１）動物用医薬品の再審査について

（２）その他

4．出席者

（専門委員）

三森座長、青木専門委員、明石専門委員、井上専門委員、
江馬専門委員、大野専門委員、菅野専門委員、津田専門委員、
寺本専門委員、長尾専門委員、中村専門委員、林専門委員、藤田専門委員

（食品安全委員）

寺田委員長、小泉委員、寺尾委員、見上委員

（事務局）

村上評価課長、福田評価調整官、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 6 月 20 日現在）

資料 2 プラジクアンテルを有効成分とするすずき目魚類用寄生虫駆除剤（水産用ベネサル、ハダクリーン）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）

資料 3 プラジクアンテルの諸外国における評価状況について

資料 4 オフロキサシンを有効成分とする鶏の飲水添加剤（オキササルジン液）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）

資料 5 オフロキサシンの食品健康影響評価について（案）

6．議事内容

○三森座長 皆様おはようございます。ただいまから、第29回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

本日は、嶋田専門委員、鈴木専門委員の2名がご欠席でございまして、13名の委員がご出席です。

また、本日は「食品安全委員会」から、寺田委員長、寺尾委員、小泉委員、見上委員にご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いては、お手元に「第29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、ご覧いただきたいと思います。

議題に入ります前に、事務局より、議事、資料などの確認をお願いいたします。

○増田評価課長補佐 それでは、ご説明いたします。本日の議事は、動物用医薬品の再審査についての1点です。

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、それぞれ1枚紙です。

資料は、1～5がございます。

そのほかに概要が2種類と、参考資料の論文集をお配りしております。

申請者作成のフルセットの資料については、コーナーに準備させていただきましたので、適宜ご利用いただければと思います。

資料1は、「意見聴取要請について（平成17年6月20日現在）」です。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になります。

資料2は「プラジクアンテルを有効成分とするすずき目魚類用寄生虫駆除剤（水産用ベネサル、ハダクリーン）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）」です。こちらは、今回初めてご審議いただくものとなります。

資料3は「プラジクアンテルの諸外国における評価状況について」です。

資料4は「オフロキサシンを有効成分とする鶏の飲水添加剤（オキササルジン液）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）」です。

資料5は「オフロキサシンの食品健康影響評価について（案）」で、資料4の別添となっております。

これらについては、さきに A D I の検討が必要とされていましたが、今般資料を入手いたしまして、それを取りまとめたものです。

概要については、これらは同一品ですが、ハダクリーン、ベネサールとオキサリジン液の 2 種類がございます。

資料については、以上となります。不足資料等ございますでしょうか。

資料の確認については、以上です。

○三森座長 それでは、議題（１）に入らせていただきます。「動物用医薬品の再審査について」です。まず、事務局から説明をお願いいたします。

○増田評価課長補佐 それでは、ご説明いたします。まず、資料 2 と資料 3 をご覧ください。

資料 2 は「ブラジクアンテルを有効成分とするすずき目魚類用寄生虫駆除剤（水産用ベネサール、ハダクリーン）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）」です。

資料 3 はブラジクアンテルの国内外における評価状況の説明です。

ブラジクアンテルについては、国内では魚類の寄生虫駆除に使用されておりますが、A D I、M R L の設定はされておられません。国際的に見ますと、E M E A において、0.17 m g/kg 体重/日の A D I が設定されておりますが、J E C F A、F D A においては評価されておられません。

なお、ブラジクアンテルは、ヒト用の医薬品として使用されておまして、寄生虫の被害が懸念される地域において、広範囲に使用されております。

資料 2 が、再審査に当たって提出された資料についての概要になります。それでは、資料 2 について簡単にご説明させていただきます。

まず、「水産用ベネサール、ハダクリーンについて」ですが、これら 2 つは共同開発品です。ともに平成 12 年 2 月 24 日に農林水産大臣より動物用医薬品として承認を受けた後、所定の期間（2 年間）が経過したため再審査申請が行われております。製剤の内容については、以下に示すとおりです。

「主剤」は、ブラジクアンテル。

「効能・効果」については、すずき目魚類の体表に寄生するはだむし（*Benedenia seriolae*）の駆除ということです。

「用法・用量」ですが、1 日魚体重 1 kg 当たりブラジクアンテルとして 150 m g を 3 日間混餌投与するということで、休薬期間は 10 日間となっております。

「その他」として、製剤中にポリエチレングリコールを約 7% 含有しておりますが、J

E C F AでA D I 10 mg/kg 体重/ 日が設定されており、投与量と休薬期間を考慮すると影響は無視できると考えられます。

次に「再審査における安全性に関する知見等について」です。まず、ヒトに対する安全性について、主剤のプラジクアンテルは、国内では魚類に混餌投与形態で使用されています。国外においては、ノルウェーでサケに対して使用例があります。E M E Aでは、0.17 mg/kg 体重/ 日のA D Iとヒツジ、ウマに対するM R Lが設定されています。

なお、先ほども資料3の方でご説明しましたが、日本についてはA D I、M R Lの設定はありません。

「安全性に関する研究報告について」ですが、調査期間中のMedlineを含むデータベース検索の結果、安全性を否定する研究報告は得られなかったとされております。次に副作用について書いておりますが、特に副作用は認められておりません。

再審査に係る評価がその下に書いておりまして、A D Iの設定について検討する必要があるとされております。

ハダクリーンと水産用ベネサル、これらは2品目ですが、共同開発品で実質的には同等品ですので、一括してご審議していただければと思っております。

現時点での案文では、A D I設定が必要ではないかとしておりますが、本日必要ありとご判断いただきましたら、改めてそのための資料を入手いたしまして、再度ご審議いただく手順になるかと思います。

以上です。

○三森座長 ただいま事務局から、プラジクアンテルを有効成分とするすずき目魚類用寄生虫駆除剤について説明がございました。本件は、駆虫薬であり、現在のところ国内でA D I、M R Lの設定は行われていないことから、A D Iの設定が必要であるということですが、当調査会としてこのA D I設定が必要であると判断すれば、再度詳細な審議をするということになります。

まず、ご質問、ご意見などございましたら、お願いいたします。

よろしいでしょうか。それでは、ハダクリーン及びベネサルの再審査に係る食品健康影響評価については、A D I設定について検討した上で回答することにしたいと思います。

事務局は作業をよろしくお願いいたします。

○増田評価課長補佐 それでは、事務局の方で案文を整理いたしまして、改めてご検討をお願いしたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

○三森座長 それでは、次の品目について、事務局から説明をお願いいたします。

○増田評価課長補佐 それでは、ご説明いたします。まず、資料4をご覧ください。資料4は、製剤の再審査についての報告書です。製剤の概要、安全性調査の概要を記載しております。

主剤のほかには、パラオキシ安息香酸エチル及びプロピルが少量含まれておりますが、これらはJ E C F Aで10 mg/kg 体重/ 日のA D Iが設定されているほか、国内においても、食品添加物として使用歴があり、使用量から見て影響は無視できるものと考えられております。

オキサリジン液については、さきの専門調査会において、国内において主剤のオフロキサシンのA D I、M R Lの設定がされていないことから、A D I設定について検討する必要があるとされていたところです。

今般、毒性試験等の資料を入手いたしまして、資料5にまとめておりますが、こちらをご審議いただきました上で、A D Iが設定できるとなりましたら、その結果を最後に記載することになります。

なお、オフロキサシンについては、諸外国においてもA D I、M R Lの設定はされておられません。

それでは、資料5に従って、順次ご説明いたします。こちらは、今般入手したオフロキサシンの毒性試験等の概要を事務局でまとめさせていただいたものです。まず「1. 薬剤の概要」として「(1) 物質名」と「(2) 効能・効果」を記載しております。オフロキサシンは、ヒト臨床でも使用されていますが、不斉炭素を1つ有するラセミ体です。現在では、一方の光学異性体のみがレボフロキサシンとして使用されています。

次のページの「2. 毒性試験の概要」です。まず「2-1. 吸収・分布・代謝・排泄」についてご説明いたします。

まず、マウスにおけるオフロキサシン5 mg/kg 体重の単回経口投与が行われておりまして、T_{max}は0.5時間以内、C_{max}は1.3 µg/ml、T_{1/2}(β相)は1時間ということでした。

マウスにオフロキサシンを、40 mg/kg 経口、あるいは筋肉内投与したという実験もあり、それによると、C_{max}は経口投与で14.5 µg/ml、筋肉内投与で1.68 µg/ml、T_{1/2}(β相)はそれぞれ46と45分、AUCは15.1と23.5 µg・h/mlということで、生物学的利用率は64%ということです。

24時間までの尿から経口投与で39.5%、筋肉内投与で35.1%が回収されております。

次にラットですが、ラットにおけるオフロキサシン 5 mg/kg 体重 / 日の単回経口投与が行われており、 T_{max} は 0.5 時間以内、 C_{max} は 1.7 $\mu\text{g/ml}$ 、 $T_{1/2}$ (β 相) は 1.8 時間ということです。

それから、ラットにおける 10 mg/kg 体重 / 日の単回強制経口投与においては、特に肝臓、腎臓、小腸に多く検出されたということです。いずれの器官においても経時的な減少傾向を示し、蓄積性は認められなかったとされております。

次にイヌですが、ビーグル犬に 5、10、20 mg/kg 体重 / 日の 7 日間の強制経口投与を行っております。投与初日と 7 日目の T_{max} 、 C_{max} 、 $T_{1/2}$ (β 相) には、差は認められなかったとされており、投与初日の T_{max} は、用量順に 1.7、1.0、1.7 時間、そのときの C_{max} は 3.4、6.8、12.1 $\mu\text{g/ml}$ 、 $T_{1/2}$ (β 相) は 5.2、4.3、4.8 時間でした。

鶏における単回投与試験も行われております。ブロイラーに 12.5、25、50 mg/kg 体重 / 日を単回強制経口投与しております。 T_{max} は用量順に、1、1.6、2.4 時間。 C_{max} は 5.8、8.5、12.9 $\mu\text{g/ml}$ 、 $T_{1/2}$ (β 相) については 1.73、2.47、2.58 時間でした。いずれも 24 時間後には、検出限界未満 (0.8 ppm) となっております。

雄ブロイラーにおける、25 mg/kg 体重 / 日を単回強制経口投与した試験がございまして、 T_{max} は筋肉が 2 時間、腎臓、肝臓、脾臓、肺、心臓は 1 時間で、 C_{max} については、ここに書いてあるとおりですが、特に腎臓が 44.7、肝臓が 37.6 となっております。

$T_{1/2}$ (β 相) については、ここに書いてあるとおりで、一番短いのは 1.28、これは肺です。それから、一番長いので腎臓で 2.11 時間です。

採卵用 S P F 鶏ライン S、これは雄 3 羽です。オフロキサシン 100 mg/kg 体重 / 日を強制経口投与して、24 時間までの尿を採取しております。T L C では未変化体 N - 脱メチル化体の 2 スポットが認められておりまして、H P L C を用いた定量による未変化体 : N - 脱メチル化体比は、最大で 1 : 0.0044 でした。

ヒトボランティアにおける投与試験が、幾つか行われております。まず最初に、健常ボランティアに 200 mg のオフロキサシンを与えた試験においては、1 日 2 回、3.5 日間経口投与しており、 T_{max} は 1.9 時間、 C_{max} は 2.96 $\mu\text{g/ml}$ 、 $T_{1/2}$ (β 相) は 6.6 時間でした。

男性健常ボランティア 14 人における、400 mg のオフロキサシンの投与試験では、1 日 2 回を 3.5 日間経口投与しており、初回投与における T_{max} は 1.5 時間、そのときの C_{max} は 4.5 $\mu\text{g/ml}$ 、 $T_{1/2}$ (β 相) は 4.6 時間、7 回の投与後における T_{max} は 1.8 時間、 C_{max} は 6.5 $\mu\text{g/ml}$ 、 $T_{1/2}$ (β 相) は 6.5 時間でした。

次に 6 名のボランティアに 600 mg のオフロキサシンを単回経口投与した試験があり、 T_{max} は 1.2 時間、そのときの C_{max} は $10.7 \mu\text{g/ml}$ 、 $T_{1/2}$ (β 相) は 7 時間でした。また 48 時間までに 80.3% が尿中に排泄されたということです。

それから、今度は 10 名のボランティアに 100 、あるいは 200mg のオフロキサシンを静脈注射しております。 $T_{1/2}$ (β 相) はそれぞれ 4.5 と 4.2 時間。 AUC は 7.3 、14.4 $\text{mg}\cdot\text{h/L}$ でした。24 時間までに、73.1%、または 77% が尿中に排泄されています。同じボランティアに 200 、あるいは 400 mg のオフロキサシンを経口投与していますが、そのときの T_{max} は 1.3 、1.9 時間。 C_{max} は 2.19、3.51 $\mu\text{g/ml}$ 。 $T_{1/2}$ (β 相) については、約 5.6 、4.9 時間でした。また、24 時間までに 73.6%、73.3% が尿に排泄されたということです。

代謝物については、200 mg を経口、静脈投与したときの尿を分析したところ、未変化体が 73.6、77%、脱メチル化体が 3.0 、3.2 %、N - オキサイドが 1.0 、1.1 % でした。

その他、グルクロン酸抱合体が胆汁あるいは糞中に 3.9 % 認められたと報告されています。

以上です。まず、ここまではいかがでしょうか。

○三森座長 吸排と代謝についてですが、コメント、ご質問などありましたらお願いいたします。大野先生、何かございますか。

○大野専門委員 内容的には特にございません。非常に細かい語句修正だけで、2 ページ目のイヌにおける単回投与試験の 1 行目のところで、「7 日の強制経口投与」というところを、「7 日間の反復強制経口投与」にすることぐらいですね。あとは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 はい。

○三森座長 ラットの単回投与試験ですが、「Wister」のスペルが「Wistar」だと思いますので、その下のパラグラフもありますが修正してください。事務局、よろしいでしょうか。○増田評価課長補佐 はい、わかりました。

○三森座長 ほかにございませんか。

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 次に「毒性試験」の概要についてご説明いたします。資料の 3 ページの下のところ「2 - 2 . 毒性試験」というものがございます。

まず「(1) 急性毒性試験」ですが、オフロキサシンの経口投与における LD_{50} につい

ては、まずマウスの雌で 5290 mg/kg 体重、雄で 5450 mg/kg 体重。ラットにおいては、雌で 3750 mg/kg 体重、雄で 3590 mg/kg 体重。イヌにおいては、雌雄とも 200 mg 以上。リスザルの雄においては、500 - 1000 mg/kg でした。次の段落の「また」のところからですが、主要代謝物である N - 脱メチル体をマウスに静脈投与した場合の LD₅₀ は雌で 40.2 mg/kg 体重、雄で 38.5 mg/kg 体重で未変化体より強い急性毒性を示したと記載されております。

4 ページに入りますが、一番上でレボフロキサシンの経口投与における LD₅₀ については、マウスの雌で 1803 mg/kg 体重、雄で 1881 mg/kg 体重。ラットの雌で 1507 mg/kg 体重、雄で 1478 mg/kg 体重。カニクイザルの雌で 250 mg/kg 体重以上でした。

次に「(2) 亜急性毒性試験」に入ります。ラットを用いた強制経口投与、0、30、90、270、810 mg/kg 体重投与におけます、4 週間の亜急性毒性試験が行われております。まず、一般的な臨床所見においては、270 mg 以上の投与群で流涎、軟便、尿道口周囲の汚れ等が認められております。

それから何行か下に行きまして、飲水量において、270 mg 以上の投与群で用量相関的に増加したとされております。

眼検査、これは眼底カメラにおける検査、それから聴覚検査、心電図検査においては、特に投与に起因した異常は見られなかったとされております。

下の方に行きますと尿検査においては、投与 4 週目の始めのみ実施されておりますが、270 mg 以上投与群の雌雄で、ナトリウムイオンの排泄量の用量相関的な減少が認められております。

臓器重量においては、雌のすべての投与群と雄の 90 mg 投与群で、盲腸の相対及び絶対重量の増加が認められております。810 mg 投与群の雌雄で心臓の相対及び絶対重量の低値、それから、雄で肺の相対及び絶対重量の低値が認められております。

心臓については、270 mg 投与群の雄で相対重量の低値が認められております。

その他、270 mg 以上投与群の雄で脳の絶対重量の低値、810 mg 投与群の雄で腎臓の絶対重量の低値が認められております。

盲腸を除いて、これらに関連する生化学的、あるいは病理組織学的所見は認められておりません。

剖検及び病理組織学的検査においては、盲腸の拡大がすべての投与群で認められております。病理組織学的には、吸収上皮細胞の腫大が 810 mg 投与群の雌雄で認められております。270 mg 以上の投与群で十二指腸または空腸の粘液原増加を伴う杯細胞の軽度の腫大・増数が認められております。810 mg 投与群の雄で大腿骨及び上腕骨遠位端の関節軟骨表層

部における基質の限局性粗しょう化が認められております。

こういったことで、本試験においては、すべての投与群で盲腸重量の増加、盲腸の拡張が認められたということで、NOAELは求められませんでした。ただし、この盲腸の所見は、腸内細菌叢のかく乱の二次的影響と考えられておりまして、これらを除いた場合のNOAELについては、90 mg/kg 体重ということではないかと考えられます。

次にラットですが、ラットを用いた、強制経口投与、これは0、10、30、90、270 mg/kg 体重/日を投与しておりますが、これの26週間、約6ヶ月になりますけれども、亜急性毒性試験が行われております。まず一般的な臨床症状の観察においては、90 mg以上の投与群で流涎、270 mg以上投与群で軟便、尿道口の汚れが認められております。

その他、体重、摂餌量、飲水量なども検査しております。

眼検査、これも眼底カメラで行って、聴覚検査も行っておりますが、投与に起因した異常は認められておりません。

心電図検査でも、心拍数、QRS間隔に軽度の変動が見られておりますが、正常範囲内ということです。

血液学、血液生化学的検査が13週と26週の投与終了時にのみ実施されております。血液学的検査については、13週においては雌の270 mg投与群で好中球の低値、26週においては30 mg以上投与群の雌で好中球の減少とリンパ球の増加が認められております。270 mg投与群では白血球の増加も認められております。このうち好中球の減少については、4週間の試験でも認められております。

血液生化学検査ですが、13週においては、270 mg投与群で、雄でアルカリフォスファターゼの高値、それから雌でアルブミンの高値が認められております。

26週においては、雌の270 mg投与群でAST、無機リン酸、Tchoの高値が認められております。雄のすべての投与群でアルブミンの高値と、30 mg以上投与群でアルブミン/グロブリン比の高値が認められております。ただ、用量相関性は定かでなかったとされております。

尿検査も13週、26週の投与終了後に実施されておりますが、特に大きな異常はないと思います。

臓器重量においては、13週の剖検において、30 mg以上投与群の雄で盲腸の相対及び絶対重量の増加が認められ、雌においては、盲腸の相対重量の増加が30 mg以上投与群で認められております。それから、270 mg投与群においては、絶対重量も増加しております。26週の剖検においては、盲腸の相対及び絶対重量の増加が雌の30 mg投与群と90 mg以

上投与群の雌雄で認められております。

剖検及び病理組織学的検査においては、13週において、雄の30 mg以上投与群と雌の90 mg以上投与群に、26週の時点では盲腸の拡張が30 mg以上投与群の雌雄で認められておりますが、病理組織学的な異常は認められておりません。

また、大腿骨遠位端の関節軟骨の異常が対照群を含めてすべての群で認められておりまして、その発生頻度と程度は、特に高用量で強かったとされております。ただ、動物数が少なく、明確なNOAELは認められなかったとされております。

本試験においては、その関節軟骨における影響のNOAELが明確に求められなかったということで、NOAELは決定できなかったとされております。

次にオフロキサシンではないですが、レボフロキサシンの26週間の亜急性毒性試験が行われています。強制経口投与で、用量は0、20、80、320 mg/kg 体重/日です。

まず、一般的な臨床観察においては、80 mg以上投与群で流涎、320 mg投与群で大きめの糞、被毛の汚れが認められております。

眼検査、心電図検査においては、被験物質の投与に起因した影響は認められておりません。

尿検査については、26週のみ実施されておりまして、80 mg以上投与群では雌雄でpHの高値が認められています。その他、特に以上はありません。

それから、臓器重量においては、すべての投与群で盲腸の絶対重量が増加しており、80 mg以上投与群では統計的に有意となっております。内容物を除去した盲腸については、80 mg以上投与群で増加傾向が認められ、雌の320 mg投与群では有意でした。

剖検においては、延長した盲腸、これは「elongated」というものを「延長した」ということで記載させていただいておりますが、80 mg以上投与群の雌雄で盲腸の拡張が、雄のすべての投与群と320 mg投与群の雌で認められております。

本試験については、すべての投与群で盲腸の拡張が認められたということで、NOAELは求められませんでした。この盲腸の所見については、腸内細菌叢かく乱の二次的影響と考えられており、これを除いた場合のNOAELについては、20mg/kg 体重でした。

次に、サルを用いたレボフロキサシンの26週間亜急性毒性試験が行われており、強制経口投与で、0、10、25、62.5 mg/kg 体重/日の投与を行っております。一般的な臨床症状観察、体重変化、摂餌量、眼検査、これは直接検眼鏡で行っております。それから、心電図検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、臓器重量、剖検、病理組織学的検査において、被験物質の投与に起因した影響は認められておりません。

体重、摂餌量は、週 1 回の頻度、それから眼検査は 26 週、心電図検査は 25 週、採血検査は 25 週、採尿は 26 週に行っております。

本試験における N O A E L は、62.5 mg/kg 体重 / 日でした。

ラットの 6 か月試験において、関節影響が認められたことから、N O A E L は求められませんでした。腸内細菌叢の二次的影響と考えられる盲腸の肥大を除けば、ほかに顕著な毒性影響は認められておりません。

他のキノロン剤と同様に関節軟骨への影響が最も鋭敏な指標かと思われます。

まず、ここまでのところですが、いかがでしょうか。

○三森座長 オフロキサシンについて、ラットで 6 か月までの試験、レボフロキサシンについては、ラット及びサルで 6 か月までの試験が実施されているということです。まず、これらの試験の内容について、コメント、ご質問などがありましたらお願いいたします。どうぞ。

○林専門委員 試験の内容の検討に入る前になんですが、今回はオフロキサシンの食品健康影響評価ということですが、これはレボフロキサシン、それから R 体のものもまとめてここで評価するということなののでしょうか。

○三森座長 事務局、いかがですか

○増田評価課長補佐 食品健康影響評価に関しましては、オフロキサシンということで、レボフロキサシンについては参考情報として載せております。

○三森座長 ということだそうです。

○林専門委員 了解しました。

○三森座長 ほかにございますか。

毒性担当の藤田先生、何かございますか。

○藤田専門委員 N O A E L が明確に定められなかったけれども、盲腸に対する影響を除けば幾らというふうに書かれておりますが、腸内細菌叢のかく乱をどのくらい重要視するかということだろうと思いますが、これは無視できないことだろうということで、N O A E L は決定できないということよろしいかと思います。しかしなぜ腸内細菌叢のかく乱ということを除いたらこうだという記述にしたのか、ちょっと伺いたいと思います。

○三森座長 事務局、いかがですか。

○増田評価課長補佐 その辺の書き方は、また皆様のご意見をいただきながら、訂正の必要があれば訂正いたします。

○三森座長 もしこの腸内細菌叢に対する影響を毒性とみなした場合、今回得られた毒性

試験では、NOAELは得られないわけですね。最終的に微生物学的なリスク評価をした上で、微生物学的なADIとの比較になると思うのですが、毒性学的なADIが求まらなくなりますね。この腸内細菌叢に対する影響があると、盲腸の腫脹は最低用量のどこまでという閾値が出ておりませんので、これが1つ問題になるかと思います。

○増田評価課長補佐　ただ、その腸内細菌のかく乱については、後ほど15ページ以降に、微生物学的影響に関する特殊試験というものが設けられておりまして、そちらでしっかりしていくということですので、それを除いた毒性結果ということで一応事務局としては書かせていただいたということです。

○三森座長　とりあえず、現時点ではよろしいでしょうか。

○藤田専門委員　この後に、若齢のイヌを用いたもので、たしかNOAELは5 mg/kgより低いものが出ておりますし、現時点でこれでもよろしいかとは思いますが、何か奇異な感じがいたしました。

○三森座長　座長から1点あります。5ページのラットを用いた26週間の亜急性毒性試験がありますが、その次の6ページのところです。「大腿骨遠位端の関節軟骨の異常が対照群を含めて全ての群で認められ」と書いてあります。その発生頻度と程度は、高用量で強かったということですが、明確なNOAELが求められなかったと書いてありますね。成熟動物に関しても、このように相当下まで発現してきているのは、非常に信じ難いですが、本日お配りいただいた「オキサリジン液の概要書」という第一製薬株式会社から出されている資料の90ページを見ていただきたいです。そこに慢性毒性のデータが載っています。第一製薬さんでは、この26週間のラットの試験を医薬品ですので慢性毒性試験という形で対応されていると思うのですが、そこに毒性試験データの要約が表になって載っています。

一番下のところに、病理学的検査が載っておりますが、そこに30～270 mgで盲腸腫大、その次のところですが、90、270 mg/kgで関節軟骨深部の空胞形成という表現で、申請者は関節軟骨における変性については、最高用量とその下の用量のみと書いております。これと今回の資料5の6ページのところで、最終的な結論が変わっていますので、これについては少し精査した方がよろしいかと思います。資料5では、明確なNOAELは求められない。対照群も含めて関節軟骨異常があったとの記載がありまして、先ほどの第一製薬の資料とは同じオリジンですけれども、結論が違ってます。これについては、津田先生、あるいは菅野先生は目を通されていますでしょうか。

このことに関する詳細なディスカッションについては次回できますので、本日はこのような問題点があるということで、よろしいでしょうか。

事務局、何か情報を持ってらっしゃいますか。

- 増田評価課長補佐 これ以上の情報は、今のところないです。
- 三森座長 今回、資料を配布されておりますが、その中にフルデータがありますね。
- 増田評価課長補佐 そちらと、あと座長の後ろにあります。
- 三森座長 各委員の先生方には、送られていますね。
- 増田評価課長補佐 送っております。
- 三森座長 そのこのところは、次回のときまでにチェックしていただくという形にいたしますしょうか。
- 増田評価課長補佐 それでよろしいと思います。
- 三森座長 ほかにございますか。

どうぞ。

- 井上専門委員 腸内細菌のかく乱をすれば、当然盲腸は異常になるというのは、これは常識なのですか。
- 三森座長 はい。抗生物質などをラットに投与した場合には、必ず発現してくる変化です。
- 井上専門委員 例えば、ある特殊の抗生物質というのは、もう全部一般的と考えていいのですか。
- 三森座長 一般的に盲腸が膨満してきます。それを、ヒトに外挿できるかどうかということは、別問題になりますが、通常、抗菌剤や抗生物質の場合はほとんど起こります。盲腸が腫れます。一方、サルには起こらないです。

ほかにございますか。

ないようでしたら、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、次に慢性、発がん性試験の概要についてご説明します。

慢性毒性・発がん性試験は、実施されておりませんが、参考として、レボフロキサシンの発がんプロモーション作用について検討されていますので、それを記載しております。

7 ページ「(3) 慢性毒性試験」についてです。慢性毒性試験・発がん性試験、これは実施されておりません。発がんプロモーション作用については、種々の発がん性物質であらかじめ処理されたラットに対するレボフロキサシンの影響が報告されております。3 種類の発がん性物質、ここに書いています、DEN、MNU、DHPN で処理した雄ラットに 5 種類の被験物質、レボフロキサシン、BBN、MNNG、CC、PB、これら 5 種類の被験物質、これを 16 週間投与して、各組織への影響が調査されております。

その結果ですけれども、レボフロキサシンの処理対照群においては、盲腸の拡張が認められております。16 匹中 16 匹ということです。

盲腸の拡張は D M D 処理されたレボフロキサシン処理群においても同様に認められております。

病理組織学的検査において、レボフロキサシン処理対照群では、特に異常は認められておりません。

8 ページの上ですけれども、レボフロキサシン処理群においては、特に発生頻度の上昇が認められたがん、前がん病変はなく、肺の気管支上皮過形成、肝臓の細胞変性病変はむしろ有意に低下していたということです。

こういったことから、レボフロキサシンについては、発がんプロモーション作用を有さないということが示唆されております。

これらのことから、レボフロキサシンについては、発がんプロモーション活性を有さないと考えられるかと思います。

以上です。

○三森座長 慢性毒性試験と発がん性試験は実施されていないということですね。

それと、ラセミ体の一方であります、レボフロキサシンに関しては、発がんプロモーション作用に関する検討がなされていますが、発がんプロモーションはないという結論になっておりますが、オフロキサシンについてはこのプロモーション作用の実験はなされていないということです。

今までのところで、内容について、コメント、ご質問がありましたらお願いします。

○津田専門委員 その評価書のということですか。

○三森座長 それは、今から議論いたします。

今、津田先生から、このプロモーション実験のデータは、ここに記載する必要があるかというご質問を受けましたけれども、あくまでも参考データということだと思います。

菅野先生、いかがでしょうか。

○菅野専門委員 載せることですか。

○三森座長 慢性毒性、発がん性のデータがないということです。

○菅野専門委員 ないということに関して、何を。

○三森座長 そうですね。通常、医薬品で 사용되는場合には、臨床に使われる期間が短いということで、通常発がん性試験まで要求されていませんね。それが医療用医薬品から動物薬にスイッチされて、動物用医薬品として使われているわけですが、A D I 設定をす

る場合には、通常、慢性毒性・発がん性試験を要求していた経緯がありますので、このような場合は遺伝毒性の試験データのみで、発がん性試験なしで安全性評価ができるかどうかということになります。

後ほど遺伝毒性試験のデータも出てまいりますので、その後で討論ということにさせていただいて、津田先生、今のプロモーション作用のことについては、とりあえず参考データとして載せておいてもよいですか。

○津田専門委員 この試験系ではプロモーションなかったということぐらいだったらいいと思います。ただ、もっと簡単でいいと思います。

○三森座長 そうですね。もう少し簡単にこういう実験を行ったけれども、プロモーション作用はなかったぐらいでよろしいかと思います。かなり専門的な腫瘍の名前が載っていますが、ほとんど本質ではないですね。

ほかにございませんでしょうか。

なければ、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ページをご覧ください。「(4)繁殖毒性試験及び催奇形性試験」についてです。ここは、江馬先生と寺本先生の修正が載せてあります。

まず、2世代繁殖試験ですが、これは実施されておられません。

ラットを用いた、第Ⅰ節、第Ⅱ節、第Ⅲ節の試験が行われております。まず「ラットを用いた妊娠前及び妊娠初期投与試験(第Ⅰ節)」の試験ですが、ラットを用いて、0、10、60、360 mg/kg 体重/日を強制経口投与する試験を行っております。

投与期間ですが、雄では交配前9週間及び交配期間中、最長で2週間としております。雌においては、交配の2週間前から妊娠7日まで行っております。一般的な臨床症状観察においては、360 mg 投与群の雌雄で、投与直後に流涎が認められ、雄においては、軟便、下痢、雌では尿失禁が散見されております。

それから、10 mg 投与群の雌雄の親動物の体重、摂餌量、摂水量については、特に変化は見られておられません。

60 mg 投与群においては、雄の摂水量増加、雌の摂餌量・摂水量の減少。

360 mg 投与群においては、雄の体重増加抑制、雌雄の摂餌量の増減、摂水量の増加が認められております。

母動物の性周期、交尾率、受胎率に異常は認められておられません。

黄体数、着床数、着床率、生存胎児数、胚/胎児死亡率、生存胎児体重、性比、これらについては投与の影響は認められておられません。

いずれの群の胎児においても、外表異常は認められませんでした。

胎児の骨格及び内部器官の検査においては、投与に関連した異常は観察されておられません。

この試験におけるNOAELは、親動物の一般毒性に対して10 mg/kg 体重/ 日、生殖発生に関しては360 mg/kg 体重/ 日ということでした。

次にII 節目の試験で、ラットを用いて強制経口投与、0、10、90、810 mg/kg 体重/ 日投与試験を行っております。投与は、F0 雄の妊娠7日から17日まで行っており、各群24匹を妊娠21日目に剖検しております。12匹のF0 については自然分娩させ、離乳までF1 児を哺育させております。

F0 母動物の一般的な臨床症状観察においては、810 mg 投与群でほぼ全例に流産、少数例に被毛の汚れ、軟便及び尿失禁が認められております。

810 mg 投与群においては、妊娠後期に体重増加抑制が認められており、摂餌量及び摂水量では投与初期の減少、その後の増加が認められております。

F0 母動物の黄体数、着床数、着床率、生存胎児数に投与の影響は認められておりません。810 mg 投与群で、胚/ 胎児死亡率の上昇が認められ、90 mg 以上投与群で胎児体重の低下が観察されております。

F1 胎児の外表及び内部器官の検査においては、投与の影響は認められておりません。

骨格検査においては、90 mg 以上投与群で、前肢基節骨、後肢基節骨、尾椎骨化骨等で化骨遅延が認められており、810 mg 投与群では、胸骨核及び中足骨の化骨不全、頸肋、第13 肋骨短小の出現率の上昇が認められております。

奇形胎児の出現率においては、投与の影響は認められておりません。

F1 出生児の性比については、異常は認められておりません。810 mg 投与群のF1 動物において、生後4日までの生存率の低下、雄の生後0日～11週及び雌の生後0日～7週において、体重の低値が見られております。

F1 動物の耳介展開、背部発毛、切歯萌出、眼瞼開裂に被験物質の投与に起因した異常は認められませんでした。

離乳後の視覚及び聴覚機能、情動性、学習能に投与の影響は認められておりませんが、810 mg 投与群の雄において自発運動量の可逆性の低下が観察されております。

F1 の精巣下降、陰開口等の性成熟、交尾率、妊娠率、黄体数、着床数、生存胎児数、胚/ 胎児死亡数、胎児性比、生存胎児体重等のF1 / F2 の生殖発生毒性指標に投与による影響は認められませんでした。

この試験におけるNOAELは、母動物に対して、90 mg/kg 体重/ 日、児動物に対して10mg/kg 体重/ 日でした。

催奇形性については、810 mg/kg 体重/ 日の用量まで認められなかったとされております。

次に第III節の試験ですが、ラットに強制経口投与、0、10、60、360 mg/kg 体重/ 日の投与試験を行っております。被験物質については、F0 の妊娠17日から分娩後20日まで行っております。

母動物への影響として、60 mg 投与群でF0 の、済みませんここは「F0 の」が抜けております。それと訂正ですが、このIII節試験の3行目に緑文字で「60 mg 投与群でF0 の摂餌量と摂水量の増加、の間行った」とありますが、ここは消してください。それで、2段落目の1行目「母動物への影響として、60 mg 投与群でF0 の摂餌量及び摂水量の増加」としてください。360 mg 投与群で、妊娠期間中の摂餌量の減少、授乳期間中の摂餌量と摂水量の増加が認められております。妊娠期間、分娩状態、着床数、出生児数、出生児体重、こういったものについて異常は認められませんでした。

本試験における母動物に対するNOAELは、10 mg/kg 体重/ 日、児動物に対しては360 mg/kg 体重/ 日でした。

それから「ラットを用いた器官形成期における骨格異常発現時期特定試験」を行っておりますが、ラットに810 mg/kg 体重/ 日のオフロキサシンを投与しておりますが、妊娠9 - 10日、あるいは7 - 17日に被験物質を投与された群においては、頸肋、第13肋骨短小、第13肋骨欠損等の出現率が上昇しております。骨格奇形、それから外表奇形は認められておりません。

次に「ラットを用いた高用量における催奇形性試験」が行われておりますが、ラットに高用量のオフロキサシン、0、810、1100、1600mg/kg 体重/ 日を、妊娠9 - 10日に強制経口投与しており、用量依存的な胎児体重低下、化骨遅延、骨格変異の出現率の上昇が認められております。外表、骨格及び内部器官の奇形は認められておりません。

次に「ラットを用いた胎児と哺育児における骨格変異出現率比較試験」が行われており、ラットに0、810 mg/kg 体重/ 日のオフロキサシンを、妊娠9 - 10日に強制経口投与しており、頸肋と第13肋骨短小の出現率を妊娠21日の胎児と生後21日の哺育児で比較しております。

頸肋は、投与後の胎児と哺育児のいずれにおいても有意に増加しており、第13肋骨短小の出現率は投与群の胎児において有意に増加しておりますが、生後21日の哺育児では対照

群と差が認められず、第 13 肋骨短小は化骨化遅延を意味する変化と考えられております。

次に「ウサギを用いた催奇形性試験」ですが、ウサギに強制経口投与、0、10、40、160 mg/kg 体重/日投与における催奇形性試験において、被験物質を妊娠 6 - 18 日まで投与しております。

160 mg 投与群において、親動物の体重及び摂餌量の減少が認められております。

黄体数、着床数、着床率等、投与に関連した異常は認められておりませんが、160 mg/kg 体重/日の投与群において、胚/胎児死亡率の上昇が認められ、生存胎児数が減少しております。

外表、内部器官及び骨格奇形、化骨遅延、骨格変異の出現率に投与の影響は認められなかったとされております。この試験における NOAEL については、母動物及び胎児に対して、40 mg/kg 体重/日ということで、催奇形性は 160 mg/kg 体重/日の用量まで認められませんでした。

繁殖毒性、催奇形性試験については、以上です。

○三森座長 ありがとうございます。多世代の繁殖試験は実施されていませんが、その代わりにラットで第 I 節～第 III 節の試験が実施されており、それ以外は骨格異常に対する特殊試験、ラット、ウサギの催奇形性試験が実施されているということです。特に催奇形性試験、第 II 節試験でしょうか、ラットの高用量で骨格異常が認められ、発生率の上昇があったということですが、この繁殖毒性試験のところで、コメント、ご質問がありましたらお願いいたします。

江馬先生、何かございますか。

○江馬専門委員 特にありません。医薬品としての生殖発生毒性試験が行われています。

○三森座長 寺本先生、どうぞ。

○寺本専門委員 いわゆる多世代の繁殖試験はできていないのですが、第 II 節試験と第 III 節試験の中で、F1 の動物の生殖能の検査もできていますので、そういう意味では生殖に対して影響がないと一応見られていると思います。

催奇形性については、骨格変異の増加は出てきていますが、いわゆる奇形の増加はないということで、催奇形性もないと見てよいと思います。

少し細かいところですが、8 ページの一番下から 7 行目の左の方から、「基節骨、尾椎骨化骨等」と書いていますけれども、この「化骨」は削除してください。

○三森座長 事務局、よろしいですか。

○寺本専門委員 もう一点、9 ページの上から 2 つ目の「ラットを用いた周産期及び授乳

期投与試験（第III節）」の3行目の一番右から緑文字の次の「の間行った」までを削除と先ほどおっしゃいましたが、その後の「その後」から「行動が観察された」までも削除してください。

もう一点、ハイフンです。例えば、9 - 10日という日にちの範囲を表す部分はいっぱい出てきますが、フォントの使い方がまちまちなので合わせてください。

以上です。

- 三森座長 事務局、よろしいでしょうか。
- 増田評価課長補佐 その辺は統一させていただきます。
- 三森座長 ほかにございますか。

ないようでしたら、引き続き資料の説明をお願いします。

○増田評価課長補佐 それでは、10ページをご覧ください。「(5) 遺伝毒性試験」についてです。オフロキサシンについては、光学異性体単独の試験が幾つか実施されております。Recアッセイ、染色体異常試験、姉妹染色分体交換試験の一部で陽性所見が認められておりますが、in vivoの試験ではいずれも陰性の結果が得られております。

これらを受けて、生態にとって問題となるような遺伝毒性はないと考えられるとしております。本日お配りしました3枚の紙があると思います。これは、長尾専門委員から修正のあった内容になっております。原案の部分に、特に12ページのところになりますが、赤字で訂正しております。読ませていただきますと「オフロキサシンは細菌を用いたRec-assay およびCHL培養細胞を用いた染色体異常試験で陽性であった。レボフロキサシンはCHL線維芽細胞を用いた姉妹染色分体交換試験で陽性であった。また、R-OFLXはCHL培養細胞を用いた染色体異常試験で陽性であった。しかし、オフロキサシンはin vivo/in vitroヒトリンパ球染色体異常試験、in vivo マウス骨髄小核試験およびマウス優勢致死試験で陰性であった。レボフロキサシンはin vivo/in vitroラット肝細胞UDS試験、in vivo マウス骨髄姉妹染色分体交換試験、in vivo マウス骨髄小核試験、マウス優勢致死試験で陰性であった。R-OFLXはマウス骨髄小核試験で陰性であった。即ち、in vivo 試験では全て陰性であった。これらのことから、オフロキサシンは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられる」とされております。

以上です。

○三森座長 遺伝毒性試験についてですが、in vitroの幾つかの試験で陽性ですが、in vivo 試験では、いずれも陰性であったということですね。この遺伝毒性試験について、コメント、ご質問がありましたらお願いいたします。

どうぞ。

○長尾専門委員 一応こういうふうにまとめたのですが、この前もキノロン剤に関しては、光遺伝毒性を調べた方がよいのではないかという提案があったと思うのですが、その件はここでどのように取り扱うのが私の疑問でして、例えば、in vitro ではやりやすいのですが、in vivo でスタンダーダイズされたメソッドがあるのかどうかとか。こういうキノロン系は光毒性をやるといいというのは、光毒性が何かあるらしいということがあって、そういう情報がある物質だけでいいのかどうかとか、その件のところがちょっとよくわからなかったもので、むしろお聞きしたいと思っています。

○三森座長 事務局、今の質問に対してお願いします。

○増田評価課長補佐 この前、ジフロキサシンのときに、光毒性が問題になったと思います。その中に、8位にFがあるものが強いとか、そういう比較がニューキノロンの間ではされておりまして、そういった文献が数多く出ていとされておりまして。

そういう中で調べてみますと、オフロキサシンは、かなり光毒性についてはレベルが低いという位置づけになっておりますが、書いた方がいいたろうということであれば、その辺の内容も踏まえて追加して書くということ是可以かと思えます。

○三森座長 よろしいでしょうか。どうぞ。

○林専門委員 やはり、ニューキノロン系のものは、光遺伝毒性、光毒性もそうだと思うのですが、かなり気になる場所なので、もしそのような情報をお持ちでしたら、それはまとめて書いていただいた方がよいと思います。

もう一つ、もうちょっと一般的なところなのですが、今日、最初にも確認させていただきましたが、この評価書はオフロキサシンについてということですが、この辺の結果一覧のところもいろいろレボフロキサシンだとかR体とが入り混じった形で書かれています。

例えば、染色体異常試験のCHL培養細胞のところ、陽性、陽性とかなり出てきますが、これはレボフロキサシン等で陽性になっているものがかなりあって、そういうものを参考データとするのであれば、表を変えとか、何か少し書き方を変えた方がよいのではないかと思います。

長尾先生が最終的に修文して下さった部分については、内容的にはよいのですが、やはり今のような主データと参考データをもう少し明確に切り分けたような形で、最終的には書いた方がよいと思います。

あと細かいことなのですが、10ページのテーブルの下から2行目に「微陽性」という言葉があって、次の11ページの一番上に「弱陽性」という言葉がありますが、これは何か使

い分けておられるのでしょうか。私もよくわからなかったのですが、両方とも「弱陽性」でよいのではないかと思います。

もう一つ、11ページのテーブルの試験の名前ですが、これは姉妹染色分体交換試験で、分けるという「分」が入りますので、それは訂正してください。

もう一つは、これは他の調査会との統一にもなるかと思うのですが、遺伝毒性試験のテーブルの注として、陽性対照に何を使ったかというのが書いてありますが、これは特に書かなくてもよいのではないかと感じました。

以上です。

○三森座長 12ページの脚注がありますが、「陽性対照として cyclophosphamide を使用」とか、これは削除ということですね。

○林専門委員 そうだと思います。それで「生育阻害が認められた」とかの情報は非常に有用だと思いますので、それは残していただければよいと思います。

○三森座長 わかりました。今、お二人の先生からコメントがありましたが、1つは光毒性データがあるのであれば、ニューキノロン剤の標的ですので、そのデータを示すべきである。また、オフロキサシンは非常に光毒性が低いという説明をすべきであるということです。もう一点は、表にレボフロキサシンとオフロキサシンが混ざっているけれども、今回評価するのはオフロキサシンなので、その表でまとめて、それ以外にレボフロキサシンのデータを示す形にしていいただきたいということです。事務局、よろしくお願いいたします。

ほかにございますでしょうか。どうぞ。

○長尾専門委員 この微陽性と弱陽性ですけれども、原文をあたると slight というのです。弱は多分 weak だと思うので、弱にしても結構だと思います。

○三森座長 弱に統一してよろしいということですね。それでは、事務局、よろしくお願いいたします。

ほかにありませんでしょうか。どうぞ。

○藤田専門委員 たしか先ほど慢性毒性試験というか、発がん性試験との関連で、ここでディスカッションするというお話でしたので、それをやった方がいいと思います。

○三森座長 その後の幼若動物の関節影響も目を通した上での方がよいかと思っていたのですが、今やりましょうか。

○藤田専門委員 座長にお任せします。

○三森座長 とりあえず、すべて一応のところを見た上だと思います。それでは、事務局、

よろしくお願いいたします。

○増田評価課長補佐 それでは、次は関節影響に対する特殊試験です。これは、12ページにございます。ラット及びイヌについての試験が実施されております。「幼若ラットを用いた7日間関節毒性試験」と「若齢犬を用いた8日間関節毒性試験」ということです。イヌにおいて、最も鋭敏と思われる影響が認められております。ただし、これは8日間における試験ということで、通常90日観察される影響ですので、この値の取り扱いについてご検討していただければと思います。

以上です。

○三森座長 関節影響ですけれども、特殊試験がなされておまして、最も鋭敏な指標になるということでもあります。この若齢犬を用いた8日間の関節毒性試験で最も低いNOAELが得られているわけですが、投与期間が8日間ということです。その8日間の知見で、この毒性データからADI設定に持っていくべきかということが、1つの議論になるのではないかと思います。

これを含めた上で、先ほど藤田専門委員がおっしゃっていました、遺伝毒性、発がん性、それと今の特殊試験のデータを考慮した上でディスカッションというのが一番よいかと思います。

まず、この関節影響に関する特殊試験ですが、ここについていかがいたしましょうか。通常は幼若動物のラット、あるいはイヌを用いた90日試験が提示されて評価されているのですが、このオフロキサシンについては8日間という短い期間です。3か月齢の幼若なイヌについて行っておりますが、このデータから評価してよろしいか。あるいは90日試験を申請者に要求してから評価するかということですが、これについてご議論いただきたいと思います。

○藤田専門委員 このようなケースはほかにないですか。例えば、安全係数で対処したとか、そういうケースがほかにあればそれが参考になると思います。

○三森座長 事務局、今までにそのような経緯がございますか。

○増田評価課長補佐 キノロン剤でこういうケースというのは、恐らくないと思います。

○三森座長 そうすると、今回が初めてになりますね。

○増田評価課長補佐 はい。

○三森座長 論点は、8日間投与したものと、更にそれを90日間投与して、動物は加齢していくわけですので、感受性がもっと下がるかどうか、あるいはむしろNOAELは上がってしまうのではないかとこのところだと思うのですが、当調査会においては、今までこ

のキノロン剤のことについての評価はされてないということですね。もし8日間のデータからADI設定をするということになった場合には、安全係数を幾つにするか、その辺がまた1つの論点になると思いますが、これについていかがいたしましょうか。

1つは安全係数を高めにする、すなわち、100のところを200ないし300にするという方法です。あるいは、従来どおり90日の幼若イヌを用いた毒性試験を実施していただくかという、この辺になりますが、本日これを決めていただきますと、審議が進むということになります。藤田先生、いかがでしょうか。

○藤田専門委員 8日間ということで、幼若動物ですから、感受性の高いところにやっているんで、かなりよいデータが出ているのではないかと思いますのですが、この年齢からスタートとして3か月間継続した場合に、このNOAELがどのくらい下がるかということがはっきりわからない。上がってしまうというよりも、まずスタートを遅くすれば上がってしまうかもしれないけれども、スタートは同じ年齢で始めると、3か月間やるということであれば、上がってしまうことはないと思うのですが、NOAELが幾らか長期間投与することによって下がることはあるかもしれないと思います。

ただ、非常に感受性の高い時期にやっているということで、これである程度認められるというふうに考えるならば、安全係数を幾らか高めに設定するということで対処できるのではないかと考えます。

○三森座長 ありがとうございます。藤田専門委員から、一番感受性の高い時期に行っているんで、ある程度これで評価ができるのではないかと思います。安全係数を少し高めにするという形で評価できるのではないかというご意見でした。

ほかにございませんでしょうか。

どうぞ。

○菅野専門委員 この実験は、もう20 mgで跛行が出ていますね。この場合は、繰り返しになるかもしれませんが、90日でそこから延長しても、それは回復しないと見るのが普通なのではないでしょうか。

○三森座長 治ってしまう場合があるようです。このレボフロキサシンの先ほどのデータでは、4週間の投与試験では明らかな症状が発現しているのですが、90日にもっていくと症状が消えてしまい、病変も消失してしまうそうです。

そういうことがありますので、先ほど藤田専門委員がおっしゃるように、投与期間が延びることによって、むしろ消失してしまう可能性があるのではないかと思います。しかし、ここは憶測ですのでわかりませんが、その間に年齢が少し上がっ

てしまいますので、感受性は鈍り、そういう面では投与期間を延ばしても毒性は出ないのかもしれませんが。あくまでも推測の域を脱してないのですが、一番感受性の高い3か月齢で1週間ぐらい投与すれば、大体のものが出てまいりますから、その面では毒性の評価はできるものと思います。

どうぞ。

○菅野専門委員 これはメカニズム的には何か想定されるのでしょうか。というのは、催奇形性の方での軟骨の所見とつながるかどうかですね。

○三森座長 これは、むしろ専門家の江馬先生に伺ったほうがよいですね。何かメカニズム的なことで。

○江馬専門委員 メカニズム的なことはわかりませんが、発生毒性試験でみられる化骨遅延というのは、一般的な成長の遅延によると考えるのが普通だと思います。実験にもありましたように、2つの異常と思われるものを、妊娠末期の胎児と離乳時の児で調べたら、離乳時には頻度がぐっと落ちていたということは、成長すればするほど回復するもので、一般的に化骨遅延はそういうものだと思います。

○三森座長 最近のニューキノロン剤の関節毒性のメカニズムの文献を読みますと、相当のパーセンテージで脂質過酸化、すなわち酸化ストレスが影響しているということがあようです。

それによる軟骨細胞の変性から病変が発現するようですが、このオフロキサシンがどうかはわかりませんが、恐らくそのようなメカニズムだと思います。

いかがいたしましょうか。更に当調査会として90日試験を実施していただくというよりは、この8日間のデータから評価できるが安全係数を高めにするという形で評価することによってよろしいでしょうか。

ご意見がないようでしたら、安全係数をかけるという形で次回か、その次の調査会になるかもしれませんが、そこでご審議いただくということにさせていただきたいと思います。

事務局から11時半まででストップするように言われておりますので、本日全部できませんが、次のところまで行きましょうか。眼毒性までお願いできますでしょうか。

○増田評価課長補佐 次は、眼毒性の特殊試験です。オフロキサシンについては、ヒト用の点眼薬として使用されておりまして、眼毒性が低いキノロン剤と考えられております。今回の評価書においては、ウサギの摘出眼球、あるいは外科手術したウサギの眼に対して、直接薬液を導入し、網膜電位図等が調べられており、薬液濃度が36あるいは50 µg/mlがNOAELとなっております。さきの吸排の情報からは、毒性は低いものと考えられてお

ります。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。眼毒性についてですが、これについてコメント、ご質問などありましたら、お願いしたいのですが、どうぞ。

○藤田専門委員 これは、白色のウサギと褐色のウサギだけですか。ほかにデータはないですか。例えば、イヌでやったというような。たしか前回のジフロキサシンのときに、イヌでやって特に眼の色の黒いものにもものすごく高く蓄積するというデータがあったと思うのですが。

○増田評価課長補佐 今回の場合は、イヌはございません。亜急性毒性試験のところで、例えば、直接検眼試験、これはサルについてやっているような試験がございます。それから、ラットを用いた 26 週間亜急性毒性試験においては、眼底カメラを使った検査、それから 4 週間亜急性毒性試験では、これはラットですけれども眼底カメラを用いた検査が行われております。

○三森座長 よろしいでしょうか。

○藤田専門委員 はい。

○三森座長 それでは、この眼毒性についての特殊試験としては、ウサギのデータがここに載っていますが、ほかのラットのデータは先ほどの反復投与のところに載っているということですね。

先ほど言い忘れておりましたが、発がん性のデータがないことについて、ここでご議論していただきたいと思います。先ほどの幼若のイヌのデータ、その NOAEL が一番低いわけですので、そこから ADI 設定に持っていくと、先ほど決定いたしました。その裏を返せば、慢性毒性 / 発がん性試験のデータは要らないと私は理解したのですが、よろしいでしょうか。

○藤田専門委員 はい。それでよいと思うのですが、明確な理由づけも必要だと思います。例えば、ニューキノロン剤で同じような構造を持ったもので発がん性を示すものがないと、in vitro の視点で重篤な遺伝毒性がないということで、そういう説明をきちっとした上でそういうことではないかと思います。

○三森座長 事務局よろしいでしょうか。発がん性のデータがないですが、類似するニューキノロン剤においては、ほとんど発がん性を示していないということですね。遺伝毒性でも問題となる in vivo 遺伝毒性がないということから、発がん性のデータがなくても評価が可能であるという文面が必要だということです。

本日、薬理試験から、できましたら微生物学リスクまでお目通し頂きたかったのですが、次に非公開の調査会がこの後控えておりますので、この辺でオフロキサシンについて審議は中断させていただきたいと思います。残りは次回ということになります。

次の議題「（２）その他」は、事務局。

○増田評価課長補佐 特にございませんが、本日この後非公開に移行しまして、引き続き新規承認申請にかかる案件のご審議をお願いしたいと思います。11時40分からの開催を予定しておりますので、10分ほどの休憩と資料の準備をさせていただければと思います。

○三森座長 そうしましたら、10分ほどご休憩いただきまして、第2部を11時40分から開始いたしたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

どうもありがとうございました。