

# 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

## 第 24 回 会合 議事録

1 . 日時 平成 17 年 3 月 24 日 ( 木 ) 10:00 ~ 11:40

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、江馬専門委員、嶋田専門委員、  
鈴木専門委員、津田専門委員、寺本専門委員、中村専門委員、林専門委員、

( 食品安全委員 )

寺田委員長、小泉委員、坂本委員、寺尾委員、見上委員

( 事務局 )

齋藤事務局長、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 3 月 23 日現在 )

資料 2 リン酸チルミコシンを有効成分とする製造用原体 ( リン酸チルミコシン 20%  
( 原薬 ) 及び豚の飼料添加物 ( 動物用プルモチルプレミックス - 20、同 - 50、  
同 - 100 ) の再審査について ( 案 )

資料 3 鶏の産卵低下症候群 - 1976 ( 油性アジュバント加 ) 不活化ワクチン ( オイル  
ボックス E D S - 76、E D S - 76 オイルワクチン - C 及び日生研 E D S 不活  
化オイルワクチン ) に係る再審査について ( 案 )

資料 4 ドラメクチンを有効成分とする製造用原体 ( ドラメクチン ) 並びに牛及び豚  
の注射剤 ( デクトマックス ) の再審査について ( 案 )

資料 5 フロロコール 100 注射液、フロロコール 200 注射液の再審査に係る食品健康  
影響評価について ( 案 )

資料 6 塩酸ジ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 おはようございます。ただいまから第 24 回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

本日は、井上専門委員、大野専門委員、菅野専門委員、長尾専門委員、藤田専門委員の 5 名が御欠席でございまして、10 名の委員が御出席でございまして、ただし、青木専門委員が遅れるということでございまして、もう少し時間がかかるかと思っております。

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、見上委員に御出席いただいております。坂本委員については、少し遅れると伺っております。 それでは、議事に入りたいと思っております。本日の会議全体のスケジュールにつきまして、お手元に第 24 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っております。

議題に入ります前に、事務局から議事、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、御説明いたします。本日の議事でございますが、動物用医薬品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、それぞれ 1 枚ずつになります。

資料につきましては、1 ～ 6 がございます。

その他でございますが、参考資料概要が机の上に置いてあります。

申請者作成のフルセットの資料につきましては、コーナーの方に準備させていただいておりますので、適宜利用いただければと思っております。

資料 1 でございますが、意見聴取要請について、平成 17 年 3 月 23 日現在でございます。これにつきましては、農林水産大臣と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「リン酸チルミコシンを有効成分とする製造用原体（リン酸チルミコシン 20%（原薬）及び豚の飼料添加剤（動物用プルモチルプレミックス - 20、同 - 50、同 - 100）の再審査について（案）」でございます。こちらは、継続審議になっていたのでございます。

資料 3 でございますが「鶏の産卵低下症候群 - 1976（油性アジュバント加）不活化ワクチン（オイルボックス E D S - 76、E D S - 76 オイルワクチン - C 及び日生研 E D S 不活化オイルワクチン）に係る再審査について（案）」でございます。

資料 4 でございますが「ドラメクチンを有効成分とする製造用原体（ドラメクチン）並びに牛及び豚の注射剤（デクトマックス）の再審査について（案）」でございます。

資料 5 でございますが「フロロコール 100 注射液、フロロコール 200 注射液の再審査に係る食品健康影響評価について（案）」で、これらは今回新たに審議していただく案件でございます。

資料6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)」です。こちらは、前回からの継続ですが、御指摘事項等を踏まえた修正案でございます。加筆、修正部分につきましては、赤字で示しております。

次に参考資料の冊子を御覧ください。本日お配りしました緑のファイルが机の上に置いてあると思いますけれども、それです。

事務局で収集いたしました関係論文、それから海外の評価書等、これらをまとめたものです。

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。

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。まず、資料2を御覧ください。リン酸チルミコシンを有効成分とする製造用原体と豚の飼料添加剤(動物用プルモチルプレミックス)の再審査についてとなっております。こちらにつきましては、一度御検討いただきまして、EUとオーストラリアの安全係数、これはそれぞれEUが100、オーストラリアが2000を使っていますが、その理由について確認するということとされておりました。

事務局の方で調査しましたところ、EMEAで4 µg/kg体重/日とADIを設定していますが、これは無菌ラット試験を採用して、これに個人差10、微生物学的影響を見た試験ですけれども種差10、を掛け合わせて100を用いたということとございました。

それから、オーストラリアについては2 µg/kg体重/日とADIを設定していますが、発がん性試験がないこと、第2の動物、通常ウサギ、の催奇形性試験がないということで、通常の100に20を更に追加して2000ということとございました。

ウサギの催奇形性試験につきましては、日本の評価では入手されておまして、発がん性試験につきましては、遺伝毒性がなく、マクロライド系抗菌剤のヒト臨床使用においても発がん性を疑わせる知見はないということから問題ないと判断しています。慢性毒性試験としては1年間のイヌの試験があることから、追加の安全係数の必要はない部類に入ると考えられます。

これらを踏まえまして、案文におきましては、この1ページの下の方「3.再審査に係る評価について」というところの一番後に述べられているのですけれども、「提出された資料の範囲において、当製剤に関する安全性に係る新たな知見の報告は認められないと考えられ、これを見直す必要性はないと考えられる」としてありますが、ADIの設定を調査会として検討し直す必要があるかどうか、この辺について判断いただければと思います。

三森座長 ただいま、事務局から以前御審議いただきましたチルミコシンの評価書について説明がありましたが、安全係数について理由を調べた上で再度見直しの必要性について審議するということとあつたと思います。

只今、事務局から説明がございましたが、御質問、御意見などありましたらどうぞお願

いいいたしたいと思います。

前回までの審議におきましては、E M E Aの安全係数 100 と、オーストラリアの安全係数 2000 の根拠が何かということがわからなかったわけですが、ただいまの事務局からの説明によりますと、E M E Aは無菌ラット試験についても種差を考慮したことから 100、オーストラリアは、発がん性のデータがないということ、ウサギの催奇形性のデータが十分ではないということから安全係数 2000 をかけたということですが、厚生労働省での評価におきましては、既にそれらのデータがあるということで評価されておりますので、そのような高い安全係数をかける必要性はないのではないかと考えております。

どなたか御質問ございませんでしょうか。

どうぞ。

増田評価課長補佐 済みません。ウサギの催奇形性試験については、新たなデータを厚労省の方では審議のときに加えておりますが、発がん性については厚労省が審議したときもなく、遺伝毒性と同系統の薬剤のヒト臨床使用の知見から発がん性は無いと判断したということでございます。

三森座長 遺伝毒性がないということ、慢性毒性のデータがあるということ等から、発がん性のデータが更に必要であるとはみなさないということだと思います。

以上のことでございますが、このチルミコシンに関して、更にA D I設定のために審議する必要があるかどうか。資料2の1ページの下のところに書いてあるように、「提出された資料の範囲において、当製剤に関する安全性に係る新たな知見の報告は認められないと考えられ、これを見直す必要性はないと考えられる」という事務局案が出ておりますが、このようなことでよろしいでしょうか。

(「異議なし」と声あり)

三森座長 御意見がないようでございますので、これでよろしいと解釈いたしたいと思っております。したがって、この再評価に関わる食品健康影響評価については、提出された資料の範囲において、当製剤に関する安全性に関わる新たな知見の報告は認められないと考えられ、A D Iを見直す必要性はないと考えられるということにいたしたいと思っております。

資料2を基に報告書を取りまとめまして、各専門委員の先生方には必要に応じて御意見を伺いたいと思っておりますが、よろしくお願いいたしたいと思っております。

それでは、事務局、作業を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。本案につきましては、委員会に報告後、意見、情報の募集の手続をいたします。寄せられました意見への対応につきましては、事務局で内容を取りまとめさせていただき、必要に応じて改めて調査会にお諮りしたいと思っておりますので、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、御説明いたします。資料3を御覧ください。鶏の産卵低下症候群 - 1976 (油性アジュバント加) 不活化ワクチンについてでございます。

まず「1. 鶏の産卵低下症候群 - 1976 (油性アジュバント加) 不活化ワクチンについて」でございますが、鶏の産卵低下症候群 - 1976 でございますが、1976 年にオランダで初めて報告されたことにちなんで命名されました、III 群アデノウイルスによる鶏の疾病ということでございます。

オイルバックス E D S - 76、E D S - 76 オイルワクチン - C、それから日生研 E D S 不活化オイルワクチンにつきましては、いずれも不活化ワクチンということで、オイルバックス E D S - 76 につきましては、平成 8 年 11 月 12 日。E D S - 76 オイルワクチン - C につきましては、平成 10 年 8 月 19 日、日生研 E D S 不活化オイルワクチンにつきましては、平成 14 年 10 月 3 日に農林水産大臣より動物用医薬品として承認を受けております。

これらは、同等性が認められているということで、オイルバックス E D S - 76 についての再審査の所定期間 6 年間の経過に合わせて再審査申請がされているということでございます。

まず主剤でございますが、国内あるいは国外で分離されました、E D S - 1976 ウイルス株を原株として、培養したウイルス浮遊液をホルムアルデヒドで不活化したものでございます。

効能・効果は、E D S - 1976 の予防ということでございます。

用法・用量ですが、5 週齢鶏の頸部中央部の皮下に 0.25 ml というのが、オイルバックス E D S - 76。50 日齢以上の鶏の脚部筋肉内に 0.5 ml というのが、E D S - 76 オイルワクチン - C。それから、35 週齢以上の種鶏または採卵鶏の脚部筋肉内に 0.25 ml というのが、日生研 E D S 不活化オイルワクチンでございます。このように注射して使用するというところでございます。

アジュバントですが、軽質流動パラフィンが 3 種類の製剤で使われております。

乳化剤としまして、ソルビタンセスキオレエート及びポリソルベート 80、これがオイルバックス E D S - 76 と E D S - 76 オイルワクチン - C に使われており、オクタデセン酸無水マンニトールエーテル、A M O E ですけれども、これが日生研 E D S 不活化オイルワクチンに使用されているという状況でございます。その他のものですが、不活化剤として使用されたホルムアルデヒド、これが 3 つのワクチンに入っております。

E D S - 76 オイルワクチン - C に関しましては、保存剤としてチメロサルが 12.5 mg 含有されているということでございます。

「2. 再審査における安全性に関する知見等について」でございますが、これらにワクチンに含有されている主剤は不活化されており、感染力を有しておりません。

それから、アジュバントとして使用されている流動パラフィン、不活化剤あるいは保存剤として使用されているホルムアルデヒド、チメロサル、乳化剤として使用されているポリソルベート、これらにつきましては、過去の動物用医薬品専門調査会において、適切に使用する限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できると評価されております。

今回は、乳化剤として用いられているソルビタンセスキオレエートとA M O E、これらがアジュバントに含まれる新しい成分ということで、食品健康影響評価の意見聴取がなされたのですが、これらはいずれもE M E AにおいてM R Lの設定は不要とするものに分類されているということでございます。

安全性に関する研究報告について次にまとめておりますが、承認後6年間の調査期間中、再審査申請から間近までの期間中に実施された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ていません。

承認後の副作用報告についてですが、鶏に対する安全性について、承認時から調査期間を合わせて、1,800羽から15万羽について使用成績調査が行われております。更に、使用成績調査のほかに副作用の情報収集が実施されておりますが、そういった中で特に異常は認められなかったと報告されております。

再審査に係る評価でございますが、承認時から再審査期間中に安全に係る新たな副作用報告、安全性を否定する研究報告は認められておらず、提出された資料の範囲におきまして、当生物学的製剤に関する安全性に係る新たな知見の報告は認められてないと考えられるということでございます。

以上です。

三森座長 ありがとうございます。ただいま事務局から、鶏の産卵低下症候群 - 1976不活化ワクチン3品目について説明がありました。本件は不活化ワクチンであるということです。アジュバント、保存剤などについても既知の物質であり、文献検索でも安全性を否定する報告は得られなかったということでございます。

こちらは、今回新たに御検討いただく案件でございますが、御質問、御意見などございましたらお願いいたします。

明石先生、何かございませんでしょうか。

明石専門委員 このワクチンは、種鶏及び採卵鶏ですので、リスクとしては恐らく卵に乳化剤がどれだけ移行するかということだろうと思っておりますけれども、乳化剤については私はよくわかりませんが、少なくとも評価の必要はない物質だということですから、それについては安全だと考えます。

三森座長 ありがとうございます。

中村先生、いかがでしょうか。

中村専門委員 同じです。レイヤーではかなり使われておりますが、該当するような知見の報告がないということですのでよろしいかと思えます。

三森座長 ありがとうございます。

ほかにごございませんでしょうか。ないようでしたら、事務局の御提案に賛同とみなさせていただきます。鶏の産卵低下症候群 - 1976(油性アジュバント加)不活化ワクチンの再審査に係る食品健康影響評価については、動物用医薬品専門調査会において審議を行った結果、提出された資料の範囲において当生物学的製剤に関する安全性に係る新たな知見の

報告は認められないと考えられるということにさせていただきます。資料3を基にいたしまして、報告書を取りまとめたいと思っております。事務局、作業をよろしく願いいたします。

増田評価課長補佐 わかりました。本案につきましては、委員会に報告後、意見、情報の募集の手続をいたします。パブリック・コメントで寄せられました意見への対応につきましては、事務局で内容を取りまとめさせていただきます、必要に応じて改めて調査会でお諮り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、御説明いたします。ドラメクチンを有効成分とする製造用原体（ドラメクチン）並びに牛及び豚の注射剤（デクトマックス）の再審査についてでございます。資料4を御覧ください。

まず「1．ドラメクチン及びデクトマックスについて」でございますが、これは平成7年9月1日に農林水産大臣により動物用医薬品として承認を受けまして、所定期間、これは6年が経過したため再審査申請が行われております。

主剤は、ドラメクチンということでございます。

「効能・効果」でございますが、内部寄生虫、豚回虫、豚腸結節虫、豚鞭虫、豚糞線虫。それから、牛につきましては、乳頭糞線虫、牛鉤虫、腸結節虫、クーペリア、捻転胃虫、オステルターグ胃虫、毛様線虫、牛捻転胃虫、牛鞭虫、牛肺虫、それから外部寄生虫としまして、豚、牛の疥癬ダニの駆除が効能・効果となっております。

用法・用量でございますが、1日1回ドラメクチンとして豚に体重1 kg 当たり 300  $\mu$ g を頸部筋肉内に。それから、牛の場合は、体重1 kg 当たり 200  $\mu$ g を頸部皮下に注射することとなっております。

休薬期間は、豚で60日、牛で70日ということでございます。

「2．再審査における安全性に関する知見等について」でございます。

まず、ヒトに対する安全性につきまして、ドラメクチンにつきましては、先ほど説明しましたように、国内では、豚、牛の駆虫剤として使用されております。諸外国におきましても同様の目的で、欧米、アジア、アフリカ等、全世界的に使用されております。J E C F Aにおきましては1  $\mu$ g/kg 体重/ 日、F D Aでは0.75  $\mu$ g/kg 体重/ 日、E M E Aでは0.5  $\mu$ g /kg 体重/ 日のA D Iが設定されております。日本におきましては、A D I、M R Lは設定されておられません。

安全性に関する研究報告についてでございますが、調査期間中のMedline等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ておりません。

承認後の副作用報告でございますが、豚に対する安全性については、調査期間中に1万2000頭あまり。それから、牛に対する安全性については、調査期間中に567頭の調査が実施されておまして、新たな副作用は認められていないというふうにされております。

「3．再審査に係る評価について」でございますが、承認時から再審査調査期間中に安

全性に係る新たな副作用報告、安全性を否定する研究報告は認められておりません。

提出された資料の範囲において、当製剤に関する安全性に係る新たな知見の報告は認められていないと考えております。

しかしながら、本製剤につきましては、豚の筋肉内もしくは牛の皮下に投与されること。それから、日本においてMRLが設定されていないということから、ドラメクチンのADI設定について検討する必要があるという記述となっております。

ドラメクチンとデクトマックスの2品でございますが、製造用原体と、それを有効成分とする薬剤でございますので、一括して御審議していただければと思います。現時点の案文では、ADIの設定が必要ではないかということとしておりますが、本日必要ありというふうに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、再度御審議いただく手順になるかと思っております。

以上でございます。

三森座長 ただいま事務局から御説明がありましたように、ドラメクチンとデクトマックスの2つでございますが、豚、牛の駆虫薬として、既に我が国で承認されておりますが、現在のところ我が国では、ADI、MRLの設定がなされていないということですので、ADI設定を検討する必要があるのではないかとございまして、調査会として、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。

この件に関しまして、御質問、御意見が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、ドラメクチン及びデクトマックスの再審査に係る食品健康影響評価については、ADI設定について検討した上で回答することといたしたいと思っております。事務局は作業をお願いいたします。

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、改めて御検討をお願いいたしたいと思っております。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。資料5「フロロコール100注射液、フロロコール200注射液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。

まず「1.フロロコール注射液について」でございますが、フロロコール100注射液については、平成8年1月24日、フロロコール200注射液については、平成7年6月5日に農林水産大臣より動物用医薬品としての承認を受けておりまして、その後平成7年から所定の期間の6年間が経過したため再審査申請が行われております。

主剤は、フロルフェニコールでございます。

「効能・効果」でございますが、適応症は豚の胸膜肺炎、これがフロロコール100注射液の方で、牛の細菌性肺炎、これはフロロコール200注射液でございます。

「用法・用量」でございますが、豚の胸膜肺炎につきましては、1日1回豚体重1kg当たりフロルフェニコールとして5mgを1～5日間筋肉注射する。牛の細菌性肺炎につ

きましては、1日1回牛体重1 kg 当たりフロルフェニコールとして10 mg を2～3日間筋肉注射するというごさいます。休薬期間は、豚で21日、牛で30日であり、搾乳牛に対しては使用しないということとされております。

「2. 再審査における安全性に関する知見等について」でごさいます。

まず、ヒトに対する安全性でごさいます。フロルフェニコールにつきましては、国内では豚、牛、その他、鶏及び魚類にも注射や混餌等の投与形態で使用されております。米国、欧州諸国等におきまして、牛、豚を対象に広く使用されておまして、E M E Aで3 μg/kg 体重/ 日、F D Aで10 μg/kg 体重/ 日のA D Iが設定されております。J E C F A、日本においてA D I及びM R Lの設定はされておりません。

安全性に関する研究報告についてでごさいます。調査期間中のMedlineを含むデータベース検索の結果、耐性菌に関する報告等が複数されております。

承認後の副作用報告についてでごさいます。牛に対する安全性につきましては、承認後調査期間中に510頭の使用成績調査、それから64頭の臨床試験が実施されておりますが、使用成績調査におきまして、1頭にアレルギー症状、3頭で流涎が認められておりますが、これらの原因は不明というふうにおされております。

豚に対する安全性につきましては、承認後の調査期間中に292頭の使用成績調査、60頭の臨床試験が実施されておまして、新たな副作用は認められなかったとされております。「3. 再審査に係る食品健康影響評価について」でごさいます。本製剤が豚、牛の筋肉内に注射されること、日本においてM R Lの設定がないといったことから、フロルフェニコールについてのA D I設定について検討する必要があると考えられるとしております。また、本剤はチアンフェニコール誘導体でごさいますので、薬剤耐性菌を介した影響についても、今後別途検討されるべきというふうにお考えております。

こちら、A D I設定の必要ありと御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、再度御審議いただく手順になろうかと思おいます。

以上です。

三森座長 たいま事務局から御説明がありましたように、本剤は豚、牛、鶏などの抗菌剤として既に承認されておりますが、A D I、M R Lの設定がなされていないということ。J E C F Aにおいてもまだ審議がなされていないということ。そのようなことから、A D I設定を検討する必要があるのではないかとおいます。

当調査会として、必要ありと判断した場合は、再度詳細な審議をするということになりますが、この件について、御質問、御意見などごさいましたらお願おいたします。

よろしいでしょうか。

それでは、フロロコール注射液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というごさにさせていただきます。事務局、よろしくお願おいたします。

増田評価課長補佐 わかりました。それでは、事務局の方で案文を整理いたしまして、

改めて検討をお願いしたいと思います。よろしくお願いいたします。

三森座長 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、御説明いたします。塩酸ジフロキサシンにつきましては、第23回の専門調査会で御審議いただきまして、何点が御指摘をいただきましたので、赤字、加筆修正をしております。また、最終的な評価案文につきましては、食品健康影響評価について、そして今回新たに加えておりますので、順次御審議していただければと思います。

まず、加筆修正部分について簡単に御説明したいと思います。

資料6の別添を御覧ください。資料6を2枚めくっていただきますと、別添というのがあります。これが前回審議していただいた内容でございます。

まず、この中の2～5ページ、代謝について記載されておりますが、これにつきましては、前回御指摘のあった部分を修正させていただいております。

5ページでございますが、脚注に投与方法について、それぞれ詳細を記載しております。前回の審議の中で、フリーベース換算にするのか、塩酸ジフロキサシンとするのかという御議論がございましたが、残留基準の方がフリーベースで設定されているということから、なるべくフリーベースの値を用いるような記載とさせていただいております。

6ページでございますが、真ん中辺でございます。唾液腺涙腺炎等の記述について削除しておりますが、これは毒性影響ではなく、参考として記載された情報ということでございましたので、削除させていただいております。

7、8、9ページでございますが、この辺に一部加筆、例えば、目の検査の内容を入れております。あと投与方法についての脚注も追加しております。

10ページでございますが、投与方法が複雑でありましたので、これは繁殖毒性試験及び催奇形性試験のラットを用いた3世代繁殖試験でございますが、この投与方法が非常に複雑であったということもありまして、それについて詳細な記載を付けさせていただきました。

11ページ、12ページですが、これについても投与方法についての脚注を追加しております。

13ページの一番下のところでございますが、遺伝毒性のリンパ球を用いた以下のところでございますが、遺伝毒性についての有無は明確ではないということで、この記載については削除させていただいております。

14ページ～17ページ、これは表の詳細を追加しております。 を付してありまして、その詳細につきましては、17ページの表の下のところに、その詳細を述べさせていただいております。

18ページ～19ページ、マイコプラズマと一部の菌を追加しております。

21ページの下から3行目ですが、光過敏症はアレルギー反応とは異なるので、この部分を修文させていただいたということでございます。

その他、誤字・脱字等も修正しておりますが、まずこの修文内容について御確認をお願い

いいいたしたいと思います。

三森座長 前回指摘がありました部分を中心に修文されておりますが、修文の内容について、これでよろしいでしょうか。御質問、御意見ございましたら、どうぞ。

修文以外のところで、用語について何か不適切なところがありましたら、それも御指摘いただいで結構でございます。

どうぞ。

津田専門委員 8 ページの一番下の行、肺の2年間の慢性毒性試験で、雄で腺がんが150 mg 投与群で多かったというのは、どういう意味でしょうか。

三森座長 事務局、いかがでしょうか。その前の文書のところで、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た。雄では腺がんが150 mg 投与群で多かったというのは、これは有意に増えていたということでしょうか。

増田評価課長補佐 ちょっと今、確認してみます。

三森座長 ほかにございますでしょうか。

10 ページの上から2行目ですが「精子減少症、精巣上体管腔内の細胞破片集簇が認められた」と書いていますが、これはセル・デブリーのことですね。精子細胞が変性したことになるので、「細胞残屑」が適切と思います。

津田先生、ここのところについて、出典の原典を見ていただけますか。この記載でいきますと、150 mg 投与群で、統計学的に有意な増加があったような記載になりますね。そうしますと、発がん性があるというような形になってしまいますので。

津田専門委員 その整合性がなくなると思います。

三森座長 そこをお調べいただけますか。机の左端に資料があると思います。

そのほかございませんでしょうか。繁殖毒性/催奇形性試験のところ、今の投与方法について修文がなされておりますが、寺本先生、この辺についてはよろしいでしょうか。

寺本専門委員 このとおりだと思います。

三森座長 江馬先生、よろしいでしょうか。

江馬専門委員 はい。

増田評価課長補佐 原文の方ですが、資料21の14ページです。がん腫の発生は、150 mg/kg 投与群の雄で高かった。本所見の有意性の傾向はあったが、対照群との比較では必ずしも有意性を証明できなかったというような記載となっております。

三森座長 もう一回言ってください。

増田評価課長補佐 資料21の14ページの一番上から3行目になります。

三森座長 津田先生、わかりましたか。14ページの表のところ、がん腫と書いてあるところが、第1群が対照群で、3です。第5群の150 mg 投与群が12例ということで、増加傾向を示しているが、対照群に比べて明らかな統計学的な有意性はなかったということです。

合計した最後の肺腫瘍のところを見ますと、対照群32例、150 mg 投与群が35例という

ことです。これもほとんど差がないということから、対照群に比べて有意な差はなかったということだと思いたしますが、いかがでしょうか。

津田専門委員 単純な検定では出ないけれども、傾向検定だと出そうですね。

三森座長 どういたしますか。精査いたしますでしょうか。統計学的な有意性を詳細に評価するようにいたしますでしょうか。

津田専門委員 そうですね。

三森座長 3/70、7/70、12/69 というのがありますね。有効動物数は70ですね。70例中3例と69例中12例の違いということになります。

津田専門委員 母集団は70、70、70、69で腫瘍のある動物は各々3、7、6、9、12匹ですね。

三森座長 どういう統計処理をされているかですね。傾向検定で $P = 0.04$ だそうですね。

鈴木専門委員 ただ、がん腫と腺腫を混ぜて両方で発生率を見ると差はありませんという話になっているのですけれども、私はがんのことは余りよくわからないので、がん腫、腺腫というのを、両方とも混ぜてしまった場合に、それでいいのかというところがよくわかりません。

津田専門委員 あまり適切ではないと思います。と言いますのは、長く飼いますと腺腫ががんに進展して見かけ上腺腫が減ることがあります。両方を足すとがんの頻度が薄められるということもあります。

三森座長 いかがいたしますでしょうか。この報告書では、悪性腫瘍と良性腫瘍を加算した場合には、対照群と最高用量群の間には有意な差は認められないということで、がん原性はなしという評価をしておりますが、津田委員のご意見では、がん腫は傾向検定で増えているのではないかとということですね。

そうしますと、背景データとの厳密な比較をしなければいけないと思いますので、ここで結論を出すことはできません。この用いた系統のマウスの背景的なデータをお調べいただくということですが、事務局、できますか。

増田評価課長補佐 入手いたしまして、後ほど提出いたしたいと思います。

三森座長 ファルマコLSRですので、自然発生腫瘍の背景データはたくさんあると思いますので、無処置対照群の肺の腺がんと腺腫についての背景データを持ち寄った上で最終的な評価に入りたいと思いますが、津田先生、いかがでしょうか。

津田専門委員 結構です。

三森座長 その上で結論を出したいと思います。現時点では、がん腫では傾向検定で有意な傾向があるということですので、発がん性がないと決め付けるには早急だということですので、そのようにさせていただきたいと思います。

増田評価課長補佐 わかりました。

三森座長 ほかにございますでしょうか。

なければ、今の件については、ペンディングになりますが、引き続き資料の説明をお願い

いしたいと思います。

増田評価課長補佐 それでは、22 ページからが今回新たに加筆されました評価についての部分となります。項目別に順次御説明させていただきたいと思います。まず、眼に関する知見についてでございますが、前回審議の際にも眼に関する記載について御指摘がございましたので、まず事務局の方で現在そろっているデータの中からまとめさせていただきまして、このような記載をさせていただいております。ジフロキサシンにつきましては、メラニン色素に富む組織におきまして消失が遅く、眼に対する影響が懸念されるということに記載しております。幾つかの試験で眼検査が実施されておきまして、特にイヌの 90 日試験におきましては、網膜電位図が測定されております。その中では、一過性で微細ではございますけれども、変化が認められたということですので、これを毒性影響として判断いたしております。

眼については、以上でございます。

三森座長 ジフロキサシンの眼に対する影響についてですが、網膜電位の変化が薬剤の影響と取るべきものではないかということです。一過性の毒性であるということですが、食品健康影響評価という観点からは毒性とみなすべきということでございます。特にメラニン沈着をしている有色動物の眼においては毒性が出やすいということだそうですが、事務局の説明についていかがでしょうか。御質問、御指摘ございましたらどうぞ。

鈴木専門委員 内容は問題ないのですが、用語の問題で、網膜電位図を使っているのですけれども、エレクトロレクノグラムなのですが、恐らく網膜電図、電位の位は要らないと思うので、ちょっと調べていただけませんか。

三森座長 エレクトロレチノグラムということで、網膜電図でよろしいかという御指摘ですが、事務局でお調べください。

増田評価課長補佐 はい、調べます。

三森座長 ほかにございますか。この網膜毒性に関しては、NOAEL は 5 mg/kg であるということでございます。

ほかになれば、次の項目について説明をお願いいたします。

増田評価課長補佐 次は繁殖毒性及び催奇形性についてでございます。これにつきましては、ラットの 3 世代、催奇形性、受胎能及び一般生殖能試験、ウサギの催奇形性試験が実施されておきまして、催奇形性は認められなかったとされております。

生殖発生毒性については、以上でございます。

三森座長 催奇形性は認められなかったということですが、ここについてはいかがでしょうか。

特段のコメントがないようであれば、次の項目の説明に入ります。

それでは、次お願いします。

増田評価課長補佐 次は、遺伝毒性 / 発がん性についてでございます。遺伝毒性につきましては、in vitro の染色体異常試験、哺乳類培養細胞を用いた前進突然変異試験のいず

れも陰性であったということですが、一方、UDS試験におきましては、101 µg/mL以上の用量で陽性であったということでございます。

代謝物であります、サラフロキサシンにつきましても、UDSは陽性でございましたが、こちらは *in vivo*、*in vitro* のラット肝細胞におけるUDS試験で陰性であったということでございます。

ジフロキサシンのUDS陽性につきましても、用量相関性が認められておまして、薬理作用と関係があるものと考えられますけれども、マウスにおけます2年間の発がん試験、ラットにおける2年間慢性毒性/発がん性併合試験のいずれにおいてもがん原性が認められなかったということから、生体において問題となる遺伝毒性発がん性を示さないものとしております。

また、代謝物のサラフロキサシンにつきましても、マウスとラットにおいて発がん性試験が実施されており、いずれもがん原性は認められなかったとされております。

発がん性については、先ほどの津田委員からの御指摘の点も踏まえて検討しなければならないのかとは思いますが、今の時点でこういう記載をさせていただいております。以上です。

三森座長 遺伝毒性については、*in vitro*のUDSで陽性ですが、*in vivo*でのUDSは確認されていないということですね。

発がん性につきましては、先ほど御指摘がありました、マウスの肺がんが最高用量群で増加傾向があるという点については、ペンディングの状態でございます。これについては、次回資料を持ち寄った上で最終評価をしたいと思っております。

一方、この最終代謝産物であります、サラフロキサシンは既にJECFAでも安全性評価が終わっておりまして、発がん性はなしということから、ADI設定がなされておりますが、このサラフロキサシンについては肺腫瘍の増加は、マウスでは認められていないということは考慮しておくべきと思っております。

この発がん性のことにつきましては、次回までペンディングということにさせていただきたいと思っておりますが、これ以外のことにつきまして、遺伝毒性で御質問ございませんでしょうか。

林専門委員 遺伝毒性の方も、今の発がん性がないということを前提に考えていましたので、これでいいかと思ったのですが、今日のお話からして、もう一度精査した後で判断はしたいと思っております。

言葉の使い方なのですが、ファーストパラグラフの最後のところですが、発現する可能性は低いものと考えられているという、何か非常に一般的にそういうふうに取り込まれてしまいかねないので、この場合では考えられるか、考えるというふうに書いておいた方がいいのではないかと思います。

もう一つは、*in vitro*のUDSの、次のパラグラフの1行目の最後の辺なのですが、薬理作用と関連があるものと考えられるというのは、どういうことを意味しているの

かなと思いました。

三森座長 薬理作用に関連しているというのは、ジャイレース阻害に関連するということですか。

嶋田専門委員 トポイソメラーゼの選択毒性ですね。

林専門委員 そうですね。

嶋田専門委員 発がんに関しては、ジャイレースよりはトポイソメラーゼの選択毒性がパーフェクトでないということで、薬理的なことを考えた方がよいのじゃないですか。

林専門委員 ちょっと私が引っかけたのは、そのトポ阻害のどういう作用でUDSが上がってくるのか、というところがちょっとわからない。

嶋田専門委員 それがなかなか見えないところですね。

林専門委員 もう少しダイレクトにDNAの切断が起こるようなものとか、アダクトができるようなもので、それでUDSが上がってくるというのであれば、薬理作用と関連するということと言えるのですけれども、その辺のところはまだきちとしたメカニズムの見解が出てないのかなという気がしたものですから。

三森座長 そうすると、サジェスションとしてはどんな用語を使った方がよろしいでしょうか。

林専門委員 あまりメカニズムまで踏み込まないで、淡々とそういうふうな事実があったということの記載に止めておいてもいいのではないかと思います。

三森座長 それでは、用量相関性が認められている。そこまででよろしいですか。今のトポイソメラーゼのIVとか、ジャイレース阻害というところにそれが結び付くかどうかはわからないということですね。このUDSのin vitroでは。

林専門委員 統一した見解がないと思います。

嶋田専門委員 発がんに関しては専門ではないからわからないのですけれども、一時期このジャイレースとかトポイソメラーゼIV、作用点があるということがありまして、事によったら抗がん剤が誘導体としてつくれるのではないかとということで、たしか国際癌学会が10年ぐらい前になります、名古屋の愛知のがんセンターの先生が会長をやられたときにテーマになったことがあります。私はそれに参加していないから実態はよくわからないのですけれども、抗がん剤としての可能性も示唆されたわけでありますので、やはり発がん性の可能性も否定はできないという印象は持っています。

三森座長 特にニューキノロンでも、フッ素が付いた初期の物については、トポイソメラーゼIIの阻害がどうしても払拭できないということで、それがDNAダメージを起こして発がんに結び付くということが言われていたと思うのですけれども、それと今回この物質に発がん性があるというのは、類推の域を脱しないですね。

そうしますと、in vitroのUDSにおける陽性所見については、用量相関性が認められている。というところで止めておきましょうか。

発がん性のことについては、発がん性の専門家でいらっしゃる津田先生、国立衛研の菅

野先生、そして私でそのところについては精査させていただきたいと思います。その上で評価させていただきたいと思います。

よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

三森座長 津田先生、今、退席されていらっしゃいましたので、この発がん性のところにつきましては、先生と国立衛研の菅野先生と私の3名で、この背景データを見た上で、発がん性についての最終評価をしましょうということで、次回持ち越しにいたします。

津田専門委員 わかりました。

三森座長 それでは、次のところをお願いいたします。

増田評価課長補佐 次でございますが、光毒性についてでございます。前回の調査会で議論になった点でございます。

キノロン剤につきましては、ヒト臨床において光過敏症が副作用として認められておりました。一部の薬剤で強い光毒性が報告されております。これらにつきましては、幾つかの研究から、構造活性相関が報告されておりました。8位にハロゲン基を有するものが強い光毒性を示すことが考えられております。ジフロキサシンにつきましては、直接の報告はないのですけれども、構造から強い部類には入らないというふうに考えております。

光毒性については、以上でございます。

三森座長 フルオロキノロン剤については、一部で強い光毒性が認められて、ヒト臨床上でも副作用として問題となっているところでもあります。これらは90年代の後半から指摘されてきており、構造と強い相関があるというように言われているということですね。

第8位にハロゲン置換基があった場合、そのようなフルオロキノロン剤は、明らかな光毒性を示しますが、ジフロキサシンについては8位にはないということです。そういうことから、光毒性が強い部類には入らないということでございますが、この文章についていかがでしょうか。御質問、御意見ございましたら、どうぞ。

よろしいでしょうか。どうぞ。

嶋田専門委員 8位にフッ素が付くということは、この文書でいいのですけれども、フルオロキノロンという名称は6位にフッ素が入っているキノロンを指します。つまり、6位にフッ素が入って始まったものが、フルオロキノロンなのです。その後ずっとグラム陽性球菌に抗菌力を高めようということで構造変換をしていくうちに、8位にフッ素を入れて、ジフルオロキノロンになったのです。2つのフッ素が入った途端に光毒性が大きな臨床的な問題になって取り挙げられたわけですから、これは8位だけでいいでしょうか。6位と8位とこの文書の上で入れておいていただいた方が、これまでのデータからいきますとより具体的な表現になるのではないかと思います。6位と8位にフッ素の入ったジフルオロキノロンが特に。

三森座長 そうすると、嶋田先生、その最後の2行目のところから、1位の置換基はモノフルオロベンゾ基で、ジフルオロベンゾ基については減弱効果があると報告されてい

るといふ、ここと何か矛盾してくるようになるのですけれども。

嶋田専門委員 このジフルオロベンゾ基というのは、この構造式で言いますと、1位がこれなのです。だから、今これ6位にフッ素が入っているのです。もう一つ、この8位、ピペラジン環の上のところは8位になるわけですが、ここにフッ素が入ったものは光毒性が強いというエビデンスがあるわけです。

三森座長 そうすると、その6位と8位に入ってきた場合は、かなり光毒性が強いという文章をどこに入れましょうか。

嶋田専門委員 この文章のところで、もうこのまま6位と8位にフッ素の入ったというふうに書いてくださればよろしいかと思えます。

三森座長 構造的に、8位と書いてあるところに6位と8位と。

嶋田専門委員 6位と8位と2つ書いておいていただければ、より正確に。

三森座長 6位と8位にハロゲン置換基を有する、フルオロキノロン剤が明らかに強い光毒性を示すこと。ということでよろしいでしょうか。

嶋田専門委員 はい。

三森座長 ほかにございますでしょうか。

なければ、次の項目について説明をお願いいたします。

増田評価課長補佐 次は、毒性学的影響のエンドポイントについてでございます。最も低い用量で被験物質の影響が認められたと考えられる指標でございますが、イヌの13週間の亜急性毒性試験の跛行検査において、雌雄各1例で認められました両側性で軽度な手根関節平坦化でありまして、NOAELは1.0 mg/kg 体重/日であったとしております。

この部分についての御確認をお願いいたします。

三森座長 これは、前回の御審議でも指摘されたところでありまして、特に幼若齢のイヌについて、その13週の亜急性毒性試験におきまして、関節毒性が発現しているということですね。その値が一番感受性の高い指標だということで、そのデータからNOAELが1.0 mg/kg 体重/日というように判定されておりますが、ここの文書についてはよろしいでしょうか。

ないようですので、次のところをお願いいたします。

増田評価課長補佐 次でございますが、微生物学的影響のエンドポイントについてでございます。微生物学的影響の評価につきまして、利用可能な知見でございますが、in vitroのMIC50のみでございました。これらのデータにつきましては、多数のヒト病原菌を中心に収集されておりますけれども、コロニー形成耐性への影響を評価するに際しましては、一般にヒト腸内細菌叢を構成すると考えられる菌種に対する知見を採用することが適当と考えられております。

これらの菌種のMIC50は、Bacteroides が1、Clostridium が0.25、Eubacterium が2、Fusobacterium が1、Peptococcus が4、Peptostreptococcus が0.5、Enterococcus が4でございまして、E. coliは0.06以下、Bifidobacterium、Lactobacillusにつ

いてはデータが得られていないというような状況でございます。

最も低いMIC50が報告されておりますのは、E. coliでございますが、E. coliにつきましては、ヒト腸内細菌の総細菌数に占める割合がごくわずか、これは1%程度ということですので、腸内細菌叢かく乱に対する寄与率は軽微であるということ。それから、一般的に高度に感受性が非感受性であることが多いということから、JECFAとかEMEA等において、一般的に単独で微生物学的ADIの評価に用いるMIC50としては、採用すべきではないとされております。

ジフロキサシンにつきましても、この傾向は同様でございますので、この値を評価に採用するのは適当ではないというふうに考えられます。

次に感受性が高かったのは、Clostridium spp.、Clostridium 属の菌でございますが、これの0.25 µg/mLですが、これにはC. difficileやC. botulinum等の病原菌が含まれているという知見でありまして、これも適切ではないと考えられます。

こういったことから、指標として適当と考えられる細菌種の中で、最も感受性が高かったのが、Peptostreptococcusにおけます0.5 µg/mLと考えられます。これは、前のページで行きますと16ページの表の真ん中ごろにPeptostreptococcusがあります。この0.5というのが示されていると思います。

Bifidobacterium、Lactobacillusにつきましては、データが得られておりませんが、サラフロキサシンやシプロフロキサシン等の知見からキノロン剤が、これらの菌種に特に高い抗菌活性を示す可能性は低いというふうに考えられます。

このデータは、8菌株についてでありまして、またpHの影響については、Peptococcus / Peptostreptococcus 5菌株についてのpH7.3と8.1におけるMICの幾何学平均はほとんど変化しなかったと報告されております。

なお、ジフロキサシンの代謝物でありますサラフロキサシンにつきましては、ジフロキサシンと同様にPeptostreptococcusが最も感受性の高い細菌種として特定されております。MIC50については0.125 µg/mLと報告されており、ジフロキサシンの1/4倍でありました。サラフロキサシンの存在比につきましては、ヒトにおける直接の知見は得られておりませんが、げっ歯類、イヌ、ブタの報告におきましては、最大で10%と推定されております。

このことから、現時点においては、ジフロキサシンの微生物学的ADIの算出に当たってはPeptostreptococcus 8菌株におけるMIC50の0.5 µg/mLを採用することが適当というふうに考えております。ただ、このPeptococcus 8菌株のMIC50が0.5 µg/mLということなのですが、もう一度16ページを見ていただきたいのですが、Peptococcus sppの一番左の列が株数になっております。この上に40株でやった試験もあります。40株でやった試験で、MIC50については、その隣の列になりまして、MIC50が2というような数字になっております。

そういう中ですが、8菌株でやったデータというのが一番低いということで、この8菌

株で得られたデータを採用するというふうに考えております。

なお、耐性菌につきましては、薬剤を摂取したときの毒性影響とは別の観点から評価が必要と考えられますが、十分な管理が必要であるということのコメントをしております。この部分についての御確認をお願いいたします。

三森座長 23～24 ページにわたって、微生物学的な A D I 設定のためのエンドポイントの記載がされておりますが、最終的には 24 ページの第 3 パラグラフのところ「これらのことから、現時点においてはジフロキサシンの微生物学的 A D I の算出に当たっては、*Peptostreptococcus* 8 菌株における M I C 50 の 0.5  $\mu$ g/mL を採用することが適当である」という文章になっております。耐性菌については、今後出現する可能性は否定できないので、注意をしていかなければいけないという、これは別の観点になりますが、今までのところで、このジフロキサシンの微生物学的な A D I 算定のための、最も適切な菌種というところについてコメントございますでしょうか。

嶋田先生、お願いできますか。

嶋田専門委員 これは、やはりノーマルフローラのかく乱ということが、第一義的なことになるだろうと思うのです。このディスカッションの一番初めのところに、腸内細菌叢ということで、この中のいずれかをということでディスカッションが進んでいくわけですが、*Peptostreptococcus* あるいは *Peptococcus* というのは、これは腸内細菌叢の中では、あまり主力ではないのですね。これはどちらかと言えば口の中の歯槽とか、いわゆる嫌氣的なところに存在して、呼吸器感染症、特に嚥下性肺炎の原因菌の主役を成す菌なのです。だから、この腸内細菌叢へのフルオロキノロン剤の影響ということで考えれば、やはり *Bacteroides* というのが一番メインだろうと思うのです。

ただ、この *Bacteroides* に関しての M I C というのは、今日別添資料でお配りしましたが、これはアメリカン・ソサエティー・オブ・マイクロバイオロジーの出版物の中で、『キノロン』という本があるのですけれども、大体臨床と前臨床のことをまとめた本になって、第 3 版まで版を重ねたものなのですが、ほとんどこのキノロンに関する文献を渉猟したもののサマリーなのですが、そこで嫌気性菌の M I C、ばらばらにページをとじてありますのでナンバーが打ってありませんが、100 ページと下段に付いております、嫌気性菌の M I C というところで見ますと、ここでディスカッションされましたように、*Peptostreptococcus* spp. に関しては、大体この仲間では一番 M I C が低い、つまり感受性菌になってばらつきが少ないというところに入ってきているわけです。

大体腸内細菌叢と言いましても、メインは大腸における細菌叢ということになって、これは酸素分圧がうんと低いところですので、細菌数からいきますと圧倒的に嫌気性菌が多くて、糞便 1 g 中に大体 10 の 11 乗個から 12 乗個ぐらいです。それでは、いわゆる好気性菌として知られております大腸菌とかクレブシエラ・ニューモニエということになりますと、大体糞便 1 g の中に 10 の 8 乗個ぐらいになりますから、ここでは 1 % というような表現になっておりますが、10 の 11 乗分の 10 の 8 乗で 1000 分の 1 ぐらいですね。0.1 % ぐ

らの少数勢力ではあるのです。

そういった意味で大腸菌がメインから外されているのだらうと思うのですが、いろいろ考えてみますと、*Peptostreptococcus* で腸内細菌を代表されたということになりますと、ちょっと臨床的には理屈に合わないかなということになるわけです。

腸内細菌叢が乱れて、臨床的にどんな問題が起こってくるかということ、1つはやはり菌交代ということから、大体下痢が主になってきます。時に出血を伴う下痢が生じます。あるいは便秘になったりということもあります。いわゆるパウエル・ムーブメントというものが異常を来してくるということが一番目で、それから次は耐性菌ということになります。

それで、ここに出ておりますが、最初の 92 ページなのですが、ここに書いてありますが、いわゆる腸内細菌叢、*Enterobacteriaceae* ということ、古いフルオロキノロン系の、これはフルオロキノロンでも初期のものということになりますから、ノルフルオロキサシンとか、オフロキサシンぐらいのところのデータがずっと並んでおります。でも、シプロキサシンその他がありますが、好気性菌に関しては、大体大腸菌に関しては 0.25 で、勿論幅がありますが、0.015 ~ 12.8。それから、臨床的によく胆のう炎だとか、あるいは尿路感染症を起こすものとして、このクレブシエラ・ニューモニエと言ったものがありますが、時に呼吸器感染も起こしますが、こういった菌ですと、例えば、シプロフロキサシンでは 0.05 ~ 0.5 とかなり安定したものを示しているということになります。

*Serratia marcescens* とか、*Enterobacter cloacae* というようなものもありますが、これらはかなり宿主条件が悪くなると原因菌にならない菌、あるいは菌交代といったような形で出てくるものが、やや MIC が高くなって、2 という値になるわけです。

次のページで 93 ページ、これが新しいフルオロキノロンということ、日本で承認されておりますが、GAT、これはガチフロキサシンというものがあります。それから、モキシフロキサシンは目下申請中というような薬剤であるわけで、あと右の方には開発コードナンバーで示されておりますが、こういった値が出ているということで、例えばクレブシエラ・ニューモニエといったようなところだと、0.1 ~ 1。大腸菌ですと 0.016 ~ 8 ということで、これはかなりばらつきがあると。

そうすると、古い形のフルオロキノロン剤と新しいもので、両方で MIC が低いところでもありますので、安定しているのが *Klebsiella oxytoca* というのがあります。これが 0.06 ~ 0.12 です。先ほどのページに戻っていただいたところでも、*Klebsiella oxytoca* は 0.015 ~ 0.12 といったようなところで、MIC の低さからいけば、つまりこの薬剤に対する感受性の低さからいけば、この辺りをマーカーにするのが新しいところかなという印象は持ちます。

三森座長 そうしますと、資料 6 でいきますと、15 ページのところ、*Klebsiella oxytoca* のデータがありますが、このデータを見ますと、25 菌株と 20 菌株のところ、0.125 という値が出てまいりますが、この値を使う方が適切だということになりますか。

嶋田専門委員 腸内細菌への影響ということのマーカーとしては、より鋭敏になるので

はないかという印象は持ちます。

三森座長 本日御欠席の井上先生からは、何かコメントございますでしょうか。

増田評価課長補佐 Peptostreptococcus を適用するかどうかについては、特にコメントはありませんでした。

三森座長 Peptostreptococcus が適切という形のコメントはないということですね。

増田評価課長補佐 そういうことでございます。

三森座長 そうしますと、嶋田先生は Klebsiella を用いるべきではないかということになります。この事務局案の Peptostreptococcus spp を持って来た根拠は、ヨーロッパの EU のデータからですか。

増田評価課長補佐 EU のデータというよりは、結腸の細菌叢の 99% を占めるとされる絶対嫌気性菌から、病原菌を除いて最も感受性が高いと考えられるものということでお示ししたということでございます。

三森座長 嶋田先生の御意見でいきますと、Peptostreptococcus は腸内細菌の優勢菌種とはみなせないという御意見でございます。むしろ口腔内に常在するものであって、腸内細菌を代表する優勢な菌種ではないという御指摘でございますので、これについて井上委員の専門的な見解も聞かなければいけませんね。その上で、微生物学的な ADI を設定すべきであると座長は考えますが、いかがでしょうか。何か御指摘ございませんでしょうか。

そうしますと、資料の 15 ページの Klebsiella oxytoca、MIC 50 が 0.125、この値を取るか、取らないかということで、次回に持ち越しをさせていただきたいと思います。時間がございますので、その値を用いたとした場合、資料の 24 ページの一日摂取許容量の設定についてというところになります。もしそうなった場合、そのところの数値は変わってくると思います。これについて事務局少し御説明いただけますか。

増田評価課長補佐 それでは、御説明させていただきます。24 ページの一日摂取許容量の設定についてでございます。ジフロキサシンにつきましては、遺伝毒性、発がん性を有さないと考えられることから、ADI を設定することが可能であるという考え方です。

毒性学的影響から導かれる ADI につきましては、若齢犬の 3 か月間亜急性毒性試験で認められました、関節への影響についての NOAEL 1 mg/kg 体重/日でございます。種差 10、個体差 10 の安全係数 100 を考慮しまして、0.01 mg/kg 体重/日となると考えられます。

微生物学的影響から導かれます ADI につきましては、一応ここは仮置きで Peptostreptococcus の MIC 50 の 0.5  $\mu$ /mL に、結腸内容物量として 220 g、細菌が暴露される分画として 70%、体重に 60 kg を用いた、そこに示してある式に当てはめることとなります。

今回につきましては、8 菌株についての知見であること。一部が、サラフロキサシンで代謝することを総合的に考慮して、安全係数 2 を用いて、そこに示した式で計算いたしますと、0.0013 mg/kg 体重/日となります。

これらを比較しますと、微生物学的影響から導かれる ADI がより小さくなりますので、

感受性が高いというふうに考えられますことから、これを用いることが適当であろうと考えられます。

A D Iにつきましては、基本的に最も意味のある1けたで表しておりますが、ジフロキサシンにつきましては、サラフロキサシンのA D Iが2けたまで示されていることを考慮して、現時点においては0.0013ということで2けた表示するということでの設定が適当であろうとしております。

なお、今回A D I設定に対しまして、この8株のPeptostreptococcusを用いた試験を利用しているのですが、8菌株ということで安全係数2を入れているわけなのですが、先ほども多少お話ししましたが、16ページのPeptostreptococcusの資料を見ていただきますと、8菌株でやった結果では0.5というMIC50が出ているのですが、一方で40株やったもので2という数字が出ていると。そういう中で、最も低いということで0.5を取っているということでございます。

以上です。

三森座長 ありがとうございます。このA D I設定につきましては、2つペンディングの状態です。1つは「遺伝毒性発がん性を示さないと考えられる」というように1行目に書いてありますが、この発がん性についてはマウスの発がん性試験の肺がんの発生頻度について、再度評価をしなければいけないということでありまして、そこで、ほとんど背景データの範囲内に入っているということであれば、この案文はそのまま生きてくると思います。これが1点です。

もう一点は、第3パラグラフの「微生物学的影響について」でございますが、この案文におきましては、最も感受性の高い菌種としてPeptostreptococcusを用いておりますが、先ほど嶋田委員からの御指摘で、むしろこれは優勢な菌種ではないということで、Klebsiellaを用いるべきであるということでありまして、そうした場合には、このA D Iの算定式の分子のところに0.0005という値が乗っておりますが、ここがKlebsiellaのMIC50は0.125、その値に220gの腸内容物をかけて、分母の方は0.7かけるということになります。一方、安全係数2というのは、15ページを見ていただきますと、検索した菌株数の数が25菌株と20菌株です。したがって、10菌株以上ですので、安全係数としては1で十分ということになりますので、 $0.7 \times 1 \times 60$ 、この値を計算していただけますか。

村上評価課長 0.00065です。0.0013の半分になります。

三森座長 0.00065ですか。

村上評価課長 はい。

三森座長 そうすると、毒性学的A D Iの0.01よりも更に低い値になるという形になります。

この辺についても、適切であるかどうかについて、本日御欠席の井上先生の御意見も聞いた上で、再度評価させていただきたいと思いますが、いかがでしょうか。

(「異議なし」と声あり)

三森座長 御異論なければ、そのような形で事務局お願いしたいと思います。

増田評価課長補佐 わかりました。

三森座長 それでは、このジフロキサシンについての評価を終わりにして、次の議題で「(2)その他」になります。事務局から何かございますでしょうか。

増田評価課長補佐 お手元に前回の議事録をお配りしております。これで御了解いただけましたら、ホームページ等の掲載の手続をいたしますので、御確認をお願いしたいと思います。

また、4月の開催につきましては、4月26日10時からを予定しておりますので、よろしく願いいたします。

三森座長 それでは、これで第24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、何か特に御発言ございますでしょうか。

全般について、何か御質問、御意見ございませんようでしたら、以上をもちまして当調査会を閉会させていただきたいと思っております。御協力ありがとうございました。