

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

第 31 回 会 合 議 事 録

1 . 日 時 平成 17 年 7 月 21 日 (木) 15:30 ~ 17:23

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、大野専門委員、
嶋田専門委員、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、坂本委員、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、福田評価調整官、
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 7 月 20 日現在)

資料 2 オフロキサシンを有効成分とする鶏の飲水添加剤 (オキサリジン液) の再審査に係る食品健康影響評価について (案)

資料 3 オフロキサシンの食品健康影響評価について (案)

資料 4 エンロフロキサシンを有効成分とする製造用原体 (バイトリル原体) 、鶏の飲水添加剤 (バイトリル 10% 液) 、牛の強制経口投与剤 (バイトリル 2.5% H V 液) 並びに牛及び豚の注射剤 (バイトリル 2.5% 注射液、同 5% 注射液、

同 10% 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 5 エンロフロキサシンの食品健康影響評価について(案)

資料 6 キノロン剤の若齢犬における関節影響について

資料 7 エンロフロキサシンの諸外国における評価状況について

6. 議事内容

三森座長 ただいまから第 31 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、菅野専門委員、鈴木専門委員、津田専門委員、寺本専門委員の 5 名が欠席でございます、10 名の専門委員が出席でございます。

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、坂本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 31 回動物用医薬品専門調査会議事次第」が配布されていると思いますので、御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。

増田課長補佐 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、座席表がそれぞれ 1 枚紙です。

資料は 1 ~ 6 がございます。その他に、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きましては、コーナーに準備させていただきましたので、適宜御利用いただければと思います。

まず資料 1 でございますが「意見聴取要請(平成 17 年 7 月 20 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、当調査会で審議することが適当とされた案件の一覧でございます。

資料 2 でございますが「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 3 でございますが「オフロキサシンの食品健康影響評価について(案)」。こちらは、29 回からの継続審議となっている案件でございます。

資料 4 でございますが「エンロフロキサシンを有効成分とする製造用原体(バイトリル

原体)、鶏の飲水添加剤(バイトリル 10%液)、牛の強制経口投与剤(バイトリル 2.5%HV液)並びに牛及び豚の注射剤(バイトリル 2.5%注射液、同 5%注射液、同 10%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 5 につきましては「エンロフロキサシンの食品健康影響評価について(案)」。

資料 5 につきましては、資料 4 の別添ということになっております。これらにつきましては、先にADIの検討が必要とされていましたが、今回資料を入手しまして、それをとりまとめたものでございます。

資料 6 につきましては「キノロン剤の若齢犬における関節影響について」で、JECFA、EMEA、FDAの評価状況についてまとめたものでございます。

資料 7 でございますが「エンロフロキサシンの諸外国における評価状況について」ということで、JECFA、EMEA、FDAの評価状況をまとめたものでございます。

概要におきましては、オキサリジン液とバイトリルの 2 種類がお手元に置いてあると思っております。

資料については、以上でございます。資料の不足等ございますでしょうか。

資料の確認については、以上でございます。

三森座長 それでは議題の(1)に入ります。「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。

増田課長補佐 それでは、御説明いたします。

まず、資料 2 と資料 3 を御覧ください。

資料 2 につきましては「オフロキサシンを有効成分とする鶏の飲水添加剤(オキサリジン液)の再審査に係る食品健康影響評価(案)」でございまして、資料 3 は「オフロキサシンの食品健康影響評価について(案)」となっております。

29 回の会議におきまして、資料 3 の 13 ページにあります毒性試験の「(8)眼毒性についての特殊試験」のところまで、御審議をいただいております。そして、いただいた御意見を基に、一部修正しております。

また、これらの内容を基に 18 ページ以降の「3.食品健康影響評価について」をまとめています。

まず、修正、追加部分は赤字で記載しておりますので、これについて順次御説明させていただきます。

まず 6 ページですが、ラットの 26 週間亜急性毒性試験ですが、6 ページの一番上のところに当たります。NOAELの記載について修正しております。赤字で書いたところで「本

試験におけるNOAELは30 mg/kg体重/日であった」と記載しております。

次に7ページでございますが、発がんプロモーション試験の部分。これは、前回の議論で簡単に書くようにということでございましたので、その部分について簡略化して修正しております。

次が9ページ～12ページです。遺伝毒性についての記載方法ですが、これについてもオフロキサシンとレボフロキサシンとR - オフロキサシンを別に書くべきではないかという御意見がございまして、まずはオフロキサシンについてまとめさせていただきまして、その後、レボフロキサシンとR - オフロキサシンについての内容を参考としてまとめさせていただきます。

更に12ページでございますが、幼若ラットの試験の語句を修正しております。

前回まで御審議の修正部分については、以上でございます。

三森座長 事務局から、前回審議いただきました部分の修正点について説明がありましたが、御質問、御意見がございましたら、お願いいたします。

藤田専門委員 6ページの「本試験におけるNOAELは30 mg/kg体重/日であった」というのを付け加えたということですが、これが前後の記述にならうならば、「盲腸の拡張が30 mg投与群の雌雄で認められた」ということがございますので、そういう影響を除いたNOAELはという書きの方がよろしいかと思えます。ほかの部分の書き方は、そのようになっております。

三森座長 事務局よろしいですか。

増田課長補佐 それでは、本試験におけるNOAELは、「盲腸の拡張を除いて」というような表現を加えさせていただきます。

藤田専門委員 そうですね。5ページの一番上のところにも「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る。これを除いた場合のNOAELは」という書き方がございますので、そのような書き方が正しいかと思えます。

もう一つよろしいですか。同じ6ページなのですが、これは修文と関係ないのですが「ラットを用いたレボフロキサシンの26週間亜急性毒性試験」という項の11行目に「好中球の減少はオフロキサシンの30 mg以上の投与群でも認められていた」という記述があるのですが、これが以前のラットの毒性試験では、オフロキサシンについての記述はないです。レボフロキサシンのところの記述にオフロキサシンの記述が入っております。恐らく論文8という中に、レボフロキサシンと並行してオフロキサシンの試験もやっているのですが、30 mg以上の投与群で好中球減少が起こったということであれば、10 mgがオフロ

キサシンのNOAELということになるのではないかと思います。これはどうなのでしょうか。

三森座長 ここに入れておく必要はないということですか。

藤田専門委員 いや、ここに入っている構わないのですが、それ以前のオフロキサシンの亜急性毒性、あるいは毒性試験のNOAELとしては、30 mg/体重というのが一番小さいものですが、ここでは好中球の減少が30 mg以上の投与群でも認められたということは、30 mgが入りますから、そうするとNOAELは10 mgになりますね。だから、もう一つ項目を立てるなどして、このオフロキサシンの好中球の減少ということ、これがNOAELとして10 mgだということをどこかに書いておかないと。

三森座長 5ページのところに、その文章がないのですか。

長尾専門委員 多分あるのではないですか。真ん中辺に「26週では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」とあります。

三森座長 「リンパ球の増加が認められ」と書いてありますね。ここに入っていますね。

長尾専門委員 だから、30 mgでいいかどうかということですね。

藤田専門委員 30 mgが入るとすると、それよりも少ないものがNOAELということになりますから、10 mgがNOAELという形になるのではないのでしょうか。

三森座長 そういうことになりますね。今の5ページのところで、好中球の減少が30 mg以上で認められたということで、これが投与に関連した変化であるとするならば、6ページの4行目のNOAELは10 mgになってしまうということですが、これについてはいかがでしょうか。

事務局、前回のときは30 mgにするところに関しては、どうだったのでしょうか。

増田課長補佐 特に、その辺の議論はなかったと思います。

三森座長 藤田先生、26週のデータを見て30 mg以上で好中球の減少が明らかなものがあるのか、確認していただけますか。

藤田専門委員 これは4週でも好中球の減少があるというのは、書いてあります。

三森座長 雄では認められていないということです。それがもし明らかに投与に関連するものであれば、30 mgが最小毒性量になりますね。

藤田専門委員 そうですね。ですから、10 mgがNOAELです。

三森座長 10 mgがNOAELになりますが、この確認もお願いできませんでしょうか。本日ほかの専門委員がお休みですので、藤田先生にお願いして、その間にほかのところを審議しておりますので、今、見ていただけませんか。

藤田専門委員 ちょっと待ってください。資料5 - 2ですね。

大野専門委員 今のところですが、好中球の減少はオフロキサシンの30 mg 以上投与で認められていたと。10 mg で影響なしということですが、この用量ではこの実験をやっていません。これは最初のところです。

三森座長 何ページですか。

大野専門委員 6ページの上から6行目のところに「強制経口(0、20、80、320 mg/kg 体重/日)」と用量が書いてありますね。

三森座長 これはレボフロキサシンの毒性試験ですので、オフロキサシンのことではないです。

藤田専門委員 前のページの5ページのものを参考にしているのではないかと思います。

三森座長 そうですね。

大野専門委員 そういふことですか。これは、非常に紛らわしいですね。ここに入れておく必要があるのですか。

三森座長 いや、ないと思います。6ページのところのレボフロキサシンのところは、あくまでもレボフロキサシンのことですので、ここは削除してよいと思うのですが、その前の5ページのところです。5ページの「ラットを用いた26週間亜急性毒性試験(資料5 - 2)」というのがありますが、その真ん中のパラグラフの「血液学的検査では」というところに、今の記載が載っています。「26週では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」と。これが投与に関連しているのであれば、無毒性量はその下の10 mg/kg にならざるを得ないのではないかという御指摘です。

したがって、次の6ページの上から4行目の「本試験におけるNOAELは30 mg/kg 体重/日であった」と書いてあるところは、10 mg/kg 体重/日になってしまうと、そういうこととございます。

藤田先生、確認しておいていただけますか。

藤田専門委員 はい。

三森座長 それ以外のところで何かございますか。

江馬専門委員 4ページの「ラットを用いた4週間亜急性毒性試験」の結論のところと、6ページの「ラットを用いたレボフロキサシンの26週間亜急性毒性試験」の結論のところなのですが、ちょっと記載がややこしいと思います。「本試験において、すべての投与群で盲腸の拡張が認められたため、NOAELは求められなかった。ただし、この所見を除いた場合は、NOAELが・・・」となっていますが、NOAELは、結果的には最後の

値にしているわけですね。

三森座長 そうですね。NOAELという言葉がいけないと思います。

江馬専門委員 そうですね。

三森座長 前がNOELですか。

江馬専門委員 すべての投与群で盲腸の拡張が認められたが、これは毒性所見ととらなかつたので、NOAELを20にしたという意味ですね。

三森座長 そういう意味だと思います。そうすると、今のところを直しましょうか。4ページ一番下の「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が」でしょうか。

江馬専門委員 「認められたが、この盲腸の所見は、腸内細菌の攪乱の二次的影響と考えられたため、NOAELは90 mg/kg体重」と。

三森座長 NOAELは90 mg/kg体重であったと。

藤田専門委員 それでいいのですか。

三森座長 よろしいのではないですか。

藤田専門委員 腸内細菌叢の攪乱を毒性影響ととらないというのは、やはり問題があるのではないかと思います。

江馬専門委員 毒性影響ととらなければ、文章はそうなるということです。

三森座長 JECFAもこういう腸内細菌の攪乱については、毒性とは評価していません。ですから、これについてほとんど影響という形をとっているだけです。

ほかの、例えば、イヌとかサルでは、このような抗菌剤にはほとんど盲腸の拡張という所見は発現しませんので、げっ歯類に特異的で、ただ拡張するだけであって、器質的な変化を伴わないということです。そういうことから毒性とみなしていないわけです。

したがって、今の文章で「盲腸の拡張が認められたが、その所見が腸内細菌叢の攪乱の二次的影響と考えられたため」という形でどうですかということです。

藤田専門委員 そうすると、例えばMICなんかを調べるときの根拠というのは、どうということになるのでしょうか。

三森座長 MICの場合は、あくまでもヒトの腸内細菌をとってきた場合に、どこまでの抗菌剤のレベルで増殖抑制があるかということを見ているわけですので、エンドポイントが違ふと思います。そちらはよろしいのではないかと思います。

藤田専門委員 混乱は起こると思います。それはJECFA等でも、そのように認められているので、よいかと思います。

嶋田専門委員 先ほど藤田先生がせっかく指摘された6ページのNOAELの30 mg/kgのところですか。この論文を見てみると、5ページの5行目辺りをちょっと見ていただきたいのですが「尿、血液学、血液生化学、剖検、病理組織学的検査を実施した」ということで、これにはマーカーとして盲腸の拡張はないのです。現実には、病理組織学的な異常は認められなかったと5ページの一番下に述べていて、そしてNOAELが30 mg/kgとしてあるわけです。これを本論文ではということでのNOAELですから、わざわざ盲腸だけこだわる必要はないと思います。そのほか、パラメーターとして血液学とか血液生化学も参考しているわけですので、盲腸の拡張だけ書き抜きますと、ちょっとバランスが悪くなると思います。だから、私はこの文章でよろしいかと思います。

三森座長 という意見も出ておりますが、いかがですか。

藤田専門委員 とにかく5ページの一番上の記述の仕方と6ページが一番上の方の記述の仕方の整合性をとった方がよいと思うのですが、盲腸のエンドポイントをどこにとったかは別として、亜急性毒性試験ということで全体を見ていて、盲腸も見ていると。盲腸の拡張というのは、ほとんどの投与量でそういうことが起こっていると。30 mg/kgでも起こっているということですので、やはりそこはそういうことがあったが、NOAELとしては30 mg/kgをとったという形の書き方がよろしいかと思います。だから、5ページが一番上を先ほど御指摘のように変えるとすれば、6ページが一番上も、それに準じた書き方がよろしいかと思います。

もう一つは4ページですが「ラットを用いた4週間亜急性毒性試験」で「体重変化では、270 mg以上投与群の雄で体重増加量が減少していた。統計学的に有意ではないが90 mg投与群の雄でも体重増加の低値が認められた。雄の270 mg/kg以上投与群の最終体重は対照群と比較して低値を示した」ということで、これは一個一個を統計学的にコントロールと比較してみても有意差を見ているのかもしれませんが、これはずっと連続的に見ると、投与量依存的に体重が減少しているという影響であるならば、これは90 mgでも有意ではないと言っているが、連続的に考えた場合には、有意になるのかなと。ちょっと統計学の専門家ではないので、わかりにくいです。

三森座長 そうすると、90 mgも投与に関連した体重増加抑制があるととれるということでしょうか。

藤田専門委員 そうです。270以上は投与量依存です。

三森座長 統計学的には有意ではないが、90 mg投与群の雄でも体重増加の低値が認められたと。統計学的に有意ではないということなのでしょうね。

藤田専門委員 それは、統計のとり方だと思うのですが、90、270、810とずっとつながっているもので、全部一個一個をコントロールと比較した統計のとり方で言えば有意でないが、それを連続的に別の統計のとり方をすると。

三森座長 これは多重比較法をとっていると思うので、対照群と投与群1群という比較ではないと思います。0、30、90、270、810の5群比較をした上での統計処理だと思います。

藤田専門委員 そうすると、これは投与量依存的に体重減少が見られたということではないというふうに読み取れるのですか。

三森座長 あくまでも毒性評価をする場合には、統計学的に有意な差があるということが前提になるので、有意差がつかない場合には、毒性影響とはとれないと思います。

したがって、この文章を読むと270は明らかに投与に関連する体重増加抑制があると思いますが、90については統計学的に有意ではないということをおっしゃっています。

藤田専門委員 わかりました。ちょっと統計のところを読んでみます。

三森座長 そのところは置いておいて、藤田先生さっきのところは見ていただきましたでしょうか。

藤田専門委員 ちょっとしゃべり過ぎて、見ていません。済みません。

三森座長 好中球の減少が有意な減少であるということであれば、NOAELは10mgになるということになりますので、御確認いただきたいと思います。

それ以外にございませんでしょうか。

ないということであれば、13ページのところが前回未審議の状態で終わっておりますので「一般薬理試験」のところから、引き続き説明をお願いいたします。

増田課長補佐 では、13ページの「(9)一般薬理試験(資料9-1)」になります。

「一般症状及び行動」「中枢神経系への作用」「自律神経系への作用」「平滑筋に対する作用」「呼吸循環器系への作用」「その他」としまして、前脛骨筋の電気収縮、利尿作用、局所麻酔作用について検討されております。

赤字部分につきましては、審議に先立ってコメントをいただいた部分ということになっております。一応、修正部分が赤字で示されておりますので、参考にさせていただければと思います。

以上でございます。

三森座長 それでは「一般薬理試験」ですが、コメント、御質問がありましたらお願いいたします。

大野専門委員 修正のミスだったと思うのですが、14ページの「呼吸循環器系への作用」のところの第2パラグラフの「血圧、心拍数(無麻酔ラット)にはg/kgまでの経口投与において」とあって用量が書いていないです。これは、今、見ましたら1g/kgまで影響がないということです。それだけです。

三森座長 ありがとうございます。そのほか、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。

増田課長補佐 次は、微生物学的影響とヒトにおける知見について、御説明させていただきます。

資料につきましては、14ページの下から始まりまして、18ページまでになります。

ヒト臨床における分離菌に対するMICの知見。ヒトボランティアにおける影響。これらについて、多数報告されております。

お配りしております参考文献の12~28がMedlineやtoxlineを用いて事務局で収集したものです。

14ページの(10)でございますが、ここに主として、これらの内容をまとめております。特に15ページ以降の表になっているようなことでございます。

まず「臨床分離菌に対する最小発育阻止濃度」でございますが、腸内に存在する細菌についてのMICをまとめておりますが、調査された範囲におきまして、最も感受性が高い細菌種でございましたのは、E.coliで、これが0.05 µg/mL。次いでBacteroides ureolyticus group。これが0.125 µg/mL。その次がClostridium perfringens、これはいわゆるウェルシュ菌でございますが、これが0.39 µg/mL。このほかですと、Eubacterium、Peptostreptococcus、Propionibacterium。これらがいずれも0.5 µg/mLということでした。

また、17ページの ですが、この「ATCC標準株におけるMIC50」というのがございますが、ATCCの標準菌株についてのMICにつきましては、1-2、8-8、1-1という、µgオーダーでございます。

「pHにおけるMICの変化」についてですが、中性で最も高い抗菌力が得られたとされております。更にこれは17~18ページにかけて、ヒトボランティアにおける知見が得られておりますが、Candida酵母が出現したということから、腸内細菌叢が攪乱され、NOELは求められなかったとされております。次に18ページになりますが、「耐性の出現について」が述べられております。10のマイナス9乗オーダーと報告されております。

ボランティアにおける毒性影響、臨床における有害影響が報告されておりますが、いずれも主要な副作用が消化管に関するものと報告されております。こういった知見から、微生物学的 A D I の設定を行う場合、M I C の知見が有力と考えられますが、報告の内容等について御確認をお願いしたいと思います。

以上でございます。

三森座長 微生物学的影響とヒト臨床における知見が記載されておりましたが、ヒトの試験では消化器系への影響が主な副作用ということですね。ボランティアの知見としては、腸内細菌叢への影響については先ほどの Candida の出現によってコロニー形成耐性が攪乱されたということでしょうか。このようなことが出てきておりますが、微生物学的な A D I の設定を行おうとした場合には、M I C の知見が有力ではなかるうかということですが、これについて御意見、御質問など、お願いいたします。

嶋田先生。

嶋田専門委員 ここに書いてあるとおりだと思います。結局ヒトの常在細菌叢で一番細菌数の多い場所というのは下部腸管であって、いわゆる腸内細菌叢だと思います。

このレボフロキサシンという薬は、バイオアベイラビリティがほぼ 100 % に近いので、そういった意味では、飲んだものがそのまま腸管を下って行って糞便中に出るという薬剤ではありません。しかし、一部腸腺といったところからの分泌液の中に分泌されてまいりますので、やはりある程度の腸内細菌叢への影響というのは無視できないわけです。

このキノロン系の薬剤の特徴は濃度が高いほど、殺菌性に働くと言われておりまして、やはりこういった形で腸内細菌叢への影響を評価する場合には、M I C の一番低い菌を対象に N O E L を計算すべきだろうというふうに考えます。

それから、ミューテーションの問題であります。M I C の大体 10 倍以上の濃度があると、ミューテーションは起こらず、ほぼ 100 % 殺菌できるとも現在言われております。

以上です。

三森座長 ありがとうございます。ほかにございますか。よろしいでしょうか。

それでは、これまでの議論を基に食品健康影響評価について、まとめたいと思います。その前に藤田先生、お願いします。

藤田専門委員 2 つあります。先ほどの宿題ですが、ちょっと難しいですね。投与量が 10、30、90、270 とあります。それで 13 週で雄ではほとんど有意差がありません。雌ですが、13 週ではコントロールが 20 という値について、10 では 20、投与量が 30 になると 11.8、90 で 12.2、270 で 10.6。それで、270 の 10.6 は有意差があって下がっている。これ

は 13 週です。

今度は 26 週の投与ですが、これが雄ラットだと有意差がありません。22.7 がコントロールですが、18.4、17.2、16.7、17.1 ということで、下がる傾向にはありますが、有意差がない。雌でははっきりと有意差があって、コントロールが 22.3、10 mg が 21.6 ということで、これはコントロールと変わらないとして、30 になると 16.6、15.4、16.0 といずれも有意差があって、低い値を示しているという形で、雌の方が 13 週のものでも有意差があるものがありますから、雌の方が感受性が高いということで、用量依存的に下がっているのかなとも見えますが、雄ではそういう傾向があるという程度で、下がっていないということでもあります。

三森座長 そうしますと、雌で感受性があるということで、今の 10 mg の上でしょうか。30 mg/kg では投与に関連した変化だと見なさざるを得ないですね。

藤田専門委員 そう見られると思います。

三森座長 そうしますと、この文章を生かしますと、6 ページの上から 4 行目の本試験における NOAEL は、盲腸の拡張がありましたが、その 30 というのは 10 mg ということになりますね。よろしいでしょうか。10 mg/kg 体重/日としたいと思います。

事務局、よろしいでしょうか。

増田課長補佐 わかりました。

藤田専門委員 もう一つ、13 ページの「中枢神経系への作用」で、「10 mg/kg の静脈投与で脳波の徐波化及び血圧低下が認められた」という記述がありますし、14 ページでは、今度は平滑筋の運動に対する作用で、その最後の方ですが、「胃腸管運動（イヌ：自動運動測定）においては、3 mg/kg 以上の静脈内投与で腸管運動の抑制が認められた」という記述があって、これはみんな毒性のところではなくて、一般薬理試験の方に出ている記述ですが、これを毒性と見なくていいのだろうかということなのですが、特に血圧低下というようなことがあるということは、ちょっと問題になるのかなというふうに思いますが、いかがでしょうか。

三森座長 どうぞ。

大野専門委員 静脈内投与ですので、この経口投与のときの NOAEL 設定には考慮しなくてよいのではないかと思います。

藤田専門委員 でも、バイオアベイラビリティが比較的よいという記述であるので、ちょっと心配だったのですが。

大野専門委員 静脈内投与ですと、短時間に全量を打ちますから、そのせいで一過性血

中濃度が高くなり差が出るのだと思います。

呼吸循環系の作用については、14ページの真ん中辺りに「呼吸循環器系への作用」とブルーで書いてありますね。そのところで、無麻酔ラットに対しては経口で1 g/kgまで投与しても影響は認められなかったという記述がありますので、問題ないと思います。

藤田専門委員 ありがとうございます。

三森座長 よろしいですね。

ほかにございませんでしょうか。なければ、今までの議論を踏まえて、食品健康影響評価の方に入りたいと思いますが、まず事務局の方から、説明をお願いいたします。

増田課長補佐 それでは、食品健康影響評価ということで、まず18~19ページにかけてですが、眼に関する試験がございます。まず、そこから説明したいと思います。一般にフルオロキノロン剤につきましては、メラニンに高い親和性を示すということが報告されております。オフロキサシンも同様の傾向を示すと考えられていますが、ウサギにおける灌注試験におきましては、50 µg/mL。レボフロキサシンを用いたサルにおける6か月試験におきましては、62.5 mg/kg体重のNOAELが得られているということで、他の毒性がより感受性が高い指標となると考えております。

眼については、以上でございます。

三森座長 オフロキサシンもほかのフルオロキノロンと同様に有色組織に対しては親和性が高いということですが、オフロキサシンあるいはレボフロキサシンについては、ウサギやサルの試験においてもNOAELが得られているということですが、今の眼の影響についてですが、これについていかがでしょうか。このような表現の仕方によろしいでしょうか。

なければ、次の「関節影響に関する知見について」というところに入りますが、事務局、お願いいたします。

増田課長補佐 次は19ページで、その下になります。関節影響についてでございます。

前回の御議論に基づきまして、キノロン剤につきましては、幼若動物において、関節影響が認められるということが知られておりまして、多くの場合、最も感受性の高い毒性指標というふうになっております。

オフロキサシンにつきましては、ラットとイヌで試験が実施されておりますが、イヌで高い感受性が認められ、これはほかの所見よりも感受性が高いと考えられております。

本試験につきましては、8日間のものでありますが、感受性が高い幼若犬を用いたと。それでNOAELが得られているということから、適切な安全係数を適用した上で、毒性評価に

用いるということが可能であると判断されております。そういった内容がここで記載されております。この部分について、いかがでしょうか。御確認をお願いいたします。

三森座長 関節影響については、感受性が高い幼若犬を用いたNOAELが得られておりますが、8日間の投与試験だということです。NOAELは5 mg/kgということで、今まで提出された毒性試験の中で一番低い値になると思いますが、これに対して適切な安全係数を適用すれば毒性評価が可能であるというのは、前回までの御議論であったと思います。その文章を作文していただいたということになりますが、これについてはいかがでしょうか。

適切な安全係数を幾つにするかということにつきましては、20ページの「毒性学的影響のエンドポイントについて」のところで議論したいと思います。

まずこの関節影響に関する知見について、このような文言に何か御疑問、コメントはございませんでしょうか。ないようであれば、この8日間の毒性データ、NOAELに適切な安全係数をかけるということで、この後の20ページのところで御議論いただきたいと思っております。

それでは、次をお願いいたします。

増田課長補佐 次でございますが、同じく19ページで、「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、ラットを用いた妊娠前と妊娠初期投与試験、ラットとウサギを用いた胎児の器官形成期試験、ラットを用いた周産期及び授乳期投与試験が実施され、F1を繁殖したF2児の検査まで行われておりまして、繁殖毒性は認められていません。また、ラットとウサギにおきまして、催奇形性は認められていないとしております。

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ございますが、これについてはいかがでしょうか。江馬先生、何かございますか。

江馬専門委員 この記載で結構だと思います。医薬品の発生毒性試験が行われておりまして、各時期に投与されておりますし、F2の離乳まで見られておりますので、問題はないかと思っております。

三森座長 ありがとうございます。

それでは、次の項目の説明を事務局、お願いいたします。

増田課長補佐 次は19～20ページの一番上までにかけて、「遺伝毒性/発がん性について」、述べております。

こちらも前回の御議論に基づきまして、まとめております。遺伝毒性につきましては、幾つかの *in vitro* 試験で陽性の報告がありましたが、健常男性におけるリンパ球を用いた *in vivo*、*in vitro* リンパ球の染色体異常試験、マウスを用いた骨髄小核試験、マウスを用いた優性致死試験のいずれも陰性であったことから、生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられまして、オフロキサシンの各光学異性体成分についても生体にとって特に問題となるような遺伝毒性は認められていないとしております。また、オフロキサシン(ラセミ体)の一方の光学異性体であるレボフロキサシンがプロモーション作用を示さなかったということ、ラットを用いた6か月間までの混餌投与試験において、オフロキサシンによる腫瘍の発生頻度の増加は報告されず、比較的長いヒト臨床における使用歴において、副作用として腫瘍の発生は知られていないことから、発がん性試験を欠いたとしてもADIの設定は可能であると判断されたとしております。

遺伝毒性、発がん性につきましては、以上でございます。

三森座長 事務局から御説明がありましたように、オフロキサシンは *in vitro* の幾つかの試験で陽性ですが、*in vivo* の試験では陰性だということですね。発がん性試験は実施されていないということですが、発がん性試験がなくてもADI設定は可能ではないかということで、前回の御議論が終わっていたと思います。ここについてはいかがでしょうか。

長尾専門委員 ちょっと表現法だけの問題ですが、このところに「健常男性におけるリンパ球を用いた *in vivo/in vitro* リンパ球の染色体異常試験」というのは、ちょっと文章が重複しているので、これは健常男性における *in vivo*、*in vitro*、リンパ球の染色体異常試験と、「最初のリンパ球を用いた」は要らないと思います。

三森座長 事務局、よろしいですか。

増田課長補佐 わかりました。

三森座長 ほかにございますか。

どうぞ。

大野専門委員 19ページの下から2行目のところで、「オフロキサシンによる腫瘍の発生頻度の増加は報告されておらず」という、6か月までですね。それだけでいいのですか。前がん症状も認められていないということをおかかないと、発がん試験をやらなくてもいいという根拠にはならないのではないですか。

三森座長 御指摘のとおりですね。むしろ前腫瘍性病変の発生と言った方がよいと思います。6か月では発がんを見ることができませんので。

したがって、その下から2行目の途中でしょうか。オフロキサシンによる前腫瘍病変の発生頻度の増加は報告されておらずと、前腫瘍性病変を入れていただいた方がよいと思います。

ほかにありますでしょうか。ないようでしたら、次の項目の説明をお願いいたします。

増田課長補佐 それでは、20ページになります。「光毒性について」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います。一部の薬剤で強い光毒性が報告されているということでございます。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て、特に8位のハロゲン基を有するものが強い光毒性を示すと考えられております。オフロキサシンにつきましては、構造から見ますと、強い部類に入らないと考えられております。更に幾つかの *in vitro* 光遺伝毒性試験、マウスの耳介炎症、ヒトの皮膚紅斑を指標とした光毒性試験におきましても、フルオロキノロン剤の中では光毒性、光遺伝毒性は弱い部類に入っております。

以上でございます。

三森座長 この光毒性についてですが、フルオロキノロン剤の中ではオフロキサシンは、光毒性は弱い部類に入るといった内容の記載になっておりますが、ここについてはいかがでしょうか。

どうぞ。

長尾専門委員 フルオロキノロン剤の中では弱いですが、光を当てると遺伝毒性は増強されるが、一方 *in vivo* の光の影響は見えないということですが、相対的に弱いということではよいのですか。相対的に弱いというのは結構なお話なのですが。

三森座長 その一番下の2行目ですね。「これらのことから」というところの文言を。

長尾専門委員 これは間違っていないのですが、この物質の評価として、それでよいのかは、問題だと思います。

三森座長 どのようにされたら、先生はよろしいでしょうか。そのフルオロキノロンの中では弱い部類に入るが、その証拠はないとか。

長尾専門委員 *in vivo* で光が当たっても安全であるというのをどういうふうに。

三森座長 そのデータがないということですね。それを求められますか。

長尾専門委員 この皮膚紅斑を指標とした試験においては、比較的弱いと。このときのヒトに投与した量というのは恐らく薬として飲んでですね。

三森座長 これは臨床試験ですね。

長尾専門委員 はい。ここで取り扱っている動物からの摂取量というのはすごく低いと思います。そのことを議論に加えたらと思ったのですが。

三森座長 これは既にオフロキサシンはヒト臨床で使われているものですから、直接点眼剤とか、いろんなところで使われていると思います。量的にはかなりの量を使っているわけですが、一般消費者がこの畜産物から経由して、オフロキサシンに暴露される量というのは非常に微量だということになっております。それを明文化した方がよいと。

長尾専門委員 できれば明文化すれば、なるほどと。

三森座長 という御意見なのですが、林先生、御意見ございますか。

林専門委員 何かいい表現方法があればいいんですが、まだ量的なものをどのようにリスクアセスメントに使うかというコンセンサス、評価方法がまだはっきりしていません。従って、何か文章で定性的なことを書くしか仕方がないのかなと思います。それを書いて、どれだけ説得力が出てくるのかというところが問題かなと思います。

三森座長 事務局に伺いますが、このフルオロキノロンのうちのオフロキサシンですが、動物に投与する場合はどのようにされているのでしょうか。

増田課長補佐 これは資料2の方に書いておりまして、資料2の1の でございますが、1 L当たり 50~100 mg 均一に溶かして飲水投与させるなどの方法で鶏に投与しているということでございます。

三森座長 そうすると、飲水投与している間に太陽光線は浴びているわけですね。一番その光遺伝毒性が起こる状態だということですか。

中村専門委員 太陽光線というのは屋外のことですか。

三森座長 あるいは、部屋の蛍光灯の紫外線でもそうですが。

中村専門委員 鶏を飼っているところは、そんなに明るくないですね。

三森座長 そうですか。その辺は大丈夫でしょうか。

中村専門委員 字が見えたり見えなかったりするぐらいの明かりなので、あまり明るくはないです。刺激しないようにしているので、部屋のように明るくない。

三森座長 そうすると、かなり暗いところで、光遺伝毒性を起こすようなところまで行かないのかもしれない。でも、ここはわからないですね。

中村専門委員 わからないですが、普通にえさを食べるとか水を飲むというのに障害がないぐらいの暗さというか、そのぐらいです。

三森座長 もし、それがあったとしても、その飲水を飲んだ鶏の肉を私たちが食べることによって、その肉の中に含まれたオフロキサシンが少し入っているわけですが、光遺伝

毒性があるとなった場合は閾値がないのではないかと、それを心配されているということですね。

長尾専門委員 そうです。オフロキサシンそのものが残っていて、それを食べて、それで光が当たったときということですから。

三森座長 光は人に当たっても大丈夫ですね。食品で食道とか胃の中に入ってしまうと、光には暴露されないわけですね。

長尾専門委員 いえ、皮膚が。薬を飲んだときに、皮膚で紅斑が出るわけですから。薬の代わりに鶏肉を食べて、皮膚に紅斑ができるかという話だから、実際には問題にならないと思うのです。そのレベルがぐんと低くなって。

三森座長 かなりレベルの低い話ですね。

長尾専門委員 ですが、これはヒトに対する安全性を評価しているわけで、光毒性があると言うから、そのための情報が必要だと思うのです。

三森座長 人間が治療目的で使う暴露量とは全然違うわけですね。しかし、今の不安を払拭するところは。

長尾専門委員 何のためにこの文章が書いてあって、ただ、あまり強くないものであるだけでは、ここに書いてあるのでは評価がはっきりしないですね。

藤田専門委員 そうですね。これは「弱い部類に分類されると考えられる」と書いてあって、だからどうだということを書いていないのです。だからどうだということを書かせるためには、例えば、オフロキサシンについては、現在、人薬として使用されているフルオロキノロン剤の中では光毒性が弱い部類に分類されているというような書き方が。そこに例えば、人薬として使用されているフルオロキノロン剤の中では弱いということであれば、もしその弱いオフロキサシンが問題であるなら、ほかのフルオロキノロンも全部問題になってしまいますね。ですから、それを現在使用されているものを問題なしとする判断に立つならば、このオフロキサシンについても問題はないという判断に立てると。

長尾専門委員 これは医薬品として使っているときに許容されるものと、食品で無意識のうちに食べるものとは扱いが違うので、今の説明はできないと思います。フルオロキノロンの中で弱いとか強いとかという話は、こういう食品中にあるものへ外挿することはよろしくないと思います。毎日知らない間に食べるから。

藤田専門委員 ほかにフルオロキノロン剤は食品中にあるのはありますね。というか、動物用医薬として、フルオロキノロン剤は使っていますね。

三森座長 ありますね。使っております。

藤田専門委員 それらと比べても、このオフロキサシンというのが弱いというのであれば、いいわけですね。いいというか、そちらがよいという判断に立つならば、これは認められてしかるべきだと。

三森座長 動物用医薬品で使われているフルオロキノロン剤は、まだ初期のものです。したがって、光遺伝毒性のデータはほとんど要求されていないと思います。

オフロキサシンは、人で現在使われているニューキノロン剤ですので、こういうデータが出てきているわけですが、既に動物薬で使われているものは、ここまでのデータはないと思います。したがって、光遺伝毒性があるかどうかというのも明確ではないのではないかと思います。いかがいたしましょう。

嶋田専門委員 キノロンの開発の経緯なのですが、大体このオフロキサシンの時代、要するにフルオロキノロンの第1世代ですが、この時点では、ほとんど光毒性というのは問題にならなかったです。臨床的にもあまり問題にならず、結局、グラム陽性球菌、特に Staphylococcus とか肺炎球菌に抗菌力を強めようということで、化学構造改革が行われまして、6位と8位にフッ素をつけた、ジフルオロ化合物になった途端に、この光毒性というのが問題になっています。それ以前では、ほとんど問題になっていない。

そうすると開発の経緯のところ、やはりこういった基礎的なデータを取らなければいけないということになって、むしろこれは対照薬として使われているのです。その中で、とにかく光毒性とか光遺伝毒性については弱いというデータは、比較試験の上でも出てくるはず。だから、今の表現だと、こういう表現にしかならないと思います。絶対この光毒性、光遺伝毒性がゼロということは言い切れませんが、ほとんど比較してみれば、こういう表現になってしまうということだと思います。

藤田専門委員 この表現だと、分類されると考えられるというだけで。

嶋田専門委員 考えられるより、データとしては、そういう報告があるとした方がむしろいいのかもしれないです。

藤田専門委員 あと、それだから、食品中のこれがある程度含まれていても安全であるとか、ADIを。

嶋田専門委員 それを言ってしまうと、非常に難しいと思います。

藤田専門委員 ADIを設定しなければいけないわけですね。だから、そうすると、これはやはりある態度をここで表明しておかないと。

嶋田専門委員 だから、臨床的に何か発疹が出たとか、光に当たったら異常が。要するに副作用としては、非常に急速に日焼けします。普通、我々でも、これはちょっと違うな

という感じがするぐらいぴりぴりしたような痛みを覚え、短時間で強い日焼けが出てまいります。

もし、通常の日光浴や何かで出た場合に、これを使った食肉、例えば、豚肉を食べたからこうなったと言った場合に、ほとんどそうだとはい切れないですね。つまり、因果を否定できないというふうな回答しか出なくなるから、安全であるというふうな表現にしてみると、もう絶対的否定になりますから、そこまでは書けないと思います。

藤田専門委員 そうすると、A D I 設定はできないではないですか。

中村専門委員 ちょっとよろしいですか。先生のお話では、いわゆる申請時には問題にならないものをあとでやるというのはかなり大変なのですが、それはやるという話で、ここは進んでいると思っており、それはそれでいいのですが、それが1つ。

もう一つ、これを言ってしまうと話にならないのですが、これはレボフロキサシンを食べるというのと同じようなものですよ。私も飲んだときがありますが、人間は1日1gぐらいは毎日飲むわけですね。

嶋田専門委員 そんなには飲まないですよ。

中村専門委員 どのくらいだったですか。50 mg ぐらい。

嶋田専門委員 日本の場合は、1回100 mgを3回。欧米では1回に400 mg。

中村専門委員 その話をに入れてしまうと、話がぐちゃぐちゃになるから、それはそれ、これはこれでという気はします。

嶋田専門委員 表現としては、こういうデータしか今はないと思います。

大野専門委員 今、嶋田先生がおっしゃいましたが、臨床でこのオフロキサシンでどのくらい光毒性の報告があるかということを確認しないと、結論は出ないと思います。嶋田先生が今おっしゃったように、もしオフロキサシンで飲んで、皮膚でぴりぴりするような光毒性が出るのだったら、それは非常に危険です。いずれにしても臨床でどのくらい消費されていて、その上でどのくらい光毒性があるかということを確認して、それから判断したらよろしいのではないかと思います。

三森座長 今、大野先生から御意見をいただきましたが、現時点での評価を少し待ちましょうということですね。臨床で経口投与されるような、このオフロキサシンの場合に、飲んだ後に全身暴露されるわけですので、そこで皮膚に紫外線照射して、今の紅斑が出るかどうか。そういう副作用があるのかないのか。それをやはり調べないと、鶏の肉を食べて、その中にオフロキサシンが入っていて、それが入ったがために太陽光線に当たったならば、紅斑が出るかもしれないという、ここの安全性評価のところには到達できないとい

うことでございますね。

このことについて事務局は申請者に伺うことはできますか。

村上評価課長 事務局としては、基本的に先生がただいまおっしゃられましたように、その光毒性が発生する用量がどの程度なのかというのを明らかにすると。

恐らく、ここで議論をしていただいているのは、オフロキサシンを動物に投与して、通常の使用形態であれば、動物に効く程度の量を投与して、更に休薬期間を置いて、その後、食べる肉の中に含まれている非常に微量のオフロキサシンを人間が摂取したときに何か影響が起きるかどうかというアセスメントをしていただいているわけで、そのときに論じる必要のある用量と、ヒトにおいて、ヒトがこの薬をいわゆる医薬品の用量のレベルで摂取した後に、光毒性が発生する用量との間にどの程度差があるのかということが明らかになれば、むしろそれを考慮しなくてはならないかどうかという御判断をここでしていただけるようになるだろうと思いますので、その用量について、事務局の方でいただいているものももう既にあるようなので、そこはちょっととりまとめまして、先生方に御覧いただけるような形の資料にさせていただきたいと思います。

三森座長 それに付け加えて、光毒性はある程度、暴露される用量が下がればなくなるので、問題はないかと思うのですが、問題は光遺伝毒性です。遺伝毒性があるということになりますと、閾値が取れませんので、微量に含まれても、それでは安全性は担保できないという、それを長尾先生はおっしゃっているのですね。違うのですか。

長尾専門委員 いや、そうではないです。私はそうは思っていないくて、やはりバックグラウンドレベルより上に行く遺伝毒性が出るのには、ある程度、濃度も影響するので、濃度が低ければ問題がない。この場合は問題ないと実際には思っているのですが、それをこの文章からでは読めない。

三森座長 事務局、今そういうことで、長尾先生はそこまで言っていないということですので、この文章から読むと、もう少しその辺のところ明らかにされた方がよいと。一般消費者が口に入れるときには、非常に微量のものであって、そのようなことが起こる可能性はほとんどないという形のものであれば、納得できるということでございます。

村上評価課長 少しお時間をいただきまして、資料を。

三森座長 林先生、よろしいですか。今の光遺伝毒性については微量暴露。しかも、ほとんど休薬期間を置いていますので、鶏肉の中には入っていないのではないかと思います。ですから、私たちが食べるときには、ほとんどオフロキサシンは入っていないと理解してよいのではないかと思うのですが、これはデータはありますね。休薬期間を置いて、どの

くらいのレベルになっているのかということについては、農水省で持っているらしいですね。

増田課長補佐 残留データはあります。

三森座長 完全になくなっているのでしょうか。

増田課長補佐 少なくとも、検出限界にはなっています。

三森座長 そこで安全性が担保できますね。その辺の文章も入れた方がよいのではないかと思います。御検討いただきたいと思います。よろしいでしょうか。

そうしましたら、その光遺伝毒性については、申請者に少し資料をいただいて、どのくらいのレベルが入っているかとか、その辺の光毒性について、もう少しデータをいただきたいということで、次に行ってよろしいでしょうか。

「毒性学的影響のエンドポイントについて」に入りますが、事務局、説明をお願いいたします。

増田課長補佐 次でございますが、「毒性学的影響のエンドポイントについて」ということで、20ページになります。ラットの盲腸拡張につきましてはNOAELが得られませんでした。これは抗菌剤を投与したラットや薬剤を投与しない無菌ラットで一般的に見られる所見でございます。ラットにおける微生物学的影響と考えられるということで、毒性学的影響の指標としては適当でない判断されております。

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はイヌの8日間の関節影響に対する特殊試験のNOAELである5.0 mg/kg 体重/日でございます。感受性の高い時期及び動物種の知見であるということから、毒性学的影響評価の指標として適切と判断されております。

ただし、この8日という短期間の試験ということで、最終的な毒性の評価については、これを考慮に入れる必要があるとされております。

それでございますが、事務局の方で参考として、資料6を準備させていただきました。これはキノロン剤の若齢犬における関節影響がほかの薬剤でどのようになっているかということを表にしております。特に見ていただきたいのですが、4行目にあるエンロフロキサシンにつきましては、まず90日の試験におきましては、NOAELが3 mg/kg 体重/日というのが求められております。

一方で30日というところを見ていただきたいのですが、ここではNOAELを求められずということで、5 mg/kg 体重/日がLOAELとなっております。

その下の10日でございますが、これは用量段階が1段階しかないのですが、10日の試

験で 5 mg/kg 体重 / 日が NOEL として出ております。

あと、サラフロキサシン。ここについても見ていただきたいのですが、JECFA におきまして、14 日間の試験の NOAEL ということで、50 mg/kg 体重 / 日が報告されております。一方で EMEA におきましては、90 日の試験。これの NOAEL として 10 mg/kg 体重 / 日が報告されています。ただ、EMEA の中では、この用量段階というのが記載されていないということでございます。

ただ、JECFA におきまして、90 日の試験で、関節影響は言及していないのですが、用量段階、15、50、100 というような試験が評価されておりまして、恐らくそのレベルの用量段階ではないかなと思います。こういったことで、関節影響と投与期間に関する既存の知見というのは、ある程度限られてはいますが、試験期間の延長による毒性の増強というのは、エンロフロキサシンにおいては 2 倍以内、サラフロキサシンにおいては 5 倍ぐらいということであったと考えております。

以上です。御検討をお願いします。

三森座長 今、事務局の説明がありましたように、幼若犬の 8 日間の毒性試験という短期間の試験で NOAEL が 5 mg というように、このオフロキサシンでは判定されるのですが、通常は幼若犬を用いて 90 日試験を求めているわけですが、そこに到達していないということですね。

資料 6 を見ますと、やはり投与期間が延長すると、NOAEL が下がってきているということから、やはり 8 日間のデータから ADI 設定をして、単に 100 分の 1 をかけるというのでは、少し不十分ではないかということでございます。

これについて、いかがいたしましょうか。この後に微生物学的な影響についてのエンドポイントの議論になりますが、まず毒性学的な影響のエンドポイントから、先生方の御意見をお伺いしたいと思います。

今、事務局からはエンロフロキサシンでは 2 倍ということですね。ですから、200 分の 1 ということですか。サラフロキサシンの場合だったら 5 倍ということがあるので、500 分の 1 ぐらいをかけた方がよいと考えられますが、このオフロキサシンについては、いかがいたしましょうかということです。御意見をお願いいたします。

藤田先生。

藤田専門委員 5 倍というのは、既に例があるということから考えると、10 倍程度をかけておいた方がいいのではないかというふうに思いますが、ということは 1,000 分の 1 ということになります。そのことについては、私はそうなのですが、その問題に入る前の盲

腸のことなのですが、記述がちょっと、私も詳しくはよくわからないのですが、薬剤投与のない無菌ラットにおいても、この盲腸の拡張が見られると。それで、それは腸内細菌叢の変動に伴う変化と考えられるという記述は、無菌ラットに腸内細菌叢があるのかと。よくわからないのですが、これはどういうことなのでしょう。

三森座長 無菌ラットでヒトの腸内細菌を入れた動物という意味です。ですから、これはわかりませんね。無菌のラットにヒトの腸内細菌叢を植え込んだという。それをやっただけでも拡張するということです。

藤田専門委員 それはそのような記述がないと、ちょっと。

三森座長 ここは事務局、直した方がよろしいですね。

増田課長補佐 わかりました。

三森座長 「薬剤投与のない」と「無菌ラット」の間にヒトの腸内細菌叢を移植した無菌ラットという文章を入れないといけないと思います。

藤田先生、よろしいでしょうか。

藤田専門委員 はい。

三森座長 では、今の安全係数を幾つにするかというところですが、藤田先生は10かけた方がよろしいと。すなわち1,000分の1をかけた方がよろしいのではないですかということですが、今日は毒性専門の先生方はお休みなので、どなたか、これについて御意見いただいたでしょうか。

増田課長補佐 特にいただいておりません。

三森座長 そうですか。どなたか御意見をいただけませんかでしょうか。

藤田専門委員 前例として、何かこういうのはないですか。記述が足りなかった場合に、これは前のものは30日の試験でしたっけ。90日の試験のものを前例として、たしか期間が短かったために何倍したという例があったような気がするのですが。

三森座長 事務局、いかがですか。

増田課長補佐 ジフロキサシンがそれにあたるとはと思いますが、前回、ジフロキサシンは90日の関節毒性を見ていましたので、通常どおり100倍という形で見えておりました。特殊毒性で日数が足りないという事例は今までやった中ではありません。

中村専門委員 直接関係はないかもしれないですが、盲腸の拡張の話があるので、ひなの話なのですが、生まれたてのひなは無菌的ですので、例えば、1個のサルモネラが入っても、かなり重感染になることが多くて、それを避けるために、成鶏の盲腸内容の希釈液、勿論SPFですから、変なものが入っていません。それを経口投与して、先にフローラを

形成させます。そうすると、その後に入ってくるサルモネラをはじくということで、Competitive Exclusion、競合排除法と言って、これは世界的に使われているのですが、その際にその後から来るサルモネラを追い出すというのは認められていて、それ以外にいろいろ調べると状態もよくなるという話で、その根拠の一つが盲腸の微柔毛とかそういうのが普通のものに比べて発達しているわけですね。それをいいこととして鶏業界では考えているということがあります。

三森座長 ありがとうございます。いかがいたしましょうか。安全係数を1にするのか。1にするのはちょっと難しいのではないかとということですね。8日間よりも90日間ですから、十倍ぐらい投与期間が長くなければ評価はできないのではないかとということから、藤田先生は10倍を更にかけたらどうですかと。個人差、動物種差10分の1、10分の1。更に今の10分の1ですか。合計1,000分の1をかけたらいかがでしょうかということですか。

江馬専門委員 期間もそうなのですが、エンドポイントによるとと思います。安全係数は最大10だと思えるのです。ある程度でえいやと決めないと決まらない。このエンドポイントが投与期間が長引けば、もっと低い用量で出るかどうか。投与期間を長くしても、出なければ1でいいだろうし、その出方と言いますか、エンドポイントによるとと思います。

三森座長 その資料6を見ますと、サラフロキサシンの場合には、14日間ではNOAELが50ですが、90日では10mgに落ちているということですね。約5倍。それぐらい落ちてしまっているということもありますので、このオフロキサシンにはそのデータがないので、これをある意味では外挿しようではないかということになります。

したがって、少なくとも、これで行けば5ですね。500分の1はかけなければいけないということになると思うのですが、方法としてはデータがないが、安全性を見込んで、安全域の方から行くと、10まで持っていこうではないかと。それで1,000分の1という形で安全係数をかけたらよいのではないかとというのが、藤田先生の御意見です。そこまでは要らないのではないかと。500分の1ぐらいでもいいのではないかとということですね。もう一つの考えてとしては、そういう安全係数をかける根拠がないので、幼若の犬を用いて90日試験をお願いするということもできますが、いかがいたしましょうか。御意見をいただけたら、助かります。

事務局に伺いますが、申請者に90日の幼若犬を用いた亜急性毒性試験の実施を依頼するといった場合に受けていただけるのですか。

増田課長補佐 申請者の状況はわからないので、何とも言えないのですが、個人的には

あまり受けていただけない可能性の方が高いのではないかと思います。

三森座長 どうぞ。

江馬専門委員 先ほどありましたように、ほとんど検出限界以下だということですね。それを考えると、10倍で構わないと思います。

三森座長 そうしましたら、ちょっと計算していただけませんか。10倍でとった場合、ADIが幾つになりますか。

増田課長補佐 10倍でとりますと、0.005 mg/kg 体重/日です。

三森座長 安全係数が10ということは、1,000ということですね。1,000をかけた場合が0.005。

増田課長補佐 安全係数が1,000の場合は0.005です。安全係数が5の場合、これが0.01です。

三森座長 その次にあります、微生物学的影響のエンドポイントをこれから議論しますが、先ほどの嶋田先生の御意見だと、一番ドミナントの腸内細菌叢からだと、0.5 μとなりましたね。MIC₅₀が。その値で行くと、微生物学的なADIというのは計算されていますか。どのくらいになりますか。

増田課長補佐 0.006 mg。

三森座長 そうすると、安全係数を10にすると0.005ですので、微生物学的ADIより低くなりますね。0.001。安全係数が5の場合は微生物学的ADIの方が低いので、微生物学的ADIの0.006がADIになりますね。その辺の兼ね合いになりますが、いかがいたしましょうか。とりあえず、申請者にさらなる90日試験、動物愛護のこともありますので、そのような毒性試験をせず、安全域を見込んで、安全係数を10ということで、1,000分の1ということよろしいでしょうか。どうぞ。

明石専門委員 私はあまりこういう知識はないのですが、そういうときに、これで決めたら、次からも同じようなデータが出てきたときに、同じような処理をしなくてはいけないということになるわけですね。

三森座長 同じようなデータというのは。

明石専門委員 例えば、短時間のデータしかなくて、90日に外挿する場合は、必ず10をかけるということになる。

三森座長 必ず10ではないと思います。

明石専門委員 そうすると、なぜここで10を出したかという、その理論武装みたいなものをおこななくてもいいのでしょうか。

三森座長 5以上は必要だが、5で安全が担保できるかどうか分からないというところだと思います。

明石専門委員 それで、それをまだ安全担保できないから2倍にするという。

三森座長 はい。行っても1,000ですね。ですから、一番多く見積もっているということになりますが、もしそれで申請者サイドが支障を来たすということであれば、90日の試験をしていただいて、ほとんどNOAELが変わらないということであれば、そのデータをいただければ、この調査会で再評価はできます。ADIはそこで変えることができます。

明石専門委員 そのときに、私はなぜ2にするのかというのがいまだによくわからない。3ではなぜいけないのだという、その辺がよくわからないのですが。

三森座長 そうですね。

江馬専門委員 通常期間の場合、最大10を用いますので、ここでそのデータから5倍が既に出てきて、あと2倍というのはもう最大になっていますので、座長の言われていることで、私は筋が通っていると思います。

三森座長 2倍というのは、本来であれば、ここまでのデータが必要ですね、しかし、ちょっと足りないですねという場合には、100に2をかけて200倍という形をとります。

更にそれよりも安全性が担保できない場合には3あるいは5をかける、10をかけるという形にしますが、具体的にこういう場合であれば10といったものはないと思います。これには発がん性試験がありませんので、その辺の安全性の担保もやはり考えてくると、5以上は必要になるのではないかと思います。

ということで、科学的な根拠ということになりますと、非常に難しいのではないかと思います。あくまでも消費者に対する安全性の担保という形で安全係数をかけていますので、別名不確実係数というような言い方も使われているわけです。

では、とりあえず毒性学的影響のエンドポイントについては、更に10を安全係数でかけまして、1,000ということによろしいでしょうか。

そうなりますと、毒性学的エンドポイントのADIは0.005 mg/kg 体重/日ということになります。

それでは、次の項目の「微生物学的影響のエンドポイントについて」。

林専門委員 済みません。微生物学的な評価の前に、先ほどの光遺伝毒性のところの追加文章を考えてみましたので、もしそれでよければ、そこについても結論を出していただければと思います。

三森座長 そうすると、光毒性に戻りますか。

林専門委員 済みません。よろしいですか。

光毒性の最後の行ですが、スラッシュがあって、光遺伝毒性は弱い部類に分類される、で文章を終えてしまいます。それでその後ろに、『用法、用量を考慮すれば、7日間の休薬期間後の残留値は検出限界以下であると報告されており、たとえごく微量の残留があったとしても、生体にとって問題となるような光遺伝毒性は無視できる程度であると考えられる』、というような文章を入れれば、長尾先生が先ほどおっしゃった懸念は大丈夫のかなと思います。

三森座長 いかがですか。先ほど、事務局は今回調査会からのコメントが出ているので、申請者に一度問い合わせをして、どのぐらいの暴露量なのか、残留分析から行けば、ほとんど検出限界以下だと思いますが、そのデータをいただいた上で、林先生からいただいた文章を入れるという形でいかがでしょうか。

長尾先生、よろしいですか。

長尾専門委員 はい。

藤田専門委員 これは検出限界以下というのは、親化合物ですか。

三森座長 親化合物です。

藤田専門委員 代謝物については。

三森座長 代謝物までは測っていないと思います。

藤田専門委員 記述として、3ページの一冊下ですが、N-脱メチル体をマウスに投与した場合には、未変化体より強い急性毒性があるというような記述もありますので、そういうものが残っているとすれば、やはりまだ光遺伝毒性も、もしかするとあるのかなと気になるところですが、もしその検出限界以下というのが親化合物だけということであれば。

三森座長 その未変化体以外のものまで、その残留分析でしているかどうか。それも伺ってみたいかがでしょうか。

増田課長補佐 資料3の2ページ目の資料10-1というのが、その残留試験のデータに当たります。2ページの一冊下のところですが、「採卵用SPF鶏ラインS(雄3羽)にオフロキサシン100 mg/kg 体重を強制経口投与し」というところの文章ですが、これで行きますと、未変化体についてもやっているのではないかと思います。

三森座長 未変化体、脱メチル化体。これも測っていますね。未変化体1に対して0.0044、N-脱メチル化体ぐらいだということですね。したがって、非常に微量だということになります。この辺のデータはありますね。

増田課長補佐 はい。まとめます。

三森座長 その辺をまとめていただいて、それがほとんど検出限界以下ということであれば、今の林先生の文言を入れていただくと。

林先生、その文章を後で渡していただけますか。

林専門委員 わかりました。

三森座長 ありがとうございます。

では、その光毒性のところをひとまず終わりにして、「微生物学的影響のエンドポイントについて」を事務局、お願いいたします。

増田課長補佐 それでは、「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。20～21ページにかけて、記載しております。

微生物学的影響につきましては、MIC50とヒトボランティア試験がありました。ヒトボランティアにつきましてはNOELが得られておらず、ADIの設定に利用可能な知見はin vitroのMIC50のみと考えられております。

最も低いMIC50が報告されたものですが、これはE.coliです。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%程度でございますが、そういうことで、腸内細菌叢攪乱に対する寄与率は軽微であるということ、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やEMEA等におきまして、一般的に単独で微生物学的ADIの評価に用いるMIC50として採用すべきではないとされております。

オフロキサシンにつきましても、この傾向は同様ですので、この値を評価に採用するのは適当ではないと考えております。

次に、感受性が高かったものですが、Bacteroides ureolyticus groupで0.125 μ/mL。次がClostridium perfringens、ウェルシュ菌でございます、0.39 μ/mLということですが、他の12種のBacteroidesですが、すべて1 μ/mL以上であるのに対し、著しくこの結果では違いが認められているということ、ヒトの試験でBacteroidesへの影響が認められていないということ、ウェルシュ菌につきましては、食中毒菌であるということ、いずれも単独で微生物学的ADIの評価に用いるのは適切ではないと考えております。

次いで、0.5 mg/mLの濃度において、Eubacterium、Peptostreptococcus、Propionibacteriumの複数の菌種が影響を受けておりました、現時点においてはオフロキサシンの微生物学的ADIの算出に当たりましては、これを採用するというのが適当であると判断されたとしております。この部分につきましてはの御確認をお願いいたします。

三森座長 微生物学的影響全般についてです。現時点では複数の菌株から得られたMI

Cの値ですね。Eubacterium、Peptostreptococcus、Propionibacterium。この3菌種でしょうか。MIC50が0.5 μ/mL。これを採用するのが適切ではないかという文章でございますが、これについてはいかがでしょうか。

嶋田先生。

嶋田専門委員 これは大変複雑で難しいですが、やはりこういったところが帰着するポイントだと思います。

三森座長 ありがとうございます。

ほかにございませんでしょうか。

藤田専門委員 どこかで最も感受性の高い菌を採用すべきだという話があったような気がするのですが、それとは今の考え方は全く別ですね。その辺をどう解釈したらよろしいでしょうか。

嶋田専門委員 結局、抗菌薬の使用で感受性菌はどんどん数を減らします。とにかく抗菌薬を使ったときの常在細菌叢の変化というのは全部、それよりMICの高い菌に置き換わるというリプレースメントが起こるわけですね。そういったことを考えますと、MICに一番低いものをとるべきだというのですが、そうすると、いわゆる好気性菌になってしまうのです。だから、大腸菌ということになるのですが、これは大体糞便1g中に10の8乗個ぐらいあるのです。ところが、BacteroidesですとかClostridiumというのは実に10の11乗とか12乗個パーグラムです。ですから、少数菌のMICを採用するか否かは非常に議論の多いところですよ。

臨床的にやはりしっかりした腸内細菌叢の変化というのは、非常にとらえにくいです。と言いますのは、嫌気性菌というのは、やはり非常に培養が難しいし、定量するのが難しいと言われてまして、先ほど私が申し述べた数、パーグラム中どのくらいというのは、いろんな人の総合的なデータなのです。ですから、それで正確だというわけではないですが、嫌気性菌は大腸菌の約一万倍になります。したがって、1万倍の大多数の菌をやはりマーカーにしておいた方がインターナショナルな、グローバルなコンセンサスが得られるのではないかということになります。

三森座長 どうぞ。

中村専門委員 今のお話でわかったのですが、私も昔腸内細菌叢をやっていたことがあるのですが、ごくわずかで1%というのはおかしく、先生がさっきおっしゃった、11乗、12乗と8乗、9乗というのと、やはり0.01~0.1%ぐらいの方がよく、1%というのは多過ぎると思います。

嶋田専門委員 多過ぎますね。だから、10の11乗個と10の8乗個で約千分の一ですから、0.1%という表現の方が客観性があるのではないかと思います。

三森座長 それでは、このところは文言を変えますか、ごくわずかというところ、ここはいいですか。

中村専門委員 やはり1%はおかしいと思います。見る人が見たらあれと思うと思います。

嶋田専門委員 ちょっと多過ぎますね。

三森座長 占める割合はごくわずか(0.1%)ですか。

中村専門委員 0.1~0.01でもいいぐらいの感じですが、0.1でよろしいと思います。

嶋田専門委員 そうですね。

三森座長 事務局、よろしいですか。

ほかにございますか。

なければ、微生物学的なリスクの方からいきますと、複数の菌種、今、3つ挙げておりましたが、そのMIC50の0.5 µg/mL、これを採用するということではよろしいでしょうか。

嶋田専門委員 それで、この3菌種のMIC50とMIC90は、そう大きな差がないです。そういった意味ではよろしいかと思います。

三森座長 わかりました。

それでは、続いて「一日摂取許容量(ADI)の設定について」にまいりたいと思います。事務局、お願いいたします。

増田課長補佐 それでは、ADI設定についてです。オ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ということから、ADIを設定することが可能であるということでございます。

毒性学的影響から導かれますADIにつきましては、幼若犬の8日間亜急性毒性試験で認められた、関節への影響についてのNOAELで、5 mg/kg 体重/日に、種差10、個体差10を加えまして、期間が短いことについての安全係数、これは期間が短いことに対してとなっていますが、ここは10を考慮するというふうになります。10を考慮し、毒性学的データからADIは0.005 mg/kg 体重/日と考えられております。

微生物学的ADIから導かれますADIにつきましては、複数の菌種から得られましたMIC50の0.005 mg/mLに結腸内容物として220 g、細菌が暴露される分画として30%、体重に60kg、これを用いまして、22ページの上を書いてある式でございますが、十分な菌

株数が得られているということから、安全係数に 1 を用いるということで、0.006 mg/kg 体重/日となります。

これらと比較しますと、毒性から導かれるデータ、これが空白になっていますが、毒性学的データから導かれた値がより小さくなり、感受性が高いと考えられることから、オフロキサシンの残留基準を設定するに際しての A D I につきましては、0.005 mg/kg 体重/日と設定することが適当であるとなります。

御確認と御検討をお願いいたします。

三森座長 今、説明がありましたように、遺伝毒性がないということから、A D I 設定が可能であるということです。

毒性学的な A D I は、幼若犬を用いた 8 日間のデータから、その値の 5 mg、それに安全係数 1000 を除しまして、A D I は 0.005 mg/kg 体重/日です。

一方、微生物学的リスクの方ですが、A D I はそこに書いてある数式に合わせますと、0.006 mg/kg 体重/日ということで、微生物学的 A D I よりも毒性学的 A D I の方が低いということで、その毒性学的 A D I の感受性が高いということで、オフロキサシンの A D I は 0.005 mg/kg 体重/日ということが適切であろうということですが、これについてはいかがでしょうか。

藤田専門委員 ちょっと気になるのが、遺伝毒性発がん性を示さないと書いてあるところの、さっき問題になった光遺伝毒性は一体どうなるのというのが、ちょっと気になるのですが、特に光遺伝毒性については問題がないと判断されたことになりますね。

しかも、先ほどの文書の書き方で、少し宿題があったので、それを考慮に入れた上とは思いますが、文言が少し変わるんではないかと思えます。

三森座長 そうしましたら、21 ページの A D I 設定についてのところの 1 行目、オフロキサシンについては、遺伝毒性発がん性を示さないと考え、それで今の言葉ですね、光遺伝毒性についても無視できるとか、そういう文書を入れた上で A D I は設定できるという形で、これは申請者からのデータをいただいた上でということにいたしましょうか。よろしいですか。

それでは、そのようにさせていただきます。

どうぞ。

大野専門委員 今のところで、第 2 パラグラフの最後のところで「イヌを用いた 8 日間亜急性毒性試験」と書いてありますが、これは幼若犬と書かないと。

三森座長 21 ページの A D I 設定の 3 行目の右側、イヌというところに幼若という言葉

を入れてください。大事な言葉ですね。

ほかにございますか。

林専門委員 これも文言のことですが、先ほど明石先生も気にされていたみたいですが、安全係数のところ、単に試験期間が短いだけではなくて、先ほど座長もおっしゃったように、フルの発がん性試験がないというようなことも付け加えておいた方がいいのではないかと思います。

三森座長 試験期間が短いこと、及び発がん性試験データがないことに対して、10を考慮するというように、事務局、よろしいですか。

増田課長補佐 わかりました。

三森座長 ほかにありませんでしょうか。それでは、今までの議論を基にしまして、オフロキサシンに係る評価をまとめたいと思います。

先ほどの光遺伝毒性のデータを申請者からお見せいただいた上という前提条件が付きますが、オフロキサシンの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、オフロキサシンの食品健康影響評価については、ADIとして0.005 mg/kg 体重/日を採用することが適切であると考えられるということでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

三森座長 ありがとうございます。それでは、ただいまの審議結果については、もう一回申請者からのデータをいただいた上で、最終的にまとめたいと思います。

増田課長補佐 先ほど宿題いただきました、残留データ、この辺は申請者からいただいておりますので、次回までにまとめまして、専門委員の皆さんにお示ししようと思っております。

三森座長 一応ADI設定については、そこで問題がなければ、今の議論のままでよろしいということですね。

増田課長補佐 はい。そういう形でお願いしたいと思います。

三森座長 それでは、事務局はその項目について確認をした上で、次回以降の調査会で報告をお願いしたいと思います。

増田課長補佐 わかりました。

三森座長 5時半までということですが、いかがいたしましょうか。

増田課長補佐 エンロフロキサシンに入ったとしても、かなり長いので、ここで終了しても構わないのではないかと思います。

三森座長 そうしますと、ほかに何かございましたでしょうか。

増田課長補佐 特にございません。

三森座長 それでは、本日の第31回「動物用医薬品専門調査会」を閉会させていただきたいと思います。御協力ありがとうございました。