

# 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

## 第94回会合議事録

1. 日時 平成20年5月23日(金) 14:00～16:53

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品(オメプラゾール、プロピオン酸カルシウム、塩化カルシウム、リン酸一水素カルシウム、酸化マグネシウム、オルビフロキサシン)の食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

三森座長、井上専門委員、今井専門委員、小川専門委員、  
下位専門委員、津田専門委員、頭金専門委員、中村専門委員、  
能美専門委員、山崎専門委員、吉田専門委員

(委員)

見上委員長、小泉委員、長尾委員、廣瀬委員、本間委員

(事務局)

日野事務局次長、北條評価課長、猿田評価調整官、  
関谷課長補佐、田中評価専門官、井上係長

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請(平成20年5月22日現在)

資料2 (案)動物用医薬品評価書 オメプラゾール

資料3 (案)動物用医薬品評価書 オメプラゾールを有効成分とする馬の強  
制経口投与剤(ガストロガード)

資料 4 オメプラゾールの諸外国における評価状況について

資料 5 (案) 動物用医薬品評価書 プロピオン酸カルシウム、塩化カルシウム、リン酸－水素カルシウム及び酸化マグネシウムを有効成分とする牛の強制経口投与剤（カルチャージ）及びプロピオン酸カルシウム、塩化カルシウム、リン酸－水素カルシウム及び酸化マグネシウム

資料 6 (案) 動物用医薬品評価書 オルビフロキサシン

資料 7 (案) 動物用医薬品評価書 オルビフロキサシンを有効成分とする豚の飲水添加剤

資料 8 オルビフロキサシンの諸外国における評価状況について

参考資料

## 6. 議事内容

○三森座長 時間となりましたので、ただいまから第 94 回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたしたいと思えます。

本日は、青木専門委員、今田専門委員、江馬専門委員、寺岡専門委員、寺本専門委員、戸塚専門委員が御欠席でございまして、11 名の専門委員が御出席です。

本調査は、「平成 15 年 7 月 1 日内閣府食品安全委員会決定の食品安全委員会の公開について」に基づきまして、企業の知的財産などが開示され、特定の者に不当な利益もしくは不利益をもたらすおそれがあることから、非公開で行いたいと思えます。

それでは、議事に入りたいと思えます。

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 94 回動物用医薬品専門調査会議事次第」が配付されておりますので、御覧いただきたいと思えます。

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。

○関谷課長補佐 御説明の前に、5 月 1 日付けで前任の増田の後任で、農林水産省からまいりました関谷と申します。よろしく願いいたします。

それでは、座って御説明させていただきます。

まず、本日の議事につきましては、動物用医薬品に係る食品健康影響評価が 3 題ございます。それから、その他ということになります。

次の資料の確認になります。

本日の議題次第、専門委員名簿、座席表。資料は 1～8 までございます。その他に参考

資料が 3 種類ございます。

資料 1 が「意見聴取要請（平成 20 年 5 月 22 日現在）」。

資料 2 が「（案）動物用医薬品評価書 オメプラゾール」。

資料 3 が「（案）動物用医薬品評価書 オメプラゾールを有効成分とする馬の強制経口投与剤（ガストロガード）」。

資料 4 が「オメプラゾールの諸外国における評価状況について」。

資料 5 が「（案）動物用医薬品評価書 プロピオン酸カルシウム、塩化カルシウム、リン酸一水素カルシウム及び酸化マグネシウムを有効成分とする牛の強制経口投与剤（カルチャージ）及びプロピオン酸カルシウム、塩化カルシウム、リン酸一水素カルシウム及び酸化マグネシウム」。

資料 6 が「（案）動物用医薬品評価書 オルビフロキサシン」。

資料 7 が「（案）動物用医薬品評価書 オルビフロキサシンを有効成分とする豚の飲水添加剤」。

資料 8 が「オルビフロキサシンの諸外国における評価状況について」。

参考資料としましては「ミロサマイシンの毒性影響について」。

「オルビフロキサシン修文抜粋」。

「オメプラゾールのラットとイヌの毒性試験の比較」。

以上の資料を配付させていただいております。不足の資料等ございますか。

以上です。

○三森座長 それでは、議題の（１）に入らせていただきます。動物用医薬品の食品健康影響評価です。

まず事務局より説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 それでは、資料 2 の「（案）動物用医薬品評価書 オメプラゾール」を御覧ください。

本件につきましては、前回の専門調査会において ADI の設定はどの試験を採用するかというところまで御審議をいただきまして、今回は主に食品健康影響評価を追記して評価書の（案）を配付させていただいております。

前回から変わったところを中心に御説明いたします。

まず 11 ページの 10 行目から、EMA のレポートについての記載を今回新たに追記しております。

12 ページの 27 行目から 28 行目。

13 ページの 18 行目。

15 ページの 24 行目から 25 行目。

17 ページの 18 行目から 19 行目。

18 ページの 10 行目から 11 行目。

同じく 18 ページの 39 行目から、19 ページの 1 行目。

これが記載の整備ということで、LOAEL に関しての記載を追記、修正しております。

20 ページの「6. 遺伝毒性試験」は、動物用医薬品の申請書に記載されておりますすべての試験結果を評価書（案）に反映して、記載をした上で、専門委員の先生方から修文をいただいております。

23 ページに移りますと「7. 一般薬理試験」の「(2) 呼吸・循環器系に対する作用（ラット、モルモット、ネコ及びイヌ）」「(3) 自律神経系及び運動神経系に対する作用（ラット、モルモット、ウサギ）」の部分について、専門委員の先生方から修文をいただいております。

続いて、25 ページをお開きいただけますでしょうか。今回新たに追記しましたのは、25 ページの 16 行目「Ⅲ. 食品健康影響評価」の部分でございます。

「(1) 亜急性毒性試験」ですが、亜急性毒性試験については、ラットとイヌを用いた 13 週及び 3 か月の試験が実施されております。最も低い NOAEL はイヌを用いた 13 週間の亜急性毒性試験で得られた 0.5mg/kg 体重/日としております。

「(2) 生殖発生毒性試験」につきましては、ラットを用いた FDA の 3 節試験が行われております。それから、ウサギを用いた催奇形性試験も実施されておまして、いずれにしても親動物の生殖能に影響は認められず、また催奇形性も認められなかった。これらの試験で得られた最も低い NOAEL は、ウサギを用いた催奇形性試験の母動物に対する 6.9mg/kg 体重/日であったとしております。

「(3) 遺伝毒性試験」に関しましては、Ames 試験、前進突然変異試験、染色体異常試験、DNA 修復試験のいずれにおいても、*in vitro* で結果は陰性でございました。*in vivo* においてはマウスの骨髄細胞の小核試験、染色体異常試験及びアルカリ溶出試験のいずれも陰性の結果でありましたが、ラットの肝臓を用いた小核試験のみ陽性であったという結果が出ております。しかしながら、この陽性は高用量群のみということで、オメプラゾールの残留性を考慮すると、生体内で高濃度に残留する可能性は低いと考えられることから、オメプラゾールは生体にとって特段問題となる遺伝毒性を有さないものと考えております。

26 ページは「(4) 慢性毒性／発がん性試験」。

慢性毒性試験については、イヌを用いて1年間の試験が実施されております。5.5mg/kg 体重/日以上投与群で胃粘膜の肥厚性の皺壁形成が認められるといった所見が認められております。

発がん性試験ですが、ラットを用いた3試験につきましては、胃に ECL 細胞、enterochromaffin like cell の腫瘍性変化であるカルチノイドを有する個体が認められたということです。また、血中ガストリンの有意な増加が認められています。

プロトンポンプ阻害薬であるオメプラゾールとラットの胃におけるカルチノイドの発生機序というのは、既に多くの報告がございます。機序としましては、プロトンポンプ阻害薬の長期投与を受けたラットの胃では、酸分泌抑制状態による高ガストリン血症となりまして、この状態が持続すると ECL 細胞が増殖して長期投与により ECL 細胞の過形成、更に進みますと胃のカルチノイド腫瘍が誘発すると考えられております。今回、ラットを用いた慢性毒性／発がん性試験においても、ECL 細胞の有意な増加及びカルチノイドが発生した用量での血中ガストリン濃度の増加が確認されております。今までの報告と同様の機序で、胃のカルチノイドが増加したと考えられます。

また、ラットはガストリンに対して高感受性であることが報告されておまして、ヒトの ECL 細胞には分裂能がほとんどないと考えられております。一方、ヒト用医薬品として、オメプラゾールは古くから世界中で使用されておまして、ヒトではラットで認められた胃カルチノイドなどの発現の明確な証拠はないとされております。また、これまで特に安全上問題となる副作用報告とかそういったものがないということで、長期間のプロトンポンプ阻害薬治療における高ガストリン血症が治療の中断の引き金になる、治療を中断する理由になるとか、あるいは定期的に血中ガストリン値を測定する必要があるといったような取扱いとする根拠はないとされております。

これらのことから、オメプラゾールによるラットの胃カルチノイド発生は、ラット特有の機序による可能性が高い。また、ヒトの胃カルチノイドの発生には関与していないと考えられるとしております。更にオメプラゾールは、生体にとって特段問題となる遺伝毒性を示さないと先ほどのところで示されておりますので、ADI を設定できると判断されております。

27 ページは「(5) 毒性学的影響のエンドポイントについて」。

各種の毒性試験において、イヌの13週間亜急性毒性試験においては NOAEL が 0.5mg/kg 体重/日、イヌの1年間慢性毒性試験では NOAEL が 0.7mg/kg 体重/日、ラットの104週間の慢性毒性／発がん性試験においては LOAEL で 1.7mg/kg 体重/日となっております。このうち、

イヌの 13 週間の亜急性毒性試験及び 1 年間の慢性毒性試験の用量設定の公比に幅があり、また、イヌの 13 週間亜急性毒性試験は、他の試験期間と比較すると短期間ということになっております。

これらを踏まえまして、前回の専門調査会において ADI を設定するためのエンドポイントとしては、ラットの 104 週間慢性毒性発がん性試験における LOAEL1.7mg/kg 体重/日を採用するのが適当とされております。

12 行目「2. 一日摂取許容量 (ADI) の設定について」。

以上のことから、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はなく、発がん性を示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り、毒性学的影響について最も低い LOAEL として、先ほどのラットの 104 週間慢性毒性/発がん性試験における 1.7mg/kg 体重/日を採用する。

この知見から ADI を設定するに当たって、安全係数としては LOAEL から NOAEL の変換の 10、種差の 10、個体差の 10、計 1,000 を適用しまして、ADI は 0.0017mg/kg 体重/日で設定するという評価書 (案) になってございます。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。

事務局から御説明がありましたように、修文が幾つかされてきております。前回の御議論をまとめて、食品健康影響評価のところ追加されたということでございますが、質問、コメントなどがありましたら、お願いしたいと思います。

どうぞ。

○吉田専門委員 「(5) 毒性学的影響のエンドポイントについて」とそれに関わる所です。

○三森座長 何ページですか。

○吉田専門委員 27 ページです。ラットの胃にカルチノイドあるいは前腫瘍状態である enterochromaffin like cell の過形成が出ているのですが、これはほとんどラット特有のことであるということは、かなり前から文献等で知られております。

評価書 (案) を見ますと、ラットの試験では 1.7 という一番低い用量までこれが認められたために、この LOAEL に 1,000 をかけて ADI としているのですが、実を言いますと、イヌでも長期試験が行われておりまして、EMA では 7 年のイヌの試験も評価の対象にしているのですが、ラットの LOAEL から ADI を設定してよいのか、それとも enterochromaffin like cell 細胞の腫瘍性の変化が認められていないイヌからもってきた方がよいのかとい

うことを、もう少し整理して議論をすべきではないかと思いますが、いかがでしょうか。

○三森座長 吉田専門委員から最終的な ADI 設定の根拠として、ラットの 2 年間の発がん性試験、その毒性のパラメーターとして、ECL 細胞の増生があり、その延長線上にはカルチノイドが誘発されるが、これはヒトに外挿できないことから、NOAEL の根拠としてもっていくにはもう少し再考すべきではないかのご意見です。

7 年間の長期投与試験が EMEA で評価されているが、今回の資料には載っていないこともあって、もう少し考え方について再考した方がよろしいのではないかとのご意見ですが、いかがでしょうか。

発がん性の御専門の今井先生、小川先生から御意見をいただけたらと思います。

○小川専門委員 これは非常に難しい問題で、実は決めかねるところではあるのですが、昨日遅ればせながら文献などを調べまして、ヒトのオメプラゾールの腫瘍による報告があるのかも一度見てみたのですが、Lancet の 2000 年で、完全な症例報告ではなくて、Commentary という形で、長期使用したヒトで 1 例カルチノイドがありました。それに対する議論があるのですが、その中では医薬品として使用する上ではベネフィットが大きいからという話になっていまして、せいぜい 1 例しか報告がない。最終的にはそれは多分偶発的なものであろうという議論になっているので、カルチノイドの発生に関しては、ヒトではあまり関係ないとは思ってはいます。

医薬品ではなくて、食品を介した摂取を無視してよいのかというのは本当に決めかねるところであって、文章中では micronodular argyrophil hyperplasia が 3% から 11%、ピロリとの関連等も含めてそういったものが、hyperplasia のレベルではヒトでもあるようなことが記載してあるのですが、どれぐらい有意な所見として見たらよいのかというところがあります。

私としては、医薬品ではない扱いの場合は、まだ機序がはっきりしていないところだとすると残しておいてもよいと思っております。

○三森座長 確認しますが、ECL 細胞の hyperplasia はあるのですか。

○小川専門委員 オメプラゾールのみを使っていないヒトとの比較かという意味合いでは、なかなか判断ができません。その辺で有意かどうかは文章から読み切れないところはあるのですが、それは偶発的な程度の差異なのかどうかということだと思います。

○三森座長 大きなポイントだと思います。医薬品としてオメプラゾールが認められた 1 つの理由として、ヒトでは ECL 細胞は増生しないということがかなり大きな根拠になって、この評価書（案）の 26 ページにも記載してあります。24 行目に「ヒトの ECL 細胞には分

裂能がほとんどないと考えられている」とあるので、ラットで ECL 細胞増生が発現した、あるいはイヌで ECL 細胞が増生したとしてもヒトでは起こらないという論点だと思います。

しかし、オメプラゾールが開発されて市販されてきたのは 1980 年代ですので、すでに 20 年も経っておりますことから、現時点でもこれが適切な評価であったということであれば、私たちもそれを認めなければいけないと思うのですが、小川先生が調べた限りでは ECL 細胞はヒトでも増生するが、因果関係はまだわからないということでしょうか。

○小川専門委員 diffuse な ECL 細胞の hyperplasia はないが、micronodular hyperplasia があるとありました。

○三森座長 micronodular hyperplasia はあるということですね。

○小川専門委員 ピロリがネガティブなヒトでは 3% から 11% へ、ピロリがあるヒトでは 3% が 29% に増加と記載してあるのですが、それが正常なヒトとの比較か、オメプラゾールを使っていない胃炎のヒトとの比較というのが、正確なところはまだ読みきれていないかもしれないのですが、もう少し確認をした方がよいと思います。

○三森座長 小川先生としては、ヒトの医薬品として使われる場合については、そういう形の規制でよいのかもしれないが、これを動物薬として、一般消費者が食肉中に含まれているものを摂取して何か起こるかということについては、医薬品で適用されている考え方をそのまま持ってくるということについては、同意はあまりできないということでしょうか。

○小川専門委員 少し慎重にしてもよ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。

今井先生はいかがですか。

○今井専門委員 評価書（案）におきましては、イヌに関する記載、特に 7 年間の慢性毒性試験の結果も記載されていないので、イヌの評価に関してはもう少し慎重にしていく必要があるだろうと思っている点が 1 点あります。

あと、ラットは、確かに ECL 細胞の増生のエンドポイントとしてのカルチノイドに関しては、ヒトに外挿できないところは、小川先生からヒトの症例に関して御紹介がありましたが、その点を除いては、教科書的には問題がなかろうと言われているところです。

ただ、ヒトにおきまして、血中ガストリンレベルが上がるということは事実で、それに関しては問題なかろうということではありますが、この剤を休薬したときのリバウンドに関して慎重に扱う必要があるということは、これも幅広く言われているところであります。ラットの 104 週間の試験で出ている病理組織学的検査の結果が、必ずしもカルチノイドばかりではなくて、主細胞の変性性の変化ですとか、あるいは壁細胞の増殖性の病変もある。

その辺りも含めて、先ほどのリバウンドの話との関連で、全く考慮する必要がないかということについても再度議論して、その辺りが結論に関わってくるようであれば、26ページの慢性発がん性試験のサマリーに、そのような記載も追加すべきだろうと、考えているところです。

○三森座長 三人の先生方は病理を専門にされる先生方ですが、もう少し慎重に評価すべきではないかということでございます。発がん性が御専門でない先生におかれましても、ご意見いただけますか。毒性ご専門の津田先生何か御意見ございますか。

○津田専門委員 ECLが分裂しないということが、どのくらい明確な根拠かということについて私はわかりませんので、機序としてあり得ないということになればよいと思います。

それから、ヒトで起こっていない、同じ条件で使って起こっていないといえ、これはそういうことになると思います。ただ、小川先生がおっしゃったみたいに、治療に使ったものと一生懸命食べ続ける状況は違うので、少し慎重であった方がよいと思います。

薬理の方から書いたものと、去年出たグッドマン・ギルマンの最新号でもまだこんな表現がありまして、hyper gastrinemiaというのは、プロトンポンプインヒビターでは非常に激しい。したがって、これはmayということが記載されていますが、may promote the growth of gastrointestinal tumorsと記載されていて、次にラットの例が挙げられていまして、ラットでは勿論それが証明されている。

その上で、ラットの場合には、ガストリンの増加がヒトに比べて10倍高い。しかし、今までヒトではそういったもの、unequivocal evidenceはない。そういう極めて慎重な表現をとった上で、25年間世界中で使っていたのだが、without emergence of major safety concerns、この腫瘍に関してはという程度であって、ここでは機序からいってそうではないという表現は見当たらなかった。こういう事案だと思っています。

○三森座長 そういうことは、可能性として、gastrointestinal tumorsのプロモーションを起こす可能性は否定できないということも記載してあるのですね。

○津田専門委員 ここの中を読めば、そのようにもとれると思います。そうすると、ヒトで類似のデータがあるとか、それから、機序が明確でない限り、今まで動物実験のデータから、これは違うからといって、ここを除外するということはなかったように思っていますし、少し違いますが、EMAも例えばイヌの胃のそういうものは出ないのだから、そこだけ切ろうとか、サイエンスとして、そこまでいくには少し慎重であった方がよいと思います。

○三森座長 事務局、参考資料のオメプラゾールのラットとイヌの毒性試験の比較を説明

していただけますか。

○関谷課長補佐 これは吉田先生から御用意いただいた参考資料で「オメプラゾールのラットとイヌの毒性試験の比較」ということです。

「ラット2年」と記載してあるのが、今回採用しております慢性毒性／発がん性試験のデータです。

「毒性のエンドポイント」として、胃好酸性（好銀性）細胞の過形成をエンドポイントとしております。

「ECL細胞の変化」につきまして、1.7mg以上で胃カルチノイドの増加。また、好銀性細胞過形成も見られている。

「胃酸／ガストリンの変化」も1.7mg以上でガストリン濃度の上昇が見られている。

この試験に関しては、NOAELは求められておりませんが、LOAELとしては1.7と考えられるということになっております。

「イヌ1年」の成績ですが、これは評価書（案）でいきますと15ページになります。

「Dose (mg/kg)」としては、0.7、5.5、28ということなのですが、公比で0.7と5.5の間がひらいていることが特徴にあります。

5.5mgで胃粘膜皺壁の形成が見られております。

「ECL細胞の変化」については、28mgのときにECL細胞の増加が見られている。したがって、イヌでも同様なECL細胞の増加という異常が出てきている。

EMEAでは5.5mgで観察された胃粘膜の変化は、胃酸分泌抑制に関連していると評価しています。

これに関しては、LOAELが5.5、NOAELも算出できておまして0.7と評価されています。

「イヌ7年（EMEA）」というのは、我々としても詳しいところを把握しておりませんが、恐縮なのですが、EMEAの試験で0.17というドーズで行われています。ECL細胞の変化については記載がなく、毒性所見なしとされています。

こういう比較の中で、事務局としては、どの事象を採用するのか、しないのかというところを御議論いただければと思います。

○三森座長 ただいま事務局からお話がありましたように、カルチノイドはヒトに外挿できないということであった場合、何をもちいて毒性所見として評価するのか。そのところについて御議論をいただきたいということでございますが、まずECL細胞の過形成、その延長線上にはカルチノイドがあるわけですので、カルチノイドがヒトに外挿できないという考え方を取り入れるのであれば、前がん病変とみなされるECL細胞の過形成も除外視し

なければいけないことになります。それ以外の毒性指標を見て評価していくのか。これは世界でまだどの規制当局においても評価していないのではないのでしょうか。JECFA は評価していますか。

○関谷課長補佐 していません。

○三森座長 FDA は評価していますか。

○関谷課長補佐 していません。

○三森座長 EMEA は7年のデータですが、何をもちいて NOAEL としているのかがわかりませんね。

○関谷課長補佐 はい。

○三森座長 これは ECL 細胞の増生を見ているのですか。わからないのですね。

○関谷課長補佐 今のところ、事務局でも把握していません。

○三森座長 食品安全委員会としては、過去にこのようなことについて取り決めがございましたか。

○関谷課長補佐 今のところ、そういう規定はございません。

○三森座長 そうすると、今回初めてということですね。

○関谷課長補佐 そう思われます。

○三森座長 ヒトで使われている医薬品で発がん性があるが、それはげっ歯類に特異的なものであって、ヒトに外挿できない。そういうものが畜産動物に使われてきて、今回ここに出てきたということですね。ヒトにおける安全性評価方法を食品安全委員会の専門調査会においてもその考えを踏襲して、リスク評価をしていくのかどうなのかという、そのところになるかと思えます。ほとんど明確な定義がない状態で議論を進めることについては、非常に慎重を期さなければいけないと思えます。簡単に ECL 細胞は増生しないということで、そこで安全性は担保できるかどうかというこのデータもどうなのでしょう。ありますか。ヒトには ECL 細胞の増生ということはありません。そういう資料もあるのでしょうか。

○関谷課長補佐 今のところ、入手している資料の中にはございません。

○三森座長 そうすると、そのような資料もすべて私たちの手元にあった上で、初めての評価ということになるかと思えますが、いかがでしょうか。現時点で結論を急ぐことはやめた方がよいと思えます。

○吉田専門委員 私が提供した表が若干間違っておりまして「ラット2年」の「毒性のエンドポイント」ですが、enterochromaffin like cell と思われる好銀細胞の過形成のほか

に胃の主細胞の萎縮、好酸性変化というのが、8-10の資料には頻度として挙がっているということが記載されております。

個人的にはECL細胞から起きるカルチノイドが、もしヒトに外挿されないのであれば、これをエンドポイントとはすべきでないと考えております。ただ、毒性のエンドポイントに、一番低い用量でも胃の主細胞の好酸性化ということが入ってくるのであれば、これが毒性のエンドポイントになると思います。

したがって、私の意見は、まずECL細胞は私が調べた限りでもLancetの2000年の1例しかございませんので、小川先生が探された文献に私は遭遇しなかったのですが、その文献の確かさということもございますので、それを調べた上でということになると思います。30年近く副作用情報がそれ以上ないということになりますと、ほぼヒトでのenterochromaffinカルチノイドができるということは、やはり否定的なのではないかと思うのですが、そうなった場合に、ECL細胞の変化というものは毒性のエンドポイントとはせずに、そのほかのポイントをもってラットの2年とイヌの1年を比較して、毒性影響を一番低い量までということにすべきではないかと思えます。

○三森座長 ECL細胞にこだわらず、それ以外の所見について有害作用とみなせるものであれば、それから評価してよいのではないかという御提案でございますが、メカニズム的には胃酸分泌細胞の胃酸分泌阻害がオメプラゾール、プロトンポンプインヒビターの薬効でございますので、そこに作用することによって二次的にガストリン血症、ECL細胞の過形成という事象が発現してきますので、1.7mgのラット2年でECL細胞が増えたということは、このレベルでも胃酸分泌阻害はあったということですね。これについては、一般消費者がもし本薬剤を含む畜産食品を摂取した場合、胃酸分泌阻害をこの用量で起こしていることになるわけですね。そのところをもう少し考えて、ECL細胞で評価することはやめても、それ以外のパラメーターあるいは主細胞が萎縮しているなど、いろいろな変化がラットやイヌの投与用量で起こっておりますので、その辺を考慮した上で再度評価したらどうでしょうかということでしょうか。

○吉田専門委員 私がいただいた資料では、EMAではイヌの1年をベースとして0.7では変化はなしということで評価をしているようです。

○三森座長 イヌではECL細胞の増加は28mgのみで、5.5mgでは胃酸分泌阻害はあったということなのですか。

○吉田専門委員 胃酸分泌阻害はあったのですが、これはもともとこの剤の特徴ですので、これは毒性とはとらないということで、5.5mgで胃粘膜の皺壁の形成があつて、恐らくこ

の変化は毒性と考えると、これを毒性ととらえて 0.7 を無毒性量としているようです。

○三森座長 これは 5.5mg の剖検所見のみですね。

○吉田専門委員 胃にはないと思います。

○三森座長 したがって、組織学的な裏づけはないのですね。

いかがいたしましょうか。資料を申請者にお願いすることはできますか。EMA の 7 年のデータです。

○関谷課長補佐 それは可能だと思います。

○三森座長 それと先ほどから問題になっておりますヒトの ECL 細胞は増生しない。これは事実として、今も受け止めてよいのか。絶対に過形成からカルチノイドには進展しないという考え方については、現在も信じてよろしいのですかということです。

○関谷課長補佐 そのデータを申請者に求めること自体はできますが、具体的にどういった資料かという明確なものがあるとよいと思います。

○三森座長 私たち調査会のレベルでは、今まで動物用医薬品の資料という形でデータをいただいております、ヒトの臨床試験のデータも見ていないわけです。やはりそういうものをすべて見た上でないと評価しにくいと思います。

○関谷課長補佐 申請者というか農林水産省に資料を要求するというので、資料の要求内容としては具体的に 2 点ということによろしいわけですね。

○三森座長 そうですね。

あとはその資料をいただいた上で、ECL 細胞の変化を毒性とみなさないという方向性で評価するのか。あるいは毒性としてこれからも評価するのか。あるいは吉田先生が御指摘の周辺の変化があります。主細胞や胃の粘膜に影響がみられているので、そこから毒性を評価する。その 3 つの考え方が今の状態であると思いますので、それを明確にしなければいけないということだと思います。

何か御意見いただけますか。

○津田専門委員 今井先生がおっしゃったことで、例えばやめてしまったときの影響とか、ともかくここに出ているラットではあるが、ガストリンが非常に上がっているというところでとめたときには、またそれが起こって悪影響の可能性はある。そういうことも踏まえると、もう少し広く考えてもよいと思います。しかも、生涯食べ続ける。

確かに厳密にやると、どこまでもやって狭めなければいけない状況が生じていれば、もしこのレベルで ADI をある程度厳しくなる形で決めたとしても、いろんな意味で問題がないのであれば今は決めておいて、サイエンスがもう少し発展して、もう少し上に上げて

よいのだというときは、そのときのサイエンスのレベルでまた評価するというのはだめなのででしょうか。

○三森座長 安全サイドに立って評価するということについては、1つの方法だと思います。現時点でわからないものに対しては、安全サイドに立ってADIをきつめに設定するのも1つの手かだと思います。

ほかにどなたかいらっしゃいませんか。

あと、事務局にお願いしますが、プロトンポンプインヒビターはオメプラゾールだけではないです。ほかにもあります。それと胃潰瘍を治す薬としては、H2ブロッカーがありますので、FDA、EMAが今までに動物薬として転用されて、H2ブロッカーを使った経緯があるのか。その場合の評価はどうされているのか。その辺の情報を入手することはできませんでしょうか。

○関谷課長補佐 探してみたいと思います。

○三森座長 プロトンポンプインヒビターのオメプラゾール以外のものでもよいですが、動物薬としてスイッチされて、既に承認申請も終わって、アメリカ、ヨーロッパで売られており、それが畜産物に残留することからADIが設定され、MRLの設定までされているのかどうなのか。ADI設定の根拠として、何を指標にして評価したのか。ECL細胞は、全部除外視してリスク評価を実施してきているのか。その辺の情報もいただけませんか。

○関谷課長補佐 そうしましたら、それらの資料を要求していく。また事務局としても調べていくということで、対応したいと思います。

○三森座長 食品安全委員会の先生方にお伺いいたしますが、今までに経緯がないということですので、ここで突っ走るよりも少し情報を得てからの方がよいと思いますが、いかがでしょうか。御意見いただけましたら、助かります。

○長尾委員 確かに大分問題点が整理されています。ただ、要求されているデータが出てくるかどうかかわからないですが、要求してみるのはいいのではないかと思います。

最終的にはラットのデータにするか、イヌのデータにするかという面もあるので、こちらの方がもう少し具体的に考えられるのかもしれない。

○三森座長 どうぞ。

○廣瀬委員 私も念のためヒトでECL細胞が増えてくるのかどうか、ガストリンがどのくらい増えるのか、まずそういうヒトのデータを集めることは非常に重要だと思います。もしヒトのデータがないということでしたら、ラットあるいはイヌのデータ、最初に起こってくるガストリンの濃度の上昇とECL細胞の増殖、カルチノイドの発生というのはやはり

一連の流れですから、例えば ECL 細胞の過形成を毒性の指標から除外するとか、ガストリンの変化を除外するとか、そういうことは私自身としてはあまり好ましくはないと思っています。とりあえず、ヒトのデータを見てみてということです。

○三森座長 ありがとうございます。

食品安全委員会の先生方からもそういう御指摘がありましたので、一度のその辺のデータを取り寄せていただいて、その上で再度審議したいということによろしいでしょうか。

それ以外に修文が幾つかございますが、今回は 1 回キャリーオーバーいたします。ここは変えておいた方がよいなど、遺伝毒性試験でありましたので、その辺についても御意見をいただけますでしょうか。

小核試験でありましたが、能美先生、下位先生、この辺はよろしいですか。

○能美専門委員 私は事務局に文章を直してくださいとお願いした点について、ほぼ意見を入れてくださっていますので、これ以上の追加はございません。前に比べますと、遺伝毒性について陽性の結果も幾つか報告があるのです。それが今回の資料の中の 21 ページ、22 ページ辺りに出てきている。

ただ、陽性の結果というものが、必ずしもスタンダードな遺伝毒性試験ではない。例えばラットの場合ですと、部分肝切除したラットの場合には、高い用量で小核試験が見られるということですので、最終的な結論としては、このもの自身が、ここに「特段」という言葉がありますが、ヒトに対して遺伝毒性を示すものではないのではないかと考えたということです。ですので、私としてはこれ以上の追加はございません。

○三森座長 下位先生、どうぞ。

○下位専門委員 これも前に能美先生が修文されて、その後、私も見させていただきまして、確認いたしましたので、問題ないと考えております。

○三森座長 ありがとうございます。

23 ページの「7. 一般薬理試験」で修文がございますが、これは津田先生が修文されたのでしょうか。

○津田専門委員 私の出したように直っていますので、私としてはこれでよいと思います。

○三森座長 そうすると、毒性、発がん性を除いて、ほかは大体よろしいということですね。

本日御欠席の先生方で、生殖発生毒性は何かコメントをいただいていますか。

○関谷課長補佐 特にいただいております。

○三森座長 わかりました。

そうしますと、NOAEL、LOAEL の評価は、ラットの亜急性毒性試験でまず 13 週があります。12 ページの 27 行目、28 行目の NOEL、LOAEL の評価については、ペンディングになります。

13 ページの 18 行目も、そのような形になります。何を毒性パラメーターとするかについては、資料が集まって再度審議したときに考えるということにさせていただきます。

したがって、15 ページの 24 行目、25 行目についても、アンダーラインがしてあるところです。

17 ページの 18 行目、19 行目、18 ページの 10 行目、11 行目のアンダーラインがしてある LOAEL、NOAEL の評価については、すべてペンディングということにさせていただいて、次回送りにさせていただきたいと思います。よろしいでしょうか。

あと、何かつけ加えておきたいことがありましたら、お願いしたいと思います。

それでは、オメプラゾールに関する食品健康影響評価につきましては、先ほど言いました幾つかの点について確認が必要だということがございますので、それが終わってから再度審議ということにさせていただきたいと思います。

○関谷課長補佐 ありがとうございます。それでは、必要な資料の要求をした上で、次回以降の調査会において御審議いただくことにしたいと思います。資料要求の内容に関しましては、座長と御相談いたしまして進めたいと思います。ありがとうございます。

○三森座長 それでは、次の資料の説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 オメプラゾールは継続審議となりますので、オメプラゾールの製剤には本日入らないということになります。

資料 5 の「(案) 動物用医薬品評価書 プロピオン酸カルシウム、塩化カルシウム、リン酸一水素カルシウム及び酸化マグネシウムを有効成分とする牛の強制経口投与剤 (カルチャージ) 及びプロピオン酸カルシウム、塩化カルシウム、リン酸一水素カルシウム及び酸化マグネシウム」を御覧いただきたいと思います。

この件に関しましては、初めて御審議いただきます。

1 ページに「I. 評価対象動物医薬品の概要」ということで記載されておりますが「1. 主剤」がプロピオン酸カルシウム、塩化カルシウム、リン酸一水素カルシウム、酸化マグネシウムとなっております。

「2. 効能・効果」は、牛の乳熱の予防ということでの承認申請となっております。

「3. 用法・用量」は、専用の投与器具を用いて 2 回にわたり強制経口投与するということで、経口投与になっております。2 回というのは、1 回目が分娩 6 時間前から分娩直

後を目安に1容器。2回目は初回投与後12時間を目安に1容器となっております。

「4. 添加剤等」に関しましては、14行目から記載がございますが、主剤以外に添加剤として保存剤、結合剤、懸濁剤、安定剤、増粘剤及び溶剤が含まれてございます。

「5. 開発の経緯」ということで、20行目からありますが、乳熱は乳牛の主な周産期疾患の1つということ、産後、まれに産前にも出るということですが、乳牛に突発する。体温の下降、神経症状及び起立不能等の運動麻痺を主徴とする疾病でございます。低カルシウム血症が主な原因ということで、高齢牛や高泌乳牛に多く発生する傾向があるとされております。

現在、乳熱の予防を効能・効果とする製剤は多数承認、販売されておりますが、経口投与剤のカルシウム剤は炭酸カルシウムを主剤とする散剤のみでございます。

炭酸カルシウムに関しましては、溶解性が比較的低いということ、低カルシウム血症の治療にはあまり適当でないという報告もあることから、吸収されやすいカルシウム経口投与剤が求められていたという背景で、本剤が迅速に吸収される塩化カルシウムとカルシウムの血中濃度を維持するためにプロピオン酸カルシウムを配合し、2回投与するという乳熱の予防法が開発されたということでございます。

また、一般的に乳熱罹患牛は低カルシウム血症と低リン血症を合併していることが多い。更には低マグネシウム血症も併発するということで、重症化する例がある。リン及びマグネシウムのバランスを維持する目的で、これらの主剤が配合されていることとなります。

また、本製剤は経口投与しやすいペースト状の剤型として開発されて、今回、製造販売の承認申請がなされております。

本製剤は、デンマーク、ドイツ等、ヨーロッパ諸国及びアメリカの計9か国で、医薬品ではなくて、非医薬品として販売されているということでございます。

続きまして、2ページに移ります。「II. 安全性に係る知見の概要」ということです。

「1. 本製剤について」。

「(1) 投与試験」。健康なホルスタイン種の成牛を用いた本製剤の強制経口投与試験は、常用量、3倍量を2回投与して実施しております。

「①カルシウムの血中動態」としましては、13行目から記載がございますが、血中総カルシウム濃度は本製剤の1回投与ではほとんど変動が認められなかったが、2回投与することで上昇が認められております。しかし、血中カルシウムのうち、実際に生理作用に関与するイオン化カルシウムの反応が早いということ、1回目投与2時間後には上昇が認められたとしております。

本製剤投与後の血中総カルシウム濃度の推移は、表 1、2 に示されております。本製剤の 1 回投与では血中総カルシウム濃度はほとんど変動しなかったが、2 回目投与後に上昇を示しております。

3 倍量投与群でもほぼ同様の推移を示しておりまして、群間あるいは群内の有意な差は認められておりません。

3 ページに移ります。

今度はイオン化カルシウムですが、本製剤投与後の血中イオン化カルシウムの濃度の推移は表 3、4 に示されております。こちらにも同様に群間及び群内の有意差は認められておりません。

続きまして、18 行目の「②マグネシウムの血中動態」ということで、血中マグネシウム濃度の推移は表 5 に示されております。3 倍量投与群において、投与 1 日後 1.95mg/dL を最低値とする血中マグネシウム濃度の有意な低下、常用量投与群においても投与 1 日後に軽度の低下が見られております。ただ、この変化は正常値の範囲内ということで、一過性のものであったとしております。

4 ページの 4 行目からは「③リンの血中動態」の結果が出ております。本製剤投与後の血中リン濃度の推移は、表 6 に示されております。こちらの血中リン濃度につきましても、低下が認められたが、いずれの最低値も正常値、正常範囲の中であったということであり、カルシウムを大量に含む本製剤の経口投与により、リンの腸管吸収が一過性に抑制された影響で、リン血中濃度の低下が認められたと考察しております。

続いて 18 行目に参考として「塩化カルシウムとプロピオン酸カルシウム経口投与後のカルシウム濃度の推移」が記載されておりますが、これはカルシウム含有量を一定の 50g とした場合のカルシウム塩の経口投与試験が実施されております。

投与後 6 時間の観察において、炭酸カルシウムの経口投与では血中カルシウム濃度に明らかな変動は認められなかったが、塩化カルシウム及びプロピオン酸カルシウムの経口投与では、投与 30 分後から顕著に増加したという結果となっております。

5 ページを御覧ください。

「(2) 急性毒性試験」が行われております。本製剤の急性毒性試験として、SD 系ラット雌 3 匹/群を用いて、固定用量で死亡状況を確認しながら、段階的に投与する逐次法により本製剤の急性経口毒性試験が実施されております。

結果については、表 7 に示されておりますが、死亡例は認められず、一般状態についても 5,000mg/kg 体重投与群において、一時的な眼瞼下垂が認められたのみだったということ

で、本製剤の LD<sub>50</sub> は 5,000mg/kg 体重以上と考えられたとしております。

19 行目から「②各主剤の急性経口毒性」ということで、参考として各主剤、4 種類ありますが、その 4 種類について急性毒性のデータが表 8 に示されておりますが、いずれの主剤も毒性の弱い物質に分類されております。

「2. ヒトに対する安全性」ということで、25 行目から記載してしております。本製剤の主剤であるプロピオン酸カルシウム、塩化カルシウム、リン酸一水素カルシウム及び酸化マグネシウムは、いずれも日本における食品添加物として指定され安全性が確認されております。JECFA において、リン酸一水素カルシウムがリンとしての Group MTDI として 70mg/kg 体重/日が設定されているだけで、ほかの物質については ADI を制限しない物質とされております。

また、主剤に含まれていますカルシウム、マグネシウム及びリンは、生体内で必要とされている必須元素、生体を構成している元素ということになります。

本製剤に含まれている添加剤ですが、安定剤は医薬品添加物として使用されているものであり、保存剤及び結合剤は過去に動物用医薬品の添加剤として食品安全委員会で評価されています。懸濁剤及び増粘剤については、いずれも JECFA において ADI を特定しない物質と評価されているものが使用されております。

12 行目からは「3. 牛に対する安全性」の試験です。

「(1) 牛における安全性試験」として、健康なホルスタイン種の成牛を用いた安全性試験です。これは先ほど血中カルシウム濃度等を測定していた II-1-(1) の試験と同一の試験でございます。

常用量と 3 倍量の群を設定してございまして、一般症状については、常用量では異常所見は観察されておられません。3 倍量投与群においては、軽度の食欲低下及び軟便が認められたとされております。

また、3 倍量投与群の一般症状に異常の認められた被験牛 1 頭では、一過性の WBC の上昇が認められたが、その他に異常値は観察されなかったとされております。

常用量投与群では、本製剤投与に起因すると考えられる悪影響はないと考えられましたが、3 倍量投与群の被験牛 1 頭が 2 回目投与 2 時間後に総カルシウム濃度 14mg/dL、正常値よりも高い値を示したということで、個体によっては被験物質の 3 倍量は過剰な投与になる可能性が示唆されました。

イオン化カルシウム濃度についても、総カルシウム濃度と同様に本製剤投与に起因すると考えられる悪影響はないと考えられましたが、3 倍投与群では過剰投与になる可能性が

あると考えられております。

マグネシウム及びリン濃度については、3倍量投与群において一過性の低下が認められたのみとしております。

以上より、常用量投与群では本製剤投与に起因すると考えられる異常は認められず、安全性は確認されたが、3倍量ではカルシウムの過剰投与になる可能性が示唆されたと結論されております。

7ページ「(2) 臨床試験」でございます。3施設において、ホルスタイン種の牛を用いた本製剤の投与試験が実施されております。

その結果、本製剤投与に起因すると考えられる悪影響は認められなかったとされておまして、血中総カルシウム濃度低下抑制及びイオン化カルシウム濃度上昇が認められております。

低濃度グループにおきましては、無投与対照群と比較しまして血中カルシウム濃度の顕著な上昇が認められたということで、もともと低濃度である低濃度グループにおいては、血中カルシウム濃度が顕著に上昇し、高濃度及び正常濃度グループでは投与群と無投与対照群の血中カルシウム濃度の変動に差が認められなかったということから、ホメオスタシスにより血中カルシウム濃度を一定に保つように調節が行われていたことが示唆されております。

20行目の「Ⅲ. 食品健康影響評価」に移りますが、これらの結果から、上記のように本製剤の主剤である4種類に関しては、いずれも日本において食品添加物として指定されており安全性が確認されたものである。また、主剤に含まれているカルシウム、マグネシウム及びリンは、生体内で必要とされている必須元素であることから、安全性に問題はないだろうとしております。

本製剤の3倍量の投与試験においては、牛に対してカルシウムの過剰投与の可能性が示唆されたものの、本製剤をほかのカルシウム剤またはカルシウムを含む飼料添加物と併用することによるカルシウムの過剰投与とならないように、この製剤の使用上の注意に記載するなど、そういった注意喚起もされているということで、カルシウム、マグネシウム及びリンの血中動態あるいは血中カルシウムに対するホメオスタシスを考慮しますと、本製剤の投与による牛の安全性については問題がない。また、使用されている添加剤についても、ヒトの健康に影響を与える可能性は無視できると考えられるとしております。

これらのことより、本製剤が適切に使用される限りにおいては、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しております。

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評価書（案）の概要を御説明いただきましたが、コメント、御意見などをいただきたいと思いますが、1ページはよいということで、2ページでしょうか。

「Ⅱ．安全性に係る知見の概要」ということで、投与試験、血中動態がございしますが、まず4ページ辺りまででしょうか。

どうぞ。

○津田専門委員 1ページの「4．添加剤等」というところで、結構多いのですが、保存剤云々とあります。物質名と量が前に記載してあって、この状態で、今まで使用される限りにおいて大丈夫だとかそういうことになっていませんでしたか。

○関谷課長補佐 これは新規の承認に係るものなので、企業の財産に当たることになりまので、評価書（案）に、具体的な成分名などは記載できないということです。ただし、送付させていただいています資料には、具体的に記載してございます。

○津田専門委員 例えば〇〇〇とか、こういったものが全部入っていますね。こういったものについては、すべてこの段階で動物用医薬品として、今までよいと言われているか、あるいはJECFAで決めていないとか、そういうものになっているということは確認されているということですね。

○関谷課長補佐 それは確認しております。

○津田専門委員 わかりました。

○三森座長 明記した方がよいのですね。

○津田専門委員 記載できないのですね。

○三森座長 それは申請者にとって、不利益をこうむるのですね。

○関谷課長補佐 場合によっては、そこが企業で工夫をしているところ、企業秘密であるものもあるということかと思えます。

○三森座長 津田先生がおっしゃったように、この文章だけを読んでいると、どのくらい含まれているかもわかっていないのに、添加物としての安全基準は十分クリアーしている内容かどうかということがわからないということですね。そういう補足の説明を付けた方がよいのではないかということだと思います。添加物基準は十分クリアーしているとか、そういう文面を入れておいた方がよいですね。〇〇〇も危ないですしね。

今までのものは、どうでしたか。ここは取り決めがあったと思います。

○関谷課長補佐 これまではこのような形で記載しております。6ページです。

○三森座長 「Ⅲ．食品健康影響評価」ですか。

○関谷課長補佐 今回のものでは「2．ヒトに対する安全性」となっていますが、6ページの7行目からです。

○三森座長 そこに記載してありますね。

○関谷課長補佐 こちらも成分名は記載してませんが、それぞれの考え方については、こちらで記載をさせていただいています。

○三森座長 よいですか。

○津田専門委員 結構です。確かに思い出しました。ちゃんと記載してあるものと、記載してないものと2種類ありましたね。そこで私は混同したのですが、書けないという理由がここに少し記載してあれば、理解できたと思います。

○関谷課長補佐 企業がそこを非公開にしなくてもよいという場合がございます、その場合には記載している場合がございます。今回はそういうことではなくて、公開したくないということなので記載していない。その旨を評価書（案）の中に記載するという事で対応させていただきたいと思います。

○三森座長 よろしいでしょうか。

1ページは、ほかにごございますか。

なければ、2ページ目ですが、血中動態の話になりますので、頭金先生と山崎先生から何かコメントがありましたら、お願いします。よろしいでしょうか。

○頭金専門委員 いずれの物質も生体での恒常性の維持機構できちんと制御されている物質でございますので、正常動物に投与いたしましても、ほとんど血中濃度は変動しないということだろうと思います。ただ、恒常性が維持されておりますので、少しでも変動した場合には、ある程度影響があるということで、毒性につながっていると思います。

以上でございます。

○三森座長 ありがとうございます。

山崎先生、何かございますか。

○山崎専門委員 特にありません。

○三森座長 ありがとうございます。

5ページ目の「(2)急性毒性試験」ですが、ここは修文がなされております。これは今井先生ですか。

○今井専門委員 「(2)急性毒性試験」の書きぶりにつきましては、通常のパターンといますか、もう少し情報量が多いときは、むしろ、書き方がもっと簡潔になっているの

で、そういう書き方もあると思いましたが、下の表でステップ1、2、3の結果が別々に記載されていることを生かして、上の文章を修文させていただきました。

以上です。

○三森座長 5ページの25行目「2. ヒトに対する安全性」のアンダーラインは、修文は事務局でされたのでしょうか。

○関谷課長補佐 はい。事務局でさせていただきました。

○三森座長 内容的にコメントがないようでしたら、6ページ目の「3. 牛に対する安全性」「(1) 牛における安全性試験」、続いて7ページの「(2) 臨床試験」がございしますが、何かコメントございしますか。

7ページ20行目からの「Ⅲ. 食品健康影響評価」に入りますが、よろしいですか。特段ないようでしたら、まとめさせていただきたいと思います。

プロピオン酸カルシウム、塩化カルシウム、リン酸一水素カルシウム及び酸化マグネシウムを有効成分とする牛の強制経口投与剤（カルチャージ）に係る食品健康影響評価については、本専門調査会において審議を行った結果、牛の強制経口投与剤（カルチャージ）の食品健康影響評価については、本製剤が適切に使用される限りにおいては、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ものと考えられるということで、資料5を基にいたしまして、報告書を取りまとめたいと思います。

各専門委員の先生方におかれましては、必要に応じまして御意見をいただきたいということもあるかと思いますが、そのときはよろしく願いいたします。

それでは、事務局、作業をよろしく願います。

○関谷課長補佐 ありがとうございます。

それでは、先ほどの若干の修文がございしますので、事務局で内容を修正いたしまして、各専門委員の先生方に御確認をいただいた上で、委員会に報告後、意見・情報の募集の手続をいたします。意見募集で寄せられ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いますので、よろしく願いいたします。

○三森座長 それでは、引き続き、資料の説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 それでは、次の議題に移らせていただきます。こちらはオルビフロキサシンです。資料は6、7、8になります。

まず資料8を御覧ください。こちらは1枚紙の資料でございします。オルビフロキサシンの諸外国の評価状況でございします。

オルビフロキサシンは、フルオロキノロン誘導体であります。他のキノロン類と同様に作用機序は、DNA ジャイレースの機能を阻害することによるものである。

諸外国では、おおむねイヌ、ネコへの使用に限られておりまして、日本と韓国で牛、豚への使用（注射剤）が認められております。

いずれの機関においても、ADI 設定は実施されておられません。

「諸外国における評価状況」ですが、米国において評価されておりますが、イヌ、ネコへ使用する薬物であることから、食品を介したヒトへの安全性に関する評価は実施されていないということです。

その他に評価は実施されておられません。

「FDA の評価」についても、対象動物に対する安全性評価ということですが、ADI を設定するための毒性試験等の実施はございません。

その他も ADI 設定を実施している機関はございません。

以上です。

○三森座長 事務局から資料 8 の説明がありました。それにつきまして、何か御質問ございますか。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します。

○関谷課長補佐 続きまして、資料 6 を御覧ください。

1 ページ目から「I. 評価対象動物用医薬品の概要」ということで、記載させていただいております。

まず、オルビフロキサシンのここまでの経緯でございますが、17 年 4 月に一度こちらの専門調査会で御審議をいただきまして、そのときの結論としては、ADI を設定すること、そのために必要なデータとして発がん性試験、光遺伝毒性試験の資料等がなかったため、それらの資料を要求する。そのような結果が 17 年 4 月の専門調査会で出されました。

その後、申請者から発がん性試験等を実施した上で補足資料の提出がありました。光遺伝毒性の資料に関しましては、文献の提出がございました。

それを受けて、事務局として評価書（案）を作成して、本日、当調査会にお諮りしているという経緯でございます。

「I. 評価対象動物用医薬品の概要」ですが「1. 用途」は、抗菌剤。

「2. 有効成分の一般名」は、オルビフロキサシン。

「3. 化学名」「4. 分子式」「5. 分子量」「6. 構造式」は、ここに記載のとおりでございます。

「7. 使用目的及び使用状況等」ということで、オルビフロキサシンはキノリン骨格6位にフッ素を有するフルオロキノロン系の抗菌剤である。1986年にキノリン骨格の5位及び8位にフッ素を導入することによって、水溶性が高まること、キノリン骨格の7位にシス-3, 5-ジメチルピペラジニル基を導入することにより、強い抗菌力、広い抗菌スペクトルを有し、組織移行性が良好となる。また安全性が高まることが判明して、オルビフロキサシンが見出されたとされております。

高い水溶性から、1993年に、牛、豚用の注射剤として既に承認をされております。適応症は記載のとおりです。

本製剤は、胸膜肺炎、マイコプラズマ性肺炎及び大腸菌下痢症を適応症とする豚用の飲水添加剤として製造承認の申請がなされたものでございます。今日までオルビフロキサシンのヒト用の医薬品としての使用はございません。

使用禁止期間につきましては、既承認の牛の注射剤は、食用に供するためにと殺する前21日間、または食用に供するために搾乳する前72時間、豚につきましては食用に供するためにと殺する前14日間ということ定められております。また、今回の製剤につきましては、使用禁止期間の案として、食用に供するためにと殺する前7日間と設定しております。

今回の製剤の御説明としては、資料7が製剤の資料になりますので、そちらも併せて御覧いただきたいと思っております。

5行目に「2. 効能・効果」があります。有効菌腫はそこに記載されているとおりです。適応症は、先ほど申し上げた豚の胸膜肺炎、マイコプラズマ性肺炎及び大腸菌下痢症となっております。

「3. 用法・用量」は、豚（生後1ヶ月以下のものを除く）に対して、1日1回、体重1kg当たりオルビフロキサシンとして2.5～5mg（本剤としては10～20mg）を飲水に均一に溶かして3日間経口投与する。ただし、本製剤を溶かす飲水量は1日当たり8時間以内で飲み切る量とするとされております。

先ほど申し上げたように、使用禁止期間としては、7日間を申請書に案として付けてきております。

「4. 添加剤等」については、乳糖、酒石酸、流動化剤として軽質無水ケイ酸が使用されているということ、具体的な成分名が載っております。

以上です。

○三森座長 ただいま事務局から「I. 評価対象動物用医薬品の概要」について、御説明がありましたが、ここまでについて御質問、コメントがありましたら、お願いします。よ

ろしいですか。

ないようでしたら、引き続き、資料の説明をお願いします。

○関谷課長補佐 資料6に戻っていただきまして、2ページを御覧ください。10行目から「Ⅱ. 安全性に係る知見の概要」になります。

「1. 吸収・分布・代謝・排泄」ですが「(1) 投与試験(ラット)」がございませう。Wistar系ラットを用いましたオルビフロキサシンの単回経口投与(5mg/kg体重)の試験及び単回筋肉内投与、同じドーズでの試験が実施されております。

平均血漿中濃度の推移は、表1に示されております。

経口投与では、 $C_{max}$ は投与0.5時間後に2.22 $\mu$ g/mL、投与8時間後には検出限界0.116 $\mu$ g/mL未満となっております。筋肉内投与では経口投与と同様、 $C_{max}$ は投与0.5時間後に2.49 $\mu$ g/mL、投与8時間後には検出限界未満となっております。

両投与経路におけるオルビフロキサシン投与後の薬物動態パラメーターは、表2に示されております。

$T_{1/2}$ は経口投与では1.31時間、筋肉内投与では1.15時間とほとんど差がなく、 $AUC_{0-24}$ に関しても、経口投与と筋肉内投与でそれぞれ4.85、5.14ということで、近似した値となっております。

3ページに移りますが、今度は豚の投与試験ということで5行目から記載されております。

「①血漿中濃度確認試験(単回飲水投与)」ということで、これはLWD系の豚、おおむね2か月齢、6頭を用いてオルビフロキサシン製剤の単回飲水投与、オルビフロキサシンとして5.0mg/kg体重(常用量)試験が実施されております。

血漿中の濃度の推移は、表3に示されております。薬物動態パラメーターは6頭の平均で、 $C_{max}$ が3.01 $\mu$ g/mL、 $T_{max}$ が0.75時間、 $AUC_{0-24}$ が18.91 $\mu$ g $\cdot$ h/mL、 $T_{1/2}$ が4時間であったということになっております。

3日間連続の飲水投与の成績が20行目からございませう。同じく豚でオルビフロキサシン製剤の3日間連続飲水投与5.0mg/kg体重(常用量)の試験が実施されております。

結果としての血漿中濃度推移は、4ページの表4に示されております。

血漿中濃度は三峰性の推移を示したということで、各回の投与後の濃度が一時的に上昇するという現象が見られております。

試験期間を通じて全身状態等、一般症状に異常は認められなかったということで、被験物質投与に起因すると考えられる異常所見も認められなかったとされております。

4 ページの「③体内動態試験（単回経口投与、単回及び5日間連続筋肉内投与）」のデータです。LW系の豚5頭を用いまして、オルビフロキサシン製剤の単回強制経口投与5 mg/kg体重、単回の筋肉内は5 mg/kg体重及び2.5、5、10mg/kg体重及び5日間連続の筋肉内投与5 mg/kg体重が実施されております。

21行目から「a. 血漿中濃度」の結果となっております。単回経口投与、単回筋肉内投与後の平均血漿中濃度は表5に示されております。経口投与、筋肉内投与の薬物動態パラメーターは、 $T_{max}$ は1.0及び0.8時間、 $C_{max}$ は1.88及び2.95  $\mu$ g/mL、 $T_{1/2}$ は5.09及び3.53時間、 $AUC_{0-24}$ は17.1及び17.4  $\mu$ g·h/mLとなっております。

5 ページに移ります。

異なる投与量の単回筋肉内投与試験における投与後の薬物動態パラメーターが表7に示されております。投与量と $C_{max}$ 及びAUCの間には、一次の相関が認められるとされております。

5日間連続の筋肉内投与試験における1回目及び5回目の薬物動態パラメーターが表8に示されております。1回目と5回目との間にほとんど差は認められておりません。

16行目「b. 組織内濃度」の結果が示されております。単回筋肉内投与の豚においては、血漿を含む各組織中濃度のピークは、投与1～3時間後に認められた。腎臓、小腸内容物、肝臓等が高いという結果となっております。脳や脂肪中濃度はそれぞれ血漿中濃度の4分の1～5分の1と低かったとしております。

また尿中の濃度は、約90～100  $\mu$ g/mLで他の部位より高い濃度で認められたとしております。

6 ページの3行目ですが「c. 尿及び糞中排泄」ということで、単回筋肉内投与の豚において、オルビフロキサシンは投与後72時間までに尿中から71.1%が回収され、糞中からは9.12%回収された。投与後72時間における尿中及び糞中からの総排泄量は、投与量の80.2%であったとしております。

11行目「d. 尿中代謝物」。単回筋肉内投与の豚において、尿中には2.5%のグルクロン酸抱合体、97.1%の未変化体が認められたとしております。

「④体内動態試験（単回筋肉内投与）」です。これは $^{14}C$ 標識のオルビフロキサシンを単回筋肉内、常用量の5 mg/kg体重で投与いたしまして、シンチレーションカウンターで測定してしております。

「a. 血漿中濃度について」は、表9に記載されております。投与1時間後に $C_{max}$ に達してありまして、その後、減少して、投与24時間後には平均0.12  $\mu$ g eq/mLとなっております。

す。T<sub>1/2</sub>は平均 5.01 時間、AUC<sub>0-24</sub>は平均 24.5 μg eq/mL であったとしております。

7 ページに移ります。

「b. 組織内分布」は、全身オートラジオグラフィーにより測定がされておまして、投与 1 時間後の組織中放射活性濃度としては、輸尿管尿中に最も高く、次いで胃及び小腸内容物、葡萄膜といった順に高く認められたとされております。脳、脊髄にはほとんど認められなかったとされております。

11 行目「c. 尿及び糞中排泄」ですが、投与後 24 時間までに投与放射活性の約 66% が尿に、約 5% が糞中に排泄されております。投与後 72 時間まで放射活性の尿及び糞中平均排泄率は、それぞれ 82.5% 及び 8.3% で、合計が 90.8% となっております。

「d. 尿中代謝物」につきましては、平均 7.1% のグルクロン酸抱合体と平均 92.9% の未変化体が認められたとされております。

「⑤小腸及び小腸内容物の濃度確認」では、豚を用いてオルビフロキサシンの製剤の 3 日間連続飲水投与試験を実施しております。小腸及び小腸内容物のオルビフロキサシン濃度を測定しておまして、最終投与 6 日後におけるそれら中のオルビフロキサシンの濃度は、検出限界 0.02 μg/g 未満であったということです。

以上です。

○三森座長 事務局から「1. 吸収・分布・代謝・排泄」に関する投与試験のデータの簡単な説明がございましたが、ラットと豚について行われております。ここまでににつきまして、何かコメント、質問がありましたら、お願いしたいと思っております。

頭金先生、何かございますか。

○頭金専門委員 私が事前に指摘させていただいた部分は、ほとんど反映されておりますので、特につけ加えることはございません。

この製剤は、経口投与された場合、速やかに吸収されまして、体内ではほとんど代謝されずに一部がグルクロン酸抱合をされる程度でございまして、それがそのまま腎臓を介して尿中に出ていきます。半減期は大体 4 時間程度で、排泄されます。

残留性につきましては、投与 5 日後には常用量の場合はほとんど検出されなかった。ここで残留濃度の測定方法は HPLC を用いて恐らく未変化体のみ測っていると思っております。抗菌剤の残留濃度を測る場合には、代謝物を含めた抗菌活性物質の残留量を測定する目的でバイオアッセイを用いる場合がよくあるのですが、この製剤につきましては代謝をほとんど受けませんので、この方法でも特に問題はないと考えております。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。

山崎先生、何かございますか。

○山崎専門委員 特にございません。

○三森座長 ありがとうございます。

どうぞ。

○中村専門委員 私は生物なので詳しくないですが、豚とほかの実験動物の試験があって、2ページの4行目に使用禁止期間について、牛では肉は21日間で、牛乳は72時間とされています。牛の試験については、全然触れていないのですが、何か文章を入れる必要はないのでしょうか。

○三森座長 事務局これは当然ありますね。休薬期間を設けているわけですから、牛のデータはあるわけですね。

○関谷課長補佐 ございます。ただ、今回は豚の申請なので、豚のデータが記載されているということになります。

○中村専門委員 牛の申請のときには牛のデータが付いてくるということですか。

○関谷課長補佐 牛の申請のときには、牛での吸排と残留の試験が付いてきたということです。

○三森座長 ほかにないようでしたら、引き続き、残留試験の説明をお願いします。

○関谷課長補佐 7ページの27行目「(3) 残留試験(豚)①」からです。

これはLW系の豚を用いまして、オルビフロキサシンの製剤3日間連続飲水投与を常用量と2倍量、10mg/kg体重/日の試験を実施しております。経時的に最終投与1、5、6、7、8日後の組織における残留性について検討されております。組織におけるオルビフロキサシンの平均残留濃度が表10に示されております。次のページにございます。

5mg/kg体重投与群では最終投与1日後で脂肪以外の各組織においてオルビフロキサシンが検出されておりますが、最終投与後の5日になりますと、常用量、2倍量についても、すべての組織において0.02μg/mLの検出限界未満となっております。

8ページの4行目「(4) 残留試験(豚)②」。こちらは交雑種豚を用いまして、オルビフロキサシン製剤の3日間連続飲水投与を実施しております。これも常用量の5mg/kg体重と10mg/kg体重の2用量で実施をしております。最終投与1日後には、両投与群のすべての組織から検出されておりますが、6日後にはいずれの組織においても検出限界0.02μg/mL未満となっております。

9ページの4行目「2. 急性毒性試験」。これはICR系マウス6週齢、雌雄各5匹/群

及び SD 系ラットを用いまして、経口、筋肉内及び静脈内の 3 経路による急性毒性試験が実施されております。

結果は表 12 に示されております。経口ですと LD<sub>50</sub>2,000mg/kg 体重以上とマウスではなっております。ラットについても雄で 1,669 というのがありますが、それ以外については 2,000mg/kg 体重以上というようなデータになっております。

以上です。

○三森座長 豚の残留試験が 2 つ、今は急性毒性試験まで説明がありましたが、ここまですつきまして、何かコメント、御質問がありましたら、お願いします。どうぞ。

○津田専門委員 吸排で聞くべきだったかもしれません。経口投与での糞中排泄のデータはないのですね。

○三森座長 経口投与で糞中排泄を見ているのではないですか。

○津田専門委員 私が見ている限り、申請資料にもなかったように思うのです。後で微生物学的 ADI を考えるときに、MIC は出ているのですが、分画がどのくらいの量ができるかがないので、どうやって計算をしたらよいかなど思ったのです。

○三森座長 7 ページの組織内分布の下、11 行目以下から糞中排泄がありますね。投与後 24 時間までに 5 % が糞中に出てきているということですね。

○津田専門委員 これは単回の筋肉内投与なのです。

○三森座長 経口がないのですね。

○津田専門委員 幾つもやっているから、どこかにあるのではないかと。もしこれも聞ければ。

○関谷課長補佐 データがない場合には、すべて分画と考えて、1 として取り扱うということで事務局としては考えております。

○三森座長 今回は VICH の計算式のときに 1 を使っているということですね。

○関谷課長補佐 そうです。

○三森座長 そういう形で今まで実施してきましたか。

○関谷課長補佐 データがない場合には、そのような取扱いをしております。

○三森座長 津田先生、そういうことだそうですね。

○津田専門委員 はい。ただ、吸排に関する飲水投与のデータがありますので、あまりにも休薬期間のみに神経がいていて、ここには記載がないけれども、もしかしたらデータがあるのかもしれないと思います。なければ 1 をかけるということは仕方がないと思うのですが。

○三森座長 それは申請者に聞くことはできますか。

○関谷課長補佐 そのデータについて既に確認しておりますが、資料が出てこなかったということになっております。

○三森座長 よろしいでしょうか。

○津田専門委員 はい。

○三森座長 残留試験は2つありますが、豚が交雑腫とLW系を使っていますが、山崎先生、何かございますか。

○山崎専門委員 特にありません。

○三森座長 頭金先生、何かございますか。

○頭金専門委員 先ほどコメントしたとおりです。

○三森座長 わかりました。

9ページの急性毒性試験ですが、いかがでしょうか。修文されておりますが、ここについては今井先生ですか。

○今井専門委員 コメントさせていただいたとおりに修文していただいておりますので、私からは特にございません。

○三森座長 ありがとうございます。ほかはございますか。なければ10ページ目の亜急性毒性試験の説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 10ページ「3. 亜急性毒性試験」からです。

「(1) 10日間亜急性毒性試験(イヌ)」で実施しております。ビーグル犬(3か月齢、雄3頭/群)を用いて10日間連続強制経口投与、0、5、10、25mg/kg体重/日による亜急性毒性試験が実施されております。

10mg/kg体重/日以上投与群の各1例で一過性の嘔吐が認められたが、重篤な影響とは考えられなかった。剖検では25mg/kg体重/日投与群の1例で上腕骨近位端及び大腿骨近・遠位端、1例で大腿骨遠位端関節軟骨の一部に水泡性の病変が認められたが、関節液の増量は認められなかったとしております。

病理組織学的検査では、25mg/kg体重/日投与群で肉眼的に変化が認められた2例について、関節軟骨の水泡形成が認められたとされております。以前に実施した4か月齢のビーグル犬に25mg/kg体重/日の用量で7日間連続皮下投与した試験においては、関節障害は認められなかったが、本試験では関節障害に対する感受性がより高いと考えられる3か月齢のビーグル犬に25mg/kg体重/日の用量で連続経口投与することにより、運動障害は伴わないものの関節病変が発現することが示されております。本試験のNOAELは5mg/kg体重/日

であると考えられたとしております。

27 行目の「(2) 4 週間亜急性毒性試験 (ラット)」です。SD 系ラット (6 週齢、雌雄各 12 匹/群) を用いた強制経口投与、0、50、250、750mg/kg 体重/日による 4 週間の亜急性毒性試験が実施されております。

750mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例が投与 21 日後に死亡しております。被験物質によるものと考えられましたが、死因は明らかでなかったとしております。また、同じ投与群の雄で投与 3 日後以降、摂餌量の低下を伴う体重の増加抑制が認められております。

11 ページに移ります。尿検査では 250mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で尿タンパク質及びケトン体の増加傾向が認められた。血液学的検査におきましては、250mg/kg 体重/日以上投与群の雌でリンパ球比率の高値と分節核球比率の低値が認められたとされております。

血液生化学検査におきましては、250mg/kg 体重/日の雄と 750mg/kg 体重/日の雌でクロライドの減少が認められております。

剖検では、750mg/kg 体重/日投与群全例で盲腸の拡張、雌雄の 1 ないし 2 例には腎臓の表面の不整、白色斑散在、肥大、退色が認められております。250mg/kg 体重/日投与群の雄 2 例でも盲腸の軽度な拡張が観察されております。

臓器重量におきましては、250mg/kg 体重/日投与群の雄及び 750mg/kg 体重/日の雌雄で肝臓、脾臓、腎臓及び盲腸の絶対ないしは比重量の増加ないしは増加傾向が見られております。250mg/kg 体重/日投与群の雌でも盲腸 (内容物除去前) の絶対及び比重量の増加が見られております。

38 行目に移りますが、本試験で見られた盲腸重量の増加は被験物質の抗菌作用に関連した変化と考えて、本試験の NOAEL は 50mg/kg 体重/日と考えられるとされております。

12 ページの 4 行目「(3) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット)」です。SD 系ラット (6 週齢、雌雄各 12 匹/群) を用いた強制経口投与、0、50、150、500 の投与量でございます。13 週間の亜急性毒性試験が実施されております。

すべての投与群に死亡例及び一般状態の異常は認められなかったとされております。体重については 500mg/kg 体重/日投与群の雄で投与 3 日後に摂餌量の低下を伴う低値を示しましたが、その後は対照群とほぼ同様な推移をしたとされております。

尿検査におきまして、150mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で尿タンパクとケトン体の増加傾向。また、150mg/kg 体重/日投与群の雄及び 500mg/kg 体重/日投与群の雌で尿比重の高値が認められています。

血液学的検査におきましては、150mg/kg 体重/日以上投与群の雄でヘモグロビン及びヘマトクリットの減少が認められております。

34 行目の血液生化学的検査については、投与群の雌雄に  $\gamma$  - グロブリン比率の低下が認められております。

剖検におきましては、500mg/kg 体重/日投与群の雌雄ほぼ全例で盲腸の拡張が認められております。

13 ページに移ります。肝臓の比重量の増加ということで、10 行目に 150mg/kg 体重/日投与群の雄にも見られたとされております。また、休薬後においても盲腸重量の増加が認められております。

34 行目に移ります。本試験で見られた盲腸重量の増加あるいは血液生化学的検査における  $\gamma$  - グロブリン比率の低下については、被験物質の抗菌作用に関連した変化と考えられたということで、本試験の NOAEL は 50mg/kg 体重/日と考えられたとされております。

14 ページの「(4) 30 日間亜急性毒性試験 (イヌ)」をご覧ください。ビーグル犬 (8 ~ 10 週齢、雌雄各 4 匹/群) を経口投与 0、12.5、25mg/kg 体重による 30 日間の亜急性毒性試験において認められた毒性は、以下のとおりである。

一般状態では投与群に関節障害が認められました。関節への影響は投与開始 2 週間後以降にほとんどのイヌで見られたとされております。

剖検では 12.5mg/kg 体重投与群では異常は認められなかったが、25mg/kg 体重投与群では複数の関節に異常を示す例が認められております。

病理組織学的検査におきましては、関節における軟骨細胞の変性、壊死あるいは軟骨基質の顆粒状変性を始めとしたほかのフルオロキノロン系の薬剤で誘発される変化と同様の関節障害に関連した病理組織病変が 25mg/kg 体重投与群の全例と 12.5mg/kg 体重投与群の 1 例で認められたとしております。

これらから、本試験の NOAEL は求められなかったとされておきまして、LOAEL は 12.5mg/kg 体重/日と考えられたとしております。

以上です。

○三森座長 ラットとイヌについて、亜急性毒性試験が実施されているということですね。イヌとラットを比べると、若齢のイヌについては関節障害が非常によい毒性パラメーターになるということで、10 ページにあります 10 日間の亜急性毒性試験のイヌですが、これでは関節障害は 25 では認められているが、10 では認められていないということですね。

ところが、14 ページの 30 日間、投与期間を 3 倍に延ばすと 12.5mg/kg でも 1 例に関節

障害があったということで、若齢のイヌに投与期間が長くなると関節障害の用量は下がってくるということだと思います。ラットはそれよりも毒性変化がずっと上のところで起きているということですね。

ここまでについていかがでしょうか。御質問はありますでしょうか。内容的には最終的にはこの ADI 設定でイヌのどちらか、30 日か 10 日間の毒性試験の NOAEL あるいは LOAEL から ADI が設定されるということになるかと思えます。修文はされておりますので、この内容でよろしいということであれば次に行きますが、何かありますか。よろしいですか。どうぞ。

○今井専門委員 文章の書き方についてなのですが、ラットの亜急性毒性試験が 2 つ行われております。まず 12 ページの 13 週試験につきましては、そのページをめくって 13 ページの一番下の結論、NOAEL は 50 であるという結論にするために、34~37 行目にかけまして、事務局で既に盲腸重量の増加と  $\gamma$ -グロブリン比率については抗菌作用に関連したものであるという記載がされていました。これにつきましてはこの 2 つの所見が一番下の 50mg から見られているので、それを書かないと NOAEL は 50 と書けないので記載されていると私は理解しました。その前に戻りまして、10 ページ目の 4 週間試験につきましては、11 ページの一番下の行に、本試験で見られた盲腸重量の変化は抗菌活性に関連するという修文を付け加えられているのですが、これを入れるかどうか。私は特に入れなくてもよいと思っています。

と言いますのは、書き始めると、例えば盲腸重量の増加に関連してクロライドの変動とかいろんところが動いてきておりますし、あるいは 4 週間の試験では  $\alpha_2$  あるいは  $\alpha_1$  グロブリンの比率の変化等もひよっとしたら関連する変化かもしれませんので、どこまで書いたらよいかというのがいろいろ複雑になるので、4 週についてはこの 1 文はなくてもよいのかなと思うのですが、いかがでしょうか。

○三森座長 11 ページの 38 行目ですが、いかがでしょうか。

○吉田専門委員 加えたのは私です。確かに 50 では認められていないのですが、これは少なくとも毒性とは考えないということで、とりあえず記載しておいた方がよいのかなと思って入れただけです。

○三森座長 削除してもよいということですか。

○吉田専門委員 もし削除するならば、盲腸の変化も記載しないし、この文章だけだと記載されて認められた変化が上の用量だけだと、毒性かどうかはわからないのです。だから、どちらかにしておいた方がよいのかなと。こちらではもう一つの 13 週では低い用量だ

から記載してあるが、上では高いのだから記載していないというのは、一貫性がないのかなと思ったので、加えただけのことですが、いかがなものでしょうか。

○三森座長 この盲腸重量の増加については、抗菌剤でよく起こることですので、それによるものだというので、毒性の評価から外しているわけですね。入れておいても別段構わないということですか。

今井先生、ここはよいですか。

○今井専門委員 どこまで入れるかというところだと思うのです。盲腸を入れるのであれば、ほかにも入れなければいけないところが出てくるかと思います。

○吉田専門委員 この評価書には主に認められた変化を書くのか、毒性を書くのかということになると思うのです。

○三森座長 認められた変化については記載するのですよ。ただし、それに対して毒性とみなすかについては、本調査会での結論ですので。

○吉田専門委員 もし毒性としないなら書き込んでおいた方がよいですね。

○三森座長 ここに書けなかったら、後ろの食品健康影響評価で書くということになります。

○今井専門委員 特に盲腸の肥大を代表的な所見として書くということであれば、それはそれでよろしいかと思います。

○三森座長 ほかはよろしいでしょうか。

○廣瀬委員 11～13 ページまで文章のみで、ぱっと見てもどういう病変がどの用量から出ていて、どれを毒性にとってよいのか、じっくり読まないといけないのです。例えば農薬のように表にまとめる。事務局は大変だとは思いますが、そういうふうを実施していただけると、すぐにそういうのが判断できて非常にありがたいのです。今後の検討課題として考えておいてほしいです。

○関谷課長補佐 農薬の評価書を参考にして、検討していきたいと思います。

○三森座長 事務局、表が無理であれば、せめて NOAEL がこうであるという前に、これこれこういう所見が認められたので、NOAEL はこうだという文章を入れるだけでも、かなり頭の整理になります。何が毒性所見なのか。その一番低い最小毒性レベルがどこだったという、それが記載してあれば、NOAEL はこうだということで読みやすいかと思いますので、御検討いただけたらと思います。

○関谷課長補佐 ありがとうございます。検討させていただきます。

○三森座長 ほかはよろしいですか。関節障害がこのキノロン剤の標的臓器でございます。

○廣瀬委員 細かいことですが、14ページの9～10行目では、軟骨関節の所見が軟骨細胞の変性壊死となっていますが、10ページの11行目、14行目には、水泡性病変と記載してあって、必ずしも統一性がないので、できれば似たような表現がよいかと思うのです。水泡性というと、どうも皮膚の病変を想像してしまって、どうもここは違和感があるのです。

○三森座長 キノロン系の薬剤の投与初期病変が、関節の水泡変性なのです。

○廣瀬委員 水泡変性と言うのですか。

○三森座長 そこから始まって、時間が経っていくと壊死に陥ってくるのです。

○廣瀬委員 でも、結局壊死がある。

○三森座長 壊死はその後になります。初めに水泡変性が起こってきて、時間の経緯とともに、だんだん壊死性の変化に変わっていくのです。皮膚で使う用語なのですが、本当にこういう水がたまったような変性性の変化なのです。それが軟骨基質にまず出てきますので、初めの10ページは10日間の試験ですね。

したがって、14ページは30日間投与していますので、かなり投与時間が延びているので、こういう変化に変わっているということだと思います。

○廣瀬委員 そういう使い方をしてあるということですね。この後に軟骨細胞の変性や壊死が起こると。わかりました。

○三森座長 ほかはよろしいでしょうか。なければ、次の慢性毒性／発がん性をお願いします。

○関谷課長補佐 14ページの16行目を御覧ください。「4.慢性毒性／発がん性試験（ラット）」。この試験は今回申請者が実施してきた試験でございます。

SD系ラット（4週齢、雌雄各70匹／群）を用いた混餌投与、0、20、80、200mg/kg体重/日による2年間の発がん性試験を実施しております。更に投与期間中の血漿中オルビフロキサシン濃度も調べております。

被験物質投与に起因すると考えられる明らかな臨床症状、体重変化、血液学的及び血液生化学的所見は認められなかったとされております。血漿中のオルビフロキサシンの濃度は用量依存的に増加した。20及び80mg/kg体重/日投与群では、試験期間を通して濃度に性差は認められなかったが、200mg/kg体重/日投与群の雄においては投与50週以降からより高い濃度が認められ、蓄積性があると考えられたとされております。

病理組織学的検査では、200mg/kg体重/日投与群において、雌で軽度の肝臓門脈周囲の線維化及び胆管過形成、雄では耳介軟骨病変が認められております。腫瘍性病変発生に被験物質投与による影響は見られなかったとしております。

以上より、本試験の NOAEL は 80mg/kg 体重/日と考えられたとしております。

15 ページ「5. 生殖発生毒性試験」です。

「(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)」。SD 系ラットを用いた混餌投与、0、20、50、150mg/kg 体重/日による 2 世代繁殖試験が実施されております。

13 行目になりますが、親動物では 150mg/kg 体重/日投与群において、F1 雌雄に有意な体重増加抑制が認められた。また、18 行目、児動物につきましては、150mg/kg 体重/日投与において死産児数の増加、生後 4 日の生存率低下、生後 4～21 日の体重増加抑制が見られております。

以上の結果から本試験における NOAEL は、親動物及び児動物で 50mg/kg 体重/日と考えられたとされております。

27 行目からは「(2) 催奇形性試験 (ラット)」です。SD 系雌ラット 24 匹/群の妊娠 7～17 日に強制経口で 0、20、100、500mg/kg 体重/日投与し、妊娠 21 日に帝王切開をして胎児を検査しております。

母動物では 500mg/kg 体重/日投与群において、体重増加の抑制と摂餌量の減少が見られたほか、下垂体、脾臓、盲腸及び卵巣重量に有意な増加、甲状腺及び胸腺重量に有意な減少が認められております。

胎児では 500mg/kg 体重/日投与群で、死亡吸収胎児数が有意に増加し、生存胎児に体重の減少と浮腫の発現率の増加が認められております。

内臓観察では 500mg/kg 体重/日投与群で胸腺頸部残留の発現率が上昇した。また、骨格観察では 100 及び 500mg/kg 体重/日投与群で、13 肋骨短小の発現率が上昇したということが見られております。

16 ページの 8 行目から、本試験における NOAEL として、母動物で 100mg/kg 体重/日、胎児では 20mg/kg 体重/日であると考えられたとされております。

11 行目からは、ウサギにおける催奇形性試験です。ニュージーランドホワイト種の雌ウサギ 16 匹/群の妊娠 6～18 日に強制経口投与で 0、10、30、100mg/kg 体重/日を投与し、妊娠 28 日に帝王切開をして胎児を検査しております。

母動物では 100mg/kg 体重/日投与群で、投与期間初期に排糞量及び摂餌量の減少が観察され、投与期間中の体重の増加に抑制傾向が見られております。

また、10 及び 30mg/kg 体重/日投与群でも妊娠 8 日の摂餌量に有意な減少が認められております。投与群では一般状態や体重に変化は認められず、これについては毒性影響とは考えなかったと考察しております。

胎児についてはいずれの投与群においても生存及び発育に被験物質投与による影響は認められなかったとしております。

また、外表、内部臓器及び骨格の観察所見にも被験物質等によると考えられる所見は認められず、催奇形性も認められなかったとしております。

以上から、本試験における NOAEL は母動物で 30mg/kg 体重/日、胎児で 100mg/kg 体重/日であると考えられたとしております。催奇形性は認められなかったという結論をしております。

以上です。

○三森座長 慢性毒性／発がん性試験と生殖発生毒性試験が実施されております。

まず発がん性試験のラットですが、ここはよろしいでしょうか。発がん性はないということですね。事務局、どこか文章に入れておいた方がよろしいのではないですか。発がん性は認められないことを NOAEL の前辺りに入れておいたらよいかと思います。

○津田専門委員 腫瘍性病変が発生、被験物質投与による影響は見られなかったと記載してあります。

○三森座長 同じことなのですが、今まで、発がん性は認められないという言葉を入れてありますのでね。

○吉田専門委員 その方がはっきりしますね。

○三森座長 催奇形性も、催奇形性は認められないと入っておりますのでね。

なければ、次の生殖発生毒性試験が2世代繁殖と催奇形性試験ラットとウサギがありますが、ここについては既に本日御欠席のお二人の先生からコメントをいただいておりますね。大幅な修文がされておりますが、ここについて何かございますか。

なければ、その次の遺伝毒性試験の説明をお願いします。

○関谷課長補佐 16 ページの 28 行目を御覧ください。「6. 遺伝毒性試験」。

「(1) 遺伝毒性に関する各種試験の結果一覧」ということで載っております。これにつきましては、参考資料でお配りしております2枚紙がございまして「オルピフロキサシ  
ン修文抜粋」という下位先生からいただいた修文でございます。溶け込み版をつくる時間的な余裕がなかったので、別添として配らせていただいております。

こちらの参考資料を御覧いただきながら、御説明させていただければと思います。表 13 の *in vitro* 試験につきましては、Ames 試験いずれも陰性になっております。染色体異常試験につきましては、チャイニーズハムスター肺由来細胞の一部に陽性、擬陽性が出ております。参考資料で言うと2ページですが、*in vivo* を見ていただきますと、表 14 としま

して、小核試験と不定期 DNA 合成試験の成績が載っております。いずれも陰性ということになります。

以上のことから、*in vitro* の染色体異常試験で遺伝毒性が認められたが、*in vivo* 試験の結果、いずれも陰性であり、オルビフロキサシンは生体にとって特段問題になる遺伝毒性はないものと考えられるとされております。

14 行目「(2) 光遺伝毒性」に関する知見ということで、これも下位先生からの御意見が入っておりますが、フルオロキノロン系合成抗菌剤の光遺伝毒性の主要な原因は、キノリン環の C8 位原子の活性化及び活性酸素フリーラジカルであるとされている。

この光遺伝毒性に関しては、試験を行ったわけではなくて、既存の文献を引用しております。資料 6 の 18 ページに戻っていただきまして、続きを御説明いたします。フルオロキノロンの光遺伝毒性の特性としては、キノリン環 C8 にハロゲン基を有することにより、光遺伝毒性が増強するとされております。

C8 にクロル基よりもフルオロ基を有する方が光照射による染色体異常誘発増強作用が強いことが報告されております。また、14 行目ですが、少ないながらフルオロキノロンの光発がん性に関する報告もあるが、ヒトで臨床的に使用した場合、血中濃度及び皮内濃度等から見積もっても光発がん性の可能性は極めて小さいと結論づけられております。

17 行目からオルビフロキサシンと同様、キノリン環 C8 位にフルオロ基を有し、光遺伝毒性が強いと分類されるヒト用フルオロキノロン系合成抗菌剤にはスパルフロキサシン及びロメフロキサシン等があり、*in vitro* 染色体異常試験及び *in vitro* 小核試験等で光遺伝毒性が確認されています。

オルビフロキサシンはキノリン環 C8 位にフルオロ基を有することから、光遺伝毒性を示す可能性は否定できないが、スパルフロキサシン及びロメフロキサシンにおいて、ヒトの皮膚における腫瘍やがんの発生に関する報告例がないこと、オルビフロキサシンの豚における残留試験で最終投与 7 日後には主要な臓器、組織において検出限界  $0.02 \mu\text{g/g}$  未満となるということを考慮すると、オルビフロキサシンが食品を通じて、ヒトにとって問題となるような光遺伝毒性を生じる可能性は低いと考えられるとしております。

以上です。

○三森座長 遺伝毒性試験の御説明がありました。ここまでについて、御質問、追加コメントなどがございましたら、お願いしたいと思います。どうぞ。

○能美専門委員 光遺伝毒性をどういうふうに考えるか、扱うかというのは、この物質の毒性を考えるときの 1 つのポイントではないかと思うのです。

典型的な遺伝毒性試験は先ほどの表 13 と 14 ですか。これについて遺伝毒性は考えられない。遺伝毒性はない物質だろうという結論でよろしいかと考えるのですが、光遺伝毒性は恐らくあるだろうと考えます。

後で多分出てくると思うのですが、マウスの光毒性試験というのがありまして、それですとやはりマウスの耳に光毒性というのが出てきていますので、恐らくこの物質に光存在下でバクテリアなり培養細胞なり、あるいはマウスで光の存在下で遺伝毒性試験を行えば、陽性の結果が出てくるという可能性は高いと思います。

問題はどれくらいの強さで光遺伝毒性が出てくるかということが 1 つのポイントではないかと思うのです。今回は総説を引用するという形で、資料 6 の 10 ページに光遺伝毒性に関する知見が記載されていますが、確かに動物に投与して、それを人間が食品として食べて、どれくらいの濃度で人間の体の中に入ってくるか。それは非常に低い濃度かもしれないのですが、毒性という点から考えますと、一体どれくらい強い光遺伝毒性が出てくるのか。

願わくは *in vivo* で、マウスの皮膚で光を照射して、例えばどれくらいの遺伝子突然変異が起きるのか。あるいは小核が起きるのかというデータを出していただくことが望ましいと私は思います。この物質についてはヒト用医薬品としては使われていないということが最初に記載されていたかと思うのです。

したがって、ヒトに対する直接的な影響は見えていない。あと外国ではこういう豚や牛などに対しては使っていないという文言があったかと思うのですが、そういう意味では牛、豚に投与して、食品としてヒトの体に入ってくる。それが日本で最初にこれから評価しようということですので、一つの考えとしては光遺伝毒性に関しても十分な資料を提示していただくことが望ましいのではないかと考えます。技術的には光遺伝毒性試験というのは可能ですので、実施は十分可能なことだと思います。

以上です。

○三森座長 能美先生としては、文献的な考察では不十分だということですね。光遺伝毒性の可能性は否定できないのではないということ、申請者に光遺伝毒性試験の実施をお願いしたいということですね。下位先生、いかがでしょうか。

○下位専門委員 今回はやはり参考資料だけでして、実際のこの化合物につきましては、すべて推察をされています。細かいところまで調べられなかったのですが、引用されている文献とか、その中に例えばフルオロキノロンとかスパルフロキサシンというようなものとか、ほかのものがどのくらいの濃度で光遺伝毒性を示しているのかということをもう少

し調べる必要があると思います。今、能美先生がおっしゃったように、光遺伝毒性に関しては、少なくとも類似の化合物に関しては毒性が出てきているのは確かなので、非常に気にはなるところです。

○三森座長 ありがとうございます。C8位にフルオロ基が付いておりますので、光遺伝毒性の可能性はやはり無視できないと思うのですね。いかがいたしますか。本調査会としては申請者に追加試験をしていただくということにいたしますか。これについて御議論をいただきたいと思います。どうぞ。

○津田専門委員 確かに直接的な証拠がないので、そういう面では出してくださいというのも、これをきちんとやるためには必要なのかもしれませんが、フルオロキノロンの光遺伝毒性が活性酸素によるものである、フリーラジカルによるものであるということがわかっている。これは生体内で普通出てくるものですね。勿論、遺伝毒性が起こったときはジェノトキシックで大変なのですが、それは生体にもある。

では、それはこの剤がどの程度の濃度でそういうものを生体に意味があるほど増加させるかという試験が、8の光毒性試験で推察できるのではないか。このときにNOAELが例えば30mgくらいであるときに非常に低い濃度で起こることは、普通は考えにくいのではないだろうか。私はそう考えて、この表現とこの試験でほぼ納得できるのではないか。むしろこれで同じような現象、ジャイレースの変化とタンパク阻害、関節の影響が5mgで出ていますね。もしかしたら微生物学的なADIが入ってきますと、もう少し低いかもしれない。

実は盲腸の変化は非常に低いところでありますから、DNAを損傷させたときの発がんは勿論閾値を考えなければいけないが、活性酸素に関しては閾値があって、この閾値はこの実験でほぼわかるだろう。こういう読み方はできるでしょうか。

○能美専門委員 非常に難しい質問かとは思いますが、何をもってきちんとするかということですが、ただ一般的に活性酸素だけを別枠にする特段の理由は、私はあまりないのではないかという気もするのです。

確かに先生のおっしゃるように、活性酸素種というのは内因性の遺伝毒性物質ですが、内因性の遺伝毒性物質はほかにも随分ありますし、アルキル化剤ですとか脂質過酸化ですとか、そうしたものについて、遺伝毒性を及ぼすようなものについては閾値を認めてという形の話に合ってきますと、なかなか難しい話になってくるのではないかと思うのです。

したがって、1つの提言としては、申請者の光遺伝毒性は総説をまとめたような形で答えられているわけですが、実際のデータとして提出するということはできないのか。

それがどの程度の試験なのか。例えば微生物ですとか、あるいは培養細胞を使った *in*

*in vitro*の光遺伝毒性試験ですとか、そういうものですとそれほどの費用、あるいは時間もかかりませんし、それでその既存のもの比べて、確かに光遺伝毒性はあったが、それほど強いものではないのではないかと、あるいはそれに対して非常に驚くほど強いものなのかどうか。そういうような試験があれば、もう少し具体的に議論できるのではないかとというのが私の印象です。

本当を言えば *in vivo*のレベルで、マウスのレベルでそういう光遺伝毒性等を実施していただければ、非常によいかとは思いますが、そこに行く前に *in vitro*のレベルで光遺伝毒性のデータを実際に出していただいて、例えば光遺伝毒性は予想に反して全くなかったとかいうことになれば、全く問題ないです。あったとしても、それほどあつと驚くようなものではないというのがないという可能性もあると思います。あるいはもう少し考えるべき程度の強さなのかということです。具体的なデータを出していただいた方がもう少し具体的に議論できるのではないかとというのが私の偽らざる印象です。

○津田専門委員 理解できます。少し負担が大きいかと思ってそういう話をしましたが、*in vitro*で比べて、ほかの類似のもの比べて、大して強くないということであれば、負担もそんなに多くなくて、それに基づいて評価できるので、私は非常によい案だと思います。

○三森座長 どうぞ。

○下位専門委員 文章の途中に書かせていただいたのですが、結局 *in vitro*試験でどれくらいの濃度で光遺伝毒性が出ているのかということがわからなかったものですから、その辺をはっきりさせていただきまして、この化合物そのものについては試験が行われていないと思いますが、それから類推しまして、あと臓器等、組織の状態ですね。それで検出限界が  $0.02 \mu\text{g}$  未満となることが調べられておりますので、この点を考慮しまして考えてもよいのではないかとと思うのですが、いかがでしょうか。

○三森座長 いずれにしても、光遺伝毒性試験を実施していただいた上でのということになりますか。

○下位専門委員 その前に一応文献的にもう少し詳しく調べまして、濃度的にかなり高用量で毒性を示すということであれば、実際の組織の分布を考えますと、そんなには問題なくなるのではないかと思います。

○三森座長 先に申請者にどのくらいの濃度で起こってくるのか。そのデータをいただくということになりますか。

○下位専門委員 引用文献がありましたので、それをもう少し精査すれば値がわかるので

はないかとは思いますが。

○三森座長 能美先生、いかがですか。

○能美専門委員 この物質についての引用文献ですか。

○下位専門委員 この物質ではないです。類似の化合物です。

○三森座長 スパルフロキサシンとかロメフロキサシンの辺りのデータということですね。

○能美専門委員 それと併せて、できれば *in vitro* で、これはバクテリアに対しては非常にトキシシティーが強いものですから、バクテリアを使った Ames 試験の光遺伝毒性はなかなか難しいかなという気がするのですが、培養細胞ですと実施は可能なのではないかといいところですね。

できれば文献にあるものと比べて、どれくらいの強さなのかというものを出していただくのが1つかなと思います。文献的には既に知られているものを調べていただいて、どれくらいの濃度で光遺伝毒性が出てくるのか。

それに比べて *in vitro* のレベルで培養細胞に対して、どういう影響が出るのかということを実施していただければ、もう少し具体的に議論ができるのではないかと思いますが、いかがでしょうか。

○三森座長 下位先生、よろしいでしょうか。

○下位専門委員 はい。

○三森座長 そのような形で、追加資料として光遺伝毒性試験をしていただいた上に、文献等の比較ですね。その同族に含まれますスパルフロキサシンの毒性の強さでしょうか。その辺の考察をしていただくということですね。

そのデータをいただいてから、再度ここで審議するという事にさせていただきたいと思います。よろしいでしょうか。なければ次に行きましょうか。事務局、まだ時間がありますか。

○関谷課長補佐 そうしましたら、この件についてはここで終了ということで、試験結果と文献調査の結果を踏まえて、次回以降の調査会で御審議いただくことにしたいと思います。

○三森座長 では、オルビフロキサシンについては、微生物学的影響の手前までということと終わらせていただきたいと思います。

○小川専門委員 文字だけのことなのですが、参考資料でいただいたところの擬陽性という文字が、13行目が「偽陽性」という字になっています。

○三森座長 事務局、よろしいですか。

○関谷課長補佐 直します。

○三森座長 事務局、残されているところはどこになりますか。

○関谷課長補佐 参考資料で配付させていただいています「ミロサマイシンの毒性影響について」という1枚紙がございますので、それを御覧いただければと思います。

ミロサマイシンにつきましては、本調査会において評価書案の御検討をいただきまして、内容は御了承をいただいているのですが、1点だけ事務局と座長預かりという取扱いになった点がございます。

それはこの経緯に記載してありますように、第89回動物用医薬品専門調査会において、GOTとクレアチニンが低値で、毒性影響とは関連していないということから、それらについて評価書案に記載する必要はないという御意見と、毒性影響とは関連なくても評価書案には事実に基づき試験結果を記載する方がよいのではないかという御意見に分かれたということで、事務局と座長預かりということになりました。

これを受けまして、こちらで2に記載してあります動物用医薬品の評価書の今までの取扱いはどうだったかということで調べましたところ、過去につきましても毒性影響かどうかとは関係なく、申請書の内容に基づいて試験結果を評価書案に記載しております。

3番に記載しておりますが、ほかの部門、物質については、例えば農薬専門調査会については毒性影響でなければ、用量依存性の有無に関係なく評価書には記載していないという取扱いをしております。

食品添加物専門調査会の場合ですが、基本的に食品添加物の場合は動物用医薬品評価書と同様に、毒性影響に関係なく申請書の内容に沿って記載をしている。具体例としては、ナイシンの評価においては血液生化学的検査の総コレステロール及びリン脂質の用量相関的な減少は参照対照群では認められておらず、ナイシン影響と考えられるが、毒性学的な意義はないと考える。そういう記載の方法をとっております。したがって動物用医薬品と農薬と食品添加物で取扱いに横並びがとれていないという状況にあります。

事務局としましては、今後それら化学物質系のものの取扱いは、横並びをとって統一的に行っていただきたいと考えておりますが、資料の3番の1つ目になお書き以下がありません。平成20年度の調査事業で、農薬の安全性評価資料等に記載される毒性所見の判断基準策定等に係る調査。このような調査を今年度の事業で行うこととしております。

その中で、これらの農薬等のこれまでの取扱い、どういったものをどう取り扱っていたかを調査した上で、その結果を踏まえまして、統一的な取扱いとしていきたいと考えております。

つきましては裏のページになりますが、その20年度の事業の結果が出るまでの当面の間は、ここの4番に書きましたような取扱いとしたいと考えております。食品添加物の例と同じく、評価書案には申請書に記載されている内容に基づいて、GOT及びクレアチニンの低値結果とそれについての毒性の指標にはならないという見解も併せて記載するというところで取扱いたいと考えております。

今後については農薬と食品添加物との横並びを検討しまして、きちんと統一的な取扱いとしていきたい。そのために20年度の事業を参考にしていきたいと考えております。

以上です。

○三森座長 この内容につきまして、何か御質問、コメントがありましたらお願いしたいと思いますが、よろしいですか。

それでは、事務局でこの参考資料にそって評価書案の作成を進めていただきたいと思えますので、よろしくお願ひします。

○関谷課長補佐 ありがとうございます。そうしましたら、評価書案を作成した後に、専門委員の先生方に報告させていただきたいと思えます。よろしくお願ひいたします。

○三森座長 そのほかはございますか。

○小泉委員 事務局で調査事業が決定していると言われましたが、これは調査選定会議で決定しましたか。

○関谷課長補佐 今年度実施を予定しているということです。すみません。

○小泉委員 委員会に出てきていないですね。

○関谷課長補佐 これから選定委員会にかかるものです。

○三森座長 そのほかにもございませぬでしょうか。事務局から何かありますか。

○関谷課長補佐 特になしでございますが、次回の専門調査会は6月25日の午後からを予定しておりますので、よろしくお願ひしたいと思えます。

○三森座長 これで本日の議事はすべて終了いたしました。最後に委員の先生方から何かございませぬでしょうか。

ないようでしたら、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。