

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会 第95回議事録

1. 日時 平成26年11月7日（金）14:00～16:54

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 動物用医薬品（ロメフロキサシン）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）

津田座長、荒川専門委員、池専門委員、石原専門委員、
今井専門委員、今田専門委員、小林専門委員、細川専門委員、
宮本専門委員、山田専門委員、山中専門委員、吉田専門委員

（専門参考人）

唐木専門参考人

（食品安全委員会委員）

熊谷委員長、三森委員、山添委員

（事務局）

東條事務局次長、山本評価第二課長、高崎評価調整官、関口課長補佐、
水野評価専門官、村山係長、北嶋技術参与

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請（平成26年11月6日現在）

資料2 （案）動物用医薬品評価書（ロメフロキサシン）

参考資料

6. 議事内容

○津田座長 それでは、ただいまから第95回「肥料・飼料等専門調査会」を開催いたします。

本日は、桑形専門委員、下位専門委員、高橋専門委員、戸塚専門委員、中山専門委員、宮島専門委員の6名の専門委員が御欠席でございます、12名の専門委員と、専門参考人として、倉敷芸術科学大学の唐木先生が御出席です。

それでは、議事を進めさせていただきます。

本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元に肥料・飼料等専門調査会（第95回）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っております。

議題に入る前に、事務局から、議事、資料等の確認をお願いいたします。

○関口課長補佐 事務局でございます。

本日、先生方におかれましては、非常にお忙しい中、本専門調査会に御出席いただきまして、まことにありがとうございます。

それでは、本日の議事、資料について、確認させていただきます。

本日の議事でございますが、動物用医薬品フルオロキノロン系の合成抗菌剤でございます、ロメフロキサシンの食品健康影響評価とその他となっております。

資料の確認をお願いいたします。

資料といたしまして、本日の議事次第、専門委員名簿、座席表がつづっております2枚紙をお配りしております。

それから、資料1、資料2、参考資料として2部、机上配付資料を5部御用意しております。

資料1でございますが、昨日現在のリスク管理機関からの評価要請の状況とそちらの審議の状況について、まとめた3枚紙をお配りしております。

資料2でございますが、ロメフロキサシンの評価書の案となっております。

参考資料でございますが、ロメフロキサシンの関連のファイルでございますが、紙のファイルの動物用医薬品ロメフロキサシン追加参考資料ということで、お一人に1部ずつお配りしております。

そのほか、ロメワンという資料がございます。こちらはメーカーからの申請の資料でございます。こちらは2分冊ございますが、お二人に1冊ずつという形でお配りをしております。

また、机上配付資料でございますが、机上配付資料1ということで、肥料・飼料等専門調査会への申請企業関係者等の参加についてということで、前回御説明させていただきましたものでございますが、これに基づきまして、本日、ロメフロキサシンにつきましては、関連の企業を招聘しているところでございます。

机上配付資料2-1ということで、暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順に基づく報告ということで、ポジリス関係の評価をしたものについて、厚労省からもMRLの案の報告がきたものでございます。こちらにつきましては、机上配付資料2-1から机上配付資料2-4まで、4種類お配りしております。

そのほか、机上配付資料2-5ということで、こちらはポジリス関係の食品健康影響評価の実施手順の通知の文書をお配りしております。

お配りしている資料については、以上でございます。不足等ございましたら、事務局までお知らせいただきますよう、お願いいたします。

○津田座長 資料については、よろしいでしょうか。

続きまして、事務局から、平成15年10月2日委員会決定の食品安全委員会における調査審議方法等に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について、報告を行ってください。

○関口課長補佐 それでは、本日の議事に関します、専門委員の先生方の調査審議等への参加に関する事項、いわゆる利益相反につきまして、御報告させていただきます。

本日の議事につきまして、先生方から御提出いただいております確認書を確認いたしましたところ、平成15年10月2日の委員会決定の2の(1)に規定いたします、調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する先生方はいらっしゃらないということでございますので、御報告させていただきます。

以上でございます。

○津田座長 よろしいでしょうか。

それでは、議事(1)に入らせていただきます。動物用医薬品ロメフロキサシンの食品健康影響評価です。

事務局から説明をお願いいたします。

○水野評価専門官 それでは、資料2をお手元に御用意ください。

こちらは、動物用医薬品、イヌ用の点眼・点耳薬として承認されておりましたものが、馬の点眼薬として適応拡大する製造販売承認事項変更承認申請に伴いまして、厚生労働省から残留基準の設定について、食品健康影響評価の要請がなされたものでございます。

前回の専門調査会でお示ししました、肥料・飼料等専門調査会への申請企業関係者等の参加についての案は、机上配付資料1のとおり、御了承いただいております。

今回より運用に入るということで、本日は申請企業であります、千寿薬品株式会社をお呼びしております。直接先生方の御質問をお伺いしまして、よりの確かな回答ができるのではないかと考えております。

具体的な対応ですが、評価書案の審議におきまして、企業申請資料等に関する説明者への質問事項を整理し、その後、説明者を入室させまして、質疑応答を行います。質疑応答終了後、説明者を退席させまして、食品健康影響評価等の審議を行うこととなっております。

それでは、評価書案について、御説明させていただきます。

評価書案の5ページをお開きください。27行目から「7. 使用目的及び使用状況等」ということで、記載しております。ロメフロキサシンは、フルオロキノロン系の合成抗菌剤でありまして、その作用機序は、細菌のトポイソメラーゼIIであるDNAジャイレースに作用し、DNA複製を阻害すると考えられている旨を記載しております。

また、ヒト用医薬品としても、経口薬、点眼薬、点耳薬が承認されております。

動物用医薬品としましても、先ほど申しましたように、点眼・点耳薬として承認されております。

今回、動物用医薬品を馬の点眼薬として適応拡大することに伴いまして、厚生労働省か

ら残留基準の設定について、食品健康影響評価が要請されております。

6ページの14行目から1. 薬物動態試験を記載しております。

まずマウスの試験についてです。16行目からですが、単回経口投与した場合の薬物動態パラメータを表1に示しております。

24行目からラットの試験について記載しております。

吸収につきましては、単回経口投与しまして、その結果を7ページですが、表2に記載しております。

こちらの部分につきまして、細川先生より「表2のデータから、経口投与においては20 mg/kg体重までの範囲で線形性を示した。また、経口投与と静脈内投与のデータから本剤のバイオアベイラビリティは約85%であることが示された」という修文をいただいております。

7ページの6行目からラットの分布について記載しております。こちらは、経口投与した際の分布を示しております。

16行目で、宮島先生からコメントをいただいております。反復投与試験につきましては、雄のみで行っているようですというコメントをいただいております。それに伴いまして、8行目から「反復投与では雄3匹/時点」という修文をいただいております。

単回経口投与の結果は、18行目からの表3、反復投与の結果につきましては、8ページの表4に示しております。

反復投与した場合におきましても、連続投与による蓄積傾向を示す組織は認められなかったとなっております。

9ページの4行目から代謝について記載しております。こちらは、単回経口投与しまして、血清、尿、糞及び胆汁中の代謝物を測定しております。

11行目、宮島先生からコメントをいただいております。代謝物の構造式は、14ページの図1でヒトの代謝経路として出てきますが、ラット及びサルの部分では説明がありません。初めて出てくる箇所なので、説明を追記してはいかがでしょうかということで、7行目から「代謝物として、塩酸ロメフロキサシンのグルクロン酸抱合体(M-II)、エチレンジアミノ基を有するM-III、VI及びカルボキシル基を2つ有するM-IV、Vが検出された」という修文いただいております。

10ページの3行目からラットの排泄について記載しております。

結果につきましては、表6に記載しております。経口投与の場合、尿及び糞を合わせて98%、静脈内も同等に98%くらい出ております。

13行目からイヌの吸収の試験を記載しております。単回経口投与した場合の薬物動態パラメータを表7に記載しております。

22行目から代謝について記載しております。こちらは強制経口投与しまして、血清、尿及び糞中代謝物を測定しております。

結果は11ページの表8に記載しております。

28行目から細川先生にコメントをいただいております。26行目の「血清中及び糞尿中の代謝物は、ヒトと同じ代謝物であった」という記載に関しまして、ラットの部分には記載がないので、統一したほうがよいのではないかとコメントをいただいております。

こちらは、確認させていただきましたら、ラットにも記載しておりません。あと、参照資料にもこの旨の記載が確認できませんでしたので、こちらは削除させていただいております。

11ページの8行目から排泄について記載しております。単回経口投与と静脈内投与した後の尿及び糞の濃度を測定しております。

結果、尿及び糞中の排泄率を表9に示しております。

11ページの18行目から馬について記載しております。吸収につきましては、単回点眼投与しました後、全ての時点において、血漿中濃度は定量限界未満であったとなっております。

27行目からの試験につきましては、単回点眼投与しました後、涙液中の濃度を測定しております。

結果は12ページの表10に記載しております。

こちらは、宮本先生から「全採取時点」の「採取」を削除する旨の修文をいただいております。

12ページの9行目からサルについての試験を記載しております。

強制経口投与しました後の薬物動態パラメータを表11、さらに尿又は糞中の代謝物の割合を表12、尿又は糞中の排泄率を表13に示しております。

尿と糞の修文につきましては、ほかの試験の記載の順序、またこちらの表に出てくる順番にあわせて、こちらのように修正させていただきました。

13ページの1行目からヒトの薬物動態を記載しております。

吸収につきましては、単回経口投与しまして、その際の薬物動態パラメータを表14に示しております。

結果としましては、 C_{max} 及びAUCは空腹時と食後と同様であり、食事による影響は見られなかったとなっております。

また、反復投与しましたときの薬物動態パラメータを表15に示しております。

こちらは、細川先生から「反復投与によるAUCの著しい変化がみられないことから、蓄積性は認められなかった」との修文をいただいております。

26行目から分布について記載しております。

健常なヒト又は感染症患者に単回経口投与してみられた体液及び組織中濃度を14ページの表16に記載しております。

また、代謝ということで、推定代謝経路を図1に示しております。

15ページの表17に尿及び胆汁中の代謝物の割合を記載しております。

15ページの3行目からヒトの排泄について記載しております。

ヒトにおきましては、塩酸ロメフロキサシンの大部分は、未変化体として腎臓より排泄されます。

健常なヒトに単回経口投与し、投与後72時間まで尿及び糞を採取しまして、HPLCで測定しております。

尿中排泄濃度を表18に示しております。

また、累積排泄率につきましては、表19に示しております。

こちらは、宮島先生から、表14と記載を統一する修文をいただいております。

16ページの2行目からですが、こちらはヒトの7日間反復経口投与の試験の結果を記載しております。

10行目から2. 残留試験ということで、馬の試験を2試験記載しております。

馬に1日3回5日間反復投与しまして、組織中濃度を測定しております。

結果は21行目の表21に出ております。

結果としましては、定量限界以上の残留が認められたのは、肝臓のみであり、筋肉、腎臓、脂肪、小腸の残留濃度は、最終投与1日後において、定量限界未満であったとしております。こちらの部分の修文につきましては、より適切な記載とすることで修正させていただきました。

17ページの一番上ですが、残留試験の部分につきまして、今井先生から「製剤の投与容量と濃度と組織中濃度を比較しますと、組織中濃度が高めに出ている印象を受けます」とのコメントをいただいております。

2行目から馬のもう一試験を記載しております、こちらは先ほどの試験と同様の結果となっております。

結果の記載につきましては、先ほどと同様に適切な記載となるように修文させていただきます。

以上になります。よろしくお願いたします。

○津田座長 どうもありがとうございました。

宮島先生、細川先生から様々な修文をいただいております。今日、宮島先生はおられないのですが、細川先生、宮島先生からの修文の部分はいかがでしょうか。

○細川専門委員 問題ありません。

○津田座長 あと、細川先生からいただいた部分で大事なところがあります。ラットとヒトで同じものはないので、削るということです。10ページです。先生から統一させたほうがよいと言ったら、結局ないので、削ったということですね。

○細川専門委員 どちらでもよいと思うのですが、同じ代謝物がイヌでは出ていて、ラットでも出ているので、同じと記載するのであれば、ラットにも書いたほうがよいという気がします。代謝物が同じであったというのは、毒性試験と関係するので、同じであったは、削らなくてもよいような気がします。

○津田座長 そうしますと、10ページはそのまま残してよいということですか。

- 細川専門委員 そうですね。そのかわり、ラットにも入れてほしいということです。
- 津田座長 ほかの先生方はそれでよろしいでしょうか。
- それでは、そのような形でまとめてください。
- 水野評価専門官 承知しました。
- 津田座長 この部分で、それ以外に何かございますか。唐木先生、どうぞ。
- 唐木専門参考人 14ページの表16、ヒトに経口投与した後、組織中の濃度を測っています。今、お隣から死刑囚ではないかという声もあったのですが、これは注をつけないと、評価書を見た人は何だろうと思います。
- 津田座長 事務局、これはどれかわかりますか。
- 水野評価専門官 もとの資料になりますが、ピンクの資料になります。こちらの資料の123ページから始まる文献になっております。下にページ番号を振っておりますが、129ページの分布というところで記載しております、例えば真ん中辺りから、2、分布ということで、(1)呼吸器疾患患者に投与した場合こうだったなど、あと(2)の胆汁につきましては、胆道疾患患者にとという旨で記載しております。
- 唐木専門参考人 (6)に前立腺組織とあって、後の液だったらわかりますが、組織をどのようにとったのか。こう書いてあるのだから、次のページの女性性器組織も組織をとって測っているのでしょうか。しかし、こんなことで組織をとるのですか。これはいつの論文ですか。何年だろうか。89年だから、それほど古くはないですね。
- 津田座長 どうぞ。
- 熊谷委員長 この文献によると、体液等は健常人なのですが、組織は患者さんからとっているものですので、それを別にわかるように記載したほうが、もしかすると、誤解が少ないのではないかと思います。健常人から組織はとっていないですね。
- 唐木専門参考人 現状とれないです。
- 関口課長補佐 健常人なり、患者からとったなり、適当な説明をこちらに加えさせていただきます。
- 唐木専門参考人 そうですね。わかるようにしてください。
- 関口課長補佐 わかりました。
- 池専門委員 これは1980年代のデータです。この当時は、疾患において、外科的に臓器をとって測定していた可能性があります。今はできなくなっています。
- 唐木専門参考人 できません。
- 池専門委員 多分この時代のデータだと思います。
- 山本評価第二課長 バイオプシーか何かですか。
- 池専門委員 あるいは手術後か、そういうデータが、この時代はあったようです。だから、各疾患における臓器という記載を一言書いておけばいかがですか。
- 津田座長 大丈夫ですか。最初のケースだと思いますので、表現は少し難しいと思いますが、健康な組織をとるのは、異常なことではなくて、治療に伴うというか、よくわかり

ませんが、そういうこともあったようです。

○唐木専門参考人 かつては手術のときに余分に組織をとって、検査に回したのです。それですね。しかし、今はそれができないことになっています。

○津田座長 この表現は「健常なヒト又は感染症患者」と2つ書かれているのですが、ここをもう少し正確に書くということですか。

○唐木専門参考人 少なくともヒトの組織をどこから得たか、患者からということは必要だと思えます。年代のことがあるから、それ以上のことは書かなくても、わかっているということですか。

○山添委員 「患部組織中の濃度」と表現しておけばよいのではないですか。

○細川専門委員 このデータは必要ですか。全然違うヒトからとったもので、分布のデータとしては、何の意味もなさないと思うのです。むしろないほうがよいような気がします。分布は、同じヒトに同量を投与して、同じ時間でどのくらい分布しているかを見ないといけないので、患者さんもいれば、健常人もいて、試験期間がばらばらで、投与量は偶然同じなのですが、このデータが何の意味を持つのか。要するに薬物動態上、何の意味もないとみることができるのですが、いかがでしょうか。

○津田座長 ありがとうございます。

意味のないデータであるということは、要らぬ誤解を与えるようなデータでもあるので、削るということで、いかがでしょうか。

どうぞ。

○池専門委員 この資料は要らないかもしれませんが、ヒトの疾患治療においては非常に有効なデータであったのです。今はこういうデータがとれなくなっているから、逆に薬がどういう移行をするかがわからないということがあるわけですね。ただ、動物薬の中で要るかどうかはまた別です。多分要らない可能性があると思えます。

○津田座長 そういうことですが、どうしましょうか。ここでの目的からみれば要らないということで、削除しても構わないということで、いかがでしょうか。よろしいですか。そのようにします。

○山添委員 分布のデータは全くなくなってしまうのですか。

○細川専門委員 実験動物の部分で補えばよいと思えます。

○山添委員 ヒトの分布のデータがゼロになってしまうから、よいのかと思いました。

○池専門委員 先生がおっしゃっていたとおりで、差し支えないと思えます。1つの参考です。

○関口課長補佐 基本的に体内動態もヒトの臓器の分布のデータは、今までの評価書にも恐らく入れていなかった部分がございますので、実験動物、マウス、ラット等での分布で足りるのではないかと考えております。

○細川専門委員 これはイヌも分布が出ていませんし、馬も分布が出ていません。残留は出ています。それも分布は出ていません。そういう意味では、ここでヒトの分布がなくて

も、別に不思議ではないような気がします。

○津田座長 そういうことですが、なくてもよろしいですか。

○唐木専門参考人 次の代謝も、ヒトのデータが並んでいるのです。代謝ではなくて、排泄です。15ページです。

○山本評価第二課長 基本的に動物に使われていない薬で、最近、イヌ用に開発されて、今般、初めて畜産用に転換する。海外にも畜産用はないということで、どうしてもヒト主体のデータになっています。どこまで要るか、どこまで記載するかは、吟味いただければと思います。

○津田座長 山添先生、やはり要りますか。

○山添委員 専門の先生方の判断にお任せします。先生がおっしゃるように、临床上は非常に重要なデータで、どの組織にどの程度移行性があるかということで、治療効果、適応の可能性を知らせるにはよいデータだとは思いますが。ただ、キネティクス上に必要かと言われると、分からない。脈管系から外に出て、ある程度移行するということが分かるというデータだと思います。

○津田座長 先生、どうぞ。

○今井専門委員 今回、食品安全委員会の審議に挙がっているのは、馬の点眼薬としての申請があって、馬の筋肉等を食する可能性が出てきたということですので、恐らく分布のデータに関しては、次のページにある馬の組織中の残留性のデータで、ある程度補えるという気がいたします。

○津田座長 そういうことを踏まえて、ここの部分は削除ということでもよろしいでしょうか。そのようにさせていただきたいと思います。

あと、今井先生からの御質問の部分で、17ページですが、先生、御説明いただけますか。

○今井専門委員 私の思い違いかもしれないのですが、16ページの10行目からの馬の残留試験ですが、この残留試験で点眼投与されたロメフロキサシンは、ボリューム150 μL /回/眼ですから、1回に両眼投与するので、1回300 μL 投与されるということです。ただ、この製剤が0.3%のロメフロキサシンということと、馬の体重が500 kgくらいありますので、トータルとして、私が手元で計算したものを少し申し上げますと、仮に150 μL 全てがロメフロキサシンだとして、両目に投与して300 μL になります。それをそのまま300 μg としますと、300 μg が500 kgの体重の馬に入ると、0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重という計算になりまして、それをさらにgにしますと、組織中に全部均一に分布したとして、0.0006 $\mu\text{g}/\text{g}$ になります。0.0006 $\mu\text{g}/\text{g}$ に関しては、製剤が0.3%ということを考えていませんので、さらに小さくなるわけで、それを考えると、表21にある数値が $\mu\text{g}/\text{g}$ の単位で表示されていて、0.01、0.02 $\mu\text{g}/\text{g}$ など、そういう値が本当なのか、心配になったわけです。

○津田座長 わかりました。

細川先生、どうぞ。

○細川専門委員 気がつかなくて申しわけありませんでした。確かにそうです。これは単

位が間違っている気がします。これは申請者に後で聞いたほうがよいと思います。

○津田座長 今回は事務局から説明していただきましたように、食品健康影響評価の前までをここで審議した後に、どのように質問するかということを整理しますが、この件については、今井先生から説明していただいてよろしいですね。確かにおかしいということで、間違えていないかということで、よろしくをお願いします。

それ以外に遺伝毒性の前までで、何かありますでしょうか。

それでは、次をお願いします。

○水野評価専門官 それでは、17ページの17行目3. 遺伝毒性試験から御説明いたします。

18行目から遺伝毒性試験について記載しております。

*in vitro*及び*in vivo*の遺伝毒性試験結果を18ページの表23にまとめております。

17ページの20行目から遺伝毒性試験のまとめを記載しております。山田先生からコメントをいただいております。使用目的では、複製阻害作用と記載しているのですが、DNA合成阻害作用と書いてあるところは、統一したほうがよいと思いますということです。「合成は、単純にDNAポリメラーゼの酵素活性を論じるときの用語と考えます。ここでは生命現象としての用語ですので、複製が適当と考えます」ということで、修文をいただいております。

表23を御覧いただきますと、DNA修復試験におきまして、弱陽性の結果を得ております。その他の試験につきましては、*in vitro*、*in vivo*の各試験につきましては、陰性となっております。DNA修復試験で見られました弱陽性につきましては、作用機序であるDNA複製阻害作用によるものと考えられております。

以上のことから、17ページの20行目からのまとめになりますが、*in vitro*のDNA修復試験で弱陽性の結果であったが、作用機序のDNA複製阻害作用によるものと考えられたこと、またそのほかの*in vitro*試験及び*in vivo*の小核試験はいずれも陰性であったことから、塩酸ロメフロキサシンは、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられたとしております。

18ページの9行目から光遺伝毒性について記載しております。

15行目の下、山田先生からコメントをいただいております。メカニズムについての記載は、参考資料からの転記と思いますが、正確さに欠けるので、きちんと意味が通るように書き直しましたということで、修文をいただいております。

「一般的に光遺伝毒性のメカニズムは、紫外線照射とDNAの直接作用によるピリミジン二量体の形成、又は薬物と紫外線又は可視光線の光反応生成物により生じる活性酸素やフリーラジカルによって、DNA障害が起きるものと考えられている旨」を記載しております。

19ページの1行目から試験について記載しております。キノロン系の光遺伝毒性作用につきましては、12種類のキノロン剤を用いて光照射下でCHL細胞の染色体異常試験を実施しております。50%の細胞に染色体異常を起こす濃度、ED₅₀と比較しましたところ、ロメフロキサシンは染色体異常誘発能が強いグループに分類されております。

7行目からになります。別の試験におきましては、ロメフロキサシンを含むフルオロキノロン剤を用いまして、紫外線照射による*in vitro*の小核試験を実施しております。こちらは陽性の結果でありましたが、紫外線照射条件下でのフルオロキノロン剤による光染色体異常は、ラジカルスカベンジャーによって抑制されないが、DNAトポイソメラーゼIIを不活化するアジ化ナトリウムによって抑制されたことから、フルオロキノロン剤の光遺伝毒性の発現機序は、活性酸素の作用によるものではなく、DNA鎖切断に関与するトポイソメラーゼIIに対する作用に起因すると考えられているとしております。

こちらは山田先生から修文をいただいております。光染色体異常という言葉はないということで、修文をいただいております。

14行目からヒト用医薬品の経口薬の臨床試験時及び市販後調査におきまして、光遺伝毒性を示唆する報告はない旨を記載しております。

以上になります。よろしくお願いたします。

○津田座長 どうもありがとうございました。

遺伝毒性に関しては、山田先生から様々修文をいただいておりますが、御説明いただけますでしょうか。

○山田専門委員 今、事務局の方が言われたとおりなのですが、「DNA合成阻害」は「DNA複製阻害」と直させていただきます。

表中では、イタリックになっていないところや、「処置」という言葉が使われていたもので「処理」と、表の中は修正していただきました。

光遺伝毒性については、先に下位先生、高橋先生にも確認していただいて、これでよいということですので、ここに書いてあるとおりでよいと思います。

また、光染色体異常という用語は、聞いたことがないので、紫外線や、可視光線を照射して、染色体異常を調べたという書き方にして、染色体異常という言葉の頭に光をつけるのはやめたほうがよいのではないかと思います。このように修文させていただきました。

結論としましては、光遺伝毒性にしましても、これ自身の一般的な遺伝毒性にしても、恐らくこの物質については、問題ないと書かせていただきました。

以上です。

○津田座長 ありがとうございました。

教えてください。この試験のメカニズムですが、例えばラジカルスカベンジャーで抑制されないということで、活性酸素等ではないということが言えるのか。ここでの結論は、妥当と言えますか。

○山田専門委員 光遺伝毒性を調べる試験は、必ず実施するものではないので、私も多くを見たことはないのですが、ラジカル自体は不安定で、測定するのが難しいので、大体ラジカルスカベンジャーを使って差があるかどうかということ調べることが多いようです。結論は問題ないのではないかと考えます。

○津田座長 結局、バクテリアにスペシフィック（特異的）なものだと考えればよいとい

うことですか。

○山田専門委員 そうですね。

○津田座長 どうぞ。

○三森委員 事務局に先に聞いたほうがよいのかもしれませんが、19ページの7行目から「ロメフロキサシンを含むフルオロキノロン剤は」という形で記載がされています。染色体異常のメカニズムは、ラジカルスカベンジャーでは抑制されず、トポイソメラーゼIIを不活化するアジ化ナトリウムで抑制されたことから、光遺伝毒性のメカニズムはトポイソメラーゼIIに対する作用に起因すると書いてあります。ロメフロキサシンについても、これを証明したデータは提出されているのですか。

○水野評価専門官 ピンクの資料の149ページの部分になります。結果としましては、152ページの表3におきまして、ロメフロキサシンではないのですが、クリナフロキサシンのデータがございます。

○三森委員 そうすると、ロメフロキサシンの直接的なデータはないということですね。

○水野評価専門官 はい。

○三森委員 あくまでもほかのフルオロキノロン剤で、ここにエトポシドなどが載っています。このようなもので起こってきたので、ロメフロキサシンもそうだという論法なのですね。

○水野評価専門官 そうなります。

○三森委員 そうすると、申請者は、光遺伝毒性の本体、染色体異常はトポイソメラーゼII阻害だということを言っているわけですが、後で議論される発がん性試験の光発がん性試験で、座長、先にいってしまってよいですか。

○津田座長 それがあったので、今、私も聞いていたのです。お願いします。

○三森委員 27ページの7行目から「(4) 光発がん性試験」があるのですが、31行目からXPA欠損マウス、ヌクレオチド除去修復遺伝子欠損マウスを用いた実験で、皮膚の扁平上皮癌が誘発されてくるわけです。その発がん機序としては、36行目からシクロブタン型ピリミジン二量体(CPD)の形成が関与すると言っているわけです。発がんメカニズムは、ピリミジン二量体の形成によるということですから、DNAに直接作用することになると思います。そうすると、遺伝毒性試験では、トポイソメラーゼII阻害によるとなっております、矛盾が生じてくるわけです。そういうことですので、発がんメカニズムと遺伝毒性メカニズムは違うメカニズムになってきます。本体の親化合物についての遺伝毒性がないのは理解したのですが、光遺伝毒性については、要検討ということだと思います。

○津田座長 そう思います。

○三森委員 加えて18ページの13行目では、ロメフロキサシンの光遺伝毒性メカニズムとして、ピリミジン二量体の形成の報告もあると言っています。このデータが示されていないからわからないのですが、これは申請者に聞いたほうがよいのか、ここで御議論していただいたほうがよいのか、その辺について、山田先生に御意見をいただけたらと思います。

○山田専門委員 読み方が浅くてすみませんでした。

19ページの7行目からは、こういう書き方なので、そのまま鵜呑みにしていたのですが、実際のデータは、ほかの試験ではロメフロキサシンを使っているものも、資料の152ページの表3については使っていないので、7行目から13行目までは、ロメフロキサシンのデータがない、違う物質のものをそのまま書いているので、実際はこのように記載ができないかもしれないと思います。フルオロキノロン剤としては、こういうことを書いてもよいかもしれないのですが、ここは変える必要があると思います。

18ページの13行目からの記載については、もう一度、文献を確認してみないといけないと思います。

全体を読んだ上で、光遺伝毒性、遺伝毒性については、ほかの先生方と文章を考えさせていただければと思います。今日、お二人がいらっしゃらないので、ここで議論といっても、難しいのではないかと思います。

○三森委員 申請者がいらっしゃるから、この辺のことも聞いてみてはどうでしょうか。

○山田専門委員 そうですね。もしわかるようであれば、そのほうがよいかもしれません。

○津田座長 三森先生、微生物スペシフィック（特異的）であれば、マウスに紫外線を照射したときにがんができて、しかも、ピリミジン二量体を増加させているのは矛盾だと思います。先生はフルオロキノロンの発がん性を盛んに研究されているので、もしよければ、三森先生から申請者にこのメカニズムは何ですかということを聞いていただくのが一番よいと思います。そういうことは無理ですか。

○三森委員 専門調査会のメンバーの方々がそういうことであれば、聞いてもよいです。

○津田座長 よろしくお願ひします。

そういうことで、一旦保留します。

それでは、三森先生、よろしくお願ひします。そこは重要なところですので。

あと、戻って19ページ、今、山田先生がおっしゃいました表現については、スカベンジャーが本当に効いているのかどうかということが問題で、これのみをもって言い切ってしまうのはどうかということもあってお聞きしたのですが、これは業者に聞いてもしようがないですね。

○関口課長補佐 そうですね。19ページの7行目については、事務局で文献を探してつけた内容ですので、申請者のデータをもとにしたものではないので、申請者に聞いてもわからないと思います。

○津田座長 そうですが、発がん性のデータは申請者が出しているのですから、そのメカニズムは三森先生に聞いてもらって、その辺りで明確な答えがあればまた別です。

○関口課長補佐 発がん性の部分につきましても、27ページの30行目までの記載、扁平上皮癌が出るというところまでは、申請者からのデータになります。それ以降のCPDの関与の部分につきましても、事務局で探して記載した文献になりますので、CPDの関与までメーカーが把握しているかどうかはわかりません。

- 津田座長 全体のメカニズムを聞くことはできますね。
- 関口課長補佐 光遺伝毒性があって、光発がん性もあるという事実はメーカーも把握していると思います。
- 津田座長 どのようなメカニズムを考えているかということです。
- 関口課長補佐 メカニズムとしてどう考えるかということで、聞けると思います。
- 三森委員 それはロメワンの概要書に載っている内容と理解してよろしいのですか。129ページです。ロメワンの概要書の附箋がついている129ページ、11番として光遺伝毒性試験がありますが、ここに申請者の考察がされています。要するに、光がん原性試験で陽性になったことに対して、ヒトや馬への外挿性は低いということで、完全に無視してきています。しかし、この答えでは、納得するわけにはいかないです。より深いメカニズムがあるわけで、それを今日聞いたところで、申請者は答えられるのでしょうか。評価書の光遺伝毒性、事務局で探された19ページの8行目からのことについては、認識されていないですね。
- 関口課長補佐 そうですね。認識しているかどうかはわからないのですが、このデータを使っているということは、知らないと思います。
- 三森委員 それと、発がん性試験のXPA欠損マウスのことも知らないのでしょうかね。
- 水野評価専門官 その可能性もありますが、把握しているかもしれません。
- 三森委員 それでは、聞くだけ聞いてみましょうか。
- 水野評価専門官 確認することは可能だと思います。
- 三森委員 でも、評価書から聞いてはいけないわけですね。あくまでも提出資料からということですね。
- 関口課長補佐 評価書案については、申請者には示しておりません。
- 三森委員 わかりました。
- 津田座長 整理させてください。もう一回、戻ってよいですか。三森先生、よろしいですか。
- 三森委員 はい。
- 津田座長 一旦戻って、遺伝毒性なのですが、遺伝毒性の19ページ、7行目以降の部分に関しては、もう一回、資料をもとにして、どの程度書けるかということ専門の先生、山田先生、高橋先生、下位先生などと検討していただくということで、今回、質問事項には入れないということです。
- あと、先になってしまいますが、光発がん性の部分に関しては、申請者から出ている資料はどこでしたか。
- 水野評価専門官 27ページの8行目から30行目までの部分です。
- 津田座長 8行目から30行目までですが、申請者の責任として、どういうメカニズムと考えられているのか。最終的には閾値があるかどうかということですが、それは別にしても、三森先生から聞いていただけますか。

○三森委員 そうすると、発がん陽性だということの考察としては、評価書18ページの10行目から15行目について、申請者は認識しているのですね。

○水野評価専門官 こちらは申請者の資料に基づいて記載したものです。

○三森委員 そうすると、遺伝毒性のメカニズムとして、ロメフロキサシンについてはピリミジン二量体の形成と一重項酸素の関与を考えているということですか。

○関口課長補佐 はい。

○三森委員 それとの関連を聞けばよいということですね。それはよろしいわけですね。

○関口課長補佐 はい。

○三森委員 わかりました。

○津田座長 よろしくお祈いします。

確認しますが、18ページの10行目から15行目は申請者が出した資料であるし、27ページの8行目から30行目までは出したものである。この関連をどのように申請者が考えているかを聞くことができるし、非常に重要である。どうもありがとうございました。

遺伝毒性はそういうことにしまして、その次をお願いいたします。

○水野評価専門官 それでは19ページの19行目、4. 急性毒性試験から御説明いたします。

マウス、ラット及びイヌを用いた急性毒性試験の結果を表24に示しております。

経口投与におけるLD₅₀ですが、マウスにおきましては約1,600～1,900 mg/kg体重、ラットにおきましては約1,500～2,300 mg/kg体重であったとなっております。

20ページの2行目から5. 亜急性毒性試験について記載しております。

3行目からはラットの13週間亜急性毒性試験です。

本試験でみられました毒性所見につきましては、21ページの表25に記載しております。

表25におきましては、吉田先生から、PTの短縮や血清中ASTの低下の削除の修文をいただいております。

その他、肝臓の黄白色化や大腿骨遠位端の脛側顆に潰瘍といった、剖検所見の部分につきましては、削除させていただきまして、戻りまして、20ページの本文中に記載させていただいております。

亜急性毒性試験で見られました一般症状としましては、10行目から、1,000 mg/kg体重/日群におきまして雌2例が死亡、100 mg/kg体重/日群でも1例死亡しておりますが、100 mg/kg体重/日投与群におきましては、誤投与によるものと判断されております。

また、300 mg/kg体重/日以上以上の投与群の雌雄におきまして、流涎及び軟便が見られております。

剖検所見におきましては、肝臓の黄色調変化が見られておりまして、さらに100 mg/kg体重/日以上以上の投与群におきまして、膝関節病変、不透明な白色巣、水疱、びらん又は潰瘍が散見されたと、今井先生から修文いただいております。

また「盲腸の肥大」は「盲腸の膨満」という修文を中山先生、吉田先生からいただいております。

25行目から、血清（漿）生化学的検査でみられました投薬期間中の血清中 γ -グロブリンの低下は、300又は1,000 mg/kg体重/日投与群の回復期間終了時には回復の傾向を示していたと追記させていただきました。こちらは21ページの吉田先生のコメントに基づきまして、記載させていただいております。

21ページの2行目から、本専門調査会の判断として記載させていただいております。30 mg/kg体重/日投与群におきまして、血清中 γ -グロブリンの低下が見られたことから、本試験におけるNOAELは設定できないと判断したとしております。

6行目から、本試験につきまして、事務局から、30 mg/kg体重/日投与群で見られました血清中 γ -グロブリンの低下を毒性所見と捉えてよいでしょうかとお伺いさせていただきました。吉田先生、今井先生、山中先生、宮本先生からは、毒性としたほうがよいのではないかというコメントをいただいております。

22ページの2行目から、イヌの13週間亜急性毒性試験を記載しております。

導入しましたイヌにつきまして、13～19週齢で導入し、約14週間馴化ということで、今井先生から修文をいただいております。

また、50 mg/kg体重/日におきましては、雌1例で死亡が見られております。

一般症状としましては、25 mg/kg体重/日以上投与群の雌雄に痙攣、ふらつき、四肢硬直等が散見されたということで、今井先生から修文をいただいております。

また、剖検におきましても、50 mg/kg体重/日投与群の雄に肝臓の退色ということで、今井先生から修文をいただいております。

本試験に見られた毒性所見は、23ページの表26に記載しております。

初めは12.5 mg/kg体重/日投与群におきまして、血清中の塩素の増加というものを、この表に記載しておりましたが、下のボックスで、血清中塩素の増加を毒性所見とすべきかどうかについて、先生方に御照会させていただきました。吉田先生、今井先生、山中先生、宮本先生からは、毒性所見としなくてよいのではないかというコメントをいただいております。したがって、こちらの表から血清中塩素の増加を削除いたしまして、12.5 mg/kg体重/日投与群のカラムにつきましては、毒性所見なしとしております。

以上のことから、22ページに戻りまして、24行目からですが、本専門調査会の判断としまして、12.5 mg/kg体重/日投与群で見られた血清中塩素の増加は、統計学的に有意であるが軽微な変化であり、投与8週目のみに見られ、ほかの週では見られていないことから、毒性所見と捉えず、本試験におけるNOAELは12.5 mg/kg体重/日と判断したとなっております。こちらは今井先生に修文をいただいております。

23ページの4行目からサルの亜急性毒性試験を記載しております。

5行目からですが、100 mg/kg体重/日投与群の雌雄の各1頭の投与期間前半に見られた体重減少は、投与期間後半において回復傾向を示した。100 mg/kg体重/日投与群の雌1頭の摂餌量は投与1週に一過性に減少、50 mg/kg体重/日投与群の雌1頭の摂餌量は投与13週のみ減少したと、今井先生から修文をいただいております。

また、そのほかの血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査等には、投与の影響は見られておりません。

結果は34行目から始まる表27に記載しております。

25ページになりますが、1行目から50 mg/kg体重/日投与群及び100 mg/kg体重/日投与群でみられました摂餌量の減少の部分につきまして、お伺いしております。特に50 mg/kg体重/日投与群の摂餌量減少を毒性所見とすべきかどうかということで、御意見を伺わせていただきました。

今井先生からコメントをいただいております。2行目からになりますが、100 mg/kg体重/日投与群については、投与初期の極めて一過性の、しかも、1頭のみの変化ですので、毒性影響としなくてよいと考えます。50 mg/kg体重/日投与群については、投与終了週になってみられており、今後、投与を続けると例数も増えてゆく可能性も疑うところですが、100 mg/kg体重/日投与群にはみられない（用量反応性がない）ということで、やはり毒性影響としなくてよいと考えますというコメントをいただいております。

これを受けまして、表27の50 mg/kg体重/日投与群、100 mg/kg体重/日投与群から摂餌量の減少を削除させていただいております。

戻りまして、24ページの30行目から、本専門調査会の判断としまして、100 mg/kg体重/日投与群において、嘔吐、体重減少及び膝関節の病変がみられたことから、本試験におけるNOAELを50 mg/kg体重/日と判断したとしております。

25ページの3行目から、慢性毒性及び発がん性試験を記載しております。

4行目からはラットの試験です。

結果は26ページの表28に記載しております。

こちらは膝関節の大腿骨遠位端脛側顆に陥凹巣、剖検所見ということで、削除して、本文中に入れさせていただきました。

また、5 mg/kg体重/日投与群の毒性所見なしというところは、10 mg/kg体重/日投与群に統一させていただきました。

25ページに戻りますが、11行目から、剖検所見につきまして、先ほどの陥凹巣の所見を記載しております。

13行目で「盲腸の肥大」と記載しておりましたが、ラットの亜急性毒性試験の表記とあわせまして「盲腸の膨満」に修正しております。

本専門調査会の判断は、25ページの20行目から記載しておりますが、30 mg/kg体重/日投与群におきまして、流涎、血漿（清）中γ-グロブリンの減少及び膝関節の病変がみられたことから、本試験におけるNOAELは10 mg/kg体重/日と判断したとしております。

26ページの6行目からサルの慢性毒性試験を記載しております。

10行目から一般状態について記載しております。100 mg/kg体重/日投与群の雌雄全例に嘔吐、雄に流涎及び体重減少がみられております。

11行目の「また」から始まる100 mg/kg体重/日投与群の雄1頭にとという部分につきまし

ては、11行目の左に書いている体重減少と同一例を重複して記載していただきましたので、申し訳ございませんが、後ほど記載を整備させていただきたいと思っております。

こちらの所見以外に投与による影響はみられておりません。

27ページの一番上になりますが、今井先生からコメントをいただいております、動物数の単位について、頭か例か統一してくださいということで、修文をいただいております。

26ページの20行目から、本専門調査会の判断を記載しております、100 mg/kg体重/日投与群におきまして、嘔吐、流涎及び体重減少がみられたことから、本試験におけるNOAELを50 mg/kg体重/日と判断したとしております。

27ページの2行目から発がん性試験としておりますが、発がん性試験は実施されておられません。しかし、ヒト用医薬品の経口薬及び点眼薬におきまして、発がん性を示唆する報告はない旨を記載させていただいております。

7行目から光発がん性試験を記載しております。

マウスにロメフロキサシン等のキノロン剤を52週間経口投与しまして、紫外線照射し、皮膚腫瘍の形成を検討しております。溶媒のみ投与し、紫外線照射した対照群と紫外線照射しない対照群を設定したと、今井先生から修文をいただいております。

16行目から一般状態について記載しております、ロメフロキサシン投与群では、皮膚に紅斑と腫脹がみられ、そのほかの投与群には異常がみられなかった旨を記載しております。

19行目から肉眼所見としての皮膚腫瘍は、試験終了時には薬剤を投与した全投与群にみられたと、今井先生から修文をいただいております。

23行目から、紫外線誘発性発がんの促進作用の評価におきまして、腫瘍の初発時期と発生頻度が50%に達する時期が頻繁に検討される。ロメフロキサシン投与群では、各々16及び22週、フレロキサシン投与群では28及び38週、オフロキサシン、シプロフロキサシン、ナリジクス酸投与群で発生頻度が50%に達したのは66、78又は78週であった。紫外線照射の有無にかかわらず、対照群では腫瘍は見られなかったとの追記の修文を今井先生からいただいております。

28行目からになりますが、ロメフロキサシン以外の投与群に見られた腫瘍のほとんどが良性でありました。ロメフロキサシン投与群におきましては、全例の皮膚に腫瘍が認められまして、その多くは嚢胞状扁平上皮癌であった旨を記載しております。

31行目から別の試験について記載しております、ヌクレオチド除去修復遺伝子欠損マウスに紫外線照射とともにロメフロキサシンを経口投与しまして、皮膚の腫瘍を調べております。欠損マウスにおきましては、投与開始5週間後、非欠損マウスでは投与開始23週後に皮膚に腫瘍がみられております。その多くは扁平上皮癌であったという結果になっております。また、免疫組織化学的に皮膚のシクロブタン型ピリミジン二量体の検出を行いましたところ、48時間後には非欠損マウスのみ、シクロブタン型ピリミジン二量体が消失しております。以上から、ロメフロキサシンの光発がん性機序には、CPD生成が関与する可

能性が示唆されたとしております。

28ページの2行目からですが、しかし、ヒトと比較しまして、げっ歯類ではゲノム全体を対象とするヌクレオチド除去修復の活性が低いことが知られている旨を記載させていただきました。

以上になります。よろしく願いいたします。

○津田座長 どうもありがとうございました。

それでは、戻りまして、急性毒性試験からですが、問題はありません。

亜急性毒性試験では、今井先生初め、中山先生、吉田先生から修文をいただいております。

お願いします。

○今井専門委員 事務局の方に教えていただきたいのですが、前回の調査会でも話題になりましたが、表に入れる所見と本文に記載する所見の区分けをどう考えられて、今回まとめられたのでしょうか。分かりづらいといえますか、私は20ページの17行目、18行目、膝関節の所見を加えさせていただきましたが、それを加えたことによって、まとめの表から削除されたと説明がありました。私としては、表から削除することはなかったのではないかという気もしたので、質問させていただきます。

○津田座長 少し違う意味かもしれませんが、剖検所見は除いたということだと思います。本当にそういう前例があったのかどうか、私もよくわからないので、その辺りのことを踏まえて御説明いただきたいと思います。

○関口課長補佐 表の記載につきましては、動物用医薬品専門調査会でも、最近、同じように表の形で整備をさせていただいております。その中で、基本的に剖検関係の所見については、書かなくてもよいのではないかと御意見をいただいておりますので、それにあわせて、剖検関係の所見については、表で記載していないという形をとっております。

○津田座長 すみません、三森先生。ほかの調査会も御存じだと思うのですが、例えばキノロン剤の関節毒性は非常に重要です。体重減少も重要な場合は入れています。剖検というか、肉眼的所見を記載しない理由は何ですか。

○三森委員 最終的に病理組織学的検査で確認がとれていれば、剖検所見を敢えて載せる必要はないということです。したがって、農薬専門調査会の場合には、剖検所見で異常が見つかって、さらにそれについて病理組織学的検査をして、組織学的所見がきちんと確定されていれば、それを代表させるということです。

○津田座長 わかりました。

○三森委員 例えば二世世代繁殖試験で、もともと病理組織学的検査をしなくて、肉眼変化までしかみない場合は、肉眼変化を載せざるを得ないということです。そういう形のルールで記載しています。

○津田座長 そういうルールだそうで、それに基づいて整理したということですが、今井先生、よろしいですか。

○今井専門委員 そうしますと、あちこち行って申しわけないのですが、25ページの4行目から始まるラットの慢性毒性試験に関しては、表の中に記載されている膝関節の線維化は、組織学的所見だと思われませんが、これは表の中に残す。表の中の雌の30 mg/kg体重/日に記載されている、骨髄腔の線維化という所見があるのですが、それは25ページの11行目から、100 mg/kg体重/日の所見は追記されていますが、それであれば、30 mg/kg体重/日の雌の所見も本文の中に追記する、という理解でよろしいでしょうか。

○水野評価専門官 表28の30 mg/kg体重/日以上雌に書かせていただいている線維化という部分は、病理組織学的所見ということで、表に記載を残させていただいております。削除させていただいている大腿骨遠位端脛側顆に陥凹巣という部分につきましては、剖検所見ということで、こちらの表からは削除させていただいて、本文に入れさせていただきます。

○津田座長 質問とは少し違いますね。

○今井専門委員 三森委員の御説明は、本文、まとめ表にかかわらず、組織所見で確認されているものについては、あえて剖検所見の記載の必要はなかろうという御説明だと理解したので、そうであれば、膝関節の陥凹巣は肉眼所見なので、恐らく本文からも削除してよくて、30mg/kg体重/日以上組織所見としての線維化は、まとめ表のみに入れるのか、あるいはまとめ表と本文の両方に入れるのかという議論になると思います。

○津田座長 表には毒性と認められたものを入れるが、重複は避ける。それ以外の様々な効果に関連して、考察したものは文章の中に入れる。そういうことですね。

○関口課長補佐 追加で整理させていただきますが、肥料・飼料等専門調査会では、もともと毒性試験関係はずっとこういった表はつけないで、文章で記載してきていたという経緯があります。農薬専門調査会ではこういう表が中心で、文章は余り書かないという整理になっておりました。基本的には動物用医薬品関係の評価書においても、同じように表のみでまとめる方向で考えたいと思っておりますので、今後、本文にはできるだけ書かないような形で進めていきたいと思っております。ですので、基本的には表にあるものを本文にも書くという形になると思いますので、その辺については、こちらで取りまとめさせていただいて、整備させていただきたいと思っております。

○津田座長 農薬専門調査会とも整合性をとりながら、そのような方向で整理するという事で、よろしいでしょうか。

どうぞ。

○三森委員 表28と本文を見ていくと、今井先生がおっしゃるように、剖検所見の記載が矛盾しているのです。大腿骨の骨端の部分が陥凹している変化を病理組織で見ると、その骨髄腔が線維化していたり、空胞変性を起こしているという病変だと思うのですが、肉眼で認められているのは、陥凹部がみられているのは100 mg/kg体重/日投与群のみなのです。違いますか。雄も雌もそうですね。

○今井専門委員 そうだと思います。

○三森委員 そうであれば、25ページの11行目は両方出ているととってよいのですか。雄雌で出ているということですか。この辺は検討しなければいけませんね。まだどうするかは決めていません。表でいくか、今までのように、本文中に書いているものは見にくいからということで、今、移行期と認識していたのですが、検討したほうがよいかもしれません。

○関口課長補佐 そうします。

○津田座長 ここに雌雄を入れるかも含めて、表現は検討していただくということで、よろしいですか。

それ以外に修文をいただいておりますが、 γ -グロブリンの件で、事務局からの質問に対しては、全員が毒性と判断してよいだろうということですが、これはよろしいですね。

それから、血清中塩素の増加に関しては、毒性とは見なくてよいでしょうということですね。ほかの先生方もよろしいでしょうか。

あとは、様々な記載の問題ですが、問題がなくて、27ページからは先ほど既に議論をしておりますが、ほかの先生方も、今、事務局から一貫した御説明がありましたので、御質問、御意見等がございましたら、お願いします。

どうぞ。

○三森委員 21ページの表25ですが、事務局にお伺いします。聞き逃したかもしれませんが、所見の記載方法です。血清中の γ -グロブリンの低下は、30 mg/kg体重/日以上投与群で雄雌とも出ています。雄を見ていくと、300 mg/kg体重/日以上投与群にも、血清中 β -グロブリンの低下とあります。 β -グロブリンは300mg/kg体重/日以上投与群から上で出ているということですか。

○水野評価専門官 そのようになります。

○津田座長 ありがとうございます。

ほかに御意見ございませんでしょうか。

それでは、次をお願いします。

○水野評価専門官 一点確認させていただいてよろしいでしょうか。22ページのイヌの13週間亜急性毒性試験の24行目から始まります、専門調査会の判断の部分につきまして、血清中塩素の増加は毒性所見にしないと、先ほど御判断をいただきまして、結果の表26から削除することになりましたが、毒性所見の表から削除しますと、突然、専門調査会の判断で血清中塩素の増加という話が出てきてしまいます。本文中にもその旨は記載していませんので、血清中塩素の増加を毒性所見としないということでありましたら、よろしければ、例えば25 mg/kg体重/日投与群でふらつき等の病変がみられましたということで、本試験におけるNOAELは12.5 mg/kg体重/日と判断したという記載にさせていただくことは可能でしょうか。

○津田座長 どなたか御意見ありますか。

○吉田専門委員 事務局案でよいと思います。塩素の変化はばらつきで、毒性ではないと

思います。

○津田座長 よろしいでしょうか。そういうことで、お願いします。

○水野評価専門官 記載を整備させていただきまして、また先生方に御覧いただければと思います。ありがとうございます。

○津田座長 それでは、次をお願いします。

○水野評価専門官 それでは、28ページの6行目から7. 生殖発生毒性試験を記載しております。

こちらは4試験記載しておりますが、30行目、桑形先生からコメントをいただいております。 (1) ~ (4) の試験で、唾液分泌の亢進は、流涎に修正してくださいという旨のコメントをいただいております。また (1) の試験につきましては、投与後30分以内に消失しているので、一過性と入れてくださいというコメントをいただいております。

7行目からラットの生殖毒性試験の1つ目になります。

11行目から一般状態について記載しております。300 mg/kg体重/日投与群の雌2匹を除く全例におきまして、投与後、一過性の流涎がみられております。また、30及び100 mg/kg体重/日投与群の雌雄の若干例においても、一過性の流涎がみられたということになっております。桑形先生から修文をいただいております。

そのほか、体重につきましても、300 mg/kg体重/日投与群の雄において、投与1週目に体重増加量の僅かな減少がみられたが、第2~3週までに回復したとなっております。

21行目からになりますが、交配能、受胎能に異常は認められておりません。

胎児の生存数、発育、外形、内臓、骨格に異常は認められておりません。

27行目からになりますが、調査会の判断としまして、300 mg/kg体重/日投与群で一過性の流涎及び体重増加抑制がみられたことから、本試験におけるNOAELは100 mg/kg体重/日と判断したとしております。桑形先生から修文をいただいております。

31行目からの事務局のコメントなのですが、30及び100 mg/kg体重/日群の唾液分泌亢進、流涎を毒性所見とするかどうかについて、御意見を伺わせていただきました。

29ページになりますが、桑形先生、山中先生からコメントをいただいております。

桑形先生からは、本試験では流涎は投与後一過性であること、30 mg/kg体重/日投与群の少数例に認められた流涎をNOAEL設定の根拠にする必要はないと考えます。NOAELは100 mg/kg体重/日とする。根拠は300 mg/kg体重/日投与群で一過性の流涎及び体重増加抑制がみられたためです。ただし、NOAEL設定根拠にも、生殖試験である理由から流涎を残したほうがよいと考えます。もし審議におきまして、流涎を除くという場合には、本文中には一過性の流涎が30 mg/kg体重/日投与群でも観察されたことは残していただくことを希望しますと、コメントをいただいております。

また、山中先生からは、他の試験で流涎の症例が見られていますので、毒性所見として取り上げるべきと考えますと、コメントをいただいております。

2行目からラットの生殖毒性試験の2つ目です。経口投与しまして、F₀の母動物を自然分

娩させまして、F₁児動物の発育及び機能的発達を検査しております。また、F₁世代の雌雄を同一用量群内で交配しまして、F₂胎児について検査しております。

12行目からになりますが、一般状態につきまして、300 mg/kg体重/日投与群のF₀母動物におきまして、摂餌量減少及び摂水量増加がみられた。また、流涎が300 mg/kg体重/日投与群の大多数、100 mg/kg体重/日投与群の少数例にみられたが、投与2時間後には消失していた。また、100 mg/kg体重/日以上投与群で妊娠期間の軽度な延長が認められたとなっています。この部分につきまして、桑形先生から修文をいただいております。

17行目からになりますが、F₁児動物の生存性、発育、発達及び生殖能に影響は認められなかったとなっております。

21行目ですが、F₂胎児の外表検査におきましても、異常は認められなかったとなっております。

26行目から、本専門調査会の判断としまして、100mg以上投与群の母動物において、一過性の流涎及び妊娠期間の軽度な延長がみられたことから、母動物に対するNOAELは30 mg/kg体重/日と判断した。児動物に対するNOAELは300 mg/kg体重/日としております。こちらの部分につきまして、桑形先生から修文をいただいております。

30ページの2行目から、本試験につきまして、桑形先生のコメントとしまして、流涎は300 mg/kg体重/日投与群では大多数で、100 mg/kg体重/日投与群では少数例に観察されたこと、投与後2時間には消失した一過性の変化であったことがわかるような記載を本文に追記してくださいと、コメントをいただいております。

また、その下の事務局からのコメントとしまして、先ほどの試験と同様に、唾液分泌亢進を毒性所見するかどうかということで、お伺いさせていただきました。

桑形先生からは、母動物のNOAELは30 mg/kg体重/日。設定の根拠として、投与後一過性の流涎及び妊娠期間の軽度な延長とする旨のコメントをいただいております。

妊娠期間の延長につきましては、軽度ですが、延長傾向にあると思われます。体重及び摂餌量に影響がみられた300 mg/kg体重/日投与群でも、僅かですが、延長傾向がみられます。申請者の判断を尊重し、100 mg/kg体重/日投与群の妊娠期間の延長は軽度ですが、毒性としましたとコメントをいただいております。

山中先生からも、先ほどの試験と同様に、他の試験で流涎の症例がみられていますので、毒性所見として取り上げるべきと考えますと、コメントをいただいております。

5行目からラットの発生毒性試験を記載しております。

F₀母動物は妊娠20日に各群21匹を安楽死処置して、子宮内を検査しております。また、F₁児動物の発育及び機能的発達について検査しております。F₁世代を同一用量群内で交配して、F₂胎児について検査しております。

16行目からになりますが、F₀母動物の100 mg/kg体重/日以上投与群におきまして、体重増加抑制、摂餌量減少がみられております。生存胎児数、吸収胚数、黄体数等には影響はみられておりません。

19行目ですが、300 mg/kg体重/日投与群のF₁胎児において、体重減少及び化骨遅延がみられております。

31ページの1行目からですが、その他、F₁世代の生殖能、F₂胎児には投与による影響はみられておりません。

1行目の部分で、身体分化ということで、桑形先生から修文をいただいております。

本専門調査会の判断として、7行目からですが、100 mg/kg体重/日投与群の母動物において、体重増加抑制及び摂餌量減少がみられたことから、母動物に対するNOAELは30 mg/kg体重/日と判断した。300 mg/kg体重/日投与群の胎児に体重減少及び化骨遅延が認められたことから、胎児に対するNOAELは100 mg/kg体重/日、児動物の発育に関するNOAELは300 mg/kg体重/日と判断したとしております。

13行目からウサギの発生毒性試験を記載しております。

18行目からになります。被験物質の全投与群におきまして、糞量減少及び下痢が認められております。また、50 mg/kg体重/日以上投与群におきまして、摂餌量減少、体重減少、流産増加が認められております。

23行目からですが、胎児につきましては、50 mg/kg体重/日以上投与群において、体重減少、化骨遅延及び尾椎数の変異胎児の発現率の増加が認められております。ただし、催奇形性は認められなかったとなっております。

30行目からになります。本専門調査会の判断としまして、母動物に対するNOAELは6.25 mg/kg体重/日投与群においても糞量減少及び下痢がみられたことから、設定できないと判断した。胎児に対するNOAELは、50 mg/kg体重/日投与群において、体重減少、化骨遅延及び尾椎数変異の発現率の増加が認められたことから、25 mg/kg体重/日と判断した。催奇形性は認められなかったとしております。桑形先生から修文をいただいております。

36行目から8. 一般薬理試験について記載しております。

表29にまとめております。

高用量におきまして、自発運動低下、体温下降等の中枢神経抑制症状を惹起した一方で、痙攣誘発薬の作用を増強する等の中枢神経刺激作用も示しております。高用量で起きた呼吸数増加、血圧下降等の呼吸・循環器系の変化も見られております。

34ページの2行目から9. その他の試験としまして、記載しております。

関節毒性試験になります。こちらはラットとイヌを用いた試験を記載しております。

まずラットにつきましては、記載しております。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ことが知られておきまして、一般に関節病変は成長とともに発現し難くなる旨を記載しております。

35ページになります。幼若ラット、若齢ラット、成熟ラットを用いまして、7日間経口投与しまして、肘及び膝の関節について、病理組織学的検査を実施しております。

7行目になります。幼若ラットの300 mg/kg体重/日投与群、若齢ラットの300 mg/kg体重/日以上投与群で関節に病変が見られております。

12行目ですが、成熟ラットでは、肉眼的及び組織学的に関節病変は認められておりません。

18行目から本専門調査会の判断を記載しておりまして、幼若ラットの300 mg/kg体重/日投与群において関節病変がみられたことから、本試験におけるNOAELは100 mg/kg体重/日と判断したとしております。

22行目から幼若及び若齢イヌについて記載しております。

30行目からになります。幼若イヌの5 mg/kg体重/日以上投与群におきまして、関節の伸展忌避及び40 mg/kg体重/日投与群におきまして、歩行異常及び触診時の関節の痛みが認められております。

剖検につきましては、33行目からですが、10 mg/kg体重/日以上投与群におきまして、関節に水泡や滑液の増加がみられております。

また、病理組織学的所見もみられておりまして、36行目、5 mg/kg体重/日投与群におきまして、1例に肩甲・上腕骨関節に滑液の増加、病理組織学的検査では同部位に微小空洞がみられたとしております。

若齢イヌにおいても、20 mg/kg体重/日以上投与群において、幼若イヌと同様の関節変化が見られておりますが、その頻度及び程度は、幼若イヌと比較すると減弱していたとなっております。

36ページの9行目からなりますが、本専門調査会の判断としまして、幼若イヌの5 mg/kg体重/日投与群において、関節の伸展忌避、肩甲・上腕骨関節に滑液の増加及び微小空洞がみられたことから、本試験におけるNOAELは2.5 mg/kg体重/日と判断したとしております。

13行目から成熟イヌについて記載しております。

18行目になります。全投与群において、関節に肉眼的変化及び病理組織学的変化は認められなかったとなっております。

以上のことから、本専門調査会の判断としまして、20行目からなりますが、全投与群において病変等が認められなかったことから、本試験におけるNOAELは最高投与量である40 mg/kg体重/日と判断したとしております。

23行目から光毒性試験ということで、記載しております。

最初の段落につきましては、先ほどのメカニズムについて記載しております。

30行目からヒトボランティアにロメフロキサシンを7日間経口投与して、照射用モノクロメータで光照射したところ、皮膚に紅斑を起こす最低高線量が投与前と比べて有意に減少し、光毒性が示された。しかし、この反応は投与終了後48時間で投与前に戻ったとなっております。

35行目から抗原性試験を記載しております。

①としてマウス及びウサギの試験についてですが、マウスにつきましては、受身皮膚アナフィラキシー（PCA）反応、ウサギにおきましては、PCA反応と受身赤血球凝集反応が

実施されております。

結果としまして、37ページの17行目になりますが、塩酸ロメフロキサシンはマウス及びウサギに抗原性を有しないと考えられたとなっております。

20行目からモルモットについて記載しております。試験した項目としまして、全身性アナフィラキシー反応、PCA反応、受身赤血球凝集反応、寒天ゲル内沈降反応をしております。

結果としましては、38ページの6行目からになりますが、モルモットにおいて抗原性を有しないと考えられたという結果となっております。

9行目から非ステロイド系抗炎症剤との相互作用について記載しております。

キノロン系抗菌剤の中樞刺激作用は、一部の非ステロイド系抗炎症剤との併用により増強されまして、痙攣発作が誘発されることがあるとなっております。

併用投与したときの結果を表30に示しております。

19行目ですが、キノロン系抗菌剤とフェンブフェンとの併用で発生する痙攣の機序について記載しております。

27行目からヒトにおける知見について記載しております。

こちらはヒト用医薬品（経口薬）についての承認時の試験、また、再審査終了時の試験成績について記載しております。

33行目からですが、臨床で認められた重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー様症状、急性腎不全等を記載しております。

39ページの5行目なのですが、光線過敏症に関する市販後調査が行われておまして、4,276例中、光線過敏症は44例あったということになっております。しかし、大部分は軽度から中等度で、投与中止後軽快又は正常化したとなっております。

12行目から微生物学的影響に関する試験を記載しております。

13行目でヒト腸炎起因菌に対するMICということで記載しております。

ヒトの腸炎患者及び保菌者の糞便から病原性大腸菌を分離し、検討したとさせていただいております。こちらは石原先生から腸炎起炎菌という修文をいただいております。

結果としまして、18行目になりますが、MIC₅₀は0.20 µg/mLとなっております。

28行目から、ヒト臨床材料分離菌に対するMICということで記載させていただいております。

全国の16施設において、種々の臨床材料から分離した菌に対する塩酸ロメフロキサシンのMICを表32にまとめさせていただいております。

32行目の部分と表のタイトルにおきまして、石原先生から修文をいただいております。

以上になります。よろしくお願いたします。

○津田座長 どうもありがとうございました。

それでは、戻りまして、28ページの生殖発生毒性試験からですが、桑形先生から修文をいただいております。また、山中先生からもいただいております。最初の生殖発生毒性試験のラット

の①は、300 mg/kg体重/日での一過性の流涎及び体重増加抑制ということで、NOAELを100 mg/kg体重/日にして、次の生殖発生毒性試験では、100 mg/kg体重/日の流涎は毒性とみるということで、NOAELを30 mg/kg体重/日としていると思うのですが、これについて、小林先生、いかがでしょうか。御意見ございますか。

○小林専門委員 この修文に当たりまして、桑形先生とコンセンサスをとってきて、そのような修文になっております。

28ページの30行目で、先ほど事務局からありましたが、(1)～(4)まで試験がありまして、(1)と(2)に関して流涎が見られた。(3)(4)に関しては見られないということです。

津田先生がおっしゃいましたように、NOAELの設定に関しても、(1)に関しましては体重増加抑制を加味して、そのようにしまして、(2)に関しましては、投与量の100 mg/kg体重/日で妊娠期間の延長を含めてNOAELを設定しております。

以上です。

○津田座長 どうもありがとうございます。

ほかの先生方、御意見ございますか。

今、生殖発生毒性で2つのもの、発生毒性試験についても、今、小林先生から御説明いただきましたが、そこも含めて何か御意見ございますか。

今井先生、どうぞ。

○今井専門委員 一つ、先に進み過ぎかもしれないのですが、31ページの13行目からウサギの発生毒性試験がございますが、これに関して質問してよろしいですか。

○津田座長 どうぞ。

○今井専門委員 31行目ですが、この試験の母動物に対するNOAELが糞量減少及び下痢に対しての影響を見て、6.25 mg/kg体重/日でも認められ、NOAELが設定できないことになっているのですが、これまで抗菌剤のウサギに対する糞や、腸管に対する影響をどのように見ていたかというところです。といいますのは、6.25 mg/kg体重/日でNOAELが設定できないことになると、最後の健康影響評価の用量にも多少かかわってくると思ひまして、質問させていただいております。

○津田座長 ありがとうございます。

これについては、どのように考えられますか。

○小林専門委員 これに関しましては、そこまで考えが及ばなかったのですが、糞量減少が最低用量の6.25 mg/kg体重/日から最高用量までみられたというところで、とりあえず設定できないと一旦は判断したのですが、どのように考えたらよいか、お教えいただければと思います。

○津田座長 吉田先生、お願いします。

○吉田専門委員 抗菌剤の場合の盲腸膨満と下痢の考え方なのですが、盲腸膨満はウサギも含めて盲腸がすごく大きな動物特有の判断なので、それは毒性としないという考えだっ

たと思うのですが、それが下痢までなった場合は、ケース・バイ・ケースということです。ですので、もとのデータに返っていただいて、下痢が非常に重篤であったのか、一過性だったのか、そういう情報があれば、盲腸膨満に含めて削ることもできますし、ひどいということであれば、毒性とするような考え方だと思います。

○津田座長 ありがとうございます。

これはどの程度のものかということは、わかりますか。

これは、今、今井先生がおっしゃったように、設定するために重要でもあるし、確かに下痢の場合は非常に微妙ですので、データ等を踏まえて、専門の先生方でもう一回御検討いただくということで、よろしいでしょうか。次回までによろしくお願いします。それは宿題ということで、よろしくお願いします。

○小林専門委員 承知しました。

○津田座長 それ以外に何かございますか。

○三森委員 今日、申請者にどう考えますかと聞いたらどうですか。

○津田座長 これは申請者のデータですね。

○水野評価専門官 そうです。

○津田座長 それでは、小林先生、よろしく申し上げます。よろしいですか。申請者に下痢は、どのくらい重篤であって、どのように考えているかということをお質問いただければ助かると思います。すみません。よろしく申し上げます。

○小林専門委員 承知しました。

○津田座長 ほかに何かございますか。一般薬理以降で御質問等はございますか。

私が教えて欲しいのですが、ヒトにおける副作用で下痢が出ておらず、消化器系の腸内細菌叢にも影響がないようにみえますが、承認時の用量はどのくらいだったのでしょうか。

○水野評価専門官 ヒトにおける承認ということでしょうか。

○津田座長 38ページのヒトにおける知見で用量が書いていないのですが、用量はどのくらいですか。

○水野評価専門官 こちらにつきましては、ピンクの資料の1ページということで、ヒト用医薬品のインタビューフォームを添付させていただいております。

下に番号が振ってありますが、16ページになります。下の2、用法・用量というところに、成人にはロメフロキサシンとして、1回100～200 mgを1日2～3回経口投与するとなっております。

○津田座長 荒川先生か池先生、こういうデータを見て、ヒトでどのくらいまでなら微生物学的影響はないと言えますか。

○荒川専門委員 普通の用量で下痢をする人も結構いますから、影響がないとは、なかなか言いにくいと思います。

○津田座長 わかりました。

どうぞ。

○池専門委員 当然かもしれませんが、個人差もあると思います。

もう一つは、副作用の中で、偽膜性腸炎が起きています。だから、腸内細菌叢に影響があると思います。ただ、フルオロキノロンは一般に尿中排泄ですが、相対的なもので胆汁から腸管にも移行しますから腸内細菌への影響はあると思います。ヒトによっては下痢を起こすと思いますが、腸管関連の副作用が、腸内細菌に対しての影響を反映している可能性はあると思います。

○津田座長 微生物学的影響は通常、正常腸内細菌叢に対するMIC₅₀からMIC_{calc}を計算するのですが、今回はそのデータがなくて、病原微生物に対するもののみなのです。ヒトのデータはこれだけたくさんありますので、違う方向から微生物に対する影響が推定できないかと思って、専門のお二人の先生に伺いました。

○荒川専門委員 実際に承認されている用法・用量の値なので、それがどの程度影響するかは、普通は余り調べないです。もしヒトの影響を見るのであれば、ヒトの承認時の申請書か何かのデータを調べてみれば、ある程度わかるかもしれません。

○津田座長 それは可能ですか。

○池専門委員 どのくらいの量を投与すれば、副作用がどのくらい好発するかということですか。

○津田座長 腸内細菌叢に与える程度がこのくらいなら大丈夫ということが知りたいのです。例えば、ほかの抗菌剤の評価ではMIC₅₀の下10%を採用しています。それができない場合、極めてまれであるなど、このくらいなら微生物学的影響はどうなるということが出せるかということです。それと毒性学的な影響を比較して、低い用量をとってADIを決めていくことになると思います。

○池専門委員 腸内細菌叢に対する影響ということですね。

○津田座長 はい、専門の先生方からみて、微生物学的影響が推定できるかどうかということです。多分できないのではないかとはいえますが。

○荒川専門委員 難しいですね。

○津田座長 石原先生、そういうことに関して、何か御意見ございますか。

○石原専門委員 今、表32には、臨床材料から分離された菌のMICがたくさん調べられていますが、もちろんこの中にはもともと腸管内にいた細菌もたくさん含まれていると思うのです。感染症を起こしたということで、何らかの優位になる要因を持っている菌のグループになると思うので、これを使って腸内細菌叢のMICを推定するのは、難しいのではないかと考えていました。ただ、ヒトが摂取する量が少ないという考えはもちろんあると思っています。

○津田座長 馬での残留量が検出限界ぎりぎりなのに、今井先生の計算からすると、それよりはるかに低くなっています。ですから、実際の摂取量は臨床用量よりはるかに低い用量しかないと思うのですが、科学的に評価できる場所があればそのほうがよいと思って、今、お聞きしています。

まず微生物学的影響が今までのデータでどこまで言えるかを判断した上で、使用量等から何か言えるか等をその次に考えたいと思います。

三森先生、どうぞ。

○三森委員 申請者は、食品健康影響評価の場合に、VICHの試験に則った形でデータがないと、評価ができないということは、存じ上げているのでしょうか。

○津田座長 お願いします。

○山本評価第二課長 三森委員の議論は、事務局として微生物学的ADIがペンディングになっていて、次回に御相談しようかと思っていた事項です。

整理しますと、VICHの微生物学的ADI設定の考え方は、食品に残留した医薬品が結腸に到達して、ヒトの腸内細菌叢に影響を与えるかどうかを評価しようということです。VICHでは残留しない、結腸に移行しない、あるいは移行したとしても、分解されていて、薬理作用を及ぼさない場合、この計算は不要だということで、計算しなくてよいということをも微生物学的ADI設定の大前提にしています。

今回の適応拡大対象となる動物は馬です。しかも、今回、念のためにADIを設定するのですが、今日来て説明を聞いていただくとわかるのは、馬でも食用動物には使用しない、競走馬に使用しなさいという、点眼薬である。点眼したものは、血漿中には移行しないというデータがあって、微生物学的ADIはどうするのかということをも、事務局としても一度きちんと整理した上で、御相談させていただきたいということがあります。

○津田座長 わかりました。先走って申しわけありませんでした。そういうことで、様々な問題があるので、課長の今のお話も考慮して、次の機会までに事務局で一度整理していただいて、検討するのは次の専門調査会ということによろしいですか。

どうぞ。

○池専門委員 例えばこの薬をヒトが服用したときに、その量がどれくらいで、微生物学的影響が出るかということをお聞きしているわけですね。

○津田座長 そうです。

○池専門委員 そうすると、それを判断するのは、ヒトにおいて下痢が起きるなど、腸管の変化が起きるかどうかを一つの指標にしようと言っているわけですね。

○津田座長 それでよいのですね。

○池専門委員 指標としてはよいはずですが、通常の使用量において、何人かは下痢を起こすと思います。それをどう判断するか。例えば100人投与すると何人かは胆汁排泄型の薬か、尿中排泄型の薬かまた投与量でも下痢の出現頻度は異なってきます。個人差もあります。しかしながらほとんどの抗生物質で下痢の可能性はあると思います。

○津田座長 わかりました。それも含めて、事務局でつくっていただいた案をもとに、次回ということで、よろしいでしょうか。私がこんなことを聞いてしまったものですから、すみませんでした。

ほかに今までの微生物学的影響までで、御質問等はございますか。どうぞ。

○荒川専門委員 細かい問題ですが、35ページの上から9行目に「軟膏」と書いてありますが、字が間違っています。35ページの上から9行目の「軟膏」は「軟骨」ですね。

○水野評価専門官 申しわけありません。「軟骨」です。修正させていただきます。ありがとうございます。

○津田座長 それでは、ここまででよろしいでしょうか。

それでは、申請者に質問する内容としては、今井先生から残留試験の単位のこと、発がんのメカニズムを三森先生にお聞きいただいて、先ほどの下痢の件に関しては、どれくらい重要かを聞いていただくということで、ほかには大丈夫ですね。

どうぞ。

○池専門委員 動物のイヌや馬の目の疾患は、原因菌は一般にブドウ球菌が多いのですか。

○山本評価第二課長 今日、申請者に聞いてください。

○池専門委員 結構ブドウ球菌が多いです。

○山本評価第二課長 今回、薬の承認を設定しているのは、具体的には創傷性角膜炎、競走馬が出走後、傷つくので、点眼するという状況ですので、聞いていただくと、様々な説明があるかもしれません。

○池専門委員 そういうこともあるかもしれません。

○津田座長 それでは、最初に私がどうして馬の点眼剤として、これを開発したのかという経緯、その他をお聞きしますので、そのときにまた追加でお聞きしていただくということで、よろしいでしょうか。

どうでしょうか。少し休憩したあとに入ってくださいますか。

○関口課長補佐 それでは、4時まで休憩にいたします。

○津田座長 4時から入っていただいて、質問をして、もう一回、審査ということですね。

○関口課長補佐 そうですね。

○津田座長 そういうことで、しばらく休憩に入ります。

(休 憩)

○関口課長補佐 それでは、これから申請者をお呼びしたいと思いますが、先ほど申し上げたとおり、評価書は申請者にお示ししておりませんので、申請者等に指示する際は、二分冊の資料が、申請者が持っている資料になりますので、そちらで御指摘いただければと思います。

最初の病原菌等は何が多いかは、フリーで聞いていただきます。

あと、今井先生から御質問いただく残留の部分については、二分冊目、分冊2/2と書いてある資料です。一番後ろに残留性という青いタグがついていますので、こちらのリー2とリー3が具体的な試験なのですが、こちらの残留試験(1)という部分が、恐らく該当する資料になるかと思います。実際の投与量は3ページの下に書いておりまして、残留の結果は8

ページに表として載っていますので、こちらでお示しいただければと思います。

それから、光遺伝と光発がんの関係の部分につきましては、違う冊子に戻っていただいて、1冊目の冊子の概要とついております資料があります。概要書と書かれております、タグがついているものです。最初にあるものでございますが、こちらの129ページに光遺伝関係の話がございます。こちらの中に発がん性試験を実施したという記載もございますので、こちらをもとに御指示いただければと思っております。

生殖毒性のウサギの下痢についてでございますが、こちらは二分冊の資料ホ-8が該当する資料になります。ホ-8で、ウサギの器官形成期経口投与試験ということで、こちらの取りまとめで、概要をまとめておりますが、糞便の減少、下痢が観察されたということが2パラグラフ目に記載されていますので、これをもとに御質問いただければと思っております。

そのほか、よろしいですか。

それでは、申請者に入っていただこうと思っております。よろしく申し上げます。

(説明者入室)

○津田座長 本日はお忙しいところ、本専門調査会に御出席いただきまして、ありがとうございます。

自己紹介をお願いいたします。

○説明者 千寿製薬の〇〇と申します。

○説明者 同じく千寿製薬の〇〇と申します。

○説明者 一般財団法人生物科学安全研究所の〇〇と申します。よろしく申し上げます。

○説明者 同じく〇〇と申します。よろしく申し上げます。

○津田座長 どうもありがとうございました。

それでは、質疑応答に入りますが、まず初めにこれは馬の目薬ということで、開発されたということですが、開発された経緯、どんなものにどのようなことを含めて、御説明いただけますでしょうか。

○説明者 まず本剤の開発の目的なのですが、今までロメワンは、コンパニオンアニマル用の点眼液として開発が進んでおりまして、過去の薬剤を様々調べてみますと、このような競走馬に用いる点眼液は、はっきりと効果を持っているものが市販されていない。ヒト用の製剤であるなど、ほかの合成抗菌剤の点眼液がそのまま流用されているのが実情でして、これは余り好ましくない。そこで、きちんとした、馬の感染症に対する効果を持った点眼剤を開発して、弊社で持つておくべきではないかということが、開発の主な目的になります。

実際、競走馬の現場を確認させていただきますと、一度、競走馬としてレースに出場しますと、馬の目の中に異物あるいはダート、草の破片など、そういったものがかなり混入する。実際、伺いますと、目の感染症が頻発している。重症化する例もあるということになりますと、本剤をこのような競走馬・乗用馬の感染症に対する治療薬として、市場に提

供することには意義があるのではないかということから、弊社はこの薬の開発に着手いたしました。

○津田座長 どうもありがとうございました。

ほかの先生方、開発の経緯、目的で御質問はございますか。

ほとんどは、競走馬など、そういったものに使うということですか。

○説明者 競走馬及び乗用馬です。

○津田座長 点眼してから、食品に入ってくる可能性はあるのですか。

○説明者 これも実情を調査した上で分かったのですが、競走馬としてレースに参加した馬がリタイアした後、食用に回されるという例が、少なからずあるということが分かっております。本剤を投与された馬が、いずれ食用に回る可能性は否定できないのですが、残留性の結果は、概要にも記載させていただいていますが、4日置きますと、完全に本剤の検出限界以下になります。本剤は体の中から排出されてしまう。恐らくなのですが、リタイアされてから4日以内に食用に回る可能性があるかということ、現在、それはほとんどないだろうということ想定しておりますので、本剤が馬の体の中に残留したままヒトの口に入る可能性は、ほとんどないだろうということ想定しております。

○津田座長 どうもありがとうございました。

今、残留について言及されましたが、そういうことについて、何か御質問がありましたら、お願いします。

○今井専門委員 一つ、残留性に関して質問させていただきます。提出されています馬の残留試験、点眼時における残留試験は2試験あったかと思うのですが、そのうちの1つ、例えばリー2とタグのある資料を拝見して質問させていただきます。臨床用量だと思うのですが、リー2の3ページ、残留試験でも、片目1回当たり3滴、約150 μL を両眼に投与するという試験方法だと理解しています。そうしますと、トータルとしますと、1回当たり馬に300 μL 、製剤としては0.3%の薬剤が含まれているということですので、300 μL の0.3%といえますと、大体ですが、約10 μg が目に入ることとなります。ただ、この試験で使われています表示のとおり理解しますと、馬は体重が500 kgくらいございますので、10 μg が500 kgの体の中に入りますと、単位として極めて小さくなるわけです。

最終的に試験結果は8ページにまとめられていますが、ここで1日目、2日目当たり肝臓で0.01ないし0.02 $\mu\text{g}/\text{g}$ 検出されることになると、かなり濃縮されていないと、この数値は出てこないと理解しているのですが、このまとめ表に関して、ぶしつけな質問かもしれませんが、単位が間違っているなど、そういうことはいかがでしょうか。

○説明者 これは委託試験としてお願いしたもので、委託試験先でも厳しい監査を行っていただいておりますので、単位などの計算間違いはないと思われま。

特に肝臓に高いという御懸念だと思われまますが、一つの理由として、本剤の代謝経路が肝臓でグルクロン抱合を受けて代謝されるというルートをとっていますので、血中にほとんど出ていないながら、肝臓にこのように数値が高いということは、肝臓で何らかの理由

があって、そこに一時的にでもプールされているということが考えられると思います。

点眼量としては極めて微量で、それが全量吸収されたとしても、肝臓にいく量は微々たるものなのですが、複数回点眼投与されていますし、微量ながら、何らかの形で蓄積されて、そこで無毒化されて代謝されているというプロセスの中で、このように一時的に肝臓にプールされているのではないかと推測なのですが、そのような結論になるかと思われま

○津田座長 どうぞ。

○細川専門委員 馬の肝臓の重量は、どのくらいあるのですか。

○説明者 お答えします。正確にトータルの重量を計測したことはないのですが、恐らく10 kgぐらいではないかと思

○細川専門委員 そうすると、このデータは、簡単に投与量を超えてしまいますね。

○説明者 そんなことはないと思います。投与量の全量を計算しますと、1日当たり両目に3回で900 μL、これを5日間連続で投与しますので、最終投与後の結果になりますから、5日間の分です。

○細川専門委員 0.3%です。今、計算してみてもらえますか。0.016 μg/gは、10 kgに直すと、相当な量になるのではないですか。

○説明者 10 kgに直しますと、0.2 mg (/10 kg) くらいになるかと思

○細川専門委員 投与量の総計は何mgになりますか。

○説明者 恐らく10mgを超えるところになるのではないかと思

○細川専門委員 10 mgのうちの0.2 mgが肝臓にくるのですか。

○説明者 はい。残留試験の結果を見ますと、分布しているのは、ほとんど肝臓のみであり、吸収された後に速やかに肝臓にいつて

○細川専門委員 ラットの結果だと、ほとんど尿中に未変化体として出ていくのではないですか。グルクロン酸抱合される割合は、ヒトでもものすごく少ないですね。尿中排泄型のものが、馬の場合だけは、肝臓にたまるということによいのですか。

○説明者 結果として、このような数値として出ているということですが、馬の場合のみこのようになるという原因は、わからないのですが、ヒトの代謝経路、ラットの代謝経路、馬の代謝経路が明確にどう違うかというところまでは、弊社も把握していませんので、現象として、このような数値が認められたということを受け入れることになるかと思

○細川専門委員 例えばヒトの場合、動物でもそうなのですが、目の吸収率は、極めて低いです。0.1%以下だという記憶があります。

○説明者 かなり低いです。

○細川専門委員 そうすると、この場合は吸収率が相当高くないと、計算が合わないような気がします。

○津田座長 こういうことを踏まえて、一回検討していただいて、事務局にもう一度確認のデータをいただくことはできますか。そういうことで事務局はよいですか。

○関口課長補佐 指摘として出させていただいて、回答をいただく形にしたいと思います。
○津田座長 こういう質問があって、その上でもこれは確かにそうであるというところを、もう一回、検討したデータを事務局にお送りいただくということで、よろしいでしょうか。
○説明者 そのように対処させていただきます。

○津田座長 よろしくお願ひします。

ほかの先生方から、代謝以外でございますか。どうぞ。

○三森委員 2分の1分冊の概要書の129ページをお開きいただけますか。そこに11番、光遺伝毒性試験と記載されておりますが、それと一緒に光発がん性のことも書いてあります。私からの質問は光発がん性についてです。

二分冊目の別添資料のホー32が紫外線照射したヌードマウス、Skhマウスに対して、紫外線と本剤を投与した発がん性試験のデータがあります。このデータを見ますと、一番発がん性が強かったのがロメフロキサシンであるということです。

さらに読んでいきますと、資料の179ページをお開きいただけますか。その右カラムの一点目です。animals export to UVAというところですが、ここの記載を読むと、ほかのフルオロキノロン剤では良性腫瘍しか誘発されないのですが、ロメフロキサシンのみ、誘発された皮膚腫瘍は扁平上皮癌である、悪性腫瘍であったということです。したがって、ほかのキノロン系の剤に比べると、ロメフロキサシンの光発がん性の重篤度は激しいと理解されるわけですが、これについての遺伝毒性を含めた発がん機序について、御説明をいただけませんか。

○説明者 これに関しましては、この場で簡単に説明できる背景資料を、現在、保持しておりませんので、申しわけございませんが、持ち帰らせていただいて、別途、文書で御回答という形をとらせていただきたいと思います。

○三森委員 その場合、光遺伝毒性試験の成績は、ピリミジン二量体の形成が確認されているというデータが、今回の別添資料にあります。それと一重項酸素の関与も示唆されるというデータも出てきておまして、光遺伝毒性のメカニズムとヌードマウスの皮膚発がんのメカニズムのブリッジング、そこを考察していただけたらと思います。

○説明者 承知いたしました。

○津田座長 よろしくお願ひします。

ほかに何か質問ございますか。どなたか、先生、質問ございますか。

生殖発生毒性で下痢が認められているのですが、小林先生、お願ひします。

○小林専門委員 資料はホー8になります。ウサギを用いた経口投与試験におきまして、6.25、12.5、25、50及び100 mg/kg体重/日の用量で、胎児の器官形成期に母体に投与されています。一般状態、その他におきまして、下痢がみられております。それは6.25 mg/kg体重/日の用量や、12.5 mg/kg体重/日のような用量でみられていますが、下痢の重篤度がどれくらいかということをお教えていただくことはできませんでしょうか。すなわち下痢の重篤度によって、それを毒性ととるかどうかというところの判断が必要になってくると思

いますので、下痢の重篤度を教えてください。

○説明者 これはもともと公表論文から引用したもので、今、公表論文を読ませていただいているのですが、重篤度の分類までは言及されていないようです。

結果なのですが、糞量又は下痢という記載になっていることが一つと、下痢が起こっても、体重減少までに至っていない。体重減少にまで至ってしまうと、これは留意すべき所見だということで、体重減少がみられた用量以上のものに関しましては、マークすべき副作用、毒性という位置づけで捉えておりますが、ウサギというものは、草食性の動物ですし、このような抗菌作用がそれだけセンシティブに出た可能性を考慮しますと、体重減少などの毒性症状が加わって、初めて毒性用量という判断をしてもよろしいと思われませんが、公表論文をもう少し読み込んだ上で、新たな知見がそこから読み取れましたら、また文書で御回答という形にさせていただきたいと思えます。

○津田座長 ありがとうございます。

おっしゃるように、げっ歯類、特にウサギ、モルモットなどは非常に盲腸が大きいですし、ウサギに対する影響、例えば盲腸の膨満などを、そのままヒトに適用することはできないのですが、下痢の場合は様々な要因もありますし、非常に微妙ですので、それを毒性とみるかどうかということにおいて、状態や強さを知りたいというのが意向ですので、その辺りは、今、おっしゃったようなことも踏まえながら、検討して、御回答いただければと思います。

○説明者 承知いたしました。

○津田座長 よろしく申し上げます。

ほかに先生方から御質問ございますか。荒川先生、どうぞ。

○荒川専門委員 馬の目にこの製剤を滴下したときに、これでは血清中にはほとんど入っていない、検出できないということが、どこかに書かれていましたが、目の結膜など、そういうところから吸収されて、血中ではそれほど高く濃度は上がらないが、肝臓に到達して、肝臓で検出されるというデータになるのか、それとも目に投与された後に涙管を通過して、消化管に流れて行って、腸から吸収されて、門脈を通過して肝臓にいったり、肝臓から検出されるようになるのか、その両方なのかということです。

もう一つは、例えば目が感染症を起こして充血している場合と、そうでない、健康な場合、充血していると、血管も拡張したり、血流も多くなったりして、多少影響が出るという気もしますが、感染症を起こして、目の炎症を起こしている場合とそうでない場合で、吸収の程度の差など、あるいは体内動態がどういうふうになるのか、変わらないのかという基本的なデータはあるのですか。これを見させていただいた限りでは、気がつかなかったもので、教えていただきたいです。

○説明者 一点目なのですが、本剤の体内吸収は、目からではなくて、恐らく涙管を通過して口腔内に流れ込んで、そこから経口的に吸収されて、腸管から全身に入るというルートがほとんどです。目から直接血管に吸収されるのは、非常に微量であると考えられます。

二点目の御質問で、炎症が起こった場合、吸収がどのように変化するかという質問ですが、今回の概要書には載せていないのですが、コンパニオンアニマル、イヌに用いるときの添付資料にアルカリバーン、目に弱アルカリを染み込ませたスポンジを押しつけて、実験的に眼炎症を起こした目に点眼して比較するという試験を行っております。それで見てみますと、前眼部、特に角膜、前房、そういうところへの移行量は、炎症が起こると、バリア機能にも影響があるのですが、かなり上がるという結果が出ておりますが、血中へはほとんど差が出ないという結果を得ております。

これに関しましても、手持ちの資料がございますので、文書ないしは添付資料という形で、当該論文は既に公表論文になっておりますので、それを添付して、新たに回答することも考えております。

○津田座長 よろしいでしょうか。どうぞ。

○池専門委員 馬の目の感染症の原因菌は、何が多いのですか。どういう細菌を対象に考えられていますか。

○説明者 概要書の173ページに今回の臨床試験の検出菌のリストを挙げさせていただきました。様々な菌が出ていますが、概要書の効能・効果にも記載させていただいておりますが、その中で、検出数、これは恣意的な基準を弊社の中で考えさせていただきました。総投与症例数が約60例ですので、せめてその中で1割、つまり6例以上検出された菌に対して、有効性云々という考察をしてもよろしかろうということを考えております。

*Staphylococcus*属が4種出ていまして、これを属記載とさせていただいて、残りの菌種に関して一まとめにして、これらに対して、有効菌種と設定させていただきました。これらに関しましても、この表の最終投与後の累積消失率が、いずれも80%を超えるような効果を示しておりますので、この点から考えても、これらの菌種を有効菌種とすることで、適切ではないかと、弊社では判断させていただいております。

検出された有効菌種の中で、明らかに植物性のもの、例えば*Flavimonas*などもありますが、これは植物由来、いわゆる異物として、ダートの草などが混入したものであろうから、これは削除するよにということ、農水省の審査の中で御指摘いただいたので、それは外しております。

○津田座長 よろしいですか。

○池専門委員 もう一つ、あまり適切な質問ではないかもしれませんが。もし答えられなければよいのですが、たくさんフルオロキノロンがある中で、馬の点眼薬に対して、ロメフロキサシンを選ばれた理由は何かありますか。

○説明者 今回、ロメフロキサシンを馬の眼感染症治療薬として選びましたのは、もともと弊社のヒト用の医療用医薬品として開発をしております、そして、動物用医薬品として、コンパニオンアニマル、イヌに対して効能を拡大してきました。その中で、動物薬として、馬の効能も追加できるのではないかとということで、開発に着手しております。

○津田座長 よろしいですか。どうもありがとうございました。

ほかに御質問ございますか。

なければ、説明者の方、どうもありがとうございました。

○説明者 ありがとうございました。

(説明者退室)

○津田座長 それでは、審議に戻りますが、今後の方針について、どうでしょうか。お願いします。

○関口課長補佐 今、いただいた指摘の部分は、またこちらで取りまとめさせていただいて、リスク管理機関を通じて、申請者にお示しさせていただく形にしたいと思いますので、そちらの回答を待つことになると思います。

○津田座長 今、質疑の中で、特別コメントがなければ、そのような方向でお願いします。どうぞ。

○三森委員 申請者から、今回の光発がん性のことに対して、適切な考察が出されてこなかった場合、どうされるのか。特に光遺伝毒性のメカニズムと光発がん性のメカニズムは、文献を引用してくると、異なっているわけです。その矛盾はどのようにしていくのか。その辺も専門調査会で御議論いただけたらと思います。最終的には点眼をして、食用組織に入っていないとは思っているので、そこまで考えなくてもよいのかもしれないのですが、既にヒト用医薬品として認められているわけであり、その辺のこともあって、総合的に議論しなければいけないと思います。今日、下位先生、高橋先生はお休みですので、遺伝毒性については、お三方で御議論いただきたいと思います。

○津田座長 三森先生、光との関連でラジカルができていくということであれば、閾値は設定できると思います。例えばそういうことも、後で三森先生から説明いただいて、次のときをお願いします。

○三森委員 それは山田先生がよろしいかと思います。

○津田座長 遺伝毒性の検討に加えて、今回示された濃度が本当かどうか、あるいは競走馬と乗用馬の食品としての位置づけなど、次の機会に、事務局に作業をしてもらった上でということで、よいですか。

どうぞ。

○山添委員 光毒性を心配されているのですが、先ほどの肝臓での数値の問題が正しいかどうかは問題があるのですが、もし本当に肝臓に集まるとしても、そこで光毒性を起こす可能性はほとんどないので、現実問題として、光毒性はそれほど心配する必要はないと思います。

○池専門委員 このフルオロキノロンは、今日見た限りでは、ほかのフルオロキノロンより、遺伝子に対する作用は強いように思います。これはどう評価すればよいか、なぜこの薬を使うのかということがあります。

○三森委員 そこが私もわからないのです。光発がん性で、悪性腫瘍が誘発されてくるのはロメフロキサシンのみです。あとは、発生してもパピローマが生じるぐらいで、ほとんど

ど問題はないのですが、なぜこれだけがというのは、気になります。

○池専門委員 その意味では、あまり感じがよくないです。

○山添委員 池先生はそうおっしゃるのですが、ヒトとの差もあるのですが、結局、窒素の環にメチル基が入っていて、入っていないのが、それより前の世代です。前の世代のものは、CYP1A2の阻害を強く起こすことがあって、テオフィリンや、カフェインなど、そういうものと相互作用を起こすことがあって、それでピリミジン環のみのは避けたのだらうと思います。アルキル鎖が入ってきて、メチル基が入ってきて、今は両方にジメチルなどに、変えたものが、ヒト用で使われているわけです。それである程度経験があったので、最初のときは片一方のみ入れましたので、それを使っているのだらうと思います。

○津田座長 よろしいでしょうか。

それでは、これについては、次回にということ、次の議題に移らせていただいでよろしいでしょうか。

お願いします。

○関口課長補佐 それでは、報告事項になりますが、机上配付資料2-1から机上配付資料2-5まで、御用意いただきたいと思います。

机上配付資料2-5を御覧いただきたいのですが、ポジティブリスト関係で、暫定基準が既に設定されているものについて、食品健康影響評価を行った場合の取り扱いということで、食品安全委員会から厚生労働省に出している通知文書になります。

8ページに審議フローがございますが、厚生労働省からの依頼を受けまして、ポジティブリスト関係で食品健康影響評価を行ったものについては、評価結果を通知した後、厚生労働省で残留基準値（MRL）の設定をするわけがございますが、そちらについて、設定の案ができた段階で、こちらに報告をいただいて、暴露量の確認という作業をすることになっております。こちらについての報告ということで、今回4製剤ほど挙がってきたというものでございます。

それでは、机上配付資料2-1を御覧いただきたいと思うのですが、一つ目がビコザマイシンという抗生物質でございます。

4ページに製品の概要等がございます。ビコザマイシンにつきましては、国内の動物用医薬品ということで、子牛、豚で使われているものでございます。それから、スズキ目魚類でも使われるものです。飼料添加物の用途もございまして、豚、鶏にも使われるものでございます。

概要については、5ページに表でまとめられているものでございます。

13ページをお願いいたします。3. ADIの評価の③でございますが、ビコザマイシンのADIということで、こちらの調査会でも御検討いただきまして、0.074 mg/kg体重/日を、昨年5月に厚生労働省に通知したということでございます。

4. 諸外国における状況でございますが、ビコザマイシンについては、JECFAでは特に評価されておりません、ADIは設定されていません。

14ページでございますが、米国、カナダ、EU等でも残留基準値は設定されていません。今回、厚生労働省が策定してきた基準値案でございますが、規制対象物質としては、ビコザマイシン親化合物のみということになっております。

基準値案につきましては、15ページでございますが、別紙1ということで、表をまとめてございます。

基準値現行ということで、濃い色になっているものが、現在の暫定基準値の値になります。それを左側の基準値案に変更するというのを報告してきております。

今まで現行ですと、乳の基準値があったのですが、実際、子牛にしか使われないということでございますので、乳の基準値については、削除ということになっております。

新たな基準値につきまして、この基準値と1日の日本人の食品の摂取量を掛けたものがADIの何パーセントぐらいを占めるかということは、16ページで検討しております。そうしますと、国民平均としては0.2%、一番大きい幼児でもADIの0.5%程度になっております。そういうことで、ほぼ問題ない値ではないかと思っております。

次に机上配付資料2-2でございます。リンコマイシンでございます。

リンコマイシンにつきましては、5ページで、対象動物等についてまとめておりますが、国内では、鶏、豚、スズキ目魚類等で使われているものでございます。

海外では、豚、牛の乳房に使うものとしても承認されております。

6ページでは、海外の用途として、豚、鶏で使われているということでございます。

ADIにつきましては、12ページの下から13ページにかけてでございます。食品安全委員会において、リンコマイシンのADIといたしまして、13ページの上から2行目でございますが、0.0032 mg/kg体重/日という設定をいたしまして、昨年1月に厚生労働省に通知をしております。

こちらにつきましては、JECFAでADIが設定されておまして、米国、カナダ等でも基準値が設定されているものになります。

今回、設定する基準値でございますが、規制の対象物質としては、リンコマイシンの親化合物でございます。

基準値の案につきましては、14ページでございます。こちら濃い基準値現行というところが、現在の暫定基準値ということで、そちらを左側の基準値案に変更するという案になっております。基本的に牛などの臓器については削除、乳のみ残して、あとは、豚、鶏、スズキ目魚類に関して基準を策定する形になっております。

これにつきまして、MRLと食品の摂取量がADIのどれぐらいを占めるかということ、15ページに示しておりますが、国民平均で見ますと、ADIの19.3%、約20%程度、幼児ですと59.3%、約60%になります。

ADI占有率については、80%を超えないような範囲で設定することになっておりますので、厚生労働省としては、このADIの値で基準値を改正したいということでございます。

次の机上配付資料2-3でございます。こちらはアプラマイシンでございます。

アプラマイシンにつきましては、5ページで用途をまとめております。国内では飼料添加剤、飲水添加剤ということで使用されておりますが、豚に使用されております。

海外ですと、豚、牛、鶏のほかに、ウサギでも使用されているものでございます。

こちらにつきましては、11ページにADIの評価について記載されております。

12ページの中段の③ADIの設定についてですが、アプラマイシンにつきましては、0.030 mg/kg体重/日ということで、昨年7月に厚生労働省に評価結果を通知しております。

アプラマイシンにつきましては、JECFAでADIが設定されておまして、米国、カナダ、EU等においても、基準値が設定されているものでございます。

今回の基準値案でございますが、規制対象物質としては、アプラマイシンとなっております。

基準値案でございますが、14ページに取りまとめております。14ページにございまして、左から2番目の基準値現行が現在の暫定基準の値です。これを左側の基準値案の数値に改正したいというものでございます。

こちらのMRL、食品の摂取量で掛けたもののADIに対する占有率につきましては、15ページにまとめております。国民平均としてはADIの2%、一番高い妊婦でも5%程度でございますので、こちらの値でMRLを設定したいということでございます。

最後の机上配付資料2-4でございます。クロラムフェニコールでございます。

こちらにつきましては、4ページに用途がございまして、こちらにつきましては、現在も暫定的でございますが、食品中から検出されてはいけない不検出物質ということで、取り扱われておまして、畜産動物への承認も基本的にはないものでございます。

5ページの2. ADIの評価の(4)、太字になっているところでございますが、こちらが食品安全委員会の評価になりますが、遺伝毒性を有しているものと考えられること、発がん性を有する可能性が否定できない、また、再生不良性貧血が大きいということで、クロラムフェニコールについては、ADIを設定することは適当ではないという評価をしておまして、それにつきましては、国際機関、その他の諸外国等でも、同様の評価がされているものでございます。

6ページでございます。こちらに基準値がございまして、現在も暫定的に不検出の物質ということで定めておりますが、今回ADIを設定できないという評価を受けまして、引き続き不検出物質という措置を維持するというので、取り扱うことにしております。クロラムフェニコールは食品に含有されるものであってはならないとなっております。

規制対象物質については、クロラムフェニコールとグルクロン酸抱合体となっております。

報告は以上でございます。よろしくお願いたします。

○津田座長 どうもありがとうございました。

御説明に、御質問、コメント等はございますか。

なければ、それ以外に事務局から何かございますか。

○関口課長補佐 事務局からは特にございませんが、次回の日程について、御連絡いたします。次回の本専門調査会でございますが、12月5日金曜日の午後を予定しております。議題等が固まりましたら、改めて御連絡させていただきますので、よろしく願いいたします。

本日は長時間誠にありがとうございました。

○津田座長 どうもありがとうございました。

(了)