

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会 第99回議事録

1. 日時 平成27年2月20日（金）14:00～16:55

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、エンロフロキサシン、エンロフロキサシンを有効成分とする豚の注射剤（バイトリル ワンジェクト注射液））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、池専門委員、石原専門委員、今井専門委員、
今田専門委員、中山専門委員、宮島専門委員、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、
村山係長、津田技術参与

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請（平成27年2月19日現在）

資料2 （案）動物用医薬品評価書（エンロフロキサシン）

資料3 （案）動物用医薬品評価書（エンロフロキサシンを有効成分と
する豚の注射剤（バイトリル ワンジェクト注射液））

資料4 （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、時間になりましたので、ただいまから、第99回肥料・飼料等専門調査会を開催いたします。

本日は、荒川専門委員、桑形専門委員、小林専門委員、下位専門委員、高橋専門委員、戸塚専門委員、細川専門委員の7名の専門委員が御欠席でございまして、11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99回）議事次第が配布されておりますので、御覧ください。

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。

それでは、議事の説明の前に、1月1日付で事務局の人事異動がございましたので、御紹介させていただきます。本専門調査会を担当しておりました評価専門官の水野でございますが、1月1日付で農林水産省に異動となっております。

それでは、議事、資料の確認をさせていただきます。

本日の議事は、動物用医薬品エンロフロキサシン及びエンロフロキサシンを有効成分とする豚の注射剤（バイトリル ワンジェクト注射液）、並びにロメフロキサシンの食品健康影響評価とその他になります。

資料の確認をお願いします。

本日の議事次第、委員名簿、座席表を2枚紙でお配りしております。

資料1は、昨日現在の意見聴取要請と審議の状況の資料でございます。

資料2は、評価書（案）動物用医薬品エンロフロキサシンでございます。

資料3は、評価書（案）動物用医薬品エンロフロキサシンを有効成分とする豚の注射剤（バイトリル ワンジェクト注射液）でございます。

資料4は、評価書（案）動物用医薬品ロメフロキサシンになります。

参考資料で、エンロフロキサシン、ロメフロキサシンにつきまして、承認申請関係の資料、エンロフロキサシン関係のものが1冊。ロメフロキサシンが、2分冊になっているものをお配りしております。これらについては2人に1冊ずつお配りしております。

追加資料ということで、エンロフロキサシン及びロメフロキサシンそれぞれにつきまして、紙ファイルを先生方お一人に1冊ずつお配りしております。

机上配布資料1として、「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」をお配りしております。

机上配布資料2として、ロメフロキサシンに関して、前回11月の専門調査会で申請者に対して行いました質問事項とその回答、専門委員の先生方のコメントをお配りしております。

机上配布資料3として、「評価書での毒性所見の記載について」ということで、表と本文の記載整備について考え方をまとめたものをお配りしております。

番号のない資料でございますが、高橋先生からロメフロキサシンの光遺伝毒性に関してということでコメントを頂戴しております。そちらを1枚紙で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。資料の不足等はございませんでしょうか。

○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ついて」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、御報告します。

本日の議事につきまして、専門委員の先生方から御提出いただいております確認書を確認したところ、平成15年10月2日委員会決定の2の（1）に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員の先生はいらっしゃいません。

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、議題（1）に入らせていただきます。動物用医薬品エンロ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。

○関口課長補佐 それでは、評価書案について御説明させていただきます。資料2を御用意いただきたいと思います。

エンロフロキサシンにつきましては、資料2の3ページに審議の経緯がございますが、2006年5月に食品安全委員会における食品健康影響評価を受けまして、0.002 mg/kg体重/日とするADIが既に設定されているものでございます。今般、後ほど御審議いただきます、豚を対象動物とする注射剤が新たに承認申請されたことから、厚生労働省から残留基準の設定について評価要請されたものでございます。

今般の評価書（案）につきましては、第1版のものに新たな承認申請関係の資料を追加するというので、主に薬物動態及び残留試験でございますが、そちらを追加する。あるいはこちらの評価書の第1版は古いため、最近の評価書の様式に合わせる記載整備を行っております。新たに記載した資料について中心に御審議いただければと考えております。

また、「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」、として机上配布資料1をお配りしております。本専門調査会決定に基づきまして、本日は本製剤の申請企業でございます●●をお呼びしております。直接、先生方の御質問をお伺いすることで、よりの確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）の審議において、企業申請資料等に関する説明者への質問事項を整理いたしまして、その後、説明者を入室させて質疑応答を行います。質疑応答が終了後、説明者を退席させまして、食品健康影響評価等の質疑を行うということになっております。

それでは、こちらの資料2に基づきまして、御説明をさせていただきます。

6ページ、こちらから「I. 評価対象動物用医薬品の概要」についてまとめております。

「7. 使用目的及び使用状況」とございますが、エンロフロキサシンにつきましては、フルオロキノロン系の合成抗菌剤でございます。グラム陰性菌及びグラム陽性菌に対して有効ということで、殺菌的な作用を持つものであります。

こちらにつきましては、次のページでございますとおり、既に国内で、鶏、牛、豚に対する動物用医薬品として使用されているものでございます。

代謝物であるシプロフロキサシンが、ヒト用の医薬品として使われております。

先ほど申し上げましたが、今回は豚の製剤として用量を増やしたものが承認申請されたということでございますので、厚生労働省から評価要請を受けた旨を追記させていただいております。

7ページの18行目から「1. 薬物動態試験」でございます。こちらについては、ラット、イヌ、牛、豚、鶏の薬物動態について、まとめております。こちらの内容について、大部分は第1版のときに既に評価された内容でございますが、事務局で最近の評価書の体裁に合うように整備をさせていただいております。

新たに追加された資料でございますが、9ページの37行目から「③単回筋肉内又は皮下投与試験」ということで、豚の試験を追加しております。こちらが今回の承認申請が7.5 mgを筋肉内投与する製剤でございますので、その用法・用量に基づいて新たに追加した資料でございます。エンロフロキサシン製剤を単回筋肉内または皮下注射いたしまして、血清中の濃度を測定している試験でございます。

結果につきましては、10ページの表1ということで、薬物動態パラメータをまとめておりますが、筋肉内投与と皮下投与のパラメータを比較した場合には、両方の投与経路で生物学的に同等であるということでございます。また、既に承認されております2.5 mg製剤での動態と比較いたしますと、筋肉内投与のC_{max}は約1.7倍、T_{max}は約3.7倍、半減期は約2.3倍ということで、これは投与量が増えたことによるものと考えられたとしております。

こちらの内容につきまして、宮島先生から、9～10ページでございますとおり、下に二重線で引いてある部分につきまして、誤記等も含めて修文をいただいております。また、表1の内容につきまして、標準偏差の記載についても追加をいただいているところでございます。

11ページから残留試験でございます。残留試験につきましては、第1版のときに記載がなかったことから、既に評価を受けた製剤も含めまして、全体的に整備をさせていただいております。

まず、牛の投与試験ということで、11ページの28行目から経口投与試験がございます。こちらについての結果は12～13ページの表2ということでまとめております。

13ページに同様の経口投与試験をまとめておりますが、いずれも大体、投与後7日目くらいには検出限界に近い値となっております。

14ページから牛の皮下投与試験ということで、14～15ページにわたりまして記載をしております。結果につきましては、14ページの表4と15ページの表5でまとめております。いずれも7日目くらいに同様に検出限界に近い値まで減衰するというところでございます。

16ページ、豚の筋肉内投与試験でございます。こちら16～18ページまでということで、2つの試験についてまとめております。結果は表6と17ページからの表7ということでまとめております。こちらいずれも豚では、投与7日くらいには検出限界未満になっております。

18ページの4行目からの「③2回筋肉内投与試験a」がございまして。こちらは同じ試験が19ページからの④の試験でございまして、こちらが今回の承認申請の製剤の新たな残留データということで提出されたものでございます。

結果につきましては、19ページの表8と20ページの表9ということでまとめております。7日間の残留について見ておりますが、表8のエンロフロキサシンでは投与部位筋肉で7日目まで若干残留している個体がありますが、それを除きまして、表9も含めて、ほぼ7日目には定量限界に近い値まで減衰するとなっております。

20ページの8行目から鶏の試験ということで、9行目からの飲水投与試験、21ページの6行目からも飲水投与試験を行っております。鶏でも投与後5日目あるいは表11の6日目くらいには大体、検出限界程度に残留量としては下がってきております。

22ページの鶏卵の残留試験が10行目からございまして。結果につきましては23ページの表12でまとめております。鶏卵の場合には、投与後9日目には検出限界未満になっているという結果でございまして。

残留試験まで以上でございまして。

○津田座長 どうもありがとうございました。

ここまで、宮島先生に御修正もいただいております。どなたか御質問、御追加等はございますか。

○石原専門委員 資料の16ページの表6が皮下投与後のデータになっているのですが、本文は筋肉内投与になっています。次のページの②が筋肉内投与なのですが、表が皮下投与になっているので、御確認いただければと思います。

○関口課長補佐 ありがとうございます。筋肉内投与ですので、修正します。

○津田座長 ありがとうございます。ほかにありますでしょうか。

では、続けてください。

○関口課長補佐 それでは、23ページの「3. 遺伝毒性試験」からでございます。こちらは既に評価済みの内容ということで、新たな知見がないものでございまして、コメント等をいただいておりますので、そちらを中心に簡単に御説明させていただきたいと思っております。

まず、遺伝毒性試験でございます。こちらにつきましては、24ページの21行目にボックスがございまして、山田先生からのコメントを頂戴しております。23ページの表13の遺伝子突然変異試験の結果の部分で、第1版では不明瞭という記載をさせていただいております。

した。こちらについて、この「不明瞭」という記載が見慣れない表記だということで、「疑陽性」としてはいかがでしょうかという御意見でございます。こちらについては疑陽性とさせていただければと思います。

24ページの10)、11) がこちらの試験の脚注ということで、陽性結果が散見されましたが、再現性、用量相関性がないということでございますので、疑陽性として整理させていただければと思っております。

24ページの13行目から遺伝毒性の知見についてまとめた部分でございます。こちらの部分について、21行目のボックスの下にあるとおり、陰性、陽性が両方あるときは、陽性を先に、陰性を後にとして、順番を山田先生に整理していただきまして、下位先生もあわせて御修文をいただいております。御確認をいただきますようお願いいたします。

25ページの1行目からの遺伝毒性の取りまとめ部分につきましても、山田先生から御修文をいただいておりますので、こちらについても御確認をいただきますようお願いいたします。

25ページの24行目から「5. 亜急性毒性試験」でございます。こちらから30ページまで、ラット、イヌの試験についてまとめております。亜急性毒性試験では、関節毒性あるいは精巣への影響が所見としてみられております。

25ページの25行目からの(1) ラットの4週間亜急性毒性試験でございますが、こちらにつきまして、27ページのボックスに事務局からの御相談ということで記載させていただいております。こちらの試験は皮下投与で行われている試験ということでございますが、第1版のときには参考データとしない取り扱いで、NOAELも記載をしておりました。ただ、最近の評価書では、皮下投与試験については参考データとさせていただいて、NOAELも記載しないこととして取り扱っておりますので、そのような取り扱いをしてよろしいでしょうかという御相談をさせていただきましたところ、吉田先生、今井先生から、問題ないという御意見を頂戴しております。

27ページのラットの試験に関しまして、28ページの13行目で「精子集団の間」の部分につきまして、今井先生から削除いただいております。

29ページ、13週間の若齢イヌでの試験でございます。こちらにつきましては、31ページのボックスがございましたが、第1版のときに結論としてNOAELの数値のみ書かせていただきましたが、エンドポイントとして、どういう所見をとったかを30ページの38行目のあるとおり、追記させていただいております。

31ページの3行目から「6. 慢性毒性及び発がん性試験」ということで、マウス及びラットの2年間の慢性毒性及び発がん性試験についてまとめております。

(1) のマウスの試験につきまして、32ページの16行目から、今井先生からコメントをいただいております。盲腸拡張の所見があったということで、基本的には毒性ととっていない所見ではあるのですが、これをとらなかった理由を一応書いたほうがよいのではないかという御意見をいただいておりますので、従前の評価書の記載等を参考に、32ページの8

行目からあるように記載を整備させていただきました。こちらの内容につきまして、御確認をいただければと思っております。

(2) のラットの試験でございます。こちらは2年間慢性毒性/発がん性併合試験ということで、マウスもラットも発がん性の所見はないのですが、慢性毒性の関係で胆管の過形成という所見がみられております。ラットの試験でなかなかエンドがとれなかったということで、何回か試験をやり直しております。

こちらで34ページの19行目から「(3) 2年間慢性毒性試験(ラット)」ということでまとめております。こちらで胆管の過形成の所見がみられなかったNOAELということで、雄の2.9 mg/kg体重/日をとっております。こちらが本評価書案での最小のNOAELということで、毒性学的ADIの根拠になっているものでございます。

34ページの31行目から「7. 生殖発生毒性試験」でございます。こちらにつきましても一般的に桑形先生、小林先生から御修文等をいただいております。

36ページに桑形先生のコメントをいただいておりますが、35ページの23行目にあるような投与日齢の記載は不要と考えますということで、削除の修正をいただいております。また、2世代繁殖試験については、もとの文献では2世代繁殖試験が2本、雄性生殖能試験が1本実施されているということで、継続して実施されている理由について、理由を記載してくださいとのコメントをいただいておりますので、35ページの17行目から、こちらの追加試験を行った理由について、このような内容で記載をさせていただいております。こちらの内容につきましては、桑形先生に御確認をいただいて、御了解をいただいております。

36ページの25行目からのボックスで、雄性生殖能試験と2世代繁殖試験は第1版では一連の試験ということで記載されていたのですが、これを分けたほうがよいという御意見がございます。ですので、36ページの2行目からあるとおり、この雄の試験については分けて記載をさせていただいております。

こちらについては、1用量のみしか実施していない試験ということで、NOAELは設定しなかったことを脚注の13として追記させていただいておりますので、確認をお願いいたします。

37ページの19行目から、ウサギの発生毒性試験でございます。一番下の37行目から38ページの上にかけて、桑形先生からコメントがございます。37ページの28行目以降の交配何日後という記載について、原本を確認して、妊娠何日とできるのであれば、そのように統一してほしいということでございます。それについて確認をいたしまして、御指摘のとおり妊娠何日という記載に整備させていただいております。

38ページから「8. その他の試験」ということで、皮膚感作試験を記載しております。

10行目から「9. ヒトにおける知見」。

22行目から「10. 一般薬理試験」についてまとめております。

40ページの14行目から「11. 微生物学的影響に関する特殊試験」ということで記載をしております。こちらは第1版の内容をそのまま記載をしておったものでございます。こちら

につきまして、石原先生からコメントを頂戴しております。

41ページが一番上のボックスでございますが、40ページの表15の *Enterococci* という記載をしていたものにつきまして、ほかのものに合わせて *Enterococcus* spp. とする御修正をいただいております。こちらの *Enterococci*、*Staphylococci*、*Streptococci* との記載につきましては、42ページの上でございますとおり、一般名称ということで、全て「*coccus*」として御修正いただいておりますので、御紹介させていただきます。

42ページの3行目からの健常ボランティアを用いた試験でございますが、先生の御指摘に基づいて全体的に確認させていただいた中で、こちらの試験でもともと *Streptococcus* あるいは *Staphylococcus* を使ったというような記載をしておったのですが、実際は *Streptococcus faecalis* あるいは *S. faecium* を使った試験で、*Staphylococcus* は使っていないことがわかりましたので、こちらについては、このように修正をさせていただきたいと思っております。

基本的には、もともとの文献では *Streptococcus faecalis* あるいは *S. faecium* という記載をしておりましたところでございますが、こちらについては現在の分類でございます *Enterococcus* として本文中は記載させていただきまして、脚注で文献中は *Streptococcus* という説明を追記記載とさせていただいております。

42ページの21行目からのコメントでございますが、こちらにつきましては *Enterobacteria* として、そのままの記載とさせていただいております。

43ページの23行目から、第1版の評価の際には、まだフルオロキノロン関係の薬剤耐性菌の評価が行われていなかったということで、耐性菌関係の評価についてこちらの評価書に記載されておりました。既に耐性菌の評価は終了しておりますので、耐性菌関係の記載につきましては、削除させていただきたいと思っております。

評価の前までは以上でございます。

○津田座長 ありがとうございます。

かなり長い部分ですが、まず、遺伝毒性試験については下位先生、山田先生から、陽性結果が散見されているが、再現性がない。不明瞭はおかしいということで、疑陽性に直していただいたのと、最終的には、これは陰性であったものなので、陽性が認められるものはあったが、全体として陰性であるという表現にさせていただきました。

山田先生によく直してもらったと思うのですが、ほかの先生方から何か御意見はありますか。どうもありがとうございました。

では、次に進んで、様々な修正をいただきましたが、27ページのNOAELを記載するのは最近のことで、先生方からもこれでよいということで、吉田先生、今井先生からは、そのようなお返事をいただいておりますが、ほかの先生方はよろしいですね。

では、次に進みまして、今井先生からいただいたコメントをもとにして、32ページ、いわゆる盲腸の所見について記載したほうがよいのではないかとということで、今までどおりになっているような方向で修正していただいたということです。この点についてもほかの先

生方から何か御意見はございますか。

生殖発生毒性試験、今日は桑形先生、小林先生がおられないのですが、修正をいただいています。生殖発生毒性試験に関しまして、何かほかの先生方からございますか。理由をきちんとつける、1用量なのでNOAELをつけないなど、そういうことだと思います。

微生物学的な変化では、石原先生から直していただいています。特に表現のことですが、これは専門の先生に直していただいたということです。

薬剤耐性の件については削除するというのですが、ほかの先生方、何かお気づきの点はございますか。

○池専門委員 42ページの欄外の一歩下、「*faaecium*」で「a」が多いので、直してください。

○津田座長 ほかにどなたか。どうぞ。

○石原専門委員 1つ確認をしたいのですが、*Staphylococcus*は実際に試験に使っていなかったということで、前半は菌種の名前が変わっていると思うのですが、43ページの消されている「(3) 薬剤耐性菌について」の前の段落でも*Staphylococcus*と出てきているのですが、ここは残してよろしいのですか。

○関口課長補佐 こちらについては*Staphylococcus*を使っております。

○津田座長 どうもありがとうございました。

ほかに何かございますか。32ページから始まっている2年間慢性毒性/発がん性併合試験のラットですが、病理組織の所見なので私が間違いをしているかもしれませんが、18行目からは「病理組織学的検査では、中間検査時に線維化を伴う胆管過形成が対照群を含めた全群の雄及び6,000ppm以上投与群の雌で認められ、6,000ppm以上投与群の雄では有意であった」と書かれていて、結論が、「本試験において、全投与群で胆管過形成及び心筋症が認められたため、NOAELは求められなかった」ですが、これを読むと有意差が出たのは一番上の用量のようにもとれるのですが、これは違いますか。

今井先生、すみません。

○今井専門委員 私も最初はそう思ったのですが、同じページの23行目、中間検査ではなくて最終検査で、線維化を伴う胆管過形成が全投与群の雄と2,000ppm以上の雌でみられたという、この文章を採用していると考えました。

○津田座長 ありがとうございます。

ほかに何かございますか。

では、次に進んでいただきたいと思います。

○関口課長補佐 それでは、食品健康影響評価ということで、43ページの29行目からでございます。

30行目から、諸外国の評価を記載しております。こちらにつきましては、第1版でされていなかったということで、今回新たに追記をさせていただいております。

まず、JECFAの評価でございます。JECFAにつきましては、44ページ、1997年に最終

的な評価を行っておりますが、JECFAといたしましては、エンロフロキサシンの毒性学的なデータあるいはエンロフロキサシン及びシプロフロキサシンの微生物学的影響を考慮した上で、微生物学的影響がADIを設定するために最も感受性の高いエンドポイントだということで、微生物学的影響に基づいてADIを設定しております。

具体的な値につきましては、先ほどの40ページの(1)のデータに基づきまして、ヒト腸内細菌叢分離菌のうち最も感受性の高い*Fusobacterium* spp.のMIC₅₀ (0.125 µg/g)に基づきまして、14行目からある式で2.3 µg/kg体重/日というADIを設定しているところでございます。

21行目から、EMEAの評価を記載しております。

29行目からでございますが、EMEAにつきましては、1998年に最終的な評価を行っております。EMEAでは幼若イヌの関節症のNOAEL3 mg/kg体重/日に安全係数100を適用しまして、毒性学的ADIについては30 µg/kg体重/日と設定しております。

微生物学的ADIにつきましては、大腸菌のMIC₅₀、10⁹ cfu/mLの濃度で0.062 µg/mL、こちらに基づきまして、次のページの一番上にあるCVMPの算出式に基づきまして、6.2 µg/kg体重/日と設定をしております。

45ページの11行目からが食品安全委員会としての評価ということで、関節の影響、若齢イヌの生殖毒性、生殖発生毒性等について取りまとめております。

46ページの3行目から、遺伝毒性/発がん性について、まとめておりますが、こちらの内容につきましては、先ほど山田先生、下位先生からいただいた遺伝毒性での記載の修文に基づきまして、下位先生から、こちらにございます御修文の案をいただいているところでございますので、後ほど御確認をいただきますようお願いいたします。

31行目から光毒性ということで、光毒性につきましては47ページの11行目でございますが、エンロフロキサシンについてはフルオロキノロン剤の中では光毒性、光遺伝毒性は弱い部類ということで、適切に管理される限り、通常食品中のエンロフロキサシンの残留はごく微量であり、食品を介して生体にとって問題となる光遺伝毒性が生じる可能性は無視できる程度となっております。

16行目から毒性学的ADIについてまとめおります。こちらにつきましては、遺伝毒性/発がん性がないということで、ADIを設定することが可能であること。また、毒性学的影響につきましては先ほど申し上げた、ラット2年間の慢性毒性試験での胆管過形成がみられなくなった雄の所見の2.9 mg/kg体重/日のNOAELに安全性係数100を適用いたしまして、0.029 mg/kg体重/日を毒性学的ADIとして設定しております。

微生物学的ADIにつきましては、先ほどのJECFAと同じデータを用いて、こちらはMIC₅₀としては*E. coli*が一番低いのですが、*E. coli*につきましては48ページの2行目からございますとおり、腸内細菌の総細菌数に占める割合は非常にわずかであるということで、腸内細菌叢の変動に対する寄与率は軽微であることから、通常では単独で微生物学的ADIの評価に用いることはないとして、*Fusobacterium*と*Proteus*の0.125 µg/mL、こちらのMIC₅₀

に基づきまして、17行目にあるようなJECFAと同様の式を用いて、0.002 mg/kg体重/日を設定しております。

こちらの毒性学的ADIと微生物学的ADIを比較しまして、微生物学的ADIが小さいということで、微生物学的ADIの0.002 mg/kg体重/日をエンロフロキサシンのADIとして採用するという第1版のときの結論を採用させていただいております。

説明については以上でございます。御審議のほど、よろしくお願いいたします。

○津田座長 ありがとうございます。

この部分について、何か御質問等はございますか。

○山田専門委員 46ページの遺伝毒性試験のまとめですが、今、聞かれたのは前ですか。

○津田座長 まさにそこです。

○山田専門委員 下位先生の修文について、ここの部分について私は確認する時間がなかったのですが、前半は陽性と陰性の順番を入れ替えただけです。出だしに「遺伝毒性試験 (*in vitro*) 」と書いてありますが、その後、途中から*in vivo*のことが少し書いてあり、読めば*in vivo*だとわかるのですが、まとめなので10～11行目にかけて、「一方、」とある後ろに「*in vivo*試験では」を入れたほうがわかりやすいかなと思いました。下位先生も高橋先生もいらっしゃらないのですが。

○津田座長 そういう御意見ですが、確かにそうかなと思います。ほかの先生方、いかがですか。よろしいですね。

では、そのようによろしくをお願いします。

○関口課長補佐 修正させていただいて、下位先生にも御確認いただきます。

○津田座長 よろしくをお願いします。

○関口課長補佐 「*in vivo*の」という形で追加を。

○山田専門委員 「*in vivo*の」というか、*in vivo*の試験が後ろに書かれているので、「*in vivo*試験では」のような形で書いたらどうかと私は考えています。

○関口課長補佐 わかりました。修正させていただいて、御確認いただきます。ありがとうございます。

○津田座長 それ以外にございますか。もしかしたら、書かなくてもよいかもしれないのですが、石原先生、どうでしょう。48ページに評価として、細菌が暴露される分画が20%と書いてあります。これはJECFAもそうだが、非常に重要な根拠になっているので、文献があれば、例えばヒトのデータの43ページの一番後ろくらいに、JECFAのデータを引っ張って実際に20%とされたと入れておいたほうがわかりやすいと思うのですが、なくても、これでわかりますか。

○石原専門委員 少し離れていますので、確かにあったほうがわかりやすいかもしれないです。

○津田座長 事務局はどうですか。

○関口課長補佐 JECFAにつきましては、本日、エンロフロキサシンの追加参考資料とい

うことでファイルをお配りしておりますが、こちらにJECFAの評価書がございます。中に1枚、タグのついた紙が挟まっております、その後に表紙で、バイトリル ワンジェクト 参考資料とございます。JECFAの資料につきましては、こちらの資料の9ページと下に振ってあるものでございます。

この微生物学的ADIの経口分画につきましては参考資料の16ページでございますが、上から5パラ目の部分から、記載がされているかと思えます。幾つかの試験の結果から約20%の経口分画の量だということを5～6パラグラフ目にわたりまして、記載がされております。この記載に基づいて経口分画を20%にした旨をヒトの所見に加えさせていただきたいと思っております。

○津田座長 それではよろしいですか。では、そういうことでよろしく願います。

○石原専門委員 1点見落とししてしまったのですが、47ページの39行目にも菌種の記載で修正しないといけないところがあります。47ページの39行目の2つ目、Enterococciがあるので、そこもほかと同じように修正してください。

○関口課長補佐 ありがとうございます。

○津田座長 ありがとうございました。

それ以外にございませんでしょうか。

それでは、結論に入りたいと思いますが、第1版の評価書と同様に、微生物学的ADIを採用して、ADIを0.002 mg/kg体重/日と設定するというでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○津田座長 それでは、そのようにしたいと思しますので、事務局は取りまとめをよろしく願います。

○関口課長補佐 ありがとうございます。それでは、こちらにつきまして、取りまとめさせていただきますと思います。

引き続き、製剤の審議がありますので、もし必要であれば、そちらで製剤の説明などを申請者をお願いしたいと思います。

○津田座長 どうぞ。

○山本評価第二課長 今、言った趣旨は、申請者に直接質問すべき事項がない場合、聞くことがなくなってしまうものですから、せっかく来ているので、剤の開発の経緯等を聞きますかという意味です。

○津田座長 今までの経緯の中では、あえて質問をすることはなかったと思います。そういうことでしたら、例えば製剤で、開発の経緯について少し説明していただければ、理解が深まると思います。せっかく来ていただいているので。

○関口課長補佐 資料3の御審議になりますが、評価の前の部分まで、こちらで簡単に御説明をさせていただいて、申請者をお呼びさせていただきたいと思います。

○津田座長 よろしく願います。

○村山係長 それでは、資料3に基づきまして、エンロフロキサシンを有効成分とする豚の

注射剤（バイトリル ワンジェクト注射液）について御説明させていただきます。

資料の4ページを御覧ください。本製剤の概要について記載しております。本製剤につきましては、100 mL中にエンロフロキサシンが10 g含まれております。効能・効果としましては、有効菌種はアクチノバシラス・プルロニューモニエ、適応症につきましては第一選択薬が無効の場合の豚の胸膜肺炎となっております。

用法・用量につきましては、7.5 mgを1回、頸部筋肉内に投与するものとなっております。十分な効果が認められないときにつきましては、再度同量を投与するものとなっております。

次に、添加剤でございます。添加剤として、可溶化剤、溶剤・保存剤及び保存剤が使用されております。詳細につきましては、マスキング対象となっておりますので、下のボックスに成分名、用量等を記載しております。御確認をいただきますようお願いいたします。

19行目から、開発の経緯及び使用状況でございます。

5ページの2行目から、本製剤につきましては同一の有効成分の注射剤が既に承認されているものでございます。これが2.5 mg/kg体重を3日間投与するものとなっております、本製剤につきましては単回投与で十分な効果を有する治療薬として開発されております。

また、本製剤につきましては、米国を初めとする世界各国で承認されているものでございます。

14行目から、安全性に係る知見の概要を記載させていただいております。

ヒトに対する安全性として、16行目から、エンロフロキサシンにつきましては、動物用医薬品として使用されているものでございます。JECFA、EMEA及びFDAにおいて評価がされておりまして、それぞれ0.002、0.0062及び0.003 mg/kg体重/日のADIが設定されております。

日本におきましては、ADIとして0.002 mg/kg体重/日が設定されております。

本製剤の添加剤につきましては、22行目から記載しておりますが、添加剤はいずれも食品添加物として使用されております。溶剤・保存剤及び保存剤につきましては、JECFAで評価がされております。そのため、使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、ヒトへの健康影響は無視できると考えられると記載しております。

詳細につきましては、下のボックスに記載しておりますので、御確認いただきますようお願いいたします。

6ページの8行目から、残留試験を記載しております。こちらは成分の評価書と同じ記載の内容となっております。

7～8ページに、宮島先生から御修文をいただいております。

9ページ、豚に対する安全性として記載しております。安全性試験として、48時間間隔で6回、筋肉内投与、常用量または3倍量を投与した安全性試験が実施されております。関節軟骨等の壊死等や投与部位の筋壊死が見られておりますが、キノロン剤の投与後にみられ

る所見、または過剰投与によるものと考えられております。これらの試験の結果から、安全性については問題がないものと考えられたとしております。

21行目から、局所忍容性試験が実施されております。48時間間隔で2回、7.5 mg/kg体重を投与しております。投与部位においては壊死等が見られておりますが、一過性の変化であると考えられ、忍容性に問題はないと考えられたと記載しております。

36行目から、臨床試験が実施されております。野外の豚を用いて実施されておまして、10ページの4行目に記載しておりますとおり、有害事象等は認められていないことを記載しております。

以上でございます。

○津田座長 どうもありがとうございました。

せっかく来てくださっているので、概要以外にもし質問することがあれば、ここで今、出していただいて、まとめたほうがいいですか。何かございますか。

○山中専門委員 ワンジェクトということで、1回投与で十分効くという使い方のはずなのですが、それに関しては徐放のための工夫がしてあるのか。しかし、実は見てみますと、残留等の試験は先ほどのエンロフロキサシンのそれと全く同じですので、多分全く同じものだと思うのですね。そこを伺っておきたい。

もう一つ、関節の変化があるわけですが、これについて、多分回復可能だということだと思うのですが、そういう記述は特になく、安全であるという結論になっています。その辺はどう考えて、そういう結論にされたのかということを一応伺っておきたいと思います。

○津田座長 どうもありがとうございました。これは先生から直接伺っていただくのがよいと思います。

ほかに何かございますか。

では、呼んでいただいて。

(説明者入室)

○津田座長 せっかく来ていただきましたので、開発の経緯等を含めて御説明をしていただければと思います。委員から質問があるかもしれませんが、よろしくお願いします。

○説明者 ●●の●●と申します。このたびはバイトリル、ワンジェクト注射液の製造販売承認申請の担当をいたしました。

○説明者 同じく、●●で●●をしております、●●と申します。よろしくお願いいたします。

○説明者 本剤の開発の経緯でございますが、本剤の前に、いわゆるバイトリル10%注射液、バイトリル5%注射液という豚用の注射液が開発されておまして、それは2.5 mgで3回注射します。

○関口課長補佐 今説明されているのは、お二人に1冊でございますが、お配りしておりますバイトリル、ワンジェクト注射液の分厚い資料になります。概要書というタグがついたものの6ページからが開発の経緯等の資料でございますので、そちらをあわせて御覧いた

だきながら、御説明をお聞きいただければと思います。

○説明者 開発の経緯でございますが、従来品といいますか、先行品といいますか、それで用いておりましたものが2.5 mg/kgで3回、3日間投与するというものでございます。賦形剤の関係で一度にたくさん注射できなかったのですが、賦形剤を●●に変えることによりまして、3倍量を投与することができまして、臨床試験で実際の3倍量を投与したものと3回投与したものを比較しますと、同じ効果が認められたということから、本剤を開発するに至りました。

結局、現場の獣医師も3日間の注射でなくて、1回で注射できるということ、それが省力化につながるということ、豚も3回注射されるのが1回で済むということで、豚側のストレスの軽減にもつながるのではないかとということで、それで同じ効果があるのであれば、1回が好ましいということで、そういう経緯で開発させていただきました。

以上でございます。

○津田座長 どうもありがとうございました。

御説明あるいはそれに関連して、どなたか御質問等はございますか。

○山中専門委員 ワンジェクトということについて、実は評価書として取りまとめたものを見たときに、徐放性ということについて、どういう工夫をされていたかと思ったのですが、それについては●●を賦形剤として使うというところで、ということですね。それによって最終的な残留性などにも問題はないということによろしいわけですね。

もう一つ、開発経緯ではないのですが、安全性試験について、これは持っていращやるのでしょうか。

○関口課長補佐 評価書はお持ちではないので、概要書に基づいてご質問をお願いします。

○山中専門委員 添付資料の9-1ですか。

○関口課長補佐 概要の39ページからが、安全性に関する試験です。40ページの9-2-1の試験等になります。

○山中専門委員 40ページですね。豚における安全性試験について、関節の軽微な病変が見られたということなのですが、最終的にこれについて安全であるという、過剰投与による軽微な変化であって、安全であるという結果になっているわけですが、それについては回復可能であるというようなことを考察されたということになるのでしょうか。

○説明者 回復まではみておりませんが、軽微な所見でありまして、重要な意味を持つとは考えなかったということです。

○山中専門委員 わかりました。

○津田座長 よろしいですか。ほかに何かございますか。

それでは、どうもありがとうございました。

(説明者退室)

○津田座長 説明等も踏まえて、先ほど御説明いただいた部分の製剤に関して、何か御意見、御質問等がございましたら、よろしくお願いします。

○関口課長補佐 事務局から、関節関係の所見について説明を追加させていただきますと、こちらの分厚い資料のタグで「9. 安全性に関する試験」と書かれている資料でございます。その後にも番号でインデックスのついた紙がございまして、そちらの1と書いてあるものの次が、先ほどの概要の個別の具体的な試験の内容になります。

こちらの30ページ、豚における●●試験がございます。こちらの試験の30ページの「15. 結論」ということでまとめております。30ページの一番下で、病理学的所見で、関節所見のみられたという記載がございます。これについては、このクラスの抗菌剤では比較的よくみられる所見だということで、重要な意味を持たないという考察しているということでございます。

○津田座長 よろしいですか。この成分あるいは製剤のためではないと。

○山中専門委員 成分のためではあるのだと思いますが。

○関口課長補佐 投与に起因する影響ではあるのですが、影響としては非常に軽微なものだということではないかと思います。

○津田座長 この剤でよくみられる。

○山中専門委員 食品としては、何ら問題ないと思います。

○熊谷委員長 これはいつも思うのですが、「安全性に問題がないものと考えられた」の安全性が、何についての安全性なのかがよくわからないのです。豚ではなくて、ヒトの安全性に問題がないもので、豚の安全性試験からヒトについての安全性に問題はないものと考えられたとするのか、それとも、豚において安全性に問題がないものと考えられた。したがって、食品を通じて、とつながるのかというところが、余りはっきり読めないですね。

○関口課長補佐 こちらについては、タイトルとしては豚に対する安全性の所見ということで、あくまでも動物に対する安全性に関する記載だということでございます。それについて、評価の中で動物に対する安全性も含めて、通常使う場合には問題はないというような結論とさせていただいているところでございます。

○山本評価第二課長 今、委員長がおっしゃられたのは、結論の記載は、タイトルは豚に対すると書いてありますが、10ページの18行目の安全性に問題はないものという、ここに豚に対する安全性に問題はなく、以上のことから、ヒトに対してという、文章上の工夫はさせていただきたいと思います。そこがあやふやであると。

○熊谷委員長 何か意図的にあやふやにしているのかなというようにも読みとれるので、何かよい表現の仕方をいただければと思います。

○津田座長 どうぞ。

○山中専門委員 熊谷先生のお話から、私が実は質問をしたのは、豚に対する安全性としてはどうなのかなと思ったのです。たった3倍量で出てきてしまうという、豚自体はその後何回かまた肺炎になっては打つというようなこともあり得るわけで、ただし、食品安全なので、食肉としてはそれで何が問題になるということはないと思うのですが、豚に対する安全性はその点が非常に疑問だったので質問をしたのが事実です。

○津田座長 どうぞ。

○山本評価第二課長 このデータがついてきているのは、おっしゃるとおり、まさに豚に対する安全性を見るための試験として行われ、それが参考としてついてきて、我々が見ているということなので、字面上、やはり豚に対する安全性なのです。その審査については農林水産省の審議会で、豚に対する安全性・有効性はもちろん見て、その上で食品安全委員会に食品としての安全性の評価が来ているので、そういう二段構造になっているということになります。

○津田座長 今、熊谷先生と山中先生からもありましたが、製剤の食品健康影響評価の書き方を少し変える必要があるかもしれません。製剤中の添加物などが毒性に影響を与えるか。あるいは代謝に影響を与えて残留してしまうなど人が食肉を食べたときのことのみを評価すればよいのかもしれませんが。

○山本評価第二課長 考えさせていただきます。

○津田座長 よろしくをお願いします。

では、豚などの動物に使ったときの安全なのか、それを食べたときの安全なのかということをもう一回整理して、この最後の製剤評価の書き方は考えていただくということで、事務局、よろしくお願いします。よろしいですか。

○関口課長補佐 まだ評価の部分がありますので、簡単に説明させていただければと思います。

○村山係長 それでは、10ページの7行目「Ⅲ．食品健康影響評価」について説明させていただきます。

ADIにつきましては先ほど御審議いただきましたとおり、0.002 mg/kg体重/日のADIが設定されております。

添加剤についてはヒトへの健康影響評価は無視できると考えられると記載しております。

残留試験におきましては、最終投与後7日には多くの組織で定量限界未満または定量限界に近い値となっております。

安全性試験の記載に関しては、検討させていただきます。

結論としましては、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しております。

また、薬剤耐性菌を介した食品健康影響評価の結果も踏まえる必要があることを付記しております。

以上でございます。

○津田座長 ありがとうございます。

委員長からも出ましたように、全体的な表現に関しては、これから少し御検討いただくということにして、本剤の使用に当たっては、エンロフロキサシンがフルオロキノロン系抗生物質であることから、薬剤耐性菌を含めて様々なことを考えなければいけないのですが、問題はないと、そういう結論でよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○津田座長 では、そういう結論ということで、よろしく願いいたします。

○唐木専門参考人 関連してよいですか。先ほどの御質問にもあったように、この剤がなぜ1回投与でよいのかは、この評価書からは全く読みとれません。そのため、先ほどのような説明を前に入れたほうがわかりやすいですね。そうすると、私も徐放剤かなと、そんな心配をしないで済むということなので、そこは御検討いただきたいということが1点です。

もう一点は、4ページが一番下に赤字で「グッドマンギルマン薬理書」とあります。薬理をやっている人はみんな知っていますが、これはGoodman and Gilmanで、日本語の本のタイトルは「グッドマン・ギルマン」ですので、ぜひ中点を入れてください。これは後の参考文献も同じです。よろしくお願いします。

○関口課長補佐 ありがとうございます。

○津田座長 どうもありがとうございました。唐木先生の御意見は、開発の経緯に目的を入れて、ということですね。

○唐木専門参考人 3倍量、しかし、1日1回で済むような剤にしたということが、添加剤をどうするのかは書けないかもしれないが、その辺が何となくわかるように工夫をしていたきたいと思います。

○津田座長 この5ページに一言、書き加えればよいですね。前が書かれていて、その次のことが書かれていないですね。それを少し書き加えればよい。

○関口課長補佐 検討させていただきます。ありがとうございます。

○津田座長 では、休憩を5分くらいとりますか。

○関口課長補佐 10分くらいではいかがでしょうか。では、あの時計で20分くらいまでよろしいですか。

○津田座長 はい。

(休 憩)

○津田座長 では、時間になりましたので、次の議題に入らせていただきたいと思います。事務局、よろしく願いいたします。

○関口課長補佐 それでは、引き続きまして、御説明させていただきます。資料4のロメフロキサシンでございます。資料4、机上配布資料2、3、それから、番号を振っておりませんが、高橋先生からのコメントの1枚紙、それらを御用意ください。

それでは、資料4に基づきまして、御説明させていただきます。

3ページに審議の経緯がございます。ロメフロキサシンにつきましては、昨年11月の本専門調査会におきまして、御審議をいただいております。その際、申請者への質問事項をいただきましたので、それらに対する申請者の回答及び前回、食品健康影響評価まで行きましたので、そちらの評価。特に今回は微生物学的ADIの取り扱いが問題になりま

すので、そちらを中心に御審議をいただきたいと思います。

5ページ、本剤の使用目的及び使用状況でございます。ロメフロキサシンにつきましては、フルオロキノロン系の合成抗菌剤ということで、ヒト用医薬品としても塩酸ロメフロキサシンを主剤とした経口投与剤、点眼剤、点耳薬、これらが承認されております。動物用医薬品としてはイヌの点眼・点耳薬ということで承認されておりますが、それを馬の点眼薬として使用する事項変更の承認申請が来ているということで、厚生労働省から残留基準の設定に係る評価要請が来ているということでございます。

6ページの14行目から、薬物動態試験でございます。こちらで前回いただいた御意見ということで、9ページの12行目からのボックスということで、細川先生からの御意見でございます。ラット、イヌ及びヒトで代謝物が同じであることを記載してくださいということであります。こちらでイヌにつきましては、10ページの24行目で血清中、糞尿中の残留代謝物はヒトと同じ代謝物ということで記載しておりましたが、ラットに記載がなかったので、そちらにつきましては9ページの10行目の下線を引いてあるところでございますが、ラットにつきましても同じように修正をさせていただいております。

11ページ、こちらで馬の動態について記載しております。点眼した場合に血中では検出されないということでございますが、こちらにつきましては、22行目のボックスでございます。荒川先生から申請者にいただいた指摘事項でございます。本剤を動物に点眼投与した場合、眼の炎症の有無によって薬物動態が変化するか御説明くださいということであります。

こちらにつきましては、机上配布資料2の別紙で申請者からの回答について、お配りをさせていただいております。そちらの11ページに点眼投与での炎症眼等での薬物動態について、申請者の回答を記載しております。馬のデータはないということなのですが、ウサギのモデル動物で使って点眼薬で動態を見た試験があるということでございます。

結果につきましては、12ページ、13ページ、14ページの表1、2、3ということで、それぞれ時間的推移、眼組織内濃度などについて記載しております。12ページのまとめにございますとおり、点眼投与された薬剤については、正常眼と炎症眼では異なる動態を示しておりまして、正常眼と比較して炎症眼では内眼部の組織においては高い移行性を示したということでございます。炎症眼に点眼された場合、容易に角膜から眼内に移行するというところでございますが、こちらについては有効性を考えた場合には有利な点であるということで、申請者は考察しております。

表1、表2で血清の時間的推移を比較しておりますが、そちらについては正常眼、炎症眼で差はないということでございます。基本的に眼から移行はないことになっております。

資料4の13ページに、ヒトの代謝試験についてございます。

14ページの見え消しの部分でございますが、前回削除するように御指摘いただいた部分でございますので、14ページの4行目からの記載については削除させていただいております。

16ページの13行目から残留試験でございます。馬の点眼投与した場合の残留をみておりまして、結果につきましては17ページの表20、21でございます。肝臓で若干残っているということでございます。

17ページの23行目から18ページにかけてのボックスでございますとおり、今井先生から、こちらの残留量について、申請者に対して御質問をいただきました。実際の点眼されている投与量に対して、肝臓で検出されている残留濃度が高いのではないかとということでございます。

こちらにつきましては、机上配布資料2の最初のページから、申請者からの回答が来ております。申請者としましては、実際の投与量に比した割合としては、比較的高濃度に残留している。肝の最大残留量と総投与量の割合については約●●%ということで比較的高濃度で残留しておりますが、休薬期間を4日置けば、肝臓の残留性については検出限界未満ということで、安全上は問題ないということでございます。

また、肝臓で濃度が高いことについては、ロメフロキサシンの動態等のデータから、肝臓と腎臓で移行性が高いということで、腎臓は尿管の排泄経路があるので多いということでございますが、肝臓については胆汁排泄が●●%ということでございます。馬独特の特性ではないかと考察しておりますが、詳細は不明ということでございます。血中よりも肝臓や腎臓の組織移行性が高いことは、キノロン系の特徴として認められておりまして、本剤のようなフルオロキノロン系においては一般的な特性として両組織に対する移行性がよいことは挙げられますということでございます。

こちらにつきましては、机上配布資料2の2ページに今井先生からのコメントがでございます。メーカーからの回答につきましては記録されたデータに基づくものということで、特に追加質問を要求するような内容はないということでございまして、その後に申請者からの意見の要点をまとめていただいております。それに基づきまして、若干疑問は残りますが、申請者の説明のように、馬の肝臓に対する本剤の特性ということで納得せざるを得ないというコメントを頂戴しております。こちらの残留試験につきましては、実際のデータを掲載しているものでございますので、このまま記載させていただきたいと思っております。

資料4の18ページのボックスの下に、細川先生からコメントをいただいております。こちらについて、一般的に眼からはほとんど薬液は吸収されないもので、その点についても考察が必要だということでございます。

前回、申請者からは、眼から入ったものが涙管を通して口の中等に流れることによって肝臓まで達しているのではないかと説明をしておりましたので、それにつきまして、資料4の17ページの21～22行目にある記載を追記させていただいております。これにつきまして、細川先生からは、記載内容について御了解をいただいております。

18ページの2行目からは、遺伝毒性試験でございます。

○津田座長 すみません。ここまで確認してよろしいでしょうか。

荒川先生からの質問で、炎症その他によって動態がどう変化するかということに対する

回答と、今井先生、細川先生からの肝臓の濃度に対する回答がありました。それに対して、細川先生等の意見を踏まえて、17ページの21行目のように、眼から薬液はほとんど吸収されないことから、涙管を介して経口的に吸収されると、こういうものをつけたということですが、ここまで全体を通して何か御意見、御質問等はございますか。このようなことでよろしいでしょうか。

よろしければ、次に進んでください。

○関口課長補佐 それでは、資料4の18ページの遺伝毒性でございます。通常の遺伝毒性につきましては、表22ということでまとめておりますが、こちらについては遺伝子修復試験で弱陽性以外は全て陰性ということで、通常の遺伝毒性は問題ないということでございます。

19ページの13行目からの光遺伝毒性試験でございます。結果は表23にまとめてございます。こちらにつきましては、後で出てまいります光発がんに関係があるということで、それに関しまして、21ページの14行目からボックスがございますが、前回申請者に、この光遺伝毒性のメカニズムと光発がん性のメカニズム、この両方の関連について考察が必要なのではないかという御指摘をいただいております。

こちらにつきましては、先ほどの机上配布資料2の4ページからが申請者からの見解でございます。フルオロキノロン系の光照射によるDNA損傷のメカニズムということで、主にシクロブタン型ピリミジン二量体（CPD）の形成が関与していると言われていること。キノロンではDNAとトポイソメラーゼIIとともに形成する三者会合体が光遺伝毒性に寄与していることが示唆されているということでございます。

申請者としては、こちらのピリミジン二量体の影響が光遺伝毒性、光発がんの関連ではないかということで4ページ、5ページにかけて記載をしております。申請者としましては、5ページのなお以下の記載にありますとおり、ヒト用経口剤においては、臨床試験時及び市販後調査で光遺伝毒性との関連性が示唆される有害事象の報告はないということ。点眼剤においてもヒト用、イヌ用ともに臨床試験、市販後調査では光遺伝毒性との関連性が示唆される有害事象の報告はないということで回答をしております。

山田先生、下位先生から、こちらの回答についてコメントをいただいております。5ページからが、山田先生からいただきコメントでございます。こちらにつきましては、申請者の回答の内容からは、ロメフロキサシンについては光遺伝毒性を持つという結論になっていると。それを否定する根拠としては、光遺伝毒性と関連する有害事象の報告はないと申請者は考察しているということで、これに基づく場合、評価書の記載は大幅に書き直しが必要なのではないかというコメントでございます。

6ページ目からが、下位先生からいただいているコメントでございます。下位先生からは、様々な文献等を引用していただいております。島田らの文献では、一般的に薬物と光照射によるDNA損傷のメカニズムとして、電子移動反応経路、ヒドロキシラジカル、一重項酸素、これが明らかにされていること。

Traynorの文献ですと、先ほどのピリミジン二量体、ロメフロキサシンの処理がUVAによるピリミジン二量体の生成を促進しているという知見があること。これがC8位のハロゲン基を有するロメフロキサシンがUVAにより活性化されていて、①の電子移動反応によるのではないかという考察がされているということ。

また、別の文献では、CPDについて発がん性の関係等の部分で、UVAとの複合作用によってCPDと酸化的DNA損傷を生成して、突然変異が誘発されて、がん化が誘導されるという考察がされているものがあるということでございます。

7ページで、これらの文献の考察から、こちらの回答のあるように、ロメフロキサシンは光遺伝毒性を有して、光発がんを誘導する可能性があると思われます。光遺伝毒性としてはDNA損傷、染色体異常、小核について検討されていますが、突然変異の結果は見当たりませんでしたということでございます。

2パラグラフ目で、以上のことを考え合わせると、ロメフロキサシンはそれ自体がCPDを生成しませんが、UVによるCPD生成を促進していると考えたほうがよく、山田先生の御返信にありましたように、光遺伝毒性の記載についてはかなり修正したほうがよいのではないかというコメントを頂戴しております。

資料4の21ページのボックスに戻っていただきたいのですが、これらのいただきましたコメントにつきまして、対応させていただきました。こちらにつきましては、20ページに書き換えをさせていただいておりますが、基本的には、光遺伝毒性でみられる所見として報告されている内容を記載させていただいております。フリーラジカルの関与、トポイソメラーゼIIの阻害作用、ピリミジン二量体の形成などがあるということ等について、様々な報告があるということを一とおり記載しております。そちらの内容について御確認をいただければと思っております。

ロメフロキサシンの光遺伝毒性の発現機序についてでございますが、これに基づきまして、閾値が設定できるかどうかについて御検討くださいということと事前に御相談をしておりまして、それに関しては21ページの7行目からの記載でございます。「ロメフロキサシンの光遺伝毒性の発現機序はさまざまな報告があり、明確には結論されていないが、報告されている発現機序はいずれもDNAに直接作用しないものであり、閾値の設定は可能であると考えられた」という事務局案を記載させていただいておりますが、このようなまとめ方でよいかどうかについて、御検討をいただければと考えております。

この部分につきましては、下位先生から、21ページのボックスの一番下からコメントをいただいております。「御指摘のように幾つかの機序が考えられています。ロメフロキサシン自体は直接DNAを損傷するようなことはないと思われます。20ページの16～22行目に記載されているのは、ロメフロキサシンのではなくて類縁体の結果から推測されていることです。いずれのメカニズムにしてもUVがなければDNA損傷性は出てこないのです、体内にもロメフロキサシンが存在している場合、UVに暴露されるかどうかで決まり、UVとロメフロキサシンの暴露条件を考えるならば、閾値の設定は可能ではないかと思えます。

その際、UVの感受性の高いヒトは要注意となります」というコメントを頂戴しております。

事務局よりということで、22ページの(3)をボックスの中に記載しております。ロメフロキサシンは光遺伝毒性を示すということでございますが、ヒトが臨床的に使用されている量と食品を介して摂取する量の差、あるいは可食部に残留しないこと等から、生体にとって特段問題となる光遺伝毒性はないものと考えてよいかということについて御検討くださいとの相談をしております。

それにつきまして、下位先生から、こちらの下にあるようなコメントをいただいております。先ほどの(2)の知見を考慮いたしまして、UVの暴露量をゼロとすることは不可能なため、ロメフロキサシンの食品を介してのヒトへの暴露量、可食部における非残留性、ヒトのロメフロキサシン光感受性(アレルギーを含む)と体内濃度の関係などを明確にすることが安全性の担保には必要と思います。適切な管理のもとで使用され、これらのことがクリアできれば、生体にとって特段問題となる光遺伝毒性はないと考えられるかと思いますがというコメントをいただいております。

こちらの光遺伝毒性に関しましては、本日御欠席の高橋先生からもコメントをいただいております。番号のない1枚紙としてお配りしているものでございます。下位先生の修文に関して、特に問題はないと思います。あえて追加させていただくとすると、UVに感受性の高いヒトはそもそもUV照射が問題ですので、ここで配慮する必要はないと思います。ここで使用している光の波長がどれくらいか把握できていませんが、短波長の紫外線であれば、皮膚透過性は余りよくないので、使用される量を考慮すると特段の問題はないように思いますというコメントを頂戴しております。

こちらの光遺伝毒性の記載につきまして、御検討をいただければと思っておりますので、よろしくお願いいたします。

資料4の23ページからの亜急性毒性試験でございます。こちらにつきましては、亜急性毒性試験として、肝臓あるいは関節等の影響がみられております。

24ページの9行目からのボックスでございます。今井先生、三森先生から、こちらの亜急性毒性等の記載について、本文と表で剖検所見、組織所見等について、どのように記載するかのルールを整理してほしいという御意見を頂戴しております。

こちらにつきましては、本日お配りしております机上配布資料3という1枚紙で、今回の整理ということでお示しをさせていただいております。表の内容につきましては、一般状態、血液学的検査、血液生化学的検査等で見られた所見のうち、毒性所見と考えられる所見について記載をさせていただくことにしております。また、剖検と組織の両方で毒性所見が確認された場合には、組織所見を代表として記載するとしております。剖検のみみられた所見については、基本的に記載をしないということで整理をさせていただいております。

本文の記載でございますが、影響がみられなかった試験については、その旨を記載しております。表に記載した毒性試験と関連する所見等の考察を記載しております。毒性所見

と判断しなかった所見については、その理由を記載するとしております。また、NOAEL (LOAEL) の設定の根拠とした所見についても記載をさせていただくということで、本文中の記載内容としております。

今回このような内容で、こちらの評価書案については整理をさせていただこうと思っておりますが、こちらの亜急性毒性等の関係の記載につきましては従前から御意見をいただいております。農薬専門調査会の評価書では、こちらの表を中心に記載されておりまして、文章は余り記載されていないという状況でございます。動物用医薬品関係ですと、JECFA等の評価書で文章が中心になりますので、文章での記載していることが多かったという状況がございました。現在のところ、動物用医薬品関係の評価書につきましては、文章と表の両方を記載しておりますが、今後また表を中心とした内容に整理をさせていただく方向で検討させていただきたいと思っておりますので、こちらの整理につきまして、改めて御相談をさせていただきたいと思っております。

資料4に戻っていただきまして、24ページの11行目から、イヌの13週間亜急性毒性試験でございます。こちらにつきましては、25ページの一番下にボックスがございます。【事務局より】ということで、表の中で一般状態、血液、血液生化学的検査のうち、投与期間の一部でみられた所見について、いつみられたかという時点を記載しておりますが、これについては毒性所見とするか否かについて御検討をお願いしますとの御相談をしております。

それにつきまして、吉田敏則先生から、26ページの上にございますとおり、一過性の変化ではありますが、毒性か否かの判断は難しいので、このままの記載でよいと思いますというコメントを頂戴しております。

26ページの2行目から、サル13週間亜急性毒性試験でございます。こちららにつきましては、27ページに【事務局より】のボックスで、表27の関節の所見については剖検所見でございますので、先ほどの整理に基づいて、記載を削除させていただいております。

27ページの5行目から、慢性毒性及び発がん性試験でございます。こちらにつきましては、28ページで発がん試験は実施されていないということでございますが、ヒトの医薬品の臨床試験、市販後調査では、発がん性を示唆する報告はないとの記載をしております。

30行目、光発がん性試験でございます。こちらにつきましては、29ページまで記載して選りますが、光発がんメカニズムということで、29ページの25行目等にございますとおり、CPD生成が関与するとして記載させていただいております。

29ページの31行目から、生殖発生毒性試験でございます。

○津田座長　そこまででよろしいですか。すみません。途中になりますが、まず、簡単なほうを片づけてしまいます。

亜急性毒性試験等に関する表の記載の問題で、今、事務局から説明がありまして、できるだけ農薬なども統一を図りながら、表で記載するような方向でしていきたいということがありました。あとはその他の表現についてだと思えます。事務局から説明がありました

が、それについて、遺伝毒性と発がん性以外の部分で何か御質問あるいは御意見はございますか。

では、一番重要な案件だと思いますが、まず、19ページの光毒性です。この光遺伝毒性の件について、それぞれ専門の先生から回答を踏まえてですが、様々な御意見があったということと、三森先生からもありましたが、28ページの光発がん性は、確かに光発がんが起こった。このことについてはメカニズムを通して、この光発がんというものに閾値があるかということを含めて、今日はまず山田先生にお伺いするしかないのですが、よろしくお願いします。

○山田専門委員 話が複雑なので、どれから説明したらよいかがよくわからないのですが、評価書の記載が1ページ以上ありまして、これを修正する前に考え方を決めるというか、考え方について結論を出すのが先ではないかと思いますので、それに関係するような点を説明させていただきます。

光遺伝毒性があるかどうかについて質問させていただいたので、机上配布資料2の4ページからがその回答でして、4ページと5ページに回答があります。それを読んで判断した私のコメントが5ページの下半分と、下位先生の結論は7ページの頭に書かれています。下位先生も私もこの回答を読む限り、ロメフロキサシンには光遺伝毒性はある。その光遺伝毒性の原因は、記載にはあるものの、トポイソメラーゼIIの作用ではなくて、光が当たることでロメフロキサシンと紫外線が両方存在するときに、DNAにCPDができているという説明が該当すると考えます。「そこの論文を読んで確認しています。下位先生も私もそれが原因でロメフロキサシンは光遺伝毒性を示すと考えてよいのではないかと思います。

その根拠になる論文は、このロメワンの分冊2/2のホ-29という短い3ページの論文で、その2ページ目の右上にFig.2とあります。Traynorの論文の2ページ、1枚めくっていただいて、Fig.2という白と黒の棒グラフです。

これはコメットアッセイの試験で、一番左端がUVも当てていなければ、ロメフロキサシンでも処理していない細胞の結果です。右から4つ目の2つはロメフロキサシンのみで光を当てていない結果なので、これを見ていただくと、特に白いほうを見ていただくとわかるのですが、ロメフロキサシンのみではコメットは出てこないということです。

この白と黒の違いは、白はただのバッファーで通常のコメット試験ですが、黒は細胞をT4 endonuclease Vという、CPDがあったら、横のDNAに切れ目を入れるという酵素で、(DNAを)切るとコメットが陽性になります。傷がつくのでDNA損傷を恣意的に起こしているものなのですが、CPDがなければ、この一番左端のゼロの黒のように、このT4 endonuclease Vのみで処理したからといって、コメットが陽性になるわけではないです。

そのすぐ隣のグラフはUVBを当てたものです。そうするとUVBを当てただけでは白はそのままですが、隣にあるようにT4 endonuclease Vで処理すると、このようにテールが伸びて非常に強い陽性になっています。要するにT4 endonuclease Vで処理して上がるということは、CPDができたということになるという原理です。

高橋先生がUV、紫外線の波長のことについてコメントされていますが、UVBだとこんなに高くなるのですが、UVAだとそのすぐ隣のように、そんなに高くはならないのです。照射量を上げていくと、だんだん上がっていくということです。ヒトの皮膚に対する紫外線で考えなければいけないのはUVAなのですが、UVAのみでもこんなに上がっていきます。

右4つがロメフロキサシンとUVAの組み合わせのグラフですが、このように右3つがそうで、照射量を上げた割には、上がらないのですが、UVAとロメフロキサシンの組み合わせでT4 endonuclease Vで処理するとこのように高い値になって、コメットが陽性になります。このようにロメフロキサシンがあつてUVAが照射されると、CPDができるということは、この図の結果は、それ（光遺伝毒性）を示唆している結果だと思います。

ということで、光遺伝毒性があると考えてよくて、その根拠は光が当たることでロメフロキサシンがCPDの生成を誘発するからという流れになると思います。

下位先生が机上配布資料2の7ページに書かれていますように、「トポイソメラーゼIIが光遺伝毒性に関与している」ということは書いてはあるのですが、ロメフロキサシンについての結果がないので、直接的にそういうデータが示されているわけではないということです。したがって、光遺伝毒性はあるという結論でよいと思います。

高橋先生はコメントで、UVに感受性の高いヒトについて配慮が要るかどうかということと言われている、下位先生はそこも配慮したほうがよいのではないかと思います。これは評価の基準なので、私は今すぐに判断できません。そこまで書くかどうかということだと思います。

最後に閾値のことになるのですが、評価書の21ページの最後に、閾値の設定は可能であると書かれています。これも判断が難しいですが、光がなければ、さきほどのコメットの結果にもありましたように、UVが当たらなければ、ロメフロキサシンのみでは別に処理してDNAに傷がつくわけでもないのですが、光をどこまで避けられるかということが問題点です。

また、どれくらいの用量のロメフロキサシンと、どれくらいの用量のUVAとの組み合わせで光遺伝毒性が出るのか。実験は出るような条件で実施しているので出ていますが、このような条件に実際にヒトがさらされることがないのであれば、そこまで心配することはないのかなと考えます。

ただ、光遺伝毒性ではなく、普通に遺伝毒性があるという結論になった場合、もし直接の作用でCPDができたとしたら、その場合は多分ADIが設定できないという結論になるのではないかと思います。もちろん光が当たるということは避けられないので、その考え方から行くと光遺伝毒性があるということになれば、閾値は設定できないという結論になってしまうのではないかと思います。

ただ、少し前に言いましたように、CPDができるような条件になることがないことが証明されれば、この光遺伝毒性はあるとは言っても、特に考慮する必要はないという結論にできるのではないかと考えます。私の考えなので、このことについては、下位先生と高橋

先生とは相談はしていません。

以上です。

○津田座長 どうもありがとうございました。

本当に難しい問題を含んでいると思いますが、明らかに光遺伝毒性はある。これはよいとして、UVによる遺伝毒性を増強しているのだが、その増強の程度は比較的大きくない。今の説明はそうに理解してもよいですか。論文の図を見ると、極端に上げているわけではないですね。

○山田専門委員 そうですね。用量相関性という意味では、あるのですが、不思議なのですが、低い用量でも高いというところを見るか、どんどん上がっていかないと見るかはわかりません。そういう結果がこの論文しかないので、裏づけとしては弱いかもしれません。

○津田座長 まず、単独でアダクト（付加体）ができるようなものではないので、紫外線、UVAがゼロに近いような非常に低いところであれば、これは出ていないわけです。高いところに出てきているということは確かですがメカニズムとして、CPDができるには、ある程度以上のロメフロキサシンが必要となれば、閾値があるわけです。それはどうでしょうか。

○山田専門委員 評価書案の22ページの四角の中に、可食部に残留しないと書かれていますが、可食部に残留しないのであれば、食品を介して摂取することはないのだと思います。ただ、その手前に、食品を介して摂取する量と使用される量との差と書かれているので、ということは、食品を介して摂取する量が多少はあるということになる。矛盾するのですが、実際に可食部に残留しないのであって、ヒトが摂取することがないのであれば、ロメフロキサシンはないので、余り考える必要はないということになると思います。

○津田座長 現実には肝臓しか残留はなくて、しかも、その肝臓も非常に低い濃度である。疑わしいくらい低い濃度であると。それを食べる可能性も休薬期間を置けば、もうないわけで、競走馬をすぐに食べるということはないのだから、ほとんどあり得ない。ほとんどあり得ないような低いものであることは確かだと理解はできると思います。

三森先生、UVの量がある程度低くなれば、もう光遺伝毒性は出ないのではないかと思います。発がん性試験でも、かなり高いところに出ていないわけではないですか。それから考えて、閾値が設定できる。フリーラジカルと一緒にだと、そういう考え方はできないのでしょうか。

○三森委員 純粹にこれを評価していくと、ロメフロキサシンには遺伝毒性はないわけであり、UVが入ることによって初めて光遺伝毒性を起こす。その発がんメカニズムはCPDによるものということで、一応のストーリーはできています。点眼薬として馬に投与するときには確かに光を浴びますので、馬の結膜にはそのようなことが生じているのかもしれませんが、それが残っているわけではありませんし、可食部にロメフロキサシンが残っているのであれば、それを私たちが食べることによって、UVの照射を受けてということがあり得るわけですが、まず、そんなことはないといった二段構えで考えて評価するしかないと思います。

したがって、遺伝毒性ではこうであったと書いておいて、最後の食品健康影響評価で、実際の暴露から考えれば、無視できるような形で評価するのではないのかと思います。競走馬に点眼で何回か投与するのみであって、ほとんど可食部には残っていない。ロメフロキサシンは残留しないと思います。そのデータはないですが、ウサギの血中レベルではほとんどなくなってしまうというデータを申請者は出しているようですが、その辺のことも考慮しながらの総合評価ということではないかと思います。

○津田座長 ありがとうございます。

どうぞ。

○山添委員 この問題を考えるときに、一つは、ロメフロキサシンの核酸のアダクト生成に対する役割の問題だと思います。このコメントのデータを素直に解釈するとすれば、DNAの二本鎖の間にこのフルオロキノロンがスタッキング、はまり込みをしていて、そのときに光を受けた場合、光のエネルギーをうまく吸収する一部のエネルギートランスファーをするような力があって、そのためにピリミジン二量体が起きる確率、時間的にラジカルの保持時間が長くなるので、それが増加をするということだろうと思います。通常のピリミジン二量体ができても、実際には通常の細胞では修復されているわけですね。できても、それはほとんどの場合は除去修復で直っているわけです。

このものについて言えば、そのチャンスが多少大きくなる確率が、光が当たるような場所の細胞の中でUVが、この薬物が存在し、光が当たっていたときに、ということなのです。その場合には、多少チャンスが上がるかもしれないということだと思います。

そうすると、これが肝臓に集まっていて、仮に馬のレバーを食べたとしましょう。ヒトが食べたときに、ヒトに入ってしまった薬物が光を浴びるような場所、例えば皮膚の表面などにこういうキノロン系の薬物が到達をするかどうかと考えた場合、先ほどの話で言えば、ほとんど行かなくて、肝臓しか行かないわけで、肝臓に光が当たりますかと言ったら、当たらないわけです。

これらの薬物が光を、我々の体の表面あるいは眼も含めて、どれだけUVの強い光を浴びるところに薬物も存在するかというと、非常に限りなく低い薬物です。組織分布から考えてもタンパク結合が非常に強いし、ほとんど全身循環から出ない。薬物の性質として、光の当たる場所にほとんど薬物は分布しないと思います。つまり、皮膚への分布は非常に悪い薬物だと思います。ほとんどの場合、薬物の特性から考えて、食品を介して、この薬物が入ったとしても、それが光を浴びる場所、我々が暴露されるところに、このキノロンが存在しているようなシチュエーションは考えにくいということだろうと思います。

○津田座長 今、先生が最初におっしゃってくださったことは非常に示唆的な部分があると思います。山田先生のおっしゃったこともそうですが、UVによる作用を増強しているわけですし、そのメカニズムはUVとロメフロキサシンの相互作用によって起こるものであるから、そこには実質的な閾値があると考えられると言えませんか。

○山添委員 アダクトの生成ということであれば、そこは閾値があるかどうかは難しいの

ですが、我々の体の中では多分、ごく微量のピリミジン二量体は薬物がなくてもできているのだと思います。ほとんどが正常に修復されて、正常にもとに戻っている。その範囲にあるかどうかということで、DNAの傷が結局、突然変異として固定されて、変異原性を出しているかどうかといった場合には、非常に確率は低いのだろうと思います。しかも、それが二つの要因が重ならないと起きないということになると、確率はさらに減るだろうということですね。

○津田座長 山田先生、山添先生、ここでUVとの相互関係で実質的な閾値があると言えれば、あとはもう本当に無視できるほどの用量ですから全く問題はないわけです。問題があるのはむしろ微生物学的ADIになるのですが、それが言えますか。言えるような気がするのですが。

○池専門委員 三森先生と山田先生三森先生と山田先生、山添先生が言っているのは、閾値を問題にしなくてよい。遺伝学的な光線過敏があってもよいわけです。今入手できるデータからは光線過敏を起こす量は、設定はできないだろうと。この薬の特性として光線過敏があることは、記載してよい。

しかし、この申請された点眼薬として使用した時、影響があるか否かは、量的に、また代謝的にも、それは全くないであろう。だから、この薬の遺伝毒性の特性と、点眼薬としての特性を分けて記載されればよろしいということをおっしゃっているわけでしょう。山田先生が指摘されたように、この論文を素直にそのまま記載されればよいことではないでしょうか。その次に、点眼薬の製剤としての特性を記載すればよいと思います。

○津田座長 ありがとうございます。

○池専門委員 21ページの10～13行目の光遺伝毒性を示唆する報告はないというのは具体的には何を意味するのでしょうか。ヒトに使ったときの何らかの臨床所見なり、何か副作用において言っているのでしょうか。光線過敏症を言っているのでしょうか。何を基準に光遺伝毒性はないと言っているのでしょうか。

○津田座長 どうぞ。

○山添委員 光過敏症の場合、結合する相手がDNAとの場合と、それから、タンパク質の場合もあります。タンパク質と結合してハプテンとなってアレルギー性を出す可能性もあります。そういった場合でも光過敏症になってしまいます。したがって、ここで言う光遺伝毒性の場合は、対象がDNAへの付加体と場合を限定して言っているのではないかと思います。

○池専門委員 そうすると、臨床的な問題ではないと。

○山添委員 多分、機序的に、DNAに対して傷をつけているようなものとして検出されたことはないという記述なのではないかと思います。

○池専門委員 わかりました。もう一つ、余談ですが、この薬は臨床的に光線過敏の頻度が高い薬ですので、販売していた会社も今はもう販売をやめていたと思います。

○山添委員 恐らくは、その相手としては、ラジカルができて、タンパク付加体から来て

いる確率が高いように私は思います。

○津田座長 では、この部分は残して構わないということですね。そうしますと、議論の中で、非常に重要なところの2行ですが、7～8行の閾値の設定は可能であるという部分はとるということになりますでしょうか。非常に難しいことを私も言っているような気がするのですが、7～8行目にかけて、DNAに直接作用しないから閾値の設定は可能であると。これは非常に重要な部分で、そう言えるか言えないかということも結論的には、池先生は入れなくて、もうそのままにしておいてと。後の総合評価もあるということなのですが、お願いします。

○山田専門委員 19ページの13行目から光遺伝毒性の記述があって、ずっと説明があるので、結論は書かないといけないと思います。7～9の3行目は、光遺伝毒性の結論を書いているところだと思いますので、ロメフロキサシンに光遺伝毒性はあるというような結論はここにもう少しきちんとした文章で、結論として光遺伝毒性はこのようなメカニズムであるということは書く必要があると思います。

可能なら、池先生の言われたように、光遺伝毒性はあるという結論のみにとどめて、三森先生が言われたように、その後のことは後ろの食品健康影響評価で説明して、閾値の設定は可能であるという結論にすることでよいのではないかと思います。

○津田座長 どうぞ。

○今井専門委員 山田先生から、7～8行目にかけての結論は、光遺伝毒性はあるとしておけばよいという御意見と、その後のことは後ろで書けばよいということで、後ろに当たることなのかもしれないので恐縮ですが、先ほどからUVに当たるチャンスがなければ、問題になる遺伝毒性はないであろうという話が出ていると思います。馬に関しては肝臓にのみ残留して、血中には検出されないの、ほとんど皮膚には分布しないだろうということは言えるのですが、ただ、気になるのは、少なくともラットの体内分布を見た場合、皮膚にはある程度分布しています。

出所がはっきりしないという点が一つの理由になって削除していますが、ヒトのデータも様々な臓器があって、皮膚を見ると、mg単位で投与したとされている報告で実際にどれほどのものかというのは、はっきりはしませんが、投与用量をキログラム換算して皮膚への濃度を見てみると、決してそれほど微量しか皮膚に行かないというデータではないと見受けられるので、そのあたりが最終的な結論を導くためには気になるように思います。

○池専門委員 ただ、最終的には、この薬は尿からほとんど排泄されます。約70%は尿から排泄されてしまう。残りは20～30%が糞便に行くので、一過性にそこに残留したとしても、ずっと残留しているわけではないので、最終的には、眼から投与されたものがそんなに残留はしないだろうと推測はできると思います。

○津田座長 どうぞ。

○三森委員 事務局に伺いますが、このロメフロキサシンを馬に投与した場合は5回投与と書いていましたが、そこからと畜場に行くまでの間はかなりの期間が空いているのです

ね。点眼してすぐにと畜場に出すということはないわけでしょう。

○関口課長補佐 それはないと思います。

○三森委員 したがって、そこで暴露される可能性はほとんど否定できてしまうわけです。そこを認識しておかないといけないと思います。血中に入る可能性は否定できなくても、点眼処置をされてから、と畜場に出荷される間には長い時間がたっているのです、原因となる物質のロメフロキサシンはなくなっていると思います。そこを強調しておかないと、閾値のことも様々な問題点があるから、最終的な食品健康影響評価で、その辺を強調した議論をしたほうがよいと思います。

○津田座長 事務局にお伺いしたいのですが、外国も含めて、これはアンインテンショナルではなくて、インテンショナルな、意図的な食品添加物になりますね。これはJECFAだと食品添加物になってしまうのですが、そういったものでもヒトが摂取する可能性がなければ、遺伝毒性発がん物質であっても構わないという、今までそういう結論は出たことがありましたでしょうか。

○山本評価第二課長 おっしゃっている意味は、例えば食品添加物とおっしゃられましたが、結果、残留しない物質はヒトに影響を与える可能性はないからよいだろうと、そういうパターンですね。

○津田座長 そうです。例えばピーナッツに含まれるアフラトキシンであれば、これはもうかび毒だから、しょうがないから、**Virtually Safe Dose**（実質安全量）と決めています。しかし、これは意図的に加えていますね。そういったものでも、ほとんど入らない、あるいは入らないからよいのだということで決められた例があるのでしょうか。

○山本評価第二課長 食品添加物等については確認します。通常の医薬品であれば、様々なあります。

○津田座長 三森先生はJECFAに出ておられますが。

○三森委員 記憶をたどっているのですが、カルバドックスや、キシラジンがありました。最終的には、遺伝毒性発がん物質である限りは暴露されてはいけないという形で、意図的につくっているわけですので、そのようなものに関してはストップをかけて、**ADI**設定もできないという形で止まっているのではないかと思います。認められているものはないような気がしますが、調べてみないとわかりません。本来であれば、食用動物に使う場合に、遺伝毒性発がん物質であったら、そこでリスク管理機関としては使用禁止です。

○津田座長 しかし、いわゆる遺伝毒性発がん物質でも色々あって、この場合はUVとのインタラクションですね。

○三森委員 相互作用ですからね。

○津田座長 しかも、極めて低い、本当に実質的にはゼロに低い濃度で、可能性もないわけですよ。これまでの定義にあてはめて評価することもどうかという気もします。ただし、国際的動向から突出した結論をだすのには、躊躇もあります。

○三森委員 ロメフロキサシン単体が遺伝毒性発がん物質であるのであれば、これは非常

に問題と思います。でも、インタラクションした上のUVがあつて初めて生じることですので、そこが一つのキーポイントだと思います。

○津田座長 山添先生、UVで起こるDNA損傷は、どんな人でも起こるのですよ。色素性乾皮症のような人は別ですが、普通の人はその閾値の範囲にあるわけです。それを僅かに上げているというものには閾値があるということにはなりませんか。

○山添委員 要は、今までの遺伝毒性物質は投与された物質そのもの、あるいは代謝物がDNAと反応して付加体をつくるのが基本的な性質です。それに対して、これはどちらかという、活性酸素をつくって、それで大量のときには例えば、8-ヒドロキシキノリンをつくるかもしれない、そういうタイプのもので、キノイドのようなタイプのものですね。どちらかと言うと、キノロンなどのタイプです。

そういう場合は、大抵の場合は閾値があります。アスコルビン酸でもそうですね。酸素をつくるのだから。そういうものが大量にあるときにはプロオキシダント作用が出て、結局作用する可能性があるというようなものが一方であるわけです。大きくは二つに分けられてきたわけです。

これはちょうど間に来るのです。一方から見ると、自分自身は結合していない可能性があるわけです。しかし、何らかの物質としての作用はしていて、どうも活性酸素ではなさそうな感じもして、一重項酸素の可能性もあるが、それも含めると、タイプとしてはどちらに分けたらよいのかということなのです。ただ、直接薬剤が付加体をつくっていないということは確かです。

だから、これをいわゆるアクティブなものをつくるような作用側としてみるのであれば、それがあつた程度の濃度まで蓄積しない限り、チャンスは出てこない。さきほどの議論の中で、閾値という議論が出てきたのはそこだろうと思います。ただ、こういうタイプのものについても認めるかどうかは余り例がないから、そこをどう考えましょうかということなのです。例えば、活性酸素をつくるみたいに閾値があると考えていこうという考え方に立つのか。合わせ技にするのか。その辺だろうと思います。

○津田座長 リペアで閾値があると言うのは難しいですね。アダクトをつくる場合もそれですから。そうではなくて、先生が最初に言ったところをもう少し入れて、7行目の直接作用ではなくて、化学物質とUVとの相互作用であるので、そこで閾値が可能であると、私はそんな気もしているのです。専門ではないのですが、そういう説明があればと思います。

○山添委員 もう一つ、私がわからないところは、先ほどの実験のデータでもジュール(J)でしたか。我々が生活環境の中で浴びる光として、強さが通常では考えられないほどに強いというものであれば、それで説明がついてしまうと思います。その光の強さがどの程度のもので、実際にこのアダクトができていのかということなのです。我々の皮膚は上の層は死んでしまった細胞なので、実際に作用するのは基底膜で下の層ですね。そこまでこの強さの光が実際に当たっているのかどうか。もし当たっていないのであれば、現実にはそういうのが起きないです。

○津田座長 ただ、これはUVAであって、しかも山田先生から最初に説明していただいたように、用量依存性が余りないと言え、ないが、低いのも出ているということなのです。

○山添委員 単独では出ていないところがあります。

○津田座長 単独ではそうです。でも、このデータは一番低いもので高く出ています。そうですね、山田先生。

○山田専門委員 これは10 kJ/m²ですね。kJ/m²でどれくらいかは、私もよくわかりません。

○山添委員 その強さがいわゆる実験的にはできる量で、生活環境では考えられないのであれば、もうそれで結論は出てしまうと思います。

○山田専門委員 むしろ実験で使うUVの量が実際の量より低いことが多くて、太陽光は結構強いUVが含まれています。その値をきちんと覚えているわけではないのですが。

○津田座長 これ以上やっても多分結論は出ないと思います。今日は高橋先生と下位先生もおられないので、この部分に関してはもう一回、申しわけないが、本当に閾値の設定ができるかできないかの点について、専門の先生を含めて、もう一回コメントをいただくということで、今回はまだ微生物学的ADI設定も残っていますので、そこまでを審議して、その結果を見て、もう一回、ご議論頂くということではいかがでしょうか。

○三森委員 御専門の先生が御出席ではないので、その辺も御議論いただくのと、現時点でヒト用医薬品としてロメフロキサシンは承認されています。どういう理由から承認されているのか。それを知りたいと思います。それは聞くことができませんか。

○津田座長 それは厚生労働省に聞いてもらえればよいですね。

○三森委員 評価書の5ページに書いてありますが、点眼薬等として、ヒト用医薬品で使われているのであって、本来であれば、遺伝毒性発がん性があるということで、そこでストップがかかっているはずだと思うのです。承認されているということは何らかのエスケープルートがあるということだと思いますが、それは私たちも認識しておいたほうがよろしいのではないかと思います。事務局、聞けますか。

○津田座長 また、池先生が言われた、市販後調査など、そういうものが出ています。厚生労働省が全部持っていると思いますから、光遺伝毒性その他がどのように調べられていたのかもデータをいただくのはどうでしょうか。

○関口課長補佐 確認をさせていただきたいと思います。

○山添委員 ただし、注意して言葉を使わなければいけないのは、遺伝毒性発がん物質であると言っているわけではなくて、遺伝毒性の作用を持っている物質ではあるが、発がんに対して遺伝毒性のメカニズムが効いているかどうかはまだわかりません。

○津田座長 私自身が聞いたかったのは、ヒトのデータで光遺伝毒性を示すというのは、どういうことから見えたのかなという興味があります。

○三森委員 市販後調査で、光遺伝毒性をどうやって見るのですか。

○山本評価第二課長 具体的には、分冊1/2の概要書の129ページに簡単な記載があるので、そこをどう判断していただくか。1/2分冊の概要書129ページに光遺伝毒性の記載があつて、なおという最後のパラグラフでヒトの話が書いてあります。簡単なもので、よくわからないですが、示唆する報告がないと、ここですべて言っています。

○津田座長 ないと思いますが、まず御意見を伺うと同時に、このデータについて、あるものについては評価ができるかどうかを見て、その部分を次の機会ということで、先に進んでいただけますか。

○池専門委員 先ほど先生が閾値を問題にしておりましたが、この示してあるデータは、この薬の量は一定なのですね。むしろ薬の量によって、この毒性が出るのではないのでしょうか。光線はとにかく自然のもだから、これはしょうがない。薬の量によっては恐らく出現する毒性が変わってくると思います。投与量により出現する副作用の違いなどを調べたデータはないのですね。

○津田座長 そういうものも踏まえて、もう一回、閾値のことで専門の先生も含めて、御意見をいただくということで、先に進んでいただければと思います。

○関口課長補佐 それでは、29ページ、生殖発生毒性試験でございます。

こちらにつきましては、30ページのボックスがございます。29ページの(1)ラットの生殖毒性試験につきまして、30ページの15行目からあるような形で、事務局で胎児のNOAEL、繁殖能に関する記載について追記をさせていただいております。こちらにつきましては、桑形先生から、追加コメントはございませんという御意見を頂戴しているところでございます。

31ページの39行目から、ウサギの発生毒性試験がございます。こちらにつきましては、32ページの26行目からボックスがございます。こちらの所見として、糞や腸管に対する影響が見られているということで、下痢もあるということで、下痢の程度が重篤かどうかということで、申請者に確認の指摘をさせていただいております。

こちらにつきましては、先ほどの机上配布資料2としてお配りしている申請者の回答の資料の9ページに、ウサギの発生試験の毒性に関する所見を考察しております。こちらにつきましては、申請者でも、もともと開発会社が違うということで、ライセンスはもらっているのですが、生データまでもらっているわけではないという状況で、詳細はわからないのですが、結果からみると、基本的には6.25、12.5 mg/kg体重/日の群については、下痢の重篤度は低い。25 mg/kg体重/日の群についても様々な所見からみると、基本的に下痢の重篤度は高くないのではないかという結論をしているところでございます。

それにつきましては、小林先生から、机上配布資料2の10ページにございますとおり、25 mg/kg体重/日群では50 mg/kg体重/日群と異なって体重減少、糞量減少がなく、下痢の重篤度は軽度であると推測しますということでございます。

これにつきまして、事務局から、NOAELとしては25 mg/kg体重/日ということでよろしいでしょうかということでお尋ねをして、それでよいと思いますということになっており

ます。

それに基づきまして、資料4の32ページで、母動物のNOAELは25 mg/kg体重/日という形で追記をさせていただきました。

あとは一般薬理等がございますが、それについても修正をさせていただいております。

35ページから、その他の試験ということで、3行目から関節毒性試験でございます。

36ページの24行目から、幼若及び若齢イヌを用いた試験を行っております。幼若あるいは若齢イヌに7日間、一部は8日間投与している試験でございますが、こちらで見られた関節の毒性を37ページの10行目から、こちらの専門調査会での結論ということで記載させていただいておりますが、若齢イヌの5 mg/kg体重/日投与群の関節の所見から、こちらでのNOAELは2.5 mg/kg体重/日と設定したということで、若齢イヌの関節毒性の試験でのNOAELが今回の評価書（案）での最も小さいNOAELとなっております。

40ページの「(6) メラニン細胞に対する細胞毒性」ということで、こちらは前回記載がなかったものでございます。こちらにつきましては、ロメフロキサシンについて、メラニン細胞に対する細胞毒性があるということで、今回は目薬ということもあるので、それについては山添先生から、申請者に、このような事象についてどう考えているかを確認しておいたほうがよいという御指摘をいただきまして、こちらについて、申請者に確認をしました。机上配布資料2の15ページで取りまとめております。

申請者もロメフロキサシン等のフルオロキノロン系のメラニン細胞に対する細胞障害性は承知しているということで、会社内でも*in vitro*のメラニン親和性の試験を行っているということです。その結果、ロメフロキサシンについてはプラノプロフェンよりメラニン結合量が多いものの、プロカインよりは少なく、同じフルオロキノロン系のオフロキサシンあるいはノルフロキサシンと同じ程度、あるいは若干少ないという状況だったということでございます。

本剤はイヌに点眼投与した試験で、全身、虹彩、網膜といったメラニン含有組織において異常は認められてないという所見があるということでございます。

16ページに申請者の見解としてまとめておりますが、ロメフロキサシンについてはメラニン細胞について細胞毒性を示すということが推測されますが、ロメフロキサシンはメラニン親和性は類薬、同じフルオロキノロン系と同程度ということで、実際に点眼投与した場合もメラニン細胞に異常はなかったということでございます。

先ほど申し上げた、ヒトの医薬品なり、動物用医薬品としての実際の副作用等の問題があるような報告はないということで、安全性に問題はないと考えているという回答をしております。それらについて、こちらの40ページの14～27行目について、まとめをさせていただいておりますので、御確認をお願いいたします。

資料4の40ページの30行目から、微生物学的影響に関する試験でございます。

「(1) ヒトの腸炎起因菌に対する最小発育阻止濃度」ということで、申請者が提出した資料でございます。ヒトの腸炎患者あるいは保菌者から分離されました病原大腸菌、

*Salmonella*及び*Campylobacter*のMICについて、41ページの表31に取りまとめております。

41ページの「(2) ヒト臨床材料分離菌に対するMIC」ということで、こちらは文献等に基づく資料でございます。こちらにつきましては、分離菌が糞便由来かどうかは明確になっておりませんが、腸内にいる細菌の菌種に対して、ロメフロキサシンはある程度、感受性を有していることがわかるデータでございます。

微生物学的影響までは以上でございます。

○津田座長 ありがとうございます。

そうしますと、申請者に対しての質問等の答えを含めまして、御説明で何か御意見、これは変えたほうがよいなどがありますでしょうか。

発生生殖毒性の下痢については、こういうことでコメントが出ていますが、これはよいですね。

山添先生から出していただいた、メラニン細胞に対する評価が新しく入っていますが、それもよろしいでしょうか。

何かそれ以外に御意見や御質問はございますか。

個人的に教えてほしいのですが、「臨床材料」というものはどういうものを指すのですか。臨床株や臨床材料という定義はどのような定義なのでしょう。

○池専門委員 一般的には、感染症を起こした原因菌として同定された細菌ということではないかと思います。感染症の患者さんがいて、臨床材料を検査する。そこで分離された細菌のことで一般にこういう記載の場合、いわゆる感染症原因菌と理解すればよいかと思います。

○津田座長 そうしますと、普通の健康人から得たものとのMICを比べた場合、例えば、それに対する耐性菌などが出て、かなりMICが変わっているということも考えられるということですか。

○池専門委員 十分考えられると思います。そこは比較のコントロールが要ると思いますが、一般的には変わると思います。

○津田座長 ありがとうございます。

どなたか、ほかに御意見はございますか。もしなければ、さきほどのことを踏まえて、食品健康影響評価はできませんね。

○関口課長補佐 毒性の部分については、恐らく光遺伝毒性の取り扱いを解決しないと、評価できないかと思います。総合的にも閾値が設定できるかできないかということは、ADIの設定に関して重要な点になるかと思います。

○津田座長 それでは、独立しています微生物学的ADIのみすませてしまって、この次はもう本当に先ほどのことのみに絞るということにいたしましょう。

では、説明してください。

○関口課長補佐 微生物学的ADIは44ページに取りまとめております。微生物学的ADIに関しましては、44ページの7行目からございますとおり、VICHガイドラインがございまし

て、そちらで腸内細菌叢の代表的細菌を健康なヒトから分離して使用するとされております。

机上配布資料2の18ページに、申請者がどのように微生物学的ADIについて考えているかということを記載しております。ヒトの腸炎患者からのデータということで、大腸菌、*Campylobacter*、*Salmonella*とございますが、そちらでとれたMICの低いもの、大腸菌と*Salmonella*になりますが、0.2 µg/mLというMIC₅₀が一番小さい値をもとに申請者は、この0.007 mg/kg体重/日をロメフロキサシンの微生物学的ADIとして設定しております。

申請者からは、その下の2. の妥当性ということで、こちらのロメフロキサシンと同じ系統のフルオロキノロン系のMICを比較した結果が19ページの表2で記載しておりますが、これらのロメフロキサシン、オルビフロキサシン、ダノフロキサシンについては、抗菌スペクトルに大きな違いはなかったという回答をしております。

ロメフロキサシンのADIについては、申請者として0.007 mg/kg体重/日として算定しておりますが、これについては20ページの表3にございます、過去に設定されたオルビフロキサシン、ダノフロキサシンの微生物学的ADI比べても大きな差はないということでございます。これらのことから、申請者としては、こちらの腸炎患者からのデータをもって設定した微生物学的ADIは妥当ではないかと回答しております。

ただ、大腸菌はVICHのガイドラインにおいても推奨菌種となっておりますが、この試験で用いた大腸菌は病原性大腸菌であり、ヒトの腸内に常在している細菌ではないこと、*Salmonella*と*Campylobacter*についても同様にヒトの腸内常在菌ではありませんので、これらの知見のみで微生物学的ADIを設定するのは難しいのではないかと記載をさせていただいております。

VICHのガイドラインの中では、【事務局より】のボックスにございますとおり、微生物学的ADIを設定するためのステップを記載しております。例えば①の薬剤及びその代謝物の残留物がヒト腸内細菌叢の代表的細菌に対して微生物学的に活性があるかどうか。②その薬物の残留物がヒトの結腸に入るか。③ヒトの結腸に入った残留物が*in vivo*の条件の中で、微生物学的な活性を持っているか。これらの条件がそろわなければ、微生物学的ADIを設定する必要はないという取り扱いをしております。

それに基づきまして、45ページの上からの記載になりますが、先ほどの①～③の条件でございますが、4行目、ロメフロキサシンは、*E. coli*、*Bacteroides* spp.及び*Enterococcus* spp.に対して、先ほどの臨床分離菌株のデータ等をみますと抗菌活性を持っていることから、ヒト腸内細菌叢の代表的細菌に対して抗菌活性を示すと考えられます。

また、ヒトの薬物動態試験、資料4の16ページの表18ということで、尿糞の累積排泄率ということでございますが、糞の場合は72時間で約10%程度が糞中に排泄されるということで、それをもとに45ページの7行目から、経口投与量の約10%が未変化体として糞中に排泄されたことから、これはヒトが経口的にロメフロキサシンを投与された場合の試験結果になりますが、ヒトが経口摂取したロメフロキサシンについては、ヒトの結腸内に入って、

その残留物について抗菌活性を確認したデータがないのではっきりしたことが言えませんが、抗菌活性を示す可能性が考えられたと記載させていただいております。

しかし、今回、承認申請されましたロメフロキサシンについては点眼剤ということでございまして、薬物動態試験では血漿中の濃度については検出限界未満、残留試験については投与1日後の肝臓で僅かに検出され、投与3日後には検出限界付近まで減衰しているということで、かなり微量であるということです。点眼剤として適切に使用される限りにおいては、ロメフロキサシンが食品を介してヒトの腸内細菌叢に影響を及ぼす可能性は極めて低いと考えられるとしております。

以上のことから、こちらの微生物学的ADIにつきましては、本専門調査会では設定する必要はないと判断したという取りまとめをさせていただいているところでございます。

○津田座長 ありがとうございます。

今、御説明いただいたように、申請者が病原性大腸菌のデータ等を出しているのですが、VICHのガイドラインに基づいて、最終的には微生物学的ADIを設定する必要はないと判断したという結論です。御意見、御質問等はございますか。よろしいですね。

（「はい」と声あり）

○津田座長 では、ここまではできているということで、あとは先ほどの光遺伝毒性について、継続審議ということでよろしくお願ひしたいと思います。

○関口課長補佐 わかりました。光遺伝毒性発がん性に関して、ヒトの医薬品での再審査などの知見を取りまとめて、また御審議いただきたいと思いますので、よろしくお願ひいたします。

○津田座長 では、この件はそのようなことにして、その他の議題はございますか。

○関口課長補佐 その他でございますが、事務局から一点御相談、御報告を申し上げたい件がございます。

動物用医薬品にピランテルという駆虫剤がございます。こちらについて、厚生労働省からポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準の見直しということで、現在、評価要請を受けております。が、こちらのピランテルは動物用医薬品の用途しかないということで、通常は動物用医薬品専門調査会で御審議いただくことになります。

しかしながら、ピランテルに類似の物質でモランテルというものがありまして、モランテルについては動物用医薬品と飼料添加物の用途があることから、既に肥料・飼料等専門調査会で御審議をいただいて、評価結果も通知しております。

ピランテルについては、EUで評価されておりまして、構造的が類似していること、代謝物が共通であるということから、ピランテルの評価の一部にモランテルのデータを使っておりまして、ピランテルのADIとしてモランテルと同じ値を設定しております。

今後、食品安全委員会でも評価を行う予定ですが、遺伝毒性等のデータの一部にモランテルのデータを用いておりますことから、このピランテルにつきましても、モランテルの評価を行っていただいた肥料・飼料等専門調査会で御審議をいただければと考えております。

すので、よろしくお願いいたします。

以上でございます。

○津田座長 それ以外に何かございますか。事務局、よろしいですね。

○関口課長補佐 事務局からは特にほかにはございませんが、次回の日程につきまして、御連絡させていただきたいと思います。次回の本専門調査会でございますが、3月20日金曜日の午後を予定しております。審議品目等が固まりましたら、改めて後日御連絡させていただきますので、よろしくお願いいたします。

本日は長時間、まこと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。