

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会 第104回議事録

1. 日時 平成27年6月26日（金）14:00～16:34

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 動物用医薬品（フロルフェニコール、フロルフェニコール及びフルニキシメグルミンを有効成分とする牛の注射剤（レスフロール））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、桑形専門委員、小林専門委員、下位専門委員、
高橋専門委員、宮本専門委員、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、山添委員、三森委員

（事務局）

東條事務局次長、鋤柄評価第二課長、高崎評価調整官、高橋課長補佐、
水野評価専門官、楠井係員、森田技術参与

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請（平成27年6月25日現在）

資料2 （案）動物用医薬品評価書フロルフェニコール（第2版）

資料3 （案）動物用医薬品評価書（フロルフェニコール及びフルニキシメグルミン
を有効成分とする牛の注射剤（レスフロール））

資料4 （案）動物用医薬品評価書フルニキシメ（第4版）

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104回「肥料・飼料等専

門調査会」を開催いたします。

本日は、戸塚専門委員、中山専門委員、細川専門委員、宮島専門委員、山田専門委員の5名の専門委員が御欠席でございまして、13名の専門委員と、専門参考人として唐木専門参考人が御出席です。

それでは、議事を進めて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104回）議事次第」が配布されておりますので、ご覧ください。

議題に入ります前に、事務局から議事、資料等の確認をお願いいたします。

○高橋課長補佐 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、動物用医薬品フロルフェニコール、フロルフェニコール及びフルニキシメグルミンを有効成分とする牛の注射剤（レスフロール）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。

資料1～4まで議事次第の裏面に記載しているとおりです。御確認ください。

参考資料はレスフロールの承認申請関係資料のファイルがそれぞれお二人に1部ずつ、それから、水色のファイルと黄緑色のファイルを机の上に、お一人に1部ずつお配りしております。

また、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の資料

机上配布資料2として、OECDテストガイドライン423

机上配布資料3としまして、農林水産省のプレスリリースの資料をお配りしております。

資料の確認については以上です。不足の資料はありませんでしょうか。

○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。

○高橋課長補佐 それでは、御報告します。

本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた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。

○津田座長 相違ございませんね。わかりました。

それでは、議題1に入らせていただきます。動物用医薬品フロルフェニコール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、御説明させていただきます。お手元に資料2を御用意ください。

今回、フロルフェニコールにつきましては、2007年8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、0.01 mg/kg体重/日とするADIが既に設定されております。後ほど御審議いただきます、牛を対象とする注射剤が新たに承認申請されましたこと、また、豚の経口投与剤の牛への適用拡大に伴いまして、厚生労働省から残留基準設定について評価要請がな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、初版のものに新たに提出されました資料を追加する等の記載整備を行っておりますので、この新たに追記しました資料等を中心に御審議いただければと考えております。

また、今回は申請ものということで申請企業等の参加者について、本日は豚の経口投与剤の牛への適用拡大につきましては、申請企業の住化エンバイロメンタルサイエンス株式会社、及び牛の注射剤につきましては、承認申請企業であるナガセ医薬品株式会社をお呼びしております。こちらはどちらにも共同開発者として、株式会社インターベットも来ております。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。よろしく願いいたします。

それでは、資料2の評価書案を御説明させていただきます。7ページをお開きください。

7ページの1行目から「I. 評価対象動物用医薬品の概要」等を記載しております。

22行目から「7. 開発の経緯及び使用状況等」を記載しております。

24行目から、フロルフェニコールにつきましては細菌の70Sリボゾームの50Sサブユニットに結合することにより、ペプチド転移酵素を阻害し、タンパク質合成を阻害するとなっております。

フロルフェニコールを主剤とする動物用医薬品は、国内でも海外でも使用されております。

8ページの1行目からは、先ほど御説明しました今回の評価要請の経緯を記載しております。

6行目から「II. 安全性に係る知見の概要」ということで、11行目から薬物動態試験を記載しております。こちらは薬物動態試験につきましては、試験項目名及び代謝物の略称を追記させていただいております。

9ページの24行目をご覧ください。24行目からの試験につきましては、その試験結果として27行目から始まりますが、「C_{max}は投与後9及び6時間に認められ」となっておりますが、こちらはもともとの試験がII相試験で実施されておりましたので、それぞれの各相のC_{max}の時間を書いていたということで、あわせまして1つの時間に修正させていただいております。また、宮島専門委員から「血漿中濃度の」という追記をいただいております。

こちらのC_{max}を1時点に修正することにつきまして、細川専門委員及び宮島専門委員から、それぞれ1時点でよい旨と、C_{max}の数値の削除で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。

10ページの2行目からが、今回新たに追記しました牛の薬物動態試験になります。フロ

ルフェニコールを単回投与または単回筋肉内投与をして薬物動態試験を実施しております。その結果の薬物動態パラメーターを表1に示しております。経口投与の下2群におきましては、投与1～2時間後に最高値を示しております。また、5 mg/kg体重を経口投与した群における投与後72時間の尿中及び糞中の各代謝物濃度や、フロルフェニコール及び代謝物の尿中及び糞中排泄率を表2に示しております。尿が主な排泄経路となっております。

10 mg/kg体重を経口投与した群における投与2時間後の組織中濃度を11ページの表3に記載しております。腎臓、胆汁で高い濃度が示されております。

5行目から残留試験を記載しておりますが、今回追記しました残留試験としまして、13ページの13行目から記載しております試験になります。こちらには牛にフロルフェニコールを10 mg/kg体重/日で5日間経口投与しております。その試験を2試験行っておりまして、試験1及び試験2の結果を表4に示しております。

試験1におきましては、最終投与3及び4日後に分析した全例で検出限界未満となっております。試験2におきましては、最終投与2及び3日後に全例で検出限界未満となっております。

ここまででよろしいでしょうか。

○津田座長 ただいまの御説明いただいたところで、9ページの細川先生、宮島先生の御意見も踏まえて、この修正でよろしいですね。ほかに何かございますか。

なければ、次をお願いします。

○水野評価専門官 14ページの3行目から「3. 急性毒性試験」を記載しております。また、11行目から「4. 亜急性毒性試験」を記載しております。

15ページにおきましては、総タンパク質の略称を記載させていただいております。

16ページの25行目におきましては、総コレステロールの略称を記載させていただいております。

17ページの9行目から「5. 慢性毒性及び発がん性試験」を記載しております。

19ページの16行目から「6. 繁殖毒性試験及び発生毒性試験」と記載しております。こちらは催奇形性試験を発生毒性試験に修正させていただいております。

こちらの繁殖毒性試験及び発生毒性試験につきまして、20ページの10行目からになりますが、桑形先生からコメントをいただいております。最近では多世代繁殖試験では母動物、次世代、繁殖能に対するNOAEL、発生毒性試験では母動物、胎児に対するNOAELをそれぞれ分けて提示している評価書もありますので、既に審議済みであることから、このままにするのか、あるいは分けて記載するのか検討する必要がありますというコメントをいただいております。

(2) と (3) の催奇形性試験につきまして、それぞれ親動物と胎児のNOAELにつきまして、必要に応じて事務局で確認していただければというコメントもいただいております。

(2) と (3) の試験につきまして、資料を確認いたしました。(2) の試験につきましては、12 mg/kg体重/日投与群におきまして、胎児の極めて軽度な発達遅延が認められたという

ことから、本試験における母動物及び胎児に対するNOAELは4 mg/kg体重/日とされております。催奇形性は見られておりません。

(3) の試験につきましては、60 mg/kg体重/日投与群におきまして、母動物に飲水量の軽度な増加が見られた以外は、特に影響は見られておりません。また、催奇形性も認められておりません。

(1)、(2)、(3) の試験につきましては、それぞれNOAELを記載すべきか御検討をいただければと思います。

21ページ、「7. 遺伝毒性試験」について記載しております。こちらは遺伝毒性試験の記載につきましては、22ページの一番最初からになります。山田先生からコメントをいただいております。隣の表5、表6と比べながらお聞きいただければと思いますが、まず1つ目としまして、表5の投与量と書いてあるところで、「投与」は動物に使う言葉です。動物を用いる試験に「用量」という言葉を使うことは問題ありませんということで、修文としまして、「投与」というところを削除させていただいております。

同じく、表5の前進突然変異試験 (Tk) というところで、遺伝子突然変異試験というコメントをいただいております。こちらは現行に合わせていくということで修正をさせていただきます。

同じく、その試験の結果で「不明確」という記載になっております。こちらは、判定が不明確という表現は見たことがありませんというコメントをいただいております。事務局でも検討しまして、こちらは結果として、表5の脚注cを見ますと、変異の出現率が増加したが用量依存性や再現性はなしということに記載しておりますので、結果のところ用量依存性及び再現性なしという修文にさせていただきます。

同じく表5になります。脚注のa、bのところそれぞれ記載ミスではないでしょうかというコメントをいただいております。申しわけありませんでした。こちらは御指摘いただいているように記載ミスですので、修正させていただきます。

表6になります。こちらは染色体異常試験の下の方の試験になります。5日間経口投与について、1日1回などの記載が必要だと思います。また、経口は強制経口投与だと思うので、そのように書いておくのが正確ですというコメントをいただいております。参照資料を確認しまして、投与経路を強制経口投与ということを確認いたしました。投与回数は確認できなかったのですが、強制経口投与ということで恐らく1日1回と推測しましたので、そのように1日1回と記載しております。

⑥としまして、まとめの文章についてですが、ボックス内に記載しているように、山田先生から修文をいただいております。こちらは事務局としましては、まとめの文章の部分につきましては、第1版の際に御審議いただいて了承いただいているという文章ですので、特に間違い等がなければ、このままにさせていただきますと考えておりますが、御検討いただければと思います。

その下、22ページの2行目から「8. 一般薬理試験」を記載しております。

23ページの36行目から「9. 微生物学的影響に関する特殊試験」を記載させていただいております。

食品健康影響評価の手前までは以上になります。

○津田座長 どうもありがとうございました。

19～20ページにかけて、生殖発生毒性試験の件ですが、桑形先生から今は親動物と児動物に分けて記載しているので、その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が、いかがでしょうか。

改定版なので、新しい記載方法にして、ということよろしいですか。

では、そのように事務局、よろしく願います。

次に、遺伝毒性試験ですが、山田先生が今日はおられないのですが、まず用量等の書き方です。これは事務局、動物薬、農薬等の記載方法と整合性をとるようにしていただくということよろしいですか。それでよろしく願います。

あと、遺伝毒性の専門の先生。チミジンキナーゼなのでフォワードミュレーションですが、それを書かずに遺伝子突然変異に戻したというところ、不明確を用量依存性および再現性なしと明確に書くというところ。あと、1日1回は確認できなかったのですが、書いたほうがよいかなど、そういう問題を事務局から聞かれています、下位先生、いかがでしょうか。

○下位専門委員 マウスリンパ腫細胞のリンフォーマ試験ですが、これは確かに遺伝子突然変異なのですが、詳しく言うとさきほど先生がおっしゃったような、前進突然変異のTkだと思えます。ですので、もともとのでもよいのかなと私は思えます。

○津田座長 高橋先生、いかがですか。

○高橋専門委員 最近、教科書的には、確かに遺伝子突然変異になっていることはなっているような気がします。国立医薬品食品衛生研究所の解説などでは、たしか遺伝子突然変異に統一されているような気がします。はっきりわかりませんが、以前見たときにそういうような記載になっていたかなと思います。

○津田座長 こちらの用量依存性や再現性なしはよいですね。それから、1回投与はどうしますか。願います。

○下位専門委員 多分、山田先生が修正してくださったほうが正確だと思いますので、こちらの方法でよいのではないかと思います。

○津田座長 これは間違いはないですね。では、そういうことで。

○唐木専門参考人 本当に正確かどうかです。ここで推測して書くと、これが事実になってしまう。ただ、事実がないから、これはとっておいたほうがよいような気もするのです。

○津田座長 今そういう意見が出ましたが、誤解がないのであれば、5日間のみにして、強制は強制経口として、あとはスペシフィックに書くなら前進突然変異だけれど遺伝子突然変異に直している。これはどうしますか。あえて直す必要がなければ、という考え方もあると思います。

○高橋専門委員 どちらでもよいです。

○津田座長 ほかの先生方、誰か。唐木先生。

○唐木専門参考人 座長のおっしゃるように、あえて必要がないところは直さないでよろしいのではないのでしょうか。

○津田座長 ほかの先生方、それでよろしいですか。では、それでいきます。

○山添委員 もしも前進突然変異試験に入れるなら、括弧してTkを入れておけばよいですね。

○津田座長 前進突然変異試験だけにしないで、「前進突然変異試験 (Tk)」とともに戻すということですね。よろしく願います。

まとめの文章ですが、この文章を読んでいただいて、前の文章を変える必要がなければ、できるだけそのままいきたいということですが、いかがでしょうか。

○下位専門委員 山田先生が書かれたのは、丁寧に書いていらっしゃると思うのですが、前のところでも上記のようにということで示されていますので、結果は表5を見ればわかりますので、前の文章でも問題ないかなと思います。

○津田座長 ありがとうございます。高橋先生、それでよろしいですか。

○高橋先生 はい。

○津田座長 ほかの先生方、前のおりでよろしいということで、よろしいですか。どうもありがとうございます。

では、次をよろしく願います。

○三森委員 よろしいですか。先ほどの桑形先生の母動物と胎児に対するNOAELについては御議論いただかなくてよろしいのでしょうか。農薬専門調査会は母動物と胎児に対するNOAELを出しているわけです。肥料・飼料等専門調査会ではあの当時から、NOAELしか書いていないので、これについては御議論をいただきたいと私は思ったのですが、しなくてよろしいですか。

○津田座長 先ほどの話では、母動物、児動物も書くということは決めたということですが。今、三森先生がおっしゃったのは、数字をここできっちり決めておかなくてよいかということですね。

桑形先生、よろしく願います。確かにそうだと思います。

○桑形専門委員 ありがとうございます。生殖試験は(3)まであるのですが、この審議済みの評価書から読みとれたNOAELと、実際に報告書に書かれているNOAELを一度チェックする必要があると思って、(1)については私自身がやって、(2)、(3)については事務局に依頼しました。その結果、分けて書くとすると、(1)と(3)についてはこの評価書から読みとれるNOAELどおり、すなわち(1)については評価書の19ページの31行目には、今の時点では本試験にNOAELは3 mg/kg体重/日であった。これは母動物に対しても次世代に対しても3 mg/kg体重/日。ただ、繁殖能には多分影響がないというふうに現在に合わせるのであれば、ここに追記が入ります。

(2)、(3) は発生毒性試験ですが、(2) については評価書から読みとれるNOAELと事務局で調べていただいた報告書のNOAELが若干違っています。ただ、審議済みの評価書ですので、多分前に審議された先生たちが。済みません、何を言っているかという、20ページのボックスの中、【事務局より】の(2)です。

(2) の試験について、12 mg/kg体重/日について胎児の極めて軽度の発達遅延が認められたことから、オリジナルの報告書では、これを毒性としてNOAELを4 mg/kg体重/日としているのですが、19ページの(2)の文章から読みとれるのは、前回審議した委員の先生方は、この12 mg/kg体重/日に認められた胎児の軽度の発達遅延をとらずに評価したのだなと私は考えたので、この審議された結果を尊重して、記載の仕方のみを今のようにアップデートするとなると、(2)については20ページのボックスの(2)の真ん中に私が記載した、母動物に対するNOAELは4 mg/kg体重/日、胎児については12 mg/kg体重/日、ここに催奇形性なしということが追記されると思います。

(3) については、この評価書案から読みとれた母動物、胎児に対するNOAELとオリジナルの報告書のNOAELが一緒だったので、ここは母動物、胎児ともにNOAELは60 mg/kg体重/日で、催奇形性がなかったと記載をしていただければと思います。よろしいでしょうか。

○津田座長 今の説明は(1)については母動物、児動物ともに3 mg/kg体重/日ですね。そして、繁殖能に対する影響はなしでよろしいですね。

次が、児動物を4 mg/kg体重/日とするかどうかで、12 mg/kg体重/日か4 mg/kg体重/日ということですね。それはどのようにしましょうか。この19ページを見ると胎児に対しては40 mg/kg体重/日としか書いていないのだから、12 mg/kg体重/日になるのですが、事務局はこれは4 mg/kg体重/日になりましたということですね。

○水野評価専門官 もとの参照資料を見ましたところ、こちらに書いてありますように、胎児に極めて軽度な発達遅延が認められたということから、母動物及び胎児に対するNOAELは4 mg/kg体重/日と記載しておりました。

○桑形専門委員 そうすると、やはり審議済みなので、その審議をした結果、12 mg/kg体重/日に認められた、胎児の極めて軽度な発達遅延は毒性としなかったというふうに私はとれるので、この評価書案に記載されているところから読みとれるNOAELを設定すれば、よいのではないかと思います。したがって、(2)に対しては、母動物に対してのNOAELは4 mg/kg体重/日、胎児に対しては12 mg/kg体重/日で催奇形性はなしとすると、前回の審議も加味されて、今の機会にアップデートされると思いますが、いかがでしょうか。

○津田座長 桑形先生と事務局から今そのようにはありましたが、ほかの先生方はいかがですか。

○今井専門委員 専門ではありませんが、19ページの39行目を読みますと、40 mg/kg体重/日で胎児の体重は低値を示したと明確に書いてあって、12 mg/kg体重/日に触れていないということは、桑形先生の解釈は極めて妥当だと思われるので、12 mg/kg体重/日とい

う結論を明記することに関しても何ら問題ないと考えます。

○津田座長 事務局は、この評価のもとになっている資料には、(2)の試験については12 mg/kg体重/日投与群において胎児に極めて軽度な発達遅延が認められたことから、この試験に対する母動物及び胎児に対するNOAELは4 mg/kg体重/日だという説明ですが、それをもとにして評価をした評価書案が40 mg/kg体重/日としか書いていなくて、12 mg/kg体重/日のことは全く書いていないのだから、40 mg/kg体重/日を影響量とするのが妥当ではないかというのが桑形先生と今井先生の御意見だと思いますが、それでよろしいですか。

○三森委員 事務局はどうなのですか。既に審議済みのところはなるべく触らないということなのですか。最近、農薬も重版ものがたくさん出てきて、過去に評価したのですが、やはり言葉足らずで、真実と違うということが出てきており、そのようなものについては現在の視点から、重版ものであっても修正していくという方向であるので、余りこだわらなくてもよいと思います。

今回のように(2)の発生毒性試験は、桑形先生がおっしゃるような形で修正しておいたほうがよいのではないかと。矛盾が生じていると思います。ですから、そういう面で可能であれば、修正できるところはして、最終的にはADI設定にかかわることではないので、問題はないと思うのですが、いかがですか。

○水野評価専門官 確かに重版ものということですので、評価書としては、もちろん先に御審議いただいて了承されたものということは尊重すべきものだと思います。ただ、やはり重版ものは新しい知見等や新しい科学水準等があるかと思しますので、それに合わせて追記修正等をしていくことはおかしくはないと思います。

○津田座長 前は全部をまとめて4 mg/kg体重/日になっていて、母動物とか児動物を書くとなれば、三森先生がおっしゃったように(2)の試験の内容をここに入れて、40 mg/kg体重/日で示したのではなくて、12 mg/kg体重/日からのところを書いて、そして、4 mg/kg体重/日にするというのでよいということですね。違いますか。

○桑形専門委員 多分そこからスタートしたのだと思うのですが、その後多分、私たちの前の専門委員がさらに評価をして、1つ上げたのだと思います。

○三森委員 そうではないですか。

○津田座長 三森先生はそうではなくて、これを入れろと言ったように私はとったのですが、そうではないですか。

○山添委員 そうではなくて、記載整備だけ2つに分けて。

○津田座長 ごめんなさい。では、桑形先生、今井先生の意見でよいということですね。

○三森委員 そうです。

○津田座長 それでよろしいですか。

○水野評価専門官 はい。

○津田座長 では、児動物は12 mg/kg体重/日とするということですね。(3)は両方とも60 mg/kg体重/日でよろしいですか。では、そういうことでよろしくお願いします。

ほかに落としているものはありますでしょうか。なければ、次をお願いいたします。

○水野評価専門官 食品健康影響評価の手前まで行っておりますので、もしあれでしたら申請企業が参っておりますので、御質問等がありましたら、入室していただきたいと思えます。

○津田座長 どちらでしたか。

○水野評価専門官 今回は牛への適用拡大です。

○津田座長 住化の方。では、その前に質問内容をここで確認しておいたほうがよいですね。質問がある方はよろしくお願ひします。

○荒川専門委員 座長、教えてください。25ページに、これはヒトにおける毒性影響ということで、フロルフエニコールはニトロ基を有していないので、クロラムフェニコールのような骨髄抑制というか、再生不良性貧血を引き起こすような作用は余り見られないということが書いてありますが、これは例えば急性毒性とか13週間亜急性毒性試験など、様々な毒性試験で104週間発がん性試験、血液学的検査ということで末梢血の検査データは記載があるのですが、骨髄についてはこの薬はそもそもそのような影響についての記載は必要ない薬という理解でよろしいのかどうかということです。

骨髄に対して、あるいは造血器に対する記載がここの中になくて、末梢血を対象とした血液型の検査の所見はあちこちに書かれているのですが、骨髄に関して詳しく書く、16ページの22行目で「骨髄検査で骨髄の低形成部が散見され」云々という記載はありますが、その他については余り、104週間など、そこにはそのような骨髄に対する影響は余り書いていないような気がするので、そういうことでよいのかなと単純に考えるのですが、それを聞いてみたいなと思えます。

○津田座長 ありがとうございます。教えてほしいのですが、アプラスティックアネミアの場合に骨髄と末梢血の変化はどのくらいの程度で出てくるのでしょうか。

○荒川専門委員 骨髄は造血する際に必要な幹細胞や芽細胞が極端に減ってくるというふうに、私の認識ではですね。末梢血には大きいサイズの細胞とかが出てきたりなど、あとは全体に赤血球など、そういうものも数が減ってきて形もおかしいなど、そのような所見が末梢血に出てきて、様々な所見が発現してくるというふうに、昔習った知識では少し記憶があります。ただ、これはフロルフエニコールなので、ニトロ基がないということで、そういう影響はほとんどないので、この評価書の中ではそのあたりはそんなに触れられていないということ、そういう理解でよいのかということです。

○津田座長 私の不勉強で済みません。ニトロ基があるとないで、骨髄抑制のメカニズムはどう異なるのですか。活性酸素か何かが出て骨髄がやられるのでしたよね。

○荒川専門委員 活性酸素か活性窒素など、何かそのような障害性のものが出ることも原因の一つと考えられているのかもしれませんが、具体的にはまだよくわかっていない部分もあるのではないかと思います。

○津田座長 フロルフエニコールのアプラスティックアネミアはみんなの関心のあるとこ

ろだと思えます。ですから、それはぜひ聞いていただきたいと思えます。これはどこを見ればよいのでしょうか。

○水野評価専門官 今、入室していただこうと思っているメーカーの資料は、フロロコール2%液というものになるのですが、こちらで今回提出されている資料ということでは、特にその辺の試験資料は提出されておられませんので、入室して参ります申請企業の者がそのような知見を頭の中に有しているかどうかといったことになってしまうかもしれません。

○津田座長 では、一般論で類縁のものにこのようなものが知られているのですが、これについてはどうですかと、荒川先生に質問していただくということでよいですね。

ほかにございますか。

○三森先生 恐らく病理組織学的には骨髓は見ているのですが、それは切片で見えています。骨髓をとって見ているかどうかは確認されたほうがよいと思えます。イヌの13週は実施されているのですが、あとは書いていないので、実施されたのかされなかったのか、やはり聞いてみる必要があると思えます。再生不良性貧血ですから、当然フロルフェニコールであれば、骨髓に低形成の病変が発現するわけですから、その記載がないということは発現していないのか、あるいは見ていないのかのどちらかと思えます。

病理組織切片で見て、異常がなかったから何も書いていないのかもしれないのですが、今さら聞くのは時既に遅しでしょうか。

○水野評価専門官 こちらのフロルフェニコールの評価書案で、例えば16ページの(4)の13週間亜急性毒性試験、参照24ということになっておりまして、こちらは〇〇の資料となっております。〇〇は今回、後で御審議いただきます配合剤の申請企業となっておりますので、もういらしているかと思えますので、今こちらに入室していただいて、お聞きすることは可能かと思えます。

○津田座長 では、そういうことで、聞いていただくということでよいですね。

○池専門委員 この薬がクロラムフェニコールの系統であれば、抗菌活性を調べるときに当然クロラムフェニコールをコントロールに置いて実験するものだと思います。メーカーから提出されたデータだと思いますが、そういうデータは示されていないですね。代表薬をコントロールとして必ず置くのが通常です。例えばこの薬の評価のために資料を調べてみましても、私たちは自分自身でチェックしようと思っても、クロラムフェニコールのデータは出てくるのですが、この薬の情報は一般的には公表されたデータとして入手できないです。

この薬を評価する時クロラムフェニコールと同じように考えてよいかどうかということになります。クロラムフェニコールを対照薬としていけば、細菌学的にわかりやすいというところがあります。

○津田座長 そのあたりも重ねて聞いていただくということでよろしいですか。

○池専門委員 お願いします。

○鋤柄評価第二課長 今のことに関連でございまして、この薬自身は大分前から販売され

ているような薬でもございますので、臨床的な副作用の報告もあわせてお聞きいただければ、よろしいのではないかと思います。

○津田座長 では、両先生、よろしく申し上げます。

ほかに何かありますでしょうか。それでは、来ていただくということになりますか。

○水野評価専門官 まずは牛への適用拡大の企業をお入れするということによろしいでしょうか。先ほど申し上げました亜急性毒性試験に関しましては、別の企業のナガセ医薬品株式会社となりますので、同時に入っていただくわけにはまいりませんので、どうでしょうか。

○津田座長 それでは両方に聞くということですね。

○水野評価専門官 今回こちらのフロルフェニコールの評価書案に記載させていただきました牛の薬物動態と残留試験に関しましては、牛への適用拡大に関して提出されている資料でございます、そちらが住化エンバイロメンタルサイエンスの資料になります。

○津田座長 お呼びするほうには聞かないということですか。

○水野評価専門官 聞かなくてよろしいでしょうか。

○津田座長 でも、待ってください。複雑ですね。今の話は毒性でしょう。ですから、それにかかわるのは代謝のみではないと思うのですが、代謝を実施した人ではなくて、両方を聞いてみるという手もあるのではないですか。

○水野評価専門官 ただ、それぞれの企業の資料に基づきますので、同時に入ってもらわなくてよろしいですね。

○津田座長 同時に入ってもらわなくても同じことを聞いてみて判断できるのではないですか。

○水野評価専門官 わかりました。毒性に関する部分などは、この後の御審議いただきます、レスフロールの評価書を御審議いただくときでもよろしいですか。その前にお聞きしたほうがよいですか。

○津田座長 まず個々のもの、フロルフェニコールだと思います。合剤のレスフロールは別の話ではないかと思います。

○水野評価専門官 では、まず牛への適用拡大の企業の住化エンバイロメンタルサイエンスに入ってください。

(説明者入室)

○津田座長 どうもお忙しいところをわざわざおいでいただきまして、ありがとうございました。それでは、自己紹介をお願いいたします。

○説明者 申請者の住化エンバイロメンタルサイエンスの〇〇と申します。よろしくお願ひいたします。

○説明者 共同開発者であります株式会社インターベットの〇〇と申します。よろしくお願ひいたします。

○津田座長 どうもありがとうございます。今回、牛の注射剤としての開発というように

伺っておりますが。

○水野評価専門官 先生、経口投与剤です。注射剤ではございません。

○津田座長 済みません、間違いました。牛への経口の適用拡大の目的、適用拡大をされた理由と経緯を簡単に御説明いただきたいと思っております。よろしく申し上げます。

○説明者 それでは、私から御説明させていただきます。フロルフェニコールはもともと牛用、豚用と幅広く製剤としてあったのですが、特に牛用につきましては、子牛の肺炎が非常に重要となっているところでございます。それにつきましては、注射剤がもちろんあるのですが、一方で、豚ですと経口剤もございまして、牛でも注射よりは経口で投与するほうは非常に楽というのがありますし、体の中に吸収されて、経口吸収も非常によいというところもございまして、経口剤という観点から豚の製剤に関して牛への効能追加を行っております。通常、牛ですと子牛の場合はもう3カ月以内は御存じのとおり代用乳か、あるいはそういうところで飼育されておりますので、本剤に関しましては代用乳に混入して混ぜて投与させるという方法を行っております。

以上です。

○津田座長 どうもありがとうございました。

今そのような御説明をいただきましたが、ほかの先生方から何か御質問はございますか。

○荒川専門委員 教えていただきたいのですが、このフロルフェニコールと同じような化学物質としてクロラムフェニコールがありますが、クロラムフェニコールは一般論として骨髄抑制あるいは極端な場合、再生不良性貧血を起こすということで、今回は経口投与ということで腸からの吸収で全身に薬が供給されるという製剤だと思うのですが、そういう投与方法でクロラムフェニコールで見られるような骨髄に対する毒性、例えば、骨髄低形成症候群など、そういうものが起きるか起きないかということは、注射剤も含めて、骨髄の病理組織学的な変化など、それに対する影響は見ておられるのかどうか。もしそういう情報をお持ちでしたら、御紹介いただけないかなと思っております。

○説明者 ありがとうございます。フロルフェニコールはもちろんクロラムフェニコールなどそちらの系統ではございますが、同じ系統なのですが、少し構造が違うというところもあって、その最初のあたりに開発が1990年に行われまして、非常に注目というか、そのところが気になるところでして、そのような御指摘などをいろいろいただきました。その後、それに関してはそのような懸念のある文献など、そういうものはございませんで、フロルフェニコールに関しましては特に動物専用のお薬ですので、そここのところの問題点は今までなかったと聞いております。

○荒川専門委員 イヌなどそういうものを用いた13週の投与試験などを実際に実施されていると思うのですが、そういうときに、もうそういうものは調べておられないのか、確認のために実際に調べたが、特に顕著な変化がなかったのか。そのあたりはどうなのでしょうか。

○説明者 私も具体的なところは存じ上げておりませんが、少なくとも言われています、

現在使われておりますのが、牛、豚、魚で、イヌにはそのような事例がございませんで、抗菌剤自体ももう少し安くて、様々な種類がございますので、フロルフェニコールはイヌ、ネコには使っていないというところがございます。そういうのを調べたかどうかは記憶がないのですが、少なくとも問題として提起されて、その後、特に問題らしきものも今までございませんので、そういう悪いほうの知見はなかったように思います。

○津田座長 もちろん適用がイヌではないので、イヌに関しては市販後のデータはないと思うのですが、申請をするときのデータでどうでしょうかというのが今の御質問だったように思うのですが。

○説明者 済みません、そのあたりは私も初期のころはわからないところもございます。ただ、そういう経緯に関しては一番最初に非常に御指摘などをいただいて、なかったように記憶していますので、特に問題は見られなかったのではないかと思っております。

○荒川専門委員 事業者さんが出した資料はこれになるのですか。

○鋤柄評価第二課長 緑色のほうです。

○津田座長 クロラムフェニコールとは構造が違いますが、ここの構造が違うからメカニズム的に起こらないというような科学的根拠があるのか。あるいは実験上そういうことにはなりませんでしたというようなデータがありましたか、ということだと思います。

○説明者 フロルフェニコールはどちらかというと、概要書の1ページにも書かれているのですが、クロラムフェニコール系というよりはチアンフェニコール系でして、私も余り構造的なところはよく存じ上げておりませんが、通常フロルフェニコールはチアンフェニコール系ということで、やはりクロラムフェニコールとは違う原料、原体、化合物であるとは思っております。

○津田座長 よろしいですか。ほかに先生方から何か御質問はございますか。

○池専門委員 この薬の抗菌活性を見られるときに、同系統の代表的な薬としてクロラムフェニコールを、コントロールにして抗菌活性を見た実験は実施していないのですか。この薬の抗菌活性を見るときにコントロールに同系統の代表薬を同時に抗菌活性を見ることが一般的に行われることなのですが、そのようなデータはお持ちでないですか。

○説明者 これは効能追加というところで、その部分のみ載せていますので、ここには記載されておりませんが、ほかの製剤では比較するものがございまして、もちろん比較はされています。ただ、クロラムフェニコール自体が動物薬でほとんど使われていないというのもございまして、比較する対象としたらチアンフェニコールであるなど、そのほかの薬剤、OTCであるなどペニシリン系であるなど、そういうところとの比較になります。

○津田座長 比較はないということですか。

○説明者 この資料の中には載せていないです。

○池専門委員 今まで動物の臨床に使われて、副作用の発生が様々あると思うのですが、そういうものはどのようなものがありますか。

○説明者 経口投与ですと、特に豚の場合ですと違いますが、高用量で投与すると下痢が

認められております。ただ、下痢をしないぐらいの投与量にしていますので、特に通常使う分には問題ないと聞いております。牛については経口剤では特に記憶にはありませんが、例えば注射剤ですと賦形剤などが入っていますので、多少その注射部位に硬結であるなど腫脹であるなどが残るのは、一番一般的な有害事象でございます。

○津田座長 よろしいですか。ほかにもございますか。

それでは、どうもありがとうございました。

(説明者退室)

○水野評価専門官 次のナガセ医薬品株式会社に入っていただく必要はありますか。

○荒川専門委員 フロルフェニコールの評価書の16ページのイヌの13週亜急性毒性試験の記載の内容は、この中にはないですね。

○水野評価専門官 第1版で審議された内容になっていますので、今回の適用拡大の資料には入っておりません。

○荒川専門委員 この経口の部分については入っていないということですね。わかりました。先ほどイヌを使った実験を実施していないとおっしゃっていましたが、ここに書いてあるというのは。

○水野評価専門官 このイヌの13週間の亜急性毒性試験は、これから入っていただくナガセ医薬品株式会社の資料になります。

○荒川専門委員 もともとの原薬メーカーで実施しているということですか。原薬ではないけれども、何て言うのですか。

○水野評価専門官 申しわけございません。実際どこのメーカーが実施したかは把握しておりません。

○鋤柄評価第二課長 今、彼が言っていたのは、現在、イヌへの適用するクロラムフェニコールがないということをおっしゃっていたように聞きました。

○津田座長 荒川先生、先生が言っている16ページの(4)の13週のイヌは、ナガセ医薬品株式会社のデータですね。その担当の会社の人に来ているので、その人に聞けばどうですか。

○水野評価専門官 ナガセ医薬品株式会社はこの後のレスフロールの申請企業になっております。

○津田座長 まず、今聞いて、製剤のときにもう一回聞けるということですか。

○水野評価専門官 もし必要でしたら、今、入っていただくことも可能かと思えます。

○鋤柄評価第二課長 その後に聞くこともできますかと。

○水野評価専門官 はい。

○津田座長 わかりました。では、せっかく来ているので入ってもらって、この件について聞いていきます。お願いします。

○山添委員 今、入るのですか。

○津田座長 今でよいのでしょうか。あるいはここでもう少し審議をしてから呼ぶというこ

とは必要ないですよ。

○高橋課長補佐 ナガセ医薬品株式会社は、この後のレスフロールの配合剤の申請企業として本日お越しいただいているのですが、必要があれば、このフロルフェニコールの審議でも聞くことはできると思います。

○津田座長 わかりました。本剤も聞き、製剤についても聞いたほうがよいですね。そのようにしたいと思います。よろしくをお願いします。

○水野評価専門官 申しわけございません。フロルフェニコールの評価書で食品健康影響評価は、レスフロールで先に審議をさせていただいて、ナガセ医薬品株式会社と質疑応答をしまして、それから、それぞれ食品健康影響評価をやらせていただくということでしょうか。

○津田座長 それでお願いします。

○水野評価専門官 それでは、資料3をお手元に御用意ください。こちらはフロルフェニコール及びフルニキシメグルミンを有効成分とする牛の注射剤の評価書案になっております。

2ページをご覧ください。審議の経緯を記載しております。今回、農林水産省からレスフロールの製剤販売の承認に係る食品健康影響評価が要請されております。こちらはフルニキシメグルミンという成分も配合しております製剤になっておりまして、6月18日に動物用医薬品専門調査会で審議されているものでございます。本専門調査会におきましても御審議いただくりレー審議となっております。

5ページの1行目から「I. 評価対象動物用医薬品の概要」を記載しております。

こちらは本製剤にはフロルフェニコール及びフルニキシメグルミンを有しております。本製剤1 mL中にフロルフェニコールが300 mg、フルニキシメグルミンが27.4 mg含まれております。

効能・効果としましては、牛の発熱を伴う細菌性肺炎となっております。

用法・用量としましては、牛に体重1 kg当たり本製剤0.067～0.13 mLを1回皮下注射することになっております。

添加剤としましては、溶解剤、溶剤・防腐剤、安定剤及び溶剤が含まれております。

21行目から、開発の経緯を記載しております。フロルフェニコールにつきましては、チアンフェニコール誘導体の合成抗菌薬で、細菌のタンパク質合成を阻害いたします。フルニキシメグルミンにつきましては非ステロイド系消炎鎮痛薬でありまして、その主たる作用機序はアラキドン酸代謝におけるシクロオキシゲナーゼ活性の阻害によりプロスタグランジン産生を抑制し、解熱・消炎・鎮痛効果を示すと考えられているとなっております。

6ページの3行目からになります。牛の肺炎には、牛呼吸器病候群と呼ばれる複合感染の形態がございまして、その一つでありますパスツレラ症の原因菌であるパスツレラ・マルトシダ及びマンヘミア・ヘモリチカがございまして、これらの治療におきまして、抗菌剤投与による薬物療法を行っております。注射剤が一般的に使用されております。

また、その際の解熱・消炎作用のある補助療法剤の併用投与が有効であるとされておりまして、そのような背景から1回の投薬で細菌性肺炎の治療を可能とする本製剤が開発されております。

13行目ですが、このようにフロルフェニコール及びフルニキシメグルミンの注射用配合剤は、ヨーロッパを中心に広く承認されて使用されております。

7ページの1行目から「Ⅱ. 安全性に係る知見の概要」を記載しております。

4行目から「1. ヒトに対する安全性」です。

まず、主剤のフロルフェニコールにつきましては、既に日本におきましては食品安全委員会におきまして、一日摂取許容量0.01 mg/kg体重/日が設定されております。フルニキシメグルミンにつきましても同じく設定されておまして、フルニキシメグルミンについてADIとして0.0098 mg/kg体重/日が設定されております。

17行目から、本製剤を用いた薬物動態試験として記載しております。こちらは今回は配合剤ということですので、単剤の製剤でありましたら薬物動態試験は成分の評価書に記載させていただきますが、今回は配合剤ということで、こちらに記載させていただいております。

牛の頸部皮下に本製剤を投与して薬物動態試験を実施しております。投与量及び試験項目につきましては表1に示しております。

29行目から、吸収ということに記載しております。フロルフェニコールとフルニキシメグルミンの薬物動態パラメーターを8ページの表2に記載しております。フロルフェニコールにおきましては、試験群1でC_{max}が1.66 µg/g、試験群2におきましては2.92 µg/gとなっております。フルニキシメグルミンにつきましては、C_{max}につきまして試験群1で1.22 µg/g、試験群2で1.88 µg/gとなっております。

8ページの8行目から、分布について記載しております。こちらは試験群2の投与6時間後の分布になります。フロルフェニコールにつきましては表3をご覧くださいますと、先ほどフロルフェニコールの成分の評価書でも御説明したように、腎臓、胆汁でフロルフェニコールが多く分布しております。そのほかの代謝物としてFFOH、FFNH₂、FFCOOHという代謝物が3種類見られております。

また、フルニキシメグルミンにつきましては、やはり親化合物のフルニキシメグルミンが一番分布しておりまして、肝臓、腎臓、胆汁に多く分布しております。

15行目から、排泄について記載しております。試験群2の投与後120時間の尿中及び糞中排泄率を9ページの表4に記載しております。フロルフェニコールにつきましては、やはり尿に主に排泄されております。フルニキシメグルミンにつきましては、尿、糞にそれぞれ排泄されております。

6行目から、単剤投与時との比較ということ、本製剤とフロルフェニコール単剤、また、フルニキシメグルミン単剤との比較をしております。

7行目からは、フロルフェニコール単剤との比較について記載しております。それぞれ

牛に皮下投与したときの血漿中濃度を10ページの表5に記載しております。こちらはほぼ同じように血漿中フロルフェニコール濃度は近似しております。また、フロルフェニコール単剤を筋肉内投与したときの分布なのですが、11行目からになります。投与2時間後の組織中フロルフェニコール濃度は腎臓で最も高く、次いで胆汁となっております。

また、組織中の代謝物として3種類検出されておまして、本製剤の皮下投与時の体内分布は単剤の筋肉内投与と同じ傾向を示したとされております。本試験における尿中排泄率は総排泄率の97%を占めていたとなっております。その尿中には未変化のフロルフェニコールが尿中排泄量の64%を占めております。投与経路による排泄速度の違いはありますが、本製剤皮下投与時のフロルフェニコールの排泄は、単剤の筋肉内投与と類似していたとされております。

21行目から、フルニキシメグルミンの単剤との比較をしております。フルニキシメグルミン単剤の静脈内投与をしたときと本剤を皮下投与したときの血漿中フルニキシメグルミン濃度を10ページの表6に記載しております。投与経路が異なっているのですが、投与18時間及び24時間については大体同じような濃度となっております。

牛にフルニキシメグルミンを24時間間隔で2回静脈内投与したときの投与24時間後の組織中放射活性濃度は、胆汁、肝臓及び腎臓で高かったとなっております。代謝物についての比較はできておりませんが、肝臓に高濃度で分布しているという点で、本製剤皮下投与時の分布は類似していたとなっております。

同じ試験におけます投与後72時間までの尿中排泄率につきましては、尿中に47.1%、糞中に48.1%となっております。投与経路による排泄速度の違いはありましたが、本製剤の皮下投与時とのフルニキシメグルミンの排泄は、単剤の静脈内投与時と類似していたとされております。

10ページの12行目から、配合剤を用いた急性毒性試験を記載しております。こちらは本製剤の主成分である2成分を本製剤と同じ比率で配合したものをラットに単回強制経口投与して急性毒性試験を実施しております。生死確認、一般状態、体重測定及び剖検の結果を表7に記載しております。OECDテストガイドラインの423に従って段階的に試験を実施しておまして、その結果から、LD₅₀は1,000 mg/kg体重と推定されております。

11ページの3行目からになりますが、フロルフェニコール及びフルニキシメグルミンの単剤としての毒性と配合剤としての毒性を比較検討しております。フロルフェニコール、フルニキシメグルミンの雌ラットへの経口投与時のLD₅₀は2,000超及び130 mg/kg体重でして、今回の配合剤のLD₅₀はおおむね1,000 mg/kg体重となっております。

フルニキシメグルミンの主な毒性としまして、小腸を主とする消化管障害が知られておまして、配合剤の2,000 mg/kg体重投与群でみられました下痢、小腸の赤色化、盲腸の拡張等の変化につきまして、申請者はフルニキシメグルミンの毒性徴候と同質であり、新たな毒性徴候は認められなかったとしております。

以上のことから、配合剤の毒性につきましてはフルニキシメグルミンによるもので、

フロルフェニコールとの配合による毒性の相乗的または拮抗的影響は認められず、相加的なものと考えられたと申請者は考察しております。

15行目からになります。動物用医薬品専門調査会におきましては、配合剤の2,000 mg/kg体重投与群で見られた下痢や盲腸拡張等の変化は、フロルフェニコールの抗菌作用による可能性があり、配合剤の毒性はフルニキシメグルミン及びフロルフェニコールの両剤に起因するものと判断した。また、これらの毒性影響は、相乗的または拮抗的影響ではなく、相加的であると判断したとされております。

20行目から【事務局より】ということで記載させていただいております。先ほど申しましたように申請者の添付資料におきましては、フルニキシンの主な毒性を「小腸を主とする消化管障害」としておりまして、配合剤の2,000 mg/kg体重投与群で見られました盲腸の拡張等の所見につきましては、フルニキシンの毒性徴候と同質と判断しております。配合剤の毒性につきましても、フルニキシメグルミンによるもので、フロルフェニコールの配合による影響は相加的と判断しております。以下、判断理由等につきましては、その下の申請者の回答から記載しております。

しかし、動物用医薬品専門調査会におきましては、配合剤の2,000 mg/kg体重投与群で見られた下痢や盲腸拡張等の変化につきまして、フロルフェニコールの抗菌作用による可能性があり、配合剤の毒性はフルニキシメグルミン及びフロルフェニコールの両剤に起因するものと判断しております。また、その毒性影響も相加的であると判断しております。本専門調査会も同様の判断でよいのか御検討をお願いしたいと思っております。

申請者の回答につきましても簡単に説明させていただきますと、まず1番としまして、小腸を主とした判断理由につきましては、申請者の添付資料に記載している文献におきましては、空腸の潰瘍が記載しておりまして、それをもとに「小腸を主とする消化管障害が知られている」とその所見を記載しましたとなっております。

また、抗菌活性により腸内細菌が変化し、下痢や盲腸の拡張は見られる可能性はあるが、それを考察に入れなかった理由につきましては、2,000 mg/kg用量の投与におきまして、フルニキシメグルミンの投与量は約166 mg/kgに相当し、フルニキシメグルミンのLD₅₀を超えているため、本試験の主な毒性所見はフルニキシメグルミンによるものと考えた。したがって、フロルフェニコールの毒性は考察に記載しませんでした、となっております。また、急性毒性試験のみでは毒性メカニズムは解明できなかったと回答しております。

3番目としまして、相加的とした理由につきましては、半数致死率からも、また症状からも2種類の被験物質を配合したために毒性が増強される、いわゆる相乗的効果が認められず、否定されたことから相加的効果としましたと回答しております。配合剤の300 mg/kg用量でも死亡が見られるようであれば、相乗的効果であると判断される可能性はありますと回答しております。

こちらの部分につきましては、今井先生からコメントをいただいております。本専門調

査会も動物用医薬品専門調査会と同様の判断でよいと考えますというコメントをいただいております。

2行目から、添加剤について記載しております。本製剤に使用されている添加剤につきましては、医薬品添加物や食品添加物等に使用されておきまして、EMEAにおいてADIが設定されていたり、JECFAにおいてもADIが設定されているような物質でございます。

10行目からになりますが、以上のことから、本製剤に含まれている添加剤は、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合のヒトへの健康影響は無視できると考えられるとしております。

13ページの2行目から、残留試験を記載しております。2試験記載しております。3行目から始まる試験につきましては、本製剤を牛の頸部皮下に単回投与して残留試験を実施しております。結果は14ページの表8及び9に記載しております。こちらはフロルフェニコールにつきましては、投与後45日におきまして、投与部位筋肉、腎臓のそれぞれ4例中1例でわずかに検出されておきますが、肝臓、筋肉、小腸及び脂肪では全例で検出限界未満となっております。

フルニキシンにつきましても、投与後15日以降では検出限界未満となっております。

14ページの6行目からの残留試験につきましても、ほぼ同様の結果となっております。結果は次の15ページの表10、11に記載しております。

15ページの7行目から、牛に対する安全性ということで記載しております。

8行目、牛の安全性試験ですが、頸部皮下に本製剤を1倍量、3倍量、5倍量を投与して実験しております。

14行目からですが、一般状態につきましては、投与部位の反応であります腫脹を除きまして、投与に起因する異常な変化は認められておりません。

19行目からですが、血液学的検査、血液凝固検査、血液生化学的検査等では、異常は認められておりません。

21行目からですが、病理組織学的検査におきましても、投与部位を除くその他の臓器及び組織では、投与に起因する異常は認められておりません。

以上のことから、16ページの2行目ですが、本製剤の臨床最高用量を単回皮下投与する用法では、投与部位における障害性を除き、投与した牛に対する安全性に問題となる影響はないと考えられたとしております。

11行目から、局所反応確認試験を記載しております。本製剤10 mLを頸部皮下に投与して、その投与局所の反応を見ております。

17行目からですが、一般状態におきまして、異常は認められておりません。

21行目からですが、投与部位の肉眼観察の癒着または腫瘍が認められておきますが、癒着は剥皮が容易であり軽度であったとなっております。腫瘍は筋膜上の皮下組織内に限局して認められておきます。

24行目からですが、投与部位の病理組織学的検査におきまして認められたのは、肉眼的

にみられた癒着はいずれも線維性結合組織、線維芽細胞及びリンパ球浸潤反応を主体とした肉芽組織として認められたとなっております。投与部位直下筋肉では、投与による影響はみられなかったとなっております。

17ページの1行目から始まります臨床試験におきましては、4行目ですが、投与開始11日後までの一般状態を観察して投与に起因する有害事象の有無を検討しております。

結果は9行目からになりますが、本製剤を投与した群におきましては、投与部位における異常所見を除き、副作用を含む有害事象は見られなかったとなっております。異常所見につきましては、投与直後に注射液が皮下に貯留することによる腫脹であったとなっております。

食品健康影響評価の前までは以上になります。

○津田座長 どうもありがとうございました。

ただいまの御説明に何か御質問等がございますか。御説明いただいた部分で、もう動物薬の専門調査会で1回審議をされていまして、9ページの「d. 単剤投与時との比較」までは問題がないということで、10ページの「④配合剤を用いた急性毒性試験（ラット）」の表現等を申請者と前の調査会の意見も違うことを踏まえて、事務局からいろいろ質問もあって、今井先生からのコメントもございますが、今井先生は動物薬専門調査会の判断でよろしいのではないかとということだと思っておりますが、ほかに何か御意見はございますか。

○山添委員 確認だけ、17ページの牛の臨床試験で、14行目に「対照群では注射部位における硬結は認められなかった」、15行目の結論として「硬結の発生は投与経路の違いによるものと考えられた」と書いてあります。この試験群は下の表にあるところで、1、2が多分皮下投与で行われた試験のことを意味していて、対照群はその下にある対照群1、2で筋肉内投与と静脈内投与と書いてあるのだと思いますが、製剤の組成に大きな違いはないと書いてあるのですが、対照群1のときの製剤とこれとは差がないのもあるのでしょうか、投与量は違うのですね。

○水野評価専門官 投与量に関しては、表13に書いてあります用量になっております。

○山添委員 ですから、投与量が少ないことも可能性としては完全には否定できないということが一つ可能性としてあるので、一応これでよいのかどうかをここで判断しておく必要があるのではないかと思います。

○津田座長 山添先生、これは注射したときに皮下に大量にあったら、かたくなって、後で治ってきたと、そういう表現ですね。ですから、当然ほかの投与経路であったり、投与量が少ななければならないということですが、どのように直したらよいのでしょうか。この下2行が要らないということですか。

○山添委員 実際はそのほうがあっさりしているかもしれませんね。

○津田座長 何も要らない。

○今井専門委員 御指摘の部分は、文章自体ももう少し整理したほうがよいのかもしれないと、対照群の製剤と本製剤の組成に大きな違いがないことからという、その次の文章は

恐らく硬結は本製剤に含まれる原薬の影響ですとか何かということが推測されたということに加えて、その次の硬結の発生は投与経路によってかもしれないし、あるいは投与量による違いかもしれないという2つの部分が何か一緒になっているような印象も受けたのですが、いかがでしょうか。

○津田座長 今井先生からそういう御意見もありましたが、そのあたりはどうでしょうか。

○池専門委員 どうしてこの実験がコントロールになるのですか。コントロールにならないと思います。

○津田座長 そうなのです。ですから、対照でないと思います。結局言っていることは、皮下投与したときに貯留して硬結や腫脹が出たのだけれども、後で治って問題がないと書いてあるのみですから、それでよいのではないですか。ほかに見られないと書いてありますから。私はそう思ったのですが、今井先生、そうではなくて、何か書いたほうがよいということですか。

○今井専門委員 2行を削除ですっきりするということにも同意いたしております。

○津田座長 事務局、これは削除できますか。そういう意見が出ました。

○水野評価専門官 本専門調査会の御判断としまして、14行目以降の文章につきまして、認められた硬結の発生というものが投与経路の違いのみとは考えられず、ほかの可能性も考えられるということで、適切に明確に記載することはできないことから、むしろ削除したほうがよいのではないかという御判断ということであれば、そのようにさせていただきます。

○津田座長 これを記載しても何の意味もないですね。

○山添委員 今回の承認には、大きな意味はないですね。

○津田座長 そういう言い方が正しいですね。では、そこは削るということでよろしいでしょうか。

あと何か先生方からございますか。私が読んでいて気になった点ですが、さきほどの配合剤を用いた急性毒性の件ですが、それぞれの剤がフロルフェニコールとフルニキシメグルミンで、それぞれのLD₅₀が2,000 mg/kg体重と130 mg/kg体重であるとき、それを11対1に混ぜたらLD₅₀が1,000 mg/kg体重になったから、相乗でもなければ拮抗でもない、相加であるとの結論ですが。これで直ぐにわかりますか。単純計算をすれば、大体878、900 mg/kg体重くらいになると思いますが、私はこれを書いてあった方がわかりやすいと思いますが、唐木先生、どうですか。

○唐木専門参考人 そうですね。

○津田座長 三森先生はどうでしょうか。

○三森委員 先週、これも動物薬専門調査会で1回評価しているのですね。

○津田座長 そのときはどうでしたか。

○三森委員 ほとんど何も議論はなかったです。

○津田座長 計算をすると、やはりそんなものですが。

○津田座長　しかし、相乗的な作用は考えにくい、ということです。あっても相加くらいかなということで、軽くスルーしたような感じでした。余り深く追究していなかったようでした。

○今井専門委員　動物用医薬品専門調査会で相加的という表現を採用されたのは、私の理解では、やはり今、議論になっているように、相加的と言うと量的なところが主たるものになるので、確におっしゃるとおりかなと思うのですが、私が相加的でもよいかと思ったのは、質的に盲腸の拡張に関しては恐らく抗菌作用によるものであろうと。小腸の赤色化、そのような障害性の変化についてはNSAIDsによる影響であると。そういう意味では相加的というよりも、合わさったというような意味合いで書かれたのかなと理解しておりましたので、そのように修正するのも一つの案かもしれません。

○津田座長　毒性学的に言えば、拮抗、相乗、相加というのはきちんと定義がありますね。合剤についても国際的な書き方もあって、計算したらそのくらいにはなると思います。質的に同じだっただけにしますか。

○今井専門委員　質的にであれば、間違いなく両方が合わさったのが評価になると思います。

○津田座長　実は難しいのは、2,000超なのです。2,000 mg/kg体重としたら、どのくらいということと言えるのですが、超というのは難しいのです。2,000より大きくなるLD₅₀に対する割合が減るので合剤のLD₅₀期待値は余り変わらないのですが大きくはなりません。だから、そういうことを踏まえて、量は言わず、質的に相加であったと言うにとどめることもあると思います。

質的に関して、荒川先生か石原先生にお伺いしたいのですが、動物用医薬品専門調査会と申請者の意見が違うところは、フロルフェニコール及びフルニキシメグルミン合剤で見られた下痢と盲腸の拡張の変化ですが、大量に投与してもフロルフェニコールの急性毒性試験では消化管に盲腸の拡張は全く発現していません。一方、フルニキシメグルミンでは消化管障害が発生しています。この配合剤の盲腸の拡張を動物薬調査会は、急性では発現せず長期投与でのみ発現したフロルフェニコールの盲腸拡張作用が配合剤では急性で認められたものと判断したと思うのですが、このようなことは起こるものでしょうか。

○荒川専門委員　わかりませんね。フロルフェニコールが盲腸に及ぼす影響などは、余り経験というか、そういうことを聞いたことが余りないです。

○津田座長　申請データを見ると、2,000 mg/kg体重までやってもフロルフェニコールの急性毒性では全く盲腸の拡張がないのですね。それなのに、配合剤の急性毒性で認められた盲腸の拡張は2,000よりも少ないフロルフェニコールによるものであり、単独で発現し無いものが配合剤で発現しているにもかかわらず、この作用は相加的であるとした動物用医薬品専門調査会の判断根拠はなんですかね。

○三森委員　私もその審議に関与していました。フルニキシンの第4版で、この剤はNSAIDsですから毒性としては小腸に潰瘍や出血などが見られますが、盲腸拡張はあり得

ないです。フルニキシメグルミンには盲腸拡張はないです。

○津田座長 24ページ。

○三森委員 資料4ですか。

○津田座長 資料4に、急性ですが、腹部膨満という記載があります。

○三森委員 これは消化管粘膜潰瘍に伴うものではないでしょうか。24ページの上から2行目のところの言葉です。

○津田座長 それをどう理解するかですが、フロルフェニコールの14ページの急性毒性は2,000 mg/kg体重でも何もなかったとしか書いていないのです。多分申請者は、それより少ない量をやって、盲腸の拡張が出るのは、フルニキシメグルミンのせいではないだろうという判断をして、腹部膨満など消化管障害が発現しているNSAIDsをとったというようにもとれるのです。

○三森委員 急性毒性試験で、剖検でどこまで見ているかということですね。そのLD₅₀を見て、細かい剖検まで見ているか見ていないかによるのではないかと思います。

○津田座長 これは両方ナガセ医薬品株式会社でやったものだから、個々の薬と合剤を見ているという可能性がありますね。

○三森委員 聞いてみてもよいのではないですか。動物用医薬品専門調査会のときは申請者は来なかったですので、今日聞いてみてはどうですか。

○津田座長 では、聞いてみた上で判断しましょう。

○三森委員 それで剖検をして、しっかり盲腸が腫れていなかったか否かについては、聞いてみてもよいと思います。その上で決めたらよいと思います。

○山添委員 確かに可能性があるのは、消炎剤自身には可能性は少ないのですが、メグルミンは糖なのです。糖なので、難消化性の糖の場合、発酵する可能性はゼロではないので、そちらから来ている可能性はゼロではないと思います。

○津田座長 今回はまず荒川先生にアプラスティック アネミアの件について聞いてき、もう一回、池先生からそのあたりも聞いていただくのと、あとは合剤について三森先生にそのあたりを聞いていただく。私は、もしかしたら計算してみたのかどうかを聞いてみてもよいですかね。

○水野評価専門官 申しわけありません。先ほど急性毒性試験で盲腸が拡張しているかどうか確認するとおっしゃっていましたが、フルニキシンの急性毒性試験についてでしょうか。

○津田座長 そうです。

○水野評価専門官 フルニキシンの急性毒性試験の資料につきましては、大日本住友製薬という会社でして、申しわけありません。

○今井専門委員 行間を読むようなところもあるのかもしれないのですが、資料4のフルニキシンの急性毒性試験については24ページです。先ほどから御指摘の腹部膨満については剖検がされていて、消化管粘膜の潰瘍と臓器の癒着が認められたということで、先ほど

三森先生もおっしゃっていましたが、この腹部膨満は恐らく盲腸の拡張という所見は記載されていないので、腹膜炎に伴うものであるという推測がされるのですが、先ほど来、合剤の盲腸拡張が何によるものかというものについてのよりどころとしては、資料2のフロルフェニコールの14ページです。急性毒性試験についてはLD₅₀の記載はあるのですが、剖検をしたのかどうかというところが、この参照20が手元にないのでわからないというところがあります。これについてはナガセ医薬品株式会社に聞けるのでしょうか。

○水野評価専門官 こちらにつきましては、ナガセ医薬品株式会社の資料になっておりまして、現在、私でその資料を見ているのですが、急性毒性試験の経口投与におきましては、被験物質によると考えられる臓器の肉眼的変化は認められなかったという記載がされております。

○今井専門委員 それであれば、もう聞くことは逆はないのかもしれないですが、念のために参照20で肉眼所見が何かなかったかという確認と、再度ですが、申請者が回答しているこの下痢の所見に関して、先ほど山添先生が糖によるものかどうかという御指摘がありました。そのあたりをどのように考えているかという質問は可能かもしれません。

○津田座長 この盲腸の所見で、三森先生が言ったような消化管粘膜の潰瘍とか癒着など、そういうものを伴っているのかどうか。

○吉田専門委員 よろしいでしょうか。フルニキシンの先ほどの24ページの次のページの上のほうですが、先ほど今井先生が推察されたように、この剤では腸管の穿孔があって、腹膜炎、腹水の貯留が起こる可能性があるのですが、私も24ページの急性毒性の腹部膨満は盲腸膨満ではなくて、どちらかというところ腸の炎症から波及したほうの変化だと思います。

○津田座長 そうしますと、聞いても2つを比較することができないということであれば、やはり動物薬がしたように、下痢など小腸の赤色化はフルニキシンメグルミンのほうだとしても、盲腸の拡張はこの剤の性質から考えて、急性毒性では見られていないけれども、起こった可能性がある。その動物薬のまま踏襲するという、吉田先生、そういうことですね。

○吉田専門委員 下痢と盲腸拡張がフロルフェニコールのほうですね。実は細かいことを言うと、フロルフェニコールで便の所見の記載があるのは軟便までです。それが合成剤に合わせたときに下痢になっているので気にはなっているのですが、急性毒性で用量は高いので、そのために下痢になったのだらうと思いますので、下痢と盲腸拡張が1つめの剤。小腸の赤色化が別のほうの剤という区分けになります。

○津田座長 では、動物薬のままでいくということですね。ほかの先生方、よろしいですか。質問は別にしても仕方がないですか。

○三森委員 聞かなくてよいですね。

○津田座長 比較ができないということですね。では、そういうことでよろしくお願ひします。

では、呼んでいただきます。

(説明者入室)

○津田座長 どうも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、どうもありがとうございました。自己紹介をお願いいたします。

○説明者 私はナガセ医薬品株式会社管理部信頼性保証グループの〇〇と申します。よろしくをお願いいたします。

○説明者 先ほども来ましたが、共同開発者でありますインターベットの〇〇です。よろしくお願ひします。

○津田座長 どうもありがとうございます。

今回、牛の注射剤として、レスフロールの申請をされていますが、どういう目的で使われるのか、開発の経緯について、簡単に御説明いただければと思います。よろしくお願ひします。

○説明者 それでは、私から御説明させていただきます。フロルフェニコールの牛用の注射剤につきましては、もう後発品もたくさんあるのですが、通常、細菌性肺炎で効能をとっているというものでございます。

一方、細菌性肺炎の場合はやはり子牛に多いので、特に発熱を伴いますので、その際に解熱鎮痛剤を同時に打つということは、最近広くやられるようになってきております。私どものフルニキシメグルミン製剤を抗菌剤と一緒に投与されるということが多く行われておまして、通常、抗菌剤の場合は筋肉内注射で、フルニキシメグルミンの解熱・消炎鎮痛剤は静脈内投与ということで、投与経路が違っておりますので、一度治療をする場合に2カ所に打たないといけないという、手間がかかるものでございます。そこでこの製剤につきましては、一度で2つの解熱と抗菌剤の作用を持たせるとした製剤でございます。

以上です。

○津田座長 どうもありがとうございました。

開発目的経緯について御説明いただきましたが、どなたか先生方から御質問はございますか。

○荒川専門委員 教えていただきたいのですが、1つ目は、これはチアンフェニコール系のフロルフェニコールと一緒に注射薬として使用されるということで、フロルフェニコールはクロラムフェニコールに比べて、骨髄抑制など骨髄低形成症候群のようなものを誘発する率は低いと言われていますが、このフルニキシメグルミンを同時に使うことによって、フロルフェニコールの骨髄毒性あるいは造血組織への影響が今回の資料には余り触れられていないのですが、小腸に対する影響について、経口投与時の影響はラットを使って少し評価がしてあるようですが、骨髄に関する影響、要するにフロルフェニコール単剤と合剤と一緒に投与することによって、骨髄あるいは造血細胞等に対する影響が実際のどの程度ないのかあるのか。その辺の評価が実際にされておられるのか。既にもうそういうことは評価が済んでいて、今さら評価する価値はないので、あえて記載されておられないのか。その辺を教えていただければと思います。

○説明者 ありがとうございます。それに関して直接の報告書は、特に私は見ておりませんが、例えばもし可能性としてあるのであれば、投与したときに何らかの影響があると思います。造血阻害というか、そういう方法ですと、血液自身がつくられなくなるなど、そういう方向に行くということですから、例えばこの資料では、高用量ではないですが、安全性試験として投与した場合において、3倍量、5倍量を投与した場合においても、その血液性状はもちろん見ているのですが、そういうところでここに書かれていますことは、概要書の31ページの安全性試験の要約に血液学的検査というところで発現している症例といたしまして、3倍量の投与群でリンパ球。

○水野評価専門官 現在、レスフロールと書いてあります資料のタブで、最初から3つ目の黄色いタブで概要と書いてありますところです。

○説明者 31ページでございます。資料の説明がおくれまして済みません。この概要の31ページに安全性試験ということで、有効成分が両方含まれている製剤を用いた安全性試験を対照動物を牛でもって行っております。通常その安全性試験ですと、1倍量、3倍量、5倍量と最高5倍量ぐらいまでの量を投与するのですが、この場合、投与した結果、血液学的影響としまして、3倍量、5倍量で多少リンパ球の減少だったと思うのですが、それが認められたと書いております。ただ、用量依存的なものがありませんので、特に偶発的なものであるという結論に至っております。

もし血液学的に何か影響があるのであれば、ここのあたりで例えば赤血球数が大幅に減少しているなど、何かそのあたりが出るようにも思われるのですが、そのようなところはないというところでございます。説明になっているかどうかはわかりませんが。

○荒川専門委員 骨髄を実際に組織を見たりして、確認など評価をされてはいないですか。

○説明者 それはしていないと思います。

○荒川専門委員 そういう資料はないですか。

○説明者 はい。

○荒川専門委員 そちらで過去にやられた実験の資料を見させていただきますと、イヌを使った13週間の亜急性毒性試験では、骨髄検査で骨髄の低形成部が散見されたり、赤芽球系の細胞の減少も骨髄球、赤芽球比の増加が確認されたなどという資料をおたくの資料として報告、RIレポート№5,149というような記載があると思いますが、これはイヌですので、しかも経口的に投与した影響を見ておられると思うのですが、注射薬として使われて、ほかのフルニキシントかメグルミンとか一緒に投与した場合に、このフロルフェニコールの影響がより増強されるとか、されないのかなど、そういうようなことは実際は確認されておられるのか。確認しましたが、特に問題はなかったのか。そのあたりがもしわかれば、教えてもらいたいです。

○説明者 全ての試験は弊社の旧シェリング・プラウアニマルヘルスで実施しておりますので、お答えは私のほうでさせていただきます。その直接な資料は特に私も見たことはないのですが、この場合、イヌを用いた13週間ということで、まず1つ考えるのが100 mg/kg

体重/日投与というところで少し投与量が多いのと、あと13週間の連続投与というところで90日間、非常に長期間投与をされております。

それで実際に牛に投与する場合には御承知のように単回投与ということになりますので、量的なものもありますので、実際に評価する上では、先ほど申し上げました安全性試験の5倍量を投与するところで、そういう血液学的検査で差があれば、何らか疑われるとは思いますが、そこで特にそういうような異常と言われるようなものもございませんので、特に懸念される場所も少ないのではないかと考えております。

○津田座長 よろしいでしょうか。

○池専門委員 製剤としては問題ないだろうという御意見ですが、関心としては、この薬がクロラムフェニコールと似たような作用があるのか。いわゆる毒性試験として、そういう感じを受けたわけです。それで質問をしたわけですが、頻度としては高いですね。イヌの合計8頭のうち1頭ですから、相当の頻度で発現しているなという感じがします。ほかの薬で幾ら用量を上げて、骨髄抑制という形では、そう出るものではないですから、クロラムフェニコールと同じようなことが起きるかどうかということに関心があるわけです。これが1回投与だから製剤としては問題ないということは了解したとしても、薬としてのそういう副作用があるという理解でよいのかというように意味で質問をしているわけです。

○説明者 原体の試験につきましては、毒性試験がある程度というか、その結果を示していますので、そういう傾向がもしかしたらあるのかもしれないと思いますが、それについての突っ込んだ試験は実施しておりませんので、申しわけないです。

○荒川専門委員 教えてもらいたいのですが、これまでは別々の経路で同時に投与するような使い方はされておられたのですね。今回のように一つの製剤として使うのではなくて。その場合は特に何かそういう問題となるような症状など所見は投与された動物、牛では起きていないと。そういう報告がほとんどないという理解でよろしいですね。

○説明者 そうですね。もしあれば、有害事象として多分報告されると思いますし、これのみ発熱を伴うときに一緒に使っているという実績がございますので、それも昔はほとんど発熱を抑えようということではなくて、抗菌剤のみだったのですが、売上などを見ていると解熱も一緒にやるということがふえてきていますので、使われている以上は有害事象もないかどうかはわからないのですが、少ないのではないかと考えております。

○津田座長 よろしゅうございますか。ほかにどなたか御質問はありますか。

なければ、どうもありがとうございました。

(説明者退室)

○津田座長 それでは、フロルフェニコールの食品健康影響評価をよろしく申し上げます。

○水野評価専門官 それでは、お手元に資料2を御用意ください。25ページになります。

25ページの23行目から「Ⅲ. 食品健康影響評価について」記載しております。こちらは1、2、3としまして、繁殖毒性及び発生毒性についての試験結果、遺伝毒性、発がん性試験についての試験結果等を記載しております。

38行目から、毒性学的影響のエンドポイントということで記載しておりまして、イヌを用いた52週間慢性毒性試験において、NOAELが1 mg/kg体重/日であったとなっております。

26ページの8行目から、微生物学的影響のエンドポイントとして、微生物学的ADIを算出しております。こちらはVICHの算出式に基づいて算出しておりまして、0.012 mg/kg体重/日となっております。

22行目から「5. 食品健康影響評価」でございます。

フロルフェニコールについては、生体にとって問題となる遺伝毒性及び発がん性は示さないと考えられることから、ADIを設定することは可能である。毒性学的影響につきましては、イヌを用いた52週間慢性毒性試験におけるNOAEL1 mg/kg体重/日であったことから、種差10、個体差10の安全係数100を考慮して、ADIは0.01 mg/kg体重/日と設定される。一方、微生物学的影響から導かれたADIは0.012 mg/kg体重/日であったとなっております。

30行目からですが、毒性学的データから導かれるADI、0.01 mg/kg体重/日と微生物学的データから導かれるADI、0.012 mg/kg体重/日を比較すると、毒性学的データから導かれた値がより小さくなることから、ADIとして0.01 mg/kg体重/日と設定することが適当であると考えられるとして、フロルフェニコールのADIとしては0.01 mg/kg体重/日とされております。

27ページの1行目から、ただし、本評価については、薬剤耐性菌を介した影響について考慮する必要があり、これについては検討中であるとなっております。

以上になります。

○津田座長 どうもありがとうございました。

ただいまの御説明に御質問、御意見等はございますか。なければ、最終的な結論としましては、初版の評価書と同様に毒性学的ADIを採用して、ADIを0.01 mg/kg体重/日と設定するという事によろしいでしょうか。

それでは、まとめたいと思いますが、少し文言の訂正はありましたが、フロルフェニコールの食品健康影響評価については、ADIを0.01 mg/kg体重/日と設定することが適当であると考えられるということで、資料2をもとにして評価書を取りまとめたいと思います。事務局は作業をお願いいたします。

○水野評価専門官 ありがとうございます。

○荒川専門委員 少しだけ記載の件ですが、24ページの表が上と下にあります。これの菌の後のスピーシーズの記載が、上は省略系で下はフルで書いてあるので、記載上の問題ですが、どちらかに統一されたほうがよいかなという気がします。

○水野評価専門官 ありがとうございます。

○津田座長 よろしくお願ひします。

○水野評価専門官 それでは、資料3をお手元に御用意ください。18ページになります。

1行目から「Ⅲ. 食品健康影響評価」を記載しております。

2行目から、フロルフェニコール及びフルニキシメグルミンについてのADIを記載しております。

6行目、配合剤である本製剤を用いた場合と単剤のフロルフェニコール製剤またはフルニキシメグルミン製剤を用いた場合における主剤の薬物動態及び急性毒性につきましては比較検討した結果、配合剤の薬物動態に相互作用は認められなかった。本製剤の毒性はフルニキシメグルミン及びフロルフェニコールの両剤に起因するものであり、これらの毒性影響は相加的であると判断されたと記載しております。

11行目から、添加剤について記載しております。その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合のヒトへの健康影響は無視できると考えられるとしております。

14行目からは、牛の頸部皮下に投与した残留試験の結果を記載しております。

18行目からは、本製剤の牛における安全性試験及び臨床試験について、投与部位にのみ影響が認められた。投与部位の硬結は時間経過とともに回復傾向を示し、臨床上の懸念はなく、投与した牛に対する安全性に問題となる影響はないと考えられたとしております。

21行目からですが、以上のことから本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できると考えられる。なお、本製剤の使用に当たっては、フロルフェニコールがチアンフェニコール系合成抗菌剤であることから、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としております。よろしくお願いいたします。

○津田座長 どうもありがとうございました。

ただいまの御説明で何か御質問、コメント等がありますでしょうか。

○鋤柄評価第二課長 補足させていただきたいと思いますが、ただいまの10行目でございますが、「相加的であると判断された」という部分につきましては、先ほど11ページをご覧いただいたときに今井先生から、それぞれの単剤投与と質的には変わらないというような御意見をいただいておりますので、それに合わせた修正が必要なのかなと思っております。

○津田座長 私は今井先生から御意見が出て、この文章のままで質的ということが十分に読めているから、もうそのままでもいいかなと思ったのですが。

○鋤柄評価第二課長 そういうことでよろしゅうございますか。

○今井専門委員 今、思い出しましたが、申請者に座長から、計算したのかどうかという質問をされるという話ではなかったですか。

○津田座長 私は今井先生がそうおっしゃったので、評価が難しいこともあるし、それでよいのかなというように思ったのです。

○今井専門委員 あるいは18ページで申し上げますと、「両剤に起因するものであると判断された」と間を抜くのも一つの手かなと思います。

○津田座長 もう一回言ってください。済みません。

○今井専門委員 「起因するものであり」以降「相加的である」までの部分を削除し、「両剤に起因するものであると判断された」。

○津田座長 吉田先生はこのあたりはいかがですか。

○吉田専門委員 先ほども触れたのですが、軟便が下痢になってしまっているところが実は気になっていて、悪くなっているのではないかという懸念もしているのですが、ただ、いかにせん用量が高いのと、恐らく軟便と下痢は所見をとる人によってばらつく可能性もあるので、そんなには気にするところでもないという考えは一方ではあると思うので、質的には変わらないものであるという解釈だと思います。相加的か相乗的かという言葉を使うと、科学的根拠が要るような言葉にもなるので、今、言ったような記載にしておいたほうが引っかけからしないような気はします。

○津田座長 そうしますと、先生、11ページはそのまま残しておいて、最後のみということですか。

○吉田専門委員 どうですかね。相加的という言葉がここに残ることによって、何か懸念が残るのであれば。

○津田座長 実はこの申請者の書類を見たところ、彼らはフロルフェニコールに毒性がないと判断をして、11対1の割合でやると大体フルニキシンの量が83だから、似たところだろうとしています。本当はその数字を書いてしまうと単独のLD₅₀が130なのに合剤のLD₅₀が83となり、相乗じゃないかと言うことになるのですが、この計算そのものを厳密にやって、それほど意味のあることでもないし、今井先生がおっしゃった、質的に変わっていないとして、動物薬調査会を踏襲して、変更なしでも良いかなと思っていたのです。

私には少しきつ過ぎる感じがしたのですが、これでもよいですか。上のほうで相乗的または拮抗は認められず相加的、ここにもう一回、相乗的または拮抗的影響ではなくとでてきます。もうそこは切って相加的であると言ってもよいかなという気もします。今、話しているのは11ページの19行目に当たるようなところですが、ただ、余り大きな問題ではないかなと。

唐木先生、どうですか。

○唐木専門参考人 薬理学の教科書をそのまま書いてあるだけだから、入っていてもよいだろうと思います。

○津田座長 では、残してよいということですか。

○唐木専門参考人 はい。

○津田座長 吉田先生はいかがですか。

○吉田専門委員 ここでこういった議論があったということは議事録に残るわけなので、そういうことを踏まえて、この言葉にしたということであれば、大丈夫かなと思います。

○津田座長 今井先生はいかがですか。では、そういうことで、変更を加えないということでもよろしいですね。

○山添委員 別のところでよいですか。9行目で、「両方」というのを「両剤」に書いてあ

るのですが、「剤」をやめて「両方」のほうがまだよいと思います。本当は「両薬物」がよいと思います。剤と言った場合に、フロルフエニコール製剤とフルニキシメグルミン製剤という2つの剤という意味にとられる可能性があるのですが、そうではないですね。今回の場合は、それは一つの薬剤にしているわけで、賦形剤などは別個になっているので、ここは剤でないほうがよいと思います。

○水野評価専門官 一番適切なのは「両薬物」ですか。

○山添委員 そのほうがよいと思います。「方」でもよいです。

○津田座長 いまさらですが、私は大したことではないから言わなかったのですが、本来配合剤の毒性を評価するならば配合剤の主剤だけを2つ合わせて行うのではなくて、配合剤の毒性試験を実施して単独の2剤と比べれば、添加物の影響や両主剤の相互作用などを総合的に評価することが可能だったのと思うのですが、このように実施することもあるでしょうかねということです。

○荒川専門委員 教えてもらいたいののですが、これはフルニキシメとメグルミンはもともと別の薬ですね。これは1つの薬ですか。

○山添委員 メグルミンは塩基性の糖類です。フルニキシメは酸性の物質です。いろいろな薬剤のときに、一つは経口投与したときに溶解がしやすく、もう一つは様々な分解、薬物自身の安定性など、様々なほかの作用などを考えていったときに、実際は製剤をつくるときには結晶形の形といいますか、吸湿性がないなど、そういうものの配慮で選択をして多分メグルミンが選ばれたのだと思います。単に比較的速やかに溶解をして、しかも結晶化なり粉末化で一定のものがとれて、安定だということだだと思います。そのために変わったものですが、メグルミンが選ばれたのだと思います。

○荒川専門委員 そうすると、メグルミンはアミノ基を持った糖ですね。これは2つの種類の薬を混ぜて、合剤みたいにしていてというものではないのですか。

○山添委員 これは1つのものとして沈殿させていますので、1対1のコンプレックスというような感じです。

○荒川専門委員 塩ということですか。

○山添委員 塩です。消化管で解離をするということだだと思います。

○荒川専門委員 普通2つの薬を混ぜた1つの製剤の場合、例えばスラッシュを途中に入れて、何とかとスラッシュ何とかと書くことが多いのですが、今回はこういう一つのものとして。

○山添委員 塩基性のものだと何が一番簡単かな。塩基性のものは余りすぐにぱっと思ひ浮かばないですが、塩酸塩など、それと同じものだと考えていただいたらと思います。モルヒネの塩酸塩、硫酸塩など。

○荒川専門委員 そういうときは真ん中にポチを入れて、HCl。

○山添委員 ヒト用のときには、ポチを入れることがあります。

○荒川専門委員 この場合は、ポチやスラッシュは入れなくてよいですか。

○山添委員 このルールはどうしているのかがよくわかりません。

○荒川専門委員 化学のことは余り詳しくないので、教えてもらえればと思います。

○山添委員 確かに日本語はスペースで区切るルールがないので、一語だとどこで切ったらよいのかと、普通の人にはよくわからないというのはおっしゃるとおりです。ですから、そのために間にポチを入れたりしますね。本当はそうしたほうがわかりやすいとは思いますが、ただ、今まで過去にこの部会ではどういうふうに扱ってきたのか。

○水野評価専門官 申しわけありません。私もさほど経験がないのですが、去年の例えばセフチオフルのときなどは塩酸塩のものがありますが、そのまま続けて記載して、こちらで御審議いただいております。

○津田座長 酒石酸とパモ酸のときもそのままでした。ですから、同じ方法ということかどうか。

ほかにありますでしょうか。

○吉田専門委員 議論の流れで、全く別のことでもよろしいでしょうか。骨髓の話が再三出ているのですが、このままだと余りすっきりしないまま終わってしまうなどと思って、見ているのですが、例えば何度か御指摘のあったイヌの試験のデータをよく読むと、貧血があって、赤芽球系の細胞が落ちています。フロルフェニコールの16ページになります。

イヌのデータを見るとRBCの低値があり、ヘモグロビンも少し下がっているのが貧血が末梢血であって、これに相当する変化が雄の1例で、赤芽球の数が減っています。この個体は好中球の減少も末梢血であるのですが、骨髓の中では異常がないですね。しかも骨髓巨核球にも異常がないので、恐らく血小板にも異常がなかったということになりますので、汎白血球減少症のような病態にはなっていないということになると思います。

戻っていただいて、15ページのラットの13週の試験を見ると、これは回復試験を実施していて4週間で回復を見ているのですが、完全にではないのですが、貧血項目の中のヘモグロビンを除き、回復期間後も同様の傾向が見られているということなので、少なくともヘモグロビンは回復しているようです。

ですので、このデータのみで一概に言うことはできないかもしれませんが、多少回復傾向があるということと、骨髓の中で落ちている細胞も赤芽球系のものに限定されるようなデータと読めますので、そんなに悪いものでもないのかなという解釈も可能かと思いました。

○津田座長 どうもありがとうございました。この普通に実施している試験の見られる範囲内においては、特別危惧するような影響はなかったと、そういうことですね。それでよろしいですか。

ほかに何か御意見等はございますか。

それでは、まとめに入らせていただきたいと思います。よろしいでしょうか。本製剤のヒトに対する安全性の知見、残留試験の結果及び動物に対する安全性の知見から、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は

無視できると考えられるということによろしいでしょうか。

それでは、多少文言の修正がありました。フロルフェニコール及びフルニキシメグルミンを有効成分とする牛の注射剤レスフロールに係る食品健康影響評価については、肥料・飼料等専門調査会で審議を行った結果、本剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できると考えられるということで、資料3をもとにして評価書をまとめたいと思います。事務局は作業をよろしくお願いいたします。

○水野評価専門官 ありがとうございます。

○津田座長 それでは、引き続き、議事2の「その他」に入らせていただきます。事務局から説明をお願いいたします。

○高橋課長補佐 お時間が押しており、大変申しわけございません。机上配布資料3をご覧ください。「動物用医薬品製造販売業者及び製造業者に対する行政処分について」という農林水産省のプレスリリースをお配りしております。

株式会社インターベット、動物用医薬品の製造販売等を行っている企業ですが、インターベット社に対して、1月23日及び6月12日に農林水産省が医薬品、医療機器等法に基づく行政処分を行いましたので、その概要を御報告させていただきます。

処分の理由となった不適切な内容ですが、1月と6月の処分をあわせまして、19のワクチン製剤について、ワクチンの承認申請書の添付資料の試験データの一部について改ざんを行ったり、もしくは承認後の出荷の際の品質管理試験の一部を適切に実施しなかったというような不適切な取り扱いを行ったとのこと。

次に、食品安全委員会の評価に影響するかについて具体的に御説明いたします。食品安全委員会の評価に当たりまして、企業からリスク管理機関を通じて承認申請資料等の関係資料の提出をいただいておりますが、評価を受けるに当たって提出された資料に関して不適切な取り扱いがあったのは、19製剤のうち2製剤でございます。いずれも動物用医薬品専門調査会の所掌のものですが、御説明をさせていただきます。

1つ目はお配りしている資料の1月23日のプレスリリースの「3. 処分理由」の4行目の一番右端から、「ノビリスMGMS」というワクチンです。これはマイコプラズマ・ガリセプチカムとマイコプラズマ・シノビエによる鶏の呼吸器疾患、産卵率低下を起こす感染症に対するワクチンになります。

不適切な内容はその1行下に説明がございしますが、承認申請書の添付資料の有効性に関する試験データについて、試験で得られた結果に基づき正確に作成せず、データの改ざんを行ったというものです。この製剤については平成23年4月に食品健康影響評価の結果を通知していますが、改ざんが行われたのは有効性に関するデータということで、安全性に関するものではないことから、食品安全委員会が行った評価への影響はございません。

次に2つ目の製剤ですが、資料の2枚目の6月のプレスリリースの裏面をご覧ください。表の一番下に「ノビリスAE+Pox」とございしますが、こちらは鶏脳脊髄炎・鶏痘混合生ワ

クチンです。こちらは品質管理試験の一部に不適切な取り扱いがあったということです。

具体的に御説明しますと、本ワクチンはEUで製造されたものの輸入製剤ですが、日本への輸入前にEUにおいて品質管理試験を実施しているのですが、インターベット社は輸入後、国内でも自家試験として品質管理試験を行うという内容で承認申請をしていました。不適切な取り扱いの内容は、日本で行う自家試験の一部について行わずに、品質に問題ないとする資料を作成していたというものです。インターベット社が品質管理試験はEUで行い、日本では行わないとして承認申請していれば問題にならなかった事例とのことで、このため本件は科学的に安全性に影響を及ぼすというものではなく、承認申請上の不適切な取り扱いということで、こちらの評価に影響を及ぼすものではございません。

なお、ノビリスMGMSは販売実績はなく、承認が取り下げられております。ノビリスAE+Poxは現在、販売中断中とのことです。

6月の処分事例は1月の事例を踏まえて、インターベット社及び農水省等による再点検や調査の結果、確認された事例とのことです。今回の事例を踏まえまして、再発防止策として、インターベット社においてはコンプライアンス委員会の設置など、組織体制の強化を講じています。また、農水省においてはインターベット社への指導の徹底、業界団体に対するコンプライアンスの徹底要請、製造販売業者に対する立入検査の強化などの再発防止策を講じているとのことです。

説明は以上になります。

○津田座長 どうもありがとうございました。

ただいまの御説明に何か御質問、コメント等はございますか。よろしいですか。

その他、事務局からありますでしょうか。

○高橋課長補佐 特にございませぬ。次回の本専門調査会は、8月7日金曜日の午後を予定しております。後日改めて御連絡を差し上げますので、よろしく願いいたします。

○津田座長 それでは、以上をもちまして、閉会いたします。どうもありがとうございました。