

# 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会 第106回議事録

1. 日時 平成27年8月7日（金）14:55～16:06

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、桑形専門委員、小林専門委員、  
高橋専門委員、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）

山添委員、熊谷委員、吉田委員

（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

## 5. 配布資料

資料1 （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、第106回「肥料・飼料等専門調査会」を開催いたします。ダブルヘッダーで大変ですが、よろしく申し上げます。

本日は、下位専門委員、戸塚専門委員、細川専門委員の3名の専門委員が御欠席でございます。15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106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。

○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。

配布資料1としまして、ロメフロキサシンの評価書（案）をお配りしております。

参考資料はロメフロキサシンの承認申請関連資料のファイルがそれぞれお二人に1部ずつ、また、赤色の紙ファイルをお二人に1部ずつお配りしてございます。

また、机上配布資料1としまして、ロメフロキサシンに関する確認事項に対する申請者の回答について。

机上配布資料2としまして、過去に評価しましたフルオロキノロン系抗菌剤の評価書における光遺伝毒性に関する記述についてお配りしております。

資料の確認については以上です。不足の資料等はございますか。

○津田座長 資料についてはよろしいでしょうか。

それでは、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御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はいらっしゃいません。

○津田座長 相違はございませんね。ありがとうございます。

それでは、議題の1に入らせていただきます。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 お手元に資料1、動物用医薬品評価書ロメフロキサシンを御用意ください。

評価書案の3ページをご覧ください。一番上に審議の経緯を記載しておりますが、2014年11月の第95回本専門調査会から数えまして、今回が3回目の御審議をいただくこととなります。前回2月の本専門調査会時におきましては、光遺伝毒性以外の部分と食品健康影響評価の毒性学的影響の部分以外の部分につきましては御審議いただきまして、御了承いただいております。今回は残っている部分、光遺伝毒性の部分と食品健康影響評価のところについて中心に御審議いただければと考えております。

評価書案の17ページをお願いします。

16行目から「3. 遺伝毒性試験」と記載しておりまして、17行目から「(1) 遺伝毒性試

験」を記載しております。こちらの表22に関しまして、山田先生からコメントをいただいております。それぞれの試験の参考文献を記載していなかったもので、記載してくださいというコメントをいただいておりますので、こちらは表22に参照ということで番号を記載させていただきます。

18ページの14行目から、光遺伝毒性を記載しております。結果は次のページの表23にまとめてございます。こちらは*in vitro*の試験におきまして、復帰突然変異試験、DNA損傷試験、染色体異常試験、コメットアッセイの試験、小核試験につきまして、それぞれUVA照射した条件での試験となっております。結果は陽性となっております。唯一、遺伝子転換試験におきましては、陰性という結果が得られてございます。

山田先生からコメントをいただいております。表23に記載漏れがありまして、きちんと拾って記載してくださいとコメントをいただいております。また、ロメフロキサシンの用量、UVAの照射量、さらに各試験にスクャベンジャーの作用が記載してありますので、そういうものを記載してくださいというコメントをいただいております。こちらの表に記載漏れがありまして、大変申し訳ございませんでした。各参考文献を見直しまして、修正をいたしております。

11行目から、こちらの光遺伝毒性の試験について記載をしております。光遺伝毒性についてのメカニズムについて記載しております。

15行目からは、フルオロキノロン系抗菌性物質では、C8位にフルオロ基を有することで光遺伝が増強することが報告されていると記載しております。

20行目からにつきましては、12種類のフルオロキノロン系抗菌性物質を用いて照射条件下でCHL細胞の染色体異常試験を実施したところ、ロメフロキサシンは各種キノロン剤の中でも照射による染色体異常誘発が強いグループに分類されたとなっております。

21ページの1行目からは、DNA損傷試験について記載をしております。照射条件下で生じた8-ヒドロキシデオキシグアノシンが、一重項酸素消去剤存在下では減少しましたが、ヒドロキシラジカル消去剤存在下には変化が見られなかったことから、光遺伝毒性の発現には一重項酸素が関与すると報告されているとしております。

一方、染色体異常試験におきましては、染色体異常誘発作用がオキシラジカル消去剤存在下で減少しましたが、復帰突然変異試験及びコメットアッセイの結果には影響が見られなかったことから、照射条件下でのロメフロキサシンによる染色体異常と、遺伝子突然変異及びDNA損傷には、それぞれ異なるメカニズムが関与していることが示唆されたと記載しております。

10行目からは、ロメフロキサシンを含むフルオロキノロン剤につきまして、紫外線照射による*in vitro*の小核試験において陽性の結果であったことを記載しております。また、フルオロキノロン剤の一つであるクリナフロキサシンを用いた試験におきましては、紫外線照射条件下での染色体異常は、ラジカルスクャ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を阻害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、DNA鎖切断に関与するトポイソメラーゼⅡに起因すると報告されていると記載しております。

18行目からは、シクロブタン型ピリミジン二量体（CPD）を認識してDNA鎖にニックを入れる酵素を用いたコメットアッセイで陽性の結果であったことから、ロメフロキサシンは紫外線照射によるCPD生成を促進することにより光遺伝毒性を示す可能性が示され、光発がん性への関与が示唆されたと記載しております。

22行目からはまとめとしまして、以上のことからロメフロキサシンは光照射下の*in vitro*の試験の多くにおいて陽性の結果が得られており、光遺伝毒性を有すると考えられたとしております。

ここまで山田先生に修文をいただいております。また、コメントとしまして、結論は御提案のようにまとめてもらってよいと考えますとのコメントをいただいております。

評価書の31ページで、9行目から「8. 一般薬理試験」をまとめさせていただいておりますが、こちらは表を再度見直しまして、追記修文等をさせていただいております。

前回の本専門調査会におきまして、3点ほど御質問をいただいております。その回答がこちらの机上配布資料1となります。机上配布資料1がメーカーの回答になりますが、(2)から始まっていますのは、まず、1点目の御質問としましては、ロメフロキサシンにつきましては、ヒト用医薬品としても承認されていますが、その光遺伝毒性に関して、審議経緯について調べてくださいという御指摘をいただいております。

厚生労働省に問い合わせましたところ、そちらのヒト用医薬品につきましては承認が古い時期ということで、詳細が不明という回答をいただいております。

もう一点としまして、机上配布資料1になりますが、こちらはロメフロキサシンの主剤とするヒト用医薬品の臨床試験及び市販後調査の成績について、メーカーとしましては、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しておりますが、どのような判断基準でそのように判断したのかということについて、メーカーに回答を求めておりました。

回答になりますが、こちらの2段落目からになりますが、光遺伝毒性との関連性の判断基準は皮膚の腫瘍の発現としているということでございます。また、こちらの段落の真ん中からになりますが、このうち、皮膚・皮膚付属器障害において、光線過敏症が単独の項目として区別され、出現件数が算出されていますが、光遺伝毒性に関連すると思われる皮膚の腫瘍については、臨床試験時及び使用成績調査時のいずれにおいても報告されておられませんとなっております。

こちらの机上配布資料1の4ページをご覧ください。最後にもう一点、御指摘いただいた点としまして、ヒトが一日に暴露されるUVA量に関して、知見等があれば、御提供くださいということでした。

こちらにつきましては、国立環境研究所または環境省が示している資料がございまして、それに基づいたところ、人体の表面積を一気に6 m<sup>2</sup>とした場合に1年を通した月平均の一

日合計暴露量というものが1,000 kJ/人/日であったということでございます。

その下の「マウスを用いた」というところから始まる段落につきましてですが、こちらはマウスを用いたロメフロキサシンの経口投与によるUVA照射による光発がん性試験について記載しております、こちらは試験条件が上記本邦で暴露されるUVA量と比較して極めて過酷であり、かつ投与量もヒト臨床用量の上限の2.5倍に相当します。したがって、これまでの本薬のヒトでの使用成績では皮膚における光発がん性は認められていないことから、光遺伝毒性発現のリスクは極めて低いと考えられますと回答がございました。

こちらは「上記本邦で暴露されるUVA量と比較して極めて過酷であり」と記載しておりますので、実際に試験で用いているUVA照射量の25 Jcm<sup>2</sup>でございますが、こちらと1 m<sup>2</sup>当たりの月平均の一日合計暴露量というものは約635 kJとなりますので、本当に過酷でしょうかと再度回答を求めましたところ、過酷とは言い切れませんという修正の回答をいただいております。

6ページをご覧ください。こちらは先ほどのマウスを用いたロメフロキサシンの経口投与による光発がん性試験について考察があったものですから、さらにコメントアッセイの試験条件とも比較して考察をいただけないかとメーカーに質問を投げました。メーカーとしましては、結論としましては下から2段落目になりますが、「これらのことから」というところから始まりますが、ロメフロキサシンにはヒトケラチン生成細胞に対し、遺伝子である核酸を切断するエンドヌクレアーゼの存在下ではUVA照射量に比例して比較的高い遺伝子の変異を引き起こしましたが、ロメフロキサシンはエンドヌクレアーゼ非存在下では遺伝子の変異を引き起こしませんでした。

本剤の馬における移行性試験において、全身（血中）への移行性は認められていないこと。また、残留試験におきましても肝臓への移行性は極めてわずかの量であり、本試験で添加されているロメフロキサシンの量、10 µg/mLと比較して500倍近い差があるということ。エンドヌクレアーゼ非存在下では遺伝子の変異を引き起こさなかったこと。さらにこれまでの本薬のヒトでの使用成績では、皮膚における発がん性は認められていないことから、光遺伝毒性のリスクは極めて低いと考えられますというような回答をいただいております。

こちらの回答につきまして、下位先生からは、それぞれ黄色でマーキーしているところにつきまして、①につきましては、遺伝子修復というよりもDNA修復がよいと思います。②につきましては、遺伝子異常というよりもDNA損傷がよいと思います。以下、何か所か出てきます。③につきましては、遺伝子の変異ではなく、DNA損傷ということで修文のコメント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 ありがとうございます。

説明が事務局からありまして、光遺伝毒性からの審議なのですが、その前に何か所かの修正等をされたところがあるということで、まず、31ページからの一般薬理試験でいろいろ

ろ修正を加えていただいておりますが、これはよろしいですね。唐木先生、よいですよ。それから、机上配布資料1は光遺伝毒性に対する質問の回答ですので、先生方から何か御意見等がありましたら、まずお聞きしたいと思いますが、どうでしょうか。

病理の先生方にお聞きしたいのですが、吉田先生、中山先生、ヒトでの光遺伝毒性の判断基準は皮膚の腫瘍としたとのことですが、ヒトがロメフロキサシンを使って、いつできるかはわかりませんが、腫瘍ができたときに、この腫瘍はロメフロキサシンの光遺伝毒性だっということがわかるのですか。

○吉田専門委員 なかなかお答えするのは難しいと思うのですが、皮膚発がんは非常に特殊な系で、毛がないようなマウスを使って感受性の高いものを使いますので、この回答書の中にもあるように感度は非常に高いですので、それから暴露量も高めに設定するので、必ずしもヒトに外挿できるかというところでもないのが現状だと思いますので、そこはケース・バイ・ケースで判断しないと、データから単純にヒトに行かないなど、そういったことはなかなか難しいと思います。

○津田座長 評価の中でもヒトの腫瘍では光遺伝毒性はなかったと書いてあると思うのですが、その根拠が回答書の1ページの2段落目などになっていて、私はこのあたりは専門ではないのでわからないのですが、実験的にはもちろん確認はできますね。でも、人で副作用として出たかどうかということが問題ですよ。

○吉田専門委員 そうですね。なかなかデータの解釈が難しく、例えばヒトの細胞を培養して同じような条件でやるなど、それに近いようなデータがないと多分評価できないのではないですかね。

○津田座長 中山先生はどうですか。

○中山専門委員 やるとしたら、今、吉田先生が言われたようなことなのでしょうね。必ずしも、それをそのままヒトに外挿してよいかと言うと、少し疑問です。

○津田座長 どうぞ。

○池専門委員 机上配布資料の一番後ろの問題を話していたのですよね。これはどこのメーカーが回答しているか、多分何かの添付資料で、インタビューフォームか何かの副作用の話が出ていると思います。これを販売したメーカーに聞いてみました。実は実際は多分これは古い薬でヒトに使ったことがあると思うのですが、そのメーカーは日本のきちんとしたメーカーですが、使った感じは非常に光線過敏の多い薬です。そのうちに販売はやめたらしいです。

いわゆる形として出ているデータと実際にメーカーが使ってもらった感じというのは全然逆のような、正しい情報が出てきていないような感じがしたのです。かなり多い昔のデータで出てきていると思うのですが、実際にメーカーが使ってもらった感じでは、非常に副作用が大きくて、販売そのものを自然にやめていったような経緯があるらしいです。食品安全委員会が出てきたこのデータとそれほどずれはないようです。だけれども、正確なデータとしては表には出ていないような感じがします。

○津田座長 問題は42ページにヒト用医薬品の経口投与剤の臨床試験時及び市販後調査とも光遺伝毒性を示唆する報告はないとここに書いてしまうかどうかということですが、この回答書で私は心配しているのは皮膚の腫瘍の発現を光遺伝毒性の判断基準としたということです。それ以外のものは2ページに、確かに光過敏症反応が使用成績調査ではある程度、56例が挙がってはいるのですが、もしかすると先生のおっしゃるように、この報告書よりももっと高いかもしれないということですね。

池先生、荒川先生、これをヒトに使った後に腫瘍ができたとき光遺伝毒性だったかどうかという判断はできますか。

○池専門委員 メーカーさんが一番わかるのは、光線過敏として出てくる頻度です。ヒトに使って一番よくわかるのは光線過敏として出てくる頻度が非常に高過ぎるということで、危険を感じて自然とやめていったという話ですから、自主的に積極的に売らないような方向に持っていったらいいです。

○津田座長 もっと言うと、例えばそういう過敏症があると過敏症そのものも問題だし、がんになる可能性もあるということでやめたということですか。

○池専門委員 そこまではわかりませんが、結局一番、ヒトに使ってわかるのは光線過敏があるかなどです。その頻度が余りにも高いものでやめたということです。だから、危険を感じたのだと思います。ここに出てくるのはインタビューフォームだと思いますが、副作用の出現率、実際に使ってもらった感じというのは、私もおやっと思ったのですが、全く違う感じがします。正確な情報が得られていないように思います。

○津田座長 事務局、これはインタビューフォームですか。

○池専門委員 だから、そこが正確な情報として、ここに出せないところがあるのではないかと思います。情報があるのかということをもう一回聞いてみます。

○津田座長 どうぞ。

○吉田委員 今こういう御意見もありましたので、できればきちんとしたソースのデータをもとに評価するのが、この議論ですので、提出されたデータが正しくないのであれば、正しいデータを出していく。それを基づいて、データがないのに議論するのはどうなのかなというように思うのですが、先生方はその点はいかがですか。データがあるならば出していただいて、その上で議論をしなければ、我々は判断をする基準がないというように私は理解をしているのですが、先生方はいかがでしょうか。

○津田座長 もちろん吉田先生がおっしゃることはそのとおりだと思っています。これよりは本当はもう少し副作用が高かったのではないかとというのが池先生のご意見ですが、そういうことを調べることは、可能ですか。

○水野評価専門官 こちらはメーカーに再度データがあるかどうか確認するということにはなるかと思いますが、実際にあるかは申し訳ございません。今はっきりとは申し上げられません。

○津田座長 池先生、インタビューフォームはネットなどに出ていて公的なものだと思う

し、これは公式な回答ですので、我々としてはほかにデータがあるということなら別ですが、これはこれとして信ずるということだと私は思うのです。

ただ、臨床上光遺伝毒性がないという判断はなかなか難しいという気が個人的にはします。ただし回答書にきちんと記載されているので、こういう疑問はあえて結論の中に書かなくてもよいとおもいました。

○池専門委員 わかりました。今なぜそういう話をしたかという、この薬はこの評価書の話でよいと思うのです。この評価書に出てくる問題と、動物に対して光遺伝毒性があるような、評価書案に出ている動物に対してで、もしヒトに使ったときにどうかというと、非常に差があると。この問題をどう解釈するのだという議論だったと思います。そこで話したわけですが、この話は結局メーカーがきちんとした情報を提出しない限り、ここはもうデータとしてはとれないと思います。だけれども、ここの中の話として、それほど解離はなさそうですという話ですので、という話を今、私はしたわけです。

だから、それはデータとしてとれるかという、その必要はないように思います。この動物の評価書案の中で議論すればよいことであって、それほどヒトに使った印象としては、差はないようですという話を今したわけですが、それに対して、わざわざ次のデータをとる必要もないとは思いますが、だから、これはこれで、動物は動物でよいし、多分ヒトはヒトも同じようですという話しか、データを出さないから、科学的に評価はできないと思うのです。だけれども、話としてそれほど解離はなさそうですという話をしたということと理解していただければよいと思います。

○津田座長 わかりました。動物実験から予測できるであろうと、そういうことを踏まえて、では、これはこれとしてとるということにして、本題に戻りたいと思いますが、光遺伝毒性のところですね。18ページから始まりまして、21ページまで光遺伝毒性でいろいろ問題になったところですが、山田先生、修文を御丁寧にいただいておりますが。

○山田専門委員 繰り返す言うことはないと思いますので、簡単に。表に光照射と書かれていたのですが、もとの文献ではUVAとかUVBと書かれていましたので、そこは漠然と光ではなく、UVAとかUVBという記載にさせていただくように統一させていただきました。

修文も文章のみですので、書いてある内容を特にそんなに削ったりはしておりません。最後に21ページの22行目から2行でまとめていまして、ほとんど陽性の結果ですので、光遺伝毒性は有すると結論をしております。

以上です。

○津田座長 この内容でよろしいということですね。ほかの先生方、高橋先生はいかがですか。この内容でよろしいということで、光遺伝毒性はあるという結論になるということです。よろしいですね。

では、それと先ほど事務局からも紹介があった回答書等を踏まえて、食品健康影響評価になりますね。よろしくお祈いします。

○水野評価専門官 それでは、41ページをお開きください。



4行目から、食品健康影響評価を記載しております。

5行目から、毒性学的ADIについて記載しております。まず、塩酸ロメフロキサシンの遺伝毒性試験につきましては、*in vitro*のDNA修復試験において弱陽性を示したが、作用機序であるDNA複製阻害作用によるものと考えられた。また、その他の*in vitro*試験及び*in vivo*のマウス骨髄細胞を用いた小核試験はいずれも陰性であり、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記載しております。

42ページの2行目から、光遺伝毒性について記載しております。光照射条件下での*in vitro*の試験の結果の多くは陽性であったことから、光遺伝毒性を有すると考えられた。しかしながら、今回承認申請されたロメフロキサシン製剤は馬の点眼剤であり、馬を用いた薬物動態試験では血漿中濃度は全ての時点で検出限界未満であった。残留試験では最終投与3日後の肝臓に定量限界付近の残留濃度が見られたのみであった。

10行目から、また、ラットを用いた薬物動態試験及び馬を用いた残留試験からロメフロキサシンを経口摂取した場合、主に肝臓及び腎臓に分布すると考えられるが、太陽光線に含まれるUVAは皮下1 mmまで0.5%しか透過せず、UVBは皮下0.5 mmより深くには届かないことから、これらの組織が太陽光線に暴露されることはないことを記載しております。

15行目から、さらにヒト用医薬品の経口投与剤の臨床試験時及び市販後調査とも光遺伝毒性を示唆する報告はない。ヒト用または動物用の点眼薬についても臨床試験時及び市販後調査におい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。

18行目からですが、光遺伝毒性に関するまとめとしまして、以上のことから承認申請されたロメフロキサシン製剤が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に光遺伝毒性を示す可能性は極めて低いと考えられたとしております。

こちらは24行目から【事務局より】ということでボックスに記載しております。ロメフロキサシンの光遺伝毒性がヒトに影響するかについて、太陽光の一日のUVA量とそれぞれの*in vitro*の試験のUVA照射量と比較しました。結果としましては、一日当たりのUVA量が約635 kJ/m<sup>2</sup>となっております。

また、*in vitro*のコメットアッセイで用いているUVA量につきましては10～37.5 kJ/m<sup>2</sup>、マウスの光発がん性試験におきましては250 kJ/m<sup>2</sup>、ヌクレオチド除去修復遺伝子欠損マウスで用いた照射量は150 kJ/m<sup>2</sup>となっております。結果としまして、一日当たりのUVA量の照射量が各試験の照射量よりも大きいということになってございます。

したがいまして、43ページの上からになります。ロメフロキサシンの光遺伝毒性につきましては、ロメフロキサシンの薬物動態及び馬の残留試験の結果から、食品を介してヒトに光遺伝毒性を示す可能性は極めて低いと考えられたと結論づける方向で記載しております。こちらの結論につきまして、御検討をお願いしたいと思います。

また、ラットの薬物動態試験におきましては、皮膚への分布も見られておりますので、こちらは皮膚に関する記載として、以下の記載をこちらの現在の食品健康影響評価に加えたほうがよいか御検討をお願いしたいと思います。皮膚に関する記載としましては、下の

記載になりますが、一方、ラットの薬物動態試験において、わずかながら皮膚への分布が見られていることから、皮膚に分布することによる光遺伝毒性に関する懸念がある。

しかしながら、医薬品としてロメフロキサシンを摂取しているヒトについて、光遺伝毒性に関する副作用は認められていない。また、仮にヒトが本製剤投与3日後の馬の肝臓を大量に摂取したと仮定した場合、ロメフロキサシンの摂取量は最大でも5 µgであり、感染症患者へのロメフロキサシン、これはヒトに200 mg投与してございますが、その単回経口投与試験の結果は皮膚濃度では2.64 µg/gとなっております。

この結果から推察すれば、ロメフロキサシン5 µgを摂取したヒトの皮膚中濃度は、2.64 µg/gの4万分の1程度と考えられ、極めて低濃度である。また、摂取したロメフロキサシンは皮膚へ分布する前に肝臓で代謝され、排泄されることも考慮すれば、ヒトの皮膚に分布することによる光遺伝毒性の懸念は極めて低いと考えられるという文案を考えておりますので、こちらを食品健康影響評価に加えたほうがよいかについても御検討をお願いしたいと思います。

また、その下のボックスになりますが、こちらは光遺伝毒性に関する記載に関しましては、ほかのフルオロキノロンの記載と比較した場合に、詳細に記載していることになっております。机上配布資料2としまして、ほかのフルオロキノロンの評価書における光遺伝毒性に関する記述をまとめてございます。こちらのものと比較しますと、今回のロメフロキサシンはかなり詳細な記載になっておりますので、このような詳細な記載をすべきか御検討をお願いしたいと思います。

43ページの3行目から、発がん性試験について記載しておりまして、発がん性試験は実施されていませんが、同じフルオロキノロン剤に属するエンロフロキサシン、ダノフロキサシン、オルビフロキサシン等のげっ歯類を用いた発がん性試験はいずれも陰性であること。また、ヒトの医療分野において発がん性を示唆する報告はないことを考慮すると、塩酸ロメフロキサシンが発がん性を有する可能性は低いと考えられたとしております。

7行目から、光発がん性についてですが、マウスを用いた光発がん性試験において嚢胞状扁平上皮癌が見られ、光発がん性の発現機序にはCPD生成が関与することが示唆された。しかし、げっ歯類と比較してヒトではヌクレオチド除去修復の活性が高いことが知られている。また、今回承認申請されたロメフロキサシン製剤を馬に使用した場合、ヒトが食品を通じてロメフロキサシンに暴露される量は限られると考えられる。以上から、ヒトに光発がん性を示す可能性は低いと考えられたとしております。

以上のことから、14行目からですが、各種毒性試験のうち、毒性影響が認められた最も低い毒性影響は、幼若及び若齢イヌを用いた関節毒性試験における幼若イヌの5 mg/kg体重/日投与群に見られた関節の伸展忌避、関節の滑液の増加及び微小空洞であり、NOAELは2.5 mg/kg体重/日であった。本試験の投与期間（7日間）は短いですが、塩酸ロメフロキサシンが有する関節毒性はより若齢動物で明らかであることから、本試験のNOAELを採用することは適切と考えられた旨を記載しております。毒性学的ADIは、このNOAELに試験期

間が短いこと及び発がん性試験の知見が不足していることによる安全係数として3を追加した300を適用し、0.0083 mg/kg体重/日と設定することが適当であると考えられたとしております。

8行目から【事務局より】のコメントとしまして、不足と思われる知見を考慮しまして、追加の安全係数を3としておりますので、こちらの追加の安全係数の設定及び根拠についても御検討をお願いしたいと思います。

10行目から、微生物学的ADIについて記載してございますが、こちらは前回の本専門調査会において御了承いただいている部分でございますので、簡単に御説明いたします。

29行目になりますが、今回、承認申請されたロメフロキサシン製剤は馬の点眼剤であり、対象動物を用いた薬物動態試験では血漿中濃度は全ての時点で検出限界を示していること。また、残留試験におきましても最終投与1日後においても肝臓にわずかに検出されるのみであり、最終投与3日後には定量限界付近まで減衰していること。

以上から、今回、承認申請されたロメフロキサシン製剤は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たとしております。

35行目からですが、以上のことから、本専門調査会はロメフロキサシンの微生物学的ADIを設定する必要はないと判断したとしております。

45ページの1行目から、ADIの設定についてです。

4行目、以上から塩酸ロメフロキサシンの食品健康影響評価については、ADIとして次の値を採用することが適当と考えられる。ロメフロキサシン0.0083 mg/kg体重/日（塩酸塩として）としております。

9行目、ただし、ロメフロキサシンのADIについては、他の用法・用量による動物用医薬品の承認申請があった場合等、微生物学的影響に係る新たな知見が得られた場合には見直しを行う必要があるとしております。

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。

それでは、食品健康影響評価ということですが、

42ページの文面は、光遺伝毒性を有するのだが、馬を用いた試験では、一番多い肝臓で定量限界付近のみだとあります。この書き方が非常に重要な部分と思われませんが、その次に削ってある文章等も含めて、何か先生方から御意見はございますか。

山添先生に教えてほしいのですが、ここで最終投与3日後に肝臓には定量限界付近の残量が見られたのみであったとありますね。表20では確かに3日めにぎりぎり定量限界なのですが、次の同じ実験を繰り返したら何も出てこないですね。

測定をしているという状況から考えると両方同じくらいの意味を持っていると思うのですが、何か次の試験をもう少し組み入れられないのかなというイメージがあるのです。例えば2回の試験で、ただ一方の試験においてのみ定量限界付近であってもう一方では定量

限界未満であったなど、もっと少ないというイメージにはできないものでしょうか。お願いします。

○山添委員 具体的にその事例が、個別のデータがきちんとあればよいのですが、サンプルとしてきちんとあるのかどうかは私も実際のデータはオリジナルを見ていないので、わかりません。

○津田座長 宮島先生、これは私が見ると全く同じ試験みたいに見えるのですが、これはどう取り扱ったらよいのでしょうか。

○宮島専門委員 これはかなり前に評価書を見て、ここは直さないということだったので今は確認し切れないのですが、それぞれ独立した試験で行っていて、3頭しかそれぞれいないものとしてデータを全て並べてというものなので、この結果はこの結果で多分検出限界ぎりぎりということに関しては、どちらでも共通ではないかと思われまます。

○津田座長 そうすると、この2つを踏まえた表現でもう少し何とかならないのですか。42ページのままですと、あるほうだけをとって、検出限界付近の残留濃度だと言うが、もう一つでは出ていないと。

○宮島専門委員 そうですね。この場合、2回の結果が載っていて、少なくとも検出されなかった場合とぎりぎりされた場合があったという事例ですので、ここに最後にまとめとして書くのであれば、より高く見られたほうというか、残留ぎりぎりの値として測定できたものというものを記載せざるを得ないのではないかと思います。

○津田座長 やはりこのような表現ですかね。山添先生、大丈夫ですか。わかりました。どうもありがとうございます。

もう一つの疑問として、使用状況について、もう少し書いてもよいのかなという気もしないでもないのですが、山中先生、例えば競走馬で競走してきて眼に打ちますね。目薬をして3日後、4日後にと殺する可能性はどうですか。

○山中専門委員 競走馬で安楽殺をした場合、切迫で殺した場合に、肉にはならないです。競走の後にロメワンを使って、しかもそれから数日後にまず競走に出るということがないのですが、あるいは競走でなくても事故があって死ぬというより安楽殺したという形のもものは肉になりません。

○津田座長 要するに可食部としては肝臓のみで検出限界程度あるかないかだと。しかも使用状況から考えたら、そのくらいの時期に食べることをしないと。こういう文章を削っているのですが、これは入れないほうがよいですか。要するにヒトが実際に暴露される機会は極めてまれであるというような表現は不適切ですか。

○山中専門委員 可能だと思います。

○津田座長 ほかの先生方、どうでしょうか。どうぞ。

○石原専門委員 点眼薬を使う馬はレースに出ている馬のみではなくて、トレーニングをしている馬など、そういったものもいると思います。私も何日くらいで食用に回されることがあるかはわからないのですが、本当にレースに出ている馬が次の日に食用ということ

はないにしても、トレーニングをしているときに眼の疾患が出て治療を受けて、その後、数日後に競走馬としては能力が低くて、食用へ転用されることはないとは言えないと思います。特に絶対的に使用目的が定まっているわけではないので、レースに出ているような馬がけがをして、すぐにといいのはないと思いますが、トレーニング中など、そういうことを考えると、余り使用目的は確定したものではないように思います。

○津田座長 わかりました。 荒川先生。

○荒川専門委員 非常に慎重な御議論を皆さんはしていただいておりますが、ロメフロキサシンについては、既にヒト用の製剤として経口製剤として一度承認されている。今も承認は取り消されていないはずだと思います。ガチフロキサシンとかスパルフロキサシンは製造とか販売が取り消されていると思います。実際、ロメフロキサシンの場合は大体100～200 mgを1日に2～3回投与が基本的にされていて、それによって何か皮膚がんが多発したなど、そういう話はないです。

ただ、光線過敏症は起きやすいので、徐々に余り人気がなくなって使われなくなったという薬なので、馬の眼薬に添加して、それを介して人間の口に入るような量は、実際に医療現場で使われている量に比べれば非常に微々たるものなので、実際的には皆さんが非常に慎重な論議をされていますが、そこまで慎重な論議が必要かという印象はあります。

○津田座長 ありがとうございます。今それがまさに3段目のヒト用の調査という言葉になって、今、先生がおっしゃったようにヒトで使われても、その光遺伝毒性というか、がんになったということはないと。これはやはりわかるのですね。

○荒川専門委員 皮膚がんが多発すれば、これは即販売中止になりますから、そういう事実はないと思います。ただ、光線過敏症が起きるということは知られていて、大体高齢者の方で例えば1カ月くらい連用するなど、あるいは総量が20 gを超えると光線過敏症が非常に発症しやすいという臨床的な調査結果の報告はあります。ただ、皮膚がんなど、そういうものが多発したという話は余り聞いたことはないので、馬の眼薬にこのくらいの量を加えることが食品を介して、承認に対して非常に大きなリスクになるようなことは、余りなさそうだろうなという印象はあります。

○津田座長 ありがとうございます。

3人の先生方の御意見を伺っても、そうすると事務局案でそのままいくというところまではいったと思いますが、これについては先生方、よろしゅうございますね。

今井先生、お願いします。

○今井専門委員 今、荒川先生から慎重過ぎるぐらいの議論をしているというお話があった中で恐縮ですが、全臨床試験の結果から、この健康影響評価の書きぶりも専ら光遺伝毒性というところにフォーカスされている書きぶりになっていると思うのですが、池先生、荒川先生からの御指摘は、ヒトで皮膚がんは出ないが、光線過敏症は明らかに出る可能性のある薬剤であるという指摘があったところが気になりまして、先ほど座長が言及されましたヒトに対する知見、38ページの知見にしましても、今回、机上配布資料1にありますメ

一カー側が提出してきた資料にしても、やはり皮膚の病変は多いので、全臨床ではないが、健康影響評価にも触れたほうがよい気がしたのが1点ございます。

ただ、そこはより慎重にそれをつけ加えたときにどういう対応になるかという点については、43ページに事務局案として、その臨床での光線過敏症については摂取用量として5 µgですか。いろいろと詳しく案として記載されているのですが、こういう文章を追加することによって、最終的には馬から摂取する。特に肝臓を摂取した場合においても、ヒトに対する健康影響は懸念する内容ではないというような記載にしたらいかがかと思うのですが、いかがでしょうか。

○津田座長 今の件と絡めて、今井先生、ここの第2段とも絡むと思いますが、この2段目の話は主に肝臓と腎臓に分布すると。皮膚に余り分布しないとここに書いてあるのですが、前に今井先生が御指摘いただいたように、ラットのデータから見るとかなり皮膚にも行っているというのもあったと思いますので、それでいきなりこのヒトでも第2段がそのように言えるかということと光過敏症も含めて、今井先生の御意見を伺おうと思っていたところなのです。

○今井専門委員 肝臓、腎臓が中心に分布ターゲットになるという話は、ヒトが馬から摂取する場合に皮膚は食べないが、肝臓、腎臓から摂取するというポイントでありまして、肝臓、腎臓から摂取した微量のロメフロキサシンが、その食べたヒトの皮膚に分布するかどうかはそのポイントではなく、やはりラットの体内分布のデータとか、あるいはヒトにおける過敏症の臨床副作用情報があるというところの話であるので、そこは2つを別に分けたほうがよいように考えています。

○津田座長 そうすると先生、ここの文章、42ページの「また、ラットを用いた」云々から「これらの組織から太陽光線に暴露されることはない」と、ここまでの文章は違うという話ですね。

○今井専門委員 そうですね。ラットを用いたというパラグラフについては、馬を用いた残留試験の結果から分布すると考えられるということに加えて、ラットを用いた体内分布試験では皮膚に分布する可能性もあるが、というような追記をする。まず、このパラグラフについては追記をしたほうがよいのではないかと思うところが1つです。

ただ、それを踏まえた上で、それでは馬の肝臓、腎臓から摂取される可能性のある、摂取される可能性も微妙な話ですが、万が一入ったとしても用量としては事務局案では4万分の1の摂取の確率しかないというようなあたりから、健康影響評価上も問題はないというような結論になるのかどうかというイメージです。

○津田座長 事務局がこれを加えたいと言っていますが、「一方」のところの文章と今まで残っている原文で、事務局案としてはどこに入れるのですか。

○水野評価専門官 42ページの17～18行目の間くらいを考えておりました。

○津田座長 ここにこの文章を入れる。しかも2段目の「ラット」から「暴露されることはない」は残すのですね。

今井先生、このデータから、ラットの皮膚は本当にわずかと言えますか。

○今井専門委員 薬物動態試験ですので、投与量がそこそこ確保されているというところを見ると、比率からすれば、決してそんなに高くはないですので、そこをわずかという表現にするのは、それほど大きな問題はないのではないかという気がします。

○津田座長 とすると、事務局の提案はそのままの案でいって大体ほとんどよいと思うのですが、17～18行の間に「一方、ラット」ということで、これを摂取した場合、ヒトの皮膚に分布することによる光遺伝毒性の懸念は極めて低いと、この文章が入るということを提案されています。

今井先生は、第2段に何を入れるのでしたか。ごめんなさい、どのような文章でしたか。

○今井専門委員 私も事務局から先ほどお話がありましたように、「一方、ラットの薬物動態試験」という43ページの文章が入るとしたら、先ほどの説明そのままですが、前のページの17～18行目の間あたりに入るのが一番フィットするかなと。

○津田座長 そのときに、その前の10～14行目の文章で、申し訳ないのですが、先生がどのように修文するかを失念してしまったのですが。

○今井専門委員 ここに関しては先ほど池先生、荒川先生から、ヒトの臨床の副作用としては、皮膚に対する症状が全くないわけではない。光過敏症が出る可能性があったという話ですので、ヒトの口から仮に微量であっても摂取された場合、それが肝臓、腎臓というよりも、やはり健康影響評価としては皮膚のことも考慮しなければいけないので、10～14行目までは場合によっては言及する必要もないのかなと。削除してもよいかなというイメージを持っています。

と申しますのは、「一方」以下の43ページの事務局案のところに、一番濃度の高い肝臓を摂取してもという、馬の肝臓、残留濃度0.005 µg/kgを大量に摂取した場合ということで、今、削除してもよいのではないかというパラグラフの内容に一部触れられているので、それに変えることができるのではないかという気がいたしました。

○津田座長 今、議論しているところをもう一回繰り返しますと、42ページでは、肝臓に分布するものを食べたときに皮下の1 mmで、このくらいしか到達しないとかどうこうで、この組織が太陽光線に暴露されることはないというのが一つあった。それから、最後のところで今度は馬の肝臓を人間が摂取して、その上でヒトの皮膚に分布して光遺伝毒性をどうするかは、43ページの「一方」からになっているのですが、この文章を書いてしまえば、あえて10～14行目がなくてもよいのではないかというのが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。

唐木先生、お願いします。

○唐木専門参考人 それで結構です。

○津田座長 では、ほかの先生方もそうですが、そういうことで文章にするということで、ここはよろしいでしょうか。今の部分についてはよければ、ADIに行きたいと思いますが、よろしいですね。

44ページですが、事務局からの質問がありまして、発がん性試験の知見が不足しているということで、NOAELに3を追加したと。これに対して、先生方から御意見をいただきたいと思います。

吉田緑先生、これは多分追加ということは結構、ほかの評価との絡みだと思うのですが、JECFAのデフォルトはルート10の3でしたか。

○吉田委員 よくEPAなどもデフォルト3は、データ不足というのを使用しますが、それは例えばフルバッテリーがあるような試験において、というようなこともあります。今回その発がん性について、これは動物の発がん性について言及しているわけではないので、ヒトの発がん性がどうかということで、例えば、光の発がん性の懸念がないのであれば、あえて3は必要がないということもあるのではないかとすることは、JECFAがそうであったとしても、発がん性の懸念がないものについて、ネズミの発がん性の試験がないから追加の3はいかがなのではないかとというのが、むしろ私から、今回エクスポージャについて先生方からずっと熱心な議論があつて、ヒトではそういった知見も、ヒトの場合は、ヒトの医薬品としては光毒性としてはある。でも、発がん性はないというようなことであれば、あえて追加が必要か必要ではないかということの議論をむしろしていただくほうがよいのかなというようには思います。

○津田座長 光遺伝毒性はあり、光発がん性はあるが、遺伝毒性はないのだから、あえてこれがないからといって3をかける必要もないだろうということですね。

○吉田委員 という考え方もあるのかなということをお提案したいと思います。

○津田座長 わかりました。そういう御意見も出ましたが、この追加のこと全体に関してはいかがでしょうか。

山添先生、こういうNOAELからのADIの決め方を教えてほしいのですが、今までADIに追加の係数を掛けるのは、必要なデータが欠けているか、NOAELの根拠となる毒性が極めて重要であるなどですが、私も混乱しているのですが、この場合は光遺伝毒性はあつて、光発がんはあります。ただし、可食部にはほとんどないのだから摂取する可能性はないと言っていて、ADIを別のものを使って、関節毒性で決めています。

普通に言ってしまうと、ADIは決定できない。ADIは決定できなかったが、現実を考えると、人で毒性を発現する量は摂取しないのだから大丈夫だというのはすっきりする気がするのですが、山添先生、教えてください。

○山添委員 先生がおっしゃるのはそれなりに論理性は通っていると思うのです。例えば光毒性についても、その状況が実際に使用状況に適用できるかできないかということで考えれば、今回の場合は適用できないと判断をしているわけです。そうすると、そういうことをもって、それに比率をさらにかけるのは、理屈上はなかなか合わないことになります。だから、必ずしもその状況でつける必要はないのだと思います。

例えば最もセンシティブな要因があるところはどこかということ、例えば発生毒性であるとか、そういうところにデータがないとか、そういうところで別に加えるならわかる



のですが、発がん性と言っていて、今回はその問題については、実際には今回の使用目的について適用できないと言っているのに、それを理由にかけ算をするのは、理屈から言うと少し合わないので、必ずしもかける必要はなくて、その理由をきちんと明確にしてあげば、必ずしもかける3をする必要はないのではないかと思います。

○津田座長 わかりました。であれば、今のとおり、光発がん物質であって光遺伝毒性物質なのですが、現実的にはその量に暴露される可能性はない。ADIを決めるとすれば、関節毒性なのだからこれで決めておいて、発がんの知見があるないは、吉田先生が最初におっしゃったように全く無視して、このままでいくということですよ。

ほかの先生方はそれでよろしいですか。関節毒性を基にADIを決めるならNOAELに100をかければよいということですよ。

吉田先生、そういうことでよいですよ。

○吉田委員 キノロンは幼若なイヌで教科書どおり、非常にセンシティブであって、少なくとも52週のラットではNOAELの10がとれているということですよ。

○津田座長 はい。ということは、ここが0.0083 mg/kg体重/日ではなくて、もとに戻すということですよ。

○水野評価専門官 そうしますと、NOAELは2行目に記載してございますが、2.5 mg/kg体重/日で、こちらをもとにしまして、安全係数100で、追加係数なしの100を適用しまして、0.025 mg/kg体重/日と設定するということがよろしいでしょうか。

○津田座長 今、事務局から提案がありました。今までのところはよろしいでしょうか。

ということになりますと、45ページ、いよいよ結論ですが、そういうことで、塩酸ロメフロキサシンの食品健康影響評価としては、ADIとして、次の値を採用することが適切と考えるということで、0.025 mg/kg体重/日とする。ただし、ロメフロキサシンのADIについては他の用法・用量による動物用医薬品の承認申請があった場合と、あるいは微生物学的影響に係る新たな知見が得られた場合には見直しを行う必要がある。こういう結論にしたいと思いますが、よろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○津田座長 ありがとうございます。多少の文言の訂正に関しましては、大分整理はできていると思いますが、多少の変更だと思しますので、あとの文章については座長預かりということをつくっていただくことにしまして、文章の修正はありましたが、ロメフロキサシンの食品健康影響評価については、ADIを0.025 mg/kg体重/日と設定することが適切であると考えてということで、資料をもとにして評価書を取りまとめたいと思います。

では、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 議題2のその他に入らせていただきますが、事務局から何かありますでしょうか。

○高橋課長補佐 特にございませませんが、次回の本専門調査会は9月14日月曜日の午後を予

定しております。後日改めて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。

○津田座長 ほかにありませんでしょうか。

では、これで閉会にいたします。どうもありがとうございました。