

## ロメフロキサシン (案)

今般の残留基準の検討については、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律に基づく動物用医薬品の製造販売の承認申請がなされたこと及び当該承認に伴い同法に基づく使用基準を設定することについて農林水産大臣から意見聴取があったことから、食品安全委員会による食品健康影響評価の結果を踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

## 1. 概要

(1) 品目名：塩酸ロメフロキサシン [ Lomefloxacin hydrochloride ]

(2) 用途：合成抗菌剤

フルオロキノロン系の合成抗菌剤であり、グラム陽性菌から緑膿菌を含むグラム陰性菌、一部の嫌気性菌に対して抗菌作用を示す。その作用は殺菌的であり、作用機序は、細菌のトポイソメラーゼ II であるDNAジャイレースに作用しDNA複製を阻害すると考えられている。

日本においては、ヒト用医薬品として、塩酸ロメフロキサシンを主剤とした経口投与剤が表在性皮膚感染症等の皮膚科領域感染症、急性気管支炎等の呼吸器感染症、膀胱炎等の尿路感染症等を対象として、また点眼薬が眼瞼炎、結膜炎、角膜炎等を対象として、点耳薬が外耳炎及び中耳炎を対象として承認されている。動物用医薬品としては、イヌの点眼・点耳薬として結膜炎、角膜炎、外耳炎等を対象として承認されている。

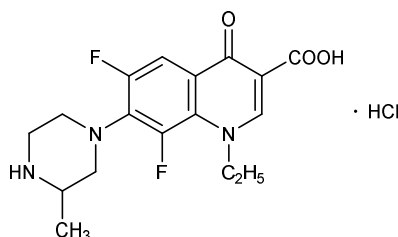
海外においては、ヒト用医薬品として承認されているが、動物用医薬品としては承認されていない。

(3) 化学名

1-Ethyl-6,8-difluoro-7-(3-methylpiperazin-1-yl)-4-oxoquinoline-3-carboxylic acid;hydrochloride (IUPAC)

1-Ethyl-6,8-difluoro-1,4-dihydro-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid, monohydrochloride (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式 :  $C_{17}H_{19}F_2N_3O_3 \cdot HCl$

分子量 : 387.81

(5) 適用方法及び用量

塩酸ロメフロキサシンの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

医薬品、対象動物及び使用方法、休薬期間となっているものについては、今回医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律(昭和35年法律第145号)に基づく使用基準の設定について意見聴取がなされたものを示している。

国内での使用方法

医薬品	対象動物及び使用方法		休薬期間
塩酸ロメフロキサシンを有効成分とする点眼剤	馬	1日量として1眼当たり1.4895 mg以下の量を点眼する。	4日

2. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

ロメフロキサシン

② 分析法の概要

試料から0.3%メタリン酸溶液・アセトニトリル(3:2)混液で抽出し、蛍光光度型検出器付き高速液体クロマトグラフ(HPLC-FL)で定量する。

定量限界: 0.005 mg/kg

(2) 残留試験結果

① 馬(サラブレッド種、去勢雄及び雌、3頭/時点)の両眼に0.3%塩酸ロメフロキサシン製剤を1日3回5日間反復投与(150 µL/回/眼(2.7 mg/頭/日))し、最終投与1、2及び3日後に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるロメフロキサシンの残留濃度を、HPLC-FLにより測定した。

表1. 馬に塩酸ロメフロキサシンを5日間点眼後の組織中のロメフロキサシン濃度(mg/kg)

組織	最終投与後日数		
	1	2	3
筋肉	<0.002(3)	<0.002(3)	-
脂肪	<0.002(3)	<0.002(3)	-
肝臓	0.019±0.003(3)	0.011±0.003(3)	0.005(2), 0.002*
腎臓	0.003*, 0.002*, <0.002	<0.002(3)	-
小腸	<0.002(3)	<0.002(3)	-

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

なお、分析値が定量されている場合にのみ、平均±標準偏差を算出した。

\* 検出限界以上定量限界未満の分析値をそのまま記載した

検出限界：0.002 mg/kg    -：測定せず

- ② 馬（サラブレッド種、去勢雄及び雌、3頭/時点）の両眼に0.3%塩酸ロメフロキサシン製剤を1日3回5日間反復投与（150 µL/回/眼（2.7 mg/頭/日））し、最終投与1、2及び3日後に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるロメフロキサシンの残留濃度を、HPLC-FLにより測定した。

表2. 馬に塩酸ロメフロキサシンを5日間点眼後の組織中のロメフロキサシン濃度（mg/kg）

組織	最終投与後日数		
	1	2	3
筋肉	<0.002 (3)	<0.002 (3)	-
脂肪	<0.002 (3)	<0.002 (3)	-
肝臓	0.013±0.004 (3)	0.006±0.001 (3)	<0.002 (3)
腎臓	0.003*, 0.002* (2)	<0.002 (3)	-
小腸	<0.002 (3)	<0.002 (3)	-

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

なお、分析値が定量されている場合にのみ、平均±標準偏差を算出した。

\* 検出限界以上定量限界未満の分析値をそのまま記載した

検出限界：0.002 mg/kg    -：測定せず

残留試験の統計学的解析の結果、休薬期間（4日）経過後において、肝臓中のロメフロキサシンの残留濃度は、0.03 mg/kg以下となることが確認された。

### 3. ADIの評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めた塩酸ロメフロキサシンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

#### （1）毒性学的 ADI について

無毒性量：2.5 mg/kg 体重/day

（動物種）            イヌ

（投与方法）        経口投与

（試験の種類）      関節毒性試験

（期間）             7日間

安全係数：100

ADI：0.025 mg/kg 体重/day

評価に供された遺伝毒性試験の *in vitro* 試験の一部で弱陽性の結果が得られたが、小核試験を始め *in vivo* 試験では陰性の結果が得られたので、塩酸ロメフロキサシンは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと結論されている。

光遺伝毒性については、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ており、その発現機序としてラットの薬物動態試験の結果から、ロメフロキサシンの皮膚への分布が懸念されている。しかしながら、ヒトの医療分野において光遺伝毒性を示唆する報告はない。また、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未満を示し、残留試験では全ての組織で最終投与3日後には定量限界付近まで減衰していることから、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でも、ヒトでの代謝を考慮すると皮膚への分布は極めて低濃度であると推定される。以上より、本製剤が適切に使用される限りにおいては、塩酸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。

#### (2) 微生物学的 ADI について

微生物学的 ADI に関する VICH ガイドライン (VICH GL36) では、微生物学的 ADI の決定は、微生物学的活性を有する薬剤の残留物がヒトの結腸に到達し、結腸内においても微生物学的活性がある場合にのみ必要としている。ロメフロキサシンはこの条件を満たすものの、本製剤を馬に使用した場合、上述のとおり、ヒトが食品を介し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ことから、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。よって、食品安全委員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。

#### (3) ADI の設定について

ロメフロキサシンの ADI を 0.025 mg/kg 体重/day (塩酸塩として) と設定することが適当であると判断した。

ただし、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、微生物学的影響等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。

#### 4. 諸外国における状況

JECFA においてリスク評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、いずれの国及び地域においても基準値が設定されていない。

## 5. 基準値案

### (1) 残留の規制対象

ロメフロキサシンとする。

### (2) 基準値案

別紙1のとおりである。

### (3) 暴露評価

1日当たり摂取する動物用医薬品等の量の ADI に対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙2参照。なお、暴露評価には、ロメフロキサシン塩酸塩としての ADI (0.025 mg/kg 体重/day) に分子量比 0.91 を乗じて、ロメフロキサシンに換算した値 (0.023 mg/kg 体重/day) を用いた。

	TMDI/ADI (%) <sup>注)</sup>
一般 (1 歳以上)	0.0009
幼小児 (1~6 歳)	0.0008
妊婦	0.0009
高齢者 (65 歳以上)	0.0009

注) 各食品の平均摂取量は、平成 17 年~19 年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書による。

TMDI 試算式：基準値案×各食品の平均摂取量

### (4) 本剤については、基準値を設定しない食品に関して、食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）第 1 食品の部 A 食品一般の成分規格の項 1 に示す「食品は、抗生物質又は化学的合成品たる抗菌性物質を含有してはならない。」が適用される。

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	承認 有無	参考基準値		残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.005		申			<0.002(n=3)(投与後1日)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.005		申			<0.002(n=3)(投与後1日)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.03		申			0.019±0.003(n=3)(投与後1日)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.005		申			<0.002(n=3)(投与後2日)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.03		申			(その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓参照)

「承認有無」の欄に「申」の記載があるものは、動物用医薬品の使用基準の変更について意見聴取がなされたものであることを示している。

ロメフロキサシンの推定摂取量 (単位:  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$ )

食品名	基準値案 (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
その他の陸棲哺乳類に属する 動物の筋肉	0.005	0.012*	0.003*	0.012*	0.012*
その他の陸棲哺乳類に属する 動物の脂肪	0.005				
その他の陸棲哺乳類に属する 動物の肝臓	0.03				
その他の陸棲哺乳類に属する 動物の腎臓	0.005				
その他の陸棲哺乳類に属する 動物の食用部分	0.03				
計		0.012	0.003	0.012	0.012
ADI 比 (%)		0.0009	0.0008	0.0009	0.0009

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

TMDI試算値: 基準値案×各食品の平均摂取量

\* 各部位のうち最も高い基準値を用いた。

(参考)

これまでの経緯

平成26年	9月9日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成27年	1月12日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成28年	7月12日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成28年	7月22日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

穂山 浩	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
石井 里枝	埼玉県衛生研究所化学検査室長
○大野 泰雄	公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室教授
佐々木 一昭	東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授
佐藤 清	一般財団法人残留農薬研究所技術顧問
佐野 元彦	東京海洋大学海洋生物資源学部門教授
永山 敏廣	明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授
根本 了	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
二村 睦子	日本生活協同組合連合会組織推進本部組合員活動部部長
宮井 俊一	一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成 浩一	静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授
鱈渕 英機	大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授

(○：部会長)



答申(案)

ロメフロキサシン

食品名	残留基準値 ppm
その他の陸棲哺乳類に属する動物 <sup>注1)</sup> の筋肉	0.005
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.005
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.03
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.005
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分 <sup>注2)</sup>	0.03

注1)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。

注2)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。