

# 食 品 安 全 委 員 会

## 動 物 用 医 薬 品 専 門 調 査 会

### 第 41 回 会 合 議 事 録

1. 日 時 平成 17 年 12 月 16 日（金） 10:00 ～11:12

2. 場 所 食 品 安 全 委 員 会 中 会 議 室

3. 議 事

- （１）動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価について
- （２）その他

4. 出 席 者

（専門委員）

三森座長、青木専門委員、井上専門委員、江馬専門委員

小川専門委員、渋谷専門委員、津田専門委員、寺本専門委員

長尾専門委員、林専門委員、吉田専門委員

（委員）

寺田委員長、寺尾委員、小泉委員、本間委員、見上委員

（事務局）

齋藤事務局長、一色事務局次長、福田評価調整官

増田課長補佐、平野係長

5. 配 布 資 料

資料 1 意見聴取要請（平成 17 年 12 月 15 日現在）

資料 2 エンロフロキサシンを有効成分とする製造用原体（バイトリル原体）、  
鶏の飲水添加剤（バイトリル 10% 液）、牛の強制経口投与剤（バイトリル 2.5  
H V 液）並びに牛及び豚の注射剤（バイトリル 2.5% 注射液、同 5 % 注射液、

同 10%注射液) の再審査について (案)

資料 3 エンロフロキサシンの食品健康影響評価について (案)

資料 4 エンロフロキサシンの諸外国における評価状況について

## 6. 議事内容

○三森座長 おはようございます。

ただいまから、第 41 回動物用医薬品専門調査会会合を開催いたします。

本日は、明石専門委員、大野専門委員、嶋田専門委員、鈴木専門委員、中村専門委員、藤田専門委員の 6 名が御欠席でございまして、11 名の専門委員が御出席です。長尾専門委員は少し遅れるということです。

また、本日は「食品安全委員会」から寺田委員長、寺尾委員、小泉委員、見上委員、本間委員に御出席いただいております。

では、議事に入りたいと思います。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「第 41 回動物用医薬品専門調査会議事次第」が配布されておりますので、御覧いただきたいと思います。

議題に入ります前に、事務局より議事、資料などの確認をお願いいたします。

○増田課長補佐 では、御説明いたします。

本日の議事でございますが、動物用医薬品の再審査について 1 点でございます。

次に、資料の確認をさせていただきます。

まず、本日の議事次第、委員名簿、座席表、それぞれ 1 枚ずつになっております。

資料は 1 ～ 3 がございまして、その他に概要と参考資料の論文集をお配りしております。申請者が作成したフルセットの資料につきましては、こちらのコーナーとあちらのコーナーに準備させていただいておりますので、適宜御利用いただければと思います。

資料 1 は「意見聴取要請 (平成 17 年 12 月 15 日現在)」でございます。これは、農林水産大臣及び厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに意見を求められたもののうち、当専門調査会で審議することが適当とされた案件の一覧でございます。

資料 2 は「エンロフロキサシンを有効成分とする製造用原体 (バイトリル原体)、鶏の飲水添加剤 (バイトリル 10% 液)、牛の強制経口投与剤 (バイトリル 2.5 % H V 液) 並びに牛及び豚の注射剤 (バイトリル 2.5 % 注射液、同 5 % 注射液、同 10 % 注射液) の再審査について (案)」。

資料 3 は「エンロフロキサシンの食品健康影響評価について (案)」でございまして、

資料 3 につきましては、資料 2 の別添となっております。これらは、継続審議となっております。

資料 4 は「エンロフロキサシンの諸外国における評価状況について」でございまして、J E C F A、E M E A、F D A の評価状況をまとめたものです。

それと別刷りで、3 枚紙のものがあると思うのですが、(3) 慢性毒性試験というものが一番上にある紙があると思います。これは、修文された内容について配布しておりますので、説明のときに使用いたします。よろしくお願いいたします。

このほかに、こちらは委員のみの配布でございますが、エンロフロキサシンの概要、参考文献らをお配りしております。

資料については以上です。不足の資料等ありますでしょうか。

資料の確認については、以上でございます。

○三森座長 それでは、議題 1 に入らせていただきます。動物用医薬品の再審査についてです。

まず、事務局から説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、御説明いたします。

エンロフロキサシンにつきましては、11 月の専門調査会で御審議いただいたわけですが、審議未了のため、継続審議となっております。何点か御指摘いただいておりますので、その部分について修文しております。また、微生物学的影響データについては、一部不整合がございましたので、改めて資料を要請あるいは収集しているという状況でございます。

それでは、資料 3 を御覧ください。

これは、11 月の専門調査会で発がん性の部分まで御審議をいただいております。それらを踏まえて修正しております。原案からの修正部分につきましては、赤字で示しておりますが、これについて順次、説明させていただこうと思います。

まず、7 ページの「若齢イヌを用いた 13 週間亜急性毒性試験」のところで「なお」以下、削除しておりますが、これは被験物質の混じった餌と別に栄養補給をするために被験物質の入っていない餌を与えたということをここに記載したわけですが、実際に毒性試験の内容としては必要がないので、削除させていただいております。

8 ページを御覧ください。「若齢イヌを用いた 13 週間の亜急性毒性試験」になりますが、特に精巣毒性の部分について修文を入れております。まず、読ませいただきますと「精巣については、成熟段階に個体による差が認められ、対照群 1 頭、320 ppm 投与群 3 頭で

は成熟、対照群 3 頭、320 及び 2500 ppm 投与群各 1 頭では未成熟であることが明らかであった。認められた所見は精細管の内腔の拡張と精細管に満たされている精原細胞の空胞状変化であった。内腔の拡張は対照群を含め全ての投与群で認められた（1、1、2、1）。精原細胞の空胞状変化は対照群 1 頭、100 ppm 投与群 2 頭、2500 ppm 投与群 3 頭で認められ、100 ppm 及び 2500 ppm 投与群の所見は正常範囲外とされていたが、320 ppm 投与群では認められず、用量相関性は認められなかった。この所見が投与によるものか、成熟段階の違いによるものかは判断できなかった」という文面にしております。この中では、前回の内容に比べまして、精細管の内腔の拡張の部分等、触れております。

2 つ目の大きな部分につきましては、真ん中辺に「病理組織学的検査では」というところの後から赤字になっております。この部分については「先の試験と同様、精巣の成熟段階の違いによるばらつきが認められた。精細管中の精原細胞の空胞状変化は対照群を含めた全ての群で認められたが、投与量による差はなく生理学的変動の範囲内と考えられた」という修文にしております。

資料 12 のところの最後で「精巣及び精巣上体はいずれも成熟し、正常な精子を含有していた」ということを付け加えております。

この部分につきましては、精巣毒性の部分で、前回、その辺りの内容について皆さんの御意見をいただきたいというような話もございました。参考ということで、2 枚紙の紙をお渡ししております。そこに、この辺りの精巣毒性についてまとめさせていただいております。御指摘いただきました精巣毒性についてですが、こちらは成熟犬では影響は認められておりません。これは、一番上にあります「イヌを用いた 13 週間亜急性毒性試験」「資料番号：9」の中では、12～13 か月齢のビーグル犬を使った試験をしているわけですが、こういった中では所見は出てきておりません。

若齢犬の試験におきましては、用量設定との関連もあるわけなのですが、これは資料 10 の、3、9.6、75 mg の用量で実施した試験において、病理組織学的検査で、100 ppm の群、つまり 3 mg 投与群の 2 頭、2500 ppm の群、つまり 75 mg 投与群の 3 頭において精原細胞の頂部の空胞状変化が認められております。これが投与による影響なのか、若齢犬の成熟段階の個体差によるものか判断がつかなかったということでございます。

そこで、第 2 の試験として 0.3、0.6、1.2、92.1 mg で実施されておまして、これが資料 11 の試験でございます。先の試験と同様の所見がすべての群で見られたということなのですが、投与量による差は認められなかったということでございます。

ただし、3200 ppm の群、つまり 92.1 mg 投与群においては別の影響、つまり両側性の精

巢の異常ということで、精細管の多核巨細胞等の出現でございますが、こういった影響が認められたとされております。

第3の試験でございますが、これは資料12で、0.3、1.2 mgで実施されておまして、投与終了後、更に3か月飼育して精巢影響を調べております。3か月後の成熟度合いには、影響がなかったということでございます。

これまでに、E M E A、F D A、J E C F Aで評価されているわけなのですが、判断が分かれているということでございます。その辺りの判断につきましては、次のページに書いてあります。

E M E A、F D Aについては精巢への影響は被験物質投与によるものとは見ていないという状況でございます。一方で、J E C F Aについては、判断はできないとの立場をとっております。

そういったわけで、空胞状変化については、成熟段階の差に伴う生理学的変動という立場をとるということであれば、最も感受性の高い毒性影響は関節への影響ということになって、N O A E Lは3 mgということになります。

もう一方の考え方として、毒性影響と見るという立場をとるのであれば、この影響で1.2 mgということになるかと思えます。御欠席の先生からは判断できないのではないかとという先生と、生理学的影響の範囲内と見てもよいのではないかとという先生と、双方のコメントをいただいておりますが、その辺りの御検討をお願いしたいと思えます。

以上でございます。

○三森座長 調査会として、若齢犬の精巢の空胞変化は、成熟段階の差に伴う生理的な変動という立場をとるか、あるいは毒性影響と見るか、あるいは判断できないという立場をとるかというところだと思いますが、これにつきましてコメント、御質問があればお願いしたいと思えます。

この生理的な変動の範囲内とお考えになった委員の方はどなたでしょうか。

○増田課長補佐 今日、欠席の委員の中では、鈴木先生が影響と見なくてよい、藤田先生が判断できないというコメントでございました。

○三森座長 これは病理に関連するところですので、吉田先生、いかがですか。

○吉田専門委員 私は、これは影響と考えなくてよいのではないかと思います。と申しますのは、最初の若齢犬を用いた試験では、高用量は3例ですが、用量相関性がないということと、対照群にも認められる変化ですし、もう一度行った試験でも有意差なく認められている変化ということですので、コントロールにも出るという変化です。 実を申します

と、この時期の精巣というのは非常に評価のしにくい時期ではあるのですが、精原細胞というのは、いろいろなステージがございますから、この精原細胞がどの時期のものかというのがわからないのですが、コントロールにも出るということ、用量相関性がないということから、この変化につきましては、私は投与による影響ではないと考えてよいと思います。

ただ、2回目の高用量の1例に出ました、多核の巨細胞の形成と有糸分裂、精巣ですから減数分裂だと思うのですが、この変化につきましては、ちょっと1例ですしわかりませんが、精原細胞の頭頂部の空胞変性に関してはとらないというのが私のコメントです。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。

あとお2人、渋谷先生、いかがですか。

○渋谷専門委員 私も吉田先生と同意見でありまして、精原細胞の変化というのは、多分発達過程で起こっている生理的な範疇のものであらうと考えます。

また、資料11にある最高用量で1例に認められた多核巨細胞の出現に関しては、多分これは精上皮の脱落とかといったものを反映して巨細胞が形成されているということで、写真がないので何とも言えないのですが、発達過程でもときどき起こり得る現象であり、ラットではしばしば見られるような現象でありますから、多分これについては、私は偶発的な所見なのではないかと考えております。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。

小川先生。

○小川専門委員 私も原則的にはお2人の意見に同様の意見を持っております。対照群を含めたすべての群で認められるということですので、生理的な現象の反映として構わないと思います。

最後の資料11の件については、ちょっと判断はできないと思います。

○三森座長 ありがとうございます。

病理の専門家の先生方からお伺いいたしました、資料10で報告されております100ppmの2頭に見られました精原細胞の空胞変性ですが、これは対照群にも認められるということで、生理的な範疇だという御意見がほとんどでございました。したがって、これについてはほかの委員の先生方で、反論がありますでしょうか。

どうぞ。

○寺本専門委員 反論ではないのですが、ちょっと教えていただきたいのですが、変化が見られたのは、例えば資料 10 だと精原細胞だけなのでしょう。ほかの生殖細胞のいろんな段階のものがあると思うのですが、そういった方には全然変化が出ていなかったのでしょうか。

もしこれが影響だとすると、13 週間も投与して精原細胞の一部分にだけ変化が出てくるというような毒性の出方というのはあるのでしょうか。

○三森座長 私が答えてはいけないのかもしれませんが、精原細胞が傷害を受けた場合、必ずそのステージが狂ってきますので、精母細胞から精子細胞が脱落していきます。したがって、かなりの変性像が出てくるとは思いますが、そういう像ではないと思います。幼若の動物、3 か月齢のビーグル犬であり、まだ精巣自身が未成熟な状態ですので、このようなことがあってもよいかと思えます。よろしいでしょうか。

そうしましたら、100ppm 投与群で認められました若齢犬の精巣の空胞変化ですが、これについては、生理的変動の範囲内と考えると判断したいと思えます。この試験の NOAEL については、若齢犬の関節影響についての 3 mg ということになりますので、この精巣毒性の 1.2 mg はなくなるということとなります。よろしいでしょうか。

引き続き資料の説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、9 ページからですが、ここの部分は別刷りの 3 枚紙の方が最新版でございますので、これを見ていただければと思います。

この中で特に大きく手直ししましたのは、10 ページ～11 ページにかけての心内膜下間葉性細胞腫瘍について、これが有意に増加しているという報告がありまして、投与との関連性を否定する説明を 11 ページの頭の方に書き換えております。

11 ページの 1 行目のところから読ませさせていただきますと「これを心内膜下間葉性細胞腫瘍の前腫瘍性変化である心内膜下間葉性細胞過形成と合算した場合、統計学的に有意に増加した。しかし、E M E A では病理スライドのレビュー結果よりこれらの病変の増加は、エンロフロキサシン投与には関連しないと判断し、J E C F A の病理学ワーキンググループの報告書においても投与との関連性が否定されている。さらに、この病変はラットにのみ発生する種特異的な腫瘍であるとされている。これらの結果より、心内膜下間葉性細胞腫瘍および心内膜下間葉性細胞過形成の増加が投与に関連する可能性は極めて低く、またヒトへの外挿性はないと考えられる」という形に書き換えております。

その他の赤字の部分は、修正している部分でございます。この部分については、いかがでございましょうか。

○三森座長 恐れ入りますが、この前の議論に戻していただけますか。資料3の8ページに戻っていただきたいのですが、先ほどの議論からいきますと、精巢傷害性については、用量相関性がないということで削除しているわけですね。したがって、8ページの第1パラグラフの最後でしょうか「この所見が投与によるものか、成熟段階の違いによるものかは判断できなかった」。この文章は不要になりますね。削除していただくということで、事務局、よろしくお願いします。よろしいでしょうか。

○増田課長補佐 わかりました。

○三森座長 それでは、事務局から説明のありました、心内膜下間葉性細胞腫瘍性病変のことについての議論に入りたいと思います。

ラットの2年間発がん性／慢性毒性併合試験についての修文がなされたわけですが、心内膜下間葉性細胞腫瘍はエンロフロキサシンの投与に関連しない。またこの腫瘍はラットに特異的でヒトには外挿できないという趣旨になっておりますが、御質問がありましたらばお願いいたします。

どうぞ。

○渋谷専門委員 EMEAとJECEAでこの病変がエンロフロキサシン等との関連がないと判断したと書いてあるのですが、その関連しないという理由について評価書に明示する必要があるのではないかと思います。

○三森座長 これは、文章ではどうなっていましたか。EMAの報告書では、どのような根拠になっていましたか。

○増田課長補佐 EMEAの方は、配布しましたエンロフロキサシンの参考資料の中の78ページ刷りのものなのですが、これの25ページの真ん中辺りのところに結論が出て、Conclusionsというものがあるんですけど、そのところに結論がない、発がん性の証拠がないというようなことが記載されているということでございます。

済みません。これはFDAです。これがFDAの判断で、JECEAの方は78分の39のところの上から6行目なのですが、Pathology Working Group which concluded that というような部分で関連がないという結論を述べております。

EMAにつきましては、78分の2ページの9のところに、However an independent review of the histology slides という文面があって、そこに関連がないということが書かれております。

理由に関しては、特にはっきりと書いてはおりません。

○三森座長 渋谷先生、いかがいたしますか。



○渋谷専門委員 心内膜下の前駆病変の扱いになると思うのですが、それがこの試験において、いわゆるシュワノーマの前駆病変とみなされているのであれば、影響も考えないといけないのではないかと思います。ただ、それがこの文面からはっきりとれない。何も書いてないのです。

○三森座長 どのような文章にすればよろしいでしょうか。

○吉田専門委員 よろしいでしょうか。

この J E C F A で頻度が書いてあるのですが、今までラットの慢性毒性試験をしてきた経験上、この頻度というのは結構高い頻度だと思うのです。

○三森座長 何ページに載っていますか。

○吉田専門委員 78 ページ中の 39 ページの上のパラグラフで、最初からいきますと、雄では 48 例分のコントロールでも 10 例、高用量群では 50 分の 24 例。雌では 50 分の 8、高用量群で 50 分の 25。普通ですと、恐らく 1 試験 500 匹中 1、2 例の試験なので、この Wistar 系のラットは高頻度の系統であると思われます。

恐らく、そういうことをベースにして影響がないというように、かなり腫瘍というのはロット差がございますが、これだけ心内膜下の神経鞘腫が出るという系統は、私は存じ上げないのですが、かなり高頻度に出る系統ではないと思われますので、そういうことも勘案しますと、これだけで影響とするのは難しいのではないかと思います。何よりもこれがラットに種特異的だということを考えますと、ヒトへの外挿性もございませんので、次のステップとしては影響と考えなくてもよいのではないかと、また外挿性もないのではないかと私は思います。

○三森座長 ちょっと待ってください。38 ページのところから読みますと、この発生頻度は cardiomyopathy と書いてありますね。したがって、これは心筋症なので、この発生頻度は違いますね。

○吉田専門委員 違いますね。

この実際の発生頻度はどの程度だったのでしょうか。

○三森座長 小川先生、ここの発生頻度はお調べになりましたか。

○小川専門委員 そこはちょっと検討していませんでした。

○三森座長 事務局、この資料はありますか。

○増田課長補佐 要求すればあると思います。病理組織のレポートはあるということなので。

○三森座長 今、そこにありますか。

○増田課長補佐 それは取り寄せないとないということなので、もし必要があれば取り寄せて、もう一度先生方に見ていただいた上で判断するということも可能だと思います。

○三森座長 どうでしょうか、渋谷先生。取り寄せましょうか。

○渋谷専門委員 私自身も、これは多分自然発生性の変化で、偶発的な所見だとは考えているのですが、ただこの病理学的に E M E A と J E C F A が、ここの病変に関連がないとする根拠を明らかにする必要はあるのではないかと考えております。そういう意味では、資料を取り寄せて判断をした方がよいのではないかと考えております。

○三森座長 E M E A で病理スライドのレビューをされているのか、それともこのエンロフロキサシンの申請者が Pathology Review をしているのか、わかりませんね。J E C F A の病理学ワーキンググループの報告書と書いてありますが、このようなことはないのでしょうか。J E C F A では Pathology Review はしませんので、報告書があると思うのです。つまり、その Pathology working group の報告書を見せていただいて、E M E A も J E C F A も同じものを使っているのではないかと考えるのです。その辺りが明らかではないので、専門家の先生方に見ていただいた上で、やはり、なぜ投与に関連しないという結論に至ったのかをお調べいただくようにいたしましょう。

よろしいですか。

○吉田専門委員 先ほどは心筋症と間違いまして済みません。

いただきました資料の 24 か月の表のテーブルの 12 というところに、heart で subendocardial mesenchymal tumors というところで、雄で低用量から申し上げますと、腫瘍の頻度だけですが、0、2、2、1。雌が 0、0、0、3 ということで、やはりあまり高い頻度ではない。

済みません、先ほどの部分は訂正いたします。

○三森座長 それと、その過形成はどのようなのですか。載っていないのですか。

○吉田専門委員 文章をもう一回確認します。

○三森座長 時間的にもったいないので、これについては持ち越しにさせてください。一度、専門家の 3 人の先生方、小川先生、渋谷先生、吉田先生に内容を見ていただいて、なぜ投与に関連しないという結論に至ったのか、Pathology Working Group のレビューリポートを見ていただいた上での再審査という形にさせてください。よろしいでしょうか。

引き続き、資料の説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 では、また資料 3 の方に戻っていただきまして、11 ページになります。ここからは、今回、初めて審議していただく部分でございますが、繁殖毒性、催奇形性試

験についてです。あらかじめコメントをいただきました部分については、赤字で修正しているという状況でございます。

それでは、11 ページ「(4) 繁殖毒性試験及び催奇形性試験」を御覧ください。

まず「ラットを用いた 2 世代繁殖試験」がなされております。混餌で 0、500、2000、7500 ppm 投与をラットに行っております。

変化した部分について主に述べていきますと、体重変化につきましては、F 0、F 1 とともに 7500 ppm 投与群の雌雄で低体重と増加量の減少が認められております。

飼料摂取量は 7500 ppm 投与群の F 1 雄で試験期間中減少しております。

F 0、F 1 世代ともに、妊娠率の低下、妊娠期間の軽度な延長、総産児数、出生率、着床数の低下が 7500 ppm 投与群で認められております。

12 ページでございますが、2 行目からですが、F 1 及び F 2 児の生後 1～4 日の生存率、生後 5～21 日の生存率につきましては、7500 ppm 投与群で低下し、保育期間中、低体重と体重増加の抑制が認められたとされております。

病理組織学的検査におきましては、7500 ppm 投与群の F 1 雄の数例で、片側性の精巣萎縮、散在性の精細管萎縮、精巣上体中の細胞残屑が認められております。また、F 0、F 1 雄の多くで、変性した精子細胞が精細管や精巣上体中に認められております。雌の生殖器官におきましては、病理組織学的には異常は認められておりません。

ラットを用いた混餌の 0、125、300、2000 ppm 投与による 2 世代繁殖試験が実施されております。これについての異常所見でございますが、F 2 の 2000 ppm 投与群で、離乳前の体重増加が軽度に低下した。臓器重量においては、2000 ppm 投与群で F 0、F 1 雄の精巣上体重量に統計学的有意差はないが、減少傾向が認められた。剖検、組織学的検査におきましては、300 ppm 投与群以上の F 0 及び F 1 雄で、変性した精子細胞が精巣の精細管や精巣上体中に認められたとされております。125 ppm 投与群におきましては、これらの変化は認められなかったとされております。

こういったことから、本試験の NOAEL は 10 mg/kg 体重/日とされております。

上記 2 つの試験で、雄の精子に形態異常が認められたということで、これらの異常が発現する時期について検討するため、追加試験を行っております。

ラットに 0 又は 7500 ppm の濃度でエンロフロキサシンを添加した飼料を 90 日間投与しております。投与 3、6、9 週にそれぞれ各群 10 匹、13 週に 15 匹を剖検し、残りの雄 15 匹には基礎飼料を与え、回復群として更に 13 週間飼育しております。投与 11 週目、投与終了後 3、7、11 週の各群の雄 15 匹を薬剤未投与群の雌と最長 2 週間交配させ、雌ラ

ットを妊娠 20 日に剖検し、繁殖成績を調べております。

その結果ですが、精巣重量では中間剖検で、相対及び絶対重量の増加が認められ、試験終了時には絶対重量の低値が認められております。精巣上体重量は回復期を含めて試験期間中を通じて、相対、絶対重量の低値を示しております。精巣あるいは精巣上体中の精子の変性は投与 3 週の剖検時に認められ、経時的に増加しております。また、精巣上体中の細胞残屑の増加が認められております。投与雄における異常精子は 1 例を除いて休薬期間中に回復しておりますが、精細管の萎縮は投与雄の 15 匹中 6 匹でなお認められております。

13 ページでございますが、投与 11 週に交配した雌で妊娠率、同腹児数及び着床数の低下、未着床胚数の増加が認められております。着床後、吸収胚数の増加は認められておりません。妊娠率、同腹児数及び着床数の低下、未着床胚数の増加が休薬期間中に回復しておりました。

次に「ラットを用いた催奇形性試験」でございますが、これは強制経口投与ということで、0、50、210、875 mg/kg 体重/日の投与を行っております。被験物質の投与は、妊娠 6 日～15 日間行っております。

その結果ですが、飼料摂取量の低下が妊娠 8 日の 210 mg 以上投与群、12 日の 875 mg 投与群で認められたが、後半には回復し、20 日には高用量群で有意に増加したとなっております。

875 mg 投与群の同腹子数の減少、着床後、胚／胎児死亡数の増加が認められております。210 mg 以上投与群において胎児重量の低値が認められております。それから、210 mg 投与群の胎児で椎骨と胸骨、875 mg 投与群の胎児で頭蓋骨、椎骨、骨盤骨、胸骨、肢骨の骨化遅延が見られております。

これらの結果から、本試験の母動物及び胎児動物に対する NOAEL は 50 mg/kg 体重/日ということでございました。

次に「ウサギを用いた催奇形性試験」が行われております。これは強制経口投与で、0、1、5、25 mg/kg 体重/日の投与を行っております。被験物質の投与は、妊娠 6 日～18 日間で行っております。これにつきましては、25 mg までの投与において母体毒性が認められなかったということで、対照群と 75mg 投与群を用いた試験が追加で設定されております。一般的に臨床症状観察におきましては、75 mg 投与群の 1 例で妊娠 19 日及び 20 日に流産の兆候が観察されております。体重増加の低値が 75 mg 投与群の交配後 15 日まで認められ、交配後 6～8 日に体重の軽度な減少が認められ、11 日以降には有意な低値を示しております。被験物質の投与期間を通じて 75 mg 投与群の飼料摂取量は低値を示してお

ります。

75 mg 投与群で着床後、胚／胎児死亡数の増加が認められております。

これらの結果から、本試験の母動物及び胎児動物に対するNOAELは25 mg/kg 体重／日ということでございました。

以上が繁殖試験でございまして、ラットにおいても精巣への影響が認められているということでございますが、10 mg のNOAELが得られております。また、催奇形性は認められていないということでございます。

以上でございます。

○三森座長 繁殖毒性と催奇形性試験のところですが、ラットの2世代繁殖毒性試験、ラット、ウサギの催奇形成試験が実施されております。

このところにつきまして、コメント、御質問などがありましたら、お願いしたいと思います。

江馬先生、何かございますか。

○江馬専門委員 特にありません。修正等、記載されているところで結構だと思います。

○三森座長 寺本先生、いかがですか。

○寺本専門委員 先ほどの事務局の説明の結論に付け加えるとすれば、繁殖毒性は雄の精子形成異常によるということで、雌には特に異常がないということと、その変化については回復性が見られるという点です。

○三森座長 よろしいでしょうか。

それでは、引き続き、資料の説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 では、13 ページを御覧ください。「(5) 遺伝毒性試験」に入ります。

変異原性に関する各種の in vitro、in vivo の試験結果を表に示しております。

まず、in vitro 試験が14 ページの上の方に表で示されておりますが、in vitro の試験におきましては、UDS 試験、Ames 試験で陰性ということでありましたが、哺乳類培養細胞を用いた前進突然変異試験におきましては、陽性の結果が散見されているものの、再現性に乏しく、用量相関性のない不明瞭な結果が得られているということでございます。

このほか、哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験で陽性の報告が存在しているというような状況でございます。

in vivo の試験結果が、14 ページの真ん中から下に示されておりますが、げっ歯類を用いた in vivo の骨髄小核試験、骨髄染色体異常試験ではいずれも陰性であったとされております。

エンロフロキサシンの遺伝毒性につきましては、C H O培養細胞を用いた前進突然変異試験で陽性を疑わせる結果及び染色体異常試験で陽性の結果が報告されております。しかしながら、マウスを用いた骨髄小核試験及びラットを用いた骨髄染色体異常試験のいずれも陰性であった。

こういったことから、エンロフロキサシンに生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられるとしております。

このように、エンロフロキサシンにつきましては、in vitro で幾つかの陽性を疑わせる結果が報告されておりますが、in vivo の試験におきましては、いずれも陰性と報告されているということから、遺伝毒性を有さないと考えられるとしております。これらの記述、内容につきましても御検討いただければと思います。

以上です。

○三森座長 遺伝毒性試験ですが、in vitro では陽性の報告があったものの、in vivo ではすべて陰性であったということです。これらの遺伝毒性試験の結果について、コメントあるいは御質問がありましたら、お願いいたします。

御専門の先生にお伺いいたしましょう。林先生、いかがでしょうか。

○林専門委員 事務局からの御説明で特に付け加えることはないのですが、1つ気になることと言えば、「この他、哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験で陽性の報告が存在している」という文章だけは書いてあるのですが、J E C F Aの表現から持ってきているものなのですが、これが表の中に反映されていません。というか、実際のデータを見ていないのでその表の中に書いてないわけなのですが、このようなものはどのように扱えばよいのかなということを少し疑問に思いました。こういう書き方でよいのであれば、もうこのままで特に問題はないと思います。ですから、内容的にはほとんど問題はないと思います。

○三森座長 そのテーブルからいくと、陰性、陰性、陰性ですね。しかし、その下のまとめた文章では、前進突然変異が陽性結果と不明確となっているのですね。表との対応のことでしょうか。整合性がないですね。

○林専門委員 それとそのほかに染色体異常試験で陽性の結果があるとJ E C F Aのレポートには書いてあるのです。たしかそれが企業からの申請報告書か何かだと思ったのですが、それで手に入らないのかなと思います。

○長尾専門委員 後ろから3枚目に一応。一応陽性とは書いてあります。F D Aは陽性、J E C F Aは陽性と書いてあるだけです。

○三森座長 どの資料でしょうか。資料3ですか。

○長尾専門委員 今、使っている資料 3 の後ろから 3 枚目です。違いますか。

○三森座長 資料 4 ですね。資料 4 の最後のページ、表 4 - 1 ですか。染色体異常試験のところですね。

今回は、染色体異常試験については、この資料は提出されていないのでしょうか。

○増田課長補佐 現在、我々は受け取っておりません。

○三森座長 そうすると、この表はつくれないわけですね。しかし文章としては「この他、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験の陽性の報告が存在している」という文章だけということになりますか。

○増田課長補佐 要求して出てくれば、申請者から資料が出てくれば、そのところを埋めることは可能かと思います。

○三森座長 いただきましょうか。

○林専門委員 あれば見ておいた方がよいと思います。この場合は、指標が染色体異常でして、それが *in vivo* の方での小核試験と染色体異常試験で全く陽性に出ていないということですから、内容的には問題ないと思います。しかし、その文章とテーブルの整合性をとっておくという意味からは一度見せていただいて、このテーブルの反映させておいた方がよいのではないかと思います。

○三森座長 それでは、事務局、申請者にこの *in vitro* の染色体異常試験のデータを提出していただくようお願いいたします。

○増田課長補佐 わかりました。

○三森座長 長尾先生、いかがでしょうか。

○長尾専門委員 特にありません。

○三森座長 ありがとうございます。

それでは、引き続き、資料の説明をお願いします。

○増田課長補佐 では、薬理試験に入ります。資料は 15 ページの一番上からになります。

まず「一般症状及び行動」についてですが、Irwin の多次元観察法におきまして、25 mg/kg 体重以上の腹腔内投与で運動性の抑制、83 mg/kg 体重以上で認知力の抑制、250 mg/kg 体重で中枢神経興奮、自律神経症状が認められております。これらの症状につきましては、投与後、30～60 分で最大となり、約 2～3 時間で消失しております。8.3 mg/kg 体重投与におきましては、一般症状及び行動に著変は認められなかったとされております。

「中枢神経系への作用」でございますが、これはウサギの直腸温でございますが、体温測定におきましては、83 mg/kg 体重の静脈投与で 3 匹中の 1 例に軽度の上昇が認められて

おります。

ヘキソバルビタール麻酔、中枢性協調能、鎮痛作用、抗痙攣作用、懸垂能、カタレプシー、探索行動、反射におきましては、100 mg/kg までの経口投与では影響は認められなかったとされております。

自発運動につきましては、100 mg/kg の経口投与で軽度な亢進が示されております。

「自律神経系への作用」でございますが、ウサギでは、投与直後に一過性の縮瞳が認められたほか、変化は認められなかったとされております。

「平滑筋に対する作用」でございますが、生体位子宮運動におきましては、83 mg/kg 体重の静脈投与で自発性収縮の軽度な減少が認められたとされております。

摘出回腸におきましては、 $10^{-7}$ ～ $10^{-4}$  g/mL の濃度でコリン作動薬による収縮、ヒスタミン収縮に対して濃度依存的に抑制作用を示しております。単独では、収縮及び弛緩作用は示さなかったとされております。

摘出気管におきましては、 $10 \mu$  g/mL までの濃度で摘出気管固有緊張、ヒスタミン及びロイコトリエン D<sub>4</sub> による収縮に影響は及ぼさなかったとされております。

「消化器官系に対する作用」でございますが、腸管輸送能、胃忍容性におきましては、100 mg/kg までの濃度の経口投与で影響は及ぼさなかったとされております。胃酸基礎分泌におきましては、100 mg/kg までの用量の十二指腸内投与で影響を及ぼさなかったとされております。

「呼吸循環器系への作用」ということですが、呼吸数につきましては、投与直後から用量依存的に減少しておりますが、15 分から回復傾向を示し、60 分には回復。血圧につきましては、投与 60～90 分まで軽度には低下したが、その後は回復傾向を示したとされております。心拍数につきましては、83 mg/kg 投与群で投与直後から減少、5 分後には約 23% の減少が認められております。その後は増加に転じ、30 分後には約 10% 増加し、以後 180 分まで持続したとされております。25 mg 以下では変化は認められなかったとされております。血圧、心拍数、血流量、心電図につきましては、5 及び 15 mg/kg の投与で一過性の軽度の血圧低下を伴った末梢血管拡張、左心室内圧上昇速度の増加が認められております。これらの変化につきましては、投与量に係りなく同様であり、内因性ヒスタミンの遊離の可能性が示唆されております。

次が「血液系への作用」でございますが、血液系への作用につきましては、血液凝固能について実施されておりますが、100 mg/kg までの経口投与では影響は認められなかったとされております。



「その他」でございますが、尿排泄への作用につきましては、100 mg/kg の経口投与でカリウムイオンの排泄が増加した。30 mg/kg までの濃度では影響は認められていないということでございます。

血糖値、血清トリグリセライド値におきましては、摂食ラットでは 100 mg/kg までの経口投与では影響は認められなかったが、絶食ラットにつきましては、30 mg/kg 以上の経口投与で血糖値、血清トリグリセライド値の上昇が認められたとされております。耐糖能におきましては、100 mg/kg までの経口投与では影響は認められなかったが、100 mg/kg の投与 120 分後の血糖値には上昇が認められたとされております。

「（７）その他」としまして「皮膚感作性」試験が実施されております。

雄モルモットに粘着性パッチを用いて試験をしておりますが、感作性はないものと判断されたとされております。

こちらにつきましても、本日、御欠席でございますが、大野委員のコメントを反映したものとっております。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。薬理試験が複数実施されておりますが、大野先生からはコメントを既にいただいております、そのコメントを反映済みということでございます。

そのほか、コメントなどがありましたらお願いいたします。よろしいでしょうか。

それでは、引き続き、資料の説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、次は微生物学的影響でございます。これは 16 ページからになりますが、内容につきましては、11 月の調査会で一通り見ていただいております。そのときに、微生物学的 A D I の設定の根拠になる菌種につきまして、J E C F A の評価書と本調査会で審議しました評価書と食い違いがあるという御指摘をいただいたということで、再度、申請者にデータの確認を求めました。そうしたところ、検査された菌種、M I C 50 の数値それぞれに誤りはないのですが、当初、入手された資料の表では、記載すべき欄を取り違えたという記入ミスがありまして、菌名と M I C 50 の対応が一致しなかったということが判明しました。

こういったことで、A D I の設定の根拠となる優勢菌種における最小 M I C 50 値自体は同じなのですが、指標となる菌種が変更されております。まず、16～17 ページに表がございますが、ここの最小の M I C 50 の値として、*Fusobacterim*0.125 ということになります。前回は、*Peptostreptococcus* が 0.125 という、M I C 50 の並びに書かれていたのですが、

実際のところ、ここは、*Fusobacterium*であったということでございます。

17 ページに *Proteus* 0.125 とございますが、これは前回の評価書の中では、ここが *Lactobacillus* となっておりましたが、ここは *Proteus* spp の間違いでございました。

それと同じように、17 ページの表の下の記事についても、*Peptostreptococcus*、*Lactobacillus* の 0.125 という記載から、*Fusobacterium* spp、*Proteus* spp の 0.125 という記載にさせていただいております。

20 ページの 2 段落目の真ん中辺に *Fusobacterium* spp、*Proteus* spp と赤字で書いてありますが、ここも同様に修正しております。

あと、大腸菌の扱いの確認について御指摘いただきました。現行の 2001 年に示された、これは E M E A の評価の中で大腸菌の M I C 50 を根拠に微生物学的 A D I が設定されているということで、大腸菌の扱いについても確認すべきではないかということで御指摘をいただいたのですが、E M E A につきましては、現行の 2001 年に示されました評価ガイドラインにおきまして、J E C F A 等と同様に大腸菌を単独の菌種として採用することは適当ではないとしております。それと、これまでに私どもの調査会で設定した微生物学的 A D I でございますが、この中におきましても大腸菌を単独で採用した例はございませんでした。

これらに基づきまして、20 ページの微生物学的 A D I の試算を行っておりますが、この結論では、2.3  $\mu$ g/mL となっています。この部分についての確認をお願いしたいと思います。

以上です。

○三森座長 微生物学的影響についてですが、以前提出のあった資料に菌の取り違いがあったということです。新たに入手したデータでは、J E C F A と同じ菌種が根拠になったということです。また、大腸菌については現行の考え方では、E M E A、J E C F A ともに単独では用いるべきではないということになっており、調査会においても、同じ立場をとってきているということでございました。

これに基づいて、微生物学的 A D I を算出すると、20 ページに記載されておりますように、0.0023 mg/kg 体重/ 日となっております。

ここまですつきまして、コメントがありましたらお願いしたいと思います。いかがでしょうか。この内容については、既に井上先生、嶋田先生に目を通していただいていると思いますが、井上先生、何かございますか。

○井上専門委員 事務局の説明のとおりでよろしいと思います。

○三森座長 20 ページのところで、*E. coli* の話が載っておりますが、J E C F A での評価を採用すべきではないという文章が載っておりますね。事務局から説明がありましたように、2001 年 E M E A もそのような評価の方向に変わったという文章をどこかに入れた方がよろしいのではないのでしょうか。いずれこういうことがまた別の化学物質で評価されたときに出てくると思いますので、よろしいのでしょうか。井上先生、よろしいですか。

○井上専門委員 その方がよいと思います。

○三森座長 では、事務局、その文章を入れるようにしていただけますか。

○増田課長補佐 わかりました。

○三森座長 どうぞ。

○長尾専門委員 ちょっとわからないのですが、この 20 ページの A D I 設定の前の最後の文章ですが、この耐性に関して「別途のリスク評価が必要であると考えるが、キノロン剤のヒト医療上に」という、このつながりがわかりにくいです。必要であるが「ヒト医療上における重要性は明らかである」。何か言いたいのか、ちょっとよくわからないのですが。

○三森座長 事務局、文章が繋がらないということですが、わかりますか。

○長尾専門委員 どうつながるのかわからないです。

○増田課長補佐 意味は、キノロン剤については、ヒトの医療上非常に重要なものである、そこはしっかりとしたリスク評価、これは別途ワーキンググループでやっておりますので、そこでしっかりとした評価が必要であるということを書いております。ちょっと日本語が変だと思います。

○長尾専門委員 今の御説明だと、キノロン剤のヒト医療上における重要性が明らかなので、別途のリスク評価が必要であるという御説明だったのですが、本当にそれが言いたいことなのかどうかというのも、私、ちょっと疑問に思ったもので。

○三森座長 この文章要りますか。「キノロン剤のヒト医療上における重要性は明らかである」という文章。その前のところで「リスク評価が必要であると考えられる」で止めておいてよろしいのではないですか。

○増田課長補佐 それでよろしければ、そのようにさせていただきます。

○三森座長 何を意味しているかわからないという御指摘ですので、その「必要であると考えられる」でとめるということではいかがでしょうか。よろしいですか。

○井上専門委員 よろしいと思います。

○三森座長 では、そのようにさせていただきます。

そのほか、御質問ありますでしょうか。よろしいでしょうか。

そうしましたら、これまでの御議論を基に食品健康影響評価についての部分をまとめることとなります。事務局から説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、御説明いたします。19 ページでございます。

これまでいただきました御指摘等を踏まえまして、まとめるべき項目について項目立てをしております。「3. 食品健康影響評価について」。まずは、キノロン剤ということで、関節影響に関する知見というのが1つの項目になろうかと思えます。

今回のエンロフロキサシンについては、精巢毒性について議論するところがございました。その点からいって、精巢毒性について項目を立てる必要があるのかと思えます。

繁殖毒性及び催奇形性について。

遺伝毒性／発がん性について。

これもキノロン剤ということで光毒性について。

これらを総合して、毒性学的影響のエンドポイントについて。

微生物学的影響のエンドポイントについて。

微生物学的A D Iの設定についてということで、それで最終的に毒性試験データと微生物学的A D Iの設定とを比較して、1日許容摂取量、A D Iを設定していく。最終的な食品健康影響評価としては、エンロフロキサシンのA D Iを設定するという項目立てとなっております。

その中では、微生物学的影響のエンドポイントにつきましては、さきに御審議いただいたということですが、ほかに過不足などございましたら御指摘いただければと思います。また、光毒性について案文を作成しましたので、この辺りも併せて御確認いただければと思います。

以上でございます。

○三森座長 食品健康影響評価について項目立てがされておりますが、過不足など、あるいはコメントがありましたら、委員の先生方、よろしく願いいたします。

また、光毒性について、そして微生物学的影響のエンドポイントについては、既に文章が作成されておりますが、これらについても併せて御確認いただきたいということでございます。よろしいでしょうか。

では、これまでの審議を基に、次回以降、まとめ部分について御審議いただくということとなります。御担当の専門委員におかれましては、作業をお願いいたしたいと思えます。事務局は適宜作業に協力をお願いいたします。

次の議題は2でしょうか、その他になりますが、事務局から何かございますか。

○増田課長補佐 特にございません。本日でございますが、この後、非公開に移行しまして、引き続き残留基準の設定に係る案件の御審議をお願いしたいと思います。

今、大体 11 時 10 分なので、10 分ぐらいお時間をいただくということで、11 時 20 分ぐらいを次の開催のめどとしたいと思いますので、10 分ほど休憩と資料の準備をさせていただければと思います。

○三森座長 御説明がありましたように、11 時 20 分をめどに非公開の部を行いたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

全般を通じて何かございますか。なければ、その間、休憩とさせていただきます。ありがとうございました。