

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

第 39 回会合議事録

1. 日時 平成 17 年 11 月 9 日（水） 14:00～15:48

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、明石専門委員、井上専門委員、江馬専門委員、小川専門委員、
渋谷専門委員、嶋田専門委員、鈴木専門委員、津田専門委員、寺本専門委員、
長尾専門委員、藤田専門委員、吉田専門委員

藤田専門委員、吉田専門委員

(食品安全委員会委員)

寺田委員長、小泉委員、寺尾委員、見上委員

(事務局)

一色事務局次長、福田評価調整官、國枝評価課長、増田課長補佐、平野係長

5. 配布資料

資料 1 意見聴取（平成 17 年 11 月 8 日現在）

資料 2 チルミコシンを有効成分とする製剤原料（チルミコシン）、牛の注射剤
（ミコチル 300 注射液）の再審査について（案）

資料 3 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% HV 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 4 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 5 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 ただいまから第39回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。本日は、大野専門委員、中村専門委員、林専門委員の3名が御欠席でございます、14名の委員が御出席です。

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、見上委員に御出席いただいております。委員長は少し遅れるということでございます。

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39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の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、それぞれが1枚ずつになっております。

資料は1～5までございます。そのほかに概要と参考資料の論文集をお配りしております。申請者作成のフルセットの資料のつきましては後ろに置いてありますので、適宜御利用いただければと思います。

資料1でございますが「意見聴取要請（平成17年11月8日現在）」でございます。これにつきましては、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を御覧ください。

資料2でございますが「チルミコシンを有効成分とする製剤原料（チルミコシン）、牛の注射剤（ミルチル300注射液）の再審査について（案）」でございます。

こちらは、第32回の会議で一度御検討いただきましたが、日本や諸外国における評価の概要を再度確認するという事で持ち越しになったものでございます。

その次、2枚ほどめくっていただきますと資料3がございます。

資料3でございますが「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%HV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）」となっております。

資料4でございますが「エンロフロキサシンの食品健康影響評価について（案）」でございます。資料4につきましては資料3の別添という位置づけになっております。こちらは以前、ADI設定について検討する必要があるとされたため、今回、資料を入手しましたので、実質的に今回初めて御審議していただくということになります。

かなりめくっていただいて資料5でございますが「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」ということで、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。

そのほか、これまでのチルミコシンの評価状況につきまして、参考1～参考4に用意しております。

それから、エンロフロキサシンの概要、参考文献についても委員限りで配布させていただきます。

資料については以上でございます。不足の資料等ございますか。

資料の確認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、御説明します。

まず、10月から新たに御参加いただきました先生方もおられますので、再審査についての評価書について、改めて御説明させていただきます。

動物用医薬品の再審査につきましては、製剤ごとに諮問されているということでございます。製剤についての知見と主剤についての知見をそれぞれまとめております。

例えば、資料2を見ていただきたいのですが、チルミコシンを主剤とする製剤ですが、資料2につきましては製剤の状況を御説明しております。

「主剤」から「効能・効果」「用法・用量」「その他」。それから「再審査における安全性に関する知見等について」ということで、製剤の状況を説明したものでございます。チルミコシンにつきましては、既に日本でA D Iを設定しておりまして、今般特に安全性に係る新たな知見も認められないということから、主剤のA D Iを見直す必要はないと考えられるというような案文になっております。

一方、資料3を御覧になっていただきたいのですが、こちら製剤の状況について、まず説明しております。先ほどのチルミコシンと同じように、製剤についてということで、「主剤」「効能・効果」「用法・用量」があって「再審査における安全性に関する知見等について」というような形で、製剤についての状況を説明しております。

これにつきましては、以前御審議いただいた結果、主剤について国内でA D Iについての評価がされたことがなく、A D Iの設定をその可否を含めて検討する必要があるとされておりまして、そういった検討の必要がありとこの調査会で決めたことから、資料4でA D Iの設定が可能かについて、詳細に検討しているというふうになっております。その辺を踏まえまして、資料2について御説明させていただきます。

本件につきましては、本年の8月29日に開催しました、第32回会合で説明させていただきますが、10月から新たに御参加された先生方もおられますので、まずこの資料2に

ついて簡単に説明させていただきます。

資料 2 を御覧ください。

「チルミコシンを有効成分とする製剤原料（チルミコシン）、牛の注射剤（ミコチル 300 注射液）の再審査について（案）」ということです。

まず「1. チルミコシン及びミコチル 300 注射液について」ということで、これは平成 8 年に農林水産大臣より動物用医薬品として承認を受けておりまして、所定の期間ということで 6 年間、再審査期間というのが設けられていたわけですが、その期間が経過したため、再審査申請が行われております。

「主剤」でございますが、チルミコシンでございます。

適応症は牛の肺炎ということで、パスツレラ、マイコプラズマが適応菌種となっております。

「用法・用量」でございますが「牛（生後 15 月を超えるものを除く）に体重 1 kg あたりチルミコシンとして 10 mg（力価）を 1 回頸部皮下投与する。休薬期間は 91 日間である」とされております。

「その他」としまして、これにはプロピレングリコールを 250 mg/L 含有するということがございますが、食品添加物としての A D I 25 mg/kg 体重/日というのが設定されているということと、動物体内で容易に代謝されて、例えば、イヌでは 8 g / kg 体重が 24 時間以内に消失されたと報告されているということ。投与量と休薬期間を考えると影響は無視できると考えられるというような記述を付けております。

「2. 再審査における安全性に関する知見等について」ということで、まず「（1）ヒトに対する安全性について」の記載をしております。

チルミコシン及びミコチル 300 注射液については、牛の肺炎を対象に使用されているほか、本剤と同等の製剤が豚の肺炎に対しても使用されている。欧州、米国、オーストラリア、アジア、アフリカにおいても広く使用されている。主剤であるチルミコシンについては、過去に「食品安全委員会」において、安全性に係る新たな知見の報告は認められないとの食品健康影響評価を行っているということで、これは第 21 回と第 24 回の専門調査会の方で審議して結論を得ております。

「（2）安全性に関する研究報告について」ということで、Medline を含むデータベース検索等をしておりまして、その結果、安全性、残留、公衆衛生に係る報告等が複数報告されておりますが、いずれも現在の A D I に影響するものはなかったとされております。「（3）承認後の副作用報告について」でございますが、既に指摘されている注射部位の浮腫に関連するものがありましたが、それ以外の安全性に関する報告は特にございませんでした。

というわけで「3. 再審査に係る評価について」でございますが、本製剤の主剤であるチルミコシンにつきましても、既に日本において A D I、M R L が設定されているという状況にあります。承認時から再審査調査期間に安全性に係る問題となる新たな副作用報告、安全

性を否定する研究報告は認められておらず、提出された資料の範囲において、当製剤に関する安全性に係る新たな知見の報告は認められないと考えられ、これを見直す必要はないと考えられるとしております。

なお、薬剤耐性菌についても、これはマクロライド系なので、しっかりしていかなければいけないということですが、薬剤耐性菌を介した影響につきましては、既に平成15年12月8日付けで農林水産省から意見聴取されておりまして、これについてはワーキンググループで検討中ということをごに明記させていただいております。

これは2品目ですが、原体と製剤ということで、一括して御審議いただければと思っております。主剤のリン酸チルミコシンについては、既に日本においてADI、MRLが設定されているということ。また過去に当調査会において、別の製剤を御審議いただきまして、チルミコシンについてはADIを見直す必要はないと考えられるという評価を既に行っていること。更には、今般、特に安全性に係る新たな知見の報告も認められなかったことから、同様に見直す必要はないと考えられるというような案文になっております。ここまでは前回説明したところですが、第32回の会合におきまして、厚生労働省が既に平成12年に評価している際に、EMEAで評価していた4 μ g/kg体重/日のデータを取らなかったということで、厚生労働省の評価書を確認していただきたいという宿題をいただいております。

それにつきまして、後ろの方に参考1というものを準備しております。参考1に「チルミコシンの評価状況について」というものをつくりました。本剤については厚生労働省で評価済みということで、当調査会におきましては本年初めに別剤で評価しているということで、その別剤の評価書について参考でお示ししております。

チルミコシンですが、平成12年に厚生労働省において、40 μ g/kg体重/日が設定されております。ほかにJECFAで40 μ g/kg体重/日、EMEAで4 μ g/kg体重/日、FDAで40 μ g/kg体重/日、オーストラリアで2 μ g/kg体重/日のADIが設定されているところです。

これら各国によって差がありますが、日本を始め多くの機関におきましては、イヌの慢性毒性試験のNOAEL 4mg/kg体重/日に不確実係数100を適用して設定しているわけですが、EMEAにおきましてはヒトの腸内細菌叢移植無菌ラットの微生物学的影響試験のNOEC 0.4mg/kg体重/日に安全係数100を用いているということ。オーストラリアにおきましては、催奇形性試験、発がん性試験がないということで、慢性毒性試験に安全係数2,000を用いたことによってADIが設定されております。

こういった中で、日本の評価ですが、これはこれらの評価より年代的に最新でございますが、EMEAで行った微生物学的影響試験についても評価を行った上で最高用量でも影響が認められないと判断をしております。それは参考3として厚生労働省で評価した評価書を準備しております。

この8ページを見ていただきたいのですが、⑦「微生物に対する特殊毒性試験」という

のがございまして、その中で総腸内細菌数に対する嫌気性菌の割合が一過性に増加しているが、総嫌気性菌数の減少やチルミコシン耐性腸内細菌の有意な増加は認められなかったというところをここに記載しております。

更に「3) ADIの設定」のところ、腸内細菌叢定着ラットでの試験における0.4 mg/kg 体重/日であるが、この結果では明らかな微生物学的影響は認められていないということで、こういうデータがあったということを念頭に置きながら、微生物学的影響は認められなかったという判断をしているところであります。

オーストラリアの評価につきましては、日本の評価時におきましては新たな催奇形性試験が入手されております。それから、日本の評価におきましては、遺伝毒性がないことや他のマクロライドで発がん性が知られていないことを考慮しまして、日本やJECFAにおいて安全係数は通常どおり100で十分としておりまして、調査会においてもこの考え方は支持できるということで、3月時点でこのADIを見直す必要はないという委員会の方で了解をいただいているという状況です。

本剤についても、その後、特に安全性に係る新たな知見が報告されていないということで、現状の案文を検討いただいているような状況でございます。

以上でございます。

○三森座長 ただいま事務局から説明がありましたように、本件の主剤のチルミコシンは既に国内でADI、MRLの設定がなされているわけでございます。当調査会におきましても、過去にこれらを見直す必要性はないという評価を行っているところですが、前回の調査会におきまして、これらの詳細についての説明が不足していたということで、今回追加の資料を踏まえて再度説明をしていただいたということでございます。

また、チルミコシンについては新たな安全性に関わる知見は報告されていないということですが、この件につきまして御質問、御意見ございましたら、お願いいたします。

御意見、御質問がないようでしたら、再審査に関わる評価をまとめていきたいと思っておりますがよろしいでしょうか。

まとめさせていただきたいと思っております。チルミコシンを有効成分とする製剤原料（チルミコシン）、牛の注射剤（ミコチル300注射液）の再審査に関わる食品健康影響評価については動物用医薬品専門調査会において審議を行った結果、「主剤であるチルミコシンについては既に国内でADI、MRLが設定されており、提出された資料の範囲において、当製剤に関する安全性に関わる新たな知見の報告は認められないことから、これを見直す必要性はないと考えられる」ということで、資料2を基にいたしまして、報告書を取りまとめたいと思っております。

各専門委員におきましては、必要に応じまして御意見などをお伺いしたいと思っておりますので、よろしくお伺いしたいと思っております。

それでは、事務局、作業をよろしくお伺いいたします。

○増田課長補佐 わかりました。本案につきましては、委員会の報告後、意見・情報の募集の手続をいたします。意見募集で寄せられました意見への対応につきましては、事務局で内容を取りまとめさせていただきます。必要に応じて改めて調査会にお諮りしたいと思しますので、よろしくお願いたします。

○三森座長 それでは、次の品目について、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、先の専門調査会で御審議いただきまして、再審査に当たって国内でADIの設定についての検討がなされていないことから、設定について検討すべきという御判断をいただいたもので、事務局の方で改めて資料の要請あるいは収集したものでございます。

まず、資料5を御覧ください。後ろの方になります。「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」を示しております。

エンロフロキサシンにつきましては、ニューキノロン系の抗生物質でございますが、ヒト用には使用されておりません。国内におきましては平成3年あるいは4年に鶏、豚、牛の治療薬として承認されております。諸外国におきましてはEU、米国で広く使用されておられ、EMAにおきましては $6.2 \mu\text{g}$ 、FDAについては $3 \mu\text{g}$ 、JECFAにおいては $2 \mu\text{g}$ のADIの策定が行われております。

詳細については、資料5の表2という一番下に書いてある表を見ていただきたいのですが、FDA、EMA、JECFAと並んで書いております。

FDAにつきましては、イヌの90日間の亜急性毒性試験の結果、NOAELが 3 mg/kg 体重/日ということで、それに亜急性ということを含めまして、不確実係数1,000を使いまして、 $3 \mu\text{g/kg}$ 体重/日というADIを設定しております。

EMAにつきましては、ヒトの腸内細菌への影響ということで、大腸菌に対するMIC50というのが $0.062 \mu\text{g/mL}$ ということで、これにCVMPの式に基づきまして、 $6.2 \mu\text{g/kg}$ 体重/日を設定しております。

最後はJECFAになります。ヒトの腸内細菌への影響について見ておられまして、これはFusobacteriumに対して見ておられまして、MIC50が $0.125/\text{mL}$ ということで、これがJECFAの計算式に当てはめまして、 $2 \mu\text{g/kg}$ 体重/日としております。

次のページをめくっていただきますと、それぞれの各機関で評価に用いられた資料について示しております。我々の方でも、これらの評価に用いられたと考えられます資料につきまして、一部の付録を除きまして入手しておりますので、その辺の付録については必要な部分があれば、また御指摘をいただきたいと思っております。

まず海外の状況について簡単に御説明いたしましたが、その辺についていかがでしょうか。

○三森座長 事務局から海外の評価状況、薬剤の概要について説明がありましたが、この薬剤は、日本、EU、米国で広く用いられているということです。

ADIについては、JECFA、EMA、FDAで評価されておりますが、それらの資料については申請者から入手した資料が事務局からお手元に送付されたと思います。

ここまでのことにつきまして御質問がありましたら、お願いいたします。

どうぞ。

○藤田専門委員 御説明の中で、FDAの決定が、イヌの90日間亜急性毒性のNOELに基づいてということをおっしゃられましたが、文章の方でも表の方でもNOELになっているのですが、これはどちらでしょうか。

○増田課長補佐 FDAの評価書の中ではNOELと書いておりますので、FDAの評価としてはNOELが正しいと思います。

○三森座長 ほかにございますか。ないようでしたら、引き続き資料の説明をお願いします。

○増田課長補佐 それでは、御説明いたします。資料3でございます。

資料3につきましては、先の専門調査会で御審議いただきましたものの修正版でございます。ADIの評価をいただきましたら、これを記載することとなります。

ADI評価書案につきましては、資料4になっております。こちらでADI設定の可否、可能であればその数値、可能でない場合にはその理由や留意事項を含めて検討していただくことになると思います。

それでは、順次御説明します。

まず、資料3については一度御説明しておりますが、また10月からの新しい委員もいらっしゃいますので、資料3から簡単に説明させていただこうと思います。

「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%HV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）」ということでございます。

まず「1. バイトリルについて」でございますが、これは農林水産大臣より承認を受けた後、所定の期間が過ぎたということで再審査申請が行われたというものでございます。

「主剤」でございますが、エンロフロキサシンでございます。

「効能・効果」でございますが、適応症はバイトリル10%液が鶏の呼吸器性マイコプラズマ病及び大腸菌症。適応菌種がマイコプラズマ・ガリセプティカム、大腸菌ということです。

バイトリル2.5%HV液が牛の肺炎、大腸菌性下痢症ということで、対象菌がマイコプラズマ・ボビス、ウレアプラズマ・ディバーサム、パスツレラ・ムルトシダ、大腸菌ということでございます。

バイトリル2.5%注射液、5%注射液、10%注射液が牛の肺炎、大腸菌性下痢症、豚の胸膜肺炎、大腸菌下痢症。適応菌種としましては、大腸菌、パスツレラ・ムルトシダ、アクチノバチルス・プルロニューモニエ、マイコプラズマ・ボビス、ウレアプラズマ・ディバーサ

ムでございます。

「用法・用量」でございますが、バイトリル 10%液につきましては、これは飲水に投与するということでございます。バイトリル 2.5 %HV液につきましては、牛に強制経口投与するということでございます。バイトリル 2.5 %注射液、5 %注射液、10%注射液でございますが、牛については頸部皮下に注射、豚については頸部筋肉内に注射ということでございます。

休薬期間ですが、バイトリル 10%液が 7 日間、バイトリル 2.5 %HV液が 30 日間、バイトリル 2.5 %注射液、5 %注射液、10%注射液が牛については 21 日間、搾乳の場合は 96 時間、豚については 20 日間となっております。これらの製剤につきましては、第 1 選択薬が無効な症例のみに使用することとされております。

次の「2. 再審査における安全性に関する知見について」でございますが、「(1) ヒトに対する安全性について」ということで、今まで御説明したとおり、国内では鶏、豚、牛に使用されているということでございます。更に欧米、米国にも広く使われているということで、先ほど御説明しましたように、E M E A、J E C F A、F D AでA D I が設定されているということでございます。しかしながら、日本においてはA D I、M R Lは設定されていないという状況になっています。

この薬剤は、特に最近、米国におきましてはフルオロキノロン耐性の *Campylobacter* に対するリスク評価が実施され、鶏に対する使用許可を取り消すという状況になっています。

(2) 安全性に関する研究報告について」でございますが、Medline を含むデータベース検索をしたところ、分析、耐性菌に報告が複数報告されております。

(3) 承認後の副作用報告につきましては、対象動物の安全性に対して、対象動物に対する新たな副作用は認められなかったとされております。

「3. 再審査に係る評価について」ということで、本製剤は鶏に飲水投与されているが、日本においてはM R Lの設定がなされていないということから、エンロフロキサシンのA D I設定について、別途のとおり評価を実施したということ、別添評価書において評価し、そのA D I値が出たところで数字をここに入れていく予定でございます。

最後に、やはりこれは薬剤耐性が非常にポイントになる部分もございまして、そういった意味もございまして、本剤の再審査に係る評価につきましては、薬剤耐性菌を介した影響について考慮する必要があり、これについてはなお検討中であるということ、これは当然ワーキンググループで耐性菌については別途評価していくということ、ここに明記させていただいております。

続きまして、資料 4 でございますが「エンロフロキサシンの食品健康影響評価について (案)」ということ、まず薬剤の概要を示しております。

物質名、エンロフロキサシンということ、ニューキノロンに属するもので、グラム陰性に加え、多くのグラム陽性菌に対して有効であるとされております。このような構造式をし

ております。

次に毒性の概要でございますが、まず「吸収・分布・代謝・排泄」。ここまで簡単に御説明だけさせていただきたいと思っております。

まず「ラットにおける投与試験」を行っております。5 mg/kg を単回強制経口投与、あるいは静脈内投与をしております。最長 48 時間までの血液を経時的に採取しております。T_{max} はいずれも投与後すぐ 0.5 時間に認められております。T_{1/2} β 相につきましては、それぞれ 11.7 と 7.9 時間。生物学的利用率が 75.3% ということでございました。また、単回強制経口投与 24 時間までの胆汁中からは約 40% が回収されております。

ラットに 5 mg/kg を単回強制経口投与をしております。肝臓、腎臓、筋肉、脂肪の放射活性が測定されております。放射活性につきましては各組織とも投与 2 時間後に最高濃度に達しております。その後、速やかに消失しております。投与後 48 時間ではすべて 0.01ppm 以下になっております。

6 時間後までの胆汁中での主要な代謝物につきましては、未変化体で 73.6% を占めておりました。極性代謝物が 9.8%、シプロフロキサシンが 4.6% 検出されております。

尿中につきましては、未変化体が 30.3%、シプロフロキサシンが 33.8%、極性代謝物が 24.7% 検出されております。

ラットに 165mg/kg 体重/日を 3 日間、50mg/kg 体重/日を 4 日連続、強制経口投与し、6 日目の投与後 24 時間までの尿についての代謝物の同定が実施されております。主要な化合物としては、未変化体が雌で 36.2%、雄で 30.5%、極性代謝物が雌で 31.2%、雄で 26.0%、シプロフロキサシンが雌で 19.0%、雄で 28.9% 検出されたとされております。未同定の極性代謝物については、エンロフロキサシンのグルクロン酸抱合体ということが示唆されております。

「ウシにおける投与試験」を行っております。2.5 /kg 体重を静脈内、皮下、経口投与しております。その場合、静脈内における T_{max} は投与すぐ 0.5 時間ということです。皮下投与の場合の T_{max} は 1 ～ 2 時間。経口投与につきましては、ミルク媒体と直接投与の 2 試験がされておりました。T_{max} がそれぞれ 4 ～ 6 時間と 1 時間とされております。

ほかの試験として、牛に 2.5 あるいは 5 mg/kg を皮下投与後、24 時間間隔で更に 2 回の経口投与をしている試験をしております。

その際、T_{max} は投与量にかかわらず皮下投与で 2 時間、経口投与で 6 時間とされておりました。蓄積性は認められなかったとされております。

更に 2.5mg/体重を単回筋肉内投与した試験も行われております。投与 1 及び 4 時間後に血清中に高濃度の抗菌活性が検出されたのは、肺、腎臓、肝臓、脾臓、心臓、リンパ節、腸管壁で、特に腎臓と肝臓で 3 ～ 4 倍の濃度であった。4 時間後では最高値となった尿を除きまして、組織中濃度は経時的に減少していったということでございます。

次に 5 mg/kg 体重/日を 7 日間強制経口投与した試験をしております。代謝物の同定をし

ております。主要な化合物は未変化体のシプロフロキサシンで、肝臓でシプロフロキサシンが 51.1%、未変化体が 30.9%、腎臓でそれぞれ 45.3%、37.4%、筋肉で 44.4%、51.5%、脂肪で 37.3%、49.9% 検出されたとされております。検出濃度は経時的に減少しましたが、肝臓では最も高濃度であったとされております。

次に「ブタにおける投与試験」を行っております。2.5 mg/kg を筋肉内あるいは経口経路で単回投与しておりますが、最長 24 時間までの血清中濃度が検討されております。T_{max} は筋肉内投与で 1 時間、経口投与で 2 時間とされております。24 時間後の濃度は 0.05、0.06 μg/mL となっております。

2.5mg/kg 体重を単回筋肉内投与して血清、胆汁、尿及び各組織中濃度が検討されております。一般に組織中濃度につきましては血清中より高濃度で、尿を除き 1 あるいは 2 時間後に最高濃度を示したとされております。

投与後 2 時間目以降は、6 時間後で最高値となった尿を除きまして、組織中濃度は経時的に減少しております。

もう一つ、豚については 5 mg/kg 体重/日を 7 日間強制経口投与しております。肝臓、腎臓、筋肉、脂肪の代謝物の同定が実施されております。主要な化合物につきましては、未変化体とシプロフロキサシンで合わせて 78~98% を占めております。そのほとんどにつきましては未変化体だったということでございます。

犬においても投与試験が行われております。2.5 mg/kg 体重及び 5 mg/kg 体重の単回皮下投与、あるいは 5 mg/kg 体重の単回経口投与をしております。T_{max} につきましては皮下で 0.8 時間程度、経口投与で 2.6 時間程度とされております。

24 時間後の血清中濃度につきましては、皮下投与で用量順に 0.03 程度ということで、経口投与では検出限界未満となっております。

次に、鶏における投与試験を行っております。2.5、10 mg/kg 体重を単回皮下投与しております。2.5、5、10 mg/kg 体重を単回経口投与しております。最長で 24 時間までの血清中濃度が検討されております。

経口投与後の T_{max} につきましては、投与後 1~2 時間程度、T_{1/2} は 2~4 時間。皮下投与後の T_{max} については 0.5~1 時間、T_{1/2} は 2~6 時間ということでございました。

24 時間後の血清中の抗菌活性につきましては、10mg 投与量群でのみ、わずかに検出されております。2.5mg/kg 体重の単回経口投与の試験も行っておりますが、血清及び組織中濃度につきましては、1 時間に最高値となり経時的に減少して、24 時間後には検出限界未満となっております。

10mg/kg 体重の単回経口投与におきましても血清及び組織中濃度は約 2 時間で最高値になりまして、その後、経時的に減少しております。24 時間後におきましては、肝臓で最も高く 0.1 μg/g でございました。

エンロフロキサシン 25、50、100 ppm を含む水。あるいは 50、200ppm を含む飼料を 14 日

間自由に摂取させ、2、7、14日に血液を採取しまして、血清中の抗菌活性が検討されております。

飲水投与における血清中の濃度につきましては、25ppm投与群で0.3~0.5 μ g/mL。50ppm投与群で0.6~0.9 μ g/mL。10ppm投与群で1.1~1.3 μ g/mL。50ppm、200ppm混餌投与における血清中濃度につきましては、25、100ppmの飲水投与とほぼ同等であったとされております。

次に、5mg/kg体重を静脈内あるいは経口経路で単回投与したときのT_{1/2}が18.7、14.9と報告されております。AUCの比較から求められた生物化学的利用率は84.5%であったとされております。

12mg/kg体重/日を7及び10日間経口投与し、最終投与6時間後の肝臓、筋肉、皮における残留物が検討されておりました。いずれの組織においても主要残留物はエンロフロキサシンということで、65.7、78.5、49.7%を占めていたということがございます。シプロフロキサシンはそれぞれ13.3%、3.1%、4.1%検出されているという状況でございます。

ラットにおけるエンロフロキサシンの吸収につきましては、T_{max}が長くとも2時間程度と速やかによく吸収され、生物学利用率は75.3%と報告されております。最も高い残留が求められたのは肝臓ということでした。

胆汁から検出されました主要な化合物は未変化体でございますが、尿中からはシプロフロキサシンが約3割検出されているということがございます。牛、豚、犬、鶏については投与試験が報告されていますが、似たような傾向ではないかと思われまます。

ここまではいかがでございましょうか。

○三森座長 吸収、排泄と代謝についてですが、ここまでににつきまして、コメント、御質問がありましたら、お願いいたします。

大野先生は今日御欠席ですが、コメントは何かいただいておりますでしょうか。

○増田課長補佐 何点か修正をいただきまして、その辺りにつきましては今回の本文の中に既に反映しているという状況でございます。

○三森座長 反映版ということですね。

それでは、ほかにお気づきの点があれば、御指摘をお願いしたいと思いますが、どなたかいらっしゃいますでしょうか。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「毒性試験」でございます。スケジュールの都合上、まず微生物学的影響を先にやらせていただければと思います。16ページからになります。

MIC50の知見が10菌種でそれぞれ10菌株について報告されております。優勢菌種につきましてはPeptostreptococcus、Lactobacillusの0.125 μ g/mLでございます。そのほか代謝物の抗菌活性、pHの影響、擬似腸内における影響、シプロフロキサシンのヒトボランティアにおける影響が報告されております。

またフルオロキノロンの抗菌性物質のヒトに対する影響についてまとめております。そこ

について簡単に説明させていただきます。

16 ページの「(8) 微生物学的影響に関する特殊試験」ということをごさいますて、まず①では「臨床分離菌における最小発育阻止濃度」ということをごさいますて、ここに示しました 10 菌種、10 菌株の結果を表に示しております。エンロフロキサシンとシプロフロキサシンについての M I C の報告がなされております。調査された菌種のうち最も低い M I C 50 が報告されているのは、大腸菌で $0.031 \mu\text{g}$ ということをごさいますて。次いで Peptostreptococcus、Lactobacillus の $0.125 \mu\text{g/mL}$ となっております。

②としましては「代謝物のヒトの腸内細菌に対する最小発育阻止濃度 (M I C)」について記載しております。エンロフロキサシンとエンロフロキサシンの代謝物として下に列記させていただいておりますが、これらの代謝物に対する M I C が測定されておまして、抗菌活性はシプロフロキサシンを除きまして、代謝物はすべてエンロフロキサシンよりも弱かったということをごさいます。

③に「p H の最小発育阻止濃度 (M I C) に及ぼす影響」ということで、エンロフロキサシンの Bacteroides とか、その後の書いてある菌がごさいますて、これらに対する p H に及ぼす影響が調査されておりますが、少数例を除きまして p H 7.2 で p H 6.2 あるいは 5.2 よりも強い抗菌活性が認められたとされております。

④に「in vitro 擬似腸内環境における細菌の生存率」を示しております。これはエンロフロキサシンを Cooked meat 培地に加え、適当な p H、塩濃度でペプシン、パンクレアチン処理した腸内環境を模した条件下において、Bifidobacterium などの菌を培養しております。Bifidobacterium については 0.4、大腸菌については 0.56、Enterococcus、Clostridium については 0.9、Bacteroides については $1.4 \mu\text{g/mL}$ の濃度のエンロフロキサシンの存在下においても増殖が認められたということ、これらは①で測定された M I C よりも高い濃度であったとされております。

次に「ヒトボランティアにおける微生物学的影響」を示しております。これは何個か論文を示しております。似たような形での報告になっているのかと思います。

一例としまして、一番上の 12 名の健常男性ボランティアについて、500 mg のシプロフロキサシンを 1 日 2 回、7 日間経口投与をした試験がごさいますて、投与最終日においては大腸菌が消失、Streptococci、Staphylococci は統計学的に有意に減少、酵母は増加、偏性嫌気性菌は減少したが、いずれもわずかであった。

投与終了後 1 週の時点でこれらはほぼ回復したということ、投与したときに大腸菌の消失とか、ある種の菌の消失、カンジダ酵母などが多少増加というような報告があります。あとは似たような内容かと思しますので、この辺りの説明は割愛させていただきます。18 ページになりますが、「(9) ヒトにおける知見について」ということで「ヒトにおけるキノロンの毒性影響」について記載しております。エンロフロキサシンのヒト臨床における使用歴というのはごさいますてませんが、同系統に属するキノロン類、あるいはフルオロキノロン類の

抗菌性物質、代謝物であるシプロフロキサシンは広くヒト臨床に用いられているということでございます。

臨床で用いられた副作用で最も一般的なのは消化器系の影響で、悪心、嘔吐等ですが、下痢や抗菌性物質に起因する大腸炎はまれとされております。そのほか、中枢神経系に関連するものとして、頭痛、めまい、消炎薬との併用でいれん、アレルギー反応に関連するものとして発疹があげられております。この系統の薬剤による副作用に特徴的なものとしては、特に未熟動物における関節痛や関節膨張等の関節障害、一部では光毒性に由来する光過敏症があるとされております。

「薬剤耐性菌について」ということで、エンロフロキサシンの代謝物であるシプロフロキサシンはヒト臨床において広く使用されている。なお、米国FDAにおいてはカンピロバクターのフルオロキノロン耐性増加に伴うカンピロバクター食中毒のシプロキサシン治療効果の減弱を主たる理由に、鶏における使用の取消しを表明しているということでございます。

微生物学的影響についての説明は以上ですが、これらの知見から微生物学的影響のエンドポイントについてということ、19 ページですが、食品健康影響評価のところでの前のところはまだつくっていませんが、微生物学的影響のエンドポイントについてということ、まとめております。今までの知見から微生物学的ADIを設定し、JECFAの式に合わせていきますと、19 ページのこの式に書かれているようなものとなりまして、これで行きますと0.023 mg/kg 体重というような結論が得られております。

この辺りについて、いかがでございましょうか。

○三森座長 微生物学的影響についてですが、まず御専門の先生の御意見を伺いたいと思います。

井上先生、お願いできますでしょうか。

○井上専門委員 19 ページ、事務局から説明があったと思いますが、大腸菌の感受性を取るか、ほかのPeptostreptococcusを取るか、どちらかだと思っております。

ただ、大腸菌というのは、やはり我々が腸内細菌叢として、ほかの菌種に比べて100分の1から1,000分の1少ないわけですから、それを取るというのはちょっと問題かなど。したがって19ページのこの結論は、私としては妥当だろうと考えます。

○三森座長 嶋田先生、いかがでしょうか。

○嶋田専門委員 この薬はシプロフロキサシンそのものと思ってよいわけですね。これはやはり世界中で使われておって、全世界でキノロンの売上の大体3割近い量が使われていると思います。

1980年代のデータが大分いろいろ出てきておって、私らにとってはなじみのあるデータなのですが、やはりADIとしてどれを取るかということになりますと、小腸というのはまだ腸内細菌叢を形成する途中の過程なのです。ですから、やはり最終的ないわゆる大腸下部腸管の嫌気性菌をその対象菌として扱った方が妥当だろうと考えます。

○三森座長 ありがとうございます。

○井上専門委員 もう一つは、やはりヒトにキノロン系という薬は、日本では相当使われています。世界で一番使われています。したがって、やはりこの薬の評価というのは慎重にしていきたいと思います。

○三森座長 わかりました。

そうしますと、19ページのエンドポイントですが、E.coliの0.031というものについては優勢種ではないということで、腸内細菌叢の攪乱に寄与しないということですね。むしろ下にあるPeptostreptococcus、Lactobacillusが0.125ということなので、こちらをエンドポイントに持っていくのが適切だということだと思います。

私から質問してよろしいでしょうか。資料5を見ていただきたいのですが、資料5の一番下に表2「ADIの設定根拠の比較」がございますが、この一番右の欄のJECFAのところを見ていただくと、試験のところに「ヒトの腸内細菌への影響」ということで、対象はFusobacterium。MIC50は0.125 μg/mLというように記載されていて、今回の資料4で提出されてきている16ページを見ていただくと、16ページでは事務局が御説明になりましたように、井上先生、嶋田先生が御指摘のように、嫌気性の方はMIC50でPeptostreptococcusが0.125ですね。それと通性の嫌気性菌の方はLactobacillus0.125でよいのですが、Fusobacterium、偏性嫌気性菌のところの下から2行目、Fusobacteriumは0.5 μgとなってますね。整合性がないのですが。

○増田課長補佐 JECFAの評価書が今日お配りした参考資料の56ページの方にあります。

○三森座長 エンロフロキサシン参考資料の56ページですか。

○増田課長補佐 はい。

○三森座長 56ページは、第48回のJECFAの表紙ですね。

○増田課長補佐 全体で行きますと78ページあるうちの59ページ。59/78と書いたページを見ていただきたいのですが、JECFAの方で行きますと、これで見ますと下から4行目にFusobacteriumがございます。これが一番低い値で、ここの10の7乗の部分の0.125を取ってJECFAの方はADIを設定しているところがございます。

このデータの根拠ですが、これと同じ製造業者から出されているデータでございまして、事務局でもその元データがどうなっているかという確認をしてみないと、何とも言えない状況になっております。

そのところは、まずその製造業者にどのようなになっているのかということを知った上で回答をさせていただこうかと思います。

○三森座長 そうしますと、申請者からいただいた資料では資料4の16ページ、このデータで提出されてきているということですね。

○増田課長補佐 そうです。

- 三森座長 そうすると J E C F A とデータが違うということになりますね。
- 増田課長補佐 そうです。
- 三森座長 そうすると、これについては申請者に一度御確認いただくということになりますか。
- 増田課長補佐 確認したいと思います。
- 三森座長 井上先生、何かございますか。
- 井上専門委員 その場合、できたら M I C 50 と 90 だけではなくて、調べた菌株全部の M I C が欲しいです。例えば、90 というのは一株違っても M I C が動いてしまいますので、その全般がどのくらいかというのは格差があるので、その辺りもできたら情報として知りたいので、よろしくお願いします。
- 嶋田専門委員 先生、MIC のレンジが載っていますが。
- 井上専門委員 レンジだけではわからないのです。実際の株数をきちんと 10 株の M I C をきちんと出してほしい。そうするともう少し情報は得られるかもしれません。
- 三森座長 嶋田先生もよろしいでしょうか。
- 嶋田専門委員 原則としては M I C 50 というのは基礎抗菌力。あと耐性獲得で MIC が上がっていったものが M I C 90 というふうに、私らは大まかに判断しているわけです。だから、ここですと Lactobacillus は 0.125 が M I C 50 で、M I C 90 でも変わらないということで、その後に 0.062 と 0.125 というレンジが一応あるから、これは何株やったものかどうかはわからないのですが、井上先生の御指摘も非常に重要なポイントだと思います。
- 三森座長 わかりました。そうしましたら、微生物学的リスク評価のところについて、エンドポイントをどこに持っていくのかについては、申請者からデータをいただき、御専門の嶋田先生、井上先生の御意見を聞いた上で再審議するということがよろしいでしょうか。
- 増田課長補佐 そうせざるを得ないと思います。
- 三森座長 では、そのようにさせていただきたいと思います。
- どうぞ。
- 藤田専門委員 先ほどの資料 5 の表ですが、E M E A は E. coli を取っていますね。この辺についてはどうなのでしょう。先ほど、E. coli は非常に少ないので、別のメジャーなものを取った方がよいというお話がありましたが、その辺りの方針をきちんとしておいた方がよいと思うのですが、今回そういう形で E. coli を取らないと、別のときには E. coli を取るというようなことが起こると非常に不統一だと思います。
- 過去に E. coli のデータを取ったことがあったような気がします、なかったでしょうか。
- 三森座長 優勢種ではないので、E. coli を取ることは余りないと思います。少なくとも J E C F A では評価はしていない。
- 藤田専門委員 感受性の高いものということで、E. coli 以外だったかもしれません。
- 三森座長 それは事務局で一度調べていただけますか。

○増田課長補佐 調べます。ただ、記憶の範囲ですと、今まで E. coli については一番低い値が得られていても、実際の腸内細菌とはオーダーが違うので、ほかのオーダーの高い菌を選んで微生物学的ADIを設定したという記憶があります。

ただ、その辺りについてはもう一度調べて、确实なところをお伝えしようと思います。

○三森座長 それと資料5のEMEAの評価のところ、CVMPの計算式がありますね。そこでE. coliをなぜEMEAは採用しているのか。その科学的な根拠が何なのかを今後のこともあると思いますので、明確にしておいた方がよいかと思います。

JECFAは優勢種で一番感受性の高い細菌種という形で評価しているのですが、EMEAは違いますね。それと、このCVMPの計算式も違っておきますので、本調査会としてはそのEMEAの考え方について、同意するのかもしれないか明確にしておいた方がよいかと思います。これもお調べいただけますか。

○増田課長補佐 わかりました。

○三森座長 ほかにございますでしょうか。

なければ、引き続き毒性の残り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。戻りまして、4ページからになります。まず「(1)急性毒性試験」でございますが、経口投与におけるLD50につきましては、マウスの雄で5,000 mg/kg 体重以上、雌で4,336 mg/kg 体重、ラットの雌雄で5,000 mg/kg 体重以上、ウサギの雌雄で500～800 mg/kg 体重であったと報告されておまして、別の試験におきましても同様な結果となっております。

次に「(2)亜急性毒性試験」でございますが、ラットを用いた4週間亜急性毒性試験が行われております。これは皮下投与で行われておまして、用量についてはこの括弧に書いてあるとおり、0、5、40、300 mg/kg 体重/日とされております。

一般的な臨床観察におきましては、40 mg 以上投与群の雄、300 mg 投与群の雌の投与部位に皮下の膨隆を伴う硬結が認められております。300 mg 投与群の雄におきましては、20日目ごろから全身筋肉の緊張度低下を伴って行動が緩慢となり、眼は退色傾向を示しております。

体重変化につきましては、300 mg 投与群において、雄で低値、雌で高値が得られております。

眼科的検査（検眼鏡）ですが、これにおきましては投与終了時、休薬後ともに異常は認められなかったとされております。

血液学的検査におきましては、40mg 以上投与群の雌雄に主に好中球、リンパ球の増加に伴う白血球数並びに血小板数の増加、雄にヘモグロビン、ヘマトクリット値の減少が認められ、更に300 mg 投与群におきましては雌雄で網状赤血球の増加を伴う赤血球数の減少、雄でMCV、MCHの減少が認められております。

血液生化学的検査におきましては、40mg 以上投与群の雌雄でアルブミン量の減少が認められ、これに伴いまして40mg 以上投与群の雄及び300mg 投与群の雌で総タンパク質量、A/G

比の低下が認められております。

臓器重量におきましては、40mg 以上投与群の雄及び 300 mg 投与群の雌におきまして、脾臓の相対、絶対重量の増加が認められております。

剖検におきましては、40mg 以上投与群の雌雄において投与部皮下に出血点、遺残被験物質及び浸出液を含む肉芽嚢が高頻度で、雄で脾臓の腫大が 40mg で 10 匹中の 1 匹、300 mg では全個体で認められております。

病理組織学的検査におきましては、40 mg 以上投与群におきましては、投与部位の炎症性変化が増強しまして、中心部に被験物質を入れる肉芽嚢の形成が認められております。300 mg 群におきましては、特にこれが重度であったとされております。

また、投与部位における炎症の反応性変化としまして、40mg 以上投与群の雌雄に骨髄で顆粒球系細胞の過形成、脾臓で造血亢進が認められておりまして、300 mg 投与群におきましては雌雄で肝臓における顆粒球系細胞の造血が認められております。

この試験におきます NOAEL は 5 mg/kg 体重/日ということでございます。

「ラットを用いた 13 週間亜急性毒性試験」がやられておりまして、これは混餌投与を行っております。用量段階はこの括弧で示したとおりでございます。

一般的な臨床症状観察におきましては、特に被験物質の投与に起因した異常は認められなかったとされております。また、眼検査、これは直接検眼鏡で行っておりますが、これにも異常は認められなかったとされております。

体重変化におきましては、7,500ppm 投与群の雌雄で体重増加量の減少と体重の低値が認められております。

血液学的検査においては、7,500ppm 投与群の雌雄でヘモグロビンの低値などが認められております。

血液生化学的検査におきましては、いろいろと出ていますが、特に 6 週の雄の全投与群、13 週では雄の 7,500 ppm 投与群で ALT の低値などが認められております。

尿検査におきましては、6 週目の 2,000 ppm 以上の投与群の雄、13 週目の 2,000 ppm 以上投与群の雌でナトリウムの減少が認められております。

臓器重量におきましては、2,000 ppm 以上投与群の雄で前立腺の相対及び絶対、雌で心臓の絶対重量の低値が認められております。2,000 ppm 投与群におきましては、雌の心臓の相対重量の低値が認められております。7,500 ppm 投与群の雄の心臓の絶対重量は高値を示しております。7,500 ppm 投与群の雌雄で肝臓の絶対重量の低値が認められ、雌では統計学的に有意でございました。また、雄で精巣の相対重量の高値、雌で脾臓の絶対及び相対重量の高値が認められております。

剖検及び病理組織学的検査におきましては、特に高用量群の雄の精巣上体及び精巣に病変が認められております。精巣上体管内及び精細管内で精子集団の間に変性あるいは壊死過程の精子細胞が認められたとされております。また、高用量群の 3 匹、これは 30 匹中の 3 匹で

ございますが、膝関節に軟骨変性、骨膜液増生、慢性滑液包炎が認められております。対照群を含めて耳介の腫脹が認められておまして、組織学的には耳介軟骨の異常と肉芽腫が認められております。

この試験で精巣の影響が示唆されたということで、更にラットを用いた混餌投与試験を行っております。用量はこの括弧内に書いている用量で行っております。

その試験の結果におきましては、一般的な臨床症状では特に被験物質の投与に起因した異常は認められなかったとされています。

体重変化につきましては、7,500ppm 投与群で体重増加量の減少と体重の低値が認められております。

摂餌量につきましては、7,500ppm 投与群で飼料効率が低下しております。

臓器重量におきましては、500 ppm 投与群で精巣上体の絶対重量の低値、7,500 ppm 投与群で精巣上体の絶対及び相対重量の低値及び精巣の相対重量の高値が認められております。

剖検及び病理組織学的検査におきましては、7,500ppm 群の14日目の検査で15匹中10匹に精巣内の異常精子が認められておまして、全例で精巣上体管中に異常精子の増加、壊死細胞、成熟精子の減少が認められております。91日目の検査で7,500ppm 投与群の全例で精細管と精巣上体管に、500ppm 投与群の3例で精巣上体管に異常精子が認められております。181日目の検査におきましては、いずれもラットの精巣には異常精子は認められなかったとされております。精巣の小型化が91日目の剖検で7,500 ppm 投与群の1例（片側）、181日目の剖検におきましては、500ppm 投与群の1例（片側）、及び7,500ppm 投与群の2例（両側）で認められております。病理組織学的にいずれも萎縮性の変化は認められたとされております。

この試験におけるNOAELは9.9mg/kg 体重/日としております。

「イヌを用いた13週間亜急性毒性試験」が行われておまして、これは混餌投与で行われております。用量段階はこの括弧のとおりでございます。

13週間の亜急性試験の結果ですが、一般的な臨床観察では嘔吐がすべての群で観察されましたが、2,000 ppm 投与群で顕著であったとされております。

体重変化につきましては、800 ppm 以上の投与群の雄、2,000 ppm 投与群の雌で試験の初期に体重減少が認められたとされております。同時期におきましては、飼料摂取量も減少していたとされております。

血液生化学的検査におきましては、試験の初期に800 ppm 以上投与群の雄でグロブリンの低値、A/G比の高値、総タンパク質の減少傾向が認められております。

次に「若齢イヌを用いた13週間亜急性毒性試験」の結果を示しております。これは混餌投与で括弧に示した用量で行われております。この試験におきまして、2,500 ppm 投与群の雌雄に活動の低下。雌で4匹中の1匹、雄で4匹中の2匹。前脚の手根関節の過伸展。これは雌で4頭中の2匹、雄で4匹中の2匹が認められております。手根関節の異常につきまして

は、2週目には2,500ppm投与群の全頭で認められるようになったとされており、2,500ppm投与群におきましては、とう骨手根部再形成が認められております。

眼の検査。これは直接検眼鏡で行われておりますが、異常は認められなかったとされております。

臓器重量におきましては、対照群との比較で全投与群の精巢の相対、絶対重量の増加が認められておりますが、投与群間での用量相関性、有意性はともに認められなかったとされております。

剖検及び病理組織学的検査におきましては、320ppm投与群の2頭、これは8頭分の2頭になります。2,500ppm投与群の7頭、これは8頭分の7頭になりますが、これで股関節、2,500投与群の全頭で後膝関節、雌1頭で肩関節に異常が認められております。

320ppm投与群の1頭で大腿骨頭にびらん、2,500ppm投与群の全例に股関節の大腿骨頭部及び、または膝関節の大腿骨頭に表面上の混濁を伴う表面のびらんが認められております。

また精巢について所見のばらつきが見られておまして、大部分は成熟段階の違いによるものと考えられましたが、対照群1頭、100ppm投与群2頭、2,500ppm投与群3頭で精原細胞の頂部の空胞状変化が認められ、100ppm及び2,500ppm投与群の所見は正常範囲外とされております。ただし、この所見につきましては320ppm投与群では認められておらず、用量相関性は認められなかったとされております。

3か月齢のビーグル犬を用いた混餌投与が更にこの括弧で示したような用量で行われております。この試験におきましては3,200ppm投与群で活動の低下、手根関節の過伸展、後肢の硬直が投与初期に認められ、幾分軽減したものの試験終了後まで継続して認められたとされております。

体重変化につきましては、3,200ppm投与群で3週ごろまで体重増加の抑制が認められたとされております。摂餌量につきましては3,200ppm投与群で5週まで低値が認められております。

眼の検査では異常は認められなかったとされております。

臓器重量のおきましては、精巢重量の変動幅は大きかったが、用量に相関した変動は認められず、成熟段階の差によるものと考え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、精巢の成熟段階の違いによるばらつきが多かったが、3,200ppm投与群の1頭で両側性の精巢の異常が認められ、精細管に多核巨細胞と、時に有糸分裂像を認める大きな核を有する大型の細胞が認められたとされております。対照群を含めたすべての投与群で単層の精原細胞で覆われ、しばしば空胞を含む精細管が認められております。

幼若期の暴露が成長後に及ぼすかについて、追加の試験が行われて検討されているということでございます。これも3か月齢の雄のビーグル犬を用いた混餌投与試験が行われております。用量は括弧に書いてあります。この試験においては一般的な臨床症状、体重変化、飼

料摂餌量、剖検、病理組織学的検査については、いずれも被験物質の投与に起因した異常は認められなかったとされております。

これは本件のNOAELでございますが、1.2mg/kg 体重/日ということでございます。以上が急性毒性、亜急性毒性のデータでございます。

特に若齢犬の精巣毒性についてJECFA、EMEA、FDA、申請者提出資料で評価が異なっています。ここまですべてはいかがでございましょうか。

○三森座長 ラットとイヌについて、90日までの反復投与毒性試験が実施されているということです。通常の毒性に加えまして、幼若動物における関節への影響、そして精巣への影響に着目した試験が実施されているわけですが、まずこれらの試験の内容について、御意見、御質問などがありましたら、お願いいたします。

今までのところで赤字で修正されているところは専門委員の先生方からの御意見の反映ということでよろしいですか。

○増田課長補佐 はい。その部分を反映させていただいています。

○三森座長 若齢犬の精巣傷害性が非常に高感受性だということですね。その8ページの「慢性毒性試験」の手前のところでしょうか。NOAELが1.2mg/kg 体重/日。これがADI設定の根拠になるということになります。よろしいでしょうか。

では、引き続き資料の説明をお願いします。

○増田課長補佐 それでは「(3)慢性毒性試験」について御説明いたします。8ページを御覧ください。

2年間の発がん性/慢性毒性併合試験についてです。マウスとラットについての知見が報告されております。

まず「マウスを用いた2年間発がん性/慢性毒性併合試験」でございますが、これは混餌投与で行っております。用量段階はこの括弧に書かれておりでございます。

特に認められた異常所見について中心にお話ししますと、まず体重変化につきましては10,000ppm以下の投与群では雌雄でしばしば顕著な高値が認められたとされております。一方で20,000ppmでは対照群との差は認められなかったとのことです。

血液学的検査におきまして、12か月の時点で雄の全投与群と雌の3,300ppm以上投与群でMCVの低値が認められたが、試験終了後には雄の3,300ppm以上投与群と雌の10,000ppm投与群のみとなった。12及び24か月のいずれの時点でも雄の3,300ppm以上投与群、雌の10,000ppm投与群でMCHの低値が認められたとされております。

12か月時点での雄の10,000ppm以上投与群、試験終了時で3,300ppm以上投与群の雄及び10,000ppm投与群の雌で白血球数の減少が認められたとされております。また10,000ppm以上投与群の雌雄でヘモグロビン、ヘマトクリットの低値が12か月及び、または試験終了時で認められたとされております。

血液生化学的検査につきましては、12か月時点で3,300ppm以上、試験終了時では10,00

0 ppm投与群の雄でA Pの低下が認められております。12か月時点の雄の20,000 ppm投与群、雌の3,300 ppm以上投与群、試験終了時の雄の10,000 ppm投与群、雌の3,300 ppm以上投与群で総タンパク質の減少が認められております。

眼検査におきましては、10,000 ppm投与群の雌雄で局所的な混濁が認められておりますが、病理組織学的検査では異常は認められておりません。

病理組織学的検査におきましては、3,300 ppm以上投与群の雄及び10,000 ppm投与群の雌で胆管過形成と胆嚢の局所的な粘膜乳頭状過形成が認められております。腫瘍の発生率につきましては、投与群間で特に被験物質の投与に起因した有意差は認められておりません。

本試験において発がん性は認められなかったとされております。盲腸の拡張を除きましたNOAELにつきましては、323 mg/kg 体重/日とされております。

次に「ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験」が行われております。これは混餌投与によるもので、用量はこの括弧に示しております。

体重変化につきましては、6,000 ppm以上投与群の雄、及び10,000 ppm投与群の雌雄で体重増加量の減少が認められておりますが、770、2,000 ppm投与群の雄では増加していたということがございます。

血液生化学的検査でございますが、雄のすべての投与群で24か月の2,000 ppm投与群を除き、6か月以降のいずれの時点においても総タンパク質の有意な減少が認められたとされております。雌では6か月時点及び試験終了後に2,000 ppm以上投与群、12か月時点で2,000 ppm及び10,000 ppm投与群で減少が認められております。

眼検査においては、特に異常は認められておりません。

臓器重量におきましては、2,000 ppm以上投与群の雄で肝臓の相対及び絶対重量の減少が認められております。

剖検でございますが、2,000 ppm以上投与群の雌雄で肝嚢胞の増加が認められております。

病理組織学的検査におきましては、中間剖検時に線維化を伴う胆管過形成が対照群を含めた雄のすべての群と雌の6,000 ppm以上の投与群で認められておりまして、雄の6,000 ppm以上投与群では有意であったとされております。

精巣の萎縮が6,000 ppm以上投与群で認められておりまして、10,000 ppmでは有意であったとされております。試験終了時におきましては、線維化を伴う胆管過形成及び嚢胞性胆管過形成、精巣の萎縮及び石灰沈着、心筋症、骨格筋筋線維の核数の増加が対照群を含めた雌雄で認められ、線維化を伴う胆管過形成は雄のすべての投与群と雌の2,000 ppm以上投与群。嚢胞性胆管過形成につきましては、雄の2,000 ppm以上投与群と雌の6,000 ppm投与群。雄の精巣萎縮、石灰沈着が6,000 ppm投与群。心筋症につきましては雌のすべての投与群と雄の6,000 ppm投与群で有意であったとされております。

腫瘍発生につきましては、試験終了時におきまして、雄の6,000 ppm投与群で甲状腺のC-細胞腺腫の発生増加が認められておりまして、腺がんとの合計におきましては統計学的に

有意となっておりますが、背景対照の範囲内で行いました。

雌の 6,000 ppm 投与群で統計的な有意差はありませんでしたが、心内膜腫瘍の増加が認められています。これは心内膜下間葉性細胞の増殖性病変と合算した場合に統計学的に有意となりますが、試験実施者は通常に加齢に伴う影響を促進したものと推測しております。そのほかの腫瘍及び悪性腫瘍の頻度については差が認められておりません。

本試験において発がん性は認められなかったが、770 ppm 投与群においても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とされております。

この試験で幾つか認められた病変につきまして、NOAELを確認するため、同じ系統のラットを用いた追加試験を行っております。混餌投与でこれらの用量で行っております。その結果でございますが、剖検及び病理組織学的検査において、雄で肝臓の肥大が認められたが、重量及び病理組織学的に後述します変化を除き、異常は認められなかったとされております。

すべての投与群において、肝臓におきまして、線維化を伴う胆管過形成が中間剖検時の雄の 100 mg 以上投与群、試験終了時におきまして雌雄の 500 mg 投与群で統計的な有意であったとされております。

腫瘍形成につきましては、肝臓と心臓のみ病理組織学的検査が実施されておりますが、特に腫瘍の発生率の上昇は認められなかったとしております。

また最低投与量においても線維化を伴う胆管過形成が認められたということから、更にNOAELを決定するため、再度試験が実施されております。混餌投与でこれらの用量で行っております。

この試験の結果、剖検、病理組織学的検査など、いろいろとやっておりますが、被験物質の投与に起因した異常は認められなかったとされておまして、本試験のNOAELについては 2.9mg/kg 体重/日と設定されております。

以上がデータでございますが、いずれの試験におきましても発がん性は認められなかったという判断となっております。特にラットについては胆管線維症についてのNOAELを特定するための試験が実施されておまして、NOAELが 2.9 mg と報告されております。

発がん性／慢性毒性併合試験につきましては、以上でございます。

○三森座長 2年間の発がん性／慢性毒性併合試験がマウスとラットでなされておるわけですが、ここまでのことにつきまして、御質問などがありましたら、お願いします。

病理学的な変化はいろいろ出ておりますので、専門の先生方にお聞きしたいと思いますが、小川先生、何かコメントはありますでしょうか。

○小川専門委員 言葉づかいで、心内膜下の間葉性腫瘍と心臓で認められた増殖性病変を合計するといった言葉に引っかかりを感じます。資料では、どちらも心内膜下の間葉系細胞由来の腫瘍と増殖性病変ということなので、間葉性腫瘍、間葉性増殖性病変という言い方を正確にした方がよいと思います。

○三森座長 心内膜腫瘍という言葉づかいを書き改めた方がよろしいということになりますか。その後ろの心内膜下間葉系細胞の増殖性病変は腫瘍化していないということですね。

○小川専門委員 そうですね。この2つが分けて記載してあって、合計すると有意となるということですが、どちらも同じ間葉細胞由来で、後者が前がん的な扱いで前者が腫瘍であるものが一応分けてあるということがわかるように。

○三森座長 そうすると、小川先生としては、そこの言葉は心内膜腫瘍というよりは、心内膜下間葉系腫瘍とした方がよろしいということでしょうか。

○小川専門委員 そうと思いますが、具体的にどういったものか不明瞭なので。

○三森座長 どうぞ。

○吉田専門委員 こちらのJ E C F AかF D Aの資料の中に、これはいわゆる例のシュワン細胞腫だということが書いてありますので、もしどうしてもとなれば、括弧して、ここに心内膜下の間葉系腫瘍、括弧をして、シュワン細胞腫とすると、よりはっきりするかなと思いますが、いかがでしょうか。これは両方とも前腫瘍状態と腫瘍ということで、私はよろしいかと思います。

○三森座長 そうすると心内膜下間葉系細胞腫瘍として、括弧して神経鞘腫と書きますか。

○小川専門委員 その方がより明確でよろしいかと思います。

○三森座長 事務局はわかりますか。心内膜下間葉系細胞腫瘍。括弧して、神経鞘腫。

渋谷先生、そのところはよろしいですか。

○渋谷専門委員 追加のコメントなのですが、この腫瘍は引用している文献でアリソンらがNTPの症例をまとめておまして、7万9,000例のF344ラット中、96にこのような腫瘍を見つけて、そのほとんどがシュワン細胞腫です。

○三森座長 そのところですが、今の文章のところを読みますと、10ページの下から9行目の辺りでしょうか。

「これを心内膜下間葉性細胞の増殖性病変と合算した場合に統計学的に有意となるが、試験実施者は通常に加齢に伴う影響を促進したものと推測している」と書いているのですが、既に配布資料エンロフロキサシンの参考資料39ページに記載がされているのですが、この病変については上から6行目のところでしょうか。病理学ワーキンググループで再度その切片を見直したということですね。

その結果、これらの病変は投与に関連していないという結論を出しておりますので、この文章を入れないと、あたかもエンロフロキサシンによって、この心内膜下の増殖性病変が加齢に伴って促進したというように投与との関連性を疑ってしまいます。したがって、ここに今の病理学ワーキンググループで確認を行ったところ、投与との関連は否定しているという何らかの文章を入れておいた方がよろしいかと思います。

○吉田専門委員 もう一点よろしいですか。三森座長がおっしゃった39ページの部分をまさしく入れていただくことと、もう一つ、私の記憶によれば、恐らくこの病変はラット特有の

病変であって、ヒトには外挿されないと教科書にも書かれていたと思いますので、それも併せて記載しておかれますとよろしいのではないかと思います。いかがでしょうか。

○三森座長 そうしましたら、吉田先生からの御指摘にありましたように、この心内膜下の病変はラット、特に Wistar ラットに特異的であって、ヒトに外挿できないという評価をされておりますので、その文章も入れておいた方がよかろうということでございます。

今回は時間的なこともあって再審議となりますので、ここの文章については専門家の3人の先生、小川先生、渋谷先生、吉田先生で修文していただくということではよろしいでしょうか。

○増田課長補佐 そのようにお願いしたいと思います。

○三森座長 では、そうさせていただきますと思います。

事務局から、15時50分ぐらいでこのエンロフロキサシンの審議は終了するようにと指示を受けておまして、ただいま45分なのですが、いかがいたしましょうか。この後、非公開での審議がございますので、エンロフロキサシンはここで審議を止めて次回に回すということではよろしいでしょうか。

事務局、よろしいですか。

○増田課長補佐 次までやると逆に長くなってしまいますので、ここが切れがよいと座長が判断されるのであれば、ここで切っていただいても構わないと思います。

○三森座長 その後の生殖毒性のところは長いのですので、とても5分ではできませんから、ここで切りましょうか。

○吉田専門委員 済みません。1点、イヌの精巣毒性について申し上げ損なってしまったのですが、これはたしかNOAELが1.2 mgになっておりますが、どの変化をもって毒性とするかということについて次回までに毒性の先生に検討していただきませんか。たしか海外の資料ですとFDAが3 mg/kgがNOELとなっています。今回の資料ですと案の8ページですが、NOAELは1.2 mgとなって更に低くなっておりますので、ここを次回までに検討していただければと思います。

以上です。

○三森座長 わかりました。資料5を見ていただいて、2ページのところでしょうか。表3がございますが、そのところにFDA、EMA、JECFAでの亜急性毒性のデータの要約が載っています。JECFAが今回の下の1.2 mgをNOELとしているわけです。これを取るかどうかということについて、次回までにこの領域の専門の先生方はお目とおしをいただいてコメントいただくということでしょうか。

○吉田専門委員 はい。

○三森座長 FDAはこの0.3と1.2 mgのデータは持っていないのですね。

○増田課長補佐 持っています。持っていていつ、この3と評価しているというところがございます。

○三森座長 そうすると、この辺のこともありますので、再度ここについてはお目とおしいただいて、コメントをいただくということにさせていただきたいと思います。よろしいでしょうか。

ほかに今日のうちに、今の反復投与、発がん性までのところでコメントはございますでしょうか。

○渋谷専門委員 細かい修文がたくさんあるのですが、これは事務局の方に。

○三森座長 事務局の方に伝えていただけたらと思います。次回のときに皆様に見ていただくという形にさせていただきたいと思います。

それでは、事務局よろしいでしょうか。

○増田課長補佐 それでは、本日は公開の会議の方は一応これで締めさせていただきます、これから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についての御審議をお願いします。

時間的に10分ぐらいにしますか。それとも16時からにしましょうか。どちらがよろしいでしょうか。

○三森座長 早くしましょう。

○増田課長補佐 では、16時5分前から始めたいと思いますので、それまでに資料の準備等ありますので、その間、先生方におかれましては休憩していただければと思います。

○三森座長 それでは、15時55分から非公開の審議をさせていただきます。よろしくお願いします。