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
議事次第

日時：平成２２年９月１４日（火）

１４：００～１７：００

場所：厚生労働省共用第７会議室

１．開会

２．議題

（１）食品中の残留農薬等に係る残留基準設定について
・クロルスロン（動物用医薬品）
・エンロフロキサシン（動物用医薬品）
・牛クロストリジウム感染症５種混合（アジュバント加）トキソイド（動物用医薬品）
・鶏コクシジウム感染症（ネカトリックス）生ワクチン（動物用医薬品）
・ゾキサミド（農薬）
・シアゾファミド（農薬）
・アジンホスメチル（農薬）
・エトフェンプロックス（農薬）
・塩酸ホルメタネート（農薬）
・グルホシネート（農薬）

（２）その他

３．閉会

（配付資料）
【クロルスロン（動物用医薬品）】
資料１－１　農薬・動物用医薬品部会報告（案）
資料１－２　食品安全委員会における食品健康影響評価結果

【エンロフロキサシン（動物用医薬品）】
資料２－１　農薬・動物用医薬品部会報告（案）
資料２－２　食品安全委員会における食品健康影響評価結果

【牛クロストリジウム感染症５種混合（アジュバント加）トキソイド（動物用医薬品）】
資料３－１　農薬・動物用医薬品部会報告（案）
資料３－２　食品安全委員会における食品健康影響評価結果

【鶏コクシジウム感染症（ネカトリックス）生ワクチン（動物用医薬品）】
資料４－１　農薬・動物用医薬品部会報告（案）
資料４－２　食品安全委員会における食品健康影響評価結果

【ゾキサミド（農薬）】
資料５－１　農薬・動物用医薬品部会報告（案）
資料５－２　食品安全委員会における食品健康影響評価結果

【シアゾファミド（農薬）】
資料６－１　農薬・動物用医薬品部会報告（案）
資料６－２　食品安全委員会における食品健康影響評価結果

【アジンホスメチル（農薬）】
資料７－１　農薬・動物用医薬品部会報告（案）
資料７－２　食品安全委員会における食品健康影響評価結果

【エトフェンプロックス（農薬】
資料８－１　農薬・動物用医薬品部会報告（案）
資料８－２　食品安全委員会における食品健康影響評価結果

【塩酸ホルメタネート（農薬）】
資料９－１　農薬・動物用医薬品部会報告（案）
資料９－２　食品安全委員会における食品健康影響評価結果

【グルホシネート（農薬）】

資料１０－１　農薬・動物用医薬品部会報告（案）

資料１０－２　食品安全委員会における食品健康影響評価結果

農薬・動物用医薬品部会　委員名簿

	氏　　名	所　　属・役　　職
	青木　宙	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科特任教授
	生方　公子	北里大学北里生命科学研究所病原微生物分子疫学研究室教授
○	大野　泰雄	国立医薬品食品衛生研究所副所長
	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
	加藤　保博	財団法人残留農薬研究所理事
	斉藤　貢一	星薬科大学薬品分析化学教室准教授
	佐々木　久美子	元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
	佐藤　清	財団法人残留農薬研究所理事・化学部部長
	志賀　正和	元独立行政法人農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長
	豊田　正武	実践女子大学生活科学部食生活科学科生活基礎化学研究室教授
	永山　敏廣	東京都健康安全研究センター医薬品部長
	松田　りえ子	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
	山内　明子	日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
	山添　康	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授
	吉池　信男	青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授
	由田　克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科教授
	鰐渕　英機	大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

○は部会長

資料１－１

（別添）

クロルスロン（案）

今般の残留基準の検討については、食品中の動物用医薬品等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しについて、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、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：クロルスロン[Clorsulon]

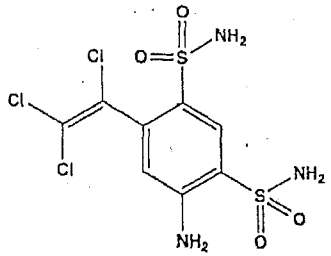
（２）用途： 牛/寄生虫駆除剤

クロルスロンは、ベンゼンスルホンアミド系に属する寄生虫駆除剤であり、日本では承認されていないが、海外では、牛の肝蛭（*Fasciola hepatica* 及び *Fasciola gigantica*）の成虫駆除に経口投与用の懸濁液又は皮下投与用の注射液が使用されている。寄生虫の主要なエネルギー源である解糖系に関わる酵素を阻害することによりその作用を示す。

（３）化学名：

4-amino-6-(trichloroethenyl)-1,3-benzenedisulfonamide (IUPAC)

（４）構造式及び物性



分　子　式：$C_8H_8Cl_3N_3O_4S_2$

分　子　量：380.65

２．許容一日摂取量（ＡＤＩ）評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第2項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたクロルスロンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり示されている。

クロルスロンは、Ames試験において、陰性の結果を与えることから、DNAとの反応性は乏しいと考えられる。しかし、*in vivo*のマウスの小核試験及び染色体異常試験の一部に陽性の結果が得られており、高用量では小核及び染色体異常を誘発する可能性もあると考えられる。一方、*in vitro*での染色体異常試験が実施されていないため、クロルスロンが *in vivo* での小核及び染色体異常を誘発するとしても、それがどのような機構によるものかは明確ではなく、小核及び染色体異常の誘発に閾値が存在するかどうか不明である。したがって、クロルスロンは、生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと判断することはできないと考えられる。

また、ラットの発がん性試験は、亜急性毒性試験で膀胱の過形成がみられた用量及び遺伝毒性試験で陽性の結果が得られた用量に比較して低い用量で実施されているため、発がん性を明確に否定することはできないと考えられる。

以上のことから、現時点で得られている知見からは、クロルスロンの遺伝毒性及び発がん性について結論を導くことは困難であるため、クロルスロンにADIを設定することは適当ではない。

３．諸外国における状況等

FAO/WHO合同食品添加物専門家会議（JECFA）においては評価されていない。

米国、EU、豪州、カナダ及びニュージーランドについて調査した結果、米国、EU及び豪州において残留基準が設定されている。

４．基準値案

食品安全委員会における評価結果を踏まえ、クロルスロンは食品に含有されるものであってはならないものとする。

（別紙）

クロルスロンの現行基準

食品名	基準値(案) ppm	基準値現行 ppm	米国 ppm	豪州 ppm	EU ppm
牛の筋肉		0.08	0.1	0.1	0.035
豚の筋肉		0.02			
その他の陸棲哺乳類*1に属する動物の筋肉		0.02			
牛の脂肪		0.08			
豚の脂肪		0.02			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪		0.02			
牛の肝臓		0.1		0.1	0.1
豚の肝臓		0.02			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓		0.02			
牛の腎臓		0.4	1	0.1	0.2
豚の腎臓		0.02			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓		0.02			
牛の食用部分*2		0.1		0.1	
豚の食用部分		0.02			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分		0.02			
乳		2		1.5	
鶏の筋肉		0.02			
その他の家きん*3の筋肉		0.02			
鶏の脂肪		0.02			
その他の家きんの脂肪		0.02			
鶏の肝臓		0.02			
その他の家きんの肝臓		0.02			
鶏の腎臓		0.02			
その他の家きんの腎臓		0.02			
鶏の食用部分		0.02			
その他の家きんの食用部分		0.02			
鶏の卵		0.02			
その他の家きんの卵		0.02			
魚介類（さけ目魚類に限る。）		0.02			
魚介類（うなぎ目魚類に限る。）		0.02			

魚介類（すずき目魚類に限る。）		0.02			
魚介類（その他の魚類*4に限る。）		0.02			
魚介類（貝類に限る。）		0.02			
魚介類（甲殻類に限る。）		0.02			
その他の魚介類*5		0.02			
はちみつ		0.02			

平成17年11月29日厚生労働省告示499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

＊1：その他の陸棲哺乳類に属する動物とは、陸棲哺乳類のうち、牛及び豚以外のものをいう。
＊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。
＊3：その他の家きんとは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。
＊4：その他の魚類とは、魚類のうち、さけ目類、うなぎ目類及びすずき目類以外のものをいう。
＊5：その他の魚介類とは、魚介類のうち、魚類、貝類及び甲殻類以外のものをいう。

（参考）

これまでの経緯

平成１７年１１月２９日	残留基準告示
平成１９年 ３ 月１９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２２年 ７ 月 １ 日	食品安全委員会委員長から厚生労働省大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成２２年 ９ 月 ９ 日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会へ諮問
平成２２年 ９ 月１４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］

青木　宙	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
生方　公子	北里大学北里生命科学研究所病原微生物分子疫学研究室教授
○ 大野　泰雄	国立医薬品食品衛生研究所副所長
尾崎　博	東京大学大学院農学生命科学研究科教授
加藤　保博	財団法人残留農薬研究所理事
斉藤　貢一	星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐々木　久美子	元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
佐藤　清	財団法人残留農薬研究所理事・化学部長
志賀　正和	元農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長
豊田　正武	実践女子大学生活科学部生活基礎化学研究室教授
永山　敏廣	東京都健康安全研究センター医薬品部長
松田　りえ子	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
山内　明子	日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
山添　康	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授
吉池　信男	青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授
由田　克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科教授
鰐渕　英機	大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

（○：部会長）

（答申案）

クロルスロンについては、食品に含有されるものであってはならないとする食品規格を設定することが適当である。

資料１－２

動物用医薬品評価書

クロルスロン

２０１０年７月

食品安全委員会

目次

頁

○審議の経緯 …… 2
○食品安全委員会委員名簿 …… 2
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿 …… 2
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会確認評価部会専門委員名簿 …… 3
○要約 …… 4

Ⅰ. 評価対象動物用医薬品の概要 …… 5
1. 用途 …… 5
2. 有効成分の一般名 …… 5
3. 化学名 …… 5
4. 分子式 …… 5
5. 分子量 …… 5
6. 構造式 …… 5
7. 使用目的及び使用状況等 …… 5

Ⅱ. 安全性に係る知見の概要 …… 6
1. 薬物動態試験（吸収、分布、代謝、排泄）及び残留試験 …… 6
（1）薬物動態試験（牛） …… 6
（2）残留試験（牛） …… 6
2. 薬効試験及び安全性試験 …… 7
（1）薬効試験 …… 7
（2）安全性試験（牛） …… 7
3. 急性毒性試験 …… 7
4. 亜急性毒性試験 …… 8
（1）1ヶ月間亜急性毒性試験（ラット及びイヌ） …… 8
（2）13週間亜急性毒性試験（ラット） …… 8
（3）14週間亜急性毒性試験（イヌ） …… 9
5. 発がん性試験 …… 9
6. 生殖発生毒性試験 …… 9
（1）3世代繁殖毒性試験（ラット） …… 9
（2）催奇形性試験（マウス及びウサギ） …… 9
7. 遺伝毒性試験 …… 10
8. 微生物学的特性及びヒトに関する知見 …… 10

Ⅲ. 食品健康影響評価 …… 11
1. EMEA の評価について …… 11
2. 食品健康影響評価について …… 11

・表３ …… 12
・別紙１ …… 13
・参照 …… 14

〈審議の経緯〉

2005年　11月　29日　暫定基準告示（参照1）
2007年　3月　19日　厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0319004号）
2007年　3月　20日　関係書類の接受
2007年　3月　22日　第183回食品安全委員会（要請事項説明）
2009年　4月　17日　第11回動物用医薬品専門調査会確認評価部会
2009年　11月　30日　第118回動物用医薬品専門調査会
2010年　1月　14日　第316回食品安全委員会（報告）
2010年　1月　14日　より2010年2月12日　国民からの御意見・情報の募集
2010年　6月　22日　動物用医薬品専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2010年　6月　24日　第337回食品安全委員会（報告）
（7月1日付け厚生労働大臣に通知）

〈食品安全委員会委員名簿〉

（2009年6月30日まで）	（2009年7月1日から）
見上　彪（委員長）	小泉 直子（委員長）
小泉 直子（委員長代理*）	見上　彪（委員長代理*）
長尾　拓	長尾　拓
野村 一正	野村 一正
畑江 敬子	畑江 敬子
廣瀬 雅雄**	廣瀬 雅雄
本間 清一	村田 容常
*：2007年2月1日から	*：2009年7月9日から
**：2007年4月1日から	

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

（2008年3月31日まで）		（2009年9月30日まで）	
三森 国敏（座長）		三森 国敏（座長）	
井上 松久（座長代理）		井上 松久（座長代理）	
青木　宙	寺本 昭二	青木　宙	寺本 昭二
今井 俊夫	頭金 正博	今井 俊夫	頭金 正博
今田 由美子	戸塚 恭一	今田 由美子	戸塚 恭一
江馬　眞	中村 政幸	江馬　眞	中村 政幸
小川 久美子	林　真	小川 久美子	能美 健彦
下位 香代子	山崎 浩史	下位 香代子	山崎 浩史
津田 修治	吉田　緑	津田 修治	吉田　緑
寺岡 宏樹		寺岡 宏樹	

（2010年3月31日まで）		（2010年4月1日から）	
三森 国敏（座長）		三森 国敏（座長）	
寺本 昭二　（座長代理）		寺本 昭二　（座長代理）	
石川 さと子	能美 健彦	石川 さと子	福所 秋雄
石川　整	舞田 正志	石川　整	舞田 正志
小川 久美子	松尾 三郎	小川 久美子	松尾 三郎
寺岡 宏樹	山口 成夫	寺岡 宏樹	山口 成夫
天間 恭介	山崎 浩史	天間 恭介	山崎 浩史
頭金 正博	山手 丈至	頭金 正博	山手 丈至
中村 政幸	渡邊 敏明	能美 健彦	渡邊 敏明

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会確認評価部会専門委員名簿〉

（2008年4月22日まで）		（2009年9月30日まで）	
三森 国敏（座長）		三森 国敏（座長）	
林　真　（座長代理）		井上 松久（座長代理）	
青木　宙		青木　宙	
今井 俊夫		今井 俊夫	
津田 修治		津田 修治	
寺本 昭二		寺本 昭二	
頭金 正博		頭金 正博	

要　約

寄生虫駆除剤である「クロルスロン」（CAS No. 60200-06-8）について、各種評価書等（EMEA レポート等）を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、薬物動態試験及び残留試験（牛）、急性毒性試験（マウス及びラット）、亜急性毒性試験（ラット及びイヌ）、発がん性試験（マウス及びラット）、生殖発生毒性試験（マウス、ラット及びウサギ）、遺伝毒性試験等である。

クロルスロンは、*in vivo* のマウスの小核試験及び染色体異常試験の一部に陽性の結果が得られており、高用量では小核及び染色体異常を誘発する可能性もあると考えられる。一方、*in vitro* での染色体異常試験が実施されていないため、クロルスロンが *in vivo* での小核及び染色体異常を誘発するとしても、それがどのような機構によるものかは明確ではなく、小核及び染色体異常の誘発に閾値が存在するかどうか不明である。したがって、クロルスロンは、生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと判断することはできないと考えられる。

また、ラットの発がん性試験は、亜急性毒性試験で膀胱の過形成がみられた用量及び遺伝毒性試験で陽性の結果が得られた用量に比較して低い用量で実施されているため、発がん性を明確に否定することはできないと考えられる。

以上のことから、現時点で得られている知見からは、クロルスロンの遺伝毒性及び発がん性について結論を導くことは困難であるため、クロルスロンに ADI を設定することは適当でない。

Ⅰ．評価対象動物用医薬品の概要

1．用途

寄生虫駆除剤

2．有効成分の一般名

和名：クロルスロン

英名：Clorsulon

3．化学名

CAS (No. 60200-06-8)

和名：4-アミノ-6-（トリクロロエテニル）-1,3-ベンゼンジスルホンアミド

英名：4-Amino-6-(trichloroethenyl)-1,3-benzenedisulfonamide

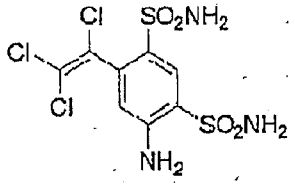
4．分子式

$C_8H_8Cl_3N_3O_4S_2$

5．分子量

380.648

6．構造式



7．使用目的及び使用状況等

クロルスロンは、ベンゼンスルホンアミド系に属する寄生虫駆除剤である。

日本において、クロルスロンを用いた動物用医薬品及びヒト用医薬品は承認されていない。

国外では、牛の肝蛭（*Fasciola hepatica* 及び *Fasciola gigantica*）の成虫駆除に、経口投与用の懸濁液又は皮下投与用の注射液が使用されている。推奨投与量は、経口投与で 7 mg/kg 体重、皮下投与で 2 mg/kg 体重である。クロルスロンは、イベルメクチンと併用されることが多い。（参照 2～4）

なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値[1]が設定されている。

[1] 平成 17 年厚生労働省告示第 499 号によって新たに定められた残留基準値。

Ⅱ．安全性に係る知見の概要

本評価書は、EMEA レポート等をもとに、毒性に関する主な知見を整理したものである。（参照 2～5）

1．薬物動態試験（吸収、分布、代謝、排泄）及び残留試験

（1）薬物動態試験（牛）

牛を用いて、^{14}C 標識クロルスロンの第一胃内投与（10 mg/kg 体重）試験が実施された。血漿 C_{max} は約 3 mg/L、T_{max} は 24 時間であった。総放射活性の血漿からの消失は 2 相性で、投与 21 日後においても 0.014±0.008 mg/L であった。

皮下投与（2 及び 3 mg/kg 体重）試験では、血漿 C_{max} は 1.29±0.32 及び 2.50±0.36 mg/L で、T_{max} は 6 時間であった。投与 7 日後には、血漿濃度は検出限界（0.01 mg/L）近傍であった。（参照 2～4）

牛を用いて、^{35}S 標識クロルスロンの単回第一胃内投与（6.6 mg/kg 体重）及び ^{14}C 標識クロルスロンの単回第一胃内投与（15 mg/kg 体重）試験が実施された。投与量の約 90 %が 7 日以内に排泄された。主な排泄は糞中（約 70 %）で、少量が尿中（約 30 %）に排泄された。（参照 3、4）

去勢牛を用いて、^{14}C 標識クロルスロンの単回第一胃内投与（10 mg/kg 体重）試験が実施された。牛は投与 7、14 及び 21 日後にと殺した。腎臓及び肝臓中の放射活性残留物の約 80 %が有機溶媒で抽出可能であった。

肝臓抽出物の酸加水分解後、質量分析及び核磁気共鳴により主要代謝物としてアセトアルデヒド誘導体（2.9 %）及び酪酸誘導体（6.2 %）の 2 種類が確認された。他の化合物も確認された。10 種類は、極性がより低く、3 種類は極性がより高い物質であった。総残留物の 5 %を上回る化合物はみられなかった。

腎臓で回収された主な成分は未変化体であった。回収された他の残留物は、極性がより低い物質（少なくとも 5 種類）及び極性がより高い物質（少なくとも 3 種類）であった。これらの成分のうちで総放射活性の 5 %を上回る物質は認められなかった。

同様の試験（^{14}C 標識クロルスロン 10 mg/kg 体重の単回第一胃内投与）において、総残留物に対する未変化体の比率を投与 7、14 及び 21 日後に測定した。投与 7 日後では、腎臓 75 %、肝臓 55 %、筋肉 41 %であった。脂肪では、^{14}C 標識クロルスロン濃度（11～20 クロルスロン μg eq/kg）が低すぎたため比率を計算できなかった。投与 14 及び 21 日後では、腎臓で 67 及び 74 %、肝臓で 47 及び 61 %であったが、筋肉では検出濃度が低すぎたため比率を求めることはできなかった。（参照 2～4）

（2）残留試験（牛）

牛（3 頭/群）を用いて、^{14}C 標識クロルスロンの皮下投与（2 mg/kg 体重）による放射分析試験が実施された。投与 3 日後には、かなりの量の残留物が肝臓（187 クロルスロン μg eq/kg）及び腎臓（373 クロルスロン μg eq/kg）に認められた。投与 5 日後には、肝臓及び腎臓でそれぞれ 75 及び 154 クロルスロン μg eq/kg に低下した。他の可食組織のデータは提出されなかった。（参照 3～4）

牛を用いて、クロルスロンの皮下投与（3 mg/kg 体重）による非放射性試験が実施された。結果を表 1 に示す。投与 1 日後に、残留物は最高値となり、平均濃度は、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓で、それぞれ、610、130、2,200 及び 3,300 μg/kg であった。投与 3 日後に、筋肉、肝臓及び腎臓では、それぞれ、50、140 及び 330 μg/kg に低下したが、脂肪では検出できなかった。投与 7 日後には、非常に低濃度のクロルスロンが肝臓（10 μg/kg）及び腎臓（20 μg/kg）においてのみ検出された。注射部位の残留物は投与 1 日後の 5,800 μg/kg から、3 日後に 390 μg/kg、7 日後には 20 μg/kg まで低下した。（参照 3、4）

表 1　牛における単回皮下投与後の組織中のクロルスロン平均残留濃度（μg/kg）

組織	1 日後	3 日後	7 日後
筋肉	610	50	不検出
脂肪	130	不検出	不検出
肝臓	2,200	140	10
腎臓	3,300	330	20
注射部位	5,800	390	20

2．薬効試験及び安全性試験

（1）薬効試験

クロルスロンは、肝蛭の主要なエネルギー源である解糖系に関わる酵素を阻害する。クロルスロンはホスホグリセリン酸キナーゼ及びホスホグリセリン酸ムターゼの拮抗的阻害剤であり、グルコースの酢酸及びプロピオン酸への酸化を阻害することが明らかにされた。また、肝蛭中の ATP レベルも低下させる。（参照 2～4）

肝蛭を感染させたラットにクロルスロン 0.25～15.8 mg/kg 体重を単回経口投与した試験において、クロルスロンが肝蛭に吸収されることが示された。（参照 2～4）

（2）安全性試験（牛）

皮下注射部位の腫脹は認められたが、クロルスロン単独又はイベルメクチンとの併用による牛の忍容性は良好であった。（参照 2、3）

3．急性毒性試験

マウス及びラットを用いて経口及び腹腔内投与によるクロルスロンの急性毒性試験が実施された。両動物共に、経口 LD_{50} は 10,000 mg/kg 体重以上、腹腔内 LD_{50} は 678～938 mg/kg 体重であった。（参照 2～4）

4．亜急性毒性試験

（1）1ヶ月間亜急性毒性試験（ラット及びイヌ）

ラット及びイヌを用いて、クロルスロンの高用量投与（投与経路不明）による1ヶ月間亜急性毒性試験が実施された。

雌ラットの全投与群（10～640 mg/kg 体重）において、甲状腺重量の減少が認められた。160 及び 640 mg/kg 体重投与群の雌雄で膀胱上皮の過形成が観察された。NOAEL は得られなかった。

イヌの全投与群（10～900 mg/kg 体重）において、組織学的変化として肝臓及び脾臓のヘモジデリン沈着症、骨髄過形成、髄外造血、脈絡叢及び唾液腺への炎症性細胞浸潤が認められた。（参照 2～4）

（2）13 週間亜急性毒性試験（ラット）

子宮内暴露されたラット（雌雄各 10 匹/群）を用いて、クロルスロンの混餌投与（20、150、425 mg/kg 体重/日）による 13 週間亜急性毒性試験が実施された。

425 mg/kg 体重/日投与群で甲状腺、副腎、脳、腎臓、脾臓及び肺の比重量の増加がみられた。雄 7 例及び雌 1 例に膀胱の過形成が、雄 1 例及び雌 5 例に腎盂上皮の過形成が認められた。甲状腺の濾胞上皮細胞の過形成が雄 4 例のみに認められた。150 mg/kg 体重投与群の雄において、甲状腺の濾胞上皮細胞の過形成が 3 例認められるとともに、甲状腺の比重量の有意な増加（35 %）が認められた。また、膀胱の過形成が雄 6 例に報告された。20 mg/kg 体重/日投与群の雄において、甲状腺の比重量の有意な増加（約 35 %）が認められたが、組織学的所見は認められなかった。20 mg/kg 体重/日投与群で甲状腺の比重量が有意に増加したため NOAEL は設定できなかった。（参照 2～4）

（参考）アセタゾラミドの 54 週間慢性毒性試験（ラット）

ラットを用いた炭酸脱水素酵素阻害剤であるアセタゾラミドの経口投与（0.2、2、20 mg/kg 体重/日）による 54 週間慢性毒性試験において、全投与群で、尿 pH、尿量及び尿中ナトリウム濃度が有意に増加するとともに、2 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で膀胱の過形成が認められた。（参照 3、4）

EMEA では、クロルスロンのようなベンゼンスルホンアミド系の化合物は、水素イオンの排泄を減少させるため、ナトリウムイオンの尿細管再吸収を減少させる作用を有しており、水と共にナトリウム、カリウム及び炭酸イオンの排泄を増加させるとしている。

アセタゾラミドの 54 週間慢性毒性試験の結果から、クロルスロンの投与による膀胱の過形成は、炭酸脱水素酵素阻害の結果として生じた尿組成の変化による二次的影響とみなすことができ、クロルスロンが直接作用して膀胱の過形成を起こすことはないと考察している。（参照 4）

（3）14 週間亜急性毒性試験（イヌ）

イヌを用いて、クロルスロンの経口投与（0、2、8、32 mg/kg 体重）による 14 週間亜急性毒性試験が実施された。

32 mg/kg 体重投与群では、2 例で軽度の血液中の好中球減少を伴う骨髄の過形成がみられた。8 mg/kg 体重以上投与群では、雌雄で甲状腺の絶対及び比重量の減少が認められた。2 mg/kg 体重投与群では、投与による影響が認められなかったことから、NOAEL は、2 mg/kg 体重と考えられた。（参照 2～4）

5．発がん性試験

マウスを用いてクロルスロンの 2 年間強制経口投与（44、120、306 mg/kg 体重/日）による 2 つの発がん性試験が実施された。これらの試験は生存率が低いため（20 %）不十分であった。

子宮内暴露（暴露期間 14 日間）されたラットを用いてクロルスロンの強制経口投与（3.8、12.6、48.8 mg/kg 体重/日）による 126 週間発がん性試験が実施された（生存率約 50 %）。本試験において子宮内暴露を行った理由は、子宮内暴露を併用した 13 週間亜急性毒性試験において膀胱の過形成がみられたためである。

EMEA では、本試験は、亜急性毒性試験で膀胱の過形成がみられた用量及び遺伝毒性試験で陽性結果が得られた用量に比較して低い用量で実施されているため不十分ではあるものの、発がん性は認められなかったとしている。（参照 2～4）

6．生殖発生毒性試験

（1）3 世代繁殖毒性試験（ラット）

ラットを用いたクロルスロンの 3 世代繁殖毒性試験（0、3、30、300 mg/kg 体重/日、経口投与）において、300 mg/kg 体重/日投与群で雌ラットの繁殖能力、各世代の児の生存能力及び成長が有意に影響を受けた。3 及び 30 mg/kg 体重/日投与群では影響は認められなかった。

NOAEL は 30 mg/kg 体重/日と考えられた。（参照 2～4）

（2）催奇形性試験（マウス及びウサギ）

マウス及びウサギを用いたクロルスロンの催奇形性試験（0、2、10、50 mg/kg 体重/日、経口投与、投与時期不明）が実施された。

マウスにおいて、50 mg/kg 体重/日投与群まで母体毒性は認められなかったが、50 mg/kg 体重/日投与群で胎児重量の有意な減少が認められたため、胎児毒性の NOAEL は、10 mg/kg 体重/日と考えられた。

ウサギでは、母体毒性及び胎児毒性（体重減少）がそれぞれ 10 及び 50 mg/kg 体重/日投与群で認められたため、母体毒性及び胎児毒性の NOAEL は、それぞれ 2 及び 10 mg/kg 体重/日と考えられた。

いずれの試験においても催奇形性は認められなかった。（参照 2～4）

7．遺伝毒性試験

クロルスロンについて、*in vitro* 試験 4 試験及び *in vivo* 試験 4 試験の遺伝毒性試験が行われた。*in vitro* 試験はいずれも陰性であったが、*in vivo* 試験では、小核試験及び染色体異常試験において、陽性の結果と陰性の結果が得られている。試験結果を表 2 にまとめた。（参照 2～5）

クロルスロンは Ames 試験において、陰性の結果を与えることから、DNA との反応性は乏しいと考えられる。しかし、*in vivo* の小核試験及び染色体異常試験では、一部に陽性の結果も得られており、高用量では小核及び染色体異常を誘発する可能性もあると考えられる。一方、*in vitro* での染色体異常試験が実施されていないため、クロルスロンが *in vivo* での小核及び染色体異常を誘発するとしても、それがどのような機構によるものかは明確ではなく、小核及び染色体異常の誘発に閾値が存在するかどうか不明である。

表 2　*in vitro* 及び *in vivo* 試験

試験系		試験対象	用量	結果
in vitro	Ames 試験	*Salmonella typhimurium*	2,500 μg/plate	陰性
	前進突然変異試験（HGPRT）	チャイニーズハムスター V-79 細胞	0.3、1.0、1.5、3 mM ±S9	陰性
	不定期 DNA 合成試験	ヒト肺線維芽細胞	0.3 → 3 mM	陰性
	DNA 一本鎖切断試験	ヒト肺線維芽細胞	0.01 → 3 mM	陰性
in vivo	小核試験	マウス骨髄細胞	～2,000 mg/kg 体重	陽性
	小核試験	マウス骨髄細胞	2,000 mg/kg 体重	陰性
	染色体異常試験	マウス	～500 mg/kg 体重	陽性
	染色体異常試験	マウス	100、250、500 mg/kg 体重	陰性

8．微生物学的特性及びヒトに関する知見

被験物質の特性から、微生物学的影響に関する考察は必要ないと考えられた。（参照 4）

クロルスロンはヒトの医薬品として使用されないため、ヒトの使用例に関する情報は入手できなかった。（参照 4）

Ⅲ．食品健康影響評価

1．　EMEA の評価について

ラットを用いた 13 週間亜急性毒性試験において、膀胱の過形成が観察されたが、別の炭酸脱水素酵素阻害剤であるアセタゾラミドで得られたデータから、膀胱の過形成は尿組成の変化によるものであると考えられたとしている。また、2 種類の *in vivo* 試験（骨髄小核試験及び染色体異常試験）で陽性結果が得られたが、発がん性試験からはクロルスロンに発がん性はないと結論している。

したがって、EMEA では、イヌを用いた 14 週間亜急性毒性試験の NOAEL 2 mg/kg 体重/日に、安全係数 1,000 を採用することにより ADI 0.002 mg/kg 体重を設定した。この安全係数は、“標準的” 安全係数 100 に染色体異常誘発性陽性結果及び発がん性試験の不十分さによる追加の 10 を用いたものである。（参照 4）

2．　食品健康影響評価について

クロルスロンは、Ames 試験において、陰性の結果を与えることから、DNA との反応性は乏しいと考えられる。しかし、*in vivo* のマウスの小核試験及び染色体異常試験の一部に陽性の結果が得られており、高用量では小核及び染色体異常を誘発する可能性もあると考えられる。一方、*in vitro* での染色体異常試験が実施されていないため、クロルスロンが *in vivo* での小核及び染色体異常を誘発するとしても、それがどのような機構によるものかは明確ではなく、小核及び染色体異常の誘発に閾値が存在するかどうか不明である。したがって、クロルスロンは、生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと判断することはできないと考えられる。

また、ラットの発がん性試験は、亜急性毒性試験で膀胱の過形成がみられた用量及び遺伝毒性試験で陽性の結果が得られた用量に比較して低い用量で実施されているため、発がん性を明確に否定することはできないと考えられる。

以上のことから、現時点で得られている知見からは、クロルスロンの遺伝毒性及び発がん性について結論を導くことは困難であるため、クロルスロンに ADI を設定することは適当でない。

暴露量については、当評価結果を踏まえ暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表3　EMEAにおける各種試験の無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)
マウス	2 年間発がん性試験	44、120、306 経口	－ 発がん性なし
	催奇形性試験	0、2、10、50 経口	母動物：50 胎児：10 胎児重量減少 催奇形性なし
ラット	1 ヶ月間亜急性毒性試験	10～640 （投与経路不明）	設定できず 雌の甲状腺重量減少
	13 週間亜急性毒性試験	20、150、425 経口	設定できず 雄の甲状腺比重量増加
	126 週間発がん性試験	3.8、12.6、48.8 経口	－ 発がん性なし
	3 世代繁殖毒性試験	0、3、30、300 経口	30 雌ラットの繁殖能力、児の生存能力及び成長への影響
ウサギ	催奇形性試験	0、2、10、50 経口	母動物：2 体重減少 胎児：10 体重減少 催奇形性なし
イヌ	1 ヶ月間亜急性毒性試験	10～900 （投与経路不明）	設定できず 全投与群で、肝臓及び脾臓のヘモジデリン沈着症、骨髄過形成、髄外造血、脈絡叢及び唾液腺への炎症性細胞浸潤
	14 週間亜急性毒性試験	0、2、8、32 経口	2 甲状腺の絶対及び比重量減少
ADI			0.002 mg/kg 体重/日 SF：1,000（染色体異常誘発性陽性結果及び発がん性試験の不十分さ）
ADI 設定根拠資料			NOAEL：2 mg/kg 体重/日 イヌ 14 週間亜急性毒性試験

〈別紙 1：検査値等略称〉

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
ATP	アデノシン三リン酸
C_{max}	最高濃度
EMEA	欧州医薬品庁
LD_{50}	半数致死量
NOAEL	無毒性量
T_{max}	最高濃度到達時間

〈参照〉

1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
2 EMEA:COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, CLORSULON SUMMARY REPORT(1) ,1995
3 EMEA:COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, CLORSULON SUMMARY REPORT (2) ,1999
4 EMEA:COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR VETERINARY USE, CLORSULON , 2008
5 FDA NADA 136-742 Environmental Impact Analysis Report,1985

資料２－１

（別添）

エンロフロキサシン（案）

今般の残留基準の検討については、薬事法に基づく承認事項の変更について農林水産大臣から意見聴取があったことに伴い、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：エンロフロキサシン（Enrofloxacin）

（２）用途：牛、豚及び鶏における細菌性呼吸器感染症及び消化管感染症の治療

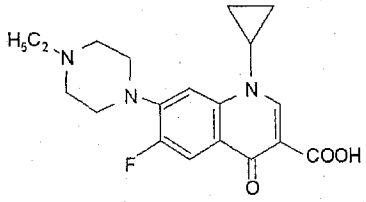
エンロフロキサシンはニューキノロン剤に属し、グラム陰性菌に加え、多くのグラム陽性菌に対しても有効である。国内において牛及び豚の細菌性呼吸器症（*Mycoplasma bovis*、*Ureaplasma divesum*、*Pasteurella multocida*等）及び大腸菌性下痢症、鶏の呼吸器性マイコプラズマ症（*Mycoplasma gallisepticum*）及び大腸菌症の治療を目的として使用されている。また、代謝物であるシプロフロキサシンは抗菌活性を有し、ヒト臨床において使用されている。

（３）化学名：

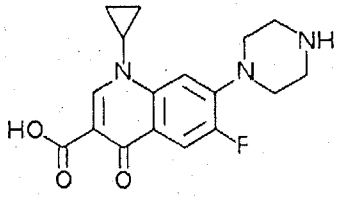
1-cyclopropyl-7-(4-ethylpiperazin-1-yl)-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (IUPAC)

1-cyclopropyl-7-(4-ethyl-1-piperazinyl)-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoline carboxylic acid (CAS)

（４）構造式及び物性



エンロフロキサシン



シプロフロキサシン（代謝物）

分　子　式　：$C_{19}H_{22}FN_3O_3$
分　子　量　：359.40
常温における性状　：微黄色～淡黄色の結晶性粉末
融　　点　：222℃
溶　解　性　：クロロホルムに溶けやすく、メタノール、アセトンに溶けにくく、水、エーテルにほとんど溶けない
蒸　気　圧　：不揮発性

（５）適用方法及び用量

エンロフロキサシンの使用方法等を以下に示す。なお、農林水産省より薬事法に基づくエンロフロキサシンを有効成分とする注射剤等の使用基準の改正（使用禁止期間の変更）に係る意見聴取がなされた該当部分に網掛けをした。

我が国及び諸外国における使用禁止期間設定状況

対象動物及び使用方法		使用国	使用禁止期間
牛	2.5～5mg/kg体重/日を3～5日間連続して頸部皮下注射	日本	21日→14日*
		ドイツ	7日
		オランダ	7日
		イタリア	9日
		ニュージーランド	7日
牛（3ヶ月齢を超える牛を除く）	2.5～5mg/kg体重/日を3～5日間連続して強制経口投与	日本	30日→12日*
		ドイツ	7日
		オランダ	7日
		イタリア	7日
泌乳牛	2.5～5mg/kg体重/日を3～5日間連続して頸部皮下注射	日本	96時間→60時間
		ドイツ	5日
		オランダ	4日
		イタリア	4.5日
豚	1.25～5mg/kg体重/日を1～3日間連続して頸部筋肉内注射	日本	20日→14日*
		ドイツ	8日
		オランダ	10日
		イタリア	10日
		ニュージーランド	7日
鶏	飲水1Lあたり50mgを均一に混和し3日間連続して飲水投与	日本	7日→4日*
		ドイツ	9日
		オランダ	3日
		イタリア	3日

＊ 平成21年2月に審議

２．対象動物における分布、代謝

（１）ウシにおける分布、代謝試験

３～４週齢の仔ウシに^{14}C標識エンロフロキサシン5mg/kg体重/日を7日間強制経口投与し、最終投与後12あるいは72時間における肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中の代謝物を同定した。主要な化合物は未変化体と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。検出濃度は経時的に減少したが、肝臓で最も高濃度であった。

（２）ブタにおける分布、代謝試験

ブタに^{14}C標識エンロフロキサシン5mg/kg体重/日を7日間強制経口投与し、最終投与後12あるいは72時間における肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中の代謝物を同定した。主要な化合物は未変化体とシプロフロキサシンで、併せて78～98%を占め、そのほとんどは未変化体であった。検出濃度は経時的に減少したが、肝臓で最も高濃度であった。

（3）鶏における分布、代謝試験

30日齢の鶏に対して^{14}C標識エンロフロキサシン12 mg/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、皮膚中の代謝物を同定した。いずれの組織においても主要な化合物は未変化体で65.7、78.5、49.7%を占めた。また、シプロフロキサシンがそれぞれ13.3%、3.1%、4.1%検出された。その他の代謝物は微量であったが、皮膚については未同定の1代謝物が7.6%検出された。

3．対象動物における残留試験結果

（1）分析の概要

① 分析対象化合物：エンロフロキサシン及びシプロフロキサシン

② 分析法の概要　：蛍光検出器付き高速液体クロマトグラフ法（励起波長282 nm、蛍光波長445 nm）により、各対象動物組織における残留性が検証されている。

（2）組織における残留

① ウシにエンロフロキサシンとして5mg/kgを1日1回、5日間連続して頸部皮下投与した。投与後1、7、14、21及び28日の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、血清及び小腸におけるエンロフロキサシン及びシプロフロキサシンの濃度を以下に示す。

ウシにエンロフロキサシン5mg/kgを5日間頸部皮下投与した時の食用組織中のエンロフロキサシン及びシプロフロキサシン濃度　(ppm)

試験日	筋肉		脂肪	
（投与後日数）	エンロフロキサシン	シプロフロキサシン	エンロフロキサシン	シプロフロキサシン
1	<0.01(2), 0.02(2), 0.07, 0.08	<0.01(2), 0.03(2), 0.19, 0.24	0.08±0.08	<0.01(2), 0.02(2), 0.04(2)
7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

試験日	肝臓		腎臓	
（投与後日数）	エンロフロキサシン	シプロフロキサシン	エンロフロキサシン	シプロフロキサシン
1	<0.01(2), 0.02(2), 0.09(2)	0.12±0.10	0.04±0.03	0.14±0.15
7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

試験日	血清		小腸	
（投与後日数）	エンロフロキサシン	シプロフロキサシン	エンロフロキサシン	シプロフロキサシン
1	<0.01(4), 0.03(2)	<0.01(4), 0.04(2)	<0.01(2), 0.04(2), 0.08(2)	<0.01(2), 0.04(2), 0.08, 0.09
7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

数値（n＝6）は分析値又は平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。
定量限界：0.01 ppm

② 仔ウシにエンロフロキサシンとして5mg/kgを1日1回、5日間連続して経口投与した。投与後1、3、5、7及び9日の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるエンロフロキサシン及びシプロフロキサシンの濃度を以下に示す。

仔ウシにエンロフロキサシン5mg/kgを5日間経口投与した時の食用組織中のエンロフロキサシン及びシプロフロキサシン濃度　(ppm)

試験日	筋肉		脂肪	
（投与後日数）	エンロフロキサシン	シプロフロキサシン	エンロフロキサシン	シプロフロキサシン
1	0.144±0.073	0.220±0.071	0.076±0.041	0.125±0.064
3	<0.01	0.021±0.013	0.039±0.008	0.018±0.011
5	<0.01	<0.01	0.016±0.008	0.016±0.013
7	<0.01	<0.01	<0.01	0.012±0.009
9	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

試験日	肝臓		腎臓	
（投与後日数）	エンロフロキサシン	シプロフロキサシン	エンロフロキサシン	シプロフロキサシン
1	0.321±0.107	0.759±0.066	0.267±0.108	0.884±0.239
3	0.027±0.013	0.104±0.052	0.021±0.005	0.097±0.043
5	<0.01	0.016±0.004	<0.01	0.019±0.015
7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
9	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

数値（n＝4）は分析値又は平均値±標準偏差で示す。
定量限界：0.01 ppm

③ 泌乳牛にエンロフロキサシンとして5mg/kg を1日1回、5日間連続して皮下投与した。投与後から 12 時間おきの乳中のエンロフロキサシン及びシプロフロキサシンの濃度を以下に示す。

泌乳牛にエンロフロキサシン5mg/kgを5日間頸部皮下投与した時の乳中のエンロフロキサシン及びシプロフロキサシン濃度 (ppm)

試験日 (投与後時間)	エンロフロキサシン	シプロフロキサシン
投与前	<0.02(2), 0.021, 0.026, 0.028(2), 0.029, 0.030, 0.040, 0.041, 0.042, 0.067	0.685±0.223
投　与		
12	0.404±0.148	3.90±1.01
24	0.054±0.016	0.750±0.227
36	<0.02(11), 0.020	0.401±0.138
48	<0.02	0.107±0.042
60	<0.02	0.082±0.037
72	<0.02	<0.02, 0.020, 0.025, 0.029(3), 0.038(2), 0.044, 0.052, 0.061, 0.078
84	<0.02	<0.02(2), 0.020, 0.023(2), 0.026, 0.027, 0.036, 0.038, 0.050, 0.060, 0.063
96	<0.02	<0.02(7), 0.021, 0.023, 0.028, 0.036, 0.037
108	<0.02	<0.02(7), 0.021, 0.024, 0.028, 0.030, 0.063
120	<0.02	<0.02 (11), 0.032
132	<0.02	<0.02 (11), 0.027
144	<0.02	<0.02
156	<0.02	<0.02

数値（n＝12）は分析値又は平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。
定量限界：0.02 ppm

使用禁止期間変更要望の根拠とされた試験

④ 泌乳牛にエンロフロキサシンとして5mg/kgを1日1回、5日間連続して皮下投与した。投与後から 12 時間おきの乳中のエンロフロキサシン及びシプロフロキサシンの濃度を以下に示す。

泌乳牛にエンロフロキサシン5mg/kgを5日間頸部皮下投与した時の乳中のエンロフロキサシン及びシプロフロキサシン濃度 (ppm)

試験日 (投与後時間)	エンロフロキサシン	シプロフロキサシン
投与前	<0.02	<0.02
投　与		
12	0.11±0.03	0.78±0.46
24	<0.02(3), 0.02(3)	0.15±0.07
36	<0.02	0.05±0.01
48	<0.02	<0.02(3), 0.02(2), 0.04
60	—	<0.02(5), 0.02
72	—	<0.02

数値（n＝6）は分析値又は平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。
定量限界：0.02 ppm

⑤ ブタにエンロフロキサシンとして5mg/kgを1日1回、5日間連続して筋肉内投与した。投与後1、7、14、20及び25日の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、血清及び小腸におけるエンロフロキサシン及びシプロフロキサシンの濃度を以下に示す。

ブタにエンロフロキサシン5mg/kgを5日間筋肉内投与した時の食用組織中のエンロフロキサシン及びシプロフロキサシン濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉		脂肪	
	エンロフロキサシン	シプロフロキサシン	エンロフロキサシン	シプロフロキサシン
1	0.21±0.05	0.05±0.01	0.07±0.02	<0.01
7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
20	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
25	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

試験日 (投与後日数)	肝臓		腎臓	
	エンロフロキサシン	シプロフロキサシン	エンロフロキサシン	シプロフロキサシン
1	0.28±0.09	0.06±0.01	0.37±0.10	0.09±0.01
7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
20	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
25	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

試験日 (投与後日数)	血清		小腸	
	エンロフロキサシン	シプロフロキサシン	エンロフロキサシン	シプロフロキサシン
1	0.08±0.03	0.02	0.24±0.07	0.03
7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
20	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
25	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

数値（n＝6）は分析値又は平均値±標準偏差で示す。
定量限界：0.01 ppm

⑥ ブタにエンロフロキサシンとして2.5 mg/kg を１日１回、３日間連続して筋肉内投与した。投与後１、３、６、９及び 14 日の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び皮におけるエンロフロキサシン及びシプロフロキサシンの濃度を以下に示す。

ブタにエンロフロキサシン2.5 mg/kg を３日間頸部皮下投与した時の食用組織中のエンロフロキサシン及びシプロフロキサシン濃度 (ppm)

試験日	筋肉		脂肪	
(投与後日数)	エンロフロキサシン	シプロフロキサシン	エンロフロキサシン	シプロフロキサシン
1	0.335±0.356	0.021±0.008	0.085±0.065	<0.01
3	0.022±0.006	<0.01	<0.01	<0.01
6	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
9	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

試験日	肝臓		腎臓	
(投与後日数)	エンロフロキサシン	シプロフロキサシン	エンロフロキサシン	シプロフロキサシン
1	0.614±0.520	0.057±0.016	0.653±0.440	0.075±0.029
3	0.039±0.019	<0.01	0.058±0.015	0.010±0.011
6	0.011±0.012	<0.01	0.027±0.034	0.013±0.016
9	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

試験日	皮	
(投与後日数)	エンロフロキサシン	シプロフロキサシン
1	0.141±0.125	<0.01
3	0.023±0.016	<0.01
6	0.011±0.011	<0.01
9	<0.01	<0.01
14	<0.01	<0.01

数値（ｎ＝4）は分析値又は平均値±標準偏差で示す。
定量限界：0.01 ppm

⑦ ヒツジにエンロフロキサシンとして 7.5 mg/kg を単回経口投与した。投与後２、４、８及び 16 日の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるエンロフロキサシン及びシプロフロキサシンの濃度を以下に示す。

ヒツジにエンロフロキサシン 7.5 mg/kg を単回経口投与した時の食用組織中のエンロフロキサシン及びシプロフロキサシン濃度 (ppm)

試験日	筋肉		脂肪	
(投与後日数)	エンロフロキサシン	シプロフロキサシン	エンロフロキサシン	シプロフロキサシン
2	0.99±0.66	0.38±0.11	1.37±1.62	0.18±0.08
4	0.02±0.01	<0.01, 0.01(2), 0.02	<0.01, 0.01(2), 0.02	<0.01(3), 0.02
8	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
16	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

試験日	肝臓		腎臓	
(投与後日数)	エンロフロキサシン	シプロフロキサシン	エンロフロキサシン	シプロフロキサシン
2	1.68±0.41	0.48±0.15	0.60±0.07	0.39±0.17
4	0.05±0.06	0.05±0.04	0.02±0.02	0.03±0.02
8	<0.01, 0.01, 0.09, 0.14	<0.01(2), 0.44, 0.62	<0.01	<0.01
16	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

数値（ｎ＝4）は分析値又は平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。
定量限界：0.01 ppm

⑧ 鶏にエンロフロキサシンとして 50 mg/L の飲水を５日間自由摂取させた。投与後 0.5、１、２、３及び５日の筋肉、皮、肝臓及び腎臓におけるエンロフロキサシン及びシプロフロキサシンの濃度を以下に示す。

鶏にエンロフロキサシンとして 50 mg/L の飲水を５日間自由摂取させた時の食用組織中のエンロフロキサシン及びシプロフロキサシン濃度 (ppm)

試験日	筋肉		皮	
(投与後日数)	エンロフロキサシン	シプロフロキサシン	エンロフロキサシン	シプロフロキサシン
0.5	0.099±0.006	<0.01	0.047±0.022	<0.01
1	0.053±0.013	<0.01	0.030±0.010	<0.01
2	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
3	<0.01	<0.01	0.010±0.011	<0.01
5	<0.01	－	<0.01	<0.01

試験日	肝臓		腎臓	
(投与後日数)	エンロフロキサシン	シプロフロキサシン	エンロフロキサシン	シプロフロキサシン
0.5	0.202±0.153	0.090±0.096	0.148	0.018
1	0.130±0.061	0.051±0.022	0.122	0.013
2	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
5	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

数値（ｎ＝6）は分析値又は平均値±標準偏差で示す。
腎臓については、各検体をまとめてから測定した。
－は分析を実施せず。
定量限界：0.01 ppm

⑨ 七面鳥にエンロフロキサシンとして 50 mg/L の飲水を５日間自由摂取させた。投与後１、２、３、５及び７日の筋肉、皮、肝臓及び腎臓におけるエンロフロキサシン及びシプロフロキサシンの濃度を以下に示す。

七面鳥にエンロフロキサシンとして50 mg/Lの飲水を５日間自由摂取させた時の食用組織中のエンロフロキサシン及びシプロフロキサシン濃度　(ppm)

試験日（投与後日数）	筋肉		皮	
	エンロフロキサシン	シプロフロキサシン	エンロフロキサシン	シプロフロキサシン
1	0.074±0.031	<0.01	0.080±0.008	<0.01
2	0.032±0.020	<0.01	0.065±0.026	<0.01
3	<0.01	<0.01	0.028±0.004	<0.01
5	0.014±0.018	<0.01	0.012±0.002	<0.01
7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

試験日（投与後日数）	肝臓		腎臓	
	エンロフロキサシン	シプロフロキサシン	エンロフロキサシン	シプロフロキサシン
1	0.125±0.053	0.080±0.036	0.088	<0.01
2	0.071±0.051	0.046±0.035	0.041	<0.01
3	0.013±0.002	0.011±0.003	0.011	<0.01
5	0.022±0.030	0.015±0.017	0.011	<0.01
7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

数値（ｎ＝６）は分析値又は平均値±標準偏差で示す。
定量限界：0.01 ppm

４．許容一日摂取量（ＡＤＩ）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、平成１７年９月１３日付け厚生労働省発食安第０９１３００２号により、食品安全委員会委員長あて意見を求めたエンロフロキサシンに係る食品健康影響評価について、食品安全委員会において、以下のとおり評価されている。

微生物学的影響について現時点で利用可能なものは *in vitro* の MIC_{50} のみであった。結腸内容物に 220ｇ、細菌が暴露される分画に 20%、ヒト体重に 60 kg を適用すると、

$$ADI\ (mg/kg\ 体重/日) = \frac{0.000125\ (mg/mL) \times 220\ (g)}{0.2^{*1} \times 60\ (kg)} = 0.002\ mg/kg\ 体重/日$$

となる。

エンロフロキサシンについては、遺伝毒性及び発がん性を示さないと考えられることから、ADI を設定することが可能である。

毒性学的影響について最も低い用量で被験物質投与の影響が認められたと考えられる指標は、ラットの２年間慢性毒性試験における NOAEL 2.9 mg/kg 体重/日であった。この知見から ADI を設定するにあたっては、種差 10、個体差 10 の安全係数 100 を考慮し、毒性学的データからは ADI は 0.029 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 0.002 mg/kg 体重/日であった。

毒性学的データから導かれる ADI と微生物学的データから導かれる ADI を比較すると、微生物学的データから導かれた値がより小さくなり、感受性が高いと考えられる。このためエンロフロキサシンの残留基準を設定するに際しての ADI としては、0.002 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられる。

エンロフロキサシン　0.002 mg/kg 体重/日

*1 シプロフロキサシンのヒトにおける知見に基づく

５．諸外国における使用状況

米国、ＥＵ、豪州、カナダ及びニュージーランドを調査したところ、米国、ＥＵ、カナダ及びニュージーランドにおいて牛、豚等に使用が認められている。米国ではフルオロキノロン耐性カンピロバクターに対するリスク評価が実施され、鶏に対する使用許可が 2005 年９月 12 日に取り消された。また、ＥＵにおいて魚類を含むすべての食用動物に対する基準が設定されているが、養殖水産動物への使用は認められていない。

なお、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）において評価されており、ADI として 0.002 mg/kg 体重/日が設定されている。

６．基準値

（１）残留の規制対象：エンロフロキサシン及びシプロフロキサシン

（２）基準値

別紙１のとおりである。

~~また、今後、食品安全委員会において薬剤耐性菌を介した影響についての評価が示された段階で、必要に応じて残留基準値を見直すこととする。~~

なお、薬剤耐性菌を介した影響についての食品安全委員会よる評価結果を受けて農林水産省が行うリスク管理措置の結果を踏まえ、必要に応じて残留基準値を見直すことを検討する。

（３）ＡＤＩ比

各食品において基準値の上限まで本剤が残留したと仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、１日当たり摂取する本剤の量（理論最大摂取量（TMDI））の ADI に対する比は、以下のとおりである。

	TMDI/ADI (%)
国民平均	10.4
幼小児（１～６歳）	39.6
妊婦	11.9
高齢者（６５歳以上）*	10.2

＊ 高齢者については畜水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

なお、詳細な曝露評価については、別紙２のとおりである。

（４）本剤については、平成１８年１１月３０日付け厚生労働省告示第６４５号により、食品一般の成分規格６に食品に残留する量の限度（現行基準）が定められている。

今般の薬事法に基づく承認事項変更の要望にあたり提出された国内で行われた残留試験結果によると、乳の使用禁止期間を現在の 96 時間から 60 時間に短縮した場合であっても、エンロフロキサシン及びシプロフロキサシンの残留量は現行基準の範囲内であることから、基準の変更を必要とするものではない。

（別紙１）

動物用医薬品名：エンロフロキサシン

食品名	基準値 現行[*4] ppm	米国 ppm	ＥＵ[*4] ppm	カナダ ppm
牛の筋肉	0.05		0.1	0.02
豚の筋肉	0.05		0.1	
その他の陸棲哺乳類[*1]に属する動物の筋肉	0.05		0.1	
牛の脂肪	0.05		0.1	
豚の脂肪	0.05		0.1	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.05		0.1	
牛の肝臓	0.1	0.1	0.3	0.07
豚の肝臓	0.1		0.2	
肝臓（その他の陸棲哺乳類）	0.1		0.3	
牛の腎臓	0.1		0.2	
豚の腎臓	0.1		0.3	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.1		0.2	
牛の食用部分[*2]	0.05			
豚の食用部分	0.05			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.05			
乳	0.05		0.1	
鶏の筋肉	0.05		0.1	
その他の家きん[*3]の筋肉	0.05		0.1	
鶏の脂肪	0.05		0.1	
その他の家きんの脂肪	0.05		0.1	
鶏の肝臓	0.1		0.2	
その他の家きんの肝臓	0.1		0.2	
鶏の腎臓	0.1		0.3	
その他の家きんの腎臓	0.1		0.3	
鶏の食用部分	0.1			
その他の家きんの食用部分	0.1			

＊1：その他の陸棲哺乳類とは、陸棲哺乳類のうち、牛及び豚以外のものをいう。
＊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。
＊3：その他の家きんとは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。
＊4：エンロフロキサシン及びシプロフロキサシンの和として。

（別表２）

エンロフロキサシンの推定摂取量（単位：μg/人/日）

食品名	基準値現行（ppm）	国民平均 TMDI	小幼児（１～６歳） TMDI	妊婦 TMDI	高齢者*6（65歳以上） TMDI
牛の筋肉	0.05	1.0*2	0.5*2	0.9*2	1.0*2
牛の脂肪	0.05				
牛の肝臓	0.1	0.0	0.0	0.0*5	0.0
牛の腎臓	0.1	0.0	0.0	0.1	0.0
牛の食用部分*1	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の筋肉	0.05	1.8*2	1.1*2	2.0*2	1.8*2
豚の脂肪	0.05				
豚の肝臓	0.1	0.0	0.0	0.0*5	0.0
豚の腎臓	0.1	0.0	0*4	0.0*5	0.0
豚の食用部分	0.05	0.0	0.0	0.0*5	0.0
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.05	0.0*3	0.0*3	0.0*3*5	0.0*3
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.05				
その他の陸棲哺乳類に属する肝臓	0.1				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.1				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.05				
乳	0.05	7.1	9.9	9.2	7.1
鶏の筋肉	0.05	1.0*2	1.0*2	0.7*2	1.0*2
鶏の脂肪	0.05				
鶏の肝臓	0.1	0.0	0.0	0.3	0.0
鶏の腎臓	0.1	0.0	0*4	0.0	0.0
鶏の食用部分	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
その他の家きんの筋肉	0.05	0.0*3	0.0*3	0.0*3	0.0*3
その他の家きんの脂肪	0.05				
その他の家きんの肝臓	0.1				
その他の家きんの腎臓	0.1				
その他の家きんの食用部分	0.1				
計		11.1	12.5	13.3	11.1
ADI 比（%）		10.4	39.6	11.9	10.2

＊1：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。
＊2：筋肉の基準値×筋肉及び脂肪の摂取量。
＊3：各部位のうち、残留値が最も高いものを用いた。
＊4：幼少児の摂取量データがないため、推定摂取量は「0」とした。
＊5：妊婦の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。
＊6：高齢者については畜水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

（参　考）

これまでの経緯

平成１７年　９　月１３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１７年　９　月１５日　第111回食品安全委員会（要請事項説明）
平成１８年　５　月１８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１８年　５　月２５日　薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成１８年　５　月３０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
平成１８年　９　月２６日　薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
平成１８年１０月２７日　薬事・食品衛生審議会から答申
平成１８年１１月３０日　残留基準の告示
平成２０年１２月１１日　農林水産大臣から厚生労働大臣あてに使用基準の改正について意見聴取
平成２１年　２　月　２　日　薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成２１年　２　月　３　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
平成２１年　４　月　６　日　薬事・食品衛生審議会から答申
平成２１年　４　月１３日　農林水産大臣へ回答
平成２２年　９　月　３　日　農林水産大臣から厚生労働大臣あてに使用基準の改正について意見聴取
平成２２年　９　月　９　日　薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成２２年　９　月１４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］

	青木　宙	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
	生方　公子	北里大学北里生命科学研究所病原微生物分子疫学研究室教授
○	大野　泰雄	国立医薬品食品衛生研究所副所長
	尾崎　博	東京大学大学院農学生命科学研究科教授
	加藤　保博	財団法人残留農薬研究所理事
	斉藤　貢一	星薬科大学薬品分析化学教室准教授
	佐々木　久美子	元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
	佐藤　清	財団法人残留農薬研究所理事・化学部長
	志賀　正和	元農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長
	豊田　正武	実践女子大学生活科学部生活基礎化学研究室教授
	永山　敏廣	東京都健康安全研究センター医薬品部長
	松田　りえ子	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
	山内　明子	日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
	山添　康	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授
	吉池　信男	青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授
	由田　克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科教授
	鰐渕　英機	大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

（○：部会長）

（答申案）

エンロフロキサシンについては、現行の食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）を変更しないことが適当である。

資料２－２

動物用医薬品評価書

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）の再審査に係る食品健康影響評価について

2006年5月

食品安全委員会

〈目次〉

	頁
１．バイトリルについて	３
２．再審査における安全性に関する知見等について	３
３．再審査に係る評価について	４
４．参考文献	４

〈別添目次〉

１．薬剤の概要	１
２．毒性試験の概要	１
2-1. 吸収・分布・代謝・排泄	１
2-2. 毒性試験	４
(1) 急性毒性試験	４
(2) 亜急性毒性試験	４
(3) 慢性毒性試験	８
(4) 繁殖毒性試験及び催奇形性試験	１１
(5) 遺伝毒性試験	１４
(6) 一般薬理試験	１５
(7) その他	１６
(8) 微生物学的影響に関する特殊試験	１７
(9) ヒトにおける知見について	１９
３．食品健康影響評価について	１９
４．参考文献	２４

〈審議の経緯〉

平成１６年１０月２９日	農林水産厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請、関係書類の接受
平成１６年１１月　４日	第６８回食品安全委員会（要請事項説明）
平成１６年１１月１６日	第２０回動物用医薬品専門調査会
平成１７年　９月１３日	厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請、関係書類の接受
平成１７年　９月１５日	第１１１回食品安全委員会（要請事項説明）
平成１７年１１月９日	第３９回動物用医薬品専門調査会
平成１７年１２月１６日	第４１回動物用医薬品専門調査会
平成１８年　２月２４日	第４６回動物用医薬品専門調査会
平成１８年　３月１６日	第１３５回食品安全委員会
平成１８年　３月１６日 －４月１２日	国民からの意見情報の募集
平成１８年　４月２８日	第５２回動物用医薬品専門調査会
平成１８年　５月１７日	動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
平成１８年　５月１８日	第１４３回食品安全委員会（報告） 同日付で食品安全委員会委員長から農林水産大臣、厚生労働大臣に通知

〈食品安全委員会委員〉

委員長	寺田　雅昭
委員長代理	寺尾　允男
	小泉　直子
	坂本　元子
	中村　靖彦
	本間　清一
	見上　彪

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員〉

Ｈ１７．９．３０まで

座　長	三森　国敏	
座長代理	井上　松久	
	青木　宙	津田　洋幸
	明石　博臣	寺本　昭二
	江馬　眞	長尾　美奈子
	大野　泰雄	中村　政幸
	菅野　純	林　眞
	嶋田　甚五郎	藤田　正一
	鈴木　勝士	

Ｈ１７．１０．１から

座　長	三森　国敏	
座長代理	井上　松久	
	青木　宙	津田　修治
	明石　博臣	寺本　昭二
	江馬　眞	長尾　美奈子
	大野　泰雄	中村　政幸
	小川　久美子	林　眞
	渋谷　淳	藤田　正一
	嶋田　甚五郎	吉田　緑
	鈴木　勝士	

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）の再審査に係る食品健康影響評価ついて

1．バイトリルについて[1],[2],[3],[4],[5],[6]

バイトリル原体、バイトリル10%液、バイトリル2.5%HV液については平成3年11月15日、バイトリル2.5%注射液、同5%注射液、同10%注射液については平成4年6月2日に農林水産大臣より動物用医薬品として承認を受けた後、所定の期間が経過したため再審査申請が行われた。製剤の内容については次の通りである。

①主剤

主剤はエンロフロキサシンである。

②効能・効果

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(適応菌種はマイコプラズマ・ガリセプティカム、大腸菌)、バイトリル2.5%HV液が牛の肺炎、大腸菌性下痢症(適応菌種はマイコプラズマ・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)、バイトリル2.5%注射液、同5%注射液、同10%注射液が牛の肺炎、大腸菌性下痢症、豚の胸膜肺炎、大腸菌性下痢症(適応菌種は大腸菌、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)である。

③用法・用量

バイトリル10%液は飲水1L当たりエンロフロキサシンとして50mgを均一に混和して飲水投与する。バイトリル2.5%HV液は1日1回体重1kg当たりエンロフロキサシンとして牛の肺炎については2.5～5mgを3～5日間、大腸菌性下痢症については2.5mgを3日間、強制経口投与する。バイトリル2.5%注射液、同5%注射液、同10%注射液は、1日1回体重1kg当たりエンロフロキサシンとして牛の肺炎については2.5～5mgを3～5日間、大腸菌性下痢症については2.5mgを3日間、頚部皮下に注射、豚の胸膜肺炎については2.5～5mgを3日間、大腸菌性下痢症については1.25～2.5mgを1～3日間、頚部筋肉内に注射する。休薬期間はバイトリル10%液が7日、バイトリル2.5%HV液が30日、バイトリル2.5%注射液、同5%注射液、同10%注射液が牛については21日(搾乳は96時間)、豚については20日である。なお、これらの製剤については、第一選択薬が無効の症例のみに使用することとされている。

2．再審査における安全性に関する知見等について

(1)ヒトに対する安全性について

バイトリルについては、上記の通り国内では鶏の呼吸器性マイコプラズマ病及び大腸菌症、牛の肺炎、大腸菌性下痢症、豚の豚胸膜肺、大腸菌性下痢症を対象に使用されている。また、欧州、米国においても広く使用されており、EMEAで6.2μg/kg体重/日[7],[8],[9],[10],[11]、FDAで3μg/kg体重/日[12]、JECFAで2μg/kg体重/日[13]のADIが設定されている。日本においてADI及びMRLの設定はされていない。なお、米国ではフルオロキノロン耐性カンピロバクターに対するリスク評価が実施され、鶏に対する使用許可が2005年9月12日に取り消された。[14]

(2)安全性に関する研究報告について[15],[16]

調査期間中のMedlineを含むデータベース検索の結果、分析、耐性菌に関する報告等が複数報告されている。

(3)承認後の副作用報告について[15),(16)]

対象動物に対する安全性については、10%液について調査期間中に鶏171,313羽、2.5%HV液について牛661頭、2.5%注射液については牛358頭及び豚481頭、5%注射液については牛513頭及び豚502頭、10%注射液については牛431頭及び豚356頭の調査が実施され、いずれも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いる。

3. 再審査に係る評価について

本製剤は鶏に飲水投与、牛や豚に筋肉内注射されるが、日本においてMRLの設定はなされていないことから、エンロフロキサシンのADI設定について別添の通り評価を実施した。

エンロ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。

エンロフロキサシン　0.002mg/kg体重/日

ただし、本剤の再審査に係る評価については、薬剤耐性菌を介した影響について考慮する必要があり、これについてはなお検討中である。

4. <参考文献>

(1) バイトリル原体　再審査申請書(未公表)
(2) バイトリル2.5%HV液　再審査申請書(未公表)
(3) バイトリル10%液　再審査申請書(未公表)
(4) バイトリル2.5%注射液　再審査申請書(未公表)
(5) バイトリル5%注射液　再審査申請書(未公表)
(6) バイトリル 10%注射液　再審査申請書(未公表)
(7) ENROFLOXACIN SUMMARY REPORT(1) ;EMEA
(8) ENROFLOXACIN SUMMARY REPORT(2) ;EMEA
(9) ENROFLOXACIN SUMMARY REPORT(3) ;EMEA
(10) ENROFLOXACIN SUMMARY REPORT(4) ;EMEA
(11) ENROFLOXACIN SUMMARY REPORT(5) ;EMEA
(12) 21CFR 556.228
(13) WHO Food Additives Series 39, ENROFLOXACIN
(14) http://www.fda.gov/cvm/FQWithdrawal.html
(15) バイトリル原体, バイトリル 2.5%HV 液, バイトリル 10%液　再審査申請書添付資料:効能又は効果及び安全性についての調査資料(未公表)
(16) バイトリル 2.5%注射液, バイトリル 5%注射液, バイトリル 10%注射液　再審査申請書添付資料:効能又は効果及び安全性についての調査資料(未公表)

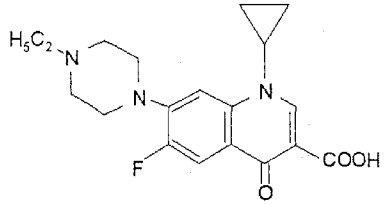
(別添)

エンロフロキサシンの食品健康影響評価について

1. 薬剤の概要

(1)物質名[1)]

エンロフロキサシン(Enrofloxacin)



分　子　式　: $C_{19}H_{22}FN_3O_3$
分　子　量　: 359.40
常温における性状　: 淡黄色～黄色の結晶性粉末
融　　点　: 約222℃ (分解)
溶　解　度　: 溶解性　クロロホルムに溶けやすく、メタノール、アセトンに溶けにくく、水、エーテルにほとんど溶けない。
蒸　気　圧　: nonvolatile

(2) 効能・効果

エンロフロキサシンはニューキノロン[a]剤に属し、グラム陰性菌に加え、多くのグラム陽性菌に対しても有効である。作用は殺菌的であり、細菌のⅡ型トポイソメラーゼ[b]であるDNA ジャイレース、あるいはトポイソメラーゼⅣに作用しDNA 複製を阻害するものと考えられている。[2)]

(3) その他

エンロフロキサシンを主剤とする動物用医薬品は、国内では鶏の呼吸器性マイコプラズマ病、大腸菌症、牛の肺炎、大腸菌性下痢症、豚の胸膜肺炎、大腸菌性下痢症を対象に使用されている。欧州、米国等においも広く使用されているが、米国ではフルオロキノロン耐性カンピロバクターに対するリスクを高める恐れがあるとして鶏への適用を取りやめている。また、代謝物である ciprofloxacin は抗菌活性を有し、ヒト臨床において使用されている。

2. 毒性試験の概要

2-1.吸収・分布・代謝・排泄

【ラットにおける投与試験】

Wistar系雄ラット(各4匹/群)に^{14}C標識エンロフロキサシン(5mg/kg)を単回強制経口投与あるいは静脈内

[a] ノルフロキサシン以降に合成された塩基性環の6位にフッ素、7位に環状塩基性基を有するキノロン薬を総称して言う。
[b] DNA 鎖に一時的な切れ目を導入し、閉環DNA の超らせんの程度の調節や連環状二量体の形成・解除に作用する。

投与し、最長 48 時間までの血液を経時的に採取した。T_{max} はいずれも投与直後(0.5 時間)に認められ、C_{max} は経口投与で 570ng-eq./mL、静脈内投与で 1448ng-eq./mL、$T_{1/2}$(β 相)はそれぞれ 11.7 と 7.9 時間、AUC は 2941.8 と 3824.3 ng·h/mL で生物学的利用率は 75.3%であった。また、単回強制経口投与後 24 時間までの胆汁中からは約 40%が回収された。

Wistar 系雄ラット(各 3 匹/群)に ^{14}C 標識エンロフロキサシン(5mg/kg)を単回強制経口投与し、2、4、8、24、36、48 時間後の肝臓、腎臓、筋肉、脂肪中の放射活性が測定されている。放射活性は各組織とも投与 2 時間後に最高濃度に達し、その時の濃度は順に 1.85、1.14、0.52、0.02ppm であった。その後の消失は速やかであり、投与後 48 時間ではすべて 0.01ppm 以下となった。

6 時間後までの胆汁中の主要な代謝物は未変化体で 73.6%を占め、極性代謝物が 9.8%、シプロフロキサシンが 4.6%、その他 5 種類の未同定代謝物が検出された。尿中からは未変化体が 30.3%、シプロフロキサシンが 33.8%、極性代謝物が 24.7%検出された。[3]

Wistar 系ラットに ^{14}C 標識エンロフロキサシン 165mg/kg 体重/日を 3 日間、50mg/kg 体重/日を 4 日間連続で強制経口投与し、6 日目の投与後 24 時間までの尿について代謝物の同定が実施されている。主要な化合物として未変化体が雌 36.2%、雄 30.5%、極性代謝物が雌 31.2%、雄 26.0%、シプロフロキサシンが雌 19.0%、雄 28.9%検出された。[4]

未同定の極性代謝物についてさらに詳細な検討が実施されたところ、この代謝物はエンロフロキサシンのグルクロン酸抱合体であることが示唆された。[5]

【ウシにおける投与試験】

3 日～約 8 週齢のウシ(フリージアン種)にエンロフロキサシン 2.5 mg/kg を静脈内(6 頭)、皮下(10 頭)あるいは経口(各 4 頭)経路で単回投与し、*E. coli* を検定菌としたバイオアッセイ法により最長 24 時間までの血清中濃度が検討された。

静脈投与における T_{max} は投与直後(0.5 時間)で C_{max} は 1.8±0.3μg/mL、$T_{1/2}$(β 相)は 5.4±0.9 時間で、24 時間後の平均血清中濃度は 0.06μg/mL であった。皮下投与の T_{max} は投与後 1～2 時間(1.7±0.48)に認められ、C_{max} は 1.1±0.24μg/mL で、2 時間後以降は静脈投与と同様に推移した。経口投与はミルク媒体と直接投与の 2 試験が実施され、T_{max} はそれぞれ 4-6 時間、1 時間、C_{max} は 0.9±0.23μg/mL、1.5±0.45μg/mL、であった。24 時間後の血清中濃度はそれぞれ 0.3±0.19、0.2±0.22μg/mL であった。

また、各群 6 頭のウシに 2.5 あるいは 5mg/kg 体重を皮下投与後 24 時間間隔でさらに 2 回経口投与し、1、2、4、6、24 時間後の血液がそれぞれ採取された。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、C_{max} は 2.5 mg 投与群の皮下投与で 1.5±0.47μg/mL、経口投与は 2 回ともに 1.1±0.3μg/mL、5.0mg 投与群の皮下投与で 2.2±0.21μg/mL、1 回経口投与後で 1.8±0.3μg/mL、2 回経口投与後で 1.9±0.59μg/mL で、蓄積性は認められなかった。

さらに、各群 6 頭のウシを用いて 2.5mg/kg 体重を単回筋肉内投与後 1、4、12 時間の血清、胆汁、尿及び各組織中濃度が検討された。投与 1 及び 4 時間後に血清中より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、特に腎臓と肝臓で約 3～4 倍の濃度であった。4 時間後で最高値となった尿を除き組織中濃度は経時的に減少していた。[6]

3～4 週齢の仔ウシに ^{14}C 標識エンロフロキサシン 5mg/kg 体重/日を 7 日間強制経口投与し、最終投与後 12 あるいは 72 時間における肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中の代謝物の同定が実施されている。主要な化合物は未変化体と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。検出濃度は経時的に減少したが、肝臓で最も高濃度であった。[7]

【ブタにおける投与試験】

ブタ(ジャーマンランドレース種)にエンロフロキサシン 2.5 mg/kg を筋肉内(18 頭)または経口(17 頭)経路で単回投与し、*E. coli* を検定菌としたバイオアッセイ法により最長 24 時間までの血清中濃度が検討された。

T_{max} は筋肉内投与で 1 時間(1.3±0.49)、経口投与で 2 時間(2.3±1.0)、C_{max} はそれぞれ 0.8±0.12、0.6±0.19μg/mL、$T_{1/2}$ は 5.8±1.2 時間、6.8±2.9 時間であった。24 時間後の濃度はそれぞれ 0.05、0.06μg/mL となった。

2.5mg/kg 体重を単回筋肉内投与後 1、2、4、6、8、12 時間の血清、胆汁、尿及び各組織中濃度が検討された。一般に組織中濃度は血清中より高濃度で、尿を除き 1 あるいは 2 時間後に最も高濃度を示した。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組織中濃度は経時的に減少していた。[6]

ブタに ^{14}C 標識エンロフロキサシン 5mg/kg 体重/日を 7 日間強制経口投与し、最終投与後 12 あるいは 72 時間における肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中の代謝物の同定が実施されている。主要な化合物は未変化体とシプロフロキサシンで、あわせて 78～98%を占め、そのほとんどは未変化体であった。検出濃度は経時的に減少したが、肝臓で最も高濃度であった。[8]

【イヌにおける投与試験】

ビーグル犬にエンロフロキサシン 2.5 mg/kg 体重および 5.0 mg/kg 体重を単回皮下投与(各 6 頭)、または 5.0 mg/kg 体重(15 頭)を単回経口投与し、*E. coli* を検定菌としたバイオアッセイ法により最長 24 時間までの血清中濃度が検討された。

T_{max} は皮下投与で 0.8±0.3 時間、経口投与で 2.6±1.2 時間、C_{max} は皮下投与の 2.5mg 投与群で 1.0±0.39μg/mL、5.0mg 投与群で 1.0±0.39μg/mL、経口投与で 1.2±0.47μg/mL、$T_{1/2}$ は皮下投与で 4.3±1.6 時間、経口投与で 2.3±0.7 時間であった。24 時間後の血清中濃度は皮下投与では用量順に 0.03±0.03、0.03±0.02μg/mL、経口投与では検出限界未満であった。

5.0 mg を単回経口投与した 1 時間後の血清、胆汁、尿及び各組織中濃度は、ほとんどの臓器で血清中より高濃度であった。[6]

【鶏における投与試験】

3～6 週齢の雄ブロイラー(各群 18 羽)にエンロフロキサシン 2.5、10 mg/kg 体重を単回皮下投与、または 2.5、5.0、10 mg/kg を単回経口投与し、*E. coli* を検定菌としたバイオアッセイ法により最長 24 時間までの血清中濃度が検討された。

経口投与後の T_{max} は投与後 1～2 時間で、C_{max} は 2.5 mg 投与群で 0.5μg/mL、5.0 mg 投与群で 0.6μg/mL、10 mg 投与群で 1.4μg/mL、$T_{1/2}$ は 2～4 時間(2.0～3.5±0.4 時間)であった。皮下投与後の T_{max} は 0.5～1 時間で、C_{max} は 2.5 mg 投与群で 0.4μg/mL、10 mg 投与群で 1.9μg/mL、$T_{1/2}$ は 2～6 時間であった。24 時間後の血清中の抗菌活性は 10mg 投与量群でのみわずかに検出された。

2.5mg/kg 体重の単回経口投与において、血清及び組織中濃度は 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た。10mg/kg 体重の単回経口投与では、血清及び組織中濃度は約 2 時間で最高値となり、その後は経時的に減少した。24 時間後では肝臓が最も高く 0.1μg/g であった。

また、エンロフロキサシン 25、50、100ppm を含む水あるいは 50、200ppm を含む飼料を 14 日間自由

摂取させ、2、7、14 日目に血液を採取[e]し、血清中の抗菌活性が検討された。飲水投与における血清中濃度は25ppm 投与群で 0.3-0.5μg/mL、50ppm 投与群で 0.6-0.9μg/mL、100ppm 投与群で 1.1-1.3μg/mL、50 ppm、200 ppm 混餌投与における血清中濃度は 25ppm、100ppm の飲水投与とほぼ同等であった。試験期間中を通じて血清中濃度はほぼ同等であった。[6]

6～7 週齢の鶏に対してエンロフロキサシン 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 $T_{1/2}$ はそれぞれ 18.7、14.9 時間と報告されている。AUC の比較から求められた生物学的利用能率は 84.5%であった。[9]

30 日齢の鶏に対して ^{14}C 標識エンロフロキサシン 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、皮膚における残留物が検討されている。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で 65.7、78.5、49.7%を占めた。また、シプロフロキサシンがそれぞれ 13.3%、3.1%、4.1%検出された。その他の代謝物は微量であったが、皮膚については未同定の 1 代謝物が 7.6%検出された。[10], [11]

2-2.毒性試験

(1)急性毒性試験[12], [13], [14], [15]

経口投与による LD_{50} は Bor:CFW1 マウスの雄で 5000 mg/kg 体重以上、雌で 4336 mg/kg 体重、Wistar 系ラットの雌雄で 5000mg/kg 以上、ウサギ(大型チンチラ種)の雌雄で 500-800mg/kg であった。イヌ(ビーグル)では被験物質を嘔吐したため LD_{50} の算出は不可能であった。静脈内投与による LD_{50} は CFW1 マウスの雄で 225 mg/kg 体重、雌で 220 mg/kg 体重であった。

また別の試験においては、経口投与による LD_{50} は ICR 系マウスの雌雄、Wistar 系ラットの雌雄とも 5000mg/kg 以上、筋肉内投与では CD-1 マウスの雌雄、Wistar 系ラットの雌雄とも 1000mg/kg 以上、静脈内投与では CD-1 マウスの雄で 136.0 mg/kg 体重、雌で 143.9 mg/kg 体重、Wistar 系ラットの雄で 233.2 mg/kg 体重、雌で 210.0 mg/kg 体重であった。

皮下投与では、CD-1 マウスの雌雄、Wistar 系ラットの雌雄とも 3000 mg/kg 以上であった。

(2)亜急性毒性試験

【ラットを用いた 4 週間亜急性毒性試験】[16]

6 週齢の Wistar 系ラットを用いた皮下(0、5、40、300 mg/kg/日)投与における 4 週間の亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。各群の動物数は 0、300 mg 投与群では雌雄各 16 匹、5、40 mg 投与群では雌雄各 10 匹で、このうち 0、300 mg 投与群の雌雄各 6 匹は、投与終了後 4 週(28 日)間休薬する回復群にあてた。なお、300mg 投与群の雄の 3 匹が試験期間中に死亡した。

一般的な臨床症状観察では、40mg 以上投与群の雄及び 300mg 投与群の雌で投与部位に皮膚の膨隆を伴う硬結が認められた。300mg 投与群では投与の反復につれその数、硬度が増し、投薬期間後半では背部全体が膨隆する重度の変化が認められ、皮膚の一部が潰瘍化する例もあった。また、300mg 投与群の雄では、20 日目頃から全身筋肉の緊張度低下を伴って行動が緩慢になり、眼は退色傾向を示した。休薬開始後は、投与部位の変化は経過につれて軽減消退し、行動や眼の変化もみられなくなった。

体重変化では、300 mg 投与群において雄で低値、雌で高値が認められた。休薬開始後は雌雄とも対照群と比較して有意差は認められなくなった。

摂餌量では各投与群において有意差は認められなかった。

[e] 午前8時から午後5時にかけて1時間毎に血液を採取しプールしたもの。

眼科的検査(検眼鏡)においては、投与終了時、休薬後ともに異常は認められなかった。

尿検査では、300 mg 投与群において雌雄に比重の増加、雄にケトン体、リン酸マグネシウムアンモニウム結晶の増加が認められた。休薬期間終了時では雌雄ともこのような変化はみられなかった。休薬終了時の 300 mg 投与群において尿中精子数が対照群に比べて多い傾向が認められた。

血液学的検査は投与終了時及び休薬期間終了時に実施されている。5 mg 投与群の雌に血小板数の増加が認められたが、用量相関性が無く、皮下投与による出血に伴う影響と考えられた。40 mg 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の増加ならびに血小板数の増加、雄に Hb、Ht の減少が認められ、さらに 300 mg 投与群で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 の減少が認められた。これらの変化はいずれも休薬終了時には雌雄とも回復した。なお、休薬終了時における 300 mg 投与群のリンパ球、白血球数は対照群を下回った。

血液生化学的検査は投与終了時及び休薬期間終了時に実施されている。40 mg 以上投与群の雌雄でアルブミン量の減少が認められ、これに伴って 40mg 以上投与群の雄及び 300mg 投与群の雌で総たん白質量、A/G 比が低下していた。雄で塩素、雌でナトリウムの低値が認められた。また 300mg 投与群の雌雄で GPT 活性、カルシウム、ナトリウム及び塩素の減少、AP、TG の増加、雄で Tcho、BUN の減少、無機リンの増加、雌でカリウムの増加が認められた。休薬期間終了時では 300 mg 投与群雄の GPT 及びカルシウムの減少が認められた以外は回復した。

臓器重量では、40mg 以上投与群の雄及び 300mg 投与群の雌で脾臓の相対及び絶対重量の増加が認められた。300mg 投与群の雌雄で肺重量の増加、雄で唾液腺、胸腺重量の減少、雌で肝重量の増加、子宮重量の減少が認められた。

剖検では、40 mg 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 1/10、300mg では全個体で認められた。その程度は 300mg 投与群でより強く、肉芽嚢は全ての個体で認められ、皮膚潰瘍を伴う例もあった。300mg 投与群の雌でも脾臓の腫大が 9/10 で認められた。また、300 mg 投与群では盲腸の拡張が全ての個体で認められた。300mg 投与群の休薬期間終了時では雌で盲腸の拡張、投与部皮下の出血点が認められた。

病理組織学的検査では、対照群および 5mg 群では投与部位に炎症が認められたものの軽度であった。40mg 以上の群では投与部位の炎症性変化は増強し、中心部に被験物質を入れる肉芽嚢の形成がみられ、300mg 群では重度であった。また投与部位における炎症の反応性変化として 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、300mg 投与群では雌雄で肝臓における顆粒球系細胞の造血が認められた。その他では、被験物質投与に起因した変化は認められなかった。

本試験における NOAEL は 5mg/kg 体重/日であった。

【ラットを用いた 13 週間亜急性毒性試験】

42 日齢の CD(SD)BR 系ラット(雌雄各 15 匹/群) を用いた混餌(0、500、2000、7500ppm:雄 36.5、150.0、577.5mg/kg 体重/日、雌;45.0、182.0、690.0mg/kg 体重/日)投与における 13 週間の亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。なお、試験期間中に 500ppm 投与群の 1 匹が死亡した。

一般的な臨床症状観察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。また眼検査(直接検眼鏡)にも異常は認められなかった。

体重変化では、7500ppm 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た。

摂餌量では、7500ppm 投与群の雌雄で飼料効率がやや低下していたが、その他に差は認められなかった。

血液学的検査は、6 週と 13 週時点の 2 回が実施されている。7500ppm 投与群の雌雄で Hb の低値、雌で Ht の低値が認められた。Ht の低値は 7500ppm 投与群の雄でも認められたが統計学的な有意差はなかった。6 週の 7500ppm 投与群の雌雄で血小板数の増加が認められた。13 週の 7500ppm 投与群の雌雄においても血小板数の増加が認められたが、統計学的に有意ではなかった。13 週の雄で MCV の低値が認められた。

血液生化学的検査は、6 週と 13 週時点に 2 回が実施されている。2000ppm 投与群の 13 週の雌及び 7500ppm 投与群の 6、13 週の雌雄で血清総たん白質の低値が認められた。これはグロブリンの低下に起因しており、7500ppm 投与群の雌雄で低値が認められ、雄では A/G 比も高値を示した。7500ppm 投与群の 6、13 週目の雄で AST の低値が認められ、6 週の雄の全投与群、13 週では雄の 7500ppm 投与群で ALT の低値が認められた。また、2000ppm 以上投与群の 6 週目の雄、7500ppm 投与群の 13 週目の雌雄で無機リンの高値、2000ppm 以上投与群で TBIL の低値が認められたが、13 週では認められなかった。

尿検査では 6 週目の 2000ppm 以上投与群の雄、13 週目の 2000ppm 以上投与群の雌でナトリウムの減少が認められた。

臓器重量では、2000ppm 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た。2000ppm 投与群では雌の心臓の相対重量は低値であった。7500ppm 投与群の雄の心臓の絶対重量は高値を示した。7500ppm 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あった。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た。なお、報告書においては、前立腺で認められた重量の低値について、対照群で前立腺炎が認められ、重量が増加したために有意差が認められたと考察されている。

剖検及び病理組織学的検査では、盲腸の拡張が 2000ppm 以上投与群の雄及び 7500ppm 投与群の雌で認められた。高用量群の雄の精巣上体及び精巣に病変が認められ、精巣上体管内及び精巣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。また、高用量群の 3 匹(3/30)に膝関節の軟骨変性、骨膜液増生、慢性滑液包炎が認められた。対照群を含めて耳介の腫脹が認められ、病理組織学的には耳介軟骨の異常(発生頻度は用量順に 1、1、6、10)と肉芽腫が認められた。[17]

上記試験で精巣への影響が示唆されたため、さらに詳細な検討が実施された。37 日齢の雄 CD®BR 系ラットを用いた混餌(0、125、500、7500ppm:9.9、38.0、615.0mg/kg 体重/日)投与における 13 週間の亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。対照群、125ppm 投与群、500ppm 投与群は各 2 群(15 匹/群)、7500ppm 投与群は 3 群(15 匹/群)を設定し、14 日目に 7500ppm 投与群の 1 群、91 日目に各用量 1 群を剖検し、残りの各 1 群は 181 日目まで無投薬で飼育し、回復が観察された。なお、試験期間中に 125ppm 投与群の 1 匹が死亡した。

一般的な臨床症状観察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。

体重変化では、7500ppm 投与群で体重増加量の減少と体重の低値が認められた。これは回復期の後期には回復した。

摂餌量では、7500ppm 投与群で飼料効率がやや低下した。

臓器重量では、500ppm 投与群で精巣上体の絶対重量の低値、7500ppm 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た。

剖検及び病理組織学的検査では、7500ppm 群の 14 日目の検査で 10/15 に精巣内の異常精子が認められ、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た。91 日目の検査で 7500ppm 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た。181 日目の検査ではいずれのラットの精巣にも異常精子は認められなかった。精巣の小型化が 91 日目の剖検で、7500ppm 群の 1 例(片側)、181 日目の剖検では、500ppm 投与群の 1 例(片側)および 7500ppm 投与群の 2 例(両側)に認められ、病理組織学的にいずれも萎縮性の変化が認められた。[18]

本試験における NOAEL は 9.9mg/kg 体重/日であった。

【イヌを用いた 13 週間亜急性毒性試験】

12～13 ヵ月齢のビーグル犬(雌雄各 4 頭/群)を用いた混餌投与(0、320、800、2000ppm;雄 0、9.3、22、53mg/kg 体重/日、雌 0、8.9、23、51mg/kg 体重/日) による 13 週間の亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。

一般的な臨床症状観察では、嘔吐が全ての群で観察されたが、2000ppm 投与群で顕著であった。

体重変化では、800ppm 以上の投与群の雄及び 2000ppm 投与群の雌で試験の初期に体重減少が認められた。同時期においては飼料摂取量も減少していた。これらは試験期間中に回復した。

血液学的検査、尿検査、眼検査(直接検眼鏡)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。

血液生化学的検査では、試験の初期に 800ppm 以上投与群の雄でグロブリンの低値、A/G 比の高値、総たん白質の減少傾向が認められた。これらは、試験の進行に伴って回復もしくは回復傾向を示した。

臓器重量、剖検及び病理組織学的検査では、特に投与に起因した異常は認められなかった。[19]

【若齢イヌを用いた 13 週間亜急性毒性試験】

3 ヵ月齢のビーグル犬(雌雄各 4 頭/群)を用いた混餌投与(0、100、320、2500ppm;0、3.0、9.6、75mg/kg 体重/日) による 13 週間の亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。

一般的な臨床症状観察では、初期に散発的な嘔吐、下痢が 100 及び 2500ppm 投与群で認められた。2500ppm 投与群の雌雄に活動低下(1/4、2/4)、前脚の手根関節の過伸展(2/4、2/4)が認められた。手根関節の異常は 2 週目には 2500ppm 投与群の全頭で認められるようになった。前脚の X 線検査が 2500ppm 投与群 3 頭、100 及び 320ppm 投与群各 2 頭、対照群 1 頭について実施されたが、2500ppm 投与群では橈骨手根部再形成が認められた。

体重変化、摂餌量に特に被験物質の投与に起因した変化は認められなかった。

血液学的検査、血液生化学的検査は試験終了時のみ実施されているが、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。

尿検査では、2500ppm 投与群の尿中に結晶が認められた。尿沈渣からはエンロフロキサシン及びシプロフロキサシンが検出された。

眼検査(直接検眼鏡)で異常は認められなかった。

臓器重量では、対照群との比較で全投与群の精巣の相対及び絶対重量の増加が認められたが、投与群間での用量相関性、有意差はともに認められなかった。

剖検及び病理組織学的検査では、320ppm 投与群の 2 頭(2/8)及び 2500ppm 投与群の 7 頭(7/8)で股関節、2500ppm 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た。320ppm 投与群の 1 頭で大腿骨頭にびらん、2500ppm 投与群の全例に股関節の大腿骨頭部及び/又は膝関節の大腿骨顆に表面上の混濁を伴う表面のびらんが認められた。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、320ppm 投与群 3 頭では成熟、対照群 3 頭、320 及び 2500ppm 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、100ppm 投与群 2 頭、2500ppm 投与群 3 頭で認められ、100ppm 及び 2500ppm 投与群の所見は正常範囲外とされていたが、320ppm 投与群では認められず、用量相関性は認められなかった。[20]

上記試験で認められた精巣の変化を明らかにするため、若齢イヌを用いた追加試験が実施されている。

3ヵ月齢の雄ビーグル犬(各4頭/群)を用いた混餌投与(0、10、20、40、3200ppm;0、0.3、0.6、1.2、92.1mg/kg 体重/日) による 13 週間の亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。試験期間中に死亡例はなかった。

一般的な臨床症状観察では、対照群を含め散発的に軟便/下痢、嘔吐が認められた。3200ppm 投与群で活動低下、手根関節の過伸展、後肢の硬直が投与初期から認められ、幾分軽減したものの試験終了時まで継続して認められた。

体重変化では 3200ppm 投与群で 3 週頃まで体重増加の抑制が認められた。摂餌量では 3200ppm 投与群で 5 週まで低値が認められた。

眼検査(直接検眼鏡)では特に異常は認められなかった。

臓器重量では、精巣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。

剖検では精巣及び精巣上体に特に異常は認められなかった。

病理組織学的検査では、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群で認められたが、投与量による差はなく生理的変動の範囲内と考えられた。3200ppm 投与群では 1 頭で両側性の精巣の異常が認められ、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。[21]

幼若時の暴露が成長後に影響を及ぼすかについて追加で検討が行われている。

3ヵ月齢の雄ビーグル犬(各 4 頭/群)を用いた混餌投与(0、10、40ppm;0、0.3、1.2mg/kg 体重/日) による 13 週間の亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。全ての動物は 13 週間の投与期間終了後、さらに 13 週間休薬し、その後精巣及び精巣上体の病理組織学的検査を実施した。

一般的な臨床症状観察、体重変化、飼料摂取量、剖検及び病理組織学的検査では、いずれも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。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。[22]

本試験における NOAEL は 3mg/kg 体重/日であった。

(3)慢性毒性試験

【マウスを用いた 2 年間発がん性/慢性毒性併合試験】[23]

B6C3F$_1$ マウス(雌雄各 60 匹/群)を用いた混餌(0、1000、3300、10000ppm ; 雄 0、323、1097、3526mg/kg 体重/日、雌 0、373、1206、3696mg/kg 体重/日)投与による 2 年間の発がん性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。各群 10 匹は 12 ヵ月の時点で中間剖検された。また中間剖検用に雌雄各 10 匹/群について、各投与群に加え 20000ppm(雄 8031、雌 8007 mg/kg 体重/日)が 12 ヵ月間混餌投与された。

一般的な臨床症状観察では、中間剖検された 20000ppm 投与群を含め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。試験期間中の死亡率に差は認められなかった。

体重変化では、10000ppm 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。20000ppm では対照群と差は認められなかった。

摂餌量、飲水量では、10000ppm 以下の投与群では差は認められなかった。20000ppm 投与群では雌雄で摂餌量・飲水量ともやや多かった(但し、20000ppm 投与群は 12 ヶ月間、対照群ないし 10000ppm 以下の群では 24 ヶ月間投与の平均値の比較)。

血液学的、血液生化学的検査は 12 ヵ月と試験終了時の 2 時点で実施されている。

血液学的検査では、12 ヵ月の時点で雄の全投与群と雌の 3300ppm 以上投与群で MCV の低値が認められたが、試験終了時には雄の 3300ppm 以上投与群と雌の 10000ppm 投与群のみとなった。12 及び 24 ヵ月のいずれの時点でも雄の 3300ppm 以上投与群、雌の 10000ppm 以上投与群で MCH の低値が認められた。12 ヵ月時点で雄の 10000ppm 以上投与群、試験終了時で 3300ppm 以上投与群の雄及び 10000ppm 投与群の雌で白血球数の減少が認められた。また、12 ヶ月時点で Hb、Ht の低下が 20000ppm 投与群の雄、10000ppm 以上投与群の雌で認められた。10000ppm 以上投与群の雌雄で Hb、Ht の低下が 12 ヵ月及び/又は試験終了時で認められた。その他いくつかの項目で散発的に有意差を示す項目が認められたが、毒性学的意義はないと考えられた。

血液生化学的検査では、12 ヵ月時点で 3300ppm 以上、試験終了時で 10000ppm 投与群の雌で AP の低値が認められた。ALT、AST には異常は認められなかった。12 ヵ月時点の雄の 20000ppm 投与群、雌の 3300ppm 以上投与群、試験終了時の雄の 10000ppm 投与群、雌の 3300ppm 以上投与群で総たん白質の減少が認められ、アルブミンの知見からグロブリンの低値によるものと考えられた。また、12 ヶ月時点で、雌の 10000ppm 以上投与群で CREA の増加を認めた。その他散発的に有意差のある項目が散見されたが毒性学的意味は無いと考えられた。

試験終了時での眼検査では 10000ppm 投与群の雌雄で限局的な混濁が認められたが、病理組織学的検査では異常は認められなかった。

臓器重量では雌において 12 ヶ月時点で 20000ppm 投与群、試験終了時で 10000ppm 投与群に腎臓の相対及び絶対重量の増加が認められた。他にも有意差のある項目が散見されたが、多くは体重差に起因するものであり、その他用量相関性や程度から毒性学的な意義のある変化とは認められなかった。

試験終了時の剖検では、雄の 1000ppm 以上投与群、雌の 3300ppm 以上投与群で盲腸の拡張が認められた。他には期間途中の剖検例も含め、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。

病理組織学的検査では、3300ppm 以上投与群の雄及び 10000ppm 投与群の雌で胆管過形成と胆嚢の限局性の粘膜乳頭状過形成が認められた。腫瘍の発生率については、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なかった。

本試験において発がん性は認められなかった。また、盲腸の拡張を除いた NOAEL は 323mg/kg 体重/日であった。

【ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験】[24), (25), (26), (27), (28)]

Wistar(Bor:WISW)ラット(雌雄各 50 匹/群)を用いた混餌(0、770、2000、6000ppm ; 雄 0、41.0、103.4、337.6mg/kg 体重/日、雌 0、57.7、146.0、465.6mg/kg 体重/日)投与による 2 年間の発がん性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。また同時に中間剖検用に別途各用量について雌雄各 10 匹/群及びさらに 10000ppm(雄 855.5、雌 1001.4 mg/kg 体重/日)が設定され 12 ヵ月間混餌投与された。

群間比較では有意な生存率の変化は認められなかった。

体重変化では 6000ppm 投与群の雄及び 10000ppm 投与群の雌雄で体重増加量の減少が認められたが、770、2000ppm 投与群の雄では増加していた。体重増加量の減少は10000ppm投与群の雄で顕著であった。

飼料摂取量では10000ppm投与群の雌雄で、飲水量は6000ppm以上投与群の雌雄で増加が認められた。

血液学的検査は6、12、18、24ヵ月に実施されている。6ヵ月の時点において、RBC、Hb、Ht、MCVの低値が認められ、6000ppm以上投与群の雄のHt、10000ppm投与群の雄のRBC、雌雄のHb、雌雄のHtは背景対照をうわまわっていた。また、白血球数の減少も認められたがこれは抗生物質の場合、細菌が死滅することにより二次的によく認められる現象である。これらはいずれも24ヵ月時点では差は認められなかった。

血液生化学的検査は6、12、18、24ヵ月に実施されている。雄の全ての投与群で24ヵ月の2000ppm投与群を除き6ヵ月以降のいずれの時点においても総たん白質の有意な減少が認められた。雌では6ヵ月時点及び試験終了時に2000ppm以上投与群、12ヵ月時点で2000ppm及び10000ppm投与群で減少が認められた。総たん白質の減少はたん白質の電気泳動による解析結果からグロブリンの低下によるものと考えられた。報告者は、抗菌剤の投与により病原体が減少し、免疫系の活性化が低下したものと考察している。

尿検査ではたん白質排泄量が減少したが、これは血液中のたん白質の減少に伴うものと考えられた。

眼検査では特に被験物質投与の影響は認められなかった。

臓器重量では、2000ppm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た。雌では中間剖検で770と10000ppm投与群で同様の変化が認められたが用量相関性はなく、試験終了時では2000ppmのみで認められ一貫性がない結果であった。その他散発的な変化が認められたが多くは体重差に起因するものであり、毒性学的な意義は不明であった。

最終剖検時の肉眼的所見では、2000ppm以上投与群の雌雄で肝嚢胞の増加、6000ppm投与群で盲腸の拡張が認められた。

病理組織学的検査では、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全ての群及び雌の6000ppm以上投与群で認められ、雄の6000ppm以上投与群では有意であった。また、精巣萎縮が6000ppm以上投与群で認められ、10000ppmでは有意であった。試験終了時で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全ての投与群と雌の2000ppm以上投与群、嚢胞性胆管過形成は雄の2000ppm以上投与群と雌の6000ppm投与群、雄の精巣萎縮、石灰沈着は6000ppm投与群、心筋症は雌の全ての投与群と雄の6000ppm投与群、骨格筋変化は雌雄の6000ppm投与群で有意であった。

腫瘍発生については、中間剖検ではほとんど認められなかった。試験終了時では、雄の6000ppm投与群で甲状腺のC-細胞腺腫の発生頻度の増加が認められ、腺癌との合計では統計学的に有意となったが、背景対照の範囲内であった。雌の6000ppm投与群で統計学的な有意差はないが、心内膜下間葉性細胞腫瘍(神経鞘腫)の増加が認められた。これを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。この所見は別途評価された結果、本試験では対照群の雌雄で心内膜下間葉性細胞腫と過形成の発生がなく、対照群における同病変の頻度は背景データより低い値であること、雄では用量相関性が観察されなかったこと等から、雌雄ともこれらの病変の増加は投与との関連性はないと結論されており、EMEAおよびJECFAにおいてもその結論は支持されている。また、本試験の雌雄で増加した心筋症との関連性も認められていない。さらに、心内膜下神経鞘腫はラットにのみ発生する種特異的な腫瘍であると考えられている。これらの結果より、心内膜の腫瘍性病変の発生頻度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。その他の腫瘍及び悪性腫瘍の頻度に差は認められなかった。

本試験において発がん性は認められなかったが、770ppm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。

上記で認められたいくつかの病変についてのNOAELを確認するため、同系統のラットを用いた追加試験が実施されている。

Wistar(Bor:WISW)ラット(雌雄各50匹/群)を用いた混餌(0、100、500ppm；雄0、5.3、26mg/kg体重/日、雌0、7.2、36mg/kg体重/日)投与による2年間の発がん性/慢性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。各群雌雄各10匹は12ヵ月の時点で中間剖検に供された。

生存率、一般臨床症状観察、眼検査、摂餌量、飲水量、体重変化、血液学的検査、血液生化学的検査、臓器重量には投与に起因した異常は認められなかった。

剖検及び病理組織学的検査では、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の変化を除き異常は認められなかった。肝臓で線維化を伴う胆管過形成が中間剖検時で雄の100ppm以上投与群、試験終了時で雌雄の500ppm投与群で認められた。

腫瘍形成については肝臓と心臓のみ病理組織学的検査が実施されているが特に腫瘍の発生率の上昇は認められなかった。

上記2試験で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ことから、この病変に対するNOAELを決定するため、再度試験が実施された。

Wistar(Bor:WISW)ラット(雌雄各50匹/群)を用いた混餌(0、10、50ppm；雄0、0.6、2.9mg/kg体重/日、雌0、0.7、3.5mg/kg体重/日)投与による2年間の慢性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。各群雌雄各10匹は12ヵ月の時点で中間剖検に供された。

生存率、一般臨床症状観察、眼検査、摂餌量、飲水量、体重変化、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査において被験物質の投与に起因した異常は認められなかった。

本試験におけるNOAELは2.9mg/kg体重/日であった。

(4)繁殖毒性試験及び催奇形性試験

【ラットを用いた2世代繁殖試験】[29),(30),(31)]

Sprague-Dawley系ラット(Crl:CD®BR；雌雄各30匹/群)を用いた混餌(0、500、2000、7500ppm；)投与による2世代繁殖試験が実施されている。

被験物質の投与はF_0世代雄では40日齢以上の動物を用いて交配前70日間、雌では100日齢以上の動物を用いて交配前14日間、F_1世代では離乳後、雌雄とも交配70日前から剖検時まで行った。F_0世代交配の出生児(F_1)は一部を除き、離乳(生後21日)までほ育され、離乳後各群雌雄25匹を選抜し、これらを交配しF_2世代を得た。選抜されなかったF_1は剖検に供された。F_2世代は一部を除き離乳までほ育された。

一般的な臨床観察では、7500ppm投与群のF_1雌数匹で鼻孔周辺に茶褐色の付着物が認められた。体重変化ではF_0、F_1ともに7500ppm投与群の雌雄で低体重と増加量の減少が認められた。飼料摂取量は7500ppm投与群のF_1雄で試験期間中減少した。

性周期に投与の影響は認められなかったが、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7500ppm投与群で認められた。

死産児数には、F_0およびF_1世代とも投与群と対照群の間に差はみられなかった。

F_1およびF_2児の生後1～4日の生存率、生後5～21日の生存率(離乳率)は7500ppm投与群で低下し、ほ育期間中低体重と体重増加の抑制が認められた。

児の外表、骨格ともに投与に起因した異常は認められなかった。

病理組織学的検査では、7500ppm 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た。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た。雌の生殖器官には病理組織学的異常はみられなかった。

Sprague-Dawley 系ラット(Crl:CD®BR；雌雄各 30 匹/群)を用いた混餌(0、125、300、2000ppm；0、10、25、165mg/kg 体重/日)投与による 2 世代繁殖試験が実施されている。

投与は F_0 世代雄では 47 日齢の動物を用いて交配前 70 日間、雌では 103 日齢の動物を用いて 14 日間、F_1 世代では離乳後、雌雄とも交配の 77 日前から剖検時まで行った。F_0 世代交配の出生児(F_1)は一部を除き、離乳(生後 21 日)までほ育され、離乳後各群雌雄 25 匹を選抜し、これらを交配して F_2 世代を得た。選抜されなかった F_1 は剖検に供された。F_2 世代は一部を除き離乳までほ育された。

一般的な臨床観察、体重、飼料摂取量には投与の影響は認められなかった。

性周期、妊娠率、着床数、同腹児数、死産児数、児の生存率には、F_0 および F_1 世代とも投与群と対照群の間に差はみられなかった。F_2 の 2000ppm 投与群では離乳前の体重増加が軽度に低下した。

児の外表、骨格ともに投与に起因した異常は認められなかった。

臓器重量では、2000ppm 投与群の 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、病理組織学的検査では、300ppm 以上投与群の 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。125ppm 投与群ではこれらの変化は認められなかった。

本試験における NOAEL は 10mg/kg 体重/日であった。

上記 2 試験で雄の精子に形態異常が認められたため、これらの異常が発現する時期について検討するために追加試験を行った。

Sprague-Dawley 系ラット(Crl:CD®BR；雄 60 匹/群)に 0 または 7500ppm の濃度でエンロフロキサシンを添加した飼料を 90 日間投与した。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さらに 13 週間飼育した。投与 11 週及び投与終了後 3、7、11 週に各群の雄 15 匹を薬剤未投与の雌と最長 2 週間交配させ、雌ラットを妊娠 20 日に剖検し、繁殖成績を調べた。

投与雄では投与期間を通じて低体重及び体重増加の減少が認められ、飼料摂取量も減少した。これらは投薬終了後に回復した。

いずれの時期の交配においても交尾率に影響は認められなかったが、投与雄の 3 例で繁殖成績の低下が認められ、これらの動物では両側精巣の完全あるいは中程度の萎縮が観察された。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みられた。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及び絶対重量の低値を示した。精巣あるいは精巣上体中の精子の変性は投与 3 週の剖検時で認められ、経時的に増加した。また、精巣上体中の細胞残屑の増加が認められた。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たが、精細管の萎縮は投与雄の 6/15 でなお認められた。

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[d]の増加が認められた。着床後吸収胚数の増加は認められなかった。妊娠率、同腹児数及び着床数の低下、未着床胚数増加は休薬期間中に回復した。

[d] 黄体数と着床数から計算

被験物質の投与に起因すると考えられる胎児の外形異常は認められなかった。

【ラットを用いた催奇形性試験】[32]

COBS CD 系ラット(28 匹/群)を用いた強制経口(0、50、210、875 mg/kg 体重/日)投与による催奇形性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。被験物質の投与は、妊娠 6 日から 15 日の間行った。

母動物の死亡は認められなかった。一般的な臨床症状観察では、被験物質の投与に起因した異常は認められなかった。体重増加の低値が 875 mg 投与群の妊娠期間中で認められた。また、妊娠 20 日の体重は低値を示した。飼料摂取量の低下が妊娠 8 日の 210mg 以上投与群、12 日の 875mg 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。

875mg 投与群で同腹子数の減少、着床後胚／胎児死亡数の増加が認められた。210mg 以上投与群において胎児重量の低値が認められた。黄体数、胎児の性比に投与の影響は認められなかった。

210mg 投与群の胎児で椎骨と胸骨、875mg 投与群の胎児で頭蓋骨、椎骨、骨盤骨、胸骨、肢骨の骨化遅延が認められた。胎児の外表、内臓および骨格の奇形や変異の発現率に投与の影響は認められなかった。

以上の結果から、本試験の母動物及び胎児動物に対する NOAEL は 50mg/kg/日であった。

【ウサギを用いた催奇形性試験】[33]

ウサギ(チンチラ種；16 匹/群)を用いた強制経口(0、1、5、25mg/kg 体重/日)投与による催奇形性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。被験物質の投与は、妊娠 6 日から 18 日の間行った。なお、25mg までの投与において母体毒性が認められなかったため、対照群と 75mg 投与群を用いた試験が追加で設定され、同様の方法で実施された。

追加試験対照群の母動物の 1 例を除き死亡例は認められなかった。一般的な臨床症状観察では、75mg 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た他は、被験物質の投与に起因した異常は認められなかった。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 日以降は有意な低値を示した。被験物質の投与期間を通じて 75mg 投与群の飼料摂取量は低値を示した。

75mg 投与群で着床後胚／胎児死亡数の増加が認められた。この他には特に投与の影響は認められなかった。

胎児の外表、内臓および骨格の奇形や変異の発現率、骨化状態に投与の影響は認められなかった。

以上の結果から、本試験の母動物及び胎児動物に対する NOAEL は 25mg/kg/日であった。

(5)遺伝毒性試験

変異原性に関する各種の *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を次表にまとめた。

【変異原性に関する各種試験の結果一覧】

in vitro 試験

試験	対象	投与量	結果
不定期 DNA 合成試験 (UDS 試験)	ラット初代培養肝細胞	1～500μg/mL[1]	陰性[32]
Ames 試験	*S. typhimurium* TA1535, TA1537, TA98, TA100, *E. coli* WP2 *uvrA*	0.5～150 ng/plate(±S9)[2]	陰性[33]
	S. typhimurium TA1535, TA1537, TA98, TA100, *E. coli* WP2 *uvrA*	0.05～15 ng/plate(±S9)[3]	陰性[34]
	S. typhimurium TA1535, TA1537, TA98, TA100	0.004～40ng/plate(±S9)[4]	陰性[35]
染色体異常試験	CHO(WBI)[37]	50～250 μg/mL[5] (-S9；23h)	陽性 (250μg)
		25～500 μg/mL[6] (-S9；22h)	陽性 (250μg)
		250～1000 μg/mL[7] (+S9；2h+24.25h)	陰性
		100～2000 μg/mL[8] (+S9；2h+22.8h)	陰性
前進突然変異試験	CHO(K1-BH/ HPRT)[38]	0.25～1.25 mg/mL[9] (-S9；4h)	不明確[10]
		0.375～1.25 mg/mL[9] (+S9；4hr)	不明確[11]

1 500μg/mL では細胞致死作用により解析不可能
2 1.5(TA1535-S9)、5(TA100±S9, TA1535+ S9)、15(WP2±S9, TA98- S9, TA1537+ S9)、50(TA98+ S9, TA1537- S9)ng/plate で菌の生育阻害が認められた。
3 5(TA100±S9, TA1535±S9 ,TA1537±S9)、15(WP2±S9, TA98±S9)ng/plate で菌の生育阻害が認められた。
4 予備試験において 40ng/plate 以上で菌の生育阻害が認められた
5 50μg/mL については 7.2h 処理も実施。250μg/mL では細胞毒性が認められた。
6 50μg/mL 以下については 7.5h 処理も実施。250μg/mL で細胞毒性が認められ、500μg/mL では有糸分裂中の細胞が得られなかった。
7 500μg/mL 以下については 8.25h 処理も実施。500μg/mL 以上で細胞毒性が認められた。
8 500μg/mL 以下については 8.2h 処理も実施。2000μg/mL では有糸分裂中の細胞が得られなかった。
9 1mg/mL 以上では 細胞毒性が認められた。
10 陽性結果が散見されたが、再現性、用量相関性がなく、変動は背景対照の範囲内であった。
11 陽性結果が散見されたが、再現性、用量相関性がない

上記のように、*in vitro* の試験においては UDS 試験及び Ames 試験で陰性であったが、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験では-S9 条件下のみ、細胞毒性の認められる用量で陽性の結果が得られている。また、ほ乳類培養細胞を用いた前進突然変異試験では陽性結果が散見されるものの、再現性に乏しく、用量相関性の無い、不明瞭な結果が得られている。

in vivo 試験

試験系	試験対象	投与量	結果
小核試験	マウス骨髄[39]	2000 mg/kg/日，単回腹腔内[1]	陰性
		1000，1500，2000 mg/kg/日，単回腹腔内[2]	陰性
染色体異常試験	ラット骨髄[40]	40，200，1000mg/kg/日，単回経口[3]	陰性

1 9/30 の動物が死亡し、72 時間後の観察では多染性赤血球に対する成熟赤血球比率に毒性影響が認められた。
2 1500mg 以上投与群で 3/10 の動物が死亡した。
3 予備試験で 1500mg 以上の投与では副作用のため試験が困難とされた。1000mg 投与群では一部に重度の副作用が認められた。

上記の通り、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。

エンロフロキサシンの遺伝毒性については CHO 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-S9 条件下の細胞毒性が認められる用量において陽性の結果が報告されている。しかし、骨髄に毒性影響が認められる用量まで試験されたマウスを用いた骨髄小核試験及び個体に著しい毒性が認められる用量まで試験された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。

これらのことから、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。

(6)一般薬理試験

【一般症状及び行動】

Irwin の多次元観察法(マウス)において 25mg/kg 体重以上の腹腔内投与で運動性の抑制、83mg/kg 体重以上で認知力の抑制、250mg/kg 体重で振戦、攣縮、痙攣等の中枢興奮症状、姿勢制御抑制、眼裂縮小、排尿、流涎、立毛、体温降下等の自律神経症状が認められた。これらの症状は投与後 30～60 分で最大となり、約 2-3 時間で消失した。8.3mg/kg 体重の投与では一般症状及び行動に著変は認められなかった。[41]

【中枢神経系への作用】

体温測定(ウサギ；直腸温)においては 83mg/kg 体重の静脈投与で 1 例に(1/3)軽度の上昇が認められた(8.3、25mg/kg では影響なし)。[41]

ヘキソバルビタール麻酔(マウス；睡眠時間)、中枢性協調能(マウス；平行棒法)、鎮痛作用(マウス；熱板法)、抗痙攣作用(マウス；電気刺激、ペントテトラゾール痙攣)、懸垂能(マウス；水平棒)、カタレプシー(マウス、ラット)、探索行動 (マウス；Hoffmeister らの方法)、反射 (ラット；舌下顎反射、神経伝達阻害)において、100mg/kg までの経口投与で影響は認められなかった。自発運動(マウス)は 100mg/kg の経口投与で軽度の亢進作用を示した。[42]

【自律神経系への作用】

ウサギでは投与直後に一過性の縮瞳が認められた他に変化は認められなかった。[41]

【平滑筋に対する作用】

生体位子宮運動(ウサギ)では 83mg/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。[41]

摘出回腸(モルモット；自発収縮) では 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た。単独では収縮及び弛緩作用を示さなかった。[41]

摘出気管(モルモット；自発収縮)においては、10μg/mL までの濃度で摘出気管の固有緊張(トーン)、ヒスタミン及びロイコトリエン D_4 による収縮に影響を及ぼさなかった。[43]

【消化器官系に対する作用】

腸管輸送能(ラット；炭末移動)、胃忍容性(ラット；損傷測定)においては、100mg/kg までの濃度の経口投与で影響を及ぼさなかった。胃酸基礎分泌(ラット；胃管流液の測定)においては、100mg/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。[44]

【呼吸循環器系への作用】

呼吸、血圧、心拍数(いずれもウサギ；8.3、25、83mg/kg の静脈投与)が観察された。呼吸数はいずれの用量でも投与直後から用量依存的に減少したが、15 分から回復傾向を示し、60 分には回復した。血圧は投与直後から 60-90 分まで軽度に降下したが、その後は回復傾向を示した。心拍数は 83mg 投与群で投与直後から減少し、5 分後には約 23%の減少が認められた。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。25mg 以下では変化は認められなかった。[41]

血圧、心拍数、血流量、心電図(麻酔イヌ)では 5 及び 15mg/kg の静脈内投与で一過性の軽度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た。これらの変化は投与量に関わりなく同様であり、内因性ヒスタミンの遊離の可能性が示唆された。[45]

【血液系への作用】

血液系への作用は、血液凝固能(ラット；血液凝固時間、血小板凝集、線維素溶解作用)について実施されたが、100mg/kg までの経口投与では影響は認められなかった。[46]

【その他】

尿排泄への作用(ラット；尿量、Na^+、K^+測定)においては 100mg/kg の経口投与で K^+の排泄が増加した。30mg/kg までの濃度では影響は認められなかった。[47]

血糖値、血清トリグリセライド値(ラット) においては、摂食ラットでは 100mg/kg までの経口投与では影響は認められなかったが、絶食ラットでは 30mg/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。耐糖能(絶食ラット；グルコース経口負荷試験)においては、100mg/kg までの経口投与では影響は認められなかったが、100mg/kg の投与 120 分後の血糖値には上昇が認められた。[48]

(7)その他

【皮膚感作性】

雄モルモット(白色種)15 匹に 25%エンロフロキサシン懸濁液を粘着性パッチを用いて試験 0、7、14 日目にそれぞれ 6 時間皮膚に貼付し、感作を行った。27 日目に感作と同様の処置を行い、24 及び 48 時間後の発赤の程度を確認したところ、48 時間後に 1 例で非常に弱い発赤が認められたのみであり、感作性はないものと考えられた。[49]

(8) 微生物学的影響に関する特殊試験

【 *in vitro* の MIC に関する試験】

①臨床分離菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC)[50),(51)]

ヒト臨床分離株等に対するエンロフロキサシンの 10^7cfu/mL における MIC が報告されている。

菌名	株数	最小発育阻止濃度(μg/mL)		
		Enrofloxacin		
		MIC_{50}	MIC_{90}	範囲
偏性嫌気性菌				
Bacteroides spp.	10	1	4	0.5-4
Bifidobacterium spp.	10	0.5	2	0.016-2
Clostridium spp.	10	0.5	4	0.125-4
Eubacterium spp.	10	0.25	0.25	0.125-4
Fusobacterium spp.	10	0.125	8	0.062-8
Peptostreptococcus spp.	10	0.25	8	0.062-16
通性嫌気性菌				
Enterococci	10	1	1	0.5-1
Escherichia coli	10	0.031	0.062	0.031-0.062
Lactobacillus spp.	10	0.5	1	0.5-4
Proteus spp.	10	0.125	0.125	0.062-0.125

調査された菌種のうち、最も低い MIC_{50} が報告されているのは *Escherichia coli* の 0.031μg/mL であった。次いで *Fusobacterium spp.*、*Proteus* spp. の 0.125μg/mL であった。

②代謝物のヒトの腸内細菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC)

エンロフロキサシン及びエンロフロキサシンの代謝物として同定されたシプロフロキサシン、オキソシプロフロキサシン、開環オキソシプロフロキサシン、7-aminoacetic fluroquinolonic acid、desethylene enrofloxacin、desethylene ciprofloxacin、n-formyl ciprofloxacin、7-aminofluoro-quinolonic acid、オキソエンロフロキサシンについて、*Escherichia coli*、*Proteus*、*Lactobacillus*、*Enterococcus*、*Staphylococcus* に対する MIC が測定されたが、抗菌活性はシプロフロキサシンを除きいずれもエンロフロキサシンよりも弱かった。

③pHの最小発育阻止濃度 (MIC)に及ぼす影響

エンロフロキサシンの *Bacteroides* spp.、*Bifidobacterium* spp.、*Clostridium* spp.、*Enterococcus* spp.、*Escherichia coli*、*Eubacterium* spp.、*Fusobacterium* spp.、*Lactobacillus* spp.、*Peptostreptococcus* spp.、*Proteus* spp. に対する MIC(算術平均)に pH が及ぼす影響が調査されている。少数例を除き pH7.2 で pH6.2 あるいは 5.2 よりも強い抗菌活性が認められた。

[e] *Peptostreptococcus* spp.、*Eubacterium* spp.は pH5.2 においてやや強い抗菌活性を示した

④ *in vitro* 擬似腸内環境における細菌の生存率

エンロフロキサシンを Cooked meat 培地に加え、適当な pH、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* は 0.4、*Escherichia coli* は 0.56、*Enterococcus*、*Clostridium* は 0.9、*Bacteroides* は 1.4μg/mL の濃度のエンロフロキサシン存在下においても菌の増殖が認められた。これらはいずれも①で測定された MIC よりも高い濃度であった。

【ヒトボランティアにおける微生物学的影響】

エンロフロキサシンについて、ヒトにおける直接の知見は得られていないが、シプロフロキサシンについては複数の事例が報告されている。

12 名の健常男性ボランティアについて、500mg のシプロフロキサシンを 1 日 2 回、7 日間経口投与し、投与前、投与最終日及び投与終了後1週時点の糞便中の大腸菌(Coli forms)、*Streptococci*、*Staphylococci*、酵母及び偏性嫌気性菌数の変動が報告されている。投与最終日では、大腸菌が消失し、*Streptococci*、*Staphylococci* は統計学的に有意に減少した。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週の時点では、これらはほぼ回復した。[52]

12 名の健常ボランティア(男女各 6 名)について、400mg のシプロフロキサシンを 1 日 2 回、7 日間経口投与し、投与前、投与期間中の 2、5 日、投与終了後1、3、8 日時点の糞便中の *E. coli*、*Streptococci*、*Staphylococci*、カンジダ酵母、偏性嫌気性菌(*Bacteroides*、*Bifidobacterium*)等の変動が報告されている。投与開始後、*E. coli* が消失し、*Streptococci*、*Staphylococci* が減少した。カンジダ酵母、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、これらは徐々に回復した。また、*Clostridium difficile* は投与前、投与期間中、投与後共に検出されなかった。[53]

12 名の健常ボランティア(男女各 6 名)について、500mg のシプロフロキサシンを 1 日 2 回、5 日間経口投与し、投与前、投与期間中の 1、3、5 日、投与終了後 2、14 日時点の糞便中の種々の通性嫌気性菌(enterobacteria、enterococci 等)や偏性嫌気性菌(anaerobic cocci、*Bacteroides*、*Bifidobacterium*、*Fusobacterium* 等)の変動が報告されている。投与開始後、enterobacteria、enterococci は顕著に減少したが、偏性嫌気性菌の減少はわずかであった。投与終了後 14 日の時点では、これらはほぼ回復した。*Clostridium difficile* 及びその毒素は投与前、投与期間中、投与後共に検出されなかった。また、MIC_{50} が 1mg/L を超える耐性菌の出現は認められなかった。[54]

12 名の健常ボランティアについて、200mg のシプロフロキサシンを 1 日 4 回、6 日間経口投与し、投与前、投与期間中毎日、投与終了後 4 日までの糞便中の *Streptococci*、カンジダ酵母、腸内細菌科の細菌の変動が報告されている。腸内細菌科の細菌は投与 4 日目には消失し、*Streptococci* はわずかに減少、カンジダ酵母がわずかに増加した。投与終了後 7 日の時点では、これらはほぼ回復した。また、耐性菌の出現は認められなかった。[55]

14 名の肝硬変患者(男性 5、女性 9 名)について、シプロフロキサシン 500mg を 1 日 1 回、もしくは 250mg を 1 日 2 回、5-10 日間経口投与し、投与前、投与期間中 3-5 日、投与終了後 2-4、5-8、9-14 日の糞便中の種々の通性嫌気性菌、偏性嫌気性菌、酵母の変動が報告されている。投与開始後、腸内細菌科の細菌は顕著に減少し、bacteroides も減少したが、投与終了後 14 日の時点ではこれらはほぼ回復した。それぞれの投与群の各 1 名で投与期間中カンジダ酵母が認められ、投与終了後 14 日の時点においてもなお認められた。[56]

10 名の健常ボランティアについて、750mg のシプロフロキサシンを単回経口投与し、投与前及び投与後 8 日までの糞便中の種々の通性嫌気性菌、偏性嫌気性菌、酵母の変動が報告されている。投与開始後、腸内細菌科の細菌が顕著に減少し、このため通性嫌気性菌数が減少した。偏性嫌気性菌、*Streptococci*、

Staphylococci、酵母には投与の影響はほとんど認められなかった。また、*Pseudomonas aeruginosa*、*Clostridium difficile* は投与前に *C. difficile* の健常キャリアーであった 1 名を除き検出されなかった。投与によりナリジクス酸耐性の腸内細菌科の細菌が増加したが、投与後 5-8 日までには投与前の状態となった。[57]

(9)ヒトにおける知見について

【ヒトにおけるキノロンの毒性影響】

エンロフロキサシンのヒト臨床における使用歴はないが、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生物質、代謝物であるシプロフロキサシンは広くヒト臨床において利用されている。

臨床で認められた副作用で最も一般的なものは消化器系への影響で、悪心、嘔吐等であるが下痢や抗生物質に起因する大腸炎はまれであるとされている。その他、中枢神経系に関連するものとして頭痛、めまい、消炎薬との併用で痙攣、アレルギー反応に関連するものとして発疹があるとされる。この系統の薬剤による副作用に特徴的なのものとして、特に未成熟な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。

【薬剤耐性菌について】

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上において広く使用されている。なお、米国ではフルオロキノロン耐性カンピロバクターに対するリスク評価が実施され、鶏に対する使用許可が 2005 年 9 月 12 日に取り消された。

3．食品健康影響評価について

【関節影響に関する知見について】

キノロン剤は未成熟な動物における関節痛や関節膨張等の関節障害を起こすことが知られている。エンロフロキサシンについては、3ヵ月齢のビーグル犬を用いた 13 週間の混餌投与試験において関節影響が観察されている。3.0、9.6、75mg/kg 体重/日の用量が 13 週間投与され、臨床症状観察で 75mg 投与群に手根関節の過伸展、病理組織学的検査で 9.6mg 以上の投与群に股関節や膝関節の異常が認められた。これらは 3.0mg 投与群では観察されず、関節影響に対する NOAEL は 3.0mg/kg 体重/日であると考えられた。

【若齢犬における精巣毒性について】

若齢犬における精巣に対する影響ついては、3 ヶ月齢のビーグル犬を用いた 13 週間の混餌投与試験が実施されている。精細管中の精原細胞の空胞化が対照群を含めて観察された。空胞化自体は対照群を含めて観察されていたが、用量相関性はないものの最高用量(2500ppm)における発生頻度が高く認められたため、この変化がエンロフロキサシンの投与に関連するものであるかを検討する目的で最高用量を 3200ppm に設定した追加試験が実施されている。追試験においても、対照群を含めた全ての群で同様の精原細胞の空胞化が認められ、これらの試験条件下においては被験物質投与の有無にかかわらず空胞変性の発生が認められるものと考えられた。一方、発生頻度は最高用量を含め投与群間で差は認められず、高用量における空胞変性の発生頻度の増加は再現できなかった。これらのことから、これら若齢犬において認められた精原細胞の空胞変性は発達過程における生理的な変化の範囲内であり、エンロフロキサシンの投与に伴う影響ではないと判断された。なお、成熟犬においては 2000ppm までの投与でもこれらの変化は認められていない。

【繁殖毒性及び催奇形性について】

繁殖毒性及び催奇形性については、ラットの2世代繁殖試験、ラット、ウサギの催奇形性試験が実施されている。ラットの繁殖試験において高用量で精子の変性が認められたが、NOAEL が明確になっており(10mg/kg 体重/日)、また回復性の変化であった。

ラット、ウサギとも催奇形性は認められなかった。

【遺伝毒性／発がん性について】

遺伝毒性試験については、*in vitro* の UDS 試験、Ames 試験では代謝活性化の有無にかかわらず陰性を示した。ほ乳類培養細胞を用いた前進突然変異試験では遺伝子変異を疑わせる所見が散見されたが、その発生頻度には用量相関性が無く、再現性も認められなかった。一方、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験では非代謝活性化条件下の細胞毒性が認められる用量で陽性の結果が得られている。しかしながら、*in vivo* の骨髄に毒性影響が認められる用量まで試験されたマウスを用いた骨髄小核試験及び個体に著しい毒性が認められる用量まで試験された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。これらのことから、生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられる。

発がん性については、マウス及びラットの2年間の発がん性試験が実施されている。このうちマウスの試験では発がん性を示唆する報告は認められなかった。ラットの試験では、雌の 6000ppm 投与群で統計学的な有意差はないが、心内膜下神経鞘腫の増加が認められ、心内膜下間葉性細胞過形成と合算した場合、統計学的に有意であった。この所見は別途評価され、本試験では対照群の雌雄で心内膜下間葉性細胞腫と過形成の発生がなく、対照群における同病変の頻度は背景データより低い値であること、雄では用量相関性が観察されなかったこと等から、雌雄ともこれらの病変の増加は投与との関連性はないと結論されており、EMEA および JECFA においてもその結論は支持されている。また、本試験の雌雄で増加した心筋症との関連性も認められていない。さらに、心内膜下神経鞘腫はラットにのみ発生する種特異的な腫瘍であると考えられている。これらの結果より、心内膜の腫瘍性病変の発生頻度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。

【光毒性について】

1990 年代後半からフルオロキノロン剤について光毒性／光遺伝毒性があることが報告されてきており、そのメカニズムについて光照射によって活性化された分子の DNA との直接作用、光照射によって生じた活性酸素やフリーラジカルの生成による二次的傷害が提案されている。フルオロキノロン剤の光毒性や光遺伝毒性についてはいくつかの報告があり、構造的に6位及び8位にハロゲン置換基を有するフルオロキノロン剤が明らかに強い光毒性を示すこと[58]、1 位の置換基の種類によっては光毒性が減弱することが報告されている[59], [60]。エンロフロキサシンについて直接のデータは得られていないが、代謝物であるシプロフロキサシンについてはいくつかの報告が得られている。エンロフロキサシンとシプロフロキサシンの構造的な違いはエチル基の有無のみであり、光毒性／光遺伝毒性についてはほぼ同様と推定される。

シプロフロキサシンについて、*in vitro* では CHLV79 培養細胞を用いた UV 照射による細胞毒性の増強、コメットアッセイ[61]や光小核試験[62]でいずれも UV 照射による毒性の増強が認められたが、他のフルオロキノロン剤との比較では相対的に弱いものであった。また、UV 照射後のマウスの耳介炎症を指標とした試験[58], [59]において光毒性が弱いことが知られるオフロキサシンとほぼ同レベルであったこと、ヒトボランティアの UV 照射後皮膚紅斑を指標とした試験においては、1 回 500mg、7 日間の投与でも影響は弱かったこと[63]が報告されている。

これらのことから、少なくともエンロフロキサシンについてはフルオロキノロン剤の中では光毒性／光遺伝毒性は弱い部類に分類される。また、適切に管理される限り、通常食品中のエンロフロキサシンの残留はごく微量であり、食品を介して生体にとって問題となる光遺伝毒性が生じる可能性は無視できる程度と考えられる。

【毒性学的影響のエンドポイントについて】

毒性学的影響について最も低い用量で被験物質投与の影響が認められたと考えられる指標は、ラットの2年間慢性毒性試験で認められた胆管過形成であり、NOAEL は 2.9mg/kg 体重/日であった。

【微生物学的影響のエンドポイントについて】

微生物学的影響の評価については、ヒトの腸内細菌叢への影響を十分に反映できる単独の試験法が確立されていない現状を考慮すると、得られている知見のうち最も適切と考えられるものを用いて微生物学的 ADI を設定する手法が妥当であると考えられる。エンロフロキサシンは生体内で代謝されるが、シプロフロキサシンを除き、代謝物の抗菌活性はほとんどない。シプロフロキサシンの抗菌活性はエンロフロキサシンとほとんど同等であり、主要な畜産動物における残留物は未変化体のエンロフロキサシンが主であった。エンロフロキサシンについてヒトにおける直接の知見は得られておらず、シプロフロキサシンについてはいくつかのヒトにおける知見があるが、明確な無影響量は特定できていない。このため、現時点ではエンロフロキサシンの *in vitro* の MIC_{50} を用いて検討するのが適当と考えられた。

エンロフロキサシンの MIC_{50} については、ヒト腸内細菌叢から優勢に検出される *Bacteroides*、*Bifidobacterium*、*Clostridium*、*Eubacterium*、*Fusobacterium*、*Peptostreptococcus*、*Enterococci*、*E. coli*、*Lactobacillus*、*Proteus* の 10 種について 10 菌株の合計 100 菌株について MIC_{50} の情報が得られている。

単純に最も感受性が高かった細菌種は *E. coli* であり、その MIC_{50} 値は 0.031 μg/mL であったが、*E. coli* についてはヒト腸内細菌の総細菌数に占める割合はごくわずか(1%程度)で、腸内細菌叢の変動に対する寄与率は軽微であること、一般的に高度に感受性か非感受性であることが多いことから、単独で微生物学的 ADI の評価に用いる MIC_{50} として採用するべきではないとされている[64], [65]。指標として適当と考えられる細菌種の中で、最も感受性が高かったのは *Fusobacterium* spp.、*Proteus* spp.における 0.125μg/mL であり、現時点においてはこれらにおける MIC_{50} の 0.125μg/mL を採用することが適当であると判断された。

なお、ニューキノロンはナリジクス酸等のオールドキノロンと比較して耐性を付与しにくいとされているが、耐性菌が選択される可能性は否定できない。この問題についての定性あるいは定量的評価には、別途のリスク評価が必要であると考えられる。

【微生物学的 ADI の設定について】

微生物学的影響について現時点で利用可能なものは *in vitro* の MIC_{50} のみであった。結腸内容物に 220g、細菌が暴露される分画に 20%、ヒト体重に 60kg を適用すると、

$$\text{ADI (mg/kg 体重/日)} = \frac{0.000125\,(\text{mg/mL}) \times 220\,(\text{g})}{0.2^{f} \times 60\,(\text{kg})} = 0.002\ \text{mg/kg 体重/日}$$

[f] シプロフロキサシンのヒトにおける知見に基づく

となる。

【一日摂取許容量(ADI)の設定について】

エンロフロキサシンについては、遺伝毒性および発がん性を示さないと考えられることから、ADI を設定することが可能である。

毒性学的影響について最も低い用量で被験物質投与の影響が認められたと考えられる指標は、ラットの2年間慢性毒性試験におけるNOAEL 2.9 mg/kg体重/日であった。この知見からADIを設定するにあたっては、種差10、個体差10の安全係数100を考慮し、毒性学的データからはADIは0.029 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0.002mg/kg体重/日であった。

毒性学的データから導かれるADIと微生物学的データから導かれるADIを比較すると、微生物学的データから導かれた値がより小さくなり、感受性が高いと考えられる。このためエンロフロキサシンの残留基準を設定するに際してのADIとしては、0.002 mg/kg体重/日と設定することが適当であると考えられる。

【食品健康影響評価について】

以上より、エンロ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。なお、本剤の再審査に係る評価については、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。

エンロフロキサシン　0.002 mg/kg体重/日

本評価書中で使用した略号については次にならった

ADI	一日許容摂取量
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AP	アルカリフォスファターゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血中薬物濃度ー時間曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
cAMP	サイクリックAMP
CHL	チャイニーズハムスター肺由来細胞株
CHO	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株
C_{max}	最高血(漿)中濃度
CPK	クレアチンフォスフォキナーゼ
GOT	グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
GPT	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
Hb	ヘモグロビン(血色素)
Ht	ヘマトクリット
LOAEL	最小毒性量
LOEL	最小作用量
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
MIB	最小殺菌濃度
MIC	最小発育阻止濃度
MLA	マウスリンフォーマ試験
NOAEL	無毒性量
NOEL	無作用量
$T_{1/2}$	消失半減期
TBIL	総ビリルビン
Tcho	総コレステロール
TDI	耐容一日摂取量
TG	トリグリセリド
T_{max}	最高血(漿)中濃度到達時間

4. <参考文献>

1. エンロフロキサシンの構造決定、物理的・化学的性質に関する試験資料(バイエルメディカル社内資料)
2. William 2001 ; 抗微生物薬 グッドマン・ギルマン 薬理書(下) 薬物治療の基礎と臨床 第 10 版; 廣川書店
3. Disposition and metabolism of Bay Vp 2674 in male rats(バイエルメディカル社内資料)
4. Biotransformation of BAY Vp 2674-2-^{14}C in Sprague-Dawley Rats(バイエルメディカル社内資料)
5. Characterization of a rat urinary polar metabolite of BAY Vp 2674(バイエルメディカル社内資料)
6. M. Scheer (1987) ; Concentrations of active ingredient in the serum and tissues after oral and parenteral administration of Baytril
   Vet Med Rev : 1987 (2), 104-118
7. Metabolism of BAY Vp 2674-2-^{14}C in the cow(バイエルメディカル社内資料)
8. Metabolism of BAY Vp 2674-2-^{14}C in swine(バイエルメディカル社内資料)
9. Pharmacokinetics of BAY Vp 2674 in chickens(バイエルメディカル社内資料)
10. Metabolism of BAY Vp 2674-2-^{14}C in chickens and turkeys(バイエルメディカル社内資料)
11. Metabolic profile of (2-^{14}C) BAY Vp 2674-2-^{14}C in chickens(バイエルメディカル社内資料)
12. BAY Vp 2674 Akute toxizität bei ratte, maus, kaninchen und hund(バイエルメディカル社内資料)
13. BAY Vp2674 のラット及びマウスにおける急性毒性試験(バイエルメディカル社内資料)
14. BAY Vp 2674 のマウスを用いた皮下投与による急性毒性試験(バイエルメディカル社内資料)
15. BAY Vp 2674 のラットを用いた皮下投与による急性毒性試験(バイエルメディカル社内資料)
16. BAY Vp 2674 のラットにおける 4 週間皮下投与による亜急性毒性試験(バイエルメディカル社内資料)
17. Safety evaluation of BAY Vp 2674: Subchronic (13week) feeding study in the rat(バイエルメディカル社内資料)
18. A subchronic (13week) feeding study followed by a 13-week withdrawal period in male rats with BAY Vp 2674 (バイエルメディカル社内資料)
19. Safety evaluation of BAY Vp 2674: Subchronic (13week) feeding study in the dog (バイエルメディカル社内資料)
20. Safety evaluation of BAY Vp 2674: repeat of a subchronic (13week) feeding study in the dog (バイエルメディカル社内資料)
21. Safety evaluation of BAY Vp 2674: subchronic (13week) feeding study in male dogs(バイエルメディカル社内資料)
22. Safety evaluation of BAY Vp 2674: subchronic (13week) feeding study in male dogs followed by a 13-week withdrawal period(バイエルメディカル社内資料)
23. BAY Vp 2674 study of chronic toxicity and carcinogenicity (administration in feed over 24 months) (バイエルメディカル社内資料)
24. BAY Vp 2674 study of chronic toxicity and carcinogenicity in rats after administration in feed over 2 years (バイエルメディカル社内資料)
25. Pathology working group on a 2-year chronic feeding study with 1-year interm kill in rats on the compound BAY Vp 2674(バイエルメディカル社内資料)
26. WHO : Food Additives Series 34, 1994. Enrofloxacin
27. FDA : Freedom of Information Summary, NADA 140-828, 1996.
28. EMEA : COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, ENROFLOXACIN, SUMMARY REPORT(1)～(5), 1998～2002
29. A two-generation reproduction study in rats with BAY Vp 2674(バイエルメディカル社内資料)

30. A two-generation reproduction study in rats with BAY Vp 2674(第二報)(バイエルメディカル社内資料)
31. A specialized male fertility study with BAY Vp 2674 in the rat(バイエルメディカル社内資料)
32. A Teratology (Segment Ⅱ) study in the rat with BAY Vp 2674(バイエルメディカル社内資料)
33. Embryotoxicity (including teratogenicity) study with BAY Vp 2674 in the rabbit(バイエルメディカル社内資料)
34. Evaluation of BAY Vp 2674 in the rat primary hepatocyte unscheduled DNA synthesis assay (バイエルメディカル社内資料)
35. 細菌による変異原性試験報告(バイエルメディカル社内資料)
36. BAY Vp 2674 Salmonella/Mikrosomen-Test zur untersuchung auf punktmutagene Wirkung (バイエルメディカル社内資料)
37. Clastogenic evaluation of BAY Vp 2674: in an in vitro cytogenetic assay measuring chromosome aberration frequencies in chinese hamster ovary (CHO) cells(バイエルメディカル社内資料)
38. Mutagenicity evaluation of BAY Vp 2674 in the CHO HGPRT forward mutation assay: Final report (バイエルメディカル社内資料)
39. BAY Vp 2674 micronucleus-test on the mouse to evaluate for mutagenic effect(バイエルメディカル社内資料)
40. BAY Vp 2674: Investigation of effects on bone marrow chromosomes of the rat after acute oral administration (Amended Report)(バイエルメディカル社内資料)
41. BAY Vp2674 の一般薬理試験(バイエルメディカル社内資料)
42. ZNS-sicherheitspharmakologische Studie mit BAY Vp 2674(バイエルメディカル社内資料)
43. BAY Vp 2674 general/safety respiratory pharmacology: evaluation of bronchoactivity in the guinea-pig isolated trachea (バイエルメディカル社内資料)
44. Safety pharmacology of BAY Vp 2674 in the gastrointestinal tract: its effect on intestinal charcoal transit, on gastric tolerability and basal gastric acid secretion in rats(バイエルメディカル社内資料)
45. Influence on hemodynamics and cardiac contractility of anaesthetized dogs after intravenous administration (バイエルメディカル社内資料)
46. BAY Vp 2674 Blutpharmakologische untersuchungen(バイエルメディカル社内資料)
47. BAY Vp 2674 Prüfung auf diuretische wirkung an ratten(バイエルメディカル社内資料)
48. Beeinflussung der blutglucose-bzw. Serumtriglyceridkonzentration gefütterter bzw. nüchterner ratten und glucosetoleranz nüchterner ratten nach oraler applikation von BAY Vp 2674(バイエルメディカル社内資料)
49. Dermal sensitization evaluation of BAY Vp 2674 in the guinea pig(バイエルメディカル社内資料)
50. Determination of the minimum inhibitory concentration (MIC) of enrofloxacin against 100 bacterial strains of human gut origin at three inoculum levels(バイエルメディカル社内資料)
51. Expert report on microbiological safety of enrofloxacin. Evaluation of the effects of enrofloxacin on human gut flora and microbial starter cultures.(バイエルメディカル社内資料)
52. W Brumfitt, et al. (1984) ; Changes in the pharmacokinetics of ciprofloxacin and fecal flora during administration of a 7-day course to human volunteers
    Antimicrob Agents Chemother. : 1984 (26), No.5, 757-761
53. R Enzensberger, et al. (1985) ; Impact of oral ciprofloxacin on the faecal flora of healthy volunteers
    Infection : 1985 (13), Nr.6, 33-35
54. T Bergan, et al. (1986) ; Pharmacokinetics of ciprofloxacin and effect of repeated dosage on salivary and fecal microflora
    Antimicrob Agents Chemother. : 1986 (29), No.2, 298-302

55. JJM VAN SAENE, et al. (1986); Quinolones and colonization resistance in human volunteers
Pharmaceutisch Weekblad Sci Ed: 1986 (8), 67-71
56. S Esposito, et al. (1987); Intestinal microflora changes induced by ciprofloxacin and treatment of portal-systemic encephalopathy (PSE)
Durg Expti Clin Res : 1987 XIII(10), 641-646
57. S Pecquet, et al. (1990); Faecal excretion of ciprofloxacin after a single oral dose and its effect on faecal bacteria in healthy volunteers
J of Antimicrob Chemother.: 1990 (26), 125-129
58. K Marutani, et al. (1993); Reduced phototoxicity of a fluoroquinolone antibacterial agent with a methoxy group at the 8 position in mice irradiated with long-wavelength UV light
Antimicrob Agents Chemother.: 1993 (37), No.10, 2217-2223
59. N Hayashi, et al (2004); New finding on the structure-phototoxicity relationship and photostability of fluoroquinolones with various substituents position 1
Antimicrob Agents Chemother.: 2004 (48), No.3, 799-803
60. N Hayashi (2005); New findings on the structure-phototoxicity relationship and photostability of fluoroquinolones
Yakugaku Zasshi: 2005 (125), No.3, 255-261.
61. T Zhang et al., (2004); Compare two methods of measurering DNA damage induced by photogenotoxicity of fluoroquinolones
Acta Phaemacol Sin: 2004, 25(2), 171-175
62. DS Ronald and SC Curt (1999); Photogenotoxicity of fluoroquinolones in Chinese hamster V79 Cells: Dependency on active topoisomerase II
Photochem and photobiol: 1999, 69(3), 288-293
63. J Ferguson and R Dawe (1997); Phototoxicity in quinolones: comparison of ciprofloxacin and grepafloxacin
J of Antimicrob Chemother.: 1997 (40), Suppl. A, 93-98
64. WHO: Technical Report Series 893, 2000.
65. EMEA (2002); REVISED GUIDELINE ON SAFETY EVALUATION OF ANTIMICROBIAL SUBSTANCES REGARDING THE EFFECTS ON HUMAN GUT FLORA

資料３－１

（別添）

牛クロストリジウム感染症５種混合（アジュバント加）トキソイド（案）

今般の残留基準の検討については、薬事法に基づく再審査申請がなされたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、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：牛クロストリジウム感染症５種混合（アジュバント加）トキソイド

（２）用途：牛／気腫疽、悪性水腫及びクロストリジウム　パーフリンゲンスＡ型菌による壊死性腸炎の予防

主剤は、クロストリジウム　ショウベイ（*Clostridium chauvoei*）、クロストリジウム　セプチカム（*C. septicum*）、クロストリジウム　ノビイ（*C. novyi*）、クロストリジウム　パーフリンゲンス（*C. perfringens*）及びクロストリジウム　ソルデリー（*C. sordellii*）の培養上清濃縮液をホルマリンで不活化及び無毒化したもの（以下「トキソイド[1]」という。）である。本製剤１バイアル（20 mL、10 頭分）中に、各菌由来のトキソイドが主剤としてそれぞれ表１の用量で含まれている。

また、不活化剤としてホルマリンが 0.06 mL、アジュバントとしてリン酸三ナトリウム十二水和物が 320.0 mg、塩化アルミニウム（Ⅲ）六水和物が 200.0 mg、溶剤としてリン酸水素二ナトリウム十二水和物が 13.87 mg、リン酸二水素カリウムが 0.96 mg、塩化ナトリウムが 38.4 mg、塩化カリウムが 0.96 mg 及び精製水が残量使用されている。

（３）適用方法及び用量

３ヶ月齢以上の牛の臀部筋肉内に１回２mL を１ヶ月間隔で２回注射し、その後６ヶ月間隔で注射する。第２回目の注射は、第１回目の注射とは異なる部位に行う。

本製剤は、と畜場出荷前４ヶ月間は使用しないこととされている。

[1] トキソイド：細菌の外毒素をホルマリンで処理し、抗原性を失わないように無毒化したもの。

表１　本製剤１バイアル中に含まれる主剤であるトキソイドの由来と用量

トキソイドの由来	用量
クロストリジウム　ショウベイ　沖縄Ｆ株　培養上清濃縮液 （鞭毛蛋白量　400 μg/mL 以上）	1.6 mL
クロストリジウム　セプチカム　No.44T 株　培養上清濃縮液 （α毒素：トキソイド化前細胞毒素活性　40,000 CU[1] 以上）	3.2 mL
クロストリジウム　ノビイＢ型菌　CN1025T 株　培養上清濃縮液 （α毒素：トキソイド化前細胞毒素活性　40,000 CU 以上）	1.6 mL
クロストリジウム　パーフリンゲンスＡ型菌　PB6KT 株　培養上清濃縮液 （α毒素：トキソイド化前レシチナーゼ活性　400 EYU[2] 以上）	3.2 mL
クロストリジウム　ソルデリー　3703 株　培養上清濃縮液 （LT[3]：トキソイド化前細胞毒素活性　400,000 CU 以上、 HT[4]：トキソイド化前細胞毒素活性　800 CU 以上）	1.6 mL

1）CU：cytotoxic unit　（Vero 細胞に CPE を起こした最高希釈倍数。）
2）EYU：egg yolk unit　（卵黄液にレシチナーゼ反応を起こした最高希釈倍数。）
3）LT：lethal toxin　（致死毒素）
4）HT：hemorrhagic toxin　（出血毒素）

（４）諸外国における使用状況

類似のクロストリジウム感染症のワクチンが使用されている。

２．安全性試験結果

注射反応に関する試験において、３ヶ月齢の２頭の牛にワクチン２mL を１ヶ月間隔で４回異なる臀部筋肉内に注射し、注射後の注射部位の腫脹及び硬結について観察し、さらに最終注射から１ヶ月後に剖検し、注射痕の有無の観察が行われている。その結果、注射部位の腫脹及び硬結は、いずれも 21 日目までに消失した。注射痕は、１頭については注射後１ヶ月目の部位のみに認め、残り１頭は注射後１及び２ヶ月目の部位に認めた。

また、安全性に関する試験において、３ヶ月齢の３頭の牛にワクチン２mL を注射し、その１ヶ月後に２回目の注射を、さらにその２ヶ月後に３回目の注射を異なる臀部筋肉に行い、注射部位の臨床観察及び３回目の注射後２ヶ月目に剖検による病理学検査が行われている。その結果、臨床観察において軽度から中等度の腫脹及び軽度の硬結が注射後 7～16 日目まで認められた。また、剖検において筋肉にやや褐色がかった白色部が３回目の注射部位（注射後２ヶ月目）に１頭認められ、病理組織学的には白色部に一致して肉芽腫様病変が認められたが、１回目の注射部位（注射後４ヶ月目）には病変は観察されなかった。

３．食品健康影響評価

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牛クロストリジウム感染症５種混合（アジュバント加）トキソイドに係る食品健康影響評価について、以下のように示されている。

承認後６年間の調査期間において、MEDLINE を含むデータベース検索の結果、安全性に関する報告は認められなかった。また、調査期間中に、12 施設、計 511 頭の調査が実施され、元気消失・食欲不振、下痢、呼吸器異常、投与部位の腫脹又は硬結が副作用として見られているが、承認前試験で観察された反応以上のものではないことが観察された。したがって、提出された資料の範囲において、承認時から再審査期間中において本製剤の安全性を懸念させる新たな知見は認められないと考えられる。

本製剤の主剤に使用されているクロストリジウム属菌の一部が産生する毒素は、ヒトに対しても病原性を有するものと考えられるが、本製剤に用いられている菌液及び毒素は不活化されており、いずれもヒト及び牛に対する病原性は有していない。また、添加剤については、本製剤の含有成分の摂取による健康影響は無視できると考えられる。

以上により、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ものと考えられる。

４．残留基準の設定

食品安全委員会における評価結果を踏まえ、残留基準を設定しないこととする。

（参考）

これまでの経緯

平成２２年　２月　４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２２年　７月１５日	食品安全委員会委員長から厚生労働省大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成２２年　９月　９日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会へ諮問
平成２２年　９月１４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]

青木　宙	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
生方　公子	北里大学北里生命科学研究所病原微生物分子疫学研究室教授
○大野　泰雄	国立医薬品食品衛生研究所副所長
尾崎　博	東京大学大学院農学生命科学研究科教授
加藤　保博	財団法人残留農薬研究所理事
斎藤　貢一	星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐々木　久美子	元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
佐藤　清	財団法人残留農薬研究所理事･化学部長
志賀　正和	元農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長
豊田　正武	実践女子大学生活科学部生活基礎化学研究室教授
永山　敏廣	東京都健康安全研究センター医薬品部長
松田　りえ子	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
山内　明子	日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
山添　康	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授
吉池　信男	青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授
由田　克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科教授
鰐渕　英機	大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

（○：部会長）

（答申案）

牛クロストリジウム感染症 5 種混合（アジュバント加）トキソイドについては、食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）を設定しないことが適当である。

資料３－２

動物用医薬品評価書

牛クロストリジウム感染症５種混合（アジュバント加）トキソイド（“京都微研„キャトルウィン-Cl 5）の再審査に係る食品健康影響評価について

２０１０年７月

食品安全委員会

目　次

頁

○審議の経緯 ……2
○食品安全委員会委員名簿 ……2
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿 ……2
○要約 ……3

Ⅰ．評価対象動物医薬品の概要 ……4
　１．主剤 ……4
　２．効能・効果 ……4
　３．用法・用量 ……4
　４．添加剤等 ……5
　５．開発の経緯及び使用状況等 ……5

Ⅱ．再審査における安全性に係る知見の概要 ……5
　１．ヒトに対する安全性 ……5
　２．安全性に関する研究報告 ……6
　３．承認後の副作用報告 ……6

Ⅲ．再審査に係る食品健康影響評価 ……7

・別紙１：検査値等略称 ……8
・参照 ……9

〈審議の経緯〉

2002年 12月 24日 製造承認
2009年 3月 11日 再審査申請
2010年 2月 1日 農林水産大臣より再審査に係る食品健康影響評価について要請（21消安第11737号）
厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0201第2号）
関係書類の接受
2010年 2月 4日 第319回食品安全委員会（要請事項説明）
2010年 4月 27日 第124回動物用医薬品専門調査会
2010年 6月 3日 第334回食品安全委員会（報告）
2010年 6月 3日 より7月2日 国民からの御意見・情報の募集
2010年 7月 13日 動物用医薬品専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2010年 7月 15日 第340回食品安全委員会（報告）
（同日付けで農林水産大臣及び厚生労働大臣に通知）

〈食品安全委員会委員名簿〉

（2009年7月1日から）
小泉 直子（委員長）
見上 彪 （委員長代理*）
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常
*：2009年7月9日から

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

（2010年3月31日まで）		（2010年4月1日から）	
三森 国敏	（座長）	三森 国敏	（座長）
寺本 昭二	（座長代理）	寺本 昭二	（座長代理）
石川 さと子	能美 健彦	石川 さと子	福所 秋雄
石川 整	舞田 正志	石川 整	舞田 正志
小川 久美子	松尾 三郎	小川 久美子	松尾 三郎
寺岡 宏樹	山口 成夫	寺岡 宏樹	山口 成夫
天間 恭介	山崎 浩史	天間 恭介	山崎 浩史
頭金 正博	山手 丈至	頭金 正博	山手 丈至
中村 政幸	渡邊 敏明	能美 健彦	渡邊 敏明

要 約

牛クロストリジウム感染症5種混合（アジュバント加）トキソイド（“京都微研„キャトルウィン-Cl5）について食品健康影響評価を実施した。

提出された資料の範囲において、承認時から再審査期間中において本製剤の安全性を懸念させる新たな知見は認められないと考えられる。本製剤の主剤に使用されているクロストリジウム属菌（クロストリジウム ショウベイ、クロストリジウム セプチカム、クロストリジウム ノビイB型菌、クロストリジウム パーフリンゲンスA型菌及びクロストリジウム ソルデリー）の一部が産生する毒素は、ヒトに対しても病原性を有するものと考えられるが、本製剤に用いられている菌液及び毒素は不活化されており、いずれもヒト及び牛に対する病原性は有していない。また、添加剤については、本製剤の含有成分の摂取による健康影響は無視できると考えられる。

以上より、本製剤が適切に使用される限りにおいては、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ものと考えられる。

Ⅰ．評価対象動物医薬品の概要

1．主剤 （参照 1）

主剤は、クロストリジウム　ショウベイ（*Clostridium chauvoei*）、クロストリジウム　セプチカム（*C. septicum*）、クロストリジウム　ノビイ（*C. novyi*）、クロストリジウム　パーフリンゲンス（*C. perfringens*）及びクロストリジウム　ソルデリー（*C. sordellii*）の培養上清濃縮液をホルマリンで不活化及び無毒化したもの（以下「トキソイド[1]」という。）である。

本製剤 1 バイアル（20 mL、10 頭分）中に、各菌由来のトキソイドが主剤としてそれぞれ表 1 の用量で含まれている。

表 1　本製剤 1 バイアル中に含まれる主剤であるトキソイドの由来と用量

トキソイドの由来	用量
クロストリジウム　ショウベイ　沖縄 F 株　培養上清濃縮液 （鞭毛蛋白量　400 μg/mL 以上）	1.6 mL
クロストリジウム　セプチカム　No.44T 株　培養上清濃縮液 （α 毒素：トキソイド化前細胞毒素活性　40,000 CU[1]以上）	3.2 mL
クロストリジウム　ノビイ B 型菌　CN1025T 株　培養上清濃縮液 （α 毒素：トキソイド化前細胞毒性活性　40,000 CU 以上）	1.6 mL
クロストリジウム　パーフリンゲンス A 型菌　PB6KT 株　培養上清濃縮液 （α 毒素：トキソイド化前レシチナーゼ活性　400 EYU[2]以上）	3.2 mL
クロストリジウム　ソルデリー　3703T 株　培養上清濃縮液 （LT[3]：トキソイド化前細胞毒素活性　400,000 CU 以上、 HT[4]：トキソイド化前細胞毒素活性　800 CU 以上）	1.6 mL

1) CU: cytotoxic unit （Vero 細胞に CPE を起こした最高希釈倍数。）
2) EYU: egg yolk unit （卵黄液にレシチナーゼ反応を起こした最高希釈倍数。）
3) LT: lethal toxin （致死毒素）
4) HT: hemorrhagic toxin （出血毒素）

2．効能・効果 （参照 1）

効能・効果は、気腫疽、悪性水腫及びクロストリジウム　パーフリンゲンス A 型菌による壊死性腸炎の予防である。

3．用法・用量 （参照 1）

3 ヶ月齢以上の牛の臀部筋肉内に 1 回 2 mL を 1 ヶ月間隔で 2 回注射し、その後 6 ヶ月間隔で注射する。第 2 回目の注射は、第 1 回目の注射とは異なる部位に行う。

本製剤は、と畜場出荷前 4 ヶ月間は使用しないこととされている。

[1] トキソイド：細菌の外毒素をホルマリンで処理し、抗原性を失わないように無毒化したもの。（参照 2）

4．添加剤等 （参照 1）

本製剤 1 バイアル（20 mL、10 頭分）中に、不活化剤としてホルマリンが 0.06 mL、アジュバントとしてリン酸三ナトリウム十二水和物が 320.0 mg、塩化アルミニウム（Ⅲ）六水和物が 200.0 mg、溶剤としてリン酸水素二ナトリウム十二水和物が 13.87 mg、リン酸二水素カリウムが 0.96 mg、塩化ナトリウムが 38.4 mg、塩化カリウムが 0.96 mg 及び精製水が残量使用されている。

5．開発の経緯及び使用状況等 （参照 3~6）

牛のクロストリジウム感染症としては、クロストリジウム　ショウベイ（以下「ショウベイ」という。）の感染による気腫疽、クロストリジウム　セプチカム（以下「セプチカム」という。）、クロストリジウム　ノビイ（以下「ノビイ」という。）、クロストリジウム　パーフリンゲンス（以下「パーフリンゲンス」という。）又はクロストリジウム　ソルデリー（以下「ソルデリー」という。）の感染による悪性水腫並びにパーフリンゲンスの感染による壊死性腸炎が知られている。これらはきわめて早い経過と高い致死率が特徴であり、本菌属の多くは土壌菌であることから、放牧牛の場合、感染の機会が多く被害が大きいため、特に問題となっている。

いずれも世界中に分布し、日本でも全国的に散発的な発生が見られる。また、これらの感染症は、発症後死亡までの経過が早く抗菌性物質等による治療の効果が期待できないことから、ワクチンによる予防が有効であると考えられている（参照 3~5）。

これらの牛のクロストリジウム感染症に対し、気腫疽不活化ワクチン並びにショウベイ、セプチカム及びノビイの 3 種混合トキソイドは開発されていたが、パーフリンゲンス又はソルデリーによる悪性水腫若しくはパーフリンゲンスによる壊死性腸炎についてはそれぞれ発生が報告されていたにもかかわらずワクチンは実用化されていなかった。そこでショウベイ、セプチカム及びノビイの 3 種混合トキソイドにパーフリンゲンス及びソルデリーのトキソイドを加えた 5 種混合トキソイドである本製剤が新たに開発された。

外国では、本製剤は使用されていないが、類似のクロストリジウム感染症のワクチンが使用されている（参照 3、5、6）。

本製剤は、2002 年 12 月に動物用医薬品として製造承認を受けた後、所定の期間（6 年間[2]）が経過したため、再審査申請（2009 年 3 月）が行なわれたものである（参照 3）。

Ⅱ．再審査における安全性に係る知見の概要

1．ヒトに対する安全性 （参照 3~5、7~16）

本製剤の主剤に使用されている菌種のうち、ショウベイ及びノビイ（B 型菌）は、主に反すう動物に感染する菌種であるが（参照 7）、セプチカム、パーフリンゲンス（A 型菌）及びソルデリーはヒトにも感染し病原性を持つことが知られている（参照 5）。セプ

[2] クロストリジウム　ショウベイ、クロストリジウム　セプチカム、クロストリジウム　ノビイ、クロストリジウム　パーフリンゲンス及びクロストリジウム　ソルデリーの 5 種のトキソイドを有効成分とする動物用医薬品は承認されていなかったため、再審査期間は 6 年間とされた。

チカム、パーフリンゲンス（A型菌）及びソルデリーを原因菌とする悪性水腫は人獣共通感染症とされており、パーフリンゲンス（A型菌）はヒトのガス壊疽の主要病原体及び食中毒原因菌である（参照4、7）。したがって、これらの菌が産生する毒素は、ヒトに対しても病原性を有するものと考えられる。しかしながら、本製剤の主剤に用いられた菌液及び毒素は、ホルマリンで不活化及び無毒化されており、ヒト及び牛への病原性は有していない。また、ホルマリンで不活化及び無毒化した菌液の遠心上清を2~5 ℃で12ヶ月又は24ヶ月間保存した結果、いずれも毒素活性は回復しないことが確認されている（参照5）。

本製剤に使用されている添加剤等のうち、不活化剤として使用されているホルマリンについては、ヒト用又は動物用医薬品として使用されており、また、溶剤として使用されている塩化カリウムについては、食品添加物として使用されており、いずれも過去に動物用医薬品の添加剤として食品安全委員会で評価されている（参照8~10）。アジュバントとして使用されているリン酸三ナトリウム十二水和物、溶剤として使用されているリン酸水素二ナトリウム十二水和物及びリン酸二水素カリウムについては、いずれも食品添加物として使用されており、JECFAにおいて、リン酸のMTDI 70 mg/kg体重/日（全ての摂取源からのリンとしてのGroup MTDI）が設定されている（参照11~14）。また、アジュバントとして使用されている塩化アルミニウム（Ⅲ）六水和物はヒトの医薬品添加物として使用されており（参照15、16）、JECFAにおいて、PTWI 1 mg/kg体重/週が設定されている（参照17）。溶剤として使用されている塩化ナトリウムは食品として使用されている。

以上のことから、本製剤に含まれている添加剤等は、物質の使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の投与量を考慮すると、ヒトの健康に影響を与えるものとは考えられない。

2．安全性に関する研究報告（参照3、18）

調査期間中（2002年12月~2008年12月）に、MEDLINEを含むデータベース検索の結果、安全性に関する報告はなかった。

3．承認後の副作用報告（参照3、18）

牛に対する安全性について、調査期間中（2002年12月~2008年12月）に、12施設、計511頭の調査が実施された。

承認申請時の臨床試験（以下「承認前試験」という。）で見られた副反応は、元気消失・食欲不振、下痢、呼吸異常、投与部位の腫脹又は硬結であったが、調査期間中に見られた副反応は、元気消失・食欲不振、投与部位の腫脹又は硬結であった。調査期間中に見られた元気消失・食欲不振の発現率は承認前試験に比べて1回目の投与で有意に低く、2回目の投与では同程度であり、発現の程度はいずれも同程度であった。また、調査期間中の投与部位における腫脹又は硬結の発現率及び発現の程度は、承認前試験に比べて差はなかった。

以上のことから、調査期間中に見られた副反応は、承認前試験で観察された反応以上のものではないことが確認された。それ以外に本製剤に起因する副作用は認められなかったとされている。

Ⅲ．再審査に係る食品健康影響評価

上記のように、提出された資料の範囲において、承認時から再審査期間中において本製剤の安全性を懸念させる新たな知見は認められないと考えられる。

本製剤の主剤に使用されているクロストリジウム属菌の一部が産生する毒素は、ヒトに対しても病原性を有するものと考えられるが、本製剤に用いられている菌液及び毒素は不活化されており、いずれもヒト及び牛に対する病原性は有していない。また、添加剤については、本製剤の含有成分の摂取による健康影響は無視できると考えられる。

以上より、本製剤が適切に使用される限りにおいては、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ものと考えられる。

〈別紙１：検査値等略称〉

略称	名称
CPE	細胞変性効果
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
MTDI	最大耐容一日摂取量
PTWI	暫定耐容週間摂取量

〈参照〉

1. 株式会社微生物化学研究所. 動物用医薬品再審査申請書 “京都微研„キャトルウィン-Cl 5（非公表）
2. 医学出版社. “トキソイド”、微生物学用語小事典 第３版、高橋昌己、一幡良利編、2004 年、p201
3. 株式会社微生物化学研究所. 動物用医薬品再審査申請書 “京都微研„キャトルウィン-Cl 5 添付資料１：使用成績等の調査概要（非公表）
4. 田村豊. “気腫疽” “悪性水腫” “エンテロトキセミア”、動物の感染症、小沼操、明石博臣、菊池直哉、澤田拓士、杉本千尋、宝達勉編. 第二版、近代出版、2006 年、p131-133
5. 株式会社微生物化学研究所. 動物用医薬品再審査申請書 “京都微研„キャトルウィン-Cl 5 添付資料５：参考資料 承認申請に際し申請書に添付した資料の概要（非公表）
6. 株式会社微生物化学研究所. 動物用医薬品再審査申請書 “京都微研„キャトルウィン-Cl 5 添付資料４：外国における承認状況に関する資料（非公表）
7. 近藤房生. “クロストリジウム属”、獣医微生物学、梁川良、笹原二郎、坂崎利一、波岡茂郎、清水悠紀臣、伊沢久夫、大林正士、長谷川篤彦編、養賢堂、1989 年、p386-895
8. 谷村顕雄. “塩化カリウム”、食品添加物公定書解説書第 8 版、廣川書店、2007 年、D-262-265
9. 食品安全委員会.「15 消安第 4404 号に係る食品健康影響評価の結果の通知について」（平成 16 年２月 26 日付け府食第 230 号の 1）別添 ぶり用イリドウイルス感染症・ぶりビブリオ病・α 溶血性レンサ球菌症混合不活化ワクチンの食品健康影響評価について、2004 年
   http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-buri3mix-hyouka.pdf
10. 食品安全委員会.「食品健康影響評価の結果の通知について」（平成 18 年 12 月 14 日付け府食第 1006 号）動物用医薬品評価書ケラチナーゼを有効成分とする洗浄剤（プリオザイム）の食品健康影響評価について、2006 年
    http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-tuuchi-priozyme_180718.pdf
11. 谷村顕雄. “リン酸三ナトリウム”、食品添加物公定書解説書第８版、廣川書店、2007 年、D-1805-1808
12. 谷村顕雄. “リン酸水素二ナトリウム”、食品添加物公定書解説書第８版、廣川書店、2007 年、D-1799-1802
13. 谷村顕雄. “リン酸二水素カリウム”、食品添加物公定書解説書第８版、廣川書店、2007 年、D-1791-1793
14. JECFA. “PHOSPHORIC ACIDS AND PHOSPHATE SALTS” Toxicological evaluation of certain food additives. WHO Food Additives Series, No. 17, 1982, nos 542 on INCHEM.
    http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v17je22.htm
15. 薬事日報社. “塩化アルミニウム”、医薬品添加物規格 2003、2004 年、p145-146
16. アステラス製薬株式会社. “沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン” 添付文書情報、2009 年
    http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/200011_636140BG1030_2_05.pdf

17. JECFA. "Aluminium from all sources, including food additives" Safety evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Food Additives Series No. 58, 2007. p119-207
http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241660587_eng.pdf
18. 株式会社微生物化学研究所. 動物用医薬品再審査申請書 "京都微研„キャトルウィン-Cl 5 添付資料 3：効能又は効果及び安全性についての調査資料（非公表）

資料４－１

（別添）

鶏コクシジウム感染症（ネカトリックス）生ワクチン（案）

今般の残留基準の検討については、薬事法に基づく再審査申請がなされたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、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：鶏コクシジウム感染症（ネカトリックス）生ワクチン

（２）用途：鶏／アイメリア　ネカトリックスによる鶏コクシジウム症の発症抑制

主剤は、*Eimeria necatrix* Nn-P125 株オーシスト[1]である。本製剤１バイアル（20 mL、1,000 羽分）中、*E. necatrix* Nn-P125 株オーシストが 5×10^4～5×10^5 個含まれている。

また、防腐剤としてソルビン酸が 0.01 g、溶剤としてエタノールが 0.1 mL 及びアルセバー[2]が残量含まれる。

（３）適用方法及び用量

３日齢～４週齢の平飼い鶏を対象とし、その飼料に混合して１回投与する。１羽分（0.02 mL）をひなの日齢に応じた１日当たりの給餌量の約 1/5～1/10 量の飼料に混合する方法で、本製剤の均一な混合飼料を調製する。混合飼料の約 100 羽分ずつを市販の給餌器（縦 45 cm×横 60 cm の平底型、面積 0.27 m^2）に分配し、分配した羽数分に相当するひなに投与する。ひなが混合飼料の摂取を完了した後、残量の飼料を給与する。

（４）諸外国における使用状況

E. necatrix を主剤として含有する同様の鶏用の生ワクチンが使用されている。

[1] Oocyst：ザイゴート（ミクロガメート（雄性生殖体）とマクロガメート（雌性生殖体）とが融合して生じた虫体）が膜に包まれたもの。ザイゴートはオーシスト内で感染力を有するスポロゾイトを形成する。この成熟オーシストは耐乾燥性や耐感作性を有しており、外界に排出され、宿主に摂取されて感染する。

[2] アルセバー（100 mL）の組成は、ブドウ糖（2.33 g）、塩化ナトリウム（0.52 g）、クエン酸三ナトリウム二水和物（1.00 g）、精製水（残量）である。

２．食品健康影響評価

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鶏コクシジウム症（ネカトリックス）生ワクチンに係る食品健康影響評価について、以下のように示されている。

承認後６年間の調査期間において、PubMed を含むデータベース検索の結果、安全性に関する報告はなかった。また、調査期間中に延べ 12 施設、135,004 羽の調査が実施され、本製剤投与後 28 日間の臨床観察の結果、鶏に対する副作用は１例もなかったと報告されている。したがって、提出された資料の範囲において、承認時から再審査期間中において本製剤の安全性を懸念させる新たな知見は認められていない。

本製剤の主剤であるアイメリア属原虫は宿主特異性が高く、鶏以外は感染しないとされており、鶏コクシジウム症は人獣共通感染症と見なされていない。

また、添加剤については、本製剤の含有成分の摂取による健康影響は無視できると考えられる。

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ものと考えられる。

３．残留基準の設定

食品安全委員会における評価結果を踏まえ、残留基準を設定しないこととする。

（参考）

これまでの経緯

平成２１年１１月２０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２２年　７月１５日	食品安全委員会委員長から厚生労働省大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成２２年　９月　９日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会へ諮問
平成２２年　９月１４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]

青木　宙	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
生方　公子	北里大学北里生命科学研究所病原微生物分子疫学研究室教授
○大野　泰雄	国立医薬品食品衛生研究所副所長
尾崎　博	東京大学大学院農学生命科学研究科教授
加藤　保博	財団法人残留農薬研究所理事
斎藤　貢一	星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐々木　久美子	元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
佐藤　清	財団法人残留農薬研究所理事・化学部長
志賀　正和	元農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長
豊田　正武	実践女子大学生活科学部生活基礎化学研究室教授
永山　敏廣	東京都健康安全研究センター医薬品部長
松田　りえ子	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
山内　明子	日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
山添　康	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授
吉池　信男	青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授
由田　克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科教授
鰐渕　英機	大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

（○：部会長）

（答申案）

鶏コクシジウム感染症（ネカトリックス）生ワクチンについては、食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）を設定しないことが適当である。

資料４－２

動物用医薬品評価書

鶏コクシジウム感染症（ネカトリックス）生ワクチン（日生研鶏コクシ弱毒生ワクチン（Neca））の再審査に係る食品健康影響評価について

２０１０年７月

食品安全委員会

目　次

頁

○審議の経緯 ……2
○食品安全委員会委員名簿 ……2
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿 ……2
○要約 ……3

Ⅰ．評価対象動物医薬品の概要 ……4
　１．主剤 ……4
　２．効能・効果 ……4
　３．用法・用量 ……4
　４．添加剤等 ……4
　５．開発の経緯及び使用状況等 ……4

Ⅱ．再審査における安全性に係る知見の概要 ……5
　１．ヒトに対する安全性 ……5
　２．安全性に関する研究報告 ……5
　３．承認後の副作用報告 ……5

Ⅲ．再審査に係る食品健康影響評価 ……6

・別紙：検査値等略称 ……7
・参照 ……8

〈審議の経緯〉

2002年 10月 3日 製造承認
2008年 12月 17日 再審査申請
2009年 11月 20日 農林水産大臣より再審査に係る食品健康影響評価について要請（21消安第9092号）
厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安1120第8号）
関係書類の接受
2009年 11月 26日 第311回食品安全委員会（要請事項説明）
2010年 4月 27日 第124回動物用医薬品専門調査会
2010年 6月 3日 第334回食品安全委員会（報告）
2010年 6月 3日 より7月2日 国民からの御意見・情報の募集
2010年 7月 13日 動物用医薬品専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2010年 7月 15日 第340回食品安全委員会（報告）
（同日付けで農林水産大臣及び厚生労働大臣に通知）

〈食品安全委員会委員名簿〉

（2009年7月1日から）
小泉 直子（委員長）
見上 彪 （委員長代理*）
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常
*：2009年7月9日から

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

（2010年3月31日まで）		（2010年4月1日から）	
三森 国敏	（座長）	三森 国敏	（座長）
寺本 昭二	（座長代理）	寺本 昭二	（座長代理）
石川 さと子	能美 健彦	石川 さと子	福所 秋雄
石川 整	舞田 正志	石川 整	舞田 正志
小川 久美子	松尾 三郎	小川 久美子	松尾 三郎
寺岡 宏樹	山口 成夫	寺岡 宏樹	山口 成夫
天間 恭介	山崎 浩史	天間 恭介	山崎 浩史
頭金 正博	山手 丈至	頭金 正博	山手 丈至
中村 政幸	渡邊 敏明	能美 健彦	渡邊 敏明

要 約

鶏コクシジウム感染症（ネカトリックス）生ワクチン（日生研鶏コクシ弱毒生ワクチン（Neca））の再審査に係る食品健康影響評価を実施した。

提出された資料の範囲において、承認時から再審査期間中において本製剤の安全性を懸念させる新たな知見は認められていない。本製剤の主剤であるアイメリア属原虫（*Eimeria necatrix* Nn-P125株）は宿主特異性が高く、鶏以外は感染しないとされており、鶏コクシジウム症は人獣共通感染症と見なされていない。また、添加剤については、本製剤の含有成分の摂取による健康影響は無視できると考えられる。

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ものと考えられる。

Ⅰ．評価対象動物医薬品の概要

1．主剤　（参照 1）

主剤は、*Eimeria necatrix* Nn-P125 株オーシスト[1]である。本製剤 1 バイアル（20 mL、1,000 羽分）中、*E. necatrix* Nn-P125 株オーシストが 5×10^4~5×10^5 個含まれている。

2．効能・効果　（参照 1）

効能・効果は、アイメリア　ネカトリックスによる鶏コクシジウム症の発症抑制である。

3．用法・用量　（参照 1）

本製剤は 3 日齢~4 週齢の平飼い鶏を対象とし、その飼料に混合して 1 回投与する。1 羽分（0.02 mL）をひなの日齢に応じた 1 日当りの給餌量の約 1/5~1/10 量の飼料に混合する方法で、本製剤の均一な混合飼料を調製する。混合飼料の約 100 羽分ずつを市販の給餌器（縦 45 cm×横 60 cm の平底型、面積 0.27 m^2）に分配し、分配した羽数分に相当するひなに投与する。ひなが混合飼料の摂取を完了した後、残量の飼料を給与する。

4．添加剤等　（参照 1）

本製剤 1 バイアル（20 mL、1,000 羽分）中に、防腐剤としてソルビン酸が 0.01 g、溶剤としてエタノールが 0.1 mL 及びアルセバー[2]が残量含まれている。

5．開発の経緯及び使用状況等　（参照 4~6）

鶏コクシジウム症は、アイメリア属原虫[3]の感染に起因する下痢や貧血を主徴とする疾病で、増体率の低下、飼料効率の低下、死亡率の増加、産卵率の低下等を起こすため、養鶏産業にとって経済的損失が大きい。現在、7~9 種[4]のアイメリア属原虫が鶏の寄生種として知られており、特に *E. necatrix* は感染部位が腸の全域に及び、小腸では粘膜固有層から筋層に及ぶ重度の組織脱落に出血を伴うため高い死亡率を誘起する。さらに、腸粘膜の重度の障害による栄養吸収阻害から発育の遅延や産卵率の低下を招来するため最も危険性の高い種類とされている。*E. necatrix* による疾病は通常中雛期以降、しばしば産卵を開始した成鶏など、長期間の平飼条件で発生し、ブロイラーにはほとんど見られない。

また、*E. necatrix* は日本全国及び世界中に蔓延している。（参照 4~6）

多くの予防剤及び治療剤が *E. necatrix* に対して有効であるが、予防剤については、薬剤耐性、残留等の問題があり、サルファ剤系薬剤の治療剤についてはオーシスト排出

[1] Oocyst：ザイゴート（ミクロガメート(雄性生殖体)とマクロガメート(雌性生殖体)とが融合して生じた虫体）が膜に包まれたもの。ザイゴートはオーシスト内で感染力を有するスポロゾイトを形成する。この成熟オーシストは耐乾燥性や耐感作性を有しており、外界に排出され、宿主に摂取されて感染する。（参照 2、3）

[2] アルセバー（100 mL）の組成は、ブドウ糖（2.33 g）、塩化ナトリウム（0.52 g）、クエン酸三ナトリウム二水和物（1.00 g）、精製水（残量）である。

[3] コクシジウム亜綱、アイメリア亜目のアイメリア属の原虫である。アイメリア、イソスポラ及びクリプトスポリジウム属をコクシジウムと称する。（参照 2）

[4] 鶏に寄生する種の数は研究者によって異なる。

鶏では効果が発揮されず、産卵率の低下を引き起こす危険性がある。

一方、*E. necatrix* の感染により、ひなはその後の感染に対して抵抗性を獲得することから、野外分離株を用いた計画免疫法[5]や少量連続投与法[6]が実施されてきたが、発病等の危険性を伴うため、安全で有効なワクチンとして本製剤が開発された。

外国では、本製剤は使用されていないが、*E. necatrix* を主剤として含有する同様の鶏用の生ワクチンが使用されている。（参照 5、6）

本製剤は、2002 年 10 月に承認された後、所定（6 年間[7]）の期間が経過したため、再審査申請（2008 年 12 月）が行われたものである。（参照 5）

Ⅱ．再審査における安全性に係る知見の概要

1．ヒトに対する安全性　（参照 4、7~13）

本製剤の主剤であるアイメリア属原虫は宿主特異性が強く、鶏のコクシジウムは鶏のみを宿主とする。したがって、鶏コクシジウム症は人獣共通感染症とは見なされていない。（参照 4）

本製剤に使用されている添加剤のうち、防腐剤として使用されているソルビン酸は食品添加物として使用されており、過去に食品安全委員会で評価されている（参照 7、8）。また、溶剤として使用されているエタノールは食品として摂取され、添加物及びヒト用医薬品としても使用されているほか、過去に食品安全委員会で評価されている（参照 9~11）。同じく溶剤として使用されているアルセバーの成分である、ブドウ糖及び塩化ナトリウムは食品として摂取されている。また、クエン酸三ナトリウム二水和物は、水分子を含むクエン酸三ナトリウムで、クエン酸三ナトリウムは食品添加物として使用されており、JECFA において ADI を制限しない物質[8]と評価されている（参照 12、13）。

以上のことから、本製剤に含まれている添加剤等は、物質の使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の投与量を考慮すると、ヒトの健康に影響を与えるものとは考えられない。

2．安全性に関する研究報告　（参照 5）

調査期間（2002 年 10 月~2008 年 9 月）中に、PubMed を含むデータベース検索の結果、安全性に関する報告はなかった。

3．承認後の副作用報告　（参照 5）

鶏に対する安全性について、調査期間（2002 年 10 月~2008 年 9 月）中に延べ 12 施設、135,004 羽の調査が実施された。本製剤投与後 28 日間の臨床観察の結果、鶏に対する副作用は 1 例もなかったと報告されている。

[5] 一定数のオーシストを投与して、それにより生産され、糞中に排泄されたオーシストにより感染を繰り返して免疫を賦与する方法。

[6] 少量のオーシストを 2 週間にわたって毎日投与して免疫を賦与する方法。

[7] *E. necatrix* の弱毒株のオーシストを有効成分とする動物用医薬品は承認されていなかったため、本製剤の再審査期間は 6 年間とされた。

[8] クエン酸並びにそのカルシウム、カリウム、ナトリウム及びアンモニウム塩の Group ADI として。

Ⅲ. 再審査に係る食品健康影響評価

上記のように、提出された資料の範囲において、承認時から再審査期間中において本製剤の安全性を懸念させる新たな知見は認められていない。

本製剤の主剤であるアイメリア属原虫は宿主特異性が高く、鶏以外は感染しないとされており、鶏コクシジウム症は人獣共通感染症と見なされていない。

また、添加剤については、本製剤の含有成分の摂取による健康影響は無視できると考えられる。

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ものと考えられる。

〈別紙：検査値等略称〉

略称	名称
ADI	1日摂取許容量
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議

〈参照〉

1. 日生研株式会社. 動物用医薬品再審査申請書　日生研鶏コクシ弱毒生ワクチン(Neca)（未公表）
2. 玄学南. “アピンコンプレックスと感染症”、獣医微生物学、見上彪監修、第 2 版、文英堂出版、2003 年、p307-309
3. チクサン出版社. “オーシスト”、獣医学大辞典、獣医学大辞典編集委員会編、2000 年、p173-174
4. 斉藤康秀. “鶏のコクシジウム症”、動物の感染症. 小沼操、明石博臣、菊池直哉、澤田拓士、杉本千尋、宝達勉編. 第二版、近代出版、2006 年、p226-227
5. 日生研株式会社. 動物用医薬品再審査申請書　日生研鶏コクシ弱毒生ワクチン(Neca)添付資料 1　使用成績等の調査概要（未公表）
6. 日生研株式会社. 動物用医薬品再審査申請書　日生研鶏コクシ弱毒生ワクチン(Neca)添付資料 5　参考資料 2）承認申請に際し申請書に添付した資料の概要（未公表）
7. ソルビン酸. 食品添加物公定書解説書、第 8 版、廣川書店、2007 年、D1046~1051
8. 食品安全委員会. 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 20 年 11 月 20 日付け　府食第 1264 号）：添加物評価書　ソルビン酸カルシウム、2008 年
   http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-tuuchi-calciumsorbate_k.pdf
9. 厚生労働省. 食品衛生法に基づく添加物等の表示について（平成 8 年 5 月 23 日付け衛化第 56 号）別添 3
10. “55 vol%エタノール”“70 vol%エタノール”“エタノール50” 医薬品添加物規格　2003. 薬事日報社、2004 年、p118~120
11. 食品安全委員会. 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 21 年 8 月 6 日付け府食第 753 号）：動物用医薬品評価書　鶏コクシジウム感染症（アセルブリナ・テネラ・マキシマ）混合生ワクチン（日生研鶏コクシ弱毒 3 価生ワクチン（TAM））の再審査に係る食品健康影響評価について（第 2 版）、2009 年
    http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-tuuchi-coccidi_acervulina_k.pdf
12. クエン酸三ナトリウム. 食品添加物公定書解説書、第 8 版、廣川書店、2007 年、D470~473
13. Summary of Evaluations Performed by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
    http://www.inchem.org/documents/jecfa/jeceval/jec_436.htm

資料５－１

ゾキサミド（案）

今般の残留基準値の検討については、食品中の農薬等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しについて食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、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：ゾキサミド［ Zoxamide (ISO)］

（２）用途：殺菌剤

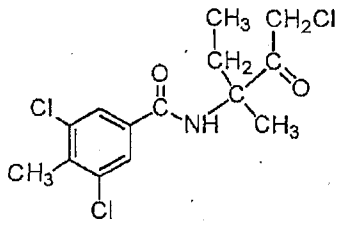
べと病及び粉状そうか病の防除に用いられる殺菌剤である。作用機構はチューブリンのベータサブユニットへの結合による微小管細胞骨格の破壊と、その結果もたらされる核分裂阻害によると考えられている。

（３）化学名：

(*RS*)-3,5-dichloro-*N*-(3-chloro-1-ethyl-1-methyl-2-oxopropyl)-*p*-toluamide
(IUPAC)

3,5-dichloro-*N*-(3-chloro-1-ethyl-1-methyl-2-oxopropyl)-4-methylbenzamide
(CAS)

（４）構造式及び物性



分子式	$C_{14}H_{16}Cl_3NO_2$
分子量	336.65
水溶解度	0.57 mg/L (20℃)
分配係数	$\log_{10}Pow$ = 3.76

（米国評価書・ＪＭＰＲ評価書より）

２．適用の範囲及び使用方法

本剤は国内において農薬登録がなされていない。

海外での適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

【海外での使用方法(米国)】

① 80%ゾキサミド 水和剤

作物名	適用病害虫名	使用適期	1回の使用量	本剤の使用回数	栽培期間中の総使用量	使用時期	使用方法
ばれいしょ	そうか病	4-6インチ	0.125-0.2 lb.ai/A	6回以内	1.6 lb.ai/A	収穫3日前まで	散布または土壌混和
トマト	葉枯れ病	移植後幼苗期	0.125-0.20 lb.ai/A	8回以内	1.6 lb.ai/A	収穫5日前まで	
うり科野菜	べと病	2葉期					
ぶどう		新芽0.5-1.5インチ、3-5インチ、8-10インチ	0.125-0.2 lb.ai/A		1.6 lb.ai/A	収穫14日前まで	

② 8.3%ゾキサミド・66.7%マンコゼブ ドライフロアブル

作物名	適用病害虫名	使用適期	1回の使用量	本剤の使用回数	栽培期間中の総使用量	使用時期	使用方法
ばれいしょ	そうか病	発病初期から発病後期	0.12-0.17 lb.ai/A	6回以内	1.0 lb.ai/A	収穫3日前まで	散布または土壌混和
トマト	葉枯れ病	移植後幼苗期	0.12-0.17 lb.ai/A	8回以内	1 lb.ai/A	収穫5日前まで	
うり科野菜	べと病	2葉期又は発病期			0.66 lb.ai/A		
ぶどう		新芽0.5-1.5インチ、3-5インチ、8-10インチ	0.17-0.21 lb.ai/A	3回以内（ロッキーマウンテンの西側）	0.66 lb.ai/A	収穫66日前まで	
				8回以内（ロッキーマウンテンの東側）	1.33 lb.ai/A		

3．作物残留試験

（1）分析の概要

① 分析対象の化合物

ゾキサミド

② 分析法の概要

試料からアセトニトリル等で抽出し、フロリジルミニカラム等で精製し、ガスクロマトグラフ（ＥＣＤ）を用いて定量する。

定量限界：　0.01 ppm

（2）作物残留試験結果

これらの試験結果の概要については、別紙１を参照。

4．ＡＤＩの評価

食品安全基本法（平成１５年法律第４８号）第２４条第２項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたゾキサミド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。

無毒性量：48 mg/kg 体重/day

（動物種）　イヌ

（投与方法）　混餌

（試験の種類）　慢性毒性試験

（期間）　１年間

安全係数：100

ＡＤＩ：0.48 mg/kg 体重/day

5．諸外国における状況

２００７、２００９年にＪＭＰＲにおける毒性評価が行われ、ＡＤＩが設定されている。

国際基準はきゅうり、ぶどう等に設定されている。

米国、カナダ、欧州連合（ＥＵ）、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、米国及びカナダにおいて、ぶどう、ばれいしょ等に、残留基準値が設定されている。

6．基準値案

（1）残留の規制対象

ゾキサミドとする。

なお、食品安全委員会によって作成された食品健康影響評価においては、農産物中の暴露評価対象物質をゾキサミド（親化合物のみ）と設定している。

（2）基準値案

別紙２のとおりである。

（3）暴露評価

各食品について基準値案の上限までゾキサミドが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、１日当たり摂取する農薬の量（理論最大１日摂取量（ＴＭＤＩ））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３参照。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、加工・調理による残留農薬の増減が全く無いとの仮定の下に行った。

	ＴＭＤＩ／ＡＤＩ（%）注)
国民平均	０．４
幼小児（1～6 歳）	０．９
妊婦	０．３
高齢者（65 歳以上）	０．３

注）ＴＭＤＩ試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

（4）本剤については、平成１７年１１月２９日付け厚生労働省告示第４９９号により、食品一般の成分規格７に食品に残留する量の限度（暫定基準）が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

（別紙１）

ゾキサミド　海外作物残留試験一覧表（米国）

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量（ppm）[注1]
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
ばれいしょ	44	WP	0.14～0.45 kg ai/ha 散布	10回	3日	圃場A：ND(#)[注2]
						圃場B：ND(#)
					3, 7, 14日	圃場C：ND(#)
						圃場D：ND(#)
						圃場E：ND(#)
						圃場F：ND(#)
					3日	圃場G：<0.02(#)
						圃場H：<0.02(#)
						圃場I：ND(#)
						圃場J：<0.02(#)
						圃場K：<0.02(#)
						圃場L：ND(#)
						圃場M：ND(#)
						圃場N：ND(#)
						圃場O：ND(#)
						圃場P：ND(#)
						圃場Q：ND(#)
						圃場R：ND(#)
						圃場S：ND(#)
						圃場T：ND(#)
						圃場U：ND(#)
						圃場V：<0.02(#)
						圃場W：ND(#)
						圃場X：ND(#)
						圃場Y：ND(#)
						圃場Z：ND(#)
						圃場AA：ND(#)
						圃場AB：ND(#)
						圃場AC：ND(#)
						圃場AD：ND(#)
						圃場AE：ND(#)
						圃場AF：ND(#)
						圃場AG：ND(#)
		SC	0.22～0.23 kg ai/ha 散布			圃場I：<0.02(#)
						圃場K：ND(#)
						圃場L：ND(#)
						圃場A：<0.02(#)
						圃場B：ND(#)
						圃場C：<0.02(#)
						圃場D：ND(#)
						圃場E：ND(#)
						圃場F：ND(#)
						圃場G：ND(#)
						圃場H：ND(#)
トマト	18	WP	0.22 kg ai/ha 散布	10回	5日	圃場A：0.22(#)
						圃場B：0.11(#)
					5, 7日	圃場C：0.08(#)
				11回	5日	圃場D：0.20(#)
				10回		圃場E：0.07(#)
						圃場F：0.10(#)
						圃場G：0.16(#)
						圃場H：0.12(#)
						圃場I：0.19(#)
						圃場J：0.32(#)
						圃場K：1.0(#)
						圃場L：0.23(#)
					5, 7日	圃場M：0.18(#)
				13回	5日	圃場N：0.30(#)
				11回		圃場O：0.13(#)
		SC		10回		圃場P：0.24(#)
						圃場Q：0.21(#)
						圃場R：0.38(#)
きゅうり	7	WP	0.22 kg ai/ha 散布	8回	5, 7日	圃場A：0.04(8回, 5日)
					0日	圃場B：0.11(#)
						圃場C：0.02(#)
						圃場D：0.014(#)
		SC				圃場E：0.02(#)
						圃場F：0.01(#)
						圃場G：0.01(#)
サマースカッシュ	6	WP	0.22 kg ai/ha 散布	8回	0日	圃場A：0.17(#)
						圃場B：0.05(#)
						圃場C：0.25(#)
						圃場D：0.14(#)
					5, 7日	圃場E：0.09(8回, 7日)
		SC			0日	圃場F：0.05(#)
カンタループ	7	WP	0.22 kg ai/ha 散布	8回	0日	圃場A：0.61(#)
						圃場B：0.05(#)
						圃場C：0.07(#)
						圃場D：0.28(#)
						圃場E：0.44(#)
					6日	圃場F：0.04
		SC			0日	圃場G：0.24(#)

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量（ppm）[注1]
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
ぶどう	29	WP	0.14～0.28 kg ai/ha 散布	10回	14, 21日	圃場A：0.84(10回, 21日)(#)
						圃場B：4.34(10回, 21日)(#)
					14日	圃場C：0.76(#)
						圃場D：1.61(#)
					13日	圃場E：0.60(#)
						圃場F：1.65(#)
					14日	圃場G：0.27(#)
						圃場H：0.52(#)
						圃場I：0.12(#)
						圃場J：0.22(#)
					14, 21日	圃場K：0.21(#)
						圃場L：0.46(#)
					14日	圃場M：0.44(#)
						圃場N：0.83(#)
			0.225～0.45 kg ai/ha 散布			圃場O：1.09(#)
						圃場P：0.34(#)
						圃場Q：0.31(#)
						圃場R：0.91(#)
						圃場S：0.31(#)
						圃場T：2.66(#)
						圃場U：1.19(#)
						圃場V：1.34(#)
						圃場W：1.10(#)
						圃場X：1.16(#)
		SC	0.225 kg ai/ha 散布			圃場Y：1.18(#)
						圃場Z：0.39(#)
						圃場AA：0.12(#)
						圃場AB：0.61(#)
						圃場AC：0.65(#)

（注1）最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験）を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留量。（ご参考：平成１０年８月７日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に係る意見具申」）

上中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について（ ）内に記載した。

（注2）（#）：これらの作物残留試験は、申請の適用範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。

農薬名　ゾキサミド

（別紙2）

農産物名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	登録有無	参考基準値 国際基準 ppm	参考基準値 外国基準値 ppm		作物残留試験成績等 ppm
ばれいしょ	0.06	0.06		0.02	0.06	アメリカ	【<0.02(n=12)(#)(米国)】
トマト	2	2		2	2.0	アメリカ	【0.07(#)-0.40(#)(n=18)(米国)】
ピーマン		0.3					
きゅうり	1	1		1	1.0	アメリカ	【0.01(#)-0.11(#)(n=7)(米国)】
かぼちや	1.0	1			1.0	アメリカ	【0.05(#)-0.25(#)(n=6)(米国)】
しろうり	1.0	1			1.0	アメリカ	【米国きゅうり・かぼちや・メロン類参照】
すいか	1.0	1			1.0	アメリカ	【米国きゅうり・かぼちや・メロン類参照】
メロン類果実	1.0	1			1.0	アメリカ	【0.04-0.61(#)(n=7)(米国)】
まくわうり	1.0	1			1.0	アメリカ	【米国きゅうり・かぼちや・メロン類参照】
その他のうり科野菜	1.0	1			1.0	アメリカ	【米国きゅうり・かぼちや・メロン類参照】
その他の野菜		0.06					
ぶどう	5	3		5	3.0	アメリカ	【0.12-4.34(n=24)(#)(米国)】
その他のスパイス		0.06					
その他のハーブ		0.06					
干しぶどう	15			15			

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。
(#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

（別紙３）

ゾキサミド推定摂取量　（単位：μg／人／day）

食品群	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1～6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
ばれいしょ	0.06	2.2	1.3	2.4	1.6
トマト	2	48.6	33.8	49.0	37.8
きゅうり（ガーキンを含む。）	1	16.3	8.2	10.1	16.6
かぼちや（スカッシュを含む。）	1.0	9.4	5.8	6.9	11.5
しろうり	1.0	0.3	0.1	0.1	0.8
すいか	1.0	0.1	0.1	0.1	0.1
メロン類果実	1.0	0.4	0.3	0.10	0.3
まくわうり	1.0	0.1	0.1	0.1	0.1
その他のうり科野菜	1.0	0.5	0.1	2.3	0.7
ぶどう	5	29.0	22.0	8.0	19.0
計		106.9	71.8	79.1	88.5
ADI比（%）		0.4	0.9	0.3	0.3

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

（参考）

これまでの経緯

平成１７年１１月２９日　残留農薬基準告示
平成１９年　１月１２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２０年　８月２１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２２年　９月　９日　薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成２２年　９月１４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］

青木　宙	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科特任教授
生方　公子	北里大学北里生命科学研究所病原微生物分子疫学研究室教授
○大野　泰雄	国立医薬品食品衛生研究所副所長
尾崎　博	東京大学大学院農学生命科学研究科教授
加藤　保博	財団法人残留農薬研究所理事
斉藤　貢一	星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐々木　久美子	元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
佐藤　清	財団法人残留農薬研究所理事・化学部長
志賀　正和	元農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長
豊田　正武	実践女子大学生活科学部食生活科学科教授
永山　敏廣	東京都健康安全研究センター医薬品部長
松田　りえ子	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
山内　明子	日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
山添　康	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授
吉池　信男	青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授
由田　克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科教授
鰐渕　英機	大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

（○：部会長）

答申（案）

ゾキサミド

食品名	残留基準値 ppm
ばれいしょ	0.06
トマト	2
きゅうり	1
かぼちゃ	1.0
しろうり	1.0
すいか	1.0
メロン類果実	1.0
まくわうり	1.0
その他のうり科野菜(注)	1.0
ぶどう	5
干しぶどう	15

（注）「その他のうり科野菜」とは、うり科野菜のうち、きゅうり、かぼちゃ、しろうり、すいか、メロン類果実及びまくわうり以外のものをいう。

資料５－２

農薬評価書

ゾキサミド

２００８年８月

食品安全委員会

目　次

頁

○ 審議の経緯 3
○ 食品安全委員会委員名簿 3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 3
○ 要約 5

Ⅰ. 評価対象農薬の概要 6
1. 用途 6
2. 有効成分の一般名 6
3. 化学名 6
4. 分子式 6
5. 分子量 6
6. 構造式 6
7. 開発の経緯 6

Ⅱ. 安全性に係る試験の概要 7
1. 動物体内運命試験 7
(1)動物体内運命試験(ラット) 7
① 血中濃度推移 7
② 排泄 7
③ 体内分布 7
④ 代謝物同定・定量 7
(2)動物体内運命試験(泌乳ヤギ) 8
(3)代謝物Ｂの動物体内運命試験(ラット) 8
(4)代謝物Ｃの動物体内運命試験(ラット) 8
2. 植物体内運命試験 9
(1)ぶどう 9
(2)ばれいしょ 9
(3)きゅうり 9
(4)トマト 9
3. 土壌中運命試験 9
4. 水中運命試験 10
(1)加水分解試験 10
(2)水中光分解試験 10
5. 土壌残留試験 10
6. 作物残留試験 10
7. 一般薬理試験 10

8. 急性毒性試験 10
(1)急性毒性試験 10
(2)急性神経毒性試験 10
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 10
10. 亜急性毒性試験 11
(1)90 日間亜急性毒性試験(マウス) 11
(2)90 日間亜急性毒性試験(イヌ) 11
(3)90 日間亜急性神経毒性試験(ラット) 12
(4)28 日間亜急性経皮毒性試験(ラット) 12
11. 慢性毒性及び発がん性試験 12
(1)1 年間慢性毒性試験(イヌ) 12
(2)2 年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット) 13
(3)18 カ月間発がん性試験(マウス) 13
12. 生殖発生毒性試験 13
(1)2 世代繁殖試験(ラット) 13
(2)発生毒性試験(ラット) 13
(3)発生毒性試験(ウサギ) 14
13. 遺伝毒性試験 14

Ⅲ. 食品健康影響評価 16

・別紙 1:代謝物/分解物略称 19
・別紙 2:検査値等略称 20
・参照 21

＜審議の経緯＞

2005 年　11 月　29 日　残留農薬基準告示（参照 1）
2007 年　1 月　12 日　厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 0112009 号）、同接受（参照 8）
2007 年　1 月　18 日　第 174 回食品安全委員会（要請事項説明）（参照 9）
2007 年　11 月　30 日　第 11 回農薬専門調査会確認評価第一部会（参照 10）
2008 年　6 月　24 日　第 40 回農薬専門調査会幹事会（参照 11）
2008 年　7 月　10 日　第 246 回食品安全委員会（報告）
2008 年　7 月　10 日　より 8 月 8 日　国民からの御意見・情報の募集
2008 年　8 月　19 日　農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2008 年　8 月　21 日　第 251 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

＜食品安全委員会委員名簿＞

見上　彪（委員長）
小泉直子（委員長代理）
長尾　拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄*
本間清一
*：2007 年 4 月 1 日から

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

（2007 年 3 月 31 日まで）

鈴木勝士（座長）	三枝順三	根岸友惠
廣瀬雅雄（座長代理）	佐々木有	林　真
赤池昭紀	高木篤也	平塚　明
石井康雄	玉井郁巳	藤本成明
泉　啓介	田村廣人	細川正清
上路雅子	津田修治	松本清司
臼井健二	津田洋幸	柳井徳磨
江馬　眞	出川雅邦	山崎浩史
大澤貫寿	長尾哲二	山手丈至
太田敏博	中澤憲一	與語靖洋

大谷　浩	納屋聖人	吉田　緑
小澤正吾	成瀬一郎	若栗　忍
小林裕子	布柴達男	

（2008年3月31日まで）

鈴木勝士（座長）	三枝順三	布柴達男
林　　真（座長代理）	佐々木有	根岸友惠
赤池昭紀	代田眞理子	平塚　明
石井康雄	高木篤也	藤本成明
泉　啓介	玉井郁巳	細川正清
上路雅子	田村廣人	松本清司
臼井健二	津田修治	柳井徳磨
江馬　眞	津田洋幸	山崎浩史
大澤貫寿	出川雅邦	山手丈至
太田敏博	長尾哲二	與語靖洋
大谷　浩	中澤憲一	吉田　緑
小澤正吾	納屋聖人	若栗　忍
小林裕子	西川秋佳	

（2008年4月1日から）

鈴木勝士（座長）	佐々木有	根本信雄
林　　真（座長代理）	代田眞理子	平塚　明
赤池昭紀	高木篤也	藤本成明
相磯成敏	玉井郁巳	細川正清
石井康雄	田村廣人	堀本政夫
泉　啓介	津田修治	松本清司
今井田克己	津田洋幸	本間正充
上路雅子	長尾哲二	柳井徳磨
臼井健二	中澤憲一	山崎浩史
太田敏博	永田　清	山手丈至
大谷　浩	納屋聖人	與語靖洋
小澤正吾	西川秋佳	吉田　緑
川合是彰	布柴達男	若栗　忍
小林裕子	根岸友惠	

要　約

殺菌剤である「ゾキサミド」（CAS No.156052-68-5）について、米国の評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命（ラット及びヤギ）、植物体内運命（ぶどう、ばれいしょ、きゅうり及びトマト）、土壌中運命、水中運命、急性毒性（ラット及びマウス）、亜急性毒性（ラット、マウス及びイヌ）、慢性毒性（イヌ）、慢性毒性/発がん性併合（ラット）、発がん性（マウス）、2 世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、ゾキサミド投与による影響は主にイヌの肝臓に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 48 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.48 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

Ⅰ．評価対象農薬の概要

1．用途

殺菌剤

2．有効成分の一般名

和名：ゾキサミド

英名：zoxamide（ISO 名）

3．化学名

IUPAC

和名：(*RS*)-3,5-ジクロロ-*N*-(3-クロロ-1-エチル-1-メチル-2-オキソプロピル)-*p*-トルアミド

英名：(*RS*)-3,5-dichloro-*N*-(3-chloro-1-ethyl-1-methyl-2-oxopropyl)-*p*-toluamide

CAS（No.156052-68-5）

和名：3,5-ジクロロ-*N*-(3-クロロ-1-エチル-1-メチル-2-オキソプロピル)-4-メチルベンザミド

英名：3,5-dichloro-*N*-(3-chloro-1-ethyl-1-methyl-2-oxopropyl)-4-methylbenzamide

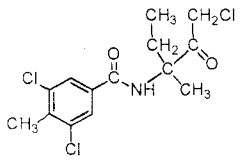
4．分子式

$C_{14}H_{16}Cl_3NO_2$

5．分子量

336.65

6．構造式



7．開発の経緯

ゾキサミドは、米国ダウ・アグロサイエンス社で開発された殺菌剤であり、ぶどうのべと病及びばれいしょの粉状そうか病の防除に用いられる。作用機構は、チューブリンのベータサブユニットへの結合による核分裂の阻害、微小管細胞骨格の破壊である。2001 年に米国においてぶどう、ばれいしょに初回農薬登録された。わが国での農薬登録はなく、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。

Ⅱ．安全性に係る試験の概要

米国 EPA の評価書（Pesticide Fact Sheet（2001 年））等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 2～6）

各種運命試験[Ⅱ．1～4]は、ゾキサミドの炭素を ^{14}C で標識したもの（標識位置不明、^{14}C-ゾキサミド）、代謝物 B 及び代謝物 C の炭素を ^{14}C で標識したもの（標識位置不明、^{14}C-代謝物 B、^{14}C-代謝物 C）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合ゾキサミドに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1．動物体内運命試験

（1）動物体内運命試験（ラット）

雌雄の SD ラットに、10 mg/kg 体重（低用量）または 1,000 mg/kg 体重（高用量）の ^{14}C-ゾキサミドを単回経口投与、あるいは非標識のゾキサミドを 200 ppm の濃度で混入した飼料を 2 週間摂取させた後、10 mg/kg 体重の標識体を単回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

① 血中濃度推移

低用量及び高用量投与群のいずれにおいても、血漿中放射能の最高濃度到達時間（T_{max}）は 8 時間、消失半減期（$T_{1/2}$）は 22 時間であった。雌雄間、用量間で明確な差はみられなかった。（参照 4）

② 排泄

投与量にかかわりなく、投与後 120 時間で総投与放射能（TAR）の 96～102%が回収された。主要排泄経路は糞中で、低用量投与群では混餌投与による前処理の有無にかかわらず、71%TAR 以上が糞中に排泄あるいは未吸収分として回収された。胆管カニューレーションを施したラットにおける胆汁中排泄試験では、胆汁中に 46～48%TAR の種々の代謝物が検出された。（参照 2、3、4）

③ 体内分布

組織中放射能濃度は、投与 8 時間後の消化管及び肝においてのみ高値を示したが、投与 22 時間後までに殆どの組織で著しく減少し、ゾキサミド及び代謝物の体内への蓄積性はないものと考えられた。低用量投与群の組織中放射能濃度/投与量比は、高用量投与群の値の概ね 2 倍であった。（参照 4）

④ 代謝物同定・定量

糞尿中には親化合物を含めて 36 種類の代謝物が検出された。糞中放射能の主要成分は親化合物であり、低用量投与群では 12～23%TAR、高用量投与群では

72～74%TAR 検出された。推定代謝経路は還元的脱ハロゲン化、加水分解によるα-ケトアルコールの生成、側鎖のクロロ基のグルタチオン抱合化であり、さらに酸化による安息香酸誘導体の生成またはカルボキシル基の側鎖の酸化であった。尿中には単一の主要代謝物は認められなかった。尿中代謝物の殆どは酸化を受けた極性物質やグルタチオン抱合体及びグルクロン酸抱合体であった。

胆汁中では 17 種類の代謝物が検出された。代謝物の大部分は種々のグルタチオン誘導体であり、一部は加水分解または還元的脱ハロゲン化を受けてグルクロン酸抱合体が生成された。(参照 2、4)

(2) 動物体内運命試験 (泌乳ヤギ)

泌乳ヤギ (一匹) に、^{14}C-ゾキサミドを 7 日間混餌 (60.7 ppm) 投与して、体内運命試験が実施された。

7 日間投与された ^{14}C-ゾキサミドは、尿中に 40.9%TAR、糞中に 36.1%TAR、乳汁に 0.3%TAR 排泄された。投与 7 日のと殺時における血中、胆汁中及び組織中の残留放射能は 0.5%TAR であった。組織中放射能濃度は肝 (0.45 μg/g) 及び腎 (0.365 μg/g) で最も高く、次いで脂肪 (0.197 μg/g) であった。乳汁中の残留放射能濃度の最高値は、投与 4 日の 0.236 μg/g であった。

乳汁及び組織中に親化合物は認められなかった。乳汁中の主要代謝物は M12a 及び M12b であり、合量で 38%TRR 検出され、他に D、G 及び H が 12～20%TRR 認められた。脂肪では D が 65%TRR、G が 16%TRR 検出された。肝では主要代謝物として 7 種類の極性代謝物が 15～23%TRR 検出された。腎及び筋における代謝プロファイルは肝とほぼ同様であった。(参照 5)

(3) 代謝物 B の動物体内運命試験 (ラット)

雄の SD ラット 4 匹に、^{14}C-代謝物 B (ばれいしょにおける主要代謝物) を 1,000 mg/kg 体重の用量で単回経口投与して動物体内運命試験が実施された。

尿中に約 98%TAR、糞中に 1.7%TAR、呼気に 0.01%TAR が排泄された。尿中排泄は投与後 24 時間で、糞中排泄は投与後 48 時間でほぼ完了した。尿中放射能の約 94%が代謝物 B であり、少量の代謝物としてグルクロン酸抱合体またはグリシン抱合体が 3%認められた。糞中放射能の殆どが代謝物 B であった。投与放射能の殆どが排泄されたため、投与 78 時間後の組織中放射能の分析は実施されなかった。(参照 4)

(4) 代謝物 C の動物体内運命試験 (ラット)

雄の SD ラット 4 匹に、^{14}C-代謝物 C (ばれいしょにおける主要代謝物) を 1,000 mg/kg 体重の用量で単回経口投与して動物体内運命試験が実施された。

投与後 48 時間で糞中に 75.5%TAR、尿中に 11.0%TAR、呼気に 0.01%TAR、ケージ洗浄液に 9.3%TAR 排泄された。下痢のため、ケージ洗浄液中放射能の多

くは糞中排泄されたものとみなされた。糞尿中には代謝物 C のみが検出された。(参照 4)

2. 植物体内運命試験

(1) ぶどう

^{14}C-ゾキサミドを用いたぶどうにおける植物体内運命試験が実施された。

ぶどう果実における総残留放射能 (TRR) の約 90%が特徴づけられ、同定された。残留放射能の主要成分は親化合物で、58.3%TRR (0.429 mg/kg) 検出された。少量の代謝物として E、F、G、I、J 及び K が同定された。(参照 6)

(2) ばれいしょ

^{14}C-ゾキサミドを総用量 2.4 ポンド ai/エーカー (約 2,690 g ai/ha) でばれいしょに処理して、植物体内運命試験が実施された。

最終処理 14 日後に収穫したばれいしょ塊茎における残留放射能濃度は 0.178 mg/kg であった。総残留放射能の約 85%が特徴づけられ、同定された。主要代謝物として B が 21%TRR (0.037 mg/kg)、C が 39%TRR (0.069 mg/kg) 検出され、親化合物は認められなかった。(参照 6)

(3) きゅうり

^{14}C-ゾキサミドを、1.2 ポンド ai/エーカー (約 1,350 g ai/ha) の用量で葉に 3 回処理して、植物体内運命試験が実施された。

成熟果実及び成熟茎葉における残留放射能は、それぞれ 1.53 mg/kg 及び 108 mg/kg であった。残留放射能の主要成分は親化合物であり、果実で最大 87%TRR、茎葉で最大 92%TRR 検出された。少量 (5%TRR 以下) の代謝物として、B、D、E、F、G 等が同定された。(参照 7)

(4) トマト

^{14}C-ゾキサミドを、0.77 ポンド ai/エーカー (約 863 g ai/ha) の用量で葉に 3 回処理して、植物体内運命試験が実施された。

未成熟及び成熟果実における残留放射能は、それぞれ 0.26 mg/kg 及び 0.48 mg/kg であった。残留放射能の主要成分は親化合物であり、未成熟果実で最大 48%TRR、茎葉で最大 44%TRR 検出された。残りは少量 (10%TRR 以下) の代謝物 B、D、G 等及び極性物質であった。(参照 7)

3. 土壌中運命試験

土壌中での推定半減期は 2～10 日であり、CO_2 が主要分解物であった。土壌表面での光分解による推定半減期は 10.2 日、暗所対照区では 11.7 日であった。土壌吸着係数 Koc は 815～1,440 (平均 1,220) であり、移動性及び溶脱性は低いと考え

られた。（参照 2、7）

4．水中運命試験

（1）加水分解試験

25℃での加水分解による推定半減期は、pH 4 及び pH 7 で約 15 日、pH 9 で約 8 日であった。（参照 2、7）

（2）水中光分解試験

pH 4 の緩衝液中での推定半減期は 14 日であった。（参照 2）

5．土壌残留試験

土壌残留試験については、参照した資料に記載がなかった。

6．作物残留試験

国内における作物残留試験成績は提出されていない。

ばれいしょの植物体内運命試験[2.（2）]で、塊茎から 10%TRR を超える代謝物 B 及び C が検出された。しかし、米国における作物残留試験の結果、ばれいしょでは殆どの試料で親化合物、代謝物 B 及び C のいずれも検出されず、ごく少数の試料で定量限界値（0.02 mg/kg）を上回る程度であった。（参照 5）

7．一般薬理試験

一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

8．急性毒性試験

（1）急性毒性試験

ラット及びマウスにおける急性経口 LD_{50} は 5,000 mg/kg 体重/日超、ラットにおける急性経皮 LD_{50} は 2,000 mg/kg 体重/日超、急性吸入 LC_{50} は 5.3 mg/L 超であった。（参照 2、3）

（2）急性神経毒性試験

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた強制経口（原体：0、125、500 及び 2,000 mg/kg 体重）投与による急性神経毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群にも毒性所見は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも 2,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。神経毒性は認められなかった。（参照 2、3、4）

9．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ウサギを用いた眼及び皮膚一次刺激性試験が実施された。眼に対する刺激性試験では、角膜混濁及び結膜炎が全例（6/6）に認められたが、7 日後には消失し、適用 24 時間後に虹彩炎が 1 例に認められたが、48 時間後には消失した。これらの結果から、ウサギの眼に対して中等度の刺激性があると考えられた。皮膚に対する刺激性は認められなかった。

モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施されており、Maximization 法で 100%、Buehler 法で 80～90%に紅斑がみられ、強い感作性が認められた。（参照 2、3）

10．亜急性毒性試験

（1）90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、70、700、2,500 及び 7,000 ppm）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

7,000 ppm 投与群の雌に体重増加抑制及び肝比重量[1)] 増加が認められたが、病理組織学的検査では検体投与に関連した病変はみられなかったことから、この変化は悪影響ではないと考えられた。

本試験において、いずれの投与群においても毒性所見は認められなかったので、無毒性量は雌雄で 7,000 ppm（雄：1,210 mg/kg 体重/日、雌：1,670 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、3、4）

（2）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、1,500、7,500 及び 30,000 ppm）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 1 に示されている。

7,500 ppm 投与群の雄に、幼若性多発性動脈炎症候群と推定される所見が認められ、30,000 ppm 投与群では雄 1 例に同症候群の一時的な徴候が、雌 1 例に多臓器の壊死性血管炎が認められた。これらの病変はビーグル犬に特異的なものであり、ヒトへの外挿性は低く、毒性学的意義は少ないと考えられた。

本試験において、30,000 ppm 投与群の雄に Alb 減少及び A/G 比低下等が認められ、7,500 ppm 以上投与群の雌に肝絶対・比重量増加が認められたので、無毒性量は雄で 7,500 ppm（281 mg/kg 体重/日）、雌で 1,500 ppm（62 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、3、4）

表 1　90 日間亜急性毒性試験(イヌ)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
30,000 ppm	・体重、摂餌量減少 ・RBC 減少 ・MCH 及び MCHC 増加 ・Lym 減少 ・Alb 減少、A/G 比低下	・体重、摂餌量減少 ・肝細胞肥大

1) 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

	・肝絶対・比重量増加 ・肝細胞肥大	
7,500 ppm 以上	7,500 ppm 以下 毒性所見なし	・肝絶対・比重量増加
1,500 ppm		毒性所見なし

（3）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌（原体：0、1,000、5,000 及び 20,000 ppm）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群にも検体投与による影響は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも 20,000 ppm（雄：1,510 mg/kg 体重/日、雌：1,620 mg/kg 体重/日）であると考えられた。神経毒性は認められなかった。（参照 2、3、4）

（4）28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた経皮（原体：0、150、400 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日、5 日/週）投与による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

すべての投与群で閉塞処置した皮膚に痂皮及び発赤が認められ、組織学的検査では、皮脂腺の過形成、表皮の過形成、角化及び炎症性浮腫、真皮の多病巣性血管炎または血管周囲炎が観察された。

本試験において、150 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄に強い皮膚刺激性が認められたので、皮膚に対する無毒性量は求められなかった。全身性の悪影響はいずれの投与群でも認められなかったので、一般毒性の無毒性量は雌雄とも 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、3、4）

１１．慢性毒性及び発がん性試験

（1）1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄 4 匹）を用いた混餌（原体：0、1,500、7,500 及び 30,000 ppm）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 2 に示されている。

1,500 ppm 投与群の雄 1 例に、幼若性多発性動脈炎症候群を証拠づける組織学的所見が認められ、30,000 ppm 投与群の雌 1 例が、同症候群様病態発症のため切迫と殺された。この病変は罹患素因のある動物における反応と考えられ、動物の種/系統に特異的な病変であることから、投与の影響とは考えられなかった。

本試験において、30,000 ppm 投与群の雄及び 7,500 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雄で 7,500 ppm（255 mg/kg 体重/日）、雌で 1,500 ppm（48 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 4）

表 2　1 年間慢性毒性試験(イヌ)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
30,000 ppm	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・肝比重量増加 ・肝細胞肥大 ・ALP 増加、Alb 減少	・摂餌量減少 ・肝細胞肥大 ・ALP 増加、Alb 減少 ・甲状腺比重量増加
7,500 ppm 以上	7,500 ppm 以下 毒性所見なし	・体重増加抑制 ・肝比重量増加
1,500 ppm		毒性所見なし

（2）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（主群：一群雌雄各 60 匹、中間と殺群：一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、1,000、5,000 及び 20,000 ppm）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群にも検体投与の影響は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも 20,000 ppm（雄：1,060 mg/kg 体重/日、雌：1,330 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 4）

（3）18 カ月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌（原体：0、350、1,750 及び 7,000 ppm）投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

7,000 ppm 投与群の雄に軽度の体重増加抑制が認められたが、一過性のものであり、毒性学的意義は低いと考えられた。

本試験において、いずれの投与群にも検体投与による影響は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも 7,000 ppm（雄：1,020 mg/kg 体重/日、雌：1,290 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 2、3、4）

１２．生殖発生毒性試験

（1）2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、1,000、5,000 及び 20,000 ppm）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

本試験において、20,000 ppm 投与群の雌に体重増加抑制が認められたので、無毒性量は親動物の雄で 20,000 ppm（1,470 mg/kg 体重/日）、雌で 5,000 ppm（409 mg/kg 体重/日）、児動物で 20,000 ppm（雄：2,090 mg/kg、雌：2,240 mg/kg）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 2、3）

（2）発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：コーンオイル）投与して発生毒性試験が実施

された。

本試験において、いずれの投与群にも毒性所見は認められなかったので、無毒性量は母動物及び胎児とも 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2、3、4）

（3）発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 16 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC 水溶液）投与して発生毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群にも毒性所見は認められなかったので、無毒性量は母動物及び胎児とも 1,000 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2、3、4）

１３．遺伝毒性試験

ゾキサミド原体の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験（HGPRT 座位）、チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 3 に示されている。チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞を用いた染色体異常試験において、代謝活性化系存在下及び非存在下で数的染色体異常誘発が認められたが、*in vivo* 小核試験を含むその他の試験ではすべて陰性であったことから、ゾキサミドには生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2、3、4）

表 3　遺伝毒性試験概要(原体)

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium*（TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA102 株）	50~5,000 μg/プレート（+/-S9）	陰性
	遺伝子突然変異試験（HGPRT 座位）	チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞（CHO）	~65 μg/mL（+/-S9）	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞（CHO）	~100 μg/mL（+/-S9）	数的染色体異常誘発（+/-S9）
in vivo	小核試験	ICR マウス（骨髄細胞）	200~2,000 mg/kg 体重	陰性

注）+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 B 及び C の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施されており、試験結果はすべて陰性であった（表 4）。（参照 4）

表 4　遺伝毒性試験概要(代謝物)

代謝物	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
B	復帰突然変異試験	*S. typhimurium*（TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA102 株））	50~5,000 μg/プレート（+/-S9）	陰性
C	復帰突然変異試験	*S. typhimurium*（TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA102 株））	50~5,000 μg/プレート（+/-S9）	陰性

注）+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「ゾキサミド」の食品健康影響評価を実施した。

ラットを用いた動物体内運命試験において、経口投与されたゾキサミドは、投与後 120 時間で 96～102%TAR が回収された。主要排泄経路は糞中で、低用量投与群では 71%TAR 以上が糞中に認められた。糞中放射能の主要成分は親化合物であった。組織中放射能濃度は、投与 22 時間後には殆どの組織で著しく減少し、蓄積性は認められなかった。

植物体内運命試験において、ばれいしょ塊茎では主要代謝物として B 及び C が 10%TRR 以上検出されたが、作物残留試験ではこれらの代謝物は殆どの試料で検出されなかった。その他の作物における残留放射能の主要成分は親化合物であった。

各種毒性試験結果から、ゾキサミド投与による影響は主にイヌの肝臓に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をゾキサミド（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 5 に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量の最小値がイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 48 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.48 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.48 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	慢性毒性試験
（動物種）	イヌ
（期間）	1 年間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	48 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表 5　各試験における無毒性量の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量（mg/kg 体重/日）[1]	
			米国	農薬専門調査会
ラット	90 日間亜急性神経毒性試験	0、1,000、5,000、20,000 ppm 雄：0、74、372、1,510 雌：0、80、401、1,620	雄：1,510 雌：1,620 雌雄：毒性所見なし（神経毒性は認められない）	雄：1,510 雌：1,620 雌雄：毒性所見なし（神経毒性は認められない）
	2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	0、1,000、5,000、20,000 ppm 雄：0・1,060 雌：0・1,330	1,060 雌雄：毒性所見なし（発がん性は認められない）	雄：1,060 雌：1,330 雌雄：毒性所見なし（発がん性は認められない）
	2 世代繁殖試験	0、1,000、5,000、20,000 ppm 雄：0・1,470~2,090 雌：0・1,620~2,240	親動物 雄：1,470 雌：409 雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制 児動物 雄：2,090 雌：2,240 雌雄：毒性所見なし 繁殖能 雄：2,090 雌：2,240 雌雄：毒性所見なし （繁殖能に対する影響は認められない）	親動物 雄：1,470 雌：409 雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制 児動物 雄：2,090 雌：2,240 雌雄：毒性所見なし 繁殖能 雄：2,090 雌：2,240 雌雄：毒性所見なし （繁殖能に対する影響は認められない）
	発生毒性試験	0、100、300、1,000	母動物：1,000 胎児　：1,000 母動物、胎児：毒性所見なし（催奇形性は認められない）	母動物：1,000 胎児　：1,000 母動物、胎児：毒性所見なし（催奇形性は認められない）
マウス	90 日間亜急性毒性試験	0、70、700、2,500、7,000 ppm 雄：0、12、123、436、1,210 雌：0、17、174、574、1,670	1,670 雌雄：毒性所見なし	雄：1,210 雌：1,670 雌雄：毒性所見なし
	18 カ月間発がん性試験	0、350、1,750、7,000 ppm 雄：0、51、251、1,020 雌：0、60、326、1,290	雄：1,020 雌：1,290 雌雄：毒性所見なし（発がん性は認められない）	雄：1,020 雌：1,290 雌雄：毒性所見なし（発がん性は認められない）

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量（mg/kg 体重/日）[1]	
			米国	農薬専門調査会
ウサギ	発生毒性試験	0、100、300、1,000	母動物：1,000 胎児　：1,000 母動物、胎児：毒性所見なし （催奇形性は認められない）	母動物：1,000 胎児　：1,000 母動物、胎児：毒性所見なし （催奇形性は認められない）
イヌ	90 日間亜急性毒性試験	0、1,500、7,500、30,000 ppm 雄：0、54、281、1,140 雌：0、62、322、1,050	雄：281 雌：62 雄：Alb 減少、A/G 比低下等 雌：肝絶対・比重量増加	雄：281 雌：62 雄：Alb 減少、A/G 比低下等 雌：肝絶対・比重量増加
	1 年間慢性毒性試験	0、1,500、7,500、30,000 ppm 雄：0、50、255、1,020 雌：0、48、278、994	雄：50 雌：48 雌雄：体重増加抑制等	雄：255 雌：48 雌雄：体重増加抑制等
ADI（cRfD）			NOAEL：48 UF：100 cRfD：0.48	NOAEL：48 SF：100 ADI：0.48
ADI（cRfD）設定根拠資料			イヌ 1 年間 慢性毒性試験	イヌ 1 年間 慢性毒性試験

NOAEL：無毒性量　UF：不確実係数　SF：安全係数　cRfD：慢性参照用量　ADI：一日摂取許容量
[1]：無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

＜別紙 1：代謝物/分解物略称＞

記号	化学名
B	3,5-dichloro-4-hydroxymethylbenzoic acid
C	3,5-dichloro-4-carboxybenzoic acid
D	3,5-dichloro-*N*-(1-ethyl-1-methylacetonyl)-*p*-toluamide
E	2-(3,5-dichloro-*p*-tolyl)-4-ethyl-4-methyl-4*H*-1,3-oxazin-5(6*H*)-one
F	3,5-dichloro-*p*-toluamide
G	3,5-dichloro-*N*-(1-ethyl-3-hydroxy-1-methylacetonyl)-*p*-toluamide
H	3,5-dichloro-*N*-(1-ethyl-1-methylacetonyl)-4-hydroxymethylbenzamide
I	3,5-dichloro-4-carboxybenzamide
J	3,5-dichloro-4-hydromethylbenzamide
K	3-amino-3-methyl-2-oxopentyl-3,5-dichloro-*p*-toluate
M12a、M12b (位置異性体)	3,5-dichloro-*N*-(3-hydroxy-1-ethyl-1-methyl-2-oxopropyl)-4-hydroxymethybenzamide

＜別紙２：検査値等略称＞

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
MC	メチルセルロース
LC_{50}	半数致死濃度
LD_{50}	半数致死量
Lym	リンパ球数
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
RBC	赤血球数
$T_{1/2}$	消失半減期
TAR	総投与（処理）放射能
T_{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能

＜参照＞

1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）

2 U.S. EPA: Pesticide Fact Sheet, Name of Chemical: Zoxamide (2001)

3 U.S. EPA: Federal Register/Vol.66, No.187,49110 -49118 (2001)

4 California Department of Pesticide Regulation (CDPR): Summary of Toxicology Data, Zoxamide (2001)

5 U.S. EPA: HED Risk Assessment: Human Health Risk Assessment for Zoxamide to Support Request for New Uses on Potatoes and Grapes (2001)

6 U.S. EPA: ARIA Risk Assesment: Human Health Risk Assessment for Zoxamide to Support Request for New Uses on Cucurbits and Tomatoes (2001)

7 The Pesticide Manual 14 版：880 zoxamide

8 食品健康影響評価について
（URL;http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai174/dai174kai-siryou1-1.pdf）

9 第 174 回食品安全委員会
（URL;http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai174/dai174kai-siryou1-3.pdf）

10 第 11 回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価一部会
（URL;http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin1_dai11/index.html）

11 第 40 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
（URL;http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai40/index.html）