

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

第 214 回議事録

1. 日時 令和 8 年 5 月 27 日（水）10:00～12:00

2. 場所 食品安全委員会 第二会議室（Web 会議システムを併用）

3. 議事

- （1）動物用医薬品（プラドフロキサシン）の食品健康影響評価について
- （2）その他

4. 出席者

（専門委員）

山中専門委員、赤沼専門委員、新井専門委員、井上専門委員、今井専門委員、
大田専門委員、大山専門委員、工藤専門委員、高橋専門委員、平田専門委員、
森田専門委員、山田専門委員、吉田専門委員

（食品安全委員会委員）

浅野委員、春日委員

（事務局）

前間事務局次長、國保評価第二課長、蟹江調整官、小倉評価専門官、桑井係長、上坊係員

5. 配布資料

資料 1－1 令和 8 年度食品安全委員会運営計画

資料 1－2 食品安全委員会における調査審議方法等について（平成 15 年 10 月 2 日食品安全委員会決定）

資料 1－3 「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成 15 年 10 月 2 日食品安全委員会決定）」に係る確認書について

資料 2 意見聴取要請（令和 8 年 5 月 27 日現在）

資料 3 （案）動物用医薬品評価書「プラドフロキサシン」

6. 議事内容

〇〇〇 それでは、定刻を過ぎましたので、ただいまより第 214 回肥料・飼料等専門調査会を開催いたします。

本日は、〇〇〇、〇〇〇が御欠席で、13 名の専門委員が御出席です。

それでは、議題に入ります前に、事務局より議事、資料等の確認をお願いいたします。

○事務局 議事の確認の前に事務局から御報告いたします。

本年4月1日付で専門委員の改選があり、新たに2名の専門委員に御就任いただいております。私から名簿の順番でお名前を御紹介させていただきますので、恐れ入りますが、新たに就任された専門委員の先生方におかれましては、簡単に一言御挨拶いただければと思います。

〇〇〇でございます。

〇〇〇 〇〇〇でございます。よろしくお願いいたします。

なかなか勝手が分からないので、しっかり勉強して務めさせていただきたいと思いますので、どうぞ御指導よろしくお願いいたします。

○事務局 〇〇〇でございます。

〇〇〇 〇〇〇です。

遺伝毒性を専門としております。よろしくお願いいたします。

○事務局 続きまして、事務局の人事異動について御報告いたします。

4月1日付で〇〇〇が着任しております。

○事務局 〇〇〇です。どうぞよろしくお願いいたします。

○事務局 続きまして、〇〇〇が着任しております。

○事務局 〇〇〇と申します。よろしくお願いいたします。

○事務局 それでは、改めまして、議事、資料等の確認をいたします。

本日の議事は、「動物用医薬品（プラドフロキサシン）の食品健康影響評価について」及び「その他」です。

本調査会は、ウェブ会議を併用して非公開にて開催いたします。ウェブ出席されている先生方におかれましては、発言を希望される際にはカメラに向かって手を振っていただくか、黄色い挙手カードを御活用ください。

また、座長より全員に対して同意を求める場面もあるかと思いますが、同意する場合は手で大きな丸をつくっていただくか、青い同意カードをカメラに向けていただきますようお願いいたします。

皆様のリアクションを見ることができるよう、カメラも常にオンにさせていただきますようお願いいたします。

続きまして、資料の確認でございます。本日の資料は、議事次第、委員名簿、議事次第に記載した資料1から3、机上配付資料1及び2でございます。

資料の配付に当たっては、シェアポイントの活用にご協力いただき、ありがとうございました。

また、机上配付資料につきましては、一昨日という直前の配付となってしまう、大変申し訳ございませんでした。

資料の不足等はありませんか。

ありがとうございます。

議事、資料等の確認は以上です。

また、会場の皆様に御連絡です。お手元にございます紙資料については、原則事務局にて回収させていただく予定です。本日の審議内容について、調査会終了後も確認したい等の御希望がある場合は持ち帰ることも可能ですが、不要になりましたら御返送くださいますようお願いいたします。

〇〇〇 続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について」に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。

○事務局 御報告申し上げます。

専門委員の先生方から御提出いただきました確認書を確認したところ、平成15年10月2日委員会決定の2の(1)に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいませんでした。

〇〇〇 御提出いただいた確認書について相違はございませんか。

ありがとうございます。

本日は令和8年度最初の肥料・飼料等専門調査会ですので、本年度の運営計画について事務局から説明をお願いします。

○事務局 それでは、令和8年度食品安全委員会運営計画について御説明いたします。

お手元の資料1-1を御覧ください。

食品安全委員会では、毎年度、その運営に当たりまして、委員会の事業運営方針などを定めた運営計画を策定しております。年度最初の専門調査会でこの運営計画について御紹介をしておりますので、本日御説明をいたします。

下のページ番号で1ページ目の一番上の審議の経緯を御覧ください。

令和8年度の食品安全委員会運営計画につきましては、本年2月に企画等専門調査会で運営計画の御審議をいただいた後、2月の食品安全委員会に報告をいたしまして、30日間、国民からの意見の募集を行いました。その後、3月31日の食品安全委員会で決定されたものです。

次に、2ページ目を御覧ください。

内容につきましては前年どおりのものもありますので、かいつまんで御紹介をいたします。

第1の委員会の事業運営方針では、食品安全委員会が法律などに基づいて事務を実施となっております。

第2では、委員会の運営全般に関して記載しており、(1)から(7)までの柱立ては昨年度版と変わりはありません。

(3)におきまして、食品健康影響評価に関する専門調査会の開催について記載しています。食品健康影響評価を的確に実施するため、専門調査会を開催することとしておりますので、先生方におかれましては、引き続き円滑な議事運営に御協力いただきますようよろしくお願いいたします。

次の3ページの第3の食品健康影響評価の実施についてですが、1に、リスク管理機関から評価要請された案件について、最新の科学的知見に基づき、客観的かつ中立公正なリスク評価を行うとして、手順などを記載しています。

ここに昨年度記載のありました器具・容器包装のポジティブリスト制度導入に伴う食品健康

影響評価に関する記載や、ベンチマークドーズ法及び QSAR の食品健康影響評価への活用に関する記載については、制度の施行後一定期間経過したこと等から、今年度は削除されております。

ページの中ほど、2 の評価ガイドライン等の策定等では、2 番目の段落に、リスク評価に資する最先端の技術を食品健康影響評価に導入するための手引きの策定や、国際水準のばく露評価の実施を目的とした分野横断的な技術文書の策定を進めることとしております。

4 ページに参りまして、第 5、食品の安全性の確保に関する研究・調査事業の推進ですが、食品安全委員会において進めている研究・調査事業につきましては、研究・調査の推進の方向性を示したロードマップに基づいて行っているものとなります。

1 の（3）に昨年度同様、ロードマップを踏まえた優先実施課題を策定して公募を行うといった記載がございます。

5 ページに進みまして、第 6、リスクコミュニケーション・情報発信の促進については、従前どおり様々な媒体・機会を通じて取り組んでいくということで、記載の整備を行っております。

少し先へ進んでいただきまして、10 ページを御覧ください。

第 9、国際協調の推進ですが、国際会議につきましては、ウェブシステムも利用しつつ、引き続きこうした会議に参加していくというものになります。具体的なものとして、本年 6 月に国際食品微生物規格委員会の記載がございます。

また、お示ししている会合のほか、必要に応じてコーデックス委員会各部会や国際会合等に委員等を派遣することとしております。

以上、要点のみ御紹介いたしました。後ほどお目通しいただければと思います。

説明は以上でございます。

〇〇〇 ありがとうございます。

今の説明について御質問等ございますか。

よろしいでしょうか。

それでは、議事 1 「動物用医薬品（プラドフロキサシン）の食品健康影響評価について」に入ります。

事務局から説明をお願いします。

〇事務局 それでは、事務局から説明をさせていただきます。

お手元に資料 3 と机上配付資料 1、机上配付資料 2 を御準備いただけますと幸いです。

それでは、資料 3 の表紙の部分から説明を始めさせていただきます。

本評価書は、IT 申請を契機としました残留基準値設定に係る評価要請がありましたプラドフロキサシンについて食品健康影響評価を行っていただくために案を作成したものでございます。こちらのプラドフロキサシンですが、米国において牛及び豚の呼吸器病を効能として使用されております。今回の第 214 回調査会におきましては、慢性毒性及び発がん性試験までの内容を案としてまとめておりますので、本日御審議いただければと思います。

また本成分につきまして、背景情報として少しお伝えしたいことがございます。アメリカに

において牛・豚用の抗菌剤として使用されている成分でございますが、今年の3月下旬に開催されました食品残留動物用医薬品部会（CCRVDF）におきまして、JECFAによる評価優先順位リストに掲載されることとなりました。現時点でJECFAではデータの提出を依頼し、確認をしている段階ではございますので、食品安全委員会での評価を先に行い、JECFAにて今後評価されていくというような状況でございます。

一方で、国際的な評価としましては、アメリカのFDAで評価書が公表されておりますので、企業提出資料と共にFDAの評価書も参考に今回の評価書案を作成しております。要所要所で先生方に確認いただきながら審議を進めていきたいと考えておりますので、どうぞよろしくお願いいたします。

それでは、早速中身を御説明させていただきます。

資料3を開いていただきまして、6ページを御覧ください。

評価対象動物用医薬品の概要について示しております。用途は抗菌剤、有効成分がプラドフロキサシン、化学名や分子式、分子量、構造式については、6ページの記載のとおりでございます。

6ページ下のところ、使用目的及び使用状況について御覧ください。

プラドフロキサシンは、フルオロキノロン系抗菌剤でございます。細菌のトポイソメラーゼⅡであるDNAジャイレース及びトポイソメラーゼⅣに対する阻害活性により殺菌的に作用し、グラム陽性菌、グラム陰性菌及び嫌気性細菌に対する広域スペクトルを有します。プラドフロキサシンは、1996年に、犬及び猫を対象とした細菌感染症の治療薬として開発が開始されて、EU及び米国等においては、犬、猫については承認、上市されているという状況でございます。日本においても、犬、猫の細菌性皮膚感染症並びに猫の細菌性呼吸器感染症を適応症としまして、2019年12月に承認されているところでございます。

一方の家畜、牛及び豚を対象としました動物用医薬品開発は、米国で進められて、本成分を有効成分とする牛及び豚の注射剤、牛につきましては単回皮下投与で10 mg/kg 体重、休薬期間は4日、豚につきましては単回筋肉内投与、7.5 mg/kg 体重、休薬期間2日として牛及び豚の呼吸器病の治療を効能・効果として、2年前の2024年4月に米国FDAの承認を取得したところでございます。日本では牛及び豚を対象として本成分を用いた動物用医薬品の承認はございません。

また、国内及び海外におきまして、本成分を用いた人用医薬品としての使用もございません。

今般、IT申請を契機としました牛及び豚の残留基準の設定要請に伴いまして、消費者庁から残留基準値設定について食品健康影響評価の要請がなされましたので、評価をお願いするものでございます。

それでは、ページをおめくりいただきまして、8ページを御覧ください。

続いて、安全性に係る知見の概要についての説明にまいります。

本評価書では、IT申請資料に基づいて、プラドフロキサシンの毒性に関する主な知見を整理しております。

5行目から記載の薬物動態試験及び*in vitro*比較代謝試験で、プラドフロキサシンのフルオ

ロキノリン環の 2 位炭素の ^{14}C 標識体を用いておりますが、標識位置は図 1 を御参照ください。

それでは、薬物動態試験の説明に入らせていただきます。

8 ページ 14 行目、ラットの薬物動態試験でございます。

ラットに 13 週間混餌投与する試験を実施いたしまして、投与 13 週に経時的に採血を行いまして、血漿中プラドフロキサシン濃度を測定し、解析を実施したものでございます。

結果につきましては、9 ページの上の部分、表 1 に記載のとおりでございます。

結果について、24 行目から文章で記載しておりまして、薬物動態学的解析では、雌雄の AUC 及び Cmax は概ね用量線形性を示し、顕著な性差はみられなかったと記載しております。

続きまして、9 ページ 6 行目からラットの薬物動態試験、2 つ目の試験でございます。

こちらはラットにプラドフロキサシンを 52 週間混餌投与する試験を実施し、その中で投与 23 週間経過時に経時的に採血を行いまして、プラドフロキサシン血漿中濃度を測定し、解析を実施した試験でございます。

結果につきましては、9 ページ～10 ページにかけて表 2 として示しております。

結果について 16 行目から記載しておりますが、(1) のラットの試験と同様、薬物動態学的解析では、雌雄の AUC 及び Cmax は概ね用量線形性を示し、顕著な性差はみられなかったというものでございます。

続きまして、10 ページを御覧ください。

5 行目からラットの薬物動態試験、3 つ目の試験でございます。

こちらはラットにプラドフロキサシンを 24 か月間混餌投与した試験でございます。投与 21 か月経過時に、こちらでも経時的に採血を行いまして血漿中濃度を測定し、解析を実施したという試験でございます。

結果は表 3 に示しております。

また、(1) と (2) 同様、薬物動態学的解析では、雌雄の AUC 及び Cmax は概ね用量線形性を示しまして、顕著な性差はみられなかったというものでございます。

続きまして、10 ページ下の 24 行目から、妊娠ラットを用いた薬物動態試験でございます。

妊娠ラットにプラドフロキサシン懸濁液を妊娠 6～19 日まで 1 日 1 回、反復強制経口投与する試験を実施いたしました。妊娠 6 日の投与前及び妊娠 19 日の投与 1、2、4、7 及び 24 時間後に採血を行いまして、血漿中濃度を測定し、解析を実施したものでございます。

結果につきましては、表 4、11 ページのところに記載をしております。

また、結果のまとめとしましては、11 ページ一番上から、AUC は概ね用量比例性を示し、Cmax は 250 mg/kg 投与群においてやや用量比例を下回る増加でございました。投与 24 時間後の血漿中濃度については、35 及び 250 mg/kg 体重投与群におきましては、Cmax は 2%程度まで減少しまして、最低用量の 5 mg/kg 体重/日投与群では LOQ 未満となりました。

続きまして、11 ページ下のところ、妊娠ウサギの薬物動態試験について説明させていただきます。

妊娠ウサギにプラドフロキサシン懸濁液を妊娠 6～28 日まで反復強制経口投与する試験を実

施しました。妊娠 6 日及び 28 日の投与前及び投与 1、2、4、7 及び 24 時間後に採血を行いまして、こちらも同じく血漿中濃度を測定し、解析を実施したものでございます。

パラメータにつきましては、12 ページの表 5 に示しております。

結果については、11 ページの 21 行目から記載のとおり、妊娠 28 日の C_{max} 及び 0～24 時間までの AUC は、16 mg/kg 投与群におきましては用量比例を上回る増加が認められました。4 及び 16 mg/kg 体重/日投与群の投与 24 時間後の血漿中濃度につきましては、 C_{max} の 10% 程度まで減少しまして、1 mg/kg 体重/日投与群では LOQ 未満となりました。

また、反復投与の結果、最高用量群の 0～24 時間までの AUC につきましては約 2 倍となったという結果でございます。

続きまして、12 ページ 9 行目からイヌの薬物動態試験でございます。

こちらはイヌにプラドフロキサシンを 13 週間混餌投与する試験でございます。

体重について修正を行っておりますが、〇〇〇から御指摘がございまして、原著を確認の上、修正をさせていただきました。

また、申し訳ございません。評価書案のほうに反映できていないのですが、種のところでビーグル種と記載をしておりますが、こちらも〇〇〇から御指摘いただき、ビーグル犬という表記で修正いただいておりますので、修正を反映させていただければと思います。

また、〇〇〇から資料の送付後に御指摘をいただきました。体重の記載、6.7～10.2 g と記載しておりますが、イヌの雄の体重は kg でございますので、こちらも修正をさせていただければと思います。御指摘ありがとうございます。

説明に戻らせていただきます。15 行目のところからです。

投与初日、8 日及び 81 日後における投与前及び投与 2 時間後時点で採血を行いまして、プラドフロキサシン血漿中濃度を多波長検出器付き HPLC で測定しております。こちらは〇〇〇から HPLC の詳細についても追記の案をいただきましたので、修正を反映させていただいております。

表 6 については 13 ページに記載のとおりでございます。

結果については、12 ページ 19 行目から、プラドフロキサシンの血漿中濃度に明らかな性差はみられませんでした。投与 8 日から投与 81 日の投与前の血漿中濃度は軽度に増加いたしましたが、投与後の血漿中濃度に蓄積傾向はみられなかったという結果でございます。

続きまして、13 ページ 4 行目からネコの薬物動態試験でございます。

ネコにプラドフロキサシンをゼラチンカプセルで 23 または 24 日間、反復経口投与を行いました。投与 1 日及び 21 日の投与 1、2、4 及び 24 時間後に採血を行いまして、血漿中濃度を測定し、解析を実施したものでございます。

パラメータにつきましては、下の表 7 で記載をしております。

結果は 11 行目から記載のとおり、最高濃度は投与後 1～2 時間で認められまして、投与 24 時間後には有意に低下を示したというものでございます。また、明らかな蓄積性はみられなかったと記載をしております。

こちらの表で〇〇〇からコメントをいただいております、13 ページ 20 行目から紹介をさ

せていただきます。

表 7 のパラメータ上から 2 つ目の T_{max} の 21 日目のところについて、どちらも 480 を超える 3 桁で記載をしているが、こちらの桁について少し大き過ぎるのではないかという御指摘でございました。

14 ページを御覧ください。

原著を確認いたしまして、抜粋しております。抜粋の表を御覧いただければと思うのですが、上で **sampling times** のところ、481、482、484、504 と記載のとおり、480 に採血時間を足した時間でそもそも設定がされているものでございました。そのため、原著どおりの記載ではあったのですが、480 に採血時間を追加するという表記がそもそも一般的かどうか分からないところがございますので、もし脚注等で補足等をしたほうが良いというような御意見がございましたら、ぜひ御意見をいただければと思います。

続きまして、14 ページ 10 行目から牛の薬物動態試験の説明でございます。

牛にプラドフロキサシン三水和物を単回皮下投与または単回静脈内投与した試験でございます。

次のページに行っていただきまして、投与後 5、10、20 及び 40 分後並びに 1、1.5、2、3、4、6、10、24、32、48、72 時間後に採血を行っております。採血を行ったものにつきまして血漿中濃度を測定し、解析を行ったというものでございます。

結果の記載につきましては、表 8 に示しております。表 8 の 15 mg/kg 体重のところを赤字で修正をさせていただいておりますが、こちらは〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇から修正の御意見をいただきまして、原著内容を誤記しておりましたので、修正させていただいております。

結果につきましては、15 ページ 5 行目から記載をしております。

皮下投与の用量範囲において、プラドフロキサシンの AUC は概ね用量比例性を示しました。C_{max} は用量比例を示さず、単一注射部位での高用量投与において、軽度の吸収遅延が示唆されました。

10 mg/kg 体重皮下投与群における平均バイオアベイラビリティは 108%でございました。

続きまして、15 ページ下の 16 行目です。こちらも牛の薬物動態試験でございます。

こちらは牛にプラドフロキサシンを 4 日間隔で 3 回反復皮下投与した試験でございます。記載の時間ごとに採血を行いまして、血漿中濃度を測定いたしました。

また、結果としましては、22 行目から記載のとおり、各回投与とも C_{max} 及び定量可能最終時点までの AUC は概ね用量比例性を示し、反復投与による蓄積傾向はみられなかったと当初、コメント照会の際、記載をしておりましたが、こちらについてコメントいただきました。

次のページを御覧ください。16 ページの 6 行目から、〇〇〇からのコメント照会時のコメントを記載しておりますが、今回、表 9 に当初、初回投与後の薬物動態パラメータのみを記載しておりました。一方、15 ページの 22 行目に記載のとおり、蓄積傾向について結果を示しておりますので、こちらに関して〇〇〇から初回投与時のデータを示すのみでは蓄積傾向について結論は得られないのではないかという御指摘をいただきました。

事前にお送りしました評価書案では、原著について消費者庁へ確認中というような状況を示

しておりましたが、こちらはその後、資料の提出がございました。直前で申し訳なかったのですが、追加参照のBとして送付したものが表9の原著でございます。また、原著の内容を踏まえた表の修正版を机上配付資料2として配付しておりますので、机上配付資料2を御準備いただけますでしょうか。

机上配付資料2の上の表を、表9として記載をしております。投与回数1、2、3回目のデータを各項目について原著確認しまして、追記した表となっております。

こちらの表を確認いただきまして、〇〇〇からメールでコメントをいただきましたので紹介させていただきます。こちらの表を確認の上、現在の記載の蓄積傾向はみられなかったという結論につきましては、問題ないとコメントいただいております。

一方で、表について幾つか修正案もいただいておりますので紹介させていただきます。

まず、机上配付資料2に記載の表9で、投与の回数のところ、単純にパラメータの下のところを「回数」という項目にしておりましたが、「投与回数」としてはいかがでしょうかとコメントいただきましたので、そのように修正させていただければと考えております。

また、表タイトルのところで、当初の記載のまま初回投与後の薬物動態パラメータと記載しておりましたが、今回、3回の投与の内容を追記いたしましたので、「初回投与後の」は不要だと思いますというコメントいただきました。こちらにつきましても御指摘のとおりと考えまして、削除を予定しております。

なお、評価書案の15ページの21行目でも、初回投与後の薬物動態パラメータを表9に示したと記載しておりますが、こちらも同様に「初回投与後の」は削除させていただく予定でございます。

また、最後に、〇〇〇から、こちらの表で確認したパラメータ、細かい数字ですが、数値が少し異なっているように見受けられますというコメントをいただきました。事務局から原著資料のページ番号を含めて〇〇〇にメールで、「Geometric Mean」の部分を参照いたしましたということを回答しておりますが、事務局での誤記の可能性もございますので、調査会終了後で申し訳ありませんが、再度原著を確認させていただければと思います。修正がございましたら、コメントいただきました〇〇〇に御意見をお伺いしつつ、座長と相談し取りまとめたいただければと考えております。

それでは、資料3の評価書案にお戻りください。16ページ11行目、薬物動態試験（牛）の試験でございます。

こちら先ほど説明しました試験と同様、プラドフロキサシンを4日間隔で3回反復皮下投与した試験でございます。記載の時間ごとに採血を行いまして、血漿中濃度を測定いたしました。

こちらにつきましても（9）の内容と同様、初回投与後のパラメータのみを示しておりましたが、机上配付資料2の表10に記載のとおり、修正版を送付させていただいております。

結果につきましては、16ページ17行目から、各回投与ともCmax及び定量可能最終時点までのAUCはおおむね用量比例性を示し、反復投与による蓄積傾向はみられなかった。各回投与及び用量群間で半減期に顕著な差はみられなかったと記載しております。

こちらにつきましても〇〇〇から、結論に問題はないというコメントをいただいております。また、修正点については、(9)の試験と同様に反映をさせていただければと考えております。

続きまして、17 ページ 4 行目から、こちら牛の薬物動態試験でございます。

こちらは ^{14}C 標識プラドフロキサシンを用いた試験でございます。頸部皮下に単回投与しまして、記載の時間で剖検を行いまして、各種組織を採取したものでございます。また、投与 48 時間後に剖検する個体につきましては、尿及び糞を採取しております。各試料の残留放射活性を LSC で測定しまして、radio-HPLC 及び LC-MS/MS により代謝物分析を実施しております。分析の具体的な修正につきましては、〇〇〇からコメントいただきまして反映しております。

下の分布の結果から説明させていただきます。結果については表 11 を御覧ください。

全試料中、投与中及び 20 時間後における注射部位中心筋肉の TRR が最も高値を示しました。その後速やかに漸減しまして、48 時間後に $0.882\ \mu\text{g/g}$ に減少いたしました。その他の組織中 TRR も投与 10 時間後で最高値を示した後、経時的に速やかに減少いたしました。注射部位筋肉を除いて全時点で腎臓の TRR が他の組織より高く、標的性が示唆されましたが、特定組織における明らかな蓄積はみられませんでした。

続きまして、排泄に関する結果でございます。結果は次のページ、表 12 に示しております。

投与 48 時間後までの尿中から 8~65%TAR、糞中からは 4~26%TAR、18 ページをめくっていただきまして、総量としましては 35.17~80.54%TAR が回収されております。

こちらにつきまして、現在、18 ページの 1~2 行目に赤字取り消し線をつけておりますが、コメントをいただきまして修正した内容ですので、コメントと共に紹介させていただきます。

18 ページの 9 行目から御覧ください。

当初、コメント照会時には、原著の結論の抜粋の記載のとおり、本文中に尿及び糞中への速やかな排泄が示唆されたと考察を記載しておりましたが、こちらについて御意見を伺ってまいりました。〇〇〇と〇〇〇からコメントをいただきまして、〇〇〇からは、参照 1 及び 3 での記載と同様に、「%TAR が回収された」と事実のみの記載をすることでいかがでしょうかという形で御指摘いただきました。また、〇〇〇からも御指摘いただきまして、個体 No.2 については尿中への排泄量は少ないが糞中への排泄量が多い。この個体は糞尿併せて 48 時間で 35% の排泄であり、速やかとは言い難い。「個体差はあるものの概ね」などの文言を追加したほうがよいのではないかとコメントいただきました。今回、〇〇〇からも、個体によっては速やかな排泄とは言い難いという御指摘も踏まえまして、記載について検討をさせていただきまして、本項目では事実記載にとどめる修正案といたしました。こちらにつきましても御審議いただければ幸いです。

続きまして、19 ページ、代謝の結果でございます。

プラドフロキサシン又はその代謝物の組織濃度及び TRR に対する比率を表 13 と表 14、20 ページと 21 ページに記載をしております。また、尿、糞中の代謝物の結果につきましては、22 ページの表 15 に記載をしております。表は修正を行っておりますので最初に紹介させていた

できます。

20 ページに記載の表 13 ですが、〇〇〇の御指摘がございまして、行と列が現在記載のものと逆になっていたのですが、表 14 の記載と合わせて、現在の行と列の記載に修正をさせていただきました。こちらにつきましては〇〇〇に事前に確認いただいております、この修正で分かりやすくなったとコメントいただいております。

それでは、19 ページの 5 行目から、結果の説明に戻らせていただきます。

各組織ともプラドフロキサシン未変化体が主要残留物として検出され、投与 48 時間後までに速やかに減少いたしました。代謝物として最大 7 種が同定されました。投与 10 時間後の心臓及び 36 時間後の肝臓で 2 種の代謝物が検出された以外は、各組織において 10%TRR を超える代謝物はみられませんでした。投与 48 時間後までの尿及び糞中においても主要残留物代謝物としてプラドフロキサシン未変化体が検出された他、組織において同定された代謝物 5 種が確認されたという結果でございます。

続きまして、豚を用いた薬物動態試験の説明にまいります。少しとびまして 23 ページを御覧ください。

23 ページ 7 行目から豚の薬物動態試験でございます。

豚にプラドフロキサシンを単回筋肉内投与または単回静脈内投与した試験でございます。記載の時間ごとに採血を行いまして、血漿中濃度を測定、解析を行った試験でございます。

豚の個体情報につきまして、体重を追記しておりますが、こちらも〇〇〇に御指摘いただきまして、原著を確認の上、追記させていただきました。

結果につきましては、24 ページ表 16 に示しております。

筋肉内投与の用量範囲において、プラドフロキサシンのばく露は厳密な用量比例を示さず、高用量における C_{max} 及び AUC は僅かに用量比例を下回る増加でございました。7.5 mg/kg 体重筋肉内投与群における平均バイオアベイラビリティは 106%でございました。また、静脈内投与群における分布容積は 2.60 L/kg でございまして、良好な組織移行性が示唆されたというような結果でございます。

続きまして、24 ページ 7 行目から御覧ください。豚の薬物動態試験でございます。

こちらは豚にプラドフロキサシン三水和物を 2 日間隔で 3 回反復筋肉内投与した試験でございます。こちらも記載の時間ごとに採血を行いまして、血漿中濃度を測定しております。

結果につきまして、14 行目から記載のとおり、各回投与とも C_{max} 及び定量可能最終時点までの AUC は概ね用量比例性を示し、反復投与による蓄積傾向はみられなかった。各回投与及び用量群間で半減期に顕著な差はみられなかったと記載しております。

こちらにつきましても原著を後追いでお送りさせていただきました。追加参照 D になりますが、表の修正案も机上配付資料 2 の裏面（2 ページ目）に記載させていただいております。こちらの修正案につきましても〇〇〇から御確認いただいた上で、結論は問題なしとコメントいただいております。また、修正点につきましては、(9) と (10) の牛の薬物動態試験と同様、修正を反映させていただく予定でございます。

続きまして、25 ページ 6 行目、豚の薬物動態試験を御覧ください。

こちらにも¹⁴C 標識プラドフロキサシンを用いた試験でございます。豚に頸部筋肉内に単回投与し、経時的に剖検を行いまして、記載の組織を採取しております。投与 48 時間後に剖検する個体については尿及び糞を採取しております。各試料の残留放射活性を測定しまして、代謝物分析を実施しております。こちらの詳細な分析方法につきましても〇〇〇から御指摘いただきましたので、修正を反映しております。

25 ページ 15 行目から分布についての結果でございます。

結果は表 18、25 ページの下に記載のとおりでございますが、全試料中、投与 10 時間後における腎臓及び注射部位筋肉の TRR が高値を示しまして、その後速やかに漸減し 48 時間後にはそれぞれ 0.464 µg/g 及び 1.443 µg/g に減少いたしました。その他の組織の TRR も概ね投与 10 時間後に最高値を示し、経時的に速やかに漸減いたしました。注射部位筋肉を除いて、全時点で腎臓の TRR は他の組織より高く、標的性が示唆されましたが、特定組織における明らかな蓄積はみられませんでした。

表 18、肝臓のところで修正を行っておりますが、こちらにも〇〇〇から御指摘いただきまして、原著を確認の上、修正をさせていただいております。投与 10 時間後の心臓のところも修正をさせていただいておりますが、こちらにも原著を確認の上の修正でございます。

続きまして、26 ページ、排泄の結果でございます。

結果については表 19 を御覧ください。48 時間後までの尿中から 12.41～49.21%TAR、糞中からは 4.23～38.6%%TAR、総量としましては 16.64～57.82%TAR が回収されております。

5 行目～6 行目、赤字の取り消し線をしておりますが、18 ページの牛の薬物動態試験と同様に、こちらの考察について記載のコメントにて御意見を伺ってございましたが、〇〇〇と〇〇〇から同様のコメントをいただきましたので、こちらにも牛の薬物動態試験と同様、事実記載とする案へ修正しております。こちらについても御意見いただければ幸いです。

続きまして、27 ページ、代謝の試験でございます。

プラドフロキサシンとその代謝物の組織中濃度と TRR に対する比率について、28 ページから 30 ページにかけて結果を記載しております。

28 ページの表 20 につきましては、牛の試験と同様、行と列を修正させていただいております。

結果の内容につきましては、27 ページ 8 行目から、各組織ともプラドフロキサシン未変化体が主要残留物として検出されまして、48 時間後までに速やかに減少いたしました。各組織において、マイナーな代謝物として最大 3 種が同定されまして、いずれも 10%TRR 未満でございました。投与 48 時間後までの尿及び糞中においても主要残留物としてプラドフロキサシン未変化体が検出された他、組織において同定された代謝物が尿中で 5 種、糞中で 2 種確認されました。

続きまして、30 ページ 7 行目からを御覧ください。*in vitro* の比較代謝試験でございます。

文章中の修正でございますが、〇〇〇と〇〇〇、また、〇〇〇の御指摘を受けまして修正を反映しているものでございます。

試験の内容につきましては、ラット、イヌ、肉用牛、豚、ヒトの肝細胞又は肝ミクロソーム

を用いてプラドフロキサシンの代謝プロファイルが *in vitro* で比較検討されたものでございます。11 から 17 行目に検討の方法について具体的な方法を記載しております。

結果につきまして、表 23 及び表 24、次の 31 ページに記載をしております。未変化体についての代謝の考察が 20 行目～22 行目にかけて記載をしております。各種肝細胞及び肝ミクロソーム培養においてプラドフロキサシン未変化体が高率にみられ、本試験条件下においては、いずれの動物種及びヒトにおいても比較的安定であることが示されたと記載しております。

こちらにつきましては、〇〇〇からコメントをいただきましたので紹介をさせていただきます。31 ページの 13 行目から御覧ください。〇〇〇から、もともとのコメント照会の際の記載について、まず御指摘をいただきまして、通常 *in vitro* での代謝を調べる場合は基質を過剰に添加するので、代謝物への変換率はそれほど高くはないものと認識していました。*in vivo* における血中濃度と組織中濃度に近い設定であれば、ある程度の説得力がありそうですが、このような結論を導いてよいのでしょうかというようなコメントをいただいております。

こちらの御指摘いただいた内容と原著の記載を確認いたしまして、原著の記載は 32 ページに抜粋をしているのですが、結論のところ、*in vitro* 試験の条件下ではというような内容が記載されておりましたので、そちらにも倣い、修正案としましては、「本試験条件下においては」という形で条件下を明記した上で比較的安定というような説明となるように修正いたしました。

また、評価書案のほうに反映できていないのですが、さらにこちらの修正を御確認いただいた〇〇〇からコメントをいただきまして、最後の部分で「比較的安定であることが示された」という形で「安定」という文言を使っておりましたが、「安定」という文言が化学的安定性を連想させますので、「代謝を受けにくい」などの文言のほうがよいのではないのでしょうかというようなコメントをいただきました。

こちらの御指摘を踏まえまして、現在 20～22 行目のところ、「いずれの動物種及びヒトにおいても比較的安定であることが示された」という部分につきましては、比較的代謝を受けにくいことが示されたと修正をしてはどうかと考えておりますが、御意見いただければ幸いです。

それでは、結果の説明に戻らせていただきます。30 ページ 23 行目を御覧ください。

肉用牛、豚及びヒト肝細胞で検出された 3 種の代謝物は、全てがラット肝細胞でも検出され、M410/1 を除く 2 種はイヌ肝細胞でも検出されました。また、肉用牛、豚及びヒト肝ミクロソームで検出されました 2 種の代謝物のうち M412/1 が、ラット及びイヌ肝ミクロソームで検出されております。

また、28 行目からは質量分析の結果でございます。肉用牛及び豚肝細胞で検出されました 4 種の代謝物は、全てがラット肝細胞で検出され、M476/1 を除く 3 種はイヌ及びヒト肝細胞で検出されております。肉用牛、豚及びヒトの肝ミクロソームで検出された 2 種の代謝物は、いずれもラット及びイヌの肝ミクロソームでも検出されております。

in vitro の比較代謝試験の説明は以上でございまして、少しページをめくっていただきまして 32 ページを御覧ください。

32 ページ 3 行目から、推定代謝経路及び薬物動態試験のまとめという形で記載をしております。こちらは題名を赤字で記載している点と、また、本文中の修正につきましては〇〇〇の御指摘で修正をしたものでございます。後ほどコメントと共に説明させていただきます。

薬物動態試験及び *in vitro* 比較代謝試験から推定されるプラドフロキサシンの生体内代謝経路を次の 33 ページの図 2 に示しております。

プラドフロキサシンの生体内代謝経路は 5 つ考えられまして、まず 1 つ目としましては、モノ酸化/脱水素反応による M410/1 の形成です。M410/1 は、図 2 の一番下の段、真ん中に記載のものでございます。こちらの形成が 1 つ目。

2 つ目としまして、アシルグルクロン酸抱合による M572/1 の形成。M572/1 については、図 2 の右側中段に記載の代謝物でございます。

3 つ目、モノ酸化による M412/1 及び M412/2 の形成。こちらは図 2 のちょうど真ん中の代謝物でございます。

4 つ目、N-硫酸抱合化による M476/1 の形成。こちらが図 2 の上段左側の代謝物でございます。

最後は 5 つ目の経路、M410/1 の N-メチル化による M424/1 の形成と、その後の酸化による M439/1 の形成と考えられました。こちらは図 2 の左側中段、下段の代謝物でございます。

これらからまとめを記載しておりまして、32 ページ 11 行目からです。牛及び豚の薬物動態試験並びに *in vitro* 比較代謝試験から、可食組織において数種の代謝物が検出されましたが、いずれも低濃度でございまして、確認された主要残留物はプラドフロキサシン未変化体であることから、動物用医薬品として適切に使用される限りにおいては、畜産物を介して人が摂取する可能性がある物質はプラドフロキサシン未変化体であると考えられたとまとめております。

〇〇〇のコメントをまず紹介させていただきます。18 行目からです。コメント照会の際には、残留マーカーという記載を題名と結論の部分で用いておりましたが、こちらについて〇〇〇から、残留の規制対象、ばく露評価対象あるいは残留試験での分析対象などのうち、どのような意味合いで用いているのかという御指摘をいただきました。

当初、事務局で案を作成した際は、食品健康影響評価において考慮すべき物質として残留マーカーという言葉を用いておりましたが、近年の評価書を改めて確認しましたところ、あまり肥料・飼料等専門調査会で使われていない用語でしたので、近年の評価書の記載に合わせて、題名と共に結論部分の記載を修正しておりますので、こちらも御確認いただければと思います。

また、11～15 行目のまとめについて、結論として、畜産物を介して人が摂取する可能性がある物質についてプラドフロキサシン未変化体のみとしましたが、こちらについても御意見を伺ってございました。〇〇〇からコメントをいただきまして、複数の臓器・組織において複数時点を通じて 10%TRR を超える主要な残留物は未変化体のみでございまして、未変化体を分析することでよいと考えますという形で、賛同のコメントをいただいております。

また、〇〇〇からもコメントをいただきまして、排泄物の分析結果をみても、代謝物の割合はとても少ないので、未変化体をマーカーとすることに問題はないと思いますという御賛同のコメントをいただきました。一方で、代謝物に強い毒性や薬効がある場合は例外となりますが、

そのような情報は与えられていないかというコメントをいただきました。

このことにつきまして、事務局で4行目からコメントを返しておりました、今回、未変化体を分析することでよいとの御意見をいただきありがとうございます。代謝物に係る御指摘の内容につきましては、事務局で把握する限りでは、提出資料の中では特段強い毒性等の記載はございませんでした。なお、肥料・飼料等専門調査会では、家畜の体内における主要残留物となり得る代謝物がない場合は、原則、未変化体を用いた各種試験をもって評価をいただいております。

なお、他調査会におきましても、代謝物に関して10%TRRを超えない範囲であれば、多くの場合は親化合物を評価対象としていると承知しております。

また、現時点で事務局に情報がない、把握する限りではございませんというような回答につきましては、〇〇〇から先日メールでさらにコメントをいただきまして、こちらのコメントを受けて、投与後に予期せぬような有害作用が認められなければ、このような考え方で問題ないと思いますというコメントをいただいております。

このコメントを受けまして、事務局で補足情報として回答させていただいた内容についても説明させていただきます。補足情報ではございますが、FDAの評価書によりますと、対象家畜を用いた安全性試験が実施されておりました、牛、豚を用いた試験でございます。こちらでは注射部位の腫脹等は認められたものの、結論としては現在米国で承認されている用法・用量内では安全であると記載がされておりました。本評価書案は成分の評価書でございますので、家畜の安全性試験については記載しない予定ではございますが、御参考になれば幸いです。

また、さらに評価書案に記載しておらず大変申し訳ないのですが、今回の〇〇〇の代謝物に係る御指摘を踏まえまして、〇〇〇と〇〇〇から御指摘をいただきまして、今回、代謝物につきまして、化学構造の観点から遺伝毒性の懸念等がないかという点を遺伝毒性の専門の先生方に伺ってほしいという御要望がございましたので、資料送付後に、時間がない中、申し訳ございませんが、遺伝毒性の先生方にコメントを頂戴するようにメールを送付させていただきました。現時点で〇〇〇と〇〇〇からコメントをいただきまして、〇〇〇からは代謝物に関して、QSARの実施を検討してはという御意見をいただき、一方、〇〇〇からは、現時点では化学構造の点から気づく点は特にありませんというコメントをいただきました。

現時点で〇〇〇と〇〇〇の御意見をいただきましたが、代謝物についてQSARを用いて調べる場合は、実施する必要性について整理を行いまして、調査会での実施が必要というように結論を出していただくことや、専門参考人の調整等を行う必要がございます。

一方で、現時点では体内動態試験の説明のみの状況ですので、代謝物の懸念についてQSARを実施する要否までの判断を行っていただくことは、現時点では少し難しいのではないかと事務局と座長とでお話をさせていただきまして、今後、亜急性毒性試験や慢性毒性試験、発がん性試験など、各種毒性試験についても御確認いただいた上で、代謝物についてやはり懸念があるとなった場合には検討してはどうかと考えております。

また、代謝物の遺伝毒性につきまして、FDAの評価書の中には特に言及はされていなかった

ところですが、現在、リスク管理機関を通じまして、FDA で代謝物について何らか議論がなかったかという点や、また、代謝物に係る追加の情報について何かないかというところを確認しておりますので、情報収集が完了次第報告させていただきますので、そちらについても判断の一助となれば幸いです。

最後、図 2 についてコメントをいただいておりますので紹介させていただきます。33 ページ 15 行目を御覧ください。

〇〇〇から、牛試験で得られている M412/2 について、経路内では触れられていないようですという記載をいただきました。赤字で示しておらず大変申し訳ないのですが、図 2 の真ん中、M412/2 のところをコメント照会するときより追記させていただいておりますので報告させていただきます。

こちらで体内動態試験の説明は以上となります。

長くなってしまって恐縮です。一旦ここまでの内容について御審議いただければと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

〇〇〇 今の説明について、全体として御意見、コメント等がありましたらお願いします。

それでは、一つ一つみていきたいのですが、まず、コメントがかなりあるので、コメントは重点的に審議するとしまして、コメント以外で〇〇〇をはじめ文言の修正を幾つかしていただいているのですが、これは皆さん適切に修正されているでしょうか。大丈夫でしょうか。

ありがとうございます。

それでは、一つ一つのコメントをメインに審議を進めたいと思います。

まず、13 ページ 4 行目からのネコの薬物動態試験ですが、表 7、21 日目のところで突然 481、482 というのが出てしまうということで、調べてみると確かにそういう書き方であったが、脚注等で補足したほうがよいのではないかとということで、こういう形でよろしいでしょうか。確かにこのままではこの表を読んだ人も意味が取りにくいと思うのです。したがって、14 ページの事務局の説明のようなことを脚注に載せるというようなことでよろしいでしょうか。

〇〇〇、どうでしょうか。

それでは、文言は考えつつ脚注をつけるということで、ここは進めたいと思います。

次に、15 ページ、9 番目、10 番目の牛の薬物動態試験で、反復投与による蓄積傾向はみられなかったとありますが、初回だけ書いてあって、それはかなり無理なので、調べてもらいましたら、机上配付資料 2 のように、表 9、表 10 を修正することによって蓄積傾向はないということが示せるということで、ここについても〇〇〇、いかがでしょうか。大丈夫でしょうか。

〇〇〇 データの補足ありがとうございます。これで大丈夫だと思います。

〇〇〇 皆様、よろしいでしょうか。

それでは、このように修正したいと思います。

また、机上配付資料として頂いたさらに上に、回数のところを投与回数というように直すということで、〇〇〇からいただいていると思いますが、これもこのように直したほうが分かりやすいかと思いますが、皆様よろしいでしょうか。

それでは、そのようにしていただくことにいたします。

次は、17 ページの 11 番の牛の薬物動態試験で、尿及び糞中への速やかな排泄が示唆された
とありますが、個体差もあるのでということで、回収されたというところまで、事実のみを記
載するというような修正案が出ていますが、〇〇〇、いかがでしょうか。

〇〇〇 〇〇〇です。

記載していただいたとおり、速やかな排泄と言い切るにはやはり無理があるというところで、
事実のみ記載するということでよろしいかと思います。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇からもいただいています、事実のみでよろしいでしょうか。

〇〇〇〇 はい、事実のみで結構でございます。

〇〇〇 ありがとうございます。では、ここはこのように修正するということにしたいと思
います。

次に、24 ページの 13 番の豚の薬物動態試験ですが、これも初回のみになっていたのも、表
17、机上配付資料 2 の裏側のように直すということです。

今少し思い出したのですが、先ほどの表 9、表 10 も含めて、「初回投与後の」というところ
は、意味がずれてしまうので削除するというので、皆様それぞれよろしいでしょうか。

では、このように修正するというのでお願いしたいと思います。

次は、26 ページの今の試験の排泄の部分です。これも速やかな排泄が示唆されたというのは
削除ということで、これはよろしいですね。

次は、30 ページの *in vitro* の肝細胞と肝ミクロソームを用いて様々な動物の比較代謝試験と
いう形のところです。これに関しては、1 つは〇〇〇からいただいた話で、この結果について、
in vitro ということもあり、条件がこれだけということもあって、どうでしょうかということ
だったのですが、「本試験条件下においては」と入れるという形でよろしいでしょうか。

実は細かいことをみてみたのです。そうしたら肝細胞も人間以外の動物のものは凍結肝細胞
を初代培養したもの、ヒトのほうはプレートにマトリゲルといってマトリクスを使っているの
です。肝細胞としても性質も違ってくるので、何かができたというのは確実にあるので、動物
によってないということが出てくるのですが、代謝が違うということで出てくるのですが、や
はりこれは条件をつけないと正確な表現にはならないかと思うので、こういう表現が良いか
と思います。皆様、よろしいでしょうか。

では、このようにしていただきたいと思います。

〇事務局 〇〇〇、申し訳ありません。今のところ、「本試験条件下においては」を追記の上、
さらに〇〇〇から安定につきましても「代謝を受けにくい」というような修正案をいただいて
おりましたので、そちらについてもよろしくをお願いします。

〇〇〇 安定であるという言い方が、私もちょっとと思いました。〇〇〇、このところを御
説明いただけるでしょうか。

〇〇〇 薬が安定という言い方は、やはり化学物質として安定という場合が非常に多くて、体
内に入って安定という言い方はあまりしないと認識しておりますので、「代謝を受けにくい」

という形が適切ではないかと私は考えております。

〇〇〇 ありがとうございます。ということで、「比較的安定である」という言い方ではなくて、「代謝を受けにくい」という表現で修正するという事で、皆様よろしいでしょうか。

では、そのようにいたしたいと思います。

次は、32 ページ、これはまず題名自体が残留マーカ－という言い方はどうなのかということで、〇〇〇から御指摘をいただいています。これはこのように「薬物動態試験のまとめ」というような形で、皆様よろしいでしょうか。

それでは、ここはそのようにしたいと思います。

もう一つ大きい問題なのですが、幾つかの代謝物があるが、少ないことが分かっていて、32 ページの 14 行目、「畜産物を介して人が摂取する可能性がある物質はプラドフロキサシン未変化体であると考えられた」という、ここで結論になっていますが、これについて〇〇〇、〇〇〇からも、代謝物については多いものはないということがあって、このような形で良いのではないかといただいております。

ここの文章はこれでよろしいかと思うのですが、その後、実は先日、私と〇〇〇から、少し調べてみたほうが良いのではないかと言ったのが、この幾つかの代謝物について、特に遺伝毒性の問題があり得るだろうかということです。後で遺伝毒性のところ、またその審議が終わってから皆様の御意見を伺おうと思っているのですが、一般的な遺伝毒性ではないのですが、*in vivo*でもあるというようなときに、代謝物というのは一応大丈夫なものなのかということ調べておくのが良いだろうということなのですが、それについても先ほどの事務局からの説明にもありましたように、まずは遺伝毒性の審議、それから他の毒性についても、亜急性毒性であるとか、発がん性試験であるとか、そういうところをみてみた上で、実際に例えば QSAR のようなものまでやるかどうかということを考えていると思うのですが、遺伝毒性が終わったときにもう一度投げかけたいとは思っておりますので、御承知おきください。

これは後からということなので、取りあえず薬物動態試験まではこれでよろしいでしょうか。何か御指摘がありましたらお願いします。大丈夫でしょうか。

それでは、事務局、その続きをお願いいたします。

○事務局 それでは、事務局から続きの説明、残留試験から説明をさせていただきます。

34 ページを御覧ください。

残留試験ですが、牛で2試験、豚で3試験提出されております。

まず、(1) 牛の残留試験でございます。こちらは牛にプラドフロキサシン三水和物を頸部に単回皮下投与いたしまして、記載の時間ごとに腎臓、肝臓、筋肉、腎周囲脂肪、注射部位筋肉及び小腸を採取しまして、プラドフロキサシンの組織中濃度を測定したものでございます。

結果は表 25 に示しておりますが、プラドフロキサシンの組織中濃度は注射部位筋肉を除いて腎臓で高かったものでございます。いずれの組織におきましても、組織中濃度は投与 24 時間後までに速やかに減少しまして、腎周囲脂肪は投与 36 時間以降、その他の組織は投与 21 日後には LOQ 未満となりました。

続いて、2 つ目の牛の残留試験でございます。35 ページを御覧ください。

牛にプラドフロキサシン三水和物を頸部に単回皮下投与、記載の時間で各種組織を採取しまして、組織中濃度を測定いたしました。

結果は表 26 に示しておりますが、いずれの組織におきましてもプラドフロキサシンの組織中濃度は投与 24 時間後までに速やかに減少いたしました。腰部筋肉は投与 72 時間以降、注射部位筋肉は投与 96 時間後に LOQ 未満となりましたが、腎臓においては 96 時間後においても微量（平均 8.7 ng/g）が検出されております。

続きまして、豚の試験でございます。35 ページ 18 行目を御覧ください。

豚にプラドフロキサシンを頸部に単回筋肉内投与した試験でございます。投与終了の 1、2、3、4、7、10 及び 17 日後に腎臓、肝臓及び心臓を採取しまして、組織中濃度を測定しました。

結果につきましては次のページの表 27 に示しておりますが、いずれの組織もプラドフロキサシンの組織中濃度は投与 2 日後までに速やかに減少いたしました。心臓では投与 7 日後以降に LOQ 未満となりまして、腎臓または肝臓におきましては投与 17 日後においても微量検出されたという結果でございます。

続きまして、4 つ目、36 ページ 8 行目からを御覧ください。豚の 2 つ目の残留試験でございます。

豚にプラドフロキサシン三水和物を頸部に単回筋肉内投与いたしまして、御覧の時間経過後に各種組織を採取しまして、組織中濃度を測定した試験でございます。

結果は次のページの表 28 に示しているとおりでございますが、いずれの組織もプラドフロキサシンの組織中濃度は投与 24 時間後までに速やかに減少いたしました。腰部筋肉、心臓及び注射部位周辺筋肉は 48 時間後に LOQ 程度が検出されまして、投与 21 日後には全ての採取組織で LOQ 未満となりました。

最後の残留試験でございます。37 ページ 7 行目を御覧ください。

豚にプラドフロキサシン三水和物を単回筋肉内投与しまして、経時的に各種組織を採取した試験でございます。組織中濃度を測定しておりまして、結果を 38 ページの表 29 に記載をしておりますが、結果につきましては、いずれの組織もプラドフロキサシンの組織中濃度は投与 24 時間後までに速やかに減少いたしまして、投与 96 時間後において微量検出されたという結果でございます。

残留試験の説明は以上でございます。

続きまして、39 ページ、遺伝毒性試験の説明にまいります。

結果につきましては、表 30、39 ページから 40 ページにかけて記載をしております。*in vitro* では、復帰突然変異試験や染色体異常試験、遺伝子突然変異試験を記載しておりまして、いずれも陽性が所々みられているというような結果でございます。

また、*in vitro* の 4 つ目、トポイソメラーゼ II α 阻害活性検出という形でコメント照会時に記載していたものを赤字取り消し線で修正をさせていただいております。こちらにつきましては 41 ページの 13 行目を御覧ください。〇〇〇から御指摘いただきまして、こちらの試験については遺伝毒性試験ではないので、表の中に記載するのは妥当性について疑問ですというような御指摘をいただきました。

こちらの指摘の上、〇〇〇からは 40 ページの 13 行目～19 行目に記載のとおり、トポイソメラーゼ II α 阻害活性試験につきましては文章で記載する案を御提案いただきました。こちらについては赤字で反映をさせていただいております。

39 ページ、40 ページの表に戻りますが、*in vivo* の小核試験についてです。4 つほど小核試験を記載しておりまして、いずれも高濃度のところにつきましても陽性がみられているような結果でございます。

表 30 の脚注につきまして修正をさせていただいております。こちらにつきまして、表脚注でアルファベットの追記等をさせていただいておりますが、こちらについても〇〇〇と〇〇〇から御指摘をいただきまして反映をしております。後ほど追記したものがございまして、アルファベットの順序については審議後に整理をさせていただければと思います。

それでは、40 ページ 13 行目からの説明に入らせていただきます。

赤字の修正につきましては、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇の御指摘を受けて修正をさせていただいております。後ほどコメントと共に紹介をさせていただきます。

まず、トポイソメラーゼ II α 阻害活性試験についての記載でございます。13 行目から、上記試験、表 30 の試験に加えまして、*in vitro* 染色体異常試験及び遺伝子突然変異試験で用いました V79 細胞におけるトポイソメラーゼ II α 阻害活性試験を実施いたしました。記載のキットを用いまして V79 細胞を御覧の濃度で振ったプラドフロキサシンで 4 時間処理いたしまして、ゲノム DNA 中に存在する安定化トポイソメラーゼ II $\cdot$ DNA 複合体の量を、化学発光強度の測定により評価した試験でございます。結果としまして、プラドフロキサシンによるトポイソメラーゼ II α 阻害活性の最小影響検出濃度、LODEL につきましては 30 μ g/mL、NOEL につきましては 20 μ g/mL であったという結果でございます。

20～21 行目は遺伝毒性試験の結果について記載しておりましてプラドフロキサシンを用いた *in vitro* 及び *in vivo* の各種遺伝毒性試験において多くが陽性結果であったという結果を記載しております。

22 行目から考察を記載しております。

まず 22～25 行目のところ、細菌を用いた復帰突然変異試験においては、TA98、TA100、TA1535、及び TA1537 株では陰性でございましたが、TA102 株のみで陽性を示しております。TA102 株は他のキノロン系抗菌剤に対しても陽性結果を示すことが多く、活性酸素種に高い感受性を示すことが報告されております。

22～25 行目の赤字の修正につきましては、〇〇〇と〇〇〇からコメントいただいております。41 ページ 17 行目を御覧ください。〇〇〇からのコメントを読み上げさせていただきます。参照 31、参照 32 の論文におきましても、「TA102 株はキノロン系抗菌剤の活性酸素種産生に対する SOS 応答誘発により変異原性を示す」ことは記載しておりません。前者は「キノロン系抗菌剤は、TA102 に SOS 反応を誘発して変異原性を示す」こと、後者は「キノロン系抗菌剤は ROS の産生により *E. coli* に変異原性を示す(背景に酸化的 DNA 損傷は SOS を誘発する)」ことを記載しておりまして、「TA102 株」が「活性酸素種産生に対する SOS 応答誘発」することを直接的には述べていません。そのため、ここは「TA102 株は活性酸素種に高い感受性を

示し、また、キノロン系抗菌剤は活性酸素種を産生して SOS 応答の誘発により変異原性を示すことが報告されていることから」とするのが適切だと思いますとコメント照会時にコメントをいただきました。

こちらの修正案を〇〇〇に確認いただきまして、〇〇〇からさらにコメントをいただいております。活性酸素種は SOS を誘発するだけでなく、特にヒドロキシラジカルは直接 DNA に付加体を形成し、突然変異を誘発することが知られておりますので、それも記載してみました、いかがでしょうかというコメントと共に修正案をいただきました。

さらに修正いただいた案につきまして、〇〇〇に確認いただきまして、賛成ですとコメントをいただいて、〇〇〇と〇〇〇に御賛同いただいた案について、22～25 行目に反映しております。

それでは、説明に戻らせていただきます。40 ページ 25 行目からを御覧ください。

また、キノロン系抗菌剤は活性酸素種を産生するが、活性酸素種は DNA への直接的な酸化損傷や細菌における SOS 応答の誘発により、変異原性を示すことが報告されていることから、本陽性結果も二次的な影響によると考えられました。また、キノロン系抗菌剤は細菌の DNA ジायイレース及びトポイソメラーゼⅣを阻害して DNA 複製を止めるが、ヒトを含む哺乳類のトポイソメラーゼⅡα に対しても阻害作用を示すことが報告されております。プラドフロキサシンにおいてもトポイソメラーゼⅡα 阻害活性が確認されていることから、*in vitro* 染色体異常試験及び *in vivo* 小核試験における陽性結果は、直接的な DNA との反応ではなく、トポイソメラーゼⅡα 阻害活性に起因したものと推察されました。

これらの活性酸素種産生に伴う SOS 応答誘発又はトポイソメラーゼⅡα 阻害作用は、DNA に対する直接的反応と異なり二次的影響又は非 DNA (タンパク) 標的のため、閾値が存在すると考えられます。プラドフロキサシンによる影響は、*in vitro* で行われた各種試験では、20 µg/mL 以下の濃度でみられず、*in vivo* 小核試験においてはマウスでは 160 mg/kg 体重以下、ラットでは 200 mg/kg 体重以下の用量でみられませんでした。

3～5 行目の記載について、評価書案に記載していないですが、資料送付後に〇〇〇からコメントをいただきましたので説明をさせていただきます。41 ページの 3～5 行目の記載につきまして、活性酸素種による DNA の酸化損傷につきましては、40 ページの 25 行目に記載の通り、「活性酸素種は DNA への直接的な酸化損傷や細菌における SOS 応答の誘発により」という形で修正をしていただいておりますが、こちらの修正が既にあることに加えまして、SOS 応答誘発に関連する突然変異は微生物特有のメカニズムになるため修正いただきたいと思いますという形で、修正案と共にコメントをいただきました。

修正案につきまして、口頭で申し訳ございませんが説明をさせていただきます。41 ページ 3 行目、「これらの活性酸素種産生に伴う SOS 応答誘発」、赤字で記載の部分については削除をする案、また、続く記載の「トポイソメラーゼⅡα 阻害作用は」の部分については、「トポイソメラーゼⅡα 阻害作用による遺伝毒性試験の陽性結果は」に修正。4 行目に記載の「二次的影響又は非 DNA (タンパク) 標的のため」については、「二次的影響又は非 DNA (タンパク) 標的によるものであるため」に修正をする案をいただきました。

続けて読ませていただきますと、修正案としましては、「これらの活性酸素種産生又はトポイソメラーゼⅡα阻害作用による遺伝毒性試験の陽性結果は、DNA に対する直接的反応と異なり二次的影響又は非 DNA (タンパク) 標的によるものであるため、閾値が存在すると考えられる」という修文案でございました。こちらは記載がなく申し訳ありませんが、修文についても併せて御審議いただければ幸いです。

それでは、41 ページ 9 行目、最後の結論のところでございます。以上から、食品安全委員会 肥料・飼料等専門調査会は、プラドフロキサシンについて閾値の設定は可能と考えたとまとめております。

こちらの結論の記載につきましては、コメント照会の際に事務局からこういった記載で問題ないかと問いかけを行っていました。こちらにつきましては 42 ページ 4 行目からコメントをいただいておりますので紹介させていただきます。

まず〇〇〇から、*in vivo* 小核試験で明らかな陽性であるため、「生体にとって」ではなく、「閾値の設定は可能」という結論に賛成しますとコメントいただきました。また、こちらは本文に係る修正に関してですが、DNA の直接的な損傷ではなく、二次的な影響であることを記載しましたとコメントいただいております。

続きまして、〇〇〇からもコメントをいただいております。事務局が述べているように、*in vivo* 試験でも陽性がみられていることから、「生体にとって特段問題となる遺伝毒性はない」という結論を導くには、ヒトにおけるばく露量が実験で求められた閾値よりも低いことを説明する必要があります。本評価資料は動物用医薬品の申請評価ではなく、IT 申請評価ですのでそこまでの説明は不要と考えます。したがって、単に「閾値の設定は可能」と記載したので良いと思います。実際には、残留量は極めて低いと思いますので、ヒトばく露で当該閾値を上回ることはないでしょうとコメントいただきました。

また、〇〇〇からもコメントをいただいております。また、*in vivo* 試験において投与量を適切に設定すれば閾値算出は可能かと思えます。解析してみないと分かりませんが、追加のデータが必要かもしれませんとコメントいただきました。

また、資料に反映できておらず申し訳ないのですが、こちらの資料送付後に〇〇〇から補足のコメントもいただきまして、解析してみないと分かりませんが追加のデータが必要かもしれませんというところにつきまして、試験データをみると何度か試験が追加され、より低濃度の結果が追加されているように思います。閾値を算出するためには低濃度のデータが重要かと思いますが、グラフにプロットしてみると少しポイントが不足するように見受けられましたという補足のコメントをいただきましたので、併せて紹介させていただきます。こちらについても御審議いただければと思います。

また評価書案に記載をしていないのですが、〇〇〇からさらに結論の記載についてコメントいただいております。現在の閾値の設定は可能とすることについては問題ないということですが、記載ぶりについて御指摘がございました。41 ページの 9 行目～10 行目の記載について、プラドフロキサシンについて今、単に「閾値の設定は可能と考えた」という案とさせていただいておりますが、「〇〇の」閾値の設定は可能と考えたという言い回しにしたほうがよいので

はないかという御指摘がありました。

こちらにつきましては、事務局で前例を調べたところ、「〇〇の」というものをつけた評価書案が特段ございませんでしたので、遺伝毒性の先生を含め何かよい案がないかと御意見を伺っております。

当初、提案としまして、遺伝毒性試験の閾値の設定は可能と考えたというような案を出させていただいたのですが、〇〇〇と〇〇〇から御意見をいただいております。〇〇〇からは、プラドフロキサシンについて、遺伝毒性試験の閾値の設定は可能と考えたという表現は少しおかしいのではないかとということで、遺伝毒性試験にはエンドポイントが幾つかあり、複数の試験の結果を基に遺伝毒性があるかどうかを決定しております。遺伝毒性がある場合、その物質の安全性に関して閾値が設定できないので、遺伝毒性試験の閾値というものはないという形で、「遺伝毒性試験の」とすることは少し不適切ではないかというコメントをいただきました。

また、〇〇〇からもコメントをいただいております。〇〇〇も遺伝毒性試験の閾値とするよりも、現在の案であるただの閾値の設定は可能と考えたとするか、入れるとするのであれば、遺伝毒性の閾値とするのがよいのではないかというコメントをいただいております。

こちらについても、「〇〇の」という部分を追記するかどうか、追記するのであればどういった文言が適切かどうか御意見いただければ幸いです。

それでは、遺伝毒性試験の御説明は一旦ここで区切らせていただきまして、ここまでにについて御審議いただければと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

〇〇〇 今の説明について御意見、コメント等ございますか。

それでは、一つ一つのところについてみていきたいと思います。

また、コメントは重点的に審議しますので、各先生方から文言上の修正をいただいているところがありますが、それはいずれも適切に修正されているでしょうか。大丈夫でしょうか。

それでは、コメントに移ります。

まず、39 ページ、残留試験に関しては、特にコメントはありませんでしょうか。

〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 〇〇〇です。

残留試験そのものの記載については特段問題があるとは考えていないのですが、もし分かれば教えていただきたいのですが、三水和物が使われている試験がここも含めて幾つかあるのですが、豚とか牛で認められている動物用医薬品としては、プラドフロキサシンそのものも三水和物も共に承認されている動物用医薬品と考えてよろしいのでしょうか。今でなくても結構ですので、分かれば教えてください。

〇〇〇 事務局、お願いします。

〇事務局 〇〇〇、御質問ありがとうございます。

動物用医薬品としましては、三水和物も承認されていると承知しておりますが、確認の上、また改めて御連絡をさせていただければと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇 ありがとうございます。

ほかに残留試験についてはありませんでしょうか。大丈夫ですか。

それでは、核心部分なのですが、遺伝毒性試験のところに進みたいと思います。

まず、39 ページの表の修正ですけれども、これは遺伝毒性の先生方から修正をいただいています、文言上の修正はこのとおりで大丈夫でしょうか。

それでは、40 ページの 22 行目になります。1 つは少し大きいところで、表の中でトポイソメラーゼ II α 阻害活性検出というものは遺伝毒性試験の表にはなじまないのではないかと、文章上の表記にするということになっていますが、〇〇〇、表現も含めて大丈夫でしょうか。

〇〇〇 〇〇〇です。

今の修正案で良いかと思います。ありがとうございました。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、先ほど言いました 22 行目からの部分で、要するに遺伝毒性があるのではないかというときの機序に関する部分です。〇〇〇からもいただいています、ここの直しについては、キノロン系の活性酸素種ということ。それから、〇〇〇からさらにヒドロキシラジカルに対する付加体を作るといったような御意見をいただきまして、この辺の表現を修正しているのですが、まず〇〇〇、ここについて御説明いただけるでしょうか。

〇〇〇 今の赤字等々で記載された現行の修正案のほうが、データを正確に反映していて、より適切な記載になっていると思います。

2 つの論文で、それぞれ TA102 がキノロン系に対して陽性反応を示すこと並びに活性酸素種に対して感受性が高いということがそれぞれ示されていて、その両者の知見を併せて適切に記載された表現に現状なっていると思いますので、現行の記載案で良いかと思います。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇、追加の御説明はあるでしょうか。

〇〇〇 〇〇〇がおっしゃったように、また、〇〇〇のコメントにもありますように、論文はキノロン系抗菌剤の活性酸素種を産生するということと、変異原性が TA102 で検出できるということ、それから別の菌株を使って SOS 応答誘発があるということ、これらのことが論文に示されています。それぞれ事実を書いたほうがよいと思い、提案した文章です。

〇〇〇にも承認いただきましたので、これでよいかと思います。

〇〇〇 ありがとうございました。

遺伝毒性ということで、〇〇〇、ここのところはいかがでしょう。

〇〇〇 追加のコメントはございません。適切に修正されていると思います。

〇〇〇 ありがとうございました。では、ここはこのような修正ということでまいりたいと思います。

さらに〇〇〇から、これはこの後、次の 41 ページのところになりますし、それから、ここで閾値をつくれるかどうかというのが大きな問題なので、そのことも含めて審議したいと思います。

そこに至るについても、〇〇〇から後からいただいた御意見がありまして、41 ページの 3 行目～5 行目のところについて、閾値が存在することの証左をさらに説明していただいていると思うのですが、〇〇〇、御説明いただけるでしょうか。

〇〇〇 閾値が存在するかどうかは、DNA に直接損傷を与えるかどうかということで決まってくるとの、コンセンサスが得られています。

この剤は、活性酸素種の産生を介して二次的な損傷を与えているので、実質的な閾値があると判断できると思います。

また、トポイソメラーゼ阻害での遺伝毒性試験での陽性結果というものは、遺伝毒性のメカニズムではありませんので、このものがいわゆる「閾値のない遺伝毒性物質」ではないということとは言えると思います。

すみません、うまく説明できません。

〇〇〇 ありがとうございます。

口頭での説明だったので、もう一度この〇〇〇の修正案を読んでみるのですが、これらの活性酸素種産生又はトポイソメラーゼ II α 阻害作用による遺伝毒性試験の陽性結果は、DNA に対する直接的反応と異なり二次的影響又は非 DNA (タンパク) 標的によるものであるため、閾値が存在すると考えられるという修正を提案していただいています。

ここについて、耳で聞いただけなので結論は出せない部分もあろうかと思いますが、〇〇〇、いかがでしょうか。

〇〇〇 〇〇〇です。

今の修正案がとても良いと思います。現行の書かれている 3 行目「に伴う SOS 応答誘発」というのは私が提案させていただいた文章ですが、これだと SOS 応答が DNA に対する直接反応と異なるとも取れてしまいますので、「に伴う SOS 応答誘発」というのは削除のほうがより適切で良いと思いますし、それに伴って、〇〇〇による新たな修文案は非常に良いものとなっていると思いますので、それに同意いたします。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇、いかがでしょうか。

〇〇〇 私も〇〇〇の修正案で良いと思います。

〇〇〇 ありがとうございました。

確認として、後ほど修正したものを皆様にみていただくことになると思いますが、一応こういう修正になるということで御承知おきください。

ここまで審議してきた結果として、この結論ということですが、41 ページのところで、以上から、食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、プラドフロキサシンについて閾値の設定は可能と考えたということになるかと思います。ここですが、これでさらに、今ここで閾値を決めるというのは、この一連の遺伝毒性試験の一つ一つの結果をみたところからの閾値なので、要するに閾値のない遺伝毒性物質ではないということ言いたいということになると、ここでプラドフロキサシンの遺伝毒性について閾値の設定は可能と考えたというようなことでよ

ろしいですか。

それとも今、〇〇〇も、この言い方でどうでしょうかということもおっしゃっていたのですが、〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 ありがとうございます。

今のところは、遺伝毒性の評価までにとどまっているという状況があるので、私から 41 ページの 9 行目のプラドフロキサシンについて、〇〇の閾値の設定は可能と考えたとしてはどうかという提案をさせていただきました。

お二方の先生から、つけない、あるいはつけるとしても遺伝毒性の閾値の設定としてはどうかという御提案をいただいていて、私が聞いた限りは、遺伝毒性の閾値というように限定したほうが良いように思っているのですが、いかがでしょうか。

〇〇〇 ありがとうございます。

今、皆さんの御意見を伺って1つ考えたのですが、先ほどの〇〇〇の3行目～5行目の修正がございました。そこで閾値が存在すると考えられるとなっていて、最後の結論は、「調査会は、」の後、「プラドフロキサシンは閾値の存在しない遺伝毒性物質ではなく」というのを入れて、閾値の設定が可能であると考えたというのはどうでしょうか。

〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 座長の解説が終わってからでよかったのですが、最終的な結論ですので、プラドフロキサシン自体については、遺伝毒性はあるという判断なのです。それが直接的な DNA の作用であれ、タンパクであれ、遺伝毒性はあるのです。例えばここにあるような異数性を誘発するような、ここでは違いますけれども、チューブリン等に作用するようなものもそうですので、遺伝毒性はあるが閾値はあると考えるのが一般的ですので、この場合も、以上から、食品安全委員会は、プラドフロキサシンに遺伝毒性は認められるものの、閾値の設定は可能と考えたとか、そういう形で、要するに遺伝毒性は陽性であるということを認めざるを得ないというか、そのとおりですので、そのことを結論として書いた上で、それについて閾値は設定ができるというような記載文にされるのが良いと思います。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

この辺り、文言は事務局も含め練った上で、皆様に判断していただこうかと思います。よろしいでしょうか。

お願いします。

〇〇〇 〇〇〇が言われたように、ここは遺伝毒性のところなので、最後に遺伝毒性があるという結論を書くというのはそれで良いと思います。ずっと何かおかしいなと思って今、思い出したのですが、ここでは全然 ADI のことが出てこないのですが、これまでの評価書では、遺伝毒性があると ADI が設定できない、なかったら設定できるという結論を書いてきていました。だから遺伝毒性の閾値の設定という表現に記憶がなく、何かおかしいと思っていました。最近 ADI という言葉をあまりみていなくて、これまでだと閾値は ADI の設定について使っていたので、遺伝毒性の閾値とか遺伝毒性試験の閾値とかという表現が出てきていなかったのかなとは

思います。

〇〇〇 その辺も含めて文言を考えたいと思います。

遺伝毒性はある。しかし、ADI は設定できるというような形になるのかなとは思っています。よろしいでしょうか。

お願いします。

〇〇〇 御議論ありがとうございます。〇〇〇です。

今の点なのですが、遺伝毒性試験におきましては、遺伝毒性が陽性となると閾値が設定できないというのが一般的な遺伝毒性物質の考え方です。この場合ですと、先ほど〇〇〇がおっしゃったように、チューブリンに反応するものも含めて、遺伝毒性試験は陽性だが、閾値が設定できる、そういった反応がみられているということ。それで ADI をというの、ここではいつも言っていないのです。例えば発がん性試験のときに、いろいろな化合物に関しても、発がん性で陽性が出た、肝臓の腫瘍が増えたとか、そういったところで発がん性試験は陽性ですよといったときに、そこで遺伝毒性物質ではないので閾値が設定できるという言い方を通常しています。

今回の場合、遺伝毒性物質ではないとは否定できないので、遺伝毒性物質ではあるが閾値が設定できる変化といった書き方で、ここで止めておくのも良いのかなと思うので、最終的な判断で、ADI を設定できるというところは食品健康影響評価のところに入りますので。

〇〇〇 今まで出てきた先生方の御意見を聞いてですが、前例があるかどうか分からないのですが、この物質について、遺伝毒性については陽性結果だが、その機序はこうこうこうであり、つまり、この物質には直接的な DNA 作用はなく、こういうことが考えられたというまでにとどめるというのもありなのかなと。つまり、閾値がどうのとかいうのはここでは。41 ページ目の4行目の「閾値が存在すると考えられる」はいいとして、最後の結論のところでは閾値が云々と言わずに、直接的な DNA 損傷作用はないよということを明確にして毒性のほうに送るというのもありかなと。閾値があるなしというのは、さっき〇〇〇もおっしゃいましたが、発がん性でどう考えるかというところにつながってくるのですが、まだ発がん性のところに至っていないところで閾値云々と言うと、少しもやもやというところがあるので、陽性結果はあるが、この物質には直接的な DNA 損傷作用はないよということを明確にするにとどめるというの書き方としてありかなと。今後どう書くかというところの参考ということでコメントさせていただきます。

〇〇〇 ありがとうございます。

かなり様々な考え方があるので、ADI というのは他の試験と併せて初めて出てくるものなので、それもあるのですが、ただ、閾値と結論に書かなくて良いのかどうか。それも幾つかの案を作ってみて、皆さんに揉んでいただいてという形にしたいと思います。よろしいでしょうか。

〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 先ほど〇〇〇がおっしゃったことについても、〇〇〇がおっしゃったことについても同意します。とにかく ADI という記載をここに書くこと自体は場所的に良くないのかなという気がしますし、〇〇〇がおっしゃったみたいに、ここは、遺伝毒性はあるが、それは直接的な

ものではないよということを書くという案にも賛成です。

ですので、その後、座長からいろいろ案を書いてみてというようにおっしゃったので、それぞれ見比べてからで良いのかなというのももちろん賛成なのですが、私自身の現状の考え方としては、この物質には遺伝毒性はあるが、直接的な作用ではないといった書きぶりが良いかと思いました。

閾値が設定できるというのは、今問題となっている最後のまとめよりも上にも書かれていますので、まとめとしては特段書かないで、最後の食品健康影響評価や発がん性のところなど、そういったところで書いたので良いのかなと現在は思っています。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございました。

先生、Web 上の挙手が下りていないようです。ありがとうございました。

それでは、遺伝毒性試験のところまで行きましたので。

〇〇〇 〇〇〇です。

遺伝毒性のところでは修文いただいたところで、ファイルを拡大して見ていると、40 ページの 30 行目、左端の「に対しても」という文字の赤字が少し小さいように見えました。ポイントが違ふような感じでしたので、対応が可能であれば修正してください。

〇〇〇 ありがとうございました。

事務局、お願いします。

それでは、光毒性試験のほうに進んでいただこうと。何か抜けましたか。

〇事務局 事務局でございます。

42 ページのコメント照会のところで、〇〇〇と〇〇〇には結論に同意いただくというようなところだったのですが、〇〇〇からいただいたコメントについても御審議いただくか、現時点で、結論の書き方についても今後の案次第というところではあるのですが、御審議いただければと思います。よろしくお願いいたします。

〇〇〇 〇〇〇。

〇〇〇 〇〇〇ですが、よろしいでしょうか。

今、御議論をお聞きしていて、ここで閾値を出すということではないのであれば、これは特に御議論いただかなくてよろしいかと思います。

〇〇〇 ありがとうございました。

それでは、光遺伝毒性に進んでください。

〇事務局 それでは、光遺伝毒性試験以降の説明に入らせていただきます。

43 ページを御覧ください。

プラドフロキサシンの光遺伝毒性試験結果を表 31 に示しております。フルオロキノロン系抗菌薬は光遺伝毒性が知られておりますので、今回につきましても試験を提出いただきまして、今回、光遺伝毒性試験という形で、遺伝毒性の後ろのところに記載をさせていただいております。

結果は表 31 のとおりでございます。*in vitro* の光染色体異常試験におきましては、御覧のと

おり陽性がみられておりますが、*in vivo*の光コメットアッセイにおきましては陰性がみられているというようなところでございます。

表につきまして、赤字の修正につきましては、〇〇〇と〇〇〇から修文案をいただきまして、そちらを反映したものでございます。

また、事務局から、コメント照会後のところで参照を追加しておりまして、そちらについて先に説明させていただきます。*in vivo*の光コメットアッセイのところ、追加参照Aと記載しております。こちらは現在試験対象のところでマウスの系統を SHK-1 と記載しておりますが、こちらの系統をコメント照会のときに記載はしておりませんでして、〇〇〇と〇〇〇から *in vivo* の光コメットアッセイ試験においては系統が重要であるという御指摘をいただきました。そのため、原著を消費者庁に確認し提出いただき、系統の追記をさせていただきましたので補足の説明とさせていただきます。

それでは、本文を読み上げさせていただきます。43 ページ 13 行目から御覧ください。プラドフロキサシンを用いた *in vitro* 光染色体異常試験の結果は陽性でございました。一方で、少なくとも 0.1 µg/mL では染色体異常はみられず、0.5～4 µg/mL の濃度でみられた陽性結果については濃度依存性がなく、それらの濃度における反応の毒性学的意義は乏しいと考えられました。また、プラドフロキサシンを用いた *in vivo* 光コメットアッセイは陰性でございました。

光遺伝毒性のメカニズムは、一般的に、紫外線照射と DNA の直接作用によるピリミジン二量体の形成又は薬物と紫外線若しくは可視光線の光反応生成物により生じる活性酸素やフリーラジカルによって、DNA 損傷が起きることによるものと考えられております。

フルオロキノロン系抗菌剤では、キノリン環 C8 位にフルオロ基を有することにより光遺伝毒性が増強することが報告されております。これらのフルオロキノロン系抗菌剤は、光照射によりフルオロ基が遊離しまして、C8 位の原子が活性化して光遺伝毒性を示すと考えられております。

また、キノリン環 N1 位にシクロプロピル基を有していることにより光遺伝毒性の増強に関与する可能性が推察されておりますが、キノリン環 N1 位にシクロプロピル基を有し、かつ C8 位にフルオロ基を有するスパルフロキサシンという成分につきましては、ヒトの皮膚における腫瘍やがんの発生に関する報告例はないとされております。

プラドフロキサシンはキノリン環 N1 位にシクロプロピル基を有しておりますが、キノリン環 C8 位にフルオロ基を有していないこと及び *in vitro* 光染色体異常試験においては陽性でございましたが、*in vivo* 光コメットアッセイにおいては陰性であったことを踏まえますと、肥料・飼料等専門調査会においては、プラドフロキサシンは生体にとって特段問題となる光遺伝毒性はないと考えたと案をまとめております。

こちらにつきまして、事務局からコメント照会の際に、過去の評価書も参考に、現在、上記案のとおり考察及び結論をまとめておりますが、御意見いただければと記載をしていたしました。〇〇〇からは、修文を少しいただきましたが、結論についてはオーケーですという形でコメントをいただいております。

続きまして、44 ページ下のところに急性毒性試験について記載しておりますが、結果につい

ては記載のとおりでございます。

少し短いのですが、ここまでの内容について御審議いただきたく、座長のほうにマイクを返ささせていただければと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

〇〇〇 それでは、今の説明について御意見、コメントはございますか。

これは細かい修正が多いかなと思うのですが、〇〇〇、〇〇〇、修正いただいておりますが、適切に修正はできておりますでしょうか。

ありがとうございます。

あとは、ここについて、最終的な結論として、*in vivo* では出ていないということもあり、特段問題となる光遺伝毒性はないと考えたという結論になっております。

〇〇〇からもオーケーをいただいておりますが、〇〇〇、いかがでしょうか。

〇〇〇 現在の案でよろしいかと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇、いかがでしょうか。

〇〇〇 これで結構だと思います。

〇〇〇 ありがとうございました。

では、こちらはこのように進めたいと思います。

最後のところで、急性毒性試験については特に修正等いただいておりますが、皆様これでよろしいでしょうか。大丈夫ですね。

それでは、最後に、ここまでの内容について、全体として御意見、コメント等がありましたらお願いいたします。よろしいでしょうか。

〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 もう時間が迫っている中、申し訳ありません。

先ほど代謝物で、今後いろいろ情報を集めて考えていくというお話だったのですが、一方で今、遺伝毒性については大体まとめ方が決まったと。陽性だが、機序としては直接的作用がないということ踏まえると、**QSAR** の必要性のようなところを少しお話しさせていただくのですが、少なくとも **QSAR** を実施したほうが良いかどうかというところは何となく判断が出来るような気がするのですが、それはまだ早急でしょうか。遺伝毒性の先生、御意見をお聞かせいただけますか。

〇〇〇 それでは、〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 遺伝毒性の観点から言いますと、例えば *in vitro* で代謝活性化をして、その部分でだけ陽性になるとかいう話ですと、代謝物の影響が非常に大きいので、その代謝物の構造等も考えてやる必要が出てくるのですが、この物質については、*in vitro* では **S9** があろうとなかろうと陽性、*in vivo* でも陽性ということですので、しかも代謝の影響をみてほとんどが未変化体ということから考えると、さほど重要ではないマイナーな代謝物についても多少の影響はあったとしても、主要なこの物質そのものを上回るかどうかということのものではないとも考えられますので、特段改めて **QSAR** をするほどのものではないと考えています。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇、いかがですか。

〇〇〇 私も〇〇〇と同じ意見です。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇、QSARはどうかとおっしゃったのは〇〇〇だったのですが。

〇〇〇 QSARを使うのにそれほど手間がかかるという認識がなかったものですから、私自身は構造をみて、詳しいことが分かるようなそういう知識がないので、不用意なことは言えないなと思ひまして、「QSARを使つてはどうか」と思っただけです。特に必要だ（QSARを使わないとわからない）と考えたわけではありません。構造をみて、遺伝毒性がありそうですかみたいな、アラートがあるかというようなことを聞かれましたので、おそらくないとは思ったのですが、私は構造の専門家ではないので、お答えできませんから、代わりにQSARはどうですかという回答をしました。

〇〇〇 ありがとうございます。

遺伝毒性で閾値がつくれるということで、それよりもずっと少ない代謝産物ということなので、ただ、どういうものか分かつていたほうが良いには違いないのですが、QSARということではないのかなと思います。

ただ、代謝物というのがどういうものかということはいつも考えておかなければいけないということで、なので、ここの結論は、代謝産物のことまでは考えなくて良いのかなということかと思ひます。

以上です。

お願いします。

〇〇〇 〇〇〇です。

44 ページの急性毒性試験のところで、細かいのですが、備考でaというのがあつて、「雌のみ実施」という記載がありますが、メインの表 32 で雌雄というのを雄にすればaの脚注は要らなくなるのではないのでしょうか。

以上です。

〇〇〇 確認の上、修正してください。

ありがとうございます。

ほかにコメント等ございますか。よろしいでしょうか。

それでは、文言の調整等があるのですが、本日の審議をもとに、動物用医薬品（プラドフロキサシン）に係る評価については、急性毒性試験までは取りまとめられたかと思ひます。

審議の途中ではありますが、ちょうど区切りなので本日は急性毒性試験までとし、亜急性毒性以降の試験については、次回以降の調査会において審議を行いたいと思ひます。

事務局は引き続き作業をお願いいたします。

○事務局 承知いたしました。

本日御意見いただいた内容、座長預かりとなつた箇所については座長と御相談しながら、また、案を幾つかみてから考えたいという御指摘がございましたところについては、過去例等を

確認しまして、事務局から提案をさせていただきまして、評価書案の内容を修正いたします。専門委員の皆様に御確認いただきますので、今後どうぞよろしくお願いいたします。

次回以降の調査会では、亜急性毒性試験以降を御審議いただくということで、よろしくお願いいたします。

また、次回以降の審議に係る内容について、事務局から事前のお願いでございます。

既にコメント照会時に御確認いただいているかと存じますが、本評価書案の亜急性毒性試験以降の各種毒性試験につきまして、事務局からのコメントボックスを用いた意見照会が少し多くなっております。意見照会が多くなっている背景としましては、今回、国際評価としてFDAの評価書がありますが、そちらと申請書で所見として記載している部分に異なる部分が少し多く見受けられましたので、専門委員の先生方に御確認いただきたかったものでございます。

先生方におかれましては、事務局からの意見照会について、御賛同いただける場合は、意見なしではなく、何かしら御回答いただけると審議の際にも大変助かりますので、御協力いただけますと幸いです。

また、一方で、先生方もお忙しいところ、たくさんのコメントボックスをみるというのは、かなりお時間もいただくというところで難しいかと考えておりますので、次回のプラドフロキサシンのコメント照会につきましては、これまでは1週間程度で確認をいただいておりますが、事前準備をしっかりいたしまして、もう少し長めに設定をさせていただこうと考えておりますので、可能な範囲で御意見をいただけますと幸いです。どうぞ御協力のほどよろしくお願いいたします。

以上でございます。

〇〇〇 それでは、本日の議事は全て終了いたしました。事務局から何かございますか。

〇事務局 いいえ、ございません。

次回の調査会は、調整でき次第、改めて御連絡差し上げますので、どうぞよろしくお願いいたします。

〇〇〇 それでは、以上をもちまして閉会いたします。どうもありがとうございました。