

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

第215回議事録

1. 日時 令和8年7月27日（月） 9:32～12:02

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、小林専門委員、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、
上坊評価専門職

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請（令和8年7月27日現在）

資料2 （案）動物用医薬品評価書「プラドフロキサシン」

参考資料1 抗菌性物質投与における実験動物の盲腸所見の取扱いについて（平成21年11月
20日肥料・飼料等専門調査会決定）

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215回肥料・飼料等専門調査会を開催いたします。

本日は、15名の専門委員が御出席です。

〇〇〇におかれましては、遅れての御出席と伺っております。あと2名ほど遅れている方がいますが、始めたいと思います。

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 それでは、お手元に資料を御準備ください。

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け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。

次に、資料の確認です。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及び２、参考資料１、机上配付資料１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。

議事、資料等の確認は以上でございます。

また、会場の皆様に御連絡です。お手元で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でしょうか。

ありがとうございます。

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。

○事務局 それでは、担当の〇〇〇から説明を始めさせていただきます。

お手元に資料２、参考資料１、机上配付資料１を御準備いただけますでしょうか。資料２を基に説明を始めさせていただきます。

まず表紙でございますが、こちらは動物用医薬品評価書、「プラドフロキサシン」の評価書案として作成をしたものでございます。表紙のコメントボックスの部分を御覧ください。こち

らはインポートトレランス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ございました。プラドフロキサシンについて、食品健康影響評価に関する内容をまとめた評価書案でございます。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。5月に行いました第214回調査会におきましては、本評価書案の急性毒性試験まで御審議いただき、取りまとめをいただきました。本日は、急性毒性試験以降の内容でございます。亜急性毒性試験、慢性毒性及び発がん性試験について御審議をお願いしたく存じます。

プラドフロキサシンの背景情報でございますが、簡単に説明させていただきますと、アメリカで使用されておりますことから、評価としましては、国際的な評価はFDAの評価書がございます。また、今後、JECFAで評価される予定の物質でございます。

それでは、早速、評価書案の説明を始めさせていただこうと思いますが、本日の審議内容の説明に入る前に、まずは本品目の概要等を簡単に説明させていただきます。

6ページを御覧ください。6ページを開いていただきますと、評価対象動物用医薬品の概要が記載されております。27行目、使用目的及び使用状況を御覧ください。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する抗菌剤でございます。

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承認、上市されております。日本においても、犬猫用の動物用医薬品としまして、2019年12月に承認されております。

一方で、家畜である牛及び豚を対象とした動物用医薬品開発におきましては、米国で進められておりまして、本成分を有効成分とします牛及び豚の注射剤として、2024年4月に米国FDAの承認を取得しております。日本では、牛及び豚を対象とした本成分を用いた動物用医薬品の承認は現時点ではございません。

また、国内及び海外において、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申請を契機とした牛及び豚の残留基準の設定要請に伴い、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たため、審議をお願いするものでございます。

次のページから審議済みの内容でございますので、説明は割愛させていただきますが、前回の調査会で審議のポイントとなりました遺伝毒性試験の結論の記載のみ紹介させていただければと思います。

ページ飛びまして、38ページを御覧ください。遺伝毒性試験の考察の内容が1行目から記載されております。プラドフロキサシンの遺伝毒性試験ですが、こちらは陽性結果が比較的多く見られたものの、活性酸素種産生又はトポイソメラーゼⅡα阻害作用によると考えられまして、38ページの7行目から8行目に記載のとおり、肥料・飼料等専門調査会は、プラドフロキサシンについて、遺伝毒性は有するもののDNAに対して直接的には作用せず、閾値の設定は可能と考えたというようにまとめられました。

前回の調査会の内容についての報告は以上でございます。

それでは、本日の審議内容の説明に入らせていただきます。40ページを御覧ください。40ページから亜急性毒性試験の内容が記載されております。亜急性毒性試験以降、多くのコメント

をいただいております。今回はいつもより細かめに区切って御審議いただきたいと考えております。

また、表記の関連でお詫びのお知らせでございます。41ページ、10行目からのコメントボックスの部分を見ていただくと分かるかと思いますが、コメントボックスの枠が、少し線が途切れた状態で表示がされているかと思っております。最終的な評価書案にコメントボックスの内容は残りませんが、見づらくなってしまい、大変申し訳ございません。

それでは、40ページの内容から説明をさせていただきます。

初めに、各種毒性試験の記載についての御指摘をいただきましたので、試験の内容に入る前に紹介をさせていただきます。

40ページ、2行目からです。〇〇〇からコメントをいただきまして、各種検査の結果、血液生化学的検査等につきまして、こちらの検査結果を高値又は低値という形で記載を統一しているのでしょうかというコメントをいただいております。

事務局にて、各種検査結果の表現について確認しましたところ、表記の揺れがございました。具体的には、高値/増加/上昇、低値/減少/低下の記載について、少し揺れがあったという状況でございました。そのため、事務局で過去に評価書等で使われていました表現を確認の上、本評価書におきましては、全て増加又は減少で統一するように全体的に修正を行いました。

こちらの修正につきまして、〇〇〇からコメントをいただきまして、pHの結果につきましては、増加/減少ではなく、上昇/低下のほうが良いのではないかというコメントをいただきました。〇〇〇のこちらのコメントに御同意いただけるようでございましたら、記載の整備を後ほど事務局で行わせていただこうと思っております。

それでは、5つございます亜急性毒性試験のうちの1つ目の説明に入らせていただきます。40ページ、11行目からです。マウスにプラドフロキサシンを0、500、2,000、7,000ppmで13週間混餌投与する亜急性毒性試験が実施されました。

結果につきまして、18行目から記載しております。500ppm投与群の雄2匹及び雌1匹、2,000ppm投与群の雌2匹において死亡がみられましたが、こちらは被験物質投与との因果関係は不明でございまして、投与群間で死亡率に有意な差はございませんでした。また、投与による一般状態、体重、摂餌量及び摂水量への影響はみられませんでした。

血液学的及び血液生化学的検査ですが、2,000ppm以上投与群の雄においてALP活性の減少がみられました。また、最高用量7,000ppm投与群の雌雄において赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の減少、雄においてアルブミン濃度の増加、雌においてコレステロールの減少がみられております。

剖検の結果について、25行目から記載しております。被験物質投与群の概ね全ての個体で組織学的変化を伴わない盲腸膨満所見がみられております。一方で、抗菌性物質の投与による腸内細菌叢の変動に伴う変化と考えられ、げっ歯類等の盲腸の特異性を考慮すると、毒性学的意義に乏しい変化と判断したと記載しております。こちらの青字の記載に関しましては、コメントボックスで詳細を説明させていただきます。

続きまして、28行目から臓器重量測定の結果でございます。7,000ppm投与群の雄において、

精巣及び精巣上体の絶対及び相対重量減少がみられまして、雌においては胸腺の絶対及び相対重量減少がみられました。病理組織学的検査では、7,000ppm投与群の雌において、腎皮質尿管上皮に拡大した多形性核がみられたと記載しております。こちらの拡大した多形性核に括弧をつけておりますが、記載につきまして、先生方から複数のコメントをいただいております。後ほどコメントボックスで紹介させていただきます。

35行目から申請者の考察で、37行目からFDAの結果と考察を記載しておりますが、こちらにつきましては、黄色ハイライトで示しておりますとおり、評価書案には最終的に残らない記載となっております。一方で、御審議の中で参考になる情報かと思い、記載をさせていただきました。

簡単に説明させていただきますと、本試験につきましては、申請者とFDAでNOAELがそもそも異なっておりまして、異なっている原因としましては、取っている所見が異なることから、NOAELが異なっているという状況でございます。申請者の結果につきましては、2,000ppmの雄でみられましたALP活性減少について、毒性学的意義はないと考察しております。本試験のNOAELは雌雄ともに2,000ppmとしております。一方で、FDAではALP活性の減少を毒性所見と取っております。こちらを根拠所見にしまして、NOEL/NOAELを500ppmとしております。

肥飼料調査会の案を39行目から記載しております。現在、2,000ppm投与群の雄でみられたALP活性の減少に基づき、本試験の雄のNOAELを500ppm、一方、7,000ppmの雌でみられた記載の所見に基づきまして、雌のNOAELは2,000ppmとする案で記載しておりますが、本日御審議いただければと思います。

試験の内容は以上でございまして、41ページ、下の部分からコメントボックスの内容になります。一つ一つ説明をさせていただきますが、少し量が多いので、先生方の御意見がまとまっている箇所については割愛して説明をさせていただきます。

41ページ、15行目、摂餌量及び摂水量の変化についてです。こちらは事務局から摂餌量の増加、摂水量の増加が各種投与群の雌雄でみられたものなのですが、いずれの所見も用量依存性がみられず、また一時的な変動であったことから、毒性所見とは取らず、本文に記載していなかったのですが、こちらについて御意見を伺ったコメントでございます。〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇から御意見をいただきまして、3名の先生から、毒性影響ではないという御意見をいただいております。

次の42ページを御覧ください。1行目でございます。盲腸膨満所見につきまして、事務局では、申請者の考察をもとに二次的影響と考え、毒性所見としない案とさせていただきましたが、こちらについて御意見をいただいております。〇〇〇と〇〇〇から、事務局案に同意するという形で、毒性所見としなくて良いと思いますというコメントをいただいております。

こちらは事務局からコメントをさらに追加しております。42ページ、6行目からです。毒性所見としないという方向性に御同意いただきまして、先生方、コメントいただきましてありがとうございます。一方で、本文中の記載ぶりについて、少し修正をした部分がございますので、補足の説明をさせていただければと思います。当初、コメント照会のときに伺っていた

案では、申請者の考察をもとに文章を記載しておりましたが、平成21年に取りまとめられました調査会決定に基づいた内容に記載を修正させていただきました。調査会決定について具体的に説明をさせていただきたいので、参考資料1をお手元に御準備いただけますでしょうか。

参考資料1は、平成21年11月20日に取りまとめられた調査会決定でございます。内容としては、盲腸が発達している実験動物、具体的にはマウスやラット、ウサギ等です。これらに抗菌性物質を投与した際にみられる盲腸所見の取扱いについてまとめられた調査会決定でございます。

取りまとめられた内容につきまして、参考資料1の6ページに簡潔に記載されているため、御覧ください。表1「今後の取扱い」と記載している表でございます。こちらの盲腸所見の行を見ていただきますと、盲腸所見については、原則ヒトへの毒性影響と判断しないという取扱いがまとめられております。前提として、別途、微生物学的ADIが検討されることと記載されております。現在、微生物学的ADIに関する内容を含めた評価書案はまだ作成できておりませんが、今後、検討がなされる予定でございますので、こちらの前提としてはクリアできているものと考えております。

また、評価書への記載方法につきまして、所見としての記載は行い、毒性影響と判断しなかった旨を明記するという方向性を書いておりまして、こちらの方向性としては、現在の評価書案と齟齬はないかなと考えておりますが、こちらの調査会決定の中身の部分に具体的な記載ぶりについて明記がされておりました。

1ページ戻っていただきまして、参考資料1の5ページを御覧ください。7.の「今後の取扱い」について文章でまとめられていますが、4段落目の「評価書の記載については」から始まる文章を御覧ください。こちらを読み上げさせていただきますと、評価書の記載については、毒性影響と判断しなかった所見についても本文に明記した上で、「抗菌性物質の投与による腸内細菌叢の変動に伴う変化であり、げっ歯類等の盲腸の特異性を考慮すると、毒性学的意義に乏しい変化と判断された」等の記載を行うというように記載がされておりました。つきましては、こちらのかぎ括弧内の記載に沿った内容となるように、評価書案の表現も修正をさせていただきました。

具体的には、評価書案、資料2の40ページ、26行目から27行目に青字で記載いたしまして、先ほど読み上げさせていただいた内容でございます。

42ページの3行目、4行目のコメントのとおり、〇〇〇と〇〇〇に御同意いただきましたのは、当初の文章でございました。文章の方向性については変わりございませんが、記載ぶりについて変更しておりますので、現在の案でも問題なく御同意いただけるかというところを御審議いただければと思います。

盲腸膨満所見についての補足は以上でございます。

それでは、資料2、42ページの10行目のコメントから説明を続けさせていただきます。

最高用量投与群の雄で見られました「心臓の相対重量減少」につきまして、〇〇〇からコメントをいただきました。雄の最高用量群には、体重が他の動物より重い個体が1例いるという御指摘の上、心重量の低値に関連する他の所見はございませんので、この心臓相対重量の低値

を毒性としないほうが良いと思いますという御意見をいただきました。

さらに、〇〇〇からも御意見をいただきまして、〇〇〇の「心重量の低値に関連する他の所見がない」とのコメントに同意します。積極的に毒性影響とする判断材料に乏しいと思われるというように御意見をいただきました。

事務局では、〇〇〇、〇〇〇の御指摘を受けまして、心臓の相対重量減少につきましては、現在、評価書案の本文及び表から削除する案というようにまとめさせていただいておりますが、問題ないか、御審議いただければと思います。

続いて、24行目でございます。最高用量群でみられました精巣・精巣上体、胸腺の重量変化について、〇〇〇からコメントをいただきました。こちらは絶対重量も有意な低値を示しておりますので、「絶対及び相対重量」としたほうが良いと思いますとコメントをいただきました。こちらは御指摘いただきまして、精巣・精巣上体、胸腺の重量変化につきましては、相対重量の減少だけではなく、絶対重量減少についても本文及び表に記載を追記させていただきました。

続きまして、43ページを御覧ください。こちらは最高用量の雌でみられました腎臓の病理組織学的所見の表記、表現につきまして、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇からコメントをいただきました。4名の先生方から、表に記載のとおり、各種表現についてコメントをいただいておりますが、今回のコメント照会時に〇〇〇から追加のコメントをいただいております。5行目を御覧ください。〇〇〇、〇〇〇の御提案の記載に同意しますというコメントをいただきました。これらのコメントを踏まえまして、評価書案に反映する表現につきまして、御審議いただければと思います。

それでは、43ページ、11行目を御覧ください。本試験の結論についてでございます。こちら、申請者は、ALP活性減少について毒性学的意義はないとしておりまして、一方で、FDAでは、ALP活性の減少を毒性所見として取りまして、NOAELが異なっているという状況でございました。現在、肥飼料調査会の案としましては、ALP活性の減少について、毒性所見として取っておりますが、問題ないか御意見いただければという形で伺っておりました。

こちらは複数の先生方から御意見をいただいております。まず、〇〇〇からは、用量依存的に低値となり、2,000ppm以上では統計学的有意差はありますが、雄のみの低値でございまして、他の関連する所見が無く、他の動物種では認められていないので、毒性学的意義はないように思いますと御意見をいただきました。また、こちらはALP活性減少だけではなく、次の44ページの1行目から御覧ください。その他の血清生化学的検査値の変動、具体的にはアルブミンの増加、コレステロールの減少についてでございます。こちらについても、関連する他の所見がないので、毒性学的意義はないと思いますというように御意見をいただいております。

アルブミンの増加、コレステロールの減少につきましては、現時点で削除は行っておりませんが、こちら併せて御審議いただければと思います。

ALP活性の減少についてのコメントですが、〇〇〇からは、原案のとおりで良いと考えますというように御意見いただいております。原案のとおり、FDAと同じ案でございますので、ALP活性減少について、毒性所見として取ったほうが良いという御意見かと思っております。

さらに、〇〇〇からも御意見いただいております。〇〇〇からは、ALP活性減少につきまし

て、他の関連する可能性のあるパラメーターで変化が認められていないものの、用量反応性が明確であり、肝臓のほか、例えば骨への影響を病理組織学的に捉えることが難しい場合があり得ることを考慮すると、〇〇〇自身はNOAELの要件とする米国案と同じ考え方ですというような御意見をいただいております。

最後に〇〇〇からコメントをいただいております、データで、雄では2,000から7,000ppmで有意差が大きくなること、また、ALP低下作用を持つ薬剤があることからFDAを支持しますという御意見をいただいております。

それでは、一度ここまで、細かくて申し訳ありませんが、(1)の亜急性毒性試験について取りまとめていただければと思います。御審議のほど、どうぞよろしくお願いいたします。

〇〇〇 それでは、ただいまの説明について、御意見、コメント等がありましたら、お願いします。

まず、亜急性毒性全体について、〇〇〇から御指摘いただきました、高値/低値で統一しているのでしょうかというところ。それに対して、事務局の修正が入っているのですが、ここについて、〇〇〇、こういう形でよろしいでしょうか。

〇〇〇 〇〇〇です。

事務局への当初のコメントとしては、事務局から説明がありましたように、全体的な統一感が見られなかったので、考え方としてお伺いしたのですが、現時点で修正いただきましたとおり、可能な限り、可能な限りというのは不自然さがない範囲内で統一するというので、先ほど〇〇〇からpHに関しての追加のコメントもされていましたが、適宜、ケース・バイ・ケースで対応しながら統一していただければということで、追加のコメントも踏まえまして、現在の流れでよろしいかというように考えています。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇、pHについては低下という形、私もそう思いますが、それでよろしいですね。

〇〇〇 結構です。

〇〇〇 それに関連してなのですが、全体を読みますと、幾つかやはり増加/減少ではおかしいかなというところもあるので、ここはもう一回確認していただきたいと思います。皆様には、修正したものを見ていただければいいのではないかと思います。

次に、1番目の亜急性毒性試験になります。これについて、コメントボックスがたくさんあるのですが、まず、摂餌量及び摂水量の変化について、これは私も含めて、毒性ではないというのが皆さんの御意見なのですが、実は私、少し意見を変えてしまっておりまして、摂餌量、摂水量、それから体重の抑制など、こういうものがこの試験だけ見ると要らないかもしれないという感じなのですが、他の試験で結構出てきています。摂水量の増加だと、これのほかに亜急性(3)、亜急性(4)、それから、特に体重減少又は増体の抑制というのが亜急性(3)、亜急性(4)、それから慢性(2)というように出ているのです。

その上で、(1)の摂餌量の増加について、中身をよく見てみると、用量依存性はないのですが、逆に、対照群はみんな増えている。その増え方が、10%やそこらだったらそういうことも

あるかなということはあるのですが、雄では6割増えているということなのです。それで体重がより多くなっているかという、そんなことはなくて横ばいになっています。これは栄養の吸収等に問題があるのではないかと考えるので、ここは毒性として書いておいたほうが良いのではないかと思いますのですが、皆様、どうでしょうか。

6割多くなる。それから、雌の場合は少ないのですが、少ないといっても20%程度増えているということです。体重も見ても、有意差は出ていないのですが、全体として決して対照よりは多くなく、しかも、これは対照で見ると最初から最後までで少しずつ増えているのですが、全く増えない状態になっていることを考えると、これは書いておいたほうが良いのではないかと思います。

皆様、いかがでしょうか。まず、〇〇〇、どうでしょう。

〇〇〇 〇〇〇です。

ごめんなさい。今のデータを見ながらというのではなくて、お話しだけということで、頭が整理できていないかもしれないのですが、確かに先生がおっしゃるとおり非常に摂餌量の増加があつて、ただ、体重は比例して増えないということで、栄養効率というところはあるかと思います。ただ、そうすると、もし今のおっしゃるのを取るならば、体重や摂餌量を全て評価書に書き出さなければいけないと思いますし、確かにコントロールに比べて体重増加量とかがおかしいかもしれないですが、それが毒性と言えるかどうかというところは考えなければいけないのかなと。つまり、体重増加量が対照群に比べて少ないですが、それが統計学的に有意差はなく、生物学的にもそこまでではないのであれば、強く取り過ぎということにもなるので、可能であれば、本当はデータを一緒に見ながら、このレベルまで下がっているんだね、じゃあ、取る、取らないというお話をするのが理想だと思うのですが、他の先生の御意見も伺っていただけますか。お願いします。

〇〇〇 それともう一つ、私のコメントの中で、こんなに増えてしまうのについては、こぼしているのではないかな。時々ありますね。1頭、飼料の中に入って掘ってしまうとかいうことも考えたのですが、これは個別データを見ましたら、群の摂餌量ではなくて、一頭一頭の摂餌量を見ているのです。ですので、こぼしでもって全体として6割増えてしまうというような線もあまりないな、実際に増えているなということが1つあります。

あと、先ほどのデータは一応、個別について一つ一つ見たのですが、ここでお見せしていないので、ちょっと分からないということもあって、どうしたものでしょうね。でも、入れるとしても、これは結構下のほうから変わっているのでしたね。

○事務局 事務局でございます。

一応、先生方の御参考のために机上配付資料1を御準備させていただいております。こちらは個別のデータではなく、まとめた表ではございますが、机上配付資料1の1ページに摂餌量と摂水量の変化について記載させていただいております。変化がみられたところとしては、雄は500ppm以上、雌は2,000ppm以上で記載がございましたので、もし所見と取る場合は、雄は最低用量から、雌は2,000ppmからとなりまして、現在の案、NOAELが雄で500ppm、雌で2,000ppmとなっておりますが、こちらは所見として取った場合、雄がLOAEL 500ppm、雌が

NOAEL 500ppmという形になるかなと考えております。

以上でございます。

〇〇〇 ありがとうございます。

そのように変わる可能性もあるので、よく考えないといけないのですが、これについて、〇〇〇、いかがでしょうか。

〇〇〇 難しいところだと思うのですが、今、事務局から、NOAELがLOAELに変わるというところで、その辺りに影響するというのも一つ、〇〇〇もおっしゃいましたが、慎重に考えるべきだなということで、悩ましいところではあるのですが、肥料・飼料等専門調査会での審議とはいえ、抗菌剤が対象になっている事例ですので、実験動物を使った毒性試験に関して、もちろん全ての検査項目に重い、軽いというのはそんなに大きくないと思うのですが、摂餌量、摂水量に関しては、使用される対象が家畜であるということを考えると、実際に臨床で使われたときに、摂餌量、摂水量に対する影響がそれほど大きくないものであれば、実験動物ではむしろ臓器や組織に対する影響ですとか、そのようなところに重点を置くという考え方で、話が戻りますが、特にLOAEL、NOAELということに関わらず、今回の摂餌量、摂水量に関しては、その要件にはしないほうが良いのかなと、印象で申し訳ありませんが、そのように私は思っております。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 私も〇〇〇の御意見に同意します。それから、今回の餌と水のデータなのですが、これからも見ていく試験でもあるのですが、一連の試験で対照群と投与群に差がありそうでも、投与群間に用量依存性がないというデータがちょいちょい出てくるのですね。今回の餌と水も、そのような感じに見えます。

例えば、栄養効率がというところで言うと、そうであるならば、やはり用量依存的に餌の食べが増えるということが考えられるのですが、このデータだけ見ると、それを感じないようなデータ、つまり用量依存性がないので、餌と水については、この試験では取らないほうが良いのかなと思っております。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

なのでというように言いたいのですが、少し考えていることがあって、用量依存性がないということについて、この摂餌量について、特にここで雄を見ていただくと良いのですが、500ppmでがっつんと上がっていて、その後、すごく下がっているわけではなくて、それより上がっていかないという形なのですね。ほかにも用量依存性がないもので、そういう形、対照群から投与群で差があるのですが、その後あまり変わっていかないというようなものがあるのです。摂餌量について、これがもう少し、雄の500ppmで600や700などで、その後、700のものがまた600に戻っているなど、そのようなことだったら用量依存性のことをよく考えたほうが良いと思うのですが、いきなり上がっているということで、剤が入ったことによって変わってしまっ

た変化というように見るのかなと私は思いました。ただ、そうはいっても、両先生もそうおっしゃっていますし、難しいところであるとは思いますが。

もう一つ、これを言い募っているのは、これから幾つかの酵素活性、それから、これだとコレステロールが最高用量で減少しているということ。これらのことについて、栄養学的な問題があるのではないかと疑っています。そこを見ると、この摂餌量の変化が、栄養吸収に問題が起こっているという根拠になるかなと思っていて、言い出したことなのですが、少しそれもおかしいですかね。〇〇〇、どうでしょう。

〇〇〇 〇〇〇です。

あくまでも想像になってしまうのですが、盲腸の肥大等も含めて、消化管での消化吸收ということに関して何らかの影響が、抗菌剤そのものの毒性というよりも、腸内細菌を介したある意味間接的な影響として出ている可能性を考えるほうが全体としては自然。自然という言い方もおかしいですが、コレステロールに関して、何らかの形で脂質の吸収が変わったりしている可能性も否定はし切れないというところも少し考えるわけです。

そうしたところで、結論にはならないのですが、私からは以上です。

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 ありがとうございます。

栄養効率ということもあるのかもしれないですが、そのときに体重を見るというのが考え方としてはまず筋かもしれないのですが、今、机上配付資料で体重のデータというと、臓器重量のところの**Final body weight**だけが出ているようなのです。机上配付資料の3ページに臓器重量のデータがテーブルで載っていて、その一番左に**Final**であろうけれども**body weight**が出ていて、やはり先ほどの餌と水と同様に、用量依存性などとは関係ないのではないかというお話ではあったものの、体重に響いていないのですね。あと、**NOAEL**、**LOAEL**を判断するとき、以前、どう評価するのが妥当かみたいな発表をするときに様々な論文を読んだことがありまして、例えば、欧州の毒性病理学会とかがまとめたものだと、個別の一つ一つの試験に対して**NOAEL**、**LOAEL**を判断していくというようなことが書いてありました。つまり、他の試験でも同じような傾向が見られることがあったとしても、まずは今のマウスの試験を個別に見て判断したほうが良いのかなと思っているのです。

例えば、〇〇〇はたくさん毒性試験をやられた御経験もあると思うので、他の先生の御意見も聞いてみていただけますでしょうか。すみません。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございました。

それでは、今御指名もありましたので、〇〇〇、いかがでしょうか。

〇〇〇 それぞれの先生のおっしゃることはよく分かりましたが、やはり**NOAEL**、**LOAEL**に関わると、摂取量だけでは物を言わないほうが良いのかなというのが一般的な毒性評価かなと思います。この後、ほかの試験でも同じような所見が出てくるとのことなので、ここは一回議論を止めて、また全体を見てから戻ってきてもいいかなと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

私が少し気にしているのは、これで切ってしまうと、本文にも一切出てこないのですね。なかったとなっているので、そこもあって、こうだったが有意差はとかいうようなこと、6割も増えているということも全然分からなくなってしまうので、そこがかなり気になっています。

今、〇〇〇がおっしゃったように、これは後でも、そして、高用量を投与したときに大体は体重抑制などが出てきているので、その辺も含めて、他のところも見てからここのところに戻ってくることにしたいと思います。ありがとうございます。

それでは次に、違うところに行きますが、盲腸膨満について、毒性所見としなくて良いということで、さらに事務局で記載の変更をしています。〇〇〇、〇〇〇、このような変更でよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

次に、7,000ppmの雄の心臓相対重量減少について、特に〇〇〇が、体重が大きいのがあって、計算上そのようになってしまっている。おかしいよねということ指摘していただいて、実はこれは私も、50 gというのが40 g前後のネズミの中で1頭だけいるというのはどういうことなのだろうと思って個別データを見てみたのです。そうしたら、これは最終データで50 gと記載されているのですが、定期の体重測定の際にこの個体は最後の91日のときに40 gだったのです。これで解剖のときに10 g増えるというのは、ちょっとあり得ない。もしあるとすれば、急激な腹水貯留など特殊なことが起こるわけです。でも、これは生化学も見てみたのですが、特に問題はないということがあって、誤記だと思います。ですので、〇〇〇がおっしゃるとおり、ここは実際に小さくなったのではないなという感じがいたします。

〇〇〇、どうでしょう。

〇〇〇 誤記である可能性も含めて、この1個体が引っ張って相対重量減少が起きている可能性がある。ここは取らなくて良いと思います。

それから、全体を通して、絶対重量だけや相対重量だけで書いているところについては、両方の絶対も相対も見て判断すべきだと思います。少しこの話とは違いますが、以降、気をつけて見ていったほうが良いと思っています。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。そうですね。絶対重量、相対重量の書きぶりに気をつける必要があると思います。

〇〇〇もこういうことでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 その体重が1個だけ大きい個体ですが、盲腸重量が大きくなっていた影響もあるのかなと聞いていて思いました。それが理由か分かりませんが、参考までに。

〇〇〇 ありがとうございます。

もし理由があつて大きくなっていたとして、外れ値という形なのかなという気もするので、どちらにしても、ここは毒性と取らなくて良いと思うのですが、皆様、やはり取ったほうが良

いという方はいますでしょうか。大丈夫でしょうか。

それでは、ここは取らないということで。

次に、腎臓の病理所見ですが、これについては、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇から御意見をいただいています。後からの〇〇〇のコメントを見た感じでは、腎皮質尿細管上皮の核の大型化及び多形化という〇〇〇、〇〇〇の形に収束するのかなと思いますが、病理の先生方、いかがでしょうか。それでよろしいでしょうか。大丈夫ですか。

〇事務局 〇〇〇からWeb上で同意カードのご提示がありました。

〇〇〇 それでは、この形、〇〇〇、〇〇〇の文章に修正していただくことにいたします。

この試験の最後で、ALP活性減少についてなのですが、申請者は毒性学的意義はない、そして、FDAではALP活性減少を取るとなっていて、それについて〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇、それから私から意見が出ていまして、一応3名は原案のとおりという形なのですが、〇〇〇、いかがでしょうか。

〇〇〇 ありがとうございます。このALPについて、減少なのですが、私の記憶が正しければ、以降の試験でも同じようにALP減少が確かあって、それに対して〇〇〇が、減少は毒性ではないのではないかという御意見があったと思います。通常、ALP減少については毒性所見としては取らないと思うのですね。それでいろいろデータを見た上で、私は、取らなくて良いのではないかという意見を申し上げました。

もしALP低下を毒性と取るならば、恒常性のレベルを超えて低下しているよというようなことを確認したほうが良いのではないかと考えていて、それがつまり、背景値と比べてということかと思うのですが、そうすると私がコメントした43ページの20行目からになりますが、reference valueというのが試験報告書にあって、その値の最小値が70程度だったとしたら、その範囲内に最高用量値が入っていたので、恒常性を超えるようなレベルではないのかなと思って、取らなくて良いのではと申し上げました。

あと、〇〇〇が、骨がというお話をされているのですが、骨に影響があったときはALP増加だったような気がするのです。少しその辺りも確認いただきながら、皆さんの御意見を伺っていただきたいと思います。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございました。

〇〇〇、いかがでしょうか。私は両方あると思うのですが、骨に対する影響があった場合、ALPの上下はあると思うのですが、〇〇〇、いかがでしょうか。

〇〇〇 すみません。私、コメントするときに骨に文章を持っていったのですが、今の一連の流れからすると、アイソフォームがいずれにしても分かっているのでは何とも言えないのですが、腸管上皮に対する影響のほうが大きいかなと現時点では思っていて、何かしらの腸管上皮の微絨毛に発現しているアルカリフォスファターゼなどが全体的に低下している。言い換えますと、腸管上皮全体の機能低下のようなことを反映しているとしたら、どうなのだろうと思ったわけです。私としては、逸脱酵素という考え方よりも、機能低下という方向性で考えて、毒性としては取ったほうが良いのではないかという意見です。いずれにしてもアイソフォ

ームが分からないので、全て推測になりますので、あとは考え方になるかと思います。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇、いかがでしょうか。

〇〇〇 私自身は不慣れなものですから、先ほどの摂餌量の話もそうなのですが、明らかな傾向あるいは有意差がありそうなものに関して、毒性なのか、そうでないかということはどうやって判断するのかというのが非常に難しい問題かなというふうにお聞きしておりました。現時点で分からなくても、やはり明らかな傾向があるものというのは、ある程度記録として残す必要があるのではないかと私自身は聞いていて感じたところでございますが、少し不慣れなので、全体としてどう扱うかという基本的な合意事項みたいなものがもしありましたら、逆に教えていただきたいと思っているところでございます。

〇〇〇 ありがとうございます。

この辺については、事務局から説明ができるでしょうか。

○事務局 特に、例えば前例に従ってというよりは、剤の特性ですとか、あとは同じ亜急性毒性の別の試験で共通して矛盾がなくみられているかといったところで、個別に判断していくのかなというところでございます。確かに今回そのような判断が多いのですが、まさに御専門の先生方、皆様、様々御意見があるかと思しますので、そういったところのお話を聞きながら、この剤としての毒性を取るべきかどうかというところを御判断いただきたいところで、こうすべきといった統一的なお話が難しい状況ではあるのですが、以上でございます。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇として、納得はいただけないかもしれないのですが。

〇〇〇 毒性かどうかというのは判断できない場合も多いかと思しますので、そういったときに記録だけは残すかどうかという質問でございます。

○事務局 〇〇〇もお手を挙げている中で失礼しますが、そのように、例えばこういったものがあつたが、これこれこういう理由で毒性所見とは取らなかった、あとは脚注で何かしら情報を添えるなど、そういった対応は可能でございます。

〇〇〇 〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 ありがとうございます。

先ほどの〇〇〇のアイソフォームは分からないが腸の機能がというのは、なるほどと思って拝聴していたのです。ただ、一方で、それが意味、げっ歯類特異的な反応と言っているのですかね。もし盲腸が云々でということであれば、げっ歯類特有の盲腸の反応による二次的影響ということも考えられると思うので、所見としてもし取ったとしても、それが人に起こるかどうかということはまた別途考えなければいけないのかなと思って聞きました。

あと、毒性か毒性ではないかという判断は、それこそNOAELを判断しているのか、NOELを判断しているのかというところ。つまり、アドバースエフェクトとは何かというのが、恐らく人それぞれ違うと思っているので、様々定義をしている文言とかはあるのですが、先ほど事務局がおっしゃったように、ケース・バイ・ケースになってしまうのかなとは思っています。

以上です。

〇〇〇 〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 〇〇〇です。御議論ありがとうございます。

このアルカリフォスファターゼの減少については、先生方の御意見を伺っていますと、毒性学的に意味のあるものと完全に決めつけられるものではないということで、微妙なところだと思います。ただし、先ほどおっしゃっていただいた〇〇〇の御意見や、人での可能性なども含めると、毒性学的意義は少ないのではないかと。実際に私の経験でも、アルカリフォスファターゼが減少するというのは、ラットやマウスの長期の試験で胆管増生のときなどは出てくるのです。ただ、毒性学的意義はしっかりとその関連は分かかっていなくて、アイソフォームの関連もしっかり関連づけていないというのもあると思うのですが、この減少についての毒性学的意義が少ないというのは、一般的に考えられていることだと思いました。

今ここでそういった議論を非常に活発にさせていただいて、これは議事録にも残りますし、この所見をどのように扱ったかというのも、この調査会でしっかりと議論した上で結論づけられるのであれば、それでよろしいかと思いますので、これを毒性と取らないというものに関しても、全く問題なく進めていただいてよろしいかと思います。

以上です。お願いします。

〇〇〇 ありがとうございます。

かえって難しくなってしまったのですが、実は、ここまで来て決を採ろうかと思っておりましたが、今の委員の御意見を伺うと、毒性学的意義が少ないという方向に傾いているので、私の意見としてもぐらついてしまう。でも、逆に、ここまで様々な意見を聞いた上で、皆さんとしてどちらになるかということで決を採ってしまっているのかなと思います。

これを毒性として取るとする方は同意カードを。

ごめんなさい。〇〇〇。

〇〇〇 すみません。こちらの事情で、今は挙手したわけではございません。決を採っていただいて。ちなみに、私は、毒性と取らないです。進めてください。

〇〇〇 毒性として取るとする方は、同意カードを挙げてください。

○事務局 事務局でございます。

現時点で、画面上で同意カードをかざしている先生はいらっしゃいませんが、先生方、もし同意カードがお手元にない場合は、挙手カード又は御発言等をいただければと思います。

〇〇〇 それでは、議論の結果、アルカリフォスファターゼについては毒性と取らないという結論にしたいと思います。

それでは、亜急性の（１）を終わりにして、次の説明をお願いします。

○事務局 承知いたしました。

それでは、（２）の試験について説明を続けさせていただきます。

44ページ、14行目から御覧ください。こちらはラットにプラドフロキサシンを0、1,500、2,000、2,500ppmで13週間混餌投与いたしました亜急性毒性試験でございます。結果につきましては、22行目から記載をしております。全投与群において、投与に関連した死亡はみられませんでした。

た。また、全投与群において、体重、摂餌量及びその他の臨床症状で異常はみられませんでした。

血液学的検査では、1,500ppm以上投与群の雌において好中球数の減少がみられました。血液生化学的検査では、1,500ppm以上投与群の雄においてクレアチニン濃度の増加、雌においてALAT活性及びビリルビン濃度の減少がみられました。2,000ppm以上投与群の雄においてALAT活性の減少がみられました。2,500ppm投与群の雌においてカリウム減少がみられました。

剖検の結果でございますが、2,500ppm投与群の雌雄において、肝臓の明瞭な分葉化がみられました。こちらの明瞭な分葉化につきましては、記載ぶりについて先生方からコメントをいただいておりますので、後ほどコメントボックスで紹介させていただきます。

続きまして、臓器重量測定の結果でございます。1,500ppm以上投与群の雄において肝臓の相対重量が減少し、2,000ppm以上投与群の雌において肝臓の相対重量が減少しました。病理組織学的検査では、2,000ppm以上投与群の雄において腎臓に尿細管の拡張がみられました。36行目の青字につきましては、事務局で追記をしておりますが、こちらは毒性試験の表に記載があったものの、本文中の記載が漏れていたものでございましたので、追記をさせていただきました。

続きまして、2,500ppm投与群の雄において、肝臓にて門脈周囲脂肪蓄積の軽度増加がみられました。こちらの表現につきましてもコメントをいただいておりますので、後ほどコメントボックスで紹介させていただきます。

39行目から、最高用量群で行いました眼科検査の結果ですが、異常はみられませんでした。

45ページの5行目から、参考までに、申請者の考察と結果、11行目からFDAの結果を示しております。本試験も申請者とFDAで取っている結果が異なりまして、申請者は45ページの5行目から、各種変化につきまして、対照群との差が小さいこと、また、関連する所見がみられない、用量依存性がないことから、毒性学的意義はなしというように考察をしまして、本試験のNOAELを最高用量の雌雄とも2,500ppmというように判断しております。

一方で、11行目からFDAの結果でございます。FDAは、雌雄の全ての投与群でMCHC及びクレアチニンの増加等に基づく所見がみられ、また、肝臓の相対重量減少がみられたことから、NOEL/NOAELは設定されず、また、全ての投与群における影響が顕著であることから、LOEL/LOAELも設定されないというように結論づけております。

現在の肥飼料調査会の案は、最低用量1,500ppmの雄でみられたクレアチニンの増加、雌でみられた好中球数、ALAT活性及びビリルビンの減少に基づきまして、LOAELを1,500ppmという案で作成しております。

(2)の試験の内容は以上でございます。続きまして、コメントボックスの内容について紹介させていただきます。

45ページ、29行目から、脱毛に関して、〇〇〇から御意見をいただいております。〇〇〇から、45ページから46ページにかけまして、臨床症状のデータを見たところ、1,500ppmの雄2例、雌1例に脱毛が認められたのではという形で、もともと最高用量群の所見として脱毛という形で記載していたのですが、データを確認いただきまして、1,500ppmの所見ではないでしょうかという御意見でございました。

こちらは事務局で原著を確認いたしまして、脱毛がみられたのは、〇〇〇の御指摘のとおり1,500ppmの雄2例、雌1例というように考えられました。FDAでは脱毛について言及がございましたが、こちらは原著を確認の上、最高用量ではみられておらず、また、1,500ppm投与群のみでみられた所見として、現時点では削除しておりますが、こちらで問題ないか、御意見をいただければと思います。

続きまして、46ページ、11行目でございます。各種血液学的検査の内容につきまして、コメントをいただいております。まず①でございますが、こちらは最高用量群の雌でみられました単球数の減少、ヘマトクリット値及びMCVの減少について、用量依存性を示さなかったこと、関連所見がなかったことから毒性学的意義はないという原著の考察に基づきまして、本文にも表にも記載をしていないような内容でございましたが、このままで良いかのご意見を伺ったところでございます。

こちらは〇〇〇からコメントをいただきまして、単球数、ヘマトクリット値、MCVに加えて、現在、本文中や表に記載のMCHC増加についても毒性影響ではないのではないかという御意見をいただきました。理由としましては、MCVやMCHCを算出する際に必要な赤血球、ヘマトクリット、ヘモグロビンの値に有意差はなく、有意差はあっても数値的に軽微な変動であるためですと御意見いただきました。

こちらの御指摘を受けまして、単球数、ヘマトクリット値、MCVについては追記しないままとし、かつ、MCHC増加については、本文及び表から削除する案とさせていただきました。御意見いただければと思います。

続いて、29行目、好中球数の減少についてでございます。こちらは雌の最低用量の1,500ppm以上投与群でみられたものでございますが、〇〇〇から、雌のみ低用量から有意に低値、ただしきれいな用量依存性はない。また、好中球を消費するような所見もないという御意見をいただいております。現在、記載はそのままとしておりますが、御意見いただければと思います。

続きまして、血液生化学的検査についての各種コメントでございます。46ページ、36行目から、まず1つ目でございますが、アルブミン濃度の増加について、1,500ppm以上投与群の雌における所見としまして、本文に記載をしておりましたが、47ページ、3行目から、〇〇〇からコメントをいただきまして、雌雄ともにアルブミンの増加は毒性影響ではないという御意見でございました。雄は最高用量のみ、雌は最低用量と最高用量に有意差がありますが、値の変動としては軽微であり、また、総タンパクにも変化はなく、関連するほかの所見はないため、毒性ではないと思いますという御意見でございます。

現在、事務局でこちらの御意見を受けまして、本文中、表から、アルブミン濃度の増加につきましては、削除させていただいております。

続いて、47ページの9行目でございます。1,500ppm以上で見られましたクレアチニン濃度の増加、ALAT活性及びリン濃度の減少について御意見を伺ったところ、〇〇〇から、ALATの減少につきましては、雌雄とも低用量から認められますが、低値なので毒性影響ではないと考えますという御意見をいただきました。

また、〇〇〇からも、ALATの減少については、どのように解釈するのが妥当か分かりません

が、毒性影響ではないという御意見をいただきました。

一方で、〇〇〇からは、ALAT活性の低下については、ビタミンB6欠乏との関連が言われており、マウスの例でも栄養利用に影響があるようなので、残しておくのが良いのではというコメントをいただいております。御審議いただければと思います。

続いて、クレアチニン濃度の増加、またリンの減少についての毒性所見について、〇〇〇から御意見いただいております。47ページ、32行目でございます。こちらはクレアチニンの高値、リン低値について、明らかな関連所見がないので、毒性影響ではないのではという御意見をいただきました。一方で、〇〇〇からは、クレアチニンは腎機能障害だけでなく蛋白代謝の変動で動くことがあるようです。リンも含め、やはり栄養利用に関連すると思いますという御意見をいただいております。こちらでも御審議をよろしくお願いいたします。

続きまして、48ページでございます。こちらはASAT活性の減少について、事務局から、用量依存性がきれいではございませんでしたが、1,500ppm、2,500ppmの雌において減少がみられておりました。こちらは現在、毒性所見としているALAT活性の減少を含めて御意見をいただければと思います。

コメントについて、〇〇〇からいただいております。ALAT活性と同様に、ASATの低値・減少は毒性影響と捉えることはできないと思いますという形で、現在の評価書案で御同意をいただいておりますが、ALAT活性の変化も含めて御審議をお願いいたします。

続きまして、48ページ、13行目でございます。最高用量の雌雄でみられました肝臓の剖検所見について、先生方から御意見をいただいております。具体的な表現について、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇から、表のとおり御意見をいただいております。

〇〇〇からは追加のコメントをいただいております。小葉構造明瞭化でも問題ないという形でコメントをいただいておりますが、こちらでも先生方に、御審議いただければと思います。

続きまして、49ページ、9行目の部分です。こちらでも肝臓の病理組織学的所見でございます。こちらにつきましても、4名の先生から御意見をいただいております。こちらは先ほどの剖検所見とは異なりまして、表現ぶりに加えて、雌雄の所見とすべきか、また、分布についてどのように記載すべきか、プラスアルファの御審議をいただければと考えております。具体的な記載ぶりにつきましては、「記載又は記載案」という列に記載のとおりでございます。また、雌雄所見とすべきかどうかについてですが、原著については雄のみとしておりましたが、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇からは、雌雄の所見としたほうが良いのではという御意見をいただいております。また、分布についての記載でございますが、こちらは雄では門脈周囲という形で、分布について言及が原著でございましたが、雌では分布の記載がございません。こちらについてどのように取り扱うべきかという点についても、分布の列に記載をさせていただいております。

また、追加コメントとしまして、〇〇〇から御意見いただいております。肝細胞への蓄積であることは分かるほうが良いと思います。〇〇〇が御提案の肝細胞脂肪変性も端的で良い記載だと思いますというように追加のコメントをいただいております。

こちらの肝臓の病理組織学的所見につきましては、記載ぶり、また雌雄所見とすべきか、分布の記載についてどのようにすべきか、御審議いただければと思います。

続きまして、50ページを御覧ください。各種臓器重量の変化についての御意見でございます。本文中、毒性所見にも記載しておりました肝臓の相対重量減少につきまして、〇〇〇からコメントをいただいております。雌で中間用量だけ平均体重が高値であるため、こちらは相対重量が減少になったのではないかとという考察です。また、肝臓重量が減るような他の所見もないということで、削除するのが良いのではないかとという御意見をいただいております。

また、雄につきましても、中高用量群では有意な低値になっていない、低用量群でのみ低値という形です。こちらについても削除したほうが良いという御意見をいただきました。こちらを受けまして、事務局では、本文、表から削除という形で対応させていただいております。

続きまして、心臓の重量変化についてでございます。こちらは有意な減少がみられておりましたが、原著では投与関連影響ではないという考察がなされておりました。そのことから、本評価書案でも、事前の評価書では心臓の重量変化について記載をしておりますませんでした、このままでよいかとという御意見を伺っていたところでございます。

〇〇〇からは、事務局案に同意する形で、心重量の低値は、毒性所見としなくてよいと思いますというコメントをいただきました。

それでは、(2)の試験とコメントについての説明は以上でございますので、ここまで御審議を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 それでは、今の説明について、御意見、コメント等がありますでしょうか。

それでは、一つ一つ見ていこうと思います。まず、脱毛という所見なのですが、これが〇〇〇の御指摘で、最高用量で出てきたのだったらあれですが、途中で出てきて、その後のものにはないということで、削除したほうが良いのではないかとということで、皆様、削除でよろしいでしょうか。

では、ここは削除ということにいたしたいと思います。

次に、血液学的検査ですが、まず、事務局からの問いで、2,500ppmの雌において、単球数とヘマトクリット、MCVの減少がみられるが、毒性学的意義がないとされていたので記載していないのだがどうだろうかということについて、〇〇〇から、データをもとに、それで良いだろうということになっていますが、皆様、書かないで良いということで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。

次に、好中球減少です。雌の1,500ppmでみえているのですが、ここについては、〇〇〇から、雌のみで低用量から低値だが、用量依存性はないということがあって、さらに好中球を消費するような所見もないという御意見があります。つまり、ここは削除してしまったほうが良いということですね。抗菌剤でもあり、低用量でこういうのが出てくる可能性はあるわけなのですが、皆様、ここは削除でよろしいでしょうか。

〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 ありがとうございます。事務局が机上配付資料でデータを用意してくださっているので、それを見ながら御判断いただければいかがでしょうか。もし机上配付資料を見るならば、7ページのテーブル5-5が今の好中球の話になります。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。それは7ページの下段のNEUTROというところですね。ここについて、皆様、少し見ていただいて、特に御意見ございませんでしょうか。ここは削除で良いと思うのですが、この数字が、先ほど私が摂餌量のときに言ったのと少し似ていて、雌の場合に、要するに影響があるわけですね。NOAELではなくてNOELという形になると思うのですが、影響があるということです。でも、一旦影響があったときに、その後、変わらないということがあるのだなと思っていたということです。ここについては、その内容を見ても削除で良いと思うのですが、皆様、ここは削除でよろしいでしょうか。

それでは、ここは削除していただきます。

次に、血液生化学的検査の部分です。アルブミン濃度の増加について、それもこれを見たほうが良いですね。机上配付資料9ページ中段の一番右のところ。これに対して〇〇〇からの御指摘で、有意差はあっても変動として軽微。まさに本当にほんの少しですね。なぜか出ている。こういうことは時々起きますが、それと総蛋白と両方見ていただいていて、総蛋白のほうに、要するに増加したというときに蛋白も増加しているかといったらそうでもないということで、ここは取らないという形になろうかと思います。いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

次は、クレアチニンとALAT活性、リン濃度の減少というところ。これは同じ9ページの上段の赤囲いの右と、中段の真ん中辺のクレアチニン、下の右端のリンのところになります。これについて、〇〇〇からは、逸脱酵素としてのALATの低値は毒性影響ではないのではないかとということで、ただ、ほかの先生にも聞いてくださいという御意見でした。

〇〇〇からも、毒性影響ではない。私は、先ほどから申しているとおり、栄養的な問題があるのではないかとということから、取っておいたほうが良いのではないかと一いつているのですが、もちろんそれは皆さんとの御議論の上での決定になります。

まず、〇〇〇、いかがでしょうか。

〇〇〇 ありがとうございます。これも先ほどから〇〇〇が気にされているように、対照群に比べて投与群は低値になっていますが、投与群間では差がないみたいなことなのですが、私はやはり低値というところで毒性とは言えないと思っています。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

皆様、いかがでしょうか。毒性として取らないほうがよろしいと思われる方は、同意カード又は丸を出していただけますか。

皆様そのようですので、取らないということにしたいと思います。

それから、クレアチニンとリンについて、これも〇〇〇から、明らかな関連所見がないということで、毒性影響ではないのではないかとということでおっしゃっています。私は、また例によって栄養上のことでというように、クレアチニンについて、リンもですが、栄養利用に関することで取っておいたほうが良いのではないかと思ったのですが、クレアチニンについては、実は2,000ppmのところ、45ページの表です。クレアチニン高値だったところの2,000ppm、雄で腎尿管拡張というのがあって、拡張だけでは毒性と言えるのか分からないのですが、尿

量が増えているのかなという気がします、その辺ともしや関連するのかなと。それと、クレアチニン高値というのは、栄養的にはという話では、タンパクをたくさん取った場合に出てくることがあるので、やはりこれも飼料効率の上で出てきたのかなと思っています。ただし、げっ歯類だけであろうということであれば、それはどうしてもここを取らなければいけないということではないですが、皆様、いかがでしょうか。

皆様、取らないでいいと思う方は、挙手してください。

多いようですので、ここも取らないということにしたいと思います。

次が48ページになりまして、ASATの減少というのが、FOIには記載されていないが、みられているということを事務局から書いてありますが、差は軽度であり、用量依存性もないということで、毒性影響として記載していないということですが、これについては、〇〇〇からも御同意いただいています。いかがでしょうか。

それでは、ここも記載しないということで。

次に、病理のところなのですが、肝臓の剖検所見の書き方です。これについて、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇から御意見いただいています、中身的には同じことで、「の」と入るかどうかなという辺りなのですが、これの中でまとめると、小葉構造明瞭化という形になるかと思いますが、それでよろしいですか。

それでは、ここは、小葉構造明瞭化という文章にしたいと思います。

また、肝臓の病理所見のこちらは少し難しいのですが、これは本文の44ページの37行目の書きぶりなのですが、表にあります記載についてというか、その先に一番簡単なところで、雌雄の所見とすべきかどうかということで、3名の先生からは雌雄とすべきとおっしゃっておりますし、それから、〇〇〇の原著に準じるというのも、意味はそういうことですね。なので、ここは雌雄所見とするのがよいと思いますけれども、皆さん、いかがでしょうか。

それでは、そこは雌雄とするということです。

記載の内容ですが、これは事務局に伺いますが、〇〇〇の修正案は、追加コメントの後に青字が入ったということですのでよろしいのでしょうか。

○事務局 おっしゃるとおりでございます。

〇〇〇 ということで、少しずつ違うので、これでどうでしょうというのが言いにくいのですが、これを出していただいた先生方に、どれがよろしいかという形で決めていただけたらいいと思うのですが、要は、門脈周囲で肝細胞に軽度に脂肪沈着したという形に書くわけです。

〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 先生方の御意見を踏まえて、例えば、所見本文には、肝細胞に軽度な脂肪変性の発生増加がみられたとして、表中には、肝細胞脂肪変性とし、脚注に、雄での分布は門脈周囲、雌では確認できなかった。〇〇〇の御提案のとおり、脂肪変性は雌雄ともOil-Red-O染色で確認というようにするのはいかがかなと思いました。ほかの病理の先生方の御意見も伺っていただけたらと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

今、それぞれの先生に一回伺いますが、これは多分、本当に文章上のことですので、最終的

に病理の先生方にメール等で確認していただくのが一番良いかと思います。

そうは言いましても、今の段階で、〇〇〇、いかがでしょうか。どういう文章にするか。

〇〇〇 当初、〇〇〇からコメントされていたのを受けてといいますか、今、〇〇〇からも追加のコメントがございましたが、そのような流れ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、いかがでしょうか。

〇〇〇 原著を見ると、**hepatocellular**ときっちり書いてあるので、細かい病理の話で、皆さん少し難しいと思うのですが、何を議論しているのだと思われるかもしれませんが、肝細胞に蓄積しているのか、あまりないことですが、門脈壁に脂肪細胞が増えてきていると解釈されないように、肝細胞だと分かるように、〇〇〇の肝細胞の脂肪変性というのは肝細胞に脂肪がたまっているよという所見ですので、僕もそれが分かりやすくいいかなと思っています。

以上です。ありがとうございます。

〇〇〇 ありがとうございます。

という皆さんの御意見を取りまとめた形の文章を、後ほど作って、皆様にまた見ていただくという形にしたいと思います。

次は、臓器重量についてです。肝臓の相対重量の減少については、〇〇〇が、雌の中間用量だけ平均体重が高値であると、またこういうのがあったのですね。

机上配付資料の11ページで赤く囲ってありますが、平均体重がこのように2,000ppmのところだけかなり多くなっているということがあります。これによつての低値ではないかという御指摘です。それから、他は有意差がないということで、それぞれ削除が適当ではないかということですが、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、ここは削除ということです。

それと、心臓については、事務局からの問いかけで、心臓の重量減少について、雄では用量依存性がない。それから、2,500ppmにおいてわずかな差であるということ。雌については、雄と同様に、最大の重量差が大きいということで、それぞれ偶発的なのではないかということで、毒性所見として取らないが、それでよろしいかということですが、皆さん、それでよろしいでしょうか。

それでは、これは取らないということです。

ということで、(2)の亜急性試験までが終わりました。

次の説明をお願いします。

○事務局 申し訳ありません。事務局から御連絡です。

現在まとめていただきました内容について、最後にいただいた御意見をまとめさせていただければと思います。49ページ、②の肝臓の病理組織学的所見につきましては、先生方の御意見から、本文では肝臓にて肝細胞脂肪変性の軽度増加がみられた。また、実際の毒性所見の表では、〇〇〇の案3、肝臓肝細胞の脂肪変性につきまして脚注をつけるという形で先生方に改めてメールをさせていただきますので、病理御専門の先生方におかれましては、何かプラスの御

意見がございましたら、メールで返信をよろしくお願いいたします。

また、先生方の御意見を受けまして、45ページ、表34を御覧ください。先生方から毒性所見と取らないという御意見をいただきまして、雄の1,500ppmでMCHCの増加は既に削除されております。また、クレアチニンの増加も削除となりました。肝臓の相対重量減少についても削除に御同意いただいております。つきましては、雄はLOAELを取っていましたが、雄のNOAELが1,500ppmになる予定でございます。さらに、雌の所見でございますが、1,500ppmの好中球数の減少、また、ALAT活性の減少、既に削除されていたアルブミンの増加、リンの減少についても削除となっております。さらに、2,000ppmのMCHC増加については削除、肝臓の相対重量減少については削除で御同意いただきました。つきましては、雌のほうはLOAELでございましたが、NOAEL 2,000ppmという形で結論は修正させていただく予定でございます。どうぞよろしくお願いいたします。

○事務局 事務局です。

ここで5分ほど休憩を取りたいと考えておりますが、よろしいでしょうか。

○○○ よろしくお願ひします。

そうしましたら、11時15分からということによろしいでしょうか。

○事務局 それでは、お時間になりましたら、お戻りいただきますようお願いいたします。

(休 憩)

○○○ それでは、時間になりましたので、再開したいと思います。

事務局、亜急性（3）のところから説明をお願いします。

○事務局 それでは、亜急性毒性（3）の試験から説明させていただきます。

50ページ、25行目を御覧ください。亜急性毒性試験の（3）と（4）ですが、どちらも同じ動物種、ラットを用いております、また、投与量も同じでございますので、（3）と（4）は併せて御説明をさせていただきます。

それでは、50ページ、26行目からでございます。（3）の試験、ラットにプラドフロキサシンを0、300、1,000、3,000ppmで14週間混餌投与する亜急性毒性試験が実施されました。また、こちらですが、0と3,000ppmの投与量で13週間混餌投与後5週間休薬した回復群も設定されております。

結果につきまして、37行目からでございます。全投与群において死亡及び摂餌量変化はみられませんでした。1,000ppm以上投与群の雌雄において、下痢並びに摂水量及び排糞量の増加がみられました。また、最高用量の3,000ppm投与群の雄において体重及び体重増加量が減少しております。

51ページへ進みまして、血液学的検査の結果でございます。300ppm以上投与群の雌雄において好中球数の減少がみられました。1,000ppm以上投与群の雌雄において白血球数及び単球数の減少、雄において赤血球数の減少、雌においてMCHCの減少がみられました。最高用量3,000ppm投与群の雄において、ヘマトクリット値の減少及び一過性のハイツ小体出現頻度

の増加、最高用量3,000ppm投与群の雌における白血球数減少以外の血液学的変化は、5週間休薬期間を置きました回復群においては正常化しております。

血液生化学的検査の結果では、300ppm以上投与群の雌雄において、ASAT活性及びALAT活性の減少、雄においてTPの減少がみられました。1,000ppm以上投与群の雌においてTGの減少がみられました。また、3,000ppm投与群の雌においてGLDH活性の減少がみられました。

尿検査の結果でございます。最低用量300ppm以上投与群の雄において尿量減少及び尿比重増加がみられました。1,000ppm以上投与群の雌雄において尿pHの減少、尿中タンパク質の増加、雌において尿量減少、尿比重増加がみられたことに加え、尿中に血液及びケトン体が検出されました。申請者は、尿量減少及び尿比重増加について、下痢による脱水の影響と考察しております。

17行目からは剖検の結果でございます。剖検で異常はみられませんでした。臓器重量測定の結果、1,000ppm以上投与群の雌において肝臓の絶対及び相対重量減少がみられました。3,000ppm投与群の雄において肝臓の絶対及び相対重量減少、雌において脾臓の絶対重量減少がみられました。病理組織学的検査では、最高用量の3,000ppm投与群の雄において、膝関節軟骨に限局性変性がみられました。

また、最低用量である300ppm以上投与群の雌雄において、3,000ppm投与群の雄でみられたものとは形態学的に異なる膝関節軟骨病変が低頻度でみられました。こちらは評価書案に記載はしていませんが、〇〇〇からプラスでコメントをいただいております、21行目の300ppm以上投与群の雌雄において、現在、形態学的に異なる膝関節軟骨病変が低頻度でみられたと記載しておりますが、どこの所見と形態学的に異なるのかを明記したほうが良いという御意見をいただきまして、こちらは3,000ppmの雄でみられた膝関節軟骨の限局性変性と形態学的に異なる膝関節軟骨病変がという形で追記するような御意見をいただいております。あわせて御審議いただければと思います。

結果の説明を続けさせていただきます。51ページ、23行目でございます。最高用量群の雌雄で実施されました眼科検査におきましては、異常はみられませんでした。

また、最高用量群の雌雄の腎臓においてPCNA免疫染色陽性細胞数に有意な変化は認められず細胞増殖活性の亢進はみられませんでした。

そのほか肝薬物代謝酵素測定、免疫学的検査においては、投与に関連した所見はみられませんでした。

30行目から申請者の考察と結果、また、39行目からFDAの考察と結果を記載しております。こちらも参考までに説明させていただきます。

申請者とFDAの結果は、どちらもLOAELとしておりまして、同一の値でLOAELを取っておりますが、取っている所見が異なりますので、そちらを紹介させていただきます。原著では、各種血液生化学的検査や臓器重量測定でみられた変化については、いずれも生理学的変動範囲内又は偶発的所見であるとして毒性学的意義なしというように考察をしております。また、病理組織学的検査でみられた変化についてでございます。こちら、最高用量の3,000ppm投与群の雄2例でみられた膝関節軟骨の限局性変性は、キノロン関節症に類似していることから毒性所

見とした一方で、その他の投与群、具体的には最低用量の300ppm以上投与群で認められました膝関節軟骨病変の低頻度発生については、キノロン関節症とは形態学的に異なった所見であり、回復群の対照群を含め、全ての群で発生していることから、加齢性変化と考察しまして、毒性学的意義はないと考察されておりました。

以上のことから、申請者は、300ppm投与群で好中球数減少、尿量減少、尿比重増加を所見としまして、NOAELは特定できないとしております。

一方、FDAは、300ppm投与群でみられた血液学的な変化や尿検査の変化に加えまして、膝関節軟骨病変の低頻度発生も毒性所見といたしまして、これらに基づきまして、次のページ、本試験のNOEL/NOAELは設定されず、LOEL/LOAELを最低用量の300ppmとしたという記載がございました。

現在の肥飼料調査会の結論案としましては、52ページ、2行目から記載をしております。300ppm投与群の雌雄においてみられた好中球数、ASAT活性、ALAT活性の減少に加えまして、膝関節軟骨病変の低頻度発生、また雄においてみられた尿量減少、尿比重増加、TPの減少に基づきまして、本試験のLOAELを300ppmとする案としておりますが、御審議のほどよろしくお願いいたします。

それでは、(3)の試験のコメントボックスの内容について説明させていただきます。

52ページ、15行目からです。血液学的検査につきまして、コメントを募ってございました。具体的には、MCV、MCH、MCHCにつきまして御意見を伺ったところ、〇〇〇からコメントをいただきまして、53ページ、7行目から御覧ください。雌のMCV、MCH、MCHCについては、これらの値の算出に必要な因子である赤血球、ヘマトクリット、ヘモグロビンに統計学的有意差はなく、有意差があっても値としては軽微な変化であり、生物学的意義はないと思いますという形で、毒性影響とは考えなくて良いという御意見をいただいております。この意見を受けまして、現在、事務局で、案のほうは、特段削除等は行っておりませんが、御同意いただけるようでしたら、こちらは削除を予定しております。

続きまして、53ページ、13行目から血液生化学的検査についてでございます。こちらは幾つか先生方に御意見を伺っております。まず1つ目、電解質についてです。こちらは変化があったものの、軽微な変化、又は用量依存性のない変化でございましたので、案からそもそも落とした状態で評価書案を作成しておりましたが、こちらについて御意見を伺ったところ、〇〇〇から、事務局案に同意しますというように御意見をいただきました。

また、血中尿素につきましても、投与初期に増加はみられましたが、毒性所見としなかったことについて、〇〇〇から、同意しますというように御意見をいただいております。

続きまして、22行目、GLDHについてです。こちらは最高用量の3,000ppm投与群において、雌で顕著な減少、雄で減少がみられました。FDAの評価書については、雌のみ所見について記載がございましたので、本文中もそちらに倣い、雌の所見としておりましたが、こちらについて御意見を伺ったところでございます。

〇〇〇、〇〇〇からコメントをいただきました。〇〇〇からは、雌雄ともにGLDH低値でございますが、低値であることに毒性学的意義があるとは思いませんでした。また、検査項目と

してばらつきが大きく、測定不能だった個体も複数いるようですと御意見をいただきまして、〇〇〇は、GLDHは雌雄ともに毒性所見ではないという御意見でございました。

一方、〇〇〇からは、GLDHは雄の減少幅もかなり大きいので、記載したほうが良いのでは。ただ、雌雄、個別データ等はばらつきが大きいのも事実ですと御意見をいただきました。〇〇〇は、GLDHの減少につきまして、雌雄どちらも毒性所見として取るという御意見かと思えます。こちらでも御審議のほどよろしく願いいたします。

続きまして、53ページ、33行目からビリルビン濃度についての記載で、事務局からの問いかけでございます。こちらのビリルビン濃度ですが、原著を確認しましたところ、300ppm以上投与群の雌で増加、一方で、最高用量の3,000ppm投与群の雄で低下がみられておりました。雌雄で相反する結果でございまして、一過性の変化であったことから、現在、本文中には特段記載しておりませんが、御意見いただければという形でコメントを伺っておりました。

54ページを御覧ください。〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇から御意見をいただいております。

〇〇〇からは、事務局案に同意するという形で、ビリルビン濃度は特段記載しなくてよいという御意見に御同意いただいております。

また、〇〇〇からは、ビリルビンは有意差のある部分についても背景データの一部ではという形で、事務局案に同意いただくような御意見をいただいております。

〇〇〇からは、次の(4)のラットの試験でも、雌で1,000ppmにおいて有意なビリルビン濃度の増加が認められておりまして、再現性が認められるように思いますので、記載しておいても良いのではないのでしょうかという形で、雌の1,000ppmのビリルビン濃度増加について、毒性所見として取ってはという御意見でございました。こちらでも御審議いただければと思います。

続きまして、尿検査の結果についてでございます。事務局から尿pHの低下、血尿及びケトン体が検出された件について、毒性所見と取りましたが、回復しているようなデータがみられましたので、このままでよいかという形で御意見を伺っておりました。

〇〇〇、〇〇〇から御意見をいただいております。〇〇〇からは、尿pHの変化は排泄された被験物質や尿の濃縮によるものではないのでしょうか。毒性影響ではないと考えます。尿中の赤血球やケトンについても、尿路に組織学的所見はないため、毒性学的意義はないと思いますというように御意見いただいております。

一方、〇〇〇から、対照群にみられるのは何らかのストレスかもしれませんが、個別データでは投与群では頻度も高く、本来ないはずの血尿、ケトン尿は記載すべきと考えます。尿pHはこれに付随するものとして、やはり記載が必要だと思いますという御意見をいただいております。こちらにつきましても、尿pH、血尿、ケトン体の検出について所見とするべきかどうか、御意見いただければと思います。

続きまして、24行目から臓器重量の変化についてでございます。こちらは脾臓と肝臓の重量変化につきまして、御意見を伺っていたところでございます。〇〇〇から御意見いただきまして、脾臓については、病理所見なし、免疫毒性学的検査等で有意差なし、用量依存性なしという形で毒性学的意義のない変化という御意見。また、肝臓につきましても、数値的に用量依存性がなく、血清生化学的变化や病理所見もないので、毒性影響ではないという御意見をいただ

いております。現時点で削除は行っておりませんが、こちらは〇〇〇の御意見に御同意いただけるようでしたら、削除をさせていただく予定でございます。

続きまして、55ページでございます。

1行目からでございます。FDAの評価書であるFOIでは、膝関節軟骨病変の低頻度発生につきまして、全投与群における毒性所見としておりました。一方で、著者は、最高用量でございます3,000ppm投与群の雄2例における所見のみを投与関連所見としておりました。こちらにつきまして、もともとの案としましては、最低用量群の300ppm以上について膝関節軟骨病変の低頻度発生の所見のみを記載しておりましたが、このままで良いか、御意見を募っていたところでございます。

〇〇〇から御意見いただきまして、〇〇〇からは、最高用量群の3,000ppmとその他の用量で見られた膝関節の病変は、形態学的に異なるとされていますので、両方を別の病変として記載してはいかがでしょうか。本文及び表35に追記しましたという形で、追記の案をいただいております。原著に基づいて、3,000ppmの病変を膝関節軟骨の限局性変性と記載することで、両者を分けて記載してはいかがでしょうかという形で、記載の具体的な例についても併せて御提案をいただきました。こちらを受けまして、現在、52ページの表35の3,000ppm投与群の雄の部分に「膝関節軟骨の限局性変性」という形で追記を行って、それに加えて、最低用量300ppm以上の雌雄で「膝関節軟骨病変の発生（低頻度）」というのは、そのままの記載とさせていただいておりますが、この内容で良いか、御意見いただければと思います。

(3)の試験の説明とコメントの説明は以上でございますが、同様の量で試験を行っております(4)の試験についても、続いて説明をさせていただきます。

55ページ、12行目を御覧ください。(4)ラットに、プラドフロキサシンをこちらも同用量、0、300、1,000、3,000ppmで14週間混餌投与した試験でございます。

本試験も14週間混餌投与後、4週間休薬した回復群を最高用量の3,000ppmと対照群の0ppmで設定しております。

結果につきまして、55ページ、23行目から記載のとおりでございます。全投与群において、投与に関連した死亡及び摂餌量変化はみられませんでした。最低用量300ppm以上投与群の雌雄において排糞量の増加が、300ppm以上投与群の雌において排尿量の増加がみられました。こちらの青字の修正については、後ほどコメントボックスで紹介させていただきます。1,000ppm以上投与群の雌雄において摂水量増加がみられました。また、1,000ppm投与群雄において一時的な体重減少及び排尿量の増加がみられ、3,000ppm投与群の雄においては全期間で体重減少がみられました。また、最高用量群の雌雄においては体重増加量の減少がみられております。

血液学的検査結果でございます。300ppm以上投与群の雌において好中球数及び単球数の減少がみられました。血液生化学的検査では、300ppm以上投与群の雌においてグルコース濃度の増加がみられました。1,000ppm以上投与群の雌雄においてTGの減少、雄においてグルコース濃度の増加、ASAT活性の減少、雌においてGLDH活性の減少がみられました。また、最高用量3,000ppm投与群の雄においてカルシウムの増加、雌においてクロールの増加がみられまし

た。

剖検の結果でございます。剖検で投与に関連した異常はみられませんでした。臓器重量測定の結果、1,000ppm以上投与群の雌雄において肝臓の相対重量が減少し、3,000ppm投与群の雄において副腎の相対重量が増加しました。病理組織学的検査では、最高用量の雌雄において、炎症反応を伴う盲腸壁の肥厚、盲腸及び直腸の粘液産生増加並びに肝臓の門脈周囲脂肪蓄積の軽度減少がみられました。

56ページを御覧ください。肝臓について行った薬物代謝酵素及びTG測定の結果、最高用量の雄の肝組織におけるTGの減少がみられております。最高用量の雌雄で実施した眼科検査においては、異常はみられませんでした。

下の部分、7行目から申請者の結果、10行目からFDAの結果を示しておりますが、どちらも結果としては同じ内容でございます。いずれも300ppm以上投与群の臨床症状からLOEL/LOAELを300ppmとしております。

現在の肥飼料調査会の案でも、取っている所見は少し異なりますが、記載の所見に基づきまして、LOAELを300ppmと判断したという案にしております。

試験の内容の説明は以上でございまして、コメントボックスの内容に移らせていただきます。57ページを御覧ください。6行目からでございます。こちらはビリルビン濃度について御意見を伺ったところでございます。〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇から御意見をいただいております。

〇〇〇からは、雌のビリルビンについて、中間用量に有意差があり、高用量では有意差はないが中間用量と同値ですが、関連する他の所見はなく、背景値の範囲内ということで、毒性影響ではないという御意見をいただきました。

〇〇〇からも、1つ前の(3)の試験で同様、ビリルビンは背景データ内と考えますというように御意見いただきました。

〇〇〇からは、(3)の試験でも類似の結果が得られているので、記載したほうが良いのではないのでしょうかという御意見をいただいております。こちらは1つ前の(3)の試験でもビリルビン濃度について先生方から御意見をいただいたところでございますので、そちらの結果も併せて御審議をいただければと思います。

続きまして、A/G比について、300ppm以上投与群の雌において増加がみられたことについて、原著では、生物学的に重要とはみなされなかったという形で考察が行われていましたので、現在、本文中には記載していないものでございますが、このままで良いか御意見を伺ったところ、〇〇〇から、A/G比については毒性所見ではないという形で事務局案に同意をいただきましたので、そのままとさせていただきます。

57ページ下のところ、電解質の変化につきまして、カルシウム及びクロールの変化がございまして、こちらは原著で投与関連所見として記載されていたため、本文中に記載をしていたものでございます。こちらについて、〇〇〇からは、いずれも値としては軽微な変化で関連する所見はないと思いますので、毒性影響ではないと考えますという御意見をいただきました。現在、本文中から削除しておりますが、御審議いただければと思います。

それでは、次の58ページを御覧ください。臓器重量の変化についてでございます。こちらは

事務局から、最高用量群の雄における肝臓の絶対重量減少について御意見を伺っていましたが、〇〇〇から御意見をいただいております。先ほどの審議の中でも〇〇〇から御指摘がありましたが、臓器重量の変化について、絶対及び相対重量の両方に変化があったときに体重の変化や各臓器に関連する所見と併せて毒性学的意義を考えるのが良いのではという御意見とともに、こちらの肝臓の重量変化につきましては、雄では中間用量の絶対重量に統計学的有意差はないが低値傾向、相対重量は統計学的に有意な低値、雌においては中間用量で相対重量低値を毒性所見としていますが、統計学的有意差はないというような状況でございますので、体重には群間に差がないので、絶対重量の低値傾向を反映していると思いますが、相対重量を毒性とする場合は、絶対重量も同様に毒性というように扱うことになるのではという御意見でございます。雌雄ともに肝重量の低値を毒性影響とすべきか、ほかの先生方の御意見を伺えたらというコメントをいただいております。

続きまして、最高用量の雌雄で見られた病理組織学的所見です。肝臓門脈周囲脂肪蓄積減少についてでございます。

こちらは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、先ほど御審議いただきました（２）の３か月間亜急性毒性試験で肝臓の門脈周囲脂肪蓄積の増加ですね。先生方に御審議いただきまして、肝細胞の脂肪変性と修正を行う予定でございますが、そちらがみられていましたが、こちらは減少で、再現性が認められないのではという御意見でございます。

また、１つ前の（３）の試験でも同動物種、また同投与量で行っていましたが、こちらの所見は認められず、再現性に乏しい所見なのではという御意見でございます。

さらに、〇〇〇から御意見をいただいております。〇〇〇からは、こちらは「門脈周囲脂肪蓄積の減少」と書かれておりますが、「門脈周囲蓄積脂肪の減少」としたほうが良いのではという記載ぶりに関する御指摘をいただいております。記載ぶりについては、（２）の試験の記載を変更したという点もございますので、毒性と取る場合については、表現についても一緒に御検討いただければと考えております。

事務局からのコメントは下の部分、58ページの30行目から記載をしております。こちらは当該所見について原著を確認したところ、「試験物質の抗菌作用に起因する二次的影響と判断され、有害作用とはみなされなかった」と考察されておりましたので、補足の情報として説明させていただきます。

また、〇〇〇から（３）の試験でこちらの所見はみられていないという御指摘がございましたが、事務局で、そもそも染色等を行っているのか確認したところ、（３）の試験については、最高用量投与群3,000ppmにのみOil-Red-O染色を実施していることを確認しましたが、考察ができるような結果ではなく、特段、本文中でも言及されていないという状況でございました。こちらにつきましては、毒性所見とするかどうか、毒性所見とする場合は表現も踏まえ、御審議いただければと思います。

続きまして、59ページ、肝組織のTG増加についてでございます。こちらは現在、本文中に記載しておりますが、御意見を伺っていたところでございます。

まず、〇〇〇から、肝組織のTG増加について御意見を伺っていたところでございますが、こ

こちらは肝組織中TGの有意な低値ではないでしょうか、対照群の値が背景値より高値のため、余計に差がついている可能性があります、血清中TGも同群では低値であること、同群では肝臓門脈周囲脂肪蓄積減少が認められていることから、それぞれが関連している可能性がありますとコメントをいただきました。

続いて、〇〇〇からは、対照群と比べ有意に低値ですが、原著に記されているreference valueと比較をすると正常範囲に収まっているようにも思います、特段毒性所見ではないのではという御意見をいただいております。

〇〇〇からは、原著の血液生化学の結果で給与末期にTG低下が起きていることと合致するので記載するのが良いと思いますという御意見をいただきました。

事務局からのコメントを読み上げさせていただきます。19行目でございます。こちらはTG増加について伺っていたものの、先生方からTGの低下ではと御意見をいただいたところでございますが、再度、原著を確認しましたところ、14週間混餌投与後の雄3,000ppm投与群においては、対照群と比較し、先生方の御指摘のとおり、肝組織TGの有意な減少がみられておりました。一方で、回復群、その後4週間休薬期間を置いた雄3,000ppmでは、対照群と比較し肝組織TGの有意な増加がみられたという結果でございました。FDAでは、この増加を記載していたということかなと考えております。

一方で、いただいた御指摘から、本文及び表中の記載につきましては「肝組織のTG減少」に修正させていただきました。毒性所見と取るかどうかについては、先生方、意見が割れている状況ですので、御審議いただければと思います。

また、参考までに原著の考察について紹介させていただきます。3,000ppm雄におけるTG減少については「見かけ上の統計学的に有意な低下は、生物学的意義を欠く偶発的な所見」と判断、3,000ppm雄のTG増加については「投与休止後の回復期終了時にのみ認められたものであり、投与に起因するものとは判断できない」と考察されておりましたので、補足の説明とさせていただきます。

それでは、最後にLOAELの部分です。LOAELについての御意見を伺っていたところでございます。異型白血球の減少、血中グルコース濃度増加については、概要及びFDAの評価書に所見として記載はされていましたが、いずれもLOAELの根拠所見とされておりませんでした。肥飼料調査会のほうでは、毒性所見として記載する場合は表のほうに記載をして、根拠所見とするというルールでございますので、こちらの記載を残すのであれば、LOAELの根拠所見としたいのですが、そのままでもよろしいでしょうかと御意見を伺っておりました。

60ページを御覧ください。〇〇〇と〇〇〇から御意見いただいております。〇〇〇から、異型白血球数の減少について御意見をいただいております。こちらは、異型細胞が減少していることは毒性学的に問題がない。つまり、毒性学的に意義のある変化とは考えにくいと、本試験の毒性所見として取らなくて良いと御意見いただきました。

〇〇〇から、グルコース濃度について、統計学的有意差はみられていますが、値としては軽微な変化であり、背景値と比べると対照群が低値であったり、肝臓などに関連する他の所見がないことから、毒性学的意義はないように思います。他の先生の御意見を伺えたらと思います

というように御意見をいただきました。

こちらについて、事務局で異型白血球数の減少については削除をさせていただいております。グルコース濃度の増加につきましては、現在、本文に残っておりますが、御審議いただければと思います。

さらに、LOAELの各種所見について〇〇〇から御意見をいただいております。

まず、爪の伸長でございます。こちらは300ppmの最低用量の所見として取っておりますが、データの確認を再度お願いしますという御意見をいただきました。事務局で原著を確認したところ、300ppmの最低用量では記載がございませんでしたので、一旦、毒性所見の表及び本文からは削除する案に修正をしております。

また、さらに〇〇〇から、爪の伸長そのものを毒性影響とするかどうかについては、先生方に御意見を伺ったほうが良いように思いますと御意見をいただきました。1,000ppmからは爪の伸長が見られておりますので、こちらについては毒性所見とするかどうか、御審議いただければと思います。

続きまして、下痢、軟便、排尿量、排糞量の増加について、〇〇〇から御意見をいただきました。こちら300ppmから発生増加とするには問題があるのではと発生頻度について御指摘をいただいたところでございます。

61ページを御覧ください。〇〇〇から送っていただきました各種所見の内容に基づきまして、御指摘の内容で所見を整理したところ、雌雄について20匹中何例見られたかという形で表にまとめております。〇〇〇御指摘のとおり、下痢の所見はそもそも所見として原著に記載がございませんでしたので、既に本文、表からは削除しております。また、所見としてみられなかった投与群における毒性所見からも削除した案としております。具体的には軟便の300ppm、1,000ppmです。こちらは雌雄ともにみられていませんので、最高用量の毒性所見のみ。また、排尿量の増加についても、雄の300ppmでは0例でございましたので、こちら1,000ppmからの毒性所見というように修正をしております。

こちらは所見をみられたものの例数が少ない、1～3匹程度しか見られていないところについて、投与群から毒性所見と取るかどうかについては御審議のほどよろしく願いいたします。

最後のコメントでございます。雄の300ppmで記載しておりました好中球数及び単球数の増加について、〇〇〇から御意見をいただきました。

こちらはどちらもデータを見ると300ppm以上で増加ではないのではないかという御意見でしたので、原著を確認しましたところ、御指摘のとおりでございましたので、本文中及び表からは当該所見を削除する案とさせていただいております。

(3)と(4)の試験とコメントの内容は以上でございますので、ここまで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 それでは、個別に一つ一つ見ていきますけれども、(3)、(4)全体としてコメント等ございますでしょうか。

それでは、(3)の試験から見ていきたいと思います。まず、血液学的検査について、事務局から、MCVとMCH、それからMCHCについて、これは毒性所見に入れるべきなのかというの

が出てきていたのですが、これに対して〇〇〇から、これらの変化について、そもそもこれを算出する根拠となる赤血球、ヘマトクリット、ヘモグロビンといったもののほうが動いていないとか、それが動くのに合うような有意差がない。あっても軽微な変化であるということから、この辺りは毒性学的意義がないのではないかという御指摘がありました。皆様、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

では、こちらについては、毒性所見とはしないということです。

次に、今度は電解質について、事務局からは、変化があっても軽微または用量依存性がなかったため、毒性所見としなかったということで、〇〇〇から同意のコメントがありましたが、皆様、いかがでしょうか。

それでは、ここも毒性所見とはしないということです。

それから、血中尿素について、投与初期に増加がみられましたが、これについても特筆されていないということで、毒性所見としなかったということですが、これでよろしいでしょうか。

では、これもそのようにいたします。

次ですが、GLDHです。これはまた低下ということがあったのですが、毒性所見とすべきかということで、3,000ppm投与群の雌では顕著な減少であると。雄も減少しているということではあるのですが、〇〇〇からは、低値であることに毒性学的意義があるとは思えない。それから、ばらつきが多い、測れていないものもあるということで、毒性所見として取らないほうが良いのではないかということだと思います。

私からは、雄の減少幅が非常に大きいので、机上配付資料の15ページですと、雌では5ユニットから1ユニットまで下がってしまっている。それから、雄でもはっきりと下がっているというようなことがあって、かなり幅があるなというところで、載せるべきではないかと思ったのですが、毒性影響であるかどうかというところ、それから、ばらつきがあるということ、それを考えると、ちょっと私も断言できないところです。

これに限らないのですが、これまで有意差が大きかったが、出していないというものについて、表の毒性所見として取らなくとも、一応書いておいたほうが良いのかなとは全体に思いました。それについてはまた、これはまだ続きそうなので、皆様の御意見も伺ってと思うのですが、必ずしもこのGLDHも毒性所見として取るべきと私は断言しないですが、これだけ大きい変化もあるということを書いておくのは必要なかなと思っています。

いかがでしょうか。取りあえず毒性所見とはしなくて良いということでよろしいでしょうか。文章の書きようについては、まだ先に続くと思うので、では、毒性所見とは取らないということできたいと思います。

それから、次は、ビリルビン濃度です。16ページの表になります。これを見ていただくと分かるように、有意差0.01とかのものもあるのですが、数字がそれほど動いていないということがあります。事務局から、雌雄で相反する結果であり、一過性であることから、今のところ記載していないということ。〇〇〇からは、同意のコメント。それから、私も、ビリルビンはそういうわけで背景データの一部になるのではないかということ。〇〇〇からは、(4)の試験にも出てくるので記載したほうが良いのではないかということで、3人の意見は多少分かれてい

るのですが、これについても先ほど私が申し上げたように、本文中には書いておくのが良いのではないかと思います。ここは結論を出さないで、一旦、どうでしょうか。事務局と2名の委員が毒性所見としては取らないことにしているのですが、〇〇〇、どうでしょう。

〇〇〇 私もそれでよろしいかと思います。そこに書いているのは、〇〇〇がおっしゃるように、文章中には入れておいてもいいのではないかという意味でございまして、毒性所見とは言い切れないと考えます。

〇〇〇 ありがとうございます。それでは、そのようにいたしたいと思います。

次に、尿検査の結果ですが、これについて尿のpHの減少を毒性所見としているけれども、回復している。それから、1,000ppm以上では血尿とケトン体が検出された件について、顕著ではないかもしれないということで、とはいえ、概要及びFOIにあるということで毒性所見としているけれどもどうかという投げかけがありまして、これについて〇〇〇からは、尿pHの変化は尿の濃縮によるものではないか。なので、毒性所見ではないだろうと。尿中の赤血球、ケトンについても、組織学的所見がないので、毒性学的意義がないというようにおっしゃっています。

一方、私は、対照群にも実は出ているのですね。これが取りまとめとしては17ページになりますが、対照群にも血尿とケトン体が出ているので、ちょっとどうかしらというところではあるのですが、これだけではなくて個別データを見ると、ここに出していないのですが、やはり投与群では血尿、ケトン体が出ている例が多かったです。本来、赤血球とかケトーススになっているケトン尿というようなものが出てきているのは正常ではないと言えるので、これは書いておいたほうが良いと思います。ただし、1つは、対照でも出ていますよというのは、脚注で入れる必要があると思います。

それと、pHなのですが、コメントに書いたように、血尿やケトン尿があるとpHも変わってることがあると。それから、もう一つは、本文中に出っていますが、申請者が、このpHの変化は下痢と脱水によるものだということを言っているというの、これは消化管に対する毒性影響であると思われるので、その辺も含めて、この辺は書いておいたほうが良いと思うのですが、皆様、どうでしょうか。

〇〇〇、いかがですか。

〇〇〇 ありがとうございます。

今、〇〇〇がおっしゃる様々な懸念についても理解できるのですが、その際は、例えばケトンについても、机上配付資料の17ページを見ながら、つまり、ケトンが出ているとpHがこうだよねとか、そういうのをちゃんと見た上で結論づけたほうが良いと思います。あと、やはり尿検査というからには、腎臓がどうだったのだというところも気にしたほうが良いのかなと思っています。ただ、他の先生の様々な御意見も伺っていただけたらと思います。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

血尿はそちらだと思いますが、腎臓の病変だけでケトン尿になるとは限らないので、その辺はちょっと考えたほうが良いと思うのが1つです。

それから、個別データを今ここに出していないので、多いですよと言ってもちょっと説得力がないのです。ちょっとこのところ。

〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 事前に発言して。

〇〇〇 ごめんなさい。少しこちらで聞き取りにくい状態です。

〇〇〇 聞こえないですか。

〇〇〇 少しははっきりしないです。チャットしていただきましょうか。

〇〇〇 聞こえますか。すみません。失礼しました。血尿は毒性かどうか、尿ケトンに関して、記憶と経験を交えて、抗菌剤を投与したと。

○事務局 〇〇〇、申し訳ありません。音声途切れ途切れになっておりまして、カメラをオフにさせていただいて、音声確認させていただいてもよろしいでしょうか。

〇〇〇、申し訳ありません。ウェブ上で入室が重なっておりまして、一度退室していただいて、もう一度改めて入室していただいてもよろしいでしょうか。

申し訳ございません。事務局でございます。

〇〇〇との連絡が途絶えておりまして、かつ、もうお時間も来ておりますので、よろしければ、次回の審議は（３）の３か月亜急性毒性試験のコメント、尿検査の結果から御審議いただくという形でいかがでしょうか。

〇〇〇 皆様、それでよろしいでしょうか。そうですね。12時を過ぎてしまいました。

それでは、そのようにいたしたいと思います。

審議の途中ではありますが、ここまでとして、尿検査以降の内容については、次回以降の調査会において審議を行いたいと思います。

それでは、ここまでの修正について、事務局、よろしくお願いいたします。

○事務局 承知いたしました。本日、先生方に御意見いただいた内容について、幾つか文言の確認をさせていただく部分もございますので、そちらは改めてメールで先生方と調整させていただきたいと思います。

それでは、亜急性毒性試験の（３）の途中まで御審議いただきましたので、次回以降の調査会では、それ以降を御審議いただきます。どうぞよろしくお願いいたします。

〇〇〇 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。

○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 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。