

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

第 216 回議事録

1. 日時 令和 8 年 9 月 16 日（水）14:00～17:02

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、石原専門委員、井上専門委員、今井専門委員、
大田専門委員、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）

尾崎事務局長、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 9 月 16 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 定刻となりましたので、ただいまより第 216 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 議事の確認に入る前に、先般、食品安全委員会事務局の人事異動がございましたの

で御紹介させていただきます。

8月6日付で〇〇〇が着任しております。

○事務局 〇〇〇でございます。よろしくお願いいたします。

○事務局 人事異動に関する御報告は以上です。

それでは、議事、資料の確認をいたします。

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ければと思います。

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及び2、参考資料1、机上配付資料1から3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す。

資料の不足等はありませんか。

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いたします。

○事務局 お手元に資料2、参考資料1、机上配付資料1と2、また、昨日追加で御連絡いた

しました机上配付資料 2-2 を御準備ください。

資料 2 の表紙でございます。動物用医薬品評価書「プラドフロキサシン」でございます。

こちらにつきましては、IT 申請（インポートトレランス申請）を契機とした残留基準値設定に係る評価要請があったプラドフロキサシンについての食品健康影響評価でございます。本成分につきましては、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。前回、前々回、第 214 回、215 回の調査会で御審議いただき、（3）亜急性毒性試験の途中まで御審議いただき、一部を除き取りまとめていただきました。

それでは、本日の審議内容について入らせていただきます。

まず 43 ページ、5 の（3）亜急性毒性試験を御覧ください。

43 ページ 15 行目からでございます。

御説明の前に、今回のコメント照会時に委員の皆様に変更して論点として提示した点について、簡単に御説明をさせていただきます。本成分につきましては、遺伝毒性試験の項で御審議いただきましたとおり、細菌の DNA ジャイレースだけではなく、哺乳類のトポイソメラーゼ II α を阻害する可能性が示されております。トポイソメラーゼ II α は増殖細胞で強く発現する染色体分離に必須な酵素であり、この酵素が阻害されることにより骨髄系、生殖器系等への影響が考えられます。

この点につきましては、〇〇〇、また、専門委員の先生方から毒性所見の影響について考慮する必要がある旨、御助言をいただき、また、〇〇〇からも、*in vitro* におけるトポイソメラーゼ II α 阻害濃度の NOAEL と亜急性毒性及び慢性毒性試験におけるばく露量を考えますと、単純比較はできないものの、トポイソメラーゼ II α 阻害による影響を生じる可能性はあるとのコメントをいただいております。

一方で、各所見が毒性影響であるかどうかにつきましては、用量相関性、関連所見の有無等をもとに個別に判断する必要があることから、トポイソメラーゼ II α の影響は背景情報として御考慮いただき、引き続き通常どおり各所見について御審議いただければ幸いです。

なお、審議済みの内容につきましては、再検討する必要がないことを確認しております。

それでは、改めまして評価書 43 ページ 15 行目にお戻りください。

（3）3 か月間亜急性毒性試験、ラットの試験でございます。こちらの（3）と次の（4）の試験でございますが、どちらも同じ動物種（ラット）を用いており、また、投与量も同じということから、（3）、（4）は続けて御説明させていただき、その後御審議いただきたいと考えております。

それでは、43 ページ 16 行目でございます。ラットにプラドフロキサシンを 0、300、1,000 又は 3,000ppm で 14 週間混餌投与した試験でございます。また、同様に 0 又は 3,000ppm を 13 週間混餌投与した後、5 週間休薬した回復群についても設定しております。

25 行目を御覧ください。平均被験物質摂取量を表 37、毒性所見を表 38 に示しております。今回、投与量、ppm と摂取量の換算表について挿入しております。

結果でございますが、26 行目から記載していますが、前回、血液学的検査及び血液生化学的検査の結果まで審議が終了しておりますので、内容を割愛させていただき、次の 44 ページ 11

行目から御説明をさせていただきます。

11 行目、尿検査の結果でございます。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 の低下、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。

続きまして、剖検の結果でございます。剖検では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、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、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膝関節軟骨の限局性変性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たとしております。

こちらの赤字部分につきましては、後ほどコメントボックスで御説明させていただきます。

続きまして、3,000ppm 投与群の雌雄で実施した眼科検査では異常はみられませんでした。

また、3,000ppm 投与群の雌雄の腎臓における PCNA（増殖細胞核抗原）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。

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。

続きまして、29 行目と 38 行目、申請者と FDA の考察を御参考に記載しております。両者につきましては、同一の LOAEL の値を取っている状況でございますが、取っている所見が異なっているという状況です。

まず 29 行目、申請者の考察を御参考に説明させていただきます。原著では血液生化学的検査及び臓器重量測定でみられた変化について、ほとんどが毒性学的意義はないと考察しております。また、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、その他の投与群でみられ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、毒性学的意義はないとしております。以上から、申請者は 300ppm 投与群で好中球の減少、尿量の減少、尿比重の増加がみられたことから、NOAEL は特定できないとしております。

一方、FDA では、300ppm 投与群でみられた血液学的変化や尿検査の結果に加えまして、膝関節軟骨病変の低頻度発生がみられたことに基づき、本試験の NOEL/NOAEL は設定されず、LOEL/LOAEL を 300ppm としております。

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会の結論でございますが、45 ページ 1 行目から御覧ください。現時点では、最低用量である 300ppm 投与群の雌雄においてみられた好中球数、膝関節軟骨病変の低頻度発生並びに雄においてみられた尿量減少、尿比重増加及び TP の減少に基づき、本試験の LOAEL は 300ppm と考えたとしております。

続きまして、コメントボックスの説明をさせていただきます。

コメントボックスは前回審議がお済みの箇所につきましては割愛させていただきまして、47 ページ 15 行目から御覧ください。ASAT 及び ALAT 活性の減少でございます。こちらにつきましては、一部用量依存性に有意な減少がみられていたことから、毒性所見としていたものでございます。一方、これらの活性の減少につきましては、前回の調査会における亜急性毒性試験（2）の審議において、毒性影響と捉えないと判断されたことを踏まえ、本所見についても毒性学的意義は乏しいと考えましたことから、事務局において毒性所見から削除する案に修正をしておりました。これに対しまして、〇〇〇から事務局に同意するコメントをいただいております。

続きまして、30 行目から尿検査の結果でございます。尿検査の結果につきましては尿 pH の低下、また、血尿、ケトン体が検出されたことにつきまして、毒性所見としていた点について御意見を伺っておりました。

これにつきましては、〇〇〇、〇〇〇からまずコメントをいただきましたので、48 ページを御覧ください。

48 ページ 1 行目から〇〇〇のコメントでございます。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、組織学的な変化がないため、毒性学的意義はないと思いますとコメントをいただきました。

一方、〇〇〇からは、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、また、尿 pH についてはこれに付随するものとしてやはり記載が必要とのコメントをいただいております。

今回、コメント照会時にいただいた〇〇〇のコメントは 8 行目からでございます。pH につきましては有意差もついていて慎重な判断が必要かと思いますが、中間と最終検査で一定の傾向を示しておらず、病理組織化的にも関連する所見はないようです。積極的に投与による影響としなくてもよいと思いました。また、潜血やケトンも対照群に散見されているため、同様に積極的に影響と捉えることは難しいと思いますとコメントをいただいております。

また、〇〇〇からも、評価書には記載しておりませんが、採尿の前の絶食の可能性が高いのではないかといた御意見をいただいております。

また、本件につきましては、机上配付資料 2 として個体ごとの尿検査結果につきましても追加しておりますので、併せて御参照いただけますと幸いです。

続きまして、臓器重量の変化でございます。脾臓と肝臓の重量変化について毒性所見としたことについて御意見を伺っておりました。

これに対しまして、〇〇〇からコメントをいただいております。脾臓につきましては、絶対重量のみ低値、病理所見なし、免疫毒性学的検査で有意差及び用量依存性もなしのため、毒性学的意義のない変化だと思いますとコメントをいただいております。

また、肝臓重量の低値につきましては、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考えますとコメントをいただいております。

現在所見としている状況でございますが、〇〇〇の御意見に同意いただけるようであれば削

除したいと考えております。

続きまして 27 行目、病理組織学的検査でみられた膝関節軟骨病変の低頻度発生でございます。こちらは FDA の評価書である FOI では全投与群における毒性所見としており、本評価書案でも当初同様の案としておりました。一方、原著では最高用量群である 3,000ppm 投与君の雄 2 例における所見のみを投与関連所見としていましたことから御意見を伺ったものでございます。

こちらにつきまして、〇〇〇から御意見をいただいております。3,000ppm とその他の用量でみ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。原著に基づいて、3,000ppm の病変を膝関節軟骨の限局性病変と記載することで、両者を分けてはいかがでしょうかということで、説明が前後してしまいましたが、現在 300ppm 以上投与群において膝関節軟骨病変の発生（低頻度）について所見としている状況でございます。

こちらにつきまして、追加でコメントがございましたので御紹介をさせていただきます。

まず、〇〇〇から御意見をいただいております。〇〇〇の御意見は原著本文の内容と一致しております。病理所見については、試験の病理担当者の所見記録が生データになりますので、原則としてこちらで事後に議論することは難しいとお考えくださいとのコメントをいただいております。

続きまして、〇〇〇の御意見を御紹介させていただきます。300ppm でみられた膝関節軟骨病変の発生（低頻度）についてでございますが、軟骨嚢胞、無核の淡明領域のこのようなのですが、そのまま記載する、形態学的に異なる膝関節軟骨病変とまとめるかのどちらかだと思います。原案を活かすのなら、違いが分からないので、形態学的に異なる膝関節軟骨病変（軟骨嚢胞淡明領域）とするのがよいのではないのでしょうかとのコメントをいただいております。

こちらにつきましては、机上配付資料 2-2 にも低頻度発生につきまして個体別のデータを挿入しておりますので、併せて御確認いただければと思います。

○事務局 申し訳ございません。現在（3）の亜急性毒性試験の説明を事務局でしていたところでございますが、〇〇〇が遅れて到着されております。ここで 5 分ほど中断させていただきます、進行の切替えをさせていただきます。申し訳ありませんが、27 分から再開という形で、先生方、説明の途中で失礼いたしますが、一旦中断させていただきます。27 分までお待ちください。

先生方、お待たせいたしました。事務局でございます。27 分になりましたので、再開させていただきます。

事務局からの説明は（3）と（4）続けて説明ということでして、（3）の説明が先ほどで終わりましたので、続きまして事務局から（4）の亜急性毒性試験の説明に入らせていただければと思います。49 ページからです。

○事務局 それでは、49 ページ、（4）3 か月間亜急性毒性試験（ラット）でございます。ラットにブラドフロキサシンを 0、300、1,000、3,000ppm を 14 週間混餌投与した試験でござい

ます。また、同様に 0 又は 3,000ppm を 14 週間混餌投与した後、4 週間休薬した回復群も設定しております。

結果につきましては、12 行目から御覧ください。全投与群において投与に関連した死亡及び摂餌量の変化はみられませんでした。最低用量である 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。1,000ppm 以上投与群の雌雄において摂水量が増加しました。また、1,000ppm 投与群の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、3,000ppm 投与群の雌雄においては体重増加量の減少がみられました。

続きまして血液学的検査でございますが、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。また、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がみられました。また、3,000ppm 投与群の雄においてカルシウムの増加、雌においてクロライドの増加がみられました。また、1,000ppm 以上投与群の雌でビリルビン濃度の増加がみられましたが、背景データの範囲内の変化であることから、毒性学的意義はないと判断いたしました。こちらの青字につきましてはコメントボックスで御紹介させていただきます。

26 行目から剖検でございます。剖検において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、3,000ppm 投与群の雌雄において炎症反応を伴う盲腸壁の肥厚、盲腸及び盲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。

肝臓について行った薬物代謝酵素及び TG 測定の結果、3,000ppm 投与群の雄の肝組織において TG の減少がみられました。

また、3,000ppm 投与群の雌雄で実施した眼科検査では異常はみられませんでした。

続きまして、38 行目から、また、次のページの 1 行目から申請者と FDA の考察を記載しております。今回、申請者と FDA とともに LOAEL の値、また、所見も同じものを取っております。

38 行目からでございますが、申請者は 300ppm 以上投与群でみられました臨床症状並びに好中球数及び単球数の減少がみられたことから無毒性量は特定できず、LOEL/LOAEL は 300ppm としたとしております。

FDA につきましても同様の所見、また、LOEL/LOAEL を 300ppm としたとされております。

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会の現時点での案でございますが、50 ページ 5 行目から御覧ください。300ppm 以上投与群の雌雄でみられた排糞量の増加並びに雌でみられた排尿量の増加、好中球数減少、単球数減少及び血中グルコース濃度の増加に基づき、本試験の LOAEL を 300ppm と判断したとしております。

続きまして、コメントボックスを御説明させていただきます。51 ページの 4 行目から血液学

的検査の結果でございます。

まず、ビリルビン濃度の増加でございます。ビリルビン濃度につきましては、用量依存性がないことから現在毒性所見としていない点について御意見を伺っておりました。

これにつきまして、〇〇〇からのコメントは 11 行目からでございます。雌のビリルビンについて、中間用量に有意差があり、高用量では有意差がないが中間用量と同値です。関連する他の所見がなく、背景値の範囲内になるため、毒性所見ではないと考えますとコメントをいただきました。

〇〇〇からでございますが、前の試験、（５の（３））と同様、ビリルビンは背景データ内と考えますと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いております、（３）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ったコメントをいただいております。

事務局の対応につきまして、21 行目から今回コメント照会時に追加させていただきました。前の（３）の亜急性毒性試験では、毒性学的意義はないと判断した旨を本文中に残す対応となりました。本試験においても同様に、本所見について背景値の範囲内であることから毒性学的意義はないと判断した旨を青字で追加しております、としまして御意見を伺いましたところ、〇〇〇から本文中の追記内容で問題ないと思いますとコメントをいただいております。

続きまして、A/G 比でございます。こちらにつきましては、毒性所見としていない点について御意見を伺っておりましたところ、〇〇〇については毒性所見ではないと考えますと同意の御意見をいただき、そのとおりとしている状況でございます。

続きまして、39 行目から電解質の変化でございます。カルシウム及びクロライドの変化につきまして毒性所見としていた点について御意見を伺っておりました。

これにつきましては、52 ページ 3 行目からの〇〇〇のコメントを御覧ください。カルシウム、クロライドにつきましては、値としては軽微な変化で関連する所見はないため、毒性影響ではないと考えますとしております。

こちらにつきましては、現在所見としている状況となっておりますので、削除について御審議いただけますと幸いです。

続きまして、今回コメント照会時に追加した事務局のコメントでございます。

まず、④としまして ASAT 活性の減少につきまして、こちらは有意な減少がみられたということで毒性所見とする案としておりました。一方、亜急性毒性試験（２）の審議を踏まえ、と、本試験においても毒性学的意義は乏しいと考え、毒性所見から削除する案として御意見を伺っておりました。こちらにつきましては、〇〇〇から同意のコメントをいただいております。

続きまして、18 行目から同様に今回のコメント照会時に追加した GLDH 活性の減少でございます。こちらにつきましても当初は毒性所見とする案としていましたが、試験期間を通じて有意差はなく、亜急性毒性試験（３）の審議を踏まえ、毒性所見から削除する案に修正しております。こちらにつきましても、〇〇〇から削除に同意するコメントをいただいております。

続きまして 29 行目、臓器重量の変化でございます。こちらは、3,000ppm 投与群の雄においてみられた肝臓の絶対重量減少について、所見として取ることについて御意見を伺っておりま

した。

これにつきまして、34 行目から〇〇〇からのコメントでございます。まず、臓器重量の変化は、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血清生化学的検査項目、病理所見等と併せて毒性学的意義を考えるのが良いとの御意見とともに、雄の中間用量の絶対肝重量は有意差はないが低値傾向、肝相対重量は中間用量以上で統計学的に有意に低値です。

次のページでございますが、雌については中間用量以上で相対肝重量低値を毒性所見としていますが、統計学的な有意差はありません。

こちらにつきましては、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ならば絶対重量も同様に扱うことになるのではないのでしょうか。雌雄ともに肝重量の低値を毒性影響とすべきか、他の先生方の御意見を伺えたらと思いますとコメントをいただいておりますので、こちらにつきましては御審議いただければと思います。

続きまして、53 ページ 7 行目からの病理組織学的所見（肝臓門脈周囲脂肪蓄積の減少）でございます。こちらにつきましては、〇〇〇からコメントをいただいております。（2）の亜急性毒性試験とは発生した用量が異なりますが、同所見の変化の報告が（2）の試験とは逆であり、再現性が認められないようですとコメントをいただいております。5 の（2）につきましては、2,500ppm 以上投与群において肝臓肝細胞の脂肪変性ということで毒性所見と取っております。また、（3）の試験につきましては、（4）と同じ動物種、同じ投与量の試験でございますが、こちらでは同所見の発生がみられておりません。再現性に乏しい変化だと思えますとのコメントをいただいております。

事務局からのコメントでございます。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、御参考に記載しております。

また、〇〇〇から御指摘のあった（3）の試験でございますが、こちらは最高用量投与群（3,000ppm）にのみ Oil-Red-O 染色を実施していることを確認いたしました。考察できるような結果はなく、本文中でも言及されていない状況でございました。

本所見につきましては、まずは毒性所見とするかどうかについて御審議いただきたいと考えております。また、毒性所見と取る場合の所見名につきましては、〇〇〇、〇〇〇からコメントをいただいております。

〇〇〇のコメントでございますが、門脈周囲に脂肪蓄積（染色）が認められる個体が減少していると思われます。「門脈周囲脂肪蓄積の減少」を「門脈周囲蓄積脂肪の減少」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。

また、今回コメント照会時に〇〇〇からもコメントをいただいております。また、（4）の原著では肝細胞とは明記されておりません。おそらく肝細胞への蓄積だと考えますが、「門脈周囲脂肪蓄積」との原案を支持しますとの御意見をいただいております。

なお、机上配付資料 2-2 の 4 ページ、5 ページに、（4）の本所見と参考に（2）の原著

の記載ぶりを抜粋しておりますので、併せて御審議いただければと思います。

失礼しました。1つ前の門脈周囲脂肪蓄積につきまして、〇〇〇、〇〇〇から追加のコメントをいただいておりますので、御紹介をさせていただきます。

まず〇〇〇でございます。毒性所見とする場合、どのような所見とするのが適当かという点につきまして、〇〇〇の御意見にあったかと思いますが、原著にあるように「蓄積」は入れないほうが良いと思います。原著では毒性と判断しないとされており、毒性とするかどうかは本専門調査会で決めることとなりますが、私は試験の病理担当者らの意見を採用せずに毒性所見と判断する理由はないと思いますとのコメントをいただいております。

続きまして、〇〇〇の御意見でございます。減少なので毒性所見とは言えないのではないのでしょうか。所見は同じものと考えられますので、用語については統一してもよいのではないかとコメントをいただいております。

本所見につきましては、まずは毒性所見とするかどうか、また、所見とする場合についての所見の記載ぶりについて御審議いただければと思います。

続きまして、肝組織 TG 増加でございます。

次の 54 ページ 4 行目からの〇〇〇のコメントでございます。こちらは事務局から現在本文中に記載していることについて御意見を伺っていたものでございます。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ことについて、こちらは肝組織の TG の有意な低値ではないでしょうかとコメントをいただいております。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。血清中の 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のコメントをいただいております。

続きまして、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 と比較すると正常範囲に収まっているように思います。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。

続きまして、〇〇〇からは、原著の血液生化学的検査の結果で給与末期に TG の低下が起きていることと合致するので、記載するのが良いのではないかとコメントをいただいております。

続きまして、事務局からのコメントです。17 行目からでございますが、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きまして、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、肝組織の TG の有意な減少がみられておりました。一方で、回復群、4 週間休薬期間を置いた雄の 3,000ppm の投与群では、対照群と比較し、肝組織の 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 ではこの増加を取っていたと考えております。

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 減少に修正しております。

毒性所見と取るかどうかにつきましては、御審議いただけますと幸いです。

また、参考までに原著の考察についても紹介させていただきます。3,000ppm 雄における TG の減少につきましては、「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」と判断し、3,000ppm の雄の TG 増加につきましては「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、補足させていただきます。

それでは、最後に LOAEL に関する部分でございます。

31 行目から異型白血球数の減少、血中グルコース濃度の増加でございます。こちらは概要及び FDA の評価書に所見として記載されておりましたが、いずれも LOAEL の根拠所見とはされていない状況でございます。肥飼料調査会では、毒性所見として記載する場合は表及び本文に記載して根拠所見とするというようなルールがありますので、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、そのままでよろしいでしょうかと御意見を伺っておりました。

55 ページを御覧ください。

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、異型白血球数の減少につきましては、異型細胞が減少していることは毒性学的に問題がないのではないかと（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は取らなくて良いのではないかと）と御意見をいただいております。

〇〇〇からは、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、背景値に比べると対照群が低値であったり、肝臓などに関連する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。他の先生方の御意見を伺えたらと思いますとコメントをいただいております。

こちらにつきまして、事務局にて異型白血球数の減少については削除させていただいております。グルコースの濃度の増加につきましては、現在所見としている状況でございますので、御審議をお願いいたします。

続きまして、爪の伸長でございます。55 ページ 13 行目でございます。

こちらにつきましては、〇〇〇からコメントをいただいております。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の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、最低用量では記載がございましたので、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 からは爪の伸長がみ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ますと幸いです。

続きまして、30 行目から下痢、軟便、排尿量及び排糞量の増加についてでございます。

こちらは〇〇〇から御意見をいただいております。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の御指摘をいただきました。

56 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いたしました。その結果、雌雄について 20 匹中何匹みられたかという形で表にまとめております。

〇〇〇の御指摘のとおり、下痢の所見につきましてはそもそも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 は雌雄ともにみられておりませんので、最高用量の毒性所見のみとしております。

また、排尿量の増加につきましても、雄の 300ppm では 0 例でございますので、こちらも 1,000ppm からの毒性所見と修正しております。

また、所見はみられたものの、例数が少ない、1～3 匹程度しかみられていないところにつきましては、毒性所見と取るかどうかについて御審議をお願いいたします。

続きまして、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。こちらもデータを見ると 300ppm 以上の増加ではないかという御意見でしたので、原著を確認したところ、御指摘のとおりということで本文及び表から削除する案としております。

説明は以上でございます。(3)、(4)について御審議をお願いいたします。

〇〇〇 それでは、審議に入ります。

本日は遅れまして大変申し訳ありませんでした。

まず、亜急性毒性試験(3)と(4)に関して、全体として御意見、コメント等はございますか。よろしいでしょうか。

それでは、一つ一つについて進めていきたいと思います。

まず(3)ですが、前回、ここについては機器の不具合で非常に中途半端なところで終わってしましまして、尿検査の結果からになると思います。ただ、その前に事務局からのさらにコメント照会がありました ASAT 及び ALAT の活性についてからということになるかと思えます。

ASAT 及び ALAT に関しては、有意な減少があるということなのですが、生理的変動の範囲内ではないかということで、毒性学的意義が乏しいのではないのかということで削除する案に修正されている。〇〇〇からはこれに御賛成の意見が出ているところですが、こちらはこのような修正でよろしいでしょうか。

それでは、ここはそうにしたいと思います。

次に尿検査なのですが、これについて、文章で本文 44 ページの 11 行目からになりまして、pH の低下、タンパク質の増加、雌では尿量減少、比重の増加、それから、尿中に血液及びケトン体が検出されたということで、これに関していただいているコメントとしては、〇〇〇から尿 pH は尿の濃縮によるものではないかと。それから、赤血球やケトンについて、尿路に組織学的所見はないので異議はないのではないかと。それから、〇〇〇からも、潜血やケトン等に関して対照群にも散見されているので、投与による影響ではないとコメントをいただい

す。

それで、私は記載が必要と書いているのですが、これは対照群にも出ているので、何としてもその点がおかしいということになります。ただし、机上配付資料の本日配られたものですね。机上配付資料2になると思います。これで各個体を見るとというか、その前にこちらがありましたね。ごめんなさい。取りまとめで、これは机上配付資料1の18ページでbloodとケトン体があって、数字が出ているのですが、この数字は実は尿検査のやり方が試験紙によるもので、0、1、2、3は多分ゼロ、マイナス、プラスマイナス、プラス、ダブルプラスというものを数字にして、それを平均してしまっているのです。

ところが、先ほど言いました机上配付資料2を見てみますと、投与群では2や3などがかなりの数出ていて、対照群では1か2ということなのです。2というのはまた悩ましいところで、多分本当に血尿になっていますが、3になると本当にかかなりの血尿になっているはずなのです。そういうのが出ているのが非常に気になります。

その一方で、ケトン体に関しては否定できていると思っています。というのは、この尿検査に関して20 mLの水を飲ませた後、16時間食べ物を食べさせないでおいて尿を取っているということで、そうなりますと、絶食の影響が出てくる、ケトosisになってくるということがあると思います。したがって、ケトン体に関しては全くネガティブということで考えてよいと思うのですが、血尿について非常に問題だと思っています。ただ、何といても対照群に出ている。

それで、これを毒性指標とすべきではないと思うのです。というのは分からないからです。ただ、こういうことがあったということを記録に残しておく必要はあるのではないかと思います。したがって、本文中にこういう数字が、あと、血尿が出るような状況であれば蛋白も出る。それから、蛋白、血尿というのは、特に問題がない個体であれば、健康な個体では絶対みられないものなので、その辺を考えると何かの影響である可能性がある。ただし、毒性であるかどうかは全く決定できないのです。やり方を考えても、試験紙でやったというようなことを考えても決定はできないので、こういう所見があったと。しかし、毒性学的意義は不明であったと書いて、そして、表には所見を書かないというような形にするのが良いのではないかと思います。ですが、いかがでしょうか。

〇〇〇、どうですか。

〇〇〇 本文に尿検査でbloodが出たということは残してもよいと思います。ただ、そのときはこの試験の中では2タイムポイントで検出されているので、どのタイムポイントでこういう所見があったが、という形で書くのが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 一つ、まとめ表には書かないということは賛成です。

それと、本文に書くということも賛成なのですが、その書きぶりをどうするかということを考えてときに、今、該当するのは44ページの13行目あたりになるのでしょうか。ここの記載、

「尿中に血液」を「潜血」とするかどうかということも含めまして、ケトン体は書かないということで、「潜血がみられた」という書き方をすると、コントロールにもあったということが反映されないことになるので、ここは少し書き方は検討が必要かなと思いました。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

では、この辺りは文言については後で少し考えるということで、内容的には対照群にあるということ、それから、ある一定の時期のことであるということが分かるような文章にすること、皆さんよろしいでしょうか。

それでは、そのように進めたいと思います。

それでは、次に進みまして、臓器重量の変化についてです。48 ページの 15 行目から脾臓と肝臓の重量の減少があったというようなことがあるのですが、これについて毒性所見であるかどうかということで、〇〇〇からは脾臓に関しては絶対重量のみで、病理所見も細胞数等にも変化がないということで、毒性学的意義がないのではないかと。それから、肝臓重量については、雌の中間用量だけで有意な数字があるというようなことで、血清生化学にも出てこない、用量依存性がないということで毒性影響ではないのではないかと意見をいただいております。

ここから、脾臓については私も毒性学的意義がないということで削除でよいと思うのですが、体重と体重増加量の減少がこれは高いところで 3,000ppm でみられています。それから、そこまでも下痢や排糞量が増加といったことがあるというところを見ると、やはり影響があるのではないかと私は見ますが、ただし、これも確かに毒性所見であると決めることができないという辺りになると思うのです。なので、これについても、中間用量の雌で有意な減少があったが不明であったというような本文中の記載にするのが良いのではないかとと思うのですが、〇〇〇、どうでしょうか。

〇〇〇 ありがとうございます。

今の御発言に関して言うと、例えば机上配付資料 1 の 19 ページが該当のデータかと思うのですが、例えば **Absolute organ weights** の雌では中間用量だけ有意差があって、最高用量も対照群に比べたら下がっているが用量依存性がなくて、中間用量だけのことを載せるのにはどうかなと思ってしまっているのですが、他の方の御意見も伺っていただけたらと思います。

〇〇〇 皆様、その辺りはどうでしょうか。

例えば〇〇〇、どうですか。

〇〇〇 すみません。まだデータを読み切れていないので、減少ということ自体をどうやって解釈すればよいのかなというところ自体にまず悩んでいまして、あまり用量依存性もないようでしたら記載しなくてもよいのかなとは考えています。

〇〇〇 〇〇〇からも同意の御意見がありました。

〇〇〇、いかがでしょうか。

〇〇〇 私も用量反応性がないということで、これは投与による影響はないということで記載しなくてもよいと思いました。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、ここは削除ということでお願いします。

次に、病理組織学的検査による膝関節の病変についてです。これについて、3,000ppm に関しては異論のないところなのですが、それ以外の用量の書き方についてです。これについて、〇〇〇から 3,000ppm とその他のものでは要するに病変の中身が違うということで、別の病変として記載してはいかがでしょうかという御意見をいただいています。それについて、3,000ppm の病変は「膝関節軟骨の限局性変性」とすることで分けて記載してはいかがかということ。

それから、後から〇〇〇からいただいているものでは、これは 300ppm 以上ですかね。膝関節軟骨病変の発生（低頻度）ではなくて、軟骨嚢胞無核の淡明領域ができていているということ。これをそのまま記載してはどうかという御意見をいただいています。

〇〇〇、これについて御説明をお願いしますか。

〇〇〇 机上配付資料 2-2 を頂いてしまして、その 2 つの所見に該当するのかなと思って、括弧書きで書くのも一つの案かなと思ったのですが、今見ると、無核の淡明領域は回復群のコントロールにも出ているのですかね。そうすると、低頻度だとそこは記載しなくてもよいので、関節嚢胞という所見だけを記載に残すかどうかというところですかね。それを今、言葉を作っていたいた異なる所見とするのか、関節嚢胞にしてしまうかというところかと思います。

事務局の方、その理解で合っていますか。

○事務局 先生の御理解のとおりでございます。

〇〇〇 書き方としてはもう一回御相談したほうが良いかと思うのですが、回復群に出ているのは、投与したときにできてそのままということはないのでしょうか。回復群の対照群に出ているのですか。それでは、そういうことですね。

○事務局 先生、今、〇〇〇がおっしゃったのが、机上配付資料 2-2 の 2 ページから 3 ページにかけて回復群の 0ppm の雄雌の所見が記載されておりまして、こちらを御覧いただいてのコメント等でございます。

〇〇〇 ありがとうございます。

そうしますと、これについては、書き方としては関節嚢胞というような書き方になろうかと思います。

〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 〇〇〇です。

今、〇〇〇からのコメントを聞かせていただきまして、机上配付資料 2-2 の 2 ページのところ、核が消失して淡明なエリアが回復群のコントロールにもあるというところに加えて、次の 3 ページの上のところには雌の回復群のコントロール群の所見があるのですが、ここに cyst という所見も書かれています。

それと、このレポートの本文を見ますと、この試験の病理担当者はこれらを投与による影響ではなくて加齢性の変化と考察しているのですが、そこに関しまして、私の勝手な解釈も含まれますが、回復群のコントロールだけでみられているということで、ある程度の週齢になったらみられるというような考察もしているのだと推察するのですが、それに加えて、この病

理担当者としては、高用量群でみられている2例の変化に関しては明らかに投与による影響だが、これは投与による影響ではないと考えている傾向が強いのかなと読み取りました。

ただ、この食品安全委員会での評価なので、現在の評価書案の本文にも記載されていますが、FDAはこの低用量からの所見を投与による影響と取っているのです。その理由もよく分からないのですが、私としては、このレポートの本文を見る限りは、これは数字だけ見ますと投与による影響とは判断できないのではないかと考えているところです。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございました。

皆さんのお話を伺うと、この低頻度の方も毒性影響ではないとなってこようかと思うのですが、〇〇〇、いかがでしょうか。

〇〇〇 私も本日原著を見直していて〇〇〇が指摘されたところに気づいて、記載しなくてもよいのかなとは考えたのですが、最終的な毒性としてキノロン関節症を取っているので、少し悩ましいなと思って、慎重にしたほうが良いのかなとは思ったのですが、全体としていつもの用量依存性もないですし、コントロールにも出ているので、今回は書く必要はないかなとは思っています。

ただ、少し論点が変わってしまうのですが、争点が変わってしまうのですが、本文の僕の書き方がすごく切れが悪いので、〇〇〇がおっしゃったように具体的にこういう病変があつてと書いたほうが、本文は必ず残ると思うので、そのように書いていただけると一番良いかなと考えています。

〇〇〇 ありがとうございました。

今の御意見の毒性所見として取らないというところについては、〇〇〇からも同意の御意見がありました。

というようなことで、表からは削除ということですが。ただし、今、〇〇〇がおっしゃったイヌなどでもみられる関節の病変が大きな病変であるということもあるので、本文については表現を修正した上で残し、かつ毒性所見とは取らなかったという形にしたいと思います。いかがでしょうか。

それでは、そのようにしたいと思います。

ということで、亜急性の(3)が終了しました。

それで、次に移りたいと思います。

○事務局 事務局でございます。

1点確認をさせていただいてもよろしいでしょうか。尿検査結果につきまして、本文中に記載の対照群等にもみられているといった記載を残すという対応でございましたが、こちらは尿pH、血尿両方についてということでもよろしいでしょうか。ケトン体については特に言及がないと。

〇〇〇 ケトン体については否定できると思うので、切ればよいと思います。

それで、もう一回戻りますが、pHについても有意な数字が出ているので書いてはおくが、不明であるという形にするのが良いと思います。

○事務局 承知しました。では、尿 pH と血尿につきまして本文中に記載を残すという対応とさせていただきます。ありがとうございます。

○○○ それでは、（４）の３か月のラットの試験に移りたいと思います。

これについて、この試験全体として特に御意見はありますか。大丈夫でしょうか。

それでは、コメントボックスにあります一点一点について進めたいと思います。

まず血液生化学的な検査で、ビリルビン濃度です。これについて、高値があるのですが、実際に毒性所見であるかどうかということなのですが、○○○からは、有意差があるところがあるが関連する他の所見がない。それから、背景値の範囲内になるというようなこと。それから、私も背景値内だと思いました。それに対して、○○○は、亜急性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という御意見をいただいております。

事務局からは、（３）では毒性学的意義はないということで本文中に残す対応しているということなのですが、○○○、こちらはこのような有意なところがあったが毒性学的意義はないと判断したというような書きぶりではいかがでしょうか。

○○○ 結構でございます。前回の（３）の議論のときにそのようになったと理解しておりますので、合わせるのがよろしいかと思います。

○○○ ありがとうございます。

それでは、ここはこのような記述ということでお願いします。

次に、A/G 比についてです。これについては、300 以上で A/G 比の増加が認められたのですが、原著では TP、アルブミンが動いていないのということになっているという所見だったのですが、毒性所見としてはどうだろうということで記載していないという状況なのですが、○○○からはこれに同意する御意見がありました。これについては、TP とアルブミンが動いていないという中での数字であると、生物学的に重要ではないというのが普通の考え方だと思うので、このように記載しないということで皆さんよろしいでしょうか。

それでは、ここはそのようにいたします。

次に電解質です。これについては、雄のカルシウム、雌のクロライドについて変化があると記載されているのですが、○○○からは、これについて、有意な高値がありますが、値としてそんなに動いていなくて関連する所見がないということで、毒性影響ではないので記載する必要はないのではないかという御意見をいただいております。

机上配付資料 1 の 23 ページの一番右ですが、これでカルシウム、クロライドの動きを見てみますと、このように確かに有意になっていると言っても、ほとんど大きな差ではないということが見てとれると思います。したがって、ここは記載の必要はないのではないかと思いますが、皆さんどうでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、ここは記載しないということで。

次が ASAT についてですが、これは ASAT 活性について 1,000ppm 以上の雄で減少しているのを FDA は取っているのですが、亜急性毒性試験（２）のときに毒性学的意義は乏しいという判断をしておりますので、削除するのが良いかという事務局からの問い合わせなのですが、○○○からもそれに同意する御意見をいただいております。皆様、よろしいでしょうか。ここ

も毒性所見から削除するというようなことで大丈夫でしょうか。

それでは、これは削除ということでお願いします。

次に GLDH についてです。これもやはり減少があるのだが、有意差もない。それと、亜急性毒性試験の（３）の審議の結果と比べても必要がないのではないかということで、事務局から削除する案がありました。〇〇〇から同意の御意見がありました。これも削除ということでよろしいでしょうか。

それでは、ここは記載しないということでお願いします。

次に臓器重量の変化についてです。これは 3,000ppm の雄において肝臓の絶対重量が減少しているのがあるということなのですが、これは FOI や原著にはないということです。〇〇〇からここは慎重にしたほうが良いと。絶対重量と相対重量の両方に変化があった場合のほうが良いのではないかと。それから、中間用量で有意に低値ですが、高用量ではどうか、用量相関性がないということで、どうなのでしょうかという御意見がありました。

それで、これの元の数字は。

○事務局 机上配付資料の 25 ページでございます。

〇〇〇 これで見ますと、3,000ppm では有意な数字が出ております。また、数字的にもかなり低いことは低いですね。ただ、相対はこちらだから、相対重量も減っているという形になっています。

ここなのですが、これもまた私はどちらかというと記載したほうが良いかなと思っていて、それは 50 ページの表 40 ですが、先ほども少し出しましたが、体重の増加又は体重増加量が減少したり、それから、1,000ppm では TG が減少しているというようなことがあって、そうすると肝臓の重量が減ってくるという可能性はあるなど。その一連の消瘦していくようなところに関わっているのではないかと考えて記述したほうが良いかと思っているのですが、〇〇〇、いかがですか。

〇〇〇 ありがとうございます。

私が以前コメントした内容は、絶対重量など片方を見るのではなくて、きちんと相対重量なども見てということだったのですが、その両方を見たときに、まず一つは、〇〇〇は栄養、体重のことなどを考えて、低値も毒性というお考えかと思うのですが、一方で、先ほども前の試験のディスカッションのときに果たして低値が毒性かというところもあったかと思います。そして、この試験のデータ、肝臓のデータを見ると、確かに絶対も相対も最高用量では有意差がついていて、相対に関しては雄で中間用量でも有意差がついている。

ただ、そのときに体重を見てみると、26 ページの一番左が体重ですが、なぜか中間用量だけ重めになっていることもあり、もしかしたら中間用量についてはそれに引きずられているのかなと思っています。最高用量は対照群に比べてやや低値なので、両方で下がっているのも、もしかしたら小さくなっているのかもしれないが、先ほどの話で、これが果たして毒性かは御意見をいただいてみてはいかがでしょうか。たしか他に所見は病理所見、つまり、肝臓が細るような所見があったかどうか。肝臓の脂肪蓄積減少にかかるかもしれないですが、他の先生に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。

皆さん、いかがでしょうか。私は最高用量に関しては記述すべきではないかと思うのですが、本当に難しいところで。

〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 体重の減少があつて、それ以上に肝臓だけ重量が落ちているので、相対重量が落ちていると思うのですが、他の重量は何とか残っていて、副腎などは逆に少し上がっているので、体重減少から少し逃れている状況なのです。

体重減少のときに肝臓はそんなに感度が良かったかなと思い起こしているのですが、毒性試験を見ている先生で、全体の体重が落ちたときにも肝臓は結構感度よく落ちるかという減少が非特異的にあるのだったら、あまり取らなくてもよいかなと思っています。

ただ、血液生化学で、僕は病理の所見も含めて解釈を間違ったかもしれないのですが、TG が落ちていて、門脈の脂肪蓄積の検証をしているのかな。肝臓の TG が落ちていて、全体としては脂質代謝が抑制されていて、肝臓の脂質が減少したら血中では上がってもよいのかなと思ったが、そのステージを超えてしまっているような感じがするので、臓器重量の影響が強く出てしまって様々なパラメータが動いているというような用量設定になってしまって、少しオーバードーズ気味なのではないかなと思いました。だから、あまり細かい所見は毒性として取らなくてもよいのかな。投与の影響ではあると思うのですが、毒性としては取らなくてもよいのかなという印象です。

〇〇〇 〇〇〇、いかがでしょうか。

〇〇〇 私も〇〇〇の意見に、体重が減っているので説明がつく所見ではあるので、毒性とは取らないまでも本文には残しておくべきなのかなと考えます。病理の変化も、今、〇〇〇がおっしゃったように脂肪の蓄積などは減っていますので、体重減少や肝臓重量の減少にも合う所見と考えることもできるので、本文に残しておいてもよいのかなと考えています。

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 少なくとも本文には残してよいかなと思うのは、理由がはっきりしないのですが、今、話が出ている体重の減少もありますし、過去の抗菌剤の所見を思い出すことができないのですが、腸内細菌叢にも大きな影響があるので、何らかの影響が出てもおかしくはないのかなと。

そして、どの用量から取るかということなのですが、〇〇〇も絶対重量、相対重量に言及されていましたが、絶対、相対両方のある 3,000ppm ですか。その用量に関しては少なくとも本文には記載してよいかなと思いました。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

ということで、本文には最高用量について記載すべきだという形で良いかと思うのですが、毒性所見として取るかどうかですね。これについて皆さんいかがでしょうか。

〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 今、病理の先生方の御意見が出たところですが、伺っている限り、お三方とも投与の

影響とは考えてよいというお話だったので、毒性まではいかないというお話だったのかなと私も理解していて、そういうことでよいと思います。毒性ではない。

〇〇〇 ありがとうございます。

総合的に判断して、本文には最高用量について記載すると。そして、毒性所見とはしないという形でよろしいでしょうか。

では、そのようにしたいと思います。

○事務局 事務局です。

現在、中間用量の 1,000ppm で雌雄ともに肝臓の相対重量減少が表中にあるのですが、こちらは削除で、最高用量群の絶対及び相対について本文に残すという形でよろしいでしょうか。

〇〇〇 ということでもよろしいですね。

では、そのようにしてください。

それでは、今度は病理組織所見で 3,000ppm の雌雄でみられた肝臓門脈周囲脂肪蓄積減少についてです。これについて、〇〇〇から（２）の３か月亜急性毒性試験と結果が逆で再現性が認められないのではないかと。（３）の試験では最高用量が同じだが、同じような所見が認められていないと。再現性に乏しいのではないかとという御意見をいただいています。

事務局から、これについて原著でも有害作用とはみなされなかったという記載であったということで、（３）の試験については最高用量群で Oil-Red-O の脂肪染色をしていることが確認できるが、これはどうだろうというのに、これは（４）だから、（３）の試験が（４）の試験とどうであるかという根拠にはならないようだったというようなことです。

これについても病理の先生方に伺おうと思います。〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 私も〇〇〇の指摘を受けて初めて気づいたのですが、確かに前は増加していて今回は減少しているということなので、判断が難しいなどは考えていたのですが、聞き逃して忘れてしまったので、〇〇〇の意見をもう一回読み上げていただけると。〇〇〇、〇〇〇の意見があったと思うので、記載されていない追加のコメントがあったと思うので、ここは良いと思ったところがあったので、忘れてしまったのでもう一度読み上げていただくことはできますか。

〇〇〇 どうしましょう。事務局からお願いできますか。

○事務局 〇〇〇の追加の御意見でございます。まず、毒性所見とするかどうかという点につきましては、本専門調査会で決めることにはなりますが、〇〇〇におかれましては、試験の病理担当者らの意見を採用せずに毒性所見と判断する理由はないと思いますとのコメントをいただいております。

〇〇〇 ありがとうございます。

私もそれで良いのかなと。逆に増加したときは、僕らはよくどうして増加したという理由を考えるので、減少したときにどう捉えればよいのかは悩ましくて、毒性と取るには原因、メカニズムがはっきりしないかなと思うので、本文記載は残してという形がまた今回も良いのかなと考えます。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇からはもともといただいておりますが、毒性所見とは言えないということで。お願いします。

〇〇〇 その方向で良いと思うのですが、資料2-2の脂質蓄積の頻度を見ると、コントロールで20例中雄が14例、雌が12例取ってあって、少し取り過ぎな感じなのです。それを減少しているという、それぞれ5例、8例になるのですが、実態は分かりませんが、すごく丁寧に見ている感じですね。こういった数字が出てしまっているのも、こういった所見は実は他にもあって、加齢性変化だと様々なものが出てくるので、それで頻度が減るということはあるのですが、亜急性でこれはどうかなというデータそのものの信頼性などそういうところが気になります。

言ったように、肝臓のTGが落ちていて、血中のTGも落ちているので、関連はあるのですが、毒性かという微妙ではあります。最高用量で何かあった影響として毒性とはしないほうが良いのではないかと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

もともと〇〇〇からいただいたのも、病理の先生方は皆さんそういうような御意見なので、本文には書くが毒性所見とはしなかったというような記載にするのが良いかと思います。皆さんよろしいでしょうか。

では、そのようにしたいと思います。

そうしますと、毒性所見と取る場合の所見名というのはなくなってくるので、次に肝組織のTGの増加についてということなのですが、これは〇〇〇から低値ではないかという御意見をいただいまして、事務局も調べていただいたところ、やはり減少であるということ。まずその点で変更が必要なのですが、そのほか、〇〇〇からも、低値ですが、reference valueと比較しても正常範囲ではないかということ。

私が書いたのは、増加として考えたときにTGが減っていて、飢餓による脂肪肝が起こることがあるので、そういう可能性を考えてこのコメントをしたのですが、そうではなくて、血液のが減っていて、肝臓のが減るということももちろんあるので、脂肪肝などになるより前の段階だと思いますが、なので、このコメント自体は変わらないのですが、とはいうものの、本文中の記載は減少ということで、これで良いかと思います。

その一方、表40に関しては、減少なのですが、これが毒性であるかは先ほどからの一連のお話でもって疑問が出てきているので、これも本文に残すというような形になろうかと思います。いかがですか。

〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 先ほどの肝臓のコメントで、〇〇〇もTGの低下ということで関係があるのではないかという御意見もあったかと思います。私もそれを気にしているので、本文に書くときは個別に書くのではなく、関連性がありそうだとすることが何となく分かるような文章にして載せるのはいかがでしょうか。

〇〇〇 ありがとうございます。

その辺、文章を考えるのは事務局と相談の上ということになりますが、関連がありそうとい

うのは確かに見えるので、そのような書きぶりにして、本文には残すという形でいこうと思います。よろしいでしょうか。

○事務局 事務局でございます。

関連するものとして、先ほどの門脈周囲蓄積脂肪の減少の書きぶりにつきましては、この場で特に御審議いただかなくて大丈夫でしょうか。

〇〇〇 そうですね。表から削除するとしても、本文に書くとなると所見名が必要になってくるので、すみません。戻りますが、53 ページの 23 行目なのですが、このときにどのような書き方をするかということで、〇〇〇からは門脈周囲蓄積脂肪の減少という御意見、それから、〇〇〇からは肝細胞脂肪変性で。

○事務局 そちらは。

〇〇〇 ごめんなさい。(4) は下ですね。34 ページ 4 行目なので、〇〇〇からは門脈周囲脂肪蓄積ということと、それからこれもか。

○事務局 事務局でございます。

〇〇〇からは、原著にあるように「蓄積」は入れないほうが良いと思いますというコメントをいただいております。

〇〇〇 ということなのですが、これはここで決定しにくいので、もう一度、事務局、それから、御意見をいただいている先生方ともんで結論を出して記載するというものでいかがでしょうか。よろしくお願いします。

そうしましたら、54 ページ、LOAEL についてです。まず異型白血球の減少と血中グルコース濃度の増加についてということなのですが、300ppm 以上投与群全部で異型白血球の減少があると。それから、雌では血中グルコースの濃度が増加したということなのですが、これは概要、FOI にはないと。一方で、今は所見が出ているのだからいかなものかということで事務局の問いかけがあったことに対して、〇〇〇からは異型白血球が減少するのは毒性学的に問題がないだろうと。それから、〇〇〇からは、グルコースについては有意差はあるが、値として軽微であるということで、あと、背景値、対照群が低値であったりというようなことを考えると、毒性学的意義がないのではないかとおっしゃっておられるので、一応これを見ますと、机上配付資料 1 に atypical がどこかに。

○事務局 22 ページでございます。

〇〇〇 21 ページに異型白血球の数があって、それから、グルコースに関しては 22 ページにあるのですが、まず異型白血球については、これも数字もそんなにものすごく動いているわけではないし、減少であるということで、これは削除でよいのではないかと思います。皆さん、いかがですか。

では、こちらはそのように。

それから、グルコースに関しては、やはり数字を見なくてはいけないのですが、確かに上がっているのですが、数字の変化の程度はそれほどでもないということもあります。ただ、用量が上がるに従ってというか、必ずしも従っていませんが、用量が上がると上がっているということ、何らかのストレスがかかっている可能性はあるかとは思いますが、ただ、数値的にそ

れほど動いているわけではないということがあって、どうでしょうか。これも本文にグルコースの上昇があったが、数字の動きがそれほどではなかったのというような形にするのが良いのではないかと思います、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

では、表からは削除ということでもよろしくお願いします。

次が少し変わったところで、爪の伸長です。これはあまりそういうのを見られた方もないのではないかと思います、なぜか爪が伸びっ放しになってしまうという例がたくさんあって、これは毒性影響なのかそうでないのかという話がありますが、〇〇〇からどうなのでしょう。それから、これは毒性影響でないと言い切れるのかということです。それはとてもよく分かります。ただ、爪が伸びるのがもし毒性影響であるとすればなのですが、これは運動性が低下してしまう。それから、意欲が低下してしまう。そうすると、爪をたくさん使って歩き回ることが減る。それから、お化粧というのですかね。そういう動きが減ってしまうという可能性はあるのです。

ただ、この試験ではなかったと思いますが、ほかで運動性について調べている試験もあって、それによって非常に低下がみられるというような結果は出ていないのです。慢性毒性だったような気がします、それも考えるとどうなのでしょうということではあるのですが、その一方で、事務局が出してくれましたが、かなりの数の子が爪が伸びてしまっている。回復群にもたくさんあるが、これに関しては、回復群と言っても影響があってそのままになってしまっている。ある程度伸びてしまうと、これをねずみさんは自分で何とかすることはできないと思うので、そういうような可能性もあるということを考えると、非常に特異な所見であるということが言えると思うのです。なので、本当にいろいろ調べても毒性所見かどうかと。それから、毒性所見でないという証拠も出てこない、これは一応本文には非常に特異な所見でもあるので、このように爪の伸長が観察されたが、毒性学的意義については不明であったという書き方をするのが良いのではないかと思います、皆さんいかがでしょうか。

では、そのようにしたいと思います。

次に、下痢、軟便、排尿量及び排糞量です。これについてはむしろ次の 56 ページの上の表を見ていただくと良いかと思います。これで、実際には下痢の所見はなくて軟便の所見までであったということから、表 40 には軟便という書き方で処理しているのですが、もちろん所見がなかったところも削除してあるということで、そこについては問題ないと思うのですが、これについて、例えば排糞量は雄で 300ppm で 1 頭だけある。それから、排糞量、雌は 300ppm では 2 頭だけ。それから、排尿量は 1 頭だけというようなのが、これを取るべきかどうかということになるかと思います。これについて御意見はあるでしょうか。

ただ、私はこれを見ると、例えば排糞量についても、でも、排尿量もそれこそ用量依存性がみられるので、ということは最初に出てきたところを取るべきかなとも思うのですが、非常に難しいところだとは思いますが。

〇〇〇、どうですか。

〇〇〇 排糞量、排尿量について、確かにインシデンスとしては低用量から増えていたりするのですが、ただ、これで例えば体重がすごく減ったなど、腎臓がおかしいよねということがな

いのですよね。

〇〇〇 ごめんなさい。体重は減っているのです。それもだんだんと影響があるということ、ただ、どこから毒性にするかは、切れ目はあると思うので。

〇〇〇 今のお話を踏まえて申し上げると、体重はたしか最高用量だけだったと思うので、そうすると、低用量、中用量の排糞量、排尿量が特に他に何か影響及ぼしたということではないように思うので、低用量、中用量は毒性とは言わないほうが良いかなと思っています。

○事務局 事務局でございます。

毒性所見は 50 ページの表 40 にまとめておりまして、最高用量では体重増加量の減少が雄雌どちらともみられておりまして、体重減少につきましては 1,000ppm の雄でみられているという状況で、雄のみ中間用量から体重に関しては影響があるのかなと。雌については最高用量で影響があるのかなというような状況でございます。

〇〇〇 雄の中用量の排糞量や排尿量もそれなりの数いるということを考えると、雄については中用量から、雌については最高用量、体重に関連して考えたほうが良いのかもしれませんが、ただ、そう決めてしまってよいのかという感じもするので。

それか、もう一つは確実な最高用量については毒性所見として記述し、用量依存的にこういうものが増えてきたという本文の書きぶりにするのはいかがでしょうか。最高用量については毒性と考えたというようなことですね。

〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 多分今の考えが合っていて、軟便が出ているので、普通だったら薬の影響、薬理学的な影響で収まるころなのですが、この試験は盲腸に病理の変化が出ているのですよね。なので、一番上は毒性としなくてはいけないが、下の用量は何か腸内細菌の軽い影響があって、糞便が増えた。糞便をどうやって増えた減ったと評価しているのか疑問ではあるのですが、中間用量は毒性ではないというので正しいと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

では、やはり最高用量は毒性所見として、先ほど私が提案しましたが、用量依存性が増えていく。最高用量については毒性所見と判断したというような書きぶりはいかがでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、そのようにしたいと思います。

それで、この試験のコメントの最後なのですが、好中球と単球の減少について。これについては、〇〇〇からの御意見でデータ的に 300ppm 以上で増加とは言えないのではないかということで、これについて、机上配付資料 1 の 21 ページです。これで見ると、これも用量依存性に乏しいということもあり、ここは本文と表からは削除するという案が出てきているのですが、皆様これでよろしいでしょうか。

では、削除ということにいたします。

次に、(5) の 3 か月亜急性毒性試験、イヌですね。

○事務局 事務局でございます。

(4) の試験について確認をさせていただきます。300ppm 以上の所見とされておりますの

が、まず雄の排糞量増加については最高用量群の所見とするということで削除、雌につきましては、排尿量及び排糞量の増加は最高用量群、また、グルコースの増加は削除ということで、好中球数及び単球数の減少に基づいて LOAEL が 300ppm というようなまとめになると考えておりますが、その理解でよろしいでしょうか。

〇〇〇 今、最後に 56 ページの 7 行目からの審議について、これは雄だけです。

○事務局 はい。雌は特にコメントがない状況です。

〇〇〇 そうですね。こちらは切っていますね。ということは、今お話にあったように雌の 300ppm の所見から LOAEL が決まってくるということになろうかと思えます。

○事務局 ありがとうございます。

〇〇〇 それでは、(5) のイヌの試験に行こうと思います。これについて。

○事務局 事務局でございます。

ここで 5 分程度休憩を取りたいと思いますが、いかがでしょうか。

〇〇〇 では、よろしくお願いします。

それでは、16 時 5 分からということをお願いいたします。

(休 憩)

〇〇〇 それでは、時間になりましたので再開したいと思います。

まず、この亜急性毒性試験の (5) について、事務局、説明をお願いします。

○事務局 56 ページ 17 行目から (5) 3 か月間亜急性毒性試験、イヌの試験でございます。イヌにプラドフロキサシンを 0、50、150、450ppm で 13 週間混餌投与した試験でございます。

結果につきましては 27 行目から御覧ください。全投与群において投与に関連した死亡はみられず、体重、摂餌量、栄養状態、眼科検査、反射機能観察、体温、血圧、心拍数、心電図検査、尿検査及び肝薬物代謝酵素測定において、投与に関連した異常はみられませんでした。150ppm 以上投与群の雄及び 450ppm 投与群の雌において手根関節の異常がみられました。さらに、450ppm 投与後の雌雄において姿勢異常がみられました。

血液学的検査でございますが、150ppm 以上投与群の雌雄においてヘモグロビン濃度が増加し、450ppm 投与群の雌雄において、白血球数、好中球数、単球数、網状赤血球及び血小板数の減少、ヘマトクリット値の減少、赤血球沈降速度の増加並びにトロンボプラスチン時間の延長がみられました。血液生化学的検査では、150ppm 以上投与群の雌雄においてアルブミン、カリウム及びサイロキシシン濃度の増加がみられました。450ppm 投与群の雌雄において、総タンパク質、クロライド、トリヨードサイロニン及び甲状腺刺激ホルモン (TSH) 濃度の増加がみられました。

剖検の結果、150ppm 投与群の雌において、肩関節及び膝関節の表面変化を伴う関節液増加がみられました。450ppm 投与群の雌雄において、より多くの関節において関節液増加並びに関節軟骨の表面変化及び水疱形成がみられました。臓器重量測定の結果、450ppm 投与群の雌において甲状腺重量の増加がみられました。病理組織学的検査では、150ppm 以上投与群の雌

雄において関節軟骨の水疱又はびらんが複数の関節でみられました。

19 行目から申請者及び FDA の判断について参考に記載しておりますが、NOAEL は両方とも 50ppm と判断しているところ、取っている所見が異なっている状況です。

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会の現在の案としましては、150ppm 投与群の雌雄でみられた各種試験に基づき、本試験の NOAEL を 50ppm と判断しております。

それでは、コメントボックス、次の 58 ページの 8 行目から御覧ください。

手根関節の異常でございます。当該所見は最高用量である 450ppm の所見としておりますが、現在の記載のままで良いか御意見をいただいております。また、所見の名前としまして「手根関節の異常」で適当かということも併せてお伺いしておりました。

これに対しまして、〇〇〇から、個体別の結果から、少なくとも雄については 150ppm 以上とすべきとコメントをいただいております。御指摘を受けまして、手根関節の異常については 150ppm 以上投与群の雄の毒性所見として修正しております。

こちらにつきまして追加でコメントをいただいておりますので、御紹介させていただきます。

まず〇〇〇からでございますが、所見名につきましては、disintegration という曖昧な所見で記録された理由は分かりませんが、「異常」でも大きくは相違はないと思いますとコメントをいただいております。

また、〇〇〇からは、ドーランド医学辞典ですと崩解、崩壊、壊変、統合崩壊や破傷になっており、高度の変化のようですが、日本語としてはどれも合わないようなので、原案でオーケーと思いますとコメントをいただいております。

続きまして、臓器重量でございます。現在は胆嚢、心臓、脳の重量変化のみ毒性所見とし、肝臓、甲状腺については所見としていない状況で御意見を伺っておりました。

これに対しまして、まず〇〇〇から、甲状腺に関しては甲状腺ホルモン及び TSH の増加がみられるため、毒性所見を疑う必要があると考えますとコメントをいただいております。

また、〇〇〇からは、データの確認は、結果をまとめた文章ではなく、試験データを確認し客観的に評価すべきかと思っておりますといった御意見とともに、胆嚢、心臓、脳、肝臓については毒性所見ではないのではないか、また、甲状腺につきましてはばらつきが小さく高値となっており、〇〇〇がおっしゃるとおり関連するホルモンの変動があるので、毒性影響とするので良いと思いますとコメントをいただいております。

事務局としましては、御指摘を受けまして甲状腺の重量増加所見のみ追記し、その他の所見については削除しております。

続きまして、今回コメント照会時に事務局から追加しました肉眼所見に関するコメントでございます。関節の肉眼的変化、150ppm 以上の雌雄で所見としておりました関節の肉眼的変化（表面変化及び関節液増加）につきましては、原著を改めて確認しましたところ、雌個体のみでみられた所見であったことから、雄の 150ppm につきましては削除しております。

また、450ppm の所見で記載されておりました関節液増加につきましては、関節軟骨ではなく関節の所見である旨、〇〇〇から御助言をいただきましたので、関節の肉眼的変化について関節液増加、関節軟骨の肉眼的変化では表面変化及び水疱形成ということで分けて記載する形と

しております。

続きまして、最後のコメントでございますが、60 ページを御覧ください。

病理組織学的所見でございます。事務局の案としまして、関節軟骨の水疱又はびらんを 150ppm 以上の雌雄に所見としておりまして、その点について御意見を伺っておりました。〇〇〇、〇〇〇から所見とすることについて同意の御意見をいただいております。

以上です。御審議をお願いいたします。

〇〇〇 それでは、このイヌの亜急性毒性試験について、全体として御意見がある方はございますか。

それでは、一つ一つについて、まず手根関節の異常なのですが、一つは〇〇〇から御意見をいただいているように、個体別の観察結果を見ると雄は 150ppm からではないかということで、これはこのように変更するということがよろしいでしょうか。

それでは、ここは変更させていただきます。

それで、もう一つは *disintegration of the carpal joint*、これが手根関節の異常という書き方なのですが、この書き方で良いかということで病理の先生方から御意見を伺っていましたところ、〇〇〇からは「手根関節の異常」でも大きな相違はないだろうということ、それから、〇〇〇からも原案でオーケーということですので、これは「手根関節の異常」という表記ということでよろしいでしょうか。

それでは、そのように表記してください。

そして、次に臓器重量なのですが、これについて、胆嚢、心臓、脳の重量変化について毒性所見としているのですが、〇〇〇からの御指摘があつて、病理的な変化がなかったり、それから、用量相関性がないといったことで、胆嚢、心臓、脳、肝臓については毒性ではないのではないかという御意見です。これは削除ということではよろしいでしょうか。

それでは、そのようにいたしたいと思います。そして、甲状腺に関してはホルモンの変動などもあるので、毒性所見ということでそのまま残すということです。

次に肉眼所見についてですが、関節の肉眼的変化について、雌雄の所見として 150ppm 以上ということだったのですが、見ると雌個体のみだったということで、雄個体については削除ということではよろしいですね。

それから、〇〇〇からの御指摘で、関節液増加が関節軟骨ではなくて関節の所見であるということで、ここの表現については「関節の肉眼的変化（関節液増加）」という表現にするということではよろしいですか。

では、そこはそのようにしたいと思います。

あとは病理学的な所見についてなのですが、FOI に入っていないのですが、関節軟骨の水疱又はびらんが 150ppm 以上の雌雄にみられるということで、これを記載してはどうかということが事務局からあるのですが、〇〇〇、〇〇〇から同意の御意見がありました。ということで、記載するということがよろしいでしょうか。

では、記載していただきます。

次に慢性毒性及び発がん性試験ということで、事務局、説明をお願いします。

○事務局 61 ページを御覧ください。

(1) 52 週間慢性毒性試験（ラット）でございます。

まず慢性毒性及び発がん試験全体に対しまして、〇〇〇から「萎縮」について混在しているということで、統一をいたしております。

それでは、7 行目からでございます。ラットにブラドフロキサシンを 0、50、250、500 又は 1,000ppm、52 週間混餌投与した試験でございます。

結果につきましては 14 行目からでございますが、いずれの群においても生存率、体重及び摂餌量に差はありませんでした。

血液学的検査では、50ppm 以上投与群の雌において好中球数の減少、250ppm 以上投与群の雌において単球数の減少がみられました。また、500ppm 以上投与群の雄においてリンパ球数の減少、1,000ppm 以上投与群の雌において白血球数及びリンパ球数の減少がみられました。血液生化学的検査では、250ppm 以上投与群の雄において総タンパク質濃度の減少がみられました。また、1,000ppm 投与群の雌において総タンパク質濃度の減少がみられております。

剖検の結果でございますが、1,000ppm 投与群の雄において盲腸拡張がみられましたが、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ました。臓器重量測定の結果、50ppm 以上投与群の雄において脾臓の絶対及び相対重量減少がみられました。また、500ppm 以上投与群の雄において肝臓及び心臓の相対重量減少がみられました。病理組織学的検査では、50ppm 以上投与群の雄において肝臓の局所脂肪変性がみられました。また、500ppm 以上投与群の雌において胆管過形成がみられ、33 行目に飛びまして、1,000ppm 投与群の雄において下顎リンパ節の活性型リンパ球発現頻度減少、雌において肝臓の局所脂肪変性がみられました。また、50ppm 以上投与群の雌雄において下顎リンパ節髄索の形質細胞の集積の減少がみられたが、これは被験物質の抗菌活性による細菌叢減少に伴う局所リンパ節の活性低下の減少を示唆する所見である可能性が考えられ、毒性学的意義はないと考えたとしております。

眼科検査では、500ppm 以上投与群の雄において角膜異常、水晶体混濁及び角膜新生血管がみられました。

6 行目から申請者及び FDA の判断について参考に記載しておりますが、本試験につきましては両者がかなり異なっております。申請者につきましては 6 行目からですが、血液学的、血液生化学的検査、また、剖検の結果並びに病理組織学的検査等でみられた所見について毒性学的意義はないとし、本試験の NOAEL を雌雄ともに最高用量である 1,000ppm と判断しております。

一方、FDA は血液学的検査、血液生化学的パラメータ、50ppm 投与群の雄及び雌における脾臓の絶対重量及び相対重量の減少、並びに 50ppm 投与群の顕微鏡所見に基づき、LOAEL を 50ppm と判断しております。

現在の肥飼料調査会での判断でございますが、50ppm 投与群の雄でみられた所見、また、雌でみられた所見に基づきまして、LOAEL は雌雄とも 50ppm と判断しております。

続きまして、63 ページのコメントボックスでございますが、時間の関係上、〇〇〇に進行を

お願いし、必要に応じて都度事務局から説明をさせていただきたいと考えております。

御審議をお願いいたします。

〇〇〇 今の説明について御意見、コメント等はございますか。

それでは、一つ一つ進めていこうと思います。

まず、各種毒性所見のうち、脱毛についてです。これは投与群で脱毛が観察されているのですが、特定の投与群における毒性所見として判断できないので、本文にも記載しているが、毒性所見の表には記載しておりません。また、これは毒性所見とすべきか。するのであれば、どの投与群の所見とすべきかということで意見を求められているところですが、私からのコメントであるのですが、これは少し変わっていて、投与群に関しても、ある日脱毛して、しばらくするとまた大丈夫になるというようなのも含まれている上に、ここに書きましたが、対照群にも観察されています。ということは、毒性所見とみるのは難しいのかなというところ、ただ、これもまた随分特異な所見ではあるわけですが、〇〇〇からはやはり発生頻度がこの程度で、しかも対照群にも認められる。用量相関性はないというようなことで、毒性影響ではないし、本文にも記載不要ではないかという御意見をいただいています。それで、事務局から対照群でも脱毛が観察されたということから、本文、毒性所見にも記載しないという形にしているわけですが、皆様、このような形でよろしいでしょうか。

それでは、脱毛に関しては記載しないということで、次は血液学的検査についてです。まず250ppm以上の投与群の雌雄のMCHCの増加についてなのですが、これについては、〇〇〇から、雌雄とも統計学的有意差があるところがありますが、投与群に用量相関性がないということで毒性影響ではないのではないかということで、事務局は本文と表中から削除ということになっています。

これは一応数字だけ見てみますと。

○事務局 机上配付資料の30ページでございます。

〇〇〇 30ページの赤いところですね。これで見ますと、このように数字としても大きく動いているのではないこともあり、また、中間のところであけてしまうところがあったりというようなことがありますので、削除するというような形に持っていこうと思いますが、皆さんよろしいでしょうか。

それでは、ここはそうにしたいと思います。

次なのですが、50ppm以上投与群の白血球分画の減少についてなのですが、ここについては、事務局、説明をお願いします。

○事務局 こちらのコメントにつきましては、事務局から雌の白血球系の所見について御意見を投げかけていたものでございました。

次のページに続いているのですが、まず6行目からの〇〇〇のコメントにつきまして、要点としましては、まず「白血球分画」については「白血球数」とするのはいかがでしょうかという点。また、内容を御確認いただきまして、17行目からでございますが、白血球系の影響としては、最高用量群の白血球数とリンパ球数の減少、また、好中球数の低値傾向を取るか否かとするのはいかがでしょうかといった御意見をいただいていたところです。

事務局の対応でございますが、24 行目以降に書いておりますが、白血球数の所見につきましては、雌の 50ppm 以上の所見ではなく、最高用量群 1,000ppm の所見と考えて、現在記載しております白血球数及びリンパ球数の減少はそのまま。また、御指摘いただきました 250ppm 以上の単球数の減少については、有意差がみられている所見であることから、現在記載したままとしておりますので、御審議いただきたいと考えております。

また、最低用量群 50ppm 以上の好中球数の減少につきましては、用量依存性に有意な減少がみられており、現在所見としておりますので、こちらも御審議をお願いいたします。

この点につきまして、今回コメント照会時に〇〇〇から追加でコメントをいただいております。

まず最高用量群の雌の白血球数及びリンパ球数の減少でございます。35 行目ですが、対照群の値が背景値に比し高めであることが有意差がついた要因になっているかもしれませんが、用量相関性がないこと、背景値の範囲内であること等から、毒性影響ではないと考えましたとコメントをいただきました。

また、雌の 250ppm 以上の単球減少につきましては、次のページでございますが、こちらも用量相関性なく、背景値の範囲内で毒性影響ではないと考えますとコメントをいただいております。

また、雌の最低用量 50ppm 以上投与群の好中球数の減少でございます。こちらは有意な低値を示したのは一時期であり、慢性影響を評価することを目的としているので、一時的に認められた影響より最終解剖時に認められているか否かを重視したほうが良いと思いますとコメントをいただいております。また、投与 1 年後に影響がみられていないため、毒性影響ではないと考えます。また、この変化の原因がトポイソメラーゼ阻害であるならば、なぜ雄には同様の変化が生じていないのか。なぜ好中球だけなのか。用量依存性が明らかではないのはなぜか。投与期間の長期化によりなぜ悪化しないかという点をクリアできないと、トポイソメラーゼ阻害による影響か否かを判断するのは難しいと思いました。もし表中にこの所見を残すにしても、一時的な変動があったことが分かるようにすべきであり、NOAEL の根拠とはしないほうが良いと思いますとコメントをいただいております。

事務局からは以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

書き方として、まず LEUCO が白血球分画としているが、白血球数であろうということ。これは本文を確かめたのですが、書いてあるところがありました。確かに白血球数です。したがって、これはそういうことなのですが、〇〇〇からの御意見で、24 行目からで、雌の 50ppm 以上の所見では、最高用量の所見では白血球が減少したと言えるとしても、50ppm 以上ではないのではないか、用量書相関性がありませんよということで、それに合わせて事務局でも 1,000ppm のみ残したという形ですが、これはこれでよろしいでしょうか。

一方、単球の減少に関しては有意差があるので残しているという形なのですが、これも数字を見てみたら良いと思うので、机上配付資料 1 の 31 ページです。これのモノサイトのところ、female の 360 のところでは有意差が出ているということで、結構減って見える

のですけれども、〇〇〇、いかがでしょうか。

〇〇〇 私がデータをしっかり見てコメントしたのが、64 ページの 40 行目からコメントをしているのですが、有意差はついているものの、群間に用量相関性がないのと、机上配付には出ていないのですが、背景値の範囲内のようなので、私は毒性影響ではないと考えました。

ただ、これは一連を眺めてみると、有意差の有無にかかわらず、最高用量だけぐんと下がっている指標が幾つかあるので、その辺、いろいろな先生に意見を聞いたほうが良いと思います。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

この辺にお詳しい先生は、〇〇〇、いかがでしょうか。

〇〇〇 今、モノサイトについての議論だと理解しているのですが、コントロールと比べて、例えば雄の場合だとばらつきがかなり大きいということに気がつく中で、今、Table 5-6 を見っていますが、雌の 250ppm 以上で少し下がり気味というところだと理解していますが、測定するポイントによっても随分ばらつきがあって、私としては一定の傾向があるとは判断しづらいなというところなんです。結論的にはこのモノサイトの変化については記載しなくてもよいのではないかと考えています。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

私も今見ますと、雌の 95 日、186 日のばらつきと見比べたときに、とても下がっているという感じにはなっていないということもあって、単球の減少は削除が良いかなと思いますが、皆様いかがでしょうか。

それでは、ここは削除ということでお願いします。ということで、LOAEL が変わる可能性があるのですかね。でも、まだ病理等も見ることになるので。

○事務局 雌の 50ppm 以上の好中球の減少につきましては。

〇〇〇 これについては、〇〇〇の御意見では最初の 95 日で雌で低値を示しているということで、このとき、対照群の数字も高いのもあることもあり、私が決めてはいけないのですが、雌の好中球の減少。

お願いします。

〇〇〇 〇〇〇ですが、一過性の変化なので、〇〇〇が言われているように毒性と取らないですよね。

〇〇〇 ありがとうございます。

皆さん、そういうことでよろしいでしょうか。

○事務局 事務局です。

雌の最高用量群 1,000ppm の白血球数及びリンパ球数減少につきましても、〇〇〇から毒性影響ではないというような御意見だったのですが、最高用量に関しても削除の方向ということでもよかったですでしょうか。

〇〇〇 これも机上配付資料の 31 ページの表を見ながら考えないといけないのですが、白血球数とリンパ球数については、雌では最後のときに結構低くはなっています。その前にも出て

くるということなのですが、〇〇〇、もう一度この御説明をお願いできますか。

〇〇〇 評価書案の 64 ページの 34 行目から今の点の意見を申し上げているのですが、背景値と比べたときに対照群の値が背景値に比べて高かったから、余計に有意差がついているかもしれないというコメントをしました。そして、それぞれの指標について、投与群間できれいな用量相関性がないということと、背景値と比べたときに、このデータの値を見るとすごく低いように見えたのですが、一応背景値の範囲内であったということを確認しています。この減少によって何か他に影響が出ているということがないので、毒性影響ではないと考えたという意見を申し上げております。なので、ここは他の先生にも伺ってみたほうが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。

この辺、〇〇〇、いかがでしょうか。

〇〇〇 このリンパ球に関しては、特に雌の白血球数とリンパ球数が 186 日以降で共通して下がっている。私、先ほど〇〇〇からのコメントに少し影響されているところがあるのですが、一過性という意味からいくと、投与期間が延長するにしたがって下がっている傾向が見えるを見ていて、たしかラットの病理組織所見の中にも、濾胞ですか。リンパ節の活性化の程度が頻度的に下がっているというような所見もありましたが、剤の影響ではあるように思います。ただ、これを毒性と取るかどうかということに関しては少し議論が必要かなと考えています。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございました。私も〇〇〇のおっしゃる形かなと。

〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 今の議論がちょうどよくて、影響が疑われるが、背景値の範囲だったということでまとめて良いと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

では、本文にはそのように書いて、背景値の範囲内であったため、毒性影響とはしないという形で修正していきたいと思います。よろしいでしょうか。

それでは、66 ページの血液生化学的検査に移ります。

○事務局 申し訳ありません。65 ページの 15 行目から雄の血液学的所見についての審議もお願いします。

〇〇〇 ごめんなさい。50ppm 以上の投与群の雄の単球数の減少、500ppm 以上の雄の白血球数の減少が原著と結果が合致しないので、毒性所見として記載しているがということで、これに対して〇〇〇が調べてくださって、参照後の Table 5-6、原著ですが、原著の中では雄の単球数は統計学的に有意になっているところがなくて、減少傾向はないのを見た。それから、白血球数についても、いずれの時点、用量でも統計学的有意差がないということで、毒性影響ではないだろうという意見をいただいております。事務局ではこれを受けて両所見を本文と表から削除したという状況です。これでよろしいでしょうか。

これで血液生化学に移ります。

○事務局 28 行目からのリンパ球数減少でございます。こちらは〇〇〇から最初にコメントを

いただき、さらに今回追加コメントをいただいている状況でございます。

〇〇〇 〇〇〇からは、さらにこれは用量の公比が2なので、用量間に大きな差が出にくい可能性があるが、群間に明らかな差がない。これはこちらを見たほうが、リンパ球だからまた31ページですが、これの特に360日のところですね。そこで用量相関はないということです。しかも、これを見ると、下がってはいるのかなというような感じなので、毒性所見とはしないという御意見で、そういう形でよろしいでしょうか。

では、これも削除ということで。

それで、血液学的検査では、まず250ppm以上の雌雄のナトリウムの濃度増加なのですが、これは机上配付資料1の34ページです。これによれば、FOIでは所見として記載されていたのですが、これで見ますと用量依存性が明確でなく、有意な差があるところもあるが、範囲が狭いということで、毒性所見としたままでよいかという問い合わせが事務局からあったのですが、〇〇〇から、これも有意差はあっても値の動きは軽微であって用量相関もないということで、毒性影響ではないと。それで、事務局としては本文と表から削除したという状況ですが、これでよろしいでしょうか。

では、このように。

次ですが、TPの減少なのですが、これも〇〇〇から御意見があつて。

○事務局 机上配付資料は33ページでございます。

〇〇〇 それの赤いところですね。これで見ますと、投与群間に差がない。500ppmだけにあたり、それから、500ppmが抜けて250ppmと1,000ppmであたりということ。あと、差がないということで、毒性影響ではないと。雌の最高用量についてもということで、確かに数字としても動きが狭いので、これは有意差がついていても変化があるということではないように見えますね。削除するということでよろしいでしょうか。

○事務局 雌雄ともに削除の対応をさせていただきます。

〇〇〇 次ですが、ASAT及びALATですが、これがまた減少しているということについて、これも〇〇〇からの御意見で、低値になっているところがありますが、有意差もないし用量相関もないので、毒性影響ではないのではないかと。肝臓の所見も出ていないということから、これは毒性所見ではないのではないかとということで、事務局としてもこれを削除するようにしているのですが、これでよろしいでしょうか。

では、削除ということで。

どうでしょうか。この後、剖検所見の部分になるのですが、事務局、続けたほうが良いでしょうか。

○事務局 もう少しだけよろしいですか。剖検所見、盲腸拡張につきましては、事務局から説明させていただきます。もともと盲腸拡張についての所見としていたのですが、〇〇〇から所見として取りますかという御意見をいただきました。こちらにつきましては、5の(1)で既に御了解をいただいておりますが、調査会の取扱いについての決定に基づきまして、抗菌性物質投与の影響という形で、5の(1)と同じ記載ぶりを本文にも挿入し、所見からは削除するという対応をしておりますので、そちらでよろしいか御意見をいただければと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

これについては、この評価書の中で既に同じような表現もあり、毒性所見とは取らないということで修正していただいておりますが、それでよろしいですね。

それでは、次に臓器重量の測定についてです。脾臓、肝臓、心臓の重量変化について記載しているのですが、原著によると用量依存性が明確でないので、記載すべきかどうかということで事務局からの問いかけがあります。それに対して〇〇〇から御意見をいただいていたいて、まず脾臓の絶対及び相対重量について、雄の低用量のみ有意差がついている。これは 35 ページですね。まず、脾臓だから **spleen** を見てみますと、高用量になると減少、低下していないのが見てとれます。それで、雌の脾臓重量についてはどれも有意差はないということで、毒性影響ではないのではないかと。事務局としてここは削除している。

ただし、雄の数字については、雄の 50ppm が LOAEL に関わる内容であるということで、どう判断すべきかということだったのですが、〇〇〇の御意見のように、低用量にはついていのですが、高用量では減っていないという辺りで、これが先ほどのヘマトクリットの値にも、31 の辺りですよ。白血球と、低用量に例えば白血球数など、その他でこれが動いているというものもないようですので、ここは毒性影響ではないのではないかと思います、皆さん、いかがでしょうか。

それでは、ここは毒性影響でないとすると。

それから、雌なのですが、これはそもそもが有意差がないのですよね。先ほどと同様に白血球数で動きがあるのだったらなのですが、あることはあるのだが、先ほどそちらでも削除があった程なので、50ppm も含めて削除になろうかと思うのですが、どうでしょうか。

では、50ppm も含めて削除ということでお願いします。

次の病理組織学的検査はどうしましょうか。

○事務局 申し訳ありません。事務局でございます。

臓器重量なのですが、議題としては脾臓、肝臓、心臓と 3 つ挙げさせていただいております、コメントをいただきましたので脾臓でございます。肝臓、心臓につきましても机上配付資料 1 の 35 ページで赤の四角囲みをしているのですが、用量依存性ではないものの、有意差は一部、相対重量のみついているというような状況ですので、こちらについても御意見だけまとめていただきましてという形でお願いいたします。

〇〇〇 ごめんなさい。

あと、肝臓と心臓ですね。これは有意差があるのは相対重量で雄の 500ppm だけということ。しかも、数字的にも、心臓は小さいが、心臓の重さは測るのが難しいところもあり、それを考えると、これは削除ではないかと思いますが、皆さん、いかがでしょうか。

それでは、そこは削除ということで。

○事務局 本日はここまでということで、まとめをお願いいたします。

〇〇〇 分かりました。

それでは、幾つか確認あるいは修文しなければいけないところがありますが、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、亜急性毒性試験について

は審議終了ということ。それで、慢性毒性に関しては剖検所見までについて取りまとめるということで、それ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。
○事務局　〇〇〇、失礼します。臓器重量測定まで御審議いただいたということでよろしいでしょうか。

〇〇〇　臓器重量測定までということで、事務局は引き続き作業をお願いします。

○事務局　承知いたしました。

本日御意見をいただいた内容につきまして、座長預かりとなった箇所につきましては御相談しながら事務局にて内容を修正し、専門委員の皆様に御確認いただきますので、よろしくお願いいたします。

次回以降の調査会では、慢性毒性試験（１）の病理組織学的検査以降を御審議いただきますので、どうぞよろしくお願いいたします。

〇〇〇　これで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　時間が差し迫っているところ、恐れ入りますが、事務局から１点御報告させていただきます。

机上配付資料３を御覧ください。

肥料・飼料等専門調査会では、これまで汚泥資源を原料に含む肥料として、令和５年に菌体りん酸肥料、令和７年にけい酸加里肥料を御審議いただきました。

肥料を御審議いただく際、評価する必要がある成分としては、原則として重金属を対象とすることが「普通肥料の公定規格に関する食品健康影響評価の考え方」に定められているところでございます。

一方で、汚泥資源を原料とする肥料につきましては、御審議の際、重金属以外の化学物質である PFAS 等に対する懸念が専門委員の先生方から示されました。このことを踏まえまして、調査会において、当該品目の答申時に原料として使用される汚泥資源に係る最新の知見の収集に努めるべきである旨を評価書とともにリスク管理機関へ伝えることが適当として評価を取りまとめていただいたところでございます。

こうした経緯に応じまして、今般、農林水産省から令和７年度の汚泥肥料中の PFAS に関する調査結果が公表されましたので、その概要について御報告させていただきます。

まず１ページから３ページ目についてでございます。

令和７年度に全国の事業場から収集した汚泥肥料 80 点を対象に、PFOS、PFOA 及び PFHxS の含有実態調査が実施されました。

調査の結果につきましては２ページ目、現時点での考え方に記載のとおり、PFOS 及び PFOA につきましては、いずれも 9 割以上が 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以下であり、今回の分析結果における最大値は PFOA で 59 $\mu\text{g}/\text{kg}$ と令和３年に収集した汚泥肥料の分析結果における最大値を下回っております。また、PFHxS につきましては、ほとんどが定量下限値未満であることが確認されました。

さらに、農林水産省による試算においては、最も高い濃度を示した汚泥肥料を長期間連用したほ場で生産された農作物を毎日摂取するなど、極めて保守的な条件で試算した場合であって

も、耐容一日摂取量を超過しないことを改めて確認したとのことです。

続いて、4 ページ目以降を御覧ください。

汚泥資源を原料とする肥料中の PFOS、PFOA 及び PFHxS に関する科学的知見として、令和 7 年には試験室レベルで加熱処理による低減効果が示唆されておりましたが、今回、実際の燃焼施設における加熱処理の効果について追加的な検証が行われております。

結果としましては、5 ページ目の (3) 現時点での考え方に記載のとおり、燃焼前の脱水汚泥と比較し、燃焼灰では PFOS 及び PFOA の濃度が極めて低くなることが確認されたことから、試験室レベルでの検証と同様、加熱処理により PFOS 及び PFOA が低減されることが示唆されました。

なお、PFHxS につきましては、燃焼前の脱水汚泥において全て定量下限値未満であったことから、燃焼前の時点で濃度は極めて低いことが確認されております。

さらに 6 ページ目ですが、リン回収工程を経て製造された肥料 28 点について分析した結果、PFOS 及び PFHxS につきましては全て定量下限値未満、PFOA についても 1 点を除き定量下限値未満であり、濃度が極めて低いことが確認されました。

最後に、今後の農林水産省における対応方針につきましてですが、汚泥肥料の PFAS に係る科学的知見が不足していることから、引き続き農地土壌から農作物への移行に関する研究や、農地土壌における PFAS の蓄積性などに関する情報収集を進め、科学的知見をさらに蓄積していく予定とのことです。

御報告は以上です。

〇〇〇 ありがとうございました。

ただいまの御報告についてコメントはございますか。よろしいですか。

それでは、その他、事務局から何かございますか。

〇事務局 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さしあげますので、どうぞよろしくお願いいたします。

なお、次回は来月を予定しておりまして、本日調査会が終了したところではございますが、出席確認やコメント照会などを日を置かずお願いすることになるかと思っておりますので、どうぞよろしくお願いいたします。

また、本日は時間を超過しまして大変失礼しました。

以上でございます。

〇〇〇 ありがとうございました。

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。