

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第214回) 議事録

1. 日時 平成30年6月1日(金) 14:30~16:56

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 動物用医薬品(フルララネル)に係る食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

(専門委員)

青木専門委員、青山専門委員、石川専門委員、石塚専門委員、小川専門委員、
島田章則専門委員、島田美樹専門委員、須永専門委員、辻専門委員、
能美専門委員、舞田専門委員、宮田専門委員、渡邊専門委員

(食品安全委員会)

山添委員、山本委員、吉田委員

(事務局)

川島事務局長、小平事務局次長、吉岡評価第二課長、大倉課長補佐、
大谷評価専門職、西川係員

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請(平成30年5月31日現在)

資料2 (案)動物用医薬品評価書「フルララネル」

参考資料

6. 議事内容

○青山座長 それでは、ただいまから第214回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

本日は、下地専門委員、寺岡専門委員、吉田専門委員の3名が御欠席でございますので、13名の専門委員によって議論を進めたいと思います。

本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元に「第214回動物用医薬品専門調査会議事次第」が配付されておりますので、そちらをごらんください。

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。

○大倉課長補佐 議事の確認をさせていただきます。

本日の議事は「(1) 動物用医薬品(フルララネル)に係る食品健康影響評価について」と「(2) その他」でございます。

資料の確認をお願いいたします。

本日の議事次第、委員名簿、座席表の二枚紙。それから、資料は、議事次第の裏に記載されている三種類でございます。

机上配付資料としまして「動物用医薬品専門調査会への申請企業関係者等の参加について」と、島田章則先生から御提供いただきましたカラーの三枚つづりの資料、あとはタブレットにて参考資料のお配りをしております。

不足の資料等ございましたら、事務局にお申し付けください。

○青山座長 ありがとうございます。先生方よろしゅうございますね。

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(平成15年10月2日食品安全委員会決定)に基づきまして、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御報告ください。

○大倉課長補佐 専門委員の先生方から御提出いただい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(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。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

先生方、御提出いただきました確認書につきまして、相違はございませんでしょうか。

(「はい」と声あり)

○青山座長 ありがとうございます。

早速、議題に入りたいと思います。

議題1「動物用医薬品(フルララネル)に係る食品健康影響評価」です。

事務局から説明をお願いいたします。

○大谷評価専門職 資料の御説明の前に、本日の審議の流れについて御説明いたします。

机上配付資料1「動物用医薬品専門調査会への申請企業関係者等の参加について」に基づいて、本日は申請企業である株式会社インターベットから説明者をお呼びしております。

初めに、フルララネルの評価書案の御審議を食品健康影響評価の手前まで行ってから、企業申請資料等に関する説明者への質問事項を整理していただきます。次に、説明者が入室し、質疑応答となります。質疑応答終了後、説明者が退席した後、引き続き食品健康影響評価の御審議をお願いしたいと思います。

それでは、評価書案について御説明いたします。

資料2をお手元に御用意ください。資料の御説明を始める前に、何点か修正があります。

43ページ、「繁殖に対するNAOEL」となっているのですが、これはNOAELの間違いなので修正をお願いします。

次に、44ページ21行目、赤字の部分「交尾成立までの時間交配前期間」に取り消し線が引かれていますが、この「交配前期間」の取り消し線は誤りです。

最後に47ページ27行目から28行目にかけての修正部分「が、300 mg/kg体重/日以上投与群において、臓器の絶対重量および相対重量に統計学的に有意な差異が認められた。」は、元イキとして、直前の文末が「投与による影響は見られなかった。」でおしまいということになります。

それでは、評価書案の御説明に移ります。表紙のボックスに書いてありますとおり、事前確認版から修正した箇所については赤い色で記載しています。

3ページをごらんください。本剤は、本年3月13日にインポートトレランス申請が行われ、4月に厚生労働大臣から評価要請が、24日に食品安全委員会で要請事項の説明が行われました。5月28日には厚生労働省から追加資料、これは先日お送りしたEMA評価時に企業がEMAに提出したドシエを接受いたしました。

5ページ、評価対象動物用医薬品の概要です。

23行目から使用目的及び使用状況を記載しています。フルララネルはイソキサゾリン系化合物であり、リガンド作動性Cl⁻チャンネルのアンタゴニストとして、節足動物のGABA受容体に作用し、神経細胞へのCl⁻の流入を阻害して、過度の興奮を引き起こすことによって、殺虫作用を示す。フルララネルはイソキサゾリン環5位の立体配置に基づく1対の鏡像異性体（エナンチオマー）の等量混合物（ラセミ体）であり、R体とS体のうち、ノミ及びマダニに対する殺虫作用を示すのはS体であるとしています。

EUでは、鶏の外部寄生虫であるワクモの駆除剤について、2017年にMRLを設定、承認しています。また、国内外においては、イヌやネコを対象動物としたノミ、マダニの駆除剤が承認されています。ヒト用医薬品としては使用されていません。

ワクモの説明書きとして脚注2としてがありますが、辻専門委員よりご修正をいただいています。

7ページ、安全性に係る知見の概要となっています。

7行目から薬物動態試験です。ラットに7日間強制経口投与を行ったところ、18行目から、各組織の放射活性は肝臓、腎臓周囲脂肪、腎臓、筋肉、全血の順に高く、また、組織中の放射活性については総じて雌の方が高かったということで、表1に結果をまとめています。

排泄は表2にまとめておきまして、投与量の37～49%が糞中に、2～4%が尿中に排泄されており、主要な排泄経路は糞であったということになっています。

代謝については表3にまとめています。

ラジオHPLC試料のLC/MS/MSによって、組織及び全血中から主に10種類のフルララネル代謝物が検出されています。こちらについては、61ページに、ラットにおける推定代謝経路を示しています。経路としてはジクロロフェニル環、ジヒドロイソキサゾール環及び/又は側鎖の水酸化後、硫酸抱合を受ける経路、N-脱アルキル化後、アミドを経てカルボン酸となる経路、側鎖アミドの加水分解によってカルボン酸となる経路の三つが考えられました。

9ページ、ラットの薬物動態試験二つ目として、ラットに28日間強制経口投与を行った試験があります。こちらについては、17行目の後ろの方、AUCについては24時間の範囲で得られた濃度-時間曲線に明確な消失相がないため、算出できなかったとなっています。

これ以降、ウサギ、イヌなどを用いて薬物動態試験が行われていますが、いずれも排泄は遅く、フルララネルは蓄積したという結果が続いています。

、19ページ1行目から、ラットとイヌの薬物動態試験の結果を比較しています。ラット及びイヌにフルララネルを反復経口投与したところ、ラットでは40 mg/kg体重/日までの用量で、投与後2時間から8時間以内に血漿C_{max}に達し、一方、イヌでは実施された試験設定では血漿C_{max}を決定できず、投与24時間後もフルララネル濃度の上昇が続いたという結果でした。

ラット及びイヌに標識フルララネルを経口投与した反復投与試験では、フルララネルは蓄積し、ラットでは約30日後に、イヌでは約90日後に血漿中濃度が定常状態に達しました。いずれもT_{1/2}が長く、実施された試験設定ではT_{1/2}の算出はできなかったという結果です。また、フルララネルについては、腸肝循環を受けると考えられたとされています。

(7) 以降は鶏を用いた薬物動態試験です。

21ページ、22ページをお開きください。(9)の薬物動態試験として、鶏に対してフルララネルを7日間隔で2回強制経口投与したところ、その結果が表16から18に記載されています。表16をごらんいただきますと、鶏についても肝臓、腎臓、筋肉、脂肪という順番に多く分布している様子が確認されています。

25ページ27行目からは残留試験です。7日間隔で採卵鶏に対して2回強制経口投与を行った結果を表26、27にまとめています。表26では、7日間隔2回投与後1日目に肝臓で最も濃度が高く、1,120 ng/gとなり、35日目に全ての臓器でLOQ未満となっています。鶏卵については表27にまとめておきまして、28日後にLOQ未満となっています。

次に27ページ9行目、(3)の残留試験をごらんください。鶏に7日間隔で2回飲水投与をした試験の結果が表29にまとめられています。肝臓で1,740 ng/gの濃度が観察されていて、これが全ての残留試験の中で、最も濃度の高い残留になります。鶏卵については、最も高い濃度が見られたのは薬物動態試験で、24ページの表22をご覧くださいと、全卵で最終投与後6日後940 µg/kgが最高濃度になっています。

28ページ19行目から残留マーカーについて整理をしています。標識フルララネルを用いた鶏の薬物動態試験において、組織中及び鶏卵中の主要残留物質はフルララネルであった。組織中及び鶏卵中いずれも残留放射能に占めるフルララネルの割合は大きく、測定時点を通しておおむね一定であったことから、フルララネルが適切な残留マーカーであると考えられたとしています。

29ページからは毒性試験です。まず遺伝毒性試験ですが、表31に結果がまとめられています。*in vitro*の復帰突然変異試験、遺伝子突然変異試験、染色体異常試験、*in vivo*の小核試験が行われておりまして、いずれも陰性の結果が得られています。

以上のことから、専門調査会はフルララネルには生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えたと結論づけています。

30ページの7行目から、急性毒性試験について記載をしています。表32をごらんいただきまして、ラットを用いて強制経口投与と経皮投与で試験が行われておりまして、いずれもLD₅₀が2,000以上ということで、急性毒性は見られなかったという結果になっています。

以上で御説明を終わります。

○青山座長 ありがとうございます。

途中、少し飛んでいる部分もあるのですが、ここについては順番に眺めていけばよろしいですか。

○大谷評価専門職 はい。

○青山座長 ありがとうございます。要点を非常に効率よく説明いただけたと思います。

ここにつきましては、薬物動態試験、残留試験が続きますので28ページまでありますので、ここについてさらっと復習したいと思います。

これらにつきましては、主に石川先生と宮田先生から文言修正あるいは記載の修正等をいただいております。大体、事務局の説明のとおりで、この化合物は主たる代謝経路が三つぐらい想定されるということと、そういう経路があるものの、腸肝循環があって比較的長い時間、体内にとどまる特徴があるというのが主要なことかと思えます。

順番に見ていくと、コメントを頂戴した石川先生、大体このような要約なのですが、少し先生方に注意していただきたい点はございますか。

○石川専門委員 私が修正した部分は、特に5ページ、言葉の使い方が少し気になったので直させていただきました。途中のコメントにもありますが、一般的な表記と私が思っているので、それがおかしいようなことであれば御指摘いただければと思います。

参考資料で見えていたものは、一つの化学物質としての名前で、それに対してラセミやS、Rと別々に区別して使っていたのですが、フルララネル自身はラセミ体自身をフルララネルと名前がついているので、それで統一したほうがわかりやすいということで、ラセミ体という言葉は本文中には出なくても大丈夫かというように修正させていただきました。

○青山座長 ありがとうございます。

ただいまの点につきましては先生方、それで御了解いただけますか。

ありがとうございます。

全般的な薬物動態あるいは代謝経路等につきましては、宮田先生からも簡単に補足があれば頂戴できますか。

○宮田専門委員 青山先生からおっしゃっていただいたと思うのですが、一番の特徴は、吸収はされるのだけれども消失速度が低い。排泄されなくて、連投するとどんどん濃度が上がってくるような薬剤の性質がある。それで排泄されにくくて腸肝循環をしているのではないかと考えられている薬剤だというのが一番ポイントになるかと思えます。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。事務局が簡潔に説明して下さったとおりで、いずれのデータも傾向としては矛盾なく説明されているということで、一部、不適切であった表現等々は先生方のコメントに沿って修正されているようですので、概ね大丈夫かなとは思いますが、念のために事務局に確認しますが、17～18ページにかけてボックス内に参考として云々というところがありますが、これは評価書になるときはどういう扱いになるのでしょうか。このまま四角に囲って残るのでしょうか。

○大谷評価専門職 いえ、この四角囲いは全て削除される予定です。ここにある（5-1）～（5-4）の試験は、15ページの15行目からの薬物動態試験、イヌというところがあるのですが、この試験は四つの試験を総括した項目になりますので、その詳細が四角で囲われた17～18ページの試験ということになります。ですので、最終的には削除いたします。

○青山座長 ありがとうございます。先生方、そういうことだそうですので、一応、議論のために念のため、一つ一つの試験を細かく記載しているのですが、最終的な評価書では15ページ15行目の（5）薬物動態試験という一つのくくりでまとめて、16ページの22行目までで答えが出ていると御理解ください。

また、念のためですが、16ページ17行目に表11がありますが、右端が欠けているような、欠けていないようなのですが、これは一番右に縦線が入るという理解でよろしいですか。

○大倉課長補佐 参照資料を記載したために右に出ておりますが、最終的には参照番号になりますので、添付資料p〇〇、p〇〇とはならず、参照幾つというように、もう少しコンパクトにおさまるように修正いたします。

○青山座長 ありがとうございます。では、編集上で処理をお願いいたします。

急性毒性の直前までは、私が大ざっぱに理解したことを簡単にまとめてしまいましたが、宮田先生の御説明も基本的にそれでよろしかろうということで、28ページ19行（5）残留マーカですが、フルラネルが適切な残留マーカであると考えられたというところまで、先生方、特段のコメントがなければ、ここまでは、このような形式でよろしいという御了解がいただけたということにしたいのですが、よろしゅうございましょうか。島田美樹先生どうでしょう。このような書きぶりでもよろしいでしょうか。

○島田美樹専門委員 はい、結構でございます。

○青山座長 ありがとうございます。では、薬物動態と残留については、このような形でまとめさせていただきます。

29ページ、ここで遺伝毒性が出てきます。能美先生と石川先生から表の書きぶりを少し修正いただきましたが、いずれにせよ、評価に用いた全ての遺伝毒性試験で陰性の結果が得られているという理解でもよろしいでしょうか。能美先生、簡単に御要約いただけますか。

○能美専門委員 こちらの表31にありますように、*in vitro*のバクテリアを使った復帰突然変異試験と、マウスを使った遺伝子突然変異、ヒトの末梢血リンパ球を使った染色体異常、*in vivo*のマウス小核試験、いずれも陰性ということで、30ページの4行目、5行目にありますように、フルラネルには生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えたという結論でもよろしいと思います。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。石川先生も全く同じお考えということで、遺伝毒性につきましては、全てが陰性という非常にわかりやすい結果が出ております。先生方、恐らくコメントはなかろうと思うのですが、もし何かあれば、よろしゅうございますか。

○能美専門委員 記載のところで、29ページの表31のマウスリンフォーマ細胞L5178Y/TK⁺とあるのですが、TKは斜体でKは小文字なのです。ヒトの場合ですと両方とも大文字で斜体な

のですが、動物の場合ですと先頭のみが大文字で二番目は小文字になりますので、細かい話ですが、Tは大文字、Kは小文字で両方とも斜体、+/-は上付きという、そのまま結構だと思います。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。事務局、よろしく申し上げます。

この+/-にしたときの-が小さくなってしまっていて、私も時々、書くときに何かの拍子に小さくなってしまふときと、肩付きにしてもマイナスが見えるようになるときとあるように思いますので、少し細工をよろしく願いいたします。

急性毒性につきましては、この表のとおりでして、LD₅₀がラットの強制経口は雌のみで2,000以上、経皮であれば雌雄とも2,000以上で死亡例なしという結果が出ております。これについては特に議論の余地はなかろうかと思えます。

もし、何かあれば。ここまでよろしゅうございますか。

では、事務局、引き続き説明をお願いいたします。

○大谷評価専門職 それでは、次に亜急性毒性から慢性毒性及び発がん性まで御説明をいたします。30ページをお開きください。

内容に入る前に事務局よりということで、今回どのような観点でデータを整理したかということボックスに記載をしています。

まずは、血液学的検査、血液生化学的検査、臓器重量等で背景データが確認される試験は有意差があり、かつ、背景データの範囲を超えているもののみを毒性所見として整理しました。

また、当初、お送りした版では有意差について、p値が0.01未満のもののみを抽出していたのですが、0.05未満のものまで捉えるべきという御意見をいただきましたので、p値が0.01未満及び、0.05未満のもの両方を載せています。

小川先生から、背景データの比較の必要ですが、実験ごとの対照群のデータとの比較も重要ですので、用量相関性が見られる場合はケースバイケースで判断する必要がある、というコメントをいただいています。

次のボックスですが、臓器重量は絶対重量及び相対重量の両方で有意差が見られたもののみを毒性所見として整理いたしました。

小川専門委員より、体重減少に伴って全体の臓器が小さくなる傾向がある場合、絶対重量の増加が見えにくくなりますので、相対重量のみが有意に増加している場合は注意が必要、というコメントをいただいています。

本文の破線部は、毒性所見とするかしないか、すなわち表中に記載するか本文中に記載するかについて、御確認をお願いしたいと箇所のため、表と本文と両方に書いています。最終的にはどちらかを削除するということになるかと思えます。

31ページ、2行目から28日間亜急性毒性試験となっています。ラットにフルララネルを28日間強制経口投与、0、30、60、600という用量で投与したという試験です。毒性所見とはしておりませんが、9行目から13行目にかけて、対照群を含む全ての群で肝細胞の脂肪化が見られた。脂肪化の程度及び小葉分布パターンは投与群間で異なり、対照群では門脈周囲に限定して変化

が見られたのに対し、投与群ではこれに加えて軽度から中等度の脂肪化が門脈周囲、小葉中間体及びびまん性の脂肪化が用量依存性に認められたとなっています。

試験の結果、毒性所見については表33にまとめています。なお、網かけの数値で取り消し線を引いているものに関しては、背景データの範囲内の変異であったため削除をしている数字になります。

結果ですが、600 mg/kg投与群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量減少、副腎重量の増加、胸腺の萎縮、脾臓のチモーゲン顆粒の減少が見られたことから、本試験のNOAELを60 mg/kg体重/日投与群と設定としています。

32ページにまいりまして、本試験で見られています肝臓の脂肪化についてですが、こちらの所見はほかの幾つかの試験でも見られています。参考のところに書いていますように、五つの試験で見られています。この試験もそうなのですが、五つのうち三つでは、対照群でも所見が見られているということになりますので、共通の論点として肝臓で見られた脂肪化を毒性と考えるのか、毒性とは考えないのかという部分について御審議いただきたいと思えます。

本日、御欠席いただいている寺岡専門委員からは「本試験の脂肪化はフルラネルの毒性影響とは考えられませんが、対照群にしては脂肪化の程度がひどいように思います。対照群で脂肪化が見られたということが、通常見られることか心配になりました。もし、かなり珍しいとすれば副腎、胸腺、脾臓に対する影響を指標としてNOAELを決定したとはいえ、対象でも脂肪肝がかなり見られるような試験成績を採用しても問題ないか議論が必要と思えます」というコメントをいただいています。

小川専門委員からは、生理的な範囲を超える脂肪化については、毒性とする必要があると思えます、程度や局在を整理した上で、本日、議論したいというコメントをいただいています。

その下に、事務局よりとありまして、その中で程度及び頻度を表にまとめています。ほかの試験でも肝臓の脂肪化については表にまとめていますので、御議論の参考となさっていただければと思えます。

その下のボックス、【事務局より】の雌で見られたHCT及びGlbの低下について、コメントを書いていたのですが、これらはいずれも背景データの範囲内の数字のため、削除しています。

33ページにまいりまして、用量依存性が見られない臓器重量の変化についてということで、雄の胸腺及び雌の副腎の臓器重量は用量依存性がないのですが、毒性所見と判断してよいかどうかということ事務局から聞いておりましたところ、本日御欠席の吉田敏則専門委員から、いずれも組織所見を伴っているので議論が必要というコメントをいただいています。

小川専門委員からは、雄の胸腺は高用量のみで有意に低値を示していると思えます。雌の副腎も高用量で体重が低値傾向を示していることを考慮しても高値を示していると思えます。雌雄の肝臓については相対重量の変化のみです。雄ではBUNの低値やALTの高値が、雌では脂質代謝が機能的に変動していることを考慮する必要がないか、議論が必要と考えますとコメントをいただいています。

表中のHDWについて、吉田敏則専門委員より「赤血球の多染性の指標ですが、貧血がないので、毒性としなくてもよいかもかもしれません」というコメントをいただいています。

小川専門委員からは「600でのHCTの低下と合わせて、微妙なところですが、赤血球の動向からも若干、貧血傾向があるように見えます。当日、議論させていただきたいと思います」とコメントをいただいています。

2行目から28日間亜急性毒性試験がありますが、こちらは経皮投与による試験のため、参考資料としていますので説明は割愛させていただきます。

34ページにまいりまして、13週間亜急性毒性試験となっています。ラットにフルララネルを13週間強制経口投与、こちらは0、20、40、400という用量で強制経口投与したという試験です。結果は表34に整理しています。

14行目からEMAの評価について記載しておりまして、EMAは本試験のNOELは設定できなかったとしています。削除している部分については、誤りのため、書いていた部分を消しています。

表34をごらんいただきまして、全投与群の雌雄で肝細胞の脂肪化が見られたことから、専門調査会は本試験のLOAELを20 mg/kg体重/日と設定したと結論づけています。

肝細胞の脂肪化については、次の35ページのボックスに頻度及び程度について整理をしていますので、御議論の参考となさっていただければと思います。

34ページに戻っていただきまして、9行目、剖検では400 mg/kg投与群の雌雄で肺病巣増加が見られたという文章がありましたが、こちらは小川専門委員より病理で十分に確認されているときは、剖検の肉眼所見は記載する必要はありませんというコメントをいただきましたので、削除をしています。

10行目から13行目にかけてですが、こちらの試験では肺の病変が見られています。病理組織学的検査では、40 mg/kg投与群の雌で肺泡マクロファージの集簇が見られた。この所見について、試験者らは肺胞腔内に異物が見られたことから投与手技の影響によるものと考えたと結論づけています。この見解についても、そのように考えてよいのか、それとも毒性所見と見るべきなのかについて、御検討いただければと思います。

35ページのボックスをごらんいただきまして、上から四つ目のボックスです。寺岡専門委員より調査会判断のパラグラフ「なお」以下について、34ページの最後の18行から20行目のパラグラフになりますが、こちらには肺に炎症性病変が見られたが、投与手技の影響によるものと考えたと当初書いておりましたが、こちらについてはLOAELの判断とは無関係なので、ここには書かなくてよいのではないかというコメントがありましたので、そちらについては先ほど御説明いたしました11行目から13行目にかけて「試験者らは」という形に主語を変えて移動をしています。

35ページ進んでいただきまして、最後のボックスになりますが、表34の胸腺の所見について、原書では“Reduced thymus size”、“thymus atrophy”という記載があります。これらは、いずれも胸腺萎縮としてよいのか、それとも胸腺の縮小、胸腺の萎縮と書き分けるべきなのかと事務局から質問をしたところ、寺岡先生、小川先生から御意見をいただきまして、胸腺の絶対及び相対重量の減少と胸腺の縮小はどちらも重複する内容ですので、胸腺の縮小については削除してよいのではないかというコメントをいただきましたので、削除をしています。

36ページの2行目から、13週間亜急性毒性試験の二つ目となります。ラットにフルララネルを13週間強制経口投与、こちら0、2、4、8という用量で経口投与した試験です。

10行目から、EMAは本試験のNOELは8 mg/kg体重/日と設定しています。12行目からですが、専門調査会はいずれの投与群でも投与による影響が見られなかったことから、本試験のNOAELを最高用量の8 mg/kg体重/日と設定したとしています。

16行目からイヌの試験となりまして、4週間亜急性毒性試験が実施されています。イヌに0、100、250、750 mg/kgという用量で4週間経口投与を行った試験の結果が次のページの表35に整理しています。EMAは全投与群で投与による影響が見られたことから、本試験のNOELは設定できなかつたと結論をしています。専門調査会は、全ての投与群の雌雄で副腎皮質束状帯に空胞が見られたこと、並びにChol及びPLの低下が見られたことから、本試験のLOAELを100 mg/kg体重/日と設定したとしています。

下のボックスに行きまして、副腎皮質束状態の空胞化は対照群を含む全ての群で見られていますが、用量依存性があるので毒性影響として表に記載しています。この所見について、投与の影響と言えるか御検討をお願いいたしますとしています。

吉田敏則先生からは、「背景的にも見られる変化なので、投与の影響かどうか議論が必要。」というコメントをいただいています。小川専門委員からは、血流の違いにより、片側に所見がより強く出ることもあると考えます。vacuolationは対照群から見られていますが、グレードを拝見しますと、グレード2、3は投与群のみに見られています。雄は100以上、雌は250以上で空胞化の増強があると考えますというコメントをいただいています。

表35の750の雌で見られている間質性肺炎についても、ボックスをその下に設けています。こちらの所見は限局性の変化ではありますが、背景データでも見られています。表中から削除するべきでしょうかというコメントを事務局よりして記載しています。小川専門委員からは、肺の変化は雌の対照群にも見られています。程度などが記載されていないので、投与の影響か判断できません、というコメントをいただいています。

9行目から、4週間亜急性毒性②となります。こちらは、イヌにフルララネルを0、20、40、100という用量で4週間経口投与をした試験となっています。

結果は表36にまとめておりまして、EMAでは全投与群に投与による影響が見られなかったことから、本試験のNOELは設定できなかつたと結論をしています。全投与群の雌雄でChol、TG、PLの低下が見られたことから、本試験のLOAELを20と設定したと専門調査会の判断として記載をしています。

なお書きとして、剖検で前立腺又は子宮の縮小傾向並びに前立腺の絶対及び相対重量の低下が見られたが、本試験は成熟期の供試動物を用いていることから、投与による影響ではないと判断したということも記載しています。

表36の40 mg/kg投与群の雌雄に見られている空腸/回腸粘膜状にフィブリン様皮膜が見られたという部分についてですが、吉田緑委員より御修文の御意見がありまして、本文の8～10行目にかけてですが、40 mg/kg体重/日投与群の雌雄で空腸/回腸粘膜状にフィブリン様皮膜が見られたが、病理組織学的検査では、この所見に対応する所見を含め、投与に起因する変化は見

られなかったということで、表から削除をしています。ボックスについては、小川専門委員から100の投与量で見られた前立腺の絶対重量及び相対重量の低値についても記載してはというコメントをいただきましたので、そちらについては本文の17行目に追記をしています。

23行目から13週間亜急性毒性試験が行われています。イヌに0、2、4又は8 mg/kgの用量で13週間経口投与を行った試験です。

結果は表37にまとめています。EMAでは、本試験のNOELを2 mg/kg体重/日と設定しています。専門調査会は8 mg/kg体重/日投与群の雄でChol及びPL並びに雌でCholの低下並びに甲状腺の絶対重量及び相対重量の増加が見られたことから、本試験のNOAELを4 mg/kg体重/日と設定したとしています。

下のボックスについてですが、当初、この試験については、もともと組織学的変化を伴わない血液生化学的变化が見られた試験ということで表を記載していなかったのですが、青山座長よりウサギの催奇形性試験では、肝臓の病理所見と一緒に血液生化学の所見も見られていて、そちらについては悪影響と判断されているので、それであればほかの試験で見られた血液生化学についても、きちんと評価する必要があるのではないかというコメントをいただきましたので、後から追記しましたということに記載しています。

血液生化学については、小川専門委員より高脂血症も低脂血症も毒性と考えます。脂質代謝異常の病理所見は肝臓以外に見られることもありますし、見られにくいこともあると思います。今回は低値なので、肝臓への蓄積は出にくいかもしれませんというコメントをいただいています。

40ページに行ってくださいまして、2行目から慢性毒性及び発がん性試験となっています。

(1) 52週間慢性毒性試験です。イヌにフルラネルを52週間、0、1、2、4という用量で経口投与をしたところ、結果は表38に整理をしています。EMAは本試験のNOELを1 mg/kg体重/日と設定しておりまして、こちらの試験をもってADIあるいはMRLの設定根拠としています。

専門調査会の判断として、2 mg/kg体重/日の雌でChol及びTGの低下が見られたことから、本試験のNOAELを1 mg/kgと設定するとしています。

こちらのボックスについても、先ほどの試験と同じく、当初、組織学的な変化を伴わない血液生化学の変化だったということで、表をつけましたという経緯がボックスに書かれています。その血液生化学の変化については小川専門委員より「高脂血症や低脂血症のような代謝異常は組織変化がなくても、疾患とされると思います。糖尿病なども、血液生化学データの方が組織の変化より有用なマーカーと考えます」というコメントと、次のページ「雌のHDW、RDWの低値は、赤血球合成にばらつきがないということで、余り毒性学的な意義はないと思います」というコメントをいただいていますので、表38からは取り消し線を引いています。「ただし、イヌが本剤の脂質代謝異常に対してヒトよりも高感受性という知見があれば外挿性について検討する必要があるかと思いますが」というコメントをいただいています。

2行目から発がん性試験となっていますが、フルラネルは全ての変異原性試験において陰性の結果が得られていること、亜急性毒性及び慢性毒性試験において前癌性の病変が認められなかったことから、発がん性試験は実施されませんでした。EMAはフルラネルには発がん性

はないと判断しています。

専門調査会は、フルララネルの発がん性試験は実施されていないが、各種遺伝毒性試験が陰性であること並びに亜急性毒性及び慢性毒性試験において前癌性の病変及び臓器の障害等の影響が認められなかったことから、フルララネルは発がん性を示す可能性は低いと判断したと結論づけています。

ボックスについてですが、小川専門委員より、得られているデータからは大きな懸念はないと考えますが、通常は追加のUFを置く形にしていたと思いますので、その是非についての議論は必要かと思いとコメントをいただいています。発がん性について、御検討よろしく願います。

御説明は以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、亜急性毒性試験から議論したいと思うのですが、多くの先生方から様々な御意見を頂戴しております。申請者の記載によると、投与手技によるものであるとか、一過性のもので毒性ではないとかいう解釈がついてはいるものの、相矛盾した申請者側の考察もあって、肝臓に見られた組織学的な変化と肺の病巣、血液生化学的な指標でありますChol、TGあるいはPLの変動等々につきまして、全ての動物種で共通して、高用量群で見られているということがありますので、我々としては全ての試験データを統一的に、あるいは相互矛盾のないように議論していきたいと思ひまして、座長としてそういう相談を事務局にしていましたので、ボックス、事務局からのコメントが非常に多くなっております。

ちょうど、そう思っておりましたら、先生方のお手元に机上配付資料でお配りした資料ですが、島田章則先生から基本的に肝臓の脂肪化等々、脂質代謝異常との関連で見られる所見と肺の障害、もう一つは血液系への影響で胸腺の萎縮あるいは脾臓の萎縮など出ておりますので、この三つについて資料をおつくりいただくことができました。

ここで全体の議論に先立って、島田先生の資料をもとにして、我々のそれぞれの病変に対する基本的なスタンスをまず統一しておいて、それから、個々の試験でこの見解に合わせれば、どこまでを毒性影響ととるべきという議論ができれば、全体の議論をスムーズに進めることができるような気がします。島田先生、我々、勉強をさせていただきたいので、少しこの資料をもとに。

○島田章則専門委員 簡潔に説明させていただきたいと思ひます。

普段、講義等で用いているものですので、専門の皆様説明するのも心苦しいのですが、まず一枚目の肝臓の方を見ていただきたいのですが、一番上にありますように、先ほど御紹介もありましたが、今回の試験で”peripotal”、”midzonal”、”diffuse”など、そのような低倍で肝臓の小葉を観察したときの脂肪蓄積の分布が丁寧に書かれております。これをどう理解したらよいかということなのですが、左側の下の方に肝臓の模式図、その下に日本語で1)～6)まであるのですが、一般的に肝臓に脂肪が蓄積するようときには、細胞レベルでいうと、こういうことが原因として考えられるという一般論がこのように書かれております。

病理では、小葉を低倍で観察をすると、右側に示しておりますように中心性に沈着が見られ

る、周辺性に見られる、びまん性に見られるということで、左側にありますような原因について一つの手がかりが低倍で観察することで得られると考えられております。それは、小葉の辺縁から動脈血が流れてきて、小葉の中心になるほど循環障害などがあると酸素不足に陥りやすいということがありますので、例えば、毒物などに暴露されると辺縁にリン中毒のようにあらわれる。あるいは飢餓のとき、栄養不良のときには蓄積脂肪脂質が動員されるので辺縁から脂肪化は起こりやすいという概念があります。

一方で、貧血、鬱血、循環障害で酸素不足の小葉中心性にそういう変化が見られやすいということに加えて、毒物で代謝酵素、CYPが例えば小葉の中心帯に多いということだと、二次的な代謝産物によって活性酸素種が発生して、小葉中心性のある薬物では障害が起きやすいなどということも報告されています。

今回、注目しているのは一番右側のびまん性のもの。糖尿病もと書かれていますが、脂質の代謝障害、先ほど左側に見ていただきました1)～6)のうちの小胞体に関連するような代謝障害などがあった場合に、全部の細胞が影響を受けますので、びまん性に初めに起きやすいという考え方がございます。

今回、寺岡委員から御指摘もありましたことなのですが、コントロールでは辺縁に起こっている傾向があって、高用量のものと、そうでないところにあるということもあわせて、今回の結果を議論する上で参考になるのではないかなと思いました。

肝臓については以上でございます。

二番目の大きな課題なのですが、間質性肺炎を含めまして肺の重量や、あるいは異物がある、肺組織球症という名前でマクロファージが非常に増えているという所見が記載されております。実際に顕微鏡を見ていないのでわからないのですが、一般的に誤嚥が起こっているような場合は、かなり重篤な化膿性の好中球性の炎症が起こることが多いのですが、今回の場合は異物があるのですが、マクロファージ主体の炎症という形です。背景のところにも間質性肺炎とあるのですが、どういう間質性肺炎かコントロールではどういうものかわからないのですが、この報告書の方には触れていないのですが、薬剤性の肺障害という概念がありますので、それで例えばⅡ型肺胞上皮から、たんぱくのような物質が放出されて、それが異物となって見えていて、それを除去するために組織球が、マクロファージが反応しているという病態も、あわせて検討したほうがよいのかなと思ひまして、この薬剤性肺障害という参考資料を提示させていただきました。

三枚目なのですが、後でまた紹介があると思うのですが、今回、脾臓や胸腺などの萎縮、重さが少なくなったり、あるいは増えたりということはあるのですが、脾臓で左上に書かれておりますように、この試験では、増えているというのはどういうことかということで座長を初め、これをどう考えたらよいかということで病理の方に質問、宿題をいただきました。右側にありますように、一般的に脾臓が腫大する、あるいは脾臓の重量がふえるというときには炎症や腫瘍、代謝性疾患などあるのですが、普通の考えを置きやすいのは、今回の実験などでも何らかの局所的な循環障害があるということも、一つ考えることができるかなと思ひました。

左側の下にコメントとして、これは全くの推察なのですが、今回、脂肪肝があるということ

で、肝臓が腫大していると血液が流れにくくなるので、局所的な循環障害が起こるということもあわせて検討してもよいのではないかなということ、たたき台としてこの資料を準備させていただきました。

以上でございます。よろしく申し上げます。

○青山座長 ありがとうございます。

肝臓、肺、脾臓で毒性学的にどんなところに注意して見ていくかを島田先生がおまとめくださっていますが、このあたりにつきまして、もし病理の先生方あるいは毒性の先生方、何か追加コメントがあれば、ここで少し議論しておいて、それから個別に見ていきたいと思いますが、いかがでしょうか。大体、大筋、こういうお考えに沿っていけばよいというようなことで、吉田委員、何かあれば。

○吉田委員 島田先生、御解説をありがとうございます。

今回、先生方から高脂質血症などあるのですが、まずどの程度の有意差がついたとしても、それが10%程度なのか2倍、3倍変わっているようなものなのか、程度というものもあわせて御勘案いただきたいということが一点ございます。

あとは種ですね。今回はラットとイヌ、あとはウサギが一部出てまいりますので、その辺り、特にラット、げっ歯類におきましては、脂質代謝というものは、山添先生の御専門かもしれませんが、イヌとはまた違うということ。

ただ、今回、共通としてTGあるいはPLが低下するということが見られておりますので、これは通常、軽度の場合は病理組織学的変化も伴わないときは、エフェクトではあるけれども、adverseではないというようなことをほかの専門調査会を含め、よく議論をするのですが、今回、共通して種をわたって見られ、かつconsistent、例えばイヌだと何回も採血をしてはかりますね。そういう場合に見られる変化について、例えば、どちらかといえば今回の剤の特性として、adverseとしてとっていかうとされるかどうか、まず肝臓については御判断いただきますと、恐らく一個一個、そこにキャッチされて抜けられないということはないのかなと思いますので、その辺もあわせて御議論いただければありがたいと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

これは吉田委員だけではなくて、ほかの先生方に対しても同じですが、例えばCholあるいは脂質の代謝について種差を考えた場合に、ウサギとイヌで随分違うとか、今、ラットとイヌは少し違うというお話があったのですが、種差を考慮して包括的に議論していただきたいと思います。そもそも私が申請者の総合考察ですごく矛盾を感じたのが、イヌとウサギのデータを比較すると、CholだとかTGの低下の程度はコントロール比で大体6割ぐらいとほぼ同じなのに、イヌでは肝臓に病理組織学的変化がないからCholやTGの低下は悪影響ではないと考察し、ウサギでは肝臓に組織学的変化が、一部脂肪化等が出ていても肝臓の組織学的変化については悪影響ではないが、脂質の変化についてはこれは悪影響だと考察しているのです。

そうすると、私は非常に混乱してしましまして、イヌとウサギで血液生化学的マーカーのCholやTGが同程度に低下していて、組織学的に肝臓で変化がなかったイヌではこれらは悪影響でない、ウサギでは肝臓に病理組織学的変化があっても、そこについては悪影響ではないけ

れども、CholやTGが低下したこと自体が悪影響だと結論していることになるので、それならイヌでは肝臓に病理組織学的な変化がないからCholやTGの低下は悪影響でないという議論は何だったのかと意味が分からなくなっていました。そのため、先生方にこれはどう考えていけばよいのかをお尋ねしたという経緯もあります。

試験に用いられたそれぞれの動物種について、組織学的な変化を伴っていたら悪影響とする、あるいは伴ってなくても、この種では悪影響とするというような常識論的な話があればお伺いしたいですし、そういうことがないのであれば、申請者はそう判断しているけれども、我々が総合的にどう判断するかというように議論していけばよいと思います。今、言ったような私の疑問に関して、教科書にはそう書いてあるよとか、種差があってウサギの場合は悪影響だけれども、イヌはそうではないというようなことはありませんよね。変な言い方で申しわけありません。何かございますか。

○吉田委員 基本的に評価というものは、この専門調査会がするのであって、申請者の方の意見は意見です。申請者の方はそう考える、今回は新しい試験だし、GLPのガイドラインに準拠しているし、“concurrent control”だけではなくて、“historical control”の試験実施データも出ている。比較的、見やすい試験構成になっていると思うのですが、申請者はそう考えたということと、我々はこう判断したということは違うので、我々はこう判断したということをきちんと書き込むということが、何よりも大切なことであろうと私は思っておりますので、よろしくお願いたします。

○青山座長 ありがとうございます。

私も特に、申請者が言ったから通す、黙っていたら通さないということを言いたいのではなくて、もし私の知識が欠けていて、重大な種差があって読み方で何かあれば、お尋ねしたいと思ったことですので、吉田委員ありがとうございます。

それでは、おおむね病理の先生方の基本的な知識もお伺いできましたので、順番に一つずつ進めていきましょう。

○渡邊専門委員 島田先生、どうもありがとうございました。

一つ教えて頂きたいのですが、肝臓細胞の脂肪化について、頻度とseverity、重篤度が示されています。これは評価するときには頻度を見るべきなのか、あるいは重篤度をみるべきなのでしょう。発生毒性試験（p.50、囲み）においても、対照動物で脂肪化がみられ頻度と重篤度が示されています。本文案には局所的で軽度であったと表記がされていますが、この重篤度はどのように考えたら良いのでしょうか。

○島田章則専門委員 一般的にはどちらも頻度、重篤度、今、どこに起こっているかということを経験的に判断するものと思っております。

○渡邊専門委員 つまり、これは基準に基づいて評価しているのでしょうか。例えば、この表（評価書案p.32、囲み）においても0.6や1.8などと重篤度が示されています。これは炎症の範囲なのか、細胞の壊れ方なのか、何か基準があるのでしょうか。

○吉田委員 これは新しい試験なので、恐らくINHANDに従っていると思うのです。病理はpathologisが経験によって目で判断いたしますので、ボーダーは必ず出てきます。mildにする

のか、slightにするのか、moderateにするのか、ボーダーは必ず出てきますが、近年、米国、欧州及び日本の毒性病理学会が中心となりまして、各臓器について、病理の用語が非常に専門性が高く、理解しにくいというのが申請を受け付ける側からもあったということがありまして、なるべく用語は統一しよう。そして、今回のmodifierと私たちは呼んでおりますけれども、小葉周辺や中心など、そういうことについても、なるべくmodifierとしてはつけていこうというのが各臓器共通です。

特に肝臓につきましては脂肪化ですよ。リポドシスというようなものだと思いますけれども、昔は脂肪変性と言いましたけれども、今はげっ歯類のpathologyにおいては変性という名称は使わないことになっております。あと、グレードなのですけれども、それは、このINHANDをつくるときの中心メンバーがガイダンスを出してございまして、グレーディングはlinearではないと。したがって、そこは程度と、病理の各pathologistによって判断が異なるところかもしれません。多分、部位は余り差がないと思うのですけれども、程度についてはむしろ差が出てくることかもしれません。

○渡邊専門委員 どうもありがとうございました。

○青山座長 どうぞ。

○島田章則専門委員 この申請者の文章を見ておりますと、今回コントロールで見られたperiportalのものは、よくラットにあるものなのだとされていて、それは先ほどの栄養が少し足りなかったときに、何か脂肪が動員されたりしているということで、あり得るかもしれないのですけれども、この人たちは今回の薬物は肝臓がターゲットであると言い切っていて、肝臓で見られた脂肪化というものは、異常な所見なのだけれども、ただし血液所見もそれに伴って起こっているものだけれども、脂肪化という所見も含めて可逆的なので、今回これは重大性、adverse effectとはしないと記載があります。その点が議論のポイントかなと思うのですが、血液所見などを伴って、可逆的なものも、それは組織傷害があってもなくても、異常な血液所見があるのは病態と普通は理解してもよいのではないかなと個人的には思っているのです。

○吉田委員 済みません、実を申しますと、テストガイドラインでは一晩絶食をさせるのですね。ですから、特にWistarだと雄でよくあるのですが、トータルの脂肪化は多分100%あるようなものなのです。絶食すると結構グリコーゲンも減るのですが、脂肪化が少なくなったりするので、これは一般論ですけれども、pathologistはトータルが、増えたな減ったなという程度で見ることが多いです。

ただ、中心部は少し気にして見るのが、多分、経験を積んだpathologistの間ではそういう話はよくすることなのですが、それに関しましては、例としまして32ページに表を事務局に細かく分けていただいているのですが、これは私ならばというケースなのですが、例えば、”Fatty change:periportal”と書いてあるのですけれども、これは1群5匹ですから、あまり0、30、60までは差があるようには見えない、ひょっとしたら600にはかぶっているのかもしれないと見えてこない。ただ、下の”Fatty change:diffuse”に関しましては、2、1、4でコントロールにはない所見ですが、どうも60までは余り用量相関性が見えてこないけれども、600は頻度も程度も上がっていると私なら見るのかなと。恐らくそれに”periportal/midzonal”が1匹ありますが、

これもひょっとしたら脂肪化が進んでいるのかなという感じで、私はそのような見方を今までしてきたので、むしろ実際のデータを見ながら進めていただくとはいかがでしょうか。
○青山座長 ありがとうございます。大変参考になりましたし、何となく、私の理解に近いことが理解できたという言葉が正しいでしょうか。少し安心しました。

念のため、病理ではない先生方もいらっしゃるのですが、せっかく島田章則先生が図を書いてくださいましたが、この表現でいうperiportalは島田先生の模式図でいくと中心性脂肪変性のよに見える像だと考えてよろしいですか。midzonalが末梢性ですか。周辺性、二つ目の絵で、diffuseというと、びまん性だから全体に。我々がイメージするには、このように見えるのだということよろしいですか。

○島田章則専門委員 periportalが周辺性。

○青山座長 逆ですか。真ん中にあるのが周辺性。

大変失礼いたしました。そうすると、コントロールで絶食するとよく見られるのは真ん中の絵だと。

では、病理の御専門でない先生方も、今、病理の先生方中心に解説をいただきましたところをイメージしながら見ていただいて、31ページからまいりたいと思います。

事務局、一つだけ質問ですが、2行目にタイトルがあって、右端に「肝」とありますが、これはどういう意味ですか。

○大谷評価専門職 肝臓の脂肪化が見られている試験はタイトルの横に肝とつけて、肺の所見が見られているのは肺というマークをつけています。これらは、最終的に、削除します。

○青山座長 ありがとうございます。そう思って議論をしていきます。

ということで、これは評価書には残りませんが、ここは肝臓について議論が要るぞということで、評価書案をつくっていただくときに、私も含めて何人かの先生方のコメントがあったので、ここでまず、ルールとして我々が結論として有害影響ととった所見はテーブルの中に入れます。有害影響ととらなかったものについては、こういうことがあったけれども、これこれの理由で偶発性の変化としたとか、あるいは何らかの技術的な問題で生じたものとしたなど、本文を書く。そういうルールがありますので、本文中に書いてある所見であれ、重量でいけば変動であれ、我々は有害影響ととらないから本文に書いたということで、たたき台としては報告書の記載に沿っていかないとたたき台ができないものですから、波線になっていますが、ここでは肝細胞の脂肪化が見られて、対照群と投与群ではパターンやseverityなど、あるいは部位が違うのだけれども、申請者側は毒性としていない。だから、表に最初は入っていなかったということです。それがボックスの中で、その頻度等々はこうですよというのが32ページに書いてございます。

吉田委員から、既に、私だったらこう見ますを言っていたいておりまして、正直、座長の印象が実は吉田委員がおっしゃったことと同じであったので、議論をしたいと事務局にお伝えしたところでありまして、少なくとも私は病理の専門ではありませんが、程度も位置も見た目も変わってきているので、600の所見については何か有害影響につながるようなことがあるのではないかという問いであります。吉田委員は有害影響ととってもよいのではないかとお話し

やったださっています、専門委員の先生方の御意見はいかがでしょうか。島田先生の絵によっても、びまん性になるということは、脂肪に関与した変化あるいは、実はこの試験で量っているかどうか知りませんが、ほかのところ副腎皮質に様々な所見が出ておりますので、ステロイドホルモンの変動も実は背景にはあると推測すると、びまん性の変化については **adverse** ではないと楽観的にはなれないように思うのですが、大分、誘導してしまいましたでしょうか。病理の先生方、いかがでしょうか。

○小川専門委員 島田先生、詳細な御解説をありがとうございます。

ほとんど議論が尽くされているような感じもあると思うのですが、**diffuse**な”Fatty change”は**adverse**ととらざるを得ないだろうというところでありまして、実際、二例、一例のものをどうするかというところは若干ありますが、明らかに増加している600のところは病理学的な変化としても有意としてとるべきだと考えます。

○青山座長 ありがとうございます。島田先生、うなずいていらっしゃるのですか。ほかの先生方、いかがでしょう。

ドーズのとり方が60から600は10倍飛びますが、30から60は2倍しかありませんので、恐らく30と60は似たような程度の反応で、若干数字が入れかわってもほぼ同じだろうと思われま。一方、60と600の間にははっきり壁があるだろうと読むのが一番素直ではないかと思うのですが、先生方、そのように判断することについて御同意いただけますか。よろしゅうございますか。

そうすると、ここの書き方が少し変わってまいりまして、少なくとも肝臓の組織学的な変化について、600のところ表33にこのことを記載する。それで本文は、例えば30、60で見られた**periportal**な脂肪化については、毒性ととらないというように本文を書きかえるということになるのかなと思います。

○大倉課長補佐 すみません、少し確認をさせていただきます。雄は、肝臓の脂肪化をとるということなのですが、雌の方はいかがいたしましょうか。

○青山座長 御指摘ありがとうございます。病理の先生方、どう思われますか。雌は**periportal/midzonal 2**と**diffuse 2**。これで違うかなと読むべきだと思われませんか。

○小川専門委員 雌も**diffuse**に関しましては、匹数が少ないですが、程度としては1.2ということで、むしろ雄の1.8に近いような程度の高い**diffuse**な脂肪化があると見たほうがよいのではないかと思います。

○青山座長 今、小川先生から雌雄ともにとってよくだらうという御意見いただきました。先生方、よろしゅうございますか。

では、この試験では600は雌雄とも肝臓に対する、肝臓の組織学的な変化は有害影響であると判断します。結論として、60以下がNOAELであるということは変わらない。肝臓の影響については600を有害影響ととるということで先生方、よろしゅうございますか。

この場で細かな文言を一つずつ詰めるのは無理だと思いますので、我々の判断だけ、まず整理させていただきたいと思います。

31～32ページにかけての議論はこれでいく。それから、33ページで事務局から雄の胸腺と雌の副腎について重量の変化をどうしますかというのは出ておりますが、これは実際のデータを見たほうがよろしいですか。それとも、小川先生、吉田先生からも来ているのですが、小川先生、これデータを探すのが大変なのですよ。一応、数字を確認しますか。ページはわかりますか。

○大倉課長補佐 まずタブレットをお開きするところから始めさせていただきたいと思います。

(13) ラット28日間反復経口投与毒性試験というファイルでございます。

133 of 622というページに行きますと、"organ weight"のサマリーテーブルが出てまいります。ページ134 of 622に雄の副腎の重量が出てまいるかなと思います。胸腺は次のページです。

○青山座長 これはグラムだから絶対重量ですね。これは用量反応関係があるのではないですか。30と60はほとんど用量が近接しているので、ここは大体同じで対照群と差がなくて、600へ飛ぶと副腎については絶対重量も重くなっているし、相対重量も有意に上がっていると読めますね。胸腺については、絶対重量も下がっているし、相対値も下がっているということで、用量反応関係は必ずしも直線にならなければいけないというわけではなくて、下はNOAEL以下なので対照群とほとんど差がなくて、高用量のみぼんと跳ねていますので、いずれもが理不尽な変化ではないから、影響ととってよいのではないかと思うのですが。

○大倉課長補佐 すみません。今、表33に600は副腎も胸腺も雌雄に書いてございますので、このままでよいのかなと思います。

○青山座長 ありがとうございます。では、これは悪影響であるという判断で先生方、よろしいでしょうか。

そうしますと、ここの議論、あとはヘマトクリット、血液についてはどうでしょうか。NOEL、NOAELの設定には余りかわらないところではありますが、これについて、これ以上の議論ができないのかも含めて少し話しておきますか。吉田敏則先生はHDWについては、貧血がないからよいのではないかという意見ですが、小川先生は600でヘマトクリットが少し下がっているのでしょうか。微妙なのだけれども、若干貧血傾向があるかなというところで、いずれにせよ確定的なことは言えないレベルですかね。

○小川専門委員 赤血球やヘモグロビンなども、余り動いておりませんので、殊さら取り上げなくてもよろしいかなと。一応、議論した上でよろしいのではないかと考えてよいと思います。

○青山座長 ありがとうございます。では、そういうことで、議論したけれども、曖昧ではあるのですが、ここについては外しますか。そうすると、表33で雌のHDW増加は、これだけ削除しておけばよろしいですか。

○小川専門委員 少しだけ気になるのは、タブレットでいうと118ページの雄のALTなどが若干上がっている。最高用量群で少し有意に上がっているというところを気にするかしらないかというところですが。

○青山座長 6割くらいは上がっていますね。

○小川専門委員 はい。肝臓にも所見がありますので、ことさら外さなくてもよいのではないかと。もしかすると背景データの範囲内かとは思われますが、挙げておいたほうがよいのでは

ないかと考えました。

○青山座長 ありがとうございます。もし、ほかの先生、御異存がなければ表33で、赤で消してあるうちのALTのみは残したらいかがかという意見ですが、よろしいですか。

どのみち600は中毒量であることに変わりません。では、ALTのみは残しておく。それで雌のHDW増加は消しておくというような整理にいたしましょうか。

そうすると結論は、書きぶりは31ページの15行目から、細かいことを全部いれなくてもよいので、体重増加抑制を初めとして、これこれからNOAELを60としたと、ここの書きぶりはこれでよろしいですね。特にここで、肝臓の脂肪化云々は入れるまでもなかろうということかと思えます。では、そのような記載で。

○大倉課長補佐 すみません、一点、確認です。雄の600のBUNとTPの低下なのですが、こちらは背景データの確認ができませんでしたので、このまま残させていただければと思います。どうしても消さなくてはいけないという理由もないかと思えますので。

○青山座長 有意差があったのであれば、とっておいて問題はないと思います。先生方、御了解ください。

この試験が解決しますと、次が33ページです。これは経皮でありますので、参考資料ということで、記述につきまして、そもそも先生方も参考資料だから余り、細かくごらんになっていないかもしれませんが、このような変化が見られたということで、トップの1,000で雌ではALTとTGの変動があったということです。肝臓には所見が幾つか見られている。ただし、経皮ですのでNOEL、NOAELについては言及しないということで、ここはよろしいかと思えます。

34ページ。次に13週間ですが、メモがあってありがたいですね。肝臓と肺について議論する。肝臓については、表にもう記載があります。先生方、全て所見としてとっておくということでよろしいでしょうか。

○小川専門委員 事務局案で結構だと思います。

○青山座長 ありがとうございます。では、肝についてはこれでよくて、そうすると肺ですね。雌で肺泡マクロファージの集簇が見られたということで、"alveolar histiocytosis"という所見になっております。これについてはデータに当たらないといけませんか。

○大倉課長補佐 データを見ていただくのは添付資料の17番の678～698あたりにかけてがhistopathologyになります。

○青山座長 ありがとうございます。これは個体別データですか。

○大倉課長補佐 はい。

○青山座長 サマリーテーブルのようなのは、それではわからない。

○吉田委員 わからない。と申しますのは、異物があるかどうかということによって、全部10分の10なら簡単なのですが、そうではないので、例えば異物だけあって、マクロファージの集簇があるかどうかということなのですが、先ほど島田先生が肉芽腫という、確かに異物性肺炎は起こすのですが、強制経口の場合は恐らく100%くまなく肺のどこかを見れば、13週間も投与してくれば集積が対照群も含めて出てくるのが強制経口です。これがもし混餌だったら投与による影響として非常にクリアなのですが、強制経口であるということがネックなのと、あ

とは気管支も含めて異物が出ているというところを先生方にごらんいただければありがたいと思います。あと、その程度です。異物がかなり認められるのにマクロファージが出ていないとか、異物が認められる個体についてはマクロファージがかなり出ているなど、そのあたりがポイントということで多分、個別別表を事務局がみています。

○大谷評価専門職 サマリーテーブルなのですが、656ページと660ページにあります。

○青山座長 “foreign amorphous”。先ほどのお話で、島田先生、投与した物質ではなくて、ホスファチジルコリンのような何か分泌物などが出てくる可能性もあるということでしたでしょうか。

○島田章則専門委員 というのは、この資料ではⅡ型の上皮などに影響があつて、そういう分泌されたものも、本来ないものなので異物として”foreign material”と記載、おっしゃるとおりのことも、選択肢としても考えてもよいのかなということで資料をつけさせていただきました。

○山添委員 今回の薬物がすごく変わっているのはCholも血中では下がるし、TGも下がるし、一緒にPLも下がっている。こういうことが同時に起きることというのは、一旦、組織の中に入ってから起きにくいことなのです。

一番考えやすいのは、消化管からの吸収の際の総脂質の吸収が、末梢やリンパから入ってくるときの率が下がっている。組織に一旦、入ってから結局、組織間での移動ができない状態になって、肝臓は脂質があるのだけれども、副腎にもたまっていて動かない、同じように肺にも一旦、入るのですが、動かない。結局、刺激や様々なものが来てくれば、界面活性剤が薄くなっているわけですね。異物などそういうものがくれば、当然センシティブになっている。恐らく、そういう状態を考えないと、この薬物が起こしていることは理解しにくいのです。特有の何かの大きな変化は起きないので、栄養が入っている限りにおいては、脂質に関して、それなりのミニマムのもの常には維持されていて、全体としては、どちらかという利用率は下がっていて、その結果として長期間に何かの影響が出てくると考えたほうが、多分わかりやすい。

少し気になるのが脾臓のところにチモージェン顆粒が出ているので、脂質の加水分解酵素系にも若干影響があるのか、それは推論なのでわかりませんが、現象としてはリンパの委縮も起きているし、結局、リンパ系を介した脂質の移動がトータルとしての利用率が下がっていて、その結果、足りないところに様々な問題が起きてきている。たまってきた肝臓では、たまり過ぎて移動ができないので、そこで脂質過酸化を含めて様々なことが起きている。ただ、排泄は行っているんで、そんなに極端にならないと考えると、一応は説明がつくというようなことです。

○吉田委員 そうしますと山添先生。クリティカルなエンドポイントというとPLや、血漿の動きを見るのが今回、一番見やすいことになりますか。

○山添先生 大量になってきた場合には、恐らく消化管で再編成された脂質がカイロミクロンに乗かって、結局リンパを介して入っていくときの率が下がってしまうような現象が起きたときには、どこかいろいろなところに標的に何かの変化が起きるといえるときに、それが有意な現象を起こすほどの差を示すかどうかということなのではないかと思うのです。

○吉田委員 私がこの肺で結構悩んだのは、例えば400と40って10倍差があるのですね。した

がって、例えば400では様々なものが動いているし、脂質の異常が起きているということは結構クリアに、4週でも13週でもわかるのですが、例えば15日の40のまるつきり脂質系が動かない用量において、確かにその下に脂肪化はあるのですが、重量も変わらないような、多分、かなりマイナーな変化ですよ。そういったところにおいて、このマクロファージは本当にadverseなのかなというのがあります。

400においては、確かに島田先生のおっしゃる説もあるのかもしれないのですが、そうであれば、もう少し、ほかのものも呼吸ができないような状態が起きるわけですから”alveolus surfactant”が不足してくれば。それだけ重篤であれば、例えば体重が落ちてきたり、もう少し何かありそうなのに、全体は重量を落とさないのに、体重の増加は起きないような全体は軽度な変化なのですよ。確かに、肺の何とかというところかなり強いような変化に見えるのですが、血液も動かないような変化であるので、400はよいとして、40の例えばこの場合は、肝臓はよいとして、NOAEL、LOAELには影響はいたしません、最終的に40で起きた肺の変化をどうするかを先生方に議論をいただければよいのかなと思うのですが、よろしくお願いします。

○青山座長 ありがとうございます。実は、今の特に山添先生の話や、最初の島田先生の話を知っていると、2世代試験や1世代試験の高用量群では哺育初期に哺育児が死んでいることの説明にもなるのです。もしも新生児の肺で界面活性物質の分泌に異常が生じていたとすれば、これは典型的な”respiratory distress syndrome”につながります、推論ですけれども。

○山添委員 僕も全部推論ですけれども。

○青山座長 きっちり組織を見てくれないと困りますね。

○山添委員 センシティブな時期ですからね。

○青山座長 はい。最もセンシティブな時期だとストレスがかかった分、死亡率が上がるといって見えてくる。成体だと、そこまでの負荷がかからないので、一見、投与を失敗したと思いたくなるような異物の吸入が誤嚥性の肺炎につながる、その前病変のような形で出ていると読むと、山添先生の解釈は非常につじつまが合うと思います。

そうやって読んだとすると、今、吉田先生がおっしゃってくださったように、高いところでふえているマクロファージの集簇であったり、異物が見られたりしているのは、どうもこれは投与の失敗ではなくて、一連の変化に基づくものだけでも、対照群を含めて下の方の用量でばらばらと出ているのは、肺を端から端まで見ればマクロファージは経口投与試験であれば出てもおかしくない、それは取り上げないという切り分けが、我々としては統一的な解釈が最もしやすいと思うのですが、先生方、もしそういう視点で見ざるを得ないということに同意いただくと、多分、この先切り分けは非常に鮮明にできるのではないかと思います。このあたり、島田先生、小川先生、よろしゅうございますか。

○小川専門委員 おっしゃられたことでよろしいのかなと思っているのですが、先ほどの656ページの表で、”alveolar histiocytosis”とともに、その下のところにalveolitisという形で肺炎像のようなものが、雌は40からで雌雄ともに最高用量では明らかに、ほかの用量では見られないような好中球の浸潤を含めた病変があるということで、それは誤嚥では絶対に起こらないと言われると、起こる可能性もあると思いますが、程度としても非常に高いものが、高用量に

起こっているということは、議論が必要かと思えます。

○青山座長 ありがとうございます。そうすると、400は肺の病変も今のような推論のもとで有害影響としてとるとして、40というのは3群ですよ。第3群の雌ですか、alveolitis 5例、2例か。2は。

○吉田委員 これ個体別に見ると、そのうちの一例には”foreign material”があるのです。これは多分、誤嚥性に入ってくるようなもの、いわゆる”foreign-body granuloma”と言われるようなものであろうなという気がいたします。肺胞炎という形なので、気管支炎ではないので、かなり奥まで入っていると思うのですが、大体、このような異物は、病理組織学的には、気管支ではなくて肺胞に見られます。

○青山座長 ありがとうございます。そうすると、頻度に有意差もないし判別しがたいということで、一番目だけとっておくのが最も手堅い評価だと思うのですが、いかがでしょうか。それでお許しいただければ、400では、これをどう表現しましょう。肺胞マクロファージの集簇というよりは。

○大倉課長補佐 すみません、表の34で40のところに肺胞マクロファージの集簇とございます。これはとらないということになりましたので、この肺胞マクロファージの集簇を400の方に移動ということになります。本文は11行目の後半から、被験者らは40以上の投与群の範囲に炎症性病変と見られたが、肺胞腔内に異物が見られたことから投与手技によると考えたとしておりますので、40はとらなかったということで、表には残らないという形になりますが、よろしいでしょうか。

○青山座長 はい。400は単に、肺胞マクロファージの集簇というよりは他の所見もありますね。

○大倉課長補佐 はい、肺病巣の増加も残っております。

○青山座長 それでよいですね。そう書いておけば。それでよろしいかと思えます。

先生方、それでよろしいでしょうか。そうすると、17行目からの結論はこのとおりでよいということになりますね。

どうぞ。

○小川専門委員 少し私の書き方が悪くて、胸腺のお話なのですけれども、寺岡先生もおっしゃっているように、マクロ所見とミクロ所見が”Reduced size of thymus”と”atrophy”なので、ミクロで裏打ちされていれば、マクロは書かなくてもよいという意味合いですので、atrophyとして、胸腺の萎縮は残していただいたほうがよろしいかと思えます。

○青山座長 大丈夫でしょうか。僕も同じようなことで、見たまま客観写生すると”Reduced in size”となって、それはそうだよなと感じます。だから、軽いよねということだと思うのです。繰り返さないで、ちゃんとした用語でいくとatrophyが最も美しいと思いますので、それだけ残すということをお願いいたします。

これで36ページへ移れますか。よろしいですか、先生方。

36ページに行きますと、同じ13週ですが、用量が2、4、8と低くなっています。したがって、肺病変は全く出ていないので、そのことから同じラボでやっけて同じようなテクニシャン

が投与していて、こっちの試験にのみ誤投与が多かったと考えるよりは、用量が下がれば、今の肺におけるホスファチジルコリン等々の分泌異常や、あるいはそれによる機能低下が起こっていないので、非常につじつまがあうと思います。

したがって、8まで下げると肺、肝臓あるいはその他、血液生化学的な指標について13週間では何も影響が出ないというデータがとられているということですので、ここについては、わざわざすごいボリュームの報告書を確認するまでもなく、この結論でNOAELは8 mg/kgということでよろしいかと思います。先生方、御異議ございませんか。ありがとうございます。

イヌに行きます。ここでまた「肺」のマークがありますね。イヌの場合はカプセル投与ですので、先ほどの誤投与云々はここでは当てはまらないので、やはり肺には何かあるのだろうと思って読むのが、非常にすっきり頭に入ってくると思います。

CholやPLの低下は、きっちり意味がある変化であろうとだんだん皆さんの理解が深まってきたと思います。ここで議論すべきは、少なくとも100までCholとPLの低下が出ていますので、我々としては100がLOAELであるという結論でいきたいということになっています。このデータの読みについては、そうすると今までの議論とつじつまが合うので、本質は御了解いただけるかと思うのですが、先生方よろしいでしょうか。その上でボックスの中だけ解決していけばよいでしょうか。

そうすると、副腎皮質の変化についても、関連して動いていると読むのが妥当かなと思うのですが、いかがでしょうか。ここのレポートは、試験によって副腎や腎臓など、両側性の臓器を合計値で評価していたり、右は右、左は左で統計検定をして、合計値を検定していなかったりして、統一性がなくて、何が言いたいのかなという部分があるのですが、確か片側のみ有意差がついていたのですね。でも、反対側も有意差はついていないけれども、数値上は確か大きくなっていったように思うので、これは特にどちらか側だけに影響があったなかつたは評価したいとは思いませんので、影響があったと読んでおけばよいのではないかなと思うのですが、先生方いかがでしょう。

○小川専門委員 影響があったということはよいのかなと思ったのですが、両方についているときからとるのか、片側からだけでとるのか、少し一般的なところがわからなかったので、いずれかに統一していただければよろしいのかなと思います。

○青山座長 片側ずつはかるのが異例ですので、片側でもおかしければ、とってしまえばよいのではないかと僕は思うのですが、いかがでしょう。

○吉田委員 先生、これはルールではなくてエキスパートジャッジなので、イヌは副腎の形も左右で違いますし。

○青山座長 そうか、失礼しました。

○吉田委員 したがって、先生方が上がっていると言えれば上がっているで、よろしいのではないかと。特にそこまで。

○青山座長 ありがとうございます。私はイヌの経験が少なくて、私が言うのも軽々なのですが、申しわけありませんでした。片側でも影響があればというか、有意に上がっていればとるということで統一していけばよろしいかと思います。

vacuolationについても、100以上、200以上で、程度、重みが違うと小川先生がコメントくださっていますが、このあたり、島田先生、同じような印象でよろしいですか。

そうしたら、ここについても病理の先生方の御判断で雄は100以上、雌は250以上で副腎のvacuolation、空胞化があったという判断で表に記載していただくということでもよろしいかと思えます。

いずれにせよ、CholとPLの低下がありますので、100がLOAELという判断でいきたいと思いますが、事務局、これでクリアになりますか。

○大倉課長補佐 済みません、事務局案は雄も雌も100以上を挙げているのですが、用量の差をつけるというところがフォローできていなかったのですけれども。

○青山座長 ボックスの中で、たまたま小川先生のコメントで、空胞化の増強は、雄は100以上であるのだけれども、雌は250以上で空胞化の増強があって、100は空胞化の所見があるにはあるのですが、これは悪影響とする必要はないのではないかとというコメントで、これに対して島田先生も同意ということですので、雌については副腎皮質束状体空胞化を250以上の枠に一つ移動したら良いと思えます。

○大倉課長補佐 ありがとうございます。本文もそれにあわせて修正をさせていただきます。

○青山座長 ありがとうございます。

次が37ページの9行目です。(6) 4週間亜急性毒性試験です。これを今度は、同じ4週間をドーズを下げて実施したところ、100で摂餌量の減少、体重減少傾向等々があった。ところが、20まで用量を下げたのだけれども、20でのCholとTGに、又は、CholとPLに低下が見られたということで、これも一連の解釈でいくと非常につじつまが合って、ここまで下げても、まだ脂質の代謝がうまくいっていないということで、LOAELは20と判断されます。ここについては、すっきりこれでよろしいのではないかと思います、先生方よろしいですか。

あとは、前立腺についてどうするかを解決すればよいですか。これは絶対、相対が低下している、それを追記したということでもよろしいですね。

○吉田委員 これは二つ目のイヌの試験ですよ。さらに高用量までやっているものに、変化がないものについてとられますか。

○青山座長 なるほど。おっしゃっている意味はわかります。前の試験とセットで考えたほうがよいと思うのです。”bridging dose”と僕、言いましたけれども、100は重なっているのです。ここで前立腺が動いてはいるのですが、前の試験で250、750を見ていると前立腺は動いていない。そうすると、有意差はあったかもしれないけれども、もともと、イヌの試験で1群から4頭しかいないので、少しばらけたと読んだほうが素直ではないですかという御指摘かと思えます。ごもっともだと思います。

○小川専門委員 私も、イヌは余り経験ないので、1歳未満のものというのは、そういうばらつきが結構あるという話もありますので、結構かと思えます。

○青山座長 ありがとうございます。では、前立腺については、これは偶発と判断しましょう。

○大倉課長補佐 今、17行目に赤字で追記をしているところになるかなと思います。投与によ

る影響ではないと判断したという中に入れさせていただいております。

○青山座長 ありがとうございます。座長が余計なことを言ったから混乱したのですね。申しわけありませんでした。

では、38ページの13週間の亜急性イヌです。

4週間の20で変化が出てしまっているから、今度は用量が2、4、8と下がっています。ところが、これでいくと8ではCholとPLの低下が見られている。したがって、ここではNOAELが4に設定できた。これも解釈は統一がとれていますね。もしそうだとすると、事務局、5、6行目の血液生化学的検査では8 mg/kgの雌がChol及びPLの低下が見られたというのはボックスの中に行くから、この文章は削除になるのですか。

13週間では、これらの所見は取る。この場合、病理組織学的には肝臓で、このパソロジストは所見をとっていないということですね。ここの議論は、一連の議論で解決しましたので、17行目以下のボックスの中の話はおしまいと考えて良いですね。そうすると、イヌの13週間でやっとNOAELが4 mg/kgでとれました。

引き続き40ページです。6.イヌの慢性毒性及び発がん性試験の(1)3行目で、イヌの52週がありますが、これが本文の10行目で血液生化学的変化では、2 mg/kg以上投与群の雄にCholの低下が見られた。これを有害影響ととるかどうかという議論ですが、これでいきますとCholのみならず、雄ではTGが動いているということで、NOAELは1であるというのが今までの議論に沿った試験の結論かと思いますが、よろしゅうございますか。

そうすると、ボックス内の青山が延々とおねているところも、全て解決ということにいけるかと思えます。

○大倉課長補佐 一点、すごく細かいのですが、40ページの16行目が「雌」と書いてありますが、「雄」の間違いです。すみません。

○青山座長 ありがとうございます。

○吉田委員 しつこいのですけれども、ここでもう一回、今回ラットとイヌということで、反復投与毒性を先生方に見ていただいたのですけれども、かなり共通した毒性所見は認められているのですが、感受性の種差はどうかのだろうということを一点。これから先生方に少し頭に置いていただければありがたいというように思うのですが、イヌは多分、52週がテストガイドラインの要求上、一番長い試験になるのですが、これで2という、NOAELの1というのがとれています。13週では、投与によって13週から52週で1という値がとれていますので、イヌを今回の毒性に関する非常に感受性のよい種と考えることができるかどうかということも、EMAはそのあたりに言及しているものですから、EMAがしたからといってうちが必要というわけではないのですが、やはり毒性の評価ということになりますので、そこについても先生方の御意見をお伺いしておいていただくとありがたいと思えます。

○青山座長 御指摘ありがとうございます。

36ページにお戻りいただくと、ラットの13週間のデータですと、8がそういった指標の動かないNOAELがとれている。それに対してイヌに行きますと、52週はともかくとして、38ページに同じ13週があつて、ここでNOAELは4 mg/kgがとれた。つまり、ラットで8、イヌで4で

すから、オーダーが同じなのでほぼ等しいか、もしくはイヌが8同士で比較すると8で影響が出ているということを考えれば、イヌが少しセンシティブだという関係であるということのを頭に置いておいて、総合評価のときに思い出していただきたい。こういう御指摘ですよ。ありがとうございました。

劇的には違わないけれども、イヌがよりセンシティブであるということのを頭に置いていただいて、41ページ2行目です。発がん性試験は実施されていないという記述のみ残すということです。

ここまでよろしいでしょうか。大分、時間がかかってしまいました。事務局に少し御相談です。今日、メーカーの方がいらっしゃっていて、このままいくと多分、5時を過ぎてもお呼びする時間がなくなってしまうと思うのですが、せっかくお越しなので、ここまでで挟んでお呼びすべきか、もしくは中途半端にお呼びしても意味がないので、議論はそのまま継続していくか、どちらがよろしいでしょうか。

○大倉課長補佐 生殖発生毒性の議論はもちろんあるのですが、この段階で取りまとめて、聞くことだけ聞いてしまって、後は質疑の時間がどのぐらいかかるかにもよるかと思いますが、その後、できるところまでやってしまうのも一つかなと思います。

○青山座長 ありがとうございます。そういうアドバイスをいただきましたので、座長としては、せっかく当事者がお越しなので、お伺いすることがあれば、ここでその時間を挟みたいと思います。

実は生殖発生毒性の部分で、私と担当の渡邊先生で議論してお伺いしたことが一つ二つございますので、できたらお呼びしたいと思います。

どういう順番でいきましょうか。まず、生殖発生毒性でお伺いしたいことを先に先生方にお話しすると、実は通常、例えば奇形や変異の出現率ですとか、あるいは産児数、生存児数等は、今の生殖発生毒性の常識では、腹を標本単位として、つまり、1腹当たりで、何%くらいの胎児に異常があったかや、1腹当たり何匹子どもが生まれたかという評価をするのですが、この報告書は全て、不思議なことに1群当たりトータルで何匹子供が生まれたかや、1群当たり数百匹いた胎児のうちの何匹に奇形が見られたかという評価をしておられて、統計検定はその数字に基づいてやっている。したがって、例えば、すごく奇異に感じるのは、対照群では母親は22匹出産していて、高用量群では17匹しか出産していないから、腹の数が五つも違って、総出産指数の統計検定をやれば、そんなもの差があるに決まっているのではないかとこのところには有意差がついているので、もしかすると、EFSAやECHAなどがそういうデータを要求しているのかということをお伺いしたら聞いてみたいなと思っています。あるいは単に、このレポートなり、この申請者が何も知らずにそうやっているだけなのか、そういうお答えかもしれませんけれども、いずれにせよ腹当たりの評価をしていらっしゃるのですよ。意図的なもので、ヨーロッパは最近、深読みすると妊娠率の低下も含めて、それ一つで評価しているのだということがあるのかもしれないと思って、少し伺いたいなと思っています。そういう質問が一つございます。それ以外に、ここまでの議論で何かお尋ねがあれば。

○山添委員 さきほど僕が言ったことの機序の関係で、この薬物自身が何らかの脂質の取り込

み系に作用点が見つかったのであれば、さきほど言った、様々な全体像が比較的是っきりしてくるので、判断しやすいのです。それがわかっているかどうかだけ、どう言ってくれるかわかりませんが、聞いてみるのも一つの手だと。

○青山座長 正直、時間から考えて継続になりそうですので、今のお答えの、この場でお答えになられなければお待ちする猶予があると思いますので、ぜひ。山添先生から聞いていただいて問題ないですよ。

では、先に山添先生が御質問いただいて、次に、生殖発生指標の評価の仕方について私から質問ということで、二つお尋ねするというので、ここで御質問の時間をとりたいと思います。

(申請者入室)

○青山座長 よろしいでしょうか。

どうも、本日はお忙しい中ありがとうございました。

最初に、簡単に自己紹介いただいて、それから全体で5分くらいで結構ですので、もっと短くても結構です。簡単に開発の経緯や、ヨーロッパで申請された品目の概要などを少しお話しいただけたらと思います。その後、私どもから2点ほどお尋ねしたいことがございますので、それにつきましては、この場でお答えいただけない場合はお持ち帰りいただいて、後に事務局に御連絡いただいても結構ですし、可能な範囲で簡潔にお答えいただいても結構です。

どうぞ自己紹介から、よろしく願いいたします。

○説明者 インターベット薬事部の〇〇と申します。本日は、よろしく願いいたします。

○説明者 同じく、〇〇と申します。どうぞよろしく願いいたします。

○青山座長 では、簡単に開発の経緯等、よろしく願いいたします。

○説明者 それでは、御説明させていただきます。

今回、インポートトレランスを申請いたしましたフルララネルは、動物やヒトに寄生するノミ及びダニ類に対してすぐれた駆除効果を発揮します。

本剤を有効成分とする製剤、EXZOLTが飲み水を經由して経口的に鶏に投与する製剤です。鶏に寄生し、吸血し、鶏にストレスを与え、卵の品質や産卵率を低下させるなど、養鶏産業に深刻な被害を与えるワクモ、ダニ目ですが、その駆除を目的に開発されました。

EXZOLTは海外での申請は、欧州医薬品庁(EMA)へ2016年10月に行っており、2017年8月18日付で承認になっています。同年2月にはEU域において、鶏の食品におけるフルララネルのMRLが設定されています。

国内では、平成29年5月9日付でEMA承認品とドイツの製品を動物用医薬品として製造販売承認しています。なお、このフルララネルはほかにイヌ及びネコのノミ、マダニ駆除剤としても使用されており、海外ではイヌ用の経口投与剤と皮膚滴下剤、また、ネコ用では皮膚滴下剤が承認されています。

以上、簡単ですが、御説明を終わらせていただきます。

○青山座長 どうもありがとうございました。おおむね剤の用途ですとか、その他、理解いたしました。

それでは、大変申しわけありませんが、二つほど、お尋ねをしたいと思います。よろしくお願ひします。緊張なさらないで。まず、山添先生どうぞ。

○山添委員 この薬物の特性についてお伺ひしたいと思います、フルララネルを投与したときに、脂質のレベルが動物の種を超えて変化をしていますよね。この動きがChol、TG、PLに特定のものではなくて、全体に動いているということが一つの特性かなと。その動きの量はそれほど強くないのは理解しています。

後で、様々な毒性との関連を理解するとき、この低下の機序というものについて、何らか原因について、そちらで解析をされていますか。と申しますのは、こういうもの全体をおく場合には、多くの場合、消化管からの吸収、リンパ系を介して脂質として体内に取り込まれる過程以外で共通の場所はなかなか考えにくいのです。だから比較的脂質が取り込まれて、末梢に入るまでの間に何らか、この薬物が作用点を持っているかどうかについて、御存じでしたらお教え願ひたいと。

○説明者 現時点で言えることは、そういう作用機序について情報は持っていません。フルララネルは非常に、御存じのとおり、脂溶性が非常に高い薬物でございまして、排泄のほうも尿から排泄はほとんどなく、肝臓経由でいっております。肝臓経由で、かつ、フルララネルとして未変化体で、ほとんどのものが排出されております。

ということを鑑みますと、直接的な影響というのは、一番多く通る肝臓に、もし影響を与えたとしたら、行くとは思いますが、ほとんどが脂溶性が高いもので、体のほうの全体的に蓄積はされるのですが、脂肪のほうに比較的多く蓄積されます。それでマックスになってから、徐々に少なくなっていくのですが、そういう意味で、非常に肝臓のほうに脂肪、空胞化というものでできておりますので、そこがどういう影響をするかはよくわからないのですが、脂肪化、空胞化、そういうところも毒性試験の中にはもちろん出てきているのですが、弊社というか、グローバルの見解によりますと、毒性試験のほうは大量に投与したときに、肝臓のほうを大量に通るというところから、薬物が大量に通過する、あるいは代謝されるのが影響を与えているであろうという形の見解を報告書の中で述べていたと思います。

○青山座長 確かに肝臓の場合はそうなのですが、ほかの、例えば肺などにも一部出てるところは、全体を説明しようとする、脂質の動態のリンクが一番考えやすいかなというので、お伺ひしたということなので、もし何らかのことで、そういう機序があるというのが後でおわかりになれば、お教えいただければ。

○説明者 わかりました。そうしたら、グローバルのほうに問い合わせをさせていただきます。

○山添委員 はい。ありがとうございます。

○青山座長 ありがとうございます。

二つ目は、もう少し簡単な評価の技術というか、方針というか、お考えあればお伺ひしたいのですが、2世代繁殖試験、発生毒性試験、催奇形性試験でありますとか、ああいうもので子供の生まれた数、生存率、異常の発生率でありますとか、そういったものを評価するとき、少なくとも日本を含めて発生毒性の専門家のグループの間では、標本単位を腹に置くのが、今のスタンダードだと理解しております。

どういう意味かという、ネズミは、ウサギもそうですが、一遍に12匹や15匹など子供を産みますので、それぞれ腹当たり、平均の産児数が幾つありましたか、生存していたのは腹当たり幾つでしたかという見方をするのですが、今回の報告書だと、しばしば群で、生まれた子供の数は総数で何百匹でしたというものについて統計検定されています。

腹当たりの平均値だと数字上低いようには見えるのですが、統計検定はしたけれども、有意差がなかったのか、あるいは、そもそも、そういうところでは統計検定をしていらないのかが、少しわかりづらいところがございます、そこについて御社が、そういう評価の仕方というのは、群当たりで生まれた子供の数、総数で見たほうがよいのだというお考えを持っていらっしゃるのか、あるいはEMAに申請するときには、そういう指標はそのような評価をなささいというEMAからの推奨なり要求なりがあったとか、我々の評価法とは若干異なるものですから、そこについて理由があればお伺いしたいと思っております。

この場では、そんなこと知るかということもございましょうから、これもグローバルのほうに問い合わせ、何らかの御返事いただけるのであれば、我々にとって非常に参考になりますし、わからないということであればそれで結構でございますので、よろしく願いいたします。

○説明者 わかりました、ありがとうございます。

○青山座長 そのほか、先生方、何か追加の御質問はございますか。ありませんか。

では、私どもの御質問は以上であります。

どうも本日はありがとうございます。緊張させて申しわけございませんでした。

○説明者 どうもありがとうございました。

(申請者退室)

○大倉課長補佐

本日、そろそろ御時間になりますので、ここで区切っていただいて、回答が間に合えば次回に御報告をさせていただきたいと思っておりますが、よろしいでしょうか。

○青山座長 ありがとうございます。正直、論点が非常にたくさんあって座長は途方に暮れておったのですが、山添先生、吉田先生のアドバイスのおかげで、どうにか筋道の通った議論にすることができました。これで区切りよく一般毒性のおしまいまで来ましたので、次回は生殖発生毒性の冒頭から議論させていただくと思います。それまでに申請者からの御返事があれば、それも御紹介するというので、本日はこれまでにしたいと思っております。

では、これで、途中ではございますが、一旦、第214回「動物用医薬品専門調査会」のフルラネルの議論をおしまいにしたいと思っております。

その他、議事は何かございましょうか

○大倉課長補佐 本日も長時間の御審議、本当にどうもありがとうございました。それから、資料をたくさん先生方に御確認いただいて、また、島田章則先生には資料も御用意いただいて、本当にありがとうございました。

次回の調査会は、6月29日の午後を予定しております。よろしく願いいたします。

○青山座長 では、本日の議事はこれで終了いたしました。

以上をもちまして、閉会といたします。どうもありがとうございました。

(了)