

# 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

## (第216回) 議事録

1. 日時 平成30年6月29日（金） 15:10～17:06

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、島田章則専門委員、島田美樹専門委員、須永専門委員、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)

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6月28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 お約束の時間になりましたので、ただいまから第216回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

本日は、石川専門委員、石塚専門委員、小川専門委員、下地専門委員、辻専門委員、寺岡専門委員、吉田敏則専門委員の7名が御欠席ですので、9名の出席専門委員で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216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、ごらんいただきたいと思います。

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。

次に、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、資料の１、２は議事次第の裏に記載されているとおりでございます。机上配付資料として島田章則先生から御提供いただいた資料を一部、評価書（案）の参考資料、試験資料等々の資料に関しましては、タブレットに入れまして、お一人にお一つずつ机の上に置かせていただいております。

不足の資料等がございましたら、事務局にお申し付けいただければと思います。

○青山座長 ありがとうございます。先生方、資料は大丈夫でしょうか。

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報告をお願いいたします。

○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。

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

（「はい」と声あり）

○青山座長 早速、議題に入りたいと思います。

議題の「（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」です。

事務局から前回のまとめとともに説明をお願いいたします。

○大谷評価専門職 それでは、資料２をごらんください。表紙のボックスに書いているとおり、前回調査会以降に修正した箇所は青色、事前配付資料から修正した箇所は赤色で修正しています。

前回の専門調査会では、慢性毒性及び発がん性試験まで御審議が終わっていますので、まずは審議済み部分の主な修正について簡単に御説明いたします。

27ページをお開きください。11行目から、ラットを用いた28日間亜急性毒性試験があります。こちらの試験の結果は、28ページの表33にまとめてあります。本試験では、肝臓の脂肪化については、対照群を含む全ての群でその所見が見られていましたが、前回の専門調査会では最高用量の600の所見については毒性と認め、60以下の所見については、毒性とはみなさないとの判断がなされました。したがって、毒性とはみなさなかつた60の所見については、その判断の理由を本文に記載する必要がありますので、それをどのように記載すべきかということを送付資料の中で御質問しておりました。

頻度、程度については下の表にまとめているとおりです。小川専門委員から御意見をいただいておりますので御紹介いたします。本試験は5匹の試験ですし、有意差を根拠とすることはできません。したがって、今回の判断については、用量相関性が明らかな600 mg/kgからというも

のを毒性と判断したものと思います。したがって、60 mg/kg 体重/日以下投与群で見られた所見は、明らかな用量相関性を示していないことを理由としてはどうでしょうか、というコメントをいただきましたので、本文、27ページの22行目から25行目にかけて、60 mg/kg 体重/日以下投与群で見られた所見は明らかな用量相関性を示していないことから、専門調査会は毒性所見ではないと判断した、と修正しました。

続いて、29ページを開いていただきまして、18行目からのラットを用いた13週間亜急性毒性試験になります。隣の30ページ表34に毒性所見をまとめています。肺胞マクロファージの集簇の所見につきましては、40で見られた所見は偶発的なもの、400 mg/kg投与群で見られたものはフルララネルの影響と判断されましたので、本文は29ページの28行目から31行目にかけての青字部分になりますが、肺で見られたこれらの所見について、専門調査会は40で見られた所見は偶発的なもの、400で見られた所見は投与による影響と考えたという文章を追記しております。

ここまでが前回の審議を受けての主な修正ということになります。

また、前回の調査会では、企業を招致して質疑応答が行われました。その際に、確認の上で回答するとされた質問が二つ出され、その後、申請企業から回答がありましたので、そちらについてあわせて御報告いたします。

33ページをお開きください。まず、こちらのボックスは、亜急性毒性試験に関する質問で、フルララネルをラット及びイヌに投与した亜急性毒性試験では、血液生化学試験ではChol、TG、PLなどの脂質レベルに関するパラメータの低下が見られていました。これらのChol、TG、PLがともに低下するということから、脂質の取り込み段階にかかわる可能性があるのではないかとということで、フルララネルはこれらの脂質のどのような作用点にかかわるかは知られているのか。また、脂質代謝が低下する機序について、何か原因を解析しているのか。わかっていることがあれば教えてくださいという質問をしたところ、申請企業より回答がありまして、ボックスの下のほうになりますけれども、血液中のChol、TG、PLの減少に関してフルララネルが消化管やリンパ系等からの脂質の取り込みに及ぼす影響等について検討は行っておらず、したがって、作用機序に関する情報も得られていない、という回答が寄せられました。

次に、34ページ、二つ目の質問です。こちらは発生毒性試験に関する質問で、OECDのテストガイドラインなど、一般的な生殖発生毒性試験では、胎児または新生児の死亡率や奇形などを評価する場合は、腹を標本単位として統計検定を実施するということになっていますが、申請企業から提出された試験資料では、腹を標本単位として解析するのではなく、各群の総産児数などを直接比較したり、一群の総産児数に占める奇形や変異の数について統計検定を実施したりしていました。なぜこのような検定方法を用いているのかということ質問したところ、試験を委託した試験施設では、これまで常に腹を標本単位とした解析ではなく、各群の総産児数を直接比較したり、一群の総産児数に占める奇形、変異の数について統計検定を実施しています。また、この方法は、EUのガイダンス等に定められたものではありません。この統計検定の方法につきましては、これまで特段の指摘を受けておらず、EMAにおけるフルララネルの評価時でも、統計解析に関する指摘は受けませんでしたという回答がありましたので、御報告い

たします。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

一応、まずは前回の議論のおさらいということで、事務局から御説明いただきました。27ページと29ページの記載につきましては、結論は一番上の用量のみはTreatment Relatedということで、もう既に合意できておりますが、そうすると、変化はあったのだけれども毒性ととらななかった、あるいはNOAELの根拠にできなかったというものについては、一見影響のように見えるけれども、それは毒性としていないということを本文中に記載するという原則で評価書(案)をつくっております。27ページの22行目以降、ここにまず、28日間の亜急性毒性試験で見られた肝臓の変化については、小川先生からのコメントをもとに60 mg/kg 体重/日以下投与群で見られた所見は明らかな用量相関性を示していないことから、食品安全委員会は毒性所見ではないと判断した。このように記載させていただきました。

同様に、29ページは13週間亜急性毒性試験で見られた肺の病変についてですが、ここにきましても28行目から、肺で見られたこれらの所見について、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は40 mg/kg 体重/日投与群で見られた所見は偶発的なもの、400 mg/kg 体重/日で見られた所見は投与による影響と考えたというように簡潔に書いております。このような記載について、先生方、御同意いただいでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

では、ここまではよしと。もう一つ、議論の参考にしたいということで、申請企業に2点ほど伺ったところ、33ページと34から35ページにかけて御返事がいただきました。いずれも想定範囲内と言えば想定範囲内であるのですが、残念ながらMode of Actionについては特に御興味がないというか、考えてはいませんとの御返事でした。ひたすら大したことではないから大丈夫だと思っておりますというような趣旨の御返事で、残念ながら我々の議論の参考になるような御返事ではなかったということです。これはこれで、目くじらを立てるようなことでもないということでよろしゅうございましょうか。

そういうことで、結局具体的なデータはないのだけれども、我々はどう考えるかという、やはりMode of Actionを考えながら今日も議論するというのでいきたいと思えます。

二つ目に、これはもう少し単純で、この質問に書いたとおりです。OECDのガイドラインでもEPAのガイドラインでも、あるいは農水省のガイドラインでも、発生毒性試験では、少なくとも胎児に見られる所見は腹を単位として統計学的解析をしていくのが今の生殖発生毒性に関するコンセンサスです。それに対して、こちらの申請資料では、それぞれの群で生まれた子のうちの何匹に所見があったかということで、フィッシャーの直接確率検定をされたりして、最近では余り適切ではないと考えられている検定を実施しておられます。そこで、何か特別なお考えがおりますかと伺ったのですが、どうも一般的な手法を御存じなかったというだけのようです。これも、申請データであればよりよい検定にしたらいかがですかと言えるのですが、IT申請ではそうもいかないということですので、そういう検定をされたおかげで有意差が認められて、胎児毒性があるとか、あるいは催奇形性があるなどという判断になった部分は、

無理に本当は影響がなかったのではないですかという推測を入れなくて、そのまま評価していくというスタンスでいこうかと思います。

そういうことで、先生方、基本的には御了解いただけたらと思います。

○吉田委員 今の点で、腹単位というのは、多分、私はもう国際的にすっかりそうになっていたと思っていたのに、このような回答があつて、次からも、もしこの申請者の人が同じようなデータを出してくると、お互いに時間的な無駄といいますか、そうなりますから、これはある意味ではOECDのテストガイドに沿っていないということですね。だから、本来だとOECDを逸脱ということで書いていただかないと、激しい言葉で言うといけなくなりますので、できれば何らかの形で必ず催奇形性についてはリッター単位のデータも、よほど古いものではない限りは出していらっしゃいというような、計算をしていらっしゃいということは何らかの形でお伝えできる機会があるとよいのですが。

○大倉課長補佐 一応、今回はこういう回答だったということで、そういった先生方からの御意見も頂戴しておりますので、事務局案をお示しさせていただいていることで、今回はOECDのガイドラインは逸脱しているものの、そういった試験、提示されたデータで判断をしたということの評価書に記載するという対応を、この後に御紹介させていただきますが、考えております。

○青山座長 ありがとうございます。

座長として一番心配していたのは、これで評価をしてしまつて、後に本申請をされるようなことがあった場合、ここでコメントしていないことを後で言うのはまずいだろうという点です。そうであれば、ここで何らかのはっきりした我々のスタンスを示しておく必要があるという点では、基本的に吉田委員と同じようなことを感じておりまして、事務局にいろいろ手だてをお願いしたというところでありまして。

○大倉課長補佐 もう一つ、事務レベルでのコミュニケーションは、私たちも厚労省の担当者とは常日ごろさせていただいておりますので、メーカーと直接私たち、呼んだ後は実施しているのですが、通常の資料のやりとり等は厚労省を介して実施しておりますので、今回も答申をするときや、議論の状況などは常々共有しておりますので、その中でこういう指摘もあったので今度からは注意してほしいと、そもそものドシエのこともございますので、今後ともお互い注意していきたいと思っております。

○渡邊専門委員 これは難しいかもしれませんが、このデータをリッター単位でまとめ直して追加資料として提出していただくことはできないのですか。

○青山座長 御質問ありがとうございます。

○大倉課長補佐 テクニカルなところ、もちろん技術的に可能ではあるというところがございます。これがNOAEL、ADIの設定に係るようなドーズでの検定であった場合には、検定をもう一回やり直していただくということもありますが、今回に関しましては、比較的用量の高いところでの検定の話ということで、先ほども青山先生に伺ったのですが、結構なコストがかかることと伺ったこともありまして、今回はPODに係らないドーズということで注意をするとともに、評価書（案）にも、こういった状況の中で御判断いただいたということに記載するということ

で対応させていただきたいと思います。

○渡邊専門委員 了解いたしました。

○青山座長 ありがとうございます。

一応私もボランティアで検定をやり直して評価してみようかなと思いはしましたが、これだけの項目をすべて再計算するとなると何日もかかってしまいますので、ちょっとそこまでは私も能力が及ばないということで御容赦いただきますようお願いいたします。

そのほかに特段の御意見がなければ、引き続き事務局から生殖発生毒性以降の部分の説明をいただきたいと思います。よろしいでしょうか。

事務局、お願いします。

○大谷評価専門職 それでは、生殖発生毒性から食品健康影響評価の手前まで御説明いたします。35ページをお開きください。

3行目から、ラットを用いた1世代繁殖試験について記載しています。この試験は、ラットに0、50、100、500の用量で強制経口投与した1世代繁殖試験です。結果については隣のページ、36ページの表39にまとめています。まず、雌雄の50以上の投与量の部分で肝細胞の脂肪化、肺病変が見られていますので、親の一般毒性についてはLOAELが50。雌の500で着床率の低下、胚吸収率の上昇傾向、生存胎児数の減少傾向が見られるということで、繁殖に関するNOAELは100。児動物に関しては、50以上で胸腺リンパ組織の萎縮が見られるということで、LOAELは50という結論となっています。

表39の毒性所見のうち、雄の50以上の個所をごらんいただきますと「肝腫大、肝臓褐色変色及び肝小葉パターン変化」というマクロの所見と「肝細胞脂肪化」というミクロの所見が両方載っています。雌の100以上では「副腎変色」というマクロの所見と「副腎皮質脂肪化」というミクロの所見が記載されています。前回の審議では、ミクロ所見で裏づけされたようなマクロの所見については削除するべきではないかという御議論があったかと思いますが、こちらについては、マクロのほうは削除してもよろしいでしょうかという質問を投げかけていたところ、小川専門委員より、いずれもミクロの所見のみでよいと考えますという御意見をいただいていますので、赤字で取り消し線を引いているとおおり、マクロの所見については削除をしています。

次に37ページのボックスに参りまして、親動物で肝細胞の脂肪化がこの試験でも見られていますので、前回の御審議のときと同様に、所見の頻度と程度を表でまとめていますので、この所見についてどこから有害影響と判断すべきかということをお確認いただければと思います。最後のボックスも同様で、肺で見られた毒性所見についても御確認いただきたいということなのですが、こちらは表を書いていないのですが、後ほどタブレット内の資料で表の場所をお示ししますので、こちらについても御確認いただければと思います。

また戻っていただきまして、35、36ページです。本文でまず、35ページの14行目から19行目の破線を引いている部分と、36ページの表内で破線を引いている肝細胞の脂肪化や肺病変がありますが、こちらについては所見の頻度、程度から、どこから毒性所見とするかということをお議論いただいた上で、有害影響となるのでしたら、表を残して本文を削除する、あるいは有害影響としないのであれば、本文には記載して表から削除したいと思いますので、どうぞよろ

しくお願いいたします。

続いて、38ページに参りまして、2世代繁殖試験となります。こちらはラットに0、8、50、500の用量で強制経口投与をするという2世代繁殖試験が実施されています。その結果は39ページの表40にまとめています。雌雄の8以上で、肺気管支周囲の炎症性病変、副腎皮質束状帯の肥大及び空胞化が見られたということで、親動物の一般毒性についてはLOAELが8。真ん中の辺になりますが、雌の500で胚吸収率上昇、児動物死亡率上昇、生存胎児数の減少が見られたということで、繁殖に関するNOAELは50。児動物については、体重増加抑制や被毛の発生、眼瞼開裂の遅延などが見られたということで、NOAELは50という結論となっています。

ボックスに参りまして、こちらについても先ほどの試験と同様に、肺や副腎で所見が見られていますので、表にまとめていますので、こちらについてもどこから毒性影響とするか、御確認をいただければと思います。

これらの試験については、まず、青山座長からは、カルボキシメチルセルロースの濃度は普通なのに溶媒対照群でも病変が多発していますが、このようなことは通常起こらないのではないかと。また、対照群と50以下の用量群では、体重の伸びは普通ということで、本当に肺の病変がこれほど高頻度に出ていたのか、病理診断結果にやや疑問を感じますというコメントをいただいています。

このことについて、小川専門委員からは、肺については、肺泡マクロファージの所見はグレード、頻度ともに用量相関性があると思います。グレード3、4は投与群のみ。また、雄では500、雌では50以上で観察されています。副腎や胸腺の所見については、グレード、頻度とも用量相関性があると考えますというコメントをいただいています。

次は41ページに行きまして、ボックスの続きですが、青山座長からは、表40の500の雌雄の体重増加抑制についてコメントをいただいています。これらは対照群の値の50%と極めて強い発育抑制が生じていることを示すものであって、性成熟がおくれたことを示すものではないという御指摘をいただきましたので、表40の500に記載されておりました赤字で取り消し線を引いているところなのですが、包皮分離及び膈開口の遅延という部分は、性成熟のおくれではなくて発育抑制による二次的、間接的な影響と判断して表から削除するというので取り消し線を引いています。

これに伴いまして、43ページにこの試験の判断の文章が上のほうの2行目から書いてあるのですが、9行目から10行目にかけて、包皮分離及び膈開口の遅延などが見られたことからと書いていた部分を、こちらでも削除しています。

判断から落としましたので、また戻っていただいて、38ページの16行目から18行目にかけて、500のF1世代に包皮分離及び膈開口の遅延の遅延が見られたが、本世代の体重は対照群の値の50%程度であったことから、性成熟の遅延によるものではなく発育抑制の影響によるものと考えたという判断を記載するという修正を行っています。

次はまた41ページ、ボックスの続き、胸腺の萎縮についてです。表40の500と50では、現在の評価書（案）では胸腺の萎縮が両方に記載されているのですが、実際に資料に記載されているものはこの表に書いてあるとおりで、対照群から所見が見られています。このことについて、

どこから有害影響が発現しているかと判断すべきでしょうかという質問を投げかけておりましたところ、病理の専門の先生方からコメントをいただいていますので、御紹介をいたします。

まず、島田先生からは、参考資料で見ると所見として出血、嚢胞形成、萎縮/退縮が認められています。出血については、瀕死期の変化という考察ができるのではないかと。嚢胞及び萎縮/退縮については、栄養、副腎皮質活性、ホルモン、毒性などの病的、また、加齢性の変化との鑑別が必要ではないかと。ただし、K0及びR1、このK0とR1というのは、それぞれP世代とF1世代の親動物のことをあらわしていますが、これらにおいてコントロールにかなりの数でこれらの変化が共通して見られているので、用いたラットの系統で、栄養、副腎皮質活性、ホルモンによる影響あるいは加齢に伴う生理的な変化が生じていて、それが薬物により促進されたと推測することができるのではないかとコメントをいただいています。

小川専門委員からは、雌雄とも8以上で胸腺の萎縮が増加しているように見えます。通常の反復投与毒性試験では、ある病変について、用量相関性がある場合、頻度が有意に高い場合、あるいは頻度がほぼ同じでも程度が有意に強くなっている場合は影響と考えます。ただし、胸腺のサイズは週齢にも影響されますので、この試験に用いたラットの週齢によっては、毒性影響ではないということなのかもしれませんという御意見をいただいています。

吉田専門委員からは、繁殖試験の胸腺は病理検査時に気を使う臓器であり、対照群から所見を取り出すと判断基準を設定するのが非常に難しくなるので、通常は対照群の所見はすべてばらつきとして、それ以外のもの、つまり、明らかに萎縮しているものを投与群で所見とすることが多いと思います。今回については、所見の採否の基準が曖昧だった可能性が高い気がします。また、肺との関連か副腎に影響が出ていますが、コルチコステロイドによる二次的影響であるとの議論もできるかもしれませんというコメントをいただいています。

石塚専門委員からは、K0、つまりP世代の対照群でも萎縮が認められており、R1、F1の対照群と極端な差があります。対照群にこれほどの萎縮判定が出てしまい、また対照群間で大きな差があるのは、やはり判断基準に疑問が残ります。しかし、F1では、参考資料の21ページにおいても高濃度投与群では胸腺の重量が減少しており、有意差もついています。胸腺に毒性が発現していると判断いたしますが、萎縮の判定基準に疑問がある場合、今回、胸腺の毒性については重量を基準にする方法もあるかと思えますというコメントが届いています。

最後のボックスになりますが、こちらは表40をごらんいただきまして、500の雄で前立腺、精巣、精巣上体尾部の相対重量の増加や、あるいは雌で子宮の重量増加などの繁殖系の臓器で重量増加が見られています。現時点版の評価書（案）では、これらの所見をもって繁殖能のNOAELを設定していましたが、一方で、前回既に御審議いただいたイヌの4週間亜急性毒性試験では、前立腺や子宮の縮小など、重量の低下が見られていて、成熟期の供試動物を用いていることが原因であって、投与による影響ではないと判断していますので、今回の試験と少し結果が乖離している試験が前回の審議のときには出てきているという状況になります。そこで、この試験では、これらの繁殖関係の臓器で見られている所見についてどのように判断したらよいか御確認をお願いしますという質問を投げておりました。

これについて、まず、青山座長からコメントをいただいております、生殖器官の重量に変



動は見られたとしても、交尾率、妊娠率などの繁殖成績そのものに変化が見られないのであれば、繁殖に及ぼす影響はなかったと判断すべきだと思います。また、子宮や前立腺の重量の変化については、繁殖毒性ではなく一般毒性と考えるべきではないでしょうかというコメントをいただいています。

渡邊先生からは、繁殖に関するNOAELはP世代、F1世代の両世代に見られた雌での毒性所見から判断すべきではないでしょうか。雄の毒性所見については削除してもよいのではないのでしょうかというコメントをいただいています。雄の精巣や前立腺の所見については、お二人の先生で理屈は若干違いますが、繁殖のNOAELとすべきではないという判断については一致しているので、43ページの5行目にあります、F1世代の雄で精巣及び精巣上体尾部の絶対及び相対重量増加が見られたという部分は削除させていただいています。

雌の子宮の重量増加については、渡邊先生はこれを根拠にして繁殖のNOAELとしてはどうかというコメントをいただいていますので、6行目に子宮の絶対及び相対重量の増加と記載していますが、一方で、青山先生のほうからは、重量増加については一般毒性として取り扱えばよいのではないかという御意見もいただいていますので、この部分の御見解については少し議論していただければと思っています。

以上が2世代繁殖毒性試験で、次に、催奇形性試験、発生毒性試験に参りまして、43ページの14行目からになります。ラットに0、100、300、1,000の用量で強制経口投与をしたところ、44ページの表41の結果が出ておりまして、母動物では300以上で摂餌量の減少や体重増加抑制が出ていますので、NOAELは100。児動物では過剰肋骨の発生率増加が300以上で見られているので、こちらについてもNOAELが100という結果になっています。

また、青山座長から、表41の胎児で見られた腎盂及び尿管拡張については頻度が低く、対照群との間に統計学的有意差も認められていないので、こちらについては偶発所見と判断すべきという御意見をいただきましたので、表からは取り消し線を引いています。

先ほどのOECDガイドラインの御議論を受けての話になるのですが、43ページの14行目の項目名に脚注をつけておりまして、本試験を含めて今回提出された催奇形性試験の資料については、本来であれば腹を標本単位として統計検定を実施すべきところ、本試験では、各群の総出産児数を直接比較並びに一群の総産児数に占める奇形数または変異数について統計検定が実施されている旨を脚注に追記しています。

また、専門調査会の判断のところ、43ページの28行目からになりますが、こちらにはなお書きとして、本試験では、OECDガイドラインに準拠した統計検定は実施されていないが、このように判断するという追記を行っています。この追記については、(4)から(6)の発生毒性試験についても同様の追記を行っています。

次に、44ページの8行目からの発生毒性試験になりまして、ウサギに0、50、250、1,000という用量で強制経口投与をしたところ、45ページの表42の結果が得られています。こちらについては、母動物では250で摂餌量の減少が見られたので、NOAELは50。50以上の胎児で体重低下、骨格異常、骨格変異などが見られたので、LOAELは50という結果となっています。

次に、8行目からの発生毒性試験でして、こちらウサギに対して、今度は低い用量です。0、

10、25、250という用量で投与したところ、46ページの表43のとおり結果となっておりまして、母動物では10以上でChol、PL、TGの低下、肝臓の脂肪化が見られたので、LOAELは10。児動物では25以上で骨格変異が見られたのでNOAELは10としています。この試験についても、肝臓で脂肪化が見られているということで、ボックス内に頻度と程度の表をまとめていますので、御確認をお願いいたします。

10行目からの発生毒性試験については、経皮投与による試験ということで参考資料としていますので、説明は割愛いたします。

47ページに参りまして、その他の毒性試験ということで、ウサギを用いた皮膚刺激性試験、眼刺激性試験、モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施されています。こちらについては、いずれの試験も刺激性、腐食性あるいは皮膚感作性は認められなかったという結果です。

48ページの9行目に参りまして、ヒトにおける知見については、特にフルラネルの影響に関する知見は得られなかったということを記載しています。

49ページは国際機関等における評価となります。3行目からですが、EMAは2017年にイヌの52週間慢性毒性試験で見られたChol、PL及びTGTGの低下に基づき、NOAELを1 mg/kg 体重/日に不確実係数100を適用してADIを10 µg/kg 体重/日と設定したとしています。

説明は以上となります。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、生殖発生毒性について議論していきたいと思います。先生方、既に前回の議論でお気づきのように、一連の生殖発生毒性試験につきましても、一般毒性試験の場合と同じように肺病変の扱いをどうするか、あるいは肝臓、副腎に見られた所見を、どこからを毒性ととって、どこから下はNOAELでよいかという議論が必要になってくるかと思いますので、面倒ですが、丁寧に一つずつ解決していくしかないと思っています。御協力いただけたら幸いです。

ページとしては、35ページで1世代の繁殖試験の結果が出ています。事務局から御説明があったとおりで、一応報告書の記載に基づいて、報告書では、投与の手技によるものであって剤の影響ではないと言っているようなところがあれば、本文では、基本的にはそういうものがあっても投与によるものではないと書いて、表にはその所見、そこで見られた変化が書き込まれていませんので、これは一つずつ実際にタブレットでデータを当たりながら、どれを影響としてどれは影響としない。したがって、表には何を入れて本文中ではどれを削るというように作業を進めたいと思います。

事務局、まず、35ページの1世代試験で議論すべき肺の所見からやっつけましょうか。肝臓のほうが早いですか。肺と肝臓と副腎について、先生方のお手元にあるレポートのどれに基づいて読んでいくか、ページを示していただくことはできますか。

○大谷評価専門職 肝臓については、37ページのボックスの中に表をまとめています。

○青山座長 ありがとうございます。

まず、肝臓からいきましょう。単純にですが、500はどう見てもSeverityも強いけれども。

○吉田委員 水を差すようで大変恐縮なのですが、繁殖試験は3か月の毒性試験と大体同じような期間でございますね。なので、先ほど見た表34に戻りますと、大体どのあたりが肝のFatty

changeに対するNOAELかLOAELというのが出てきているので、表の34から拝見しますと、40では出てきているので、大体20から40は肝臓の脂肪化が出てきてもよい用量かなということを思いますと、申しわけないのですが、そういう目で表39を見ていただくと、この上のは出てよいのかなというような、そういった見方も毒性なので見られるかなと思っています。

○青山座長 ヒントをありがとうございます。

それでいくと、先生、37ページに、今、事務局からあったように、肝臓についてはボックス内にまとめてもらっていますので、直感的に先ほどの吉田委員からの言葉も含めると、500はどう見てもとってよいなという気がいたします。雌雄とも100以下はとらずに済むかどうかというところで、病理の先生の御意見を伺いたいと思います。

島田先生、いかがですか。

○島田章則専門委員 この前も少し検討したと思うのですが、どこに発現しているかということも加味してこれが毒性病変かどうかを考えたり推察したらよいのかなと思うのですが、辺縁にあるものではなく、要するに、中心にあるものやびまん性にあるものは、基本的には薬剤による影響。辺縁にあるものは栄養が乏しかった、投与前に絶食をしたというようなことで影響が出ているので、コントロールにもあらわれるだろうということで、この前はそういう理解があったと思うのです。

この表だと、今回、0のところは全部なくて、もう50、100、500と、雄と雌で少し違いますが、中心性かびまん性か、あるいは中間帯にあるかということで、幾つか影響と思われる数値が、頻度と程度が出ているというようにまずは判断できると思うのです。そして、実際に50、100、500のうちどこからを実際に明らかな毒性影響と捉えるか、そこが今、判断を求められているところだと思います。

青山座長がおっしゃるように、500は明らかに、例えばMaleのDiffuseというところで非常に大きいと思います。Femaleだと、100と500で数が少ないけれども出ているかなというところだと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

事務局、コントロールは全部0なのですか。

○島田章則専門委員 多分、この表は辺縁を除いたから0になっているという理解でよろしいでしょうか。

○吉田委員 書いていないということは0でよいのですか。

先生、よろしいですか。今、島田先生からも御解説いただいたと思うのですが、多分、どこの部位にしる起こってきて、最終的にはDiffuseという形でFatty changeが見られると思うので、50は多分、何らかの脂肪化が起き始めている用量なのだろうなど。若干雄のほうが強目に低い用量から出るのであるだろうというのがこの表の解釈だと思うのです。なので、50はFatty changeという、それをAdverseと考えるのであれば、これは毒性影響の発現している用量であると私は見ました。

○青山座長 ありがとうございます。

そうすると、少なくとも雄は頻度も高い。雌も頻度は低いけれども出ているから、この場合

は雄も雌も、もう50から肝臓には悪影響が及んでいるのだという評価で、島田先生はそうせざるを得ないのかなという御意見でしたね。

吉田委員、いかがですか。病理学者から見たらそれもやむなしという程度に同意いただけますか。

○吉田委員 実際のところはもっと低い用量でどうなるかという部分になりますので。

○青山座長 ありがとうございます。

そうすると、肝臓については50以上で全て悪影響が雌雄とも及んでいると判断したいと思います。肺については、たしか私が前にコメントでお返ししたと思うのですが、一番上の500では程度もすごく強くなっているのだけれども、その下の100と500の間には壁があったように思っています。基本的にはそれでほかの先生方も一応御同意いただけたかなと思っておりますが、念のため確認できるものがあれば。

○大谷評価専門職 タブレットの資料21、第216回の21、ラット1世代生殖毒性試験というフェイルを開いていただきまして、963ページに毒性所見をまとめた表があります。

○青山座長 ありがとうございます。

1,712分の963のところの332、Lungsというので、Table 2に所見の頻度が出ています。コントロールから雄も雌もいっぱい出ていますが、少なくとも一番上、第4群につきましては”Alveolar Histiocytosis”というものが雄で21、雌は24でほぼ全動物。グレードも高い。雌の第3群で19まで出ているので、ただ、雌はコントロールでも10あるか。一番上はグレードが飛び抜けていて、少なくとも雌はコントロールの1.0に対して2.3というふうに出ているから、上はとっておいてよいかと思いますが、いかがでしょうか。病理の先生方の直感はそんなところで御同意いただけますでしょうか。うなずいていただけたと思ってよろしいでしょうか。

では、肺については、500は少なくとも化合物の影響があったと判断したいと思います。ここで済みません。用語だけ確認したいのですが、35ページの17行目に赤字で書いてございます”alveolar bronchialisation”という言葉があって、これは直感的に肺胞の気管支化という意味かなと思うのですが、病理学的には、これは何とすればよいでしょうか。

○吉田委員 最近のINHANDでは、”Alveolar Bronchiolar Hyperplasia”のシノニムということになる。でも、特にBronchiolarのHyperplasiaがあった場合は、この用語を使う。ただ、この表現はInflammationにも起きることがあるのでというようなことがINHANDのコメントに書いてあります。

○青山座長 ありがとうございます。

そうすると、この日本語の表記ですが、雌雄で気管支上皮肺胞が見られたという、この言葉でよろしいのですか。何が言いたいかということ、気管支上皮肺胞というものが診断名ということではよろしいかという意味です。

○吉田委員 これは最後が化けるという字、先生、上皮化でしたか。

○島田章則専門委員 上皮化です。

○吉田委員 上皮化。

○島田章則専門委員 Epithelializationと病理総論ではよく言うのですが、肺胞は扁平上皮、

非常に薄い肺胞上皮によって裏打ちされているのが、丈の高い上皮細胞がたくさん集まっているような状態を示している、表現している言葉ということで、**Epithelialization**、上皮化という言葉で言っているのですが、それがこの気管支、”**Alveolar Bronchialisation**”という言葉で、薄い肺胞があたかも細気管支のように丈の高い上皮で覆われているというイメージをここでは捉えているというように、吉田先生の御解説のとおりだと思います。

○吉田委員 繰り返します。気管支上皮化でよいのですね。「肺胞」ではなくて「化」、ありがとうございます。

○青山座長 ありがとうございます。

そうすると、雌雄で気管支上皮化が見られた。これでよろしいですね。あるいは気管支上皮化肺胞が見られたのですか。

○吉田委員 Recommendとしては、今、島田先生が教えてくださったように「気管支上皮化 (alveolar bronchialisation)」と書いておけば、多分どなたもお間違いにならないかと。

○青山座長 わかりました。

では、事務局、この用語は気管支上皮化でいきましょう。

そうすると、あとは最後に副腎だけ確認しますか。

○大谷評価専門職 副腎に関しては、この試験ではNOAEL、LOAELの判定にかかわらないので、今回、表には整理しておりません。

○青山座長 では、ここについてはスキップしてしまいたいと思います。

一方で、生殖影響についてですが、ここではまず、500で着床率のわずかな低下、胚吸収率の上昇傾向、多分、生存胎児数ではなくて生存児数ですね。胎児を調べていないから、表39の「生存胎児」の「胎」の字のみ取って、生存児数減少傾向にしていただけたらと思うのですが、こういう傾向が見られています。

それから、先ほど言ったとおりで、これを各群で、トータルで何百何十何匹子供が生まれたという、それを統計検定していらっしゃるの、腹の数も違うから、腹当たりになると少し怪しいことは怪しいのですが、確かにこういう傾向がある。高用量群では、生まれた後でも子供の死亡が6腹で合計16例出ていて、これが上がっている。離乳率も当然ですが低下しているということで、ここは影響がはっきりあるというように判断できるように思いますが、渡邊先生、ここについてそういう判断でよろしいでしょうか。

○渡邊専門委員 今の雌に対する影響に関してはそれで結構だと思います。

○青山座長 子供のリンパ組織の萎縮というものが先ほど来出ていまして、これについては先生方からさまざまなコメントをいただいておりますが、重量で判断するのが最も手がたいかと思しますので、胸腺の重量が有意に低下しているのであればそれをとる。見た目で萎縮云々というのはとらずに整理したらどうかと思うのですが、先生方、それでもよろしいでしょうか。議論が際限なくて、診断基準も怪しいということです。

そうしますと、済みません。資料として重量のデータが見られると、そこで確認できると思うのですが、場所はわかりますか。

○大谷評価専門職 F1のMaleは266ページから始まります。

○青山座長 グループ3とグループ4では雄の値は有意に低いですね。比体重値だと、体重が少し小さくて、比体重値にして有意差になるのは何で、この検定は正しいのかな。そんなことを言うのはやめよう。絶対値でいきましょう。そうすると、上二つの群は絶対値が有意に下がっているんで、胸腺については100以上が雄の子供で重量低下。雌の子供は全群で重量低下ですね。比体重値にしても低下していますね。雄は上二つ、雌は全群で胸腺重量の低下ということで、これを影響とりたいと思います。

そうすると、結論部分が37ページの9行目からですか、親動物の一般毒性に関しては、肝臓は~~結局50は~~すくえませんでしたか。そうでしたら、親に対してLOAELは、肺病変のみ削ればよいですね。LOAELは50。繁殖影響については500で、着床率の低下傾向、胚吸収率の上昇、生存児数の減少が見られたことから、繁殖に関するNOAELは100。これでよいですね。全群の児動物で胸腺の重量低下にしましょうか。

○大倉課長補佐 ここが雌の胸腺重量の低下で、LOAELが50。

○青山座長 肺の炎症云々は削除でよいですね。500は採用したので、その前の35ページの記述で、14行目からの個所を少しいじって、500はとったけれどもそれ以下はとらなかった。これは座長で預かって、後々病理の先生のアドバイスをいただきながら文言を正すということにしたいと思います。

2世代試験がまた同じようにいろいろありまして、最初にわかりやすいところで38ページ、16行目から青山のコメントで申し上げたところですが、これは500 mg/kgの高用量群、哺育児の体重がコントロールの50%ぐらいになっています。当たり前ですけれども、例えば耳が立つや、目が開くなども全部遅れますし、膈開口も包皮分離もおくれるに決まっていますが、これはもう強烈的な発育抑制があるだけで、特異的に性成熟のみが影響を受けたわけではないので、性成熟の遅延はとらないということで、少しこの文章がくどいようですので、申しわけありません。17行目から18行目にかけて「本世代の体重は対照群の値の50%であったことから」までいき、その後の「性成熟の遅延によるものでなく」というここだけを削除してしまって、「50%程度であったことから、発育抑制の影響によるものと考えた」とすっきりしていただければと思います。考え方はそういうことです。渡邊先生、それでよろしゅうございましょうか。

あとはこれらのうちの何が影響で何が影響ではないか、先生方からたくさん意見を伺っていますが、事務局、これは何と何について決めればよろしいですか。

○大倉課長補佐 まず、順番にいくと、肺で、今、8の肺胞周囲の炎症性病変を根拠というか、8をとっているのですが、次の40ページの表をごらんいただいて、8はとらないという判断になれば、この記載が一個上のセルに上がるということになるというものがまず一つ目。肺からです。

○青山座長 これを見ていただきますと、P世代ではコントロールでさえ雄で8、雌で13例に”Alveolar Macrophage”が出て、こんなものは肺を隅から隅まで見れば出て当然ということですが、Inflammationだとか”Alveolar Bronchial Hyperplasia”というものが出ているかとかいうもので見ていくと、500はF1世代でInflammationが出ていますし、P世代でも500は間違いなく発現しているから、ここは影響で、病理の先生方、全く問題ないですね。

50をすくえるか、すくえないかについて、いかがでしょうか。どの世代も50は、雄はちょっと少ない。雌は頻度が高いのだけれども、所見の頻度もグレードも似たり寄ったりかなと見えなくはないのですが、吉田委員、どうですか。

○吉田委員 先生、これは40ページの表で言う”Inflammation interstitial”になりますね。これは0、0ということで、8ミリの雌、50の雄で0に切れていますから、少なくともここで一回切れると見ます。そうなりますと、雄で出しているのは最高、4群の500、雌は一回、8で切れていますので50があるかもしれない。50は程度としてはそんなに高くないですが、ほかの所見もあるしということになります。そう考えます。

○青山座長 ありがとうございます。

島田先生、どうですか。

○島田章則専門 はい。

○青山座長 そうすると、ここは、雄は500、雌は50以上で見られた肺の病変についてはTreatment RelatedのAdverse Effectである。それ以外は偶発所見と考えるということでしょうかと思います。

○大倉課長補佐 そうすると、今の8のところにある一番上の雄のポツの肺のものが500に移って、雌のところにあったものが50に移るということになるかと思います。

その次が副腎になって、今、見ていただいていた8のところにも束状帯の肥大などを記載しているのですが、今、見ていただいていた範囲の表の下に副腎の表を書いてもらっていますので、これをごらんいただいて、もしここをまた上げるということであれば、この表をまた修正するということになります。

○青山座長 ありがとうございます。

40ページの表、副腎を見てください。Fasciculataだから、束状層ですね。束状層のVacuolationが8で、雄ではコントロールの2に対して7、7、8、14。すくえないか。

○吉田委員 先生、これは先ほどの胸腺と同様に重量をはかっている臓器でしたか。

○青山座長 はかっているはずですよ。重量を見ましょうか。

○吉田委員 はかっているのであれば、先ほどの胸腺と同じような考え方をされるのもありかもしれません。

○大倉課長補佐 22番がラットの2世代のファイルになります。

○青山座長 これがまたすごいですね。3,000ページぐらいあるんですね。親の臓器重量ですね。

まず、P世代のOrgan Weightsが255ページです。255ページにアブリビエーションが出ていまして、256ページにKidneyまでしかなくて、これは右左がありますね。257ページにAdrenalが出てきて、右と左か。グループ3の50 mg/kgは、雄はどちらも0.035だけれども、右は有意差、左は有意差がないけれども少し重いから、50以上は重いと見てよいですかね。どうですか。

○吉田委員 0.030が0.035。重いですか。

○青山座長 もうとらない。

○吉田委員 だって、0.002でしょう。重いとさせていただいてもよいのかもしれないけれども。

○青山座長 有意差がついているからというだけの理由ですけれども、一番上は。

○吉田委員 やはり右と左が両方とも上がっているのは、明らかなのは一番上ですね。それはでも、どちらでもどうせ50はAdverse Doseなのでという乱暴な言い方をしてしまいますけれども、でも、多分。

○青山座長 一番上だけにしましょうか。

○吉田委員 両方上がっているのは、Relativeもそうですか。少し確認。

○青山座長 雄はグループ4で有意に重い。これは合意できましたね。その後、Relativeが来て、脳重量比が来て雌が来るのです。これは面倒くさいですね。264ページに今度は雌が来て、Adrenalはやはり一番上だけは左右とも有意に重いから、P世代は雄雌とも一番上だけが副腎は影響あり。今度はF1世代を見なければいけないのだけれども、これがまたページがすいぶん飛ぶのですね。

○大倉課長補佐 F1は今のところとっていないので。

○青山座長 何もないですか。

では、副腎については一番上だけとりましょうか。でも、雌は副腎腫大、P、F1と書いています。大丈夫ですか。表40です。副腎腫大は重量ではないのか。では、雌雄とも一番上の用量は明らかに副腎に影響があったという判断で参りましょうか。先生方、それで御同意いただけますか。NOAELにかかわらないから、そこはそのように判断したいと思います。

そうすると、NOAELの判断にかかわるようなところで大事なところは、これで今、肺も副腎も解決して、大丈夫ですか。

あとは渡邊先生と青山の間で繁殖に関するNOAELの見解について一致できればよろしいということですか。

○大谷評価専門職 親の一般毒性の判断が今の議論で変わると思うので、御確認させてください。8以上のところの副腎が雄雌から消えて、雄の肺気管支周囲の炎症性病変は500にスライドして、雌の肺気管支周囲の炎症性病変は50にスライドしますので、一般毒性のNOAELは雌の50の腎臓の重量増加と胸腺の縮小と肺気管支周囲の炎症性病変が根拠になると思うのですが、いかがでしょうか。

○青山座長 そうすると、8が、一応親に対するNOAELがとれたということになりますね。先生方、よろしいでしょうか。そうすると、8は親に対するNOAELであった。

○大倉課長補佐 評価書の順番で言うと、胸腺の議論が次になるかなと。

○青山座長 子供の胸腺ではなくて、親の胸腺ですか。

○大倉課長補佐 親です。先ほど重量でとろうという話になったかと思って。

○青山座長 済んだのは1世代のほうで済んだだけで、2世代のほうも同じことをやらなければいけないのですね。

○大倉課長補佐 今、開いていただいていたところが胸腺。

○大谷評価専門職 F1の臓器重量について書いているのは、雌は466ページからになります。

○青山座長 Thymusですね。

○大倉課長補佐 468です。

○青山座長 ありました。一番上は飛び抜けて小さいですものね。一番上かな。雄は500が明ら



かに半減している。50は少し低目だけれども、有意差はないですね。

○大倉課長補佐 雌が471ページが一番上です。

○青山座長 471。雌は50から低いですね。66と90だから、これは明らかに低いですね。雌は50から、雄は500から胸腺の重量が低下している。こう読んで、この二つは悪影響で所見としてとられている萎縮など云々は診断基準が怪しいから採用しないということで整理したいと思います。そうすると、書きぶりが、例えば雌については50以上で胸腺重量低下というような書き方で、萎縮や縮小などを消すということでよろしいですね。事務局、ここの整理はオーケーですね。

子供は50以下、毒性所見なし。これは大丈夫ですね。あとは生殖器の重量の変化について、繁殖指標に何を組み入れるかということで、渡邊先生、私が先に一つお話ししてよいでしょうか。実は、報告書の本文を詳しく読んでも、雌の剖検時の性周期上の位置が書いていないのです。ランダムに屠殺してしまいますと、発情前期の雌の子宮はSDラットだと1グラムぐらい。休止期だと0.5グラムぐらいしかなくて、でたらめにかき回すと、たまたま発情前期の雌が何割ぐらい入っていたかによって、平均値が0.5から、0.5というのは500ミリグラムですが、そこから1,000ミリグラムぐらいの間どこかに落ちますので、たまたま2世代にわたって高用量群だけ重量が有意に重いのですが、本当に重いかどうかは少し怪しいところがあって、余りそれを根拠に生殖に影響があるかもしれないという議論は避けたほうがよいかなというのが正直な感覚です。

そうでなくても、子供の生存率や、離乳率の低下だとか、着床数の低下などで繁殖に及ぼす影響が一番上の用量で出ていることは明らかなので、そういうことを理由に一番上の用量では繁殖に悪影響があったと判断するというような書きぶりが一番妥当かなというのが青山の意見ですが、いかがでしょうか。

○渡邊専門委員 確かに子宮の重量は性周期によってかなり違ってきますので、性周期を合わせることはなかなか難しいと思います。一つのポイントとして、1世代繁殖試験および2世代繁殖試験において、死亡率あるいは生存数に影響が見られているので、子宮への影響もあると考え、追記しましたしかし、これを言わなくてもある程度類推できるということで、削除で結構だと思います。

○青山座長 御同意いただきまして、ありがとうございます。

そうしますと、43ページの6行目でせつかく追記していただいたのですが、子宮の絶対及び相対重量増加だけ削除いただければ、結論は同じでいけるかなと思います。

2世代試験については、一応我々の結論はこれで下せたかなと思います。

○大倉課長補佐 ちょっと確認です。7行目の「生存胎児数」は、こちらも「胎」を消させていただいてよろしいですね。

○青山座長 「生存児数」です。

先生方、ここまで大体御同意いただいてよろしいでしょうか。ありがとうございます。

そうすると、結構時間がかかってしまって済みません。次が発生毒性試験で、43ページから来ていまして、まず、一つ目の発生毒性試験については比較的シンプルでした。44ページの6行

目のボックスで私からコメントしたのですが、胎児で見られた腎盂及び尿管拡張は、リッターベースの統計検定が実施されていないのですが、総数ベースでも有意差はありませんし、恐らくリッター単位で実施しても差はないと思いますので、これは偶発でよろしいかと思います。ただし、300以上では過剰肋骨の発生率が明らかに増加しています。

これは吉田委員に確認させていただいてよいでしょうか。私が聞くのも失礼ですが、過剰肋骨は奇形ではないので変異ですね。Effectではあるのですが、例えばほかの専門調査会ではこれをAdverseとしてとりますか。

○吉田委員 それはむしろ青山先生にお伺いしたい。ごめんなさい。ブーメランのようです。多分、農薬などだと、ARfDのポイントにするかどうか物すごい議論になりますが、一応Adverseとしては、今のところは、腹単位で見ても何で見ても上がっているような場合はとられていることが多いように思います。その場合は腹単位でということが基本のキにありますので、それで先生方はディスカッションをされていたと記憶しております。

○青山座長 ありがとうございます。そうしたら、検定が若干不備ではあるのですが、やり直すことも今できませんし、有意差がある以上、300以上では過剰肋骨の発生率は、これはほかの専門調査会でも一応NOAELの基準としては、これがあればNOAELとしない。ARfDを除きADIを議論する際のNOAELにはしないということでしたら、結論もこのとおりで、100ミリがNOAELということで行きたいと思います。

渡邊先生、これにつきましてはよろしいですか。過剰肋骨は奇形ではなくて変異ではあるのですが、有意にふえた以上、その用量はNOAELにできない。

○渡邊専門委員 有意にふえた場合には、変異であります投与による影響と判断することで良いと思います。。

○青山座長 その用量はNOAELではない。

○渡邊専門委員 了解です。

○青山座長 一つ目の発生毒性試験はこれでよろしいかと思います。これがラットです。

次は44ページの8行目から、ウサギの発生毒性試験が来ています。この試験では250以上で親動物に対しては摂餌量の減少があったのですが、50まで下げれば毒性所見が、検査したパラメータが少ないけれどもNOAELが得られた。こういうことになるわけですね。一方で、胎児に対しては50であっても生存胎児体重の低下や、骨格異常あるいは骨格変異の頻度の増加が見られているので、胎児に対するNOAELは得られていない。

そういう結論で、文章の書きぶりですが、44ページの16行目、「しかし」で始まるセンテンスです。しかし、骨格検査で全投与群に見られた骨格異常及び骨格変異の出現頻度は、これらの投与群における胎児体重低下の程度と相関していたというのは、何を言いたいのかなという気が少ししますね。もしこれは影響としてとるのであれば、体重の低下も、骨格異常や骨格変異の上昇も表の中に入っているのです、削除でよいのではないかと思います。多分、これは申請者が影響ではなくて二次的なものだと何か何とか言いわけをしていた文章が残ってしまったと思いますので、ここは削除をお願いします。

同じく44ページの27から28行目のセンテンスですが、1,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物

で胚吸収率の上昇が見られたことから、繁殖に関するNOAELと来ていますが、発生毒性試験で繁殖に関するNOAELは不要ですね。ここは単純に44ページの27行目の「1,000」に始まって、その次の赤字の「また、なお」まで潰してしまって、本試験ではOECDガイドラインに準拠した統計検定が実施されていないが、全投与群の胎児に云々のことからNOAELはないといけば素直な文章になると思いますが、それでよろしいでしょうか。

先生方、それで御同意いただけますか。ありがとうございます。

発生毒性の最後にいきたいと思います。胎児に対するNOAELがなかったので、今度はもう一回同じような試験を、用量を下げて、**Bridging Dose**を250、一番上に置いて25、10というように実施しています。ところが、ここでは母親に対して一番下の用量までCholとPLとTGの低下が出てしまいました。なおかつ肝臓にも組織学的な変化があって、25では小葉中心性の肝細胞肥大があるし、10以上の全てで肝臓の脂肪化が起こっている。報告書の考察を読みますと、少し不思議なことが書いてあって、肝臓の組織学的変化についてはNot Adverseだと主張しています。けれども、CholやPL、TGの低下はAdverseだと書いてあって、それだとイヌは肝臓に変化がないからChol、PL、TGの変化はAdverseではないと考察したことと矛盾する。申請者の主張する論理がわからないなということではありますが、前回の議論で、我々はCholやPL、TGの低下はすべて悪影響と判断しましょうということにしましたので、この表のとおり、母親に対してNOAELは得られていないと結論しましょう。子供については、しかし、幸いなことに10では影響がなかったので、NOAELは10がとれたという結論にしたいと思います。

この試験も一つ目の試験も、全て内臓と骨格に少なくとも報告者は奇形が誘発されたと言っていて、渡邊先生、多分、腎盂の拡張のシビアなものは奇形で、マイルドなものは変異だと言っているのですが、例えば常識的に腎乳頭が観察されなくなるほどの拡張があればそれは奇形だということは大体のコンセンサスですので、これは奇形だという判断で、基準は何かわからないけれども奇形と報告されたものは奇形ととって、弱い催奇形性があるという判断でいかがでしょうか。

○渡邊専門委員 結構です。

○青山座長 ありがとうございます。

では、ここの結論はほぼよしとして、あとは肝臓。

○大谷評価専門職 肝臓の脂肪化の表をまとめておりまして、そちらについても御確認いただければと思っています。

○青山座長 ありがとうございます。

どのみちNOAELは得られておりません。したがって、どこから上を影響ととっても構わないのですが、どこで切るのがよろしいでしょうか。申しわけありませんが、病理がご専門の島田先生にジャッジしていただくのが一番よいかと思うのですが、いかがでしょうか。

あるいは、吉田委員、どうですか。

○吉田委員 少なくともmidzonalは全例だからとる。”Fatty change : centrilobular”もとる。いかがでしょうか。

○大倉課長補佐 今、吉田先生からおっしゃっていただいたとおりで、midzonalと

centrilobularが10のところから6から17、2から16というところになっているということで、事務局案で今、10の個所に書かせていただいています。

○青山座長 そうすると、事務局案に同意できるという御意見かと思えます。

島田先生、よろしいですか。

○島田章則専門委員 私もそう思います。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、ここの結論はこのとおりで、45ページの8行目の「肝」は肝臓の議論の「肝」でして、肝臓についてはこれで同意が得られたということでいきたいと思えます。

46ページの10行目以降に参考資料の発生毒性試験が出ていて、その他の毒性がこちらに説明してあるとおりです。ここまで先生方、よろしいでしょうか。

○渡邊専門委員 発生毒性試験の件ですが、44ページ16行目「しかし……」から削除した部分について確認させてください。表42を見ていただきますと、体重低下と骨格異常、骨格変異が見られていますが、表43および表44では、骨格変異はあるけれども体重の低下は見られていません。つまり、体重減少と必ずしも関連していませんので、これも一つの毒性所見としてとってもよいのではないかと、言うことです。

○青山座長 そうしますと、渡邊先生、これというのは何を指しているのでしょうか。

○渡邊専門委員 骨格異常、骨格変異ですが、体重減少による二次的な影響とも考えられますが、いかがでしょうか。

○青山座長 基本的に表の中に記載してしまったら、これは毒性影響としてとっているということになります。本文に記載が残ると、変化はあったのだけれどもそれを毒性とはとらないというときに本文に書くので、私が本文のほうで「しかし」以下を削除と申し上げたのは、毒性ととっているのだから、本文には書かずに表の中に入れてしまってくださいという意味だったのです。そうすると、先生の御指摘と一致すると思うのですが。

○渡邊専門委員 了解いたしました。

○青山座長 ありがとうございます。

そうすると、ここまでは結論が出せたと思えますので、食品健康影響評価の説明を事務局からお願いします。

○大谷評価専門職 それでは、食品健康影響評価について御説明をいたします。50ページをお開きください。

3行目からのパラでは、薬物動態試験の結果を整理しています。8行目から9行目にありますように、薬物動態試験の結果、フルララネルには腸肝循環を受けること、また、排泄経路は主に糞であること、排泄は比較的遅いことなどを記載しています。

15行目からは残留試験の結果を整理しています。鶏では、フルララネルは肝臓で最も高い残留が見られ、投与1日後の肝臓で最高値1.7 µg/g、産卵鶏に投与した場合は全卵で投与6日後に0.94 µg/gの残留が見られたとしています。赤字部分は事前確認後に追記した部分になりますが、鶏卵及び組織の残留が定量限界未満となるまでにそれぞれ28及び35日を要し、高い蓄積性が認められたという記載を追記しています。

23行目からは各種毒性試験の結果を記載しておりまして、各種毒性試験の結果、フルララネルには問題となる遺伝毒性はないと考えられたことから、ADIを設定することは可能であると判断しています。各種毒性試験の結果、フルララネルの投与による主な影響として、Chol、PL及びTGの低下、肺胞マクロファージの集簇等が見られたと整理しています。

次に、29行目に参りまして、発がん性試験は実施されていないが、各種遺伝毒性試験での陰性の結果が得られていること並びに亜急性毒性及び慢性毒性試験において前がん性の病変が認められなかったことから、フルララネルが発がん性を示す可能性は低いと判断したと整理しています。

35行目から、各種毒性試験の結果、最も低い用量で見られた影響は、イヌを用いた52週間慢性毒性試験で、雌に見られたChol及びTGの低下であり、NOAELは1 mg/kg 体重/日であったとしています。

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、フルララネルのADIの設定に当たってはこのNOAELを根拠とし、発がん性試験は実施されていないものの、フルララネルは発がん性を示す可能性は低いと判断されたことから、安全係数100で除した0.01 mg/kg 体重/日をADIとして設定することが適当と考えたというように整理しています。

なお、10行目から11行目にかけて赤字で追記をさせていただいています。こちらの曝露量を確認するという表記については、本来であれば今回のような1項諮問では記載しないで2項諮問の評価の際に記載するフレーズなのですが、今回は、フルララネルは蓄積性が高いという性質があることから、こちらの記載を追記したということでございます。

説明は以上となります。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、最後の食品健康影響評価について、確認をしていきたいと思えます。先生方に事前に配付していたところから追加の記載がまずは赤字でございまして、19行目から21行目、見え消しも入って少しややこしいのですが、鶏卵及び組織の残留が定量限界未満となるまでにそれぞれ28及び35日を要し、高い蓄積性が認められたという文言を加えたい。つまり、蓄積性が比較的高いですというCautionをしておきたいということですが、これにつきましては、先生方、御了解いただいてよろしいでしょうか。

御異論がなければこのようにさせていただきます。それから、あくまで推測に基づく部分が含まれるものではありますが、EUでの評価あるいはこの化合物を販売される会社では余りお気づきではなかったようですが、我々の議論では、フルララネルの投与による主な効果として、Cholを初めとする脂質の低下のようなことがどうも根底にありそうですということや、それに関連して肺胞マクロファージの集簇等も、これは毒性と考えるべきですよというようなことを議論しましたので、このような文言を25から26行まで、1行だけ入れました。これについて、もう少し何か詳しく入れておいたほうがよいか、まずはこの程度でいくかということについて如何でしょう。

○島田章則専門委員 その点なのですが、33ページで今日確認しましたが、申請企業のほうからは、特に脂質の吸収に関連する毒性については検討していないということだったのですが、

病理の組織所見を拝見しておりまして、特に表40、39ページなのですが、これを見ると、親動物でも兎動物でもみんな腸絨毛の空胞化という所見が見られておりまして、これは一般的に脂質の吸収阻害のようなことで、吸収したけれどもリンパ管に移行できないというような疾患が知られている。遺伝的な疾患などであるのですが、そういったときに、絨毛の非常に顕著な空胞化がよく見られる場合があります。そういうことにも関連する一つ大事な所見かなと思いました。

○吉田委員 よろしいですか。島田先生からの重要な御指摘なのですが、ただ、これは500ミリという非常に高い用量の変化なのです。私はむしろ、全く申請者の人がノーレスポンスだったのですが、これは多分、山添先生でないとお答えが出ないのかもしれないのですが、非常に種を超えて同じような変化が発現しているということが一つ。あとはどうもラットよりかなりイヌやウサギのほうが、同じ毒性変化が出る量が低いというようなことが今回の剤の特徴の一つとしてあるので、これはどのようにこの中にそのことを書いて、種を超えてあることや、種差が毒性の発現量にあることを、山添先生に、これに対してコメントをいただけるとありがたいと思っています。

○山添委員 わからないから黙っているのですけれども、恐らく肝臓、ラットの場合を見ると、肝も肥大してきます。これは恐らく一部適応応答のような感じで、核内受容体の何かわかりませんが、LXRのようなものが効いていて、齧歯類だけに機能する。そのために毒性も低いし脂質の低下も起きない。ただ、ほかの動物種では供給ができないために組織間の移行がほとんどいなくて、胸腺も小さくなるし、肺もやられてくるし、生まれた新生児のリスクも高くなっている。それはもう脂質の膜ですね。結局その膜の脂質の障害という点では全部共通していることで、我々はそういう意味で、大体そういうリスクがあるのではないかということになったのだと思うのです。

だから、その点は多分、今回、先ほど吉田委員がおっしゃったように、ラットはヒトにRelevantな毒性の対象とはならないのではないかと。むしろイヌや、今回はウサギも同じように出ていますが、そういうものの毒性に重要度を置いて判断をするということが大事なのではないかと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

そうすると、これは座長で預かって文案を考えさせていただきたいのですが、一つは、主な影響としてChol、PL、TGの低下に加えて腸絨毛の空胞化であるとか、あるいは肺泡マクロファージの集簇等が見られて、脂質吸収障害を示唆するようなものであったということ。

○山添委員 今、島田先生がおっしゃってくださったように、ラットの場合は高い用量で初めて腸管吸収に影響が出ているのです。それはほかのところからの影響が少ないので、代謝もするので、多分、影響が出ていないのですが、ほかの動物種では低いところから同様の腸管における変化が出ている可能性は否定できないと思っています。

○青山座長 まず、今のようなことを書いて、これはイヌやウサギではもっと低い用量から出ている可能性がある。したがって、我々はそういうところを考慮したのだというようなことを2~3行でなるべく上手に、でも、論点としては今のことをまとめて入れるということによろし

ゆうございますしょうか。

ここについては少し、我々で文案をつくってまた先生方の御意見を伺いたいと思います。そのようにまとめていくと、結果的にそうはいつでも遺伝毒性についてはどうも大丈夫そうである。発がん性試験は実施していないのだけれども、イヌの52週までも含めて、あるいはラットの2世代試験等、割と短期ではあるのですが、腫瘍につながるような病変は出なさそうであるということを考えると、安全係数は100でよろしいのではないかとということをご提案しておりますが、発がん性試験がないけれども安全係数を100とするということについて、先生方、御同意いただいてもよろしいでしょうか。

能美先生、もしかすると何か御意見がございますか。

○能美専門委員 私のほうは別に意見はございません。

○青山座長 ありがとうございます。

そうすると、結論として、我々はそのかわりにこういった脂質の変動から、こんなものは悪影響ではないと申請者は考えていたかもしれませんが、NOAELはイヌの試験の1 mg/kg 体重/日、これに安全係数を100として、結論としては、ADIは0.01 mg/kg 体重/日にするというところで、この結論につきまして、先生方、御同意いただいてもよろしいでしょうか。ありがとうございます。

最後に今、事務局から説明があったとおりで、蓄積性が高いということから、やや異例ではありますが、51ページの10行目から、曝露量については、当該評価結果を踏まえて残留基準値の設定を行う際に確認することとするという一文を入れさせていただきたいということであり、これについて先生方、よろしいでしょうか。

○能美専門委員 済みません。確認するというのは、この調査会が確認するのだということですか。

○大倉課長補佐 暫定基準が設定されているものについて、食品安全委員会で評価を行って答申した後、いつも結構時間がたってしまっているのですが、先生方はなかなかあれですけれども、厚労省から残留基準の案ができたところで食安委のほうへ御連絡をいただいております、先生方に基準値案と基準値案に基づいた国民全体への曝露量推計をお示しいただいております、そのADI比を確認しております。今回もこれで答申した後、厚労省のほうで残留基準の設定の手続に入りますが、その際に、基準値案ができた段階で、同じような曝露量の推計を御報告いただいて、こちらで事務局から御報告をさせていただきたいと思っております。

○能美専門委員 MOEというのは、標準があるのですか。これぐらい曝露量とADIの間に差があるから問題ないのではないかとかいう基準はあるのですか。

○大倉課長補佐 一般的には8割とされています。

○青山座長 よろしいでしょうか。

では、ここまでの審議をもとにフルララネルに係る評価をまとめたいと思います。よろしゅうございますか。

幾つかの確認事項と評価書の文言の修正が必要ではありますが、フルララネルに係る食品健康影響評価については、動物用医薬品専門調査会において審議を行った結果、ADIとして0.01

mg/kg 体重/日を採用することが適当と考えたということで、資料2をもとに評価書を取りまとめたいと思います。各専門委員には、必要に応じて御意見をお伺いしたいと思いますので、御協力いただきますようにどうぞよろしくお願いいたします。事務局はそのような作業をよろしく願いいたします。

○大谷評価専門職 承知いたしました。本日、御意見をいただいた内容については、座長と御相談しながら事務局にて内容を修正して、専門委員の皆様にご確認いただきますので、よろしく願いいたします。

○青山座長 ありがとうございます。

○大倉課長補佐 この後、評価書(案)に関しましては食品安全委員会のほうに報告をしまして、パブコメの手続に入らせていただきます。意見募集で寄せられた意見につきましては、事務局で内容を取りまとめて、必要に応じて改めて調査会にお諮りいたします。

その他ですが、議事としては特にございません。ただ、本日の専門調査会ですけれども、山添先生が御改選ということで、本日が最後の専門調査会ということになってございます。

山添先生から一言御挨拶をいただければと思います。よろしくお願いいたします。

○山添委員 これまでの間、長い間、皆様方と楽しい議論をさせていただきまして、本当によい食品安全委員会での仕事をさせていただいたと思っております。私は無事に卒業させていただきますけれども、先生方、これまでと同様に食品安全委員会に積極的にかかわっていただければ非常にありがたいと思っております。どうもありがとうございました。

(拍手)

○大倉課長補佐 議事は以上でございます。次回の調査会につきましては、改めて御連絡を差し上げますので、引き続きどうぞよろしくお願いいたします。

本日も、長時間本当にどうもありがとうございました。

○青山座長 山添先生、本当にどうもありがとうございました。お世話になりました。

これで本日の議事は全て無事に終了いたしました。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)