

# 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

## (第241回) 議事録

1. 日時 令和3年3月22日(月) 14:00~16:51

2. 場所 食品安全委員会 中会議室(Web会議)

3. 議事

(1) 動物用医薬品(アルベンダゾール)に係る食品健康影響評価について

(2) 動物用医薬品(アルベンダゾールを有効成分とするすずき目魚類の飼料添加剤(スポチール100))に係る食品健康影響評価について

(3) 動物用医薬品(ルバベグロン)に係る食品健康影響評価について

(4) 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、寺岡専門委員、  
中西専門委員、能美専門委員、宮田専門委員

(食品安全委員会)

山本委員、吉田緑委員

(事務局)

鋤柄次長、石岡評価第二課長、矢野課長補佐、一ノ瀬専門官、  
植木係長、田村技術参与

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請(令和3年3月22日現在)

資料2 (案)動物用医薬品評価書「アルベンダゾール」

資料3 (案)動物用医薬品評価書「アルベンダゾールを有効成分とするすずき目  
魚類の飼料添加剤(スポチール100)」

資料4 (案)動物用医薬品評価書「ルバベグロン」

6. 議事内容

○青山座長 それでは、定刻になりましたので、ただいまから、第241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、辻専門委員、山本専門委員の3名が御欠席ですので、残る12名の専門委員が御出席ということになります。

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241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、そちらを御覧ください。

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。

○矢野課長補佐 本日の議事は「動物用医薬品（アルベンダゾール）に係る食品健康影響評価について」、「動物用医薬品（アルベンダゾールを有効成分とするすずき目魚類の飼料添加剤（スポチール100））に係る食品健康影響評価について」、「動物用医薬品（ルバベグロン）に係る食品健康影響評価について」及び「その他」です。

本日の調査会ですが、資料が特定のメーカーから提供されたものであり、審議内容によって当該企業の知的財産等が開示されるおそれがあることから、非公開での審議とさせていただきます。

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、資料1～4は、議事次第に記載されているとおりです。これらの資料は、事前に印刷したものをお手元に送付させていただきました。また、机上配布資料を6種類送付させていただきました。

不足の資料等ございましたら、事務局にお知らせください。

○青山座長 どうもありがとうございました。

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）」に基づいて、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行ってください。

○矢野課長補佐 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ましたところ、平成15年10月2日委員会決定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。

○青山座長 ありがとうございました。御提出いただきました確認書について、先生方、相違はございませんでしょうか。

大丈夫なようです。

それでは、早速議題に入りたいと思います。まず議題1「動物用医薬品（アルベンダゾール）に係る食品健康影響評価について」です。

では、事務局、説明をお願いいたします。

○矢野課長補佐 資料2をお手元に御準備ください。

アルベンダゾールの評価に入る前に、今般の評価要請の背景について簡単に御説明いたします。

今回は、ぶりのべこ病の治療薬に関して御審議いただきます。ぶりのべこ病は

Microsporidium属の微孢子虫による感染症で、感染すると筋組織が融解し大量にでこぼこができます。このため、経済的な損失が大きな感染症として、四国や九州地方のぶり類養殖の主要漁場で被害が甚大であり、2021年現在治療薬がなく、早期の対策が望まれている疾病でもあります。

今般、このぶりのべこ病の治療薬であるスポチール100という薬について、共立製薬株式会社から農林水産省に製造販売承認申請がなされました。これを受け、農林水産省は本年2月に食品安全委員会に対し評価要請を行っております。また、スポチール100の承認申請に伴い、その有効成分でありますアルベンダゾールについて、厚生労働省が新たにぶりを含むすずき目に対してMRLを設定することから、同じく本年2月に厚生労働省からアルベンダゾールについて評価要請がありました。

このような背景ですので、今回の動薬調査会においては、製剤であるスポチール100及びその有効成分であるアルベンダゾールの2点について御審議をお願いすることになります。ただし、製剤であるスポチール100は一度も食品安全委員会において評価を行ったことがないのに対して、アルベンダゾールは評価済みとなっております。

資料2の4ページを御覧ください。

食品安全委員会では、アルベンダゾールの評価を2015年に行っております。より具体的に申し上げますと、2015年の5月と6月、178回、179回となっております。多くの先生に重複してまだご出席いただいておりますので、記憶にある先生も多いかと思えます。

今回審議が必要となった理由といたしましては、新たな情報、すなわち、ぶりやその他の魚類に関する薬物動態、代謝及び残留試験の結果が提出されたからです。このため、アルベンダゾールに関しましては、初めから全ての審議を行うのではなく、追加で提出のあった情報、すなわち、魚類の薬物動態、代謝、残留試験を中心に審議を行うこととなります。

以上が背景になります。

それでは、アルベンダゾールの評価書案について御説明をさせていただきます。

まず8ページを御覧ください。

アルベンダゾールの概要について御説明いたします。

アルベンダゾールはベンズイミダゾール系の駆虫薬であり、虫の細胞中のチューブリンというタンパク質に強く結合することにより、特に虫の腸管細胞が影響を受け、その結果、吸収機能を喪失し、虫が餓死するというものでございます。

8ページ、9ページにある修正は微修正または現状の更新を反映した修正となりますので、説明を割愛させていただきます。

次に10ページを御覧ください。

こちらは薬物動態となっております。そのまま1ページ進んでいただき、11ページに進んでください。11ページの上にある図を御覧ください。アルベンダゾールはマウス、ラットやヒトなどでこの図のように代謝されることが分かっており、主要な代謝物は代謝物C、

代謝物 A、代謝物 I となっております。

12ページ以降にマウス、ラット、牛、羊、ブタ、ヒトなどで行われました薬物動態の試験結果が記載されております。こちらは審議済みですので詳細は割愛いたしますが、アルベンダゾールは経口投与されると吸収され、速やかに代謝された後に、牛、羊などにおいてその多くが数日中に尿中に排泄されることが分かっております。

それでは、少し飛びまして16ページを御覧ください。

(7) 薬物動態 (ぶり) になります。こちらが今回追記された試験になります。ぶりにアルベンダゾール40 mg/kg体重を単回強制経口投与し、一定時間後に血漿及び組織中のアルベンダゾール、代謝物 C、代謝物 A、代謝物 I の量を見た実験になります。

その結果が表 1～4 に記載されております。結論を申し上げますと、血漿中及び各組織中の量ですが、アルベンダゾールそのものに関しては投与 3～6 時間後に最高値、投与 24 時間以降は全て定量限界未満となっております。

代謝物 C は投与 6～24 時間後に最高値、血漿、筋肉では 24 時間後に定量限界未満となっております。ただし、肝臓や腎臓からは投与 14 日後においても微量検出されているところがございます。

代謝物 A に関しましては、投与 6～24 時間後に最高値、血漿、筋肉では投与 48 時間後に定量限界未満となっております。さらに、肝臓と腎臓に関しても、肝臓は投与 7 日後、腎臓は投与 14 日後に定量限界未満となっております。

最後に代謝物 I ですが、投与 24 時間後に最高値、血漿、筋肉では投与 48 時間後に定量限界未満となっております。なお、肝臓、腎臓からは投与 14 日後においても微量検出されております。

次に、18ページを御覧ください。

(8) 代謝及び残留試験 (その他の魚類) となっております。こちらにも新たに追記されたものになります。こちらはぶり以外の魚の代謝と残留の試験として、ニジマス、ティラピア、太平洋サケに対し、アルベンダゾール10 mg/kg体重を単回経口投与した試験です。アルベンダゾール、代謝物 A、代謝物 C、代謝物 I の筋肉における残留を投与一定時間後に観察した試験になります。

結論ですが、アルベンダゾールは投与 18～48 時間後に筋肉内では定量限界未満となっております。代謝物 C は、太平洋サケを除いて投与 72 時間後に定量限界未満となり、代謝物 A 及び I は最後まで微量を残留しておりました。この最後までというのが、ニジマスと太平洋サケは 96 時間、ティラピアは 144 時間となっております。

以上が追記した薬物動態の試験になります。

残留試験まで説明を続けてまいります。

23ページを御覧ください。

牛、羊、キジにおけるアルベンダゾール及び代謝物 A、代謝物 C、代謝物 I の各種残留試験の結果が記載されております。こちらにも詳細は割愛いたしますが、アルベンダゾール

及びその代謝物は、筋肉や脂肪では比較的早期に定量限界未満になるのに対し、肝臓や腎臓では長く残留しやすい傾向がございます。

次に、30ページを御覧ください。

こちらが今回追記した残留試験の結果になります。ぶりにアルベンダゾール40 mg/kg体重/日を混餌投与いたしまして、筋肉、肝臓、腎臓に一定期間後に残留する代謝物 I の量を見た試験が2点提出されております。両方とも代謝物 I は筋肉では最終投与終了後1日後に最高値を出しまして、それぞれ1.27 µg/g、そして、もう一つの試験では1.66 µg/gを示しまして、その後漸減し、1つ目の試験では最終投与終了後28日後に、もう一つの試験では最終投与終了後7日後に定量限界未満となっております。肝臓と腎臓も最終投与終了後1日後が最高値となっております、その後漸減はするものの、こちらは最後の56日後まで検出されております。最終投与56日後に検出された代謝物 I は、それぞれ肝臓で0.0466 µg/g、もう一つの試験で0.0342 µg/g、そして、腎臓がそれぞれ0.0451 µg/g、もう一つの試験で0.01437 µg/gとなっております。

以上が今回追記された試験の内容となりますが、ここで、本日御欠席の東京海洋大学の舞田専門参考人のコメントを御紹介させていただきたいと思っております。

机上配布資料2-1を御覧ください。

こちらは事前に事務局より舞田専門参考人に質問を送ったものです。

まず1点目、事務局からの質問ですが、アルベンダゾールの代謝試験について、魚類の体内における代謝は哺乳類の代謝と類似しており、魚類特有の代謝物がすずき目の体内で生成され、それがヒトに害をなす可能性は低いと考えてよいですかとかなりストレートに聞いてみました。

舞田専門参考人からの回答は、アルベンダゾールの代謝物 C へのCYP系薬物代謝酵素が介在しているとのことで、魚類のCYPは魚種によりCYP分子種、発現量に違いはありますが、直接関与する分子種が哺乳類と異なっていたとしても、同じ代謝物が得られていることから、魚類特有の代謝経路でアルベンダゾールの代謝物が生成したとは考えにくいと思います。したがって、アルベンダゾールの投与による魚類特有の代謝物が生成する可能性については考慮する必要はないと考えますと回答を頂戴しております。

なお、これに付随して提供いただいた論文に関しましては、机上配布資料2-2としてつけてあります。

そして、もう一つ、残留についても聞いてみました。質問は、アルベンダゾールの残留試験について、特にヒトがすずき目魚類を食するに当たり、注意を要する事項があれば教えてくださいと、こちらでもストレートに聞いてみました。

舞田専門参考人からの回答は、すずき目魚類を喫食する場合、一般の消費者が内臓を喫食の対象とすることはほとんどなく、代謝物 I の残留時間が筋肉に比べて腎臓、肝臓が長いという結果は哺乳類の結果と同様と考えられますので、アルベンダゾール製剤を投与したぶりの筋肉における代謝物 I の残留試験の結果について、特段の解説や注意を要する事

項はないと考えます。評価書の記載において、魚類の薬物代謝が水温の影響を受けることを考慮して、各試験の概要に試験時の水温を記載しておくことが望ましいかと思えます。また、水産用医薬品の使用禁止期間には投与薬剤の消失期間を基準に、水温の影響を考慮して設定されると承知しておりますので、この点からも問題はないと考えますと回答をいただきました。

なお、水温について追記をしておくことという御指摘を頂戴したのですが、こちらは追記が間に合いませんでしたので、御参考までに今読み上げさせていただきます。薬物代謝試験のぶりに関しましては、飼育水温が22℃。その他の魚類の代謝残留試験に関しては、ニジマスが12±2℃、ティラピアが25±2℃、太平洋サケが15±2℃。そして、最後のぶりの残留試験に関しては、1つ目の試験の飼育水温が21.1～23℃、もう一つの試験が19.5～23℃とのことです。

座長、長くなりましたが、残留試験まで御説明いたしましたので、一度お戻しいたします。

○青山座長 ありがとうございます。

今、冒頭でお話いただきましたとおりでして、このアルベンダゾールというのは既に一回議論しております。これが第178回、第179回ということでした。ざざっとお顔を拝見すると、半分以上の先生が最初に審議に御参加くださっていたものと思われまます。今回は、当時ぶりが対象に入っていなかったもので、新たにぶりにもこの化合物を使用したいということで追加のデータが提出されて、これが厚生労働省から評価依頼を受けたというように承知しております。

先ほど事務局から御説明がありましたとおりでありまして、細かな文言の修正は別として、少なくとも11ページに記載がありますように、ヒト含む哺乳類の代謝経路は明らかにされていて、大きな種差はないということです。それから、代謝物としては、11ページの図にありますように、CとAとIの3つが比較的多く検出されるということでありまます。

これらにつきまして、まずぶりで薬物動態試験が実施されております。16ページにデータがございます。それから、さらに18ページには代謝と残留試験、これがニジマスとティラピアとアトランティックサーモン、これは太平洋サケと記載ということですが、ここについて、いずれも親化合物は比較的早期に消失するのでありますが、代謝物C、A、I、特にIが比較的長期に残りまして、通常ヒトが食べる筋肉部分では大体48時間ぐらいでLOQになるのですが、その他、肝臓や腎臓では比較的長く残る。

それで、23ページ以降の残留の部分で見ていきますと、ぶりの残留試験が30ページに挿入されています。ここでは最も寿命の長い代謝物Iについて組織中の濃度が測定されておりますが、投与終了後56日たっても、わずかではあります肝臓または腎臓に残留するというデータであります。

それから、本日は専門参考人として舞田先生に御出席をお願いしていたのでありますが、御都合がつかずに、事前にコメントを頂戴しておりまして、これが机上配布資料2-1に

記載されています。結論から言いますと、一般消費者は、ぶりの場合は肝臓あるいは腎臓を通常食べることはないと考えられますので、ここにわずかに残留するという事についてさほど神経質にならなくてもいいでしょうというようなお話であります。もちろん、ヒト含む哺乳類と代謝経路は基本的に同じと考えられますので、仮にこれが微量摂取されたとしても、いずれ尿中に排出されるであろうと推測していいのではないかと思います。

この辺りにつきまして、島田美樹先生と宮田先生、それから、机上配布資料2-2で魚類のCYPについての論文がございますが、この著者のお一人は石塚真由美先生でいらっしゃるようですので、そのお三方からまず簡単にコメントをいただけるものならいたきたいと思っております。

では、まず代謝のほうから、島田美樹先生、何か御意見、コメントがありましたらぜひお聞かせください。

○島田美樹専門委員 島田でございます。

先ほど舞田先生からのコメント、御意見がありましたように、肝臓、腎臓に少し蓄積というか残留するということですが、私たちは肝臓、腎臓部分は食さないということで、その部分を食わないということであれば問題ないと思っております。また、要するにこの薬剤の使い方が、先ほど説明がありましたように、今回のこういう残留試験の結果などを踏まえて投与量と、それから、何日前にこれは使うものだということが決められるのであれば、全く問題はないと考えております。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

宮田先生、もし何か御追加いただけることがあればお願いいたします。

○宮田専門委員 大体島田先生が今おっしゃっていたのですが、あと、代謝経路につきましても、哺乳動物と魚類の場合で出てくる代謝物がその表にありますようなC、A、Iというところが同じであるというようなことから、代謝経路も哺乳動物と魚類で非常に似ているだろうというようなこともありますので、魚についても特に考える必要はないということだと思います。

以上です。

○青山座長 どうもありがとうございます。

そうしましたら、基本的には哺乳類と魚類の代謝は同じようですが、石塚先生、魚の代謝について簡単な解説と、それから、もしここで考えなければいけないことがあるとしたら、先ほどの事務局からの御説明で十分であるかどうかということについて、一言補足いただけたらと思います。よろしくお願いいたします。

○石塚専門委員 既に先生方からコメントをいただいておりますように、今回の件に関しましては、代謝物に関して魚で特有で特にヒトに有害なものが代謝されるとは私も考えておりません。この場合、ヒトと魚で最も違うのは代謝活性そのものだと思っております、魚類の場合、通常哺乳類よりも代謝活性が低くなっておりますので、その点で動態という意

味では少し差があるかもしれませんが、代謝物そのものに懸念事項はないのではないかと考えております。

それと、肝臓に残りやすいというのも、多くの代謝物に関しましては、肝臓、腎臓は特に濃度が高くなりますので、そちらのほうも特に懸念するような内容ではないだろうと思っております。

事務局のほうから後で温度について記載があるということですので、魚類の代謝の場合には温度がかなりキーになっていまして、例えば12℃と15℃あるいは25℃で代謝活性が相当違ってきますので、その点だけ記載があればよいかと思えます。

以上です。

○青山座長 どうもありがとうございました。

そうしますと、御専門の先生方からは、代謝試験において実験条件の一つとして水温の記載も追加されるのであれば、ここまでのところは特に問題なかろうという御意見かと思えます。

その他の先生方、何か御疑問あるいは御指摘はございますでしょうか。よろしいですか。

ありがとうございます。

では、ここまではここでよかろうと判断いたします。

宮田先生、どうぞ。

○宮田専門委員 今回追記された部分なのですが、最初の薬物動態試験のところの試験は単回経口投与の試験なのです。後半の残留試験のほうは混餌投与でやっている試験なのですが、結局、各臓器での残留量というか濃度を測った試験という意味では基本的に同じ試験だと考えられると思うのですが、これは分けて記載するほうがいいのでしょうか。あるいは、残留試験のところにもまとめていいのかなとも少し考えたのですが。そのほうが、残留試験のほうにまとめると理解しやすいのかなというか、例えば代謝物Ⅰが残留しやすいというデータがあって、それに基づいて、最後、ぶりの残留試験で代謝物Ⅰの解析をやったというようなところも分かりやすいのかなとちょっと思ったのですが、その辺は分けたほうがいいのでしょうか。そこを少し考えました。

以上です。

○青山座長 どうも御指摘ありがとうございました。

この点について、事務局のお考えはありますか。

○矢野課長補佐 実は宮田先生の御指摘の点については事務局内でも議論があったところでございます。今、先生が御指摘いただいたのは、16ページの(7)薬物動態試験(ぶり)、18ページの(8)代謝及び残留試験と、最後のぶりの残留試験だと思うのですが、18ページの(8)代謝及び残留試験に関しては、先生がおっしゃるとおり全くもって筋肉内の残留しか見ていないので、薬物動態というよりは代謝試験のほうに入れてもいいのではないかという意見はございました。

そして、(7)の薬物動態試験(ぶり)に関しましては、こちらもおっしゃるとおり残



留ではあるのですけれども、血漿中の濃度を見ていたため、ここにいてもいいかという形で置いてあったところです。

ちなみに、なぜ薬物動態の下に置いて残留試験のほうに置かなかったかといいますと、申請書がそういう様式になっていたからでございます、申請書の薬物動態の下にこの2つの試験が記載されていたことからこちらに入れております。

座長、事務局としましては、先生方の御指示に従って移動されることに異存はございません。よろしくお願いいたします。

○青山座長 ありがとうございます。

そうしますと、特に代謝物を見ていたこと、それから、血漿中の濃度もあったということで薬物動態とはしていますが、いわゆる親化合物からどんな代謝物が出てくるかというような代謝物の同定ですとか、代謝マップが描けるようなあらゆる代謝物に注目した試験ではなくて、あくまで主要代謝物であるCとAとIだけを追いかけているということから、宮田先生が御指摘くださったとおり、これらを残留試験のほうに全て移動しても座長としてはおかしくないと考えます。

ただし、何らかの原則があつてこのような書きぶりということでしたら、そうでなくてはならないというほど強くも思いませんが、先生方、いかがでしょうか。見てみると、やはり残留試験の中に入れたほうが自然に感じられますか。宮田先生の御指摘に対して、つまり、残留のほうに移動させてはいかがかという御指摘に対して、それは少し不適切ではないかとお考えになられるような先生がもしいらっしゃったら、あるいは、そうすることによって何か矛盾が出るというような懸念をお持ちの先生がいらっしゃったらぜひ挙手していただけるとありがたいのですが、いかがでしょうか。

いらっしゃらないようですね。そうしたら、宮田先生が御指摘くださったとおり、全て残留のほうへ持っていったほうが読みやすかろうというのは確かに御指摘どおりだと思います。そのようにしたいと思いますが、よろしゅうございましょうか。

ありがとうございます。

では、事務局、これにつきましては、御指摘に沿って移動させていただけますでしょうか。

○矢野課長補佐 了解いたしました。全ての試験を残留の下に移動させます。

○青山座長 その他、よろしいでしょうか。

では、遺伝毒性からですかね。毒性のほうの説明、事務局、お願いいたします。

○矢野課長補佐 これ以降新たに追記された試験はないのですが、ざっと説明だけさせていただきます。

34ページを御覧ください。

「3. 遺伝毒性試験」になります。こちらはアルベンダゾールの試験結果ですが、まず *in vitro* の突然復帰変異試験及び染色体異常試験は陰性、小核試験は陽性、*in vivo* の小核試験は陽性となっております。代謝物として代謝物C及び代謝物Iで各種試験が行われて

おり、結果が35ページの表27に記載されております。アルベンダゾールはチューブリンと結合し、微小管の重合を阻害することが報告されておりますことから、遺伝毒性試験の陽性結果はDNAの損傷に基づくものではなく、タンパク質を標的とした異数性誘発によるものであり、食品安全委員会はアルベンダゾールの遺伝毒性には閾値が設定できると判断しております。

結論といたしまして、36ページの2行目にあるのですけれども、アルベンダゾールは動物用医薬品として適切に使用される限り、生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと考えております。

36ページ以降、ラット、マウス、イヌなどで各種毒性試験が行われております。一般毒性に関して詳細は省きますが、肝臓、精巣、血液に主な影響が見られております。

41ページを御覧ください。

(7) 6か月間亜急性毒性試験(イヌ)ですが、こちらはPODの一つとなっておりますので特出しで御紹介させていただきます。こちらはビーグルに0、5、30、60 mg/kg体重/日のアルベンダゾールを経口投与いたしましたところ、30 mg/kg体重/日において、雌で摂餌量の低下、雌雄で好中球数の低下が見られました。このため、食品安全委員会は本試験のNOAELを5 mg/kg体重/日と設定しております。

そして、ページが前後して恐縮ですが、幾つかコメントを頂戴いたしましたので、こちらも御紹介いたします。

まず37ページを御覧ください。

亜急性毒性試験の(1)90日間亜急性毒性試験(マウス)ですが、赤字になっている「偶発的に」という文言は不要ではないかという御指摘が小川先生からありました。こちらは原文を直訳したのですが、削除が適切であるということであれば反映させていただきます。ざっとコメントだけ御説明させていただきます。

次に、同じく37ページ、(2)4週間亜急性毒性試験(ラット)ですが、ページ下部の青いマーカーが引かれている部分につきまして、小川先生より、この所見は雌雄合計のものでかという御質問がございました。事務局で調べたところ、雌雄の明記はなかったのですが、数を考えますと、こちらは合計だと考えるのが適切だと思います。

また、同じ試験で、小川先生より、JECFAが本試験のNOELなどを設定していない理由が記載されていますかという御質問がございました。原文を確認いたしました。特に理由は記載されておられません。なお、御参考までにJECFAのモノグラフを机上配布資料1としてお配りしておりますので、こちらも適宜御参照ください。

そして、38ページ、(3)91日間亜急性毒性(ラット)においても、同様に小川先生から、JECFAは本試験でNOELなどを設定していない理由が記載されていませんかという御質問をいただきまして、同様に特に記載がないことを事務局において確認しております。

次に39ページ、(4)26週間亜急性毒性試験(ラット)の中ほどにある赤字の修正になります。こちらは「の比較」という言葉を先生が補ってくださっております。

次が41ページです。(8)アルベンダゾールスルホキシドの13週間亜急性毒性試験(ラット)ですが、41ページの下部にある青マーカーの部分、「ある」という言葉は不要ではないかという御指摘が小川先生からございましたので、こちらも反映してあります。

また、42ページです。最初のパラの下の辺りに「結果として、NOELが3.3 mg/kg体重/日とされた」という記載があると思うのですが、こちらの主語は何ですかという御質問がございました。こちらはEMEAのレポートが元になった記載ですので、主語はEMEAとなります。

以上、急性毒性試験と亜急性毒性試験の概要、そして、小川先生からのコメントを御紹介させていただきました。

座長、ここで一度説明を止めます。

○青山座長 どうもありがとうございました。

それでは、ここにつきましては特段全てを議論するというよりは、おさらいと思って、第178回、179回での議論の概要を再確認していただけたらと思います。

遺伝毒性試験につきましては、小核試験で陽性が出ておりますが、ここにつきましては35ページの一番下のパラグラフからです。要するに、この化合物というのはチューブリンへの結合によって小核が出るというような機序であって、DNAに直接アダクトをつくったり、あるいは変容を起こさせたりというようなものではないということで、36ページ2行目から「以上のことから、アルベンダゾールは、動物用医薬品として適切に使用される限り、生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと考えられた」ということで結んでおります。当時も能美先生と石川先生が遺伝毒性の部分を主導的に御議論いただけたと思います。

特に付け加えることがなければこのような理解でよろしいということしていきたいのですが、よろしいですか。

(委員首肯)

○青山座長 ありがとうございます。

遺伝毒性は生体にとって問題になるようなものではないということでした、その後、亜急性毒性まで説明をいただきましたが、幾つかの試験が参考資料になっております。これについて、小川先生から幾つかコメントがありました。基本的にはこれでもいいかと思うのですが、小川先生、念のため、37ページの「偶発的に」を消したというところから順に、一通り簡単に御解説いただけたらと思います。よろしく申し上げます。

○小川専門委員 よろしく申し上げます。

当時は今回でいうところの参照7のゾエティス・ジャパンからの資料がもう少しあったのではないかなと思います。その内容を見たところで議論がされていたのかなというところで、特に死亡については、どういった理由で死亡したといった説明は特になくて、投与とは関係がないというような記載のみがあったということのようです。ただ、高用量だけで死亡例があるのに投与とは関係ないという点がいま一つよく分からないという議論があ

って、それも含めて参考資料にしたという経緯だったということです。今回の評価書だけを見ると少し分かりにくいというところもありまして、コメントさせていただいたという経緯です。

1 個目の90日試験につきましては、「偶発的に」というのはむしろ入れないほうが、その理由というものが特に読み切れていないので、死亡があったという現象で書いたほうがよいのではないかと思います。

2 番目の4週間のものにつきましては、参考資料の理由のところの脚注10に「死亡例に偏りがあり、死亡の考察が不足していることから」と書いてあるのですが、この文章だけを見ていると意味がよく分からない部分もありますので、むしろ参考資料としている9と同じように「検査の不備があることから、参考資料とした」という記載のほうが、高用量で死んでいるのをなぜ取らなかったのかという疑念を抱くような記載にならないほうがいいのではないかなと思っています。

JECFAにつきましても、評価書とかいろいろ見てみても、やはり何も触れていないということで、試験としてはそれなりのデータは出されているのですが、JECFAもこれをもってNOAELを設定するようなことはしていないということです。我々も同じような考えでも特に問題はないと思っています。その点、JECFAも理由は付記していないということ一度確認したということです。

それと、41ページの(8)の試験につきまして、「ある血液学的パラメーター」という言い方がかなりアバウトな感じでしたので、「一部の」とするか、「ある」を取ってしまうかどちらかでもいいかなと思いました。

あと、42ページのところで、主語の「EMEAは」というのが抜けているように思いますので、ほかのところでは「JECFAは本試験のNOAELをこうしていない」という記載をしておりますので、この結果としてというところは、「EMEAは本試験のNOAELを3.3とした」という記載にしたほうがよろしいのではないかと考えております。

○青山座長 ありがとうございます。

おおむね小川先生の御指摘は理解できるものではないかと思えます。

37ページに戻っていただいて、この「偶発的に」というのは原文を見ると「spontaneously」というので、例えば通常は自然発生奇形みたいなものを指すときに spontaneous malformationsというようなことを言いますが、それは自然発生と訳すことが多くて、自然発生したということは treatment related ではないということにもなるので、それを偶発的と意識することは悪くはないかもしれませんが、これはむしろ killed in extreams で、人が人為的にサクリファイスしたのではなくて、放っておいたら死んでしまったというような意味で、treatment related とか偶然死んでしまったという趣旨ではないような記載と私には思えますので、「偶発的に」というのは御指摘どおり削除させていただいたほうがいいのではないかと思います。まずここについて先生方にもし御同意いただければ、「偶発的に」は削除したいと思います。いかがでしょうか。

(委員首肯)

○青山座長 皆さんうなずいてくださっていますので、ここは「偶発的に」という言葉は削除ということでいきたいと思います。

それから、(2)の参考資料にしたものについては、10で、小川先生は死亡例に偏りがあり云々というよりは、ほかのと同じで検査の不備があることからという脚注に修正したほうが良いという御意見と理解してよろしいですか。あるいは、ここはこのままでいいかということでしたでしょうか。座長が混乱しておりまして申し訳ありません。

○小川専門委員 こちらにつきましても、検査の不備があるという言い方か、あるいは詳細不明という言い方のほうが、死亡例に偏りがあるのだったら、むしろ高用量で死んでいるのを有意に取らなくていいのかというような疑念を抱かれるのかなと思いました。議事録のほうでは、投与して直後に死んでしまったということで、投与ミスも含めての死亡であって、特に毒性に関わるものではないというような議論だったということなのですから、その辺も含めてよく分からないというのが最終的なところではないかなと思っております。「死亡例に偏りがあり」というのが理由で参考資料にしているというのはちょっとおかしいかなと思いました。

○青山座長 ありがとうございます。

そうしましたら、ここも穏やかにいくのであれば、試験の詳細が不明であることから参考資料にしたというのが今の御趣旨ですと一番よさそうに思われますが、先生方、いかがでしょうか。よろしいですか。

では、この脚注は10ではなくて8と同じ、あるいは10で同じことを書くか、事務局、ここらは原則に従って修正いただけたらと思います。

それから、ずっと来て、最後に42ページのところですかね。42ページの第1パラ、7行目、これこれこれこれに判断する必要がある。結果としてNOELが云々というところは、結果としてではなくて、「EMEAは」という言葉に変えて主語をはっきりさせたらどうかという御提案ですが、ここについてもおっしゃるとおりのように思いますが、先生方、いかがでしょうか。

(委員首肯)

○青山座長 皆さんうなずいてくださいましたね。それでは、ここについても、「EMEAは、NOELが3.3 mg/kg体重/日とした」ですかね。「された」って敬語ではおかしいですよ。では、そのように修正することにしたいと思います。

では、ここまでで御指摘のあった部分について議論して、必要な修正は施せたといたします。

次へ進んでよろしいでしょうか。

では、事務局、引き続き残りをお願いいたします。

○矢野課長補佐 最後まで説明をしてまいります。

42ページ、「6. 慢性毒性及び発がん性試験」について御説明いたします。

マウス、ラットで慢性毒性及び発がん性試験が行われております。詳細は割愛させていただきますが、発がん性は見られませんでした。

次に、45ページを開いてください。

「7. 生殖発生毒性試験」を御覧ください。こちらはラット、マウス、牛、ウサギ、羊において試験が実施されております。詳細は割愛いたしますが、ラット及びウサギで10 mg/kg体重/日以上以上の投与量で明らかな催奇形性が認められ、胎児奇形として矮小症、頭蓋裂、無眼球症及び小眼球症、小四肢症などの誘発が確認されました。こちらは47ページ以降の(5)～(8)のラット、ウサギの発生毒性試験に詳細がございます。

PODとなった試験が2つ含まれておりますので御紹介いたします。1つ目が47ページの(5)です。こちらは発生毒性試験(ラット)です。胎児奇形が繰り返し認められたことなどより、5 mg/kg体重/日をNOAELとして設定しております。

もう一つが50ページの(8)発生毒性試験(ウサギ)です。こちらは胎児の頭殿長及び体重が抑制されたことから、NOAELを5 mg/kg体重/日と設定しております。

以上が生殖発生毒性試験になります。

51ページの「8. その他の試験」、53ページの「9. ヒトにおける知見」は結論に関与いたしませんので、説明を割愛させていただきます。

54ページ、「Ⅲ. 国際機関等における評価」を御覧ください。こちらにも御参考にはなるのですが、JECFA、EMEA、APVMA、FDAにおいて評価が行われております。EMEAはアルベンダゾール及びアルベンダゾールスルホキシドのグループADIを、ほかにはアルベンダゾールのADIを設定しております。いずれもイヌ、ラット、ウサギを用いた試験で得られたNOAEL5 mg/kg体重/日がPODとなっております。ただし、適用している安全係数が異なります。JECFAは安全係数100を適用し0～0.05、EMEAは1,000を適用し0.005、豪州は100を適用し0～0.05、FDAは1,000を適用し0.005となっております。

そして、最後に56ページを御覧ください。

こちらが結論の食品健康影響評価になります。詳細は割愛いたしますが、アルベンダゾールは遺伝毒性、発がん物質ではなく、ADIの設定が可能と考えたこと、そして、御紹介いたしました3つの試験、すなわち、イヌ6か月亜急性毒性、ラット及びウサギの発生毒性試験で得られたNOAEL5 mg/kg体重/日をPODとし、安全係数に5を追加いたしまして500としております。こちらを適用いたしまして、アルベンダゾール及びアルベンダゾールスルホキシドのグループADIを0.01 mg/kg体重/日としております。今回提出されました魚の薬物動態や代謝の試験、最終的にはほぼ代謝の試験に移ることにはなりませんけれども、こちらの結果は第1版のグループADIを変更するものではないと考え、0.01を維持しております。

座長、これで説明を終わります。このような結論でよいか御審議いただければ幸いです。よろしく申し上げます。

○青山座長 どうもありがとうございました。

ただいまの結論に至るまでのご説明を復習しますと、まず、慢性毒性／発がん性試験で発がん性は認められなかった。それから、生殖発生試験で特にラットを使った試験で催奇形性が繰り返し認められております。矮小症、dwarfismですね。あるいは頭蓋裂、無眼球症等の割合重篤な奇形が出ているのですが、それでも複数の試験で催奇形性に関するNOAELは5 mg/kg体重/日というのが取られております。

諸外国あるいは国際機関におけるリスク評価を見ますと、おおむね催奇形性があるということから過剰な安全係数を取るというような考え方で、EUは大体ポリシーとして10過剰に取りますので、EMAの評価では安全係数が1,000分の1になっている。それから、FDAも同様に1,000分の1を取っているということです。一方で、JECFA等は100分の1でよいでしょうというような考えだということも紹介されております。

我々は、グループのADIを考えるということで、一応催奇形性があるということも考慮して、500分の1という安全係数を用いて、5 mg/kgの500分の1ですから、0.01 mg/kg体重/日というのをADIとした。これはグループADIとしたということですが、このように結論したということです。極めて妥当な議論がなされていると思いますし、今回ぶりの、基本的には残留のデータと言ってもいいようですが、薬物動態から代謝もほぼ今まで同じであるというようなデータが追加されましたが、基本的にこのADIを変えなければならないというような証拠は何もなかったと考えて、結論としてADIは従来どおりということではよろしいのではないかと提案であります。

これらの点につきまして、何かコメントまたは御意見はございませんでしょうか。

(委員首肯)

○青山座長 よろしいですか。先生方、皆さんうなずいてくださっていますね。

では、先生方、御賛成いただいたということです。これまでの審議を基にアルベンダゾールに係る評価をまとめたいと思います。文言の修正等がございますが、アルベンダゾールに係る食品健康影響評価につきましては、動物用医薬品専門調査会において審議を行った結果、アルベンダゾールの食品健康影響評価としては、第2版の改訂に当たっても評価結果に変更はなく、アルベンダゾールスルホキシドの影響を考慮し、アルベンダゾール及びアルベンダゾールスルホキシドのグループADIとして0.01 mg/kg体重/日を設定することが適切と考えたということで、資料2を基に第2版を取りまとめたいと思います。

各専門委員には、文言の修正等に関わりまして、必要に応じて御意見等を伺うこともあろうかと思っておりますので、引き続きよろしく御協力をお願いいたします。

事務局は、このような方針の下、作業をお願いいたします。

○矢野課長補佐 座長、承知いたしました。

○青山座長 では、これでいわゆる化合物自体の評価が終わりましたので、引き続き議題2として「動物用医薬品（アルベンダゾールを有効成分とするすずき目魚類の飼料添加剤（スポチール100））に係る食品健康影響評価について」に入りたいと思います。

引き続き事務局から説明をお願いいたします。

○植木係長 御説明いたします。

まず、評価書案に入る前に、先ほど御覧いただいた机上配布資料2-1を御覧ください。

3つ目の事務局質問になりますけれども、事前確認の際に、舞田先生に本剤に関して注意すべき点がないかということで質問をさせていただきまして、適切なリスク管理が行われれば懸念される事項はないということで御回答をいただいておりますので、御紹介いたします。

それでは、資料3、評価書案のほうをお手元に御用意ください。

一部アルベンダゾールのほうと重複する内容もございますが、評価書案について御説明させていただきます。

まず、3ページの審議の経緯をお願いいたします。製剤ということで、本年2月に農林水産省から製造販売に係る食品健康影響評価の依頼があったものとなっております。今回初めて御審議いただくものです。

次に、5ページの審議の評価対象動物用医薬品の概要をお願いいたします。本製剤の主剤はアルベンダゾールとなっております。効果・効能、用法・用量につきましては記載のとおりです。添加剤につきましては湿潤剤と賦形剤が含まれておりますが、具体的な成分名と含有量はマスキング対象となっておりますので、公表時には伏せさせていただきます。

19行目から開発の経緯及び使用状況です。すずき目魚類における *Microsporidium* 属の微胞子虫感染症の治療薬として本剤は開発されたものとなっております。主剤であるアルベンダゾールは、海外ではヒトや動物の駆虫薬として使用されており、国内ではヒトのエキノコックス治療薬として使用されております。水産用医薬品としての承認はございません。

次の6ページをお願いいたします。

安全性に係る知見の概要です。

まず主剤です。アルベンダゾールはベンズイミダゾール系の抗寄生虫です。線虫細胞中のチューブリンに強く結合することにより、特に線虫の腸管細胞が影響を受けて、吸収機能が喪失し、餓死に至らしめると考えられております。投与後は比較的速やかに代謝されまして、薬理活性を有するアルベンダゾールスルホキシド、先ほどのアルベンダゾールの評価書でいうところのCで非活性代謝物のアルベンダゾールスルホン、こちらがA、及び2-アミノアルベンダゾールスルホン、こちらがIなどに変換されます。

国内では、食品安全委員会において2015年にアルベンダゾール及びアルベンダゾールスルホキシドのグループADIとして0.01 mg/kg体重/日が設定され、最終代謝物である2-アミノアルベンダゾールスルホンについて残留基準値が設定されております。なお、2016年にも残留基準値の変更に係るアルベンダゾールの評価要請がありましたが、こちらは新たな知見がなく、また、今回の第2版におきましても、ぶりの薬物代謝及び残留試験の追記のみで、ともにADIの変更がございませんでしたので、こちらの再評価につきましては、特に評価書のほうには記載してございません。

15行目から添加剤となります。まず、湿潤剤の○○○ですけれども、こちらの食品添加



物はヒトの医薬品添加物として使用されておりまして、〇〇においてADIが設定されています。動物用医薬品として使用された場合、ヒトの摂取量は極めて微量となるため、十分なばく露幅があると考えられるとしておりまして、【事務局より】というボックスのほうに補足を記載させていただきました。

まず、こちらなのですけれども、食品安全委員会決定の「動物用ワクチンの添加剤の食品健康影響評価の考え方」に基づきまして、1用量中の含有量を小児の平均体重で割った結果が、ボックスの一番下に記載されています。〇〇 mg/魚割る〇〇 kgで〇〇mg/kg体重ということで、〇〇で設定されたADIよりも低い値となっております。したがって、この値がADIを下回っておりますので、国際機関等においてADIが設定されており、かつ、含有量が当該ADIを上回らない成分というものに該当すると考えられます。

また、本文に戻りまして、22行目から賦形剤でございます。こちらは食品から摂取されている成分となります。

7ページのボックスに補足を記載させていただいておりますが、こちらも「動物用ワクチンの添加剤の食品健康影響評価の考え方」の「1（2）食品から通常摂取される成分」ということで、過去に既に評価が行われております。

ページ戻りまして、6ページの24行目を御覧ください。以上のことから、添加剤のヒトへの食品健康影響は無視できる程度ということで結論させていただいております。

それでは、7ページをお願いいたします。

2行目、ボックスの下のところから残留試験となっております。先ほどのアルベンダゾールと共通の試験になっておりまして、まず1つ目ですけれども、本剤の試作品であるアルベンダゾール散剤をアルベンダゾールとして1日当たり40 mg/kg体重を5日間投与した試験となっております。結果は表1に示しております。残留のほうですけれども、こちらは残留基準の設定されている代謝物Iということで見ておりまして、こちらの剤の評価書では代謝物の略記はしておりませんので、2-アミノアルベンダゾールスルホンということで記載させていただいております。

結果でございますけれども、筋肉のほうは28日後に定量限界未満となっております。一方、肝臓と腎臓のほうでは最終投与1日後が最高値となっております。徐々に減少しておりますが、56日後にも残留が認められております。

次のページから2つ目の試験となっております。こちらも投与方法は同じでして、結果のほうは表2に示されております。筋肉は7日目に定量限界未満となっております。先ほど同様、肝臓と腎臓では漸減しておりますが、56日後にもわずかながら残留が認められております。

以上、2つの試験につきまして、先ほどと同様に水温のほうを追記させていただければと考えております。

次に、8ページの21行目から安全性試験となっております。

まずは対象魚種（ぶり）に対する安全性です。本剤の試作品を用いて、実際に用法と

して設定されております20～40 mg/kg体重より多めとなっておりますが、50 mg/kg体重を常用量といたしまして、常用量の5日間投与群、10倍量の5日間投与群、常用量の15日間投与群の3群に混餌投与する試験が実施されました。

9ページのほうに結果が記載されております。評価書の記載ですと試験項目ごとの記載となっておりますので分かりにくいので、投与群ごとに結果を御説明させていただきます。まず、常用量の5日間投与群ですが、こちらは特に異常は見られておりません。

次に、高用量投与群ですが、こちらは投与期間中から緩慢遊泳が見られ、投与期間終了後4尾の死亡、体色の黒化または横転が見られ、飼料摂取量は著しく低下しております。また、剖検日の体重及び体長の有意な低値、血液点差でヘマトクリット値と総タンパク及びアルカリフォスファターゼの有意な低値が示されております。病理組織学的検査では、高用量群の1尾に肝臓のうっ血及び肝細胞の好酸性硝子滴が見られております。

次に、常用量の15日間投与群の結果ですけれども、こちらは投与期間の終了後、飼料摂取量の低下傾向が見られ、剖検日の体重及び体長の有意な低値、血液検査で赤血球数及びヘマトクリット値の有意な低値を示しております。

高用量、15日間投与群で異常が見られたところですがけれども、常用量の5日間投与群で異常が見られていないことから、事務局では結論といたしまして、9ページの10行目からになりますけれども、括弧の中に用量と5日間の投与期間を記載した上で、本製剤の常用量投与によるぶりに対する安全性に問題はないと考えたと結論しております。

こちらの試験につきまして、寺岡先生と舞田先生からコメントをいただいております。9ページ下部のボックスに記載しております。

まず、寺岡先生からのコメントですけれども、常用量の15日間投与群における摂餌量の低下、体重の低値等の所見は毒性ではないかということで、本項目のまとめといたしまして、「常用量投与によるぶりに対する安全性に問題はない」という表現には少し違和感があるといった趣旨のコメントをいただいております。

また、舞田先生からは、血液の所見につきまして、こちらは稚魚に投与してありまして、成長が早い時期ですので、摂餌量低下の影響が出やすく、それが反映されたものだと考えられるという趣旨のコメントをいただきました。

次に10ページをお願いいたします。臨床試験となっております。国内3施設において臨床試験が実施されてありまして、こちらは被験薬投与に起因すると考えられる死亡、異常遊泳、摂餌異常は見られておりません。

ここで一旦説明を止めさせていただきます。

○青山座長 ありがとうございます。

では、先ほど評価が終わったアルベンダゾールを有効成分とする製剤について議論したいと思います。これにつきましては、一部マスキングがあるということですので、先生方は御承知おきください。

まず、主剤につきましては先ほど議論したとおりであります。添加剤につきましては、

この剤では湿潤剤としてプロピレングリコールが、賦形剤で乳糖水和物が使用されるということです。これらにつきましては、いずれも食品安全委員会の中で添加物として特に問題はないとされているものであるということが記載してあります。

ここにつきまして、今日、青木先生がせっかくお見えですので、添加剤2つについて少し解説いただいでよろしいでしょうか。

○青木専門委員 今回、湿潤剤で〇〇〇、賦形剤で〇〇〇ということで、動物用医薬品等でも使われている一般的な添加剤ですけれども、これはいずれも事務局のほうで補足していただいているボックスにありますとおり、動物用ワクチンの添加剤の健康影響評価の考え方、それぞれ4(2)と1(2)に相当すると記載していただいているとおりで問題ないと考えます。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

特に御疑問はなからうと思いますが、先生方、ここにつきまして、青木先生にも解説いただきましたが、このとおりの書きぶりでよろしゅうございましょうか。

(委員首肯)

○青山座長 ありがとうございます。では、ここはこのままとします。

それから、7ページに入って、残留試験でぶりの残留試験が2つ出ております。これらにつきましては、先ほど主剤についての議論で説明された部分と同じですので、特に議論は必要ないと思います。いずれにつきましても、水温を事務局で追記してくださることです。

ここまでよろしゅうございましょうか。

宮田先生、どうぞ。

○宮田専門委員 ちょっと細かい点なのですが、今見ていまして、先ほどのアルベンダゾールのところの値と今回の値で数値が異なっているところがあるのですが、腎臓の56日のところが、今回のデータは0.0137、前回のアルベンダゾールのデータだと0.01437になっていて、そこだけ違うので、どちらかが誤りではないかなと思いましたが、確認していただけたら。

○青山座長 御指摘ありがとうございます。気がつきませんでした。

事務局、これはすぐ確認できますか。

○植木係長 56日の腎臓のところの値だと思うのですが、こちらは0.0137のほう为正しい値となっております。失礼いたしました。

○青山座長 ありがとうございます。

そうしますと、先ほど審議が終了したと申し上げてしまいましたが、主剤のほうの記載に1か所誤植があるということで、主剤の31ページの表23ですね。こちらを修正させていただきます。確かに有効数字の桁数がちょっとおかしいと言えおかしいので、主剤のほうを修正するという確認ということにしたいと思えます。

その他、残留試験について大丈夫でしょうか。よろしいですか。

では、安全性試験に進みたいと思います。これにつきましては2つ試験がありまして、1つ目の試験は常用量として50 mg/kg体重/日を5日間、もしくは15日間投与してみたものと、その10倍量である500 mg/kg体重/日を5日間投与したものとあります。それで、高用量では死亡を含めて様々な影響が出ておりますが、少なくとも低用量50 mg/kg体重/日で5日間ばく露した場合は何も異常はなかった。ただし、15日間に投与期間を延長しますと、死亡は見られないのですが、少し血液正常等に変化が見られたということでありまして。

この結果につきまして、9ページの10行目から、以上の結果から、「本製剤の常用量投与（50 mg/kg体重/日の5日間投与）によるぶりに対する安全性に問題はないと考えた」と結論しております。

これに対しまして、寺岡先生、舞田専門参考人から少しコメントがあります。私、寺岡先生のコメントを拝読いたしまして、ごもっともな御指摘と感じておりますが、寺岡先生、このコメントについて補足、意見も含めて御示唆いただけることがあったら御発言願えますでしょうか。

○寺岡専門委員 どうもありがとうございます。

高用量投与群では明らかに影響があるのですが、常用量のほうで15日というのは通常行わない投与かどうかということを確認したいのですけれども、常用量で5日間というのが普通であって、15日というのは行わないかどうかというのが気になるのですが、いかがでしょうか。

○青山座長 ありがとうございます。

事務局、どうでしょうか。5ページの10行目に用法・用量というのがあって、ここに11行目から「用法・用量は、魚体重1 kg当たり、1日量アルベンダゾールとして下記の量を飼料に添加し、5日間投与する」と書いてありますので、恐らく常用量投与と言ってしまおうと、用量が常であって、期間について正しい用法という意味を持つかどうか、文言の修正が要るかもしれないという気はするのですが、5日間用量40で投与するというのに対して、個体差等が出るかもしれないから多めの50を投与したところ、そういったことでは影響はなかったと。こういうふうに書きたいのですよね。

○植木係長 はい。座長のおっしゃるとおりでございます。

○青山座長 ありがとうございます。

ということで、寺岡先生、一応レシピに沿って投与するのであれば5日間で、これを15日に延長したところ、少し変化が見られたということで、舞田専門参考人のコメントにもあるように、これぐらいの稚魚だと体重増加が急速に進むので、15日も続けると若干低栄養状態が引き起こされたであろうというようなコメントが出ております。ここについては、例えば「常用量で短期間の投与であればぶりに安全性に関する問題は生じなかった」というような書き方に修正させていただければ、おおむね寺岡先生の御懸念部分が解消されないかと思うのですが、先生、いかがでしょうか。

○寺岡専門委員 そのとおりだと思います。臨床試験の（２）では第一区間で投与した限り何も起きないと同じ結果が出ていますので、長く投与したせいなのか、５日間投与した後観察したせいなのか正直に言って分からないのですけれども、どちらか分からないということも含めて、あるいはもともとどちらであったとしても、魚の薬について、魚に対する影響が主ではなくて、これを食べた消費者に対する影響が主なので、座長の先生の言われるとおり、今のままの常用量投与では少しおかしいと思いますので、そのような修正をしていただければ私としては何も言うことはありません。ありがとうございます。

○青山座長 寺岡先生、ありがとうございました。

そうしますと、９ページの10行目の記載を、例えば「以上の結果から、本製剤の常用量を定められた期間投与してもぶりに対する安全性に問題はないと考えた」というような日本語でいかがでしょうか。それで、「本製剤の常用量を定められた期間投与しても」（50mg/kg体重/日の５日間投与）みたいな文言に修正してはいかがかと思うのですが、先生方、それで御了解いただけますでしょうか。

（委員首肯）

○青山座長 ありがとうございます。特に異論はないということですので、そのように修正させていただきたいと思います。

それから、10ページに移りまして、臨床試験の結果が出ております。こちらは５日間の混餌投与を１サイクルとして、４ないし２サイクル投与しておりますが、こちらでは何も異常は見られなかったということでもあります。それから、50の15日に対して、20の４サイクルあるいは40の４サイクルということは20日間ですよ。それだと変化がなかったということで、極めてぎりぎりのところだったのかもしれないと思われま。

事務局、念のため確認しますが、10ページの8行目で「各施設とも、被験薬投与に起因すると考えられる死亡、異常遊泳及び摂餌異常はみられなかった」ということですが、もしデータがあれば、前の試験では体重だとか体長についても述べていますので、そちらにも異常がないようでしたら、体重や体長にも異常は見られなかったというのを追記したらどうかと思うのですが、そういうデータはありませんでしょうか。

○植木係長 体重と死亡率について提出資料のほうに記載がございましたので、そちらを表にまとめて追記することが可能でございます。

○青山座長 ありがとうございます。

異常がないのであれば、例えばこの本文で「死亡、異常遊泳及び摂餌異常は見られず、体重の低下も認められなかった」というように少し言葉で補えばどうかと思うのですが、先生方、いかがでしょうか。

（委員首肯）

○青山座長 おおむね御了解いただけているようですので、そのような簡単な修正で済ませたらいいと思います。

そのほか、先生方、ここまでのところでお気づきのところはございますか。大丈夫です

か。

事務局、引き続き説明をお願いいたします。

○植木係長 それでは、食品健康影響評価の御説明をさせていただきます。

11ページをお願いいたします。

まず、2行目から本製剤の主剤であるアルベンダゾールについてのADIを記載してございます。

5行目からは、添加剤につきまして、ヒトへの健康影響は無視できる程度と記載させていただいております。

8行目から残留試験の結果を記載しております。

次に、14行目からぶりにおける安全性試験と認証試験の結果、常用量で適切に使用する場合、本製剤の投与によるぶりに対する安全性に問題はないと考えたとしております。

16行目からは結論で、「以上のことから、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えた」とまとめさせていただいております。

説明は以上でございます。

○青山座長 ありがとうございます。

非常に簡潔にまとまっていると思いますが、先生方、いかがでしょうか。何かコメントはございませうか。よろしゅうございませうか。

ありがとうございます。

それでは、これまでの審議を基に、アルベンダゾールを有効成分とするすずき目魚類の飼料添加剤スポチール100に係る評価をまとめたいと思います。幾つか文言の修正はいたしますが、アルベンダゾールを有効成分とするすずき目魚類の飼料添加剤スポチール100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、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えたということで、資料3を基に評価書案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等を伺うことがあるかもしれませんが、引き続きよろしくをお願いいたします。事務局は作業をお願いいたします。

○植木係長 承知いたしました。

本件につきましては、委員会の報告後、意見・情報の募集の手続を進めてまいります。意見募集で寄せられた意見への対応につきましては、事務局で内容を取りまとめ、必要に応じて改めて調査会にお諮りいたしますので、よろしくをお願いいたします。

○青山座長 では、よろしくをお願いいたします。

これで順調に2つ目の議事までは終わりました。

では、先生方、5分ほど休憩していただきまして、15時30分にお戻りいただけますようお願いいたします。

(休 憩)

○青山座長 それでは、お約束の15時30分になりました。先生方、お席にお戻りいただきましたでしょうか。

皆さんお帰りになりました。

引き続きまして、議題3「動物用医薬品（ルバベグロン）に係る食品健康影響評価について」に入りたいと思います。

では、事務局から説明をお願いいたします。

○矢野課長補佐 ルバベグロンに関しましては、今回が3回目の審議になります。前回は29ページ目、2週間亜急性毒性（ラット、強制経口投与）まで審議が完了しております。今回は31ページ、（2）6か月亜急性毒性（ラット、強制経口投与）から審議をお願いしたいと思います。

その前に、前回からの宿題が2点ほどございますので、その説明をさせていただきます。

資料4をお手元に御準備ください。

1点目ですが、20ページ、（10）*in vitro*代謝比較試験（肝細胞、肝ミクロソーム）を御覧ください。こちらは前回試験内容及び結論が分かりやすくなるように、島田美樹先生の御協力を仰ぎ、修正をするよう指示が出ていた座長預かりの部分になります。修正は、21ページから22ページにかけて記載がございまして、21ページにかなり修正が入ってしまいましたので、修正を反映したクリーンバージョンを22ページに記載しております。

修正内容ですが、些末なところでは、「凍結肝細胞」と書かれていたところを、凍っている細胞では培養ができないということで「凍結」を削除。また、「*Bos Indicus*」を牛と記載していたところ、これを「こぶうし」に修正してあります。残りの修正は、原著に合わせまして、島田美樹先生が読みやすくなるように修正をしてくださいました。また、21ページ目の5行目、19行目、27行目あたりにあります代謝物の分析に関しましては、石川さと子先生が修正をしてくださいました。なお、これに伴いまして、別紙1の代謝物の記載にも修正が入っております。また、*in vitro*の代謝比較試験の記載場所を初めから後ろのほうに移動したことによりまして、M1の定義も一緒に移動してきてしまいました。このため、石川さと子先生の御指摘で、最初にM1が出てきます12ページの試験においてM1の定義づけを行うという修正も行っております。以上が1点目の宿題の修正になります。

2点目も併せて説明をさせていただきます。2点目の宿題ですが、少し飛びまして、29ページ目、（2）2週間亜急性毒性試験（ラット、強制経口投与）になります。こちらは前回何を毒性影響と取るか御審議いただきまして、結論に関しましては30ページの下ボックスに入れてあるのですが、雌雄〇〇〇以上で脂肪細胞の変化、雄〇〇〇以上でトリグリセリドの減少、雄〇〇〇で血小板の減少、雌雄〇〇〇で副腎重量の増加を毒性影響と取ることが決まりました。それを30ページの表に反映してあります。なお、カリウムの増加、

網状赤血球の減少は毒性影響とは取らないと判断しております。結論といたしまして、LOAELを〇〇〇 mg/kg体重/日としたところです。

座長、以上2点の宿題について御説明いたしました。ここで一度止めます。

○青山座長 ありがとうございます。

まずは前回までの確認ということで、今、事務局から説明がありました。御協力いただきました島田美樹先生、石川さと子先生、どうもありがとうございました。

座長がもう一度読み上げるまでもなく、12ページの薬物動態試験のところの文言の修正、それから、21ページから出ております修正は少し修正が多いので、22ページにクリーンバージョンとしてさらっと書き出させていただきました。それから、29ページ、亜急性毒性試験について、結論に沿って、以前はNOAELを〇〇〇 mg/kg体重/日と判断したということが29ページの24行目から出ておりましたが、我々が詳細に議論した結果、30ページの表にありますとおり、一番下の群でも唾液腺の重量減少と脂肪細胞の変化というのを毒性と取りましたので、LOAELが〇〇〇 mg/kg体重/日と判断したということになりました。

これらにつきまして、先生方、事前に資料を見ていただけているとは思いますが、これでよろしゅうございましょうか。

(委員首肯)

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、ここまでは了解をいただけたとして、31ページ26行目から4か月の亜急性毒性試験です。これは前回と同様に丁寧に見ていきたいと思えます。

事務局、お願いいたします。

○矢野課長補佐 それでは、31ページ、(2)6か月亜急性毒性試験について御説明をさせていただきます。

お手元に参照資料がございましたら、御準備をお願いいたします。

それでは、お手元に資料4の31ページ、そして、机上配布資料3を御準備ください。

初めに、試験設計につきまして、資料4、31ページの27行目から御説明をさせていただきます。

本試験は、ラットにルバベグロンを1日1回、6か月間反復強制経口投与いたしまして、その後、回復期を1か月設けた試験になります。投与したルバベグロンは1群雌雄20匹のラットといたしまして、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇 mg/kg体重/日となります。投与期間中に症状の観察、体重及び摂餌量の測定、眼科検査並びに尿検査を行い、投与期間終了後に肝ミクロソーム酵素の測定を行っております。また、投与期間及び回復期間終了後に血液学的検査、凝固系検査、血液生化学検査、剖検、臓器重量測定及び病理組織学的な検査を行っております。

以上が試験設計になります。

ここから机上配布資料3を御覧ください。

前回同様、試験者が毒性影響と捉えたものを毒性所見に、影響が微弱あるいは薬理作用



だとして毒性所見として取らなかったものを要検討に記載してあります。そして、薬理作用として毒性影響に取らなかったもの、また、専門委員の先生からコメントにおいて言及のありました所見に黄色のマーカーを引いてあります。前回同様、黄色のマーカーが引かれた部分につきまして、毒性所見として取るか御審議いただければ幸いです。

それでは、まず机上配布資料3、毒性所見の下のところ黄色のマーカーが引いてあります2点、腸間膜脂肪細胞の空胞変性と褐色細胞の好酸性変性について見ていきたいと思えます。

こちらは参照資料4になりますので、御準備いただければと思えます。

こちらが一番初めに結論に書かれている部分と、参照すべき部分を記載したスライドになります。

まず結論ですが、minimalからmoderateの用量依存性の効果が白色及び褐色脂肪細胞において見られましたよという記載がございます。生データのある部分は、参照4、Table32でして、ページ数でいいますと174、177になります。ですが、該当する部分を抜き出したスライドがこちらになります。

こちらを見ていただけますと、腸間膜に関しまして、〇〇〇の投与量からminimalなfat alteration、脂肪変性が見られていることが分かります。また、褐色脂肪細胞に関しましても、minimalとalightとmoderateに分かれてはいるのですけれども、いずれも〇〇〇から何かしらの好酸性の変性が見られていることが分かると思えます。この2点、雌雄〇〇〇から起きているこの変性について毒性所見として取ってよろしいか審議をいただければと思えます。取り急ぎ脂肪細胞の変化について御説明いたしました。

○青山座長 ありがとうございます。

先生方、今映っている表を見ますと、minimalまたはslightのfat alterationというのが対照群では全く見られておりませんし、brown fatについてもminimalからslightのeosinophilic alterationというのが結構な数出ております。その辺について、毒性と取るか取らないか。これは病理の先生方がよろしいでしょうか。あるいは、どなたでもこの辺りにお詳しい先生がいらっしゃいましたら。

お願いいたします。

○小川専門委員 小川です。

必ずしも脂肪変性に強いわけではないのですけれども、強度とかを含めると、用量相関をもって増加をしている所見と見えますので、これは投与に関連した毒性影響と取るほうがよろしいのではないかと思います。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

そうしたら、島田章則先生、どうぞ。

○島田章則専門委員 私も賛成です。しかも、顕微鏡で見たところ、明らかに変性、alterationと書いてありますけれども、単純な細かい空胞ということよりも、既に変性し

て、しかも好酸性になっているというところですので、これは毒性と捉えることができると思います。よろしくをお願いします。

○青山座長 ありがとうございます。

お二人の先生は、これは毒性としてよいのではないかという御意見です。何かそのほか追加の御意見はございますか。よろしいですか。

吉田委員、どうぞ。

○吉田緑委員 ありがとうございます。

これを毒性所見とすることについては私も異論はないのですけれども、alterationなので、degenerationではございませんので、変化ぐらいの訳が適切ではないかと私は思っております。

以上でございます。

○青山座長 ありがとうございます。

そうしますと、病理の先生はいずれも毒性所見として取るということに賛成いただきまして、今、用語については、空胞変性とか好酸性変性と言っているのは、空胞変化あるいは好酸性変化のほうがよろしいということですかね。ありがとうございます。

そのような表現でほかの先生方もよろしければ。

(委員首肯)

○青山座長 うなずいていただきました。では、文言は「変性」ではなくて「変化」として、いずれも毒性所見とするという結論にしたいと思います。

事務局、引き続き次の項目に移っていただけますか。

○矢野課長補佐 了解いたしました。

試験者が薬理作用として毒性と取らなかったのはこの2点のみでございます。

次に、先生たちからコメントがございました所見について見ていきたいと思います。

資料4の33ページ、小川委員からのコメントがたくさんありますので、こちらについて少し御紹介させていただきたいと思います。

血球系、凝固系、尿検査系と血液生化学ですね。この辺りについて一度見たほうがいいのかという御意見を頂戴しておりますので、まずは血球系から見ていきたいと思っております。

こちらが赤血球数とMCVの低下でございます。結論はどういうふうに書かれているかと申しますと、試験者は雄で〇〇〇以上、雌で〇〇〇の投与群で用量依存性に赤血球の数が増加したと。また、雌雄〇〇〇以上の投与群において、minimalな用量依存性のMCVの低下があったとしています。ただし、双方とも影響は微弱として、毒性所見としては捉えておりません。

では、見ていきたいと思います。

こちらがまとめた表でございます。場所、参照4のTable10~11になります。大体95ページから98ページあたりに数値がございます。まとめるとこのような形になりまして、例

えば雄の赤血球数ですと〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇と上がっていつているのが分かります。雌に関しては〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇ということで、最後の〇〇〇だけ上がっているとみなしているようです。MCVに関しましては、雄が〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇と下がっていることが分かります。雌に関しては〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇という形で下がっていることが分かります。先ほど申し上げたとおり、試験者は、こちらは影響は微弱として毒性として取っていないのですけれども、いかがいたしましょうか。こちらは毒性と取るべきか御検討ください。

血球系はもう一つ、白血球がございますので、そちらも併せて御説明をさせていただきます。

こちらが白血球の増加でございます。こちらは、〇〇〇以上の雄、雌において用量依存性に増加が見られましたということが書いてあります。ただし、こちらも微弱として悪影響としては取っておりません。それを見ていきますとこんな感じになっておりまして、ちなみにTable12~13、99~102ページあたりでございます。雄で〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇と上がっていつております。雌で〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇と上がっていつております。

座長、以上が血球系でございまして、先ほど申し上げたとおり、こちらは今のところは毒性影響としては捉えておりません。この3点、赤血球、MCV、白血球につきまして、毒性影響と取るべきか否か御審議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。

それで、悩ましいのは、いずれもがLinnear Trend p-valueということで、対照群との比較というよりはLinnearに用量反応関係があるかどうかを見ているような統計検定のようにも見えます。

この辺りにお詳しい先生は、座長が勝手に推測するに、例えば島田美樹先生や石塚先生などがこういったデータを日頃から目にされているのではないかという気がいたしますが、何か御意見はございませんでしょうか。

島田美樹先生、いかがでしょうか。

○島田美樹専門委員 この血球関連の所見で、特に今見ている白血球ですかね。ヒトの場合は白血球だけで評価してよいのかというのがありますので、ほかの血液検査項目と併せてそれが有意な変化かどうかということを見ていかなければいけないのかなと思っています。きっとほかのはデータがないのですよね。

○青山座長 ありがとうございます。

これは、少なくとも雌を見るとコントロールに対して白血球の数が倍ぐらいになっているように見えて、どこか炎症性の変化でもあるのかという気がしないでもないのですが。

○青山座長 寺岡先生、何か御意見はございますか。

○寺岡専門委員 自分はLinnear Trend p-valueというか、傾向推定というのかもしれませんが、使ったことがないのですが、傾向があったということでリニアリティーがあ

ったと考えると、普通の1対1の比較よりも信頼性が置けるような気がするし、〇〇〇は分からないのですけれども、特に雌の白血球で倍近くの増加が見られているところを見ると、病理とかの意味合いが分からないですが、これは少なくともはっきりしていて微弱とは言えない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。

○寺岡専門委員 前回、たしかn数とSD値から平均値の測定が行えないかどうかと石塚先生あたりからリクエストがあったと思うのですが、これは結局できなかったということですか。

○青山座長 事務局、これは何か逆向きに検定できないか試してみてくださいましたか。

○矢野課長補佐 青山座長、結論から申し上げますと、具体的にここについてという指示がなかったもので、特段事務局としても依頼はしていないところです。もしどうしても必要ということであれば、特定をしていただくとか、そちらを厚生労働省のほうに依頼をかけることは可能でございます。

○青山座長 ありがとうございます。

という状況で、今のところはやっていない様子です。

緑先生、どうぞ。

○吉田緑委員 ありがとうございます。

机上配布資料3、先ほど脂肪の空胞の変化、alteration等について議論いただいた表を拝見しますと、一番低い用量の〇〇〇でも、例えば肝臓の肉芽腫性炎が〇〇〇だと雌雄ともに炎症性の変化が出てまいりますので、取っておいたとしても〇〇〇が変わるわけではございませんので、いかがでしょうか。軽微なのかもしれませんけれども、関連する変化と普通は捉えてもいいのではないかという気がいたしますが、いかがでしょうか。

○青山座長 アドバイスありがとうございます。

私も先ほどどこかに炎症性の変化があるかということをお尋ねしましたが、あるようですので、そうすると相関が見られるということで、少なくとも〇〇〇以上はどう考えてもこの値からスタンダードデビエーションを引いても対照群の値を十分に超えますので、〇〇〇以上は問題なく所見にしていいたいと思うのですが、〇〇〇もぎりぎり取るか。雄のほうは取っても超えてそうです。どちらも〇〇〇以上は白血球の増加は見られたという判断をしてよさそうに思いますが、反対の意見の先生はいらっしゃいますか。

では、白血球については全群でtreatment relatedだと判断してよからうということかと思えます。そうしたいと思えます。

もう一つ、赤血球もありますね。こちらは微妙ですね。

○小川専門委員 これはもともとの表がTable 11とかになってくるわけですがけれども、赤血球数が増えているということが一番問題ではなく、MCVが下がっていること、あるいはヘモグロビンとヘマトクリットが下がっているということで、小球性の貧血になっているということが問題なのかなと思っているのです。それは出血かあるいは鉄の欠乏性の貧血

ということになるので、これが特に雌のほうでは用量相関を持ってヘモグロビン値も下がっており、回復期においてもそれが残っているということですので、これがもともとは先ほどの炎症に基づいているかどうかというのは分からないのですけれども、かなり遷延する形の影響として見られていることは考慮したほうがいいのではないかと考えています。

白血球の分画についてもTable 12にございまして、リンパ球と好中球数が増えているということもある程度見えているので、考慮する必要があるのではないかと考えております。以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

小川先生、ついでに伺いますが、赤血球について、これは全群値がおかしいと読んでよろしいでしょうか。あるいは、例えば○○○でははっきり傾向が出そうだけれども、○○○以下では読み切れないというようなこともありましょうか。あるいは、○○○で線が引けるか。この辺りについていかがですか。

○小川専門委員 本当に微妙なところがありまして、雄については、赤血球の数だけでは難しいのかなと思うところはあるのですが、ほかのマーカーも一緒に動いているときは取ったほうが良いとすると、ヘモグロビンについては、明らかなのはやはり○○○のところかなと思います。雌につきましては、やはり○○○のところではヘモグロビンとヘマトクリットとMCVと全て一緒に動いているということですので、○○○のところでは線が引けるのかなと思います。

○青山座長 そうすると、項目ごとにいくしかないということでしたら、白血球については、○○○以上は雌雄とも少し増えていると読むと。だから、これは毒性であるというのが妥当かなという気もいたします。○○○以上について影響とすることについていかがでしょうか。

中西先生、何か御意見はありますか。

○中西専門委員 いえ、おおむね小川先生が言われたとおり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、○○○から上は影響と取るということで行きたいと思えます。よろしいでしょうか。

では、そうさせていただきます。

そうすると、事務局、これでまず2つ片づきましたか。

○矢野課長補佐 これで血球系が終わりまして、残りが凝固系と尿検査と生化になります。

こちらが凝固系になります。雄○○○以上、雌○○○の投与群において、minimalからslightでAPTT増加、雄の○○○以上でminimalからslightなPT増加が見られたとしております。ですが、いずれも影響は微弱ということで試験者は毒性影響とは捉えておりません。データの場所なのですけれども、参照4のTable14~15になります。

こちらがデータになります。APTTのほうから見ますと、雄ですが、○○○、○○○、○○○、○○○と○○○と○○○で有意というかこの試験者的には増えているということ

です。雌に関しては、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇、そして、〇〇〇で、試験者のほうは〇〇〇で増えたと言っております。PTに関しては雄〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇とこちら〇〇〇以上で増えたと言っております。これを毒性と取るべきか御審議いただければと思います。よろしく申し上げます。

○青山座長 ありがとうございます。

これも素直にばらつきを見て、今、ちょうど青く背景を取ってくださっている辺りは明らかに値が大きいように見えますので、青塗りの部分から、わずかではなくてはっきりしているということで毒性影響と取るというのが妥当かなと思いますが、今の意見についてどなたかコメントがございましたら、遠慮なくミュートを解除して御発言ください。

よろしいですか。もしよろしければ、ここの表に出ています事務局が青い網かけにしてくださいところは、全てtreatment relatedという判断にしたいと思います。

中西先生、どうぞ。

○中西専門委員 同意です。

○青山座長 同意ですか。

島田先生、どうぞ。

○島田美樹専門委員 これは、例えばAPTTなどは〇〇〇の投与群と0、無処置とがSDが重なっていると思うのですが、個々の値は出ていないのですよね。だから、完全に1つだけ何か投与のミスとかで例えば逸脱しているのだと分かりやすいのですけれども、その辺り、SDが重なっているの、これを見てもいいのかなというのがちょっとあります。ただ、机上配布資料3でいただいている毒性所見のところ、〇〇〇でALTとかASTとか実質細胞がかなりダメージを受けているので、この辺が延長してくるところは理にかなっていると思うのですけれども、統計的な数値の評価というところも考えていかなければいけないのかなと思って発言させていただきました。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

島田先生、例えばAPTTですが、雄の場合、コントロール〇〇〇±〇〇〇ですので、SDを足すと〇〇〇になって、〇〇〇の〇〇〇はかぶらないように見えます。逆に、〇〇〇から〇〇〇を引くと〇〇〇ですのでやはりかぶってなくて、〇〇〇は取ってもいいかなという数字に見えますが。

○島田美樹専門委員 ぎりぎりつくところですかね。

○青山座長 かなという気がします。

では、そういうことで、この網かけの部分は影響にさせていただきたいと思います。

どうしても承知できないというほどの強い意見はないと思いますので、事務局、次へ進めていただいていいですか。

○矢野課長補佐 了解いたしました。

次は尿検査結果です。こちらが結論のところなのですが、〇〇〇の雄、あとは〇

〇〇以上の雌において尿比重の低下、尿量の増加が見られたという結論になっております。場所が参照4、Table18~23になります。

こちらが尿量の増加と尿比重の低下を示したものでございます。まず尿比重ですけれども、雄において〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇で、試験者は〇〇〇のみを差があったと言っております。そして、雌ですが、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇ということで〇〇〇と〇〇〇について差があったという言い方をしております。そして、尿量ですが、雄で〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇。〇〇〇のところで差があったと言っております。雌に関しては〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇ということで、こちら〇〇〇と〇〇〇において差があったという言い方をしております。ですが、いずれも毒性所見としては取っていないというところでございます。こちらを毒性所見として取るべきか御審議いただければと思います。お願いします。

○青山座長 ありがとうございます。

これも本来であれば群間の比較をしていただきたいところですが、少なくともちょうど網かけの部分は通常の統計検定をすれば有意差が出そうなところですが、これも網かけ部分は影響と取るというのが恐らく事務局の提案だろうと思いますが、これについても、これでよいのかなというのが座長の第一感ですが、いかがでしょうか。

それはないだろうというお顔の先生方は特にいらっしゃらないように見えます。ここに付きましても、一応網かけの部分は影響として取るということにしたいと思いますが、よろしゅうございますか。

特に反論はないようですので、事務局、ここも網かけ部分は影響ということで整理したいと思います。

そうすると、これで大体この部分は終わりましたでしょうか。まだ何かありますでしょうか。

○矢野課長補佐 大きいところで生化が残っております。ここに書いてある網かけに関しては、一応差があったけれども、試験者が影響は微弱として毒性として取らなかったものですので、事務局としてはどちらでも構いません。先生方がもし毒性と取られるのであれば表に入れるというスタンスでございます。

では、生化について御説明させていただきます。

こちらはコレステロールとトリグリセリドになります。〇〇〇以上の雄において、こちらは用量依存性がない形でコレステロールの減少が見られました。そして、〇〇〇以上の雄において、moderateからかなりの用量依存性のトリグリセリドの減少が見られたとしております。

こちらをデータで見えていきますと、参照4のTable16~17になりまして、107ページから116ページあたりに記載がございます。コレステロールを見ますと、まず雄に関しては〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇という形で、最後が若干上がっていますが、減っている。この青い部分が、影響があったと言っている部分でございます。雌に関して

は〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇と特に増減はございません。トリグリセリドですが、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇とかなりの下げが見られるところがございます。雌に関しては〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇と最後がぽこっと上がっていることもあり、所見として取っていないところがございます。こちらを毒性所見として取るべきか御審議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。

少なくとも雄については、コレステロールは〇〇〇以上で顕著な低下、〇〇〇と〇〇〇はひっくり返っているように見えるのだけれども、ほぼ同値ということで、雄に対してははっきり〇〇〇以上で影響があると取ってよいのではないかと思います。

それから、トリグリセリドはやはり明らかに〇〇〇以上で雄では影響が出ている。雌については、結構コントロールでも性差があって、もともと雌のトリグリセリドは低いので、ちょっと差は読みにくいということかなと思います。

ですから、コレステロールは〇〇〇以上、トリグリセリドは〇〇〇以上でいずれも雄で影響が出ている。網かけはもともと差があるけれども大した差ではないから取らないということだったようですが、いずれもこのとおりの差があると評価していいのではないかと思います。いかがでしょうか。どなたか御意見はございますか。

大丈夫そうですね。では、これも網かけの部分は悪影響と取るということでまとめたいと思います。よろしゅうございませうか。

では、ここはこのように評価するというので、事務局、次へ進めてください。

○矢野課長補佐 了解いたしました。次に進めます。

こちらが総タンパクとアルブミン量の増加でございます。〇〇〇の雄投与群におきまして、総タンパクとアルブミンのminimalな増量が見られたというものでございます。参照4、Table16~17が元データになります。

こちらを見ますと、雄においてトータルプロテインが〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇、そして、〇〇〇とここだけがくんと上がっているというところがございます。アルブミンですが、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇となっております。こちら〇〇〇が、差があると試験者は言っております。こちらについて毒性影響として捉えるべきか御審議いただければ幸いです。

○青山座長 ありがとうございます。

これもこのとおりの悪影響と取っておいていいのではないかと思います。先生方、取るべきでないという御意見があればお聞かせください。

特に取るべきでないという御意見の先生はいらっしゃらないと理解してよろしいでしょうか。

では、ここも差があったという部分は悪影響ということで判断したいと思います。お願いします。

○矢野課長補佐 こちらがカリウムの増加でございます。〇〇〇以上投与の雄、雌におき



まして、minimalな用量依存性のカリウムの増量が見られたというところでございます。参照4、Table16～17におきまして記載がございます。抜いてきますとこんな感じになります。

雄におきまして、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇と、後半〇〇〇、〇〇〇の辺りで増えてきているとみなしているようです。雌に関しまして、〇〇〇、〇〇〇、そして、〇〇〇、〇〇〇とこちらも後半が増えてきている。ちなみに、右側は回復期になりますので、こちらは特に読み上げることはいたしません。この〇〇〇以上のカリウムの増加を毒性として捉えるべきか御審議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。

数字だけを見るとですが、コントロールのばらつきがちょっと大きいのですが、雄については確かに〇〇〇以上で有意差があってもおかしくないですし、雌についても〇〇〇の値は比較的SDが小さいので、ぎりぎり3になるかならないかというところのように見えます。もともとが、この背景の部分は差があったけれども小さいからネグるということでしたら、小さいけれども差があったのだから取っておけばいいのではないかと思います。先生方、いかがでしょうか。特に御反論はないように思われますので、ここも網かけ部分は。

○青山座長 島田先生、どうぞ。

○島田美樹専門委員 増加傾向があるということは認められると思うのですが、要するに、ラットのカリウムの基準値といいますか、そういうのがどこの範囲かということで、この変化が毒性と言えるような変化かどうかというところがちょっと問題なのかなとは思いますが、いかがでしょうか。

○青山座長 ありがとうございます。

私、こういうデータはふだんあまり見ていないのですが、この辺り、データを見ていらっしゃる先生はいらっしゃいませんか。

石塚先生、いかがですか。

○石塚専門委員 このぐらいの変化ですと背景データ内かと思えます。一応傾向は出ているのですが、恐らくノーマルのカリウムの範囲内に入るかなと思えます。

○青山座長 そうすると、石塚先生、差はあるかもしれないけれども、これなら正常範囲内の変動と取ったほうがいいかもしれないということですね。

○石塚専門委員 個人的には非常にわずかな変化なので、これは取らなくてもよいのかなという気はしております。

○青山座長 ありがとうございます。

そうすると、先ほど座長は取ったらどうかと申し上げましたが、お詳しい先生方からは取らないほうがいいのかという御意見が出ています。

では、どのみちNOAELは取れていないことになるのですが、取り過ぎないでおくということで、ここは報告者の意見を尊重して、変動であるということにしたいと思えます。

よろしいでしょうか。

では、事務局、カリウムについては特に取り上げないということで先生方の意見が一致しました。

○矢野課長補佐 了解いたしました。では、反映させていただきます。

では、座長、これで少なくとも6か月の亜急性毒性試験に関しましては所見の審議が終わりましたので、結論についてピン留めをいただければ幸いです。

○青山座長 ありがとうございます。

そうすると、32ページ、いずれにせよ〇〇〇でも、ここに書いてあるとおり肝臓の組織学的変化、その他があるということですので、それから、先ほどの脂肪変性についても一番下まで伸びたと思いますので、〇〇〇mg/kg群で何と何があったからLOAELを〇〇〇mg/kg体重/日と判断したというような修文をすればよろしいかと思います。

先生方、30で見られた所見を幾つか今の議論に沿って並べて、LOAELだというような記載でよろしいでしょうか。

特に反対意見はないようですね。では、ここにつきましては、LOAELを〇〇〇 mg/kg体重/日と判断したという結論にしたいと思います。ありがとうございます。

そうすると、引き続き今度は2週間亜急性(サル)の試験に行くのでしょうか。事務局、お願いします。

○矢野課長補佐 ありがとうございます。

資料4の33ページ、(3)2週間亜急性毒性試験(サル、経鼻胃管投与)に関しまして説明をさせていただきます。また、机上配布資料4もお手元に御準備ください。

では、まず試験設計について御説明いたします。資料4、33ページの21行目を御覧ください。

サルにルバベグロンを1日1回2週間反復経鼻胃管投与した試験となっております。投与量は雌雄各3頭ずつを1群といたしまして、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇の用量で投与しております。投与期間中に症状の観察、体重及び摂餌量の測定、眼科検査、心電図検査、血液学的検査、凝固系検査並びに血液生化学検査を行い、投与終了後、尿検査、剖検、臓器重量測定、肝ミクロソーム酵素測定及び病理組織学的検査を実施しております。また、薬物動態試験のための採血を投与初日及び投与最終日に行っております。

以上が試験設計でございます。

毒性所見に関しましては机上配布資料で見ていきたいと思っております。机上配布資料4を御覧ください。

こちらにも同様に黄色のマーカーが引いてあるところについて見ていきたいと思っております。初めに心拍数の減少とRR間隔延長、QT間隔延長について見ていきますが、こちらは先生たちから言及があったというより、事務局より前々回、これらについて毒性所見として捉えますかという質問をさせていただきました。それに対して、小川先生、島田先生、山本先生より、毒性影響として捉えるべきと回答を頂戴しているところです。よって、これら

を毒性影響として捉えることに今のところ反対意見はないものの、一応ざっとだけデータをお見せしたいと思っております。ちなみに、こちらが結論の部分なのですが、結論はすっ飛ばしてこちらに行きたいと思います。もしお手元に参照資料をお持ちであれば、参照資料7、大体55ページから62ページあたりに記載がございます。

まずQT間隔なのですが、雄雌ともに2週間目で顕著なのですが、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇というように雄で順調に上がっていております。また、雌に関しても、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇と上がっているところです。心拍数に関しまして、雄の2週間目のところを読み上げさせていただきますと、〇〇〇が〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇と落ちていております。また、雌に関しても、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇と、こちらも心拍数が落ちていっているのが分かると思います。

こちらがRR間隔、QT間隔になります。こちらも雄で2週間目を読み上げさせていただきますと、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇と上がっているのが分かります。また、雌に関しても〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇と上がっていっているのが分かります。QT間隔に関しまして、雄2週間目を読み上げさせていただきますと、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇と上がっているのが分かります。雌に関しましては、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇と、〇〇〇のところは同数なのですが、上がっていっているのが分かると思います。

というわけで、こちらに関しましては、心拍数の減少、RR間隔の延長、QT間隔の延長に関しまして、少なくとも病理の3名の先生からは同意をいただいているのですけれども、〇〇〇以上で毒性所見として取るということで、よろしいか御審議いただければと思います。よろしく申し上げます。

○青山座長 ありがとうございます。

恐らくほとんどの先生は御異論がないと思いますが、1つ気になるのは、QTc間隔、15、雌はWeek2でコントロールの値と同じなので、ここだけは差がないのではないかなという気がします。それ以外は差がはっきりしているようですが、先生方、いかがでしょうか。心拍数が下がってしまうとか、かなり薬理作用に基づくことは間違いはないと思うのですが、悪影響にすべきということで御異存はないと思います。

今、表が出ているQTc間隔の雌の〇〇〇 mg/kgだけは値が同じなので、ここは除外したほうがいいかなという気がするのですが、先生方、いかがでしょうか。

(委員首肯)

○青山座長 ほとんどの先生がうなずいてくださっているようですね。では、ここだけ除いて、残りは全て悪影響という判断で意見の一致を見たということにしたいと思います。

念のため、もし何かコメントがありましたらどうぞ。

島田先生、どうぞ。

○島田美樹専門委員 たびたびすみません。

同じQTc間隔の雄についてはいかがでしょうか。

○青山座長 わずかではあるのですが、〇〇〇に0.2を足しても〇〇〇なので、〇〇〇はちょっと伸びているじゃないかと言っていいのかなと青山は思いました。

QT間隔の2週目、コントロール雄で〇〇〇ですよね。

○島田美樹専門委員 ごめんなさい。プレスタディーを見てしまいました。プレスタディーと比較してしまいました。

○青山座長 そういうことか。

事務局、このプレスタディーは試験開始前ということですか。

○矢野課長補佐 そのとおりでございます。

○青山座長 そうすると、たまたまコントロールは試験開始前〇〇〇が3日目〇〇〇、第2週で〇〇〇ということで、これぐらいの変動幅はあると。

島田先生は、〇〇〇は雄でも〇〇〇が〇〇〇になっただけで、たまたまコントロールが〇〇〇から一番低い〇〇〇に下がっているように見えるので、幅は〇〇〇から〇〇〇ぐらいだろうということにすると、〇〇〇は差があるとまでは言えないという御意見ということによろしいですか。

○島田美樹専門委員 プレスタディーの値との差というのも見えていって、それがよいかどうかというのを見るべきなのかなと思いました。

○青山座長 ありがとうございます。

そうしたら、QTc間隔については雌雄とも〇〇〇 mg/kgは変動幅が大きかったかもしれないけれども、明らかな影響ではないとして、〇〇〇以上は増えていますね。プレスタディーと比べても増えているし、対照群と比べても増えているので、マトリックスでどういうふうに見ても延長していると読むということで、〇〇〇についてQTcは雌雄とも影響とまでは言わないということでもとめるということではいかがでしょうか。よろしゅうございますか。

島田先生、ありがとうございます。

では、事務局、そのようなことにしたいと思います。

○矢野課長補佐 了解いたしました。

では、次にもう一つだけこの試験で見ておくところがございますので、そちらの御紹介をいたします。こちらは試験者が薬理作用として取っていたものでして、こちらについて見ていきたいと思えます。

大網脂肪細胞と細胞質変性に関する部分でございます。ただ、これも変性という言葉を使っていますが、英語はalterationですので後ほど修正しておきます。

試験者の結論がこちらになっております。大網脂肪細胞の細胞質変化が雄〇〇〇投与群において1匹見られて、〇〇〇、〇〇〇でも見られたという結論でございます。

こちらは参照資料7のTable11に記載がございます。まとめたものがこちらになります。これを見ると、雄で〇〇〇から一応mildで1頭出ているというものになっておりまして、雌においては〇〇〇でminimalとmoderateがいきなり出てくるという形になっておりま

す。これを単純に読みますと、雄で〇〇〇以上、雌〇〇〇以上で大網脂肪細胞の細胞質変性が見られたということになるかと思うのですが、こちらを毒性所見として表に含めてよろしいか審議をお願いいたします。

○青山座長 ありがとうございます。

これ、試験に用いた動物数は各群3ですね。

○矢野課長補佐 そうです。

○青山座長 ありがとうございます。

そうすると、どのみちエキスパートジャッジをするしかなくて、同じような変化でマイルドが〇〇〇 mg/kg群で1出ている。雄の〇〇〇ではminimalが2つ、〇〇〇になるとmildが2匹にmoderateが1匹ということですので、網かけの部分は全部treatment relatedと取ってよいかと思います、この辺りは病理の先生の御意見を聞いてみましょうか。

島田章則先生、いかがですか。

○島田章則専門委員 先生がおっしゃるとおり、私も用量とともに増加している傾向があると捉えられることができますと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

小川先生、いかがですか。

○小川専門委員 私も同様に思います。コントロールでは認められておりませんし、ほかの種でも脂肪に対する変化というのは見られておりますので、やはり一貫性のある変化だろうと考えます。

○青山座長 ありがとうございます。

念のため、吉田緑委員、大体我々の考えでよろしゅうございますか。

○吉田緑委員 吉田でございます。

ほかの変化も出ていて、ここのNOAELをどうするかという議論には障ってこないのですけれども、私も軽微な変化が出ていると見てよろしいと思います。

あと、1つ先生方に見ていただきたいのは、用量を上げるとともに投与による影響が全体としてこの剤は強く見えたりするかというようなことも併せて見ていただければ、実際、先ほどの試験もそうですけれども、LOAELがこの値で、どこまで下がったらということを考えるときに、用量反応関係をもって強くなったり弱くなったりしているのかなということもどこか頭の隅に入れていただくとありがたいと思います。

以上でございます。

○青山座長 ありがとうございます。

では、これも網かけ部分はtreatment relatedであって、なおかつ有害影響という判断でまとめたいと思います。事務局、そのようにお願いいたします。

○矢野課長補佐 了解いたしました。

座長、これで2週間亜急性毒性試験（サル、経鼻胃管投与）に関しましては所見のチェ

ックが終わりになります。

少し変動がありましたので、一番下で得られた所見について、私のほうで簡単に御説明させていただきます。〇〇〇以上で心拍数の減少、RR間隔延長、QT間隔延長、そして、雄において大網脂肪細胞の細胞質変化、唾液腺重量の減少が見られたというのが一番低い用量で見られた所見になります。こちらを基に結論をピン留めしていただければ幸いです。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。

そうすると、自動的に〇〇〇 mg/kg体重/日はLOAELと判断せざるを得ないという結論になるかと思えます。そのように修文するというので、先生方、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。では、この試験につきましても、〇〇〇 mg/kg、一番下がLOAELということで意見は集約できたと思えます。

事務局、次をお願いいたします。

○矢野課長補佐 了解いたしました。

あと、試験は2つでございます。

最後から1つ目です。資料4の35ページ、(4)26週間亜急性毒性試験(サル、強制経口投与)について御説明いたします。

32行目を御覧ください。こちらは試験設計でございます。サルにルバベグロンを1日1回、26週間反復強制経口投与し、回復期を4週間設けた試験になっております。投与量は雌雄各6頭を1群といたしまして、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇となっております。投与期間中に症状の観察、体重及び摂餌量の測定、眼科検査、心電図検査、血液学的検査、凝固系検査、血液生化学検査並びに尿検査を行い、投与期間終了後、剖検、臓器重量測定、肝ミクロソーム酵素測定及び病理組織学的検査を実施しております。

では、毒性所見なのですけれども、こちらは机上配布資料5を御覧ください。

毒性所見に移る前に、少しだけ注意事項といいますか、背景の御説明をさせていただきますと、本試験の結論は、実はFDAと試験者で異なっております。心拍数の減少及び心臓重量の減少について、申請者は薬理作用として毒性所見とみなさなかったのに対し、FDAはこれを毒性所見としております。

これを受けまして、食品安全委員会もFDA同様に心拍数の減少及び心臓重量減少を毒性所見と捉えるということでよろしいですかという質問を前々回させていただきました。結果といたしまして、小川先生、島田先生、山本先生より有害影響と考えるべきとの回答を頂戴しております。先ほど申し上げたとおり、3先生は毒性影響、有害影響と捉えることに賛成していらっしゃるようで、特段反対の意見はございませんでしたので、こちらもざっと試験データを見ていければなと思っております。

それでは、初めに心拍数の減少と心臓重量の減少を見ていきたいと思えます。ちなみに、机上配布資料5の〇〇〇以上のところで3つ黄色いマーカーが引かれていると思うのですが、この間にありますQT間隔の延長に関しましてはどこも疑義がなかったもので、大変失礼

いたしました。こちらは事務局のミスでございます。黄色のマーカ―は引かれていないものと思ったださい。審議が必要なのは心拍数の減少と心臓重量の減少になります。

では、データを見ていきたいと思ひます。ちなみに、場所は参照8のTable9になります。これを抜いてくるとこんな感じになっておりまして、まず心拍数なのですけれども、てっとり早く、最後のWeek26を見ていきたいと思ひます。雄で〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇と下がっているのが分かると思ひます。雌においても、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇という形でかなり心拍数が落ちているのが分かると思ひます。

そして、もう一つが心臓重量の低下でございます。こちらは参照8のTable16、17、18にございます。こちらはInterim Sacrificeなので途中で安楽殺されたものが〇〇〇の投与群で5頭、あとはTerminal Sacrifice、最後までいて安楽殺となったものが4頭ずつ、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇の投与群でございました。そして、Recovery Sacrificeの回復期に安楽殺になったものが〇〇〇で2頭、〇〇〇で2頭となっております。

ちょっと読みにくいのですけれども、Terminal Sacrificeで読んでいきたいと思ひます。心臓の重量だけを見ますと、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇、そして、一番上のInterim Sacrificeの〇〇〇のところで見ますと〇〇〇ということで、絶対重量が減っているということが分かると思ひます。その下に体重比と脳比も記載がございまして、こちらも順調に減っていているのが分かると思ひます。こちらを用いまして、黄色い網かけがかかっている部分については、15以上において心臓重量の減少が見られたとしているところでございます。

座長、先ほど少し前にお見せいたしました心拍数の低下と心臓重量の減少については、特段反対意見は出ていないのですけれども、毒性影響として捉えてよいか御審議いただければ幸いです。よろしくお願ひします。

○青山座長 ありがとうございます。

見ていくと、さっきの心拍数も、もちろん最後で見るとはっきり差がありますし、経時的に見ても、まず雄ですと、〇〇〇 mg/kgはベースライン〇〇〇に対して2日目からずっと下がっています。それから、雌についても同じ傾向がありますので、いくら薬理作用に基づくものとはいえ、〇〇〇 mg/kg体重/日では明らかに差があつて、望まないのに心拍数が大きく低下するというのは悪影響と取らざるを得ないと思ひます。それから、先ほど出していただいた心臓の重量につきましても、低用量群からはっきり低いということですので、どちらも悪影響として捉えるということに御異論はないかと思ひます。

念のためお尋ねいたしますが、特にコメントをお返しくださらなかった先生の中で、これを悪影響とするということに対して御異論がございましたら、どうぞミュートを解除して御発言ください。

今、順に先生方のお顔を眺めたところ、どなたも不満がありそうな顔ではありませんので、ここにつきましては全員一致で、心拍数減少と言ひますか。低下ではなくて減少でいいですか。これと、心臓の重量の減少について有害影響と取るということで結論としたいと思ひます。

事務局、お願いします。

○矢野課長補佐 了解いたしました。

そうしましたら、この試験でもう一つだけ見なければいけないものがございまして、また脂肪の細胞の変化について薬理作用として毒性所見と見ていないというところがございましたので、机上配布資料5の裏側です。大網及び腸間膜脂肪の褐変と褐色脂肪細胞の好酸性変性、いつもこれは毒性所見と取らない傾向があったのですけれども、こちらについても見ていきたいと思えます。

こちらが結論の部分でございまして、試験者の結論でございまして、雌の〇〇〇投与群で1匹腸間膜が褐変しておりまして、あと、腸間膜、大網の脂肪細胞が褐色細胞に類似した変化があったと言っております。また、雌雄ともに〇〇〇投与群において褐色脂肪細胞の好酸性化が見られたとしております。

こちらは参照8のTable22~23に記載がございまして、これをまとめるとこんな感じになります。少し見にくいのですけれども、一番上のInterim Sacrifice、途中で安楽殺あるいはunscheduled deathに関しましては〇〇〇で6頭発生していますが、こちらについては脂肪細胞の変性については審査をしていないと記載がございまして、です。下のTerminal SacrificeとRecovery Sacrificeのところで見たいと思えます。

まず、mesenteryなので腸間膜に関しましては、〇〇〇のところでは2匹雄が出ていて、雌も〇〇〇で1つ変化が出ております。omenteumなので大網に関しても、〇〇〇雄で2、雌で1となっております。褐色脂肪細胞の好酸性変化に関しましては、実は〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇で全て4頭ずつ出ているように見えるのですけれども、こちらはまとめの表を拾ってきたからこうなっているのでありまして、実はこの下に詳しい程度を示した表がくっついておりまして、グレードが異なります。〇〇〇の場合はminimalかslightという値が多くて、〇〇〇になるとslightとmoderateが多くなる。〇〇〇になると2匹を除いて全てmoderateになります。したがって、4頭全てで変性が出ているように見えますが、程度が異なるため、〇〇〇のmoderateから変性が起こっているとこの試験者は取っているようです。

以上で説明は終わりなのですけれども、青山座長、こちら、〇〇〇以上において先ほど申し上げた細胞の変化が起こっているということを毒性所見として取ってよろしいか御審議いただければ幸いです。よろしく申し上げます。

○青山座長 ありがとうございます。

脂肪の変性ではなくて変化という言葉にすると、これはラットの6か月試験でも見えておりまして、我々はそれを悪影響としたわけですから、ここでこれは悪影響としないという矛盾を生じさせることについて、どなたも矛盾があってもよいとはお考えにならないと思えますので、〇〇〇はtreatment related adverse effectということでよろしいかと思えますが、先生方、いかがでしょうか。

よろしゅうございますね。ありがとうございます。そうしたら、これについては事務局



の提案どおり、〇〇〇 mg/kgで変化があったと記載することにします。

それから、〇〇〇についてはTerminal Sacrificeがいませんので、これは〇〇〇だけの記載にしておけばよろしいかと思えます。

ありがとうございました。

では、事務局、この点について結論は出たと思えます。お返しします。

○矢野課長補佐 了解いたしました。ありがとうございます。

26週間亜急性毒性（サル、強制経口投与）に関しましては、審議が必要な所見はこれで終わりでございます。

一番低い用量で得られている所見について御紹介いたします。〇〇〇以上で心拍数の減少、QT間隔の延長、心臓重量の減少が雄雌ともに得られております。こちらを基に結論をピン留めいただければ幸いです。お願いいたします。

○青山座長 ありがとうございます。

そうしますと、生理学的なマーカーではありますが、〇〇〇mg/kg体重/日で心拍数の減少、QT間隔の延長、心臓重量の減少というのが雌雄ともに見られておりますので、この用量をLOAELと判断するという結論にしたいと思えます。

この点について御異存はないものと思えます。どなたも御不満なお顔の先生はいらっしゃいませんので、そのようにさせていただきたいと思えます。

では、事務局、サルの26週間亜急性毒性試験につきましては、これで意見の一致を見たと思えます。

○矢野課長補佐 青山先生、ありがとうございます。

これで最後の12か月慢性毒性試験（ラット）を残しまして、全ての所見のチェックが終わっております。12か月の慢性毒性試験のほうに進んでもいいのですが、実は12か月の慢性毒性試験はかなり多くの所見をチェックする必要がございます、残り10分だとちょっと厳しいかなと思うのですが、座長、いかがいたしましょうか。途中まで進めましょうか。

○青山座長 ありがとうございます。

そういうことでしたら、ここで無理をしてもどうせ今日中に全てが終わるわけではないし、先生方も長時間の御議論でお疲れだと思いますので、ここで区切りにして、「その他」に移りたいと思えます。

事務局、その他、何かありますか。

○矢野課長補佐 その他に関しては何もございません。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、なかなかこのルバベグロンの議論についておしまいまでいけなくて申し訳なく思っておりますが、この剤につきましては次回もう一回議論して何とかこの専門調査会としての結論を出したいと思っておりますので、先生方、引き続きよろしく御協力いただけますようお願いいたします。

そういうことで、本日はここまでとしたいと思います。これで第241回「動物用医薬品

専門調査会」の本日の議事を終了といたします。  
先生方、どうもありがとうございました。