

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第240回) 議事録

1. 日時 令和3年2月19日(金) 14:00～16:57

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(シフルトリン)に係る食品健康影響評価について
- (2) 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
- (3) 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、山本専門委員

(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、山口技術参与、田村技術参与

5. 配布資料

- 資料1 意見聴取要請(令和3年2月19日現在)
- 資料2 (案)動物用医薬品評価書「シフルトリン」
- 資料3 (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 定刻になりましたので、ただいまから、第240回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

本日は、下地専門委員と辻専門委員の2名が御欠席です。したがって、13名の先生方に御出席いただいているわけです。

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240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、御覧いただきたいと思います。

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

本日の議事ですが、「動物用医薬品(シフルトリン)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」となっております。

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1～3は、議事次第に記載されているとおりでございます。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種類ほど送らせていただいておりますので、御確認をよろしくをお願いいたします。

以上です。

○青山座長 どうもありがとうございました。

今回は机上配布資料が多くなっております。これは、2つ目のルバベグロンについて、前回先生方に同意いただいたとおりで、申請者が、これは薬理作用に基づくものであって毒性ではないと解釈している部分について、1つずつ丁寧に本当にそう解釈してよいかということ話し合っていたいただきたいと思ひまして、対面会議であればタブレット等が使えますが、そういうわけにはいきませんので、事前に論点となるような部分を机上配布資料として準備をお願いしたものであります。

では、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。

以上です。

○青山座長 ありがとうございました。先生方、提出いただいた確認書は相違ございませんでしょうか。ありがとうございます。

では早速、議題1「動物用医薬品(シフルトリン)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。

事務局から説明をお願いいたします。

○矢野課長補佐 それでは、資料2を御準備いただけますでしょうか。

初めに、少し背景を説明させていただきますので、5ページ目を開いてお待ちください。

それでは、詳細な説明に入る前に、少しだけ背景の説明をさせていただきます。

シフルトリンは、複数の調査会において審議をリレーする、いわゆるリレー剤と呼ばれるものになります。前回取り扱いましたルバベグロンのIT同様に、昨年4月以降、当調査会において取り扱った経験がない分類ですので、リレー剤について、そして、リレー剤を審議する際の注意点について御説明をさせていただきます。

シフルトリンは、ピレスロイド系の殺虫剤であり、農薬、そして、動物用医薬品として国内外で使用されております。残留基準値も畜産物及び野菜などに設定されているところです。このため、5ページの<審議の経緯>にございますが、2012年及び2019年に厚生労働省が食品中の農薬及び動物用医薬品の残留基準を設定することについて、食品安全委員会に対して評価要請を行っております。これにより、本成分は食品安全委員会の農薬専門調査会と動物用医薬品専門調査会の2つの調査会において順番に審議することが決まりました。どちらが先に審議を行うかにつきましては、成分の特性や使用状況等を勘案して決めますが、シフルトリンに関しましては農薬が先行しております。2019年から2020年にかけて農薬調査会が3回先行して審議をしているところでございます。

お手元にある資料2の評価書案は、農薬専門調査会が審議を終えたものに、動物用医薬品専門調査会における特有の知見が必要なもの、すなわち、代謝や残留を追記したものになります。これから動物用医薬品専門調査会においてこの評価書案を御審議いただきますが、無事、農薬、動薬双方の審議が終了いたしました暁には、農薬、動薬専門調査会の両座長連名で食品安全委員会に報告を行うこととなります。

以上がリレー剤の説明なのです。次に、審議に際して御注意をいただきたい点を御説明させていただきます。

リレー剤は、できる限り先に審議を行いました評価書案の記載内容を尊重することになっております。明らかなミスがある場合などを除きまして、できるだけ前後の文脈を読めば誤解が生じないと判断される場合は、先の記載をそのまま維持することが推奨されております。軽微な修正であれば、座長預かりとして農薬専門調査会と適宜調整を行うこととなりますが、もし評価結果に影響するような重大な変更が提案された場合は、必要に応じて農薬専門調査会と合同で調査会を開催して審議をすることとなります。

ここからは担当からのお願いなのですが、もし既存の記載に修正を加える場合は、できるだけ質問形式ではなくてサジェスションをお願いしたいと思っております。具体的に申し上げますと、動物用医薬品専門調査会はこういう理由でこの文章をこう修正したいと思えますといった具体的な提案を頂戴いただけますと、以後の調整が円滑に進むこととなります。御協力をいただければ幸いです。

以上がリレー剤の説明となります。

長くなり恐縮ですが、もう一点だけ御連絡をさせていただきます。

今回、農薬として利用のある剤ということで、企業より提出された資料の中に、青山座長が業務執行理事及び毒性部長を務めていらっしゃる一般財団法人残留農薬研究所の実施した試験結果がございます。具体的には、1980年代に実施された変異原性試験及び染色体

異常試験となります。いずれも青山座長の御専門である生殖発生毒性試験に関するものではなく、座長がこの試験の報告書作成に協力なされたという経緯はございませんので、食品安全委員会のルール上、審議をリードいただくことに全く問題はないことを御参考までに冒頭お知らせしておきます。

○青山座長

青山のCOIについても補足説明をありがとうございました。以上のような理由で問題がないと事務局に御判断いただきましたので、この剤については青山が座長を務めさせていただきたいと思えます。

では、具体的な部分について事務局から説明をよろしくお願ひいたします。

○植木係長 それでは、皆様、まずはお手元の資料2の表紙を御覧ください。

クレジットとして、今回、動物用医薬品専門調査会と追記させていただきまして、動薬の調査会のほうで審議をさせていただきます。

【事務局より】というボックスに、本調査会で追記した部分は黄色マーカーまたは動薬で追記といった形で記載をしております。また、評価書中、畜産動物の表記を片仮名から漢字に修正してありますので、初めに御説明させていただきます。

それでは、中身のほうに移りたいと思えます。

5ページ、審議の経緯につきましては、先ほど矢野補佐から御説明したとおりですので、割愛させていただきます。

11ページをお願いいたします。

剤の概要となっております。こちら、用途や構造式など、記載のとおりとなっております。33行目から開発の経緯ですけれども、シフルトリンは、ピレスロイド系の殺虫剤で、末梢神経または中枢神経の軸索に作用して、反復興奮によるけいれんや麻痺を引き起こすことで殺虫効果を示すと考えられています。

12ページから剤としての用途を追記しておりまして、国内では畜舎内用の噴霧剤として使用されており、海外ではほかにポアオン剤またはイヤータグ剤として使用されています。また、海外ではシフルトリンに加えて、異なる光学異性体比を有するbeta-シフルトリンも登録されています。

13ページをお願いいたします。

安全性に係る試験の概要です。シフルトリンの8種の光学異性体の比を表1にまとめております。beta-シフルトリンは少し光学異性体の活性の高いもの、比率を高めたようなものとなっております。

続いて、試験の概要に移らせていただきます。

13ページ17行目から動物体内運命試験となっております。

まず、シフルトリンの試験です。ラットにつきましては、血中濃度推移ですが、14ページの表3に結果をまとめてございます。強制経口投与後の吸収は速やかで、雌雄及び投与量による顕著な差は見られず、 T_{max} は1.5時間後となっております。

14ページの8行目から吸収率です。吸収率はおよそ60%から90%と算出されています。分布について、結果が、ページをまたいでいるのですけれども、表4にまとめております。残留放射能濃度は肝臓、腎臓、副腎で高く、24時間後以降は脂肪で高く認められています。

15ページ3行目から排泄の試験となっております。投与後48時間の尿、糞、呼気中の排泄率を表5にまとめております。投与量及び雌雄による差はなく、尿中では59~74%、糞中では24~39%が排出されており、呼気中への排泄は認められませんでした。

続いて、胆汁中排泄の結果ですが、16ページの表6にまとめております。投与後48時間の胆汁中排泄率は33.5%で、本試験と先ほどの排泄試験における糞中排泄率から一部腸肝循環による再吸収が示唆されています。

16ページ6行目からラットの2つ目の試験です。

排泄につきましては、先ほどの試験と大きな違いはありませんでした。

そして、26行目から代謝の試験となっております。17ページの表8に結果がございます。尿中では未変化のシフルトリンは認められず、代謝物[VIII]の抱合体などが認められています。糞中では未変化のシフルトリンのほか、代謝物[VIII]などが認められています。

17ページの2行目から、ラットのシフルトリンの主要代謝経路について記載しております。

14行目からラットの3つ目の試験となっております。吸収、排泄、分布は先ほどの2つの試験と同様の結果となっております。

18ページの16行目から牛の試験です。結果は表9にまとめておりました、組織中の残留放射能の多くは未変化のシフルトリンで、代謝物は肝臓中に[IV]、腎臓中に[V]などが認められています。

19ページの3行目から鶏の試験となっております。表10に結果をまとめておりました、未変化のシフルトリンのほか、代謝物の[IV]及び[VIII]などが認められているところです。

次のページの4行目から、畜産動物における主要代謝経路を記載しております。

11行目からbeta-シフルトリンを用いた試験となっております。

最初はラットの試験でして、まず吸収の血中濃度推移の結果ですが、表11にまとめてございます。こちらはシフルトリンと異なる溶媒を用いております、C_{max}は低用量投与群では投与0.5時間後、高用量では投与6~8時間後という結果となっております。そのほか、吸収率、分布、排泄の結果などについては、シフルトリンと大きな違いはありませんでした。

22ページの4行目から代謝で、結果は表13にございます。尿中では未変化体はほとんど認められておらず、主要代謝物としては代謝物[VIII]の硫酸抱合体、[XIII]及びグルクロン酸抱合体が認められています。糞中では未変化体のほか、代謝物[IV]、[VI]、[VIII]、[XIII]などが認められています。

15行目から、ラットにおけるbeta-シフルトリンの主要代謝経路を記載しております。

動物体内運命試験につきましては以上となります。

24ページの植物体内運命試験から6の作物等残留試験までは、動物薬の用途とは関係のない部分となりますので、説明は割愛させていただきます。

それでは、ページが飛びまして、33ページを御覧ください。

畜産物残留試験となります。別紙4として115ページから結果の表がございますので、適宜御参照いただければと思います。

まず、牛の経口投与試験から説明させていただきます。2つございまして、どちらも高用量の脂肪が最大残留値となっております。最大残留値は、①のほうの試験における150 mg/kg飼料投与群の脂肪における9.94 µg/gとなっております。

③から⑫までは、今回新たに追記した経皮投与の試験となっております。JECFAの評価書を用いたものとなっております。

まず③の試験ですが、こちらは10%のシフルトリン水和剤を1頭当たり400または800 mgの用量で単回背部に局所投与したものです。筋肉、肝臓及び腎臓のシフルトリン残留は検出限界未満となっております。最大残留値は投与14日後の800 mg/動物投与群の内臓脂肪における約0.09 µg/gとなっております。

こちらにつきまして1点修正がございます。35行目の検出限界の単位ですが、10 µg/kgとなっておりますが、結果などの記載と合わせまして、こちらは0.01 µg/gと修正させていただきます。

こちらは事前確認の際、事務局より参照文献の記載に違いがあり、問題がないかどうかということで御確認をお願いしていたところでございます。次のページになるのですが、宮田先生からコメントを頂戴しています。残留値について、最大値ということで幅のない記載を採用していたところなのですが、一貫性の観点から、幅を持たせた記載にしてはどうかということで御提案いただいております。

④の試験に移ります。1%シフルトリン水和剤を200 mg/動物の用量で単回ポアオン投与したのとなっております。残留は脂肪のみで、最大残留濃度は約0.050 µg/gとなっております。

⑤の試験は、1%シフルトリン水和剤を0.33 mg/kg体重の用量で単回ポアオン投与したもので、筋肉、肝臓及び腎臓からは残留物は検出されず、脂肪で14日後に最大残留値が認められております。

⑥は1%の製剤を背側線に沿って1日目に0.63 mg/kg体重及び14日目に0.9 mg/kg体重の用量で2回ポアオン投与しております。結果ですが、筋肉からは残留物は検出されず、肝臓、腎臓でわずかに、また、脂肪で0.072~0.110 µg/gの残留が認められております。

⑦の試験に移ります。次は1%の製剤をポアオンで反復投与したものです。筋肉から残留物は検出されず、肝臓、腎臓でわずかに、脂肪で0.086~0.240 µg/gの残留が認められました。

⑧も1%の製剤をポアオンで1回から3回投与したのとなっております。こちらは脂

肪でのみ残留物が検出されました。

⑨は、1%シフルトリン製剤を0.22~0.25 mg/kg体重の用量でポアオン投与したものです。こちらは脂肪でのみ残留物が検出されておりまして、投与後14日目に最大値となっています。

⑩は1%シフルトリン製剤を0.63 mg/kg体重の用量で単回または0.9 mg/kg体重/日の用量で3日間ポアオン投与した試験となっていて、乳汁中の残留濃度を見ます。単回投与群で0.006~0.0026µg/g、3回投与群で0.023~0.054 µg/gの残留が認められています。

⑪はシフルトリンを200 mg/動物の用量で単回ポアオン投与しておりまして、乳脂肪換算で最高残留濃度は投与1日後の0.050~0.210 µg/gとなっています。

⑫の試験は、シフルトリンの製剤を単回ポアオン投与または単回背側中線噴霧をして乳汁中の残留を調べた試験ですが、乳汁中の残留は検出されておりません。

動物薬として新たに追記した部分は以上となっております。

37ページからは、豚、鶏の経口投与試験です。いずれも脂肪で最大残留値が認められております。

一旦ここで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。

続けてお話しいただきましたが、これまでの事務局の説明は、評価対象農薬の特徴と安全性に係る試験の概要のうちの動物体内運命試験についてまずざっと見て、植物体内につきましては動物薬として議論する際には我々が取り扱う範囲ではないということで割愛いただきまして、追加された畜産物の残留試験の部分を今、事務局から一通り説明いただいたところです。

では、最初に戻って順に見ていきたいと思えます。

11ページからの評価対象農薬及び動物用医薬品の概要というところで一通り説明をいただきました。動物体内運命や排泄等につきましては説明のとおりかと思えます。ここにつきましては、特に家畜の呼び名を片仮名から漢字に変えたこと程度の修正しかありませんので、我々としては特に追加、コメントは必要ないかと思えますが、先生方、特にコメントもございませんので、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

そうしますと、光分解、土壌残留が済んで、33ページです。畜産物残留試験というところから追加になった部分でして、我々が少し議論していきたいところでもあります。ここにつきましては、牛で、経口であったり、ポアオン剤ですので経皮の投与のデータ等が出ております。

ここにつきましては、事務局からボックスが幾つかあります。いずれもがJECFAの評価書では簡単にワンパラグラフで、例えば34ページの冒頭のボックスにあるように、70~100 µg/kgというような書き方がしてある。それに対して、FNP41という文書では、恐らくこの3平均を取ったと思うのですが、同じものが70~100ではなくて、approximately 90

μg/kgというように単純な平均を取っているというようなところでもあります。

これにつきまして宮田先生がコメントをくださいまして、33ページの29行目からの牛の3つ目の試験につきましては、事務局案が36行目、0.09 μg/g、

それで、33ページの29行目のところは平均が出ているのだけれども、それ以降の34ページの⑥の試験、あるいは35ページの⑧の試験はレンジで記載してあるということで、宮田先生からは、レンジで書くのであれば、全ての試験をレンジで書くというようにすることにはいかがかというようなコメントを頂戴しています。

宮田先生、御指摘の趣旨はそのようなことでよろしいでしょうか。

○宮田専門委員 後ろの2つの試験と同じように記載するほうがいいのではないかという趣旨です。約何とかという表記はちょっとどうなのかなと感じましたので、その2点からそろえたほうがいいのではないかなと提案しました。

○青山座長 ありがとうございます。

念のため事務局にお尋ねしますが、後ろはレンジで書いてあって、ここだけ平均にするというのは何か特段意図がございましたか。それだけ確認させていただけますか。

○植木係長 ここは最大残留値ということで記載しておりましたので、幅を持たせるよりは1つにしたほうがいいのかという意図で0.09ということで採用させていただいたところですが、幅を持たせるということで特段大きな問題はありません。

○青山座長 ありがとうございます。

後ろを見ていくと、例えば36ページの⑩の牛の経皮投与というものは、36ページ14行目で3回投与群の最大残留値は最終投与1日後の0.023~0.054というように、最大値であっても幅がある部分もありますので、ここは宮田先生の御意見に従って、幅を持たせた記載法として、そうすると、0.07~0.1 μg/gというような表現にしてはいかがかと思うのですが、事務局、先生方、これでいかがでしょうか。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、ここはそのように修正したいと思います。

それから、そのほか、先生方、何かお気づきの点はありませんでしょうか。

なければ、青山からお尋ねしたいのですが、例えば(2)の家畜残留試験が33ページの5行目から来ていますが、これは修正のときに見え消しになっているものですから、①、ウシだけ消えて牛①(経口投与)で番号が2回ずつ出てくるのですけれども、事務局、これはこれでよろしいですか。番号が「④ ウシ④(経皮)」と2回出ていてちょっと違和感を覚えるのですが、ここはこういうことなのでしょう。

○植木係長 座長、ちょっと見づらいかもしれないのですけれども、最初のほうの①、②という番号は畜産物残留試験の通し番号となっております、37ページのほうまで行っていただくと、⑬、⑭、⑮と豚、鶏の試験にも番号が振っております。一方で、牛の後についている①、②のほうは、牛としての試験の何個目かということが分かるようにつけているところです。

○青山座長 ありがとうございます。意味が分かりました。

それで、例えば37ページになると、3行目、⑬は豚だけど豚は1つしかないから後ろがない。それから、⑭は鶏になって、鶏その1、鶏その2という意味で⑭、⑮はそれぞれ①、②が後ろについている。こういう意味ですね。理解できました。

こういう場合、これまでも同じ表記でいっていただければいいのですが、感覚としては、アラビア数字になったり、ローマ数字になったり、大文字になったり、小文字になったりでちょっと違う書き方だと、読んだときに何で同じ数字が2回ずつ並ぶのという疑問はないかと思うのですが、これはこういう表現がこれまでずっと踏襲されているということでしたら、こだわらずにいきたいと思います。

そのほか、先生方、何かお気づきの点はありますか。よろしいですか。

では、事務局、引き続き残りの部分の説明をお願いいたします。

○植木係長 承知いたしました。

それでは、37ページから説明をします。

まず37ページの33行目から一般薬理試験となっております。結果は次のページの38ページから表25のほうに記載されています。

40ページをお願いいたします。

急性毒性試験となっております。こちらはシフルトリンと代謝物、beta-シフルトリンで実施されております。

まずシフルトリンですが、ラット、マウス、ウサギ及びイヌで実施されておりました、表26のほうに結果が記載されております。LD₅₀は傾向でおよそ300～1,000 mg/kg程度となっております。

45ページに行ってくださいまして、こちらは代謝物の急性毒性試験となっております。代謝物[III]から[VIII]の結果が示されております。LD₅₀はいずれも1,000を超えておりました、親化合物よりも毒性は低いものと思われま。

次に、46ページをお願いいたします。

5行目からラットの急性神経毒性試験です。無毒性量につきましては、雌雄とも25 mg/kg体重となっております。

9行目から鶏の急性遅発性神経毒性試験です。(3)から(5)の試験につきましては経口投与試験となっております、いずれも遅発性神経毒性は認められなかったとされております。

48ページ、(6)の試験も経口投与試験となっておりますけれども、こちらは詳細不明のため、参考資料とされております。こちらの試験では神経線維変性が認められております。

こちらですが、1点修正とコメントがございます。まず、18行目なのですが、「軸索の腫張」というところで、「張」の字を修正させていただいております。また、小川専門委員からコメントをいただいております、17～18行目のところなのですが、「ミエリン鞘の腫脹及び粒状断裂」という記載があるのですが、こちらについて、原著を御確

認いただいて、表現ぶりに少し違和感があるというような御意見を頂戴しております。農薬専門調査会のほうでこちらの書きぶりは修正されたところでございますが、原著に沿って修正するかどうかというところで御審議いただけますと幸いです。

49ページに行きます。

鶏の急性遅発性神経毒性試験で、(7)が吸入、(8)が経皮の試験となっております。坐骨神経神経線維変性が認められています。

22行目からbeta-シフルトリンの試験となります。

まずラットの急性毒性試験の結果が表29にございます。シフルトリンとの大きな違いはありませんでした。

次に、52ページをお願いいたします。

10行目からラットの急性神経毒性試験です。①以外は参考資料とされております。①の試験結果が表30に記載されておりました、少しページをめくっていただいて、雄の2 mg/kg体重以下のところに毒性所見なしと記載されているのですが、こちらについて小川専門委員よりコメントをいただいております。JMPRのレポートのほうを確認していただきまして、そちらでは反応低下等の毒性所見について記載されているというようなコメントをいただきました。

こちらの結果なのですが、農薬調査会のほうで審議をされておりました、発生頻度が対照群と比較して差がわずかで、統計学的有意差も認められないということで、毒性影響ではないとしたという報告案に御同意いただいているところでございます。

一方、雌のほうの自発運動量及び移動量減少という所見が記載されているのですが、こちらは対象群と比較して統計学的有意差が認められており、ピレスロイドで特徴的な結果でもありますので、発現時期や使用溶媒等を踏まえて議論した上で、毒性影響とするということで採用された経緯がございます。こちらにつきましては、農薬調査会における審議の結果、御了承いただいた内容であるということに御留意いただいて御審議いただけますと幸いです。

54ページの29行目から亜急性毒性試験となっております。

まずシフルトリンですが、11の試験がございます。

1つ目がラットの4週間混餌投与試験です。結果は次のページにございます。こちら、無毒性量は300ppmとなっております。

本試験につきまして、小川専門委員からコメントをいただいております。表32、300ppm以下に毒性所見なしと記載されておりますが、雄でグルコースの低下が見られておりました、JMPRではこの所見を毒性と採用しているのですが、農薬抄録、EPAのほうで不採用としております。58ページ、(5)の90日間亜急性毒性試験のほうでは、グルコースの低下を毒性所見としておりました、こちらはNOAELの根拠となっております。そのため、このままでも大きな問題はないが、判断の一貫性について気になるというコメントをいただきました。

事務局で確認したところ、こちらは農薬抄録の記載に沿って記述されているところがございます。こちらにつきまして、農薬調査会における審議の結果、御了承いただいた内容であるということに御留意いただいた上で、御審議を頂戴できればと考えております。

55ページの16行目から、ラットの2つ目の4週間の混餌投与の試験となっております。56ページの表34に結果がございまして、無毒性量は雌雄とも300ppmとされています。

13行目から3つ目の試験でして、こちらは4週間強制経口投与をして、無毒性量は雌雄とも20 mg/kg体重/日となっております。

57ページの2行目から、ラットの90日間混餌投与試験となっております。無毒性量は雌雄とも最高用量の300ppmです。

次に、22行目から2つ目の90日間亜急性毒性試験です。先ほど小川先生からコメントを頂戴したところとなっております。58ページの表38のほうに毒性所見が示されております。300ppmの雄のほうでグルコースの減少がございまして、無毒性量は雄で100ppm、雌で300ppmとなっております。

12行目からラットの90日間混餌投与の亜急性神経毒性試験となっております。無毒性量は雄で本試験の最高用量の800ppm、雌のほうでは200ppmとなっております。亜急性神経毒性は認められなかったとされております。

28行目からマウスの4週間亜急性神経毒性試験となっております。次のページの表40に結果がございまして、無毒性量は雌雄とも300ppmとなっております。

17行目からイヌの6か月亜急性毒性試験です。無毒性量は雌雄とも200ppmとされております。

61ページをお願いいたします。

19行目からbeta-シフルトリンの亜急性毒性試験となっております。

(1)がラットの4週間経口投与試験です。無毒性量は雌雄とも1 mg/kg体重/日とされております。

ページをめくっていただいて、次がラットの90日間混餌投与試験となっております。無毒性量は雌雄とも125ppmとなっております。

25行目から(3)の試験となっております。ラットの90日間混餌投与試験です。125ppm以上投与群の雄で耳介の痂皮、同投与群の雌で体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められたことから、無毒性量は雌雄とも30ppmであると考えられたとなっております。

63ページをお願いいたします。

18行目からイヌの90日間亜急性毒性試験となっております。64ページのほうにいきまして、表51のほうにこちらの試験の結果が記載されております。360ppm投与群の雌雄で運動失調、下痢などが認められたことから、無毒性量は雌雄とも60ppmとされております。

12行目をお願いいたします。慢性毒性試験及び発がん性試験となっております。64ページの(1)と65ページの(2)でイヌの1年間混餌投与試験が2つございまして、それぞれ無毒性量は雌雄とも160ppm及び100ppmとされております。

65ページをお願いいたします。

21行目からの(3)の試験と、66ページの(4)の試験がラットの2年間混餌投与試験となっております。無毒性量は雌雄とも150ppmと50ppmとなっております、発がん性は認められませんでした。

67ページをお願いいたします。

マウスの(5)の試験と(6)の試験がございまして、23か月間の混餌投与試験と18か月間の混餌投与試験となっております。無毒性量はどちらも雌雄とも200ppmとなっております、発がん性は認められませんでした。

次に、68ページをお願いいたします。

生殖発生毒性試験となっております。まずはシフルトリンでラットの3世代繁殖試験、2世代繁殖試験、発生毒性試験が2つ、ウサギの発生毒性試験が2つ実施されておりました、いずれも繁殖能に対する影響、催奇形性は認められませんでした。無毒性量につきましては、50ppmまたはそれぞれの試験の最高用量となっております。

なお、72ページに、最後にウサギの発生毒性試験の3つ目が記載されているのですが、母動物及び胎児に対する影響について再現性が認められないことから、参考資料とされております。

続きまして、72ページ、beta-シフルトリンの発生毒性試験となっております。

(1)のラットの発生毒性試験では、無毒性量は母動物及び胎児ともに10 mg/kg体重/日とされておりました、催奇形性は認められませんでした。

73ページの(2)発達神経毒性試験、こちらはラットの試験で、無毒性量は母動物及び児動物とも125ppmとされており、発達神経毒性は認められませんでした。

73ページの23行目から遺伝毒性試験となっております。次の74ページから表がございまして、表70がシフルトリンで、75ページの表71が代謝物で、76ページの表72がbeta-シフルトリンの結果となっております、全て陰性となっております。

76ページの16行目からその他の試験となっております。

まず1つ目ですが、神経組織に対する形態学的影響確認試験です。こちら、ラットで3つの試験が実施されておりました、1つ目が①の5か月間反復投与試験なのですが、19行目のところに小川専門委員から誤記修正をいただきました。(3)を(4)と修正させていただきます。

次のページを行っていただきまして、結果についてですが、こちらは脳、脊髄及び坐骨神経の病理組織学的検査において形態変化は認められなかったとされております。

2つ目の試験が②の14日間反復投与及び3か月間回復試験となっております、こちらはラットを用いた4週間亜急性毒性試験で認められた坐骨神経の変性の精査及び回復性が検討されて、坐骨神経の軸索に変性が認められましたが、3か月間の回復期間中にいずれの所見も消失し、これは可逆性の変化であったと結論されております。

この試験につきまして、島田章則専門委員からコメントをいただきました。19行目に「電

子顕微鏡学的検査で坐骨神経細管拡張を伴う増生が認められた」という記載がございますが、何が増生しているのか分からないということで、参照文献のほうを御確認いただきました。JMPRのレポートのほうに記載がございまして、こちらの訳を修正案として御提案いただいております。

26行目から3つ目の試験となりますが、14日間反復投与試験が実施されております。1つ目の試験で神経組織の病理学的変化が認められなかったことから改めて実施されましたが、こちらも脳、脊髄、坐骨神経及び大腿部筋肉において病理組織学的な形態変化は認められなかったとされております。

79ページに飛びまして、ラットの4週間免疫毒性試験となっておりますが、こちら、免疫毒性は認められておりません。

また、80ページを御覧ください。

体内吸収に対する溶媒の影響比較試験ということで、ラットで実施されておりますが、クレモホアEL水溶液またはポリエチレングリコール400を溶媒として影響を比較しております。T_{max}、C_{max}からクレモホアのほうがポリエチレングリコールに比べて吸収が速やかで吸収量も多いということが示唆されております。

毒性試験等につきまして、説明は以上となります。

○青山座長 ありがとうございます。

もしこれを一から全部議論するとなると膨大な量ではありますが、幸いにして、これは既に農薬専門調査会のほうで一通り議論していただけておりますので、基本的には先行した評価を尊重するというにさせていただきます。それで、小さな誤植の修正あるいは用語の変更程度の問題であれば、先生方の合意された内容を座長がお預かりして、後に農薬専門調査会の座長に調整をお願いするというで処理していきたいと思っております。もしも試験のADIとか、あるいは全体のPODに関わるような大きな問題があつて、我々がどうしても譲れないということになりますと、これは改めて合同専門調査会を開催して、お互いに納得いくまで議論するというような扱いになるということを目頭に事務局から説明いただきました。

一通り先生方のコメントも見せていただいたところ、少なくとも基本的には用語の確認や誤植の修正がほとんどでありまして、例えば閾値の確認等も、いただいたコメントの書きぶりとしては、ここはこれでよろしいですかという御確認の意味であつて、これは間違っていますというようなコメントは頂戴しておりませんので、順番に1つずつ見ていきたいと思っております。

37ページから一般薬理、40ページから急性毒性試験の結果が出ておりますが、ここについては先生方からのコメントは特に頂戴しておりませんので、了解いただけたとしております。

最初に議論したほうがいいかなと思うのが、48ページ、急性遅発性神経毒性、これは鶏を使った試験で、参考資料でありますので、どうなっても結果には影響はしないのであり

ますが、用語について病理の先生方から少しコメントがありました。ちょうど17行目から18行目の表現についてですが、まず「坐骨神経線維変性（ミエリン鞘の腫脹及び粒状断裂、軸索の腫脹及び断片化、シュワン細胞の増生）が認められた」というところの書きぶりにつきまして、小川先生は恐らく粒状断裂という言葉は少し病理学的に不適切ではないかという御意見です。それから、島田章則先生からは、「軸索の腫張」の「張」の字が、swellingだと思いますが、「張る」という字ではなくて「脹らむ」というこちらの字ではないですかという御指摘です。

まず、軸索の腫脹につきましては、先生方、島田先生の御指摘が正しいということで、座長から農薬専門調査会の座長に誤字を指摘させていただきたいと思いますが、それではよろしゅうございましょうか。

ありがとうございます。

もう一つ、ミエリン鞘の腫脹及び粒状断裂の「粒状断裂」という言葉が、私が読んでもちょっと意味が分からないなというところで、御指摘くださった小川先生、ここは例えば直すとしたらどうしたらよいかというのをまず御提案いただいて、後に島田章則先生と山本昌美先生の御意見を伺って、我々の態度を決めたいと思います。小川先生、よろしくお願ひします。

○小川専門委員 ありがとうございます。

こちら、おっしゃるように、粒状断裂という言葉の意味がちょっとよく分からなかったのので、元に戻ってチェックをしたのですが、JECFAが1997年、EPAが2017年に評価をしているということで、EPAの書きぶりに沿った記載でよいだろうと思っております。ボックスの中の#22というのがEPAなのですが、これが、括弧の中になりますが、**distension or granular disintegration of medullary sheath**という記載になっていて、もし直すとしたら、腫脹及び顆粒状崩壊というような言葉だったら、ミエリン鞘が断裂するという言葉よりは良いと思っています。それ以外はこのままでもよろしいと思っています。いかがでしょうか。

○青山座長 ありがとうございます。

そうすると、恐らく粒状断裂という用語は直訳した言葉をそのまま農薬専門調査会ではお使いになられたということでしょうが、確かに**granular disintegration**ですから、**disintegration**という統合性がなくなったということで崩壊といけば、顆粒状崩壊というのでいかがかというのが小川先生の御提案です。

では、島田先生、今の御意見についていかがですか。

○島田章則専門委員 顕微鏡で見ても、まさにミエリンが顆粒状に崩壊しているといつも記しますので、小川先生の御提案に賛成いたします。よろしくお願ひします。

○青山座長 ありがとうございます。

まだ続きがあればどうぞ。

○島田章則専門委員 先ほどの腫脹のところなのですが、8行目にも同じところが

あつて見落としていました。そちらもせつかくですので修正いただけると幸いです。お願いします。

○青山座長 ありがとうございます。

48ページ8行目、冒頭から読むと、例に坐骨神経線維変性、括弧でするずると来て、「軸索断片の腫張」の「張」の字ですね。ありがとうございます。

それでは、お待たせしました。山本先生、お二方の病理の先生は顆粒状の崩壊でどうかという御意見のようですが、いかがでしょうか。

○山本専門委員 私も小川先生の提示してくださった顆粒状崩壊という訳し方のほうが病理学的な変化を表すのには正しいと思いますので、こちらの変更ということで同意いたします。

○青山座長 ありがとうございます。

では、我々の調査会では病理専門の先生方おそろいで顆粒状崩壊という用語がベターであろうという御意見です。

ほかの先生方も、座長でお預かりして農薬専門調査会の座長にここはこの用語でいかがかというような提案をさせていただくことについて、御了解いただけますでしょうか。

ありがとうございます。では、これで座長はお預かりいたします。

続きまして、49ページから急性毒性試験が出ていまして、たくさんやっておりますが、ここについては少なくとも問題となるようなことは出ていないと理解しました。

急性毒性試験について何かコメントはございましたでしょうか。強いて言えば、神経毒性に入る前に、52ページの8行目まで一覧表で急性毒性のデータが出ています。ここについては特に先生方は、違和感はないということによろしゅうございますか。

そうしましたら、続きまして、52ページの10行目から急性毒性試験が出ていまして、53ページの2行目のボックスで、小川先生から、**FOB**で幾つかの所見が見られていて、有意差は不明ですが、雄の2 mg/kg体重群にも反応低下、口の被毛汚れ等があるのではないですかとの御意見がありました。これは御確認の趣旨かと思えます。小川先生、そう理解してよろしいでしょうか。

○小川専門委員 そのとおりです。たまたま該当部分のデータをチェックしたら、所見によっては**males only**になっていて、一部**both sexes**とあるのですけれども、**intermediate dose**とという記載もあつて、実際にどういう状況なのか詳細がよく分からなかったのですが、十分議論された上でこの結論になっているということであれば、特にどうしても直さないといけないというところではないと思っております。ありがとうございます。

○青山座長 ありがとうございます。

私は先ほどの事務局の御説明で、農薬専門調査会としても個別に十分議論した上で程度がさほどでもない、あるいは有意差も見られていないことを確認した上でこのような結論にしたということであつたようですので、もしこれでもって確認できたということであれば、ここはこの表現で了とするということできたらありがたいと思えますが、よろしゅ

うございましょうか。

ありがとうございます。

ほかの先生方もよろしいでしょうか。

(首肯する委員あり)

○青山座長 では、ここについては不問に付すということにしたいと思います。

それから、54ページからは眼や皮膚、刺激性、感作性というようなものが来ております。亜急性毒性試験があって、55ページにもう一つ確認したほうがいいかなという点で、小川先生からコメントをいただいております。グルコースの低下についてということで、54ページにあります4週間亜急性毒性試験では、グルコースの低下が若干あったのだけれども、毒性とは取らなかった。これは農薬抄録の結論やEPAの結論も考えて毒性と取るに足らずということで農薬専門調査会は判断されたということですね。57ページの最後、(5)の90日ではグルコースの減少が300ppm以上であって、これについては影響であると判断したということです。いずれも個別の資料を見ると程度の差等があって、そこを考慮した上での農薬専門調査会の判断であろうと思いますが、これで何か決め手に欠けるというような疑念が残りますでしょうか。小川先生、あるいはその他の先生、もし御意見があればお伺いしたいと思います。

○小川専門委員 小川です。よろしいでしょうか。

これもたまたまチェックをしていたら、JMPRとEPA等の見解が違うのでどうしたことかなと思っていたところですけども、EPAのほうが後で評価をしているというのは、JMPRの見解とかも考慮した上で検討もされているでしょうし、それを受けた農薬調査会の決定ということですので、特段問題はないのかなと。一応我々も議論した上で、この試験については特に取る必要はないと判断したということですのでよろしいかと思いました。

ありがとうございます。

○青山座長 ありがとうございます。

こういうところはやはり我々も、リレー審議だから、何でもいいけれどもどんどん行ってということではなくて、一応きちんと見たということを少なくとも議事録に残すことは大事だと思います。先ほどの事務局の説明でもあったとおりですので、恐らくJMPRがこのような評価をしたということを承知の上でEPAは再評価をされたと考えると、それを農薬専門調査会も後者の判断のほうがより適切であると判断されたであろうと推測するわけですが、ここにつきましても、そういうことであれば、我々もそれを了とするという判断で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、ここにつきましては不問とするということで行きたいと思えます。

そうすると、先ほどの57ページの22行目からある90日間の亜急性急性毒性ではグルコースの減少を所見と取っているのですが、これはこれでよしとするというのと、ずっと行きまして、次に少し考えたほうがいいのかというのが、76ページに飛んでください。遺伝毒性は全

て陰性ですので、これは特に我々が改めて議論する必要はないと思います。それで、76ページにその他の試験が16行目から出ていまして、これは(1)の次の①5か月間反復投与試験で、括弧書きの数字が(3)ではなくて(4)であるという単純な誤植の提示ですので、これは形式上、修正を座長から依頼するということにしたいと思います。これでよろしゅうございますね。

ありがとうございます。

そうすると、最後に77ページへ行ってください。ここで24行目から島田先生からのコメントがございます。問題の表現は20行目、ちょっと上から読みますと、「電子顕微鏡学的検査で坐骨神経細管拡張を伴う増生が認められた」という文言ですが、島田先生の御意見では、坐骨神経細管拡張を伴う増生だと何が増生しているのか理解できないのではないですかという御指摘です。それで、「坐骨神経の神経線維にニューロフィラメントの増生及びミトコンドリア変性を伴う神経細管拡張が認められた」と修正することを提案してはいかがかという御意見と思います。

島田先生、そういう趣旨でよろしいでしょうか。

○島田章則専門委員 まさにこのボックスの中にある本文原文にそう記載されているので、そのとおりでよいのかなと思った次第です。よろしくお願いします。

○青山座長 ありがとうございます。私は病理が専門ではありませんが、私が読んでも何が増生したのという疑問を感じます。

今、島田先生の御提案くださった用語について、山本先生、小川先生、いかがでしょうか。今度は山本先生から御意見を伺ってよろしいですか。

○山本専門委員 島田先生がおっしゃるように、この書き方だと問題になっている増生が何なのかということが分かりませんので、訂正していただいた文章のほうがよろしいかと思えます。お願いします。

○青山座長 ありがとうございます。

小川先生も同意見ということでよろしゅうございますか。

○小川専門委員 島田先生の御意見でそのとおりだと思います。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。

それでは、病理の先生方が統一見解をお示しく下さいました。座長といたしましては、このような形で農薬専門調査会の座長に対して、誤植ではないのですが、用語の適正化ということで修正されてはいかがかというお話をしてみたいと思います。もちろん、これによってNOAELあるいはPOD、その他毒性評価が変わるわけではございませんので、わざわざ合同の調査会を開催する必要はない範囲で対応できると思います。

先生方、このようなことで御了解いただけますでしょうか。

(首肯する委員あり)

○青山座長 ありがとうございます。

事務局、これで問題がなければ、一通りここまでの我々の意見は集約できたと思います。
では、引き続き食品健康影響評価のところをお願いいたします。

○植木係長 ありがとうございます。承知いたしました。

それでは、82ページをお願いいたします。

食品健康影響評価について御説明いたします。5行目から動物体内運命試験の結果となっております。33行目から畜産物残留試験となっております。経皮投与試験を追記しておりますので、既存の残留試験結果には「経口投与による」と追記しております。経口試験の結果、牛の代謝物[IV]、[V]及び[VI]の合計値の最大残留値は脂肪の9.94 µg/gであり、代謝物[III]は定量限界未満となっております。

次に、39行目になりますけれども、経皮投与による残留試験の結果を追記してごさいます。最大残留値は、ページをめくっていただいて、脂肪における0.24 µg/gとなっております。

3行目からですが、毒性影響について記載しております。

次に、22行目なのですが、1点誤記修正をさせていただいております。「暴露評価対象物質を」とあるところなのですが、「暴」の文字を平仮名にさせていただければと思います。同じ漢字が85ページの2行目にもございますので、こちらも修正させていただきますと幸いです。

27行目になりますけれども、溶媒について、投与溶媒としてクレモホアEL水溶液を用いた場合には毒性症状が強く表れたために、食品健康影響評価に用いるのは適切でないという判断を記載させていただいております。こちらなのですが、少し記載漏れがございまして、29行目に「残留農薬の食品健康影響評価に用いるのは適切ではない」とあるのですが、残留農薬の後に「及び動物用医薬品」と追記させていただければと思います。

32行目になりますけれども、ここから84ページまでかけてPODの検討をしております。ラットの最小無毒性量を2.2 mg/kg体重/日の試験ではなく、2年間慢性毒性試験の2.6 mg/kg体重/日とすることが妥当であると判断した上で、最小の無毒性量がbeta-シフルトリンのイヌを用いた90日間亜急性毒性試験の結果である2.38 mg/kg体重/日のものとなるということで、こちらをPODとしまして、安全係数100で除してADIを設定しております。

84ページ9行目からARfDの評価を行っておりますが、こちらは動物薬では設定しませんので、説明は割愛させていただきます。こちらなのですが、また修正があって大変申し訳ないのですが、「及び動物用医薬品専門調査会」とARfDを設定したところに追記してしまったのですが、こちらは削除させていただければと思います。

食品健康影響評価についての説明は以上となります。

○青山座長 ありがとうございます。

そうすると、これまでの評価結果を基に最終的な結論を下すのが食品健康影響評価であります。基本的には農薬及び動物用医薬品というような修正が主でして、これに沿って動

物用医薬品として追加したデータについては、少し表現を補ったということです。

それから、一部誤字と言えるか分かりませんが、暴露の「暴」の字は平仮名ということで、この修正が2か所。

83ページの29行目、残留農薬の食品健康影響に云々というところが、残留農薬及び動物用医薬品の食品健康影響評価にというふうに我々の議論した部分を加えるということ。

それから、ADIについては動物用医薬品としても農薬と同様に2.38mg/kg体重をPODにして0.023mg/kg体重/日にしたと記載する。

一方で、84ページの23行目ですが、我々はARfDを設定しませんので、ここに「及び動物用医薬品専門調査会は」とある部分については、この文言を削除していただく。こういうことで結論を得たということになります。

先生方、このような扱いについて御異論はございませんでしょうか。よろしゅうございますか。

では、先生方の御同意がいただけましたので、これまでの審議を基にシフルトリンに係る評価をまとめたいと思います。幾つかの文言の調整がございましたが、シフルトリン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、シフルトリンの食品健康影響評価についてはADIとして0.023mg/kg体重/日を採用することが適当と考えられるということで、資料2を基に報告書を取りまとめたいと思います。

各専門委員におかれましては、今後、万が一、農薬専門調査会との用語の調整等において少し追加の議論が発生するやもしれませんので、その際には必要に応じて御意見を伺いたいと思います。よろしく願いいたします。

事務局はこのような趣旨で作業をよろしく願いいたします。

○植木係長 承知いたしました。

本件につきましては、調整の上、取りまとめをさせていただいた後、委員会に報告させていただきまして、情報、意見の募集の進めてまいります。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諮りますので、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。

では、これをもちまして、シフルトリンの議論は終了とさせていただきます。

では、15時30分再開ということで、少し休憩を取りたいと思います。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、事務局、準備ができましたらルバベグロンの議論を始めさせていただきますようお願いいたします。

○矢野課長補佐

ルバベグロンについては、御存じのとおり、審議は2回目でございます。簡単に復習をいたしますと、ルバベグロンはIT申請がなされているものであり、選択的 β 3アドレナリン受容体アゴニストとして開発されており、 β 1、 β 2アドレナリン受容体に対しても結合性を有して、アンタゴニストとして作用する。つまり、 β 1、 β 2、 β 3全てに何かしら作用するという形で、多くの所見が取れてくる成分になっております。

なお、こちらは動物の窒素利用率を変化させまして、体内に窒素の保有を増やすことによりまして、排泄されるアンモニアガスの量を減らすという効果がございます。

審議の経緯ですが、こちらは先ほど申し上げましたとおり2回目の審議となっております。今回は評価書の始めから29ページの遺伝毒性まで審議を行いました。本日は29ページの「4. 急性毒性試験」から行けるところまで審議をお願いできればと思っております。

審議を始めます前に、前回頂戴しました宿題及びマスキングについて少し説明をさせていただきます。幾つかの点は審議もお願いしたいと思っております。審議が必要なところになりましたら、説明を止めさせていただきます。

それでは、資料3をお手元に準備いただけますでしょうか。

宿題とマスキングの説明を始めさせていただきます。

初めに5ページ目、「7. 開発経緯及び使用状況」の部分です。こちらは企業に内容に間違いがないか確認依頼を出しておりまして、1点微修正が入っておりますが、それ以外は修正なくオーケーという形で回答が来ております。こちらは御参考までにお知らせいたします。

次に7ページ、「1. 薬物動態試験」を御覧ください。(1)のin vitroの代謝比較試験なのですが、こちらをin vivoの試験の後ろに移動させるようにという合意事項がございましたので、移動しております。内容についても修正が入っておりますが、移動先で説明をさせていただきます。

次に9ページ目、薬物動態試験、ウサギの①を御覧ください。こちらは次の10ページ目の13行目から宿題の回答を記載しておりますが、前回の審議におきまして、 C_{max} やAUCなどの個別値にあまりに差があると指摘がありました。このため、本試験の信頼性に疑問が呈されております。次に記載されておりますウサギ②の試験設計があまりにこの①に類似しておりましたので、恐らく①が失敗したので②をしたのではないかというような御指摘をいただいております。企業に確認するように指示が出ておりました。結果、先生のおっしゃるとおりでして、①のほうは最大用量が高過ぎて、用量選択にミスがある。かつ、データ収集や報告の方法にも問題があったということが判明いたしました。このため、大変恐縮なのですが、①の試験については削除を提案させていただければと思います。

座長、一旦ここで止めさせていただきます。この試験を削除してもよろしいか、提案について審議を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。

もともとこれは同じ試験で、多分失敗したのだらうと言い出したのは私でもあるのですが、確認いただいたところ、我々の推測どおりということで、失敗した試験をそのまま残して次にうまくいった試験を並べるぐらいであれば、十分議論もさせていただいたし、削除してはどうかという提案です。

先生方、いかがでしょうか。削除に御同意いただいてよろしいでしょうか。

(首肯する委員あり)

○青山座長 ありがとうございます。どなたも反対意見がないようですので、これは削除させていただきます。

では、事務局、引き続きお願いいたします。

○矢野課長補佐 引き続き説明をさせていただきます。

11ページ以降ですが、緑のマーカーが引かれている部分があるかと思えます。こちらは企業よりマスキングの対象にしてほしいと言われている部分でして、先生方に審議いただくときは見えておりますが、最終的に公表される評価書からは消される部分になります。

1点だけ、15ページ目を御覧ください。もともと表7がございまして、そこに個別値があったのですけれども、こちらをマスキングの対象にしてほしいと企業に言われました。そうしますと、数字が全て消えてしまいますので、それをしないために、平均値が取れるものは平均値にした表8を準備いたしました。こちらを、表7を消して差し替える形で添付させていただきたいと思っております。こちらは御連絡までです。説明を続けます。

次に、22ページを御覧ください。

こちらは、先ほど簡単に御説明いたしました、7ページにありました記載を移動させた箇所になります。もともと移動させてきましたので、本来全て青字になるはずなのですが、それに修正を入れている関係上、青字を使用せず既存の記載に見え消しが見えるような形で記載をしているものになります。こちらの試験は、各種動物の肝細胞及び肝ミクロソームにルバベグロンを加えまして培養して、どのような代謝物がどれぐらいできるか調べたものになります。

代謝物はこれから少し絡んできますし、あと、これからたくさんの資料をアップしますので、テストを兼ねてちょっとだけプレゼンをしながら説明をさせていただきます。

評価書案の22ページに戻っていただきまして、今回修正の対象となっているのは、22ページの8行目以降となっております。こちらは実験を2つやっております、まず1つ目が、肝細胞にルバベグロンを投与して、それを培養した場合、何ができるかという試験でございます。スライドは試験の結論の部分の記載を引いてきたものなのですが、そこにあるとおり、M1からM6まで6つの代謝物ができるとことが分かっております。そして、M1が全ての動物において観察された主要な代謝物となっております。

これを簡単にデータで見ますと、これがラット、イヌ、ブタ、コブウシ、ウシ、ヒトで出てきた代謝物なのですが、大きいピークだけ拾って、M1、M2、M3、M4、M5、M6が出てきているのが分かると思います。M1に関しましては、ラット以外については大

きなピークが出ているということが分かるかと思えます。

こちらは数値ですので割愛いたしますが、M1のところはたくさん出ていて、M2がほとんど出ておらず、M3からM5に関してはちょこちょこ出ているということが分かるかと思えます。

M1なのですけれども、こちらがM1の生成の図なのですが、人間で右肩上がりにM1が生成されているのが分かるかと思えます。他方、ラットは途中でぱきんと折れまして、一番下、0になっているかと思えます。このため、先ほどラットのところでピークが出なかったというものでございます。

こちらは図8で、先ほどのM1の上にある図なのですけれども、未変化体の変化を見たものです。100から人間が右肩下がりに下がっていきます。ですので、人間は未変化体が減った分M1ができるというような相関図があるのかなと考えております。

以上の記載が8行目から15行目にあります。

次の試験なのですけれども、こちらは肝ミクロソームにルバベグロンを投与して培養した場合でございます。こちらは4つの代謝物ができます。そして、またM1が主要な代謝物であるという記載がございます。

こちらも見ますと、M1、M2、M3、M4が出ておりまして、M3はピークが小さいのですけれども、実は人間で出ています。

こちらは数値なのですけれども、M1が多く出ていて、M2、M3、M4がちょびっとだけ出ているという形になっております。

同じくM1の生成具合、未変化体の変化になります。

今申し上げました4つの代謝物ができまして、M1が主要な代謝物であるということが19行目から22行目まで記載されております。

結論ですが、6つの代謝物ができてM1が主要な代謝物であると。こちらについては、今言った2つの試験のところにも書いてあります。

そして、大きな結論といたしまして、6つの代謝物については動物種間における質的な差異ではなく量的な差異であるということが観察されておりまして、このことを27行目から28行目に記載しております。

最後に、16行目から18行目なのですけれども、新たな文言を追加しておりますが、こちらは事務局のオリジナルでして、確かに質的な差異はないのですけれども、量的な差異に多少特徴がございますので、それを追記したものでございます。どうしても書かなければいけないというものではないので、もし要らないということであれば削除も検討いただければと思います。

それでは、青山座長、ここで一度説明を止めさせていただきます、特に代謝比較試験の記載ぶりについて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。

資料を見ながらお話を聞くと、特にグラフ化していただきましたので、事務局の説明が

皆さんよく理解できたと思います。

それから、趣旨はよく理解できて、ここにありますように、22ページへ移したのですが、22ページの27行目、「これらの代謝物は酸化的代謝によるもので、動物種間における質的差異（種特異的代謝産物）よりも量的差異が観察された」と結びました。これで、前回の議論で何か特異的なものがある特定の動物種に出るのではなくて、ヒトも含めて大体量的には多少差があっても、基本的には同じものができていると考えるので、代謝物について一々毒性試験を実施する必要はないという趣旨が伝わると思っております。まず代謝物の毒性を一々調べる必要はないと判断することの是非について先生方の御意見を伺って、こういう趣旨をより分かりやすくということで、22ページの16行目から18行目にかけて文言を事務局が挿入してくださいましたので、こういう文言を入れてよいかということと、2つについて御意見を伺いたいと思います。

まず全体論として、書きぶりはいかがでしょう。先生方、何かコメントがございましたらどうぞ御遠慮なく御意見をお聞かせください。

小川先生、どうぞ。

○小川専門委員 6行目に各種の凍結肝細胞及び肝ミクロソームと培養して調べたとなっているのですが、使っているのが培養細胞なのか、ミクロソームと反応させた肝ホモジネートの結果を見ているのか、その辺の記載がわかりにくく思いました。例えばプライマリーカルチャーみたいなものですと肝細胞そのものになるのだと思うのですが、プライマリーカルチャーでも酵素誘導が変わってくるともいわれているのでミクロソームを追加したと言うことと思いますが、凍結肝細胞と肝ミクロソームと培養という表現を、私が理解できないだけなのかもしれないのですが、もう少し御説明いただけるとありがたいです。

○青山座長 ありがとうございます。

これは22ページの4行目からの一連のところだと思います。最初、4行目のところはこれこれこれ、ヒトの肝細胞及び肝ミクロソームを用いて比較検討されていますが、もうちょっと詳しく言うと、今度は各種の凍結肝細胞になってしまっていて、凍結保存してあった肝細胞を常温に戻して使ったのだらうなと思われるので、私も凍結は要らないだらうなと思います。それから、恐らくこれは、場合によっては肝細胞とこのケミカル、 ^{14}C で標識したルバベグロンヘミフマル酸塩をインキュベートした場合と、ミクロソームだけを取ってきて調べた場合と、and/orの関係のような感じで、両方やっていたり、あるいはどちらか一方だけをやっていたりということかなと思って読んだのですが、事務局、今の小川先生の質問の趣旨を考えると、その辺りはいかがですか。何かいい表現に変えられるとか、あるいはこちらに誤解があるとかありましたら、コメントをいただけたらと思います。

○矢野課長補佐 今、原著を確認したのですが、凍結して保存してあった肝細胞を使用して実験を行いましたという記載がございまして、恐らくそれをそのまま引いたのだと思います。ただ、御趣旨をきちんと捉えられているか分かりませんが、凍結という言葉

はそこまでは論文等で示されていなかったのでしょうか。

○矢野課長補佐 企業にどういう代謝物がどういう経路でできるのか出してくれとお願いいたしまして、ようやく得られたのが64ページにあります代謝物の代謝物の名称及び推定構造で、今のところ、ここまでしか得られていません。もし例えばM1から次にどこに行くのか分からないとちょっと厳しいという話であれば、恐らくもう一度審議になると思いますので、それまでに入手するように努力はいたします。

○島田美樹専門委員 ありがとうございます。こうやって最後のところに推定構造等も含めて書いてあるということでしたらば、この文章が少し理解できるのかなと思いました。

○青山座長 島田先生、ありがとうございました。

そうすると、ここにそれぞれの構造物の推定構造式があれば、経路はなくても大丈夫ということでしょうか。

○島田美樹専門委員 例えば肝ミクロソームを使った実験からはある程度推測できる、あるいは、どこまでこういった代謝実験をするかということなのですけれども、リコンビナントなどを使えばもうちょっと明確になりますし、M1が主要ですと、M1からの次の代謝物ということを考えてM1を添加してということも考えられるのですけれども、要するに、どこまでこの評価書の中で求めていくかということだと思います。ただ、そういうものがある程度推定でも分かれば、代謝物、代謝経路ということで、文章としては非常に分かりやすくなるのではないかと考えた次第です。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

では、もしもう一回審議の時間があるようでしたら、もうちょっと情報があるかどうか。例えば、私のような素人が見ると、M2及びM5って一つの物質が書いてあるけれども、もう一回どこかで同じものができるのかなというようなところも、分かれば分かったほうがいいかなという程度かと思っています。

○吉田緑委員

島田先生にお尋ねしたいのですが、やはり代謝経路をどう考えるかってとても大切だと思うのです。そのときに、今のようにM1が出たとしても、ひよっとしたらそれはすぐ、例えばM1から水酸化してM4になっているのかというようなことは、もし先生方のエキスパートでサポートしてくださるようなことがあれば、例えばM1、M1といっても、本当はM1インクルードM4なのか、M4は水酸化されているけれども毒性はそんなに強くないと考えていいのかというようなこともございますので、今回分かったのは、ヒトで特殊な代謝物が出ないというようなことぐらいではないかと思うのですが、引き続き代謝の先生方には御協力を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。

では、そういうことで、可能な限りここについては得られた情報を代謝の先生方のお力を借りて整理するというところでいきたいと思います。

そのほか、ここまでのところで何か御意見はございますか。

石塚先生、どうぞ。

○石塚専門委員 内容に全く関わらないところで、獣医からしてちょっとだけ気になるのですけれども、ウシなのですが、コブウシとかは使わなくて、**indicus**のほうですね。非常に細かいので、座長預かりでもし修正が必要でしたらお願いできればと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

Bos taurusというのが、我々になじみのある、ホルスタインだろうが、ジャージーだろうが、普通のウシでして、**indicus**はコブウシですので、明らかに種が違いますので、必要があればウシ及びコブウシかなという感じですね。座長で預かります。

そのほか、いかがでしょうか。

では、事務局、ここまでは先生方の御確認がいただけたということで、次に進めてください。

○矢野課長補佐 了解いたしました。

次なのですが、23ページを御覧ください。

「2. 残留試験」の部分なのですが、(1)で残留マーカと記載がございすが、こちら、実は第2章の一番後ろの辺りに記載があったものでして、前回、前に持ってきたほうがいいのではないかと御意見を頂戴したものでございます。結論といたしまして、ほかの評価書の記載ぶりに合わせて位置を調整してくださいという御指示を頂戴しておりました。過去1～2年遡りまして評価書を見たのですけれども、残留マーカの記載をここにしなさいというようなルール、あるいは統一的にどこかに書かれているということは、残念ながら私のほうでは見つけられませんでしたので、先生方の御意見に従いまして、冒頭に持ってきております。これは特に御審議は要らないかなと思いますので、次に移らせていただきます。

次が29ページになります。

「3. 遺伝毒性試験」なのですが、こちら、代謝物M1の試験というのは行っておりません。ですが、S9も使っておりますし、生体でもやっていますしということで、事務局で意図的に「ルバベグロン及びその代謝物は」という記載をしていたところ、先生方から、いや、代謝物はやっていないでしょうと指摘を頂戴しました。ほかの評価書の記載に合わせて修正してくださいという御指示をいただいております。ほかの評価書を見たところ、確かに「及びその代謝物」という記載は通常入れておりませんので、能美先生からも御指摘があったのですけれども、こちらは削除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。

ここまでが座長でお預かりしたところの私どもの対応です。ここまで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、

急性毒性からいけばいいと思いますが、事務局、順にお願いいたします。

○矢野課長補佐 了解いたしました。

急性毒性試験の説明をさせていただきます。

29ページ目、23行目の4です。こちらですが、ラットに最大で〇〇 mg/kg体重相当の懸濁液を単回経口投与いたしまして15日間観察しております。死亡は見られませんでした。全てのルバベグロン投与群で投与7日後に体重の増加量の有意な減少が見られましたが、投与14日後までに回復しております。剖検ではルバベグロン投与による影響は見られませんでした。ほかの評価書にならしまして、LD₅₀を追記しております。

○青山座長 ありがとうございます。

LD₅₀については〇〇 mg/kg体重以上ということで問題はないかと思いますが、先生方、ここは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、引き続き、亜急性毒性から慢性毒性ぐらまで通しでいけますか。お願いいたします。

○矢野課長補佐 事務局より初めに少し進め方について御提案がございます。

まず背景を説明させていただきます。前回の審議のおさらいにはなりますけれども、亜急性毒性試験及び慢性毒性試験において得られた各種所見につきまして、試験者が薬効だから、あるいは影響が微弱だからという理由で、NOAEL設定に際して毒性所見としなかった箇所がところどころに見られました。これに対しまして、座長が冒頭御説明していただきましたとおり、調査会は、前回の審議におきまして、薬効だから毒性影響とは捉えませんということではないですよ。原著のデータを確認しながら、得られた所見を毒性所見とするか、次回判断をするというような結論を出しております。

このため、これから該当する5つの試験におきまして、毒性の所見を、データを見ながら確認するという作業が必要になってまいります。ですが、冒頭申し上げましたとおり、β1、β2、β3全てに作用するものですので、膨大な所見が取れております。これを一つ一つ確認していくということになりますと、恐らく数回の審議が必要になってまいります。このため、事務局から御提案させていただきたいのが、申請者が独自に薬効と判断した部分、及び専門委員の先生方から言及があった箇所に限定しながら、生データを見て所見を毒性とするか否かチェックできればと思っております。

それを念頭に置きまして、事務局のほうで円滑な審議に資するべく、机上配布資料を作成しております。それが先生方のお手元に膨大な量を送らせていただきました机上配布資料1～5になります。

例えば資料1だったら1-1なのですけれども、それぞれ一番上にある資料に黄色マーカーが引かれているものが現時点で申請者が薬効とみなした、あるいは専門委員の先生方から言及があったものになります。

評価書案を逐一チェックしていてもいいのですけれども、どうせ捉える影響によって記載ぶりが大幅に変わります。それであれば、評価書の毒性試験の記載よりは単純ですので、初めに試験設計が記載されておまして、その後、毒性影響と捉えたものは表に、その他記載すべき、例えば陰性の所見であったりといったものは本文に、そして、最後に無毒性量を設定するか否か記載をする。この3点さえ明確になれば、あとは事務局で機械的に作業ができます。

したがって、座長、事務局のほうから進め方の提案なのですけれども、机上配布資料を用いまして、言及があった所見を中心に毒性影響とするか、本文に記載するか、そして、結論の無毒性量は何か。この3点を今回の調査会で審議いただきまして、あとは事務局で淡々と修正するといった進め方をさせていただければ大変助かるなど思っているのですが、いかがでしょうか。まずは進め方について御相談させてください。

○青山座長 ありがとうございます。

先生方、今の御説明は御理解いただけたと思います。非常にいいアイデアだと思っていて、随分努力していただいて、とにかく1試験に1つずつ机上配布資料が準備されています。ここには申請者が薬効だからといって除外したものも含めて、全てとにかくそれぞれの、例えば机上配布資料1-1ですと〇〇 mg/kg群で見られたものが全部載っていて、黄色でマーカーがあるのは申請者が抜いてしまったものです。これを平たくまず挙げておいて、その根拠、あるいは根拠となるデータが資料としてある。この中で、我々がここで順次議論して、これは入れましょう、これは毒性じゃないですねというのを判断していけば、それに合わせて本文を事務局が機械的に作り直してくださるという提案ですが、いいアイデアと思うのですが、それでよろしゅうございますか。

そうしますと、先ほど慢毒までざざっとと言ったのですが、ざざっとではなくて、1試験ずつ資料を見ながらいきたいと思います。

では、事務局、うまく共有システムを使って御説明をお願いいたします。

○矢野課長補佐

それではまず、亜急性毒性試験の中の(1)2週間亜急性毒性試験、ラットについて御説明をさせていただきます。

お手元に評価書案、机上配布資料1-1から1-8、クリップどめになっておりますので、それを御準備いただければと思います。そして、参照資料3が原著になりますので、こちらも御準備いただければと思います。

まず試験設計ですが、こちらは机上配布資料には記載がございませんので、評価書案の30ページの12行目を御覧ください。こちらは、1群にラット雌雄各10匹、ルバベグロンを〇、〇〇、〇〇、〇〇の濃度で2週間反復強制経口投与した試験になります。投与試験中に症状を観察いたしまして、体重測定、摂餌量の測定、眼科検査も行っております。投与の終了後に血液学的検査、凝固系検査、血液生化学検査、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行っております。

その結果がお手元にあります机上配布資料 1-1 にまとめたものになります。座長に御説明いただきましたので、重複はさせませんが、一番上の毒性所見がいわゆる毒性だこの申請者が言っているものになります。

机上配布資料 1-2 が結論の部分を抜き出してコピーペーストしたのものになります。1-3 から 1-8 はデータを抜粋したものになります。

それでは、進め方に御同意いただきましたので、主に黄色の線が引いてあるものについて順番に見ていきたいと思えます。

初めに、雄の〇〇のところではカリウムの増加とあると思えます。カリウムに関しましては、雌の〇〇以上にもございますので、最初カリウムについて少し見ていきたいと思えます。机上配布資料 1-2 に結論が記載されておりまして、そちらを見ていただいてもいいのですが、該当する部分はこちらに抜き出しておりまして、雌の〇〇以上において **nonprogressive** な量のカリウムの増加がございました。また、雄のラットで 〇〇g の投与群において、**minimal increases** があったというような記載がございます。

机上配布資料 1-5 に生のデータがございまして、こちらは 56 ページが雄のカリウムになりますが、こちら事務局的ほうで抜粋してありますので、抜粋するとこんな感じになります。

表を見ていただきますと、カリウムですと雄だと 〇〇、〇〇、〇〇、〇〇と順調に増えていっているのが分かるかと思えます。雌につきましても、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇です。こちらが増えていくのが分かるかと思えます。ちなみに、オレンジ色に塗ってあるところが毒性と捉えたところになります。

なお、こちらに関しましては、小川先生と寺岡先生からコメントを頂戴しておりまして、特に小川先生からは、〇〇の雄のカリウム増加はカリウムではなくてカルシウムのミスの可能性もあるという御指摘を受けましたので、カルシウムについても数値を抜粋しております。カルシウムにつきましては、雄が 〇〇、〇〇、〇〇、〇〇と増えている状況でございます。

これがデータなのでありますが、現在どうなっているかと申しますと、雄の場合は 〇〇でカリウムの増加が見られた。雌は 〇〇以上でカリウムの増加が見られた。いわゆる黄色で線が引いてあるところ。こちらを毒性として取っております。引き続きこれを毒性と取ってよいか御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。

それで、ここにあるのは **Dunnett p-value** ですので、ダネットテストをやって投与群との間に有意差があったかという結果だと思えます。この表で見ますと、**Dunnett p-value** というのが対照群との有意差があったかどうかで、**NT** ということは、**Not Significant** なら **NS** だけでも、多分有意差はないということだと思えます。 **Not Tested** ということはないと思えます。 **Linear Trend p-value** というのは、直線性があるかどうかということで、1 個ずつ出すものなのかどうか、僕はあまり詳しくないのですが、用量相関性があると言って

いるのだと思います。

これで本当にカリウムが増えたと読むかどうかということについて御意見を伺いたいのですが、この辺り、どなたかお詳しい先生がいらっしゃいましたら、少し御意見を伺いたいと思います。いかがでしょうか。

寺岡先生、こういうデータは。あるいは、石塚先生あたりかな。いかがでしょうか。

寺岡先生にまず御意見を伺ってよろしいですか。

○寺岡専門委員 詳しいわけではないのですが、評価書で特に、雌で〇〇以上でKが増加しているということで、Kが増加しているというのは、有意というか毒性というか所見と考えているのであれば、やはり新毒性の可能性もあるので、見過ごすのはどうかと思ったのですが、これを見ると、要するにDunnnettでNTが分からないにしても、あまり差がないと出ていると思うので、ただ、リニアリティがあるというのが気になるのですが、それについては何とも言えません。自分は分かりません。恐れ入ります。

○青山座長 ありがとうございます。

石塚先生、いかがでしょうか。

○石塚専門委員 私は、Trendのほうでも差があったとしても、コントロールと比較したDunnnettで差がないということなので、これは軽微な変化で毒性として捉えなくてもいいかなと判断しております。

○青山座長 ありがとうございます。

そうすると、ほかにも一応Dunnnettで見ると対照群との差はないようですので、寺岡先生が御指摘のように、緩やかにTrendは出ているようですが、実質的に数字の差は小さいものであるということから、そんなに強い毒性があるようには見えないうように思われます。

申し訳ありません。私、カルシウムとかカリウムとかの正常値は大体どれぐらいだとか、これぐらいのばらつきはさほどの問題でもないとかというような常識があまりないものですから、病理の先生も含めて、寺岡先生の御疑問に対して、今、石塚先生がおっしゃってくださったように大丈夫でないかと考えていいのであれば、その旨をお聞かせください。あるいは、一方で、やはりあまり大丈夫ではないという御意見であれば、ちょっとお聞かせいただきたいと思いますが、どうでしょうか。

小川先生と島田先生、では、まず小川先生からお願いできますか。

○小川専門委員 ありがとうございます。

カリウムは循環器系にも非常に影響してくるものなので、軽微な変化でも用量相関性もあるということもあって、ちょっと気にはしないといけないかとは思ったのですが、やはりDunnnettで個別の対照群との比較で有意差まではつかないということであれば、そこまで取る必要はないのかなと。注意して全体の評価書を見る必要はあるかもしれないのですが、ここでは取る必要はないということでもよろしいのかと思います。ありがとうございます。

ほかの人の御意見等も併せて御検討いただきたいと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

島田美樹先生、お願いいたします。

○島田美樹専門委員 ありがとうございます。

私も Dunnett の p-value が、各群が対照群と比較して変わっていないということが 1 つ大きなポイントなのかなと思うのです。あと、青山座長が先ほどおっしゃっていた、ラットの血清のカリウムの正常値はどの辺りかということなのですけれども、それから外れているということであれば少し問題視したほうが良いと思うのですけれども、今、私の手元にあるヒトのカリウム値の基準値をちょっと見ていたのですが、3.5~5 mEq/L ぐらいなのです。ヒトの中でも小児とかで少しカリウムの基準値が変わったりしているのですけれども、ラットもそれからさほど外れる値ではないと考えたときに、基準値から外れているか外れていないかということも毒性と捉えるかどうかという判断にしていってよいかと考えます。

○青山座長 ありがとうございます。

今のヒトの基準でいくと、下限から上限まで大体 30% ないし 40% 近いぐらいのレンジがあるということ考えると、これは実質的には 〇〇% 未満の差のようですので、そんなに大きい問題ではないということで、おおむね特に毒性と捉えなくてもいいのではないかなというところかと思えます。

石塚先生、そんなふうに解釈してよろしいですか。

○石塚専門委員 ラットは基準値というか、数千匹のデータがまとまっているデータが出ているのですけれども、その範囲内には入っています。

○青山座長 ありがとうございます。

そうすると、これはよかろうかと思うのですが、寺岡先生、そういうことであれば大丈夫というような判断でもよろしゅうございますか。

○寺岡専門委員 自分は *in vitro* のことしか分からないのですけれども、こんなような濃度で変化させても影響はないと思います。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

そうすると、まず机上配布資料 1-1 のトップページにある黄色い線で、雄 〇〇 のカリウム増加と雌 〇〇 以上でカリウム増加の 2 つは取らなくていいと考えれば消していけると思いますが、事務局、どうぞ。

○矢野課長補佐

NT なのですけれども、今、下のフットノートを見たところ、Not Tested と書いてありまして、どうやら実証していないようなのです。ですので、有意差があった、ない以前の問題でテストをしておりません。大変失礼いたしました。

○青山座長 ありがとうございます。

ただし、そう思ってみても、今、先生方が御覧いただいているこの表ですが、おおむね

低いほうにSDを足して高いほうにかぶるかということで見えていくと、コントロールが〇〇にSDが〇〇ありますので、多分〇〇幾つという有意差にならないかな、ぎりぎりかなという感じですね。ただし、先ほど石塚先生が大体レンジに入っているという解説をいただきましたので、これについてはよろしいかと思えます。

では、ここについては、カリウムは大丈夫だろうということで、表の見方は今、事務局がおっしゃってくださったとおりと。そうすると、引き続きトリグリセリドとか唾液腺のところについて、事務局、また御指摘をいただけますか。

○矢野課長補佐 了解いたしました。

座長、すみません。その前に1つだけコメントの御紹介でございます。横にカルシウムをつけてあるのは、小川先生からもしかしたらミスがあるかもしれないという御指摘があったのでつけたのですが、こちらはよろしいでしょうか。

○青山座長 今、映っている表を見ると、カルシウムも一番上で少し変化があるかもというところだったのですが、小川先生、この程度だったら多分カルシウムとカリウムを誤解したわけではなくて、これを差と取るかということで、論点は間違っていないということではよろしゅうございますか。

○小川専門委員 こちらも一応Trendでは星がついていたので、少し気にしたほうがいいのかと思ったところではありますけれども、カルシウムの変動としては非常に小さなものですので、特によろしいかと思えます。

○青山座長 ありがとうございます。

では、そういうことですので、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。

そうしましたら、トリグリセリドの減少と唾液腺の重量減少と脂肪細胞の変化を取り急ぎざっと結論をお見せいたします。

石塚先生。

○石塚専門委員 ちょっとよろしいでしょうか。

今回、確かにレンジ内には入っているのですが、毒性と取らなくてもいいとは思っているのですけれども、先生方から指摘が入ったということで、その辺りを表の中ではなくて、毒性として捉えないところの文章に記載するという方向でよろしかったでしょうか。そこにも書かない方向でしょうか。

○青山座長 重要な御指摘、ありがとうございます。一応ここで議論したことについては座長で預らせていただいて、例えばこれだとやや高かったけれども、特に問題となるものではなかったというような記載を考えるというようなことで、そうすると、2つではなくて3つに仕分けて、これは要らないというもの、一言述べておきましょうというもの、毒性と取るというものといった3つの区分ぐらいを意識してここはお話を勧めたいと思えます。

御指摘ありがとうございます。これは真ん中の一言述べておくという程度に差し当た

って仕分けておきたいと思います。

○吉田緑委員

先ほど石塚先生から御提案があったのですが、基本的に動物用医薬品というのは、残留物でなくてそのものにつきましてはトキシックなものでございますので、添加物とは違います。なので、今回こういうようなヒトで薬理作用といいますか、そういうものがあるということで、後からほかの試験も見てそれを採用する、採用しないということでまた戻すとされることはいいかもしれないのですけれども、文章中にこれについて投与によってというような、ここはNOAEL判断でNOEL判断ではございませんので、できれば読み手が誤解するような記載は避けるべきと私は思っております。最終的にはエキスパートジャッジメントで、これは毒性なのか、そうでないのかということは御判断いただいて表中に書き込む。表中に書き込まなくて、明らかに投与による影響というのは、例えば酵素誘導とかそういうことはございますけれども、そのほかのことについてはほぼ書くということあまり国際的にも行われていないのではないかと思いますので、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。

恐らく吉田委員の御指摘されたことは、例えば有意差があって、このままいくと毒性に見えてしまうかもしれないけれども、用量反応関係がないのでこれは毒性と取らないというように触れておかないといけないようなものを除いては、あまり細かい解説は極力付加しないという原則でいかがですかというようなことかと思えます。

最終的には座長でお預かりしますので、メモだけ取っておいて、不要であればそこは一々述べないというような形で処理したいと思うのですが、石塚先生、よろしいですか。

○石塚専門委員 もちろんです。私は個人的には記載してもしなくても、毒性は表の中で、それ以外のところは一般の方の誤解を極力受けない記載がいいと思いますので、どちらでもよろしいかと思えます。

○青山座長 ありがとうございます。

では、そのような趣旨で、私もメモだけは残しておきます。後ほど全体を見て繰り返し同じようなことがあるようでしたら、どこかで触れる。そうでなければ特に触れないというようなことで、最終的に事務局と判断させていただくということで以降進めたいと思います。

では、事務局、お願いいたします。

○矢野課長補佐 そうしましたら、トリグリセリドの減少、唾液腺の重量減少、脂肪細胞の変化の3つについて御説明させていただきたいと思えます。

カリウムに関しましては別の試験ではあまり出てこないのですけれども、これから言う3つにつきましてはほぼ全ての試験で出てくる所見ですので、説明をちゃんとしていきたいと思えます。

まず、ラット2週間雄トリグリセリドの減少ですが、結論自体は机上配布資料1-2の

4 ページに一文ございまして、**nonprogressive**なので用量依存ではないのでしょうか、30以上の雄の投与群において少しトリグリセリドの減少があったというような記載がございます。

データ自体は机上配布資料1-5の55ページにございます。こんな感じの表になっているのですが、これを抜いたものがこんな感じになります。トリグリセリドに関しましては、コントロール、〇〇が〇〇、〇〇で〇〇、〇〇で〇〇、〇〇と徐々に減っていつていることが分かります。こちらを現在毒性と捉えております。

次が唾液腺の減少です。結論は机上配布資料1-2の4ページにあるのですけれども、全ての投与群において唾液腺の重量が**nondose-progressive manner**ですね。用量依存はない形ではあるのですけれども、減少が見られましたよということが記載されております。

机上配布資料1-6にデータがございまして、67ページが雄、69ページが雌になっております。これを抜くとこんな感じになります。大変恐縮なのですが、体重を抜くのを忘れてしまいましたので、体重自体は生のデータを見ていただければと思います。雄で〇〇、〇〇、〇〇、〇〇と大分下がっていきます。雌も〇〇、〇〇、〇〇、〇〇という形で下がっていくというのがこれで分かります。

次に脂肪細胞ですが、こちらは**dose-progressive manner**、用量依存がある形で白色脂肪、褐色脂肪において全ての投与群で脂肪の変性が見られましたよという記載が机上配布資料1-2の5ページ目にございます。データは机上配布資料1-8の92ページ、95ページ、96ページにございます。これを結論だけ抜いていきますと、こんな感じになります。

組織学的な所見なののですけれども、腸間膜の脂肪細胞と皮下脂肪細胞と褐色脂肪細胞。それぞれ**minimal**と**slight**と**moderate**ですね。あとは**Skin**だけ**severe**がありますけれども、こちらで脂肪の変性がどれだけ見られたかというのが表になっております。いずれも雄雌両方とも30から**minimal**で何かしらの変化が見られた個体がありまして、用量依存的に**moderate**のほうに数が移っていくということがこの表で分かるかと思えます。

以上、取り急ぎ3点御説明させていただきました。こちらは3点とも30以上で毒性所見に含めているものでございます。これを引き続き毒性所見として含めてよろしいか、審議を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。

トリグリセリドについては割合差が大きいかなというのが私の印象でして、唾液腺の重量については体重も一番上の用量などは削瘦と出ていますし、比体重値を見てみないと、体がすごく小さいから小さかったのかはこれだけだとちょっと分からないかなという印象です。それから、最後の脂肪の変化は病理の先生の御意見を伺いたいと思います。

トリグリセリドについては、血液生化学のデータにお詳しい先生方、これ、差はちょっとあるように見えますが、いかがでしょうか。

石塚先生、この辺りはどう思われますか。

○石塚専門委員 これも、要はDunnettは恐らくやっていないということですよ。

やはり座長がおっしゃるとおり、結構差があるなと思います。無視していいデータではないなと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

これは統計検定をやってもらっていないから何とも言いにくいけれども、島田先生、何かお考えはございますか。

○島田美樹専門委員 統計解析ができていないというところなのですが、これもトリグリセリドのヒトの一般的に言われる基準値は30~150 mg/dLとかなり範囲があります。それは食事の摂取と関係がありますので、例えば何か投与量が多くなることで食事というか餌の摂取が十分でないとか分かりませんが、そういうところも影響しているのかなと思います。要するに、ラットの大体の一般的な値は分かりませんが、これが下がっていることが毒性と判断していいのかどうかというのは、私も何とも言いがたいところであります。

○青山座長 ありがとうございます。

そうしたら、あまり過剰に取ってもしょうがないので、トリグリセリドの減少と唾液腺については体重が分からないということで、この2つは差し当たって無理に毒性とは取らないというようなことで、これ以上いくら議論しても統計検定結果もないのでむなしだと思いますので、この2つは毒性と取らないというようなことでいかがでしょうか。

寺岡先生、どうぞ。

○寺岡専門委員 お話を止めてしまいまして、すみません。

確かに統計は取っていないのですけれども、先ほどやられたみたいに平均値の差とSDで出ていますので、かなり怪しいといえますか、有意である可能性が高いのではないかと思います。○○は分からないですけれども、○○以上は出そうな感じだと思うのですが、ラットの背景データをもう一度確認して、それではっきり下回っているようだったら、それを無視するのはどうなのかなとちょっと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、申し訳ありません。私もこの辺、自分がふだんやっている実験ではないものですから、私のところの背景も含めながら、大体どれぐらいかというのを座長でお預かりいたします。そういうことでよろしゅうございますか。もし正常範囲のレンジが非常に大きいようでしたら、また先生方にこういうことなのでということで御提案させていただきます。

脂肪細胞の変化については、確かにこれまた変化があるのですけれども、これこそが窒素の取り込みがよくなって、筋肉が増えれば脂肪が減ることなのかなというような気がするのですが、病理学的にこういう所見はどんなふうに考えればよろしいでしょうか。

島田先生、何かお考えはございますか。

○島田章則専門委員 これは、私はこの薬物の薬効、 β 3 アドレナリン受容体のアゴニス

トとしての脂肪分解作用はまさにきれいに出ているなど捉えたのです。これは薬効だと理解しました。

○青山座長 ありがとうございます。

特にこれが生体にとって悪いものではないのであれば、一種のアナボリックな影響のうちかなという気もするのですが、一応病理の先生お二人にも伺いたいと思います。

山本先生、どう思われますか。

○山本専門委員 用量的に変化があるのでやはり気にはなるのですが、毒性と捉えるほどではないかな。今、島田先生がおっしゃったみたいに、薬効の中に入るのか、毒性と言えるかどうかというところ、どうなのか。判断に迷うところだと思います。

すみません。よろしくお願いします。

○青山座長 ありがとうございます。

小川先生、何か御意見はありますでしょうか。

○小川専門委員 なかなか判断が難しいなと思っているところなのですが、この薬の影響が出ているということは間違いのないのだろうと思います。体重増加抑制については、最高の〇〇のところを出ているということなのですが、用量相関性に体重も減っているということで、唾液腺等については相体重量などに差がないので、それは問題ないだろうと思うのですが、体重が下がるということが脂質等も減っていくということと相関している部分もあるのかなとは思っております。ラットにとって薬効として作用しているものが、ヒトに起こっても問題ないとするのはちょっと違うのかなというところをどういうふうに整理するのが難しいところかなと思っております。

○青山座長 ありがとうございます。

前回だったか、事務局の御説明があったとおりで、もともとこれはやせ薬に使いたいと思って開発したというところもあるようですので、それは大量に投与すれば体重も落ちてもおかしくないかもしれませんが、そうすると、病理の専門家の意見がちょっと割れております。

誠に苦しいときに振ってすみません。ちょうど挙手もいただきました。吉田委員、何かコメントがございましたら。

○吉田緑委員

これは、我々は医薬品の審査をしているのではなくて、動物用医薬品を使用した結果、私たちの食品の中に残ってしまうかもしれないものについてですから、消費者はそれをあえてやせる肉として食べているわけではないということがまず基本だということです。なので、これは例えば薬理作用の延長としての毒性もあるでしょうし、薬理作用とは全く別のところで何か起きてくることもあると思いますけれども、そういう観点で先生方は **cellular alteration** をどう考えるかということは評価の中でも考えていただければと思います。

体重のことはあるのですが、この用量では体重は少なくとも有意で減ってはおりません。

あと、1つ、唾液腺につきましても、例えばmoderateのrelativeにしますと、increaseの場合は比較的感度よく見つけられるようになりますけれども、例えば精巣とか脾臓のように下がったときのほうが毒性学的な意義があるというようなものにつきましても、絶対重量も一緒に俎上に乗せて評価していただくというのが一般的だと思いますので、よろしくをお願いします。

これはまずアドバースの可能性のある投与による影響として、取りあえずここでは置いておくというのが私の個人的な見解でございます。

○中西専門委員 私どもも、太るほうの脂質代謝の実験を行っていますが、意外に臓器重量は変化しなくても、病理を見ると変化していたり、あと、血中の脂質マーカーも幾つかやると変化しています。血中の脂質マーカーの中には食餌で変わったりもするものもありますが、経験的には、病理切片と血液とセットで変化があるとやはり何かしら起こっていると判定しています。

先ほどの話では、トリグリセリドだけの変化だったらスルーでもいいのかなと思っていいのですが、両方変化しているので、吉田先生が言われたとおり、これは薬理効果とはいえ、意図せぬ効果に該当すると思いますので、やはり見過ごすことはでき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。

そうすると、トリグリセリドと脂肪細胞の組織学的な変化とがカップリングして見えているということを根拠に毒性として取るというのであれば、トリグリセリドの減少と脂肪細胞の変化というのは両方毒性と取っておきましょうというような御意見と理解してよろしいですか。中西先生。

○中西専門委員 そうですね。経験上、この2つは結構リンクする要素であると我々は捉えています。

○青山座長 ありがとうございます。

では、二転三転するようで申し訳ございませんが、先生方の意見を集約していくと、トリグリセリドと脂肪細胞の変化と両方出ている以上、しかも、それがマイルドとはいえ、少なくとも雄では〇〇以上で全部見えている。雌ではトリグリセリドの変化はない、あるいははっきりしないのだけれども、脂肪細胞の変化はあるということでしたら、全て毒性と取るということで、特段座長はどちらに誘導したいという意図はございません。先生方が合意いただければそれでよろしいと思っております。むしろ私がこういうところについてあまり知識がないものですから、先生方に依存しているのですが、では、両方残すことにします。

それで、唾液腺だけは一応体重との相関を見ながら、吉田委員からの御指摘もありましたので、例えば一番下の用量で体重も動いていないのにこの重量が下がっているということであれば、臓器重量の低下はひとまずアドバースであるという判断にするというような

ことでお預かりして再整理させていただくというようなところでいかがでしょうか。よろしゅうございますか。

(首肯する委員あり)

○青山座長 同意いただきまして、ありがとうございます。今度は下の要検討というところになりますかね。お願いします。

○矢野課長補佐 了解いたしました。

今まで御説明いたしました毒性所見は、試験者のほうでも有意に差があるとしていたものでございます。これから要検討に入るものに関しては、要検討の表を見ていただくと、一番左側に試験者の判断と書いてあるのですが、影響が微弱であったり、体重が減ってしまったから二次的に減ったりしたという理由をつけて、試験者が有意な差があるとは言わなかったものになります。

その中で、網状赤血球の減少と副腎重量の増加と、次のページに行っていただきまして、血小板の減少につきましては見たほうがいいのではないかと小川先生から御意見を頂戴しております。小川先生のコメントがこちらに書いてあるのですけれども、網状赤血球に関しましては、変化が微妙で標準偏差も大きいです。その他の赤血球のマーカーの変動も目立ちません。血小板に関しましては、雄の血小板は用量相関的に低下していて、APTT、PTが用量相関的に伸びている。雌は、傾向だけかもしれないけれども、同様の傾向がある。副腎重量に関しましては、副腎の絶対重量の変化があまりなくて、Table13で相対重量が用量相関的に有意に増加していますというコメントを頂戴しております。

これを踏まえてデータを見たいと思います。

まず、網状赤血球の減少なのですけれども、机上配布資料1-2の2ページ目に結論がございまして。こちらはlimited to slight-to-moderateと、結局どうなのか分からないのですけれども、相当程度の減少が見られました。これは〇〇の雄で見られたと言っております。ただ、これは体重の減少に伴う二次的な変化ですよということを言っております。

机上配布資料1-3の49ページにデータがございまして。こんな感じで出ています。これを抜粋したものがこちらになります。青く塗っているところが、試験者が何かしらの所見はありましたと言っている箇所ですが、こちらは毒性としては取っていないというものです。雄の数を見ますと、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇と減っていつているのが分かるかと思えます。

次に、副腎重量につきましては、結論が机上配布資料1-2の4ページ、slight-to-moderateです。こちら副腎の増量がありましたと言っております。データ自体は机上配布資料1-6の68ページに雄、74ページに雌がございまして。それを抜いてくるとこんな感じになります。体重が横にくっついているのですけれども、また体重を抜くのを忘れまして、生のデータを見ながら見ていただければと思います。雄が〇〇、〇〇、〇〇、〇〇と増えております。雌が〇〇、〇〇、〇〇、〇〇と最後だけがくっつくと下がるという感じになっております。

最後が血小板です。血小板の結論は机上配布資料1-2の2ページにあるのですけれども、minimal decreaseです。血小板の微小な減少が〇〇の雄の投与で見られましたよという記載がございます。机上配布資料1-4の53ページと54ページに結論がデータでございます。これを抜粋してきますと、こんな感じになります。血小板だけ見ますと、〇〇、〇〇、〇〇と最後がかくんとなりますので、ここだけ何か起こっていますよと言っております。

以上3点、座長、こちらは毒性として現在は捉えておりません。もし含めるという決定をされれば、表の中に含めます。では、御審議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、順番にいくと、小川先生がコメントをくださっていますので、これは非常に参考になると思いますが、網状赤血球についてはばらつきも大きいし微妙ということで、その他赤血球に関する変化はないので、これはいいかもというのが小川先生の第一感。

一方で、血小板については用量相関的な面もあるし、APTT、PTなどについても何か変化がありそうなので取ったほうがいいかなという御意見かと思えます。

それから、副腎重量につきましては、体重がすごく小さいので絶対値が増えているということは、相対値にしたら物すごく高くなっていると思えますので、少なくとも一番上の用量ですかね。これはストレスがかかって副腎が腫れたと見ていいのではないかなというのが第一感かなというように思えます。

小川先生、大体こんな読みと理解してよろしゅうございますか。

○小川専門委員 ありがとうございます。おっしゃるとおりのことを思いました。

○青山座長 ありがとうございます。

座長としては、大体そういう読みと同意できるかなと思って見ておりましたので、網状赤血球以外は毒性として取っておいていいのかなというのが感想であります。誘導尋問みたいになってしまって申し訳ないのですが、先生方、いかがでしょうか。今のような拾い方で、ちょっとそれではという御意見があれば、どうぞお聞かせください。

特に挙手がないというところを見ると、血小板と副腎重量については一番上の用量を毒性として評価するというに御同意いただけたということでよろしゅうございますか。

(首肯する委員あり)

○青山座長 ありがとうございます。では、この2つは取って、網状赤血球は動きがはっきりしないので、一番上であってもこの程度の動きであれば、取らなくても〇〇にはたくさん所見があるので、ここはここまでとするというようなところでいきたいと思えます。

事務局、これでここについてはいけますか。そうすると、〇〇はNOAELにできませんねということで、結果的にはLOAELになるというような先生方のお考えだと思います。そういう考えでこれまた特に反対意見はございませんでしょうか。

ありがとうございます。

事務局、こんな感じで1つずつやっていくと、今日はここが区切りかなという気がいた

しますが、いかがでしょうか。

○矢野課長補佐 事務局といたしましても、次回以降きちんとこういう形で円滑に審議が進むようにできるだけ努力をしてまいりますので、次回以降も同じように、あと4つ試験がございますので、お付き合い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、座長が得意ではない分野だということもあって、議論をうまく集約できないことがあって、今日はここまでしか進みませんでしたので、ひとまず本日の議論はここで区切りといたします。

事務局、その他、何かございますか。

○矢野課長補佐 いえ、その他の議題はございません。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、これをもちまして、第240回「動物用医薬品専門調査会」の議事は終了ということにしたいと思います。

○石塚専門委員 確認なのですけれども、この後、もしキーになるようなものが出てきた場合に、こちらのほうで統計処理をしてしまったりということは、ふだんはやらないのですけれども、どうなのでしょう。やってくださいとお願いしているわけではなくて、こちらのほうが効率がいいのかなとちょっと思いまして。

○矢野課長補佐

いつものやり方を御説明いたしますと、事務局なり先生なりで統計処理を行うということとはまず聞いたことがないです。通常は、これは企業から申請が来ているものですので、企業のほうに出してくださいという形でお願いをするということはやります。

○石塚専門委員 分かりました。ありがとうございます。

○青山座長 これはIT申請なので、恐らくこちらから直接企業に宿題を出すのは極めて困難で、尋ねるとしても厚労省経由とかということになってしまうので、ちょっと難しいかなというところかなと思います。

○矢野課長補佐 こちら、エランコジャパンが間に入っていますので、お願いすることは可能です。

○青山座長 ありがとうございます。

そうすると、どうしても必要があればお願いすることは可能のようですので、例えばもし先生方、次回に備えて、今後机上配布資料2、3、4、5とありますが、どうしてもここはちょっとお願いしたいというようなことがあったら、お早めに事務局に御連絡いただけたらと思います。そんなことでよろしゅうございましょうか。

○一ノ瀬専門官

異存はないのですけれども、念のため解説しますと、ふだんの申請物も含めて全て厚労省から提出されている資料でして、追加資料要求、追加の何かがある場合は厚労省に提出

を求めるというスタンスは、基本ITであっても、国内申請であっても同じです。

○青山座長 ありがとうございます。

そういうことですので、答えが返ってくるかどうかはともかく、何かリクエストがございましたら、どうぞ事務局までお寄せください。

よろしいでしょうか。

では、長い間、ありがとうございました。これをもちまして閉会とします。どうもありがとうございました。