

# 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

## (第243回) 議事録

1. 日時 令和3年5月31日(月) 14:40～17:00

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(ルバベグロン)に係る食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

(専門委員)

青山専門委員、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、菊池課長補佐、矢野課長補佐、一ノ瀬専門官、  
植木係長、田村技術参与、山口技術参与

5. 配布資料

資料1 (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 では、お約束の時刻になりましたので、ただいまから、第243回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

本日は、青木専門委員、石川専門委員、下地専門委員、辻専門委員の4名が御欠席、残る11名の専門委員が御出席です。

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243回動物用医薬品専門調査会議事次第が配布されておりますので、そちらを御覧ください。

議題に入ります前に、事務局より、議事、資料等の確認をお願いいたします。

○矢野課長補佐 本日の議事は「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送付させていただきました。また、机上配布資料を3種類送付させていただいております。

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。

以上です。

○青山座長 どうもありがとうございました。

こちらにつきましても、先生方、資料はよろしいでしょうか。

続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）」に基づきまして、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。

○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す。

先生方、毎回の念押しで申し訳ありませんが、提出いただいた確認書につきまして、相違ございませんね。

ありがとうございます。

それでは、議題1「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。本日で4回目の審議です。

事務局、説明をお願いいたします。

○矢野課長補佐 ルバベグロンについて御説明いたします。お手元に資料1の評価書案を御準備ください。先ほど座長から御紹介がありましたとおり、今回で4回目の審議となります。前回までに35ページまで審議が終了しておりまして、今回は35ページ「6. 慢性毒性試験」、（1）12か月間慢性毒性試験（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。

審議に入る前に、前回頂戴いたしました宿題について簡単に御説明をさせていただきます。前回は、資料1の29ページ、（2）6か月間急性毒性試験（ラット、強制経口投与）、32ページ、（3）2週間間急性毒性（サル、経鼻胃管投与）、33ページ、（4）26週間間急性毒性試験（サル、強制経口投与）、これら3つの試験につきまして、それぞれ疑義が生じた所見につきまして、毒性と取るか、1つずつ確認をしたところでございます。それぞれ毒性と取った影響を毒性所見の表に含めまして、一番低い用量で得られた毒性所見を

基に結論を修正したところでございます。これらにつきましては、特に先生方よりコメントはございませんでしたので、個々の説明は割愛させていただきたいと思っております。

座長、よろしければ、そのまま慢性毒性試験の審議に進んでよろしいでしょうか。

○青山座長 ありがとうございます。

では、念のため一応、先生方の御同意だけいただいております。前回、申請者が薬効だということから毒性と取っていなかったものについて、オリジナルのレポートのテーブル等々を見て一つずつ確認して、このとおりになりました。それぞれの試験についてボックス内にこうなりましたということも事務局から書いていただきました。これについて事前に先生方から異論は出ていないので、ここまでの取りまとめについて、これでいいというふうに我々は理解しております。これでよろしゅうございますね。

ありがとうございます。

事務局、お待たせしました。では、引き続きお願いいたします。

○矢野課長補佐 了解いたしました。

それでは、35ページ、「6. 慢性毒性試験」、(1) 12か月間慢性毒性試験（ラット、強制経口投与）の説明に移りたいと思っております。

お手元に引き続き資料1の評価書と机上配布資料1と2を御準備ください。また、参考文献がお手元にある方は、参考文献23も御準備ください。こちらは前回に引き続きまして、データを見ながら所見を確認し、それが毒性所見に当たるか否か特定をする作業が必要になってまいります。まずは試験設計について御説明いたします。35ページ、11行目を御覧ください。ラットにルバベグロンを1日1回、12か月間反復強制経口投与した実験になります。雌雄各20匹を一群としまして、ルバベグロンを〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇または〇〇〇投与した試験となります。投与後、症状観察、体重及び摂餌量の測定、眼科検査、血液学的検査、凝固系検査、血液生化学検査、尿検査、剖検、臓器重量測定及び病理組織学的検査を実施しているところでございます。本試験に関しましては、事務局の作成いたしましたオリジナルでは毒性所見なしとしておりました。これに対しまして、小川先生と寺岡先生から御意見を頂戴しております。お二方のコメントは36ページのボックスの中に記載しております。小川先生からは、血液学的、凝固系及び血液生化学の検査結果、体重及び摂餌量の増加並びに肝重量についてコメントを頂戴しております。寺岡先生からは、体重の増加、摂餌量の増加、肝重量についてコメントを頂戴しております。

それでは、所見の説明に移りたいと思っております。こちらの資料と同時並行で机上配布資料1を御覧ください。

こちらは事務局では大きな差として、毒性所見としては取りませんでした。申請者のほうで雄の〇〇〇で体重の増加、〇〇〇以上で摂餌量の増加があると記載しております。大変申し訳ないのですが、机上配布資料にミスがございまして、摂餌量の増加を5ではなく、雌雄ともに〇〇〇に移動願います。ちなみに、FDAも雄〇〇〇で体重増加が見られたと言っております。摂餌量の増加は、申請者は〇〇〇以上で有意差があったとしていると

ころ、FDAは用量依存性に雌雄双方で見られたが、毒性影響は〇〇〇というふうに記載をしております。

では、実際の資料を見ていきたいと思います。

こちらが雄の体重の増加を示した図になります。申請者、FDAともに言っているのは、この一番上にある黄土色の線において有意差が見られたと言っております。ちなみにこちらが雌ですが、こちらは有意差がなかったと言っております。

これの生データがこちらになります。ちょっと小さいので御説明させていただきますと、オレンジのマーカーが引かれているところが有意差のあったものになります。大変小さいので恐縮なのですが、aとbに分かれておりまして、aのほうはp値が0.05未満、bが0.01未満なのですが、両方ともaとbともにオレンジ色に塗ってあります。赤いボックスで囲ってありますところが、申請者、FDAともに有意差があつて毒性影響と取ったところになります。こちらが雄の体重の増加になります。

御参考まで、こちらは雌なのですがすけれども、全く有意差がなかったという結論になっております。

続きまして、摂餌量の増加になります。こちらは雄でございます。〇〇〇以上であったと申請者が言っていて、FDAは〇〇〇であったと言っているものです。

こちらは雌になります。摂餌量の増加は雌も雄も両方ともあったと申請者、FDAともに言っております。

これをデータに落としますとこのようになりまして、こちらが雄の摂餌量になります。同じくオレンジ色に塗ったところが有意差があったとされているものでございます。

こちらが雌になります。こちらも〇〇〇以上であったとされているところでございます。

以上、〇〇〇の雄の体重増加、そして、〇〇〇以上の雌雄の摂餌量増加、この2点を毒性所見として取るか、審議をお願いできますでしょうか。お願いいたします。

○青山座長 どうもありがとうございました。

簡単な問題ほど議論が難しいですね。確かに雌雄とも餌をよく食べているようですし、体重もちょっと重いと思いますが、通常の毒性試験ですと、餌が食えなくなって体重が低下してしまうようなものは悪影響に取るのが恐らく大筋皆さん合意されると思うのですが、これは食欲が亢進するのか、余分に食べるので、食べれば食べた分だけちょっと体重が大きくなっているということだろうと思われるのですが、こういった摂餌量の上昇ですとか体重の余計な増加を毒性に取るべきかどうかという点について、少し議論したいと思います。

正直、私はどう取っていいかよく分からないというのが素直なところですが、どなたか先生方、御意見ございませんでしょうか。

小川先生、どうぞ。

○小川専門委員 体重減少というのは毒性として取りやすいのですけれども、増加というものの意味がよく分からないので、積極的には毒性としなくてもよいのでは、というところ

ろです。しかし、この剤が脂質の代謝等に異常を来しているのです、その辺りとの関係を考慮すべきかどうかというところが問題になるのかなと思っていますところ。

ただ食べ過ぎてということなのか、それは何らかの代謝的な異常を基にしているのかというところが少し見えれば、毒性というふうにも考える必要があるのかというところで判断しにくいところだと思っていますのですけれども、代謝のことも考慮すべきなのかなと思っています。

以上です。

○青山座長 どうも貴重な御指摘をありがとうございました。確かに偶然食べたというよりは、何らかの根拠があって、これは剤の投与によって代謝亢進なり何なりがあって食べざるを得ないというか、こうなってしまうのであれば毒性と取ったほうがいいのかもしれないというのはおっしゃるとおりだと思います。まず、例えば栄養学とか代謝とかこういう問題からこれをどう見るべきかということについて、どなたかお詳しい先生、あるいは御意見のある先生はいらっしゃいませんか。いかがでしょうか。

皆さんちょっと頭を悩ませていらっしゃるかな。

では、こちらから、宮田先生、こういう問題に直面されたことはございませんでしょうか。

○宮田専門委員 小川先生がおっしゃっていたように、例えば脂質の合成が上がるとかそういう感じで脂質が変動して体重も増えるような例は、僕の実験ではそういうことがあったことはあるのですが、それを毒性と取るのかどうか、その辺は何とも言えないなというところがありますが、何らかの作用が出ているというのは考えられると思うのです。ちょっと答えになっていませんけれども、以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

吉田委員、どうぞ。

○吉田緑委員 ありがとうございます。

こういう場合、この試験だけを見るのではなくて、これは6か月のラットの試験もございますので、それとどうかということと比較して、投与量が6か月まではかなり高い試験で行われています。これらの用量ではそういうことは見られていないのですね。12か月ですから、恐らく血液生化学も取っているはずだと思うのですけれども、そういうのにはない。つまり、一貫性のない変化ですね。この変化を見ますと、例えば6か月以降に起きているのであれば、投与による何らかの可能性はあるのかもしれないですけれども、最初の1週目から上がっていますね。

あとは重要なポイントは、体重増加量なのか、体重変化なのかということです。これを見ますと、どうも体重増加量ではなさそうなので、体重としては一定の幅になって上がってしまって、ある程度上がったらもうなかなか下がらないというパターンだと思います。もし本当にそれが脂質系の異常だといったしますと、同じような変化は6か月を見ますと雌雄ともに見られておりますから、雌でも出てよいのではないかというので、少なくとも

adversityには入らないというように考えるのが毒性学的に妥当な線ではないかと私は考えております。

以上でございます。

○青山座長 吉田委員、貴重な意見をありがとうございました。

先生方、今、アドバイスいただいたとおりで、ちょっと前の亜急性毒性等々を見てみますと、例えば28ページから2週間亜急性毒性試験がラット、強制経口であります。この場合はもちろん用量が極めて高いのであります。用量を上げていくとむしろ消瘦というような著しい体重低下が出ています。それから、29ページから6か月の亜急性がやはりラットであります。これも〇〇〇では体重減少あるいは体重増加抑制が出ていまして、〇〇〇はこの程度は許しましょうということにしたのですが、むしろ消瘦とか体重が低下する方向へ行っている。それに対して逆向きの影響が、しかも投与開始直後から体重が重いということが出ていまして、確かに吉田委員が御指摘どおり、私も繁殖毒性試験の中での経験であります。何かの拍子に2週目ぐらいで体重に有意差がついてしまいますと、その後、体重増加量で見ると同じように増えていくのですが、平行移動するものですから、体重そのものを見ますとずっと有意差がつき放しになってしまったという経験は確かにあります。

そういうことから考えると、毒性と取るほどのものではない。偶発の可能性はありますし、それから、消瘦するような用量で腸間膜脂肪細胞の変化だとか褐色脂肪細胞の抗酸化等々が見られていますが、ここでは特にそのようなものもなさそうですので、これは無理に毒性と取らなくてもいいのではないかと御意見は非常に有力な解釈の一つかなと思います。

そうは思いますが、先生方、今の点について、毒性と取らないわけにはいかないというような御意見の先生がいらっしゃいましたら、どうぞ御遠慮なく御発言ください。

寺岡先生、どうぞ。

○寺岡専門委員 どうもありがとうございます。

吉田先生やほかの諸先生の御意見はとても貴重でよく分かったのですけれども、もともと難しい問題で、おっしゃるとおり体重が減少したのは問題がはっきりあるわけですが、体重が上がった、あるいはその上がり方が少しということですが、特に摂餌量が増加しているということははっきりしている。これがどうして起きたのかわからないという状態なのですね。ただ、事実として、一つの試験かもしれませんが、起きてしまっているということで、自分がお話したいのは書いたとおりなのですが、薬として承認するといふときの毒性試験と少し温度差をつける必要があるというのは、前回、吉田委員がお話いただいたとおりなのですが、分からないところ、機序が分からないのですが、しかも体重増加を伴っているということで、〇〇〇 mg/kgに関しては両方ともそろったわけですね。そのほかのもっと低い濃度では有意差はないといえますけれども、やはりグラフでは高く見えるわけです。

それをどうするかということで、このまま体重が増加しているのだから、摂餌量が増加しているのは何だか分からないけれども毒性ではないのではないかとということで、それで判断するというのは少し乱暴かなと思っていて、今お話しいただいたような根拠を入れていただいた上で、毒性とは取らないということであればそれでいいと思うのですけれども、何しろ薬と違ってお医者さんや誰かがこういう作用がありますよということを説明することはできないわけです。消費者は、何だか分からないけれども食べているうちに影響がある可能性があるというのは、こういう資料を見たら、食品安全委員会というのはこういうことがあったのに黙っていたのだということを取られかねないと思うので、影響に関して毒性と取るか取らないかという考え方を、食物に入っていて、消費者がそれをはっきりと確認できないというか、予想できないということをよくお考えいただいた上で、もうちょっと丁寧に説明をしていただくということで、これで議事録に載ると思いますので、それであれば自分としても、確かに青山座長が言われたように、雄のほうの〇〇に関しては、最初の哺育で上がっていて、その後どんどん差が開いていったというふうには見えないので、それだけが有意差だと考えれば、あと、摂餌量の増加ということに関して、これが問題ですけれども、そのほかの血液生化学的な影響もその濃度以下では影響がなかったということも理由として、毒性とは考えなかったということであれば、私も賛成いたします。

以上です。

○青山座長 どうも貴重な意見をありがとうございました。

おっしゃるとおり、ここで議論したということと、書き方として毒性影響だと結論できるほどのものでなかった、あるいは結論はできなかった。少し座長でお預かりして、なぜか摂餌量が増えて体重も常に対照群の値より重かった。だけれども、もっと高用量のもっと短期の試験とは明らかに方向が逆なので、ここについては少し分からないところがあって、直ちに毒性影響であるとは判断しなかったというような書き方を提案させていただくということで、体重についてはひとまず毒性とは取らないというような位置づけで、ほかの項目の議論に進めたらと思います。

寺岡先生、ありがとうございます。そのような扱いで先生方、よろしいでしょうか。

どうぞ。

○吉田緑委員 この後、ヒトのデータも出てまいりますので、それも併せて、本当にこういうことが起きているのか。寺岡先生がおっしゃるように慎重を期すというのは非常に大切なポイントではございますけれども、我々はこれを直接飲んだりするものではございませんので、ヒトの臨床試験と違いまして、薬効量で血中濃度が上がって初めてどうこうというものではなくて、そこからさらに安全係数というものを除して使用しているということもございます。今回はありがたいことにヒトのデータも出ておりますので、それも踏まえて、最終的に先生方に御判断いただければいかがでしょうか。我々はネズミのために実験をしているのではないということもございますし。

以上でございます。

○青山座長 ありがとうございます。

寺岡先生、どうぞ。

○寺岡専門委員 今回の御意見はとても自分も同感なのですが、そこがちょっと問題で、例えば全体としての考え方として、ADI設定のときにどちらを取るかということが出てくると思うのですが、そうすると、ヒトのデータがあるので、ネズミのデータをそれはいいんじゃないかというお話にもなりかねないので、やはりネズミはネズミで、ラットはラットで、これを合理的な説明で、できるだけ一般の方が分かる説明で、毒性と判断しなかったということを何とか入れるべきだと思うのです。申し訳ないですが、それだけはちょっと付け加えさせてください。

○青山座長 ありがとうございます。

恐らく吉田委員は、ほかの議論も見ながら、ひとまずここは何らかの書き方で摂餌量なり体重なりが少なくとも一番上の用量では高かったのだけれども、全体を見た後でもう一回ここに戻って説明がつくかどうかを再度議論しましょうという呼びかけであって、もうこれは毒性と取らないと決めたのだからそれでおしまいにしましょうという問いかけではなかったと思っておりますが、吉田委員、そのように理解してよろしいですか。

○吉田緑委員 ありがとうございます。weight of evidenceで評価していただければいいというのが私のお願いでございます。

以上でございます。

○青山座長 ありがとうございます。

ということで、この項目でもほかにも血液生化学のところでは動いているデータもありますので、そこを見て、その後に全体も見て、最後にもう一回ここに戻ってきて、そうするとそういったことから簡単に否定できるか、正直あまりよくわからぬというようなことも評価書に書き加えておくべきかというのを、後ほどもう一回議論したいと思います。

そういったことで、体重についてはひとまず保留して先へ進めたいと思うのですが、そのような議論の進め方で先生方、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

では、ひとまず体重については、ちょっと分からないところがあるけれども、その他のところを事務局、説明をお願いしてよろしいですか。

○矢野課長補佐 了解いたしました。

○島田美樹専門委員 青山座長、すみません。1つだけよろしいでしょうか。

○青山座長 どうぞ。

○島田美樹専門委員 ルバベグロンの評価書の29ページで2週間の亜急性毒性試験などを見ていますと、投与量は全体に高いのですが、○○○で脂肪細胞の変化というのが挙げられていて、こういったもので、例えば脂肪のエネルギーへの変換とかそういったものが進んでいくと、先ほどの食事の取り方とかそういったところにも変化が出てきてもおかしくはないのかなと感じましたので、それだけですが、以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

恐らくこちら辺、私もさっきから見ているのですが、痩せてしまうようなときは多分、脂肪がどんどん燃焼してエネルギーに変わってしまっていて、たまっていたものを浪費しているのだと思います。これが低用量になったときは逆向きの影響というか、少したまってくるとかなというような関係もあるかもしれないとは思われますので、また後ほど一回戻って全体整理のところ、今の島田先生の御意見も参考にしながら、どうまとめるかを話したいと思います。

ということで、血液生化学的な議論のほうへ一旦シフトさせていただきます。

事務局、お待たせしました。お願いします。

○矢野課長補佐 了解いたしました。

次は、血液学的検査結果になります。申請者は、赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリットが雄または雌で〇〇〇から〇〇〇投与群で差があったとしております。ただし、ここの青字部分に書いてあるのですが、その差は小さく想定範囲内の変動であり、雄の〇〇〇投与群を除いて試験の最後ではもう顕著ではなかったと。よって、毒性所見としては捉えておりません。これはFDAも同じになります。

では、データを見ていきたいと思えます。こちらが雄の結果になります。これに対しまして、小川先生から、雄の〇〇〇投与群のヘモグロビン、ヘマトクリット、MCV、MCHの低値が見られるというコメントを頂戴しております。また、御参考ですが、追加で机上配布資料のほうにも記載がございまして、小川先生より、用量相関性のない部分は毒性としなくてよいと、ここの部分でコメントを頂戴しております。今、青字で囲んだ部分が小川先生からコメントを頂戴している差があったという部分になります。

雌ですが、こちら小川先生から、雌の〇〇〇投与群では赤血球が3か月時点で低値というふうにコメントを頂戴しております。こちらは先ほど申し上げましたとおり申請者が毒性と取っておりませんので、取り急ぎ小川先生のコメントを頂戴いたしました雄の〇〇〇投与群のヘモグロビン、ヘマトクリット、MCV、MCHの低値、そして、雌の〇〇〇投与群の赤血球の低値、こちらを毒性と取るか否か、御審議いただければ幸いです。よろしくお願いたします。

○青山座長 ありがとうございます。

そうしますと、今映っています雄のデータですね。Study Intervalというのがあって、3か月、6か月、ターミナルは12か月という値ですね。例えばヘモグロビンについてはコントロールが3、6、ターミナルの順で、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇というのが微妙にですが、常に低いと。用量反応関係で見ると、〇〇〇と〇〇〇gがほぼ同値というぐらいの感じですね。それから、ヘマトクリットは6か月のところで5と15が低いのですが、これはほぼ同値と読むのか、〇〇〇のほうがちょっと数値が高いのだからむしろ用量反応関係はないのではないかと読むのか。小川先生、この辺りをもう少し詳しく解説いただいてよろしいですか。

○小川専門委員 多分微妙な差なので、あえて取らなくてもいいのかなというところはあるのですけれども、貧血で見られるパラメータが複数同じ方向を向いて変化していると説明がつくようなときは毒性として、まず検討する必要があるかなというところで問題提起をさせていただいたところになります。

明らかな用量相関がないようなものにつきましては、取る必要はもちろんないだろうと思います。詳細は忘れてしまったのですけれども、前の試験も若干貧血を起こすような傾向が、小球性の貧血の形で赤血球自体は数が減っているわけではないのだけれども、赤血球の退席が小さくなるような貧血が見られたような感じでしたので、少し慎重に見たほうがいいのかなということで問題提起させていただいたところです。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

その前の試験を見ますと、ラットですと例えば29ページから6か月の亜急性毒性があって、これを見ると〇〇〇以上で赤血球数の増加、血中についてはこの辺りに所見が出ていますかね。今回は低下のほうへ動いているのですよね。そうすると、これまたあまり、より高用量の試験との間で同じ方向を必ずしも向いていないと読んで、それと差があるといってもそんなに大きな差ではなくて、平均とSDからいって本当にぎりぎりのところで有意差がつくつかないかぐらいの雰囲気ですので、影響があったとしてもそんなに強くはないだろうというところだと思います。先生方、いかがでしょうか。これを毒性と取るかどうか。

石塚先生、お願いします。

○石塚専門委員 小川先生が同じような血液の変化がというのは、多分サルの試験ではないのかなと思うのですけれども、確かにヘマ値とかヘモグロビン値の減少が〇〇〇では認められております。ただ、座長もおっしゃっていますし、小川先生御自身も変化についてはそれほど大きな差がないとおっしゃっていたのですけれども、ほとんど背景データ内のわずかな変化ですので、この場合は毒性として取り上げなくてもよいのかなと思いました。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

そうしますと、今のところ非常に軽微な変化に見えるので、毒性と取り上げるほどではないのではないかという意見がほとんどです。先生方、このような解釈でよろしいでしょうか。

小川先生、どうぞ。

○小川専門委員 議論した上でも非常に軽微な変化ということですので、これは取らないということであったということでもよろしいかと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

そうしましたら、赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリットあたりの変化については弱い影

響があるかないかぎりぎりのところで、我々としては毒性と取らないという判断にしたいと思えます。

そうしますと、事務局、次のポイントに移っていただけますか。

○矢野課長補佐 ありがとうございます。

残り3つでございます。次は凝固系になります。申請者は、凝固系に関連した影響は見られなかったとしております。雄の○○○投与群においてAPTTが延長し、雌○○○投与群でプロトロンビン時間が短くなったというふうにはしておりますが、こちらも想定内の値であり、申請者は偶発的というふうに捉えております。こちらが青字の部分でございます。ちなみに、FDAも毒性所見とは見ておりません。

こちらがデータになるのですが、申し訳ないです。○○○が上に入りきらなかったので○○○だけ下に下りています。こちらが雄のデータになります。こちらに対して小川先生から、雄はAPTTが高い値ですよというコメントを頂戴しておりました。具体的な投与群の指定がございませんでしたので、一応有意差 $\alpha$ なのでp値が0.05未満という軽微なものですが、こちらのほうを仮に囲って○○○のことを指していらっしゃるというふうに捉えてマークをしてあります。

こちらは雄になります。

こちらが雌なのですが、雌はAPTTではなくてプロトロンビン時間でございます。小川先生から、雌はプロトロンビン時間が減少していますよというコメントを頂戴しております。こちらも具体的な投与群の指定はございませんでしたので、一応有意差、こちらは $b$ なのでp値が0.01未満なのですが、こちらのほうを仮に囲ってあります。

では、この一応仮で囲った部分にはなるのですが、雄の○○○投与群でAPTTが延長、雌の○○○投与群でプロトロンビン時間が減少、こちらを毒性影響と取るか、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。

確かにちょっと差があるように見えますが、これについて小川先生から追加、あるいはどなたか御意見ございますでしょうか。

では、小川先生、お願いします。

○小川専門委員 こちらも一応チェックをした上で軽微な変化ということで、毒性と取る必要はないということよろしいかと思えます。

○青山座長 ありがとうございます。

少なくとも数字で見るとは、SDがぎりぎり、この人たちの文章でいくとexpectedな範囲内ということで、多分ほとんど背景データの範囲内というのに等しいような考察かと思えます。これもごくごくわずかな差なので明らかな影響とは取らないということよろしいければそのように判断したいのですが、いかがでしょうか。先生方、よろしいですか。

特に御異論の先生はいらっしゃらないように見受けられます。

では、これについては議論した上で、毒性とは判断しないということに同意いただけた

ものと考えます。

次の項目をお願いいたします。

○矢野課長補佐 残り2つでございます。こちらはトリグリセリドになります。3か月の雌、〇〇〇から〇〇〇投与群、及び雄〇〇〇及び〇〇〇投与群におきまして、トリグリセリドの減少が見られたという記載がございます。ですが、こちらは悪影響ではなく、継続していなかったということ。このため、投与に関連しているのか偶発的か不明瞭として、申請者はこちらを毒性影響とはしておりません。今読み上げたところは青字になっているところがございます。ちなみに、FDAも毒性所見とはみなしておりません。

こちらが雄のデータになります。

これに対しまして小川先生より、雌雄とも〇〇〇でトリグリセリドがわずかに低値であるというコメントを頂戴しております。こちらも投与群の指定はございませんでしたので、一応有意差が見られた〇〇〇と〇〇〇をマークしております。

こちらが雌になります。こちらも特に指定はございませんでしたが、有意差が見られたのが〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇でしたので、〇〇〇以上を仮にマークしているところがございます。

雄の〇〇〇以上投与群、雌の〇〇〇以上投与群におきまして、トリグリセリドが減少したことを毒性影響と捉えるか、こちらの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。

確かにばらつきも大きいのですが、2/3ぐらいまで下がっているところもあって、これは何かあるかもしれないなというのが第一感ではあるのですが、これはもっと短い試験の高濃度では、トリグリセリドが問題になっていなかったような気がするのですが、これまた小川先生、いかがでしょうか。

○小川専門委員 この剤自体がタンパク合成とか脂質合成への作用を意図している薬理作用のあるものなのでということもあって、影響があるかもしれないものについては議論が必要かなということで提案させていただきましたけれども、もし、例えば肝臓の機能にも異常があって、トリグリセリドも下がっているというような相関する変化が起こってくる場合は、少し気にする必要があるのかなという見方でもいいのかしらと思っております。

○青山座長 ありがとうございます。

それから、さっきの私の発言にちょっと間違いがあって、31ページを見ていただくと、ラットの6か月の亜急性で〇〇〇以上でトリグリセリドの低下を我々は毒性と評価しておりますので、用量が少し下がって、〇〇〇まで下がっても影響がまだ続いたと読むことも可能と思います。

島田美樹先生、どうぞ。

○島田美樹専門委員 私も今、青山座長がおっしゃったところと同じで、トリグリセリドの低下と、先ほど議論になったAPTTの増加も〇〇〇では出ているので、そういったところと短期間の高用量での試験と長期の試験のところでのある程度関連性があるのかなとも

思いますので、そこら辺を記載するかどうかというところもあるのかなと思いました。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

吉田委員、どうぞ。

○吉田緑委員 まず、トリグリセリドにつきまして、先生方に見ていただきたいのはconsistencyがあるかどうかということですよ。慢性毒性というのはconsistencyで繰り返し投与によってどんどん低い用量まで毒性が出る、あるいはほかの変化も出てくるといふようなところを先生方には見ていただければと思います。

あと、用量につきましては、ラットでは6か月まで行っていて、今回見ていただいたのは12か月という、長さとしては医薬品だと慢性毒性に入ってしまう可能性のあるぐらいのところでございますので、どのぐらいの用量で6か月では出ていたのかなというところも併せて見ていただけるとありがたいと思います。

1つは、どんどん投与によって12か月にはしっかり出ているのかということと、6か月で見られた用量がかなり低い用量なのかという2点でございます。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。

今のアドバイスに関わるのですが、6か月だと○○○以上、○○○、○○○という高い用量で、6か月の時点では一応トリグリセリドが低下していたわけですが、これを見るとむしろ3か月の時点ではちょっと低いだけけれども、だんだんリカバーしてくるといふか、一過性に少し沈んだかもしれないけれども、長期になれば適応のような現象が起こってきているのかなというふうにも見えますが、こういった辺りにお詳しい先生がいらっしゃったらぜひ御意見を伺いたいのですが、いかがでしょうか。

どうぞ。

○中西専門委員 トリグリセリドは結構食餌の影響を受けると思うのです。先ほど食餌の摂取量が多いとかいう話もありましたので、その辺と連動しているのかなとは思いますが。コントロールでも大分SDが振れている状況ですし、ばらつきも大きいですね。

あと、確かこの前の6か月のときも議論したかと思うのですが、これを毒性と捉える場合は、トリグリセリドだけを取って変化しているだけではなかなか判定しにくいと思います。その一方で、それ以外の脂質代謝系の病理所見ですとかマーカーと一緒に動いていると無視できないと思いますので、その点を考慮してこれを毒性と捉えるかどうか判定したほうがいいのではないかと思います。

以上です。

○青山座長 貴重な御意見をありがとうございます。

確かに体重あるいは摂取量のごく初期の頃から高くて、そこで対照群との間で体重に有意差がつくと、そのまま平行しているというのとよく相関していて、トリグリセリドも初期の頃にちょっと下がっているのだけけれども、それ以降は差がどんどん小さくなっている

と思います。それから、〇〇〇ですと、そのほかに脂肪等々の組織学的な異常もあったのですが、少なくともこの試験では脂質について何も触れられていないようですので、こちらには特に影響はなかったと考えてよろしいですかね、事務局。

○矢野課長補佐 今、大至急、病理組織のところを見ているのですけれども、申し訳ございません。ちょっと即答が難しいので、もしよろしければ少しお時間を頂戴できればと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

一応、特に記述がないところを見ると、多分そんなに影響はなかったのだろうと思われると思います。それでいくと、これもひとまず毒性とは取らないというようなお考えが先生方の中では浮かんできているのではないかと思います。暫定的に、後で病理のところはまた確認していただくとして、ひとまず毒性影響とまでは言わないということで前へ進んでもよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

そうしたら、ここについてはひとまず毒性とは取らないということにしておいて、次の項目へ移りたいと思います。

○矢野課長補佐

最後に肝重量についてコメントがございましたので、こちらを見ていきたいと思えます。

申請者は、統計上軽微な変化が肝重量に見られたが、関連する病理組織学的所見がなく、雌雄双方で見られていないことから、これを通常の生理学的変化とみなしたという記載がございませぬ。見られたものが赤字、否定的な意見があったところが青字になっているところとございませぬ。ちなみに、FDAも毒性所見とは捉えておりませぬ。

肝重量についてお話をする際には、調査会決定がございませぬので、こちらについて御紹介をさせていただきます。

動物用医薬品の食品健康影響評価における肝肥大の取扱いについて、こちらは平成29年9月7日の調査会で決定されたものになります。関連する部分のみ読み上げさせていただきます。「原則として、生体の恒常性が維持されている限りにおいて、肝肥大は適応性変化であり、毒性影響とはしないこと」、「(1)に示すような肝障害に関連する指標の変化が認められない場合には、生体の恒常性は維持されていると考えられることから、認められた肝肥大は毒性影響ではなく、適応性変化と判断する」。(1)は下のほうに書いてありますが、いずれも病理組織学的な変化を指しております。

「げっ歯類においては、比重量が統計的に有意差を持って増加した場合に、肝重量が増加していると判断する」、「肝重量を毒性とすべきかどうかについては、(1)に示した判断基準を踏まえて検討すべきであり、原則として(1)に示す変化が認められない用量で認められる肝重量の増加及び／又は肝細胞肥大は適応性変化と考えられることから、それらのみでは毒性所見としない」と、このような記載がございませぬ。

ポイントは、表を見て有意差があるか。そして、関連する病理組織学的変化があるか。この2つになるというふうに事務局では考えております。

では、データを見ていきたいと思います。こちらが雄の肝重量のデータになります。〇〇〇の投与群において相対重量及び絶対重量に有意差が見られております。こちらに対して小川委員から、雄の〇〇〇投与群では肝重量は絶対・相対ともに増加しておるというコメントを頂戴しております。

御参考まで、こちらが雌になるのですが、有意差はなしになります。

もう次のポイント、病理組織学的所見があったかどうかを見ていきたいと思います。

この赤字の丸いところは肉眼所見でしたので、無視していただいて結構でございます。

大変失礼いたしました。こちらは肉眼所見を取ってきてしまったので何とも言えないのですが、少なくとも肉眼所見はなかったということが記載されております。

病理組織もないですか。ありがとうございます。

今、吉田委員が横で見てくださっているのですが、病理組織のほうも所見はないと。48ページに該当する部分があるとのこと。大変失礼いたしました。

いずれにせよ、こちらのほうで示しているとおりの、特段の大きな病理組織学的、肉眼的な所見は見られなかったというデータがございます。

小川委員からコメントを頂戴しております〇〇〇の投与群、雄なのですが、こちらを毒性所見と取るか否か、審議いただければ幸いです。お願いいたします。

〇青山座長 ありがとうございます。

今ので吉田委員が横で見てくださっているそうですが、少なくとも病理組織学的な変化はない。それから、Liverのグラムで絶対値が少し重いだけけれども、Liver/Body Weight%は有意差にはなっていない。下はBrain Weight、脳重量比ですね。そうすると、体重比で見ると若干数字は大きめですが、有意差はない。それから、病理組織学的な変化もないということからいくと、ちょっと体重が大きかったせいで絶対値が大きかったと考えて、これは変化があったとしても適応性の変化の範囲内で、毒性とはみなさないという結論が妥当と思われそうですが、そのような判断で先生方、いかがでしょうか。

ありがとうございます。寺岡先生からは同意のサインをいただきましたが、御異論はないでしょうか。

小川先生、どうぞ。

〇小川専門委員 こちらも議論した上で入れないということであれば、それはそれでよろしいかと思います。一応、肝肥大の取り扱いについては、脂質代謝系の変化を伴う場合というのが要件に入っていたと思いましたので、トリグリセリドの変化を取らないということであれば、脂質代謝も入らないというふうになるのかなと。相対、絶対と両方動いているわけではないということと、脂質代謝異常も取らないということであれば、整合性が取れるかなと思います。

〇青山座長 ありがとうございます。

先ほどの中西先生の御指摘とback to backの関係ですが、肝臓も動いていないし、恐らく病理組織学的な検査でそのほか脂質等々にも異常がなかったと考えれば、トリグリセリドの減少も取り立てて毒性というほどではないということで整合性が取れるかと思えます。そのような判断でいかがでしょうか。よろしゅうございますか。

吉田委員、どうぞ。

○吉田緑委員 まず、肝肥大ガイダンスを適用していただいて、ありがとうございます。

1点、絶対重量と相対重量が上がったからといって毒性というルールはもう食安委ではございませんので、それはまずお間違いのないようによろしくお願ひします。

また、前のほうの議論で本剤はP450が増えたり、酵素誘導が起きているようでございますので、そういうことが恐らく臓器重量の増加に一番関与しているのかなというようなことが考えられます。後で結構ですので、先生方、評価書をもう一回前に戻っていただけるとありがたいと思ひます。

以上でございます。

○青山座長 どうもありがとうございました。

それでは、大体これで肝臓の重量についても毒性影響とみなす必要はないという判断で落ち着いたと思ひます。

事務局、お願いいたします。

○矢野課長補佐

サマライズいたしますと、今のところ宿題として残っている体重の変化のところ以外は特に毒性として取らないという決断がなされたように少なくとも事務局からは見えたのですが、そうしますと、宿題を待ってから結論を書くことになるのかなと推察をしているところでございます。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

そうしますと、これでその他のデータを見た後でもう一度体重及び摂餌量のところに戻ってこようとは思ひますが、今のところ体重、摂餌量の問題さえクリアできれば、この試験のNOAELは〇〇〇と判断できそうであるというところで、次へ進んでいきたいと思ひます。

では、引き続き、生殖発生毒性試験のほうの御説明をお願いしてよろしいですか。

○矢野課長補佐

では、生殖発生毒性、37ページから説明をしていきたいと思ひます。

1行目から18行目にかけて、試験方法の説明になります。

まず、親動物ですが、F<sub>0</sub>、F<sub>1</sub>世代の親動物に交配の少なくとも70日前から児動物の離乳完了まで投与を行いまして、離乳完了後に剖検を行いまして、臓器重量及び病理学的検査を実施しております。こちらが親動物です。

次に児動物ですが、F<sub>0</sub>雌の生後4日目に各腹の哺育児を8匹に調整いたしまして、こち

らは雄雌4・4になります。生後13日までにその中から雌雄約30匹/群を選抜いたしましたして、F<sub>1</sub>の親動物としております。この際に選抜されなかったF<sub>1</sub>の児動物、そして、F<sub>1</sub>親動物より生まれたF<sub>2</sub>児動物に関しましては、生後21日目に剖検をいたしまして、各群雌雄1匹/腹につきまして臓器重量を測定しているところです。

また、雄は精子検査を、雌はF<sub>1</sub>の対照群、〇〇〇投与群、受胎率の低下が疑われた個体について原始卵胞数を数えております。

この試験設計の部分に関しまして、青山座長及び中西先生よりコメントがございました。黄色でハイライトされた部分ですが、こちらは青山座長からのコメントに基づき修正を行ったものです。F<sub>1</sub>世代の親動物について、離乳後から投与を開始してF<sub>0</sub>世代と同様に交配、分娩及び哺育児（F<sub>2</sub>動物）の選択を行ったというふうにはほぼ英語直訳で記載をしておりましたが、選択は臓器重量測定のための個体を選んだことを意味するというふうに理解ができるため、選択を行ったという趣旨の文言を修正いたしまして、F<sub>2</sub>児の分娩・哺育をさせたと意味の通る文章に修正をさせていただきました。

また、分娩後を生後に修正したことを受け、中西先生から同様の箇所に修正が入っております。ほかにも少し分娩後という言葉が残っている箇所がございますので、こちらは後ほど事務局で修正をしておきます。

最後に、現行の評価書案には反映されていないのですが、事務局からの御提案でございます。10行目から14行目まで一文で記載されておまして、若干読みにくくなっているため、文章を2つに分けることを提案いたします。全ての修正を含めて読み上げます。

F<sub>0</sub>の雌の生後4日に各腹の哺育児を8匹（雌雄各4匹）に調整し、生後13日までにF<sub>1</sub>世代の親動物として雌雄約30匹/群を選抜した。離乳後から投与を開始してF<sub>0</sub>世代と同様に交配し、F<sub>2</sub>児を分娩・哺育させた。

以上になります。

先に説明を全て終わらせてまいります。

次に、19行目から親動物の試験の結果が記載されております。F<sub>0</sub>及びF<sub>1</sub>の親動物では、生存率や臨床症状にルバベグロン投与の影響は見られず、性周期機関、交配日数等の繁殖パラメータへの影響も見られませんでした。F<sub>0</sub>の雌〇〇〇投与群におきまして2匹、生殖器の変化が剖検で見られましたが、繁殖パラメータへの影響が見られず、F<sub>1</sub>世代に同様の所見が見られなかったことから、生物学的意義は乏しいと判断をしております。

次に、29行目から児動物の試験結果が書いてあります。F<sub>1</sub>及びF<sub>0</sub>の児動物でも出生後の生存率や臓器重量等にルバベグロンの投与の影響は見られませんでした。

34行目からFDAの結論を記しております。FDAは、繁殖パラメータにルバベグロン投与の影響はなしとして、NOAELを〇〇〇としております。しかし、30投与群において投与関係の複数の所見が見られるとして、NOAELを〇〇〇としております。

次のページの2行目から食品安全委員会の結論案を記載しております。事務局案は、繁殖、親動物、児動物に対するNOAELの試験の最高投与量であるNOAELを〇〇〇としてお

ります。

今読み上げたことで分かるとおおり、食品安全委員会とFDAの結論が異なっておりまして、この異なる部分はなぜ発生しているかといいますと、FDAの投与に関連する複数の所見を毒性と取るか否かというところで変わってきます。御参考までに申請者もNOAELを〇〇〇としておりまして、FDAの言う投与に関連する複数の所見というのは毒性所見として取っておりません。

では、FDAの言う投与に関連する複数の所見なのですが、こちらは2つございます。1つ目が甲状腺重量の減少。もう一つが慢性進行性腎症の発現頻度の増加。この2つを複数の所見というふうに言っております。こちらについて事前に事務局より問題提起をさせていただきましたところ、青山座長、中西委員、小川委員、山本委員よりコメントを頂戴いたしました。コメントは38ページ目から39ページ目にかけてボックスの中に入っております。

まず、甲状腺重量に関しまして、青山座長より、比体重値に有意差が見られなかったことから、偶発的な変動と解釈してよいと考えますというコメントを頂戴しております。慢性進行性腎症、CPNと略しておりますが、こちらに関しましても青山座長より、有意に発生率が増加したことに関して、毒性と捉えることもできるのだけれども、低用量群、中用量群における発生率が求められていない。なので、NOAELの設定は困難ではないかと。病理の先生方の御意見を伺いたいというコメントを頂戴しております。

中西委員からは、F<sub>1</sub>の図でCPNが有意に増加していて、F<sub>1</sub>雌でも高用量群で石灰化が有意に見られると。他方、F<sub>1</sub>の試験終了時の所見では報告がなくて、可逆性の影響とも考えられるという御意見を頂戴しております。

小川委員からは、本試験の抄録にある表より、検索匹数の母数の御紹介と、あと高用量のみ有意と理解することができるというコメントを頂戴しております。

最後に山本委員からは、投与の影響がないと言えるかは少々疑問だと。皆様の御意見を伺いたいというコメントを頂戴しております。

説明が長くなり大変恐縮ですが、当該試験内容につきまして、御審議いただければ幸いです。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。

まず、文言の修正については本質的なことではないので、一応事務局から通して読んでいただきましたが、改めて最終確認を先生方にさせていただければよろしいかと思えます。

それから、少し気になったのが37ページの23行から24行です。剖検において〇〇〇 体重/日投与群のF<sub>0</sub>の雌2匹に見られた生殖器の変化はルバベグロン投与の影響と考えられたが云々と書いていますが、たった2匹のF<sub>0</sub>の雌だけで、F<sub>1</sub>世代で見られていないから生物学的意義に乏しいと、ちょっと日本語が気になりました。つまり、F<sub>0</sub>で2匹しかなかったので、この時点で影響と考えたがというのはちょっと言い過ぎのような気がして、2匹に見られたけれども、F<sub>1</sub>世代において同様の所見は見られなかったので、生物学的意義に

乏しいというふうに文言を修正してもいいかなと思っています。これについても本質的な問題ではないと思いますので、後ほど先生方に確認いただければと思います。

残ったのは、FDAが言うところでは甲状腺の重量と慢性腎症と2つあるから親に対して〇〇〇は影響量ではないかというような記載があるという点。これについて、多分、甲状腺の重量については比体重値に全然差がないようなので、これは否定してもいいのではないかなというのが青山の第一感であります。

それから、2つ目の慢性腎症については、これは実は診断というのほどこまでいっても病理組織学的な検査を実施して診断する必要があるだろうと思うのですが、この試験では肉眼的な変化が見られたものしか腎臓を切っていない群が2つあります。つまり、対照群と高用量群については全動物の検査をしているのですが、低用量と中間用量では肉眼的に異常があった腎臓だけしか切っていないので、多分そこで見られた頻度は〇〇〇と〇〇〇で大体5割ぐらいになってはいるのですが、全部調べたら〇〇〇が〇〇〇になるかもしれないし、〇〇〇は〇〇〇になってしまうかもしれないということで、ちょっとこれを取り上げて議論するのは難しいのではないかなというのが、もともと青山が言いたかったことあります。

ですから、高用量群で〇〇〇を捕まえて仮に影響だと言ってしまうと、この指標についてどこまでだったら影響がないという結論が出しにくくなってしまいますよということをお伝えしたかったということで、影響と取れと言いたかったわけではないということをお伝えしていただいた上で、これについては検査していないことも含めてちょっと病理の先生方に、例えば程度との関係で考えればいいのか、その他の問題も、雌雄差があるのかなということも含めて御意見を伺いたいと思っております。

趣旨がうまく通じていなかったものですから、病理の先生方のコメントも、そういう質問だったら今ちょっと違う意見がありますという可能性があると思いますので、お伺いしてみたいのですが、いかがでしょうか。

もしよろしければ、島田章則先生、こういった問題をどう考えていくかということについて御意見があれば伺いたいのですが、いかがでしょうか。

○島田章則専門委員 ありがとうございます。

参照の資料の350ページにF<sub>1</sub>の腎所見についての表があるのですが、これを見ていただくといいかなと思うのですが。

基本的には、座長がおっしゃられたように、組織学的な解析をした数の問題というのがあって、用量依存性とかを確認できない、NOAELを検出できないという数の問題がまずあります。

一方で、chronic progressive nephropathyという病態が実際にどのように確認されているのかというところを、実際に表を見て理解するとイメージしやすいのかなと思っています。

今お話しした解析の数、それから、実際どういう所見がどの程度を踏まえて見られている

のかというところを、私が手元で見ている表を見ながらお伝えしたいと思います。

これにつきましては、いただいた評価書の38ページの【事務局より】の囲ってあるP79の中に下線があるところ、F<sub>1</sub> maleでは〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇というように〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇mgグループのこのような結果は所見を得られたと書かれているのですが、これはあまり顕著な所見ではない、あるいは用量依存性が見られないので、この参照論文を書いた方は、これは毒性ではないという評価にしていると思います。

それで、実際の病理所見の表を見て見ますと、中西先生も御指摘されましたように、それから先ほど座長も御指摘いただきましたように、コントロールは〇〇〇、最高用量の〇〇〇のほうは〇〇〇を見ているのですが、Animalとしては中間の用量は〇〇〇と〇〇〇というふうに少ないです。そして、実際の検索したkidney、腎臓を見ると、さらに中間の用量のものは少なくなっています。

これがなぜかということは、私はよく分からないのですが、参照論文の中でもコントロールと高用量のものを組織解析の対象としたというふうにしています。実際にchronic progressive nephropathyのところを見るとどういう発生頻度になっているかというと、程度はminimal、mild、moderateとありまして、コントロールのほうは全部で〇〇〇あり、そして、最高用量の〇〇〇のほうで〇〇〇あり、これは有意差があるという印がついています。この中身を見ると、minimal、mild、moderateというのがやはり高用量、〇〇〇mgのほうだと数が若干多いですので、発生頻度、それから程度も、高用量だと確かに多いだろうと思われるのですが、冒頭でお話ししましたように、中間のところの匹数が少ないことから、用量依存性とかあるいはNOAELを確認することは困難だということだと思います。

だとしても、この所見を毒性と捉えるかどうかということにつきましては、ほかの先生方もコメントされていますけれども、高用量のところでは統計的に有意差があること。それから、程度も若干moderateまでのものも出ているということで、何らかの腎障害がこの薬剤で誘発されていると考えるというのも一つの理解の仕方かなと今考えています。議論をよろしく願いいたします。

○青山座長 島田先生、ありがとうございます。急に振ってしまって申し訳ありませんでした。

そうすると、いずれにせよ一番上の用量ではなぜかF<sub>1</sub>世代の雄でだけ少しCPNが増えていると読んだほうが良いというような印象が持たれるということですね。

○島田章則専門委員 そうです。

○青山座長 慢性毒性その他では出ていないけれども、こちらの試験ではF344なのかな。系統が違う可能性があるので、必ずしも繁殖試験のSDラットの場合にどうなのかというのは、直接比較はしにくいという状況ですね。ないデータは考え過ぎてもどうにもならない点があるので、一番上の用量だけは腎臓に影響があったであろうと、少なくともそこは取っておいたほうが良いのではないかなというような御理解の先生が多いかなと思いますが、

山本先生もコメントをくださっていますので、山本先生、よろしければ御意見いただけますでしょうか。

○山本専門委員 今、島田先生がお話しされて、座長もお話しされたように、やはり中間用量は全て調べていないので、用量依存性があるかどうかというところは分からないのですけれども、バックグラウンドが同じでないので、きちんと比較はできないにしても、SDラットで行った場合には高用量では腎臓の慢性進行性腎症が確認されているということは記録として残しておいたほうがいいのではないかと考えています。

この薬剤だけの毒性なのか、それともprogressionのようなもともとなりやすいものに対してそれを促進する効果なのかもしれないのですけれども、ちょっと気になりましたので、記録としては残しておいたほうがいいのではないかなと思いました。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

そうすると、お二人ともこれだけは毒性と取っておきましょうという御意見かと思いません。念のため、小川先生、病理のお立場からすると似たような御意見になりましょうか。

○小川専門委員 今までの御議論で結構かと思えます。

○青山座長 ありがとうございます。

そうすると、余り深掘りして下がどうだったのだとこだわらずに、一番上の用量だけは慢性腎症を取っておいて、それでNOAELは〇〇〇になりますか。FDAと基本的に同じ判断になるということですね。失礼しました。そのようにしたいと思いますが、先生方、よろしゅうございますか。

ありがとうございます。

ただし、繁殖に対しては、何ら悪影響はないという結論です。

では、事務局、これでこの部分はひとまずこのような結論で前に進みたいと思いますので。

中西先生、どうぞ。

○中西専門委員 先ほど座長は、繁殖に関してはあまり影響がないとおっしゃったのですけれども、むしろこれは腎発生の段階に何か影響があるのではないかなと個人的には考えています。というのは、F<sub>0</sub>の親動物に投与しても特に腎臓の病理所見は記録されていなかった一方で、F<sub>1</sub>の21日齢に関してこういう所見が認められていて、繁殖が終わった後の所見では特に記載はなかったように記憶しています。本当にきちんとやっているのかどうかというのにも疑いを持って見てしまっています。

この影響は発生初期段階というか、離乳前ぐらいの幼若の動物に対しての影響なのかなと思ってF<sub>2</sub>の所見も見たのですけれども、余り詳しく記載がされていないみたいなので、F<sub>2</sub>ではよく分かりませんでした。したがって、その辺がどこまできちんと試験しているのか分からないのですけれども、少なくとも幼若期にそういう影響が出るので、コメントにも書かせていただきました。また、島田先生がおっしゃったのは雄のデータなのですが、

雌の腎臓の方も〇〇〇で有意に石灰化が出ているのですね。報告書の方に雌に関する記述は特にはないのですが、やはり何かしらそういうアクションがあるのではないかと考えて、そういうコメントをさせていただいた次第です。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

大変申し訳ありません。私は今、手元に表を全ては持っていないのですが、そうすると先ほど来議論している雄で観察数と異常があった〇〇〇、〇〇〇云々というのは、PND 21の離乳児での頻度ということですか、中西先生。

○中西専門委員 そうだと思います。

○青山座長  $F_2$ については離乳と同時に試験を終えてしまっているようですが、 $F_1$ がアダルトになった後のデータというのもあるのですね。

○中西専門委員 あったと思います。 $F_2$ は肉眼所見しかやっていたような印象なので、 $F_1$ で終わったのかなという印象を持ったのですが、一応一通り関連ページを確認したところ、漏れているかもしれないですが、それしかなかったので、データを取っていないのか、所見がなかったのかは判断できないのですが。

○青山座長 ありがとうございます。

吉田委員、どうぞ。

○吉田緑委員 青山先生、ガイドライン上は21日は病理組織は見ましたっけ。今の中西先生の御発言はすごく重要なポイントで、といいますのは、ラットは21日などでCPNは出ません。慢性進行性腎症というのは加齢とともに増えますので、SDは出やすいですが、21日では対照群も含め、出ません。ゼロです。なので、もしそれが本当に出ているというようなデータであれば、もう一回そこは見直していただかないと、一つのポイントは本当にPND 21のデータかどうかということ。それで、 $F_0$ では出ていなくて、アダルトになったのは多分、病理組織学的変化を見るのがコントロールと高用量群で、中間用量は異常があったものだけというようなガイドラインになっていると思うのです。なので、そこはちょっと確認していただかないと、もし本当に21日の雄だけでも、それも $F_1$ で出たのであれば、今、中西先生がおっしゃったことは、多分そういう何らかのことがマターナルなり子宮内ばく露で起きている可能性を否定できなくなってしまうので、非常にここは重要なポイントなので、報告書が今回ありますから、そこだけでもまず確認しないと議論が進まないのではないかと思います、申し上げました。

以上でございます。

○青山座長 ありがとうございます。

最初にお尋ねいただいたガイドライン上の問題ですが、通常、哺育児の腎臓について病理組織学的検査をすることはないので、今手元になくて申し訳ないのですが、僕はてっきりこれはアダルトの所見だと思い込んで議論をしておりました。それで、中西先生からPND 21ということでしたので、ちょっと事務局、申し訳ないですが、この部分をちょ

っと確認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。確認いたしまして、またフィードバックいたします。

○青山座長 ありがとうございます。

それから、これはちょっと変則なので、F<sub>2</sub>については離乳と同時に終わってしまっているようですから、むしろ最近の拡張型の1世代試験のコホート1AがF<sub>2</sub>を取って、そのまま繁殖で終わったのかなというふうにも見えますが、もし腎臓に強い影響があつて、離乳の頃に異常が出るとすると、例えばレニン-アンジオテンシンレセプター作動系のところを強制的に阻害するような化合物だと、delayed teratogenicityで、胎児では検出できないものが離乳の頃までに、この場合は慢性腎症ではなくて水腎症だったと思うのですが、そういったものが出るようなケースもありますので、ここは吉田委員がおっしゃるようによつと確認したいと思います。

事務局が確認してくださっている間に次の議論というのは難しいですよ、事務局。

○矢野課長補佐 座長、ありがとうございます。きちんと確認をした上で、一度フィードバックをさせていただければと思いますので、ここも宿題として引き取らせていただければ幸いです。

○青山座長 ありがとうございます。

では、続いて、今の中西先生の発生毒性として見る必要があるかということも含めて、発生毒性試験のほうへひとまず移りたいと思います。40ページの発生毒性試験について、よろしいですか。

○矢野課長補佐 了解いたしました。

では、40ページ、(2)妊娠ラットを用いた発生毒性試験について御説明いたします。

6行目から試験設計の記載がございます。妊娠6～19日目のラットにルバベグロンの経口投与を行い、投与期間中の症状の観察、体重等を測定し、投与終了後、妊娠20日目で剖検をし、外表、内臓、骨格の検査を行ったものになります。

12行目から母動物の所見になります。○○○の投与群で体重の増加抑制及び摂餌量の減少が見られ、これを毒性所見として表に含めております。また、着床数、生存及び死亡胎児数、胎児の体重などに投与の影響はなく、胎児の外表、内臓、骨格検査においてルバベグロン投与に関連すると考えられる異常はございませんでした。

18行目から胎児に対する毒性ですが、こちらはルバベグロン投与に関連した所見はございませんでした。

結論といたしまして、体重増加抑制等が○○○で見られたことから、母動物のNOAELを○○○、胎児にルバベグロン投与に関連する異常がなかったことから、NOAELを最高投与量の○○○とし、催奇形性は見られなかったとの案を作成しております。

事務局より御意見を踏まえて文言の修正をしておりますが、内容を大きく変えるものではございませんので、些末なものについては説明を割愛いたします。

続きまして、41ページ、(3) 妊娠ウサギを用いた試験になります。こちらは体内動態の試験、ウサギの①と並行して実施されたものでございます。先生方の記憶も新しいかと思いますが、こちらは失敗した試験でございます。1つ目で失敗して、類似の試験をもう一度したということで、それを先生方に御指摘を受けまして削除したという経緯がございます。ですので、こちらと一緒に削除の提案をさせていただきたいと思っております。

失敗している試験ではございますが、御参考まで内容の御紹介をさせていただきます。妊娠7から19日目に、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇の投与を行い、投与期間中に症状観察を行いまして、投与期間終了後、妊娠29日目に剖検を行いました。結果、死亡、切迫殺、流産が複数見られまして、特に最大容量である〇〇〇を投与した群は最大耐量を超えていると判断された経緯がございます。

ただ、胎児に関しましては、剖検のいずれにおいてもルバベグロン投与に関連すると考えられる異常はございませんでした。FDAはNOAELを設定しておりません。

再度の御提案になりますが、こちらの試験に関しましては削除の御検討をいただければと思います。

最後の生殖発生毒性試験についても御説明をさせていただきます。

42ページ、(4) 妊娠ウサギを用いた発生毒性試験を御覧ください。23行目から試験設計の説明になります。妊娠7から19日目にルバベグロンを〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇投与いたしまして、投与期間中は症状の観察など、投与期間終了後に剖検を行ったという試験になります。

次のページ、1行目から12行目辺りまで、そして、表27に母動物の試験結果が記載されております。母動物では〇〇〇の投与群で体重増加抑制及び摂餌量の減少が見られました。それを毒性所見として表に含めております。ルバベグロンの投与に関連する死亡、流産、早産、剖検の所見はなく、母動物の生殖パラメータ、子宮の観察結果についても投与の影響はございませんでした。

12行目の後ろ辺りから胎児の試験結果になります。胎児の外表、内臓、骨格検査では、投与に関連すると考えられる異常変異は見られませんでした。

結論です。母動物で〇〇〇投与群におきまして体重増加抑制などが見られたことから、NOAELを〇〇〇といたしまして、胎児に関しましてはルバベグロン投与に関連すると考えられる異常が見られなかったことから、発生毒性のNOAELを〇〇〇としております。催奇形性は見られなかったとしております。

以上、生殖発生毒性について説明いたしました。御審議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。

発生毒性については非常に分かりやすい結果だと思います。まず、40ページのラットにおける発生毒性試験では、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇 mg/kg 体重/日で妊娠の6から19日まで投与したという試験がありまして、一番上の〇〇〇 mg/kg 体重/日の群では体重増加抑制があつて、その他臨床所見で脱毛、鼻吻部あるいは口周辺の赤色物とか流涎が

出ている。それから、摂餌量も低下したと。だけれども、胎児については何も影響がなく、奇形もなかったということです、ここに書いたとおり、親に対するNOAELは〇〇〇〇、胎児に対しては〇〇〇〇、催奇形性はないという結論が得られると思います。

これについては比較的明瞭ですが、先生方、何か御意見ございますでしょうか。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

続きまして、ウサギの試験ですが、先ほど事務局からお話があったとおり、41ページの10行目から出ている試験は、実は前のほうのセクションで薬物動態のところであったとおりで、一回このような小規模でやってみてうまくいかなかったので、その後に試験をやり直したというときに、発生毒性試験の中で一部の動物をサンプルにして薬物動態を見ているというものです。薬物動態試験の議論でも1つ目の試験については試験自体が失敗に終わっていることから削除ということにしましたので、ここでも同様に削除してはどうかという事務局の提案です。削除のほうが無誤解がないと思うのですが、先生方、御同意いただいでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

では、特に異論はないということで、41ページの10行目から42ページの15行目、表26までは削除とさせていただきます。

42ページの22行目から同じくウサギの発生毒性試験が実施されております。これにつきましても特段問題になるようなことはなくて、一番上の〇〇〇 mg/kg 体重/日の群では母動物に体重増加抑制、摂餌量の減少がありまして、大体餌を食べなくなりましてと排糞量が減るので、排便量の減少とか、無便はきっとno fecesと書いてあったのだと思うのですが、こういった所見がはっきり出ていて、〇〇〇の用量は母親に対する中毒量、〇〇〇以下は母親に対して無毒性量、胎児については一番上の用量でも特に異常がなくて、奇形も見られなかったという結論です。

これについても極めて明快だと思いますが、このままこのような記載でお認めいただいでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

では、発生毒性についてはNOAELも得られているし、催奇形性も認められなかったという結論にしたいと思います。

では、安全性薬理のところへ移りたいと思います。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。

43ページから「8. 安全性薬理試験」について御説明をさせていただきます。

初めに、前々回まで安全性薬理試験においてNOAELの記載をさせていただきました。ですが、こちらは一律削除の提案をさせていただいております。もともと毒性ではなく薬理作用を見るための試験であり、特に用量などの設計が毒性試験と異なるため、通常、NOAELの設定はしないというふう聞いております。実際、原著でもNOAELやLOAEL

の記載はございません。こちらは事務局のミスでございます。特に反対の御意見もございませんでしたので、削除に御同意いただければ幸いです。

では、まず44ページ、(1) 行動及び中枢神経系への影響ですが、こちらはマウスにルバベグロンの懸濁液を単回経口投与いたしまして、各種検査を実施し、行動及び中枢神経系への影響を検討いたしました。最高用量の〇〇〇 mg/kg 体重/日までの投与で影響は見られませんでした。

次に、44ページの(2) 呼吸器系の影響を見たものになります。ラットにルバベグロンの懸濁液を単回経口投与いたしまして、投与24時間後まで呼吸数、1回換気量等を測定したものです。その結果、〇〇〇から〇〇〇 mg/kg 体重/日までの全ての投与群で有意な呼吸数、分時換気量の増加が見られました。

次に、35行目から(3) 心血管系への影響でございます。こちらは次のページに進んでいただきまして、②を御覧ください。サルにルバベグロンの懸濁液を単回経鼻胃管投与いたしまして、投与24時間後まで動脈血圧、最大左心内圧時間変化率などを測定したものでございます。その結果が14行目以降に記載されておりますが、全ての投与群、こちらは〇〇〇から〇〇〇になりますが、軽度の心拍数の減少、最大左室内圧時間変化率の中等度の低下が見られまして、心収縮性への影響が見られたというものでございます。

以上が安全性薬理試験に関する御説明なのですが、45ページ目以降にその他の試験もございまして、こちらを簡単に御紹介だけさせていただきます。こちらに記載してあるものは皮膚や眼への刺激に関するものでございます。食品安全委員会事務局が対象とするのは食品を介して経口摂取するものであり、今回のルバベグロンの適用動物への使用も飼料添加剤であり、経口摂取となっております。このため、ここにある記載が何か結論に影響を及ぼすかという、あまり関係はないものなのですけれども、いつも参考として記載をしているものでございます。

9の説明は割愛させていただきますが、簡単に(5)です。47ページですが、こちらは若干関係する可能性があるのも簡単にだけ御説明させていただきますと、ヒトの血漿中のタンパク結合率というのが算出されまして、こちらは平均で95から97%程度ということでございました。

以上、安全性薬理試験とその他の試験について御説明させていただきました。

一度説明を止めます。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。

では、先生方、43ページに戻ってください。ここでボックスに書いてあるとおりでありまして、薬理試験というのは要するに薬理作用の出る用量でどんな作用があるかを見ることが試験の本質ですので、基本的には影響の出る量で調べているものがほとんどです。したがって、NOAELが取れないのは当然というか、NOAELばかりになってしまったらそもそも薬理作用が見られていないということですので、こういった一連の試験については、NOAELに関する記載をすべて削除したいと思います。

先生方、これについては御了解いただいてよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

その上で、行動及び中枢神経系への影響、呼吸器系への影響、心血管系への影響というのが続いております。この内容については一部文言の修正をいただきましたが、特に御異論はないようでしたので、事実が淡々と記載してあるということです。何かお気づきの点あるいは修正のコメント等をつけ忘れていらっしゃるようでしたらここでお伺いしますが、何かございますか。よろしいですか。

では、ここについてはそれぞれの影響を淡々と記載することとします。

それから、45ページ、29行目から「9. その他の試験」というのがあります。先生方、御存じのとおり、例えば農薬専門調査会で議論されるような農薬ですと、眼刺激、皮膚刺激というようなことが使用者安全と消費者安全と両方の観点から議論する必要があるのについているわけですが、動物用医薬品の場合は使用者安全の観点の議論は必要なくて、我々はあくまで肉、卵、乳製品等々、畜産物に残留する危険物質、検体を食事とともに摂取した場合の毒性を議論するので、「9. その他の試験」の中で(1)から(4)までは削除してしまってもいいのではないかという議論がございます。書いてはならないということではないと思いますので、もしもこういったものも参考になるから残したほうがよいという意見が大勢であれば残してもよいかというようなことと思いますが、削除でよいということであれば削除してはどうかというのが事務局の提案と理解できると思うのですが、事務局、そういう趣旨に理解してよろしいですか。

○矢野課長補佐 座長、ありがとうございます。御説明のとおりでございます。恐らく評価には関係ないのですけれども、今まで歴史的にずっと記載してきたということもございまして、参考情報ということで記載させていただいております。削除しても痛くありませんし、残っていても痛くないというものでございます。調査会の決定に従います。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。

ただし、(5)のヒト血漿でタンパクとの結合についての情報というのは、食品経路でばく露を受けたとしても参考になるので、削るとしてもこれは残したほうがよいということかと思えます。ですので、(1)から(4)を削除してしまうか、(5)があつてこれを残すのであればこのまま残しておいてもいいかということで、これは科学の問題というよりは我々の評価書をつくるときのポリシーに関する議論かと思えます。単純に先生方、正直にお答えいただいていると思います。せつかくあるのでこのまま残しておいて差し支えないとお考えか、あるいは削除してしまうかということなので。

どうぞ、寺岡先生、お願いします。

○寺岡専門委員 どちらでもというのが正直なところなのですけれども、1つ御質問したいのは、ほかの専門調査会とずれがあつてというか、統一、整合性が取れなくてもというか、ほかの専門調査会では記述を残すし、あるいは残さないというようなことがあつても

いいということなののでしょうか。それとも、ほかのところはこういった記述はないのでしたっけ。

○青山座長 お尋ねありがとうございます。

事務局、特にback to backの確認になる肥料・飼料等との整合性はある程度考えたほうがいいのかと思うのですが、それも含めて、事務局としてはどちらがよいとお考えかをお伺いするのがよからうという御指摘かと思います。いかがでしょうか。

○矢野課長補佐 青山座長、ありがとうございます。

よろしければ別の調査会の評価書を見て、正直なところ、先ほど申し上げたとおり、入ってもあまり異議はないのですけれども、ほかのところが入れているのであれば入れるというお考えであれば、こちらのほうで調べてまたフィードバックいたします。

○青山座長 ありがとうございます。

では、寺岡先生の御指摘どおりで、まず整合性を見て、その上で判断するというところで、ここは一旦座長でお預かりさせていただくことにしたいと思います。

では、時間も押しておりますので、ヒトにおける知見へ進みたいと思います。よろしくをお願いします。

島田美樹先生、どうぞ。

○島田美樹専門委員 もし、皮膚とか眼の刺激性の試験とか（１）から（４）までを抜くのであればということなのですからけれども、「10. ヒトにおける知見」にタンパク結合を、ヒト血漿ですので、入れてしまってもいいのかなと思いました。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

確かに、もし（１）から（４）を取るのであれば、「9. その他の試験」という項目を抜いてしまって、47ページの冒頭にある（５）タンパク結合というのは「ヒトにおける知見」の中の適切な場所に移動することもできるということで、事務局、参考になさってください。

では、47ページ、18行目「ヒトにおける知見」のところから、事務局、説明をお願いいたします。

○矢野課長補佐 ありがとうございます。

47ページ、（１）過体重健康成人を対象とした用量漸増単回経口投与試験となっております。こちらのルバベグロンはヒトの薬としての開発が進んでいた経緯もございまして、ヒトに投与した試験の結果がございます。こちらはPODになる可能性も高いため、少し詳しく説明をさせていただきます。

まず、（１）の二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験です。こちらは投与される側も投与する側も自分が投与されたのがルバベグロンなのかプラセボなのか分からないように行う比較試験とのことです。本試験は当初男性〇〇〇名、女性〇〇〇名、合計〇〇〇名がそれぞれ〇〇〇人ずつ、3つのパネルに分かれて試験に参加しておりました。そのうち男性

〇〇〇名が途中で試験条件を満たさなくなる等して脱落をいたしまして、別の者に変更になっています。結果、最終的に男性〇〇〇名、女性〇〇〇名となり、試験が完了しているところです。その多くが過体重または肥満の条件を満たす海外の方でした。1パネル〇〇〇人中〇〇〇人はルバベグロンを、〇〇〇名は偽薬、プラセボを経口摂取するという試験になっております。投与される量は〇〇〇から〇〇〇 mgを9段階に分けて、1パネルにつき徐々に濃度の高くなるルバベグロンを最低7日間の間隔を空けて3回摂取するというものです。

具体的に用量を申し上げますと、パネル1は〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇 mg、パネル2は〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇 mg、パネル3が〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇 mg、こちらを最低10時間以上の絶食後に200 mLの水を用いて経口摂取しているものでございます。

検査項目は安全性に関する評価といたしまして、血圧、心拍、心電図を投与前、投与後2～72時間後に計測しており、体温、体重を投与時ごとに測定いたしまして、臨床症状及び運動能力を随時チェックしたというふうに記載がございまして、また、血液、血液生化学的検査及び尿検査も実施されております。

並行いたしまして、生物学的評価といたしまして、投与72時間後まで血中のルバベグロンの濃度を測定し、薬物動態の評価も実施しているところです。

そして、最後に薬力学的評価といたしまして、イソプロテレノールテストというものを実施しております。こちらはβ遮断薬を投与いたしまして被験者の心拍数を見る試験ということです。その結果ですが、薬物動態を50ページの表29に示しております。ルバベグロンは体内に速やかに吸収されまして、 $T_{max}$ はおおむね1～2時間、 $C_{max}$ 及びAUCは個体間で大きなばらつきが見られました。安全性に関する評価ですが、重篤な症状を呈した方はおられません。見られた悪影響がmild、moderate、severeに分けて表で集計されておりますが、全ての投与群におきましてシビアな悪影響が見られた方はゼロでした。試験中に観察された有害事象の多くは軽度で、〇〇〇 mg以上の投与群で見られまして、主な有害事象は軟便と腹痛などの胃腸管障害及び頭痛でした。

多少修正が入っているのは、小川委員から頂戴したコメントを踏まえて少し詳しくに症状を記載しているものでございます。体重及び運動能力に大きな変化はございませんでした。心電図も臨床額的に重要な変化はございませんでした。ただ、〇〇〇投与で24時間後にQT感覚が対照と比べて〇〇〇 m秒長くなったというのがございます。

また、 $T_{max}$ 後に血圧と心拍数が低下しております。血液生化学的検査では〇〇〇の投与でカリウム濃度の減少が見られております。

イソプロテレノールテストの結果ですが、〇〇〇 mg投与からプラセボと統計学的な差が見られるようになりました。血圧と心拍数について詳細な結果を見ますと、仰臥位における拡張期血圧及び心拍数が〇〇〇 mg投与からプラセボ投与と統計学的な差が見られたと記載がございまして、このため、先ほど申し上げました〇〇〇 mg投与、こちらから有意差があったということで、NOAELを〇〇〇、こちらを換算いたしますと〇〇〇と考えて

おります。こちらが①の試験になります。

続きまして、②の無作為化オープンラベル2期クロスオーバー試験になります。こちらは49ページの5行目からになります。

こちらは①の先ほどと違う点は、ルバベグロンを投与する者とプラセボを投与する者がそれぞれ特定されておりまして、何が投与されたかが分かっているというものでございます。1回目にルバベグロンを投与された方は、2回目にプラセボを投与するということで交換をするのでクロスオーバー試験というそうです。

先ほどと同じくヒトに単回経口投与する実験なのですけれども、こちらの試験の目的は食事の影響を見ることとございます。ルバベグロンを投与した後に高脂肪食を摂食いたしまして、ルバベグロンの動態を主に見ているものです。したがって、毒性を見ているものではないというものでございます。

少なくとも14日間の休薬期間を挟みまして2回、一晚絶食後に高脂肪食を摂取して、ルバベグロンを〇〇〇 mg投与されるというものを行っております。

大変失礼いたしました。(1)のほうは49ページの表28です。②のほうは50ページの表29になります。こちらに示してございます。

絶食後の投与と比較いたしまして、高脂肪食摂取後では $C_{max}$ が300%、AUCが69%増加いたしまして、溶解と吸収の増加による可能性が推察されております。

こちらにも有害事象に関しまして小川委員から、少し細かく書いたほうがいいのではないかとということで修正をしてあるところでございます。

最後に、50ページの(2)過体重健康成人を対象とした反復経口投与試験になります。こちらは全く別個の試験でして、過体重の成人男女8名に1日1回、14日間、ルバベグロンまたはプラセボを投与しております。こちらは反復投与した臨床試験となります。ルバベグロンとして1日当たり〇〇〇または〇〇〇 mgを投与しました。投与最終日の投与120時間後まで血中ルバベグロン濃度の測定を行っておりまして、〇〇〇 mg投与群では一緒に代謝物M1も測定しております。結果が次のページの表にまとめられております。

ルバベグロンのばく露は反復投与においても用量比例を示しました。また、代謝物M1については未変化体と比較いたしまして投与14日における $C_{max}$ が約2倍、 $AUC_{0-24,ss}$ は約3.8倍という結果でございます。また、反復投与によるばく露の増加が見られました。有害事象に関しましては、プラセボと類似しており、30行目、心拍数、血圧及び臨床検査では懸念される変化はございませんでした。ただ、イソプロテレノールテストでは心拍数の上昇抑制作用、 $\beta_1$ アドレナリン受容体拮抗作用がこちらは〇〇〇 mg投与から確認されております。

まとめといたしまして、イソプロテレノールテストの結果から、LOAELを〇〇〇と考えております。

以上、試験3つにつきまして御説明をいたしました。審議を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。

通常の化合物ですとヒトの知見というのはほとんど限られているのですが、この化合物につきましてはそもそも痩せ薬目的で開発が進んだという経緯があるので、やや肥満の方を対象として様々なデータが取られております。これがリスクの評価にも使えるものであれば積極的に使いたいということで、今、3つの試験が紹介されました。

1つ目が過体重健康成人を対象とした用量残存単回経口投与試験。これはちょっと私、説明を聞いていてあまりよく理解できていないのですが、投与を受けた人は、1回だけどれかの用量の投与を受けているというふうに理解していいのですよね。そうではなくて、一人の人が複数の用量を、例えば最初は15で、その次が幾つでというふうに何回かにわたって投与を受けているというふうに理解するのですか。

○矢野課長補佐

今、座長が説明された最後のほうですね。同じ者が別の用量を投与されるという、そちらが正しい理解でございます。

○青山座長 ありがとうございます。

そうすると、NOAELのところにも関係するので念のため、しつこいようで確認ですが、例えばある方が〇〇〇mgを投与されたとする、これで〇〇〇 mg投与後、投与前、投与0.5、1、2、4、6、8、10、16、24と72時間後まで血液を採取して、血漿中の濃度を測るとともに、その間に様々な検査を受けて、例えば心電図を取るとか、ほかに何か副作用みたいな気分が悪くなることはないですかというような臨床的なフォローを受けたというふうに理解すればいいですか。

○矢野課長補佐 そのとおりでございます。

○青山座長 ありがとうございます。

恐らくですが、〇〇〇で何ともなかった人は、最初に事務局から説明があったとおり、次は〇〇〇だったかな。それで〇〇〇というふうに何日か置きに3クルールの投与を受ける。そういうちょっと複雑なことをやっていたということですね。

そのときに何があったかということは一部御指摘があったので、例えば有害事象についてやや詳しく書いてあるということですが、結論を言いますと、〇〇〇 mgを摂取した場合には何も起こらなかったけれども、〇〇〇 mg以上の用量でこの剤を摂取すると、何らかのここに書いてあるような仰臥位における拡張期血圧減少及び心拍数減少並びに云々かんぬんというのが見られたということです。なので、人に対するNOAELは〇〇〇で、48ページの下、57に脚注があって、結構重いですね。被験者の平均体重が93.9 kgだったので、これで換算すると、〇〇〇であれば何も影響はなかったということですね。

これについて、このような先生方のコメントに沿った修正がなされていますが、何かさらに修正が必要なことはありますか。

島田美樹先生、どうぞ。

○島田美樹専門委員 修正ではないのですが、ちょっと文言の使い方で、47ページの24行目から25行目のところで、先ほど投与パネルごとに3用量ですよ。例えば〇〇〇、〇〇

○、○○○とかいった形で行って行って、ここでの9回の漸増投与というのはどういう意味になってくるのでしょうか。教えていただければと思います。

○矢野課長補佐 島田美樹先生御指摘のとおり、パネル1、2、3に分けて3つずつ用量を増量して投与しておりますので、それが分かるように書き換えたいと思います。御参考までにもう一度だけ読み上げさせていただきますと、パネル1の方は○○○、次が○○○、最後が○○○。パネル2の方が○○○、○○○、最後に○○○。パネル3の方が○○○、○○○、○○○となっております。こちらが分かるように修正をさせていただきます。

○青山座長 ありがとうございます。

島田先生。

○島田美樹専門委員 それで、9回の漸増投与とはどういうことですか。ちょっと意味が理解できない。

○矢野課長補佐 補足させていただきます。大変申し訳ないです。3シーケンスで3用量を分けてやったので、3掛ける3で9になっております。なので、9回投与されましたよという意味なのですが、島田先生御指摘のとおり、もう少し砕いて書いたほうが分かりやすいと思いますので、そちらは事務局のほうで修正させていただきます。

○島田美樹専門委員 すみません。ありがとうございます。

○青山座長 では、ここは座長でお預かりして、事務局と、私も分かったような分からないようなところが正直ありますので、つまり、そうすると全ての人がこの給与量、9つの用量を1回ずつ受けたということではないということのようなので、もうちょっと読者が分かりやすいような表現にさせていただきます。

そのほか、ここについてお気づきのことはありますか。

では、ここではNOAELが○○○と求められています。それから、49ページの5行目から②、こちらは今度は無作為化オープンラベルということで、それぞれの人が今回はプラセボですよとか、今回は投与しますよということを知った上で、絶食後と摂食後の各1回、試験に協力いただいたということです。ここではそれぞれむしろ代謝のデータですね。T<sub>max</sub>とかC<sub>max</sub>が得られています。

ということで、差し当たって重篤な副作用はなかったということではありますが、ここからは特にNOAELが求められるとか、毒性影響を見たとかそういうものではないということをお理解ください。

それから、50ページの(2)で過体重健康成人を対象とした反復経口投与試験というのがもう一つありまして、これは代謝について見ているということで、これについても用量が50または125ですが、FDAは特にNOAEL、LOAELを設定してはいないのですが、我々としては、毒性評価を目的としたものではないものの、イソプロテレノールテストにおいてβ<sub>1</sub>アドレナリン受容体阻害作用が下の用量でも見られていることから、毒性評価に応用するとしたらこの用量をLOAELに判断することでどうかというのが事務局からの提案であります。

ここまでにつきまして、先生方、何かお気づきの点あるいはコメント等はございますでしょうか。よろしいでしょうか。

そうすると、この場合は〇〇〇だったのですが、事務局、体重1 kg当たりの値が出てこないところを見ると、これは被験者の体重が分からないので、mg/kgには換算できないというふうに理解してよろしいですか。

○矢野課長補佐 特に必要性がなかったのでしていないだけで、調べればもしかしたら体重が分かるかもしれませんが、一度事務局のほうで引き取りまして、換算が可能か検討させていただきます。

○青山座長 せっかくこういうデータがあれば、冒頭の47ページの二重盲検と同じで、念のためここでNOAELが求められればと思ったのですが、どのみちLOAELですので、少なくともNOAELとひっくり返ってしまってそれより低い用量がLOAELにならないことを祈りつつ、確認できる範囲で確認いただけたらと思います。

では、52ページまでについては先生方、これで、この部分は座長で預からせていただくということでよろしゅうございましょうか。

それで、今日何とか終わらせたいと思ったのですが、生殖毒性試験でPND 21で本当に所見があったのかということの確認も含めて、一度データ確認せざるを得ない状況ですので、本日はここで一旦区切りにして、次回、今度こそADI設定にこぎ着けたいと思うのですが、事務局、それでよろしいでしょうか。

○矢野課長補佐 次回でぜひ審議完了できればと思っております。

○青山座長 どうぞ、吉田先生。

○吉田緑委員 ありがとうございます。

繁殖試験ですけれども、病理の先生にも見ていただきたいので、中西先生、大変申し訳ないのですけれども、PND 21では検査はしていないようです。というのは、体重が600 gぐらいありますから、これはPND 21ではないだろう。恐らく70日間の雄だろうと思っています。

それで、F<sub>0</sub>ではCPNがありますけれども、有意差はないということです。先ほど中西先生が示されたように、F<sub>1</sub>のmaleだけ最高投与量群で〇〇〇ということで、ミニマムという所見ですけれども、有意差があるという状況です。中間低用量群はアンスケジュールシかないので、それ以上は分からないというデータです。少なくともPND 21ではCPNという所見はないようですので、御確認いただければありがたいと思います。

以上です。

○青山座長 どうもありがとうございました。

それでは、中西先生だけでなく我々ももう一度データを見てみたいと思います。

そういうことで、誠に座長の差配が悪くて申し訳ございませんが、本日のルバベグロンに関する議論はここまでとさせていただきます。

事務局、その他に移りたいと思うのですが、何かございますか。

○矢野課長補佐　いいえ、ございません。

○青山座長　では、先生方、お疲れさまでした。本日は、これを持ちまして、第243回「動物用医薬品専門調査会」の議事を終了としたいと思います。以上で閉会いたします。御協力ありがとうございました。

(了)