

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第245回) 議事録

1. 日時 令和3年6月28日(月) 14:21~16:04

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、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、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、引き続き、ただいまから第245回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

本日は、先ほども申し上げたとおり、青木専門委員、石川専門委員、島田美樹専門委員、下地専門委員、辻専門委員の5名が御欠席、出席は10名でございます。

本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元に第245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お手元に送付させていただきました。また、机上配付資料を4種送付させていただいているところです。不足の資料等がございましたら、事務局にお知らせください。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、これからはルバベグロンの5回目の議論に行きます。机上配付資料が4枚ございます。

先生方、資料はお手元にありますでしょうか。

では、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、まず御報告ください。

○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。

継続審議ですので、これまでも該当する先生はいらっしゃらないということで、本日も大丈夫だと思います。

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。

少し時間がたちましたので、これまでの議論のおさらいも含めて、事務局、説明をお願いいたします。

○矢野課長補佐 青山座長、ありがとうございます。

ルバベグロンは、今回が5回目の審議となります。

資料1をお手元に御準備願えますでしょうか。

繰り返させていただきます。ルバベグロンにつきましては、今回が5回目の審議となっております。前回までに52ページの「10. ヒトにおける知見」まで審議が終わっております。今回は、53ページの「11. 微生物学的影響」から審議をお願いするところでございます。

審議に入ります前に、前回頂戴いたしました宿題について、御説明させていただくとともに、2点ほど審議をお願いしたいと思います。

最初の宿題でございます。資料1の35ページを御準備いただけますでしょうか。また、机上配付資料1をお手元に御準備願います。

こちらは、審議が必要な宿題となっております。「6. 慢性毒性試験」(1) 12か月間慢性毒性試験となっております。こちらの雄の〇〇 mg/kg 体重/日投与群におきまして、体重の増加が見られたこと、そして、雌雄〇〇投与群におきまして、摂餌量の増加が見られた件につき、これを毒性影響と取るか、再度審議をすることとなっております。

前回、ヒトの実験結果を見てから再度検討しましょう、そして、ヒトだけではなくて、ほかの試験についても並びでチェックいたしましょう、最後に、雌雄の差もチェックしましょうという結論がございました。これをまとめたのが机上配付資料1となります。

机上配付資料1を御覧ください。オレンジ色のセルが、実際に投与が行われたものでございます。赤字が体重の減少あるいは類似の所見、そして青字が体重の増加に関連する所見となっております。

見ていただきますと、高用量で投与した場合には、100%体重の減少または類似の所見が見られていることが分かると思います。

他方、今回の審議の対象となっております体重の増加につきましては、一番右が、今から審議するところですが、慢性毒性試験と、左から3つ目のラットの試験で体重の増加が見られるのみでございます。しかも、ラットの試験では体重の増加は軽度であり、毒性影響とは取らないという判断を前回にしているところでございます。

もう一つの宿題でありますヒトの試験ではどうだったのかというところなのですけれども、反復経口投与をいたしました試験におきまして、被験者の体重の変化を見ましたところ、増加は見られず、プラセボと被験者の体重に有意差は存在しませんでした。数値だけを見たところ、むしろ多少減少しているところでございます。

また、資料1に戻っていただきまして、36ページを御覧ください。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、こちらをまとめて、今申し上げました36ページに関連するものを掲載しているところでございます。

以上、宿題返しの情報を提供いたしましたので、こちらを勘案し、雄の〇〇投与群の体重の増加及び雌雄〇〇投与群の摂餌量の増加につき、毒性影響と捉えるか否か、御審議を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。

先生方、御記憶がよみがえったでしょうか。

試験としては、12か月の慢性毒性試験だけですが、長期毒性ですので、それよりも先に実施されている亜急性毒性試験よりは少し低いdoseで試験が実施されております。そうしましたところ、一番上の〇〇 mg/kg群で、たしか試験の初期だったと思うのですが、雄でだけですが、体重がやや高かったという現象がありまして、これについて総合的にもう一度評価しましょうというのが宿題となっております。

今、事務局が説明してくださったとおりで、一つは、亜急性毒性試験を見ますと、ラットでも、サルでも投与用量がより高いところでは体重増加が多少抑制される、あるいは体重が少し低下する。その場合には、おおむね摂餌量も対照群の値を下回るという現象が出ておりました。体重増加量が増えてしまったという現象は、ラットの発生毒性試験の〇〇と〇〇で見られたのみです。

発生毒性試験の評価では、程度もそれほど深刻ではないということと、高用量群では体重増加の抑制が明らかで、逆向きの変化であるという2つの理由から、恐らく偶発的な変動であって、毒性とは取らないという結論が得られているところです。

さらに、前回の議論で、こういったほかの試験あるいはヒトのデータも見直した上で、最終的に結論を得ましようということで座長が預かりました。それで事務局が机上配付資料を作ってくださったとおりでして、ヒトのデータを見ましても、ばく露量が大体〇〇～〇〇 mg/kg 体重/日というレンジですが、2つの試験のいずれも特に体重の増加という現象は見られていないということであります。

そういうことから、事実として、1つだけ逆向きに少し体重が高かったのですが、これは毒性とは取らないでよろしいのではないかというのが、座長と事務局がデータをまとめてみての御提案なのですが、これにつきまして、小川先生と寺岡先生からそれぞれ御意見をいただいております。

まず、寺岡先生、今回のようなまとめで、座長としては毒性と取らなくてもよいという御返事を頂戴したと思っておりますが、一言お願いしてよろしいでしょうか。

○寺岡専門委員 ありがとうございます。

前回もある程度お話ししたつもりなのですが、摂餌量が増加するというのは、データを見る限り明らかで、しかも、ほかでもちょっと調べたのですが、ほかの論文でもラットで摂餌量が増加するというのが出てくるのです。

もちろん、高用量になったら話は別だと思のですけれども、これが本来の毒性かというのと、摂餌量が落ちるのだったら別ですが、普通、毒性とは見ないだろうというのは確かなのですけれども、これが人間で、薬でもなく、食べるものに入っているかどうか分からないのに影響があるというのを一般消費者がどう思うかということをお話ししたつもりだったので。さらに、結局、体重が増加したというデータがあったわけですが、ここがちょっと気になったのです。

ですけれども、前回御説明していただいたとおり、雄の〇〇 mg/kgの投与群における体重増加は早期に起きて、その後は開きがないので、不自然だということと、体重増加については、そういうデータがこれしか見当たらなかったのです。

あと、血中のトリグリセリドが増加するのであれば、増えてもおかしくないと思うので、これも減少傾向だということも考え、病理所見もほとんどというか、影響がないということを見ると、これを毒性影響と考えないというのが妥当ではないかというか、賛成できる。

つまり、十分に討議もしていただきましたので、それも議事録にも残ると思いますので、これで十分ではないかということで、賛成させていただきます。どうもありがとうございました。

○青山座長 寺岡先生、どうもありがとうございました。

おっしゃるとおり、我々は**treatment-related**であるかどうかという可能性を必ずしも排除しませんが、少なくともそれが毒性ではなかろうということを十分に審議したということで、御同意いただけたものと思います。

その上で、小川先生、このような状況ですが、いかがでしょうか。

○小川専門委員 私も最終的には現在の考え方でよろしいのかなと思っております。

この剤の薬理作用が非常に複雑であることや、FDAの考え方とか、なかなか複雑だなど思うところもあるのですが、全体を見回して考慮したときには、ここで軽度の体重の増加を毒性と取るのはちょっと難しいのかなということで、同意させていただきます。ありがとうございます。

○青山座長 先生方、どうもありがとうございました。

そうしますと、我々は慎重に審議した結果、この程度の変化をもって病理組織学的な変化あるいはその他の血液生化学的変化も含めて、特に関連すると思われる所見が見つからないということから、この体重増加については、毒性とは取らないという結論にしたいと思います。

そうしますと、評価書案の35ページの20行目からのような記載で、ルバベグロン投与群で見られた体重増加及び摂餌量増加は有害影響とみなさなかった。本試験ではルバベグロン投与に起因すると考えられる毒性は見られなかったことから、NOAELを〇〇 mg/kg 体重/日と判断したという簡単な記載を残すことにするという結論にしたいと思います。

この点について、よろしいでしょうか。

吉田委員、どうぞ。

○吉田緑委員 吉田でございます。ありがとうございます。

私は、今回、個別表がありましたので、少し進行が速いということなので、先生方のお手元にレポートがあればよいのですが、先ほどの体重の変化でございます。

個別表をすぐに開けないと思うのですが、もし何かのときに繰っていただければありがたいのですが、先ほど寺岡先生がおっしゃったように、今回、非常に初期に認められていて、その後増加幅が同じだという点につきまして、個別別表を見ました。

個別別表を見たときに、1週間前に群分けしているのですが、群分け時にはほぼ群間に差がないのですが、0がなくて1ですから、投与開始前の週におきまして、私のメモが正しければ、雄で〇〇 g以上だったのは、対照群では〇〇だけなのですが、既に投与前に1週間たったならば、〇〇 mg/kg群では〇〇を超したのが〇〇匹ですから、半数以上の動物でゴッと体重が増えていて、〇〇 g以上だったのも〇〇匹いるということなので、こ

れは投与の影響というよりも、投与する前に、対照群は〇〇%ぐらい増えてしまっていたという状況のようです。ちなみに、雌は認められない。

そして、事務局が表をつくってくれましたけれども、発生毒性は妊娠の雌なので、これは恐らく当てはまらないだろうということが1点。情報として何かのときにデータを見ていただければありがたいと思います。

もう一件、寺岡先生から文献がというお話があったのですが、ここは私からのコメントなのですけれども、我々が毒性評価あるいはリスク評価で使う文献は、その文献の信頼性及び妥当性がどうかというものを確認できないものは使わないというものでございます。なので、文献の使い方は非常に慎重にさせていただきた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 吉田委員、どうもありがとうございました。

少なくともグルーピングをしてから投与を開始するまでに少し時間を置いた、珍しい試験かもしれませんが、投与を開始する前に、グルーピングの時点から僅かな時間の間に、たまたま〇〇 mg/kg群の体重が既に大きくなっていったというのを御確認いただいたそうですので、座長は手元に個別別表を持っておりませんが、後ほど先生方も確認していただければ、我々も非常にすっきりするかと思います。吉田委員、どうもありがとうございました。

それでは、事務局、次のポイントへ移っていただいてよろしいですか。

○矢野課長補佐 では、次のポイントに移ります。37ページと机上配付資料2をお手元に御準備願えますでしょうか。

「7. 生殖発生毒性」(1)、2世代繁殖試験になります。

ぱっと見て、37ページの21~25行目、33~37行に赤字で修正が入っていると思います。こちらは、主に読みやすさや正確性向上のために、前回指摘があった部分を単純に反映ただけでございます。これに対してコメントの提出はございませんでしたので、説明は割愛いたします。

38ページの11行目からでございます。こちらは結論なのですが、ここが宿題となっております。

前回の審議におきまして、F₁世代の雄で慢性腎症が見られることにつきまして、これが毒性所見であるというところは意見が一致したのですが、繁殖毒性なのか、一般毒性なのか、さらに詳しく試験デザインを確認してから審議をいたしましようということになっておりました。

まず、この点ですが、机上配付資料2を御覧ください。F₁の世代ですが、子供の世代と親の世代に分かれているのが分かると思います。

子供の世代に関しましては、死亡や切迫殺となった場合は、その時点で剖検されております。それ以外については、親として選定されなかった時点、すなわち生後21日齢の離乳

時に剖検されているところがございます。こちらが子供の所見でございます。

次に、F₁の親世代でございますが、セレクションされた以降の親世代は、同じく死亡や切迫殺となった場合は、その時点で剖検がなされますが、そのほかはF₂の離乳時に剖検されております。すなわち、子供が21日齢になった時点で剖検に処されているところがございます。

前回、CPNが生後21日齢の子の所見なのか、あるいはF₂の離乳時の親の所見なのかが大変不明瞭であるという御指摘を受けておりました。事務局のほうで詳細を調べましたところ、こちらは親の所見であり、すなわちF₂離乳時の所見となりますことをまずは御報告いたします。

また、もう一つの宿題といたしまして、この試験では、対照群と最大用量投与群は、全頭が剖検の対象になっているのに対しまして、中間用量の投与群は、病理組織学的な検査が全頭でなされていないことから、用量依存性があるのか否か、この実験結果からは分からないところがございます。

以上の親で剖検されたのか、子で剖検されたのか、また、中間用量が分からないというところで、どのような結論へ導くかということに関しまして、座長と御相談した上で、38ページの11行目から結論をドラフトさせていただいたところがございます。

読み上げさせていただきますと、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、F₁世代の雄の〇〇 mg/kg 体重/日投与群において観察された病理学的所見は一般毒性と考えるが、病理組織学的検査が全ての投与群に対して網羅的に実施されておらず、NOAELまたはLOAELを求めることができないと考えた。他方、繁殖パラメータに対してルバベグロン投与に関連した毒性所見は見られなかったことから、繁殖に関するNOAELを本試験の最高投与量である〇〇 mg/kg 体重/日と判断したとの結論にしてあります。こちらの結論でよいか、御審議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 どうもありがとうございました。

座長は、たまたま2世代繁殖毒性試験を若い頃からずっと実施しておりますので、今の事務局の説明のとおりなのですが、繰り返しになります。論点をもう一回少し整理させていただくと、F₁世代の動物は、体重であれ、あるいは臨床所見であれ、病理所見であれ、生まれてから離乳するまでの様々なパラメータは、F₁児動物のデータとして整理されます。離乳が終わりますと、今度は、通常の試験ですと、原則として一腹雄雌1匹ずつをF₁親動物として選抜して、残りは大体雄、雌3匹ずつなのですが、その離乳児は、離乳の時点で殺処分して、解剖します。ですから、そこで例えば胸腺や脾臓とか、様々な臓器の重量を量ったり、肉眼あるいは顕微鏡的な所見があったりすると、ここまでは子供に見られた所見ということでデータが整理されます。

ところが、親動物として一たび選抜されますと、その時点でその子供は、週齢にすると4週齢ぐらいですから性成熟前のjuvenileの個体ではありますが、その後、途中で死亡し

ようが、最終的にF₂児が離乳された時点で最終解剖されようが、その間に得られた全てのデータはF₁親動物のデータとして集計されます。

前回、中西先生から、CPNについても、F₁児動物の所見である可能性はありませんかという御指摘があったのですが、報告書を精査したところ、これは基本的に最終解剖時、つまり、F₂児を離乳した後に解剖された個体で見られた所見であるということが確認できましたので、まず、この点については、いずれにせよ、親動物での所見であるということを御理解ください。

それから、通常ですと、F₁児の繁殖に関するパラメータは、いわゆる繁殖影響として取るのですが、F₁児が大人になってから見られた病理学的所見は、基本的にはsystemic toxicity、一般毒性として評価するのが通例ですし、この場合、CPNは親動物に見られた一般毒性的影響ということで整理するというところでよろしいかと思えます。これが2つ目の整理です。

その上で、このCPNについて、NOAELが今回のデータから求められるかという論点でもう一度データを見ますと、残念ながら、この試験は、対照群と高用量群については全個体について病理組織学的な検査が実施してあって、対照群の出現頻度に対して、最高用量群の出現頻度が有意に高いということは間違いのない事実であります。

通常、ガイドラインは、もしも高用量群で病理学的所見が有意に増えてしまった場合は、遡って中間用量群と低用量群についても全個体について同じ臓器の病理組織学的検査を実施して、この所見に対するNOAELにきちんと求めてくださいということを推奨しているわけですが、残念ながら、この試験ではそこが実施されていなかったために、腎臓に肉眼的な病変があった場合に限り、腎臓の病理学的検査が実施されている状況なのです。

それから、試験の設計がちょっとトリッキーで、机上配付資料2に記載がある②の「○○」は、たしかFDAが書いてくれているのですが。

FDAではなかったですか。

○矢野課長補佐 はい。申請者になります。

○青山座長 失礼しました。

申請者が書いているのでありますが、これも数字は誤りであると思えます。

というのは、試験実施ラボが病理学的な所見を取りまとめたテーブルでは、中間用量群と低用量群について、組織学的検査を実施した個体の総数は、低用量で○○、中間用量で○○でそれぞれ間違っていないのですが、これは延べの数で、腎臓についてこの数を実施したわけではなくて、例えばある個体では肝臓にだけ病変が見られたので、肝臓だけ病理組織学的検査を実施しているという個体もあって、腎臓を見たのは、前回は手元にメモを持って話したのですが、たしか中間用量群は、腎臓は○○匹しか見ていなくて、その○○匹全例に所見が見られたということだったと記憶しております。ということで、申請者のこの記載も不正確である。

今さら低用量と中間用量のCPNの出現率を調べ直せと言うこともできなければ、我々は

推測でNOAELを取ることもできないと結論すべきであると座長は考えました。

一方で、この試験は参考データにして、invalidにしてしまうかということ、それは少し乱暴でありまして、繁殖成績についてはきちんと評価ができていて、一番上の用量まで影響がないということは十分に確認できます。

そこで、やや異例ではありますが、一般毒性については、ほかの長期毒性試験等々できちんと担保されていることから、ここの記載を38ページの11行目からのように、基本的には、一般毒性についてのNOAELは求められないけれども、繁殖に対するNOAELが〇〇mg/kg 体重/日であることは間違いのないという結論にしてはどうかという御提案です。

これにつきまして、率直な御意見を伺えたらと思うのですが、まず、中西先生、そういうことでいかがでしょう。

○中西専門委員 なかなか判断が難しいのではないかと思います。一番のポイントは、恐らくこの影響を一般毒性と捉えるか、そうでないと捉えるかということではないかと思えます。つまり、同様の期間ばく露を受けたF₀の親では慢性腎症が認められていないのですけれども、F₁の親では認められたという点です。

ただ、慢性腎症ですので、発生直後すぐに認められていないということから、これをどう判断するというのが一番難しいのではないかと個人的には思いました。

最終的には、座長が提案されたとおりでいいのではないかと個人的には思いますが、座長がおっしゃったとおり、これだけ大規模な試験のデータを採用しないというのもどうかと思えますので、最大限このデータを活用するという意味ではそういう結論でいいのではないかと考えています。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。中西先生の御懸念の点は、私もよく分かります。

あくまで一般論ですが、例えば離乳するまでに何らかの病理学的な変化とはいえ、何か出てくる、あるいはアンチアンドロゲンのようなものにばく露した場合、nipple retentionが起こる、あるいはエストロゲン作動系、アンドロゲン作動系に影響すると性成熟が遅れるとか、その辺りまでは生殖発生毒性の範疇で評価していくのですが、少なくともF₁の離乳の時点あるいはF₂の離乳の時点では、腎臓に特に所見がないということを見ると、これを例えばdelayed teratogenesisのような考えで整理するのは、してはならないとまでは言いませんが、エージングして20週を超えたところで顕在化するものということであれば、確かに胎生期あるいは哺育期のばく露との因果関係が疑われることはそのとおり事実なのですが、議事録にそのような議論をしたということに記載するにとどめて、評価としては一般毒性学的な評価としておくのが、正直に言うと最も一般的であると考えた次第です。

この辺りについて、例えば病理の先生方あるいは石塚先生、寺岡先生、何か御意見がございましたら、お聞かせ願いたいのですが、いかがでしょう。特にございませんか。

では、小川先生あるいは山本先生、島田先生、慢性腎症についてはということ、treatment-relatedであるし、これが悪影響であることは間違いのないと思うのですが、出現

頻度が分からない以上、どこかにNOAELがあるのか、ないのかという点は、推測で物は言わずに、ここについては、NOAELもLOAELも分からぬということにしたいという点で御意見があればお聞かせください。いかがでしょう。

小川先生、お願いいたします。

○小川専門委員 最高用量では腎臓への影響はあるように思うところですが、統計学的な検討ができないということで、これを根拠にNOAELを中用量にするというのもちょっと難しく、先生の御提案はなるほどと思うところです。

ただ、ちょっと気になりましたのが、ほかの変化はないのかももう少し検討してみたところ、また体重なのですけれども、F₁の雄の体重につきましては、PND 21～35までですが、最高用量で〇〇～〇〇%近く体重の増加が抑制されています。その後、コントロールレベルに戻っているのですけれども、これを毒性と取るか、取らないかというところを一度議論いただいた上で、これも一時的なものなので、取らなくてもいいということであれば、F₁については、特に異常はないとするという形で議論を進めてもよいと思っています。

体重が、参照24の枚数でいうと249のテーブルになるのですけれども。

○青山座長 事務局、今の参照24のテーブルですが、少なくとも今回配付していただいた資料には入っていませんね。

○矢野課長補佐 はい。青山座長。

こちらは参照資料の中に入っております、例の5,000ページ以上あるものの一部になっております。

もしよろしければ、今、小川先生がおっしゃった部分のコンクルージョンとディスカッションのみは大変短いので、事務局で御紹介することは可能ですが、いかがいたしましょう。

○青山座長 では、参考のため、その部分を事務局から御説明いただけますか。

○矢野課長補佐 了解いたしました。

お手元にある方のみ、72ページにコンクルージョンがございまして、こちらは、小川先生がおっしゃったことのエコーになるのですが、雄の〇〇投与群におきまして、離乳後21～35日の間、対照群と比べまして〇〇～〇〇%程度体重が低下いたしまして、こちらについては、有意差がございました。ただし、その後改善したという事実が述べられております。

また、84ページに行きますと、ディスカッション、考察があるのですが、こちらには、要約いたしますと、離乳後35日でこの所見に関しましては改善いたしまして、同様の変化がF₁の雌やF₂の子供では見られなかったため、これは悪影響と考えなかったという記載がございまして。

また、お手元に表がある方のみなのですけれども、先ほど先生が御紹介されていた具体的な数値が249ページの表になってございまして。こちらは読み上げることができませんので、お手元にある方のみとなります。ですが、先ほど申し上げましたとおり、がっつ減っ

たのですけれども、その後改善したということが書いてあります。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

そうすると、一応、小川先生が御指摘くださったとおり、一過性で体重が低かったけれども、途中で対照群の値にほぼ追いついたということから、少なくとも試験実施者は毒性とは取らないということのように思います。

小川先生、これにつきまして、これを少し毒性と取ったほうがいいのかという御趣旨でしたか。それとも、それはそれとしてきちり議論しておこうという御趣旨でしたか。

○小川専門委員 基本的にはディスカッションしましょうというところです。私は生殖発生毒性のところは詳しくないのですけれども、F₁の離乳のところで少し体重が低いというのを、例えば成熟がちょっと遅れていることを反映してこういうことが起こり得るのかどうか、もしそういうことがあって、後で追いついてしまうこともあり得るのかどうかということで、これを毒性と取られることがあるのかどうか、御議論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。

あくまで経験論で申し訳ないのですが、哺育期間中にtreatment-relatedに確かに体重が低かった場合、2つの試験の進め方があります。

1つは、群の平均値をそのまま反映するようにF₁親動物を選んで、そのまま流していくと体重が追いつくのか、追いつかないのかという評価の仕方が一つです。

2つ目の考え方は、平均値はちょっと低いので、各々の腹からわざと大きめの子供を選んで、F₁世代がスタートするところでちょっと強引に平均体重をそろえてしまって、それで試験を継続していったら、やはり体重が伸び悩んで有意差がついてくるかというどちらの見方もできると思うのですが、この場合は多分、前者の平均値を反映した形でF₁親動物を選んで、経過を見たところ、追いついたという試験だと思います。

この場合、我々であれば、追いついてきたということは、偶然、一過性に低かったけれども、その後回復したこと、それから、F₂世代では、例えば哺育期間中も含めて体重の低下が見られないことから偶発と取るのが最も妥当だろうというのが、経験論的な御返事になろうかと思います。

吉田委員、この件について何か御意見はございますか。

○吉田緑委員 ありがとうございます。

まず、小川先生の恐らく一番の懸念の生殖への発達遅延による何らかの繁殖機能あるいは生殖機能への懸念は、エンドポイントでしっかりと調べますから、これについては、ちゃんとチェックできるだろう。

青山先生、よろしいですね。いろいろな項目で調べますね。

確かにこのような一過性の低下はありますし、何よりも程度で、これが一過性であっても、例えば数十%がたっと落ちた場合はやはり考慮しなければいけないと私も思いますけ

れども、一般的にWHOもそうですが、10%程度の動きは、恐らくコントロールでもあり得る変化だろうというので、10%以内の場合は、前後をよく見て、これがずっと10%以内であっても、ずっと続くならば毒性といたしますけれども、一過性の10%以内は、総合的に判断して、あまり毒性とは取らないとさっき青山座長がおっしゃったような取り方をするのが一般的だろうと思います。

あと一点、腎臓の変化なのですけれども、確かに今回はばく露というか、投与期間がF₀の世代よりも、お母さんのおなかの中からずっと投与している世代なので、必ずしもほかの試験と比較するというのは難しいかもしれません。

また、ほかの試験は系統がF344ですが、今回はSDですので、系統差で非常に慢性腎症が出やすい系統であります。

あと、〇〇 mg/kgは、今回は混餌ではなくて、みんな強制経口なのでですね。これも恐らく、人が食品を介してというのにあまり適したやり方ではないのですけれども、これで投与いたしますと、〇〇 mg/kgは、若干腎臓重量が上がっている試験もあって、何らかのオーバーロードかもしれませんが、腎臓に影響が出るかもしれないということで、中間用量を見ていない限り分からないという御判断はやむを得ないかなと私は思うのですが、ほかの試験ではCPNは出てきていないのです。

toxicologic pathologistとして言わせていただければ、CPNをこのぐらいのageで使うのはどうかと。というのは、テーブルの前のページにbasophilic doubleとか、普通はCPNのearly changeとして取っているものを取っているのです。かつCPNと言うのは、普通はおかしいのです。おかしいと言ったら変ですけども、レポートとしては、申し訳ないけれどもあまり出来がよくないと言わざるを得ないという私のpathologistとしての感想を最後に申し上げます。先ほど座長がおっしゃった判断をせざるを得ないのかな。

ただ、CPNは明らかに12か月投与しても見えていないですねということも申し添えたいと思います。

以上でございます。

○青山座長 アドバイスをどうもありがとうございました。

ということで、小川先生、体重については一過性で、そんなに大きな差がないし、大体回復しているということで、十分に議論はしたけれども、毒性とは取らないということで大丈夫ではないかと思いますが、御了解いただけますか。

○小川専門委員 分かりました。ありがとうございます。

○青山座長 ありがとうございます。

それから、今、CPNという言葉自体が少し適切性を欠くという御指摘もありましたが、腎臓の病理学的変化についての取扱いは、山本先生、島田先生、やむを得ないのでこのように取り扱わせていただくということで御了解いただけますでしょうか。

○島田章則専門委員 はい。

○青山座長 ありがとうございます。

そうしましたら、おおむね先生方の御了解が得られたということで、一般毒性については、NOAELは得られていないけれども、繁殖毒性については、最高用量の〇〇 mg/kg 体重/日がNOAELであるという結論にしたいと思います。

それから、1点だけ。今、評価書案の38ページの12行目の赤字で書いてあるところですが、その上の11行目から読みますと「F₁世代の雄の〇〇 mg/kg 体重/日投与群において観察された病理学的所見は」と来ているのですが、この「病理学的所見」の後ろに、例えば（腎病変）とでも入れておいたら、今、我々が議論したことが評価書の中にも残るかなと思うのですが、いかがでしょうか。

○島田章則専門委員 そうしていただけるとよいかと思います。

○青山座長 ありがとうございます。同意もいただいています。

あまりCPNというか、慢性腎症と言うと、この判断自体に少し御意見もございましたので、「腎病変」という程度の表現で残しておきたいと思います。

では、ここにつきましては、このようなまとめ方をさせていただくということで、先生方の御同意をいただけたものと思いましたが、石塚先生、どうぞ。

○石塚専門委員 今の内容に全く異論はなくて、そのとおりで、私も賛成させていただきます。

これを毒性的な変化として捉えるというのは、別表をつくるということでしょうか。多分、今はここの実験の項目のところで別表はできていないと思うのですが。

○青山座長 鋭い御指摘をありがとうございます。

そうですね。毒性与取るのであれば、表に入れて、表に入れるとなると、どの用量で見られたかを言わなければいけなくなってしまうのですけれども、中間用量と低用量については、これが**treatment-related**に増えたかが分からないので、クエスチョンになってしまいます。

ですので、これは極めて異例ではありますが、評価できない項目についてですので、腎病変が見られているけれども、それが網羅的に検査されていないからNOAELとLOAELを求めることができない。少し詳しくに観察された病理学的所見ではどんな所見というのが分からないので、それを補うだけの意味で、今の本文中にだけ腎病変と入れてはどうかというのが私の提案ですが、いかがでしょうか。

○石塚専門委員 ありがとうございます。私もそのほうがよろしいかと思いました。

○青山座長 ありがとうございます。

では、そのようにさせていただきたいと思います。

では、ここについては、ここまでとして、事務局、その続き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。

以降、4点ほど宿題返しがございますが、こちらは特段のコメントもなく、審議対象でもございませんので、ざっと説明させていただきます。

まず、41ページを御覧ください。下辺りから「(3) 胚・胎児発生毒性」ウサギ①とありますが、こちらは失敗した試験でしたので、削除するということになっておりました。こちらは削除してあります。

次に、47ページの25行目辺りから【事務局より】というボックスがあると思うのですが、こちらは食品安全委員会ですので、本来であれば経口摂取のものをその他の試験として書くべきところを、いつも皮膚とか眼への刺激試験を書いている、これは必要ですかという問いかけを前回にさせていただきました。その結果、特に評価に用いる情報ではないものの、記載を維持すべきか否かというのは、ほかの調査会の記載も見て、並びを取りましようということになっておりました。

我々のほうで肥料・飼料等専門調査会や食品添加物部会などの評価書を確認いたしましたところ、皮膚や眼への刺激も記載しておりましたので、並びを取って記載を維持してあります。

同じ47ページの「10. ヒトにおける知見」の「①二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験」なのですが、次のページに行っていただきまして、こちらは9名に9回用量を投与しているのですが、どういう投与がなされたのか不明瞭ということでしたので、9回投与された用量を全部記載してあります。

次に、50ページに進んでいただけますでしょうか。「(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。

1枚進んでいただきまして、51ページの32行目になります。こちらは1人当たり〇〇mg/kgを投与しておりまして、こちらを単位換算いたしました。被験者の平均体重が〇〇kgでしたので、こちらで換算いたしますと〇〇 mg/kg 体重で「/日」がついてもいいところでございます、こちらになりますので、換算したものを追記してあります。

以上の4点が宿題の返しになります。

座長、これで宿題が終わりなのですが、引き続き審議に移ってよろしいでしょうか。

○青山座長 ありがとうございます。

先生方、今の点はマイナーな点ですが、特に了解できない点はございませんね。

では、引き続きお願いいたします。

○矢野課長補佐 では、本日の審議に戻りたいと思います。

53ページ「11. 微生物学的影響」になります。こちらは、申請企業より、ヒトの腸内細菌を代表いたします細菌10種に対して、ルバベグロンの最小発育阻止濃度(MIC)を求める試験結果の提出がございましたので、記載しているものでございます。

正直ベースで申し上げますと、こちらは事務局として記載すべきか否か、判断に大変迷ったものでございます。微生物学的ADIは、動物用医薬品の評価指針がございまして、その評価指針におきまして、抗菌性物質の場合のみ考慮することとなっております。御存じのとおり、ルバベグロンに関しましては、抗菌性物質としての効果・効能は示されておらず、抗菌性物質とは言い難い状況でございます。

また、根本的なところで、動物用医薬品のうち、抗菌性物質に関しましては、動物用医薬品専門調査会ではなく、肥料・飼料等専門調査会において審議することになっております。このため、少なくとも作業分担を行って以降、動薬調査会において微生物学的ADIに触れるのはこれが初めてだと理解しております。

今回、なぜ企業から資料の提出があったのかということなのですが、FDAの規定を守ったためと企業が言うておりました、新規の治験薬に関しましては、抗菌活性について評価する必要があるので、必ずFDAに出してくれと言われて出したので、こちらのほうにも出したと言うております。

要求したFDAも、牛に投与される用量で、ルバベグロンは抗菌活性を示さないというデータが示されていることから、ルバベグロンは抗菌性物質ではないという判断をしており、微生物学的ADIの設定は不要としているところでございます。

以上の前提より、事務局としては、微生物学的ADIの検討は必要かどうか、微妙なところなのですが、資料が提出されておりました、それを検討しなかったというのはまずいので、念のためにADIの算出を試みたところでございます。

企業より提出のあった資料によると、ヒトの腸内細菌を代表する細菌10種をそれぞれ10株ずつ、ヒトのボランティアの糞便より分離いたしまして、合計100株に対してVICHのガイドラインに従ってMICを求めたとのことでした。

54ページの【事務局より】を御参照ください。ここに書いてある式が、VICHで提示されている微生物学的ADIを算出する式になります。この式に基づいて算出いたしますと、ADIが〇〇 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日となります。

ただ、この算出を行うためには、ここの枠内に a、b、c、d とあると思うのですが、こちらの情報がないと算出できなくて、a、b、d に関しましては適切な数値を用いることができたのですが、c に関しては、本来、ヒトのデータが望ましいところ、ヒトの数値がない場合は、2種類以上の反すう動物以外のデータが必要とされております。

ですが、残念ながら、こちらはヒトも、反すう動物以外のデータも存在しなかったことから、100%全てが利用されるという安全サイドに立った式を用いることしかできませんでした。

ただ、今まで先生方に毒性試験のNOAELを検討していただきまして、今のところ、最小値が過体重健康成人の単回投与で血圧と心拍数が減少いたしましたNOAEL〇〇となっております。これはヒトの試験ですので、仮に個体差の10だけしか用いなかったとしても、ADIは〇〇になります。ちなみに、安全係数を100とした場合は〇〇になります。いずれにせよ、微生物学的ADIは、それよりも大きい、すなわち〇〇ですので、大きい結果となります。今のオリジナル案は、100を安全係数として掛けておりますので、仮にこの〇〇 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日が維持された場合は、50倍以上の開きがございます。

以上より、まず、そもそも論でルバベグロンは抗菌性物質とされておらず、評価指針に基づき設定は不要とされていること、また、今回提出されたデータは、一部計算に必要な

情報が抜けていたこと、そして、念のため安全側に立って計算した微生物学的ADIが、恐らく毒性学的ADIとの差が十分に大きくなっておりますので、あまり記載する意義に乏しいことなどを考慮いたしまして、事務局といたしましては、今回は議事録にこの審議内容を記録いたしまして、評価書からは微生物学的影響に関する記載を削除するというところを御提案したいと思います。

以上、審議をよろしく願いいたします。

○青山座長 事務局、どうもありがとうございました。明快な説明であったと私は思っております。

すなわち、そもそも論として、牛に対して抗菌作用があると認められるほどの抗菌性がないというのが1点と、仮に抗菌作用があった場合に実施する微生物学的ADIの算出なのですが、その際には、生物種として2種以上のデータが必要なのに、これが足りていないので、我々が真面目に微生物学的ADIを求めようとすると、invalidのものしか求められませんということになってしまうというのが2つ目です。

さらに、3つ目の論点として、生物学的なADIが、仮に一番厳しく取って〇〇 μg/kgとたたき台はそうになっていますが、そうであったとすると、不完全ながら実施してみた微生物学的ADIの〇〇 μgの50分の1ぐらいになるわけですから、どのみち微生物学的ADIに基づいた全体のADIを設定することもないという3つの理由から、ここで先生方に今のような説明をして、さらに必要があれば、追加の議論をしたという事実は議事録に残すけれども、評価書からは削除したいというのが事務局の提案です。

これにつきまして、小川先生と寺岡先生からそれぞれ御意見をいただいていたと思います。

先ほどは寺岡先生からでしたので、今度は小川先生から。今のような状況ですが、いかがでしょう。削除、それでも残したほうが良いという御意見はございますか。

○小川専門委員 最終的なADIには影響しないため、どちらでもいいのかなというところはあるのですが、VICHで微生物学的影響を出すのは、基本的にはヒトの腸内細菌叢への影響を検討するというのが目的ということですので、申請に必要な10種類の菌に対して検討されたデータとしては残してもいいのかなと思われました。

一応、*Enterococcus*で最大値ではなくて、8であるということもありますので、数値としては出しておいても、生物学的なADIよりも毒性学的なADIを取るということで、出しておいてもいいのではないかと私は思うのです。

抗菌剤かどうかというのは、抗菌活性は抗生物質と、合成抗菌剤とたまたま抗菌作用があってしまうものがあると思うのですが、実際、この剤は抗菌活性を意図していないものではあるのですが、データとして採用できるものであれば、ネガティブなデータとして残すことにはそんなに問題はないのではないかと考えていたのですが、ほかの方の御意見も伺えればと思います。

○青山座長 ありがとうございました。

そうすると、仮に残すとすると、53ページの1行目から9行目の「MIC_{calc}は〇〇 μg/mLであった」までにするか、表まで残すか、その辺りまで残しておいて、何が言いたいかというと、その後の「食品健康影響評価」でこれと生物学的ADIと比較して云々というところは削除させていただいて、今の53ページの1行から11行の表までを残すという御提案と理解してよろしいですか。

○小川専門委員 そうですね。この表まであれば、例えば後から見たときにもデータはあるのだというのがよく分かっていいのかなというところではあります。

ただ、ほかの試験でも、採用しなかった試験について、そんなに細かく言わなくてもいいのと同じではないかと思うのですけれども、ほかの調査会との横並びとかを考えたときに、そこまで記載が必要ないということであれば、どうしても載せなければいけないということではないと思っております。

○青山座長 ありがとうございます。

この点について、寺岡先生、いかがでしょう。

○寺岡専門委員 自分も基本的には小川先生に賛成でして、今の御説明からADIが算出できないことはよく分かったのですけれども、そもそも抗菌薬ではないから、微生物学的な影響を見なくていいというのは、一般の方には分かりづらい話だと思うので、もちろん、ADIの算出根拠にはしないというのが大事で、お尋ねなのですけれども、先ほどなぜ参考資料にしたかという分かりやすい理由を御説明していただいたので、これを参考資料として記載するというのはいけないのでしょうか。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

事務局、どうぞ。

○矢野課長補佐 青山座長、ありがとうございます。そして、小川先生、寺岡先生、事務局からの質問にいろいろとレスポンスをしていただき、大変ありがとうございます。

事務局として率直に申し上げますと、記載を残すのはあまり望ましくないと思っております。

第一に、小川先生がおっしゃったとおり、ほかの調査会との並びがあるということです。何でうちの所掌でもないことをここに記載したのかというところは、後々混乱が生じる可能性があるというのが1点目。

もう一点は、記載するのはいいのですが、これを何に使ったのかというのが大変不明瞭になる。そもそもやらなくていい、しかも試験に必要な情報もないというものを参考としてここに書くのは、果たして誰のためになるのかなというのが事務局として若干疑問でございます。

ですので、再度、繰り返すにはなりますけれども、書いておいて大変申し訳ないですが、並びを取ったり、背景を調べたりすると、ここで十分に審議をしたという点で削除するのが、今後、混乱を生じない一番の策かと事務局は思っております。ですが、動薬調査会の

決定には従います。

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。どうやら、ここについては、科学的な議論というより、ポリシーメイキングの話になると思います。

では、小川先生と石塚先生からそれぞれ手が挙がりましたので、石塚先生、小川先生の順でよろしいですか。

では、石塚先生、どうぞ。

○石塚専門委員 お二人の先生方がおっしゃることもよく分かるのですが、今までのいろいろな食品安全委員会の評価書とかをどういう方たちがリファァーするかとかをいろいろと考えますと、多分、今回は正確なADI等を出せないということなので、数字が独り歩きしてしまう可能性やほかの調査会への影響とかを考えますと、今回は載せないほうがいいのかと私は考えております。お願いします。

○青山座長 ありがとうございます。

石塚先生からは、事務局のおっしゃるとおり、今回は見送るというのでどうかという御意見でした。

小川先生、どうぞ。

○小川専門委員 見送ることで特に問題ありません。

ただ、cがヒトのデータが望ましいということで、これはヒトの細菌を使っているということではないのですかとということがよく分からなかったのですけれども。

○青山座長 事務局、御同意はいただいたのだけれども、今の質問に対しては答えていただいて、その間に寺岡先生、ここはサイエンスの問題ではなくて、あくまでポリシーにすぎないのですが、横並びで、できたら削除したいということなのですが、御了解いただくことはできますか。

○寺岡専門委員 前回、横並びについてお話ししたのは自分でもありますし、確かにこの会だけ微生物学的影響を書いて、ほかの剤ではしないというのを一般の人が見たときにどう思うかとも思いますので、横並びは大事だと思います。賛成いたします。

○青山座長 ありがとうございます。

そうしたら、事務局、まず、ここについては、サイエンスとしてどうという問題ではなくて、あくまで体裁、ポリシーの問題ですので、食安委のポリシーに従ってここは抜くということで、先生方の御了解がいただけたという結論にします。

その上で、小川先生の質問に対してお答えが可能であれば、お願いいたします。

○矢野課長補佐 青山座長、ありがとうございます。そして、先生方、御審議いただき、ありがとうございます。今やりました審議は、必ず議事録に残りますので、決して無駄にはならないと考えております。

小川先生の御質問なのですが、cの「微生物が利用可能な経口用量の画分」に関して、ヒトのデータがなかったのですかという御質問でよろしいでしょうか。

これは、ルバベグロンがどれぐらいヒトの腸に行くかという指標でございまして、それに関しては、データの提出がございませんでした。

○小川専門委員 分かりました。ありがとうございます。

○青山座長 どうもありがとうございました。

要するに、*in vitro*でヒトの腸内細菌を取ってきて、評価はできているけれども、実際に*in vivo*でヒトの腸内でこの薬物がどれぐらい移行するのかとか、そういったデータが足りないというふうに理解すればよろしいですね。

ありがとうございました。

では、ここの問題につきましては、先生方に御議論いただきまして、事務局の気持ちを酌んでいただくことができましたので「11. 微生物学的影響」は全体を削除ということでまとめさせていただきます。

では、事務局、続いて、今度は「国際機関等における評価」からの御説明をお願いいたします。

○矢野課長補佐 了解いたしました。

では、55ページの第3章「国際機関等における評価」でございまして。

第3章「国際機関等における評価」ですが、FDAが評価を行っておりまして、過体重健康成人への単回投与試験のNOEL/NOAELである○○ mg/kg 体重を毒性学的ADIのPODといたしまして、安全係数を50、こちらは個体差10、また、過体重の被験者よりもルバベグロン感受性の高い集団及び少数の被験者による決定を考慮いたしました追加の係数5を掛けまして50としており、こちらを適用してあります。

ルバベグロンは、抗菌性物質ではないことから、微生物学的ADIの算出は不要と判断いたしまして、最終的に、毒性学的ADIの○○ μg/kg 体重/日をルバベグロンのADIと設定しているところでございます。

以上が「国際機関等における評価」になります。

座長、次の「食品健康影響評価」まで行ってしまってもよろしいですか。

○青山座長 はい。ここは簡潔で、FDAはこうですという御説明で先生方に御理解いただけたと思いますので、引き続き「食品健康影響評価」をお願いいたします。

○矢野課長補佐 了解いたしました。

では、56ページの「食品健康影響評価」になります。こちらは、今まで審議してきた内容を要素ごとにまとめたものになります。

初めのパラ、1～2行目は概要になります。読み上げさせていただきます。

アンモニアガス排泄の抑制に用いられるβ₃アドレナリン受容体アゴニストであるルバベグロンについて食品健康影響評価を実施した。

そして、2パラと3パラは、3～13行目で、薬物動態になります。読み上げます。

薬物動態では、ラット、ウサギ、サルに反復強制経口投与または経鼻胃管投与した試験において、高用量でのルバベグロンの長時間にわたる吸収が見られた。また、投与量の増

加に応じたC_{max}及びAUCの増加が示されており、概して高用量では用量比例を下回る増加であった。ヒトへの14日間反復経口投与試験では、用量比例のばく露（C_{max}及びAUC）が確認された。

牛への単回経口及び静脈内投与試験において、ルバベグロンのバイオアベイラビリティは〇〇%と推定された。牛への15日間反復経口投与試験のT_{2/1}は平均〇〇時間であった。また、牛への【¹⁴C】標識体の5日間反復経口投与試験において、最終投与72時間後までの累積排泄率は糞で〇〇%TAR、尿で〇〇%TARであり、ルバベグロンの主要排泄経路は糞中であることが示唆された。こちらが薬物動態になります。

次の4パラが代謝になります。14～19行目です。読み上げます。

各種凍結肝細胞及び肝ミクロソームを用いた*in vitro*代謝比較試験では、代謝物としてM1～M6の化合物が識別され、これらの代謝物には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。本試験の全ての動物種で観察された主要代謝物であるM1について、サル及びヒトへの反復経口投与試験では、未変化体と比較して大きなばく露が見られた。こちらは、AUCがサルで〇〇～〇〇倍、ヒトで約〇〇倍で、ヒトでは反復投与における代謝物M1のばく露量増加が示された。こちらが代謝になります。

5パラから残留です。

牛を用いた残留試験では、未変化体が測定対象とされた。筋肉、脂肪、肝臓、腎臓の中では、肝臓及び腎臓で相対的に高い残留が見られたが、〇〇ppm含有飼料を28日間投与した試験では、最終投与終了16～22.5時間後において、肝臓では〇〇～〇〇 ng/gの残留が見られたものの、筋肉、脂肪、腎臓では定量下限未満であった。〇〇ppm含有飼料を14日間投与し、そのほかの組織中濃度を測定した試験では、最終投与終了10時間後において、筋肉、肝臓、心臓等では定量下限未満であった。一方、第一胃、第二胃及び第三胃では、最終投与終了10時間後において、〇〇～〇〇 ng/gが検出され、最終投与終了後8日後に全て定量下限未満となった。

6パラが、28～29行目ですが、遺伝毒性試験の結果になります。

各種遺伝毒性試験の結果、ルバベグロンには生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えられ、ADIの設定は可能と判断した。

7パラが亜急性毒性の各種試験結果になります。

亜急性毒性試験では、ラット、サルへの投与の結果、ルバベグロンの投与の影響が心臓、肝臓、腎臓、骨髄等の各種組織に発現し、特に心拍数の減少、QT。こちらはミスでございます「c」を消してください。QT間隔の延長、心臓重量減少等の心血管系への影響が低濃度投与群でも見られた。

8パラが発がん性の話でございます。

発がん性試験は実施されていないが、ラットの12か月慢性毒性試験においても前がん性、増殖性の所見は見られなかったことから、ルバベグロンがヒトに発がん性を示す可能性は低いと考えた。

そして、9パラが発生毒性試験でございます。

こちらは今日審議をしたものなのですが、結論は変わらず、生殖発生毒性試験では、ラットの2世代繁殖試験において、最高投与量である〇〇 mg/kg 体重/日まで親動物の繁殖パラメータ及び児動物への影響は見られなかった。発生毒性試験では、ラットで最高投与量の〇〇 mg/kg 体重/日、ウサギで最高投与量の〇〇 mg/kg 体重/日まで胎児への影響及び催奇形性は見られなかった。

以上が各種試験の結果でございます。

次のページに行っていただきまして、ここから結論に入ります。

各種毒性試験の結果、最も低い用量で見られた影響は、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において見られた仰臥位における拡張期血圧減少及び心拍数の減少並びにイソプロテレノールテストにおける心拍数増加抑制及びI25の増加であり、NOAELは、〇〇 mg/ヒトを換算したもので、〇〇 mg/kg 体重/日であった。

安全係数については、今回はヒトの試験データを根拠としているため、種間の差異を考慮する必要はなく、個体間の差異を考慮して適切な安全係数を用いることとする。また、試験の妥当性（当該NOAELは少数の過体重の被験者への漸増単回投与の結果から決定した値であること、ラット及びウサギを用いた各試験における生殖発生毒性及び長期ばく露の影響が適切に評価されていない可能性が考えられること）を勘案いたしまして、追加の安全係数10を用いる。

以上から、ルバベグロンの毒性学的ADIは、NOAELとして〇〇 mg/kg 体重/日を根拠といたしまして、安全係数100で除した〇〇 µg/kg 体重/日とすることが適当と考えた。

以上が結論になります。

56ページに記載されているものは、原則的に以前、審議したものの要点を抜いてきたものなので、それほど大きな審議はないかもしれませんが、57ページの安全係数の部分について、事務局から1点だけ質問させていただきたいと思っております。

安全係数の記載ぶりですが、評価指針の記載に合わせてあります。ヒトの試験データが根拠となっている場合は、種間の差異を考慮する必要はなく、個体間の差異を考慮して適切な安全係数を用いるとされておりまして、適切な安全係数は1~10が一般的との記載がございます。このため、今回、個体間の差異を考慮した安全係数を10とする前提で話を進めてあります。

事務局の提案といたしましては、追加の安全係数10を適用するというものでして、その理由は大きく2つございます。

1つは、PODとなるヒトの試験が少数の過体重の方を対象にしているということ。過体重という特殊なグループであるということと、n数が少ないということです。

もう一つが、代謝物M1の生成量がラットやウサギで若干異なりましたので、こちらで生殖発生毒性や慢性毒性を見ているので、これでいいのかなということで追加してあります。

ただ、今申し上げました代謝物が違うかもしれないラットやウサギで生殖発生毒性や慢

性毒性をちゃんと見られていないかもしれないというところに関しましては、ほかの物質に関しまして、ラットやウサギで生殖発生毒性や慢性毒性を見ているものは多々ありまして、それがスタンダードとなっている部分もあり、果たしてこれを理由に安全係数を上乘せするのは適切なのかという意見が事務局内でもありました。

したがいまして、座長、安全係数10にさらに10を追加するという点につきまして、本当に適切かどうかという点を特に御審議いただければ幸いです。

長くなり、恐縮ですが、説明を終わります。

○青山座長 ありがとうございます。

では、まず、56ページから57ページの前半の毒性の要約について簡単に議論して、その上で安全係数を幾つにするかということを経済的に考えたいと思います。

56ページにお戻りください。この記載については、おおむね簡潔にうまくまとまっていると思うのですが、何か御意見はございますでしょうか。

寺岡先生、どうぞ。

○寺岡専門委員 55ページですね。

9行目なのですが、先ほど抗菌物質、微生物学的影響について。

○青山座長 どうぞ。55ページについて御意見があれば、お伺いします。

○寺岡専門委員 先ほど微生物学的影響について削除するというお話でしたので、9行目のルバベグロンは抗菌性物質ではないことから云々は、話が少し通りづらいわけですが、これは削除してはいけないのでしょうか。

○青山座長 御指摘ありがとうございます。

要するに、55ページは、FDAがこう考えて、毒性学的ADIをこうしたということなのですが、それであっても削除したほうがよいのではないかと御意見と理解してよろしいですか。

○寺岡専門委員 はい。

要するに、ここで突然出てくる理由が分からなくなってしまうと思うので、もしこれを残すのであれば、例えば参考資料とかで先ほどのものがあつたほうが分かりやすい。

○青山座長 御指摘ありがとうございます。

事務局、いかがですか。

○矢野課長補佐 座長、ありがとうございます。

寺岡先生の御意見はごもっともです。削除いたしまして、文章が通るように修正いたします。

○青山座長 では、そのようにしていただきます。

寺岡先生、どうもありがとうございました。これで整合性はより取れると思いますので、この文言は座長でお預かりします。

もしあれば、55ページについてのコメントでも結構ですが、56ページの毒性のまとめ方について、いかがでしょうか。

細かいことですが、事務局、 C_{max} や ^{14}C 、 $T_{2/1}$ とかは、多分それぞれ下つけ、上つけになっていると思います。そこだけお願いいたします。

○矢野課長補佐 了解いたしました。

○青山座長 先生方、そのほかに何かお気づきの点はございますか。

吉田委員、どうぞ。

○吉田緑委員 御提案でございます。

今回、 β_3 アドレナリン受容体アゴニストであるとのことですので、まず、遺伝毒性の次の56ページの30行目からですけれども、ここから毒性のプロファイルを記載されているのですが、結局、最終的なADIはヒトから決めるのですけれども、ヒトのADIのところまで「ヒト」ということが何も登場しないのです。

なので、ここは毒性のプロファイルを表すことだとしたら、御提案としては、まず、急性毒性で薬理作用の延長線上にある毒性が比較的良好に出ていますので、32行目の後に、ラット、サル云々で見られたこれらは、本剤の薬理作用による毒性と考えられたということで、今回、実験動物で見られた毒性がいわゆる薬理作用の β アドレナリン受容体アゴニストのものだったということを書かないと、何でヒトでこのADIが決められるかということの根拠にならないので、ここに1回書くという御提案が一つ。

もう一点が、このADIの前のところなのですが、57ページに移りますけれども、毒性学的ADIなのですが、それに至るまでに、ヒトでも過体重の方を見られて、このような変化が見られた、これはやはり本剤の薬理作用だったということで、ここで実験動物の毒性試験とヒトの過体重で見られたことを結びつけておかないと、論理的に少しおかしなものになりますので、そう書いておいて、57ページの1ポツに結びつけたらいかがでしょうか。

特に大きな文章のつくりはないと思うので、多分、座長と事務局で良いかと思うのですけれども、このような文章を付け加えることによって、今回、実験動物を使わずにヒトを使った理由とか、その適切性が読み手にも分かるのではないかと思います、いかがでしょうか。

○青山座長 御指摘ありがとうございます。

直感的によい御意見だと思いますが、先生方、いかがでしょう。

うなずいていただいています。

文言は座長でお預かりしますが、56ページの30行目から心拍数の減少とかQT間隔云々というのを書いて、これらの「変化」がよいのかな「影響」がよいのかな、いずれも β_3 アドレナリン受容体アゴニストという薬理作用に基づくものである。

この文言は考えますが、 β 受容体への拮抗作用あるいはその他に基づくものということをつけ加えるというのは非常にいいと思います。

それから、同じく57ページの4行目のお尻ぐらいのほうがいいですか。ヒトでも拡張期の血圧の減少や心拍数の減少とか云々は薬理作用に基づくものであり、NOAELは〇〇であったというように、少しお預かりして、文章を修正したいと思います。先生方も御同意

いただけたと思います。吉田委員、どうもありがとうございました。

そのほかにいかがでしょうか。骨子はこのようなところで。

そうしましたら、最後に、安全係数を幾つにするかということについて、議論したいと思います。

どうも事務局は、ここでは追加の10を一応提案しておきながら、実は10は大き過ぎるかなと思っていらっしゃるような説明ぶりです。その理由が、一つは、ヒトのデータをPODにしましたので、少なくとも種差は考えなくていいというのはこのとおりなのですが、ヒトの集団とはいえ、不健康ではないのですが、体重が比較的重い方を選んでいる、無作為の集団を対象にしていないことと、その集団の規模は非常に小さいというか、せいぜい10人、20人という単位で、100人単位のようなデータではないということから、追加の安全係数が必要だということは、先生方も御異存ないところかと思えます。これを10にするかどうか。

ラット及びウサギを用いた各試験における生殖発生毒性及び長期ばく露の影響が適切に評価されていない可能性があることを追加で入れてあるのだけれども、これは代謝物の種類は同じなのだけれども、少しキャラクターが違うというか、ある代謝物がヒトでは多いけれども、動物では少ないというように、パターンが若干違うことから、少し安全側に沿ってこれをお入れになられたようですが、実際には、その他の化合物でも、ヒトと動物で同じ代謝物ができるのだけれども、そのパターンは必ずしも一致しないという場合もしばしばあるので、ここでこういう理由をつけて追加の安全係数をという言い方は、少し避けたほうがいいのではないかと感じます。

安全係数を幾つにするにしても、この文言はちょっと避けたほうがいいのではないかと座長は第一感で感じましたが、先生方はいかがでしょうか。

小川先生、お願いします。

○小川専門委員 私も、ラット、ウサギの試験で十分適切に評価されていない可能性というところに理由を持ってくるのではなくて、むしろヒトのデータを用いているのだけれども、非常に偏った被験者であるということと、見られている毒性の重大性という意味合いでは、心拍数とか循環、呼吸、副交感神経や交感神経等のバランスに関わるような結果の重大性を考慮すると、追加の係数を加えることは妥当だろうと考えております。

それが10なのか、例えば5なのかというところはあるのかもしれないのですが、化審法の評価ではそういった毒性の重大性の要件はあるのですが、食安委の評価では追加の要件としてそういうものがないのでつけにくいということであれば、またそれに沿った形になるように思うのですけれども、ヒトのデータで、しかも、薬理作用としてかなり重大なことに結びつきかねないようなデータと考えたほうがいいのではないかと思いました。

以上です。

○青山座長 ありがとうございました。おっしゃることはとても理解できると思います。

事務局、今言ったような結果の重大性という文言について、コメントをください。

○矢野課長補佐 ありがとうございます。

今、評価指針を見ておりまして、安全係数を追加で行う場合の規定について探しておりました。

読み上げますと、試験の妥当性、長期毒性試験の結果があるか、各試験データは十分か、そして、毒性の重篤性等を勘案して、それぞれの要因に対して追加の安全係数1～10を用いるとございます。

したがいまして、恐らく、毒性の重篤性の部分が小川先生のおっしゃっているところに当たるのかなという考えでございます。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

そうしたら、文言はお預かりして、後に小川先生にも御意見を伺うとして、少なくともラット及びウサギを用いた云々は削除して、少数の過体重の被験者への云々から決定した値であること及びβ受容体への結合に基づく変化は比較的重篤なものであること等を考慮してというような記載にさせていただきたいと思えます。文案を追って先生方にも見ていただきたいと思えます。

そう考えると、やはり10でいいか、FDAは5で終わっていますので、5ぐらいでもいいかなとも思われます。5でなければいけないとは言いませんが、5ぐらいでもいいかなというのが、座長の第一感ですが、先生方、この辺りについて、いかがでしょう。

まず、2や3とかの割り切れない数字はやめたほうがいいと思うので、5か10かという議論かなと思うのですが、いかがでしょう。

では、石塚先生。

○石塚専門委員 私も、2とか3ではなくて、多分、5か10のどちらかだろうと思っております。

10は、結構重いときに10にしていたという今までのイメージがありまして、今回の「重篤な」という文言がもし入るのであれば、10もあり得ると思うのですけれども、少なくともヒトのデータをPODにしていることから、個人的には5なのかなと思っております。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

多分、石塚先生の感覚と座長の感覚は似ていて、例えばヨーロッパとかアメリカの評価だと、動物実験の結果であっても、毒性がちょっと重篤だということ追加の安全係数を上げたりしますけれども、我々は、基本的にそういうことをしないので、重篤性は認められるけれども、それで10には思わないのですが、吉田委員、どうぞ。

○吉田緑委員 ここは先生方の御判断なのですが、先ほど「重篤」という用語が使われたのですが、ヒトの知見のところでは、ADIの設定根拠になったところの48ページのエビデンスでいきます。15行目からですと、有害事象の多くは軽度で、重篤・重症例は認められ

ずと書いてある一方で、ADIに重篤と書くのは、少し齟齬があると思いますので、この辺りも書き方は気をつけていただければと思います。

以上でございます。

○青山座長 アドバイスをありがとうございます。

確かに「重篤」という表現はよくないと思いますので、恐らくβレセプターとの結合を介した問題であって、心臓とかの主要な臓器への影響であるという表現に収めておくことを模索したいと思います。

それから、そうはいつでも重症例はないということも含めて考えると、5ではどうかというのが座長の意見であり、石塚先生の場合にもマッチするということかと思うのですが、先生方、いかがでしょう。

追加は5とするということで反対の意見がなければ、ここは安全係数50で除した〇〇でどうかと思いますが、もし反対意見があったら、どうぞ御遠慮なくお聞かせください。

ありがとうございます。

では、先生方に御同意いただいたと理解いたします。

今回は、安全係数の追加は5として、ADIは〇〇 μg/kg 体重/日ということにしたいと思います。

ここまでお話ができて、ADIが得られましたので、最終結論も取りまとめていいかと思いますが、事務局、それでよろしいですか。

○矢野課長補佐 はい。大丈夫でございます。よろしく申し上げます。

○青山座長 それでは、結論を取りまとめたいと思います。

ルバベグロンに係る食品健康影響評価につきましては、幾つか文言の修正等をお預かりしたところがございますが、動物用医薬品専門調査会において審議を行った結果、ルバベグロンの食品健康影響評価については、ADIとして〇〇 mg/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1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、引き続き文言の修正等について御意見を伺うものと思いますが、どうぞよろしく御対応いただけますようお願い申し上げます。

事務局は、そのような趣旨で作業を進めてください。

○矢野課長補佐 承知いたしました。

本件につきましては、委員会に報告後、意見・情報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いては、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 では、よろしく願いいたします。

では「その他」に移りたいと思います。

事務局「その他」はございますか。

○矢野課長補佐 いいえ。ございません。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

5回目にしてやっとルバベグロンの評価書案の結論を出すことができました。先生方、本当に長い間、ありがとうございました。

以上をもちまして、第245回「動物用医薬品専門調査会」の議事は全て終了いたしました。閉会いたします。

どうもありがとうございました。

(了)