

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第239回) 議事録

1. 日時 令和2年12月10日(木) 10:37~11:55

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、岩崎係長、山口技術参与、田村技術参与

5. 配布資料

資料1 (案) 動物用医薬品評価書「ルバベグロン」

机上配布資料

6. 議事内容

〇〇〇 それでは、定刻より少し早いのですが、ただいまから、「第239回動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

本日は、〇〇専門委員、〇〇専門委員、〇〇専門委員の3名が御欠席ですので、12名の専門委員で議論をしていきたいと思っております。

本日の会議全体のスケジュールについては、お手元に第239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、そちらを御参照ください。

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。

○事務局 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」です。

本日の調査会ですが、資料が特定のメーカーから提供されたものであり、審議内容によっては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、机上配布資料は数え方が難しいのですが、7本をメールにて送付させていただきました。

以上でございます。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。

○○○ ありがとうございます。先生方、資料等は大丈夫でしょうか。たしか昨日、机上配布資料がたくさん来まして、データですとか外国のレポート、あるいは評価書が幾つかあると思います。最後に机上配布資料4で、今日はここまで議論が進むかどうかは分かりませんが、微生物学的ADIの設定についてです。「動物用医薬品に関する食品健康影響評価指針」の、2018年4月を9月改訂であります。ここでどのように取り扱うかという規定がございますので、参考のために先生方にお送りしております。

では、議論をしたいと思いますが、その前に事務局から「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御報告ください。

○事務局 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。

○○○ ありがとうございます。先生方、御提出いただいた確認書について相違はございませんか。ありがとうございます。では、全員で議論を進めたいと思います。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」であります。

では、事務局から評価書案について御説明をお願いいたします。

○事務局 詳しい説明に入る前に、いつも通り私の方から簡単に、本案件の背景について御説明をさせていただきます。

本日は、ゼラノール以来の久々の成分の評価となります。このため、審議に長時間かかることが想定されることから、本日は可能な限り審議を進めていただきまして、12時になったら切り上げて、次回に持ち越しとすることを想定して評価書案を作成させていただきました。本日の審議を踏まえまして、結論を作成いたしますので、食品健康影響評価については、現時点では記載がなされておられません。

本剤ですが、厚生労働省よりインポートトレランス申請、いわゆるIT申請に基づき評価

要請がなされたものであります。よく皆さんが言うIT申請ものというものになります。改選のありました4月以降、このIT申請を扱うのは初めてですので、簡単にIT申請が何か御紹介をさせていただきます。

厚生労働省がポジティブリスト制度を平成15年に導入しておりまして、基準値が設けられていない動物用医薬品等につきましては、一律で0.01ppmという残留基準が適用されているところがございます。現行、一律基準が適用されているものの、海外で使用が見込まれる、あるいは使用されている動物用医薬品等について、一定基準の適用ではなく新たに基準値を設けてほしいという企業が厚生労働省に行う申請が、IT申請というものになります。ルバベグロンは後ほどまた詳細を御説明いたしますが、日本での使用はなくて、海外において2018年より使用されている薬剤になります。申請元のエランコジャパンより、厚生労働省に、今、説明したIT申請がなされまして、このため、当初から新たな基準値を設定するために食品安全委員会に対して評価要請があったところです。

こちらがIT申請の説明になります。ルバベグロンは企業より提出のあった資料を基に非公開で審議を行いますので、現行の評価書案ではマスキングがなされておりませんが、現在、企業側と調整中になりますので、今回は一部、対外秘となる情報にマーカーが引かれる予定であることを申し添えます。

さて、前置きが長くなりましたが、次に、審議のポイントについて簡単に御説明をさせていただきます。ルバベグロンですが、事務局で先生方より頂戴しましたコメントも含めて内容を確認いたしましたところ、ポイントとなりそうな点が3点ほど見つかりましたので、本日、長時間の審議になると思いますので、集中していただきたいポイントを簡単に御説明させていただきます。

1点目が代謝物の取扱いとなります。ルバベグロンは哺乳類の体内で複数の代謝物となりますが、この代謝物をどこまで勘案するかという点について御審議いただければと思います。

2点目が有害影響でございます。いつも同じ議論があるところではあるのですが、申請者が有害影響としていない変化、例えば薬効としてみなしているものなどをどこまで有害影響として捉えるかという点について御審議いただければと思います。

最後に3点目、微生物学的ADIとなります。食品安全委員会では、抗菌性物質については微生物学的ADIを評価の1項目としておりますが、このルバベグロンは抗菌性物質としては、一般的には知られているものではございません。ですが、企業が米国に申請をした際に実施をしなければいけない項目の一つだったようで、実施をした結果を提出してきました。このため、内容に含めさせていただきました。これを勘案すべきか否かという点を御審議いただければと思います。それでは、少し前置きが長くなってしまいましたが、初めから詳細に、事務局のほうから説明をさせていただきます。

〇〇〇 ありがとうございます。ただいま簡単にポイントを述べていただきました。非常にありがたいことだと思います。では、3つの注意点ですね。

1つ目が、代謝物をどこまで考慮するか。

2つ目が、どうも申請者側は特に報告書で幾つかの作用について、これは薬理作用に基づく薬効であるというようなことから、毒性影響と捉えていないというような項目が幾つかあるようですが、本当にそれで良いのか。あるいはたとえ作用機序は薬理作用に基づくものであっても、少なくとも食品に混入することによって、それを食べる人たちにそのような影響が出るとしたら、それは毒性と捉えるべきではないかというような観点から、何をエンドポイントとしてADIを設定するかということ、事務局の説明を聞く際に常に常に頭の片隅に置いていただけたらと思います。

3つ目が、後に出てきます微生物学的ADIというものを今回の評価に取り入れるかどうかということにつきましても、最終的には先生方の御意見を伺いたいと思います。

それでは事務局、説明をお願いします。

○事務局 では、資料1を御準備ください。まず「評価対象動物用医薬品の概要」を説明させていただきます。5ページをお開きください。

まず1番目、「用途」は、アンモニアガス排泄の抑制です。

7番目「開発の経緯」ですが、本剤は選択的 β_3 アドレナリン受容体アゴニストとして開発され、 β_1 及び β_2 アドレナリン受容体に対しても結合性を有し、アンタゴニストとして作用することが示されています。以下、黄色マーカー部分の詳細は確認中ですが、筋肉（タンパク質）に保持される窒素量を増やして、結果としてアンモニアガスの主要な前駆物質である尿素窒素の糞尿中への排泄量を減少させると考えられています。

次に6ページですが、肉牛の出荷前の一定期間に飼料に添加することで、生体由来のアンモニア排泄を抑制することを効能として、2018年に米国、カナダで製剤が承認されています。国内外ともヒト用医薬品としての使用はありません。

医薬品の概要について、説明は以上です。

○○○ ありがとうございます。まず、ここまでのところを確認したいと思います。この化合物は、目的は飼料添加剤として用いられておりまして、生体由来の温室効果ガスの原因となるアンモニア排泄を抑制する。これが効能だということになっております。実際には、牛の体内に窒素が筋肉として保持されるということですので、言わば肥育効果あるいはアナホリックな効果もあるのではないかと推測されますが、少なくとも、そこは特に申請者は薬効として期待される効果としては挙げていなくて、あくまでこの剤の使用目的はアンモニア排泄の抑制で、それによって恐らく間接的にでありましようが、牛がゲップをしなくなることによって、温室効果ガスを減らす。言わば、地球の環境をより良くするというようなことが目的で使われる剤だということだだと思います。このような考え方で、事務局、誤解はございませんでしょうか。

○事務局 その説明で問題ございません。

○○○ ありがとうございます。それで、どのようにしてアンモニア排泄を抑制するかというところが、ここが今度はかなりメカニズムがはっきりしておりまして、選択的 β_3 受

容体アゴニストということで、当然と言えば当然ですが、 β_3 に対してはアゴニストとして働きますが、 β_1 、 β_2 受容体に対しては結合性があるばかりではなくて、こちらに対してはアンタゴニストとして作用するということですので、薬剤として使うとすると、かなり鋭敏な様々な作用が出るのが想定される。こういう化合物かと思います。ここまでのところで、先生方、何かコメント等、あるいは御疑問等がございますでしょうか。よろしいですか。

では、事務局、引き続き説明をお願いします。

○事務局 7ページをお願いします。「安全性に係る知見の概要」、「薬物動態試験」の(1)としまして、ラット、イヌ、牛、豚、ヒトの肝細胞及び肝ミクロソームを用いて、ルバベグロンの代謝が*in vitro*で比較検討されております。

11行目、代謝物として6化合物、M1～M6が識別され、主要代謝物であるM1は全ての種で観察されました。M1の生成はヒトで最も多く、ラットで最少でした。肝ミクロソームでは4化合物、M1～M4が識別されています。なお、代謝物の推定構造は56ページの別紙1にお示ししております。化学名について、〇〇委員に修正して頂いております。

7ページに戻っていただきまして、結果は31行目ですが、代謝物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ております。

続いて、(2)ラットに2週間経口投与した試験です。結果は表1のとおりで、投与14日のAUCは用量の増加に比例して増加しています。

続いて、(3)ラットに6か月間経口投与した試験です。結果は次のページの表2のとおりで、 C_{max} 及びAUCの増加は必ずしも用量比例ではありませんでした。投与90日以降は定常状態に達したことが示唆されました。

続いて、(4)ウサギの妊娠7日～19日に経口投与した試験です。結果は表3です。血漿中のルバベグロン濃度は顕著な個体差がみられました。 C_{max} 、AUCの平均は投与量の増加に伴って減少しています。なお、ウサギの数え方について、評価書では「羽」と記載していますが、過去の評価書では「匹」でカウントしておりましたので、「匹」に修正させていただきます。

続いて、(5)同じくウサギの妊娠7日～19日に経口投与した試験です。結果は表4のとおりで、血漿中のルバベグロン濃度は個体差がみられました。 C_{max} 、AUCの増加は用量比例を下回っていました。

続いて、(6)サルに2週間経鼻胃管投与した試験です。結果は表5のとおりで、中及び高用量群でルバベグロンの長時間にわたる吸収がみられています。 C_{max} 及びAUCの増加は必ずしも用量比例ではありませんでした。

続いて、(7)サルに26週間経口投与した試験です。結果は表6、7のとおりです。この試験では、先ほど御紹介した代謝物M1の動態を見ておりまして、次のページですが、AUCは未変化体の3～12倍を示しました。ルバベグロン、代謝物M1ともに反復投与による C_{max} 、AUCの増加はみられませんでした。

ここから米国の製剤の投与対象になっている牛の試験結果です。

14ページをお願いいたします。(8)牛にルバベグロンの溶液を単回経口投与、単回静脈内投与をして、96時間後まで血漿中の濃度を見た試験です。次のページですが、ルバベグロンのバイオアベイラビリティは18.3%と推定されました。また、赤字の部分ですが、血漿中の代謝物M1は経口投与0.16時間後の1例、静脈内投与2及び4時間後の2例ずつの計5例(全サンプルの4%未満)を除いて定量下限未満でした。

続いて、16ページです。(9)牛に15日間経口投与した試験です。結果は表10です。16ページが一番下ですが、消失半減期は約20時間でした。

続いて、(10)牛に4種類の濃度のカプセルを単回経口投与した試験です。結果は表11のとおりで、0.3 mg/kg体重以上の投与群では用量比例を上回るC_{max}、AUCの増加がみられました。

最後に(11)牛に[¹⁴C]標識ルバベグロンを1日2回、5日間経口投与した試験です。結果は表12~14です。20行目ですが、糞、尿の放射活性について、初回投与180時間までの累積排泄率は糞で80%~105.9%**TAR**で、糞への排泄が多くなっていました。

次のページですが、代謝物プロファイルの検討結果を示しています。一部赤字で修正しておりますが、糞中の主要残留物は未変化体でした。また、最終投与終了12時間後の肝臓及び腎臓の抽出性は低く、残留物のタンパク結合性が高いことが示唆されたという結果です。

なお、表中の黄色マーカー部分について、定量下限未満を文献の記載どおりに**LLOQ**と書いておりますが、後から説明します残留試験も含めまして、問題がなければ、全て**LOQ**に統一させていただきたいと考えております。

薬物動態試験について、説明は以上です。

〇〇〇 代謝試験が非常にたくさんございます。全体として言えることは、1つは、*in vitro*の代謝試験で種差を比較すると、様々な代謝物があって、ヒトでは**M1**が非常に多い。**M1**~**M6**まで6種類が検出されるものの、種差というものはいずれも含まれるのだけれども、量的な違いがあるだけで、ある特定の代謝経路があって、そちらへは行くとか行かないとかということではなさそうだというようなデータかと思えます。

これにつきまして、少なくとも牛のデータを見ると、代謝物はほとんど残らないように感じられますが、事務局からの御依頼は、そのような状況があるので、実際にヒトが摂取するときには、代謝物はあまり摂取していない、あるいは無視できる程度の量なので、親化合物の毒性を中心に考えれば良いかというようなことだと思います。この辺りの代謝データ全般について、まず代謝が御専門の先生から、全体として、どう考えれば良いかということと、したがって、代謝物について、どの程度注意すべきかというような点について、包括的な御意見が頂けたらと思うのですが、〇〇先生、〇〇先生、どちらからでも結構ですが、〇〇先生、お願いいたします。

〇〇〇 代謝物に少し種差があるということですが、先ほどの血中濃度の14ページの表7

ですかね。これなどを見ると、非常に代謝物が未変化体を超えて非常に高いということが分かるかと思います。そのところが非常に懸念されるころだと思うのですが、そういった状況の中で、これから多分説明が出てくるのだと思うのですが、要するに各組織の未変化体と代謝物の残存量について、それが投与の最終から大体72時間程度、3日くらい経つと、ほぼ検出されていないという現状を考えますと、実際にどのくらい混餌の期間が終了してから、この牛が出荷されて、ヒトの口の中に入っていくかというところがありますが、あまり毒性のところの評価はしなくても良いのかなというようには思っております。

その先の遺伝毒性のAmesテスト、染色体異常試験などもありますが、この辺も文章中に代謝物も、いずれも陰性を示しているというようなことが掲載されていますので、そういったところで何か毒性的な所見が出てきているということであれば、通常の使う中での濃度を考慮したときに、毒性が出ているということであれば、もう少し詳しいM1の評価していく必要があるのではないかと考えています。以上です。

〇〇〇 〇〇先生、いかがでしょう。

〇〇〇 今、〇〇先生のほうからあったのと、基本的に同じような意見になります。代謝に関しましては、最初に〇〇先生がおっしゃいましたように、ポイントになるのは、やはり動物の種差なのですが、質的な種差よりも量的だということで、動物種によって全く代謝経路が違うとか、そういうのはなくて、代謝経路は同じだが、できる量が動物によって違うのだというような特徴があるのだということがポイントになるかと思います。そうなったときにM1の生成というのが、ヒトでは多いというようなところですが、ほかの動物では、そんなに多くないのかなというところがポイントになるのかなと思います。以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。そうしますと、代謝の先生方からは、量的あるいは割合の違いはあっても、実験動物で毒性試験をしたときに、M1を含めて、全ての代謝物は体内で合成されているので、親化合物を投与して毒性試験がin vivoで実施されているわけですから、全てのデータがヒトの毒性の指標になると考えて、通常の評価で大丈夫であろうというような御意見かと思います。念のため、しつこいようですが、サルデータを見ますと、多分ヒトに最も近くて、M1が割合たくさんできているようですので、恐らく牛に投与すると、牛の可食部分には親化合物が残っているのだけれども、それをヒトが食べた場合は、割合たくさん代謝物のM1が生成するであろうと想定して議論を進めれば良さそうです。

一方で、もしかするとラット、マウス、ウサギ等を使って、毒性試験を実施していると、同じように親化合物を投与するのですが、できないわけではないのだけれども、量的には恐らくM1は少ないということで、専門のお二方からは十分なマージンがあればさほど心配することはないというコメントを頂けたのですが、この考え方について、いかがでしょう。その他の先生方、何か特段の注意事項等があるというようなお考えの先生はいらっしゃいますか。

〇〇先生、代謝にお詳しいと思うのですが、いかがでしょうか。

〇〇〇 全体的な流れには全く異論がございません。そのとおりかと思っております。少し細かい点で、一般の方がもし評価書を読んだときに、評価書の7ページの12行目のM2について、肝細胞では、M2はヒトのみで観察されまして、同じく24行目なのですが、肝ミクロソームを用いたときには、M2はラットのみという記載になっております。もしかしたら一般の方が見たときに、最初はその12行目で、M2はヒトが特異的なのかと勘違いをされる方がいらっしゃるのではないかと思っております、実際にその肝細胞のクロマトを見ると、ラットでもわずかにピークは出ているようです。恐らく何かND扱いでゼロというふうに表ではなっているのだと思うのですが、原本を見るとピークは出ているので、確かに報告書はヒトのみとは書いてはあるのですが、ヒトに特異的ではないのだというような形で、少し表現を変えても良いのかなと思いました。

細かい点なのですが、以上です。全体的には特に異論はございません。

〇〇〇 ありがとうございます。貴重な御指摘だと思います。先生方、評価書の7ページの12行目、「○」の後で「M2はヒトのみで観察された。」と書いてありますので、○が気になっているのも実はこういうところです。ヒトでしかできない代謝物があったとすると、ラット、マウスあるいはその他実験動物で見た評価のみで大丈夫かという心配が出そうですが、幸いなことに、その下の23行目からの記載で、24行目にM2はラットのみなどというところもあって、要は*in vitro*でやっていますので、完全ではない可能性があって、決して断定的にヒト以外の動物では、M2は生成されないというふうに取りられてしまうような記述でない方が良いのではないかと御指摘かと思えます。

ここは少し〇〇でお預かりして、〇〇先生のお知恵を拝借しながら、少し穏やかな表現で、M2は例えばヒトで最も顕著に検出されたとか、ヒトでは割合多かったとかいうような適切な用語に修文したいと思います。そのようなことでよろしいでしょうか。

〇〇先生、どうぞ。

〇〇〇 私も全く同じように考えておりまして、一般の方が見たときに、記載に齟齬があるように見えてしまわないか気になりました。M3につきましても、上ではイヌ、豚及び牛と書いてあって、ヒトでも検出されたが非常に少ないとなっていますが、24行目では、M3はヒトのみという記載であるとか、15行目のところでは、M6は牛のみで観察されたという記載になっているので、そうするとラットでは評価できないではないかと誤解をされてしまう可能性もありますので、評価書どおりの記載というよりも委員会としての総合的な見解を含めた記載を検討いただけるとよろしいのではないかと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。〇〇委員、どうぞ。

〇〇〇 先生方、ありがとうございます。実を申しますと、この7ページがいきなり*in vitro*の肝細胞あるいは肝ミクロソームの比較試験から始まるということに多分違和感があるのですよね。できれば、いつものようにキネティクスから入って、代謝の比較試験ですから動態のいわゆるヒトを外挿するとすると、例えばラットとかイヌの動態試験の後に、この

比較をして、それから畜産物で入られるのはどうでしょうか。そのほうが少し、あまりこういったパターンの評価書は今までなかったと思うので、できれば、キネティクスから入って、そこからin vitroを書くということで、代謝物というのは御提案したいと思いますが、いかがでしょうか。

〇〇〇 非常に有益なアドバイスをありがとうございました。〇〇としましても、いきなり冒頭でヒトのみの代謝物があるというような記載を読んで、それから見ていきますので、どうしてもヒトとサルは近いが実験動物は違うのかというような先入観を持って読んでしまいそうになりました。そこで、〇〇委員のおっしゃるとおり、この比較生物学的なin vitroの実験というのは、薬物動態でin vivoの実験の後に持ってくるというようなまとめ方にしてはどうかと思います。先生方、いかがですか。

ありがとうございます。では、ここについては、事務局は代謝の先生方のお知恵も拝借しながら、順番を次回までに入れ替えて、その上で恐らく順番としては、最後にこの比較代謝的検討というので、結論としては種差というのはあって、できる代謝物の種類は基本的に同じなのだけれども、量的にまちまちの場合もある。ただ、読者が読んだときには、親化合物をin vivoで投与した毒性試験の結果から十分にヒトに対する毒性は予見できると読めるような構成にしていきたいと思います。先生方、それでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。その他、代謝のところでは何かお気づきの点はございますか。次へ進んでよろしいでしょうか。どうぞ、〇〇先生。

〇〇〇 薬物動態試験の(4)のウサギの経口投与の実験データなのですが、同じような試験が(5)にもあるのですが、(4)の方を見ると、文章中にも記載してあるのですが、個体差が非常にばらついていると書いてあるのですが、非常にCmaxとかAUCが逆相関みたいなような結果にもなっていて、(5)の方を見ると、そんなにきれいな相関ではないのですが、やはりこちらは用量が増えるとAUCも増えるし、マックスも増えるような傾向があるのですが、(4)の試験について、ここに含めることについて、少し検討してもいいのかなというような。何かおかしいことを考えるようなデータでもあるような気がしたのですが、いかがでしょうか。

〇〇〇 御指摘をありがとうございました。先生がおっしゃるとおり、例えば10ページの表3を見ますと、〇〇が仮にCmaxを取ると、30mg/kg群で〇〇だけ飛び抜けて〇〇があります。これが65mgになっても、やはり〇〇だけ飛び抜けて〇〇、しかも150mg/kgになるとCmaxが随分と低くて、蓄積するのであれば、高止まりでよさそうなのに下がってしまうという、一体このデータは信頼できるのかというような懸念が少しあるという御指摘かと思えます。

次の11ページで表4を見ますと、やはりばらつきはあって、〇〇があるものの、まだ表3よりはましかというようなデータかと思えます。

事務局、これはもともと頂いたデータそのものからして、例えば(4)の試験と(5)の試験は、ほぼ同じようなデータですので、もしかすると(4)の実験があまりうまくいか

なくて、申請者側が再試験をしたというような、そういう状況はありませんでしょうか。もしそういうことであれば、〇〇先生が御指摘くださったように、(4)の試験については棄却というか、この評価書では取り上げないというような選択肢もあろうかと思うのですが、現段階で詳しいことは分かりませんか。

○事務局 今、事務局内でいろいろと話をしていたのですけれども、推察の域を出ないので、一度引き取らせていただきまして、詳しく背景を調べた上で、参考資料にする、あるいは記載をしないといった判断を次回にさせていただければと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。では、〇〇先生、これについてはお預かりします。〇〇先生、どうぞ。

〇〇〇 ウサギのデータは妊娠なのですよ。そうであれば、同腹児数が違うと結構データが変わってくるのではないかなと感じたのですが、そういう情報はないのですか。

〇〇〇 なるほど。では、それも含めて、事務局で再調査していただきたいと思います。

〇〇先生、これについては、追って調査結果を御報告ということでよろしいですか。

ありがとうございます。そのほか、代謝関連で何か先生方、御意見はございますでしょうか。よろしいですか。では、ひとまず代謝の議論はここまでとして、順序を入れ替えることと、幾つか確認することを事務局にお願いして、次回の議論でもう一度、考えたいと思います。

続きまして、21ページの「残留試験」から、事務局は説明をお願いします。

○事務局 それでは、「残留試験」について説明させていただきます。

順番が前後しますが、25ページ目をお願いします。(6)残留マーカーです。こちらは先ほど御説明しました、¹⁴C標識ルバベグロンを用いた牛の薬物動態試験において、定量可能であった残留物質はルバベグロンの未変化体のみであったことから、FDAはルバベグロンが適切な残留マーカーであると判断しております。これから御説明する残留試験は全て牛の組織中の未変化体の残留を見ています。

21ページに戻っていただきまして、残留試験としては5つの試験が行われていますが、類似の試験が多いため、2つ説明させていただきます。

まず1つ目、(2)の試験です。牛に28日間混餌投与して、最終投与16~22.5時間後の組織中の残留を見えています。実際のアメリカの製剤は最大5ppm程度で投与されるのですが、5.5ppm投与において肝臓では1.01~2.28 ng/gの残留がみられ、筋肉、脂肪及び腎臓では定量下限未満でした。

続いて、23ページをお願いします。(5)の試験ですが、牛に14日間混餌投与して最終投与の8日後までの組織中の残留を見えています。結果を表19に示していますが、これは定量下限を上回る残留が確認された組織のみを示しており、胃では相対的に長期間の残留がみられました。一方で、筋肉、肝臓、心臓等は、全ての測定時点で定量下限未満でした。

残留試験について、説明は以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。残留試験の結果をかいつまんで御説明いただきました。

冒頭に御説明があったとおりでして、牛では、¹⁴Cで標識部位が明確ではないのですが、いずれにせよ、定量できるものというのは親化合物しかないということで、親化合物について見ていったということです。臨床用量が最大5 ppmの添加ということですので、それを意識して見ていただくと、5 ppm前後の濃度での投与であれば、胃に比較的多く残るものの、それでも8日目には、ほとんどLOQ、つまり定量下限未満になってしまうということです。残留しないわけではないのですが、今、定量下限が0.08 ng/gということですので、比較的残留は少ない化合物であると考えても良いかと思われまます。これについて、何か先生方、御意見あるいはコメント等はございますでしょうか。

〇〇先生、どうぞ。

〇〇〇 内容についてではないのですが、残留マーカーの話は最初に持ってきても良いのかなと思いました。もしかしたら、今までの評価書のしきたりというか、慣習でこの順番になっているのかもしれないのですが、最初にあった方が理解しやすいかなと思いました。以上です。

〇〇〇 御意見をありがとうございました。たしか私の記憶では、通常は残留試験がずらっと並んで、最後にマーカーとしてはずらっと並んだデータに基づいてという意味を込めて、親化合物で良いとか、代謝物のどれにするということが書かれるのだと思っておりますが、こだわらないのであれば、事務局の御説明も、まずは25ページの冒頭を見てくださいうように、理解しやすいのは確かに御指摘のとおりだと思います。ここにつきましては、一度、〇〇で預かって、事務局と検討させていただくということで、宿題とさせていただきます。よろしいですか。

ありがとうございます。その他に何かお気づきの点はございますか。よろしいですか。

では、残留までは、こういったことであるということで、大体、先生方の御意見はお伺いできたと思います。では、引き続きまして、遺伝毒性試験の部分、事務局は御説明をお願いします。

〇事務局 25ページをお願いします。ルバベグロンヘミフマル酸塩又は塩酸塩の遺伝毒性試験の結果を表20に示しています。結果は全て陰性となっており、「生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えた。」と記載しております。

なお、〇〇委員よりコメントを頂戴しており、黄色マーカー部分のコロニー形成阻害（pinpointコロニー）について、参照19を読むと単純に生育阻害で良いのではないかとという趣旨のコメントをいただきました。

遺伝毒性試験について、説明は以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。先に遺伝毒性で結論を出したいので、非常に短いのですが、区切らせていただきました。ここにあるとおりでして、*in vitro*の試験は全て陰性ですし、*in vivo*の小核試験がICRマウスの雌雄で実施されていますが、これも陰性ということで、遺伝毒性は考えなくて良いという結果だと思います。

〇〇先生から、コロニー形成阻害というのは、生育阻害で良いのではないかというコメ

ントを頂いております。そのように修正したいと思います。全体として、せっかくコメントも頂きましたので、〇〇先生、このような解釈でよろしいでしょうか。

〇〇〇 「pinpointコロニー」はバックグラウンドがない微小なコロニーということなので、生育阻害で良いと思いました。むしろ「pinpointのコロニー」という言葉に意味があるように思ってしまうのでコメントをさせていただきました。結果については、妥当な結果ではないかと思っています。

〇〇〇 ありがとうございます。〇〇先生、特に注意すべき点はないということでよろしいでしょうか。生体にとって問題はないと。

〇〇〇 文章の中で、21行目に「及びその代謝物は」という記載があるのですが、これは代謝物個別に試験はしていませんよね。

〇〇〇 あくまでS9ミクスチャーがあることだと思いますね。

〇〇〇 そこを確認したいと思います。

〇〇〇 事務局、今の〇〇の説明でよろしいですよね。S9ミクスチャーがあるということですね。

〇事務局 おっしゃるとおりでございます。S9と小核ですね。そちらのほうで親から子を見ているのではないかとということで、追加させていただきました。

〇〇〇 ありがとうございます。記載はこれでよろしいということで、〇〇先生、よろしいですか。

〇〇〇 いつもこういう書き方でしたか。物によっては、代謝物を個別に試験して、親化合物と代謝物は陰性ですという言い方だったと思いますが、通常は、親化合物にS9をかけて試験をしており、その場合もこのような書き方であったか事務局の方で調べていただければと思います。いつもこういう書き方であれば、問題ないと思います。

〇〇〇 承知いたしました。では、〇〇でお預かりして、事務局に確認していただきたいと思います。

その他、ここまでの部分で何かございますか。こんなにきれいに陰性がそろって遺伝毒性試験は、いつもこれだとありがたいのですが。では、事務局、引き続き、急性毒性試験から説明をお願いします。

〇事務局 では、まず「急性毒性試験」について、26ページをお願いします。ラットに最大で2,000 mg/kg体重相当の懸濁液を単回経口投与し、15日間観察しました。死亡はみられませんでしたが、10行目ですが、全てのルバベグロン投与群で投与7日後に体重増加量の有意な減少がみられましたが、投与14日までに回復しました。剖検ではルバベグロン投与による影響はみられませんでしたが、赤字の部分ですが、他の評価書に倣って、LD₅₀を追記しております。

続きまして、「5. 亜急性毒性試験」の結果です。

まず(1)、ラットに2週間経口投与した試験です。毒性所見は次のページの表21です。「ALT増加、肝臓の亜急性炎症、骨格筋ミオパチーが150 mg/kg体重/日以上投与群でみ

られたことから、NOAELは30 mg/kg体重/日」という事務局案です。

続いて、28ページを御覧ください。〇〇委員から主に毒性所見の判断についてのコメントを頂いており、委員御指摘の所見を暫定的に表に反映させました。参照文献の関係部分を机上配布資料としてお送りしましたので、黄色マーカーの部分について毒性とするか、後ほど御審議いただければ幸いです。

また、現在、ルバベグロンの薬理作用としている所見について、ヒトへの外挿性に関するコメントを頂いております。こちらは、他の試験についても同様の検討が必要であり、後ほど御意見を頂戴したいと考えております。

先に、亜急性毒性試験の概要を全て説明させていただきます。(2)の試験ですが、ラットに6か月間経口投与しています。毒性所見は次のページの表22です。「AST、ALTの増加、肝臓の組織学的変化、褐色細胞の肉芽腫性炎が30 mg/kg体重/日以上投与群で見られたことから、LOAELは30 mg/kg体重/日」という事務局案です。先ほどと同様に毒性所見の判断について、〇〇委員からコメントを頂いております。

続いて、(3)サルに2週間経鼻胃管投与した試験です。毒性所見は、次のページの表23です。「75 mg/kg体重/日投与群から発現している肝臓の組織所見、心電図パラメータの変化を有害影響と考え、NOAELは15 mg/kg体重/日」という事務局案です。

ただし、31ページの【事務局より】というボックスに記載しておりますが、心臓の所見は一連の変化であり、15 mg/kg体重/日の心拍数減少も有害影響かもしれないと考え、御意見を募集しておりました。これに対し、〇〇委員、〇〇委員から、有害影響と捉えるべきというコメントを頂いております。

続いて、32ページ、(4)サルに26週間経口投与した試験です。毒性所見は次のページの表24です。「15 mg/kg体重/日投与群においても明らかな心拍数減少、心臓重量減少がみられることから、LOAELは15 mg/kg体重/日」という事務局案です。この判断について、事前に御意見を募集しておりました。心拍数減少及び心臓重量減少をFDA同様、有害影響と捉えるかについて、〇〇委員、〇〇委員から有害影響と捉えるべきというコメントを頂いております。

続いて、慢性毒性試験結果です。34ページをお願いします。ラットに12か月間経口投与した試験です。25行目ですが、ルバベグロン投与に起因すると考えられる死亡及び症状の発現はみられませんでした。29行目、15 mg/kg体重/日投与群の雄で5%を上回る体重増加がみられ、0.5 mg/kg体重/日以上投与群の雌雄で摂餌量の増加がみられました。

FDAはこの所見に基づいて、NOEL/NOAELを5 mg/kg体重/日と判断しました。一方、事務局案は「体重増加及び摂餌量増加は有害影響とみなさず、NOAELは15 mg/kg体重/日」としております。

次のページをお願いします。〇〇委員から血液学的検査、凝固系検査、血液生化学検査結果についてコメントを頂いておまして、委員の御指摘の所見を暫定的に表にしましたので、毒性とするか御審議を頂ければ幸いです。

慢性毒性試験まで、説明は以上です。

〇〇〇 今、慢性毒性試験まで通して説明いただき、どういう順番で議論をしようか、少し迷うところがありますが、全体として言えることは、冒頭5ページの記載にあるように、この化合物は元々が β_3 アドレナリン受容体のアゴニストであって、 β_1 、 β_2 に対してはアンタゴニストだということですので、当然ですが、そのような作用に基づく動物の反応というのは出ているわけでありまして、議論しやすいところから、順序が変わって申し訳ないのですが、一番分かりやすいのは、30ページの(3)のサル試験、それに続く32ページの(4)の同じくサルで、最初のは2週間、2つ目の(4)は26週間の試験ですが、例えばここで、全群で心拍数の減少ですとか、R-R間隔の延長ですとか、Q-T間隔の延長ですとか、心臓に特異的な変化が出ております。

これはまさしく、恐らく心臓ですから、 β_1 レセプターへのアゴニスト作用に基づくものが主だと考えて良いように思うのですが、申請者はこういった作用を薬理作用なのだから毒性ではないのではないかという主張をしているわけです。それに対してFDAは、いやいや、それはお薬として飲んだのであれば、それで胸のドキドキが収まるのだったら悪くはないかもしれないけれども、そうでなくて、食品に混入する物質のせいで意図しないのに心拍数が下がってしまったら、これは毒性と考える、つまり有害影響ではないかということで判断しております。これについて先生方の意見を伺ったところ、〇〇先生、〇〇先生から有害影響と捉えるべきではないですかというようなコメントを頂いています。

〇〇先生、明らかに有害影響と捉えることに賛成していただいているということで、全体としてのお考えをお聞かせいただけたらと思うのですが。

〇〇〇 臨床的というか、生体に対して心拍数が減少して、心電図でも心拍数が減少するような特徴的な変化がみられていて、しかも基質的な変化も、例えば心筋線維に異常が認められているということで、これはやはり毒性所見として考えるということと、私は考えました。

〇〇〇 ありがとうございます。〇〇先生も同じようなお考えということでよろしいでしょうか。

〇〇〇 私も同じように考えます。やはり投与される動物にとっては薬理作用だと思いますが、意図されない人間への食品からのばく露としては、そういう変化が出ない用量で制御するようなことが必要なのかなと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。お二人の先生は、これを有害影響と捉えるべきという御意見ですが、逆に、これは有害影響と捉えるべきではないというお考えの先生がいらっしゃいましたら、ぜひ御意見を伺いたいのですが、いかがでしょうか。反対の先生は特にいらっしゃいませんか。

〇事務局 〇〇先生、1点、サル、ラット、様々な実験がなされていて、確かにおっしゃるとおり、薬効だという判断をされている場合もあるのですが、軽微な変化であったと一方的に実験者が判断したというのもございまして、一概にここに書いてあるものが全て薬

効というわけではないです。その点もございまして、机上配布資料で抜粋した部分を送らせていただいたというのもございます。

ただ、サルは机上配布資料を送っていないので、参考資料を直接見ていただかなければいけないのですが、そういった背景はございます。一応、注意喚起ということで。

〇〇〇 ありがとうございます。実は取っかかりとして、〇〇はまず心臓への影響が、これは明らかにβレセプター経緯だというのは、先生方が直感的に御理解いただけったので、これを取っかかりにしましたが、そうすると、今、先生方の御意見は、やはり薬として投与したときに、いわゆる薬効として捉えられるようなメカニズムのはっきりした作用であっても、食品経由でヒトが無作為に摂取させられてしまったとき、暴露を受けたときに、こういった生理作用が現れた場合は有害毒性と考えるということで、基本的なコンセンサスが得られたと思います。

そういう目で、その他の影響についても、申請者側がこれも薬効・薬理的作用であって毒性ではないというような考察をしているものが亜急性毒性試験から様々なエンドポイントで見られておりますので、これについても順番に確認していきたいと思います。26ページにお戻り

〇〇委員、何かあればお願いします。

〇〇〇 毒性の検討を始める前に若干、私のコメントを述べさせてください。今どういう考え方をするかということ先生方で決めていただいたことは、すごく重要だと思うのですが、気を付けなければいけないのは、この薬物はこうだから、こういう変化が出るはずであるということよりも、むしろ今回はかなりちゃんとしたデータ、試験結果がありますので、エビデンスベースで決めていただきたいというのが、私からのお願いです。例えば、同じ用量で、かなり試験が行われていて、繰り返しそれが起きているのか、それが増強しているようなことがみられるのか。単回でみられなくなっている場合に有害影響と考えるのか、様々なポイントがあると思いますが、先生方の専門分野のご経験を基に、ぜひデータを見ながら決めていただきたいと思います。よろしくお願ひいたします。

〇〇〇 注意喚起をありがとうございます。一応これからの議論では、基本的には、お薬として使ったら薬効であるからという理由で有害作用ではないという論法だけで通すということはしないというのが1つ。その上で、そうは言っても一過性、可逆性があって、ごくごくわずかな作用であって、すぐに回復するというようなものをどこまで毒性とするかというようなところは、データがきっちり取られておりますので、ケース・バイ・ケースで1つずつ先生方にお考えいただくというような形で進めていきたいと思います。

26ページに戻りますが、LD₅₀は2,000 mg/kg以上ということで特に問題はないと思います。亜急性毒性試験、(1)の2週間試験で、ここでは〇〇先生から幾つかコメントを頂いております。まず、雄の網状赤血球減少についてコメントがありますが、今この評価書では、毒性としないという申請者の考察に基づいて、本文中に様々なことが書いてありながら、〇〇先生のコメントに基づいて表21が作成されておりますので、現状では矛盾した

記載になっているということを御承知おきいただいた上で、1つずつ、しっかり、必要に応じて、昨日配布いただいた机上配布資料等も確認しながら議論を進めたいと思います。

まず、26ページの(1)の試験について、〇〇先生、頂戴したコメントについて、少し詳しく御指摘を御説明いただけますでしょうか。

〇〇〇 おっしゃるとおりで、変動があったものを全部毒性ととるというようなことではなくて、申請者の「薬理作用を反映した変化」という記載のみで判断するは、少し問題があるというのが一番気になったところです。

臓器重量に関しましては、体重増加抑制が全体としても起こっておりますので、それに基づいて、臓器重量が下がっているものに関しては、体重に引っ張られているものだという考えもあるかと思いますが、臓器重量の増加のものに関しては、絶対重量の増加が有意に出なくても、相対重量が上がっているものに関しては慎重に考えないといけないのではないかなと思います。特に腎重量については相対重量が増加していて、それも用量相関的に動いているものに関しては、慎重に考えてはどうかというところでコメントをしました。絶対重量のみが減少しているものに関しては、特段そこまで全部上げる必要はないと考えております。以上です。

〇〇〇 事務局、この試験の報告書あるいは評価書の記載、データは、昨日お送りいただいていますか。

〇〇〇 机上配布資料1-1と1-2が、この2週間のラットの亜急性毒性試験に対応しています。1-1の方が本文で、対応する表が1-2になっています。

〇〇〇 ありがとうございます。ここで細かい議論を始めていきますと、1つ目の試験、2つ目の試験でとても12時には終わらなくなってしまいそうですので、今日のところは、我々が得たコンセンサスとして、お薬の場合は薬効だからと言って、全て許すということはないというのと、その上でデータを1つずつ確認しながら、現在の評価書の体裁にこだわらずに、きちんと各々のエンドポイントで、どれは毒性であって、どれは毒性とは取らないという、言わば仕分けをしていくというところまでコンセンサスが得られたとして、本日はここで一区切りにしてはいかがかと思うのですが、先生方、いかがでしょう。

ありがとうございます。事務局、そのような形で、本日はここまでとさせていただきたいのですが、よろしいですか。

〇事務局 〇〇、ありがとうございます。事務局としても、よりきちんと明確な形で、参考文献のどこの部分を抜いてきたのかというのが分かるような表を次回までに用意したいと思いますので、ぜひ〇〇のおっしゃるとおり、考え方の整理をお願いできればと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。では、先生方、今のような原則に基づいて、次回の議論は各々の毒性試験のデータで、申請者の主張なり考察なりのうちで、どこはそのとおり、あるいは我々としては何を毒性として、何については問題にしないかというのを細かく見ていきたいと思います。通常ですと、申請者の意見が大体、評価書案に反映されているの

ですが、今回は申請者の意見とかなり異なる、我々の判断になる可能性がありますので、データを1つずつ見ながらの議論になることを御承知おきいただきまして、本日、この議題についてはここまでとさせていただきたいと思います。

続きまして、事務局、「その他」に移りたいと思います。その他は何かございますでしょうか。

○事務局 ○○、その他はございません。

次回の会議に関しましては、また日程が決まりましたら、御連絡をさせていただきます。以上です。

○○○ ありがとうございます。では、恐らく次回もこの化合物について、継続して審議することになると思います。事務局におかれましては、なるべく早めに、先生方に議論の焦点とすべきような参照資料、机上配布資料等を作っていただいて、あるいは既に電子ファイルを我々は持っておりますので、どこそこを見て、ここを議論してくださいというような、そういったものでもお送りいただくと、非常に有効かと思います。

では、これもちまして、「第239回動物用医薬品専門調査会」の議事を終了とさせていただきます。どうも御協力をありがとうございました。