資料２

動物用医薬品専門調査会における審議結果について

１．審議結果

厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたルバベグロンに係る食品健康影響評価（令和２年 11 月 11 日付け厚生労働省発生食 1111 第８号）については、令和３年６月 28 日に開催された第 245 回動物用医薬品専門調査会において審議結果（案）がとりまとめられた。

２．ルバベグロンに係る食品健康影響評価についての意見・情報の募集について

上記品目に関する「審議結果（案）」を食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。

１）募集期間

令和３年８月 17 日（火）開催の食品安全委員会（第 828 回会合）の翌日の令和３年８月 18 日（水）から令和３年９月 16 日（木）までの 30 日間。

２）受付体制

電子メールフォーム（ホームページ上）、ファックス及び郵送

３）意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等をとりまとめ、動物用医薬品専門調査会の座長の指示のもと、必要に応じて専門調査会を開催し、審議結果をとりまとめ、食品安全委員会に報告する。

（案）

動物用医薬品評価書

ルバベグロン

２０２１年８月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

目　次

頁

＜食品安全委員会委員名簿＞ 3
＜食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿＞ 3
要　約 4
Ⅰ．評価対象動物用医薬品の概要 5
１．用途 5
２．有効成分の一般名 5
３．化学名 5
４．分子式 5
５．分子量 5
６．構造式 5
７．開発の経緯及び使用状況 5
Ⅱ．安全性に係る知見の概要 7
１．薬物動態試験 7
（１）薬物動態試験（ラット①、強制経口投与） 7
（２）薬物動態試験（ラット②、強制経口投与） 8
（３）薬物動態試験（ウサギ、強制経口投与） 9
（４）薬物動態試験（サル①、経鼻胃管投与） 9
（５）薬物動態試験（サル②、強制経口投与） 10
（６）薬物動態試験（牛①、経口／静脈内投与） 13
（７）薬物動態試験（牛②、経口投与） 14
（８）薬物動態試験（牛③、経口投与） 15
（９）薬物動態試験（牛④、経口投与） 16
（１０）*in vitro* 代謝比較試験（肝細胞、肝ミクロソーム） 18
２．残留試験 19
（１）残留マーカー 19
（２）残留試験（牛①、混餌投与） 19
（３）残留試験（牛②、混餌投与） 19
（４）残留試験（牛③、混餌投与） 20
（５）残留試験（牛④、混餌投与） 21
（６）残留試験（牛⑤、混餌投与） 22
３．遺伝毒性試験 23
４．急性毒性試験 24
（１）急性毒性試験（ラット、強制経口投与） 24
５．亜急性毒性試験 25
（１）2 週間亜急性毒性試験（ラット、強制経口投与） 25
（２）6 か月間亜急性毒性試験（ラット、強制経口投与） 26
（３）2 週間亜急性毒性試験（サル、経鼻胃管投与） 27
（４）26 週間亜急性毒性試験（サル、強制経口投与） 29

６．慢性毒性試験 31
（１）12 か月間慢性毒性試験（ラット、強制経口投与） 31
７．生殖発生毒性試験 32
（１）2 世代繁殖試験（ラット、強制経口投与） 32
（２）発生毒性試験（ラット、強制経口投与） 33
（３）発生毒性試験（ウサギ、強制経口投与） 34
８．安全性薬理試験 35
（１）行動及び中枢神経系への影響（マウス） 35
（２）呼吸器系への影響（ラット） 35
（３）心血管系への影響 36
９，その他の試験 37
（１）皮膚刺激性試験（ウサギ①） 37
（２）皮膚刺激性試験（ウサギ②） 37
（３）眼刺激性試験（牛摘出角膜） 37
（４）皮膚感作性試験（マウス） 37
（５）タンパク結合（ヒト血漿） 38
１０．ヒトにおける知見 38
（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 38
（２）過体重健康成人を対象とした反復経口投与試験 41
Ⅲ．国際機関等における評価 44
１．FDA の評価 44
Ⅳ．食品健康影響評価 45
表 33　FDA 及び食品安全委員会動物用医薬品専門調査会における各種試験の無毒性量等の比較 47
＜別紙 1：代謝物の名称及び推定構造＞ 49
＜別紙 2：検査値等略称＞ 50
＜参照＞ 52

＜審議の経緯＞

2020 年 10 月 21 日 インポートトレランス申請
2020 年 11 月 11 日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食 1111 第 8 号)、関係資料の接受
2020 年 11 月 17 日 第 797 回食品安全委員会（要請事項説明）
2020 年 12 月 10 日 第 239 回動物用医薬品専門調査会
2021 年 2 月 19 日 第 240 回動物用医薬品専門調査会
2021 年 3 月 22 日 第 241 回動物用医薬品専門調査会
2021 年 5 月 31 日 第 243 回動物用医薬品専門調査会
2021 年 6 月 28 日 第 245 回動物用医薬品専門調査会
2021 年 8 月 17 日 第 828 回食品安全委員会（報告）

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2021 年 6 月 30 日まで）	（2021 年 7 月 1 日から）
佐藤　洋（委員長 *）	山本　茂貴（委員長）
山本　茂貴（委員長代理 *）	浅野　哲　（委員長代理　第一順位）
川西　徹	川西　徹　（委員長代理　第二順位）
吉田　緑	脇　昌子（委員長代理　第三順位）
香西みどり	香西　みどり
堀口　逸子	松永　和紀
吉田　充	吉田　充

*：2018 年 7 月 2 日から

＜食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿＞

（2020 年 4 月 1 日から）

青山　博昭（座長）	島田　章則	寺岡　宏樹
小川久美子（座長代理）	島田　美樹	中西　剛
青木　博史	下地　善弘	能美　健彦
石川さと子	須永　藤子	宮田　昌明
石塚真由美	辻　尚利	山本　昌美

要　約

アンモニアガス排泄の抑制に用いられるβ_3アドレナリン受容体アゴニストである「ルバベグロン」（CAS No. 391920-32-4）について、インポートトレランス（IT）申請に係る資料等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績等は、薬物動態（ラット、ウサギ、サル及び牛）、残留（牛）、遺伝毒性、急性毒性（ラット）、亜急性毒性（ラット、サル）、慢性毒性（ラット）、生殖発生毒性（ラット、ウサギ）その他の毒性試験等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、ルバベグロンの投与の影響は、心臓、肝臓、腎臓等の各種組織に発現し、特に心血管系への影響が低濃度投与群でみられた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各種毒性試験の結果、最も低い用量で認められた影響は、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みられた、仰臥位における拡張期血圧減少、心拍数減少等であり、本試験の NOAEL 0.16 mg/kg 体重/日を本剤の NOAEL とすることが適当であると判断した。

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、ヒトの試験データを ADI の設定根拠として用いるため、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した。また、試験の妥当性等（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、主要臓器に対する影響であり、血圧や心拍数が減少していること）を勘案して、安全係数として 5 を追加することが適当と判断した。

以上のことから、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の NOAEL 0.16 mg/kg 体重/日に安全係数 50 を適用し、ADI を 3.2 μg/kg 体重/日と設定した。

Ⅰ．評価対象動物用医薬品の概要

１．用途

アンモニアガス排泄の抑制

２．有効成分の一般名

和名：ルバベグロン

英名：Lubabegron

３．化学名

IUPAC：2-[4-[2-[[(2S)-2-hydroxy-3-(2-thiophen-2-ylphenoxy)propyl]amino]-2-methylpropyl]phenoxy]pyridine-3-carbonitrile

CAS No.：391920-32-4

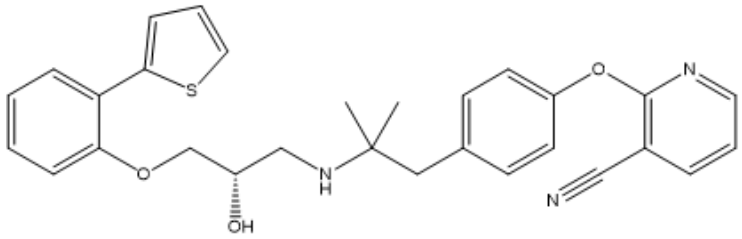
４．分子式

$C_{29}H_{29}N_3O_3S$

５．分子量

499.6

６．構造式



（参照 1）

７．開発の経緯及び使用状況

ルバベグロンは、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る。また、ルバベグロンは、アミノ酸代謝に関連する酵素のリン酸化を促進する作用もあり、これにより、牛の筋肉代謝が低下し、牛の体内に筋肉として保持される窒素量が増える。さらに、ルバベグロンは、インスリンに対する牛の反応を増強する作用もあり、これによりタンパク質合成が促進される。結果的に、牛の体内に循環するアミノ酸の量が減少し、肝臓において生成される尿酸の量が減少する。これに伴い、尿中に排泄されるアンモニアガスの主要な前駆物質である尿素窒素も減少する。

ルバベグロンは、肉牛 [1]の出荷前の一定期間に飼料に添加することで、生体由来の温

[1] 本評価書において、原則として実験動物種及び人はカタカナ、動物用医薬品の使用対象となる動物等は漢字又はひらがなで記載する。

室効果ガスの原因となるアンモニア排泄を抑制することを効能として、ルバベグロンのヘミフマル酸塩を有効成分とする飼料添加剤（製剤名：Experior™）が、2018 年に米国及びカナダで承認されている。日本ではルバベグロンを含有する動物用医薬品又は飼料添加物は承認又は指定されていない。また、ルバベグロンは国内外ともヒト用医薬品としての使用はない。

今回、IT 申請がなされたことに伴い、厚生労働大臣からルバベグロンの残留基準値の設定に係る評価要請がなされた。（参照 1）

Ⅱ．安全性に係る知見の概要

本評価書では、IT 申請資料を基に、ルバベグロンの毒性に関する主な知見を整理した。代謝物の名称及び推定構造を別紙 1 に、検査値等略称を別紙 2 に示した。

1．薬物動態試験

（1）薬物動態試験（ラット①、強制経口投与）[2]

ラット（F344、6～7 週齢、体重：雄 106.7～131.1 g、雌 91.7～106.9 g、雌雄各 29 匹[3]/群）に、ルバベグロンヘミフマル酸塩の懸濁液[4]を 1 日 1 回、2 週間反復強制経口投与（ルバベグロンとして 30、150 又は 600 mg/kg 体重/日相当）する薬物動態試験が実施された。投与初日の投与 0.5、1、2、4、6、8、12 及び 24 時間後並びに投与 14 日の投与前、投与 0.5、1、2、4、6、8、12 及び 24 時間後に採血を行い（雌雄各 3 匹/時点）、血漿中のルバベグロン濃度を LC/MS/MS で測定した（定量限界：1 ng/mL）。

結果を表 1 に示した。

T_{max}は平均 2～12 時間、$T_{1/2}$は平均 2.3～9.5 時間を示し、投与 14 日の AUC は用量の増加に比例して増加したが、投与初日における中用量から高用量への AUC の増加は用量比例よりも少なかった。ルバベグロンへのばく露について、顕著な性差はみられなかった。（参照 2）

表 1　ルバベグロンヘミフマル酸塩の 2 週間反復強制経口投与試験（ラット）におけるルバベグロンの薬物動態パラメータ [a]

試料採取時点	パラメータ [単位]	投与量（mg/kg 体重/日）					
		30		150		600	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与初日	C_{max} [ng/mL]	328	380	809	1303	1,503	1,511
	$AUC_{0\text{-}t}$ [ng･hr/mL]	1,659	2,223	10,514	14,603	21,121	23,647
	$AUC_{0\text{-}\infty}$ [ng･hr/mL]	1,661	2,225	10,547	14,651	23,529	30,214
	T_{max} [hr]	2.0	2.0	8.0	8.0	8.0	8.0
	$T_{1/2}$ [hr]	2.5	2.3	2.4	2.3	6.2	9.5
投与 14 日	C_{max} [ng/mL]	442	491	793	1,211	3,612	3,152
	$AUC_{0\text{-}24hr}$ [ng･hr/mL]	2,208	2,870	10,566	14,464	44,289	45,513
	T_{max} [hr]	2.0	2.0	8.0	8.0	12.0	6.0
	$T_{1/2}$ [hr]	3.2	2.6	2.5	2.8	NC	9.0

a：それぞれの値は 3 匹の平均
NC：未算出

[2] 本試験は 2 週間亜急性毒性試験（ラット、強制経口投与）と並行して実施された。
[3] 予備動物 2 匹を含む
[4] 溶媒：10% Acacia/0.05% Dow Corning® Anitifoam 1510-US/純水

（２）薬物動態試験（ラット②、強制経口投与）[5]

ラット（F344、5～6 週齢、体重 : 雄 110.6～131.9 g、雌 85.2～101.9 g、雌雄各 12 匹[6]/群）に、ルバベグロンヘミフマル酸塩の懸濁液[7]を 1 日 1 回、6 か月間反復強制経口投与（ルバベグロンとして 30、150 又は 300 mg/kg 体重/日相当）する薬物動態試験が実施された。投与 13、90 及び 180 日の投与前並びに投与 1、2、4、6、8、12、18 及び 24 時間後に採血を行い（雌雄各 1 匹/時点）、血漿中のルバベグロン濃度を LC/MS/MS で測定した（定量限界 : 1 ng/mL）。

結果を表 2 に示した。

高用量においてルバベグロンの長時間にわたる吸収がみられた。T_{max}は 1～8 時間、$T_{1/2}$は 1.8～4.7 時間を示し、C_{max}及び AUC は投与量の増加に伴って増加したが、増加量は必ずしも用量比例ではなかった。投与 13 日では顕著な性差はみられなかったが、投与 90 日及び 180 日では、雌が比較的高いばく露を示した。雌雄とも投与 90 日の C_{max} 及び AUC は投与 13 日より増加したが、投与 180 日は概ね同等であり投与 90 日以降は定常状態に達したことが示唆された。（参照 3）

表 2　ルバベグロンヘミフマル酸塩の 6 か月間反復強制経口投与試験（ラット）におけるルバベグロンの薬物動態パラメータ

試料採取時点	パラメータ [単位]	投与量（mg/kg 体重/日）					
		30		150		300	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与 13 日	C_{max} [ng/mL]	279	352	630	672	906	1,035
	$AUC_{0\text{-}t}$ [ng･hr/mL]	1,480	1,415	7,641	9,517	12,929	13,369
	T_{max} [hr]	2.0	2.0	4.0	6.0	6.0	8.0
	$T_{1/2}$ [hr]	2.8	3.3	1.8	2.3	2.4	2.5
投与 90 日	C_{max} [ng/mL]	419	594	1,173	1,943	1,366	2,835
	$AUC_{0\text{-}t}$ [ng･hr/mL]	2,095	2,923	12,388	20,109	15,255	30,970
	T_{max} [hr]	2.0	2.0	8.0	8.0	8.0	8.0
	$T_{1/2}$ [hr]	2.8	3.4	2.7	3.0	3.1	2.8
投与 180 日	C_{max} [ng/mL]	462	637[a]	1,044	1,549	4,048	3,163
	$AUC_{0\text{-}t}$ [ng･hr/mL]	2,358	2,816[a]	11,454	18,346	20,799	33,686
	T_{max} [hr]	2.0	2.0[a]	4.0	4.0	1.0	4.0
	$T_{1/2}$ [hr]	2.3	2.7[a]	2.5	4.7	2.7	2.0

a : 投与 18 時間後までのデータから算出

[5] 本試験は 6 か月間亜急性毒性試験（ラット、強制経口投与）と並行して実施された。

[6] 予備動物 3 匹を含む

[7] 溶媒 : 10% Acacia/0.05% Dow Corning® Anitifoam 1510-US/純水

（3）薬物動態試験（ウサギ、強制経口投与）[8]

妊娠ウサギ（NZW、6～7 か月齢、体重：3.195～3.711 kg、4 匹/群）に、ルバベグロンヘミフマル酸塩の懸濁液[9]を妊娠 7～19 日まで 1 日 1 回、反復強制経口投与（ルバベグロンとして 3、10 又は 100 mg/kg 体重/日相当）する薬物動態試験が実施された。妊娠 19 日の投与前並びに投与 1、2、4、6、8、12 及び 24 時間後に採血を行い、妊娠が確認できた順に 3 匹について、血漿中のルバベグロン濃度を LC/MS/MS で測定した（定量限界：1 ng/mL）。

結果を表 3 に示した。

血漿中のルバベグロン濃度は各投与群とも個体差がみられた。T_{max}は平均 3.7～11.3 時間を示し、C_{max}及び $AUC_{0\text{-}24hr}$の平均は投与量の増加に伴って増加したが、用量比例を下回る増加であった。高用量群でルバベグロンの吸収の延長とばらつきがみられた。（参照 4）

表 3　ルバベグロンヘミフマル酸塩の反復強制経口投与試験（妊娠ウサギ）におけるルバベグロンの薬物動態パラメータ（妊娠 19 日）

パラメータ [単位]	投与量 (mg/kg 体重/日)	平均 ± 標準誤差
C_{max} [ng/mL]	3	373.24 ± 111.94
	10	383.12 ± 12.55
	100	2,339.02 ± 2,051.86
$AUC_{0\text{-}24hr}$ [ng･hr/mL]	3	3,087.2 ± 865.91
	10	4,743.89 ± 779.07
	100	22,756 ± 17,403.35
T_{max} [hr]	3	3.7 ± 1.5
	10	11.3 ± 6.4
	100	9.3 ± 7.4
$T_{1/2}$ [hr]	3	5.54[a]
	10	NC
	100	4.48

a：2 匹の平均
NC：未算出

（4）薬物動態試験（サル①、経鼻胃管投与）[10]

サル（カニクイザル、2.4～5.6 歳齢、体重：雄 2.5～3.7 kg、雌 2.0～2.8 kg、雌雄各 3 頭/群）にルバベグロンヘミフマル酸塩の懸濁液[11]を 1 日 1 回、2 週間反復経鼻胃管投与（ルバベグロンとして 15、75 又は 300 mg/kg 体重/日相当）する薬物動態試験が実施

[8] 本試験は発生毒性試験（ウサギ、強制経口投与）と並行して実施された。
[9] 溶媒：10% Gum Acacia/0.05% Dow Corning® Anitifoam 1510-US/純水
[10] 本試験は 2 週間亜急性毒性試験（サル、経鼻胃管投与）の部分試験として実施された。
[11] 溶媒：10% spray-dried gum acacia/0.05% Antifoam®/蒸留水

された。投与初日の投与 0.5、1、2、4、6、8、12 及び 24 時間後並びに投与 14 日の投与前、投与 0.5、1、2、4、6、8、12 及び 24 時間後に採血を行い、血漿中のルバベグロン濃度を LC/MS/MS で測定した（定量限界：1 ng/mL）。

結果を表 4 に示した。

T_{max}の平均は 1.7～18.7 時間を示した。特に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、血漿中濃度は投与 24 時間後までプラトーを維持していた。C_{max}及び $AUC_{0\text{-}24hr}$の平均は投与量の増加に伴って増加したが、増加量は必ずしも用量比例ではなかった。300 mg/kg 体重/日投与群の雌を除いて、雌雄とも投与 14 日おける C_{max}及び AUC は投与初日より増加した。ルバベグロンへのばく露について、顕著な性差はみられなかった。（参照 5）

表 4　ルバベグロンヘミフマル酸塩の 2 週間反復経鼻胃管投与試験（サル）におけるルバベグロンの薬物動態パラメータ [a]

試料採取時点	パラメータ [単位]	投与量（mg/kg 体重/日）					
		15		75		300	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与初日	C_{max} [ng/mL]	146 (22)[b]	67 (13)	283 (73)	254 (30)	895 (298)	1,121 (328)
	$AUC_{0\text{-}24hr}$ [ng･hr/mL]	1,971 (268)	830 (165)	4,921 (1,479)	3,965 (961)	14,185 (3,646)	18,104 (4,591)
	T_{max} [hr]	4.0 (0.0)	5.3 (1.3)	7.0 (3.2)	10.7 (6.7)	18.7 (5.3)	16.0 (4.0)
投与 14 日	C_{max} [ng/mL]	231 (37)	152 (31)	745 (39)	668 (142)	1,394 (NC)	1,070 (NC)
	$AUC_{0\text{-}24hr}$ [ng･hr/mL]	2,357 (209)	1,763 (323)	12,386 (1,384)	10,001 (2,150)	26,683 (NC)	16,125 (NC)
	T_{max} [hr]	1.7 (0.3)	3.3 (1.3)	6.0 (0.0)	3.3 (1.3)	7.0 (NC)	3.5 (NC)

a：それぞれの値は 3 頭の平均（300 mg/kg 体重/日投与群の投与 14 日の値は 2 頭の平均）
b：括弧内は標準誤差
NC：未算出

（５）薬物動態試験（サル②、強制経口投与）[12]

サル（カニクイザル、2～3.5 歳齢、体重：雄 1.9～2.7 kg、雌 2.2～2.9 kg、雌雄各 6 頭/群 [13]）にルバベグロンヘミフマル酸塩の懸濁液 [14]を 1 日 1 回、26 週間反復強制経口投与（ルバベグロンとして 15、40 又は 100 mg/kg 体重/日相当）する薬物動態試験が実施された。投与 14、27、90 及び 181 日の投与前並びに投与 1、2、4、6、8、12 及び 24 時

[12] 本試験は 26 週間亜急性毒性試験（サル、強制経口投与）の部分試験として実施された。
[13] 15 mg/kg 体重/日投与群のみ 4 頭
[14] 溶媒：10% Acacia/0.05% Dow Corning® Anitifoam 1510-US/逆浸透水

間後に採血を行い、血漿中のルバベグロン及び主要代謝物（代謝物 M1）濃度を LC/MS/MS で測定した。100 mg/kg 体重/日投与群は、顕著な一般状態の悪化を示したり、死亡したりしたため、全頭途中計画殺又は切迫殺された。計画殺又は切迫殺された各個体については、投与 23 日又は切迫殺当日に採取した血液サンプルについて測定した。

結果を表 5 及び表 6 に示した。

特に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た。T_{max}の平均は 2～8 時間であったが、個別値では 1～24 時間まで変動がみられた。C_{max}及び AUC は投与量の増加に伴って増加したが、増加量は必ずしも用量比例を示さなかった。低及び中用量群の投与 14、27、90 及び 181 日のばく露は概ね同等であった。

代謝物 M1 の T_{max}の平均は 4～10 時間であったが、血漿中濃度は投与後 24 時間にわたって同等のレベルで維持され、AUC は未変化体の 3～12 倍を示した。投与 14 及び 27 日におけるばく露は概ね同等であった。死亡又は切迫殺となった 100 mg/kg 体重/日投与群の雌の AUC は投与 14 日に高値を示した。

ルバベグロン及び代謝物 M1 のばく露について顕著な性差はみられなかった。低及び中用量群では、ルバベグロン及び代謝物 M1 とも反復投与による C_{max}及び AUC の増加はみられなかった。（参照 6）

表 5　ルバベグロンヘミフマル酸塩の 26 週間反復強制経口投与試験（サル）におけるルバベグロンの薬物動態パラメータ [a]

測定対象	試料採取時点	パラメータ [単位]	投与量（mg/kg 体重/日）					
			15		40		100	
			雄	雌	雄	雌	雄	雌
ルバベグロン	投与 14 日	C_{max} [ng/mL]	88 (10)[c]	136 (20)	386 (30)	327 (54)	474 (155)	585 (142)
		$AUC_{0\text{-}24hr}$ [ng･hr/mL]	938 (23)	1,319 (81)	5,661 (533)	4,684 (744)	6,934 (2,318)	10,385 (3,249)
		T_{max} [hr]	4 (1)	2 (0)	5 (1)	5 (1)	5 (1)	8 (3)
	投与 27 日	C_{max} [ng/mL]	126 (31)	134 (19)	286 (31)	245 (31)	187[b] (97)	-
		$AUC_{0\text{-}24hr}$ [ng･hr/mL]	1,675 (376)	1,354 (229)	4,002 (386)	4,183 (503)	2,524[b] (1,133)	-
		T_{max} [hr]	4 (0)	3 (1)	4 (1)	4 (0)	3 (1)	-
	投与 90 日	C_{max} [ng/mL]	149 (34)	213 (20)	334 (38)	253 (24)	-	-
		$AUC_{0\text{-}24hr}$ [ng･hr/mL]	1,927 (427)	2,010 (188)	5,248 (547)	3,813 (512)	-	-
		T_{max} [hr]	4	2	4	6	-	-

			(1)	(0)	(1)	(2)		
	投与 181 日	C_{max} [ng/mL]	206 (94)	221 (68)	304 (34)	214 (27)	-	-
		$AUC_{0\text{-}24hr}$ [ng･hr/mL]	1,917 (675)	2,417 (666)	4,018 (474)	2,782 (179)	-	-
		T_{max} [hr]	3 (1)	2 (0)	5 (1)	4 (1)	-	-
代謝物 M1	投与 14 日	C_{max} [ng/mL]	320 (71)	407 (47)	995 (201)	1,181 (113)	1,950 (135)	1,537 (251)
		$AUC_{0\text{-}24hr}$ [ng･hr/mL]	5,259 (1,307)	7,550 (497)	20,617 (4,645)	24,767 (2,647)	38,158 (2,177)	32,397 (5,417)
		T_{max} [hr]	6 (1)	6 (1)	10 (3)	4 (1)	4 (2)	6 (1)
	投与 27 日	C_{max} [ng/mL]	339 (51)	443 (56)	840 (117)	1,063 (68)	1,616[b] (87)	-
		$AUC_{0\text{-}24hr}$ [ng･hr/mL]	5,881 (831)	7,883 (1,314)	14,712 (2,406)	22,678 (1,709)	29,478[b] (3,303)	-
		T_{max} [hr]	6 (1)	5 (1)	4 (1)	4 (1)	4 (2)	-

a：6 頭の平均（40 及び 100 mg/kg 体重/日投与群）、4 頭の平均（15 mg/kg 体重/日投与群）
b：4 頭の平均
c：括弧内は標準誤差
-：未算出

表 6　100 mg/kg 体重/日投与群における途中計画殺及び切迫殺個体の
血漿中ルバベグロン濃度及び代謝物 M1 濃度

性別	投与日	試料採取時点 （投与後時間）	濃度（ng/mL）	
			ルバベグロン	代謝物 M1
雄	23	3 時間 3 分	427[b]	1,774[b]
	23	3 時間 7 分		
	23	3 時間 5 分		
	23	3 時間 9 分		
	23	3 時間 16 分		
	23	3 時間 14 分		
	27	5 時間 10 分	103	1,610
雌	22	19 時間 50 分	479	1,534
	23	3 時間 30 分	467[c]	1,446[c]
	23	3 時間 35 分		
	23	3 時間 32 分		
	23	27 時間 2 分[a]	297	811

a：投与 22 日における投与以降の経過時間
b：6 試料の算術平均
c：3 試料の算術平均

（6）薬物動態試験（牛①、経口／静脈内投与）

牛（交雑種及びホルスタイン、体重 332～392 kg、去勢牡 4 頭/群）にルバベグロンヘミフマル酸塩の溶液[15]を単回経口投与（ルバベグロンとして 1 mg/kg 体重相当）又は単回静脈内投与（ルバベグロンとして 0.05 mg/kg 体重相当）する薬物動態試験が実施された。経口投与及び静脈内投与とも投与 1 時間前、投与 0.16、0.33、0.5、1.0、1.5、2、4、8、12、24、32、48、58、72 及び 96 時間後に採血を行い、血漿中のルバベグロン濃度及び代謝物 M1 濃度を LC/MS/MS で測定した（定量限界：ルバベグロン 0.06 ng/mL、代謝物 M1、0.045 ng/mL）。

結果を表 7 及び表 8 に示した。

ルバベグロンのバイオアベイラビリティは 18.3%と推定された。静脈内投与時の分布容積 0.98 L/kg から、ルバベグロンの分布は脈管を超えるが広範な分布は示さないことが示唆された。血漿クリアランスは平均 0.73 L/hr/kg であり、ルバベグロンは肝臓及び腎臓を通過する血流を介して比較的効率的に体内から排出されることが示唆された。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）を除いて定量限界未満であった。ルバベグロンの代謝は牛と他の動物種との間で差があることが示唆された。（参照 7）

15 溶媒：propylene glycol/acetic acid/sodium hydrochloride/water

表 7　ルバベグロンヘミフマル酸塩の単回経口投与試験（牛）
におけるルバベグロンの薬物動態パラメータ

パラメータ [単位]	幾何平均	SD
λz [1/hr]	0.056	0.025
$T_{1/2}$ [hr][a]	11.75	4.35
T_{max} [hr][b]	1.75	NC
C_{max} [ng/mL]	21.19	40.78
AUC_{last}[hr･ng/mL]	247.70	167.32
$AUC_{0-\infty}$[hr･ng/mL]	250.55	167.59
%AUC Extrap[%]	NC	NC
$AUMC_{0-\infty}$[hr･hr･ng/mL]	3,658.33	1,563.38
MRT [hr]	14.60	6.53

a：調和平均
b：中央値
SD：標準偏差
NC：未算出

表 8　ルバベグロンヘミフマル酸塩の単回静脈内投与試験（牛）
におけるルバベグロンの薬物動態パラメータ

パラメータ [単位]	幾何平均	SD
λz [1/hr]	0.290	0.154
$T_{1/2}$ [hr][a]	2.12	2.02
C_0 [ng/mL]	130.47	30.83
AUC_{last}[hr･ng/mL]	68.05	22.89
$AUC_{0-\infty}$[hr･ng/mL]	68.46	23.06
%AUC Extrap[%]	NC	NC
CL [L/hr/kg]	0.73	0.24
$AUMC_{0-\infty}$[hr･hr･ng/mL]	91.80	50.3
MRT [hr]	1.34	0.38
Vdss [L/kg]	0.98	0.28

a：調和平均
SD：標準偏差
NC：未算出

（7）薬物動態試験（牛②、経口投与）

牛（交雑種、体重 210.5～255.5 kg、去勢牡 6 頭/群）にルバベグロンヘミフマル酸塩をゼラチンカプセルで 1 日 1 回、15 日間反復経口投与（ルバベグロンとして 0.25 mg/kg 体重/日相当）する薬物動態試験が実施された。投与初日の投与前、投与 0.5、1、2、4、8、10、12 及び 24 時間後、投与 15 日の投与 0.5、1、2、4、8、10、12、24、32、48、

56、72、80 及び 96 時間後並びに投与 2、4、8 及び 11 日の投与 2、4 及び 24 時間後に採血を行い、血漿中のルバベグロン濃度を LC/MS/MS で測定した（定量限界：0.2 ng/mL）。

結果を表 9 に示した。

ルバベグロンの血漿中濃度は、初回投与 72～168 時間後で定常状態となった。C_{max}（平均±標準誤差）は初回投与時の 1.11 ± 0.43 ng/mL から投与 15 日に 3.40 ± 0.94 ng/mL に増加した。また、AUC_{last}（平均±標準誤差）は、初回投与時の 18.99 ± 7.00 hr･ng/mL から投与 15 日に 124.37 ± 51.12 hr･ng/mL に増加した。$T_{1/2}$は 20.3 ± 3.4 時間（平均±標準偏差）であった。（参照 8）

表 9　ルバベグロンヘミフマル酸塩の 15 日間反復経口投与試験（牛）におけるルバベグロンの薬物動態パラメータ

試料採取時点	パラメータ [単位]	平均[a]	SD	SE
投与初日	T_{max} [hr]	12[b]	NC	NC
	C_{max} [ng/mL]	1.11	1.05	0.43
	AUC_{last} [hr･ng/mL]	18.99	17.15	7.00
	$AUMC_{last}$ [hr･hr･ng/mL]	266.63	231.83	94.31
	MRT_{last} [hr]	14.0	0.9	0.4
投与 15 日	λz [1/hr]	0.034	0.007	0.003
	$T_{1/2}$ [hr]	20.3	3.4	1.4
	T_{max} [hr]	6.0[b]	NC	NC
	C_{max} [ng/mL]	3.40	2.30	0.94
	AUC_{last} [hr･ng/mL]	124.37	125.21	51.12
	$AUC_{0-\infty}$ [hr･ng/mL]	134.22	133.41	54.46
	%AUC Extrap [%]	NC	NC	NC
	$AUMC_{last}$ [hr･hr･ng/mL]	3,232.68	4,445.63	1,814.92
	MRT_{last} [hr]	26.0	4.1	1.7

a：6 頭の幾何平均
b：中央値
SD：標準偏差
SE：標準誤差
NC：未算出

（8）薬物動態試験（牛③、経口投与）

牛（交雑種、体重：226.0～306.5 kg、去勢牡 4 頭/群）にルバベグロンヘミフマル酸塩をゼラチンカプセルで単回経口投与（ルバベグロンとして 0.2、0.3、0.4 又は 0.6 mg/kg 体重相当）する薬物動態試験が実施された。投与 1 日前、投与 0.25、0.5、1、1.5、2、4、6、8、12、24、36、48、60 及び 72 時間後に採血を行い、血漿中のルバベグロン濃度を LC/MS/MS で測定した（定量限界：0.108 ng/mL）。

結果を表 10 に示した。

0.2 及び 0.3 mg/kg 体重投与群の C_{max}及び AUC は同程度で統計学的な有意差はみられなかった。0.3 mg/kg 体重以上の投与群では用量比例を上回る C_{max}及び AUC の増加がみられた。（参照 9）

表 10　ルバベグロンヘミフマル酸塩の単回経口投与試験（牛）におけるルバベグロンの薬物動態パラメータ [a]

パラメータ [単位]	投与量（mg/kg 体重）			
	0.2	0.3	0.4	0.6
λz [1/hr]	0.0483 (0.0079)	0.0406 (0.0085)	0.0447 (0.0078)	0.0439 (0.0042)
$T_{1/2}$ [hr] [b]	14.21 (2.15)	16.77 (4.09)	15.32 (2.86)	15.75 (1.58)
T_{max} [hr][c]	24	12	24	12
C_{max} [ng/mL]	1.049 (0.394)	0.966 (0.288)	2.638 (2.001)	3.851 (0.835)
AUC_{last} [hr･ng/mL]	34.274 (14.244)	30.175 (8.252)	66.115 (23.878)	121.235 (17.566)
$AUC_{0-\infty}$ [hr･ng/mL]	37.361 (14.494)	33.347 (9.500)	69.660 (24.582)	130.432 (18.076)
%AUC Extrap [%][d]	7.45～11.76	7.90～11.05	2.99～7.46	5.17～18.01

a：それぞれの値は 4 頭の幾何平均（括弧内は標準偏差）
b：4 頭の調和平均
c：中央値
d：個別値の範囲

（９）薬物動態試験（牛④、経口投与）

牛（アバディーン・アンガス交雑種、4～9 か月齢、体重：174～244 kg、雌雄各 2 頭/時点）に、[^{14}C]標識ルバベグロンヘミフマル酸塩[16]をゼラチンカプセルで 1 日 2 回、5 日間反復経口投与（ルバベグロンとして 0.4 mg/kg 体重/日相当 [0.67 mCi/mg]）する薬物動態試験が実施された。最終投与終了 12、24、48 及び 72 時間後に腎臓、肝臓、筋肉及び脂肪を採取した。また、最終投与終了 72 時間後に組織を採取する個体は、初回投与 0～12、12～36、36～60、60～84、84～108、108～132、132～156 及び 156～180 時間後に糞、尿及びケージ洗浄液を採取した。各組織、糞、尿及びケージ洗浄液の放射活性を LSC で、各組織中のルバベグロン濃度を LC/MS/MS で測定した。さらに TLC により糞、尿、肝臓及び腎臓中の代謝物プロファイルを検討した。

結果を表 11 及び表 12 に示した。

糞及び尿の放射活性は初回投与 36～60 時間後で定常状態を示し、初回投与 180 時間

16 [Nitrile-^{14}C]標識体及び[Thienylphenyl-^{14}C]標識体

後まで（最終投与終了 72 時間後まで）の累積排泄率は糞で 80.0～105.9%TAR、尿で 2.2～3.1%TAR、ケージ洗浄液で 1.1～1.7%TAR であった。明らかな性差はみられなかった。

最終投与終了 12、24、48 及び 72 時間後の組織中放射能濃度の平均は、腎臓で 0.374～0.479 μg eq/g、肝臓で 0.890～1.088 μg eq/g を示し、肝臓では経時的に減少したが、腎臓では漸増傾向がみられた。

代謝物プロファイルの検討において、初回投与 156 時間後の尿では放射活性が極めて低く代謝物プロファイルは求められなかったが、TLC により極性の高い物質を含むことが示唆された。糞中の主要残留物は未変化体であり、初回投与 156 時間後の試料において、極性代謝物の 3～20 倍の未変化体が確認された。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、残留量も少ないことから代謝物プロファイルは求められなかった。

組織中ルバベグロン濃度は最終投与終了 72 時間後でいずれも定量限界未満となった。（参照 10）

表 11　[^{14}C]標識ルバベグロンヘミフマル酸塩の 5 日間反復経口投与試験（牛）における組織中放射能濃度（μg eq/g）[a]

最終投与終了後時間（時間）	試料			
	腎臓	脂肪[b]	筋肉[b]	肝臓
12	0.374 (0.050)	0.005 (0.004)	0.000 (0.001)	1.088 (0.219)
24	0.401 (0.079)	0.005 (0.007)	0.002 (0.003)	1.011 (0.202)
48	0.479 (0.111)	0.145 (0.277)	0.002 (0.002)	1.014 (0.108)
72	0.459 (0.083)	0.102 (0.173)	0.010 (0.007)	0.890 (0.183)

a：それぞれの値は 4 頭の平均（括弧内は標準偏差）
b：30 dpm 未満の値も含めて算出

表 12　[14C]標識ルバベグロンヘミフマル酸塩の 5 日間反復経口投与試験（牛）における組織中ルバベグロン濃度（μg/kg）a

最終投与終了後時間（時間）	試料			
	筋肉	肝臓	腎臓	脂肪
12	1.51	6.16	4.40	1.30
24	1.38	6.61	2.96	1.08
48	<LOQ	1.55	1.63	<LOQ
72	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ

a：それぞれの値は 4 頭の平均
<LOQ：定量限界（0.963 μg/kg）未満

（１０）*in vitro* 代謝比較試験（肝細胞、肝ミクロソーム）

ラット、イヌ、こぶうし、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* で比較検討された。実際には、[14C]標識ルバベグロンヘミフマル酸塩[17]を各種動物の肝ミクロソームと 60 分間 37℃で反応した試験及び、[14C]標識ルバベグロンヘミフマル酸塩を各動物の肝細胞の培地に添加し、240 分間培養した試験をそれぞれ実施し、反応液、あるいは培養液中の代謝物をオンライン放射能検出器 HPLC で分析した。さらに LC/MS で代謝物を同定した。同定された代謝物を別紙 1 の表 1 に示した。M1 および M6 はルバベグロンの分裂に由来する化合物で、M1 はピリジン環を持つ 2-[4-(2-amino-2-methylpropyl)phenoxy]pyridine-3-carbonitrile、M6 はチオフェン環を持つ 1-amino-3-(2-thienylphenoxy)propan-2-ol と同定された。M2 及び M5 はルバベグロンの水酸化体（ヒドロキシ基の位置異性体）、M3 は M6 のカルボン酸誘導体、M4 は M1 の水酸化体と同定された。

肝細胞を用いた試験では、代謝物として M1～M6 が識別された。M1 は全ての種で観察され、ヒトで最も生成が多く、ラットで最も生成が少なかった。総代謝率はイヌ＞牛＞豚＞ヒト＞こぶうし＞＞ラットの順で高かった。

肝ミクロソームを用いた試験ではイヌを除く全ての種で M1～M4 が観察された。肝細胞同様、主要代謝物である M1 は全ての種で観察された。総代謝率は、牛＞ヒト≧こぶうし≧豚＞ラットの順で高かった。

肝細胞及び肝ミクロソームを用いた代謝試験から、M2 及び M5 については、M5 の方が多かったが、全ての種で定量又は検出された。同様に、M6 のカルボン酸誘導体と推定される M3 は全ての種で定量又は検出された。M4 はヒトを除く全ての種で定量又は検出された。

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。

また、放射能活性の回収率の結果から、肝細胞又は培養に用いた牛血清アルブミンのタンパクとの結合が観察された。この結合が非特異的であるか、反応性代謝物による共

[17] [Nitrile-14C]標識体及び[Thienylphenyl-14C]標識体

有結合であるかは明らかではないが、加熱不活性化ラット肝ミクロソームでの回収率の結果から、結合は反応性代謝物の共有結合であることが示唆された。（参照 2）

２．残留試験

（１） 残留マーカー

[^{14}C]標識ルバベグロンを用いた *in vitro* 代謝比較試験（Ⅱ．1.（10）参照）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た。（参照 11）

（２）残留試験（牛①、混餌投与）

牛（ブラーマン交雑種、体重：381～557 kg、5 頭[雄 3 頭及び雌 2 頭、又は雄 2 頭及び雌 3 頭]/時点）に、ルバベグロンヘミフマル酸塩含有飼料（飼料中ルバベグロン濃度：20 ppm）を 10 日間混餌投与（ルバベグロンとして 0.44 mg/kg 体重/日相当）する残留試験が実施された。最終投与終了 12、24、48、72、96 及び 120 時間後に各個体から筋肉、脂肪（大網及び腎周囲）、肝臓及び腎臓を採取して、組織中ルバベグロン濃度を LC/MS/MS で測定した（定量限界：0.08 ng/g）。

結果を表 13 に示した。

脂肪では最終投与終了 48 時間後以降、筋肉、肝臓及び腎臓では最終投与終了 72 時間後以降、組織中ルバベグロン濃度は定量限界未満となった。（参照 12）

表 13　ルバベグロンヘミフマル酸塩の 10 日間混餌投与試験（牛）における組織中ルバベグロン濃度（ng/g）[a]

試料	最終投与終了後時間（時間）					
	12	24	48	72	96	120
筋肉	1.31～3.12	1.19～1.94	LOQ～1.03	LOQ	LOQ	LOQ
脂肪	LOQ～1.83	LOQ～1.08	LOQ	LOQ	LOQ	LOQ
肝臓	1.27～5.03	0.995～3.88	LOQ～2.28	LOQ	LOQ	LOQ
腎臓	1.96～4.42	1.74～3.14	LOQ～1.82	LOQ	LOQ	LOQ

a：5 頭の値（範囲）
LOQ：定量限界（0.08 ng/g）未満

（３）残留試験（牛②、混餌投与）

牛（*Bos indicus* と *Bos Taurus* の交雑雄、18～22 か月齢、平均体重：約 500 kg）に、ルバベグロン含有飼料（飼料中ルバベグロン濃度：5.5、11 又は 22ppm）を 28 日間混餌投与する残留試験が実施された。最終投与終了 16～22.5 時間後に筋肉（腰部及び臀部）、脂肪（皮下及び腎周囲）、肝臓及び腎臓を採取し、組織中のルバベグロン濃度を LC/MS/MS で測定した（定量限界：0.08 ng/g）。

結果を表 14 に示した。

5.5ppm 投与において肝臓では 1.01～2.28 ng/g の残留がみられたが、筋肉、脂肪及び腎臓では定量限界未満であった。投与量の増加に伴う残留の増加がみられ、22ppm 投与

において筋肉では 1.92～3.33 ng/g、脂肪では 1.09～1.94 ng/g が検出され、肝臓では 3.87～11.2 ng/g、腎臓では 2.39～8.7 ng/g の残留がみられた。（参照 13）

表 14　ルバベグロンの 28 日間混餌投与試験（牛）における
組織中ルバベグロン濃度（ng/g）

試料	飼料中のルバベグロン濃度（ppm）		
	5.5	11	22
筋肉	LOQ(4)[a]	LOQ (4), 1.03 (1), 1.26 (1)	1.92～3.33 (6)
脂肪	LOQ (4)	LOQ(6)	LOQ(1), 1.09～1.94 (5)
肝臓	LOQ (1), 1.01～2.28 (3)	LOQ(1), 1.26～2.34 (4)	3.87～11.2 (5)
腎臓	LOQ(4)	LOQ(1), 1.25～2.56 (5)	2.39～8.7 (6)

a：括弧内は個体（試料）数
LOQ：定量限界（0.08 ng/g）未満

（４）残留試験（牛③、混餌投与）

牛（*Bos Taurus* の交雑種、6～8 か月齢、体重：246～385kg、雌雄各 3 頭/時点）に、ルバベグロンヘミフマル酸塩含有飼料（飼料中ルバベグロン濃度：13ppm）を 10 日間混餌投与（ルバベグロンとして 0.37 mg/kg 体重/日相当）する残留試験が実施された。最終投与終了 10～12、22～24、46～48 及び 70～72 時間後に、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓を採取し、組織中のルバベグロン濃度を LS/MS/MS で測定した（定量限界：1.2 ng/g）。

結果を表 15 に示した。

ルバベグロンの組織中濃度は、筋肉、脂肪及び肝臓では最終投与終了 46～48 時間後以降、腎臓では最終投与終了 70～72 時間後以降全ての個体で定量限界未満となった。（参照 14）

表 15　ルバベグロンヘミフマル酸塩の 10 日間混餌投与試験（牛）における組織中ルバベグロン濃度（ng/g）

試料	最終投与終了後時間（時間）			
	10～12	22～24	46～48	70～72
筋肉	LOQ(3)[a], 1.19～1.70 (3)	LOQ(3), 1.09～1.47 (3)	LOQ(6)	LOQ(6)
脂肪	LOQ-(6)	LOQ(5), 1.27 (1)	LOQ(6)	LOQ (6)
腎臓	LOQ(1), 1.62～3.13 (5)	LOQ(1), 1.48～4.00 (5)	LOQ (5), 1.16 (1)	LOQ (6)
肝臓[b]	LOQ-(1), 1.94～2.63 (5)	LOQ(2), 2.01～2.57 (4)	LOQ(6)	LOQ (6)
	1.28～3.17 (6)	LOQ-(1), 1.37～2.95 (5)	LOQ(6)	LOQ (6)

a：括弧内は測定個体（試料）数
b：上段はマトリクス添加検量線による算出、下段は Neat 検量線による算出
LOQ：定量限界（1.2 ng/g）未満

（５）残留試験（牛④、混餌投与）

牛（*Bos Taurus* の交雑種、12 か月齢、体重：282～366 kg、雌雄各 3 頭/時点）に、ルバベグロンヘミフマル酸塩含有飼料（飼料中ルバベグロン濃度：7.5ppm）を 10 日間混餌投与（ルバベグロンとして 0.17 mg/kg 体重/日相当）する残留試験が実施された。最終投与終了 10～12、22～24、46～48 及び 70～72 時間後に、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓を採取し、組織中のルバベグロン濃度を LC/MS/MS で測定した（定量限界：0.08 ng/g）。

結果を表 16 に示した。

ルバベグロンの組織中濃度は、最終投与終了 70～72 時間後に筋肉で検出された 1 頭を除き、最終投与終了 46～48 時間後以降、全ての個体で定量限界未満となった。（参照 15）

表 16　ルバベグロンヘミフマル酸塩の 10 日間混餌投与試験（牛）における組織中ルバベグロン濃度（ng/g）

試料	最終投与終了後時間（時間）			
	10～12	22～24	46～48	70～72
筋肉	LOQ (2) [a], 0.464～1.06 (4)	LOQ (3), 0.431～0.508 (3)	LOQ(6)	LOQ(5), 0.482 (1)
脂肪	LOQ (6)	LOQ(5), 0.680 (1)	LOQ-(6)	LOQ (6)
腎臓	LOQ(1), 0.463～1.58 (5)	LOQ(4), 0.471 (1) , 0.508 (1)	LOQ(6)	LOQ(6)
肝臓	LOQ (1), 0.704～2.29 (5)	LOQ (3), 0.584～0.668 (3)	LOQ(6)	LOQ(6)

a：括弧内は測定個体（試料）数
LOQ：定量限界（0.08 ng/g）未満

（６）残留試験（牛⑤、混餌投与）

牛（*Bos Taurus* 交雑種、約 8～12 か月齢、体重：平均 567 kg、去勢牡 4 頭/時点）に、ルバベグロンヘミフマル酸塩含有飼料（飼料中ルバベグロン濃度：1.4 又は 5ppm）を 14 日間混餌投与する残留試験が実施された。最終投与終了 10 時間、1、2、4、6 及び 8 日後に、第一胃、第二胃、第三胃、第四胃、小腸、大腸、筋肉、肝臓、舌、心臓、骨、骨髄及び腱を採取し、組織中のルバベグロン濃度を LC/MS/MS で測定した（定量限界：3 ng/g）。

結果を表 17 に示した。

第一胃、第二胃及び第三胃の組織中ルバベグロン濃度は、最終投与終了 10 時間後において、1.4ppm 投与群で定量限界未満～22.2 ng/g、5ppm 投与群で 18.2～80.3 ng/g を示したが、その後経時的に漸減し、1.4ppm 投与群では最終投与終了 6 日後以降、5ppm 投与群では最終投与終了 8 日後に、全て定量限界未満となった。第四胃では、1.4ppm 投与群の最終投与終了 2 日後の 1 個体（5.13 ng/g）を除き、全ての測定時点で、定量限界未満であった。小腸、大腸及び舌は、1.4ppm 投与群では全ての測定時点で、5ppm 投与群では最終投与終了 2 日後以降、全ての測定時点で定量限界未満であった。筋肉、肝臓、心臓、骨、骨髄及び腱は、1.4 及び 5ppm 投与群とも全ての測定時点で定量限界未満であった。（参照 16）

表 17　ルバベグロンヘミフマル酸塩の 14 日間混餌投与試験（牛）における組織中ルバベグロン濃度（ng/g）[a]

飼料中ルバベグロン濃度（ppm）	最終投与終了後時間	試料						
		第一胃	第二胃	第三胃	第四胃	小腸	大腸	舌
1.4	10 時間	<LOQ ～ 9.12	5.69 ～ 11	10.3 ～ 22.2	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	1 日	<LOQ ～ 5.55	4.92 ～ 13	8.73 ～ 13.7	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	2 日	<LOQ	<LOQ ～ 3.99	5.48 ～ 12.1	<LOQ ～ 5.13	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	4 日	<LOQ	<LOQ	<LOQ ～ 4.47	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	6 日	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	8 日	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
5	10 時間	19.2 ～ 31.1	18.2 ～ 24.1	27.1 ～ 80.3	<LOQ	<LOQ ～ 5.65	<LOQ ～ 3.6	3.35～ 3.97
	1 日	6.25 ～ 14.3	10.8 ～ 18.9	15.7 ～ 33	<LOQ	<LOQ ～ 3.49	<LOQ	<LOQ ～ 3.83
	2 日	5.62 ～ 7.61	9.94 ～ 13.9	11.9 ～ 34.2	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	4 日	<LOQ	<LOQ ～ 7.39	6.71 ～ 9.04	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	6 日	<LOQ	<LOQ	<LOQ ～ 5.8	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	8 日	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ

a：4 頭の値（範囲）
<LOQ：定量限界（3 ng/g）未満

3．遺伝毒性試験

ルバベグロンヘミフマル酸塩（復帰突然変異試験、小核試験）又はルバベグロン塩酸塩（染色体異常試験）の遺伝毒性試験結果を表 18 に示した。

表 18　ルバベグロンヘミフマル酸塩又はルバベグロン塩酸塩の遺伝毒性試験結果

検査項目		試験対象	用量（ルバベグロンとして）	結果
In vitro	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537 *Escherichia coli* WP2*urvA*	TA1535, WP2*urvA*: 40～640 μg/plate (±S9)[a] TA98, TA1537: 20～320 μg/plate (+S9)[b] TA100: 10～160 μg/plate (+S9)[c] TA98, TA100, TA1537: 5～80 μg/plate (-S9)[d]	陰性（参照 17）
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞	短時間（4 時間）処理 1～5 μg/mL（-S9）[e] 2.5～10 μg/mL（+S9）[f] 連続（17.7 時間）処理 0.15～2.5 μg/mL（-S9）[g]	陰性（参照 18）
in vivo	小核試験	ICR マウス（7～9 週齢、雌雄）	0、500、1,000、2,000 mg/kg 体重/日、2 日間	陰性（参照 19）

a：TA1535 は 640 μg/plate (±S9)、WP2*urvA* は 320 μg/plate 以上 (-S9)及び 640 μg/plate (+S9)で生育阻害
b：TA98 は 320 μg/plate、TA1537 は 160 μg/plate 以上で生育阻害
c：160 μg/plate で生育阻害
d：いずれも 80 μg/plate で生育阻害
e：3.5 μg/mL 以上で細胞数減少（61%以上）を示したため、2, 2.5 及び 3 μg/mL の 3 用量を評価
f：6.5, 7.5 及び 8 μg/mL の 3 用量（18～46%の細胞数減少）を評価
g：2, 2.25 及び 2.5 μg/mL の 3 用量（37～40%の細胞数減少）を評価

食品安全委員会動物用医薬品専門委員会は、ルバベグロンは上記の *in vitro* 及び *in vivo* 試験においていずれも陰性を示していることから、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えた。

４．急性毒性試験

（１）急性毒性試験（ラット、強制経口投与）

ラット（F344、9 週齢、体重：雄 145～190 g、雌 116～136 g、雌雄各 5 匹/群）に、ルバベグロンヘミフマル酸塩の懸濁液[18]を単回強制経口投与（ルバベグロンとして 0、1,000、1,500 又は 2,000 mg/kg 体重相当）する急性毒性試験が実施された。15 日間の観察後、剖検が実施された。

死亡はみられなかった。症状観察において、全てのルバベグロン投与群の少なくとも 1 匹に軽微な変化（泌尿・生殖器部分の着色汚染）が観察され、さらに 2,000 mg/kg 体重投与群の雌 1 匹に赤色便、無形便、自発運動減少及び削痩がみられた。この雌以外の臨床症状は投与 6 日後までに全て消失した。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たが、投与 14 日後までに回復した。剖検ではルバベグロン投与による影響はみられなかった。（参照 20）

LD_{50}は、2,000 mg/kg 体重以上であった。

18 溶媒：10% Acacia/0.05% Dow Corning® Anitifoam 1510-US/逆浸透水

５．亜急性毒性試験

（１）２週間亜急性毒性試験（ラット、強制経口投与）[19]

ラット（F344、6～7 週齢、体重：雄 98.7～122.4 g、雌 77.7～98.0 g、雌雄各 10 匹[20]/群）に、ルバベグロンヘミフマル酸塩の懸濁液[21]を 1 日 1 回、2 週間反復強制経口投与（ルバベグロンとして 0、30、150 又は 600 mg/kg 体重/日相当）する亜急性毒性試験が実施された。投与期間中、症状観察、体重及び摂餌量測定並びに眼科検査を行い、投与期間終了後、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た。

毒性所見を表 19 に示した。

試験期間中、死亡はみられなかった。眼科検査で異常はみられなかった。肝臓中のペントキシレゾルフィン-O-デアルキラーゼ（PROD）活性は、雌で 30 mg/kg 体重/日以上、雄で 150 mg/kg 体重/日以上の投与群で、エリスロマイシン-N-デメチラーゼ（END）活性は、雄で 30 mg/kg 体重/日以上の投与群で増加したが、エトキシレゾルフィン-O-デエチラーゼ（EROD）活性の変動はみられなかった。総チトクローム P450 量は 600 mg/kg 体重/日投与群の雌で増加した。（参照 2）

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、雄及び雌で脂肪細胞の変化と唾液腺重量の減少、雄でトリグリセリドの減少が 30 mg/kg 体重/日以上の投与群でみられたことから、LOAEL を 30 mg/kg 体重/日と判断した。

---

[19] 本試験は薬物動態試験（ラット①、強制経口投与）と並行して実施された。

[20] 予備動物 2 匹を含む

[21] 溶媒：10% Acacia/0.05% Dow Corning® Anitifoam 1510-US/純水

表 19　2 週間亜急性毒性試験（ラット、強制経口投与）における毒性所見

投与量（mg/kg 体重/日）	雄	雌
600	削痩、流涎 外陰肛門部汚染 体重・体重増加抑制、摂餌量減少、飼料効率低下 肝臓のクッパー細胞空胞化及び亜急性炎症 精巣の重量減少、前立腺の重量減少 骨格筋ミオパチー 副腎重量の増加 血小板数の減少	削痩、流涎 被毛粗剛、鼻口部汚染、血涙、腹臥位 体重・体重増加抑制、摂餌量減少、飼料効率低下 ALT 増加、GGT 増加 肝臓のクッパー細胞空胞化 卵巣の重量減少、子宮の重量減少 卵巣の新生黄体消失 子宮萎縮 膣上皮菲薄・粘液産生増加 副腎重量の増加
150 以上	被毛粗剛、鼻口部汚染、血涙 糞量減少 ALT 増加 肝臓の相対重量増加、	外陰肛門部汚染 肝臓の絶対及び相対重量増加 肝臓の亜急性炎症 骨格筋ミオパチー
30 以上	TG 減少 唾液腺の重量減少 脂肪細胞の変化	唾液腺の重量減少 脂肪細胞の変化

（2）6 か月間亜急性毒性試験（ラット、強制経口投与）[22]

ラット（F344、5～6 週齢、体重：雄 100.7～123.4 g 、雌 78.0～103.4 g、雌雄各 20 匹[23]/群）に、ルバベグロンヘミフマル酸塩の懸濁液[24]を 1 日 1 回、6 か月間反復強制経口投与（ルバベグロンとして 0、30、150 又は 300 mg/kg 体重/日相当）し、毒性影響及びその回復（1 か月間）を確認する亜急性毒性試験が実施された。投与期間中、症状観察、体重及び摂餌量測定、眼科検査並びに尿検査を行い、投与期間終了時に肝ミクロソーム酵素測定を行った。投与期間及び回復期間終了後、血液学的検査、凝固系検査、血液生化学検査、剖検、臓器重量測定及び病理組織学的検査を行った。

毒性所見を表 20 に示した。

ルバベグロン投与に起因すると考えられる死亡はみられなかった。眼科検査で異常はみられなかった。肝臓の総チトクローム P450 量は 150 mg/kg 体重/日以上の投与群の雌雄で増加した。

FDA は、肝臓の肉芽腫性炎及び腸間膜リンパ節における肉芽腫性炎の発現頻度と程

[22] 本試験は薬物動態試験（ラット②、強制経口投与）と並行して実施された。
[23] 30 mg/kg 体重/日投与群は回復試験（雌雄 5 匹/投与群）を実施せず雌雄 15 匹/群
[24] 溶媒：10% Gum Acacia/0.05% Dow Corning® Anitifoam 1510-US/純水

度の増加に基づいて、LOEL/LOAEL を 30 mg/kg 体重/日と判断した。（参照 11）

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、腸間膜脂肪細胞の変化、褐色脂肪細胞の好酸性変化や白血球数の増加等が 30 mg/kg 体重/日以上の雌雄でみられたことから、LOAEL を 30 mg/kg 体重/日と判断した。

表 20　6 か月間亜急性毒性試験（ラット、強制経口投与）における毒性所見

投与量（mg/kg 体重/日）	雄	雌
300	体重減少、体重増加抑制、摂餌量減少 尿比重増加 尿量増加 総タンパク増加 アルブミン増加	体重減少、体重増加抑制、摂餌量減少 卵巣重量減少 卵巣黄体減少 子宮萎縮、頚管粘膜粘液産生増加 膣粘膜上皮の粘液産生増加 APTT 増加
150 以上	肝重量増加 肝臓の肉芽腫性炎、色素含有マクロファージ増加、類洞組織球症、限局性壊死 褐色脂肪の肉芽腫性炎 脾臓の肉芽腫性炎 腸間膜リンパ節の肉芽腫性炎 総チトクローム P450 の増加 ALT 増加、AST の増加 赤血球数の増加 APTT 増加 PT 増加 コレステロール低下	ALT 増加、AST 増加、GGT 増加、ALP 増加 肝臓の類洞組織球症、限局性壊死、単細胞壊死 脾臓の肉芽腫性炎 腸間膜リンパ節の肉芽腫性炎 総チトクローム P450 の増加 肝重量増加 副腎及び甲状腺重量増加 赤血球数の増加 尿比重増加 尿量増加
30 以上	腎臓の相対重量増加、脾臓の重量増加 唾液腺重量減少（30 のみ） 腸間膜脂肪細胞の変化 褐色脂肪細胞の好酸性変化 白血球数の増加 トリグリセリド低下	脾臓の重量増加、子宮の重量減少 肝臓の肉芽腫性炎、色素含有マクロファージ増加 褐色脂肪の肉芽腫性炎 腸間膜脂肪細胞の変化 褐色脂肪細胞の好酸性変化 白血球数の増加

（3）2 週間亜急性毒性試験（サル、経鼻胃管投与）

サル（カニクイザル、2.4～5.6 歳齢、体重：雄 2.5～3.7 kg、雌 2.0～2.8 kg、雌雄各

3 頭/群）にルバベグロンヘミフマル酸塩の懸濁液[25]を 1 日 1 回、2 週間反復経鼻胃管投与（ルバベグロンとして 0、15、75 又は 300 mg/kg 体重/日相当）する亜急性毒性試験が実施された。投与期間中、症状観察、体重及び摂餌量測定、眼科検査、心電図検査、血液学的検査、凝固系検査並びに血液生化学検査を行い、投与期間終了後、尿検査、剖検、臓器重量測定、肝ミクロソーム酵素測定及び病理組織学的検査を実施した。薬物動態試験のための採血を投与初日及び投与最終日に行った（Ⅱ．１．（４）参照）。

毒性所見を表 21 に示した。

眼科検査で異常はみられなかった。血液学的検査、凝固系検査及び尿検査ではルバベグロン投与に関連した変化はみられなかった。肝臓の総チトクローム P450 量は、15 mg/kg 体重/日以上の雄で軽度に減少（300 mg/kg 体重/日投与群で 36%）したが、雌では変化はみられなかった。（参照 5）

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、心臓の所見（心拍数減少、心電図パラメータ変化、心電図波形変化、器質的所見）は一連の変化であり、15 mg/kg 体重/日投与群から発現しているこれらの所見を有害影響と考え、LOAEL を 15 mg/kg 体重/日と判断した。

[25] 溶媒：10% spray-dried gum acacia/0.05% Antifoam®/蒸留水

表 21　2 週間亜急性毒性試験（サル、経鼻胃管投与）における毒性所見

投与量（mg/kg 体重/日）	雄	雌
300	切迫殺（1 頭） 摂餌量減少、無便 第 3 度房室ブロック（心室性固有調律を伴う）（3 頭） AST 増加、ALT 増加、リン増加[a]、BUN 増加[a]、クレアチニン増加[a] 心臓の絶対及び相対重量減少、腎臓の絶対及び相対重量増加、肝臓の相対重量増加、胸腺の絶対及び相対重量減少 心筋空胞変性 好塩基性尿細管増加、蛋白円柱 肝細胞の壊死	切迫殺（1 頭） 体重減少（軽度）、摂餌量減少、無便 洞性徐脈（左脚ブロックを伴う）（1 頭） AST 増加[a]、ALT 増加、総ビリルビン増加[a]、GGT 増加[a]、リン増加[a]、BUN 増加[a]、クレアチニン増加[a] 腎臓の絶対及び相対重量増加、肝臓の絶対及び相対重量増加 心筋空胞変性 尿細管上皮変性及び好塩基性尿細管増加、蛋白円柱 肝臓の好中球性炎、好酸体 胸骨骨髄の細胞密度減少
75 以上	QTc 間隔[26]延長 尿細管上皮変性 肝細胞水腫性変性 胸骨骨髄の細胞密度減少 胸腺萎縮	胸腺の絶対及び相対重量減少 QTc 間隔延長 肝細胞水腫性変性、壊死 胸腺萎縮 大網脂肪細胞の細胞質変化（脂質滴の小胞化及び多胞化）
15 以上	心拍数減少、RR 間隔[27]延長 QT 間隔延長 大網脂肪細胞の細胞質変化（脂質滴の小胞化及び多胞化） 唾液腺重量減少	心拍数減少、RR 間隔延長 QT 間隔延長

a：切迫殺例

（4）26 週間亜急性毒性試験（サル、強制経口投与）

サル（カニクイザル、2～3.5 歳齢、体重：雄 1.9～2.7 kg、雌 2.2～2.9 kg 、雌雄各 6 頭/群[28]）にルバベグロンヘミフマル酸塩の懸濁液[29]を 1 日 1 回、26 週間反復強制経口投与（ルバベグロンとして 0、15、40 又は 100 mg/kg 体重/日相当）し、毒性影響及びその回復（4 週間）を確認する亜急性毒性試験が実施された。投与期間中、症状観察、

[26] QT 間隔（心電図における Q 波の始まりから T 波の終わりまでの間隔）の心拍数による補正値（Fridericia 補正：$QT/RR^{1/3}$）

[27] 心電図における QRS 波と QRS 波との間隔

[28] 15 mg/kg 体重/日投与群は回復試験（雌雄 2 匹/投与群）を実施せず、雌雄各 4 頭/群

[29] 溶媒：10% Acacia/0.05% Dow Corning® Anitifoam 1510-US/逆浸透水

体重及び摂餌量測定、眼科検査、心電図検査、血液学的検査、凝固系検査、血液生化学検査並びに尿検査を行い、投与期間終了後、剖検、臓器重量測定、肝ミクロソーム酵素測定及び病理組織学的検査を実施した。薬物動態試験のための採血を投与 14、27、90 及び 181 日に行った（Ⅱ．１．（５）参照）

毒性所見を表 22 に示した。

100 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 頭が死亡し、雄 1 頭及び雌 2 頭が状態悪化により切迫殺となったため、同群の生存動物は全て投与 29 日に途中殺された。

15 及び 40 mg/kg 体重/日投与群ではルバベグロン投与に関連すると考えられる臨床症状はみられなかった。眼科検査で異常はみられなかった。肝臓中の総チトクローム P450 量に顕著な変化はみられなかった。（参照 6）

FDA は、軽度の心拍数減少及び心臓重量減少がみられたことから LOEL/LOAEL を 15 mg/kg 体重/日と判断した。（参照 6）

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、15 mg/kg 体重/日投与群において心拍数減少及び心臓重量減少がみられることから、LOAEL を 15 mg/kg 体重/日と判断した。

表 22　26 週間亜急性毒性試験（サル、強制経口投与）における毒性所見

投与量（mg/kg 体重/日）	雄	雌
100	切迫殺（1 頭） 摂餌量減少 ALT 増加、AST 増加、コレステロール低下 ヘモグロビン及びヘマトクリットの減少 尿素窒素増加 クレアチニン上昇及びナトリウム低下 心筋空胞変性、限局性乳頭筋壊死、びまん性間質性炎 肝細胞変性/壊死、空胞化、グリコーゲン増加 骨髄細胞密度減少 尿細管上皮空胞変性/壊死 胸腺萎縮 アスパラギン酸アミノ基転移酵素及びアラニンアミノ基転移酵素の増加	死亡（1 頭）、切迫殺（2 頭） 摂餌量減少 ALT 増加、AST 増加、 ヘモグロビン及びヘマトクリットの減少 尿素窒素増加 心筋空胞変性、限局性心筋壊死、限局性乳頭筋壊死、びまん性間質性炎 肝細胞変性/壊死、空胞化、グリコーゲン増加 骨髄細胞密度減少 尿細管上皮空胞変性/壊死 胸腺萎縮 アスパラギン酸アミノ基転移酵素及びアラニンアミノ基転移酵素の増加
40 以上	QTc 間隔延長 胸腺の絶対及び相対重量減少 脾臓の絶対及び相対重量減少 肝臓の相対重量増加 大網及び腸間膜脂肪の変化 褐色脂肪細胞の好酸性変化	QTc 間隔延長 脾臓の絶対及び相対重量減少 肝臓の相対重量増加 大網及び腸間膜脂肪の変化 褐色脂肪細胞の好酸性変化
15 以上	心拍数減少、QT 間隔延長 心臓重量減少	心拍数減少、QT 間隔延長 心臓重量減少

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）

ラット（F344、7.5 週齢、体重：雄 149～183 g、雌 113～139 g、雌雄各 20 匹/群）に、ルバベグロンヘミフマル酸塩の懸濁液[30]を 1 日 1 回、12 か月間反復強制経口投与（ルバベグロンとして 0、0.05、0.5、5 又は 15 mg/kg 体重/日相当）する慢性毒性試験が実施された。症状観察、体重及び摂餌量測定、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た。

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なかった。眼科検査で異常はみられず、血液学的検査、凝固系検査、血液生化学検査、尿検査、剖検、

[30] 溶媒：10% Acacia/0.05% Dow Corning® Anitifoam 1510-US/蒸留水

臓器重量測定及び病理組織学的検査において、ルバベグロン投与に起因すると考えられる異常はみられなかった。

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た。また、0.5 mg/kg 体重/日以上の投与群の雌雄で摂餌量の増加がみられた。（参照 21）

FDA は、15 mg/kg 体重/日投与群の雄でみられた 5%を上回る体重増加及び雌雄でみられた摂餌量増加[31]に基づいて、NOEL/NOAEL を 5 mg/kg 体重/日と判断した。（参照 11）

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、ルバベグロン投与群でみ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みられなかったことから、NOAEL を 15 mg/kg 体重/日と判断した。

7．生殖発生毒性試験

（1）2 世代繁殖試験（ラット、強制経口投与）

ラット（SD 系、約 6 週齢、体重：雄 173～253 g、雌 145～212 g、雌雄各 30 匹/群）にルバベグロンヘミフマル酸塩の懸濁液[32]を反復強制経口投与（ルバベグロンとして 0、5、15 又は 30 mg/kg 体重/日相当）する 2 世代繁殖試験が実施された。F_0及び F_1世代の親動物には、交配の少なくとも 70 日前から、児動物の離乳完了後まで投与した。F_0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_1世代の親動物として雌雄各 30 匹/群を選抜した。離乳後から投与を開始して F_0世代と同様に交配して F_2児を分娩・哺育させた。選抜されなかった F_1児動物及び全ての F_2児動物は生後 21 日に剖検し、各群雌雄 1 匹/腹について臓器重量を測定した。F_0及び F_1親動物は離乳完了後に剖検して臓器重量を測定し、病理組織学的検査を実施した。また、雄は精子検査を行い、雌は F_1の対照群と 30 mg/kg 体重/日投与群及び受胎率の低下がうかがわれた個体の卵巣について原始卵胞数を数えた。

F_0及び F_1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みられなかった。また、体重増減量、摂餌量及び飼料効率にルバベグロン投与による有害な影響はみられなかった。繁殖パラメータ（性周期期間、交配日数、妊娠期間、雌雄の交尾率及び受胎率、雌雄の受胎指数）への影響、雌の異常分娩や精子検査における異常はみられなかった。剖検において、30 mg/kg 体重/日投与群の F_0の雌 2 匹に生殖器の変化（子宮及び子宮頸部の拡張、膣の拡張及び子宮頸部の腫脹）が見られたが、繁殖パラメータへの影響はみられず、F_1世代において同様の所見はみられなかったことから、生物学的意義に乏しいものと判断された臓器重量、着床数、着床痕数及び原始卵胞数にルバベグロン投与の影響はみられなかった。

F_1及び F_2の児動物では、出生、性比、分娩日における生存胎児数及び出生後生存率に、ルバベグロン投与の影響はみられなかった。死亡、切迫殺、機械的損傷又は生後 21 日の計画殺で検査したいずれの個体においても、ルバベグロン投与に関連すると考えられる

---

31 参照 22 には摂餌量減少と記載されているが、参照 23 等の記載から増加の誤りと判断した。

32 溶媒：10% Acacia/0.05% Dow Corning® Anitifoam 1510-US/脱イオン水

肉眼的異常はみられなかった。また、生後 21 日に計画殺された児動物の臓器重量にルバベグロン投与の影響はみられなかった。（参照 22）

FDA は、F_0及びF_1世代の繁殖パラメータにルバベグロン投与の影響がみられなかったことから、繁殖に対する NOAEL を本試験の最高投与量である 30 mg/kg 体重/日と判断した。30 mg/kg 体重/日投与では、ルバベグロン投与に関連した所見（multiple treatment-related findings[33]）がみられたことから、親動物に対する NOEL/NOAEL を 15 mg/kg 体重/日と判断した。（参照 11）

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 30 mg/kg 体重/日投与群において観察された病理学的所見（腎病変）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／LOAEL を求めることはできないと考えた。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みられなかったことから、繁殖に対する NOAEL を本試験の最高投与量である 30 mg/kg 体重/日と判断した。

（２）発生毒性試験（ラット、強制経口投与）

妊娠ラット（SD 系、交配時 13 週齢、雌 25 匹/群）に、ルバベグロンヘミフマル酸塩の懸濁液[34]を妊娠 6～19 日まで 1 日 1 回、反復強制経口投与（ルバベグロンとして 0、30、100 又は 300 mg/kg 体重/日相当）する発生毒性試験が実施された。投与期間中、症状観察、体重及び摂餌量測定を行い、投与期間終了後、妊娠 20 日に剖検、帝王切開を実施し、胎児の外表、内臓及び骨格検査を実施した。

毒性所見を表 23 に示した。

母動物では、ルバベグロン投与に起因すると考えられる死亡及び剖検所見はみられなかった。30 及び 100 mg/kg 体重/日投与群にみられた軽度の体重及び摂餌量の増加は毒性学的意義に乏しい変化と判断された。着床数、生存及び死亡胎児数、早期及び後期吸収胚数、胎児の性比及び胎児体重にルバベグロン投与の影響はみられなかった。

また、生存胎児の外表、内臓及び骨格検査において、ルバベグロン投与に関連すると考えられる異常はみられなかった。

胎児の外表検査でみられた臍帯ヘルニア（30 mg/kg 体重/日投与群）、左前肢の末節骨欠失による短指症及び小眼症（100 mg/kg 体重/日投与群）並びに内臓検査でみられた左側甲状腺の欠失（100 mg/kg 体重/日投与群）については、いずれも孤発例又はその発現頻度が背景値の範囲内にあるものであり、対照群の値との間の統計学的有意差も用量依存性もみられなかったことから、ルバベグロン投与との関連はないと判断された。

骨格検査では、肩甲骨湾曲が 30 mg/kg 体重/日投与群で 2 例（1 腹）、300 mg/kg 体重/日投与群で 3 例（2 腹）にみられ、30 mg/kg 体重/日投与群の 2 例及び 300 mg/kg 体重/日投与群の 1 例は上腕骨湾曲を伴っていたが、100 mg/kg 体重/日投与群ではこれらの発現はみられず、用量依存性を示さなかった。また、30 及び 300 mg/kg 体重/日投与群では、屈曲肋骨が背景値（0.0～4.0%）を超える発現頻度（それぞれ 4.6%及び 7.3%）

[33] 雌の甲状腺重量減少と雄の慢性進行性腎症発現頻度の増加が例示されている。

[34] 溶媒：10% Acacia/0.05% Dow Corning® Anitifoam 1510-US/脱イオン水

を示したが、100 mg/kg 体重/日投与群の発現頻度は背景値の範囲内（1.7%）であり、一般的な用量依存性を示さなかった。その他、発生毒性を示唆する所見はいずれの群にもみられなかったことから、これらの骨格所見はルバベグロン投与に関連したものではないと判断された。（参照 23）

FDA は、妊娠期間中、300 mg/kg 体重/日投与群において母動物に体重増加抑制、摂餌量減少、臨床症状の異常がみられたことから、母動物に対する NOEL/NOAEL を 100 mg/kg 体重/日と判断した。また、発生毒性に関する NOEL/NOAEL を本試験の最高投与量である 300 mg/kg 体重/日と判断し、催奇形性はみられなかったとした。（参照 11）

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、300 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少がみられたことから、母動物に対する NOAEL を 100 mg/kg 体重/日と判断した。また、子宮内における胎児の生存及び成長並びに胎児の外表、内臓及び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がみられなかったことから、発生毒性に関する NOAEL を本試験の最高投与量である 300 mg/kg 体重/日と判断した。催奇形性はみられなかった。

表 23　発生毒性試験（ラット、強制経口投与）における毒性所見

投与量 （mg/kg 体重/日）	母動物	胎児
300	脱毛、鼻口部周囲赤色物、流涎 体重増加抑制 摂餌量減少	毒性所見なし
100 以下	毒性所見なし	

（3）発生毒性試験（ウサギ、強制経口投与）[35]

妊娠ウサギ（NZW、6～7 か月齢、20 匹/群）に、ルバベグロンヘミフマル酸塩の懸濁液[36]を妊娠 7～19 日まで 1 日 1 回反復強制経口投与（ルバベグロンとして 0、3、10 又は 100 mg/kg 体重/日相当）する発生毒性試験が実施された。投与期間中、症状観察、体重及び摂餌量測定を行い、投与期間終了後、妊娠 28 日に剖検、帝王切開を実施し、胎児の外表、内臓及び骨格検査を実施した。

毒性所見を表 24 に示した。

ルバベグロン投与に関連すると考えられる死亡はみられなかった。

投与期間終了後に 100 mg/kg 体重/日投与群で 2 匹、3 mg/kg 体重/日投与群で 1 匹に流産がみられたため、これらの個体は安楽殺処分された。100 mg/kg 体重/日投与群でみられた流産及び早産は摂餌量減少期間の延長に関連したもので、ルバベグロンの直接作用ではないと判断された。本試験の 10 mg/kg 体重/日投与群では流産がみられなかったことから、3 mg/kg 体重/日投与群でみられた流産は摂餌量減少に起因するものと考えられるが、ルバベグロン投与に関連したものではないと判断された。

[35] 本試験は薬物動態試験（ウサギ②、強制経口投与）と並行して実施された。

[36] 溶媒：10% Acacia/0.05% Dow Corning® Anitifoam 1510-US/純水

安楽殺又は計画殺された母動物の剖検では、ルバベグロン投与に関連すると考えられる所見はみられず、生殖パラメータ及び子宮の観察結果にルバベグロン投与の影響はみられなかった。胎児の外表、内臓及び骨格検査では、ルバベグロン投与に関連すると考えられる異常及び変異はみられなかった。（参照 4）

FDA は、100 mg/kg 体重/日投与群で母動物に体重増加抑制及び摂餌量減少がみられたことから、母動物に対する NOEL/NOAEL を 10 mg/kg 体重/日と判断した。また、発生毒性に関する NOEL/NOAEL を本試験の最高投与量である 100 mg/kg 体重/日と判断し、催奇形性はみられなかったとした。（参照 11）

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、100 mg/kg 体重/日投与群で母動物に体重増加抑制及び摂餌量減少がみられたことから、母動物に対する NOAEL を 10 mg/kg 体重/日と判断した。また、ルバベグロン投与と関連すると考えられる胚・胎児への影響はみられなかったことから、発生毒性に関する NOAEL を本試験における最高投与量である 100 mg/kg 体重/日と判断した。催奇形性はみられなかった。

表 24　発生毒性試験（ウサギ、強制経口投与）における毒性所見

投与量 （mg/kg 体重/日）	母動物	胎児
100	体重増加抑制 摂餌量減少 排便量減少／無便、無尿	毒性所見なし
10 以下	毒性所見なし	

８．安全性薬理試験

（１）行動及び中枢神経系への影響（マウス）

マウス（ICR 系、5～7 週齢、体重：23.7～33.2 g、雄 10 匹/群）に、ルバベグロンヘミフマル酸塩の懸濁液[37]を単回強制経口投与（ルバベグロンとして 0、30、70 又は 150 mg/kg 体重相当）し、自発運動、一般状態（Irwin 法）、自律神経機能（直腸温）、痙攣誘発性（電気刺激誘発性、ペンチレンテトラゾール（PTZ）誘発性痙攣）、酵素拮抗/中枢神経抑制（ヘキソバルビタール誘発睡眠時間）、神経筋機能（握力）、感覚運動反応（聴覚性驚愕反射）及び鎮痛作用（酢酸ライジング法）に対する影響が検討された。

70 mg/kg 体重投与群でみられた聴覚性驚愕反射の有意な低下は、30 及び 150 mg/kg 体重投与群ではみられず、用量依存性がなかったことから、偽反応と判断された。その他の検査項目についてもルバベグロン投与の影響はみられなかった。（参照 24）

（２）呼吸器系への影響（ラット）

ラット（SD 系、体重：216.3～268.8 g、雄 8 匹/群）に、ルバベグロンヘミフマル酸塩の懸濁液[38]を単回強制経口投与（ルバベグロンとして 0、30、70 又は 150 mg/kg 体

[37] 溶媒：10% Acacia/0.05% Dow Corning® Anitifoam 1510-US/純水
[38] 溶媒：10% Acacia/0.05% Dow Corning® Anitifoam 1510-US/純水

重相当）し、whole body plethysmograph により呼吸機能パラメータが評価された。ルバベグロン投与前、投与 1、2、3、4、5、6 及び 24 時間後に呼吸数、一回換気量及び分時換気量を測定した。

ルバベグロン投与群において、有意な呼吸数の増加（28～85%）及び分時換気量の増加（22～81%）がみられた。一回換気量の有意な変化はみられなかった。呼吸数の有意な増加は、30 mg/kg 体重投与群では投与 3 及び 4 時間後で、70 mg/kg 体重投与群では投与 2、3、4 及び 6 時間後で、150 mg/kg 体重投与群では投与 1、2、3、4 及び 6 時間後で観察された。分時換気量の増加は全てのルバベグロン投与群で投与 2、3、4 及び 5 時間後に観察された。さらに 150 mg/kg 体重投与群では、有意な増加が投与 1 時間後に観察された。（参照 25）

（３）心血管系への影響

①カリウムイオンチャネルに対する作用

ヒト遅延整流性カリウムイオンチャンネル遺伝子（hERG）を安定導入した HEK-293 細胞[39]を用いて、パッチクランプ法によりルバベグロン（0.1～100 μM までの 6 濃度）の Ikr 電流[40]抑制作用が評価された。

ルバベグロンによる用量依存性の Ikr 電流抑制作用が観察され、その IC_{50}は 0.799 μM であった。IC_{20}である 0.16 μM は、ルバベグロンフリー体濃度（タンパク結合を考慮しない場合）として 81.3 ng/mL と推定された。（参照 26）

②心血管系に対する作用（サル）

サル（カニクイザル、体重：2.9～5.9 kg、雄 6 頭、雌 2 頭）に、ルバベグロンヘミフマル酸塩の懸濁液[41]を単回経鼻胃管投与（ルバベグロンとして 0、10、50 又は 300 mg/kg 体重相当）する 4 群×4 期クロスオーバー試験が実施された。下行胸部大動脈及び左心室にマイクロマノメーターを外科的に挿入し、投与 60 分前から投与 24 時間後まで動脈血圧、脈圧、最大左室内圧時間変化率（左心室変力性）、拡張末期心室圧及び心拍数が測定された。

ルバベグロン投与に起因すると考えられる死亡はみられなかった。拡張期血圧、収縮期血圧、平均血圧及び拡張末期心室圧に有意な変化はみられなかった。300 mg/kg 体重投与群では、投与 6 時間後まで脈圧が上昇したが、変化は極めて小さく（3 mmHg）、生理学的重要性は乏しかった。最大左室内圧時間変化率（左室変力性）は、投与 2～24 時間後において、全てのルバベグロン投与群で中等度の低下（16～38%）を示した。心拍数は全てのルバベグロン投与群で軽度の減少（8～15%）を示し、10 mg/kg 体重投与群では投与 2～9 時間後及び投与 24 時間後において、50 mg/kg 体重投与群では投与 2～12 時間後及び投与 24 時間後において、300 mg/kg 体重投与群は投与 2～24 時間後（投与 21 時間後を除く）において、心拍数の減少がみられた。（参照 27）

---

[39] Human Embryonic Kidney cells 293（胎児腎細胞由来、アデノウイルス 5 型による形質転換株）

[40] 心筋細胞における外向き遅延整流性カリウムチャネル電流（瞬時活性型 Ikr チャネル電流）で、活動電位の再分極に寄与する。

[41] 溶媒：10% Acacia/0.05% Dow Corning® Anitifoam 1510-US/純水

９，その他の試験

（１）皮膚刺激性試験（ウサギ①）

ウサギ（NZW、雄 1 匹、雌 2 匹）を用いて皮膚刺激性が評価された。ルバベグロンヘミフマル酸塩 0.5g を塗布したガーゼ（2×3 cm）を雄 1 匹の背部皮膚に 3 分間貼付し、ガーゼ除去直後及び 60 分後に発赤や浮腫はみられなかったことから、当該雄及び追加の雌 2 匹の背部皮膚に 1 時間又は 4 時間貼付（各 1 か所）し、ガーゼ除去 1、24、48 及び 72 時間後に皮膚の観察を行った。

いずれの個体でも、全ての観察時点において刺激性反応（紅斑や浮腫）はみられなかった。（参照 28）

（２）皮膚刺激性試験（ウサギ②）

ウサギ（NZW、雄 2 匹、雌 1 匹）を用いて皮膚刺激性が評価された。ルバベグロン Type A 製剤[42]0.5g を塗布したガーゼ（2×3 cm）を雄 1 匹の背部皮膚に 3 分間貼付し、ガーゼ除去直後及び 60 分後に発赤や浮腫はみられなかったことから、当該雄及び追加の雌雄各 1 匹の背部皮膚に 1 時間又は 4 時間貼付（各 1 か所）し、ガーゼ除去 1、24、48 及び 72 時間後に皮膚の観察を行った。

いずれの個体でも、全ての観察時点において刺激性反応（紅斑や浮腫）はみられなかった。（参照 29）

（３）眼刺激性試験（牛摘出角膜）

牛の眼球から摘出した角膜（n=5）を、ルバベグロンヘミフマル酸塩の 20%懸濁液（滅菌脱イオン水）に 4 時間ばく露させた後、混濁度はオパシトメーターで角膜を通過した透過光を定量的に測定し、透過性（OD_{490}値）は角膜を通過したフルオレセイン色素量を分光光度計で測定して、それぞれの値を用いて算出したスコア[43]に基づいて、眼刺激性が評価された。

本試験における陽性対照物質（20%イミダゾール）のスコア 92.7 は、背景値（74.9～149.8）の範囲内であり、本試験の結果は有効と判断された。ルバベグロンヘミフマル酸塩のスコアは 65.3 であったことから、高度刺激性[44]に分類された。（参照 30）

（４）皮膚感作性試験（マウス）

マウス（CBA/J、8 週齢、雌 5 匹/群）の両耳背面皮膚に、10、25 又は 50%ルバベグロンヘミフマル酸塩溶液 25 µL を 1 日 1 回、3 日間連続塗布し、皮膚感作性を評価した。溶媒対照群にはオリーブオイルアセトン、陽性対照群には 35% α-ヘキシルシンナムアルデヒドを 25 µL ずつ同様に塗布した。塗布終了 3 日後に[^{3}H]標識メチルチミジン（20 µCi/0.25 mL）を静脈内投与し、5 時間後に摘出した耳介リンパ節からリンパ節細胞懸濁液を作製し、遠心して得た細胞ペレットに 5%トリクロロ酢酸（TCA）を加えて 12～18

---

[42] 組成：ルバベグロンヘミフマル酸塩、トウモロコシ穂軸粉末及び 0.9%クエン酸

[43] *in vitro* score=平均混濁度 ＋（15×平均 OD_{490} 値）

[44] スコアが 55.1 より大きい場合、高度刺激性に分類される。

時間冷蔵後に再遠心し、5%TCA で再懸濁した試料について LSC で総放射能活性を測定した。溶媒対照群及びルバベグロン投与群の平均壊変毎分（dpm）から刺激指数（SI）を算出した。

SI が 3.0 以上の場合、感作性物質と判定されるが、ルバベグロン投与群では 10%投与群で 0.88、25%投与群で 1.07、50%投与群で 0.59 と算出され、これらの濃度では皮膚感作性を有しないと判断された。一方、陽性対照群の SI は 5.27 と算出された。（参照 31）

（５）タンパク結合（ヒト血漿）

ルバベグロンヘミフマル酸塩溶液を所定の濃度（ルバベグロン濃度として 81.5、815 又は 8,150 ng/mL）にヒト血漿で希釈し、6 本の 200 μL 分注サンプルを 37℃の水浴で 30 分培養した後、3 本は超遠心（130,000 回転/分で 3.25 時間）し、残り 3 本は 3.25 時間引き続き培養を継続した。超遠心後の上清及び培養を継続した血漿中のルバベグロン濃度をそれぞれ LC/MS/MS で測定し、タンパク結合率を算出した。

タンパク結合率（平均±標準誤差）は、血漿中濃度 81.5 ng/mL で 95.3±0.8%、815 ng/mL で 96.0±1.7%、8,150 ng/mL で 96.5±0.6%であった。なお、ヒト血漿の上清中ルバベグロン濃度を 81.5 ng/mL とした試料を用いて同様の試験を行った結果、非特異的なタンパク結合率は 3.8±8.4%であった。（参照 32）

１０．ヒトにおける知見

（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

① 二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験

肥満（21<BMI<35 kg/m^2）と診断された成人 27 名（男性 19 名、女性 8 名）に、ルバベグロンヘミフマル酸塩をカプセルで漸増単回経口投与（一晩絶食後、ルバベグロンとして 15、45、90、135、200、250、300、350 又は 400 mg）する臨床試験が実施された。各 9 名（プラセボ 3 名、実薬 6 名）から構成された投与パネルを 3 組（Ⅰ～Ⅲ）作成し、パネルⅠには 15、135、300 mg、パネルⅡには 45、200、350 mg、パネルⅢには 90、250、400 mg と漸増投与を行い、臨床観察、心拍数及び血圧測定、12 誘導心電図検査、血液及び血液生化学検査、尿検査並びにイソプロテレノールテスト[45]を実施した。また、経時的（投与前、投与 0.5、1、2、4、6、8、10、16、24、34、48 及び 72 時間後）に血液を採取し、血漿中ルバベグロン濃度を LC/MS/MS で測定した。

薬物動態パラメータの結果を表 25 に示した。

T_{max}は概ね 1～2 時間で、C_{max}到達後、血漿中濃度の減少は多相性を示し、投与 16～34 時間後にかけて第 2 のピークが観察された。この第 2 のピークは下部消化管からの吸収によるものと推察された。C_{max}及び$AUC_{0-\infty}$は個体間で大きなばらつきがみられた。$AUC_{0-tlast}$及び$AUC_{0-\infty}$は用量比例的な増加がみられたが、C_{max}は用量比例を下回る増加であった。

試験中に観察された有害事象の多くは軽度で、重篤・重症例の発現はみられず、忍容

[45] イソプロテレノール漸増静脈内投与時の心拍数上昇抑制（β_1アドレナリン受容体阻害）の評価

性が確認された。軟便、腹痛等の胃腸管障害及び頭痛など、有害事象は 45 mg 以上の投与群でみられた。臨床検査（血液及び血液生化学検査、尿検査）では顕著な変化はみられなかった。血漿中カリウム濃度は、投与 6 及び 10 時間後に 400 mg 投与においてプラセボと比較して有意に減少した。T_{max}後に血圧及び心拍数の減少がみられ、本剤のβ_1及びβ_3アドレナリン受容体に対する作用を反映したものと考察された。12 誘導心電図検査では、臨床的に重要な波形の変化はみられなかった。400 mg 投与では、投与 24 時間後にプラセボと比較して有意な QT 間隔延長（+7.7 msec）がみられた。QTc 間隔[46]延長はいずれの投与量でもみられなかった。イソプロテレノールテストにおける最小β_1拮抗作用（EC_{20}）に相当するルバベグロンの血漿中濃度は 5.7 ng/mL であり、ルバベグロンのイソプロテレノールに対する用量反応曲線の変動の大きさは、既知のβ遮断薬で観察されたものと同様であった。（参照 33）

本試験の心拍数及び血圧測定結果並びにイソプロテレノールテスト結果を解析した結果、仰臥位における拡張期血圧及び心拍数並びにイソプロテレノールテストにおける心拍数及びI_{25}[47]について、45 mg 投与からプラセボ投与との統計学的な差がみられた。（参照 34）

FDA は、仰臥位における拡張期血圧及び心拍数並びにイソプロテレノールテストにおける心拍数及びI_{25}について、45 mg 投与からプラセボ投与との統計学的な差がみられたことから、15 mg（0.16 mg/kg 体重/日[48]）を NOEL/NOAEL と判断した。（参照 11）

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験は毒性学的評価を目的とした試験ではないが、45 mg 投与から仰臥位における拡張期血圧減少及び心拍数減少並びにイソプロテレノールテストにおいて明らかな心拍数増加抑制及びI_{25}の増加がみられることから、NOAEL を 15 mg/ヒト（0.16 mg/kg 体重/日）と判断した。

[46] Bazett 補正：$QT/RR^{1/2}$、Fridericia 補正：$QT/RR^{1/3}$
[47] 心拍数を 25 bpm 増加させるイソプロテレノールの血漿中濃度
[48] 被験者の平均体重 93.9 kg を用いた換算値

表 25　ルバベグロンヘミフマル酸塩の用量漸増単回経口投与試験（ヒト）におけるルバベグロンの薬物動態パラメータ a

投与量 (mg)	パラメータ　[単位]						
	T_{max}[b] [h]	C_{max} [ng/mL]	$AUC_{0\text{-}tlast}$ [ng･hr/mL]	$AUC_{0\text{-}\infty}$ [ng･hr/mL]	CL/F [L/h]	V_{ss}/F [L]	$T_{1/2}$[c] [h]
15	1.00 (1.0 - 2.0)	3.08 (39.6)	28.7 (57.5)	40.2 (43.0)	373 (43.0)	12,300 (86.3)	26.3 (18.0 - 38.6)
45	1.00 (1.0 - 2.0)	9.01 (70.2)	154 (74.6)	173 (71.4)	261 (71.4)	6,940 (63.5)	17.8 (10.2 - 26.3)
90	2.00 (0.5 - 4.0)	10.6 (70.6)	205 (50.1)	216 (51.1)	417 (51.1)	9,680 (56.0)	15.1 (11.6 - 19.3)
135	1.59 (0.5 - 4.0)	14.9 (57.2)	315 (111)	344 (120)	393 (120)	10,200 (79.2)	16.5 (9.03 – 32.4)
200	2.02 (1.0 - 4.0)	23.9 (216)	528 (180)	548 (179)	365 (179)	7,960 (174)	12.2 (8.76 - 16.0)
250	1.00 (1.0 - 2.0)	17.5 (46.9)	615 (61.4)	656 (66.5)	381 (66.5)	11,700 (43.8)	13.1 (9.12 - 25.3)
300	1.00 (1.0 - 4.0)	37.1 (62.8)	937 (68.0)	980 (70.7)	306 (70.7)	7,250 (43.1)	11.9 (7.52 - 21.0)
350	2.00 (1.0 - 4.0)	23.3 (96.5)	638 (42.1)	719 (43.0)	487 (43.0)	14,300 (67.7)	15.0 (10.1 - 25.8)
400	5.00 (1.0 - 6.05)	43.1 (134)	1,040 (125)	1,080 (128)	371 (128)	8,760 (116)	12.5 (8.85 - 17.3)

a：6 例の幾何平均（括弧内は変動係数[CV%]）
b：中央値（括弧内は範囲）
c：括弧内は範囲

② 無作為化オープンラベル 2 期クロスオーバー試験（食事の影響の評価）

健康成人（18<BMI<27 kg/m²）8 名（男女各 4 名）に、少なくとも 14 日間の休薬期間をはさんで 2 回（一晩絶食後及び高脂肪食摂取後に各 1 回)、ルバベグロンヘミフマル酸塩をカプセルで単回経口投与（ルバベグロンとして 135 mg）する臨床試験が実施された。臨床観察、心拍数及び血圧測定、12 誘導心電図検査、血液及び血液生化学検査並びに尿検査を実施した。また、経時的（投与前、投与 0.5、1、2、4、6、8、10、16、24、34、48 及び 72 時間後）に血液を採取し、血漿中ルバベグロン濃度を LC/MS/MS で測定した。

薬物動態パラメータの結果を表 26 に示した。

T_{max}の中央値は絶食後投与では 2 時間であったが、高脂肪食摂取後投与では 4 時間に遅延した。絶食後投与と比較して高脂肪食摂取後投与では、C_{max} が 300%、AUC が 69%増加し、溶解と吸収の増加による可能性が推察された。また、高脂肪食摂取後の

T_{max}の遅延は、高脂肪食による胃内容排出時間の延長によるものと推察された。高脂肪食摂取後の CL/F と V_{ss}/F の減少からバイオアベイラビリティの増加が示唆された。$T_{1/2}$に統計学的な有意差はみられなかった。

試験中に観察された有害事象の多くは軽度で、重篤・重症例の発現はみられず、忍容性が確認された。主な有害事象は軟便、腹部不快感等の胃腸管障害であった。臨床検査（血液及び血液生化学検査、尿検査）では顕著な変化はみられなかった。12 誘導心電図検査では、食事の有無に関係なく、臨床的に重要な波形の変化はみられなかった。（参照 33）

表 26　ルバベグロンヘミフマル酸塩の単回経口投与試験（ヒト、絶食後又は高脂肪食摂取後投与）におけるルバベグロンの薬物動態パラメータ a

投与条件	パラメータ　[単位]						
	T_{max}[b] [h]	C_{max} [ng/mL]	$AUC_{0\text{-}tlast}$ [ng･hr/mL]	$AUC_{0\text{-}\infty}$ [ng･hr/mL]	CL/F [L/h]	Vss/F [L]	$T_{1/2}$[c] [h]
絶食後	2.00 (1.0 - 4.0)	15.4 (92.8)	290 (78.2)	324 (70.2)	417 (70.2)	11,800 (93.9)	15.1 (9.17 - 25.3)
高脂肪食摂取後	4.00 (2.0 - 6.0)	62.3 (80.9)	537 (81.4)	549 (78.8)	246 (78.8)	3,280 (99.5)	12.2 (8.30 - 19.7)

a：8 例の幾何平均（括弧内は変動係数[CV%]）
b：中央値（括弧内は範囲）
c：括弧内は範囲

（2）過体重健康成人を対象とした反復経口投与試験

過体重（BMI>24 kg/m²）の成人男女から構成された投与パネルⅠ及びⅡ（各パネルプラセボ 2 名、実薬 6 名）にルバベグロンヘミフマル酸塩のカプセルを 1 日 1 回、14 日間反復経口投与（ルバベグロンとして 50 又は 125 mg/日）する臨床試験が実施された。臨床観察、心拍数及び血圧測定、12 誘導心電図検査、血液及び血液生化学検査、尿検査、イソプロテレノールテスト並びにエネルギー消費（間接熱量測定）及び呼吸商測定を実施した。また、投与初日の投与前から投与 24 時間後までの 10 時点、投与 14 日の投与前から投与 120 時間後までの 15 時点並びに投与 6、7、8、12 及び 13 日の投与前及び投与 2 時間後に、ルバベグロン及び代謝物 M1（代謝物の測定は 125 mg 投与群のみ）の血漿中濃度を LC/MS/MS で測定した。

薬物動態パラメータの結果を表 27 及び表 28 に示した。

血漿中ルバベグロン濃度は投与初日の 50mg 投与群を除き、投与後約 4 時間で C_{max} に達し、その後、双指数関数的（biexponential fashion）に減少した。$T_{1/2}$、CL_{ss}/F 及び V_{ss}/F について、ルバベグロン投与群間で顕著な差はみられなかった。$T_{1/2}$に基づくと、投与 3 日までに定常状態に達したと推定された。ルバベグロンのばく露（$AUC_{0\text{-}24,ss}$及び $C_{max,ss}$）は反復投与においても用量比例を示した。125 mg 投与群において、代謝物 M1 は、ルバベグロン投与 1～4 時間後から血漿中に確認され、約 6 時間で C_{max}に達し、単

一指数関数的（mono-exponential fashion）に減少し、投与 14 日において、$T_{1/2}$の平均は 43.7 時間を示した。$T_{1/2}$に基づくと投与 9 日までに定常状態に達したと推定された。未変化体と比較して投与 14 日における C_{max}は約 2 倍、$AUC_{0\text{-}24,ss}$は約 3.8 倍であり、全身ばく露時間は 3 倍以上であった。累積係数（RA）はルバベグロンの 1.38 に対して 3.52 を示しており、反復投与によるばく露の増加がみられた。

試験中にプラセボ投与、ルバベグロン投与とも類似した有害事象（眠気、動悸、頭痛等）が観察されたが、いずれも軽度であり、忍容性が確認された。体重、エネルギー消費及び呼吸商のベースラインからの変化量、血清中のレプチン、NEFA[49]及びグリセロール並びに血漿中カリウムについて、プラセボ投与とルバベグロン投与に差はみられなかった。ルバベグロン投与前後の体温（口腔内）に顕著な変化はみられなかった。ルバベグロン投与では投与 6 時間後に立位の心拍数の減少がみられたが、臨床上の懸念があるとはみなされなかった。その他、心拍数、血圧及び臨床検査（血液及び血液生化学検査、尿検査）では懸念される変化はみられなかった。12 誘導心電図検査では、投与 5 日において、125 mg 投与群の 1 名で投与 4 時間後に QTc 間隔[50]の延長（投与初日の投与前の 365 msec に対して 409 msec）がみられた。また、125 mg 投与群の 1 名に PR 間隔の延長（投与初日の投与前の 218 msec に対して 241 msec [最長値]）がみられた。その他に心電図パラメータの異常はみられなかった。イソプロテレノールテストでは、投与 11 日における I_{25}の幾何平均はプラセボ投与群の 2.9 μg に対して、50 mg 投与群で 36.9 μg、125 mg 投与群で 62.2 μg を示し、最小二乗法による比較では、ベースラインに対して 50 mg 投与群で約 15 倍、125 mg 投与群で約 16 倍の増加であった。（参照 35）

FDA は本試験における NOEL/NOAEL を設定していない。（参照 11）

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験は毒性学的評価を目的とした試験ではないが、イソプロテレノールテストにおいて β_1アドレナリン受容体阻害作用が 50 mg/ヒト投与においても確認されていることから、LOAEL を 50 mg/ヒト（0.60 mg/kg 体重[51]）と判断した。

---

[49] NEFA：non-esterified fatty acid

[50] Bazette 補正：$QT/RR^{1/2}$

[51] 被験者の平均体重 83.4 kg を用いた換算値

表 27　ルバベグロンヘミフマル酸塩の 14 日間反復経口投与試験（ヒト）におけるルバベグロンの薬物動態パラメータ [a]

パラメータ [単位]	投与初日		投与 14 日	
	50mg 投与群	125mg 投与群	50mg 投与群	125 投与群
T_{max} [h][b]	6.0 (2.0 - 6.0)	4.0 (2.0 - 6.0)	4.0 (4.0 -6.0)	4.0 (2.0 - 6.0)
C_{max} [ng/mL]	16.5 (37.9)	55.4 (56.0)	28.1 (33.1)	67.1 (42.7)
C_{avg} [ng/mL]	NC	NC	11.1 (20.5)	28.0 (59.0)
PTF [%]	NC	NC	211 (28.1)	189 (41.9)
$AUC_{0\text{-}24}$ [ng･hr/mL]	154 (19.4)	475 (66.1)	266 (20.5)	672 (59.0)
$T_{1/2}$ [h][c]	NC	NC	12.4 (8.66 -15.7)	12.8 (10.6 - 15.1)
CL_{ss}/F [L/h]	NC	NC	188 (20.5)	186 (59.0)
V_{ss}/F [L]	NC	NC	2,979 (37.2)	3,208 (50.5)
RA	NC	NC	1.73 (13.8)	1.38 (34.6)
LI	NC	NC	1.38 (16.5)	0.957 (20.1)

a：6 例（125 mg の投与 14 日は 5 例）の幾何平均（括弧内は変動係数 [CV%]）
b：中央値（括弧内は範囲）
c：括弧内は範囲
NC：未算出

表 28　ルバベグロンヘミフマル酸塩の 14 日間反復経口投与試験（ヒト）における代謝物 M1 の薬物動態パラメータ [a]

パラメータ [単位]	投与初日	投与 14 日
T_{max} [h][b]	6.0 (6.0 - 16.0)	6.0 (6.0 - 9.0)
C_{max} [ng/mL]	42.6 (34.4)	132 (11.8)
$AUC_{0\text{-}24}$ [ng･hr/mL]	716 (34.7)	2,560 (8.78)
$T_{1/2}$ [h][c]	NC	43.7 (30.4 - 66.0)
RA	NC	3.52 (46.2)

a：6 例（投与 14 日は 5 例）の幾何平均（括弧内は変動係数 [CV%]）
b：中央値（括弧内は範囲）
c：括弧内は範囲
NC：未算出

Ⅲ．国際機関等における評価

１．FDA の評価

FDA は、利用可能な毒性学的データ全体に基づいて、過体重の健康な被験者を対象とした用量漸増単回経口投与安全性試験及び薬物動態試験の NOEL/NOAEL である 0.16 mg/kg 体重（15 mg /ヒト）が、消費者が慢性的にばく露される残留ルバベグロンに対する毒性学的 ADI の決定に最も適切であるとして選択し、安全係数として 50（個体差として 10、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した追加係数 5）を適用して、毒性学的 ADI を 3.2 μg/kg 体重/日と算出した。最終的に毒性学的 ADI の少数点以下を切り捨てた 3 μg/kg 体重/日をルバベグロンの ADI と設定した。（参照 11）

Ⅳ. 食品健康影響評価

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。

薬物動態試験では、ラット、ウサギ及びサルに反復強制経口投与又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みられた。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18.3%と推定された。牛への15日間反復経口投与試験での$T_{1/2}$は平均20.3時間であった。また、牛への[^{14}C]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80.0～105.9%TAR、尿で2.2～3.1%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。

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6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みられた（AUCはサルで約3～12倍、ヒトで約3.8倍）。ヒトでは反復投与による代謝物M1のばく露量増加が示された。

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、肝臓及び腎臓の中では、肝臓及び腎臓で相対的に高い残留がみられたが、5.5ppm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1.01～2.28 ng/gの残留がみられたものの、筋肉、脂肪及び腎臓では定量限界未満であった。5ppm含有飼料を14日間投与し、その他の組織中濃度も測定した試験では、最終投与終了10時間後において、筋肉、肝臓、心臓等では定量限界未満であった。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、18.2～80.3 ng/gが検出され、最終投与終了8日後に全て定量限界未満となった。

各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。

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、腎臓等の各種組織に発現し、特に心拍数減少、QT間隔延長、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みられた。これらの所見は、βアドレナリン受容体に作用するルバベグロンの薬理作用による毒性影響と考えた。

発がん性試験は実施されていないが、ラットの12か月間慢性毒性試験においても前癌性、増殖性の所見はみ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。

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30 mg/kg体重/日まで親動物の繁殖パラメータ及び児動物に影響はみられなかった。発生毒性試験では、ラットで最高投与量の300 mg/kg体重/日、ウサギで最高投与量の100 mg/kg体重/日まで胎児への影響及び催奇形性はみられなかった。

各種毒性試験の結果、最も低い用量でみ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みられた仰臥位における拡張期血圧減少及び心拍数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 I_{25}の増加であり、NOAEL は 0.16 mg/kg 体重/日（15 mg/ヒト）であった。これらの所見も、βアドレナリン受容体に作用するルバベグロンの薬理作用による毒性影響と考えられることから、上記 NOAEL を ADI の設定根拠とした。

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用いるため、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、試験の妥当性等（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、主要臓器に対する影響であり、血圧や心拍数が減少していること）を勘案して、追加の安全係数 5 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 0.16 mg/kg 体重/日を根拠とし、安全係数 50 で除した 3.2 μg/kg 体重/日とすることが適当と考えた。

以上から、ルバベグロンの食品健康影響評価については、ADI として次の値を採用することが適当と考えられる。

ADI　3.2 μg/kg 体重/日

ばく露量については、当該評価結果を踏まえて残留基準値の設定を行う際に確認することとする。

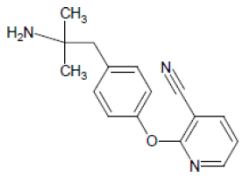
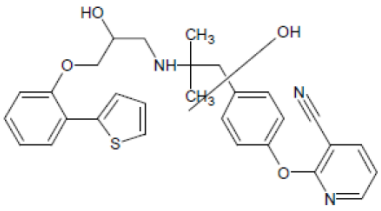
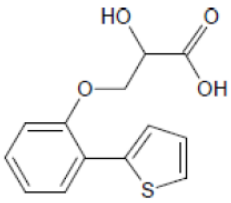
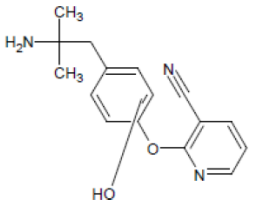
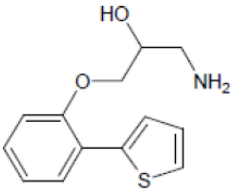
表 29　FDA 及び食品安全委員会動物用医薬品専門調査会における各種試験の無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量（mg/kg 体重/日）	無毒性量（mg/kg 体重/日）等	
			FDA	食品安全委員会 動物用医薬品専門調査会
ラット	2 週間亜急性毒性	0、30、150、600 （強制経口）		30 (LOAEL) 唾液腺の重量減少、脂肪細胞の変化、トリグリセリド減少（雄）
	6 か月間亜急性毒性	0、30、150、300 （強制経口）	30（LOEL/LOAEL） 肉芽腫性炎（肝臓、腸間膜リンパ節）	30（LOAEL） 脾臓の重量増加、腸間膜脂肪細胞の変化、褐色脂肪細胞の好酸性変化白血球数の増加（雄のみ） 腎臓の相対重量増加、唾液腺重量減少、トリグリセリド低下 （雌のみ） 子宮の重量減少、肝臓の肉芽腫性炎、色素含有マクロファージ増加、褐色脂肪の肉芽腫性炎
	12 か月間慢性毒性	0、0.05、0.5、5、15（強制経口）	5 体重増加（雄）、摂餌量増加（雌雄）	15 投与による影響なし
	2 世代繁殖	0、5、15、30 （強制経口）	繁殖毒性：30 投与による影響なし 親動物：15 慢性腎症増加（雄） 甲状腺重量減少（雌）	繁殖毒性：30 親動物・児動物：30 投与による影響なし
	発生毒性	0、30、100、300 （強制経口）	母動物：100 体重増加抑制、摂餌量減少、脱毛 発生毒性：300 催奇形性なし	母動物：100 体重増加抑制、摂餌量減少 発生毒性：300 投与による影響なし 催奇形性なし
サル	2 週間亜急性毒性	0、15、75、300 （経鼻胃管）		15（LOAEL） 心拍数減少、RR 間隔延長、QT_e間隔延長 （雄のみ） 大網脂肪細胞の細胞質変化、唾液腺重量減少
	26 週間亜急性毒性	0、15、40、100 （強制経口）	15（LOEL/LOAEL） 心拍数減少、心臓重量減少	15（LOAEL） 心拍数減少、心臓重量減少、QT 間隔延長

動物種	試験	投与量（mg/kg 体重/日）	無毒性量（mg/kg 体重/日）等	
			FDA	食品安全委員会 動物用医薬品専門調査会
ウサギ	発生毒性	0、3、10、100（強制経口）	母動物：10 体重増加抑制、摂餌量減少 発生毒性：100 催奇形性なし	母動物：10 体重増加抑制、摂餌量減少 発生毒性：100 投与による影響なし 催奇形性なし
ヒト	用量漸増単回経口投与	Placebo、15、45、90、135、200、250、300、350、400（mg/ヒト、単回経口）	0.16（15 mg/ヒト）（NOEL） 心拍数及び血圧減少、心拍数及びI_{25}への影響（イソプロテレノールテスト）	0.16（15 mg/ヒト） 心拍数及び血圧減少、心拍数及びI_{25}への影響（イソプロテレノールテスト）
	14 日間反復経口投与	Placebo、50、125（mg/ヒト、経口）	未設定	0.60（50 mg/ヒト）（LOAEL） I_{25}への影響（イソプロテレノールテスト）
毒性学的 ADI （mg/kg 体重/日）			NOEL：0.16 SF：50 ADI：0.0032	NOAEL：0.16 SF：50 ADI：0.0032
毒性学的 ADI 設定根拠試験			ヒト用量漸増単回経口投与	ヒト用量漸増単回経口投与
ADI（mg/kg 体重/日）			0.0032	0.0032

＜別紙１：代謝物の名称及び推定構造＞

表１　ルバベグロンの肝細胞又は肝ミクロソームによる代謝物

略称	推定構造式	名称
M1		2-[4-(2-Amino-2-methylpropyl)phenoxy]pyridine-3-carbonitrile
M2 及び M5		ルバベグロン水酸化体(ヒドロキシ基の置換位置が不明な異性体)
M3		2-Hydroxy-3-[2-(thiophen-2-yl)phenoxy]propanoic acid
M4		M1 水酸化体 (ヒドロキシ基の置換位置不明)
M6		1-Amino-3-(2-thienylphenoxy]propan-2-ol

（参照２）

＜別紙 2：検査値等略称＞

略称等	名称
ADI	acceptable daily intake：許容 一日摂取量
ALP	alkaline phosphatase：アルカリフォスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve：血（漿）中薬物濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24hr}$	時間 0 から 24 時間までの血（漿）中薬物濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}$	時間 0 から最終測定時間までの血（漿）中薬物濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\infty}$	時間 0 から無限時間までの血（漿）中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC_{last}	時間 0 から定量可能最終時点までの血（漿）中薬物濃度-時間曲線下面積
%AUC Extrap	血漿中濃度測定可能な最終時点から無限時間まで外挿した AUC の割合
AUMC	area under the moment curve：1 次モーメント曲線下面積
$AUMC_{0\text{-}\infty}$	時間 0 から無限時間までの 1 次モーメント曲線下面積
$AUMC_{last}$	定量可能最終時点までの 1 次モーメント曲線下面積
BMI	body mass index：ボディマス指数
BUN	blood urea nitrogen：血中尿素窒素
C_0	concentration at time 0：静脈内投与直後の濃度
C_{avg}	average concentration：平均血（漿）中濃度
CL	clearance：クリアランス
CL/F	見かけのクリアランス
CL_{ss}/F	定常状態における見かけのクリアランス
C_{max}	maximum concentration：最高血（漿）中濃度
$C_{max,ss}$	定常状態における最高血（漿）中濃度
EC_{20}	20% effective concentration：20%影響濃度
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品庁
GGT	gama glutamil transferase：ガンマグルタミルトランスフェラーゼ
HPLC	high pressure lipid chromatography：高速液体クロマトグラフィー
IC_{20}	20% inhibitory concentration：20%阻害濃度
IC_{50}	50% inhibitory concentration：50%阻害濃度
λ_Z	Terminal elimination rate constant：消失速度定数
LC/MS	liquid chromatography / mass spectrometry：液体クロマトグラフィー/質量分析法
LC/MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry：液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法
LD_{50}	50% lethal dose：半数致死量
LI	linearity index：線形指数

LOAEL	lowest observed adverse effect level：最小毒性量
LOEL	lowest observed effect level：最小作用量
LSC	liquid scintillation counter：液体シンチレーションカウンター
MIC	minimum inhibitory concentration：最小発育阻止濃度
MRT	mean residence time：平均滞留時間
MRT_{last}	0 時間から定量可能最終時点までの平均滞留時間
NOAEL	no observable adverse effect level：無毒性量
NOEL	no observable effect level：無作用量
OD	optical density：吸光度
PTF	peak-trough fluctuation：ピーク値-トラフ値変動
RA	Ratio of accumulation：累積係数
$T_{1/2}$	half life：消失半減期
TAR	total applied radioactivity：総投与放射能
TG	triglyceride：トリグリセリド
TLC	thin-layer chromatography：薄層クロマトグラフィー
T_{max}	maximum drug concentration time：最高血（漿）中濃度到達時間
Vd	volume of distribution：分布容積
Vd_{ss}	定常状態における分布容積
V_{ss}/F	定常状態における見かけの分布容積

＜参照＞

1. エランコジャパン株式会社. IT 申請資料　資料概要　2019 年 4 月（非公表）
2. エランコジャパン株式会社. IT 申請資料　ルバベグロン　添付資料 1（非公表）
3. エランコジャパン株式会社. IT 申請資料　ルバベグロン　添付資料 17（非公表）
4. エランコジャパン株式会社. IT 申請資料　ルバベグロン　添付資料 21（非公表）
5. エランコジャパン株式会社. IT 申請資料　ルバベグロン　添付資料 2（非公表）
6. エランコジャパン株式会社. IT 申請資料　ルバベグロン　添付資料 3（非公表）
7. エランコジャパン株式会社. IT 申請資料　ルバベグロン　添付資料 4（非公表）
8. エランコジャパン株式会社. IT 申請資料　ルバベグロン　添付資料 5（非公表）
9. エランコジャパン株式会社. IT 申請資料　ルバベグロン　添付資料 6（非公表）
10. エランコジャパン株式会社. IT 申請資料　ルバベグロン　添付資料 7（非公表）
11 エランコジャパン株式会社. IT 申請資料　ルバベグロン　添付資料 36（非公表）
12. エランコジャパン株式会社. IT 申請資料　ルバベグロン　添付資料 9（非公表）
13. エランコジャパン株式会社. IT 申請資料　ルバベグロン　添付資料 10（非公表）
14. エランコジャパン株式会社. IT 申請資料　ルバベグロン　添付資料 11（非公表）
15. エランコジャパン株式会社. IT 申請資料　ルバベグロン　添付資料 12（非公表）
16. エランコジャパン株式会社. IT 申請資料　ルバベグロン　添付資料 37（非公表）
17. エランコジャパン株式会社. IT 申請資料　ルバベグロン　添付資料 13（非公表）
18. エランコジャパン株式会社. IT 申請資料　ルバベグロン　添付資料 14（非公表）
19. エランコジャパン株式会社. IT 申請資料　ルバベグロン　添付資料 15（非公表）
20. エランコジャパン株式会社. IT 申請資料　ルバベグロン　添付資料 16（非公表）
21. エランコジャパン株式会社. IT 申請資料　ルバベグロン　添付資料 18（非公表）
22. エランコジャパン株式会社. IT 申請資料　ルバベグロン　添付資料 19（非公表）
23. エランコジャパン株式会社. IT 申請資料　ルバベグロン　添付資料 22（非公表）
24. エランコジャパン株式会社. IT 申請資料　ルバベグロン　添付資料 23（非公表）
25. エランコジャパン株式会社. IT 申請資料　ルバベグロン　添付資料 24（非公表）
26. エランコジャパン株式会社. IT 申請資料　ルバベグロン　添付資料 25（非公表）
27. エランコジャパン株式会社. IT 申請資料　ルバベグロン　添付資料 26（非公表）
28. エランコジャパン株式会社. IT 申請資料　ルバベグロン　添付資料 29（非公表）
29. エランコジャパン株式会社. IT 申請資料　ルバベグロン　添付資料 30（非公表）
30. エランコジャパン株式会社. IT 申請資料　ルバベグロン　添付資料 28（非公表）
31. エランコジャパン株式会社. IT 申請資料　ルバベグロン　添付資料 31（非公表）
32. エランコジャパン株式会社. IT 申請資料　ルバベグロン　添付資料 27（非公表）
33. エランコジャパン株式会社. IT 申請資料　ルバベグロン　添付資料 32（非公表）
34. エランコジャパン株式会社. IT 申請資料　ルバベグロン　添付資料 34（非公表）
35. エランコジャパン株式会社. IT 申請資料　ルバベグロン　添付資料 33（非公表）