

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

第 12 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 16 年 6 月 15 日（火） 14:00 ～16:47

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) プログステロン及び安息香酸エストラジオールを有効成分とする牛の発情周期同調用膣内挿入剤に関する食品健康影響評価について
- (2) 塩酸ラクトパミンに関する食品健康影響評価について
- (3) その他

4. 出席者

(専門委員)

三森座長、青木専門委員、明石専門委員、井上専門委員、
江馬専門委員、大野専門委員、鈴木専門委員、津田専門委員、
寺本専門委員、長尾専門委員、林専門委員、藤田専門委員

(食品安全委員会委員)

寺田委員長、小泉委員、寺尾委員

(事務局)

一色事務局次長、村上評価課長、宮寄評価調整官、平野係長

5. 配布資料

資料 1 意見聴取要請（平成 16 年 6 月 14 日現在）

資料 2 プログステロン及び安息香酸エストラジオールを有効成分とする牛の発情周期同調用膣内挿入剤に関する食品健康影響評価について（案）

資料 3 塩酸ラクトパミンの諮問の経緯について

資料 4 塩酸ラクトパミンの国際機関等における評価状況について

- 資料 5 塩酸ラクトパミンの食品健康影響評価について（案）
- 資料 6 鶏伝染性気管支炎生ワクチンに係る意見の募集結果について（案）
- 資料 7 鶏伝染性気管支炎生ワクチン（「京都微研」ポールセーバー I B）に関する食品健康影響評価について（案）
- 資料 8 豚ボルデテラ感染症精製（アフィニティークロマトグラフィー部分精製）・豚パストツレラ症混合（油性アジュバント加）不活化ワクチン（スワイパック A R コンポ 2）の食品健康影響評価について（案）

6. 議事内容

○三森座長 定刻となりましたので、ただいまから、第 12 回「動物用医薬品専門調査会」会合を開催いたします。

本日は、菅野専門委員、嶋田専門委員、中村専門委員の 3 名が御欠席の連絡を受けております。

12 名の委員が御出席となっておりますが、津田委員がまだいらしておりません。今日はいらっしゃると聞いております。

また、本日は、食品安全委員会から、寺田委員長、寺尾委員、小泉委員に出席いただいております。

では、議事に入りたいと思います。

本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元の「第 12 回動物用医薬品専門調査会議事次第」が配付されておりますので、御覧いただきたいと思います。

本日の会議は、開催通知でも御連絡いたしましたように、非公開での開催となっております。議題に入ります前に、事務局より議事、資料などの確認をお願いいたします。

○宮崎評価調整官 まず、本日議事についてでございますが、議事次第にもございますが、1 点が「プロゲステロン及び安息香酸エストラジオールを有効成分とする牛の発情周期同調用膈内挿入剤に関する食品健康影響評価について」と「塩酸ラクトパミンに関する食品健康影響評価について」の 2 点でございます。

なお、本日の会議は「食品安全委員会の公開について」に基づきまして「企業の知的財産等が開示され特定の者に不当な利益若しくは不利益をもたらすおそれがある」ということから、非公開での開催となっております。

なお、本日の会議に関連する情報につきましては、議事次第の上の下のところにありますように、①から③のような対応をとることとなっておりますので、あらかじめ御了承い

ただければと思います。

次に、資料の御確認をさせていただきます。

まず、お手元に本日の議事次第、先生方の名簿、本日の座席表、それから配付資料一覧というのが1枚紙でそれぞれあろうかと思っています。

その配布資料一覧のところ、資料1から資料8までありますが、それがその下に資料8まで準備させていただいております。

ずっと下に行きまして、そのほかにそれぞれ1枚紙で入っているかと思いますが、青とか赤の印字も入っている1枚紙の方が、これがラクトパミンの評価書案に対する修正のコメントをいただきました1枚紙で、これは後ほど、ここの審議のときに御参考になろうと思いますけれども、資料5の10ページのところに対するコメントということでございます。

もう一つ、1枚紙で、表のような形で入っていますが、これがラクトパミンの毒性試験、薬理試験一覧表というのが1枚紙で入っているかと思っています。

その下には、前回の第11回会合の議事録の案を準備させていただいております。

その下に、参考資料の冊子でございますが、緑のファイルの方で、1から14まで見出しが付いていると思いますが、これが参考資料として準備させていただいている冊子でございます。その都度、審議の際に活用させていただければと思っております。

ピンクの方の冊子でございますが、これが概要の冊子でございます。一番上が塩酸ラクトパミンの資料の概要、次がブリッドです。塩酸ラクトパミンとブリッドの概要を閉じた冊子を準備させていただいております。

それ以外に申請者が作成いたしております、フルセットの資料については、大変お見苦しいのですが、先生方の席の前に積ませていただいておりますので、適宜、御利用いただければと考えております。

改めて、資料1から簡単に内容を御説明させていただきます。

○三森座長 ちょっとお待ちいただけますか。資料8の下の一枚紙というのが、私のところにはないのですが。

○宮崎評価調整官 済みません。それでは、ここまでで不足の資料等ありましたら、お申し付けいただければと思いますが、よろしいでしょうか。

それでは、ちょっと続けさせていただきまして、資料1から簡単に資料の説明をさせていただきますと、資料1は「意見聴取要請（平成16年6月14日現在）」という紙でございますが、これは農林水産大臣、厚生労働大臣から食品安全委員長あてに意見を求められ

たもののうち、本専門調査会で審議することが適当とされた案件の一覧でございまして、審議中とか意見募集終了とかありますが、更に引き続き、本調査会で順次御評価いただくものもあるかと思っておりますので、よろしくお願い申し上げます。

資料 2 は、前回も御議論いただきましたが「プロゲステロン及び安息香酸エストラジオールを有効成分とする牛の発情周期同調用膈内挿入剤の食品健康影響評価について（案）」でございます。これは、前回御説明させていただきました案から、ヒトに対する安全性の部分を中心に記述の変更がなされているものでございます。

資料 3 は、今日の 2 つ目の議題になろうと思っておりますが「塩酸ラクトパミンの諮問の経緯について」を簡単にまとめた資料でございます。詳しくは後ほど、また改めて御説明させていただきますが、これまで審議いただいたものとは異なりまして、今回の評価要請というのは新薬の承認に関わるものではなくて、その残留基準設定のための評価を求められているというものでございます。

資料 4 は「塩酸ラクトパミンの国際機関等における評価状況について」で、事務局の方で簡単にとりまとめたものでございます。本動物用医薬品は、日本においてはまだ承認されておきませんが、開発国でありますアメリカを始め、20 か国程度で使用されており、米国、オーストラリア、先日、J E C F A でも評価が行われているというふうに承知しております。それぞれ内容が若干違うことから、審議の参考のために事務局の方で準備させていただきました資料でございます。

資料 5 は「塩酸ラクトパミンの食品健康影響評価について（案）」でございまして、先日お送りさせていただいたものに、また一部、加筆修正をしているものでございます。

資料 6 は、前々回になりますか、4 月 27 日の調査会で評価書を取りまとめていただきました案件につきまして、意見募集を行ったところ、1 通、2 件の御意見が寄せられましたので、これに対する専門調査会としての回答案を準備させていただいたものでございます。

資料 7 は、資料 6 の回答案に応じて、一部修正をしたものでございます。

資料 8 は、スワイバックの方の評価書の最終案で、こちらはこれまでのものと変更はないかと思っております。

長くなって恐縮ですが、緑の冊子、参考資料の冊子を御覧いただければと思っておりますが、1 から 14 までシールが貼ってありますけれども、いずれもラクトパミンに関連する資料でございます。

1 番目は、残留基準の設定に関して厚生労働省の方で出されている通知の別添です。

2 番目と 3 番目は、1992 年の J E C F A の報告。

4 番目は、2004 年の J E C F A のサマリー。

5 番目は、F D A の評価。

6 番目は、オーストラリアの評価。

7 番から 14 番までは、事務局の方で別途収集しました、ラクトパミンのアドレナリンレセプター結合性と β 作動薬の臨床使用における有害影響に関連する公表論文でございます。

以上が、資料の概要でございますけれども、改めて不足等がありましたら、事務局の方にお申し付けいただければと思います。

以上でございます

○三森座長 それでは、議題 1 に入らせていただきます。プロゲステロン及び安息香酸エストラジオールを有効成分とする牛の発情周期同調用膈内挿入剤についてですが。

○藤田専門委員 済みません、議題に入る前にお願いがあるんですけども、よろしいでしょうか。

今日の委員会も非公開ということなのですが、第 1 回以来、ずっと非公開で、我々の姿勢としては、できるだけ透明性を高めるためには公開ということが基本ではないかなというように思うのですが、今回、例えば 1 と 2 との議題がありますけれども、恐らく、塩酸ラクトパミンに関する方は公開しても構わないような議題ではないかと思うのです。

1 の方については新薬に関わることではないかということで、これは非公開ということだろうと思うのですが、その辺のところをうまく組み合わせれば公開できるものだけの審議という可能性もあるのではないかと考えましたので、もし可能であれば、今後そのような形でやっていただきたいというのが 1 つ。

もう一つは、当然、知的財産の侵害に絡むことが起こり得るということですので、どこが我々にとって守秘義務の生じる部分なのか、それをお教えいただければ、その部分は絶対口外できないということになりますので、それがわかっていた方がいいのではないかなというふうに思います。

もしよろしければ、事務局の方から御回答願いたいのですが。

○三森座長 事務局から、どうぞ。

○宮崎評価調整官 1 点目の御指摘の公開につきましては、内容的なものもそうですけれども、今日のように、積み上がっている資料も、一つひとつが公開の審議のときにいろいろ参照するということであると、当然、傍聴の人も含めて見る形になりますので、その辺のところは耐え得るかどうかというのも含めて「食品安全委員会の公開について」というのに基づいて、座長と御相談させていただいて整理されているのが実態でございますが、

御指摘ありましたように、公開できる部分だけを集めて公開の審議をするということも実際可能かどうかというのは、今後の議事の整理というか、中身の整理の中でまた座長とも御相談させていただいて、そういうセットができるかどうかというのを事務局の方で考えたいと思います。

審議に当たって、どこが今の段階で知的財産に当たるかというか、あまり公開の場で触れてはいけないかというのが拘束された上で、公開で審議する形がいいのか、それとも全く非公開のところでそういうところはあまり念頭に置かないでフリーでディスカッションさせていただいて、後でその議事録とかの段階で知的財産等に関わるところをマスキングしていくというような形がいいのかということも、改めて事務局の方で考えさせていただければと思います。

○藤田専門委員 よろしく申し上げます。

○三森座長 よろしいですか。では、議題1に入らせていただきます。

「プロゲステロン及び安息香酸エストラジオールを有効成分とする牛の発情周期同調用膈内挿入剤の食品健康影響評価について（案）」です。

まず、事務局から説明をお願いいたします。

○宮寄評価調整官 それでは、御説明させていただきます。

この剤につきましては、前回も御審議いただきまして、特にどのような方法で評価していくというか、評価方針について、前回、御審議いただいたと思います。

本評価書におきましては、本製剤の使用方法も考慮した評価をするということに、前回の御審議でなったと思いますので、そういう形で今回修正案を準備させていただきましたのが、資料2でございます。

その関係というか、前回、御議論ありました主剤のプロゲステロンとかエストラジオールそのものについての評価につきましては、食品安全委員会の方でそれについてどういうふうに取り合っていくかという対応を待って、必要ならば、またこの本調査会で御審議いただくというような形になろうかと考えております。

具体的には、食品安全委員会の方でどういう問題を積極的に自ら取り上げていくかというような議論は、今月の22日の企画専門調査会の方で議論されるというふうに承知しております。その企画専門調査会の審議を受けて、最終的に上の食品安全委員会の方で議論があつて、どういう問題を取り上げていくか、どういう問題にどういう対応をしていくかということがそれぞれ決まった段階で、また各専門調査会に議論をお願いすることが出てくるというような形になろうかと思ひまして、本剤の主剤の方につきましても、そういう指

示が上の委員会の方からあれば、また改めてこの調査会で御議論いただくというような形になろうかと考えております。

資料2の方を実際に御覧いただければと思いますが、構成は前回と同様の形をとっておりますけれども、先ほど申し上げました関係から、3ページ目の4の下の○のところ。「ヒトに対する安全性について」というところを大幅に加筆してございます。逆に関連する記述を主剤の説明の部分から一部削除しております、実際には1ページ目の「2-1. プロゲステロン」のところ、あるいは、2ページ目の「2-2. 安息香酸エストラジオール」のところは若干、記述が削除されているかと思えます。それから、前回ありました別添1、別添2がなくなっているという形でございます。

また、これに併せまして5番目、ページでも5ページ目になりますが、5番目の「食品健康影響評価について」というところの書きぶりも変更されております。これらは、先に案を送付させていただいておりますけれども、そのほかの変更部分は赤字として、わかりやすくしたものを本日、再度配付させていただいておりますので、御利用いただければと思います。

資料2につきましては、以上でございますけれども、よろしく願いいたします。

○三森座長 ありがとうございます。

まず、本日、御欠席の委員から何かコメントはいただいておりますか。

○宮寄評価調整官 特には、いただいております。

○三森座長 わかりました。では、内容を順次見て行きたいと思えます。

まず、資料2の1ページの1番ですが「牛の発情周期同調剤について」。ここはいかがでしょうか。既に前回お目とおしいただいている内容と変わらないということでございますが。

ないようでしたら、その1ページの2番の「主成分について」の「2-1. プロゲステロン」。ここはいかがでしょうか。

どうぞ。

○大野専門委員 病理の先生にお聞きしたいのですけれども、この2ページ目の上から5行目のところの真ん中辺りから「子宮内膜の肥厚と子宮腺の分岐の促進」となっておりますけれども、これは分岐という言葉でよろしいのですか。何となく気になったのですけれども、病理が専門ではないのでわからないのですけれども、分化かなと思ったんです。

○三森座長 これは分泌促進、分泌の促進というか亢進なのではないでしょうか。子宮腺の分泌亢進ではないのでしょうか。

○津田専門委員 分岐促進でいいと思います。

○三森座長 何故、分岐ですか。

○津田専門委員 内臓膜が病的肥厚の場合には分岐をしているわけですから、そういう意味にとりました。

○三森座長 わかりました。

○大野専門委員 どうもありがとうございました。

○三森座長 ほかにございますか。

ないようでしたら、次の「2-2. 安息香酸エストラジオール」。ここはいかがでしょうか。

どうぞ。

○大野専門委員 第3パラグラフのところで「経口投与された場合」から始まるパラグラフなのですけれども、その2行目のところの後の方で「このため活性はないが、エストラジオールの細粒製剤は経口投与でも効果を発揮することから治療に利用されている」というのが、何かちょっとよくわからなくて、「このため活性はないが」というところは要らないのではないかと思うのです。

○三森座長 「このため活性はないが」というのは不要ではないかということですが「エストラジオールの細粒製剤は経口投与でも効果を発揮することから治療に利用されている」ということだけでよろしいかということですが。

○藤田専門委員 この場合、その前の文章のところで「経口投与された場合、他のステロイドホルモンと同様肝初回通過時に不活化され、硫酸又はグルクロン酸抱合されて胆汁中や尿中に排泄される」というふうになっておりますが、この初回通過効果を受けるというのも結局、経口投与されたときの吸収量によって初回通過効果を受けるパーセンテージが変わってくるのではないかと思うのですね。それで、それなりにものすごく微細粒にした場合に、その吸収がよくなって、初回通過効果を免れる程度の量が吸収されるということから、恐らく治療にも利用できるということであろうというふうに思うのです。

最初の部分と後の部分とが「このため活性はないが」でつながっているというのは確かにおかしいですから、これはとった方がいいと思うのですが、その最初の部分、従来の製剤ではというふうにした方がいいのかもしれないですね。

○三森座長 「経口投与された場合」の前に、従来の製剤ではと、それを入れた方がよろしいということですが。

○大野専門委員 そうですね。

○藤田専門委員 それで「このため活性はないが」というのを取ると。

○三森座長 事務局よろしいでしょうか。

○宮崎評価調整官 はい。

○三森座長 ほかにございますか。

なければ、3の「製剤について」に入りますが、よろしいでしょうか。

その12日間、牛の膣内に留置後、除去すると4日以内に発情が起こるといふ、これが製剤の目的ですね。

なければ、3ページの4でしょうか。「プロゲステロン及び安息香酸エストラジオールを有効成分とする牛の発情周期同調用膣内挿入剤の安全性に関する知見等について」です。

ここはいかがでしょうか。ここは前回のものに比べて、ヒトに対する安全性についてはかなり加筆されているということですが。

○長尾専門委員 真ん中辺の「また、Ames試験では陰性であるものの、いくつかのin vitro及びin vivoの試験の結果からDNAの酸化傷害を介した弱い遺伝毒性を有する可能性が示唆されており」というところですが、これはエストラジオールの代謝物によるDNA付加体形成及びDNAの酸化傷害を介した弱い遺伝毒性を有しているということが明らかになっていますので、そこへ挿入して方がいいと思うのです。in vivoの試験の結果から、エストラジオールの代謝物によるDNA付加体形成及びというふうに。それで、弱い遺伝毒性を有することが示唆されておりと、可能性ではなくて。

○三森座長 事務局、よろしいですか。そのin vitro及びin vivoの試験の結果から、エストラジオールの代謝物によるDNA付加体及びという言葉が、そのDNAの酸化傷害の前に付くということですね。次の行の可能性というところを、ことが示唆されておりということですね。

それで「EUはこの遺伝毒性が動物における発がん性に重要であるとしている」と。関与するではないのですか。何か、・・・しているとなりますね。いいですか。これは「重要であるとしている」でよろしいですか。EUはこの遺伝毒性が動物における発がん性に重要であるとしている。日本語として通じるのでしたら、このままでいいと思いますが。

○長尾専門委員 関与の方がいいと思います。

○三森座長 関与しているとしているというのはおかしいですね。関与するでいいですか。主語がEUはです。関与しているとみなしている。

○藤田専門委員 質問ですけれども、EUはそういうふうにならしているということは、これについてADI等を決めないという態度に出ているということなんですか。

○三森座長 事務局いかがですか。EUは今まで何年もかけて、このエストラジオールに対する遺伝毒性、発がん性についてのデータを集めていると思います。しかし、最終結論として、まだADIを出せないというところまでは行っていないと思いますけれども、その方向性で検討しているということですね。DNA付加体が生じるし、酸化ストレスもあるということもあるので、それによって発がん性を起こすのではないのかと。それがあるので、EUサイドはエストラジオールを使うことについては嫌がっていると思います。最後の報告はまだそこまで行っていないと思います。

となると、みなしているというのはいけませんか、推察しているのでしょうか。

○長尾専門委員 重要である方が軽いのですね。

○三森座長 では、元に戻しましょう。重要であるとしていると。今のところはイキにしてください。

○大野専門委員 質問よろしいですか。EUは、この製剤を認めているんですか。前回の話だと認めていないようなことをおっしゃっていたのですけれども。

○三森座長 認めてないです。

○大野専門委員 前のページの2ページの下から3行目のところで「本製剤については既に欧米を初めとして世界各国で広く使用されている」と書いてあるのですね。さっき勘違いしたのかな。

○三森座長 欧は入らないですね。米国とか豪州だと思いますけれども。

○平野係長 EUも発情周期同調剤は使っています。

○三森座長 同調剤は使っているということですか。ここは同調剤の話ですね。製剤だから、エストラジオールの単剤という意味で、肥育剤としては使っていないということですね。

○平野係長 はい。

○三森座長 ヒトに対する安全性のところですが、前回と変わっておりますので、少しお時間かけていただいて、もう一回確認していただいたほうがいいと思います。「子宮内膜ガン」の「ガン」というのが片仮名になったのでしょうか。第3パラグラフの「閉経後の長期投与は子宮出血、子宮内膜ガン」と、この「ガン」というのは片仮名に食品安全委員会は統一しているのですか。

○宮崎評価調整官 ワープロミスで、平仮名です。

○三森座長 発がん性の「がん」は平仮名になっていると思うのですが、この子宮内膜ガンという病理用語の場合には難しい「癌」を使うのか、あるいは平仮名なのか、片仮名な

んですか。

○宮崎評価調整官 特に決めというのはないのですけれども。

○三森座長 津田専門委員、病理用語の場合のがんは漢字を使いますか。

○津田専門委員 全く決まっていません。

○三森座長 どうされますか。

○津田専門委員 通常、平仮名で書く場合が多いと思います。

○三森座長 では、そのところは平仮名にいたしますか。

○藤田専門委員 そのすぐ下に「実験動物にがんを起こす」のがんは平仮名になっていますね。

○三森座長 なっていますね。

○藤田専門委員 だから、平仮名の方がいいですね。

○三森座長 一応すべて、がんは平仮名にしておきましょうか。その下に赤字で書いてある「発情周期同調剤のごく一時的に限定量が使用される場合については国際的にも」と、これを赤くした理由は何かあるのですか。

○平野係長 お送りした部分から更に修正が入っているので、赤くしています。

○三森座長 ということです。なければ、次の「卵巢摘出雌牛におけるホルモン濃度」のところに入りますが、ここはいかがでしょうか。

次の「乳牛におけるホルモン濃度」のところまで入っていただいても結構です。

○長尾専門委員 この最初の文章ですが、雌牛に製剤を用法に従って投与した、の方が牛に製剤を処置したというよりは自然だと思えます。

○三森座長 従って投与したというふうに変更しましょう。

そうすると、次の3ページ一番下、5頭のホルスタイン雌牛に製剤を用法に従って投与した、ですか。

○長尾専門委員 はい。

○三森座長 ここまでのところですが、結論としては、濃度変化は通常の生理的な変動の範囲内であり投与終了後には速やかに消失するということが考えられているということですね。ほとんど正常の範囲内になるということですが、よろしいでしょうか。

○宮崎評価調整官 済みません。今の、乳牛におけるホルモン濃度の文章の中で、長尾先生からも処置、投与とありましたけれども、ほかの部分も投与だけではなくて処置という言葉が幾つか残っているので、そこは投与に統一させていただければと思います。

○三森座長 一貫性を持たせるということで投与にさせていただきます。それは事務局にお任

せします。

4 ページ「牛に対する安全性試験」に入りますが、①は、牛に対する生理的な影響。②は、シリコン基材に含まれるスズの移行性についての知見がまとめられております。スズの溶出性では、ほとんど検出されてこないということでもあります。

なければ、5 ページのその他ですが、規格についての確認ですけれども、いかがでしょうか。

そのほか、ございませんでしょうか。ないようでしたら、今までの審議していただいた内容を踏まえまして、食品健康影響評価についてとりまとめたいと思います。

そのこの5番目の「食品健康影響評価について」は、この文章でよろしいでしょうか。

○長尾専門委員 1つ。第2パラグラフの「その生理作用は」というところですが、17β-エストラジオールに代謝され、エストロゲンとしての生理作用を示すというふうに直した方がいいのではないのでしょうか。

○三森座長 済みません。どこでしょうか。今のは5番目の食品健康影響評価ですか。

○長尾専門委員 そのこのセカンドパラグラフで、安息香酸エストラジオールは生体内で17β-エストラジオールに代謝され、エストロゲンとしての生理作用を示すというふうに直した方がいいのではないのでしょうか。

○藤田専門委員 その方がいいですね。17β-エストラジオールに代謝されて、17β-エストラジオールと同じだと書いてあるのは変です。

○三森座長 事務局よろしいですか、代謝され、エストロゲンとしての生理作用を示すというふうに変更するという事です。よろしいでしょうか。

○藤田専門委員 ここでエストロゲンとかプロゲステロンの入った製剤が、すべてこのような形で認可されたのかという勘違いが、これで起こらないのでしょうか。要するに、別途エストロゲンとかプロゲステロンについては、これから検討するという事をどこかで言わなくてよろしいですか。

○三森座長 藤田委員から、そういうコメントが出ておりますが、あくまでも今回は、本製剤の所定の用量、用法で使用される限りにおいてという但し書きが入っておりますけれども、更にエストロゲン単剤あるいはプロゲステロン単剤については、別途評価をするなり、そういう文章を入れた方がよろしいということだと思っておりますが、いかがでしょうか。

○村上評価課長 今回の食品健康影響評価の案は、もともと1ページの表題を見ていただきますと、プロゲステロン及び安息香酸エストラジオールを有効成分とする牛の発情周期同調用膈内挿入剤の健康影響評価ということになっておりまして、その前段で製剤の詳細

について書いてありまして、その評価がここのところの「生理的変動の範囲を超えて残留する可能性が極めて低いと考えられる。これらのことからプロゲステロン及び安息香酸エストラジオールを有効成分とする牛の発情周期同調用膈内挿入剤については」というふうに繰り返して、その製剤についての判断であるというのが書いてございますので、紛れはないのではないかと思います。

○三森座長 よろしいでしょうか。

○藤田専門委員 そうですね。

○三森座長 どうぞ。

○江馬専門委員 戻って申し訳ないのですが、3)の「in vivo 組織中濃度試験」のところ。

○三森座長 何ページですか。

○江馬専門委員 5ページです。「3) in vivo 組織中濃度試験」の最後の行ですが、スズの濃度 $0.02 \mu\text{g/g}$ 。この値は正しいですか。かなり多いように思うのですが。

○三森座長 事務局いかがですか。

○宮寄評価調整官 確認させていただきます。

確認した結果では、数字の単位も間違いないということです。

○江馬専門委員 $20 \mu\text{g/kg}$ 。

○三森座長 パーキログラムに直すと $20 \mu\text{g}$ 。よろしいですか。

どうぞ。

○津田専門委員 ちょっと変な質問かもしれませんが。これを使った牛はどの部分を食べるのでしょうか。問題となるのは血中濃度ですが、血液は主に食べる訳ではないので「食品を通じて」と書いてありますが「食品」とは何を差すのでしょうか。

○村上評価課長 勿論、これは同調処置をして、その直後に食用に回すということは、まずないだろうと思います。ただ、何回かこういう処置をした結果、廃用牛とするということであれば、通常の牛の食用部分は全部食べることになるだろうと思います。

○津田専門委員 でも廃用というのは、産まなくなってしまうからでしょう、使わなくなっているからですね。

○村上評価課長 そうですね。

○三森座長 人工受精して次の子どもをつくって、牛乳をつくらなければいけないわけですね。ですから、その状態ですぐ廃用ということはあり得ないと思います。同期化するだけですので、それで人工受精して、それから子どもが産まれますね。産まれた後、牛乳は

ずっと出るわけですので、数年間はほとんど食用には出さないと思います。ですから、今日使って明日というような問題ではないと思います。

○津田専門委員　ですから、私の質問は、この状態で食品と言っていますけれども、どの部分が食品ですかという質問です。

○三森座長　ですから、すべての部分。

○村上評価課長　今、先生のおっしゃるような意味では、すぐに食用にはならないと、なるわけではないということだと思います。

○津田専門委員　そうすると、ここでは非常に可能性の薄いことをやっているということになりますね。

○三森座長　そういうことですね。

○津田専門委員　ほとんどあり得ないことを。

○村上評価課長　可能性の問題はいろいろありますが、1つは可能性としては、こうやって同調剤で同調させた後、長期間にわたってホルモンが牛の体内に残るということでは困るわけでありまして、今回、こうやって御審議いただいて残らないと、ある一定期間後には残らぬということは確かだということであれば、本件については、食品の安全性という観点から見ると、大分遠いところにあるというふうに御判断いただければ、それで十分なのではないかというふうに思っています。

○三森座長　よろしいでしょうか。ないようでしたら、本動物用医薬品専門調査会において審議を行いました結果、以下のようなことになると思います。適切に使用される限りにおいて食品を通じて、人の健康に影響を与える可能性は無視できると考えられるという結論になると思います。よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○三森座長　ありがとうございました。それでは、ただいまの審議結果については、私の方で事務局の協力を得ながら資料2を基にしまして、報告書を作成し、各専門委員に御意見などを求めた上でとりまとめたいと思います。よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○三森座長　ではそのようにさせていただきます。事務局は作業をお願いします。

○宮崎評価調整官　わかりました。本日、いただいた御意見を座長と御相談させていただきながら事務局の方で評価書の内容を修正しまして、各委員の先生方に御確認いただきたいと思いますので、よろしくお願い申し上げます。

また、評価書につきましては、委員会に報告した後に、意見、情報の募集の手続に入り

たいと思います。

寄せられた意見への対応につきましては、事務局内で内容を取りまとめさせていただきました上で、座長に御相談申し上げて、必要に応じて改めて調査会にお諮りするという段取りになろうかと思っておりますので、よろしくお願い申し上げます。

○三森座長 それでは、次の議題に進みたいと思います。

議題の2に入りますが、塩酸ラクトパミンの食品健康影響評価についてです。

まず、事務局から説明をお願いします。

○宮寄評価調整官 それでは、まず、本剤の諮問の経緯について御説明させていただきたいと思っております。

資料の3を御覧いただければと思いますが、これまで本調査会で評価していただきました多くの動物用医薬品は、日本において新たに輸入や製造の承認を行う際に意見を求められたというものでございますけれども、今回はそういう剤の承認とは別個に残留基準を設定するための評価要請ということになっております。

現在、厚生労働省の方において、いわゆるポジティブリスト制ということで、動物用医薬品についてもポジティブリスト制の導入を行うための作業が進められているところでございますが、その中の1つといたしまして、要請に応じて残留基準を設定する仕組みというのがございます。そのために必要な資料とか手続というのは、本日詳細には御説明いたしませんけれども、緑のファイルの参考資料の中の1番がそれに関連する部分でございますが、塩酸ラクトパミンにつきましては、今回は、この手続に従って要請されてきたものでございます。

このため、今回は主剤に限った評価をお願いすることとなろうかと考えております。なお、今後、当薬剤の動物用医薬品としての申請というのが、また日本において行われるということも十分考えられますので、その場合には、今回御審議いただく評価結果を参照して、また御審議いただくということにもなると思っておりますので、そういう意味で実質今回の審議が大変重要な位置づけになってくるかというふうにも事務局の方では考えております。

以上が今回の塩酸ラクトパミンの諮問に係る経緯というか概要でございます。

○三森座長 ただいま事務局から資料3の説明がありましたが、ここまでにつきまして、何か御質問はございませんでしょうか。今回は、あくまでも残留基準を設定するための評価要請ということですので。したがって、別途農林水産省に新薬の申請があった場合には、またそのときには再度評価ということになりますか。

○宮寄評価調整官 そうなろうかと思っております。

○三森座長 よろしいでしょうか。では、引き続き資料の説明をお願いします。

○宮崎評価調整官 それでは、引き続きまして資料4に基づいて若干御説明させていただきます。

冒頭資料の御説明のときも申し上げましたが、この塩酸ラクトパミンにつきましては、国際機関等で既に評価先行している部分がございますが、それぞれ若干状況が違う部分もありますようですので、その関係を資料の4に事務局でとりまとめさせていただいているものでございます。

実際には、参考資料の5、6の方で後ほど御説明させていただきますが、そこにありますように、アメリカ、あるいはオーストラリアにおいてADIあるいはMRLの設定が行われているところでございます。

また、JECFAにおきましては、参考資料の2、3、4にもございますが、1992年に一旦ADIは設定する必要があるということですが、その先については保留というような形になった後に、本年になってからADI及びMRLが設定されているという経緯がございます。

本日の御議論の御参考として、これらの評価に概要について、資料4で簡単にまとめてさせていただきました。

評価に用いられました試験等は、ほぼ同様ではないかというふうにも考えられますが、一部、特にADIの設定にどのエンドポイントを用いるかとか、あるいはそれについて解釈が異なる点が認められているのではないかと思います。

これらを見ますと、共通あるいは解釈の異なる問題点として、大きく申し上げますと、染色体異常とか、マウスリンフォーマアッセイの陽性結果の解釈の問題。それから、げっ歯類の子宮平滑筋腫に関する解釈というか、考え方の問題。それからADIの設定に当たってのエンドポイントをどのように選んでいるかということがあるのかというふうに考えております。

また、FDAとか、オーストラリアではごく簡単にしか触れられていないのですけれども、ラクトパミンの受容体選択性についても、参考資料の方では7、8、9で準備させていただいておりますが、要請者の添付資料とは異なる知見も得られております。後ほど、順次御審議いただければというふうに思っております。

簡単にFDAとオーストラリアの評価について、それぞれ評価書の内容を続けて簡単に御説明させていただければと思いますが、緑のファイルの5番も併せて見ていただければと思います。資料4と参考資料の5番を併せて見ていただければと思います。

参考の5番はFDAの評価の関係でございます。FDAがブタの成長促進剤として、ラクトパミンを承認したときの評価の概要で、この中にはいろいろ一般情報、用法・用量とか、効能・効果とか、動物への安全性、ヒトへの安全性とかあろうかと思えますけれども、特に食品健康影響評価に関連する部分では、右下にページ数がありますが、29ページのところに「HUMAN SAFETY」とありますが、ここから順次提出された毒性試験の内容が端的に書かれているところかなということでございます。

この辺のところの主なところを資料4の1ページのところの真ん中から下に、特にポイントなるようなところを簡単にまとめさせていただいております。

資料4の方でいきますと、ちょうど真ん中ぐらいですが、遺伝毒性試験については、次の3つの試験について陽性と結論している、なお、チャイニーズハムスターの染色体異常試験では、倍数体は認められたが、構造異常は認められなかったとしているというように、赤字で43から46と書いてありますが、これが参考資料のページ数の43から46辺りに記載があるということでございます。

それから、その下には、マウスのリンフォーマアッセイについて酸化防止剤やグルタチオン枯渇剤存在下におけるラクトパミンカテコールの生成量や、酸化防止剤等の存在がマウスのリンフォーマアッセイに与える影響について検討されておりまして、その概要が参考資料の方ですと、49ページから52ページにかけて記載されているところでございます。

発がん性については、マウス及びラットについて、長期の毒性試験が行われております。マウス及びラットとも、子宮平滑筋腫以外の発がん誘導は認められず、それから資料4の2ページ目になりますが、この発がん誘導は他の β -作動薬でも認められ、 β -遮断薬により阻害されることから、この発がんは遺伝毒性によるものではないと結論しているというところが、54ページの上の辺りまでの記載でございます。

資料4の2ページもそうですし、54ページの表もそうですけれども、これらの毒性試験の結果を基にNOELあるいはADIの設定に入っているというようにございまして、FDAの方では、最終的にはサル1年間の経口投与試験がADI設定のためのNOELとして最も適当であるというふうにしてされておりまして、安全係数は100を用いて、ADIは $1.25 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と評価しているかと思えます。

このFDA関係のすべての試験は、資料5の方になりますけれども、今の評価書の案の方には反映させていただいているというふうな形になっております。

その次のところは、オーストラリアにおける評価の関係でございますが、参考資料の方で申し上げますと、今の緑のファイルの6番のところ該当する部分になろうかと思いま

す。

これでも毒性評価とか、残留の評価とか、あるいは職業曝露の評価、環境影響の評価とか、あるいは家畜への有効性、安全性等が含まれておりますけれども、食品健康影響評価に相当する部分というのは、この参考資料の6でいきますと、11ページぐらいから「TOXICOLOGICAL ASSESSMENT」とありますが、この辺りからが毒性試験の内容が端的に紹介されている部分ということではないかと思えます。

結論的なところは、14ページの下のところから15ページの上の部分のまとめで記載されている部分ではないかと思えます。

その概要を改めて資料4の方も2ページ目から3ページ目にかけて簡単に記載させていただいております。また、それぞれのNOELの決定において考慮された毒性試験結果の一覧表も3ページ目の方にまとめて表として記載させていただいております。

一部にFDAで採用されていない試験とか、採用されていても記述が異なる試験も認められているところがございますが、FDAにはなくて、オーストラリアにある試験は基本的に高用量のパイロット試験ということで、より低用量の試験が存在しているということがございます。

少し飛んで「一方」の後ですけれども、ヒトの単回経口試験においては、本質的に異なる解釈がFDAとオーストラリアではされているということで、FDAの方では影響が認められたパラメーターを統計学的処理を用いてNOELを計算して0.1ということで、この試験については取っているんですけれども、オーストラリアの方では、それぞれのパラメーターの影響を採用しないで、心拍数に影響が認められた10mg/ヒトをNOELとして採用しているということがございます。

その後、4ページ目になりますが、参考資料ですと、14から15ページにかけてですけれども、オーストラリアの方では、最も感受性が高く、かつ適切な実験動物種はサルであるということで、サルの12か月試験から求められたNOEL0.125mg/kg体重/日に基づきまして、安全係数を100としてADIは0.001mg/kg体重/日というふうにしているというのが1つ。

もう一つは、6名のヒトのボランティア試験において、先ほど申し上げましたエンドポイントとして心拍数をとっておりまして、このNOELが10mg/ヒトであると。6名の平均体重等で割りますと、NOELは0.13mg/kg体重であるということで、また、諸々のことから安全係数の100を用いて、それぞれから最終的にADIは0.001mg/kg体重/日と評価しておりまして、これらがヒトの試験、それからサルの試験に基づくものであるとして

評価されているというふうに承知しております。

資料4の4ページの真ん中から下のところに簡単にまとめさせていただいているところでございますが、J E C F Aについては、現在、ドラフトを製作中ということで、まだ最終の報告書になっていない、これをつくったときにはなっていないということで承知しております、参考資料の関係でいくと2、3、4でございます。

先ほど来からちょっと申し上げていますが、1992年に一度評価を実施しておりますけれども、ある種の β -作動薬には発がん性があるのではないか、あるいはげっ歯類の長期試験がない、あるいは人の長期曝露に関する所見がないというようなことから追加資料を要求するというので、A D Iを設定する必要があるけれども、その時点では保留しているというような状況でございます。

本年のJ E C F Aで追加資料、特にげっ歯類やサル長期毒性試験とか、小核等の遺伝毒性試験とか、あるいはヒトのボランティア試験等が追加提出されまして、今回、A D I及びM R Lの設定が行われたというふうに承知しております。

毒性評価の詳細については、まだ現時点で詳細に把握していませんけれども、少なくとも吸収・排泄、代謝、短期の毒性、長期毒性がマウス、ラット、サル、それから遺伝毒性、繁殖、催奇形性、それからアイソマーの活性とか、レセプターの選択性、あるいは心臓血管系への影響がイヌとサルで、それから微生物学的影響、ヒトにおける知見を評価しているというふうに承知しております。

資料4の4ページの真ん中より下辺りのところからになりますが、遺伝毒性については、一部試験で認められる弱い遺伝毒性は抗酸化剤等で部分的に阻害されることから、酸化ストレスの影響が示唆され、本質的な遺伝毒性、発がん物質ではないと評価しているというようにございます。

まだ、げっ歯類の子宮平滑筋腫についても、他の β -作動薬でも認められる知見であって、これらが遮断薬で阻害されることから、遺伝毒性、発がん性ではないとしてA D Iを設定しているというところでございます。

A D Iの設定の根拠はヒトのボランティアの試験における知見を採用しております、心電図上の電気収縮時間とか、左心室の駆出時間とか、円周方向短縮速度も影響とみなして、N O E Lは5 mg/ヒトを採用しております。A D Iは被験者の平均体重から、0.067mg/kg 体重/日。安全係数は個人差の10と、それから感受性を考慮してということで5が追加されていまして50を用いて、結果的に0.001mg/kg 体重/日と評価したというふうに承知しております。

以上、少し長くなりましたが、F D AとオーストラリアとJ E C F Aでの評価の状況でございます。

○三森座長 ただいま事務局から資料4の説明がありました。これまでについて何か御質問はありますでしょうか。F D AとオーストラリアとJ E C F Aで最終的なA D Iの設定について、根拠となるデータが違っているということですね。今後、当調査会でもA D Iの設定をするわけですが、こういう参考データがありますということです。ないようでしたら、引き続き資料の説明をお願いいたします。

○宮崎評価調整官 それでは、資料5の「塩酸ラクトパミンの食品健康影響評価について（案）」を御説明させていただければと思います。

本日、先生方のお手元にお配りさせていただきましたバージョンは、先にお送りさせていただいたものに、更に赤字で示しておりますが、一部加筆、修正したものとなっております。

まず、その概要を申し上げますと、主な加筆部分は、1ページ目から2ページ目にかけてでございますけれども、ラクトパミンのアイソマーの生理活性とか、アドレナリン受容体に関する親和性についての記載を大幅に加筆、修正しております。

それから、少し飛んで7ページ目になりますが、7ページ目の真ん中から下のところですが、ブタを用いた56日間の亜急性毒性試験についても書き加えてございます。

それから、19ページの半分から下でございますけれども、ヒトにおけるβ-作動薬の毒性影響という項目を起こして加筆をさせていただいております。

その他、用語訂正とか、脚注の追加とかもしてございまして、それも赤字で記載させていただいております。

次に評価書の個別の内容の御説明でございますけれども、大変ボリュームがありますので、それぞれ区切りのいいところで区切らせていただいて御説明させていただければと思います。

まず、1ページ目から「1. 薬剤の概要」でございますが、(1)は物質名とか、化学的な性状をまとめたところでございます。

(2)は効能・効果でございまして、簡単に記載させていただいております。

(3)はその他でございますけれども、ここは今回大幅に加筆、修正されているところでございますが、特に第2段落目のところは、要請者の方の提出資料の記述がまとめているところなんです。

それから、3段落目、4段落目、5段落目は、参考資料の7から9、それから12を簡単

にまとめたものでございます。

それらの解釈をとりまとめた形で第6段落のところに記載させていただいておりますけれども、特に参考資料の12は、要請者の資料の2には引用されているのですが、論文の解釈が要請者の解釈とは異なったような形でここに記載されているかと思いますが、読み上げますと、2ページ目のちょうど真ん中ぐらいですが「動物やヒトにおける症状の知見と矛盾するところもあり、in vitroにおける所見がin vivoにおける反応を完全に再現しているとは限らないが、現時点における知見では、ラクトパミンは $\beta 2$ に対する『完全』な作動薬であり、 $\beta 1$ に対しては『部分的』作動薬である可能性が高いと推定される」というようなとりまとめの記載にさせていただいております。

以上が1番の薬剤の概要のとりまとめなのですが、本日、御欠席の菅野委員から若干のコメントもいただいておりますので、併せて御紹介させていただければと思いますが、受容体への親和性に種差があるのかということコメントをいただいておりますが、今のところ種差があるという知見は事務局としては把握していない状況でございます。

これに関連して、ブタとかウシの薬効についてのNOELも評価書に入れるべきではないかというようなコメントもいただいております。これは動物への薬効は少なくともヒトには望ましくないのではないかという観点からの御指摘というふうに伺っております。

今回の評価書案には、この辺りの記述は不足していると思われまますので、特に先生方からも御意見をいただいた後になるかと思いますが、ブタとかウシの知見についても、もう少し情報を精査して、対象動物についての安全性試験の内容を精査して、評価書に反映するものはするということで、次回の案にその辺のところは対応させていただければというふうに考えているところでございます。

1番については以上でございます。

○三森座長 ただいま事務局から、菅野委員からのコメントの紹介がございましたが、いかがでしょうか。受容体親和性に種差があるのかということと、動物への薬効、この辺についてデータが必要ではないかということで、対象動物についての安全試験の内容を精査しなければいけないということだと思っております。

事務局の方としては、安全性試験の内容の精査をして、次回に対応させていただきたいということだと思っておりますけれども。

○宮崎評価調整官 はい、反映できる部分は更に次のバージョンに反映できればというふうに考えております。

○三森座長 よろしいでしょうか。

○大野専門委員 ちょっとこのところでよろしいですか、この赤で書かれた部分、今日いただいた資料でチェックしたのですけれども、文献 12 ですか、WALTER E. COLBERT の論文があるのですけれども、Table 1 を見ると、ラクトパミンのレセプターへの作用ですね、それがモルモットの心房とか気管とか子宮とか、そういった摘出器官への作用発現濃度的にあまり差がないんですね。

今日の資料を見ていたら、 $\beta 1$ アゴニストかなと思っていたら、受容体へのバインディングアッセイでは $\beta 2$ の方が親和性が高く、矛盾しているのです。一般に、バインディングアッセイの結果は試験によりばらつきが大きく、また、vivo での作用と懸け離れていることが多いのです。そこで、まず、より in vivo に近い in vitro の平滑筋の収縮への作用を記載すべきだと思います。ですから、2 ページ目の一番上のところに「ラクトパミンは」とありますけれども、そこに、まず、ラクトパミンはモルモット心房、気管及び子宮筋への弛緩作用の EC 50 がいずれも 10 のマイナス 7 乗程度で差が少なかったというようなことを触れてから入れていかないと、誤解を与えてしまうと思います。

その次の sulbutamol と比較して $\beta 1$ に対して 100 倍、 $\beta 2$ に対して 10 分の 1 の結合能力があると記載するのがよろしいでしょう。元の表現だと $\beta 1$ 特異的なアゴニストと誤解を与えてしまうのですね。

それから、第 3 パラグラフのところで「塩酸ラクトパミンは」というところから始まるパラグラフで、その 5 行目のところ、ブタ $\beta 1, 2$ に対し非選択的な結合が認められたということですが、 $\beta 1, 2$ 受容体というのはないので、 $\beta 1$ 、 $\beta 2$ として下さい。また、非選択的な結合というと、受容体ではなく、膜に非特異的に結合したという意味にとられてしまうので、 $\beta 1$ 、 $\beta 2$ に高親和性の結合が認められたというふうに修正して下さい。

それから、その後の「cAMP 合成酵素活性の誘導は」と書いてありますけれども、これは誘導ではなくて、活性化としてください。誘導というと酵素そのものが増えるという意味に一般的になってしまいます。ここでは、その活性をはかっているだけです。この後にも誘導、誘導といっばい出てきますけれども、それは全部活性化としてください。

それから「 $\beta 2$ を介してより効率よく認められた」というのも、 $\beta 1$ では作用が出ていないので、 $\beta 2$ を介して作用が認められたとしてください。

次のパラグラフですが、2 行目のところの「親和性は非選択的であるものの」となっておりますけれども、親和性は $\beta 1$ と $\beta 2$ との間で差はないものとしてください。それで「シグナル伝達は $\beta 2$ でより効率的で、その効果は他のアイソマーと競合している

としている」というのですけれども、バインディングアッセイのデータを見ると、親和性に 20 倍ぐらいの差があるんですね。そうすると、濃度が非常に高ければ別ですけれども、実際のラクトパミンを使用している段階では競合というのはあまり考えられないんじゃないかと思います。

そうすると、単にシグナル伝達は $\beta 2$ でより効率的であるとしているというだけでよろしいのではないかと思います。

以上です。

○三森座長 はい、大野委員から幾つかコメントが出ておりますけれども、事務局の方ですべてフォローできますか。

○宮崎評価調整官 はい。

○三森座長 あとは、大野委員から直接修正文書をいただいて確認していただければと思います。そのモルモットのデータですか、参考資料の 12 の Table 1 のところですね。この EC 50 に差がないと、これは 2 ページ目の一番上ですね、sulbutamol の前でしょうか、そこに入れておいてほしいということです。

○大野専門委員 お願いします。

○三森座長 そうすると、2 ページのところですが、ラクトパミンを $\beta 2$ に対する完全な作動薬であり、 $\beta 1$ に対して部分的な作動薬である可能性が高いと推察されると、この文章は大野先生よろしいですか。

○大野専門委員 $\beta 1$ に対して部分的なというのはよかったですけれども、 $\beta 2$ に対して完全な作動薬というのは、ちょっと証拠が見えないですね。

○三森座長 「 $\beta 2$ に対する『完全な』作動薬であり」というのは消した方がいいですか。

○大野専門委員 そこまで、ちょっと読み切れていないので、これを入れた根拠をお聞きして、後で元の文献を見させていただければと思います。

○三森座長 恐らく、本日中に全部終わらないと思いますので、このパラグラフのところについては、データを大野先生に見ていただいて、完全な作動薬であるか、ないかについてはチェックをお願いしますか。

○大野専門委員 はい、わかりました。

○藤田専門委員 「完全な」というのは、アブストラクトの最後にあるフル $\beta 2$ アゴニストの訳ではないのですか。

○大野専門委員 訳がいいかどうか。

○三森座長 一度見ていただいた上でチェックをしてください。

○大野専門委員 わかりました。

○三森座長 お願いします。ほかにございますか。

それでは、そこのところを直していただくのと、安全性試験の内容の精査を事務局がしていただくということで、作業を進めていただきたいと思います。

あと、評価書の最初の部分について、本日、資料が追加されて加筆されているということですが、その部分について説明をお願いしますか。

○宮寄評価調整官 今のところで御議論をいただきましたので、ここはまた事務局の方で整理させていただければと思います。

○三森座長 ほかに、今の1の部分のところで、何かコメントはございますでしょうか。今のコメントということですね、そこの赤字で書いたところの最後の段落についての結論は大野先生がもう一回データをチェックしてくれるということです。

では、引き続いて次の説明をお願いいたします。

○宮寄評価調整官 それでは、次に「2. 毒性試験の概要」ということで、まず、2-1が吸収・分布・代謝・排泄の関係でございますが、その後、塩酸ラクトパミンについて、その後にラットの試験、それから3ページ目に行きまして、イヌ、サル、ブタ、ウシ、それからヒトボランティアの経口投与試験が行われておりまして、その試験について概要をとりまとめさせていただいておりますけれども、いずれも経口投与後、速やかに尿に排泄されるというような形になるのかなということでございます。

それから、代謝物について4ページ目からの記載になろうかと思いますが、主として未変化体それからモノ抱合体、また量は少ないもののジ抱合体が検出されているというような形で、ラットとかイヌ、ブタ、ウシでは、いずれもグルクロン酸抱合体が確認されているという形ですが、ヒトでは硫酸抱合体が主要なものとなっているという形でございます。

この差は種差によるものと考えられますけれども、いずれも未変化体か抱合体の形で速やかに排泄されるというような形になるのかなというとりまとめでございます。

2-1、毒性試験の前までについては以上でございます。

○三森座長 吸排のところについての説明でしたが、ここのところについて御質問はございますでしょうか。

○大野専門委員 済みません、ここはあらかじめ送ればよかったのですが、時間がなく、送れなかったのが、今、申し上げさせていただきます。

吸排のところの2ページ目の下から5行目のところ。「雄の血中濃度は」というところ、血中濃度は、血清中濃度なのか、血漿中なのか、全血なのかかわからないので、一応

全血中濃度と書いておいてください。

それから、投与量に関わりなく、投与開始直後の測定 0.5 時間で最も高くとなっ
ていますけれども、20mg 投じたときには、もっと後ですね。それで「投与量に関
わりなく」を消してください。投与開始直後の測定、それで括弧の中に 0.5 及
び 2.0mg/kg では 0.5 時間と、それで最も高くしてください。

次の行で「の投与では検出限界未満 ($0.01 \mu\text{g-eq/L}$) になったため $T_{1/2}$ は求められ
なかった」ということですが、検出限界未満になったのは 6 時間目以降です
ね。だから、消失半減期は求められませんでしたが、この表現だと全部検出
限界以下みただけに見えるので、そういう意味では 6 時間目以降、検出
限界未満になったためとしてください。

次の行ですけれども「一方、雌の T_{max} は投与量順に 0.5、0.5、2.0 時間、その
時の C_{max} は 0.5」となっているのですが、これは 0.16 の間違いです。

最後の行で「0.68、7.5、7.5 時間であった」となっていますけれども、こ
れも 0.68 というのは間違いで、2.0 及び 20mg のいずれも 7.5 時間であ
ったとしてください。というのは、一番低い用量では消失半減期は求めら
れていませんので。

次のページになるんですけれども、2 行目のところの後の方で C_{max} 、 T_{max} と書
いていますが、その前にもやはり「全血中の」としてください。

それからサルにおける経口投与試験というものの上です。ここのところで「雌
ビーグル犬に」と始まる場所の 2 行目のところで「約 79% が尿または糞中
から回収された」というのですが、尿中にどのくらい出たかとか、その辺
が気になるので、尿のところを括弧して約 55%、糞の後に括弧して約 24%
としていただければわかりやすいと思います。

それから「このうちの 90% 以上は 24 時間以内に起こり」と、「起こり」とい
うのは、何か変な感じなので「回収され」としてください。「回収され」
が重複しますが、こっちの方が正確だと思いますので、こうしてください。

次のパラグラフの「【サルにおける経口投与試験】」のところでも、やはり
2 行目のところで、約 70% が尿、括弧して約 45% と。それから糞の
ところにまた括弧で約 25% としてください。

それで、やはり 24 時間以内に「回収され」と、「起こり」を「回収され」
にしてください。

次の「【ウシにおける経口投与試験】」のところの 4 行目のところの後
の方で 52% となっていますけれども、ほかのところはみんな約で書いて
いますので、ここも約にしてください。

ださい。

一応、3 ページ目まではそんなところですが、4 ページ目以降は、またあるのですけれども、それはまた後でよろしいですか。

○三森座長 はい。3 ページ目ですが、(2) の代謝のところまで行きますか。ほかに3 ページ目まででございますか。

なければ、4 ページ目の「(2) 代謝」のところですが、そこもお願いします。

○大野専門委員 4 ページ目の下の方の表で「ラット、イヌ、豚、牛の抽出可能残留中の代謝物」となっていますけれども、さっき津田先生からも質問がありましたけれども、どこを食べるのですかということが問題です。報告書案には、肝臓、腎臓での分布データが示されていますが、脂肪等のデータも論文には記載されているので、そちらも載せていただけたらと思います。

○三森座長 以上ですか。

○大野専門委員 4 ページはそんなところですが。

○三森座長 事務局よろしいですか、肝臓、腎臓以外に脂肪とかのデータも追加することということです。

ほかにございますか。

私から、質問です。3 ページですけれども、そのブタにおける経口投与というのと、牛における経口投与と試験がありますが、各パラグラフの一番最後に回収率が載っていますね。3 日で約 95% 回収されたとか、牛の方では 4 日で約 93% が回収されたと載っていますけれども、このラクトパミンは休薬期間というのはどのくらいなのですか。

○平野係長 F D A の方では 0 日です。オーストラリアは 12 時間。

○三森座長 ゼロですか、それでオーストラリアが 12 時間。投与して 12 時間後には、と畜場に出してよろしいということですか。

○平野係長 その辺りが、先ほどの参考資料の方に記載があります。

○三森座長 F D A が休薬期間を 0 日にした理由はなんですか。

○平野係長 F D A については、先ほどの参考資料の 5 の最後の 65、66 ページにかけてコンクルージョンがあるのですけれども、特に 66 ページの上の方にその部分の結論を書いておりました。

○三森座長 その上から 6 行目ですか「Therefore, a zero-day withdrawal period will be established」と、このことを言っているんですか。

ということで、ほかに今までの代謝までのところで質問、コメントはございますか。

なければ、5ページの「2-2. 毒性試験」に入りますけれども。

では、事務局お願いします。

○宮崎評価調整官 それでは、5ページの「2-2. 毒性試験」から、まず、急性毒性と(2)の亜急性毒性について簡単に御説明させていただきます。

(1)が急性毒性試験ですが、簡単にとりまとめたものでございます。急性毒性試験の最後のところにラットの吸入曝露の記載もございますけれども、この値は職業曝露を考慮して設計された試験というふうに承知しております。

ラクトパミンは、アメリカでは飼料に混合された状態で販売されておまして、その工場で混合作業が行われるということから、この試験が入っているということで、約10%を含有する粉の混合物を吸入させたときの毒性というふうなことでございます。

それから、亜急性毒性試験はマウスとラット、それからサルを用いた試験。

7ページ目がサルとブタです。追加したのはブタです。β-作動薬は一般に心機能に鋭敏な影響が認められるということから、サルにおいては心拍数や心電図波形の観察が行われております。

また、サルの吸入曝露試験が7ページにございますが、これも職業曝露を想定して4時間の曝露試験ということで行われております。

ただ、これは先ほどと異なりまして、混合物ではなくて、ラクトパミンのエアロゾルを吸入させているという形でございます。

また、脚注の方にも書いてございますけれども、連続曝露の24時間への補正はされていないということでございます。

また、赤字で書いてあるブタの亜急性毒性試験については、本日、追加させていただきましたので、よろしく御審議いただければと思います。

亜急性毒性までについては、以上でございます。

○三森座長 亜急性毒性についてのところまでの説明が事務局からありましたが、5ページのところの「2-2. 毒性試験」。「(1)急性毒性試験」。ここからいかがでしょうか。

げっ歯類の場合には、β2のアゴニストですので、褐色脂肪組織が暗色化し、代謝活性があるということですね。先ほどの菅野委員からの御指摘ですけれども、マウス、ラットについてのβ1のレセプターとか、この辺についての種差というのは、データはほとんどないんですか。

○平野係長 把握している限りは、今のところありません。

○三森座長　ほとんど通常の毒性試験を実施されたという理解でよろしいですか。先ほど、事務局からはサルについては、今の心肺機能とか、その辺についての機能試験が加わってきているということで、ラット、マウスについては従来の毒性試験だと、そういうことですね。

いかがでしょうか。

7 ページ目の「【サルを用いた吸入曝露試験】」ですけれども、これについてはNOECが求められていないというようになっていきますね。これは2つ実験があるのでしょうか。2回やっていて1回目の方の参考資料の14番の方ではNOECがないけれども、2回目の13番の方でしょうか。用量を下げた方では、NOECは0.17mg/M³ということになっているようですが、これはmg/kg換算はできるのでしょうか。

○平野係長　なかなか難しいのですけれども、必要があれば換算します。

○三森座長　ほかの毒性試験のほとんどがmg/kgになっていますね。ですから、吸入毒性ですので、どうしてもこういう形になると思うのですが、比較する上ではこれがどのぐらいの値なのかを見ておいた方がよいと思います。

○平野係長　その場合、サルの呼気を何Lにするかという問題が出てきますので、その辺の情報がいただければ。

○三森座長　これは、申請者に聞くことは可能でしょうか。

○平野係長　一応、確認はできるかと思えますけれども、科学的な値になるかと思えますので、申請者のを使っていいものかどうか。

○三森座長　あくまでも参考データでよいと思うのです。どのぐらいの換算の値になるのか、それを聞いていただいた方が早いのではないかと思います。

あと7ページ目のブタを用いた56日間亜急性毒性試験ですが、これについては、本日初めてデータが出てきておりますので、少しお時間をいただいて、皆さんちょっとお目とおしいただきたいと思えます。

事務局、よろしいですね。少し時間をください。

○藤田専門委員　6ページの方でよろしいでしょうか。「【サルを用いた6週間亜急性毒性試験】」のところの5行目ぐらいに肝臓の4-ニトロアニソール-O-脱メチル酵素の誘導はなく、投与終了時の云々と書いてありましたけれども、これだけをもって肝臓の酵素というか、薬物代謝酵素に何の影響も及ぼさないのだという結論を導こうとするのであれば、ちょっと間違いだろうと思うのですね。もっといろんな酵素がありますから、薬物耐性酵素など、これはどういう目的で4-ニトロアニソール-O-脱メチル酵素の誘導を

やっているのか、これはわかりますか。

○平野係長 これは、ちょっと申請者に確認しないとわからないです。

○藤田専門委員 薬物代謝酵素に対する影響はどんなものかということを、ちょっと申請者に聞いてやってください。

○三森座長 サルを用いた6週間の毒性試験で、そこに4-ニトロアニソール-0-脱メチル酵素を測っておりますけれども、何の目的で実施されたのか、ほかにも薬物代謝酵素はいろいろあるわけですので、それを申請者に聞いていただきたいと、そういうコメントです。

ほかにございますか。7ページの赤字のところをお目とおしくください。これは標的動物の安全性試験になりますか。NOELが求められなかったとなっておりますけれども、20ppmというのは、0.6mg/kgですね。これは通常使われる量のどこでしたか、どのくらいになりますか。かなり高いところですか、ブタは0.15mgから0.6mg/kg使うと書いてありますね。飼料添加でブタは5から20ppm使っていますので、0.6というのは20ppmですね。ですから、飼料添加量の最高用量で起こっているということですね。この試験最高は500ppmになっていますが、0.6というのは20ppmということですね。

ブタにラクトパミンを常用で使う量というのは、kg当たり何ミリから何ミリですか。

○平野係長 ppmで5~20ppmになりますので、20は最大用量です。

○三森座長 20ppmでも何らかの毒性が出ているということですね。

○大野専門委員 この赤のところの説明だと20ppmによる毒性というのは、どこにも書いていませんね。

○江馬専門委員 「全ての投与群で血漿クレアチニン濃度の増加が認められた」というのはあるので。

○三森座長 すべての投与群で血漿クレアチニン、これだけなのです。

○大野専門委員 わかりました。

○三森座長 したがって、クレアチニン濃度の増加があるということで、この試験ではNOELは求められていないと、そういうことです。

○大野専門委員 これは薬理作用じゃないですか、代謝亢進によりクレアチニンが高まるのではないですか。だから、これは毒性として見なくてもいいのではないですかね。

○鈴木専門委員 腎血流量が変わるのでしょうか。

○大野専門委員 β アゴニストですから、代謝促進しますね、それによってクレアチニンが増えているのではないですかね。

○鈴木専門委員 別に腎臓に対して悪影響を示しているわけではなくてね。

○藤田専門委員 でも人間が食べる前には、薬理効果もあっては困るわけですね。

○三森座長 今の7ページも、ブタでの56日間でNOELは求められていないとか、その前でもありましたね、NOELが求められなかったというのが、5ページですか、マウスの3か月亜急性試験、これもNOELが求められていないというのがありますけれども、これと最終的にはFDAは、サルの慢性毒性のデータからいっていると思うのですけれども、この辺のところは大丈夫でしょうか。

もし、先ほどFDAは、休薬期間はゼロでいいと言っていますので、通常使われる量で投与して、すぐそのまま場に出した場合は、 β -アゴニスト作用をまだ持っているラクトパミンが、食肉中に入っているということになりますけれども。

ほかになれば慢性毒性の方でしょうか。

○津田専門委員 7ページの下から3行目の、「病理組織学検査では、肝門脈周辺へのグリコーゲンの蓄積」と、「肝門脈周辺」とはどこを指すのでしょうか。

○三森座長 門脈だからペリポータルのことを言っているのですかね。

○津田専門委員 その周辺というのは、その周りなのか。

○三森座長 英語の出典でわかると思いますが、ペリポータルと書いてあれば、小葉周辺部の肝細胞だと思えますけれども。

○平野係長 英語はペリポータルグリコーゲンと。

○津田専門委員 ペリポータル、門脈周囲ですね。門脈域周囲です。

○三森座長 今までのところよろしいですか。亜急性毒性では、一部の試験においてNOELが求められていないということです。薬理作用の延長線上にまだあるということですね。よろしいでしょうか。

では、8ページのところででしょうか、事務局お願いします。

○宮寄評価調整官 (3)の慢性毒性試験でございますが、8ページ、9ページにかけてでございますが、イヌ、マウス、ラット、サルについて実施されております。

イヌとサルについては、心臓血管系への作用も観察されているということで、8ページの上のところ、ビーグル犬を用いた慢性毒性試験で、最後の方で心電図とか、心拍数の計測もされているということでございますが、一番最後のところ、通常毒性所見のNOAELは0.224mg/kg体重/日ということですが、心臓の関係では、本試験におけるNOELは求められなかったという記載となっております。

その次に、マウスの慢性毒性/発がん性併合試験の概要をまとめてございます。この記

載の中では、9ページになりますが、子宮平滑筋腫についての記載もとりまとめられているところがございます。マウスの子宮平滑筋腫の誘導については、他のβ-作動薬でも認められているが、いずれもβ-受容体拮抗薬で抑制されることが報告されている。したがって、その作用機序はβ-受容体を介するものであり、閾値を持った反応と考えられるということとなっております。

○藤田専門委員 ちょっと今のところで質問をいいですか。β-作動薬でもって propranolol により抑制されるということなのですから、今、審議している製剤についても propranolol によって抑制されるんですか、そういうデータは出ていないですね。

○平野係長 それは確認したのですが、実施されていないそうです。

○藤田専門委員 やっていないですね、だから、ほかのβ-作動薬では propranolol によって抑制されるけれども、本剤については、その確認はないわけですね。

○平野係長 はい。

○藤田専門委員 ありがとうございます。

○三森座長 どうぞ。

○宮寄評価調整官 次は、ラットを用いた2年間の慢性毒性/発がん性併合試験の関係でございますが、ラットでも子宮平滑筋腫のことについて触れられております。

最後のところ、本試験におけるNOAELは2mg/kg 体重/日であったということがございます。

その次がサルを用いた1年間の慢性毒性試験でございますが、下から7行目ぐらいから、サルでも心臓血管系への作用も観察されているということで、その記載がございます。

一番最後の行、本試験におけるNOELは0.125mg/kgであったという形でございます。

以上が、慢性毒性試験の概要でございます。

○三森座長 ありがとうございます。慢性毒性試験のところの御説明ですが、ここについてはいかがでしょうか。特に津田委員から、発がん性が入ってきますので御意見をください。

○津田専門委員 ここでは、新生物という言葉を使ってあります。ほかとの整合性から腫瘍とした方がいいと思います。

○三森座長 9ページです。

○津田専門委員 8ページでも出てきます。例えば、8ページの一番下の行等、何か所か出てきます。

それと、9ページの真ん中「新生物の発生頻度については」云々とありますね。肋骨一

子宮平滑筋腫か、どこかの訳の間違いじゃないかと思うのですけれども。

○平野係長 costo-uterine と英語で書いてあったのですけれども。

○三森座長 コスタですか。

○平野係長 コストです。Costo-uterine と書いてありました。

○津田専門委員 肋骨には平滑筋はないですね。

○三森座長 子宮間膜のところじゃないですか。子宮間膜のことだと思うんですよ、肋骨ではないと思うのですね。このβ-作動薬はほとんどラットの場合は、子宮間膜のところの平滑筋腫が誘発されるとなっておりますので、肋骨というのはおかしいと思いますね。

○宮寄評価調整官 ちょっと訳の問題ですので、先生に確認させていただければと思います。

○三森座長 津田先生、これは確認していただけますか。

○津田専門委員 どこですか。

○三森座長 今日でなくても結構でございますので。

ほかにございますか。8ページの慢性毒性、イヌの1年間ですが、一番最後のパラグラフ、通常の毒性所見のNOAELは0.224 だけども、心拍数の減少、イヌだけ心拍数の減少ですね、これを取るとNOELは求められなかったということで、イヌはこれ以外にもうデータはないのですね。

ですから、この一番最低用量は0.112mg/kg、この値でも心拍数の減少という変化が出ているということです。

○平野係長 後ほど特殊試験の方で心臓だけ見ておまして、一応、NOELが2 μg という値が得られております。

○三森座長 その2 μg というデータは、FDAやJECFAは今回のADI設定に使っているのですか。

○平野係長 FDA、JECFA、オーストラリアとも、これは使っていないです。後ほど出てきますけれども。

○宮寄評価調整官 15ページの上の②がイヌの経口投与による心臓血管系への急性作用という試験で、一番最後のところにNOELは2 μg と。

○三森座長 これは、3つパラグラフ上のところで、0.05mg以上の投与で、より依存的な心拍数の増大があったと書いてあるのですね。その下が0.002 でしょう、だからこの間だと思いますね。0.002 という値ではないと、その間にあるということになると思います。

今までのところ、慢性毒性では、イヌではNOAELが求められていないということと、

あとはマウス、ラットで、マウスの方が非常に感受性が高くて、一番最低用量の 25mg/kg、ここでも子宮平滑筋腫が誘発されているということですね。

これが、同じ β -作動薬であるメドロキサロールなどで誘発されるけれども、それは β -受容体拮抗薬のプロパノールで抑制されたと報告されているが、ラクトパミンでのデータはないということです。

9 ページ目のサルを用いた 1 年間慢性毒性試験では、一番下の行の NOEL は 0.125mg、これを FDA は ADI の根拠にしております。ここまでに質問か何かコメントはございますか。

○大野専門委員 済みません、つまらないことなんですけれども、今の 9 ページの下から 7 行目のところで、electrocardiogram というのは日本語がありますので、心電図としておいてください。それだけです。

○三森座長 はい、ほかにございますか。

このことについては、先ほど藤田委員からラクトパミンでの子宮平滑筋腫の抑制実験はないということですが、ここまでに、発がん性については FDA、あるいは JECFA で言っているように、非遺伝毒性のメカニズムだというような形で当調査会は判断してよろしいでしょうか。この後の遺伝毒性のところがありますけれども、そこに行ってから最終的な結論にしましょうか。

ほかになにか慢性毒性、発がん性のところでコメントがないようでしたら、次に。

どうぞ。

○藤田専門委員 そこに行ってからでもいいのですけれども、今の 14 ページのところに、上から 3 行目ですけれども「様々な化学物質がエピネフリン誘発変異原性に及ぼす作用についても同様に評価された」云々とあって、ラクトパミンにおける挙動と差異が認められたということでもありますので、そうすると、単なる β -作動薬、ラクトパミンも含めて、全部 β -作動薬というふうに引くくめた判断というのはまずいのかなというふうに思いますけれども。

○三森座長 14 ページのところは、遺伝毒性のところの話に入っていますので、そのときにディスカッションいたしましょう。

そうしましたら、10 ページの (4) の繁殖毒性試験、催奇形性、このところを事務局お願いします。

○宮崎評価調整官 10 ページ目でございますが、繁殖毒性及び催奇形性の試験を兼ねて、ラットの 2 世代繁殖試験が実施されております。

この試験では、一番下のところにありますが、NOAELは15mg/kg 体重/日というふうになっております。

また、次のページには、ブタを用いた1世代繁殖試験というのが実施されていますが、これは本質的には対象動物に対する安全試験であるために、あまり詳しく観察されていないようではありますが、観察されている範囲内では問題がなかったという御報告になっているかと思えます。

この10ページの部分につきましては、今日、会議の席上で後から配らせていただきました、青と赤でいろいろ修正が入っているものを先生からいただいておりますので、こちらで御議論いただいた方がいいかと思えますけれども。

以上でございます。

○三森座長 では、この青と赤の入った、修正された修文の方の9ページでしょうか。ここを見ていただきながら、特に江馬先生と寺本先生からコメントがございましたら、どうぞ。

○江馬専門委員 コメントは特にはないのですが、NOAELは一番高いところで影響が出ているだけで、NOAELが200ppmになるという結果です。

○三森座長 寺本先生はございますか。

○寺本専門委員 付け加えるとすれば、ウサギの催奇形性試験、それが要求されているのだけれども、データはないということです。しかし、ラットでの影響の出方というのが、江馬先生がおっしゃったように、最高用量でだけ影響が出ているという出方で、それほどシリアスな出方ではないということと、NOELが15mg/kg という数字でして、FDAの方がADIの算定の根拠にしているサルのNOELと比べると100倍ぐらいの開きがありますので、ウサギのデータが足りないということに関して、特に考慮しないといけないというような状況ではないかなというふうに思います。

○三森座長 ありがとうございます。

○藤田専門委員 催奇形性については、やはり違った種類の動物でやるというのが常道ではないかと思うのです。これはサリドマイドのときの問題から来ていると思うのですが、違った動物でやると、特にウサギを入れると、そういうことじゃなかったかと思うんですが。

○三森座長 というコメントが出ておりますけれども。

○江馬専門委員 一応、ブタのデータが付いていまして、そこでは出ていないです。

○三森座長 どういたしましょうか。現在、VICHの毒性試験のガイドラインが作成さ

れていると思うのですが、そのガイドラインでは、1種類をアクセプトするとなっていると理解しております。ケース・バイ・ケースで、もし必要な場合にはウサギも実施すると。寺本先生、たしかそうでしたね。

○寺本専門委員　そうです。

○三森座長　それで、まず、ファーストステップとしては、ラットを使って実施するということです。

○寺本専門委員　ラットで強い催奇形性が認められた場合はウサギも実施するということです。

○三森座長　ウサギもというような形のステップ・バイ・ステップのガイドラインが、今、日米欧で署名されておりますので、動物薬に関しては、そういう形でこれから行くようになると思います。

○藤田専門委員　それは獣医薬ですね。

○三森座長　そうです。

○藤田専門委員　人用の医薬品の場合は違うのではないですか、今、我々が論議しているのは、ヒトに対する安全性ですね。だから、ちょっとその辺の考え方を変えないといけないのかなというふうに思うのですが。

○三森座長　V I C Hも最終的には、M R Lの設定をして、ヒトへの安全性を評価しておりますので、方向性としてはそのような形に変わってきているということです。

寺本委員から説明がありましたように、毒性が起こる量というのは、非常に高い量であって、それから100倍も低くなるというようなことは、ちょっと考えにくいと、動物種が変わって、そういうことから行くと、ウサギのデータがなくても評価は可能ではないかということです。

これは、江馬先生も同じ意見でしょうか。

○江馬専門委員　データの取り扱い方だと思うのです。ウサギでもし母体毒性のないところで催奇形性が出たら、もうこれは使わなくするのか、そういうものが必要だと思います。

今、寺本先生がおっしゃったのは、例えば、ウサギで催奇形性が出たとしても、安全係数をどれだけかけるかという問題で済むなら、ラットのデータを見た限りでは、そう弱いところ出ないだろうということをおっしゃったのだと思います。だから、データの取り扱いによって決まると思います。

○三森座長　V I C Hでは、ウサギで更に催奇形性があったとしても、

A D I設定をする方向です。結局、安全係数をかけた上での形で、そこでストップすると

いうことではないですね。

どうぞ。

○鈴木専門委員 この場合ですけれども、ウサギでの試験結果が確かにはないのですが、ブタの1世代繁殖試験というのが確かにありまして、これをどの程度勘案するかだと思います。本当に全部細かくデータを見ているわけではないのでよくわからないのですが、影響がないというふうに見ると、2種類の動物での、催奇ないし繁殖試験が行われているとも解釈できるので、さほど大きい問題にはならないのかなというふうに感じています。

○藤田専門委員 済みません。このブタを用いた1世代繁殖試験ですね。催奇形性という観点から見られているのかどうかというのが不安になるのですが、これについてはいかがでしょうか。繁殖毒性試験及び催奇形性試験ということでまとめてあって、ラットの方では2世代繁殖試験と催奇形性試験ということで銘打ってやっているのですけれども、その次の青い字を見ると、ブタを用いた1世代繁殖試験ということで、重点が繁殖の部分だけに置かれていたのではないかという危惧があるのですけれども、私も見てないのでわかりませんが。

○鈴木専門委員 細かく見る必要があると思いますが、指標のところでは生産児数、死産児数というような指標がありまして、この観察をしている限りにおいては、通常は外形でのグロスの奇形は見ているものだろうというふうには、常識的には判断できます。

○三森座長 ということで、鈴木先生としては、ラット、ウサギはないけれども、ブタの標的動物を使った1世代繁殖試験があって、一応の催奇形性のパラメーターも見ているのが通常であるから、2種類のデータがあるので、これ以上のデータは必要なかろうということですね。

○鈴木専門委員 そうです。

○三森座長 藤田先生、どうでしょうか。

○藤田専門委員 あと一つ、20と60ppmを使ったということなのですが、これがパーキロでどのぐらいの値になるのかだけ教えてください。

○三森座長 事務局わかりますか。それでは、調べてください。その間、ほかにコメントないようでしたら、次の遺伝毒性のところまで進みたいと思います。お願いします。

○宮崎評価調整官 それでは、11ページでございますが「(6) 遺伝毒性試験」となっていますが、これは(5)になりますので、済みませんが、訂正をお願いします。

各種の *in vitro* 及び *in vivo* での試験が行われておりまして、それは表の形でまとめさせていただいておりますが、特に赤い字で示してありますようなところが、陽性の結果

が得られているところでございます。陽性の部分的な作用機序の解析としまして、ラクトパミンカテコール生成の確認試験、それから抗酸化剤、グルタチオン枯渇剤、 β 遮断薬等が、マウスのリンフォーマ試験に及ぶ影響が調べられているというのが、13 ページぐらいにあります試験でございます。

この評価書の原案では、14 ページの上のような形でまとめさせていただいているところでございますけれども、若干結果が錯綜しているというか、いろいろ御議論あるところだと思いますので、御確認いただければと思います。

以上でございます。

○三森座長 ありがとうございます。では、11 ページのところから遺伝毒性についてですが、ここについては、林先生、長尾先生、コメントいただけますでしょうか。

○林専門委員 後でまた長尾先生の方からコメントいただくこととして、私の方から、今回のこれについては、遺伝毒性がかなり重要な位置を占めているのではないかと見て見させていただいたんですけれども、時間的に余裕がなかったので、修文までしていません。修文についてはまた後ほど相談させていただきます。

Ames 試験は陰性です。それから、今日もお配りいただいた 11 ページ、それから 12 ページにテーブルがありまして、赤で書かれている陽性というのがあちらこちらに見られます。単に陰性、陽性と言ってしまうと、こういう形になるかもわかりませんが、かなり問題含みの陽性が多いというふうに思います。

まず、最初の培養ヒトリンパ球のところでは陽性となっておりますが、この試験自身が少し質的に問題があるのではないかと思います。この陽性の中身をいろいろ見てみますと、c chromosome break、すなわち染色体型の切断というのがかなりでてくるのですけれども、通常化学物質等で染色体異常が見られる場合には、染色分体型の方が多いわけです。これもほかの試験ではやはりその染色分体型が主に出てきているのですけれども、この試験では染色体型の異常がかなり多く出ています。それも、陽性対照のところでも通常出ない染色体型の異常が出ており、どれだけこのデータ自身に信憑性があるかというところに少し疑問があります。

それともう一つは出方なのでございますけれども、異常細胞として 10%にも満たない程度のもので、統計学的に有意な差になってはいますけれども、生物学的意義としては、それほど重要ではないものではないかというふうに思います。

それから、その次のヒト全血リンパ球、これも培養という言葉を入れていただいた方がいいです。培養ヒトリンパ球というのは、リンパ球だけを分離しまして培養して、染色体

異常試験を行っています。それから、このヒト全血リンパ球というのは、分離しないで全血そのものを培養して、最終的にはリンパ球の分裂像を見ているということになります。

ここにも、陽性となったものが2つほど出てきているのですけれども、これにつきましても、確かに統計学的には有意になっていますが、非常に高用量のところ、それも細胞毒性で観察不可能になる直前の用量で異常が出ている状況です。これも報告書の結論としては、総合的に陰性ということを行っています。勿論その報告書の結論を信ずるというわけではないのですけれども、染色体異常誘発性があったとしても強いものではないというふうに考えます。

その次のチャイニーズハムスターの卵巣由来細胞CHOを用いたもので、これでも一つ陽性となっております。この陽性というのが、下の脚注で、倍数体が認められたというふうなことになっているのですけれども、実際にデータを見てみますと、これは%Cells with Diplochromosomes というようなことが書いてあります。Diplochromosome というのは、これは通常ほとんど使わない用語です。Endoreduplication、核内倍加とって、染色体が2本ずつ並ぶ現象があるのですけれども、その一つの対のことを diplochromosome と呼びます。

それを持つ細胞が増えているということで、これはデータを確認しないと結論づけられないと思いますけれども、もしそういう一本、もしくは数本の染色体のみに Diplochromosome が認められているということであるとすれば、それはもう非常にまれな現象で、これをどういうふうに解釈していいのか、ちょっと私はその知識を持ちません。

もしこれが核型全体に見られている、endoreduplication だとすれば、ここに書いてあるような倍数体というような言葉で呼んでもいいのかもしれませんが、最近この endoreduplication の生物学的意義については、それほど重要ではないという考え方に傾いております。完全な倍数性の変化であって、gene balance が崩れるような変化ではないという考えからの話だと思います。

したがって、ここのチャイニーズハムスターの卵巣細胞の染色体異常に関しましても、これは全く否定することはできませんが、仮にあったとしてもかなり弱いものではないかというふうに考えます。

問題は、その次のL5178Y細胞を使った、マウスリンフォーマのMLA試験の結果です。+S9の方のデータは、一応陽性とみなして問題ないかと思います。この場合にも、コロニーのサイジング、要するに、大きさの分類分けが一応してありまして、小さなコロニーが増えているというような記載があります。それは小さなコロニーが増えるというこ

とは、それも完全な指標ではないのですけれども、陽性の原因が染色体異常にあることを示唆をしているということで、どうもこのものは遺伝子突然変異ではなくて、染色体異常を主に誘発するものである可能性があると思います。

ただし、これにつきましても、そんなに強い部類に入るものではございません。もしこのものの陽性結果が、染色体異常に起因するものであるということになりますと、次の *in vivo* 試験として行われています、マウス骨髄の中期像を見た染色体異常試験、それから小核試験、姉妹染色分体交換試験の陰性というのが、かなり重要な位置を占めてくるのではないかと思います。

マウスの方は、両方とも陰性ということですのでけれども、信用していいデータだと思います。

それから、ラット骨髄の小核試験で、判定不能というふうになってはいますが、これは最初の試験で 50、100、200 と試験され、200 のところで統計学的な有意差のない程度の増加傾向があり、これ全体の傾向検定をしたときに、有意な傾きが付いたということが書かれております。それで統計学的に有意という評価もされるかと思うんですけども、個々のデータを見るとコントロール群に対して有意に増加しているというところではなくて、コントロールの振れの範囲内で用量依存的に増加しただけということが考えられます。

確かに、一番最高用量のところ、少し値が大きくなっているのですけれども、その値というのもこの報告書に載っているとおり、そのラボの陰性対照の背景値からすると、それから飛び抜けて高くなっているというものではないということが言えると思います。

更に追加試験というか、確認試験として、更に上の用量を試験してあるのですけれども、そちらについては全く小核の誘発が認められていなかったというようなことがあります。

したがって、マウスリンフォーマ試験、それから *in vitro* の染色体異常試験で観察された陽性を否定することはできませんので、染色体異常誘発性の可能性はありますけれども、強さとしては強いものとは考えられません。更に、それが *in vivo* で起こるという可能性は、かなり低いものだろうというふうに思います。

したがって、その後で、MLAを使ってメカニズム的な考察がいろいろ行われておりますけれども、これをどういうふうにかこの評価に使っていくかというのは、どういう意味が出てくるのかなというところが、よくわかりません。

わざわざここまでを書くまでも、先ほど言いましたように、今までのデータの通常の解釈からしても、このものが生体で遺伝毒性を発現する可能性は低いのではないかと、いうふうに読ませていただきました。

○三森座長 そうしますと、13 ページのところのメカニズム試験のことについては、この調査会では評価しなくてよろしいということですか。それとも、もう少し時間をかけて精査したいということですか。

○林専門委員 ちょっと長尾先生の御意見も聞いてください。

○長尾専門委員 このカテコール誘導体ができて、それがどうかと調べてあるのですけれども、これは-S 9 のときだけそれが関与しているということであって、+ S 9 のときには関与してないから、何か活性酸素関与、ここではカタラーゼで消失するものですから過酸化水素の関与ですけれども、それだけを否定しても、これは全然意味がないのを、何かこじつけていると思うんですね。+ S 9 の方はカタラーゼの影響を全く影響受けないのです。+ S 9 でとにかく 350 μ g/ml ぐらいで変異原性が出ているということと。それから、in vivo の、ここでは判定不能と今、林先生、細かいデータを報告されましたけれども、48 ページですね。先ほど F D A で資料に使っているものだと言われたものの 48 ページの結論のところでは、F 3 4 4 ラットで 50~200mg/kg で、ポジティブというふうに、significant increases というふうに一応出していますので、これをどういうふうに評価するかの問題だと思います。in vivo でラットではポジティブとここでは一応評価しております。日本語で案として作って下さったテーブルでは、判定不能になっていますけれども、この問題だと思うのです。

○林専門委員 今の細かいデータでは、原著 34 番のページ 16 です。

○三森座長 個々の数値での \pm S D では有意差が付いてない。でも、トレンドテストでは有意差が付いているということですね。

○林専門委員 はい。

○三森座長 これは判定不能ではなくて、この評価資料の 12 ページの事務局がまとめて下さったものでは、ここは陽性とするのですか。

○林専門委員 私の意見では、これはもう陰性でいいと思っているのですけれども、F D A は今の傾向性検定で有意になっているというふうに言っています。

○三森座長 そうすると、当調査会としてはどうなのでしょう。陰性でよろしいんですね。

○林専門委員 それは、皆さんのお考えをお伺いして。

○三森座長 それは、専門家お二人が。

○長尾専門委員 私は発がんの方で何か実験がやってあればと思ったのですが、これがやってないんですね。阻害実験があればいいんですね。

○三森座長 発がん実験では、子宮平滑筋腫という、データのリストによく起こる変化だということで、ほかに遺伝毒性を示唆するような発がんという感じではなさそうだと。ですから、この小核試験のラットの値もそういう面も総合的に評価しなければいけません。

○林専門委員 試験報告書の63ページ、大分後ろの方なのですけれども、陰性対照の背景値が載っています。その背景値で、ちょっと気を付けていただかないといけないのは、これは1,000個の幼若赤血球中の小核を持った幼若赤血球数なのですけれども、その中でも、2とか4とか3とかというふうな数字が出ています。今回のものの個別表は、先ほどの17ページに載っているんですけれども、そこで100の辺で6とか8とかというふうなものがありますが、これは2,000個中の数字なのです。だから、1000個にすると、3とか4とかというふうな値になります。そうだと、それほどおかしな値ではない。要するに、この場合、同時陰性対照の値がかなり低かったので、傾向性検定を行うと有意になってきたというふうなデータではないかというふうに私は見ました。

○三森座長 そうすると、個々のヒストリカルなデータと比べてみると、それほど明らかなものではないということです。従って、この判定不能というのが、この評価書に出てくると、まぎらわしい言葉なのです。

○林専門委員 私は陰性でいいと思います。

○三森座長 長尾先生もいいですか。

○長尾専門委員 はい。

○三森座長 では、そういう形で、御専門の先生お二人が陰性とおっしゃっておりますので、そういうことになります。それと、長尾先生がおっしゃっていた、13ページ以降のところのメカニズムですけれども、過酸化水素のみでの評価ということで、それだけでものを言うのはきついのではないかいということですね。

○長尾専門委員 はい。

○三森座長 ですから、このデータはあくまでも参考データぐらいの形で見て、そうすると、総合的な評価で遺伝毒性としては、14ページのところですから、ここはどうされたらよろしいでしょうか。

第3パラグラフのところに、このようにラクトパミンは *in vitro* でヒトのリンパ球及びマウスに弱い変異原性、染色体傷害性を有するが、酸化傷害に関する実験からはラクトパミンが本質的な遺伝毒性を有する証拠は得られなかったと。

○長尾専門委員 そのところは、弱い変異原性と染色体傷害性を有するが、*in vivo* で遺伝毒性が認められないことで、その部分を飛ばせばいいんじゃないでしょうか。

○三森座長 では、酸化傷害に関する実験からはから、得られなかったまで、ここは削除。染色体傷害性を有するが、in vivo で遺伝毒性が認められないこと、げっ歯類の長期発がん性、遺伝毒性により誘発されたがんの所見が認められないことから、この結論は支持されると考えられると。

○長尾専門委員 その長期発がん試験で遺伝毒性により誘発された所見が見られないというのは、これはよろしいんですか。逆に質問ですが。

○三森座長 これは最終的に評価したほうがよいところですので、ここはそこまで入れない方がいいんじゃないですか。in vivo で遺伝毒性が認められないことからこの結論が支持されるというふうにいきますか。げっ歯類の長期発がん性試験で遺伝毒性により誘発されたがんの所見が認められないことからというのを削除ということにいたしましょうか。遺伝毒性の専門家お二人からはそういう形で、最終的には in vivo での遺伝毒性が認められないということで、直接的な遺伝子傷害性はないという結論だということでございます。あと、林先生と長尾先生にお願いです。今回でおしまいになりません。継続になりますので、更にこここのところが見たいとか、データについてそういうところございますか。

○林専門委員 私のところには、一応全部データが来ていましたので、中身も見せていただいています。したがって、また何か追加でありましたら、事務局にお願いしたいと思います。

○三森座長 そうしましたら、その 14 ページのただし書きがありますが、この発がんの作用機序については、更に解明すべき点が残されているというのは、ここに書かなくてもよろしいですね。

○藤田専門委員 書いておいてください。先ほどの propranolol による阻害抑制というのもやってないし、それから今、修文したところも問題が起こるのじゃないかと思えますけれども、要するに、弱い変異原性があったということを認めているということは遺伝毒性があるということを言っているのです、それでその後に in vivo で遺伝毒性が認められないことから、では何が認められたんですか、この結論を支持されるというのは。

○三森座長 これは生体内においては、そのような遺伝子傷害性は起こらないということだと思います。

○藤田専門委員 では、文章が。

○三森座長 その文章をつくらないといけないですね。

○藤田専門委員 本当にそれでいいのかというのは、私はまだちょっと

○三森座長 最後に、健康影響の前のところで、発がん性と遺伝毒性についての、最終的な総合考察を別途つくらなければいけないと思うのです。ですから、ここはあくまでも遺伝毒性のところでのお話という形にしておいた方がいいと思います。それで、発がん性については、この後最終的に、19ページ以降になると思うのですけれども、そのところでもう一回詰め直しということになると思いますが、そこで最終的な結論どうするかということだと思います。現時点の(6)の遺伝毒性試験のところでは、in vivo での遺伝毒性試験が認められないことから、生体内においてはそのような遺伝子傷害性の変化は起こらないと考えられると。そういう文章を入れておくということでしょうか。林先生。

○藤田専門委員 質問なのですけれども、そういうことを言えるのですか。要するに、in vitro の試験で弱いながらも変異原性があったということをおきながら、小核試験では起こっていないから in vivo では遺伝子傷害が起こらないという、普通は逆に考えますね。in vivo で起こっているか起こっていないかわからないから、in vitro で遺伝毒性があるかどうかを確認するという方向が遺伝毒性の確認ですね。

○三森座長 通常の戦略というのは、in vitro で変異原性があったとしても、in vivo で最終的に陰性であれば、その in vivo のデータを取って評価するという形で来ておりますので、私としては、林先生がおっしゃる、あるいは長尾先生がおっしゃることはよく理解できるのですけれども。

○藤田専門委員 それで、ここでは子宮筋腫ですか、そういうがんが一応起こっているわけですね。だからここで私、抵抗するわけなのですけれども。

○長尾専門委員 +S9で変異原性が出るときに、骨髄だけでいいかというのは確かに問題ではあるのですけれども、でもそれは実際にはそこまで要求されていないというのが実情なのです。

○林専門委員 それともう一つは、この in vitro の陽性の出方も重要だと思うんです。今回の場合はこれはかなり細胞毒性の近くでのみ見られる反応であるということからも、こういうふうな出方をしている場合には、in vivo では余り起こらないという経験則のようなものはあります。そういう意味では、確かに in vitro での結果を、陽性と書かざるを得ないのですけれども、強さ的にはそれほど問題になるような陽性でもないというふうに考えていただいたらいいんじゃないかと思います。

○三森座長 もう4時半になっておりますので、これは継続審議にさせていただきたいと思います。今の14ページの第3パラグラフの「このように」というところの文言ですが、ここについては林先生と長尾先生で修文していただいて、次回もう一回ここからスタート

という形でどうでしょうか。

○林専門委員 了解しました。

○三森座長 お願いいたします。

それでは、予定の項目が終了していないんですけれども、時間がまいりましたので、塩酸ラクトパミンについては継続審議とさせていただきます。

その間に1か月ございますけれども、お気づきの点、あるいは必要な資料がありましたら、事務局の方に御連絡いただきたいと思います。

では、次の議題ですが「3 その他」ですが。どうぞ。

○藤田専門委員 済みません。今のところ、途中で先に進んでしまって、ブタの用量が何mg/kgになるんでしょうか。

○平野係長 確認させていただいたんですけれども、この試験ではそこまで求めてないようです。

○藤田専門委員 何mg/kgかが書かれてないんですか。

○平野係長 ppmだけで正確には。ただ、先ほどのブタの別の試験で、20ppmで大体0.6ですので、ほとんど同じだとは思いますが。

○藤田専門委員 0.6mg/kgですか。

○平野係長 正確な値は出してないようです。

○藤田専門委員 違った種類の動物で、催奇形性試験をやる必要があるかどうかということについても、もう一回審議の課題にしてください。

○三森座長 はい、2種動物での生殖毒性、繁殖毒性について、ブタという標的動物を使ったものについてのデータを採用するかどうかということですね。

○藤田専門委員 はい。

○三森座長 これも含めて次回審議するという形にさせていただきます。よろしいでしょうか。それでは、その他のところですが、事務局お願いします。

○宮寄評価調整官 資料6からになります。第9回、4月27日の会議で評価書を取りまとめていただきました、鶏伝染性気管支炎生ワクチン、京都微研のポールセーバーIBの食品健康影響評価について、それは資料7でございますが、それからスワイバックARコンポ2に関する食品健康影響評価ということで、資料8になります。これについては6月9日まで国民の方からの意見情報の募集ということでかけさせていただいておりましたが、その結果が出ておりますので御報告させていただきます。それが資料6でございます。

鶏伝染性気管支炎生ワクチン、京都微研のポールセーバー I B につきましては、1 通 2 件の御意見がございました。意見の内容というのは、1、2 とあるところの左側の欄に「御意見・情報の概要」ということとございまして、1 点は、漢字が違っているのかという御指摘でございますが、それに対して右側の方にお答えを書いておりますけれども、タームとしては間違っていないんですけれども、その表現がわかりやすくなるように修正いたしますという御回答になっております。

2 番目の御指摘につきましては、ちょっと食品健康影響評価の表現ぶりが弱いのではないかというか、わかりにくいのではないかという御指摘かと思っておりますけれども、右側が回答の案になりますけれども、現在に入手している限りにおいてはヒトへの健康に影響を与えると判断される知見が認められなかったが、化学物質の毒性評価とは異なって、明確な数値でということはできないため、このような表現になっているということで、更に蓋然性を高いとかであれば、明確に示すことができる可能性があれば、明示するというような御回答の案とさせていただいております。

特に 1 点目の御指摘について、評価書の方は資料 7 の方になりますが、わかりやすく修文するという案が資料 7 でございます。1 ページ目のちょうど真ん中辺り、2 番のところの 2 行目、3 行目のところが、修文した後の文章でございますが、この前の文章は見え消しの方がよかったんですけれども、前の文章は国内で分離された I B V を継代培養とプラーククロニングにより純化、弱毒化し、乾燥させたものを主剤としというふうにまとめて書いてあったんですけれども、修文案としてはこの資料 7 の 1 ページにありますように、継代培養で弱毒化し、それからプラーククロニングにより純化した株をとというふう書き分けたという修文でございます。

それから、スワイバックの方につきましては、資料 8 の関係でございますが、御意見等ございませんでしたので、全く修正はなしというふうな形でとりまとめさせていただきます。

この件につきましては、資料 6、7、8 につきましては、改めて当調査会で御了解がいただけましたらば、再度食品安全委員会の方に報告させていただいて、そこで御審議いただきまして、最終的に農林水産省、厚生労働省の方に評価結果を返すという段取りになるかと思っておりますので、御審議のほどよろしくお願いいたします。

○三森座長 今の事務局の御説明ですが、いかがでしょうか。専門調査会の回答の件と、それに伴って資料 7 で一部分修文をしておりますが、この事務局の修文でよろしゅうございますか。

よろしいようですので、それでは本調査会の回答として資料6のとおりとしたいと思います。

それほかよろしいでしょうか。

○宮寄評価調整官 あとお手元の方に、第11回ということで、前回5月21日の議事録案を配布させていただいておりますけれども、この場ですぐというわけではないですけれども、この段階で御了解いただけましたらば、正式に議事録として確定したいと思いますので、チェック等よろしくお願ひできたらということが一つでございます。

あともう一点、今後の予定の関係でございますが、今後の本調査会につきましては、さきに御連絡させていただいているかと思ひますけれども、7月につきましては、7月22日木曜日10時からということで、開催の準備をさせていただいておりますので、よろしくお願ひ申し上げたいと思ひます。

あと一点だけ追加でよろしいでしょうか。ある程度定期的に御報告しなければいけなかったんですけれども、本専門調査会と、それから肥料・飼料専門調査会と合同で開催されております、薬剤耐性菌のワーキンググループの関係でございますが、本専門調査会からも専門委員に御参加いただいておりますが、前回は4月28日に開催されておりますけれども、抗菌性物質の評価のガイドラインをどういうふうに食品安全委員会としてつくっていくかというのを御議論いただいている途中でございます。次回につきましては、一応6月23日ということで準備させていただいておりますが、引き続きその御議論をしていただく予定となっております。

その審議の経過等につきましては、また次回の動物用医薬品、この専門調査会にも御報告させていただければと思ひます。

以上、御報告でございます。

○三森座長 議事録については、よろしいでしょうか。今回お配りしたものについては、あらかじめ事務局から既に各委員にはお配りになっていると思ひますけれども、もし何かありましたら会議後に事務局まで御連絡ください。

ほかにごございますでしょうか。

○青木専門委員 これは次に継続審議になるわけですね。次に特殊毒性とかのところでは資料が欲しいですけれども、ちょっと予習してきます。

○三森座長 特殊毒性のデータ、それは資料44、45、46は先生のところに行っていないのですか。事務局お願ひできますか。

○宮寄評価調整官 はい。

○三森座長　ほかにございますか。それでは、これで第12回「動物用医薬品専門調査会」を閉会いたしたいと思います。どうもありがとうございました。