

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

第 99 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 20 年 10 月 28 日（火） 13:30～15:58

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 対象外物質（タウリン）の食品健康影響評価について

(2) 動物用医薬品（クレンプテロール）の再審査に係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、井上専門委員、今田専門委員、津田専門委員、
寺岡専門委員、寺本専門委員、頭金専門委員、中村専門委員

(食品安全委員会委員)

見上委員長、小泉委員

(事務局)

日野事務局次長、北條評価課長、猿田評価調整官、関谷課長補佐、田中評価専門官、
井上係長

5. 配布資料

資料 1 意見聴取要請（平成 20 年 10 月 27 日現在）

資料 2 （案）対象外物質評価書 タウリン

資料 3 飼料添加物評価書 タウリン及び飼料添加物として使用されるタウ
リンの食品健康影響評価について

資料 4 （案）動物用医薬品評価書 クレンプテロール

- 資料 5 (案) 動物用医薬品評価書 塩酸クレンプテロールを有効成分とする牛の注射剤(プラニパート)の再審査に係る食品健康影響評価について
- 資料 6 (案) 動物用医薬品評価書 塩酸クレンプテロールを有効成分とする馬の経口投与剤(ベンチプルミン-シロップ)の再審査に係る食品健康影響評価について
- 資料 7 クレンプテロールの諸外国における評価状況について
- 資料 8 確認評価部会において審議する動物用医薬品の指定について(案)
- 参考資料

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99回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

本日は、今井専門委員、江馬専門委員、小川専門委員、下位専門委員、戸塚専門委員、能美専門委員、山崎専門委員、吉田専門委員が御欠席でございます、9名の委員が御出席です。

それでは、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、お手元に「第99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。

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。

○関谷課長補佐 本日の議事は、動物用医薬品に係る食品健康影響評価とその他となります。

次に資料の確認をいたします。本日の議事次第、委員名簿、座席表、資料は1～8までございます。

資料1 「意見聴取要請(平成20年10月27日)現在」。

資料2 「(案)対象外物質評価書 タウリン」。

資料3 「飼料添加物評価書 タウリン及び飼料添加物として使用されるタウリンの食品健康影響評価について」。

資料4 「(案)動物用医薬品評価書 クレンプテロール」。

資料5 「(案)動物用医薬品評価書 塩酸クレンプテロールを有効成分とする牛の注射剤(プラニパート)の再審査に係る食品健康影響評価について」。

資料6 「(案)動物用医薬品評価書 塩酸クレンプテロールを有効成分とする馬の経口

投与剤（ベンチプレミンシロップ）の再審査に係る食品健康影響評価について」。

資料7「クレンブテロールの諸外国における評価状況について」。

資料8「確認評価部会において審議する動物用医薬品の指定について（案）」。

参考資料としまして「参考資料1」と記載してあるものと「平成20年10月28日開催第99回動物用医薬品専門調査会参考資料」という2つの参考資料がございます。

資料の確認については、以上でございます。不足の資料等ございますか。

○三森座長 それでは、議題1に入らせていただきます。「(1)対象外物質（タウリン）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いたします。

○関谷課長補佐 それでは、御説明いたします。資料2を御覧ください。

資料2の「(案)対象外物質評価書 タウリン」でございます。

2ページでございます。「審議の経緯」がございますが、2008年3月25日に厚生労働大臣より残留基準値の設定、農林水産大臣より飼料添加物の指定ということで、食品健康影響評価について要請がありまして、既に肥料・飼料等専門調査会において、このタウリンについて飼料添加物のタウリンとして御審議をいただきまして、今年の6月26日付けで第244回食品安全委員会に報告をさせていただいて、同日付けで厚生労働大臣及び農林水産大臣に通知をしております。

その通知した評価書が資料3に付けさせていただいております。飼料添加物評価書になります。

今回、資料2の2ページに戻っていただきますと、改めまして、対象外物質として食品健康影響評価についての要請があったということになります。経緯については、後ほど詳しく御説明いたします。

まず5ページをお開きいただければと思います。タウリンですが、動物用医薬品と飼料添加物の用途がありまして、栄養補給及び中毒時の補助治療として動物用医薬品、飼料の栄養成分及び有効成分の補給ということで、飼料添加物の用途がございます。

一般名はアミノエチルスルホン酸、化学名はここに記載のとおりとなっております。

分子式、分子量、構造式は、この記載のとおりです。

「7. 経緯」でございます。タウリンは含硫アミノ酸様化合物ということで、生体内のほとんどすべての組織に存在しているということです。タウリンについては、先ほど申し上げましたように、既に飼料添加物の指定、基準及び規格の設定、食品中の残留基準の設

定に係る食品健康影響評価がなされておりまして、評価結果としては、タウリンが飼料添加物として適切に使用される限りにおいては、食品を介してヒトの健康に影響を与える可能性は無視できるものと考えられるという評価結果を6月に通知しております。

一方、2006年の食品に残留する農薬等に関する、いわゆるポジティブリスト制度を導入した際に、厚生労働大臣が食品衛生法第11条第3項の規定に基づきまして、ヒトの健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして、厚生労働大臣が物質を定めて、それを対象外物質と呼んでおりますが、そういう対象外物質を定めることができるとされております。

今回、飼料添加物のタウリンの評価結果を厚生労働省で受けて、薬事・食品衛生審議会において審議をした結果、厚生労働大臣から改めて、そのタウリンを対象外物質として定めることについて、食品健康影響評価の要請があったという経緯でございます。

今回は飼料添加物の用途の審議は既に終わっておりますので、動物用医薬品の追加資料を基にいたしまして、改めて対象外物質としての評価書（案）を作成させていただいております。

「II. 安全性に係る知見の概要」。

「1. 飼料添加物タウリンの評価の概要」ということで、これが資料3に付けてあります評価書の概要になっております。

毒性試験等の概要ということで、タウリン投与による重篤な毒性影響は認められない。また、魚類における飼養試験から、飼料に添加されたタウリンが飽和量以上、魚体に蓄積する可能性は非常に低いと考えられた。その他の知見の概要としまして、タウリンはヒト用医薬品や医薬部外品を含むドリンク剤の主成分として使用されているということ。天然物由来のタウリン抽出物は、食品添加物としても使用が認められておりまして、安全性に特段の問題があるとは考えられない。

特に養殖魚用の餌に飼料添加物として使われるということなのですが、魚粉等の配合によってもタウリンを補うということはされていますが、そういった場合にあっては、タウリンが豊富に含まれる天然の魚介類を常食する長年の食習慣においてもタウリンの弊害は認められていない。

このようなことから、タウリンが飼料添加物として適切に使用される限りにおいては、食品を介してヒトの健康に影響を与える可能性は無視できるものと考えられると評価がされております。

一方、動物用医薬品のタウリンということですが、こちらも牛、馬、豚、鶏等に対する

栄養補給及び中毒時の補助治療を目的とした注射剤として、我が国では40年以上使用されております。これまで安全性に関する特段の問題は認められていない。

生体内に取り組み込まれたタウリンは各組織における代謝、あるいは各臓器のタウリン補充等に利用されまして、過剰なタウリンは尿中に速やかに排泄されるということから、特定の臓器における特に可食部位ですが、そのようなところの含有量は一定の値を維持するということが知られております。

「3. 国際機関における評価の概要」です。FAO/WHOの合同食品添加物専門家会議JE CFAでは、タウリンは香料として安全性評価がされております。単純な化学構造を有し、かつ速やかに代謝されるということで、経口投与されても毒性が低いという評価をされております。

7ページに移ります。今回、食品健康影響評価といたしましては、既に食品安全委員会で飼料添加物タウリンの評価に際して検討された各種試験成績、あるいは国際機関における評価において安全性に懸念を生じさせる特段の毒性影響は認められないということであります。

また、タウリンについては、我が国における動物用医薬品やヒト用医薬品、あるいは食品添加物等、さまざまな分野での使用実績においても、これまでに安全性に関する特段の問題は認められていないということでもあります。さらに、タウリンを含む食品の長年の食習慣における弊害も認められていない。

以上のことから、タウリンが動物用医薬品及び飼料添加物として適切に使用される限りにおいては、動物に残留したタウリンが食品を介してヒトの健康を損なうおそれがないと考えられるという結論にしております。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。ただいま事務局から御説明がありましたように、タウリンについては、肥料・飼料等専門調査会において飼料添加物としての審議が済んでおります。その結果ですが、タウリンが飼料添加物として適切に使用される限りにおいては、食品を介してヒト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評価されております。

一方、動物用医薬品としても使用されておりますことから、本調査会の評価が必要になるということです。当調査会におきましてもタウリンの検討をお願いしたいと思います。何か御質問、コメントがありましたら、お願いします。御質問はないでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、まとめさせていただきたいと思います。タウリンの食品健康影響評価については、動物用医薬品専門調査会において審議を行った結果、タウリンが動物用医薬品及び飼料添加物として適切に使用される限りにおいて、動物に残留したタウリンが食品を介してヒトの健康を損なうおそれはないと考えられるということで、資料2を基にいたしまして、報告書を取りまとめたいと思います。事務局は作業をよろしくお願いいたします。

○関谷課長補佐 わかりました。では、本案につきましては、委員会への報告後、意見・情報の募集の手続をいたします。意見募集で寄せられた意見への対応につきましては、事務局で内容を取りまとめさせていただきまして、必要に応じて改めて調査会にお諮りしたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

○三森座長 それでは、引き続き、資料の説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 次に、参考資料1を御覧いただきたいと思います。今日は食品健康影響評価でもう一つ、クレンブテロールを予定しておりますが、恐らく審議に時間がかかるものと思われまので、先に参考資料のご説明させていただきたいと思います。

参考資料1を御覧ください。本調査会で御審議いただきまして、食品健康影響評価の結果を厚生労働省に通知した成分について、厚生労働省で暴露評価をして、残留基準値を設定します。設定したことについては、食品安全委員会に報告をするということになっておりまして、その暴露評価の報告が全部で6件ございます。それについて御報告させていただきます。

参考資料の1ページにございます、これはアミトラズというものでございます。

3ページに、殺虫剤、外部寄生虫用剤、ミツバチ寄生ダニの駆除という用途が記載されております。これにつきましては少し飛びますが、11ページを御覧ください。

11ページの「9. ADIの評価」に食品安全委員会の当調査会で御審議いただいた結果、0.0025mg/kg 体重/日というADIが記載されております。これを受けまして、厚生労働省の薬事・食品衛生審議会で基準値案の作成をしました。

33ページを御覧ください。回答しましたADIを基に残留性の試験や暴露を考慮して基準値案をつくっております。この網かけになっているところは暫定のものでありまして、その隣の基準値案という方が新しい基準ということになります。

12ページの11の「(3) 暴露評価」がございます。暴露評価につきましては、これらの基準値案の上限まで、あるいは作物や動物の残留試験の成績等のデータから推定される量のアミトラズが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づいて試算すると1日当たりどのくらい摂取するかという、これは推定摂取量EDIというものですが、これ

が算出されていまして、ADIのどのくらいの割合になるかということが試算されております。

国民平均でいきますと下の表にありますように30.1%、幼児でありますと74.9%というように、暴露評価がされております。

残り5つの成分がございます。38ページには、エトキサゾールの報告の通知文が載っております。

このエトキサゾールは40ページに殺虫、殺ダニ剤ということで概要が載っております。これにつきましても、64ページに現在の基準と基準値案ということで、新しいADIに基づいて設定される基準値が載っております。

そのエトキサゾールにつきましても、同様に54ページに当委員会から答申しましたADI 0.04mg/kg 体重/日に基づきまして、55ページの暴露評価が記載されております。先ほど御覧いただいた基準値案を基に暴露評価をいたしますと、国民平均では4.4%と、ここに記載のような結果になるという報告でございます。

同様の内容でございますが、69ページのオキシリニック酸についてです。オキシリニック酸はキノリン骨格を有する殺菌剤でございます。こちらでも残留基準値が104ページにございます。88～89ページにありますように、ADI 0.021mg/kg 体重/日というものを基に基準値案が設定されまして、暴露評価として、やはりADIに対するパーセントが89ページに算出されております。十分そのADIをカバーできるということになっております。

108～109ページからがシロマジンでございます。こちらは殺虫剤ということで、これも農薬としての用途と動物用医薬品としての用途があります。

残留基準値につきましては、130ページに各作物あるいは畜産物についてのADIを基にした基準値案が記載してございます。暴露評価につきましては、119ページに同様に16.5%から38.9%という結果になっております。

137ページは、バルネムリンでございます。これは抗生物質ということで、豚の細菌感染症の治療に用いられるものでございます。こちらは基準値が145ページになります。これは豚の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、食用部分ということで設定がされております。この暴露評価については144ページにございますように、かなり低い値になっておりますが、0.4～0.9%ということになっております。

最後に149ページからミロサマイシンがございます。ミロサマイシンはマクロライド系の抗生物質でございます。残留基準値につきましては、164ページにございます。豚、鶏、ハチミツということですが、

暴露評価としましては、156 ページでございます。これも 1.2～3.1%ということございまして、ADI を十分下回っているという試算になっております。

以上、6 物質について厚生労働省から報告がありましたので、御報告させていただきました。

○三森座長 ただいまの事務局の御説明ですが、何かコメントがありましたら、お願いいたします。よろしいでしょうか。

それでは、引き続き、資料の説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 続きます、また資料が飛んで申し訳ございませんが、今日お配りした一番後ろに 1 枚紙が付いております、資料 8 を御覧ください。

いわゆるポジティブリスト制度で暫定基準値が設定をされている成分につきましては、動物用医薬品専門調査会の中につくられました確認評価部会で御審議いただいております。その確認評価部会で御審議いただく物質については、こちらの動物用医薬品専門調査会で御了解いただくということになっておりますので、今日新たに 3 つの物質について確認評価部会で御審議をいただきたいということで、それについての御了解をいただきたい案を出しております。

こちらの案ですが、確認評価部会において審議する動物用医薬品は、動物用医薬品専門調査会の運営体制に関する事項によりまして、暫定基準が設定された動物用医薬品であって、優先物質以外のもののうち、動物用医薬品専門調査会が指定するものとなっております。今日は新たに指定していただきたい物質があるということでお諮りしております。

現在、意見を求められております対象となる動物用医薬品は、次の表のとおりとなっておりますが、このうちゴシック体で記載しておりますイソオイゲノールやイソシンコメロン酸ニプロピルなどにつきましては、既に国内外の評価書等の入手が完了して、評価書が複数ある場合に評価結果間に根本的な違いがないというようなものとして、確認評価部会において審議する物質として、既に指定をしていただいております。新たにこの網かけの 3 つの成分ですが、アビラマイシン、クロルスロン及びレバミゾールの 3 つの成分につきまして、確認評価部会で御審議をいただきたいということで、本日お諮りしております。よろしくをお願いいたします。

○三森座長 御説明がありましたように、今回資料が入手できており、資料収集が完了したというものについては、確認評価部会で審議してはどうかということでございます。資料 8 の網かけの物質ですね。アビラマイシン、クロルスロン、レバミゾールの 3 品目については、確認評価部会で審議をしてはどうかということでございますが、特に異議がなけ

れば、そのように決定させていただきたいと思いますが、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

(「異議なし」と声あり)

○三森座長 それでは、そのようにさせていただきたいと思います。

引き続き、資料の説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 続きまして、資料7「クレンプテロールの諸外国における評価状況について」を御覧いただければと思います。

今日、クレンプテロールについて御審議いただくのですが、まず諸外国における評価状況並びに概要について御説明させていただきます。

クレンプテロールは1971年にドイツで、 $\beta 1$ 作用が少なく $\beta 2$ 作用が強いアドレナリン β 受容体刺激薬の探索を目的として合成された数多くのアミノハロゲン置換フェニルエタノールアミン類の中から見出されたということで、気管支拡張作用を有し、また子宮収縮作用を抑制するという作用がございます。

ヒト用医薬品としまして、塩酸クレンプテロールが気管支拡張剤として、海外、国内でも承認されております。動物用医薬品としましては、塩酸クレンプテロールが牛用の子宮弛緩薬として開発されております。それについてはドイツを始め12か国において承認され、販売されており、我が国でも承認されております。

馬用の気管支拡張薬としても承認がされているところでございます。

「諸外国における評価状況」としましては、EMEA及びJECFAでADIを $0.004 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と、かなり低い値で設定をしております。また、FDAにおいては馬用の動物用医薬品が承認されていますが、本製剤のラベルに食用動物には用いないという記載を行うことでの管理がされているということでございます。

EMEAとJECFAの評価に関しましては、いずれもヒトの気管支拡張作用を指標としまして、NOELあるいはNOAELを $2.5 \mu\text{g}/\text{ヒト}$ として安全係数10を適用して、 $0.004 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と設定をしております。

次に、資料4を御覧ください。こちらはクレンプテロールの評価書(案)になっております。クレンプテロールの審議の経過ですが、評価書(案)に記載漏れがございまして、申し訳ございません。

審議の経過としましては、2006年4月に農林水産大臣から、牛の注射剤の再審査に係る食品健康影響評価の要請が来ております。それに伴って厚生労働大臣からも残留基準値設定に係る食品健康影響評価の要請が来ています。

また、その後、2007年1月には、馬の経口投与剤の再審査に係る食品健康影響評価についての要請があり、更に厚生労働省からは、いわゆる二項諮問と言いまして、ポジティブリスト導入に伴う暫定基準がつくられているものに対する評価要請が来ております。そのような経緯に基づいて、今回、調査会にお諮りしております。

1ページでございます。クレンプテロールは繁殖用剤及び循環・呼吸器官用剤と用途が記載されております。クレンプテロールはここに記載のと通りの分子式、化学名等がございます。

「7. 開発の経緯」としましては、先ほど若干御説明いたしましたが、これにつきましては、製剤の評価書（案）で、どういう医薬品なのかということをお紹介させていただければと思います。

資料5をお願いいたします。これは牛の注射剤の再審査に係る評価書（案）になっておりました、この牛のものにつきましては1ページを御覧いただきますと、主剤が塩酸塩の塩酸クレンプテロールで、1バイアル中に塩酸クレンプテロールが1.5mg含まれているというものでございます。

「2. 効能・効果」としましては、牛の難産の原因となる胎児失位、あるいは帝王切開、子宮脱の場合における産科学的処置時の子宮平滑筋の弛緩となっております。

「3. 用法・用量」は、塩酸クレンプテロールとして0.3mgをゆっくりと単回静脈内投与するというようになっておりました、牛については9日間、牛乳については5日間の使用禁止期間が定められております。

もう一つの馬用の製剤につきましては、資料6にございます。

資料6の1ページを御覧いただければと思います。こちらにも塩酸クレンプテロールでございまして、0.0025g含まれております。

「2. 効能・効果」としましては、こちらは肺炎の子馬で見られる呼吸器症状の軽減ということで、気管支拡張作用によるものとなっております。

「3. 用法・用量」でございます。朝夕2回、噴射ポンプを用いて口腔内に挿入したあと押し込むという、強制経口投与となっております。こちらの製剤につきましては、28日間の使用禁止期間が定められております。このような製剤が国内では動物用医薬品として承認がございました。

資料4に戻っていただきまして、2ページの8行目になります。ポジティブリスト制度の導入に伴う残留基準値が設定されている成分でございます。

以上です。

○三森座長 ただいま事務局から、評価対象動物用医薬品の概要について御説明がありました。質問、コメントなどがありましたらお願いいたします。よろしいですか。

それでは、引き続き、資料の説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 資料4の2ページ「II. 安全性に係る試験の概要」。

「1. 体内動態試験」になります。多くの試験が行われております。

妊娠マウス及びラットを用いたものということで、放射標識されたクレンブテロールを単回静脈内投与した結果、胎盤中に高濃度の放射活性が確認されている。ただし、胎児中への取り込みは低濃度ということで、胎児中の総放射活性は母動物に比べては有意に低かったとされております。妊娠ラットに同様に静脈内投与しておりますが、やはり胎盤を容易に通過するということが確認されております。

(2)でございます。27行目からラットの試験データで、空腸上部の両端を結紮し、標識クレンブテロールをその腸管内腔に投与しております。その腸管内での放射活性は消失が2相性を示したということでございます。投与1時間後には投与量の97%が吸収されているということで、かなり吸収性がよいというものでございます。

35行目から「②血中濃度」ということで、こちらは200 μ g/kg体重を単回経口投与しております。3ページに移りますが、この場合は3相性によりまして、減衰をしているということでもあります。また、Wistar系ラットを用いて単回静脈内投与及び経口投与を行っておりますが、両方とも20mg/kg体重/日という用量で投与した結果としては、表1に記載しておりますように、Cmaxは経口で38です。T_{1/2}は3相性に分かれておりまして、phase 1～3ということで、T_{1/2}が異なっております。

更に22行目に移りますが、前処置としてクレンブテロールを6か月間反復経口投与したラットについては、クレンブテロールを単回経口投与した際の血漿中濃度の3～5倍を示したという結果も出ております。また単回投与の結果としても、低値ながらも血漿中薬物濃度の維持が認められ、薬剤の腸管内における持続性効果に起因すると考えられたということでございます。

4ページ「③体内分布」です。Wistar系ラットを用いまして、標識クレンブテロールを単回経口投与し、全身オートラジオグラフィにより分布が調べられております。

放射活性は投与30分、1時間後に全身組織へ広く速やかに分布しておりまして、特に胃・小腸内容物、肝臓、副腎、腎臓、肺。肺はヒトで言うと薬効発現部位ということになりますが、それらの臓器に高濃度の分布が認められております。また、投与8及び24時間後には、胃・小腸・大腸内容物、肝臓等では高濃度、腎臓及び肺では中程度の分布が認めら

れているということでございます。

16行目、ラットに標識クレンブテロールを経口投与した場合ですが、やはり、高濃度の放射活性が肺、肝臓、腎臓等で見られております。

22行目からの試験では、同じく標識クレンブテロールを今度は200 μ g/kg体重投与しております。経口投与24時間後の放射活性は、主に消化管内ということで、投与量の50～60%が胃腸管内に存在したとしています。

5ページに移らせていただきます。静脈内投与5分では、肺における放射活性濃度が最大であるということも知られております。

連続投与ですが、ラットで1日1回7日間、あるいは13日間連続経口投与した場合でございます。7及び13回投与の24時間後の血漿、肝臓、腎臓等のほとんどの組織は飽和傾向を示していたということで、クレンブテロールは組織への蓄積性は少ないのではないかとということが示唆されております。

血漿、肝臓、腎臓について単回投与と比較しますと、連続投与後にはわずかに消失時間の延長が認められたに過ぎず、特定の組織に残留する傾向は認められなかったとしております。

6ページ「④血漿タンパク結合率」でございます。ラットで*in vivo*と*in vitro*で血漿タンパク結合率を調べております。*in vivo*では投与1時間及び24時間後で67.5、81.1%ということで、24時間後の結合率が増加しております。*in vitro*ではタンパク結合率は濃度0.3～310.5ng/mLの範囲で68.5～69.6%とあまり差がないということで、濃度依存性はなく、ほぼ一定の結合率を示したということでございます。

「⑤排泄」です。ラットでこちらも経口及び静脈内投与したものでございます。表4に結果が出ております。尿中に主に出ておりまして、120時間後までですと、経口の場合は尿に67.7%、静脈の場合は70.7%、経口と静脈内投与でもあまり差はないという内容でございます。

一方、17行目から「⑥胆汁中排泄」が調べられておりまして、胆管カニューレションを施したラットで調べております。胆汁中への排泄は投与40～60分後にピークに達して、投与6時間後までに排泄はほぼ完了するというところでございます。

25行目に「⑦腸肝循環」についても調べられておりまして、胆管カニューレションを施されたラットで、十二指腸内に投与して得られた胆汁を別のラットに投与して腸肝循環を調べております。腸肝循環により再び胆汁中に出現する放射活性は、投与1～2時間後にピークに達するというところで、胆汁中の排泄と同様な動きであったということでござい

す。

以上です。

○三森座長 妊娠ラット及びマウスに対する薬物動態試験とラットの薬物動態試験の説明が事務局からありましたが、ここまで何か御質問、コメントはありますでしょうか。

頭金先生、何かありますか。

○頭金専門委員 少し文言の修文をお願いしたい箇所がございます。2ページの16行目「胎児中への取り込みは低濃度であった」という文言がございます。17行目にも「胎児中の総放射活性は母動物に比べて有意に低かった」という表現がありまして、これは同じことを述べているのではないかと思いますので、16行目は削除していただいても結構かと思いました。

修文はそのくらいであります。御説明がございましたところまでのこの薬剤の一般的な性質をまとめますと、主にラットの実験からですが、消化管からの吸収は比較的早く、消失の速度は比較的ゆっくりしています。体内分布につきましては、肝臓、腎臓、副腎です。排泄に関しては尿中で約70%、糞便中に25%程度です。一部は胆汁排泄して腸肝循環するようです。胎盤は先ほどのところに記載してありますが、比較的通過しやすいということが述べられております。

以上でございます。

○三森座長 確認ですが、2ページの16行目と17行目が重複しているということで、どちらを削除するのですか。

○頭金専門委員 16行目「胎児中への取り込みは低濃度であった」を削除していただければよいのではないかと思います。

○三森座長 そうすると、15行目から「投与30分後以内に胎盤中に高濃度の放射活性が確認された」でよいですね。

○頭金専門委員 はい。「また、放射活性は」と続きます。

○三森座長 事務局、よろしいですか。

○関谷課長補佐 わかりました。

○三森座長 ありがとうございます。ほかによろしいでしょうか。

なければ、引き続き、資料の説明をお願いします。

○関谷課長補佐 8ページ「(3)薬物動態試験(イヌ)」でございます。

まず単回強制経口投与が実施されておりました。Cmaxは133ng/mL、Tmaxが投与2～3時間ということで、その後は2相性の減少を示したということでございます。

尿及び糞中の累積排泄率につきましては表 6 に出ておりますが、これもやはり尿が 70% 近くということで、主な排泄経路となっております。

20 行目に、妊娠しているビーグル犬に標識クレンプテロールを単回経口投与した場合、やはり胎盤を通過して胎児から検出されております。母動物に対する総投与量の 0.4% が投与後 4 時間で胎児中に移行したということが記載されております。

続いて代謝でございます。ラット及びイヌということで、表 7 に様々な試験で得られた試料を基に、代謝物の検索をしているということです。

まとめますと 9 ページでございますが、いずれの動物種においても未変化体が主であったということでございます。動物種によって代謝物の種類が若干違うものも出ている。更にはイヌではグルクロン酸抱合体が認められる等の違いがあったということが記載されております。

連続投与においても単回投与の場合と同様に、尿中には未変化体が存在しまして、ついで代謝物 A あるいは B というものが認められております。投与回数による代謝への明らかな影響は認められなかったとしております。

クレンプテロールの作用臓器である肺中には、ほとんどが未変化体で存在し、その他の代謝物は極めて少量だったとされております。

ラットの胆汁中では、主として未変化体、更に極性の高い代謝物の存在が認められております。

続いて、代謝でございます。27 行目から、ラット、ウサギ、イヌ、ヒヒ、牛、馬、モルモットで行われております。これらの動物種での尿中の主要代謝物については、やはり未変化体ということのようです。

10 ページに移ります。ヒヒでも主要代謝物は未変化体 18% ということでございます。

9 行目にありますように、いずれの動物種においても代謝物は類似しており、主な違いは質よりも量であるということが記載されております。

それらの代謝物で、主に 4 種類の代謝物があるのですが、薬理活性を有することが確認されている代謝物は、13 行目にありますように、代謝物 G の 1 種ということで、この代謝物 G のモルモットに対する気管支拡張作用はクレンプテロールの 20% に満たないということで、また残留量もごく微量ということでございます。

また、牛あるいは馬で非常に低い濃度の検出ということなので、クレンプテロールの代謝物は薬理活性及び体内分布量が低いということで、ヒトのリスク評価には未変化体の残留量を確認することが重要であるという結論がされております。

「(6) 薬物動態試験(牛)」に移ります。こちらはまず第1相試験として、投与経路別に、血漿中、乳汁中を見ておりまして、結果が表8にあります。また、尿中、糞中の結果が11ページの表9にあります。やはり尿中に出るということでございます。

第2相試験において、筋肉内投与後の組織中の動態を調べております。11ページの15行目からです。血漿中のCmaxは0.23ng-eq/mLで、Tmaxは2時間であったとあります。乳汁中では0.67ng-eq/mL、Tmaxが7時間。投与79時間後まで検出されたということで、組織中の残留濃度は肝臓、腎臓、投与部位という順で高かったとされています。

これらの1相試験、2相試験で得られた各試料中の放射性代謝物を同定した結果、いずれも主として残っているものは未変化体が認められております。

表10に第1相試験及び第2相試験の平均累積排泄率がありまして、こちらで見ますと尿中がやはり最大で、次に糞中、乳汁中にも一部がという結果になっております。

12ページの9行目から、1日2回、10日間で21回筋肉内投与という試験も行われておりますが、最終投与10日後においても血漿中濃度が0.22ng-eq/mL検出されております。それらの結果から、クレンブテロールは高い吸収性を示して、投与部位での組織結合性は低いということが示唆されております。

21行目に妊娠牛にクレンブテロールを筋肉内投与したという試験がございまして、やはり牛でも胎盤を通過して、胎児組織あるいは眼球にも検出されたという結果が出ております。

以上です。

○三森座長 馬の前までということでしょうか。

○関谷課長補佐 そうです。12ページの25行目までです。

○三森座長 そこまでいかがでしょうか。これもまた頭金先生、お願いできますか。

○頭金専門委員 この薬剤について繰り返しになりますが、少しまとめてみますと、先ほど申し上げた点に加えまして、この箇所では代謝物についての検討が行われております。この薬剤を投与したときの残留部位や尿中あるいは糞中に検出される主な物質は未変化体です。

また活性代謝物に関しては一部でできるようでございますが、生成される量は非常に微量であったということです。代謝物は幾つもできておりまして、代謝経路に関しましてはデータがありませんが、かなり複雑なようです。

以上でございます。

○三森座長 ありがとうございます。ほかにございますか。

なければ薬物動態試験の馬以降でしょうか。事務局、よろしく申し上げます。

○関谷課長補佐 引き続き、御説明させていただきます。

12 ページの 26 行目、馬の薬物動態ということで、こちらにも連続投与で 1 日 2 回、21 日間経口投与したときの動態が調べられております。やはり傾向としては、牛やその他の実験動物等と大きく変わらないものということでございます。

13 ページに、サル、ヒヒでも薬物動態試験が行われております。やはり尿中の排泄が主という、同様の傾向が出ております。

23 行目から「(9) ヒトにおける知見」ということでございます。健常人のボランティアによるクレンブテロール塩酸塩の単回経口投与では、ヒトでもやはり尿中に 67%、糞中への排泄は微量であったということで、尿中における主要排泄物は未変化体とされています。実験動物での報告と類似していたということでございます。

30 行目からは「(10) 残留試験(牛)」でございます。こちらはホルスタイン種牛を用いまして、塩酸クレンブテロールを単回静脈内投与。これは臨床投与経路でございますが、申し訳ございません、用量が間違っておりまして、mg/kg 体重ではなくて、mg/頭でございます。1 頭当たりの用量に訂正をお願いいたします。

その後に出てくるところもすべて同様でございます。これは常用最高量が 0.3mg/頭、2 倍量が 0.6mg/頭ということで、それぞれ投与しまして、結果が 14 ページの表 11 にございます。こちらにも表の中の投与量が間違っております。すみません。

投与 6 日後には、いずれの臓器においても、2 倍量投与であっても 0.1ng/g 未満、検出限界未満ということになっております。

同様の試験が別の試験として行われておりますが、試験成績は同様です。14 ページの 9 行目から、表 12 に結果が出ております。こちらではやはり投与 6 日後に 0.1ng/g 未満になるという結果が出ております。

15 ページの 5 行目から残留試験で、こちらは乳汁の結果があります。こちらにも訂正をお願いしたいと思いますが、0.3 及び 0.6mg/頭ということでございます。同様のドーズで残留試験が行われておりまして、表 13 に結果が出ております。60 時間後には乳汁が 0.1ng/g 未満になっております。また、血漿も測定しており、0.3mg/頭では 6 時間、0.6mg/頭では 24 時間で検出限界未満になっているということでございます。

もう一つ、また同じ設計で行われた試験が 16 ページの表 14 に結果が出ております。若干先ほどの試験より早めに消失しておりますが、48 時間には乳汁中で検出限界未満となっております。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。馬から後の薬物動態試験のデータと残留試験についての御説明がありましたが、どなたか御質問はございますか。

頭金先生、何かございますか。

○頭金専門委員 これもまた繰り返しになりますが、主にこの場所では残留試験について調べられておりまして、牛における残留試験では、投与6日でほとんど検出限界以下になったということでございます。

また、乳汁につきましても、投与後60時間あるいは48時間以内に検出限界以下になったということでございます。前の場所で、乳汁中の牛の実験だったと思いますが、排泄率は投与の2%くらいであるというデータも記載されていたと思います。

以上でございます。

○三森座長 ありがとうございます。ほかにありますでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、引き続き、事務局から資料の説明をお願いします。

○関谷課長補佐 本日、病理担当の専門委員の先生が御欠席ということもありまして、順番で行きますと次は毒性試験なのですが、先に生殖発生毒性試験を御説明させていただきたいと思います。よろしいでしょうか。

○三森座長 お願いします。

○関谷課長補佐 では、28ページです。「5. 生殖発生毒性試験」ですが、こちらは寺本先生と江馬先生から、大分修文をしていただいております。資料では妊娠確認日を妊娠0日としているものと1日としているものが混在しているため、以下の記載では妊娠確認日を妊娠0日ということで、統一して記載しております。

「(1) 1世代繁殖試験(ラット)」でございます。強制経口投与0、1、7、50mg/kg体重/日のドーズによる1世代繁殖試験が実施されております。雄は交配10週前から交配期間を通して、雌は交配2週前から妊娠13日あるいは離乳時まで連日投与したということでございます。ラットを用いた周産期及び授乳期投与試験において、7mg/kg体重/日以上の投与群で生存児数の減少及び死産児数の増加が認められたということで、この試験では対照群及び50mg/kg体重/日の母動物から生まれた児動物を出生後に交叉哺育をしまして、これらの影響が被験物質の胎盤を介した胎児への作用なのか、あるいは母動物の哺育能の低下によるものなのかを確認したということです。

更にβ刺激薬には心筋壊死の誘発が知られているということから、心臓の病理組織学的検査と組織化学的な検査を行っております。

結果としまして、親動物について死亡例は認められなかったとしております。50mg 群においては雄で体重増加抑制、あるいは雌で妊娠期間中の体重増加抑制が認められております。妊娠 13 日の胚生存率、胚死亡吸収率等には投与による影響は認められなかったとされております。

児動物については、50mg/kg 体重/日で死産児数の増加、生存児数の低下が認められております。生後 1 日までに全児が死亡するということが起こっております。

先ほど御説明をした対照群と 50mg 投与群で交叉哺育をした場合でも、50mg/kg 体重/日投与群の児動物で死亡が認められています。

一方、逆に 50mg/kg 体重/日投与群の母動物に哺育された対照群の児動物においても、授乳期間中に生存児数の減少が認められたということです。投与の影響による母動物の哺育能の低下、あるいは児動物への被験物質の乳汁暴露による生存に対する有害影響が示唆されております。

29 ページに飛びます。この試験において、結果として、親動物では 50mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制が認められた。親動物に対する NOAEL は 7 mg、児動物では全投与群で体重の減少が認められたことから、NOAEL は設定できずに児動物に対する LOAEL として 1 mg/kg 体重/日となります。

17 行目からは「(2) 2 世代繁殖試験 (ラット)」です。こちらは先ほどの試験が高投与量ということで、今度はヒトの服用量を基に追試をしております。強制経口投与で、こちらは 0、1.5、7.5、15 μ g/kg 体重/日という用量で 2 世代繁殖試験を実施しております。雄は交配 10 週前から、雌は交配 2 週前から妊娠期間終了まで連日投与を行っております。

この結果につきましては、35 行目から、雄の親動物に興奮が認められたということから、親動物に対する NOAEL は 7.5 μ g/kg 体重/日、児動物では投与に起因する影響は認められなかったことから、NOAEL として 15 μ g/kg 体重/日という結果となっております。

30 ページの 13 行目から「(3) 催奇形性試験 (ラット)」が行われております。

まずラットにおいて、妊娠 7 日目から 17 日に塩酸クレンプテロールを強制経口投与しております。

○三森座長 1 世代繁殖と 2 世代繁殖試験の説明がございましたが、ここまでについて御質問、コメントがありましたらお願いいたします。

30 ページの上の網かけですが、これは委員からの質問なのですか。

○関谷課長補佐 網かけは、事務局から専門委員の先生方にこの評価書をお送りしたときに、これでいかがでしょうかというような御質問です。その上に二重線で記載されている

のが、専門委員の先生方からの御意見ということになります。

○三森座長 これは江馬先生、寺本先生のどちらからですか。

○寺本専門委員 これは江馬先生です。

○三森座長 御説明いただけますでしょうか。

○寺本専門委員 最初に1世代から行きます。28ページの21行「対照群及び50mg/kg体重/日投与群の児動物（各3例）について」とされていますが、これは生後1日の児動物と補足を入れておいていただきたいのです。

29ページの17行「2世代繁殖試験（ラット）」と、一応そのままにしてありますが、いわゆる通常の2世代繁殖試験ではございません。これは交配前から投薬を始めて、妊娠終了までで投与をやめておりますので、F1が生まれた以降には投薬を行っていないということで、通常の2世代繁殖試験とは異なりますが、最終的にはF2の子どもまで調べておりますので、表現としてはこのままにしております。

28行で、15 μ g/kg体重/日投与群の雄に投与13日に興奮が認められたという、1日だけと読み取りますので、これは「に」を取って、投与13日から1週間興奮が認められたと記載していただきたい。

繁殖試験については、修正等はそういうことですが、いわゆる繁殖毒性としては認められない。主として出てくる影響は生まれてからの子ども、あるいは周産期、出産前後の時期から出生後の子どもに死亡が起きるところが一番の影響かと思えます。

あとで多分問題になると思うのですが、29ページの「(2) 2世代繁殖試験（ラット）」で、最高投与量は15 μ g/kg体重/日という非常に低い用量で試験を実施しているにもかかわらず、高用量群で雄に興奮が1週間見られたと。これをどう解釈したらよいのかよくわかりません。

それと基の報告書に当たってみても、結果のところでは明確に記載しているのですね。興奮状態が起きたと。その興奮の状態も音などの刺激に対して非常に敏感になって、飛び上がったり、つかもうとすると引っかいたりという状態が20分前後くらいの時間継続した。それ以降はまた正常な状態に戻るということが1週間くらい継続した後、正常な状態に戻ったということです。結論としては全く触れられていませんが、また、個体表がないので、全例にこれが出たのか、一部の動物に起きたのかが記載されていませんし、わかりません。ただ、記載としてはそのように記載されているので、全く無視もできないということで、一応これは影響と取っております。それが30ページの一番上の1～3行で、江馬先生が記載された部分でございます。これは無視するわけにもいかないかなと思っております。

ます。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。そうしますと、29 ページの 35 行目ですか。「本試験において、雄親動物に興奮が認められたことから」ということで、これを一応影響とみなし、興奮が見られたことを投与に関連すると取られたということですね。

○寺本専門委員 はい。

○三森座長 では、30 ページの 1～11 行目は、もう削除でよろしいですか。記載しておく必要はないですね。

○寺本専門委員 はい。

○三森座長 ありがとうございます。事務局、よろしいですか。

○関谷課長補佐 わかりました。

○三森座長 引き続き、30 ページの 13 行目の催奇形性試験から説明をお願いします。

○関谷課長補佐 「(3) 催奇形性試験(ラット)」でございます。強制経口投与で、0、0.4、2、10mg/kg 体重/日で、妊娠動物の 3 分の 2 を帝王切開して、胎児を検査した。残りの 3 分の 1 については、自然分娩をさせて、得られた F1 を離乳後も飼育して、内臓、骨格検査等を行っております。

母動物については試験期間中、投与に起因する死亡例はなかったということで、一般状態等にも影響は認められなかったとされています。体重、摂餌量や摂水量については、全投与群で投与初期に一過性の減少が認められたということですが、直ちに对照群と同程度まで回復しております。

2 mg/kg 体重/日投与群で胎児体重の減少が認められております。出生後の児動物の検査では、10mg/kg 体重/日投与群の出生率の低下、あるいは雌児の体重増加抑制が認められております。また、第 6 胸骨核未化骨、上後頭骨及び仙尾椎骨の骨化遅延、肋骨湾曲はいずれの投与群の出生時にも観察されなかったということで、胎児で見られたこれらの骨格所見は一過性の変化と判断されるということでございます。

31 ページです。本試験において、母動物では投与に起因する影響は認められず、F1 児では 2 mg/kg 体重/日投与群の胎児に体重減少が認められたということで、母動物に対する NOAEL は 10mg/kg 体重/日、F1 児に対する NOAEL は 0.4mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかったとしております。

8 行目からはラットの試験で、妊娠 5～14 日に塩酸クレンプテロールを強制経口投与、これは 0.01、0.2、1 mg/kg 体重/日投与しまして、妊娠 20 日に胎児を検査しております。

母動物につきましては死亡例もなく、また一般状態等に影響は認められなかったとされており、胎児につきましては、吸収胚数、生存胎児数には影響は認められなかったということです。また奇形の発現率に投与による影響は認められなかったとされており、本試験における NOAEL は 1 mg/kg 体重/日ということでございます。催奇形性は認められなかったとしております。

20 行目から、ラットで妊娠 8～13 日に強制経口投与した試験がございます。フロントが異なるフロントになってしまっていますが、母動物については試験期間中に投与に起因する死亡例はなく、一般状態では 100mg/kg 体重/日で脱力、過敏あるいは血様の膣分泌物が認められております。

投与期間中の体重は、10mg/kg 体重/日以上投与群で増加抑制が認められております。また剖検では子宮角の粘膜出血が 1 mg/kg 体重/日以上で認められております。発現頻度に用量依存性はなかったとされております。

胎児につきましては、10mg/kg 体重/日以上投与群で、生存胎児数の減少、吸収胚数の増加、着床後胚／胎児死亡率の増加及び奇形発生率の増加が認められております。主な奇形は肋骨奇形及び椎骨の分離というものでございます。

自然分娩群では出生時に 100mg/kg 体重/日投与群で生存児数の低下、平均体重の減少が認められております。

この試験においては、母動物で 10mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制が認められ、F1 児では 10mg/kg 体重/日投与群で胚／胎児死亡率の上昇等が認められたということで、母動物と F1 児に対しては NOAEL が 1 mg/kg 体重/日と考えられたとしており、また、催奇形性についても 10mg/kg 体重/日以上で認められたとされております。

14 行目からラットの試験ですが、妊娠 8～17 日目に塩酸クレンブテロールを強制経口投与しております。妊娠 21 日に各群 20 匹を帝王切開して、残りの 5 匹を自然分娩して観察をしております。

母動物については、25 例中 6 例に最高投与量で死亡が認められております。これは投与期間が先ほどの試験よりも長期であったということに起因すると考えられたとしております。有意な体重増加抑制も 100mg/kg 体重/日投与群で認められております。胎児につきましては、10mg/kg 体重/日以上投与群で生存胎児数の減少、100mg/kg 体重/日投与群では吸収胚数の増加、胎児体重の有意な減少が認められ、やはり奇形胎児の発現率に上昇が認められています。

出生児動物につきましては、100mg/kg 体重/日投与群で、出世児生存児数及び体重の減

少が認められております。哺育期間中には耳介展開及び遊泳能の遅延が認められております。

以上のことから、本試験においては、母動物につきましては100mg/kg体重/日投与群で衰弱や死亡等が認められ、F1児では10mg/kg体重/日投与群で生存胎児数の減少等が認められていることから、母動物はNOAELが10mg/kg体重/日、F1児はNOAELが1mg/kg体重/日と考えられたということです。100mg/kg体重/日以上で催奇形性が認められたという結論になっています。

続きまして「(4)周産期及び授乳期投与試験」でございます。こちらは妊娠14日から分娩3週間まで、塩酸クレンブテロールを強制経口投与しております。母動物は分娩20日後に剖検をしまして、児動物は生後20日に剖検をして、X線検査による骨格異常を調べております。

母動物につきましては、投与に起因した一般状態の変化は認められなかったとされております。摂餌量において全投与群で用量依存性の減少が認められております。また、児動物については出世児において、7mg/kg体重/日以上投与群で生存児数の減少、死産児数の増加が認められております。また、生後1週間で7mg/kg体重/日以上投与群の生存児数が減少し、50mg/kg体重/日以上では全例が死亡したということでございます。

体重は出生時あるいは授乳期間を通じて、全投与群で減少が認められたということで、母動物、児動物ともにNOAELは設定できずにLOAELを1mg/kg体重/日としております。

更に31行目から、ウサギの催奇形性試験です。こちらは妊娠6～18日に投与しまして、29日に胎児を検査しております。母動物については投与に起因する影響はなかったということですが、胎児については生存胎児数あるいは奇形胎児の発現頻度には影響はなかったということですが、0.1mg/kg体重/日以上では骨格変異を有する胎児が増加したということです。

本試験におきましては、母動物は影響がなかったということですが、児動物0.1mg/kg体重/日以上で骨格変異が増加したということで、母動物はNOAELが0.3mg/kg体重/日、胎児に対するNOAELが0.03mg/kg体重/日、催奇形性は認められなかったとされています。

更に13行目から、ヒマラヤウサギの試験も実施されておまして、この試験では母動物で摂餌量の減少、心臓及び肝臓の絶対及び比重量の増加等が認められ、あるいは胎児では2mg/kg体重/日以上投与群で生存胎児数の減少が認められて、結果として、母動物はNOAELが2mg/kg体重/日、胎児に対するNOAELは0.4mg/kg体重/日ということで、この試験では催奇形性は認められていません。

また、別の試験におきましても、同様のヒマラヤウサギによって試験を行っておりますが、以下のような試験結果となっております。

35 ページです。この試験では、母動物では 50mg/kg 体重/日で体重摂餌量、摂水量の減少が認められている。胎児では 50mg/kg 体重/日でやはり吸収胚数の増加等が認められているということで、母動物及び胎児に対する NOAEL が 1 mg/kg 体重/日とされております。50mg/kg 体重/日投与群では、奇形胎児の増加も観察されております。

以上です。

○三森座長 ラットの催奇形性試験、ラットの周産期及び授乳期投与試験、ウサギの催奇形性試験の説明がありましたが、ここまですつきまして、何かございますか。

寺本先生、お願いできますか。

○寺本専門委員 催奇形性試験はたくさん実施されていますが、総じて繁殖試験も含めてですが、試験は 70 年代あるいは 80 年代に実施された試験で、いずれも古い試験です。数はたくさん実施されています。このほか吸入暴露による試験も含まれていますが、十分な数の経口投与の試験がありますので、吸入試験のデータについては、ここでは記載しておりません。

催奇形性については、ラットもウサギもそうですが、親動物に影響が出るような用量になると、胎児に死亡が起きたり、体重減少が起きたりというようなことで、とても用量が高くなったときには、生き残った子どもの中に異常が出てくるということになります。催奇形性があるとしていますが、ラットの試験では、肋骨湾曲と記載されていまして、現在ではこれは奇形の分類ではなくて、変異に分類されているような種類のものであります。ただ、報告書では奇形と記載されていまして、はっきり確認ができませんので、一応、「催奇形性」とそのままにしております。

34 ページの 1～4 行にかけての部分で、結論として 0.1mg/kg 体重/日以上投与群で、骨格変異が増加したのを影響として取っています。それで胎児に対して NOAEL は 0.03mg/kg 体重/日としていますが、この 5～11 行で事務局からのコメントが記載されています。これに対する返答は記載していませんが、この投与量では胎児体重には影響がないのです。それにもかかわらず、骨化の遅延が起きているということなので、これを影響と判断しています。

補足としては、以上です。

○三森座長 ありがとうございます。31 ページの 29～31 行目の事務局からのコメントについては、対応済みだということですね。10mg/kg 体重/日以上と修正すべきでしょうかと

いうことですが、これはもう上の文章で変わっていますからよろしいですね。

○寺本専門委員 はい。

○三森座長 これは削除して、次の 32 ページの 10～12 行目でしょうか。このところも EMEA と JECFA での評価がありますが、上の表で 1 mg/kg 体重/日と取っていますね。これもよろしいということですね。

○寺本専門委員 そうです。

○三森座長 34 ページですが、網かけの部分の 5～11 行目ですが、これは今、説明がありまして、胎児で NOAEL0.03mg/kg 体重/日を取っているということですね。したがって、ここも網かけの部分は削除です。

34～37 行目でしょうか。これはその下の 38 行目に、発現率が低いので影響とはしないでよろしいということですね。

○寺本専門委員 はい。

○三森座長 ここも削除するというにさせていただきたいと思います。

そのほかに何かありますでしょうか。

○寺本専門委員 前の部分ですが、29 ページです。15 μ g/kg 体重/日投与群で雄の親動物に興奮が起きたというところですが、一応コメントの部分は削除していただきましたが、これをどう考えたらよいかは、一般毒性の先生方の意見もお聞きした上で最終判断したいと思います。

○三森座長 いかがでしょうか。本日は寺岡先生、津田先生がいらっしゃいますが、29 ページの 28～30 行目でしょうか。親動物が投与 13 日から 1 週間、興奮が見られたということですが、これを一過性と取るのか、それとも影響と取るべきかということで、寺本先生と江馬先生は影響と取るべきではないでしょうかということです。いかがでしょうか。

ほかに生データはないのですか。

○寺本専門委員 ないです。

○三森座長 JECFA の評価書は。

○寺本専門委員 JECFA でも、これについては全く取り上げていないのです。少し奇妙なのは、これは 15 μ g/kg 体重/日という非常に低い用量ですが、ほかの試験はすべて mg 単位のもっと高い用量で試験をして、しかも強制経口投与という同じような投与方法を使って試験を実施していますが、ほかの試験ではこの記載はありません。

○三森座長 いかがいたしましょうか。さらに高用量で出てよいはずなのに、出ていないということですね。

○寺本専門委員　そうです。単に記載がないのか。これは基の報告書の中には、これは 15 μ g/kg 体重/日のグループですが、the males of D3 were slightly nervous and excitable on the 13th day of dosing ということで、Noises startled the animals and made them jump and they showed more scratching and rubbing movements と記載されているのです。したがって、投与の技術に関連したような部分もあるのか、よくわかりません。ただ、明確に反応としては違ったということが記載されているのだと思います。

○三森座長　JECFA と EMEA は一時的な興奮ということで、影響として取っていないのですね。

○寺本専門委員　一時的興奮というのも触れていなかったのではないかと思います。

○三森座長　いずれにしても、この所見については触れていなくて、15 μ g/kg 体重/日の NOAEL を出しているのですね。

○寺本専門委員　そうです。

○三森座長　いかがいたしましょうか。

津田先生、ここはお目とおしいただきましたか。

○津田専門委員　詳しくは見えていません。

○寺本専門委員　原文はこれです。

○三森座長　いずれにしても、その根拠となるデータが手に入らないということですね。非常に低い値ですが、後のヒトへの影響というところで、もっと低い値で有害作用が出ていますので。

○寺本専門委員　ヒトの NOAEL と比べれば、まだ 200 倍くらい開きがあります。

○三森座長　でも、JECFA の資料しかないのですね。

○津田専門委員　確かに記載してあるデータがないのですが、時間が短いですね。これはストマックチューブで投与していますから、薬物の効果を考えるのであれば、高いところでもっと何かあってもよいのではないのでしょうか。そうすると、寺本先生がおっしゃったような、例えば手技など様々なものの影響があったのを、何でも記載しておくということで記載したのだと考えれば、あまり重要視しなくてもよいと私は思います。

しかも薬物の作用から考えて、このような影響は、それほど認められているものではないので、なくてもよいのではないかと思います。

○三森座長　そうすると、29 ページの NOAEL が変わってまいりまして、1 段階上の用量になりますね。

○津田専門委員　1 段階上でよいのではないですか。

○三森座長 よろしいでしょうか。

○寺本専門委員 この剤の作用として、こういうことが起こり得るということであれば、考えていかなければいけません、起きないだろうということであれば。

○三森座長 そうしますと、JECFA の記載と同じような形にしておきましょうか。29 ページの 35 行目ですが「雄親動物に興奮が認められたことから」は削除ですね。

○寺本専門委員 そうなりますね。

○三森座長 親動物に対する NOAEL は $15 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日となりますね。そのように変更させていただきたいと思います。よろしいでしょうか。

○寺本専門委員 はい。

○三森座長 ほかによろしいでしょうか。

なければ、次の 35 ページの「6. 遺伝毒性試験」になります。事務局、よろしくお願ひします。

○関谷課長補佐 35 ページの 9 行目から「6. 遺伝毒性試験」です。遺伝毒性に関する各種 *in vitro*、*in vivo* 試験を表 15 と 16 にまとめてあります。

結論としましては、36 ページに記載してあります。*in vitro* の細菌を用いた復帰突然変異試験、動物細胞を用いた染色体異常試験、前進突然変異試験のいずれにおいても代謝活性の有無にかかわらず陰性を示した。一方、マウスリンフォーマを用いた前進突然変異試験やヒトリンパ球を用いた染色体異常の試験では一部増加が認められたが、再現性や用量依存性は認められなかった。更に *in vivo* の染色体異常試験の結果は、いずれも陰性ということで、塩酸クレンブテロールは生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えたとしております。

以上です。

○三森座長 本日、御欠席の能美先生と下位先生から、何かコメントはありましたでしょうか。

○関谷課長補佐 コメントをいただきまして、二重線で消えていたり、二重線の下線が引いてあったりというところは、下位先生と能美先生から御修文をいただいたところです。

○三森座長 特段問題となる遺伝毒性はないという結論に御同意いただいているということですね。

○関谷課長補佐 そのように思います。

○中村専門委員 その表の中で「*Salmonella.*」とありますが、点は削除していただいて、「*E.coli*」は E となっていますが、最初なのでここは省略しないでピリオドをとってくだ

さい。

その次のカラムでは、最初に出てきたので「S.」でよいのですが、*E.coli* も出てきたのだから「E.」でよいということです。

○三森座長 事務局、よろしいですか。

○関谷課長補佐 わかりました。

○三森座長 修正をお願いいたします。

なければ、引き続き、資料の説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 36 ページの 11 行目「7. 刺激性試験」です。

皮膚刺激性がウサギで行われていますが、28 日間閉塞塗布した結果、刺激性は認められなかったとしております。

筋肉内刺激性試験におきましては、ウサギですが、筋肉内に製剤を 0.5mL 投与した結果、ごく軽度の出血、浮腫及び壊死が認められたということです。

眼粘膜刺激性試験、ウサギでございます。中程度の刺激性が認められたということですが、48 時間後には回復をしております。

免疫毒性試験。皮膚の感作性試験が行われています。陰性という結果が出ております。

30 行目から「9. 一般薬理試験」がございます。クレンブテロールの各種筋肉臓器への作用を β -受容体刺激薬であるイソプロテノール、サルブタモール及びクレンブテロールの代謝物である代謝物 A の作用と比較検討した一般薬理試験が実施されております。結果は表 17 以降に出ております。

こちらに関しましては、寺岡先生から修文をいただいております、お手元にクレンブテロール修文抜粋という資料を配付させていただいております。そちらを御覧いただければと思います。こちらに従って説明をいたしますと、表 17 のように主として $\beta 1$ -受容体を有するに心房、消化管においては、クレンブテロールはイソプロテノールよりもかなり弱くサルブタモールと同じ、もしくは更に弱い。

$\beta 2$ -受容体を有する血管及び気管平滑筋においては、クレンブテロールの作用がイソプロテノール、サルブタモールと同じ、もしくは強いということで、一方、プロスタグランジン F₂ α 及びプラジキニンで収縮した気管においては、その作用はイソプロテノールに比べて弱かったが、最大効力は同じであったということが記載されております。

自発性収縮を起こした気管平滑筋においては、クレンブテロールの効力はイソプロテノールよりも強く、最大反応は同じであったということで、クレンブテロールは結論としては $\beta 2$ -受容体に対して比較的選択性が高いということが確認されたとしております。

ヒスタミンによる気管狭窄も緩解したということから、気管支喘息に有効であるということが示唆されています。骨格筋収縮に対する影響は認められなかったとされております。また、代謝物 A はすべての臓器において明らかな作用は示さなかったと結論されております。

次のページからは表が始まっておりますが、こちらにも二重線の下線の部分を寺岡先生から修文をしていただいております。

資料 4 に戻っていただきまして、39 ページの 5 行目です。表 18 には循環器系、子宮、糖代謝等に対する作用、あるいは β -受容体刺激薬であるイソプロテレノール等との比較ということで、同様に表が付いております。

42 ページまで飛びまして、今度は抗アレルギー作用をサルブタモールと比較した一般薬理試験が行われておりまして、この結果は 43 ページの表 19 です。クレンブテロールの *in vivo* 試験での抑制作用は、低用量で用量依存的に認められているということで、クレンブテロールはサルブタモールよりも強い作用を示している。 *in vitro* 試験において、クレンブテロールのヒスタミン遊離に対する抑制作用は高濃度で認められたもの、サルブタモールよりも強い作用があったということになっております。表 19 の結果の結論として記載されています。

以上です。

○三森座長 36 ページの刺激性試験ですね。そこから免疫毒性試験、更には一般薬理試験についての概略の説明がありましたが、ここまでのいかがでしょうか。コメントなどありましたら、お願いしたいと思います。

○津田専門委員 こうしてくださいということではないのですが、まず皮膚刺激性試験の投与量不明という記載は必要ないのではないかと思います。次のウサギの品種不明も必要ない。8. 免疫毒性試験ですと、JECFA ではこのように記載してありますが、EMEA では感作性物質とは考えられなかったという表現になっているのです。

次ですが、これは御相談です。まず表 17 は全部削除する方がよいと思います。なぜかと言いますと、例えば「摘出回腸」は、これを見ても何であるか多分わからないと思うし、これは全部 *in vitro* なのです。言いたいことは何かというと、 $\beta 1$ 、 $\beta 2$ をやってみたら、大体 $\beta 2$ に選択性が高かった。寺岡先生に修正いただいた文章の内容でしかないのです、この表は全部削除したらどうかという提案です。

次は修正しようがなくメールしなかったのですが、一般薬理の表 18 は *in vivo*、生体です。ここには投与は IV があり IA があり PO があり、様々混ざっていますので、それは

記載することにして、その代わりに例えば表 18 で言いますと、①のクレンブテロールの直接作用は 10 からあったという、用量依存であって血圧の低下があったとわかりますが、2 番目のクレンブテロール投与前後は不要ですから、②は削除する。

局所血流に対する作用は、これもみんな IA なのですが、IA の投与を上にしておいて、比較する薬は要らないと私は思うのです。例えばクレンブテロールは大体 $0.1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 投与以上で FBF が増加したということを知っていればよいことであって、それに対してサルブタモールなどは見てもよくわからないというか、大変なことだと思いますので、それは削除する。脚注もカットになります。

次に行きます。摘出子宮。これは摘出ですから必要ないと思います。ここに入れるのではなくて、*in vitro* のデータでしょう。何 mol ですから、これは場合によれば、なくてよいと思います。ただし、その少し上にある正体位子宮は、同じ系統の実験ですから、その上につなげると読みやすくなってくのではないのでしょうか。

次の項目では PO にして、乳酸、グルコン酸や脂肪酸のいわゆる β 作用を入れているのだが、これもクレンブテロールだけにする。イソプロテノール、サルブタモールではどうなるかということとはそんなに大きな意味はなくて、要するに生体で大体こういう作用があるのだということがわかればよいのではないかと思いますので、それを削除します。そうすると、このところは全部代謝系で別になりますね。

次に、今度はカラゲニンの浮腫。これも前進ですから、入れるのなら入れてもよい。局所麻酔をしているので、むしろ後ろのデキストランと重なる内容ですね。したがって、そちらに合わせて、次にアレルギーを足す。そこにはサルブタモールは全て必要ない。

ここで全体として一般薬理的に、これは教科書的な話でわかっているのですが、 $\beta 2$ が比較的選択性が高いよということがわかって、それが生体でどのくらいから作用が出ているかがわかるという内容でどうでしょうか。

○三森座長 寺岡先生、いかがですか。

○寺岡専門委員 津田先生の言われたことは、私も多少感じていまして、例えば 40 ページの一番上のクレンブテロール作用量とカラムの右から 2 番の 10 の 10 乗と記載してあるのは間違っているのですが、これを直そうかなと思ったのですが、血圧心拍数を $\text{Max}13\text{dLV P}/\text{dt}$ など、これに対して被験物質の作用が様々あって、これはそれぞれによって実は作用量が違うのです。したがって、非常に記載しづらいので、これまでの一般薬理の文章でも、こんなにすごく表を使って細かく詳しく記載した例は、少なくとも自分は知らないもので、これだとかえって本文というか、文献を見なければわからないように思うのです。したが

って、そういう意味でも基本的にこの表はかなり割愛して、文章でまとめた形で直す。文献を引いているわけですから、そうされてはいかがかなと、津田先生の御意見に賛成いたします。

○三森座長 ありがとうございます。先に 36 ページの 11 行目「7. 刺激性試験」です。

14 行目の「投与量不明」、17 行目の「品種不明」は削除するということによろしいかと思えます。

30 行目の「9. 一般薬理試験」です。37 ページの表 17 は *in vitro* のデータですので、その前の 1～13 行目でフォローできるので削除ということですね。

○津田専門委員 そうです。

○三森座長 38 ページの表も削除で、39 ページの表 18 については、*in vivo* のデータは入れていきましょと。そして、クレンブテロールだけに限定して、イソプロテルテレノールやサルブタモールについての記載はすべて削除するということです。

○津田専門委員 そうですね。それから、前処置でどうのこうということも削除する。つまり純粋にクレンブテロールが一般薬理的にどういう作用だったかがわかるだけでよい。

○三森座長 それでは、これはかなりの修正になりますので、御担当の津田先生と寺岡先生で、こここのところは修正をお願いできますか。

○関谷課長補佐 事務局で案をつくりまして、先生方に削除が妥当かどうかというところを見ていただければと思います。

○津田専門委員 図か何かで送ってもらえれば、見て訂正できると思います。

○三森座長 事務局が修正案をつくっていただいて、それをお二人にチェックしていただくということによろしく願いいたします。

○関谷課長補佐 よろしく願いいたします。

○三森座長 以上で一般薬理はすべておしまいになったのですが、44 ページでしょうか。事務局から、説明を引き続きよろしく願いします。

○関谷課長補佐 続きまして「10. ヒトにおける知見について」ということで、44 ページの 2 行目からになります。

これは吸入投与ということで、患者にクレンブテロールを吸入投与したときの試験があります。軽度な血圧の低下が認められたが、心電図検査では頻脈は認められなかったとされており、心不整脈患者に同用量のクレンブテロールを吸入投与しても、異常は認められなかったとあります。

年齢 34～62 歳の気道疾患患者に塩酸クレンブテロールを単回吸入投与した場合に、いず

れの用量においても5分以内に鎮痙作用が生じた。作用は投与30分から3時間後で最大となっておりまして、6時間後まで持続したとされています。5 μg /ヒト以上の用量に比べると、2.5 μg /ヒトでは遅かったということで、肺機能への明らかな影響は5 μg /ヒト以上投与群、これはkg体重にしますと0.083 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日ですが、認められ、ごく軽度な影響は0.042 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日でも認められたとされています。これは吸入投与のデータです。

「(2) 単盲検クロスオーバー試験」。こちら慢性の閉塞性気道疾患患者に対して、単盲検のクロスオーバー試験を実施しております。4日間の投薬期間のうち、初日はプラセボを投与しまして、残りの3日間で各用量のクレムテロールを無作為に割り当てて、経口投与しています。

1、2.5、5 μg /ヒトという用量です。気管支抵抗、胸郭内ガス量、橈骨動脈拍動頻度、血圧について検査をしております。観察終了後、サルブタモールによる吸入投与を行いまして、吸入による気管支鎮痙作用についても確認しております。

本試験におけるNOAELは5 μg /ヒト/日、体重kgに換算すると0.08 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と考えられたとされております。下に表が出ております。

45ページには経口投与の試験で、やはり気管支鎮痙作用についての試験が実施されております。試験ではA、Bの2つのグループに慢性閉塞性の気道疾患患者を分けまして、各用量のクレムテロールを単回経口投与したということです。投与後に肺活量等の検査を行っておりまして、結果が表21に出ておりますが、A群は5 μg /ヒト以上で急性の気管支拡張作用その他の作用があったと記載されております。

B群ですが、2.5 μg /ヒトまで、プラセボと有意差はなしということで、1 μg /ヒトで気道抵抗の低下が認められているが、用量依存性はないとされていまして、結論としてはNOAEL 2.5 μg /ヒト/日で、0.042 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日という結論を出しております。

18行目には「(4) 子供への投与試験」。子どもにクレムテロールを経口投与したときに、軽度な頻脈が認められたということです。

46ページ「(5) 女性への投与試験」ということで、これは30錠、0.6mgを30歳の女性に投与したときに、頻脈と高血圧が1時間持続したということですが、いずれも回復が認められたということです。

妊婦に対する経口投与も行われております。血漿中濃度がここに記載されているように測定されておまして、急速に定常状態に達したと考えられるとされております。服薬間隔における血漿中濃度は、次回服薬直前にトラフ値として0.280ng/mLということで、服薬3時間後にはピークとして0.334ng/mLを示し、トラフ/ピーク比は84%と高い安定性が認

められたとされています。

クレンブテロールの静脈内投与後のパラメーターから、経口投与による生物学的利用率は80%以上ということが推察されております。クレンブテロールは血漿中で高い安定性を示すことから、臨床症状についての確信の持てる所見であるということが考えられたとしております。

クレンブテロールの有効性は子宮収縮頻度の低下及び子宮収縮効果の評価から明らかに確認をされております。子宮収縮抑制薬の影響として知られる心拍、血圧に対する影響はほとんど認められなかったが、予想どおり、最も頻繁に散見された副作用は動悸と振戦であったとしております。結論としては、すべての患者において良好な忍容性が認められたという結論になっております。

27行目「(6) 患者への投与試験」ということで、これも同様に患者を用いまして、クレンブテロール錠の6か月間の連続経口投与ということで、これに関しましても若干の軽度な副作用が認められましたが、良好な忍容性があったということで、血液生化学検査では、クレアチニンキナーゼの有意な増加が認められております。

こちらは喘息様気管支炎患者に対して、20~60 μ g/ヒト/日で、1年間と12週間投与ということですが、投与に関係するというようなものは認められなかったとされておりますが、肺機能に対する薬理効果が1年間あるいは12週間投与についても認められたということで、副作用は一過性の振戦が少数という範囲で認められております。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。44ページのヒトにおける知見からでしたね。ここから46ページの一番下までですが、ここについて、何か御質問、コメントはございますか。

45ページの5行目からのヒトの経口投与試験の値から、JECFAもEMEAもADIの設定の根拠になるNOAELを求めております。0.042 μ g/kg体重/日ということですが、このところでコメントか何かございますか。

○津田専門委員 (3)は何の問題もないと思います。NOAELは2.5 μ g/ヒト/日。

「(5) 女性への投与試験」ですが、これは非常に高用量であって、要するに作用が出たというだけで、もしどうしても載せたければ事実だけ、例えば投与量を与えた後でピークとトラフがどうであったというだけを記載して、子宮収縮頻度など、それに対して影響があったということですね。ですが、高過ぎるので、場合によったらこれを削除してしまってもよいのではないかと思います。

○三森座長 現にクレンブテロールを女性に投与したというデータで、高用量ではこうい

うことが起こるのだということです。

○津田専門委員 事実だけを記載しませんか。そういうことでやるとすればよいのですが、例えば高い安定性が認められたのは、何をもって言うかわからないので、原著には記載してあるのですが、トラフとピーク値はこうであったと。「本試験で認められた臨床症状は確信の持てる所見」は必要ないです。であると推察されたとか、そういう事実だけにとどめませんか。

○三森座長 46 ページの 18 行目は「80%以上であることが推察された」でおしまいですか。「以上のように」から下は削除。

○津田専門委員 3 行は少なくとも要らないと思います。

○三森座長 21 行目からはどうですか。

○津田専門委員 そこを記載するのが難しいのです。有効性でなくて、これは効果があったということになるのですね。したがって、作用が出たということです。その記載の仕方
で記載し直して。

○三森座長 効能があったということでしょうか。

○津田専門委員 薬理作用があったということです。

○三森座長 では、ここも事務局で修文案をつくって、津田先生に見ていただきますか。

○関谷課長補佐 案をつくってお送りします。

○三森座長 よろしく願います。それ以外にいかがでしょうか。

46 ページの 27 行目から「(6) 患者への投与試験」がありますが、ここもよろしいですか。

○津田専門委員 「患者は良好な忍容性を示した」は必要ないと思います。

○三森座長 「認められた」でフルストップですね。その次のパラグラフはよいですか。喘息様気管支炎患者。これはこのまま事実だけを記載しておけばよいですね。

あと残りの 47 ページの副作用です。事務局、説明をお願いします。

○関谷課長補佐 47 ページ「(7) 副作用(中毒性)等について」ということで、このクレンブテロールなのですが、海外で肥育目的として家畜に投与されまして、肉や肝臓の摂取によるヒトの中毒例が、以下の表 22 に示すような事例が報告されております。また、ヒトがクレンブテロールを故意に大量に摂取をしたときの中毒例について、表 23 に示しております。

主な中毒症状は頻脈、振戦、動悸、低カリウム血症、白血球増加症でございます。発症に年齢及び性差は認められていないということなのですが、症状は早いもので摂取 10 分後

から認められ、症状の持続は 1.5 時間から 6 日と様々です。一般に中毒症状は牛の肝臓を摂取した際に発生しているということなのですが、牛肉やブタの肺、肝臓を摂取した場合にも事例があるということです。

肝臓及び肉中にクレンブテロールが含まれている場合には、100～200g の摂取でも薬理的な作用が認められる場合もあるということが知られております。クレンブテロールは可食組織中で熱に安定ということで、加熱をすれば防げるというものではないとされています。

このクレンブテロールの副作用の中でも、特に低カリウム血症については重大な副作用として、国内のヒト用医薬品の添付文書にも記載されております。国外において違法にクレンブテロールが投与されて、家畜の肉や肝臓に残留して、それを摂取したヒトにおける中毒例が出ております。

49 ページからは、ヒトがある目的を持って故意にということですが、クレンブテロールを大量に意図的に摂取したときの中毒例も出ております。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。副作用の中毒例についての説明がありましたが、ここはいかがでしょうか。何か御質問、コメントはございますか。

○津田専門委員 確かに有名な話ですが、この表は投与量などがわかっていなくて、上に記述してあること以上の情報はないと思うのです。したがって、表は要らないのではないのでしょうか。

○三森座長 いかがでしょうか。家畜の肉や肝臓を食べたことによって、ヒトでの中毒事例がすべて載っているのですが、その要約だけでよろしいのではないのでしょうかということです。47 ページの 3～18 行目の辺りくらいでよろしいのではないのでしょうかということですが、いかがいたしましょうか。御意見をいただきたいと思えます。こういうことが起こっているのですよ。したがって、こういうものを入れておいてもよいとお考えの先生もいらっしゃるのではないかと思うのです。

○津田専門委員 記述は必要だと思います。教科書にもあることですが、この表の一つひとつを読んで、長い報告書をつくって、これ以上の情報があるかと思っただけです。どれだけ濃度があったなど、わかるはずはないのですが。

○三森座長 御意見をいただけませんか。副作用についてはクレンブテロールによる中毒例が教科書に載っているくらいですので、47 ページの 3～18 行目くらいの記載にして、表 22 は削除してよろしいのではないですかということです。どなたか。

○小泉委員 私は入れておいてもよいのではないかと思います。それは、動物にそれほど症状が出ていないから、これは食品にされたのだと思うのです。そういったレベルの含有量でヒトにこういった中毒事例が起こるとということについては、注意喚起の意味からも必要ではないかと思います。

○三森座長 ありがとうございます。調査会のメンバーで医学部の先生というと、井上先生、いかがでしょうか。

○井上専門委員 よくわからないのですが、この参照の 54 を見れば、こういう場合が出ているのか、どうかと思っていたのです。表のあるなしは別にして、何かわかるようなものがあつた方がよいのかなと。

○三森座長 参照 54 がここに載っていますね。この資料は表 22 に反映されているのですか。

○関谷課長補佐 参照 54 自体はメーカーが作成した再審査申請書の資料なのです。54 以外に、例えば表 22 の一番左のカラムに国と記載してありまして、スペイン参照 56 と記載してありますが、これが基になると思います。

○三森座長 違法に使われた場合ですね。日本においては、これは獣医師の監督下に置かれて投与されるのでしょうか。

○関谷課長補佐 そうですね。獣医の指示の下、今、承認されているのは牛と馬用です。

○三森座長 投与に関しては獣医師が関与するということですね。そこに関して安全は担保されているのではないのでしょうか。

こういう違法のことは、例えばスペインと記載してありますが、ヨーロッパの国々ですね。こういうことが発生しているのですか。向こうも獣医師がいますよね。家畜を飼っている方が直接打ってしまったということですか。

○関谷課長補佐 詳細まではわかりかねます。

○三森座長 注意喚起という意味から、小泉先生がおっしゃるように、載せておいても別段よいのかなと思います。

○青木専門委員 ここに文献が記載してありますから、この文献を引用しておけば、表は要らないのではないのでしょうか。参照 56、57 はずっと記載してありますね。それを引用して、1 行か 2 行記載しておけば、こういう異常に投与すればこうなりますよということでもわかるのではないかと思います。

○津田専門委員 注意喚起については、先生のおっしゃることは正しいと思うのですが、動物に投与するのは $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ くらいですね。ヒトについては、それよりもはるかに低い用

量で出るのです。それを投与して、しかも肝臓に高いから、肝臓を食べた場合に出たということがその原因だと思うのですが、それを十分に考えて ADI を決めて、それに基づいて休薬期間を決める、その分に関してはあえて表を記載しなくてもよいのではないかと思います。

○小泉委員 この薬はその前の NOAEL や LOAEL を見ていると、随分種差があると思うのです。与えられた動物は、症状が出ていないのか、出たか。要するに種差があるということの一つの証明かなと思ったのです。動物にこういった振戦や頻脈などが出ていれば、と殺しなかったのではないかなと思うのですが、そんなことはないのでしょうか。ただ、かなり新しいデータですね。

○三森座長 そうですね。いかがいたしましょうか。ADI 設定に持っていく議論は今回できないので、次回回しになるのですが、結局、毒性試験で実験動物を用いたものに関しては、ほとんどが LOAEL です。したがって、NOAEL が求められないくらい下の用量にも影響が出るということですが、今回わからないのです。

結局、ヒトの $0.04 \mu\text{g}/\text{kg}$ という非常に低いところから ADI 設定に持っていくというわけですので、どのくらい牛に投与した場合にその肝臓を食べると発現するのかということは、ある面ではわからないのです。いかがでしょうか。

○小泉委員 何回も申し訳ありませんが、中国の事例もありますように、こういったものが違法に海外で投与されて輸入されるなど、そういうことはないのでしょうか。否定はできないですね。

○三森座長 それは残留基準値を設定しますのです。

○小泉委員 すべてを検査するわけではないですね。

○三森座長 100% 検査は実施されていないです。したがって、抜き打ち検査がされている。今、牛は輸入されてきているのですか。

○小泉委員 ただ、医薬品をやりますか。

○三森座長 牛は外国から輸入されていますね。クレンプテロールを使っている可能性がありますね。

○関谷課長補佐 肥育目的で違法に使われているかどうかは分かりませんが、海外でも承認はあります。

○三森座長 こういう中毒事例がヒトで出ているということ認識するためにも、小泉先生としては記載しておいた方がよろしいのではないかなというご意見です。私もそれには一理あると思います。毒性試験のデータが LOAEL で止まっていまして、無毒性量が求めら

れていないということなのです。ヒトが非常に感受性が高いということがありますので、一応載せておいてよろしいでしょうか。

○津田専門委員 はい。

○三森座長 47 ページからの表 22 は、このままにさせていただきたいと思います。

50 ページの「III. 食品健康影響評価」ですが、本日、病理担当の先生お二人がいらっしゃらないということで、急性毒性から反復投与は、次回に御議論いただくということでよろしいでしょうか。

○関谷課長補佐 この後、非公開の調査会が引き続きありますので、今日はここまでという事で。

○三森座長 今日はここまでにさせていただきたいと思います。次回に急性毒性から御審議いただくことにいたしたいと思います。

それでは「(3) その他」、事務局から何かございますか。

○関谷課長補佐 特にございませんが、引き続き、承認案件についての御審議をお願いいたします。16 時 10 分から開催させていただこうと思いますので、10 分程休憩と資料の準備をさせていただければと思います。

○三森座長 それでは、16 時 10 分から、引き続き非公開の部になりますので、よろしくお願いいたしたいと思います。どうもありがとうございました。