

# 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

## (第141回) 議事録

1. 日時 平成24年6月19日(火) 13:59~16:09

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 動物用医薬品(ジルパテロール)に係る食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

(専門委員)

三森座長、石川整専門委員、小川専門委員、天間専門委員、頭金専門委員、  
能美専門委員、福所専門委員、舞田専門委員、渡邊専門委員

(食品安全委員会)

熊谷委員、長尾委員、廣瀬委員、畑江委員

(事務局)

栗本事務局長、本郷事務局次長、坂本評価課長、関谷課長補佐、福永評価専門官、  
渡邊係長、森田技術参与

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請(平成24年6月18日現在)

資料2 (案)動物用医薬品評価書「ジルパテロール」

参考資料

6. 議事内容

○三森座長 定刻より少し早いですが、皆様お集まりですので、ただ今から第141回動物用医薬品専門調査会を開催いたします。

本日は、石川さと子専門委員、寺本専門委員、松尾専門委員、山口専門委員、山崎専門委員、山手専門委員の6名が御欠席でございまして、9名の専門委員が御出席です。そのほか、食品安全委員会委員の先生方も御出席でございます。

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141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ひます。

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（ジルパテロール）に係る食品健康影響評価と、その他になります。

資料の確認をさせていただきますが、本日の議事次第、委員名簿、座席表、それから資料が1から2まで、それから参考資料となります。

資料1が「意見聴取要請（平成24年6月18日現在）」というもの、資料2が「（案）動物用医薬品評価書（ジルパテロール）」、それから参考資料が、参考資料1が厚い束になりますが、1冊あります。それから、参考資料2が「4週間亜急性毒性試験（サル）の心電図検査グラフ」の2枚紙になります。それから、参考資料3が1枚紙の横の表になっているものですが、「毒性試験等のNOAEL/LOAEL一覧表」ということになっております。

資料の確認については以上でございますが、不足の資料等ございませんでしょうか。

○三森座長 よろしいでしょうか。それでは、議題に入らせていただきます。

事務局から、「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）」に基づき必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について、報告を行ってください。

○関谷課長補佐 それでは、いわゆる利益相反関係の確認をさせていただきます。

本日の議事に関する専門委員の調査審議等への参加に関する事項について御報告いたします。

本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認したところ、「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品委員会決定）」の2の（1）に規定する「調査審議等に参加しないこととなる事由」に該当する専門委員はいらっしゃいません。

以上です。

○三森座長 提出いただきました確認書について相違はございませんでしょうか。

それでは、議題1に入らせていただきます。

動物用医薬品（ジルパテロール）に係る食品健康影響評価です。

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、資料2を御覧ください。

動物用医薬品のジルパテロールということで3ページに審議の経緯がございますが、こちらについては、厚生労働大臣から本年の3月に食品健康影響評価について要請がありまして、この要請はいわゆるインポートトレランス申請に伴うものです。インポートトレランスは、海外で使用されている動物用医薬品や農薬について、その輸入食品を対象として設定される残留基準になりますが、その基準を設定するというに関する評価依頼でございます。本日の専門調査会で御審議いただくということになっております。

5ページに、評価対象動物用医薬品の概要ということでもあります。

用途を少し修正させていただいております。当初は「成長促進剤」と書いてございましたが、資料には「成長促進剤」とは明記されてはいないので、資料に忠実にということで「増体量、飼料効率及び枝肉成績の改善」を用途とするということで、正確に書いたという修正をさせていただきます。

化学名等については記載のとおりでございます。

この構造式に関しまして、本日御欠席の石川さと子先生から、この構造式の図が(R,R)-form のみのことを意味しているのので、ここに「及び鏡像異性体」を追記して、鏡像異性体の両方を表す形で修正をしたらどうかとの御意見をいただいておりますので、そのように修正をさせていただきます。

23 行目から、使用目的・使用状況ですが、ジルパテロール塩酸塩は、 $\beta_2$ -アドレナリン作動薬の作用機序を持つということで、脂肪蓄積の抑制、脂質代謝回転の亢進、グリコーゲン分解及びタンパク質合成を介した「筋肉蓄積の亢進」としていましたが、松尾先生から修文をいただきまして、「筋肉増大の亢進」ということで修正をしていますが、その作用があるということで、牛の飼育成績の改善、枝肉組成に影響を及ぼす栄養再分配剤ということで、動物用医薬品としては、メキシコ、南アフリカで牛の飼料添加剤として初めて承認をされております。その後、米国、カナダでも承認をされてきておりまして、FDA では、このジルパテロール塩酸塩の ADI を 0.083  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日と設定をしております。

6 ページになりますが、日本では本剤を含有する動物用医薬品は承認されておられません。ヒト用医薬品としても使用されておられません。

今回、先ほど御説明したとおり、インポートトレランス申請に伴う残留基準設定に係る評価が要請されたということでございます。

なお、各種試験では、ジルパテロールの塩酸塩を用いております。

7 行目から安全性に係る知見の概要ということで、まず薬物動態です。(1) 薬物動態試験(ラット)でございますが、こちらでは、単回経口投与での吸収が調べられております。表 1 に示すように、これは胆管カニューレを使って胆汁も測っておりますが、標識体の吸収率としては約 89 %ということで、合計の数を正確な数に修正をさせていただきます。それから、(2) 薬物動態試験(ラット②)では、同じくラットの単回経口投与ですが、こちら胆汁については測られておりませんが、尿、糞に関して大体先ほどの(1)の試験と同様な値となっております。

こちらの表 2 の欄外にカーカスの脚注として「肝臓以外の体全体」ということで書いておりますが、こちらについて石川さと子先生から「肝臓を除く体全体」というように修文をいただいておりますので、そのように修正させていただきたいと思っております。

続いて、7 ページですが、尿と糞中の代謝物について調べられております。こちらでは、尿中では親化合物のジルパテロールが主ということですが、糞中では、ヒドロキシジルパテロールが主な代謝物として親化合物より多いということが示されております。

10 行目から (3) 薬物動態試験 (ラット③) です。先ほどの (2) の試験は Wistar 系のラットだったのですが、こちらは SD 系を用いて試験が行われていますが、大体同様の結果が得られております。

8 ページに、先ほどと同様に代謝物について調べられておりますが、やはり同様に尿中では親化合物、糞中ではヒドロキシジルパテロールが多いという結果が得られております。

10 行目からは、(4) 薬物動態試験 (豚) ですが、血漿中の濃度が 1 時間後に  $C_{max}$  に達したというようなこと、あるいは 48 時間後では低下をしているというような知見が得られております。

また、19 行目から (5) 薬物動態試験 (牛) ですが、6~8 日間の混餌投与による試験でございます。

こちらは、「未經産乳牛」を「未經産」と天間先生に修正をしていただいておりますが、この試験では血漿中の総放射活性は速やかに増加したということで、雄では 12 時間後、雌では 10 時間後に  $C_{max}$  に達しております。

また、消失半減期については 8 から 9 ページにかけて記載しておりますが、雄で 11.9 時間、雌では 13.2 時間ということでございました。

この試験において、組織中の放射活性が調べられておまして、表 6 に示されていますが、この採材した時点の中では 12 時間が最も高い濃度ということでございます。

9 行目から、尿及び糞中の放射活性の回収率が出ておりますが、こちらでは投与 24 時間後では投与量の 60 % 以上、48 時間後では 90 % が排泄されたということで、表 7 には 8 日間における放射活性の回収率を示しております。それぞれ 96.9 %、92.9 % ということで雄及び雌のデータが出ております。

次の 15 行目からは頭金先生に修正していただいておりますが、この牛の試験では、先ほどのラットの試験と違いまして、糞中では 40 % がジルパテロールであったということで、ラットの糞中で検出されたヒドロキシジルパテロールは牛の糞中では検出されていません。

それから、10 ページの 16 行目からの (6) 薬物動態試験 (牛②) ですが、こちらは 10 日、12 日、15 日、21 日間の連続混餌投与で試験を行っております。この試験につきまして頭金先生から、これは残留試験というものではないかということで、薬物動態の試験項目に入れるのはいかがかということでコメントをいただいております。

少し御相談なのですが、この試験について 11 ページに結果が出ておりますが、この表 9 でいきますと「投与日数」と書いてありまして、投与後の経時的な減衰を見ている試験ではなくて、10 日から 21 日間連続投与して直後に採材をしております。その連続投与の影響を見ているというような試験なので、もしかして必ずしも残留ではないのかなとも思いますので、そこは頭金先生にも御意見いただければと思います。こちらの試験では 10 日、12 日、15 日、21 日間連続投与をして、それぞれの投与直後の組織中での総放射活性濃度を測っております。12 日間投与以降で定常状態になったということが示されているようです。

表 10 には、それぞれの連続投与期間におけるジルパテロールと代謝物のデイソプロピルジルパテロールの割合が出ております。それぞれの肝臓、腎臓、筋肉でのパーセントが出ておりますが、それぞれジルパテロールが主ということになっております。

12 ページでは、表 11 でさらに詳細な検索がされております。

肝臓ではデイソプロピルジルパテロールが代謝物としては一番多いということですが、腎臓では未同定化合物 1 が若干多いという結果になっております。

それから、5 行目からの結合型残留物の生物学的利用性ということで、牛の肝臓中に残留する総放射活性の約 40 %が結合型残留物だということで、その結合型の残留物がどのように吸収されていくかということ調べた試験がされております。これは、牛に実際に標識ジルパテロールを投与いたしまして、肝臓をとって、「溶媒による抽出を」と少し事務局で修正をさせていただいておりますが、抽出を行った後の肝臓をもとに試料を調製しまして、そこに含まれる抽出されない結合型の残留物をラットに投与しているという試験です。

まず、表 12 にありますのが対照群の結果でございます、対照群の牛の抽出後の肝臓をジルパテロールと一緒に投与しますと、吸収率が 91.67 %という結果になっております。

一方、標識ジルパテロールを投与された牛の肝臓の抽出後の試料を投与したものの結果が表 13 にあります。こちらでは牛の肝臓の採取時間がそれぞれ 12 時間、24 時間、48 時間、96 時間とありますが、それぞれの吸収率は 3.28 %以下で、非常に小さいということになりますので、利用性としては非常に低いのではないかと結果になっているかと思っております。

この表 13 の題名に関しては、頭金先生から修正をさせていただいております。

それから、松尾先生からのコメントで、前のページの 12 ページの結合型残留物の放射活性の吸収率、18 行目ですが、具体的な吸収率の%を記載させていただいております。

それから、8 行目からの(2) 残留試験(牛②)になりますが、こちらの試験は放射活性を測っておりますが、96 時間で放射活性は肝臓、腎臓に検出されるというような試験結果になっております。

それから、先ほど結合型残留という話がありましたが、14 ページの表 15 には抽出可能な放射活性残留の割合が調べられておりますが、やはり肝臓では抽出可能な放射活性の割合が低いということで結合型残留が多いということが示されているかと思っております。

それから、組織中の抽出可能な放射活性におけるジルパテロールと代謝物のデイソプロピルジルパテロールの濃度が測られております。これについては、主たるものはジルパテロールという結果になってございます。

続いて、15 ページに牛の抽出可能な放射活性におけるジルパテロールの濃度を測っておりますが、こちらでいきますと、96 時間では肝臓で若干出ておりますが、ほかでは定量限界未満ということになっております。

8 行目からの(3) 残留試験(牛③)です。これは 12 日間の混餌投与ということですが、こちらは標識していないジルパテロールを投与しておりますが、こちらでは 96 時間で肝臓、

腎臓、筋肉からは検出をされていません。

24 行目から (3) 標的組織及び残留マーカーについてですが、FDA では、肝臓を標的組織、それから未変化体のジルパテロールが残留マーカーとなるということで規定をしております。

残留試験まで以上でございます。

○三森座長 ただ今事務局からジルパテロールの説明がございました残留試験までにつきまして、御意見、コメントなどありましたらお願いいたします。

先ほどの頭金先生の 10 ページの 16 行目の「薬物動態試験」を「残留試験」というコメントについて、これはやはり次の表 9 を見ると経時的に見ているのではないですね。10 日間連続投与、12 日間連続投与というような形で 12 日間投与が大体定常状態に到達しているということなのでしょうか。

○関谷課長補佐 はい。それで、この試験を残留試験とするべきかどうかというところで御審議をいただければと思います。

○三森座長 頭金先生、いかがでしょうか。

○頭金専門委員 残留試験の正確な定義は何かというように言われると、正確に答えることは難しいのですが、体内動態試験といいますと、血中での暴露量や半減期等々の体内動態パラメーターを求めたり、あるいは代謝物の同定などの試験が該当すると考えております。従って、それにはこの試験は該当しないと考えました。

○三森座長 そうしますと、残留試験がこの内容であれば、そちらに移したほうがよろしいということですね。

それで、11 ページの 6 行目ですが、「ジルパテロールの占める割合の経時的な変動」ではないですね、これは。表 10 に示したものは、10 日間投与、12 日間投与ということで、投与が終わってから 10 日、12 日、15 日間という形ではないですね。

○関谷課長補佐 そうではないです。

○三森座長 そうすると、この「経時的な変動」というような表現を追加されていますが、これは削除ということになりますか。

○関谷課長補佐 いかがでしょうか。

○頭金専門委員 この箇所は私が誤解をしていたかもしれません。表 9 は投与日数というように理解をしていたのですが、表 10 も同じ試験の中での代謝物の割合ということですか。

○関谷課長補佐 そうだと思います。

○頭金専門委員 それであれば、ここは削除をお願いいたします。

○三森座長 それでは、11 ページの 6 行目の「経時的な変動」というところは削除ということによろしいでしょうか。

あと御欠席の松尾先生からコメントがあったようですが。

○関谷課長補佐 松尾先生からは 12 ページの 18 行目に具体的な%を表から記載をしてくださいというコメントでしたので、そうさせていただきます。

○三森座長 頭金先生、少しお伺いしたいのですが、12 ページの 5 行目の結合型残留物の生物学的な利用性ですが、「約 40 %が結合型残留物であった」ということですが、バイオアベイラビリティは非常に低いということで、この結合型残留物が例えば消費者が摂食した場合に、これが毒性に結びつくことはないというような理解でよろしいでしょうか。

次のページの 13 ページの表 13 に載っていますが、結合型残留物の吸収率のほとんどは合計値を見ると 3.28 %よりも下ですね。そういう理解でよろしいでしょうか。

○頭金専門委員 牛の体内で結合型として残ったものをラットに投与しても、ほとんどカーカスには残らないということを示している試験だと思います。

○三森座長 こういう結合型残留物が多い場合は、バイオアベイラビリティが低ければ摂食した人には影響はないというような形で評価されてきたと思うのですが、ここのデータからですと、ラットのデータでは吸収率は非常に低いということで、この結合型残留物が牛の食肉中に含まれていても人には吸収されないということも言えると理解してよいですね。

○頭金専門委員 ラットではほとんど吸収されていないということだと思います。

○三森座長 わかりました。ありがとうございます。

そのほかございますか。

○舞田専門委員 表 9 の試験の意味合いなのですが、これは適切な投与期間を設定するための試験ではないかと思うのですが、そういう記述はないのでしょうか。もし、適切な投与期間を設定するための試験であれば、要は定常状態に達するというところで、例えばこれは 10 日間が適切な投与期間であるという結論が導き出せるような気がすると思うのですが、もし、そうだとすると残留試験に入れるのは適切なのかなという気がするのですが。

○三森座長 頭金先生、いかがでしょうか。

○頭金専門委員 この試験の目的は、残留物が定常状態になる投与日数が何日かということ調べているのが目的だと思います。そうしますと、やはり残留試験が適当かなと私は思いますが、いかがでしょうか。

○三森座長 舞田先生、いかがですか。

○舞田専門委員 この試験設定が最終投与 20 から 24 時間後に採材をしているということだけでいけば、残留量が定常状態に達するところを見るのが目的なのかなというところで若干疑いがあるのではないかなと思うのですが。

○頭金専門委員 正確には残留量が一定になるというよりも、投与期間をどの程度まで延ばせば残留量がそれ以上増えない投与日数の期間を調べるという試験ではないかなと思うのですが。

○三森座長 舞田先生、いかがでしょうか。

○舞田専門委員 そういう試験は、動物用医薬品の承認などの場合には一般的に行われる試験なのではないでしょうか。

○関谷課長補佐 舞田先生がおっしゃった有効性のほうから行った試験や適切な投与期間を決めるために行った試験もあると思います。はっきりとした区分けが必ずしもできていない部分

もあって、ただ、食品安全委員会で御議論いただくのは、あくまでも残留性などそちらのことなので、薬物動態試験についてもそれに関係してくる必要な知見であれば評価書（案）に書かせていただいているというのが実情なので、完全な線引きができない部分もありますので、そこは先生方の御判断でどちらかに入れていただいて全然問題はないと思うのですが、なかなか明確な区切りがわかりづらいとは思いますが。

○三森座長 舞田先生としては、薬物動態試験に入れておいたらよろしいかということでしょうか。

○舞田専門委員 残留試験の残留性を示すデータとして一般的には投与後何時間目に検出限界が達するのかなどという、そのほうで理解をしているのではないかと思うのですが、このデータが残留性を示すデータとして示されたときに、残留性を示すデータとしての意味合いが若干理解しづらかったものですから。

○三森座長 本日御欠席の山崎先生から、コメントは何かありましたか。

○関谷課長補佐 特にコメントはいただいていません。

○三森座長 どちらに入れるかという議論をしても先に進みませんので。

○関谷課長補佐 このように申し上げてはあれですが、どちらに入れても、それほど大きな問題はないとは思いますが。確かに減衰を見ていないということであれば、一般的な残留試験の形ではないような感じもしますし、ただ、分布を見ているので、組織中の残留物を見ているという意味では残留試験ともできると思います。

○頭金専門委員 私もデータが示されておれば、この場合、特にどこに入っても、その後の毒性評価に大きな影響はないと思いますので、私としてはどちらに入れていただいても結構かと思えます。

○三森座長 ありがとうございます。それでは、10 ページ 16 行目は「薬物動態試験」のままということよろしいですか。舞田先生、よろしいでしょうか。

○舞田専門委員 頭金先生が御納得いただけるのであれば、私はそれで結構です。

○三森座長 では、そのような形にさせていただきます。

それ以外、何かございますか。

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。

○関谷課長補佐 16 ページ、遺伝毒性試験からお願いいたします。

遺伝毒性試験に関しましては、まず、この表 19 と 20 に示しましたように、各種 *in vitro*、*in vivo* の試験ですべて陰性の結果が得られております。

それから、17 ページには、主要な代謝物としてのデイソプロピルジルパテロールの同様の *in vitro* と *in vivo* の試験がございますが、いずれも陰性ということで、結論としては、ジルパテロールは生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないものと考えられたとしております。

それから、主な代謝物についても陰性であったということも追記しております。

13 行目から、[事務局より]というところで幾つか試験名などに関してお聞きをして、能

美先生から記載のとおりで大丈夫ですというコメントをいただいております。

それから、ここの代謝物の試験で使っております物質が FDA と概要資料では「塩酸塩」と記載されているのですが、原文の報告書を見ますと、この「RU62435」というものはフリー体と思われるものようですので、そちらに合わせて「フリー体」ということで記載を書かせていただいております。こちらに関しまして、石川先生から追加でコメントをいただいております。原文に「白い粉末」というような記載があつて、それであれば「塩酸塩」ではないかという御意見をいただいておりますので、少し引き続き確認させていただいて、必要であれば「塩酸塩」ということで修正をさせていただきたいと思っております。結論に関しては、遺伝毒性なしということで大丈夫でしょうということで御了解いただいております。

それから、18 ページの 8 行目、FDA の資料に一部否定語が抜けているということで、こちらについては、能美先生に「not が抜けているようです」ということで同意をいただいております。

それから、急性毒性試験に関しましては 18 ページにありますが、経口投与の試験がマウスとラット、表 23 の一番上と三番目にありますが、「中等度の毒性がみられ」ということで下に文章が書いてあります。経口と腹腔内投与では活動低下、脊柱後弯、呼吸困難及び運動機能障害、こちら天間先生から修正いただいておりますが、これがみられたということでございます。

19 ページで亜急性毒性試験です。

まず、(1) 30 日間亜急性毒性試験 (ラット) でございますが、こちらの試験では全投与群の雌で心拍数の減少が見られております。

結論としては、NOAEL は得られず、LOAEL は 1 mg/kg 体重/日としております。34 行目から [事務局より] ということで事前にお聞きしている点が幾つかございます。

まず、血液学的検査において、RBC と RDW の有意な減少、あるいは LDH の有意な増加がみられたということで、ここの解釈について、次の 20 ページに専門委員の先生方からのコメントを記載させていただいておりますが、山手先生からは、「採用しても良いと思えます」ということで、影響と考えると。それから、松尾先生からも「記載してよいと思えます」ということで御意見をいただいております。

また、小川先生からは幾つか RBC 以外にも御指摘をいただいております。そのご意見を踏まえまして、19 ページの 17 行目、18 行目、それから 20 行目から 23 行目に追記をさせていただいております。こちらに関しては、もともと LOAEL しかとれていませんので、最終的な結論には影響はないということにはなります。

それから、病理所見で幾つか有意差があるというものがあつたのですが、ここについて山手先生と小川先生からは 20 ページの 12 行目、13 行目に御意見をいただいておりますが、「特段異常所見ではないと思えます」、「投与に起因した変化である、とは考えにくい」というコメントをいただいております。

それから、(2) 30日間亜急性毒性試験(イヌ)でございますが、こちらはまず19行目から20行目にかけての死亡例の原因はということで山手先生から御質問いただいております、この死因に関しては「投与に起因するものではないと考えられた。」とされているのですが、報告書に0.5 mg/kg 体重/日の群の雄の1例では投与4日後から健康状態の悪化が見られたというようなこと、それから投与7日後における血液学的な検査等で変動が見られていて、肉眼検査では消化管幽門部に潰瘍が見られたという記載がございます。恐らく投与に起因する死亡ではないとされています。

それから、5 mg/kg 体重/日の雌の1例については偶発的なものとされています。そのような状況になっております。

こちらでは、一般状態では全投与群の全例に末梢血管の拡張による症状がみられ、用量依存적であったということが示されております。

また、31行目にありますように、全投与群の雌雄で、血圧の低下、心拍数の増加がみられております。

本試験においては、全投与群で血圧の低下、心拍数の増加、それから記載をしていなかったのですが、先ほど申し上げた末梢血管の拡張による症状というものが全投与群でみられているということもありますので、それも結論にはつけ加えたほうがよろしいかと思いますが、21ページの6行目、7行目でLOAELは0.5 mg/kg 体重/日としております。

それから、9行目から(3)4週間亜急性毒性試験(サル)試験でございます。こちらは強制経口投与試験になっております。

こちらに関しましては、NOAELが最高用量のもので設定をしておりますが、FDAでは「0.05 mg/kg 体重/日の投与群で心拍数の増加をともなった血圧の低下がみられた」ということで、NOAELを0.01 mg/kg 体重/日と設定をしております。ここの投与量を「mg」に直して記載していたのですが、もとの原文どおり「μg」で記載を修正していますので少し見づらくて申し訳ございません。そうしますと、FDAではこの10 μg/kg 体重/日をNOAELにしているということで、ここの御確認をいただきたいということで22行目からにありますように事務局から質問をさせていただいております。

29行目からのコメントをいただいておりますが、まず山手先生からは、「事務局で折れ線グラフ等を用意して頂くと分かり易いと思います」ということで、これは参考資料2で2枚紙のExcelのグラフをつくらせていただいたのがあります。それをもとに御審議いただければと思います。

それから、松尾先生からは、「データからは明確でないように考えます」と。それから小川先生からは、「投与に起因して変動しているとは、言えないと考えます」という、それぞれ御意見をいただいているところでございます。

この参考資料2につきましては、結局サル2頭ずつしか試験をしておりますので、例えばここの1ページ目にありますように、これは心拍数ですが、0.05 mg/kg 体重/日で増加がみら

れたという FDA の取り扱いなのですが、それがこちらのグラフでいいますと、黄色の実線と点線のものになります。この実線の黄色ですと若干上がっているような印象もありますが、この点線ですとそうでもないというようなことで、そのほか血圧に関しても後ろに書かせていただいておりますが、少しわかりづらいグラフで恐縮ですが、このような状況ですので御審議をいただければと思います。

それから、評価書（案）に戻らせていただきまして、21 ページの 37 行目から、（4）90 日間亜急性毒性試験（ラット）でございます。こちらに関しましては、まず 22 ページの 3 行目、死亡例の記載が「投与に起因するものかどうかは定かではなかった。」ということで、こちらの記載の妥当性についてお伺いしておりますが、22 ページの 32 行目からにいただいたコメントを記載しております。山手先生からは、「影響ではないと思います」ということ。それから、松尾先生からは、「『定かではない』という記載でよいと考えます」ということ。小川先生からは、「投与との関連は不明と考えます。誤嚥、心臓への影響、どちらとも言えないと考えます」ということで、やはり定かではないというようなことで、死亡例に関する記載はとりあえずそのままにしております。

それから、10 行目からでございますが、こちらで雌の 1 と 100 mg/kg 体重/日で心拍数の有意な減少並びに PQ 及び QT 値の増加がみられております。ここの取り扱いにつきまして 23 ページに御意見をいただいておりますが、こちらに関しては、山手先生からは、「投与の影響にするには根拠が弱いと思います」。あるいは松尾先生からは、「『影響あり』と考えます」。小川先生からは、「投与に関連している可能性があると思えないのではないのでしょうか」ということで、先生方の御意見が分かれているところでございますので、後ほど御議論いただければと思います。

いずれにしても、この試験においては、LOAEL しかとれていないということで、LOAEL が 1 mg/kg 体重/日ということになります。

それから、23 ページの 18 行目から（5）13 週間亜急性毒性試験（ラット）でございます。

こちら 34 行目のカリウム値について小川先生から修正をいただいております。

また、心拍数の「低下」と事務局で書いておりましたところ、全般的に「減少」ということで天間先生から修正をいただいております。

こちらの試験では、24 ページで先生方に事務局から質問をさせていただいていたところがございます。

こちらに関しては、まず 12 行目の心電図検査についてですが、雄の 0.05 mg/kg 体重/日について、生物学的な範囲として投与に起因した影響ではないとされているのですが、この根拠について御確認をいただきたいということですが、こちらに関しては、山手先生からは、「影響無しということで、了解しました」。小川先生からは、「関連している可能性は否定できないと考えます」という御意見をいただいております。

それから、「雌における心電図検査の詳細データ」ということで、0.05 mg/kg 体重/日群の

雌でみられた用量相関性のない心拍数の低下、PQ 値の増加について投与による影響かどうかというところですが、こちらに関しましては、山手先生、松尾先生、小川先生からコメントをいただいておりますが、いずれも投与に関連する変化ということでコメントをいただいております。

それから、病理組織学的検査について、24 ページの 32 行目からですが、こちらでは心筋症と肝動脈炎の 2 つについてコメントをいただいておりますが、25 ページの上に先生方からのコメントがございます。上から山手先生、松尾先生、小川先生ということで、いずれも心筋症に関しては、採用すべき、投与の影響と考えるべきというコメントでございます。

肝動脈炎に関しましては、こちらは影響ととらなくてはよいのではないかという御指摘をいただいておりますので、24 ページの 1 行目からの記載を変更しております。

また、今日御欠席でございますが、山手先生から追加でコメントをいただいております、この心筋症に関して、もし判断が難しいということであれば、組織写真、それから心筋症のグレード分けの評価をしてということで、組織写真の提出を要求してはどうかというコメントをいただいたのですが、特に心筋症は影響としてとるとということで先生方の御意見が一致しておりますので、特に必須ではないということでコメントいただいております。もし、議論があればということでのコメントということでございました。

それから、続きまして、25 ページの豚の亜急性毒性試験でございます。

こちらに関しては、ユカタンミニ豚というものを使っておりますが、小川先生から修文いただいておりますが、「内膜腺上皮の過形成を伴う子宮筋肥大が認められた。」ということでございまして、投与量を「 $\mu\text{g}$ 」に戻しておりますので、50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日の NOAEL が得られているということになります。

○三森座長 事務局から遺伝毒性、そして反復投与の 13 週までの試験成績についての説明がありました。御意見、コメントなどがありましたらお願いいたします。

まず遺伝毒性からですね。能美先生、いかがでしょうか。

○能美専門委員 遺伝毒性に関しましては、事務局からの記載のように *in vitro*、それから *in vivo*、いずれも遺伝毒性は陰性という結論になっております。

代謝物に関しましても 2 つ *in vivo* の試験が行われておりますが、陰性ということです。その代謝物が塩酸塩かどうかということにつきましては、事務局でもう少し調べていただいて、結論が出たら、そこで修文していただくということでよろしいのではないかと思います。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。

ほかにもございますか。

それでは、遺伝毒性の次の急性毒性、亜急性毒性に入りますが、何かコメントありますでしょうか。

順番に行きましょうか。急性毒性は天間先生から修文があったということで、ここはよろしいですね。

19 ページの亜急性毒性試験に入りますが、17 行目、18 行目、黄色い印がついているところです。20 行目～22 行目ですが、投与に関連する変化を追記したということですが、これについてはいかがでしょうか。これは小川先生から御指摘があったということですが。

○小川専門委員 どこまで細かく書くかというところもありますが、一応用量相関的な動きもあって、有意な変化だということなので記載しておいたほうがよいのではないかとこのように考えました。

○三森座長 これについては、よろしいですね。

続いて、20 ページの 15 行目、30 日間の亜急性毒性（イヌ）ですが、これについては、先ほど事務局から 21 行目に「全投与群の全例に末梢血管の拡張がみられた」という、この変化もつけ加えるので、次のページの 21 ページ、6 行目からの結論に「末梢血管の拡張」も追加するという形で修正したいということでございます。

いずれにしても、最低用量の 0.5 mg/kg 体重/日から影響がみられておりますので、LOAEL ということですが、ここはよろしいですね。

あと御議論いただかなければいけないのは、21 ページ 9 行目の 4 週間亜急性毒性試験（サル）ですが、これは各群 2 頭ずつしか検索されていないということですね。そこで [事務局より] と書いてあります 26 行目、「FDA では 0.05 mg/kg 以上の投与群で心拍数が増加している」という御指摘であったのですが、投与とは関連しないという御意見がほとんどだということで、この FDA の考え方には同意しないということだと思っておりますが、これについてはいかがでしょうか。

○小川専門委員 投与前のデータなど、投与動物の 0 mg/kg 体重/日のものと比べても、ほとんど一定の傾向を示しませんので、こちらは投与によって動いてはいないというように判定したほうがよろしいのではないかと思います。

○三森座長 そうしますと、これは 21 ページの 20 行目の結論ですが、「NOAEL は、最高用量の 5,000 µg/kg 体重/日」ということでよろしいでしょうか。

続いて、21 ページの 37 行目からの 90 日間ラットの亜急性ですが、ここについては、心電図の検査が 22 ページの 10 行目から載っておりますが、黄色で示されたところが修正されております。ここで 23 ページを見ていただくと、雌の心電図検査における試験結果について、10 行目から専門委員のコメントで影響ととるというように解釈されている方と影響にするには根拠が弱いというようになっていますが、ここはいかがでしょうか。

山手先生は本日御欠席ですが、ここについては御議論いただきたいということです。事務局、2 番目の 13 行目のコメントはどなたのコメントでしょうか。

○関谷課長補佐 松尾先生ですね。上から山手先生、松尾先生、小川先生です。

○三森座長 小川先生、ここはいかがですか。

○小川専門委員 正確な数字が今手元になくて申しわけないのですが、雌では真ん中の用量の 10 mg/kg 体重/日で有意差や用量相関性がないということで、これはとるのかとらないのかというお話だったと思うのですが、10 mg/kg 体重/日の用量の QT 値などは SD がやや大きくて、傾向としてはそれほど矛盾しないというように見えましたので、影響をとらざるを得ないのではないかというように考えましたが、やはり議論が残るところかもしれません。

○三森座長 いずれにしても QT 値の増加が全投与群で見られておりますので、判定としては LOAEL で 1 mg/kg 体重/日となります。その 22 ページ、10 行目から 13 行目は、このような「減少がみられた」ということで、記載にとどめておきましょうか。

御意見がないようでしたら、そのような方向にさせていただきます。

それと、23 ページの 18 行目から 13 週間のラットですが、これも全投与群で心拍数の有意な減少がみられているということですね。

それで、次の 24 ページの 1 行目から心筋症の所見が載っておりますが、全投与群で雌雄ともみられているということで、投与との関連性があるというように考えられたと記載されています。ここについては御異論はないと思いますが、24 ページの 18 行目から、心電図検査についてのコメントが 2 つ分かれておりますね。山手先生は、2 例のみの増加で、影響無しというようにとられていらっしゃいますが、小川先生は、可能性は否定できないというような形になっておりますので、ここについて。事務局、ここは、どちらで修正されているのですか。

○関谷課長補佐 とりあえず修正は入れていないという形で書かせていただいて、影響としてはとっていないので記載をしていないということになります。

○三森座長 2 例のみの増加ということですが、小川先生、いかがでしょうか。

いずれにしましても心筋症が最低用量から発現例数が増えておりますので、そこから投与に関連した変化というようにみなせますね。それと、PQ 値の値も増加しているということですので LOAEL ということですね。0.05 mg/kg 体重/日ということになります。

○小川専門委員 わずかな数値の変化ですので、傾向としてはある可能性は否定できないのですが、明確ではないということで、必ずしも記載せねばならないということではないというように考えます。

○三森座長 では、そこは記載なしということでよろしいですか。小川先生、そうしていただければ、今のことについては影響がなしということで、その文章はつけ加えないということにいたします。

心筋症のことは小川先生よろしいですね。ありがとうございました。

それと、25 ページの 1 行目から心筋症に関するコメントが記載されておりますが、心筋症の写真を求めてはどうかと山手先生から追加のコメントがあったようですが、これについては投与との関連性があるとみなせますので、あえて写真の提示は求めないということによろしいですね。

小川先生、よろしいでしょうか。

○小川専門委員 「心筋症」という言葉自体には引っかかりを感じるのですが、所見としては、「小線維化巣と単核細胞浸潤巣と顆粒状好酸性細胞質を持つ大型な組織球の浸潤の所見」というように記載してありまして、そういった所見が頻度と程度とも用量相関性があるということですので、心臓に対する影響はあるという意味合いでは、特にこのままでよろしいかと思いません。

○三森座長 わかりました。では、写真の要求はいたしません。そのような形で進めます。

あと残りは25ページの9行目から13週間の亜急性毒性試験の豚ですが、ここはこのような「NOAELは50 µg/kg 体重/日」ということですが、ここについては何か御意見ございますか。ないようでしたら、ここまでは終了ということで、引き続き事務局、慢性毒性、発がん性試験をお願いいたします。

○関谷課長補佐 25ページの27行目からになります。

まず(1)52週間慢性毒性試験(ラット)でございます。混餌投与で行われております。慢性毒性試験ですが、36行目から心拍数のわずかな減少が見られております。血圧についても、これは50 µg/kg 体重/日以上で散発的な上昇。こちらは、血圧が「上昇」ということで書かれております。それが認められたと書かれております。

これも26ページの上に「投与によるものと考えられた。」と考察をされています。

こちらに関しましては、事務局で事前に先生方に送付させていただいたものから修正をさせていただいてありまして、血圧の上昇というものを最後の結論で考慮していませんでしたので、「投与によるものと考えられた。」というようにしているところから、これをとりますと、26ページの7行目からの記載になりますが、「50 µg/kg 体重/日以上投与群の」——これが雌なのですが、雌で「血圧の上昇が認められたことから」ということで、NOAELが「50 µg/kg 体重/日」ではなくて、「25 µg/kg 体重/日」というように変更になるかと思しますので、この妥当性についても御審議いただければと思います。

こちらの心拍数の低下については、FDAでは加齢によるものということで、投与による影響ではないとしております。そこについて、山手先生と小川先生からコメントいただいておりますが、どちらの先生も影響として捉える、投与による変化と考えますということでコメントをいただいております。

それから、19行目から(2)18か月間発がん性試験(マウス)になります。

こちらは、強制経口投与ということで行われております。

28行目からに、血液学的検査で、全投与群でPLTの減少、それから20 µg/kg 体重/日投与群でHbの増加、また、50 µg/kg 体重/日以上でHt、RBCの増加等が見られています。

これらについては、用量相関性が認められないということ、個々の測定値は正常の範囲ということで影響とは考えられなかったとされています。

本試験においては発がん性は認められていないということで、結論をされているところでございます。

こちらに関しましては、事前に先生方にお聞きしているのが各項目の測定値で有意な差があるものが散発的に認められているが、どうとらえたらよいかということですが、山手先生から、27 ページの 4 行目にありますように、明らかな用量相関性がない所見は採用しなくても良いでしょうというコメントをいただいています。

6 行目から、「FDA では、」ということで、FDA では、この 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日の投与群の Hb の有意な増加を 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日で見られた RBC、Ht の増加と相関性があるということは言っているのですが、毒性影響とはせずに、本試験の NOEL を 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日と設定しております。

この 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日で見られた「Hb 増加」の取り扱いについて、また「好中球の減少」についてお聞きしておりますが、これに関しては、先生方の御意見が分かれておまして、山手先生からは、「影響ではないと考えます」、それから松尾先生からは、ヘモグロビンに関しては、「『投与に関連する変化』と考えます」と。好中球については「記載するほど明確な変化ではない」ということと。それから、小川先生からは、「採用するのは難しいと思われまます」というコメントをいただいております。

それから、19 行目から (3) 104 週間発がん性試験 (ラット)、ですが、こちらは混餌投与で行われている試験でございます。

こちらでは、31 行目から、病理組織学的検査において、125  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日投与群の雌で卵巣提鞅帯に平滑筋腫がみられたということでございます。

こちらの平滑筋腫につきましては、動物及びヒトにみられる良性腫瘍の 1 つであると。げっ歯類を用いた試験では、 $\beta$  作動薬のここに記載されているような物質で卵巣間膜平滑筋腫の発生が知られていると。このうち medroxalol、それから salbutamol については、 $\beta$  受容体の拮抗薬により平滑筋腫の発生が抑制されたと報告があるということに記載しています。これらのことから、この所見は、被験物質の薬理作用により誘発された腫瘍性病変であると考えられたということで、三森先生から修正をいただいておりますが、少し事務局で発がん性がないというような書き方をしていたのですが、このように修正をいただいております。

それから、28 ページですが、その三森先生からの御指摘に伴いまして、ここが修正になりますが、これは発がん性試験として行われていますので、通常、NOAEL を設定していませんが、これに関しては催腫瘍性の NOAEL ということで、28 ページの 1 行目の「本試験における」の次に「催腫瘍性の」と入れさせていただくのがよいのかなと思っておりますが、「本試験における催腫瘍性の NOAEL は 125  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日投与群で卵巣に良性腫瘍性病変が認められたことなどから、50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日であると考えられた。」というような記載をさせていただくということで修正をさせていただきます。

4 行目からのコメントが三森先生からのコメントでございまして、「発がんに関わるものでない」は、不適切ということでございます。

「発がん性は認められなかった。」というところも削除すべきですというコメントでござい

ます。

こちらに関しましては、事前に小川先生、松尾先生からは三森先生の修正案に関しまして異存ありませんというコメントをいただいています。

こちらに関しましても、山手先生から追加でコメントをいただきまして、この平滑筋腫については、この部位では極めてまれな腫瘍ですということで、申請者は悪性ではないと、良性だということで考察をしていますが、その証拠の提示を希望しますということで、可能であれば、増殖活性マーカーによる免疫染色の追加検索と写真の提供を希望しますというコメントをいただいたのですが、これは特に何かここで議論が非常に判断する上で先生方の御議論の結論が難しいという場合には、そういったこともということで、これも必須ではなくてコメントとして御紹介いただく範囲でよろしいとのことです。

慢性毒性、発がん性試験まで、以上でございます。

○三森座長 ありがとうございます。

それでは、25 ページの 27 行目からです。慢性毒性と発がん性試験のまず 52 週間慢性毒性試験ですが、これについては、心拍数や血圧が上昇しているということで、投与の影響と考えるべきということです。評価書は NOAEL を「50 µg/kg 体重/日」から「25 µg/kg 体重/日」に変更しましたということですが、これについて何か御質問ございますか。

よろしいでしょうか。

ということで、ここは 25 µg/kg 体重/日は NOAEL になるということです。

続いて、26 ページの 19 行目から 18 か月間の発がん性試験、マウスがございしますが、発がん性はないという結論ですが、28 行目から PLT の減少が全投与群、20 µg/kg 体重/日以上投与群で Hb の増加があるということで、この評価書では 31 行目にありますように、「投与に起因する影響とは考えられない」というようになっております。

一方、次の 27 ページですが、6 行目に FDA での評価が載っておりますが、「20 µg/kg 体重/日」から「Hb の有意な増加がある」ということで、NOAEL は、本試験の NOAEL、20 µg/kg 体重/日ということですね。そのような形に設定しておりますが、ここについては専門委員の御意見としては影響ではないと。一方、松尾先生は、「投与と関連する変化」というようにご指摘されております。

一方、小川先生は長期試験のデータなので、採用することは難しいということで、ここも意見が分かれておりますが、事務局にお伺いします。非常に感受性の高いパラメータが発がん性試験の場合でも得られた場合には、今までにその腫瘍性病変以外のものでも NOAEL をとる場合があるということですね。

○関谷課長補佐 そうですね。かなり低いところで腫瘍性病変以外のものが何か出ている場合は、ADI を設定するときに考慮する必要があるというときには NOAEL を設定することはあります。

○三森座長 そのようなことを考えた場合に、この「20 µg/kg 体重/日」を NOAEL とすると

ということについて、非常に感受性の高いパラメータとみなすようなものではないですので、ここについては本日山手先生、松尾先生は御欠席ですので御意見いただけないのですが、発がん性はないという結論だけでもよろしいかと思いますが、小川先生、いかがでしょうか。

○小川専門委員 ほかの病変なども観察されているという状況なので、ヘモグロビン値の変化を用量相関性がない中でとるには少し難しいかなというように考えます。

○三森座長 そうしましたら、26 ページに書いてあるような文章でよろしいですか。「正常の範囲内であることから」ということで、31 行目に「投与に起因する影響とは考えられなかった」というように明記しております。

これについては確かにそう考えられると思いますので、このままでよろしいかと思いますが、松尾先生は御欠席ですので、事務局で確認とっていただけますか。

○関谷課長補佐 はい、わかりました。

○三森座長 それとあと 27 ページの 19 行目、104 週間の発がん性試験ですが、これについて 32 行目にありますように、125  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日以上投与群で雌の卵巣提鞅帯で平滑筋腫が誘発されたということで、これは  $\beta$  作動薬にはよく発現してくる所見でありますので、それに対する影響がどこから出ているかということに記載したほうがよいということです。28 ページの 1 行目、2 行目にこのような記載をしたということでございます。

まず、これについて御意見、あるいは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。

それから山手先生から平滑筋腫が本当に良性であるということを提示してもらったほうがよろしいのではないかとということで、細胞増殖活性をみるような免疫染色の提示を求めたいということでしたが、いかがでしょうか。小川先生、 $\beta$  作動薬の場合には、今までに種々の報告が出てきておりますので、大体このような腫瘍が発現するということは、よく知られておりますので、そこまで議論にならないようでしたら、免疫染色の提示までは不要かと思えます。

○小川専門委員 実は私この病変を余り知らないのですが、これで良性のものや悪性のものも結構出るということは、今まで……。

○三森座長 ほとんどが良性腫瘍です。

○小川専門委員 今までほとんど良性しか報告がなくて、薬理作用としても特に合致するものであるということであれば、これ以上の検索はよろしいのではないかとこのように考えますが。

○三森座長 よろしいでしょうか。御意見がないようでしたら、そのような方向で評価要請者には追加の資料請求はしないということにいたします。

そこまで発がん性は終了ですので、続いて、生殖発生毒性試験から事務局、説明お願いいたします。

○関谷課長補佐 28 ページの 9 行目からになります。生殖発生毒性試験です。

まず、ラットを用いた 2 世代繁殖試験が行われております。ここで 17 行目からなのですが、松尾先生から、ここの「同腹児 (F<sub>1</sub>) 25 匹から雌雄各 1 匹ずつを選択し、雌雄各 25 匹/群を

設定した」というところの意味がとりにくいですということで御指摘をいただきました。「各群 25 母体から雌雄各 1 匹ずつの同腹児 (F<sub>1</sub>) を選択し、雌雄各 25 匹/群を設定した」ということでしょうかということで、意味するところはそういうところかと思うのですが、できましたら、適切な表現を御教示いただければと考えております。

それで、この試験におきましては、28 ページの 31 行目から「摂餌量」とそれから「体重増加量」がございました。ここは渡邊先生に修正をしていただきまして、摂餌量については、29 ページに事務局からの御質問させていただいた内容でございますが、「摂餌量の取り扱いにつきましては、」というところで渡邊先生からのコメントが 15 行目からですが、「薬理学的作用と整合性が必要と存じます。今回は摂餌量に変化しても、薬理作用が認められていないことや日によって変化にバラツキがあることから、投与の影響とは考えられない。しかし体重増加につきましては、妊娠前、妊娠中、授乳中と増加が見られているので毒性評価に入れて良いと考えます。」と。寺本先生からは、「有意差がある場合には、投与に関連した変化と考えるべきだと思います。」ということでしたので、それに基づきまして、渡邊先生から修正をいただいて、28 ページの 32 行目からということで、体重に影響としてとるということにしております。

結論としましては、体重増加に影響ととりますと、28 ページの表 24 に摂取量が出ておりますが、これをもとにしますと、雄で 0.06 mg/kg 体重/日、雌で 0.08 mg/kg 体重/日という NOAEL になるという結論になります。

ここに関しまして、28 ページの 32 行目で摂餌量に関して影響としてとっていないのですが、32 行目の表現で「被験物質の薬理学的特性によるものと考えられた。」ともともと書いてございましたのですが、これを残しますと、摂餌量がこの物質によるものというようにとられてしまうかと思しますので、摂餌量に関しては影響としてとらないということですので、ここを例えば「被験物質によるものとは考えられない」というような表現に修正をさせていただければと思います。

29 ページに移りますが、21 行目、マウスの発生毒性試験がございます。こちらに関しましても、渡邊先生と寺本先生に修正をいただいております。こちらは、最高用量で NOAEL がとれております。

それから、ラットの発生毒性試験が続いて 34 行目からございますが、こちらも寺本先生と渡邊先生から修正をいただいております。こちらに関しましては、30 ページで事務局からの「事務局より」ということで 18 行目から記載がございますが、この頭骨頭頂部の骨化遅延の扱いでございますが、こちらに関しましても渡邊先生からコメントを頂戴しております。「頭骨頭頂骨の骨化遅延につきましては、10 mg/kg 体重/日での発生頻度は対照群と同等であります。記載が誤っていると思われます。最高用量の 50 mg/kg 体重/日で胎児の骨化遅延が見られたことから胎児に対する NOAEL は 10 mg/kg 体重/日で良いと思います。」というコメントをいただいております。

そのコメントに基づいて修文もいただいておりますので、そのように 10 行目からの本文の記載を修正いただいております。

催奇形性は認められなかったということでございます。

それから、発生毒性試験のウサギですが、こちらに関しましては渡邊先生から修正をいただいております。

こちらも 31 ページに事務局から問い合わせをさせていただいております。

まず、骨格異形について用量依存性が認められないとして投与に起因する影響としていないということで、これについて渡邊先生から「用量依存性がないことのほか対照群での異形の頻度が高いということで、投与に起因するか判定することはできない」というコメントをいただいております。

また、用語に関しまして、訳語に関しまして、「skeletal anomaly」というものの取り扱いについて質問させていただいたところ、渡邊先生から 15 行目からのようにコメントを頂戴しております。こちらに関しましては、「anomaly」は「異常」ということで修文をいただいております。

それから、体重増加に関しての取り扱いについては 21 行目からございますが、体重に関しましては、バラツキがあるというようなこと、それから増加率では差異がないというようなことで記載しなくてもよいでしょうということで渡邊先生からコメントをいただいております。

寺本先生は本日御欠席ですが、報告書自体がコピーの状態が悪くということで、もともとの提出されたものが状態が悪くなくて、それをよいものを厚生労働省には手配をしているのですが、間に合ってございませんで、寺本先生にはよく見えるきちんとしたものをお送りできていない状況なので、後で御確認をいただければと考えております。

それから、31 行目から安全性試験に移ります。

対照動物の牛を用いた安全性試験ということになりますが、ジルパテロールを 28 日間の混餌投与をしておりますが、こちらについては特段の影響はないというような考察がされているようでございます。

それから、その他の試験ということで各種の試験が行われております。

(1) 皮膚刺激性試験、これはウサギを用いたものですが、刺激性なしという結果です。

17 行目からが (2) 刺激性試験ですが、こちらは「軽度眼刺激性」があるという判定がされています。

27 行目からの (3) 皮膚感作試験ではモルモットについて感作性なしということでございますが、感作後 24 時間では、雄 1 例で感作性判定スコア 1 が認められたということです。

48 時間後では、スコア 0 だったということでございます。

それから、35 行目から薬理試験ですが、非常に多くの試験がされておりますので、表にさせていただきます。33 ページから表 25 ということで薬理試験の結果が得られております。

まず一番左のカラムに「中枢神経系」と書いてありますが、これに関してはほぼ mg 単位の投与量ということでされておりますが、幾つか影響が出ている試験がございます。

34 ページに移りますと、心臓血管系の作用を見ているものがございます。こちらは静脈内もありますが、35 ページには経口投与のデータもございます。

最初に先生方に評価書（案）を送付させていただいたときには、ここについて記載というか、最終的な ADI で考慮していなかったのですが、こちらの 35 ページの上から 5 段目のイヌの試験では、10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日で心拍数の増加、あるいは動脈圧の低下がみられております。これが当初「30  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日」という記載だったのですが修正をさせていただいておりますが、「10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日」から影響が出ております。

それから、1 つ飛ばした 7 段目の腎性高血圧のイヌを使った試験でも 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日で動脈圧の低下、あるいは心拍数の増加が見られているというものですので、後ほど食品健康影響評価で、この取り扱いについて御審議いただければと思います。

36 ページまで種々の薬理試験が続いておりますが、そこまで低い用量での経口の試験はございませんので、先ほどの 2 つの試験が最終結論に影響してくるかと考えております。

それから、36 ページの 2 行目から、こちらはジルパテロールとその代謝産物の心臓及び血管への影響ということで、ラットで詳しく見られております。

こちらに関しましては、「ジルパテロール塩酸塩は、自然界に存在する  $\beta$  作動薬とは化学構造上では関連性はないが、動物及びヒトにおける薬理試験において気管支筋平滑筋」——「気管支平滑筋」です。すみません。「の弛緩の誘発による気管支拡張、用量依存的な心拍数の増加、血圧の低下等、 $\beta$  作動薬としての特徴がある」ということとございます。

その確認をするという試験で 37 ページに結果が出ておりますが、こちらでは「用量依存的に拡張期血圧の低下を誘発しております。」それから、こちらは静脈内投与ということでございますが、それから心拍数への影響もあると。こちらで 11 行目からありますが、代謝物のデイズプロピルジルパテロールとその塩酸塩の作用は、未変化体よりは弱いということで、血管拡張作用も 10 % だったということが示されております。

続きまして、15 行目から 11. ヒトにおける知見ということになりますが、(1) 健常ヒトボランティアにおける忍容性試験ということで、17 行目から、こちらは単盲検の試験が行われておりますが、こちらに関しましては、やはり全投与群で有意な心拍数の増加、血中 Glu の上昇というものがみられたということで、LOAEL が 0.25 mg/ヒトで 0.00417 mg/kg 体重相当という結果になっております。

38 行目から、こちら 7 日間の反復投与における試験がございますが、こちらに関しましては、やはり心拍数の増加、気管支拡張等が認められております。したがって、LOAEL が 0.00417 mg/kg 体重相当ということで先ほどの試験と同様の LOAEL になっております。

それから、38 ページの 14 行目からは (2) 喘息患者ボランティアにおける薬理試験が行われておりまして、①二重盲検ランダム化プラセボ対照試験では、これは 1 用量しかしておりま

せんが、こちらで振戦、心拍数、血圧、気管支拡張作用等を調べております。

こちらでは、同じ 0.00417 mg/kg 体重相当で心拍数の増加、血圧の低下が見られているということで、LOAEL が同様の結果になっております。

30 行目からの②二重盲検ランダム化プラセボ対照試験、こちらは 3 用量で行われておりますが、単回経口投与で試験を行われておりますが、35 行目から臨床所見として振戦が、低用量で 2/11、中用量で 2/11、高用量で 8/11 出ているということですが、正弦波描画法という客観的な評価では、いずれの濃度においても、これは有意ではなかったと書かれております。

心拍数では最高用量で影響が出ていますということでございます。

血圧は影響がなかったということで、39 ページで気管支拡張に関しては中用量と高用量のところで影響が見られております。

また、血中 Glu についても高用量の群で増加しているということございまして、この試験では気管支拡張作用に基づいて NOAEL が得られておりまして、0.83 µg/kg 体重と。これが FDA の ADI の根拠になっておりますし、後ほど御審議いただきます食品健康影響評価でも ADI の根拠の 1 つの候補として考えられるものでございます。

こちらの先ほど触れました振戦の取り扱いでございますが、39 ページの 10 行目から記載させていただいておりますが、事前にこの取り扱いについて「客観的な評価法では有意差がない」ということございまして、これについて三森先生から「有意差がないということから、この取扱いでよい。」旨のコメントをいただいております。

また、記載の場所が飛んでしまうのですが、41 ページの 29 行目に関連する御指摘がございまして、「喘息患者さんの振戦の取り扱いの説明がやや難しいように思われます」ということで小川先生から関連のコメントをこちらでいただいております。

食品健康影響評価の前までで、以上でございます。

○三森座長 ありがとうございます。

それでは、生殖発生毒性試験からヒトにおける知見までの説明がありましたが、御意見、コメントなどをお願いしたいと思います。

まず、生殖発生毒性試験ですが、渡邊先生いかがでしょうか。

○渡邊専門委員 2 世代繁殖試験につきまして、私のほうで修文させていただきました。先ほど御指摘いただきました 28 ページの 30-34 行目の「摂餌量及び体重増加量」に関して、体重増加量につきましては、用量依存性、有意性、それから妊娠前期から授乳期までの継続性があること等を考慮して、「しかし、体重増加量については、・・・投与に関する影響がみられた。」と一文書き出しました。

また、31 行目からの摂餌量につきましては、事務局で御指摘いただきましたように、用量依存性がみられないことなどから「被験物質の薬理学的特性によるものとは考えられない」と修文したいと思います。

それから、既に修文させていただいておりますが、30 ページの NOAEL に関しまして、8 行

目からの骨格観察につきまして、FDA の記載と違うところがありました。ここにつきましては、22 行目のコメントにも書かせていただきましたが、データを確認したところ 9、行目「骨格観察では、50 mg/kg 体重/日で・・・上昇がみられ、10 mg/kg 体重/日以上投与群では、頭骨頭頂部の・・・上昇が認められた。」となっておりますが、10 mg/kg 体重/日投与群では対照群と同等でありました。そこで「10 mg/kg 体重/日以上投与群では、頭骨頭頂部の・・・上昇が認められた。」は削除しました。つまり、これは FDA の記載のとおり、NOAEL につきましては 10 mg/kg 体重/日でよろしいかと思えます。

このほか特に大きな問題はありません。

○三森座長 ありがとうございます。28 ページの 17 行目ですが、松尾先生からこの黄色で示されている文章がわかりにくいということで、18 行目の右に「『各群 25 母体から雌雄各 1 匹ずつの同腹児を選択し、雌雄各 25 匹を設定した』ということですか」というように伺っていますが、こういう意味なのでしょうか。

○渡邊専門委員 今見せていただきました。

○三森座長 少し資料を確認してください。

○渡邊専門委員 この理解で結構ですが、原文を確認してみます。

○三森座長 お願いします。

それと、あと 31 ページは、よいですね。「骨格異形」という言葉ではなくて、「anomaly」は「異常」を使うということですね。これはもうよろしいですね。

○渡邊専門委員 用語集なども確認させていただきましたが「異常」が良いと思います。

○三森座長 そこを統一していただくということで、次は安全性試験に移りますが、安全性試験はいかがでしょうか。何かコメントはありますでしょうか。

32 ページのその他の試験の皮膚刺激性、眼刺激性、皮膚感作性、ここはよろしいですね。

あと薬理試験ですが、たくさんのデータがありまして、35 ページに黄色で印がついているところもありますが、ここが少し変更になったということでございますが、これ天間先生いかがでしょうか。この形でよろしいですか。

○天間専門委員 結構だと思います。

○三森座長 ありがとうございます。

あと 36 ページの 2 行目の代謝物についての心臓、血管への影響がありますが、重要なのは 37 ページの 11 行目から代謝物のデイソプロピルジルパテロール及びその塩酸塩は未変化体よりも作用が弱いということで、毒性は未変化体よりも弱いということが強調されているということですが、ここもよろしいでしょうか。

御意見ないようでしたら、そこまでということにさせていただいて、事務局、引き続き資料の説明をお願いします。

○関谷課長補佐 それでは、食品健康影響評価になります。39 ページの 20 行目からになります。

まず国際機関における評価ということで FDA の評価を御紹介しております。こちらは、先ほどの喘息患者のボランティアにおける気管支拡張作用に基づいて NOAEL の 0.83  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重に安全係数 10 を適用しまして、ADI を 0.083  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日と設定をしております。

26 行目から毒性学的影響について取りまとめをしております。

まず遺伝毒性ですが、先ほどありましたように、いずれも陰性ということで生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと考えられたとしております。

亜急性毒性試験については、ラットを用いた試験、イヌを用いた試験がございましたが、最低用量群で影響が出ているものが多く NOAEL は得られなかったということを書かせていただいております。

また、豚の試験等で NOAEL が得られているものも一部ございますので、それについて記載をしております。

40 ページには慢性毒性及び発がん性試験がございます。こちらは、本文の修正に伴いまして、まず 52 週間の試験の中では血圧の上昇が一番低い用量でみられておりましたので、こちらから NOAEL が 25  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日ということで変更させていただいております。

発がん性試験については、18 か月間の試験で発がん性は認められなかったとさせていただいております。

ラットを用いた 104 週間の試験では、先ほどの三森先生からの本文の修文に関連してこちらにも三森先生から修文をいただいておりますが、「125  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日以上との投与群で卵巣提鞅帯に良性腫瘍の平滑筋腫が認められたことから、NOAEL は 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日と考えられた」としていただいております。「卵巣提鞅帯の平滑筋腫については、 $\beta$  作動薬において卵巣間膜平滑筋腫の発生が報告されている」ということで、先ほどの本文と同様ですが、「薬理作用により誘発された腫瘍性病変であると考えられた」としております。

「この誘発腫瘍については、遺伝毒性試験結果が全て陰性であることから、薬理作用に伴う非遺伝毒性機序により誘発されたものと推察される」ということで、「催腫瘍性の閾値は 125  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日と判定された」としております。

こちらにつきましては、17 行目からのコメントは三森先生のコメントでございまして、「平滑筋腫が『非遺伝毒性機序で誘発されたものである。』ことを明記し、閾値があるということ付記しておくべきです。」というコメントをいただいております。

21 行目から生殖発生毒性のまとめになりますが、2 世代繁殖毒性試験では、ラットを用いた試験が実施されということで、こちらにも本文の修正に伴った修正ですが、ここの文章が事務局で書かせていただきましたが、23 行目で「体重増加量がみられたことから」となっておりますので、これが「体重増加量の上昇」——要は体重増加量が増えたということなので、ここは適切に修正させていただければと思います。

ということで、本文に伴って修正をさせていただいております。

また、「催奇形性は認められなかった」ということですが、発生毒性で胎児の NOAEL を 1

カ所修正させていただいております。

また、32 行目からは薬理試験についてということを追記いたしております。これは、先ほどのイヌを用いた 2 つの薬理試験が表の中にございましたが、そこで 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重の用量で心拍数の増加及び動脈圧の低下が見られているということから追記をさせていただいております。

38 行目からはヒトに対する影響ということ、ヒトボランティアにおける試験で認められた影響の多くは、心臓血管系及び呼吸器への用量依存的な作用であったということで、ヒトで得られた NOAEL は、先ほどの喘息患者さんに投与した気管支拡張作用に基づく 0.83  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日であったということになります。

41 ページの 3 行目から ADI の設定についてというところがございます。

ジルパテロールの塩酸塩は、各種遺伝毒性試験において、陰性だったということでございます。それから、発がん性試験では発がん性は認められていない。「一方、」ということで平滑筋腫について三森先生から追記をいただいております。「薬理作用に伴う非遺伝毒性機序により誘発されたものと推察され、ADI の設定が可能であると考えられた。」としていただいております。

こちらは、先ほどの薬理試験がございましたので、一部どの試験を ADI の根拠とするかということで、案①から③までを記載させていただいております。

案①としては、各種毒性試験の中で、毒性学的影響で認められた最も低い用量として、13 週間の亜急性毒性試験で認められた LOAEL 0.05  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日がございますので、それを記載しております。

それから、案②としては、先ほどの薬理試験ですが、イヌの試験で 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日でも薬理作用がみられたということで、これを LOAEL と考えるが案②になっております。案①、案②は、いずれも LOAEL ですので、追加の 10 を安全係数に適用するというので、案①では 0.05  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日という ADI になりますし、案②では 0.01  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日ということになります。

それから、案③については、ヒトにおける試験で最も低い用量で投与の影響が認められたのは、先ほどの喘息患者ボランティアにおける薬理試験の気管支拡張作用ということで、NOAEL が 0.83  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日です。これに個体差 10 を適用して、0.083  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日という ADI をつくる。これが案③としております。

お手元にお配りしています 1 枚紙の参考資料 3 という横表が少し小さくて申しわけございませんが、これに一応それぞれの NOAEL、あるいは LOAEL を書いております。これも御覧いただきながら御審議いただければと思いますが、一応案①から③ということで記載させていただいております。

41 ページの 24 行目から専門委員の先生方のコメントで、一部病理と毒性の御専門の先生方には少し直前になったのですが、この案についてあらかじめ御意見いただいております。そ

の専門委員の先生方のコメントですが、まず 25 行目の案③を支持しますが三森先生からの御意見です。

それから、26 行目からの御意見は、松尾先生からで、「イヌで示された LOAEL を判断対象とするのではなくヒトでのデータを最重要とし、案③ヒトにおける知見とすることに異議はありません」というコメントをいただいています。

また、小川先生からも、「ヒトのデータから③案とすることにも異存ありませんが、喘息患者さんの振戦の扱いの説明がやや難しいと思われます」という、先ほどのコメントをいただいています。

さらに、山手先生からは、「ヒトの喘息患者さんの気管支拡張の第 3 案に同意します」というコメントをいただいています。

先生方からのコメントはそのような状況で、37 行目からは、一応案③で行くとして、まとめの記載案をつくっておりますが、「各種動物を用いた毒性試験及び薬理試験で最も低い用量でみられた心臓血管系への影響は、ヒトにおける試験においても認められている。喘息患者ボランティアにおける薬理試験において最も低い用量でみられた影響の気管支拡張作用は、それらの心臓血管系への影響が認められた用量よりも低い用量で認められていることから、この喘息患者における気管支拡張作用に基づく NOAEL は、ヒトにおける心臓血管系への影響をも担保していると考えられた」ということで、先ほどの試験でも血圧、あるいは心拍数の影響も見た上で、一番下で見られているものが気管支拡張作用ということでしたので、そのような説明をさせていただいております。

「したがって、ジルパテロールの ADI としては、この NOAEL に安全係数として個体差 10 を適用して 0.083 µg/kg 体重/日とすることが適当であると考えられた。」という書きぶりを案として書かせていただいております。

「以上のことから」ということで、これは、すべて塩酸塩の試験ですので「ジルパテロール（塩酸塩として）」と書いておりますが、「0.083 µg/kg 体重/日」ということで結論を書いております。

以上でございます。

○三森座長 ありがとうございます。

先ほど 1 つ議論するのを忘れておりました。失礼いたしました。

37 ページからのヒトにおける知見で、38 ページの 30 行目からの②二重盲検ランダム化プラセボ対照試験がありましたが、これについて 39 ページに気管支拡張症と振戦の取り扱いについての御議論をしておりますでした。

39 ページの 15 行目ですが、FDA では、この振戦に基づく NOAEL を 0.1 mg/ヒトとしているのですが、振戦より気管支拡張作用の方が感受性が高いということで、NOAEL は 0.83 µg/kg 体重/日、こちらをとっているということです。これについて小川先生から 41 ページの 30 行目に「喘息患者さんの振戦の扱いの説明がやや難しいように思われます。」とのコメン

トがありました。これについての御議論がされていなかったの、それをさせていただきたいと思いますが、評価書（案）で行きますと、38 ページを見てください。

38 ページの 35 行目からです。読みますと、「中等度の振戦が、臨床所見として 0.05 mg/ヒトで 11 例中 2 例、0.1 mg/ヒトで 11 例中 2 例、そして 0.25 mg mg/ヒト群で 11 例中 8 例で一過性にみられた」ということなのですが、これについては、「正弦波描画法による客観的評価では、いずれの濃度においても有意ではなかった」という結論が書かれておりますので、これからいきますと、0.05 mg/ヒトの 11 例中の 2 例とか、その上の 0.1 mg/ヒトの 11 例中の 2 例は統計学的に有意なものではないということから否定しているのですが、これに対して小川先生としては喘息患者でこういうこともみられているので、振戦のことについて、もう少し明確な文章化をしたほうがよろしいのではないのでしょうかということですね。これについて、いかがいたしましょうか。小川先生、コメントいただけますか。

○小川専門委員 どう評価するのが適切か、よくわからないところではあるのですが、いずれの濃度においても有意ではない中で、FDA が 11 分の 8 例のみ影響ととっているも中途半端な感じもいたしますが、健常者への投与試験でも 0.5 あるいは 0.25 mg/ヒトから振戦があるという話だったと思うのですが。

喘息の患者さんが例えば酸素分圧が多少低いなど、ほかの条件もある中で振戦がより起こりやすいのか起こりにくいのか。受診時に特に振戦が指摘されていると記載してあったので、健常者の所見と喘息のある方の振戦は意味合いが違い、少し鋭敏に出過ぎてしまう可能性はあるのではないかと思います。記載としてどのように書くのがよいのかというところは難しいかなと思っております。

特に、一般的には喘息の方で振戦が非常に鋭敏に出やすいなどがなければ、あえてこちらを影響ととる必要はないのではないかと思います。

○三森座長 ありがとうございます。そのほかの先生方でいかがでしょうか。この 0.05 mg/ヒト群で誘発されたと言っている 11 例中の 2 例は、客観的な評価法では有意差がついていないということで、それよりも気管支拡張作用が 0.1 mg/ヒト投与群以上では認められているということで、そちらを感受性の高いパラメータとして NOAEL は 0.05 mg/ヒトというような形で評価されておりますので、その方向性でよろしいでしょうか。

御異論がないようでしたら、その 0.05 mg/ヒトを NOAEL ということで  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重換算いたしますと、0.83  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重ということになるということですね。

では、そのような形にさせていただきます。

それで、39 ページからの 20 行目、食品健康影響評価に入りますが、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。毒性学的な影響のまとめの文章、生殖発生毒性、薬理試験、ヒトに対する影響ということまで、このような文言でよろしいということでしょうか。

ないようでしたら、41 ページの 3 行目からの一日摂取許容量の設定というところに入りま

すが、その第①案、②案、③案という形ですが、最も感受性の高いパラメータが喘息患者ボランティアでの NOAEL、0.83 µg/kg 体重/日、これが最も感受性が高いということで、薬理試験、毒性試験のデータよりも、この喘息患者ボランティアにおける気管支拡張作用から ADI を設定したらよろしいのではないかとということです。ここについて何か御意見いただけませんかでしょうか。

よろしいでしょうか。毒性の御担当の先生方、あと病理の御担当の先生方にはあらかじめ、この案①、②、③を提示していただきまして、そこからこのような結論が出て、第③案でよろしいというご意見をいただいているということですが、ほかの先生方におかれましても、そういう形でよろしいでしょうか。

ありがとうございます。では、そのような形でまとめさせていただきたいと思います。

いくつか文言に修正がございますが、ジルパテロールに係る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、ジルパテロールの食品健康影響評価については、ジルパテロール塩酸塩として ADI 0.083 µg/kg 体重/日を採用することが適当と考えられるということで、資料 2 をもとにいたしまして報告書を取りまとめたいと思います。

各専門委員の先生方におかれましては、必要に応じまして御意見をいただく場合もあるかと思いますが、そのときはよろしいお願いいたします。

それでは、事務局、作業をお願いいたします。

○関谷課長補佐 それでは、本日御意見いただいた内容につきまして、座長に相談させていただきながら事務局で内容を修正いたしまして、各委員の先生方に御確認いただきたいと思しますので、よろしくをお願いいたします。

本案につきましては、委員会に報告後、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、また改めて調査会にお諮りする場合もありますので、よろしくをお願いいたします。

○三森座長 そのほかございますか。

事務局から何かありますか。

○関谷課長補佐 特にございませんが、次回の調査会の予定ですが、7 月 25 日水曜日の午後に予定しておりますので、また改めて御連絡差し上げますので、よろしくをお願いいたします。

○三森座長 本日は、これで議事はすべて終了いたしました。

以上をもちまして閉会とさせていただきます。

どうもありがとうございました。