

塩酸ラクトパミンに関する御意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成16年9月9日～平成16年10月6日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 2通（1通に複数意見の記載の場合あり）
4. 主な御意見の概要及びそれに対する動物用専門調査会の回答

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
1	<p>一般的に動物実験の結果から ADI を求める場合は、最も感受性の高い動物で得られた無作用量（NOEL）を基に算出されている。しかし、本報告書では最も感受性の高いイヌを用いず、サル用のデータを用いている。この点をどのように理解すべきであるか。仮にヒトとサルが類似しているという理由であるならば、動物実験はサルについてのデータを要求すべきであると考え。食品安全委員会における ADI 算出の原則について明確な回答をお願いしたい。</p>	<p>塩酸ラクトパミンについては、心臓血管系に対する作用についてイヌ及びサルの試験結果が提出されており、両者の反応が異なることが示されています。また、ヒトにおいてはこの両者のうち、サルと類似した反応を示すことも明らかにされています。食品健康影響評価は対象薬剤をヒトが食品を介して摂取した際の影響を評価するものですので、上記のような科学的知見が得られている場合、サルにおける試験結果を採用して評価することが科学的により妥当であると考えます。</p>
2	<p>毒性試験の考え方がヒトのみの結果、あるいは近似する動物種で良いとする根拠を示されたい。もし、ヒトのデータがあれば良いとするのであれば、その例数はどの程度を設定するのか。本データでは6例しかなく、この程度でよいとするのか。心臓疾患リスクを考える場合の係数を5とする根拠は何か。本試験における NOEL を5 mg / ヒトであるが、被験者の平均体重75.5 kg で補正した理由はなぜか。 心臓疾患のバックグラウンドレベルというのはどういうことなのか。</p>	<p>1.でも回答していますが、ヒトに近似する動物の試験であることが重要なのではなく、ヒトにおける影響を最も適切に外挿できると考えられる試験であることが科学的評価では重要と考えています。これに基づき、当調査会の結論はサルの慢性毒性試験の NOEL に基づいて ADI を設定することが最も適当であるとしつつ、ヒトにおけるデータについても参照したものであり、ヒトのデータを単純に採用したものではありません。ヒトの試験については、内容が限定的である一方で、観察された影響が微細であることを総合的に考慮して通常の10に加えて追加の係数を適用するのが適当であると判断したものです。なお、個人差が著しい体重について補正を行うことは、ヒト全般に対する客観的な評価をするために当然であると考えます。また、心疾患と 作動薬の関係については、評価書に加筆しました。</p>
3	<p>塩酸ラクトパミンは、in vitro で染色体異常を誘発することが示唆されたが、in vivo の3種類の試験で陰性を示した。食品安全委員会はこれらを総合的に考察した結果、塩酸ラクトパミンは生体にとって問題となるような遺伝毒性はないものと判断している。 遺伝毒性の結果について in vivo 試験の結果を優先させた理由はなぜか。更に報告書22ページには in vitro 試験結果について、さらに解決すべき問題として残されていると記載されている。この点についても説明をお願いしたい。当会は in vitro で染色体異常を示すことから、塩酸ラクトパミンが非遺伝子傷害性発がん物質であると判断できないと考える。</p>	<p>食品健康影響評価において重要なのは、生体においてどのような影響が生じるかを判断することであり、遺伝毒性を評価するにあたって in vivo の試験が優先されるのは定法であると考えています。in vitro の試験結果についてさらに説明すべきとしているのは、現在示された情報は、in vitro において示された現象のメカニズムの解明には不十分であるということを示したものです。</p>

4	<p>報告書 2 1 ページには VICH (動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際会議) の発生毒性ガイドライン及び農水省課長通知から、ラットでまず試験を実施することを推奨し、この結果、催奇形性を誘発する投与量が特定でき、さらにその試験で得られた NOEL が ADI 設定の根拠として用いられない場合は、第 2 の種おける試験は必要ないとされている。当会は、催奇形性に係る国際的なガイドラインを調査し、次のような結果を得た。OECD の化学物質テストガイドラインではげっ歯類でラット、非げっ歯類としてうさぎを推奨している。EU の食用動物における残留動物用医薬品の設定のためのガイドラインでは、2 種類の動物種を用いるべきであり、通常ラット及びウサギを用いるとされている。IPCS(国際化学物質安全性計画)の環境保健クライテリアでの食品中の残留農薬の毒性アセスメントに係る原則、8.3.3.2 の催奇形性の項目では、ラット、マウス、うさぎを使用し、種特異性を考慮するためにさらに 1 種類以上の動物を用いるように記述されている。以上のように、国際的ガイドラインではいまだ 2 種類以上の動物を用いるべきであると勧告されている。当会は、毒性試験における催奇形性の項目は 2 種類以上の動物種を用いることが要件であると考え。食品安全委員会は農水省通知に踏襲するだけでなく、追加試験としてうさぎを行うこと、または 2 種類以上の動物を用いた試験を要求すべきである。当会では最終結論の出していないガイドラインについてあくまで参考とし、催奇形性の項目ラットの高用量で奇形が発生しているという点を重大に受け止め、更なる試験を求めると考える。</p>	<p>塩酸ラクトパミンの催奇形性については、高用量で催奇形性が認められていました。しかしながら、母体毒性に伴ったもので選択的催奇形性ではなく、その NOAEL も他の毒性試験で特定された NOEL に対して約 100 倍高いものでした。また、他の動物用医薬品やヒト医薬品として使用されている 作動薬についても、選択的催奇形性が認められたという報告はありません。これらのことから、塩酸ラクトパミンについては、催奇形性の NOAEL と他の毒性の NOEL について十分な安全域があると認められると判断され、このため、追加でウサギの試験を実施する必要ないとされたものです。</p> <p>なお、ガイドラインは基本的な要求事項を定めたものですので、催奇形性が懸念される要件が認められた場合には、これに係わず第 2 の種の知見が必要となるものと考えています。</p>
5	<p>げっ歯類の子宮あるいは卵巣間膜の平滑筋腫の発生は、作動薬に広く認められている作用である。このうち、medroxlol, sulbutamol, terbutaline について、平滑筋腫の誘導が 受容体拮抗薬である propranolol により抑制されたとする報告があり、塩酸ラクトパミンの長期投与でげっ歯類に認められた子宮平滑筋腫の発生は遺伝子傷害によるものではないと考えたと記述されている。しかし、当会は塩酸ラクトパミンについてこの抑制の確認を行ったものではないこと、塩酸ラクトパミンが非遺伝子傷害性物質であるとは認められないこと、以上の 2 点から塩酸ラクトパミンの長期投与でげっ歯類に認められた子宮平滑筋腫の発生は遺伝子傷害によるものではないと結論付けることに無理があると考え。</p>	<p>3 . で回答いたしました。当調査会では、塩酸ラクトパミンについては、<i>in vivo</i> においては遺伝毒性を示さないと判断しており、このことからげっ歯類における子宮平滑筋腫の発生は遺伝子傷害によるものではないと考えています。</p>

<p>6</p>	<p>1993 年 JECFA (WHO Foodadditives Series No.31)では再評価として以下の項目を要求している。この点(上記と重複する部分もあるが)について食品安全委員会でどのように評価したかを知りたい。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・小核試験のような in vivo の遺伝毒性試験 ・本剤の薬理学的特性に関する十分な調査 ・本剤により引き起こされる作用に対する 1 及び 2 受容体の関与 ・本剤の薬理効果について最も感度の高い測定法、感受性の高い動物種を確立するための十分な根拠 ・ヒトに対する薬理的な NOEL を設定する項目の正当性と有用性 ・経口投与時のヒトと実験動物における 受容体刺激時の薬理的なパラメーターの検討 関連するすべての作用について、その発現と最大薬効を明らかにする動物実験の適切な観察時期・期間の設定 ・残留した畜産物を長期に摂取すると予測されるので、ヒトに長期に 受容体薬を投与した際の薬効以外のすべての作用の検討 	<p>これらについては、本評価書中に記載されている</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 2-2. 毒性試験の(5)遺伝毒性試験 ・ 1. 薬剤の概要の(3)その他 ・ 2-2. 毒性試験の(6)心臓血管系に対する特殊毒性試験 ・ 2-2. 毒性試験の(9)ヒトにおける知見について <p>の項で検討されていますのでご参照下さい。</p>
----------	--	---