

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

第15回会合議事録

1. 日時 平成16年8月27日（金） 10:00～11:38

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 塩酸ラクトパミンに関す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、青木専門委員、明石専門委員、江馬専門委員、大野専門委員、
嶋田専門委員、鈴木専門委員、寺本専門委員、長尾専門委員、藤田専門委員

(食品安全委員会委員)

寺田委員長、寺尾委員、小泉委員

(事務局)

齊藤事務局長、一色事務局次長、村上評価課長、富澤評価調整官、大石課長補佐、
平野係長

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請（平成16年8月26日現在）

資料2 塩酸ラクトパミンの食品健康影響評価について（案）

資料3 鶏サルモネラ症（油症アジュバント加）不活化ワクチン（オイルバックスS
ET）の食品健康影響評価に係る意見の募集結果について（案）

資料4 鶏サルモネラ症（油症アジュバント加）不活化ワクチン（オイルバックスS
ET）の食品健康影響評価について（案）

資料5 牛伝染性鼻気管炎・牛ウイルス性下痢-粘膜病2価・牛パラインフルエンザ
ザ・牛RSウイルス感染症・牛アデノウイルス感染症混合ワクチン（“京都
微研”キャトルウィーン-6）の食品健康影響評価について（案）

6. 議事内容

○三森座長 おはようございます。ただいまから「第15回動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

本日は、井上専門委員、菅野専門委員、津田専門委員、中村専門委員、林専門委員の5名が御欠席でございまして、10名の委員が御出席でございます。また、本日は、食品安全委員会から寺田委員長、寺尾委員、小泉委員に御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、お手元に「第15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。

○大石評価課長補佐 それでは、御説明いたします。

本日の議事は、継続案件となっております「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1件でございます。

今、座長から御説明がありましたが、議事次第の下の※のところに書いてございますように、本会議は、「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不当な利益若しくは不利益をもたらすおそれがある」ことから、非公開で開催しております。なお、本会議に関する情報の取扱いについても、議事次第の下の※のところにある①・②・③の扱いになりますので御了承ください。

次に、資料の確認をさせていただきます。まず、本日の議事次第が1枚。それから、委員の名簿、座席表、それぞれ1枚紙であるかと思います。それから、配付資料一覧というものがある、その後ろに資料をそろえてございます。資料は1～5でございますが、そのほかに参考資料の冊子、それから概要の冊子というものを配っております。それから、申請者の作成のフルセットの資料については、お席の前に配置さ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思っております。

資料1は「意見聴取要請」についてでございまして、これは農林水産大臣及び厚生労働大臣から、食品安全委員会委員長あてに意見を求められたもののうち、当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す。

それから、資料2としてお配りしているものが「塩酸ラクトパミンの食品健康影響評価について（案）」でございます。これは、前回までの御審議をもとに、ページでいきます

と21ページになりますが、「3. 食品健康影響評価について」を新たに加筆したものでございます。それから、その前の部分につきましては、前回御指摘いただいた部分や、後日、御指摘いただいた分について赤字で加筆修正をしております。

それから、資料3は「鶏サルモネラ症（油性アジュバント加）不活化ワクチン（オイルボックス SET）」の食品健康影響評価に係る意見の募集結果についての案でございますが、これにつきましては、前回の第14回の調査会で取りまとめていただきました評価書（案）について、先日まで御意見の募集を行いましたところ、1件の御意見がございましたので、これに対する対応・回答の案でございます。後ほど御説明させていただきます。

それから、資料4は「サルモネラ症、オイルボックス SET」の評価書案。

資料5は、「牛伝染性鼻気管炎・牛ウイルス性下痢-粘膜病2価・牛パラインフルエンザ・牛RSウイルス感染症・牛アデノウイルス感染症混合ワクチン（“京都微研”キャトルウィン-6）の食品健康影響評価について（案）」、これも前回おまとめいただいたものでございまして、同じく意見募集をしておりましたが、こちらについては意見はございませんでした。

それから、資料番号は振ってございませんが、細かい字で若干修正の入った3枚紙を別途お配りしております。これはラクトパミンの中の13～15ページの修正の追加の部分でございます。

それから、冊子のほうのご説明をいたしますと、参考資料、緑のファイルにつきましては、ラクトパミンに関するものでございまして、事務局で収集いたしました関係論文や海外の評価文書等を綴っております。

それから、ピンクの冊子は、キャトルウィン-6、オイルボックス SET、それから塩酸ラクトパミンの概要の部分をここにまとめてお配りしております。

資料については以上でございます。不足の資料等ございましたら、お申し付けいただきたいと思っております。

○三森座長 資料は大丈夫ですね。

それでは、議題の(1)に入らせていただきたいと思います。「塩酸ラクトパミンに関する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。

○大石評価課長補佐 それでは、御説明いたします。資料2を御用意いただきたいと思います。

塩酸ラクトパミンにつきましては、これまで2回にわたりまして毒性試験等の内容の評価、それから食品健康影響評価の方針を御検討いただいております。その御審議の内容を

踏まえまして、御担当の委員の先生方と御相談させていただきながら、新たに食品健康影響評価部分を中心に加筆修正したものでございます。

まず、簡単に前回からの修正部分について御説明いたします。修正部分は赤字で印字しておりますが、本日の御審議に先立ちまして御指摘いただいたもの、あるいは御欠席の先生からコメントをいただいたもの等を反映した形になっております。

まず、1ページ目ですが、「効能・効果」のところ具体的に用法・用量に係る記載を3～4行追加しております。

次は、少し飛びますが、9ページの「マウスを用いた21ヶ月間慢性毒性／発がん性併合試験」の下のほうの部分でございますが、「マウスにおける発がん性は β -受容体を介するものであることが示唆されるが、塩酸ラクトパミンについて propranololによる子宮平滑筋腫の誘導抑制の確認は実施されていない」ということを明記しております。

続いて、10ページ、11ページは催奇形性の部分でございますけれども、ここは用語、あるいは文章の修正をしております。

それから、13～15ページは遺伝毒性の用語修正をしているところを赤字で示しております。

それから、13ページの表の中で、表の中の4段目でございますが、結果の部分で前回までは「判定不能」と記載しておりましたが、ここを「陰性」と訂正をしております。

それから、お手数をおかけしますが、この遺伝毒性の部分につきましては、本日別途お配りした3枚紙の1枚目、2枚目も御参照いただきたいと思います。これは、今日、御欠席の林専門委員から、13ページから14ページにかけて記述があります「マウスリンパ腫細胞培養液中のラクトパミン及びラクトパミンカテコールの分析」、それから「マウスリンパ腫細胞の前進突然変異誘発性に及ぼす他の化学物質の影響」、ここの部分については、今回の評価結果には直接関連せず、可能性を示唆するにとどまっているので割愛したほうがわかりやすいのではないかという御意見もいただいております。

それから、資料2に戻っていただきまして、17ページをお願いいたします。17ページは薬理作用の部分ですが、ここも用語の修正でございます。

それから、18ページは特殊毒性の部分でございますが、ここも用語の修正をいたしております。

1枚飛びまして20ページは、前回、別紙でお配りいたしました有効性についての記述をこちらに入れております。そこが赤字で半ページぐらいに及ぶ部分でございますが、その下の「ヒトにおける β -作動薬の毒性影響」という部分には、ドーピングについての記述

を追加してございます。

まず、ここまでについて御議論をお願いしたいと思います。

○三森座長 今までのところでいかがでしょうか。特にコメントをいただきました先生、この修文内容でよろしいでしょうか。

林専門委員から、13ページ、14ページにわたって、酸化傷害メカニズム試験について、これは不要ではないかとの御意見もございましたが、これについてはいかがでしょうか。

○長尾専門委員 濃度が高いところで少しポジティブに出ていることがあって、メカニズムとして一応研究されているけれども、わからないのが現状だということを示すためには、残したらいかがかと思います。

それから、遺伝毒性に関しまして、1つは13ページのテーブルがある上の行の「endoreduplication」というのは「i」がよけいに入っていますので訂正しておいてください。

○三森座長 「endoreduplication」ですね。

○長尾専門委員 はい。それから、ラクトパミンのカテコールが遺伝毒性を示すキャンディデートとして一応考えられているのですが、私、前は欠席したのですが、議事録を拝見しますと、ここでカテコールに自動酸化されたという「自動」が削られておまして、「自動」を取ることは賛成です。といいますのは、ここで意味していることは、培地に入れたらそれでカテコールができる。S9は関係ないけれども、培地でできる。だけど、その実態は自動酸化なのかどうかははっきりしませんので、一応、酸化という形で残すのがいいかと思います。以上です。

○三森座長 ありがとうございます。今、長尾先生から、林先生からの提案で酸化傷害メカニズムの試験については削除してもよろしいのではないかということですが、長尾先生は、せっかく実施されていることですし、高用量ではこういうことが起こっているということがありますので、このまま付けておいたほうがよろしいということでございます。

○藤田専門委員 林先生からの13ページは、こちらに変えるということでしょうか。林先生のほうの文言でちょっとお話ししたいのですけれども、例えば林先生が加えられた「考察されているが、非常にまれな現象であり、データの質に疑問が持たれた」と書かれておりますけれども、データの質に問題がある、だから陽性ではなく陰性であるという論理にはならないと思うのです。データの質はおかしいということであるならば、はっきりした結果を出さなければ、陽性か陰性かは判断できないということになってしまうと思うのですが、この書き方がよろしいのか。悪く言えば、陽性であるものを陰性に持っていくためにこのような表現にされたということをおかれなくても限りませんし、もしデータの質に

疑問が持たれるのであれば、もう一回実験をやり直せということになるのではないかと思いますけれども、いかがでしょうか。

○三森座長 事務局は、この辺について林先生から何か聞いておりますか。

○大石評価課長補佐 試験をやり直す云々ということは聞いておりませんが、この記載のほうがいいのではないかと御意見だと受けとめております。

○三森座長 今の藤田先生の御意見は、陰性と判断をしているのであれば、このデータの質についても疑問がないというような形でないとおかしいのではないのでしょうかという御指摘だと思いますが。

遺伝毒性の専門家であられる長尾先生、いかがでしょうか。この「データの質に疑問が持たれた」という文章を入れるべきなのか。でも、最終的には、その表では陰性という結論を出しておりますので。

○長尾専門委員 そうですね。それは、ちょっと具合が悪いですね。

○大石評価課長補佐 後ろのほうにってしまうのですけれども、3枚目の22ページの上から3分の1ぐらいのところに、「これらの染色体異常試験については、判定としてはそれぞれ陽性となるものの」というふうに、陽性ということは変わらなくて、「*in vitro*で染色体異常を誘発する可能性が示唆された」という結論になっていますので、陽性のものを陰性にしたということではないと思いますけれども。

○藤田専門委員 オリジナルな申請資料のほうでは陽性という形になっていますね。それをここで引っ繰り返して陰性であるというふうに……。もちろん、申請者としては、これを許可してほしいということで陽性ということはなるべく避けたいのだろうと思いますけれども、陽性としてきたものを、ここで陰性とするのはおかしいのではないですか。

○大石評価課長補佐 この3枚の紙にはありませんが、資料2の12ページのほうに*in vitro*の試験の一覧が載っております、それでは陽性としております。

○藤田専門委員 そうですね。そうしてきたものを、ここの判断で陰性であると……。

○大石評価課長補佐 陰性にするというわけではなくて、判定は陽性だけれども、試験の質には疑問が持たれるという言い方ですね。

○藤田専門委員 データの質に疑問が持たれるのであれば、それは実験していないのと同じことですよね。陰性か陽性かというのは判断しづらいわけですね。だから、それが判断できるような追加の試験があるか。あるいは陰性とする根拠をきちんと明確に示さない限り、このような表現では納得できないと思うのです。

○長尾専門委員 ですから、こういう問題があるのだったら、ここで陽性とか陰性という

判断はできないというふうに統一しないと矛盾が出てきてしまいますね。だから、データとして採用しないという決断を下すのだったら・・・。

○藤田専門委員 そうですね。

○三森座長 12ページの染色体異常試験の成績の表を見ますと、陽性ということになっていますね。本日お配りいただいた13ページのところの林先生のコメントでいくと、今の染色体異常試験のことについて、陽性と言っているけれども、データの質に疑問が持たれたという形になっているので、今、お2人の先生がおっしゃっているのは、陽性、陰性というふうな結論について質に疑問があるということであれば、それは結論は出ないのではないかということですね。

○長尾専門委員 データとして認めないというふうにしないと。

○鈴木専門委員 この書き方は、だからどうするとは書いていないのですよね。

○三森座長 ええ。陽性結果が得られている。しかし、データの質については疑問があるというふうに林先生は考えていらっしゃるということですね。それに対して、当調査会としてはどうするかということですね。この陽性結果は、疑問があっても陽性で見なすのか、そうではないのかということだと思います。前回までのディスカッションにおきましては、染色体異常については陽性であるというような評価をされていたと思うのです。そうすると、この文章を新たに林先生が付け加えられたということについては、データの質に疑問が持たれたというのは入れないほうがよろしいのではないかということになりますか。

○長尾専門委員 それでいいかどうかですね。

○大野専門委員 データがあるということは事実なわけで、問題があるからといっても、それを否定することはできないわけですね。ただ、この変異原性を評価するにおいて、このデータの部分は全部やり直さなくては評価できないかどうかという問題だと思うのです。ここでは、*in vitro*のDNA試験とか、Ames試験とか、染色体異常試験とか、*in vivo*の試験とか、いろいろな試験をやっているわけですね。その中でこの試験だけがやり直さないといけないかどうか。従来の遺伝毒性試験の標準的なバッテリーという中では、かなりコンパクトな形でまとめられていますので、それから見ると、どれとどれがあったかというのははっきり覚えていないのですけれども、少なくとも標準的なバッテリー以上のデータがここで示されていると私は思うのです。

多分、林先生もそういうふうに判断されたのではないかと思うのですけれども、それぞれのデータについていろいろ疑問はあるけれども、今あるデータの中で変異原性の有無について十分判断できるというふうに考えられて、林先生の結論のほうにいつているのでは

ないかと思うのです。

○三森座長 22ページにはそのように書いてありますね。 *in vitro*の染色体異常については、やはり誘発する可能性は示唆されているという結論を出しているわけですので、データの質にかかわらず、最終的にはそのように評価されています。ですから、13ページのところにデータの質についてのことまで言及をしておくのかどうかということになりますが、御本人がいらっしゃらないので、困りました。

○大野専門委員 そうですね。

○藤田専門委員 例えば12ページの表を見まして、まず陽性というのが最初にあるのは培養ヒトリンパ球のものですが、そこに3つ続いて陽性があります。データの質に疑問があるということでこれらを全部外すと、一番最初の陰性のものだけが残るわけですが、これは-S9の試験ですね。+S9の試験がどうしても必要だと思うのですが、それが欠けてしまうことになると思うのです。

○三森座長 外すというようにはどこにも書いていないのですけれども。

○藤田専門委員 書いていないけれども、データの質に疑問があるということであれば、それを判断の根拠にはできないということになりますから、陽性というのは判断の根拠にしないということであれば、これを外して考えざるを得ない。

その下のヒト全血リンパ球のところもそうですが、この陽性の2つの中の1つは+S9ですけれども、それもデータに問題があるとして判断の根拠にしないとすると、-S9の実験だけで陰性と判断したということになってしまって、ちょっとまずいかなというふうに思うのですが。

○三森座長 本日配られた修正文が入っているほうの3ページ目、22ページの第2パラグラフのところの文章を読みますと、あくまでも提出された染色体異常試験については陽性であるということを言っているわけです。しかし、よく見ていくと、これこれこういうことでというように言っておりますね。それで、最終的には、染色体異常を誘発する可能性はあるということで総括のところは言っているわけですので、13ページのところでデータの質に疑問が持たれたとしても、最終的にはやはり陽性ということだと思うのです。

○藤田専門委員 もしそういう判断であれば、染色体異常を誘発する可能性があるにもかかわらず、このもののADIを決めたということになりますね、このまま進めば。

○鈴木専門委員 12ページの表のところ、今日、林先生がおられないので、長尾先生に解説をと思うのですけれども、染色体異常の培養ヒトリンパ球の話をどう見るか。そのほかの全血リンパ球、あるいはチャイニーズハムスターの卵巣細胞についてもそうですけれ

ども、要は、すべての実験が誠実な結果が出るような状況になっていない。例えば、培養ヒトリンパ球の話では、一番最初の試験は-S9、18時間で50～250 $\mu\text{g/ml}$ の試験でネガティブだった。ところが、一番下から3つ目のところを見ると-S9、18時間ですから条件はほとんど同じで、用量としてはやや低めですが、一応、一番上のものと同じ用量というか、近いところで含まれるもので実験をしてポジティブに出た。このポジティブな試験というのは、その上+S9の実験と恐らくセットになっていて、その中で見ると、これはコントロールも含めてという意味だと思うのですが、両方ともポジティブに入ってくるような影響が見られた。

こういう形で見えていくと、ものすごく再現性のよい試験が、特に染色体異常の12ページの表のところでは得られているわけではないのだと。そうすると、確かに陽性なのか陰性なのかというのは判定しがたいけれども、それは大野先生が言われるように、試験結果として出てきてしまったものを否定するわけにもいかないだろう。そうだとすると、ここではどういうふうな判断をすればよいのかという話で、私は林先生は書かれているのはある程度理解できるし、表現として、実験系にやや疑問があるというようなことを13ページのところで言うておけば、それを受けた上で22ページを読むと、わりと素直に読めるのかなと思っているのですけれども、その辺のところは今私が言ったような解釈でいいのかどうか、長尾先生、ちょっと教えてください。

○長尾専門委員 それでいいと思います。これが遺伝毒性かどうかというのが問題になるのは *in vivo*試験で、*in vitro*は陽性になったときに、それをサポートするエビデンスが *in vitro*であるかどうかということのためにやっていることですので、結局、最終的に決定するのは *in vivo*のデータです。*in vitro*はいろいろなことが起こります。

○鈴木専門委員 つまり染色体試験ですから、その意味で少し違うでしょうね。

○長尾専門委員 ええ。ですから、結論にはどちらをとっても変わりはありませんので、染色体試験に問題があるということを書き残すことで、結論の点から考えればそれでよいと思います。

○三森座長 資料2のほうですが、資料2の22ページ、まだ林先生から修文が入っていない部分を見ますと、第2パラグラフの4行目のところに染色体異常試験のことについて書いてありますね。「通常、染色体異常試験で認められない染色体切断が陽性対照を含めて多数観察されており、試験の質に疑義が認められた」という文章が既に入っているわけです。これに対応して、13ページを見ていただくと、そこについては、今の「データの質に疑問が持たれた」ということが書いていないので、整合性という面から林先生はこちらに

も付けられたというふうに理解してよろしいのではないかと思います。13ページには何も書いていなくて、最後の22ページの「試験の質に疑義が認められた」というように書いている、その辺の整合性からきているのではないかと思います。

最終的には、総合考察のところを見ていただいてもわかりますように、*in vitro*での染色体異常を誘発する可能性は否定できないという形になっていますので、この*in vitro*の染色体異常試験の陽性・陰性ということについて、これはデータが不十分だからという意味ではないと理解できますが、いかがでしょうか。

○藤田専門委員 途中まではそれでいいと思うのですが、その後、22ページのサードパラグラフのラットの骨髄の小核誘導試験でも陽性の結果が得られているけれども、やはりよく見ると、そうでなくて陰性と判断できるというような書き方になっていますね。本当にこれでいいのかなと。申請資料に陽性と出てきたものを、これは陰性だというふうにするのが本当にいいのかどうか。データのあいまい性が、申請者としては陽性と判断したところを、これは陰性と判断できると。

○三森座長 前回ディスカッションいただいて、当調査会としては、ラットの骨髄の小核のことについては陰性とみなしてよろしいというようになったと思うのですけれども。

○藤田専門委員 ヒストリカルデータとの比較でも大きな差がないと。このヒストリカルデータというのは、この実験を行ったラボでのヒストリカルデータですか。

○三森座長 事務局、それはどうでしたか。

○藤田専門委員 もしそういうことであれば、申請者が確実に書くことだろうというふうに思うのですけれども。

○大石評価課長補佐 ヒストリカルデータと言われている中身は、研究所の中の背景データということだと思います。

それから、申請者は、概要の冊子を見ていただくとおわかりかと思いますが、ラクトパミンの部分の12ページに表が載ってまして、申請者は判定不能というふうに書いてきております。ただ、一連の前2回の審議の中で、ここも陰性としていだろうという結論になってまいりました。

○藤田専門委員 22ページのサードパラグラフの2行目、3行目で言っている「ラット骨髄の小核誘導試験では、50～200mg/kgの傾向検定で陽性の結果が得られており」というのは、これはどの試験を言っているのでしょうか。

○大石評価課長補佐 マウス骨髄を使った・・・。

○藤田専門委員 判定不能のところの、一部の濃度で陽性ということですね。

○三森座長 これについては、既に前々回までのディスカッションでそのようになっていると理解しておりましたが。

よろしいでしょうか。先ほどの13ページのところで、林先生が新たに修文されている「データの質に疑問が持たれた」ということについては、その方向性でよろしいでしょうか。

○藤田専門委員 何か加えたほうがいいのではないですか。

○三森座長 藤田先生から、例えばこういう言葉にされたほうがよろしいという提案文がありましたら。

○藤田専門委員 特に私とはしては……。これは、私としてはちょっと問題があると思いますので。

○三森座長 そのように言ってしまうと、22ページの記載の仕方も変わってまいりますね。

「試験の質に疑義が認められた」というように言っているわけですから、そこも変えなければいけないことになりますので、疑義が認められとしても、精査してよく見ると、強くはないけれども、やはり *in vitro* で染色体異常の誘発の可能性はあるのではないかとというのがこの調査会での最終的な結論と理解していたわけですが、もし「データの質に疑問が持たれた」という言葉に誤解を生むようなことがあるようであれば、もう少し変えたほうがよいと思いますが。

○藤田専門委員 私は、持たれると思いますね。

○三森座長 事務局、いかがいたしましょうか。今日は御本人が欠席されていますので、その辺の細かいニュアンスのことについては、私たちではこれからの議論を進めるのはちょっと難しいと思うのですが。

○江馬専門委員 こういう安全性を評価する場合、出たデータを全部並べて評価していく方法、あるいは最初から得られたデータの信頼性を評価して、これで評価すると。それで、方針を決めていくやり方があると思うのです。今は全部並べて評価しているわけで、申請者がこういったという結果を、ここの委員会で評価しているわけですね。だから、申請者の結論がここの結論で変わり得ることはあるわけです。だから、私は林先生の記載でいいとか、賛同するという意見です。

○藤田専門委員 データとして疑問があるというのは確かにそうでしょう。それは書いて構わないのですが、だから、ここの委員会としてはどうするのかというのが13ページの部分にないですね。22ページの部分には少しそれらしいニュアンスがあるかもしれないけれども、13ページにはないんですよ。だから、ここを読むと、疑問が持たれるデータなんだと、そういう判断になりますよね。ここに何か少し書き加えたほうがよいよう

な気もするのですけれども。でも、結局、林先生も、いろいろ疑問が持たれたけれども、結果的には*in vitro*では陽性の可能性もあるんだということを22ページでは書かれている。

○長尾専門委員 下のマウスの突然変異のところでも、*in vitro*の試験では陽性になっていますね。ですから、やはり陽性のデータは生きると思うのです。

○大石評価課長補佐 林先生も、データの信頼性に疑義があるというコメントをどう入れるかというのは非常に難しいとおっしゃっていたのですが、ただ、方向性として、前の部分は試験がこうであって陽性であった。だけど、データの質に疑問が持たれたにとどめておいて、最後に結論を書いているというような形であらわされているのだと思います。だから、もし必要であれば、前の部分にも*in vitro*のまとめのようなものを入れるという方法もあるかもしれません。

○三森座長 今の13ページのところに、こういう中途半端な形での記述ということで誤解を生むのであれば、22ページのところの第2パラグラフの下の2行目あたりに、「その詳細を見ると小さなコロニーの出現頻度が増加しているとされていることから、強くはないものの、*in vitro*で染色体異常を誘発する可能性が示唆された」という文章が入っているので、この文章を13ページにも入れておくなり、一応の評価をしておいたほうがよろしいのではないかとというのが藤田先生の御意見だと理解しますが。理由づけを入れておくということですね。このデータは陽性だけれども、データの質で問題があった。しかし、これこれこういう理由で、やはり染色体異常の誘発は否定できないとか、そのような文章を13ページにも入れておいたほうが、読者にとっては理解しやすいのではないかとということです。

○大石評価課長補佐 わかりました。では、林先生とも御相談させていただきます。

○三森座長 それを加えることで、この調査会としてよろしいということでしたら先に進めてさせていただきますが。

○藤田専門委員 そのときに、*in vitro*の特殊性もちょっと言ったらどうかなと思うのです。*in vitro*ではこういうことが起こっているけれども、*in vivo*ではそれが起こっていないと判断されることから、問題ないんだというような書き方がないと、読んだときに、問題があるんだな、そういうことも起こるんだなという判断になってしまいますよね。

○三森座長 22ページには載っているのですけれども。

○藤田専門委員 22ページには載っていますけれども、このデータをちゃんと見たときに……。どうでしょう。22ページのその書き方だけでよろしいですか。

○三森座長 最終的には22ページの評価で遺伝毒性をどう考えるかという結論が出ている

と今まで理解してきたと思うのですけれども。最終的には総合評価ですから、*in vivo*でのデータが非常に重要になりますので、13ページのところは、データの質に疑問があったけれども、詳細に検索してみると、やはり弱いながらも染色体異常の誘発性はあるのではないかというような部分を入れておくということによろしいでしょうか。

○藤田専門委員 はい。

○三森座長 では、これは本日御欠席の林先生に文言を考えていただいた上でということによろしいでしょうか。

○大石評価課長補佐 はい、そういたします。

○三森座長 あと、先ほどの酸化傷害メカニズム試験については、これはこのまま付けておこうということでございます。

ほかにございますでしょうか。コメントいただいた先生方で、修文内容が違っているということがありましたら、ここでお聞かせいただけたらと思います。

○大野専門委員 私が修正したところで、23ページの赤いところですけども、やはりここは直したほうがいいなというのがありまして……。それは「循環器系への影響について」のところの第2パラグラフの一番後ろ、「電気機械収縮」とありますけれども、前の本文のところは「収縮時間」と訳しましたので「時間」と入れてください。

○三森座長 事務局、よろしいですか。

ここはまだ入っていません。今までの21ページ前までのところですよ。

○大野専門委員 わかりました。済みません。

○鈴木専門委員 細かい話ですけども、18ページの「魚類、水中生物を用いた短期毒性試験」のところのミジンコの項ですが、9.34mg/Lまで異常行動(immobilization)は認められなかったとして、immobilizationの脚注が入っているのですけれども、immobilizationを「異常行動」と訳すのは定着しているのですか。immobilizationというのは動かなくなってしまうことですよ。 「不動化」というような話になるかと思うのですが、私はよくわからないので、専門の方に……。

○青木専門委員 普通は「不動化」ということですね。先生のおっしゃるとおりです。

「異常行動」ではないです。

○鈴木専門委員 「異常行動」というよりは、そのほうがよろしいですね。

○青木専門委員 はい、いいと思います。

○三森座長 では、18ページの「異常行動 (immobilization) 」は「不動化は認められなかった」というように訂正するということですね。

ほかにございますか。

○大野専門委員 先ほどの林先生のほうに戻すかどうかということで、もし林先生のほうに戻すのだったら、13ページの「上記のように」と書いてあるところから4行目で、

「・・・所見は細胞毒性用量の近傍であり、また陽性対照を含め」とありますけれども、「近傍であった。」にしてほしいのです。というのは、データの質に疑問が持たれたというのは、陽性対照を含め、染色体異常が多く見られたということからデータの質に疑問が持たれたので、陽性所見が細胞毒性用量の近傍であったからデータに疑問が持たれたわけではないので。

○三森座長 「近傍であった。」ということに変えたほうがよろしいということですね。

○大野専門委員 はい。

○三森座長 ほかにございますか。

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。

○大石評価課長補佐 それでは、21ページ以降、「3. 食品健康影響評価について」、御説明いたします。ここからは全く新たに追記した案文でございます。これまでの御審議の中で、ADIの検討に当たって整理すべきとされた項目についてディスカッションをまとめたものです。

まず、21ページの上のほうです。「対象動物に対する影響について」という項目でございますが、ここについては、NOELが求められていない試験であり、このことについて整理してございます。ここは事務局のほうで案文を作成いたしました。これまでのご審議で、亜急性毒性について、血漿クレアチニンの増加が認められたということから、薬理作用と考えられるけれども、NOELは求められていないという判断となっていましたので、そのことを記載してございます。ただ、内容をさらに詳しく見ると、このクレアチニン濃度というのは、傾向検定で認められているけれども、対照群と投与群の比較では有意差はないということなので、この20ppmというブタの投与量は、「対象動物に対する影響について」の段落の下から3行目の「ただし」以下で、ブタの20ppm(0.6mg/kg体重/日)という値については、ほぼNOELと考えられるという表現になっています。ここはいかがでしょうか。

○三森座長 いかがでしょう。「対象動物に対する影響について」のところですが、問題がなければ次をお願いいたします。

○大石評価課長補佐 次の段落は「催奇形性について」でございます。催奇形性につきましては、ラットの2世代繁殖試験を兼ねた試験が行われておりまして、非げっ歯類

を用いた試験は報告がないということです。従来ですと非げっ歯類の催奇形性試験が要求されておりましたが、これにはないということでございます。ただ、国際的な動向として、VICHのガイドラインで条件付きで1種類の催奇形性試験を認めるということになっておりますので、ラクトパミンについてはこのデータセットでJECFAでも評価が終了しております。その催奇形性試験を1種類で可とする条件については、参考資料の緑のファイルの19番の資料がVICHのガイドラインになっております。そこでは、まず1種類の動物で催奇形性を起こす用量が特定できており、次に、その用量がADI設定の根拠として用いられないという場合には、1種の動物、通常、ラットのみ試験を認めるという内容になっております。ラクトパミンについては、この条件に合致いたします。それで、ラクトパミンのもともとの申請は厚生労働省への申請から始まっておりますが、動物薬としてのガイドラインとしても採用されております。

それから、ラクトパミンの催奇形性そのものについて説明をいたしますと、ラットのNOAELは15mg。催奇形性についての最初のところでございますけれども、NOAELは160mg/kg体重/日となっております、160mgというのは母体毒性が認められるという用量であるということ。それから、選択的な催奇形性ではないと考えられるということ。追加で、さらに安全係数10を加算しても、催奇形性の評価としては1.5mg/kg体重/日と、催奇形性のパラグラフの下から3行目のところに書いてございますが、こういう値になりますということに記載しております。これから後から出てくるのですけれども、循環器系の認められるNOELの0.125よりまだ10倍以上高く、安全係数を見込んで評価しても、まだ安全域があるということに記載しております。このように選択的催奇形性が認められておらず、かつ、ほかの毒性試験で評価された無毒性量等には相当な安全域がありますので、塩酸ラクトパミンの催奇形性の評価については、この提出されたデータの範囲で評価できるものと考えられるという記載内容になっております。いかがでしょうか。

○三森座長 催奇形性についてですが、いかがでしょうか。

○鈴木専門委員 内容的には問題ないと思いますが、文章表現上、細かいことで、下から2つ目のパラグラフの「安全係数10を加算しても」は、「加算」ではなくて「加味」ということで表現を変えてください。

○三森座長 「安全係数10を考慮して」ですか。

○鈴木専門委員 「考慮して」もしくは「加味して」、どちらでもいいです。

○三森座長 ほかにございますか。ここについては江馬先生、寺本先生、追加コメントがございませうか。

○江馬専門委員 以前の回で、藤田先生の御質問に対して、催奇形性試験の2種目の動物をブタで行っていますというお答えをしたと思うのですが、私はデータを読み違えていて、休薬というのを、器官形成期に投与して、それで休薬して処置したというふうに読んだのですが、それは違って、妊娠中に投与していなかったもので、ここの項目から削除いたしました。

○三森座長 寺本先生はよろしいですか。

○寺本専門委員 はい。

○三森座長 この文章につきまして、ほかに御意見ございますでしょうか。

○小泉委員 ちょっと教えていただきたいのですが、21ページの下から6行目、「選択的な催奇形性作用」の「選択的な」というのはどういうものを指しているのでしょうか。専門用語でわからないものですから。

○江馬専門委員 この剤につきましては、母体毒性が出ている投与量でしか奇形の発生がないということですが、選択的な催奇形性というのは、母体毒性が出るより低い投与量で催奇形性が発現するというものです。

○三森座長 事務局、この文章は表に出るのですね。

○大石評価課長補佐 出ます。

○三森座長 そうすると、今の御質問は非常に重要だと思います。「選択的な催奇形性」という意味はわからないのではないかと思いますので、括弧付けされて、今の江馬先生の文章を入れられたほうが非常にわかりやすくなると思います。母体毒性のないところで起こる催奇形性であると。

○大石評価課長補佐 では、脚注を付けるような方向で検討いたします。

○三森座長 ほかにございますか。

なければ、次のパラグラフをお願いいたします。

○大石評価課長補佐 次は、21ページ下から22ページにかけて「遺伝毒性について」の記載でございますが、遺伝毒性につきましてはいろいろな試験が行われておりまして、陽性・陰性双方の結果が得られているところがございますので、これをどう解釈すべきかということについてディスカッションをしているという形になっております。

まず、*in vitro*の試験についてですが、Ames試験は陰性。染色体異常試験、mouse lymphoma試験では陽性になっているということ。それから、Ames試験の内容に疑義はないということ。一方、染色体異常試験ですが、培養ヒトリンパ球の試験では陽性となっておりますけれども、これは染色体切断が認められたために陽性となっていた。しかし、これは通常

は認められる所見ではなく、しかも、これが陽性対照にも出ていたということで、試験のクオリティー自体に少し問題があるのではないかということ。また、統計処理で確かに有意差があるということですが、絶対数では10%程度と異常細胞の数としては多くなかったということを書いてあります。次に、培養ヒト全血リンパ球の試験の陽性所見ですが、こちらのほうは50%以上が死亡するような強い細胞毒性を生じる用量でのみ認められているということ。それから、最後にチャイニーズハムスター卵巣細胞の陽性所見についてですが、これは diplochromosomeが認められたため陽性となっていた。この diplochromosome は endoreduplicationの兆候と説明されておりますが、昨今ではこれは重篤な異常ではないと見なされ、報告によっては陽性判定から除いております。これらのことから、染色体異常試験については、判定としては陽性と記載されるわけですが、生物学的意義については重要ではないと考えられるというような記載になっております。

それから、「一方」というところから後ですけれども、一方、mouse lymphoma試験では、+S9で複数の陽性所見があって、染色体異常を示唆するスモールコロニーの増加も見られたということで、これは強くはないものの、染色体異常を誘発する可能性を示唆した報告であると考えられますという記載になっております。

それから、*in vitro*でそういう結果ですので、*in vivo*における所見が重要となってきますが、まず、マウス骨髄の小核試験、チャイニーズハムスター骨髄の姉妹染色体交換、いずれも陰性で、これは試験として問題はなく明確であると考えられるということ。一方、ラットの骨髄の小核試験では、傾向検定で陽性という報告があるということ。ただ、この内容を詳しく見ると、個別の用量と対照群を比較した場合は有意差はなくて、発生数自体もヒストリカルデータと比較して大きな差はない。さらに、傾向検定で使用された最高用量よりも高い用量で追加試験を実施したところ、これらは陰性であったという内容となっております。これらの知見からは、ラット骨髄の小核試験についても陰性と判断され、*in vivo*で塩酸ラクトパミンが遺伝毒性を示すという根拠は認められないという結論になっております。

そのほか、「なお」以下ですけれども、コンビネーション試験が実施されているので、そのことを書いておりますが、これでは*in vitro*の染色体異常誘発性のメカニズムの説明には結局は不十分であるという結論でございます。

以上、遺伝毒性についてはいかがでしょうか。

○三森座長 遺伝毒性の部分、22ページですが、いかがでしょうか。それと、本日、3枚紙で配られた最後のページは林先生が一部修文をされておりますが、それを見ながら何か

コメントがございましたら。ここについては既に長尾先生もお目通しいただいておりますが、何かございますか。

○長尾専門委員 特にはないです。

○鈴木専門委員 細かいことですが、21ページのスタートのところで、*in vitro*でUSD試験となっていますが、これはUDSだと思います。それで、13ページのほうは、不定期DNA合成試験となっているし、そのほかの、例えば姉妹染色分体の試験などについても日本語で書かれていますから、ここも不定期DNA合成試験と書かれたらどうですか。

○大石評価課長補佐 そう訂正いたします。

○三森座長 略号ではなくて、UDSは不定期DNA合成というようにフルネームで出してください。

ほかにもございますか。

○藤田専門委員 *in vitro*のところでは問題がある。それから、*in vivo*で問題がないということを書き込んであって、だから最終的に総合的に見て問題がないんだという記述がないのですが。*in vitro*では問題がある可能性が示唆されたけれども、*in vivo*では問題がなかった。だから、最終的にトータルで考えて、この委員会では遺伝毒性がないと判断したという記述をちょっと入れたほうがいいのではないですか。

○三森座長 22ページの第3パラグラフの後ですね。*in vivo*の成績で *in vivo*の遺伝毒性はないと言った後に、総合的な考察を入れるということですね。

○藤田専門委員 そうです。

○三森座長 これは御指摘どおりだと思いますので、今までもそのような形で評価してきましたから、その文章を入れる形にいたしましょう。最終的には問題がないと。

○鈴木専門委員 書いてあるんじゃないですか。おしまいから2つ目のパラグラフの最後に、「これらのことを総合的に考慮すると、・・・ *in vivo*において塩酸ラクトパミンが遺伝毒性を示す根拠はないと考えられる」では足りませんか。

○三森座長 それは *in vivo*だけの話で、染色体異常はあるということですので。

○鈴木専門委員 さらにそれに加えるわけですね。「総合的に考えると」ということを言うわけですね。

○三森座長 はい。

では、その第4パラグラフのところに総合的な結論を追加するということにいたします。これについては、林先生と長尾先生に文章をつくっていただくことにいたします。

ほかになれば、次のパラグラフをお願いいたします。

○大石評価課長補佐 次のパラグラフは「発がん性について」でございます。慢性毒性試験についての記述が最初にございまして、イヌ、マウス、ラット、サルで実施されているということ。それから、マウスとラットで子宮平滑筋腫が認められているということ。その子宮平滑筋腫については、2つ目の段落になりますけれども、他の β -作動薬9種のうち7種でも認められるということから、 β -作動薬で広く認められる所見であるということが考えられると書いております。さらに、これらのうちの3種類において β -拮抗薬による腫瘍発生の抑制が認められたことから、発がんには β -受容体が関与していることが示唆されるということ。その次ですが、ラクトパミンについてはこの拮抗試験は行われていないということ。ただ、先ほどの遺伝毒性試験の結果から、遺伝毒性発がん物質ではないと考えられるというふうにしております。また、ラクトパミンではございませんが、 β -作動薬は喘息治療等で古くからヒト臨床で使用されておりますものですから、その中には長期にわたって使用される場合も多々あると思っておりますけれども、副作用等に関する論文の中に、平滑筋腫ということで認められたものはなかったということも傍証として記載しております。これが発がん性の一番最後の「なお」の段落になるかと思っております。この部分についてはいかがでしょうか。

○三森座長 発がん性のところですが、いかがでしょうか。

○藤田専門委員 「閾値がある」というのを2つとも削ってあるのはなぜですか。

○大石評価課長補佐 菅野先生からの指摘で削りました。

○三森座長 御質問の意味が・・・。

○藤田専門委員 私は、「閾値がある」と書いてあったほうが納得しやすいかなと。要するに、 β -受容体を介する反応であって、閾値があるものであるから、その閾値以下であれば安全であるということで、発がん性はあるけれども大丈夫かなというふうに判断すると思うのですが、閾値があるということが削られていると、 β -遮断薬はみんなこういうのがあるということで、だから、こういうことが起こってもいいんだと、そういう論理にはならないような気がするのですけれども。

○三森座長 23ページの4行目のところ、「遺伝子傷害によるものではない」という言葉で専門家の方は理解できたと思うのですが、これを見る方たちが一般消費者の方という面であると、「閾値がある」という文章を入れたほうがよろしいということですが、菅野先生からは、これをどうしても削らなければいけない理由というのはあったのでしょうか。

○大石評価課長補佐 理由は聞いておりませんが、こちらの表現のほうがいいのではない

かということだと思います。

○三森座長 やはりこれは非遺伝毒性発がん物質のジャンルに入るということで、専門家の目から見れば閾値があるのは当然だということに私たちは考えますが、消費者のことを考えますと、「閾値がある」という文章を入れたほうが説明はわかりやすくなるのかなと思います。

○鈴木専門委員 ただ、「閾値がある」というのを復活させてもう一遍文章を読みなおしてみると、上から2行目のところは「 β -受容体を介する閾値がある反応である」と読める。下のほうは何だかわけがわからなくなってしまうんですね。「子宮平滑筋腫の発生には遺伝子傷害による閾値があるものではない」。これは「閾値がない」ですね。そうでないとおかしくなるので、その辺のややこしいことを言うのかというのは、どちらも言わないで・・・。

○三森座長 それがあるので、この「閾値がある」というのを外したのですね。

○鈴木専門委員 そうだと思います。

○三森座長 では、上のほうの「 β -受容体を介する閾値がある反応」、これはよいと思うのですが、下の「閾値がある」は外しましょう。

○長尾専門委員 菅野先生が「閾値がある」を取った理由ですけれども、直接これについてお話を伺ったわけではないのですが、レセプターを介したときには、閾値がないという考え方があって、私はそれは問題だと思うのですけれども、一応そういう立場でこれを取られたのだと私は想像しているのですが。

○三森座長 その話でしょうね。

○藤田専門委員 難しいですね。取ったほうがいいのか。そうすると、わかりにくいですね。

○長尾専門委員 そうすると、他のフェノバルビタールも閾値がなくなってしまって、今、閾値があるといっているものも全部考え直さなければいけないという問題ではあるのですが、どうするかはちょっと・・・。

○三森座長 質問された藤田先生の御意見は。

○藤田専門委員 厳密な意味で、閾値があるなら、閾値をきちんとはかっているのかと言われると、その試験はしていないような気がしますし、閾値がある反応であることが示唆されているということでは・・・。

○三森座長 β -受容体を介する反応であるということは示唆されておりますが、閾値ということについてはいろいろ問題があるのかもしれないね。

○藤田専門委員 難しいですね。だから取ったのだらうというので理解できます。ただ、それでは、受容体を介する反応であるならば発がん性があってもいいのかというふうに言われると、それは困りますので。

○三森座長 遺伝子傷害性がないというところで閾値は出てくるわけですので、今の2行目の「β-受容体を介する反応」ということと、4行目のところの「遺伝子傷害によるものではない」と。菅野先生がこれを削除するという意味合いが大体見えてきたような気がいたしますので、菅野委員の御提案でよろしいのではないかと思います。遺伝子傷害性ではないというようにしてありますので、必然的にADIは設定できますからそのような形でいきます。

では、次のパラグラフをお願いいたします。

○大石評価課長補佐 次は「循環器系への影響について」というところでございます。

循環器系への影響はイヌ、サル、ヒトでの試験がございまして、その結果、2段落目になりますが、イヌではNOEL0.002mg/kgという値が出ております。ただし、これは次の用量が0.5mg/kgと幅があって、この間のどの程度なのかは不明だということを書いております。それから、2段落目の3行目の後ろのほうからですが、サルでは0.125mg/kgのNOELが求められているということ。それから、2段落目の5行目、「ヒトにおいては」から始まる場所ですが、ヒトでは単回漸増投与計画法で6名のボランティアの知見があって、心拍数、血圧、動悸等のヒトの主要なパラメーターを用いてNOAELを求めたところ25mg。この試験では、電気機械収縮時間、それから左心室駆出時間、円周方向短縮速度といった特殊なパラメーターについても調べられており、これらには10mgでも影響が認められたとされております。この試験については、オーストラリアは10mg、JECFAでは5mgをNOELとしておりまして、FDAは独自の統計的評価をしておりますが、当調査会としては、本試験のNOELは5mg/ヒトという判断をしたということを書いております。

今のイヌ、サル、ヒトを単純に比較しますと、イヌの値が最も低いわけですが、イヌは、その体と比較して肺や心臓が大きくて、循環器系の作用のヒトの外挿には注意が必要であるというようなこと。また、観察された影響を見ても、動脈圧の変化がヒトと反対であったり、ヒトには認められない皮膚発赤が見られるなど、受容体の分布の差に起因すると思われる差異が認められているということ。一方、サルにおいて観察された所見は、ヒトのそれと類似していたということ。これらのことから、塩酸ラクトパミンのヒト循環器系への影響を評価するに当たっては、イヌよりもサルの知見を採用することが適当であると判断されるというふうに結論しております。このパラグラフについてはいかがでしょうか。

○三森座長 いかがでしょうか。循環器系への影響ですが、これは大野先生がまとめてくださったと思いますが。

○大野専門委員 第3パラグラフの「単純な数値の比較では」で始まる場所の1行目の終わりのほうから、「一般にイヌはその体と比較して」云々というところに文章を入れていただいたのですが、これは実際に心臓が大きくて、いろいろな心臓への作用を見るときに、定量的には若干注意する必要があるという意味合いで申し上げたのですが、今読み直してみると、この文章を入れる意味が特にないんですね。単に感受性の違いとか、末梢血管の感受性の違いが最も重要であるので、そういう論理ではこの文章は役に立っていないですね。そういうことで、「一般に」から、そのすぐ下の「また」まで削除していただきたいのですが。いろいろ事務局には御迷惑をかけましたけれども。

○三森座長 そうすると、「一般に」から次の行の「また」までを取って、生きてくるのは「しかしながら、ラクトパミンに関する影響の内容を詳細に検討すると」というようになりますか。

○大野専門委員 はい。そうすると、スッキリ論理がいきますので。

○三森座長 これについてはいかがでしょうか。イヌとヒトで薬理作用が違っておられますね。

○鈴木専門委員 確かにそうですね。体型の問題とか、そういうところからでは説明がつかないので、抜いたほうがいいですね。

○三森座長 では、削除するということがよろしいですね。

あと、循環器系への影響について、これが今回のADI設定の大きな根拠になりますが、何かコメントございますか。なければ、イヌよりもサルを用いた試験結果を外挿するという形で、これは既に前回までの調査会でディスカッションは終わっておりますので、この文面で行きたいと思います。

では、次のパラグラフ、エンドポイントをお願いいたします。

○大石評価課長補佐 23ページの下の方「エンドポイントの選択について」というパラグラフでございます。

ここまでの結果から、塩酸ラクトパミンにつきましては、遺伝毒性発がん物質とは認められないということから、ADIを設定することが可能であるということをもとに最初書いております。ADIの設定に当たって、どの知見を採用するのが適切かということが問題となってきますが、エンドポイントの採用につきましては、前回までの調査会で大筋合意されていたところですので、その内容を踏まえて案文をつくってございます。

まず、対象となる試験としまして、亜急性毒性、慢性毒性／発がん性併合、それから催奇形性、繁殖毒性、循環器系への影響がございますが、このうち最も低い用量で被験物質の影響が認められたと考えられる指標は、循環器系への影響に関するものであったということ。それで、これを採用することが適当と考えられるというふうに書いております。次に、この循環器系への影響については、先ほどのパラグラフで検討しましたように、サルとヒトで類似した影響が認められたことから、動物実験のヒトへの外挿としては、サルの試験系が適当であろうと考えられるというふうな趣旨で書いております。

24ページのほうにわたっていきますが、ヒトとサルの知見のどちらを使うかというところについての言及でございますが、サルの試験が1年間の長期投与試験で、病理組織学的検査を含めた詳細な毒性影響が検討されているのに対して、ヒトの試験は6名のボランティアで単回漸増投与計画法による循環器系パラメーターのみの観察であるということから、サルにおける知見のほうがより適当であるという判断ができるというふうに書いております。ただ、ヒトにおける直接の知見も得られているので、これについても考慮すべきであるというふうな書き方になっております。いかがでしょうか。

○三森座長 23～24ページのところはいかがでしょうか。前回、エンドポイントのことについては詳しくご検討いただきましたけれども、追加コメント、あるいはご意見がございましたらお願いいたします。

○藤田専門委員 少し気になる記述で、このところとは直接関係ないかもしれないのですが、エンドポイントまでできてしまいましたので。7ページの一番下に「サルを用いた吸入暴露試験」のところに、暴露してからみんな異常が出てしまったのですが、暴露してから正常範囲に戻るまで約2週間を要したという記述があって、これが非常に気になっているのです。試験ではNOELは求められなかったというのがあって、こういう作用が持続してしまうと、よくわからないのですけれども、半減期もそんなに長くはないはずなのに、なぜこういうことが起こるのか。薬理の先生がいらっしゃったら教えていただきたいのですが。

○三森座長 これは、吸入毒性試験ですね。そこから得られたデータだということで、通常、私たちが吸入暴露されているわけではないので、吸入暴露ではこういうことだったというように理解をしていけばよいのではないかと思います。あくまでも経口で暴露された場合での安全性評価というところからいくと、吸入暴露試験については参考データ程度と理解していればよいと思っておりますが、今、御指名ですので大野先生。

○大野専門委員 この原因というのは想像がつきません。

○藤田専門委員 吸入とはいえ、システミックに入ってしまったわけですね。

○大野専門委員 ええ。

○藤田専門委員 代謝物か何かでそういう薬理作用のあるものが残留するという可能性があるのかどうか、その辺がちょっと気になったのですけれども。

○大野専門委員 動物試験ですと、95%以上が3日とか1週間ぐらいで消えてしまうのです。代謝物も、グルクロン酸抱合とか、そういったものが中心ですので、そんなに活性があるものとは思えないのです。排出過程も、大体尿中に出てきますけれども、若干腸肝循環があるように見えますけれども、いずれにしても、そんなに長くとどまっているはずはないので、そういう状況でなぜこんなに続くのかというのは……。ちょっとわかりません。

○鈴木専門委員 気になることは、埋込電極を使って心電図を撮っていて、そのうち2例は実験終了後、ちょっと具合が悪くて安楽死させたと書いてあるんですね。その辺のところからすると、どうも薬物の影響ではなくて、そうした埋込電極の手術その他が何か影響している可能性もあるのではないかとはいって見えていたのですけれども、はっきりしないので、データ上、何か見るものがあればできると思うのですけれども、そうでなければ、とりあえず、先ほど座長が言われたような話でもいいのかなというふうに思っています。

○三森座長 いかがでしょうか。今回のADI設定に持っていくデータとしては、吸入暴露試験についてはあくまでも参考データ程度ということで評価せざるを得ないと思うのですが、ご異論がないようでしたら。

それで、藤田先生、今の7ページのことと、最後のエンドポイントの関連性については、23、24ページでは……。

○藤田専門委員 7ページのもものがサルですのでちょっと気になるのですけれども、要するに、代謝等をやったのはラット、イヌで、サルが入っていないですね。サル特有の代謝物ができて、それが残留するというようなことがあると困るというのがちょっと気になるところですが、ほかの経口投与等のサルのデータにこのような記述が見られないので、それは投与後、2週間にわたって調べているかどうかというのはあるのかもしれませんが、大丈夫だろうと考えていいのかなと思います。ちょっと自信がありません。

○三森座長 最終的には、前回までのディスカッションでは、1年間の慢性毒性試験ではそのような影響は出ておりませんので、この1年間の慢性毒性試験のNOELを設定根拠に持っていったというディスカッションできておりますので。

○藤田専門委員 そうですね。

○三森座長 ほかにございますでしょうか。

なければ、AD I の設定のところに入りますが、事務局、お願いします。

○大石評価課長補佐 次は、「一日摂取許容量（AD I）の設定について」というパラグラフになりますが、今、御議論いただいたように、AD I の設定については、サル の 1 年間の慢性毒性試験を採用したということ。NOELは0.125mg/kg体重/日ということで、安全係数は種差10、個体差10の100を用いて0.00125mg/kg体重/日というふうに計算されるということでございます。それから、「なお」の段落ですけれども、この値がヒトボランティアについてのNOEL 5 mg/ヒト。これは平均体重が75.5kg、それから通常の個人差の10の安全係数を加えたコーカシアン主体の健常男性における知見であるということなので、高リスクと思われる心臓疾患のバックグラウンドレベルがある程度見込まれるというようなことを考慮して、追加で5の安全係数を適用した場合の値、それが「なお」の段落の下から2行目、「AD I は」とありますが、0.00132mg/kg体重/日という数値になり、先ほどのサルがこの値とほぼ同じような値になるということを書いています。

このヒトとサルから導かれたAD I が 0.001のけたまで一致しているということで、現時点における国際的慣行、これはJECFAの90年の報告に記載がございまして、それを引用したものでございますが、AD I については数的に最も意味がある1けたで示すということをご考慮させていただいて、今回の場合、0.001mg/kg体重/日というAD I を設定するのが適当であると考えられるという記載になっております。いかがでしょうか。

○三森座長 AD I の設定についてですが、サル の 1 年間の慢性毒性のデータ、それと、あとはヒトボランティアのデータからAD I を設定していった。両方考慮した上で、それがどちらも0.001mg/kgまでが一致してきているということで、当調査会としては、AD I をサルとヒトの両方のデータから持ってきて0.001mg/kg、このように設定するのが適切であるというのが前回までのディスカッションであったと思います。これについていかがでしょうか。

○長尾専門委員 サルの場合も、安全係数は100を使うのが普通ですか。

○三森座長 はい。実験動物ということになっておりますので、すべてヒトへの外挿に対しては10分の1、10分の1で合計100は掛けるということでございます。

ほかにございますか。

なければ、これまでの議論をもとに、食品健康影響評価を取りまとめたいと思います。

報告書の文言について修正があります。一部、遺伝毒性のところ、先ほどの *in vitro* の染色体異常の件について、データの質に疑問が持たれているけれども、最終的には評価できるという形の文言を入れるという点と、あとは、22ページのところで、最終的な総合評価として遺伝毒性はないという結論を入れたらよろしいという文章が入ってくると思います。これについては、評価に大きな影響を及ぼすところではございませんが、この文言の修正を行わなければいけないと思います。これが終わったということを前提にいたしまして、塩酸ラクトパミンに関す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、塩酸ラクトパミンの食品健康影響評価についてはADIとして0.001mg/kg体重/日を採用することが適当であると考えられるということでよろしゅうございますか。

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、私のほうで事務局の協力を得ながら、資料2をもとにした報告書を作成いたしまして、各専門委員に御意見を求めた上で取りまとめたいと思いますが、いかがでしょうか。

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いたします。

○大石評価課長補佐 わかりました。それでは、今取りまとめていただいた方向で、座長に相談させていただきながら、内容について修正をいたしまして各委員にも御確認いただきたいと思いますので、よろしくお願ひします。

評価書（案）につきましては、委員会に報告した後、意見・情報の募集の手続をいたしまして、寄せられた意見への対応につきましては、内容を取りまとめさせていただき、必要に応じて改めてお諮りしたいと思いますので、よろしくお願ひいたします。

○三森座長 では、次の議題は（2）「その他」になりますが、事務局から何かありますか。

○大石評価課長補佐 資料3を御覧ください。前回の第14回の会議で評価書を取りまとめていただきました「鶏サルモネラ症（油性アジュバント加）不活化ワクチン（オイルボックスSET）に係る食品健康影響評価に関する審議結果についての御意見・情報の募集結果について（案）」でございます。

それともう1つ、牛の（“京都微研”キャトルウィン6）という2つのワクチンについて、今週の25日まで意見募集を行っておりましたが、その結果が資料3ということで、結局、オイルボックスのほうについて1通の御意見がございました。

意見の内容及び対処方針について資料3にまとめているものでございます。左側が御意見・情報の概要で中身でございますけれども、内容は、サルモネラワクチンは感染を完全には防げないので危険ではないかという御意見で、ほかの対応策もあるのだから業界とし

て考えるべきではないかというものでございます。これに対する回答（案）といたしましては、右側でございますけれども、本調査会としては、ワクチンを接種することによるリスクの評価を行っており、サルモネラが既に環境中に定着しているということ。それから、もともと鶏に対して不顕性に感染をしていることがあるということ。このワクチンそのものは不活化されているということから、食品に対してリスクを増加させることはないという判断をしたというお答えにしております。

以上でございますが、この回答でよければ、再度委員会のほうに報告いたしまして、農林水産省、厚生労働省に結果の通知を行うこととなりますので、よろしく願いいたします。

○三森座長 いかがでしょうか。不活化ワクチンということですね。さらなるサルモネラ汚染の可能性はないということですが、御意見のほうは少し混乱しているような感じがいたしました。この専門調査会の回答がこの内容でよろしければ、本調査会の回答として進めさせていただきたいと思っております。

○藤田専門委員 回答はこれでよろしいと思うのですが、質問者のほうの「農場の食中毒として危険なサルモネラをフリーにする方策があるのだから」というのは、どういうフリーにする方策があるのですか。

○三森座長 事務局、いかがですか。

○大石評価課長補佐 フリーにする方策は私は知りませんけれども。

○藤田専門委員 あればやっていますね。

○大石評価課長補佐 無菌というか、SPFのようなものをつくれればできるでしょうけれども、それは現実的には非常に難しいものではないかと思っております。

○三森座長 回答としては、このようなことでよろしいでしょうか。

○藤田専門委員 はい。

○三森座長 では、資料3のとおりの形で回答とさせていただきます。

そのほかよろしいでしょうか。事務局、ほかに。

○大石評価課長補佐 そのほかのお知らせというか、御報告でございますけれども、前回は御報告いたしましたが、1月から肥料・飼料合同専門調査会と合同で検討してまいりました家畜への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響評価に関する評価指針（案）というのを検討していただいておりますが、6月23日のワーキンググループで評価書（案）が取りまとめられておまして、8月4日まで意見募集を行っております。現在、寄せられた御意見について取りまとめを行っておりますので御報告いたし

ます。

それから、薬剤耐性菌の評価指針につきましては、8月2日に井上先生、青木先生に御参加いただきまして意見交換会を開催したところでございます。御協力、ありがとうございます。

今後の予定ですけれども、次回の動物用医薬品専門調査会につきましては、9月21日、火曜日、10時から開催させていただく予定ですので、よろしくお願いいたします。当初は16日というふうに言っておりましたが、変更させていただいております。よろしくお願いいたします。

○三森座長 それでは、これで本日の議事はすべて終了いたしました。

専門委員の皆様から何か特に御発言ございますでしょうか。

ないようでしたら、以上をもちまして、第15回調査会を閉会いたします。どうもありがとうございました。