

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会確認評価部会

第9回会合議事録

1. 日時 平成20年12月1日（月） 13:30～14:28

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品（カラゾロール）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、津田専門委員、寺本専門委員、頭金専門委員、能美専門委員

(食品安全委員)

見上委員長、小泉委員、長尾委員、本間委員

(事務局)

日野事務局次長、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 (案) 動物用医薬品評価書 カラゾロール

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9回「動物用医薬品専門調査会確認評価部会」を開催いたします。

本日は、井上専門委員、今井専門委員が御欠席でございまして、5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9回動物用医薬品専門調査会確認

評価部会議事次第」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 それでは、資料等の確認をさせていただきます。

まず、本日の議事は、動物用医薬品 1 物質における食品健康影響評価となります。

資料の確認ですが、本日の議事次第、専門委員名簿、座席表。

資料としましては「(案) 動物用医薬品評価書 カラゾロール」と「参考資料」を机の上に配付させていただいております。

不足の資料等ございますか。よろしいでしょうか。

以上です。

○三森座長 それでは、議題 1 に入らせていただきます。「動物用医薬品（カラゾロール）に係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。

○関谷課長補佐 それでは、資料 1 「カラゾロール」になります。

まず、3 ページを御覧いただきたいと思います。

〈審議の経緯〉ということで、これはポジティブリスト導入に伴う暫定基準が 2005 年 11 月に告示されたものでございます。

2007 年 7 月に、厚生労働大臣より、残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請がありまして、今日、確認評価部会に上げさせていただいております。

6 ページ「Ⅰ. 評価対象動物用医薬品の概要」ということで記載されております。

カラゾロールの化学名、分子式、分子量等は、ここに記載のとおりでございます。

カラゾロールは非特異的 β アドレナリン作動性受容体阻害薬ということで、カテコールアミンと構造的に類似し、投与されると β 受容体と可逆的に結合するがアドレナリン作用は誘発しないということで、密度の高い飼養下でのストレスを生じた際のカテコールアミンの作用を遅延させる目的として使用されます。

日本では、本物質を使用した動物用医薬品は承認されておられません。

国外では、先ほどの豚のストレス発生時に筋肉内投与の用法のもののほか、牛に対しては、輸送あるいは新しい群を形成するときの出荷時のストレス、あるいは分娩の促進などの産科目的としまして、ここに記載のような用法・用量で投与が行われているということでございます。

7 ページに移りますが、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定の残留基準値が設定されている成分でございます。

「Ⅱ. 安全性に係る知見の概要」に移ります。

本評価書は、EMEA レポート、JECFA レポートを基に、確認評価部会ですので、評価書評価を基本として、主な知見を整理したものでございます。

「1. 吸収・分布・代謝・排泄」ということで、さまざまな動物で試験が行われております。

まず、ラットに腹腔内投与の試験が行われております。C_{max} は 0.25～1 時間後に認められ、T_{1/2} は約 24 時間ということで、臓器では、肝臓、腎臓、肺で 0.25 時間後までに観察されております。また、投与後 48 時間までに投与量の 93% が排泄されたということで、うち尿中が 45%、糞中が 48% でございます。

ウサギでも同様の試験が行われております。これは単回経口投与ということで、放射活性ラベルをしたカラゾロールで試験が行われておりまして、ウサギの場合は 61.6% が尿中に排泄されております。血清中濃度は 1 時間後に最大に達しまして、T_{1/2} は約 20 時間ということでございます。

イヌでは静脈内投与と経口投与試験が行われております。排泄は緩慢ということで、T_{1/2} は、静脈内投与の場合は 30 時間、経口投与の場合が 20 時間となっております。静脈内投与後 48 時間以内に尿及び糞中にそれぞれ 22 及び 38% が排泄されたということで、経口投与ではそれぞれ 13%、45% となっております。

ビーグル犬の投与試験でございますが、代謝物が分離されておりまして、8 ページの上に記載されている代謝物が同定されております。

牛では単回筋肉内投与の試験が行われております。こちらでも 5 種類の代謝物とカラゾロールが検索されております。

血漿においては、未変化体及び 4 種類の代謝物が検出されております。それぞれ最高濃度がここに記載されている値で検出されております。

また、尿の分析におきましては、未変化体及び 3 種類の代謝物ということで、乳酸カラゾロール、酢酸カラゾロールあるいはグルクロン酸抱合体の存在が認められております。

9 ページ、尿中代謝物の相対濃度は、豚に筋肉内投与をした場合など、あるいはイヌに静脈内投与をした場合の相対濃度と同様ということで、カラゾロールは調べられたすべての動物種において同様の代謝経路をたどると考えられたとされております。

8 行目からは豚でございますが、カラゾロールの筋肉内投与において、やはり尿からは未変化体あるいはグルクロン酸抱合体等が検出されております。

また、ヒトでも試験が行われておりまして、5 mg の投与において尿が採取されておりますが、やはり未変化体とグルクロン酸抱合体あるいは乳酸、酢酸のカラゾロールが検出されております。

JECFA においては、このような代謝物について、ウサギを用いた試験で評価をしておりますが、結論としましては、カラゾロールの代謝物は薬理学的には不活性ということで、未変化体のカラゾ

ロールが標識残留として最適であると考えられております。

続きまして、残留試験でございます。

まず、豚で筋肉内投与の試験が実施されております。これは投与 24 時間後には、全試料において検出限界未満となっております。

また、牛も筋肉内投与試験で実施されておりますが、注射部位を含む組織中カラゾロール濃度は非常に速やかに検出不可能なレベルまで低下しております。肝臓、腎臓及び注射部位については、投与 8 時間後においてのみ定量可能だということで、投与後 24 時間以内には、肝臓、腎臓、注射部位も含めて定量限界未満に低下しております。

また、乳汁中についても、投与後最初の搾乳の乳汁中のみ定量可能ということで、カラゾロールは 12 時間後には定量限界に低下したといったデータが記載されております。

以上です。

○三森座長 事務局から「1. 吸収・分布・代謝・排泄」についての説明がございましたが、ここまでの試験について、何かコメント、御質問などがありましたら、お願いしたいと思います。

頭金先生、何かございますか。

○頭金専門委員 既に修文していただいておりますので、ただいまの説明に特に付け加えることはありません。

○三森座長 ありがとうございます。

津田専門委員、どうぞ。

○津田専門委員 8 ページの 10 行目にある「5 種類の潜在的代謝物」は要らないのではないですか。

○三森座長 どこですか。

○津田専門委員 8 ページの 10 行目で「血漿及び尿においてカラゾロール及び 5 種類の潜在的代謝物」の「潜在的」は削除した方がよいのではないですか。これはポテンシャルの訳ですが、あるとしたらこういうことが考えられるがという意味であって不要だと思います。

○頭金専門委員 13 行目ですね。

○関谷課長補佐 すいません。少し修文をして、本日配布した資料では行がずれております。

○津田専門委員 すいません。古いものを見ていました。

○三森座長 「潜在的」を抜くということですね。

○津田専門委員 はい。

○三森座長 よろしいでしょうか。

よければ、引き続き、資料の説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 10 ページの 16 行目からの「2. 急性毒性試験」になります。

カラゾロールの急性毒性に関しましては、表 1 に示しますように、経口、腹腔内、静脈内がマウス、ラット、ウサギで行われておりますが、それぞれここに記載のとおり、比較的低い値となっております。

「3. 亜急性毒性試験」です。

24 行目から、14 日間の亜急性毒性試験がラットで混餌投与されております。この試験では、用量相関性のある影響は認められなかったということで、NOAEL は 200 mg/kg 飼料で、雌雄それぞれの実際の摂取量としては 18.3 あるいは 18.9mg/kg 体重とされております。

11 ページ、3 か月のラットの試験で、これも混餌投与で行われております。この試験では、全投与群において、覚醒下での心拍数の著しい低下が雌雄ともに認められたということですが、用量相関性は認められなかったということでもあります。心拍数低下は薬理的にかなり高い濃度を投与したことに起因する可能性もあるが、対照群及び投与群間の試験開始前の心拍数において、初めから差異があったことがこの説明の障害になっているということで、特にここでは NOAEL あるいはそういった評価はされておられません。

3 つ目の亜急性毒性試験は、イヌでございます。ビーグル犬を使いまして、投与経路が不明となっておりますが、14 日間の投与で試験が行われまして、高用量投与群の雌において、摂取量の低下あるいは体重減少、ヘモグロビンその他に影響が見られたということで、NOAEL としては 3 mg/kg 体重/日と考えられたとされております。

3 か月間の亜急性毒性試験のイヌですが、やはりビーグル犬を用いまして、これも投与経路が不明ということですが、3 か月間の投与で試験が実施されております。対照群と高用量群には回復期間が設定されております。この試験におきましては、高用量投与群の雌において、赤血球沈降速度あるいはアルカリフォスファターゼ等の増加が認められております。NOAEL 等に関する記載はございません。

続きまして、12 ページの参考試験です。

経口投与以外のものでございますが、腹腔内投与の 4 週間亜急性毒性試験ということで実施されております。これは特に影響が認められなかったということで、高用量群の 9.0mg/kg 体重/日を NOAEL にしております。

また、イヌの静脈内 4 週間亜急性毒性試験が行われております。これについても特段の影響は認められなかったとされております。

「4. 慢性毒性試験及び発がん性試験」です。

19 行目から、ラットの 12 か月間慢性毒性試験が実施されております。この試験に関しましては、

高用量投与群の飼料中カラゾロールの含有量が、ここに記載されていますように変更されております。高用量群におきましては、乱暴な疾走（暴走）を呈しております。この「a rough pelt」が、事務局でなかなかよい訳がございませんで「暴走」と記載しておりますが、適切な訳がありましたら、御助言いただきたいと思っております。

摂餌量の減少あるいは体重増加抑制も高用量群で認められているということです。また、全投与群において、雌雄ともに心臓、比重量の顕著な増加も認められております。

全投与群で影響が認められたということで、特段の NOAEL の記載はございません。

また、38 行目からは、イヌの 12 か月の試験が行われております。12 か月間 2 用量投与ということで、まず 0、7、15、30 の投与で 1～18 週間投与されました。

その後、60mg/kg 体重で実施されております。これも投与経路が不明ということですが、この試験では、高用量投与群の雄において、肝臓、腎臓及び精巣の比重量の明らかな増加が認められたということで、NOAEL は 15mg/kg 体重/日と考えられたとされています。また、統計処理は実施されなかったという記載がございます。

続きまして、発がん性試験のラットです。SD 系ラットを用いまして、26 か月の混餌投与の試験が実施されています。これに関しても発がん性は認められないという結論にはなっておりますが、ここに記載のあるような影響が出ておまして、NOAEL 等の設定はしておりません。

以上です。

○三森座長 事務局から、毒性試験のうち急性毒性から発がん性試験までの説明がありましたが、ここまでの試験について、何かコメントがございましたらお願いします。

今回は、今井先生からコメントがあって、既に修文されていますね。

○関谷課長補佐 既に修文させていただいております。

○三森座長 12 ページの 28 行目、ラットの 12 か月間慢性毒性試験の「乱暴な疾走（暴走）」の「a rough pelt」をどう訳したらよいかということですが、津田先生、何かよい案はないですか。

○津田専門委員 そのまま英文で記載しておけませんか。

○三森座長 括弧付けでですか。

○津田専門委員 「増加したときに a rough pelt を呈した」としてはいかがでしょうか。

○三森座長 事務局、よいですか。評価書には、何か日本語を付けなければいけないのでしょうか。

○関谷課長補佐 必ずしも付けなければいけない訳ではないと思っております。

○津田専門委員 よくわかりません。今までこのような表現は見たことがないですね。

○三森座長 走り方が乱暴になっているということですかね。

○津田専門委員 わかりません。それならそういう言い方をしないといけませんね。

- 三森座長 「a rough pelt」は、走るなどそういう意味でしょうか。
- 津田専門委員 わからないです。
- 三森座長 評価書が英語のままではよいのであれば、そうします。適切な日本語訳がないですね。
- 関谷課長補佐 それでは「a」を抜いた形がよろしいでしょうか。
- 三森座長 そうですね。
- 関谷課長補佐 「a」を抜いて「rough pelt」を呈したということで修文させていただきます。
- 三森座長 能美専門委員、どうぞ。
- 能美専門委員 素人ですが、今、辞書を引きましたら「pelt」という意味にもう一つ、羊やヤギなどの生の皮と書いた訳がありました。これは獣医の先生にお尋ねしないとわからないですが、rough は皮膚の状態がおかしくなったとか、そういうこととは別なのですか。
- 三森座長 pelt は皮膚のことと記載してありますね。
- 能美専門委員 2つ辞書を引きましたら、1つは走っていくというのがありました。
- 津田専門委員 pelt ははがした皮の方ではないですね。
- 三森座長 やはり「rough pelt」でいきましょうか。わかりません。
- ほかに何かありますか。
- 寺本専門委員 細かい点ですが、10 ページの 26 行目に投与量が記載されているのですが、mg/kg 飼料は、単位でいくと ppm ですね。後の繁殖試験にも出てくるのですが、いわゆる mg/kg 体重/日と非常に紛らわしく思うのですが、いかがでしょうか。ppm がわかりやすいような気がします。
- 三森座長 今までは、餌に混ぜた場合は ppm ですね。
- 関谷課長補佐 そうですね。ppm の表示が多かったと思います。
- 三森座長 これは 200 mg/kg 飼料は、200ppm と読み換えてよいのではないですか。
- 関谷課長補佐 それでは、評価書の中で ppm ということで統一させていただきます。
- 三森座長 30 行目に本試験における NOAEL は 200mg/kg 飼料で、カラロゾールとして 18.3mg/kg 体重と換算していますね。
- 関谷課長補佐 はい。
- 三森座長 したがって、やはり ppm です。ありがとうございました。では、統一してください。
- ほかにありますか。なければ、次の資料の説明を事務局からお願いします。
- 関谷課長補佐 「5. 生殖発性毒性試験」です。
- 13 ページの 26 行目から、ラットの交配前、妊娠期及び授乳期投与試験ということで、ここに関

しましては、寺本先生に全面的に修文していただきましたので、元の案が全部消えていまして、下線部に直っております。

これは SD 系の雌ラットに強制経口投与ということで、無処置の雄と交配して、催奇形性試験を含む 2 世代繁殖試験を実施しております。投与は交配 14 日前から開始しまして、出産 21 日後まで授乳期間を通じて行っております。妊娠ラットの中から 11~12 匹/群を選抜して、妊娠 21 日に帝王切開をして胎児検査を行っております。残りは出産されて F₁ 児動物の繁殖能を調べております。

60mg/kg 体重/日投与群において軽度の鎮静が認められております。また、30mg/kg 体重/日以上投与群で胎盤重量の有意な増加等が認められております。

また、出産後の観察においては、F₀ 雌親動物の育児行動に影響が認められたことが記載されております。

F₁ 雌親動物において、30mg/kg 体重/日以上投与群において胚胎児死亡率の増加が認められた。また、出産翌日の F₂ 生存児数が有意に減少しております。

本試験における NOAEL は、F₀ 雌親動物に対しては 30mg/kg 体重/日、F₁ 児動物に対しては 15mg/kg 体重/日と考えられたとされています。

30 行目に飛びますが、ラットの交配前投与試験が行われております。雄のラットにカラゾロールを 10 週間混餌投与した後、無処置の雌と交配をするという試験が行われております。雄のラットの体重は 400ppm 投与群において減少しております。児動物に関しては、影響が認められなかったということになっております。

15 ページ、ラットの催奇形性試験です。

妊娠 6 日から 15 日までの強制経口投与ということで、妊娠 19 日に帝王切開をして、胎児を検査しております。

母動物では 50mg/kg 体重/日以上投与群において運動失調と鎮静、胎児においては 100mg/kg 体重/日投与群において着床後の胚胎児死亡数の増加が認められたということで、母動物に対して 25mg/kg 体重/日、胎児に対して 50mg/kg 体重/日の NOAEL と考えられております。催奇形性は認められなかったとされております。

ウサギの催奇形性試験が 31 行目から記載されております。

妊娠 7 日から 19 日まで経口投与をしております。妊娠 31 日目に帝王切開をして、胎児検査がされております。

母動物では、100mg/kg 体重/日投与群において、投与期間中の摂餌量の有意な減少が認められております。

胎児におきましては、影響は認められなかったということですが、投与群の合計 3 例に関節拘縮

が認められたが、用量依存性はなかったとされておりまして、NOAELは母動物 50mg/kg 体重/日、胎児 100mg/kg 体重/日であると考えられたとされております。

更にウサギを用いまして、妊娠7日から19日までの経口投与が行われておりまして、妊娠31日に帝王切開した試験が行われております。これにおきまして、先ほどの試験と同様な結果が得られておりまして、NOAELとしては、母動物に対して12.5mg/kg 体重/日、胎児に対しては6.26mg/kg 体重/日と考えられるとしております。

これら2つの試験において発生しております関節拘縮に注目するというところで、0と100 mg/kg 体重/日の試験が実施されております。この試験におきましては、胎児において、骨格及び内臓検査の結果、投与群において腰肋を持つ胎児数が有意に増加した以外異常は認められなかったということで、この前の2つの試験のウサギで認められた関節拘縮については、ウサギの系統において自然発生的に生じたものと結論しております。催奇形性は認められなかったとされております。

続きまして17ページ「6. 遺伝毒性試験」です。

いずれも陰性という結果が出ております。

以上でございます。

○三森座長 ありがとうございます。生殖発生毒性試験及び遺伝毒性試験に関する説明がございましたが、まず、生殖発生毒性について何かコメントございますか。

寺本専門委員、どうぞ。

○寺本専門委員 全文を置き換えていただくという形にさせていただいて、少し驚いているのですが、事務局というよりは、JECFA のサマリーがあまり適切でなくて、親に対する影響と子どもに対する影響、それぞれどういう項目で影響が出たのか、それも時系列的に表現していかないと理解できないということがあったものですから、結果的にこういうことになりまして、事務局には申し訳ありませんでした。

あとは特にございません。

○三森座長 関節拘縮のことについては、追加試験を実施しているので、自然発生性のものが出たということでよいのですね。

○寺本専門委員 もともと頻度がそれほど高くなくて、用量相関性も2試験ともないということなので、それほど気にしなくてもよいことです。

○三森座長 ありがとうございます。そのほかございますか。

○小泉委員 13ページの33行目なのですが、これは交配14日前から出産21日まで投与しています。そこに「交配前投与3日から6日」と記載してあるのですが、これは交配前6日から3日ということでしょうか。あるいは妊娠6日ということなのか、この6日がよくわかりません。

○三森座長 寺本先生、いかがですか。前の文章はどうだったのですか。

○寺本専門委員 これは「During the 14-day premating period a slight sedation was observed from days 3-6」ということですから、交配前のときからの 14 日間があるのですが、その投与期間の 3 日から 6 日目までと解釈されます。

○小泉委員 前というと、その前 6 日から交配前の 3 日までと思います。つまり、3 日から 6 日と逆になるような気がするのですが、それでよろしいのでしょうか。次は妊娠 1～22 と記載してあるので、多分これは交配前の話だろうと思うのですが。

○寺本専門委員 投与の何日という表現をしていくのが一般的なのです。それからいくと、交配前投与期間の 1 日から 14 日まで。その中の 3 日から 6 日目ということになります。

○小泉委員 では、6 日の方が交配前ではないのでしょうか。

○寺本専門委員 一般的には、逆向きの考え方はしないと思います。

○三森座長 通常は、交配前の。

○寺本専門委員 投与期間というものを設定して、その 1 日、2 日、3 日という数え方をしていきますから、終了の時点から 3 日前、6 日前という数え方は通常しないと思います。先生がおっしゃっているのは、そういうことですね。

○小泉委員 そうです。交配前 14 日というと、14 日が第 1 日目になりますね。

○寺本専門委員 そうですが、前というのは。

○小泉委員 つまり 6 日の方がもっと前のような気がするのですよ。

○寺本専門委員 一般的な表現の仕方としては、そういう逆向きの数え方はしないと思います。交配前の期間、交配した後の妊娠期間。

○小泉委員 交配の場合はそういうわけですね。例えば投与前 6 日から 3 日とか、投与前の 6 日から 3 日間に馴化をさせたなど、普通は投与時を基点にしますね。

○寺本専門委員 通常は混乱しますから、そういうことだと思います。

ただ、この場合の交配前投与期間 14 日間という表現も、通常は交配前にという表現よりも、14 日間投薬をした後に交配してと表現するのが、より一般的なのです。

○小泉委員 それはわかるのですが、結構です。

○三森座長 誤解を生むようですので、何かこここのところについてよい表現法はないですか。これは今の話でいくと、交配までに 14 日間あるわけですね。それから 1 日、2 日経って、14 日目が交配になるわけですが、交配前 3 日というと、今のような誤解も起こるのではないかと思うのです。

○寺本専門委員 そうすると、投与の後に交配前投与期間を追加すればよろしいですかね。

○三森座長 交配前投与期間の 3 日から 6 日と言った方がよいですね。ありがとうございます。で

は、そうしましょう。事務局、よろしいですか。

○関谷課長補佐 はい。訂正いたします。

○三森座長 ほか、よろしいですか。

なければ、遺伝毒性試験に入りたいと思いますが、能美先生、お願いします。

○能美専門委員 遺伝毒性は、結論は陰性ということで結構かと思うのですが、18ページの表3の *in vivo* 試験の訳ですね。真ん中で「宿主介在試験」となっておりますが、これは「宿主経由試験」という、何々経由でという「Host-mediated assay」の訳ですが「経由」という字を「介在」の代わりに入れてください。

それから、その下に「チャイニーズ ハムスター骨髄と同様の精粗細胞」とありますが、一般的には「精原細胞」という言葉を使います。「同様の」というのが少し違うのですね。as well as としていますので、実際には and でつないでいると考えていただいて結構だと思うのです。そうでないと、骨髄と精原細胞が、骨髄に精原細胞があるのかということになってしまいますから、それは精巢にありますので、骨髄と精原細胞で見たのですという理解をしていただければと思います。したがって「と同様の」はやめて「骨髄と精原細胞」とされたらよいのではないのでしょうか。

以上です。

○三森座長 よろしいですか。

○関谷課長補佐 ありがとうございます。

○三森座長 ほかに遺伝毒性で何かコメントがありましたら、どうぞ。

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 18ページの5行目から「7. 特殊薬理試験」ということで、さまざまな試験が行われております。

マウスにおきまして、腹腔内投与試験において消化管運動が明らかに亢進したというデータがございます。

また、バルビツール系麻酔処置をした試験において、マウスの皮下投与において、16mg/kg 体重未満投与群では麻酔の影響は受けなかったが、64mg/kg 体重投与群で全例が死亡したということ。

同じく皮下投与において用量依存的に攻撃行動が阻害されたという試験。

19ページですが、電気ショックで誘発された痙攣はカラゾロールの投与によって抑制された。あるいはメトラゾールで誘発された痙攣について、用量依存的に抑制されたという試験が得られております。

マウスの牽引力につきましても、カラゾロール投与において阻害が認められております。

ラットの腹腔内投与において、中枢神経系には影響は認められておりません。

また、経口及び腹腔内投与において、尿、電解質排泄に対する影響も認められておりません。

18 行目からウサギでございますが、覚醒ウサギを用いたカラゾロールの静脈内投与においては、体温には影響を及ぼさなかったが、血中のグルコースはわずかに上昇しております。

また、雌雄の雑種ウサギを用いたカラゾロールの投与試験においては、50mg/kg 体重の経口投与、あるいは 5、10mg の静脈内投与においてイソプレナリン誘発頻脈が抑制されておりますが、20mg/kg 体重の経口投与では抑制は認められなかったとされております。

また、覚醒ウサギを用いたカラゾロールの静脈内では、5 mg/kg 体重投与試験において、イソプレナリン誘発頻脈が抑制されております。

これは JECFA から引っ張ってきているデータなのですが、これらの単位は μg が恐らく合っているのですが、原文を見ますと mg と記載しております。結論では μg になっておりますので、 μg が正しいと思われます。このウサギの 22~24 行目にかけてのものは、もし御了承いただけるのであれば、 μg というところで訂正したいと考えております。JECFA の元の文章は、mg になっております。

また、イヌにおきましては、ビーグル犬で尿、電解質には影響がないという試験。

静脈内投与において、心電図への影響はわずかな変化しか認められなかったという試験。

あるいは静脈内投与で麻酔処置をしたイヌにおいてイソプレナリン誘発反応が抑制されたという試験が行われております。

また、心臓血管系の抑制作用も雑種犬を用いた静脈内投与試験で認められております。

また、雑種犬において、交感神経刺激により誘発される心拍出量の増加と同様用量依存的な頻脈の抑制がカラゾロールの静脈内投与後に認められたというデータがございます。

20 ページの 15 行目から「8. ヒトにおける知見」ということで、まず健常ボランティアにおけるクロスオーバー試験は 0.5mg 静脈内、0.5mg 経口投与、7.5mg 経口投与ということで実施されております。エルゴメーター運動負荷試験を実施しております。心拍数につきましては、投与 1 ~ 2 時間後に抑制が見られております。

また、最高血圧は投与前の最高血圧の 12%あるいは 15%ということで低下しております。

拍出量の最低値としまして 28%が静脈内投与で、25%又は 25%が経口投与で認められております。

また「相対的な経腸は」と記載してありますが、少し意味が分からない表現になっておりまして、これは「腸管に対する作用は」と訂正させていただければと思います。腸管に対する作用につきましては、経口投与後と静脈内投与後の抑制範囲で比較すると大差なく、10%程度ということでありました。用量反応曲線を用いて経口投与による NOAEL を推定しますと、これも mg でなくて μg

が正しいと考えておりますが、 $10\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重と推定されたとしております。これも JECFA で、結論は μg なのですが、試験で mg と誤記があると考えております。

慢性気管支炎患者によるクロスオーバー試験ということで、こちらは肺活量と努力呼気肺活量が測定されております。

ここでは、 0.7mg では明らかな気管支の抵抗上昇、呼吸困難が認められ、試験が中断されたという結果、あるいは 0.1mg 投与では、試験中止の必要性はなかったということですが、この報告者については、カラゾロールの 0.03mg の投与は気管支系に対して何の影響も誘導しないと評価したとされております。

また、更に投与試験がさまざま実施されておりました、交感神経亢進性の心臓血管障害を持つ被験者に対しての経口投与試験が行われておりました、これは拍出量に対して影響が出ておりました、NOAEL は $0.12\text{mg}/\text{ヒト}$ (カラゾロールとして $1.6\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重) と考えられたとしております。

高血圧症に関しても被験者 20 名を用いて、血圧の降下影響試験が実施されておりました、血圧あるいは心拍数は著しく低下したというデータになっております。1 用量のみの投与試験だったために、NOAEL は設定できなかつたとされています。

狭心症の患者に投与した試験も実施しておりました、こちらではエルゴメーターの運動負荷試験が行われております。心拍数、血圧、拍出量、心電図等について評価をされておりました、エルゴメーター運動負荷試験の結果、NOAEL は $10.6\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重と考えられたとされております。

22 ページの 7 行目の④は、慢性気管支炎あるいは喘息の患者に単回経口投与が行われております。このときに肺疾患のパラメータとして、この用量容積と記載していますが事務局の翻訳がまずいと思います。肺活量のことかと思うのですが、ただ、原文を読みますと「Volume capacity」となっておりまして、通常肺活量の「Vital capacity」ではないので、そこも御意見をいただければと思います。それと FEV1 の低下が評価されております。

この評価におきましては、NOAEL として $0.4\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重が VC に対して、FEV1 に対しては $0.1\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重ということで、このオーバーオールのとめた NOAEL として $0.5\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重を算出しております。

26 行目の⑤は、健常男性の用量を漸増した経口投与の試験も行われております。この場合には、30 行目に服用効果外挿法と記載してありますが、「dose」ですので、用量効果外挿法と訂正させていただきます。いずれも同様な影響が出ているので、これが適用できなかつたとされております。

また、⑥を消していますが、これは下に⑦として記載されているものと同じ試験と思われます。38 行目から記載がございますが、カラゾールの単回経口投与においては、運動負荷試験において

心臓機能が調べられた結果、用量-反応曲線を外挿して $10\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重という NOAEL を出しております。

以上でございます。

○三森座長 特殊薬理試験とヒトの知見についての説明がございましたが、まず、特殊薬理試験について、何かコメントございますか。19 ページの 22~24 行目ですが、JECFA の原文が間違えているということで、 mg が μg に変更するということはよろしいですか。

○津田専門委員 よいと思いますが、 20mg を $20\mu\text{g}$ でしょう。 10mg で結果が抑制されているのに 20mg でないわけないですね。

○三森座長 では、 μg ですね。

それと 20 ページの 30 行目も NOAEL ですが、 10mg ではなくて μg ということになるということですが、津田先生、ここで何かございますか。

○津田専門委員 語句の件ですが、21 ページの投与試験の 14 行、17 行に出ている拍出量は、原文は pressure-rate product ですので RPP ですか。先生、どうでしょう。普通、rate pressure product の方がよく言いますね。収縮期血圧だから RPP でよいですね。拍出量はアウトプットですので、これは酸素消費量の指標です。

同じことで、22 ページの一番上の拍出量も RPP ですね。

それから、先ほどの「Volume capacity」の件は、資料 2 に同じものが「Vital capacity」で出ていますので、肺活量で間違いないと思います。

以上です。

○三森座長 そうすると、22 ページの 10 行目の VC は肺活量でよろしいということですね。用量容積は削除する。

ほかにごございますか。なければ、次の資料の説明をお願いします。

○関谷課長補佐 23 ページから「Ⅲ. 食品健康影響評価」ということで、事前に送付させていただいたものから、もう一度事務局から見直しまして、趣旨は変わっておりませんが、若干表現が変わった部分がございます。

まず、ADI につきまして、EMEA と JECFA で同様の考えで設定されております。EMEA、JECFA のどちらもですが、先ほどのウサギにおけるイソプレナリン誘導における頻脈の抑制を基にしまして、NOAEL $20\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日に 200 の安全係数を適用して、暫定的な ADI を $0.1\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と設定しております。

ただ、その後にヒトにおけるデータを収集するというので、EMEA でも JECFA でも同じ考え方をしておりますので、26 行目からの JECFA で御説明させていただきますと、29 行目から薬理

学的な影響がすべての投与群で認められたことから、推定による NOAEL を導くということで、まず、前提として観察された薬理学的影響と対する投与量との間の線形関係があると仮定をしまして、一部の試験については、用量依存の関係がないということで、NOAEL 算出には不十分なものもありましたが、先ほど出てきました健常被験者のデータの $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重という NOAEL、あるいは慢性気管支炎または喘息の患者への投与試験から導き出した $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重が、NOAEL として算出されました。

その中で慢性気管支炎または喘息の患者は、カラゾロールの影響に対して非常に感受性が高いし、この集団は、一般的な集団を考える上でも重要な部分を形成している集団であり、特殊な集団ではないということで、個体差に関する交差について適切に考慮すべきということで考えられております。

暫定的な ADI $0.1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日が、まず健常被験者の NOAEL $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重がありますが、それに対しては 100 の安全域が保たれている。また、高感受性を有する慢性気管支炎または喘息に罹患した患者でも $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重ですので、5 の安全域があるということで、より感受性がある患者を使っていますので、既にある程度の個体差までカバーした上で、しかも 5 の安全域があるといったことから、ADI としては $0.1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と設定しております。

本委員会におきましても、その考え方に基つきまして、ADI を設定したいと考えております。慢性気管支炎または喘息患者の投与で得られた NOAEL $0.5 \mu\text{g}$ から安全係数として、通常 10 を適用しますが、より感受性の高い集団での試験であることを考慮し、5 を適用しまして、結果的には $0.1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日ということで、JECFA 及び EMEA の結論と同様としております。

以上です。

○三森座長 ただいま御説明がありましたように、事務局案としては、EMEA 及び JECFA での評価の際の考察を参考にしまして、慢性気管支炎または喘息患者への投与試験で得られた NOAEL $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重を採用しておりますが、これに安全係数 5 を適用して、ADI $0.1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日という事務局案でございますが、これについてコメントがありましたら、お願いします。

皆様よろしいでしょうか。今までは 10 をかけますが、感受性の高い集団の喘息患者というところから 5 でよろしいのではないかとということです。

御異論がなければ、この事務局案を了承することにさせていただきたいと思っております。

それでは、コメントがないようですので、事務局、これは 24 ページの食品健康影響評価に入ってよろしいのですか。

○関谷課長補佐 はい。

○三森座長 それでは、まとめさせていただきたいと思っております。

カラゾロールの食品健康影響評価については、本確認評価部会において審議を行った結果、カラゾロールの食品健康影響評価については、ADIとして $0.1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日を採用することが適切であると考えられるということですのでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○三森座長 それでは、ただいまの審議結果に基づきまして、私で事務局の協力を得ながら、資料を基にいたしまして報告書を作成し、必要に応じて、各専門委員に御意見などを求めた上でとりまとめたいと思います。

事務局は、作業をよろしく願います。

○関谷課長補佐 わかりました。本日御意見をいただいた内容を踏まえまして、評価書の内容を修正しまして、各専門委員の先生方に御確認いただきたいと思います。

評価書については、専門調査会に報告させていただきまして、委員会に報告をして、意見・情報の募集の手続きをいたします。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、改めてお諮りしたいと考えておりますので、よろしく願います。

○三森座長 そのほか、何か事務局からございますか。

○関谷課長補佐 特にございませんが、本日、引き続き専門調査会で御審議をいただきたいと考えております。予定では14時30分からということで少し時間ありませんが、準備の時間もかかりますので、14時35分ぐらいから開始させていただければと思います。どうぞよろしく願います。

○三森座長 それでは、14時35分からということで、よろしく願います。

本日はどうもありがとうございました。