

# 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

## (第134回) 議事録

1. 日時 平成23年9月28日(水) 10:00~11:09

2. 場所 食品安全委員会大会議室(赤坂パークビル22階)

3. 議事

(1) 動物用医薬品(ラクトフェリンを有効成分とする牛の乳房注入剤(マストラック))  
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、石川さと子専門委員、石川整専門委員、小川専門委員、寺本専門委員、  
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、  
松尾専門委員、山口専門委員、山手専門委員

(食品安全委員会)

小泉委員長、熊谷委員、長尾委員、廣瀬委員、野村委員、畑江委員

(事務局)

栗本事務局長、中島事務局次長、前田評価調整官、関谷課長補佐、福永評価専門官、  
渡邊係長

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請(平成23年9月27日現在)

資料2 (案)動物用医薬品評価書 ラクトフェリン

資料3 (案)動物用医薬品評価書 ラクトフェリンを有効成分とする牛の乳房注入剤(マ  
ストラック)

参考資料

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134回動物用医薬品専門調査会を開催いたします。

本日は、寺岡専門委員、山崎専門委員、渡邊専門委員の3名が御欠席でございまして、13

名の委員が御出席です。また、食品安全委員会の委員の先生方にも御出席いただいております。

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 134 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、ごらん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 まず、本日の議事は、動物用医薬品（ラクトフェリン）に係る食品健康影響評価と、その他ということになります。

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、それから資料は 1 から 3 までございます。

資料 1 は、意見聴取要請（平成 23 年 9 月 27 日現在）というものです。

資料 2 が、（案）動物用医薬品評価書ラクトフェリン。

資料 3 が、（案）動物用医薬品評価書ラクトフェリンを有効成分とする牛の乳房注入剤（マストラック）。

参考資料の分厚めの束が一つ。

机上配付で 1 枚紙を置かせていただいております。

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せんでしょうか。

○三森座長 それでは、議題の 1 に入らせていただきます。動物用医薬品（ラクトフェリン）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。

○福永評価専門官 それでは、御説明いたします。ラクトフェリンを有効成分とする動物用医薬品は、本年 6 月に一度御審議をいただきまして、その際に幾つか確認が必要な事項があるとして継続審議となったものでございます。このたび確認事項について農林水産省から回答がございまして、また前回御指摘いただいた修正等も行っておりますので、御説明いたします。

まず、資料 2 の 5 ページをお願いいたします。13 行目から使用状況等ということでラクトフェリンの性質、それからどのように使用されているかということに記載しております。27 行目から 28 行目にかけて食品添加物としての用途での使用を記載しておりますが、この食品添加物（既存添加物）として使用されているのがラクトフェリンではなく、ラクトフェリン濃縮物というものが用いられておりますので、追記を行っております。

また、そのラクトフェリン濃縮物というものはどういうものかということに関しましては脚注 3 に、ほ乳類の乳から得られた、ラクトフェリンを主成分とするものと追記しております。

それでは、7 ページをお願いいたします。7 ページの 21 行目から牛におけるラクトフェリンの乳房内投与ということで（5）薬物動態試験（牛：吸収、乳房内投与）が行われております。この試験では分房に単回乳房内投与しているのですが、その投与する前の段階でも血清中のラクトフェリン濃度が測られており、表 1 に「投与直前」とありましたが、実際にはその投与前の複数回の血清中濃度の平均値を用いておりますので、間違いがないように正確に記載させていただきました。

8 ページの 5 行目から、頭金先生から修正をいただいております。また、10 行目からの (6) 薬物動態試験 (牛：分布、乳房内投与) に関しましても、頭金先生から修文をいただきまして直させていただいております。

それから、9 ページの 4 行目から残留試験が二つ行われております。この 11 行目の記載につきまして、「分析」でなく「測定」がよいのではないかとということで、天間先生から修正をいただいております。また、13 行目についても文言修正、てにをはになりますが、天間先生から修正いただきました。

10 ページの 18 行目からの (2) 残留試験 (牛②) ですが、こちらについても 11 ページの 2 行目に、同様に天間先生から修正をいただいております。

12 ページの 13 行目から 3. 遺伝毒性試験になりますが、こちらの文言修正として 16 行目、天間先生から修正をいただいております。

それから、13 ページをお願いいたします。4. 急性毒性試験、5. 亜急性毒性試験が行われております。こちら 13 行目、20 行目、それから 24 行目の表記について天間先生から修正をいただいております。

27 行目から (2) 13 週間亜急性毒性試験がラットを用いて行われております。これはラクトフェリンを 13 週間経口投与しているものになりますが、14 ページの 2 行目から病理組織学的検査で見られた膵島の線維化について記載をしております。前回の第 132 回の御審議のときにこの膵島の線維化を毒性ととるかどうかが考えるときに、この所見の重症度を対照群との間で統計学的有意差があるかないかを確認するよう御指示いただきました。その回答が、机上配付させていただきました「資料要求に対する回答」という 1 枚紙になります。

この机上配付おもて面の回答 1 の表 2 になりますが、実際に有意差求めたときの P 値が出ております。最終的にはいずれも有意差はみられなかったという結果でございます。

うら面になりますが、この結果に対しましての考察が提出されております。有意差がみられなかったということで、回答 (2) の下から 3 行目になりますが、参考資料 5.2 の 13 週間の亜急性毒性試験で観察された膵島の線維化はラクトフェリンの投与によるものではなく、週齢の進行に伴う本系統の生理学的な変化によるものと推察いたしましたという考察でした。

また、(3) で新たな画像等の入手について聞いていたのですが、こちらについては入手はできなかったということです。

評価書の 14 ページに戻りますが、この考察等に基づきまして、6 行目、7 行目、8 行目にかけて修正をいたしました。6 行目から、「膵島の線維化は対照群と投与群との間に器質的な差は認められず、週齢の進行に伴う本系統特有の生理学的な変化によるもので、投与に起因するものではないと考えられた」という形で修正しております。こちらについて御確認いただければと思います。

それから、14 行目から (3) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット) 参考の試験ですが、てにをはについて天間先生から修文いただいております。

22 行目の (4) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット)、これも参考データになりますが、こち

らの 31 行目に臓器が記載しておりませんでしたので、「腎臓」と追記をしております。また、32 行目、33 行目で「リンパ球の細胞浸潤」と記載していたのですが、「リンパ球浸潤」という用語に修正しております。

それから、15 ページの 6. 慢性毒性試験及び発がん性試験です。こちらの赤字で見え消しをしている部分が 13 行目からと 30 行目からと 2 カ所ございますが、(1) 40 週間慢性毒性試験（ラット）、(2) 60 週間慢性毒性試験（ラット）とも参考データとして取り扱うことになっておりましたので、それに伴いまして結果を削除させていただいております。

それから、15 ページの 34 行目から 7. 生殖発生毒性試験の記載となりますが、こちらの (1) 発生毒性試験（ラット）につきましても参考データとなっておりますので、16 ページの 4 行目の「以上のことから」という文章につきましても削除しております。

17 ページをお願いいたします。薬理作用について記載をしております。この (4) 薬理作用につきましても、前回調査会の審議の際、審議直前に事務局で追記しておりまして、先生方の御確認が行われていなかった状況ですので、再度こちらにつきましても詳細に御説明させていただきます。

3 行目から①抗菌作用ですが、ラクトフェリンが鉄栄養要求性細菌から鉄イオンを奪うことで菌の発育を阻止することで抗菌作用を示すと言われております。また、大腸菌、ストレプトコッカス、クロストリジウムに対して抗菌作用を示すが、ヒト腸内細菌叢のビフィズス菌に対する菌の増殖抑制効果はないことが報告されております。

10 行目から②免疫作用、a. 乾乳期における乳腺免疫になります。健康な牛から採取した乳汁、それから血清中の補体価を測定して、乾乳導入による乳汁中補体成分の含有率の変動というものを検討しております。前回の調査会以降に新たに追記したのが赤の一重下線になりますが、乳汁中補体価が乾乳 0 日後では検出限界以下であったものが、7 日後には上昇して、28 日後には最高値に達したということです。その補体価から換算した乳汁中補体成分の含有率は、補体価の最高値と同様に乾乳 28 日後で最大を示したとなっております。

18 行目から b. 補体活性化作用になります。ラクトフェリン耐性を示す *Staphylococcus aureus* 株 ATCC25923 を用いて、菌体表面上の補体成分の沈着量を調べております。あらかじめラクトフェリンに暴露させた *S. aureus* は、補体存在下で補体成分の沈着量を有意に増加させる。ただ、ラクトフェリンの濃度が 0.25 mg/mL 以上の濃度だと、補体の古典経路及びレクチン経路を途中でブロックするということが示唆されています。しかし、高濃度のラクトフェリンだと古典経路及びレクチン経路はブロックするのですが、第二経路のみを活性化して、菌体に補体沈着を促進させると考えられております。こちらの修文につきましては天間先生からいただきました。

それから、27 行目から c. 補体及び食細胞の活性化作用になります。乾乳期の健康な牛の乳房由来乳汁細胞の特徴を検討しております。乳汁細胞は好中球を末梢血よりも多く含むことがわかっておりまして、表面抗体の種類から食菌に関与すると考えられる CD11b 陽性細胞、Fc $\gamma$ R 陽性細胞、それから LFR 陽性細胞というものが発現していたということです。

この乳汁細胞とラクトフェリンに対して耐性を示す *S. aureus* を共培養しても、ラクトフェリンの濃度に依存して細菌数は有意に減少することがわかったということです。また、ラクトフェリン非存在下で菌と細胞を共培養した場合でも、あらかじめラクトフェリンに 30 分間暴露していると、細菌数はやはり減少するということです。

36 行目から新たに追記しております。乳腺にラクトフェリンを投与して、乳汁中の総細胞数というものについて検討をしております。投与 1 日後に総細胞数の顕著な増加が認められておまして、その増加する細胞は食細胞の機能を示す細胞で、CD11b 陽性細胞等が増加していることがわかっております。こちらの修文につきましても天間先生からいただいております。

18 ページの 1 行目、d. グロブリン増加作用ということですが、粘液中の免疫グロブリン濃度を増加させるという作用をラクトフェリンは持っているということが報告されております。

5 行目から 9. ヒトへの影響ということで記載しております。22 行目から (2) アレルゲン性について記載しております。まず、①ラクトフェリンに関しましてですが、一部修正を行っております。25 行目、「 $\alpha$ -ラクトグロブリン」と記載していたのですが、正しくは「 $\alpha$ -ラクトアルブミン」ということで直しております。それから、31 行目から日本語的に少しわかりづらくなっておりましたので、修正をさせていただきました。

また、こちらの内容につきましては再度手島先生に御確認いただきまして、32 行目から 33 行目にかけて修文をいただいております。

19 ページをお願いいたします。21 行目から②MBP という Milk basic protein について記載しております。MBP を構成するタンパク質の一つにラクトフェリンがあるのですが、この②の記載の基にしました文献では、34 行目に記載しているのですが、既に行われた広範囲な試験においてこのラクトフェリンのアレルゲン性を示すものはないということで、この文献自体ではラクトフェリンについてのペプシン消化性等の検討はしていないことを確認しましたので、23 行目の「ラクトフェリン」を削除しまして、記載を修正しております。

それにより、ラクトフェリンのペプシン消化性についての記載がなくなってしまうので、なぜペプシン消化性と言えるのかどうかということの文献を入手し、得られた文献に基づきまして 16 行目からラクトフェリンのペプシン消化性について追記をしております。

このラクトフェリンのペプシン消化性ですが、ラクトフェリンを pH 2.5 の酸性条件下で 37 °C、最大 4 時間処理して消化性というものを検討しましたところ、分解反応というものは 30 分以内に完了し、加水分解物中の多くのペプチドの分子量は 6,000 未満ということで、かなり早く加水分解されるということがわかっております。

このラクトフェリンの記載の追記を①にしまして、21 行目からの②MBP に関しましてはラクトフェリンの試験は行われていなかったということを記載しております。ただ、このペプシン安定性についてなぜ考える必要があるかの説明があった方がわかりやすいということもありまして、28 行目から食品のペプシン安定性に関する説明を追記しております。28 行目の後ろ

から、多くの主要な食品アレルギーはペプシンに安定で、この安定性は胃腸管を介したアレルギー感受性に関するリスク因子になると考えられている。そのため、ペプシン安定性というものが検討されたということでございます。

この MBP の文献ではキニノーゲンフラグメント 1・2 を除く MBP 構成タンパク質というものは比較的早くペプシンに消化されるということで、暴露量はかなり少なく、またキニノーゲンフラグメント 1・2 は中程度にペプシン安定ではあるものの、ペプシン安定性のアレルギーに比べるとその摂取量というものは少なくなるということが考えられたと考察されております。

先ほど申しましたように、この MBP の文献で 34 行目にあるように、既に行われた広範囲の試験において、MBP の構成成分であるラクトフェリンのアレルギー性を示すものはないとしてラクトフェリンについては検討していないということですが、最終的には MBP というものは新たな食品アレルギーを引き起こしにくいと考えられたということ、この文献は考察をしております。

こちらの①ラクトフェリン、②MBP の大きな修正に関しまして、手島先生に御確認いただいております、青字のように修正をいただいたところでございます。このアレルギー性についても御確認いただきたいと思っております。

それから、20 ページになります。6 行目からⅢ. 食品健康影響評価を記載しております。こちらの表現につきましては、先ほどまで御説明させていただきました内容に基づいた修正に伴う修正になっております。

まず大きなものとしましては、23 行目からの (2) 亜急性毒性試験になります。こちらの亜急性毒性試験につきましては、ラットを用いた 4 週間、それから 13 週間の亜急性毒性試験が実施されております。いずれの試験も本剤投与による毒性影響は認められなかったことから、両試験における NOAEL は最高用量である 2,000 mg/kg 体重/日であったとしております。先ほどの膝島の線維化につきまして毒性とはとらないということになれば、このような記載でよいのではないかと考えております。

31 行目からは (3) 慢性毒性試験が参考試験になったことに伴う表記の修正としております。

それから、21 ページをお願いいたします。4 行目から (5) 生殖発生毒性試験についてまとめております。7 行目から、寺本先生から修文をいただいております。この試験につきましても参考試験となっておりますので、9 行目の後ろについて「MBP による催奇形性は認められなかった」という文言は削除という形をとっております。

11 行目の (6) アレルギー性についてです。こちらにつきましてはもう少しアレルギー性について詳細に記載をした方がよいのではないかとと思ひまして新たに追記を行っております。内容ですが、アレルギー性についてヒト及び BN 系ラットにおける知見が報告されております。ヒトに対する牛乳中の主要アレルギーとして  $\beta$ -ラクトグロブリン、 $\alpha$ -ラクトアルブミン、カゼイン等が知られておりますが、ラクトフェリンに対する IgE が数例の患者で同定されているという報告がございます。また、牛乳を用いた負荷試験の結果、IgE 介在性牛乳アレルギー

一を有する子供において、12 カ月齢時のラクトフェリンに対する IgE の頻度は、0/35 から 5/20 例に増加したと報告がされております。

19 行目から新たに文献を基に追記した内容になりますが、ラクトフェリンは酸性条件下において、ペプシンにより速やかに加水分解されることが報告されております。

MBP のアレルゲン性について検討するため、MBP 構成タンパク質、このラクトフェリンは基文献では試験に用いていなかったということで、ラクトフェリンを削除しておりますが、シスタチン C、キニノーゲンフラグメント 1・2、高移動度群様タンパク質及びラクトペルオキシダーゼのペプシン安定性が調べられております。

多くの主要な食品アレルゲンはペプシンに安定性で、この安定性は胃腸管を介したアレルゲン感受性に関するリスク因子になると考えられている。この報告の文献、MBP の文献になりますが、この報告では既に行われた広範囲な試験において MBP の構成成分であるラクトフェリンのアレルゲン性を示すものはないとして、ラクトフェリンについては検討されていないが、MBP は新たな食品アレルギーを引き起こしにくいと考えられたと直しております。こちらにつきましても手島先生に御確認いただきまして、青字のとおり修文をいただいております。

それから、39 行目から 4. 食品健康影響評価ということで、事務局修正素案という形で記載させていただいております。22 ページの頭からになりますが、ラクトフェリンはヒト、牛等の哺乳動物において主に乳汁中に存在する糖タンパク質である。

ラクトフェリンは遺伝毒性の *in vivo* 試験が実施されていないが、*in vitro* の復帰突然変異試験では陰性の結果が得られております。

各種動物における毒性試験の結果から得られた NOAEL は、ラットを用いた 4 週間及び 13 週間亜急性毒性試験における最高用量の 2,000 mg/kg 体重/日であった。

7 行目から、最初 19 行目にありましたが、アレルゲンの知見というものが毒性の一環として考えられるのではないかとしまして、順番を前に、毒性試験の後ろ 7 行目につけさせていただいております。また、ラクトフェリンは、牛乳中アレルゲンとして主要なものとは考えられないものの、ヒトにおいてラクトフェリンに対する IgE が同定されたり、牛乳アレルギーを有する子供においては IgE の頻度の増加が報告されているが、酸性条件下でペプシンにより加水分解されることから、ヒトが経口摂取した場合のアレルゲン性は比較的高いものではないと考えられる。こちら青字の二重線に関しましては天間先生から修文いただいております。

12 行目から薬物動態、それから残留試験に関するまとめとしまして、乾乳期の乳汁にラクトフェリン製剤を乳房内投与した薬物動態試験及び残留試験において、血清及び乳汁中のラクトフェリンは、被験物質投与の有無に関わらず検出された。血清中ラクトフェリン濃度は、投与前と投与後の各時点との間に有意差は認められなかった。また、乳汁中ラクトフェリン濃度は、各時点における被験物質投与分房と非投与分房の間に有意差は認められなかった。こちらの青字の修文ですが、先ほどの薬物動態試験の修文に伴う修文という形で対応させていただいております。

17 行目になります。ラクトフェリンが動物用医薬品として投与された牛に由来する乳や肉

等の畜産食品中に通常含まれる以上のラクトフェリンが含有される可能性は低いと考えられる。

さらに、ラクトフェリンについては食品添加物（既存添加物）として使用されているほか、乳製品等の食品にも含有され、また、食品に使用され、ヒトが日常的に摂取してきているものである。

したがって、動物用医薬品として適切に使用されたラクトフェリンがアレルギーを含む畜産食品のリスクを増加されることはないものと考えられた。

以上のことから、ラクトフェリンは動物用医薬品として適切に使用される限りにおいて、食品を通じ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しております。

24行目の青字につきましては天間先生から修正をいただいております。

以上、御確認等お願いいたします。

○三森座長 ありがとうございます。

ただいま事務局からラクトフェリンについて説明がございましたが、前回からの確認点、修正点については主に3点あると思います。まず1点目ですが、ラットの13週間の亜急性毒性試験で見られた腓島の線維化ですが、各群の病変の程度別に統計処理を行いましたところ、有意差はなかったということでございます。

2番目の論点ですが、一般薬理試験において、前回調査会直前に追記された内容でしたので、これについて専門委員の皆様方に内容を見ていただきまして、追加修正を行ったということです。

もう1点は、ヒトへの影響のアレルゲン性でございますが、記載内容については文献内容の再確認を行いまして修正、追記を行ったということです。この内容については、遺伝子組換え食品等の専門調査会の専門委員であります手島先生に内容について御確認をいただいたということでございます。

それ以外に幾つか修正を行っておりますが、順番に御審議をお願いしたいと思います。まず薬物動態から入りましょう。頭金先生から幾つか修文をされておりますが、この薬物動態で何かございますか。頭金先生、何かございますか。

○頭金専門委員 データの記載を正確に行ったということで、前回の記載と本質的な違いはありません。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。

そのほかどなたかコメントございますか。

前回と内容的にはほとんど変わらないということでございますので、コメントがないようでしたら、次の論点です。13ページの27行目からの(2)13週間亜急性毒性試験(ラット)でございます。腓島の線維化について、今回「資料要求に対する回答」という1枚紙をいただいておりますが、この内容も含めてコメントをいただきたいと思っております。病理担当の小川先生、いかがでしょうか。

○小川専門委員 スコア化をしていただいたということで、若干投与していない群に比べると

投与群で多くなっているような感じも見えなくもないのですが、統計的な差もないということですので、こちらは事務局案で結構かと思います。

○三森座長 ありがとうございます。

山手先生、いかがですか。

○山手専門委員 基本的にはこの回答を受け入れるというか受け入れざるを得ないと思うのですが、今小川先生も言われましたように、雄でスコア化すると明らかに増える傾向にあると思いますが、この軽微でありあるいは軽度であるという程度は消しているのですが、これは病理学者によって、見方によっては軽微が軽度になったり、あるいは軽度が中等度になる可能性もあるので、本来ならば画像、組織像をきちっと見て我々も評価したかったなというのが本音です。これは私のあくまでもコメントです。

それともう 1 点は、このラクトフェリン自身がこの膵臓の病変を誘発するという事はないと思うのですが、この投与量によってスコアの増加傾向があるということは膵臓に何らかの変化があった場合、こういう病変を増強する可能性があるのかなど。そうなると、これをヒトに外挿した場合、例えば膵炎のような病気を持っている方が飲むとひょっとすると増悪するのかなという懸念を少し感じるということです。あくまでもこれは私のコメントです。基本的にはこの回答を受け入れます。

それで、一つだけ検討していただきたいのが文言なのですが、私、事前に特にこの文言に対してコメントありませんという返答をしたのですが、14 ページの 8 行目になります。本系統特有の生理学的な変化と書いてあるのですが、何度読んでもこの生理学的という言葉がどうも引っかかってきて、これは生理学的というよりも明らかな病変なので、この言葉は取ったほうがいいのではないかなという、これは少し検討していただきたいと思います。私の意見ですが、本系統特有の変化とみなされることからとかいうような表現の方がよいかという気がします。この変化を病変とするとまた少し印象が悪くなるかもしれませんので。少なくともこの生理学的という言葉は除いたほうがいいのではないかなという、印象を受けました。御検討をお願いします。

○三森座長 ありがとうございます。山手先生からのコメントとしては、14 ページの 8 行目のこの「生理学的な」という言葉は適切ではなく、この動物には発現する変化ですが、生理的ではない明らかな病変ということです。

小川先生、いかがですか。「生理学的な」というところを削除するという事です。

○小川専門委員 削除しても本質的には変わらないと思いますし、引っかかる言葉であるということであれば削除することも特に異存ございません。

○三森座長 はい、私も同意いたします。「生理学的な」というところは削除いたしましょう。事務局、よろしいですか。

○福永評価専門官 わかりました。

○三森座長 それ以外、この(2)13 週間亜急性毒性試験(ラット)についてですが、一般毒性の御担当の先生、天間先生、いかがでしょうか。問題ございませんでしょうか。

○天間専門委員 問題ないです。

○三森座長 ありがとうございます。

松尾先生、いかがでしょうか。

○松尾専門委員 最終的にはこれで結構だと思うのですが、ただ山手先生が言われましたように、何かこのデータから評価してしまっていて、現物を見て評価していないというところに何となしに引っかかるところがある。加齢的な変化として何か全体的には変化が起こっているようなイメージを持ってしまうのですが。まあ、そういうイメージを持ったというだけです。論文的な評価を基にして再評価しているというところに少し引っかかるところがあるという程度です。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。これ以上追求はすることができないということで、本来であれば睥島の線維化の画像が欲しかったのですが、公表文献でその写真は無理だということですので、先ほどの山手先生からのコメントを含めて、「生理学的な変化」を「本系統特有の変化とみなされることから」というような形にさせていただいて、それ以上のコメントはもう求めないということによろしいでしょうか。

ありがとうございます。

そして、もう 1 点ですが、一般薬理試験でございます。前回は専門調査会直前にこの文章が出てきたということで、専門委員の先生方皆さんお目通しをされていなかったわけですが、今回このような形で一部修文されておりますが、これについて御質問、コメントありましたらお願いしたいと思います。いかがでしょうか。

ないようでしたら、この修文の形でよろしいということにさせていただきます。

○松尾専門委員 少しささいなことで申しわけないのですが。

○三森座長 どうぞ。

○松尾専門委員 c. 補体及び食細胞の活性化作用というところで、「乳汁細胞」という言葉が出てくるのですが、これは一般的な用語なのでしょうか。少しわからなかったものですから。一般的には菌細胞数というものと体細胞数という形で乳汁中の細胞を表現するのかなと思ったのですが、乳汁細胞ということで、これは一般的に使われるのかなと少しわからなかったものですから、疑問に感じたのですが、いかがなものでしょうか。

○三森座長 事務局、ここについてお目通しいただいた先生は。

○関谷課長補佐 すべての先生方に見ていただいています、この用語は申請者から提出された申請書の添付資料をもとにしておりまして、そこで使われていたものをそのまま書いておりますので、その妥当性については今確認できていないところです。

○三森座長 松尾先生としてはどうされたらよろしいですか、乳汁中に含まれる細胞。

○松尾専門委員 そうですね、それか「乳汁中体細胞」ということになるのかなと思う。

○三森座長 同じ意味合いでしょう。乳汁細胞をもう少し具体的に言ったほうがよろしいということですか。

○松尾専門委員 はい。

○三森座長 では、乳汁中の、何でしたか。今松尾先生がおっしゃったのは。

○松尾専門委員 体細胞。

○三森座長 体細胞ですね。事務局、よろしいですか。

○関谷課長補佐 はい。

○三森座長 29 行目、それに 30 行目にも出てきますね。整合性をとるように。32 行目にもあります。

はい、ありがとうございました。

続きまして、もう 1 点ですが、アレルギー性でございますが、18 ページの 23 行目から次のページ、19 ページにかけてございますが。ここについて何か御質問、コメントありましたらお願いいたします。

どうぞ。

○舞田専門委員 19 ページの 32 行目に、「キニノーゲンフラグメント 1・2 は中程度にペプシン安定であったが」という 1 文が入っていますが、これ削除しても十分意味通りますし、逆にこの文が入っていることによって少し前後の意味がわかりにくくなっているのではないかと思うのですが。

○三森座長 その上でペプシンに比較的早く消化されるということを行っています。したがって、その次のキニノーゲンでしょうか、ここはダブって話しているような感じです。

いかがですか、事務局、削除するということで。

○福永評価専門官 30 行目はキニノーゲンフラグメント 1・2 を除く構成タンパク質がペプシンに早く消化されるということなのですが、32 行目は除くとされたキニノーゲンフラグメント 1・2 が中程度にペプシン安定性であるという、記載している構成タンパク質の内容が異なるところなのですが。

○三森座長 そうですか、上の 30 行目はキニノーゲンフラグメントを除く MBP 構成タンパクはペプシンに消化されるけれどもということですね。次の 32 行目は、キニノーゲンフラグメント、これについてのペプシンについての安定性ということでしょうか。

舞田先生、いかがですか。

○舞田専門委員 結局この部分の結論は、摂取量が少量になると考えられるというのが結論だと思うのです。それで、結局この中程度にペプシンに安定であったという部分が入りますと、例えば MBP のアレルギー性を考えた場合に、キニノーゲンフラグメント 1・2 の構成比が非常に少なく、トータルとしてアレルギーの摂取量が低くなるという考え方になるのか、それともここは安定であってもほかのものが全部消化されやすいから MBP のアレルギー性としては摂取量が少ないというように考えられるのか、その根拠が非常にあいまいになると思うのですが。

○三森座長 どうでしょうか。ここはむしろ MBP 構成タンパクがペプシンに消化されてしまうということが重要だということですね。したがって、かなり少量になってしまうというこ

とですから、その 32 行目の「キニノーゲンフラグメント 1・2 は中程度にペプシンに安定であったが」という文言は、入れなくてもよろしいのではないですかということ。むしろ論述的には話が通りやすいのではないかとということです。

○関谷課長補佐 19 ページの 26 行目からで、まずこの論文の結果を書いております、ここに比較的早く消化された、キニノーゲンフラグメント 1・2 は中程度にペプシンに安定であったという試験の結果はここに書いてございますので、もしその下で言及しないとすると、この上の扱いもどうするかということになると思うのですが。

○三森座長 27 行目で、ペプシンに安定であったという記述が既にあるので、ここで 32 行目のキニノーゲンフラグメント 1・2 を削除してしまうと、なぜ削除したのかという根拠がなくなるということですか。

○関谷課長補佐 そうですね、中程度だということについての考察がなくなってしまうのかなというところなので。

○三森座長 しかし、安定であったけれども、ほとんどがペプシン安定性のアレルゲンに比べるとその摂取量が少量になると考えられたというところであれば、別段なくてもいいような気がします。

ほかの先生方、いかがでしょうか。

ここはやはり 32 行目に入れなくてもよろしいのではないですか。ペプシン安定性のアレルゲンと比べるとその摂取量は少量になる、これが消化されてしまうからということだと思っております。

○関谷課長補佐 MBP 全体として考えてということですね、はい、すみません。

○三森座長 ええ、そうです。安定であったがといっても、それでは理由にはならないですよ。むしろペプシンに消化されてしまうということだから摂取量が少量になるということだと思っております、そこが大事だと思います。

○関谷課長補佐 はい、すみません。

○三森座長 御異論なければ、舞田先生の御指摘に従って、32 行目の「キニノーゲンフラグメント 1・2 は中程度にペプシンに安定であったが」というところは削除するということにさせていただきます。

それ以外ございますか。

ないようでしたら、20 ページの 6 行目から 3 の食品健康影響評価に入ります。ここで文言など御質問などございますか。今までのところのまとめということで、まとめて簡単にしてあるところでございます。

注意して見ていただきたいところは、21 ページの 11 行目からの (6) アレルゲン性についてになります。特に 25 行目からの黄色です。29 行目まで黄色の網掛け線が出ております。

このような表現で問題がないということでしたら、先に進ませていただきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

それでは、今までをまとめまして、本製剤に係る評価をまとめたいと思います。

どうぞ。

○舞田専門委員 すみません、22 ページの 11 行目ですが、「アレルギー性は比較的高いものではない」という、この「比較的」という言葉に少し引っかかっておりまして。これはこれまでの評価書の内容でアレルギー性は高いものではないということであれば「比較的」という言葉は必要ないのではないかと思うのですが。

○三森座長 いかがでしょうか。「アレルギー性は高いものではないと考えられる」と、「比較的」を削除してよろしいのではないかということですが。

○松尾専門委員 少しよろしいですか。関連しまして、21 ページ及び 22 ページで、幼児に対してのアレルギー性ですか、IgE の感受性が高まっていくという、これは経口摂取に対しての変化ととらまえていいのでしょうか。

○福永評価専門官 これはラクトフェリンをそのまま経口的に与えたのではなくて、牛乳を経口的に摂取した子供においてみられた IgE について、何に対しての IgE なのかということを見ると、ラクトフェリンに対しての割合も多少増えているというお話で、ラクトフェリンそのものを投与した話ではないです。

○松尾専門委員 ということは、少なくともラクトフェリンと関連しまして、アレルギー性が少しは示されるということの意味していると理解していいわけですね。

○福永評価専門官 アレルギーが IgE に関連すると言われていきますので、ラクトフェリンがアレルギーそのものだというような表現ではないのですが、可能性は示唆されるだろうという内容になっております。

○松尾専門委員 そういうことからいきますと、全くないとは言うべきではないのかなという気がするのですが。だから、私としましてはこの表現でいいのではないかなというように考えますが。

○三森座長 ほかの委員の先生方、いかがでしょうか。松尾先生としては「比較的高いものではない」という「比較的」を入れておいてよいのではないかということですが。

舞田先生、いかがでしょうか。

○舞田専門委員 今の根拠でいきますと、入れても構わないかなというように思うのですが。高いものではないという表現自体が確率としては非常に低いことを示しているというように私は印象としてあるものですから。

○三森座長 文面的には比較的を入れてもそれほど大きな問題ではないということでしょうか。では、このままということにいたします。

そのほか、この 22 ページですが、コメントございますか。

○石川（さ）専門委員 内容に関係ないのですが、7 行目から 11 行目が、1 つの文となっています。非常に長い文章ですので、9 行目の真ん中の「報告されている」で一度文章を切って、その後に「しかし」というように入れることで内容も少しわかりやすくなるのではないかと思います。いかがでしょうか。

○三森座長 石川先生から、10 行目の加水分解されるというところで一回切るというご提案

です。

○石川（さ）専門委員 すみません、9行目の「IgEの頻度の増加が報告されている」で切ります。

○三森座長 こちらで。

○石川（さ）専門委員 はい。そこで一度文を区切って切って、「しかし、酸性条件下でペプシンにより加水分解」とします。

○三森座長 わかりました。文章が長すぎるので、ここで一回切って、9行目のその後、「しかし、酸性条件下でペプシンにより加水分解されることから」ということですね。

よろしいですね、これは。

では、そのようにさせていただきます。

それ以外よろしいでしょうか。

御異論ないようですので、まとめさせていただきます。幾つか文言の修正がございますが、ラクトフェリン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、ラクトフェリンは動物用医薬品として適切に使用される限りにおいては、食品を通じ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。

必要に応じまして、各専門委員には御意見を賜る場合があるかと思いますが、その際はよろしく願いいたします。

事務局、作業をお願いいたします。

○福永評価専門官 わかりました。本日御意見いただいた内容につきましては、座長に御相談させていただきながら、事務局で内容を修正し、各委員の先生方に御確認いただきたいと思いますので、よろしく願いいたします。

本案につきましては委員会に報告後、意見・情報の募集の手続きをいたします。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、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。

○福永評価専門官 それでは、資料3をごらんください。動物用医薬品、ラクトフェリンを有効成分とする牛の乳房注入剤（マストラック）の評価書案になります。

まず、2ページの審議の経緯をお願いいたします。先ほどのラクトフェリンの評価の審議と同時に、6月に開催された第132回の調査会で御提示させていただいたのですが、こちらまで審議ができませんでしたので、本日はこの評価書案については最初から説明させていただきます。

3ページをお願いいたします。I. 評価対象動物用医薬品の概要ということで、主剤でございます。主剤はラクトフェリンということで、脚注を設けておりますが、この評価書案におきまして特段の記載がない限り牛乳由来のラクトフェリンを指すものとしております。この医薬品は1分房用、2分房用、それから4分房用ということでそれぞれ200 mg、400 mg、800

mg のラクトフェリンが含まれているということでございます。

2. 効能・効果としましては、分娩直後の乳房炎発生率の低減ということですが、

3. 用法・用量としてはこのマストラック乾燥品をマストラック溶解用液あるいは日局の「注射用水」を用いて溶解する。溶解後直ちに 1 分房当たり 10 mL を乾乳後 7～14 日の乳房内に注入する。投与は 1 回とする。溶解用液に日局「注射用水」を用いる場合には、1 分房当たり 10 mL で溶解するというものになっております。

添加剤等にはこの溶剤として精製水が用いられるということですが、

18 行目から 5. 開発の経緯となります。まず、乳房炎というものですが、これは乳房の乳腺を指しますが、乳腺の炎症の総称ということになっております。細菌の感染が主な原因とされておりますが、まれに重篤な乳房炎が真菌ですとか、マイコプラズマの感染によっても起こるということですが。乳房炎は乳牛のうちで最も多い疾病でございます。治療には抗生物質が広く使用されておりますが、解決に至らず、酪農経営における経済的な損失は大きく、現在でもその損失額はほとんど減少していないということですが、

20 行目からラクトフェリンの性質としまして、赤色の糖タンパク質で、牛乳の乳清画分から発見され、母乳由来あるいは牛乳由来のラクトフェリンというものが 1960 年に始めて単離されております。主に乳汁中に存在しておりますが、それ以外に種々の分泌液ですとか、それから血清中にも存在しております。

この 28 行目から乳腺組織についてですが、乾乳期の乳腺組織は食菌反応と抗体産生機構で守られているということが明らかになっております。ラクトフェリンには抗菌作用、それから鉄吸収調整作用、抗酸化作用、免疫調整作用等が報告されておまして、この乾乳期に乳汁中ラクトフェリン濃度が著しく上昇するということが、ラクトフェリンには分娩直後の乳房炎発生率の低減が期待できるのではないかとということで本剤が開発されたということですが、

33 行目からですが、国内外においてラクトフェリンを有効成分とする動物用医薬品の承認はございません。ラクトフェリンは、牛乳中に通常含まれているほか、乳製品等の食品、それから化粧品等にも使われております。また、日本ではラクトフェリン濃縮物が食品添加物（既存添加物）として使用されております。

4 ページになります。1. ヒトに対する安全性ということですが、このラクトフェリンは哺乳動物の主に乳汁中に存在する鉄結合性の糖タンパク質であるということですが。本製剤の主剤であるラクトフェリンは食品として摂取されているほか、国内ではラクトフェリン濃縮物が食品添加物（既存添加物）として使用されております。FDA ではラクトフェリンを一般的に安全と認められる物質（GRAS）として牛の未調理肉の微生物汚染を防ぐことを目的とするスプレー剤ですとか、あるいはスポーツ及び機能性食品の成分として使用を認めております。

12 行目から添加剤に関してですが、添加剤は精製水のみで、この含有成分の摂取による健康影響というものは無視できるものと考えられております。

15 行目からですが、こちらは先ほど御審議いただきましたラクトフェリン評価書案の 2. 残留試験の（1）、（2）に記載されたものと同じ内容になっております。記載の表記につき

ましては天間先生から修正いただいております、前回松尾先生からもいただいておりますが、こちらを反映させた形で同じ記載にさせていただきたいと思っております。

説明に関しましては、6 ページの 3 行目、この (1) 残留試験 (牛①) の結果としまして、各時点における個体の無処置分房と全個体の被験物質投与分房の間には、乳汁中ラクトフェリン濃度に差は認められなかったという結果になっております。

7 行目から同じように (2) 残留試験 (牛②) が行われておりますが、こちらも 7 ページの 12 行目にありますとおり、無処置分房と被験物質投与分房の間に乳汁中ラクトフェリン濃度に差は認められなかったという結果になっております。

7 ページ、16 行目から 3. 牛に対する安全性でございます。まず、(1) 牛における安全性試験ということで、乾乳期の非妊娠牛にこの製剤を 1 日 1 回 3 日間連続して乳房内投与をしております。投与量としましては 1 分房当たり 0、それから常用量として 200 mg、3 倍量として 600 mg を投与しております。一般状態、体温等が調べられております。また、剖検も行ってございまして、臓器、それから病理組織学的検査も行ってございまして 23 行目から結果としまして常用量群、3 倍量群ともに本製剤の投与に起因する変化というものは認められなかったということです。

それから、8 ページ、2 行目から (2) 臨床試験になります。農場において計 104 頭を用いた試験ということで、内訳は脚注 4 に記載しております。こちらの乳牛に本製剤を乳房内投与して安全性試験というものが実施されております。

結果としまして、その投与後から分娩 3 カ月後まで、いずれの投与群においても一般状態の異常及び有害事象というものは認められなかったということでございます。

8 行目からⅢ. 食品健康影響評価ということでございます。9 行目から、本製剤の主剤であるラクトフェリンは牛乳由来であり、日本においてはラクトフェリン濃縮物が食品添加物 (既存添加物) として使用されているほか、通常食品として摂取されている。日本では、ラクトフェリンを有効成分とする動物用医薬品は承認されておらず、ラクトフェリンについては別添のとおり食品健康影響評価を実施した。その結果ということで、先ほど御審議いただきました結果になりますが、ラクトフェリンにつきましては動物用医薬品として適切に使用される限りにおいては、食品を通じ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判断されたとしております。

15 行目から添加剤ですが、こちら添加剤は精製水のみということで、本製剤の含有成分の摂取による健康影響は無視できるものと考えられるとしております。

残留試験において、ラクトフェリンは本製剤投与の有無に関わらず、乳汁中に検出され、その濃度は本製剤投与分房と非投与分房の間に有意差は認められなかった。

以上のことから、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じ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しております。

こちら修文につきましては、天間先生から前回いただいております。

また、18 行目の修文につきましては、本製剤投与群と非投与群と記載してございましたが、こ

れは残留試験では検討されていない事項ですので、ここに記載するのはおかしいことになってしまいますので、削除しております。

以上でございます。

○三森座長 ありがとうございます。

事務局からマストラックについての説明がございましたが、ラクトフェリンについては先ほど御審議いただきましたように、動物用医薬品として使用される限りにおいては、食品を通じ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先ほどの御審議で結論を出していただきました。

添加剤は精製水のみで、摂取による健康影響は無視できるものと考えられます。

以上、事務局から説明された内容につきまして、御質問などございましたらお願いいたしますと思います。

事務局、少し確認いたしますが、3 ページの 9 行目、3. 用量・用法ですが、このマストラックは 1 回投与ですよね。休薬期間はあるのでしょうか。

○福永評価専門官 休薬期間になりますが、まだこれは承認前の段階ですので、今のところ申請書に記載される内容としましては脚注 2 にありますように、休薬期間の設定は必要ないとなっております。

○三森座長 泌乳期の牛には投与しないということですね。

○福永評価専門官 はい、本製剤の使用上の注意において、泌乳期の牛には投与しないこととなっております。

○三森座長 わかりました、はい。

御質問、コメントありましたらお願いいたします。

内容的には先ほどのラクトフェリンで御審議いただいた内容で、あとは追加のデータは 3. 牛に対する安全性試験です。7 ページの 16 行目から下から 8 ページの (2) 臨床試験です。大きな問題点はないということでございます。

よろしいでしょうか。

ほとんど泌乳期のときにはこれは使わないということですので、私たちが消費する牛乳の中には乳房内注入したラクトフェリンには暴露されてこないということですね。大きな問題はほとんどないかと思えます。

ないようでしたら、まとめさせていただきたいと思えます。ラクトフェリンを有効成分とする牛の乳房注入剤マストラック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、ラクトフェリンを有効成分とする牛の乳房注入剤マストラックに係る食品健康影響評価については、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じ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。

ということで、資料 3 を基にいたしまして報告書を取りまとめたいと思えます。各専門委員の先生方におかれましては、必要に応じて御意見を伺う場合がございますが、そのときはよろしくお願いいたします。

事務局、作業をよろしくお願いいたします。

○福永評価専門官 わかりました。本案につきましては、委員会に報告後、意見・情報の募集の手続きをいたします。意見募集で寄せられた意見への対応につきましては、事務局で内容をとりまとめさせていただき、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 特にございませませんが、この 10 月に専門委員の先生方の改選がございます。先生方におかれましては 2 年間の任期中大変にお世話になりました。ありがとうございます。また、引き続き御就任される先生方には引き続きよろしくお願いいたしたいと思っております。

そういうことで、改選もありますので、次回の予定をまだ調整中ということですので、また改めて設定をして御連絡をさせていただきたいと思っております。よろしくお願いいたします。

○三森座長 次回の 10 月はまだ日程が決まっていないということがございますので、改選後、事務局から連絡があるということがございます。

これで本日の議事はすべて終了いたしました。最後に何か御意見などございませんでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、以上をもちまして閉会といたします。

御協力どうもありがとうございました。

(了)