

# 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

## (第190回) 議事録

1. 日時 平成28年4月27日(水) 10:00～12:06

2. 場所 食品安全委員会中会議室

### 3. 議事

- (1) 動物用医薬品(トリプトレリン酢酸塩)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)

青木専門委員、青山専門委員、石塚専門委員、小川専門委員、島田章則専門委員、寺岡専門委員、能美専門委員、舞田専門委員、宮田専門委員、吉田和生専門委員、吉田敏則専門委員

(食品安全委員会)

熊谷委員、吉田委員

(事務局)

東條事務局次長、鋤柄評価第二課長、高崎評価調整官、高橋課長補佐、中村係長、武内評価専門職、森田技術参与

### 5. 配布資料

資料1 平成28年度食品安全委員会運営計画

資料2 意見聴取要請(平成28年4月26日現在)

資料3 (案)動物用医薬品評価書「トリプトレリン酢酸塩」

資料4 動物用医薬品の承認審査等手続の見直しについて

参考資料

### 6. 議事内容

○青山座長 皆さん、おはようございます。定刻になりましたので、ただいまから「第190回動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

本日は、石川専門委員、島田美樹専門委員、須永専門委員、辻専門委員、渡邊専門委員の5名が御欠席でございます。したがって、出席の専門委員は11名でございます。

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190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、御確認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、資料等の確認をお願いいたします。

○高橋課長補佐 本日の議事等の確認の前に、4月1日付で専門委員の改選がございましたので、御紹介いたします。

山崎専門委員にかわりまして、本日は御都合により御欠席ではございますが、島田美樹専門委員に御就任をいただいております。

また、引き続きまして、事務局の人事異動がありましたので、御紹介いたします。

まず、3月1日付で、技術参与として橋爪が着任しております。

また、4月1日付で、同じく技術参与として田川が着任しております。

それでは、議事の確認をいたします。

本日の議事は、トリプトレリン酢酸塩に係る食品健康影響評価とその他になります。

次に、資料の確認をお願いいたします。本日の議事次第、委員名簿、座席表の2枚紙。

資料1から4まで、議事次第の裏に書かれているとおりでございます。

参考資料としまして、タブレットをお1人にお1つずつお配りしております。

机上配布資料としまして、1－1から5まで9種類、紙でお配りしております。

不足の資料はございませんでしょうか。

○青山座長 ありがとうございます。

続きまして、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）」に基づきまして、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、御報告ください。

○高橋課長補佐 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、平成15年10月2日委員会決定の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。

○青山座長 ありがとうございます。

先生方、御提出いただいた確認書に相違ございませんでしょうか。

（「はい」と声あり）

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、議題に入ります前に、本年度の運営計画につきまして説明があると伺っておりますので、事務局から御説明ください。

○鋤柄評価第二課長 おはようございます。

本日は、平成28年度初めての専門調査会ということでございますので、資料1をお願いいたします。平成28年度の食品安全委員会運営計画について御説明させていただきたいと思います。

まず、2ページをご覧ください。「第1 平成28年度における委員会の運営の重点事項」でございますが、（2）に27年度と同様に5つの柱を立てております。このうち①食品健康影響評価の着実な実施では、より迅速かつ信頼性の高い新たな評価方法について、本年4月から新たに評価技術企画ワーキンググループを設置し、海外の評価機関の動向等も踏まえ

つつ、検討を開始すること等を追記しております。

また、②リスクコミュニケーションの戦略的な実施では、昨年5月、企画等専門調査会でリスクコミュニケーションのあり方についての報告を取りまとめましたので、これを踏まえて進めてまいります。

2ページ、一番下から「第2 委員会の運営全般」では、次のページに移っていただきまして、(3) 食品健康影響評価に関する専門調査会の開催で、昨年10月1日から薬剤耐性菌に関するワーキンググループ等、従来、専門調査会の下に設置していた各種ワーキンググループを委員会の下に設置することとし、専門調査会と同等の位置づけといたしました。

次に「第3 食品健康影響評価の実施」では、4ページの「2 評価ガイドライン等の策定」で、先ほど御説明いたしました評価技術企画ワーキンググループを立ち上げ、QSAR等の新たな評価方法等の検討を行うとともに、遺伝毒性発がん物質の評価に関するガイドライン作成のための検討を開始することとしております。

また、3(2)「自ら評価」の実施については、平成27年度までに選定された案件のうち、①鉛及び②フモニシンについて調査審議を行うほか、③アレルギー物質を含む食品について、国内外の科学的知見を収集・整理し、評価方法も含めた総合的な検討を開始することとしております。

次に、5ページ「第4 食品健康影響評価の結果に基づく施策の実施状況」及び「第5 食品の安全性の確保に関する研究・調査事業の推進」については、27年度と同様、適切に進めてまいります。

6ページ「第6 リスクコミュニケーションの促進」では、7ページに参りまして、ホームページやFacebook等のほか、昨年5月から(4)委員会オフィシャルブログを立ち上げました。また(6)意見交換会では、特に次世代を担う若い世代に対する波及効果等の観点から、学校関係者を重点対象とすることとしております。

次に、9ページ「第7 緊急の事態への対処」及び「第8 食品の安全性の確保に関する情報の収集、整理及び活用」についても、引き続き積極的に取り組んでまいります。

最後に、10ページ「第9 国際協調の推進」では、27年度は、佐藤委員長が共同議長を務められた10月のEFSA第2回「科学会議」を初めとし、さまざまな国際会議等に参画いたしました。28年度につきましても、現時点で想定されておりますこれら国際会議等に積極的に参加してまいります。また(3)海外の食品安全機関等との連携強化では、昨年、EFSAとの協力文書を改訂、強化したほか、ポルトガル及びフランスと新たに協力文書を締結いたしました。28年度も、これら機関との情報交換等を進めてまいります。

以上、平成28年度の食品安全委員会運営計画について御説明いたしました。

○青山座長 どうもありがとうございました。

事務局から御説明いただきましたが、この件に関しまして、何か御質問やコメントがございましたら、お願いいたします。いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、本日の議題に入らせていただきたいと思います。本日は、動物用医薬品「トリプトレリン酢酸塩」に関する食品健康影響評価です。

では、まず、事務局から御説明をお願いいたします。

○中村係長 それでは、資料3の準備をお願いいたします。

3ページをお願いいたします。今回、審議いただくトリプトレリン酢酸塩は、厚生労働省よりインポートトレランス申請に伴う残留基準の設定に係る評価要請がなされております。

5ページをお願いいたします。「評価対象動物用医薬品の概要」でございますが、用途としましては、繁殖同期剤でございます。

有効成分の一般名以下、構造式までは、記載のとおりでございます。

「7. 使用目的及び使用状況」でございますが、トリプトレリンは、デカペプチドである性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）のアナログでありまして、GnRHと同様に性腺刺激ホルモン、LH及びFSHのような下垂体ゴナドトロピンの放出を制御しているとされております。

34行目でございますが、合成GnRHアゴニストには、タンパク分解から保護するために天然型配列の6位を置換したものや受容体への結合親和性を改善するためにC末端を置換したものがございます。

次のページをお願いいたします。1行目ですが、トリプトレリンでは、6位のグリシンがD-トリプトファンに置換されているということでございます。表1にGnRH及びGnRHアゴニストのアミノ酸配列を記載しております。

8行目のボックスにございますように、青山先生より、トリプトレリンの1番目のアミノ酸が5-oxoProでなくてよいか御確認くださいというコメントをいただきました。

確認しましたところ、そちらに示しておりますような構造になっておりまして、5-oxoProとpGlu、ピログルタミン酸というものでございまして、グルタミン酸が分子内縮合したものであるということで、同じものでした。

10行目ですが、トリプトレリン酢酸塩は、離乳後の母豚に対し定時に膣内投与することによって排卵の同調を促進し、投与後一定時間内に排卵を集中させ、この時期に単回の人工授精を行うということでございます。

14行目ですが、米国、豪州、カナダ等で動物用医薬品として承認されております。また、ヒト用医薬品としても海外では承認されているということです。

日本においては動物用及びヒト用の承認はございませんが、他のGnRHアゴニストには、ナファレリンやリュープロレリン等がございまして、こちらはヒト用医薬品としても承認されているという状況でございます。

7ページをお願いいたします。まず、薬物動態試験についてまとめております。

トリプトレリン自身の濃度を測定している薬物動態試験ですが、まず、イヌを用いた静脈内投与の結果ですが、経時的に血液を採取して、トリプトレリン濃度測定の結果、血漿中濃度は2相性の減衰を示したとなっております。半減期は記載のとおりでございます。

16行目から皮下投与の結果をまとめておりますが、血漿中濃度は、45～60分後に最高値に達しております。半減期は108分、血漿中濃度は投与24時間後に基底レベルとなったとされております。

24行目から、豚の静脈内、腔内投与による薬物動態試験をまとめております。

29行目ですが、静脈内投与後の平均血漿中濃度の最高値は投与10分後であったとなっております。一方、腔内投与では1時間後であったとなっております。

静脈内投与後の血漿中濃度は、投与36時間後には全例で定量限界未満、腔内投与においては、投与8時間後で定量限界未満となったと報告されております。

8ページをお願いいたします。先ほどの試験の具体的なパラメーターについてお示しさせていただきますいております。

15行目から、ヒトにおける静脈内投与の結果になっておりますが、薬物動態パラメーターにつきましては、次のページの表2にお示ししております。血中トリプトレリン濃度は3相性の減衰を示し、半減期はそれぞれ記載のとおりとなっております。

21行目から22行目にかけまして、未変化のトリプトレリンの尿中排泄は約40%であったとなっております。

9ページの5行目にボックスでお知らせしておりますように、半減期の数値については、元文献を参考に丸められている前の数値を記載しております。

7行目から「LH濃度の測定による薬物動態試験」ということで、トリプトレリンの作用による下垂体から放出されたLHの血漿中濃度を測定しております。

まず、ラットを用いました経口または皮下投与による結果でございますが、23行目、経口投与の試験においては、対照群及び投与群、全ての測定時点で投与によるLH濃度の変動は認められなかったとなっております。こちらの部分につきまして、宮田先生より御修文いただいております。また、現時点では宮田先生の修文になっておりますが、発情期につきまして、青山先生より、記載の場合は発情期について説明をつけたほうがよいのではないかとこの御意見をいただいております。こちらの記載について御確認をお願いいたします。

10ページに参りまして、2行目ですが、皮下投与試験では、投与1～4時間後に血清中LH濃度の上昇が見られ、最高濃度はそれぞれ投与2時間後であったとなっております。

本試験をまとめますと、4～6行目になりますが、皮下投与により雌雄ともに血清中LH濃度の上昇が見られておりますが、同用量での経口投与では血清中LH濃度の影響は見られていないとまとめております。具体的なパラメーターについては、表Cにまとめております。

14行目から、ラットを用いました薬物動態試験、経口または皮下投与の2本目になりますが、試験設定については表3にまとめております。

11ページをお願いいたします。6行目、試験1の経口投与群、こちらは単回投与になりますが、雌雄ともにLHの変化は見られなかった。皮下投与群では、投与2時間後にLH濃度の上昇が見られたとなっております。

試験2の結果についてですが、12行目です。経口の反復投与群の投与開始14日後に皮下に大量投与した場合の結果ですが、皮下投与によってLH濃度は雌雄ともに対照群と同等であった。つまり、高くなったのですが、皮下投与群の反復投与では、皮下に大量投与し

た場合、LH濃度は雌雄とも経口投与群より低くなったという結果になっております。

しかし、反復投与期間終了時点では、いずれの投与群においても雌雄ともに投与によるLH濃度の影響は認められなかったとなっております。

こちらの部分につきまして、宮田先生、青山先生より御修文いただいております。御確認をよろしくお願いいたします。

12ページをお願いいたします。豚の腔内投与による薬物動態試験の結果をまとめております。結果は9行目からになりますが、100 µg/頭投与群の全例でLH放出反応が見られたとなっております。血中のLH濃度は全て投与30時間後までに投与前の濃度まで低下したという結果になっております。

13ページをお願いいたします。豚を用いました薬物動態試験の2本目でございますが、こちらについては、後ろに出てきます安全性試験の一部として実施されております。結果としましては、200 µg/頭及び1,400 µg/頭投与群ともに、LH濃度が投与することによって高くなり、投与2日後では投与前の値まで低下したという結果になっております。

10～12行目に申請者の判断をまとめております。

20行目から「GnRH及びGnRHアナログの薬物動態について」まとめております。

まず、GnRHの薬物動態でございますが、各種動物に静脈内あるいは筋肉内投与した結果をまとめておりますが、24行目、調べられた全動物種において、ゴナドレリン、合成GnRHの半減期は静脈内投与で約4分、牛の筋肉内投与の結果については、半減期は約20分という結果になっております。ラットにおける分布試験においては、組織中濃度は、血漿より松果体、下垂体前葉、後葉、卵巣、肝臓及び腎臓のほうが高くなっているという結果になっております。主要な排泄経路は、尿及び呼気であったと報告されております。

14ページに参りまして、ヒトの静脈内投与における結果ですが、投与24時間後で73.5%が尿中に排泄されたとなっております。ヒトの場合、放射活性の大部分が短鎖ペプチドに見られ、未変化のGnRHは見られなかったと報告されております。

7行目から「トリプトレリンの薬物動態」をまとめております。ヒトにおけるトリプトレリンの薬物動態は、多くの点でGnRHと同様であると考えられるとEMAにおいて報告されております。

また、14行目ですが、分布及び代謝のパターンは全てのGnRHアナログにおいて全般的に類似していたということです。

17行目から、トリプトレリンとGnRHの薬物動態の違いについてまとめております。トリプトレリンのほうで半減期は長く、括弧に示しておりますが、トリプトレリンが50分～2.8時間、GnRHが13～60分という違いがございます。また、トリプトレリンの非経口投与量のかなりの部分が未変化のペプチドとして尿中に排泄されるということでございます。このことについては、6位のアミノ酸の置換によって説明されるということでございます。

27行目、トリプトレリンの薬物動態プロファイルは、タンパク質分解に対して安定性が高く、GnRHよりも半減期が長い他のGnRHアナログのプロファイルと一致しているということでございます。

31行目から、他の「GnRHアナログの薬物動態」としまして、ブセレリン、それから、ナファレリンの情報をまとめさせていただいております。

15ページをお願いいたします。4行目「経口バイオアベイラビリティ」でございますが、この種のペプチドにつきましては、消化管におけるペプチダーゼ分解により不活化されることから、実験動物種及びヒトにおける経口バイオアベイラビリティは一般に非常に低く、ヒトでは1%未満と推定されるとEMEAの報告書には記載がございます。

12行目から「2. 残留試験」についてですが、残留試験は実施されておきませんので、16行目から、申請者の残留試験を実施していない理由と、EMEAとFDAに関しまして、残留試験に関する記載をまとめております。

14行目からのボックスでございますように、申請者の考察、EMEAの考察、FDAの考察について記載しましたので、要否について御確認をお願いいたしますということで、宮田先生より、ボックスの一番下でございますが、全て残すことでよいと考えますとコメントをいただいております。

16行目の申請者の理由につきましては、まとめますと、吸収、代謝、排泄が速いということや、使用回数から残留蓄積性は考慮する必要がないというような理由を挙げております。

29行目からEMEAですが、次のページに行っていただきまして、1行目、トリプトレリンの用法用量、すなわち母豚への単回投与、性周期につき1回、年2～3回では、豚組織における蓄積を考慮する必要はない。

それから、5～8行目にかけてですが、食品中に残留したトリプトレリンはヒトの消化管で不活化されると判断されております。

11行目、FDAについては、残留試験ではなく、ワーストケースにおける最大ばく露量と、45日間亜急性毒性試験における影響が見られなかった最高用量とを比較しまして、消費者の安全を確保するための十分なマージンがあると結論づけております。

15行目ですが、石川先生より、「31倍低く」というところを「31分の1」と御修文いただいております。

残留試験までは以上になります。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、ただいま残留試験まで事務局から説明がありましたので、ここまでの議論をまず進めたいと思います。

ここまでの御説明ですが、あらかじめ先生方をお願いがございまして、今般の評価に係る資料につきましては非常に限定的なものしか提出されていないという実情がございまして、今後、議論の中で、例えば残留性であれ、あるいはそれ以降の毒性であれ、評価のために改めて資料を要求する必要があるという御判断があれば、後ほど申請者に資料の提出をお願いするというオプションも残されております。そのことを念頭に置いていただきまして、まずはここで説明されている部分について是非を確認した後に、例えば資料がないとこういう決断は下せないでありますとか、あるいは最終判断は資料の提出を待つべき

であるというような議論がありましたら、どうぞ忌憚のないところをお聞かせいただきたいと思います。よろしくお願いいたします。

本日は島田美樹先生が御欠席でいらっしゃいますので、まずはここまでについて、宮田先生に全体として今の事務局の説明に対するコメント等がございましたらお伺いしたいと思うのですが、いかがでしょうか。

○宮田専門委員 残留試験がなくて、それをどうするかが一つのポイントになっているかと思うのですが、動態試験の様々な試験を見ますと、この薬物は、タンパク結合性が低くてすごく組織に移行しやすいのと、それから、移行した後で代謝もすぐされて、排泄も素早いというデータがかなり出ています。

それから、経口投与したものではほとんど効いていない。LHの増加が見られないということで、経口投与では全く効かないというデータが出ています。皮下などでは作用が出ているのですが、短時間で減少して、検出限界以下になっているというデータがあるので、私の考えでは、この辺の残留試験をしなくてもよいという申請者とかFDA、EMAの意見がありますが、これに従ってもよいのではないかと考えています。

○青山座長 ありがとうございます。

では、全体としてそのような宮田先生のお考えを伺った後に、順番にページをくくって1つずつ見ていきたいと思います。

まず、5～7ページにかけての記載ぶりについては、おおむねこのとおりでよろしいかと思えます。

7ページの24行目以降ですが、薬物動態試験の中で、特に32行以降に少し細かいことが書いてあった部分は、宮田先生から、本質的でない部分を削除したほうが読みやすいということで、このように御修文いただきました。

ここまで、宮田先生も含めて、よろしいでしょうか。

はい。

○小川専門委員 1つ確認させていただきたいのですが、EMAなどから評価に関して様々な意見をいただいているところですが、海外での使用のところでは、米国、豪州、カナダということなのですが、ヨーロッパでは使用は認可されていないという認識でよろしいのでしょうか。

○中村係長 EUにおいては、現在申請中という状況でございます。

○小川専門委員 ありがとうございます。

○青山座長 よろしいでしょうか。ありがとうございます。

○小川専門委員 それと、代謝のことについても、本当に素人で申しわけないのですが、腔内からは吸収をするという話ですので、重層扁平上皮粘膜からは吸収があるものと認識しているのですが、製剤ですと、舌下錠であったりとか、口腔内の粘膜から吸収させるということはあり得るのですが、本当に通過する数秒のことなので関係ないかなというところがあるのですが、表3は1か所「強制経口」と記載がしてあって、ほかのところは「経口」と書いてあるので、そこはほかの部分に関しても「強制経口」と書いておいたほうがよい

と思います。口腔粘膜を気にする必要があるのか。ラット、マウスの場合、前胃は重層扁平上皮でできておりますし、そのあたりは考慮する必要がないのかなというところはあるのですが、一応その点は議論した上で、いずれにしても、重層扁平上皮もある前胃を含んだ部位に強制経口で投与してもバイオアベイラビリティがほとんどなかったということで、吸収はほとんどないであろうと、取り込んでも、ほとんどすぐに代謝されてしまうというか、壊れてしまうという認識でよいというところだけ確認しておいたほうがよいのかなと、思いました。

○青山座長 ありがとうございます。

全体にかかわる一般的な御指摘だと思いますが、宮田先生、今の点について、この場で何かコメントはございますか。

○宮田専門委員 そういう意図も加えて文章に盛り込めればよいかと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

では、8ページから順に進めていく中で、もし、今の点を考慮すると表現を変えたほうがよいというようなところがございましたら、ぜひ御指摘いただきますようお願いいたします。

8ページの表Aであります、実際に離乳後の母豚に静脈内投与したときのトリプトレリンの血中濃度が出ております。

これは座長から事務局に確認ですが、申請者が、このデータは、評価上はもちろんこの場では開示していただけるのですが、最終的に評価書（案）になるとときには削除願いたいと希望しておられる、こういうことでよろしいですか。

○中村係長 そういうことです。

○青山座長 この場合、仮に削除するとしたら、この表が残って、この緑色の部分だけ空欄になるということですか。

○中村係長 全て削除と考えているところでございます。

○青山座長 ありがとうございます。

一応、ここで議論する上では、例えば200 µg/頭を静脈内に投与すると、測定時間が10分後から始まって、10分後には既にピークに達していて、以降、減っていくということで、先生方にはデータを御確認いただけるのですが、これを最終的に評価書（案）に入れるか入れないかについて、一応先生方の御意見を伺っておきたいと思っております。ここで評価できれば、一般市民に公開する評価書にはなくてもよいかどうかという点です。どうしてもこういうデータは開示しておくべきとお考えの先生方がいらっしゃいましたら、どうぞ御忌憚のない御意見をお聞かせください。いかがでしょうか。特に現時点ではございませんか。

○小川専門委員 確認ですが、文章は残して、表は削るという認識でよろしいですね。

○中村係長 はい。

○青山座長 ありがとうございます。

どうぞ。

○能美専門委員 質問ですが、これは削除を希望されている理由は何かあるのでしょうか。

ほか、後ろのほうも見ていきますと、随分緑色のところが多いように思うのですが、特段こうしたものを非開示にしなければいけない理由というのはどういうことなのでしょう。

○青山座長 事務局、簡単に御説明願えますか。申しわけありません。

○中村係長 一応、リスク管理機関を通じて回答をいただいているところなのですが、今、マスキングがかかっているデータは、申請企業内でも長期にわたる各種基礎検討の後に分析法を開発し、測定したデータとなっていて、企業内で機密度の高い情報ということになるそうです。この情報について、こちらの評価書を通じて競合他社が容易に活用できることになり、非常に不利益が大きいという回答をいただいています、できれば必要な保護は認めていただきたいというような回答をいただいております。

○青山座長 ありがとうございます。

そのような御説明でありまして、恐らく、我々が議論する上では、こういったデータは見られますので、そこは問題ないと思うのですが、情報開示のところこれで十分かどうかは、また別の議論のような気もいたしまして、ここで開示するしないを決めてよいのかどうかも座長としては非常に悩むところですが、まずは見られるデータをもとに議論を進めて、最終的にまたお考えいただくということで暫定的に進めさせていただいてよろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、確認作業を進めていきたいと思います。8ページの表は御理解いただいたとして、15行目から薬物動態試験、これはヒトに静脈内投与したときのデータが載っております。

9ページのボックスですが、腎及び肝障害患者の記載を外した点と、数値が半減期について0.11、0.62時間というところは、計算してそれぞれ6.6分、37.2分なので、参考資料の記載上は丸めて6分、45分としているところですが、丸める前の元の文献の記載にしていること、御了解いただけたと思っております。

9ページ、そのまま14行目から薬物動態試験のところですが、23～27行目にかけての修文につきまして、実は青山から、発情期と発情前期の表現について少し考えていただきたいというお願いを出しましたが、宮田先生の修文案で、余りここは細かいことを記載する必要はないので、一括削除でいかがでしょうかという御意見が出ております。私は宮田先生の修文案でよろしいかと思いますが、先生方、もし何かこのあたりで御意見がございましたら、どうぞ御遠慮なくお聞かせください。よろしいでしょうか。ありがとうございます。

では、ここの見え消し、修正どおりでいきたいと思います。

10ページですが、今度は14行目から薬物動態試験、ラット経口または皮下投与というところであります。ここについて、強制経口である場合は「強制経口」と全て記述していくのがよろしいでしょうという小川先生からの御意見がございました。

小川先生、そうしますと、例えば表3では試験設定で「強制経口」と書いてあるのですが、次のページの、最終的に了解がいただければ非開示になってしまうとはいえ、表Dに単に「経口」と書いてあるのも「強制経口」と、少なくとも現時点では直しておいたほうがよ

いということでしょうか。

○小川専門委員 少しうるさい感じになってしまうかと思うのですが、少し投与の仕方が特殊な例なので、一応そうしておいたほうがよろしいのかと思いました。

○青山座長 ありがとうございます

それでは、事務局、最終的にこれを開示するかしないかは後で判断するとして、当面、表Dと表Eの「経口」というところは「強制経口」に修文いたしましょうか。

○中村係長 ②の薬物動態試験は全て強制経口投与になっていますので、今「経口」となっている部分は全て「強制」という言葉を入れさせていただければと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

それから、11ページの18行目からのボックスで、宮田先生から、14～15行目にかけての記載ですが「LH濃度は雌雄ともに経口投与群より低くなり、また投与量に依存したLH濃度の低下がみられた」という修文案を頂戴しております。この点に関して、先生方、御意見ございましたら、どうぞお聞かせください。よろしいでしょうか。

申しわけございません。座長からで恐縮ですが、私はこの部分の専門家ではもちろんないわけですが、低くなるという表現が少し気になっておりまして、客観的に対照群の値であるとか経口投与群の値よりは低かったのですが、投与前からホルモン濃度が低下したわけではなくて、わずかだけれども、多分上がっているだろうと思うのです。その根拠は、1時間後よりも2時間後の値のほうが少し高いので、多分、上がったのだけれども、上がり方が顕著でなかったという意味で、単純にここに出てくる数値との比較であれば低かったとだけ書いたほうが誤解が生じないと思って御指摘申し上げたのですが、宮田先生、そのあたりは余りこだわらないほうがよろしいでしょうか。

○宮田専門委員 先生の意見で、削除してもよいかなと。中途半端に書いてしまうとわかりにくいので修文したのですが、削除でもよいと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、宮田先生の意見とあわせて、LH濃度は雌雄ともに経口投与群より低かった、だけで、あっさりでいかがでしょうか。

○宮田専門委員 よいと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

では、そのように修正いただきたいと思います。

続きまして、12ページ、薬物動態試験、豚腔内投与です。こちらにつきましても、表Fの部分は、この議論では先生方にご覧いただけますが、できれば開示の際には削除したいということでもあります。ここについては特に問題なく、この表現でよろしいかと思います。

引き続き、13ページ、薬物動態試験、豚腔内投与。20行目から、GnRH及びGnRHアナログの薬物動態についてのまとめでございます。山添委員も含めて少しずつ修文いただいておりますが、特に問題はないと思います。

14ページから薬物動態、GnRHアナログの薬物動態と来まして、15ページ、4行目で経口バイオアベイラビリティにつきましても、7行目から、ヒトでは1%未満と推定される。そ

の後の記載で、極めて経口バイオアベイラビリティは低いと記載しております。このあたりについて御意見がございましたら、お聞かせください。

石塚先生。

○石塚専門委員 少し日本語というか、15ページの5行目の「この種のペプチド」のこの種というのは、短鎖ペプチドという意味でしょうか。

○青山座長 事務局、ここについて、まず、恐らくこれは翻訳の部分かもしれないと思いますが、「この種」のこの種とは何かという点ですが、いかがでしょうか。

○中村係長 恐らくGnRH類のこととは思いますが、適切な言葉があれば修正いただきたいと思います。

○青山座長 石塚先生、もしそうだとすると、どんな言葉がよろしいと思われましょうか。例えば、GnRHアナログ類はというように言ってしまったほうがよろしいですか。

○石塚専門委員 そうですね。

○青山座長 では、GnRHアナログ類という言葉に置きかえてはどうかという御意見ですが、先生方、いかがでしょうか。アナログ類はおかしいですか。単にアナログのほうがよろしいですか。

○石塚専門委員 そうですね。アナログか、類か、どちらかでよい気がします。

○青山座長 アナログは複数形をとれますね。ということは、アナログ類という言葉があってもおかしくないですか。それとも単にアナログと言っておけば、さまざまなアナログを含むととれますでしょうか。

○武内評価専門職 御参考までに、原文なのですが、参考資料5の別途参照8の3枚目の一番下のパラグラフから、“Due to”で始まるパラグラフの中の、“this class of peptides”のところの訳になります。

○青山座長 では、恐らく「GnRHアナログは、」で問題ないと思いますが、先生方、よろしいでしょうか。では、ここは「この種のペプチド」を「GnRHアナログ」に修正ということで、事務局、お願いいたします。

それから、14行目からのボックスにあります部分ですが、申請者の主張の部分は、全文を残すか、あるいは全文を削除するかということで、宮田先生は全て残すということで御了解いただけたところでございます。それでよろしいでしょうか。

石塚先生。

○石塚専門委員 一般の方がこの評価書(案)を読んだときにふと思うのかなと思うのが、15ページの19行目の「半減期は相対的に短く」のこの相対的が、何に比べてなのかなというものが少し疑問かと思いました。

○青山座長 恐らく、短いと言い切ると、ではどこを基準にしてどれ以上だったら長くて、どれ以上だったら短いかというところで、多分婉曲に表現したいのだらうということだと思うのですが、むしろ、「比較的短く」ぐらいだったら読みやすいような気が個人的にはいたしますが、相対的に短くと言われると、確かにそういう御指摘はあろうかと思います。

事務局にお尋ねしますが、申請者が提出されたものをこちらが修文するということは可

能なのでしょうか。

○高橋課長補佐 申請者からのコメントとして載せているので、できればこちらで直さないほうがよろしいかと思います。もし必要であれば、申請者に直接どういう意図なのかということを探る方法はあると思います。

○青山座長 ありがとうございます。

○石塚専門委員 そこまでは必要ないと思いますので、修正しないほうがよいということでしたら、このままでよいです。

○青山座長 申請者にお尋ねすることは問題ございません。したがって、この相対的にというのは何と比べてですかと聞くことは可能なのですが、こだわらなくてよろしいですか。

○石塚専門委員 はい。

○青山座長 ありがとうございます。では、ここはそのままでもいいと思います。

16ページまで行きますが、最後のところで16ページの8行目ですが、7行目から読みますと「また、食品中に残留したトリプトレリンはヒトの消化管で不活化されると考えた」という部分の不活化という言葉が私は少し気になっております。不活化と言ってしまうと、アミノ酸配列の構造自体は変わらなくて、アロステリックな変化か何かが起こって活性が変わるというようなイメージにとれるのですが、むしろそうではなくて、消化管内で分解されてしまうというようなことをおっしゃりたいのではないかと思うのですが、このあたり、先生方、どなたかコメントあるいは御意見ございませんでしょうか。

○武内評価専門職 原文は、“inactivated”になっています。

○青山座長 そうすると、例えば酸性条件で活性が落ちるとか、そういうことを言っているのですかね。“inactivated”というと、確かに不活化という言葉ですが。

○武内評価専門職 先ほどと同じ参考資料の6枚目の真ん中あたりに原文がございますので、御確認いただければと思います。

○青山座長 確かに、残留物はヒトの消化管内で“inactivate”されると書いてありますね。原文に忠実にいくと、このとおりの記載かと思うのですが。

はい。

○石塚専門委員 その“inactivate”から8行ぐらい上に、分解されて生物学的に不活性なフラグメントになるというようなことが書いてあった上での“inactivate”なので、この原文だと意味は通じるのですが、ここで今の記載だけ抜き出しているのも少し違和感があるのかと思いますので、修正は可能なかと思います。

○青山座長 助け舟をありがとうございました。

やはり分解されるということは上を見ると明らかなようですので、ここは、「ヒトの消化管で分解・不活化される」ぐらゐの表現はいかがでしょうか。あるいはもう少しよい表現はございますか。

○石塚専門委員 評価書（案）の15ページの一番下の行からが今のところに該当するのですが、「ペプチダーゼによる生物学的に不活性なフラグメント」というのがあるので、ここを工夫すれば、ヒトの消化管で不活性なフラグメントに分解されると考えた、繰り返し

になってしまうのですが、もう少し一般の方にわかりやすく説明できるのかと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

そうすると、開示された場合に評価書を読む方々が最も理解しやすいのは、「消化管で分解される」ぐらいでしょうか。いかがでしょう。それでよろしいでしょうか。

では、分解されるということできたいと思います。

それから、最後に石川先生からのコメントで、15行目ですが「最高用量の31分の1であり」に修文ということで、十分なマージンがあるということです。

ここまで、これでよろしいでしょうか。

では、事務局、この続きをお願いいたします。

○中村係長 16ページ、遺伝毒性試験になりますが、トリプトレリン酢酸塩を用いた遺伝毒性試験の報告はございません。代わりに、トリプトレリンパモ酸塩を用いた試験の概要が報告されております。

26行目ですが、トリプトレリンパモ酸塩の後に、石川先生より、CAS番号の修文をいただいております。

28行目からですが、*in vitro*試験では、サルモネラ、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞及びマウスリンパ腫細胞を用いる試験系において、代謝活性化条件の有無にかかわらず、変異原性または染色体異常誘発性は認められなかった。*in vivo*のマウス小核試験では、小核の発生頻度が陰性対照と同等であり、頻度の有意な上昇は認められなかったという報告になっております。

33行目から【事務局より】ということで御連絡させていただいておりますが、パモ酸塩を用いた試験の概要のみですが、遺伝毒性の判断はできますでしょうかということに對しまして、能美先生よりコメントいただいております。パモ酸塩のデータが提出されない状態で、酢酸塩の遺伝毒性について推測するのは難しいことですが、トリプトレリンがポリペプチドであることから遺伝毒性の懸念は低く、生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと考えますというコメントをいただいております。

それから、修文が間に合っていないので申しわけないのですが、石川先生からコメントいただいております。パモ酸塩の試験データから酢酸塩の遺伝毒性をある程度推測することは可能ですが、パモ酸塩の体内動態が他の塩類と異なるという、他の剤の議論もありますので、これだけで判断することは難しいです。ただ、トリプトレリンは消化管内で不活化、すなわちペプチダーゼで分解されることを考えると、少なくとも*in vivo*で遺伝毒性を示す可能性は低いと考えますというコメントをいただいております。

【事務局より②】として、まず、パモ酸塩を用いた試験の概要は参考資料扱いとしたほうがよいでしょうかということと、トリプトレリンの遺伝毒性については詳細なデータがないので判断はできないが、トリプトレリンがポリペプチドであることから遺伝毒性の懸念は低く、生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないという結論をこの遺伝毒性試験の部分に記載することができるかどうか、御検討いただければと考えております。

17ページ、2行目から「単回投与毒性試験」をまとめております。

トリプトレリンの急性毒性試験結果については、表4にまとめております。

(2)の単回投与毒性試験でございますが、15行目で修文が漏れておりまして、吉田敏則先生から「一般状態では」の後から「全例で」の前まで削除の修文をいただいております。「一般状態では、全例で異常はみられなかった」という結果になっております。

18行目から亜急性毒性試験をまとめております。

まず、45日間亜急性毒性試験の強制経口投与によって行われた試験の結果でございますが、25行目から、一般状態には、投与に起因する毒性兆候は見られておりません。以下、この文言については青山先生より修文をいただいております。同じような記載について、同様に修正をしております。

それから、18ページに行ってくださいまして、1行目から2行目にかけてですが、文言の修正を吉田委員よりいただいております。投与による影響は見られておりません。

内分泌系検査につきましては、強制経口投与で投与による血清中のLH濃度等に対する影響は認められておりません。

9行目ですが、剖検、臓器重量、病理組織学的検査の結果についても、投与による変化は見られていないということです。

11行目から、本専門調査会の結論ですが、全ての投与群で投与による影響が見られなかったことから、本試験のNOAELを最高用量の4 µg/kg体重/日と設定したとしております。

13行目からのボックスでお伺いさせていただいておりますが、こちらの試験では、14日目に400 µg/kg体重の皮下投与がされております。これは前述の薬物動態試験を一部実施していることによるものですが、本試験の取り扱いについて御検討をお願いしております。

寺岡先生より、経口投与ではほとんど吸収されないことを考慮すれば、途中で高濃度ばく露したことも、反復投与による最高濃度で影響が見られなかったことも容易に理解できます。本試験結果を通常の資料として採用し、NOAELも提案に賛成いたしますとコメントいただいております。

吉田敏則先生からは、設定不能というコメントをいただいております。

この部分について御議論いただければと考えております。

15行目から皮下投与による亜急性毒性試験をまとめております。

一般状態には、投与による影響は見られず、死亡例も見られておりません。

体重増加及び性周期に対する影響が両投与群の雌で見られております。

その他、内分泌系検査においては、薬物動態試験で述べておりますが、両投与群の雄で血清中テストステロン濃度の低下、雌で血清中プロゲステロン濃度の低下、LH濃度への影響については薬物動態試験で示されております。

剖検の結果については、次の19ページの22行目からのボックスに参考として毒性所見をまとめております。

19ページの21行目、吉田敏則先生から、枝葉から文章を始めるとわかりづらいので、詳細な説明は削除でどうでしょうかというコメントをいただきましたので、御指摘を踏まえまして、ある程度修文いたしましたので、御確認いただければと考えております。

20ページをお願いいたします。2行目からですが、ラットにおけるトリプトレリン酢酸塩の経口投与試験では、投与群においても毒性影響が見られなかった。しかし、皮下投与試験では雌雄ともに明確な毒性影響が見られたとまとめております。

5～10行目につきましては、申請者の判断を記載させていただいております。

12行目から6か月間亜急性毒性試験をまとめておりますが、こちらについては、経口投与ではないということと、詳細がよく報告されていないので、参考資料扱いとさせていただいております。

20～23行目にかけてですが、雄では精子形成停止並びに精巣及びその他の副生殖器の萎縮が見られ、雌では発情の抑制並びに卵巣及びその他の副生殖器の萎縮が見られたという報告になっております。また、雌雄ともに生殖器官の重量低下が見られたとなっております。

24行目から筋肉内投与または6か月間注射投与により下垂体前葉の変化等が見られたということですが、こちらの文言について御確認いただければと考えております。波線の部分を原文とともに記載しております。後ほど適切な文言に修正いただければと考えております。

21ページ、7行目から慢性毒性及び発がん性試験をまとめておりますが、こちらにつきましても、トリプトレリン酢酸塩を用いた発がん性試験の報告はございません。パモ酸塩を用いた試験の概要が提出されております。

18か月間投与試験、パモ酸塩の徐放性製剤を28日毎18か月間投与した試験において、発がん性は見られておりません。

16行目ですが、23か月間投与試験におきまして、脳下垂体に腫瘍性変化が見られ、それにより早期の死亡が認められた。また、下垂体前葉の変化は、本薬剤の薬理作用によるものと判断されたという報告になっております。この部分につきましても、適切な文言があれば修正いただければと考えております。

26行目から本試験の取り扱いについてお伺いしておりますが、寺岡先生より、参考資料でよいというコメントをいただいております。

以上ここまでで、よろしくお願いいたします。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、16ページ、遺伝毒性の部分から議論していきたいと思います。

いきなり難題です。すなわち遺伝毒性を議論するために大事な情報、トリプトレリン酢酸塩を用いた遺伝毒性試験の報告が一つもございません。これで、その他の関連化合物のデータから酢酸塩の遺伝毒性について結論が出せるかどうかというところが一番大きな問題かと思えます。

能美先生にはコメントいただいておりますが、能美先生、全体論をお願いいたします。

○能美専門委員 今、座長から御紹介がありましたように、この物質の酢酸塩についての試験結果はないということなのですが、パモ酸塩というものについては、*in vitro*、*in vivo*での遺伝毒性試験が実施されて、そちらについては陰性だということです。ただし、その

データそのものは提出されておりませんで、概要といいますか、ここに書いてあることだけということです。

物質を見ますと、ポリペプチドで、かつ、先ほど議論がありましたように消化管で分解されてということで、あと、分解物も出てくるのはオリゴペプチドあるいはL体、D体のアミノ酸ということで、遺伝毒性の懸念は、私は低いのではないかと思います。

事務局のほうから、パモ酸塩の試験の概要は参考資料扱いとしたほうがよいでしょうかという御質問ですが、そうなりますと、何もなくてこのように判断したとなってしまうので、今回は、対象物質そのものではないのですが、やはり参考資料ではなくて、この評価書の中に、パモ酸塩ではこのような*in vitro*と*in vivo*の遺伝毒性陰性だったということは記載したほうがよいと思います。

あと、文章としてどのように書くかということですが、17ページの上の囲みに【事務局より②】と書いてあって、「トリプトレリンの遺伝毒性については詳細なデータがないので判断はできないが」ということですが、「遺伝毒性は示さないと判断した」というところは、やはり矛盾になると思うのです。したがって、やはりこうではなくて、文章としては、「パモ酸塩について遺伝毒性が*in vitro*と*in vivo*で陰性であり、かつ、トリプトレリンが消化管内では分解されることから、*vivo*での遺伝毒性の懸念は低く、生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと判断した」という形に文章を直されてはと思います。ですので、石川先生からもコメントいただいて、基本的に消化管内で分解されるので、*vivo*で遺伝毒性を示す可能性は低いだろうということでもあります。

そのもののデータがなくて、かつ、類似物質の生データも出てこない中で判断するというのは、なかなか珍しいことだと思うのですが、この物質自身がポリペプチドであるということから、今回は非常に例外的な扱いであるということですから、できれば、パモ酸塩のデータがあるのであれば、申請者から出していただいたほうがより議論がしやすいと、その点は要望として事務局にお願いしたいと思っております。

以上です。

○青山座長 はい。

○吉田委員 能美先生はとてもお優しく、能美先生の御判断に異論を唱えるものではないのですが、少なくともパモ酸塩についてはデータがあるのであれば、申請者がいることなので、出していただくべきではないかと私は思うのですが、いかがでしょうか。

○能美専門委員 そうですね。もし、こちらのデータを出していただいて問題がないのであれば、先ほど緑色のデータについては競合他社との関係ということですが、この調査会に出している分には別に他社に漏らすということではないので、あと、陰性のデータですから、出していただいてもさほど問題ないのではないかと思います。したがって、もし可能であれば、事務局から申請者のほうに、このような要望があったということで伺ってもらえればと思うところです。

そのデータそのものが陰性だということを疑うわけではないのですが、やはり現物を見せていただいた上で判断したほうが、よりよいというか、物自身の試験結果もないという状

態ですから、そういう中で判断する上においては、パモ酸塩のデータ、試験結果そのものを見せていただいたほうが、より確かな議論になって、最終的な評価をする上でも、より自信を持ってこの調査会として判断ができると思います。

事務局のほう、どうぞよろしくお願いします。

○中村係長 リスク管理機関を通じまして、申請者のほうにお伝えしたいと思います。

○高橋課長補佐 1点補足なのですが、この申請企業自体が持っているデータかどうかはわからないので、もしかしたらデータを直接持っていないので出せないという可能性はあるかもしれませんが、リスク管理機関を通じて要求したいと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

では、この点につきましては、その他の先生方、今のような形で、パモ酸塩のデータでよいので、陰性であることを確認するためにデータを御提出願いたいと申請者をお願いするということで、ここの部分については、それを確認する、もしくは先方が提出できないならできないで御返事をいただくまで、ここの記載についても保留ということで本日はおさめたいと思います。御了承ください。

続きまして、17ページの2行目から、単回投与毒性試験の結果が出ております。

15行目、吉田敏則先生からの修文案で「一般状態では、全例で異常はみられなかった」というシンプルな記述にしたらどうかという御指摘だったと思います。どうせ直すのであれば「一般状態には、全例で異常がみられなかった」のほうがよろしいのではないかと思います。先生方、そこはよろしいでしょうか。

答えのない質問だったら大変申しわけないのですが、(1)と(2)を見ますと、(1)は通常の急性毒性試験で、mg/kg体重で、例えばラットであれば2,000~5,000というLD<sub>50</sub>で、ごく常識的な数字なのですが、こういうデータがあるにもかかわらず(2)でわざわざ4 µg/kg体重の単回投与のデータを示すというところは、ちょっとどういうことかなという気がしてしまうのですが、いかがでしょうか。あつてはならぬということでは決してないのです。でも、非常に高いLD<sub>50</sub>があるのであれば、このデータは余り意味がないかなという気もするのです。

はい。

○吉田委員 多分、これは急性経口ということではなくて、単回投与、シングルドーズの試験というので、単回ということで4. でまとめたとは私は理解していたのですが。

○青山座長 ありがとうございます。

ということは、LD<sub>50</sub>を見るだけではなくて、一般状態であれ、剖検所見であれ、恐らくもう少し丁寧に見たのだけれども、何も異常がなかったから簡略な記載になっていると理解すればよろしいですね。であれば、無理に削除しなければいけないという理由はございませんので、そういう事情はあるのだけれども、結果的には何も異常がなかったということで、簡単な記載に修文いただくということでいきたいと思います。よろしゅうございましょうか。ありがとうございます。

それから、17~18ページにかけて小さな修文がありまして、17ページの5. 以下、19行、

45日間亜急性毒性試験ですが、これはNOAELを設定してよいかという点に関して、寺岡先生は基本的にこれでNOAEL設定に賛成ということです。

吉田敏則先生は設定不能というコメントでしたが、ちょっと御意見をお聞かせください。  
○吉田敏則専門委員 何で設定できるのかどうかのほうがよくわからないのですが、一過性とはいえ、全ての群で400 µg/kg体重を投与しているのですね。もし設定したいということであれば、その注釈を入れて書かれるとよいと思います。途中で余計なことをしているので、設定できるのかなど。その4 µg/kg体重/日という数値がぶれると思うのですが、事実ではないというか、そういう素朴な意見です。

○青山座長 ありがとうございます。

ただいまの意見は、例えば4 µg/kg体重/日で反復投与した上に、一定の負荷をかけても何も異常がなかったので、少なくとも4 µg/kg体重/日の反復投与はNOAELと考えてよいというような文章にしたかどうかという御意見ととってよろしいですか。多分、そういう修文は十分にできると思うのです。あるいは、それでも途中で400 µg/kg体重で、サージが起るかどうか確認のために負荷をかけたただけなので、毒性試験として本質的なところは私は押さえられているのではないかと思うのですが、やはり余り適切ではないと思われますか。

○吉田敏則専門委員 「/日」があるので、毎日4 µg/kg体重を投与して何もなかったということなのですが、ある日はその日に大量に入っているのですね。そうしたら、この4 µg/kg体重/日という数値は正しいと理解してよいのですか。

○青山座長 NOAELですので、少なくとも4 µg/kg体重を毎日投与して、それ以上の負荷をかけたとしても何も出なかったということは言えますね。そうすると、この用量はNo Observed Adverse Effect Levelと理解したというのは、私は論理は成り立っているのではないかと思うのですが、ほかの先生方、もし御意見がございましたら。

石塚先生。

○石塚専門委員 私は勘違いをしていたのかもしれないのですが、サージの400 µg/kg体重の単回投与はコントロール群にもしているということですね。14日目に対照群、0.25 µg/kg体重/日も4 µg/kg体重/日も全部に投与して、先ほど吉田敏則先生がおっしゃったように、最後に病理組織学的検査は対照群と比較して病理的な変化がなかったとおっしゃっているので、論理的に考えると、寺岡先生がおっしゃるとおり、多分本当は変化がないのだろうなと思うのですが、比較対象がそもそも比較対象にならないのではないかと思います。

記載は全然構わないし、この試験自体を資料として扱うのは構わないと思うのですが、NOAELとしての設定はちょっと違うのかと思いました。

○吉田委員 恐らく、申しわけないですが、今回は病理は余り役に立たないという試験でありまして、むしろ本当に丁寧にやるならば、これはどうせ性周期をとっているの、発情前期なり発情の違うところに400 µg/kg体重を打って、LHをそこではかれば一番パーフェクトになっているのですが、少なくとも性周期を見ているので、サージが起きているか

どうかはチェックされている。そのサージが起きているというのを、対照群も含め、サージを起こすために打ったものでもそうは起きていないということなので、今回の場合は、まず一番感度のよいエンドポイントが性周期の観察だろうと思っています。したがって、最終的に測定したホルモンの値は、申しわけないけれども、そうは役に立たないかもしれない。

ですので、性周期が見られない限り、病理はそんなに感度がよくないので、病理の組織検査も役に立たないとなりますと、私は、確かに通常では行わないことをしているという見方もありますが、むしろ、より感度をよくGnRHの変化、この剤の影響を見るためにこの試験を行ったという、よりこの剤の特性に合わせてプロトコルを立てられたということなので、そういう意味で影響があったか、なかったかということは、この試験でも見ることができないのではないかとということをつけ加えたいと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

いかがでしょうか。今のところ、青山、吉田委員と、石塚先生、吉田敏則先生とで、別にそう大した問題ではないのですが、少し意見が異なっております。参考資料にしてみると、4 µg/kg体重/日がNOAELだということをここって言えなくなると、後々様々なところで支障が出るかなという気もいたします。

小川先生。

○小川専門委員 事前に意見を出していなかったので申しわけなかったのですが、私の意見としましては、この大量投与については目的が全く違うので、少なくとも4 µg/kg体重/日までの投与量では大きな変化はないという認識はよいと思っております。ただ、やはり定型的な試験ではないので、何らかの注釈をつけた上で、少なくとも4 µg/kg体重/日のところでは異常はないという数字を使うことは可能ではないかと思えます。ただ、やはり何らかの注釈はつけておかれたほうがよいと思っております。

○吉田委員 注釈ということなのですが、12行目に「本試験のNOAEL」と書いてあるので、この剤のNOAELと書いてあるわけではないのですが、それでも必要ですか。

○小川専門委員 やはりできれば丁寧に記載しておいたほうが、どうしても亜急性毒性試験の結果ととられる可能性があると思いますので、もちろん丁寧に読めば十分書いてあるのですが、少しそういった注釈を加えたほうがよろしいのではないかと考えております。

○青山座長 ありがとうございます。

議論も尽きないようですので、この点につきましては、一度座長で預からせていただいて、少し事務局と修文案を作成させていただきたいと思えます。本日のところは、ここも遺伝毒性と同様に座長預かりということでお許し願えたらと思えます。

引き続きまして、18ページ、15行目から、これは同じ試験ではありますが、前半部分、17ページから記載の(1)が経口投与に対して、(2)は皮下投与でやったものを記載してございます。19ページの部分を中心に吉田敏則先生のコメントから事務局で大幅な修文をいただいております。直接の修文案ではないかもしれませんが、事務局として、なるべく簡略化してこのような記載にさせていただいたということですが、これらの修正につきま

して、もし御意見がございましたら。

島田章則先生。

○島田章則専門委員 1つだけ簡単なというか、細かい点なのですが、用語を御確認いただきたいのですが、18ページの下から3行目のところ。あと、次のページの1行目にもあるのですが、子宮及び子宮頸部についての所見が書かれているのですが、これは原文だと、“uterine with cervix” ということで書かれておりますので、肉眼所見を見るときに、子宮体部だけではなくて頸部も含めましたよという意味かと思ったのですが、どうでしょうか。

○青山座長 ありがとうございます。

そうすると、単純に子宮と表現したときには子宮頸部を含んでいるのだよと英文で書いてあるので、子宮の萎縮とするのが読みやすいだろうと、おっしゃるとおりのように思います。

事務局、ここは修文いたしましょう。

ありがとうございました。

そのほか、この部分はよろしいでしょうか。

それでは、引き続き、20～21ページにかけてですが、幾つか事務局から用語の確認のお願いが出ております。これについて病理の先生方、言葉はこれでよろしいでしょうか。御確認いただきたいと思います。

順にいきますと、20ページの25行目で「限局性の過形成又は良性微小腺腫」という、この良性微小腺腫が“benign microadenoma”ですが、これはこの言葉でよろしいでしょうか。

○吉田敏則専門委員 ほかの先生方はそれでよろしいですか。普通、腺腫と使う言葉なのですが、小さい病変なのでこういう修飾語みたいなものがついているのですが、いかがでしょうか。私は、なくてもよいかと思っていたのです。

○青山座長 “benign”を訳す必要はないということですか。

○吉田敏則専門委員 良性微小を残すかどうか。

○小川専門委員 腺腫といたら良性だから、わざわざ“benign”をつけなくてもよいという意味合いであれば、なくても特に問題ないと思います。

○吉田委員 pathologistとして、“benign”は消してよいのですが、微小というのは、下垂体にはほぼcarcinomaは出ませんので、invasive adenomaと言われるようなタイプしか、一応carcinomaの分類になっているものは、いわゆるbenignな細胞とほとんど腫瘍の性格は変わらないというのは、多分、Tox Pathの人は皆さん御存じだと思いますので、微小だけは残されるのはいかがでしょうか。

○青山座長 ありがとうございます。

そうすると、良性だけ削除して、微小腺腫ということで、病理の先生方、合意できますでしょうか。

○吉田敏則専門委員 微小腺腫という言葉はありますか。

○吉田委員 多分これはINHAND等にはないと思うのですが、ただ、吉田敏則専門委員もよく御存じのとおり、adenomaだけしか残さないと、大きかったのか、小さかったのかかわからないですね。“micro”と書くことによって、普通のadenomaより小さいということが示されませんか。

○吉田敏則専門委員 同じ言葉が21ページの23か月試験にも出ているのですが、恐らくここだと本当は大きい背景病変というか、大きい腺腫も出ていたはずなのです。なので、そこを考えると、微小は少しひっかかるなという感じはします。

○吉田委員 そうしたら、今回聞くことがあるならば、申請者に尋ねるか、それで、それが普通のadenomaならば、私は別にmicroを消すことは一切やぶさかではないですが、過形成と来たので、いきなり真っ黒なadenomaというのは少しイメージとして違うのかなという気もしたのです。6か月でそんなに大きくなるかなというのもございました。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、ここは申請者に、microadenomaとはどういったものかというのをお尋ねするという事で、最終的な結論はその御返事を待って下すということではいかがでしょうか。先生方、よろしいですか。

では、ここについてはそのようにしたいと思います。

その下、26～27行「ラットではホルモン環境の変化に対応して一般に」というのも“an altered hormonal environment”なので、これは一般的な用語として問題ないのではないかと思います。何かコメントがございましたら。よろしいでしょうか。

吉田敏則先生、どうぞ。

○吉田敏則専門委員 6か月だとかこういう病変は普通出ないので、この記載は要らないかもしれないです。機序は推察できると思うのですが、6か月試験で出たということは、この剤がinduceしたということだと思うので。

○青山座長 御指摘の意味がわかりません。つまり、英語の訳が正しいかどうかではなくて、この考察が正しくないという御指摘ですね。

○吉田敏則専門委員 はい。

○青山座長 これは恐らく申請者の概要書ないしは参考資料にこのような記載があるので、事務局はここを訳してくださっているということです。そうしますと、これも申請者に、こういう解釈は一般的かと尋ねたほうがよろしいですか。

吉田先生。

○吉田委員 私も吉田敏則専門委員の意見に賛成で、GnRHをずっと皮下で薬効のある量で打ち続けている、いわゆるエストロゲンをどんどん上げているのと同じような、LHがずっと出続けるということは、恐らくこういうことが起きてよいので、一般に見られる所見であったというのは、やはり余り考えにくいと思うのです。先生方がもし申請者の見解をお聞きになりたいというのなら、私はお引きとめはしませんが、明らかに投与による影響だと思いいかなるのであれば、ここは削除ということではいかがでしょうか。

○青山座長 貴重な御示唆をありがとうございました。

ここについて病理の先生方、もし尋ねるまでもなく、一般的な所見だなどと言えないという御判断で先生方の御意見が一致すれば、削除でよろしいかと私も思います。小川先生、島田章則先生、あるいはその他の先生、御意見ありましたら、お聞かせください。

○小川専門委員 私自身、申請者がこれを入れている意図がよくわからないところがあって、少なくとも、やはり投与による影響として見られているということは明らかなだと認識しておりますので、この一文が要るか要らないかというのと、申請者が書いてきている意図をちょっと図りかねるところはありますが、そのように認識しております。

○青山座長 石塚先生、どうぞ。

○石塚専門委員 概要書の原文では、ホルモンフィードバックの変化に対応してというのが書いてあるのですが、多分、イヌ、サルで変化がなくて、ラットであったことを言いわけするために書いたのかなと思っているのですが、記載はなくてもよいかと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

もし、島田章則先生、御意見があれば伺います。

○島田章則専門委員 次のページに、ホルモン濃度等の変化が休薬により回復したけれども、この下垂体過形成及び良性微小腺腫の回復が見られなかったと、あえてまたここで書いてあるので、これらの変化はホルモン環境のために一般として認められる所見であったというのは、何か少し矛盾するような印象がありまして、やはり影響として捉えていると感じますので、ここの部分は余りなくてもよいのではないかという感じがいたします。

○青山座長 ありがとうございました。

そうすると、ここは病理の先生方の御意見が一致しますので、26行目の中ほど「これらの変化は」以降、27行目のお尻まで削除ということにしたいと思います。事務局、よろしくお願いいたします。

あと、最後に用語を一つ、“benign”の繰り返しは一度お伺いするとして、21ページの19行目「それにより早期の死亡が認められた」の“An oncogenic effect ~ which resulted in premature deaths was observed”の部分、恐らく意識としては、動物の週齢の比較的若いうちから開始して、少なくとも完全に成熟すると言ってよい時期が来るよりも前の比較的若い個体が死亡したのだということを言っているのだと思うのです。この訳で大体よろしいのではないかと思います、先生方、いかがでしょうか。御同意いただけますでしょうか。

ありがとうございました。では、ここはこのままにさせていただきます。

そうしますと、生殖発生毒性試験の前までの議論ができたと判断いたします。

はい。

○小川専門委員 幾つか申請者に聞くということもありますので、恐らく徐放剤ということで、筋肉内なのかとは思いますが、投与方法について、徐放剤をどのように入れているのかというところをもう少し聞いて、書き込めるのであれば書いていただければと思います。

○青山座長 ありがとうございました。

では、この点についても事務局と座長で相談させていただいて、申請者にお尋ねしたいと思います。

議論の途中で大変恐縮ではありますが、本日は、この化合物の議論以外にその他の部分を少し御用意してございますので、一旦この化合物につきましては継続審議ということにして議論を本日はおしまいにさせていただいて、引き続き、議事2のその他に入らせていただきたいと思います。

では、事務局、ここについて、よろしくお願いいたします。

○中村係長 それでは、机上配布資料の1-1から5について御説明したいと思いますので、御用意をお願いいたします。

1-1から4-2までですが、これらは机上配布資料5としてお配りしております暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順に基づく厚生労働省からの報告になっております。これは、ポジティブリスト制度の導入に伴いまして暫定基準が設定されているもので、リスク評価が終了したものについて、厚生労働省が暫定基準の見直しを行うときに基準値案等について報告することになっているものでございます。今回、4剤ありますので、簡単に御報告させていただきたいと思います。

机上配布資料1-1ですが、これは以前、メールで先に御連絡させていただいたものになります。クロルプロマジンでございますが、ページ数を振っておらず、大変申しわけないのですが、2枚目の裏の一番下の評価結果がございまして、クロルプロマジンについては遺伝毒性を有する可能性は否定できず、及び発がん性を有する可能性は判断できず、ADIを設定すべきでないという評価を答申しております。

こちらの評価に基づきまして、次のページ「基準値案」でございますが、厚生労働省のほうで食品中に「不検出」と、食品に含有されるものであってはならないものとするという基準値案が了承されております。したがって、推定摂取量については算出されております。

続きまして、2-1、ジメトリダゾールでございます。こちらにつきましても、2枚めくってもらいまして、3枚目、評価結果でございますが、ジメトリダゾールについては、DNAとの共有結合残留物が生成される可能性があること、遺伝毒性を示す可能性を判断することはできず、発がん性が示唆されたこと及びADIの設定に適切なNOAEL等が得られなかったことから、ADIを設定できなかったという答申をしております。

こちらの評価に基づきまして、基準値案ですが、先ほどと同様に、食品中に含有されるものであってはならないものとなっております。また、規制対象物質については、親化合物のほかに一部代謝物も含まれております。不検出でございますので、こちらも推定摂取量は算出されております。

次に、机上配布資料3-1をお願いいたします。メトロニダゾールでございます。評価結果につきましては、2枚目の裏側ですが、メトロニダゾールは遺伝毒性発がん物質であることを否定できず、ADIを設定することは適当ではないという答申を行っております。

こちらの評価に基づきまして、基準値案については、食品中に含有されるものであって

はならない。また、規制対象に、親化合物のほか代謝物も含まれるということになっております。不検出でございますので、推定摂取量は算出されておられません。

続きまして、机上配布資料4-1、ロニダゾールでございます。こちらの評価結果につきましては、2枚めくっていただきまして、裏でございますが、ロニダゾールの遺伝毒性は判断できず、発がん性が示唆されたことからADIを設定すべきではないという答申を行っております。

こちらの評価に基づきまして、基準値案ですが、こちらも食品中に含有されるものであってはならないという不検出が了承されております。規制対象物質については、親化合物のほかに代謝物も含むということになっております。不検出でございますので、推定摂取量については算出されておられません。

以上になります。

○青山座長 どうもありがとうございました。

ただいまの事務局からの御報告につきまして、先生方から何か御質問あるいはコメント等はございますか。ございましたら、どうぞお聞かせください。よろしゅうございましょうか。

では、この案件は終了といたします。

事務局、その他、ありましたら、よろしくお願いいたします。

○高橋課長補佐 次に、農林水産省より、動物用医薬品の承認審査等手続の見直しについて説明がありますので、よろしくお願いします。資料4をご覧ください。

○関谷課長補佐 皆様、こんにちは。農林水産省の消費・安全局畜水産安全管理課の関谷と申します。今日は、動物用医薬品の承認審査等手続の見直しということで御説明をさせていただきます。

資料4をご覧くださいければと思います。承認審査等手続の見直しということで、大きく分けまして2点ございます。

まず1つ目ですが、「1 3府省の承認審査等手続の並行化等」ということでございます。先生方、御存じのとおり、動物用医薬品を製造販売するためには、この医薬品医療機器等法に基づきまして、品目ごとに農林水産大臣の承認を受ける必要があるということで、農林水産省のほうでは、申請のあった品目の品質、有効性・安全性に関する審査を行っております。これは薬事・食品衛生審議会での審議も含めてということになります。

これも御存じのとおりでございますが、平成15年に食品安全基本法等が施行されまして、動物用医薬品の承認に当たって食品安全委員会の食品健康影響評価を受け、また、厚生労働省の残留性に関する意見聴取をするという手続が導入されております。

現在、これら3府省の承認に関する審議、評価等は、ここの「現在」というところに書いておりますが、農林水産省が審議を行って、おおむね終了した段階で次に食品安全委員会と厚生労働省に意見聴取を行うということで、3府省による手続がリレー的に、直線的に進められております。1つ終わると次にバトンタッチするという形になっております。この3府省での手続の仕組み自体は、非常にシステマチックな体制で、適切なのですが、ともし

ると承認までに要する期間が長期化する要因にもなっております。

これを受けまして、これまでも一方では、いわゆる明らかな不要の対象を拡大していただくなど、効率化に努めてまいりましたが、これら3府省の手続をより迅速化して、効率化するという観点で、関係府省が連携して手続を見直すこととしました。審査の迅速化に関しては、生産者、農家の方々と動物用医薬品の開発業者の中でも要望が高いというものでございます。

具体的には、別紙1をご覧くださいと思います。これが並行化のイメージ図でございます。現行の手続が、上のほうにありますように、申請者が申請してきたものを農林水産省が審議しまして、その後、食品安全委員会で評価をいただいて、厚労省に引き継いで、最終的に承認をするという直線的な形で行われておりますが、見直し後の手続ということで、イメージでございますが、このように重なる部分を設けまして、並行化をすることによって、全体の青い矢印の部分を、承認までの期間を短くするということを考えております。

これは、もう一度1ページ目に戻っていただきまして(2)でございますが、農林水産省は、承認申請を受けてから資料が整備されたと判断される品目に関して、可能な限り速やかに食品安全委員会、厚生労働大臣に意見聴取を行うということで、今、御説明した並行化を図る。

それから、②のほうですが、動物用医薬品の承認申請に当たって、申請者が添付資料として提出しなければいけない中に、臨床試験、いわゆる治験の試験成績に関する資料がございます。これまでは、承認申請のときに全ての資料をそろえてから申請を行うようにという決まりだったのですが、これをこの治験に関して、臨床試験に関しては、申請後に提出することも可能にするということで、これでいきますと、臨床試験以外の非臨床試験成績の審査が先行できる、先に始められるということで、これも審査の効率化につながるのではないかと考えております。

いろいろ移って申しわけございませんが、先ほどの別紙1を見ていただきますと、下のほうに治験の届け出が緑の矢印で書いてありますが、このような形で申請者が承認申請をした後に治験データを提出してもよいという見直しを考えております。これが1つ目の見直しの部分です。

それから、最初のページを1枚めくっていただきまして、2でございます。こちらは、その臨床試験、いわゆる治験の手続の中で休薬期間の確認手続を行っているのですが、その見直しということを考えております。

まず(1)として現行の取り扱いということで、治験というのは非臨床試験、毒性試験とか薬理試験、品質に関する試験等の基本的な試験が終わり、そこで安全性や有効性が確認され、さらに臨床現場でそれらの有効性、安全性が得られるかどうかということを開発の最終段階で確認するという試験でございます。この臨床試験、治験に関しましては、GCP省令という法令で様々な治験の管理に関して基準をつくっております。その中には、計画どおりやらなければいけないとか、治験薬の管理等が決まっておりますが、その中に、治

験に使った動物に由来する肉とか乳、その他の生産物の安全性確保についての規定がございます。現行ですと、治験に使用する薬物等が残留している生産物が食用に供されることのないよう必要な措置を講じなければならないという規定がされております。この規定に基づいて治験を行う、主に製薬会社でございますが、そこが適切な休薬期間を設定することになっております。

その設定をした休薬期間については、その治験の対象となっている薬物等が新規性の高いもの、新規の成分のものあるいは新たな動物に使う場合といった新規性の高い治験に関しては、農林水産省へ事前に治験の届け出を義務づけておりまして、その届け出の内容を農林水産省のほうで休薬期間の妥当性も含めて確認をして、治験を行うという手続になっております。

これを、見直しの概要が（２）にあります。より明確化をするということで、生産物の安全性確保のための措置をより一層徹底するというので、以下の見直しを考えております。大きく分けて２つでございます。

１つ目は、食品衛生法でポジティブリスト制度が導入されておりますが、現行、先ほど御紹介しましたGCP省令の規定ぶりが、ポジティブリスト制度導入以前の形になっておりまして、残留しているものは食用に供されないようにという規定です。これをポジティブリスト制度の考え方に基づいて、人の健康を損なうおそれのある生産物が食用に供されないよう必要な措置を講じるという規定に変更したいと考えております。いずれにしても食品衛生法に適合するものを出しましょうという考え方になります。

具体的には、その考え方は別紙２にございます。めくっていただきまして、横表の別紙２というものがございます。治験における休薬期間の設定の考え方ということでございますが、食品衛生法の規格基準に適合するようにするというので、例えば①でいきますと、MRLが決まっている薬物、これは当然ながらMRLを超えないように休薬期間を設定する。

また、対象外物質であれば、休薬期間を設定しないことが可能。

あるいは食品中に自然に含まれる物質と同一の物質であれば、通常含まれる量の程度以上にならないように。

ワクチンであります。いつも御審議いただいておりますアジュバント等の添加剤がもう既に食品安全委員会で評価済みの場合は、特段の休薬期間を設定しなくてもよい。ただ、これに関しては、と畜場法でワクチン注射後20日以内の家畜は食用出荷を控えるという規定がありますので、それは守るということになります。仮に添加剤に未評価成分を含むような場合には、治験の実施までに評価をしていただくということ。

⑤としては、抗菌性物質、これは食品衛生法上含有してはならないということですので、組織中で検出されなくなるまでの期間に基づいて十分な休薬期間を設定する。

それから、⑥抗菌性物質以外のものに関しては、基本的に組織中で検出されなくなるまでということなのですが、ただし、ということで、食品衛生法の一律基準の規定を適用できるもの、これは具体的には括弧書きで下にありますが、国内とか主要国、国際機関が設定するADIが0.03 μg/kg体重/日以上。これは一律基準の設定のときの考え方で、ADIがこ

の数値以上であれば、この一律基準でほぼカバーできるという考え方に基づいて一律基準が決まっておりますので、そのような考え方を適用させていただきたいと考えております。

また、主要国や国際機関がMRLを0.01 ppm以上としていれば、一律基準を適用しても構わないだろうという考え方です。

これらの考え方に従いまして、農林水産省のほうに治験の届け出が出てきます。その届け出には治験の計画が書かれておりますので、その中に休薬期間が書かれておりますから、その休薬期間がきちんとこの考え方に基づいて適切に設定されているかどうかを確認する。そして、治験の開始を認めるという手順を考えております。

もう一つ、治験の届け出の範囲でございますが、先ほど御説明いたしましたように、新規性の高いものは今も届け出をしていただいておりますが、今後は、治験に供した動物に由来する生産物を食用に供しようとする場合には必ず届け出を義務づけるというように届け出の対象を広げることで、確実に休薬期間の妥当性を農水省が確認できる体制にしたいと考えております。この内容につきましては、農林水産省の薬事・食品衛生審議会の調査会とか部会で御説明をして、了承をいただいております。

今後は、この手続の見直しには一部省令の改正などが必要になりますので、パブリックコメントを実施した上で、関係省令あるいは関係の通知を改正させていただきたいと考えております。

説明は以上でございます。

○高橋課長補佐 ただいま説明のありました変更に伴いまして、食品安全委員会での評価に関係する部分が主に2点ございますので、補足させていただきます。

別紙1に関係する部分なのですが、1点目は、3府省で審議を並行化することで、農林水産省での審議途中に食安委で審議をすることになりますので、食安委で評価用資料として用いている承認申請資料について、途中で差しかえが生じる可能性がございます。農林水産省から諮問を受ける時期等につきましては、現在、担当者間で調整を行っておりますので、評価に直接関係する資料の差しかえが頻繁に行われるようなことがないように十分に調整を図っていきたいと考えております。

2点目ですが、治験データを承認申請後に提出できるように変更されることで、食品安全委員会での評価を行う際に治験のデータが資料として添付されないという場合が出てきます。ただし、治験に関するデータはフィールドでのデータですので、評価においてはこれまでも参考資料としての扱いでありまして、評価に直接的に影響を及ぼすものではありません。

評価に関係する部分の説明は以上です。

○青山座長 事務局、農林水産省の担当の方、どうもありがとうございました。

ただいまの一連の御説明について、先生方から何か御質問なりコメントがございましたら、お聞かせください。

何かございますか。よろしいですか。ありがとうございます。

それでは、事務局、何かありましょうか。

○高橋課長補佐 特にございません。

次回の調査会は、5月30日月曜日の午後を予定しております。改めて御連絡さしあげますので、どうぞよろしくお願いいたします。

○青山座長 ありがとうございました。

それでは、これをもちまして本日の議事は全て終了いたしましたので、閉会としたいと思います。どうもありがとうございました。

(了)