

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第 192 回) 議事録

1. 日時 平成28年6月24日(金) 13:59~16:54

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) 動物用医薬品(前葉性卵胞刺激ホルモン(FSH)を有効成分とする牛の過剰排卵誘起用注射剤(アントリンR10・A1))に係る食品健康影響評価について
- (3) その他

4. 出席者

(専門委員)

青木専門委員、青山専門委員、小川専門委員、島田章則専門委員、
須永専門委員、寺岡専門委員、舞田専門委員、吉田和生専門委員

(食品安全委員会)

山添委員、熊谷委員

(事務局)

川島事務局長、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 意見聴取要請(平成28年6月23日現在)

資料2 (案)動物用医薬品評価書「トリプトレリン酢酸塩」

資料3 (案)動物用医薬品評価書「前葉性卵胞刺激ホルモン(FSH)を有効成分とする牛の過剰排卵誘起用注射剤(アントリンR10・A1)」

参考資料

6. 議事内容

○青山座長 皆さん、こんにちは。定刻になりましたので、ただいまから第192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、石塚専門委員、島田美樹専門委員、辻専門委員、能美専門委員、

宮田専門委員、吉田敏則専門委員及び渡邊専門委員の8名が御欠席でございます。したがって、残り8名の専門委員で議事を進めたいと思います。

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192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、資料等、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、事務局の人事異動がございましたので御紹介させていただきます。6月17日付で事務局長が姫田にかわりまして、川島が着任しております。

○川島事務局長 今、御紹介をいただきました川島でございます。

動物用医薬品専門調査会の先生方には、今後大変お世話になるとと思いますが、ぜひよろしくをお願いいたします。

○高橋課長補佐 川島はこの後、所用のため退席させていただきます。

それでは、議事の確認をさせていただきます。本日の議事は、トリプトレリン酢酸塩及び前葉性卵胞刺激ホルモン（FSH）を有効成分とする牛の過剰排卵誘起用注射剤（アントリンR10・AI）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します。本日の議事次第、委員名簿、座席表の二枚紙。

資料1～3は、議事次第の裏面に書かれておりです。

参考資料といたしまして、1及び2を紙で配布しております。

その他の参考資料につきましては、タブレットをお一人にお一つずつお配りしております。

机上配布資料といたしまして、1-1～2までの3種類を紙でお配りしております。

不足の資料等はありませんでしょうか。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、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、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報告をお願いいたします。

○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、議事（2）の前葉性卵胞刺激ホルモン（FSH）を有効成分とする牛の過剰排卵誘起用注射剤に関連して、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」に島田章則専門委員が該当しております。その他の議事について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つきまして、問題は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。そういたしますと、同委員会決定2の（5）では、2の（1）に該当する専門委員は調査審議等に参加させないということになっております。したがって、島田章則専門委員におかれましては、議事2の審議の間は御退席いただ

くこととなりますので、どうぞよろしくお願いいたします。

それでは、早速議題に入らせていただきます。議題の第一番目は、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です。では、事務局から説明をお願いいたします。

○中村係長 それでは、資料2の3ページ「審議の経緯」をお願いいたします。今回御審議いただきますトリプトレリン酢酸塩は第190回会合で御審議いただきまして、今回継続審議となっているものでございます。前回、慢性毒性及び発がん性試験まで御審議いただきましたので、その後、新たに修正した部分とそれ以降の部分について御説明いたします。

机上に配布しております「動物用医薬品専門調査会への申請企業関係者等の参加について」に基づきまして、本日は申請企業である日本イーライリリー株式会社をお呼びしております。具体的な対応ですが、評価書案の御審議を食品健康影響評価の前まで行い、企業申請資料等に関する説明者への質問事項を整理していただきます。その後、説明者を入室させ、質疑応答を行っていただきます。質疑応答終了後、説明者を退席させ、食品健康影響評価等の審議を行っていただきたいと思います。

それでは、食品健康影響評価の前まで御説明をさせていただきます。8ページをお願いいたします。前回、薬物動態については審議済みですが、マスキングが要望されている部分については記載が保留になっておりました。事前に薬物動態の御担当の先生に御意見を伺っております。

8ページの12行目のボックスにありますとおり、宮田専門委員より表Aの削除は可能と考えます。また、本文の記載について確認いたしましたコメントをいただいております。本文中に静脈内、腔内投与での定量限界未満になった動物数と時間の記載があるので、表Aの削除によっても有効な薬物動態情報は得られると考えます。表Bに対する本文の記載はありませんが、表Bの削除は特段大きな影響を与えないと考えますとコメントをいただいております。

9ページの6行目のボックスにございますとおり、山添委員より、以前は8行目にありますとおり、LH濃度の測定による薬物動態試験とまとめておりましたが、この試験についてはトリプトレリン自体を測定しているわけではないので、薬物動態試験とは別の項にまとめてはどうかという御意見をいただいております。

島田美樹専門委員から、トリプトレリンを投与してLH濃度を測定している試験については薬物動態試験と別でよいですとコメントをいただきました。したがって、こちらの(2)の項目は次の10ページの37行目のほうに「2. 血清中LH濃度の測定による薬理試験」ということで移行させております。

11ページの4行目から「(1) LH濃度測定試験」とまとめておりますが、21行目のボックスにございますとおり、島田美樹専門委員から御修文、コメントをいただいております。二つ目のコメントですが、基本的には数値のみを見て、ラットや豚のホルモンレベルが理解できるとは考えにくいです。したがって、LHが上昇している場合は投与前の何倍の値になったという表記が理解しやすいと思いますとコメントをいただいております。また、そ

の値が排卵期の約何倍に相当するレベルなのかということがわかれば望ましいですとコメントをいただいております。また、変動がないものについては変動がなかったという記載でよいと思いますとコメントをいただきました。

同じボックスの下から6行目【事務局より】ということで、申請者の回答としまして、発情期のLH濃度を示すものは、この試験においては8匹中数匹でLHサージが起こってしまい、その平均をとったことで被験薬群よりは低く、他の時点よりは高い値となっているという回答がございました。したがって、正確な発情期のLH濃度ではないということから、もともと島田美樹先生の意見をもとに、平均最高濃度は投与2時間後で投与前と比較して何倍であったという修文にしております。

こちらにつきましては、12ページ一番上に、島田美樹先生から事務局案の記載でお願いいたしますということでコメントをいただいております。

表Cについてですが、宮田先生より削除は可能と考えますとコメントをいただいております。

13ページの2～5行目にかけて、9～13行目にかけて、島田美樹専門委員より修文をいただいております。

14ページ、表D及び表Eについて、宮田専門委員より削除は可能と考えますとコメントをいただいております。

14行目、表Fになりますが、宮田先生からは8行目の修文を加えることによって、表Fは削除が可能と考えますというコメントをいただいております。

15ページ、表Gの記載ですが、宮田先生からは表Gの削除は可能と考えます。島田美樹先生からは6行目、事務局案のとおりで結構ですとコメントをいただいております。

16～23行目にかけて、こちらのLH濃度を測定した試験のまとめを追記しておりますので、御確認をいただければと思います。

17ページ、遺伝毒性試験です。こちらでも前回の御審議において、遺伝毒性については結論を出していただいております。しかしながら、パモ酸塩の生データがあるのであれば、提出してほしいという御意見がありましたので、リスク管理機関を通じて提出を依頼したところ、申請者からは会社としてはデータを保有しておらず、データの提供は難しいという意見が返ってまいりました。また、概要の記載は、ヒト用の医薬品などから一般的に知られている事項を記載したという回答がございました。

こちらについて、能美先生から、前回から状況は変わっていないということですが、遺伝毒性についての判断はそのままよいというコメントをいただいております。

石川先生からは、異なる塩による結果であることを明確にしたほうがよいと思ったこと、遺伝毒性の懸念という表現が気になったことから、若干修文しましたということで修文をいただいております。

18ページ、亜急性毒性試験ですが、(1)は45日間の強制経口投与試験で行われたものになっております。

30～31行目にかけて、調査会の判断を「本試験のNOAELを最高用量の4 µg/kg体重

1日と設定した」としておりました。前回の御審議の際に、こちらの部分につきましては結論が保留となっておりますので、事務局として前回の審議から脚注の3にありますような修正案を提示させていただいております。

この修正に関しまして、吉田敏則先生からは、脚注付で了解しました。他の先生がこれに賛同していただければ、特に異論はございませんというコメントをいただいております。石塚先生もこちらの部分については、座長預かりで結論が決定したのであれば、これ以上の意見はございませんというコメントをいただいておりますので、こちらの記載について御確認をお願いします。

さらに、NOAELという表記に現在なっておりますが、委員より、ここはNOELでもよいのではないかという御意見がありましたので、あわせて御議論をいただければと考えております。

20ページ、6行目「(3) 亜急性毒性試験」についてですが、今回、申請者からオーストラリアのヒト用医薬品の評価書が新たに提出されましたので、そちらの資料に基づいて追記をさせていただきました。

21ページに行ってくださいまして、8～25行目の記載については、以前に出された提出資料をもとに記載しております。今回提出された豪州の資料と恐らく同じ試験をまとめたものであるということから、同じ項に現時点では記載しておりますが、21ページの脚注にありますとおり、「参照21と参照31にある内容が同じ試験についてまとめられたものと考えられるが、投与製剤等の記載に齟齬があるため、分けて記載した」と注釈をつけております。

27行目のボックスの【事務局より】の②ですが、従来の資料と同じ試験の内容と考えられ、追記しました。両方を記載しておくことでよいかお伺いしております。こちらについて御議論をいただければと思います。

また、前回の審議の際に“benign microadenoma”について、どのようなものかという御質問がありましたので、リスク管理機関を通じて申請者に事前に質問を伝えております。申請者からはここに記載しておりますような回答が来ておりますが、本日、申請者をお呼びしていますので、改めてお聞きいただければと考えております。

22ページ、慢性毒性及び発がん性試験をまとめております。こちらの記載につきましても追加資料がございましたので、その追加資料をもとに追記をさせていただいております。

以上、ここまでで一旦よろしいでしょうか。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、順に議論をしていきたいと思っております。ほとんどの部分が既に前回議論しておりますので、おおむね先生方の了解を得る作業でよろしいかと思っております。修正のあった部分について、順に先生方の御意見を伺っていきたいと思っております。

まず、8ページであります。この冒頭にあります表Aを削除することについて、御担当の宮田先生は本文中の記載があるので削除で構わないという御意見をくださっております。先生方、これを削除することについて御異存はございませんでしょうか。では、ここは削

除させていただきたいと思います。

9ページに移りまして、山添委員からLHの濃度を測定した一連のデータについては、これはトリプトレリン自体を測定したわけではないので、薬物動態試験とは分離して整理したほうがよろしかろうという貴重な御意見をいただきました。このため、事務局でLHの測定に関する部分は一応、血清中LH濃度の測定による薬理試験というようなタイトルで10ページからの記載に移動していただきました。この点につきまして御了解いただいでよろしいでしょうか。ありがとうございます。

その後、11ページに行きまして、このLHの濃度測定をしていったところで、本日御欠席ではありますが、島田美樹先生から、LH濃度については正常時あるいは投与前に対して何倍くらい上がったかというような記載、もしくは正常な動物の雌でLHサージが起こる場合の値の何倍くらいになったかという相対的な記載が適切ではないかという御意見がありましたので、事務局から11ページの16～17行あたりです、投与前と比較して、雄で約250倍、雌で約100倍であったというような記載に修正の提案がございました。これにつきまして、御指摘くださった島田美樹先生の御了解をいただいております。この点につきましても、御了解いただいでよろしいでしょうか。ありがとうございます。

12ページ、表Cの削除であります。これにつきましても宮田先生から削除で問題は生じないという御意見をいただいております。表Cを削除することについて御同意いただいでよろしいでしょうか。ありがとうございます。

13ページ、これも表Dと表Eを削除するということと、13ページの9～12行目にかけて、島田美樹先生に少し修文をいただきました。これらについて御了解いただいでよろしいでしょうか。ありがとうございます。

次に14ページに移りまして、表Fを削除する件に関して、宮田先生から少し本文に記載を追記すれば、削除して問題は生じなからうということで、14ページの8～9行目に表のかわりに「50 µg/頭投与群の3/4例及び25 µg/頭投与群の2/3例で」という文言を追記した上で表Fを削除という新たな提案をいただいております。これにつきましても先生方、本質は変わらないので御了解いただけますでしょうか。ありがとうございます。

続きまして、15ページです。これにつきまして、表Gについて削除したいということで、宮田先生、島田美樹先生の両者から同意をいただいておりますが、これでよろしゅうございましょうか。ありがとうございます。

15ページの16～23行に簡単なまとめを事務局に追記いただいております。このあたりは特に御意見はございますか。よろしいですか。では、御同意いただいたものとして修文案を採択したいと思います。

17ページ、遺伝毒性の部分ですが、今日は能美先生、石川先生が御欠席ではありますが、前回の議論でパモ酸塩のデータがあれば、それを追記してはどうかということで検討をしたのでありますが、残念ながら申請者にもデータ提供は難しいということでございましたので、一部、遺伝毒性試験の部分、17ページの2～16行について、能美先生、石川先生に修文をいただきました。この修文につきましては、先生方、御同意いただいでよろしいでし

ようか。ありがとうございます。

18ページに移ります。亜急性毒性試験について、これにつきましては経口投与を45日したのでありますが、試験の途中でワンショット400 µg/kg体重を皮下投与して変化を見たというのがオプションに入っておりますので、これを通常の45日間亜急性毒性試験と捉えてよいかというような議論が前回ありました。

事務局から、18ページの31行目「本試験のNOAELを最高用量の4 µg/kg体重/日と設定した」のところに3の脚注マークを入れていただきまして、脚注として「14日目に400 µg/kg体重の用量を皮下投与されているが、少なくとも4 µg/kg体重/日の用量を45日間経口投与した場合は、毒性影響はみられないと判断した」という脚注を入れさせていただいております。吉田敏則先生には、この脚注があれば同意いたしますという御意見をいただいております。先生方、いかがでしょうか。よろしゅうございますか。

これは、改めて見ると、脚注の2行目ですが、「45日間経口投与しても毒性影響は見られない」とあっさり書いたほうが読みやすいかなと思いますが、いかがでしょう。先生方、それでもよろしゅうございますか。では、申しわけありませんが、そこだけ修文をいただけますか。

そうしますと、この試験では4 µg/kg体重/日の経口投与がもちろんNOAELではあるのですが、NOELでもありまして、この表記をNOELにすべきではないかというような考えもあると思うのですが、この点について、先生方、御意見はございませうか。

○小川専門委員 ほかの評価書にはどのような文言を使っているか、ある程度、整合性を持たせたほうがよろしいのではないかと思います。内容的には特に最高用量まで何もないということですので、意味合いとしてはNOELでもよいとは思いますが、このときはNOELと書いて、このときは違うということにはしないほうがよろしいかと思います。

○青山座長 事務局、よその評価機関は様々な用語を使っている、それはやむを得ないとして、食品安全委員会としての毒性評価であるので、何もないので、もちろんNOELなのだけれども、悪影響もないので、NOAELと記載するというような場合が多いのであれば、NOAELでよろしいかというような議論かと思いますが、いかがでしょう。

○高橋課長補佐 通常、NOAELという表現を使っております、NOAELではおかしいという場合にNOELを使っておりますので、もし先生方がよろしければ、NOAELということでもよろしいのではないかと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

それであれば、毒性の見られない量として、意味は全く混乱しませんので、NOAELでよろしいかと思います。ほかの先生方もよろしいでしょうか。ありがとうございます。では、NOAELのままの記述で行きたいと思えます。

20ページの部分です。亜急性毒性試験について新たに豪州の評価書、これは酢酸塩についてだと思っておりますが、こういうものが出てまいりましたので、事務局が、20ページの6行目以降、まず新たに入手できた資料について、豪州の評価書についての記述を21ページの6行目までに取りまとめ、その後、21ページの8行目から従来の記載につなげるというよ

うな記載に修正する案を提出くださいました。実際には同じものを2つの機関が評価して、記述ぶり等に若干の不整合があるので両論併記というような形で整理いただいたということですが、この点に関して何か御意見はございますでしょうか。例えば、1つでよいという考えもあり得ると思うのですが、いかがでしょう。

小川先生、何かございますか。

○小川専門委員 今までも同じ試験を用いて複数の機関で評価したものを引用するということがあったとは思いますが、その場合は基本的には一つのまとめにするということだと思いますので、可能であれば、一つにしたほうが混乱を招かないのではないかと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

事務局に一つお尋ねしますが、二つの評価機関で整合性のとれない部分があるので併記というようなことがボックスに記載してありますが、本質的な問題というときつい言い方ですが、整合性のとれない部分はどの程度ありましようか。

○中村係長 最初の試験のほうは8～9行目にかけて、トリプトレリン酢酸塩を皮下投与または徐放化剤（トリプトレリン酢酸塩のマイクロカプセル製剤）を筋肉内投与というような試験設定の記載になっておりまして、もう一つのほうは21ページの10～11行目にかけて、こちらのほうはトリプトレリンを毎日注射投与し、または徐放化剤ということで、この括弧内のトリプトレリン酢酸塩の高分子微粒子剤またはパモ酸塩微小顆粒剤ということで、後ろのほうはパモ酸塩を使ったという記載になっております。

○青山座長 ありがとうございます。

そうしますと、豪州の評価では恐らくパモ酸塩については何も触れていないのだけでも、従来の記載ですとパモ酸塩についても言及しているということで、追加したのだけでも、追加した部分だけに入れかえてしまうとパモ酸塩に触れられなくなってしまいう理由で両論併記ということですね。ありがとうございます。

残念ながら、それぞれが評価書評価のようなことですので、どの文言がパモ酸塩のものだというような明確なことがわからないというような状況です。先生方はいかがでしょうか。

小川先生、どうぞ。

○小川専門委員 そうすると、これまでもJECFAでは、こういうふうに評価している、どこどこではこう評価しているという書き方があったかと思しますので、そういう引用も含めて明記しておくことができれば、よろしいのではないかと思います。

○青山座長 ありがとうございます。そういう観点でいきますと、少なくとも前半部分につきましては、21ページの6行目に「参考資料18-2 AusPAR」と書いてありますので、1つ目が略語ではありますが、参照を見れば、豪州の評価だということはわかる。後半部分につきましても、申請書概要ということで参考資料18と書いてありますが、むしろもう少し本文中にどこそこの評価書では、というように書いたほうがよろしいという御意見でしょうか。

○小川専門委員 はい。

○中村係長 参照21は評価機関の評価というものではなくて、申請者が添付してきた海外の製剤のプロダクトモノグラフというものに書かれてある毒性試験の内容を引用しております。

○青山座長 ありがとうございます。そうすると例えばですが、どこかに通常ですとEFSAの評価によれば、みたいに冒頭に一言述べる書き方があると思うのですが、そんな感じで20ページの7行目あたりにまず豪州云々の評価によれば、というのを入れて、21ページの8行目の冒頭に申請者が提出した何々によれば、というような文言を入れることは可能でしょうか。

○中村係長 参照31、豪州の資料は公開されておりますので記載できると思います。21ページの8行目からですが、こちらのほうは社名等がどこまで記載できるかはわからないので、現時点では参照21によると、というような記載にしておるところです。

○青山座長 事情はよくわかりました。単に参照21という少し出どころがわかりにくい。一方で明記できる部分にも限界があるということでしたら、例えば、申請者提出資料によれば、みたいな文言はいかがでしょうか。不適切ですか。

○中村係長 それでも大丈夫だとは思いますが。

○青山座長 では、先生方、その程度の記載は可能ということですが、それでいかがでしょうか。ありがとうございます。では、先生方の御同意をいただけたということで、そのように冒頭に一言ずつ補っていただきますようお願いいたします。

最後が22ページです。18か月間投与試験についての修文と、23か月間投与試験は追加提出された資料をもとに一部追記していただけたということです。ここの部分の内容につきまして、先生方、御意見はございますか。これで特に問題がないようでしたら、このような追記をお認めいただきたいと思いますが、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

では、事務局、ここまで一とおりが合意が得られたと思います。

○中村係長 それでは、続きの説明をさせていただきます。

23ページ「8. 生殖発生毒性試験」について、まとめております。こちらの試験につきましても、トリプトレリン酢酸塩を用いた経口投与による試験の報告はされておられません。

6行目から「(1) 生殖毒性試験 (ラット、サル)」でございます。10行目にありますとおり、いずれも生殖能の低下とともに生殖器官の萎縮が見られたという報告をされております。

10～11行目にかけて、渡邊専門委員から修文をいただいております。

14行目「(2) 妊娠初期及び器官形成期投与試験 (ラット)」ということで、こちらの記載は前回から追記した内容になっておりますが、こちらも豪州の資料をもとに追記したものになっております。

18行目ですが、「両投与において、黄体数及び着床前胚損失率に高値がみられたが、平均着床数に変化はなかった」となっております。こちらの記載につきまして、ボックスの場所を間違えてしまったのですが、26行目からのボックスにございますとおり、青山先生よ

りコメントをいただいております。いずれの投与も黄体数を増加させたとの記載があります。しかし、排卵は交尾前に起こるので、受精後の投与により、さらに黄体数がふえるとは考えにくいと思いますとコメントをいただいております。

22～26行目にかけても、青山先生より修文をいただいております。

27～29行目にかけても御修文をいただいております。

24ページ「(3) 発生毒性試験 (マウス)」、「(4) 発生毒性試験 (ラット)」をまとめておりますが、いずれも母毒性、胎児毒性、胚毒性及び催奇形性作用は見られなかったという報告になっております。

13行目から、発生毒性試験の二つ目の記載になります。こちらは前のパラグラフよりも10倍量の皮下投与がされておりますが、こちらでは母毒性として投与期間中における体重増加量の減少、胎児毒性として吸収胚数の増加が見られたという報告になっております。青山先生、渡邊先生より修文をいただいております。

19行目「(5) 発生毒性試験 (ラット、ウサギ)」ですが、こちらは前回から追記した内容になっております。

24行目ですが、黄体数の高値に関連して、着床前胚損失率は全ての投与群で上昇したが、平均着床数や同腹児数に影響はなかった、という結果になっております。青山先生より「器官形成期の投与と推測されますので、妊娠期間中に追加の排卵が起こるとは考え難く、偶発性の変化と解釈されます」とコメントをいただいております。

27行目から「9. その他の試験」をまとめております。

「(1) 皮膚刺激性試験 (ウサギ)」でございますが、結果については33行目ですが、「紅斑及び浮腫等の刺激性変化はみられなかった」となっております。

25ページ「(2) 眼刺激性試験 (ウサギ)」でございます。結果については6～8行目にかけて記載をしておりますが、非刺激性に区分されたという結果になっております。

10行目「(3) 皮膚感作性試験 (マウス)」でございます。結果については19行目ですが、トリプトレリン酢酸塩投与群のSIからマウスに対して感作性を示さないと考えられたとなっております。

21行目から表6として結果をまとめておりますが、こちらについてはマスキングが要望されております。審議後に表を削除してよいか御確認をお願いいたします。

26行目から「(4) 安全性試験 (豚) ①」をまとめております。結果については26ページの17行目にまとめておりますが、特段、毒性影響等が報告されてはおりません。

22行目から「(5) 安全性試験 (豚) ②」をまとめておりますが、こちらのほうは繁殖安全性が調べられております。

32～34行目にかけて、こちらにあるパラメータについては投与による影響が見られなかったとなっております。

1点御確認ですが、28行目に妊娠率と受胎率というパラメータがありまして、同じような数値になっておりますので、こちらについて御助言をいただければと考えております。

27ページ「(1) ヒトにおけるトリプトレリンの影響」ということで、3パラグラフほど

まとめておりますが、3～4行目にかけて、反復非経口投与による下垂体脱感作作用及び血清中の性ステロイドホルモン濃度の低下を伴う性腺抑制作用が副作用として確認されているということ。

7行目ですが、トリプトレリンは非経口投与によりヒトの医療では使用されている。また、観察されている副作用については、可逆的で比較的小さな影響であり、それらはいずれも二次的な薬理作用によるもので、以下、症状等が記載されておりますが、こちらにつきましては、小川先生からのコメントが間に合いませんでしたので、ここで御紹介させていただきます。

前立腺がん、あるいは思春期早発などの治療薬としては許容できる比較的小さな影響と考えますが、記載の症状自体は小さな影響とは言いにくいと思えますということで、11行目の後ろに「体重の微増（女性）であったとされている」というような修文をいただきました。

また、13行目は、前立腺がん患者におけるトリプトレリンの長期投与によって精巣の変化が報告されているということになっております。

28ページ「Ⅲ．国際機関等の評価」でございますが、EMAにおける評価をまとめております。

8行目「(1) 薬理学的一日摂取許容量 (ADI)」についてですが、経口摂取によるトリプトレリンのヒトへの暴露は無視できると考えられることから、薬理的ADIを設定する必要はないと考えられたとなっております。

13行目から「(2) 毒性学的ADIについて」ですが、MRL設定のために通常実施される標準的な毒性試験は提供されなかったが、食品中に残留してもヒト消化管内で不活化されると考えられるため、提出された毒性試験の資料で十分であると考えられた。このことについては、VICHのガイドラインのGL33に沿ったものであり、データを提出する必要性がない科学的な理由の提供と認められるものであったと判断されております。

20行目から、経口バイオアベイラビリティが極めて低く、経口によるヒトの全身暴露は無視できると考えられることから、毒性学的ADIは設定する必要がないと判断されております。

24行目から「(3) 微生物学的ADIについて」ですが、本物質の化学的性質により、微生物学的影響は想定されないことから、設定は必要ではないと考えられたとなっております。

29行目から、まとめとしまして、トリプトレリン酢酸塩のADIは設定する必要はないと判断をされております。

また、トリプトレリンと構造的に類似するGnRHやアナログが、以前に実施されたEMEAの評価を受けて、全ての食用動物種においてMRL設定不要物質に区分されていると報告されております。

37行目から「2. FDAにおける評価」でございます。

29ページに行きまして、こちらについても2行目からになりますが、トリプトレリンの経口バイオアベイラビリティが、他のGnRHアナログと同様に極めて低いという十分な証

拠を与えていると考えられたとなっております。

5行目から、ワーストケースを想定した豚の組織中最大残留濃度と45日間の亜急性毒性試験における経口投与での無作用量を比較して十分な暴露マージンがあるという結論をもとに、FDAでは休薬なしでもヒトへの食品安全性に関する懸念とはならないと結論をされております。

食品健康影響評価の前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、この部分もまた順に見ていきたいと思えます。23ページであります。ここからは生殖発生毒性に関する記述ですので、座長である青山と渡邊先生とが幾つかコメントを差し上げております。それに沿って修文をいただきました。

23ページの26行目に青山のコメントがボックスに入れていただけておりますが、このオーストラリアのPARという評価書を見ますと、彼らは生殖発生毒性試験で例えば、妊娠の6日以降に投与しても、黄体数は具体的なデータがないので何とも言えませんが、対照群の値と比較して投与群で高いと黄体数がふえたと、“increased”と書いているのです。

想定される薬理作用からいくと、もしも交尾をする前にこの化合物を投与するとLHサーージが起こって、過排卵が起こるということが先入観としてあるので、既に妊娠が成立して、あるいは場合によっては、着床後であっても黄体数の数が多いと増加したというような記載をしているようですが、一般的に妊娠期間中に再度排卵するということは考えにくいので、表現を、増加したというかわりに、高い値が見られたというようなものに変えるように提案して、そのように修文をさせていただいております。

これらの点について、先生方、いやいや、そんなことはないというような御意見がございましたら、お聞かせください。本質は変わっていないと思えますので、「増加した」のかわりに「高値があった」あるいは「高値がみられた」にしかただけのことですが、御了解いただけますでしょうか。ありがとうございます。

24ページの20～25行目についても同じように「増加」という言葉を「高値」という言葉に変えさせていただきました。

25ページに移ります。眼刺激性試験、皮膚感作性試験について議論をしております、皮膚感作性試験は25ページの10行目以降ですが、LLNA試験のデータが表6に出ております。表を見る限り、感作性は全くないと考えてよいようなデータであります、ここにつきましては、審議後に表を削除したいということです。先生方、御了解をいただけますでしょうか。

各種の刺激性試験等につきまして、何か先生方、御意見はございますか。よろしゅうございませうか。陰性、Non irritantなので問題はないかと思えます。

25ページの26行目から、安全性試験についての記載があります。事務局からは、26ページの28行に妊娠率、受胎率という言葉が出ておまして、数字を見ると、括弧の中に併記してあるのは対照群と投与群ということだと思えますが、妊娠率と受胎率は数字が全く同じなので、これは何をもちって妊娠率と言っていて、何をもちって受胎率と言っているか、解

積上、コメントをいただけますかということですが、私もわかりません。

この点につきましては、今日せっかく申請者が来てくださるので、それぞれ実験ごとに交尾を認めた数分の妊娠が成立した雌の数を求めて、それを妊娠率と言ったり、受胎率と言ったり、いろいろしておりますので、聞いてみるということできたいと思いますが、それでよろしゅうございましょうか。ありがとうございます。

27ページ「10. ヒトにおける知見」で修文案が間に合いませんでしたが、小川先生からのコメントで、27ページの11行を読みますと、「情緒不安定及び体重の微増（女性）であった」の次に「とされている」という文言を挿入したらいかがかという意見だと思います。小川先生、補足をいただいてもいいですか。

○小川専門委員 これはEMEAの評価書の訳なので、内容を変えるのは適切ではないと思いますが、文章だけを見るとヒトの医療に使われて忍容性が高く、小さな影響のみ見られるという主観的な言い方であるのが少し気になりました。この三つのパラグラフのうち二つは引用であるのがわかるような書き方がしてあるのですが、特に一番下では「前立腺がんの患者における」という言葉もありますので、そういった重篤な障害に対して用いる分には、そんなに大きな影響ではないということだと思っておりますが、そこがある程度わかるように真ん中のパラグラフの最後も「とされている」か「と報告されている」として我々の見解というよりは、引用であることが明確な記載ぶりにしていただければと思います。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

非常に合理的な御指摘かと思いますが、事務局、「とされている」でもよいのですが、「と報告されている」としても出典はあきらかですので、それでも構いませんか。ありがとうございます。

先生方、「とされている」よりはもう少し明確に「と報告されている」にしてはいかがかと思うのですが、よろしいでしょうか。ありがとうございます。では、ここは「と報告されている」を挿入することにしましょう。

最後、「Ⅲ. 国際機関等の評価」等々で、28ページ、重要なことは20行目「経口バイオアベイラビリティが極めて低く、経口によるヒトの全身暴露は無視できると考えられることから、トリプトレリン酢酸塩の毒性学的ADIを設定する必要はないと考えられた」というのがEMEAの意見であります。

このあたりの記載について、先生方はこれでいかがかということですが、御意見はございますか。何かあれば、どうぞ御遠慮なく。よろしゅうございましょうか。

このまま29ページまで行きます。事務局、座長からで恐縮ですが、29ページの6～7行目にかけて、FDAのワーストケースのことが記載してありますが、ここで「ワーストケースを想定した豚の組織中最大残留濃度から求めたヒトの最大ばく露量」というところの後ろに、括弧して数字があれば、入れてはいかがかと思うのですが、具体的な数字はございませんでしょうか。無作用量については4 µg/kg体重/日と具体的な数字があるものですから、

もしワーストシナリオに基づく暴露量が例えば、この1/100なり、1/300なり、1/1,000なりあれば、非常にわかりやすいと思います。

○中村係長 16ページをお願いいたします。16ページの残留試験の項にFDAの見解を示しておりますので、25行目に最大暴露量が記載されておりますので、こちらの数字を引用させていただきたいと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

私は、これを入れると十分にマージンがあるということが、よりわかりやすくなると思うのですが、先生方はいかがでしょうか。よろしいでしょうか。では、事務局、そのようにお願いいたします。

さて、これで一とおりの議論はここまでできたと思うのですが、ここまででその他、追記の御意見等はございますか。

○小川専門委員 非常に細かいことで申しわけないのですが、22ページの一番下の脚注のところですが、発がん性の試験等が参考資料となったところで、パモ酸塩を使っているということと、筋肉内投与であるということも両方だと思っておりますので、「パモ酸塩を用いた筋肉内投与試験であり」という形をお願いいたします。

○青山座長 ありがとうございます。

事務局、よろしいでしょうか。お願いいたします。

○中村係長 はい。

○青山座長 そのほかはよろしいですか。では、この後で申請者の説明を伺いますので、質問事項をまとめて整理した後に、申請者に入っていただきたいと思っております。最初に少しお待ちください。

まずは承認申請された製品がどんな目的で使用されて、あるいは開発の経緯、目的はどんなものかを申請者に簡単に御説明をいただく予定であります。それに続きまして、前回からの議論であります「benign microadenoma」という言葉ですね。これについて、どういふものかということ。これは病理の先生のどちらかからお尋ねいただいてよろしいかと思うのですが、どちらでいわれますか。では、島田章則先生から。

○島田章則専門委員 はい。

○青山座長 ありがとうございます。

次に、発がん性試験において徐放性製剤の投与経路というのがありましたが、これは回答があって反映されていますので、特に質問をしなくてもよろしいかと思いますが、それでよろしいですか。

追加として、本日、事務局からもありました、妊娠率、受胎率が同じ数字を並べているのだけれども、計算式が違って一緒になるのは考えにくいので、一応聞いてみて、場合によっては同じものであれば、どちらか一つにさせていただくと。記載もそのように修文するということをしてしたいと思います。

そのほか何かお聞きになりたいこと、あるいは聞くべきことはございますか。よろしいですか。では、こういった感じで申請者と議論をしたいと思っております。

○中村係長 申請者には評価書案はお示ししていないので、記載の場所は提出資料のページでお願いしたいと考えております。今、質問が挙げた資料は、タブレットの参考資料の概要が一番上に入っておりますので、そのページ数で御質問をいただければと思うのですが、わかり次第、お伝えしたいと思います。

○青山座長 そうすると、それを確認してから入ってもらったほうがよいですか。我々もわからないと思うのですが、手分けをして探しましょうか。

○中村係長 まず、先ほどの受胎率、妊娠率は、タブレットの参考資料の一番上のPDFについているページ数で言うと29ページになります。

○青山座長 ありがとうございます。あとは病理の部分ですね。こちらのページが確認できましたので、準備は整ったかと思えます。よろしくお願ひします。

(申請者入室)

○青山座長 どうも今日は御苦労さまでございます。それでは、まことに申しわけございませんが、お名前と御所属のみで結構ですので、まずは自己紹介をお願いしてよろしいでしょうか。

○説明者 本日は御審議をいただきまして、大変ありがとうございます。本日御審議いただきます会社であります日本イーライリリー株式会社で、私どもはエランコ・アニマルヘルスという動物薬の部署なのですが、私は開発の全体を見ております〇〇と申します。隣が本品の開発の中心になっております〇〇と申します。よろしくお願ひいたします。

○青山座長 ありがとうございます。よろしくお願ひいたします。

それでは、まず資料を御用意いただいているようですので、今回、承認申請をいただいております製品の概要あるいは使用目的等について、可能でありましたら5分くらいで簡単にお話をいただいて、その後、小さいことですが用語等について2つほどお尋ねしたいことがございますので、まず、概要について御説明ください。

○説明者 それでは、担当の〇〇のほうから御説明させていただきます。

○説明者 よろしくお願ひいたします。今回審議いただきますトリプトレリン酢酸塩を有効成分とする動物用医薬品なのですが、こちらの概要について説明いたします。

2ページ目をご覧ください。

○高橋課長補佐 机の上にお配りしている青い横紙のA4の資料をご覧ください。

○説明者 2ページ目から説明させていただきます。本品はGnRHアゴニストの一つで、既に承認を取得した米国での効能はそこに記載されてありますとおり、単回定時人工授精を達成するための、離乳後の雌豚における人工授精適期の同期化となっており、その説明を下に図示しております。

母豚を離乳した場合、おおむね3~7日程度で発情が見られ、発情が観察された後は、従来は半日~1日ごとに2~3回の交配、または人工授精を行っておりました。一方、本剤を使用する場合は離乳96時間後に本剤を単回膈内投与し、そのおおむね24時間後に人工授精を1回のみ投与し、これにより従来と同等の受胎率を得られることを可能とした製剤でございます。本剤投与により排卵が誘起され、特定の一定期間に排卵がされるため、単回定時

の人工授精が可能となっております。投与方法については右下の図に示すとおり、カテーテルを装着した注入器を用いまして、膣内の子宮経管開口部付近に2 mL、トリプトレリン酢酸塩としては200 µgを注入いたします。

次に3ページ目をご覧ください。トリプトレリン酢酸塩についての構造式などを載せておりますが、トリプトレリン酢酸塩は10個のアミノ酸がつながったペプチドの酢酸塩でございます。

次に4ページ目をご覧ください。各種のGnRHアゴニストのアミノ酸配列の比較を載せております。GnRHの第6位のグリシンがD-トリプトファンに置換されたものがトリプトレリンでございます。日本で人体薬として承認されているナファレリン等も同様に第6位のアミノ酸を置換した構造をしております。

4ページ目に下図に示すように、第6位のアミノ酸置換により、血中におけるタンパク分解に対する安定性が得られまして、血中半減期がGnRHと比べると長くなるということが示されております。ペプチド鎖の両端は受容体結合部分ですが、トリプトレリンではこの部分はGnRHと同じ構造のままです。

次に5ページ目をご覧ください。GnRHと比べて、どの程度、半減期が長くなるかということを示しております。GnRHの半減期が30分以下なのに対し、トリプトレリン酢酸塩では1~3時間となっております。ナファレリンもアミノ酸配列の第6位のみ置換した構造ですが、ほぼ同じ半減期を示しております。

5ページ目の下図は、トリプトレリン酢酸塩を豚に静脈内投与した場合と膣内投与をした場合の血中濃度の推移を比較したものです。こちらは片対数グラフになっております。膣内投与後の血中トリプトレリン濃度は静脈内投与と比べ非常に低く、生物学的利用率も約〇〇%となっております。

次に6ページ目をご覧ください。他国での承認状況については、米国を初めとした数か国で承認が得られており、EUでも現在審議が進んでおります。また、EU、米国ともにヒトの食品安全性の評価が終了してございまして、いずれの国でもMRLは設定されず、休薬期間も設定されておられません。

最後に7ページ目をごらんください。本品投与による食品中のトリプトレリンの残留を考慮する上での情報を示しました。

まず、薬物動態ですが、ペプチド鎖からなる本剤は経口摂取では分解されると考えられてございまして、これは4 µg/kg体重/日を45日間投与したラットの試験で示されていると考えられます。また、豚への膣内投与における生物学的利用率も限定的であることが示されております。

使用対象動物とその投与頻度も残留性に影響すると思われませんが、離乳後の母豚に単回のみ投与される製剤であるということ。本剤を投与された母豚が食肉に供されるのは、原則、人工授精後、約20日以降に不受胎が確認された場合のみであること。また、1離乳につき1回の投与であるため、年間最大でも2~3回までの投与しか実施されないということが挙げられます。

以上、本剤の概要について説明をさせていただきました。ありがとうございました。

○青山座長 どうもありがとうございました。本当に5分で手際よく話していただきまして、ありがとうございました。

それでは、一つ、二つ、お尋ねさせていただきます。まず病理学的な用語について、病理の担当の島田章則先生からお尋ねいたします。

○島田章則専門委員 それでは、質問させていただきます。“benign microadenoma”という用語が用いられているのですが、この意味について、どういうふうにかえたらよいかなと思いました。一般的に増殖性変化の場合、“hyperplasia”、過形成、良性の腫瘍、悪性の腫瘍。この場合、腺組織ですので腺腫、腺がん、つまり、“adenoma”、“adenocarcinoma”ということに大きく三つに分けられると思うのですが、今回、“adenoma”と記載がありますので、これは良性の腫瘍性の変化と普通は捉えられると思うのですが、今回の用語ではそこに“benign”とあえて“adenoma”につけてあること。それから、恐らくサイズのことかと思うのですが、「micro」がついているのですが、これがどうしてついているのか、そのところを御説明いただければと思いました。

○説明者 本件なのですが、私どもの会社のほうで実際に毒性試験を実施しておらずに公表されたものから持ってきておることから、実際にこれがどのようなものかということの詳細なところまではわかっておらないのです。ただ、良性の微小な腺腫、これにつきましては本品だけではなくて、他のGnRHのアゴニストにおいても同様に認められておりまして、そういった意味では良性の微細な腺腫というような形のものをすんなり受けて評価をするのがよいのかなとは考えております。

一方で、この人体のほうでかなり使われておる中での所見といたしましては、これはヒトのほうでの所見なのですが、実際にこういったGnRHのアゴニストを投与した場合に下垂体に腺腫があるような症例においては、溢血が起こる可能性がありますよというような注意書きが書いておりまして、そういった所見が幾つかの報告がございます。これは腺腫が先なのか、あるいは実際に腺腫がこのものを連続投与することによって、そういったものができて、それで溢血が起こったのか。その辺はわからないのですが、そういった所見があるということは人体のほうで知られております。

○島田章則専門委員 済みません、溢血というのがよくわからないのですが。

○説明者 出血ですね。脳内の出血というようなことになると思います。

○島田章則専門委員 腺腫が起こるところに出血もあるということですか。

○説明者 そうですね。実際には出血があつて、見てみたら、そのところに良性の腺腫といったものが見つかったというような所見はございます。

○島田章則専門委員 ただ、それと、もともと良性腫瘍を指す“adenoma”になぜ“benign”をあえてつけて、つまり出血を起こすようなこと。

○説明者 その場合には完全な腺腫というようなことでありますので、微細なということは書いてございませんでした。ですから、ある程度そういったものが発達した段階での出血が起こってくるのかなというようなことだと思っておりますが、かなりレアなケースなので

すが、そういったことが報告されているというようなことです。

○島田章則専門委員 そうしますと、あえてサイズを小さいと入れることに意義があると理解してよろしいですね。

○説明者 かもしれないですね。あるいは非常に初期のものが認められたというようなことかもしれません。ただ、こういったものが認められておりますのが、ラットにだけなのです。ということで、種特異性があるのかなとは思っております。

○島田章則専門委員 今のことに関連してなのですが、ラットでは“adenoma”も“adenocarcinoma”も大変よく起こると記載があるのですが、このラットでは今回お使いの“benign microadenoma”という、いわゆる固有名詞のようなものは、ほかでもよく用いられているのでしょうか。

○説明者 ほかのものを見たときにも、やはり“microadenoma”というような形の記載だったものですから、同じような所見なのかなとは思っております。

○島田章則専門委員 わかりました。

○青山座長 ありがとうございます。小川先生、よろしいですか。

○小川専門委員 はい。

○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十分なお答えがいただけたと思います。

もう一つ、今度は生殖関連のことで、豚の安全性評価の部分で、申請資料の概要に載っております表を見ますと、プラセボ群とトリプトレリン群のそれぞれについて、妊娠率と受胎率の両方を記載いただいておりますのですが、これは実験者がそれぞれ言葉をどう定義するかによって、どうでなければいけないということはないのですが、全く同じ数字なのですが、これはそれぞれどういう式でお求めかというようなことはおわかりでしょうか。

○説明者 済みません、ここの部分なのですが、今回の試験におきましては、対照群も本剤投与群のいずれも人工授精をしているのです。この場合は受胎と妊娠を同じにするというようなことでやっております。実際にこれが人工授精ではなくて、実際に動物を用いた交配などですと、この部分が違ってくることがあるということなのですね。ということで、今回は両方を載せておるのですが、今回のものに関しては両方全く一緒に、要は片方しか計算しておりません。実際に交配した数のうちに何頭が妊娠したかというようなことで計算しているということになります。

○青山座長 ありがとうございます。例えばですが、私どもですと、妊娠はしたが、生存児がないというような場合に、仮に定義をすればしたら、妊娠率は一つでも着床があれば妊娠は成立したから妊娠率としてカウントアップしておいて、生存胎児がいた場合にそれは生きた子が生まれたので、そちらを受胎率というような言葉で分けるということもしますが、今回はそういうことではないということですね。

○説明者 そうでございます。実際にこの豚ですと、通常受胎数、分娩数が10匹を超えてきますので、そういった意味では何匹死んだというようなところは確かにあるのですが、極端に死亡胎児が多いような場合には、何かしら書いてくると思います。ただ、通常であ

れば、そこまで極端な死亡がない場合には、受胎率というのは、あるいは妊娠率、受胎率というのは実際に生まれた数と人工授精した数のところから求めてきていると考えてよいと思います。

○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も、お答えいただけたものと考えます。

先生方、そのほかに何かお尋ねになりたいことはございますか。よろしいですか。

どうもありがとうございます。では、これで十分お答えいただけましたので。

○説明者 どうもありがとうございます。失礼いたします。

(申請者退室)

○青山座長 では、説明者は退席いただきましたので、最終的に今の御説明をもとに評価書案のほうを修正が必要であれば、いきたいと思います。

病理学的な部分で“benign microadenoma”というところですが、今の御説明で表現等々をどうするかについて、今のままでよいか、修正が必要であるか。病理の先生方はいかがでしょう。

○小川専門委員 私は、今の微小腺腫でよろしいのではないかと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

島田章則先生は。

○島田章則専門委員 微小腺腫でよろしいと思います。

○青山座長 では、良性は不要だけれども、微小腺腫ということで、ありがとうございます。

○中村係長 英語は削除してもよろしいでしょうか。

○青山座長 要は、日本語として奇異なので原文はこうなのですという意味で今までついていたので、もう削除してよろしいかという意味だと思うのですが。

○小川専門委員 削除で結構だと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

妊娠率と受胎率に関する御説明ですが、自然交配の場合は多分、計算式が二通りあるのだけれども、人工授精をしてしまったら、どちらも同じことになるというような御趣旨かと思います。現場にいないので、それぞれの式をお示しいただくことはできなかったということですので、それであれば、「妊娠率」を残して「受胎率」のほうは削除してしまえば、読者には理解しやすいと思います。ですので、26ページ、「妊娠率(85.08:77.83(%))」の次は「分娩率」というところへ行ってしまうということではいかがでしょうか。ほかの先生方はそれでよろしいでしょうか。ありがとうございます。

では、ここまで行けましたので、最後に食品健康影響評価について、事務局、お願いいたします。

○中村係長 それでは、30ページをお願いいたします。

まず、薬物動態及び残留性についてですが、3行目から豚を用いた薬物動態試験において血中トリプトレリン濃度は静脈内投与では投与36時間後までに、腔内投与では異常値を除

き8時間後までに、全例で定量限界未満となった。こちらは宮田先生より修文をいただいております。

血清中LH濃度を測定した薬理試験においては、ラットへの単回皮下投与及び豚への単回腔内投与により血清中LH濃度の上昇が見られたが、ラットへの単回強制経口投与では、LH濃度への影響は見られなかった。強制経口投与では、トリプトレリンは消化管内で分解され、そのLH放出刺激作用が消失したものと考えられたとしております。

11行目からEMAの判断、16行目からFDAの判断を付記させていただいております。こちらの文言について、石川先生より修文をいただいております。

21行目から本調査会の判断ですが、「トリプトレリン酢酸塩を用いた残留試験は実施されていないが、豚を用いた腔内投与による薬物動態試験において、血漿中トリプトレリン濃度が投与8時間後には定量限界未満になること、及び、ラットに対する単回及び反復強制経口投与によるLH濃度測定試験において、経口投与による血清中LH濃度への影響はみられず、トリプトレリンは消化管内で分解されると考えられることから、経口バイオアベイラビリティは低く、食品を介したばく露による影響は無視できると考えた」としております。

宮田先生、島田美樹先生から修文をいただいております。

32行目から「2. 毒性学的又は薬理学的影響について」まとめております。

33行目からは、遺伝毒性の判断をそのまま記載させていただいております。能美先生、石川先生より修文をいただいております。

38行目からですが、ラットを用いた強制経口及び皮下投与によるトリプトレリン酢酸塩のLH濃度測定試験及び45日間亜急性毒性試験において、皮下投与では、血清中LH濃度の上昇が見られております。しかし、強制経口投与では試験期間を通じて毒性影響は見られず、血清中の性ホルモン濃度の変化も認められなかったことから、トリプトレリン酢酸塩の経口投与による毒性影響は無視できるものと考えられたとしております。

6行目から、まとめまして、「トリプトレリン酢酸塩を用いた経口投与による発がん性試験及び生殖発生毒性試験は実施されていないが、食品健康影響評価に当たっては、トリプトレリン酢酸塩の経口投与による毒性学的及び薬理学的影響を考慮する必要性はないと考えた」としております。

11行目から「3. ADIの設定について」でございます。

20行目に行っていただきまして、「以上のように、トリプトレリン酢酸塩は、生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと考えられること、及び、消化管内で分解されるため、経口バイオアベイラビリティが低く、食品を介したヒトへのばく露は無視できると考えられることから、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、トリプトレリン酢酸塩については、ADIを特定する必要はないと判断した」とまとめております。

25行目のボックスにございますとおり、事前送付のときから若干文言を修正しましたので、御確認をお願いいたします。

ADIを特定する必要がないことにつきましては、同意いたしますと渡邊先生からコメン

トをいただいております。

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、最終部分の30～31ページについて意見を集約したいと思います。それぞれのパラグラフについて、それぞれの御専門の先生から一部修文をいただいております。

今ざっと流していきますと、まず、動態については全例で定量限界未満であったということ、薬理試験としていただいて、LH濃度を測定した薬理試験において、経口投与も混餌投与ではなくて強制的に投与したということ、強制経口投与と変えていただきました。

14～15行目は、食品に残留したトリプトレリンはヒトの消化管内で不活性なフラグメントに分解されると考えられているというふうに、意味を明快にいたしました。

21行目以降、宮田先生、島田美樹先生に修文をいただいて、このような記述になっております。ここまでで先生方、何か御意見はございますか。読みやすいと思いますので、ここまではよろしゅうございませうか。ありがとうございます。

「2. 毒性学的又は薬理学的影響について」というところで、遺伝毒性についてはパモ酸塩を使ったネガティブのデータはあるのだけれども、酢酸塩のデータはないということ、そうは言っても酢酸塩は*in vivo*で遺伝毒性を示す懸念は低いということ、これを明快に書いていただきました。その他の毒性についても、ラットを用いた強制経口及び皮下投与によるLH濃度測定試験及び45日間亜急性毒性試験では、4 µg/kg体重/日まで強制経口投与をしても何も起こらなかったということ、これを明記しております。

31ページの6行目、「以上のことから、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、トリプトレリン酢酸塩を用いた経口投与による発がん性試験及び生殖発生毒性試験は実施されていないが、食品健康影響評価に当たっては、トリプトレリン酢酸塩の経口投与による毒性学的及び薬理学的影響を考慮する必要性はないと考えた」。

ここまで、このように結論いたしました。先生方はこれでよろしゅうございませうか。ありがとうございます。

最後に31ページの11行目から「3. ADIの設定について」です。結論は同じことですが、文章の順序を入れかえて、より明快になったと思います。先ほど中村係長が読んでくださったとおり、トリプトレリン酢酸塩についてはADIを特定する必要はないと判断したというのが私どもの結論であります。この結論につきまして、先生方、御同意いただけますでしょうか。ありがとうございます。

その他、文言等、修正の御意見がございましたら、お伺いいたしますが、いかがでしょうか。

○小川専門委員 私がまだ十分に読めていないのかもしれませんが、どこかにペプチドホルモンであるというような文言は明記されておりましたか。この剤がペプチドホルモンだから経口で投与したときには消化されるというか、不活化されるということが一番肝になるので、毒性は示さないと考えてよいだろうというところだと思います。この剤自体はペ

プチドホルモンというくくりでよろしかったですね。ですので、どこかに一回明記してあるとよろしいのではないかと思います。

もしかすると、これは余分なことかもしれないのですが、添加物などですと酵素などの安全性の評価において、やはりフルセットのデータがなくてもよいというときに、ある程度の反復投与があることと、遺伝毒性とアレルゲン性がないことがペプチドを投与する懸念を排除する要件ということで挙げられているようですが、今回に関しては皮膚の感作性も特にないですし、数回投与、45日投与しても、そういった懸念もないということなので、結論に関しては問題ないと考えておりますが、どこかでペプチドホルモンであって、こういった懸念はないということで進めれば、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。

山添先生、何か。

○山添委員 30ページの16行目のFDAの記載で、それが出ているのではないかと思います。

○青山座長 一応、小ペプチドであるとか、消化管内で不活性なフラグメントに分解されるということは書いてあるのですが、強いて言えば、30ページの9行目あたりで、「強制経口投与では、トリプトレリンは消化管内で分解されて」ときているのですが、ここに「強制経口投与ではペプチドホルモンであるトリプトレリンは」とでも補えば、ペプチドホルモンという言葉を入れられるとは思いますが、くどいでしょうか。いかがでしょうか。

○山添委員 趣旨としてはわかります。ただ、ペプチドホルモンそのものではないので、合成なので、入れるとすれば、「ペプチドホルモン製剤」という形にすれば、よいのかなと思います。

○青山座長 事務局、どうぞ。

○中村係長 製剤というよりは、成分の評価をしておりますので、アナログとか、そういう言葉で補えないでしょうか。

○青山座長 ありがとうございます。

○鋤柄評価第二課長 もしくはペプチドという物性のみを言うのも一つの考え方だと思います。

○青山座長 小川先生の御指摘としては、これがホルモンだということを明記すべきということですね。

○小川専門委員 ホルモンということもですが、タンパクというか、ペプチドであるということなので、どちらの文言でもよろしいかと思います。

○青山座長 タンパクだということさえわかればよいということであれば、「トリプトレリンはペプチドであり、消化管内で分解され」みたいな言葉でもよいということですか。

○小川専門委員 その辺の定義自体が私も正確なところは不確かですので、適切にほかのものと整合性がとれるように記載をし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。

○山添委員 5ページの「7. 使用目的及び使用状況」にデカペプチドと書いてあるので、その言葉をそのままはめるということは可能なのかなと。

○青山座長 そうすると、「デカペプチドであるトリプトレリンは消化管内で分解云々」と言ってしまう。助け舟をありがとうございます。この表現であれば、くどくないし、わかりやすいかと思うのですが、舞田先生。

○舞田専門委員 28ページのEMAの評価のところと同じ記載があって、結局、30ページのEMAの評価の根拠がここのところからずっとつながっているという理解をすれば、十分理解できることではないかという気がするのです。

○青山座長 特に文言を補う必要はもうなかろうという御意見ですか。

○舞田専門委員 ちょっと何か、しつこいかなという気がします。

○青山座長 わかりました。では、ここは申しわけございません。座長に預らせていただいて、事務局と少し、くどくなくて、一言入れられるかどうかというところを検討させていただくということでもよろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、幾つかの文言の修正が必要ではありますが、トリプトレリン酢酸塩に係る食品健康影響評価につきましても、動物用医薬品専門調査会において審議を行った結果、トリプトレリン酢酸塩についてはADIを特定する必要はないとすることが適当と考えられるということで、資料2をもとにして報告書を取りまとめたいと思います。専門委員の先生方には、文言修正等に関して、必要に応じて御意見をお伺いしたいと思いますので、よろしく願いいたします。

事務局はそのような趣旨に沿って作業を進めていただけますようお願いいたします。

○中村係長 わかりました。

○青山座長 それでは、議題1については完了ということにしたいと思います。

○高橋課長補佐 それでは、3時40分ごろまで1回休憩を入れさせていただいてもよろしいでしょうか。

○青山座長 では、5分ほど休憩して、3時40分より議題2について再開したいと思います。

島田章則先生、申しわけございませんが、ここで御退席ということでもよろしく願いいたします。

(休 憩)

○青山座長 それでは、再開させていただきたいと思います。

議題(2)に移ります。議題(2)は「動物用医薬品(前葉性卵胞刺激ホルモン(FSH)を有効成分とする牛の過剰排卵誘起用注射剤(アントリンR10・A1))に係る食品健康影響評価」です。

では、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3ページをお願いいたします。

今回御審議いただきます製剤は、本年5月に農林水産省より製造販売の承認に係る食品健康影響評価の依頼があったもので、今回初めて御審議いただくものになっております。

こちらにつきましても、本日は申請企業である共立製薬株式会社をお呼びしております。

食品健康影響評価の前まで御説明いたしますので、申請者への質問事項についても整理をお願いしたいと思います。

それでは、5ページをお願いいたします。

主剤につきましては、豚下垂体由来の前葉性卵胞刺激ホルモン（FSH）でございます。以下、「pFSH」と略させていただきます。本製剤1容器中にpFSHが10A.U.含まれているということでございます。このA.U.につきましては、下の脚注に説明を入れております。

効能・効果は、牛の過剰排卵誘起でございます。

用法・用量は、牛（雌）に肉用牛では30A.U.、乳用牛には40A.U.を溶解溶液で溶解し、徐放化溶液を加えて1回皮下投与するというようになっております。

添加剤につきましては、マスキングでございまして、用途、目的のみで表示させていただければと考えております。pH調整剤、賦形剤、等張化剤、徐放化剤については、水酸化アルミニウムゲルが含まれております。以下、溶剤が含まれております。

6ページをお願いいたします。

2行目から開発の経緯及び使用状況でございます。3行目になりますが、FSHは、下垂体前葉から放出される性腺刺激ホルモンの一つで、糖タンパク質でございます。

4行目、石川先生より記載の順序について御指摘がございましたので、修文をしております。本剤の主剤であるpFSHの分子量は約3万である。それから、ヒトのFSHの分子量は参照3によると、約3万2,600である。また、参照4によると、分子量は約3万4,000、糖含量は約20%となっております。こちらの記載については、34行目のボックスにございますとおり、参照により情報が異なり、記載の必要性について御検討をよろしく申し上げますというように、事務局よりお願いしているところでございます。

9行目、FSHは、視床下部由来の性腺刺激ホルモン放出ホルモンによって下垂体前葉から分泌されるホルモンでございます。

11行目から、牛の繁殖現場における受精卵移植について記載をしております。15行目からですが、日本では、牛の過剰排卵誘起について、妊馬血清性性腺刺激ホルモン（PMSG）製剤及びFSH製剤が使用されてきた現状がございまして、PMSG製剤については血中濃度の持続時間が長いということで、単回投与で効果が得られるものでございまして、それにより、胚の品質にも影響を及ぼすという欠点があるということでございます。また、FSH製剤については、半減期が短く、最長5.5日間にわたり筋肉内投与するという漸減投与が必要となり、使用者及び牛にとって大きな負担となっているという状況でございます。現在、受精卵移植の現場では高純度のFSH製剤が使われているということでございます。

21行目から海外における状況ですが、多回投与によるFSH製剤は販売されているが、本製剤のように単回投与を用法・用量とした製剤は承認されていないということでございます。

また、23行目からですが、過去に食品安全委員会においてアントリン・R10の再審査に係る食品健康影響評価を行っております。こちらにつきましては、毒性試験等は提出されておらず、承認時から再審査調査期間中に安全性に係る新たな副作用報告、安全性

を否定する研究報告は認められておらず、提出された資料の範囲において、当製剤に関する安全性に係る新たな知見の報告は認められないと考えられるという評価をしております。こちらの製剤に、今回は徐放化剤として水酸化アルミニウムゲルが添加されているということになります。

30行目から評価要請のことについて記載をしております。

7ページをお願いいたします。

安全性に係る知見の概要をまとめております。まず、主剤に関する知見ですが、主剤は豚の脳下垂体から抽出・精製されたもので、糖タンパク質である。ヒト用医薬品においては、ヒト尿由来や遺伝子組換え哺乳類培養細胞由来のFSH製剤が承認されているということでございます。

また、FDAでは、経口投与では活性がないため、FSHの残留はヒトの消費にとっては安全であり、毒性試験は必要ないという評価がされております。

また、EUでは、全ての動物種由来の天然FSH及びその他の合成アナログについては「Substances generally recognized as safe」とされており、MRL設定不要とされております。

12行目からですが、FSHは糖タンパク質であることから、経口投与した場合には消化管で分解され、失活すると考えられるとしております。

したがって、本製剤の用法・用量を考慮すると、FSHの食品を介した影響は認められないと考えるとしております。

17行目から添加剤に係る知見をまとめております。こちらについては、次の8ページをお願いいたします。こちらの添加剤の具体名を削除したものが7ページになるようにしております。

本製剤に使用されている添加剤のうち、pH調整剤は食品添加物や医薬品として使用されており、JECFAにおいてはADIを制限しないと評価されております。賦形剤については、食品添加物や医薬品として使用されており、JECFAにおいてADIを特定しないと評価されております。また、EUにおいてはMRL設定不要とされております。等張化剤及び溶剤については、通常食品から摂取されている成分になっております。

徐放化剤として用いられている水酸化アルミニウムゲルは、医薬品添加物としても使用されております。JECFAにおいては、アルミニウムのPTWI（暫定耐容週間摂取量）が2 mg/kg体重/週と設定されております。本製剤の1用量中のアルミニウム含有量は1.5 mgですので、こちらの数値を小児の平均体重で割った値、0.09 mg/kg体重とPTWIの一日当たりの換算値(0.29 mg/kg体重/日)と比較した場合、下回るということを記載しております。また、本剤はワクチンではございませんが、食品安全委員会において、水酸化アルミニウムゲルの1用量中のアルミニウムの含有量が4 mgまでのものはワクチン添加剤として使用される限りにおいて、ヒトへの健康影響は無視できるという評価をしております。また、EUにおいては水酸化アルミニウムはMRL設定不要とされております。

2行目からのボックスに記載しておりますとおり、添加剤については、特に水酸化アルミ

ニウムについては、ワクチン添加剤の評価時と同じような考え方で換算値と比較して下回ると判断をしておりますので、御確認をいただきますようお願いいたします。添加剤については、使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合のヒトへの健康影響は無視できると考えられるとまとめております。

9ページをお願いいたします。

3. 毒性試験としてまとめております。今回、本製剤を用いた試験ではないため参考資料としておりますが、提出された資料に基づきまして、記載をしております。申請資料では、急性毒性試験という名前でしたが、特にLD₅₀等が算出されておられませんので、単回投与毒性試験として記載しております。(1)(2)はマウス及びウサギを用いた試験内容となっております。

10ページをお願いします。

5行目から残留試験としまして、まず、血中pFSHの濃度を測定した結果をまとめております。本製剤の投与により、血漿中のpFSHは黒毛和種においては投与12時間後、ホルスタイン種では投与8時間後に最高値を示した結果となっております。結果については、表2にまとめております。

17行目から乳汁移行試験をまとめておりますが、全ての採取時点で定量限界未満であったことから、乳汁中への移行は認められないという結果となっております。

11ページをお願いいたします。

牛に対する安全性について、3報をまとめております。まず、投与部位忍容性試験ですが、9～10行目にかけて投与部位の観察では、いずれの投与においても全頭に軽度から中等度の腫脹及び硬結が認められたが、投与後34日までには消失したということとなっております。

18行目から安全性試験ですが、5倍量投与群においては、一般状態、尿検査、血液学的及び血液生化学的検査において異常は認められなかったため、全ての群で病理組織学的検査は行われておりません。結果として、常用量で使用する場合、牛に対する安全性に問題となる影響はないと考えられております。

また、36行目、臨床試験の結果ですが、本製剤及び対照薬を投与した121頭で投与に起因する有害事象は認められなかったという結果となっております。

食品健康影響評価の前までは以上になります。

○青山座長 ありがとうございます。

では、ここまでを通して見ていきたいと思えます。

まず、この化合物は水酸化アルミニウムゲルが入っていないものが既に食品安全委員会で議論されておまして、これが平成17年に評価を終えているというものであります。今回は、水酸化アルミニウムゲルを入れることによって徐放化した化合物であるということです。添加剤等については、具体的な名称を抜いた評価書案ができるということですね。

6ページですが、これはまことに申しわけございません。分子量を調べずに来て失礼です

が、このようなものは教科書か何かに載っていませんか。

○中村係長 ヒトのほうでしょうか。一応、調べたものは生化学辞典と薬理書を両方確認しまして、二つの数値があったので記載しております。

○青山座長 申しわけございません。このあたりにお詳しい先生、いらっしゃいませんか。

○山添委員 多分、翻訳後の糖鎖修飾の度合いで正確に分子量が出ていないのではないかと思います。ですから、シーケンスからは分子量幾つと出てきて、**maturation**したタンパクのその問題だと思うのです。もう一度少しだけ確認をしてもらえばよいのではないかと。

○青山座長 いずれにせよ二つ出てくるのは不自然なように思います。例えば約**32 kDa**とか、そういう書き方もあると思うのです。ここを少し座長預かりで検討させていただくということをお願いいたします。

ざっと説明をお伺いいたしましたが、ここまでについて、非常に短い記述ですので、前から順番にお気づきのところがあれば御意見を頂戴していくということで、特にどの部分についてという伺い方をしませんが、まず、5ページの概要について、1から4ぐらいまでのところ、特に問題はございませんでしょうか。よろしいですか。

先に6ページの分子量のお話をしてしまいましたが、この開発の経緯及び使用状況といった記載の部分で何かお気づきの点はございますか。特にございませんか。

では、7ページ、安全性に係る知見の概要というところへ移って、このまとめ方では1. 主剤に係る知見というものと2. 添加剤に係る知見とうまくまとめていただいております。マスキングのない状態で読もうとすれば8ページのボックス内の記載ということになります。このあたりの記載について、何か御意見はございますか。

小川専門委員、お願いします。

○小川専門委員 アルミニウムのお話なのですが、アルミニウムも水酸化アルミニウムであるとか、何アルミニウムか塩によって大分吸収のされ方が違うということがあると思うのですが、実際に添加物のアルミニウム全体としてのこの**PTWI**というのは、子供さんにとっては本当にぎりぎりか超えてしまうという値で、ほかの添加物から摂取するものも含めると結構ぎりぎりの数字だと聞いているところなのです。ただ、この水酸化アルミニウムに関しては吸収がそれほど高くないのではなかったかと思うのですが、あえてアルミニウムの含量が**PTWI**と比べて十分低いと記載するほうがよいのか、水酸化アルミニウムをゲル剤としてワクチンの添加剤としての使い方をするのであれば問題ないという言い方のみでよいのか、そのあたりについて、むしろ懸念のほうに論点がいつてしまわないかということをお気にしております。

○青山座長 ありがとうございます。

恐らく問題のところは7ページの27行目から29行目あたりの、本製剤1用量中のアルミニウム含有量が**1.5 mg**で、小児の平均体重で除した数値が云々という、ここの記述をわざわざ残すかということですね。ありがとうございます。

この記述は、ヒトがこのバイアルを直接飲むということはないので少しとっぴな感じもしないでもないのですが、思い切って削除したほうがかえって誤解を生じないという意見かと思うのですが、先生方いかがでしょうか。

特にここの1センテンスがないと言わんとすることが伝わらないということではなければ削除でよろしいのではないかと思うのですが、いかがでしょうか。

山添委員、お願いします。

○山添委員 どこかに基準を下回るということがはっきりできればよいのだと思うのですが、これは非常に乱暴な記述で、小児が1頭分の全部のお肉なりを食べたときのシチュエーションなのです。だから、例えば仮に小児が1頭分のアルミニウムを全て摂取した場合においても下回っていると。実際のシチュエーションではないわけですね。お肉も例えば1000分の1とか、1頭分から見ればその程度になってしまうので、何らかの実際の小児が暴露されるシチュエーションがイメージできるような表現を少し前に記載を入れれば、もう少しよい表現があるとよいのですが、そういうことを入れながら、そういった場合でも下回っていると言っておけば入るのかなと思うのです。

○青山座長 どこかにあれば、もちろん記載があったのかもしれませんが、残留に関するデータ等に触れている評価書なりなんなりを探し出すことは困難でしょうか。いわゆるワーストシナリオとして、牛にこれを投与した場合にどれぐらい残っているから、そこから均等に分散したとしても肉にはこれぐらいしか残っていないかみたいな、結構乱暴ですが、それでも1バイアル子供さんが飲んでしまったときよりは少し穏やかというか。

○中村係長 一応、過去にワクチン添加剤の評価をした際の考え方としては同じような考え方をした経緯があるので、そういうことも考慮しまして、ここに記載させていただいたのですが、不要という判断であればそれでも構わないかなと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、先ほどの山添先生のアドバイスも踏まえて、ちょっと座長で預らせていただいて、何かよい表現ができれば取りかえるということで検討させていただきたいと思います。

小川先生から、もしこういう資料があってそれに基づいてこういう表現はいかがかというようなことがございましたら、ぜひお聞かせいただけたらと思います。

では、この点はよろしいでしょうか。

○小川専門委員 少し中途半端な感じがしますので、もう少し丁寧に書いて、変な不安をおおるような形ではない形であればそのほうがよりよいと思いますので、文言を足せないかということを検討したいと思います。

○青山座長 ありがとうございます。よろしく御協力ください。

そのほか、この7ページの記載について特にお気づきの点はございませんでしょうか。

吉田和生先生、お願いします。

○吉田和生専門委員 7ページではなくて6ページで、ずっと気になってしょうがない単なる1つのワードがあるのですが、21行目で「FSH製剤が販売されているが」ときまして、次

は「用量とした製剤は承認されていない」という書き方をしているのです。これがずっと承認されていないということは何かがあるのかということが残ってしょうがないのですが、ささいなことなのですが、これであれば「製剤は販売されていない」というほうがよいのかなという気がしたのです。

○青山座長 ありがとうございます。

事務局、ここで言いたいのは、徐放剤ではなくてすぐに消えてしまうので、これまでのFSH製剤は複数回投与しなければならない。今回は徐放剤なので、徐放化したものは今までまだ販売されていないということを言いたいわけですか。

○中村係長 そうです。

○青山座長 吉田和生先生、そういうことだそうなので、少し修文すれば大丈夫でしょうか。

○吉田和生専門委員 承認されていないということは、販売されていないわけですね。そこで販売に対してこれは承認されていないということになると、徐放剤ということをとれば、こちらとしては意味はとれるのですが、非常に何かがあるからだめなのだというイメージが強くて、さきほどからずっと気になっていたのです。

○青山座長 先生、そうすると例えば、ここを「製剤は上市されていない」などというような言葉であれば。

○吉田和生専門委員 どちらでも。販売に対して、販売されていないという今までないということが言いたかったのでしょうからという意味です。

○青山座長 事務局、お願いします。

○中村係長 もともとの申請者の資料では「製剤は上市されていない」と書いておりましたので、そちらで構わないと思います。

○青山座長 では、先生「製剤は上市されていない」に修文させていただきます。ありがとうございました。

そのほかいかがでしょうか。

舞田先生、お願いします。

○舞田専門委員 6ページに戻りましたので、ついでに30行目の評価の経緯についてなのですが、法律の条文が書かれているのですが、これは結局法律の条文にさかのぼって読めばどういう経緯で審査をしなければいけないのかはわかるのですが、このままの記載だと一体審査をする理由が何なのかよくわからないということになるのではないかと思うので、要はこの条文でどういうことを目的に、あるいはどういう理由で審査をするのかという、それを具体的に書いたほうがよろしいのではないかと思うのです。ほかの評価書はこの記載なのでしょうか。

○青山座長 事務局、お答えできますか。

○高橋課長補佐 記載としては同じような記載にしています。農林水産省で製剤を承認するに当たって、食品安全委員会に評価要請しなければいけないという法律に基づいていますのでこのような記載になっているのですが、もし何か具体的にこのほうがわかりやすい

という記載があれば、御提案いただけるとありがたいです。

○青山座長 恐らく、舞田先生の御指摘は、例えば先ほど議論したトリプトレリン酢酸塩だと、今回厚生労働省よりこれこれのインポートトランス申請に伴う残留基準値の設定に係る評価要請がなされているという説明で、法何々のという記載ではないということですね。

○舞田専門委員 今の御説明だと、例えば「同法第14条第1項の規定に基づき、本剤を承認するに当たり義務づけられた食品健康影響評価を行うことが要請された」とか、そういう記載でいかがかなという気がするのです。

○青山座長 ありがとうございます。

事務局、そのように一部文言を修正することで問題は生じますか。

○高橋課長補佐 もう一度お願いできますか、申しわけございません。

○舞田専門委員 よろしいでしょうか。「同法第14条第1項の規定に基づき、本剤を承認するに当たり義務づけられた食品健康影響評価を行うことが要請された」という表現です。

○青山座長 33行目です。

○高橋課長補佐 ありがとうございます。

それでは、今の御発言も参考にして、ほかの評価書の並びなども見て、少し整理したいと思います。ありがとうございます。

○青山座長 では、座長で少し預からせていただいて、文言を修文させていただきます。

毒性試験の前までの部分で、そのほかに何か御意見、御指摘がございますか。

では、安全性に係る知見の概要の9ページの3. 毒性試験以降について少しお伺いしたいと思うのですが、思いつくままで結構です。何かございますか。

座長からで恐縮です。9ページの12行目（2）単回投与毒性試験（ウサギ）ときているのですが、2日ごとに2回静脈内に投与したら単回ではないのではないかという気がするのですが、これは急性毒性与使いたくないというお気持ちはわかるのですが、何か先生方、よい言葉はありますでしょうか。

○中村係長 済みません。ここは「単回」ではなくて「2回」という表記で過去に記載した例がありましたので「2回」ということでどうでしょうか。

○青山座長 ありがとうございます。

では、単純に「単回投与試験」に対して「2回投与試験」ということで、特に間違いではないのでそれでよろしいかと思うのですが、何かもう少しスマートな言葉はありますか。特にないようでしたら「2回投与試験」でいこうと思います。

ありがとうございます。では「2回投与試験」ということで素直にお書きください。

その他、残留試験に移行してよろしいでしょうか。残留試験で、血中のpFSH濃度について記載があって、乳汁移行は少なくとも定量限界未満ですという記載がございますが、このあたりについて御意見はございますか。よろしいですか。

では、11ページの牛に対する安全性、これも投与部位の忍容性試験と安全性試験、臨床試験と続きますが、このあたりで表現も含めて何かお気づきの点はございますか。

また青山からで申しわけありませんが、19行目から20行目にかけてですが「発情後9～14日のいずれか1日から」この「1日」はなくてもよいのではないですか。「いずれかから、本製剤を1日1回3日間皮下投与」で、「9～14日のいずれか1日から」と言えなくもないのでしょうけれども、例えば英語だと「A day between 9～14」と書くかもしれないのですが、日本語にすると、そこで「A day」を「1日」と無理に言わなくてもよいのではないかという気がします。差し支えなければ「いずれかから」で言い切っていただけたらと思います。

そのほかにここまで何かございますか。よろしいでしょうか。

そうしますと、ここで申請者をお呼びして質問することになりますが、特にお伺いすることは。

小川専門委員、お願いします。

○小川専門委員 特にお伺いすることかどうかというところもあるのですが、この剤に関してもペプチドだということは認識しておりますが、全く経口の試験の記載がないという状況で、例えば何らかの形でこれが簡単に壊れるものであるというようなデータもないという状況で評価してよいのかというところですね。ほかの同じような剤との整合性という意味合いでもこれでよいのか気になります。現実的には恐らく問題ないと思うのですが、ほかの剤では分解されるとか、そういったことがデータとして一応示された上で評価をする形であったと認識しておりますので、遺伝毒性なども全くデータの記載がないという状況に関して、どのように考えたらよいのかは少しディスカッションしておく必要があるのではないかと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

そもそも水酸化アルミニウムを添加していないものについては、平成17年に既に議論しておりますね。事務局、そのときにどのような議論であったかなどは、今すぐには出ませんか。今の小川先生の御指摘に対して、例えばそもそも遺伝毒性がないとか、経口投与の試験がないとかということについて、何らかの議論があってその必要はないという判断が下されているのであればそれを踏襲する、もしくはそれに沿って考えるということによろしいのかなと座長は思ったのですが。

○中村係長 まず、再審査のときの評価なのですが、再審査の場合は毒性試験が出てきませんので、出てきた資料の範囲において安全性の知見があるかないかという観点で評価しているということ。

それから、過去に今回のように経口投与試験が全くないというものではないのですが、似たような例としては性腺刺激ホルモン放出ホルモン類縁体と、ジフテリアトキソイド結合物を有効成分とする製剤の評価は過去にした経緯はございます。

○青山座長 ありがとうございます。

恐らく小川先生の御指摘は、今後も含めて、タンパクであれば常識的に消化管中で分解されてしまうので、30 kDaを超えるようなものがそのままの形で吸収されて生理的機能を発揮する、あるいは活性を発揮するとは思えないとはいえ、何もなしで本当によいのか、原則論について確認したいという御指摘ですね。そうであれば、この化合物、アルミニウ

ム、水酸化アルミニウムが入っていないものは過去に動物用医薬品専門調査会で恐らく議論されたのであろうと思うので、過去の経緯がわかればということでお尋ねしたのですが、今、何か資料が手に入りましたでしょうか。

鋤柄課長、何かあれば。

○鋤柄評価第二課長 過去の資料が、この参考資料の中に入っております。アントリンの参照7というものを開きいただきたいのですが、これが平成17年の食品健康影響評価の結果でございます。中村から申しましたように、これは再審査でございますので非常に簡単な評価書にはなっておりますが、この1ページというところで、2の再審査における安全性に関する知見等についてというものがございまして、(1)ヒトに対する安全性について、主剤のFSHは豚の脳下垂体から云々となっておって、糖タンパク質であると。FSHは糖タンパク質であることから、経口投与した場合には効果がなく、したがって、食品を介した影響は認められないと考えられている。国際的にはFDAで経口投与では活性がないため、FSHの残留はヒトの消費にとって安全であり、毒性試験は必要ないと評価されている。EUでは「Substances generally recognized as safe」にリストされており、ADIやMRLの検討は行われていないといった評価が当時は行われているということでございます。この表現については、今回の剤の評価のところに、ほぼ同じような形で表現を使わせていただいているということになっております。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、小川先生、今後こういったケースが出た場合にどのように議論していくかということをもた日をも改めて少し議論するという宿題として考えておきますか。

○小川専門委員 今後こういうことがふえてくるのであれば、もう少しこういう場合はこれとこれさえあればよいということでもよろしいかと思いますが、今回に関しては、過去に評価したものと違いのみを検討すればよいということでも理解しました。

○青山座長 ありがとうございます。

○鋤柄評価第二課長 前回、こういうような評価をFSHについては行っているということでございますが、もしこの後、申請者も参りますので、もしこれに加えてさらに追加するような情報があれば、その新しい情報で我々が新しく評価するということは可能かと思えます。それは聞いてみるのは一つの手かと思えます。新しい情報がないということであれば、多分前回の評価を踏襲するのが一つの考え方だと思えます。そういったことで一つ質問してみるの、アイデアとしてあるのかもしれませんが。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、最初に前回の評価以降、毒性に関して新しいデータがあるかということと、あれば簡単に説明いただくなり、資料を提出いただくなり可能かを最初にお伺いすることでもよろしゅうございましょうか。

山添委員、お願いします。

○山添委員 聞くとすれば、今回のものと前回のものとの違いはアルミニウムが入っているということですね。結局アルミニウムが入った製剤でタンパクの加水分解とか、そうい

うものについて違いが考えられるのでしょうかとか、そういう形で聞いていただければよいのではないかと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

青木先生、お願いします。

○青木専門委員 同じ内容になるのかもしれないのですが、評価書にも書いてあるとおり、水酸化アルミニウムゲルについてはワクチンの添加剤として使用される限りにおいてはという表現があるので、逆に今回のFSHに添加された水酸化アルミニウムゲルがワクチンで添加されているものと物理化学的に同じであるか、相違はあるかどうかを確認する質問をしてもよいのではないかと思います。要は、ワクチンの添加剤と同じものであることをメーカーさんに確認して、あるいはどう考えているかということを知って、その回答を参考にして評価するということも考えられるので、そういった質問もよろしいのではないかと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

今、二つ出まして、一つ目が水酸化アルミニウムの添加によって何か作用なり毒性なりが変わるかという問題。作用が変わるか、徐放剤になったのでありますと言われるとそれまでなので、毒性について何か変化があると想定されるかということと、ワクチンの場合とはいうことはあるのだけれども、これはワクチンではないので、同等と考えてよろしいですかということですね。

これはもしかすると、青木先生に聞いていただくと上手に聞いていただけるかと思うのですが、先生、この二点について先生からお尋ねいただいてもよろしいですか。

○青木専門委員 はい。

○青山座長 ありがとうございます。

では、そのことをお尋ねするのと、もう一つは、これは豚からの抽出物なので、そのあたりについて例えば純度であるとか、私はそういう分野の専門ではありませんので、本当にFSHのみが極めて高純度にとれているのか、もしかするとおまけにLHも入っているとか、そういうことはないのかということに興味もあるし、そういう御指摘もあったようなので、それもお尋ねしたらどうかと思うのですが、よろしゅうございませうか。そういう質問の仕方でよろしいですかね。

では、それについては青山からお伺いするということでもよろしいでしょうか。

では、順番としては青木先生、青山でよろしいですか。

では、そのような形でお尋ねしたいと思います。

(申請者入室)

○青山座長 今日はどうもありがとうございます。

それでは、まず簡単に御所属とお名前等の自己紹介をいただいた後に、この化合物の承認申請された目的でありますとか、どのようなもので、あるいはどのような趣旨で開発したのかということについて、5分程度で簡単に冒頭で御紹介いただくことは可能でしょうか。よろしく願いいたします。

○説明者 わかりました。共立製薬の開発統括部の〇〇と申します。よろしく願いいたします。

○説明者 開発統括部で一般薬を担当しております〇〇と申します。よろしく願いいたします。

○説明者 この薬の主成分であります**FSH**、省略でおわかりと思いますが、これについては、昭和50年ぐらいにアントリンという商品で牛の繁殖障害に用いられておりました。豚の下垂体由来の**FSH**なのですが、正確ではないのですが、平成十何年かにずっと牛の過剰排卵処置で、**FSH**下垂体からとってきますと**LH**をかなり引っ張ってきてしまうのですが、その商品をアントリンで繁殖障害には使っていたのですが、過剰排卵には、**LH**をさらに取り除いたもののほうが胚の質がよいというのがアメリカのドナルドソンという方が学会発表されて、そちらのほうが主流だということで、我々は**FSH**を自社で製造しておりましたが、さらにカラムをかけて**LH**を除去していくという技術を生み出しました。それで、新たに牛の過剰排卵としてアントリン**R**というものを承認いただきました。その後、この商品、過剰排卵処置は一日朝夕2回、3日から4日ぐらい使用しております。過剰排卵をやられている方から、長年1回の処置でできないかということで、類似としまして、**PMSG**製剤というものは持続しますので1回の処置でよいということはわかっていたのですが、胚の品質とかというもので**FSH**のほうがよいということで、何とか1回でできないかというのが、正直申しますともう20年近く前からやられておりました。

最初はポリビニルピロリドン、こういうものを開発しようとしたのですが、これは発がん性の懸念があるなどということで断念したという経緯がございます。国の畜産草地試験場の方が、単純に言えばワクチンですね。そういうものを応用して、アジュバントということでアルミニウムゲルということで発見されまして、国の事業で3年ほどやりまして、その後すぐにそれが承認開発とは至らずに、それは単純にアルミニウムの量が多かったということで、これではとても承認はされないだろうということで、私どもはその後アルミの量を減らしたりして研究を続けておりました。

そういった経緯で、今回このアルミニウムゲルを用いた**FSH**製剤ということで申請させていただきました。とにかく最大の目的は数回投与しているところを1回で済むということで、圧倒的に現場からの支持が得られるということで開発してまいりました。

以上でございます。

○青山座長 ありがとうございます。

非常に短くわかりやすく御説明いただきまして、感謝を申し上げます。

私どもで一つ、二つ御質問させていただこうと思います。今、お話しいただいたことに関連すると思います。

1つ目は、水酸化アルミニウムが添加されたことについて、青木専門委員よりお尋ねいたします。

○青木専門委員 私から2点質問といたしますか、確認の意味も強いのですが、今回**FSH**に水酸化アルミニウムゲルを添加することによって、新たにでもよいですし、何か毒性など

に影響を及ぼす可能性なり、そういった知見がないかということが一点です。

もう一点は、今のご説明にもあったのですが、例えば不活化ワクチンなどでアジュバントとして水酸化アルミニウムゲルが使われていますが、今回徐放剤として添加する水酸化アルミニウムゲルと、ワクチンで用いられているアジュバントとしての水酸化アルミニウムゲルとの相違は何か、あるいは同じものと考えてよろしいのか、その二点についてお聞かせいただきたいのです。

○説明者 一点目は、アルミニウムゲルとFSHを混ぜてということの毒性なのですが、これはあくまでも牛に対してなのですが、事業で3年間いろいろ研究されている中で、特に毒性を生じるとか、そういう問題はございませんでした。また、臨床試験など、そういうものでもありません。

ただ、研究しているときに、そのアルミの量を減らさなければいけないという観点は、研究していたときは今の10倍量ぐらいやっておりました。打ったところ、結構腫れるのです。それを解消するという行為はありました。そういう毒性はありました。

2点目です。これはFSHも糖タンパクですが、タンパク、病原微生物もタンパク質という観点からしますと、それに水酸化アルミニウムをつけるということからすればワクチン、私はワクチンのほうは専門でないのでわからないのですが、体内に入ってどう作用していくかはワクチンと同じと私は考えております。ただ、通常ワクチンの場合は抗体を上げるということになりますが、このFSHは、当然抗体がFSH単体でももちろん抗体ができるのではないかということはあると思いますが、ここができにくい。FSHはそもそも抗体ができにくいという文献がありますが、これを用いても抗体ができないというところが、一つ発見の経緯でございます。

○青山座長 ありがとうございます。

青木先生、よろしいでしょうか。あるいは何かあればお願いします。

○青木専門委員 済みません。繰り返しになるのですが、つまり同じと考えてよろしいということですか。

○説明者 そうです。

○青山座長 ありがとうございます。

もう一つ私から、先ほど少し最初の御説明にも出ましたが、豚の下垂体から抽出するとすると、LHを含めてほかのペプチドシグナルですとか、あるいはその他のコンタミがまじる可能性があるのではないかということを私どもは感じておりました、今、全て力価での評価になっているものですから、おおむね、今、生成の過程で純度としてどれぐらいものをおとりになられているかということをお教え願いたいと思ったのです。

○説明者 残念ながら、私どもはもちろん泳動をかけてFSHのバンドなどを確認しておりますが、純度の解析まではしてございません。ただ、LH側、これのほうは原薬の規格として設定しております、重量換算で1%以下という規格を設定してございます。この1%以下というのは、まず、もちろん活性は精製した後にそのものの活性がなくなるということはないと思いますが、その量が生体に与える量はほとんどないのかなと考えております。

○青山座長 ありがとうございます。おおむね知りたいことは理解できました。

先生方、そのほかにお尋ねになりたいことがなければこれでおしまいになりたいと思いますが、よろしいでしょうか。

では、今日はどうもありがとうございました。

○説明者 ありがとうございます。

○説明者 ありがとうございます。

(申請者退室)

○青山座長 それでは、審議に戻りたいと思います。

今、質問に対するお答えをいただきましたが、青木先生、山添先生の御指摘あるいは御質問なのですが、必ずしも明快ではなかったのですが、ワクチンに添加する水酸化アルミニウムと本質的に同じものであると少なくとも申請者は理解していらっしゃるということは理解できたように思いますが、先生方いかがでしょうか。

青木先生、何かコメントがありましたらお願いします。

○青木専門委員 確かに明確ではない。質問されたほうも難しかったと思いますが、同じ扱いなり同じ考えなりが聞けたので、それらを示すようなデータが提出されるとまた少し違うのでしょうかけれども、この専門調査会で既に評価済みであるワクチンの添加剤としての水酸化アルミニウムの知見を適用するのは十分可能だと思います。メーカーさんから直接確認できましたし、新たな知見も、まず無いということですね。これ以上何か質問するといったことには、私はなりませんでした。

○青山座長 ありがとうございます。

それから、純度につきましても、思ったよりよいのかなというのが正直な印象で、なかなかLHを抜くのは共通鎖があって難しいと思うのですが、ウエート比で99%は確保できていて生理活性が出ないことはほぼ確認がとれているという御説明でしたので、逆に言えば、毒性を考えるとときにその他不純物については大きな懸念はないのかなというのが正直な感想であります。

先生方、今の質疑応答を含めて、これまでの記載なり、あるいは追加の記載なりが必要だというような御意見がございましたら遠慮なくお聞きしますが、よろしいでしょうか。

舞田先生、お願いします。

○舞田専門委員 9ページの毒性試験の表1が何も説明がなくてよくわからないというのが実感なのですが、投与後の症状というのは、一過性の局所的な症状という意味なのでしょうか。

○中村係長 提出されている資料にこれ以上の記載がないので、わからない状況です。

○舞田専門委員 それと、回復時間というのは左側の欄の症状が回復する時間なのか、それとも何か別の所見からの回復時間なのかというので、このデータの意味が全く読み取れないなということなのです。

○青山座長 事務局、厳密に真面目に見ると、例えば貧血などとどうやって判断したのかとか、言われてみれば、貧血になったのだけれども2〜3分で回復しましたというのはどう

いう貧血なのだから、ちょっと疑問が残ることは事実ですね。

このデータは、さきの水酸化アルミニウムを含まない化合物のときにも使ったものですか。

○中村係長 これはその評価よりもさらに前に申請者が初期の製剤の申請時に、提出した資料になっております。

○青山座長 さて、どういたしましょうか。少なくとも死亡はなかったということを強調したいのだろうと善意には解釈されますが。

○高橋課長補佐 もしよろしければ、まだ申請者がいらっしゃるようでしたら、もう一回質問をしていただくということでもよろしいですか。確認してみます。

○舞田専門委員 これはパブリックコメントを出したときに、このテーブルだけで出すと貧血という症状があって、これは毒性なのではないかという意見が出てくると思われます。それに対する回答を準備しなければいけないと思うのです。

○青山座長 では、舞田先生から、この表を出してはまずいのですか。

○中村係長 タブレットのアントリンの参照1及び2が①から⑦まで、トリプトレリンのほうの参照31の後から入れておまして、その参照1及び2の⑦のPDFの一番最後のページとその前のページですか。参考資料5と参考資料6というものが原著になります。

(申請者入室)

○青山座長 大変申しわけございません。今、議論しておまして、せっかくお見えになっているのであれば、かなり古いデータについてですが、可能であれば確認したいことがもう一点ございましたので、まことに申しわけございません。ひとつおつき合ください。

舞田先生、お願いします。

○舞田専門委員 御提出していただいている資料の参考資料の5はおわかりになりますか。この中で、尾部血管に注射をされて、投与後の症状として、貧血という症状が記載されておりますが、この貧血はどのような基準で判定をされたのかということなのです。

○説明者 これについては、この試験を担当した者が大分古い方で、私は携わっていないので、大変申しわけないのですがお答えできません。済みません。

○青山座長 ありがとうございます。わかればということでお伺いしたのですが、私どもの単純な疑問は、それなりの貧血なら貧血で診断基準があると思ったので、基準はどうかということと、回復時間が極めて短くて、マウスを使った実験で2～3分で貧血になった治ったというのをどうやって判断されたのかなということがわかればお伺いしたかったということです。

○説明者 そこまでは、申しわけありません。

○青山座長 どうもお呼び立てして申しわけございませんでした。ありがとうございます。

(申請者退室)

○青山座長 須永先生。

○須永専門委員 一つ前のところに体が白くと一言書いてあります。

○青山座長 ありがとうございます。

ddyはアルビノですね。皮膚が。

○山添委員 貧血ではなくて、血管収縮によって一時的に白くなって戻っただけで、これは貧血と書いておくのはまずいかも知れない。

○青山座長 ありがとうございます。

結果的にはお答えいただかなくて須永先生が見つけてくださったので、むしろこの表をこのまま載せないほうが誤解されないためにはよろしいのではないかと思うのですが、これは表を改ざんするのはうまくないですか。貧血を削除してしまうか、貧血のところ貧血ではないという脚注をつけるという変な話ですが。

○山添委員 昔のものに出ているのでしょうか。前のときには。

○中村係長 前の評価書には何も記載されておりません。

○青山座長 「6日間観察したが、死亡例はなかった」でやめてしまって、表は削除というのが最も穏やかだと思うのですが。

これで貧血ではないということが確認できたので、毒性の懸念はむしろ払拭されたと思うのです。そうであれば表は削除でいかがでしょうかと思うのですが、先生方、何か妙案はございますか。よろしゅうございますか。

では、表を削除でいかがでしょうか。

では、これで説明を受けてここまでは同意できたと思いますので、最終的に、最後は食品健康影響評価にいきたいと思います。

事務局、最後は短いですが、よろしく申し上げます。

○中村係長 13ページから、食品健康影響評価になります。

本製剤の主剤であるpFSHは、糖タンパク質であり、ヒトが経口的に摂取しても、消化管内で分解され、失活すると考えられ、食品を介したヒトへの健康影響は無視できると考えられる。

本製剤に使用されている添加剤は、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合のヒトへの健康影響は無視できると考えられるとしております。

8行目から残留試験の結果を記載しております。黒毛和種においては投与12時間後、ホルスタイン種については投与8時間後で最高値を示し、その後減少し、96時間後において検出されたものはわずかであったとしております。

11行目から乳汁移行試験の結果を記載しております。乳汁からはpFSHは検出されなかったとなっております。また、本製剤の安全性試験及び臨床試験においても安全性に係る所見は認められなかったとしております。

まとめまして、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と考えられるとしております。

送付させていただいたときよりも文言を若干修正しておりますので、御確認のほうをよろしく願いいたします。

○青山座長 ありがとうございます。

修正部分は、この赤字の部分だけです。結論は、ここの最後にありますごとく、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と考えられるということでもあります。

先生方、この結論につきまして御異議はございませんでしょうか。

ありがとうございます。文言につきましても、この短いパラグラフは大丈夫かなと思いますが、この時点で何かお気づきのことがございましたらお伺いいたします。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。そういたしましたら、一部文言について宿題が残りましたが、本製剤に係る食品健康影響評価につきましては、動物用医薬品専門調査会において審議を行った結果、本製剤については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することが適当と考えられるという結論にしたいと思えます。資料3に基づきまして、報告書を取りまとめますので、先生方、どうぞよろしく願いいたします。

それでは、事務局、そのように作業をお願いいたします。

○中村係長 本日御意見をいただきました内容について、座長と相談を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をいただきたいと思えます。先ほどのトリプトレリン酢酸塩についても同様にさせていただきます。

本案については、委員会に報告後、意見、情報の募集の手続をいたします。意見募集で寄せられた意見の対応については、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えますので、よろしく願いいたします。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、本件はこれで議論終了とさせていただきます。

続きまして、議事の(3)に移ります。「その他」ですが、事務局、何かございますか。

○中村係長 それでは、机上配布資料1-1、机上配布資料1-2、机上配布資料2を御準備ください。

机上配布資料2に基づきまして、厚生労働省よりフルアズロンの暫定基準の設定の見直しについて報告がございましたので、ここで報告させていただきます。

机上配布資料1-1を御用意ください。

10ページをご覧ください。

審議の経緯でございますが、平成25年3月に厚生労働省より暫定基準の見直しに係る残留基準の設定に係る食品健康影響評価について要請があり、平成27年に厚生労働大臣宛てに食品健康影響評価を通知しております。

3ページに戻っていただきまして、フルアズロンでございますが、用途はダニの駆除剤でございます。

6ページをお願いいたします。

3. ADIの評価とございますが、2年間の発がん性の無毒性量4.3 mg/kg体重/日に安全係

数100を用いまして、ADIを0.043 mg/kg体重/日と設定しております。

8ページをお願いいたします。

網かけになっている部分が暫定基準ですが、こちらを左のカラムの基準値案にするという
ことで、変わらないということになっております。

9ページをお願いいたします。

別紙2として暴露評価が記載されておりますが、いずれもADI比は10%未満という結果
になっております。

報告は以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

この件につきまして、もしも御質問やコメントがございましたらお伺いしたいと思いま
すが、いかがでしょうか。

特にございませんか。

ありがとうございます。

その他、事務局、何かありますか。

○高橋課長補佐 特にございません。

次回の調査会は7月22日の金曜日の午前を予定しております。改めて御連絡差し上げま
すので、よろしくをお願いいたします。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、これで本日の議事は全て終了いたしましたので、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)