

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

第 11 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 16 年 5 月 21 日（金） 10:00～12:02

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) エトキサゾールに関する食品健康影響評価について

(2) プロゲステロン及び安息香酸エストラジオールを有効成分と

する牛の発情周期同調用膣用挿入剤に関す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)

三森座長、青木専門委員、井上専門委員、江馬専門委員、大野専門委員、
嶋田専門委員、鈴木専門委員、津田専門委員、長尾専門委員、中村専門委員、
林専門委員、藤田専門委員

(食品安全委員会委員)

寺田委員長

(事務局)

村上評価課長、大石課長補佐、平野係長

(オブザーバー)

農林水産省、厚生労働省

5. 配布資料

資料 1 意見聴取要請（平成 16 年 5 月 20 日現在）

資料 2 指摘事項回答

資料 3 エトキサゾールの食品健康影響評価

資料 4 プロゲステロン及び安息香酸エストラジオールを有効成分とする
 牛の発情周期同調用膣内挿入剤に関する食品健康影響評価について(案)

6. 議事内容

○三森座長 おはようございます。ただいまから、第 11 回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

 本日は、明石専門委員、菅野専門委員、寺本専門委員の 3 名が御欠席でございます。したがって、12 名の委員が御出席でございます。

 また、本日は、食品安全委員会から、寺田委員長に出席いただくことになっております。

 では、議事に入りたいと思います。本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元に「第 11 回動物用医薬品専門調査会議事次第」が配付されておりますので、御覧いただきたいと思います。

 本日の会議は、開催通知でも御連絡いたしましたように、非公開での開催となっております。議題に入ります前に、事務局より議事資料などの確認をお願いいたします。

○大石課長補佐 本日の議題についてでございますが、お知らせしたとおり「エトキサゾールに関する食品健康影響評価について」、

 「プロゲステロン及び安息香酸エストラジオールを有効成分とする牛の発情周期同調用膣内挿入剤に関する食品健康影響評価について」の 2 点でございます。

 なお、この会議は先ほども座長からありましたが、「食品安全委員会の公開について」に基づき、企業の知的財産等が開示され、特定の者に不当な利益もしくは不利益をもたらすおそれがあることから、非公開で開催しております。なお、本会議に関連する情報としては、議事次第の下の方に記載があるような取扱いになります。

 資料の方ですが、議事次第、委員名簿、座席表があるかと思います。

 資料として、配付資料一覧にあるとおり、4 種類お配りしてございます。

 また、参考資料の冊子と個別の論文が 2 報。

 本日、御審議いただく申請資料の概要の冊子をお配りしてございます。さきに郵送させていただきました、申請者作成の厚い資料についても同様に、今回、ブリッドについてお配りしておりますので、御利用いただければと思います。

 資料 1～4 について、内容を説明しますと、資料 1 は「意見聴取要請」についてございまして、現在、農林水産大臣及び厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに意見を求められたもののうち、当調査会で審議することが適当とされた案件の一覧でございます。

資料2でございますけれども「指摘事項回答」ということで、エトキサゾールにつきまして、前回の審議の後、2点を指摘しておりまして申請者に回答を求めておりましたが、先日その回答がまいりましたので、お配りいたしましたものです。

資料3は、同じく「エトキサゾールの食品健康影響評価について（案）」でございます。こちらでも以前御審議いただいたものにいただきました意見等を反映して修正したものでございます。

最後、一番大きな資料4というものがございますが、これが「プロゲステロン及び安息香酸エストラジオールを有効成分とする牛の発情周期同調用膈内挿入剤に関する食品健康影響評価について（案）」でございます。これは、新たに食品健康影響評価の要請があったものですが、本編と別添1、2といった3部構成になっておりまして、前もって送付いたしておりますが、加筆修正等を加えてございます。

次に、参考資料。緑色の冊子でございますが、この内容を御説明しますと、1番が前回の藤田委員より提供いただいた資料でございます。

2番が、ホルモンについてのJECFAのモノグラフ及び、3番がその仮訳。

4番が、ECのSCVPHの報告書。

4番が2002年の報告書で、5番が1999年の報告書でございます。

6番が、イギリスのSGVPCの報告書。

7番が、オーストラリアの総説2003年版でございます。

そのほかホルモン関係といたしましては、個別の論文を2報お配りしておりますが、これはそれぞれ後ほど御審議いただきます、プロゲステロン、エストラジオールに関する論文でございます。

概要の冊子はエトキサゾールと繁殖周期同調剤の概要をピンクの冊子でお配りしてございます。

資料については、以上でございます。

○三森座長 それでは、議題1に入らせていただきます。

エトキサゾールの食品健康影響評価についてであります。まず事務局から説明をお願いいたします。

○大石課長補佐 それでは、御説明いたします。資料2を御覧いただきたいと思っております。

先ほども申しましたが、エトキサゾールにつきましては、第2回の調査会におきまして御審議いただきまして、資料2の1枚紙の上の「指摘1」というところ。「製剤に溶解補助剤として含有されている、〇〇を動物用医薬品に用いることについての所見」という指摘。

2枚めくっていただいて、4枚目。上の方に「指摘2」とございますが、エトキサゾール毒性試験に使用された投与方法と、よく溶ける溶媒に溶解して投与した場合とにおける吸収率の違いについての所見ということで、2つの指摘をしております。

今回、回答書が来ておりますが、それが資料2でございますが、その回答の趣旨を簡単に申しますと、「指摘1」につきましては、ラットの代謝試験から推察すると、指摘のあった残留溶媒ガイドラインの値を超えることはないというような回答でございます。

「指摘2」の方については、エトキサゾールは、ある種の有機溶媒には可溶だが、コーン油等の油には溶けないデータが得られたため、サイドエフェクト等を考えて懸濁で実施したという回答でございました。

申請者からの回答は以上でありましたが、この内容についてコメントいただければと思います。

○三森座長 申請者からの回答は資料2であったということでありませけれども、これについていかがでしょうか。

どうぞ。

○藤田専門委員 まず、「指摘1」なんですけれども、その回答の中に、2ページ目にありますけれども「FIG. 2」その下の文言が書いてありまして「図に示しますように、ラベルの位置にかかわらず血中濃度は静脈内投与の1時間後にほぼ初期値の50%程度に下がっていますので、本化合物の代謝は比較的速やかに行われると判断できます」ということが書いてありますけれども、この静脈内投与の血中濃度、時間曲線の解釈の仕方が全く間違っております。これは、二相性になる、これは α フェーズと β フェーズで、最初のこの α フェーズというのはむしろ血中に入ってすぐですから、それが体の中に分布するために血中から消失していく経緯を示しているんですね。

その次の、ゆっくり減っていくというのが、これが代謝で減少したり、肝腎排泄で減少していくという血中濃度からの消失のカーブです。ということで、 α フェーズにおいて1時間で半分になるからという表記の仕方は全く間違っていると思います。もし、私の解釈の仕方が間違っていたら、大野先生、いかがでしょうか。

○大野専門委員 藤田先生のお話のとおりだと思います。

○三森座長 ということですが、その「FIG. 2」の50%にまで下がるということについては誤りだということですが、そういったしますと、藤田先生、これについてどのようにコメントを返すべきとお考えでしょうか。

○藤田専門委員 誤りだということ、とにかく回答してやらないといけないというふう

に思います。

これに添付されている3枚目の裏側以降、これが基になった文献の訳だと思っておりますが、どこかに書いてありましたけれども、そこにも半減期が何時間という形で書いてありまして、1時間ということはございません。6時間とか9時間とか、そういう値の半減期がどこかに示してあったと思いますけれども、ちょっと今、場所が見つかりませんけれども。

○鈴木専門委員 今、 α 相、 β 相のプロット、T-half α というのとT-half β についての一般的な御解説があったと解釈しておりますけれども、これはきちんとした α 相の半減期、 β 相の半減期というのは、数値としてどのくらいになるかというのをきちんと見ないと、なかなか解釈が難しいものです。特にT-half β のところというのは長期間連投した際にもうにもT-half β が長ければ蓄積性が疑われるといったような性格のものでして、それに対しての話がどうなのかというところで、解釈上の問題について、こちらからサジェストしてやった方がいいのではないかとふうに、私は思います。表1のところ、ちょっと読みにくいのですが、図1と比べますと基本的に血液をベースにして、どのくらい他の臓器のところに分布したり減少したりするかということが読み取りにくいわけですが、その辺のところと併せて蓄積性みたいなものがあるのかなのかというところがどう解釈されるかというところで決着を付けてやれば、具体的になるのではないかなと考えています。

○三森座長 そうしますと、今、鈴木先生からの御指摘がありますけれども、テーブル1でも血中レベルとの対応という面がよくわからないということですか。

○鈴木専門委員 テーブル1はね。

○三森座長 そうですね。それと蓄積性があるかどうかということが「FIG. 2」からはわからないということでしょうか。

○鈴木専門委員 恐らく、この曲線からすると、私自身は縦軸のところとか、ログになっているので、若干数値が見えなくて、正確なことは言えないんですけども、直観的にはそう問題ないかなというふうには思っています。要するに、分布層の半減期というのは非常に短いので、しかも比較的大量に出してしまうので問題ないというふうには見えるんですけども、数値上いろいろ確認した方がいいのかもしれないですね。

○三森座長 という御意見が出ておりますけれども、この指摘1に対して回答を今回されている内容については、まだ不備があるというふうなことでよろしいでしょうか。今の藤田委員と鈴木委員からのコメントを集約して、再度、申請者の方にコメントを出すというところでよろしいでしょうか。

どうぞ。

○藤田専門委員 追加よろしいですか。実は、前回いただいた資料で〇〇のADIが0.25 mg/kgであるというのが既に示されておりますので、それと比較して回答していただくというのが妥当かと思うのですが、それで〇〇が提供したものでは、牛の組織の分布のデータがなく、今、指摘されましたように、ラットの血中に投与した後の分布の状況で全身にほぼ均一に分布するというようなことから回答しているわけですが、その分布もラットにおける分布と牛における分布を10日のものとして、同じものとして解釈しております。それから、ヒトの最大摂取量を0.0048 mg/kg 体重/日ということで考えておられるようなのですが、0.0048 mg/kg 体重/日がヒトの摂取量と比べて安全であるというふうに解釈されていますが、ラットと牛の間での換算するためには安全係数が必要になると。種を超えて換算しておりますので、安全係数を考慮する必要があるのですが、それは全く考慮しないで回答されておりますので、そこが問題かなと思います。

もし、ヒトに対する安全のときには種を超えますと、100 をかける、あるいは100 で割るということをやりますから、もしそのようなところを行うとすると、ヒトの摂取量が0.0048 mg/kg 体重/日ではなくて、0.48 mg/kg 体重/日ということになって、0.25 mg/kg 体重/日というADIを超えてしまうという形になります。

○三森座長 どうぞ。

○鈴木専門委員 私は、藤田先生ほど厳格に種差といったようなものについて見る必要があるかどうか。特にこの牛の問題で皮膚に滴下するような製剤ですから、恐らく吸収されるとしても、ごくわずかでしょうし、というようなこともいろいろに考えておまして、私が指摘したのはラットの話のことで恐らく推測はできるだろうと。そのときに数値上の問題として少しきちんと出してくれさえすれば、これで恐らく安全性は担保できるのではないかというふうに考えているということなので、ちょっとその意味で最終的な結末のところが変わってくるのかもしれない。

実際上は、表1のところでは、血管中に投与していますから面白い変化が出てくるのですが、特に消化管のところは、この場合、血行由来で、ある程度ほかの臓器よりもたくさん出てくるというようなことがあって、これはある意味では面白い。排泄経路の話に直接関連することではあるのですが、このことを牛のような4つ胃袋がある動物で考えた場合にどうなるかということなのですが、用量と体重等の関係とを考えると、恐らく牛にどのくらいという話になって、ここはたしか多少計算している部分があると思うのですが、恐らく、最大でも相当低い量になってくるだろうと思うので、その意味

では学問上と言いましょうか、その点で興味があるけれども、あまり問題にしなくてもよいのではないのかなと感じています。

○三森座長 どうぞ。

○藤田専門委員 先生のおっしゃるとおりかもしれませんが、今、私が言ったのは彼らの論理にのっとって、彼らの土俵で話をすると、そういうことになるということです。また別の観点からしますと、これはポアオン製剤ですから皮膚から吸収される。しかも、〇〇というそのもの自体は経皮吸収の促進剤ですから、これをエトキサゾールの溶媒に使ってしまったということに問題があると思うのですが、そうすると〇〇自身は経皮吸収の促進剤であるということからしても、経皮吸収は非常にいいと。

また、エトキサゾールも経皮吸収されるということになりますと、吸収された部位にかなり多く蓄積するのではないかとということが考えられます。特にエトキサゾール自身は非常に脂溶性で水に溶けにくいということでありますと、皮下の脂肪あるいは筋肉中に蓄積してしまっていて、むしろ血中の方には出てこないということがあり得るかと思うのですが、そのような状態を考えますと経皮吸収された皮下の部分の可食部に多く蓄積して、全身の方には分布していない、血中には出てきていないという状態が起こるということでも、その可食部を人間が食するということはある得るわけですから、問題が残るのではないかとこのように考えます。

○三森座長 今の藤田委員のお話ですけれども、要約いたしますとポアオン製剤で牛の背中に滴下するわけですが、その滴下剤の中には〇〇という経皮吸収促進剤が使われていて、その中にエトキサゾールが入っているわけですね。したがって、経皮吸収を非常にしやすい状態でポアオンするわけですので、牛の皮膚が厚くても、そこから中に入りやすいのではないかと。そこで入って行って、ポアオンしたところの直下の皮下織、これは食用組織になると思いますが、そここのところに蓄積している可能性があるのではないかと。このデータが今回の申請者からいただいているデータにはないということですね。それを見ない限りは、食の安全という面から行くと担保できないのではないかとこの御意見でございます。

もう一点は、ラットと牛で分布が違うのではないかと。鈴木委員は、ラットの場合で全体の予測はできるのではないかとおっしゃっていますが、藤田委員は、牛とラットでその吸収分布は違うのではないかと、その辺のこともあるということでございます。そういうふうなことから、少なくともポアオンした皮下組織における、このエトキサゾールと〇〇がたまっている、蓄積しているということであると、ちょっと話が別になりますねという

ことですね。もし、そこに蓄積していないということであれば、そこから先はそれほど問題はなかろうというふうなことだと思いますが、いかがいたしましょうか。

御意見がないようであれば、その食用組織にもしかして蓄積しているということであれば、やはり食の安全という面から行きますと、そのところは担保せざるを得ないということだと思いますが、そのために申請者に牛を用いた、そういう吸収試験と言うんでしょうか、その皮下組織における、筋肉までも入りますか、藤田先生。

○藤田専門委員 脂溶性ですから、脂肪が一番多いと思うのですが。

○三森座長 脂肪のところを見ていただいて。

○藤田専門委員 皮筋とか、そういう皮膚の直下のものも食べますので、その辺、皮筋、あるいは、勿論、脂肪組織を調べていただくといいと思います。

○三森座長 皮筋と脂肪組織、その辺の蓄積度を見るということを当調査会としては、どうぞ。

○中村専門委員 そうなのですけれども、前にウサギか何かで毛を取ってやってみて、それで何でもなかったというような所見もあったように思うんですよ。

○藤田専門委員 それは血中濃度ですよ。血中濃度を見て何も出てきてないというお話で、私が言っているのは筋肉や脂肪に蓄積してしまって、血液の中には入らないのではないかということです。

○中村専門委員 何か、肉眼的には何もなかったというような。前の資料で、それで牛の皮は厚いからいいのではないかというふうに思っていたのですけれどもね。

○三森座長 前はこの〇〇、〇〇というものについて、どのぐらいの吸収性があるかということについては、データはなかったような感じが。

○中村専門委員 製剤の話でしたね。この単品の話ではなかったですね。

○三森座長 そうですね。それから、今回までの間に今の〇〇が非常に経皮吸収がいいものであるということがわかってきて、それに溶かされたエトキサゾールもポアオンした皮膚直下に入っているのではないかということです。これが今わからないですねと。その皮膚直下の脂肪織に蓄積していないということであれば問題はないというところに落ち着くのではないかというふうに思うのですが、そこがわからないということですね、藤田先生。

○藤田専門委員 そうです。

○三森座長 御異論がなければ、その方向性で申請者の方に当調査会から、その蓄積性について調べていただきたいということコメントを出すことになりましたが、よろしいでしょうか。

○鈴木専門委員 念のためにちょっと。ピンクの資料のエトキサゾールのところで、131ページに吸収等試験成績に関する資料というのが出ていまして、これについては塗布部位が背中の中線のところでということで、滴下後4時間、1、3、5、7日後ということで、血中と皮膚表面上の残留を調べたデータがあるようでございます。

この場合、彼らの結論は吸収試験として血漿中への移行がないというふうに言っているのですが、皮膚のところも塗布部位から大分流下して分布するのというようなことが書いてあるのですけれども、このデータについて、どういうふうに解釈すればよろしいのでしょうか。

○藤田専門委員 私は、これを考えたときに、血中に出てきていないというのは当然ではないかなと。要するに、非常に脂溶性の物質であって、皮下には脂肪があるから、その脂肪の方に蓄積してしまって血液の中に出にくいということから、そのようなことが起こっているのではないかということだと思います。

あと、皮膚の表面に残っているというのは、確かに残るだろうと思います。

○三森座長 このデータから行きますと、脱脂綿でふいたところの皮膚のところには残っているけれども、血漿中にはほとんど入っていないというデータですね。藤田委員がおっしゃるのは、そのポアオンした皮下組織のところに停滞しているのではないかと。血中に行かない可能性があるのではないかとということですね。それが見えないということです。

そこにほとんど皮下組織に蓄積していないということが保証されれば問題はないと、そういうことでしょうか。

○藤田専門委員 そのとおりです。

○三森座長 鈴木先生、よろしいでしょうか。

○鈴木専門委員 よろしいというか、そういう疑いがあるのであれば、仕方がないということにはなりますね。

○三森座長 そうしますと、牛を使うということになるわけですがけれども、どのくらいの頭数を使った試験を必要とされるのでしょうか。藤田委員から御意見をお伺いしたいと思います。

○藤田専門委員 かなり難しいと思うのです。コスト等の関係もあって難しいかとは思いますが、恐らく投与後、吸収がマキシマムになる時間がわかりませんので、継時的にある程度やらなければいけない。もし、そこに残留するのであれば、残留がどのくらいの休薬期間を置けば消えるのかというデータが必要だと思いますね。ポアオンしてから48時間は出荷するなということが書けるのであれば、そういうふうになりたいと思うのです。

ね。ということで、少し継時的に測定する。測定するといっても、その都度、牛を犠牲にしなければならないということになりますから、かなりお金がかかる実験にはなるかと思うのですけれども、そのようなことをしなければいけないのではないかなと。

例えば、2時間、4時間、そのぐらいが吸収のマキシマムになるとすれば、それから48時間とかその程度のことはやられたらいかがかなというふうに思っています。

○三森座長 それはコメントの中に入れてみましょうか。2時間、4時間、48時間後という、そこまでは不問にしておきましょうか。あくまでも申請者にお任せして、申請者が試験計画を立案されたところで、申請者が当調査会にこのような内容で実験をするというプロトコールを見せていただいて、そこでコメントをするようにいたしましょうか。

○藤田専門委員 その方がよろしいのではないですか。

○三森座長 では、そういう形でやや費用がかかることですが、食品の安全ということから見れば、その辺の疑問点をクリアーした上で当調査会としては承認したいということですね。

○藤田専門委員 食の安全だけではなくて、動物の命ということもありますけれども。

○三森座長 それもあります。

では、事務局、よろしいですか。

○大石課長補佐 では、申請者に再度確認を求めるということにしたいと思います。

○三森座長 それともう一つ、今の資料2の「FIG. 2」のことについては、何かコメントは明確な文章をつくった方がよろしいでしょうか。

○藤田専門委員 解釈が間違っていると思いますので、この解釈の仕方だと1時間以内に半分に濃度が減ってしまうという書き方ですから、それは血中からの消失の濃度としてはそうなのですけれども、これがそのようにして代謝が速いというふうに「本化合物の代謝は比較的速やかに行われる」という書き方をしていますので、これは間違っているかなというふうに思いますので、分布層の減少の α 層の減少の仕方から代謝が速いという解釈はできないと。

○三森座長 そうしますと、この案文については事務局と藤田委員で相談したものでつくっていただけますでしょうか。

○藤田専門委員 鈴木先生、いかがですか。

○鈴木専門委員 私は、この図1から見る限り、T-half α と T-half β のことについては、T-half β は図から見ると3時間程度ですね。

○藤田専門委員 T-half β のあれは、3枚目の裏側の要約のところC14ラベルで7時

間。トリチウムラベルで 9.9 時間と。

○鈴木専門委員 どこですか。

○藤田専門委員 3枚目の裏側ですけれども。

○三森座長 要約のところですね。

○鈴木専門委員 それで見ると6時間か7時間程度ですか。

○藤田専門委員 7時間と9.9時間というふうに書いてあります。

○鈴木専門委員 それだったら比較的短い方に薬物としては入るのだと思います。要するに、そのくらいの話のところでは連続投与を繰り返していくというようなことをして、Tハーフ β よりも長期間の間隔であれば、ほとんど上がっていく、蓄積するというようなことはどちらかと言うと考えにくいのです。だとすれば、このところは図1についてはTハーフ α とTハーフ β を計算して数値で示せというだけで、私は足りると思います。

○藤田専門委員 そういう言い方でよろしいか思います。ただ、 α 相のTハーフでもって代謝のものを言うてはいけないということをちょっと。

○三森座長 そうしましたら、その図2については、Tハーフ α 、 β について計算して、その数値を示すことというコメントでよろしいでしょうか。

○藤田専門委員 そして、その解釈をせよという。

○三森座長 その解釈をせよ、ですね。

というコメントを出すということによろしゅうございますか。

○藤田専門委員 それから、回答2の方に行ってよろしいですか。指摘事項に対する回答2ですけれども、これについては懸濁あるいは粉末混餌と、よく溶ける溶媒に溶解して投与した場合とにおける吸収率の違いについて所見を述べよということで、回答は、よく溶ける溶媒に溶解して投与した場合の実験をやっておりませんという回答なわけですけれども、先ほど、経皮吸収されて残留がどのくらいあるかという試験を行っていただくのであれば、このことについては余り問題にはならないかとは思いますが、やはり非常によく溶けた状態で薬物が分子状になっている状態で油の中に溶かされている状態であるとすれば、非常によく吸収されて、結局それに基づいた毒性試験とかいうもののNOEL等は非常に小さい値になると思うのです。それはあまり溶けていない状態で、粉末の状態での吸収率と全く吸収率が変るといいますが、今回の試験ではCMCに懸濁した微粉末のものしか実験していないということがあって、もし、筋肉や油に残量している状態で人間が食べるというのは、残留の状態というのは既にそういうものが溶け込んでいる分子状になっていますから、非常に吸収されやすい形でヒトが取り込むということで、吸収

がいいという形になりますので、それと等価の状態で試験するのは当然だろうというふうに考えて、このような指摘をしたわけですけれども、それについての具体的にどうだという返事はなかったということで、このことについては、なぜこういうことの質問をしたのかということだけは回答に入れておいた方がいいのではないかなというふうに思います。

後から出てくると思うのですけれども、プロゲステロンの吸収の話のときに少し剤形の違ったもので吸収の試験をやっております、プロゲステロンも非常に溶けにくいものです。それで、経口投与をやっているのですけれども、粉末の状態とマイクロナイズドした粉末ですね。粉末を更に細かくしたミクロ状にしたもの。それを油の中に溶かしたものと、粉末で油というような試験をやっていますが、そうすると大体、吸収のマックスで3倍違います。吸収に要した速度としてはマイクロナイズドされたものと半分になったのですね。だから、吸収が速くて、吸収された濃度のC_{max}は3倍になっているというデータがプロゲステロンの方でも出ておりますので、そういう吸収というか、投与するときに試験に使った剤形によってバイオアベイラビリティが大きく異なるということになりますので、今後そのようなことについても、この委員会で何て言うのですか、指針とバランスをどういうふうにとっていくかというのは、この委員会で決めなければいけないことかもしれません。どういう趣旨でこういう指摘をしたのかということは、向こうにわかっていただいた方がいいのかなというふうに思います。

ただ、先ほど言いましたように、筋肉にどのくらい残留するかという試験をして、全く残留していないということであれば、問題ないのかというふうに思います。その結果次第だと思います。

○三森座長 今、藤田委員から御意見があった件ですが、従来、毒性試験ガイドラインに関わってくるのだと思います。その被験物質を媒体に混ぜて投与する方法ですが、溶ける方法を考えた上で毒性試験をすることによって、無毒性量というのは更に下がる可能性があるわけでありまして、今回は懸濁液を使ってやっているということがあるということですね。

しかし、この後で審議されるプロゲステロンのようなものでは、マイクロカプセル化されたような媒体をそういうふうなもので使うと、非常にバイオアベイラビリティがいいので、毒性の安全性を見るためのNOAELを測定していく上には、やはり媒体を考えるべきだということが根底にあって、前回この指摘2というものを出したということですね。それをどこかに明確化しておいていただきたいということでもよろしいでしょうか。

○藤田専門委員 はい。

○三森座長 これは、申請者にそういうふうなコメントを出すのでしょうか。あるいは、議事録として残しておくだけでよろしいでしょうか。

○藤田専門委員 2つあると思うのですけれども、1つは、議事録に残すのは当然なんです。申請者はこの回答から見ると趣旨をくみ取っていないというふうに思うので、こういう趣旨で指摘したのですよと。ただ、今は1の指摘の結果を待って考えましょうということだと思っております。

○三森座長 どうぞ。

○江馬専門委員 投与方法のことなのですが、吸収については、話は非常によくわかるのですが、実際的な問題として、油というのはあまり経口投与には使いませんね。ラットは比較的強いかわからないですが、ウサギなどは油を投与するとそれだけで影響が出ますので、マウスでもかなり影響が出ると思います。実際の試験をやるときに難しい問題が出てくる。だから、ほかのもっと吸収のいい方法で影響が出ない方法があればいいと思うのですが。

○三森座長 今、指摘1に関連して、皮下組織の蓄積性を見るということの宿題をお願いするわけですが、そこに絡めて、その文章を入れましょうか。それで今回、指摘2を出した根拠としては媒体によって吸収率が変わってくる可能性があるのも、その辺のことについて指摘2を出したけれども、今回、指摘1でポアオンした直下の皮下組織にも蓄積がするようであれば、それに対して、またもう一つ考えなければいけないけれども、そこで蓄積がないようであれば、今の媒体のことというものについては、そこで一応了解されたというふうに理解してよろしいでしょうか。そうしたら、何か文面を入れた方がよろしいですかね。今の指摘1のことに関連した蓄積性のことについて、何か入れましょうか。

それとも、別に指摘2のところでは、当調査会としては、こういうことが疑問であったので、こういうコメントを出しましたということでもよろしいですか。

○藤田専門委員 その方がわかりやすいと思います。

○三森座長 その後ろに、今回、皮下組織に蓄積するかどうかについて、もし皮下組織に蓄積しないようであれば、この問題については一応了承したというふうに考えているという、そんな文章でしょうか。

これは事務局で何か文案を考えていただけますか。

○大石課長補佐 御相談しながらつくっていくということで。

○三森座長 そういうことでよろしいでしょうか。

どうぞ。

○大野専門委員 このことは、この試験だけではなくて、全体的にこれからの試験に関わってくるわけですね。ただ、今までのJ E C F Aなどの評価でも、こういった懸濁でやった実験が結構あって、それで評価しているというのがあるということ三森先生から伺ったのですけれども、そういう状況からすると、これは今までのデータをそれで却下するというわけにはいきませんが、食品安全委員会としてなるべく、言葉は難しいですね、摂食状態に近い媒体を用いるとか、言い方は難しいのですけれども、何かコメントを公にいただける方法はないかなと思うんですね。毒性試験をこういう薬物の場合には、なるべく油に溶かして投与しろとか。そういったコメントとかガイドラインとか通知みたいなものですね。それは出せないのでしょうか。

○藤田専門委員 そのコメントを出すためのコメントの内容についてどうするかという検討をしないといけないですね。今、後指摘されたように油に溶かせというだけではまずいかもしいかなということがあるので、なかなか難しいというふうに今、伺っているのですけれども。

○三森座長 この調査会だけのコメントという形では出せないと思うのです。残留農薬の調査会と食品添加物の調査会、ほとんど同じ毒性試験ガイドラインですので、その辺のところに絡まってくるので、少なくとも3つの調査会でワーキンググループ等を作って、本当にそうなのかどうか検討する必要があります、媒体を変えることによってバイオアベイラビリティが変わる可能性はあると思うのですけれども、そういうふうなある程度のデータを収集した上で、これこれこういう理由なので、やはり投与形態というものについては考えるべきではないですかというふうな統一見解が出せるのではないかと思います、この調査会だけで出すことは難しいのではないかと。

○大野専門委員 そういう方向で食品安全委員会として動いていただきたいということです。

○三森座長 それは事務局にお伺いいたしますが、可能でしょうか。

○村上評価課長 本調査会に限らず、一般的な評価のためのガイドラインについては食品安全委員会としてつくっていく必要があるのだろうというふうには思っています、調査会ごとにその必要性に応じて、逐次、検討していくというのが実態だろうと思いますので、今のような御指摘があれば、そのような方向で事務局としては検討させていただくことになると思います。

一般論としては、個別の審査の際にある特定の所見から専門調査会の専門家が御判断として追加の資料を提出する。あるいは、ある特定の試験、実験計画に基づく試験を要求す

るといふことは個別には今でもできるとは思っているのですが、一般論といふことで整理をすべきといふことであれば、事務局の方では検討させていただきます。

○三森座長 これは今、鈴木委員が、「事は大事だ」と言っておられました、これは本当に大事です。日本でそのようなものをつくったところで、最終的にコーデックスで食品の安全委員会をやっているわけですし、日本がこのような形のものをつくったところで、コーデックス委員会の下部組織になりますか、そういう J E C F A とは J M P R は従来どおりの評価法を実施しております。すなわち、懸濁で実施してよろしいという形をずっととっておりますので、そこに対しても日本から説明に行つて、これから考えなければいけないのではないですかといふ提案をしなければいけないと思います。

そのためには、膨大なデータですね。バイオアベイラビリティが例えば、餌に混ぜた場合、水に混ぜた場合、コーンオイルで実施した場合、あるいはもっと溶ける媒体で実施した場合でどのくらい違ふのか。そういうデータを集めるなり、あるいはなかったら、これからつくるような形をしていかなければいけないと思うのですね。

ですから、大変な作業だと思います。この 1、2 か月でできるような問題ではないと思うのですが、その辺を頭に入れた上でやっていくといふことになりますでしょうか。労力の要る仕事になると思います。ですから、また今、耐性菌でワーキンググループをつくっていただいておりますが、それと同じような形でタスクフォースみたいなものをつくっていただけてやっていくようなことになりますでしょうか。調査会のみならず、他の専門家も入れた上でやっていくような形になるのではないかと思います、これはどういたしますか。事務局としては、実施する方向性で、あるいは検討させていただくといふところでとめておきますか。

○村上評価課長 とりあへずは、今、座長が御心配になっておられるようなことも含めて、事務局で少し考えさせていただきたいと思つています。

○三森座長 どうぞ。

○江馬専門委員 媒体によつて吸収率が違ふといふのは、もう当たり前のことですので、それを考慮しないで毒性実験をやっているといふのは、私は非常識だと思つたのです。J E C F A の方式そのものがおかしいと思つたのです。

ただ、そういうことしかできないことがあるから、そういうデータは受け付けないといふことはできないと思つたのですよ。ただ、こういうことを考慮して毒性実験をやるなり吸収実験をやるなりして解釈するといふのは否定できる人といふのはいないと思つたのです。

ただ、追加でいろいろな実験を要求するとなると、それは経費の問題もかかりますから難

しい問題がありますけれども、こういった基準としてこうあるべきだということは全然、日本独自にやったら問題はないと思うのですね。だからと言って、今のデータを全部拒否してしまったら問題ですよ。こういうことをこれから考慮してやってくださいという分には何の問題もないのではないかと思います。

○三森座長 現在、農林水産省、厚生労働省でガイドラインはあるわけです。それにはすべてそういう文章が一切書いておりませんので、食品添加物、農薬、動物薬の毒性試験について、一番溶ける状態で投与しなさいという文面はないのです。ですから、それをまず変えない限りは申請者サイドがほとんどそのガイドラインに合わせて毒性データを出してくるわけですので、その毒性データがこの食品安全委員会の調査会にかかったときに、これでは吸収率が違うのでやり直しをしなさいというのは既に開発は進んでいるわけですので、ですから、もっと前でやるべきだと思うのですね。ということは、農林水産省、関連省庁の毒性試験ガイドラインについて、そこに文面を変えなければいけないと思うんです。それを食品安全委員会からコメントを出して、関連省庁で検討してくれなり、そういうふうな形を言わなければいけないと思いますが、後手になってから、こちらから、これでは評価できないのもう一回試験をやり直せというのは非常に難しいと思います。

○大野専門委員 やり直せと言っているわけではなくて、こうあるべきだと、こうしてくださいということを書いてくださいということなんです。データを拒否しろと言っているわけでは全然ないですから。

○三森座長 それをガイドラインにあわせてやってきて、最終的に餌に混ぜたデータというのは非常に多いと思います。これについてのバイオアベイラビリティというのは見ていない可能性がありますけれども、そういうふうなものについては、バイオアベイラビリティが出るようなデータを要求するということでしょうか。

○大野専門委員 毒性実験で適切な溶媒を使っていなければ、吸収率とか、そういったところで調べてもらうというのが筋だと思いますね。

○三森座長 そうすると、これからの当調査会としては、その吸収率がわからないものについてはすべてデータ要求をするというふうに理解してよろしいですか。

○大野専門委員 それは、勿論、適切と思われるような溶媒を使って毒性実験をやっていた場合、それが見えた場合です。

○三森座長 ほとんどの場合が混餌になります。

○大野専門委員 餌に混ぜても全然問題がないような薬物だってあるわけですね。

○三森座長 でも、微粉末でやって、それは均一性とか、必ず安定性試験、均一性試験を

して、濃度分析もされてきているわけですが、厳密な意味で言えば懸濁と同じですね。ですから、そのところで混餌で実施したものについては、すべて吸収率がわからないので、データを要求するということになると思いますが、ほとんどのものが混餌投与の毒性試験だと思います。今の食品中に含まれる化学物質の毒性試験は大体そうだというふうに理解しております。安定性が悪いものについては強制経口投与をするなりいたしますけれども、そうでないものはほとんど混餌が多いですね。

○大野専門委員 餌に混ぜても、餌の中に当然、脂質だってあるわけですから、その中に溶け込むものもあるわけですね。投与量の問題とか、脂質とか、溶解性とか、水溶性とか、そういった問題から考えて、どうしてもそういった結晶の粒子の大きさとかを考えて、この毒性実験では不適切だという場合があると思うのですね。そういうときには、この吸収率をはかってみないと、この毒性実験のデータというのは評価できないというふうになると思うのですね。全部やれというわけではないです。

○三森座長 どうぞ。

○林専門委員 大野先生のお話、筋論としてはわかるのですけれども、例えば、今回の薬物、これは不適切と判断されますか。これはこれでいいという、その辺の線引きというのが非常に難しいというふうに思うのですけれども。例えば、この剤についてはどうなのでしょう。

○大野専門委員 そこは難しい問題ですけれども、ただ、この場合はコーンオイル2%で溶けるということになっていますから、そうしたら、やりようはあったと思っていますね。初めからわざわざ懸濁でする必要はなかったと。

○三森座長 でも、コーンオイルで2%というのに溶けるという状態になりますと、下痢を起こしやすい状態になりますね。生殖毒性の場合の催奇形成とか、その面では非常に難しくなるのではないかと思います、その場合には懸濁でやるなりということで仕方がない。

○大野専門委員 それは仕方がないですね。

○三森座長 何かうまく線が引けないなという感じがするのですけれども。非常にこれは時間がかかる議論になります。

どうぞ。

○藤田専門委員 今回のものは、私もちょっと判断しにくいのですけれども、こういう事実がみんなわかっているのに、この調査会として何のコメントも出さないというわけにはいかないような気がするのですね。例えば、2年後の何年何日からの申請についてはこう

いうことをやってくださいと、やらなければいけないというのではなくて、こういうことをやるのが望ましいという形のを、やはり出しておいてあげれば、こういう問題がかなり解消されるように思うのです。

○三森座長 それは行政サイドの話になると思うのですが、事務局にお伺いたしますが、そのような期限つきで今までと違うものを食品安全委員会から、毒性試験でなるべく溶ける方向性を考えた上で毒性試験を実施するよという通達はできるのでしょうか。

○村上評価課長 本委員会は独立しておりますので、できると言えば何でもできると思うのですが、今の御議論を聞いていて思ったのですけれども、医薬品については結局、最終的に人に投与される剤形でバイオアベイラビリティは見なくてはならないことになっておりまして、実際のヒトを用いた臨床試験も最終的に使われる剤形で、その安全性を及び有効性を見ますから、これは国際的にも共通の認識ということでハーモナイズされているわけでありまして。そこら辺の生物学的な利用性の検査の方法についても I C H という International Conference on Harmonization という会議で国際協調が図られておりまして、この動物用医薬品についても V I C H という活動が進んでいるとお聞きしているのですけれども、そこでの議論というのはどのようなことになっておるのでしょうか。

○三森座長 V I C H は、毒性試験のガイドラインについては、今の剤形についての吸収のことについては一切触れておりません。むしろ、もう一歩進んで、なるべく合理的な形で毒性試験をして、ヒトへの安全性を担保するような形のガイドラインの改定が主でした。したがって、混餌で実施するということについて、それを変えるのだという議論は一切やっております。

どうぞ。

○江馬専門委員 今、事務局でおっしゃったように、医薬品は実際の剤形と同じものでやることになっている。藤田先生、大野先生の御指摘はまさにそのことを指摘している。現実問題は別として、医薬品は別に吸収を最大にしなくていいわけです。量を飲ませればいいわけです。そういう意味で薬の場合と様相は若干違うのではないかというふうに思います。

○藤田専門委員 今、おっしゃられたように、人の体に入る形に最も近い形で投与ということが毒性試験として重要であろうと。例えば、牛の脂肪に蓄積している状態というのは、これは薬物が分子状になって蓄積している。結晶の状態では恐らく蓄積していないでしょうから。そういう状態で投与するというのが一番好ましいわけですね。だから、もし、牛の脂肪に蓄積した状態をできるなら、その脂肪を食べさせるというのが一番いいのではないかと思うんですけれども、それが無理であるならば、完全に溶け込んでいる分子

状の状態のものを投与するということが必要ではないかというのが私の指摘なのですが、そうすると今まで動物用医薬品として承認されてきたものでデータを出している、そのとったデータが全部、混餌でやったものしかないという場合には、そのデータを使って人の安全性を評価するというのは非常に難しくなってくるというのは確かにそのとおりだというふうに思います。

多くの動物用医薬品が人の医薬品の流用で、かなりのものがよく溶ける溶剤で投与したデータがあるものがありますので、今まで私も気が付かなかったのですが、今回はヒトの流用でも何でもなく、今まで人医薬で動物用医薬品でもなかったものを動物用医薬品として使うと。農薬としての試験しかしていなかったものでありまして、混餌あるいは懸濁という形のデータしかなかったのが気が付いて、これはちょっとまずいかなというふうに思った次第です。

○三森座長 これについては、やはり食品安全委員会の3つ、食品に含まれる化学物質を審議されている、農薬の調査会、食品添加物の調査会とやはり連携しなければいけないと思います。ここで結論を出すということについてはやめた方がいいと思いますので、少しお時間をいただくことになりましょうか。どういうふうにするのか、これは事務局に預かっていただいて、そこで3つの調査会で何らかのタスクフォースを立ち上げるなりして、今後どうするのか、食品安全委員会としてどうするのか。その辺を検討していただくような形でどうでしょうか。

時間がどんどん経っておりまして、あと1時間しかございませんので、座長としてはそういう提案をさせていただきたいと思いますが、よろしければそういう形で。

では、申請者については、先ほどの2点ということでよろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○三森座長 ありがとうございます。

では、次の議題2に入らせていただきます。「プロゲステロン及び安息香酸エストラジオールを有効成分とする牛の発情周期同調剤に関する食品健康影響評価について」であります。

まず、事務局から説明をお願いいたします。

○大石課長補佐 まず、簡単に当製剤プリッド。分厚い資料がございますが、これの概要、効能、効果について御説明しますと、資料4を御覧ください。

4の1枚目の「1. 牛の発情周期同調剤について」という部分のところでございますが、牛の発情周期はおよそ18日～24日、平均約21日の周期でありますけれども、群で周期

した場合に個々の牛の発情周期の状態が全く異なってきます。その発情周期がばらばらですと人工授精のタイミング等、作業に問題が生じるものですから、この製剤は使用后一定期間内に発情が来るような、発情周期を調節するという目的で使うものでございます。この製剤の概要というか、一目見てよくわかるのがピンクの概要の資料でございますが、1:14 ページというところを御覧ください。ここに図が載ってございますが、図 1-1 というのがこの薬剤でございまして、下の図 1-2 というのがアプリケーターでございまして、上のらせん状と言いますか、スパイラル状のシリコンを基材としてもものですが、ここにプロゲステロンが練り込んであるというか、そういうものでございます。

図 1-1 の③の部分、ここにゼラチンカプセルがございまして、この中にエストロゲンが入っているというような形です。これを牛の膣の中に挿入して、12 日間置いておくと。その後、これを抜き取ると数日後に発情が起こるといようなものです。

今回の製剤についての評価書を資料 4 として用意しましたが、若干これまでのものと構成が違っておりますので、それをまず説明したいと思います。

資料 4 はページが振っておりませんが、最初の 3 枚が本編と申しますか、「プロゲステロン及び安息香酸エストラジオールを有効成分とする牛の発情周期同調用膣内挿入剤に関する食品健康影響評価について（案）」というところでございますが、その後、別添 1、別添 2 という構成に。別添 1 が 15 ページでございまして、別添 2 がその後付いて、27 ページでございます。という 3 部構成にしております。

本編は、この製剤についてどうかということ評価の案でございまして、別添 1 が、成分の主成分であるプロゲステロンの評価についての案。別添 2 が、エストラジオールの評価の案という構成になっております。

まず、ここままで御議論いただきたいと思っております。

○三森座長 ただいま、事務局から本動物用医薬品の評価書案の構成の説明がありました。この点についてはいかがでしょうか。御欠席の先生からコメントはございますか。

○大石課長補佐 今日、御欠席の菅野先生から、この製剤についてはその使用方法を正しく守らせれば本剤由来の成分が混入する食品は存在しないと考えられるので、本剤について安全性評価は不要であるとする。むしろ、使用法の厳守の方が大切ではないかというコメントをいただいております。

別の言い方をしますと、本剤について A D I の設定は不要ではないかと。天然型ホルモンについては不要ではないかというコメントでございます。

○三森座長 ただいまの菅野委員からのコメントについて、いかがでしょうか。どちらも

天然型のホルモンでありまして、生理的な範疇に入るようなものであるから、その安全性評価をする必要性はないということですね。すなわち、A D I 設定は必要ないのではないかというコメントを菅野委員からいただいておりますが、このことについていかがでしょうか。調査会のメンバーから御意見いただきたいのですが。

どうぞ。

○藤田専門委員 今、ぼんやりしていたもので。生理的なものであるから A D I の設定は必要ないということですか。これはやはり生理的なレベルというのは体の中でいつも恒常的に維持しているわけで、それに生理的なものでも外からそういうものを取り込むということになると、その維持が不可能になりますから、やはり取り込める量というのはおのずと決まってくると思うのですね。それはやはり生理的であろうがなかろうが、A D I を設定する必要はあるというふうに思うのです。

○三森座長 膣内挿入剤であって、性周期の同調という目的で使っているわけですね。したがって、性周期で排卵を同期化するためにずっと膣に入れても、その後、外せば4日後には排卵をするという時点でありまして、そこから後、妊娠させるわけですが、そういう動物を食肉として、私たちは食べるわけですが、そのレベルでしか入っていないものについて。

○藤田専門委員 そのときのレベルが生理的なレベル以上にはなっていないから大丈夫であろうと。

○三森座長 合成エストロジェンのようなものであるのであれば、これは問題ですが、合成エストロジェンではない天然型なので、そういうものについては今回の使用に関しては A D I というふうなものを付ける必要はないのではないかというのが菅野先生の御意見です。

○藤田専門委員 それは十分な休薬期間を置いて、通常、牛の持っている生理的なレベルと変わらないレベルの生理的なホルモンということであれば、確かにそのようでもよろしいかと思えます。

○三森座長 目的としては、あくまでも性周期の同期化ということですね。一度に人工受精をさせたいわけですので、獣医さんとしては非常にやりやすくなるわけですから。膣からそれを挿入したものを取ってしまえば、4日後には排卵をする。排卵のときからは牛の本来のエストロジェンとプロゲステロンレベルだけであって、もう一切膣から出ているわけですので残留しているわけでもございませんし。そういうときの人工授精するような時期の牛を食用牛として出すということはまずあり得ないわけですので、休薬期間ということもまずないということですね。

ですから、この使用方法についてのプリッドというものについては、ADI自身というものは関係ないのではないのでしょうかということです。

○藤田専門委員 それは一理あると思っています。

○三森座長 むしろ、成長促進剤としてエストロジェンを使って無理やりやったような場合、それを食べる場合というのは、これは別問題だと思いますね。ですから、今回の審議としては、そのような使用法ではない場合についてもADIを求めるかどうかという。ここがスターティングポイントになると思います。

○藤田専門委員 今、要するに、厚生労働省とか農林水産省から要求されているのは、この剤形のこの使用方法について安全性を検討してくれということであるのか、その基材です、エストラジオールとかプロゲステロンとか、そういうものについての安全性も含めて検討してくれということであるのか、その辺がはっきりしないと議論にならないと思います。

○三森座長 事務局にお伺いいたしますが、今の御質問に対して農林水産省、厚生労働省からはどういう形で審議してくれという依頼があるのでしょうか。

○大石課長補佐 基本的には、この動物用医薬品として承認するに当たって意見を聞くということになっていますので、それについての食品健康影響評価と。同時に、厚生労働省にも農林水産省からこの医薬品として承認する場合に、何か注意することがございますでしょうかと聞いています。

一般的には、普通の化学物質であれば、食品中の基準値を定める必要があると判断するのでしょうか。そのために同時に私どもに厚生労働省からも聞いてきます。ですから、残留基準値を設定する必要があるものについては、やはりADIは設定していくという作業が必要になるかと思います。

○三森座長 そうすると、今のような使用で用いた場合、性周期の同調という形で目的を達するわけでありまして、その時期の動物が食用牛という形になることはあり得ないわけですね。通常形で、乳肉という形で市場に出回るわけですね。そのときに基準値というものを設けないと規制上、問題があるのでしょうか。むしろ、ゼラノールとかトレンボロンアセテートのような合成ホルモン剤を投与して子牛の成長を促進するような状態だと場に出してくる場合には、それは確かに食肉の中、あるいはミルクの中にそういう合成ホルモン剤が入っているわけですので、これについてはADI設定が絶対に必要だと思いますけれども、もともと天然型で用途としてはごく一時期に使うだけであって、そういう面から直結して基準値というふうに持って行くのでしょうか。

これについては、調査会の先生方から御意見いただきたいです。

○鈴木専門委員 済みません。ちょっと混乱しているのですけれども、別添1と2の資料の最後のところに、ADIが設定できるという考えに基づいてある程度の用量が書かれているのですけれども、これは案なのですか。

○大石課長補佐 これは最初に座長と事務局とで相談させていただきまして、一応、ADIを設定する形のもので案をつくってみようということをつくったものです。

○鈴木専門委員 その場合、外国の扱いというのは何か決まったものであるわけですか。

○大石課長補佐 外国でのADIが設定されているかどうかということですね。JECFAでは設定されております。他ではないです。

○鈴木専門委員 JECFAでADIを設定するというところの論拠と言いましょうか、それはどういうことだったのでしょうか。

○大石課長補佐 主な目的というか、肥育ホルモンが使われておりまして、そのためだと私は解釈しておりますけれども。三森先生、どうでしょうか。

○三森座長 米国は、成長促進剤として天然型のエストラジオールを使っているわけでありまして、これについて米国、オーストラリアは、そういう方向で肥育することに使っているわけです。ところが、ヨーロッパサイド、特にフランスにおいては、こういうホルモン剤を使うということについては、昔から禁忌だと、使ってはいけないという形で来ておりまして、現にアメリカから輸出されてくる牛肉は、そういう意味からヨーロッパではシャットアウトしているということがございます。

しかし、現にアメリカ、オーストラリアの食肉は世界中にそのような肥育用に使っているホルモン剤が入っているものが流通しているわけで、それについては国際基準値をつくるべきであろうということだと思えます。

ですから、今回のプリッドのような形の性周期同調剤という面での目的とは全然違う、成長促進剤として使った場合、そういうものが牛乳の中にも入ってきた場合、これは大丈夫ですかと、性周期を持ってらっしゃる大人の女性はものすごいエストロゲン高い濃度を持っているわけですが、生まれてきて離乳をした小さい赤ちゃんがもう少し大きくなるまでは牛乳をよく飲みますので、そういうときに成長促進を起こすようなエストロゲンがもっと入っていることについては、やはりよくないのではないかということなんです。そういう理由があって、ADIを設定をしているというふうに私も理解しております。

○藤田専門委員 それで、もう一回質問ですけれども、今回そこまで考慮して、エストロゲンやプロゲステロンについてのADIまで考えなければいけないのか。それとも、今

回申請された剤形のものだけについて考慮すればいいのか、その辺がちょっと明確じゃないような気がします。

○三森座長 その点をこの調査会で御討論いただきたいのです。

○藤田専門委員 ここで決めるのですか。

○三森座長 そうです。あくまでも、これについて事務局と私の方で始めに相談させていただきましたが、この別添1、別添2を付けるということについては、本日審議をした上で、ADI設定が要らないということであれば、この別添1、別添2は要らなくなります。でも、やはり必要なのだということであれば、これからシリアスなディスカッションをしていただくことになります。特にエストロジェンについては、遺伝毒性のところでもめております。これをこれからやっていくのかどうか、でも用途からいくと、今回のブリッドというのは、そういうところから離れたものなんですね。ですから、そこで整理していただいて、当調査会としてはこの使用制限ということであれば、ADIは必要ないのだということであれば、そこでおしまいになりまして、この資料4の評価書について内容を御審査いただいた上でおしまいという形になりますが。

○藤田専門委員 私としては、2つに分けて審議させていただきたいというふうに思うのですけれども、今回のこのものに限って審査すると。そうすると、こういう剤形に限った使用として許可されたということで、別の用途については、もっと時間をかけて審査しなければ、とても今日審議するという事は可能ではないと思うのです。

○三森座長 おっしゃるとおりです。

○藤田専門委員 ですから、2つに分けていただきたいと思うのですが。

○三森座長 そういう御意見が出ておりますが、どうぞ。

○井上専門委員 資料4の一番最後に結論が書いてあると思いますが、それでいいのではないかと思います。もし対象を拡大するとなると、本剤以外の類似薬品にまで拡大するような気がします。今回は、少なくとも申請された内容についてのみ審査するというふうにしていただかないと、別の分野で非常に影響が大きいような気がします。

○三森座長 現にヒトで既に、ピルとして人工避妊のために使われているわけでありますので、その辺の話も含まれてきますので、エストラジオール単剤とか、そういう形の評価になりますと、非常に広がりますね。この安全性評価というのは、非常に気を付けなければいけないと思いますけれども。

どうぞ。

○林専門委員 私も先ほどの菅野先生の御意見に基本的に賛成です。やはり今回の申請と

いうのは、あくまでこのプリッドであって、その使用目的、使用用法の範囲においては、やはりこの資料4だけで、別添1、2は不要かと思えます。

それで、添加物の方での判断基準の1つとして、若干これとは違うかも知れないですけども、生体成分になって、それが生理的範囲内であれば、それは問題ないでしょうということがありますので、それとの整合性を考えても、今回の場合にはこの資料4だけで完結させてもいいのではないかと思います。

○三森座長 林委員が今、おっしゃったのは、添加物専門調査会での審議であります、アセトアルデヒドでしょうか。

○林専門委員 そうです。

○三森座長 これについては、生体内でどんどん生まれてくる物質でありまして、遺伝毒性がありまして、こういうものについてどう評価するかということが、先日調査会で評価されまして、天然型というのですか、内因性の物質については、生理的範疇を超えない限りは認めてよろしいのではないかという方向性にっております。これも同じような内因性の物質になりますので、それと同調するというか、そのような形も考えていかなければいけないと思えますけれども。

皆さん御意見伺いますと、このプリッドだけについて今回は審議するという方向性でいくと理解いたしますが、藤田委員から、別途個別についても審議をすべきであるという御意見が出ておりますが、これについてはいかがいたしましょうか。

座長としては、厚生労働省と農林水産省からお伺いしたいのですが、個別にADIを設定しないと困りますでしょうか。ADI設定をしないと、基準値規制ということで、現にJECFA、コーデックスでは、エストラジオールのMRLとかあると思います。そういう面がありますので、この食品安全委員会としては、個別のプロゲステロンとエストラジオールについてのADI設定は必要なのでしょうか。ちょっと御意見聞かせていただいでよろしいですか。

どうぞ。

○農林水産省 農林水産省でございます。ただいまの御質問ですけれども、まず私どもとしましては、今回このプリッドという製品についての食品健康影響評価をお願いしているわけでありまして、したがって、この製品についての御審議をまず第一義的にしていただければというふうに考えています。

エストラジオールとかのADIの設定につきましては、仮に今後そういった形で投与される製剤の承認が上がってきた場合、当然それはまたこちらに食品健康影響評価をお願い

する形になりますので、その際に御審議していただければというふうに考えています。

○三森座長 そうしますと、個別にエストラジオールについての安全性評価というのは、緊急に審議しなくてもよろしいというふうに理解してよろしいでしょうか。わかりました。

どうぞ。

○津田専門委員 この動物用医薬品のことについては十分な知識がないのですが、性周期同調化以外の目的で使われる可能性はゼロなのでしょうか。

○三森座長 事務局にお伺いして、我が国においてエストラジオールを動物用の肥育に使っているか。そういうことですね。

○大石課長補佐 今、現在では、国内において肥育の目的には使われているものはございません。

○三森座長 アメリカとオーストラリアが使っております。今、BSE問題でアメリカからは輸入肉が入ってきておりませんが、オーストラリアからはたくさん入っておりますね。それには、エストラジオールは使われております。

○津田専門委員 例えば、ここでADIを設定すると、それに適応されるのでしょうか。

○村上評価課長 もし、ADIが設定されれば、そのADIに基づいて管理側で、現在、流通している食品の規格をつくる必要があるかどうかという御判断をされることになると思います。

○津田専門委員 それについては、別の機会にADIを設定するということになるのでしょうか。と申しますのは、現在、この剤は正しく使われている範囲では影響はないと思うのですが、別の形で入ってくる可能性がある場合、ケース・バイ・ケースでやっていくのでしょうか。オーストラリア産の肉に対して、エストラジオールが入っているということだと、ADIの設定が必要になってくるのだと思いますが、それに対してはこの調査会ではなく、別の調査会になるのですか、その辺のことがちょっとわかりません。

○村上評価課長 恐らくそれは残留動物用医薬品ということになると思いますので、もし管理側からそういう残留ホルモンについての個別の規格を設定したいので意見を求めるというお尋ねがあれば、本調査会で御議論いただくことになろうかと思います。

○三森座長 津田先生、どうぞ。

○津田専門委員 私自身は、何らかの形で食品に入ってくる可能性があるのなら、この機会にやっておくべきだと思います。この製剤については正しく使われればほとんど関係ないわけですが、ほかの用途のことも考慮して、評価しておくべきだと思います。

○三森座長 ほかの剤でこのエストラジオールが上がってきた時点で審議ということですか

か。それとも、継続審議でこのブリッドが終わった後、別途当調査会で実施すると。

○津田専門委員 この別添で来てはいますが、このプロゲステロン、エストラジオールについて、この機会に、検討しておくべきだと思います。

○三森座長 いかがでしょうか。

○鈴木専門委員 もう一つ質問しますが、今回申請があったものについては、アプリケーションがあって、腔内に挿入して徐放性で使おうと、恐らく取ってしまった段階では4日ぐらいで正常レベルに戻るといふ話のようですが、先ほどから、話が出ている成長促進効果といったものをねらった場合というのは、別の投与ルートになるのですか。皮下に投与するとか、そういうことだと私は思うのですけれども、とりあえず1つその点について確認させてください。

○大石課長補佐 米国とかオーストラリアで使われているものは、この耳根の皮下の部分に埋め込むタイプが多いかと思えます。

○鈴木専門委員 恐らくある程度のサイラスティックチューブのようなものを埋め込むというものです。

今、考えているのは、今回申請された剤について、本当にステロイドのADIを設定しなければならないのか、あるいは、毒性に直接影響があるようなものには見えないので、その分をどう扱うかだと思います。

原則として、トータルで考えた場合、農薬の場合にもよくあるのですけれども、国内で登録がないような場合については、やはり暫定基準を求めたり、いろんな形で基準を求めないと、安全性が確保できないので、厚生労働省、あるいは農林水産省ではそういう形の扱いをしていると思うのです。

それと同じようなことが、やはりこのステロイドのところでも、トータルで考えれば、リスクはあるということになるのかなど。ただ、それをどこでどうやるかだと思います。現実には、アメリカ産の牛肉の流通は当面ないとして、でもそれもどうなるかわかりませんが、オーストラリア等々ではステロイドが使われているということになると、やはりリスクはどうしても出てくる。決めないでおくということでは、問題が出るかもしれない。

○三森座長 今までは申請者からそういうことが、農林水産省、厚生労働省に申請されて、それにのっかって、この調査会で審議をしてきているわけでありまして、今回そういう面で、意見を求められているのは、このブリッドだけなわけですね。でも、現に外国からそういう輸入食品の中にはステロイドが入っているわけであって、これはそういう面では別問題になるわけです。通常は、そういう審議してくださいというものが、農林水産省、厚

生労働省から依頼があって初めて動くわけではありますが、ですから、津田委員が今おっしゃっているような形で、この機にやはりそういう水際で止めるためには、こういう安全基準というか、安全評価をしておくべきではないかという、ちょっと路線から違う方向だと思うのですけれども、それをすべきかどうかということですが。

○中村専門委員 仕組みの話でというか、制度の話で、流通しているようなものについての何かあるような話は、管理側がまず第一義的にやって持ってくる話で、こちらが踏み込んだ形でやると業務量が多くなってしまうような気がします。だから私は最初のころに法律が9つぐらいありましたね。それに関わる話ということで、だから、発議みたいなのはあくまでも管理側にあってやる話で、もしそれがおかしいのだとしたら、まず管理側にリコメンデーションみたいな形で聞いて、それで管理側はこうやってこれをお願いしますという話ではないかなというふうに思うのです。

○三森座長 そうしますと、中村委員のお話でいくと、こちらで提案をして、食品安全委員会から厚生労働省に対して、こういうことが問題になっているけれども、A D I 設定をしなくてよろしいのですかというふうな答申をするということですか。

○中村専門委員 仕組み上リコメンデーションできるようになっているでしょう。ですから、その仕組みに従った方がオーソドックスだと思うのです。

○三森座長 という御意見ですが。

○村上評価課長 今回、お尋ねがありましたのは発情周期同調用膈内挿入剤についてです。ですから、農林水産省及び厚生労働省さんからお尋ねいただいているのも、現時点ではその範囲ということでありまして、ただ、個別の有効成分についての御議論をしていただいて、そこでもし個別のA D Iを設定することができれば、その決めたA D Iというのは汎用性があるんだろうということでもあります。

ですから、今回の場合、御判断いただくことは大きく分けて2点ありまして、その1点というのは、本品、この動物用医薬品についてどうかということであって、その動物用医薬品を使うに当たって、その動物用医薬品が残留した場合の安全性について、例えばA D Iを決め、基準値を決める必要があるかどうかということ、私どもだけではないのですが、管理側も含めてどういうふうに判断したらいいかということが1点。

もう一点は、それからちょっと離れますけれども、それに伴って個別の有効成分について安全性評価をするかしないかと。

現時点で求められているのは、むしろ、その第1番目のことについて制度的な要請が今、行われているということであろうかと思っております。

○三森座長 それについては、今までの議論からいきますと、このプリッドという使用形態については、A D I は必要なかろうということです。

しかし、今の輸入食品のことを考えると、成長促進剤として使われている目的で輸入食品中に入っているものについては、A D I は求めるべきではないですかということですね。

でも、今回は農林水産省から御審議をお願いされているものは、このプリッドについてですので、ですからここに限るということであれば、これでおしまいなわけです。

○鈴木専門委員 先ほど、中村先生が言われていたところをもう一度食品安全基本法、多分、私の記憶であれば11条だと思うのですけれども、それに基づいて、この委員会で必要と認めるといふ議論があれば、監督している省庁の方に要望することはできるという項目だったと思うのですけれども、そうであれば、ここで議論した上で、2段階になるのか、どういうふうにするのかというようなことが問題になると思うのですけれども、審議の方向に持っていくことは不可能ではないと思うし、実用上の問題からすると、そういう議論をしておかないと困りはしないかなと思っています。

○三森座長 ということですが、こちらから提案を厚生労働省にするという形はできるのでしょうか。11条に載っているということですか。

○村上評価課長 勿論、本委員会において御議論を個別の品目、例えばプロゲステロンについて評価を行っていただいて、それに結論と申しますか、A D I はこれこれというふうにご今日いただくことについては何の問題もないと思います。

○三森座長 今、おっしゃっているのは、むしろそういう評価をすべきではないですかということ厚生労働省に食品安全委員会から提案をするということですか。

あくまでも、今回依頼をされているのはこのプリッドですので、これについては安全性評価をしましたと。それで、この使用形態ではほとんどA D I 設定は必要ございませんという答申はできると思うのですが、しかし、別に輸入食品で牛肉が今、日本に輸入されているわけですが、その中には成長促進の目的でエストラジオールが使われているわけです。これについてはやはりA D I 設定をすべきではないですかという、別の観点からのことがあるわけです。これについては、今回、農林水産省、厚生労働省からの依頼には入っていないわけです。

成長促進を目的にしたものについては、一切触れられていないわけですので、こちらがそれ以上のことをする必然性もないし、でも、危ないからやはりやるべきだというのが今の調査会のメンバーの総意のような気がいたします。

○村上評価課長 それは、厚生労働省から個別の依頼を受けずとも、本委員会の本調査会

の総意として、これについては既存の資料、これだけあれば評価できるから評価をするという御判断で評価をしていただければよろしいと思います。

○三森座長 それはよろしいわけですか。

それでは、要約させていただきますが、今回の申請資料のプリッドについては個別に評価いたします。それ以外に、やはり今後の我が国の食品安全のことを考えると、輸入された食肉中で、成長促進目的でエストラジオール、あるいはプロゲステロンが使われていたものもあるので、それについては別途、安全性評価をすべきであると。

したがって、順番としては、まずプリッドについてのこの健康影響についての審議をして、その後にプロゲステロン、エストラジオールの審議をします。ただし、その間に次の申請品目が事務局には来ていると思うのですが、かなりその辺のところで仕事が増えるわけですが、可能でしょうか。

○大石課長補佐 可能かどうかではなくて、やらなければいけないことはやります。

○三森座長 でも、これは特に遺伝毒性の先生方と、発がん性をやられている先生方と、お医者さん方は、これのエストラジオールについては大変なことになると思います。これだけ文献がありますので、それを全部取り寄せるなりして、どこまで当調査会としてはこの安全性評価に到達できるか。これは大変な作業だと思います。

皆さん、これを御承知の上ですね。

○大野専門委員 やらなくてはいけないということはわかるのですけれども、この調査会でやらなくてはいけないということは、やるべきだという義務があるのかどうかちょっとわからないのですけれども、肥育剤として使われた場合、これは動物薬の範疇なのかということだと思うのですけれども。

○三森座長 添加物ではないと思います。動物用医薬品として。

○大野専門委員 ほかに分担するところというのはないのですか。

○三森座長 ありません。ここです。

○大野専門委員 それでは、ここでやらざるを得ない。

○寺田委員長 よろしいですか。食品安全委員会としては管理側から24条で評価の依頼があつてやるというのは大部分やっているのですけれども、それ以外に自発的に委員会として、これは重要な問題であるから検討しましょうと言うことはできるわけです。しかし、それは委員会全体としてどれが優先性を持ってやるかということは今、検討しているところなのです。現に、これは消費者の方などから、全部頼まれたことだけやっているのではないかとされますので、いや、私も自発的にやるけれども、今、手がいっぱいと言っ

ています。それで、やる場合には、ものによりますが年に1個か2個ぐらいしかできないだろうと私は感じています。実際に、これが重要だというのは、委員会として材料を集めることから始めますし、実験もやる必要もでてきます。その優先度を決めるのに企画会がございますから、そこで消費者の方などにも集まってもらっているのので、そこで優先度を設定して、委員会でこれをやるということを決めていくわけです。

例えばの話、今のエストラジオールの優先度が他のことに比べまして高いとしますと、本調査会にお願いしますということに、私は多分なるのだろうと思います。

ちょっとそこまで詰めていなかったものですから、いろんなところの会からこれやれ、あれやれときますと、ちょっとパンクすると思うのです。そのところでやらないといけないと思うのですけれども、そういうことで、それも委員会で決めると自己満足になりますから、企画会というのがございまして、そこで優先度を決定してもらおうという仕組みになっています。

だから、当然、今日の御議論なんかも聞きますと大事なものですから、その中での議題として入れてやってもらうということになるのではないかとこのように思っております。

○村上評価課長 委員長と御相談をいたしまして、今後の手順といたしましては、本日、このプロゲステロン及びエストラジオールについて個別の評価をするべきではないかという御提案が本調査会からあったという取扱いにさせていただきます。それを6月にも企画委員会で、今後、どういうことを優先的に評価すべきかという議論をすることになっておりますので、そこに提出をして、それで食品安全委員会としてやるべしということが決まった場合には、また本調査会において引き続き御議論をいただくというような手順になるかと思っております。

○三森座長 よろしいでしょうか。このような方向性でいかせていただきたいと思います。企画委員会に優先順位づけをしていただいた上でということですね。

したがいまして、本日はこのブリッドということになりますが、時間がございません。ここで終わってよろしいでしょうか。

○大石課長補佐 それでは、この資料4だけ、ちょっと事務局の方から説明させていただいて、次回までにまた御意見をいただくということにさせていただきますと思いますが。

○三森座長 そうですね。あるいは、本日ある程度コメントがあるのでしたら、それも反映させていただいてもいいと思います。

どうぞ。

○大石課長補佐 それでは、資料4を簡単に説明いたします。

まず、最初の1.の上の方ですが、前段として農林水産大臣から、厚生労働大臣から意見を求められたという経緯を説明しております。

それで、「1. 牛の発情周期同調剤について」というところですが、ここはこのような剤についての説明でございまして、最初の段落で、性成熟に達した雌牛は平均21日の周期で卵胞成熟、排卵、黄体形成、黄体退行を繰り返すと。この周期を発情周期と呼びますが、この同調剤は、この内分泌環境を人工的に再現し、発情周期をコントロールするものであり、現在、実用されている主なものには、発情周期中の黄体期をプロゲステロンで延長するもの、あるいはプロスタグランジンで短縮するものがあるといったようなことを書いております。

その1.の一番下の段落ですけれども、エストラジオールをプロゲステロン投与開始時に単回投与するというような方法が、国内では臨床的によく用いられております。そのことにより、黄体退行が誘発あるいは機能性黄体の発達が抑制され、比較的短いプロゲステロンの投与期間でも効率よく発情を同調させることができることが知られているということを説明しております。

「2. 主成分について」ですが、2-1でプロゲステロンとして、1ページの下ですが、2-1の最初の段落のところには生体内での合成について説明しております。

2ページ目に行きましての最初の段落では、プロゲステロン作用について説明しており、2番目の段落では経口投与された場合の吸収・排せつを簡単に書いております。

それから、単回投与された場合のプロゲステロンの毒性はほとんどないということ。それから、遺伝毒性を有していないと考えられていることを書いております。

ヒトでのところですが、ヒトでの臨床、これは臨床応用ですけれども、避妊と閉経後ホルモン補充療法に使われていること。その場合の副作用としては、こんなものがあるということの説明しております。

あとは、成人婦人中の血漿中の濃度だとかを記載しており、畜産分野においては発情周期同調剤としての用途のほか、一部の国で肥育促進の目的でも使用されているということを書いております。

「2-2. 安息香酸エストラジオール」も同じような構成でございまして、最初に生体内での合成・分泌について説明しておりまして、下から4分の1ぐらいでしょうか、経口投与された場合は肝で不活化されることや胆汁中や尿中に排せつされることを書いております。

毒性に関しては、エストラジオールは I A R C により「実験動物にがんを起こすことを示す十分な証拠がある」としてグループ 2 A に分類されていること。また、その遺伝毒性については、遺伝毒性を有する可能性が示唆されていること。それから、J E C F A における評価では、エストラジオールの発がん性はホルモンレセプターとの相互作用の結果である確率が最も高いと考えられているということ。

一番下の段落ですが、ヒトでの臨床応用の例について書いております。その場合の副作用について書いております。

3 枚目になりまして、「3. 製剤について」の説明をしております。

このプリッドは、投与時に一時に放出されるようにカプセルに内包された安息香酸エストラジオールと、徐放化加工されたプロゲステロンからなる製剤であるということ。それから、本剤の使用法というか、本剤を 12 日間牛の膣内に留置した後、除去すると 4 日以内に発情が起こるというデータがあるということ。そういう使い方をするとということでございます。

現在の日本においては、プロゲステロンのみを含有する同じような製剤が既に承認されて使用されているということを説明しております。

「4. プロゲステロン及び安息香酸エストラジオールを有効成分とする牛の発情周期同調膣内挿入剤の安全性に関する知見等について」ということで、ヒトに対する安全性については別添を付ける形で書いておりますので、ここはちょっと書き直さなければいけないと思いますが、最初の 2 行は訂正をさせていただきたいと思います。

その下ですが、主剤について卵巣摘出牛、それから乳牛における処置試験において、血液と乳汁中のプロゲステロン及びエストラジオール濃度の測定が実施されておまして、ここが一番大事であると思いますが、まず「卵巣摘出雌牛におけるホルモン濃度」は 10-1 という資料のところですけども、7 頭の卵巣摘出雌スイス赤牛に製剤を使用法に従って処置した結果、2 段落目になりますけれども、血漿中のプロゲステロン濃度は速やかに上昇して、最高血漿中の濃度は処置後 90 分後に認められて、4-6 ng/ml の範囲であったと。

5 時間後には 4 ng/ml。それから、8 時間後には 3 ng/ml に低下して、この濃度は 4 日目まで維持したと。その後は 2 ng/ml まで低下して、12 日まで持続したと。製剤を除去した後は、30 分以内に 1 ng/ml まで低下しておるということです。

血漿中のエストラジオールの方の濃度は、投与 2.5 時間後にはほぼ最高値 7 pg/ml 程度に達したと。その後、2 日目まで持続したけれども 3 日目には低下し、6 日目にはベースライン値となったということ。

それから、3枚目の下の方の「乳牛におけるホルモン濃度」をはかっております。5頭のホルスタイン雌牛に製剤を使用法に従って処置する試験を行っております。

それで、その結果ですが、そのページの一番下の段落にプロゲステロン濃度のことが書いてありますが、処置前の血漿中では0.8-5.4 ng/ml。それから、乳汁中では1.0-4.9 ng/ml。製剤を処置して12時間後では、血漿中で1.0-7.8 ng/ml。乳汁中で1.6-9.2 ng/ml という値を示しております。

その後、処置最終日の濃度は、血漿中で0.8-2.8 ng/ml、次のページですが、乳汁中で1.0-2.6 ng/ml でありました。製剤を除去した後の濃度は、血漿中で0.2-0.7 ng/ml、乳汁中で0.2-1.0 ng/ml で、対照群では試験期間中に血漿中は0.2-5.6 ng/ml、乳汁中では0.6-7.6 ng/ml の範囲で変動してございました。

エストラジオールの方は、処置前の血漿中で6.2-13.7 ng/ml、乳汁中で9.2-17.2 ng/ml。製剤処置後12時間後では、血漿中で最大148.7 ng/ml に上昇しております。乳汁中でも、1頭で85.6 ng/ml に上昇した個体が認められましたが、他の個体では上昇が認められなかったということです。

処置後1日では、血漿中で7.0-15.7 ng/ml、乳汁中で10.8-17.2 ng/ml に戻って、この状態は製剤除去まで持続したということです。対照群を見ますと、試験期間中に血漿中4.6-167.1 ng/ml、乳汁中で7.2-70.2 ng/ml の範囲で変動しております。

といったような、このような試験の結果から、「以上の結果から」というところですが、「製剤の使用によるプロゲステロン及びエストラジオール濃度の変動は、通常の生理的変動の範囲内であり、処置終了後には速やかに消失すると考えられる」としております。

次の「○牛に対する安全性試験」として、「①ウシにおける安全性試験」、14～15か月齢の性成熟に達したホルスタイン雌牛各4頭を常用量、3倍用量を12もしくは24日間処置をした試験をしております。対照群には、プラセボデバイスというものを同じように処置しております。

一般状態の観察では、外陰部に白血球と有核上皮細胞を含む白濁粘液の漏出が認められたような変化がございました。

それから、処置終了翌日の剖検をしておりますけれども、対照群を含め膣内腔に軽度の白濁粘液貯留、それから膣弁付近に軽度の赤色点が散在してございました。

そのほかの安全性に関する試験として、「②スズの移行性試験」をやっております、これはシリコン基材に含有されているスズについて3種の試験を実施されております。1)が溶出試験、2)がin vivoの血中濃度試験、3)が組織中の濃度試験を行っております

が、いずれも溶出が認められない、あるいは検出されておられません。

一番下、「○その他」でございますけれども、主剤のプロゲステロン及び安息香酸エストラジオールについては日本薬局方適合品が使用されているということ、それから、製造工程における品質管理としてプロゲステロンの溶出試験、安息香酸エストラジオール含有カプセルの崩壊試験等が規格として設定されており、主剤の過剰投与がないことが確認されているということです。

それから、「5. 食品健康影響評価について」の案を書いております。まず、最初の3行は製剤の説明でございまして、2段落目からであります。

「安息香酸エストラジオールは生体内で17β-エストラジオールに代謝され、その生理作用は17β-エストラジオールと同様である。プロゲステロン及び17β-エストラジオールについては」、ここはちょっと変えないといけないと思います。赤字で書いてあるところ、「ADIをそれぞれ0.033 μg/kg体重/日、0.05 μg/kg体重/日と設定できると判断されたが、本製剤に関する限り、所定の用法・用量において、主剤であるホルモン濃度がウシの内因性ホルモンの生理的変動の範囲を超えて残留する可能性は極めて低いと考えられる」。

「これらのことから、プロゲステロン及び安息香酸エストラジオールを有効成分とする牛の発情周期同調用膈内挿入剤については、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と考えられる」という案でございます。

以上です。

○三森座長 今、御説明いただきましたが、今日はもうここまでになりますね。次回は資料4中心の審議ということになります。よろしいでしょうか。

事務局の方としては、何か委員の先生方に申し伝えておくことはございますか。

○大石課長補佐 この別添1、別添2の形で考えておりましたので、例えば、もう少し書いた方がいいところがあるというようなことで御助言いただければと思っております。

○三森座長 そうですね。別添1、例えば、今の資料4の2枚目の表側の方ですか、その4番の下の「○ヒトに対する安全性について」の1行目の右側に、別添1及び2のとおりであると書いてありますから、この辺については、別添1、2を使うわけではありませんで、何らかの説明文を入れていただくということになりますか。

○大石課長補佐 あるいは、訂正した版をもう一度お送りして見ていただくということでもよろしいですけれども。

○三森座長 そうしますと、既に委員の先生方のところには、このプリッドの資料はいっ

ておりますのでは、本日はここに全部置いてよろしゅうございますか。

○大石課長補佐 結構でございます。

○三森座長 もう時間ございませんが、このプリッドについて御質問ございましたら、どうぞ。

○藤田専門委員 1枚目の裏なんですけれども、プロゲステロンのことですが、ヒト臨床的には経口投与は無効であるとされ、筋肉内注射されると、確かに筋肉内注射だろうと思うんですが、最近マイクロナイズドというのがどういう剤形かよくわからないんですけれども、マイクロカプセルじゃなくて、ものすごくファインなパウダーにするんだらうと思うんですが、そういうふうにするとかかなり吸収がよくなって、経口でも投与できるという文献がありますので、その辺はちょっと入れていただきたいと思います。

それで、A D I の先ほどの赤で消したところの根拠になっているものも、最近ではそれよりも濃度の低い値で有効であるというような文献も出ておりますので、その辺のところをちょっとチェックしていただきたいと思います。

○大石課長補佐 例えば、J E C F A ではこういう評価をされていて、こういう報告もあるというような書き方になるかと思います。

○藤田専門委員 そうですね。

○三森座長 今回は、あくまでも J E C F A の中には入ってきませんので、ですから、この赤字ですか、5番の食品健康影響評価の赤字のことについては、何々と設定できると J E C F A で判断されているがとか、その辺の文章だということになると思います。

ほかにごございますか。ないようでしたら、次回の審議ということにさせていただきたいと思っておりますけれども、次回の予定とか、その辺について事務局何かございますか。

○大石課長補佐 次回は、6月15日を予定させていただきたいと思っております。一応、7月も予定を立てておりました22日、6月15日は火曜日14時から、7月は22日の木曜日10時からの予定で開催させていただきたいと思っております。

○三森座長 6月15日は、午後2時からです。7月22日は、午前10時からです。よろしいでしょうか。

ないようでしたら、本日の調査会はこれで終わりたいと思っております。ありがとうございました。