

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会 (第132回) 議事録

1. 日時 平成23年6月24日(金) 10:00~12:06

2. 場所 食品安全委員会中会議室(赤坂パークビル22階)

3. 議事

(1) 動物用医薬品(アセトアミノフェンを有効成分とする豚の経口投与剤(ピレキシシン10%)、ラクトフェリンを有効成分とする牛の乳房注入剤(マストラック))に係る食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

石川さと子専門委員、小川専門委員、寺岡専門委員、寺本専門委員、能美専門委員、舞田専門委員、松尾専門委員、三森専門委員、山口専門委員、山手専門委員、渡邊専門委員

(食品安全委員会)

小泉委員長、熊谷委員、長尾委員、廣瀬委員

(事務局)

栗本事務局長、中島事務局次長、坂本評価課長、前田評価調整官、関谷課長補佐、福永評価専門官、渡邊係長、津田技術参与

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請(平成23年6月23日現在)

資料2 (案)動物用医薬品評価書 アセトアミノフェン(第2版)

資料3 (案)動物用医薬品評価書 アセトアミノフェンを有効成分とする豚の経口投与剤(ピレキシシン10%)

資料4 (案)動物用医薬品評価書 ラクトフェリン

資料5 (案)動物用医薬品評価書 ラクトフェリンを有効成分とする牛の乳房注入剤(マストラック)

参考資料

6. 議事内容

○三森座長 おはようございます。ただいまから第 132 回動物用医薬品専門調査会を開催いたします。

本日は、石川整専門委員、天間専門委員、頭金専門委員、福所専門委員、山崎専門委員の 5 名が御欠席でございまして、11 名の委員が御出席です。

それでは、議事に入りたいと思います。本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元に第 132 回動物用医薬品専門調査会議事次第が配布されておりますので御覧いただきたいと思います。

議題に入ります前に、事務局より議事、資料などの確認をお願いいたします。

○関谷課長補佐 まず、本日の議事は動物用医薬品アセトアミノフェン及びラクトフェリンに係る食品健康影響評価とその他ということになります。

資料の確認になりますが、本日の議事次第、委員名簿、座席表、それから資料は 1 から 5 までございます。

資料 1 が、意見聴取要請（平成 23 年 6 月 23 日現在）というもの。

資料 2 が、（案）動物用医薬品評価書アセトアミノフェン（第 2 版）というもの。

資料 3 が、（案）動物用医薬品評価書アセトアミノフェンを有効成分とする豚の経口投与剤（ピレキシシ 10%）というもの。

資料 4 が、（案）動物用医薬品評価書ラクトフェリン。

資料 5 が、（案）動物用医薬品評価書ラクトフェリンを有効成分とする牛の乳房注入剤（マストラック）。

参考資料の少し分厚めの冊子がございます。

資料の確認については以上でございます。不足の資料等ございませんでしょうか。

○三森座長 それでは、議題 1 に入らせていただきます。動物用医薬品アセトアミノフェンに係る食品健康影響評価です。事務局から説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 それでは、資料 2 と資料 3 をもとに御説明をさせていただきます。

まず、資料 2 の 3 ページを御覧いただければと思います。ここに審議の経緯というものが載っておりますが、アセトアミノフェンにつきましては、当専門調査会におきまして御審議いただいて、既に評価結果を答申している物質でございます。ここに第 1 版関係と書いておりますが、第 1 版の関係では動物用医薬品のアセトアミノフェンを有効成分とする豚の製剤の承認に伴う評価依頼がありまして、2010 年、平成 22 年の 6 月に厚生労働大臣宛て通知をしております。また、製剤は農林水産省から評価依頼がありまして、農林水産大臣宛てに通知をしております。

今回新たな動物用医薬品の豚の製剤なのですが、用法・用量が異なるものの承認申請があったということに伴いまして、それが製剤の評価書案、資料 3 なのですが、この第 2 版関係と書いてございます 2011 年 5 月 10 日に、残留基準設定に関しては厚生労働大臣から、そして資料 3 の製剤の承認に係る評価依頼に関しましては、資料 3 の 2 ページの審議の経緯にございますように、農林水産大臣から評価依頼がされているものでございます。

今回、既にこのアセトアミノフェンとしては評価いただいておりまして、今回追加された資料は薬

物動態試験の資料と残留試験の資料ですので、そこを中心に御説明をさせていただきたいと思っております。

また、成分のアセトアミノフェンですが既に評価書が出ておりますので、今回追加されたデータを追記して第2版として出すということを考えております。

資料2の6ページを御覧いただければと思います。6ページの23行目から、開発の経緯に今回の経緯を追記しております。今回追記したところを黄色く塗っておりますので、そこが該当部分ということになりますが、日本でも2011年に豚の経口投与剤が承認されております。これが前回の評価をいただいたときの製剤です。今回は同じく豚の経口投与剤なのですが、5日間連続の飼料に添加するという承認申請があったという経緯でございます。

追加されたのは先ほど申し上げた薬物動態試験と残留試験なのですが、一部第1版のときの記載をより明確にすべきと思われる部分や修正が必要な部分がありますので、そこに関しても修正をしておりますが、評価内容に影響するようなものでは無いと考えております。まず、7ページを御覧いただければと思いますが、こちら追記したところは追加されたデータではないのですが、一番上の1行目で表現を適正にした部分がございます。それから、9行目、11行目にかけても訂正をさせていただいております。21行目についても投与量の特定をしていなかったもので、明確にするということで修正をさせていただいております。

それから、8ページの表3の脚注ですが、ラット6匹の合計値というところ、それから定量限界についても修正をしております。このラット6匹の合計値は違うデータのものが残っていたということなので脚注を削除させていただいております。また、8ページの10行目の薬物動態試験も、一部「てにをは」の修正をさせていただいております。20行目からの薬物動態試験が新しく追記させていただいたもので、まず経口投与の試験ですが、これは標識のアセトアミノフェン製剤を1日2回、5日間の混餌投与をしております。筋肉、腎臓、肝臓、それから23行目で皮膚と書いてありますが、脂肪付き皮膚に修正させていただきたいと思っておりますが、脂肪付き皮膚を測っております。

結果が9ページに出ておりますが、肝臓、次に腎臓で多く出るという結果が出ております。また、尿中の排泄率が出ておりますが、やはり排泄としては尿中排泄がメインということで、それぞれ約80%程度の排泄率になっております。

それから、9ページ、10ページにかけて幾つか文言の修正、たとえばHPLCをLC/MSにというような訂正をさせていただいております。

次に新しく追記したところは10ページの18行目から、こちらも薬物動態試験でございますが、静脈内投与と、それから経口のボラス投与と混餌投与のものがございます。

11ページに結果が載っておりますが、今回の製剤は混餌投与ということなのですが、混餌投与とボラス投与、同じ経口投与を比較すると吸収が遅延するというところで、表Dに載っていますが、 T_{max} が1.85時間から混餌投与の2.4時間と延長している、一方で C_{max} に関しては混餌投与で低くなっているというデータが出ております。

さらに11ページの下、これは第1版のところですが、訂正部分があります。表9の下ですが、数値の一部間違いがあったということで、申し訳ございません、確認の上修正をしておりますが、結論

が変わるような内容ではないと考えております。

それから、12 ページの 21 行目からの薬物動態試験も新しく追記したものでございます。こちらは単回経口投与しており、血液、糞及び尿の結果が 13 ページに出ております。糞尿中のもの、特に尿が排泄の主要な部分ということですが、この APAP-G というグルクロン酸抱合体が多く尿中に排泄されているということになります。

14 ページの血漿中濃度につきましても、アセトアミノフェンとグルクロン酸抱合体が出ているという結果になっています。

それから、15 ページに移りまして、残留試験が 11 行目からございます。こちらは 1 日 2 回、5 日間、これは小川先生から訂正をさせていただいております。5 日間の混餌投与ということで、結果が表 H に載ってございますが、最終投与後 5 日あるいは 7 日では定量限界未満にすべての臓器でなっているということになっています。

それから、16 ページにも同様の試験設計の残留試験がございまして、こちらは投与後 5 日間まで見っていますが、一部定量限界付近のものが出ていますが、5 日目には大体減衰をしているという結果が得られております。

新しく加わったところは以上で、あとの部分に関しまして一部第 1 版の修正があります。18 ページの 22 行目、それから 24 行目で、所見が出ている母数が、4 と書いてあったのが実際は 9 であったということがございます。

それから、20 ページのほうでは 14 行目の ppm が抜けていたところについて山手先生より修正をいただいております。

それから、20 ページの 30 行目は文言の明確化ということで修正させていただいております。

それから、21 ページの 39 行目ですが、こちらでも文言の修正ということになります。

22 ページの 17 行目にも文言の修正がございまして。

それから、23 ページの 28 行目にも文言の修正ということでさせていただいております。

24 ページの 14 行目についても文言修正ということでさせていただいております。

それから 26 ページに移りますが、14 行目のこれも同じく文言の修正ということでさせていただいております。

それから、29 ページの遺伝毒性の一覧表がございまして、真ん中より下に染色体異常試験というチャイニーズハムスターを使ったものですが、こちらの処理開始後細胞採取時間が間違っておりまして、処理時間は 6 なのですが、処理開始後細胞採取時間は 12 ではなくて 6 ということで修正をさせていただいております。

それから 33 ページの 27 行目、それから 34 ページの 7 行目に関して山手先生から「肝臓壊死」という表現を「肝細胞壊死」ということで修正をいただいております。36 ページの 26 行目にも同様の修正をさせていただいております。

それから 37 ページの 20 行目では「/日」というものを加えている文言の修正。

それから、38 ページの略称も一部不要なものが入っていたというようなこともありまして、修正をさせていただいております。

それから、参照で、41 ページの参照で、追記後の 31 がありますが、ここの具体的な資料名の誤記がありましたので修正をさせていただいております。

今回の提出された薬物動態試験及び残留性試験で既存のこの評価結果に影響はないと考えておりますので、ADI はそのまま、変更の必要はないということで結論をしております。以上です。

○三森座長 ありがとうございます。ただいま事務局から説明がありましたように、アセトアミノフェンは過去に食品安全委員会で既に審議が行われまして、ADI が設定されているということです。それと今回は、新たな毒性試験の成績は出ておりませんが、薬物動態試験と残留試験成績が提出されてきており、既存の評価書に追加されたということでございます。

これらの追加された資料につきまして御意見、コメントなどありましたらお願いいたします。本日御欠席の頭金先生、山崎先生からコメントございましたでしょうか。

○関谷課長補佐 山崎先生からは特に問題ないということでコメントをいただいております。頭金先生からも特にいただいております。

○三森座長 ほかがございますか。

ないようでしたら、まとめさせていただきたいと思います。アセトアミノフェンに関わる食品健康影響評価については、動物用医薬品専門調査会において審議を行った結果、既存の評価結果を変更する必要はなく、アセトアミノフェンの食品健康影響評価については ADI として 0.03 mg/kg 体重/日を採用することが適当であると考えられるということで、資料 2 をもとにいたしまして報告書を取りまとめたいと思います。

各専門委員の先生方におかれましては必要に応じまして御意見などを伺う場合もあると思いますが、そのときはよろしくをお願いいたします。事務局、作業をよろしく願います。

○関谷課長補佐 資料 2 につきましては、委員会に報告をさせていただきたいと思いますので、よろしくをお願いいたします。

○三森座長 それでは、引き続き資料の御説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 はい、続きまして、このアセトアミノフェンの製剤の評価書案になりますが、資料 3 でございます。先ほど 2 ページについて御説明いたしましたが、4 ページの医薬品の概要ですが、本剤は 100 g 中にアセトアミノフェンが 10 g 含まれているということで、効能効果としては、細菌性肺炎における解熱でございます。豚用でございます。この用法・用量としては飼料に混餌して 5 日間連続経口投与するというものです。また、使用禁止期間につきましてはリスク管理機関において設定がされるということになります。

今回の製剤の添加剤等ですが、ここの参考に書いてございます、このものが使われておりますが、本日は非公開で開催しておりますが、実際に評価書にするときには、下の脚注にありますように、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ということで、具体的な物質名については削除させていただくということで、今回の資料では参考として書いてございますが、これは評価書として出すときに削除させていただくということでございます。

開発の経緯としましては、豚の細菌性肺炎は家畜衛生上の問題となっているということで、これまで解熱剤が主に注射剤ということで、最近、以前に御審議いただいた豚用の経口投与剤が承認された

ようですが、それまでは注射剤が主ということで、この製剤につきましても薬剤投与の労力の低下あるいは注射に伴うストレスを豚にかけるということでの生産性の阻害を解決するという意味で本製剤が開発されたとしております。

動物用医薬品としては以前に御評価いただいたような製剤がございますが、今回のものについては豚の経口投与剤 5 日間連続飼料に添加ということで承認申請がされております。

安全性に関わる知見の概要としては、ヒトに対する安全性ということでございまして、EMEA では 0.05 mg/kg 体重/日という ADI があります。日本でも 0.03 mg/kg 体重/日という ADI が設定されているということを書いております。

また、先ほどの賦形剤に関しては、食品として摂取しているものを由来としているもので、通常、飼料としても使用されているものですので、人の健康に影響を与えるものとは考えられないということを書いております。

続いての 12 行目からの残留試験に関しては、先ほどの物質の評価書案と同じ記載となっておりますので、ここでは説明は省略させていただきますが、6 ページの 16 行目まで、こちらは先ほど御説明した残留試験と同様のものです。

それから、18 行目から豚に対する安全性の試験ですが、こちらは常用量と 2 倍量、それから 5 倍量まで投与しております。常用量で死亡が 1 例ということでしたが、これは闘争や採血が原因の心不全ということで、投与に関連する影響ではないと考えられたということです。この安全性試験に関しては 5 倍量まで本剤の投与に起因する変化は認められなかったということになっております。

また、臨床試験が 31 行目から次のページにあります。臨床試験について 7 ページの表 3 の二つの農場で行っておりますが、いずれの投与群においても一般状態の異常あるいは有害事象の発現というようなものはなかったということでございます。

9 行目から食品健康影響評価ということで書いております。本製剤の主剤であるアセトアミノフェンについては、国内外でヒト用医薬品として長年にわたり広く使用されてきているものであるということ。それから、動物用医薬品としては EU で豚用の製剤あるいは日本でも豚用の製剤が承認されております。また、ADI としては 0.03 mg/kg 体重/日が国内で設定されているところです。

今回提出された資料は別添のとおりということで、この別添は先ほど御審議いただいた物質の評価書を指しますが、別添のとおり、アセトアミノフェンの ADI に影響を及ぼすものではないと考えられたということです。

また、本製剤に使用されている添加剤についても物質の使用状況あるいは投与量等を考慮すれば影響は無視できるだろうということ。

それから残留試験でも最終投与 7 日後には検査した全例において定量限界未満に減少するというデータが得られていると。

以上のことから、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できると考えられると結論しております。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。事務局から説明がありましたように、ピレキシシ 10%でご

ございますが、アセトアミノフェンの ADI が 0.03 mg/kg 体重/日ということで、先ほどの御審議で変更はないということですね。それと、添加剤として用いております、〇〇〇〇〇は食品として摂取している〇〇〇〇〇のものであって、本製剤の投与量などを考慮しますと、ヒトの健康に影響を与えるようなものではないということでございます。

今までのところにつきまして何か御質問ございますか。よろしいでしょうか。はい、どうぞ。

○舞田専門委員 用法・用量なのですが、6 ページの 28 行目に 1 日 2 回、5 日間混餌投与と書いてあるのですが、これ実際には用法・用量は 1 日 2 回、5 日間連続という、こういう用法・用量なのでしょうか。

○関谷課長補佐 用法・用量に関しては 4 ページの 10 行目からありまして、特に 1 日 2 回という規定はないのです。残留試験でも同様な方法で行っているのですが、これに関して農林水産省に問い合わせたところ、2 回に分けて投与しているということの理由としては、きちんと規定量を投与できていることを確認するというようなことを意図しているとのことでした。朝夕の 2 回の給餌の際に投与していることによって休薬の条件としてもより厳しくなるため、妥当な方法だとそのような回答がされています。

○三森座長 よろしいでしょうか。ほかにございますか。

○関谷課長補佐 あと、用法・用量に関しては適切な抗菌剤とともに使用することが、これは有効性の観点でつけられたと聞いております。

○三森座長 よろしいでしょうか。

ないようでしたら、まとめさせていただきたいと思います。アセトアミノフェンを有効成分とする豚の経口投与剤ピレキシシ 10%に関わる食品健康影響評価については、動物用医薬品専門調査会において審議を行った結果、アセトアミノフェンを有効成分とする豚の経口投与剤ピレキシシ 10%に関わる食品健康影響評価については、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できるものと考えられるということで、資料 3 をもとにいたしまして報告書を取りまとめたいと思います。事務局、作業をよろしくお願いいたします。

○関谷課長補佐 わかりました。それでは、本案につきましては委員会に報告後、意見・情報の募集の手続きをいたします。意見募集で寄せられた意見への対応につきましてはまた事務局で内容を取りまとめさせていただいた上で、必要に応じて改めて調査会にお諮りしたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

○三森座長 それでは、引き続き資料の説明をお願いいたします。

○福永評価専門官 資料 4 のラクトフェリンの評価に係るものになります。まず、資料 5 の 2 ページ目の審議の経緯を御覧ください。この資料 5 はラクトフェリンを有効成分とする牛の乳房注入剤、マストラックという製剤でございまして、これが 2011 年 5 月 10 日に農林水産大臣から製造販売の承認に係る食品健康影響評価について要請がございました。それに伴いまして、残留基準の設定に係る要請が厚生労働大臣から来ております。

それでは、資料 4 の 5 ページ目にお戻りいただくようお願いいたします。ラクトフェリンの用途ですが、乳房炎用剤ということでございます。有効成分の一般名はラクトフェリン、これは脚注をつ

けておりまして、本評価書案におきまして特段の記載がない限り、牛乳由来のラクトフェリンを指すということにしております。それから、3 の分子量ですが、約 83 kDa。

それから、4 の使用状況等に入ります。ラクトフェリンは赤色の糖タンパク質で 1939 年に牛乳の乳清画分から発見されたものでございます。主に乳汁中に存在するほか、乳汁以外にも種々の分泌液、血清中に存在しております。このラクトフェリンは 689 個のアミノ酸残基から構成される 1 本のポリペプチド鎖でございまして、構造には N ロープ及び C ロープと呼ばれる領域から構成されております。この領域にはそれぞれ一つの 3 価の鉄イオンと一つの重炭酸イオンとの結合部位を有するということです。

また、このラクトフェリンは、ヒト由来ラクトフェリンとのアミノ酸相同性を有しておりまして約 69 %の相同性を有するということです。

国内外におきましては、ラクトフェリンを有効成分とする動物用医薬品の承認はございません。ただ、牛乳中に含まれておりまして、乳製品等の食品、それから化粧品等にも使用されております。FDA ではラクトフェリンを GRAS、一般的に安全と認められる物質としまして牛の未調理肉の微生物汚染を防ぐ目的とするスプレー剤、スポーツ及び機能性食品の成分として使用を認めてございます。日本におきましてはラクトフェリンを含有する食品等はございまして、食品添加物、これは既存添加物になりますが、その用途でも使われております。

今回は先ほど審議の経緯でお話ししましたようにラクトフェリンを有効成分とする動物用医薬品の承認申請が行われたことに伴いまして、厚生労働省より残留基準設定に係る評価が要請されたものでございます。

6 ページの安全性に係る知見の概要でございまして、3 行目、マウスの薬物動態試験でございまして。これはマウスをグループ 1 及び 2 に分類しまして、グループ 1 には水のみ、グループ 2 にはラクトフェリン 1 mg を 4 週間経口投与しております。その後 2 日間の投与中止後に両グループにラクトフェリン 1 mg を単回胃内投与して、各臓器中それから腸の内容物中のラクトフェリン濃度が測定されております。

ラクトフェリン単回胃内投与前におきましては、胃及び近位腸の内容物中の濃度はグループ 1 の水を与えた群よりもグループ 2 のラクトフェリンを投与していた群のほうが有意に低いという結果になっております。

また、投与 60 分後では両グループとも胃内容物中の濃度は最も高く、両グループ間で差はないということでしたが、近位及び遠位の腸、それから盲腸並びに大腸内容物中のラクトフェリン濃度はグループ 1 よりもグループ 2 のほうが有意に低い。末梢血中のラクトフェリン濃度についても、グループ 1 よりもグループ 2 のほうが低いという結果が得られております。

グループ 1 におきましては、肝臓、それから腎臓、脾臓中で投与約 10 分後にピークに達してございまして、胆嚢、脳中では投与 20 分後にピークが見られております。また、肝臓中濃度はピーク時を含めて全測定時間においてほかの臓器よりも高いという結果でございました。

22 行目のグループ 2 におきましては、投与 10 分後にピークに達してございまして、ピーク時の濃度はやはり肝臓ではほかの臓器より高かったということなんです。

ここの修文につきましては、本日御欠席の天間先生からいただいております。

それから、戻りまして申し訳ありません。5 ページ目の修文につきましては、石川さと子先生からいただいております。

では、6 ページの 28 行目、マウスの薬物動態試験になります。こちらはマウスにラクトフェリンを添加した牛乳、それから無添加の牛乳を 30 日間自由摂取しております。その後消化管内のラクトフェリン量を調べております。

結果としまして、ラクトフェリン添加牛乳を投与されたマウスの糞便中からは、ラクトフェリン領域という、これは脚注 3 として記載しているのですが、これはラクトフェリンを加水分解して得られるペプチドになります。このラクトフェリン領域というものを含む分解物の存在が見られているのですが、濃度としては pmol/g の濃度ということで、正確な定量はできておりません。

次、7 ページの 5 行目になります。これはラットの薬物動態試験です。ラットに ^{125}I の標識をしたラクトフェリンを強制経口投与して、生体内の分布が調べられております。

9 行目、結果ですが、投与 10 分及び 60 分後の放射活性は肝臓及び腎臓をはじめ全身に分布していたということです。甲状腺ブロックを、「を」が抜けております、申し訳ありません。甲状腺ブロックを実施しなかったため、甲状腺における放射活性は投与 20~720 分後に高くなった。全身では投与 180~720 分後で放射活性は減少し、膀胱からの放射活性の排泄は投与 360 分後で明らかということでした。

それから、17 行目、ラットの同じく薬物動態試験になります。ラットにラクトフェリンを添加した牛乳を 1 週間自由摂取しまして、小腸中の薬物動態について調べております。

摂取 1 週間後、ラクトフェリン領域を含む分解物が胃、小腸上部及び下部において認められておりますが、対照群では検出されなかったということです。

また、ラクトフェリンを単回投与して、60 分後の消化管における濃度を測定した結果では、小腸下部で分解物が少なくとも $1 \times 10^{-11} \text{ mol/g}$ 見られたということです。

それから、29 行目、牛の薬物動態試験になります。これは乾乳期 7 日後の牛にラクトフェリンを単回乳房内投与しております。対照群は無処置ということです。血清中のラクトフェリン濃度を測定しております。

結果を表 1 に示しているのですが、被験物質の投与に対照群と 2 倍量がございしますが、被験物質投与に関係なく血清中にラクトフェリンは見られておまして、その濃度には個体差が認められたということです。この両群に投与前、投与後の各時点との間にラクトフェリンの濃度に差は認められなかったということです。

10 行目から、同じく牛の薬物動態試験になります。泌乳中期の牛にラクトフェリンを乳房内投与して、乳汁中のラクトフェリン濃度を調べております。

14 行目、結果になりますが、ラクトフェリン投与後乳汁中ラクトフェリンは数時間で上昇いたします。ラクトフェリンの平均半減期は 2.2 時間、投与 1~4 時間後の間に最大濃度に達した。投与 8 時間後にはほぼ投与前の濃度に低下し、投与 8 時間後には再び投与前の濃度よりも上昇したということです。

次に、残留試験になります。9 ページの 9 行目をお願いいたします。こちらは乾乳期の乳牛にラクトフェリン製剤を分娩予定 46 日前、乾乳 7 日後に単回乳房内投与をして残留を調べております。投与は各個体の後方分房に行いまして、前方の分房は無処置対応としております。

結果を表 3、4 に記載しておりますが、10 ページの 13 行目、結果になります。ラクトフェリンは被験物質の投与の有無に関わらず乳汁中に検出されております。また、ラクトフェリンは乳汁中、特に初乳中に多く含まれておりまして、牛における一般的な初乳中濃度というものは公表文献では約 1,000 µg/mL と確認されております。今回の結果では、常用量群の 1 個体の投与した分房において 1,000 µg/mL を超えておりますが、それ以外のものにつきましてはこの一般的な濃度を下回っていたということです。

11 ページの 3 行目から、この各時点における全個体の無処置分房と、それから被験物質投与分房の間には乳汁中ラクトフェリン濃度に差は認められなかったという結果になってございます。

こちらの修正ございますが、松尾先生からいただいております。

11 ページの 8 行目、二つ目の残留試験になります。こちら先ほどと同様に、乾乳期の乳牛に単回乳房内投与をしております。

結果ですが、12 ページの 9 行目になります。ラクトフェリンは被験物質投与の有無に関わらず、乳汁中に検出されております。分娩 1 日後の常用量の 1 例、これは投与した分房からです。それから、2 倍量の 3 例、これはすべて同一個体ですが、うち 2 例は投与分房から、1 例は無処置分房から、それから、分娩 4 日後の 2 倍量群の 1 例、これは無処置分房からの乳汁ですが、この乳汁中のラクトフェリン濃度は先ほどの公表文献から確認されている初乳中濃度、約 1,000 µg/mL を上回ってございましたが、それ以外につきましては下回っていたということです。

また、各時点における全個体の無処置分房と全個体の被験物質投与分房との間には、乳汁中ラクトフェリン濃度に差は認められなかったということになっております。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。

事務局から薬物動態試験、残留試験についての説明がございましたが、ここまでにおきまして何か質問、コメントなどありましたらお願いいたします。

御欠席の頭金先生から何かありましたか。

○福永評価専門官 特にいただいております。

○三森座長 よろしいでしょうか。どうぞ。

○寺本専門委員 非常に細かいことですが、12 ページの 11 行に 1 例は無措置分房、その右のほうにも無措置分房がありますが、14 行では無処置分房と、少し言葉が違っています。

○福永評価専門官 無処置が正しいですので、修正させていただきます。

○三森座長 無処置ですか、11 行目を変えるのですね。

○福永評価専門官 はい、11 行目を変えます。

○三森座長 ほかがございますか。

ないようですので、引き続き資料の説明をお願いいたします。

○福永評価専門官 それでは、12 ページの 19 行目から、遺伝毒性試験になります。

ラクトフェリンを用いた復帰突然変異試験の結果は陰性でございました。これは表 7 に記載しております。*in vivo* 試験は行われておりません。また、MBP という脚注をつけておりますが、Milk Basic Protein という牛乳に含まれているラクトフェリン、それからキノノーゲンフラグメント 1-2、シスタチン C 等の塩基性タンパク質を指すのですが、これについての復帰突然変異試験の結果がございましたので、参考として記載させていただいております。こちらは表 8 になります。

13 ページの 3 行目に、陽性対照物質が記載あるのですが、スペルが異なっているということで石川さと子先生から修文をいただいております。

それから、13 行目、急性毒性試験に入ります。1 試験ございまして、ラットで行われております。死亡は認められず、一般状態に異常もなかったということです。体重も変化はなく、剖検についても異常はないということで、この結果から致死量は 2,000 mg/kg 体重以上という結果を導いております。

また、24 行目から亜急性毒性試験になります。ラットの 4 週間亜急性毒性試験が行われております。これはラットにラクトフェリンを 4 週間経口投与しているものがございます。

結果ですが、14 ページの 1 行目から、死亡は認められず、一般症状、体重、摂餌量、眼科学検査、尿検査、血液学的検査等、これらの試験において投与に起因する影響は認められなかったということで、NOAEL は最高用量である 2,000 mg/kg 体重/日としております。体重、こちら一重線になっておりますが、こちらは小川先生から修文いただいております。

それから、8 行目、ラットの 13 週間亜急性毒性試験になります。こちらはラットにラクトフェリンを 13 週間経口投与したものでございます。

結果としまして、12 行目から、死亡、それから一般症状、体重、摂餌量等、ここの記載の項目については投与に起因する影響は見られなかったということです。

14 行目から、尿検査において、2,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で pH の低下が認められたということですが、その際の尿中ラクトフェリン濃度は検出限界未満だったということ。それから、尿検査のほかの項目について影響が見られず、腎臓の病理組織学的検査及び血液生化学的検査でも変化が認められなかったということで、この所見は投与に起因する変化ではないと考えられたとしております。

臓器重量につきましては、2,000 mg/kg 体重/日の投与群の雌において甲状腺の絶対及び相対重量が有意に低下しておりますが、軽度で、器質的変化を伴わないということで、投与によるものではないと考えられております。

病理組織学的検査では、腭島の線維化が対照群及び投与群の雄で見られておりまして、対照群と比較して、投与群における発生率及びその重症度はやや高かったということです。しかしながら、腭島の線維化は対照群と投与群との間に器質的な差は認められず、ラットでは加齢に伴い比較的高い頻度で見られる所見だということで、投与に起因するものではないと考えられたとしております。

本試験における NOAEL は最高用量である、2,000 mg/kg 体重/日であったということにしております。

34 行目から三森先生より、2000 年の毒性試験に対してなぜ 2007 年の文献が引用されているのでしょうかとご指摘がございます。こちらは、まず 2000 年の文献がございまして、この腓島の線維化について加齢によるものではないかという記載しかなかったのですが、この考察について再度申請者側に確認をとりましたところ、2007 年の文献がございまして、同様の加齢によるものと考えますという回答をいただいたという経緯がございまして、2000 年と 2007 年両方文献を記載しているということになっております。

それから、松尾先生から、22 行目の「投与群における発生率及びその重症度はやや高かった」という記載につきまして、用量との関係と発生頻度の表示が必要ではないかという御指摘をいただきましたので、22 行目の後半から 24 行目にかけて、それぞれ軽度、中程度の重症度と例数を追記させていただきます。

また、同じく松尾先生から、引用文献では血管変化とそれに伴う出血、色素、この引用文献というのは 2007 年の文献だと思うのですが、こちらの文献では血管変化とそれに伴う出血と色素沈着、さらに二次的変化として繊維化・細胞浸潤を記載していますが、これらの変化（色素沈着・出血）は病理所見で認められているのでしょうかという御質問がございまして、こちらは参照 25 の Table 5 に病理所見の一覧表がございましたので確認しましたところ、限局した腺房細胞の萎縮、それから好塩基性細胞巣が見られておりますが、それ以外の色素沈着、出血等の所見が見られたという報告はございませんでした。

こちらの腓島の線維化なのですが、この考察について御議論いただければと思っております。

続きまして、15 ページの 3 行目になります。こちら MBP という塩基性タンパク質を用いたものですが、参考としまして 14 日間の亜急性毒性試験、ラットによるものを記載させていただいております。2,000 mg/kg 体重を 14 日間投与しておりますが、死亡、体重、一般状態、それから剖検等で異常は認められなかったということになっております。

それから、参考 2 としまして、13 行目から、13 週間の亜急性毒性試験（ラット）を記載しております。こちらにつきましても、一般症状、体重、摂餌量、眼科学検査等、投与に起因する影響は認められなかったということです。

19 行目から、血液生化学的検査において、2,000 mg/kg 体重/日の投与群の雄のみでカリウムの統計学的に有意な変動が認められたということです。ここの記載につきましては、寺岡先生から、色のついた部分につきまして、原著にも変動とだけあります。図表、数値とも示されていませんし、この部分での結論からも特に記述しなくて良いと思いますという御意見をいただきました。

一方、小川先生からは、尿中カリウムについて、「雄のみの所見であり、尿検査ではカリウムの変化はなく」という記載については、雄のみでも意味がないとはいえません。尿検査のカリウムは有意でないものの、若干用量相関的に上昇傾向にあるので、関連しない理由としては不適切ではないですかというコメントをいただきまして、事務局案として、血液生化学的検査でカリウムの変動が認められたという事実のみだけを記載させていただいております。この記載について御意見をいただければと思います。

次に、20 行目から、剖検、それから臓器重量の結果ですが、影響はなかったと。22 行目から、病

理組織学的検査で、2,000 mg/kg 体重/日の投与群の雄の 2 例に硝子様円柱及びリンパ球の細胞浸潤が観察されていますが、この硝子様円柱、それからリンパ球の細胞浸潤はその対照群の雌雄または雄でも観察されているということで、投与に関連した影響とは考えられないということになっております。

26 行目から、「病理組織学的検査が全投与群で実施されなかったことから、本試験における NOAEL は設定できないと考えられた。」と記載しているのですが、参考試験ということですので、26 から 27 行目にかけては削除をしたいと考えております。

それから、慢性毒性及び発がん性試験に入ります。発がん性試験は実施されておられません。当初この試験について、発がん性試験という形で事務局案としておりましたが、三森先生、それから山手先生から御指摘をいただきまして、発がん性は評価できないということで、慢性毒性試験の記載に修文をしております。

まず、2 行目から、40 週間の慢性毒性試験でございます。ラットにラクトフェリンを 40 週間混餌投与しております。

結果ですが、投与に起因する死亡はなく、臨床所見、体重において投与に起因する影響は認められておりません。

ただ、7 行目から血液生化学的検査では、対照群と比較して、AST、ALT、ALP、BUN 及び TG に有意な減少が見られたということです。

それから、臓器重量では肝臓の比重量がわずかに有意な増加を示したということです。ただ、剖検及び病理組織学的検査では、投与に関連した病変は認められなかった。

12 行目からまとめとしまして、血液生化学的検査の所見、それから臓器重量の比重量の有意な増加が肝臓で見られておりますので、NOAEL は求められず、LOAEL は混餌濃度 0.2 % と考えられたと事務局案としてさせていただいております。

17 行目から、小川先生からのコメントとしまして、AST の減少は議論の残るところかもしれませんが、一般的に悪い影響とは言えないと考えます。また、肝重量も比重量は増加していますが、絶対重量は変わってないとなると、偶発的な変化の可能性が高いです。1 用量だけですので、NOAEL、LOAEL の評価には用いにくいと思います。参考扱いになるのでしょうか。ほかの先生方の御意見を伺いたいと思いますということで、こちらにつきましても御議論いただければと思います。

それから、16 ページの 22 行目、60 週間の慢性毒性試験、こちらはラットに 60 または 65 週間混餌投与した試験になります。

結果としましては 27 行目、死亡はなく臨床所見、体重、飲水量に投与に起因する影響は認められなかったと。摂餌量、剖検等にも異常はないということでございます。

31 行目に、病理組織学的検査において観察された変化の発生率は、すべて F344 系ラットにおける自然発生率の範囲内ということで、投与に関連した変化は見られなかった。血液学的、血液生化学的検査は実施されなかったということです。

34 行目からまとめとしまして、投与に起因する所見は見られなかったが、血液学的及び血液生化学的検査は実施されていないことから、NOAEL は求められなかったとしております。

ここの修文につきましては、山手先生からいただいております。

次、7. 生殖発生毒性試験です。17 ページになりますが、ラクトフェリンを用いた生殖発生毒性は行われておりません。ラクトフェリンを含む MBP という塩基性タンパク質を用いた発生毒性試験がありましたので、参考として記載しております。これは妊娠ラットの妊娠 7~17 日に MBP を強制経口投与して、妊娠 20 日に帝王切開して母動物及び胎児が検査されたというものです。

結果としまして、母動物の臨床所見、それから体重、体重増加量、摂餌量、黄体数等に投与に関連した変化は見られなかった。生存及び死亡胎児数、吸収胚数、胎児の生存率、性比、胎盤重量及び胎児体重に対照群と投与群の間で有意な差は見られなかった。投与に関連した外表、内臓、骨格奇形及び変異の発現は認められなかったということです。

以上のことから、MBP 投与による催奇形性は認められなかったということになっております。こちらの修文は寺本先生と渡邊先生にいただいております。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。

事務局から遺伝毒性試験、急性、亜急性毒性試験、慢性毒性試験、発がん性、さらには生殖発生毒性試験についての説明がありましたが、幾つか議論しなければいけないところがありますので、まず 12 ページの遺伝毒性試験から入りましょう。3 の遺伝毒性試験ですが、ここについて何かコメントございますか。能美先生、何かございますか。

○能美専門委員 このラクトフェリンについては、タンパクですし、*in vitro* でのこうした遺伝毒性があるとは考えにくいですので、これではよろしいのではないかと考えます。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。

石川先生もよろしいでしょうか。

○石川さと子専門委員 はい、結構です。

○三森座長 ありがとうございます。

そうしましたら、急性毒性試験、亜急性毒性試験に入りますが。急性毒性試験は問題ないと思いますが、14 ページの 8 行目からですね、13 週間の亜急性毒性試験でございます。特に脾島の線維化について、何人かコメントをいただいておりますが、松尾先生のコメントでしょうか、36 行目の①は御指摘に従って修正されているということですが、②についてはいかがでしょうか。

○松尾専門委員 今説明していただきましたが、こういう引用文献で書かれていたような、加齢に伴って起こってくる変化が併行して出てきているということがあればこの話の展開でよいかと思うのですが、それが見られなかった場合はそう端的に言えるのかなという疑問があったものですから。

○三森座長 それで、この参照 25 のデータで色素沈着、出血の記載はありませんでしたと事務局から答えがありますが、これはよろしいのですか。

○松尾専門委員 そうしますと、加齢的变化とは言い切れないのではないかなと思うのですが、いかがなものでしょうか。最初に書いてありますのは、出血が起こってきて、それによって二次的に線維化が起こってくると、細胞浸潤と線維化が起こってくるというような書き方だったと思うのですが、

それからすると、やはりそういう原因となるような変化は組織学的には見られてきて、それを踏まえた上でこういうような判断をすると、加齢的なものであると判断するならば適切だと思うのですが、ない状態で引用されていることとどのような関連というか、少し矛盾してこないかなという気はするのですが。

○関谷課長補佐 参考資料の 201 ページがその考察に使った文献なのですが、松尾先生がおっしゃいますように、これについては先ほどのそういった事象に引き続いて線維化が起こるというような文献でございますので、この考察が適切かどうか御審議をいただければと思います。

○三森座長 病理のことですので、お目通しいただいていると思いますが、小川先生あるいは山手先生から何かございますか。

○小川専門委員 これは両方とも同じ SD ラットの結果で出ているのですが、私はほとんど F344 を見ているのですが、そこまでの変化が加齢であるのかなというのが正直あったのですが。文献上記載があるということであれば、そういう自然発生でも起こり得るとは思っているのですが。山手先生の今までの御経験で、自然発生でこれぐらいの、13 週とかそれほど加齢というほどの週齢でもないように思うのですが、一般的にあるものかなというところを御意見等伺いたいと思ったのですが。

○山手専門委員 この膵臓の線維化なのですが、私も疑問を感じながらコメントはしてなったのですが。まず、この膵島に起こる線維化は非常に病変としてはユニークなのではないかなと一つ思います。今、加齢性という言葉がこの評価書には書いてあるのですが、もし加齢性に起こる膵臓の線維化でしたら、膵島に限局するものではなくて、やはり外分泌腺のあたりから生じてきて、膵島自身はそんなに影響を受けないのかなというような病変だと思っています。

三森先生の意図されるどころ、あるいは小川先生もそういう意見だと思うのですが、この病変としてはやはり無視できない所見かなという気がいたします。それがなぜかという、やはり膵島というものに限られた、写真を見ると膵島なので、限られた所見であるということと。加齢といいながらもこれは 13 週、非常に若いラットを使っていますので、加齢という言葉としてこの所見を理解することとはできないのではないかなと私自身は思っています。

したがって、一つの方法としては、もう一度申請者にこの所見をどう考察するのかという意見を求めるのもよいかなと思っています。実際投与量に相関して程度も上がっていますので、やはり投与の影響と見るべき所見ではないかというのが私の個人的な意見です。

○三森座長 ありがとうございます。

この SD 系ラットは IGS ですが、最近こういう病変が出てきているのですね。それで、原因がまだ究明されていないようです。まず出血がこの膵島周辺部に起きて、そこから病変が始まって、修復してくると線維化に変わっていくという病変だそうです。それで、この 13 週の亜急性毒性試験が実施された 2000 年のデータを見ますと、この線維化を一切無視したような形で書いてあったということで、事務局がなぜこれは投与に関連しないのですかというコメントを出されて、申請者から回答が返ってきたということです。そのときにはこの 2007 年の文献を引用してきたということで、2000 年のこの毒性試験を実施した担当者は何も言ってないということです。

山手先生から御指摘がありましたように、13 週の試験で出てくるようなものについて加齢性の変

化とみなしてよいのかということもございます。むしろ加齢に伴いという言葉で修正して、自然発生の病変だというような形にしておくぐらいでよいのかなと思うのです。統計学的な有意性はないのですよね。違うのでしょうか。

○山手専門委員 そうです、これは 2000 年の論文を見る限りでは、これはグレード分けをしていますが、これグレード分けをポイント制にして評価すれば出てくるような気はするのですが。統計処理はされていないような気がいたします。

○三森座長 一回申請者に聞くことができますか。

単なるカイ二乗検定ではなくて、病変のグレーディングを分けた形での無処置対照群のグレード 1 が何例、グレード 2 が何例というような形に対して、2,000 mg/kg 体重/日投与群ですか、病変の程度の分布での統計処理、例えば Mann-Whitney の U 検定というのがあると思いますが、その辺を実施してもらうようにいたしますでしょうか。やはり加齢性の変化とみなすには、13 週で加齢とは言わないので、少なくとも 1 年間以上飼育して出てくるようなものについては加齢性の変化という言葉を使ってよいと思いますが、用語の使い方についてももう一回聞いていただけたらどうでしょうか。

○関谷課長補佐 わかりました。申請者に確認、統計処理については実施をしていただくということにしたいと思います。

○三森座長 松尾先生、よろしいですか、そういう形で。

はい。ではそこは一度申請者に聞いてください。

○山手専門委員 一点いいでしょうか。もし可能であるならば、確かにこちらの参考資料で載っている 201 ページと書いてある論文は、これはこの SD 系の IGS 系のラットの自然発生の病変が載っているのですが、できればこちらのように今回の 2000 年の組織写真があれば付けてもらえば評価しやすいかなと思います。

○関谷課長補佐 2000 年のほうですね。2000 年のものは、公表論文を申請者の方で引用しているようではあるのですが、実際のデータが入手可能かどうか確認をさせていただきたいと思います。

○三森座長 次ですが、評価書案 15 ページの 13 行目ですね、参考 2 としてあります、13 週亜急性毒性試験です。これは MBP での試験ということで参考ということになっていますが、その 19 行目から 20 行目の網かけがしてあるところです。このカリウムの変動について、寺岡先生と小川先生がコメントを出されておりますが、いかがいたしますか。寺岡先生は特に記述しなくてもよいのではという形で、小川先生は上昇傾向に少しあるのではというようなことを言っておられますが、いかがでしょうか。

○小川専門委員 これは最初にいただいた評価書案には後ろに続きが実はあって、有意な変動があったのだけれども、雄のみの病変で、尿検査ではカリウムの変化はなく、関連したものではないということだったのですが、この雄のみでカリウムの変化があったということは事実としてあるのですが、ほかの電解質にも変化がないということなので、毒性の変化としては余り大きな問題ではないというようには考えております。ただ、その理由として、雄のみの変化であるとか、尿検査ではカリウムの変化はないからという理由の書き方は同意できないなということで少し記載させていただいたのです。

全体としてカリウムのみ統計的な変化は他の電解質の異常も伴わないので、毒性的な意味はないと書くか、むしろこの記載自体、寺岡先生がおっしゃるように無くてもそれほど問題はないのではないかと考えております。

○三森座長 寺岡先生の御意見と同じような形でよろしいですか。あくまでもこれは参考試験ですので、最終的に ADI 設定などには関係してきません。事務局、よろしいですか。

○福永評価専門官 そうすると、19 行目から 22 行目は削除という形でよろしいでしょうか。

○三森座長 寺岡先生、いかがですか。

○寺岡専門委員 その後お電話したのですが、そのときには今小川先生言われたように、雄だけで起きるからそれは無視できるというような文章でしたので、それは少しおかしいので、そこだけは削除することは同意したのですが。やはりそれほど大きな意味合いがあるかどうかはわかりませんが、数値データがないということも非常に問題なのですが、やはり論文にはっきり記載がありますので、事実だけ残すということでお話ししたつもりだったのですが。したがって、この原案で非常によいと思っております。

○三森座長 このままでよろしいということですか。

○寺岡専門委員 はい。

○三森座長 ほかの先生方、いかがですか。

○山手専門委員 参考資料ということも含めて、あったという事実は記載されておいたほうがよいのかなと私は思いますので、この網かけ部分はそのまま残されておくほうがよいような気がします。

○三森座長 よろしいでしょうか。

では、そのようにさせていただきます。

続きまして、16 ページの 1 行目ですが、山手先生から発がん性試験として評価してよいかということで、慢性毒性試験ではないですかということですが、そうそのような形で事務局が発がん性を慢性毒性試験に変更しましたということです。

そこで、16 ページの 2 行目、40 週間の慢性毒性試験ですが、これは 1 用量 0.2 % と 0 % の慢性毒性試験ということです。7 行目の血液生化学検査で AST、ALT、ALP などいずれも有意な減少ということですが、1 用量しかないということなので評価できないわけですが、事務局では 12 行目から 14 行目に肝重量の増加があり、AST、ALT、ALP など有意な減少があったので、NOAEL は求められなくて、LOAEL というような形の表現をここに書いていますが、これについて御議論いただきたいと思います。

小川先生はこれに対して、1 用量だけの評価なので、NOAEL、LOAEL の評価には用いにくいということで、参考扱いでよろしいのではないかと御提案をいただいておりますが、いかがでしょうか。

確かに 1 用量だけでございますし、これらの逸脱系酵素はほとんど減少ですので、毒性学的意味もありませんし、参考扱いでよろしいと私も思います。

○山手専門委員 私もこの小川先生の御意見でよいと思います。ただ一点、これがなぜ発がん試験となったのかというようなそれ自身が非常に疑問を感じて、これ申請者がそういうように評価したとい

うことなのですか。

○福永評価専門官 いえ、こちらの文献は申請者から提出されたものではなくて、事務局で発がん性か慢性毒性を何か補足できる資料はないかということで検索しまして入手したものでございます。その記載の中に **carcinogenicity** という形での記載が文献本文中にありましたことから、発がん性を見られるのではないかということでこういう記載をしてしまったという次第です。

○山手専門委員 わかりました、そういういきさつなのですね。

○福永評価専門官 大変失礼いたしました。

○山手専門委員 はい、わかりました。申請者がもともと大きく間違えていることかなと思ったものです。わかりました、結構です。

○三森座長 そうそれでは、40週間の慢性毒性試験は参考扱いにさせていただきます。

それと、22行目、60週間の慢性毒性試験ですが、これについては用量が0.02～5%まで、投与期間は雄では60週、雌では65週間という試験です。これについては、血液学的検査と血液生化学的検査がこの60週間試験では実施されていないということで、34行目から35行目にNOAELは求められないという結論に事務局案ではなっておりますが、これについて御議論いただけますか。

通常の慢性毒性試験の場合では、この血液生化学的検査を実施した上での評価をして初めてNOAELが設定できるわけですが、実施されていないということでございますので、これもそういう面で行きますと参考ということになりますか。いかがでしょうか。

○山手専門委員 一点、混餌濃度がパーセントで出ているのですが、実際摂取した被験物質のmg/kgの記載はあるのでしょうか。あればそれを書いておいていただければよいのかなと思うのですが。

○三森座長 事務局、いかがですか。

○福永評価専門官 それぞれの濃度につきましてmg/kgが明確には出ていない状況です。

○三森座長 そうですね、参考資料の209ページに載っていますけれども、あくまでも混餌濃度だけです。

○山手専門委員 試験がかなり古いということですかね。やはり実際の摂取量から摂取した被験物質のmg/kgは出すべきだと思うのですが。

○三森座長 これ2008年ですよ。

○山手専門委員 そうですか。

○三森座長 2008年に実施されて、なぜmg/kg換算されていないのでしょうか。

○山手専門委員 これももしあれば、申請者は計算しているのではないかと思うのですが。

○三森座長 これも事務局で取り寄せた資料なのです。

○山手専門委員 そうですか、わかりました。

○三森座長 そのような形で、現在の毒性試験ガイドラインからいっても、十分なデータではないということですので、これも参考扱いでよろしいでしょうか。

では、そのようにさせていただきます。

そうすると、34行目、35行目はこの文章でよろしいですか。このまま書いておいて問題ないです

ね。

○福永評価専門官 34 行目からの記載でしょうか。NOAEL は求められなかった等の記載につきましては削除させていただきます。

○三森座長 はい、ではそのようにしてください。

それと、生殖発生毒性試験は実施されていないことと、17 ページの 3 行目から発生毒性試験、参考試験になっておりますが、ここについてはいかがでしょうか。寺本先生あるいは渡邊先生から何かありましたらお願いします。

○寺本専門委員 この言葉の問題ですが、いただいた案では繁殖試験とか催奇形性試験という表現だったのですが、ほかの調査会との整合性をとるということで生殖発生毒性試験という表現でいくというようになったのではないのかなと思いましたが、この試験の名前をこのように変えたのですが。これよりも後ろに催奇形性試験という言葉がもう一回出てくるので、どうだったのかなというように揺らいでいます。

それと、要するに発生毒性試験だけが行われているのですが、これはラクトフェリンではなくて MBP を使ったものだというので参考試験ということですか。それを考えますと、10 行目で、以上のことから催奇形性は認められなかったという結論を書いています。参考試験ですので、この結論は削除したほうがよろしいかと思えます。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。

渡邊先生、いかがでしょうか。

○渡邊専門委員 催奇形性試験につきましては、ほかの評価書と合せて生殖発生毒性試験ということで良いと思います。これ以外は、修文させていただいたとおりで結構です。また、先ほど言われました催奇形性は認められなかったという結論に関しては削除させていただいて結構です。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。

では、事務局、10 行目の「以上のことから」は削除ということですね。

○福永評価専門官 はい、わかりました。

○三森座長 ほかによろしいでしょうか。

○関谷課長補佐 事務局からですが、先ほどの申請者に確認をすることで御指摘をいただいた 2000 年の 13 週のラットのデータなのですが。これも申請者が添付はしてきているのですが、ここに書いてあるのは公表文献をもとに作成したと書いてありまして、申請者に聞いてみることにいたしますが、データを持っているという可能性は余りないのではないかと思います。すみません。

○三森座長 そうすると、お願いしてもデータは出てこないということでしょうか。

○関谷課長補佐 確認はしてみますが、その可能性は高いのではないかと思います。自社で行った試験ではなくて、公表文献により作成したということで添付資料に書いてございますので。

○三森座長 少なくとも 14 ページの 22 行目から 24 行目に、病変の程度別の発生頻度が出ていますよね。これについて統計学的な解析を行ってくださいという依頼に対しては受け入れてくださると思

うのです。

○関谷課長補佐 これは、ここに書いてあるデータで統計処理は可能ということによろしいわけですね。

○三森座長 そうですね。それをさせていただいて有意差がつかないのかつくのか、つくとなると少し話が変わってきますので、そこを御確認いただけますか。

○関谷課長補佐 はい、わかりました。すみません。

○三森座長 病理のデータは見られないかもしれないのですね、本当に 2007 年の Imaoka らの文献に載っている脾島の線維化と同じ病変なのかが知りたいですね。違うものであれば薬剤との関連性ということも考えざるを得ないのです。よろしいですか。

○関谷課長補佐 はい、わかりました。失礼いたしました。

○三森座長 ほか、ないようでしたら、17 ページの 13 行目から、一般薬理試験でしょうか、事務局、説明をお願いします。

○福永評価専門官 それでは、17 ページ 13 行目から、一般薬理試験になります。まず、マウスにラクトフェリンを単回腹腔内投与した一般行動への影響を見ております。1,000 mg/kg 体重投与群では自発運動の低下が見られております。3,000 mg/kg 体重の投与群ではやはり自発運動の低下、腹臥状態、体幹緊張の低下等、それから呼吸数の減少等が見られておりますが、投与 3 時間後にはすべて回復したということです。

それから、25 行目から、一般状態への影響でございますが、これはウサギにラクトフェリンを単回静脈内投与して、一般状態、それから刺激反応について観察しております。300 mg/kg 体重投与群では、やはり軽度な自発運動の低下が見られておりますが、投与 3 時間後には回復しております。それから、1,000 mg/kg 体重の投与群では、投与後 5 分以内に全例とも自発運動の低下を示して、投与 30 分後には接触刺激に対する反応も低下したということですが、6 時間後には回復をしたということです。

それから、36 行目の心拍数、血圧及び呼吸数への影響ですが、これはウサギに漸増法によってラクトフェリンを静脈内投与しております。血圧につきましては 10、30 mg/kg 体重投与群では 2 例、それから 100 mg/kg 体重以上投与の全例で下降が見られたということですが、投与 15 分～30 分後で回復しております。心拍数については明らかな変化は認められていないということです。呼吸数については 300 mg/kg 体重では全例とも呼吸数の軽度な増加が見られておりますが、投与 30 分後でおおむね回復したということです。

それから、この (4)、18 ページ 9 行目からの薬理作用につきましては、ラクトフェリンの薬効・薬理になるものかとは思いますが、多少免疫系の話がございましたので、新たに追記を行っております。

まず、10 行目から抗菌作用ということですが、ラクトフェリンは強い鉄結合能を有しております、その鉄栄養要求性細菌の培地から鉄イオンを奪うことで菌の発育を阻止するということが報告されております。また、ヒトの腸内細菌叢のビフィズス菌に対する菌の増殖抑制効果がないということが報告をされております。

17 行目から免疫作用ですが、乾乳期における乳腺免疫ということで、牛から採取した乳汁、それから血清中の補体価を測定しております。結果として、乳汁中補体価の最高値と同様に、乾乳期の 28 日後で最大 25.7 % になったということです。

それから、補体活性化作用ですが、ラクトフェリンに耐性を示す *Staphylococcus aureus* を用いて菌体表面上への補体成分沈着量を調べたということです。予めラクトフェリンに暴露しますと、補体存在下ではその菌体表面上の補体成分の沈着量は有意に増加するということです。ラクトフェリンの濃度が 0.25 mg/mL 以上の濃度となると、補体の経路として古典経路とレクチン経路があるのですが、それらはブロックされてしまうということが記載されております。

それから、30 行目から、補体及び食細胞の活性化作用ということですが、こちらでは牛の乳房由来乳汁細胞の特徴を見ております。通常牛の末梢血中の好中球は末梢血白血球全体では 1/3 程度を占めるということですが、乳汁細胞ではそれよりも好中球を多く含むということが確認されております。また、乳汁細胞は、表面抗原の種類から、食菌に関与すると考えられる細胞が発現していたということです。

それから、乳汁細胞とラクトフェリンに対して耐性を示す *Staphylococcus aureus* を共培養、一緒に培養したというところ、ラクトフェリンの濃度に依存して培地中の細菌数は減少する。一方、ラクトフェリンが非存在下だとしても、予めラクトフェリンに暴露すると、細菌数は有意に減少するということです。

それから、18 ページから 19 ページにかけてですが、免疫グロブリン増加作用ということで、ラクトフェリンには粘液中の免疫グロブリン濃度を増加される作用を有するということが報告されております。

それから、19 ページの 4 行目から、ヒトへの影響ということでございます。まず、妊婦への影響ということで、鉄欠乏症、または鉄欠乏性貧血に罹患している妊婦に硫酸鉄及びラクトフェリンを経口投与して、血清中ヘモグロビン濃度及び血清総鉄濃度の測定が行われております。投与 30 日後では、グループ 1 が硫酸鉄を投与している群なのですが、グループ 1 のヘモグロビンの濃度、それから血清総鉄濃度の増加量はラクトフェリンを投与したグループ 2 の増加量よりも低いということで、硫酸鉄よりもラクトフェリンのほうが腸管内の鉄供給能が高いということが考えられたとございます。

副作用としまして、17 行目からですが、硫酸鉄の投与したグループ 1 ではその 95 % に腹痛、痙攣等が見られておりますが、ラクトフェリンの投与したグループ 2 には副作用の報告はなかったということです。

すみません、ここの下、19 行目以降に本来グループ 2 におけるなぜ血清総鉄濃度が有意に上昇したのかという考察を記載していたのですが、こちらにつきましてお配りしている評価書案から抜けてしまっております。ただ、21 行目に寺岡先生から御指摘がございまして、毒性作用でもない作用機序に関することですので不要と思いますというコメントをいただいております、削除したいというように考えております。

それから、23 行目からアレルギー性についてです。①のラクトフェリンにつきましては、牛乳中のラクトフェリンのアレルギー性について幾つか文献の報告がされております。1 つは、これは牛乳

中の食品アレルゲンとして知られているタンパク質がβ-ラクトグロブリン、α-ラクトグロブリン等があるのですが、ラクトフェリンを含むほかのマイナーな牛乳タンパク質に対しても IgE が数例の患者で同定されているという報告がございます。

29 行目からですが、これはラクトフェリンを含む牛乳タンパク質に対する IgE を分析しております。牛乳アレルギーを有する子供の血清試料では、牛血清アルブミンに対する高頻度の抗体及び IgG が見られたということですが、ラクトフェリンに対しては低頻度の抗体を示したということでございます。

牛乳を用いたほかの結果では、IgE 介在性牛乳アレルギーを有する子供では、12 ヶ月齢時のラクトフェリンに対する IgE の頻度は、臍帯血や 6 ヶ月齢の血清のときよりも増加していたということです。

次の BN 系ラットを用いたアレルゲン性についての試験が三つございます。一つ目は、BN 系ラットにスキムミルクを腹腔内投与したのですが、こちらにつきましては IgG とラクトフェリンに対するレアギン抗原特異反応というものが見られたということで、この反応は α-カゼインに対するものと類似していたということでした。

それから、次の 20 ページの 1 行目からですが、こちらも BN 系ラットを用いたラクトフェリンのアレルゲン性を調べているのですが、非経口の感作療法では、ラクトフェリンのアレルゲン性は卵白アルブミン、牛血清アルブミンよりもラクトフェリンのほうが高いという結果だったということです。

それから、7 行目から、また BN 系ラットに非経口的にスキムミルクを投与、感作させて、ラクトフェリンを含む牛乳タンパク質に対するレアギン IgE 反応を見ているのですが、やはりラクトフェリンは BN 系ラットにおいてカゼイン、それから β-ラクトグロブリンと同じようにアレルゲンであると考えられたという結果が得られております。

また、ラクトフェリンを混餌投与したマウスの腸液、それから血清中にも抗ラクトフェリン IgA 及び IgG が検出されたとなっております。

これらのアレルゲンの報告につきましては、アレルギーの専門家の御意見を伺ったかどうかという御助言を三森座長よりいただきまして、国衛研の手島玲子先生にラクトフェリンのアレルゲン性について、それからここに記載した BN 系ラットについてお尋ねさせていただきました。

机上配付させていただいています 1 枚紙を御覧ください。こちらが手島先生にお聞きしていただいたコメントなのですが、まず一つ目として、BN 系ラットをどのようにアレルゲンの評価で見ているのかということをお聞きさせていただきました。そうしますと、食物アレルギーの評価にも用いられていますということでした。ただ、次の 2 段落目にあるのですが、今回この FDA の提出された資料では、抗原は腹腔内投与ということで、最初混餌というように書いていたのですが、先生が文献の Abstract を確認されまして、これは混餌ではなく腹腔内投与であるという御指摘を受けて確認しております。また、この次の試験に関しましても、非経口の感作ということなので、ここに BN 系ラットで観察されているのは、経口感作ではないので必ずしも食物アレルゲンとしての感作を評価していることにはなりませんということです。

また二番目として、BN 系ラットを用いたアレルギー性の試験はヒトに直接概そができるものかと

いうふうにお尋ねをさせていただきました。これにつきましても、波線を引いているのですが、牛乳アレルギーの場合、主要なアレルギーはβ-ラクトグロブリン、α-ラクトグロブリン、カゼインで、これらの報告は多数ありますが、ラクトフェリンに関しては牛乳に含まれる含量が低いこともあり、患者数も少なく、マイナーなアレルギーの位置づけだと思いますという御回答をいただいております。

それから、今回の記載でヒト、それから BN 系ラットにおいてはラクトフェリンがアレルギー性を有することを示唆している文献がある中で、このアレルギー性について食品健康影響評価をどう考えるべきかということをお尋ねさせていただいております。回答としましては、BN 系ラットにおけるアレルギー性に関しては経口のものではないので余り問題にしなくてもよいと思います。ヒトに対するアレルギー性があるという報告はあるのですが、これはマイナーであること。また、主要アレルギーとして知られているβ-ラクトグロブリン等と違って、参照論文 31 はラクトフェリンを含む MBP の文献なのですが、こちらにつきましては消化性が高いということが示されているということです。

ただ、「したがいまして」というところで以下の網かけを裏面にかけてしてあるのですが、こちらにつきましては手島先生に御確認とりましたところ、動物にラクトフェリンを経口投与した場合を想定して記載されたものだということでしたので、裏面のラクトフェリンの次の 3 段落目に、動物の乳房に直接投与するような場合ということで、実際にラクトフェリンの有効成分とする動物用医薬品の用途ですとか、それから残留試験の結果等をお示しさせていただきました。

そうしましたら、「後は」という形で、波線を引いているのですが、消化されやすいタンパク質はアレルギーが低いという傾向があり、遺伝子組換え食品の評価でもそういうところを見えています。乳児を含むヒトが食すると思われる部位でのラクトフェリン濃度の顕著な上昇は見られないとすれば、ヒトが食した場合、従来と同程度の安全性と考えてよいのではないかと思いますというコメントをいただいております。また、最後の下線部ですが、今回の動物用医薬品としての投与の場合、従来と同程度の安全性と考えてよいのではないかと思いますというコメントをいただきました。

ここを踏まえまして、アレルギー性の考察につきましても、専門委員の先生方に御審議いただければと思っております。

それから、20 ページの 23 行目の MBP に関するアレルギーの記載をさせていただいております。こちら AllergenOnline における MBP のアレルギーとしての登録がされていない旨を最初記載していたのですが、こちらにつきましても手島先生から MBP は確かにリストに載っていないのですが、それを構成するラクトフェリンはアレルギーとして登録されているので、正しい内容にはならないという御指摘をいただきましたので、MBP を構成するタンパク質の消化性に関する記載のみを残しまして、あとは削除という修文をさせていただいております。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。

一般薬理試験、ヒトにおける知見についての説明がございましたが、これについても幾つかコメントが出ておりますので、一つ一ついきましょうか。まず、一般薬理試験、17 ページからですが、ここはいかがでしょうか。18 ページの 9 行目から、薬理作用ということでラクトフェリンの抗菌作用

とか免疫作用、その辺のことが今回追記されているということでございますが。19 ページの 2 行目まで、ここまでで何か御質問、コメントありましたらお願いいたします。

よろしいでしょうか。

ないようでしたら、19 ページの 4 行目、ヒトへの影響で、5 行目の妊婦への影響ですが、ここについて考察があったところを寺岡先生から、毒性作用でもない作用機序に関する推論なので不要ということで削除されたということですが。ここよろしいでしょうか。

事務局、これは既に削除されたのですね。

○福永評価専門官 はい、すみません、削除したものが本日の評価書案としてしまっております。

○三森座長 そうそれでは、寺岡先生、よろしいですね。

○寺岡専門委員 推論と書いていますように、明らかな機序として確実であるか、かなり説得力があるのでしたら載せる必要はあると思いますが、そうは思えませんでしたので、削除してもよいのかなというように書かせていただきました。

○三森座長 ほかに。

この点についてコメントがないようでしたら、寺岡先生の御指摘に従って削除させていただいたということにいたします。

次の 19 ページの 23 行目、アレルギー性についてというところです。幾つか、牛乳アレルギーを有する子供に対しての IgE の抗体が上昇するということがあります、何人かの先生方から御指摘があったのは、ブラウンノルウェーラットブラウン・ノルウェーラット、BN 系と書いてありますが、これについての感作性をどう考えるべきかということで、20 ページの 16 行目から 21 行目にかけてコメントが出ております。松尾先生がラクトフェリンのアレルギー性についての評価結論が必要であると。それと、天間先生からも、食品健康影響評価の項には試験事実を多少記載し、子供におけるアレルギーの危険性を明記するよう形にするべきと考えますということが載っております。

これについては、先ほど事務局から説明がありましたように、1 枚紙で国立医薬品食品衛生研究所の手島先生にこちらから質問させていただいて、それに対する回答をいただいておりますが、消化されやすいタンパクということで、ラクトフェリンが乳汁中で上昇するというわけではないので、安全性からいけば従来のものと同程度の安全性でよいのではないかとのコメントをいただいているということです。

ここについて何か御質問、コメントございますか。

松尾先生、19 ページから 20 ページの文章はこのままにしておいて、あとの食品健康影響評価で文章を考えるとということでよろしいですか。

○松尾専門委員 結構でございます。

○三森座長 わかりました。

ほかの先生方、何かコメントございますか。どうぞ。

○舞田専門委員 20 ページの 33 行目のより安定なタンパク質が摂取されてもとありますが、これはどういうものを想定された記述なのでしょう。

○福永評価専門官 恐らくキニノーゲンフラグメント 1・2 が消化されにくいとこの文献にございま

して、そのタンパク質を指しているのだというように考えております。

○三森座長 よろしいですか、舞田先生。少しわかりにくいですか。

○舞田専門委員 この表現だと、要はそのタンパク質以外のものについては早く消化されるのでアレルギーとしては非常に少ないという理解はできるのですが、では分解されにくいキノノーゲンフラグメント 1・2 は、アレルギーとしては少量にならないのかどうかという、そこが少しと気になるのですが。

○関谷課長補佐 そうですね、逆のような形に書いてしまっているようなので、結局ペプシンに安定であればアレルギーとしては高くなるということがわかるように修文をさせていただければと思います。ありがとうございます。

○三森座長 では、ここは少し修文ですね。

それ以外、よろしいでしょうか。

では、手島先生からのコメントに準じて、食品健康影響評価は修文されてきておるということでございますので、そちらに入りましょう。事務局、説明をお願いします。

○福永評価専門官 それでは、21 ページの 3 行目から、食品健康影響評価になります。

4 行目、薬物動態試験及び残留試験についてです。この項目につきましては事前に先生方に御確認させていただいたときには記載していなかったのですが、この残留性等が最終的な食品健康影響評価においてかなりポイントとなることになりますので、新たに追記をさせていただいております。

5 行目から、乾乳期の乳牛におけるラクトフェリンの薬物動態試験の結果を記載させていただいております。こちらは血清中のラクトフェリンは被験物質の投与の有無に関わらず検出された。血清中ラクトフェリン濃度には個体差が認められたが、投与前と投与後の各時点との間に有意差は認められなかったということです。

9 行目からは、乾乳期の乳牛にラクトフェリンを単回乳房内投与した残留試験についての結果を載せておまして、こちら乳汁中のラクトフェリンは被験物質投与の有無に関わらず検出された。乳汁中ラクトフェリン濃度は、各時点における被験物質投与分房と非投与分房の間に有意差は認められなかったということです。

14 行目から毒性学的影響になります。(1) 遺伝毒性試験です。ラクトフェリンを用いた *in vitro* の復帰突然変異試験が実施され、結果は陰性であった。本剤を用いた *in vivo* の遺伝毒性試験は実施されていない。参考として、ラクトフェリンを含む MBP の *in vitro* の復帰突然変異試験の結果は陰性であったと記載しております。

それから、亜急性毒性試験につきましては、21 行目からになりますが、ラットを用いた 4 週間及び 13 週間の試験が実施されております。いずれの試験も本剤投与による毒性影響は認められなかったことから、両試験における NOAEL は最高用量である 2,000 mg/kg 体重/日であったとしておりますが、先ほど 13 週間の亜急性毒性試験の膀胱の線維化のお話がございましたので、その判断によってこの記載は修文したいと考えています。

それから、26 行目から、慢性毒性試験になります。こちらにつきましてはラットを用いた 40 週間及び 60 週間慢性毒性試験が実施されております。29 行目から、40 週間慢性毒性試験で見られた血

清学的影響、AST、ALT、ALP、BUN 及び TG の有意な減少、それから肝臓比重の有意な増加が認められたという事実を記載しております。

次に、1 年間と書いてありますが、すみません、これは 60 週間に修正させていただきます。60 週間の慢性毒性試験では、設定された投与量においては投与に起因する変化は認められなかったが、血液学的及び血液生化学的検査は実施されなかったことから、NOAEL は求められなかった。これらで最も低い LOAEL は 40 週間の試験で得られた混餌濃度 0.2 %であったと記載しておりますが、先ほど 40 週間の慢性毒性試験、それから 60 週間の試験につきましても参考試験ということになりましたので、32 行目の「最も低い LOAEL は」から後ろの「であった。」までにつきましては削除させていただきますと思います。

それから、35 行目から発がん性試験につきまして、発がん性試験は実施されていないということです。

それから、38 行目から、生殖発生毒性試験になります。こちらはラクトフェリンを用いた試験は実施されていない。参考として、ラクトフェリンを含む MBP の投与によるラットを用いた発生毒性試験が実施されております。催奇形性試験と記載されていますが、これは発生毒性試験が正しいかと思えます。結果としまして、2,000 mg/kg 体重/日の用量で母動物投与に関連した影響は見られず、生存胎児についても外表、内臓、骨格奇形及び変異の有意な発現は認められなかったということです。こちら修文は寺本先生と渡邊先生にいただいております。

あと、「MBP による催奇形性は認められなかった」につきましては、先ほど削除というお話がございましたので、これについても削除させていただきます。

それから、22 ページの 5 行目から、アレルギー性についての項目を新たに設けております。ラクトフェリンのアレルギー性について、ヒト及び BN 系ラットにおける知見が報告されている。ヒトに対する牛乳中の主要アレルギーとして、 β -ラクトグロブリン、 α -ラクトグロブリン、カゼイン等が知られているが、ラクトフェリンについても数例報告されている。

ペプシンを用いた MBP 構成タンパク質、ラクトフェリン等、これらのタンパク質を指しますが、これらの安全性に関する報告がなされているが、キニノーゲンフラグメント 1・2 以外の構成タンパク質の消化性は高いということが報告されているということです。

それから、14 行目、FDA における評価になります。FDA では 2001 年にラクトフェリンを GRAS として牛の未調理肉の微生物汚染を防ぐためのスプレー剤に対して 2 %まで、それからスポーツ及び機能的食品の成分に対し 100 mg/製品の使用を認めているということです。

22 行目から食品健康影響評価になります。こちらにつきましては当初 23 行目から 37 行目に案を御提示させていただいたのですが、いろいろ修文等がございましたので、23 ページに事務局の修正素案というたたき台として御提示させていただいております。

まずは 1 行目、ラクトフェリンは、ヒト、牛等の哺乳動物において主に乳汁中に存在する糖タンパク質である。ラクトフェリンは、遺伝毒性試験の *in vivo* 試験が実施されていないが、*in vitro* の復帰突然変異試験では陰性の結果が得られている。

各種動物における毒性試験の結果から得られた NOAEL はラットを用いた 4 週間及び 13 週間亜急

性毒性試験における最高用量の 2,000 mg/kg 体重/日であった。ここにつきましては先ほど 13 週間亜急性毒性試験の腭島の線維化の問題がございますので、それに伴いまして適切な修文にしたいと考えております。

それから、7 行目、ラクトフェリンは牛乳中アレルゲンとして主要なものとは考えられていないものの、アレルゲン性を有するとの報告がされております。一方、乾乳期の乳牛にラクトフェリン製剤を乳房内投与した薬物動態試験及び残留試験において、血清及び乳汁中のラクトフェリンは被験物質投与の有無に関わらず検出され、その濃度は各時点における被験物質投与群と非投与群、または非験物質投与分房と非投与分房の間に有意差は認められなかった。

したがって、ラクトフェリンが動物用医薬品として投与された牛に由来する乳や肉等の畜産食品等に通常含まれる以上のラクトフェリンが含有される可能性は低いと考えられる。

また、ラクトフェリンはペプシンによる消化性が高いとの報告があることから、ヒトが経口摂取した場合のアレルゲン性は比較的高いものではないと考えられる。

さらに、ラクトフェリンについては、食品添加物として使用されている、これは既存添加物としてですが、ほか、乳製品等の食品にも含有され、また食品に使用され、ヒトが摂取してきているものである。

したがって、動物用医薬品として適切に使用されたラクトフェリンが牛乳アレルギーを有するヒトに対するリスクを含む畜産食品のリスクを増加させることはないものと考えられた。

以上のことから、ラクトフェリンは動物用医薬品として適切に使用される限りにおいて、食品を通じて人の健康に影響を与える可能性は無視できるものと考えられるとしております。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。

食品健康影響評価、21 ページから事務局に説明していただきましたが、ここについて御質問、コメントなどありましたらお願いいたします。

21 ページですが、4 行目から、薬物動態試験及び残留試験については新たに文言が追加されたということですね。

それで、20 行目の亜急性毒性試験については、先ほどの腭島の線維化がペンディングになっておりますので、ここはそのデータ次第ということになりますね。

26 行目からの慢性毒性試験も、32 行目からの LOAEL のことについては削除ということになっております。

アレルゲン性と FDA における評価まで、よろしいでしょうか。

○山手専門委員 一点よろしいでしょうか。

○三森座長 どうぞ。

○山手専門委員 その慢性毒性試験に関してですが、二つとも参考資料とした経緯がありますが、その場合もこれまでの流れとして、この健康影響評価に記載しておく方向でしたか。

○関谷課長補佐 通常は参考資料とした場合には書かない、記載しないです。

○山手専門委員 そうですよ。となると、慢性毒性試験に関しては評価できる試験が実施されてい

ないとかいう表現になるのではないのでしょうか。どうでしょうか。

○三森座長 どうしますか。余りにもデータがなさすぎる。昔から使われているものでできているわけですが。

○山手専門委員 それに加えて、小川先生からも指摘されましたこの AST、ALT の減少もそれほど毒性学的に意味はないので、ここにもあえて書く必要はないのかなと思うのですが。

○三森座長 いかがいたしましょうか。ラクトフェリンについての慢性毒性試験はないというように書いておいて、参考試験がありますので、それをサマライズしておくぐらいでしょうか。そうしないと、26 行目の慢性毒性試験は実施されてないという形になってしまい、さらに 38 行目からの生殖発生毒性試験も、これ MBP のことが書いていますが、これも削除してしまうとなると、ほとんど毒性試験は実施されていないということになりますね。

○関谷課長補佐 そうですね、慢性毒性に関してはラクトフェリンを使ってはいるのですが、試験設計がということでしたので、通常ですと参考試験にしたものは余り書かないのですが、何か参考試験ではあるがというようなただし書きを書いた上である程度書かせていただくことも可能かと思えます。

○三森座長 いかがでしょうか。

○小川専門委員 やはり参考試験ではあるがという形で一応記載はされたほうが良いと思います。完全な試験はされていないですが、参考にはなるのかなと思うので、記載されたほうがよいのではないかと思います。

○三森座長 ありがとうございます。よろしいでしょうか。

では、参考試験ではあるがということで、MBP のデータを載せていただいたサマリーをつけていただくということにさせていただきます。

それで、最終的に 22 ページの 22 行目、食品健康影響評価についてという最終の結論になります。22 ページの 23 行目からは、これは今までの案でございましたが、大幅に事務局が修正して、23 ページにたたき台をつくっていただいたということがございます。先ほどから問題になっているラクトフェリンのアレルゲン性ですね、感作性についてのことがやはり引っかかっているということで、事務局も牛乳アレルギーを有するヒトに対するリスクということもつけ加えた形で、特に 21 行目から 23 行目にそのような文章が入ってきております。このような形でまとめてよろしいかどうか、コメント、御質問などありましたらお願いいたします。

○舞田専門委員 文章の 7 行目、8 行目の部分と 16 行目、17 行目の部分は、これは離れないほうがよいと思うのです。例えばラクトフェリンはアレルゲン性を有するものとの報告がなされているが、ペプシンによる消化性が高いとの報告があることから、アレルゲン性は高いものではないと考えられるというようなつなげ方をして、16 行目の前に持ってくるという形がよろしいかと思えます。

○福永評価専門官 わかりました。

○三森座長 よろしいでしょうか。そのほうが論理的で、わかりやすいと思います。

舞田先生、7 行目、8 行目の後ろに持ってくるのではなくて、16 行目、17 行目の前に 7 行目、8 行目を持ってくると、そういうことですね。

○舞田専門委員 はい、前半は要は残留性の問題で、その部分はきちんとクリアされていると。そ

のもう一つ別のリスクとしてアレルギーとしての作用が考えられるというところで、それについても心配がない。だから、最終的には影響を無視できるという論理展開になるかと思います。

○三森座長 ありがとうございます。では、そのようにさせていただきます。

さらに、18 行目以降、感作性についての文章でございますが、ここについて御意見いただけますでしょうか。先ほど、松尾先生ですね。

○松尾専門委員 結構かと思います。

○三森座長 よろしいでしょうか。

あと、天間先生、本日は天間先生はお休みですが。一回これはペンディングですので、よろしいですね。

そうしましたら、例の亜急性毒性試験の腓島の線維化について、申請者からコメントいただいた上で、次回もう一回御審議いただくということにさせていただきたいと思います。

本日の評価書案で追記された文章、例えば 21 ページの 5 行目から 12 行目、先ほどの 23 ページの 1 行目から 25 行目までの辺については、次回までにお目通しいただいて、事務局にコメントなどいただけたらと思います。

事務局、いかがいたしましょうか。この後の資料 5 のほうにいきますか、マストラックのほうに。

○関谷課長補佐 そうしましたら、成分である物質の結論がないと、やはり製剤も最終的に御判断いただけないと思いますので、それも含めて次回にということをお願いしたいと思います。

○三森座長 ありがとうございます。それでは、資料 5 のマストラックについては、資料 4 の結論が出た上で審議させていただくということにさせていただきます。

そうしますと、本日はここまででございますか。事務局、何かほかにごございますか。

○関谷課長補佐 特にごございませんが、次回の調査会についてですが、8 月 2 日、火曜日の午後ということで事前の調整をさせていただいております。改めて決定次第御連絡をいたしますので、よろしく願いいたします。

○三森座長 はい、それでは、8 月 2 日の火曜日、午後からということでよろしく願いいたします。

これで本日の議事はすべて終わりましたが、専門委員から何かここまでについて特に御発言などございますか。

ないようですので、それでは、以上をもちまして閉会といたします。

どうも御協力ありがとうございました。

(了)