

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第177回) 議事録

1. 日時 平成 27 年 4 月 16 日 (木) 14:00～15:36

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品(2-10-性腺刺激ホルモン放出ホルモン類縁体・ジフテリアトキソイド結合物を有効成分とする牛の注射剤(ボプリバ))に係る食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

青山専門委員、小川専門委員、寺岡専門委員、能美専門委員、舞田専門委員、
松尾専門委員、山崎専門委員、山手専門委員、吉田和生専門委員、吉田敏則専門委員

(食品安全委員会)

熊谷委員長、三森委員

(事務局)

東條事務局次長、鋤柄評価第二課長、高崎調整官、高橋課長補佐、福永評価専門官、
中村係長、津田技術参与

5. 配布資料

資料 1 平成 27 年度食品安全委員会運営計画

資料 2 意見聴取要請(平成 27 年 4 月 15 日現在)

資料 3 (案)動物用医薬品評価書「2-10-性腺刺激ホルモン放出ホルモン類縁体・ジフテリアトキソイド結合物を有効成分とする牛の注射剤(ボプリバ)」

参考資料

6. 議事内容

○山手座長 それでは、定刻になりましたので、ただいまから第 177 回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたしたいと思えます。

本日は、青木専門委員、石川さと子専門委員、石川整専門委員、川治専門委員、須永専門委員、辻専門委員、宮田専門委員、渡邊専門委員の 8 名が御欠席でございます。

10名の専門委員で審議を進めていきたいと思ひます。

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177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、ご覧いただきたいと思ひます。

議題に入ります前に、事務局より議事、資料等の確認をよろしくお願ひいたします。

○高橋課長補佐 それでは、本日の議事の説明の前に、事務局の人事異動がありましたので御紹介させていただきます。

4月1日付で事務局の評価第二課長の異動がありました。

山本の後任として、鋤柄が着任しております。

○鋤柄評価第二課長 鋤柄でございます。よろしくお願ひいたします。

○高橋課長補佐 同じく、私、4月1日付で関口の後任の課長補佐として着任いたしました高橋と申します。よろしくお願ひいたします。

本日の議事は、動物用医薬品1品目に係る食品健康影響評価とその他になります。

次に、資料の確認になります。

本日の議事次第、委員名簿及び座席表の二枚紙。

資料1～3、その他参考資料がございます。

資料1 平成27年度食品安全委員会運営計画

資料2 意見聴取要請（平成27年4月15日現在）

資料3 （案）動物用医薬品評価書「2-10-性腺刺激ホルモン放出ホルモン類縁体・ジフテリアトキソイド結合物を有効成分とする牛の注射剤（ポプリバ）」

参考資料といたしまして、ポプリバについては、ゾエティス・ジャパン株式会社の厚い二冊分の水色の表紙のファイルが、お二人に一つずつございます。

そのほか、参考資料といたしまして、薄いオレンジの紙ファイルになります。こちらは、お一人一つずつ配付させていただいております。

不足の資料等はありませんでしょうか。

○山手座長 資料を確認していただいたでしょうか。

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行ってください。

○高橋課長補佐 それでは、本日の議事に関する専門委員の調査審議等への参加に関する事項について御報告します。

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ている確認書を確認したところ、平成15年10月20日委員会決定の2（1）に規定する「調査審議等に参加しないこととなる事由」に該当する専門委員はいらっしゃいません。

以上です。

○山手座長 ありがとうございます。

提出いただきました確認書について、相違はございませんでしょうか。

(「はい」と声あり)

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、議題に入らせていただきます。

まず、事務局から運営計画についての説明があるとお聞きしています。

事務局から御説明よろしくお願いたします。

○鋤柄評価第二課長 資料1をご覧ください。「平成27年度食品安全委員会運営計画」について御説明させていただきます。

めくっていただきまして、1ページでございます。本計画につきましては、企画等専門調査会でまとめた後、国民からの意見の募集を経て、先般3月24日に食品安全委員会で決定したものでございます。

内容につきましては、2ページ以降でございますが、昨年からの変更点を中心に御説明させていただきますと思います。

2ページから「第1 平成27年度における委員会の運営の重点事項」でございます。

「(2)重点事項」。去年まで4本の柱だったものが、今年から5本の柱になっております。

「①食品健康影響評価の着実な実施」でございますが、新たな評価方法の活用等により、評価を着実に実施することとしております。

「②リスクコミュニケーションの戦略的な実施」でございますが、リスクコミュニケーションのあり方について報告書の取りまとめを行い、戦略的にリスクコミュニケーションを実施するというようにしております。

「③研究・調査事業を活用した新たな評価方法の企画・立案」でございます。これは、食のグローバル化や新たな危害要因の出現に対応するため、国内外の最新の知見を収集するとともに、研究・調査事業を活用して、新たな評価方法の検討を行うということとしております。

④は、従来より実施しておったものでございますが、今回特出しということで「④海外への情報発信及び関係機関との連携強化」というものを出しております。

「⑤緊急時対応の強化」については、引き続き記載しております。

「第2 委員会の運営全般」でございます。3ページのほうに参りまして、委員会、専門委員会、従来どおりでございます。

「(6)事務局体制の整備」といたしまして、新たな評価方法の企画・立案機能を担う評価技術企画室を先般4月10日付で新たに設置したところでございます。

「第3 食品健康影響評価の実施」でございます。

「(1)リスク管理機関から食品健康影響評価を要請された案件について」につきましては、引き続き計画的・効率的な調査審議を行うとしております。

特に企業からの申請に基づき、リスク管理機関から要請を受けたものにつきましては、標準処理期間内に評価結果を通知できるよう、引き続き計画的な調査審議を行うとしております。

次のページの「2 評価ガイドライン等の策定」でございますが、平成27年度におきましては、引き続きベンチマークドース法の適用方法について検討を行うとしております。

「3 『自ら評価』を行う案件の定期的な点検・検討及び実施」についてでございます。

5 ページに参りまして「第4 食品健康影響評価の結果に基づく施策の実施状況の監視」でございます。平成27年度につきましても、年1回調査を実施し、その結果を踏まえ、必要に応じて勧告、意見の申し出等を行うこととしております。

「第5 食品の安全性の確保に関する研究・調査事業の推進」でございます。研究課題の選定につきましては、おおむね5年のロードマップを策定しておりました。これを昨年12月に全面改定したところでございます。このロードマップで定める優先課題について、次のページで「真に必要性の高いものを選定する」ということとしております。

6 ページの「2 食品の安全性の確保に関する調査の推進」でございます。こちらにつきましても、ロードマップに沿って、優先課題を定め真に必要性の高いものを選定する。また、大学等の関係研究機関も含め、幅広く周知するというようにいたしております。

7 ページ「第6 リスクコミュニケーションの促進」です。食品健康影響評価その他の食品の安全性について、迅速に最新の情報を以下「(1) ホームページ」から「(6) 食品安全モニターに対する情報提供等」まで、それぞれの媒体の特性を踏まえて発信するというようにいたしております。

8 ページの「2 『食品の安全』に関する科学的な知識の普及啓発」でございますが、リスクアナリシス講座を地方での開催も含め実施する。また、講座内容については資料をインターネットで公表するとともに、その内容をまとめた動画についてインターネットの配信等、多くの消費者が活用可能な形で提供するというようにいたしております。

その下「3 関係機関・団体との連携体制の構築」でございますが、昨年と同様でございます。

9 ページの「第7 緊急事態への対処」につきましても、昨年と同様ということになっております。

9 ページ「第8 食品の安全性の確保に関する情報の収集、整理及び活用」でございますが、具体的に国際機関、海外の政府関係機関や、学術誌に掲載された論文、食の安全ダイヤルというものを通じまして、毎日、収集することとしております。

10 ページの「第9 国際協調の推進」に関しましては、「(1) 国際会議等への委員及び事務局職員の派遣」の「(2) 海外の研究者等の招へい」のほか、「(3) 海外の食品安全機関等との連携強化」ということで、従来より欧州食品安全機関(EFSA)及び豪州・ニュージーランド食品基準機関(FSANZ)との定期会合を行っておりましたが、そのほか、例えば、フランス食品環境労働衛生安全庁(ANSES)等の他の外国機関との情報交換、連携強化及び協力文書の締結を検討することというようにしております。

説明は以上でございます。

○山手座長 ありがとうございます。

ただいま今年度の食品安全委員会の運営計画についての御説明をいただきましたが、何かこれに関しまして、御質問等ありましたらお願いいたします。

いかがでしょうか。

特段ないようでしたら、続きまして、議題の1に入らせていただきます。

動物用医薬品ボプリバにかかわる食品健康影響評価です。

事務局から説明よろしくお願いたします。

○福永評価専門官 それでは、資料3の御用意をお願いいたします。

2ページ「審議の経緯」をご覧ください。

本日御審議をお願いいたします「2-10-性腺刺激ホルモン放出ホルモン類縁体・ジフテリアトキソイド結合物を有効成分とする牛の注射剤（ボプリバ）」につきましては、農林水産省から動物医薬品の承認申請、厚生労働省から残留基準の設定に係る評価要請がございました。

このボプリバの主剤であります、2-10-性腺刺激ホルモン放出ホルモン類縁体・ジフテリアトキソイド結合物につきましては、以前御審議いただきました性腺刺激ホルモン放出因子・ジフテリアトキソイド結合物を有効成分とする豚の注射剤、インプロバックという製剤がございましたが、その製剤と同じ有効成分でございます。

インプロバックにつきましては、雄豚の免疫学的去勢を効能効果にしておりましたが、今回のものは雌牛の発情抑制を効能効果としております。

今回の審議でございますが、昨年9月の専門調査会より、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の運用に入っております。

本日は、申請企業であるゾエティス・ジャパン株式会社をお呼びしております。

具体的な対応ですが、評価書案の審議において、企業申請資料等に関する説明者への質問事項を整理し、その後、説明者を入室させて、質疑応答を行う。質疑応答の終了後、説明者を退席させ、食品健康影響評価等の審議を行うとなっております。

まずは事務局より食品健康影響評価の前まで御説明いたしますので、その後、御審議いただきながら、説明者への質問事項について御整理をお願いいたします。

それでは、説明いたします。

資料3の4ページ「I. 評価対象動物用医薬品の概要」でございます。

「1. 主剤」でございますが、主剤は2-10-性腺刺激ホルモン放出ホルモン類縁体、以下2-10-GnRH類縁体と言います。それと、ジフテリアトキソイド、以下DTと言いますが、その結合溶液ということでございます。

「2. 効能・効果」でございますが、牛の発情行動の抑制。

「3. 用法・用量」は、性成熟前あるいは性成熟後の雌牛に皮下投与して発情を抑制するというようなものとなっております。

「4. 添加剤等」でございますが、アジュバント2種類、保存剤、溶剤が含まれております。この添加剤の詳細につきましては、成分名及び用量につきましては、四角のボックスに記載しておりますが、こちらはマスキングの対象となっております。

22行目から「5. 開発の経緯及び使用状況」でございます。

雌牛の発情行動につきましては、ほかの牛に対して攻撃的になったりあるいはほかの牛に乗

駕を試みたりというような行動がみられるということで、事故発生の危険性が問題となっております。

本剤につきましては、27行目からありますとおり、DTを「キャリアータンパク」としまして、2-10-GnRH類縁体と結合させたものということでございます。

5ページに続きますが、このもの自体はホルモン活性を示さないものでございます。しかし、皮下投与することによって、2-10-GnRH類縁体・DT結合物が免疫原として働き、投与動物にGnRHに対する特異抗体を産生させて、GnRHを特異的に中和するというところで、免疫学的な機序によってGnRHの作用を抑制するということです。

なお、6行目からありますが、この主剤の構成材料となります2-10-GnRH類縁体は合成した9個のアミノ酸からなるペプチドということでございます。

11行目から背景になりますが、和牛雌牛の肥育農場のほうで発情に起因する事故の発生状況を調査しましたところ、事故は4頭発生していたということでございます。また、出荷した牛の枝肉評価についても、肉質の低下ということで損失があったということが報告されております。

こういったことから、雌牛を肥育する際の発情行動による生産性の低下を非観血的に低減する。こういった目的で本剤が開発されたということです。

18～20行目にありますが、海外、ニュージーランド等で承認がされております。また、海外では同じ主剤を用いた豚と馬の製剤があるということでございます。

日本の状況でございますが、先ほどのインプロバックが、無去勢雄豚の外科的去勢の代替、免疫学的去勢効果の目的で承認されております。

7ページ「Ⅱ. 安全性に係る知見の概要」でございます。

「1. ヒトに対する安全性」ということで、まずは主剤の説明となっております。

4～8行目にありますが、これはインプロバックと同じ主剤が使われているということを記載しております。

今回提出されている資料でございますが、主剤に関しましては、インプロバックの審議の際に提出されたものと同じものが提出されております。今回評価書案に記載した内容も、若干「てにをは」等の修正はございますが、内容につきましては、インプロバックの評価書に記載したものと同一ものとなっております。

10行目から「① GnRH様作用確認試験（羊、静脈内投与）」ということで、羊を用いて行われています。これはGnRH分泌を阻害させた羊に、生理食塩液、天然型のGnRH、2-10-GnRH類縁体、本製剤の主剤である2-10-GnRH類縁体・DT結合物のいずれかを静脈内投与をして、投与前後の黄体形成ホルモンの濃度を比較することによって、各投与物質のGnRH様作用を検討したというものでございます。

この投与前後のRH濃度の投与前、投与後の差に関しましては、表1にまとめております。

生理食塩液における各個体の反応は0.0前後でございます。天然型では10近く、あるいは17.71といった大きな反応がございました。GnRH類縁体・DT結合物につきましては、生

理食塩液とほぼ同様な反応でございます。

したがって、25 行目からまとめておりますが、2-10-GnRH 類縁体には、低レベルの GnRH 様作用が認められたが、2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物では、GnRH 様作用は認められないとなっております。

7 ページの②はラットを用いた投与試験でございます。こちらは a.と b.の 2 試験を報告しております。

2 行目からの一つ目の試験でございます。これは 2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物をラットに経口又は皮下投与をして、血清中に 2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物が検出されるかどうかを検討した試験でございます。

結果は 11 行目からになります。経口投与群の 1 例に定量限界未満がみられたということでございますが、それ以外につきましては検出限界未満ということでございます。

17 行目からが、今度は抗体に関する結果でございます。先ほどの投与した動物において、血清中に抗 GnRH 抗体が産生されているかどうかを検討した試験となっております。

20 行目からが、皮下投与群での結果でございますが、この群では、定量可能な抗 GnRH 抗体がみられ、産生があったということでございます。

「一方、」と 24 行目にありますが、経口投与群では、雄 1 例に定量限界未満の抗体がみられましたが、それ以外につきましては検出限界未満、抗 GnRH 抗体はみられなかったとのことです。

その結果、27 行目にありますとおり、全身性の抗体応答は示さないと考えられたとしております。

30 行目からは、豚の経口投与試験でございます。

この試験では、豚に 2 回経口投与して血清中のテストステロン、抗 GnRH 抗体価を測定し、免疫学的作用や内分泌学的作用があるかどうかを検討しております。

結果を 38 行目から記載しておりますが、表 2 にお示ししております血清中テストステロン値につきましては、検討した週齢の動物における標準値の範囲内でございます。

8 ページの 3 行目から抗 GnRH 抗体価につきましては、全て検出限界未満で、免疫応答を刺激しなかったということでございます。

6 行目から「以上より」とまとめておりますが、この 2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物の経口投与につきましては、性成熟期の肥育豚の免疫系、内分泌系に影響を与えないと考えられたとなっております。

14 行目から④の毒性試験です。

急性毒性試験では、ラットに 2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物を単回経口又は皮下投与をしております。結果でございます。表 3 にもまとめておりますが、LD₅₀については 38 mg/kg 体重より高いということで、ワンドーズで実施しておりますので、このドーズでは死亡は認められなかったということでございます。

26 行目からは、2 回経口投与をして毒性を検討しております。

結果は 9 ページに記載しております。毒性の影響は認められなかったとのことでございます。

また、この 2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物を構成する DT の知見につきましては、⑤にまとめております。

この DT につきましては、ホルムアルデヒドで無毒性化されたものでございます。ワクチンなどにも使われるものでございますが、11 行目にありますとおり、これは欧州薬局方の DIPHtheria Vaccine (Absorbed) の規格に適合しているということです。この規格の中には、ジフテリアの無毒化並びにトキシノイドの不可逆性という項目がございます、それについて毒素活性が認められてはならないとなっております。今回用いられている構成成分の DT にはジフテリア毒素活性はないということが確認されているということです。

18 行目は主剤のまとめでございますが、これらの静脈内投与試験、経口投与試験から、本製剤の主剤である 2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物は静脈内投与において GnRH 様作用を示さないということ、経口投与において抗体応答を示さないということ、経口投与による毒性影響もないということで、ヒトの健康に影響を与えるものではないと判断したとしております。

また、この 2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物はペプチドでございます。本剤を投与した牛由来の食品を介して、ヒトが 2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物を経口摂取した場合には、この 2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物は胃液中で小さなペプチド及びアミノ酸に分解され、その作用は消失すると考えられるとしております。

続きまして「(2) 添加剤」でございます。

添加剤の詳細な成分につきましては、マスキング対象でございますが、この詳細の内容につきましては、10 ページの網かけになっているボックスに記載させていただいております。アジュバントの一つにつきましては、全て既存食品添加物として使われているようなものでございます。

もう一つのアジュバントにつきましても、多糖類の誘導体ということ、高分子のため胃消化管の酵素で消化されず、腸管粘膜にも吸収されないということが報告されており、また、ヒトが毎日 2~3 g を経口摂取しても、安全性に問題はないということが報告されているようなものでございます。

保存剤の詳細につきましては、11 ページでございます。これらにつきましては、ヒトの小児用ワクチンにも含有されているようなもので、EMEA では家畜における半減期は明確ではない、明らかではないのですが、ワクチンとして用いる用量であればヒトに明白なリスクはないと考えられております。また、EU でもワクチンの添加剤としては 0.02% を超えなければ MRL を設定する必要はないと評価されているものでございます。

溶剤でございますが、こちらについては注射用医薬品の溶解・希釈剤として頻繁に用いられているものでございます。EMA では MRL の設定は不要と判断されているものでございます。

こういった情報に基づきまして、添加物のまとめとしまして、10 ページの 1~3 行目になります。

「以上のことから、本製剤に含まれている添加剤については、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。

11 ページの牛に対する安全性試験は、全部で 3 試験ございます。

「(1) 牛に対する安全性試験①」でございますが、これは牛に本製剤を 3 週間隔で 2 回皮下投与した後、さらにもう一回皮下投与するという、合計 3 回皮下投与して実施されている試験でございます。

11 行目から、所見でございますが、一般状態につきましては、食欲減退や摂餌量の低下という一時的なものがみられておりますが、体重につきましては差はなかったとのことでございます。

体温が高値を示し、投与部位につきましては、観察、剖検、病理組織学的所見がそれぞれ報告されておりますので、表 4 にまとめておりますが、10 倍量投与群、常用量投与群ともに炎症反応と思われるような結果が得られております。

21 行目から、血液生化学的検査でございますが、こちらは常用量、10 倍量投与群のいずれにおいても A/G 比の低値、アルブミンの高値、グロブリンや TP の変化などがみられております。特にアルブミン、グロブリン、TP、A/G 比の変化は、抗体産生に伴う変化と考えられております。

また、この試験ではプロゲステロンについて測定されておりますが、これは薬理的なこともあって低値を示したとのことでございます。しかし、4 行目に触れておりますとおり、今回用いられた動物が「3 か月齢」で、性成熟期前ということで、黄体が未発達であることも原因ではないかということが考察されております。

12 行目になりますが、この投与部位の病理組織学的検査で、オイルシストについて検討されております。投与 14 日後の第 3 回投与部位に異物（アジュバント様物質）の残存を示唆するようなシスト形成はなかったということでございます。

以上より、本試験のまとめでございますが、常用量投与群では、一過性の発熱、投与部位の反応がみられたが、発熱は摂餌量、体重に影響を及ぼすものではなく、投与部位反応は回復が確認されたということで、常用量の臨床使用における牛の安全性に問題はないとしております。

13 ページは二つ目の試験でございます。

先ほどの試験が「3 か月齢」であったことから、本試験では性成熟後の牛を用いて有害作用が検討されております。

経産牛に 2 回皮下投与をし、投与 26 週後にブセレリンという GnRH 誘導体制剤を投与、またプロゲステロン、クロプロステノールの筋肉内投与を行い、人工授精をして、妊娠が可能となるかどうかを検討されております。

14 行目から結果でございます。

発情行動につきましては、このブセレリン等の投与が行う前まで、人工授精の開始前までは起こらなかったとのことでございます。一般状態では、製剤投与 48 時間後までに一過性の発熱。投与部位に関しましては、腫脹と疼痛がみられたが、投与の 1 週間後には軽減したとのこ

とでございます。

血中プロゲステロン濃度は減少しておりますが、エストロゲン濃度には投与の影響はなかったとのことでございます。

23 行目から卵胞について調べられておりますが、直径が 6～9 mm のものは減少し、さらに 9 mm を超える大きさのものは、第 2 回投与 7～16 週後にはみられなくなったとのことでございます。

26 行目から、初回の人工授精の結果でございますが、全 11 例中 10 例で妊娠が確認。残りの 1 例も 2 回目の人工授精で妊娠が成立とのことです。

以上のことから、28 行目からまとめておりますが、本製剤の投与によって発情行動は抑制され、その間に発熱、心拍数の増加は認められた。生殖周期の抑制は可逆的であったとのことです。

30 行目の見え消しの文でございますが、この文章につきましては、安全性という表現が、とても広範囲な意味合いになってしまうので、ないほうがよいのではないかと御指摘を佐藤委員からいただきましたので、削除とさせていただきます。

本試験については、対照が設定されていないことから、参考資料としております。

33 行目からが三つ目の試験でございます。この試験につきましては、投与した濃度が、実際に承認申請されている本製剤のものと少し異なることから、参考資料としております。

本試験では、牛への本製剤の皮下投与を表 5 の設定で行っております。その後、一般状態、投与部位の観察、体温、体重などを確認し、単回投与群のみ投与部位の病理組織学的検査を行っております。

結果が 14 ページの 9 行目からございます。

反復投与群の第 2 回投与後の 1 例に呼吸困難、呼吸速迫等がみられております。また別の 1 例にも呼吸速迫等がみられたとのことでございます。

体温は、一過性の上昇。

投与部位につきましては、両投与群の全例で腫脹硬結があったとのことでございます。反復投与群では、17 行目にありますが、8 例中 8 例で投与 14 日後においても消失が確認されなかったとのことです。

病理組織学的検査、これは単回投与群の結果でございますが、こちらにつきましては、投与部位全例に慢性炎症がみられております。

21 行目からが、牛に対する臨床試験ということで、1 試験報告されております。

2 施設の牛に本製剤を臨床の用量のとおり投与した試験でございます。

結果が 25 行目からありますが、一般状態、体重に投与に起因する異常はないということ。また、投与部位反応があったということですが、いずれの投与事例においても、投与後から 10 週間までに回復したとのことでございます。

食品健康影響評価の前までは、以上になります。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、今、御説明いただきましたボプリバについて、審議に入りたいと思います。

4 ページのところになりますが、今、御説明いただきましたように、この本剤ですが、これはインプロバックという、以前この専門調査会で一度審議されているというものです。このとき審議された内容に沿ったものが記載されているということです。

4 ページのところですが、主剤、効能・効果が記載されています。ボプリバは雌牛に適応するというのですが、先に説明のありましたインプロバックは、雄の豚に使用されているものであるというものです。

基本的には、主剤としては変わらないということです。

6 ページになりますが、その主剤のヒトに対する安全性。それと、GnRH 様作用の確認という試験が行われています。

これは先ほど言いましたように、インプロバックの評価書の記載がずっと記載されているということで、特段御意見等はいただいているのですが、6～9 ページにあります。

本日はメーカーの方が来られているということですので、今、みていただいて、何かお聞きしたいことがありましたら、後ほど意見を集めたいと思いますので、よろしくお願ひいたします。

9 ページですが、このあたりでは、2-10-GnRH 類似体とこのジフテリアトキソイド、DT 結合物ということで、この DT についての記載があるということです。

9 ページの 18 行以下ですが、この本剤の性状、特性、安全性について記載されているということです。

特に大事なものは、22 行目以降になるかと思いますが、この剤はペプチドであるということで、経口的に摂取されてもアミノ酸に分解されて、その作用は消失すると考えられるという記述になっています。

次にあるポイントは、9 ページ下にありますが、添加剤になるかと思いますが。

この添加剤についても、ほかのワクチンで使用されていたり、あるいはアジュバントであったりするものであるということです。そのまとめが、添加剤についてはマスキングになると思いますが、10 ページの 1 行目になりますが、本製剤に含まれる添加剤です。これはヒトへの健康影響は無視できると考えられるということです。

続きまして、11 ページ。牛に対する安全性試験がなされています。これに関しては、12 ページのところに、特に投与部位における組織反応とありますが、病理組織学的な所見が記載されています。この所見等に関しまして、病理を専門にされている先生方、何か御意見などありますでしょうか。

表の 4 のところですが、吉田敏則先生、何かありましたら、何か聞くことがありましたら、それでも結構です。

○吉田敏則専門委員 用語で、表 4 の中に皮下組織に細胞浸潤という用語があつて、恐らく炎症細胞浸潤のことだろうと思うのですが、原文の申請書のほうにも細胞浸潤という言葉を使っておられるようなので、このままだでもよいかと思いました。それだけ少し気になりました。

○山手座長 細胞浸潤。これは炎症細胞浸潤というものをあらわしているということでよいだろうということですね。

小川先生、何かありますでしょうか。

○小川専門委員 特に問題はないと思っているのですが、今までですと剖検のマクロの所見は、ミクロの病理組織学的所見が十分に記載されている場合は、不要かと少し思ったのです。あえて消す必要はないのですが、ほかの剤と合わせると、なくてもよいかと少し思ったところだけです。

○山手座長 肉眼所見といたしますと。

○小川専門委員 剖検所見として、皮下組織に赤褐色混濁域とあって、それが細胞浸潤や線維化に相当していると思うのですが、あっても問題ないのですが、通常は余り載せないかと思えます。

○山手座長 ありがとうございます。

この専門調査会では、肉眼所見、特段除く必要もないかと思いますので、このままさせていただきます。

同様に 13 ページに、牛に対する安全性試験が記載されていますが、特段問題になる所見はないかと思えます。

13 ページの(2)と(3)が行われています。やはり、アジュバントの影響だと思いますが、投与部位に炎症性、肉芽腫性の反応がある。

さらに 14 ページに至っては、同じ所見だと思いますが、18 行のところに投与部位に慢性炎症の所見があったという記載になっています。

14 ページの(4)牛に対する臨床試験というものが載っています。結論は 15 ページの上にありますように、臨床使用上の牛の安全性に問題はないと考えられたということになっています。

事前に先生方からは、これというコメントはいただいていないということなのですが、青山先生お願いします。

○青山専門委員 コメントというほどではないのですが、一つだけ確認させていただくことがあります。

6 ページに表 1 が出てまいります。これについての確認ですが、16~17 行のところに、採血を投与前、投与後 10、15、20、30、40、60、90 云々で実施したと書いてあるのですが、何時間での値かというのは、脚注にでも入れておいたほうがよいのではないかとというのが一つ。

つまり、測定点がいっぱいあるので、ピークだという文言からいくと、この平均値がどうもピークの値らしいのですが、ピークが何時間後に来たという一文でもあれば、何時間後のことだとわかりますし、そうでなくて脚注でもよいから、何か書いておかないとわからないというのが一点。

もう一点この表で、脚注、31 行目ですが、検出限界が 0.11 ng/mL と書いてあるにもかかわらず、生理食塩水を投与した個体の一つが 0.02 という数値が載っていて、検出限界以下の値が

何で定量できているかという疑問が一つ残ります。

検出限界以下なら、0.0 と書くよりは全部 ND にしたほうがよいかというような気もいたしますので、御確認いただけたらと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

これは事務局が先ほど言われました、採血の時間が書いてありますが、これは特に載っていますか。

○福永評価専門官 先生、LH の濃度に対する検出限界が 0.11 ng/mL なのですが、この各個体の反応というのは、投与前と投与後の引き算をして出しております。

したがって、投与後の最大の値と、投与前の値を引き算して、一番大きい差があったものを示しております。現時点の記載は、この検出限界の 0.11 ng/mL が紛らわしい状態になっています。

LH 濃度を RIA により測定したと、16 行目にありますので、そこに検出限界を記載し、この表の脚注からは削除させていただいたほうがよいかと思いますが、いかがでしょうか。

○山手座長 お願いいたします。

○青山専門委員 そうすると、この 19 行目の記載で、各投与群の血漿中 LH 反応をとというのが、これが投与前の値と血中濃度のピークとの差という意味ですか。

○福永評価専門官 はい。

○青山専門委員 そうしたら、反応の後ろに括弧して、そのような旨を一言入れれば、誤解は生じないかという気がいたします。

○福永評価専門官 わかりました。表中の脚注には書いてあるのですが、本文には載せておりませんので、そこが明確になるようにします。

○山手座長 青山先生。この脚注 LH 反応が書いてありますので、御理解いただけますか。

○青山専門委員 わかりました。失礼しました。

○山手座長 ですので、本文中にはそうですね。何か印をつけて、わかりやすくしていただければ。

○福永評価専門官 検出限界のところ、LH 反応のところを修正させていただきます。

○山手座長 お願いいたします。

○青山専門委員 ありがとうございます。

○山手座長 そのほかはどなたか御意見等、コメント等ありますでしょうか。

吉田敏則先生、お願いします。

○吉田敏則専門委員 すみません。一つよろしいですか。

8 ページの急性毒性試験の結果のところ、1 例ですか、一過性の赤色尿がみられているのですが、ペプチドを投与しているので、アナフィラキシーのようなものが発現していなかったのか気になるのです。これの原因などは本文で考察されているのでしょうか。

○山手座長 8 ページの急性毒性試験のところですね。

19~20 行にかけて死亡例はなかったが、皮下投与直後に一過性の赤色尿が認められたとい

うことなのですが、これに関する何か考察はないでしょうかということです。

なければ、本日聞いてもよいと思います。

○福永評価専門官 インプロバックの審議のときに提出された資料と同じ資料をもとに記載しているのですが、この資料は概要として提出されているのですが、そちらには考察までは記載されてないです。

病理所見について、特段影響はなかったということは記載されておりますが、アナフィラキシーなど、そこまでの考察はない状況です。

○山手座長 どういたしましょうか。聞いてみましょうか。何か。

○吉田敏則専門委員 そうですね。この評価資料の第1巻の概要という見出しのところの1-9にアナフィラキシーの記載が少しあって、極めて発生頻度が低いのですが、それとの関連性があったのかどうか、気になるのです。

○山手座長 本日メーカーの方が来られますので、お聞きする一つの項目としましょうか。

○吉田敏則専門委員 そうですね。

○山手座長 もう一度場所を確認させていただきますが、全2巻中の第1巻というところの、概要。

○吉田敏則専門委員 概要の1-9ページです。この海外において本剤によるアナフィラキシーあるいはアナフィラキシー様症状が36頭ですか、牛で発生しているようで、発生頻度も書いてありますが、極めて低いです。0.0009%。

○山手座長 死亡に至らないまでも、何かそのような反応ではないかという、聞き方としてはどのようにお考えでしょうかということによいと思います。

○福永評価専門官 先ほどの急性毒性試験の概要は、同じく1巻の概要の別添がございまして、それがインプロバックの承認申請の添付資料の概要でもあるのですが、その74ページのホの1、毒性に関する資料というページに記載がございまして。

○山手座長 これをみる限りでは、この概要のところには腎臓という言葉が書いてあるのですね。

この評価書のところの8ページには、腎臓という言葉は書いていないので、これは入れておいてもらったほうがよいかもしれませんね。

赤色尿ということと、組織学的異常、剖検がなかったというのは、特にやはり腎臓を強調されているので、そのまま腎臓も入れておいたほうがよいような気がするのですが、もちろん、先ほどの赤色尿の原因についてはお聞きしようかと思いますが、いかがでしょうか。

事務局、おわかりになりましたか。

○福永評価専門官 評価書8ページの20行目の投与14日後の腎臓のというような形ですね。

○山手座長 そうです。原文はそうなっています。

○福永評価専門官 では、そのような形で修正させていただきます。

○山手座長 原文に一応合わせておいていただければと思います。赤色尿ということですので、ターゲットとなる臓器のことを書いておいていただければ、よりわかりやすいかと思います。

よろしく申し上げます。そのほか、いかがでしょうか。

三森先生、お願いします。

○三森委員 9ページの5行目からの「⑤DTについて」のところの23行目です。ヒトが2-10-GnRH類似体・DT結合物を経口摂取した場合にはというところですが、胃液中で小さなペプチド及びアミノ酸に分解され、その作用は消失すると考えられると記載されているのですが、その根拠資料としては何かあるのでしょうか。

分解されてなくなってしまうという、根拠は何から来たものなのでしょうか。

これは資料には何かあるのでしょうか。申請書には考察されているわけですね。

このワクチン接種をするのは、かなり若いときです。スローターに出すのはずっと後なので、この結合物は、もう存在しないと思うのですが、申請者としては何らかのデータを持っているので、このようなペプチドとアミノ酸に分解されるので作用は消失するというように考えられると言っていると思われるのですが、何かありませんか。

○福永評価専門官 すみません。少し探させてください。

○三森委員 それと、もう一点ですが、同じページの12行目に、当該規格中で「ジフテリアの無毒化並びにトキシイドの不可逆性」と書いてあります。その後ろに、括弧付で英名が入っていますが、Absence of toxin でしたら、これはジフテリアの無毒化ではないと思うのですが。その後のirreversibilityのスペルが間違えていますね。irreversibility of toxoid ですから、cでなくてvです。

このAbsence of toxin というのは、このジフテリアの無毒化ということで、こういう日本語訳でよろしいのでしょうか。

これは申請者がこう書いているのですか。

○福永評価専門官 この記載につきましては、申請者の表記に基づいて記載しております。

○三森委員 その下の14行目には、毒素活性が認められてはならないと規定されているので、毒素活性が欠失している、欠如しているなど、そういう意味とっていたのですが、御専門の先生、御示唆していただけませんか。

○山手座長 どなたか、細菌毒素なのですが、三森先生の御意見は、今の12~15行のところですが、ジフテリアの無毒化というこの訳し方がAbsence of toxinとは異なるという御意見ではないかと思えます。

それと毒素活性が認められてはならない。これは毒素自身が失活しているというような表現のほうが適切ではないかという、そういう御意見と受けとめさせていただいてよろしいでしょうか。

このあたり何かいかがでしょうか。

青山先生お願いします。

○青山専門委員 三森先生御指摘の前半の、アミノ酸が分解されるという件ですが、これは一般論だと私は理解しました。栄養学の教科書的な書籍を読むと、ほぼ必ずと言ってよいぐらい、通常は一つのアミノ酸。長くても三つのアミノ酸の連結ぐらいまでに消化されてしまうという

ようなことが書いてありますので、もし必要があれば、そういった栄養学的な、なるべく有名な教科書か何かを引用するという事は可能かと感じました。

○三森委員 申請者は何らかの、その辺の事実は持っていると思うのですが、ゴナドトロピン放出ホルモンの類似体であって、ゴナドトロピンではないわけですから、この類似体というのが何なのかがわからないのではないのでしょうか。

そのペプチドからできている、放出ホルモンであればそれはよいのかもしれませんが、この類縁体がどこまでなのかがみえないので、このようなものをあやふやな表現で、と考えられる、というように言い切ってよいのかどうかというところです。

○福永評価専門官 その点に関しまして、前回のインプロバックで、既に評価書に記載されておりまして、参考資料の11ページの「6. ヒトに対する安全性」というのがございます。

「6. ヒトに対する安全性」の3パラグラフ目「さらに」とありますが、ここで一応、同じような表現を既に記載をさせていただいている次第です。

○山手座長 今の御意見を踏まえまして、本日の評価書の5ページの7行のところですか。ここに GnRH の類縁体で9個のアミノ酸からなるペプチドというのが一応調べられていますので、そのあたりを青山先生が言われましたように、一般的な胃の消化酵素からすると、これはペプチドで消化酵素によってアミノ酸に分解されるという理解をしたのではないかと思うのです。

このあたりも、本日メーカーの方が来られますので、確認させていただこうかと思いますが、いかがでしょうか。

三森先生、そういう方向でよろしいでしょうか。

○三森委員 私が聞くのですか。

○山手座長 いえ、それは私が聞きます。

それが9ページの22～25行のあたりということでお聞きしようかと思えます。

それと、先ほどの9ページの13～15行のところですか、このあたりもメーカーの表現をそのまま用いられているのですよね。

○福永評価専門官 はい。

○山手座長 どうでしょうか、これも聞いてみるという方向で行きましょうか。いかがでしょうか。

何か事務局のほうで、適切な表現があるというようなことがありましたら、特にメーカーのほうにはお聞きしませんか。

○福永評価専門官 この訳に関しましては、ほかにある訳を使っているかがわからないので、逆に訳をつけないというのも一つあるかもしれません。

○山手座長 メーカーの方にお聞きして、この表現が一般的であるとか、あるいはもう一度表現については再考するという回答が得られたら、それに基づいて修正してもよいかと思えます。

このあたりは毒素、その活性に対する表現をどうするかということになると思いますが、よろしいでしょうか。本日、メーカーの方が来られますので、お聞きしようかと思えます。

そのほか、御意見等ありましたらお願いします。15 ページまでです。

それでは、ないようでしたら、メーカーの方をお呼びしたいと思います。少しその前に意見を整理させてください。

一点は、急性毒性のところでの赤色尿です。これはどのようなことで起きたかという考察をお聞きする。その上でアナフィラキシーとの関連はいかがでしょうかという質問になるかと思えます。

もう一点は、9 行と言っははいけないのですね。これは何ページでしたか。後で探しておいていただけますか。

○福永評価専門官 まず、先ほどの赤色尿に関しましては、ボプリバの概要の 1-9 と、別添の 74 になります。

○山手座長 評価書の 9 ページの、先ほどの **Absence of toxin** というところのまとめですが、これはどこに載っていましたか。

○福永評価専門官 規格自体は参考資料の 45 ページになるのですが、訳に関しては、今、探し切れなくて申しわけありません。

○山手座長 どなたか、記述の場所がおわかりになれば。

○福永評価専門官 すみません。ジフテリアの不可逆性の話のところは、承認申請書の、黄色いタグでヒアリング指摘回答書というものがございます。承認申請書の前のほうです。意見回答書とか、黄色いタグがついているものがありまして、その中のヒアリング指摘回答書の別添資料の 1-1 というのがあります。その指摘回答書の、別添資料の黄色いタグがあつて、1-1 というのがあります。

○山手座長 資料 1-1 ですか。

○福永評価専門官 はい。表紙が、別添資料の 1-1、指摘事項 15 回答というのが、左上に書いてある資料なのですが。

○山手座長 場所がわかればお呼びしたときに。

○福永評価専門官 そこにこの文言が書いてあるので、それを転記している状態です。

○山手座長 わかりました。

それともう一点、お聞きするのはペプチドの消化に関して、これを裏づけるデータはお持ちですかということをお聞きしようと思えます。

あと、このボプリバですが、これは先ほどから出ていますように、インプロバックと主剤が同じであるということで、このインプロバックに関しての、何か副作用等の報告はないでしょうかというようなことも含めて、4 点ぐらいお聞きしようと思えますが、よろしいでしょうか。いかがでしょうか。

ないようでしたら、メーカーの方をお呼びしていただいて、どうぞ、舞田先生お願いします。

○舞田専門委員 すみません。欧州局方のジフテリアワクチンの正式名称なのですが、今、おっしゃった別添資料 1-1 の 1 ページは “DIPHThERIA VACCINE (ABDORBED)” となっていますが、このグリーンのタグの別添の 79 ページのところは、ここには欧州局方ジフテリアト

キソイド収載名“Adsorbed Diptheria Vaccine”となっていて、名称が何か違うのですが、正しい局方の名称というのは、どちらが正しいのでしょうか。

○山手座長 評価書のところには ABSORBED となっています。

○福永評価専門員 ADSORBED です。参考資料の 45 ページのものが実際に欧州薬局方のものになりますので、この記載が一番正しいものになります。

したがって、ABSORBED でなくて ADSORBED になります。修正させていただきます。

○山手座長 ありがとうございます。

9 ページの評価書のところの 12 行のところですね。ADSORBED です。

これも修正ということで、よろしいでしょうか。

それでは、メーカーの方をお呼びしていただいて、質問させていただきたいと思います。

○福永評価専門員 先ほどのペプチドのお話も、同じこの別添 1-1 のところに記載がされていますので、一緒にさせていただければと思います。

○山手座長 わかりました。

お願いいたします。

(説明者入室)

○山手座長 どうもありがとうございます。

それでは、説明者の方、自己紹介をしていただければと思います。

よろしくお願いたします。

○説明者 ゴエティス・ジャパン株式会社製品開発薬事統括部の〇〇でございます。

よろしくお願いたします。

○説明者 同じく〇〇と申します。

よろしくお願いたします。

○山手座長 どうもありがとうございます。

それでは、数点御質問したいことが出ていますので、質問させていただきたいと思います。

一点目は、ラットの急性毒性試験なのですが、これは事務局のほうでおわかりになりましたか。

ラットの急性毒性試験で、一過性の赤色尿が出ているという記述があります。

これは組織学的な所見、特に腎臓に組織学的な所見はないということなのですが、どのようなお考えを持っておられるか、考察されているのかという点をお聞きしたいと思います。

○説明者 一応こういった所見が出ているという事実だけで、それについて、特に詳細な検証はしてはいないところです。

この試験については、一応急性毒性ということで、LD₅₀ 値を求めるところの目的で行った試験でございます。ここに記載しているとおり、一応投与の最高用量で投与したものについて、全て変死は認められなかったという、そういった結論というところまでです。

赤色尿についての詳細な検討については、この中で実は行ってはおりませんので、今、ここでお答えする詳細については、持ち合わせておりません。

○山手座長 それに関して、一つ出てきたのが、牛で投与されたときに、アナフィラキシーショックのようなものが出たという記述があるのですが、それとの関連性といいますか、それとの関連というのは考えなくてもよろしいのでしょうかという御質問が出ているのですが、いかがでしょうか。

○説明者 赤色尿というところについて、これがアナフィラキシーかアレルギー性反応からよるものかということからすると、恐らく考えにくいかというようには思います。

ただ、この製剤としては、ここでも記載しているとおり、ごくまれではあります、アナフィラキシーを起こすという報告はございます。

同様に、同じ原体を用いた豚用の製剤でも、ごくまれではあります、アナフィラキシーは起こった例があるということは、市販後の調査でも報告がございます。

○山手座長 それは豚のインプロバックの製剤の副作用として、それも記録されているということ。極めてまれということですか。

○説明者 はい、そうです。

○山手座長 わかりました。

これはラットですので、急性毒性試験ということで、目的としては LD₅₀ を求めるという意味では、所見としてあったというようにとどめられていたということですね。

わかりました。

続きまして、質問事項としましては、DT に関する表現なのですが、この “Absence of toxin and irreversibility of toxoid” ということなのですが、これは、特に “Absence of toxin” というところ、これはジフテリアの無毒化というような記述があるのですが、和訳が無毒化という表現でよいのかという意見が出てきたのです。通常こういう表現で用いられているかということになるのかと思うのです。

○説明者 この訳をしたときには、そういう認識でこの訳を当てていると思うのですが、先生方の中で、この訳は適切ではないのではないかというような御意見がありましたら、必要に応じて修正は必要になるかもしれません。

○山手座長 そうですか。

これは、御社以外のところのジフテリアのこういう薬局方、これのときにもこういう表現をされているというのを確認されているというわけではないのですね。

○説明者 していなかったと思います。

○山手座長 そうですか。

それともう一点、それに関連して、この DT、これの毒素活性、これの薬局方の基準なのですが、毒素活性が認められてはならないと規定されているというような記述もあるのですが、これは毒素活性が認められない。毒素活性が欠失しているとか、そういう表現になるのかなという意見もあったのですが。

○説明者 そうですね。そちらのほうが適切なのかもわかりません。

○山手座長 そうですか。特段何かから引用してこられたという訳ではなくて。

○説明者 そういうわけではありません。

○山手座長 わかりました。

Absence ですので、欠損、欠失というようなところになるのかと思います。

それともう一点です。この剤、**2-10-GnRH** 類似体・DT 結合物。これがヒトが摂取した場合、胃の胃液中で小さなペプチド、さらにアミノ酸に分解され、その作用は消失すると考えられるという記述があるのですが、これは何か根拠となるデータをお持ちなのか、あるいは一般的なタンパク質の分解ということでの記述なのか、御意見をいただきたい。

○説明者 具体的なデータはございません。タンパク質ということで、消化管内の酵素で分解されるだろうという、ごく一般的な考えに基づいての記載でございます。

○山手座長 この **2-10-GnRH** 類似体ですが、これは 9 個のアミノ酸からなるペプチドというのは、化学的に確認されているということですね。

○説明者 そうです。

○山手座長 これに基づいて、通常、胃内の消化液ではアミノ酸に分解されて失活するという記述ということですか。

○説明者 そうです。もともと、この類縁体自体は、ホルモン活性はございませんので、分解されなくても活性自体は持っておりません。ホルモン活性は持っていないということです。

○山手座長 わかりました。

こちらからの質問は以上なのですが、専門委員の先生方から、何かそのほか御質問等ありましたらお願いいたします。ないでしょうか。

それでは、ないようですので、どうもありがとうございました。

(説明者退室)

○山手座長 それでは、よろしいでしょうか。

こちらの対応としましては、今、御回答をいただきましたが、急性毒性試験に関しての血尿に関しては、特段アナフィラキシーとの関連は考えてはいない。あくまでも急性毒性試験ですので、**LD₅₀**を求めるというところに主眼を置いたということ。

ただ、この剤、雄豚にも使われていますが、アナフィラキシーショックが極めてまれであるが、報告されているということも御回答いただきました。

ということで、吉田敏則先生、急性毒性という意味合いからして、回答いただいた内容でよろしいでしょうか。

それと、評価書の 9 ページになりますが、先ほどの **Absence** というところの訳です。これは、特段、無毒化ということを強調されていたわけではないので、これは **Absence** ですので、ジフテリア毒素の欠損、欠失がよいのですか。

三森先生、そういうところですか。

そういう表現と、あとは 14 行目のところですね。この毒素活性が認められてはならない、毒素活性が欠失しないといけないというような表現になるのでしょうか。

このあたりは事務局で、もう一度関連するものを調べていただいて、座長預かりで修文をも

う一度考えたいと思います。ここは認められてはならないというのがよいのかな。

○熊谷委員長 そのほうがよいと思います。

これは、最終的に vero 細胞という細胞で活性をバイオアッセイで調べていますので、それで認められないということなのです。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、14行目のところはそのままといいことで、その前の12行の括弧を「ジフテリア毒素の欠失並びに」という表現でお願いいたします。

それと評価書案9ページのところの22～25行目なのですが、今の回答では特段ペプチドに分解され、作用が消失するというのはみておられない。通常のタンパク質のペプチドなので、胃液で消化されるということを加えたということです。

ただし、この類縁体というものは、そのものがもうホルモン活性がないということもわかっていますので、ここはこの表現でよいかと思うのですが、三森先生、いかがでしょうか。

これでよろしいでしょうか。

○三森委員 結構です。

○山手座長 ありがとうございます。

そのほかページで行きますと15ページまで、何か追加の御質問あるいは審議すべきことがありましたらお願いしたいと思います。

ないようでしたら、16ページの食品健康影響評価のところを御説明よろしくお願ひいたします。

○福永評価専門官 それでは、16ページの「Ⅲ. 食品健康影響評価」になります。

まず、本製剤の特徴になりますが、2～3行目に、本製剤は2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物を免疫原として、免疫学的機序により GnRH の作用を抑制するものであると記載しております。この記載はインプロバックでも似たような記載をしておりますので、同じように入れております。

4～10行目でございますが、こちらは主剤に関するまとめでございます。先ほどの主剤のまとめとして御紹介した9ページのものと同じものを記載しております。この主剤につきましては、静脈内投与によって GnRH 様作用、経口投与によって抗体応答を示さず、毒性影響もないことから、ヒトの健康に影響を与えるものではないと判断したとしております。

また、2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物はペプチドである。本製剤を投与した牛由来の食品を介して、ヒトが2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物を経口摂取した場合には、2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物は胃液中で小さなペプチド及びアミノ酸に分解され、その作用は消失すると考えられるとしております。

11～13行目は添加剤について記載させていただいております。先ほどのまとめと同じように、ヒトの健康影響は無視できるとしております。

14～15行目にかけては、牛に対する安全性試験と臨床試験について記載しております。常用量の投与では、投与部位反応等がみられたが、一般状態及び体重に投与に起因する異常はない

としております。

16行目から、本製剤の最終的な評価でございます。「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」としてしております。

以上でございます。

○山手座長 ありがとうございます。

16 ページ、食品健康影響評価を今、説明していただきました。

本剤の作用機序、ヒトの健康に影響を与える記述、さらには、先ほどと同じような、胃液中ではペプチドでアミノ酸に分解され、その作用は消失する。

さらに、11行のところですが、これは添加剤についても、ヒトの健康影響は無視できるということです。また、牛に対する安全性についての記述も特段異常は認められなかった。

16行以降になりますが、「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」という記述になっています。これに関しましていかがでしょうか。

舞田先生。

○舞田専門委員 よろしいですか。

ラットの試験で、経口投与したときに、抗体反応を示さないということが、胃液中で分解されて作用を示さないということの根拠になるのかどうかということで、もしそれが根拠になるようであれば、胃液でペプチドをアミノ酸に分解されるというところに、何か明確な根拠がなさそうでしたので、むしろそちらを明確な根拠として記載したほうがよいのかなという気がしたのですが。

○山手座長 ありがとうございます。

要するに、これはラット、豚に本剤を経口投与した実験で、特段血中にこのペプチドに基づく抗体ができていないということも、先ほどの言われた分解されるというのにつながるという御意見ですね。

先生の御意見では、少し文章を何か変えたら、追加したほうがよいという御意見になるのでしょうか。

○舞田専門委員 多分、2番目と3番目のパラグラフを一緒にして、経口投与した場合には胃液中で分解されて、作用が消失することにより、毒性影響がみられないものと考えられるとかいうぐらいのことにしてもいかがかなという気がします。

○山手座長 ありがとうございます。

事務局、少し修文になりますが。

○福永評価専門官 インプロバックの評価の際には、ほぼ並列で書かれている状況でございます。参考資料の6ページの要約のところもご覧になっていただければと思うのですが、3パラグラフ目のほうで、毒性、先ほどの羊とラットと豚の試験からその他の毒性影響を示さないという形でまとめまして、それと同等の並列の形でペプチドの話を書かせていただいています。

もし、根拠として弱いというような考え方になるのであれば、一つのパラグラフにするが、なお書きとするか、あるいは削除してしまうとかあると思うのですが。

○山手座長 もし今、舞田先生の御意見を踏まえるのであれば、本文中ですか、9 ページのところ。9 ページの 22～25 行のところは、先ほど三森先生から御意見をいただいたところに、先ほどラットか豚のところでの経口投与で抗体産生もないことからというのは、少し加えてもよいのではないのでしょうか。

それで、食品健康影響評価のところは、このままにしておくという流れとしていかがでしょうか。事務局のほうのお考えとしては。

ですから、9 ページの 22 行、25 行のあたりですが、経口的に摂取した場合には、胃液中で小さなペプチドとアミノ酸に分解され、このあたりに経口投与したラット、豚においては、抗体産生は認められていないというようなものを少し加えて、その作用は消失すると考えられるというような流れで書いておいて、食品健康影響評価のところはこのままとしておく。

青山先生お願いします。

○青山専門委員 全く先生のおっしゃる意見に賛成で、事実として何と申しますか、生理活性があらわれなかったということを書いて、それらのことと、ペプチドなので胃で分解されるというをつなげるところで、そういう事実をもってこれが示唆されたぐらいにして、考えられると言いつらせずに、こういうデータからこれは示唆されているぐらいに書いておけば、科学的にも誰しもが納得するのではないかという気がいたします。

○山手座長 ありがとうございます。

事務局、そういうことで9 ページのところの、先ほどの繰り返しになりますが、22～25 行目のあたりのところの文章に、少しそれまでのラット、豚での経口投与の記述で抗体産生がなかった。

お願いします。

○鋤柄評価第二課長 今の 22 行目以下の話でございますが、先ほどから御指摘のあったところは、その 18 行目から、ラット、豚での経口試験でということが書いてございますので、まさにこの 18～25 行目までのところを一塊としてまとめのところに持ってきたと考えておりますが、そこら辺、さらにもう少し直したほうがよいかどうかというところ、いかがでしょうか。

○山手座長 私、見落としていました。

確かにそのとおりだと思います。書いてありますので、それをもってその 22 行目以降のところは文章に生きてくるのかという気がいたします。

ということで、基本的には事務局から提示されたこの文章のままでよいかという気がするのですが、舞田先生、よろしいでしょうか。

○舞田専門委員 はい、結構です。

○福永評価専門官 でしたら、またではなくてなお書きで少し補足的な感じにするということもあるかと思うのですが。

○山手座長 そうですね。少し議論も前後して申しわけありません。

確かに今、言っていただきましたように、9 ページにも、ラット、豚の経口投与の試験のことも書いてあった上での結論になっていますので、これはこのままでよいかと、これを受けて、食品健康影響評価も並列という形で、二つのパラグラフで残しておくほうがよいかという気がいたします。

いかがでしょうか。

(「はい」と声あり)

○山手座長 ありがとうございます。

若干修文がありますが、それでは、この審議をもとにボプリバの評価をまとめていきたいと思えます。

以上です。

そのほか何か、お願いいたします。

○東條事務局次長 すみません。事務局からです。

記載整備的な話ですが、今回の剤の名前が 2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物になっていて、前回御審議するのにいただいているのは、2-10-というのが入っていないで、類縁体も入っていないものだったので、この評価書案の中で、その辺が混在している部分があるので、そこは少し整理したほうがよいかと思います。

例えば、14 ページの表 5 の中や、表 5 の単回投与群の治験薬が、2-10-が入ってなかったり、あるいは 8 ページの表 2 の表題。これはインプロバックなのだが、逆に 2-10-を入れて、類縁体も入れて書いているというようなところがあるのです。考え方はどこかで統一すればいいのだと思うのですが、少しそこら辺は整理したほうがよいかと感じます。

○山手座長 もう一度見ていただいて、修正があればお願いいたします。

○福永評価専門官 確認させていただきます。

○山手座長 ありがとうございます。

もし何かありましたら、座長預かりということで修文していただければと思いますので、よろしくお願いいたします。

それでは、審議は以上ですが、何かそのほかございますでしょうか。

なければ、事務局からよろしくお願いいたします。

○福永評価専門官 先ほどいただきました細かいところの修正がございますので、後ほどまた、最終的な修正の確認を先生方をお願いすることになると思います。

どうぞよろしくお願いいたします。

○山手座長 よろしいですか。

では、お願いします。

○高橋課長補佐 その他は特にございませんが、次回の調査会は 5 月 18 日月曜日の午前中を予定しておりますので、よろしくお願いいたします。

○山手座長 ありがとうございます。

本日は、非常に審議が早く終わりました。これで全てが終了いたしました。これを持ちまし

て閉会といたします。

どうもありがとうございました。

(了)