

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第193回) 議事録

1. 日時 平成28年7月22日(金) 10:00～12:12

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 動物用医薬品(ペグボビグラスチム)に係る食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

(専門委員)

青木専門委員、青山専門委員、石川専門委員、石塚専門委員、小川専門委員、
島田章則専門委員、島田美樹専門委員、須永専門委員、辻専門委員、
寺岡専門委員、能美専門委員、舞田専門委員、宮田専門委員、吉田和生専門委員
(食品安全委員会)

吉田委員、山添委員、熊谷委員

(事務局)

東條事務局次長、鋤柄評価第二課長、橘評価調整官、
高橋課長補佐、中村係長、武内評価専門職

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請(平成28年7月21日現在)

資料2 (案)動物用医薬品評価書「ペグボビグラスチム」

参考資料

6. 議事内容

○青山座長 皆さん、おはようございます。定刻になりましたので、ただいまから第193回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

本日は先生方の出席が殊のほかよろしくて、吉田敏則専門委員と渡邊専門委員の2名だけが御欠席でございますので、合計14名の専門委員が出席ということになります。

また、本日は御欠席ですが、澤田純一先生にも専門参考人として評価書案等の御確認をいただいておりますので、その旨を御報告いたします。

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193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。こちらを御覧ください。

議題に入ります前に、事務局より、議事、資料等の確認をお願いいたします。

○高橋課長補佐 本日の議事等の確認の前に、事務局の人事異動がございましたので御紹介させていただきます。7月4日付で評価調整官が高崎にかわりまして、橘が着任しております。

○橘評価調整官 橘でございます。よろしくお願いいたします。

○高橋課長補佐 それでは、議事の確認をいたします。本日の議事はペグボビグラスチムに係る食品健康影響評価とその他になります。

次に、資料の確認をお願いします。本日の議事次第、委員名簿、座席表の2枚紙。

資料1及び資料2は、議事次第の裏に記載しているとおりでございます。

参考資料につきましては、タブレットをお一人にお一つずつお配りしております。

机上配布資料といたしまして、1種類を紙媒体でお配りしております。

不足の資料等はございませんでしょうか。

○青山座長 ありがとうございます。

では、続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）」に基づきまして、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について御報告ください。

○高橋課長補佐 本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認しましたところ、平成15年10月2日委員会決定の2の（1）に規定する「調査審議等に参加しないこととなる事由」に該当する専門委員はいらっしゃいません。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

先生方、御提出いただいた確認書について、相違はございませんでしょうか。

（「はい」と声あり）

○青山座長 ありがとうございます。

では、議題に入りたいと思います。本日の議題の1番目ではありますが、動物用医薬品ペグボビグラスチムに係る食品健康影響評価であります。では、最初に事務局から御説明をお願いいたします。

○武内評価専門職 それでは、資料2の評価書案の3ページの「審議の経緯」をお願いいたします。今回御審議いただくペグボビグラスチムは、厚生労働省よりインポートトレランス申請に伴う残留基準の設定に係る評価依頼がなされております。

別途、机上に配布しております「動物用医薬品専門調査会への申請企業関係者等の参加について」に基づきまして、本日は申請企業である日本イーライリリー株式会社をお呼びしております。具体的な対応としましては、評価書案の御審議を食品健康影響評価の前まで行っていただき、企業申請資料等に関する説明者への質問事項を整理していただきます。

その後、説明者を入室させ、質疑応答を行っていただきます。質疑応答終了後、説明者を退席させ、食品健康影響評価等の審議を行うこととなっております。

では、評価書の御説明をさせていただきます。5ページをお願いいたします。今回のペグボビグラスチムですが、用途は免疫賦活剤でございます。有効成分は、ポリエチレングリコール化した遺伝子組換えで作製した牛の顆粒球コロニー刺激因子です。化学名、分子式、分子量等はそちらに記載のとおりでございますが、24行目からの分子量に関しまして、全体の分子量は約4万程度でございますが、そのうちの約半分、20 kDa分がポリエチレングリコールになります。

続いて、6ページをお願いいたします。構造式はそこに記載のとおりで、N末端にメチオニンが付加して133番目のアミノ酸がp-アセチルフェニルアラニンに置換して、その部分に20 kDaのポリエチレングリコールでペグ化したものでございます。

なお、本日、机上配布資料としまして、こういったアミノ酸等で構成される動物用医薬品のこれまでの評価事例をまとめておりますので、参考にしていただければと思います。

評価書案に戻っていただきまして、6ページの4行目から「7. 開発の経緯、使用状況等」でございます。ペグボビグラスチムは内因性の牛顆粒球コロニー刺激因子のアミノ酸一次配列とほぼ同一（98%超）というものでありまして、ヒトの顆粒球コロニー刺激因子を遺伝子組換えしたものとも、アミノ酸配列は81%程度の相同性があるというものでございます。

そもそも顆粒球コロニー刺激因子は生体のサイトカインの一つでございまして、好中球の増殖及び骨髄中の前駆幹細胞からの分化を刺激するものです。この刺激因子を今回ペグ化していることによって、そのタンパク質の分子量が大きくなりまして、分解及び腎クリアランスが低減されるということで、活性の持続時間が延長されるということでございます。

この剤につきまして、動物用医薬品として日本では承認されておりましたが、海外では米国、カナダ、EU等で既に承認されておまして、周産期の乳牛における臨床型乳房炎発症率の軽減を効能・効果とするような製剤となっております。使い方としましては、乳牛1頭に1回当たり15 mgのペグボビグラスチムを皮下投与するというものでございます。

26行目から記載しておりますが、ヒト用の医薬品としては、牛ではなくヒトのほうですが、ペグ化した遺伝子組換えヒト顆粒球コロニー刺激因子の製剤が海外において既に承認されておまして、日本でも同じペグ化したもの、ペグ化していないものの両方が既に承認されているという状況でございます。一部、石川専門委員より御修文をいただいております。

続きまして、8ページをお願いいたします。「II. 安全性に係る知見の概要」です。今回はインポートトレランス申請資料、EMAの評価書をもとに知見を整理しております。今回、牛及びヒト、遺伝子組換えのもの、さらにペグ化したものということで、様々な種類が出てきますので、表1として略称をまとめております。今回の剤は牛のところの一番下のペグ

ボビグラスチムというものになりまして、実験上はそのペグ化していないものも使っておりますので、評価書上は牛の真ん中のところにあるボビグラスチムという表記を使わせていただいております。また、ヒトのほうにあるレノグラスチム、フィルグラスチム、ペグフィルグラスチムといったものは既に承認されているものでございます。

この表に関して、石川専門委員より、略称と成分名が混在しているので、どのように使い分けているのかという御質問をいただいておりますので、その御質問を踏まえまして、成分名がわかるものについては成分名のみを、わからないものや、複数まとめて書いてある部分については略称のみということで一旦この評価書案は記載させていただいております。

8ページの11行目から「1. 薬物動態に関連する知見」でございます。

具体的な内容は9ページに移っていただきまして、「(1) 薬物動態及び薬力学試験 (ラット)」です。ラットに対してペグボビグラスチムを単回皮下投与または単回強制経口投与した試験になりまして、好中球の絶対数を自動細胞計測器により測定し、血清中のペグボビグラスチム濃度を電気化学発光イムノアッセイにより測定しております。

8行目からが好中球の絶対数の結果でございますが、経口投与群では有意差が見られず、皮下投与群では有意に増加したという結果になっております。

12行目からがペグボビグラスチム濃度の結果ですが、経口投与群では定量限界未満、皮下投与群では上昇したという結果になっております。

好中球絶対数のほうは10行目に書いておりますが、24～72時間後に最高値に達し、ペグボビグラスチム濃度に関しては14行目に書いておりますが、12～24時間後に最高値に達するというので、ペグボビグラスチム濃度のほうが先に反応するという形になっております。

18行目から、そのペグボビグラスチム濃度をもとにバイオアベイラビリティを求めておりますが、経口投与の皮下投与に対する相対的なバイオアベイラビリティが求められておりまして、それが0.08%ということで、このことからEMAでは、経口投与によるバイオアベイラビリティは無視できる程度であると結論づけております。

9ページ、24行目からのボックスに書かせていただいておりますが、申請者に、ECLイムノアッセイに関して確認をしております。バイオアベイラビリティを算出する際にペグボビグラスチムが分解されたものも含めて検出しているのであれば、過大な見積もりになるのではないかとといったような趣旨で聞いておりまして、回答に関してはそこに記載のとおりでございます。後ほど申請者に改めて質問をしていただければと思います。

10ページの2行目から「(2) 薬力学試験 (牛)」です。2報でございます。

3行目からが「①ペグボビグラスチム及びボビグラスチムを用いた皮下投与試験」です。7行目から結果でございますが、好中球数はペグ化していないほうでは投与12時間後に最高値に達して、ペグ化したものでは投与36時間後に最高値に達したということです。投与12日後までは好中球数の増加が見られたとなっております。

14行目から②の試験ですが、こちらはペグボビグラスチムとヒトの刺激因子を用いたペグフィルグラスチム等を皮下投与する試験が行われております。24行目ですが、いずれの投与群に関しても投与14日後まで好中球数が高値を示したとなっております。

27行目からはラットを用いた試験でございまして、用いた薬剤はヒトのものです。フィルグラスチム及びペグフィルグラスチムを用いております。

まず、1報目は29行目からですが、これはペグ化していないフィルグラスチムを用いた試験でございまして、静脈内投与で行われております。放射活性を調べておりますが、38行目あたりから、投与10分後には各臓器で高濃度の放射活性が検出されておりますが、次のページに移っていただきまして、4行目あたりからですが、投与72時間後には投与放射活性の大部分が尿中に遊離Iとして排泄されたという結果になっております。

11ページの7行目から「②乳汁移行試験（フィルグラスチム）」です。ラットの静脈内投与で行われておりまして、これもペグ化していないものでございます。結果としましては、高分子成分が検出されておりまして、それはフィルグラスチム由来成分ではなくて、分子量50万以上に相当する放射性成分であったということで、何らかの形で代謝分解により生じたヨウ素を取り込んだ生体高分子成分が検出されているものと推定されております。

17行目からが、ペグ化していないものとしているものの両方を用いたラットの静脈内投与の試験でございまして、薬物動態パラメーターが表2に記載されておりますが、ペグ化していないものと比べたものでは半減期が長くなり、持続時間が長くなっているという結果が見られております。

30行目からが排泄に関する結果でございまして、12ページに移っていただきまして、3行目あたりから、ペグ化していないフィルグラスチムに関しては主な排泄経路は腎臓排泄であった。ペグ化したものに関しては腎系球体ろ過を受けにくくなったために、腎臓からの排泄が減少して好中球による取り込みと分解が主な排泄経路になったと記載されております。生体内に好中球数が十分に存在するときは排泄も速やかで、好中球数が減少しているときは遅くなるというような結果が出ております。

12行目から、今度はヒトに対して、ヒトの製剤を用いた試験でございまして。

14行目から、ペグ化していないフィルグラスチムの半減期が約3時間であったということと、ペグ化することによって、こちらでも腎系球体ろ過による排泄が遅れて、ペグ化していないものの数倍長い半減期になったという結果になっております。

20行目、25行目から試験が記載されておりますが、どちらもフィルグラスチムの平均半減期が数時間程度という結果になっております。

29行目からがペグフィルグラスチムの皮下投与の実験でございまして、結果が表3に記載されておりますが、投与量及び時間依存的に好中球数の増加が見られたということになっております。

13ページの3行目からでございまして、これはペグ化していないフィルグラスチムですが、静脈内点滴によって試験が行われております。クリアランスが調べられておりまして、

クリアランスが二相性で、一つが腎臓排泄に関連した静的相、もう一つが白血球数に伴って変化する好中球介在性クリアランス相ということがわかっております。

ヒトの試験の最後ですが、15行目から、抗がん剤投与中のがん患者にPEGフィルグラスチムとフィルグラスチムを皮下投与した実験でございます。結果は表4に記載されておまして、PEG化することによって半減期が長くなるといったような結果になっております。23行目に書いてありますが、クリアランスは被験者の好中球数に依存し、被験者の造血回復により特異的である可能性があるという結果が出ております。

ひとまず、ここまで審議をお願いいたします。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、ここまでの部分について、順に議論をしていきたいと思います。

最初の5～6ページにかけて、この化合物の特徴あるいは効果については先生方に御理解いただけたと思います。

8ページの「Ⅱ．安全性に係る知見の概要」からですが、石川先生から少し御質問をいただいております。略称あるいは成分名は整理の余地があるというような御趣旨かと思えます。私自身も読んでおりますと、PEG化したものとしていないものがある、ヒトのリコンビナントと牛のリコンビナントがあって、実験動物もしくはヒトでの所見ということで、三つが複雑なので、薬剤名のみ書いてあるとわからなくなってしまう部分もありますし、このあたりは少し整理したらということで、表1のようになっています。

石川先生、ざっと見て今のところはこんな感じなのですが、私は実は後でここは括弧弧して、例えばリコンビナント、ヒトと入れたほうがよいのではないかという場所が若干あるのですが、全体としてはいかがでしょうか。

○石川専門委員 初めにこの表があったので、本文中は全部略称が使われると思って見ていきましたら、そうではなかったので質問をさせていただきました。事務局からの御説明のように成分名で書くのは慣れてしまえばよいと思いますが、青山先生がおっしゃったように、ヒトと牛の違いなどは略称があったほうがわかりやすいかもしれないので、すごく難しいと思っていたところです。

一つ追加のコメントです。表1は整理された表でとてもわかりやすいと思いますので、この表のタイトルを、種類と略称にさせていただくと、これから先の本文にこういうのが出てくるのだという、この表に戻れば、その種類がわかるということがもっと明確になると思います。必要に応じて、さらに略称を括弧書きなり、ヒトの組換えとかを追加で入れていただくのがよいと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、8ページの9行目の表のタイトルですね。表1「牛及びヒトの顆粒球コロニー刺激因子の種類と略称」というようなタイトルに変えましょうか。では、そのようにしたいと思います。

全体として、これは薬物動態に関する部分でありますので、御専門の先生に差し支えな

ければ、全体としての御意見を頂戴したいと思うのですが、島田美樹先生、真っ先に指名をして申しわけございません。このあたりについて、大体これで理解できるように書けていると考えてよろしいでしょうか。

○島田美樹専門委員 こちらの表記で理解できると考えております。もう一つ、9ページのp値の例で、「 $p=0.01$ 」と「 $p<0.01$ 」だと意味が違いますので、これはもとの文献どおりの表記がよろしいかと私も思っております。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。おおむね、これで理解できるだろうと考えます。

早速、今お話が出ましたので、9ページの16～17行のボックスなのですが、本文中の記載は同じ9ページの10行目にあるのですが、好中球の絶対数をカウントした場合に投与12時間後に有意となったというときに、これが「 $p=0.01$ 」と書いてございます。用いた統計手法が書いてあるわけではないので、本来、常識的には有意水準1%で有意であったということでしょうけれども、勝手に解釈して不等号にするよりは記載はこのままにさせていただくということで、島田美樹先生も石川先生もそのように御示唆いただいておりますが、先生方、この部分についてはこれで御了解をいただいてよろしいでしょうか。

どうぞ。

○石川専門委員 この件は、私も未満かと思ったのですが、最近はp値そのものを記載することがあるようなので、イコールはイコールの意味があるのかと思いました。

○青山座長 ありがとうございます。少しでき過ぎの数字のような気もしますが、そこは本当にそうだった可能性もあるので、勝手にはいじらないということで行きたいと思います。

どうぞ。

○山添委員 別のところなのですが、一つはしようもないことですが、8ページの下に1～7と書いてあるところの5番目ですが、そこに「N末端のメチオニンが付加したもの」と書いてあるのです。間違っていないのですが、実を言うと遺伝子で発現してつくったときは、もとはメチオニンが入っているのです。だから、ここではN末端のメチオニンが保持されているものであって、後で修飾を受けて生体の中ではメチオニンが外れるので、付加したものではないので、そこは正確に書くと「N末端のメチオニンが保持されているもの」と書いたほうがよいと思うのが1点。

もう一点は12ページの5行目ですが、これは静脈内に投与したペグ化したものの動態に関する記載だと思うのですが、「好中球による取り込みと分解が主な排泄経路であると考えられた」と記載されているのですが、好中球による取り込みというのは別に排泄したわけではありませので、これを言っているのは多分、血中からの消失ですね。島田美樹先生、そうですね。

○島田美樹専門委員 はい。

○山添委員 だから、書くとすれば、ここは「主な血中からの消失経路であると考えられ

た」と記載をしたほうが正確かと思います。

○青山座長 先生、ありがとうございました。

どちらもおっしゃるとおりだと思いますが、先生方はよろしいでしょうか。まず1つ目が8ページの脚注5ですが、「N末端にメチオニンが保持されているもの」というふうに「付加したもの」を書きかえる。

○武内評価専門職 修正をありがとうございます。それに伴って、6ページの7行目に同じ表現がありますので、そこも同じ形で修正するということにさせていただきたいと思います。

○青山座長 ありがとうございます。6ページの7行目にも確かに「N末端にメチオニンが付加し」とありますので、ここは「保持され」ですかね。そのようにさせていただきます。

○石川専門委員 もう一点よろしいですか。すごく細かいことで、今の構造に関してですが、多分わかりにくくなるからだと思うのですが、6ページの構造式ではメチオニンを一つ上に出して、133番目がフェニルアラニンとなるようになっているのです。これをCASで調べると、フェニルアラニンは134番目になっていて、ジスルフィド結合の位置番号もずれているのです。133番目という、この数字をもとのG-CSFの133番目ということだと理解すればよいのですが、どこまでこれを正確に書くのか、わかりやすさで書くのか、と疑問に思ったのです。

○青山座長 ありがとうございます。つまり、メチオニンが保持されていると一つアミノ酸が多いので、数えたら134番目になってしまう。これがとれていれば、133という記述そのままでよいけれども、保持していると言うと、付加したのではないから、ということですね。

○石川専門委員 そうなのです。6ページの構造式はメチオニンを0番目として記載しているので、これでよいのであれば、よいのですが、少しずれて気になったぐらいです。ただ、これを134にしてしまうと、ほかのものと話が合わなくなってしまう。表記の問題なので、余り気にしなくてよければよいのですが。

○山添委員 そうすると、6ページの上の構造式のところに、Mのところを本当は括弧で入れて、この物質としては、ここは除かれているとすればよいのですね。

○青山座長 脚注でメチオニンを0位として記述とでも入れたらいかがですか。先生方はいかがでしょう。では、事務局、そのような脚注を入れるということで対応させていただくということできたいと思います。

もう一つ、12ページの4行目、5行目のあたりの記述です。ここについてもいただいた御示唆に沿って、好中球が排泄したというのはちょっとおかしいということで、「血中から消失する経路である」というような表記に変えるということで、先生方はよろしゅうございましょうか。

これは常識論であろうと思うのですが、私から先生方にお尋ねするのですが、growth

factorであるとか、サイトカインであるとかというのは、細胞で受容体から取り込まれて、それなりの効果を発揮すると、その後に細胞内で分解されるという理解に基づいてということで、先生方は合意いただけているということによろしいでしょうか。ありがとうございます。

そのほかに宮田先生が今日はいらっしゃると思いますが、少し御意見がございますか。

○宮田専門委員 9ページの18～19行目のAUCで経口投与で0.08%であることが、とあるのですが、その0.08が出た根拠がわかりにくいのかなというか、最終的な結論にも0.08%というのが出ていますので、そこがわかりにくいのかなと思ったのですが、経口投与の場合のAUCは数値を出しているわけですね。

○青山座長 私もそのところがあるのですが、発言は先に私で、その次に事務局でよろしいですか。ここは実は私も疑問があったのですが、つまり定量限界が46.9 ng/mLなので、この数字の例えば、0.1とか、何らかの仮の数字を使って算出して、その値と比較したのだらうと思うのですが、事務局、定量限界未満だった場合にどれだけと推定して計算したら幾つなので、割り算すると0.08%と書けば、わかりやすいと思うのですが、そのあたりの根拠はございますか。

○武内評価専門職 この記載の根拠としては、タブレットの参照2を御覧いただけますでしょうか。参照2の右下にページが2/7と書いてあると思いますが、その2/7の一番下のパラグラフから次のページにかけてのところがこの記載の根拠でございます。

○青山座長 やはりワーストシナリオで、検出されていないけれども、未検出の場合は定量限界の46.9 ng/mLであったという仮定で計算をしたということですね。

○宮田専門委員 ということですかね。

○武内評価専門職 恐らくそうだと思いますが、これ以上の詳細はわかりかねます。

○高橋課長補佐 申請者を今日は招致しておりますので、もしよろしければ、後ほど御質問いただければと思います。

○青山座長 では、念のため、申請者にこの点につきましては、ワーストシナリオで46.9 ng/mLとして、どういう式で計算をしたかをお尋ねするということでいかがでしょう。

○宮田専門委員 そういうことでよいと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

そのほかに薬物動態でお気づきの点がございましたら、どうぞ御遠慮なく御発言をいただきたいのですが、これもしょうもないところかもしれませんが、例えば、10ページの(3)のタイトルで、今は見え消しで「rhG-CSF」が消えていますし、12ページの(4)のタイトルもやはり同じように見え消しで「rhG-CSF」が消えています。このあたり、私は括弧に入れて残しておいていただいたほうが正直、これはヒトのリコンビナントの話だから、牛ではないなというのはわかりやすいように思うのですが、先生方はいかがでしょうか。

吉田委員、どうぞ。

○吉田委員 こちらにつきましては、先生方の御意見もあると思いますが、「(ヒト)」と書

いてあるので牛は使わないですね。

○青山座長 済みません、私がちょっと勘違いをしていたら、お許してください。例えば、10ページの(3)の記載ですが、「フィルグラスチム及びペグフィルグラスチムを用いた薬物動態に関連する知見(ラット)」と来ていると、ラットを使った実験だということはもちろん一目でわかるのですが、この何とかチムというのが、これはヒトだったっけ、牛だったっけというのが若干わかりにくい。それが「(rhG-CSF)」と略語が書いてあると、リコンビナント humanだとわかるという意味で、括弧で残したらいかがでしょうかという提案です。

○吉田委員 そういうことですね。

○青山座長 もちろん不必要あるいはかえってまずいことがあるということであれば、こだわりませんが、いかがでしょうか。

事務局、どうぞ。

○武内評価専門職 そうしましたら、御指摘を踏まえまして、本文中にまで書いてしまうと、煩雑になる気がしますので、タイトルのみ略称のほうも併記するというような形でいかがでしょうか。

○青山座長 御配慮をありがとうございます。

石川先生、何か。

○石川専門委員 そもそも論になってしまうのですが、今回の評価書がペグボビグラスチムで牛のG-CSFの話で始まっているのですが、実際の評価書にはヒトのG-CSFが当然のように併記されているというか、同時に出てきています。今までの評価書の場合だと、参考にするかしないかという判断をしつつ、取り入れてきていたような気がするのです。今回の場合、相同性が98%と81%だったと思うのですが、これを同等のものとして評価をしていくという前提をどこかに記述をすべきなのかどうかと思ったのです。そうでないと、これは全てが同じものとして話が進んでいっているような気がするのですが、いかがでしょうか。

○吉田委員 恐らく今回の評価の肝といいますか、9ページの先ほど御指摘のあった「バイオアベイラビリティは、」というところですね。経口投与でほとんど吸収もされないし、そのところがやはり先生方のコンセンサスを得られればということだと思えるのです。ほとんどの試験があとは静脈内あるいは皮下投与という試験であって、暴露はどうかということ、ヒトの体内に入らないものについてということなので、これをヒトの試験を参考にするというのは確かに御意見としてあると私も思いますし、そこについては先生方の御意見を反映させていただければよいのかなと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

事務局、何か一言ございますか。私から行きますか。実はこれは遺伝毒性の部分がボバインダイレクトでないものですから、ところがリコンビナント humanのほうではそれなりにあると。全体の評価を考えると、それを含めて議論をしたいとなると、余りリコ

ンビナント humanは参考データにすぎないのだという扱いはしたくないというのが座長の正直な気持ちなのですが、身もふたもないことを申し上げて申しわけありません。

○石川専門委員 参考データにしなければいけないというわけではなくて、必要であれば、それで全く問題ないのです。ただ、そういう前提がどこにもなく読み進めると、先ほどの略称のところからもそうなのですが、この評価書の主が何なのかという、主の剤が見えなくなってしまうと少し思いました。ペグ化しているか、していないか、様々なファクターがこの中にあるので、例えばですが、実際のこの評価書のペグボビグラスチムは必ずその剤の名前で言う。それ以外はできるだけ逆に略称を使うとか、そういう区別が要るのか要らないのか、そういうふうに思います。

ヒトのリコンビナントは、ヒトの医薬品として承認されていますし、遺伝毒性の結果は日本で実施された結果ですので、そのあたりを少し整理したほうがわかりやすくなるかなとは思いました。これは感想でもあります。

○青山座長 貴重な御示唆をありがとうございました。そうすると、思い切って、この化合物の場合は例えば、10ページの冒頭にあるように、ペグボビグラスチム及びボビグラスチムを用いた云々と書いてしまって、(3)以下は逆に物質名を片仮名で書くのではなくて、さらっとrhG-CSFと書いてしまうという整理もあるかというような御意見と考えてよろしいでしょうか。

○石川専門委員 そうです。

○青山座長 ただいまの御意見について、先生方はいかがでしょう。忌憚のない御意見を伺いたいのですが、事務局は何かありますか。

○武内評価専門職 今回の剤はペグボビグラスチムと書くということであれば、残りのヒトのほうを全部略称にするので特に問題はないと思いますので、そういう方向でもよろしければ、整理させていただければと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

先生方あるいは委員の先生も含めて、それで御同意いただければ、そのような原則で記述していこうと思いますが、よろしゅうございましょうか。

小川先生。

○小川専門委員 多分よいのかなと思っているのですが、8ページの表1で、ヒトのリコンビナントのほうは二つ名前がありますが、出てくるのはフィルグラスチムだけということではよかったですか。

○武内評価専門職 レノグラスチムも出てきます。

○小川専門委員 そこが混同しないかなというところがあります。

○青山座長 そうすると、恐らく整理するにしても二通り考えられて、一つはこの評価を行うペグ化したペグボビグラスチムのみを片仮名表記にして、ペグ化されていないほうはrbG-CSFと書いてしまうという考えと、牛であれば両方を片仮名表記にして、ヒトは全部略語表記というのと、2通りのどちらかを選べばよろしいかということだと思います。それ

であれば座長から、評価対象物質であるペグ化した、このペグボビグラスチムだけは片仮名で必ず表記する。それ以外のものは牛のリコンビナントであっても、ヒトのリコンビナントであっても略語で表記させていただくという整理でいかがかと思いますが、先生方、いかがでしょうか。

○石川専門委員 今の小川先生の御指摘で、そうするとrhG-CSFと書くものが複数あるので、実はここの表に載っていないナルトグラスチムというのも参照のほうには載っていないので、例えば、そういうときにそれぞれの試験で出てきたときに、そのときだけは剤の名前を後ろに括弧づけで入れて、わかりやすくするのが一つかと思いますが、いかがでしょうか。

○青山座長 助け舟をありがとうございます。非常によい御意見だと思います。これであれば、全ての先生方の御意見が反映できると思いますが、よろしゅうございましょうか。事務局、後で整理が少し面倒かもしれませんが、今の原則で個別の剤のときだけ略語の後に片仮名を入れるということで整理をお願いいたします。ありがとうございました。

そのほかにございますか。それでは、私のほうから少し質問があつて、9ページですが、実はこの薬物動態及び薬力学試験の冒頭の試験で6行目に「電気化学発光（ECL）イムノアッセイにより定量した」と書いてあるのですが、実は私はウエスタンブロットなどを実施する際、いつもECLキットを使っていまして、ケミルミの代表的な方法とは思うのですが、これは本当に電気化学発光で、それとは違うものなのか、あるいはECLを指しているかということと、もう一つは、ここで言うイムノアッセイというのは、例えばケミルミだったとしても、それはELISA法なのか、分子量も考えてウエスタンブロットなのか、あるいは全く別の方法なのかというところが若干はっきりしないので、せっかくお越しいただいているのであれば、その答えによってうまく、もう少しわかりやすく書ければ、参考にさせていただくというようなことで、お伺いをしてもしよろしいでしょうか。ありがとうございます。

では、ここについては後ほど申請者にお伺いするというので、大体ここまでの部分は御意見が出終わったかなと思いますが、次へ進んでよろしいでしょうか。ありがとうございます。

では、事務局、続きをお願いします。

○武内評価専門職 では、評価書の14ページの3行目から「2. 残留試験」でございます。本剤を用いた残留試験は実施されておられません。

6行目から、その残留性について申請者の考え方を記載しておりますが、牛の体内におけるペグボビグラスチム濃度は微量でありまして、現在その微量まで分析できる測定方法が確立されていないため、残留試験は実施されていないとしております。

12行目から、後ほど出てきますが、牛に対する安全性試験で、乳汁中の体細胞数が投与後のどの時点においても対照群と同様であることから、天然型のbG-CSF濃度に対してペグボビグラスチムの投与の影響はほとんどないと考察しております。

15行目から、薬物動態試験ですが、先ほど御紹介しましたように、血中の好中球数は皮下投与のときに速やかに上昇するという結果。ラットにおける試験からも示唆されるように、ペグボビグラスチムの投与においても好中球数の減衰に先立って血中濃度が低下すると考察しております。

残留試験自体は実施されていないのですが、22行目から（2）としまして、残留性の試算が申請者によりなされておりますので、御紹介させていただきます。

30行目からですが、牛由来の食肉中に本剤が全て残ったと仮定した場合でございます。注射部位を1 kg分と仮定して、そこに全量が分布するという仮定のもとに、その部分の筋肉をヒトが食べたときの試算でございます。例えば、成人ですと、35行目に書いておりますが、75 µg/kg体重の摂取量となるという試算がされております。

15ページの4行目から、今度は乳汁中に全てが残った場合という試算でございます。本剤の半減期が1週間程度ということで、1週間分の乳に対して全てのペグボビグラスチムが残ったときという試算をしておりますが、その場合ですと10行目、11行目あたりですが、成人の摂取量は0.34 µg/kg体重と試算されております。

15ページの上のボックスに書かせていただいておりますが、このような試算について、通常の残留試験に基づくものではありませんが、残留試験が行われていないということで、今、評価書に記載をしておりますが、こういう記載を残すべきかどうかという点は御議論をいただければと思います。

16ページの2行目から「3. 毒性試験」の項目でございます。

3行目から「(1) ペグボビグラスチム」に関してですが、そのものを用いた毒性試験の結果は報告されておられません。一方で、EMAは先ほどのバイオアベイラビリティが無視できる程度であるということから、毒性試験を求めておりません。

10行目から、ヒトのほうの剤を用いた試験について記載しております。

14行目から「①遺伝毒性試験」です。フィルグラスチムを用いた遺伝毒性試験が*in vitro*のAmes、染色体異常、*in vivo*の小核と行われておりまして、全て陰性の結果が出ております。これに対しての調査会の判断でございますが、19行目から、ペグボビグラスチムを用いた遺伝毒性試験は実施されていないものの、フィルグラスチムを用いた試験においては全て陰性であって、また、ペグボビグラスチムのほうは消化管内で分解され、バイオアベイラビリティも低いということで、*in vivo*での遺伝毒性の懸念は低く、生体にとって特段問題となる遺伝毒性を示さないと判断を記載させていただいております。

25行目から「②急性毒性試験」です。結果が次のページの表6でございますが、マウス、ラット、サルで各種投与経路でLD₅₀が求められておりまして、いずれも3 mg/kg体重以上ということになっております。

17ページ、9行目から「③亜急性毒性試験」です。具体的な結果は18ページの表をごらんください。いずれも皮下投与、静脈内投与ということで経口投与で行われた試験はございません。所見を右のカラムに書いておりますが、血液学的検査の結果であるとか、脾臓の

重量に対する所見であるとかがみられております。

18ページの3行目から「④生殖発生毒性試験」でございます。これはレノグラスチムを用いた試験になります。結果としましては、19ページの表8でございますが、これも先ほどの亜急性毒性試験と同様に、静脈内のみで行われておりまして、経口投与で行われた試験はございません。いずれについても脾臓の重量の増加といった所見が見られております。

19ページ、5行目から「4. 一般薬理試験」でございます。結果は20ページ、21ページの表に記載されておりますが、基本的には影響は見られておりません。1点だけ、21ページの最後から2つ目のカラムでございますが、ラットに対しての足の浮腫に対する影響ですが、白血球増加状態では足の浮腫率が増加したという結果が得られております。

一旦ここで切らせていただいて、御審議をお願いいたします。

○青山座長 ありがとうございます。

では、順に見ていきたいと思います。14ページの3行から「2. 残留試験」であります。実はペグボビグラスチムを用いた残留試験は実施されていないということが冒頭に述べられておりまして、6行目からですが、「申請者によると」に始まる7行目の記載です。「牛の体内におけるペグボビグラスチム濃度は微量であり、現在その濃度まで分析できる測定方法が確立されていないため、残留試験は実施されていない」と申請者がそのように説明しているということですが、このあたりについて、何か先生方、御意見はございますか。

小川先生、何かあれば。

○小川専門委員 専門ではないのですが、「牛の体内における」というのは、生体試料でははかれないという意味に読めてしまうのですが、そうではなくて、正常時の量という意味ですか。例えば、普通に使ったときははかれないという意味なのか、100倍を投与してもはかれないという意味なのか、言葉をもう少し補っていただけるとわかりやすいのではないかと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

事務局、このあたりは何か。私は分析の専門ではないのですが、ほかの化合物であれば、例えば、放射線標識をすればかなり微量でも測定できている部分があるので、何というか、そういう手はなかったのかなという全く単純な疑問があります。これも、それがなければ、どうということではないのですが、事務局にもそのあたりで明確なものがなければ、お尋ねしてもよいかなと私は思っていますが、どうでしょうか。

○武内評価専門職 先ほどの記載については、タブレットの参照1の概要という資料を見ていただきますと、その9ページの2-4、ペグボビグラスチムの乳及び牛組織への移行残留性という項目があるかと思いますが、そこの項目の中身を記載させていただいております。これ以上の詳細はわからないので、申請者に質問すべき点があれば、聞いていただければと思います。

○青山座長 ありがとうございます。ここの評価書に書いてある記載とほとんど変わらない

いですね。では、これは放射線標識をするというようなストラテジーがないかということの一つお伺いしてみたいと思います。

いきなり座長が冒頭から幾つかコメントをするようで申しわけないのですが、それに引き続く12行目からの記述が実は、私はよく理解できないところがあるので、先生方にもし教えていただければ御意見をいただきたいのですが、「安全性試験から、乳汁中の体細胞数（ほとんどが白血球）は、投与後のどの時点においても対照群と同様であることから、乳汁中の天然型bG-CSF濃度に対しpegボビグラスチムの投与の影響はほとんどないと考えられた」という、ここの部分です。

原理として、直接この化合物を分析することができないから、白血球の数の変化から、増えていけば上がっているだろうし、戻れば下がったのだろうと考えるのだということは理解できます。乳汁中で好中球が分裂、増殖するのであれば、このようなことが言えるのかもしれないですが、乳汁中にいる好中球は別に乳汁中で増えているのではなくて、移行しているだけだと思うので、乳汁中の好中球の数が変わらなかったからといって、乳汁中のサイトカインの量が変わらなかったのだという証拠にはならないような気が私はするのですが、私の理解に不足、誤解等はございますか。先生方はいかがお考えになりますか。つまり、ここの12～14行目の申請者の主張について、ちょっと理解しかねるというのが私の正直な感想です。

これも、だからと言って、許す、許さないということではございませんので、もし御承認をいただければ、確認をしてみたいと思うのですが、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

○石川専門委員 さかのぼるのですが、今の乳汁中の体細胞数のところで、12行目には「（ほとんどが白血球）」とあるのですが、同じ乳汁中の体細胞数という表現がすぐ前の段落にあります。そちらにあったほうがよいのかと思ったのが1点。

また、9行目に「しかし」というところと、すぐ後に「しかし、pegボビグラスチム濃度の測定はできないが」と否定が二つ繋がっています。濃度の測定はできないというのは上に書いてありますので、しかし、pegボビグラスチムは血中の好中球数及びほとんどが白血球からなる乳汁中の体細胞数に影響するから、そちらを測定すれば濃度を反映するというふうに、そこを先ほどの議論と、この後に質問をしていただく結果も踏まえて、そのような形にされると少しわかりやすくなるかと思いました。

○青山座長 ありがとうございます。

では、このあたりは申請者に質問をした後で、文章を整理するということにさせていただきます。

引き続き、この後の（2）以下で15ページに事務局からのお尋ねでボックスがあるのですが、要約すると実際には残留をはかっているないので、少し乱暴だけれども、ワーストシナリオということで、例えば、肉の場合は注射部位の周りに全ての物質が残ったとして、それを食べたときに最悪どれくらいになるか。あるいは乳汁移行の場合は、全部が100%そ

のまま乳汁に移行したと仮定して、どれくらいの期間をかけてそれをヒトが摂取したらどれくらいの摂取量になるかというような推計をしているわけですが、そもそもデータがないのだけれども、こういうことを記述することの是非と、あるいはこのようなまとめ方でよいかというような点について、先生方の忌憚のない御意見を伺いたいのですが、いかがでしょうか。自由に御発言いただいて構いません。

本当にワーストシナリオですが、それでやっても、これくらいという量は何らかの推計がないと後の議論に困るので、極めて極端ですが、私はこのようなシナリオに沿って、それでもマキシマムでこれくらいの残留量で、実質的には100%がそこにそのまま残るということはあり得ないので、それよりも低いですよという根拠になろうかと思うのですが、この点についてはこのようなまとめ方で、先生方は一応御了解をいただいたと考えてよろしいでしょうか。ありがとうございます。

そうしますと、肉の場合は値がやや高いのですが、乳汁移行について見ると、15ページの11行目、大人で0.34 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重、子供で1.01 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重程度がワーストシナリオであると。これは乳房炎の予防のための剤ですので、実際には、これを投与して、すぐに牛を食べてしまうということはないので、乳汁中のワーストシナリオがこれくらいであるということ的前提に、以後の議論をしていただければよいと御理解をいただきたいと思います。

どうぞ。

○石塚専門委員 事務局に確認ですが、今まで残留試験が実施されていない動物用医薬品では、どういう扱いをされていらっしゃいましたでしょうか。

○青山座長 事務局、お答えいただけますか。

○中村係長 机上配布資料を御用意ください。前回の審議でトリプトレリン酢酸塩という剤を審議いただいたのですが、こちらの剤では残留試験は実施されていなくて、こちらもFDAのワーストケースを想定した暴露評価等の記載をした経緯がございます。

○青山座長 ありがとうございます。ということで、ワーストシナリオはここで作ったわけではなくて、別の評価機関がワーストシナリオをつくって、推計値を出してくださったのを我々は追認したというような形です。今回のワーストシナリオは申請者がシナリオを書いたという点が若干違うのですが、十分にワーストというのは日本語がおかしいですね。最悪の事態は十分に考えられていると思われるということでよろしゅうございますか。

○石塚専門委員 はい。

○青山座長 ありがとうございます。

そうしますと、おおむね残留性については、このようなワーストシナリオに基づいて最大値がこの程度であると御理解をいただいて、毒性のところですが、まず遺伝毒性について、先ほど申し上げたとおり、これについてはrhG-CSFのデータがございます。遺伝毒性について、能美先生、石川先生、全体論として何かコメントをいただけますか。

○能美専門委員 こちらに書いてありますように定型的な試験が行われて陰性ということ

で、もともとがポリペプチドですので、遺伝毒性はないということはそうかなと思います。ただ、細菌や細胞に対してはそれなりに毒性が出ているというのは、ある意味、意外なところで、それがどういうものに由来しているのかはわかりませんが、ここに記載されているように、評価書にあるように遺伝毒性については問題となる物質ではないと私は考えます。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

石川先生、この点については大体同じでよろしいでしょうか。

○石川専門委員 はい。

○青山座長 ありがとうございます。

では、16ページの19行目からの我々専門調査会の結論として、生体にとって特段問題となる遺伝毒性は示さないと判断したということで、先生方、御了解をいただいてよろしいでしょうか。ありがとうございます。

引き続き、その後、急性毒性試験、亜急性毒性試験、生殖発生毒性試験が続いておりますが、これらについて、先生方から御意見がございましたら、お伺いしたいと思います。小川先生、島田章則先生、石塚先生、寺岡先生、一般毒性について何か御意見はございますか。

○小川専門委員 基本的には、この剤の薬効そのものだと思いますので、リーズナブルかと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

そのほか、毒性専門の先生方、何か特にコメントはございますか。石塚先生。

○石塚専門委員 剤に対する評価は全然異論ないのですが、PEGの毒性が後半の23ページに記載されているのですが、場所はこちらがよいのか、それとも毒性評価のほうがよいのかが迷うところでした。

○青山座長 ありがとうございます。

この点については事務局からお答えしますか。青山がよろしいですか。事務局でも大丈夫ですか。

○武内評価専門職 特段、記載場所にこだわりはないのですが、PEGのほうに関しては現時点で具体的な試験を書いているわけではないので、今この位置に書かせていただいておりますが、前に移すべきということであれば、そのようにさせていただきます。

○青山座長 ありがとうございます。

先ほどの議論に戻るようですが、評価するものがペグポリグリセリンで、PEG自体は分解産物というようなものですので、仮に分解したとしても、先に生理活性を持つリコンビナントの部分の評価をしておいて、その後に残り半分のPEGというか、不活性物質なのだけれども、付加体の部分については実は既に一定の評価が各国でなされているものですから、そういうつなぎで記載順を持ってきたということですが、こういう整理で読んでいた

だけるのであれば、このスタイルはそのままにさせていただけるとありがたいのですが、先生はよろしいですか。

○石塚専門委員 はい。

○青山座長 ありがとうございます。

きょうは渡邊先生が御欠席ですので、生殖発生毒性については青山から一言コメントさせていただきますと、医薬品のスタイルでの試験でありまして、もともとレノグラスチムですので、これは臨床では静脈内投与するということで、その経路で行っています。したがって、最も高いバイオアベイラビリティが期待できるのですが、それでも100 µg/kg体重/日まで少なくとも生殖発生毒性は得られていないということで、問題はないと思います。

その他、中枢系あるいは薬理作用等々について、20～21ページにかけて表にまとめていただいておりますが、このあたりもほとんどが影響なしというものであります。これらについて何か懸念するようなものがある、あるいはその他のコメント等がございましたら、どうぞ。

○小川専門委員 先ほど言葉が足りなかったかと思うのですが、薬効だから問題がないという意味ではなくて、こちらに記載されている皮下投与、静脈内投与で出てくる所見に関しては、そういった投与で起こってくることは問題ない。経口ではどういったことが起こるのかということは、特にここに記載がないのですが、この剤が経口で投与されたときには、そういった変化が起こらないということが、最初のところのどれくらい取り込まれるかという記載で説明ができれば、毒性としては問題はないということとっております。

もう一点、13ページに戻って申しわけないのですが、23行目の「各被験者の造血回復により特異的である可能性」という言葉がわかりにくいなと思って、原文が探せなかったのですが、言いたいことは、各被験者の造血能の回復に相関しているとか、依存しているということだと思いますので、原文と齟齬がなければ、そういった形でお願いできればと思います。

○青山座長 ありがとうございます。事務局。

○武内評価専門職 修正させていただきます。別件で1点補足ですが、ヒトの剤のレノグラスチムとかフィルグラスチムは臨床では皮下投与するものです。

○青山座長 ありがとうございます。失礼しました。実験が静注だったものですから静注するのかと思ってしまいました。正しくは皮下だそうです。

では、ここまでは合意いただけたと考えて、引き続き、事務局からお願いいたします。

○武内評価専門職 評価書の21ページの2行目「5. その他の試験」からお願いいたします。

3行目から「(1) 眼刺激性試験」ですが、ウサギに対して実験を行っておりまして、1例のみ結膜の発赤が見られております。

9行目から「(2) 皮膚刺激性試験」で、同じくウサギに対して行われておりますが、死亡、体重の変化等、特段所見は見られておりません。

16行目から「(3) 遺伝子組換えによる影響」でございます。ここに関しましては、本日御欠席でございますが、澤田専門参考人に御意見をいただいております、22ページのボックスの中に詳細にコメントをいただいておりますので、簡単に御紹介させていただきます。

遺伝子組換えを用いてつくられた動物用医薬品のガイダンスはないのですが、飼料及び飼料添加物の安全性評価の考え方というガイダンスがありますので、そちらに沿って考えればよいのではないかとということで、そこに記載されている①～③の判断基準に基づいて考えるべきであるというコメントをいただいております。特に今回に関しては①の組換え体由来の新たな有害物質が生成され、肉、乳等の畜産物に移行する可能性というところの懸念を考えるべきということで、大腸菌由来のタンパク質であったり、DNAの評価が重要であると御意見をいただいております。

具体的に、まずタンパク質に関しては企業が規格として定めている量がございまして、その量以下に管理されているという点。DNAに関してはWHOのTRSで推奨されているDNA量上限というものが10 ngと決まっております、その量に比べて極めて少量であるということで、タンパク質もDNAも極めて少量であることから遺伝子組換えによる懸念は無視できるというような御判断をいただいております。

22ページの3行目から「(4) 抗原性について」ですが、本剤を用いた抗原性試験自体は実施されておりましたが、内因性のbG-CSFとのアミノ酸配列の相同性が高いということで、抗原性を誘起する可能性は低いとされております。

23ページの5行目から書いておりますが、例えば、ヒトのアレルギー誘発性の有無を確認するためのデータベースの検索等も申請者のほうで行っております、そのようなアレルギーを誘発するようなアミノ酸配列は見つかっていないということでございます。

23ページの11行目から「ペグボビグラスチムの胃液中での分解性 (*in vitro*)」の試験でございます。人工胃液を用いまして、ペグボビグラスチムの分解性を調べておりまして、結果としましては18行目から大部分がペプチド鎖及びPEGの部分に分解され、アミノ酸配列が一部切れた分解物が残ったと考えられたということで、30分以内に分解されるとされております。

その下のボックス内で、申請者に、検出方法を確認しておりますが、回答としましては、紫外吸光光度計で214 nmのところを見ていますといただいております。

24行目から「(6) PEGの毒性について」でございます。PEGに関しましては、JECFAで既に評価が行われておりまして、分子量1万以下のPEGを用いた試験からNOAELがラットの混餌投与で得られております。そのNOAELをもとにADIが10 mg/kg体重/日と設定されております。今回使っているPEGが20 kDaということで、26行目あたりから書いておりますが、分子量に毒性が反比例するということも知られております。

24ページの2行目からですが、EMAのほうでも先ほどのJECFAの評価を追認するとされております。

24ページの5行目から「6. 微生物学的影響に関する試験」でございます。各種細菌に対してMICが測定されておりまして、どの細菌に対しても全く抗菌活性は示さなかったという結論でございます。

17行目から「7. ヒトにおける知見」ですが、ペグボビグラスチム自体はヒトにおける知見はございませんが、ヒトの製剤に関しては副作用等が調べられておりまして、最も高頻度に観察されたものは一過性の骨痛であったとされております。

25ページ、26ページが牛に対する安全性の試験二報でございます。どちらの試験も血液学的検査の結果、脾臓の重量の増加、病理組織学的検査の結果等々が調べられておりますが、どれもペグボビグラスチム自体の作用機序と一致するものであったり、周産期の移行期疾病に伴うストレスに関連する二次的なものであったりということで、ペグボビグラスチムそのものの投与による影響は特に見られておりません。

29行目から書いてある「(2) 安全性試験(牛) ②」のほうで、先ほどの残留試験の冒頭の乳汁中の体細胞数に関する記載の根拠になる試験でございます。こちらでも特に投与による異常は見られなかったとされております。

最後でございますが、27ページに「Ⅲ. 国際機関等における評価」を書いておりまして、2行目から「1. EMAにおける評価」でございます。バイオアベイラビリティが無視できる程度であるということから、毒性試験及びADIの設定はいずれも不要であるとされております。また、抗菌活性もないということで、微生物学的ADIも設定不要とされております。

11行目から「2. FDAにおける評価」でございますが、こちらでもEMAと同じ年に評価が行われておりまして、ADI及び残留基準の設定は不要という結論になっております。

以上、御審議をお願いします。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、ここの部分について議論をしたいと思います。

21ページに戻っていただいて、眼刺激性、皮膚刺激性については大きな毒性はないということ。

16行目の「(3) 遺伝子組換えによる影響」について、これは澤田専門参考人から22ページのボックスにあるようなコメントを頂戴しております。要約いたしますと、リコンビナントとはいえ、大腸菌由来のタンパクが〇〇%以下に抑えられていて、基本的に問題はない。抗原性を示すようなエピトープというかアミノ酸配列もなさそうであるということで、この点について特に問題はないというようなコメントをいただいております。このあたりにつきまして、先生方、何か御意見はございますか。よろしゅうございますか。

○能美専門委員 一つよろしいですか。これは大腸菌で発現させて、精製をして、その後にペグ化しているということなのですが、大腸菌由来のタンパクとかDNAは除去されているということなのですが、ポリペプチドといいますか、本体自体の純度。例えば、途中で短くなっているものとか、そうしたもののについての記載はないように思うのですが、その

点はどうなのかなというところです。wholeで結局、最終的に毒性試験を実施しているからということはあるのですが、本来、低分子であれば不純物は何%であるとか、不純物としてはこういうものが入っていますというような記載があると思うのですが、そういう点でこの標品について、どの程度の純度が確保されているものなのか。もし会社の方が来られるのなら、そこら辺を聞いてみたいなと思っております。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

今の点について、バリエーションの含量とか、あるいはそのものの純度とか、どこかに記載がなければ、お伺いしてみようと思うのですが、事務局、何か見つかりますか。

○武内評価専門職 今すぐに出てこないもので、質問していただけるとありがたいです。

○青山座長 では、お伺いすることにしたと思います。

そのほかに、このあたりまでで御意見はございますか。よろしいですか。

では、引き続き、23ページに移っていただいて、胃液中での分解性ということです。

○山添委員 その前に、抗原性ですが、4～7行目からの記載は、牛に対する抗原性のことを議論しているように思うのです。余りここでは関係のない話なのかなと。実際はこのものがヒトに対して抗原性があるかどうか、ここでの抗原性の論旨なので、次のページの5行目からのところが本来は前に来なくてはいけないのです。それが来て、それから実際は実施されていないけれども、8行目からのところで、レノグラスチムを見たときの結果があればよいので、上の4行は、本来は余り関係のない話かなと思います。

○青山座長 御指摘をありがとうございます。事務局、ここは座長預かりで修文させていただこうと思いますが、よろしいでしょうか。

○武内評価専門職 はい。

○青山座長 つまり、我々が議論すべきはヒトに対する抗原性であって、そのことをまず先に問題はないと述べた後で、入れるとしても、牛に対してもないというような形の書きぶりに修文したいと思います。ありがとうございました。

そのほか、ここまではよろしいでしょうか。小川先生。

○小川専門委員 特殊な例なのかもしれないのですが、24ページのヒトにおける知見で、22行目に、ほかの副作用の中でアナフィラキシーを含むアレルギー反応ということが記載をされておりまして、それは特別な患者さんであるというような記載があるのですが、意味合いがよくわからないところがありまして、もうすこし御説明をいただければ。こういうのがあったけれども、毒性学的には問題ないと。もちろん投与方法も違うというところはあるとは思いますが、タンパクを投与するという場合は、やはりアレルギー性に懸念がないということは言うておく必要があるかと思しますので、少しこの辺も説明をいただければと思います。

○青山座長 ありがとうございます。24ページの17行目からの「7. ヒトにおける知見」ですね。

○小川専門委員 はい。

○青山座長 鎌状赤血球貧血患者は日本には余りいらっしゃらないとは思いますが、症例報告として出ている以上、それなりの説明が、ということでしょうか。

○吉田委員 同じことを繰り返すのですが、EMAは最初の動態のところ、もうそれ以上は要らないとしていますが、うちはあるものは見ましょうというので、今、見ていただいているのですが、これはあくまでヒトで、かつ皮下投与した場合のことであって、今回はそれを乳房炎の予防として、あらかじめ投与した牛。乳房炎の牛は出荷できない。それを介して、あるいは肉をどうかということの御議論のときに、果たしてこの記載が要るかどうかということも含めて、御議論をいただいてもよいのかなというように思います。例えば、この中に、こういう投与であるが、ということをもう少し明確に書くということも一つではないかと思うのですが、いかがでしょうか。

○青山座長 ありがとうございます。

今の御意見で、ヒトの臨床で出てきた副作用について、全てをこと細かに書く必要があるかというような御指摘と思ったのですが、つまり、ごくごく特殊な遺伝子型で遺伝性疾患をお持ちの患者さんに薬効量を投与したときに副作用があったという、それは副作用情報には違いがないのですが、そのことと我々がこういう処置をされた牛由来の乳製品なり肉類なりを経口摂取することとつながるかということで、もしこの文章を削除してしまえば、むしろ小川先生が今おっしゃってくださったような質問も不要になる可能性もあるのですが、そのあたりは小川先生、いかがですか。

○小川専門委員 もう少し丁寧に書くか、懸念がないということが記載できればよいかなというところではあると思います。

○青山座長 ありがとうございます。座長で預らせていただいて、事務局と文章をもませていただきます。

石川先生。

○石川専門委員 ヒトにおける知見に関しては、日本で承認をされている医薬品の添付文書に副作用の情報が載っています。ペグボビグラスチムそのものではないわけですが、ヒトに対する実際の情報をぜひ見ていただければと思います。hG-CSFに関して、今、見るとアレルギーに関しては頻度不明となっていて、懸念はあるけれども、その報告はほとんどないとなっています。このようなヒト用医薬品の添付文書の情報も入れられれば、証拠となるのではと思います。

○青山座長 アドバイスをありがとうございます。では、そのようなことを含めて、事務局と少し文章をもませていただきます。

そのほか、ここの26ページ、27ページまででお気づきの点がございますか。

○石塚専門委員 先ほどの純度試験の件なのですが、参照P-1のほうには、ある程度、純度試験の詳細は書かれてあるのですが、もちろん企業の方がお越しいただいたときにお聞きいただくのはよいと思うのですが、参考までに試験方法等々は書かれてはあります。

○青山座長 ありがとうございました。事務局。

○武内評価専門職 御指摘のとおり、参照1、P-1の例えば2-24と書かれたページに原薬の判定基準一覧などが記載されております。ただ、この資料自体が全面マスキングなので、数値等についてはマスキングが必要になるかもしれないので、その点は御留意をいただければと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

もしこれでマスキングということは、評価書に盛り込むことはできないけれども、それなりの情報があれば、先ほどの能美先生の御疑問は解けるということですね。済みません、サポートついでに石塚先生、純度はどれくらいと考えればよいというような。

○石塚専門委員 純度自体は93%以上で出てはいるようですが、先ほどの質問は長さとか、短かったり、長かったりするようなものが何%、分子量がどのくらいの分布なのかということだと思います。それは書かれてはあるとは思いますが。

○青山座長 では、これにあるとは思いますが、かいつまんで説明してくださいということでお尋ねしてしまいませんか。

寺岡先生、お待たせしました。

○寺岡専門委員 それほど本質的なことではないと思うのですが、24ページの12～13行目までの文章が、微生物のことはよくわからないのですが、検討したと書いているのですが、結論がないのです。上の文章との関係もよくわからないので、これはまず必要なのでしょうか。正直に言って、このままだとわかりづらいと思うのですが、いかがでしょうか。

○青山座長 ありがとうございました。

事務局、御指摘どおりで、24ページの12～13行に「検討された」と書いてあって、検討した結果が何もない。そうであれば、いっそとってしまうということもあり得ると思うのですが、このあたりはいかがでしょうか。

○武内評価専門職 今の表記がわかりづらくて恐縮なのですが、6～8行目に書いてあるものが申請書の概要に書かれているもので、12～15行目がEMAの資料に書かれているものというだけの区分で分けていますので、御指摘のとおり、わかりづらいので、必要がなければ、12～13行目は削除でよろしいかと思いますが、いかがでしょうか。

○青山座長 ありがとうございます。

寺岡先生、12～13行を削除してしまえば、EMAは、抗菌活性を欠くことから資料の提出は不要と判断したというので意味は通ると思うのですが、いかがでしょうか。

○寺岡専門委員 そのとおりだと思います。

○青山座長 ありがとうございました。では、24ページの12～13行を削除ということで整理したいと思います。

そのほかに一とおり、先生方の御意見が出尽くしましたら、申請者への質問事項を整理したいと思います。よろしいでしょうか。今までの議論の中で申請者に伺うことが、大きく分けて三つほどあると思います。

一つ目は、相対的なバイオアベイラビリティが0.08%と算出されたというあたりについて、そもそもECLイムノアッセイはどんなアッセイですかというようなことと、そこから定量限界値だったと仮定をしての計算ですねというような確認ですね。このあたりが1点です。

二つ目に、残留試験が実施されていないことの理由として検出不能だとおっしゃっているのですが、例えば、ラベル化合物を使うというようなことはお考えでなかったですかと。これはどういうお答えでも、お考えを伺えれば、よろしいかと思います。もう一つ、乳汁中で好中球がふえるという前提で議論をしておられますかというような確認ですね。あるいはそうでないとしたら、この記載が、乳汁中の好中球の数が変わらないことが、乳汁中のサイトカインの量が変わっていないという根拠になり得ますかという点です。

三つ目が、先ほど能美先生から出ました、リコンビナントでつくったときに例えば、スプライシングバリエーションだとか、その他、分断したものも含めて、本当にこのターゲットどおりの分子量のもので何%くらいと考えればよろしいかという、その3点かと思います。先生方、これでよろしいでしょうか。

では、代表して座長から質問をさせていただくということでよろしいでしょうか。

では、申請者の方にお入りいただいでください。

(説明者入室)

○青山座長 どうもお忙しいところをありがとうございます。それでは、まずお越しいただきましたお二方、簡単に自己紹介をお願いしてよろしいでしょうか。

○説明者 本日は御審議をいただきまして、大変ありがとうございます。私どもは日本イーライリリー株式会社のエランコアニマルヘルス事業部でやっております。私のほうが開発全体を見ております〇〇と申します。

隣におりますのが、今回のペグボビグラスチムの開発の担当を主にやっております〇〇でございます。本日は〇〇のほうから御説明をさせていただきます。よろしくお願いいたします。

○青山座長 ありがとうございます。それでは、〇〇さん、5分くらいで、まずどのような目的で開発された製品であるかというようなことについて、簡単に御説明をいただいでよろしいでしょうか。

○説明者 では、今回御審議いただきますペグボビグラスチムを有効成分とする動物用医薬品について、概要を御説明いたします。

2ページ目をごらんください。本品はペグ化顆粒球コロニー刺激因子で、効能は周産期の乳牛の分娩後おおむね1か月以内の臨床型乳房炎の発症率の低下となります。図Aにお示しておりますように、乳牛においては分娩前後に新規感染が多く、図Bにお示しておりますように、分娩後の早い段階における臨床型乳房炎の発生率が高く、酪農現場において大きな問題となっております。分娩前後、すなわち周産期は乳牛の免疫機能が低下することが報告されており、本品は分娩予定1週間前と分娩日の2回、それぞれ1シリンジ分を投

与することにより、その免疫機能低下の回復を支援し、分娩後、最も問題となる乳房炎の発症を防ぐというものです。

次に3ページ目をごらんください。ペグボビグラスチムは遺伝子組換えにより作成された175のアミノ酸からなるタンパク質で、N末端にメチオニンを結合し、133番目をp-アセチルフェニルアラニンに置換し20 kDaのポリエチレングリコールをつけてペグ化した遺伝子組換え顆粒球コロニー刺激因子となります。牛の天然型のアミノ酸配列とは98%以上が相同となっています。

4ページ目を御覧ください。本品は顆粒球コロニー刺激因子であることから、その薬物動態は血中好中球数と連動し、好中球数の推移がその指標となります。G-CSFをペグ化することにより腎排泄が抑制され、主な代謝経路は好中球による分解となったことから、好中球数の増加により、ペグボビグラスチムの排泄を促すフィードバック機構が働くと考えられます。ラットのバイオアベイラビリティ試験において、2,500 µg/kg体重を経口投与した場合における血中濃度は定量下限未満で、検出されなかったことから、本品は経口吸収性がなく、生物学的に利用可能でないことが示唆されています。

5ページ目をごらんください。ここでは、本品投与による食品中のペグボビグラスチムの残留安全性を考慮する上での情報を示しました。先ほど述べましたように、本品はタンパク質製剤であり、経口投与では2,500 µg/kg体重でも活性がありませんでした。人工胃液を使用したシミュレーション試験も実施しており、本品を人工胃液とともにインキュベートすると30分以内に速やかに分解されることが示されています。また、ペグ化に使用しているポリエチレングリコールは医薬品や化粧品等で広く使われており、その安全性は高く、JECFAで評価したADIは一日当たり10 mg/kg体重となっています。これらを踏まえると本品の残留安全性は問題ないと考えられますが、さらに最悪を想定した場合の暴露量計算においてもヒトに対する危害を及ぼすような濃度にはならないことが示唆されます。

6ページ目をごらんください。ここでは、本品の使用対象動物と使用頻度に関する情報をお示ししております。本品は周産期の乳牛に2回投与する製品であり、投与するのは泌乳を目的とした乳牛であるため、その乳牛が食用に供されるのは分娩後の事故等による切迫と殺または繁殖障害等で次の泌乳期に使用しないと判断された場合となります。乳汁の出荷についても分娩後5日間は初乳ということで出荷停止期間となるため、6日目以降から食用に供されることとなります。乳牛は12～15か月で次の泌乳サイクルに入るため、1頭につき最大でも年間2回までしか投与されないこととなります。

最後のページをごらんください。ここでは諸外国における承認状況をお示ししております。米国、欧州を含めた28か国以上の国で承認されております。いずれの国においてもペグボビグラスチムについて残留基準値は設定されず、休薬期間も設定されていません。

以上、本品の概要について説明させていただきました。お時間をいただき、ありがとうございました。

○青山座長 どうもありがとうございました。的確にまとめていただいて感謝いたします。

2～3、私どもで少し御確認をさせていただきたいことがございますので、順に座長の青山から質問させていただきます。

まず一つ目の質問は、3ページにかかわるところだと思うのですが、恐らく申請資料等々を細かく探すと出てくることかもしれませんが、リコンビナントでこういったものを合成された場合に精製していく、あるいは精製された製品の中で、いわゆるターゲットどおりのアミノ酸配列を持ったもの以外に、可能性としてスプライシングバリエーションとか、あるいは途中で分断されたものがわずかとはいえ出てくる可能性があるのではないかと思います。最終的に今ここで製品化されたものについて、full lengthのタンパクの純度というような観点で行くと、どれくらいの純度のものと考えればよいかということをお尋ねしたいのです。

○説明者 こちらのほうは製品の規格あるいは原薬の規格のほうに入っております、一番最初にこの大腸菌を用いてつくるものですから、その中でbG-CSF、こちらのほうの純度ということをやっております。これについては多分98%とか、それ以上だと思いましたが、詳しいところは今回の資料の中には、ここにありますように、bG-CSF、これがペグ化したものとそれ以外のものを含みまして、95%以上ということになっております。

そのほかに、実際には、これはつくるときにはもう少し高いレベルになるのですが、その次にPEGをくっつけるということになりまして、PEGをくっつけたものが93%以上ということになっております。この2つで押さえているということなのですが、あとは実際に、これはつくった後すぐに凍結する形で保存するということになりまして、その凍結期間に関しましては、ほぼ問題なく安定なものであると。その後、実際に注射薬ということで調製するのですが、この調製をした後も注射液の中での安定性ということは確認されておまして、分解はほとんど起こらない。一部その類縁物質、酸化体等も入っているのですが、これはかなり低いレベルで抑えられているかなと思っております。

○青山座長 ありがとうございます。非常に詳しく説明をいただきまして、理解できました。

続いて、二つ目に少しお伺いしたいことがございまして、申請書類の中でバイオアベイラビリティについて、いろいろと御推論をいただいているところがあると思います。基本的には、ラットにペグボビグラスチムを単回で皮下投与されて、あるいは単回で強制経口投与されて、血清中の量をECLイムノアッセイで定量していただいていると記載がございましたが、1つはこのECLイムノアッセイの概要を簡単に教えていただくことと、我々が文章から推測したのは、このときの定量限界が46.9 ng/mLだけれども、全部、定量限界以下だったので、経口投与した場合は46.9 ngが存在したと考えて、その量と実際に検出された皮下投与の量との比が0.08%だったというようなことであろうと理解をしたのですが、それで間違いはないかということと、この2点について確認させていただいてよろしいでしょうか。

○説明者 まず、ECLイムノアッセイ法の概略について御説明させていただきます。これ

は捕捉抗体として、マウスの抗ペグ抗体、モノクローナルのIgM抗体を固相化した96ウェルマイクロタイタープレートに固相化しておりまして、そこに試験試料を加えてインキュベート後に洗浄し、ヒト抗bG-CSF抗体を添加して、さらにインキュベート後に洗浄し、サルフォタグ標識ヤギ抗ヒトIgG抗体を加えてインキュベート後に洗浄して、ECL検出緩衝液を加えて検出装置を用いまして、発光強度を測定しています。

○青山座長 いわゆるELISA法というような方法と考えてよろしいでしょうか。

○説明者 基本的な原理は近いものだと思っておりますが、ECLを使っているというところなんです。非常に感度が高いということが言われているということだと思います。

もう一つなのですが、御指摘いただきましたとおり、このものがLOQ以下の数値は用いられませんから、そうすると最大限であっても、そのレベルであると。それと皮下投与との間の比ということになっていると思っております。

○青山座長 ありがとうございます。この点についても非常に明確にお答えいただきまして、感謝いたします。

最後にもう一点だけ、残留試験が実施されていないので、かわって好中球のカウントからペグボビグラスチム濃度を推定するというような手法を用いておられる点について、念のためにお伺いしたいことがございます。一つは、例えば、この化合物は放射線でラベルして、牛なり家畜なりに投与して残留性を調べるというようなアプローチはされなかったか。あるいは、そうされなかった理由がもしあれば、お伺いしたいというのが1点。

もう一点は、申請資料を拝読すると、乳汁中のエンドジニアスなG-CSF量を直接的にモニターすることが困難なので、乳汁中に好中球等々の免疫細胞の変動が見られなかったことを根拠に、乳汁中でエンドジニアスなCSFの量は変化していないというような推測がされておられるのですが、実際に好中球は乳汁中で増殖するのですか。もしかするとそうではなくて、母親側でふえたものが乳汁に移行しているだけだとすると、乳汁中で細胞数が変わらなかったからといって、乳汁中のCSFの量が動いていなかったというのは、ちょっと論理の飛躍があるのかなと思って、少しそこを解説していただけるとありがたいということですが、よろしいでしょうか。

○説明者 最初の放射性同位元素を用いた測定ができなかったかというところだったのですが、ヒトのほうでは確かに実施されていると思うのですが、私どものほうで開発段階で非常に高価であるというところと、本当にそこまでやる必要があるのかというところ、あとは非常に難しかったというところの3点から、今回はそこまでのものをしなくても、他の周辺情報をもって十分証明できるのではないかと。あるいはそれ以上のところをやることによって、どこまで精度の高い分析ができるのかというところもありまして、今回は実施しておらないということのようです。

2番目ですが、好中球が乳汁中に出てきていないから、そのため乳汁中のbG-CSF量が上がっていないのではないかとこの部分ですが、まず、このbG-CSFに関しましては骨髄での刺激はもちろんです、辺縁系で例えば、血液中等に出ていない、辺縁系にとどまってい

る好中球を動員するというような作用があると思うのですが、そういった場合に、乳房炎等になった場合には、まず乳房局所での動員にはbG-CSFがかかわっているのではないかと。それは乳汁中あるいは乳房内において、そういった作用、細菌等の刺激ですね。それによって、そういったものが出てくるという可能性もあるのではないかと。

そういうのが全くなくて、血中のみから、そういったものが動員されるのだということになりますと、通常の乳房の炎症は全身にまで至らない炎症がほとんどでして、全身に至らない炎症の場合には敗血症に近いような形になりますので、その前に局所での防御にもbG-CSFがかかわっているのではないかとということからすると、これが上がっていないということは、bG-CSFが乳汁中に行っていないという証明になるのではないかと考えております。通常の乳房炎になりますと、血中のほうではなくて、まず乳汁中の体細胞が何百万という単位に上がりますので、そういった意味では反応性はbG-CSFに参与しているのかなと思っております。

○青山座長 ありがとうございます。非常によくわかりました。

これで一応、座長からお伺いしたい点は全てですが、先生方、よろしいでしょうか。

○山添委員 最後の確認ですが、この遺伝子組換えでできたもののときに、立体構造がほぼ均質になっているものを回収されているのだと思うのですが、それだけ確認をしたいのです。つまり、S-Sなどの巻き直しとか、結局、大腸菌でつくったものとナチュラルのものとは必ずしも一致しませんので、それは確認をされているのですよねということです。

○説明者 立体構造は確認していると聞いておりますが、あと、これは2か所で架橋をしておりますて、その部分で立体構造が保たれていると考えておりますので、そういった意味では、様々な形になっているとは考えておらないです。

○山添委員 わかりました。

○青山座長 ありがとうございます。よろしいでしょうか。

では、今日はどうもお忙しい中、ありがとうございます。

○説明者 どうもありがとうございます。失礼いたします。

(説明者退室)

○青山座長 それでは、審議に戻りたいと思います。非常に明快にお答えいただけているのではないかと印象を持ちました。一つ目の純度につきましては恐らくおっしゃっているとおりで、95%もしくはペグ化しても93%以上ということで、問題はなかろうと感じましたが、よろしいでしょうか。

○能美専門委員 そうですね。もしできれば、評価書の中に例えば、5ページの「I. 評価対象動物用医薬品の概要」とか、そういうところに、会社のほうでその数値を出すことに問題がないのであれば、ペグ化したものが95%以上とか、PEGが入っていないものとか、先ほど山添先生のほうからお話があったと思うのですが、酸化体が入っているので、多分システインのところ酸化されてしまって、そういうのがうまく立体構造をとれないものが何%とか、もし問題がないのであれば、そういうことを書いていただいたほうが、純然

たる100%のペグ化されたものだけを見ているわけではないのだという、そういうことは記載をされてはどうかと思います。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

では、事務局、これは預からせていただいて、申請書に書いてあることで問題がなければ、純度その他を少し付記するということできたいと思います。ありがとうございます。

2つ目の問題ですが、ECLアッセイにつきましても、基本的に私は大体理解できました。手法については特に問題はないと思います。バイオアベイラビリティの計算につきましても、私どもの推測どおりで、定量限界値があったとして計算をしたということを明快にお答えいただきましたので、この点についても後の議論は十分にできるお答えだったと思っています。

三つ目の残留試験につきまして、おおむね予想どおりのことで、非常に難しい、あるいは経済的な問題ということで御説明をいただきました。私が乳房炎のときの好中球の動態等々を知りませんでしたので、そこから類推すると乳汁中に好中球がふえていなければ、このサイトカイン自体もふえていないと考えるのだという根拠は一とおり理解できたように思います。もしかすると、評価書の文言にその説明を簡単に入れられるものだったら、補ったほうがよいかもかもしれません。

○島田章則専門委員 時間的なこともあったので、質問しなかったのですが、病理総論的に考えると、サイトカインは炎症巣でつくられて、それが血管内細胞からつくられたりして血中に入って、骨髄で幹細胞などを刺激して、それが血中に血中循環プールがふえる。それが、接着因子が発現したり、走化性因子の濃度勾配によって、もし乳房に炎症があれば、物すごいスピードで入ってくる敗血症のような状態にならないような状態のときに、先ほどの何百万もふえるというのは確かにあり得るのですが、先ほどの御説明だと、そういう骨髄で刺激されてふえるほかに、乳房の中でサイトカインが産生されて、そこで好中球もふえる。それで、そのサイトカインの量も好中球の数が相関するのではないか。そういう御説明だと思うのですが、病理総論的に考えると、好中球は骨髄以外では分裂増殖しない。標本を見ていても血管外に病巣で好中球はふえていないので、結論から申しますと、乳汁中に細胞がふえている、ふえていないというのは、乳汁中にサイトカインがあるかないかということの指標にはならないと私は思います。

○青山座長 ありがとうございました。

この記載は別になければいけないものではないので、曖昧であれば、削除も考えてよいかと思うのですが、どうぞ。

○吉田委員 私は、必ずしも骨髄ばかりではなくて、リザーバーというか、組織内のもあると思うのです。今、座長がおっしゃるようなそういうこともあるので、必ずしも敗血症を起こすようなことがあった結果の乳房炎でないということは、むしろ獣医の先生のほうがよいのかもしれないですが、というように思っていますので、ただ、本質は残留のとこ

ろなので、そこは文言は適宜修正していただければと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

ここで申請者がおっしゃっているのは、投与したものではなくて、内在性のCSFも動いていないのだということですが、そんなことはどうでもよいではないかという気が私はするのです。したがって、科学的に曖昧な点が残って結論を下しにくいのであれば、ここのセンテンス、14ページの12～14行目までは削除してしまうというのが最もよいのではないかと私は考えますが、そのような方向で如何でしょう。

○島田章則専門委員 ここも表現がわかりにくかったのですが、このすぐ下に血中のG-CSF濃度という表現はあるのですが、乳汁中の天然型云々というところは、乳汁中にはG-CSFは残留していないということを言いたいのかと思ったのですが、それが何か、天然型bG-CSFに対してペグボビグラスチム投与の影響はほとんどないというのはどういう意味か。要するに乳汁中には、この剤は移行しないのだ、ないのだということを言いたいのだったら、そういうふうに記載をしたほうがよいかと思ったのです。

○青山座長 ありがとうございます。

ここは、実は私も日本語の意味がわからないということでお尋ねをしたのですが、座長に少し預らせていただいて、天然型が残る、残らないというのは多分意味のない議論なので、もう一度本文を読んで、整合性がとれるような形で修文をしたものを先生方に後ほど御意見を伺うということにさせていただきたいと思います。ありがとうございました。

では、最後の食品健康影響評価の説明を事務局からお願いいたします。

○武内評価専門職 では、28ページをお願いいたします。2～5行目にペグボビグラスチムそのものの説明を書かせていただいております。

6行目からが、ラットを用いた薬物動態及び薬力学試験での先ほども御議論いただいているバイオアベイラビリティが0.08%であり、無視できる程度であったと記載しています。続きから、ラット及び牛を用いた薬力学試験において、皮下投与では好中球数の増加が見られるものの、経口投与では増加は認められないという記載をしております。

14行目からですが、遺伝毒性に関する記載を遺伝毒性のまとめと同じ形で記載させていただいております。

19行目からですが、経口投与で行われた試験はないけれども、人工胃液で30分以内に分解されるということを書かせていただいて、22行目から、そのまとめとして、ヒトの胃内で短時間で分解されるということから、経口投与による毒性学的及び薬理学的影響を考慮する必要はないとさせていただいております。

最後に結論としましては、25行目からですが、ADIを特定する必要はないとしております。

御審議をよろしく申し上げます。

○青山座長 ありがとうございました。

私の不手際で少し時間が押して申しわけございませんが、結論の大事なところです。先

ほどの申請者の御説明を伺って、一応、バイオアベイラビリティが0.08%であるということは、その前提で議論してよいと判断できると思います。そこから行きますと、毒性試験で少なくとも経口投与よりは感度の高い皮下もしくは静注でもほとんどが際立った毒性は出ていない。人工胃液を用いたものではあるのですが、そのデータから見ると30分以内に消化分解されることがほぼ間違いないと考えられる。

以上の結果から、この化合物については経口投与による毒性学的及び薬力学的影響を考慮する必要はないと我々は考えるということですが、この点について、先生方、御意見あるいは御異論はございますか。

もしこれで同意いただければ、最後の結論が25～26行ですが、「以上より、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、PEGボビグラスチムについては、ADIを特定する必要はないと判断した」ということになります。

○山添委員 さきほどの0.08%ですが、やはり数値が出るのは気になると思うのですが、言葉を足すとすれば、定量限界値を用いて計算されたバイオアベイラビリティは0.08%であり、無視できると考えたというほうがよいのではないかと思います。これが明確な数字ではないので、定量限界値を用いて算出したバイオアベイラビリティと書けるのならば、そう書いたほうがよいかなと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

あくまでもワーストシナリオであって、その根拠は定量限界値、つまり定量されていないけれども、定量限界値であったということをきちんと書くということでもあります。

○宮田専門委員 今のところに関係するのですが、少なくとも0.08%以下で、0.08%ではなくて、「以下で」という文字を入れたほうがよいと思います。

○青山座長 では、定量限界値を用いて算出したとしても0.08%以下であり、というのはいかがでしょうか。

○山添委員 はい。

○青山座長 ありがとうございます。

では、事務局はそのような修文をお願いします。

○武内評価専門職 承知しました。1点提案ですが、EMAのほうではless than 0.1%と書いてあるので、そのような書き方でもよいかなとも思いますが、いかがでしょうか。0.08%という明確な数字を使わずに、0.1%未満というような。

○山添委員 要は定量限界値を用いてバイオアベイラビリティを計算すると0.08%と算出されたというだけの話で、事実は事実なのだと思います。大事なのは、経口吸収は無視できると考えた我々が判断するかしないか、そこなのだと思います。

○青山座長 事務局、ありがとうございます。でも、ここは0.1%でも0.08%でも、その数字自体というよりは、それがどういうたぐいのものかということに補うということできましょう。

どうぞ。

○舞田専門委員 19行目からのパラグラフに関連して、要は残留試験が行われていないということに対するコメントを少し入れておいたほうがよろしいかなと思います。残留試験は行われていないのだけれども、この調査会としては特段それが食品健康影響評価に影響を及ぼすものではないということを明記しておいたほうがよろしいのではないかと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

それはおっしゃるとおりかと思いますので、これも座長で文案を考えさせていただいてよろしいでしょうか。では、残留試験はないけれども、そのこと自体が問題にはならないという趣旨のワンセンテンスぐらいを考案したいと思います。

その他はよろしいでしょうか。では、幾つかの文言の修正がございますが、ペグボビグラスチムに係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、結論として、ペグボビグラスチムについてはADIを特定する必要はないとすることが適当と考えられるということで、資料2をもとにして報告書を取りまとめたと思います。専門委員の先生方には、後ほど修文案等々をお送りいたしますので、適宜御意見をお伺いしたいと思います。よろしくお願いいたします。

では、事務局、そのように作業をお願いいたします。

○武内評価専門職 承知いたしました。本日御意見をいただいた内容について、座長と御相談をさせていただきつつ事務局で内容を修正し、また先生方に御確認をいただきたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

その後、本案については委員会に報告後、意見・情報の募集の手続をいたします。意見募集で寄せられた意見への対応につきましては、事務局で内容を取りまとめさせていただき、必要に応じて改めて調査会にお諮りしたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

○青山座長 ありがとうございます。

では、引き続き、議事2の「その他」に入りたいと思いますが、事務局は何かございましょうか。

○高橋課長補佐 特にございません。本日はどうもありがとうございました。

次回の調査会は日程調整ができ次第、改めて御連絡を差し上げますので、よろしくお願いいたします。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、これで本日の議事は全て終了いたしました。どうも御協力をありがとうございました。閉会といたします。

(了)