

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第237回) 議事録

1. 日時 令和2年10月12日(月) 9:59～11:14

2. 場所 食品安全委員会 中会議室及び小会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品(トロメタミンジノプロストを有効成分とする牛の注射剤(動物用プロナルゴンEZ注射液))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、須永専門委員、寺岡専門委員、中西専門委員、能美専門委員、
宮田専門委員

(食品安全委員会)

山本委員、吉田緑委員

(事務局)

小川事務局長、鋤柄次長、石岡評価第二課長、矢野課長補佐、一ノ瀬専門官、
永田専門官、植木係長、松田技術参与、岩崎係長

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請(令和2年10月12日現在)

資料2 (案)動物用医薬品評価書「トロメタミンジノプロストを有効成分とする
牛の注射剤(動物用プロナルゴンEZ注射液)」

6. 議事内容

○青山座長 皆さん、おはようございます。

定刻よりほんのちょっと早いのですが、先生方、おそろいになられたようですので、ただいまから、第237回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

久しぶりの対面会議ですので、ぜひよろしく願いいたします。

本日は、島田美樹専門委員、下地専門委員、辻専門委員、山本専門委員の4名が御欠席

ですので、11名の専門委員で議論を進めたいと思います。

本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元に第237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、そちらを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、資料等の確認をお願いいたします。

○矢野課長補佐 座長、ありがとうございます。

今、座長より御紹介がありましたとおり、今回から対面に戻すところなのですが、本年4月以降、回数に数えますと4回にわたりましてオンラインで動物用医薬品専門調査会を開催してきたところです。9月14日付の食品安全委員会事務局長からの事務連絡にてお知らせいたしましたが、10月12日、つまり、本日から、感染防止策を徹底しながらではございますが、対面での専門調査会の開催に戻す運びとなりました。

動物用医薬品専門調査会の事務局担当は、本年4月以降、第二課長である石岡を含めまして、ほぼ全員が変更となっておりますので、皆様に初めて対面でお会いし、御挨拶ができたこと、大変うれしく思っております。

対面会議開催に際しましては、新型コロナウイルス感染症の防止策を事務局としてしっかりと講じていく所存でございます。

簡単に事務局の取組を一部紹介させていただきますと、現在使用しております会議室及び使用器具は事前に消毒させていただいております。皆様には、会議室に入室する際に検温及び手指の消毒をお願いいたしましたが、当然、スタッフも同様に検温及び消毒を行っております。

また、皆様に事前にメールで送付いたしました留意事項、具体的には過去2週間海外に行った者、濃厚接触者、具合の悪い者に該当するスタッフもございません。

会議室を十分換気するとともに、皆様には、1メートルから2メートル以上の間隔を空けて着席いただいているところでございます。

新型コロナウイルス感染症予防のため、事務局から参加者の皆様にお願いがございます。

会議中ですが、マスクの着用をお願いできればと思います。

また、一度会議室を出た場合は、御面倒ではございますが、入室前に再度手の消毒に御協力をお願いいたします。

最後に、ないことを願っておりますが、調査会開催後2週間以内に新型コロナウイルスに感染した、または濃厚接触者になった場合は、速やかに事務局まで御連絡を頂戴できれば幸いです。

以上が注意事項となります。

では、議事の確認をさせていただきます。

本日の議事は、「動物用医薬品（トロメタミンジノプロストを有効成分とする牛の注射剤（動物用プロナルゴンEZ注射液））に係る食品健康影響評価について」及び「その他」になります。

本日の調査会ですが、資料が特定のメーカーから提供されたものであり、審議内容によ

って当該企業の知的財産等が開示されるおそれがあることから、非公開での審議とさせていただきます。

次に、資料の御確認をお願いいたします。

本日の議事次第、委員名簿の 1 枚紙。それから、資料 1 と 2 は議事次第に記載されているとおりです。このほかに机上配布資料を 2 種類準備しております。御審議の参照資料等はタブレットをお一人 1 台ずつお配りしているところでございます。

不足の資料等がございましたら、事務局にお知らせください。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

先生方、資料は大丈夫でしょうか。

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報告をお願いいたします。

○矢野課長補佐 専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認したところ、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でした。

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。

それでは早速、議題（1）「動物用医薬品（トロメタミンジノプロストを有効成分とする牛の注射剤（動物用プロナルゴンEZ注射液））に係る食品健康影響評価について」に入りたいと思います。

では、事務局から説明をお願いいたします。

○矢野課長補佐 評価に入る前に、簡単に私のほうから背景を説明させていただきます。

今回御審議いただきますのは、動物用プロナルゴンEZ注射液という製剤になります。製剤の背景については後ほど事務局より説明をさせていただきます。

恐らくこれを審議するに当たって、2点ほど大きい疑問が出てくるかと思います。まず1点目、なぜ類似製品が存在するのに調査会において審議を行うのか。そして、2点目、なぜ成分の評価書が存在しないのか。この2点に関しまして、簡単に背景を御説明させていただきます。

まず1点目なのですが、動物用プロナルゴンEZ注射液にはほぼ同様の有効成分と添加剤より構成される類似の製剤、プロナルゴンF注射液というものが存在いたします。プロナルゴンF注射液は既に市場に流通しておりまして、動物用プロナルゴンEZ注射液はこのプロナルゴンF注射液の有効成分の濃度を高めて投与量を少なくしたものです。結論といたしまして、最終的に牛に入る有効成分の量に変化はございません。

通常、このように既に市場に流通している薬剤とほぼ変わりのないような薬剤について

企業より承認申請があった場合は、本調査会において審議をお願いするというケースはまれです。これはなぜかと申しますと、既に承認されている薬剤については、食品安全委員会において評価済みであることが多いこと、そして、承認申請に際して提出される追加のデータがADI等の既存の評価結果に影響を与えるケースが少ないからです。このような類似の薬剤について評価申請がなされた場合は、食品安全委員会事務局において、今申し上げた観点から、平成21年になされた食品安全委員会決定に基づいて、調査会において審議をする要否を判断しているところでございます。

では、なぜ今回これに該当しないかという点、プロナルゴンEZ注射液の類似製剤でありますプロナルゴンF注射液につきましては、その承認が食品安全委員会の設立前でありまして1976年となっております。そのため、一度も有効成分または製剤の評価を食品安全委員会で実施したことがございません。これが一番の理由となっております。

したがって、先ほど御紹介いたしました委員会決定の適用を受けず、専門調査会にて評価を行う運びとなっております。

もう一つの疑問点、なぜ成分の評価書が存在しないのかという点についても御説明いたします。動物用プロナルゴンEZ注射液の有効成分はトロメタミンジノプロストになります。こちらは体内で速やかに天然型のホルモンでありますPGF_{2α}となりまして、投与されたものと体内に生成されたものの区別がつかなくなります。このため、厚生労働省は基準値を設けず、食品に通常含まれる量を超えてはならないという規格を適用しているところです。今のところ、この規格を変更する予定は厚生労働省にはございません。したがって、厚生労働省から有効成分の評価要請はなされておらず、農林水産省からの製剤の評価要請に基づきまして製剤の評価書案を作成し、皆様のお手元にお届けした次第です。

少し込み入った背景で大変恐縮ですが、恐らくこの2点は評価をするに際して疑問を持たれる先生も多いのではないかと思います。事前に御説明をさせていただきました。

では、背景とは異なり、評価書自体はシンプルになりますので、担当より評価書案の説明に移らせていただきます。

お願いします。

○植木係長 それでは、評価書案について御説明いたします。

資料2をお手元に御用意ください。

まず全体に係ることとして、コメント照会でお送りしました評価書から修正がございました。宮田委員からジノプロスト及びPGF_{2α}の使い分けについて統一性が認められないという趣旨のコメントをいただきまして、医薬品としてのPGF_{2α}の名称がジノプロストなのですが、ジノプロストの方をPGF_{2α}として統一させていただきました。また、事務局の修正といたしまして、本文中の略語の記載を整備させていただきました。

以上の修正につきましては、評価書が読みづらくならないように、修正履歴を残さず反映させております。そのほかの修正箇所につきましては、修正履歴を残しておりますので濃い赤字になっております。

詳細な修正内容につきましては、説明の流れに沿って随時お伝えさせていただきたいと思っております。

それでは、評価書案について、まずは開発の経緯まで御説明させていただきます。

2 ページの＜審議の経緯＞を御覧ください。

本年 9 月に農林水産省より製造販売承認に係る食品健康影響評価の依頼があったものとなっております。今回初めて御審議いただく製剤です。

4 ページの評価対象動物用医薬品の概要をお願いいたします。

本製剤の主剤はトロメタミンジノプロストです。化学構造をお示ししておりますが、こちら、石川委員からコメントをいただきまして、化学構造を差し替えておりますので、御確認をお願いいたします。

9 行目からの効能・効果、14 行目からの用法・用量は記載のとおりとなっております。

5 ページを御覧ください。

5 ページの 1 行目から添加剤となっております。保存剤、pH 調整剤及び溶剤が含まれております。詳細は後ほど御説明させていただきます。

8 行目から開発の経緯及び使用状況となっております。本製剤の有効成分であるトロメタミンジノプロストは $\text{PGF}_{2\alpha}$ とトロメタミンを結合した塩で、遊離型の $\text{PGF}_{2\alpha}$ として体内に吸収された後、黄体を退行させ、プロゲステロン分泌を低下させます。

トロメタミンジノプロストを主剤とする動物用プロナルゴン F 注射液は、1976 年に承認されており、国内で広く使用されております。本製剤はこのプロナルゴン F 注射液を高濃度にしたもので、投与量以外は有効成分の投与量も含め、牛に対するプロナルゴン F 注射液の承認内容と同じとなっております。また、プロナルゴン F 注射液については、食用に供する畜体の休薬期間が 1 日と設定されております。

また、5 ページ 24 行目に修正がございます。こちらは「本製剤」と書いてありましたが「動物用プロナルゴン F 注射液」と修正させていただいております。

28 行目から合成類縁体について記載しております。成分については、いずれも適切に使用される限りにおいて、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できる程度とされており、残留基準値は設定されております。また、製剤につきましては、2 つの剤が承認されております。

こちらの参考文献につきまして、コメント紹介の際には別添とさせていただいておりましたが、参考文献の中に組み入れさせていただいております。

次に、6 ページの 13 行目から、海外での承認状況につきましては記載のとおりとなっております。また、15 行目ですが、「 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 」と記載していたのを「トロメタミンジノプロスト」と修正させていただいております。

トロメタミンジノプロストの MRL は日本でも海外でも設定されておりましたが、EU では ADI を設定した上で MRL の設定はしないとしております。

一度ここで説明を終わりたいと思います。

○青山座長 どうもありがとうございました。

先生方、今回の議論には若干疑問があったかもしれませんが、ここにつきましては、冒頭に事務局が説明してくださったとおりです。もともとこの剤は1976年に動物薬として承認されていて、当時、食品安全委員会は存在しなかったので、承認薬ではありますが、食品安全委員会では議論したことがないということで、いきなり原体ではなくて製剤の議論を先生方に御確認いただくということになりました。

それから、この有効成分は天然成分であるプロスタグランジンF2 α そのものでありまして、先ほどの事務局の説明によると、厚生労働省は特に基準値を設けず、食品中の濃度が通常の食品と同等であることを保証できればよいとされているということです。

このような背景の下に、ただいま、事務局から御説明をいただきました。

最初に評価書案をお送りしたところから、一番大きなところは、宮田先生から、薬としての名称であるジノプロストというものと、天然成分であるプロスタグランジンF2 α と、薬を指したいのか、そうではなくて天然物を指したいのかというところで、若干言葉の使い分けがはっきりしないというような御指摘がありましたので、先ほどの説明のとおり、生理活性物質であるPGF_{2 α} そのものを指したいところは英語書きでPGF_{2 α} と記載しました。一方で、薬としてのジノプロストという名称は用いず、PGF_{2 α} と記載を統一しました。

宮田先生、大体御指摘に沿って、全体を通して整合性を取ったつもりですが、いかがでしょうか。

○宮田専門委員 結構です。そういう趣旨で質問させていただきました。

○青山座長 ありがとうございました。

では、ここについては、先生方は御了解いただけたと思います。よろしゅうございましょうか。

どうぞ。

○石川専門委員 1点お願いします。

構造でコメントさせていただいたのですが、4ページの3行目でPGF_{2 α} としていただいたので分かりやすくなったと思うのですが、ここに主剤の遊離型と書いてあって、今、修正していただいたので、ジノプロストとPGF_{2 α} の関係が分からなくなってしまった気がするのです。

次の5ページの9行目では、トロメタミンジノプロストはPGF_{2 α} をトロメタミン塩としてと書いてあるので、ジノプロスト自身の定義について、残念ながらわからなくなってしまうと思います。例えば、一番最初の主剤のところに主剤はトロメタミンジノプロストであるとあって、そこに主剤の遊離型としてPGF_{2 α} と3行目に説明があるのですが、この辺り、どこかにジノプロストという名称、ジノプロストはPGF_{2 α} のことを指すというコメントか、脚注を入れていただくのはいかがでしょうか。

○青山座長 御指摘ありがとうございました。趣旨はよく理解できます。

では、要するに、PGF_{2 α} が薬としての名称になるとジノプロストですということが分か

るように脚注を付したらと思うのですが。

○石川専門委員 そうですね。

○青山座長 そうすると、脚注はそのように書くとして、どこにルビを振りましょうか。構造式のPGF_{2α}のところにでも振りますか。

○石川専門委員 はい。後ろだと格好もよくないので、括弧書きの遊離型の後に脚注を入れていただいて、一番下に別名ジノプロストと。局方で言うのと逆なのですけれども、いわゆる医薬品のジノプロストと同じものであるとかと書いていただければ、その後は全く問題ないと思います。

○青山座長 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。3行目と4行目の間にPGF_{2α}とあって、分子式があって、その下に（主剤の遊離型）とあるのですが、この括弧の次に1番と入れて、下に脚注としたいと思います。

ありがとうございました。

そのほか、何かお気づきの点はございますでしょうか。

どうぞ。

○石塚専門委員 内容ではなくて体裁の問題で恐縮なのですが、脚注のところに文献だけ載っているものがあるのですが、申請資料概要の中で引かれていたものが抜き出されて書いてある箇所が幾つかあるのですけれども、これは普通に参考文献に回さずに脚注に抜いたほうがよかったでしょうか。細かい点なので、事務局のほうで御検討いただければと思います。

○青山座長 石塚先生、例えば4ページの7行目に（参照1）とあって、その次に赤字で「申請資料概要（非公表）p.1-1」と書いていますよね。こういう記載のことを御指摘ですか。

○石塚専門委員 5ページの2と3なのですけれども、脚注の内容というよりは参考文献が書いてあるだけかなと思いましたので、脚注は結構注意しなければいけないことが書いてあるかと思ったので。

○青山座長 御指摘の意味、理解いたしました。

事務局、どうですか。

○矢野課長補佐 御指摘ありがとうございます。

おっしゃるとおり、今、5ページの2と3を見ておりますが、2に関しましては具体的なページ数が書いてあるので少し有益かなと思いますが、3に関してはページ数も書いておらず、恐らく全く参考文献と変わりはないのかなと。

御指摘を真摯に受け止めまして、うちのほうで体裁を整えさせていただきます。ありがとうございます。

○青山座長 ありがとうございました。

それでは、ここは座長でお預かりいたしまして、脚注1についてはいいとしても、2と

3は参考文献に入れられるのであればそうしたいと思います。

どうも御指摘ありがとうございます。

そのほか、先生方、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

では、引き続きまして、事務局から、次の安全性に係る知見の概要から説明をお願いいたします。

○植木係長 6 ページ23行目から安全性に係る知見の概要となっております。

主剤から添加剤まで御説明させていただきます。主剤のトロメタミンジノプロストは、PGF_{2α}のトロメタミン塩であり、投与後、すぐに遊離型PGF_{2α}として吸収され、代謝、排泄されます。また、PGF_{2α}はプロスタグランジン類の一種であり、体内に自然に分布しているものとなります。

7 ページを御覧ください。

EUではトロメタミンジノプロストのADIが設定されておりますが、残留性がなく、PGF_{2α}が天然成分であることからMRLは設定しておりません。日本では、ADIは設定しておらず、MRLも設定されております。なお、評価書には記載しておりませんが、PGF_{2α}については食品に自然に含まれる量を超えないことという規格が適用されております。プロナールゴンF注射液の休薬期間である投与1日後には、PGF_{2α}の組織中濃度は投与していない牛と同程度まで減少することが分かっております。

7 ページの11行目からばく露量について記載しております。EMEAが設定したADIを下回ることが推定されております。こちらですが、赤字になっておりまして、「提出資料によると、」と追記をさせていただいております。また、参照に提出資料を追加させていただきました。

16行目からPGF_{2α}と塩を構成するトロメタミンについても評価を記載させていただいております。こちらは食品安全委員会において動物用ワクチンの添加剤として評価されておりますが、食品安全委員会の評価の元となっているEMAの評価も追記させていただきました。

また、石川委員から修正をいただいております、7 ページ17行目の「緩衝成分」を「緩衝剤」と修正しております。

以上のことから、主剤については、動物用医薬品として適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの影響に与える影響は無視できると程度と考えたとまとめさせていただいております。

8 ページを御覧ください。

2 行目から添加剤となっております。本製剤の添加剤には、保存剤、pH調整剤、溶剤が使用されております。保存剤、pH調整剤につきましては、食品安全委員会により動物用ワクチン添加剤として海外の評価を元に評価済みとなっておりますので、赤字の部分、食品安全委員会による評価についてを追記させていただいております。

また、石川委員から御指摘いただいて、3 行目のところ、「本製剤には添加剤として」

となっていたのを、「本製剤の添加剤には」と修正させていただいております。

以上のことから、添加剤はヒトへの健康影響は無視できる程度ということでまとめさせていただきました。

座長、こちらで一旦説明を終わらせていただいてよろしいでしょうか。

○青山座長 結構です。どうもありがとうございました。

それでは、安全性に係る知見の概要で、主剤と添加剤について通して議論したいと思います。

6 ページの23行目からです。主剤についてはPGF_{2α}にトロメタミン塩を添加して水溶性を高めた構造ということで、トロメタミン塩というのはいわゆるトリスですね。通常ですと主剤について別途リスク評価がなされているので、その説明を書く部分ですが、今回の場合はそういった評価書が食品安全委員会に存在しませんので、少し詳しくに生物学辞典の記載あるいはその他の論文を含めて7 ページまで記述しております。

いずれにいたしましても、これらは天然成分であって、後に薬物動態以下で少し出てまいります。ちょっと前取りしまして、24時間以内に無処置の動物と同程度の体内濃度になることを記載しております。添加剤についてはただいまの御説明どおりで、いずれも評価済みの物質ですので問題はないという結論にしております。

この辺につきまして、字句を石川先生から御指摘いただいて一部修正させていただいた点と、申請者資料を参考文献として挙げさせていただいたという点が最初のドラフトと異なる部分であります。

これらにつきまして、先生方、何か追加のコメントあるいはお気づきの点がございましたら、どうぞ御遠慮なく御指摘ください。いかがでしょうか。

大体通して読んで自然な文章になっておりますでしょうか。

せっかく御指摘いただいたので、石川先生、大体こんなような文章で大丈夫でしょうか。

○石川専門委員 はい。

○青山座長 ありがとうございます。

それから、今日、青木先生はお見えですね。儀式のようで申し訳ございませんが、一応添加剤等について一言御確認いただけるとありがたいのですが、いかがでしょうか。

○青木専門委員 こちらの記載でよろしいかと思っています。

○青山座長 ありがとうございます。

では、先生方、ここの部分はこのような記載でよろしいという御判断と理解してよろしいでしょうか。

石塚先生、どうぞ。

○石塚専門委員 1 か所だけ確認なのですが、6 ページの29行目のPGF_mというのはmetaboliteのmとは違うのですか。こういう化合物があるのか。

○青山座長 6 ページ29行目で代謝産物15-keto-13,14-dihydro-PGF_{2α}に速やかに代謝された後のtetranor PGF_mという言葉ですか。

○石塚専門委員 はい。

○青山座長 事務局。

○植木係長 metaboliteのmでございます。

○石塚専門委員 これは特に普通に使っているものなのですか。製品というか流通しているのは知っているのですが、評価書として大丈夫なのかということで。

○青山座長 では、ここについては、例えばその他の化合物でmetaboliteになったときに何々mというのが横並びで通常使っているかどうかを確認させていただくということで、念のため座長でお預かりして事務局に確認いただきます。

ありがとうございました。

そのほか、お気づきの点はございますでしょうか。

石川先生。

○石川専門委員 今のところに関連して、参照の1番を見ていたのですが、mは確かにmetaboliteだと思うのですが、13、14にdihydroと書いてあるのですが、参照1の4ページにある構造式と一般名の対比を見るとdehydroになっているのです。

○青山座長 iではなくてeですね。

○石川専門委員 これがtetranorだと、読み方として先ほどのPGFmがtetranorなのですが、それはこの表にはないので、さらに構造が変わっているのかと思ったのです。

○青山座長 では、いずれにせよお預かりして、論理がスキップしたり、あるいは勘違いがあったりということがないように整理させていただきます。

どうもヒントをありがとうございました。

そのほか、いかがでしょうか。よろしいですか。

ありがとうございます。

では、幾つか宿題をいただきましたが、主剤と添加剤に関する安全性に係る知見の概要のところまでは同意いただいたということで、9ページ2行目の薬物動態に移りたいと思います。

事務局、引き続き説明をお願いいたします。

○植木係長 9ページを御覧ください。

本製剤と既承認製剤であるプロナルゴンF注射液につきまして、同等の薬物動態を示すということが生物学的同等性試験において示されております。

次に、10ページを御覧ください。

18行目から残留試験となっております。こちら、プロナルゴンF注射液を筋肉注射で投与した試験となっております。

(1)の試験ですが、結果が11ページのほうに示されております。こちらを御覧ください。

まず、修正点につきまして御説明します。表2の一番上に「投与後日数」と書かれておりましたが、こちら、「経過時間」ということで修正させていただいております。宮田委

員より御指摘いただきました。

次に、結果について御説明させていただきます。投与後24時間後には一部を除く組織中のPGF_{2α}濃度は無投与群における生理的濃度と同程度まで減少しております。脂肪につきましては、24時間後も3倍弱程度の高い数値が見られますが、48時間後には生理的濃度と同程度まで減少しております。小腸につきましては、製剤投与12時間後から72時間後まで生理的濃度に比べて1.5～3倍程度高い数値が見られました。

次に、残留試験（2）（3）について御説明させていただきます。こちらはどちらも乳汁中の濃度を見たものとなっております。

12ページを御覧ください。

表3、4、5に結果が示されております。投与12時間後にはどちらも生理的濃度と同程度の濃度まで減少しております。

次に、13ページを御覧ください。

こちら、安全性試験となっております。特段の異常は認められなかったということが示されております。

残留試験、安全性試験については以上となります。

こちらで一旦説明を終わらせていただいてよろしいでしょうか。

○青山座長 ありがとうございました。

では、安全性試験までの議論をしたいと思います。

先生方、9ページにお戻りください。

まずは、この化合物が既存のプロナルゴンFと生物学的に同等であるということを示すための実験のデータが9ページに出ております。濃度が変わっただけのことですので、PGF_{2α}として同量になるように牛に投与しますと、C_{max}、T_{max}、AUC、それぞれ大体同じ値になるということが表1に出ております。ここにあるとおりで、基本的には既存のプロナルゴンFと同様の体内濃度に至ると理解できるかと思います。

10ページからは、生物学的に同等であるので、既に存在するプロナルゴンFについて残留のデータが出ておるところです。これを見ますと、11ページ1行目から表になっております。ここのヘッダー部分は宮田先生から御指摘いただいたとおりで、投与後日数と書いて12、24、48というところと12日、24日、48日と読めてしまいましたが、実はここは時間で来ておりますので、「投与後経過時間」と修正させていただきました。

データを見ていただきますと、最初のカラムの無投与というのはそれぞれ3匹の牛の平均値が一番上に出ているという表ですが、肝臓、腎臓、心臓とずっと来まして、投与部位の筋肉を見ていただきますと、12時間後には無処置だと3.6 ng/gというのが、当然ですが885.0 ng/gと極めて高い値で、また、12時間後にはここかなりの量のプロスタグランジンが検出されるのでありますが、24時間後になりますと、投与部位であっても3.9 ng/gと急激に低下します。それから、その他いずれの臓器あるいは部位においても、ほぼ無処置の動物と同じような値になってしまうというようなデータが示されております。

したがって、冒頭で説明がありましたとおり、24時間たてば無処置の動物から得られた肉なりなんなりとほぼ同等と考えてよいだろうというところがここまでのデータかと思えます。

それから、11ページの7行目からもう一つ残留試験、筋肉内投与のデータがありまして、これは乳汁中のPGF_{2α}の濃度をモニターしたものであります。もともとPGF_{2α}というのは分娩日数に伴って若干高い低いがあるようですが、12ページの表4を見ていただくと、投与前が大体0.117 ng/mLという値であったのが、12時間後で0.138、24時間後はぴったり同じ0.117と変動はほとんどない。つまり、このプロナルゴンFを筋肉内に単回投与しても、乳汁中へのPGF_{2α}の移行はほとんど無視し得ると考えてよいというようなデータかと思えます。

12ページ14行目からもう一つのデータが出ております。これも乳汁中のPGF_{2α}濃度をモニターしたものでありますが、こちらでは単回筋肉投与によって3時間から6時間あたりまでやや高い値が続いておりますが、12時間後にはほぼ投与前の値に戻っているというデータです。

最終的には、13ページ、10倍量まで筋肉内投与する安全性試験が実施されたのですが、5倍量以上だと流涎、鼻汁等の一過性の所見が見られるのだけれども、臨床生化学的検査では何ら異常は見られなかったというデータが示されております。

ここまでのところで、先生方、何か論旨の矛盾、データの読み違い等、あるいは、解釈はこれでいいのだけれども記述がまずいというような点がございましたら、御遠慮なく御指摘ください。いかがでしょうか。

中西先生。

○中西専門委員 吸収のところなのですけれども、本来、この製剤は筋肉内投与するのでこういうデータしかないのだと思うのです。だから、恐らく吸収という項目は、経口で投与したときの吸収率を書く前提で書かれているのかなと思うのですけれども、この筋肉内投与で吸収という表現でいいのかなとちょっと疑問に思ったのです。

○青山座長 御指摘ありがとうございます。

中西先生の御指摘は、通常だと毒性評価を原則として、経口投与したときにどの程度吸収するかというような記載なのだけれども、これについては筋肉内投与のデータなので、吸収という言葉そのものでよいかという御指摘ですね。

先生、もし吸収を使わないとしたら何と書けばいいのですか。

○中西専門委員 ちょっと適切な案を持ち合わせていないのですけれども。

○青山座長 移行ではおかしいですね。注射しているのだものね。

○中西専門委員 そうですね。ほかの事例でどういうふうな表現をされているのかなというところはちょっと疑問に思ったので。

○青山座長 ありがとうございます。

事務局、どうぞ。

○矢野課長補佐　ありがとうございます。

御指摘に関しましては、恐らく言葉の使い方の話だと思います。可能性としましては、ほかのものも見てみて、これはいわゆる製剤の評価になりますので、用法・用量に従って打った場合もこのような言葉を使っているのかというところを確認いたしまして、より適切な言葉がありましたら、そちらを先生方に御審議いただければと思います。

○青山座長　ありがとうございました。

では、そういうことで、ちょっと座長でお預かりさせていただいて、既存の評価書等の記載を当たってみて、もし吸収よりもよい言葉があればそのように修正するという案を先生方にお示ししたいと思います。

ほかに言いようがない場合は「吸収」という言葉でいく可能性もあると思いますので、御承知おきいただけたらと思います。

石川先生、どうぞ。

○石川専門委員　ちょっと教えていただきたいのですが、私自身が知識不足なのですが、11ページの表2で、先ほど投与後の経過時間として筋肉などだと元に戻るというお話を伺いました。一方で、小腸では未投与の時よりもデータが数値としては上がっていて、上がったまま戻っていないように見えます。これは生理的な影響なののでしょうか。気にしないでいいことなのかもしれないのですが、教えていただけるとうれしいです。

○青山座長　ありがとうございます。

私は単純に $n = 3$ でt検定でもやったのだらうなと漠然と思いまして、これだけデータがばらつくときと有意差は出ないという趣旨の申請資料があるのかなと思ったのですが、事務局、もうちょっと詳しい情報はありますか。

○矢野課長補佐　ここにある客観的事実以外のプラスアルファの情報はございません。ですので、今日いらっしゃる先生方に、これはホルモン剤ですので、いろいろなフィードバックやカスケードがかかります。ただ、どれぐらいの量が残っていたら危ないのかなど、そういう観点から、恐らく行っても1.3～3倍ぐらいの量しか上がっていないので、これを元に御審議いただきまして、結論をいただければ思っております。

○青山座長　ありがとうございました。

ということで、これは最初の承認が1967年代と古くて、恐らくそんな頃のデータがそのまま流用されているのだらうと推測しますが、おっしゃるとおりで、そもそも無投与でもちょっとばらつきが大きくて、最大47.5という値が出ています。12時間、24時間のところで、個体によってはそれを下回る42.5なんて値も出ていまして、このばらけ具合からいくと、24時間後で平均53.3が48時間だと倍ぐらいになってしまって、72時間だと少し沈んで73.8ということで、恐らくこれは生物学的な変動が $n = 3$ では大きくて、平均だけで見るとこんなように見えるのだけれども、実際には95%信頼限界みたいなことを考えると、ほとんど横ばいと読んで大丈夫ではないかなというのが私の個人的な読みですが、この辺りについて、先生方、もう少し、いやいや、それは甘すぎるというような御意見があれば御

遠慮なくお聞かせ願いたいのですが、石塚先生、何か。

○石塚専門委員 原著のほうでは小腸も変化がないと記載されているのですが、今、事務局からあったように、10ページの25、26、27では小腸を抜き出しにしているのですが、これはやはり、原著の変化がないというのにちょっと無理があるからということで、事務局のほうで抜き出されたということでもいいですか。分かりました。

○青山座長 ということですが、寺岡先生、こういうとき、何かいいお知恵はありますでしょうか。

○寺岡専門委員 いえ、特にないのですが、先ほど事務局の方が言われたのが正しくて、要するに、まず測定が少し危ないのではないかとされているわけですね。それもそれなのなのですが、もともと小腸が高くて、生体の各組織で1 ppmぐらいまで生理的に検出できるということです。事務局の方が先ほど言われたとおりで、変動については分からないところがありますが、そもそも本当に上がっているかどうか少し怪しくて、3例です。そう考えると、あまり注目しなくてもいいのではないかなと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

おおむねこれだけのデータではあまり深読みしても意味がないと考えるのが妥当ではないかという御意見かと思います。念のため、何か論文等で適切な情報があるかもしれませんので、ひとまず座長でお預かりして、もう少し調べてはみますが、特にこれでもって小腸には長時間残留するという解釈までは無理かというところが先生方の同意いただけるところかなと思います。

石川先生、どうぞ。

○石川専門委員 ありがとうございます。

もともと高い値ということも今の先生方の話でわかりました。ありがとうございます。

○青山座長 ありがとうございます。

そのほか、お気づきの点はございますでしょうか。

では、ここまで先生方は大体御了解いただけたものと思います。

それでは、引き続き、食品健康影響評価以降の説明をお願いいたします。

○植木係長 御説明させていただきます。

食品健康影響評価に入ります前に、机上配布資料のほうを御覧いただけますでしょうか。2つ御用意させていただいております。

机上配布資料1につきましては、国際機関等における評価ということで、通常、成分の評価のほうで国際機関等における評価というのは記載させていただいておりますが、それをこちらの評価書に入れてはどうかということで、事務局のほうで御用意させていただきました。

机上配布資料2のほうにつきましては、EMEAの評価の対訳を載せさせていただいております。

こちらを食品健康影響評価と併せて御審議いただければと思います。

それでは、食品健康影響評価の御説明をさせていただきます。

評価書のほうに戻りまして、14ページを御覧ください。

本製剤の主剤であるトロメタミンジノプロストは、生体内物質であるPGF_{2α}のトロメタミン塩で、牛への投与後、遊離型のPGF_{2α}として吸収され、作用します。国内及び海外において動物用医薬品として使用されており、EUではADIが設定されていますが、日本、米国及び欧州において残留基準値またはMRLは設定されておりません。

本製剤に使用されている添加剤は、その使用状況及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として使用した場合のヒトへの健康影響は無視できる程度と記載しております。

10行目から残留試験についての記載となっております。本製剤と生物学的に同等とされるプロナルゴンF製剤を投与した試験の結果、組織及び乳汁中のPGF_{2α}濃度は投与12から72時間後には生理的濃度と同程度となっております。小腸のPGF_{2α}濃度につきましては、先ほどこちよと御指摘があったのですけれども、生理的濃度に比べて3倍程度高い数値が見られましたが、ヒトにおいて特に問題となる残留濃度とは考えられなかったと記載しております。

こちらにつきまして、また、先ほどの座長預かりにさせていただいたところと合わせて、必要があれば記載を修正させていただきたいと思います。

次ですが、投与部位の筋肉で投与12時間後には生理的濃度に比べて200倍程度高い数値が見られましたが、24時間後には生理的濃度と同程度となったと記載させていただいております。

修正点につきまして、まず、11行目、48時間後ということで追記させていただいております。

12行目なのですけれども、こちらも生理的濃度の範囲内としていたところを、少し数値の揺れもございましたので、「同程度」と修正させていただいております。

14行目、1.5～3倍となっておりますのを、1.5を48時間後の結果に合わせて削除いたしまして、「約3倍」と修正させていただきました。

16行目ですが、12、24及び72時間後となっていたところですが、72時間後は誤りでしたので削除させていただきました。

18行目なのですけれども、100倍としておりましたが、投与部位の筋肉中のPGF_{2α}濃度は12時間後ですと実数値は246倍ですので、こちらに近づけるために「200倍を超えた」と修正させていただいております。

修正点は以上でございます。

20行目から、牛における安全性試験の結果、適切に使用する場合、本製剤の投与による問題はないということで記載させていただいております。

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程度と考えたと結論させていただきました。

説明は以上になります。

○青山座長 ありがとうございます。

そうすると、今の事務局の御提案で一番大きな点は、評価書案では「4. 安全性試験」の次に食品健康影響評価へ来ているのですが、1枚紙の机上配布資料1に示されている国際機関等における評価を評価書に追加したいという点ですね。

通常ですと、原体については必ずこのセクションがあるのですが、製剤については原体の議論でこの点についてきちんと評価書に記載されていることから、このような記載を入れないというのが通常のケースだということですが、今回の件については、冒頭の説明のとおりで、主剤単独の評価書が存在しないことから、このような記載を追加したらどうかということです。

いずれにせよ、最終的な結論を得るに当たって情報を整理すると、この机上配布資料1のようなものになるということですので、机上配布資料の内容について先生方に御確認いただきたいと思います。

概要を見ますと、机上配布資料2としてEMEAの1996年の評価結果が配付されていると理解してよろしいですね。ありがとうございます。丁寧に対訳してくださっています。

基本的にはこの内容を簡潔に記載したのが机上配布資料1でして、まず、トロメタミンジノプロストは自己分泌型のホルモンとして存在するPGF_{2α}を元に合成した化合物である。推奨用量がこれこれである。半減期は極めて短いということが書いてあって、残留物の蓄積は認められない。それから、遺伝毒性試験で変異原性は見られない。それから、催奇形性は高用量、推奨用量の30倍ぐらいで、ラット及びウサギへ3日間皮下投与試験で出てくる。このような記載が順にあります。

先生方、いかがでしょうか。異例ではありますが、今回のケースでは、このように国際機関等における評価を評価書に追記することについて賛否をお伺いしたいと思うのですが、事務局の提案ではあるけれども、こういうものは入れないほうがいいというような御意見の先生方、いらっしゃいませんか。よろしいですか。

そうすると、追記するという点については御同意いただいたということでよろしいですか。

ありがとうございます。

では、追記するとして、このような記載、このままでよいかという点について議論しておきたいと思うのですが、何かお気づきの点等ございましたら、どうぞ御遠慮なく御指摘ください。

あるいは、事務局、何かこの時点でありますか。

○矢野課長補佐 ありがとうございます。

特に補足はないのですが、先ほど座長より説明がございましたとおり、本来であれば成分の評価書があって、その成分の評価書の結論をこの製剤の主剤のところに書く。今回、主剤のところに何が書かれているかというと、このEMEAのADIの話が少し紹介さ

れております。そこに引っ張られる形で、ADIとは何ぞや、EMEAはどういうふうに考えたのかという部分が少し評価書から抜けておりましたので、その部分を追記してもいいかなということで提案をさせていただきました。ここのADIをどう考えるかというところは先ほどの小腸の話にも少しかかってくると思いますので、書いておいたほうがいいかなと思っている次第です。

以上、補足です。

○青山座長 ありがとうございます。

どうでしょうか。ここは、EMEAではNOELが取れていて、ADIは0.83 mg/kg 体重という設定がなされているという紹介です。

小川先生、どうぞ。

○小川専門委員 これを入れることによって非常に分かりやすくなるので、入れることに特に異存はございません。

少し上のところですけれども、牛では25 mg、雌豚では10 mgとあるのですが、パー何なのか、単位についてもう少し書いていただければと思います。

○青山座長 御指摘ありがとうございます。恐らく原文をそのまま入れてしまうので「／頭」だと思うのですが、念のため確認した上で追記させていただくことにしたいと思います。あるいは、この時点で確認できますか。

○矢野課長補佐 ありがとうございます。

今、原著を読んだのですけれども、25 mg cow、10 mg sow、20 mg mareということで特段書いてはいないのですが、恐らく1頭あたりに投与している用量だろうということが容易に推測されますので、1頭あたりという形で単位をより分かりやすく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。

そのほか、何かございますか。

今、小川先生から御指摘いただいた点を修正して、まずは「Ⅲ．国際機関等における評価」というものを入れて、食品健康影響評価はⅣとして読んでいただけたらと思います。

評価書案の14ページですが、一部の文言修正について、先ほど事務局から説明いただきました。13行目、14行目、15行目あたりの記載で若干もたつきがあるというような御印象でしょうか。要は、小腸でちょっと高かったとか、脂肪でちょっと高かったとかということで、生理的濃度の範囲内と言えない突き抜けた部分もあるから、例えば生理的濃度と同程度とかやんわりとした表現にしたつもりだということです。

それから、14行目、小腸のPGF_{2α}濃度は約3倍高かったというのと、じゃあ高いと読んだのかというふうにも取れるので、少しこの辺の記述ぶりについてよりよい文章、あるいは修正案等があれば率直に伺いたいのですが、この時点で何か御意見はございますでしょうか。

いずれにせよ、結論は、ほとんど24時間以内に無処置の動物とどの部位でもPGF_{2α}の濃

度は同程度と解釈できるようなデータしか存在しないことから、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程度と考えたということで、特にADIの設定は不要というまとめにしたいと思っております。

いかがでしょうか。

中西先生。

○中西専門委員 先ほどの小腸のデータは、「高かったが」という表記をもう少し科学的に明確に書いたほうがいいのかなと感じました。統計学的に有意差はないと思いますので、高い傾向はあったけれども統計学的な有意差はなかったというような記述を加えてはいかがでしょうか。

○青山座長 ありがとうございます。

今、宮田先生もこの辺りについて御意見をおっしゃろうとされましたでしょうか。

○宮田専門委員 ちょっと違います。

○青山座長 では、こちらを先に。

この辺りは、統計検定の結果はないですよ。n = 3ですよ。そうしたら、例えばやや変動が大きかったとか、そんなような表現のほうがいいかもしれないと思うのですが、中西先生、いかがでしょうか。

○中西専門委員 先ほど石塚先生からも御指摘があったと思うのですが、原著では変化がなかったというのを事務局がちょっと無理があるという判断でこういうふうに書いたというようなお話だったと思うのですが、実際には多分有意差がないのではないかと。実測値を入れているので、自分たちで検定をかければいいと思うのですが、ないと判断されるのならば、高かったと書いてしまうとあたかもあったかのような誤解を受けますので、もう少しここは大丈夫だという判定をきちんとしたという根拠を明確に書いたほうがいいのではないかと感じました。

○青山座長 ありがとうございます。

ここについては、こんなデータはt検定しかないですよ。その程度をやってみて。どうぞ。

○吉田緑委員 ありがとうございます。

私からの御提案なのですが、本来、この当該部位でこれをどうするかというジャッジをしておけば、今、中西先生の懸念はなかったと。ここまで来たわけですが、当該部位で先ほど寺岡先生からも、もともとのここの小腸は高いですよとか、いろいろここで御議論いただいたわけですから、その結論が当該部位に記載されてしまえば、ここのところは丁寧に議論したということも分かりますし、いかがでしょうか。

寺岡先生からいただいたコメントをちょっとメモしたのですが、もともと高いということや、n数も少ないというようなことの結論で、なので、若干高かったけれども、特にこれが生物学的意義があるとは考えられないというような結論にされれば、それは先生方の御判断ですが、ここのところはもう少しコンパクトになるのではないかと思います。

が、いかがでしょうか。そのときに申し上げればよかったのですけれども、申し訳ございません。

○青山座長 有益なコメントをありがとうございました。

先生方、恐らくそれで理解しやすくなると思いますので、10ページの18行目からの残留試験のところに小腸で若干変動が見られたけれども、特に濃度が上がったというわけではないということを記載してしまって、最後の14ページの記載は何倍に上がったの何だのということは何も書かずに、どこにおいても変化はなかったというような簡潔な記載にすることで、少し座長でお預かりして文言を整理したいと思います。

それでよろしゅうございましょうか。

どうもありがとうございました。

では、宮田先生、お待たせしました。どうぞ。

○宮田専門委員 ちょっと違う論点で、本製剤に対する生物学的同等性の試験を今回やられていますよね。それをやって同等であったというような書きぶりのほうがいいのはいかちよっと思ったのです。これだと、プロナルゴンFの結果がずらずら出てきて、結局、本製剤の評価なので、プロナルゴンFと生物学的同等性があったという事実はきちんと書いたほうがいいのかと思いました。一応書いてあるのですけれども、同等とされるプロナルゴンFをということですからずっと言っているのですが、AUCとC_{max}とT_{max}が同等で生物学的同等性が認められたという一文があったほうがいいのかと思いました。

○青山座長 ありがとうございました。

そうすると、先生、今の御指摘でいくと、14ページの10行目からのパラグラフで、冒頭にプロナルゴンFと投与した試験が実施されているという、同等とされる試験が実施されていると書くよりは、同等であることが示されたとまず断った上で、その結果、どうだったというような流れにするほうがよろしいのではないかという御指摘ですね。

先生方、そのような趣旨にすることについてよろしゅうございましょうか。

では、事務局、ここは簡単に同等とされるではなくて、確かめたところを同等と考えて差し支えなかったというような文章に変えるということでお預かりしたいと思います。ありがとうございました。

能美先生、何か。

○能美専門委員 ちょっと視点が違いますけれども、机上配布資料1の国際機関における評価を本文の中に入れるというお話だったと思うのですが、項目11というのがあるのですけれども、机上配布資料2のほうを見てみますと、この2つの遺伝毒性試験は、Ames試験とチャイニーズハムスター胚細胞を使ったDNA損傷性アルカリ溶出試験ということなのです。しかし、机上配布資料1の和訳は間違っています。CHL細胞を使った復帰突然変異試験及びDNA損傷試験となっているのですけれども、Ames試験というのはバクテリアを使った試験ですから、これは間違っているのです。そこは修正してください。ただ、本文のEMAのほうは正しい記載なのですが、その翻訳が間違っていて、それが机上配布資料1

のほうにもコピーされているということです。修正してください。それだけです。

○青山座長 御指摘ありがとうございました。

机上配布資料 2、3 ページの23行目を見ていただくと、「The substance was non mutagenic, but only 2 test systems were used – Ames test and DNA Damage/Alkaline Elution in Chinese hamster lung fibroblast cells.」だから、この化合物は変異原性がなかった。だけれども、2つのテストシステム、Ames試験とチャイニーズハムスター胚線維芽細胞を使った試験の2つしかないよということです、失礼いたしました。

○矢野課長補佐 修正いたします。

○青山座長 では、今、行数が書いてないのですが、ここの翻訳を正しくして、CHL細胞を用いた復帰突然変異試験というのは明らかにおかしいですので、修正させていただきます。どうもありがとうございました。

その他、いかがでしょうか。よろしゅうございましょうか。

そうしましたら、これまでの審議を元に、動物用プロナルゴンEZ注射液に係る食品健康影響評価をまとめたいと思います。

幾つかの確認事項、特に小腸での濃度の変動に関する確認、あるいは文言の修正が必要であるということで、座長がお預かりした部分はございますが、動物用プロナルゴンEZ注射液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、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程度と考えたということで、資料2を元に報告書を取りまとめたいと思います。

各専門委員におかれましては、文言修正等について後ほど御確認いただくこともあらうかと思しますので、引き続き御協力いただけますよう、どうぞよろしくお願いいたします。

事務局は、今回の結論に基づいて作業をお願いいたします。

○植木係長 承知いたしました。

本日御意見をいただいた内容につきましては、座長と御相談させていただきながら、事務局にて内容を修正し、専門委員の皆様に必要な応じて御確認いただきます。よろしくお願いいたします。

本件につきましては、委員会に報告後、意見、情報の募集の手続を進めてまいります。意見募集で寄せられた意見の対応については、事務局で内容を取りまとめ、必要な応じて改めて調査会に諮りますので、よろしくお願いいたします。

○青山座長 では、そういうことで、よろしくお願いいたします。

それでは、非常に議論が順調に進んでおりますが、「その他」の項目に移りたいと思います。何かございますでしょうか。

○矢野課長補佐 いえ、ございません。

○青山座長 ありがとうございました。

対面の効果が出たのか、先生方の御協力をいただきまして、極めて順調に議論を終える

ことができました。

以上をもちまして、第237回「動物用医薬品専門調査会」の議事は全て終了とさせていただきます。

閉会といたします。どうもありがとうございました。