

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会 第116回議事録

1. 日時 平成28年11月2日（水）14:00～15:27

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 動物用医薬品（ガミスロマイシン、ガミスロマイシンを有効成分とする豚の注射剤（ザクトラン メリアル））の食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

（専門委員）

今井座長、今田専門委員、植田専門委員、川本専門委員、
桑形専門委員、小林専門委員、佐々木専門委員、下位専門委員、
菅井専門委員、高橋専門委員、戸塚専門委員、中山専門委員、
宮島専門委員、山田専門委員、山中専門委員、吉田専門委員

（専門参考人）

唐木専門参考人

（食品安全委員会委員）

熊谷委員、山添委員、吉田委員

（事務局）

東條事務局次長、鋤柄評価第二課長、大倉課長補佐、
水野評価専門官、林評価専門官、橋爪技術参与

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請（平成28年11月1日現在）

資料2 （案）動物用医薬品評価書（ガミスロマイシン）

資料3 （案）動物用医薬品評価書（ガミスロマイシンを有効成分とする豚
の注射剤（ザクトラン メリアル））

参考資料

6. 議事内容

○今井座長 それでは、定刻となりましたので、ただいまより第116回「肥料・飼料等専

門調査会」を開催いたします。

本日は、荒川専門委員、宮本専門委員が御欠席でございます、16名の専門委員が御出席です。

また、専門参考人として、唐木専門参考人が御出席です。

それでは、議題に入ります前に、事務局から議事・資料の確認と、「食品安全委員会における調査審議方法等について」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。

○大倉課長補佐 それでは、本日の議事・資料の確認の前に、10月1日付で専門委員の改選がございましたので、御紹介させていただきます。

石原専門委員にかわりまして、川本専門委員に御就任いただいております。川本専門委員におかれましては、簡単に御挨拶をお願いできればと存じます。

○川本専門委員 皆様、初めまして。帯広畜産大学の川本と申します。専門は微生物学とアレルギーです。どうぞよろしく願いいたします。

○大倉課長補佐 ありがとうございます。

それでは、議事・資料の確認をいたします。本日の議事は「動物用医薬品（ガミスロマイシン、ガミスロマイシンを有効成分とする豚の注射剤（ザクトラン メリアル））の食品健康影響評価について」と「その他」になります。

資料については、本日の議事次第、委員名簿、座席表、議事次第に記載をしております資料の3種類でございます。

参考資料をタブレットの中に、お一人に1台ずつ、お机の上に置かせていただいております。

机上配布資料としまして、「肥料・飼料等専門調査会への申請企業関係者等の参加について」の資料を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。

また、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。

以上です。

○今井座長 提出して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）

○今井座長 ありがとうございます。

それでは、議題（1）動物用医薬品評価書（ガミスロマイシン）の食品健康影響評価です。事務局は資料の説明をお願いいたします。

○水野評価専門官 それでは、まず評価書案を御説明します前に、本日の審議の流れについて御説明させていただきます。本日の案件は企業からの申請案件となっておりますので、机上配布資料としてお配りしています「肥料・飼料等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、申請企業でありますメリアル・ジャパン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、ガミスロマイシンの評価書案とザクトランメリアルの評価書案につきまして、それぞれ食品健康影響評価の前まで御審議いただきまして、その後、申請資料等に関する質問事項を整理していただきまして、申請企業の担当者に入室していただき、質疑応答をすることを考えております。その質疑応答の終了後、担当者には退席していただき、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。

それでは、評価書案について御説明したいと思います。資料2のガミスロマイシンの評価書案を御用意ください。

4ページをごらんください。ガミスロマイシンにつきましては、既に2014年に食品安全委員会で評価しておりまして、ADIとしましては0.01 mg/kg体重/日と評価しております。今回、後ほど御審議いただきます豚を対象動物とする注射剤が新たに申請されたことに伴いまして、厚生労働省から残留基準の設定について評価要請されたものとなっております。ですので、今回第1版に新たな資料を追加する等の記載整備を行っておりますので、この新たに記載した資料等を中心に御審議いただければと考えております。

また、今回、第1版の際に御審議いただいた記載内容につきましても、先生方から御修文をいただいております。こちらの第1版の部分は既に御審議いただいた部分となりますので、これまでは余りその部分は触れないというようなことにさせていただいておりますので、いただきました御修文につきましても御検討をいただければと思いますので、よろしく願いいたします。

7ページの27行目から「7. 使用目的及び使用状況」ということで記載しております。

8ページの7行目から、EUにおきましては、ガミスロマイシンは豚の細菌性呼吸器複合感染症についても承認されている旨を追記しております。

14行目からは今回の評価要請に至った経緯としまして、豚の細菌性肺炎を適応症とした豚の注射剤が承認申請されたことに伴う旨を記載しております。

9ページ、薬物動態の試験内容になります。20行目と29行目から始まる表1に関しましては、現行の記載に合わせまして、「(eq)」の括弧の記載を削除しております。脚注のところにつきましても標識部位、31ページに構造式を追記しておりますので、その旨を追記しております。

10ページの表2につきましても、先ほど申しましたように「(eq)」の括弧の記載を削除しております。

19行目から今回追記しました豚の薬物動態試験を記載しております。ガミスロマイシンは単回筋肉内または皮下と静脈内投与をして薬物動態パラメータを測定しております。その結果は次の11ページの表3になります。一番右はバイオアベイラビリティになりますが、筋肉内投与ですと静脈内投与とほぼ変わらないというような結果になっておりまして、皮下投与ですと約半分ということになっております。

7行目から豚の分布、代謝、排泄ということで、単回筋肉内投与を放射標識したガミスロマイシンを用いて行っております。各組織や胆汁中の総放射活性の測定やガミスロマイシン自体をLC-MSで測った試験となっております。結果は12ページの表4から始まりまして、表4が各組織中と胆汁中の総放射活性濃度をあらわしたものになります。結果としましては、やはり投与部位が一番高い結果となっております、その次に腎臓、肝臓といったような順番となっております。表5につきましては、組織中のガミスロマイシン濃度をLC-MSで測った結果となっております、こちらもやはり先ほどの総放射活性と同じような結果となっております。

13ページに移りまして、表6になります。こちらは組織中のガミスロマイシンと主要な代謝物であるDECLAD、こちらはDECLADというものが脱クラジノース体というものとなっておりますが、それを測定した結果となっております。表7は、投与後の15日間の糞及び尿における回収率ということで結果を示しております。

9行目から、これも豚の薬物動態試験としまして、筋肉内投与した後の血漿及び肺を試料とした試験となっております。採取した肺に洗浄液を注入しまして、そのとれた洗浄液を遠心分離しまして、肺上皮被覆液と気管支肺胞洗浄細胞ということで濃度を測定しております。結果は14ページの表8になります。これらの結果から、ガミスロマイシンは肺への移行性が高いと考えられたということとなっております。

14ページの15行目から代謝試験ということで、イヌ、牛及び豚についての記載をまとめております。こちらは18行目から始まりませんが、これらの動物の共通の代謝経路としましては、ガミスロマイシンがエーテル開裂を介して代謝を受け、その結果クラジノースの糖鎖が失われることでDECLADが生成されると記載しております。

また、イヌと牛におきましては、このDECLADが脱アレキル化され、N-脱アレキル化合物が生成される旨を記載しております。豚におきましてもDECLADのN-脱アレキル化合物に相当すると考えられるピークがみられるということで、これらの動物の代謝プロファイルは質的に類似していると考えられたと記載しております。

28行目からタンパク結合試験として記載しております。申しわけありません。こちらはタイトルのところで「(豚・分布)」と書いているのですが、こちらは「(ラット、イヌ、牛及び豚)」に変更させていただきます。ラット、イヌ、牛及び豚の血漿中タンパク質への結合率を調べております。添加濃度は0.1~3.0 µg/mLで調べております。結果は次の15ページの3行目から始まりまして表9になります。いずれの動物種におきましても、結合率は大体20~30%弱に収まっております。

16ページの11行目から豚の残留試験を記載しております。こちらは12行目、豚の品種につきまして、アルファベットで記載しておりますが、ほかの試験での記載と合わせまして、片仮名表記のジャーマンランドレース、ピエトレンとさせていただきます。こちらの残留試験におきましては、ガミスロマイシン製剤を単回筋肉内投与して行っております。そのときの血漿中濃度は表12に記載しております、投与10日後には1例を除いて検出限界未

満となっております。また、各組織中の濃度につきましては、17ページの表13に記載しております。こちらは心臓及び筋肉の全例は投与7日後に定量限界以下となっております。一番長いもので投与部位筋肉におきまして、30日後に全例が定量限界未満となったとなっております。

17ページの7行目から始まる「3. 遺伝毒性試験」、こちらは表14、表15におきまして、山田先生から御修文をいただいております。

18ページの19行目の「5. 亜急性毒性試験」から20ページの「6. 慢性毒性及び発がん性試験」につきましても、中山先生から御修文をいただいております。

21ページから「7. 生殖発生毒性試験」になります。まず2行目から始まります「(1) 二世世代生殖毒性試験（ラット、混餌投与）」につきまして、桑形先生から御修文をいただいております。コメントもいただいております。

33行目から始まりますが「第1版の当時は、産児数の減少を繁殖能に含めていなかったと思います。しかし、改めて読み直しますと、産児数の減少は母動物が妊娠維持をできなかったこと、胚胎児が発育できなかったことの両方の要因が考えられるので、産児数の減少も影響と明確になるように記載方法を変更しました。現行にあわせて、繁殖能に対するNOAELを記載するのであれば、30 mg/kgです。」とのコメントをいただいております。

小林先生からもコメントをいただいております。「100 mg/kg体重/日投与群で産児数の減少の根拠は、資料8-3の抜き出しが下の表の数値になります。」ということで、結果としましては、世代を超えて100 mg/kg体重/日投与群の産児数の減少を投与による影響ととり、母動物に対するNOAELは30 mg/kg体重/日としましたとコメントをいただいております。

22ページの2行目から始まります「(2) 発生毒性試験（マウス、強制経口投与）」も桑形先生から御修文をいただいております。コメントとしまして18行目から記載させていただきました。桑形先生からは「(1) の試験にあわせてNOAELの設定根拠を記載するのであれば、1000 mg/kgで認められた毒性は母動物死亡、早期吸収胚数増加、胎児体重減少です。」というコメントをいただきました。

小林先生からもコメントをいただいております。「300 mg/kg群では体重減少はありませんでした。妊娠子宮重量で補正した体重変化は、1000 mg/kg群で有意に減少していましたので投与による影響と考えました。」とのコメントをいただいております。

23ページの2行目から始まります「(3) 発生毒性試験（ラット、強制経口投与）」につきましても桑形先生から御修文をいただいております。コメントとしましては20行目から、【桑形専門委員修文】ではなく【桑形専門委員コメント】になります。申しわけありません。「NOAELの根拠を記載するのであれば、胎児体重の減少です。」とのコメントをいただいております。

23ページの22行目から「8. 対象動物を用いた安全性試験」ということで、今回、豚の安全性試験の記載を追記しております。それが24ページの4行目から始まります。こちらはガミスロマイシン製剤を5日間間隔で3回筋肉内投与をしております。目立った所見は

みられておりませんが、16行目からの部分につきまして、血液生化学的検査におきまして、被験物質投与群にAST及びLDHの有意な増加がみられたとなっております。こちらは筋肉内投与による機械的外傷及び局所の組織刺激によりもたらされること及び、用量依存性がみられていることから、ガミスロマイシンまたは投与液中の成分に起因するものと考えられた旨となっております。

本試験の結果としましては、26行目から、これらの結果から、豚に推奨用量の5倍量のガミスロマイシンを5日間隔で3回筋肉内投与しても、全身性の毒性はみられず、本製剤の安全域は広いと考えられたということにしております。

29行目から【事務局より】ということで、「血液生化学的検査でAST及びLDHの用量依存性の増加がみられていますが、投与群の肝臓には病理組織学的所見はみられていません。一方、亜急性毒性試験、慢性毒性試験及び牛の対象動物安全性試験では、肝臓に病理組織学的所見がみられていますが」という旨を記載させていただきました。申しわけありません。こちらは慢性毒性試験ではみられていませんでしたので、慢性毒性試験は削除させていただきます。

24ページの31行目から「9. 微生物学的影響に関する試験」を記載しております。こちらは荒川先生から御修文をいただいております。

27ページの19行目からは、現行の記載に合わせまして、「Ⅲ. 国際機関等の評価」ということで、EMAとFDAの評価ということでまとめさせていただきます。

食品健康影響評価の手前までは以上になります。

○今井座長 たいだいま事務局より食品健康影響評価の前まで説明がありました。専門委員の先生方から全般的なことに関しまして、事務局等への質問などは特にございませんでしようか。よろしいでしょうか。

それでは、前に戻りまして、順次確認をしてまいりたいと存じます。まず、7ページ、8ページのところは、今回の豚の細菌性呼吸器複合感染症の適応がふえたことについての追記がなされているので、特にこちらは問題ないと思いますので、先に進めます。

次に9ページ、10ページをごらんください。9ページに関しては事務局からの説明どおりです。10ページにつきましては、新たに豚の薬物動態試験が追加になっていまして、その点についての記載が見られますが、特にこのページに関しては先生方からコメントをいただいておりますので、もし追加での御発言がなければ、先に進めます。

次に11ページ、12ページにまいりますと、(7)で豚の薬物動態試験の結果がございます。こちらはコメントをいただける先生方は特にいらっしゃらないでしょうか。

私から1つ、11ページの15行目あたりから、各組織中、総放射活性濃度に関する記載があるわけですが、放射活性濃度の高い順から投与部位組織、腎臓、肝臓及び肺、投与部位周囲組織、筋肉、皮膚、脂肪の順であったと記載されているわけです。ここで少し違和感を感じましたのは、この試験につきましては、臨床の投与部位であります頸部の筋肉内投与をしているわけですが、そこで投与部位の組織は恐らく筋肉なのであろうと推測される

わけですが、その後ろのほう、皮膚の前にやはり筋肉が出てきて、これは原典に戻ると、概要書などに戻りますと中身がわかるわけですが、わかりにくいと思いますので、この評価書案の中で御確認をいただきたいのが16ページ目になります。

「(3) 残留試験 (豚)」の項目がございしますが、こちらにおきましては、まず15行目に組織ではなくて投与部位筋肉と明記されているので、こちらのほうがさきの11ページ目の試験につきましてもわかりやすいかなと思いました。もう一つは、先ほど11ページの15行目に筋肉とだけ記載があったところにつきまして、16ページの15行目は腰部筋肉と投与部位ではないということが明記されていて、このような表記のほうがわかりやすいと思ったわけですが、宮島先生、そのあたりはより明確に読み手にわかるようにするというので、少し修文を加えさせていただく方向でよろしいですか。

○宮島専門委員 腰部かどうか確認を後でして、確実にしてからの方がよいかと思えます。

○今井座長 ありがとうございます。それと、後で御確認いただくということをお願いしたいのですが、投与部位周囲組織ということに関しましても、恐らく投与部位周囲組織なので筋肉のことを指しているのだと思うのですが、私が概要書などに戻りましたところ、筋肉と明記してあるところがなくて、投与部位周囲組織で一貫されていて、その点につきまして、事務局から説明がございましたが、後ほど申請者、メーカーの担当者がこちらに参りますので、そのときに周囲組織に関して筋肉でよいかという再確認になるかと思いますが、そちらを宮島先生からお願いできればと考えておりますが、よろしいでしょうか。

○宮島専門委員 9行目のところに単回筋肉内投与とは書いてあるので、部位としては筋肉というのはわかると思うのですが、具体的にそのところと下の筋肉のところと実際にどこからとっているかを確認するというのでよろしいでしょうか。

○今井座長 そのようにお願いいたします。ありがとうございます。

次に12ページの表4として一覧表が記載されていますが、そちらも先ほど申し上げました16ページの残留試験の記載と合わせるとすると、投与部位が投与部位筋肉、投与部位周辺が筋肉とできるかどうかということの後ほど宮島先生に御確認いただくということと、脂肪につきましては、概要書に戻りますと腹部脂肪となっています。また、その下の筋肉については臀部筋肉となっています。

さらに皮膚に関しましては、16ページの15行目に脂肪付き皮膚と記載されていますが、こちらの表4の試験に関しましても、やはり自然の割合で脂肪を含む皮膚ということが概要から読み取れますので、脂肪付き皮膚と具体的に記載したほうがよいように感じましたので、そのあたりも総合的に宮島先生に後ほど調整いただくということをお願いいたします。

11ページ、12ページは特に追加の御発言がないようでしたら、次に13ページ、14ページに入りますが、こちらにも特にコメントをいただいております。1点、宮島先生から14ページの表8でBALに関してCellを加えていただいております。こちらはそのように修文をお願い

いたします。

そのほかによろしいでしょうか。お願いいたします。

○山添委員 大した問題ではないのですが、14ページの13行目にN-メチル水酸化体と書いてあるのですが、これが具体的に何を意味するのか、訳の間違いかなという気がするのですが、後で御確認をしていただけますか。

○水野評価専門官 承知しました。

○山添委員 それと、この試験はイヌの試験が唯一経口投与ではないかと思うのですが、これで吸収率が出ているのでしょうか。

○水野評価専門官 申しわけありません。今、手元に参照9がないので、確認させていただきます。吸収率が資料のほうにあれば、記載したほうが。

○山添委員 というのは、お肉を食べるのですが、結局はお肉からでもヒトは消化管から吸収するので、この薬物が経口で吸収されなければ、実際に影響する範囲が消化管として特定されてしまうと思うので、そのことを確認するためにお願いします。

○今井座長 ありがとうございます。山添先生からイヌの経口投与による吸収率に関して御指摘があったところですが、そちらに関しては事務局で御確認をいただいて、追記できるようであれば、追記いただくということではありますが、イヌ以外の動物種につきましては、経口投与でかなりバイオアベイラビリティは少なくとも高くはないというところが、全体的には、これらのまとめられているデータからは読み取れるようにも思います。

○山添委員 経口投与はありますか。

○今井座長 たしか1つか2つあったように思いますが、今、確認させてください。

○山添委員 8ページの25行目にラット、イヌと書いてあって、そのところで糞便に90%及び74%と書いてあるのですが、糞便なので、これでは吸収は何パーセントか、されるのか、されないのかは出ないです。そのところがもしあれば、確認をお願いします。

○今井座長 ありがとうございます。私が、経口での吸収率が1つ、2つデータがあったと思ったら、少なくとも1つはこれでしたので、申しわけございません。事務局と私で確認させていただきまして、できるだけ追記できる方向で、そのような経口での吸収率がわかるような評価書案にまとめられればと思います。

ただいま13ページ、14ページでコメントをいただいたところですが、特にこのページで追加の御発言がないようでしたら、次のページに進みたいと思います。

次は15ページ、16ページであります。15ページの表9に関しましては、もう既に御確認をいただいたということで進めるとして、16ページの11行目から「(3) 残留試験 (豚)」があります。事務局から豚の系統名を片仮名表記に統一ということで、ジャーマンランドレースとピエトレンと言われたかと思います。山中先生、これは余り聞かないのですが、ピエトレンで片仮名表記でよろしいでしょうか。

○山中専門委員 私も確認してないのですが、フランスのもののような気がするのですが、戻って確認して、お伝えするようにします。(後に、ベルギー産と判明)

○今井座長 ありがとうございます。それでは、よろしくお願いたします。

こちらは15行目に投与部位周囲組織と、先ほど同様の筋肉であるかどうかという確認をお願いするところが再び出てまいります。そこは後ほどの必要に応じた修文ということで、特にほかは追加の御発言がないようであれば、次に進みます。

○吉田専門委員 専門外なので少し質問をさせていただきたいのですが、16ページの表12の脚注ですが、aの説明のところで、2例が検出限界未満で0.5 ng/mLという数値が出ていますが、これの扱いがほかの表と違うようなのですが、この場合はこれで正しいのでしょうか。ほかの表だと測定値の一部が定量限界未満とか、そういう記載になっているように思います。

○今井座長 ありがとうございます。

今の御説明で例えば、表10の脚注を見ますと、測定値の一部が定量限界未満ということで、マイナスないし0.01という表記になっているのに対して、16ページの表12に关しましては、aの説明ですので、平均値として標準偏差も含めた形で数値として記載されていて、検出限界未満が0.5 ng/mLとして当てたということなのですが、この点につきましては、宮島先生、もしコメントをいただけるようであれば、お願いします。

○宮島専門委員 私もこれを読んでいて、わからなかったのですが、本文の中を追っていくと、ここだけ数値でaで出してあって、かつ、こういう計算をしましたと記載をしてあったので、その資料のまま載せてもよいかと判断させていただきました。

○今井座長 表12に关しましては、nが6という記載がされていることと、検出限界未満の2例が0.5と計算したということなので、こちらで再度計算し直すことによって、表記を例えば、表10のように合わせることは可能だとは思いますが、そうしますと原典からの数字を変更することになってしまうので、吉田先生からの御指摘はあるところですが、このままという選択もあるかなとも思うわけですが。

○吉田専門委員 これは検出限界が1.0ですね。それに対して0.5という数値を当てはめるのは通常あり得るのでしょうか。

○今井座長 事務局、今までこういう計算の仕方があったかどうかということなのですが。

○水野評価専門官 今までこういう計算の仕方があったかどうか、申しわけありませんが思い出せないのですが、もし、より正確性を期するというのであれば、例えば、表13で記載しておりますような範囲、検出限界未満の例数を含むということで範囲での記載に変更させていただくということも可能かとは思いますが、いかがでしょうか。

○今井座長 事務局から、ただいまのような範囲で記載してはどうかというコメントがありました。山添先生。

○山添委員 時折、環境汚染などの暴露の場合、定量限界以下の数値の場合、その2分の1の値を計算して、それを暴露のときの数値として、各サンプルですね。そういう形として計算することがあるので、そのような方法と同様の方法をとっている可能性はあると思います。

○今井座長 ありがとうございます。

山添先生からコメントもあり、選択肢として複数挙がってきたところではありますが、評価書の見方として、一つの取りまとめとしましては、吉田先生から御指摘されたように、全体として、よりわかりやすく、第三者がその数値として見たときに正しく理解できるような形ということであれば、表10にありますように範囲で記載するのも一つの選択ですし、全体の評価書案の中での統一という意味では、そのような形もよいのではないかと思うところですので、一度、事務局で、その範囲での記載の形に変更していただいて、全体でまた修正案がまとまったところで、お集まりの専門委員の先生方にメールでお配りいただいて、御確認いただくというような形でもよろしいでしょうか。ほかの先生から御意見がもしなければ、そのような形で進めたいと思います。ありがとうございます。

それでは、15ページ、16ページでほかにコメントがもしないようでしたら、先に進めさせていただきます。

次は17ページ、18ページになります。遺伝毒性に始まる毒性試験に入っておりますが、表15のところでは山田専門委員から雌雄、強制と、より情報として強化していただいたところですので、こちらは修正をいただいた形での修正を入れていただくということになろうかと思っております。

19ページ、20ページに入りまして、一部文言の修正をいただいているのですが、こちらに関しましては、当初、事務局から説明がありましたように、第1版で審議がおおむねなされているところですので、中身としても大きく変わらないというところですので、原案どおりということで進めさせていただきます。お願いします。

21ページ、22ページに進んでいただきまして、生殖発生毒性試験に入っております。こちらは桑形先生と小林先生からそれぞれコメントをいただいているので、この点に関しましては、一部、第1版がまとめられたときの評価方法と変わっている点と、あるいはNOAELの設定根拠について追記をいただいたところですので、基本的には修正案に沿った形での修正という形で進めたいと思います。詳しい説明をいただいているところですが、桑形先生から御発言をいただければと思います。お願いいたします。

○桑形専門委員 第1版のときに、私が統一を取り切れなかったことがまず第一にあるので申しわけなかったのですが、(1)、(2)、(3)の生殖試験は全てNOAELの根拠の設定を入れる方向で統一しました。

「(1) 二世世代生殖毒性試験 (ラット、混餌投与)」ですが、単純に日本語を読み直すと少し不明瞭な点があったので、より毒性影響がわかりやすくなるように記載を修正しました。

以上です。

○今井座長 ありがとうございます。

22ページの発生毒性試験のところに関しては、記載いただいているとおりでもよろしいでしょうか。コメントをいただいている脚注といたしますか、枠の中のとおりで進めるという

ことで、特に追加の御発言がなければ、よろしいのですが、ありがとうございます。

小林先生からも御発言をお願いいたします。

○小林専門委員 修文に関しましては、桑形先生が御発言くださったように、そのようにお願いいたします。その他のコメントに関しましては、NOAELの設定ですとか、それに対する根拠をさらに掘り下げて再確認したというところで、NOAELの数値ですとかもそのままということで、裏づけを厚く、そこにコメントしたという、それだけです。

○今井座長 ありがとうございます。

それでは、21ページ、22ページに関しましては、いただいた修正案どおりで修文を入れていくという形で取りまとめさせていただければと思います。

ほかに特になければ、次は23ページ、24ページをお願いいたします。こちらは引き続き発生毒性試験が1つございますが、こちらもただいま御説明をいただいたとおりの内容であると理解していますので、この形で採用ということにいたします。

引き続きまして、「8. 対象動物を用いた安全性試験」に関しましては、24ページの豚の安全性試験が追加になっております。中山先生から詳しく御修文をいただいているところですが、特に23行目の「重度」というところは日本語としてもおかしいところを適切に御修文いただいていますし、中山先生から特に追加の御発言があれば。

○中山専門委員 これは24ページの赤で囲ったところの下のほうに【事務局より】となっておりますが、この試験で豚投与群の肝臓に病理学的変化がないのですが、ほかの例えば、ラットやイヌの急性毒性ですとか慢性毒性、牛の安全性試験等では特に胆管上皮の空胞化というような病理学的な所見が観察されているのですが、これは豚にだけみられていないのはどういうことなのかなという気がしますので、そこら辺で先生方で何か御意見があれば、これは単なる疑問ですが。

○今井座長 ありがとうございます。

病理学的な所見ということで、吉田先生から、もし何か御考察などがございましたら、お聞かせいただければと思います。

○吉田専門委員 この後、企業の方がお見えになるということなので、豚でなかったことの再確認をさせてもらえればと思います。

あと、読んでいてAST、LDHとかが肝細胞の変化と関連するのかなという事務局からのコメントかと思っていたのですが、胆管系の変化だと多分この項目は動かないので、肝臓への影響はそれほど強いものではないと思います。

○今井座長 ただいまASTとLDHに関する考察も吉田先生からいただいたところです。どうもありがとうございます。

山中先生、どうぞ。

○山中専門委員 このところはやはり気になるので、中身もよく見てみたのですが、1つはAST、LDHは筋肉ですとか、そういうところからの逸脱ということも往々にしてあって、肝臓が悪い場合はAST、胆管上皮の問題がほかの動物では出ているのですが、GGT、

この辺が動くはずなのですが、ここではそれもみられていない。それと、これは剤で打ってしまして、5倍量とかで筋肉に打っているということで、筋肉の損傷は当然、量がふえるにつれてひどくなるということがありますので、豚に関しては多分胆管への病理学的変化も起きなかったのではないかと思っています。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいまの山中先生、吉田先生からの御説明につきましては、24ページの17行目に、生化学的検査は筋肉内投与による機械的外傷及び局所の組織刺激によってもたらされること及び用量依存性に認められていると、この考察でおおむね説明できるという形で御説明をいただいたところです。

一方、中山先生から御指摘をいただきましたように、肝臓の病理組織学的所見あるいは胆管系の病理組織学的所見が牛あるいはイヌなどに認められているのに、豚では認められていない点につきまして、吉田先生から申請者に対して御質問をいただくということにより、よろしくお願いいたします。

23ページ、24ページのところで追加で特に御発言がないようであれば、次に進めてまいりたいと思いますが、よろしいでしょうか。

24ページの31行目から「9. 微生物学的影響に関する試験」に入ります。こちらの記載に関しましては、荒川専門委員からもコメントをいただいているのですが、事務局に聞いたところ、荒川先生からの御修文がほぼ直近の評価書に沿った記載にされているということですので、このような形での赤字での修文案どおりで進めてまいりたいと思います。

中身につきましては既に審議済みなので、特にコメントがないようであれば、先に進めてまいりますが、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

27ページ、28ページ、食品健康影響評価の前までのところですが、こちらも第1版のとおり、特に変更は入っておりませんので、特に追加のコメントがなければ、以上ということにさせていただきますが、よろしいですか。

ただいままでの全体を通しまして、専門委員の先生方から追加の御発言、コメントがもしないようでしたら、ガミスロマイシンの評価書案につきましては、一旦こちらで打ち切りという形にします。ありがとうございます。

引き続きまして、事務局から、ザクトランメリアルの評価書案について説明をお願いいたします。

○水野評価専門官 それでは、資料3を御用意ください。

4ページから「I. 評価対象動物用医薬品の概要」を記載しております。本製剤につきましては、1 mL中にガミスロマイシンが150 mg含まれております。

効能・効果としましては、適応症は豚の細菌性肺炎となっております。有効菌種はこちらに書いてある3菌種となっております。

用法・用量としましては、体重1 kg当たりガミスロマイシンとして6 mgを1回、頸部筋肉内に投与するということになっております。

本製剤に含まれます添加剤につきましては、17行目から書いてあるものになります。

開発の経緯としまして、19行目から記載しております。本製剤は既に海外において、牛の細菌性呼吸器複合感染症を適応症として承認されている製剤であるということと、先ほども申しましたとおり、EUにおきましては、豚の細菌性呼吸器複合感染症についても承認されていると記載しております。また、今般、メリアル・ジャパン株式会社から承認申請された旨を記載しております。

5ページから「Ⅱ. 安全性に係る知見の概要」としまして、2行目から「1. ヒトに対する安全性」を記載しております。ガミスロマイシンにつきましては、国内外で動物専用の医薬品として使用されておきまして、既に日本におきましては、食品安全委員会においてADIを設定している旨を記載しております。また、EMEA、FDAにおいても同様に設定している旨を記載しております。

7行目からは添加剤に関する記載になっております。こちらは15行目からマスキング対象ということでボックスを設けておりますが、こちらに記載してありますとおり、既に評価されている製剤と同一の処方ということになっております。

以上のことから、本製剤に含まれている添加剤につきましては、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、ヒトへの健康影響は無視できると考えられると記載しております。

5ページの17行目から始まります「2. 残留試験」につきましては、先ほどガミスロマイシンの評価書に記載しました残留試験と同一のものとなっております。

7ページの1行目から始まります「3. 豚に対する安全性」ということで、こちらにつきましても、先ほどのガミスロマイシンの評価書案に記載しております安全性試験と同じものを記載しております。

28行目から臨床試験を3試験記載しております。1つ目がマイコプラズマ性肺炎にかかっている豚を用いた試験。8ページの11行目から始まります2つ目の試験は、細菌性肺炎、アクチノバチルスとパスツレラにかかっている豚を用いた試験となっております。23行目から始まります3つ目の臨床試験につきましては、一次選択薬が無効であった細菌性肺炎にかかった豚を用いた試験となっております。いずれの試験につきましても、本製剤の投与による安全性に問題はないと考えられたと記載しております。

食品健康影響評価の手前までは以上になります。

○今井座長 ただいま事務局から、ザクトランメリアル製剤に関する評価書案について御説明をいただいたところです。全体的に以前、牛への適用で審議されている内容と同じですので、特に修文などもいただいているところが多いのですが、まず4ページ目はもし問題がなければ先に進めまして、5ページ目。

6ページ目につきましては、宮島専門委員から一部数値の修正をいただいているところですが、特に追加の修正のコメントがないようであれば、先に進めます。

7ページ、8ページ目、豚に関する記載で今回新たな文章になるわけですが、7ページ目

に関しましては、中山先生から詳しい修文を先ほどのガミスロマイシンの点でも御修正いただいていたところではありますが、いずれも修正案どおりで進めさせていただければと思います。

そのほかに臨床試験の3つに関しましても特にコメントをいただけていないので、もしこの形でもよろしければ、製剤の評価書案については一部修正を加える形で進めさせていただきたいのですが、全体的に追加の御発言はございませんでしょうか。

ありがとうございます。それでは、ガミスロマイシン並びにその製剤に関する評価書案について、食品健康影響評価の前まで御審議いただいたということになります。

引き続きまして、申請者、メーカーの説明者をお呼びして質疑をするということになるわけですが、事務局から何かこのポイントで御発言はございますでしょうか。

○水野評価専門官 今回お呼びしている申請企業に評価書案というものはお渡ししておりませんので、御質問をいただく際には、どの試験に関する御質問かを明確にいただければと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいまの御審議の中で幾つか出てまいりました質問も含めて、質問に関して取りまとめていきたいと思えます。

第1点ですが、そもそもの話になりますが、ガミスロマイシンの第2版ということで、もともと牛に対する呼吸器感染症の適用であったものに対して、豚の適用拡大ということで、その申請製剤の開発の経緯について、私から改めて簡潔に詳しく説明するようにということで質問をさせていただきたいと思えます。そちらが第1点です。

第2点につきましては、先ほど御審議いただきました豚の安全性試験に関する考察について、牛あるいはイヌにおいては胆管系あるいは肝臓に対する組織学的所見があったのに対して、豚での試験では確認されていないということで、その点について申請者から何か考察している点があれば聞いていただくということで、こちらに関しては吉田先生に御質問を2点目として、お願いいたします。

第3点ですが、宮島先生に先ほどお願いしたところですが、組織中の濃度などを測定している薬物動態試験などに関しまして、投与部位に関しましては筋肉組織であるということが明記されているのですが、投与部位周囲組織が当然筋肉組織だと考えられるわけですが、いずれも筋肉と明記してあるところがないので、筋肉組織からとったところを御確認いただくということとさせていただければと思います。

せっかくこの場に来ていただいているので、この3点以外に申請者に質問事項が専門委員の先生からおありでしたら、お願いしたいと思えますが、特によろしいでしょうか。

それでは、この3点について、申請者に説明を受けるということで、申請者を入室させていただければと思います。お願いいたします。

(説明者入室)

○今井座長 本日は大変お忙しいところを本専門調査会に御出席いただきまして、どうも

ありがとうございます。

それでは、まず自己紹介をお願いできればと思います。

○説明者 メリアル・ジャパン研究開発部の〇〇でございます。どうぞよろしくお願いたします。

○説明者 同じく、メリアル・ジャパン開発部の〇〇と申します。よろしくお願いたします。

○説明者 同じく、メリアル・ジャパンで研究開発担当をしております〇〇と申します。よろしくお願いたします。

○今井座長 どうもありがとうございました。よろしくお願いたします。

それでは、早速ですが、質問をこちらから挙げさせていただきたいと思います。

まず第1点目の質問です。もともと牛の細菌性呼吸器疾患に対する適用で承認を取られていて、今回は豚への呼吸器感染症への適用拡大ということですが、概要書などにもその点は詳しく書かれているわけですが、この場で改めまして、その開発の経緯について簡潔に、かつ、できればわかりやすく御説明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 それでは、私から回答させていただきます。先生のおっしゃるとおり、ザクトランメリアルの開発の経緯につきましては、申請資料の概要書の1-5ページに簡単に記載してございます。それと1-8ページに諸外国の状況に関して記載しております。

ザクトランは欧米諸国と41の国または地域において、牛用の動物用医薬品として承認されておりまして、日本ではMeiji Seikaファルマ株式会社により、メリアルの供給するザクトランを牛の細菌性肺炎を適応症とする注射剤として製造販売承認申請をしております。ザクトラン及びその有効成分でございますガミスロマイシンの食品健康影響評価につきましては、平成26年7月に食品安全委員会様において審議を終了しております。

その後、メリアル社は豚の細菌性肺炎の適用を目的として、それ以前からも実施はしていたのですが、特に開発試験を実施しまして、欧州では本年2月10日に豚への適用について、適用拡大として承認を得ております。この製剤はMeiji Seikaファルマ社に提供しておりますザクトランと同一のものでございます。今回の申請はメリアル・ジャパンにより行っている関係で品名をザクトランメリアルとしております。

そういったことで、豚の申請に当たりましては、豚に対する安全性、豚の細菌性肺炎に対する有効性及び残留性に関する試験を実施し、検討しておりますが、毒性試験等の基礎的な資料につきましては、先に御評価いただきましたザクトランで提出しております試験成績を参照しております。どうぞよろしくお願いたします。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいま開発の経緯について御説明いただいたところですが、専門委員の先生方から、この点に関しまして、追加の質問等がもしございましたら、お願いたしたいと思います。

今の概要書の1-6を見てもみますと、ツラスロマイシン製剤との比較が挙げられておりまし

て、かなり重複する点が多いけれども、一覧表を挙げられていると思うのですが、この点及び二次選択薬として使用の制限をかけられています、そのあたりについて詳しくお聞かせいただけますか。

○説明者 動物用医薬品として、こういった15員環のニューマクロライドとして、牛または豚で承認がございますのは、他社さんで特にドラクシンが、世界的にも開発を我々は競争しておりますが、構造的にはかなり同系統のものでございますし、規制区分としても同じように我が国においては二次選択薬としての規制を受けるということを承知しております。

ただ、本剤に関しましても、概要書の特に1-2ページにグラフで示しておりますとおり、特にこれもニューマクロライドの特徴ではございますが、肺炎に対する治療薬としまして、血中濃度よりも標的臓器でございます肺に関連する組織への移行性が高く、また持続するという点で、通常であれば、複数回を接種しなければいけない点に関しまして、ワンショット1回で治療することが可能であるということが利点として勧めていきたいと考えております。

○今井座長 ありがとうございます。今、御説明になかったのですが、概要書の中にも入れられている臨床試験の中で、一次選択薬で効かなかった症例に関しても、本剤は効くというようなデータもたしか出されていたという記憶でおります。

○説明者 農林水産省様と御相談させていただきまして、やはり日本では二次選択薬としての使い方が推奨されるということで、そういった条件でも効くことをしっかりと確認をして、国内で普及していきたいということで、国内で特別な試験を実施させていただきました。

○今井座長 ありがとうございます。

それでは、開発の経緯に関する質問に関しては以上ということで、そのほかに専門委員の先生から御質問があれば、挙げていただきたいと思います、お願いいたします。

○佐々木専門委員 1つだけ教えていただきたいのですが、この製剤はツラスロマイシンもありましたが、肺にとどまるということは白血球など、そういうところに入ることですか。どういう機序か、そこを教えていただければと思います。

○説明者 なかなか回答の難しい御質問でございますが、ニューマクロライドとしては、まずヒト用の医薬品でアジスロマイシンが非常に1回でよく効くということで特徴的な薬剤として使われておりますが、ドラクシンも同じような15員環のマクロライドで、構造的な特徴によりまして、肺組織への移行が強いのではないかと考えられているのではないかと思います、それ以外に今は答えを持っておりません。

○佐々木専門委員 マクロライドは一般的に白血球など、そういう動態の話が一般的には知られていることなので確認をしようと思っただけで、安全性に関してのことには関係がございませんので、今の御回答で結構でございます。

○今井座長 ありがとうございます。

そのほかの質問はいかがでしょうか。吉田専門委員。

○吉田専門委員 毒性所見のことで確認させていただきたいのですが、ラット、イヌ、牛、豚の病理学的な所見を比較すると、胆のうなど肝臓内の胆管に少し傷害性が出ているのですが、幸いと言ってよいのか、豚ではそれらの所見がみられていないのですが、それについて何か考察はされていますでしょうか。

○説明者 おっしゃるように、ラット、マウス、イヌではリピドーシス様の症状が肝など胆管上皮に出ています。ターゲットアニマルでは、肝臓では牛、豚ともに出ておりません。これは投与量の違いもあるかなとは思いますが、通常、ラットとマウスはかなり高い用量を設定して打っています。そのリピドーシスがみられたのも全て高い用量で行われていますので、豚で行ったような用量では出なかったという感じで理解しております。

○吉田専門委員 そのリピドーシスはホスホリピドーシスですか。

○説明者 ホスホリピドーシスです。

○吉田専門委員 それによって空胞化が出たということですね。豚は用量が低いので出なかったのではないかと。

○説明者 そう考えております。

○吉田専門委員 わかりました。

○今井座長 よろしいですか。今、肝臓に関してはそのようなお答えだと思うのですが、牛に関して肝細胞ではないのですが、胆管上皮系にリン脂質症を疑うということで30 mgの用量で出ていて、豚でも30 mgという用量でされていると思うのですが、そこは用量で説明できるのでしょうか。

○説明者 そちらも用量で説明できると思うのですが、とりあえず空胞変性の起こっているものは、やはり全てリン脂質症を疑っております。ただ、用量が牛、豚の場合は低いので、そこまで出ていないと、そういう感じで理解しております。

○吉田専門委員 牛は所見が胆のうに出ていますよね。今の座長の御指摘は、牛と豚の用量は最高用量が30 mgで同じなのですが、牛で病変は出ているが、豚では出ていないので、用量では説明できないのではないかとということです。通常はリン脂質症だと胆道系より肝細胞に出やすいかなというイメージがあるのですが、薬物動態のデータを見ると、主要な排泄経路が胆汁排泄ということなので、それによって多少種差があるのかなとは思っているのですが、いかがでしょうか。

○説明者 御説明をありがとうございました。そのように理解するのが適切かと思えます。ありがとうございます。

○今井座長 それでは、ただいまの豚の毒性に関する質問は以上でよろしいでしょうか。ありがとうございます。

そのほか質問をいただける専門委員の方はお願いできればと思います。

○宮島専門委員 薬物動態試験に関して、少し確認をさせていただきたいと思えます。スタディナンバーの〇〇という薬物動態試験の豚で行っている試験についてになります。

○説明者 資料の耳の番号で言うと幾つでしょうか。

○宮島専門委員 この15の幾つは共通ですか。01という番号が最初に振ってあって、〇〇と振ってあるものです。あと一緒に15-3という残留試験のほうと両方出していただけると。

○説明者 減衰試験でございますか。

○宮島専門委員 そうです。〇〇というスタディナンバーです。まず15-1のほうになるのですが、こちらは豚に単回筋肉内投与ということで動態試験をされていて、そのときの総放射活性濃度について、組織での順番というものが記載されていまして、投与部位が一番高くて、腎臓、肝臓、肺、投与部位周辺組織、筋肉、皮膚、脂肪とサマリーのところに記載があります。ここのところで投与部位は筋肉でよろしいかと思うのですが、投与部位周辺組織に関しても筋肉部位と理解してよろしいかどうかということ。その後に、次にまた筋肉とあるのですが、これは違う場所の筋肉になるのですが、具体的にどこの部位というようなのが記載として書けるかどうかということ。その次の皮膚が脂肪組織も含むような皮膚であるかどうかという点を確認させていただきたいと思います。

あと、脂肪のところも腹部脂肪でよろしいかどうかということで、その次の15-3の残留試験で記載が割合詳しく、実際に実施している年号も違うので、その記載の仕方が多分変えられたと思うのですが、それと同じ部位と理解してよろしいのかどうかを確認させていただければと思います。

○説明者 先生のおっしゃるとおり、試験の年度がかなり違うということと、1つは総残留試験ということで、放射性活性体を使って、かなり基礎的な残留試験に近い形で実施しておりまして、それに比べると15-3という試験は、そのころにVICHガイドラインがちょうどできたころでございまして、ガイドラインに基づいた、しっかりとした採取方法で採用しております。ただ、その当時も基本的な考え方は踏襲していると思いますので、基本的には同じものと考えているのですが、そここのところは今の時点で即答ができないところもありますが、この会議が終わった後にレポートを速やかに確認して、回答することは可能でございます。

○宮島専門委員 よろしく願いいたします。

○今井座長 よろしいでしょうか。投与部位周囲組織は筋肉であるということを特に確認させていただければと思いますので、よろしく願いいたします。

○説明者 はい。

○今井座長 山添委員、お願いいたします。

○山添委員 私はこちらがつくった評価書しか見ていないので、よくわからないのですが、経口投与での吸収率を示唆するような数値のデータをお持ちですか。動物種にかかわらなくて結構です。

○説明者 申請に用いている資料は先生のおっしゃるとおり、静注と筋注と皮下で見えておりまして、基本的に経口というデータを申請資料としては持ち合わせていないのですが、もしかすると、もっと上流の試験で。

○山添委員 イヌの試験で経口投与をなさっていて、ラベル体を投与されているのですよね。それをたどって行って、吸収率、尿中排泄でもよいのですが、そのデータがあれば、よいかなど。なぜお伺いしたのかと言いますと、これはお肉を食べても結局は消化管から、ヒトの場合は経口吸収です。それが吸収率が低ければ、ヒトでは暴露はほとんどないと判断が可能になるので、本来の試験ではないのですが、ヒトへの影響を考えた場合には、もしデータがおありかなというのでお伺いをしました。

○説明者 イヌの試験でございますので、レポートを精査した上で。

○今井座長 ありがとうございます。

そのほかに専門委員、委員の先生方、御質問はございませんか。

それでは、追加の質問はないようですので、先ほどの体内動態の試験に関する採取部位並びに経口での吸収率に関して、お持ち帰りいただいて、書面などで御回答をいただくということでもよろしく願いいたします。

それでは、質問は以上ですので、御退席をいただければと思います。ありがとうございました。

(説明者退室)

○今井座長 申請者への質問に対する御対応をありがとうございました。

それでは、ただいまの質問及びその回答を踏まえまして、先生方から御意見、コメントなど。まず最初の開発の経緯に関しては特に私から追加はございません。

2点目の毒性に関しましても、途中で吉田先生から追加の質問をしていただいたところではありますが、こちらでの理解そのまま結構ということでしたので、それで回答とさせていただきます。

体内分布に関しましては、追っての回答ということですし、経口に対する吸収に関しても追っての回答ということでしたので、それを待って、メール等のやり取りになる可能性もございますが、再度考察する。

山添先生。

○山添委員 余り心配させてはいけないのですが、イヌの場合には、こういう両親媒性の物質の場合に細胞間隙を通して吸収する経路があるので、イヌの場合は投与量が少なくても毒性が出ていますが、これは当たり前のことです。ヒトとかラットとか牛もないので、率が相当下がりますので、ヒトの場合には直接心配することはないのですが、多分イヌでデータをとられて、毒性も出ていて、だから、吸収率もある程度はあるはずなのですが、外挿性はないのですが、一応データとしてあるのだったら、出してもらったほうがよいかなどと思って、それを気にされて数値を出されていないのだと思います。

○今井座長 どうもありがとうございました。

今の申請者に対する質問に関して、特に追加のコメントがないようでしたら、引き続き、事務局から食品健康影響評価についての御説明をお願いいたします。

○水野評価専門官 それでは、資料2を御用意ください。28ページの28行目「IV. 食品健

康影響評価」になります。こちらは第1版のもので追記修正等をした部分について御説明させていただきます。

29ページ、遺伝毒性試験のところでは2行目の「もの」を削除させていただいております。

17行目から始まります生殖発生毒性試験のところでは、桑形先生から御修文をいただいております、「及び早期吸収胚の増加」を追記しております。

28行目から始まります毒性学的ADIにつきましては、現行の遺伝毒性及び発がん性に関する記載の仕方に修文をさせていただいております、「生体にとって特段問題となる遺伝毒性はなく、ADIを設定することが可能と考えられた。また、発がん性はみられなかった。」とさせていただきます。

35行目におきまして、安全係数の100の根拠の部分で、種差と個体差の部分を現在は記載しておりませんので、こちらでも削除させていただいております。

微生物学的ADIにつきましては、特に修文等はしてございません。

30ページの13行目からADIの設定についてということで、14行目、15行目は「遺伝毒性発がん性物質ではなく」といった旨の文章を削除させていただいております。

結論としましては16行目からになりますが、毒性学的ADI (0.01 mg/kg体重/日) は、微生物学的ADI (0.045 mg/kg体重/日) よりも小さいということで、ガミスロマイシンのADIとしては0.01 mg/kg体重/日が適当と考えられるということを記載しております。

こちらの食品健康影響評価の内容を6ページの要約にも反映させていただきます。

資料2の食品健康影響評価の部分については以上になります。

続きまして、資料3について御説明します。資料3の9ページをお開きください。こちらは「Ⅲ. 食品健康影響評価」になります。

本製剤の主剤であるガミスロマイシンについては、既に日本において0.01 mg/kg体重/日のADIが設定されております。

本製剤に使用されています添加剤につきましては、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。

7～11行目につきましては、残留試験と安全性試験と臨床試験に関する記載をしております。

結果としましては12行目から、本製剤が適切に使用される限りにおいて、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できると考えられるとしております。

なお、本製剤の使用に当たりましては、ガミスロマイシンがマクロライド系抗生物質であることから、薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価の結果も踏まえる必要があるとしております。

以上になります。

○今井座長 ありがとうございます。

まず、資料2の確認です。28ページの28行目から始まります食品健康影響評価について、第1版の取りまとめの際から全般的な記載の様式が変わっているところを中心に修文はな

されているところですが、専門委員の先生方からコメントあるいは質問などがございましたら、お願いいたします。特にございませんでしょうか。

それでは、資料3に移っていただきまして、9ページ、食品健康影響評価が全般的に取りまとめられている文章ですが、こちらに関しても、質問、コメントは特にございませんでしょうか。

ありがとうございます。最終的な結論としましては、ガミスロマイシンについては、第1版の評価書と同様に、毒性学的ADIを採用し、ADIを0.01 mg/kg体重/日と設定するという点についてはよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○今井座長 ありがとうございます。

また、ガミスロマイシンを有効成分とする豚の注射剤（ザクトラン メリアル）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と考えられるという結論ですが、こちらに関しましてもよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○今井座長 ありがとうございます。

それでは、これまでの審議をもとに、ガミスロマイシン及びガミスロマイシンを有効成分とする豚の注射剤（ザクトラン メリアル）に係る評価をまとめたいと思います。

幾つか評価書案に関しましては、確認事項あるいは文言の修正がございますが、ガミスロマイシンの食品健康影響評価については、ADIを0.01 mg/kg体重/日と設定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をもとにして評価書案を取りまとめたいと思います。

また、ガミスロマイシンを有効成分とする豚の注射剤（ザクトラン メリアル）に係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と考えられるということで、資料3をもとにして評価書案を取りまとめたいと思います。

今後、各専門委員におかれましては、必要に応じて御意見などをお伺いすることになると思いますが、その節にはよろしくお願いいたします。

それでは、事務局で作業をお願いいたします。

○水野評価専門官 承知しました。

○今井座長 引き続き、議事(2)「その他」に入らせていただきたいと思います。事務局から何か、その他についてございますでしょうか。

○水野評価専門官 1点御報告させていただきたいことがございます。前回の専門調査会におきまして、熊谷先生から評価書案に記載する残留試験などについて、その試験条件が臨床的に使用される条件と合っているかどうかといった御諮問がございました。こちらを今回、事務局から御報告させていただければと思います。

まず、評価書案に記載します残留試験等につきまして、例えば、国内の動物薬の承認申請ものといったものでございましたら、こちらはガイドラインに従った残留試験ということになりまして、その残留試験で用います用量というものは臨床用量とガイドラインでされていますので、そういった試験が提出されてくるということになると思います。

また、前回のスペクチノマイシン等はそうなのですが、評価書評価的な場合になるのですが、そういったものの場合につきましては、評価に用います評価書が国際的な評価機関ということで、例えば、EMAとかFDAとかEFSA、またJECFAといった評価機関が評価に用いている資料ということになりますので、海外のそういった評価機関が評価書に用いている試験ということで、さほど臨床試験と異なった使用条件のような残留試験といったものではないだろうと考えております。

以上になります。

○今井座長 ありがとうございます。

前回、熊谷委員から寄せられたコメントに関しまして、事務局に調査をお願いするといった点でございます。もともとお願いしたのは、国内に関しては恐らくガイドラインに沿って行われているので問題なかろうということなのですが、ただいまの御回答の中でEMEAあるいはFDAに関しましては、やはり国内と同様にガイドラインに沿ったデータが取りそろえられているという理解ですが、JECFAに関しましても同様に考えて大丈夫ですか。

○水野評価専門官 それぞれJECFAに提供される資料につきましても、大体メーカーが提出しているような資料かと思いますが、それぞれの使用国での使用条件に沿ったような試験のものが提出されていると考えます。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいまのような事務局からの回答ですが、熊谷委員、今の回答でよろしいでしょうか。

○熊谷委員 結構です。ありがとうございました。

○今井座長 ありがとうございます。前回の取りまとめのときに、この食品健康影響評価に根幹的にかかわることなので、少し危惧をした面もありましたが、ただいまの事務局からの回答で、使用実態に沿った形での評価書案の取りまとめが従前よりなされているということが確認できたということで、追加のコメント、御発言等が専門委員の先生方から特になければ、以上とさせていただきたいと思いますが、よろしいですか。

ありがとうございます。それでは、その他に関しまして、事務局からほかにございますでしょうか。

○大倉課長補佐 その他、特にございませぬ。なお、次回の肥料・飼料等専門調査会の開催は12月12日月曜日の午後を予定しております。改めて御連絡を差し上げますので、よろしく願いいたします。

○今井座長 どうもありがとうございました。

それでは、これで本日の議事は全て終了いたしました。

以上をもちまして、閉会いたします。どうもありがとうございました。