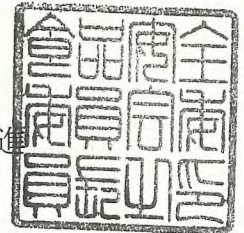




府食第560号
平成26年7月22日

農林水産大臣
林 芳正 殿

食品安全委員会
委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について

平成25年11月12日付け25消安第3791号をもって貴省から当委員会に意見を求められたガミスロマイシンを有効成分とする牛の注射剤（ザクトラン）に係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

ガミスロマイシンを有効成分とする牛の注射剤（ザクトラン）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。

なお、本製剤の使用に当たっては、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、薬剤耐性菌を介した食品健康影響評価の結果も踏まえる必要がある。

別添

動物用医薬品評価書

ガミスロマイシンを有効成分 とする牛の注射剤 (ザクトラン)

2014年7月

食品安全委員会

目 次

	頁
○ 審議の経緯	2
○ 食品安全委員会委員名簿	2
○ 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿	2
○ 要 約	3
I. 評価対象動物用医薬品の概要	4
1. 主剤	4
2. 効能・効果	4
3. 用法・用量	4
4. 添加剤等	4
5. 開発の経緯	4
II. 安全性に係る知見の概要	4
1. ヒトに対する安全性	4
2. 残留試験	5
(1) 残留試験（牛）①	5
(2) 残留試験（牛）②	5
3. 牛に対する安全性	6
(1) 牛における安全性試験	6
(2) 牛における臨床試験	6
III. 食品健康影響評価	7
・ 別紙：検査値等略称	8
・ 参照	9

〈別添〉・動物用医薬品評価書 ガミスロマイシン

〈審議の経緯〉

- 2013年 11月 13日 農林水産大臣から製造販売の承認に係る食品健康影響評価について
要請（25消安第3791号）、関係資料の接受
- 2013年 11月 18日 第494回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2013年 12月 18日 第81回肥料・飼料等専門調査会
- 2014年 5月 20日 第514回食品安全委員会（報告）
- 2014年 5月 21日 から6月19日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2014年 7月 17日 肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2014年 7月 22日 第523回食品安全委員会（報告）
同日付けで食品安全委員会委員長から農林水産大臣へ通知

〈食品安全委員会委員名簿〉

（2012年7月1日から）

熊谷 進 （委員長*）
佐藤 洋 （委員長代理*）
山添 康 （委員長代理*）
三森 国敏（委員長代理*）
石井 克枝
上安平 洸子
村田 容常

* : 2012年7月2日から

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

（2013年10月1日から）

津田 修治（座長*）
今井 俊夫（座長代理*）
荒川 宜親 戸塚 恭一
池 康嘉 中山 裕之
石原 加奈子 細川 正清
今田 千秋 宮島 敦子
桑形 麻樹子 宮本 亨
小林 健一 山田 雅巳
下位 香代子 山中 典子
高橋 和彦 吉田 敏則

* : 2013年10月10日から

〈第81回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

唐木 英明

要 約

ガミスロマイシンを有効成分とする牛の注射剤（ザクトラン）に係る食品健康影響評価について、動物用医薬品製造承認申請書等を用いて実施した。

本製剤の主剤であるガミスロマイシンは動物用医薬品として使用されており、今般、ガミスロマイシンの一日摂取許容量（ADI）の設定について別添の「動物用医薬品評価書ガミスロマイシン」のとおり評価を実施した。その結果、食品安全委員会において 0.01 mg/kg 体重/日の ADI が設定された。

本製剤に使用さ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。

本製剤を常用量投与した残留試験において、ガミスロマイシンの残留濃度は、時間の経過に伴って減少し、注射部位筋肉を含む各組織において、投与 65 日後には ppb レベルまで減少した。

また、安全性試験において、本製剤の投与に起因する影響は、臨床学的に問題となる変化ではなく、安全性に問題はないものと考えられた。臨床試験においては、投与に起因する臨床症状の異常及び副作用は認められなかった。

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。

なお、本製剤の使用に当たっては、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、薬剤耐性菌を介した食品健康影響評価の結果も踏まえる必要がある。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 主剤

主剤はガミスロマイシンである。本製剤 1 mL 中にガミスロマイシンが 150 mg (力価) 含まれている。(参照 1)

2. 効能・効果

有効菌種は、*Pasteurella multocida*、*Mannheimia haemolytica* 及び *Mycoplasma bovis* であり、適応症は牛の細菌性肺炎である。(参照 1)

3. 用法・用量

牛(生後 13 月を超える雌の乳牛(食用に供するために搾乳されなくなったものを除く。)を除く。)に対し、体重 1 kg 当たりガミスロマイシンとして 6 mg (力価) を 1 回、頸部皮下に投与する。(参照 1)

本評価結果に基づき、リスク管理機関において使用禁止期間が設定されることになっている。

4. 添加剤等

本製剤には溶解剤、抗酸化剤及び溶剤が使用されている¹。(参照 1)

5. 開発の経緯

ガミスロマイシンは、広範囲な抗菌スペクトルを有する 15 員環のマクロライド系抗生物質で、欧州諸国等において動物用医薬品として承認されており、パスツレラ、マンヘミア等の感染による牛細菌性呼吸器複合感染症 (Bovine Respiratory Disease : BRD) に対する治療薬として使用されている。これらの諸外国における有効性から、日本でも多発しているパスツレラ、マンヘミア、マイコプラズマ等の牛細菌性肺炎治療用の動物用医薬品として開発された。(参照 1、2)

II. 安全性に係る知見の概要

1. ヒトに対する安全性

本製剤の主剤であるガミスロマイシンは動物専用の医薬品として使用されており、EMA 及び FDA において評価されている。食品安全委員会において、ADI は、0.01 mg/kg 体重/日と設定されている。

本製剤の溶解剤は、日本、EU 及び米国で食品添加物として使用されており、FDA では、GRAS 物質 (Generally Recognized as Safe ; 一般に安全とみなされる物質) とされている。溶解剤及び抗酸化剤は、USP-NF (米国薬局方国民医薬品集) に記載されて

¹本製剤の添加剤については、「食品安全委員会の公開について」(平成 15 年 7 月 1 日内閣府食品安全委員会決定)に基づき、「企業の知的財産等が開示され、特定の者に不当な利益若しくは不利益をもたらすおそれがある」ことから、本評価書には具体的な物質名及びその量を記載していない。

いる。また、抗酸化剤及び溶剤は、EUにおいては、動物用医薬品の添加物としてMRLを必要としない物質とされている。(参照3～7)

以上のことから、本製剤に含まれている添加剤は、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、ヒトへの健康影響は無視できると考えられる。

2. 残留試験

(1) 残留試験 (牛) ①

牛(ホルスタイン種、3～5 か月齢、4 頭/時点)にガミスロマイシン製剤(0 又は 6 mg(力価)/kg 体重(常用量))を頸部に単回皮下投与し、筋肉、肝臓、腎臓、脂肪、小腸及び注射部位筋肉の残留濃度がLC-MSにより測定された(定量限界 0.01 µg/g)。

結果を表1に示した。

注射部位筋肉及び肝臓では投与65日後まで、腎臓では投与40日後まで残留を認めしたが、筋肉及び脂肪では、20日後の脂肪1例(0.01 µg(力価)/g)を除き残留は認められなかった。(参照1、8)

表1 牛におけるガミスロマイシンの単回皮下投与(6 mg(力価)/kg 体重)後の平均組織中残留(µg(力価)/g)

試料	投与後時間(日)			
	20	30	40	65
筋肉	—	—	—	—
肝臓	0.39	0.25	0.13	—～0.06 ^a
腎臓	0.29	0.08	0.05	—
脂肪	—～0.01 ^a	—	—	—
小腸	0.06	0.02	—～0.01 ^a	—
注射部位直下筋肉	10.63	4.26	1.10	0.09

n=4 —: 定量限界未満 a: 測定値の一部が定量限界未満

(2) 残留試験 (牛) ②

牛(ホルスタイン種、4～6 か月齢、4 頭/時点)にガミスロマイシン製剤(0 又は 6 mg(力価)/kg 体重(常用量))を頸部に単回皮下投与し、筋肉、肝臓、腎臓、脂肪、小腸及び注射部位筋肉の残留濃度がLC-MSにより測定された(定量限界 0.01 µg/g)。

結果を表2に示した。

肝臓、腎臓及び注射部位筋肉の各2例で投与65日後まで残留が認められたが、筋肉及び脂肪では、それぞれ30及び40日後に全例が定量限界未満となった。(参照1、9)

表 2 牛におけるガミスロマイシンの単回皮下投与（6 mg(力価)/kg 体重）後の平均組織中残留（ μg (力価)/g）

試料	投与後時間（日）			
	20	30	40	65
筋肉	—～0.01 ^a	—	—	—
肝臓	0.37	0.18	0.11	—～0.02 ^a
腎臓	0.47	0.17	0.13	—～0.02 ^a
脂肪	0.05	—～0.03 ^a	—	—
小腸	0.10	0.03	0.02	—
注射部位直下筋肉	3.46	0.56	0.11	—～0.03 ^a

n=4 —：定量限界未満 a：測定値の一部が定量限界未満

(1) 及び (2) の残留試験の成績から、ガミスロマイシンの残留濃度は、時間の経過に伴って減少し、注射部位筋肉を含む各組織において、投与 65 日後には ppb レベルまで減少した。

3. 牛に対する安全性

(1) 牛における安全性試験

牛（アングス種、約 7 か月齢、雌雄各 16 頭/群）に本製剤を 5 日間間隔で 3 回皮下投与（ガミスロマイシンとして 0、6（常用量）、18（3 倍量）又は 30（5 倍量）mg/kg 体重/日）し、安全性試験が実施された。被験動物は初回投与 5 及び 10 日後に体重測定、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査を実施し、最終投与 5 日後に剖検した。また、試験期間中、一般状態及び投与部位反応の観察を実施した。

試験期間を通じて、どの投与群にも死亡例は認められず、一般状態及び体重変化において本製剤の投与に起因する影響は認められなかった。

血液学的検査では、RBC、Ht 及び Hb の用量相関的な減少並びに PLT の用量相関的な増加が観察されたが、対照群との差は高いとはいえず、基準値の範囲内であった。血液生化学的検査では、BUN、Cre、Cl、Mg、P、Fe、ALT 及び T.Bil の減少並びに GGT の増加が認められたが、用量相関性はなかった。

病理組織学的検査では、注射部位における出血を伴う肉芽腫性炎症並びに、胆嚢上皮における細胞質内空胞及びリンパ球過形成が認められた。胆嚢における細胞質内空胞は、マクロライド系抗生物質の共通するリン脂質症変化と考えられ、30 mg/kg 体重/日投与群の雌雄各 1 例にみられたのみであった。

以上の結果から、本製剤の投与に起因する影響は、臨床学的に問題となる変化ではなく、安全性に問題はないものと考えられた。（参照 1、10）

(2) 牛における臨床試験

6 農場の牛（計 156 頭）を用いて、牛の細菌性肺炎に対する本製剤の臨床試験が実施された。試験は、抗菌剤による治療歴のないもの（121 頭）、治療歴のあるもの（35 頭）

それぞれに、本製剤を単回皮下投与（ガミスロマイシンとして、6 mg(力価)/kg 体重）した。

いずれの試験においても、本製剤を投与した牛に、本製剤投与に起因する臨床症状の異常及び副作用は認められなかった。（参照 1、11）

Ⅲ. 食品健康影響評価

本製剤の主剤であるガミスロマイシンは動物用医薬品として使用されており、今般、ガミスロマイシンの ADI の設定について別添の「動物用医薬品評価書ガミスロマイシン」のとおり評価を実施した。その結果、食品安全委員会において、0.01 mg/kg 体重/日の ADI が設定された。

本製剤に使用さ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。

本製剤を常用量投与した残留試験において、ガミスロマイシンの残留濃度は、時間の経過に伴って減少し、注射部位筋肉を含む各組織において、投与 65 日後には ppb レベルまで減少した。

また、安全性試験において、本製剤の投与に起因する影響は、臨床学的に問題となる変化ではなく、安全性に問題はないものと考えられた。臨床試験においては、投与に起因する臨床症状の異常及び副作用は認められなかった。

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。

なお、本製剤の使用に当たっては、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、薬剤耐性菌を介した食品健康影響評価の結果も踏まえる必要がある。

〈別紙：検査値等略称〉

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
BUN	血中尿素窒素
Cre	クレアチニン
EMEA	欧州医薬品審査庁
EU	欧州連合
FDA	米国食品医薬品庁
GGT	γ -グルタミルトランスフェラーゼ (γ -GTP)
LC-MS	液体クロマトグラフィー-質量分析
Hb	ヘモグロビン (血色素) 量
Ht	ヘマトクリット値
MRL	最大残留基準値
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
T.Bil	総ビリルビン

〈参照〉

1. Meiji Seika ファルマ株式会社：ザクトラン，動物用医薬品製造販売承認申請書（未公表）
2. Meiji Seika ファルマ株式会社：動物用医薬品製造販売承認申請ザクトラン概要書（未公表）
3. 厚生労働省．食品添加物公定書第8版，2007年
4. EUROPEAN PARLIAMENT AND COUNCIL DIRECTIVE No 95/2/EC, 1995
5. CFR-Code of Federal Regulation Title 21, 2013
6. Compendial Approvals for USP36-NF31, Second Supplement, COMMISSION REGULATION(EU)No 37 , 2010
7. COMMISSION REGULATION (EU) No 37, on pharmacologically active substances and their classification regarding maximum residue limits in foodstuffs of animal origin, 2010
8. ME4132 (ガミスロマイシン製剤)の牛における残留試験(I)，試験番号 09-022- I （未公表）
9. ME4132 (ガミスロマイシン製剤)の牛における残留試験(II)，試験番号 09-022- II （未公表）
10. Evaluation of the Safety of ML-1, 709,460 Injection When Administered as a Single Subcutaneous(SC) Dose to Cattle at 1 X , 3 X , and 5 X the Recommended Use Level for 3 X the Projected Duration of Use. Merial Study Number PR&D 0097101, 2005（未公表）
11. ME4132 の牛細菌性肺炎に対する有効性と安全性を検討する野外臨床試験（未公表）