

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会 第35回議事録

1. 日時 平成22年1月21日(木) 10:00～11:10

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品(ツラスロマイシン)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)

唐木座長、青木専門委員、池専門委員、今井専門委員、江馬専門委員、桑形専門委員、
酒井専門委員、下位専門委員、高橋専門委員、舘田専門委員、戸塚専門委員、
宮島専門委員、吉田専門委員

(食品安全委員会委員)

小泉委員長、長尾委員、廣瀬委員、見上委員、村田委員

(事務局)

栗本事務局長、大谷事務局次長、北條評価課長、前田評価調整官、関谷課長補佐、
田中評価専門官、福永評価専門官、島田係長

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請(平成22年1月20日現在)

資料2 (案)動物用医薬品 ツラスロマイシン(第2版)

資料3 (案)動物用医薬品 ツラスロマイシンを有効成分とする豚の注射剤
(ドラクシン)

参考資料 平成22年1月21日開催 第35回肥料・飼料等専門調査会参考資料

6. 議事内容

〇〇〇 それでは、時間になりましたので、ただいまから、第35回「肥料・飼料等専門調査会」を開催させていただきます。

本日は、〇〇専門委員、〇〇専門委員、〇〇専門委員、〇〇専門委員、〇〇専門委員がご欠席で、13名の専門委員がご出席されています。

それでは、本日の議事全体のスケジュールにつきましては、お手元の議事次第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から議事、資料等の確認をお願いします。

〇事務局 今日は、本年最初の専門調査会ということです。本年もよろしくお願いたします。

本日の議事は動物用医薬品ツラスロマイシンの食品健康影響評価及びその他ということになります。

資料の確認をお願いいたします。本日の議事次第、委員名簿、座席表、資料は1～3がございます。

資料1は「意見聴取要請」。どういうものが評価要請されているかという一覧でございます。

資料2は「(案)動物用医薬品 ツラスロマイシン(第2版)」。

資料3は「(案)動物用医薬品 ツラスロマイシンを有効成分とする豚の注射剤(ドラクシン)」。

参考資料の束が一つございます。

資料の確認については以上です。不足の資料等はございませんでしょうか。

〇〇〇 よろしいでしょうか。それでは、議事1に入らせていただきますが、今日は非公開ということで会議をさせていただきます。

それでは、議事1ですが、動物用医薬品評価書ツラスロマイシン(第2版)について、事務局から説明をお願いします。

〇事務局 それでは、資料2と3です。まず今回の評価の経緯から御説明をさせていただきます。

資料2の3ページに「審議の経緯」が書かれております。今回、先生方に資料を事前に送付させていただくときに御説明をいたしました。今回のツラスロマイシンにつきましては、以前にインポートトレランスの申請、これは国外で動物用医薬品あるいは農薬が使用されている場合に、畜産物を日本へ輸出するために残留基準を設定してほしいという要

請をするということですが、このインポートトレランス申請関係でここに書いてありますように、2006年、平成18年3月にADIを設定しまして、厚生労働大臣に通知を行っております。この評価書が今日お配りしています参考資料の1ページから付いておりますが、この評価書で既に評価を行っているというところでございます。

今日御審議いただく経緯でございますが、ここに第2版関係（承認申請関係）と書いてありますが、豚用の注射剤。これはツラスロマイシンを有効成分とする注射剤でございますが、これが国内で承認を取りたいということで、企業から承認申請がありまして、それに伴って今回評価要請があったということになります。

通常、製剤の評価書が成分のツラスロマイシンの物質としての評価書と別につくられます。それが資料3のドラクシンの評価書になります。

資料2のツラスロマイシンの評価書に関しましては、今回この評価要請に伴って新しいデータが来ておりますので、その部分について追記をして、第2版として通知をするというものの取扱いを考えております。今回、後ほど御説明いたしますが、前回の評価時の後に今回新たに提出されたデータが残留試験の豚の試験が付け加わっております。また、今回その豚用の注射剤についての承認申請ということなので、薬物動態の試験も一部少し追記をさせていただいておりますが、新しいデータはございませんので、残留試験の部分のみ新しいデータとなっております。

前回の評価結果のADIの設定、各種毒性試験の評価の部分に関しましては、既に評価をされている内容から新しい知見がないということですので、基本的にはそのまま変更がなくよいのではないかと考えております。したがって、原則として新しいデータのない部分に関しては御審議をいただかなくてもよいということになろうかと思っております。そういう経緯で今回こちらの調査会で御議論をいただくということになっております。

まず、こちらの資料2で概略を御説明させていただきます。新しく加わったところ、追加で記載をしたところについて御説明をさせていただきたいと思っております。

7ページにツラスロマイシンの開発の経緯が載っております。このツラスロマイシンはツラスロマイシンAとツラスロマイシンBの異性体が約9対1で動的に平衡しているものでございます。

動物用医薬品ということで、12行目の「動物専用」を「動物用」ということで、これは〇〇から修文をしていただいておりますが、ヒト用医薬品としては国内外とも使用されていないということでございます。

20行目に今回の経緯ということで、日本において豚の細菌性肺炎を適応症とした注射剤

の承認申請が行われたものであると書いております。

先ほどの平成 18 年の評価書に関しましては、大分時間が経っておりますので、評価書の様式とか文章の書き方を最新の現時点での書き方に合わせたという修正はしておりますが、内容的には変更していないところでございます。

8 ページの 22 行目から「(2) 薬物動態試験 (牛・分布)」がございまして。この試験は平成 18 年の評価の中でもそのまま書かれていたところですが、今回少し確認作業をしていたところ、29 行目で残留量は 1.2 及び 0.25 $\mu\text{g eq/g}$ と書いてありますが、この部分が平成 18 年の評価書ですと残留量は 1.2 $\mu\text{g eq/g}$ であったということで、一部腎臓のデータが抜けていたということがわかりましたので、ここは訂正ということで追記をさせていただいておりますが、中身、結論に関しては変わらないと考えております。

10 ページの 22 行目「(6) 薬物動態試験 (豚・分布)」がございまして。これも新しく提出されたわけではないのですが、今回、豚の残留試験等が付いてきていますので、前回の評価書から少し詳しくに付け加えている部分がございます。表にして記載しております。ここについては〇〇と〇〇から一部修文をいただいております。「皮膚/脂肪」と、28 行目の「いずれの場合も」という修正をしていただいております。

11 ページの 15 行目「(7) 薬物動態試験 (豚・代謝物)」も新しいデータではございませんが、少し付け加えております。19 行目からの記載を追記しております。中身的には変わっておりません。ここについても〇〇、〇〇からの修文をいただいて、修正をしております。

13 ページ「(1) 残留試験 (豚)」です。この試験に関しましては、今回新たに提出されたデータとなっております。この試験は今回のドラクシンという製剤を投与した残留試験ということで、豚を用いまして、ツラスロマイシンを単回筋肉内投与行っております。経時的にと殺をしまして、組織中のツラスロマイシンの残留性について検討がなされております。

組織試料は酸処理を行いまして、酸処理を行いますと、ツラスロマイシン A あるいは B がありますが、それから途中の代謝物といったものから共通のフラグメント、これは残留マーカーと呼んでいますが、それが生成されるということで、その酸処理をしたものを共通フラグメントとして HPLC/MS/MS で分析をしているという試験でございまして。

データとしては表 5 に示したように、経時的に減少するということですが、投与 2 日後に関しましては注射部位筋肉が一番高く、注射部位 500 g 相当、腎臓という順番となっております。注射部位に関しましては幾つか種類がございまして、表 5 の脚注にございまして

が、注射部位筋肉の約 100 g を採取したもの、注射部位の周辺の筋肉、注射部位 500 g 相当ということで、脚注の 3 に書いてあるような調製をした注射部位筋肉それぞれについて測っております。

時間の経過に伴いまして減少して、投与 20 日後までデータを取っております。筋肉、脂肪、小腸における濃度は、投与後 5 日でも 0.7 $\mu\text{g/g}$ 以下ということで低い値が出ております。

25 行目からの残留試験も豚の試験ですが、これは海外で行われておりまして、この試験に関しては前回の評価のときにも提出されていたものでございますが、若干詳しく記載を整理しております。これも同様に豚を用いまして、ツラスロマイシンを単回筋肉内投与したデータでございます。分析は先ほど御説明した共通フラグメントを検出するという分析を行っております。

結果は 14 ページの表 6 に書いておりますが、やはりこちらは注射部位筋肉が 500 g のものしかありませんので、一番高かったのは注射投与 5 日後で腎臓が一番高い、次いで注射部位ということになっております。投与 36 日後には ppb レベルまで減少しております。これが残留試験の結果でございます。

この後の急性毒性試験以降については、新しい知見はございませんので、基本的に何も前回から変わらないというところですが、一部記載を整理させていただいております。14 ページの「3. 急性毒性試験」の 17 行目で「ツラスロマイシン A の」と書かせていただいておりますが、先ほどツラスロマイシンはツラスロマイシン A と B の平衡状態のものと御紹介いたしました。この提出された資料をきちんと忠実に反映して記載をすると、ツラスロマイシン A として 2,000 mg(力価)/kg 体重ということですので、これはツラスロマイシン A のというように訂正をさせていただいております。

その後の静脈内投与の用量部分、同様なところで行きますと 28 行目からの 1 か月のラットの試験、15 ページの 36 行目からのイヌの 1 か月の亜急性毒性試験があります。これらの試験のドーズに関しましては、申請者から提出された概要書には換算をした値が出ておりますが、原報告書には換算した用量については記載されておられませんので、報告書に忠実に記載をするということで、14~15 ページの下に脚注でツラスロマイシン A としての用量ということを加えた上で用量について明確にするという目的で修文をしております。全体に対する影響というにはないと考えております。

16 ページの 13 行目に血圧では、50 mg(力価)/kg 体重/日群の雄で低下が認められたという記載がございます。こちらについては平成 18 年の評価書では雌となっておりますが、

これも誤記ということでしたので、雄に修正をさせていただいております。

18 ページは変更ございませんが、一部 36 行目あるいは 19 ページの 13 行目や 16 行目の辺りの文章について、〇〇から修文をいただいております。基本的に内容的には新しい知見はございません。ですので、24 ページの 26 行目までですが、基本的に前回の評価書そのままということになっております。

以上です。

〇〇〇 ツラスロマイシンについて、24 ページまでの説明がありましたが、今、説明がありましたように、この物質については既に平成 18 年に動物用医薬品の専門調査会で審議をされて ADI で設定をされておりますので、今回は新しいデータが提出された豚の残留試験と評価書の内容を追記した豚の薬物動態試験についての御審議をいただくということになります。

したがって、13~14 ページ辺りが中心になるだろうと思いますが、薬物動態試験及び残留試験について、御質問あるいはコメントがありましたら、よろしく申し上げます。どうぞ。

〇〇〇 教えてほしいのですが、マクロライド系で呼吸器感染症に使われるということですから、肺への移行が勿論よいということになるわけですね。表 5 では肺が入っていないですね。これは前に出ているから、この中では比較をしていないということですか。恐らくこういう組織と肺との比較の中で見た方が残留試験としてはよいようにも思いますが、いかがでしょうか。

○事務局 肺のデータは今回の残留試験には入っていないのですが、例えば 9 ページの薬物動態試験の中で肺組織中の濃度が測られております。例えば 9 ページの 23 行目で肺組織中の T_{max} は 24 時間、 C_{max} は $3.47 \mu\text{g/g}$ というようなこと。あるいは 33 行目にも肺組織中の濃度が測られております。

また、10 ページの幾つかの試験においてもそれぞれ肺への分布が分析されておりますので、これらの試験と残留試験を比較して、最終的には厚生労働省で MRL をつくるときにどういった動態を想定して、MRL を設定するかということにはなろうかと思いますが、総合して判断をされるものと思われま。

〇〇〇 多分その表 5 の試験をやるときに、肺も実施していますね。様々な組織を実施していますから、恐らく肺のみやらないということはないような気もしますが、もしも実施されているようであれば、肺を入れた形で全部同じ土俵の上で比較しておいた方が理解しやすいようにも思いました。

○事務局 肺はこの試験では採材をしておりません。通常の食用部位というところで恐らくこの表 5 の採材の組織を決定しているのだと思いますが、当然その肺が長く残留するのであれば、それは残留基準を作るときに、そこを考慮した上で残留基準 MRL を作らなければいけませんので、そこは先ほどの動態試験と残留試験を加味して、厚労省で残留性を考慮して MRL の検討がされるということになると思います。

○○○ よろしいでしょうか。ここでは主に可食部位を中心にするのが肺を実施していない要素であろうと推測しますが、そのほかにいかがですか。どうぞ。

○○○ 言葉のことで教えていただきたいのですが、13 ページの 7～8 行目あるいは 29～30 行目に「組織試料は、酸処理を行い、生成される共通フラグメント」と書いてありますね。その生成される共通フラグメントは酸処理を行って出てくるフラグメントなのか、私は最初理解できなかったのですが、HPLC/MS/MS のフラグメントということなのでしょうか。

○事務局 例えば 11 ページの表 1 の下に残留マーカーとして「2N HCl による組織の酸消化により生成される共通フラグメント」と書いてありますが、その酸消化によって加水分解されて、できてくる物質のことを共通フラグメントと呼んでいます。

○○○ 何を意味しているのか、よくわからないのです。酸処理をしてできるものを。

○事務局 できるものをフラグメントと呼んでいます。

○○○ 処理したもののことをフラグメントと。

○事務局 ツラスロマイシン A とか B とか、あるいは少し代謝されたものなどがこの中に含まれていますが、その酸処理をしますと、それらがすべてこのフラグメントに加水分解されてできますので、それをターゲットとして分析をする。そこからツラスロマイシン当たりの濃度を換算するというやり方をされております。

○○○ 多分これは酸処理をした後に HPLC/MS/MS で分析を行ったときに出てくる特徴的なフラグメントのことを言っているのではないかと思うのです。そういう解釈でよろしいのではないかと思います。いかがでしょうか。

○○○ 私も今お話を聞いていて、そうなのかなと思ったのです。

○事務局 私の説明がおかしかったかもしれませんが、HPLC/MS/MS で分析したときにフラグメントをターゲットに検出しているということでのよいのかなと思います。

○○○ そうしますと、これは文章を逆にした方がよろしいかなと思います。

HPLC/MS/MS 法で生成される共通マーカーを基にして濃度を測定したという書き方がわかりやすいのではないかと思います。

○事務局 例えば残留試験の 13 ページの 7 行目の記載ですが、そこを HPLC/MS/MS 法によりを前に出すということですね。

○○○ 共通フラグメントは HPLC/MS/MS で形成されるフラグメントのことだと思うのですが、この文章だと酸処理によって生成されるということになってしまうから、前がよいかと思います。

○○○ ここは悩ましいところで、酸処理で生成されるのだが、それを分析して共通なものを取り出したということなので、後で事務局に相談をして、ここがもしわかりにくければ、それがわかるような文章に直すということで処理をさせてください。

○事務局 御相談させていただきますので、よろしくお願いします。

○○○ ほかに御意見はございますか。

○○○ 質問させていただきたいのですが、急性毒性以降で用量が修文されている部分ですが、ツラスロマイシン A と書いてあるものは急毒の最初のみで、以下はツラスロマイシンのままなのですが、これはそのままでもよろしいですか。14 ページ以降です。

○事務局 もとの英文の報告書を見ますと、経口投与に関してはツラスロマイシン A を投与したということが書いてあります。その他のここで修正しているところに関しては、ツラスロマイシンを投与したのだが、用量としてはツラスロマイシン A で表示されているということですので、14 ページの 17 行目の急性毒性試験の経口投与はツラスロマイシン A の投与と書いておまして、ほかはツラスロマイシンを投与しているのだが、その用量はきちんと報告書に明記されているのがツラスロマイシン A としての用量であるという区別をさせていただいています。

○○○ わかりました。ただ、この書き方だと、そういったところまで読めないですが、それはよろしいですか。

○○○ どこかにその説明が書いてありましたか。

○○○ 例えば静脈内投与のツラスロマイシン 10 mg が A を基にした数値だということは今の説明はわかったのですが、今の記載だとそこまでは読み取れないではないかと思いません。

○事務局 14 ページの脚注の 21 に少し加えさせていただいたらよろしいでしょうか。

○○○ 脚注にあるということですね。わかりました。

○事務局 これがあれば大丈夫でしょうか。

○○○ はい。

○○○ ほかに何か御意見はございますか。よろしいでしょうか。

それでは、24 ページ以降の資料の説明を事務局からお願いします。

○事務局 24 ページ以降の食品健康影響評価に入りますが、ここも基本的に新しいデータがないので、そのままということになっております。したがって、先ほどの残留試験の新しい試験がございましたが、それが出てきたことによって既存の評価結果を変える必要があれば、中身について御議論をいただく必要があるのですが、特に影響はないと思われまので、27 ページに書いてございますように、1 日摂取許容量としては毒性試験からは 0.015 mg/kg 体重/日というものが設定をされています。27 ページの 13 行目に微生物学的 ADI については試算値ということで 0.04 mg/kg 体重/日とされておりますが、より低い方を取るということで、ツラスロマイシンの ADI としては 0.015 mg/kg 体重/日ということ、平成 18 年の評価と同じということにしております。

以上でございます。

○○○ 今、説明があったように平成 18 年の評価内容は、ラットの 2 世代繁殖毒性試験及び催奇形性試験における LOAEL 15 mg/kg 体重/日に安全係数 1,000 をかけて 0.015 mg/kg 体重/日と決めています。今回追加があった残留試験に関する知見は、これまでの評価結果に影響を及ぼすものではないと考えまして、この前回の評価のとおり 0.015 mg/kg 体重/日としたいのが原案でございます。ということで、何か御質問、コメントはございますか。

○○○ 25～26 ページでございますが、追加の安全係数 10 をかけるのは、LOAEL を採用したことによって追加の安全係数 10 を採用するということですが、それをここに明記するかどうかということですが、最近追加でかける場合にどういった理由によって追加の係数をかけたか明記するケースが例えば農薬の分野などでございますが、そちらについてはこのままの表現でよいか御議論をいただければと思います。

○○○ これは今、御質問があったように、食品安全委員会として最近どういうように書いているのかという書きぶりの問題になりますね。事務局でそれを御検討いただければと思いますが、いかがでしょうか。

○事務局 ほかの評価書との並びも見てということにはなるかと思いますが、基本的にはここについて改めて御議論をいただけていないので、場合によっては記載が今の形とは異なっているということも、そこは一部致し方ない場合もあるのかなとは思いますが、検討させていただきます。

○○○ 前回の専門調査会の際の議論にそういうものがあったかどうかという、それにもよりますね。

○事務局 そこを確認しまして、検討させていただきます。

○○○ ほかに何かございますか。どうぞ。

○○○ 7 ページです。豚に投与する場合 2.5 mg(力価)/kg 体重/日という用量を 1 回単回筋肉注射すると書いてあるのですが、これは恐らく有効量だと思うのですが、ここに書いてある 25 ページでは LOAEL は 15 mg(力価)/kg 体重/日ということになると、かなり無毒性量の方が高いということにならないでしょうか。7 ページの 15 行目です。実際の使用量は 2.5 mg(力価)/kg 体重/日だと書いてあるのです。動物実験での LOAEL は 25 ページを見ると 15 mg(力価)/kg 体重/日。何か整合性がないような気がするのです。

もう一点は、残留性を見ると、米国は豚は 5 日で出荷していると。5 日では注射した場合の注射部位ですが、腎臓と同程度、まだかなり蓄積されているという結果も表では出ているので、その辺は検討しなくてよろしいでしょうか。

○○○ その検討は前回の審議で終わっているはずですが、事務局は何か。

○事務局 この物質は抗菌性物質ということなので、抗菌活性によって肺炎に効く用量が 2.5 mg(力価)/kg 体重/日なのだと思いますが、必ずしもそれを投与したときに毒性影響が出ているかどうかというと、また別の形になるので、その辺りが用量が逆転するような形になっている原因ではないかとは思いますが。

残留に関しましては、米国は 5 日間ということ、今回の 13 ページの残留試験がございまして、これでいきますと表 5 がありますが、例えば 20 日までまだ検出をされておまして、検出限界まで見ていないという状況にあります。

ただ、休薬期間を設定するときは MRL 以下になればよいという考え方になりますので、今、ツラスロマイシンの設定されている基準値で行きますと、例えば筋肉は 2 ppm です。米国のデータで行きますと基準値が若干違うのかもしれないですが、いずれにしても必ずしも検出限界以下になっていなければいけないということではなくて、設定される MRL 以下になる時点までで休薬期間を設定することになります。

注射部位の解釈が米国と日本と EU で若干違うところがありますので、その辺が米国では短いということになるのかもしれないですが、資料 3 の 4 ページの脚注を見ていただきますと、今回のドラクシンという製剤の使用禁止期間が豚については 28 日間ということですので、現時点での案ですが申請書には一応 28 日ということ、この残留試験の結果で得られたスロープ、減衰曲線がありますので、その減衰曲線から統計学的な処理をして MRL 以下になる期間を割り出して休薬期間を出すということがされていますので、アメリカでの 5 日間は用量的には同じ用量が使われていますが、実際の注射部位の取扱いの差な

どが理由かとは思いますが。

〇〇〇 アメリカの例は向こうのを詳しく調べないとわかりませんが、そのようなところでよろしいでしょうか。

〇〇〇 はい。

〇〇〇 ほかに何か御質問、御意見はございますか。よろしいでしょうか。それでは、多少の文言の訂正はございますが、ツラスロマイシンに係る食品健康影響評価については、肥料・飼料等専門調査会において審議を行った結果、既存の評価結果を変更する必要はない。すなわちツラスロマイシンの食品健康影響評価については、ADIとして0.015 mg/kg体重/日を採用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を基にして評価書（第2版）（案）をとりまとめたと思います。

先生方には先ほどの修正点を含めて、また御意見を伺いたいと思いますので、よろしくお願いをします。作業は事務局でお願いします。よろしいでしょうか。

〇〇〇 送っていただいた資料の中で、突然変異原性に関する記載で問題があるように思います。

例えばMICとMBCが多分逆になっているデータがありました。 もう一つ、グラム陰性菌、グラム陽性菌の菌種の分類の問題もあります。

〇事務局 教えていただいて、対応したいと思います。

〇〇〇 この厚いドラクシンの資料ですね。よろしくお願います。

〇事務局 それでは、修正部分がございますが、本案については委員会に報告後、意見・情報の募集の手続ということにさせていただきたいと思います。意見募集で寄せられた意見への対応については、事務局で内容を取りまとめさせていただきまして、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、よろしくお願いたします。

〇〇〇 それでは、引き続きですが、資料3の動物用医薬品評価書の説明を事務局からお願します。

〇事務局 資料3を御覧いただければと思います。

3ページに「審議の経緯」ということで、2009年11月20日に評価要請ということで、これが製造販売の承認に係る食品健康影響評価についての要請があったというものでございます。

4ページ「I. 評価対象動物用医薬品の概要」ということで、1mL中のツラスロマイシンが100 mg(力価)含まれております。有効菌種はここに記載のもので、豚の細菌性肺炎を適応症としております。

用法・用量は、体重 1 kg 当たりツラスロマイシンとして 2.5 mg を単回頸部筋肉内注射をするという用法・用量になっております。先ほど申し上げましたように、使用禁止期間は 28 日ということが一応設定されておりますが、今後、厚生労働省で残留基準の見直しがあった場合には、それに従って見直すということにはなるかと思っております。

添加剤等といたしまして、本製剤には添加剤として、緩衝剤、安定剤、pH 調整剤、溶剤が使用されていると記載されておりますが、下の脚注 2 に記載がございますが、食品安全委員会の公開についてということで、15 年 7 月 1 日の食品安全委員会の決定に基づいて、企業の知的財産等が開示され、特定のものに不当な利益もしくは不利益を見たらすおそれがあるということで、ここの具体的な添加剤の物質名は、今 19 行目から参考として、5 ページの 14 行目からも参考として書いておりますが、実際に評価書を公表する時点ではホームページ等に掲載しますが、その時点では具体的な名称を記載しないという取扱いをさせていただきます。

4 ページの参考に書いてございますような添加剤等が使用されております。

開発の経緯としましては、半減期が長いということで、単回投与で長時間の治療効果が得られるというものでございます。先ほど御説明しましたように、米国あるいは EU においては牛及び豚の細菌性呼吸危機疾患の治療及び予防薬として承認をされております。今回の日本における承認申請は、豚用の注射剤ということになっております。

5 ページの 2 行目が「ヒトに対する安全性ということで記載がございます。EU と米国においては、それぞれ 0.015 あるいは 0.011 mg/kg 体重/日という ADI が既に設定をされております。また、本製剤に使用されている添加物のうちということで、7 行目から書いておりますが、具体的な成分名については 15 行目からの参考として書かせていただいております。

安定剤として使用されている物質についてはそれぞれ医薬品添加物あるいは指定食品添加物として使用されている。また、過去に動物用医薬品の添加剤として使用されたものが食品安全委員会で評価をされております。

また、緩衝剤として使用されている物質に関しても、pH 調整剤として使用されている物質についても、食品添加物として使用されている。あるいは JECFA ではいずれも ADI を制限しないものとして評価が行われております。

11 行目に書いておりますが、当該物質の使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の投与量を考慮しますと、ヒトの健康に影響を与えるものとは考えられないという結論にしております。

5 ページの 26 行目からの残留試験に関しましては、先ほどのツラスロマイシンの第 2 版の評価書に記載されているものと同様なものですので、先ほど御指摘のあった部分につきましては、フラグメントについての記載がありますので、修正をさせていただければと思います。

7 ページの 13 行目に「3. 豚に対する安全性」ということで、今回の製剤の対象動物である豚における安全性試験ということで、14 行目からは反復投与の試験がされております。こちらは常用量の 2.5、3 倍量の 7.5、5 倍量の 12.5 mg(力価)/kg 体重と、それぞれ用量を 7 日間間隔で 3 回投与しまして安全性を見ております。いずれの群においても死亡例はなく、体重摂餌量その他投与に起因する影響は認められなかったとされています。

一般状態に関しては 22 行目から、2.5 mg(力価)/kg 体重では影響は認められなかったということですが、7.5 あるいは 12.5 mg(力価)/kg 体重に関しましては、投与時の不快感の徴候というものが見られております。

28 行目から剖検ですが、投与部位の変色あるいは浮腫は認められているということです。

29 行目から病理組織学的検査におきましても、投与部位の線維症／線維増殖、出血及び Zenker 変性等が認められております。ここの 30～31 行目にかけて、〇〇から修正をいただいております。第 3 回投与部位における発現率と修正していただいております。

投与部位の両辺のみが本製剤投与に起因するものであると結論づけたという考察をしております。34 行目から全体のまとめとしては、豚における安全性は確認されたというような考察をしております。

8 ページに移りますが、今度は 10 倍量の用量で安全性試験を行っております。これは単回の筋肉内投与で行っておりますが、いずれの群においても死亡例は認められなかったということで、やはり投与に起因するものとしては一般状態では過度の発声、あるいは不快感を呈したというようなこと。あるいは摂餌量では投与当日にわずかに減少しています。また、血液生化学的検査では投与群において AST の一過性の上昇が認められておりますが、筋肉内投与の筋肉組織の外傷によるものと考えられております。

また、剖検でも投与部位の赤変あるいは黄褐変が見られております。病理組織学的検査においても先ほどに見られたような変化が見られているということですが、投与部位における剖検及び病理組織学的所見ということで、豚に対する安全性については問題がないものとされております。

臨床試験が 21 行目から書かれております。本製剤を単回投与したときの安全性について臨床試験で見えておりますが、試験期間中に投与と関連する有害事象は観察されていない

ということになっております。

以上をまとめまして、食品健康影響評価ということで 27 行目から書いておりますが、本製剤の主剤であるツラスロマイシンは動物専用の医薬品として、米国、EU 等で使用されており、FDA 及び EMEA においては、ADI はそれぞれこの値が設定されています。日本ではツラスロマイシンを有効成分とする動物用医薬品は承認されていないが、別添のとおりに ADI として 0.015 mg/kg 体重/日を採用することが適当であると考えられたということで、先ほど御審議いただきました物質のツラスロマイシンの評価書（第 2 版）を別添として付けるということになります。

また、本製剤に使用されている添加剤については、本製剤の含有成分の摂取による影響は無視できると考えられる。豚の安全性、臨床試験では問題がないと考えられるとしておりまして、残留試験においても時間の経過に伴い減少し、36 日後には ppb まで減少しております。

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と考えられるという結論にしております。

9 ページ。ただし、本製剤はマクロライド系抗生物質であるので、薬剤耐性菌を介した影響については、今後別途検討されるべきであるということで、これは耐性菌のワーキンググループで検討していくということになります。

以上でございます。

〇〇〇 資料 3 の説明をしていただきました。先ほど御審議いただいたように、この物質は既に ADI が決定されました。残留試験の結果から適切な休薬期間を設ければ、この薬剤の残留は消えていくということもわかっております。

今回これを薬剤として新しく出てきたのが添加剤の問題ですが、これも 4~5 ページにありますような物質。これが原因でこの会議は非公開になっているわけですが、こういった物質について見ても、それぞれ健康に影響があるとは思えないということなどを総合的に考えまして、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にしたい。

ただし、9 ページにありますように、この製剤はマクロライド系の抗生物質ですので、薬剤耐性菌を介した影響については、今後別途検討するという付記して、評価書としたいのが原案でございます。何か御質問あるいはコメントがありましたら、お願いします。

〇〇〇 最後の耐性菌で教えていただきたいのですが、ヒトの場合ではマクロライドで肺

炎球菌などマイコプラズマ耐性が結構問題となっていますね。豚のこういうのは病原体が違うのですが、欧米を含めた形で論文的にでもよいのですが、どのくらい問題になりつつあるのかということ。

もう一つ、この薬剤と例えばヒトで使うような、これは 15 員環系でしたか。アジスロマイシンみたいな 15 員環系とのクロスというか、ほかのエリスロマイシンでもよいですが、そういうようなクロスに関しての情報があれば、教えていただけますか。

○事務局 具体的なデータは持ち合わせていないのですが、今後耐性菌ワーキングでその点も含めて御検討いただくということにはなろうかと思いますが、これは 15 員環でございます。恐らくアジスロマイシンなどとも交差耐性を持つものと思われまので、その辺を踏まえてワーキングで検討していただくということにはなろうかと思えます。

○○○ 文献的な報告はないのですか。

○事務局 その部分は完全に確認をしておりません。

○○○ 御質問の点がまさにこれから薬剤耐性菌のワーキンググループで検討するということですが、基本的に非常にその危険が高いということは考えられないということで、各国でも使っているだろうと。ただし、これは今後十分に検討しなくてはいけないということだろうと思えます。

ほかに何か御質問、御意見はございますか。どうぞ。

○○○ 細かいことで恐縮ですが、8 ページの 11 行目に AST の一過性の上昇に関して筋組織の外傷によると考えられたと書いてありますが、恐らくこれはその下にも書いてありますが、投与によってその筋肉の部位に病変が生じたということで、AST の一過性の上昇があったのではないかと推測するのですが、注射そのものによる外傷ということではないと思えますので、そうだとしたら、ややこしいかなと思いました。

○事務局 注射の機械的なことによるもののみではないということで、本薬剤の投与による外傷のみではないと。

○○○ 外傷と言うと注射針のみのような感じがするので、障害というようなことにすれば、薬剤による障害も入るかもしれませんね。その辺の修文は先生から事務局に指示をしていただきたいと思います。

○事務局 御相談をさせていただければと思います。

○○○ どうぞ。

○○○ この休業ということなのですが、アメリカが 5 日間ということで先ほどありましたが、そのことに関して日本は 28 日。そうしますと、海外の食品が入ってくることに關

しては、食品安全委員会として、例えば 28 日としていることのリスクがあるのか、ないのか。そういうことはどのようにしていくのか。そこをどのように考えるべきですか。モニタリングする必要があるのか。それともなくてよいのか。その点はいかがでしょうか。こちらの問題ではないですが、食品安全委員会としては。

〇〇〇 これは食品安全委員会の範囲外ではありますが、今のことについて、事務局から何か。

〇事務局 勿論、厚生労働省が畜水産物の残留モニタリングなどを実施しておりますので、そういった中できちんと違反がないようにということは措置されていると思います。

例えば米国で 5 日間ですが、データを見ますと基準値的には例えば筋肉は、2 で行っているのですが、米国とは注射部位のリスク管理上の取扱い等に違いはあるかもしれないですが、通常の組織については、5 日間の休薬で MRL を超えてしまうということではないのかなと思います。リスク管理機関によるリスク管理がきちんとされるという前提ではありますが、そういった対応はされると考えております。

〇〇〇 よろしいでしょうか。ほかに何かございますか。

〇〇〇 先ほど御質問があった 8 ページの 10 行目にある AST の一過性の上昇と筋組織の関係ですが、ツラスロマイシンの報告書を見ても、ラットとかイヌの強制経口投与でも AST とか ALT が上がっていて、申請者で肝臓の薬物代謝酵素もはかって、影響はなかったのですが、肝臓の影響を疑っていたようなので、筋肉の影響というよりも肝臓に対して影響があったのではないかと思いますので、8 ページの 10 行目の「筋肉内投与による」以降の文は削除してもよいのではないかと思います。

〇〇〇 御提案は 8 ページの 10 行目「血液生化学的検査では、投与群において AST の一過性の上昇が認められた」とするということでしょうか。

〇〇〇 はい。

〇〇〇 そういう御意見ですが、いかがでしょうか。そうすると先ほどの外傷の問題もなくなりますか、いかがですか。どうしたらよろしいでしょうか。

〇〇〇 原文で、肝臓による障害だということがある程度明らかであるならば削除してもと思いますが、筋肉の障害によっても AST は上がる可能性があるのではないかと思いますので、その点についてはどう解釈したらよいのか、いかがでしょうか。

〇〇〇 どちらとも言えない、両方の影響の可能性もあるので、はっきり書けないところではないかと思います。

〇〇〇 そうですね。確かに可能性を上げるとたくさん書かなくてはならないが、確実な

事実は AST の一過性の上昇が認められたということなので、それにとどめておく方がよいかもしれません。そのように処理させていただいてよろしいでしょうか。ありがとうございます。

そのほかに何か御意見はございますか。もしよろしければ、ツラスロマイシンを有効成分とする豚の注射剤ドラクシンの承認に係る食品健康影響評価については、本調査会において審議を行った結果、ツラスロマイシンを有効成分とする豚の注射剤ドラクシンの承認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ものと考えられるということで、資料 3 を基にして評価書（案）をとりまとめたいと思います。

先生方には、また必要に応じて御意見を伺いたいと思いますので、よろしく願いいたします。事務局、作業をお願いします。

○事務局 わかりました。幾つか修正するところがございますので、先生方に御確認をいただきながら修正をさせていただきたいと思います。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まして、必要に応じて改めて調査会にお諮りするということにしたいと思いますので、よろしく願いいたします。

○○○ それでは、そのほかに何か事務局からございますか。

○事務局 特にございません。次回の調査会ですが、2月19日金曜日の午前中を予定しております。また御連絡を改めて差し上げますので、よろしく願いいたします。

○○○ 毎月1回のペースになってきましたが、よろしく願いいたします。

それでは、本日の議事はこれですべて終了いたしました。以上をもって閉会いたします。どうも御協力をありがとうございました。