

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会 第102回議事録

1. 日時 平成27年5月27日（水）14:00～15:33

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、ツラスロマイシンを有効成分とする牛の注射剤（ドラクシンC））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）

津田座長、荒川専門委員、池専門委員、今田専門委員、
小林専門委員、中山専門委員、宮島専門委員、宮本専門委員、
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）

熊谷委員長、三森委員、山添委員

（事務局）

東條事務局次長、鋤柄評価第二課長、高崎評価調整官、高橋課長補佐、
水野評価専門官、楠井係員、北嶋技術参与

5. 配布資料

資料1 平成27年度食品安全委員会運営計画

資料2 意見聴取要請（平成27年5月26日現在）

資料3 （案）動物用医薬品評価書（ツラスロマイシン）

資料4 （案）動物用医薬品評価書（ツラスロマイシンを有効成分とする牛の注射剤（ドラクシンC））

参考資料

6. 議事内容

○津田座長 それでは、時間になりましたので、ただいまから第102回「肥料・飼料等専門

調査会」を開催いたします。

本日は、石原専門委員、今井専門委員、桑形専門委員、下位専門委員、高橋専門委員、戸塚専門委員、細川専門委員の7名の専門委員が御欠席でございます、11名の専門委員と、専門参考人として倉敷芸術科学大学の唐木先生が御出席です。

それでは、議事を進めさせていただきます。

○唐木専門参考人 津田先生、私の所属が倉敷ではなくて、4月から食の安全・安心財団になりましたので、よろしくお願いします。

○津田座長 食の安全・安心財団の唐木先生が御出席です。どうも済みません。

それでは、議事を進めてさせていただきます。

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「肥料・飼料等専門調査会（第102回）議事次第」が配付されておりますので、御覧ください。

議題に入る前に事務局から議事、資料等の確認をお願いいたします。

○高橋課長補佐 唐木先生、大変申し訳ございませんでした。

本日の議事の説明の前に4月1日付で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。

4月1日付で事務局の評価第二課長の異動がございました。山本の後任として、鋤柄が着任しております。

○鋤柄評価第二課長 鋤柄でございます。よろしくお願いいたします。

○高橋課長補佐 私は、同じく4月1日付で関口の後任の課長補佐として着任いたしました高橋と申します。よろしくお願いいたします。

同じく4月1日付で肥料・飼料等担当専門官として、水野が着任しております。

○水野評価専門官 水野でございます。よろしくお願いいたします。

○高橋課長補佐 また、4月1日付で肥料・飼料等担当係員の異動がございました。村山の後任として、楠井が着任しております。

○楠井係員 楠井でございます。よろしくお願いいたします。

○高橋課長補佐 それでは、議事、資料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（ツラスロマイシン及びツラスロマイシンを有効成分とする牛の注射剤（ドラクシンC））の食品健康影響評価とその他になります。

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。

資料1「平成27年度食品安全委員会運営計画」。

資料2「意見聴取要請（平成27年5月26日現在）」。

資料3「(案) 動物用医薬品評価書（ツラスロマイシン）」。

資料4「(案) 動物用医薬品評価書（ツラスロマイシンを有効成分とする牛の注射剤（ドラクシンC）」）となります。

また、参考資料はツラスロマイシンの承認申請関連のファイルがそれぞれお二人に1部ずつ、青い表紙のついているものです。

また、赤のファイルの参考資料、追加参考資料として、ツラスロマイシンのEMAの評価書がお一人に1部ずつ、机の上に配付させていただいております。

また、机上配付資料1として「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」。

机上配付資料2として、先日パブコメの御連絡をさせていただきましたVICHの急性参照用量のガイドライン案に関する説明資料。

机上配付資料3-1として『「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」に基づく報告について」。

机上配付資料3-2として、当該実施手順をお配りしております。

また、机上配付資料4として、高橋専門委員よりいただきました資料3のツラスロマイシン評価書の遺伝毒性試験に関するコメント。今朝届いたものですので、机上配付資料としてお配りさせていただきました。

資料の確認については以上です。不足の資料等はありませんでしょうか。

○津田座長 資料についてはよろしいでしょうか。

続きまして、事務局から平成15年10月2日委員会決定の「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。

○高橋課長補佐 それでは、御報告します。

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。

○津田座長 相違ございませんね。よろしいでしょうか。

それでは、議題に入ります前に、本年度の運営計画についての御説明があるとお聞きしておりますので、事務局から御説明をよろしくお願いいたします。

○鋤柄評価第二課長 そうしましたら、資料1に従いまして、平成27年度の運営計画を御説明させていただきたいと思っております。

1ページに「審議の経緯」がございます。この1月の企画等専門調査会で御審議いただいた後、国民からの意見の募集等を経て、3月の食品安全委員会でおまとめいただいたものでございます。

2ページから内容でございますが、主に昨年度と変わったところを中心に御説明させていただきたいと思っております。

第1でございますが、(2)の「重点事項」につきましては、昨年は4本の柱がございましたが、本年は5の柱となっております。

①としまして、食品健康影響評価の着実な実施ということで、新たな評価方法の活用等

により、食品健康影響評価を着実に実施するということにいたしております。

②のリスクコミュニケーションにつきましては、リスクコミュニケーションのあり方について報告書の取りまとめを行い、戦略的にリスクコミュニケーションを実施するということにいたしております。

③でございますが、食のグローバル化や新たな危害要因の出現に対応するため、国内外の最新の知見を収集するとともに、研究・調査事業を活用し、新たな評価方法の検討を行うということにしております。

④の海外への情報発信及び関係機関との連携強化につきましては、従来より実施していたところでございますが、今回1項目特出しをしております。

⑤の緊急時対応につきましては、引き続き取り組んでまいります。

第2の「委員会の運営全般」でございますが、3ページにまいりまして、委員会、専門調査会の開催とあわせまして、(6)でございますが、新たに評価体制等の充実を図るため、新たな評価方法の企画・立案機能を担う評価技術企画室を設置ということを記述しております。

第3の「食品健康影響評価の実施」でございますが、1の(1)でございますが、リスク管理機関から食品健康影響評価を要請された案件につきまして、引き続き、計画的・効率的に調査審議を行うこととしております。

特に企業からの申請に基づきリスク管理機関から要請を受けて行う評価につきましては、標準処理期間内に評価結果を通知できるよう、引き続き、計画的な調査審議を行ってまいります。

次の4ページ、2番の評価ガイドラインでございますが、平成27年度におきましては、引き続き、ベンチマークドース法の適用方法について検討を行ってまいります。

3は「自ら評価」についてでございます。

5ページにまいりまして、第4の「食品影響評価の結果に基づく施策の実施状況の監視」でございますが、平成27年度につきましても年1回調査を実施し、その結果を踏まえ、必要に応じて勧告、意見の申し出を行うこととしております。

第5の「食品の安全性の確保に関する研究・調査事業の推進」でございますが、1(1)の研究につきましては、おおむね5年のロードマップを策定しておりましたが、昨年12月に全面改定したところでございます。

これにつきまして、次の6ページでございますが、このロードマップで定める優先実施課題について真に必要性の高いものを選定し、また、公募の際には大学等の関係研究機関に向けて幅広く周知するというにしております。

下にまいりまして、2番が調査でございますが、同じくロードマップに沿って優先課題を定め、真に必要性の高いものを選定し、また、幅広く周知するというにしております。

7ページ、第6の「リスクコミュニケーションの促進」でございますが、食品健康影響評価、その他の食品の安全性につきまして、迅速に最新の情報を以下(1)のホームページか

ら(6)の食品安全モニター等までの媒体の特性を踏まえて発信をしていくということにしております。

8ページ、2の「食品の安全」に関する科学的な知識の普及啓発でございますが、リスクアナリシス講座を地方での開催も含め実施する。また、講座内容につきましては、資料をインターネットで公表するとともに、内容をまとめた動画について、インターネットの配信等、多くの消費者等が活用できるような形で提供するというにいたしております。

その下、3番の関係機関・団体との連携体制の構築につきましては、昨年と同様でございます。

9ページ第7の「緊急の事態への対処」につきましても、昨年と同様でございます。

その下、第8「食品の安全性の確保に関する情報の収集、整理及び活用」でございますが、具体的に国際機関、海外の政府関係機関や学術誌に掲載された論文、食の安全ダイヤル等を通じまして、毎日、収集するというにいたしております。

10ページ、最後に第9の「国際協調の推進」でございますが、(1)国際会議等への委員及び事務局職員の派遣、(2)海外の研究者等の招聘のほか(3)海外の食品安全機関等との連携強化ということで、既に委員会と協力文書を締結しているEFSA及びFSANZとの定期会合のほか、フランス食品環境労働衛生安全庁(ANSES)等のほかの外国政府機関との情報交換、連携強化及び協力文書の締結を検討するというにいたしております。

以下、別添として別紙1から別紙5まで添付しておるところでございます。

説明は以上でございます。

○津田座長 どうもありがとうございました。

今の御説明に何か御質問、御意見等ございますか。なければ、よろしいでしょうか。

議題1に入らせていただきます。動物用医薬品(ツラスロマイシン)の食品健康影響評価です。事務局から説明をお願いいたします。

○水野評価専門官 資料3をお手元に御用意ください。

こちらの3ページを御覧ください。

ツラスロマイシンにつきましては、2006年の3月に当委員会における食品健康影響評価を受けておまして、0.015 mg/kg体重/日とするADIが既に設定されております。

今般、御審議いただく牛を対象とする注射剤が新たに承認申請されましたことから、厚生労働省から残留基準の設定につきまして、評価要請されているものでございます。

今回の評価書(案)につきましては、第2版のものに新たな資料を追加する等の記載整備等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、肥料・飼料等専門調査会への申請企業関係者等への参加につきまして、机上配付資料1のとおりお配りしておりますが、本日は申請企業であるゾエティス・ジャパン株式会社をお呼びしております。直接先生方の御質問をお伺いすることで、よりの確な回答ができるのではないかと考えております。

具体的な対応についてですが、評価書（案）の審議におきまして、企業申請資料等に関する説明者への質問事項を整理しまして、その後、説明者を入室させ質疑応答を行います。

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。

御説明させていただきます。評価書（案）の8ページを御覧ください。

こちらは黒の下線で示してありますところは、先生方に事前にお送りしまして、御覧いただいた修文のところになります。そこから事務局の修文や先生方にいただいた修文等を赤の下線で示しております。

開発の経緯及び使用状況につきましては、既に国内で豚の細菌性肺炎を適応症とする注射剤が承認されており、休薬期間は28日間ということを追記しております。

また、ツラスロマイシンにつきましては、EMEA、FDAにおいて既に評価されております。

その後、EMAにおきましては、本日追加参考資料としてお配りしましたこちらのEMAの評価書になりますが、こちらに基づきまして、ADIが0.05 mg/kg体重/日に変更されております。

変更の理由としまして簡単に御説明しますと、最初EMEAで決まっておりました0.011 mg/kg体重/日という数字は微生物学的ADIに基づいて決まっておりました。その後、メーカーから微生物学的ADIを見直してくれという申請があったみたいで、そちらの資料等に基づきまして、再度EMAがVICHの計算式によって計算し直しましたところ、得られた微生物学的ADIが54.85 µg/kg体重/日ということになっております。こちらは毒性学的ADIの0.05 mg/kg体重/日より高いということで、今般、毒性学的ADIの0.05 mg/kg体重/日を採用するという変更になっております。

28行目からになりますが、〇〇からEUと米国での休薬期間の記載がありますが、日本の使用禁止期間も記載したらいかがでしょうかということで、豚の製剤に関する休薬期間28日間を記載しております。

9ページ、こちらから安全性に係る知見の概要になっております。

まず、薬物動態試験につきまして、3行目から牛と豚と記載しております。

次の10ページの11行目から今回追記している試験になります。牛の血漿タンパク結合に関する試験を記載しております、こちらは結果を表1に示しております。添加するツラスロマイシン濃度を0.1～1 µg/mLと振りましても、その結合率には変化はみられなかったということになっております。

こちらは〇〇からコメントをいただいております、LSCという略称の記載を別紙1にも追加してくださいとコメントをいただいておりますので、別紙1に追記させていただきます。

14ページをお願いいたします。

8行目から残留試験を記載しております。こちらは9行目から始まる牛の残留試験、そし

て、16ページの2行目から始まるもう一つの残留試験を追記しております。こちらは2試験ともツラスロマイシンを単回皮下投与してありまして、その結果は15ページと16ページの表6と7にそれぞれ記載しております。

結果につきましては、どちらも投与4日後で肝臓において最も高い濃度が見られております。次いで腎臓、その次に注射部位周辺筋肉という結果になっております。

15ページの15行目からになりますが、〇〇からコメントをいただいております、こちらは表6に記載しております「投与部位筋肉^{b)}」、「投与部位周辺筋肉^{c)}」、「投与部位筋肉^{d)}」の3つ合わせて「投与部位筋肉」としてありますが、こちらが本文にも記載して、わかりにくいというコメントをいただいております、もう一つ「投与」と「注射」の表現が牛と豚の残留試験で統一したほうがよいのではないかとコメントをいただいております。

こちらにつきましては、最初は「投与部位」と記載しておりましたが、豚の残留試験に合わせて「注射部位」と変更させていただきました。また、それぞれの注射部位筋肉の表記につきましても、明確になるようにしまして、修正しております。

16ページの23行目以降は豚の残留試験を記載しております。

残留試験までは、以上になります。

○津田座長 どうもありがとうございました。

石原先生、宮島先生から修文をいただいておりますが、この件も踏まえて何か御意見、御質問等ございますか。

石原先生の追記をしてくださいとか、あるいは宮島先生の略称を追記など、場所は「投与」よりは「注射」と書いたほうがスペシフィックだろうということだと思います。よろしいですね。

どうもありがとうございます。

では、先に進んでください。

○水野評価専門官 18ページの15行目、急性毒性試験から簡単に御説明いたします。

急性毒性試験につきましては、ここに記載しておりますようにラットとイヌの試験が行われております。24行目からは亜急性毒性試験ということで、ラットとイヌの亜急性毒性試験が記載されております。こちらは見られた所見は主に血液生化学的検査の変動でして、AST及びALTの高値がみられたという結果になっております。

20ページの38行目から慢性毒性試験を記載しております。こちらにつきましても、みられた所見につきましては21ページの8行目から始まりますが、血液生化学的検査の変動がみられております。

13行目になりますが、剖検及び病理組織学的検査では投与に起因する影響は認められておりません。

30行目になりますが、発がん性試験は実施されております。

33行目から生殖発生毒性試験を記載しております。こちらはラット2世代繁殖試験、また22ページの24行目からはラットの発生毒性試験、23ページの2行目からはウサギの発生

毒性試験を記載しております。こちらのラットの2世代繁殖毒性試験のLOAEL及び24行目から始まりますラットの発生毒性試験のLOAEL、15 mg/kg体重/日が毒性学的ADIのもとになっている数値でございます。

こちらの発生毒性試験につきまして、23ページの頭になるのですが、桑形先生からコメントをいただいております。「催奇形性試験」と記載しておりましたタイトルなのですが、こちらは最近の動向が発生毒性試験となっているようでしたら、名前を変更したほうがよいと思いますというコメントをいただいております。

こちらは当該試験の報告書も確認させていただきまして、催奇形性の有無だけでなく胎児毒性等も評価しておりましたので「発生毒性試験」と修文をさせていただいております。

23ページの16行目から遺伝毒性試験について記載しております。こちらは*in vitro*、*in vivo*の試験が表10、表11に記載しておりますが、いずれも陰性という結果になっておりまして、ツラスロマイシンは生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられたとなっております。

25ページの2行目からになります。こちらの遺伝毒性試験の記載につきまして、山田先生、下位先生、高橋先生からコメントをいただいております。

山田先生からはこちらに記載しておりますように、表の内容がよくわかりにくいというコメントをいただいております。

また、下位先生からも山田先生からのコメントにありますような表記の仕方につきまして、もし修正するようであれば山田先生の修正案でよろしいと思いますというコメントをいただいております。

高橋先生からもコメントをいただいております。机上配付資料の4になりますが、こちらは高橋先生からは「山田先生のコメントは適切なものであり、それ以外のコメントはありません」というコメントをいただいております。

事務局としましては、こちらは今回第3版の評価書（案）となりますので、こちらの遺伝毒性に関する評価内容は先議された内容となっております。これまでの対応としましては、先議された内容につきまして、特に間違い等がない場合はそのままの記載とさせていただいておりますので、今回も同様の対応とさせていただいております。

25ページの4行目から、微生物学的影響に関する試験を記載しております。

5行目からヒトの腸内細菌に対する最小発育阻止濃度というものを調べております。こちらは26ページの2行目になりますが、最も感受性が高い細菌種は*Bifidobacterium*だったということで、そのMIC₅₀は1 µg/mLであったとなっております。

こちらの5行目以降、微生物学的影響に関する試験を行っておりまして、内容としましては、ツラスロマイシンが糞便に結合するといった内容の試験、あとpHによって抗菌活性が低下するといった内容の試験が記載されております。

また、27ページの22行目から豚における*in vivo*の知見ということで、豚を*Salmonella*で攻撃しました後、ツラスロマイシンを単回筋肉投与しまして、その後、糞を採取しており

ます。糞中のツラスロマイシン濃度が筋肉内投与後10～70 µg/gであったと確認されており、ツラスロマイシンは豚の消化管内で著しく抗菌活性が低下することが示唆されたとなっております。

28ページの7行目からその他の試験で皮膚感作試験、及び31行目からヒトにおける知見等をまとめております。ヒトにおける知見におきましては、エリスロマイシンやアジスロマイシンの副作用について記載しております。

食品健康影響評価の手前までが以上になります。よろしく申し上げます。

○津田座長 どうもありがとうございました。

今のところで、最初に急性毒性試験から発がん性試験までの説明で変更はないのですが、何か御意見等ございますか。

なければ、文言なのですけれども、22ページ、23ページの「催奇形性試験」を「発生毒性試験」と変えたらということですが、小林先生、これはいかがでしょうか。

○小林専門委員 この修文の御指摘を見て、事務局の御説明もふまえてそれで結構だと思います。

○津田座長 タイトルを「発生毒性試験」とすると、4行目の「催奇形性試験において認められた」というのは「発生毒性試験」に直し、次のページの「催奇形性試験」も同じことですから「発生毒性試験」に直したほうがよいですか。

○小林専門委員 タイトルを変えるのであれば、本文中の用語も文言も変えたほうがよいと思います。

○津田座長 では、そういう方向でよろしく申し上げます。

○事務局 修正させていただきます。

○津田座長 これも書き方の問題なのですが、遺伝毒性試験がわかりにくくて、3人の先生方からもう少しわかりやすい表にならないかということなのですが、山田先生、御意見いかがですか。

○山田専門委員 「フィックスしたものは修正しない」ということだそうですので、私はこれは間違いではないはず、よく読めば多分間違っていないと思います。もう切りがない。また、このままで、と言われておりますので、このままでよいのではないかと思います。

○津田座長 わかりました。これで間違いではなくわかるということで、陰性ということがわかっているので、ほかの先生方よろしいですね。

○山田専門委員 そうです。陰性は陰性、全部陰性なのですが、ただ、表と同じぐらいのボリュームの脚注はおかしいと思ったのでコメントさせていただきました。

○津田座長 どうもありがとうございました。

では、それはそういうことで、最後のヒトにおける知見までで何か御質問、御意見等ございますか。

唐木先生、どうぞ。

○唐木専門参考人 戻ってしまうのですが、表の話が出たのでついでに、18ページの上に

表9があつて、その*2の脚注が一番下にあるのですが、表の下の脚注をよく読むと、これは意味がよくわからない。「一部の試料は実測値で定量可能な低い値を示した」は何なのかというところなのですが、何となくわかるようなわからないような。これはわかりやすく事務局で原文をよく見て直していただきたいと思います。

○水野評価専門官 資料を確認させていただきます。

○津田座長 意味はわかりますね。

○唐木専門参考人 何となく値が出てきた。それは定量可能だが、低かったということなのですか。

○津田座長 でも、可能であると。

○唐木専門参考人 でも、それはコンタミなのですかね。それから、もう一つコンタミネーションという用語は使っていましたか。汚染ですか、コンタミネーションですかというところも前例に従って。

○津田座長 宮島先生、いかがでしょうか。

○宮島専門委員 ここはもうフィックスされている場所なので、いじれないと思っ
ていますが、どうなのでしょう。

○津田座長 基本的にそういうことですか。

○水野評価専門官 基本的に既に当専門調査会において御審議いただいている部分になりますので。

○津田座長 これも意味はわかりますね。そういうことで。

○唐木専門参考人 多分、どこかから文句が出るのではないかと思います。

○津田座長 では、内容的にはわかっている、フィックスされているということで、ここまでのところで何もなければ、健康影響評価に入る前に、製剤についても御説明いただいて、せっかくゾエティス・ジャパンの方が来られておりますので、疑問があつたらそこで質問した上で健康影響評価をやりたいと思いますので、次に進めてください。

○水野評価専門官 資料4を御用意ください。

こちらがツラスロマイシンを有効成分とする牛の注射剤（ドラクシンC）の評価書（案）になります。

4ページをお開きください。こちらに評価対象動物用医薬品の概要を記載しております。

3行目になりますが、本製剤は1 mL中にツラスロマイシンが100.0 mg含まれております。

効能・効果としましては、記載しておりますが、適応症は牛の細菌性肺炎となっております。体重1 kg当たりツラスロマイシンとして2.5 mgを単回皮下注射することになっております。

添加剤等につきましては、16行目からになりますが、緩衝剤、安定剤、pH調整剤、溶剤が使用されております。

21行目から開発の経緯を記載しております。こちらはEU及び米国におきましても、ツラスロマイシンを有効成分とする動物用医薬品が牛及び豚の細菌性呼吸器疾患の治療薬とし

て承認されております。現在、世界60カ国で承認されております。

また、日本におきましては、先ほども申し上げましたが、豚の細菌性肺炎を適応症として、注射剤が承認されております。

5ページの3行目から安全性に係る知見の概要を記載しております。

4行目からヒトに対する安全性を記載しております。先ほどのツラスロマイシンの評価書(案)でも申し上げましたが、EMEA、FDAにおいてADIが設定されておりました、EMAにおきましては、ADIを0.05 mg/kg体重/日に変更しております。日本におきましても、既に0.015 mg/kg体重/日と設定されております。

本製剤に使用されている添加剤につきましては、緩衝剤及びpH調整剤はいずれも食品添加物として使用されております。また、JECFAにおきましても、いずれもADIを制限しない物質と評価されております。安定剤は医薬品添加物として使用されております。溶剤につきましては、JECFAにおいてADIが設定されているもの、また医薬品の溶解等に用いるものとなっております。

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としております。

6ページの2行目から残留試験を記載しております。牛の残留試験を2試験記載しております、こちらは先ほどツラスロマイシンの評価書(案)でも御説明しましたので、割愛させていただきます。

8ページの9行目から牛に対する安全性を記載しております。

まず、10行目から安全性試験として牛に本製剤を1週間に1回、計3回皮下投与しております。投与21日後までを観察期間として観察を行っております。

17行目からですが、一般症状としましては、投与直後に一過性の頭部を振る動作が見られておりますが、投与4時間後以降はみられておりません。

22行目からになりますが、被験物質に関連した病理組織学的所見としましては、皮下投与部位に限られてみられておりました、鬱血、浮腫、出血、血栓と亜急性炎症、肉芽腫性炎症、線維増生がみられております。

こちらでみられた所見につきましては、2.5 mg/kg体重投与群においてみられた所見の頻度と重症度はそれより高用量の7.5及び12.5 mg/kg体重投与群に比較して低かったとなっております。

また、これらの組織学的所見は刺激性のある物質が皮下投与された際にみられる典型的な反応であり、可逆的なものと考えられたとなっております。

こちらは最初記載しておりました病理組織学的所見につきまして、所見がみられる順番に変更させていただいております。また、中山先生から「線維増生」という修文をいただいております。

34行目から投与部位忍容性試験というものが行われております。9ページの1行目からに

なりますが、牛に10 mLを頸部の片側に打ちます。

3行目からになりますが、投与後、一般症状及び投与部位反応を観察しておりまして、試験35日に剖検及び病理組織学的検査を行っております。

5行目ですが、一般症状としましては、全投与群に異常所見はみられておりません。

11行目からですが、投与部位の組織学的所見としましては、浮腫、出血、血栓、亜急性炎症、線維増生等が見られております。

これらのみられた所見につきましても、13行目の右からになりますが「刺激性のある物質が皮下投与された際にみられる典型的な反応であり、可逆性変化と考えられた」となっております。こちらにつきましても、中山先生から「線維増生」という修文をいただいております。

21行目から子牛における安全性試験をまとめております。

牛に本製剤を単回皮下投与しまして、一般症状、血液生化学的検査、血液学的検査等を行っております。投与7日後に剖検、病理学的検査を行っております。

こちら、結果につきましては27行目からになりますが、被験物質投与群の半数で投与部位に浮腫及び化膿性炎症並びに一部の症例では真皮の損傷がみられております。しかし、これらの病変につきましては、軽微または軽度から中等度で回復過程にあり、可逆的なものと考えられたとなっております。

35行目から臨床試験を2試験記載しております。

まず35行目から始まる臨床試験につきましては、細菌性肺炎を自然発症した牛に本製剤を投与しております。結果につきましては、10ページの2行目からになりますが、投与1日後に26頭に投与部位に腫脹がみられておりますが、投与14日後には全て消失していたという結果となっております。投与部位における一過性の腫脹以外は、本製剤の投与に起因する有害事象はみられておりません。

8行目から臨床試験をもう一試験記載しております。こちらにつきましては、獣医師が肺炎症状を呈する牛に第一次選択薬を投与し、その治療効果が十分に認められなかった症例に本製剤を投与して実施しております。

14行目からですが、投与14日後まで一般状態について観察を行っております。

結果につきましては、15行目からになりますが、投与1日後には6頭の投与部位に一過性の腫脹がみられておりまして、試験期間中一度でも投与部位に腫脹がみられた牛は7頭でありましたが、投与14日後には全て消失しておりました。

食品健康影響評価の前までは以上になります。

○津田座長 どうもありがとうございました。

今のところで、修文もいただいておりますが、何かありますでしょうか。

フィックスされたということですが、3版ですので、決まったこととはいえ、重要な変更などが必要
な場合はこの場できっちりしていくべきだと思いますので、そういうものを踏まえて通し

て何か御意見、御質問等ございますか。

池先生、どうぞ。

○池専門委員 特別なことではないかもしれませんが、投与部位の腫脹とかいろいろ局所の反応が結構見られるので、動物では一般的なものなのかどうか疑問に思っただけでございます。

○津田座長 それは聞いてもらうのが一番よいのかもしれない。せっかく来ていますからね。

○池専門委員 普通、皮下注射をしたらある程度の反応はあるのですが、これが記載するほどのものならば動物にとっては痛みがあると思います。一般的な現象なのか。

○津田座長 ほかの先生どうでしょう。

山中先生、どうですか。

○山中専門委員 今、筋注だったか皮下注だったかよく確認しようと思って、それを見てから（発言しよう）と思ったのですが。一般的に結構痛がることもありますが、でも、せっかくですので伺ってみるのがよいかと思います。（実際の投与は）単回で皮下ですね。

○津田座長 単回皮下ですね。

三森先生、どうぞ。

○三森委員 評価書の8ページですが、22行目に先ほどからの腫脹の変化、様々な炎症性の変化は出ていますが「これらの組織学的所見は刺激性のある物質が皮下投与された際にみられる典型的な反応であり」と書いてあるのですが、資料3のツラスロマイシンにはこの原体自身には刺激性はありません。したがって、添加剤とかそういうものを入れたことよって起こっているのではないかと思うのですが、どの物質が起こしたのかがわかりません。出血や血栓を起こすのは結構すごい変化だと思うのですが、これは申請者がいらっしやるのだったら、聞いておいたほうがよいのではないかと思います。

○津田座長 わかりました。

○池専門委員 むしろ改善したほうがよいのではないですか。何か気になります。

○津田座長 この製剤を開発した経緯、その他も含めてお聞きしたいのですが、それ以外に何かお聞きすることはありますか。

事務局、どうしましょう。これだけだとすれば来ていただいて、開発の経緯を聞いた後で池先生から直接聞いていただければよいですね。まとめる必要はありませんね。そのときに山中先生なり三森先生にも質問していただくということで、それが終わってから通して評価をするということをしてしたいと思います。

○水野評価専門官 申請者には評価書（案）というものは渡しておりませんので、こちらの提出していただいた資料に基づいて、牛に対する安全性試験というものが、こちらの第4巻になります。第4巻のタグで、9-1というものになります。こちらの上の14ページと記載してございますところに、上の段落に鬱血、浮腫と記載しておりまして、これらの所見は

注射部位に対して中等度の刺激性がある被験物質の皮下注射において典型的なものであるといった文言が記載してございます。

○津田座長 では、これをもとにして御質問いただくということで、よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○津田座長 では、お呼びしていただいてよろしいですか。

○水野評価専門官 もしくは済みません。少しわかりにくければ、こちらの第1巻にドラクシンの概要というものがついておりまして、下にページ番号が振っておりまして、こちらの9-2になりまして、ちょうど真ん中ぐらいの段落になりますが、みられた所見につきまして、真ん中の段落の3行目からになります。これらは刺激性のある物質が皮下投与された際に見られる典型的な反応でという記載がございまして。

(説明者入室)

○津田座長 本日はお忙しいところ、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。

では、自己紹介をお願いいたします。

○説明者 ゴエティス・ジャパン株式会社〇〇の〇〇でございまして。

○説明者 同じく〇〇です。よろしくをお願いいたします。

○津田座長 それでは、御質問させていただきたいと思うのですが、まずこの牛の細菌性の肺炎ということで、単回皮下投与で開発されましたその開発の経緯について簡単に御説明いただけますでしょうか。

○説明者 開発の経緯につきましては、概要の前半に、最初に書かれているかと思うのですが、牛の肺炎というのは呼吸器疾患というものは野外で非常に重要な疾病ということで、それを抗菌剤で治療する必要性が非常に高いと、農場あるいは獣医師からも新しい薬剤が期待されているというところで、そこにターゲットを絞った新しい抗菌剤ということで開発を●●●●●●で新しいコンパウンドとして探索されて開発された製剤でございまして。

○津田座長 どうもありがとうございました。

どなたか先生方、御質問ありますでしょうか。

せっかく来ておりますので、何か御質問がありましたら、池先生、何か御質問はありますか。

○池専門委員 この資料によりますと、皮下投与したところの局所の組織の障害が非常に高いように思うのですが、原因は解っていますか。

○説明者 特に組織侵襲性が高いなど、そういった局所に対する障害が高いという認識はございませんが、対象動物の安全性試験で幾つかの所見がみられているといったところかと思えます。実際に腫脹等見られますが、数日以内に消失しておりますし、それほど組織反応の局所反応の強い薬剤という認識は持っていないところでございます。

○池専門委員 局所の炎症反応はいずれは消えるのは当たり前の話です。だが、それが強いと問題があると思えます。何か溶媒その他の問題があるのではないかと。メーカーさんが

そんな認識がないかもしれませんが、実際の客観的なデータとして記載されていますから、問題があると思います。動物にとってもこのような炎症反応がないのに越したことはないわけで、恐らく痛がると思うのです。それを改善する意向はないのかということを行っているのです。その原因は何なのかということを知っているのです。注射される側は痛いのです。動物でもね。

○説明者 既にこの製品は海外では広く使われていて、特に疼痛等があるために動物に対する使用が難しいという海外からのそういった意見あるいはコメント等は寄せられてはいないところでもあります。実際に広く普及して使われているということです。

○池専門委員 動物はものを言わないよ。客観的なデータは出ていますから、これをもっと改善する方法はないのか知っているのです。

○説明者 これは基剤によるものなのか、原薬そのものによるものかというところの精査等も行われているということは聞いておりませんので、弊社としては特にそういったところで原因の究明はしていないということと、今後特に製剤の改良をしていくというようなことは今のところ考えてはおりません。

○池専門委員 先ほどこちらでも議論したのですが、ツラスロマイシンそのものについてはそういう症状はない。そうすると、この薬の溶媒によるものであろうという意見も出たのです。そのことについてもう少し調べられたほうがよいと思うのです。

○説明者 特殊な基剤を使っているということではないので、その辺の製剤開発の経緯については、このところでは私も既に開発が本国でされてから時間もたっていて、その辺の経緯について今、ここで御説明する知識を持ち合わせておりませんが、何らかの検討がなされた上でこの製剤処方されたとは考えておりますが、先生が御指摘されているように何かしら基剤に刺激性があるということも考えられるかもしれないと思います。

○池専門委員 気になったのは、この委員会でいろいろな注射剤の議論が今まであったのですが、この薬の注射部位の炎症反応はきわだっているように思われて、気になったのです。それで質問しているわけです。ほかの製剤において、こういう反応が際立っているのは余り見たことがないように思います。

○津田座長 例えばほかの皮下投与剤と比べてみるとこのくらいだとか、そういうような資料などお持ちですか。

○説明者 ほかの製剤ではほかの抗菌剤と比較してどうかというと、弊社で取り扱いしているもので同じように動物用の注射剤としてあるものは今、考えますと、セフトオフルの製剤はありますが、市販されているセフトオフル製剤に比べると確かに組織反応は高い、注射部位の反応は高いように感じられます。それ以外には、テラマイシンのロングアクティヴの製剤がありますが、こちらは逆にこの製剤よりもむしろ組織反応性は高いのかと感じております。

○津田座長 ほかの先生方は何かこれに関連して、あるいはそれ以外のことでも何か御質問ありますか。荒川専門委員、どうぞ。

○荒川専門委員 せっかく来ていただきましたので教えていただきたいのですが、この製剤は牛に使って、肺炎が牛に起きる場合例えば100頭ぐらい飼っているときに1頭とか2頭に対して使うのか、あるいは100頭ぐらい飼っていて、一、二頭が発症した場合にそれに接触した可能性がある牛にも同時に使うような使い方をするのか、その使い方はどういうことなのか、私はイメージがわからないので、どういう局面で使うことになる薬なのかということをお伺いしたいのです。

○説明者 まず治療薬ですので、治療として使います。肺炎の発症した牛に対して個別で投与するということになります。

また、この製剤は二次選択薬という位置づけでありますので、ほかの抗菌剤で効果が無効だったということが確認されたものに対して投与がされるということになります。それが使用の原則ということになります。

ただ、応用といった形で考えれば、群管理という観点からすると、先生のおっしゃるような使い方も実際に海外ではなされております。

○荒川専門委員 そうしますと、例えば100頭ぐらいにこの薬を一斉に使った場合、1頭当たり恐らくグラム単位で使うことになると思うのです。そのうちのある程度の部分は代謝されていきますが、半分ぐらいは未変化体で尿とか糞にまじって排泄されるわけですが、その糞とか尿にまじって排泄されたものは物理的にどのぐらい安定に存在するのか。

これは肥料・飼料等専門調査会ですので、牛糞の場合、肥料として使うこともあるので、糞尿にまじって排泄されたものが肥料の中にどのぐらい残留するような傾向があるのかなのかです。βラクタム系などはかなり早く失活していくと思うのですが、アミノグリコシドなどは割と物理学的には安定して残るのですが、このマクロライドの今回の申請が出ているこの薬は、体内動態など動物の体内のことが結構いろいろ調べられていますが、糞として外に排泄されてしまった後の安定性とか活性がどのぐらい持続して、環境に対して負荷をかけることがあるのかなのか、そういう情報は、もし何かわかっていたら少し教えていただきたいのです。

○説明者 土壌中の安定性に関する試験も海外ではなされております。ただ、そのデータについてはこの資料に含まれていなかったと思いますので、今、ここで半減期がどのくらいだったかという数値は述べられません。

環境における影響ということでは、まず環境中の予測濃度を出して、普通に先生がおっしゃったような排泄試験から予測される排泄率で排泄された場合に、土壌中にどのくらいの濃度でまかれるかということについては概要中で説明がなされております。

済みません。私も忘れておまして、環境中の安定性の試験もデータとして添付されておりました。このデータによりますと、半減期が土壌中で44～176日ということになっています。お手元の資料の第1巻の別添資料に豚のときに申請をしたときの概要書が添付されているかと思うのですが、ドラクシンの概要書の12ページに環境中での安定性の試験データが要約されております。

○高橋課長補佐 第1巻の緑の表紙がついている「概要」というところの別添、緑色の別添です。その12ページになります。

○津田座長 荒川先生、結論的には環境に影響を及ぼさないということで、よろしいですか。

○荒川専門委員 多分半減期はかなり長いですが、土壌中の細菌叢を破壊したり、土壌中で耐性菌を選択するような影響はないという理解でよろしいわけですね。

○説明者 そういう理解でよろしいかと思えます。

○津田座長 荒川先生、よろしいですか。

○荒川専門委員 はい。

○津田座長 どうもありがとうございます。

ほかに何かある先生方、御質問はございますか。

○池専門委員 この薬は注射1回単回投与をすると、一過性に血中濃度がピークになるのか。あるいは徐々に組織の中に浸透するのか。

○説明者 薬物動態に関する資料も概要中で述べられておりますが、 T_{max} が1.8時間です。したがって、1.8時間後に最高血中濃度に達して、その後90時間の半減期をもって徐々に消失していく。

○池専門委員 そうすると組織中の残留時間が長いというタイプの薬、それで単回投与ということなのですか。

○説明者 そういうことになります。あとは肺中への移行が特によいということで、肺炎あるいは呼吸器病を対象にした薬剤として選択されているということもあります。だから、肺に対する移行はほかの臓器よりも高いということです。

○津田座長 どうもありがとうございました。

ほかに先生方、御質問はございますか。

なければ、どうもありがとうございました。

(説明者退室)

○津田座長 今の質疑応答も踏まえて、ツラスロマイシンとその製剤の食品健康影響評価を始めたいと思います。

事務局、よろしく申し上げます。

○水野評価専門官 資料3を御用意ください。

29ページの4行目から食品健康影響評価になります。5行目から薬物動態及び残留試験について記載しておりますが、ツラスロマイシンの対象動物における血中半減期は58～99時間と比較的緩やかなものとなっております。

また、イヌの1年間慢性毒性試験におきまして、投与開始時と投与終了時のAUC等を比較しております。2 mg/kg体重/日の投与におきましては、蓄積は認められなかったとなっております。

16行目から毒性学的影響について記載しております。

まず、17行目から繁殖毒性及び発生毒性について記載しております。こちらの内容につきましては、ラットの2世代繁殖毒性試験及びラットの発生毒性試験、あとウサギの発生毒性試験について記載しております。

ラットの2世代繁殖毒性試験につきましては、LOAELが15 mg/kg体重/日となっております。また、催奇形性につきましては認められていない旨を記載しております。

31行目から遺伝毒性／発がん性について記載しております。

発がん性試験は実施されておられません。しかし、遺伝毒性試験の結果から、遺伝毒性はないと考えられている旨、また亜急性毒性及び慢性毒性のいずれの試験におきましても前腫瘍性病変または増殖性病変は認められていない旨を記載しております。

40行目から「これらのことから、発がん性試験を欠いていてもADIの設定は可能であると判断された」となっております。

30ページの3行目から毒性学的ADIについて記載しております。こちらにつきましては、12行目からになります。イヌの1年間慢性毒性試験におきましてはNOAELが5 mg/kg体重/日というものが得られておりました。こちらに安全係数100を適用しますと、0.05 mg/kg体重/日となっております。

しかしながら、14行目からですが、ラットの2世代繁殖毒性試験及び発生毒性試験のLOAEL15 mg/kg体重/日からADIを設定する場合におきましては、安全係数100にLOAELを使用することによる追加の安全係数10を考慮して、0.015 mg/kg体重/日と設定されております。

17行目からになります。最も長期の慢性毒性試験でNOAELが得られておりますが、これとは質的に異なる生殖発生毒性試験で毒性影響が認められ、こちらがより感度の高い指標となることから、毒性学的影響から導かれるADIは0.015 mg/kg体重/日を採用するのが適当と判断されたとなっております。

21行目から微生物学的影響について記載しております。

微生物学的ADIにつきましては、30行目に示してあります式によって導かれておりました。0.004 mg/kg体重/日となっております。しかしながら、次の31ページの9行目からになります。少なくとも*in vitro*の試験におきまして、食物や糞便等との共存により、ツラスロマイシンの抗菌活性が低下すること、またpHの変化によっても抗菌活性が低下することが確認されております。

以上のようなことから、27行目からになります。ヒト腸管内におきましては、*in vitro*の条件と比較して、控え目に見ても10分の1程度に抗菌活性が低下するものと考えられるとなっております。したがって、抗菌活性の低下を考慮した微生物学的ADIの試算値は0.04 mg/kg体重/日程度と考えられたとなっております。

32行目からADIの設定になります。こちらは申し訳ありません。33行目に「催奇形性試験」と記載しておりますが、こちら「発生毒性試験」に修正させていただきます。

毒性学的ADIにつきましては、先ほども申し上げましたように0.015 mg/kg体重/日と考

えられたとなっております。一方、微生物学的ADIにつきましては、0.04 mg/kg体重/日程度と考えられたとなっております。

したがって、毒性学的ADIが微生物学的ADIの試算値と比較して低い値であることから、ADIの設定におきましては、毒性学的ADIの0.015 mg/kg体重/日を採用することが適当と考えられたとなっております。

32ページ5行目から食品健康影響評価についてということで、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と考えられるとなっております。

以上になります。

○津田座長 どうもありがとうございました。

今の御説明の部分について、何か御意見、御質問等はございますか。

なければ、このツラスロマイシンについての健康影響評価を、ツラスロマイシンの食品健康影響評価についてはADIを0.015 mg/kg体重/日と設定することが適当であることが適当であると考えるところで、多少の文言の変化はありますが、資料3をもとにして評価書（案）をまとめたいと思いますので、事務局は作業をよろしくお願いいたします。

○水野評価専門官 ありがとうございます。

○津田座長 では、続けてドラクシンCの健康影響評価をお願いします。

○水野評価専門官 資料4を御用意ください。

こちらは10ページの21行目から食品健康影響評価を記載しております。

本製剤の主剤ツラスロマイシンにつきましては、既に日本においてADIが設定されております。

本製剤に含まれている添加剤につきましても、その使用状況、既存の毒性評価及び用法・用量を考慮します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となっております。

また、牛に対する安全性試験及び臨床試験におきましても、常用量の投与におきましては、可逆的な投与部位反応が見られたのみであったとなっております。

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。

なお、本製剤の使用に当たっては、ツラ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としております。

以上になります。

○津田座長 どうもありがとうございました。

申請者からの説明も踏まえまして、何か御意見ございますか。

山中専門委員、どうぞ。

○山中専門委員 痛いのはかわいそうなのですが、それはともかく5ページのところに参

考でマスキングということになっている部分なのですが、当然、剤としてつくるための助剤というか、こういうものについてマスキングされるのは当然なのですが、一番最後に実際に使うときに休薬期間が53日となっているということがありまして、この53日を調べてみますと、46日まで肝臓などに結構残りますが、それを統計処理して53日が適当であるということが決まっているわけです。そうすると、剤として売り出すときにはこの休薬期間は公表というか、剤のところ取扱説明書には当然書かれる内容なわけなのです。

ですので、これはマスキングするべきことなのか。中に入れていただいております、そして、最後の食品健康影響評価に、これはほかのものでもそうなのかもしれませんが、27行目からのところですよ。46日後においても検出されたが減っているということになったときに、休薬期間は53日なのでという形で、そうすると非常に影響評価としてはわかりやすいということになるのかと思うのですが、この辺はどうでしょうか。

○水野評価専門官　こちらは添加剤に関する安全性に関する事で記載させていただいたのですが、もしあれでしたら4ページの用法・用量等にこちらの製剤で、例えば休薬期間は何日間であるといった旨を記載する。

○鋤柄評価第二課長　よろしいでしょうか。

今、山中先生から御指摘をいただいた53日間ということで、46日まで残って、だから53日だから大丈夫だということなのでございますが、基本的に私どもが実施しておりますのは評価のお話でございまして、53日の休薬期間、申請者は53日をとると言っております、これは適当だと思っておりますが、53日間をとることにつきましては、私どもがADIを設定して、管理機関である厚生労働省がそれをもとにMRLを決めて、そのMRLと残留試験を比べてこの53日間という休薬期間を決めていくというお話になりますので、私どもリスク評価機関がこういうことを書くのではなくて、リスク管理機関で決めて、それぞれ用法・用量の中で決めていくということが適当ではないかと思っております。したがって、この評価書の中には53日間という休薬期間は恐らく書かなくてもよいのではないかと考えております。

○山中専門委員　そういうことになっているのでしたら。

○津田座長　よろしいですか。微妙な部分が含まれているのですが、ここですることはADIを決めた後、マスキングなどが含まれている添加物等によって動態、毒性その他が変わってしまうどうかとか、そういうことだけを評価することになるのかと思います。そういうことですね。

○鋤柄評価第二課長　まさにそういうことかと思っております。要はMRLの決め方によっては53日間ではもしかすると休薬期間が足りなくなる場合もございますし、そこはリスク管理機関に委ねたいと思っております。

一方で、我々が決めましたADIなどと比べまして、管理機関が定める休薬期間などが適当ではないということが後々わかれば、私どもからそこは意見を申し上げることはあるのではないかと考えております。

○津田座長 池先生が御質問されたようなものも含めて、管理機関で剤形等についても御考慮いただくということですね。

そういうことで、よろしいでしょうか。よろしければ結論を。

荒川先生、どうぞ。

○荒川専門委員 この食品の健康影響評価ということなのですが、それには余り関わりませんが、例えばこの製剤の普通はpHの範囲などが極端に酸性とかアルカリ性に傾いた製剤などの場合は打ったところの刺激性とか炎症などが強いのですが、ここの添加剤等とか、そのマスキングしてあるところを見ると、pHの調整にそういうものは加えられているということはわかるのですが、製剤の場合pHの範囲がどの程度かということは具体的に記載されていないのですが、そういうものを記載しなくても大丈夫なのかどうかということをお伺いしたいのです。

この資料4の中に、この製剤はpHがこの範囲のものとするとか、その範囲にするために●●とか●●などそういうもので、●●がかなり入っていますが、恐らくpHを調整して特定の範囲にするのだと思うのですが、その辺の記載はこういうものには書かなくてよいのかどうかということです。

○水野評価専門官 本製剤につきましては、豚の注射剤と同じ製剤になります。こちらは第1巻の別添、先ほど申請者から御説明しました、別添というタグがついているドラクシンという製剤の概要書の54ページを御覧ください。表ロ-17というところで、こちらはpHがこのような範囲になると規格として設定されております。

○荒川専門委員 では、こちらに書くということで、この評価書の中まで詳しく書かないという理解でよいのですね。わかりました。

○津田座長 ほかに何かございますか。

なければ、結論として、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るということで、資料4をもとにして評価書（案）を取りまとめたいと思います。

それでは、事務局、作業をよろしくお願いいたします。

○水野評価専門官 ありがとうございます。

○津田座長 それでは、引き続き、議題2「その他」に入らせていただきます。

事務局から説明をお願いいたします。

○高橋課長補佐 では、机上配付資料2を御覧ください。

先般、VICHにおいて食品中残留動物用医薬品の安全性を評価する試験、急性参照用量設定の一般的アプローチに関するガイドライン案が作成されまして、4月20日から5月19日まで農林水産省におきましてパブリックコメントを実施しておりました。このことについては専門委員の先生方にはメールで情報提供させていただきましたが、本日、農林水産省から説明をいただきたいと思います。

農水省、よろしく申し上げます。

(農林水産省着席)

○農林水産省 農林水産省畜水産安全管理課の山本です。よろしくお願ひいたします。

では、机上資料の2をお手元に御用意いただきまして、御説明させていただきたいと思ひます。

本件ですが、動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力会議、VICHといたひますが、その会議におきまして「食品中残留動物用医薬品の安全性を評価する試験：急性参照用量 (ARfD) 設定の一般的アプローチ」に関するガイドライン案が新たに作成されました。

それを踏まえまして、農林水産省においてパブリックコメント募集を実施しました。先生方に先ほど事務局から御説明のあったとおりメールベースで情報提供をさせていただいておひますが、この場をかりて、改めてガイドライン案について概要を御報告させていただきたいと思ひておひます。

まず、1ページ目の意見公募要領の1「意見公募の趣旨・目的・背景」を御覧ください。

VICHは日本、欧州及び米国の規制当局及び動物用医薬品業界の代表者を主メンバーとしまして、動物用医薬品の承認申請資料作成に必要な試験のガイドラインの国際的調和を推進しておひます。その結果、調和されたガイドラインで試験を実施されている場合には各国において承認審査を受ける際に、試験の繰り返しや追加資料の実施がなくなり、効率的な動物用医薬品の開発が行われるとともに、VICHの目的の一つであります動物福祉に関する3Rの原則に貢献することにも役立つということになっておひます。

続きまして、資料の一番最後のページを御覧いただきたいと思ひのですが、ポンチ絵です。「ガイドライン (GL54) の概要」というものをお手元に御用意いただきたいと思ひのですが、本ガイドラインですが、動物用医薬品専門調査会の専門委員でいらっしやいます国立医薬品食品衛生研究所の小川先生にアドバイザーとして御協力、御指導いただきまして、VICHの安全性エキスパートワーキンググループが作成して、運営委員会の承認を得たものでござひます。

ガイドラインの目的が、この図の一番上の四角の囲みの中にありますが、食品に残留する動物用医薬品の急性参照用量の導出に用いるデータの性質・種類、データ作成のための試験及びARfDの導出方法を示すこととされておひます。

ガイドライン作成の背景が、その下の四角の枠の中にありますが、動物用医薬品の短期間での暴露により、ヒトに急性の有害作用を引き起こす場合には、従来の一ひ許容摂取量を用いた安全性評価は必ずしも適切でない場合があります。JMPRでは、農薬の残留基準の設定にARfDが使われており、JECFAは急性毒性を示す動物用医薬品に対してARfDのコンセプトを採用することを推奨しておひますが、動物用医薬品にそのままJMPRのガイドラインを用いることは適切でないといひVICHの中で判断しました。

また、欧米では特定の製剤についてARfDを利用して、またはARfDの考え方を考慮して休薬期間、MRLを設定したケースがあると聞いておひます。このような背景をもとに、食

品安全と動物福祉の3Rに貢献するために、科学的な妥当性を検討しまして、本ガイドラインを作成したということが背景となっております。

次に、その下の囲みにありますガイドライン案の内容について御説明させていただきます。

主な内容は①、②で示させていただくこの2点となります。

まず①ですが、実験動物をなるべく減らすという原則から、ARfDの導出には原則として既存の薬理学試験、毒性試験データ等を利用するものとして、ARfDの算出式として、無毒性量や無影響量を安全係数で除したものを設定しております。

また、②に記載がありますが、既存の試験データから、適切なARfDが設定できない場合にのみ追加で試験を行うこととしております。

ARfDをVICHの規制の中でどのように使用するかについては、本ガイドライン案の対象外とされておまして、各局の規制当局に委ねられております。

日本においては、本ガイドライン案の活用方法は現時点で未定であり、今後検討していくこととなっております。

最後に、今後のガイドラインの処理の流れについて御説明させていただきます。

VICHの活動に参加している地域のみならず、国際獣疫事務局、OIEを経由するなど、複数のチャンネルでの全世界的なコメント募集により集められたコメントを踏まえて、再度エキスパートワーキンググループの中で検討され、必要に応じてガイドライン案の修正がされた上で最終的なものとされていきます。

食品安全委員会の委員の先生方からも御意見をいただけましたら、エキスパートワーキンググループにお伝えし、検討していただくこととさせていただきたいと考えております。

御説明は以上でございます。

○津田座長 どうもありがとうございました。

ただいまの御説明に何か御質問、御意見等ございますか。よろしいですか。

それでは、どうもありがとうございました。

(農林水産省退席)

○津田座長 それでは、事務局から次、お願いいたします。

○水野評価専門官 それでは、机上配付資料3-1、3-2を御用意ください。

こちらの件につきましては、暫定基準が設定された農薬等につきましては、当委員会で食品健康影響評価を行いました後、厚生労働省でMRLの検討を行います。今回、そのMRLを検討しました結果、暴露量の報告がまいましたので、御紹介させていただきます。

机上配付資料3-2の後ろから2枚目のところでこちらの手順のフローがございます。食品安全委員会で毒性データに基づいたADIを設定しました後、評価結果を厚生労働省に通知いたします。その後、厚生労働省におきましてADI等と検討、比較しつつ、MRLを再設定するということになっております。こちら、再設定した後に再度当委員会に報告するということになっております。

今回、アブラマイシンというアミノグリコシド系の抗生物質に関しまして暴露量の報告が参りましたので、御報告させていただきます。

アブラマイシンにつきましては、昨年11月にも当専門調査会に御報告させていただいております。しかしながら、厚生労働省におきまして、MRLの設定につきまして、パブコメを行ったところ意見が提出されまして、MRLを変更したということで、再度報告がまいったものでございます。

机上配付資料3-1の2ページを御覧ください。下の【海外】という表でございますが、その下から2つ目の硫酸アブラマイシンを有効成分とする飲水添加剤、豚に使用するものでございますが、こちらは当初28日間という休薬期間だけでございました。その後、パブリックコメントにおきまして、海外においては0日間という休薬期間を設定している国もあるということで、こちらのデータを組み入れたMRLを再設定したということになっております。

具体的にMRLをどう変えたかということにつきましては、11ページを御覧ください。豚の腎臓及び豚の食用部分が変更になっております。豚の腎臓につきましては、前回御報告させていただいた際には0.06 ppmという案でございました。それが今回2 ppmという数値になってございます。また、豚の食用部分につきましても、前は0.06 ppmだったものが0.1 ppmになっております。

暴露量につきましては、次の12ページを御覧ください。こちらにアブラマイシンの推定摂取量という表がございます。それぞれ一般の方々、小児、妊婦、高齢者となっております。

この表の下の方というところでアブラマイシンの推定摂取量がそれぞれ記載してございます。一番多いのが妊婦の87.5 mg/人/日となっております。ただ、ADIにしますと一番高くてもこちらの妊婦の5%程度におさまっております。

御報告は以上になります。

○津田座長 どうもありがとうございました。

MRLを休薬期間に応じて高くしたが、ADIで見るとたかだか5%以下ということだと思いますが、何か御質問等ございますか。

次、よろしくお願ひします。

○高橋課長補佐 その他、特にございませんが、次回の本専門調査会は6月26日金曜日の午後を予定しております。後日、改めて御連絡させていただきますので、よろしくお願ひいたします。

○津田座長 それでは、これをもちまして、閉会いたします。どうもありがとうございました。

(了)