

肥料・飼料等専門調査会における審議結果について

1. 審議結果

農林水産大臣から食品安全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豚の注射剤（ザクトラン メリアル）（平成 28 年 10 月 11 日付け消安第 2804 号）については、平成 28 年 11 月 2 日に開催された第 116 回肥料・飼料等専門調査会において審議結果（案）がとりまとめられた。

審議結果（案）については、幅広く国民に意見・情報を募った後に、食品安全委員会に報告することとなった。

2. 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の意見・情報の募集について

上記品目に関する「審議結果(案)」を食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。

1) 募集期間

平成 28 年 12 月 20 日（火）開催の食品安全委員会（第 633 回会合）の翌日、平成 28 年 12 月 21 日（水）から平成 29 年 1 月 19 日（木）までの 30 日間。

2) 受付体制

電子メール（ホームページ上）、ファックス及び郵送

3) 意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等を取りまとめ、肥料・飼料等専門調査会の座長の指示のもと、必要に応じて専門調査会を開催し、審議結果を取りまとめ、食品安全委員会に報告する。

(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)

2016年12月

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

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
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	5
1. ヒトに対する安全性	5
2. 残留試験	5
3. 豚に対する安全性	6
(1) 豚における安全性試験	6
(2) 臨床試験①	7
(3) 臨床試験②	7
(4) 臨床試験③	8
III. 食品健康影響評価	9
・ 別紙：検査値等略称	10
・ 参照	11
〈別添〉動物用医薬品評価書 ガミスロマイシン（第2版）	

〈審議の経緯〉

- 2016年10月12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（28消安第2804号）、関係資料の接受
- 2016年10月18日 第626回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2016年11月2日 第116回肥料・飼料等専門調査会
- 2016年12月20日 第633回食品安全委員会（報告）

〈食品安全委員会委員名簿〉

（2015年7月1日から）

佐藤 洋 （委員長）
山添 康 （委員長代理）
熊谷 進
吉田 緑
石井 克枝
堀口 逸子
村田 容常

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

（2016年10月1日から）

今井 俊夫（座長）
山中 典子（座長代理）
荒川 宜親 菅井 基行
今田 千秋 高橋 和彦
植田 富貴子 戸塚 恭一
川本 恵子 中山 裕之
桑形 麻樹子 宮島 敦子
小林 健一 宮本 亨
佐々木 一昭 山田 雅巳
下位 香代子 吉田敏則

〈第116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豚の注射剤（ザクトラン メリアル）の製造販売承認に係る食品健康影響評価について、動物用医薬品製造販売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については、既に日本において 0.01 mg/kg 体重/日の一日摂取許容量（ADI）が設定されている。

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た。

残留試験では、本製剤の投与後、各組織のガミスロマイシン濃度は経時的に減少し、投与部位筋肉及び投与部位周辺筋肉を除いた組織では、投与 15 日後までに全例が定量限界（50 ng/g）未満となった。

安全性試験及び臨床試験において、本製剤の投与に起因する影響として、特に問題となる所見はみられなかった。

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、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。

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、アクチノバチルス・プルロニューモニエ、パスツレラ・ムルトシダ及びマイコプラズマ・ハイオニューモニエであり、適応症は、豚の細菌性肺炎である。(参照 1)

3. 用法・用量

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、頸部筋肉内に投与する。(参照 1)

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

本製剤の主剤である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ある。

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り(参照 2)、さらに EU では、適応症として豚の細菌性呼吸器複合感染症 (Swine Respiratory Disease : SRD) も承認されている。(参照 3)

今般、メリアル・ジャパン株式会社から本製剤の製造販売承認申請がなされたことに伴い、農林水産大臣から本製剤を承認することについて食品健康影響評価が要請された。

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。

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、国内外で動物専用の医薬品として使用されている。日本では、食品安全委員会において一日摂取許容量 (ADI) として 0.01 mg/kg 体重/日が設定されている。EMEA 及び FDA においても、ADI として 0.01 mg/kg 体重/日が設定されている。(参照 4、5、6)

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 (Generally Recognized as Safe ; 一般に安全とみなされる物質) に分類され、また USP-NF (米国薬局方国民医薬品集) に収載されている。抗酸化剤は、日本では医薬品添加物として使用され、EU で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おり、米国では USP-NF に収載されている。溶剤は、EU で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。

以上のことから、本製剤に使用されている添加剤は、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た。

2. 残留試験

豚 (交雑種(ジャーマンランドレース×ピエトレン)、約 3.5 か月齢、去勢雄及び雌各 3 頭/時点) に本製剤(ガミスロマイシンとして 6 mg(力価)/kg 体重) を単回筋肉内投与し、残留試験が実施された。投与 1、2、4、7、10、15、22 及び 30 日後に、組織 (肝臓、腎臓、心臓、腰部筋肉、脂肪付き背部皮膚、投与部位筋肉及び投与部位周辺筋肉) 及び血液を採取し、LC-MS/MS によってガミスロマイシン濃度を測定した。

血漿中ガミスロマイシン濃度を表 1 に示した。血漿中濃度は、投与 10 日後には 1 例を除いて検出限界 (1.0 ng/mL) 未満となった。

組織中残留濃度を表 2 に示した。心臓及び腰部筋肉では、投与 7 日後に全例が定量限界 (50 ng/g) 未満となった。脂肪付き背部皮膚では 10 日後、肝臓及び腎臓では 15 日後、投与部位周辺筋肉では 22 日後、投与部位筋肉では 30 日後に全例が定量限界未満となった。(参照 2、7)

表 1 豚におけるガミスロマイシン製剤単回筋肉内投与後の血漿中濃度 (ng/mL) ^a

投与後日数 (日)							
1	2	4	7	10	15	22	30
54.1 ± 17.0	21.6 ± 5.52	4.98 ± 1.97	LOD(2)~ 1.84	LOD(5)~ 2.65	LOD(6)	LOD(6)	LOD(6)

n=6 (投与 1 日後のみ n=48) LOD : 検出限界(1.0 ng/mL)未満

a: 平均 ± 標準偏差で示した。ただし、定量限界未満又は検出限界未満の例を含む場合は、範囲で示した。括弧内の数値は n 数。

表2 豚におけるガミスロマイシン製剤単回筋肉内投与後の組織中残留濃度 (ng/g) ^a

組織	投与後日数 (日)							
	1日	2日	4日	7日	10日	15日	22日	30日
肝臓	3,277 ± 939	2,455 ± 706	778 ± 253	153 ± 63	LOQ(5)~ 51	LOQ(6)	LOQ(6)	LOD(6)
腎臓	9,880 ± 3,177	6,144 ± 1,161	1,802 ± 361	394 ± 152	104 ± 33	LOQ(6)	LOQ(6)	LOQ(6)
心臓	1,560 ± 523	773 ± 242	161 ± 56	LOQ(6)	LOQ(6)	LOQ(6)	LOQ(6)	LOQ(6)
腰部筋 肉	505 ± 129	333 ± 117	62 ± 21	LOQ(6)	LOQ(6)	LOD(3)~ LOQ(3)	LOD(6)	LOQ(6)
脂肪付 き背部 皮膚	509 ± 110	287 ± 106	96 ± 28	LOQ(3) ~58	LOQ(6)	LOQ(6)	LOQ(6)	LOQ(6)
投与部 位筋肉	17,463 ± 3,769	18,316 ± 11,082	4,530 ± 4,475	2,593 ± 1,400	692 ± 295	LOQ(1)~ 1,262	LOQ(1) ~122	LOD(1) ~ LOQ(5)
投与部 位周辺 筋肉	1,165 ± 522	4,079 ± 5,079	1,116 ± 2,064	LOQ(2) ~1,567	LOQ(2) ~1,144	LOQ(5)~ 88	LOQ(6)	LOQ(6)

n=6 LOQ: 定量限界 (50 ng/g) 未満 LOD: 検出限界 (2.0 ng/g) 未満

a: 平均 ± 標準偏差で示した。ただし、定量限界未満又は検出限界未満の例を含む場合は、範囲で示した。括弧内の数値はn数。

3. 豚に対する安全性

(1) 豚における安全性試験

豚 (交雑種、5週齢、雌雄各5頭/群) に本製剤を5日間隔で3回筋肉内投与 (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/回) し、安全性試験が実施された。

投与ごとに、一般状態の観察 (体重、摂餌、摂水量等)、尿検査、血液学的検査及び血液生化学的検査が実施された。また、最終投与1日後に、剖検及び病理組織学的検査が実施された。

試験期間中、死亡はみられなかった。

一般状態として、18 mg/kg 体重/日以上投与群に、軽度の食欲減退、沈鬱、啼鳴がみられたが、投与3時間後までには回復した。

血液学的及び尿検査において、幾つか変化がみられた項目があったが、いずれも被験物質の投与による影響とは考えられなかった。

血液生化学的検査において、被験物質投与群にAST及びLDHの有意な増加がみられたが、これは、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、ガミスロマイシン又は投与液中の成分に起因するものと考えられた。

投与部位反応として、30 mg/kg 体重/日投与群の1頭で筋肉の浮腫/腫脹がみられたこと以外は、全投与群で軽度の疼痛がみられただけであった。病理組織学的変化として、投与部位に肉芽腫性炎症、骨格筋及び皮下脂肪組織の壊死、骨格筋再生並びに皮下脂肪組織の線維性増殖がみられ、その程度は用量依存性であった。しかし、これらの局所炎症反応は、一般に時間の経過により消失すると考えられた。

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回頸部筋肉内に投与しても、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。(参照 2、8)

(2) 臨床試験①

国内 2 施設において、マイコプラズマ性肺炎に罹患した豚² (交雑種(LWD)、1~2 か月齢、雌及び去勢雄、128 頭) を用いた臨床試験が実施された。投与群 (60 頭) には本製剤 (ガミスロマイシンとして 6 mg (力価)/kg 体重) を、対照群 (60 頭) には生理食塩水を単回筋肉内投与した。

投与 90 日後まで一般状態の観察、体重測定等を実施した。また、観察期間中に、投与部位の観察及び一部の豚を対象に剖検を実施した。

試験期間中、死亡が 13 例 (投与群 4 例、対照群 9 例) みられたが、肺炎によるものであった。投与群の 4 頭の死亡について、投与直後の投与部位及び一般症状に異常はみられず、また死亡は投与 39 日後以降であったことから、本製剤の投与との直接的な因果関係はないと考えられた。

その他に、投与に関連する有害事象はみられなかった。

以上のことから、マイコプラズマ性肺炎に罹患した豚に対して、本製剤の投与による安全性に問題はないと考えられた。(参照 2、9)

(3) 臨床試験②

国内 2 施設において、細菌性肺炎 (アクチノバチルス・ブルロニューモニエ又はパスツレラ・ムルトシダ) に罹患した豚³ (交雑種(LWD)、2~3 か月齢、雌及び去勢雄、73 頭) を用いた臨床試験が実施された。投与群 (42 頭) には本製剤 (ガミスロマイシンとして 6 mg(力価)/kg 体重) を単回筋肉内投与した。また、本試験では陽性対照群 (21 頭) を設定した。

投与 14 日後まで一般状態の観察、体重測定等を実施した。また、観察期間中に、投与部位の観察及び一部の豚を対象に剖検を実施した。

結果として、本製剤の投与に関連した有害事象はみられなかった。

以上のことから、細菌性肺炎に罹患した豚に対して、本製剤の投与による安全性に

² 臨床試験実施前の剖検において、マイコプラズマ性肺炎による肺病変がみられた豚群の離乳豚を用いた。

³ 臨床試験実施前に細菌性肺炎と診断された豚と同じ豚舎で飼育されている豚のうち、体温が 39.5℃以上で、かつ臨床症状のスコアが 5 以上の豚を用いた。

問題はないと考えられた。(参照 2、10)

(4) 臨床試験③

国内 2 施設において、細菌性肺炎（アクチノバチルス・プルロニューモニエ又はパスツレラ・ムルトシダ）に罹患した豚のうち、一次選択薬が無効であった豚（交雑種（LWD）、3 か月齢、雌及び去勢雄、73 頭）を用いた臨床試験が実施された。投与群（42 頭）には本製剤（ガミスロマイシンとして 6 mg(力価)/kg 体重）を単回筋肉内投与した。また、本試験では陽性対照群（41 頭）を設定した。

投与 14 日後まで一般状態の観察、体重測定等を実施した。また、観察期間中に、投与部位の観察及び一部の豚を対象に剖検を実施した。

試験期間中、対照群に死亡が 1 例みられたが、尾を噛まれたことに起因する敗血症と判断された。

その他に、本製剤の投与に関連する有害事象はみられなかった。

以上のことから、細菌性肺炎に罹患した豚に対して、本製剤の投与による安全性に問題はないと考えられた。(参照 2、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 が設定されている。

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た。

残留試験では、本製剤の投与後、各組織のガミスロマイシン濃度は経時的に減少し、投与部位筋肉及び投与部位周辺筋肉を除いた組織では、投与 15 日後までに全例が定量限界 (50 ng/g) 未満となった。

安全性試験及び臨床試験において、本製剤の投与に起因する影響として、特に問題となる所見はみられなかった。

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、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。

〈別紙：検査値等略称〉

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
EMA	欧州医薬品審査庁
EU	欧州連合
FDA	米国食品医薬品庁
LC-MS/MS	液体クロマトグラフ/タンデム質量分析法
LDH	乳酸脱水素酵素
MRL	最大残留基準値
USP-NF	米国薬局方国民医薬品集

〈参照〉

1. メリアル・ジャパン株式会社：ザクトラン メリアル 動物用医薬品製造販売承認申請書（未公表）
2. メリアル・ジャパン株式会社：ザクトラン メリアル 動物用医薬品製造販売承認申請概要（未公表）
3. EMA：Zactran, EPAR-Procedural steps taken and scientific information after authorization, 2016
4. 食品安全委員会：動物用医薬品評価書「ガミスロマイシン」、2014年7月
5. EMEA: Gamithromycin (Bovine species), European Public MRL Assessment Report (EPMAR). 2009
6. FDA: Code of Federal Regulation Title 21. Chapter I, Subchapter E, Part 556, Subpart B, Sec. 556.292 Gamithromycin
7. メリアル・ジャパン株式会社：ザクトラン メリアル、動物用医薬品製造販売承認申請書 添付資料 15-3（未公表）
8. メリアル・ジャパン株式会社：ザクトラン メリアル、動物用医薬品製造販売承認申請書 添付資料 9-1（未公表）
9. メリアル・ジャパン株式会社：ザクトラン メリアル、動物用医薬品製造販売承認申請書 添付資料 14-1（未公表）
10. メリアル・ジャパン株式会社：ザクトラン メリアル、動物用医薬品製造販売承認申請書 添付資料 14-2（未公表）
11. メリアル・ジャパン株式会社：ザクトラン メリアル、動物用医薬品製造販売承認申請書 添付資料 14-2（未公表）