

# 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

## (第231回) 議事録

1. 日時 令和2年6月24日(水) 14:00～15:10

2. 場所 食品安全委員会 中会議室(Web会議)

### 3. 議事

(1) 動物用医薬品(トルトラズリル、グレプトフェロン及びトルトラズリルを有効成分とする豚の注射剤(バイコックス アイアン注射液))に係る食品健康影響評価について

(2) その他

### 4. 出席者

(専門委員)

青木専門委員、青山専門委員、石川専門委員、石塚専門委員、小川専門委員、  
島田章則専門委員、島田美樹専門委員、中西専門委員、能美専門委員、宮田専門委員  
(食品安全委員会)

山本委員、吉田緑委員

(事務局)

小川事務局長、鋤柄次長、箆島評価第二課長、矢野課長補佐、一ノ瀬専門官、  
植木係長、田村技術参与

### 5. 配布資料

資料1 動物用医薬品評価書案「グレプトフェロン及びトルトラズリルを有効成分とする豚の注射剤(バイコックス アイアン注射液)」

資料2 動物用医薬品評価書案「トルトラズリル(第3版)」

### 6. 議事内容

○青山座長 定刻になりましたので、ただいまから第231回「動物用医薬品専門調査会」を開催します。

本日は、下地専門委員、須永専門委員、辻専門委員、寺岡専門委員、山本専門委員の5名が御欠席ですので、10名の専門委員で議論を進めたいと思います。

本日の会議全体のスケジュールについては、お手元に第231回「動物用医薬品専門調査会」議事次第が配付されていますので、御覧いただきたいと思います。

議題に入ります前に、事務局より議事、資料等の確認をお願いいたします。

○矢野課長補佐 ありがとうございます。事務局の矢野でございます。よろしくお願いいたします。

では、議事と資料の確認をさせていただきます。第231回の議事は動物用医薬品（トルトラズリル、グレプトフェロン及びトルトラズリルを有効成分とする豚の注射剤（バイコックス アイアン注射液））に係る食品健康影響評価について及びその他になります。

本日の調査会ですが、資料が特定のメーカーから提供されたものでございまして、審議内容によって当該企業の知的財産等が開示されるおそれがあることから、非公開での審議とさせていただきます。

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、それから、資料1と資料2です。議事次第に記載されているとおりでございます。これらの資料は、事前に印刷したものをお手元に送付させていただきました。また、メールでも送付させていただいています。

以上で、資料と議事の確認を終わらせていただきます。不足の資料等がございましたら、事務局にお知らせください。よろしくお願いいたします。

○青山座長 皆さん、お手元に資料はおありでしょうか。

では、続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）」に基づいて、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してください。

○矢野課長補佐 専門委員の先生方から御提示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。

○青山座長 どうもありがとうございました。

先生方、御提出いただいた確認書について相違はございませんね。

早速議題に入りたいと思います。

議題1、動物用医薬品（トルトラズリル、グレプトフェロン及びトルトラズリルを有効成分とする豚の注射剤（バイコックス アイアン注射液））に係る食品健康影響評価についてです。

では、事務局、説明をよろしくお願いいたします。

○一ノ瀬専門官 よろしくお願ひします。

資料1を御覧ください。グレプトフェロン及びトルトラズリルを有効成分とする豚の注射剤で、製剤の名前はバイコックス アイアン注射液と呼びます。

2ページの審議の経緯ですが、本年2月に農林水産省より製造販売承認に係る食品健康影響評価の依頼があったものです。今回、初めて御審議いただく製剤です。

4 ページの評価対象動物用医薬品の概要をお願いします。

本製剤の主剤は、グレプトフェロン溶液とトルトラズリルを含みます。

3 行目と 4 行目に（○を○○g含有）というのが 2 つ重複して書いていますので、3 行目の括弧を削除いたします。

7 行目からの効能・効果、11 行目からの用法・用量については記載のとおりとなります。

4 の添加剤等については、マスキングのため具体的な成分名を記載しておりませんが、詳細は後ほど御説明いたします。

20 行目から 5 の開発の経緯です。本製剤の有効成分であるグレプトフェロン溶液はデキストランと鉄の錯体で、単剤としては子豚の貧血予防を目的として既に承認、使用されているものになっています。

トルトラズリルについては、コクシジウム病の発生防止を目的としており、こちらも既に承認、使用されているもので、本製剤は投与の手間を軽減させるために合剤として開発されたものになります。

6 ページの安全性に係る知見の概要をお願いいたします。

9 行目から、主剤のうちグレプトフェロンについて記載しています。グレプトフェロンは鉄とデキストランの錯体であることは先ほど御説明したとおりですが、投与後、鉄は生体内に吸収され、デキストランは代謝、排せつされるものとありますので、本評価では鉄として評価することが適切と考えています。

鉄については、JECFAにおいてPMTDI、暫定最大耐容一日摂取量として0.8 mg/kg 体重/日。また、食品安全委員会でも清涼飲料水評価書では、成人についての上限値として0.66 mg/kg 体重/日と判断されています。

本製剤は、生後間もない子豚に体重当たり○○ mg投与されます。その頃の子豚の体重はちょうど1 kg程度となっておりまして、約半年程度肥育後、100 kg程度で出荷されます。投与された鉄はその過程で貧血予防に利用されていきますので、消失していくものとなっています。もちろん全て残留することはありませんが、全て残留したと仮定しても、食用とする肉1 kg当たり○○mg程度と、ヒトへの影響はないものと考えられます。

そのため、37 行目からの記載ですが、本製剤に含まれる鉄については、動物用医薬品として使用される限りにおいて、食品に残留することによりヒトの健康を損なうおそれがないことが明らかであるものと記載しています。

次に、42 行目からトルトラズリルについてです。こちらは2007年に食品安全委員会にてADIを0.01 mg/kg 体重/日と設定しており、2008年にも第2版の評価を行っています。この際もADIの変更はございませんでした。

今回も、提出された資料により、トルトラズリルのADIについて変更の必要はないとの評価書案にしています。

7 ページの10 行目から添加剤に係る記載をまとめていますが、具体的な詳細を含めたも

のについては20行目からのボックス内に記載をしています。緩衝剤、保存剤、界面活性剤、溶剤が使用されていますが、いずれも動物用ワクチンの添加剤として過去に評価が行われているものであり、19行目からの記載になります。本剤の投与量を考慮した場合、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程度とまとめています。

8ページの2行目から薬物動態試験及び残留試験です。(1)で、ラットに本製剤を○投与及び経皮投与して行われた動態試験となっています。

表2に各パラメータを記載していますが、事前送付した際にAUCの記載が漏れておりましたので、赤字で追記しています。

また、事務局よりパラメータに過不足があればコメントをお願いしていたところですが、宮田先生より $T_{1/2}$ も記載してはどうかとコメントを頂戴していますので、こちらは追記したいと思います。

$T_{1/2}$ の内容なのですけれども、事前に送らせていただいた参照17の129ページの表12-3の記載を追記するようにいたします。

11行目から試験結果のまとめを書いており、主要代謝物であるTスルホキシド及びTスルホンの血漿中濃度も長時間にわたって維持されると書いていますが、こちらについても宮田先生からコメントを頂戴してありまして、代謝物だけでなくトルトラズリルも同様に御指摘を頂いています。そのため、13行目の「主要代謝物であるTスルホキシド及び」の前に「トルトラズリルに加え」を足して、トルトラズリルに加え、主要代謝物であるTスルホキシド及びTスルホンの血漿中濃度も長時間にわたってという形で追記する案としたいと思います。

次に、9ページをお願いします。こちらは(2)です。豚に本製剤を筋肉内投与した動態試験となっています。親化合物と各代謝物が測定されています。

表3に結果を記載していますが、こちらにも宮田先生より、表3に $T_{max}$ の値も記載してはどうかとコメントを頂戴しています。

記載する内容については、先ほどと同じく参照17の134ページにある表12-5の $T_{max}$ の値について記載をしたいと考えています。

9ページの27行目から(3)です。こちらは豚で実施されている残留試験です。

こちらについて、次のページの表4に結果を記載しています。投与75日で全測定物質、全測定部位で検出限界未満となっています。

10ページの18行目から、豚に対する安全性試験です。通常投与量の3倍量を3回投与しており、5倍量を1回投与した忍容性試験が実施されています。

11ページの18行目から結果をまとめていますが、島田章則先生から3倍量の所見について、リンパ造血器系器官の萎縮及び諸臓器及び組織の炎症についても記載したほうがよいとコメントを頂戴しています。

寺岡先生から、5倍量の単回より3倍量の複数回投与のほうが影響があったという趣旨で御書面を頂きました。

19行目の部分ですが、3倍量投与群では蓄積性の高い鉄の過剰鉄負荷としています。こちらについて、お送りした版では3倍量投与群では蓄積性の高い鉄の過剰な鉄負荷となっていますが、こちらは鉄を消したいと思います。19行目を読み上げますと「3倍量投与群では蓄積性の高い鉄の過剰な負荷による忍容性の低下がみられたが」と修正をさせていただきたいと思います。

12ページの4行目からです。こちらは子豚で実施されている臨床試験です。表9と表10に結果をまとめていますが、こちらは本試験により、この製剤の臨床使用における安全性が確認されています。

13ページの12行目から、非対象動物への安全性の試験となっています。(1)でラットに〇〇投与した急性毒性試験が実施されていて、この試験から、試験者らはラットのLD<sub>50</sub>を2,000以上と判断しています。

事前の打合せにおいて、青山先生から、この試験の投与量の記載が不明瞭であると御指摘いただいています。この試験について確認をしたところ、この前の12ページの臨床試験同様バイコックス アイアン注射液を投与した試験ですので、14行目の臨床試験、16行目の後半の記載をバイコックス アイアン注射液(トルトラズリル/鉄配合注射液)として、次の行の〇〇回〇〇投与の後の括弧の中になります。そこをバイコックス注射液として、〇〇 mgまたは〇〇 mgという記載に修正をさせていただきます。

最後に14ページです。マウスにグレプトフェロンを〇〇した急性毒性試験です。〇〇 mg/kg 体重の〇〇回投与で忍容性が確認されたとされています。

青山先生、食品健康影響評価の前までの記載については以上になりますが、一旦ここで止めてもよろしいですか。

○青山座長 結構です。どうもありがとうございました。

では、先に戻って、順に確認していきたいと思います。

ただいま事務局から説明がありましたとおりで、このバイコックス アイアン注射液というのは、それぞれ2つの物質、すなわちグレプトフェロン溶液、これは貧血防止の鉄剤ですね、これとトルトラズリルの2つのものを合剤にした製剤でありまして、それぞれの物質については既に評価が終わっていて、それぞれのADIもしくは通常の使用をする限り問題はないという結論が得られています。

今回は、この2つの成分を合剤として、子豚に1回で投与できるような製剤としての評価が依頼されている。こういうことです。4ページから5ページにかけて、そのような記載があると思います。

ここについては先生方、状況が御理解いただけたかと思います。特にここまで問題はないと思いますが、よろしゅうございますか。

それで、事務局の説明によると、おおむね生まれて1～3日齢、体重が1 kgぐらいの豚にこれを1 kg当たり〇〇 ml注射しますと、トルトラズリルが〇〇 mg、鉄が〇〇 mg入る。これが3か月ぐらい豚を肥育して100 kgぐらいまで成長したところで出荷するということ

ですので、食肉になる時点ではこの用量が、体重が100倍になることから、全量が仮に代謝も排せつもされずに残ったとしても100分の1量、すなわちトルトラズリルが〇〇 mg、鉄が〇〇 mg/kgとなり、肉に最大でそれしか残らないということです。

6 ページに、主剤の①でグレプトフェロン溶液と、②でトルトラズリル、このそれぞれについて既に評価が終わっていますということが記載されています。

グレプトフェロン溶液、つまり鉄については、本製剤に含まれる鉄については動物用医薬品として通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより、ヒトの健康を損なうおそれのないことが明らかであるものであると考えられるということが記載されています。

トルトラズリルについては、6 ページの1行目から、動物用医薬品専門調査会で既に0.01 mg/kg 体重/日のADIが設定されているということが記載されています。

ここまでについて先生方、何か御疑問に思われるようなことがございましたら挙手ボタンを押していただけたらと思います。よろしいですか。

石塚先生、どうぞ。

○石塚専門委員 大きな指摘ではないのですが、例えば6 ページの21行目のJECFA、35ページのWHO、この年代は特に入れる必要はなかったでしょうか。細かい話なので、なくてもいいとは思いますが。

○青山座長 御指摘ありがとうございます。

入ったほうが、例えば古い評価なのか、最近の評価なのかということが分かりやすいのかと座長も思いますが、事務局、これはいつの評価というのを、例えばJECFA括弧何年、WHO報告書括弧何年という形で追記することは可能でしょうか。

○一ノ瀬専門官 前後のこれまでの評価書との横並びも見て入力するようにしたいと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

石塚先生、一応、参照がどこということは書いてございますので、もしこれまでの評価書で年代を入れないという慣例があって、ここだけ例外的な措置をすべきでないという事務局の判断がありましたらこのままとさせていただいて、可能であれば挿入させていただくということによろしいでしょうか。

○石塚専門委員 もちろんです。6 ページの食品安全委員会のほうで年代が入っていたので、合わせたほうがいいのかと一瞬思っただけなので、強い意見ではないので、そちらで大丈夫です。

○青山座長 どうも、御指摘ありがとうございます。

では、ここについては座長でお預かりして、事務局と後に確認したいと思います。ありがとうございます。

7 ページに戻ります。10行目の(2)以下の添加剤ですが、これは20行目の下にボックスで書いてあるとおりでありまして、ここについては全てマスキングされてしまいますの

で、実際に評価書が開示される時には見えなくなるということですが、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇、それから、〇〇〇というもので、いずれもが問題はないという判断になっています。

これについて、御異論はございませんか。

ありがとうございます。

では、8ページ、薬物動態について幾つかデータが出ています。これは8ページの3行目から(1)がラットまたは〇〇投与のデータです。

ここについて一部御指摘がありましたので、8ページの12行目から、ラットでは〇〇投与と比較して〇〇投与でのトルトラズリルの吸収及び消失は緩徐であり、トルトラズリルに加え、主要代謝物であるTスルホキシド及びTスルホンの血漿中濃度も長時間にわたって維持されることが示されたという文章に修正させていただきます。

それから、宮田先生から $T_{1/2}$ を入れたほうがいいでしょうということですので、表2にこれを追記させていただきます。

一方で、9ページに行きまして(2)の薬物動態試験、今度は豚を使ったデータですが、ここについても表3に、宮田先生から $T_{max}$ を入れておいてはいかがでしょうかというコメントがございましたので、これを追記させていただきます。

宮田先生、これらの御指摘について、簡単に背景等をお聞かせいただけたらと思うのですが、よろしいでしょうか。

○宮田専門委員 8ページの本文中の12行目からありますように、〇〇投与と比較して、〇〇投与ですごく吸収、消失が遅いということが書いてありまして、その辺が分かるには、今回、事務局がAUCを書いてくださったのですけれども、このAUCというのは最後まで、これは実験データではなくて、最後は計算値で出していると思うのですが、AUCの〇〇時間までの値とAUCを比べてもらうとよく分かるのですが、〇〇の場合はほとんど値が変わらないということになります。

ということは、〇〇で投与すると〇〇時間でほとんど血中のトルトラズリルがなくなるけれども、注射剤とかの鉄配合の場合みたいに〇〇投与してしまうと、その間の値にかなり差があると思うのです。ということは、〇〇時間以降もかなり血中に残っているということがAUCを加えていただいたことですごく分かるようになったと思います。

それと同時に、 $T_{1/2}$ も加えることで、 $T_{1/2}$ が〇〇投与の場合は大きくなる。それを加えることでよく分かるかと思ったので追加させていただきました。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

確かにこれだけ見ると、宮田先生のような御専門の先生だとデータが読めると思うのですが、 $T_{1/2}$ があれば今、御指摘いただいたようなことが誰にも分かりやすいかと思いたいで、追加させていただくという方向でいきたいと思いたいです。

島田美樹先生、よろしければ、これについて何か御意見があればお聞かせいただけます

か。

○島田美樹専門委員 生体内の残存が〇〇と〇〇で大きく違いますので、その辺は参考資料のほうではグラフ等が入っていて非常に分かりやすいですが、そういったものがなくなった場合に、 $T_{1/2}$ とかそういったものを加えていったほうが、〇〇投与のほうが非常に残存性があるということが分かるかと思います。

以上です。

○青山座長 どうもありがとうございました。

出荷される豚には注射薬として使うわけですから、我々はその肉を食べたときにはすぐ抜けるかもしれませんが、豚にはそれなりに残る可能性があるということが分かりやすく書ければと思っています。

9ページで、今度は27行目から(3)で残留試験、豚を使った実験の結果が出ています。10ページの14行目から表4が出ていますが、注射部位も含めて、代謝物TスルホキシドとTスルホンの両方とも、75日経てば全てLODで検出限界未満ということですので、大体100日齢で出荷するのに1~3日齢で投与しているということですので、恐らく出荷される段階ではどの部位も、内臓も含めて検出限界以下の量しか残らないと解釈してよろしいかと思っています。

ここまで代謝ですとか残留についてまとめてありますが、何かまとめ方等に対してコメントや疑問点などありましたら、挙手をしていただきたいと思っています。

宮田先生、どうぞ。

○宮田専門委員 大した点ではないのですが、文章の問題で、9ページの15行目と16行目のところの文章で「及び並びに」でダブっているのがあるので「及び」なら「及び」だけでもいいのかと。

○青山座長 事務局、御指摘の場所は分かりましたでしょうか。

これはもしかすると15行目、14行目の後ろから、トルトラズリル及びTスルホキシドというふうに「及び」が前に来ればいいのかという気もするのですが、いずれにせよ「及び並びに」はおかしいと思いますので、ここについては確認の後、修正したいと思います。御指摘ありがとうございました。

その他、何か御意見等ありますでしょうか。

どうぞ。

○石川専門委員 今のところなのですが、15行目のトルトラズリル、Tスルホキシドと書いてあるのは、ほかの部分ではみんなTスルホキシドしか書いていない。その後にさらにTスルホンというのがあるので、14行目の一番後ろからトルトラズリルで、そこは点があって、さらにTスルホキシド並びにTスルホンと続ければ良いと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

○石川専門委員 さらに、16行目のその後にも、また「及び並びに」と続いているので、これはどちらかで。同じ指摘だと思いますが、一方を「及び」にしたら、もう一つも「及



び」と思います。よろしく申し上げます。

ありがとうございます。

○青山座長 御指摘ありがとうございます。言われてみると「及び並びに」が2回、全く同じ位置に出てまいります。これは事務局、後で修正をお願いいたします。

そのほか、残留までのところで何かお気づきの点はございますか。

では、10ページの18行目の3ポツで、豚に対する安全性に移りたいと思います。

最初に、交雑種（〇〇〇）というもののデータが出ています。ここについて〇〇〇先生から御指摘を頂きまして、少しオリジナルの評価書あるいは参考資料にある影響について追記していただくべきでしょうという御意見でした。

島田先生、御説明いただいてよろしいでしょうか。

このままでいいということですか。

○島田章則専門委員 11ページの3行目の、右端の「病理学的検査では」というところから、4行目までに、リンパ造血器系器官の萎縮並びに諸臓器組織の炎症が見られたということで、これは鉄による影響だということが参考資料にも書かれているのですけれども、3倍量で、3回投与したので鉄が蓄積してしまっていて、こういう影響を及ぼしていますが、1回投与の5倍量では出ていないということなのですから、3倍投与ではこのリンパ造血器系器官の萎縮があって、それでまた全身の炎症もこれによって起こるといって、結構重要な所見だと思ひまして、せっかくですので、表6の3倍量のところにそれを加えていったらどうかと思った次第です。

○青山座長 ありがとうございます。

そうすると、すみません、座長が勘違いしました。本文ではなくて、表にそのようなことを追記するということですね。

○島田章則専門委員 はい。

○青山座長 ありがとうございます。

おっしゃるとおりかと思いますが、念のため、病理の観点から小川久美子先生、よろしければ、ただいまの島田先生の御指摘についてコメントを頂戴できますか。

○小川専門委員 御指摘のとおり、記載しておくほうがよろしいかと思ひます。

○青山座長 ありがとうございます。

では、お二人の病理の先生から今のような、3倍量を3回に分けて投与したときに特異的に見られた所見ということで、事務局、ここは追記するということのでいきたいと思ひます。

○一ノ瀬専門官 はい。そのようにします。

○青山座長 もう一つは、寺岡専門委員から11ページの18行目の記載を少し修正していただきました。

今日はいらっしゃらないのですが、修正いただいた文章のうちで19行目です。句読点の後を読みますと、3倍量投与群では蓄積性の高い鉄の、修正案だと過剰鉄負荷で、蓄積性

の高い鉄のは追記いただいて、それ以降は、過剰な負荷による忍容性の低下が見られたがというふうにさせていただきたいと思います。

これについて特に御異論がなければ、このようにさせていただきます。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

続きまして、12ページの4行目から臨床試験のデータが出ています。これについては(2)が新生児豚で実際に投与してみたデータがあります。

もちろん、このデータは御覧いただいたとおりで、13ページの表9を見ていただければ、3プラスマイナス1時間以内であっても、1日後であっても、対照群、被験薬群で異常の出現の程度には全く差がないというデータが得られています。

同じく13ページの12行目から4. 非対象動物への安全性ということで、ラットの急性毒性、14ページにはマウスの静脈内投与による急性毒性の結果が触れられています。

私が指摘したのは13ページの13行目の急性毒性試験のところで、こういった製剤を合剤として投与するときには、製剤に含まれる全てをどれだけ投与したかというふうに表記するのが通常だと思います。

例えば現記載で、15行目の〇〇 mg/kg 体重または〇〇 mg/kg 体重というのと、これはトルトラズリルと鉄の部分と、それから、その他の様々な溶媒、緩衝剤等々、全部込みで〇〇 mg/kg 体重または〇〇 mg/kg 体重ということで、それぞれ単一のものが何か〇〇あるとか〇〇あるという意味ではないので、それが分かりやすいように書いたほうがよろしいという趣旨の指摘です。

そうしますと、ここで少し記述を直していただいて、先ほどの事務局の御説明のような文章にしたいということですが、この点について青山に誤解はないと思いますけれども、何か先生方から御意見があればお伺いいたしますが、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。では、この記載については、先ほどの事務局の説明どおりにしたいと思います。

これで14ページまで議論できたかと思うのですが、もしかすると言い忘れがおありの先生がいらっしゃるかもしれません。14ページまでのところで改めて何かお気づきの点があれば。

小川先生、どうぞ。

○小川専門委員 私のところだけなのか分からないのですが、13ページの14行目のところに脚注の5という数字があるのですが、もしかしてプリントの問題なのか、分からないのですが。

○一ノ瀬専門官 先生、すみません。こちらは脚注5をたたき台の段階で入れていたものを消し忘れていたものになります。削除するようにいたします。

○小川専門委員 分かりました。お願いします。

○青山座長 小さい字で気がつきませんでした。括弧内はWistar系、雌1又は5匹/群で、

その上の肩文字の5を削除ということですね。

御指摘ありがとうございました。削除いたします。

その他、何かございますでしょうか。よろしゅうございますか。

では、事務局、引き続き15ページの食品健康影響評価のところから説明をお願いいたします。

○一ノ瀬専門官 御説明いたします。

本製剤の主剤ですけれども、グレプトフェロン溶液及びトルトラズリルは、それぞれ動物用医薬品として国内外で使用されているものとなっています。

グレプトフェロンは鉄とデキストランの高分子複合体であり、生体内で鉄が放出、吸収されることから、鉄として評価されることが適切としています。生体における必須微量元素である鉄ですけれども、ポジティブリスト制度における対象物質となっています。EUにおいても残留基準の設定は不要とされています。JECFAはPMTDIとして0.8 mg/kg 体重/日と設定しています。日本では食品安全委員会において清涼飲料水等に関するワーキンググループで評価が実施されておりまして、成人について鉄の摂取量の上限値は0.66 mg/kg 体重/日と判断されています。また、トルトラズリルについては、食品安全委員会によりADIとして0.01 mg/kg 体重/日と設定されています。

本製剤の添加剤については、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評価は無視できる程度と考えられるとまとめています。

本製剤の子豚における薬物動態試験では、トルトラズリルの緩徐な吸収と、トルトラズリル並びに主要代謝物であるTスルホキシド及びTスルホンの血漿中における長時間の滞留が示されています。また、残留試験では、トルトラズリルは投与後42日以降、Tスルホキシドは投与後28日以降、全ての部位で検出限界未満あるいは定量限界未満となっています。一方、Tスルホンは比較的高い組織中濃度を示していますが、投与後56日では肝臓及び腎臓以外は定量限界未満となっており、投与後75日では全ての部位の検出限界未満となっています。

最後に、本製剤の子豚における安全性試験は、本製剤の用法・用量における安全性が示されており、臨床試験では臨床使用における安全性が示されていますと記載しています。

27行目から、以上から、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与える影響は無視できる程度と考えられるとしています。

以上でございます。

○青山座長 ありがとうございました。

ただいまの事務局の説明どおりで、簡潔にお話しいただきまして、座長がもう一回ぶり返す必要はないと思います。

一応、鉄についてはポジティブリスト制度における対象外物質であるということをお断りした上で、食品安全委員会は清涼飲料水等に関するワーキンググループが、成人につい

て鉄の摂取量の上限値を0.66 mg/kg 体重/日と判断しているということをきちんと書いておきます。それで、体重約1 kgの豚に100 mg投与してすべて残ったとしても、体重が100 kgになれば肉1 kg当たり約1 mgしか残りませんので、成人60 kg程度の体重の方が肉を1 kg食べたとしても、総量は1 mg、体重当たりの0.66 mgと比べたらはるかに低いということです。

トルトラズリルについても、75日で全て検出限界未満になったわけですから、これも投与後100日ぐらいを経て出荷される肉には事実上ほとんど残留はないであろうということで、この合剤については、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与える影響は無視できる程度と考えられるという結論にしたいと思っておりますが、この部分について、先生方、もし何か御意見がありましたら挙手をお願いしたいと思います。

よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

事務局、1つお尋ねですが、この後でトルトラズリルのほうの改訂版評価書についても議論が必要でしょうか。それとも、ここまででこの評価書の議論はまとめてしまってもよろしいでしょうか。

○一ノ瀬専門官 トルトラズリルのほうについてもお願いしたいと思います。

○青山座長 そうしたら、もう一つ、資料2のトルトラズリルの評価書は少し追記があると伺っていますので、ここについて説明をお願いしてよろしいでしょうか。

○一ノ瀬専門官 はい。資料2、トルトラズリルの評価書をお願いします。こちらは先ほどのバイコックスの主要成分の一つであるトルトラズリルの評価書となっています。

3ページの審議の経緯を御覧ください。過去2回、厚生労働省から評価要請に応じて評価を行っています。

今回、厚生労働省はバイコックスの承認申請に伴う残留基準の変更は不要と考えていますので、厚生労働省からの評価要請はございません。

一方、今回バイコックスの資料中にトルトラズリルの資料も含まれていますので、新たな知見としてトルトラズリルの評価書に追記いたしたく、御審議をお願いするものとなっています。

6ページを御覧ください。用法、名称、構造は記載のとおりとなっています。先ほども御説明しましたが、トルトラズリルは抗コクシジウム薬として使用されています。

7ページの8行目から今回の経緯を追記しています。

8ページ以降が試験の概要になっていますが、御審議いただきたい、今回追加された資料の内容を赤字で記載しています。その部分の御説明をいたします。

23行目からはラットの薬物動態試験となっています。先ほどバイコックスの評価書の2の(1)と共通の試験となっていますので、そちらで御指摘いただいたとおり、33行目の主要代謝物であるTスルホキシド及びの前に、トルトラズリルも同様であるという形で追

記したいと考えています。

また、表2についても御指摘いただいたとおり、 $T_{1/2}$ の結果を追記いたします。

12ページの30行目から、豚で実施された代謝試験となっています。こちらはトルトラズリルの標識体で実施されていて、結果は、排出は投与14日までの総排出量は雄で11.5%、雌で15.3%としています。

組織中の平均放射能濃度は、肝臓、皮膚、腎臓で高い値となっています。残留物の抽出率、各代謝物の比率は表3に示すように、未変化体は注射部位、Tスルホンは全臓器組織で高い比率となっています。

14ページの(4)です。豚で実施されている残留試験となっています。こちらもバイコックスの評価書9ページの(3)の内容と共通となっております。こちらは代謝物の記載もあるため記載しておりましたが、宮田先生から事前にコメントを頂いておまして、トルトラズリル単体の試験ではなくて、バイコックスの評価書にも記載済みなので不要ではないでしょうかと御指摘を頂いています。この試験の記載について、後ほど御検討いただきたいと思います。

あと、この試験の記載なのですけれども、14ページの4行目です。不要な改行が入っていますので、こちらは後ほど修正したいと思います。

今回新たに追加された試験については以上です。

最後に、28ページからが食品健康影響評価ですが、今回追記、修正した部分はございません。ADIについても従来のまま、0.01 mg/kg 体重/日としています。

以上、御審議をよろしく申し上げます。

○青山座長 どうもありがとうございました。

今、経緯の説明があったとおりでして、このバイコックス アイアン注射液の申請に伴って幾つか追加のデータがあったので、そのうちでトルトラズリルに関する部分を評価書に追記したいという趣旨です。

そのようなことが評価書案の5ページ、要約のところの5～8行、それから、開発の経緯等というところに行きまして、7ページの8～10行目に、こういった事情で試験成績を追記しますということが断られています。

それから、追記の内容ですが、実際には8ページの23行目から薬物動態試験、これはラットのデータがありますが、これは先ほどのバイコックス アイアン注射液の記載と全く同じですので、〇〇〇先生からの御指摘に沿った修正をしたものがここにそっくりそのまま来るということですので、中身について先ほど議論が終了したと考えていいと判断いたします。

12ページに飛びまして、ここについては代謝残留試験ということで、これが先ほどのバイコックス アイアン注射液にはなかった部分ですが、代謝のデータが12～13ページにかけて追記されています。

14～15ページにかけては残留試験の記載が追記されましたが、これがまた先ほどのバイ

コックス アイアン注射液に記載された部分と全く同じものであるということです。

宮田先生からは、特にこの残留のデータについて、これはトルトラズリル単剤のデータではなくてバイコックス アイアン注射液の鉄配合剤との合剤のデータなので、もう一つのバイコックスのほうの評価書に載っていることをあえてここで繰り返さなくてもいいのではないのでしょうかというコメントを頂戴しているところです。

ここについては、先生方の御意見に沿って削除してしまってもいいということであれば、削除しても構わないと座長も考えていますが、いかがでしょうか。

宮田先生、御提案の趣旨、補足等ございましたら追加いただけたらと思いますが、いかがでしょうか。

○宮田専門委員 何試験か追記されているのですが、単剤のデータがあるものは残してもいいと思うのです。最初の8ページの(2)のものとかはいいと思うのですが(4)については製剤になった形だけのデータなので削除してもいいかと提案しました。

○青山座長 ありがとうございます。

この辺りについて、どなたでも結構ですが、先生方、何か御意見はございますでしょうか。

では、宮田先生の御指摘に沿って、評価書はもう一つのバイコックス アイアン注射液のほうを見れば同じ記載があるわけですから、単剤で評価したものについては追記するとしても、合剤のデータをそっくりそのままコピペするだけという部分は削除という方向でいきたいと思いますが、先生方、御異存はございませんでしょうか。

ありがとうございます。

では、事務局、この(4)については削除ということできたいと思います。

○一ノ瀬専門官 はい。承知しました。

○青山座長 それから、12~13ページにかけての、12ページの30行目から(3)の代謝残留試験で、ここだけは新しいもので、一応、特に先生方からコメントを頂戴しておりませんので、このままでいいのかと座長も思っていますが、念のため、代謝が御専門の島田美樹先生、これは特に、ここの表現はこれで問題ございませんでしょうか。

ありがとうございます。

では、これも14ページから15ページにかけての(4)の残留試験という部分を削除して、そのままこれでまとめたと思います。

そのほか、何か先生方、コメントはございますか。

小川先生。

○小川専門委員 はい。19ページに1か所修正をしていただいているのです。

○青山座長 脚注の追加みたいところですね。

○小川専門委員 (4)の15週間亜急性毒性で、御指摘のとおりで、病理組織学的検査がされていないということなので、参考資料ということでもいいと思うのです。ただ、NOAELを設定しておくのもおかしいかとも思うのですが、いかがでしょうか。

○青山座長 御指摘ありがとうございます。

事務局、今の御指摘の趣旨は分かるでしょうか。多分ですけれども、もとの評価書は19ページの16行目、肩に10を打って脚注をつけるということをしていなくて、ただ単に参考資料としていた。それに対して、何で参考資料にしたかを、今回せつかく改訂するので脚注をつけたということによろしいですか。

○一ノ瀬専門官 以前の評価書の記載だと、今のルールでいくと、参考資料とした場合に脚注をつけるというルールになっていますので、過去の審議の際に病理検査が実施されていないことから参考資料としたという決定がなされていますので、追記しています。すみません。説明が漏れておりました。

○青山座長 そうすると、今の小川先生の御指摘は、少なくとも今のルールだと、参考資料にした場合はNOAELを記載しないというか、我々はこの試験でNOAELを設定しないということにしているのか、かえって、ここに脚注をつけましたと言われて、赤字があったおかげで、今のルールと違うというのが見えてしまったということかと思うのですが、これを削除するというのは、今回審議する予定ではなかった場所なので、いかがでしょうか。この19ページの26～27行目を単純に削除したほうが全て今のルールになると思うのですが、難しいですか。

○一ノ瀬専門官 確認して、これもほかの評価書となるのですけれども、横並びです。通常であれば修正するところかと思しますので、対応したいと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

吉田委員から非対象動物という言葉は今までも使っていますかという御指摘をいただきました。これは対象動物が、動物でも臨床と言っていいのですね。豚が対象動物なので、豚に対してのデータがある。一方でそれに対して、いわゆる毒性試験としてラットのような実験動物を使った場合に、非対象動物に対する安全性とかなんとかという言葉が出ていますが、こちらのバイコックスのほうですか。13ページの13行目、急性毒性試験の上の12行目に4. 非対象動物への安全性という言葉があるのですけれども、この非対象動物というのはよろしいですかということです。

○一ノ瀬専門官 最近の豚コレラのマーカーワクチンですとかマレックの評価書内でもこういう記載で非対象動物への安全性という形で設定しています。

○青山座長 分かりました。そういうことによろしいですか。

吉田委員、何かありますか。

○吉田緑委員 私が伺いたかったのは、薬物動態試験はヒトのものではなくてラットで行っていて、確かに豚に対しては非対象動物ということでラットの〇〇の急性毒性試験が出てきたわけですけれども、我々は食品健康影響評価なので、このバイコックス アイアン液の急性毒性のデータとしては使えないのですかというのが私の質問だったのです。

これはそういうくくりでこのデータを出しているわけではない、今までもそうだとこのならば、それはそれでいいのですけれども、一応お尋ねをしたかったのです。それはラ

ットの〇〇のデータでも豚に対する安全性の中に含まれていて使わないのだという縛りであればいいのですけれども、今までどうだったのかということで前の評価書を幾つか見たのですけれども、私はワクチンに当たらなかったもので、あまり非対象動物というのを見つけられなかったものでお尋ねをいたしました。

以上です。

○青山座長 では一応、豚コレラワクチンのときも同じような文言を使っていたということですので、ここは慣例として使っているということで、今回はこのままいきたいと思いますが、念のため、ここの部分を座長でお預かりして、後ほど事務局と打合せをさせていただきます。

そのほか、何かございますでしょうか。よろしいようですね。

では、これまでの審議を基にして、バイコックス アイアン注射液に係る食品健康影響評価をまとめたいと思います。同時に今、議論していただいたトルトラズリルの改訂版評価書についてもまとめたいと思います。

幾つか文言の修正とか、今の非対象動物という文言を含めて座長がお預かりする部分が残りはしましたが、バイコックス アイアン注射液に係る食品健康影響評価については、動物用医薬品専門調査会において審議を行った結果、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与える影響は無視できる程度と考えられるということで、資料1を基にして報告書を取りまとめたいと思います。また、トルトラズリルの評価書についても、これで第3改訂版としてまとめたいと思います。

各専門委員におかれましては、必要に応じて御意見等を座長からお伺いすることがあると思いますので、よろしく御協力いただけますよう、お願いいたします。

事務局はこのような方向で作業をお願いいたします。

○一ノ瀬専門官 承知しました。御意見を頂いた内容について、座長と相談しながら進めていきたいと思います。

本件については、委員会に報告後、意見・情報の募集の手続を進めてまいります。

意見募集で寄せられた意見への対応について、事務局で内容を取りまとめ、必要に応じてまたこの調査会に諮りますので、どうぞよろしくお願いいたします。

○青山座長 では、事務局、よろしくお願いいたします。

少し予定より延びてしまいましたが、ここまでバイコックス アイアン注射液の議論は終わりました。

事務局、その他ですが、何かございますでしょうか。

○一ノ瀬専門官 特にございません。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、これをもちまして第231回「動物用医薬品専門調査会」の議事は全て終了いたしましたので、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。