



資料2-2

府食第1279号
平成17年 1月 4日

食品安全委員会
委員長 寺田 雅昭 殿

動物用医薬品専門調査会
座長 三森 国敏

動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価について

平成16年9月3日付16消安第4650号及び平成16年10月29日付16消安第5870号をもって農林水産大臣から、食品安全委員会委員長に意見を求められた動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価のうち、下記の8項目について当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

記

1. ニューカッスル病及び鶏伝染性気管支炎生ワクチン(ND・IB生ワクチン「NP」)
2. ニューカッスル病、鶏伝染性気管支炎、鶏伝染性コリーザ及びマイコプラズマ・ガリセプチカム感染症不活化ワクチン(“京都微研”ニワトリ5種混合オイルワクチン-C)
3. 豚ボルデテラ感染症・豚パストツレラ症混合(アジュバント加)不活化ワクチン(インゲルバックAR4)
4. パストツレラ・ムルトシダ(アジュバント加)トキシイド(豚パストツレラトキシイド“化血研”)
5. 鶏コクシジウム感染症(アセルブリナ・テネラ・マキシマ)混合生ワクチン(日生研鶏コクシ弱毒3価生ワクチン(TAM))
6. 前葉性卵胞刺激ホルモン(FSH)を有効成分とする牛の過剰排卵誘起用注射剤(アントリンR・10)
7. ウラジログシエキスを有効成分とする牛の尿路結石治療剤(ウロストン2品目)
8. プロゲステロンを有効成分とする牛の発情周期同調及び繁殖障害治療用膣内挿入剤(イージーブリード)

(別添 1)

ニューカッスル病及び鶏伝染性気管支炎生ワクチン(ND 4B生ワクチン「NP」)の再審査に係る食品健康影響評価について

1.ND 4B生ワクチン「NP」について⁽¹⁾

ND 4B生ワクチン「NP」については、平成5年5月14日に農林水産大臣より動物用医薬品として承認を受けた後、所定の期間(6年間)が経過したため再審査申請が行われた。製剤の内容については次の通りである。

主剤

主剤はいずれも国内で分離されたニューカッスル病ウイルス(NDV)、鶏伝染性気管支炎ウイルス(IBV)を弱毒化したものである。

効能 効果

効能 効果はニューカッスル病、鶏伝染性気管支炎の予防である。

用法・用量

飲水、点鼻、点眼または噴霧によって投与する。なお、休薬期間は設定されていない。

アジュバント

アジュバントは含有されていない。

その他

保存剤としてベンジルペニシリンカリウム0.2単位*、硫酸ストレプトマイシン0.2μg*を含有している。

2.再審査における安全性に関する知見等について^{(2),(3),(4),(5),(6)}

(1)ヒトに対する安全性について

NDVはほとんど全ての鳥類に感染し、呼吸器症状や神経症状を起こす。鶏は最も感受性が高いとされている。病原性はウイルス株によって異なり、鶏にほとんど病原性を示さない弱毒株から非常に致死率が高い強毒株まで様々である。高致死率の強毒株が流行すると甚大な被害が生じることから家畜伝染病予防法に基づく法定伝染病に指定されている。ヒトが濃厚に接触した場合、まれに急性結膜炎を起こすことがある。我が国においてはワクチンによる制御によってNDVの発生はほとんど見られなくなっているが、ウイルス自体は野外に浸潤していると考えられている。NDVが食品を介して感染したとする報告例はない。なお、本ワクチンに使用されているウイルス株は弱毒株であり、鶏に対しても病原性を示さない。

IBVは我が国でも鶏群間にまん延・常在化しており、家畜伝染病予防法の監視伝染病(届出伝染病)に指定されている。IBVがヒトに感染したという事例はこれまで報告されておらず、人獣共通感染症とは見なされていない。

保存剤として使用されているベンジルペニシリンカリウム、硫酸ストレプトマイシンとも、過去に動物用医薬品専門調査会において、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評価されている。

(2)安全性に関する研究報告について

承認後6年間の調査期間中、もしくは再審査申請から直近(平成16年)までの期間中に実施された、MedlineあるいはVETDOC等のデータベースの検索の結果、安全性を否定する研究報告は得られなかったとされている。

* 1羽あたり

(3)承認後の副作用報告について

鶏に対する安全性について、調査期間中に18群221,195羽の調査が実施され、新たな副作用は認められなかったとされている。

3.再審査に係る食品健康影響評価について

上記のように、承認時から再審査調査期間中に安全性に係る新たな副作用報告、安全性を否定する研究報告は認められておらず、提出された資料の範囲において、当生物学的製剤に関する安全性に係る新たな知見の報告は認められないと考えられる。

<出典>

- (1) ND 1B生ワクチン「NP」再審査申請書(未公表)
- (2) ND 1B生ワクチン「NP」再審査申請書添付資料 効能又は効果及び安全性についての調査資料(未公表)
- (3) 鶏伝染性気管支炎生ワクチン(「京都微研」ポールセーバー B)の食品健康影響評価について；
(平成16年6月17日 府食第669号)
- (4) 獣医感染症カラーアトラス 文永堂出版(2002)
- (5) 獣医微生物学 第2版 文永堂出版(2003)
- (6) 獣医公衆衛生学 第2版 文永堂出版(2001)

(別添 2)

ニューカッスル病、鶏伝染性気管支炎、鶏伝染性コリーザ及びマイコプラズマ・ガリセプチカム感染症不活化ワクチン(「京都微研」ニワトリ5種混合オイルワクチン-C)の再審査に係る食品健康影響評価について

1. 京都微研「ニワトリ5種混合オイルワクチン-C」について⁽¹⁾

「京都微研」ニワトリ5種混合オイルワクチン-Cについては、平成8年3月8日に農林水産大臣より動物用医薬品として承認を受けた後、所定の期間(4年間*)が経過したため再審査申請が行われた。製剤の内容については次の通りである。

主剤

主剤はいずれも国内で分離されたニューカッスル病ウイルス(NDV)、鶏伝染性気管支炎ウイルス(IBV)、ヘモフィルス・パラガリナルム(*Haemophilus paragallinarum*)、マイコプラズマ・ガリセプチカム(*Mycoplasma gallisepticum*)の培養液をホルムアルデヒドもしくはチメロサルで不活化したものである。

効能・効果

効能・効果はニューカッスル病、鶏伝染性気管支炎、鶏伝染性コリーザ(A型、C型)の予防及びマイコプラズマ・ガリセプチカム感染症による産卵率低下の軽減である。

用法・用量

肉用鶏を除く鶏の脚部筋肉内に0.5mlを注射して使用される。なお、産卵中及び産卵開始前5週間は注射しないこととされており、さらに休薬期間として9ヶ月が設定されている。

アジュバント

アジュバントとして流動パラフィン350ml** (乳化剤として無水マンニトール・オレイン酸エステルを含む)が添加されている。

その他

不活化剤としてホルムアルデヒド0.6ml以下**、不活化剤・保存剤としてチメロサル45.0mg以下*が含有される可能性がある。

2. 再審査における安全性に関する知見等について^{(2),(3),(4),(5)}

(1)ヒトに対する安全性について

本ワクチンに含有される主剤は不活化されており、いずれも感染力を有していない。

アジュバントとして使用されている流動パラフィン、不活化剤あるいは保存剤として使用されているホルムアルデヒド、チメロサルとも、過去に動物用医薬品専門調査会において、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評価されている。

(2)安全性に関する研究報告について

承認後4年間の調査期間中、もしくは再審査申請から直近(平成16年)までの期間中に実施された、国内の学会誌、定期刊行物、刊行物あるいはMedlineを含むデータベース検索の結果、安全性を否定する研究報告は得られなかったとされている。

(3)承認後の副作用報告について

鶏に対する安全性について、調査期間中に45群1,911,000羽の調査が実施され、鶏に対する新たな副作用は認められなかったとされている。

* 本生物学的製剤は平成6年に承認された「京都微研」ニワトリ5種混合オイルワクチン」の接種量を減じたものであるため、再審査期間は平成12年までとされた。

** 製剤 500ml あたり

3.再審査に係る食品健康影響評価について

上記のように、承認時から再審査調査期間中に安全性に係る新たな副作用報告、安全性を否定する研究報告は認められておらず、提出された資料の範囲において、当生物学的製剤に関する安全性に係る新たな知見の報告は認められないと考えられる。

< 出 典 >

- (1) “京都微研 „ニワトリ5種混合オイルワクチン-C再審査申請書 (未公表)
- (2) “京都微研 „ニワトリ5種混合オイルワクチン-C再審査申請書添付資料 効能又は効果及び安全性についての調査資料 (未公表)
- (3) 牛用マンヘミア・ヘモリチカ1型菌不活化ワクチン(リスポバル)の食品健康影響評価について；
(平成16年2月26日 府食229号)
- (4) ぶり用イリドウイルス感染症・ぶりピブリオ病・ α 溶血性レンサ球菌症混合不活化ワクチンの食品健康影響評価について；(平成 16 年 2 月 26 日 府食 230 号)
- (5) 豚ボルデテラ感染症精製(アフィニティークロマトグラフィー部分精製) 豚パスツレラ症混合(油性アジュバント加)不活化ワクチン(スワイバック ARコンポ2)の食品健康影響評価について；
(平成 16 年 6 月 17 日 府食 668 号)

(別添 3)

豚ボルデテラ感染症 豚パスツレラ症混合 (アジュバント加)不活化ワクチン (インゲルバックAR 4)の再審査に係る食品健康影響評価について

1.インゲルバックAR4について⁽¹⁾

インゲルバックAR4については、平成8年3月13日に農林水産大臣より動物用医薬品として承認を受けた後、所定の期間(6年間)が経過したため再審査申請が行われた。製剤の内容については次の通りである。

主剤

主剤は米国で分離されたボルデテラ・ブロンキセプチカ(*Bordetella bronchiseptica*)、英国で分離されたパスツレラ・ムルトシダ(*Pasteurella multocida*)の培養液をホルムアルデヒドで不活化したものである。

効能 効果

効能・効果はボルデテラ・ブロンキセプチカ及び毒素産生パスツレラ・ムルトシダの混合感染、又はそのいずれかの菌の感染による豚の萎縮性鼻炎の予防である。

用法・用量

妊娠母豚には分娩予定の7～5週前とその3週間後(ただし遅くとも分娩予定2週間前まで)に各2mlを、次回以降の繁殖期には分娩予定の4～2週前に2mlを筋肉内に注射して使用される。その母豚から生まれた子豚には7日齢以内に1mlを1回、必要に応じてその2～4週後に再度1mlを筋肉内に注射して使用される。なお、休薬期間として2週間が設定されている。

アジュバント

アジュバントとして硫酸アルミニウムカリウムは最大150mg*添加されている。

その他

不活化剤として使用されたホルムアルデヒド0.2ml以下*、保存剤として硫酸ゲンタマイシン3.0mg以下*、安定剤としてエデト酸ナトリウム(EDTA)18.76mg*が含有される可能性がある。

2.再審査における安全性に関する知見等について

(1)ヒトに対する安全性について

本ワクチンに含有される主剤は不活化されており、いずれも感染力を有していない。

アジュバントとして使用されている硫酸アルミニウムカリウムについては、アルミニウムとしてJECFAの評価がある(PTWI 7mg/kg体重/週)⁽²⁾。不活化剤として使用されているホルムアルデヒド、保存剤として使用されている硫酸ゲンタマイシンについては、過去に動物用医薬品専門調査会において、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評価されている⁽³⁾。エデト酸ナトリウムについては食品添加物や医薬品添加物として汎用されており、JECFAでADI2.5mg/kg体重/日の評価がある⁽⁴⁾。

(2)安全性に関する研究報告について⁽⁵⁾

承認後6年間の調査期間中、もしくは再審査申請から直近(平成16年)までの期間中に実施された、Medlineを含むデータベース検索の結果、ボルデテラ・ブロンキセプチカあるいはパスツレラ・ムルトシダの感染症例が数件認められたが、いずれも既知の知見であり、不活化ワクチンの安全性を否定する研究報告は得られなかったとされている。

* 製剤 100mlあたりの含量。

(3)承認後の副作用報告について⁽⁵⁾

豚に対する安全性について、調査期間中に母豚49頭、子豚411頭についての調査が実施され、豚に対する新たな副作用は認められなかったとされている。

3.再審査に係る食品健康影響評価について

上記のように、承認時から再審査調査期間中に安全性に係る新たな副作用報告、安全性を否定する研究報告は認められておらず、提出された資料の範囲において、当生物学的製剤に関する安全性に係る新たな知見の報告は認められないと考えられる。

< 出 典 >

- (1) インゲルバックAR4 再審査申請書 (未公表)
- (2) ALUMINIUM(WHO FOOD ADDITIVES SERIES NO.24)
- (3) 鳥インフルエンザ不活化ワクチンを接種した鳥類に由来する食品の食品健康影響評価について;
(平成16年3月25日 府食358号の1,2)
- (4) DISODIUM ETHYLENEDIAMINETETRAACETATE (FAO Nutrition Meetings Report Series 53)
- (5) インゲルバックAR4 再審査申請書添付資料 効能又は効果及び安全性についての調査資料 (未公表)

(別添 4)

パスツレラ・ムルトシダ(アジュバント加)トキソイド(豚パスツレラトキソイド“化血研”)の再審査に係る食品健康影響評価について

1. 豚パスツレラトキソイド“化血研”について⁽¹⁾

豚パスツレラトキソイド“化血研”については、平成7年7月7日に農林水産大臣より動物用医薬品として承認を受けた後、所定の期間(6年間)が経過したため再審査申請が行われた。製剤の内容については次の通りである。

主剤

主剤は国内で分離されたパスツレラ・ムルトシダ(*Pasteurella multocida*)の培養液を濃縮、破碎、精製して毒素を分画し、ホルムアルデヒドで不活化したものである。

効能 効果

効能 効果は毒素産生パスツレラ・ムルトシダの感染による豚萎縮性鼻炎の予防である。

用法・用量

妊娠母豚には分娩予定の6～5週前とその2週間後に各2mlを筋肉内に注射して使用される。子豚(1か月齢以上)には1mlを2回、3～4週間の間隔で筋肉内に注射して使用される。

アジュバント

アジュバントとして水酸化アルミニウムゲル28mg以下*を含む。

その他

不活化剤として使用されたホルムアルデヒド0.08ml以下*が含有される可能性がある。

2. 再審査における安全性に関する知見等について

(1) ヒトに対する安全性について

本ワクチンに含有される主剤は不活化されており、感染力を有していない。

アジュバントとして使用されている水酸化アルミニウムゲル、不活化剤として使用されているホルムアルデヒドについては、過去に動物用医薬品専門調査会において、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評価されている⁽²⁾。

(2) 安全性に関する研究報告について⁽³⁾

承認後6年間の調査期間中、もしくは再審査申請から直近(平成16年)までの期間中に実施された、Medlineを含むデータベース検索の結果、パスツレラ・ムルトシダの感染症例や毒素の病原性に関する報告が数件認められたが、不活化ワクチンの安全性を否定する研究報告は得られなかったとされている。

(3) 承認後の副作用報告について⁽³⁾

豚に対する安全性について、調査期間中に母豚505頭、子豚1474頭についての調査が実施され、豚に対する新たな副作用は認められなかったとされている。

3. 再審査に係る食品健康影響評価について

上記のように、承認時から再審査調査期間中に安全性に係る新たな副作用報告、安全性を否定する研究報告は認められておらず、提出された資料の範囲において、当生物学的製剤に関する安全性に係る新たな知見の報告は認められないと考えられる。

* 製剤 20ml あたり

< 出 典 >

- (1) 豚パスツレラトキソイド“化血研”再審査申請書 (未公表)
- (2) 鳥インフルエンザ不活化ワクチンを接種した鳥類に由来する食品の食品健康影響評価について;
(平成16年3月25日 府食358号の1,2)
- (3) 豚パスツレラトキソイド“化血研”再審査申請書添付資料 効能又は効果及び安全性についての調査資料 (未公表)

(別添 5)

鶏コクシジウム感染症 (アセルブリナ・テネラ・マキシマ)混合生ワクチン (日生研鶏コクシ弱毒 3 価生ワクチン (TAM))の再審査に係る食品健康影響評価について

1. 日生研鶏コクシ弱毒 3 価生ワクチン (TAM) について⁽¹⁾

日生研鶏コクシ弱毒 3 価生ワクチン (TAM) については、平成8年5月21日に農林水産大臣より動物用医薬品として承認を受けた後、所定の期間(6年間)が経過したため再審査申請が行われた。製剤の内容については次の通りである。

主剤

主剤は鶏コクシジウム原虫(アイメリア テネラ ;*Eimeria tenella*、アイメリア アセルブリナ ;*Eimeria acervulina*、アイメリア マキシマ ;*Eimeria maxima*)の弱毒株のオーシスト^aである。

効能 効果

適応症はアイメリア テネラ、アイメリア アセルブリナ、アイメリア マキシマによる鶏コクシジウム症の発症抑制である。

用法 用量

3～6日齢のプロイラーヒナに1回混餌投与する。もしくは初生～4日齢の平飼い鶏に希釈液を1回噴霧散布する。

2. 再審査における安全性に関する知見等について

(1) ヒトに対する安全性について^{(2), (3), (4)}

コクシジウム類はコクシジウム亜綱に属する原虫^bの総称であるが、獣医学領域ではアイメリア属とイソスポラ属のみをさすことが多い。鶏にはアイメリア属の8種が盲腸や小腸に寄生し、病原性の高い種では急性下痢を主徴とし死亡例も見られる。病原性の低い種では死亡例はないが体重減少や産卵率低下等の産業的損害が生じる。なお、国内養鶏場においてはすでに広く蔓延しており、感染初期でないと薬剤治療が困難であることから、抗コクシジウム剤の予防的投与やワクチンによる予防が行われている。免疫を獲得した鶏は再感染に対して不顕性となる。感染経路は経口であるが、アイメリアは宿主特異性が高く、鶏の病原虫は鶏にしか感染しないとされており、ヒトに対する病原性はない。また、本製剤の原虫株は薬剤に対して感受性であり、原株と比較して鶏に対する病原性が減弱されている。

(2) 安全性に関する研究報告について⁽⁵⁾

承認後6年間の調査期間中、もしくは再審査申請から直近(平成16年)までの期間中に実施された、Medlineを含むデータベース検索の結果、安全性を否定する研究報告は得られなかったとされている。

(3) 承認後の副作用報告について⁽⁵⁾

鶏に対する安全性について、調査期間中に717,163羽の調査が実施され、鶏に対する新たな副作用は認められなかったとされている。

3. 再審査に係る食品健康影響評価について

上記のように、承認時から再審査調査期間中に安全性に係る新たな副作用報告、安全性を否定する研究報告は認められておらず、提出された資料の範囲において、当製剤に関する安

^a Oocyst。ザイゴート(ミクロガメー(雄性生殖体)とマクロガメー(雌性生殖体)とが融合して生じた虫体)が膜に包まれたものを言う。ザイゴートはオーシスト内で感染力を有するスポロゾイトを形成する。この成熟オーシストは対乾燥性や耐感受性を有しており、外界に排出され、宿主に摂取されて感染する。^{(2), (3), (4), (6)}

^b Protozoa。運動性を持つ従属栄養性の単細胞生物。⁽³⁾⁽⁶⁾

全性に係る新たな知見の報告は認められないと考えられる。

< 出 典 >

- (1) 日生研鶏コクシ弱毒3価生ワクチン（TAM）再審査申請書（未公表）
- (2) 獣医感染症カラーアトラス 文永堂出版(2002)
- (3) 獣医微生物学 第2版 文永堂出版(2003)
- (4) 動物の感染症 近代出版(2004)
- (5) 日生研鶏コクシ弱毒3価生ワクチン（TAM）再審査申請書添付資料 効能又は効果及び安全性についての調査資料（未公表）
- (6) 獣医学大事典 チクサン出版社(2000)

(別添 6)

前葉性卵胞刺激ホルモン (FSH)を有効成分とする牛の過剰排卵誘起用注射剤 (アントリンR・10)の再審査に係る食品健康影響評価について

1. アントリンR・10について⁽¹⁾

アントリンR・10については、平成 11年4月1日に農林水産大臣より動物用医薬品として承認を受けた後、所定の期間(2年間)が経過したため再審査申請が行われた。製剤の内容については次の通りである。

主剤

主剤は前葉性卵胞刺激ホルモン(FSH)である。

効能 効果

効能 効果は牛の過剰排卵誘起である。

用法・用量

総投与量を20～48A.U.(ARMOUR UNIT ;アーマー単位^{*})とし、1日2回、3～5日間毎日筋肉内に注射する。なお、投与量は徐々に減量する。

2. 再審査における安全性に関する知見等について

(1) ヒトに対する安全性について

主剤の FSH は豚の脳下垂体から抽出・精製されたもので、糖蛋白質である。ヒトにおいてはヒト尿由来や組換えほ乳類培養細胞由来の FSH がヒト臨床で利用されている。FSH は糖蛋白質であることから、経口投与した場合には効果がなく、従って食品を介した影響は認められないと考えられている。国際的には、FDA で「経口投与では活性がないため FSH の残留はヒトの消費にとって安全であり、毒性試験は必要ない」と評価されている⁽²⁾。EU では、「Substances generally recognized as safe」にリストされており、ADI や MRL の検討は行われていない⁽³⁾。

(2) 安全性に関する研究報告について⁽⁴⁾

承認後2年間の調査期間中、もしくは再審査申請から直近(平成16年)までの期間中に実施された、国内の学会誌等の刊行物あるいはMedlineを含むデータベース検索の結果、安全性を否定する研究報告は得られなかったとされている。

(3) 承認後の副作用報告について⁽⁴⁾

牛に対する安全性について、調査期間中に269頭の使用成績調査が実施され、牛に対する新たな副作用は認められなかったとされている。

3. 再審査に係る食品健康影響評価について

上記のように、承認時から再審査調査期間中に安全性に係る新たな副作用報告、安全性を否定する研究報告は認められておらず、提出された資料の範囲において、当製剤に関する安全性に係る新たな知見の報告は認められないと考えられる。

^{*} 豚 FSH ARMOUR 標準品(ARMOUR 164-151X)1mg の有する FSH 活性を1 アーマー単位としている。⁽⁵⁾

< 出 典 >

- (1) アントリンR 10再審査申請書 (未公表)
- (2) NADA 141-014
- (3) Council Regulation 2377/90 Annexes
- (4) アントリン R 10 再審査申請書添付資料 効能又は効果及び安全性についての調査資料 (未公表)
- (5) アントリンR 10再審査申請書添付資料 :参考資料 (未公表)

(別添 7)

ウラジログシエキスを有効成分とする牛の尿路結石治療剤(ウロストン 2品目)の再審査に係る食品健康影響評価について

1.ウロストンについて⁽¹⁾

ウロストンについては、同一名 2品目が平成7年6月23日に農林水産大臣より動物用医薬品として承認を受けた後、所定の期間(6年間)が経過したため再審査申請が行われた。製剤の内容については次の通りである。

主剤

主剤はウラジログシエキスを製剤重量の半量を占める。ウラジログシエキスはウラジログシの枝及び葉を温水浸漬により抽出したもので、エキス10gは生薬換算で約90gに相当するとされている。ウラジログシエキスはヒト用の尿路結石治療剤の主剤として使用されており、服用量は1日あたりエキスとして1.5g程度である。また、茶のようにウラジログシを煎じて服用することも知られているおり、「医薬品的効能効果を標榜しない限り医薬品と判断しない成分本質(原材料)リスト」⁽²⁾に記載されている。有効成分はタンニンと考えられている。

効能 効果

効能 効果はリン酸塩尿路結石の溶解排泄促進である。

用法 用量

牛体重100kgあたり製剤10～20gを1～3日間経口投与する。休薬期間は設定されていない。

2.再審査における安全性に関する知見等について^{(2),(3),(4),(5)}

(1)ヒトに対する安全性について

ウラジログシエキスは昭和44年にはヒト用の医薬品として承認されており、使用歴は長いが、重篤な副作用の報告はない。なお、前述したとおり「医薬品的効能効果を標榜しない限り医薬品と判断しない成分本質(原材料)リスト」に記載されており、原材料のウラジログシを含む食品は薬事法の規制対象外とされている。安全性の観点から懸念されるのは過剰摂取であるが、製剤化に伴いエキスが濃縮されているものの、本製剤の牛への使用量は体重100kgあたりエキス換算で5～10g、生薬換算で45～90gであり、本製剤の使用が食品を通じて多量のウラジログシ由来成分の摂取をもたらす可能性は無いと考えられる。

(2)安全性に関する研究報告について

承認後6年間の調査期間中、もしくは再審査申請から直近(平成16年)までの期間中に実施された、国内の学会誌、定期刊行物、刊行物あるいはMedlineを含むデータベース検索の結果、安全性を否定する研究報告は得られなかったとされている。

(3)承認後の副作用報告について

牛に対する安全性について、調査期間中に約650頭の調査が実施され、牛に対する新たな副作用は認められなかったとされている。

3.再審査に係る食品健康影響評価について

上記のように、承認時から再審査調査期間中に安全性に係る新たな副作用報告、安全性を否定する研究報告は認められておらず、提出された資料の範囲において、当製剤に関する安全性に係る新たな知見の報告は認められないと考えられる。

< 出 典 >

- (1) ウロストン再審査申請書 (未公表)
- (2) 医薬品の範囲に関する基準の一部改正について (平成14年11月15日 医薬発第1115003号)
- (3) ウロストン再審査申請書添付資料 効能又は効果及び安全性についての調査資料 (未公表)

(別添 8)

プロゲステロンを有効成分とする牛の発情周期同調及び繁殖障害治療用膣内挿入剤(イー ジーブリード)の再審査に係る食品健康影響について

1. イージーブリードについて⁽¹⁾

イージーブリードについては、平成7年9月1日に農林水産大臣より動物用医薬品として承認を受けた後、所定の期間(6年間)が経過したため再審査申請が行われた。製剤の内容については次の通りである。

主剤

主剤はプロゲステロンであり、製剤1個あたり1.9 gがシリコン樹脂に混和され、膣内で徐放するよう加工されている。

効能 効果

効能 効果は牛の発情周期の同調、卵巢静止、鈍性発情の治療である。

用法・用量

1回に製剤 1 個を挿入し、発情周期の同調の目的では12～15日間、卵巢静止治療の目的では7日間、鈍性発情治療の目的では12日間、膣内に留置する。

2. 再審査における安全性に関する知見等について

(1) ヒトに対する安全性について

主剤のプロゲステロンは天然型のホルモンであり、経口避妊薬やホルモン補充療法等、ヒト臨床で広く利用されている。国際的には、JECFA において 0.033 mg/kg 体重/日の ADI が設定されている⁽²⁾が、MRL については CODEX で設定不要とされている。米国では ADI の設定は行っていないが、生理学的レベルをベースとし、それに加算するものとして一定量を規定し、その合計量を超える残留を認めていない⁽³⁾。オーストラリアは ADI、MRL とともに設定していない⁽⁴⁾。EU では、科学的に不明な点があるとして成長促進目的の使用を禁止しているが、発情周期同調及び治療目的の使用は認めている⁽⁵⁾。

有効成分としてプロゲステロンを含んだ膣内挿入剤については、過去に動物用医薬品専門調査会において、製剤の使用によるプロゲステロン濃度の変動は通常の生理的変動の範囲内であり投与終了後には消失することから「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」と評価している⁽⁶⁾。本剤の用法・用量はこれと酷似しており、プロゲステロン濃度の変動は通常の生理的変動の範囲内であると報告されている⁽⁷⁾。

(2) 安全性に関する研究報告について⁽⁷⁾

承認後6年間の調査期間中、もしくは再審査申請から直近(平成16年)までの期間中に実施された、国内の学会誌等の刊行物あるいはMedlineを含むデータベース検索の結果、安全性を否定する研究報告は得られなかったとされている。

(3) 承認後の副作用報告について⁽⁷⁾

牛に対する安全性について、調査期間中に1937頭の使用成績調査が実施され、牛に対する新たな副作用は認められなかったとされている。

3. 再審査に係る食品健康影響評価について

上記のように、承認時から再審査調査期間中に安全性に係る新たな副作用報告、安全性を否定する研究報告は認められておらず、提出された資料の範囲において、当製剤に関する安全性に係る新たな知見の報告は認められないと考えられる。

< 出 典 >

- (1) イージーブリード再審査申請書 (未公表)
- (2) WHO Food Additives Series 43(estradiol-17s, progesteron, testosterone)
- (3) 21 CFR 556.240
- (4) A REVIEW TO UPDATE AUSTRALIA'S POSITION ON THE HUMAN SAFETY OF RESIDUES OF HORMONE GROWTH PROMOTANTS (HGPS) USED IN CATTLE ;ACPH(2003)
- (5) COMMISSION REGULATION (EC) No 1873/2003 of October 2003
- (6) プロゲステロン及び安息香酸エストラジオールを有効成分とする牛の発情周期同調用膣内挿入剤の食品健康影響評価について(府食 796 号 平成 16 年 7 月 29 日)
- (7) イージーブリード再審査申請書添付資料 効能又は効果及び安全性についての調査資料 (未公表)