



府 食 第 5 0 2 号
平成17年 5月18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12月3日付16消安第6970号及び平成17年3月11日付16消安第9969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2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. リン酸チルミコシンを有効成分とする製造用原体（リン酸チルミコシン20%（原薬））及び豚の飼料添加剤（動物用プルモチルプレミックスー20、同ー50、同ー100）
2. 鶏の産卵低下症候群 -1976(油性アジュバント加)不活化ワクチン(オイルバックス EDS-76、EDS-76 オイルワクチン-C 及び日生研 EDS 不活化オイルワクチン)

(別添 1)

リン酸チルミコシンを有効成分とする製造用原体 (リン酸チルミコシン20% (原薬) 及び豚の飼料添加剤 (動物用ブルモチルプレミックスー20、同ー50、同ー100) の再審査に係る食品健康影響評価について

1. 動物用ブルモチルプレミックスについて^{(1),(2),(3),(4)}

リン酸チルミコシン20% (原薬)、動物用ブルモチルプレミックスー20、同ー50、同ー100についてはいずれも平成6年11月11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。

①主剤

主剤はリン酸チルミコシンである。

②効能・効果

適応症はいずれも豚の肺炎である。適応菌種はアクチノバチルス・プルロニューモニエ (*Actinobacillus pleuropneumoniae*)、マイコプラズマ・ハイオニューモニエ (*Mycoplasma hyopneumoniae*)、パスツレラ・ムルトシダ (*Pasteurella multocida*) である。

③用法・用量

いずれも、飼料1t当たりリン酸チルミコシンとして50～200g (力価) の量を均一に混ぜて7日間経口投与する。休薬期間は21日間である。

④その他

その他、薬理作用があると考えられる成分は含まれていない。

2. 再審査における安全性に関する知見等について

(1) ヒトに対する安全性について

動物用ブルモチルプレミックスについては、上記の通り国内では豚の肺炎を対象に使用されている他、牛に対しても経口あるいは皮下注射で使用されている。また、欧州、米国、オーストラリア、アジア、アフリカにおいても広く使用されている。主剤であるチルミコシンについては、平成12年に厚生労働省において40µg/kg体重/日⁽⁵⁾のADIが設定されている。なお、諸外国では、JECFAで40µg/kg体重/日⁽⁶⁾、EMAで4µg/kg体重/日⁽⁷⁾、FDAで40µg/kg体重/日⁽⁸⁾、のADIが設定されている。日本をはじめ、JECFA、FDAの評価においてADIの根拠となった試験はイヌの12ヶ月経口投与毒性試験である。一方、EMAは無菌ラットの *in vivo* 試験系を用いたヒト糞便懸濁液中の細菌叢に対する微生物学的影響をとっている。ただし、日本及びJECFAでは、この試験について評価を行った上で、影響は認められないと評価しており、新しい知見ではない。

(2) 安全性に関する研究報告について⁽⁹⁾

調査期間中のMedline、TOXLINEを含むデータベース検索の結果、ADI、残留、分析、血液生化学に関する報告等が複数報告されているが、いずれも現在のADIに影響するものではなかった。

(3) 承認後の副作用報告について⁽⁹⁾

対象動物に対する安全性については、調査期間中に豚280頭の調査が実施され、いずれも対象動物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. 再審査に係る評価について

本製剤の主剤であるチルミコシンについては、既に日本においてADI、MRLが設定されている。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、これを見直す必要性はないと考えられる。

ただし、本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。

<出 典>

- (1) リン酸チルミコシン20% 再審査申請書 (未公表)
- (2) 動物用プルモチルプレミックス-20 再審査申請書 (未公表)
- (3) 動物用プルモチルプレミックス-50 再審査申請書 (未公表)
- (4) 動物用プルモチルプレミックス-100 再審査申請書 (未公表)
- (5) 畜水産食品中に残留する動物用医薬品の基準設定に関する食品衛生調査会乳肉水産食品・毒性合同部会報告(チルミコシン);平成12年5月31日付 食調第46号
- (6) WHO Food Additives Series 38 TILMICO SIN
- (7) TILMICO SIN SUMMARY REPORT(1) ;EMEA
- (8) NADA 141-064 ;FDA
- (9) 動物用プルモチル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 2)

鶏の産卵低下症候群-1976(油性アジュバント加)不活化ワクチン(オイルボックスEDS-76、EDS-76オイルワクチン-C及び日生研EDS不活化オイルワクチン) の再審査に係る食品健康影響評価について

1. 鶏の産卵低下症候群-1976(油性アジュバント加)不活化ワクチンについて^{(1), (2), (3)}

鶏の産卵低下症候群-1976(Egg Drop Syndrome-1976, EDS-1976)は1976年にオランダで初めて報告されたことに因んで命名された、III群アデノウイルスによる鶏の疾病である。オイルボックスEDS-76、EDS-76オイルワクチン-C及び日生研EDS不活化オイルワクチンはいずれも不活化ワクチンで、オイルボックスEDS-76については平成8年11月12日、EDS-76オイルワクチン-Cについては平成10年8月19日、日生研EDS不活化オイルワクチンについては平成14年10月3日に農林水産大臣より動物用医薬品として承認を受けている。これらは同等性が認められているため、オイルボックスEDS-76についての所定の期間(6年間)経過にあわせて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。

①主剤

主剤は国内(オイルボックスEDS-76、日生研EDS不活化オイルワクチン)あるいは国外(EDS-76オイルワクチン-C)で分離されたEDS-1976ウイルス株を原株とし、これを培養したウイルス浮遊液をホルムアルデヒドで不活化したものである。

②効能・効果

効能・効果はEDS-1976の予防である。

③用法・用量

5週齢鶏の頸部中央部の皮下に0.25mL(オイルボックスEDS-76)、50日齢以上の鶏(肉用鶏を除く)の脚部筋肉内に0.5mL(EDS-76オイルワクチン-C)あるいは35日齢以上の種鶏または採卵鶏の脚部筋肉内に0.25mL(日生研EDS不活化オイルワクチン)を注射して使用される。

④アジュバント

アジュバントとして軽質流動パラフィン^{*}を122.5mL^{*}(61μL/羽; 日生研EDS不活化オイルワクチン)、353.6mL^{*}(354μL/羽; EDS-76オイルワクチン-C)、360mL^{*}(180μL/羽; オイルボックスEDS-76)が添加されている。乳化剤としてソルビタンセスキオレエート及びポリソルベート80(オイルボックスEDS-76、EDS-76オイルワクチン-C)、オクタデセン酸無水マンニトールエーテル(AMOE; 日生研EDS不活化オイルワクチン)が使用されている。

⑤その他

不活化剤として使用されたホルムアルデヒド0.25mL^{*}(0.25μL/羽; EDS-76オイルワクチン-C)、1mL^{*}(0.5μL/羽; オイルボックスEDS-76、日生研EDS不活化オイルワクチン)が含有される可能性がある。また、EDS-76オイルワクチン-Cには保存剤としてチメロサル 12.5mg^{*}(12.5μg/羽)が含有されている。

2. 再審査における安全性に関する知見等について

(1) ヒトに対する安全性について

これら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、乳化剤として使用されているポリソルベート80とも、過

^{*} 製剤 500mL あたり

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^{(4),(5),(6)}。また、乳化剤として用いられているソルビタンセスキオレート、AMOEについては、いずれもEMEAにおいてMRLの設定は不要とする物質に分類されている⁽⁷⁾。

(2) 安全性に関する研究報告について^{(8),(9),(10)}

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^{(8),(9),(10)}

鶏に対する安全性については、承認時及び調査期間中あわせてそれぞれ150,009羽、82,554羽、1835羽^{**}についての使用成績調査、さらには副作用の情報収集が実施され、特に異常は認められなかったと報告されている。

3. 再審査に係る評価について

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) オイルボックスEDS-76 再審査申請書(未公表)
- (2) EDS-76 オイルワクチン-C 再審査申請書(未公表)
- (3) 日生研EDS不活化オイルワクチン 再審査申請書(未公表)
- (4) 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)
- (5) ぶり用イリドウイルス感染症・ぶりビブリオ病・ 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)
- (6) 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)
- (7) Annex II of Council Regulation (EEC) No 2377/90
- (8) オイルボックスEDS-76 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)
- (9) EDS-76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)
- (10) 日生研EDS不活化オイルワクチン 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)

^{**} 承認時までの調査のみ

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(審議経緯)

- 平成 16 年 12 月 3 日 農林水産大臣より食品安全委員会委員長に食品健康影響評価の要請(平成 16 年 12 月 3 日付 16 消安第 6970 号)^①
- 12 月 9 日 第 73 回食品安全委員会において農林水産省より意見聴取^①
- 12 月 21 日 第 21 回動物用医薬品専門調査会において調査審議^①
- 平成 17 年 3 月 11 日 農林水産大臣より食品安全委員会委員長に食品健康影響評価の要請(平成 17 年 3 月 11 日付 16 消安第 9969 号)^②
- 3 月 17 日 第 86 回食品安全委員会において農林水産省より意見聴取^②
- 3 月 24 日 第 24 回動物用医薬品専門調査会において調査審議^{①,②}
- 平成 17 年 3 月 31 日 第 88 回食品安全委員会において動物用医薬品専門調査会報告書(案)の報告^{①,②}
- 3 月 31 日～4 月 27 日 専門調査会報告書に対する御意見・情報の募集^{①,②}
- 5 月 18 日 動物用医薬品専門調査会座長より食品安全委員会委員長に食品健康影響評価結果について報告^{①,②}

①リン酸チルミコシンを有効成分とする製造用原体(リン酸チルミコシン20%(原薬)及び豚の飼料添加剤(動物用プルモチルプレミックス-20、同-50、同-100))

②鶏の産卵低下症候群 -1976(油性アジュバント加)不活化ワクチン(オイルバックスEDS-76、EDS-76 オイルワクチン-C及び日生研EDS不活化オイルワクチン)

動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）に関する御意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成17年3月31日～平成17年4月27日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 1通（1通に複数意見の記載あり）
4. 主な御意見の概要及びそれに対する動物用専門調査会の回答

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
1	○1996年JECFA報告書には本剤に関して12ヶ月以上の毒性試験は次のような理由により実施しないと記述されている。 a)各種毒性試験でチルミコシンには明らかな病変が認められない。また発がん性の可能性を示唆する増殖性の変化が観察されていない。 b)本剤に関する幅広い遺伝子毒性試験結果は全て陰性である。 c)本剤はマクロライド系の抗生物質で、従来から広く人に用いられているが、発がん性は認められていない。また、本剤はタイロシンの類似化合物で、タイロシンは38回JECFA委員会で審査・承認されている。 このようなJECFAの判断をどのように評価されたか説明されたい。	○チルミコシンについてはすでに日本やJECFAにおいて毒性の評価が行われ、ADIが設定されていることから、これらの評価結果や新たな情報の有無について検討を行い、再検討の必要はないと判断しました。調査会としては食品衛生調査会及びJECFAの評価結果とその考え方は支持できると考えており、安全係数についても追加の20は不要であると判断しています。
2	○オーストラリアはNOEL（無作用量）4mg/kg体重 安全係数2000とし、ADIを2μg/kg体重/dayと設定している。その理由として、発がん性試験、及び第二の動物への投与試験が実施されていないため、通常の安全係数100に20を乗じていることが報告された。このことは、発がん性試験が実施されていない場合には更なる安全係数が必要であることを意味しており、オーストラリアの設定根拠はリーズナブルである。本剤は遺伝毒性が陰性、またマクロライド系抗生物質に発がん性が認められないとはいえ、当専門調査会においてはオーストラリアのADI設定根拠について十分な議論が行われたとは言えない。この点について見解を示されたい。	
3	○JECFA及び食品衛生調査会の報告書にはイヌにおける12ヶ月経口投与試験で得られたNOELという表現がなされている。1のJECFA報告書にも長期毒性試験の省略となっており、本剤の慢性毒性試験は実施されていない。このため、慢性毒性試験という表現は避けるべきである。	○一般には化学品の“chronic toxicity”試験は1年以上とされており、1年間の試験を慢性毒性と表現することには問題がないと考えていますが、本件については、食品衛生調査会の報告書が「12ヶ月経口投与試験」と表現していることから、こちらの表現に修正いたします。
4	○チルミコシンの抗菌剤耐性問題は、例えば、USFDAのCVMによるGuidance for Industry # 52(2004年2月18日)やThe Pig Journal 52 (223) 150-165によって言及されている。マクロライド系だけでなく、抗菌剤全般に関して、前記USFDAガイダンスの中で行われているようなレビューを、事の重大性に鑑みて実施する具体的スケジュールを定めるべきである。	○耐性菌問題については、すでに指針を示し、現在評価に足る情報の収集に努めているところです。