

動物用医薬品専門調査会における審議状況について

1. 審議状況

農林水産省及び厚生労働省から食品安全委員会に意見を求められたフロルフェニコールを有効成分とする牛の注射剤（フロロコール200注射液）及び豚の注射剤（フロロコール100注射液）の再審査に係る食品健康影響評価（平成17年3月11日付 16消安第9969号 平成17年9月13日付 厚生労働省発食安第0913007号 平成18年7月18日付 厚生労働省発食安第0718021号）については平成19年6月22日に開催された第77回動物用医薬品専門調査会（座長：三森国敏）において審議結果（案）がとりまとめられた。

また、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. 動物用医薬品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

第77回動物用医薬品専門調査会における審議結果(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19年7月12日（木）開催の食品安全委員会（第198回会合）終了後、平成19年8月10日（金）まで。

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・情報等をとりまとめ、動物用医薬品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、審議結果をとりまとめ、食品安全委員会に報告する。

動物用医薬品評価書

フロルフェニコールを有効成分とする牛の注射剤(フロロコール 200 注射液)及び豚の注射剤(フロロコール 100 注射液)の再審査に係る食品健康影響評価について(案)

2007年7月

食品安全委員会 動物用医薬品専門調査会

〈目次〉

	頁
・ 目次	1
・ 審議の経緯	2
・ 食品安全委員会委員名簿	2
・ 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	2
 1. はじめに	 3
 2. フロロコール注射液について	 3
 3. 再審査における安全性に関する知見等について	 3
(1) ヒトに対する安全性について	3
(2) 安全性に関する研究報告について	4
(3) 承認後の副作用報告について	4
 4. 再審査に係る食品健康影響評価について	 4
 5. 参考資料	 5
(別添) 動物用医薬品評価書　フロルフェニコールの食品健康影響評価について (案)	

〈審議の経緯〉

平成17年	3月11日	農林水産大臣から食品健康影響評価について 要請、関係書類接受
平成17年	3月17日	第86回食品安全委員会（要請事項説明）
平成17年	3月24日	第24回動物用医薬品専門調査会
平成17年	9月13日	厚生労働大臣から食品健康影響評価について 要請、関係書類の接受
平成17年	9月15日	第111回食品安全委員会（要請事項説明）
平成18年	7月18日	厚生労働大臣から食品健康影響評価について 要請、関係書類の接受（24条2項関連）
平成18年	7月20日	第153回食品安全委員会（要請事項説明）
平成19年	1月18日	第174回食品安全委員会（要請事項説明）
平成19年	3月13日	第71回動物用医薬品専門調査会
平成19年	4月27日	第73回動物用医薬品専門調査会
平成19年	5月30日	第75回動物用医薬品専門調査会
平成19年	6月22日	第77回動物用医薬品専門調査会
平成19年	7月12日	第198回食品安全委員会（報告）
平成19年	月 日	
	一 月 日	国民からの意見情報の募集

〈食品安全委員会委員〉

平成18年6月30日まで			平成18年12月20日まで			平成18年12月21日から		
委員長	寺田	雅昭	委員長	寺田	雅昭	委員長	見上	彪
委員長代理	寺尾	允男	委員長代理	見上	彪	委員長代理*	小泉	直子
	小泉	直子		小泉	直子		長尾	拓
	坂本	元子		長尾	拓		野村	一正
	中村	靖彦		野村	一正		畑江	敬子
	本間	清一		畑江	敬子		廣瀬	雅雄**
	見上	彪		本間	清一		本間	清一

* 平成19年2月1日から

**平成19年4月1日から

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員〉

平成17年9月30日まで				平成19年2月11日まで				平成19年2月12日から			
三森	国敏	(座長)		三森	国敏	(座長)		三森	国敏	(座長)	
井上	松久	(座長代理)		井上	松久	(座長代理)		井上	松久	(座長代理)	
青木	宙	寺本	昭二	青木	宙	津田	修治	青木	宙	寺本	昭二
明石	博臣	長尾	美奈子	明石	博臣	寺本	昭二	明石	博臣	長尾	美奈子
江馬	眞	中村	政幸	江馬	眞	長尾	美奈子	江馬	眞	中村	政幸
大野	泰雄	林	眞	大野	泰雄	中村	政幸	小川	久美子	林	眞
菅野	純	藤田	正一	小川	久美子	林	眞	洪谷	淳	平塚	明
嶋田	甚五郎			洪谷	淳	藤田	正一	嶋田	甚五郎	藤田	正一
鈴木	勝士			嶋田	甚五郎	吉田	緑	鈴木	勝士	吉田	緑
津田	洋幸			鈴木	勝士			津田	修治		

フロルフェニコールを有効成分とする牛の注射剤(フロロコール 200 注射液)及び豚の注射剤(フロロコール 100 注射液)の再審査に係る食品健康影響評価について(案)

1.はじめに

食品安全委員会は食品安全基本法(平成 15 年法律第 48 号)第 24 条第 1 項第 8 号の規定に基づき農林水産大臣から「フロルフェニコールを有効成分とする牛の注射剤(フロロコール 200 注射液)及び豚の注射剤(フロロコール 100 注射液)」、同法第 24 条第 1 項第 1 号及び同法第 24 条第 2 項の規定に基づき厚生労働大臣から「フロルフェニコール」について、意見を求められた。(平成 17 年 3 月 11 日に農林水産大臣から関係書類を接受。平成 17 年 9 月 13 日(法第 24 条第 1 項関係)及び平成 18 年 7 月 18 日(法第 24 条第 2 項関係)に厚生労働大臣から関係書類を接受。)

2.フロロコール注射液について⁽¹⁾

フロロコール100注射液については、平成8年1月24日、フロロコール200注射液については、平成7年6月5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

主剤はフロルフェニコールである。

②効能・効果

適応症は豚の胸膜肺炎(フロロコール100注射液)、牛の細菌性肺炎(フロロコール200注射液)である。

③用法・用量

豚の胸膜肺炎については1日1回豚体重1kgあたりフロルフェニコールとして5mgを1～5日間筋肉内注射する。牛の細菌性肺炎については1日1回牛体重1kgあたりフロルフェニコールとして10mgを2～3日間筋肉内注射する。休薬期間は豚で21日、牛で30日であり、搾乳牛に対しては使用しないこととされている。

④その他

防腐剤としてパラオキシ安息香酸メチル及びパラオキシ安息香酸プロピル、溶剤としてN-メチル-2-ピロリドン及びマクロゴール200が使用されている。

3.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

フロルフェニコールを主剤とする動物用医薬品は国内では豚、牛の他、鶏及び魚類にも注射や混餌等の投与形態で使用されている。米国、EU諸国等では鶏、豚、牛、羊及び魚類等を対象として使用されている。EMEAで3µg/kg体重/日⁽²⁾、FDAで10µg/kg体重/日⁽³⁾、のADIが設定されているが、JECFA等国際機関における評価は行われていない。また、日本においては残留基準¹が設定されているが、ADIの設定はされていない。

防腐剤として使用されているパラオキシ安息香酸メチル及びパラオキシ安息香酸プロピルは添加量は微量で医薬品添加物や化粧品の防腐剤として広く利用されている。溶剤として使用されているN-メチル-2-ピロリドンは、EMEAにおいて、0.25mg/kg体重/日のADIが設定さ

¹平成 17 年厚生労働省告示第 499 号によって新たに定められた残留基準

れているが、急速に代謝され、排出されることからMRLは設定されていない。また、高い溶解性をもつことから、医薬品添加物や化粧品にも使用されている⁽⁶⁾。溶剤として使用されているマクロゴール200(一般名:ポリエチレングリコール)は毒性の低い医薬品添加物で懸濁剤や溶剤、結合剤等として使用されている。^{(5),(7)}

(2) 安全性に関する研究報告について⁽⁴⁾

調査期間中のMedlineを含むデータベース検索の結果、耐性菌に関する報告等が複数報告されているが、フロルフェニコールに対する低感受性株、または耐性株の出現についての報告は得られていないとされている。

(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は、承認後の調査期間中に510頭の使用成績調査、64頭の臨床試験が実施され、使用成績調査で1頭に粘膜チアノーゼ・開口呼吸等、3頭で軽い流涎が認められたが、原因は不明とされている。粘膜チアノーゼ、開口呼吸等の症状は、抗アレルギー剤及び副腎皮質ホルモンの投与により回復した。これら4頭で認められた症状は、承認申請時の大量投与安全性試験においても観察されていない症状であり、2年次の特定診療所のみで報告された症状であったことから、フロルフェニコールが直接関与したものではないと考えられた。臨床試験においては注射局所及び全身性の副作用は全く認められていない。豚に対する安全性については、承認後の調査期間中に292頭の使用成績調査、60頭の臨床試験が実施され、新たな副作用は認められなかったとされている。

4. 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これまで把握されていなかった新たな副作用報告、安全性を懸念させ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。

防腐剤のパラオキシ安息香酸メチル及びパラオキシ安息香酸プロピルは、添加量、現在の使用状況及び休薬期間を考慮すると、これらの添加剤が食品を通してヒトの健康に影響を与える可能性については無視できると考えられる。また、溶剤のN-メチル-2-ピロリドン及びマクロゴール200についても、現在の使用状況、外国評価機関の評価及び休薬期間を考慮すると、これらの添加剤が食品を通してヒトの健康に影響を与える可能性については無視できると考えられる。

しかしながら、本製剤は豚、牛の筋肉内に注射されるものであり、フロルフェニコールについては、日本においてMRLの設定がされているものの、ADIが設定されていないことから、フロルフェニコールのADIの設定について別添の通り評価を実施した。

フロルフェニコールの食品健康影響評価については、ADIとして次の値を採用することが適当と考えられる。

フロルフェニコール 0.01mg/kg体重/日

ただし、本剤の評価については、薬剤耐性菌を介した影響について考慮する必要がある、これについてはなお検討中である。

暴露量については、当評価結果を踏まえ暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

5.参考資料

- (1) フロロコール100注射液、フロロコール200注射液 再審査申請書（未公表）
- (2) EMEA:COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, FLORFENICOL SUMMARY REPORT (1)
- (3) 21CFR Parts 556.283 Florfenicol
- (4) フロロコール 100 注射液、フロロコール 200 注射液：効能又は効果及び安全性についての調査資料（未公表）
- (5) 医薬品添加物ハンドブック 日本薬学会訳編 ；丸善株式会社
- (6) EMEA:COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, 1-METHYL-2-PYRROLIDONE, SUMMARY REPORT
- (7) EMEA:COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, POLYETHYLENE GLYCOLES, SUMMARY REPORT