

(案)

動物用医薬品評価書

セフトフルを有効成分とする牛及び豚の注射剤
(エクセネル注) の再審査に係る食品健康影響評価
について

(第2版)

2010年2月

食品安全委員会

目 次

頁

○審議の経緯	2
○食品安全委員会委員名簿	3
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	3
○要約	4
I. 評価対象動物用医薬品の概要	5
1. 主剤	5
2. 効能・効果	5
3. 用法・用量	5
4. 添加剤等	5
5. 開発の経緯及び使用状況等	5
II. 再審査における安全性に係る知見の概要	6
1. ヒトに対する安全性	6
2. 安全性に関する研究報告	6
(1) 承認後の再審査期間について	6
(2) 効能追加後の再審査期間について	6
3. 承認後の副作用報告	7
(1) 承認後の再審査期間について	7
(2) 効能追加後の再審査期間について	7
III. 再審査に係る食品健康影響評価	7
・別紙 1：検査値等略称	8
・参照	9

〈審議の経緯〉

第1版 (承認後の再審査関係)

- 2005年 4月 11日 農林水産大臣より再審査に係る食品健康影響評価について要請、関係書類の接受
- 2005年 4月 14日 第90回食品安全委員会 (要請事項説明)
- 2005年 4月 26日 第25回動物用医薬品専門調査会
- 2005年 9月 13日 厚生労働大臣より残留基準の設定に係る食品健康影響評価について要請、関係書類の接受
- 2005年 9月 15日 第111回食品安全委員会 (要請事項説明)
- 2005年 11月 29日 暫定基準告示 (参照1)
- 2006年 7月 18日 厚生労働大臣より残留基準の設定に係る食品健康影響評価について要請、関係書類の接受
- 2006年 7月 20日 第153回食品安全委員会 (要請事項説明)
- 2006年 11月 17日 第63回動物用医薬品専門調査会
- 2006年 11月 30日 第169回食品安全委員会 (報告)
- 2006年 11月 30日 より 2006年 12月 29日 国民からの御意見・情報の募集
- 2007年 1月 17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へ報告
- 2007年 1月 18日 第174回食品安全委員会 (報告)
(同日付けで農林水産大臣及び厚生労働大臣に通知)
- 2007年 12月 12日 残留基準設定に関する告示を公布 (参照2)

第2版 (効能追加後の再審査関係)

- 2010年 2月 1日 農林水産大臣より再審査 (効能追加: 牛の趾間フレグモーネ (趾間ふらん)) に係る食品健康影響評価について要請、関係書類の接受
- 2010年 2月 4日 第319回食品安全委員会 (要請事項説明)
- 2010年 2月 18日 第320回食品安全委員会 (審議)

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2006 年 6 月 30 日まで)

寺田 雅昭 (委員長)
寺尾 允男 (委員長代理)
小泉 直子
坂本 元子
中村 靖彦
本間 清一
見上 彪

(2008 年 12 月 20 日まで)

寺田 雅昭 (委員長)
見上 彪 (委員長代理)
小泉 直子
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
本間 清一

(2009 年 6 月 30 日まで)

見上 彪 (委員長)
小泉 直子 (委員長代理)
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
本間 清一

(2009 年 7 月 1 日から)

小泉 直子 (委員長)
見上 彪 (委員長代理*)
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常

* : 2009 年 7 月 9 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名簿〉

(2005 年 9 月 30 日まで)

三森 国敏 (座長)
井上 松久 (座長代理)
青木 宙 津田 洋幸
明石 博臣 寺本 昭二
江馬 眞 長尾 美奈子
大野 泰雄 中村 政幸
菅野 純 林 眞
嶋田 甚五郎 藤田 正一
鈴木 勝士

(2007 年 2 月 11 日まで)

三森 国敏 (座長)
井上 松久 (座長代理)
青木 宙 津田 修治
明石 博臣 寺本 昭二
江馬 眞 長尾 美奈子
大野 泰雄 中村 政幸
小川 久美子 林 眞
渋谷 淳 藤田 正一
嶋田 甚五郎 吉田 緑
鈴木 勝士

要 約

牛の肺炎、豚の胸膜肺炎及び牛の趾間フレグモーネ（趾間ふらん）の治療に用いる注射剤であるセフチオフルを有効成分とする牛及び豚の注射剤（エクセネル注）について、再審査に係る食品健康影響評価を実施した。

本剤の主剤であるセフチオフルについては、2000年に厚生労働省において0.05 mg/kg 体重/日のADIが設定され、2007年1月の食品安全委員会においてこのADIを見直す必要はないと評価されている。

今般、本製剤の効能追加による承認事項の変更に伴う再審査申請が行われた。

提出された資料の範囲において、いずれの再審査期間における本製剤の新たな副作用及び安全性を懸念させる新たな知見の報告は認められないと考えられることから、このADIを見直す必要はないと考えられる。

また、本製剤の添加剤として含まれる物質については、当該物質を摂取することによる健康影響は無視できると考えられる。

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は、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ものと考えられる。

1. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 主剤（参照 3）

主剤はセフトフルナトリウムである。本製剤 40 及び 80 mL の 1 容器中にセフトフルナトリウムがそれぞれ 1 及び 4 g(力価)含まれる。

2. 効能・効果（参照 3、4）

適応症は、牛の肺炎、豚の胸膜肺炎及び牛の趾間フレグモーネ（趾間ふらん）で、有効菌種は、マンヘミア ヘモリチカ、パスツレラ ムルトシダ、アクチノバチルス プルロニューモニエ、フソバクテリウム ネクロフォーラム及びポルフィロモナス アサッカロリチカ（バクテロイデス・メラノジェニカス）である。

3. 用法・用量（参照 3、4）

本製剤は 1 mL 当たり 50 mg(力価)となるように注射用水で溶解して用いる。1 日 1 回体重 1 kg 当たりセフトフルとして、牛の肺炎には 1~2 mg(力価)を 3~5 日間、豚の胸膜肺炎には 1~3 mg(力価)を 3 日間、牛の趾間フレグモーネ（趾間ふらん）には 1~2 mg(力価)を 3 日間筋肉内注射する。

本製剤の使用禁止期間は、牛において食用に供するためにと殺する前 7 日間又は食用に供するために搾乳する前 24 時間、豚において食用に供するためにと殺する前 3 日間である。

4. 添加剤等（参照 3、4）

本製剤 40 及び 80 mL の 1 容器中に pH 調整剤が適量使用されている¹。

5. 開発の経緯及び使用状況等（参照 3~5）

セフトフルは、Cin Mindy Reserch Center（仏サノフィ社）により開発された広域抗菌スペクトルを有するセフェム系抗菌物質である。セフトフルナトリウムを主成分とする本製剤はアップジョン社（現：ファイザー社）により牛の呼吸器病（細菌性肺炎、輸送熱）の治療を目的として開発された。米国では、1988 年に FDA により承認され、その後、牛の急性趾間フレグモーネの治療、豚の細菌性呼吸器疾患の治療及びコントロール、その他に、羊、山羊、馬、初生ひな及び七面鳥に対する効能を追加して現在に至っている。

本製剤は米国、EU 諸国を含む 41 カ国で牛についての承認を受け、うち 28 カ国で「趾間フレグモーネ」の効能が認められている。

日本では牛の肺炎及び豚の胸膜肺炎を効能・効果として 1996 年 2 月に動物用医薬品として輸入承認を取得した後、所定の期間（6 年間）が経過したため、再審査申請（2004 年）が行われ、2007 年 1 月に食品安全委員会で評価を実施したものである。今回は、2006 年 4 月に承認事項の変更承認（牛の趾間フレグモーネ（趾間ふらん）の治療を効

¹ 本製剤の添加剤等については、「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等を記載していない。

能追加)を受けた後、所定(2年間²)の期間が経過したため、再審査申請(2008年7月)が行われたものである。

なお、主剤であるセフチオフルについては、2000年に厚生労働省において0.05 mg/kg 体重/日のADIが設定され(参照5)、2007年の食品安全委員会においてこのADIを見直す必要性はないと評価されている。また、ポジティブリスト制度導入に伴うセフチオフルの残留基準値³が設定されている。

II. 再審査における安全性に係る知見の概要

1. ヒトに対する安全性 (参照3~12)

本製剤の主剤であるセフチオフルは動物用医薬品として牛及び豚に使用されており、日本で0.05 mg/kg 体重/日のADIが設定されているほか、JECFAで0.05 mg/kg 体重/日、EMAで0.02 mg/kg 体重/日、FDAで0.03 mg/kg 体重/日のADIが設定されている。(参照6~9)

日本及びJECFAにおけるADI設定根拠はセフチオフルの代謝物であるデスフロイルセフチオフルシステインジスルフィド(DCD: desfroylceftioful cystein disulfide)のMIC₅₀ 2 µg/mLに基づく微生物学的影響である。EMAは同じ微生物学的影響を根拠としているが、計算式が異なっていたため異なる結果となっている。FDAでは、微生物学的影響を考慮せず、イヌの90日間亜急性毒性試験におけるNOAEL 30 mg/kg 体重/日に安全係数1,000を適用して設定している。なお、日本及びJECFAの評価は、EMA及びFDAで評価に用いられた基本的情報を既に考慮した上で、毒性学的ADIについては毒性試験のNOAEL 30 mg/kg 体重/日に安全係数として500を適用すれば十分であるとし、この値(0.06 mg/kg 体重/日)より微生物学的ADIの方がより小さく安全であると考えたものである。(参照3、5~9)

本製剤のpH調整剤として使用されている添加剤はいずれも指定食品添加物として使用されており(参照10)、JECFAにおいて既に評価されている(参照11、12)。以上のことから、当該物質の使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の投与量を考慮すると、本製剤に使用されている添加剤の含有成分は、ヒトの健康に影響を与えるものとは考えられない。

2. 安全性に関する研究報告 (参照3、4、13、14)

(1) 承認後の再審査期間について (参照3、13)

調査期間(1996年2月27日~2002年2月26日)中のMEDLINEを含むデータベース検索の結果、現在のADIに影響する報告は認められなかった。

(2) 効能追加後の再審査期間について (参照4、14)

追加効能に係る承認取得以降2年間の調査期間(2006年4月20日~2008年4月19日)中に、MEDLINEを含むデータベース検索の結果、副作用報告及び本製剤の安全性を懸念させる報告は得られなかった。

² 同一製剤で新たに効能・効果を追加する場合に該当するため再審査期間は2年とされた

³ 平成17年度厚生労働省告示第499号によって新たに定められた残留基準(参照1)

3. 承認後の副作用報告（参照 3、4、13、14）

（１） 承認後の再審査期間について（参照 3、13）

対象動物に対する安全性については、調査期間（1996 年 2 月 27 日～2002 年 2 月 26 日）中に牛 79,243 頭、豚 483,432 頭の調査が実施され、承認時には把握されていなかった対象動物に対する新たな副作用は認められなかった。

（２） 効能追加後の再審査期間について（参照 4、14）

牛に対する安全性について、調査期間（2006 年 4 月 20 日～2008 年 4 月 19 日）中に計 17 施設、219 頭（1 年次：80 頭、2 年次：139 頭）の調査が実施され、副作用は 1 例も観察されなかった。

Ⅲ. 再審査に係る食品健康影響評価

本製剤のセフトオフルについては、既に日本において 0.05 mg/kg 体重/日の ADI が設定されている。上記のように、提出された資料の範囲においていずれの再審査期間中にもこれまで把握されていなかった新たな副作用及び安全性を懸念させる新たな知見の報告は認められないことから、この ADI を見直す必要性はないと考えられる。

また、本製剤の添加剤として含まれる物質については、当該物質を摂取することによる健康影響は無視できると考えられる。

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は、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ものと考えられる。

ただし、本製剤は薬剤耐性菌を介した影響についても考慮する必要があり、これについては検討中である。

〈別紙 1 検査値等略称〉

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
EMA	欧州医薬品庁
FDA	米国食品医薬品庁
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門会議

〈参照〉

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付け、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
2. 食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件について（平成 19 年 12 月 12 日付け、平成 19 年厚生労働省告示第 370 号）
3. ファイザー株式会社. 再審査申請書エクセネル注 （未公表）
4. ファイザー株式会社. 再審査申請書エクセネル注（効能追加：趾間フレグモーネ）（未公表）
5. 食品衛生調査会乳肉水産食品・毒性合同部会. 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（平成 12 年 5 月 31 日付け 食調第 46 号）：別添 3 セフチオフルの審議結果
6. JECFA. WHO Food Additives Series 36, 1996, nos 857
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v36je05.htm>
7. EMEA. COMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, CEFTIOFUR, SUMMARY REPORT (1), 年次不明
<http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/mrls/ceftiofur.pdf>
8. EMEA. COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, CEFTIOFUR, SUMMARY REPORT (2), 1999
<http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/mrls/049898en.pdf>
9. FDA. FREEDOM OF INFORMATION SUMMARY, NADA 140-338, 1988
10. 第 8 版 食品添加物公定書解説書 廣川書店、2007
11. JECFA. WHO Technical report series, No. 339, 1966
http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_339.pdf
12. JECFA. WHO Technical report series, No. 683, 1982
http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_683.pdf
13. ファイザー株式会社. 再審査申請書エクセネル注添付資料 3. 効能又は効果及び安全性についての調査資料 （未公表）
14. ファイザー株式会社. 再審査申請書エクセネル注（効能追加：趾間フレグモーネ）添付資料 3. 効能又は効果及び安全性についての調査資料 （未公表）