

肥料・飼料等専門調査会における審議結果について

1. 審議結果

農林水産大臣から食品安全委員会に意見を求められたツラスロマイシンを有効成分とする牛の注射剤（ドラクシン C）（平成 27 年 3 月 10 日付 26 消安第 6024 号）については、平成 27 年 5 月 27 日に開催された第 102 回肥料・飼料等専門調査会において審議結果（案）がとりまとめられた。

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. ツラスロマイシンを有効成分とする牛の注射剤（ドラクシン C）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

上記品目に関する「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 27 年 8 月 4 日（火）開催の食品安全委員会（第 572 回会合）の翌日、平成 27 年 8 月 5 日（水）から平成 27 年 9 月 3 日（木）までの 30 日間。

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・情報等を取りまとめ、肥料・飼料等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、審議結果を取りまとめ、食品安全委員会に報告する。

(案)

動物用医薬品評価書

ツラスロマイシンを有効成分とする牛の注射剤
(ドラクシン C)

2015年8月

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

目次

	頁
○ 審議の経緯	2
○ 食品安全委員会委員名簿	2
○ 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿	2
○ 要 約	3
I. 評価対象動物用医薬品の概要	4
1. 主剤	4
2. 効能・効果	4
3. 用法・用量	4
4. 添加剤等	4
5. 開発の経緯	4
II. 安全性に係る知見の概要	4
1. ヒトに対する安全性	4
2. 残留試験	5
(1) 残留試験 (牛①)	5
(2) 残留試験 (牛②)	6
3. 牛に対する安全性	7
(1) 安全性試験	7
(2) 投与部位忍容性試験	7
(3) 子牛における安全性試験	8
(4) 臨床試験 ①	8
(5) 臨床試験 ②	8
III. 食品健康影響評価	9
・ 別紙：検査値等略称	10
・ 参照	11
＜別添＞・(案) 動物用医薬品評価書 ツラスロマイシン(第3版)	

〈審議の経緯〉

2015 年 3 月 10 日 農林水産大臣から製造販売の承認に係る食品健康影響評価について要請（26 消安第 6024 号）、関係書類の接受
2015 年 3 月 17 日 第 553 回食品安全委員会（要請事項説明）
2015 年 5 月 27 日 第 102 回肥料・飼料等専門調査会
2015 年 8 月 4 日 第 572 回食品安全委員会（報告）

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2015 年 6 月 30 日まで)	(2015 年 7 月 1 日から)
熊谷 進（委員長*）	佐藤 洋（委員長）
佐藤 洋（委員長代理*）	山添 康（委員長代理）
山添 康（委員長代理*）	熊谷 進
三森 国敏（委員長代理*）	吉田 緑
石井 克枝	石井 克枝
上安平 洌子	堀口 逸子
村田 容常	村田 容常

*：2012 年 7 月 2 日から

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

(2013 年 10 月 1 日から)

津田 修治（座長*）
今井 俊夫（座長代理*）
荒川 宜親 戸塚 恭一
池 康嘉 中山 裕之
石原 加奈子 細川 正清
今田 千秋 宮島 敦子
桑形 麻樹子 宮本 亨
小林 健一 山田 雅巳
下位 香代子 山中 典子
高橋 和彦 吉田 敏則

*：2013 年 10 月 10 日から

〈第 102 回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

唐木 英明

要 約

ツラスロマイシンを有効成分とする牛の注射剤（ドラクシン C）の製造販売の承認に係る食品健康影響評価について、動物用医薬品製造販売承認申請書等を用いて実施した。

本製剤の主剤であるツラスロマイシンについては、既に日本において 0.015 mg/kg 体重/日の ADI が設定されている。

本製剤に含まれている添加剤については、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は無視できると考えられる。

牛の残留試験結果から、ツラスロマイシンは、肝臓、腎臓等で投与 46 日後においても検出されたが、時間の経過に伴い減少することが確認された。

また、牛に対する安全性試験及び臨床試験では、常用量の投与において、可逆的な投与部位反応がみられただけであった。

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と考えられる。

なお、本製剤の使用に当たっては、ツラスロマイシンを有効成分とする牛の注射剤（ドラクシン C）の承認に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価において、リスクの程度は低度であると評価されていることに留意する必要がある。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 主剤

主剤はツラスロマイシンである。本製剤 1 mL 中にツラスロマイシンが 100.0 mg(力価)含まれている。(参照 1)

2. 効能・効果

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、ヒストフィルス・ソムニ、マイコプラズマ・ボビス及びウレアプラズマ・ディバーサムである。

適応症は、牛（生後 13 か月を超える雌の乳牛（食用に供するために搾乳されなくなったものを除く。）を除く。）の細菌性肺炎である。(参照 1)

3. 用法・用量

体重 1 kg 当たりツラスロマイシンとして 2.5 mg(力価)を単回皮下注射する。(参照 1)

4. 添加剤等

本製剤には、緩衝剤、安定剤、pH 調整剤及び溶剤が使用されている¹。(参照 1)

5. 開発の経緯

ツラスロマイシンは、マクロライド系抗生物質であるエリスロマイシンを前駆物質とした半合成のマクロライド系抗生物質である。ツラスロマイシンは、牛及び豚の細菌性呼吸器疾患の原因菌であるグラム陰性菌及びマイコプラズマに対して抗菌活性を有することが確認されたことから、牛及び豚の細菌性呼吸器疾患の治療及び予防を目的とする動物用医薬品として開発が進められた。

EU 及び米国において、ツラスロマイシンを有効成分とする動物用医薬品が、牛及び豚の細菌性呼吸器疾患の治療薬として承認されて以降、EU 及び米国を含め世界 60 か国で承認されている。日本においては、豚の細菌性肺炎を適応症として注射剤が承認されている。(参照 2)

今回、日本において本製剤の製造販売の承認申請に伴い、農林水産省から食品健康影響評価が要請された。

II. 安全性に係る知見の概要

1. ヒトに対する安全性

本製剤の主剤であるツラスロマイシンは、ヒト用医薬品としては国内外で使用されていない。

EMA (2002 年) 及び FDA (2005 年) において、ADI はそれぞれ 0.011 及び 0.015 mg/kg 体重/日と設定されている。EMA では、2015 年に ADI を 0.05 mg/kg 体重/日に変更している。(参照 3、4、5)

¹ 本製剤の添加剤については、「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を記載していない。

日本においては、ADI は 0.015 mg/kg 体重/日と設定されている。(参照 6)

本製剤に使用されている添加剤のうち、緩衝剤及び pH 調整剤はいずれも食品添加物として使用されており、JECFA においてもいずれも ADI を制限しない物質と評価されている。安定剤は医薬品添加物として使用されている。溶剤は、JECFA において ADI が設定されているもの及び医薬品の溶解等に用いるものである。

以上のことから、本製剤に含まれている添加剤は、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、ヒトへの健康影響は無視できると考えられる。

2. 残留試験

(1) 残留試験 (牛①)

牛 (ホルスタイン種雄及び交雑種雌、4～8 か月齢、体重 151～197 kg、雌雄各 2 頭/時点) にツラスロマイシンを単回皮下投与 (2.5 mg/kg 体重) し、投与 4、10、18、26、36 及び 46 日後の組織中ツラスロマイシン濃度を測定した。組織試料は、酸処理を用い、LC-MS/MS を用いて分析し、生成される共通フラグメント (残留マーカー) の測定値から、換算式を用いて各組織中のツラスロマイシン相当濃度を算出した。

結果を表 1 に示した。投与 4 日後では、最も高い残留濃度は肝臓 (6.40 µg/g) で認められ、次いで腎臓 (5.15 µg/g) 及び投与部位周辺筋肉 (1.35 µg/g) であった。投与部位に関する組織を除く各組織中残留濃度は、時間の経過に伴い減少した。(参照 2、7、8)

表 1 牛のツラスロマイシン単回皮下投与後の組織中残留濃度^a (µg/g)

試料 (n=4)	投与後時間 (日)					
	4	10	18	26	36	46
肝臓	6.40	6.23	4.45	2.19	1.50	1.21
腎臓	5.15	3.97	1.43	<0.03～ 1.02	0.33	0.21
小腸	0.91	0.59	0.31	<0.03～ 0.19	0.06	<0.03～ 0.05
筋肉	0.56	0.27	0.08	<0.03～ 0.05	<0.03	<0.03
脂肪	0.41	0.21	0.11	<0.03～ 0.15	<0.03～ 0.05	<0.03～ 0.03
投与部位筋肉 ^b	1.25	0.50	1.67	<0.03～ 0.17	<0.03～ 0.03	<0.03～ 0.16
投与部位周辺筋肉 ^c	1.35	0.72	0.93	<0.03～ 0.31	<0.03～ 0.05	<0.03～ 0.23
投与部位 500 g 相当 ^d	1.20	0.63	1.04	<0.03～ 0.21	<0.03～ 0.05	0.08

^a : 組織中濃度の平均値を示した。定量限界未満の個体が含まれる試料については、平均値を算出せず範囲で示した。

定量限界 : 0.03 µg/g

b : 注射針刺入位置を中心に 100～104 g 採取

c : 投与部位筋肉採取後の周辺部筋肉を 400～404 g 採取

d : 注射針刺入位置を中心に採取した筋肉 500 g に相当する試料。(投与部位筋肉と投与部位周辺筋肉をそれぞれ均一化した後に 1:4 の比率で混合して調整)

(2) 残留試験 (牛②)

牛 (ホルスタイン種去勢雄及び交雑種雌、4～8 か月齢、体重 151～194 kg、去勢雄及び雌各 2 頭/時点) にツラスロマイシンを単回皮下投与 (2.5 mg/kg 体重) し、投与 4、10、18、26、36 及び 46 日後の組織中ツラスロマイシン濃度を測定した。組織試料は、酸処理を用い、LC-MS/MS を用いて分析し、生成される共通フラグメント (残留マーカー) の測定値から、換算式を用いて各組織中のツラスロマイシン相当濃度を算出した。

結果を表 2 に示した。投与 4 日後では、最も高い残留濃度は肝臓 (7.78 µg/g) で認められ、次いで腎臓 (7.12 µg/g) 及び投与部位周辺筋肉 (1.21 µg/g) であった。各組織中残留濃度は、時間の経過に伴い減少した。(参照 2、8、9)

表 2 牛のツラスロマイシン単回皮下投与後の組織中残留濃度^a (µg/g)

試料 (n=4)	投与後時間 (日)					
	4	10	18	26	36	46
肝臓	7.78	6.37	4.10	2.53	1.65	1.01
腎臓	7.12	3.40	1.93	0.78	0.51	0.34
小腸	1.13	0.73	0.52	0.19	0.15	0.08
筋肉	0.90	0.32	0.12	0.04	<0.03	<0.03
脂肪	0.30	0.24	0.21	0.08	<0.03～0.18	<0.03
投与部位筋肉 ^b	1.01	0.73	0.37	0.34	<0.03～0.04	<0.03～ 0.48
投与部位周辺筋肉 ^c	1.21	0.50	0.28	0.22	<0.03～0.04	<0.03～ 0.09
投与部位 500 g 相当 ^d	0.91	0.53	0.29	0.21	<0.03～ 0.03	<0.03～ 0.14

a : 組織中濃度の平均値を示した。定量限界未満の個体が含まれる試料については、平均値を算出せず範囲で示した。

定量限界 : 0.03 µg/g

b : 注射針刺入位置を中心に 100～104 g 採取

c : 投与部位筋肉採取後の周辺部筋肉を 400～404 g 採取

d : 注射針刺入位置を中心に採取した筋肉 500 g に相当する試料。(投与部位筋肉と投与部位周辺筋肉をそれぞれ均一化した後に 1:4 の比率で混合して調整)

3. 牛に対する安全性

(1) 安全性試験

牛（肉用交雑種、約 8 か月齢、体重 194～274 kg、去勢雄及び雌各 3 頭/群）に本製剤を 1 週間に 1 回、計 3 回皮下投与（0、2.5（常用量）、7.5（3 倍量）及び 12.5 mg/kg 体重（5 倍量）/回）し、安全性試験が実施された。投与部位は左頸部（試験第 0 日）、右頸部（試験第 7 日）、左肩部（試験第 14 日）とした。

投与 21 日後までを観察期間として一般症状の観察、摂餌量測定、血液学的検査及び血液生化学検査を行い、試験 21 日又は 22 日に剖検及び病理組織学的検査を行った。

一般症状として、被験物質の全投与群において、投与直後に一過性の頭部を振る動作がみられたが、投与 4 時間後以降はみられなかった。また、投与部位の腫脹が対照群を含めた全投与群にみられた。

摂餌量について、7.5 及び 12.5 mg/kg 体重/回投与群において、一過性の減少がみられた。

被験物質に関連した病理組織学的所見は皮下投与部位に限られ、うっ血、浮腫、出血、血栓（12.5 mg/kg 体重/回投与群の 1 例）、亜急性炎症、肉芽腫性炎症及び線維増生であった。2.5 mg/kg 体重投与群においてみられた所見の頻度と重症度は、7.5 及び 12.5 mg/kg 体重投与群と比較し低かった。これらの組織学的所見は刺激性のある物質が皮下投与された際にみられる典型的な反応であり、可逆的なものと考えられた。

以上の結果より、投与部位に可逆的影響がみられたが、本製剤の常用量の臨床使用における牛の安全性に問題はないと考えられた。（参照 2、10）

(2) 投与部位忍容性試験

牛（肉用交雑種、去勢雄、約 7 か月齢、体重 220～248 kg、8 頭/時点）に本製剤 10 mL を頸部片側に、また生理食塩水 10 mL を反対側の頸部に皮下投与し、投与部位の忍容性試験が実施された。群構成は、試験 0、7 及び 21 日に投与する群とした。

投与後、一般症状及び投与部位反応を観察し、試験 35 日に投与部位の剖検及び病理組織学的検査を行った。

一般症状として、全投与群に異常所見はみられなかった。

投与部位反応として、全投与群において、投与 1～2 日後にはほぼ全頭でみられたが、最長期間観察した試験 0 日投与群では、投与後 31 日には全頭で反応が消失していた。生理食塩水の投与部位には、異常はみられなかった。

剖検では、各投与群において投与部位の皮下組織に赤色から黄褐色又は黄色の変色部位がみられたが、試験 0、7 及び 21 日投与群においてそれぞれ 1、2 及び 8 頭にみられた。

投与部位の組織学的所見は、浮腫、出血、血栓、亜急性炎症及び線維増生であった。試験 0 及び 7 日投与群の所見は、試験 21 日投与群と比較して頻度及び重症度が低かった。これらの組織学的所見は、刺激性のある物質が皮下投与された際にみられる典型的な反応であり、可逆性変化と考えられた。

以上の結果より、投与 35 日後には 8 頭中 1 頭のみに病変がみられただけであり、本製剤の皮下投与による投与部位反応は可逆的で一過性のものであると考えられた。（参

照 2、11)

(3) 子牛における安全性試験

牛（肉用交雑種、雌雄、13～27 日齢、体重 38.5～59.5 kg、雌雄各 4 頭/群）に本製剤を単回皮下投与（0：生理食塩水、2.5（常用量）及び 7.5 mg/kg 体重（3 倍量））し、安全性試験が実施された。

一般症状の観察、血液生化学的及び血液学的検査を行い、投与 7 日後に剖検、病理学的検査を行った。

剖検及び病理組織学的検査において、被検物質投与群の半数で投与部位に浮腫及び化膿性炎症並びに一部の症例では真皮の損傷が認められたが、これらの病変は軽微又は軽度から中等度で回復過程にあり、可逆的なものと考えられた。

その他に、本製剤の投与に関連すると考えられる異常はみられなかった。

以上の結果より、本製剤の常用量投与群において投与部位に可逆的反応がみられたが、本製剤の常用量の臨床使用における牛の安全性において問題となる影響はないと考えられた。（参照 2、12）

(4) 臨床試験 ①

国内の 7 施設において、細菌性肺炎を自然発症した牛（乳用種、肉用種及び交雑種、2 週～4 か月齢、体重 40～168 kg、92 頭）を用いた臨床試験が実施された。本製剤投与群には頸部皮下に本製剤を単回投与（2.5 mg/kg 体重）した。

投与 14 日後まで、一般状態等について観察を行った。

投与 1 日後に 26 頭の投与部位に腫脹がみられたが、投与 14 日後には全て消失していた。投与部位における一過性の腫脹以外は、本製剤の投与に起因する有害事象はみられなかった。

以上のことから、本製剤の臨床適用において牛に対する安全性に問題はないと考えられた。（参照 2、13）

(5) 臨床試験 ②

本試験は、獣医師が肺炎症状を呈する牛に第一次選択薬を投与し、その治療効果が十分に認められなかった症例に本製剤を投与して実施された。

国内の 2 施設において、第一次選択薬を投与したが、その治療効果が十分に認められなかった牛（乳用種、肉用種及び交雑種、2 週～6 か月齢、体重 51～110 kg、25 頭）に本製剤を頸部皮下に単回投与（2.5 mg/kg 体重）した。

投与 14 日後まで一般状態等について観察を行った。

投与 1 日後に 6 頭の投与部位に一過性の腫脹がみられた。試験期間中一度でも投与部位に腫脹がみられた牛は 7 頭であったが、投与 14 日後には全て消失していた。投与部位における一過性の腫脹以外は、本製剤の投与に起因する有害事象はみられなかった。

以上のことから、本製剤の臨床適用において牛に対する安全性に問題はないと考えられた。（参照 2、14）

Ⅲ. 食品健康影響評価

本製剤の主剤であるツラスロマイシンについては、既に日本において 0.015 mg/kg 体重/日の ADI が設定されている。

本製剤に含まれている添加剤については、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は無視できると考えられる。

牛の残留試験結果から、ツラスロマイシンは、肝臓、腎臓等で投与 46 日後においても検出されたが、時間の経過に伴い減少することが確認された。

また、牛に対する安全性試験及び臨床試験では、常用量の投与において、可逆的な投与部位反応がみられたただけであった。

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と考えられる。

なお、本製剤の使用に当たっては、ツラスロマイシンを有効成分とする牛の注射剤（ドラクシン C）の承認に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価において、リスクの程度は低度であると評価されていることに留意する必要がある。

＜別紙：検査値等略称＞

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
EM(E)A	欧州医薬品審査庁
FDA	米国食品医薬品庁
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議

<参照>

1. ゾエティス・ジャパン株式会社：ドラクシン C 動物用医薬品製造販売承認申請書（未公表）
2. ゾエティス・ジャパン株式会社：ドラクシン C 動物用医薬品製造販売承認申請添付資料の概要（未公表）
3. FDA：Code of Federal Regulation Title 21. Chapter I, SubChapter E, Part 556, Subpart B, Sec. 556.745 Tulathromycin.
4. EMEA：Committee for Veterinary Medical Products, TULATHROMYCIN, Summary Report (1), 2002
5. EMA：European public MRL assessment report (EPMAR), Tulathromycin (modification of the microbiological ADI and MRLs in bovine and porcine species), 2015
6. 食品安全委員会：「食品健康影響評価の結果の通知について」（平成 18 年 3 月 9 日付府食第 182 号）
7. ゾエティス・ジャパン株式会社：ドラクシン C 動物用医薬品製造販売承認申請添付資料 15-1：PC-5145 の牛における残留試験（未公表）
8. ゾエティス・ジャパン株式会社：ドラクシン C 動物用医薬品製造販売承認申請添付資料 15-3：PC-5145 の牛における残留試験～牛の臓器・組織中ツラスロマイシン分析法の確立試験～（未公表）
9. ゾエティス・ジャパン株式会社：ドラクシン C 動物用医薬品製造販売承認申請添付資料 15-2：PC-5145 の牛における組織中残留試験（未公表）
10. ゾエティス・ジャパン株式会社：ドラクシン C 動物用医薬品製造販売承認申請添付資料 9-1：牛における CP-472,295(e) 10%注射液の安全性試験（未公表）
11. ゾエティス・ジャパン株式会社：ドラクシン C 動物用医薬品製造販売承認申請添付資料 9-2：牛における CP-472,295(e) 10%注射液皮下投与時の注射部位忍容性（未公表）
12. ゾエティス・ジャパン株式会社：ドラクシン C 動物用医薬品製造販売承認申請添付資料 9-3：反芻子牛における CP-472,295(e) 10%注射液の安全性試験（未公表）
13. ゾエティス・ジャパン株式会社：ドラクシン C 動物用医薬品製造販売承認申請添付資料 14-1：国内野外条件下における牛の細菌性肺炎に対する PC-5145 投与の有効性および安全性（未公表）
14. ゾエティス・ジャパン株式会社：ドラクシン C 動物用医薬品製造販売承認申請添付資料 14-2：細菌性肺炎罹患牛の第一次選択薬無効症例に対する PC-5145 投与の有効性（未公表）