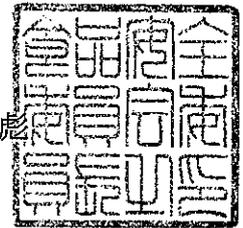




府食第508号
平成20年5月8日

農林水産大臣
若林 正俊 殿

食品安全委員会
委員長 見上 彪



食品健康影響評価の結果の通知について

平成20年2月12日付け19消安第128.24号をもって貴省から当委員会に意見を求められた塩酸ピルリマイシンを有効成分とする乳房注入剤（ピルスー）に係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

本製剤の主剤であるピルリマイシンのADI（0.008mg/kg体重/日）を見直す必要はないものと考えられる。また、本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り、これについては検討中である。

動物用医薬品評価書

塩酸ピルリマイシンを有効成分とする
乳房注入剤（ピルスー）

2008年5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	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
I. 評価対象動物用医薬品の概要	3
1. 主剤	3
2. 効能・効果	3
3. 用法・用量	3
4. 添加剤等	3
5. 開発の経緯	3
II. 安全性に係る知見の概要	3
1. ヒトに対する安全性	3
2. 牛に対する安全性	4
(1) 泌乳牛を用いた反復投与試験	4
(2) 乳房炎を発症した泌乳期乳牛を用いた臨床試験	4
III. 食品健康影響評価	4
・参照	6

〈審議の経緯〉

2008年 2月12日 農林水産大臣より製造販売の承認に係る食品健康影響評価について要請（19消安第12824号）、関係書類の接受
2008年 2月14日 第226回食品安全委員会（要請事項説明）
2008年 2月29日 第89回動物用医薬品専門調査会
2008年 3月27日 第231回食品安全委員会（報告）
2008年 3月27日 より 2008年4月25日 国民からの御意見・情報の募集
2008年 5月7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
2008年 5月8日 第237回食品安全委員会（報告）
（同日付で農林水産大臣に通知）

〈食品安全委員会委員名簿〉

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

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

（2008年3月31日まで）

三森 国敏	（座長）		
井上 松久	（座長代理）		
青木 宙		寺本 昭二	
今井 俊夫		頭金 正博	
今田 由美子		戸塚 恭一	
江馬 眞		中村 政幸	
小川 久美子		林 眞	
下位 香代子		山崎 浩史	
津田 修治		吉田 緑	
寺岡 宏樹			

（2008年4月1日から）

三森 国敏	（座長）		
井上 松久	（座長代理）		
青木 宙		寺本 昭二	
今井 俊夫		頭金 正博	
今田 由美子		戸塚 恭一	
江馬 眞		中村 政幸	
小川 久美子		能美 健彦	
下位 香代子		山崎 浩史	
津田 修治		吉田 緑	
寺岡 宏樹			

I. 評価対象動物用医薬品の概要 (参照 1,2)

1. 主剤

主剤はピルリマイシン塩酸塩水和物である。

2. 効能・効果

適応症は牛の泌乳期の乳房炎で、有効菌種は本製剤感受性のブドウ球菌及びレンサ球菌である。

3. 用法・用量

泌乳期乳房炎の牛に 1 日 1 回 1 乳房当たり 1 容器 (10 mL) を 2 日間注入する。

本製剤投与後、牛は 20 日間、牛乳では 60 時間は食用に供する目的で出荷等行わないこととされている。

4. 添加剤等

本製剤は 1 容器 10 mL 中に主剤ピルリマイシン塩酸塩水和物が 50.0 mg(力価)、緩衝剤として無水クエン酸及びクエン酸ナトリウムが使用されている。

5. 開発の経緯

ピルリマイシンはリンコマイシン系抗生物質で、乳房炎の原因菌として一般的な *Staphylococcus* 属 (*S.aureus*) 及び *Streptococcus* 属 (*S.agalactiae*、*S.uberis*、*S.dysgalactiae*) 等のグラム陽性菌に対して強い抗菌活性を有することが確認されたことから、乳牛の乳房炎治療を目的とする動物専用の薬剤として開発が進められ、1993 年、米国において泌乳期乳牛の乳房炎治療薬として FDA の承認を得ており、EU においても 2001 年に承認されている。

日本国内では、「国外で使用される動物用医薬品に係る残留基準値設定の要請」を受け、2005 年に食品安全委員会でピルリマイシンの ADI (0.008 mg/kg 体重/日) が設定され、これに伴い残留基準値が設定されている。現在、国内においてはピルリマイシンを用いた動物用医薬品は使用されていない。

なお、ピルリマシンはヒトの医薬品としての使用歴はない。

II. 安全性に係る知見の概要

1. ヒトに対する安全性 (参照 3~8)

本製剤の主剤であるピルリマイシンは、上記のように国際的に使用されており、FDA で 0.01 mg/kg 体重/日 (1993 年)、EMA で 0.006mg/kg 体重/日 (1998 年)、JECFA で 0.008mg/kg 体重/日 (2004 年) の ADI が設定されている。わが国においては 2005 年に ADI (0.008mg/kg 体重/日) が設定されている。牛における残留性試験において、乳房内投与 20 日後の組織及び 60 時間後の乳汁中のピルリマイシン濃度は、ADI に基づき設定された残留基準値を十分下回っていた。

緩衝剤として使用されている無水クエン酸及びクエン酸ナトリウムは食品添加物及び医薬品添加物として使用されており、クエン酸及びクエン酸のカルシウム塩、カリウム塩及びナトリウム塩は JECFA において ADI を制限しない物質と評価されている。

2. 牛に対する安全性

(1) 泌乳牛を用いた反復投与試験 (参照 9)

泌乳牛 (30~106 ヶ月齢、3 頭/群) を用いて本製剤の 1 日 1 回 3 日間反復乳房内投与 (1 分房当たりピルリマイシンとして、0、常用量: 50 mg(力価)、3 倍量: 150 mg(力価)を 4 分房に投与) 試験が実施された。投与期間及び最終投与 14 日後までの計 17 日間、投与部位を含む一般状態の観察、体温、体重、飼料摂取量及び乳量の測定ならびに諸検査が実施されている。

試験期間中、死亡例は認められず、投与部位及び一般状態に変化は認められなかった。また、体重、飼料摂取量、乳質、血液学的及び血液生化学的所見に被験薬投与に起因すると考えられる変化は認められていない。3 倍量群において、最終投与 2 日後に乳量の有意な低値が認められたが、翌日には回復する一過性のもので、最終投与 1 日後の尿中に認められたケトン体の増加傾向も、血糖値が基準範囲内 (51 ± 2 mg/dL) で尿 pH の酸性化も認められなかった (7.5~8.5) ため、生物学的な意義はないと判断された。

以上より、本製剤は常用量 (ピルリマイシンとして 50 mg(力価)/kg) を泌乳牛の乳房内に投与する通常の使用条件において、安全性上問題は無いものと結論付けられている。

(2) 乳房炎を発症した泌乳期乳牛を用いた臨床試験 (参照 10)

1 分房で乳房炎を発症し、前搾り乳に凝固物が認められた泌乳牛 (320 頭) を用いた本製剤及び既承認同効品 (泌乳期用ジクロキサシリンジ: 川崎三鷹社製) の 1 日 1 回 2 日間乳房内投与 (ピルリマイシンとして 50 mg(力価)及びジクロキサシンナトリウムとして 200 mg(力価)) 試験が全国 24 ヶ所の動物診療施設で実施された。

その結果、本製剤投与群の 1 例において最終投与 3 ± 1 日後に第四胃の左方変位が見られたが、被験薬投与との因果関係は認められず、治験期間中、本製剤及び既承認同効薬の投与に起因すると考えられる有害事象は認められなかったとされている。

III. 食品健康影響評価

上記のように、本製剤の主剤であるピルリマイシンは、ヒトの医薬品としての使用歴はないが、国外では動物用医薬品として使用されている。外国評価機関等において ADI が設定され、食品安全委員会においても ADI (2005 年 3 月 10 日付府食第 257 号) の設定を行っている。提出された資料の範囲において、ADI の変更に係る新たな知見の報告はない。また、添加剤につ

いては、現在の使用状況、外国評価機関等における評価及び休薬期間を考慮すると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。

以上のことから、本製剤の主剤であるピルリマイシンの ADI (0.008 mg/kg 体重/日) を見直す必要性はないものと考えられる。また、本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り、これについては検討中である。

＜参照＞

- 1 ファイザー株式会社, ピルスー 動物用医薬品製造販売承認申請書 (未公表)
- 2 ファイザー株式会社, ピルスー 動物用医薬品製造販売承認申請書, 添付資料 起源または開発の経緯 (未公表)
- 3 FDA: Freedom of Information Summary, NADA 141-036, 1993
- 4 EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICAL PRODUCTS, PIRLIMYCIN, SUMMARY REPORT (1),1998
- 5 EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICAL PRODUCTS, PIRLIMYCIN, SUMMARY REPORT (2),2000
- 6 JECFA: WHO Technical Report Series, No.925,2004, p26-37
- 7 食品安全委員会 ; 動物用医薬品評価書 ピルリマイシンの食品健康影響評価について (府食 第 257 号) , 2005 年
- 8 JECFA: WHO Technical Report Series, No.539,1974, p35
- 9 ファイザー株式会社, ピルスー 動物用医薬品製造販売承認申請書, 添付資料 : PC-5140 の泌乳牛における安全性試験 (未公表)
- 10 ファイザー株式会社, ピルスー 動物用医薬品製造販売承認申請書, 添付資料 : 牛の乳房炎治療における PC-5140 の有効性および安全性 (未公表)