

(案)

動物用医薬品評価書

アセトアミノフェンを有効成分とする豚の経口投与
剤（アレンジャー１０、アレンジャー３０）

２０１０年２月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

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. 開発の経緯及び使用状況等	3
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	4
(1) 残留試験（豚・経口投与①）	4
(2) 残留試験（豚・経口投与②）	4
3. 豚に対する安全性	5
(1) 豚における安全性試験	5
(2) 臨床試験	5
III. 食品健康影響評価	6
・別紙1：検査値等略称	7
・参照	8
<別添> （案）動物用医薬品評価書 アセトアミノフェン	

〈審議の経緯〉

- 2009年 1月 30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（20消安第10174号）、関係書類の接受
厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0130001号）、関係書類の接受
- 2009年 2月 5日 第272回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2009年 2月 18日 第107回動物用医薬品専門調査会
- 2009年 11月 30日 第119回動物用医薬品専門調査会
- 2009年 12月 22日 第120回動物用医薬品専門調査会
- 2010年 2月 18日 第320回食品安全委員会（報告）

〈食品安全委員会委員名簿〉

（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〉

（2009年9月30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 能美 健彦
下位 香代子 山崎 浩史
津田 修治 吉田 緑
寺岡 宏樹

（2009年10月1日から）

三森 国敏 （座長）
寺本 昭二 （座長代理）
石川 さと子 能美 健彦
石川 整 舞田 正志
小川 久美子 松尾 三郎
寺岡 宏樹 山口 成夫
天間 恭介 山崎 浩史
頭金 正博 山手 丈至
中村 政幸 渡邊 敏明

I. 評価対象動物用医薬品の概要 (参照 1~3)

1. 主剤 (参照 1、2)

主剤はアセトアミノフェンである。アレンジャー10 及びアレンジャー30 のそれぞれの製剤 1 g 中にアセトアミノフェンが 100 及び 300 mg 含まれている。

2. 効能・効果 (参照 1、2)

効能・効果は豚の細菌性肺炎における解熱である。

3. 用法・用量 (参照 1、2)

豚体重 1 kg 当たりアセトアミノフェンとして 1 回量 15 mg を 1 日 1~2 回、1 日間飲水又は飼料に添加して投与する。

本評価結果に基づき、リスク管理機関において使用禁止期間が設定されることとなっている。¹

4. 添加剤等 (参照 1、2)

本製剤には、添加剤として界面活性剤、着色剤、賦形剤及び流動化剤が使用されている²。

5. 開発の経緯 (参照 3)

アセトアミノフェンは 1873 年に合成された非オピオイド系・非ピリン系の中枢性解熱鎮痛薬で、1893 年にヒト用医薬品として初めて使用された。

近年、豚の細菌性肺炎は継続的に発生し、家畜衛生上の問題となっている。従来の抗菌剤による治療においては、肺炎起因菌の抗菌剤に対する耐性化が問題となっており、また、通常は群ごとに管理される豚においては、一度肺炎が発生すると集団的治療を必要とされることが多い。現在、我が国では、豚用の解熱鎮痛消炎剤が対症療法的な使用を目的に承認されているが、いずれも注射剤で罹患豚群に対する薬剤投与に多大な労力を要し、さらに注射に伴う豚へのストレスから、畜産の生産性阻害が懸念される。これらのことから、臨床現場では抗菌剤の使用を極力回避して治癒を促し、かつ集団発生時に投薬が容易であり、また豚にストレスを与えない薬剤として、アセトアミノフェンを有効成分とし、飼料又は飲水添加で投与される本製剤が開発された。

アセトアミノフェン製剤は、ヒト用医薬品としては、治療量で胃に対する刺激及び興奮・眠気などの副作用、依存性等がないことから、日本をはじめ世界中で広く使用されている。動物用医薬品としては、2003 年に EU で豚用の解熱鎮痛剤として承認・販売されているが、日本では未承認である。

¹ 承認申請書では、豚について 3 日間とされている。

² 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。

II. 安全性に係る知見の概要

1. ヒトに対する安全性 (参照 4~8)

本製剤の主剤であるアセトアミノフェンは、ヒト用医薬品として日本をはじめ世界中で広く使用されている。アセトアミノフェンは現在 EMEA において ADI (0.05 mg/kg 体重/日) が設定されており、MRL を設定する必要のない物質とされている。

本製剤に使用されている添加剤のうち、流動化剤及び賦形剤は過去に動物用医薬品の添加剤として食品安全委員会にて評価されている。また、界面活性剤及び着色剤は日本における指定添加物であり、JECFA において ADI が設定されている。以上のことから、本製剤に含まれている添加剤は、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、ヒトの健康に影響を与えるものとは考えられない。

2. 残留試験

(1) 残留試験 (豚・経口投与①) (参照 9)

豚 (LWD 種、概ね 5 ヶ月齢、去勢雄、12 頭(最終投与 1、2 及び 3 日後の各時点において 4 頭)・1 頭/対照群) にアセトアミノフェン製剤を 6 時間間隔で 2 回、強制経口投与 (アセトアミノフェンとして 15 mg/kg 体重) し、経時的 (最終投与 1、2 及び 3 日後) に主要組織中濃度を LC/MS により調べた (定量限界 : 0.01 µg/g)。

アセトアミノフェンの各組織中濃度を表 1 に示した。

アセトアミノフェンの各組織中濃度は、最終投与 1 日後には全組織において 2/4~4/4 例に検出されたが、最終投与 2 及び 3 日後には全例が定量限界未満となった。なお、対照群は全試料で定量限界未満であった。

表 1 豚のアセトアミノフェン経口投与後における平均組織中濃度① n=4 (µg/g)

投与量	組織	最終投与後時間 (日)		
		1	2	3
15 mg/kg 体重	筋肉	0.04	<0.01	<0.01
	脂肪	<0.01~0.02	<0.01	<0.01
6 時間間隔で 2 回投与	肝臓	0.04	<0.01	<0.01
	腎臓	0.04	<0.01	<0.01
	小腸	<0.01~0.03	<0.01	<0.01

定量限界 : 0.01 µg/g

(2) 残留試験 (豚・経口投与②) (参照 10)

豚 (LWD 種、概ね 3 ヶ月齢、去勢雄、12 頭(最終投与 1、2 及び 3 日後の各時点において 4 頭)・1 頭/対照群) にアセトアミノフェン製剤を 6 時間間隔で 2 回、強制経口投与 (アセトアミノフェンとして 15 mg/kg 体重) し、経時的 (最終投与 1、2 及び 3 日後) に主要組織中濃度を LC/MS により調べた (定量限界 : 0.01 µg/g)。

アセトアミノフェンの各組織中濃度を表 2 に示した。

アセトアミノフェンの各組織中濃度は、最終投与 1 日後には全組織において 2/4~4/4

例に検出されたが、最終投与 2 及び 3 日後には全例が定量限界未満となった。なお、対照群は全試料が定量限界未満であった。

表 2 豚のアセトアミノフェン経口投与後における平均組織中濃度② n=4 (µg/g)

投与量	組織	最終投与後時間 (日)		
		1	2	3
15 mg/kg 体重	筋肉	0.05	<0.01	<0.01
	脂肪	<0.01~0.02	<0.01	<0.01
6 時間間隔で 2 回投与	肝臓	0.08	<0.01	<0.01
	腎臓	0.04	<0.01	<0.01
	小腸	0.03	<0.01	<0.01

定量限界 : 0.01 µg/g

3. 豚に対する安全性

(1) 豚における安全性試験 (参照 11)

豚 (LWD 種、3 ヶ月齢、去勢雄、3 頭/群) に本製剤の 1 日 2 回 (6 時間間隔)、3 日間経口投与 (アセトアミノフェンとして 0、15 (常用量) 及び 45 mg/kg 体重 (3 倍量)) 試験を実施し、投与期間及び最終投与後 14 日間にわたり一般状態、体温、体重、血液学及び血液生化学的検査について調べた。また、観察期間終了後には、全頭について剖検、臓器重量の測定及び肝臓³の病理組織学的検査を行った。

その結果、常用量群及び 3 倍量群ともにいずれの検査項目についても変化は認められなかった。

一般的にアセトアミノフェンは、アルブミン結合率が低く薬物が遊離の形で体内を循環すること、また薬物代謝酵素活性の相違から、幼若動物ほど薬物に対する反応性が大きいとされている。しかし、月齢別 4 グループ (離乳期、肥育期、非妊娠期及び妊娠期) の豚 (10 頭/群) 及び月齢別 6 グループ (1~6 ヶ月の各月齢) の豚 (LWD 種、雌雄、延べ 261 頭) の血液検査結果から血清中アルブミン量及び毒性中間体を解毒するグルタチオンペルオキシダーゼ活性に月齢による差は認められず、アルブミン量では性差も認められなかった。

以上より、本製剤を 3 ヶ月齢の豚に 1 日 2 回、3 日間経口投与しても、常用量及び 3 倍量群ともに本製剤投与に起因する変化は認められず、本製剤の安全性に問題はないと考えられた。

(2) 臨床試験 (参照 12)

4 県下 4 農場の豚 (計 373 頭) に表 3 のような内訳で本製剤を経口投与 (アセトアミノフェンとして 0 及び 15 mg/kg 体重/日) し、安全性について調べた。その結果、いずれの

³ アセトアミノフェンは一般的に肝臓毒性が知られているが、一般状態、体重増加、臨床病理学的検査においてアセトアミノフェンの臓器毒性を示唆する変化が認められなかったことから、肝臓のみの病理組織学的検査を行った。

投与群においても一般状態の異常及び有害事象は認められなかった。

表 3 アレンジャー30 臨床試験症例の構成

農場	週齢 (週)	被験動物数 (頭)						計
		飼料添加群		飲水添加群		無投薬対照群		
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	
農場 1	13	16	11	10	10	14	10	71
	13	13	11	10	14	10	14	72
農場 2	22	4	4	4	5	4	5	26
	22	4	5	3	6	5	4	27
農場 3	5	11	9	9	10	9	9	57
	12	5	6	3	8	4	7	33
農場 4	7	7	8	9	8	8	6	46
	7	6	8	7	11	5	4	41
計		66	62	55	72	59	59	373

Ⅲ. 食品健康影響評価

本製剤の主剤であるアセトアミノフェンは、国内外でヒト用医薬品として長年にわたり広く使用されてきている。動物用医薬品としては、EU で豚用の製剤が承認されており、EMEA において ADI (0.05 mg/kg 体重/日) が設定されている。日本では、動物用医薬品としての承認はされておらず、ADI も設定されていないことから、アセトアミノフェンの ADI の設定について、別添のとおり評価を実施した。その結果、本製剤の主剤であるアセトアミノフェンの ADI として 0.03 mg/kg 体重/日を採用することが適当であると考えられた。

また、本製剤に使用されている添加剤については、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の含有成分の摂取による健康影響は無視できると考えられる。

安全性試験及び臨床試験の結果からは、豚に対する安全性には問題がないと考えられる。

本製剤の残留試験では、最終投与 2 日後には各主要組織中濃度が定量限界 (0.01 µg/g) 未満となることが確認されている。

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と考えられる。

<別紙 1 : 検査値等略称>

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
EMEA	欧州医薬品庁
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LC/MS	液体クロマトグラフ質量分析計
MRL	最大残留基準値

<参照>

- 1 明治製菓株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 : アレンジャー10 (非公表)
- 2 明治製菓株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 : アレンジャー30 (非公表)
- 3 明治製菓株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 アレンジャー30 添付資料 : 概要書 (非公表)
- 4 EMEA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICAL PRODUCTS. “PARACETAMOL”, SUMMARY REPORT, 1999
- 5 食品安全委員会. 食品健康影響評価の通知について (平成 19 年 11 月 29 日付け 府食第 1170 号) : 動物用医薬品評価書 シロマジンを有効成分とする鶏の飼料添加剤(ラーバデックス 1%) の食品健康影響評価について, 2007 年
- 6 食品安全委員会. 食品健康影響評価の通知について (平成 20 年 3 月 11 日付け 府食第 619 号) : 動物用医薬品評価書 トリレオウイルス感染症生ワクチン(ノビリス Reo 1133) の食品健康影響評価について, 2008 年
- 7 JECFA. “Food colours”, Evaluation of certain food additives and contaminants, 1982, p.21-24, WHO Technical Report Series 683
- 8 JECFA. “Sucrose esters of fatty acids and sucroglycerides”, Evaluation of certain food additives and contaminants, 1999, p.16-17, WHO Technical Report Series 884
- 9 明治製菓株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 アレンジャー30 添付資料 : 15. 残留性に関する資料 15-① (非公表)
- 10 明治製菓株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 アレンジャー30 添付資料 : 15. 残留性に関する資料 15-② (非公表)
- 11 明治製菓株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 アレンジャー30 添付資料 : 9. 安全性に関する資料 (非公表)
- 12 明治製菓株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 アレンジャー30 添付資料 : 14. 臨床試験に関する資料 (非公表)