

(案)

動物用医薬品評価書

トルトラズリルを有効成分とする牛及び豚の強制経口投与剤（牛用バイコックス、豚用バイコックス）

2008年4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	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. 牛に対する安全性	4
(1) 子牛における安全性試験	4
(2) 牛の安全性に関する臨床試験	5
3. 豚に対する安全性	5
(1) 子豚における安全性試験	5
(2) 豚の安全性に関する臨床試験	6
III. 食品健康影響評価	6
・参照	8

〈審議の経緯〉

2008年 3月 11日 農林水産大臣より製造販売承認に係る食品健康影響評価について
要請（19 消安第 14362 号）、関係書類の接受
2008年 3月 13日 第 230 回食品安全委員会（要請事項説明）
2008年 3月 25日 第 91 回動物用医薬品専門調査会
2008年 4月 17日 第 234 回食品安全委員会（報告）

〈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 1~3)

1. 主剤 (参照 1)

主剤はトルトラズリルである。

2. 効能・効果 (参照 1,2)

牛用バイコックスの効能・効果は、牛の *Eimeria* 属原虫によるコクシジウム病の発症防止である。

豚用バイコックスの効能・効果は、豚の *Isospora suis* によるコクシジウム病の発症防止である。

3. 用法・用量 (参照 1,2)

牛用バイコックスは、牛（3ヶ月齢を超える牛を除く）に体重 1 kg 当たりトルトラズリルとして 15 mg（製剤 0.3 mL）を単回経口投与する。

豚用バイコックスは、豚（7日齢を超える豚を除く）に体重 1 kg 当たりトルトラズリルとして 20 mg（製剤 0.4 mL）を単回経口投与する。

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)

本製剤中には、主剤のトルトラズリル以外に、凍結防止剤、pH 調整剤、懸濁化剤、界面活性剤、保存剤、消泡剤及び懸濁基剤が使用されている。

5. 開発の経緯 (参照 3)

トルトラズリルは、1970年にドイツで合成されたトリアジン誘導体の一つである。トルトラズリルは抗コクシジウム作用が認められ、毒性学的な基礎試験において問題となる所見は得られなかったことから動物用医薬品として開発された。トルトラズリルを有効成分とする動物用医薬品は1985年に鶏用2.5%液がメキシコで承認取得され、2005年の時点でヨーロッパ及び中南米など47カ国で承認され販売されている。豚用5%懸濁液は1998年にオーストラリアで承認され、2006年の時点でヨーロッパ及び中南米など39カ国で承認され販売されている。牛用5%懸濁液は2006年にデンマーク及びニュージーランドの2カ国で承認され、今後EUでの承認はヨーロッパ相互認証制度により25カ国となる予定である。EMEAでは1999年に豚、2004年に牛の残留基準を設定している。(参照4~7: EMEA(2)1999、EMEA(4)2004)

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、2007年に食品安全委員会でトルトラズリルのADI 0.01 mg/kg

¹ 承認申請書では、牛については59日間、豚については57日間は食用に供する目的で出荷等行わないことと設定されている。

体重/日（2007年5月10日付 府食第460号）が設定され、これに伴い残留基準値が設定されている。今般、動物用医薬品として国内で使用するため本製剤の製造販売承認が申請されたことから、本製剤について食品健康影響評価が依頼された。（参照8）

なお、トルトラズリル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4~8）

本製剤の主剤であるトルトラズリルは、上記のように国際的に使用されており、EMAで0.002 mg/kg 体重/日（1998年）のADIが設定されている。わが国においては2007年にADI（0.01 mg/kg 体重/日）が設定されている。（参照4~8）今般、本製剤の製造販売承認の申請に伴い厚生労働省からトルトラズリルの残留基準の設定に係る食品健康影響評価について要請され、食品健康影響評価が実施されたがADIは変更されていない。

凍結防止剤は、食品添加物としても使用されており、過去に食品安全委員会で評価した製剤の溶剤としても使用されている。その他の添加剤等についても、食品添加物あるいは医薬品添加物として使用されているものである。以上のことから本製剤に含まれている添加剤は、物質の使用状況、既存の毒性評価及び接種量を考慮すると、ヒトの健康に影響を与えるものとは考えられない。

2. 牛に対する安全性

（1）子牛における安全性試験（参照9, 10）

子牛（3ヶ月齢、雌雄、10頭/群）を用いて本製剤の単回経口投与（トルトラズリルとして、0、常用量：15、3倍量：45 mg/kg 体重）試験が実施された。一般状態の観察、体重、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、病理学検査が実施されている。

一般状態の観察では、投与に起因する臨床所見は認められなかった。また、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、増体量の測定、病理検査、組織学的検査に被験物質投与に起因すると考えられる変化は認められていないとされている。なお、常用量及び3倍量投与群で認められた血清ビリルビン濃度の一過性の上昇は、投与との関係を完全に除外することはできないが、常用量群については、投与前の検査値の範囲内であったことから、毒性学的意義はないと考えられた。（参照9）

ホルスタイン種子牛（26~29日齢、去勢雄、3頭/群）を用いて本製剤の1日1回3日間反復強制経口投与（トルトラズリルとして、0、常用量：15、3倍量：45 mg/kg 体重/日）試験が実施された。観察期間は第1回投与前日から第3回投与後28日間の計31日とし、一般状態の観察、体温、体重、

飼料摂取量、血液学的検査、血液生化学的検査、病理学検査が実施されている。

一般状態の観察、体温、血液学検査、剖検、器官重量では、投与に起因する臨床所見は認められなかったが、投与群では血清総ビリルビン及び総コレステロールについては用量依存的な高値が認められた。また、3倍量投与群では、体重増加抑制、飼料摂取量の低値、血清クレアチニン及び尿素窒素の有意な高値が認められた。

しかしながら、血液生化学的変化、飼料摂取量の低値、体重増加抑制は最終投与後1ヶ月以内に概ね回復し、一般状態、体温及び血液学検査所見に変化が認められていないことからいずれも一過性の軽度の変化と考えられ、安全性に問題はないものと結論づけられている。(参照 10)

(2) 牛の安全性に関する臨床試験 (参照 11)

雑種及びホルスタイン種の牛(0~3ヶ月齢、84頭/群、4農場)を用いて本製剤の単回強制経口投与(トルトラズリルとして、0、15 mg/kg 体重/日)試験が実施され、被験薬投与後6週間まで臨床症状が観察されている。

治験期間中に投与群において2頭が死亡したが、いずれも肺炎が原因と判断され、投与に起因する影響と認められなかった。また、対照群及び投与群でみられた有害事象のほとんどが呼吸器疾患及びそれに伴うと考えられる症状であったが、発現頻度に群間で有意差は認められず、投与に起因する影響は認められなかった。

3. 豚に対する安全性

(1) 子豚における安全性試験 (参照 12, 13)

John Simens Reimes-Zuchtung 種子豚(7日齢、雌雄、12~15頭/群)を用いて本製剤の単回経口投与(トルトラズリルとして、0、常用量:20、3倍量:60、5倍量:100 mg/kg 体重)試験及び1日1回2日間反復経口投与(1.5倍量:30 mg/kg 体重/日)試験が実施された。一般状態の観察、体重、飼料摂取量、血液学的検査、血液生化学的検査、病理学検査が実施されている。

一般状態の観察及び体重では、投与に起因する臨床所見は認められなかった。

血液学的検査及び血液生化学的検査においては一部に対照群との間に統計学的有意差が認められる所見があったが、いずれも正常範囲内であった。

病理学的検査では、投与に起因する影響とは認められなかった。

病理組織学的検査では、投与群46頭中11頭で尿細管遠位部の上皮の軽度の空胞化が認められたが、追加試験を実施した結果、尿細管遠位部の空胞化は確認できず、単発的な空胞化は可逆的であると判断している。

以上のことから被験物質は治療的に用いた場合に十分な忍容性を示すと

評価されている。(参照 12)

LWD 系子豚 (3 日齢、6 頭/群) を用いて本製剤の 1 日 1 回 3 日間反復経口投与 (トルトラズリルとして、0、常用量: 20、3 倍量: 60 mg/kg 体重/日) 試験が実施された。観察期間は第 1 回投与日から第 3 回投与後 28 日間の 31 日間とし、一般状態の観察、体温及び体重の測定、血液学的検査、血液生化学的検査、病理学検査が実施された。

一般状態の観察、体温、体重、剖検、器官重量、肝臓、腎臓及び脾臓の病理組織学検査では、投与に起因する臨床所見は認められなかった。

血液学的検査では、20 mg/kg 体重/日投与群で MCV の低値、60 mg/kg 体重/日投与群の第 3 回投与 1 日後で血色素量、Ht、血小板数の高値が認められた。

血液生化学的検査では、20 mg/kg 体重/日以上投与群でクレアチニンの高値、60 mg/kg 体重/日投与群で総コレステロール、尿素窒素及び総ビリルビンの高値が認められたが、投与 7 日後の検査以降の検査では概ね回復し、いずれも軽微な変化であった。

病理学検査及び病理組織学的検査では、投与に起因すると思われる影響は認められなかった。

血液学的検査及び血液生化学的検査において腎臓及び肝臓機能に対する影響を示唆する所見が認められたが、投与 7 日後の検査以降の検査では概ね回復し、いずれも軽微な変化であり、一般状態、体温、体重増加及び病理学検査所見に変化が認められなかったことから、安全性に問題はないものと結論された。(参照 13)

(2) 豚の安全性に関する臨床試験 (参照 14)

豚 (76~77 頭/群、3 農場) を用いて本製剤の単回強制経口投与 (トルトラズリルとして、0、20 mg/kg 体重/日) 試験が実施され、被験薬投与後 6 週間まで臨床症状が観察されている。

治験期間中に投与群において 2 頭が死亡したが、1 例は母豚による圧死、1 例は授乳不足による衰弱が原因と考えられ、投与に起因する影響と認められなかった。有害事象の発現頻度に群間で有意差は認められず、投与に起因する影響は認められなかった。

III. 食品健康影響評価

上記のように、本製剤の主剤であるトルトラズリルは、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おり、食品安全委員会において 0.01 mg/kg 体重/日の ADI が設定されている。また、添加剤については、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。

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。

<参照>

- 1 バイエル薬品株式会社，動物用医薬品の製造販売承認に係る食品健康影響評価に関する資料（トルトラズリルを有効成分とする牛の経口投与剤（牛用バイコックス）及び豚の経口投与剤（豚用バイコックス））：動物用医薬品製造販売承認申請書 牛用バイコックス（未公表）
- 2 バイエル薬品株式会社，動物用医薬品の製造販売承認に係る食品健康影響評価に関する資料（トルトラズリルを有効成分とする牛の経口投与剤（牛用バイコックス）及び豚の経口投与剤（豚用バイコックス））：動物用医薬品製造販売承認申請書 豚用バイコックス（未公表）
- 3 バイエル薬品株式会社，動物用医薬品の製造販売承認に係る食品健康影響評価に関する資料（トルトラズリルを有効成分とする牛の経口投与剤（牛用バイコックス）及び豚の経口投与剤（豚用バイコックス））添付資料：概要書 I．起源又は発見（開発）の経緯、外国での使用状況等に関する資料（未公表）
- 4 EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICAL PRODUCTS, TOLTRAZURIL, SUMMARY REPORT (1),1998
- 5 EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICAL PRODUCTS, TOLTRAZURIL(Extension to pigs), SUMMARY REPORT (2),1999
- 6 EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICAL PRODUCTS, TOLTRAZURIL(Extension to pigs), SUMMARY REPORT (3),2000
- 7 EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICAL PRODUCTS, TOLTRAZURIL(Extension to cattle), SUMMARY REPORT (4),2004
- 8 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（府食第 460 号）；動物用医薬品評価書 トルトラズリルの食品健康影響評価について，2007 年
- 9 バイエル薬品株式会社，動物用医薬品の製造販売承認に係る食品健康影響評価に関する資料（トルトラズリルを有効成分とする牛の経口投与剤（牛用バイコックス）及び豚の経口投与剤（豚用バイコックス））添付資料：IX.1 子牛におけるトルトラズリル 5%懸濁液経口投与後の対象動物の安全性に関する試験【ID 29971】（未公表）
- 10 バイエル薬品株式会社，動物用医薬品の製造販売承認に係る食品健康影響評価に関する資料（トルトラズリルを有効成分とする牛の経口投与剤（牛用バイコックス）及び豚の経口投与剤（豚用バイコックス））添付資料：IX.2 PNR140/1348 の子牛における安全性試験（未公表）
- 11 バイエル薬品株式会社，動物用医薬品の製造販売承認に係る食品健康影響評価に関する資料（トルトラズリルを有効成分とする牛の経口投与剤（牛用バイコックス）及び豚の経口投与剤（豚用バイコックス））添付資料：XIV.1 PNR140/1348 の牛コクシジウム病に対する有効性及び安全性に関する臨床試験（未公表）

- 12 バイエル薬品株式会社，動物用医薬品の製造販売承認に係る食品健康影響評価に関する資料（トルトラズリルを有効成分とする牛の経口投与剤（牛用バイコックス）及び豚の経口投与剤（豚用バイコックス））添付資料：IX.3 子豚における Baycox vet.（5%懸濁液）の忍容性【ID 17924】（未公表）
- 13 バイエル薬品株式会社，動物用医薬品の製造販売承認に係る食品健康影響評価に関する資料（トルトラズリルを有効成分とする牛の経口投与剤（牛用バイコックス）及び豚の経口投与剤（豚用バイコックス））添付資料：IX.4 PNR140/1348 の子豚における安全性試験（未公表）
- 14 バイエル薬品株式会社，動物用医薬品の製造販売承認に係る食品健康影響評価に関する資料（トルトラズリルを有効成分とする牛の経口投与剤（牛用バイコックス）及び豚の経口投与剤（豚用バイコックス））添付資料：XIV.2 PNR140/1348 の豚コクシジウム病に対する有効性及び安全性に関する臨床試験（未公表）