

(案)

動物用医薬品評価書

硫酸セフキノムを有効成分とする牛の注射剤（コバクタン／セファガード）の再審査に係る食品健康影響評価について

2008年10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. 再審査における安全性に係る知見の概要	3
1. ヒトに対する安全性	3
2. 安全性に関する研究報告	4
3. 承認後の副作用報告	4
III. 再審査に係る食品健康影響評価	4
・ 参照	6
(別添) (案) 動物用医薬品評価書 セフキノム	

〈審議の経緯〉

- 2008年 1月 11日 農林水産大臣より硫酸セフキノムを有効成分とする牛の注射剤
(コバクタン/セファガード) の再審査に係る食品健康影響評価
について要請 (19 消安第 12021 号)
- 2008年 1月 15日 関係書類の接受
- 2008年 1月 17日 第 222 回食品安全委員会 (要請事項説明)
- 2008年 6月 25日 第 95 回動物用医薬品専門調査会
- 2008年 10月 30日 第 260 回食品安全委員会 (報告)

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2008年4月1日から)

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（コバクタン及びセファガードは名称のみが異なる同一製剤（一物多名称）である。）

1. 主剤（参照 1、2）

主剤は硫酸セフキノムである。本製剤 1 mL 中に硫酸セフキノムが 25 mg（力価）含まれる。

2. 効能・効果（参照 1、2）

有効菌種は、マンヘミア（パスツレラ）ヘモリティカ（*Mannheimia (Pasteurella) haemolytica*）及びパスツレラ ムルトシダ（*Pasteurella multocida*）で適応症は牛の肺炎である。

3. 用法・用量（参照 1~3）

牛に、1日1回体重 1 kg 当たり本製剤を 0.04 mL（硫酸セフキノムとして 1 mg(力価)）を 3~5 日間筋肉内に注射する。本製剤使用後、牛について 7 日間、牛乳について 36 時間は食用に供する目的で出荷等を行わないこととされている。

4. 添加剤等（参照 1、2）

本製剤 1 mL 中に懸濁化剤としてオレイン酸エチル(適量)が使用されている。

5. 開発の経緯及び使用状況等（参照 4、5）

硫酸セフキノムはセフェム系抗生物質で、*M.haemolytica* 及び *P.multocida* による牛肺炎の治療剤としてドイツで開発された。その後、海外では、牛の趾間腐爛及び大腸菌性急性乳房炎あるいは子牛の大腸菌敗血症の治療剤として効能拡大が行われた。また、豚にも効能拡大されており、セフキノム感受性菌による豚呼吸器感染症及び MMA（乳房炎-子宮炎-無乳症症候群）に使用され、EU 諸国をはじめ世界約 60 カ国で承認されている。

なお、わが国では、コバクタンとして 2000 年 11 月、セファガードとして 2001 年 6 月に動物用医薬品として輸入承認を受けた後、所定（6 年間¹）の期間が経過したため再審査申請（2007 年 2 月）が行われたものである。

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 6~11）

本製剤の主剤である硫酸セフキノムは動物用医薬品として牛に使用されている。別添に示した硫酸セフキノムの牛及び乳汁中残留試験において、常用量及び 2 倍量投与の全例で牛では最終投与 6 日後、乳汁では最終投与 24 時間後に検出限界（0.02 µg(力価)/kg）未満になることが確認されている。現在 EMEA に

¹ 硫酸セフキノムを有効成分とする動物用医薬品は承認されていなかったため、新医薬品として再審査期間は 6 年とされた。

において ADI (0.0038 mg/kg 体重/日) が設定されているが、JECFA、FDA においては ADI 及び MRL は設定されていない。また、日本においてはポジティブリスト制度導入に伴うセフキノムの残留基準²が設定されているが、ADI は設定されていない。

懸濁化剤として使用されているオレイン酸エチルは、医薬品添加物及び食品添加物として使用されており、過去に動物用医薬品の添加剤として評価されている。以上のことから本製剤に含まれている添加剤は、当該物質の使用状況、これまでの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. 安全性に関する研究報告 (参照 4、12)

1993 年 11 月から 2006 年 7 月末までに、JSTPlus を含むデータベース検索の結果、ヒトへの安全性に関連して残留性に関する報告例はない。また、硫酸セフキノムの牛に対する安全性の報告は 8 件認められているが、いずれも本製剤単独あるいは他製剤併用による牛肺炎の治療症例報告で、副作用は認められず、安全性を否定する研究報告ではなかったとされている。

3. 承認後の副作用報告 (参照 4、12)

牛に対する安全性について、調査期間中に計 30 施設 (826 頭) の調査が実施され、注射部位の腫脹 (36 頭 : 4.4 %)、下痢 (1 頭 : 0.1 %)、死亡 (2 頭 : 0.2 %) が認められた。注射部位腫脹は使用上の注意として記載されている既知の症状で、特定の施設に多発していることから同施設における技術的な特異性があった可能性が高いと考えられた。いずれも治療は行われずに回復した。1 頭にのみ認められた下痢は 2 回目投与後だけにみられたが、程度は軽く特に処置されることなく回復しており、本製剤投与との因果関係はないものと考えられた。また、死亡した 2 頭は、それぞれ肺気腫及び肺膿瘍の悪化が原因で本製剤の投与に起因するものではないと考えられた。

Ⅲ. 再審査に係る食品健康影響評価

上記のように、提出された資料の範囲において、承認時から再審査申請までの調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。本製剤の主剤である硫酸セフキノムは動物用医薬品として牛に使用されており、現在のところ、セフキノムの ADI は EMEA において設定されているが、JECFA、FDA 及び日本においては ADI の設定されていない。このことから、今回、セフキノムの 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、セフキノムの ADI は 0.0014 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、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。

² 平成 17 年厚生労働省告示第 499 号によって新たに定められた残留基準

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	米国食品医薬品局
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
MRL	最大残留基準値

<参照>

- 1 川崎三鷹製薬株式会社. コバクタン 再審査申請書 (未公表)
- 2 川崎三鷹製薬株式会社. セファガード 再審査申請書 (未公表)
- 3 川崎三鷹製薬株式会社. コバクタン、セファガード 再審査申請書 ; 添付資料 参考資料 再審査申請時の添付文書
- 4 川崎三鷹製薬株式会社. コバクタン、セファガード 再審査申請書 ; 添付資料 概要
- 5 川崎三鷹製薬株式会社. コバクタン、セファガード 再審査申請書 ; 添付資料 外国における承認状況等に関する資料
- 6 EMEA COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS. CEFQUINOME, SUMMARY REPORT, 1995
- 7 EMEA COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS. CEFQUINOME(extension to pigs), SUMMARY REPORT(1), 1998
- 8 EMEA COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS. CEFQUINOME(Extension to pigs), SUMMARY REPORT(2), 1999
- 9 EMEA COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS. CEFQUINOME(Extension to horses), SUMMARY REPORT(3), 2003
- 10 (財)日本食品化学研究振興財団. 食品に残留する農薬、動物用医薬品及び飼料添加物の限量一覧表
<http://m5.ws001.squarestart.ne.jp/zaidan/search.html>
- 11 食品安全委員会. 16 消安第31号に係る食品健康影響評価の結果の通知について, (別添) 豚ボルデテラ感染症精製 (アフィニティークロマトグラフィー部分精製)・豚パスツレラ症混合 (油性アジュバント加) 不活化ワクチン (スワイバック AR コンポ2) の食品健康影響評価について, 2004年
- 12 川崎三鷹製薬株式会社. コバクタン、セファガード 再審査申請書 ; 添付資料 効能、効果または性能及び安全性についての調査資料