

# 資料 4

## 動物用医薬品専門調査会における審議状況について

### 1. 審議状況

農林水産省から食品安全委員会に意見を求められた動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価（平成 16 年 12 月 3 日付 16 消安第 6970 号 及び 平成 17 年 3 月 11 日付 16 消安第 9969 号）のうち、別紙の 2 項目について平成 17 年 3 月 24 日に開催された第 24 回動物用医薬品専門調査会（座長：三森国敏）において、審議結果（案）がとりまとめられた。

また、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. 動物用医薬品の再審査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

第 24 回動物用医薬品専門調査会における審議結果（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 17 年 3 月 31 日（木）開催の食品安全委員会（第 88 回会合）終了後、平成 17 年 4 月 27 日（水）までの 4 週間。

#### 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、動物用医薬品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。

(別紙)

- 1 . リン酸チルミコシンを有効成分とする製造用原体 (リン酸チルミコシン 20% (原薬)及び豚の飼料添加剤(動物用プルモチルプレミックス - 20、同 - 50、同 - 100)
- 2 . 鶏の産卵低下症候群 -1976(油性アジュバント加)不活化ワクチン(オイルバックス EDS-76、EDS-76 オイルワクチン-C 及び日生研 EDS 不活化オイルワクチン)

(別添 1)

## リン酸チルミコシンを有効成分とする製造用原体(リン酸チルミコシン20%(原薬)及び豚の飼料添加剤(動物用プルモチルプレミックス - 20、同 - 50、同 - 100)の再審査について(案)

### 1. 動物用プルモチルプレミックスについて<sup>(1),(2),(3),(4)</sup>

リン酸チルミコシン20%(原薬)、動物用プルモチルプレミックス - 20、同 - 50、同 - 100についてはいずれも平成6年11月11日に農林水産大臣より動物用医薬品として承認を受けた後、所定の期間(6年間)が経過したため再審査申請が行われた。製剤の内容については次の通りである。

#### 主剤

主剤はリン酸チルミコシンである。

#### 効能・効果

適応症はいずれも豚の肺炎である。適応菌種はアクチノバチルス・ブルロニューモニエ(*Actinobacillus pleuropneumoniae*)、マイコプラズマ・ハイオニューモニエ(*Mycoplasma hyopneumoniae*)、パスツレラ・ムルトシダ(*Pasteurella multocida*)である。

#### 用法・用量

いずれも、飼料1t当たりリン酸チルミコシンとして50~200g(力価)の量を均一に混ぜて7日間経口投与する。休薬期間は21日間である。

#### その他

その他、薬理作用があると考えられる成分は含まれていない。

### 2. 再審査における安全性に関する知見等について

#### (1) ヒトに対する安全性について

動物用プルモチルプレミックスについては、上記の通り国内では豚の肺炎を対象に使用されている他、牛に対しても経口あるいは皮下注射で使用されている。また、欧州、米国、オーストラリア、アジア、アフリカにおいても広く使用されている。主剤であるチルミコシンについては、平成12年に厚生労働省において40 $\mu$ g/kg体重/日<sup>(5)</sup>のADIが設定されている。なお、諸外国では、JECFAで40 $\mu$ g/kg体重/日<sup>(6)</sup>、EMEAで4 $\mu$ g/kg体重/日<sup>(7)</sup>、FDAで40 $\mu$ g/kg体重/日<sup>(8)</sup>、のADIが設定されている。日本をはじめ、JECFA、FDAの評価においてADIの根拠となった試験はイヌの12ヶ月慢性毒性試験である。一方、EMEAは無菌ラットの *in vivo* 試験系を用いたヒト糞便懸濁液中の細菌叢に対する微生物学的影響をとっている。ただし、日本及びJECFAでは、この試験について評価を行った上で、影響は認められないと評価しており、新しい知見ではない。

#### (2) 安全性に関する研究報告について<sup>(9)</sup>

調査期間中のMedline、TOXLINEを含むデータベース検索の結果、ADI、残留、分析、血液生化学に関する報告等が複数報告されているが、いずれも現在のADIに影響するものではなかった。

#### (3) 承認後の副作用報告について<sup>(9)</sup>

対象動物に対する安全性については、調査期間中に豚280頭の調査が実施され、いずれも対象動物に対する新たな副作用は認められなかったとされている。

### 3. 再審査に係る評価について

本製剤の主剤であるチルミコシンについては、既に日本においてADI、MRLが設定されている。承認時から再審査調査期間中に安全性に係る新たな副作用報告、安全性を否定する研究報告は認められておらず、提出された資料の範囲において、当製剤に関する安全性に係る新

たな知見の報告は認められないと考えられ、これを見直す必要性はないと考えられる。

ただし、本剤はマクロライド系抗生物質であるので、薬剤耐性菌を介した影響については今後別途検討されるべきである。

< 出 典 >

- (1) リン酸チルミコシン20% 再審査申請書(未公表)
- (2) 動物用プルモチルプレミックス-20 再審査申請書(未公表)
- (3) 動物用プルモチルプレミックス-50 再審査申請書(未公表)
- (4) 動物用プルモチルプレミックス-100 再審査申請書(未公表)
- (5) 畜水産食品中に残留する動物用医薬品の基準設定に関する食品衛生調査会乳肉水産食品・毒性合同部会報告(チルミコシン);平成12年5月31日付 食調第46号
- (6) WHO Food Additives Series 38 TILMICOSIN
- (7) TILMICOSIN SUMMARY REPORT(1) ;EMEA
- (8) NADA 141-064 ;FDA
- (9) 動物用プルモチル再審査申請書添付資料: 効能又は効果及び安全性についての調査資料(未公表)

(別添 2)

## 鶏の産卵低下症候群-1976(油性アジュバント加)不活化ワクチン(オイルボックスEDS-76、EDS-76オイルワクチン-C及び日生研EDS不活化オイルワクチン)に係る再審査について(案)

### 1. 鶏の産卵低下症候群-1976(油性アジュバント加)不活化ワクチンについて<sup>(1), (2), (3)</sup>

鶏の産卵低下症候群-1976(Egg Drop Syndrome-1976, EDS-1976)は1976年にオランダで初めて報告されたことに因んで命名された、群アデノウイルスによる鶏の疾病である。オイルボックスEDS-76、EDS-76オイルワクチン-C及び日生研EDS不活化オイルワクチンはいずれも不活化ワクチンで、オイルボックスEDS-76については平成8年11月12日、EDS-76オイルワクチン-Cについては平成10年8月19日、日生研EDS不活化オイルワクチンについては平成14年10月3日に農林水産大臣より動物用医薬品として承認を受けている。これらは同等性が認められているため、オイルボックスEDS-76についての所定の期間(6年間)経過にあわせて再審査申請が行われた。製剤の内容については次の通りである。

#### 主剤

主剤は国内(オイルボックスEDS-76、日生研EDS不活化オイルワクチン)あるいは国外(EDS-76オイルワクチン-C)で分離されたEDS-1976ウイルス株を原株とし、これを培養したウイルス浮遊液をホルムアルデヒドで不活化したものである。

#### 効能・効果

効能・効果はEDS-1976の予防である。

#### 用法・用量

5週齢鶏の頸部中央部の皮下に0.25mL(オイルボックスEDS-76)、50日齢以上の鶏(肉用鶏を除く)の脚部筋肉内に0.5mL(EDS-76オイルワクチン-C)あるいは35日齢以上の種鶏または採卵鶏の脚部筋肉内に0.25mL(日生研EDS不活化オイルワクチン)を注射して使用される。

#### アジュバント

アジュバントとして軽質流動パラフィン<sup>\*</sup>を122.5mL<sup>\*</sup>(61μL/羽; 日生研EDS不活化オイルワクチン)、353.6mL<sup>\*</sup>(354μL/羽; EDS-76オイルワクチン-C)、360mL<sup>\*</sup>(180μL/羽; オイルボックスEDS-76)が添加されている。乳化剤としてソルビタンセスキオレエート及びポリソルベート80(オイルボックスEDS-76、EDS-76オイルワクチン-C)、オクタデセン酸無水マンニトールエーテル(AMOE; 日生研EDS不活化オイルワクチン)が使用されている。

#### その他

不活化剤として使用されたホルムアルデヒド0.25mL<sup>\*</sup>(0.25μL/羽; EDS-76オイルワクチン-C)、1mL<sup>\*</sup>(0.5μL/羽; オイルボックスEDS-76、日生研EDS不活化オイルワクチン)が含有される可能性がある。また、EDS-76オイルワクチン-Cには保存剤としてチメロサル 12.5mg<sup>\*</sup>(12.5μg/羽)が含有されている。

## 2. 再審査における安全性に関する知見等について

### (1) ヒトに対する安全性について

これらワクチンに含有される主剤は不活化されており、感染力を有していない。

アジュバントとして使用されている流動パラフィン、不活化剤あるいは保存剤として使用されているホルムアルデヒド、チメロサル、乳化剤として使用されているポリソルベート80とも、過去に動物用医薬品専門調査会において、適切に使用される限りにおいて、食品を通じてヒトの

<sup>\*</sup> 製剤 500mL あたり

健康に影響を与える可能性は無視できると評価されている<sup>(4),(5),(6)</sup>。また、乳化剤として用いられているソルビタンセスキオレート、AMOЕについては、いずれもEMEAにおいてMRLの設定は不要とする物質に分類されている<sup>(7)</sup>。

## (2) 安全性に関する研究報告について<sup>(8),(9),(10)</sup>

承認後6年間の調査期間中もしくは再審査申請から直近(平成16年)までの期間中に実施された、Medlineを含むデータベース検索の結果、安全性を否定する研究報告は得られなかったとされている。

## (3) 承認後の副作用報告について<sup>(8),(9),(10)</sup>

鶏に対する安全性については、承認時及び調査期間中あわせてそれぞれ150,009羽、82,554羽、1835羽<sup>\*\*</sup>についての使用成績調査、さらには副作用の情報収集が実施され、特に異常は認められなかったと報告されている。

## 3. 再審査に係る評価について

上記のように、承認時から再審査調査期間中に安全性に係る新たな副作用報告、安全性を否定する研究報告は認められておらず、提出された資料の範囲において、当生物学的製剤に関する安全性に係る新たな知見の報告は認められないと考えられる。

### < 出典 >

- (1) オイルボックスEDS-76 再審査申請書(未公表)
- (2) EDS-76 オイルワクチン-C 再審査申請書(未公表)
- (3) 日生研EDS不活化オイルワクチン 再審査申請書(未公表)
- (4) 牛用マンヘミア・ヘモリチカ1型菌不活化ワクチン(リスポバル)の食品健康影響評価について;  
(平成16年2月26日 府食229号)
- (5) ぶり用イリドウイルス感染症・ぶりピブリオ病・ $\alpha$  溶血性レンサ球菌症混合不活化ワクチンの食品健康影響評価について;(平成16年2月26日 府食230号)
- (6) 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コンボ2)の食品健康影響評価について;  
(平成16年6月17日 府食668号)
- (7) Annex of Council Regulation (EEC) No 2377/90
- (8) オイルボックスEDS-76 再審査申請書添付資料: 効能又は効果及び安全性についての調査資料(未公表)
- (9) EDS-76オイルワクチン-C 再審査申請書添付資料: 効能又は効果及び安全性についての調査資料(未公表)
- (10) 日生研EDS不活化オイルワクチン 再審査申請書添付資料: 効能又は効果及び安全性についての調査資料(未公表)

<sup>\*\*</sup> 承認時までの調査のみ