



府食第1203号
平成17年12月21日

食品安全委員会
委員長 寺田 雅昭 殿

動物用医薬品専門調査会
座長 三森 国敏

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

平成17年8月5日付け17消安第4663号をもって、農林水産大臣から食品安全委員会委員長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のうちの下記の1項目について当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

記

チルミコシンを有効成分とする製剤原料(チルミコシン)、牛の注射剤(ミコチル300注射液)

(別添)

動物用医薬品評価書

チルミコシンを有効成分とする製剤原料(チルミコシン)、
牛の注射剤(ミコチル 300 注射液)の再審査に係る食品健
康影響評価について

2005年12月

食品安全委員会 動物用医薬品専門調査会

〈審議の経緯〉

平成17年 8月 5日	農林水産大臣から食品健康影響評価について要請、関係書類の接受
平成17年 8月25日	第108回食品安全委員会（要望事項説明）
平成17年 8月29日	第32回動物用医薬品専門調査会
平成17年11月 9日	第39回動物用医薬品専門調査会
平成17年11月17日	第120回食品安全委員会（報告）
平成17年11月17日－12月14日	国民からの意見情報の募集
平成17年12月21日	動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長に報告

〈食品安全委員会委員〉

委員長	寺田 雅昭
委員長代理	寺尾 允男
	小泉 直子
	坂本 元子
	中村 靖彦
	本間 清一
	見上 彪

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員〉

H17. 9. 30まで

座 長	三森 国敏	
座長代理	井上 松久	
	青木 宙	津田 洋幸
	明石 博臣	寺本 昭二
	江馬 眞	長尾 美奈子
	大野 泰雄	中村 政幸
	菅野 純	林 眞
	嶋田 甚五郎	藤田 正一
	鈴木 勝士	

H17. 10. 1から

座 長	三森 国敏	
座長代理	井上 松久	
	青木 宙	津田 修治
	明石 博臣	寺本 昭二
	江馬 眞	長尾 美奈子
	大野 泰雄	中村 政幸
	小川 久美子	林 眞
	渋谷 淳	藤田 正一
	嶋田 甚五郎	吉田 緑
	鈴木 勝士	

チルミコシンを有効成分とする製剤原料(チルミコシン)、牛の注射剤(ミコチル 300 注射液)の再審査に係る食品健康影響評価について

1. チルミコシン及びミコチル300注射液について^{(1), (2)}

チルミコシン及びミコチル300注射液は平成8年7月1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。

①主剤

主剤はチルミコシンである。

②効能・効果

適応症は牛の肺炎である。適応菌種はパスツレラ、マイコプラズマである。

③用法・用量

牛(生後15月を超えるものを除く)に体重1kgあたりチルミコシンとして10mg(力価)を1回頸部皮下投与する。休薬期間は76日間である。

④その他

プロピレングリコールを250mg/mL含有するが、食品添加物としてのADI 25mg/kg体重/日が設定されており、動物体内で容易に代謝され、イヌでは8g/kg体重の経口投与でも24時間以内に消失したと報告されている。投与量と休薬期間を考慮すると影響は無視できると考えられる。

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⁽³⁾

チルミコシン及びミコチル300注射液については、上記のとおり国内では牛の肺炎を対象に使用されている他、本剤と同等の製剤は豚の肺炎に対しても使用されている。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おり、主剤であるチルミコシンについては、平成17年5月に食品安全委員会において「安全性に係る新たな知見の報告は認められない」との食品健康影響評価を行っている。

(2)安全性に関する研究報告について⁽⁴⁾

調査期間中のMedlineを含むデータベース検索の結果、安全性、残留、公衆衛生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ADII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⁽⁴⁾

対象動物に対する安全性については、調査期間中に牛1837頭の調査が実施され、疼痛が報告された(30例)が、すでに指摘されている注射部位の浮腫に関連するものと思われる。

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(40μg/kg体重/日)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問題とな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。

なお、薬剤耐性菌を介した影響については平成15年12月8日付け15消安第3979号にて意見聴取されているところであり、これについては別途検討中である。

<出 典>

- (1) チルミコシン再審査申請書(平成17年9月30日;未公表)
- (2) ミコチル300注射液再審査申請書(平成17年9月30日;未公表)
- (3) 食品健康影響評価の結果の通知について(平成17年5月19日付け;府食第522号)
- (4) チルミコシン及びミコチル300注射液再審査申請書添付資料:使用成績等の調査概要(平成17年9月30日;未公表)

動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）に関する御意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成17年11月17日～平成17年12月14日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 1通（1通に複数意見の記載あり）
4. 主な御意見の概要及びそれに対する回答

	御意見・情報の概要	回答
1	○代謝物の評価について 食品衛生法において、チルミコシンの残留基準値や分析法は未変化体について設定されています。しかし、投与牛における総残留物に対する未変化体の濃度は、肝臓では28日後で7%、筋肉では投与14日後で約50%になるとされています。代謝物として脱メチル体、N-脱メチル体などが知られていますが、代謝物の毒性については評価されておらず、基準値については代謝物を含めて設定することが望ましいと考えます。この点について食品安全委員会の考えをお聞かせください。 FDA(米国食品医薬品局)では、代謝物の毒性について、別途試験を実施する条件についてガイドラインで規定しています。食品安全委員会においても、一貫した評価が実施されるよう、評価指針を示されることを要望します。 参考: WHO Technical Report Series 876(1999年) FDA Guidance for Industry #3(2005年)	チルミコシンについては、家畜と実験動物の動物種間で生じる代謝物に大きな差は認められておらず、特に代謝物に特異的な毒性も指摘されておりません。親化合物を投与した毒性試験、特に中長期の毒性試験結果と安全係数の範囲で代謝物の影響は十分考慮できているものと考えています。 ¹⁴Cの比活性に基づく残留試験については、未変化体は総放射活性に対する割合は低下するものの、なお同定される残留物の主要なものであるとされています。残留マーカーの選択については、最終的に管理機関で考慮されるものと承知していますが、JECFA、FDA、EMEA共に代謝・残留試験の結果から、親化合物が残留マーカーとして適切であると判断しており、この結論は支持できるものと考えています。 なお、代謝物の毒性試験の必要性の有無は、代謝物の残留濃度と期間、化学構造、性質を考慮して判断されるものと考えており、FDAの方針も同様であると承知しています。
2	○安全係数の考え方 先に食品安全委員会で評価された動物用医薬品オフロキサシンでは、ADIの算出に当たって通常の安全係数100に加えて、追加の安全係数に「関節毒性試験の試験期間が短いこと、及び、発がん性/慢性毒性試験の知見がないこと等を総合的に考慮して10」を適用しました。これは、発がん性試験結果がないことについて、追加の安全係数を取りうることを示したものです。チルミコシンについても発がん性試験は行われておりません。遺伝毒性がないこと、他のマクロライド系抗生物質に発がん性がみられないとのことですが、今回、追加の安全係数を採用する必要があると判断した理由をお聞かせください。	チルミコシンについては、遺伝毒性試験や他のマクロライド系抗生物質の発がん試験結果等から、発がん性の懸念は低いと判断されており、また、ADIの算出にはイヌの1年間慢性毒性試験のNOAELが用いられていることから、通常の安全係数の100を適用しています。
3	○使用基準の遵守について ミコチル300注射液の使用基準については生後15ヶ月を超える牛には使用しないとの制限があり、また休薬期間は76日間と長く設定されています。そのため、投与に当たっては使用記録の徹底など、より一層の管理が重要です。本剤が適正に使用されるよう、農水省へ注意喚起をしてください。	管理の徹底の必要性につきましては、そのような御指摘がありましたことを管理機関にお伝えします。