

(案)

動物用医薬品評価書

トビシリンを有効成分とするすずき目魚類の飼料添加剤（水産用フジペニン 40、水産用フジペニン 20、水産用フジペニン P）の再審査に係る食品健康影響評価について

2008年12月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

目次

	頁
1	
2	
3	
4	
5	○審議の経緯
6	○食品安全委員会委員名簿
7	○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿
8	
9	I. 評価対象動物用医薬品の概要
10	1. 主剤
11	2. 効能・効果
12	3. 用法・用量
13	4. 添加剤等
14	5. 開発の経緯及び使用状況
15	
16	II. 再審査における安全性に係る知見の概要
17	1. ヒトに対する安全性
18	2. 安全性に関する研究報告
19	3. 承認後の副作用報告
20	
21	III. 再審査に係る食品健康影響評価
22	
23	・別紙1：検査値等略称
24	・参照
25	
26	<別添> (案) 動物用医薬品評価書 トビシリン

1 <審議の経緯>

- 2 2008年 6月 2日 農林水産大臣より再審査に係る食品健康影響評価について要請
3 (20 消安第 2469 号)
4 厚生労働大臣より残留基準の設定に係る食品健康影響評価
5 について要請 (厚生労働省発食安第 0602008 号)
6 2008年 6月 3日 関係書類の接受
7 2008年 6月 5日 第 241 回食品安全委員会 (要請事項説明)
8 2008年 12月 1日 第 102 回動物用医薬品専門調査会
9 2008年 12月 24日 第 104 回動物用医薬品専門調査会

10

11 <食品安全委員会委員名簿>

12 (2006年12月21日から)

- 13 見上 彪 (委員長)
14 小泉 直子 (委員長代理)
15 長尾 拓
16 野村 一正
17 畑江 敬子
18 廣瀬 雅雄
19 本間 清一

20

21

22 <食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

23 (2008年4月1日から)

- 24 三森 国敏 (座長)
25 井上 松久 (座長代理)
26 青木 宙 寺本 昭二
27 今井 俊夫 頭金 正博
28 今田 由美子 戸塚 恭一
29 江馬 眞 中村 政幸
30 小川 久美子 能美 健彦
31 下位 香代子 山崎 浩史
32 津田 修治 吉田 緑
33 寺岡 宏樹

1 **I. 評価対象動物用医薬品の概要**

2 **1. 主剤** (参照 1)

3 フジペニン原末の成分はトビシリンで原末 1 mg 中にトビシリン 1,047 単位以上が含まれており、製剤の原料として使用される。トビシリン 1 mg はベンジルペニシリンナトリウム 1,163 単位に対応する。

6 水産用フジペニン 40、水産用フジペニン 20 及び水産用フジペニン P の主剤はトビシリン原末である。ベンジルペニシリンナトリウムとして水産用フジペニン 40、水産用フジペニン 20、水産用フジペニン P 1 g 中にそれぞれ 40、20、20 万単位相当が使用されている。

10

11 **2. 効能・効果** (参照 1)

12 効能・効果はベンジルペニシリン感受性菌に起因するスズキ目魚類のレンサ球菌症罹患魚類の死亡率低下である。

14

15 **3. 用法・用量** (参照 1、2)

16 スズキ目魚類の魚体重 1 kg 当たり 1 日量トビシリンとして 10 万単位を餌に均一に混ぜて 5 日間投与する。これらの製剤使用後 4 日間は食用に供する目的で水揚げ等しないこととされている。

19

20 **4. 添加剤等** (参照 1)

21 **(1) 水産用フジペニン 40、水産用フジペニン 20**

22 水産用フジペニン 40 及び水産用フジペニン 20 それぞれの製剤 1 g 中に安定剤としてブチルヒドロキシアニソールが 1、0.5 mg、着色剤としてリボフラビンが各 0.5 mg、固結防止剤としてリン酸三カルシウムが 34、17 mg、増粘剤としてダイズ油が 52、26 mg、分散剤としてポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60 が 34、17 mg、賦形剤として乳糖が適量使用されている。

27 **(2) 水産用フジペニン P**

28 製剤 1 g 中に着色剤として黄色三二酸化鉄が 1 mg、賦形剤として乳糖が適量使用されている。

30

31 **5. 開発の経緯及び使用状況等** (参照 3)

32 トビシリンはベンジルペニシリンのエステル誘導体でトビシリン自体に抗菌活性はないが、生体内の吸収部位で酵素によりベンジルペニシリンを遊離して抗菌活性を発揮するプロドラッグである。スズキ目魚類において被害の大きいレンサ球菌症の治療には、主にマクロライド系の抗生物質が使用されてきたが、耐性化が認められた。マクロライド系以外の治療薬検索研究の結果、ベンジルペニシリンがスズキ目魚類のレンサ球菌症起因菌である *Lactococcus garvieae* に対して優れた抗菌活性を示し臨床効果が確認されたことからベンジルペニシリンのプロドラッグであるトビシリンを有効成分とするフジペニンが製剤原料、上記 3 製剤がレンサ球菌症の治療薬として開発された。

39 上記製剤原料及び 3 製剤は、日本において 2001 年 1 月に製造承認を受けた後、所定

1 (6年間¹)の期間が経過したため再審査申請(2007年3月)が行われたものである。
2 なお、フジペニン原末を用いた上記3製剤は外国において使用されていない。

4 II. 再審査における安全性に係る知見の概要

5 水産用フジペニン20及び水産用フジペニンPは製造承認取得後製造実績がなく、安
6 全性及び副作用報告の調査成績は水産用フジペニン40を用いたものである。しかし、
7 これら3製剤が生物学的同等性を有することが製造承認申請資料中で明らかにされてい
8 ることから、安全性に係る知見の概要は3製剤に共通のものと考えられる。(参照4)

10 1. ヒトに対する安全性

11 フジペニン原末を材料とする水産用フジペニン40はスズキ目魚類を対象に使用され
12 ている。主剤であるトビシリンについては、EMEA、FDA及びJECFAにおいて評価さ
13 れておらず、日本においてもADI及びMRLの設定はされていないが、ベンジルペニシ
14 リンについてはJECFA(参照5、6)、EMEA(参照7)及び日本(参照8)で評価され
15 ており、一日摂取量が30µg/ヒト未満であればヒトに重大な危険は及ぼさないが、過敏
16 症発現の可能性からその摂取は実行上可能な限り少なくすることが望ましいとされて
17 いる。

18 トビシリンの分析や製造に携わった者の一部に、処置せずとも7日以内に症状が消失
19 したものの、トビシリン(原末)との因果関係を否定できないアレルギー様の皮膚症状
20 (かゆみ、かぶれ等)が顔、腕、首等に認められた。この症状は製剤取扱者には認めら
21 れなかったが、トビシリンがベンジルペニシリンのプロドラッグであることから、「使
22 用上の注意」に適切な取り扱い方法を記載し注意喚起されている。(参照9)

23 別添に示すとおり、ブリを用いた水産用フジペニンP(投与量:ベンジルペニシリン
24 として40万単位)の残留試験(トビシリンはベンジルペニシリンとして体内に分布、
25 排泄されるためベンジルペニシリンの消長を確認)において、最終投与2日及び3日後
26 には全例のすべての組織において検出限界(0.08単位/g)未満となったことが確認され
27 た。

28 本製剤に使用されている添加剤のうち、分散剤として使用されているポリエチレン硬
29 化ヒマシ油は、過去に動物用医薬品の添加剤として食品安全委員会で評価されている
30 (参照10)。増粘剤として使用されているダイズ油及び賦形剤として使用されている乳
31 糖は通常食品として摂取されるもので、着色剤として使用されている黄色三二酸化鉄は
32 医薬品添加物でヒトの経口投与剤にも使用されている(参照11)。また、安定剤として
33 使用されているブチルヒドロキシアニソール、着色剤として使用されているリボフラビ
34 ン及びリン酸三カルシウムは食品添加物として使用されており(参照12)、JECFAにお
35 いてブチルヒドロキシアニソールはADIが0.5mg/kg体重/日(参照13)、リボフラビ
36 ンはリボフラビン及びリボフラビン5'-リン酸塩のGroupADIが0.5mg/kg体重/日(参
37 照14)と評価され、リン酸三カルシウムはすべての摂取源からのリンとしてのGroup

1 トビシリン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。

1 MTDI が 70 mg/kg 体重/日 (参照 15) と評価されている。以上のことから、本製剤に含
2 まれている添加剤は、当該物質の使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の投与量を考慮
3 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。

4 5 **2. 安全性に関する研究報告 (参照 16)**

6 調査期間中の MEDLINE 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
7 て残留性に関する報告例はなく、また副作用の報告もなかった。

8 9 **3. 承認後の副作用報告 (参照 16、17)**

10 スズキ目魚類に対する安全性について、ブリ 10 施設 (68,539 尾)、カンパチ 4 施設
11 (27,400 尾)、ヒラマサ 3 施設 (27,021 尾) の計 17 施設 (122,960 尾) の調査が実施
12 され、いずれも新たな副作用は観察されなかった。

13 14 **Ⅲ. 再審査に係る食品健康影響評価**

15 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
16 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
17 れないと考えられる。本製剤の主剤であるトビシリンは、水産用飼料添加剤として使用
18 されているが、ベンジルペニシリンについては EMEA 及び日本で評価されているもの
19 の、トビシリンについては現在のところ日本をはじめ EMEA、FDA 及び JECFA にお
20 いて評価されていないことから、トビシリンの ADI の設定について別添のとおり評価を
21 実施した。その結果、本原料及び製剤の主剤であるトビシリンの ADI は〇〇 mg/kg 体
22 重/日を採用することが適当であると考えられる。また、添加剤については、本製剤の含
23 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。

24 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
25 に影響を与える可能性は無視できるものと考えられる。

26
27 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
28 いては検討中である。

1 <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	米国食品医薬品庁
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
MRL	最大残留基準値
MTDI	最大耐用一日摂取量

2

1 <参照>

- 2 1 セラケム株式会社. 水産用フジペニン 40 水産用フジペニン 20 水産用フジペニン
3 P フジペニン原末 動物用医薬品再審査申請書 (未公表)
- 4 2 動物医薬品等データベース. 農林水産省動物医薬品検査所
5 http://www.nval.go.jp/asp/asp_dbDR_idx.asp
- 6 3 セラケム株式会社. 水産用フジペニン 40 水産用フジペニン 20 水産用フジペニン
7 P フジペニン原末 動物用医薬品再審査申請書, 添付資料 使用成績等の調査概要
8 (未公表)
- 9 4 セラケム株式会社. 水産用フジペニン 40 水産用フジペニン 20 水産用フジペニン
10 P フジペニン原末 動物用医薬品再審査申請書, 添付資料 目次・備考 (未公表)
- 11 5 JECFA. “Benzylpenicillin”, EVALUATION OF CERTAIN VETERINARY DRUG
12 RESIDUES IN FOOD, 1990, p.37-41, WHO Technical Report Series 799
- 13 6 JECFA. “Benzylpenicillin”, Toxicological evaluation of certain veterinary drug
14 residues in food, 1991, WHO Food Additives Series, No.27, nos 698 on INCHEM.
- 15 7 EMEA COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICAL PRODUCTS.
16 “PENICILLINS”, SUMMARY REPORT
- 17 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 538 号): 動物用医
18 薬品評価書 ベンジルペニシリンの食品健康影響評価について, 2007 年
- 19 9 セラケム株式会社. 水産用フジペニン 40 水産用フジペニン 20 水産用フジペニン
20 P 動物用医薬品製造承認申請書 フジペニン原末 動物用医薬品輸入承認申請書 (未
21 公表), 添付資料 起源または発見の経緯 (未公表)
- 22 10 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 974 号): 動物用医
23 薬品評価書 α 溶血性連鎖球菌症・類結節症混合 (油性アジュバント加) 不活化ワク
24 チン (ノルバックス類結/レンサ Oil) の食品健康影響評価について, 2007 年
- 25 11 薬事日報社. “黄色三二酸化鉄”, 医薬品添加物規格 2003, 2004 年, p.156
- 26 12 国立医薬品食品衛生研究所安全情報部第三室. 食品添加物 ADI 関連データベース
27 http://www.nihs.go.jp/hse/food-info/food_add/index.html
- 28 13 JECFA. “Butylated hydroxyanisole”, Evaluation of certain food additives and
29 contaminants, 1989, p14-15, WHO Technical Report Series 776
- 30 14 JECFA. “Riboflavin-5'-phosphate”, Evaluation Of certain food additives, 1981,
31 p.20-21, WHO Technical Report Series 669
- 32 15 JECFA. “Inorganic salts and buffering agents”, Evaluation of certain food
33 additives and contaminants, 1982, p.25-26, WHO Technical Report Series 683
- 34 16 セラケム株式会社. 水産用フジペニン 40 水産用フジペニン 20 水産用フジペニン
35 P フジペニン原末 動物用医薬品再審査申請書, 添付資料 効能または効果及び安全
36 性についての調査資料 (未公表)
- 37 17 セラケム株式会社. 水産用フジペニン 40 水産用フジペニン 20 水産用フジペニン
38 P フジペニン原末 動物用医薬品再審査申請書, 添付資料 使用成績に関する資料
39 (未公表)