

肥料・飼料等専門調査会における審議結果について

1. 審議結果

農林水産大臣から食品安全委員会に意見を求められたツラスロマイシンを有効成分とする豚の注射剤（ドラクシン）（平成 21 年 11 月 20 日付 21 消安第 9092 号）については、平成 22 年 1 月 21 日に開催された第 35 回肥料・飼料等専門調査会（座長：唐木英明）において審議結果（案）がとりまとめられた。

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. ツラスロマイシンを有効成分とする豚の注射剤（ドラクシン）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

上記品目に関する「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 22 年 8 月 26 日（木）開催の食品安全委員会（第 345 回会合）終了後、平成 22 年 9 月 24 日（金）まで。

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、肥料・飼料等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。

(案)

動物用医薬品評価書

ツラスロマイシンを有効成分とする豚の注射剤
(ドラクシン)

2010年8月

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

目次

〈審議の経緯〉	2
〈食品安全委員会委員名簿〉	2
〈食品安全委員会肥料・飼料等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.....	3
1. ヒトに対する安全性.....	3
2. 残留試験	4
(1) 残留試験 (豚①)	4
(2) 残留試験 (豚②)	5
3. 豚に対する安全性.....	5
(1) 豚における安全性試験 (反復投与)	5
(2) 豚における安全性試験 (10 倍量投与)	6
(3) 臨床試験.....	6
III. 食品健康影響評価	7
〈別紙 1：検査値等略称〉.....	8
〈参照〉.....	9

(別添) 動物用医薬品評価書 ツラスロマイシン(第2版)

〈審議の経緯〉

- 2009年 11月 20日 農林水産大臣より製造販売の承認に係る食品健康影響評価について要請（21 消安第 9092 号）
厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 1120 第 2 号）
関係書類の接受
- 2009年 11月 26日 第 311 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2010年 1月 21日 第 35 回肥料・飼料等専門調査会
- 2010年 8月 26日 第 345 回食品安全委員会（報告）

〈食品安全委員会委員名簿〉

（2009年7月1日から）

小泉 直子 （委員長）
見上 彪 （委員長代理*）
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常

*：2009年7月9日から

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

（2009年10月1日から）

唐木 英明 （座長）
酒井 健夫 （座長代理）
青木 宙 高橋 和彦
秋葉 征夫 舘田 一博
池 康嘉 津田 修治
今井 俊夫 戸塚 恭一
江馬 眞 細川 正清
桑形 麻樹子 宮島 敦子
下位 香代子 元井 葎子
高木 篤也 吉田 敏則

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 主剤 (参照 1)

主剤はツラスロマイシンである。本製剤 1 mL 中にツラスロマイシンが 100 mg(力価)含まれている。

2. 効能・効果 (参照 1)

有効菌種は、アクチノバチルス プルロニューモニエ、パスツレラ ムルトシダ及びマイコプラズマ ハイオニューモニエである。

適応症は、豚の細菌性肺炎である。

3. 用法・用量 (参照 1)

体重 1 kg 当たりツラスロマイシンとして 2.5 mg(力価)を単回頸部筋肉内注射する。

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)

本製剤には、添加剤として、緩衝剤、安定剤、pH 調整剤及び溶剤が使用されている²。

5. 開発の経緯 (参照 2)

ツラスロマイシンは、半合成のマクロライド系抗生物質で、新規抗生物質製剤の開発を目的に開発された。マクロライド系抗菌剤は、投与後の半減期が長いという薬物動態学的特徴から、単回投与で長時間の治療効果が得られ、治療時間の省力化に寄与し、β-ラクタム系抗菌剤による治療が無効であるマイコプラズマ感染症に対しても効果を発揮する。ツラスロマイシンは、牛及び豚の細菌性呼吸器疾患の原因菌であるグラム陰性菌及びマイコプラズマに対して抗菌活性を有することが確認されたことから、牛及び豚の細菌性呼吸器疾患治療及び予防を目的とする動物用医薬品として開発が進められ、本製剤は 2003 年に EU、2005 年に米国において牛及び豚の細菌性呼吸器疾患治療及び予防薬として承認されて以降、オーストラリア、カナダ、アジア諸国等で承認されている。

今回の日本における承認申請は、豚用の注射剤としての申請である。

II. 安全性に係る知見の概要

1. ヒトに対する安全性 (参照 3~4)

本製剤の主剤であるツラスロマイシンは、EU 及び米国等において牛及び豚の細菌性呼吸器疾患治療及び予防薬として使用されている。ツラスロマイシンは、FDA (2005 年) 及び EMEA (2002 年) において評価され、それぞれ 0.015 及び 0.011 mg/kg 体重/日の ADI が設定されている。

本製剤に使用されている添加剤のうち、安定剤及び溶剤はそれぞれ医薬品添加物及び

¹ 承認申請書では、豚について 28 日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。

² 本製剤の添加剤については、「食品安全委員会の公開について」(平成 15 年 7 月 1 日内閣府食品安全委員会決定)に基づき、「企業の知的財産等が開示され、特定の者に不当な利益若しくは不利益をもたらすおそれがある」ことから、本評価書には具体的な物質名を記載していない。

指定食品添加物として使用されており、食品安全委員会で過去に動物用医薬品の添加剤として評価されている。緩衝剤及び pH 調整剤はいずれも指定食品添加物として使用されており、JECFA では、いずれも ADI を制限しない物質と評価している。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、既存の毒性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. 残留試験

(1) 残留試験 (豚①) (参照 5)

豚 (LWD 系、3~4 カ月齢、去勢雄及び雌各 2 頭/時点/投与群、去勢雄及び雌各 1 頭/対照群) にツラスロマイシンを単回筋肉内投与 (2.5 mg(力価)/kg 体重、対照群: 無投与) し、経時的 (投与 2、5、10、15 及び 20 日後) にと殺して、組織中のツラスロマイシンの残留性について検討した。

組織試料は、酸処理を行い、LC-MS/MS 法を用いて分析し、生成される共通フラグメント (残留マーカー) の測定値から換算式を用いて各組織中のツラスロマイシン相当濃度を算出した。結果を表 1 に示した。

表 1 豚のツラスロマイシン単回筋肉内投与後の平均組織中濃度 n=4 (µg/g)

組織	投与後時間 (日)					
	対照 (n=1)	2	5	10	15	20
筋肉	<0.03	1.14	0.70	0.27	0.16	0.09
脂肪	<0.03	0.54	0.37	0.24	0.15	0.07
肝臓	<0.03	2.21	2.39	1.95	1.15	0.91
腎臓	<0.03	8.64	3.78	3.27	2.10	1.31
小腸	<0.03	0.81	0.67	0.55	0.36	0.27
注射部位筋肉*1	<0.03	31.25	13.74	10.40	6.63	5.38
注射部位周辺筋肉*2	<0.03	5.41	1.74	1.35	0.95	0.36
注射部位 500 g 相当*3	<0.03	8.91	4.46	2.76	1.89	1.63

定量限界 : 0.03 µg/g

*1 : 注射針刺入位置を中心に 100~104 g 採取。

*2 : 注射部位筋肉採取後の周辺筋肉を 400~404 g 採取。

*3 : 注射針刺入位置を中心に採取した筋肉 500 g に相当する試料。注射部位筋肉と注射部位周辺筋肉をミンチにし、均一化した後に 1:4 の比率で混合して調製

投与 2 日後では、最も高い残留濃度は注射部位筋肉 (31.25 µg/g) で認められ、次いで注射部位 500 g 相当 (8.91 µg/g)、腎臓 (8.64 µg/g)、注射部位周辺筋肉 (5.41 µg/g) 及び肝臓 (2.21 µg/g) であった。各組織中残留は、時間の経過に伴い減少し、投与 20 日後には全て投与 2 日後の 50 %以下にまで減少した。筋肉、脂肪及び小腸における濃度は、投与 5 日後には 0.7 µg/g 以下であった。

(2) 残留試験 (豚②) (参照 6)

豚 (3~4 カ月齢、去勢雄及び雌各 3 頭/時点/群) にツラスロマイシンを単回筋肉内投与 (2.5 mg(力価)/kg 体重、対照群 : 無投与) し、経時的 (投与 5、12、18、25 及び 36 日後) にと殺して、組織中のツラスロマイシンの残留性について検討した。組織試料は、酸処理を行い、LC-MS/MS 法を用いて分析し、生成される共通フラグメント (残留マーカー) の測定値から換算式を用いて各組織中のツラスロマイシン相当濃度を算出した。結果を表 2 に示した。

表 2 豚のツラスロマイシン単回筋肉内投与後の平均組織中濃度 n=6
($\mu\text{g/g} \pm$ 標準偏差)

組織	投与後時間 (日)					
	対照	5	12	18	25	36
肝 臓	<LLOQ	1.7 \pm 0.3	0.96 \pm 0.13	0.73 \pm 0.17	0.28 \pm 0.04	0.15 \pm 0.04
注射部位*1	<LLOQ	2.3 \pm 0.3	1.5 \pm 0.6	1.1 \pm 0.3	0.5 \pm 0.4	0.6 \pm 0.2
腎 臓	<LLOQ	2.9 \pm 0.5	1.2 \pm 0.2	0.8 \pm 0.3	0.31 \pm 0.07	0.17 \pm 0.06
筋 肉	<LLOQ*2	0.44 \pm 0.15	0.095 \pm 0.015	0.07 \pm 0.04	0.035 \pm 0.019	0.018 \pm 0.007
皮膚/脂肪	<LLOQ*2	0.23 \pm 0.06	0.11 \pm 0.05	0.06 \pm 0.03	0.02 \pm 0.009	0.015 \pm 0.008

LLOQ : 定量限界下限値 (組織分取検体の量と処理した抽出物分取検体の量に依存した。)

*1 : 筋膜と下層の筋肉を含め約 500 g を採取。

*2 : 一部の試料は実測値で定量可能な低い値を示したが、試料処理の時点でのコンタミネーションの可能性が考えられた。

投与 5 日後では、最も高い残留濃度は腎臓 (2.9 $\mu\text{g/g}$) で認められ、次いで注射部位 (2.3 $\mu\text{g/g}$) 及び肝臓 (1.7 $\mu\text{g/g}$) で認められた。各組織中残留は時間の経過に伴い減少し、投与 5 日後に高濃度に認められた腎臓、注射部位及び肝臓では、投与 36 日後には約 30 %以下にまで減少した。筋肉及び皮膚/脂肪における濃度は、投与 5 日後には 0.5 $\mu\text{g/g}$ 未満であった。注射部位を含む全ての組織において、投与 36 日後には ppb レベルにまで減少した。

3. 豚に対する安全性

(1) 豚における安全性試験 (反復投与) (参照 7)

豚 (交雑種、5~6 週齢、去勢雄及び雌各 3 頭/群) に本製剤を 7 日間隔で 3 回筋肉内投与 (ツラスロマイシンとして 2.5 (常用量)、7.5 (3 倍量) 及び 12.5 (5 倍量) mg(力価)/kg 体重、対照群 : 生理食塩水を投与) して、本製剤の安全性について検討した。初回投与 21 日後まで、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査及び血液生化学的検査について調べ、初回投与 21 日後には剖検及び病理学的検査を実施した。

いずれの群においても死亡例は認められず、体重、摂餌量、血液学的検査及び血液生化学的検査でも、投与に起因する影響は認められなかった。

一般状態では、2.5 mg(力価)/kg 体重群には投与に起因する影響は認められなかったが、7.5 mg(力価)/kg 体重群では、初回投与後のみに不快感の徴候 (足上げ、こすり、足振り、

横臥傾向、小刻みな歩行、投与部位を引っ掻く、頭振り等：2例)、跛行(4例)及び振戦(1例)が認められ、12.5 mg(力価)/kg 体重群では、各回投与後に不快感の徴候(それぞれ2、2及び1例)がみられた他、初回投与後に跛行(5例)、第2及び3回投与後に過度の発声(それぞれ2及び1例)が認められた。

剖検では、本製剤の投与部位に変色又は浮腫が認められた。

病理組織学的検査でも、全投与群の本製剤の投与部位のみに線維症/線維増殖、出血及び Zenker 変性が認められ、炎症及び鉍質沈着も認められたが、第3回投与部位における発現率が最も高かったことから、本製剤投与による病理組織学的変化は可逆的反応であると考えられた。投与部位の病変のみが本製剤投与に起因するものであると結論付けられた。

以上より、7.5 mg(力価)/kg 体重以上投与群で認められた本製剤投与に起因する変化は、いずれも筋肉内投与による局所の損傷と関連があると考えられ、2.5 mg(力価)/kg 体重群では、投与部位における剖検及び病理組織学的所見のみが観察されたことから、本製剤の7日間隔の3回筋肉内投与(2.5 mg(力価)/kg 体重(常用量))の安全性が確認された。

(2) 豚における安全性試験 (10倍量投与) (参照8)

豚(交雑種、約7週齢、去勢雄及び雌各4頭/群)に本製剤を単回筋肉内投与(ツラスロマイシンとして25 mg(力価)/kg 体重(10倍量)、対照群：生理食塩水を投与)して、本製剤の安全性について検討した。投与7日後まで、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査及び血液生化学的検査について調べ、投与7日後には剖検及び病理学的検査を実施した。

いずれの群においても死亡例は認められず、体重及び血液学的検査に投与に起因する影響は認められなかった。

一般状態では、投与群の3例が過度の発声を示し、不快感を呈したものと考えられた。

摂餌量は、投与群において投与当日にわずかに減少したのみであった。

血液生化学的検査では、投与群においてASTの一過性の上昇が認められた。

剖検では、本製剤の投与部位に赤変及び黄褐変が認められた。

病理組織学的検査でも、全投与群の本製剤の投与部位のみに浮腫、線維症/線維増殖、出血、鉍質化及び Zenker 変性が認められた。投与部位の病変のみが本製剤投与に起因するものであると結論付けられた。

以上より、豚に本製剤の10倍量を単回投与した場合、投与後の一過性の不快感、ASTの一過性の上昇、投与群の投与部位における剖検及び病理組織学的所見が観察されたのみであったことから、本製剤の豚に対する安全性が確認された。

(3) 臨床試験 (参照9)

3農場の豚(計120頭)に本製剤を単回筋肉内投与(ツラスロマイシンとして2.5 mg(力価)/kg 体重、対照群は無投与)し、安全性について調べた結果、試験期間中に投与に起因する有害事象は観察されなかった。

Ⅲ. 食品健康影響評価

本製剤の主剤であるツラスロマイシンは、動物用の医薬品として米国、EU 等で使用されており、FDA 及び EMEA において ADI（それぞれ 0.015 及び 0.011 mg/kg 体重/日）が設定されている。

日本では、ツラスロマイシンを有効成分とする動物用医薬品は承認されていないが、別添のとおり、ADI として 0.015 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、本製剤に使用されている添加剤については、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。

安全性試験及び臨床試験の結果から、本製剤の豚に対する安全性が確認されている。

豚の残留試験において、ツラスロマイシンの残留濃度は、時間の経過に伴い減少し、注射部位を含む各組織において、投与 36 日後には、ppb レベルにまで減少した。

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
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
EMA	欧州医薬品庁
FDA	米国食品医薬品庁
LC-MS/MS 法	高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析法
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議

<参照>

1. ファイザー株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 ドラクシン(未公表)
2. ファイザー株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 ドラクシン:添付資料 1 起源または開発の経緯等に関する資料 ドラクシンの起源又は開発の経緯、海外での使用状況について (未公表)
3. FDA. CFR-Code of Federal Regulation Title 21
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?CFRPart=556>
4. EMEA. COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICAL PRODUCTS, TULATHROMYCIN , SUMMARY REPORT, 2002
5. ファイザー株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 ドラクシン:添付資料 45 残留試験に関する資料 PC-5145 の豚における国内残留試験 (未公表)
6. ファイザー株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 ドラクシン:添付資料 46 残留試験に関する資料 CP-472,295(e)の豚における海外残留試験(未公表)
7. ファイザー株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 ドラクシン:添付資料 31 毒性および安全性に関する資料 豚に筋肉投与した CP-472,295(e)10%注射液の安全域 (未公表)
8. ファイザー株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 ドラクシン:添付資料 32 毒性および安全性に関する資料 豚における CP-472,295(e)10%注射液の急性忍容性 (未公表)
9. ファイザー株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 ドラクシン:添付資料 44 臨床試験に関する資料 豚の細菌性肺炎治療における PC-5145 の有効性および安全性(未公表)