

## 動物用医薬品専門調査会及び肥料・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フロルフェニコール及びフルニキシメグルミンを有効成分とする牛の注射剤（レスフロール）に係る食品健康影響評価（平成 27 年 4 月 21 日付け 27 消安第 183 号）については、平成 27 年 6 月 18 日に開催された第 180 回動物用医薬品専門調査会及び平成 27 年 6 月 26 日に開催された第 104 回肥料・飼料等専門調査会において審議結果（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. フロルフェニコール及びフルニキシメグルミンを有効成分とする牛の注射剤（レスフロール）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 27 年 8 月 18 日（火）開催の食品安全委員会（第 573 回会合）の翌日の平成 27 年 8 月 19 日（水）から平成 27 年 9 月 17 日（木）までの 30 日間。

#### 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及び肥料・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

フロルフェニコール及び  
フルニキシメグルミンを  
有効成分とする牛の注射剤  
(レスフロール)

2015年8月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会  
食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

## 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  |
| ○食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿        | 2  |
| ○要約                              | 4  |
| <br>                             |    |
| I. 評価対象動物用医薬品の概要                 | 5  |
| 1. 主剤                            | 5  |
| 2. 効能・効果                         | 5  |
| 3. 用法・用量                         | 5  |
| 4. 添加剤等                          | 5  |
| 5. 開発の経緯                         | 5  |
| <br>                             |    |
| II. 安全性に係る知見の概要                  | 7  |
| 1. ヒトに対する安全性                     | 7  |
| (1) 主剤                           | 7  |
| (2) 添加剤                          | 11 |
| 2. 残留試験                          | 11 |
| (1) 残留試験（牛）①                     | 11 |
| (2) 残留試験（牛）②                     | 12 |
| 3. 牛に対する安全性                      | 13 |
| (1) 安全性試験（牛）                     | 13 |
| (2) 局所反応確認試験（牛）                  | 14 |
| (3) 臨床試験（牛）                      | 15 |
| <br>                             |    |
| III. 食品健康影響評価                    | 16 |
| <br>                             |    |
| ・別紙1：代謝物/分解物略称                   | 17 |
| ・別紙2：検査値等略称                      | 17 |
| ・参照                              | 18 |
| <br>                             |    |
| <別添1>（案）動物用医薬品評価書 フロルフェニコール（第2版） |    |
| <別添2>（案）動物用医薬品評価書 フルニキシシ（第4版）    |    |

### <審議の経緯>

- 2015年 4月 22日 農林水産大臣から製造販売の承認に係る食品健康影響評価について要請（27 消安第 183 号）、関係資料の接受
- 2015年 4月 28日 第 559 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2015年 6月 18日 第 180 回動物用医薬品専門調査会
- 2015年 6月 26日 第 104 回肥料・飼料等専門調査会
- 2015年 8月 18日 第 573 回食品安全委員会（報告）

### <食品安全委員会委員名簿>

| (2015年6月30日まで) | (2015年7月1日から) |
|----------------|---------------|
| 熊谷 進 (委員長)     | 佐藤 洋 (委員長)    |
| 佐藤 洋 (委員長代理)   | 山添 康 (委員長代理)  |
| 山添 康 (委員長代理)   | 熊谷 進          |
| 三森 国敏 (委員長代理)  | 吉田 緑          |
| 石井 克枝          | 石井 克枝         |
| 上安平 湧子         | 堀口 逸子         |
| 村田 容常          | 村田 容常         |

### <食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

| (2013年10月1日から) |       |       |
|----------------|-------|-------|
| 山手 丈至 (座長)     | 須永 藤子 | 山崎 浩史 |
| 小川 久美子 (座長代理)  | 辻 尚利  | 吉田 和生 |
| 青木 博史          | 寺岡 宏樹 | 吉田 敏則 |
| 青山 博昭          | 能美 健彦 | 渡邊 敏明 |
| 石川 さと子         | 舞田 正志 |       |
| 石川 整           | 松尾 三郎 |       |
| 川治 聡子          | 宮田 昌明 |       |

### <食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿>

| (2013年10月1日から) |        |       |
|----------------|--------|-------|
| 津田 修治 (座長)     | 小林 健一  | 宮本 亨  |
| 今井 俊夫 (座長代理)   | 下位 香代子 | 山田 雅巳 |
| 荒川 宜親          | 高橋 和彦  | 山中 典子 |
| 池 康嘉           | 戸塚 恭一  | 吉田 敏則 |

石原 加奈子  
今田 千秋  
桑形 麻樹子

中山 裕之  
細川 正清  
宮島 敦子

<第 104 回食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門参考人>  
唐木 英明

## 要 約

フロルフェニコール及びフルニキシメグルミンを有効成分とする牛の注射剤（レスフロール）の製造販売の承認に係る食品健康影響評価について、動物用医薬品製造販売承認申請書等を用いて実施した。

本製剤の主剤であるフロルフェニコール及びフルニキシメグルミンは、それぞれ動物用医薬品として国内外で使用されている。日本では食品安全委員会によりフロルフェニコールの ADI として 0.01 mg/kg 体重/日、フルニキシンの ADI として 0.0098 mg/kg 体重/日が設定されている。

配合剤である本製剤を用いた場合と単剤のフロルフェニコール製剤又はフルニキシメグルミン製剤を用いた場合における主剤の薬物動態及び急性毒性について比較検討された。本製剤においては配合剤の薬物動態に相互作用は認められなかった。本製剤の毒性はフルニキシメグルミン及びフロルフェニコールの両方に起因するものであると判断された。

本製剤に使用されている添加剤については、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合のヒトへの健康影響は無視できると考えられる。

本製剤の臨床用量を牛の頸部皮下に投与した残留試験では、フロルフェニコールが投与 45 日後においても投与部位筋肉及び腎臓で検出（それぞれ 0.06 µg/g）された。フルニキシメグルミン及びその代謝物については、投与 10 日後の投与部位筋肉のみにフルニキシメグルミンが検出（0.05 µg/g）され、投与 15 日後以降には検出限界（0.01 µg/g）未満となった。

本製剤の牛における安全性試験及び臨床試験では、投与部位にのみ影響（腫脹及び硬結）が認められた。投与部位の硬結は時間経過とともに回復傾向を示し、臨床上の懸念はなく、投与した牛に対する安全性に問題となる影響はないと考えられた。

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。

なお、本製剤の使用に当たっては、フロルフェニコールがチアンフェニコール系合成抗菌剤であることから、薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価の結果も踏まえる必要がある。

## I. 評価対象動物用医薬品の概要

### 1. 主剤

主剤は、フロルフエニコール及びフルニキシメグルミンである。本製剤 1 mL 中にフロルフエニコールが 300 mg、フルニキシメグルミンが 27.4 mg（フルニキシメとして 16.5 mg）含まれている。（参照 1）

### 2. 効能・効果

有効菌種はパスツレラ・マルトシダ、マンヘミア・ヘモリチカで、適応症は牛の発熱を伴う細菌性肺炎である。（参照 1）

### 3. 用法・用量

体重 1 kg 当たり牛（搾乳牛を除く。）に本製剤として 0.067～0.133 mL（フロルフエニコールとして 20～40 mg 及びフルニキシメとして 1.1～2.2 mg）を 1 回皮下に注射する。（参照 1）

### 4. 添加剤等

本製剤には、溶解剤、溶剤・防腐剤、安定剤及び溶剤が含まれている<sup>1</sup>。（参照 1）

### 5. 開発の経緯

本製剤は、フロルフエニコール及びフルニキシメグルミンの注射用配合剤である。主剤の 1 つであるフロルフエニコールは、1979 年に発見されたチアンフェニコール誘導体の合成抗菌薬で、細菌のタンパク質合成を阻害する。抗菌性スペクトルが広くクロラムフェニコール耐性株にも有効である。もう 1 つの主剤であるフルニキシメは、1966 年に合成された非ステロイド系消炎鎮痛薬（NSAID）で、その主たる作用機序として、アラキドン酸代謝におけるシクロオキシゲナーゼ（COX）活性の阻害によりプロスタグランジン（PG）産生を抑制し、解熱・消炎・鎮痛効果を示すと考えられている。注射剤の場合にはフルニキシメの可溶化のためにメグルミン塩の形態で製剤化されている。（参照 2）

牛の肺炎は、牛呼吸器病症候群（BRDC）と呼ばれる複合感染の形態が一般的で、死亡による被害のほかに慢性化に伴う発育不良等により経済的な損失をもたらす。BRDC の一つであるパスツレラ症（線維素性肺炎）の原因菌であるパスツレラ・マルトシダ及びマンヘミア・ヘモリチカは、単独感染においても発熱、呼吸速迫、発咳、呼吸困難等の症状を発症することがあり、他のウイルスとの混合感染により症状がより重度になる。治療は、抗菌剤投与による薬物療法であり、注射剤の使用が一般的である。またその際には、解熱・消炎作用のある補助療法剤の併用投与が有効であるとされている。（参照 2）

このような背景から、抗菌剤であるフロルフエニコール及び解熱・消炎作用のあるフ

---

<sup>1</sup> 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。

ルニキシメグルミンを配合することにより、1回の投薬で細菌性肺炎の治療を可能とするため、本製剤の開発が行われた。(参照2)

フロルフェニコール及びフルニキシメグルミンの注射用配合剤は、欧州を中心に広く承認され牛の治療に使用されている。(参照2)

今回、本製剤が製造販売承認申請されたことに伴い、農林水産省から、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律(昭和35年法律第145号)第83条第1項の規定により読み替えて適用される同法第14条第1項の規定に基づき、本製剤を承認することについて、食品健康影響評価が要請された。

## II. 安全性に係る知見の概要

代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

### 1. ヒトに対する安全性

#### (1) 主剤

##### ① フロルフェニコール

本製剤の主剤の 1 つであるフロルフェニコールは、国内外ともに広く動物用医薬品として使用されており、日本では食品安全委員会により一日摂取許容量 (ADI) として 0.01 mg/kg 体重/日が設定されている。(参照 3)

##### ② フルニキシシメグルミン

本製剤の主剤の 1 つであるフルニキシシメグルミンは、フルニキシシのメグルミン塩であり、国内外ともに広く動物用医薬品として使用されている。フルニキシシについては、日本では食品安全委員会により ADI として 0.0098 mg/kg 体重/日が設定されている。(参照 4)

##### ③ 本製剤を用いた薬物動態試験 (牛、皮下投与)

子牛 (ホルスタイン種、体重 75~88 kg、雄 3 頭/群) の頸部皮下に本製剤を 0.065 又は 0.13 mL/kg 体重の用量で単回皮下投与し、薬物動態試験が実施された。各試験群のフロルフェニコール及びフルニキシシとしての投与量及び試験項目の種類を表 1 に示した。試料 (血液、尿、糞及び組織) 中のフロルフェニコール及びフルニキシシ濃度は HPLC により測定された。また、牛にフロルフェニコール又はフルニキシシ製剤をそれぞれ単独で投与したときの薬物動態と比較した。(参照 2、5~8)

表 1 試験群の構成と試験の種類

| 試験群 | 製剤投与量<br>(mL/kg 体重) | 投与量 (mg/kg 体重) |                          | 試験の種類    |
|-----|---------------------|----------------|--------------------------|----------|
|     |                     | フロルフェニコール      | フルニキシシメグルミン <sup>a</sup> |          |
| 1   | 0.065               | 20             | 1.1                      | 吸収       |
| 2   | 0.13                | 40             | 2.2                      | 吸収、分布、排泄 |

a : フルニキシシとして

#### a. 吸収

本製剤の皮下投与後におけるフロルフェニコール及びフルニキシシの薬物動態パラメーターを表 2 に示した。

フロルフェニコールは、試験群 1 では投与 4~8 時間後に、試験群 2 では投与 4~6 時間後に  $C_{max}$  (試験群 1 : 1.66  $\mu\text{g/g}$  及び試験群 2 : 2.92  $\mu\text{g/g}$ ) に達した後、徐々に減少した。

フルニキシシは、試験群 1 及び試験群 2 とともに投与 2 時間後に  $C_{max}$  (試験群 1 : 1.22  $\mu\text{g/g}$  及び試験群 2 : 1.88  $\mu\text{g/g}$ ) に達し、徐々に減少した。(参照 2、5)

表 2 牛における本製剤皮下投与後の  
フロルフェニコール及びフルニキシンの薬物動態パラメーター

| 測定対象物質    | 投与量 <sup>a</sup><br>(mg/kg 体重) | C <sub>max</sub><br>(µg/g) | T <sub>max</sub><br>(hr) | AUC <sup>b</sup><br>(µg·hr/g) | T <sub>1/2</sub><br>(hr) |
|-----------|--------------------------------|----------------------------|--------------------------|-------------------------------|--------------------------|
| フロルフェニコール | 20                             | 1.66                       | 6.7                      | 61.3                          | 37.2                     |
|           | 40                             | 2.92                       | 4.7                      | 82.9                          | 27.6                     |
| フルニキシシン   | 1.1                            | 1.22                       | 2.0                      | 7.1                           | 4.5                      |
|           | 2.2                            | 1.88                       | 2.0                      | 13.5                          | 5.7                      |

a : フロルフェニコール又はフルニキシシンとして

b : 測定時間範囲は、フロルフェニコール 0~72 時間、フルニキシシン 0~24 時間 n=3

### b. 分布

試験群 2 の投与 6 時間後における各組織中のフロルフェニコール及びフルニキシシン並びにそれらの代謝物の濃度を表 3 に示した。(参照 2、5)

表 3 牛における本製剤皮下投与後のフロルフェニコール及びフルニキシシン並びにそれぞれの代謝物の組織中濃度 (µg/g)

| 試料<br>(n=3) | フロルフェニコール及びその代謝物 |                       |                   |            |
|-------------|------------------|-----------------------|-------------------|------------|
|             | フロルフェニコール        | FFOH                  | FFNH <sub>2</sub> | FFCOOH     |
| 血漿          | 3.26             | <0.10~0.31            | <0.10~0.42        | <0.10~0.14 |
| 肝臓          | 2.06             | 0.46                  | 0.73              | <0.10~0.15 |
| 腎臓          | 7.39             | 1.36                  | 1.46              | 0.99       |
| 肺           | 2.41             | 0.28                  | 0.35              | 1.21       |
| 小腸          | 2.51             | <0.10~0.17            | 0.23              | <0.10~0.11 |
| 胆汁          | 5.12             | 0.57                  | 0.42              | <0.10~0.27 |
| 筋肉          | 3.43             | <0.10                 | 0.19              | <0.10      |
| 脂肪          | 0.54             | <0.10                 | <0.10             | <0.10      |
| 試料<br>(n=3) | フルニキシシン及びその代謝物   |                       |                   |            |
|             | フルニキシシン          | 2'-CH <sub>2</sub> OH | 5-OH              | 4'-OH      |
| 血漿          | 0.38             | <0.10~0.11            | <0.10             | <0.10      |
| 肝臓          | 1.64             | <0.10~0.10            | <0.10~0.18        | <0.10~0.17 |
| 腎臓          | 0.70             | <0.10~0.16            | 0.15              | <0.10      |
| 肺           | 0.22             | 0.25                  | <0.10             | <0.10      |
| 小腸          | 0.21             | <0.10                 | <0.10             | <0.10      |
| 胆汁          | 0.89             | 0.49                  | 2.71              | 0.39       |
| 筋肉          | <0.10            | <0.10~0.12            | <0.10             | <0.10      |
| 脂肪          | <0.10            | 0.12                  | <0.10             | <0.10      |

### c. 排泄

試験群 2 の投与後 120 時間のフロルフェニコール及びフルニキシシン並びにそれらの代謝物の尿中及び糞便中排泄率を表 4 に示した。(参照 2、5)

表 4 牛における本製剤皮下投与後 120 時間のフロルフエニコール及びフルニキシシ並びにそれぞれの代謝物の尿中及び糞中排泄率 (%、添加回収率補正值)

| 試料 | フロルフエニコール及びその代謝物 |                       |                   |        | 合計                       |
|----|------------------|-----------------------|-------------------|--------|--------------------------|
|    | フロルフエニ<br>コール    | FFOH                  | FFNH <sub>2</sub> | FFCOOH |                          |
| 尿  | 23.6             | 2.0                   | 4.6               | 4.9    | 35.0 (98.6) <sup>a</sup> |
| 糞  | 0.1              | 0.0                   | 0.0               | 0.3    | 0.4 (1.4)                |
| 合計 | 23.7             | 2.0                   | 4.6               | 5.2    | 35.5 (100)               |
| 試料 | フルニキシシ及びその代謝物    |                       |                   |        | 合計                       |
|    | フルニキシシ           | 2'-CH <sub>2</sub> OH | 5-OH              | 4'-OH  |                          |
| 尿  | 8.6              | 0.1                   | 0.5               | 0.3    | 9.4 (46.3)               |
| 糞  | 5.3              | 2.7                   | 2.7               | 0.3    | 10.9 (53.7)              |
| 合計 | 13.8             | 2.8                   | 3.1               | 0.6    | 20.3 (100)               |

a : ( ) 内数値は尿及び糞中の未変化体及び代謝物の総排泄量を 100 とした時の割合 (%)

#### d. 単剤投与時との比較

本製剤及びフロルフエニコールの単剤をそれぞれフロルフエニコールとして 20 mg/kg 体重の用量で牛に皮下投与したときの血漿中濃度を表 5 に示した。本製剤を皮下投与したときの血漿中フロルフエニコール濃度は、単剤の皮下投与時と近似していた。(参照 2、6) 牛にフロルフエニコールの単剤をフロルフエニコールとして 10 mg/kg 体重/日の用量で筋肉内投与したときの、投与 2 時間後の組織中フロルフエニコール濃度は、腎臓 (4.9 µg/g) で最も高く、次いで胆汁 (2.6 µg/g) であった。組織中代謝物として FFOH、FFNH<sub>2</sub> 及び FFCOOH の 3 種類が検出された。本製剤皮下投与時の体内分布は単剤の筋肉内投与時と同じ傾向を示した。(参照 2、7) また、同試験における尿中排泄は、総排泄量 (投与後 72 時間までの尿及び糞中の未変化体及び代謝物の排泄量の合計) の 97% を占め、糞中排泄は 3% であった。尿中には、未変化のフロルフエニコールで尿中排泄量の 64% を占めた。投与経路による排泄速度の違いはあるが、本製剤皮下投与時のフロルフエニコールの排泄は単剤の筋肉内投与時と類似していた。(参照 2、7)

フルニキシシメグルミンの単剤をフルニキシシとして 2.0 mg/kg 体重の用量で静脈内投与したときと、本製剤を皮下投与したときの血漿中フルニキシシ濃度を表 6 に示した。血漿中濃度は、投与経路は異なっているが、投与 18 及び 24 時間の時点では同等であった。(参照 2、5) 牛に <sup>14</sup>C 標識フルニキシシメグルミンをフルニキシシとして 2.2 mg/kg 体重の用量で 24 時間間隔、2 回静脈内投与したときの、投与 24 時間後の組織中放射活性濃度は、胆汁 (5.73 µg eq/g)、肝臓 (0.53 µg eq/g) 及び腎臓 (0.52 µg eq/g) で高かった。代謝物についての比較はできなかったが、投与 24 時間後の肝臓に高濃度で分布している点で、本製剤皮下投与時の分布は類似していた。(参照 2、8) また、同試験における投与後 72 時間までの尿中排泄は投与放射活性の 47.1%、糞中排泄は 48.1% であった。投与経路による排泄速度の違いはあるが、本製剤の皮下投与時のフルニキシシの排泄は単剤の静脈内投与時と類似していた。(参照 2、8)

以上のことから、配合剤の薬物動態に相互作用は認められなかった。

表 5 各製剤投与後における牛血漿中フロルフェニコール濃度 (µg/g)

| 製剤  | 投与経路及び濃度 <sup>a</sup> | 投与後時間 |      |      |      |      |      |      |      |
|-----|-----------------------|-------|------|------|------|------|------|------|------|
|     |                       | 1     | 2    | 3    | 4    | 6    | 12   | 24   | 48   |
| 本製剤 | 皮下 (20)               | 0.91  | 1.20 | /    | 1.47 | 1.61 | 1.21 | 0.90 | 0.65 |
| 単剤  | 皮下 (20)               | 1.27  | /    | 2.01 | /    | 2.25 | 1.95 | 0.92 | 0.31 |

a : フロルフェニコールとして (mg/kg 体重)

表 6 各製剤投与後における牛血漿中フルニキシシン濃度 (µg/g)

| 製剤  | 投与経路及び濃度 <sup>a</sup> | 投与後時間 |      |      |      |      |      |      |      |      |
|-----|-----------------------|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|
|     |                       | 0.5   | 1    | 2    | 4    | 6    | 8    | 12   | 18   | 24   |
| 本製剤 | 皮下 (2.2)              | 1.21  | 1.70 | 1.88 | 1.05 | 0.85 | 0.66 | 0.28 | 0.22 | 0.11 |
| 単剤  | 静脈内 (2.0)             | 6.94  | 3.48 | 2.49 | 2.52 | 0.98 | 0.90 | 0.62 | 0.20 | 0.13 |

a : フルニキシシンとして (mg/kg 体重)

#### ④ 配合剤を用いた急性毒性試験 (ラット)

ラット (SD 系、9 週齢、雌 3 匹/群) を用いて、本製剤の主剤 2 成分を本製剤と同じ比で配合した配合剤<sup>2</sup>のオリブ油懸濁液を、被験動物の死亡状況を確認しながら段階的に単回強制経口投与 (段階 1 及び 2 : 300 mg/kg 体重、段階 3 : 2,000 mg/kg 体重)<sup>3</sup>し、逐次法による急性毒性試験<sup>4</sup>が実施された。

生死確認、一般状態、体重測定及び剖検の結果を表 7 に示した。

フロルフェニコール及びフルニキシシンメグルミン配合剤のラットへの経口投与時における LD<sub>50</sub> は 1,000 mg/kg 体重と推定された。(参照 2、9)

表 7 ラットにおけるフロルフェニコール及びフルニキシシン配合剤経口投与による急性毒性試験結果

| 項目               | 配合剤投与量 (mg/kg 体重)  |                    |  |
|------------------|--------------------|--------------------|--|
|                  | 300 (段階 1)         | 300 (段階 2)         | 2,000 (段階 3)   |
| 死亡率 <sup>a</sup> | 0/3                | 0/3                | 2/3  |
| 一般状態             | 異常なし               | 異常なし               | ・下痢 (全例)<br>・自発運動低下、蒼白、体温低下 (死亡例 2 例)<br>・下腹部の尿による汚れ (死亡例 1 例) |
| 体重               | 増加抑制傾向 (投与 4~8 日後) | 増加抑制傾向 (投与 4~8 日後) | ・減少 (全例)   |
| 剖検               | 異常なし               | 異常なし               | ・小腸の赤色化及び盲腸の拡張 (死亡例 2 例)                                       |

a : 供試動物 3 例中の死亡例数

フロルフェニコール及びフルニキシシンメグルミンの単剤としての毒性と配合剤とし

<sup>2</sup> 配合比は、重量比でフロルフェニコール及びフルニキシシンメグルミン 11 : 1 の割合である。

<sup>3</sup> 投与量はフロルフェニコールとフルニキシシンメグルミンの重量の和で示されている。

<sup>4</sup> 経済協力開発機構 (OECD) の化学物質の試験に関するガイドライン 423 (2001 年 12 月 17 日採択) に準拠。

ての毒性を比較検討した。フロルフエニコール又はフルニキシメグルミンの雌ラットへの経口投与による LD<sub>50</sub> 値は、それぞれ 2,000 超及び 130 (フルニキシメグルミンとして 78) mg/kg 体重である。配合剤の LD<sub>50</sub> 値は概ね 1,000 mg/kg 体重で、フルニキシメグルミン量で表すと 83 (フルニキシメグルミンとして 57.2) mg/kg 体重であった。また、フルニキシメグルミンの主な毒性として、小腸を主とする消化管障害が知られているが、配合剤の 2,000 mg/kg 体重投与群でみられた下痢、小腸の赤色化、盲腸の拡張等の変化について、申請者は、フルニキシメグルミンの毒性徴候と同質であり、新たな毒性徴候は認められなかったとしている。以上のことから、配合剤の毒性は、フルニキシメグルミンによるもので、フロルフエニコールとの配合による毒性の相乗的又は拮抗的影響は認められず、相加的なものと考えられたと申請者は考察している。(参照 2、9)

しかしながら、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会及び肥料・飼料等専門調査会は、配合剤の 2,000 mg/kg 体重投与群でみられた下痢や盲腸拡張等の変化は、フロルフエニコールの抗菌作用による可能性があり、配合剤の毒性はフルニキシメグルミン及びフロルフエニコールの両剤に起因するものと判断した。また、これらの毒性影響は、相乗的又は拮抗的影響ではなく、相加的であると判断した。

## (2) 添加剤

本製剤に使用されている添加剤のうち、溶解剤は、医薬品添加物や化粧品に使用され、欧州医薬品庁 (EMA) において ADI が設定されているが、急速に代謝され排出されることから最大残留値 (MRL) は設定されていない。溶剤・防腐剤は、食品添加物や医薬品として使用されており、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) において ADI が設定されている。安定剤は、JECFA において Group ADI として ADI を制限しない物質 (Not Limited) と評価されている。溶剤は、医薬品添加物として使用され、JECFA において Group ADI が設定されている。

以上のことから、本製剤に含まれている添加剤は、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合のヒトへの健康影響は無視できると考えられる。

## 2. 残留試験

### (1) 残留試験 (牛) ①

子牛 (ホルスタイン種、体重 65.0~99.0 kg、雄 4 頭/時点) の頸部皮下に本製剤を 0.133 mL/kg 体重の用量 (フロルフエニコール 40 mg/kg 体重及びフルニキシメグルミン 2.2 mg/kg 体重含有) で単回投与し、残留試験が実施された。投与 1、3、5、10、15、30 及び 45 日後の肝臓、腎臓、筋肉 (背最長筋及び投与部位筋肉)、小腸及び脂肪を採取し、組織中のフロルフエニコール濃度を TLC バイオオートグラフィーにより、フルニキシメグルミン及びその代謝物 (2'-CH<sub>2</sub>OH、4'-OH 及び 5-OH) の濃度を HPLC により測定した。

本製剤皮下投与後における各組織中のフロルフエニコール濃度及びフルニキシメグルミン濃度をそれぞれ表 8 及び表 9 に示した。

フロルフエニコールの各組織中濃度は、時間経過とともに減少し、投与 45 日後では、投与部位筋肉及び腎臓のそれぞれ 4 例中 1 例で僅かに検出 (それぞれ 0.06 µg/g) され

たが、肝臓、筋肉（背最長筋）、小腸及び脂肪では全例で検出限界（0.05 µg/g）未満となった。

各組織中のフルニキシシ及び代謝物の濃度は、投与 10 日後では投与部位筋肉にのみフルニキシシが検出され、投与 15 日後以降では検出限界（0.01 µg/g）未満となった。（参照 2、10）

表 8 本製剤皮下投与後における組織中フロルフェニコール濃度（µg/g）

| 試料<br>(n=4)  | 投与後日数（日） |       |      |      |                |                |                |
|--------------|----------|-------|------|------|----------------|----------------|----------------|
|              | 1        | 3     | 5    | 10   | 15             | 30             | 45             |
| 肝臓           | 2.07     | 1.51  | 1.83 | 1.85 | <0.05～<br>0.74 | <0.05～<br>0.14 | <0.05          |
| 腎臓           | 2.47     | 3.80  | 1.47 | 0.86 | 0.39           | <0.05～<br>0.16 | <0.05～<br>0.06 |
| 小腸           | 0.75     | 2.49  | 0.57 | 0.92 | 0.37           | <0.05～<br>0.17 | <0.05          |
| 筋肉<br>(背最長筋) | 1.52     | 1.75  | 0.65 | 0.28 | <0.05～<br>0.14 | <0.05～<br>0.17 | <0.05          |
| 筋肉<br>(投与部位) | 2,731    | 1,642 | 650  | 432  | 55.3           | <0.05          | <0.05～<br>0.06 |
| 脂肪           | 1.86     | 1.76  | 0.72 | 0.40 | 0.14           | <0.05～<br>0.12 | <0.05          |

表 9 本製剤皮下投与後における組織中フルニキシシ濃度（µg/g）

| 試料<br>(n=4) | 投与後日数（日）          |            |            |       |       |
|-------------|-------------------|------------|------------|-------|-------|
|             | 1                 | 3          | 5          | 10    | 15    |
| 肝臓          | 0.30              | <0.01～0.04 | 0.01       | <0.01 | <0.01 |
| 腎臓          | 0.17              | <0.01～0.02 | <0.01～0.01 | <0.01 | <0.01 |
| 小腸          | 0.08              | 0.02       | <0.01～0.01 | <0.01 | <0.01 |
| 筋肉（背最長筋）    | <0.01～0.05        | <0.01      | <0.01      | /     | /     |
| 筋肉（投与部位）    | 11.6 <sup>a</sup> | 0.23       | 0.43       | 0.05  | <0.01 |
| 脂肪          | <0.01             | <0.01      | /          | /     | /     |

a：4 例の各測定値は 0.36、0.52、1.84 及び 43.5 µg/g、/：分析せず

## （2）残留試験（牛）②

子牛（ホルスタイン種、体重 44.9～76.6 kg、雄 4 頭/時点）の頸部皮下に本製剤を 0.133 mL/kg 体重の用量（フロルフェニコール 40 mg/kg 体重及びフルニキシシ 2.2 mg/kg 体重含有）で単回投与し、残留試験が実施された。投与 1、3、5、10、15、30 及び 45 日後の肝臓、腎臓、筋肉（背最長筋及び投与部位筋肉）、小腸及び脂肪を採取し、組織中のフロルフェニコール濃度を TLC バイオオートグラフィーにより、フルニキシシ及びその代謝物（2'-CH<sub>2</sub>OH、4'-OH 及び 5-OH）の濃度を HPLC により測定した。

本製剤皮下投与後における各組織中のフロルフェニコール濃度及びフルニキシシ濃度をそれぞれ表 10 及び表 11 に示した。

フロルフェニコールの組織中濃度は時間経過とともに減少し、投与 30 日後では投与

部位筋肉及び小腸のそれぞれ4例中3例、並びに腎臓及び筋肉（背最長筋）のそれぞれ4例中1例に検出されたが（0.06～0.13 µg/g）、投与45日後では、全組織の全例で検出限界（0.05 µg/g）未満となった。

各組織中のフルニキシン及び代謝物の濃度は、投与10日後では投与部位筋肉にのみフルニキシンが検出され、投与15日後以降では検出限界（0.01 µg/g）未満となった。

（参照2、11）

表 10 本製剤皮下投与後における組織中フロルフェニコール濃度（µg/g）

| 試料<br>(n=4)  | 投与後日数（日） |       |                |                |                |                |       |
|--------------|----------|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|-------|
|              | 1        | 3     | 5              | 10             | 15             | 30             | 45    |
| 肝臓           | 1.83     | 1.59  | 0.47           | 0.23           | <0.05～<br>0.18 | <0.05          | <0.05 |
| 腎臓           | 7.13     | 3.30  | 1.58           | 0.54           | <0.05～<br>0.21 | <0.05～<br>0.08 | <0.05 |
| 小腸           | 1.82     | 0.92  | 0.25           | 0.26           | <0.05～<br>0.19 | <0.05～<br>0.13 | <0.05 |
| 筋肉<br>(背最長筋) | 2.07     | 1.17  | 0.22           | 0.14           | <0.05～<br>0.17 | <0.05～<br>0.10 | <0.05 |
| 筋肉<br>(投与部位) | 96.61    | 80.75 | 17.76          | 5.67           | 1.42           | <0.05～<br>0.09 | <0.05 |
| 脂肪           | 0.95     | 0.84  | <0.05～<br>0.26 | <0.05～<br>0.14 | <0.05～<br>0.08 | <0.05          | <0.05 |

表 11 本製剤皮下投与後における組織中フルニキシン濃度（µg/g）

| 試料<br>(n=4) | 投与後日数      |                   |            |            |       |
|-------------|------------|-------------------|------------|------------|-------|
|             | 1          | 3                 | 5          | 10         | 15    |
| 肝臓          | 0.20       | <0.01～0.04        | <0.01～0.02 | <0.01      | <0.01 |
| 腎臓          | <0.01～0.12 | <0.01～0.02        | <0.01      | <0.01      | /     |
| 小腸          | <0.01～0.06 | <0.01～0.02        | <0.01      | <0.01      | /     |
| 筋肉（背最長筋）    | <0.01～0.02 | <0.01             | <0.01      | /          | /     |
| 筋肉（投与部位）    | <0.01～0.09 | 0.08 <sup>a</sup> | <0.01～0.11 | <0.01～0.05 | <0.01 |
| 脂肪          | <0.01～0.04 | <0.01～0.03        | <0.01      | <0.01      | /     |

a：4例の各測定値は0.03、0.05、0.22及び0.01 µg/g、/：分析せず

### 3. 牛に対する安全性

#### (1) 安全性試験（牛）

牛（交雑種、8～12か月齢、体重142～251 kg、去勢雄及び雌各4頭/群）の頸部皮下に、本製剤を1倍量（0.13 mL/kg 体重）、3倍量（0.40 mL/kg 体重）及び5倍量（0.67 mL/kg 体重）の用量で1日1回、3日間連続で投与し、安全性試験が実施された。対照群には生理食塩液を投与した。

試験群の設定及び投与による影響を表12に示した。

一般状態では、投与部位の反応（腫脹）を除き、投与に起因する異常な変化は認められなかった。3倍量投与群では摂餌量の減少が、5倍投与群では飲水及び摂餌量の減少

がみられた。5 倍量投与群で体重の減少傾向がみられた。

尿検査では、5 倍量投与群で比重の増加がみられ、飲水量の減少による二次的影響と考えられた。

血液学的検査、血液凝固検査、血液生化学的検査及び糞便検査では、投与に起因する異常は認められなかった。

病理組織学的検査では、投与部位を除くその他の臓器及び組織では、投与に起因する異常は認められなかった。臓器重量では投与による変化は認められなかった。

以上の結果より、本製剤の臨床最高適用量である 0.13 mL/kg 体重（フロルフェニコール 40 mg/kg 体重、フルニキシシン 2.2 mg/kg 体重）を単回皮下投与する用法では、投与部位における障害性を除き、投与した牛に対する安全性に問題となる影響はないと考えられた。（参照 2、12）

表 12 試験群の設定及び製剤投与による影響

| 試験群  | 投与液量<br>(mL/kg 体重) | 投与量 (mg/kg 体重) |         | 製剤投与による影響                                       |
|------|--------------------|----------------|---------|---|
|      |                    | フロルフェニコール      | フルニキシシン |   |
| 対照   | 0.67 <sup>a</sup>  | 0              | 0       | なし <sup>b</sup>                                 |
| 1 倍量 | 0.13               | 40             | 2.2     | ・投与部位の変化（浮腫、線維素の析出、炎症、筋変性）                      |
| 3 倍量 | 0.40               | 120            | 6.6     | ・摂餌量減少、投与部位の変化（浮腫、線維素の析出、出血、炎症）                 |
| 5 倍量 | 0.67               | 200            | 11.0    | ・体重、摂餌量及び飲水量の減少、尿の比重増加、投与部位の変化（浮腫、線維素の析出、出血、炎症） |

a：生理食塩液を投与

b：対照群でも投与部位に出血及び炎症がみられた。

## （2）局所反応確認試験（牛）

子牛（ホルスタイン種系、体重 80.5～84.0 kg、雄 3 頭）を用い、本製剤（フロルフェニコール 300 mg/mL、フルニキシシンとして 16.5 mg/mL 含有）を 10 mL（1 か所当たりの最高投与量）の用量で右側頸部皮下に投与し、その 15 日後に同量を左側頸部皮下に投与した。投与開始 45 日後まで一般状態及び投与部位の観察を行い、観察期間終了後、投与部位の肉眼的及び病理組織学的検査を行った。

一般状態では、試験期間を通じ投与に起因すると考えられる異常は認められなかった。

投与部位の観察では、投与直後に一過性の疼痛反応がみられ、投与 4 時間後の観察では腫脹がみられた。腫脹は時間経過とともに増大し投与 2 日後以降には縮小したが、その後硬結として投与 24～35 日後まで認められた。

投与部位の肉眼観察では、癒着又は腫瘤が 1 回目投与部位の右側頸部に 3 例中 2 例、2 回目投与部位の左側頸部には全例で認められた。癒着は剥皮が容易であり軽度であった。腫瘤は筋膜上の皮下組織内に限局して認められた。

投与部位の病理組織学的検査では、肉眼的にみられた癒着はいずれも線維性結合組織、線維芽細胞及びリンパ球浸潤反応を主体とした肉芽組織として認められた。投与部位直下筋肉では、皮下組織からの炎症波及像及び肉芽組織等の反応は認められず、投与による影響はみられなかった。(参照 2、13)

### (3) 臨床試験 (牛)

国内の4施設において、発熱を伴う細菌性肺炎と診断された子牛(22~148日齢、平均体重100kg、計134頭)を用いた臨床試験が実施された。子牛には本製剤又は対照の製剤を表13に示す投与経路、液量及び投与回数で投与を行い、投与開始11日後までの一般状態を観察して、投与に起因する有害事象の有無を検討した。投与部位の観察は、投与開始後30日及び45日に実施された。

試験群の構成及び本製剤投与による有害事象に関する観察結果のまとめを表13に示した。

本製剤を投与した群(試験群1及び2)では、投与部位における異常所見を除き、副作用を含む有害事象は認められなかった。異常所見は、投与直後に注射液が皮下に貯留することにより生ずる腫脹であり、時間経過とともに軽度の硬結に変化した。硬結の発生率は投与30日後より投与45日後の方が低く、回復傾向が認められ、臨床上問題となるものではないと考えられた。(参照 2、14)

表 13 試験群の構成及び有害事象に関する観察結果のまとめ

| 群<br>(頭数)     | 製剤及び<br>投与経路                                     | 製剤投与液量<br>(mL/kg 体重)<br>及び投与回数                    | 投与量<br>(mg/kg 体重)               | 有害事象<br>(副作用を含む)                                 |
|---------------|--|---|---------------------------------|--|
| 試験群 1<br>(45) | 本製剤<br>(皮下)                                      | 0.067<br>(単回)                                     | フロルフエニコール：<br>20、フルニキシシ：<br>1.1 | ・投与部位(腫脹及び硬<br>結 <sup>a)</sup> )を除き有害事象<br>認められず |
| 試験群 2<br>(45) | 本製剤<br>(皮下)                                      | 0.133<br>(単回)                                     | フロルフエニコール：<br>40、フルニキシシ：<br>2.2 | ・投与部位(腫脹及び硬<br>結 <sup>b)</sup> )を除き有害事象<br>認められず |
| 対照群 1<br>(22) | フロルフエニコ<br>ール製剤のみ<br>(筋肉内)                       | 0.05<br>(1日1回、2~<br>3日間)                          | フロルフエニコール：<br>10                | 認められず  |
| 対照群 2<br>(22) | ①フロルフエニ<br>コール製剤(筋肉<br>内)+②フルニキ<br>シシ製剤(静脈<br>内) | ①0.05(1日1回、<br>2~3日間)<br>②0.04(単回 <sup>c)</sup> ) | フロルフエニコール：<br>10、フルニキシシ：<br>2.0 | 認められず  |

a：投与開始後30日及び45日の硬結発生率はそれぞれ22/45例(48.9%)及び11/45例(24.4%)

b：投与開始後30日及び45日の硬結発生率はそれぞれ26/45例(57.8%)及び14/45例(31.1%)

c：フロルフエニコール製剤の初回投与時のみ、

### III. 食品健康影響評価

本製剤の主剤であるフロルフェニコール及びフルニキシシメグルミンは、それぞれ動物用医薬品として国内外で使用されている。日本では食品安全委員会によりフロルフェニコールの ADI として 0.01 mg/kg 体重/日、フルニキシシの ADI として 0.0098 mg/kg 体重/日が設定されている。

配合剤である本製剤を用いた場合と単剤のフロルフェニコール製剤又はフルニキシシメグルミン製剤を用いた場合における主剤の薬物動態及び急性毒性について比較検討された。本製剤においては配合剤の薬物動態に相互作用は認められなかった。本製剤の毒性はフルニキシシメグルミン及びフロルフェニコールの両方に起因するものと判断された。

本製剤に使用されている添加剤については、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合のヒトへの健康影響は無視できると考えられる。

本製剤の臨床用量を牛の頸部皮下に投与した残留試験では、フロルフェニコールが投与 45 日後においても投与部位筋肉及び腎臓で検出（それぞれ 0.06 µg/g）された。フルニキシシ及びその代謝物については、投与 10 日後の投与部位筋肉のみにフルニキシシが検出（0.05 µg/g）され、投与 15 日後以降には検出限界（0.01 µg/g）未満となった。

本製剤の牛における安全性試験及び臨床試験では、投与部位にのみ影響（腫脹及び硬結）が認められた。投与部位の硬結は時間経過とともに回復傾向を示し、臨床上の懸念はなく、投与した牛に対する安全性に問題となる影響はないと考えられた。

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。

なお、本製剤の使用に当たっては、フロルフェニコールがチアンフェニコール系合成抗菌剤であることから、薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価の結果も踏まえる必要がある。

<別紙1：代謝物/分解物略称>

| 略称                    | 化学名               |
|-----------------------|-------------------|
| フロルフエニコール代謝物/分解物      |                   |
| FFOH                  | フロルフエニコールアルコール体   |
| FFNH <sub>2</sub>     | フロルフエニコールアミノ体     |
| FFCOOH                | フロルフエニコールオキサミン酸体  |
| フルニキシシ代謝物/分解物         |                   |
| 5-OH                  | 5-ヒドロキシフルニキシシ     |
| 4'-OH                 | 4'-ヒドロキシフルニキシシ    |
| 2'-CH <sub>2</sub> OH | 2'-ヒドロキシメチルフルニキシシ |

<別紙2：検査値等略称>

| 略称等              | 名称                   |
|------------------|----------------------|
| ADI              | 一日摂取許容量              |
| AUC              | 薬物濃度曲線下面積            |
| BRDC             | 牛呼吸器病症候群             |
| C <sub>max</sub> | 最高濃度                 |
| COX              | シクロオキシゲナーゼ           |
| EMA (EMEA)       | 欧州医薬品審査庁 (欧州医薬品庁)    |
| HPLC             | 高速液体クロマトグラフィー        |
| JECFA            | FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 |
| LD <sub>50</sub> | 半数致死量                |
| MRL              | 最大残留値                |
| NSAID            | 非ステロイド系消炎鎮痛薬         |
| OECD             | 経済協力開発機構             |
| PG               | プロスタグランジン            |
| T <sub>1/2</sub> | 消失半減期                |
| TLC              | 薄層クロマトグラフィー          |
| T <sub>max</sub> | 最高濃度到達時間             |

## <参照>

1. ナガセ医薬品株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書「レスフロール」－食品安全委員会用資料－：動物用医薬品製造販売承認申請書（非公表）
2. ナガセ医薬品株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書「レスフロール」－食品安全委員会用資料－：動物用医薬品製造販売承認申請書 添付資料概要（非公表）
3. 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」（平成19年8月30日付け府食第822号）：別紙 動物用医薬品評価書「フロルフェニコールの食品健康影響評価について」、2007年8月.
4. 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」（平成18年12月14日付け府食第1005号）：別紙 動物用医薬品評価書「フルニキシメグルミンを有効成分とする製造用原体（バナミン）及び馬の消炎鎮痛剤（バナミン注射液5%）の再審査に係る食品健康影響評価について」、2006年12月：（別添）フルニキシメグルミンの食品健康影響評価について
5. ナガセ医薬品株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書「レスフロール」－食品安全委員会用資料－：動物用医薬品製造販売承認申請書 添付資料11（非公表）
6. ナガセ医薬品株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書「レスフロール」－食品安全委員会用資料－：動物用医薬品製造販売承認申請書 添付資料16（非公表）
7. ナガセ医薬品株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書「レスフロール」－食品安全委員会用資料－：動物用医薬品製造販売承認申請書 添付資料15（非公表）
8. ナガセ医薬品株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書「レスフロール」－食品安全委員会用資料－：動物用医薬品製造販売承認申請書 添付資料17（非公表）
9. ナガセ医薬品株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書「レスフロール」－食品安全委員会用資料－：動物用医薬品製造販売承認申請書 添付資料6（非公表）
10. ナガセ医薬品株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書「レスフロール」－食品安全委員会用資料－：動物用医薬品製造販売承認申請書 添付資料13（非公表）
11. ナガセ医薬品株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書「レスフロール」－食品安全委員会用資料－：動物用医薬品製造販売承認申請書 添付資料14（非公表）
12. ナガセ医薬品株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書「レスフロール」－食品安全委員会用資料－：動物用医薬品製造販売承認申請書 添付資料7（非公表）
13. ナガセ医薬品株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書「レスフロール」－食品安全委員会用資料－：動物用医薬品製造販売承認申請書 添付資料18（非公表）
14. ナガセ医薬品株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書「レスフロール」－食品安全委員会用資料－：動物用医薬品製造販売承認申請書 添付資料12（非公表）