

令和元年9月11日

食品安全委員会

委員長 佐藤 洋 殿

肥料・飼料等専門調査会 座長 今井 俊夫

動物用医薬品に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

令和元年5月21日付け31消安第661号をもって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を有効成分とする牛の注射剤（フロルガン）に係る食品健康影響評価について、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。

動物用医薬品評価書

フロルフェニコールを有効成分とする
牛の注射剤（フロルガン）

2019年9月

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
○ 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿.....	2
○ 要約.....	3
I. 評価対象動物用医薬品の概要.....	4
1. 主剤.....	4
2. 効能・効果.....	4
3. 用法・用量.....	4
4. 添加剤等.....	4
5. 開発の経緯及び使用状況.....	4
II. 安全性に係る知見の概要.....	5
1. 主剤及び添加剤.....	5
2. 残留試験.....	5
(1) 残留試験（牛①）.....	5
(2) 残留試験（牛②）.....	6
3. 安全性試験.....	7
(1) 対象家畜に対する安全性.....	7
(2) 臨床試験.....	8
III. 食品健康影響評価.....	10
・ 別紙：検査値等略称.....	11
・ 参照.....	12
・ 別添：動物用医薬品評価書「フロルフェニコール（第3版）」	

〈審議の経緯〉

- 2019年 5月 22日 農林水産大臣から製造販売承認に係る食品健康影響評価について要請（31 消安第 661 号）、関係資料の接受
- 2019年 5月 28日 第 743 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2019年 6月 24日 第 146 回肥料・飼料等専門調査会
- 2019年 7月 30日 第 751 回食品安全委員会（報告）
- 2019年 7月 31日 から 8月 29日 まで 国民からの意見・情報の募集
- 2019年 9月 11日 肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

〈食品安全委員会委員名簿〉

（2018年7月1日から）

佐藤 洋（委員長）
山本 茂貴（委員長代理）
川西 徹
吉田 緑
香西 みどり
堀口 逸子
吉田 充

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

（2017年10月1日から）

今井 俊夫（座長）
山中 典子（座長代理）
新井 鐘蔵 下位 香代子
荒川 宜親 菅井 基行
今田 千秋 高橋 和彦
植田 富貴子 中山 裕之
川本 恵子 宮島 敦子
栗形 麻樹子 山田 雅巳
小林 健一 吉田 敏則
佐々木 一昭

要 約

フロルフェニコール (FFC) を有効成分とする牛の注射剤 (フロルガン) について、動物医薬品製造販売承認申請資料等を用いて食品健康影響評価を実施した。

本製剤の主剤である FFC は、別添の「動物用医薬品評価書 フロルフェニコール (第 3 版)」のとおり、ADI が 0.01 mg/kg 体重/日と設定されている。

本製剤に含まれる添加剤は、その使用状況及び既存の評価並びに本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として対象動物に使用された場合におけるヒトへの健康影響は、無視できる程度と考えた。

牛を用いた残留試験においては、投与 35 日後における残留平均濃度は、肝臓中における 0.4788 µg/g であった。

対象動物に推奨用量を投与した安全性試験及び臨床試験では、一般状態及び投与部位においては本製剤に関連する異常所見はみられなかった。

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程度と考えた。

なお、本製剤の使用に当たっては、FFC がチアンフェニコール系合成抗菌性物質であることから、薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価の結果に留意する必要がある。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 主剤

主剤は、フロルフェニコール (FFC) である。本製剤「フロルガン」注射液 1 mL 中に FFC が 300 mg 含まれている。(参照1、2)

2. 効能・効果

FFC に感受性を有する *Pasteurella multocida*、*Mannheimia haemolytica*、*Histophilus somni*、*Mycoplasma bovis* 及び *Ureaplasma diversum* を有効菌種とし、牛の細菌性肺炎を適応症とする。(参照 1、2)

3. 用法・用量

体重 1 kg 当たり FFC 30 mg を単回頸部筋肉内投与する。(参照 1、2)

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になっている。

4. 添加剤等

本製剤には、抗酸化剤、緩衝剤、懸濁化剤、湿潤剤及び保存剤が含まれている¹。

5. 開発の経緯及び使用状況

本製剤「フロルガン」の有効成分である FFC は、1979 年に合成されたチアンフェニコール系の合成抗菌性物質であり、クロラムフェニコール類似の構造及び作用を持つ。細菌の 70S リボゾームの 50S サブユニットに結合することによりタンパク質合成を阻害する。

FFC を主剤とする動物用医薬品は、欧米を含む諸外国で承認・販売されている。日本においては、動物用医薬品として 1995 年に承認・販売されている。本製剤は、これまでとは用法・用量の異なる単回筋肉内投与による牛の細菌性肺炎の治療を目的として開発され、欧州諸国で牛・豚用として承認・販売されているものである。なお、FFC を主剤とするヒト用医薬品はいずれの国においても販売されていない。(参照 2、3)

今般、Meiji Seika ファルマ株式会社から本製剤の製造販売承認申請がなされたことに伴い、農林水産大臣から本製剤の承認に係る食品健康影響評価が要請された。

¹ 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。

II. 安全性に係る知見の概要

1. 主剤及び添加剤

本製剤の主剤である FFC は、食品安全委員会において、許容一日摂取量 (ADI) が 0.01 mg/kg 体重/日と設定されている。(別添)

本製剤は添加剤として、抗酸化剤、緩衝剤²、懸濁化剤³、湿潤剤及び保存剤が使用されている。

抗酸化剤は、指定添加物として許可されており、JECFA において ADI が設定されているが、本製剤での配合濃度は、ヒトへのばく露を考えた場合十分に小さい。

緩衝剤 A は、JECFA において ADI は「制限しない (Not limited)」と評価されている。

懸濁化剤 A は食品添加物として使用されており、JECFA において ADI は「特定しない (Not specified)」と評価されている。

懸濁化剤 B は、JECFA において ADI は「特定しない (Not specified)」と評価されている。

緩衝剤 B 及び湿潤剤は食品添加物として使用され、食品安全委員会において「動物用ワクチンの添加剤として使用される限りにおいて、人への健康影響は無視できる程度」と評価されている。

保存剤は、食品添加物として使用されており、EMEA において MRL を設定する必要がない物質と判断されている。

懸濁化剤 C については、食品安全委員会において「動物用ワクチンの添加剤として使用される限りにおいて、人への健康影響は無視できる程度」と評価されており、また、EMEA において MRL を設定する必要がない物質とされている。(参照 1、4、5)

以上のことから、本製剤に含まれる添加剤は、その使用状況及び既存の評価並びに本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として対象動物に使用された場合におけるヒトへの健康影響は無視できる程度と考えた。

2. 残留試験

(1) 残留試験 (牛①)

牛 (ホルスタイン種、2 か月齢、雄、体重：65.5～94.5 kg、4 頭/時点) に FFC 製剤を単回筋肉内投与 (FFC として 30 mg/kg 体重) する残留試験が実施された。

投与 3、5、7、14、21 及び 35 日後に肝臓、腎臓、小腸、筋肉、脂肪及び投与部位筋肉を採取し、組織中の被験物質を代謝物のフロルフェニコールアミン (FFNH₂) に変換し、LC/MS を用いて測定した。

なお、投与部位に腫脹等の異常はみられず、また、臓器及び組織に異常所見はみられなかった。

² 本製剤には緩衝剤が 2 種類用いられており、それぞれ A 及び B と区別した。

³ 本製剤には懸濁化剤が 3 種類用いられており、それぞれ A、B 及び C と区別した。

結果を表 1 に示した。

投与 3 日後では投与部位筋肉中濃度が最も高く、以下、肝臓、腎臓、小腸、筋肉、脂肪の順であった。各組織中残留量は投与後の時間経過に伴い減少し、35 日後では投与部位筋肉及び肝臓を除く他の全組織で LOQ 未満となった。(参照 2、6)

表 1 牛における FFC 製剤単回筋肉内投与後の組織残留量 (µg/g)

組織	投与後日数 (日)					
	3	5	7	14	21	35
肝臓	5.999 ±0.4748	5.005 ±0.0791	3.973 ±0.3423	3.758 ±0.8791	1.823 ±1.195	0.4788 ±0.0923
腎臓	2.607 ±0.3979	1.787 ±0.1380	1.170 ±0.3879	0.7919 ±0.1643	0.4099 ±0.2076	< LOQ(4)
小腸	0.6727 ±0.08799	0.4858 ±0.04614	0.3038 ±0.0503	0.1581 ±0.0365	< LOQ(2) 0.1093 0.1373	< LOQ(4)
筋肉	0.3342 ±0.0738	0.2339 ±0.0425	0.1061 ±0.0079	< LOQ(3) 0.1091	< LOQ(4)	< LOQ(4)
脂肪	< LOQ(2) 0.2435 0.1515	< LOQ(1) 0.1626 0.1367 0.1156	< LOQ(4)	< LOQ(4)	—	—
投与部位 筋肉	859.7 ±502.6	468.7 ±191.2	104.7 ±125.8	17.38 ±8.792	< LOQ(1) 0.3863 13.37 0.7059	< LOQ(2) 0.1373 0.1064

n=4

— : 分析せず

LOQ : 0.1000 µg/g、LOQ 未満を含むものについては、各値と括弧内に例数を記載した。

(2) 残留試験 (牛②)

牛 (ホルスタイン種、2~3 か月齢、雄、体重 : 48.5~103.5 kg、4 頭/時点) に FFC 製剤を単回筋肉内投与 (30 mg/kg 体重) する残留試験が実施された。

投与 3、5、7、14、21 及び 35 日後に肝臓、腎臓、小腸、筋肉、脂肪及び投与部位筋肉を採取し、組織中の被験物質を代謝物の FFNH₂ に変換し、LC/MS を用いて測定した。

投与部位並びに採取した臓器及び組織に異常はみられなかった。

結果を表 2 に示した。

各組織中残留量は投与後の時間経過に伴い減少し、筋肉、小腸及び脂肪中では、投与 21 日後に、投与部位筋肉及び腎臓では投与 35 日後にそれぞれ LOQ 未満となった。(参照 2、6)

表 2 牛における FFC 製剤単回筋肉内投与後の組織残留量 (µg/g)

組織	投与後日数 (日)					
	3	5	7	14	21	35
肝臓	5.945 ±0.8788	5.517 ±0.3610	5.471 ±0.7672	4.004 ±0.6942	1.488 ±0.3444	0.4526 ±0.0945
腎臓	2.745 ±0.5122	1.568 ±0.3402	1.180 ±0.2140	0.4958 ±0.0989	0.2210 ±0.0523	<LOQ(4)
小腸	0.6946 ±0.2248	0.3487 ±0.0924	0.2418 ±0.0663	0.1883 0.1437 0.1157 <LOQ(1)	<LOQ(4)	<LOQ(4)
筋肉	0.7509 ±0.3613	0.2276 0.2644 0.1627 <LOQ(1)	0.1389 ±0.0329	0.1019 0.3773 0.2347 <LOQ(1)	<LOQ(4)	<LOQ(4)
脂肪	0.3038 ±0.1504	0.1787 ±0.0546	0.1548 0.1745 0.1058 <LOQ(1)	0.1138 <LOQ(3)	<LOQ(4)	<LOQ(4)
投与部位 筋肉	556.5 ±799.0	509.3 ±678.5	93.00 ±60.62	39.82 ±55.85	<LOQ(2) 0.1166 0.1270	<LOQ(4)

LOQ : 0.1000 µg/g、LOQ 未満を含むものについては、各値と括弧内に例数を記載した。

3. 安全性試験

(1) 対象家畜に対する安全性

① 安全性試験 (牛①)

牛 (ホルスタイン種、1~2 か月齢、体重 : 53.0~70.0 kg、3 頭/群 (雄 2 頭、雌 1 頭)) に FFC 製剤を 3 日間連続筋肉内投与 (0、30 (推奨用量)、150 (5 倍量) 及び 300 (10 倍量) mg/kg 体重) し、初回投与後 21 日まで観察する安全性試験が実施された。

試験期間を通して、健康状態、体重、摂餌量及び投与部位の観察等を実施するとともに、初回投与前、投与 7、14 及び 21 日後に血液を採取し、血液学的及び血液生化学的検査を実施した。また、試験最終日に病理検査及び病理組織学的検査等を実施した。

5 倍量以上の投与群では、元気消失、食欲減退及び糞便性状異常がみられ、死亡例もみられたが、推奨用量投与群では、食欲減退及び糞便性状異常は 1~3 日で回復する一時的なものであり、投与による病理組織学的な異常はみられなかった。(参照 2、6)

② 安全性試験（投与局所確認試験）（牛②）〈参考資料⁴〉

牛（ホルスタイン種、6～7か月齢、体重：238.0～266.0 kg、雄2頭）に FFC 製剤を左右頸部（各1回）に7日間隔で2回筋肉内投与（30 mg/kg 体重）し、初回投与後35日まで観察する局所確認試験が実施された。

試験期間を通して、健康状態、体重、摂餌量及び投与部位の観察等を実施した。

各投与時に軽度の疼痛及び投与後最大8日まで腫脹がみられたが、その他局所反応はみられなかった。投与部位の筋肉では投与21、28及び35日後に筋間に淡白色～黄色変化がみられた。また、投与局所の病理検査では、軽微な顆粒球、リンパ球及び線維細胞の浸潤及び線維化並びに骨格筋の萎縮がみられた。投与35日後でこれらの反応は減弱したことから、試験実施者は、投与部位の回復過程であったものと考えしている。（参照2、6）

（2）臨床試験

① 臨床試験（牛①）

P. multocida、*M. haemolytica* 若しくは *H. somni* に罹患又は臨床的に肺炎症状を呈した牛（搾乳牛を除く。品種及び性別不明、92頭）に FFC 製剤を単回頸部筋肉内投与（30 mg/kg 体重）し、投与後9日まで経過を観察する臨床試験が実施された。

被験製剤の投与による投与部位における局所反応以外の有害事象はみられず、副作用もみられなかった。（参照2、7）

② 臨床試験（牛②）

M. haemolytica を人為的に感染させた牛（ホルスタイン種又はその交雑種、3～9週齢、体重：55.0±5.77 kg、12頭/群（20 mg/kg 群のみ11頭））に FFC 製剤を単回筋肉内投与（0、20、30又は40 mg/kg 体重）投与し、投与後8日まで経過を観察する臨床試験が実施された。

実験感染では *M. haemolytica* を直接気管支に接種（ 6.4×10^8 CFU）し、翌日同菌を鼻腔に接種（ 4.3×10^8 CFU）した。被験製剤を最終接種3時間後に投与した。

対照群では感染誘導開始2及び5日後に死亡例がみられたが、いずれの被験製剤投与群でも死亡例はみられなかった。

被験製剤投与群では一般状態、体重等に有害事象はみられなかった。（参照8）

③ 臨床試験（牛③）

牛（ホルスタイン種、同交雑種、アンゲル種、レドパイドウ種等、2～44週齢、体重：40.5～420 kg、雄、雌及び去勢雄混合、約90頭/群）に FFC 製剤を単回頸

⁴ 本試験は、残留又は全身への影響をみるためのものではないが、大きな変化があった局所は食用に適さないと判断されることから、参考資料とした。

部筋肉内投与（30 又は 40 mg/kg 体重）し、投与後 3 週まで観察する臨床試験が実施された。

試験期間を通して、被験薬剤の投与による有害事象はみられなかった。（参照9）

Ⅲ. 食品健康影響評価

本製剤の主剤である FFC は、別添の「動物用医薬品評価書 フロルフェニコール（第3版）」のとおり、ADIが0.01 mg/kg 体重/日と設定されている。

本製剤に含まれる添加剤は、その使用状況及び既存の評価並びに本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として対象動物に使用された場合におけるヒトへの健康影響は、無視できる程度と考えた。

牛を用いた残留試験においては、投与35日後における残留平均濃度は、肝臓中における0.4788 µg/gであった。

対象動物に推奨用量を投与した安全性試験及び臨床試験では、一般状態及び投与部位においては本製剤に関連する異常所見はみられなかった。

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程度と考えた。

なお、本製剤の使用に当たっては、FFCがチアンフェニコール系合成抗菌性物質であることから、薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価の結果に留意する必要がある。

〈別紙：検査値等略称〉

略称等	名称
ADI	Acceptable Daily Intake：許容一日摂取量
BVL	Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (Federal Office of Consumer Protection and Food Safety)：ドイツ 連邦消費者保護・食品安全庁
EMA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products：欧州 医薬品審査庁（2004年にEMAに改称）
EU	European Union：欧州連合
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品庁
FFC	Florfenicol：フロルフェニコール
JECFA	FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives：FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LC/MS	Liquid chromatography-mass spectrometry：液体クロマトグラフィ ー質量分析法
LOQ	Limit of Quantification：定量限界

<参照>

- 1 Meiji Seika ファルマ株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書 フロルガン申請書（非公表）
- 2 Meiji Seika ファルマ株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書 フロルガン概要（非公表）
- 3 Meiji Seika ファルマ株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書 フロルガン参考資料 6-①（食品安全委員会評価書 フロルフェニコール（第2版） 2015）
- 4 厚労省 指定添加物リスト 2018
- 5 日本医薬品添加剤協会 リスト 2019
<http://www.jpec.gr.jp/detail=normal&date=safetydata/data.html>
- 6 Meiji Seika ファルマ株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書 資料 9-①（非公表）
- 7 Meiji Seika ファルマ株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書 資料 14-①（非公表）
- 8 Meiji Seika ファルマ株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書 資料 10-③（非公表）
- 9 Meiji Seika ファルマ株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書 資料 10-④（非公表）

フロルフェニコールを有効成分とする牛の注射剤（フロルガン）に係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 令和元年7月31日～令和元年8月29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 フロルフェニコールを有効成分とする牛の注射剤（フロルガン）に係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）について、上記のとおり、意見・情報の募集を行ったところ、期間中に意見・情報はありませんでした。

**フロルフェニコールを有効成分とする牛の注射剤（フロルガン）に係る
評価書の変更点**

修正箇所※	食品安全委員会 第 757 回会合資料 (変更後)	食品安全委員会 第 751 回会合資料 (変更前)
3 頁 2 行目	フロルフェニコール (FFC) を有効成分とする牛の注射剤 (フロルガン) について、 <u>動物医薬品製造販売承認申請資料等を用いて食品健康影響評価を実施した。</u>	フロルフェニコール (FFC) を有効成分とする牛の注射剤 (フロルガン) について、食品健康影響評価を実施した。
3 頁 3 行目	「動物用医薬品評価書 フロルフェニコール (第 3 版) 」	「動物用医薬品評価書 フロルフェニコール」
3 頁 10 行目	投与 35 日後	投与後 35 日
3 頁 12 行目	対象動物に推奨用量を投与した安全性試験 <u>及び臨床試験</u>	対象動物に推奨用量を投与した安全性試験
3 頁 17 行目	薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価の結果に留意する必要がある。	今後実施される予定の薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価に留意する必要がある。
5 頁 33 行目	<u>フロルフェニコールアミン (FFNH₂)</u>	FFNH ₂
6 頁表 1	牛における <u>FFC 製剤</u> 単回筋肉内投与後の組織残留量	牛に FFC 単回筋肉内投与後の組織残留量
7 頁表 2	牛における <u>FFC 製剤</u> 単回筋肉内投与後の組織残留量	牛における FFC 単回筋肉内投与後の組織残留量
7 頁 29 行目	(<u>推奨用量</u>)	(<u>推奨投与量</u>)
7 頁 33 行目	投与 7、14 及び 21 日後	投与後 7、14 及び 21 日
7 頁 37 行目	<u>推奨用量</u>	<u>常用量</u>
8 頁 7 行目	投与 21、28 及び 35 日後	投与後 21、28 及び 35 日
8 頁 9 行目	投与 35 日後	投与後 35 日
8 頁 30 行目	感染誘導開始 2 及び 5 日後	感染誘導開始後 2 及び 5 日
10 頁 2 行目	「動物用医薬品評価書 フロルフェニコール (第 3 版) 」	「動物用医薬品評価書 フロルフェニコール」
10 頁 7 行目	投与 35 日後	投与後 35 日
10 頁 9 行目	対象動物に推奨用量を投与した安全性試験 <u>及び臨床試験</u>	対象動物に推奨用量を投与した安全性試験
10 頁 14 行目	薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価の結果に留意する必要がある。	今後実施される予定の薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価に留意する必要がある。

※修正箇所は、第 757 回会合資料における頁等