

令和元年 11月 13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

平成30年11月20日付け30消安第3902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チルジピロシンを有効成分とする豚の注射剤（ズプレボ40注射液）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

チルジピロシンを有効成分 とする豚の注射剤 (ズプレボ 40 注射液)

2019年11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.....	4
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. 開発の経緯及び使用状況.....	5
II. 安全性に係る知見の概要.....	6
1. 主剤及び添加剤.....	6
2. 残留試験.....	6
(1) 残留試験 (豚①)	6
(2) 残留試験 (豚②)	7
(3) 残留試験 (豚③)	8
(4) 残留試験 (豚④)	9
(5) 残留試験 (豚⑤)	9
3. 安全性試験.....	9
(1) 対象動物に対する安全性.....	9
(2) 臨床試験.....	11
III. 食品健康影響評価.....	14
・ 別紙：検査値等略称.....	15
・ 参照.....	16
・ 別添：動物用医薬品評価書「チルジピロシン」	

〈審議の経緯〉

- 2018年 11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（30 消安第 3902 号）、関係資料の接受
- 2018年 11月 27日 第 722 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2018年 12月 21日 第 140 回肥料・飼料等専門調査会
- 2019年 3月 25日 第 142 回肥料・飼料等専門調査会
- 2019年 6月 24日 第 146 回肥料・飼料等専門調査会
- 2019年 9月 17日 第 757 回食品安全委員会（報告）
- 2019年 9月 18日 から 10月 17日 まで 国民からの意見・情報の募集
- 2019年 11月 13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〉

（2019年 9月 30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

（2019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 佐々木 一昭
荒川 宜親 下位 香代子
井手 鉄哉 中山 裕之
今田 千秋 宮島 敦子
植田 富貴子 森田 健
川本 恵子 山口 裕子
栗形 麻樹子 山田 雅巳
小林 健一

〈第 140 回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

唐木 英明（公益財団法人食の安全・安心財団理事長）

〈第 142 回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉
唐木 英明（公益財団法人食の安全・安心財団理事長）

要 約

チルジピロシン (PMT) を有効成分とする豚の注射剤 (ズプレボ 40 注射液) について、動物用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 PMT は、別添の「動物用医薬品評価書 チルジピロシン」のとおり、ADI が 0.03 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。

残留試験においては、投与 32 日後における最高残留濃度は、腎臓中における 0.736 µg/g であり、投与 4 日後の約 12 分の 1 であった。そのほか、投与部位周辺筋肉、肝臓等においても比較的長期にわたり残留がみられることから、適切な休薬期間の設定について留意が必要と考えられた。

対象動物を用いた安全性試験及び臨床試験において、本製剤の投与に起因する影響として、特に問題となる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、PMT がマクロライド系抗生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、チルジピロシン (PMT : 20,23-di-Piperidinyl-Mycaminosyl-Tylonolide)¹である。本製剤「ズプレボ 40 注射液」1 mL 中に PMT が 40 mg (力価) 含まれている。(参照1、2)

2. 効能・効果

PMT に感受性を有する *Actinobacillus pleuropneumoniae* 及び *Pasteurella multocida* に起因する豚の細菌性肺炎の治療である。(参照 1)

3. 用法・用量

豚に体重 1 kg 当たり PMT として 4 mg (力価) を単回頸部筋肉内投与する。(参照 1)

本評価結果等に基づき、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。

4. 添加剤等

本製剤には、溶解剤、安定剤、pH 調整剤及び溶剤が含まれている²。(参照 1)

5. 開発の経緯及び使用状況

本製剤「ズプレボ 40 注射剤」は、主剤である PMT を 1 mL 中に 40 mg (力価) 含む注射剤であり、PMT は微生物化学研究所により創製された 16 員環マクロライド系抗生物質である。(参照 2)

PMT を主剤とする動物用医薬品及びヒト用医薬品は、国内において製造販売、輸入販売承認等はない。また、飼料添加物としても使用は認められていない。(参照 2)

海外では、EU 諸国 (肥育牛及び非泌乳乳用牛並びに肥育豚) 及び米国 (肥育牛及び非泌乳乳用牛) を含む 50 か国以上で牛又は豚における細菌性肺炎の治療薬として製造販売及び使用が認められている。(参照 2)

今般、株式会社インターベット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 チルジピロシンは、8 位の不斉炭素原子における 2 種の立体異性体 PMT 及び PMT-T との混合物である。両異性体は安定な平衡状態を 94 : 6 の比率で維持している。(別添参照) 本評価書では「PMT」と表記する場合、両異性体を含むものとする。

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。

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 PMT は、別添の「動物用医薬品評価書 チルジピロシン」のとおり、許容一日摂取量 (ADI) が、0.03 mg/kg 体重/日と設定されている。(別添)

本製剤に使用されている添加剤のうち、溶解剤及び pH 調整剤は、医薬品等において広範な使用実績があり、また食品添加物においても、指定添加物に収載され広く使用されている。安定剤は、医薬品、化粧品等の溶解補助剤、保湿剤、乳化剤等としての使用実績があり、食品添加物の指定添加物に収載され、JECFA においても評価済みであり、含有量も低く、問題となるものではない。(参照 2、3、4)

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 (豚①)

豚 (交雑種、3 か月齢、去勢雄及び雌各 2 頭/時点 (対照群:去勢雄 1 頭/時点)) に PMT 製剤を単回頸部筋肉内投与 (40 mg(力価)/mL、有効成分 38.8 mg(力価)/mL、PMT として 3.9~4.0 mg(力価)/kg 体重) する残留試験が実施された。

投与 4、8、12、16、24 及び 32 日後に組織を採取し、HPLC-MS/MS を用いて組織中 PMT 濃度を測定した (定量限界 (LOQ) : 0.05 µg/g、検出限界 (LOD) : 0.02 µg/g)。

結果を表 1 に示した。

組織中残留濃度は、投与 4 日後では、投与部位筋肉が他の組織と比較して最も高く、以下、腎臓、肝臓、肺、小腸、脂肪、投与部位周辺筋肉、筋肉の順であった。各組織中の残留濃度は投与後の時間経過に伴い減少し、32 日後には、投与部位周辺筋肉、筋肉及び脂肪において、筋肉での 1 例を除き LOQ 未満となった。

(参照 2、5)

表 1 豚における PMT 製剤単回筋肉内投与後の組織中残留濃度 (µg/g)

組織	投与後日数					
	4	8	12	16	24	32
肝臓	3.912 ±0.638	3.153 ±0.871	2.345 ±0.308	1.360 ±0.289	0.611 ±0.217	0.304 ±0.116
腎臓	9.572 ±1.800	5.336 ±0.955	3.939 ±1.571	2.207 ±0.312	1.196 ±0.453	0.629 ±0.087
肺	3.007 ±0.553	1.729 ±0.458	0.989 ±0.203	0.603 ±0.188	0.329 ±0.094	0.129 ±0.087
小腸	1.278 ±0.280	0.926 ±0.101	0.574 ±0.037	0.379 ±0.106	0.176 ±0.057	0.137 ±0.041
筋肉	0.564 ±0.070	0.327 ±0.075	0.201 ±0.083	0.092 ±0.036	0.066 ±0.017	<LOQ(3)、 0.107(1)
脂肪	0.662 ±0.049	0.386 ±0.039	0.221 ±0.014	0.114 ±0.031	<LOQ(3)、 0.054(1)	<LOQ
投与部位 筋肉	10.812 ±3.289	6.678 ±1.922	3.220 ±1.212	0.763 ±0.442	0.399 ±0.154	0.270 ±0.132
投与部位 周辺筋肉	0.654 ±0.129	0.483 ±0.088	0.209 ±0.051	0.267 ±0.177	<LOQ(1)、 0.141(1)、 0.082(1)、 0.106(1)	<LOQ

n=4 平均値±SD 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 (豚②)

豚 (交雑種 (LW)、9 週齢、去勢雄及び雌各 2 頭/時点 (対照群 : 去勢雄 1 頭/時点)) に PMT 製剤を単回頸部筋肉内投与 (40 mg (力価)/mL、有効成分 38.8 mg (力価)/mL、4.0~4.1 mg (力価)/kg 体重) する残留試験が実施された。

投与 4、8、12、16、24 及び 32 日後に組織を採取し、HPLC-MS/MS を用いて組織中 PMT 濃度を測定した (LOQ : 0.05 µg/g、LOD : 0.02 µg/g 未満)。

結果を表 2 に示した。

組織中残留濃度は、投与 4 日後では、投与部位筋肉が最も高く、以下、腎臓、肝臓、投与部位周辺筋肉、小腸、脂肪、筋肉の順であった。各組織中の残留濃度は投与後の時間経過に伴い減少し、12 日後には筋肉で、24 日後にはこれに加え脂肪で、32 日後には小腸でも LOQ 未満例がみられた。(参照 2、6)

表 2 豚における PMT 製剤単回筋肉内投与後の組織中残留濃度 (µg/g)

組織	投与後日数					
	4	8	12	16	24	32
肝臓	3.592 ±0.650	3.406 ±2.889	1.792 ±0.291	1.313 ±0.253	1.019 ±0.514	0.474 ±0.062
腎臓	9.070 ±1.766	4.741 ±1.038	2.633 ±0.912	2.146 ±0.528	1.117 ±0.373	0.736 ±0.262
小腸	0.901 ±0.131	0.478 ±0.115	0.311 ±0.035	0.233 ±0.018	0.124 ±0.031	LOQ(1)、 0.090(2)、 0.155(1)
筋肉	0.385 ±0.088	0.189 ±0.042	<LOQ(1)、 0.061(1)、 0.127(1)、 0.075(1)	<LOQ(2)、 0.052(1)、 0.079(1)	<LOQ(4)	<LOQ(4)
脂肪	0.501 ±0.144	0.236 ±0.017	0.102 ±0.044	0.100 ±0.048	<LOQ(1)、 0.055(1)、 0.058(1)、 0.061(1)	<LOQ(3)、 0.090(1)
投与部位 筋肉	10.414 ±1.119	4.778 ±1.953	3.079 ±0.892	2.307 ±0.771	0.922 ±0.487	0.577 ±0.380
投与部位 周辺筋肉	0.978 ±0.435	0.507 ±0.245	0.694 ±0.764	0.389 ±0.300	0.322 ±0.152	0.489 ±0.425

n=4 平均値±SD 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) 残留試験 (豚③)

豚 (品種不明、9~14 週齢、去勢雄及び雌各 3 頭/時点) に PMT を単回頸部筋肉内投与 (4 mg/kg 体重、PMT として 40 mg(力価)/mL) する残留試験が実施された。

投与 4、8、12 及び 16 日後に組織を採取し、SPE-HPLC/MS/MS を用いて組織中の未変化体 PMT 濃度を測定した (LOQ : 0.05 µg/g)。

結果を表 3 に示した。(参照 3、7)

表 3 豚における PMT 単回頸部筋肉内投与後の組織中残留濃度 (µg/g)

組織	投与後日数			
	4	8	12	16
肝臓	4.145±0.418	3.125±0.668	2.634±0.428	1.928±0.360
腎臓	11.320±2.192	5.588±0.921	3.630±0.756	2.390±0.448
筋肉	0.328±0.066	0.139±0.032	0.106±0.020	0.068±0.026
脂肪付き皮膚	0.721±0.120	0.365±0.085	0.304±0.086	0.184±0.036
投与部位筋肉	8.694±2.776	4.419±0.888	2.640±0.984	1.761±0.237
投与部位周辺筋肉	0.818±0.312	0.765±0.552	1.014±0.586	0.409±0.227

n=6 平均値±SD

(4) 残留試験 (豚④)

豚 (品種不明、8頭、体重 14~20 kg) に ^{14}C -PMT を単回頸部筋肉内投与 (5 mg/kg 体重、4% w/v、pH 7.5) する残留試験が実施された。

投与 7、14、21 及び 28 日後に組織を採取し、残留濃度として TRR 濃度を測定し、また、SPE-HPLC/MS/MS を用いて未変化体 PMT 濃度を測定した (未変化体 PMT 濃度の LOQ : 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$)。

結果を表 4 に示した。(参照 7)

表 4 豚における ^{14}C -PMT 単回頸部筋肉内投与後 28 日までの最高残留濃度の推移 (最小値及び最大値)

組織	TRR 濃度($\mu\text{g eq}/\text{kg}$)	未変化体濃度($\mu\text{g}/\text{kg}$) ^a
肝臓	1,734~7,430	845~4,846
腎臓	1,796~12,922	1,072~9,992
筋肉	62~454	<LOQ~285
脂肪付き皮膚	75~331	65~389
投与部位筋肉	796~6,436	575~4,086

a : SPE-HPLC-MS/MS (LOQ : 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$) で測定

(5) 残留試験 (豚⑤)

豚 (品種不明、20頭、体重 14~21.5 kg) に ^{14}C -PMT を単回頸部筋肉内投与 (5 mg/kg 体重、4% w/v、pH 5.5) する残留試験が実施された。

投与 3、7、14、21 及び 28 日後に組織を採取し、残留濃度として TRR 濃度を測定し、また、SPE-HPLC/MS/MS を用いて未変化体 PMT 濃度を測定した (未変化体 PMT 濃度の LOQ : 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$)。

結果を表 5 に示した。(参照 7)

表 5 豚における ^{14}C -PMT 単回頸部筋肉内投与後 28 日までの最高残留濃度の推移 (最小値及び最大値)

組織	TRR($\mu\text{g eq}/\text{kg}$)	未変化体濃度($\mu\text{g}/\text{kg}$) ^a
肝臓	2,794~9,310	577~3,849
腎臓	2,026~20,225	883~12,425
筋肉	57~946	<LOQ~537
脂肪付き皮膚	69~741	<LOQ~559
投与部位筋肉	730~8,464	246~5,395

a : SPE-HPLC/MS/MS (LOQ : 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$) で測定

3. 安全性試験

(1) 対象動物に対する安全性

① 安全性試験 (豚①)

豚 (ランドレース交雑種、約 9 週齢、体重 21.8~22.3 kg、雌雄各 4 頭/群) に PMT 製剤を 4 日間隔で 3 回筋肉内投与 (4% w/v PMT 注射液 (40.6 mg(力価)/mL)、

PMTとして0、4、8、12又は20 mg(力価)/kg 体重)する安全性試験が実施された。

試験期間中、臨床所見等の観察、血液学的検査等を実施し、最終投与から4日後に剖検し病理組織学的検査を実施した。

1及び2回目の投与後に軽度の元気消失が4、8及び12 mg(力価)/kg 体重投与群でそれぞれ1例及び最高用量投与群である20 mg(力価)/kg 体重投与群で2例みられた。また、20 mg(力価)/kg 体重投与群では、1回目投与後に1例で後肢振戦、2例で起立不能及び全身性の振戦がみられ、後者のうち1例は回復したが、1例は重度のショック症状を呈したため安楽死させた。投与部位には各群とも腫脹や紅斑が散見されたが、試験最終日では8 mg(力価)/kg 体重投与群の3例、12 mg(力価)/kg 体重投与群の1例及び20 mg(力価)/kg 体重投与群の2例で腫脹がみられた。

このほか、摂餌量、飲水量及び体重等に投与と関連する影響はみられなかった。

血液学的及び血液生化学的検査並びに糞尿検査では被験製剤投与に関連する所見はみられなかった。

剖検では投与部位の赤色変化が対照群を含め全群でみられ、3回目の投与部位における変化がより顕著であった。臓器重量には投与の影響はみられなかった。病理組織学検査では、投与部位の筋線維の壊死、炎症並びに再生及び増殖がみられ、投与部位で修復過程が進行していることが示唆された。また、1回目の投与部位においては、推奨用量である4 mg(力価)/kg 投与群では、筋線維の壊死及び炎症はみられなかった。その他投与製剤に関連する病理組織所見はみられなかった。

以上のことから、試験実施者は、局所投与部位の反応及び投与に関連するショック発生の1例を除き、豚は、推奨用量の5倍用量の被験製剤の4日間隔での3回筋肉内投与に耐容するとした。(参照2、8)

② 安全性試験 (豚②)

豚(交雑種(LYD)、19週齢、平均体重69.6 kg、去勢雄、6頭/時点)にPMT製剤を単回筋肉内投与(4% w/v PMT注射液(0.6~40.8(力価) mg/mL)を5 mL(PMTとして約2.9 mg/kg 体重))する安全性試験が実施された。

投与3、7、14及び21日後に皮膚、皮下組織及び筋組織を肉眼的に観察した。

投与後1例に投与部位への搔破行動がみられた。また、投与後1~4時間に一過性の投与部位の腫脹が3例みられたが、24時間以内に消失した。投与後1~3日にみられた投与部位の腫脹(3例)は、4日以降にはみられなかった。

剖検では、投与3、7及び14日後での投与部位の深層筋にそれぞれ6、5及び3例で肉眼変化がみられたが、21日後では全例において肉眼変化はみられなかった。

以上から、試験実施者は、豚に被験製剤を5 mL 筋肉内投与すると一過性の腫

脹及び肉眼変化が生じるが、投与 21 日後にはこれらの反応は消失すると考えた。
(参照 2、9)

③ 安全性試験（哺乳子豚）

豚（大ヨークシャー交雑種、3～4 日齢、体重 1.580～1.753 kg、雌雄各 5 頭/群）に PMT 製剤（4% w/v PMT 注射液、39.8 mg（力価）/mL）を 11 日間隔で 2 回筋肉内投与（PMT として 0、4 又は 12 mg（力価）/kg 体重/日）する安全性試験を実施した。

試験期間中、臨床所見等の観察、血液学的検査等を実施し、最終投与の 4 日後に剖検し病理組織学的検査を実施した。

推奨用量投与群の 2 例で投与 10 日後に下痢がみられた。

投与後、一過性の頭部加振、身体振戦、呼吸数増加等が対照群を含めみられたが、軽度であり短時間で消失した。推奨用量群の 1 例で元気消失がみられた。また、投与部位に出血及び発赤がみられたが、10 分以内に消失した。12 mg（力価）/kg 体重/日投与群では、投与部位における比較的高頻度の変色や肥厚がみられ、病理組織学的検査では、投与部位に筋脂肪の融解及び炎症、細胞浸潤等がみられた。試験実施者は、これらの投与部位の所見は筋肉内投与により生じる一般的な変化であり、薬剤投与の有害作用と断定できないとしている。（参照 10）

これらのほか、体重変化、血液学的検査、血液生化学的検査、糞尿検査、病理組織学的検査等において製剤投与と関連すると考えられる毒性所見はみられなかった。

以上から、試験実施者は、推奨用量の 3 倍を 11 日間隔で 2 回投与する本試験では、対象動物は耐容するとしている。（参照 2、10）

（2）臨床試験

① 臨床試験（豚①）

細菌性肺炎罹患（*A. pleuropneumoniae* 又は *P. multocida* を分離）がみられた群由来豚（交雑種（LWD）、体重 23.4～55.0 kg、去勢雄及び雌各 10 頭×2 施設）に PMT 製剤（40 mg（力価）/mL）を単回頸部筋肉内投与（4 mg（力価）/kg 体重）し、投与後 14 日まで経過を観察する臨床試験が実施された。対照群（去勢雄及び雌各 5 頭×2 施設）には、メシル酸ダノフロキサシン（ダノフロキサシンとして 25 mg/mL）を耳根部へ 3 日間筋肉内投与（1.25 mg/kg 体重/日又は重症例には 2.5 mg/kg 体重/日）した。

一般状態及び投与部位に被験製剤と関連する毒性所見はみられなかった。（参照 2、11）

② 臨床試験（豚②）

細菌性肺炎罹患（*A. pleuropneumoniae* 又は *P. multocida* を分離）³がみられた群由来豚（交雑種（LWD）、体重 27.6～51.2 kg、被験剤投与群：施設 A からは去勢雄 8 頭及び雌 12 頭、施設 B からは去勢雄及び雌各 10 頭、対照群：去勢雄及び雌各 5 頭×2 施設）に PMT 製剤（40 mg(力価)/mL）を単回頸部筋肉内投与（40 mg/kg 体重）し、投与後 14 日まで経過を観察する臨床試験が実施された。対照群には、メシル酸ダノフロキサシン（ダノフロキサシンとして 25 mg/mL）を 3 日間筋肉内投与（1.25 mg/kg 体重/日、重症例には 2.5 mg/kg 体重/日）した。

一般状態及び投与部位に被験製剤と関連する毒性所見はみられなかった。（参照 2、11）

③ 臨床試験（豚③）

細菌性肺炎罹患群由来の豚（*A. pleuropneumoniae* 又は *P. multocida* を分離）で体温が 39.5℃以上であり、かつ動物用抗菌剤の臨床試験実施基準（参照12）に基づき一定の臨床スコア（5 以上）を有する個体（交雑種（LWD）、雄又は雌計 8 頭/群）に PMT 製剤（40 mg(力価)/mL）を単回頸部筋肉内投与（0、2、4 又は 6 mg(力価)/kg 体重）し、投与後 7 日まで経過を観察する用量設定試験が実施された。対照群には、メシル酸ダノフロキサシン製剤を 3 日間耳根部筋肉内投与（ダノフロキサシンとして 1.25 mg/kg 体重、重症例には 2.5 mg/kg 体重）した。

投与による局所反応又は毒性所見は観察されなかった。（参照13）

④ 臨床試験（豚④）

細菌性肺炎罹患群由来の豚（*A. pleuropneumoniae* 又は *P. multocida* を分離）で体温が 39.5℃以上であり、かつ動物用抗菌剤の臨床試験実施基準（参照 12）に基づき一定の臨床スコア（5 以上）を有する個体（交雑種（LWD）、雄又は雌計 6 頭/群）に PMT 製剤（40 mg(力価)/mL）を単回頸部筋肉内投与（0、2、4 又は 6 mg(力価)/kg 体重）し、投与後 7 日まで経過を観察する用量設定試験が実施された。対照群には、メシル酸ダノフロキサシン製剤を 3 日間耳根部筋肉内投与（ダノフロキサシンとして 1.25 mg/kg 体重）した。

投与による局所反応又は毒性所見は観察されなかった。（参照14）

⑤ 臨床試験（豚⑤）

豚呼吸器疾患（SRD）に罹患した豚（ライコーマ及び交雑種、252 頭）に PMT 製剤（40 mg(力価)/mL）を単回頸部筋肉内投与（4 mg/kg 体重）する臨床試験が実施された。対照群（ライコーマ及び交雑種、255 頭）には、ツラスロマイシン製剤を単回頸部筋肉内投与（2.5 mg/kg 体重）した。

³ 第一選択薬として、オキシテトラサイクリン 20 mg(力価)/kg 体重を耳根部筋肉内に単回投与した後に細菌性肺炎に罹患した豚群

投与動物に毒性所見はみられず、対象動物は PMT 投与に耐容した。(参照15)

Ⅲ. 食品健康影響評価

本製剤の主剤である PMT は、別添の「動物用医薬品評価書 チルジピロシン」のとおり、ADI が 0.03 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。

残留試験においては、投与 32 日後における最高残留濃度は、腎臓中における 0.736 µg/g であり、投与 4 日後の約 12 分の 1 であった。そのほか、投与部位周辺筋肉、肝臓等においても比較的長期にわたり残留がみられることから、適切な休薬期間の設定について留意が必要と考えられた。

対象動物を用いた安全性試験及び臨床試験において、本製剤の投与に起因する影響として、特に問題となる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、PMT がマクロライド系抗生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
EU	European Union：欧州連合
HPLC-MS/MS	High Performance Liquid Chromatography / Mass Spectrometry：高速液体クロマトグラフィー質量分析法
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives：FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LC/MS/MS	Liquid Chromatography-tandem Mass Spectrometry：液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LOD	Limit of Detection：検出限界
LOQ	Limit of Quantitation：定量限界
PMT	20,23-di-Piperidinyl-Mycaminosyl-Tylonolide：チルジピロシン
SPE-HPLC-MS/MS	Solid Phase Extraction High Performance Liquid Chromatography / Mass Spectrometry：固相抽出-高速液体クロマトグラフィー質量分析法
SRD	Swine respiratory disease：豚呼吸器疾患
TRR	Total Radioactive Residue：総残留放射活性

〈参照〉

- 1 株式会社インターベット, 動物用医薬品製造販売承認申請書「ズプレボ 40 注射液」申請書. 2016 (非公表)
- 2 株式会社インターベット, 動物用医薬品「ズプレボ 40 注射液」審査用資料概要書. 2016 (非公表)
- 3 株式会社インターベット, 動物用医薬品製造販売承認申請書「ズプレボ 40 注射液」治験薬概要書 2016 (非公表)
- 4 厚生労働省. 食品添加物リスト, 2018 年
- 5 株式会社インターベット, 動物用医薬品製造販売承認申請書「ズプレボ 40 注射液」添付資料 15-1 2016 (非公表)
- 6 株式会社インターベット, 動物用医薬品製造販売承認申請書「ズプレボ 40 注射液」添付資料 15-2 2016 (非公表)
- 7 株式会社インターベット, 動物用医薬品製造販売承認申請書「ズプレボ 40 注射液」参考資料 2. 2016 (非公表)
- 8 株式会社インターベット, 動物用医薬品製造販売承認申請書「ズプレボ 40 注射液」添付資料 9-1 2016 (非公表)
- 9 株式会社インターベット, 動物用医薬品製造販売承認申請書「ズプレボ 40 注射液」添付資料 9-2 2016 (非公表)
- 10 株式会社インターベット, 動物用医薬品製造販売承認申請書「ズプレボ 40 注射液」添付資料 9-3 2016 (非公表)
- 11 株式会社インターベット, 動物用医薬品製造販売承認申請書「ズプレボ 40 注射液」添付資料 14-1 2016 (非公表)
- 12 動物用抗菌剤研究会臨床評価検討委員会編: 動物用抗菌剤の臨床試験実施基準 (豚の細菌性肺炎に対する抗菌剤の臨床試験実施基準), 1997 年
- 13 株式会社インターベット, 動物用医薬品製造販売承認申請書「ズプレボ 40 注射液」添付資料 10-4 2016 (非公表)
- 14 株式会社インターベット, 動物用医薬品製造販売承認申請書「ズプレボ 40 注射液」添付資料 10-5 2016 (非公表)
- 15 株式会社インターベット, 動物用医薬品製造販売承認申請書「ズプレボ 40 注射液」添付参考資料 5 2016 (非公表)

チルジピロシンを有効成分とする豚の注射剤（ズプレボ 40 注射液）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 9 月 18 日～令和元年 10 月 17 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 チルジピロシンを有効成分とする豚の注射剤（ズプレボ 40 注射液）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。