

## 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ツラスロマイシン及びケトプロフェンを有効成分とする牛の注射剤（ドラクシン KP）に係る食品健康影響評価（令和4年12月7日付け4消安第4726号）については、令和5年4月26日に開催された第187回肥料・飼料等専門調査会及び令和5年7月31日に開催された第265回動物用医薬品専門調査会において審議され、審議結果（案）がとりまとめられた。

### 2. ツラスロマイシン及びケトプロフェンを有効成分とする牛の注射剤（ドラクシン KP）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

令和5年9月19日（火）開催の食品安全委員会（第913回会合）の翌日の令和5年9月20日（水）から令和5年10月19日（木）までの30日間。

#### 2) 受付体制

電子メールフォーム（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

ツラスロマイシン及びケトプロフェン  
を有効成分とする  
牛の注射剤（ドラクシン KP）

令和5年（2023年）9月

食品安全委員会動物用医薬品調査会  
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
〈第 187 回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉 .....	3
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. 人に対する安全性 .....	6
(1) 主剤 .....	6
(2) 添加剤等 .....	11
2. 残留試験 .....	12
(1) 残留試験（牛） .....	12
3. 牛に対する安全性 .....	16
(1) 安全性試験 .....	16
(2) 臨床試験 .....	18
III. 食品健康影響評価 .....	20
〈別紙 1：ツラスロマイシンの代謝物/分解物等略称〉 .....	21
〈別紙 2：検査値等略称〉 .....	22
〈参照〉 .....	23
〈別添 1〉 動物用医薬品評価書（案）ツラスロマイシン（第 4 版）	
〈別添 2〉 動物用医薬品評価書（案）ケトプロフェン（第 3 版）	

### 〈審議の経緯〉

- 2022年 12月 7日 農林水産大臣から動物用医薬品の製造販売承認に係る食品健康影響評価について要請（4消安第4726号）、関係資料の接受
- 2022年 12月 13日 第882回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2023年 3月 2日 農林水産省へ追加資料提出依頼
- 2023年 3月 20日 農林水産省より追加資料の提出
- 2023年 4月 26日 第187回肥料・飼料等専門調査会
- 2023年 7月 31日 第265回動物用医薬品専門調査会
- 2023年 9月 19日 第913回食品安全委員会（報告）

### 〈食品安全委員会委員名簿〉

（2021年7月1日から）

山本 茂貴（委員長）  
浅野 哲（委員長代理 第一順位）  
川西 徹（委員長代理 第二順位）  
脇 昌子（委員長代理 第三順位）  
香西 みどり  
松永 和紀  
吉田 充

### 〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

（2021年10月1日から）

青山 博昭（座長*）	島田 章則	宮田 昌明
石塚 真由美（座長代理*）	島田 美樹	山本 昌美
青木 博史	須永 藤子	
稲見 圭子	寺岡 宏樹	
伊吹 裕子	内木 綾	
桑村 充	中西 剛	

\*：2021年11月15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〉

（2022年4月1日から）

森田 健（座長*）	荒川 宜親	佐々木 一昭
川本 恵子（座長代理*）	井上 薫	高橋 研
吉田 敏則（座長代理*）	今田 千秋	中山 裕之
赤沼 三恵	植田 富貴子	
新井 鐘蔵	小林 健一	

\*:2022年4月25日から

〈第 187 回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

今井 俊夫（元国立研究開発法人国立がん研究センター研究所動物実験施設長）

山中 典子（国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構 動物衛生研究部  
門 疾病対策部 病性鑑定室）

## 要 約

ツラスロマイシン及びケトプロフェンを有効成分とする牛の注射剤（ドラクシン KP）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ツラスロマイシン及びケトプロフェンは、それぞれ食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会及び動物用医薬品専門調査会において、ADI が 0.015 mg/kg 体重/日及び 0.00065 mg/kg 体重/日と設定されている。

配合剤である本製剤を用いた場合と、単剤のツラスロマイシン製剤又は単剤のケトプロフェン製剤を用いた場合における主剤の薬物動態並びにラットの急性毒性及び反復投与毒性について比較検討した。薬物動態について、ツラスロマイシンは配合剤と単剤で類似した推移を示した。ケトプロフェンは単剤に比べ配合剤投与で吸収に遅延がみられた。

ラットの急性毒性試験の結果、配合剤の毒性は、主にケトプロフェンによる影響が大きいと考えた。また、本製剤投与による新たな毒性徴候の発現はないと考えた。

亜急性毒性試験の結果、配合剤の 2 週間投与においては、配合によるツラスロマイシン及びケトプロフェンの毒性作用の増強はないと考えた。

本製剤に使用されている添加剤は、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人への健康影響は無視できる程度と考えた。

本製剤を牛に単回皮下投与した残留試験において、組織中ツラスロマイシン相当濃度について、各組織中の残留濃度は投与後の時間経過に伴い減少し、投与 36 日後の筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪における最高残留濃度は、肝臓の 1.65 µg(力価)/g であった。注射部位筋肉では投与 36 日後の最高残留濃度は 5.02 µg(力価)/g であった。組織中ケトプロフェン濃度は、筋肉及び腎臓で投与 4 日以降、肝臓及び注射部位筋肉で投与 12 日以降、脂肪で投与 18 日以降、全ての個体で LOQ 未満となった。一方、組織中ケトプロフェン代謝物濃度は投与 4 日以降、全ての測定対象組織における全ての個体で LOQ 未満となった。

本製剤の安全性試験及び臨床試験の結果、常用量で適切に使用する場合、本製剤投与による牛に対する安全性に問題はないと考えた。

以上のことから、食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会及び動物用医薬品専門調査会は本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じて人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、ツラスロマイシンがマクロライド系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において、リスクの程度は低度であるとされていることに留意する必要がある。

## 1. 評価対象動物用医薬品の概要

### 1. 主剤

主剤は、ツラスロマイシン及びケトプロフェンである。本製剤 1 mL 中にツラスロマイシンが 100 mg(力価)、ケトプロフェンが 120 mg 含まれている。(参照 1)

### 2. 効能・効果

有効菌種は、マンヘミア・ヘモリチカ、パスツレラ・ムルトシダ、ヒストフィルス・ソムニ及びマイコプラズマ・ボビスである。

適応症は、牛（生後 13 か月を超える雌の乳牛（食用に供するために搾乳されなくなったものを除く）を除く）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 当たりツラスロマイシンとして 2.5 mg(力価)及びケトプロフェンとして 3.0 mg を単回皮下注射する。(参照 1)

### 4. 添加剤等

本製剤には、緩衝剤、溶剤/安定剤、可溶化剤、安定剤、pH 調整剤及び溶剤が含まれている<sup>1</sup>。(参照 1)

### 5. 開発の経緯及び使用状況

本製剤は、牛の細菌性肺炎治療を目的とした動物用医薬品で、マクロライド系抗菌性物質であるツラスロマイシンに非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) であるケトプロフェンを配合したもので、ツラスロマイシンの抗菌効果にケトプロフェンの解熱効果が付加されている。(参照 2)

ツラスロマイシンは、1990 年代に開発され、2003 年に欧州、2005 年に米国で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。日本においても既にツラスロマイシンを有効成分とする豚及び牛の細菌性肺炎治療を効能効果とした「ドラクシン」、「ドラクシン C」及び「ドラクシン 25」がそれぞれ 2012 年、2016 年及び 2018 年に承認されており、本製剤のツラスロマイシンの用法用量は「ドラクシン」及び「ドラクシン C」と同一である。

ケトプロフェンは、1967 年に開発され、人及び動物の解熱、抗炎症並びに鎮痛薬として使用されている。日本では豚の細菌性肺炎における解熱を効能効果とした注射剤「ディニタル」が 2015 年に承認されている。

本製剤は牛の細菌性肺炎の治療を対象に、ツラスロマイシンの抗菌効果にケトプロフェンの解熱効果を付加することによる治療効果の増強（早期の解熱、全身状態

---

<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、本評価書案には名称及び分量を記載していない。



の改善等) を目的として開発され、欧州で 2020 年に、米国で 2021 年に承認を取得し、複数の国で販売されている。(参照 2)

今般、ゾエティス・ジャパン株式会社より本製剤の製造販売承認申請がなされたことに伴い、農林水産省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。

## II. 安全性に係る知見の概要

### 1. 人に対する安全性

#### (1) 主剤

##### ① ツラスロマイシン

ツラスロマイシンは、マクロライド系抗菌性物質であり、作用機序として細胞のリボゾーム 50S サブユニットに結合することでタンパク合成を阻害し静菌的に作用すると考えられている。ツラスロマイシンは、動物用医薬品として用いられており、人用医薬品として使用はないが、化学構造が類似するアジスロマイシン (15 員環) の他、クラリスロマイシン (14 員環) 及びエリスロマイシン (14 員環) 等のマクロライド系抗菌性物質は、人用医薬品として用いられている。

食品安全委員会では、ADI を 0.015 mg/kg 体重/日と設定している (別添 1)。また、ツラスロマイシンを有効成分とする牛の注射剤 (ドラクシン C) の承認に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価において、リスクの程度は低度であると評価されている。(参照 2、3)

##### ② ケトプロフェン

ケトプロフェンは、アリアルプロピオン酸系の NSAIDs で、プロスタグランジン (PG) 産生酵素であるシクロオキシゲナーゼ (COX) を阻害して PG 合成を抑制することで抗炎症、鎮痛及び解熱効果を発現する。ケトプロフェンは国内外で動物用及び人用医薬品に用いられている。

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会により ADI0.00065 mg/kg 体重/日が提案されている (別添 2)。(参照 2)

##### ③ 薬物動態試験 (牛、単回皮下又は筋肉内投与)

牛 (ホルスタイン種、8 か月齢、雄、投与時体重 : 174~286 kg、20 頭/群) に、ツラスロマイシン単剤 (ツラスロマイシン : 2.5 mg(力価)/kg 体重)、ケトプロフェン単剤 (ケトプロフェン : 3.0 mg/kg 体重) 又は本製剤 (常用量) を右頸部の皮下又は筋肉内に単回投与した。投与群構成を表 1 に示した。投与後、経時的 (投与前及び投与 20 分~360 時間後) に採血し、ツラスロマイシン及びケトプロフェンの血漿中濃度を LC-MS/MS により測定<sup>2</sup>して、薬物動態学的パラメータを算出した。試験結果よりツラスロマイシンとケトプロフェンの相互作用を考察した。(参照 2、4)

<sup>2</sup> LOQ : 3 ng/mL (ツラスロマイシン) 及び 10 ng/mL (ケトプロフェン)

結果を表 2 及び表 3 に示した。

血漿中ツラスロマイシン濃度は、本製剤投与においてツラスロマイシン単剤投与と比較して  $T_{max}$  が 2.2 倍高値を示したものの、 $C_{max}$  及び AUC は類似した値を示した。

血漿中ケトプロフェン濃度は、本製剤投与においてケトプロフェン単剤皮下投与と比較して  $C_{max}$  は約 0.33 倍低値を、 $T_{max}$  は 4.8 倍高値を、 $AUC_{0-t(last)}$  は約 1.16 倍高値を示した。血漿中ケトプロフェン濃度推移について、本製剤投与群と単剤皮下投与群とで差が生じた理由を調べるため、線形 2-コンパートメントモデルによる解析を行った。本製剤投与群のモデルの吸収速度定数をケトプロフェン単剤皮下投与の吸収速度定数の値に置き換えた場合、単剤皮下投与時の血漿中ケトプロフェン濃度推移の様相と良好に適合した。このことから、本製剤投与群における血漿中ケトプロフェン濃度の推移の変化の原因は、吸収の遅延によるものと推測された。なお、注射部位に投与薬剤の析出がみられなかったことから、吸収の遅延は薬剤の析出によるものではないことも確認されている。(参照 2)

以上の結果から、ツラスロマイシンとケトプロフェンを配合剤として皮下投与した場合、単剤投与と比較して、ツラスロマイシンは類似した推移を示し、ケトプロフェンは吸収に遅延がみられた。(参照 2)

表 1 牛における本製剤の単回皮下又は筋肉内投与による薬物動態試験の群構成

群	被験物質	有効成分	投与量	投与経路
1	ドラクシン	ツラスロマイシン	2.5 mg(力価)/kg 体重	皮下
2	ケトプロフェン単剤 <sup>a, b</sup>	ケトプロフェン	3.0 mg/kg 体重	筋肉内
3	ケトプロフェン単剤 <sup>a</sup>	ケトプロフェン	3.0 mg/kg 体重	皮下
4	本製剤	ツラスロマイシン /ケトプロフェン	2.5 mg(力価)/kg 体重 /3.0 mg/kg 体重	皮下

a : 米国市販製剤

b : 10%注射剤

表 2 牛におけるツラスロマイシン単剤又は本製剤単回皮下投与後の血漿中ツラスロマイシン濃度の薬物動態学的パラメータ<sup>a</sup>

群	投与経路	$C_{max}$ (ng(力価) /mL)	$T_{max}$ (hr)	$AUC_{0-t(last)}$ (ng(力価)·hr/mL)	$AUC_{0-6hr}$ (ng(力価) ·hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
1	皮下	590 (466 - 747)	1.4 (0.21 - 2.7)	12,800 (11,200 - 14,700)	1,770 (1,510 - 2,070)	96.8 (91.2 - 103)
4	皮下	413 (327 - 523)	3.1 (1.9 - 4.4)	13,400 (11,900 - 15,000)	1,570 (1,350 - 1,840)	85.1 (81.0 - 89.1)

a : n=20、上段は最小二乗平均、下段 ( ) 内は 90%信頼区間

表 3 牛におけるケトプロフェン単剤又は本製剤の単回筋肉内又は

皮下投与後の血漿中ケトプロフェン濃度の薬物動態学的パラメータ a

群	投与経路	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-t(last)</sub> (ng·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)
2	筋肉内	8,920 (8,020 - 9,920)	0.38 (0.33 - 0.43)	21,000 (19,800 - 22,200)	2.38 (2.05 - 2.71)
3	皮下	6,310 (5,790 - 6,880)	0.83 (0.63 - 1.0)	22,600 (21,300 - 24,000)	2.72 (2.38 - 3.07)
4	皮下	2,060 (1,730 - 2,460)	4.0 (2.9 - 5.1)	26,200 (24,700 - 27,800)	6.78 (6.02 - 7.53)

a : n=20、上段は最小二乗平均、下段 ( ) 内は 90%信頼区間

#### ④ 配合剤を用いた急性毒性試験（ラット）

ラット（Wistar 系、雌、8～9 週齢、体重：149～165 g、3 匹/群）に、本製剤を 2,000 又は 300 mg/kg 体重（ツラスロマイシン[mg(力価)/kg 体重]/ケトプロフェン [mg/kg 体重]として、183/220 又は 28/33）単回強制経口投与した。本製剤投与群の観察は投与日を含め 14 日間行い、生存例は 15 日目に剖検した。（参照 2）

結果を表 4 に示した。

2,000 mg/kg 体重投与群では 2 匹（投与 6 及び 7 日後）が死亡し、1 匹（投与 7 日後）を安楽死させた。300 mg/kg 体重投与群では 1 匹（投与 8 日後）を安楽死させた。生存例の体重増加量及び剖検所見に異常はみられなかった。

本製剤の LD<sub>50</sub> は 300～2,000 mg/kg 体重の間と考えられた。（参照 2、5）

ツラスロマイシン及びケトプロフェンの単剤としての毒性と配合剤としての毒性を比較検討した。

本製剤の LD<sub>50</sub> 値は 300～2,000 mg/kg 体重の間で、ツラスロマイシン量で表すと 28～183 mg(力価)/kg 体重、ケトプロフェン量で表すと 33～220 mg/kg 体重となる。ツラスロマイシンを単回経口投与したラット（SD 系）の急性毒性試験では、2000 mg(力価)/kg 体重（ツラスロマイシン A として）で死亡は認められなかった（別添 1）。ケトプロフェンを単回経口投与したラット（Wistar 系）の急性毒性試験では、LD<sub>50</sub> は雄で 235（183～301） mg/kg 体重、雌で 250（185～338） mg/kg 体重であった。観察された症状は、死亡、鎮静状態、下痢、食欲不振、衰弱、胃壁のびらん、腹水の貯留、肝臓及び脾臓の肥大傾向であった（別添 2）。

以上より、食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会及び動物用医薬品専門調査会は、配合剤の毒性は、本製剤を用いたラットの急性毒性試験で得られた主な所見がケトプロフェン単剤投与で認められる消化管に対する毒性影響であったこと及び LD<sub>50</sub> の上限がケトプロフェン単剤投与と同程度であったことから、主にケトプロフェンによる影響が大きいと考えた。また、本製剤投与による新たな毒性徴候の発現はないと考えた。

表 4 本製剤のラットにおける急性毒性試験成績

投与量 (mg/kg 体重)	観察された症状
2000	死亡：2/3 匹、安楽死：1/3 匹 死亡例 円背位、立毛、蒼白、脱水、削瘦 空腸：ゼラチン様内容物、腹腔：黄色液体貯留 安楽死例 円背位、立毛、蒼白、脱水、削瘦、眼瞼下垂、低体温 十二指腸及び空腸：穿孔、肝臓：大型化、胸腺：小型化、 腹腔：黄色液体貯留、胸腔：透明液体貯留
300 <sup>①a</sup>	死亡：0/3、安楽死：1/3 匹 安楽死例 円背位、立毛、眼瞼下垂、非協調運動、削瘦、 蒼白（耳介）、脱水、元気消失 空腸：大型化、黄色巢（多数） 回腸：黄色巢（多数）、褐色硬結節（多数）、黄色内容物 盲腸：黄色巢（多数）、黄色硬結節（多数） 子宮：大型化、胸腺：小型化、削瘦 生存例 円背位、立毛、眼瞼下垂、非協調運動及び削瘦
300 <sup>②</sup>	死亡：0/3 円背位、立毛、蒼白

a:300 mg/kg 体重投与群は、3 匹の群を 2 群設定した。

#### ⑤ 配合剤を用いた 2 週間亜急性毒性試験（ラット、強制経口）

ラット（SD 系、8 週齢、投与開始時体重：258～310 g [雄]、183～221 g [雌]、雌雄各 10 匹）に、本製剤を 0.0083、0.0333 又は 0.0667 mL/kg 体重（ツラスロマイシン [mg(力価)/kg 体重]/ケトプロフェン [mg/kg 体重]として 0.83/1、3.33/4 又は 6.67/8）の用量で、1 日 1 回、14 日間反復経口投与した。対照群には蒸留水 0.0667 mL/kg 体重を同様に投与した。臨床観察、体重及び摂餌量測定、眼科検査、血液学的検査、血液生化学的検査並びに尿検査を行い、投与終了日の翌日に剖検し、臓器重量測定及び病理組織学的検査を実施した。（参照 2）

毒性所見を表 5 に示した。

投与期間を通して死亡例はなかった。

臨床観察、体重、摂餌量、眼科検査、尿検査及び剖検において、本製剤投与に関連した変化はみられなかった。

血液学的検査において 0.0333 mL/kg 体重以上の投与群の雄でみられた好酸球数高値及び 0.0667 mL/kg 体重投与群の雌でみられたフィブリノーゲン高値

並びに血液生化学的検査において 0.0083 mL/kg 体重及び 0.0667 mL/kg 体重投与群の雌でみられた A/G 比の高値、0.0333 mL/kg 体重投与群の雄でみられたコレステロール低値及び雌でみられたカリウム及び無機リンの高値については散発的あるいは軽度の変動であることから本製剤投与との関連はないと考えられた。また、0.0333 mL/kg 体重以上の投与群の雌で総蛋白質及び G1b の低値がみられたが、関連する臨床的及び病理学的所見がみられなかったことから、毒性所見とはみなさなかつた。(参照 2)

上記の他に、0.0667 mL/kg 体重投与群の雄で網状赤血球数の高値がみられたが、雌の同用量群とは異なり、赤血球系パラメータの有意な低値を伴っていなかったことから、本製剤による毒性所見とはみなさなかつた。

臓器重量において、0.0083 mL/kg 体重以上の投与群の雌でみられた腎臓脳比重量の高値、0.0333 mL/kg 体重以上の雌でみられた腎臓絶対及び相対重量の高値、並びに 0.0083 mL/kg 体重及び 0.0333 mL/kg 体重投与群の雌でみられた子宮の絶対、相対及び脳比重量の低値は、用量依存性に乏しく軽度の変動であり、病理組織学的変化も伴わないことから本製剤投与との関連はないと考えられた。

病理組織学的検査において、0.0083 mL/kg 体重投与群の雄、0.0333 mL/kg 体重投与群の雌雄及び 0.0667 mL/kg 体重投与群の雄でみられた脾臓の髓外造血は、有意な脾臓重量の高値や血液学的変化を伴っていないことから毒性所見とはみなさなかつた。(参照 2、6)

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会及び動物用医薬品専門調査会は、0.0667 mL/kg 体重/日投与群の雌で貧血所見及び関連する脾臓の変化(重量増加、髓外造血)がみられたことから、本試験における NOAEL を雄で最高用量である 0.0667 mL/kg 体重/日、雌で 0.0333 mL/kg 体重/日と考えた。

ツラスロマイシン及びケトプロフェンの単剤としての毒性並びに配合剤としての毒性について、ラットを用いた反復投与毒性試験で得られた結果を用いて比較検討した。

ラットを用いたツラスロマイシン単剤の強制経口投与による亜急性毒性試験(1 か月間及び 3 か月間)が実施されている。1 か月間投与した試験では、NOAEL は 50 mg(力価)/kg 体重/日であった。3 か月投与した試験では、試験 22 日目に、雄の 15 mg(力価)/kg 体重/日投与群において AST 及び ALT の高値が認められたことから、NOAEL は 5 mg(力価)/kg 体重/日としている(別添 1)。

ラットを用いたケトプロフェン単剤の経口投与による亜急性毒性試験が複数実施され、腺胃の好酸球性炎、びらん及び潰瘍並びに脾臓・肝臓の腫大、RBC、Hb、Ht の減少、腎臓の組織学的変化等が認められた。最も低い用量で認められた影響は、13 週間亜急性毒性試験の雄でみられた腎乳頭の変性/壊死及び腺胃のびらん/潰瘍であり、NOAEL は 0.1 mg/kg 体重/日であった(別添 2)。

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会及び動物用医薬品専門調査会は、ツラスロマイシンの主な毒性は AST 及び ALT の高値であるが、本製剤を最高用量(ツラスロマイシン相当 6.67 mg/kg)ラットに 2 週間投与しても AST 及び ALT 値の変動はみられなかった。また、本製剤の最高用量(ケトプロフェン相当 8

mg/kg) 投与群の雌でみられた炎症や貧血等を示す所見は、ケトプロフェン単剤を投与した亜急性毒性試験においていずれも認められた所見であった。投与期間が異なるものの、6か月間3 mg/kg 体重/日のケトプロフェンを投与した群においてリンパ球百分比減少及び好中球百分比増加がみられている、また、本製剤を用いた試験では13週間亜急性毒性試験の雄でみられた腎乳頭の変性/壊死及び腺胃のびらん/潰瘍は認められていない。

以上のことから、配合剤の2週間投与においては、配合によるツラスロマイシン及びケトプロフェンの毒性作用の増強はないと考えた。

表5 製剤のラット2週間亜急性毒性試験における毒性所見

投与量 (mL/kg 体重)	所見	
	雄	雌
0.0667	毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ RBC、Hb、Ht 低値</li> <li>・ 網状赤血球数高値</li> <li>・ MCV 高値、MCHC 低値</li> <li>・ 血小板高値</li> <li>・ RDW 高値</li> <li>・ 好中球、好酸球高値</li> <li>・ Alb 低値</li> <li>・ 脾臓の髓外造血亢進</li> <li>・ 脾臓 絶対/相対/脳比重量高値</li> </ul>
0.0333 以下		毒性所見なし

## (2) 添加剤等

本製剤の添加剤のうち、緩衝剤は、食品添加物や医薬品添加物として使用されており、食品安全委員会は、動物用医薬品及び飼料添加物として通常使用される限りにおいて、食品に残留しその食品を摂取することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであると評価している。

溶剤/安定剤は、食品添加物や医薬品添加物として使用されており、EUにおいてMRLは設定不要とされている成分である。

可溶化剤は、動物用医薬品の添加剤として使用されており、EUにおいてMRLは設定不要とされている成分である。

安定剤は、医薬品添加物として使用されており、EUにおいて動物用医薬品の添加物としてMRLは設定不要とされている成分である。

pH 調整剤は、いずれも食品添加物や医薬品添加物として使用されており、JECFAにおいてADIは制限しない(not limited)とされている成分である。溶剤(注射用水)は、食品として摂取される成分である。(参照7、8、9、10、11、12、13、14、15)

以上のことから、食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会及び動物用医薬品専

門調査会は、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人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)

牛 (8~14 か月齢、投与前日体重 : 394~492 kg、雌雄各 2 頭/時点) に、本製剤 (常用量) を単回皮下投与した。投与 1、4、7、12、18、24、30 及び 36 日後に雌雄各 2 頭をと殺して、筋肉 (背最長筋)、肝臓、脂肪 (腎周囲)、注射部位筋肉、注射部位周辺筋肉及び腎臓を採取し、各組織中のツラスロマイシン相当濃度<sup>3</sup>、ケトプロフェン及び代謝物<sup>4</sup>濃度を LC-MS/MS により測定した。(参照 2、16)

結果を表 6~表 8 に示した。

組織中ツラスロマイシン相当濃度について、各組織中の残留濃度は投与後の時間経過に伴い減少し、投与 36 日後の筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪における最高残留濃度は、肝臓の 1.65 µg(力価)/g であった。注射部位筋肉では投与 36 日後の最高残留濃度は 5.02 µg(力価)/g であった。

組織中ケトプロフェン濃度は、筋肉及び腎臓で投与 4 日以降、肝臓及び注射部位筋肉で投与 12 日以降、脂肪で投与 18 日以降、全ての個体で LOQ 未満となった。一方、組織中ケトプロフェン代謝物濃度は投与 4 日以降、全ての測定対象組織における全ての個体で LOQ 未満となった。(参照 2)

表 6 牛における本製剤 (常用量) 単回皮下投与後の組織中ツラスロマイシン相当濃度<sup>a</sup>

投与後 日数	性別	筋肉 [0.3] <sup>b</sup>	肝臓 [5] <sup>b</sup>	腎臓 [3] <sup>b</sup>	脂肪 [0.2] <sup>b</sup>	注射部位筋 肉 [0.3] <sup>b</sup>
1	雄	1.48	4.58	5.90	0.538	39.5
		1.64	4.83	6.96	0.610	133
	雌	1.25	2.95	5.03	0.417	293
		2.05	4.23	7.30	0.652	157
平均 <sup>c</sup>	1.58	4.08	6.23	0.547	124	
4	雄	1.35	5.51	6.74	0.341	12.0
		0.886	5.66	8.21	0.382	16.3
	雌	1.77	8.10	8.90	0.282	15.6
		1.09	3.26	7.75	0.267	20.1
平均	1.23	5.36	7.86	0.315	15.7	
7	雄	0.681	4.89	6.01	0.189	17.1

<sup>3</sup> 試料中のツラスロマイシン A 及びその代謝物 (代謝物 M5 及び M7) を、加水分解により M1 に変換、抽出し、ツラスロマイシン相当濃度を換算した。

<sup>4</sup> ケトプロフェンのケトンのカルボニル基が還元された誘導体

		0.606	5.69	6.56	0.211	18.9
	雌	0.637	6.55	6.15	0.170	12.3
		0.819	6.05	5.49	0.209	11.0
	平均	0.681	5.76	6.04	0.194	14.5
12	雄	0.320	4.34	3.58	0.163	9.04
		0.406	5.24	4.04	0.344	8.40
	雌	0.330	4.29	5.33	0.237	10.9
		0.706	5.38	5.69	0.213	12.4
	平均	0.417	4.79	4.58	0.231	10.1
18	雄	0.181	4.56	2.53	0.0867	10.4
		0.159	4.26	2.56	0.0797	10.8
	雌	0.162	3.19	2.44	0.114	11.8
		0.146	3.60	2.56	0.0937	11.7
	平均	0.162	3.86	2.52	0.0929	11.2
24	雄	0.0832	1.91	1.45	0.0559	5.68
		0.123	3.03	2.13	0.0671	7.29
	雌	0.129	3.00	1.05	<LOQ	4.19
		0.0757	2.84	1.32	<LOQ	10.9
	平均	0.100	2.65	1.44	<LOQ~ 0.0671	6.60
30	雄	0.106	2.91	0.856	<LOQ	7.89
		0.0565	2.59	0.621	<LOQ	8.60
	雌	<LOQ	2.01	0.694	<LOQ	9.36
		<LOQ	2.74	0.993	<LOQ	6.07
	平均	<LOQ~ 0.106	2.54	0.778	<LOQ	7.75
36	雄	<LOQ	1.12	0.309	<LOQ	4.58
		0.966	1.65	1.04	0.0553	5.02
	雌	0.546	1.41	0.298	<LOQ	3.74
		<LOQ	1.27	0.352	<LOQ	2.93
	平均	<LOQ~ 0.966	1.35	0.428	<LOQ~ 0.0553	3.98

a :  $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$

b : 日本におけるツラスロマイシンの各組織の MRL (ppm) (参照 17)

c : 雌雄 4 頭の平均値 (LOQ 未満が含まれる場合は範囲を表記)

<LOQ ( $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$ ) : 定量限界 (筋肉 : 0.05、肝臓 : 0.3、腎臓 : 0.2、脂肪 : 0.05) 未満

表 7 牛における本製剤 (常用量) 単回皮下投与後の組織中ケトプロフェン濃度 <sup>a</sup>



投与後 日数	性別	筋肉 [0.05] <sup>b</sup>	肝臓 [0.05] <sup>b</sup>	腎臓 [0.05] <sup>b</sup>	脂肪 [0.05] <sup>b</sup>	注射部位筋 肉[0.05] <sup>b</sup>
1	雄	<LOQ 0.0114	<LOQ <LOQ	0.402 0.783	0.0164 0.0199	19.2 59.5
	雌	0.0252 0.0304	<LOQ 0.0155	0.871 2.79	0.0343 0.0538	285 99.1
	平均 <sup>c</sup>	雄 : <LOQ ~0.0114 雌 : 0.0277	雄 : <LOQ 雌 : <LOQ~ 0.0155	0.935	0.0279	75.3
4	雄	<LOQ <LOQ	<LOQ <LOQ	<LOQ <LOQ	<LOQ 0.0153	<LOQ 0.106
	雌	<LOQ <LOQ	<LOQ <LOQ	<LOQ <LOQ	<LOQ <LOQ	<LOQ 0.293
	平均	雄 : <LOQ 雌 : <LOQ	雄 : <LOQ 雌 : <LOQ	<LOQ	<LOQ~ 0.0153	<LOQ~ 0.293
7	雄	<LOQ <LOQ	0.0513 <LOQ	- -	<LOQ <LOQ	0.0144 0.0456
	雌	<LOQ <LOQ	<LOQ <LOQ	- -	<LOQ <LOQ	0.0649 <LOQ
	平均	雄 : <LOQ 雌 : <LOQ	雄 : <LOQ~ 0.0513 雌 : <LOQ	-	<LOQ	<LOQ~ 0.0649
12	雄	<LOQ <LOQ	<LOQ <LOQ	- -	0.0188 <LOQ	<LOQ <LOQ
	雌	<LOQ <LOQ	<LOQ <LOQ	- -	<LOQ <LOQ	<LOQ <LOQ
	平均	雄 : <LOQ 雌 : <LOQ	雄 : <LOQ 雌 : <LOQ	-	<LOQ~ 0.0118	<LOQ
18	雄	- -	<LOQ <LOQ	- -	<LOQ <LOQ	<LOQ <LOQ
	雌	- -	<LOQ <LOQ	- -	<LOQ <LOQ	<LOQ <LOQ
	平均	-	雄 : <LOQ 雌 : <LOQ	-	<LOQ	<LOQ
24 <sup>d</sup>	雄	- -	<LOQ <LOQ	- -	<LOQ <LOQ	<LOQ <LOQ
	雌	- -	<LOQ <LOQ	- -	<LOQ <LOQ	<LOQ <LOQ
	平均	-	雄 : <LOQ	-	<LOQ	<LOQ

			雌：<LOQ			
--	--	--	--------	--	--	--

a : µg/g

b : 日本におけるケトプロフェンの各組織の MRL (ppm) (参照 18)

c : 雌雄 4 頭の平均値 (LOQ 未満が含まれる場合は範囲を表記)

(筋肉及び肝臓は雌雄で有意差がみられたためそれぞれで平均値を算出した。)

d : 投与 30 及び 36 日後は測定せず

<LOQ (µg/g) : 定量限界 (各組織とも 0.01 µg/g) 未満

- : 未測定

表 8 牛における本製剤 (常用量) 単回皮下投与後の  
組織中ケトプロフェン代謝物濃度<sup>a</sup>

投与後 日数	性別	筋肉	肝臓	腎臓	脂肪	注射部位筋 肉
1	雄	<LOQ	0.0995	0.158	<LOQ	0.0924
		<LOQ	0.104	0.402	<LOQ	0.278
	雌	0.0103 0.0123	0.225 0.322	0.459 1.41	<LOQ 0.0260	0.772 0.302
	平均 <sup>b</sup>	雄：<LOQ 雌：0.0113	雄：0.102 雌：0.269	0.450	<LOQ~ 0.0260	0.278
4	雄	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
		<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	雌	<LOQ <LOQ	<LOQ <LOQ	<LOQ <LOQ	<LOQ <LOQ	<LOQ <LOQ
	平均	雄：<LOQ 雌：<LOQ	雄：<LOQ 雌：<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
7	雄	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
		<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	雌	<LOQ <LOQ	<LOQ <LOQ	<LOQ <LOQ	<LOQ <LOQ	<LOQ <LOQ
	平均	雄：<LOQ 雌：<LOQ	雄：<LOQ 雌：<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
12	雄	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
		<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	雌	<LOQ <LOQ	<LOQ <LOQ	<LOQ <LOQ	<LOQ <LOQ	<LOQ <LOQ
	平均	雄：<LOQ 雌：<LOQ	雄：<LOQ 雌：<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
18	雄	-	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ
		-	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ

	雌	-	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ
		-	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ
	平均	-	雄：<LOQ 雌：<LOQ	-	<LOQ	<LOQ
24 <sup>c</sup>	雄	-	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ
		-	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ
	雌	-	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ
		-	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ
	平均	-	雄：<LOQ 雌：<LOQ	-	<LOQ	<LOQ

a : µg/g

b : 雌雄 4 頭の平均値 (LOQ 未満が含まれる場合は範囲を表記)

(筋肉及び肝臓は雌雄で有意差がみられたためそれぞれで平均値を算出した。)

c : 投与 30 及び 36 日後は測定せず

<LOQ (µg/g) : 定量限界 (各組織とも 0.01 µg/g) 未満

- : 未測定

### 3. 牛に対する安全性

#### (1) 安全性試験

##### ① 反復皮下投与試験

牛 (アングス交雑種、6~8 か月齢、体重 : 239~321 kg、雌雄各 4 頭/群) に、本製剤を 0.025、0.075 又は 0.125 mL/kg 体重 (ツラスロマイシン [mg(力価)/kg 体重]/ケトプロフェン [mg/kg 体重]) として 2.5/3 (常用量)、7.5/9 (3 倍量) 又は 12.5/15 (5 倍量) の用量で、皮下に 14 日間隔で 3 回反復投与する安全性試験が実施された。(参照 2、19)

群構成を表 9 に示した。

試験期間中、一般状態観察、身体検査及び注射部位観察、摂餌量、摂水量及び体重測定、血液学的及び血液生化学的検査、尿検査並びに便潜血検査を行い、初回投与日を 0 日として 32 又は 33 日後に剖検し、病理組織学的検査を実施した。

(参照 2、19)

死亡はみられず、一般状態、臨床観察、身体検査、体重、摂餌量、摂水量及び尿検査について、本製剤投与の影響はみられなかった。

注射部位の観察では、腫脹及び硬結は、対照群では雌の 2 例に認められ、投与群では全群の全ての動物に発生し、さらに一部の動物に落屑等がみられたが、いずれの所見にも用量相関性はなかった。

注射部位における病理組織学所見 (皮下組織の水腫、フィブリン凝集等) の発現頻度及び程度は投与群間で明らかな差はみられなかった。血液及び血液生化学的検査における投与群にみられた好中球数増加や CK の高値等のパラメータの変動は注射部位の炎症による直接的あるいは二次的な変化と考えられた。5 倍量

投与群の雄 1 頭において便潜血陽性が散発的に、そして 3 倍量投与群及び 5 倍量投与群でそれぞれ 2 頭及び 1 頭において第四胃幽門の軽微～軽度の粘膜びらんが認められ、本製剤投与に関連する所見と考えられた。

以上のことから、食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会及び動物用医薬品専門調査会は、常用量を皮下に 14 日間隔で 3 回反復投与する場合、牛に対する安全性に問題はないと考えた。(参照 2)

表 9 牛における本製剤の反復皮下投与試験の群構成

群	投与量 (mL/kg 体重)	投与量 (ツラスロマイシン [mg(力価)/kg 体重]/ケトプロフェン [mg/kg 体重])	投与日 (日)	供試数 (雄/雌)
対照	0.125	生理食塩水のみ	0、14、28	4/4
常用量	0.025	2.5/3	0、14、28	4/4
3 倍量	0.075	7.5/9	0、14、28	4/4
5 倍量	0.125	12.5/15	0、14、28	4/4

## ② 注射部位忍容性試験

牛（ホルスタイン交雑種、去勢雄、6～9 か月齢、初回投与日の体重：230～296 kg、対照群/投与群：2 頭/5 頭）に、本製剤を 0.025 mL/kg 体重（ツラスロマイシン/ケトプロフェンとして 2.5/3 mg/kg 体重）の用量で、皮下に 7 日間隔で 3 回反復投与（左頸部[L1]、右頸部[R1]及び右後背部[R2]の順でそれぞれ 1 回）した。対照群には生理食塩水を同様に投与した。

一般状態観察、身体検査及び注射部位観察を経時的に行い、3 回目投与の 1 時間後に投与群の 1 頭を、4 日後に対照群及び投与群の残り 4 頭を剖検した。

注射部位[L1]については病理組織学的検査を実施した。(参照 2)

一般状態観察及び身体検査では、対照群及び投与群とも異常はみられなかった。注射部位観察では、投与群において 3 頭に L1 部位の腫脹が、1 頭に R1 部位の腫脹がみられた。剖検では、皮下組織及び表在筋の硬結が L1 部位、R1 部位及び R2 部位でそれぞれ 3 頭、2 頭及び 1 頭で、皮下組織又は表在筋の変色が 5 頭でみられ、皮下組織又は表在筋の変色は全頭の全ての注射部位でみられた。L1 部位の病理組織学的検査では、全頭で皮下及び表在筋の線維化、出血並びに肉芽腫性炎症が、4 頭で壊死及びフィブリン凝集が、軽度から中等度にみられた。対照群では注射部位観察、剖検及び病理組織学的検査とも異常はみられなかった。

なお、本試験では、心臓、腎臓、肝臓等の病理組織学的検査も実施し、心筋、腎皮質（両側）、肝臓門脈域への単核細胞の浸潤が認められたが、腎臓、心臓における変化は対照群でもみられる所見であり、肝臓における変化は一般的な背景病変であることから本製剤の投与による毒性影響ではないと考えた。(参照 2)

以上のことから、食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会及び動物用医薬品専門調査会は、本製剤の常用量を皮下に 7 日間隔で 3 回反復投与した場合、肉眼的

及び病理組織学的所見を伴う注射部位反応がみられたが、一般状態及び臨床観察において本製剤に関連すると考えられる所見は認められず、牛に対する安全性に問題はないと考えた。(参照 2)

## (2) 臨床試験

### ① 牛の細菌性肺炎に対する臨床試験

米国の 5 施設から供試された BRD が疑われる牛<sup>5</sup> (肉用種の交雑種、雌雄、5~12 か月齢、体重：149~325 kg) を用いて本製剤の臨床試験が実施された。(参照 2、20) ブロック無作為化多施設試験として 3 群を設定し、治験薬群には本製剤 (常用量) を、対照薬群にはドラクシン (ツラスロマイシン 2.5 mg(力価)/kg 体重) を頸部皮下に単回投与した。対照群には生理食塩水 (0.025 mL/kg) のみを同様に投与した。

群構成を 表 10 に示した。投与日を 0 日として投与 14 日後までを観察期間として安全性 (一般状態観察及び有害事象の発生状況) を評価した。

有害事象の発生状況を表 11 に示した。

投与群において跛行がみられたが、対照及び対照薬群においても同様の所見がみられていること、また、一般的な畜産現場にみられる所見であることから、本製剤投与との因果関係はないと判断された。その他、本製剤投与との関連が疑われる有害事象の発生はみられなかった。

以上のことから、食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会及び動物用医薬品専門調査会は、本製剤を用法・用量の範囲で使用する場合、牛に対する安全性に問題はないと考えた。(参照 2、20)

表 10 本製剤の臨床試験 (牛) における群構成

群	治験薬及び投与量		供試頭数 <sup>a</sup>
対照	生理食塩水	0.025 mL/kg 体重	273
対照薬	ドラクシン	ツラスロマイシン 2.5 mg(力価)/kg 体重	273
治験薬	ドラクシン KP	ツラスロマイシン 2.5 mg(力価)/kg 体重 +ケトプロフェン 3.0 mg/kg 体重	273

a : 3 頭をブロックとして各ブロック内で 1 頭ずつ各群にランダムに割付

表 11 有害事象の発生状況

群	被験薬	症例	症状	転機
対照	生理食塩水	1	跛行	慢性的 (試験終了時まで継続)
		2	顎下の浮腫	回復
対照薬	ドラクシン	1	跛行	脱落 (試験終了時)
		2	跛行	慢性的 (試験終了時まで継続)

<sup>5</sup> 直腸温 40.3°C 以上、呼吸スコアが 2 又は 3 (中等度~重度の呼吸促拍)、活力スコアが 2 又は 3 (中等度~重度の抑鬱) 等の選定基準を満たす個体

		3	跛行	脱落
治験薬	ドラクシン KP	1	鼓脹症	死亡
		2	跛行	慢性的（試験終了時まで継続）
		3	跛行	試験終了時に脱落
		4	跛行	脱落
		5	跛行	脱落
		6	跛行	脱落

## ② 牛の細菌性肺炎に対する臨床試験

欧州内の 7 施設から供試された BRD が疑われる牛<sup>6</sup>（ホルスタイン種等、雌雄、0.8～10.3 か月齢、体重：39～320 kg）を用いて、本製剤の臨床試験が実施された。（参照 2）

ブロック無作為化多施設試験として 2 群を設定し、治験薬群には本製剤を、対照薬群にはドラクシン（ツラスロマイシン 2.5 mg(力価)/kg 体重）を頸部皮下に単回投与した。群構成を表 12 に示した。投与日を 0 日として投与 21 日後までを観察期間として、安全性（注射部位反応及び有害事象の発生状況）を評価した。

注射部位反応として腫脹及び疼痛がみられた。腫脹は本製剤投与群及びドラクシン投与群でそれぞれ 43 頭及び 46 頭にみられ、投与 15 日後までにそれぞれ 35 頭及び 43 頭で消失したが、それぞれ 8 頭及び 3 頭では投与 21 日後においても消失がみられなかった。有害事象については、本製剤投与群で軽度の鼓脹症及び四肢骨折による安楽死がそれぞれ 1 頭に発生し、コクシジウム症が発生した 1 施設では本製剤投与群及びドラクシン投与群の数頭に下痢、疝痛、耳炎又は腸炎の発症がみられたが、本製剤との因果関係が疑われる有害事象はみられなかった。

以上の結果から、食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会及び動物用医薬品専門調査会は、本製剤を用法・用量の範囲で使用する場合、牛に対する安全性に問題はないと考えた。（参照 2、21）

表 12 本製剤の臨床試験（牛）における群構成

群	治験薬及び投与量		供試頭数 <sup>a</sup>
治験薬	ドラクシン KP	ツラスロマイシン 2.5 mg(力価)/kg 体重+ケトプロフェン 3.0 mg/kg 体重	140
対照薬	ドラクシン	ツラスロマイシン 2.5 mg(力価)/kg 体重	140

a：2 頭をブロックとして各ブロック内で 1 頭ずつ各群にランダムに割付

<sup>6</sup> 直腸温 40.0℃以上、呼吸スコアが 2 又は 3（中等度～重度の呼吸促拍）、活力スコアが 2 又は 3（中等度～重度の抑鬱）等の選定基準を満たす個体

### 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及びケトプロフェンは、それぞれ食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会及び動物余医薬品専門調査会において、ADI が 0.015 mg/kg 体重/日及び 0.00065 mg/kg 体重/日と設定されている。

配合剤である本製剤を用いた場合、単剤のツラスロマイシン製剤又は単剤のケトプロフェン製剤を用いた場合における主剤の薬物動態並びにラットの急性毒性及び反復投与毒性について比較検討した。薬物動態について、ツラスロマイシンは配合剤と単剤で類似した推移を示した。ケトプロフェンは単剤に比べ配合剤投与で吸収に遅延がみられた。

ラットの急性毒性試験の結果、配合剤の毒性は、主にケトプロフェンによる影響が大きいと考えた。また、本製剤投与による新たな毒性徴候の発現はないと考えた。

亜急性毒性試験の結果、配合剤の 2 週間投与においては、配合によるツラスロマイシン及びケトプロフェンの毒性作用の増強はないと考えた。

本製剤に使用されている添加剤は、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人への健康影響は無視できる程度と考えた。

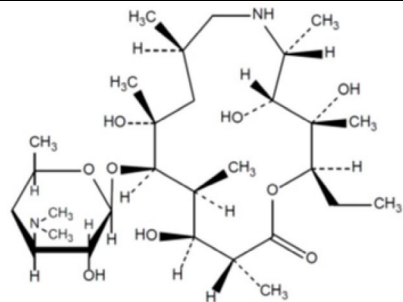
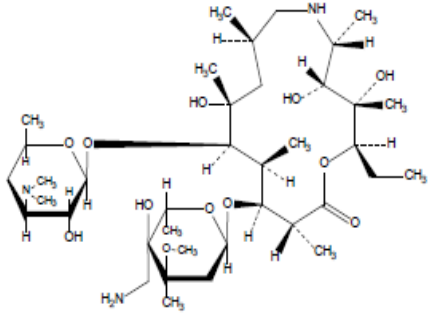
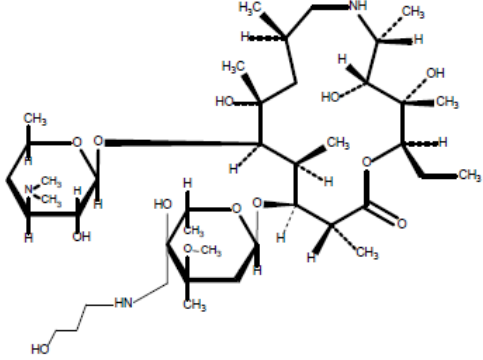
本製剤を牛に単回皮下投与した残留試験において、組織中ツラスロマイシン相当濃度について、各組織中の残留濃度は投与後の時間経過に伴い減少し、投与 36 日後の筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪における最高残留濃度は、肝臓の 1.65 µg(力価)/g であった。注射部位筋肉では投与 36 日後の最高残留濃度は 5.02 µg(力価)/g であった。組織中ケトプロフェン濃度は、筋肉及び腎臓で投与 4 日以降、肝臓及び注射部位筋肉で投与 12 日以降、脂肪で投与 18 日以降、全ての個体で LOQ 未満となった。一方、組織中ケトプロフェン代謝物濃度は投与 4 日以降、全ての測定対象組織における全ての個体で LOQ 未満となった。

本製剤の安全性試験及び臨床試験の結果、常用量で適切に使用する場合、本製剤投与による牛に対する安全性に問題はないと考えた。

以上のことから、食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会及び動物用医薬品専門調査会は本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じて人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、ツラスロマイシンがマクロライド系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において、リスクの程度は低度であるとされていることに留意する必要がある。

〈別紙 1 : ツラスロマイシンの代謝物/分解物等略称〉

略称等	化学名等	構造式
M1	(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-ethyl-3,4,10,13-tetrahydroxy 3,5,8,10,12,14-hexamethyl-11-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)-β-D-xylohexopyranosyl]oxy]-1-oxa-6-azacyclopentadecan-15-one	
M5	—	
M7	—	



〈別紙 2 : 検査値等略称〉

略称等	名称
ADI	Acceptable Daily Intake : 許容一日摂取量
ALB	Albumin : アルブミン
AUC	Area Under the concentration-time Curve : 血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>0-96hr</sub>	時間 0 から 96 時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>0-t(last)</sub>	時間 0 から最終測定時間までの血中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>0-∞</sub>	時間 0 から無限時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
BRD	Bovine Respiratory Disease : 牛呼吸器病
CK	Creatine Kinase : クレアチンキナーゼ
C <sub>max</sub>	Maximum plasma concentration : 最高血漿中濃度
EMA	European Medicines Agency : 欧州医薬品庁
Glb	Globulin : グロブリン
Hb	Hemoglobin : ヘモグロビン値
Ht	Hematocrit : ヘマトクリット値
JECFA	The 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
LD <sub>50</sub>	50% Lethal Dose : 半数致死量
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level : 最小毒性量
LOQ	Limit of Quantitation : 定量限界
MCHC	Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration : 平均赤血球ヘモグ ロビン濃度
MCV	Mean Corpuscular Volume : 平均赤血球容積
MRL	Maximum Residue Limit : 最大残留基準値
NOAEL	No-Observed-Adverse-Effect Level : 無毒性量
NSAIDs	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs : 非ステロイド性抗炎症薬
OECD	Organization for Economic Cooperation and Development : 経済協 力開発機構
RBC	Red Blood Cells : 赤血球 (数)
RDW	RBC Distribution Width : 赤血球分布幅
T <sub>1/2</sub>	Elimination Half-Life : 消失半減期
T <sub>max</sub>	Maximum drug concentration time : 最高血漿中濃度到達時間
TP	Total Protein : 総蛋白量

## 〈参照〉

1. ズエティス・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 「ドラクシン KP」 (非公表)
2. ズエティス・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書の概要 「ドラクシン KP」 (非公表)
3. 食品安全委員会 府食第 728 号 平成 27 年 9 月 15 日 食品健康影響評価の結果の通知について 別添 動物医薬品評価書 「ツラスロマイシンを有効成分とする牛の注射剤 (ドラクシン C)」
4. ズエティス・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 「ドラクシン KP」 添付資料 12-1 (非公表)
5. ズエティス・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 「ドラクシン KP」 添付資料 6-1 (非公表)
6. ズエティス・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 「ドラクシン KP」 添付資料 7-1 (非公表)
7. 公益財団法人 日本食品化学研究振興財団 指定添加物リスト (規則別表第 1) 令和 2 年 6 月 18 日改正
8. 日本医薬品添加剤協会 安全性委員会 医薬品添加物の安全性 (非臨床) に係る手引き ー規制情報並びに Q&Aー 平成 28 年 10 月 3 日発行
9. EMEA COMMOTTEE FOR VETERINARY MEDICAL PRODUCTS
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
11. WHO Technical Report Seventeenth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
12. 「医薬品添加物規格 2018」の一部改正について 薬生発 0307 第 1 号 令和 4 年 3 月 7 日
13. COMMISSION REGULATION (EU)
14. WHO Technical Report Series Ninth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
15. EMEA COMMOTTEE FOR VETERINARY MEDICAL PRODUCTS
16. ズエティス・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 「ドラクシン KP」 添付資料 15-1 (非公表)
17. 厚生労働省医薬食品局食品安全部長 食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件について 食安発第 1130001 号 平成 18 年 11 月 30 日
18. 厚生労働省医薬食品局食品安全部長 食品衛生法施行規則の一部を改正する省令及び食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件について 食安発 0918 第 1 号 平成 27 年 9 月 18 日
19. ズエティス・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 「ドラクシン KP」 添付資料 9-1 (非公表)
20. ズエティス・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 「ドラクシン KP」 添付資料 14-1 (非公表)
21. ズエティス・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 「ドラクシン KP」 添付資料 14-2 (非公表)