

ピルリマイシンに関する御意見・情報の募集結果について

- 1．実施期間 平成17年2月3日～平成17年3月2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 1通（1通に複数意見の記載あり）
- 4．主な御意見の概要及びそれに対する動物用専門調査会の回答

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
1	<p>今回の審議結果は、ピルリマイシンの ADI として、FAO/WHO 合同食品専門家会議（JECFA）と同じようにヒトでのデータを根拠とし微生物学的 ADI を採用し、その値を 8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ と設定している。一方、ヨーロッパ医薬品評価機関動物用医薬品委員会（EU EMEA）は、わずか 5 名のヒトボランティアのデータは限定されたものであり（しかも、<i>Clostridium difficile</i> の総検出例がピルリマイシン投与で増加している）この試験結果からはヒトの胃腸管フローラに影響のないピルリマイシンのレベルについては明確に結論できないと判断し、最も敏感な微生物における MIC₅₀ に基づいて 6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ を設定している。このような EU EMEA の判断をどのように評価されたか説明されたい。</p>	<p>リンコマイシン系抗生物質については、臨床の副作用として、腸内コロニー形成耐性のかく乱の結果 <i>Clostridium difficile</i> による偽膜性大腸炎を起こすことが知られており、微生物学的影響を評価する上で重要な指標として認められています。ヒトボランティアの試験においてピルリマイシンは同系統のクリンダマイシンより経口投与後の <i>Clostridium difficile</i> 検出総数を増加させたことから、<i>in vivo</i> における腸内コロニー形成耐性のかく乱作用がより強いものと考えられます。一方、<i>in vitro</i> の MIC₅₀ について、調査された範囲でピルリマイシンに対して最も敏感な微生物種は <i>Bifidobacterium</i> でしたが、この菌種に対してはクリンダマイシンがむしろより高い感受性を示し、<i>in vivo</i> で認められる現象と矛盾を生じています。このことから、ヒト腸内に起こる影響をより適切に表しているのはヒトボランティアにおける試験であると考えられます。この試験の無影響量については明確な線引きはできないものの、50mg の用量では偽膜性大腸炎の発症に重要な <i>Clostridium difficile</i> 毒素は検出できず、影響はごく限定的であったことを総合的に考慮し、コロニー形成耐性かく乱の指標としては、ヒトボランティアの知見が適当であると判断したものです。ただし、試験対象が限られていることも含めて安全係数として通常の個人差 10 に加えてさらに 10 の合計 100 を適用しました。なお、最も感受性が高かった微生物種が <i>Bifidobacterium</i> であったこと、FDA、EMEA、JECFA の評価結果については評価書中に記載しました。</p>
2	<p>ピルリマイシンは、临床上ヒトで使用されているリンコマイシン系抗生物質と交差耐性を生じる可能性があると言及されているが、その情報は示されていない。動物用医薬品における薬剤耐性は重要な問題であり、ピルリマイシンのヒト健康影響評価に際し、貴委員会としてはその薬剤耐性に関する情報も収集し、評価すべきである。</p>	<p>残留基準設定のための毒性評価(ADI 設定)と、食品を介した耐性菌の摂取に係る評価は別個の案件であると考えています。</p>

3	<p>ピルリマイシンでは慢性毒性試験と発癌性試験が実施されていない。In vitro および in vivo の遺伝毒性試験が陰性との理由で発癌性試験を要求しないのは理解できるが、短期毒性試験が毒性的 ADI の根拠になっている以上、慢性毒性試験は実施されるべきである。追加安全係数の適用で ADI の設定は可能としているが、今後の動物用医薬品の安全性評価で今回のケースが前例となると懸念される。貴委員会としては、慢性毒性試験が免除できるのはどのようなケースであるかを改めて明示すべきである。</p>	<p>ピルリマイシンについては遺伝毒性が疑われないこと、同系統の複数の薬剤が古くからヒトにおいて使用され、発がんや不可逆的な毒性影響が認められていないこと、亜急性毒性で認められた毒性の種類と程度を総合的に考慮して、安全係数 10 を適用した上で毒性の評価が可能であると判断しました。類似の条件が十分満たされている場合には、今後も同様の評価が可能と考えられますが、慢性毒性試験は原則として必要であり、免除できる場合を特定することは適当でないと考えています。</p>
---	--	---