

動物用医薬品専門調査会における審議状況について

1. 審議状況

農林水産大臣から食品安全委員会に意見を求められたミロサマイシンを有効成分とする豚の注射剤（マイプラビン注100）に係る食品健康影響評価（平成17年8月5日付 17消安第4663号）については平成20年2月29日に開催された第89回動物用医薬品専門調査会（座長：三森国敏）において審議結果（案）がとりまとめられた。

また、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. ミロサマイシンを有効成分とする豚の注射剤（マイプラビン注100）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20年6月26日（木）開催の食品安全委員会（第244回会合）終了後、平成20年7月25日（金）まで。

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

ミロサマイシンを有効成分とする豚の注射剤
(マイプラビン注 100)

2008年6月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

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.....	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.....	4
 II. 安全性に係る知見の概要.....	 4
1. ヒトに対する安全性.....	4
2. 豚に対する安全性.....	5
(1) 豚における安全性試験.....	5
(2) 臨床試験における安全性評価.....	6
 III. 食品健康影響評価.....	 6
▪ 別紙1 検査値等略称.....	7
▪ 参照.....	8
 (別添) (案) 動物用医薬品評価書 ミロサマイシン	

〈審議の経緯〉

2005 年 8 月 5 日 農林水産大臣よりの製造承認に係る食品健康影響評価について
要請（17 消安第 4663 号）、関係書類の接受
厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について
要請（厚生労働省発食安第 0805005 号）、関係書類の接受

2005 年 8 月 25 日 第 108 回食品安全委員会（要請事項説明）

2005 年 9 月 26 日 第 35 回動物用医薬品専門調査会

2005 年 11 月 29 日 暫定基準告示（参照 1）

2006 年 7 月 18 日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について
要請（厚生労働省発食安第 0718015 号）、関係書類の接受

2006 年 7 月 20 日 第 153 回食品安全委員会（要請事項説明）

2008 年 1 月 29 日 第 88 回動物用医薬品専門調査会

2008 年 2 月 29 日 第 89 回動物用医薬品専門調査会

2008 年 6 月 26 日 第 244 回食品安全委員会（報告）

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2006 年 6 月 30 日まで)	(2006 年 12 月 20 日まで)	(2006 年 12 月 21 日から)
寺田 雅昭 (委員長)	寺田 雅昭 (委員長)	見上 彪 (委員長)
寺尾 允男 (委員長代理)	見上 彪 (委員長代理)	小泉 直子 (委員長代理*)
小泉 直子	小泉 直子	長尾 拓
坂本 元子	長尾 拓	野村 一正
中村 靖彦	野村 一正	畑江 敬子
本間 清一	畑江 敬子	廣瀬 雅雄**
見上 彪	本間 清一	本間 清一

* : 2007 年 2 月 1 日から

** : 2007 年 4 月 1 日から

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

(2005年9月30日まで)

三森 国敏	(座長)		
井上 松久	(座長代理)		
青木 宙		寺本 昭二	
明石 博臣		長尾 美奈子	
江馬 眞		中村 政幸	
大野 泰雄		林 真	
菅野 純		藤田 正一	
嶋田 甚五郎			
鈴木 勝士			
津田 洋幸			

(2007年2月11日まで)

三森 国敏	(座長)		
井上 松久	(座長代理)		
青木 宙		津田 修治	
明石 博臣		寺本 昭二	
江馬 眞		長尾 美奈子	
大野 泰雄		中村 政幸	
小川 久美子		林 真	
渋谷 淳		藤田 正一	
嶋田 甚五郎		吉田 緑	
鈴木 勝士			

(2007年9月30日まで)

三森 国敏	(座長)		
井上 松久	(座長代理)		
青木 宙		寺本 昭二	
明石 博臣		長尾 美奈子	
江馬 眞		中村 政幸	
小川 久美子		林 真	
渋谷 淳		平塚 明	
嶋田 甚五郎		藤田 正一	
鈴木 勝士		吉田 緑	
津田 修治			

(2007年10月1日まで)

三森 国敏	(座長)		
井上 松久	(座長代理)		
青木 宙		寺本 昭二	
今井 俊夫		頭金 正博	
今田 由美子		戸塚 恭一	
江馬 眞		中村 政幸	
小川 久美子		林 真	
下位 香代子		山崎 浩史	
津田 修治		吉田 緑	
寺岡 宏樹			

(2008年4月1日から)

三森 国敏	(座長)		
井上 松久	(座長代理)		
青木 宙		寺本 昭二	
今井 俊夫		頭金 正博	
今田 由美子		戸塚 恭一	
江馬 眞		中村 政幸	
小川 久美子		能美 健彦	
下位 香代子		山崎 浩史	
津田 修治		吉田 緑	
寺岡 宏樹			

I. 評価対象動物用医薬品の概要（参照 2、3）

1. 主剤

主剤はミロサマイシンである。本製剤 1 mL 中に主剤ミロサマイシンが 100 mg（力価）含まれる。

2. 効能・効果

有効菌種は、*Mycoplasma hyopneumoniae*、適応症は豚マイコプラズマ肺炎である。

3. 用法・用量

豚（生後 4 ヶ月を超える豚を除く）に 1 日 1 回、体重 1 kg 当たりミロサマイシンとして 5 mg（力価）を筋肉内に 3 日間注射する。

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となっている。¹

4. 添加剤等

本製剤の添加剤として、pH 調整剤は酒石酸、無痛化剤はベンジルアルコール、溶剤はプロピレングリコールが使用されている。

5. 開発の経緯

ミロサマイシンはグラム陽性菌、一部のグラム陰性菌及びマイコプラズマに対して抗菌力を有するマクロライド系抗生物質である。現在、我が国では、鶏、豚及びみつばちの飼料添加剤が承認されており、豚用としては豚胸膜肺炎及び豚マイコプラズマ肺炎を適応症として承認されている。

マイコプラズマ肺炎は養豚が営まれるすべての国々で発生していると考えられ、我が国においても、1993 年の調査でと場出荷豚の 61 %が肺病変を保有するなど罹病率はきわめて高く、飼料効率の著しい低下など多大な経済的損失をもたらしている。（参照 4）

このマイコプラズマ肺炎に対し、より確実に即効性が期待できる剤型である注射剤への応用が有用であると考えられたことから、今回、マイプラピン注 100 の製造承認申請がなされた。

II. 安全性に係る知見の概要

1. ヒトに対する安全性

本製剤は豚用の注射剤として承認申請されているが、本製剤の主剤であるミロサマイシンは現在、鶏、豚及びみつばちの飼料添加剤として使用されている。別添に示した豚を用いた残留試験により、本製剤を常用量で使用した場合、主剤であるミロサマイシンが最終投与 25 日後には検出限界未満になるこ

¹ 承認申請書では、25 日間は食用に供する目的で出荷等を行わないこととされている。

とが確認されている。

本製剤の pH 調節剤として使用されている酒石酸、無痛化剤として使用されているベンジルアルコール及び溶剤として使用されているプロピレングリコールはいずれも食品添加物、医薬品添加物として使用されている。JECFA において酒石酸は、L-酒石酸としての ADI が 30 mg/kg 体重/日とされている。また、ベンジルアルコールは安息香酸、安息香酸塩、ベンズアルデヒド、酢酸ベンジル、ベンジルアルコール及び安息香酸ベンジルの Group ADI として 5 mg/kg 体重/日が設定されている。プロピレングリコールは、過去に動物用医薬品の添加剤として食品安全委員会で評価されている。(参照 5~7)

主剤であるミロサマイシンについては、現在のところ、日本では ADI が設定されておらず、JECFA、EMA 及び FDA においては、ミロサマイシンの ADI 及び MRL の設定はなされていない。

2. 豚に対する安全性

(1) 豚における安全性試験 (参照 8)

LWD 系の豚 (去勢雄、2 ヶ月齢、6 頭/群) を用いて、本製剤の 1 日 1 回 3 日間連続筋肉内投与 (ミロサマイシンとして、0、常用量 : 5 mg(力価)/kg、3 倍量 : 15 mg(力価)/kg) 試験が実施された。被験動物は、3 頭/群が最終投与 1 日後に、残り 3 頭/群が最終投与 7 日後にと殺、病理学的検査に供された。その間に一般状態及び血液学的検査等が実施されている。

5 及び 15 mg(力価)/kg 投与群に軽度で一過性の元気消失が認められたが、体温、体重増加、血液学的検査、血液生化学的検査、器官重量及び一般器官の剖検に全身性の影響を示唆する変化は認められなかった。投与部位については、常用量群では軽度、3 倍量群では軽度から中等度の腫脹及び硬結が認められたが、常用量群ではいずれも投与後 6 日以内、3 倍量群では投与後 9 日以内に消失した。投与部位の剖検では投与群の筋肉内に混濁域が認められ、病理組織学的には出血、多核白血球あるいはマクロファージを主体とした炎症細胞浸潤及び壊死が認められたが、投与 1 及び 7 日後には一部に筋線維再生が認められ、投与 7 日後には修復像も認められた。

以上より、豚に対するミロサマイシンの投与による影響は軽度かつ一過性の変化で、臨床使用において安全性に問題はないと判断された。

(2) 臨床試験における安全性評価 (参照 9)

三元交雑種の豚 (性別特定せず、1~2 ヶ月齢、70 頭/投与群) を用いて、本製剤の 1 日 1 回 3 日間連続筋肉内投与 (ミロサマイシンとして、0、常用量 : 5 mg(力価)/kg、3 倍量 : 10 mg(力価)/kg) 試験が実施され、投与時から出荷時 (投与 90 日以上) までの臨床症状及び有害事象が観察されている。

投与後 1~7 日に全投与群で接種部位の筋肉の硬結が認められたが、その後はすべての動物で硬結痕は消失した。その他、一般症状の異常及び副作用は認められず安全性に問題は無いものと判断された。

Ⅲ. 食品健康影響評価

上記のように、本製剤の主剤であるミロサマイシンは動物用医薬品として鶏、豚及びみつばちの経口投与剤として使用されているが、現在のところ、日本では ADI が設定されておらず、JECFA、EMEA 及び FDA においても ADI 及び MRL の設定はなされていないことから、ミロサマイシンの ADI の設定について別添のとおり評価を実施した。その結果、本製剤のミロサマイシンの ADI として 0.004 mg /kg 体重/日を採用することが適当であると考えられた。

また、本製剤の添加剤として含まれる物質については、当該物質を摂取することによる健康影響は無視できると考えられる。

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ものと考えられる。

ただし、本製剤はマクロライド系抗生物質であるので、薬剤耐性菌を介した影響については、今後別途検討されるべきである。

<別紙 1 検査値等略称>

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
EMA	欧州医薬品庁
FDA	米国食品医薬品庁
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門会議
MRL	残留基準値

<参照>

- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 2 川崎三鷹製薬株式会社，マイブラビン注 100 動物用医薬品製造承認申請書（未公表）
- 3 川崎三鷹製薬株式会社，マイブラビン注 100 動物用医薬品製造承認申請書，添付資料 起源又は発見（開発）の経緯（未公表）
- 4 森 康行，各論 豚，動物の感染症 第二版，近代出版，2006 年，p198
- 5 JECFA, WHO Technical Report Series, No.617, 1978, p13~14
- 6 JECFA, WHO Technical Report Series, No.909, 2002, p73~84
- 7 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（府食 第 972 号），動物用医薬品評価書 チアンフェニコールを有効成分とする牛及び豚の注射剤（ネオマイゾン注射液及びバシット注射液）の再審査に係る食品健康影響評価について，2007 年
- 8 川崎三鷹製薬株式会社，マイブラビン注 100 動物用医薬品製造承認申請書，添付資料 安全性試験（未公表）
- 9 川崎三鷹製薬株式会社，マイブラビン注 100 動物用医薬品製造承認申請書，添付資料 臨床試験（未公表）