

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エンロフロキサシンを有効成分とする豚の注射剤（バイトリル ワンジェクト注射液）（平成 26 年 11 月 25 日付 26 消安第 4084 号）については、平成 27 年 2 月 20 日に開催された第 99 回肥料・飼料等専門調査会において審議結果（案）がとりまとめられた。

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. エンロフロキサシンを有効成分とする豚の注射剤（バイトリル ワンジェクト注射液）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 27 年 7 月 7 日（火）開催の食品安全委員会（第 569 回会合）の翌日、平成 27 年 7 月 8 日（水）から平成 27 年 8 月 6 日（木）までの 30 日間。

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、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

エンロフロキサシンを有効成分とする
豚の注射剤
(バイトリル ワンジェクト注射液)

2015年7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. ヒトに対する安全性	5
2. 残留試験	5
(1) 残留試験（豚①）	5
(2) 残留試験（豚②）	6
3. 豚に対する安全性	7
(1) 豚における安全性試験	7
(2) 豚における投与局所忍容性試験	8
(3) 豚における臨床試験	8
III. 食品健康影響評価	8
・ 別紙：検査値等略称	10
・ 参照	11

<別添>・(案) 動物用医薬品評価書 エンロフロキサシン（第2版）

〈審議の経緯〉

2014年 11月 26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（26 消安第 4084 号）、関係資料の接受
2014年 12月 2日 第 541 回食品安全委員会（要請事項説明）
2015年 2月 20日 第 99 回肥料・飼料等専門調査会
2015年 7月 7日 第 569 回食品安全委員会（報告）

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2015 年 6 月 30 日まで)	(2015 年 7 月 1 日から)
熊谷 進（委員長）	佐藤 洋（委員長）
佐藤 洋（委員長代理）	山添 康（委員長代理）
山添 康（委員長代理）	熊谷 進
三森 国敏（委員長代理）	吉田 緑
石井 克枝	石井 克枝
上安平冽子	堀口 逸子
村田 容常	村田 容常

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

(2013 年 10 月 1 日から)

津田 修治（座長*）
今井 俊夫（座長代理*）
荒川 宜親 戸塚 恭一
池 康嘉 中山 裕之
石原 加奈子 細川 正清
今田 千秋 宮島 敦子
桑形 麻樹子 宮本 亨
小林 健一 山田 雅巳
下位 香代子 山中 典子
高橋 和彦 吉田 敏則

* : 2013 年 10 月 10 日から

〈第 99 回食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

唐木 英明

要 約

エンロフロキサシンを有効成分とする豚の注射剤（バイトリル ワンジェクト注射液）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。

本製剤の主成分であるエンロフロキサシンは、既に日本において0.002 mg/kg体重/日の一日摂取許容量（ADI）が設定されている。

本製剤に使用されている添加剤については、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ヒトへの健康影響は無視できると考えられる。

本製剤を常用量投与した残留試験において、エンロフロキサシン及びその代謝物であるシプロフロキサシンの残留濃度は、投与部位筋肉及び投与部位周囲筋肉にばらつきがみられたものの時間の経過に伴い減少し、最終投与 7 日後には多くの組織で定量限界未満となり、検出されても投与部位筋肉の 1 例を除き定量限界に近い値となった。

また、豚における本製剤の常用量又は 3 倍量を投与した安全性試験、投与局所の忍容性試験及び臨床試験においては、ヒトの健康に影響を与えることが懸念される問題は認められなかった。

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ものと考えられる。

なお、本製剤の使用に当たっては、牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価において、リスクの程度は中等度であると評価されていること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、エンロフロキサシンである。本製剤 100 mL 中にエンロフロキサシンが 10.0 g 含まれている。(参照 1)

2. 効能・効果

有効菌種はアクチノバシラス・プルロニューモニエであり、適応症は第一選択薬が無効の場合の豚の胸膜肺炎である。(参照 1)

3. 用法・用量

豚に対し、体重 1 kg 当たりエンロフロキサシンとして 7.5 mg を 1 回、頸部筋肉内に投与する。なお、重症あるいは慢性の胸膜肺炎の場合で十分な効果が認められないときは、48 時間後に再度同量を投与する。(参照 1)

4. 添加剤等

本製剤には添加剤として、可溶化剤、溶剤・保存剤及び保存剤が使用されている¹。

5. 開発の経緯及び使用状況

エンロフロキサシンは、フルオロキノロン系の合成抗菌剤である。(参照 2) フルオロキノロン系抗菌性物質は、大腸菌、サルモネラ属、赤痢菌、エンテロバクター、カンピロバクター、ナイセリア等の多様な菌種に対して強力な殺菌性を有する。細菌の DNA ジャイレース又はトポイソメラーゼ IV に作用し DNA の複製を阻害するとされている。(参照 3)

エンロフロキサシンは豚の胸膜肺炎に対する効果が顕著である。豚の胸膜肺炎を適応症とする本製剤と同一の有効成分の注射剤が既に承認されているが、その用法及び用量は、エンロフロキサシンとして 2.5～5.0 mg/kg 体重を 3 日間筋肉内投与することとなっている。賦形剤の一部を変更することにより、有効成分の含有量をより多くすることが可能となったため、多頭飼育下の治療における豚のストレスの軽減及び省力化を図る目的で、単回投与で十分な効果を有する治療薬として本製剤が開発された。(参照 2)

日本では、本製剤と同様のエンロフロキサシンを有効成分とする単回投与の注射剤（皮下投与）が牛を対象動物として承認されているほか、エンロフロキサシンを有効成分とする 1～5 日間投与の注射剤（皮下、筋肉内又は静脈内投与）²が牛及び豚を対象に承認されている。(参照 4)

本製剤は、米国を始めとする世界 19 か国で承認されている。(参照 2)

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、「企業の知的財産権が開示され、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及びその量を記載していない。

² 前述の「豚の胸膜肺炎を適応症とする本製剤と同じ有効成分の注射剤」と同一製剤

II. 安全性に係る知見の概要

1. ヒトに対する安全性

本製剤の主剤であるエンロフロキサシンは動物用医薬品として使用されている。JECFA、EMA 及び FDA において評価されており、それぞれ 0.002、0.0062 及び 0.003 mg/kg 体重/日の一日摂取許容量 (ADI) が設定されている。(参照 5～7) 日本では、ADI として 0.002 mg/kg 体重/日が設定されている。(参照 8)

本製剤の添加剤のうち、可溶化剤は通常食品として摂取されている。本製剤の添加剤はいずれも食品添加物として使用されており、また溶剤・保存剤及び保存剤は JECFA で評価されている。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、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、ヒトへの健康影響は無視できると考えられる。

2. 残留試験

(1) 残留試験 (豚①)

豚 (交雑種(LWD)、4～5 か月齢、去勢雄及び雌各 2 頭/時点/投与群、去勢雄 1 頭/対照群) にエンロフロキサシン製剤を 48 時間間隔で 2 回³筋肉内投与 (エンロフロキサシンとして 7.5 mg/kg 体重/回、対照群は無処置) し、残留試験が実施された。最終投与 1、2、3、5 及び 7 日後に、筋肉、肝臓、腎臓、脂肪、小腸、投与部位筋肉⁴及び投与部位周囲筋肉⁵中のエンロフロキサシン及びその代謝物を HPLC 又は LC-MS/MS (定量限界: いずれも 0.01 µg/g) により測定した⁶。

結果を表 1 に示した。

エンロフロキサシンは、脂肪では最終投与 5 日後、筋肉及び小腸では最終投与 7 日後に定量限界未満となり、肝臓及び腎臓では最終投与 7 日後にそれぞれ 4 例中 1 例が定量限界値であったものの、他の 3 例は全て定量限界未満となった。投与部位筋肉及び投与部位周囲筋肉では個体間での差が大きく、最終投与 5 日後に定量限界未満となる動物もみられたが、最終投与 7 日後でも投与部位筋肉で 4 例中 2 例から、投与部位周囲筋肉で 4 例中 1 例から検出された。

シプロフロキサシンは、脂肪で最終投与 2 日後に、他の組織では、投与部位筋肉で最終投与 7 日後に検出された 1 例を除き、最終投与 5 日後に全例が定量限界未満となった。(参照 9)

³ 臨床投与予定最高回数

⁴ 注射針刺入位置を中心に 100～104 g を採取し、均一化したものを試料とした。

⁵ 投与部位筋肉採取後の周辺部筋肉を 400～404 g 採取し、均一化したものを試料とした。

⁶ 腎臓のみ LC-MS/MS で測定

表1 豚におけるエンロフロキサシン製剤2回筋肉内投与後の組織中濃度 (μg/g)

残留物	試料	最終投与後日数 (日)				
		1	2	3	5	7
エンロフロキサシン	筋肉	1.20	0.34	0.12	<0.01~0.03	<0.01
	肝臓	2.06	0.51	0.18	<0.01~0.02	<0.01~0.01
	腎臓	1.90	0.59	0.21	<0.01~0.04	<0.01~0.01
	脂肪	0.15	0.05	<0.01~0.04	<0.01	<0.01
	小腸	1.18	0.51	0.14	<0.01~0.02	<0.01
	投与部位筋肉	1746.24	22.23	62.32	<0.01~0.02	<0.01~2.80
	投与部位周囲筋肉	22.85	1.08	1.18	<0.01~0.12	<0.01~0.03
シプロフロキサシン	筋肉	0.13	0.04	<0.01~0.02	<0.01	<0.01
	肝臓	0.29	0.07	0.03	<0.01	<0.01
	腎臓	0.30	0.06	0.03	<0.01	<0.01
	脂肪	<0.01~0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	小腸	0.09	0.03	<0.01~0.01	<0.01	<0.01
	投与部位筋肉	1.38	0.07	0.09	<0.01	<0.01~0.02
	投与部位周囲筋肉	0.15	0.03	<0.01~0.02	<0.01	<0.01

n=4 定量限界 : 0.01 μg/g

(2) 残留試験 (豚②)

豚 (交雑種(LWD)、約5か月齢、去勢雄及び雌各2頭/時点/投与群、去勢雄1頭/対照群) にエンロフロキサシン製剤を48時間間隔で2回⁷筋肉内投与 (エンロフロキサシンとして7.5 mg/kg 体重/回、対照群は無処置) し、残留試験が実施された。最終投与1、2、3、5及び7日後に、筋肉、肝臓、腎臓、脂肪、小腸、投与部位筋肉⁸及び投与部位周囲筋肉⁹中のエンロフロキサシン及びその代謝物をHPLC又はLC-MS/MS (定量限界: いずれも0.01 μg/g) により測定した¹⁰。

結果を表2に示した。

エンロフロキサシンは、脂肪、小腸、投与部位筋肉及び投与部位周囲筋肉で最終投与7日後に定量限界未満となり、筋肉、肝臓及び腎臓では、最終投与7日後にそれぞれ4例中1例から検出されたもののいずれも検出限界値又はそれに近い値であり、他の3例は定量限界未満となった。

シプロフロキサシンは、脂肪で最終投与2日後に、筋肉、小腸、投与部位筋肉及び投与部位周囲筋肉で最終投与5日後に、肝臓及び腎臓で最終投与7日後に全例が定量限界

⁷ 臨床投与予定最高回数

⁸ 注射針刺入位置を中心に100~104 gを採取し、均一化したものを試料とした。

⁹ 投与部位筋肉採取後の周辺部筋肉を400~404 g採取し、均一化したものを試料とした。

¹⁰ 腎臓のみLC-MS/MSで測定

未満となった。(参照 10)

表 2 豚におけるエンロフロキサシン製剤 2 回筋肉内投与後の組織中濃度 (µg/g)

残留物	試料	最終投与後日数 (日)				
		1	2	3	5	7
エンロフロキサシン	筋肉	3.24	1.08	0.46	0.07	<0.01~0.01
	肝臓	4.10	2.12	0.43	0.11	<0.01~0.01
	腎臓	3.33	1.36	0.60	0.14	<0.01~0.02
	脂肪	0.34	0.15	0.06	<0.01~0.02	<0.01
	小腸	2.21	0.79	0.29	0.05	<0.01
	投与部位筋肉	343.31	44.17	6.13	0.06	<0.01
	投与部位周囲筋肉	37.74	7.62	0.73	0.07	<0.01
シプロフロキサシン	筋肉	0.18	0.08	0.03	<0.01	<0.01
	肝臓	0.34	0.16	0.06	<0.01~0.02	<0.01
	腎臓	0.29	0.16	0.05	<0.01~0.02	<0.01
	脂肪	<0.01~0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	小腸	0.09	0.04	<0.01~0.03	<0.01	<0.01
	投与部位筋肉	0.81	0.15	0.04	<0.01	<0.01
	投与部位周囲筋肉	0.23	0.08	0.02	<0.01	<0.01

n=4 定量限界 : 0.01 µg/g

3. 豚に対する安全性

(1) 豚における安全性試験

豚 (ランドレース種、9~11 週齢、雌雄各 5 頭/群) に本製剤を 48 時間間隔で 6 回筋肉内投与 (エンロフロキサシンとして 0 (生理食塩水)、7.5 (常用量) 又は 22.5 (3 倍量) mg/kg 体重/回) し、安全性試験が実施された。

試験期間を通じて、全被験動物は健康な状態を維持し、体重、摂餌量、飲水量、血液学的検査及び尿検査所見に投与の影響はみられなかった。

血液生化学的検査では、投与群で軽度~中等度の CK 及び LDH の上昇がみられたのみであった。

剖検及び病理組織学的検査では、22.5 mg/kg 体重/回投与群の雌雄各 1 例に大腿骨遠位端の関節軟骨の軽微な限局性壊死が、投与群の雌全例及び雄 2 例並びに対照群の雌雄各 1 例の投与部位に筋線維の再生及び線維化を伴った筋壊死がみられた。関節病変は、フルオロキノロン系抗菌性物質の投与後に比較的好くみられる所見であり、過剰投与によるものであると考えられた。筋壊死も投与部位によくみられる所見であると考えられた。

以上のことから、本製剤の常用量又は 3 倍量を 48 時間間隔で 6 回筋肉内投与しても

豚に対する安全性に問題はないものと考えられた。(参照 11)

(2) 豚における投与局所忍容性試験

豚(肥育豚、8週齢、雌雄各1頭/時点/群)に本製剤を48時間間隔で2回筋肉内投与(エンロフロキサシンとして0(生理食塩水)又は7.5 mg/kg 体重/回)し、投与局所における忍容性試験が実施された。投与前後に採血し血中CK及びASTを測定した。また、試験3、10、16及び23日(最終投与1、8、14及び21日後)に剖検及び病理組織学的検査を実施した。

血中CK及びASTは、両群において基準値からの逸脱がみられたが、両群で同様の分布を示したことから、この逸脱は被験製剤と関連しないと考えられた。

投与4時間後から1日後にかけて、投与群の3例に投与部位の硬い腫脹(直径1 cmから2~5 cmの範囲)が観察された。剖検では、投与群の全時点の全例で、肉眼で確認可能な急性又は慢性の変化がみられた。病理組織学的検査でも、急性の壊死(試験3日)から癒痕形成(試験23日)までの連続的な変化の過程が確認された。

これらのことから、投与局所における変化は一過性であると考えられ、豚の投与局所の忍容性に問題はないと考えられた。(参照 12)

(3) 豚における臨床試験

豚胸膜肺炎の発生が認められた2農場の豚(交雑種(LWD)、約10週齢、112頭)を用いて、本製剤の臨床試験が実施された。試験は、抗菌剤による治療歴のあるもの(40頭)及び治療歴のないもの(72頭)に本製剤又は既承認のエンロフロキサシン製剤を筋肉内投与して実施された。本製剤は治療歴のある20頭及び治療歴のない48頭に単回又は2回筋肉内投与¹¹(エンロフロキサシンとして7.5 mg/kg 体重/回)した。既承認製剤は治療歴のある20頭及び治療歴のない24頭に3日間筋肉内投与(エンロフロキサシンとして2.5~5 mg/kg 体重/日)した。

本製剤を投与した豚に投与に起因する有害事象は認められず、投与部位にも異常はみられなかった。(参照 13)

III. 食品健康影響評価

本製剤の主剤であるエンロフロキサシンは、既に日本において0.002 mg/kg 体重/日のADIが設定されている。

本製剤に使用されている添加剤については、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ヒトへの健康影響は無視できると考えられる。

本製剤を常用量投与した残留試験において、エンロフロキサシン及びその代謝物であるシプロフロキサシンの残留濃度は、投与部位筋肉及び投与部位周囲筋肉にばらつきがみられたものの時間の経過に伴い減少し、最終投与7日後には多くの組織で定量限界未

¹¹ 投与開始1日後に体温が38.0℃未満又は40.5℃以上を示した動物に対し初回投与2日後に2回目の投与を行った。

満となり、検出されても投与部位筋肉の 1 例を除き定量限界に近い値となった。

また、豚における本製剤の常用量又は 3 倍量を投与した安全性試験、投与局所の忍容性試験及び臨床試験においては、ヒトの健康に影響を与えることが懸念される問題は認められなかった。

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ものと考えられる。

なお、本製剤の使用に当たっては、牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価において、リスクの程度は中等度であると評価されていることに留意する必要がある。

〈別紙：検査値等略称〉

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
CK	クレアチンキナーゼ
EMA	欧州医薬品審査庁
FDA	米国食品医薬品庁
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法
LDH	乳酸脱水素酵素

〈参照〉

1. バイエル薬品株式会社：バイトリル ワンジェクト注射液 動物用医薬品製造販売承認申請書（非公表）
2. バイエル薬品株式会社：バイトリル ワンジェクト注射液 動物用医薬品製造販売承認申請添付資料 1（非公表）
3. グッドマン・ギルマン薬理書 第 12 版（下）、廣川書店、2013 年
4. 農林水産省動物医薬品検査所 動物用医薬品等データベース
http://www.nval.go.jp/asp/asp_dbDR_idx.asp
5. JECFA : "ENROFLOXACIN (addendum)" : Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food, 1997, WHO Food Additives Series No.39
6. EMEA : Committee For Veterinary Medical Products, "ENROFLOXACIN (modification for bovine, porcine and poultry)", Summary report (2), 1998
7. FDA : Freedom of Information NADA 140-828
8. 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」（平成 18 年 5 月 18 日付け府食第 402 号）「動物用医薬品評価書（別添）エンロフロキサシンの食品健康影響評価について」
9. バイエル薬品株式会社：バイトリル ワンジェクト注射液 動物用医薬品製造販売承認申請添付資料 15-1（非公表）
10. バイエル薬品株式会社：バイトリル ワンジェクト注射液 動物用医薬品製造販売承認申請添付資料 15-2（非公表）
11. バイエル薬品株式会社：バイトリル ワンジェクト注射液 動物用医薬品製造販売承認申請添付資料 9-1（非公表）
12. バイエル薬品株式会社：バイトリル ワンジェクト注射液 動物用医薬品製造販売承認申請添付資料 9-2（非公表）
13. バイエル薬品株式会社：バイトリル ワンジェクト注射液 動物用医薬品製造販売承認申請添付資料 14-1（非公表）