

(案)

動物用医薬品評価書

ラクトフェリンを有効成分とする
牛の乳房注入剤（マストラック）

2012年2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	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	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（牛①）	5
(2) 残留試験（牛②）	7
3. 牛に対する安全性	8
(1) 牛における安全性試験	8
(2) 臨床試験	9
III. 食品健康影響評価	9
・別紙：検査値等略称	10
・参照	11
〈別添〉〈案〉動物用医薬品評価書 ラクトフェリン	

〈審議の経緯〉

- 2011年 5月 10日 農林水産大臣より製造販売の承認に係る食品健康影響評価について要請（23消安第759号）、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0428第4号）、関係資料の接受
- 2011年 5月 12日 第381回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2011年 6月 24日 第132回動物用医薬品専門調査会
- 2011年 9月 28日 第134回動物用医薬品専門調査会
- 2012年 2月 23日 第420回食品安全委員会（報告）

〈食品安全委員会委員名簿〉

（2011年1月7日から）

小泉 直子（委員長）
熊谷 進（委員長代理*）
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常

* : 2011年1月13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〉

（2011年9月30日まで）

三森 国敏（座長）
寺本 昭二（座長代理）
石川 さと子 福所 秋雄
石川 整 舞田 正志
小川 久美子 松尾 三郎
寺岡 宏樹 山口 成夫
天間 恭介 山崎 浩史
頭金 正博 山手 丈至
能美 健彦 渡邊 敏明

（2011年10月1日から）

三森 国敏（座長）
山手 丈至（座長代理）
石川 さと子 福所 秋雄
石川 整 舞田 正志
小川 久美子 松尾 三郎
寺本 昭二 山口 成夫
天間 恭介 山崎 浩史
頭金 正博 渡邊 敏明
能美 健彦

要 約

本製剤の主剤であるラクトフェリンは、牛乳由来であり、日本においてはラクトフェリン濃縮物が食品添加物として使用されているほか、通常食品として摂取されている。日本では、ラクトフェリンを有効成分とする動物用医薬品は承認されておらず、ラクトフェリンについて別添のとおり食品健康影響評価を実施した。その結果、ラクトフェリンは動物用医薬品として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と判断された。

本製剤に使用されている添加剤は精製水のみであり、本製剤の含有成分の摂取による健康影響は無視できるものと考えられる。

残留試験において、ラクトフェリンは、本製剤投与の有無にかかわらず乳汁中に検出され、その濃度は本製剤投与分房と非投与分房の間に有意差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。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 主剤（参照 1）

主剤はラクトフェリン¹である。1 分房用、2 分房用及び 4 分房用にそれぞれ 200 mg、400 mg、800 mg のラクトフェリンが含まれている。

2. 効能・効果（参照 1）

効能・効果は、分娩直後の乳房炎発生率の低減である。

3. 用法・用量（参照 1）

マストラック乾燥品をマストラック用溶解用液又は日局「注射用水」を用いて溶解する。溶解後直ちに 1 分房当たり 10 mL（ラクトフェリンとして 200 mg）を乾乳後 7～14 日の乳房内に注入する。投与は 1 回とする。溶解用液に日局「注射用水」を用いる場合には、1 分房当たり 10 mL で溶解する。²

4. 添加剤等（参照 1）

本製剤には、溶剤として精製水が使用されている。

5. 開発の経緯

乳房炎とは、乳房（乳腺）の炎症の総称である。細菌の感染が主な原因とされているが、まれに重篤な乳房炎が真菌及びマイコプラズマの感染によって起こる。乳房炎は乳牛のうちで最も多い疾病で、治療には抗生物質が広く使用されているが解決に至らず、酪農経営における経済的な損失は大きく、現在でもその損失額はほとんど減少していない。（参照 2～4）

ラクトフェリンは、赤色の糖タンパク質で、牛乳の乳清画分から 1939 年に発見され、1960 年に母乳由来のラクトフェリン及び牛乳由来のラクトフェンが初めて単離された。主に乳汁中に存在するほか、乳汁以外にも種々の分泌液、血清中に存在している。（参照 2、5）

乾乳期の乳腺組織は食菌反応と抗体産生機構で守られていることが明らかとなっている。ラクトフェリンの抗菌作用、鉄吸収調節作用、抗酸化作用、免疫調節作用等が報告されており、乾乳期に乳汁中ラクトフェリン濃度が著しく上昇することから、ラクトフェリンには分娩直後の乳房炎発生率の低減が期待できるとして、本製剤が開発された。（参照 2）

国内外においてラクトフェリンを有効成分とする動物用医薬品の承認はない。ラクトフェリンは、牛乳中に通常含まれているほか、乳製品等の食品、化粧品等に使用されている。日本では、ラクトフェリン濃縮物³が食品添加物（既存添加物）として使用されている。（参照 2、6）

¹ 本評価書案において、特段の記載がない限り牛乳由来のラクトフェリンを指す。

² 本製剤の使用上の注意において、泌乳期の牛に投与しないこととされている。また、製造販売承認申請書では、牛及び乳に対する休薬期間の設定は必要でないとしている。

³ ほ乳類の乳から得られた、ラクトフェリンを主成分とするものをいう。（参照 6）

II. 安全性に係る知見の概要

1. ヒトに対する安全性 (参照 1、7)

ラクトフェリンは、哺乳動物の主に乳汁中に存在する鉄結合性の糖タンパク質である。本製剤の主剤であるラクトフェリンは、食品として摂取されているほか、国内では、ラクトフェリン濃縮物が食品添加物(既存添加物)として使用されている(参照 1、2、6)。FDA は、ラクトフェリンを「一般的に安全と認められる (GRAS: Generally Recognized as Safe)物質として、牛の未調理肉の微生物汚染を防ぐことを目的とするスプレー剤並びにスポーツ及び機能性食品の成分としての使用を認めている。(参照 7、13~15)

本製剤に使用されている添加剤は精製水のみであり、本製剤の含有成分の摂取による健康影響は無視できるものと考えられる。

2. 残留試験

(1) 残留試験(牛①) (参照 8、9)

乾乳期の乳牛(ホルスタイン種、6頭/群)に本製剤を分娩予定46日前(乾乳7日後)に単回乳房内投与(ラクトフェリンとして1分房当たり200mg(常用量)及び400mg(2倍量))し、乳汁中ラクトフェリン残留が検討された。投与は各個体の後方分房に行い、前方分房を無処置にし対照としたため、別途対照群は設定されなかった。分娩1~4日後までは1日1回、分娩5~7日後までは1日2回分房ごとに搾乳し、乳汁中ラクトフェリン濃度をELISA法により測定した。測定結果を表1及び2に示した。(参照 8)

表 1 本製剤(常用量)の単回乳房内投与における分娩後の乳汁中ラクトフェリン濃度の経時的推移(µg/mL)

個体番号	分房	投与量(mg)	投与後分娩まで(日)	分娩後日数(日)									
				1	2	3	4	5(朝)	5(夜)	6(朝)	6(夜)	7(朝)	7(夜)
501	右前	0	56	133	163	230	202	179	121	113	125	111	90
	左前	0		67	66	68	59	45	36	38	37	36	32
	左後	200		64	62	62	53	39	38	34	37	31	30
504	右前	0	46	271	128	136	139	198	141	130	132	158	75
	左前	0		271	161	143	160	247	236	223	197	194	127
	左後	200		379	368	269	227	125	111	92	104	84	202
505	右前	0	45	41	41	43	32	19	19	16	29	14	14
	左前	0		68	65	52	33	22	20	18	17	15	17
	右後	200		92	83	89	67	47	31	50	64	27	25
	左後	200		252	246	238	147	137	96	104	84	78	66
509	右前	0	45	97	60	72	104	145	122	124	111	97	84
	左前	0		153	65	62	70	84	77	86	65	72	69
	右後	200		152	61	51	63	74	73	72	65	64	57
	左後	200		111	107	65	96	91	84	76	70	80	67

512	右前	0	46	539	434	846	556	444	282	327	246	177	159
	左前	0		123	95	88	89	83	79	67	59	48	42
	右後	200		362	321	315	382	484	895	480	390	226	315
	左後	200		754	989	911	987	904	1848	917	1074	710	761

定量限界：7.8 ng/mL

- ① 乳房炎と診断された分房（個体番号 501 の右後、個体番号 504 の右後）から採取した乳汁は検査対象外とした。
 ② 分娩後起立不能となった個体（個体番号 508）から採取した乳汁は検査対象外とした。

表 2 本製剤（2 倍量）の単回乳房内投与における分娩後の乳汁中ラクトフェリン濃度の経時的推移（ $\mu\text{g/mL}$ ）

個体番号	分房	投与量 (mg)	投与後分娩まで (日)	分娩後日数 (日)									
				1	2	3	4	5 (朝)	5 (夜)	6 (朝)	6 (夜)	7 (朝)	7 (夜)
502	左前	0	55	295	220	161	96	74	48	59	64	46	45
	左後	400		221	179	89	95	68	58	54	60	45	45
503	右前	0	56	93	80	94	67	57	49	43	39	41	36
	左前	0		103	72	80	55	48	43	38	35	35	30
	右後	400		80	72	63	67	48	48	43	37	42	34
	左後	400		61	111	130	103	94	116	100	98	88	81
506	右前	0	55	46	22	23	21	11	10	11	12	10	9
	左前	0		24	15	12	14	11	13	12	10	8	12
	右後	400		46	17	14	12	7	8	11	9	7	8
	左後	400		53	27	16	17	15	11	10	17	9	10
507	右前	0	36	739	121	92	83	63	61	62	51	49	52
	左前	0		624	81	76	72	70	49	46	63	66	48
511	右前	0	40	68	30	62	102	84	43	46	39	31	31
	左前	0		110	38	72	124	99	68	59	47	39	38
	右後	400		98	53	75	93	74	59	54	42	38	35
	左後	400		148	57	85	117	82	67	54	48	48	63

定量限界：7.8 ng/mL

- ① 乳房炎と診断された分房（個体番号 502 の右前後、個体番号 507 の左右後）から採取した乳汁は検査対象外とした。
 ② 分娩後起立不能となった個体（個体番号 510）から採取した乳汁は検査対象外とした。

ラクトフェリンは、被験物質の投与の有無にかかわらず乳汁中に検出された。

ラクトフェリンは乳汁中、特に初乳中に多く含まれており、牛における一般的な初乳中濃度は約 $1,000 \mu\text{g/mL}$ と報告されている（参照 9）。今回の結果では、分娩 5 及び 6 日後の夜に採取された常用量群の 1 個体（投与分房）で $1,000 \mu\text{g/mL}$ を超えた以外は、2 倍量群の全時点を含めて、いずれの分房から採取された乳汁中のラクトフェリン濃度はこの一般的な初乳中濃度を下回っていた。

また、各時点における全個体の無処置分房と被験物質投与分房の間には、乳汁中ラク

トフェリン濃度に差は認められなかった ($p>0.05$)。(参照 8)

(2) 残留試験 (牛②) (参照 9、10)

乾乳期の乳牛 (ホルスタイン種、6 頭/群) に本製剤を分娩予定 46 日前 (乾乳 14 日後) に単回乳房内投与 (ラクトフェリンとして 1 分房当たり 200 mg (常用量) 及び 400 mg (2 倍量)) し、乳汁中ラクトフェリン残留が検討された。投与は各個体の後方分房に行い、前方分房を無処置にし対照としたため、別途対照群は設定されなかった。分娩 1~4 日後までは 1 日 1 回、分娩 5~7 日後までは 1 日 2 回分房ごとに搾乳し、乳汁中ラクトフェリン濃度を ELISA 法により測定した。測定結果を表 3 及び 4 に示した。(参照 10)

表 3 本製剤 (常用量) の単回乳房内投与における分娩後の乳汁中ラクトフェリン濃度の経時的推移 ($\mu\text{g/mL}$)

個体 番号	分房	投与量 (mg)	投与後分 娩まで (日)	分娩後日数 (日)									
				1	2	3	4	5 (朝)	5 (夜)	6 (朝)	6 (夜)	7 (朝)	7 (夜)
6435	右前	0	35	42	51	57	49	51	60	65	59	78	69
	左前	0		55	63	65	78	67	68	66	67	66	56
	右後	200		77	104	81	57	119	109	126	87	80	78
	左後	200		79	91	76	64	84	105	91	96	82	123
0356	右前	0	37	960	680	371	344	233	272	226	348	385	336
	左前	0		991	407	209	184	175	210	166	166	159	127
	右後	200		1646	275	164	149	138	190	161	194	165	139
	左後	200		770	558	348	249	270	168	321	186	201	197
2507	右前	0	45	303	204	183	427	476	337	361	337	293	198
	左前	0		186	132	323	203	135	109	91	105	99	153
	右後	200		320	165	183	198	134	117	87	107	94	106
	左後	200		373	190	248	354	184	203	143	160	110	150
9554	右前	0	63	279	115	66	45	37	36	36	28	32	41
	左前	0		874	348	164	131	92	87	92	76	84	69
	右後	200		693	991	619	786	455	474	428	402	331	582
	左後	200		205	158	134	286	170	400	164	267	153	160

定量限界 : 7.8 ng/mL

表 4 本製剤（2 倍量）の単回乳房内投与における分娩後の乳汁中ラクトフェリン濃度の経時的推移（ $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）

個体番号	分房	投与量 (mg)	投与後分娩まで (日)	分娩後日数 (日)									
				1	2	3	4	5 (朝)	5 (夜)	6 (朝)	6 (夜)	7 (朝)	7 (夜)
2575	右前	0	66	406	462	383	1022	704	888	599	610	426	468
	左前	0		89	84	89	109	63	77	57	47	55	47
	右後	400		228	345	291	349	214	168	160	151	137	115
	左後	400		298	148	145	124	79	61	63	69	79	65
2523	左前	0	35	212	205	183	369	254	196	137	102	70	49
	右後	400		281	263	222	319	291	157	108	96	59	49
0295	右前	0	43	85	77	45	35	24	27	25	27	27	31
	左前	0		92	59	47	48	29	29	29	31	32	34
	右後	400		100	125	114	76	79	89	93	80	100	72
	左後	400		121	93	111	83	68	58	61	67	81	58
4506	右前	0	26	665	215	108	107	106	104	99	83	100	108
	左前	0		5342	756	317	262	186	166	156	141	138	133
	右後	400		3193	544	341	197	150	171	171	138	140	172
	左後	400		3812	522	466	189	189	183	173	175	183	174

定量限界：7.8 ng/mL

- ① 乳房炎と診断された分房（個体番号 2523 の右前及び左後）から採取した乳汁は検査対象外とした。
 ② 分娩後起立不能となった個体（個体番号 4322 及び 8763）から採取した乳汁は検査対象外とした。

ラクトフェリンは、被験物質投与の有無にかかわらず乳汁中に検出された。

分娩 1 日後の常用量群の 1 例（投与分房）及び 2 倍量群の 3 例（同一個体、うち 2 例は投与分房、1 例は無処置分房）、分娩 4 日後の 2 倍量群の 1 例（無処置分房）を除き、乳汁中ラクトフェリン濃度は一般的な初乳中濃度（約 1,000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）（参照 9）を下回っていた。

また、各時点における全個体の無処置分房と被験物質投与分房の間には、乳汁中ラクトフェリン濃度に差は認められなかった ($p>0.05$)。（参照 10）

3. 牛に対する安全性

(1) 牛における安全性試験（参照 11）

乾乳期の非妊娠牛（ホルスタイン種、3 頭/群）に本製剤を 4 分房に 1 日 1 回 3 日間連続乳房内投与（ラクトフェリンとして 1 分房当たり 0、200 mg（常用量）及び 600 mg（3 倍量））し、投与期間及び最終投与後 14 日間にわたり一般状態、体温、体重、血液学及び血液生化学的検査値が調べられた。また、観察期間終了後には、各群 1 頭について剖検、臓器重量の測定及び病理組織学的検査を行った。

その結果、常用量群及び 3 倍量群ともに本製剤の投与に起因する変化は認められなかった。（参照 11）

(2) 臨床試験

21 農場において、乳牛（乾乳 1～2 週後、計 104 頭⁴）を用いた本製剤の乳房内投与（ラクトフェリンとして 1 分房当たり 0 及び 200 mg）による臨床試験が実施された。

投与後から分娩 3 ヶ月後まで、いずれの投与群においても一般状態の異常及び有害事象は認められなかった。（参照 12）

Ⅲ. 食品健康影響評価

本製剤の主剤であるラクトフェリンは、牛乳由来であり、日本においてはラクトフェリン濃縮物が食品添加物として使用されているほか、通常食品として摂取されている。日本では、ラクトフェリンを有効成分とする動物用医薬品は承認されておらず、ラクトフェリンについて別添のとおり食品健康影響評価を実施した。その結果、ラクトフェリンは動物用医薬品として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と判断された。

本製剤に使用されている添加剤は精製水のみであり、本製剤の含有成分の摂取による健康影響は無視できるものと考えられる。

残留試験において、ラクトフェリンは、本製剤投与の有無にかかわらず乳汁中に検出され、その濃度は本製剤投与分房と非投与分房の間に有意差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。

⁴ 内訳：供試頭数：対照群 52 頭、試験群 52 頭、供試分房数：対照群 208 分房、試験群 208 分房、除外分房数：対照群 37 分房（盲乳 3 分房及び選定基準不適合 34 分房）、試験群 48 分房（盲乳 1 分房及び選定基準不適合 47 分房）、調査分房数：対照群 171 分房、試験群 160 分房

〈別紙：検査値等略称〉

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
ELISA 法	酵素免疫測定法
FDA	米国食品医薬品庁

〈参照〉

1. 共立製薬株式会社. 動物用医薬品製造承認申請書マストラック (未公表)
2. 共立製薬株式会社. 動物用医薬品製造承認申請書マストラック 添付資料: 資料番号 1 (1.1 開発の経緯、1.2 乳房炎の国内発生状況等、1.3 国内及び海外での使用状況等に関する資料) (未公表)
3. 江口正志. “乳房炎”, 動物の感染症, 小沼操, 明石博臣, 菊池直哉, 澤田拓士, 杉本千尋, 宝達勉編. 第二版, 近代出版, 2006, p.127-128
4. 江口正志. “牛乳房炎”, 獣医感染症カラーアトラス, 見上彪監修, 第二版, 文永堂出版, 2002, p.44-47
5. ラクトフェリン. 今堀和友、山川民夫監修、生化学辞典 (第 3 版)、株式会社東京化学同人、東京、1998 年
6. 「既存添加物名簿」(平成 8 年 4 月 16 日付け、厚生省告示第 120 号)
7. Farmland National Beef Packaging Company, L.P.: Generally Recognized as Safe (GRAS) Notification for Bovine Lactoferrin as a Component of a Spray to Prevent Microbial Contamination of Beef Products, 2001
8. 共立製薬株式会社. 動物用医薬品製造承認申請書マストラック 添付資料: 資料番号 13 (13.1 ラクトフェリン製剤 S-C-59-Lf の乾乳牛における乳汁残留試験 (I)) (未公表)
9. 小峯優美子、小峯健一、貝健三、板垣昌志、植松正巳、木舩厚恭ら. 初乳形成に向けた乾乳期乳腺免疫機構の変動とラクトフェリンの関与. 日本畜産学会報、75(2)、205～212、2004 年
10. 共立製薬株式会社. 動物用医薬品製造承認申請書マストラック 添付資料: 資料番号 13 (13.2 ラクトフェリン製剤 S-C-59-Lf の乾乳牛における乳汁残留試験 (II)) (未公表)
11. 共立製薬株式会社. 動物用医薬品製造承認申請書マストラック 添付資料: 資料番号 7 (ラクトフェリン製剤 S-C-59-Lf の乾乳牛における安全性試験) (未公表)
12. 共立製薬株式会社. 動物用医薬品製造承認申請書マストラック 添付資料: 資料番号 12 (ラクトフェリン製剤 S-C-59-Lf の乾乳牛における臨床試験) (未公表)
13. 共立製薬株式会社. 動物用医薬品製造承認申請書マストラック 添付資料: 資料番号 13 13.3 Generally Recognized as Safe, 13.3.4:
FDA: Agency Response Letter GRAS Notice No. GRN000067, CFSAN/Office of Food Additive Safety, October 23, 2001
14. 共立製薬株式会社. 動物用医薬品製造承認申請書マストラック 添付資料: 資料番号 13 13.3 Generally Recognized as safe, 13.3.5:
FDA: Agency Response Letter GRAS Notice No. GRN000077, CFSAN/Office of Food Additive Safety, August 14, 2001
15. 共立製薬株式会社. 動物用医薬品製造承認申請書マストラック 添付資料: 資料番号 13 13.3.6:
FDA: Agency Response Letter GRAS Notice No. GRN000130, CFSAN/Office of Food Additive Safety, August 21, 2003