

(案)

動物用医薬品評価書

オルビフロキサシンを有効成分
とする豚の飲水添加剤

2013年8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
○ 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	3
○ 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿	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	5
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	6
(1) 残留試験 (3日間飲水投与) ①	6
(2) 残留試験 (3日間飲水投与) ②	7
3. 豚に対する安全性	8
(1) 豚における安全性試験	8
(2) 豚における臨床試験	8
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 オルビフロキサシン	
・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	

〈審議の経緯〉

- 2005年 4月 11日 農林水産大臣から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66号)、厚生労働大臣から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0411002号)、関係資
料の接受
- 2005年 4月 14日 第90回食品安全委員会(要請事項説明)
- 2005年 4月 26日 第26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 厚生労働大臣から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0718011号)、関係資料の接受
- 2006年 7月 20日 第153回食品安全委員会(要請事項説明)
- 2008年 5月 23日 第94回動物用医薬品専門調査会
- 2013年 6月 11日 第71回肥料・飼料等専門調査会
- 2013年 8月 26日 第486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)

寺田 雅昭(委員長)
寺尾 允男(委員長代理)
小泉 直子
坂本 元子
中村 靖彦
本間 清一
見上 彪

(2006年12月20日まで)

寺田 雅昭(委員長)
見上 彪(委員長代理)
小泉 直子
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
本間 清一

(2009年6月30日まで)

見上 彪(委員長)
小泉 直子(委員長代理*)
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄**
本間 清一

* : 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

(2011年1月6日まで)

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

* : 2009年7月9日から

(2012年6月30日まで)

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

(2012年7月1日から)

熊谷 進(委員長*)
佐藤 洋(委員長代理*)
山添 康(委員長代理*)
三森 国敏(委員長代理*)
石井 克枝
上安平 冽子
村田 容常

* : 2012年7月2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 眞
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 眞
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 眞
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

(2008年3月31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 眞
下位 香代子 山崎 浩史
津田 修治 吉田 緑
寺岡 宏樹

(2009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
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

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

(2011年9月30日まで)

唐木 英明 (座長)
酒井 健夫 (座長代理)
青木 宙 高橋 和彦
秋葉 征夫 舘田 一博
池 康嘉 津田 修治
今井 俊夫 戸塚 恭一
江馬 眞 細川 正清
桑形 麻樹子 宮島 敦子
下位 香代子 元井 葎子
高木 篤也 吉田 敏則

(2011年10月1日から)

唐木 英明 (座長)
津田 修治 (座長代理)
青木 宙 高橋 和彦
秋葉 征夫 舘田 一博
池 康嘉 戸塚 恭一
今井 俊夫 細川 正清
江馬 眞 宮島 敦子
桑形 麻樹子 山中 典子
下位 香代子 吉田 敏則

要 約

オルビフロキサシンを有効成分とする豚の飲水添加剤に係る食品健康影響評価について、動物用医薬品製造承認申請書等を用いて実施した。

本製剤の主剤であるオルビフロキサシンは動物用医薬品として使用されており、今般、オルビフロキサシンの ADI の設定について別添の「(案) 動物用医薬品評価書オルビフロキサシン」のとおり評価を実施した。その結果、食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会において、0.012 mg/kg 体重/日の ADI が設定された。

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。

本製剤の残留試験においては、最終投与 5 日又は 6 日後には全ての組織において検出限界未満になることが確認された。

また、安全性試験及び臨床試験において、投与に起因する臨床症状の異常及び副作用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と考えられる。

なお、本製剤の使用に当たっては、豚におけるフルオロキノロン系抗菌性物質の薬剤耐性菌について、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

主剤はオルビフロキサシンである。本製剤 100 g (1 袋) 中にオルビフロキサシンが 25 g 含まれている。(参照 1)

2. 効能・効果

有効菌種は *Actinobacillus pleuropneumoniae*、*Pasteurella multocida*、*Mycoplasma hyopneumoniae* 及び *Escherichia coli* であり、適応症は豚の胸膜肺炎、マイコプラズマ性肺炎及び大腸菌性下痢症である。(参照 1)

3. 用法・用量

豚 (生後 1 か月以下のものを除く。) に対し、1 日 1 回、体重 1 kg 当たりオルビフロキサシンとして 2.5~5 mg (本製剤として 10~20 mg) を飲水に均一に溶かし 3 日間経口投与する。ただし、本製剤を溶かす飲水量は 1 日当たり 8 時間以内で飲みきる量とする。

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になっている。(参照 1)

4. 添加剤等

本製剤の賦形剤として乳糖 (適量) 及び酒石酸 (25.0 g)、流動化剤として軽質無水ケイ酸 (0.2 g) が使用されている。(参照 1)

5. 開発の経緯

オルビフロキサシンは、強い抗菌力、広い抗菌スペクトルを有するフルオロキノロン系合成抗菌剤で、1986 年に開発された。オルビフロキサシンは水に高い溶解性を示すことから、わが国で動物用医薬品として開発され、1993 年には牛・豚用注射剤として承認されており、豚の適応症は胸膜肺炎、マイコプラズマ性肺炎及び大腸菌性下痢症である。

豚の胸膜肺炎、マイコプラズマ性肺炎及び大腸菌性下痢症はいずれも発生率の高い疾病である。このうち、1~2 種類を適応症とする抗菌剤が数種類あるが、1) 豚の肺炎では複数の菌による混合感染症である場合が多く、複数の抗菌剤併用投与による副作用の発現や多剤耐性菌の増加が懸念されること 2) 養豚の大規模化及び不顕性感染 (何らかのストレスを機に集団的に発病することがある) の可能性により群単位での治療が可能な製剤が望まれることなどから、先述 3 種類の疾病治療が可能で豚にストレスを与えず投与できる飲水添加剤が有用であると考えられ、本製剤が開発された。(参照 1)

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オルビフロキサシンは動物専用の医薬品として使用されており、FDA においてオルビフロキサシンの評価は実施されているが、非食用動物 (イヌ、ネコ) が対象の薬剤であることから食品を介したヒトへの安全性に関する評価は実施されて

いない。また、JECFA 及び EMEA においても評価は実施されていない。

日本においては、今般、食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会において、食品健康影響評価を別添のとおり実施した結果、0.012 mg/kg 体重/日の ADI が設定された。また、豚におけるフルオロキノロン系抗菌性物質の薬剤耐性菌については、豚由来食品を介してヒトがハザードに暴露され、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱又は喪失する可能性は否定できず、リスクの程度は中等度であると評価されている。

本製剤の賦形剤として使用されている乳糖は、牛乳由来の糖で通常食品として摂取されている。賦形剤として使用されている酒石酸及び流動化剤として使用されている軽質無水ケイ酸（二酸化ケイ素）は食品添加物として使用されている。いずれも JECFA で評価されており、酒石酸は ADI（L-酒石酸として 30 mg/kg 体重/日）が設定され、二酸化ケイ素は ADI を特定しない物質（二酸化ケイ素、ケイ酸塩(アルミニウム、カルシウム及びアルミのケイ酸ナトリウム)のグループ ADI) とされている。これらの添加剤はいずれも動物用医薬品の添加剤として過去に食品安全委員会で評価されている。(参照 2～7)

以上のことから、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、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（3 日間飲水投与）①

子豚（交雑種(LW)、約 2 か月齢、去勢雄、3 頭/時点/投与群、1 頭/対照群）に本製剤を 3 日間飲水投与（オルビフロキサシンとして 5（常用量）又は 10（2 倍量）mg/kg 体重/日、対照群には水道水を投与）し、残留試験が実施された。最終投与 1、5、6、7 及び 8 日後の組織中濃度を HPLC により測定した（検出限界：0.02 µg/g）。

組織中の平均オルビフロキサシン濃度を表 1 に示した。5 mg/kg 体重/日投与群では、最終投与 1 日後に脂肪以外の各組織からオルビフロキサシンが検出されたが、最終投与 5 日後以降は全ての組織において検出限界未満となった。10 mg/kg 体重/日投与群では最終投与 1 日後には全ての組織でオルビフロキサシンが検出されたものの、5 mg/kg 体重/日投与群と同様最終投与 5 日後以降は全ての組織において検出限界未満となった。

（参照 1）

表1 豚におけるオルビフロキサシン 3日間飲水投与後の平均組織中濃度① (µg/g)

投与量 (mg/kg 体重)	組織	最終投与後日数 (日)				
		1	5	6	7	8
5 (常用量)	筋肉	0.06	<0.02	<0.02	—	—
	肝臓	0.11	<0.02	<0.02	—	—
	腎臓	0.38	<0.02	<0.02	—	—
	脂肪	<0.02	<0.02	<0.02	—	—
	小腸	0.06	<0.02	<0.02	—	—
	血漿	0.04	<0.02	<0.02	—	—
10 (2倍量)	筋肉	0.18	<0.02	<0.02	—	—
	肝臓	0.33	<0.02	<0.02	—	—
	腎臓	1.00	<0.02	<0.02	—	—
	脂肪	0.04	<0.02	<0.02	—	—
	小腸	0.17	<0.02	<0.02	—	—
	血漿	0.12	<0.02	<0.02	—	—

n=3 —: 分析せず 検出限界 : 0.02 µg/g

(2) 残留試験 (3日間飲水投与) ②

子豚 (交雑種、約 2 か月齢、雌雄、3 頭/時点/投与群、1 頭/対照群) に本製剤を 3 日間飲水投与 (オルビフロキサシンとして 0、5 又は 10 mg/kg 体重/日) し、残留試験が実施された。最終投与 1、6、7、8 及び 9 日後 (投与 8 日後の採材は 10 mg/kg 体重/日投与群のみ) の組織中濃度を HPLC により測定した (検出限界 : 0.02 µg/g)。

結果を表 2 に示した。最終投与 1 日後には、両投与群の全ての組織からオルビフロキサシンが検出されたが、最終投与 6 日後にはいずれの組織においても検出限界未満となった。(参照 1)

表2 豚におけるオルビフロキサシン 3日間飲水投与後の平均組織中濃度② (µg/g)

投与量 (mg/kg 体重)	組織	最終投与後日数 (日)				
		1	6	7	8	9
5 (常用量)	血漿	0.27	<0.02	<0.02	/	—
	肝臓	0.55	<0.02	<0.02		—
	腎臓	1.70	<0.02	<0.02		—
	脂肪	<0.02、<0.02、0.17*	<0.02	—		—
	筋肉	0.27	<0.02	<0.02		—
	小腸	0.3	<0.02	<0.02		—
10 (2倍量)	血漿	0.19	<0.02	<0.02	—	—
	肝臓	0.37	<0.02	<0.02	—	—
	腎臓	1.24	<0.02	<0.02	—	—
	脂肪	<0.02、0.03、0.09*	<0.02	<0.02	—	—
	筋肉	0.18	<0.02	<0.02	—	—
	小腸	0.18	<0.02	<0.02	—	—

n=3 —: 分析せず 検出限界: 0.02 µg/g

*: 検出限界未満の試料があったため、平均値ではなく試料ごとの濃度を記載

3. 豚に対する安全性

(1) 豚における安全性試験

子豚 (交雑種、約 50 日齢、去勢雄、3 頭/群) に本製剤を 3 日間飲水投与 (オルビフロキサシンとして 0、5 (常用量)、10 (2 倍量) 又は 25 (5 倍量) mg/kg 体重/日) し、安全性試験が実施された。被験動物は最終投与 1 及び 7 日後に体重測定、血液学的検査及び血液生化学的検査を実施し、最終投与 7 日後に剖検した。また、試験期間中、一般状態の観察及び飲水の確認を実施した。

試験期間を通じて、どの投与群にも死亡例は認められず、一般状態、体重変化、血液学的所見、血液生化学的所見及び剖検所見において本製剤の投与に起因する影響は認められなかった。

剖検では、常用量投与群の腎臓の相対重量は対照群と比較して有意に大きかったが、用量依存性は認められず、血液生化学的所見で腎機能を示す各項目で顕著な変化が認められていないことから、臨床病理学的に問題となる変化ではないと考えられた。

以上より、本製剤を豚に 3 日間飲水投与しても投与に起因する影響は認められず、安全性に問題はないものと考えられた。(参照 1)

(2) 豚における臨床試験

4 農場の豚 (計 315 頭) を用いて、豚の胸膜肺炎、マイコプラズマ性肺炎及び大腸菌性下痢症に対する本製剤の臨床試験が実施された。試験方法を表 3 に示した。いずれの場合も本製剤を 3 日間飲水投与した。

表3 豚を用いた本製剤の臨床試験の方法

対象疾病	対象豚	動物数	投与量 (mg/kg 体重/日)
豚胸膜肺炎	肺炎症状を呈した罹患豚の死亡例、鑑定殺豚から <i>A. pleuropneumoniae</i> , <i>P. multocida</i> が分離された豚群の湿性発咳等肺炎症状を呈する肥育豚（バークシャー種及び交雑種(LWD)）	7~37 頭/群 計 115 頭	0、1.25、2.5、5
豚マイコプラズマ性肺炎	過去のと畜場出荷豚の 40%以上に豚マイコプラズマ性肺炎が認められた農場由来の豚	20 又は 40 頭/群 計 80 頭	0、2.5、5
豚大腸菌性下痢症	集団的に下痢を認め、後の鑑定殺の結果大腸菌症と診断され、第一選択薬の治療で回復を認めない離乳豚	20 又は 60 頭/群 計 120 頭	0、2.5、5

投与量はオルビフロキサシンとしての量

いずれの試験においても、本製剤を投与した豚に、本製剤投与に起因する臨床症状の異常及び副作用は認められなかった。（参照 1）

III. 食品健康影響評価

本製剤の主剤であるオルビフロキサシンは動物用医薬品として使用されており、今般、オルビフロキサシンの ADI の設定について別添の「(案) 動物用医薬品評価書オルビフロキサシン」のとおり評価を実施した。その結果、食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会において、0.012 mg/kg 体重/日の ADI が評価された。

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。

本製剤を常用量又は 2 倍量で投与した残留試験において、最終投与 5 日又は 6 日後には、両投与群の全ての組織において検出限界未満になることが確認された。

また、安全性試験及び臨床試験において、投与に起因する臨床症状の異常及び副作用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と考えられる。

なお、本製剤の使用に当たっては、豚におけるフルオロキノロン系抗菌性物質の薬剤耐性菌について、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	名称
ADI	一日摂取許容量
EMEA	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
MRL	残留基準値

〈参照〉

1. 動物用医薬品製造承認申請書及び添付資料（未公表）
2. 食品添加物公定書 第8版、2007年（抜粋）
3. JECFA, Evaluation of certain food additives: WHO Technical Report Series 617, 1978（抜粋）
4. JECFA, Evaluation of certain food additives and contaminants: WHO Technical Report Series 733, 1986（抜粋）
5. 食品安全委員会、動物用医薬品評価書 マイコプラズマ・ガリセプチカム感染症（G210株）生ワクチン（“京都微研,,ポールセーバーMG）の再審査に係る食品健康影響評価について（府食第622号）、2008年
6. 食品安全委員会、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）（府食第864号）、2008年
7. 食品安全委員会、動物用医薬品評価書 シロマジンを有効成分とする鶏の飼料添加剤（ラーバデックス1%）の食品健康影響評価について（府食第1170号）、2007年