

令和 5 年 5 月 10 日

食品安全委員会

委員長 山本 茂貴 殿

肥料・飼料等専門調査会 座長 森田 健

動物用医薬品に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

令和 4 年 10 月 5 日 付け 4 消安第 3453 号をもって農林水産大臣から食品安全委員会に意見を求められたマルボフロキサシンを有効成分とする牛の注射剤（フォーシル）に係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

別添

(案)

動物用医薬品評価書

マルボフロキサシンを有効成分とする
牛の注射剤
(フォーシル)

令和5年(2023年)5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.....	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. 主剤及び添加剤.....	5
(1) 主剤.....	5
(2) 添加剤.....	5
2. 残留試験.....	5
(1) 残留試験（牛）.....	5
3. 対象家畜に対する安全性.....	6
(1) 牛における安全性試験.....	6
(2) 牛における臨床試験.....	7
III. 食品健康影響評価.....	8
・別紙：検査値等略称.....	9
・参照.....	10

<別添>（案）動物用医薬品評価書「マルボフロキサシン（第2版）」

<審議の経緯>

- 2022年 10月 5日 農林水産大臣より動物用医薬品の製造販売承認に係る食品健康影響評価について要請（4消安第3453号）、関係書類の接受
- 2022年 10月 11日 第875回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2023年 2月 22日 第185回肥料・飼料等専門調査会
- 2023年 3月 28日 第894回食品安全委員会（報告）
- 2023年 3月 29日から4月 27日まで国民からの意見・情報の募集
- 2023年 5月 10日 肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

<食品安全委員会委員名簿>

（2021年7月1日から）

- 山本 茂貴（委員長）
- 浅野 哲（委員長代理 第一順位）
- 川西 徹（委員長代理 第二順位）
- 脇 昌子（委員長代理 第三順位）
- 香西 みどり
- 松永 和紀
- 吉田 充

<食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿>

（2022年4月1日から）

- 森田 健（座長*）
- 川本 恵子（座長代理*）
- 吉田 敏則（座長代理*）
- 赤沼 三恵 植田 富貴子
- 新井 鐘蔵 小林 健一
- 荒川 宜親 佐々木 一昭
- 井上 薫 高橋 研
- 今田 千秋 中山 裕之

*：2022年4月25日から

<第185回食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門参考人>

- 今井 俊夫（国立研究開発法人 国立がん研究センター研究所 動物実験施設長）
- 山田 雅巳（防衛大学校 応用科学群 応用化学科教授）
- 山中 典子（国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構 動物衛生研究部門 疾病対策部 病性鑑定室）

要 約

マルボフロキサシンを有効成分とする牛の注射剤（フォーシル）について、動物用医薬品指定審査用資料等を用いて、食品健康影響評価を実施した。

本製剤の主剤であるマルボフロキサシンは、食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会により ADI が 0.004 mg/kg 体重/日と設定されている。

本製剤に含まれる添加剤は、その使用状況、既存の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人への健康影響は無視できる程度と考えた。

牛及び牛の乳における残留試験では、本製剤を投与した結果、時間の経過とともに、組織又は乳汁中濃度は漸減し、最も組織中濃度の高かった腎臓でも、投与 5 日後には定量限界あるいは定量限界未満となった。

牛の安全性試験及び臨床試験では、本製剤の牛への常用量の投与について、安全性に問題はないと考えた。

以上のことから、食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じて人の健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えた。

なお、本製剤の使用に当たっては、マルボフロキサシンがフルオロキノロン系抗菌性物質であることから、薬剤耐性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、マルボフロキサシン (MBFX) である。本製剤 1 mL 中、MBFX160 mg を含有する。(参照 1)

2. 効能・効果

レンサ球菌、大腸菌及びクレブシエラ・ニューモニエに対する抗菌活性を持ち、第一次選択薬が無効の場合の牛の甚急性及び急性乳房炎の治療に用いられる。(参照 1)

3. 用法・用量

本製剤は、牛の体重 1 kg 当たり MBFX として 10 mg (製剤として 0.0625 mL) を単回静脈内投与する。

なお、休業期間として、牛では 3 日間、乳では 48 時間が設定されている。(参照 1)

4. 添加剤

本製剤は、溶解補助剤及び保存剤を含有する¹。(参照 1)

5. 開発の経緯及び使用状況

本製剤の主剤である MBFX は、広い抗菌スペクトルと強い抗菌活性を有するフルオロキノロン系抗菌性物質であり、作用は殺菌的で、細菌の DNA 複製に必要な酵素であるトポイソメラーゼ II (DNA ジャイレース) 又はトポイソメラーゼ IV に作用し、DNA 複製を阻害すると考えられている。我が国を含め世界的に人用医薬品としての使用はなく、主に動物用医薬品として使用されている。

国内では、MBFX を有効成分とする注射剤が、牛 (静脈内、筋肉内投与) 及び豚 (筋肉内投与) を対象に承認されている。このうち、牛の甚急性及び急性乳房炎を適応症とする既承認薬の用法及び用量は、MBFX として 2 mg/kg 体重/日を 2~3 日間静脈内投与することとなっている。

本製剤は、高用量の有効成分 (牛の体重 1 kg 当たり MBFX として 10 mg) を単回静脈内投与することから、治療に要する労力と動物への負担の軽減や、投与回数を減らすことによる耐性菌発生リスクの低減を目的として開発された。

本製剤は、欧州を始めとする世界 35 か国で販売されている。

今般、Meiji Seika ファルマ株式会社 (現: 明治アニマルヘルス株式会社) から農林水産省へ、本製剤の動物用医薬品製造販売承認申請がなされたことに伴い、同省から本製剤の承認に係る食品健康影響評価が要請された。(参照 1)

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 日食品安全委員会決定)に基づき、「企業の知的財産等が開示され、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分量を記載していない。

II. 安全性に係る知見の概要

1. 主剤及び添加剤

(1) 主剤

主剤の MBFX は、フルオロキノロン系の抗菌性物質であり、食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会において、ADI として 0.004 mg/kg 体重/日と設定されている。

(2) 添加剤

本製剤の添加剤として、溶解補助剤及び保存剤が使用されている。

本溶解補助剤は、食品添加物（指定添加物）や医薬品添加物としても使用されている。JECFA では、食品添加物として「ADI を特定しない (Not Specified)」と評価されている。（参照 2、3）

本保存剤は、食品添加物（指定添加物）や医薬品添加物としても使用されている（参照 2、3）。食品安全委員会においては、既に動物用ワクチンの添加剤として評価が行われている²（参照 4）。また、動物用医薬品の添加剤としても評価実績がある。JECFA では 1980 年にグループ ADI を設定し、2002 年に欧州食品科学委員会により了承された。また、EFSA では 2019 年に食品添加物としての安全性について再評価し、ADI を設定している。このように、本保存剤には ADI が設定されているが、本製剤は牛に単回静脈内投与する動物用医薬品であることを踏まえると、継続的に投与されるものではなく、本保存剤の成分を人が投与動物由来の食品を介して過剰に摂取することはないと考えた。

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人への健康影響は無視できる程度と考えた。

2. 残留試験

(1) 残留試験（牛）

① 牛（単回静脈内投与）

牛（ホルスタイン種、雌雄各 2 頭/時点、対照群：雌 1 頭）に本製剤を単回静脈内投与（10 mg/kg 体重/日（常用量））し、投与 1、2、3、4 及び 5 日後に各組織（筋肉（背最長筋）、脂肪、腎臓、肝臓及び小腸）を採取し、MBFX 濃度を HPLC/MS 法又は LC/MS 法により測定した。

MBFX 投与群のいずれの臓器・組織においても投与 1 日後に最高濃度（腎臓では 0.21 µg/g）を示し、投与後日数の経過に伴い低下した。脂肪では投与 2 日後、筋肉では投与 3 日後、肝臓と小腸では投与 4 日後以降、全例が LOQ（0.005 µg/g）未満となり、最も高濃度の残留がみられた腎臓では投与 5 日後で 4 例中 1 例が LOQ 相当、他は LOQ 未満となり、消失は速やかであった。対照群では、全試料が LOQ 未満であった。（参照 5）

² 動物用ワクチン製剤 1 用量を接種した直後の注射部位を人が摂取する場合を想定

② 牛（単回静脈内投与）

牛（ホルスタイン種、雌雄各 2 頭/時点、 対照群：雌 1 頭）に本製剤を単回静脈内投与（10 mg/kg 体重/日（常用量））し、投与 1、2、3、4 及び 5 日後 に各種組織（筋肉（右側背最長筋）、脂肪、腎臓、肝臓及び小腸）を採取し、MBFX 濃度を HPLC/MS 法又は LC/MS 法により測定した。

MBFX 投与群では、いずれの臓器・組織においても投与 1 日後に最高濃度（腎臓では 0.68 µg/g）を示し、経時的に低下した。脂肪では、投与 2 日後で全例が LOQ（0.005 µg/g）未満となり、筋肉、肝臓及び小腸では、投与 4 日後から LOQ 未満の個体が確認され、投与 5 日後には全例が LOQ 未満となった。最も高い残留濃度がみられた腎臓では、投与 5 日後には 4 例中 1 例が LOQ 未満、他の 3 例はほぼ LOQ 値（0.006 又は 0.007 µg/g）であった。なお、対照群は、全試料が LOQ 未満であった。（参照 6）

③ 乳（単回静脈内投与）

牛（ホルスタイン種、4 頭）に本製剤を単回静脈内投与（10 mg/kg 体重/日（常用量））し、投与前並びに投与 12、24、36、48、60、72、84 及び 96 時間後に乳汁（4 頭/時点）を採取し、MBFX 濃度を LC/MS 法により測定した。

MBFX は投与 12 時間後に最も高濃度（0.49±0.19 µg/g）が検出され、その後減衰しながら投与 48 時間後まで全例で検出され、投与 72 時間後では全例が LOQ（0.005 µg/g）未満となった。なお、投与前試料は、全例が LOQ 未満であった。（参照 7）

④ 乳（単回静脈内投与）

牛（プリム・ホルスタイン種 14 頭、モンベリアード種 4 頭、交雑種 2 頭）に本製剤を単回静脈内投与（10 mg/kg 体重/日（常用量））し、投与前並びに投与 12、24、36、48、60、72、84、96 及び 108 時間後に乳汁（20 頭/時点）を採取し、MBFX 濃度を HPLC/蛍光検出法により測定した。

投与 12 時間後に最も高い濃度（1.293±0.3098 µg/mL）が全例で確認され、その後低下しながら投与 60 時間後まで推移し、投与 96 時間後には全例で LOQ 未満（0.002 µg/mL）となった。なお、投与前試料は、全例が LOQ 未満であった。（参照 8）

3. 対象家畜に対する安全性

（1）牛における安全性試験

牛（ホルスタイン種及びモンベリアード種、32～117 か月齢、体重 490～702 kg、8 頭/群）に本製剤の静脈内投与（10 mg/kg 体重/日（常用量））を 1 日 1 回 3 日間行い、安全性試験を実施した。また、3 倍量投与群（30 mg/kg 体重/日）及び対照群（生理食塩水）を設け、静脈内投与を 1 日 1 回のみ行った。

試験期間中、臨床所見等の観察、血液学的検査及び血液生化学的検査を行うとともに、乳量を確認した。

全ての群において、試験期間を通し、本製剤投与による全身状態等の異常は見られなかった。

血液生化学的検査では、一過性の高 CPK 値を示す個体が全ての群（常用量投与群：2

頭、3 倍量投与群：2 頭、対照群：2 頭）でみられ、このうち、3 倍量投与群の 2 頭では MBFX 投与後の CPK 値が試験前の測定値と比較して有意に高値であった。これら以外の個体では、CPK 値の異常はみられなかった。その他の血液学的検査及び血液生化学的検査においては、本製剤投与に関連する所見はみられなかった。

また、一日当たりの乳量は、試験期間を通し大きく変化することなく、投与群間で差異はみられなかった。

これらの結果から、報告者は、本製剤の牛への常用量あるいはその 3 倍量での静脈内投与について、耐容性は良好と考えられるとしている。（参照 1、9）

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、3 倍量投与群における CPK 値の有意な高値は、少数の個体でみられた一過性的変化であり、投与による毒性影響ではないと判断し、本製剤の常用量の 3 倍量を単回投与しても、牛に対する安全性に問題はないと考えた。

（2）牛における臨床試験

牛（ホルスタイン種及びジャージー種、乳房炎罹患牛、雌、24～138 か月齢、400～850 kg）に本製剤を単回静脈内投与（10 mg/kg 体重/日（常用量））する臨床試験が実施された。試験は、①第一次選択薬による治療歴がない牛³を対象としたもの（160 頭（本製剤投与群 111 頭、対照群⁴49 頭））と②第一次選択薬による治療歴がある牛⁵を対象としたもの（111 頭（本製剤投与群 75 頭、対照群⁶36 頭））が行われた。投与製剤の安全性は、有害事象内容及びその発現頻度等の解析結果から総合的に評価した。（参照 1、10）

① 第一次選択薬による治療歴のない牛における臨床試験

製剤投与群の 5.4%（6/111 例）で乳房炎の悪化あるいは乳房炎に罹患した対象分房以外の分房の乳房炎の発症がみられたが、その発現頻度は対照群の有害事象発現頻度 4.1%（2/49 例）と比較して統計学的に有意な差ではなかった。このため、これら有害事象はいずれも、本製剤の投与によるものではないと考えられた。

② 第一次選択薬による治療歴のある牛における臨床試験

製剤投与群の 4.0%（3/75 例）で乳房炎の悪化、乳房炎に罹患した対象分房以外の分房の乳房炎の発症あるいは第四胃変位がみられたが、その発現頻度は対照群の有害事象発現頻度 5.6%（2/36 例）と比較して統計学的に有意な差ではなかった。このため、これらの有害事象は、いずれも本製剤の投与によるものではないと考えられた。

以上のことから、食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、本製剤の牛への常用量の投与について臨床上の安全性に問題はないと考えた。

³ 試験開始前 14 日以内に抗菌性物質製剤による乳房炎の治療歴がない症例

⁴ セファゾリンとして 5 mg（力価）/kg の用量で、1 日 1 回、3 日間静脈内投与

⁵ 第一次選択薬の抗菌性物質製剤による治療によっても症状の改善のない又は増悪あるいは治療後 14 日以内に再発した症例

⁶ エンフロキサシンとして 5 mg（力価）/kg の用量で、1 日 1 回、2 日間静脈内投与

Ⅲ. 食品健康影響評価

本製剤の主剤であるマルボフロキサシンは、食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会により ADI が 0.004 mg/kg 体重/日と設定されている。

本製剤に含まれる添加剤は、その使用状況、既存の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人への健康影響は無視できる程度と考えた。

牛及び牛の乳における残留試験では、本製剤を投与した結果、時間の経過とともに、組織又は乳汁中濃度は漸減し、最も組織中濃度の高かった腎臓でも、投与 5 日後には LOQ あるいは LOQ 未満となった。

牛の安全性試験及び臨床試験では、本製剤の牛への常用量の投与について、安全性に問題はないと考えた。

以上のことから、食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じて人の健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えた。

なお、本製剤の使用に当たっては、マルボフロキサシンがフルオロキノロン系抗菌性物質であることから、薬剤耐性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	Acceptable Daily Intake：許容一日摂取量
CPK	Creatine phosphokinase：クレアチンフォスフォキナーゼ
EFSA	European Food Safety Authority：欧州食品安全機関
HPLC/MS	High Performance Liquid Chromatography / Mass Spectrometry：高速液体クロマトグラフィー/質量分析法
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives：FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LC/MS	Liquid Chromatography / Mass Spectrometry：液体クロマトグラフィー/質量分析法
LOQ	Limit of Quantitation：定量限界

<参照>

1. Meiji Seika ファルマ株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「フォーシル」概要書
2. 厚生労働省：食品添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）指定添加物
3. 日本医薬品添加剤協会 安全性委員会. 医薬品添加物の安全性（非臨床）に係る手引き. 一規制情報並びに Q&A一. 2016
4. 食品安全委員会 動物用ワクチンの添加剤の食品健康影響評価（令和4年2月17日現在）
5. Meiji Seika ファルマ株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「フォーシル」添付資料 15-⑥<非公表>
6. Meiji Seika ファルマ株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「フォーシル」添付資料 15-⑦<非公表>
7. Meiji Seika ファルマ株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「フォーシル」添付資料 15-①<非公表>
8. Meiji Seika ファルマ株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「フォーシル」添付資料 15-③<非公表>
9. Meiji Seika ファルマ株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「フォーシル」添付資料 9-①<非公表>
10. Meiji Seika ファルマ株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「フォーシル」添付資料 14-①<非公表>

マルボフロキサシンを有効成分とする牛の注射剤（フォーシル）に係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 令和5年3月29日～令和5年4月27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 マルボフロキサシンを有効成分とする牛の注射剤（フォーシル）に係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）について、上記のとおり、意見・情報の募集を行ったところ、期間中に意見・情報はありませんでした。