

(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
牛及び豚の注射剤
(マルボシル 2%、同 10%)

(第2版)

令和5年(2023年)5月

食品安全委員会

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
○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. 開発の経緯及び使用状況.....	5
II. 安全性に係る知見の概要.....	6
1. 主剤.....	6
2. 添加剤.....	6
3. 再審査期間における承認後の副作用報告.....	6
4. 再審査期間における安全性に関する研究報告.....	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>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>

第1版関係：輸入承認に係る食品健康影響評価

- 2006年 11月 6日 農林水産大臣から輸入承認に係る食品健康影響評価について要請
(18消安第8073号)、関係資料の接受
- 2006年 11月 9日 第167回食品安全委員会 (要請事項説明)
- 2006年 12月 15日 第65回動物用医薬品専門調査会
- 2007年 2月 23日 第69回動物用医薬品専門調査会
- 2007年 3月 13日 第71回動物用医薬品専門調査会
- 2007年 6月 7日 第193回食品安全委員会 (報告)
- 2007年 6月 7日から7月6日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2007年 8月 7日 動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2007年 8月 9日 第202回食品安全委員会
(同日付で農林水産大臣及び厚生労働大臣に通知)
- 2010年 9月 1日 農林水産大臣が輸入承認

第2版関係：再審査に係る食品健康影響評価

- 2023年 5月 17日 農林水産大臣から再審査に係る食品健康影響評価について要請 (5
消安第898号)、関係資料の接受
- 2023年 5月 23日 第899回食品安全委員会 (要請事項説明)
- 2023年 5月 30日 第900回食品安全委員会 (審議)

<食品安全委員会委員名簿>

第1版関係

(2006年12月20日まで)	(2009年6月30日まで)
寺田 雅昭 (委員長)	見上 彪 (委員長)
見上 彪 (委員長代理)	小泉 直子 (委員長代理*)
小泉 直子	長尾 拓
長尾 拓	野村 一正
野村 一正	畑江 敬子
畑江 敬子	廣瀬 雅雄**
本間 清一	本間 清一

* : 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

第2版関係

(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

<食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

第1版関係

(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2月12日から)

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	

要 約

マルボフロキサシンを有効成分とする牛及び豚の注射剤（マルボシル 2%、同 10%）について、食品健康影響評価を実施した。今般、再審査に係る資料が新たに提出された。

本製剤の主剤であるマルボフロキサシンは、動物用医薬品として使用されており、食品安全委員会において 0.004 mg/kg 体重/日の ADI が設定されている。

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。

今般提出された本製剤の再審査に係る資料の範囲において、再審査期間中に、本製剤の安全性が懸念される新たな知見はみられなかった。

以上のことから、食品安全委員会は、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。

ただし、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、マルボフロキサシン (MBFX) である。マルボシル 2%は製剤 1 mL 中、MBFX を 20 mg、マルボシル 10%は製剤 1 mL 中、MBFX を 100 mg 含有する。(参照 1、2)

2. 効能・効果

適応症は、牛の細菌性肺炎 (有効菌種はパスツレラ・マルトシダ、マンヘミア・ヘモリチカ、マイコプラズマ・ボビス)、豚の胸膜肺炎 (有効菌種はパスツレラ・マルトシダ、アクチノバチルス・プルロニューモニエ) である。(参照 1、2)

3. 用法・用量

マルボシル 2%及び 10%は、1 日 1 回 MBFX として、牛では静脈内又は筋肉内投与で 2 mg/kg 体重 (製剤として、それぞれ 0.1 mL/kg 体重及び 0.02 mL/kg 体重)、豚では筋肉内投与で 2 mg/kg 体重 (製剤として、それぞれ 0.1 mL/kg 体重及び 0.02 mL/kg 体重) を 3~5 日間投与する。(参照 1、2)

4. 添加剤等

本製剤は、等張化剤として D-マンニトール (マルボシル 2%のみ)、溶解補助剤としてグルコノ- δ -ラクトン、保存剤として m-クレゾール、抗酸化剤としてアルファチオグリセリン、安定化剤としてエデト酸ナトリウムを含有する¹。(参照 1、2)

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 II² (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、2010 年 9 月に動物用医薬品として承認されている。

本製剤は、2010 年に承認を受けた後、所定 (6 年間³) の期間が経過したため、再審査申請 (2016 年 11 月) が行われたものである。(参照 1、2、4、5、6)

¹ 「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、本評価書では添加剤について具体的な分量を記載していない。

² トポイソメラーゼ: DNA 鎖に一時的な切れ目を導入し、閉環 DNA の超らせんの程度の調節や連環状二量体の形成・解除に作用する。

³ 新投与経路動物用医薬品として再審査期間は 6 年とされた。

II. 安全性に係る知見の概要

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、食品安全委員会において、ADI として 0.004 mg/kg 体重/日と設定している。(参照：別添)

2. 添加剤

本製剤の添加剤として、D-マンニトール、グルコノ- δ -ラクトン、m-クレゾール、アルファチオグリセリン、エデト酸ナトリウムが使用されている。

D-マンニトール及びグルコノ- δ -ラクトンは食品添加物（指定添加物）であり、JECFA ではいずれも食品添加物として評価され、ADI は特定されていない。エデト酸ナトリウムについては、過去に動物用医薬品の添加剤としての観点から安全性が検討され、製剤が適切に使用される限りにおいて、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評価されている。また、m-クレゾール及びアルファチオグリセリンについては、製剤中の含有量はごく微量である。(参照 1、2、3、7、8、9)

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、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られる。

3. 再審査期間における承認後の副作用報告

牛に対する安全性について、マルボシル 10%を対象として、調査期間中（2010 年 10 月～2016 年 8 月）に 58 農場、360 頭の調査が実施され、全頭において副作用の発現は認められなかった。

豚に対する安全性について、マルボシル 2%を対象として、調査期間中（2011 年 5 月～2016 年 4 月）に 16 農場、360 頭の調査が実施され、全頭において副作用の発現は認められなかった。

なお、マルボシル 2%とマルボシル 10%については、両製剤を牛及び豚に対してクロスオーバー⁴で 1 日 1 回 5 日間筋肉内投与（2 mg/kg 体重）して、各製剤の最終投与後 72 時間測定した血漿中濃度の推移に基づく薬物動態パラメータの統計学的解析の結果によると、両製剤は、1 日 1 回 5 日間連続して筋肉内投与で臨床適用する場合、牛及び豚において生物学的に同等であると報告されている（参照 10、11）。このため、牛に対するマルボシル 2%の安全性及び豚に対するマルボシル 10%の安全性はいずれも問題ないと報告されている。(参照 6、12、13)

また、マルボシル 10%投与後の牛の死亡が 1 件報告されたが、当該個体は先天性な異常（心奇形）を有しており、また、本製剤以外にも複数の薬剤が処置されていたこと等から、本製剤と死亡との因果関係は明らかではないと報告された。(参照 6、13)

以上より、用法・用量及び使用上の注意に従って使用する限り、本製剤の投与に起因する牛及び豚に対する重篤な副作用は見られず、本製剤を投与された牛及び豚に由来す

⁴ 同一の被験対象にマルボシル 2%及びマルボシル 10%を順番に投与（両製剤投与の間に 18 日間の休薬期間）した。

る食品を介した人への有害影響を懸念させる新たな知見も認められないと考えた。

4. 再審査期間における安全性及び残留性に関する研究報告

JSTPlus、MEDLINE でデータベース検索を行った結果、調査期間（2010年9月～2016年9月）中に本製剤及び有効成分の安全性及び残留性に関する新たな報告はみられなかった。（参照 13）

Ⅲ. 食品健康影響評価

本製剤の主剤であるマルボフロキサシンは、動物用医薬品として使用されており、食品安全委員会は ADI を 0.004 mg/kg 体重/日と設定している。

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。

今般提出された本製剤の再審査に係る資料の範囲において、再審査期間中に、本製剤の安全性が懸念される新たな知見はみられなかった。

以上のことから、食品安全委員会は、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。

ただし、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	Acceptable Daily Intake：許容一日摂取量

<参照>

1. マルボシル 2%輸入承認申請書
2. マルボシル 10%輸入承認申請書
3. 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 19 年 5 月 17 日付け府食第 480 号）；リン酸チルミコシン液を有効成分とする牛の経口投与剤（ミコラル経口液、経口用ミコラル）の再審査に係る食品健康影響評価について
4. EMEA : COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICAL PRODUCTS, MARBOFLOXACIN, SUMMARY REPORT (1), 1996
5. EMEA : COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICAL PRODUCTS, MARBOFLOXACIN, SUMMARY REPORT (2), 1996
6. Meiji Seika ファルマ株式会社：動物用医薬品再審査用資料 添付資料 1；使用成績等の調査概要
7. 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
8. JECFA : Evaluation of certain food additives and contaminants, Thirtieth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
9. JECFA : Evaluation of certain food additives, Fifty-first report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
10. 明治製菓株式会社：動物用医薬品指定審査用資料 添付資料 10-⑫
11. 明治製菓株式会社：動物用医薬品指定審査用資料 添付資料 10-⑬
12. Meiji Seika ファルマ株式会社：動物用医薬品再審査用資料 添付資料 2；使用成績に関する資料
13. Meiji Seika ファルマ株式会社：動物用医薬品再審査用資料 添付資料 3；効能、効果又は性能及び安全性についての調査資料