

(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
豚の注射剤
(フォーシル S)

令和5年(2023年)9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(豚).....	5
3. 対象動物に対する安全性.....	6
(1) 豚における安全性試験.....	6
(2) 豚における臨床試験.....	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>動物用医薬品評価書「マルボフロキサシン(第3版)」

<審議の経緯>

- 2023年 7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（5消安第2025号）、関係書類の接受
- 2023年 7月 11日 第905回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2023年 8月 7日 第190回肥料・飼料等専門調査会
- 2023年 9月 5日 第911回食品安全委員会（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190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（元国立研究開発法人 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

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

本製剤に使用される添加剤は、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。

豚における残留試験では、組織中濃度は腎臓で最も高値であり、投与 2 日後に最高値を示した。多くの組織では投与 7 日後には著しく減少し、腎臓では投与 12 日後に半数例で LOQ 未満となった。

豚の安全性試験及び臨床試験では、本製剤の豚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。本製剤 1 mL 中、MBFX160 mg を含有する。(参照 1)

2. 効能・効果

大腸菌に対する抗菌活性を持ち、適応症は第一次選択薬が無効の場合の豚の大腸菌性下痢である。(参照 1)

3. 用法・用量

本製剤は、豚の体重 1 kg 当たり MBFX として 8 mg (製剤として 0.05 mL) を単回筋肉内投与する。(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 ジャイレーズ) 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、対象動物が豚の既承認薬は、豚の胸膜肺炎を適応症とし、用法及び用量は、MBFX として 2 mg/kg 体重/日を 3~5 日間筋肉内投与するものである。

本製剤は、高用量の有効成分 (豚の体重 1 kg 当たり MBFX として 8 mg) を単回筋肉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。なお、本製剤は、2023 年 5 月に食品安全委員会が評価を行った「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)」と同じ製剤である。

海外では、本製剤は、欧州を始めとする複数の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

本製剤に使用される添加剤のうち、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）

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。

以上のことから、本製剤に使用される添加剤は、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（豚）

① 豚（単回筋肉内投与）

豚（ランドレース種×大ヨークシャー種×デュロック種交雑種、体重 58～64.6 kg、雌雄各 10 頭、対照群：雌 1 頭）に本製剤を単回筋肉内投与（8 mg/kg 体重/日（常用量））し、投与 2、5、7、9 及び 12 日後にそれぞれ雌雄各 2 頭から各組織（筋肉、肝臓、腎臓、小腸、皮膚及び注射部位筋肉）を採取して、MBFX 濃度を HPLC 又は LC/MS 法により測定した。

皮膚以外の組織では投与 2 日後に全例で MBFX が検出され、その濃度は腎臓が最も高く（ $0.15 \pm 0.07 \mu\text{g/g}$ ）、肝臓、筋肉、注射部位筋肉、小腸の順であった。皮膚では 4 例中 2 例で MBFX が検出された他は LOQ（ $0.005 \mu\text{g/g}$ ）未満であった。また、投与 5 日後以降ではいずれの組織においても、全例で LOQ 未満となった。（参照 5、6）

② 豚（単回筋肉内投与）

豚（ランドレース種×大ヨークシャー種×デュロック種交雑種、体重 66～75.3 kg、雌雄各 10 頭、対照群：雌 1 頭）に本製剤を単回筋肉内投与（8 mg/kg 体重/日（常用量））し、投与 2、5、7、9 及び 12 日後にそれぞれ雌雄各 2 頭から組織（筋肉、肝臓、腎臓、小腸、皮膚及び注射部位筋肉）を採取して、MBFX 濃度を HPLC 又は LC/MS 法により測定した。

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

いずれの組織も投与 2 日後において最高濃度を示し、その濃度は腎臓が最も高く (0.55±0.14 µg/g)、肝臓、筋肉、注射部位筋肉、小腸、皮膚の順であった。投与 5 日後には大きく減衰し、筋肉及び小腸の 4 例中 1 例で、注射部位筋肉の 4 例中 2 例で、皮膚の全例で LOQ (0.005 µg/g) 未満となった。肝臓では投与 7 日後から LOQ 未満の個体がみられた。投与 12 日後において、筋肉、肝臓、小腸及び注射部位筋肉の全例が LOQ 未満となり、腎臓においては 4 例中 2 例が LOQ 未満で、残りの 2 例も LOQ 付近となった。(参照 5、7)

3. 対象動物に対する安全性

(1) 豚における安全性試験

① 豚 (筋肉内投与)

豚 (交雑種、5~5.5 か月齢、体重 46~69 kg、雌雄各 4 頭/群) に本製剤を 3 日間筋肉内 (0、8 (常用量)、24 (3 倍量) mg/kg 体重/日) 投与し、最終投与 6 日後に剖検する安全性試験を実施した。

試験期間を通し、全群に死亡例はなかった。

常用量投与群では体重やその他の臨床状態に投与の影響はみられなかったが、3 倍量投与群では最終投与 4~5 日後に 8 頭中 3 頭で投与部位の不快感を示す行動や活動量低下、食欲低下がみられた。

血液学的検査値においては、投与に関連する所見はみられなかった。

血液生化学検査では、初回投与 1 日後及び最終投与 1 日後の常用量及び 3 倍量投与群の CPK 値及び AST 値は対照群と比較して有意に高値であったが、いずれも一過性の可逆的な変化であると考えられた。

剖検時、常用量及び 3 倍量投与群のほぼ全例において、投与部位に点状出血、発赤及び硬結がみられ、当該部位の病理組織学的検査では慢性炎症、出血及び浮腫が観察された。

関節部位の病理学的観察では、3 倍量投与群において、フルオロキノロン系合成抗菌剤を高用量で使用した場合に生じる関節軟骨の局所壊死とびらんが本製剤投与の影響としてみられた。一方で、対照群を含む全群において、関節に骨軟骨症がみられたが、病理学的検査の結果、本製剤投与の影響ではなく、試験に用いた月齢の豚に高頻度で自然発生する所見であると判断された。(参照 5、8)

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、本製剤の常用量を 3 日間筋肉内投与しても、豚に対する安全性に問題はないと考えた。

② 豚 (単回筋肉内投与)

豚 (交雑種、2 か月齢、体重 15.2~25.1 kg、雌雄各 4 頭/群) に本製剤を単回筋肉内投与 (0、8 (常用量)、24 (3 倍量) mg/kg 体重/日) し、投与 8 日後又は 36 日後に半数ずつ剖検する安全性試験を実施した。

試験期間中、全群に死亡例はなく、臨床状態に異常はみられなかった。

血液学的検査では、本製剤投与に関連する所見はみられなかった。

血液生化学的検査では、常用量及び 3 倍量投与群の投与 1 日後の CPK 値及び AST

値は、対照群と比較して有意に高い値を示したが、いずれも一過性の可逆的な変化であると考えられた。

剖検時の検査では、常用量投与群の一部の個体では、投与部位に点状出血又は軽微な出血がみられ、3倍量投与群の一部の個体では浮腫がみられた。当該部位の病理組織学的検査では、投与8日後の3倍量投与群では筋肉の壊死、筋膜炎と筋繊維の再生がみられた。また、投与36日後の3倍量投与群では、一部の個体に筋膜の線維症がみられた。

対照群を含む全群で、関節に骨軟骨症がみられたが、病理学的検査の結果、本製剤投与の影響ではなく、試験に用いた月齢の豚に高頻度で自然発生する所見であると判断された。(参照5、9)

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3倍量を豚へ単回筋肉内投与しても、豚に対する安全性に問題はないと考えた。

(2) 豚における臨床試験

細菌性下痢症と診断された豚(交雑種、雄219頭、雌199頭、4~8週齢、体重3.0~25.0kg)に本製剤を単回筋肉内投与(8mg/kg体重/日(常用量))する臨床試験において、安全性の評価が行われた。試験は①第一次選択薬による治療歴がない豚³を対象としたもの(278頭(本製剤投与群:138頭、対照群⁴:140頭)と②第一次選択薬による治療歴のある豚⁵を対象としたもの(140頭(本製剤投与群:69頭、対照群⁶:71頭))が行われた。本製剤の安全性は、投与部位の反応(視診、触診)と、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5、10)

① 第一次選択薬による治療歴のない豚に対する臨床試験

本製剤投与群において投与部位における異常は認められず、有害事象も認められなかった。

② 第一次選択薬による治療歴のある豚に対する臨床試験

本製剤投与群及び対照群のそれぞれ8.7%及び11%において、投与部位に一過性の発赤や腫脹がみられたが、発生頻度に有意差はなかった。本製剤投与群において有害事象は認められなかった。

以上の結果から、食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、本製剤の豚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細菌性下痢症の治療歴がない症例

⁴ カナマイシンとして20mg(力価)/kgの用量で、1日1回、3日間筋肉内注射

⁵ 第一次選択薬の抗菌性物質製剤の治療によっても症状の改善が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 エンロフロキサシンとして2.5mg/kgの用量で、1日1回、3日間筋肉内注射

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、食品安全委員会により ADI が 0.004 mg/kg 体重/日と設定されている。

本製剤に使用される添加剤は、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。

豚における残留試験では、組織中濃度は腎臓で最も高値であり、投与 2 日後に最高値を示した。多くの組織では投与 7 日後には著しく減少し、腎臓では投与 12 日後に半数例で LOQ 未満となった。

豚の安全性試験及び臨床試験では、本製剤の豚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
AST	aspartate aminotransferase: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
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	High Performance Liquid Chromatography：高速液体クロマトグラフ法
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・タンデム質量分析法
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 S」<非公表>
2. 厚労省：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 S」概要書<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 S」添付資料 15-①<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 S」添付資料 15-②<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 S」添付資料 9-①<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 S」添付資料 9-②<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 S」添付資料 14-① <非公表>