

(案)

動物用医薬品評価書

ホスホマイシンナトリウムを有効成分とする牛の注射剤（動物用ホスミシン S（静注用））の再審査に係る食品健康影響評価について

2010年3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
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. 開発の経緯及び使用状況	4
II. 再審査における安全性に係る知見の概要	4
1. ヒトに対する安全性	4
2. 安全性に関する研究報告	5
3. 承認後の副作用報告	5
III. 再審査に係る食品健康影響評価	5
・別紙1：検査値等略称	6
・参照	7
〈別添〉　（案）動物用医薬品評価書　ホスホマイシン	

〈審議の経緯〉

2005年	8月	5日	農林水産大臣より再審査に係る食品健康影響評価について要請 (17 消安第 4663 号)、関係書類の接受
2005年	8月	25日	第 108 回食品安全委員会 (要請事項説明)
2005年	8月	29日	第 32 回動物用医薬品専門調査会
2005年	9月	13日	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 (0913010 号)、関係書類の接受
2005年	9月	15日	第 111 回食品安全委員会 (要請事項説明)
2006年	7月	18日	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 (厚生労働省発食安第 0718024 号)、関係書類の接受
2006年	7月	20日	第 153 回食品安全委員会 (要請事項説明)
2008年	7月	16日	第 96 回動物用医薬品専門調査会
2009年	1月	16日	第 105 回動物用医薬品専門調査会
2009年	11月	20日	第 33 回肥料・飼料等専門調査会
2010年	3月	18日	第 324 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

(2009年7月1日から)

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

〈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〉

(2009年10月1日から)

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

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 主剤 (参照 1)

主剤はホスホマイシンナトリウムである。本製剤には 4 つの規格があり、1 バイアル中にホスホマイシンとして 500 mg(力価)、1 g(力価)、2 g(力価)、4 g(力価)が含まれている。

2. 効能・効果 (参照 1)

有効菌種はパスツレラ ムルトシダ、マンヘミア ヘモリチカで、適応症は牛のパスツレラ性肺炎である。

3. 用法・用量 (参照 1)

用時、日本薬局方注射用水またはブドウ糖注射液で本製剤を溶解し、通常、1 日 1 回、体重 1 kg 当たりホスホマイシンとして 10~20 mg(力価)を静脈内に注射する。

本製剤使用後、牛について 5 日間、牛乳について 48 時間は食用に供する目的で出荷等を行わないこととされている。

4. 添加剤等 (参照 1)

添加剤は、緩衝剤として本製剤 1 バイアル中に無水クエン酸が各規格でそれぞれ 20、40、80、160 mg 含まれている。

5. 開発の経緯及び使用状況 (参照 1~3)

ホスホマイシンは 1967 年スペインの土壌から分離された *Streptomyces fradiae* の培養により産生される抗生物質である。本物質は極めて簡単な化学構造であるため、現在は合成法によって製造されておりそのカルシウム塩は経口投与剤として、ナトリウム塩は注射剤として用いられている。(参照 1、2)

肺炎の一般的な原因としては、ウイルス、マイコプラズマに起因するもの及びパスツレラ、ヘモフィルスなどの細菌に起因するものが多いが、ホスホマイシンナトリウムの静脈内投与が呼吸器感染症に有効であるとのヒトの医薬品での知見をもとに牛のパスツレラ性肺炎を対象に動物用医薬品として開発された。(参照 2、3)

日本では、動物用ホスミシン S (静注用) として 1995 年 12 月に承認を受けた後、所定 (6 年間¹) の期間が経過したため、再審査申請 (2002 年 3 月) が行われたものである。(参照 1)

II. 再審査における安全性に係る知見の概要

1. ヒトに対する安全性 (参照 2~6)

本製剤は上記のとおり牛の注射剤として使用されている。本製剤の主剤であるホスホマイシンは日本では動物用医薬品としてナトリウム塩が他社の牛用注射剤としても使

¹ ホスホマイシンを有効成分とする動物用医薬品は承認されていなかったため、新医薬品として再審査期間は 6 年とされた。

用されているほか、カルシウム塩が牛の経口投与（飲水添加及び飼料添加）剤及び水産用飼料添加剤として使用されている（参照 2、3）。外国においては動物用医薬品（注射剤）として販売されていない（参照 4）。ヒト用医薬品としては 1973 年にスペイン、イタリアで発売されて以降南米 EU 諸国でも使用され、日本でも注射剤や点耳薬として使用されている（参照 2）。また、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準²が設定されている（参照 5）が、ADI は設定されていない。

本製剤の緩衝剤として使用されている無水クエン酸は一般の食品中にも含まれる成分である。クエン酸は食品添加物として指定されており、JECFA ではクエン酸ならびにそのカルシウム、カリウム、ナトリウム及びアンモニウム塩の Group ADI として ADI を制限しない物質と評価している（参照 6、7）。以上のことから、物質の使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の投与量を考慮すると食品を通じてヒトの健康に影響を与えるものとは考えられない。

2. 安全性に関する研究報告（参照 8）

調査期間中の JICST（現：独立行政法人科学技術振興機構）を含むデータベース検索の結果、本製剤の安全性及び残留性に関する研究報告はなく、副作用等の報告も認められなかった。

3. 承認後の副作用報告（参照 8）

牛に対する安全性について、調査期間中に 10 施設 619 頭の調査が実施され、過敏症反応等本製剤の投与に起因すると考えられる副作用は 1 例も報告されなかった。

III. 再審査に係る食品健康影響評価

上記のように、提出された資料の範囲において、再審査期間中これまで把握されていなかった新たな副作用及び安全性を懸念させる新たな知見の報告は認められないと考えられる。本製剤の主剤であるホスホマイシンは牛の注射剤及び経口投与剤、水産用飼料添加剤として使用されており、ヒト用医薬品としても使用されている。ホスホマイシンは現在のところ、日本をはじめ JECFA、EMA、FDA においても ADI 及び MRL が設定されていないことから、ホスホマイシンの ADI の設定について別添のとおり評価を実施した。その結果、本製剤の主剤であるホスホマイシンの ADI は 0.019 mg/kg 体重/日を採用することが適当であると考えられる。また、添加剤については、本製剤の含有成分の摂取による健康影響は無視できると考えられる。

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。

ただし、本製剤の評価については、薬剤耐性菌を介した影響について考慮する必要があり、これについては検討中である。

² 平成 17 年厚生労働省告示第 499 号によって新たに定められた残留基準値。

〈別紙 1：検査値等略称〉

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
EMA	欧州医薬品庁
FDA	米国食品医薬品庁
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
MRL	最大残留基準値

〈参照〉

- 1 明治製菓株式会社. 動物用医薬品再審査申請書 動物用ホスミシン S (静注用) (未公表)
- 2 明治製菓株式会社. 動物用医薬品再審査申請書 動物用ホスミシン S (静注用) : 5. 参考資料 (未公表)
- 3 明治製菓株式会社. 動物用医薬品再審査申請書 動物用ホスミシン S (静注用) : 別添資料 1. 使用成績等の調査概要 (未公表)
- 4 明治製菓株式会社. 動物用ホスミシン S (静注用) 動物用医薬品再審査申請書 : 別添資料 4. 外国等における承認状況等に関する資料 (未公表)
- 5 食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件 (平成 17 年厚生労働省告示第 499 号)
- 6 国立医薬品食品衛生研究所安全情報部第三室. “クエン酸”, 食品添加物 ADI 関連情報データベース. http://www.nihs.go.jp/hse/food-info/food_add/index.html
- 7 JECFA. “CITRIC ACID AND ITS CALCIUM, POTASSIUM AND SODIUM SALTS”, TOXICOLOGICAL EVALUATION OF SOME FOOD ADDITIVES INCLUDING ANTICAKING AGENTS, ANTIMICROBIALS, ANTIOXIDANTS, EMULSIFIERS AND THICKENING AGENTS. 1974, WHO Food Additives Series No.5, nos 280 on INCHEM <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v05je24.htm>
- 8 明治製菓株式会社. 動物用医薬品再審査申請書 動物用ホスミシン S (静注用) : 別添資料 3. 効能または効果及び安全性についての調査資料 (未公表)