

平成24年12月20日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成24年10月23日付け厚生労働省発食安1023第2号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくラクtofフェリンに係る食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

ラクトフェリン

今般の残留基準の検討については、本剤が動物用医薬品として製造販売の承認申請がなされたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：ラクトフェリン [Lactoferrin]

(2) 用途：牛の分娩直後の乳房炎発生率の低減

本剤は、有効成分として凍結乾燥した牛乳由来ラクトフェリンを含む乳房注入剤である。ラクトフェリン¹は、主に乳汁中に存在する糖タンパク質であり、689個のアミノ酸残基から構成される一本のポリペプチド鎖でその分子量は約83kDa (83,100±400) とされている。

(3) 有効成分の一般名：

和名：ラクトフェリン

英名：Lactoferrin

(4) 適用方法及び用量

国内でのラクトフェリンの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

対象動物及び使用方法		休薬期間
牛	1分房当たり 10mL (ラクトフェリンとして 200mg) を乾乳後 7～14 日の乳房内に単回注入	なし

(5) 諸外国における使用状況

海外において、ラクトフェリンを有効成分とする動物用医薬品の承認はない。ラクトフェリンは、牛乳中に通常含まれているほか、乳製品等の食品、化粧品等に使用されている。また、米国食品医薬品庁 (FDA) は、ラクトフェリンを、「一般的に安全と認められる (GRAS: Generally Recognized as Safe)」物質として牛の未調理肉の微生物汚染を防ぐことを目的とするスプレー剤並びにスポーツ用食品及び機能性食品の成分としての使用を認めている。

国内では、ラクトフェリンを含有する食品等があり、ラクトフェリン濃縮物が食品添加物 (既存添加物) として使用されている。

2. 対象動物における薬物動態試験

① 乾乳7日後の牛にラクトフェリンが全分房に単回乳房内投与 (1分房当たり 400 mg (2倍量)) された。対照群 (3頭/群) は無処置とした。投与直前、1、2及び3日前 (投

¹ 本報告書において、特段の記載のない限り牛乳由来のラクトフェリンを指す。

与3日前は3時間間隔で3回測定)、投与0.5、1、2、3、6、12、24、36、48、72、96、120、144及び168時間後の血清中ラクトフェリン濃度を、ELISA法により測定した。

ラクトフェリンは、本剤投与の有無に関係なく血清中に検出されたが、その濃度には個体差が認められた。また、対照群の2時間後及び2倍量群の6時間後において、投与前の値と投与後の値との間に有意差が認められた ($p < 0.05$) が、濃度の上昇は個体間の変動と同程度であった。

表 1 乳房内投与前後の血清中ラクトフェリン濃度の経時的推移 ($\mu\text{g/mL}$)

試験群	個体番号	投与後 (時間)							
		投与前 <small>注)</small>	0.5	1	2	3	6	12	24
対照群	①	0.065	0.082	0.082	0.122	0.132	0.118	0.104	0.082
	②	0.073	0.056	0.060	0.105	0.089	0.083	0.093	0.068
	③	0.074	0.091	0.118	0.148	0.194	0.125	0.111	0.077
	平均	0.071	0.076	0.087	0.125	0.138	0.109	0.103	0.076
2倍量群	④	0.306	0.327	0.314	0.370	0.321	0.426	0.690	0.356
	⑤	0.080	0.066	0.072	0.094	0.111	0.175	0.181	0.114
	⑥	0.164	0.240	0.237	0.677	0.393	0.313	0.272	0.215
	平均	0.183	0.211	0.208	0.380	0.275	0.305	0.381	0.228
試験群	個体番号	投与後 (時間)							
		36	48	72	96	120	144	168	
対照群	①	0.086	0.116	0.098	0.080	0.081	0.060	0.076	
	②	0.078	0.081	0.110	0.075	0.101	0.127	0.085	
	③	0.073	0.094	0.107	0.070	0.101	0.134	0.112	
	平均	0.079	0.097	0.105	0.075	0.094	0.107	0.091	
2倍量群	④	0.339	0.783	0.493	0.352	0.407	0.379	0.309	
	⑤	0.127	0.126	0.136	0.130	0.142	0.173	0.197	
	⑥	0.168	0.142	0.112	0.097	0.129	0.142	0.157	
	平均	0.211	0.350	0.247	0.193	0.226	0.231	0.221	

注) 投与前とは、投与直前、投与1、2及び3日前(投与3日前は3時間間隔で3回測定)のラクトフェリン濃度の平均を指す。

3. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

・ラクトフェリン

② 分析法の概要

抗ラクトフェリン抗体を用いた ELISA 法により、乳汁中の残留性が検討されている。

定量限界：7.8 ng/mL

(2) 残留試験結果

① 乾乳期の乳牛にラクトフェリン製剤を分娩予定46日前(乾乳7日後)に単回乳房内投与(ラクトフェリンとして1乳房当たり200 mg(常用量))し、乳汁中ラクトフェリン残留が検討された。

ラクトフェリンは、本剤投与の有無にかかわらず乳汁中に検出された。また、各時点における全個体の無処置分房と本剤投与分房の間には、乳汁中ラクトフェリン濃度に差は認められなかった ($p>0.05$)。

これらのことから、本剤は、乾乳期の乳牛に単回乳房内投与される場合、分娩後の乳汁への移行はバックグラウンド値以下である。

表 2 単回乳房内投与(常用量)における分娩後の乳汁中ラクトフェリン濃度($\mu\text{g/mL}$)

個体番号	投与量 (mg)	投与後分娩まで (日)	試験対象 (分房)	分娩後日数									
				1	2	3	4	5 (朝)	5 (夜)	6 (朝)	6 (夜)	7 (朝)	7 (夜)
①	0	56	右前	133	163	230	202	179	121	113	125	111	90
	0		左前	67	66	68	59	45	36	38	37	36	32
	200		左後	64	62	62	53	39	38	34	37	31	30
②	0	46	右前	271	128	136	139	198	141	130	132	158	75
	0		左前	271	161	143	160	247	236	223	197	194	127
	200		左後	379	368	269	227	125	111	92	104	84	202
③	0	45	右前	41	41	43	32	19	19	16	29	14	14
	0		左前	68	65	52	33	22	20	18	17	15	17
	200		右後	92	83	89	67	47	31	50	64	27	25
	200		左後	252	246	238	147	137	96	104	84	78	66
④	0	45	右前	97	60	72	104	145	122	124	111	97	84
	0		左前	153	65	62	70	84	77	86	65	72	69
	200		右後	152	61	51	63	74	73	72	65	64	57
	200		左後	111	107	65	96	91	84	76	70	80	67
⑤	0	46	右前	539	434	846	556	444	282	327	246	177	159
	0		左前	123	95	88	89	83	79	67	59	48	42
	200		右後	362	321	315	382	484	895	480	390	226	315
	200		左後	754	989	911	987	904	1848	917	1074	710	761

注) 乳房炎と診断された分房 (①牛の右後、②牛の右後) から採取した乳汁は検査対象外とした。
分娩後5日以内の乳は「乳及び乳製品の成分規格等に関する省令」により販売が禁止されている。

② 乾乳期の乳牛にラクトフェリン製剤を分娩予定46 日前 (乾乳14 日後) に単回乳房内投与 (ラクトフェリンとして1 分房当たり200 mg (常用量)) し、乳汁中ラクトフェリン残留が検討された。

ラクトフェリンは、本剤投与の有無にかかわらず乳汁中に検出された。また、各時点における全個体の無処置分房と本剤投与分房の間には、乳汁中ラクトフェリン濃度に差は認められなかった ($p>0.05$)。

これらのことから、本剤は、乾乳期の乳牛に単回乳房内投与される場合、分娩後の乳汁への移行はバックグラウンド値以下である。

表 3 単回乳房内投与(常用量)における分娩後の乳汁中ラクトフェリン濃度($\mu\text{g/mL}$)

個体 番号	投与量 (mg)	投与後 分娩ま で (日)	試験 対象 (分房)	分娩後日数									
				1	2	3	4	5 (朝)	5 (夜)	6 (朝)	6 (夜)	7 (朝)	7 (夜)
⑥	0	35	右前	42	51	57	49	51	60	65	59	78	69
	0		左前	55	63	65	78	67	68	66	67	66	56
	200		右後	77	104	81	57	119	109	126	87	80	78
	200		左後	79	91	76	64	84	105	91	96	82	123
⑦	0	37	右前	960	680	371	344	233	272	226	348	385	336
	0		左前	991	407	209	184	175	210	166	166	159	127
	200		右後	1646	275	164	149	138	190	161	194	165	139
	200		左後	770	558	348	249	270	168	321	186	201	197
⑧	0	45	右前	303	204	183	427	476	337	361	337	293	198
	0		左前	186	132	323	203	135	109	91	105	99	153
	200		右後	320	165	183	198	134	117	87	107	94	106
	200		左後	373	190	248	354	184	203	143	160	110	150
⑨	0	63	右前	279	115	66	45	37	36	36	28	32	41
	0		左前	874	348	164	131	92	87	92	76	84	69
	200		右後	693	991	619	786	455	474	428	402	331	582
	200		左後	205	158	134	286	170	400	164	267	153	160

注) 分娩後5日以内の乳は「乳及び乳製品の成分規格等に関する省令」により販売が禁止されている。

3. 食品安全委員会の評価

食品安全基本法(平成15年法律第48号)第24条第1項第1号の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたラクトフェリンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

ヒトにおけるラクトフェリンに対するIgEの同定及び牛乳アレルギーを有する子供における特異IgE抗体の頻度の増加が報告されている。しかし、酸性条件下でペプシンにより加水分解されることから、ヒトが経口摂取した場合のアレルゲン性は比較的高いものではないと考えられる。

また、乾乳期の乳牛にラクトフェリン製剤を乳房内投与した薬物動態試験及び残留試験において、血清及び乳汁中のラクトフェリンは、被験物質投与の有無にかかわらず検出された。血清中ラクトフェリン濃度は、投与前と投与後の各時点との間に有意差は認められなかった。また、乳汁中ラクトフェリン濃度は、各時点における被験物質投与分房と非投与分房の間に有意差は認められなかった。これらのことから、ラクトフェリンが動物用医薬品として投与された牛に由来する乳や肉等の畜産食品中に、通常含まれる以上のラクトフェリンが含有される可能性は低いと考えられる。

さらに、ラクトフェリンについては、ラクトフェリン濃縮物が食品添加物(既存添加物)として使用されているほか、乳製品等の食品にも含有され、また、食品に使用

され、ヒトが日常的に摂取してきているものである。

したがって、動物用医薬品として適切に使用されたラクトフェリンが、アレルギーを含む畜産食品のリスクを増加させることはないものと考えられた。

以上のことから、ラクトフェリンは動物用医薬品として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ものと考えられる。

4. 基準値の取扱い

ラクトフェリンは、牛乳中に通常含まれるほか、国内ではラクトフェリン濃縮物が食品添加物（既存添加物）として使用されており乳製品等の食品に含まれている。このため、ラクトフェリンについては食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）第1食品の部A食品一般の成分規格8で規定している「農薬等の成分である物質が自然に食品に含まれる物質と同一であるとき、当該食品において当該物質が含まれる量は、当該食品に当該物質が通常含まれる量を超えてはならない。」（以下、「一般規則8」という）の適用の可否についても検討を行った。

食品安全委員会の食品健康影響評価において言及されているとおり、動物用医薬品として適切に使用される限りにおいては、投与された牛に由来する乳や肉等の畜産食品中に、通常含まれる以上のラクトフェリンが含有される可能性は低いと考えられる。ただし、食品添加物（既存添加物）としてラクトフェリン濃縮物が使用されているほか、乳製品等の食品にも含有されるなど、ラクトフェリンは人が日常的に摂取してきているものである。さらに、各種毒性試験において特に問題となる毒性影響は認められておらず、人が経口摂取した場合であっても酸性条件下においてはペプシンにより速やかに加水分解されることが報告されているなど、食品を通じて人の健康に影響を与える可能性は考えにくい。

したがって、ラクトフェリンを動物用医薬品として使用した場合に、人の健康を損なうおそれがあるとは考えにくいことから、残留基準を設定しないことが適当であると考えられる。ただし、食品添加物として使用されていること等を踏まえると食品衛生法第11条第3項の規定により人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして取り扱うことを別途検討することが適当であると考えられる。

(参考)

これまでの経緯

平成23年	4月28日	農林水産大臣から厚生労働大臣あてに動物用医薬品の承認及び使用基準の設定について意見聴取
平成23年	5月10日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成24年	4月5日	食品安全委員会委員長から厚生労働省大臣へ通知
平成24年	10月23日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成24年	11月27日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

石井	里枝	埼玉県衛生研究所水・食品担当主任研究員
○大野	泰雄	国立医薬品食品衛生研究所長
尾崎	博	東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
斉藤	貢一	星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐藤	清	一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長
高橋	美幸	農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員
永山	敏廣	東京都健康安全研究センター食品化学部長
廣野	育生	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
松田	りえ子	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
宮井	俊一	一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
山内	明子	日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
由田	克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成	浩一	東北大学大学院薬学研究科薬物動態学分野准教授
鰐淵	英機	大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○：部会長)