

動物用医薬品評価書

ヒアルロン酸ナトリウム及びヒアルロン酸ナトリウム
を有効成分とする馬の注射剤（ハイオネート）の再審
査に係る食品健康影響評価について

2007年9月

食品安全委員会

<目次>

	頁
・ 目次	1
・ 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	2
・ 要約	3
1. はじめに	4
2. ハイオネートについて	4
3. 再審査における安全性に関する知見等について	4
(1) ヒアルロン酸ナトリウムについて	4
(2) ヒトに対する安全性について	5
(3) 安全性に関する研究報告について	5
(4) 副作用報告について	5
4. 再審査に係る食品健康影響評価について	6
5. 参考資料	6

〈審議の経緯〉

平成19年1月12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 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
平成19年1月15日	関係書類接受
平成19年1月18日	第174回食品安全委員会（要請事項説明）
平成19年7月20日	第78回動物用医薬品専門調査会
平成19年8月9日	第202回食品安全委員会（報告）
平成19年8月9日 -9月7日	国民からの意見情報の募集
平成19年9月18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
平成19年9月20日	第207回食品安全委員会（報告） 同日付で食品安全委員会委員長から農林水産大臣及び厚生労働大臣に通知

〈食品安全委員会委員名簿〉

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	

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

平成19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	

平成19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

馬の非感染性関節炎の治療に用いるヒアルロン酸ナトリウムを有効成分とする注射剤(ハイオネート)及びヒアルロン酸ナトリウムについて、食品健康影響評価を実施した。

本製剤の主剤であるヒアルロン酸ナトリウムは、元来生体内に存在するものであり、食肉の摂取から通常摂取していると考えられる。使用されている緩衝剤も非常に微量で、また、安全性を懸念させる新たな知見の報告も認められないと考えられることから、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ものと考えられる。

ヒアルロン酸ナトリウム及びヒアルロン酸ナトリウムを有効成分とする馬の注射剤(ハイオネート)の再審査に係る食品健康影響評価について

1.はじめに

食品安全委員会は食品安全基本法(平成15年法律第48号)第24条第1項第8号の規定に基づき、農林水産大臣から「ヒアルロン酸ナトリウムを有効成分とする馬の注射剤(ハイオネート)」、厚生労働大臣から「ヒアルロン酸ナトリウム」について意見を求められた。(平成19年1月15日関係書類を接受)

2.ハイオネートについて

ハイオネートについては、平成11年に農林水産大臣より動物用医薬品として承認を受けた後、所定の期間(6年間)が経過したため、再審査申請が行われた。製剤の内容については次の通りである。

① 主剤

主剤はヒアルロン酸ナトリウムである。

② 効能・効果

効能・効果は馬の非感染性関節炎の治療である。

③ 用法・用量^a

1回当たりヒアルロン酸ナトリウムとして下記の量を関節腔内又は静脈内に1週間隔で1~3回注射する。

関節腔内:1関節当たり20mg

静脈内:1頭当たり40mg

④ その他

本剤はカナダ、イギリス、アメリカ、ヨーロッパ諸国等で、広く承認、使用されている。

3.再審査における安全性に関する知見等について

(1) ヒアルロン酸ナトリウムについて

ヒアルロン酸ナトリウムは、多細胞生物で自然に産生される多糖類で、生体内に広く分布する細胞外基質成分である。存在する化学的環境によって、酸(ヒアルロン酸)、ナトリウム塩(ヒアルロン酸ナトリウム)またはヒアルロン酸イオンとして存在するが、何れもN-アセチル-D-グルコサミンとD-グルクロン酸が二糖の単位で繰り返し結合することにより形成される直鎖状高分子である。あらゆる哺乳動物の結合組織、皮膚、硝子体液、臍帯等に存在し、特に滑液内に高

^a 関節腔内投与については、他の製剤において既に承認され、再審査期間も終了している。静脈内投与については新投与経路として、平成11年3月26日に承認され、今回の再審査の対象となっている。

濃度に分布する。本成分は、工業的製法が確立されたことに加え、近年、微生物由来のヒアルロン酸が製剤化されたことにより、医薬品又は化粧品の有効成分として広範に使用されてきた。

関与成分であるヒアルロン酸の体内動態等について 1)経口摂取されたヒアルロン酸は腸管から約 90%が吸収され、残りは糞中に排泄される。2)吸収されたヒアルロン酸は血中で低分子化された後、肝臓でオリゴ糖、N-アセチル-D-グルコサミン及び D-グルコサミンに代謝され、一部は尿中から排出される。大部分はさらに代謝され最終的に CO₂ として呼気から排出されており、安全性上問題となる蓄積性はないという報告がある。

なお、低分子のヒアルロン酸及びヒアルロン酸の代謝物の一部は皮膚に移行し、ヒアルロン酸が合成される。皮膚にヒアルロン酸が過剰に蓄積することは無いと考えられており、皮膚で分解されたヒアルロン酸の代謝物は再び肝臓で代謝され排出される。

(2) ヒトに対する安全性について⁽²⁾⁽³⁾

ヒアルロン酸ナトリウムは動物の結合組織内に存在するため、通常の食肉の摂取を通し、ヒアルロン酸ナトリウムを摂取していると考えられる。

マウス、ラット、ウサギにおけるヒアルロン酸ナトリウムの経口急性毒性を調べた結果、LD₅₀ 値はマウスで 2400mg/kg、ラットで 800mg/kg、ウサギで 1000mg/kg の値を超えていると推定された。

また、日頃、肌荒れ傾向のある健常成人 22 名を対象に実施された、1 日 240mg のヒアルロン酸含有錠剤食品の 6 週間投与試験の結果、摂取期間を通じてヒアルロン酸摂取群での副作用或いは摂取に起因すると考えられる症状(有害事象)は認められていない。

また、使用されている添加剤等については、食品添加物、医薬品添加物として使用されており、使用量も微量であることから、本製剤が適切に使用される限りにおいて、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。

(3) 安全性に関する研究報告について⁽²⁾⁽⁴⁾

ハイオネートの安全性に関する研究報告を調査した結果、安全性を検討する上で参考となる文献の何れも認められなかったとされている。

(4) 副作用報告について⁽²⁾⁽⁵⁾

承認後本剤を静脈投与された馬 620 頭に本剤の投与に起因する副作用は全く認められなかったとされている。

4.再審査に係る食品健康影響評価について

本製剤の主剤であるヒアルロン酸ナトリウムは、元来あらゆる哺乳動物の体内に分布する物質である。食肉の食経験があり、安全性上問題となる蓄積性は認められず、240mg のヒアルロン酸含有錠剤食品を摂取しても有害事象は認められていない。さらに、安全性を懸念させる研究報告も認められないとされている。

以上より、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ものと考えられる。

5. 参考資料

- (1) 動物用医薬品再審査申請書 ハイオネート(未公表)
- (2) 動物用医薬品再審査申請書 ハイオネート 添付資料:使用成績等の調査概要(未公表)
- (3) 「ヒアロモイスチャーS」に係る食品健康影響評価に関する審議結果:府食第 1035 号
- (4) 動物用医薬品再審査申請書 ハイオネート 添付資料:効能又は効果及び安全性についての調査資料 (未公表)
- (5) 動物用医薬品再審査申請書 ハイオネート 添付資料:使用成績に関する資料 (未公表)

ヒアルロン酸 (案)

1. 概要

(1) 品目名：ヒアルロン酸 (Hyaluronan)

(2) 用途：馬の非感染性関節炎の治療

ヒアルロン酸ナトリウムは多細胞生物で自然に産生される多糖類で、生体内に広く分布する細胞外基質である。存在する化学的環境によって、酸（ヒアルロン酸）、ナトリウム塩（ヒアルロン酸ナトリウム）またはヒアルロン酸イオンとして存在するが、どれもN-アセチル-D-グルコサミンとD-グルクロン酸が二糖の単位で繰り返し結合することにより形成される直鎖状高分子である。あらゆる哺乳動物の結合組織、皮膚、硝子体液、臍帯等に存在し、特に滑液内に高濃度に分布する。本成分は、工業的製法が確立されたことに加え、近年、微生物由来のヒアルロン酸が製剤化されたことにより、医薬品又は化粧品の有効成分として広範に使用されてきた。

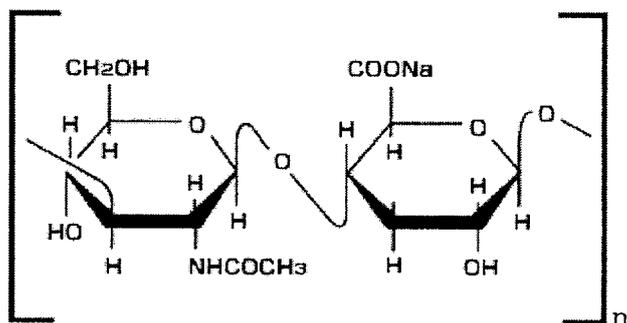
外因性ヒアルロン酸ナトリウムの治療効果は、静脈内に投与され滑膜の血管に移動した高分子のヒアルロン酸ナトリウムが代謝される前に滑膜細胞を刺激、すなわち軟骨細胞を活性化することにより内因性ヒアルロン酸ナトリウムの産生を促進させて、滑液のヒアルロン酸ナトリウム濃度の低下を抑制することで発現されると考えられている。

今般、農林水産大臣よりヒアルロン酸を有効成分とする製剤（ハイオネート）の静脈内投与について承認を受けた後、所定の期間（6年）が経過したため再審査申請がなされたことに伴い、内閣府食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたものである。

(3) 化学名：

[→3)-2-acetamido-2-deoxy-β-D-glucopyranosyl-(1→4)-β-D
-glucopyranosyluronic acid-(1→]n (IUPAC)
Sodium hyaluronate (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式 : $(C_{14}H_{20}NNaO_{11})_n$

分子量 : 120000~600000

常温における性状 : 白色の粉末で、におい及び味はない。

融点(分解点) : 202~204度(分解)

溶解性 : エタノール、アセトン及びエーテルにはほとんど溶けず、水にやや溶けにくい。

(5) 適用方法及び用量

馬の関節腔内(1関節あたり 20 mg)又は静脈内(40 mg/頭)に1週間隔で最高3回まで反復投与を行う。

2. 分布、代謝

(1) ウサギにおける分布、代謝

ウサギの静脈にヒアルロン酸ナトリウムを投与したところ、血漿中ヒアルロン酸ナトリウムの消失半減期は用量依存性を示した。2、6及び18 mg/kg 投与後の消失半減期はそれぞれ約40分、約2.5時間及び約5時間であった。

ヒアルロン酸ナトリウムを10 mg/kg 静脈内に投与後の組織内濃度は特に細網内皮系組織の脾臓及び肝臓で比較的高く、投与後8時間で最高濃度に達し、以降徐々に低下した。心臓、肺及び腎臓では投与後5分~4時間後にやや高く、それ以降低下した。その他の組織濃度は脾臓中濃度の10分の1~数分の1程度であった。

(2) ラットにおける分布

ラットの静脈にヒアルロン酸ナトリウムを投与したところ、消失半減期は0.4、2及び10 mg/kgの用量でそれぞれ約9分、約32分及び約2時間であり、血漿中ヒアルロン酸ナトリウムの消失半減期は用量依存性を示した。

ヒアルロン酸ナトリウムを10 mg/kg 静脈内に投与後、組織内濃度は特に細網内皮系組織の肝臓、脾臓及び骨髄で比較的高く、投与後2~4時間後に最高

濃度に達し、以後徐々に低下した。心臓、肺、腎臓及び副腎では投与後5分～1時間に高く、それ以降低下した。その他の組織濃度は肝臓中濃度の10分の1～数分の1程度であった。

3. 残留性試験結果

対象動物における残留試験は実施されていない。

4. 諸外国における評価状況と評価

米国、EU、豪州、カナダ及びニュージーランドにおいて馬に使用が認められている。

なお、FAO/WHO合同食品添加物専門家会議（JECFA）においては評価されていない（平成20年10月現在）。

5. 許容一日摂取量（ADI）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、平成19年1月12日付け厚生労働省発食安第0112005号により食品安全委員会あて意見を求めたヒアルロン酸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。

本製剤の主剤であるヒアルロン酸ナトリウムは、元来あらゆる哺乳動物の体内に分布する物質である。食肉の食経験があり、安全性上問題となる蓄積性は認められず、240 mgのヒアルロン酸含有錠剤食品を摂取しても有害事象は認められていない。さらに、安全性を懸念させる研究報告も認められないとされている。

以上より、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与える可能性は無視できると考えられる。

6. 基準値案

ヒアルロン酸は哺乳動物の結合組織中に広く、かつ大量に分布していることが知られている。本物質は眼の硝子体液（乾物の1/4、成人140～388 μ g/mL）、滑液（4～5 mg/mL）、臍帯（生組織の1～3%）に比較的多量に含まれるが、それ以外に結合組織（皮膚及び腱）の基質、血清（4 μ g/mL）、項靭帯、大動脈、心臓弁膜、脳、軟骨、骨、腫瘍液などでも見出される。存在するヒアルロン酸総量の約50%が皮膚内に存在（ヒアルロン酸塩として約0.5 mg/g）している。また、鶏冠、鯨の軟骨、鮫の皮、蚕の胃腔膜などにも含まれる。

近年、特に競走馬や競技馬においてヒアルロン酸ナトリウムの使用が著しく増大し、変形性関節症等の治療に使用されている。国内外において医薬品として既に広範に使用されているほか、あらゆる哺乳動物の体内に分布する物質であり、これまでの長年の食習慣の実績を有しているところである。残留試験は行われて

いないが、当剤の使用目的は非感染性関節炎の治療であり投与直後にと殺されることが考えられにくいこと、馬1頭（体重 500 kg）あたり 40 mg (0.08 mg/kg) と少量であること、また、ヒアルロン酸はリンパ系を介して関節内から除去され、一旦末梢循環に入った後、主に肝臓に急速に取り込まれ、肝類洞の内臓細胞によって低分子量に分断化され、多糖鎖はオリゴ糖に分解される。ボランティアによる標識化合物を用いた試験により、体内からの急速な排出が示され、投与したヒアルロン酸が蓄積する危険性のないことが明らかとなっている。

以上を考慮すると、ヒアルロン酸を動物用医薬品として使用した場合に特段ヒトの健康を損なうおそれはないとは考えにくいことから、残留基準を設定しないこととする。

(参 考)

これまでの経緯

- 平成19年 1 月 12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19年 1 月 18日 第174回食品安全委員会(要請事項説明)
- 平成19年 7 月 20日 第78回動物用医薬品専門調査会
- 平成19年 8 月 9日 食品安全委員会における食品健康影響評価(案)の公表
- 平成19年 8 月 23日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 平成19年 9 月 20日 第244回食品安全委員会(報告)
- 食品安全委員会長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
- 平成20年12月 9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]

- | | |
|---------|--|
| 青木 宙 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| 井上 松久 | 北里大学副学長 |
| ○大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所副所長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科教授 |
| 加藤 保博 | 財団法人残留農薬研究所理事 |
| 斉藤 貢一 | 星薬科大学薬品分析化学教室准教授 |
| 佐々木 久美子 | 元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長 |
| 志賀 正和 | 元独立行政法人農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長 |
| 豊田 正武 | 実践女子大学生活科学部生活基礎化学研究室教授 |
| 松田 りえ子 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部長 |
| 山内 明子 | 日本生活協同組合連合会組織推進本部 本部長 |
| 山添 康 | 東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授 |
| 吉池 信男 | 青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授 |
| 由田 克士 | 国立健康・栄養研究所栄養疫学プログラム国民健康・栄養調査プロジェクトリーダー |
| 鱒淵 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)

(答申案)

ヒアルロン酸については、食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）を設定しないことが適当である。