

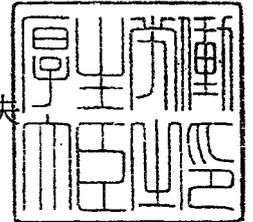
厚生労働省発食安第0823013号

平成 1 9 年 8 月 2 3 日

薬事・食品衛生審議会

会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 柳澤 伯夫



諮 問 書

食品衛生法(昭和22年法律第233号)第11条第1項の規定に基づき、
下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる動物用医薬品の食品中の残留基準設定について

ヒアルロン酸

平成20年12月18日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 吉倉 廣 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19年8月23日付け厚生労働省発食安第0823013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
定に基づくヒアルロン酸に係る食品規格（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。

ヒアルロン酸

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。

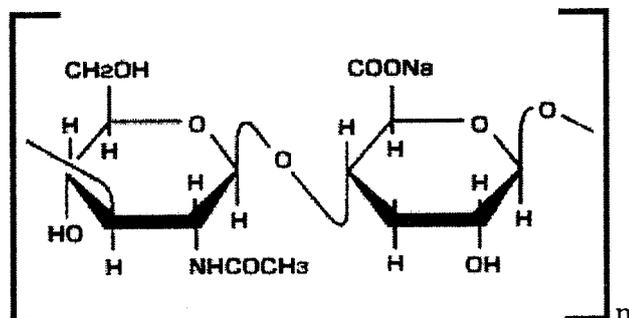
今般、農林水産大臣よりヒアルロン酸を有効成分とする製剤（ハイオネート）の静脈内投与について承認を受けた後、所定の期間（6年）が経過したため再審査申請がなされたことに伴い、内閣府食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたものである。

(3) 化学名：

[\rightarrow 3)-2-acetamido-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 4)- β -D-glucopyranosyluronic acid-(1 \rightarrow)]_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20mg）又は静脈内（40mg/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18mg/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10mg/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10mg/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10mg/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 $\mu\text{g/mL}$ ）、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 $\mu\text{g/mL}$ ）、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。当剤は非感染性関節炎の治療を目的としており投与直後にと殺されることが考えられにくいこと、投与量も馬1頭（体重500 kg）あたり40 mg（0.08 mg/kg ）と少量であること等から残留試験は行われていない。しかしながら、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。また、ヒトのボランティアによる標識化合物を用いた静脈投与試験により、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、肝類洞の内膜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といった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考えられることから、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 1 2 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 1 8 日 第174回食品安全委員会(要請事項説明)
- 平成19年 7 月 2 0 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 2 3 日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 平成19年 9 月 2 0 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。