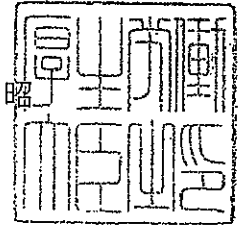


厚生労働省発食安1023第5号
平成21年10月23日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 長妻



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

性腺刺激ホルモン放出ホルモン・ジフテリアトキソイド結合物を
有効成分とする豚の注射剤

平成21年11月13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21年10月23日付け厚生労働省発食安1023第5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項の規定に基づく性腺刺激ホルモン放出ホルモン・ジフテリアトキソイド結合物を有効成分とする豚の注射剤に係る食品規格（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。

(別添)

性腺刺激ホルモン放出ホルモン・ジフテリアトキソイド結合物を
有効成分とする豚の注射剤
(インプロバック)

今般の残留基準の検討については、本製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、以下の報告をとりまとめるものである。

1. 概要

- (1) 品目名：性腺刺激ホルモン放出ホルモン・ジフテリアトキソイド結合物を有効成分とする豚の注射剤

商品名：インプロバック

本剤は、性腺刺激ホルモン放出ホルモン（以下 GnRH）・ジフテリアトキソイド（以下 DT）結合物溶液を主剤とし、アジュバントとしてジエチルアミノエチルデキストラン、保存剤としてチメロサール及び溶剤が含まれる。

- (2) 効能・効果：豚に対する免疫学的去勢効果

- (3) 適用方法及び用量

11 週齢以上の無去勢雄豚に、少なくとも 4 週間の間隔をあけて、2 回頸部皮下に 2mL 投与する。なお、2 回目の投与は出荷 4~6 週間前*に行うこと、投与には専用の注射器を用いることとされている。

- (4) 諸外国の使用状況

本製剤は、1998 年 11 月にオーストラリア及びニュージーランドで承認されて以降、ブラジル、メキシコ等の国々で承認されており、2009 年 5 月には EU においても承認された。

* 雄臭が確実に抑制され、雄の闘争行動減少による肉質改善及び発育効果が高いとされる時期

2. 安全性試験結果

豚（LWD系、16週齢、雄3頭/群）に本製剤を4週間隔で2回（16及び20週齢時）皮下投与（0、2（常用量）及び20mL/頭（10倍量））して、本製剤の投与部位の臨床所見が観察されている。

投与部位の臨床所見は、常用量群の初回投与2~4日後及び第2回投与後1~3日後に熱感、発赤、腫脹を示す動物が認められた。また、10倍量群では初回投与1~24日後及び第2回投与後1~20日後に、熱感、発赤、腫脹、硬結を示す動物が認められた。

投与部位の膿瘍の有無の観察においては、両投与群とも膿瘍の形成及び自壊は認められず、初回投与及び第2回投与後に、腫脹あるいは硬結が目視に認められたが、投与21日後までには消失した。

投与部位における病理組織学的検査においては、10倍量群では、全例で投与部位に結合織増生、石灰化等の所見が認められたが、常用量群においては、異常は認められなかった。

以上より、本試験において、常用量群では投与部位の一過性の発赤、腫脹等の変化が認められたのみであったことから、常用量の臨床使用における豚における安全性に問題はないと考えられた。

3. 食品健康影響評価

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21年4月24日付け厚生労働省発食安第0424001号により食品安全委員会あて意見を求めた性腺刺激ホルモン放出ホルモン・ジフテリアトキソイド結合物を有効成分とする豚の注射剤に係る食品健康影響評価について、以下のとおり示されている。

本製剤は、一般的なワクチンと同様に主剤のGnRH・DT結合物を免疫原として免疫学的機序による効果を目的としているものである。EMEAの評価においては、ワクチンと同様に残留基準の設定が必要でないものとして取り扱われており、休薬期間は設定されていない。

羊、ラット及び豚での経口投与試験から、本製剤の主剤であるGnRH・DT結合物は、経口投与において、GnRH様作用、抗体応答及びその他の毒性影響も示さないものと考えられる。

本製剤はペプチド製剤であるため、本製剤を経口摂取した場合には胃液中消化の過程で小さなペプチド及びアミノ酸に分解され、その作用は消失するものと考えられる。

常用量を臨床投与経路である皮下に投与した際、投与4週間後における投与

部位の臨床所見及び病理組織学的検査のいずれにおいても異常は認められなかった。

また、本製剤に含まれているアジュバント等の添加剤については、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、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ものと考えられる。

4. 残留基準の設定

食品安全委員会における評価結果を踏まえ、残留基準を設定しないこととする。

(参考)

これまでの経緯

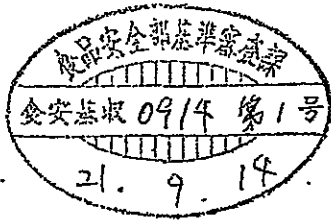
- 平成 21 年 4 月 24 日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準
設定に係る食品健康影響評価について要請
- 平成 21 年 4 月 30 日 第 284 回食品安全委員会(要請事項説明)
- 平成 21 年 6 月 19 日 第 112 回動物用医薬品専門調査会
- 平成 21 年 7 月 30 日 食品安全委員会における食品健康影響評価(案)の公表
- 平成 21 年 9 月 10 日 第 301 回食品安全委員会(報告)
食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健
康影響評価について通知
- 平成 21 年 10 月 23 日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 平成 21 年 10 月 29 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
- 生方 公子 北里大学北里生命科学研究所病原微生物分子疫学研究室教授
- 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
- 斎藤 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
- 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)

(答申案)

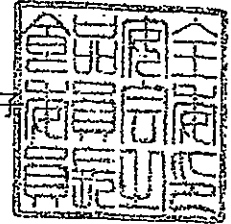
性腺刺激ホルモン放出ホルモン・ジフテリアトキソイド結合物を有効成分とする豚の注射剤については、食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）を設定しないことが適当である。



府食第871号
平成21年9月10日

厚生労働大臣
舩添 要一 殿

食品安全委員会
委員長 小泉 直子



食品健康影響評価の結果の通知について

平成21年4月24日付け厚生労働省発食安第0424001号をもって貴省から当委員会に意見を求められた性腺刺激ホルモン放出ホルモン・ジフテリアトキソイド結合物を有効成分とする豚の注射剤に係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

性腺刺激ホルモン放出ホルモン・ジフテリアトキソイド結合物を有効成分とする豚の注射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。

動物用医薬品評価書

性腺刺激ホルモン放出ホルモン・ジフテリアトキシ
イド結合物を有効成分とする豚の注射剤
(インプロバック)

2009年9月

食品安全委員会

目次

	頁
○審議の経緯	2
○食品安全委員会委員名簿	3
○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
○要約	4
I. 評価対象動物用医薬品の概要	5
1. 主剤	5
2. 効能・効果	5
3. 用法・用量	5
4. 添加剤等	5
5. 開発の経緯及び使用状況等	5
II. 安全性に係る知見の概要	6
1. GnRH 様作用確認試験（羊、静脈内）	6
2. 投与試験（ラット、経口及び皮下）	6
(1) 血清中 GnRH-DT 結合物	6
(2) 血清中抗 GnRH 抗体	7
3. 投与試験（豚、経口）	7
4. 急性毒性試験	8
5. 2回投与毒性試験（ラット、経口）	8
6. ヒトに対する安全性	9
7. 豚に対する安全性	9
(1) 豚に対する安全性試験	9
(2) 豚に対する臨床試験	11
III. 食品健康影響評価	11
・ 別紙：検査値等略称	12
・ 参照	13

〈審議の経緯〉

- 2009年 4月 24日 農林水産大臣より製造販売の承認に係る食品健康影響評価について要請 (21消安第627号)
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0424001号)
関係書類の接受
- 2009年 4月 30日 第284回食品安全委員会 (要請事項説明)
- 2009年 6月 19日 第112回動物用医薬品専門調査会
- 2009年 7月 30日 第296回食品安全委員会 (報告)
- 2009年 7月 30日より 2009年 8月 28日 国民からの御意見・情報の募集
- 2009年 9月 8日 動物用医薬品専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2009年 9月 10日 第301回食品安全委員会 (報告)
(同日付け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〉

(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〉

(2008年4月1日から)

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

要 約

性腺刺激ホルモン放出ホルモン（以下 GnRH）の類縁体とジフテリアトキソイド（以下 DT）の結合物である、性腺刺激ホルモン放出ホルモン・ジフテリアトキソイド結合物（以下 GnRH・DT 結合物）を有効成分とする豚の注射剤（インプロバック）について食品健康影響評価を実施した。

本製剤は、一般的なワクチンと同様に主剤の GnRH・DT 結合物を免疫原とし、免疫学的機序により GnRH に対する抗体を産生させ、体内の GnRH を中和し去勢効果を得ることを目的としている。

羊の静脈内投与試験、ラット及び豚での経口投与試験から、本製剤の主剤である GnRH・DT 結合物は、GnRH 様作用、抗体応答及びその他の毒性影響も示さないものと考えられた。

本製剤はペプチド製剤であるため、本製剤を経口摂取した場合には胃液中消化の過程で小さなペプチド及びアミノ酸に分解され、その作用は消失するものと考えられた。

豚の安全性試験において、常用量を臨床投与経路である皮下に投与した際、投与 4 週間後における投与部位の臨床所見及び病理組織学的検査のいずれにおいても異常は認められなかった。

また、本製剤に含まれているアジュバント等の添加剤については、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、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た。

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ものと考えられる。

I. 評価対象動物医薬品の概要

1. 主剤 (参照 1)

主剤は性腺刺激ホルモン放出ホルモン (以下 GnRH)・ジフテリアトキソイド (以下 DT) 結合物溶液である。本製剤 2 mL (1頭分) 中に GnRH・DT 結合物が 0.4 mg 含まれている。

2. 効能・効果 (参照 1)

効能・効果は豚に対する免疫学的去勢効果である。

3. 用法・用量 (参照 1)

11 週齢以上の無去勢雄豚に、少なくとも 4 週間隔で 2 回頸部皮下に 2 mL 投与する。なお、2 回目の投与は出荷 4~6 週間前¹に行うこと、投与には専用の注射器を用いることとされている。

なお、本製剤については、リスク管理機関において使用制限期間が設定されることとなっている²。

4. 添加剤等 (参照 1)

本製剤 2 mL 中に、アジュバントとしてジエチルアミノエチルデキストラン、保存剤としてチメロサル及び溶剤が適量含まれている。

5. 開発の経緯及び使用状況等 (参照 2~4)

無去勢雄豚は去勢雄豚や雌豚に比べ、発育が速く、飼料効率が優れ、赤肉面積が多いことが報告されている一方、性成熟に伴い雄行動が増加し、かつ肉に雄臭 (アンドロステノン、スカトール) が残るため商品価値が低下することも知られている。そのため、肥育用雄豚は通常外科的去勢後に肥育されており、雄豚が本来持つ高い生産性が得られていない。

本製剤の主剤は、DT をキャリアタンパクとして GnRH と結合させた GnRH・DT 結合物であるが、この GnRH・DT 結合物自体はホルモン活性を示さず、本剤を皮下投与することにより GnRH・DT 結合物が免疫原として GnRH に対する特異抗体を産生させ、GnRH を特異的に中和し去勢効果を得るというワクチンと同様な機序による免疫学的去勢薬である。

なお、本製剤の主剤の GnRH・DT 結合物を構成する GnRH 類縁体は、合成した 9 個のアミノ酸からなるペプチドであり、10 個のアミノ酸のペプチドであるヒトや豚の天然型 (内因性) GnRH の 1 番目のアミノ酸である 5-oxoPro がクロロアセチル基 (ClCH₂CO) に置換されたものである。

本製剤は、無去勢雄豚の外科的去勢の代替として、生産性改善、雄臭抑制及び外科的去勢に対する動物福祉を目的に開発された。

¹ 雄臭が確実に抑制され、雄の闘争行動減少による肉質改善及び発育効果が高いとされる時期

² 承認申請書では、と畜場出荷前 4 週間使用しないこととしている。

本製剤は、1998年11月にオーストラリア及びニュージーランドでワクチンとして承認されて以降、ブラジル、メキシコ等の国々で承認されており、2009年5月にはEUにおいても承認された。

II. 安全性に係る知見の概要

1. GnRH様作用確認試験(羊、静脈内) (参照4、5)

発情周期8日目(プロゲステロンレベルが高く、黄体形成ホルモン(以下LH)のパルス状分泌頻度が低い黄体期)の羊(3頭/群)にGnRH分泌を阻害するため、モルヒネ20mgを30分間隔で3回静脈内投与後、生理食塩水、天然型GnRH(1µg/頭)、GnRH類縁体(50µg/頭)及びGnRH・DT結合物(50µg/頭)のいずれかを静脈内投与した。投与後経時的(投与前、投与5、10、15、20、30、40、60、90、120及び180分後)に採血し、ラジオイムノアッセイにより血漿中LH濃度を測定した。

各群の血漿中LH反応を表1に示した。

表1 GnRH分泌阻害羊の血漿中LH反応(ng/mL)

投与物質	各個体の反応	反応の平均±SD
生理食塩水	0.02, 0.0, 0.0	反応なし
天然型GnRH	9.75, 7.44, 17.71	11.63±5.03
GnRH類縁体	1.41, 0.89, 1.23	1.18±0.26
GnRH・DT結合物	0.0, 0.0, 0.19	反応なし

LH反応: [投与後血漿中LH濃度(ng/mL) - 投与前血漿中LH濃度]の最大値

検出限界: 0.11 ng/mL

※ GnRH類縁体の相対力価(GnRH=100%)は、(GnRH類縁体反応/天然型GnRH反応×1/50×100)から0.2%となる。

天然型GnRH投与群では全例においてLH分泌量の確実な増加(LHのピーク: 11.63 ng/mL)が認められ、GnRH類縁体投与群では全例にわずかなLH反応(LHのピーク: 1.18 ng/mL)が認められ、天然型GnRHに対するGnRH類縁体の相対比率は0.2%であった。GnRH・DT結合物投与群及び生理食塩水投与群ではLH反応(GnRH様作用)は認められなかった。

以上より、GnRH類縁体には低レベルのGnRH様作用が認められたが、GnRH・DT結合物にはGnRH様作用は認められないと考えられた。

2. 投与試験(ラット、経口及び皮下)

(1) 血清中GnRH・DT結合物(参照4、6)

ラット(SD系、6~8週齢、雌雄各3匹/投与群、雌雄各5匹/対照群)に本製剤を4週間隔で2回経口(GnRH・DT結合物として462µg/kg体重)及び皮下投与(GnRH・DT結合物として27.5µg/kg体重)し、経時的に採血

して血清中の GnRH・DT 結合物濃度を電気化学イムノアッセイにより測定した（検出限界：0.0331 $\mu\text{g/mL}$ 、定量限界：0.0980 $\mu\text{g/mL}$ ）。採血は、初回投与前、初回投与 1、4、8、12 及び 24 時間、2、7、14 及び 21 日後、第 2 回投与前、第 2 回投与 1、4、8、12 及び 24 時間、2、7、14、21 及び 28 日後に実施した。

血清中 GnRH・DT 結合物濃度は、経口投与群の雄 1 例に初回投与 24 時間及び 2 日後においてわずかに（0.0356~0.0493 $\mu\text{g/mL}$ ：検出限界以上定量限界未滿）認められたのみで、両投与群のその他の被験動物では、いずれの時点においても検出限界未滿であった。

(2) 血清中抗 GnRH 抗体（参照 4、7）

上記（1）で採取した血液について、血清中抗 GnRH 抗体濃度を電気化学イムノアッセイにより測定した（検出限界：0.258 $\mu\text{g/mL}$ 、定量限界：0.715 $\mu\text{g/mL}$ ）。

皮下投与群では、初回投与 14 日後には 4/6 例において、定量可能な抗 GnRH 抗体が認められ（1~30 $\mu\text{g/mL}$ ）、第 2 回皮下投与 7 から 28 日後においては、全例で定量可能な抗 GnRH 抗体（3~1,340 $\mu\text{g/mL}$ ）が認められ、本製剤の皮下投与により抗体応答を示すことが示唆された。

一方、経口投与群では、初回投与 21 日後の雄 1 例でわずかに認められた（0.283 $\mu\text{g/mL}$ ：検出限界以上定量限界未滿。この検体のレプリケートでは、検出限界未滿。）が、この検体以外についてはいずれの検体からも抗 GnRH 抗体は検出されず、本製剤の経口投与では、全身性の抗体応答は示さないと考えられた。

このことから、本製剤の投与直後にヒトが投与部位を摂取したと仮定した場合に予想される GnRH・DT 結合物の最大ヒト暴露量（0.4 mg/ヒト=6.6 $\mu\text{g/kg}$ 体重）の 70 倍の用量である 462 $\mu\text{g/kg}$ 体重を経口投与した場合においても、GnRH・DT 結合物に対する有意な抗体応答は生じないと考えられた。

3 投与試験（豚、経口）（参照 4、8）

豚（LW種、13~14 週齢、雄 6 頭/群）に本製剤 2 mL/頭を 4 週間隔で 2 回経口投与し、経時的（初回投与 2、4 及び 6 週間後）に採血して血清中テストステロン及びGnRH抗体価を測定し、免疫学的作用及び内分泌学的作用について検討した。なお、テストステロン値は市販キットを用いてRIAにより測定し、GnRH抗体価³はトリチウム化ホルモン及びPEG沈殿法を用いてRIAにより測定した。

測定した経時的な血清中テストステロン値を表 2 に示した。

³ 残存するトレーサ標識が 30 %となる血清の希釈倍率として判定。希釈倍率の逆数として表示。

表 2 豚における GnRH・DT 結合物精製経口投与後の平均血清中テストステロン値
n=6 (単位: nM)

群	投与後時間 (日)		
	14	28	42
対照 (無投与)	2.4	3.6	4.1
投与 (常用量)	4.6	4.0	3.2

血清中テストステロンは全例から検出可能で、検討した週齢の動物における標準値の範囲内であった。いずれの時点においても、群間に有意差は認められなかった。

GnRH 抗体価は、すべて検出限界 (20) 未満であった。これは、本製剤の経口投与では免疫応答を刺激しなかったことを示唆している。

また、試験期間中に有害事象は認められなかった。

以上より、本製剤の経口投与においては、性成熟期の肥育豚の免疫系及び内分泌系に影響を与えないと考えられた。

4. 急性毒性試験 (参照 4、9、10)

ラット (SD 系、10 週齢、雌 5 匹: 経口投与、雌雄各 5 匹: 皮下投与) を用いた単回経口及び皮下投与 (いずれも 38 mg/kg 体重の 1 用量) による GnRH・DT 結合物の急性毒性試験を実施した。

結果を表 3 に示した。いずれの投与経路においても死亡は認められなかった。毒性徴候は皮下投与において投与直後に一過性の赤色尿が認められたが、投与 14 日後の剖検及び病理組織学的検査では関連した所見は認められなかった。LD₅₀ は 38 mg/kg 体重以上と考えられた。

表 3 ラットにおける GnRH・DT 結合物の急性毒性

動物	投与経路	投与量	主な毒性徴候	LD ₅₀ (mg/kg 体重)
ラット (SD 系、10 週齢)	経口	38 (mg/kg 体重)	なし	> 38
	皮下		投与直後に赤色尿、 他なし	> 38

38 mg/kg 体重は、急性毒性試験の投与上限量とされる 2,000 mg/kg 体重より低い投与量であるが、製剤として換算すると 190 mL (95 回分) /kg 体重に相当する。したがって、本製剤の用法用量を考慮すると、38 mg/kg 体重の投与により得られた試験結果は本製剤の急性毒性を適切に評価できるものと考えられた。

5. 2 回投与毒性試験 (ラット、経口) (参照 4、7)

ラット (SD 系、6~8 週齢、雌雄各 5 匹/群) に本製剤を 4 週間隔で 2 回経口 (GnRH・DT 結合物として 11.4、272、462 µg/kg 体重) 投与した。なお、

対照群には滅菌水及び溶媒を経口投与した。試験終了時（初回投与 57/58 日後）に剖検を行った。

検査項目として、一般状態、体重、摂餌量、最終投与後の血液学的検査、凝固系検査、血液生化学的検査、ホルモン分析及び尿検査を実施した。

その結果、本試験のいずれの投与群においても試験期間中に本製剤投与に起因すると考えられる毒性影響は認められなかった。

6. ヒトに対する安全性（参照 3、4、11）

上記 1～3 の試験結果から、本製剤の主剤である GnRH・DT 結合物は、経口投与において、GnRH 様作用及び抗体応答を示さないと考えられる。

また、本製剤の主剤 GnRH・DT 結合物を構成する GnRH 類縁体は、合成した 9 個のアミノ酸からなるペプチドであり、GnRH の 1 番目のアミノ酸である 5-oxoPro のみがクロロアセチル基 (ClCH₂CO) に置換され、他の 9 つのアミノ酸配列はヒトや豚の内因性 GnRH と同一であるが、上記 1 の試験結果から GnRH 様作用は低いと考えられる。

さらに、本製剤はペプチド製剤であり、仮に本製剤を投与した豚肉を介してヒトが本製剤を経口摂取することがあったとしても、胃液中で小さなペプチド及びアミノ酸に分解され、その作用は消失すると考えられる。

GnRH・DT 結合物を構成する DT は、グラム陽性菌 *Corynebacterium diphtheriae* 由来のジフテリア毒素（タンパク質）をホルムアルデヒドで非毒性化したものである。DT を含むヒト用ジフテリアワクチンは、3～4 ヶ月の乳児に 1 ヶ月間隔で 2～3 回皮下接種し、通常 1 歳頃に追加接種されるということからも安全性は高いと考えられる。（参照 11）

本製剤に使用されている添加剤等のうち、アジュバントとして使用されているジエチルアミノエチルデキストランはデキストリンのポリカチオン誘導体で、高分子（平均分子量：500,000 以上）のため胃消化管の酵素に消化されず、腸管粘膜細胞に吸収されないことが報告されており、ヒトが 2～3 g を毎日経口摂取しても安全性に問題ないとされている。（参照 3、4）

また、保存剤として使用されているチメロサル及び溶剤は、過去に食品安全委員会でも動物用医薬品の添加剤として評価されている（参照 12）。

以上のことから、本製剤に含まれている添加剤等は、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、ヒトの健康に影響を与えるものとは考えられない。

7. 豚に対する安全性

下記の試験により、本製剤の豚に対する安全性が確認されている。

(1) 豚に対する安全性試験（参照 4、13）

豚（LWD 系、16 週齢、雄 3 頭/群）に本製剤を 4 週間隔で 2 回（16 及び 20 週齢時）皮下投与（0、2（常用量）及び 20 mL/頭（10 倍量））して、本製剤の安全性について検討した。第 2 回投与 4 週後までの観察期間中、経時

的（投与前、初回投与7及び14日後、第2回投与前、第2回投与7、14及び28日後）に採血し、観察期間終了後、剖検及び病理組織学的検査を実施した。また、対照群には生理食塩水20 mL/頭を投与した。

試験期間中、いずれの群にも死亡は認められなかった。

一般状態は、10倍量群で初回及び第2回投与1~3日後に軽度~中等度の元気消失及び軽度の食欲低下が認められた。また、体温の有意な高値又は高値傾向が、10倍量群の初回及び第2回投与において投与1及び2日後に認められた。

投与部位の臨床所見は、常用量群の初回投与2~4日後及び第2回投与後1~3日後に熱感、発赤、腫脹を示す動物が認められた。また、10倍量群では、初回投与1~24日後及び第2回投与後1~20日後に、熱感、発赤、腫脹、硬結を示す動物が認められた。

投与部位の膿瘍の有無の観察においては、両投与群とも膿瘍の形成及び自壊は認められず、初回投与及び第2回投与後に、腫脹あるいは硬結が目視により認められたが、投与21日後までには消失した。

体重及び摂餌量は、いずれの群においても投与の影響は認められなかった。

血液学的検査では、10倍量群で初回及び第2回投与7日後において血小板数の有意な高値及び高値傾向が認められた。

血液生化学的検査では、10倍量群でLDHの有意な高値が初回及び第2回投与とも投与7及び14日後に、ALPの有意な低値が初回及び第2回投与7日後に認められたがいずれも一過性であった。

剖検では、10倍量群において精巣の矮小が1例に及び投与部位皮下組織に淡褐色部が全例に認められた。

臓器重量では、10倍量群において精巣の絶対及び相対重量に低値傾向が認められた。

病理組織学的検査では、下垂体には投与の影響は認められなかったが、精巣については、両投与群ともに間細胞の萎縮が認められ、10倍量群の1頭に精細胞減数に伴う精細管萎縮が認められた。また、投与部位については、10倍量群では、全例で投与部位に結合織増生、石灰化等の所見が認められたが、常用量群においては、異常は認められなかった。

血中抗GnRH抗体価及びテストステロン濃度を測定した結果、血中抗GnRH抗体価は、常用量群では第2回投与14日後には全例で、10倍量群では第2回投与当日（投与前）から上昇し、両投与群とも第2回投与14日後に抗体価のピークが認められた。血中テストステロン濃度は、両投与群とも第2回投与14日後から減少した。

以上より、本試験において、薬理作用と考えられる精巣の変化が認められた以外には、10倍量群では、一般状態、投与部位、血液学的検査及び血液生化学的検査で変化が認められたものの、常用量群では投与部位の一過性の発赤、腫脹等の変化が認められたのみであったことから、常用量の臨床使用における豚における安全性に問題はないと考えられた。

また、投与部位については、常用量群において投与4週後には臨床所見及び病理組織学的検査のいずれにおいても異常は認められなかった。

(2) 豚に対する臨床試験 (参照 4、14)

豚 (LWD 系、約 3~4 週齢、去勢又は無去勢雄、計 288 頭) を用いて、本製剤の臨床試験を表 4 の要領で 3 施設において実施し、一般状態及び投与部位の異常から本製剤の安全性について検討した。なお、対照薬としては、生理食塩水を投与した。

その結果、一般状態及び投与部位に投与に起因すると考えられる異常は認められず、臨床使用上の安全性について問題はないと考えられた。

表 4 豚を用いた臨床試験方法

試験群	治験薬	投与時週齢 (週齢)	投与量 (mL/頭)	投与部位	供試数 (頭)
T01 群：去勢	生理食塩水	16 及び 20	2	頸部皮下	120
T02 群：無去勢	インプロバック				120
参照群：無去勢	生理食塩水				48

III. 食品健康影響評価

本製剤は、一般的なワクチンと同様に主剤の GnRH・DT 結合物を免疫原として免疫学的機序による効果を目的としているものである。EMEA の評価においては、ワクチンと同様に残留基準の設定が必要でないものとして取り扱われており、休薬期間は設定されていない (zero withdrawal period)。(参照 3)

羊、ラット及び豚での経口投与試験から、本製剤の主剤である GnRH・DT 結合物は、経口投与において、GnRH 様作用、抗体応答及びその他の毒性影響も示さないものと考えられる。

本製剤はペプチド製剤であるため、本製剤を経口摂取した場合には胃液中消化の過程で小さなペプチド及びアミノ酸に分解され、その作用は消失するものと考えられる。

常用量を臨床投与経路である皮下に投与した際、投与4週後における投与部位の臨床所見及び病理組織学的検査のいずれにおいても異常は認められなかった。

また、本製剤に含まれているアジュバント等の添加剤については、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、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ものと考えられる。

<別紙：検査値等略称>

略称	名称
ALP	アルカリホスファターゼ
LD ₅₀	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素（活性値）
PEG	ポリエチレングリコール
RIA	放射免疫測定法

<参照>

- 1 ファイザー株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書: インプロバック (未公表)
- 2 ファイザー株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 インプロバック 添付資料: 起源又は発見(開発)の経緯、外国での使用状況等に関する資料 (未公表)
- 3 EMEA, EPARs for authorised medicinal products for veterinary use <http://www.emea.europa.eu/vetdocs/vets/Epar/improvac/improvac.htm>
- 4 ファイザー株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 インプロバック 添付資料: 概要書 (未公表)
- 5 ファイザー株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 インプロバック 添付資料: 毒性に関する資料 資料番号 23 (未公表)
- 6 ファイザー株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 インプロバック 添付資料: 吸収、分布、代謝及び排泄に関する資料、資料番号 30 (未公表)
- 7 ファイザー株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 インプロバック 添付資料: 毒性に関する資料 資料番号 22 (未公表)
- 8 ファイザー株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 インプロバック 添付資料: 毒性に関する資料 資料番号 21 (未公表)
- 9 ファイザー株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 インプロバック 添付資料: 毒性に関する資料 資料番号 19 (未公表)
- 10 ファイザー株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 インプロバック 添付資料: 毒性に関する資料 資料番号 20 (未公表)
- 11 ワクチン・トキシノイド混合製剤 沈降ジフテリア破傷風混合トキシノイド 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 医療用医薬品の添付文書情報 http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/636140AA1025_1_05/
- 12 食品安全委員会. 16 消安第 31 号に係る食品健康影響評価の結果の通知について (平成 16 年 6 月 17 日付け 府食第 668 号の 1 (別添)): 動物用医薬品評価書 豚ボルデテラ感染症精製(アフィニティークロマトグラフィー部分精製)・豚パスツレラ症混合(油性アジュバント加)不活化ワクチン(スワイバック AR コンボ 2) の食品健康影響評価について, 2004 年
- 13 ファイザー株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 インプロバック 添付資料: 安全性に関する資料 資料番号 24 (未公表)
- 14 ファイザー株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 インプロバック 添付資料: 臨床試験に関する資料 資料番号 31 (未公表)