

# 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

## 第 112 回議事録

1. 日時 平成 21 年 6 月 19 日（金） 15:10～15:50

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品（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

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

三森座長、青木専門委員、今井専門委員、小川専門委員、下位専門委員

津田専門委員、寺岡専門委員、頭金専門委員、中村専門委員、能美専門委員

(食品安全委員会委員)

見上委員長、小泉委員、長尾委員、廣瀬委員

(事務局)

大谷事務局次長、北條評価課長、猿田評価調整課長

関谷課長補佐、田中評価専門官、福永評価専門官、井上係長

5. 配布資料

資料 1 (案) 動物用医薬品 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）

参考資料

6. 議事内容

○三森座長 ただいまから、第 112 回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

本日は、井上専門委員、今田専門委員、江馬専門委員、寺本専門委員、戸塚専門委員、山崎専門委員、吉田専門委員が御欠席でございます、10名の専門委員が御出席です。

それでは、議題に入りたいと思います。

本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元に「第112回動物用医薬品専門調査会議事次第」が配付されておりますので、御覧いただきたいと思います。

議題に入ります前に、事務局より、議事、資料などの確認をお願いいたします。

○事務局 本日の議事ですが「動物用医薬品（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」と「その他」となっております。

資料は、まず議事次第がございまして、配付資料一覧、専門委員名簿、座席表とあります。

資料1が「(案)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）」になっております。

それから、参考資料の束が1つございます。

配付資料は以上でございます。不足等ございますか。

○三森座長 それでは、議題に入らせていただきます。「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」です。

まず、事務局から説明をお願いいたします。

○事務局 それでは、資料1の評価書（案）をお開きいただければと思います。

2ページに＜審議の経緯＞を書いております。

今年の4月24日付けで農水省から製造販売承認に係る食品健康影響評価、厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価の依頼がそれぞれ来ており、本日、当専門調査会で御議論いただくことになったということです。

4ページは「I. 評価対象動物用医薬品の概要」を書いております。

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）結合物溶液ということでございます。

効能・効果は、免疫学的去勢効果とされています。

用法・用量は、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2mL投与するというので、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が規定されています。

また、本剤につきましては、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になっておりまして、脚注に書いてありますが、と畜場出荷前4週間は使用しないということになってお

ります。

添加剤等に関しましては、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。保存剤としてはチメロサルが使われております。溶剤が適量含まれております。

22 行目から、開発の経緯及び使用状況等がございます。

無去勢の雄豚は、去勢した雄豚や雌豚と比べまして、発育が早く、飼料効率が優れ、赤肉面積が多いということが報告されていますが、一方で性成熟に伴い雄行動という激しい行動が増加し、雄の臭いであるアンドロステノン、スカトールという成分が残るということで、商品価値が低下するということも知られています。そのため、肥育用雄豚は通常去勢後に肥育をされるということ、雄豚が本来持っている生産性に対する高い能力を発揮できていないという実情があるということになります。

本剤の主剤は、DT をキャリアータンパクとして GnRH と結合させた GnRH・DT 結合物ということになります。この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って、その結合物が免疫原として GnRH に対する特異抗体を体内で産生させ、その GnRH に対する特異抗体が体内で GnRH を特異的に中和することで去勢効果を得るという、一般のワクチンのな、免疫学的な機序による去勢薬というものでございます。

本製剤の主剤である GnRH・DT 結合物を構成する GnRH 類縁体は、天然型の内因性の GnRH そのものではなくて、10 個のアミノ酸のうち 1 番目のアミノ酸をクロロアセチル基に置換したものであります。

本製剤は、無去勢雄豚の外科的去勢の代替ということで、生産性改善、雄臭の低減、外科的去勢に対する動物福祉、動物愛護という観点から開発をされたとされています。

本製剤については、1998 年にオーストラリア、ニュージーランドでワクチンとして承認をされております。また、ブラジル、メキシコで承認されておまして、つい最近ですが、2009 年 5 月には EU においても承認されております。

「II. 安全性に係る知見の概要」でございます。

まず、GnRH 様作用を確認した試験がございます。羊を用いまして、静脈内投与を行っております。

結果としては、17 行目の表 1 にあります。

投与物質として、生理食塩水を対照群に投与したものを。

天然型内因性の GnRH を投与したものを。

本剤の結合物の基となる GnRH 類縁体を投与したものを。

本剤の主剤の結合物を投与したものの 4 群になります。

結果としましては、生理食塩水では勿論反応がありません。LH 反応、黄体形成ホルモンの濃度の上昇をはかっております。

天然型に関しましては、ここに記載のとおり、平均ですと 11.63 ということになります。

GnRH 類縁体ですと 1.18 ということで、かなり低い反応です。GnRH 様作用が低いということです。

表の右のカラムの平均値でいきますと、天然型は 11.63、類縁体が 1.18 ということですが、投与量が 50 分の 1 ということになりますので、下の脚注にありますように、GnRH の類縁体の方の相対力価は、天然型に比べますと 0.2 %程度ということが示されております。

また、主剤の GnRH・DT 結合物の形になりますと、反応なしということになっております。

したがって、この試験結果から、GnRH 類縁体には低レベルの GnRH 様作用が認められたものの、結合物に関しては GnRH 様作用は認められないと考えられたとされています。

続いて、ラットを用いまして、血清中の GnRH・DT 結合物を測定した試験がございます。これは 2 回経口投与（GnRH・DT 結合物として 462  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重）あるいは皮下投与しております。経時的に採血をしまして、結合物の血清中の濃度を測っている試験でございます。この試験では、経口投与群の 1 例で検出限界以上、定量限界未満ということで、痕跡程度というか、検出限界以上ではあるが、わずかな量が検出されております。

そのほかでは、いずれの時点でも検出限界未満ということで、動物に経口あるいは皮下で投与した場合に、結合物はほとんど検出されないということになっておりまして、血中にはほとんど移行しないだろうという予測となっております。

6 ページの 15 行目から、先ほど御説明したラットの血清中濃度の試験で得られた血液について、血清中の抗 GnRH 抗体の濃度を測定した試験がございます。

こちらに関しましては、本剤の臨床投与経路であります皮下投与群におきましては、抗体が検出されたということですが、経口投与群に関しましては、雄 1 例でわずかに検出限界以上であるが、定量限界未満ということで、レプリケートでは検出限界未満であったということで、この検体以外にはいずれも検出されていないという結果が示されております。

このことから、本製剤の投与直後にヒトが例えば万が一投与部位を摂取したと仮定した場合に予想される結合物としての最大ヒト暴露量を計算しますと、6.6  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重（0.4 mg/ヒト）の 70 倍の用量である 462  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重を経口投与した場合においても、ラットの試験においては有意な抗体応答は生じていないと考察されております。

続いて、豚の経口投与試験が行われております。

こちらは血清中テストステロンと GnRH 抗体価を測定しております。

7 ページに移ります。

こちらの血清中のテストステロンの濃度は、対照群と投与群で群間に有意差は認められなかったとされています。

また、GnRH 抗体価は、すべて検出限界未満ということで、経口投与においては免疫応答を刺激しなかったということを示唆しているという考察がされております。

ここで一旦切りたいと思います。

以上です。

○三森座長 ただいま事務局から御説明がありましたように、本製剤は性腺刺激ホルモン放出ホルモンの類縁体とジフテリアトキソイドを結合させた結合物であって、豚用の免疫学的な去勢剤だということです。

機序は一般のワクチンと同様で、免疫学的なものであるということです。

この結合物を経口投与した場合は、GnRH 様作用はなくて、抗体反応も起こさないということであり、結合物を構成する性腺刺激ホルモン放出ホルモン自体も GnRH 様作用は弱いという結果でございます。

ここまでで、何か質問、コメントなどがありましたら、お願いいたします。

津田専門委員、どうぞ。

○津田専門委員 6 ページの 11～13 行目の文章は削除したらいかがでしょうか。

○三森座長 「以上より」というところでしょうか。

○津田専門委員 そうです。

○三森座長 その根拠は何ですか。

○津田専門委員 これは皮下投与を 27.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重で実施していますね。測定の検出限界は 0.0331  $\mu\text{g}/\text{mL}$  ですね。もし均一に分布しているとしたら、そのまま分布しても 0.0275  $\mu\text{g}/\text{mL}$  ですね。だから測れないもので測っている。

したがって、移行しないという結論にはなかなかかなり難いだろうと思うので、結果のみにとどめる。

○三森座長 そうすると、11～13 行目の「移行しないと予測された」というところの文章は削除ということですね。

事務局、よろしいですか。

○事務局 それはもう検出限界がこの程度だと、もともと測れないものだということになるわけですね。

○三森座長 そこまでということで止めておくということですね。

○事務局 わかりました。11行目から以降を削除ということですね。

○三森座長 はい。ほかはございますか。なければ、事務局から引き続き、説明をお願いいたします。

○事務局 7ページの15行目の「4. 急性毒性試験」です。通常の急性毒性試験というような形ではないのですが、単回経口あるいは皮下投与で38 mg/kg 体重を投与しております。結果は表3に書かれておりますが、経口では毒性徴候はなし。皮下では投与直後に赤色尿のほかにはなしということです。

この投与量について26行目から記載されておりますが、急性毒性試験の上限量は通常、2,000 mg/kg 体重ということで、それよりもかなり低い投与量ですが、製剤としては90 mL分に相当するということで、体重60 kgのヒトが摂取したと仮定した場合には、製剤として11,400 mLに相当するということで、急性毒性については評価できる投与量であると考えられたとしております。

7ページの31行目、2回投与毒性試験。ラットの経口投与です。これは4週間隔で2回経口投与をしております。結合物としては、ここに書かれている3種類の用量で行われておりまして、こちらについてはホルモン分析等も実施しておりますが、本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とされています。

8ページの9行目「6. ヒトに対する安全性」ということで、上記(1)～(3)の試験結果は動物の試験ですが、主剤である結合物は経口投与において、ここも先ほど津田先生の御指摘がありましたので、血液への移行はほとんど認められずということとは言えないということですので、ここは同様に削除させていただければと思います。GnRH様作用及び抗体応答は示さないと考えられるとしております。

本製剤の主剤の結合物を構成する類縁体については、先ほど御説明いたしましたように、内因性、天然型のものの一つのアミノ酸を置換したものであるということですが、GnRH様作用は低いと考えられるとしております。更に本製剤はペプチド製剤ということで、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想定されたとしても、胃液中で小さなペプチド及びアミノ酸に分解されるので、作用は消失すると考えられると考察しています。

GnRH・DT結合物を構成するジフテリアトキソイドにつきましては、*Corynebacterium diphtheriae*由来の毒素ということですが、ホルムアルデヒドで非毒性化されているということで、ヒト用のジフテリアワクチン等でも使用されているものということを書いております。

また、添加剤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につきましては、デキストリンのポリカチオン誘導體ということで、高分子のため胃消化管の酵素に消化されない、吸収されないことが報告されているということです。ヒトが2～3 gを毎日経口

摂取しても安全性に問題はないとされているということが書かれております。

チメロサルに関しましては、当委員会で過去に添加剤として評価をされているものでございます。

以上のことから、本製剤に含まれている添加剤等は、ヒトの健康に影響を与えるものとは考えられないという結論を書いております。

「7. 豚に対する安全性」で試験が行われておりまして、8 ページの下から、これは臨床適用経路であります皮下投与で豚の安全性を見ている試験でございます。

これに関しましては、9 ページの 7 行目に一般状態として、元気消失、食欲低下、有意な体温の高値が見られております。投与部位に関しましては、熱感、発赤、腫脹が 11 行目に書いております。10 倍量群では、それに加えて硬結も見られたとされております。

投与部位の膿瘍の有無の観察については、膿瘍の形成あるいは自壊は認められずということですが、ただ、腫脹あるいは硬結が目視で認められたが、投与 21 日後までには消失したとされております。

血液学的検査では、血小板の有意な高値、あるいは高値傾向が認められています。

血液生化学的検査におきまして、LDH の高値あるいは ALP の有意な低下等が認められたということが書いてあります。

剖検では精巣の矮小、あるいは投与部位皮下組織において淡褐色部が全例に認められたとしております。

臓器重量は 10 倍量群において、精巣の絶対あるいは相対重量に低値傾向というものが認められています。

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間細胞の減数による間質細胞の萎縮が認められております。また、10 倍量群では精細胞数の減数による精細管の萎縮も認められたということが書かれております。

投与部位には 10 倍量群では結合織の増生、石灰化等の所見が見られております。常用量群では異常はなかったとされております。

血中の抗 GnRH 抗体価ですが、こちらは常用量群では第 2 回投与 14 日後、10 倍量群では第 2 回投与当日、2 回目の投与前から上昇しているということが認められました。

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ておりますが、10 倍量群では一般状態、投与部位、血液学的検査、その他で変化が認められたということですが、常用量群では投与部位に一過性の発赤等の変化のみということで、常用量の臨床使用における豚における安全性は問題ないと考えられたとしております。

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、異常はなかったという結果になっています。

豚に対する臨床試験ということで、こちらにも臨床投与経路で投与されておりますが、これにおいては安全性に関しましては、特段の異常は認められなかったという結論になっています。

以上の試験結果をまとめて、食品健康影響評価の案をまとめさせていただいております。

まず、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ということで、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ということで、これは参考資料を見ていただければと思います。

参考資料の一番下にあるページ数の 20 ページを御覧いただければと思います。19 ページから「RESIDUE ASSESSMENT」ということで続いておりますが、20 ページの一番上に CVMP がどう考えるというところで、このアンチゲンとアジュバントから考えて、MRL は必要でない「no MRLs were required.」ということが書かれています。

その次の 3 段落目、It was concluded というところがあります。こちらで最終的には「Food Safety Assessment of the Composition」の 1 つ前に、「A zero withdrawal period was therefore proposed and accepted by the CVMP.」という記載がありまして、評価書の本文に引用させていただいているところの基となったのは、この参考資料でございます。これがまず EMEA での取扱いでございます。

10 ページに戻っていただきまして、22 行目からです。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結合物は、ここも先ほどの津田先生の御指摘に基づきまして、「血液への移行はほとんど認められず」は削除するということでさせていただければと思いますが、GnRH 様作用あるいは抗体応答及びその他の毒性影響も示さないと考えられる。本製剤はペプチド製剤のため、この製剤を経口摂取した場合には、胃液中で小さなペプチド及びアミノ酸に分解されて、その作用は消失するものと考えられるとしています。

アジュバント等の添加剤につきましては、その使用状況、投与量等を考慮しますと、健康影響は無視できると考えられるとしています。

臨床投与経路である皮下投与における投与部位については、豚の安全性試験において、常用量群の投与部位では、投与 4 週後には臨床所見及び病理組織学的検査においても異常はなかったという結論が出ています。

これらのことから、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については無視できるものと考えられるという案にさせていただいております。



以上です。

○三森座長 ありがとうございます。急性毒性試験から、最後の食品健康影響評価まで説明をいただきましたが、本製剤を経口投与したとしても、この GnRH 様作用はないということですね。抗体反応も起こさないと考えられるということです。本製剤はペプチド製剤であって、仮にそれが含まれている豚肉を経口摂取したことによっても、胃液の中で小さなペプチドあるいはアミノ酸に分解されて、作用は消失してしまうということです。ジフテリアトキソイドもホルムアルデヒドで非毒化してあるということでありまして、安全性には問題がないということでございます。

今までのところにつきまして、コメントがありましたら、お願いしたいと思います。どうぞ。

○中村専門委員 文言的な話です。8 ページの 21～23 行くらいのところですがけれども、「ジフテリア毒素から産生されるタンパク質で」は、毒素から産生されるタンパク質ではなくて、ジフテリア毒素がタンパク質なのです。普通には私たちは昔から教科書レベルでジフテリア毒素を無毒化したものがトキソイドという話で聞いています。

ここの文章から行くと、DT は *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化したものである。昔は無毒化と言っていたのですが。

次に「ヒト用ジフテリアワクチンとして」、ここは自信がないのですが、このジフテリア毒素の DT を用いたヒト用ジフテリアワクチン。ヒト用ジフテリアワクチンそのものがこの DT を用いたというような話も入れておいた方がいいのかなと思うのですが、いかがでしょうか。

○三森座長 21～23 行目は、中村先生としてはこの文章を変えて「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化したものである」ということでよろしいですね。そういう文章にした方がわかりやすいということですが、ここは理解いたしました。

その後のヒト用のところですが、これをどのようにされたらということでしょうか。

○中村専門委員 結局ジフテリアワクチンは、このトキソイドを利用したものだと思うので、そのように言った方が。小さい子どもにもこの DT を昔から使っているということで、安全性が高いようなにおいがさせられるのではないかと思います。

○三森座長 具体的に文章をつくっていただければ。

○中村専門委員 ヒト用のワクチンなので、テリトリーではないので。

○事務局 それでは、このヒト用ジフテリアワクチンが DT を含んでいることがわかるように書き直した方がいいという御指摘でしょうか。

○中村専門委員 そう思います。

○事務局 では、事務局で修文をして、また御確認いただくようにします。

○三森座長 そのほかございますか。

どうぞ。

○津田専門委員 私は全くの素人で、少し教えてほしいのですが、9ページの29行目の両投与群ともに間細胞の減数による間質細胞の萎縮というのは。

○三森座長 おかしいです。

○津田専門委員 おかしいですね。ライディヒ細胞でしょう。しかも、それが減っているからというだけですね。少し直してください。

○三森座長 どうでしょうか。これはライディヒ細胞、間質細胞ですか。今井先生、どちらですか。

これは、性腺刺激ホルモンがライディヒ細胞に刺激しますが、シャットアウトされていますので、ライディヒ細胞は萎縮してしまうということですね。したがって、減数ではなくて萎縮なのです。

○今井専門委員 間細胞の萎縮による間質の、済みません、少し考え直します。

○三森座長 要するに間細胞が萎縮したということだけでよろしいのではないですか。減数は入れなくてもいいと思います。

そこは、事務局、両投与群ともに間細胞の萎縮が認められということで、この間細胞の減数によるというのは削除した方がいいかと思います。

津田先生、ありがとうございました。

ほかにもございますか。どうぞ。

○今井専門委員 津田先生に教えていただきたいのですが、先ほど6ページで御指摘のあった、検出限界を下回るという点なのですが、確かに皮下につきましては、均等分布したとすると下回るのですが、経口投与の場合は投与量が462 µg/kg 体重ということで、ひょっとして経口まで消す必要はなくて、先ほどの結論にありましたが、事務局の方で経口投与において血液への移行はほとんど認められずというところは、消さなくてもいいような気がします。

○津田専門委員 その件に関しては、とりあえず11~13行目を削る、たとえ皮下投与しても移行しないように書いてありますので、まず削る。

もう一つは、さきほどの件ですが、経口投与したときにも、わずかには認められている。しかもその量は、経口投与量が体内に均一に分布した場合の濃度、0.462 µg/mLの10分の1ですね。こういうことは結構あることです。もし入ったときに、少しだから良いと言うことで担保しようとするれば、低くても抗原抗体反応は残るかもしれないという議論が残ります。そこにあえて触れずに、今、関谷さんが言ったように、そこだけにしておいて、抗体が見られないのだからいいの

ではないかという方が話としてはいいかと思って黙っていました。

○今井専門委員 わかりました。ありがとうございます。

○三森座長 そのほか、ございますか。よろしいですか。

なければ、本製剤に関わる評価をまとめたいと思います。報告書の文言に修正が一部ございますが、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関わる食品健康影響評価については、本専門調査会において審議を行った結果、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ものと考えられるということで、資料をもとにいたしまして報告書を取りまとめたいと思います。事務局は、作業をよろしくお願いいたします。

○事務局 本日、御意見をいただいた内容につきまして、座長の御指示をいただきながら内容を修正しまして、また先生方に御確認いただきたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

本案につきましては、委員会に報告後、意見・情報の募集の手続をいたします。意見・情報の募集で寄せられた意見への対応につきましては、事務局で内容を取りまとめさせていただき、必要に応じてまた改めて調査会にお諮りしたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

○三森座長 そのほかございませんか。事務局の方から何かありましたら、お願いいたします。

○事務局 特にございませんが、次回の調査会ですが、先日御連絡いたしましたように、7月29日水曜日の午後に予定しておりますので、また詳細を改めて御連絡いたしますので、よろしく申し上げます。

○三森座長 次回の調査会が7月29日水曜日の午後ということでございますので、よろしくお願いいたします。

これで本日の議事はすべて終了いたしました。専門委員の先生方、全般を通じまして何かありましたらお願いしたいと思います。よろしいですか。

それでは、以上をもちまして閉会といたします。ありがとうございました。