

動物用医薬品専門調査会における審議結果について

1. 審議結果

農林水産大臣から食品安全委員会に意見を求められたグレプトフェロン及びトルトラズリルを有効成分とする豚の注射剤（バイコックス アイアン注射液）に係る食品健康影響評価（令和2年2月25日付け元消安第5240号）については、令和2年6月24日に開催された第231回動物用医薬品専門調査会において審議され、審議結果（案）がとりまとめられた。

2. グレプトフェロン及びトルトラズリルを有効成分とする豚の注射剤（バイコックス アイアン注射液）に係る食品健康影響評価についての意見・情報の募集について

上記品目に関する「審議結果（案）」を食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。

1) 募集期間

令和2年9月1日（火）開催の食品安全委員会（第788回会合）の翌日の令和2年9月2日（水）から令和2年10月1日（木）までの30日間。

2) 受付体制

電子メールフォーム（ホームページ上）、ファックス及び郵送

3) 意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等を取りまとめ、動物用医薬品専門調査会の座長の指示のもと、必要に応じて専門調査会を開催し、審議結果を取りまとめ、食品安全委員会に報告する。

(案)

動物用医薬品評価書

グレプトフェロン及びトルトラズリルを
有効成分とする豚の注射剤
(バイコックス アイアン注射液)

2020年9月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

目 次

	頁
○ 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
I. 評価対象動物用医薬品の概要	4
1. 主剤.....	4
2. 効能・効果	4
3. 用法・用量	4
4. 添加剤等	4
5. 開発の経緯及び使用状況	4
II. 安全性に係る知見の概要	6
1. ヒトに対する安全性.....	6
(1) 主剤	6
(2) 添加剤等	7
2. 薬物動態試験及び残留試験.....	7
(1) 薬物動態試験（ラット）	7
(2) 薬物動態試験（豚）	8
(3) 残留試験（豚）	8
3. 豚に対する安全性	9
(1) 安全性試験	9
(2) 臨床試験	11
4. 非対象動物に対する安全性.....	12
(1) 急性毒性試験（ラット）	12
(2) 急性毒性試験（マウス）	12
III. 食品健康影響評価.....	14
＜別紙：検査値等略称＞	15
＜参照＞	16
＜別添＞動物用医薬品評価書 トルトラズリル（第3版）	

＜審議の経緯＞

2020 年 2 月 25 日 農林水産大臣から製造販売の承認に係る食品健康影響評価について要請（元消安第 5240 号）、関係資料の接受
2020 年 3 月 3 日 第 775 回食品安全委員会（要請事項説明）
2020 年 6 月 24 日 第 231 回動物用医薬品専門調査会
2020 年 9 月 1 日 第 788 回食品安全委員会（報告）

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2018 年 7 月 1 日から）

佐藤 洋（委員長*）
山本 茂貴（委員長代理*）
川西 徹
吉田 緑
香西みどり
堀口 逸子
吉田 充

*：2018 年 7 月 2 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＞

（2020 年 4 月 1 日から）

青山 博昭（座長）	島田 章則	寺岡 宏樹
小川久美子（座長代理）	島田 美樹	中西 剛
青木 博史	下地 善弘	能美 健彦
石川さと子	須永 藤子	宮田 昌明
石塚真由美	辻 尚利	山本 昌美

要 約

グレプトフェロン溶液（鉄を含有）及びトルトラズリルを有効成分とする子豚の配合注射剤（バイコックス アイアン注射液）の製造販売の承認に係る食品健康影響評価について、動物用医薬品製造販売承認申請書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

製剤の主剤であるグレプトフェロン溶液及びトルトラズリルは、それぞれ動物用医薬品として国内外で使用されている。

グレプトフェロンは、 β -オキシ水酸化鉄とデキストラングルコヘプトン酸の高分子複合体であり、生体内で鉄が放出・吸収されることから、鉄として評価することが適切と考えた。生体における必須微量元素である鉄は、ポジティブリスト制度における対象外物質であり、EUにおいても残留基準の設定は不要とされている。JECFA は PMTDI を 0.8 mg/kg 体重/日と設定しており、食品安全委員会により、成人について鉄の摂取量の上限値は 0.66 mg/kg 体重/日と判断されている。

トルトラズリルについては、食品安全委員会により ADI として 0.01 mg/kg 体重/日が設定されている。

本製剤に使用されている添加剤については、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合のヒトへの健康影響は無視できる程度と考えた。

本製剤の子豚における単回筋肉内投与による薬物動態試験では、トルトラズリルの緩徐な吸収と、トルトラズリル並びに主要代謝物であるトルトラズリルスルホキシド（T スルホキシド）及びトルトラズリルスルホン（T スルホン）の血漿中における長時間の滞留が示された。また、本製剤の子豚における単回筋肉内投与による残留試験では、トルトラズリルは投与 42 日後以降、T スルホキシドは、投与 28 日後以降（肝臓及び腎臓は投与 42 日後以降）、全ての部位で検出限界未満あるいは定量限界未満となった。一方、T スルホンは比較的高い組織中濃度を示したが、投与 56 日後では肝臓及び腎臓以外は定量限界未満となり、投与 75 日後では全ての部位で検出限界未満となった。

本製剤の子豚における安全性試験では、推奨用量の 5 倍量の単回筋肉内投与における忍容性が確認され、本製剤の用法用量（生涯 1 回のみの単回投与）における安全性が示された。臨床試験では本製剤投与に起因すると考えられる有害事象の発現は認められなかった。

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程度と考えた。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 主剤

主剤は、グレプトフェロン溶液及びトルトラズリルである。本製剤 100 mL (130 g) 中にグレプトフェロン溶液（鉄 18.2 g を含有）が 119.21 g 及びトルトラズリルが 3.64 g 含まれている。（参照1）

2. 効能・効果

効能・効果は、子豚の *Isospora suis* によるコクシジウム病の発症防止及び鉄欠乏性貧血の予防である。（参照 1）

3. 用法・用量

用法・用量は、1～3 日齢の子豚に体重 1 kg 当たり製剤として 0.55 mL（トルトラズリル：20 mg、鉄：100 mg）を頸部筋肉内に単回投与する。（参照 1）

4. 添加剤等

本製剤には、緩衝剤、保存剤、界面活性剤及び溶剤が含まれている¹。（参照 1）

5. 開発の経緯及び使用状況

本製剤は、グレプトフェロン溶液（鉄を含有）及びトルトラズリルの配合注射剤である。

グレプトフェロン溶液は、デキストラン水溶液に塩酸、シアン化ナトリウム塩化鉄（Ⅲ）水溶液、炭酸ナトリウム水溶液及びフェノール水溶液を加えて製造した水溶液である。グレプトフェロンは、デキストラン鉄（鉄とデキストランの錯体）の一種であり、鉄を含有し、必須微量元素である鉄の供給により、鉄欠乏及びそれに伴う貧血を予防する。国内外ともに、以前から子豚の鉄欠乏性貧血の予防を目的としたデキストラン鉄の経口又は筋肉内投与が行われており、日本では、グレプトフェロンを有効成分とする注射剤（グレプトシル）が 1985 年に承認され、1992 年 12 月に再審査期間が終了している。（参照2）

トルトラズリルは、コクシジウムに対する優れた殺滅的效果により、コクシジウム病の発症防止等を効能・効果とする動物用医薬品である。海外では、トルトラズリルを有効成分とする牛及び豚用経口懸濁液剤並びに鶏用飲水添加剤が、EU、中南米、アジア等の諸外国で承認されている。日本では、牛及び豚用経口懸濁液剤（牛用バイコックス及び豚用バイコックス）が 2008 年 9 月に承認され、2014 年 12 月に再審査期間が終了している。（参照 2、3）

豚のコクシジウム病及び鉄欠乏性貧血はいずれも生後 1 週齢前後から発症するため、生後 3 日齢以内に既存の抗コクシジウム剤及び鉄剤の各単剤が投与されることが多い。複数回投与とそれに伴う保定による子豚へのストレスの軽減を目的として、抗コクシジウム剤及び鉄剤を 1 つの製剤に配合した本製剤の開発が行われた。なお、本製剤（トルトラズリル／鉄配合注射液）は、2019 年 5 月にバイエル社（Bayer Animal Health GmbH）が EU において承認を取得している。（参照 2、4）

今般、バイエル薬品株式会社から本製剤の製造販売承認申請がなされたことに伴

¹ 本製剤の添加剤については、「食品安全委員会の公開について」（平成 15 年 7 月 1 日付け食品安全委員会決定）に基づき、「企業の知的財産等が開示され、特定の者に不当な利益若しくは不利益をもたらすおそれがある」ことから、本評価書には具体的な物質名及びその分量を記載していない。

い、農林水産大臣から本製剤を承認することについて食品健康影響評価が要請された。

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、動物用医薬品製造販売承認申請書、清涼飲料水評価書「鉄」等を基に、グレプトフェロン溶液及びトルトラズリルを有効成分とする子豚の配合注射剤（バイコックス アイアン注射液）の毒性に関する主な知見を整理した。

検査値等略称を別紙に示した。

1. ヒトに対する安全性

（1）主剤

① グレプトフェロン溶液

グレプトフェロン溶液は、デキストラン水溶液に塩酸を加えて加水分解し、シアン化ナトリウムを加えて生成したデキストランヘプトン酸に、塩化鉄（Ⅲ）水溶液及び炭酸ナトリウム水溶液を加えて錯体を形成させ、これにフェノール水溶液を加えたものである。グレプトフェロンは、 β -オキシ水酸化鉄とデキストラングルコヘプトン酸の高分子複合体であり、筋肉内投与後、複合体から鉄（ Fe^{3+} ）が放出され、生体に吸収される。また、鉄を放出した後の複合体は、デキストランとして代謝されるか排泄される。よって、畜産物を介したヒトへの健康影響について検討する場合は、鉄として評価することが適切と考えた。（参照 2、4、5、6）

鉄は生体にとって必須微量元素であり、日本においてはポジティブリスト制度における対象外物質²となっている。EU においては、2003 年に残留基準の設定は不要とされており、JECFA においては、1983 年に鉄の栄養学的必要性は証明されているが、最大耐量レベルには不確実性があるとして、PMTDI を 0.8 mg/kg 体重/日と設定している。

また、日本においては、2017 年に清涼飲料水評価書「鉄」において、「本ワーキンググループとしては、ヒト介入研究の LOAEL70 mg/人/日 (0.99 mg/kg 体重/日)

（鉄として）の根拠所見である胃腸への影響は頻度が低いこと、また、鉄が生物学的に必須な栄養成分であることに留意し、0.99 mg/kg 体重/日を 1.5 で除した 0.66 mg/kg 体重/日（鉄として）を成人についての鉄の摂取量に関する上限値と判断した。」と評価されている。

食品安全委員会では、これまで鉄が動物用医薬品として使用された場合の畜産物を介したヒトの食品健康影響については評価していないが、本製剤は、生後間もない子豚に頻発する鉄欠乏性貧血の予防を目的に、鉄として 100 mg/kg 体重を 1～3 日齢の子豚に単回投与するものである。一方、清涼飲料水評価書「鉄」においては、鉄剤を経口摂取させたヒト介入研究での胃腸への影響から LOAEL70 mg/人/日としており、2003 年の WHO 報告書においては、鉄は植物や動物に含まれる自然の構成物であり、例えば、肝臓、腎臓及び緑黄色野菜には 20～150 mg/kg 含まれるとの記載があること等から、本製剤に含まれる鉄については、動物用医薬品として通常使用される限りにおいて、食品に残留すること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考えた。（参照 7、8、9、10、11）

② トルトラズリル

トルトラズリルは、トリアジン誘導体であり、国内外ともにコクシジウム病の発症予防等を目的とした動物用医薬品として使用されている。ヒトの医薬品としては使用されていない。

² 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厚生労働省が指定する物質

日本では2007年に食品安全委員会によりADIとして0.01 mg/kg 体重/日が設定されており、2008年の牛用バイコックス及び豚用バイコックスの製造販売承認申請に伴うトルトラズリルの残留基準の設定に係る食品健康影響評価においてもADIは変更されていない。さらに、2016年に牛用バイコックス及び豚用バイコックスの再審査に伴う食品健康影響評価がなされたが、動物用医薬品評価書「トルトラズリル（第2版）」における変更はない。（参照3、4、12、13）

（2）添加剤等

本製剤に使用されている添加剤のうち、緩衝剤及び溶剤の成分は、食品として摂取される成分であり、動物用ワクチンの添加剤として過去に食品安全委員会で評価されている。保存剤の成分は、EUにおいてMRL設定不要とされており、動物用ワクチンの添加剤として過去に食品安全委員会で評価されている。界面活性剤の2成分は医薬品添加物や食品添加物として広く使用されており、過去に食品安全委員会でも評価され、その際に設定されたグループADIを大きく下回る。（参照14、15、16）

以上から、本製剤に使用されている添加剤は、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合のヒトへの健康影響は無視できる程度と考えた。

2. 薬物動態試験及び残留試験

（1）薬物動態試験（ラット）

ラット（Wistar系、雄3又は4匹/群）に、トルトラズリル経口懸濁液5 mL/kg 体重を単回経口投与、又はトルトラズリル注射液若しくはトルトラズリル／鉄配合注射液各0.55 mL/kg 体重を単回皮下投与し、薬物動態試験が実施された。投与直前及び投与5分後から144時間後又は168時間後までの13時点で採取した血液について、トルトラズリル並びに主要代謝物であるトルトラズリルスルホキシド（Tスルホキシド）及びトルトラズリルスルホン（Tスルホン）の血漿中濃度を測定³し、薬物動態パラメータが算出された。

試験の設定を表1に、結果を表2に示した。

ラットでは、経口投与と比較して皮下投与でのトルトラズリルの吸収及び消失は緩徐であり、トルトラズリルに加え、主要代謝物であるTスルホキシド及びTスルホンの血漿中濃度も長時間にわたって維持されることが示された。（参照17、18）

表1 試験の設定

トルトラズリル製剤 投与群	投与 経路	投与容量 (mL/kg 体重)	投与量 (mg/kg 体重)		供試匹数 (匹) 雄
			トルトラズ リル	グレプト フェロン	
トルトラズリル経口懸濁液	経口	5	10.0	—	4
トルトラズリル注射液	皮下	0.55	10.0	—	3
トルトラズリル／鉄配合注射液	皮下	0.55	10.0	10.0	4

³ 測定法の詳細不明

表 2 ラットにおけるトルトラズリル製剤の単回経口投与又は単回皮下投与後の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ ^a	単位	測定対象物質								
		トルトラズリル			T スルホキシド			T スルホン		
		経口懸濁液	注射液	鉄配合注射液	経口懸濁液	注射液	鉄配合注射液	経口懸濁液	注射液	鉄配合注射液
AUC	mg・h/L	294	294	474	180	130	221	359	152	492
AUC _{0-24h}	mg・h/L	129	29	34	62	13	14	34	7.9	6.9
AUC _{0-144h}	mg・h/L	289	141	228	177	85	133	330	100	155
C _{max}	mg/L	7.6	1.6	2.5	4.6	1.0	1.6	4.2	1.0	1.5
T _{max}	h	24	24	30	24	24	30	48	48	48
T _{1/2}	h	17	147	137	17	84	99	29	76	208

a：各群 3 又は 4 匹の平均値

(2) 薬物動態試験 (豚)

子豚 (交雑種 (ジャーマンランドレース)、2 日齢、雄 6 頭及び雌 7 頭) に、バイコックス アイアン注射液 (トルトラズリル/鉄配合注射液) 0.55 mL/kg 体重を単回筋肉内投与 (トルトラズリルとして 20.0 mg/kg 体重及び鉄として 100 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。投与直前及び投与 6 時間後から 85 日後までの 22 時点で採取した血液について、トルトラズリル並びに主要代謝物である T スルホキシド及び T スルホンの血漿中濃度を測定し、薬物動態パラメータが算出された (定量限界：2 µg/L)。

結果を表 3 に示した。

本試験条件下において、トルトラズリルは投与 113 時間後で C_{max} 4.170 mg/L を示し、AUC_{last} は 1,040 mg・h/L であった。主要代謝物である T スルホキシドは投与 154 時間後で C_{max} 3.460 mg/L を示し、AUC_{last} は 796 mg・h/L であった。一方、T スルホンは、投与 373 時間後で C_{max} 6.230 mg/L を示し、AUC_{last} は 3,870 mg・h/L であった。いずれの測定対象物質も C_{max} に達した後、漸減し、トルトラズリル、T スルホキシド及び T スルホンの T_{last} はそれぞれ 1,000 時間、864 時間及び 2,040 時間であった。(参照17、18)

表 3 豚におけるバイコックス アイアン注射液の単回筋肉内投与後の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	単位	測定対象物質		
		トルトラズリル	T スルホキシド	T スルホン
		幾何平均	幾何平均	幾何平均
AUC _{last}	mg・h/L	1,040	796	3,870
C _{max}	mg/L	4.170	3.460	6.230
T _{last}	h	1,000	864	2,040
T _{max}	h	113	154	373

(3) 残留試験 (豚)

子豚 (交雑種 (LW)、3 日齢、雄 7 頭及び雌 9 頭) に、バイコックス アイアン注射液 (トルトラズリル/鉄配合注射液) 0.55 mL/kg 体重を単回筋肉内投与 (トルトラズリルとして 20.0 mg/kg 体重及び鉄として 100 mg/kg 体重) し、残留試験が

実施された。投与 28、42、56 及び 75 日後に雌雄各 2 頭⁴を剖検し、腰部筋肉、肝臓、腎臓、皮膚/脂肪、小腸（内容物を除く）及び注射部位筋肉（注射部位を中心とするコア部分及びその周囲のリング部分の 2 検体）を採取し、各組織中のトルトラズリル並びに主要代謝物の T スルホキシド及び T スルホンの濃度が測定された。

結果を表 4 に示した。

トルトラズリルは、投与 28 日後において全部位で検出された。肝臓及び皮膚/脂肪の組織中濃度は、他の部位と比較してやや高く、注射部位を中心とするコア部分の筋肉及びその周囲のリング部分の筋肉並びに腰部筋肉の組織中濃度に顕著な差はみられなかった。投与 42 日後以降は、全部位で検出限界未満となった。

代謝物の T スルホキシドは、投与 28 日後において肝臓及び腎臓でのみ検出され、その他の部位では定量限界未満又は検出限界未満であり、投与 42 日後以降は全ての部位で検出限界未満であった。一方、T スルホンは、投与 28 日後において、全部位で検出され、トルトラズリル及び T スルホキシドと比較して高い組織中濃度を示し、肝臓で最も高く、次いで皮膚/脂肪及び腎臓で高かった。注射部位を中心とするコア部分の筋肉及びその周囲のリング部分の筋肉並びに腰部筋肉では、トルトラズリルと同様、各組織中濃度に顕著な差はみられなかった。投与 42 日後において、全部位で組織中濃度は顕著に減少し、投与 56 日後では、肝臓及び腎臓を除いて定量限界未満となり、投与 75 日後では全ての部位で検出限界未満であった。（参照 17、19）

表 4 豚におけるバイコックス アイアン注射液の単回筋肉内投与後の組織中濃度 (µg/kg)

測定対象物質	投与後時間 (日)	注射部位筋肉		腰部筋肉	肝臓	腎臓	皮膚/脂肪	小腸
		コア	リング					
トルトラズリル	28	17.5	19.5	16.9	52.0	28.3	38.6	23.6
	42	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
	56	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
	75	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
T スルホキシド	28	<LOD	<LOD	<LOD	12.6	10.1	<LOQ	<LOQ
	42	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
	56	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
	75	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
T スルホン	28	1,220	1,360	1,250	4,270	2,340	2,460	1,940
	42	78.5	83.8	76.9	301	166	134	104
	56	<LOQ	<LOQ	<LOQ	24.0	10.1	<LOQ	<LOQ
	75	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD

LOD : 検出限界 (3 µg/kg) LOQ : 定量限界 (10 µg/kg)

3. 豚に対する安全性

(1) 安全性試験

新生子豚（交雑種（ジャーマンランドレース）、体重 0.9 kg 以上、雄 37 頭及び雌 44 頭）に、バイコックス アイアン注射液（トルトラズリル／鉄配合注射液）0.55

⁴ 投与 28 日後のみ雄 1 頭及び雌 3 頭を剖検

mL/kg 体重（トルトラズリルとして 20.0 mg/kg 体重及び鉄として 100 mg/kg 体重）の 1 倍量若しくは 3 倍量を各 3 回、又は 5 倍量を 1 回、頸部又は大腿部に筋肉内投与し、安全性試験が実施された。

試験の設定を表 5 に、結果を表 6 に示した。

1 倍量投与群では、3 倍量投与群と比較して忍容性は良好であった。血液生化学的検査における AST 上昇は、肝臓への鉄沈着によるものと推察され、病理学的検査において肝臓の色素沈着がみられた。投与局所の線維化を伴う炎症反応は、対照群と比較して顕著であった。

3 倍量投与群では、計画外死亡、罹患状態並びに臨床及び病理学的評価に関連した所見を反映し、雌雄ともに最大耐量を超えていた。13 頭には呼吸器系及び胃腸管の臨床所見、運動失調、嘔気、嘔吐等の一般状態低下がみられた。これらの動物から採取した組織の微生物学的検査では、*Escherichia coli*、*Staphylococcus spp.* 及び *Mycoplasma spp.* が検出され、細菌感染が示唆された。病理学的検査では、リンパ造血器系器官の萎縮並びに諸臓器及び組織の炎症がみられた。臨床的異常所見の大半は 2 回目又は 3 回目投与後に発現し、血液学的検査及び血液生化学的検査で好中球数増加及び AST 上昇がみられた。呼吸器系及び胃腸管の感染症を示唆する症状の初発は 3 回目の投与後にみられた。投与部位にも影響がみられ、肉芽腫、膿瘍、壊死及び/又は線維化を伴う化膿性炎症が、筋肉及び周辺皮膚並びに皮下組織にみられた。

5 倍量投与群では、特記すべき所見はみられず、新生子豚において良好な忍容性が確認された。

過去に実施されたトルトラズリル経口懸濁液の対象動物安全性試験において、2 週齢の子豚にトルトラズリル 60 mg/kg 体重/日を 3 日間経口投与（合計 180 mg/kg 体重）した際、臨床上重要な異常所見はみられなかった。したがって、試験者らは、3 倍量投与群の異常所見は、トルトラズリルではなく過剰な鉄負荷によるものと考えた。また、試験者らは、本試験結果及び文献報告から、トルトラズリル／鉄配合剤の 3 倍量投与による過剰な鉄負荷は、二次的感染及び臓器障害の要因となる病原性微生物の増殖を促す免疫不全を引き起こすと考察した。

以上から、1 倍量の 3 回投与群及び 3 倍量の 3 回投与群では投与局所に線維化を伴う炎症反応がみられ、3 倍量の 3 回投与群では蓄積性の高い鉄の過剰負荷による忍容性の低下がみられたが、推奨用量の 5 倍量の 1 回投与群での忍容性は良好であり、本製剤の用法・用量における安全性が示された。（参照 17、20）

表 5 試験の設定

投与群		投与回数 (回)	1 回当たりの 投与容量 (mL/kg 体重)	総投与量 (mg/kg 体重)		供試頭数 (頭)	
				トルトラズリル	鉄	雄	雌
対照群		3 ^a	2.8 ^c /1.7	0	0	14	15
バイコックス アイアン注射液	1 倍量		0.6	60	300	6	6
	3 倍量		1.7	180	900	12	17
	5 倍量	1 ^b	2.8	100	500	5	6

a : 14 日間間隔（2、16 及び 30 日齢時）、b : 2 日齢時、c : 初回のみ

表 6 安全性試験における毒性所見

投与群		雌雄
対照群		毒性所見なし
バイコックスアイアン注射液	1 倍量	・線維化を伴う投与局所の炎症 ・AST 上昇（最終投与 13 日後）
	3 倍量	・一般状態低下による死亡又は安楽死（13 頭） ・発育遅延、発熱、全身発赤、横臥、嘔気／嘔吐、粘膜蒼白、化膿性関節炎等 ・体重増加抑制（4～7 週齢） ・好中球数増加 ・AST 上昇（最終投与 13 日後） ・リンパ造血系器官の萎縮並びに諸臓器及び組織の炎症 ・肉芽腫、膿瘍、壊死及び／又は線維化を伴う化膿性炎症、投与局所の腫脹
	5 倍量	毒性所見なし

（２）臨床試験

新生子豚（2 日齢、体重 0.9 kg 以上、雄 516 頭及び雌 452 頭）に、コクシジウム病の発症防止を目的としてバイコックス アイアン注射液（トルトラズリル／鉄配合注射液）を使用した際の有効性及び安全性を確認するため、コクシジウムへの感染歴が確認された海外施設において野外臨床試験が実施された。488 頭を対照薬群に、480 頭を被験薬群に無作為に割り付け、2 日齢時に単回筋肉内投与が行われた。一般状態観察は毎日実施され、有害事象、重篤な有害事象及び副作用が疑われる有害事象の発現が記録された。注射部位の評価は投与後 3±1 時間以内及び投与 1 日後に実施された。

試験の設定を表 7 に、有害事象発生頻度、注射局所部位評価及び赤血球パラメータの概要を表 8～10 に示した。

試験期間中に発生した死亡、有害事象及び重篤な有害事象の発生頻度（頭数又は件数）について、対照薬群と被験薬群間で統計学的に有意な差はみられなかった。投与後 3±1 時間以内に実施された注射局所部位の評価では対照薬群の 4.5%、被験薬群の 3.1%に腫脹、変色又は紅斑といった異常がみられたが、これらは投与 1 日後までに概ね消失し、投与 1 日後の発生頻度は両群とも 1.9%であった。腫脹や紅斑は筋肉内投与により一般的にみられる局所反応であり、変色は鉄の注射後に発現が予想される徴候であった。鉄補給による影響が予測された RBC 濃度、Hb 及び Ht について、両群間で有意な差はみられなかった。（参照 17、21）

表 7 試験の設定

投与群		投与容量	投与量		供試頭数（頭）
			トルトラズリル	鉄	
対照薬	市販鉄剤	1 (mL/頭)		200 (mg/頭)	488
被験薬	バイコックスアイアン注射液	0.55 (mL/kg 体重)	20 (mg/kg 体重)	100 (mg/kg 体重)	480

表 8 有害事象発生頻度の概要

有害事象の項目	発生頻度 (%)		p 値 ^a
	対照薬群	被験薬群	
有害事象	7.8	7.9	1.0
重篤な有害事象	5.5	4.4	0.46
副作用が疑われる有害事象	0.2	0.0	1.0

a : フィッシャーの正確確率検定

表 9 注射局所部位評価の概要

評価時点 (投与後時間)	注射部位の評価	対照薬群 (%)	被験薬群 (%)
3±1 時間以内	異常	4.5	3.1
	正常	95.5	96.9
	合計	100.0	100.0
1 日	異常	1.9	1.9
	正常	98.1	98.1
	合計	100.0	100.0

表 10 赤血球パラメータの概要

測定項目	測定時点 (投与後時間)	対照薬群	被験薬群	p 値 ^a	基準値 下限/上限
		平均 / SD	平均 / SD		
RBC 濃度 (×10 ¹² /L)	1 日	4.40 / 0.84	4.52 / 0.85	0.269	6.5 / 11.3
	14+1 日	5.50 / 0.80	5.37 / 0.77	0.207	
Hb (g/dL)	1 日	8.45 / 1.63	8.72 / 1.54	0.184	8.7 / 12.8
	14+1 日	11.5 / 1.32	11.3 / 1.37	0.124	
Ht (%)	1 日	30.4 / 5.90	31.4 / 6.01	0.193	30 / 38
	14+1 日	42.6 / 5.08	41.7 / 5.42	0.191	

a : ANOVA による群間差検定

4. 非対象動物に対する安全性

(1) 急性毒性試験 (ラット)

ラット (Wistar 系、雌 1 又は 5 匹/群) にバイコックス アイアン注射液 (トルトラズリル/鉄配合注射液: 100 mL (130g) 中にトルトラズリル 3.64% 及び鉄 18.2% を含む) を単回経口投与 (バイコックス アイアン注射液として 300 mg/kg 体重又は 2,000 mg/kg 体重) し、急性毒性試験が実施された。

いずれの投与量でも死亡はみられず、体重増加量及び剖検所見に異常はみられなかった。2,000 mg/kg 体重投与群で糞便の着色 (黒色又は茶色) がみられた。

以上から、試験者らは雌性ラットの単回経口投与における LD₅₀ は 2,000 mg/kg 体重を超えるものと判断した。(参照 17、22)

(2) 急性毒性試験 (マウス)

マウス (NMRI 系、雌雄各 5 匹/群) に Ursoferran 200^{®5} を単回静脈内投与 (グレプトフェロンとして 1,750 mg/kg 体重) し、急性毒性試験が実施された。対照群が設けられた。

⁵ グレプトフェロンを有効成分とする市販鉄剤

死亡はみられなかった。投与直後に呼吸困難、一時的な腹臥位及び慢性けいれんが、投与 5 分後～30 分後に軽微な頻呼吸が、投与 5 分後～4 時間後には触れることによる発声あるいは軽微な過敏反応又は苦痛反応がみられたが、投与 24 時間後以降に症状は消失した。また、試験者らは、一過性の体重増加は明らかな被験薬投与の影響を示唆するものではないと考えた。摂餌量及び摂水量に影響はみられなかった。肉眼病理検査及び組織病理検査では被験薬投与群の雄 1 例で観察された脾臓の肥大及びうっ血を除いて、特記すべき所見はみられなかった。

以上から、雌雄マウスのグレプトフェロン 1,750 mg/kg 体重の単回静脈内投与における忍容性が確認された。(参照 17、23)

Ⅲ. 食品健康影響評価

本製剤の主剤であるグレプトフェロン溶液（鉄を含有）及びトルトラズリルは、それぞれ動物用医薬品として国内外で使用されている。グレプトフェロンは、 β -オキシ水酸化鉄とデキストラングルコヘプトン酸の高分子複合体であり、生体内で鉄が放出・吸収されることから、鉄として評価することが適切と考えた。生体における必須微量元素である鉄は、ポジティブリスト制度における対象外物質であり、EUにおいても残留基準の設定は不要とされている。JECFA は PMTDI を 0.8 mg/kg 体重/日と設定しており、食品安全委員会により、成人について鉄の摂取量の上限值は 0.66 mg/kg 体重/日と判断されている。

トルトラズリルについては、食品安全委員会により ADI として 0.01 mg/kg 体重/日が設定されている。

本製剤に使用されている添加剤については、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合のヒトへの健康影響は無視できる程度と考えた。

本製剤の子豚における単回筋肉内投与による薬物動態試験では、トルトラズリルの緩徐な吸収と、トルトラズリル並びに主要代謝物である T スルホキシド及び T スルホンの血漿中における長時間の滞留が示された。また、本製剤の子豚における単回筋肉内投与による残留試験では、トルトラズリルは投与 42 日後以降、T スルホキシドは、投与 28 日後以降（肝臓及び腎臓は投与 42 日後以降）、全ての部位で検出限界未満あるいは定量限界未満となった。一方、T スルホンは比較的高い組織中濃度を示したが、投与 56 日後では肝臓及び腎臓以外は定量限界未満となり、投与 75 日後では全ての部位で検出限界未満となった。

本製剤の子豚における安全性試験では、推奨用量の 5 倍量の単回筋肉内投与における忍容性が確認され、本製剤の用法用量（生涯 1 回のみの単回投与）における安全性が示された。臨床試験では本製剤投与に起因すると考えられる有害事象の発現は認められなかった。

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程度と考えた。

<別紙：検査値等略称>

略称等	名称
ADI	Acceptable Daily Intake：許容一日摂取量
AST	aspartate aminotransferase: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=glutamic pyruvic transaminase：グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（GPT）]
AUC	area under the blood concentration-time curve：血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-24h}	0 から 24 時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-144h}	0 から 144 時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC _{last}	時間 0 から定量可能最終時点までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
C _{max}	maximum drug concentration：最高血（漿）中濃度
EU	European Union：欧州連合
Hb	hemoglobin：ヘモグロビン量（血色素量）
Ht	hematocrit：ヘマトクリット値
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives：FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LD ₅₀	50% lethal dose：半数致死量
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level：最小毒性量
MRL	maximum residue limit：最大残留値
PMTDI	Provisional Maximum Tolerable Daily Intake：暫定最大耐容一日摂取量
RBC	red blood cell：赤血球
SD	standard deviation：標準偏差
T _{1/2}	half-life period：消失相半減期
T _{last}	定量可能最終時点までの時間
T _{max}	maximum drug concentration time：最高血（漿）中濃度到達時間
WHO	World Health Organization：世界保健機関

<参照>

1. バイエル薬品株式会社：動物用医薬品製造販売承認申請書「バイコックス アイアン注射液」－食品安全委員会用資料－：動物用医薬品製造販売承認申請書（非公表）
2. バイエル薬品株式会社：動物用医薬品製造販売承認申請書「バイコックス アイアン注射液」－食品安全委員会用資料－：動物用医薬品製造販売承認申請書 添付資料 1（非公表）
3. 食品安全委員会：「食品健康影響評価の結果の通知について」（平成 28 年 8 月 2 日付け府食第 500 号）及び動物用医薬品評価書「トルトラズリルを有効成分とする牛及び豚の強制経口投与剤（牛用バイコックス、豚用バイコックス）（第二版）」2016 年 8 月
4. バイエル薬品株式会社：動物用医薬品製造販売承認申請書「バイコックス アイアン注射液」－食品安全委員会用資料－：動物用医薬品製造販売承認申請書 添付資料 3（非公表）
5. 山田 裕、岩淵成紘、古郡 浩 子豚の鉄欠乏性貧血に対するグレプトフェロンとデキストラン鉄の効果の比較 日獣会誌 1986; 39: 693-697
6. Plumb's Veterinary Drug Handbook Sixth Edition: Donald C. Plumb, Pharm.D.
7. WHO (World Health Organization) : Iron in Drinking-water, Background document for development of WHO *Guidelines for Drinking-water Quality* WHO 2003
8. 厚生労働省：食品に残留する農薬等に関する新しい制度（ポジティブリスト制度）について
9. EU : COMMISSION REGULATION (EU) No.37/2010 of 22 December 2009 on pharmacologically active substances and their classification regarding maximum residue limits in foodstuffs of animal origin Official Journal of the European Union 20.1.2010
10. JECFA : World Health Organization Technical Report Series 696, 3.2.1 Metals, Evaluation of certain food additives and contaminants Twenty-seventh Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, WHO, Geneva 1983
11. 清涼飲料水中の鉄の規格基準改正に係る食品健康影響評価に関する審議結果について（平成 29 年 4 月 19 日付け）別添 清涼飲料水評価書 鉄 食品安全委員会 清涼飲料水等に関するワーキンググループ 2017 年 4 月
12. 食品安全委員会：「食品健康影響評価の結果の通知について」（平成 19 年 5 月 10 日付け府食第 460 号）：別紙 動物用医薬品評価書「トルトラズリルの食品健康影響評価について」 2007 年 5 月
13. 食品安全委員会：「食品健康影響評価の結果の通知について」（平成 20 年 4 月 17 日付け府食第 428 号）：別紙 動物用医薬品評価書「トルトラズリル（第 2 版）」 2008 年 4 月
14. 食品安全委員会：「動物用ワクチンの添加剤の食品健康影響評価の考え方」（平成 26 年 10 月 14 日食品安全委員会決定）
15. 食品安全委員会：「動物用ワクチンの添加剤の食品健康影響評価結果」（平成 30 年 10 月 30 日現在食品安全委員会）
16. 食品安全委員会：「食品健康影響評価の結果の通知について」（平成 19 年 6 月 7 日付け府食第 573 号）：別紙 添加物評価書 2007 年 6 月

17. バイエル薬品株式会社：動物用医薬品製造販売承認申請書「バイコックス アイアン注射液」－食品安全委員会用資料－：動物用医薬品製造販売承認申請書概要書（非公表）
18. バイエル薬品株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「バイコックス アイアン注射液」－食品安全委員会用資料－：動物用医薬品製造販売承認申請書添付資料 12（非公表）
19. バイエル薬品株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「バイコックス アイアン注射液」－食品安全委員会用資料－：動物用医薬品製造販売承認申請書添付資料 15（非公表）
20. バイエル薬品株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「バイコックス アイアン注射液」－食品安全委員会用資料－：動物用医薬品製造販売承認申請書添付資料 9（非公表）
21. バイエル薬品株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「バイコックス アイアン注射液」－食品安全委員会用資料－：動物用医薬品製造販売承認申請書添付資料 14（非公表）
22. バイエル薬品株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「バイコックス アイアン注射液」－食品安全委員会用資料－：動物用医薬品製造販売承認申請書添付資料 6（非公表）
23. バイエル薬品株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「バイコックス アイアン注射液」－食品安全委員会用資料－：動物用医薬品製造販売承認申請書参考資料 4（非公表）