

府 食 第 3 3 8 号
令 和 3 年 6 月 8 日

農林水産大臣
野上 浩太郎 殿

食品安全委員会
委員長 佐藤 洋
(公 印 省 略)

食品健康影響評価の結果の通知について

令和3年5月19日付け3消安第1158号をもって農林水産大臣から食品安全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（インプロバック）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

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)

(第2版)

2021年6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	5
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	9
2. 対象動物に対する安全性	10
(1) 豚に対する安全性試験	10
(2) 豚に対する臨床試験	11
3. 再審査期間における承認後の副作用報告	11
(1) 使用成績等の調査	11
(2) 副作用報告	11
4. 再審査期間における安全性に関する研究報告	12
5. 国際機関等における評価	12
(1) EMEA の評価 (2009 年)	12
(2) FDA の評価 (2011 年、2020 年)	12
III. 食品健康影響評価	14
<別紙：検査値等略称>	15
<参照>	16

<審議の経緯>

第1版関係：製造承認に係る食品健康影響評価

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 から 8月 28日 まで 国民からの意見・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）

2010年 2月 2日 製造承認

第2版関係：再審査に係る食品健康影響評価

2021年 5月 19日 農林水産大臣から再審査に係る食品健康影響評価について要請（3 消安第 1158 号）、関係資料の接受

2021年 5月 25日 第 817 回食品安全委員会（要請事項説明）

2021年 6月 8日 第 819 回食品安全委員会（審議）

（同日付で農林水産大臣に通知）

<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

(2011年1月6日まで)

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

(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>

(2009年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)	小川 久美子	戸塚 恭一
井上 松久 (座長代理)	下位 香代子	中村 政幸
青木 宙	津田 修治	能美 健彦
今井 俊夫	寺岡 宏樹	山崎 浩史
今田 由美子	寺本 昭二	吉田 緑
江馬 眞	頭金 正博	

要 約

性腺刺激ホルモン放出ホルモン（以下「GnRH」という。）の類縁体とジフテリアトキソイド（以下「DT」という。）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「2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物」という。）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。第2版への改訂に当たっては、再審査に係る資料が新たに提出された。

主剤の GnRH 類縁体・DT 結合物を構成する 2-10-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、そのアミノ酸配列はクロロアセチル基 (ClCH₂CO) に置換された1番目のアミノ酸を除いて、ヒトや豚の内因性 GnRH と同一である。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無毒性化したもので、本製剤で使用されている DT は欧州薬局方 DIPHTHERIA VACCINE (ADSORBED) の規格に適合し、ジフテリア毒素活性が認められないことが確認されている。

2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物は、羊を用いた静脈内投与試験において GnRH 様作用を示さなかった。また、ラット又は豚を用いた経口投与試験においても、GnRH 様作用、毒性影響及び免疫応答を示さなかった。2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物はペプチド製剤であり、ラット又は豚を用いた経口投与試験において免疫応答を示さなかったことから、ヒトが本製剤を投与した豚由来の食品を介して経口摂取した 2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物は、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。

以上のことから、主剤である 2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物は、経口摂取された場合においては、ヒトの健康に影響を与えるものではないと判断した。

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。

再審査期間中に本製剤が投与された豚において、農林水産大臣に報告された重篤な副作用が4件発生した。このうち1件では本製剤投与に起因すると考えられるアナフィラキシーショックがみられたが、これは投与手技にも起因していたと考察されており、その他に重篤な副作用はみられなかったことから、本製剤が用法・用量に従って無去勢豚に適切に使用される限り現在も安全であると判断されている。

その他、今般提出された本製剤の再審査に係る資料の範囲において、再審査期間中に、本製剤の安全性が懸念される新たな知見はみられなかった。

以上のことから、食品安全委員会は、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 2-10-性腺刺激ホルモン放出ホルモン（以下「GnRH」という。）類縁体・ジフテリアトキシノイド（以下「DT」という。）結合物溶液である。本製剤 2 mL（1 頭分）中に 2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物が 0.4 mg 含まれている。（参照 1）

2. 効能・効果

効能・効果は豚に対する免疫学的去勢効果及び豚肉の雄臭抑制である。（参照 1）

3. 用法・用量

8 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 4～8 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。（参照 1）

4. 添加剤等

本製剤 2 mL 中に、アジュバント、保存剤及び溶剤が適量含まれている²。なお、本製剤の再審査申請を農林水産省が受理した後、本剤の保存剤を変更する承認事項変更が平成 29 年 4 月 3 日に承認されている。（参照 1）

5. 開発の経緯及び使用状況

本製剤の主剤は、DT をキャリアタンパクとして 2-10-GnRH 類縁体と結合させた 2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物であり、この 2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物自体はホルモン活性を示さないが、本剤の皮下投与により GnRH 類縁体・DT 結合物を免疫原として産生される GnRH に対する特異抗体が GnRH を特異的に中和する。本製剤は、この免疫学的去勢効果により、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。（参照 2）

海外では、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、現在（2016 年 2 月現在）までに、アジア、EU、北中南米³及びアフリカ諸国で承認され販売されている。日本では 2010 年に動物用医薬品として承認され、販売されており、2016 年には、本製剤と同一の主剤を用いた牛の発情行動の抑制を効能・効果とする注射剤「ボプリバ」が承認されている。（参照 1、3、4）

本製剤は、2010 年に承認を受けた後、所定（6 年間⁴）の期間が経過したため、再審査申請（2016 年 4 月）が行われたものである。（参照 4）

¹ 使用上の注意として、と畜場出荷前 4 週間は使用しないこととされている。

² 「食品安全委員会の公開について」（平成 15 年 7 月 1 日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、本評価書では添加剤について具体的な物質名を記載していない。

³ 米国及びカナダでは一般薬として承認されている。

⁴ 新投与経路動物用医薬品として再審査期間は 6 年とされた。

II. 安全性に係る知見の概要

1. ヒトに対する安全性

(1) 主剤

主剤の GnRH 類縁体・DT 結合物を構成する 2-10-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-oxoPro⁵のみがクロロアセチル基 (ClCH₂CO) に置換されたもので、その他のアミノ酸配列はヒトや豚の内因性 GnRH と同一である。(参照 2)

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無毒性化したものである。本製剤で使用されている DT は欧州薬局方 DIPHTHERIA VACCINE (ADSORBED) の規格に適合したもので、当該規格中で「ジフテリア毒素の欠失並びにトキシソイドの不可逆性 (Absence of toxin and irreversibility of toxoid)」が設定されており、毒素活性が認められてはならないと規定されている。したがって、本製剤に使用されている DT にはジフテリア毒素活性が認められないことが確認されている。(参照 1、2)

2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物は、後述する①の羊を用いた静脈内投与試験において、GnRH 様作用を示さず、②～④のラット又は豚を用いた経口投与試験においても、GnRH 様作用、毒性影響及び免疫応答を示さなかった。前述のように 2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物はペプチド製剤であり、ラット又は豚を用いた経口投与試験において免疫応答を示さなかったことから、ヒトが本製剤を投与した豚由来の食品を介して経口摂取した 2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物は、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。

以上のことから、主剤である 2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物は、経口摂取された場合においては、ヒトの健康に影響を与えるものではないと判断した。

① GnRH 様作用確認試験 (羊、静脈内投与)

プロゲステロンレベルが高く、黄体形成ホルモン (以下、LH という。) のパルス状分泌頻度が低い黄体期にある発情周期 8 日目の羊 (3 頭/群) に、モルヒネ 20 mg を 30 分間隔で 3 回静脈内投与し GnRH 分泌を阻害させ、その後、生理食塩水、天然型 GnRH (1 µg/頭)、GnRH 類縁体 (50 µg/頭) 又は 2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物 (50 µg/頭) のいずれかを静脈内投与し、経時的 (投与前、投与 5、10、15、20、30、40、60、90、120 及び 180 分後) に採血して、血漿中の LH 濃度を RIA により測定した (検出限界: 0.11 ng/mL)。投与前後の LH 濃度を比較することにより、各投与物質の GnRH 様作用を検討した。投与後の血漿中 LH 濃度から投与前の血漿中 LH 濃度を差し引いたときの最大値を LH 反応とした。

各群の血漿中 LH 反応を表 1 に示した。

⁵ 5-oxoproline : ピログルタミン酸

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、2-10-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 2-10-GnRH 類縁体の相対比率は 0.2%であった。2-10-GnRH 類縁体・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。(参照 2、5)

以上のことから、2-10-GnRH 類縁体には低レベルの GnRH 様作用が認められたが、2-10-GnRH 類縁体・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、経口及び皮下投与)

a. 血清中 2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物

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 (2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物として 462 µg/kg 体重) 及び皮下投与 (2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物として 27.5 µg/kg 体重) し、経時的に採血して血清中の 2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物濃度を電気化学発光イムノアッセイにより測定した (検出限界：0.0331 µg/mL、定量限界：0.0980 µg/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 2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物濃度は、経口投与群の雄 1 例に初回投与 24 時間後及び 2 日後においてわずかに (0.0356～0.0493 µg/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。(参照 2、5)

b. 血清中抗 2-10-GnRH 類縁体抗体

上記 a 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発光イムノアッセイにより測定した (検出限界：0.258 µg/mL、定量限界：0.715 µg/mL)。

皮下投与群では、初回投与 14 日後には 6 例中 4 例において、定量可能な抗 GnRH 抗体が認められ (1～30 µg/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 µg/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 µg/mL)：

検出限界以上定量限界未満。この検体のレプリケートでは、検出限界未満。)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。(参照 2、5)

③ 投与試験 (豚、経口投与)

豚 (LW 種、13~14 週齢、雄 6 頭/群) にインプロバックの臨床用量 (2 mL/頭) を 4 週間隔で 2 回経口投与 (2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物として 0.4 mg/頭/回) 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抗 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⁶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。対照として無投与群を設定した。

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。

表 2 豚におけるインプロバック経口投与後の
平均血清中テストステロン値 (単位: nmol/L)

群	投与後時間 (日)		
	14	28	42
対照群	2.4	3.6	4.1
投与群	4.6	4.0	3.2

n=6

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。

抗 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、インプロバック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。(参照 2、5)

④ 毒性試験

a. 急性毒性試験 (ラット)

ラット (SD 系、10 週齢、雌 5 匹/経口投与群、雌雄各 5 匹/皮下投与群) を用いた単回経口又は皮下投与 (いずれも 38 mg/kg 体重の 1 用量) による 2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物の急性毒性試験が実施された。

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みられなかった。毒性徴候として皮下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腎臓に異常はみられなかった。LD₅₀は 38 mg/kg 体重以上と考えられた。(参照 2、5)

⁶ 残存するトレース標識が 30 % となる血清の希釈倍数として判定。希釈倍数の逆数として表示。

表3 ラットにおける 2-10-GnRH 類縁体・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

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。

b. 2 回投与毒性試験（ラット、経口投与）

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（2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物として 11.4、272、462 μ g/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みられなかった。（参照 2、5）

（2）添加剤

本製剤に使用されている添加剤のうち、アジュバントは、多糖類の誘導体で、高分子のため胃消化管の酵素で消化されず、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ことが報告されている。（参照 1、2）

保存剤は、EMEA において 1 用量中 0.02%を超えない濃度で使用可能で MRL の設定は不要とされており、これに基づいて、食品安全委員会における動物用医薬品の添加剤としての評価では、この成分の食品健康影響は無視できる程度と判断されている。（参照 6、7）また、承認事項変更承認後の保存剤は、医薬品添加剤（保存剤、防腐剤）として使用されており、EMA において MRL 設定は不要と判断されている。

溶剤は、食品として摂取される成分であり、食品安全委員会において動物用ワクチンの添加剤として評価され、この成分の食品健康影響は、食品として摂取される場合のヒトの健康に及ぼす影響と変わるものではないと判断されている。（参照 7）

以上のことから、本製剤に含まれている添加剤は、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. 対象動物に対する安全性

(1) 豚に対する安全性試験

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みられなかった。

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みられた。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 日後にみられた。

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、腫脹を示す動物がみられた。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、硬結を示す動物がみられた。

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みられず、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みられたが、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みられなかった。

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みられた。

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 日後にみられたが、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みられた。

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みられた。

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

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みられた。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。

以上のことから、本試験において、薬理作用と考えられる精巣の変化がみられた以外に、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みられたものの、常用量群では投与部位の一過性の発赤、腫脹等の変化がみられたのみであり、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みられなかった。（参照 2）

(2) 豚に対する臨床試験

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、生理食塩液を投与した。

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みられず、臨床使用上の安全性について問題はないと考えられた。（参照 2）

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

3. 再審査期間における承認後の副作用報告

(1) 使用成績等の調査

承認取得後 6 年間⁷にわたり、7 施設において合計 640 頭を対象として、インプロバックの安全性調査を実施した。

調査期間中、呼吸器症状が 3 頭、脱肛が 1 頭、歩様異常が 1 頭でみられたが、いずれもインプロバックとの因果関係はないと判断されている。その他、2 頭が肺炎のため死亡したが、初回投与の 2 か月後又は 1 か月後の発生であり、インプロバックとの関連はないと判断されている。また、いずれの動物においても投与部位反応はみられなかった。

（参照 3、8）

(2) 副作用報告

再審査期間中（2010 年 2 月～2016 年 2 月）に、重篤な副作用（死亡例）が 4 件発生し、動物用医薬品等取締規則（平成 16 年農林水産省令第 107 号）第 184 条の 16 第 1 項第 1 号イ、ロ及びニに基づき、副作用として農林水産大臣に報告された。

発生した副作用とインプロバック投与との因果関係については、1 件は「あると考える」、1 件は「ないとはいえない」、2 件は「不明」と判断されている。

因果関係を「あると考える」と判断した症例は、投与した 817 頭中 13 頭が投与直後より痙攣、横臥、呼吸速迫を呈し、このうち 3 頭が死亡し、他の 10 頭についてはプレドニゾロンの投与により回復したことから、アナフィラキシーショックの可能性が疑われたことによる。なお、本症例では、担当獣医師の意見として「場長と若い作業員とで有害事象の発生率が異なっていたため、投与方法が影響している可能性はある。」と記載されていることから、アナフィラキシーショックの発生は、本剤との因果関係は「あると考える」と判断されるが、投与手技にも起因していたと考えられ、偶発的な事例と考

⁷ 初年次は本製剤の実質的な販売がなかったため安全性調査は実施されなかった。

察されている。

因果関係を「ないとはいえない」と判断した症例は、投与した 99 頭中 1 頭で投与直後より沈鬱、呼吸困難の症状を呈して死亡したが、他の 98 頭に異常がみられず、本剤との直接的な因果関係は不明であるものの、その因果関係を完全に否定できないことによる。

因果関係を「不明」と判断した症例のうち 1 件はインプロバックを投与した同日に他のワクチンを投与していたこと、また、他の 1 件はインプロバックを投与時に動物が安静状態になかったことから判断されている。

本製剤投与との因果関係が「あると考える」と判断されたアナフィラキシーショックの発生は、投与手技にも起因していたと考察されており、その他に重篤な副作用はみられなかったことから、本製剤が用法・用量に従って無去勢豚に適切に使用される限り現在も安全であると判断されている。(参照 3、9、10)

4. 再審査期間における安全性に関する研究報告

調査期間(2010年2月～2016年2月)中に、既存のデータベース CiNii 及び PubMed を利用して、インプロバックの安全性及び残留性等に関する文献検索が実施されたが、インプロバックの副作用や安全性に影響を及ぼす等の情報及び残留性等に該当する文献はなかった。(参照 3、11、12)

5. 国際機関等における評価

(1) EMEA の評価 (2009 年)

インプロバックはワクチンとして評価されている。本製剤は他の免疫学的製剤と同様にその抗原はタンパク質で、調理時には熱変性し摂取時に消化される。本製剤の経口投与試験では高用量においても生物学的利用能及び免疫原性はみられず、抗原そのものもホルモン活性が無いことが示されている。また、本製剤中のアジュバント及び保存剤は MRL の設定は不要として取り扱われている成分である。以上のことから、インプロバックについて、MRL の設定は不要であり、休薬期間も設定されていない (Zero withdrawal period) (参照 13)

(2) FDA の評価 (2011 年、2020 年)

2011 年の承認申請時の評価では、本製剤のラットを用いた 45 日間反復経口投与試験における最高投与量 66 µg/kg 体重/日⁸を NOEL と判断し、これを安全係数 50 で除した 1.32 µg/kg 体重/日を ADI と設定している。また、ラットを用いた単回経口投与毒性試験における最高投与量 66 µg/kg 体重/日を NOEL と判断し、これを安全係数 10 で除した 6.6 µg/kg 体重/日を ASDI (Acceptable Single Dose Intake)⁹と設定している。さらにこれらの ADI 及び ASDI と豚の可食部位(筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪)及び注射部位について想定されるヒト一日当たり摂取量に基づいて本製剤の各組織中濃度 (SC:

⁸ 投与量はいずれも GnRH 類縁体・DT 結合物としての値

⁹ 2020 年の評価書では「ARfD」に変更されている。

Safety Concentration) を算出し、本製剤の臨床用量が投与された無去勢豚においてワーストケースとして想定される各可食部位及び注射部位の組織中濃度は、SC を下回ると推定されことから、MRL 及び休薬期間の設定は不要 (Zero withdrawal) と判断している。また、本製剤の適用拡大 (と殺前の未經産豚の発情抑制) に伴う 2020 年の追加評価においてもこの判断に変更はない。(参照 14、15)

Ⅲ. 食品健康影響評価

本製剤は、主剤の 2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物を免疫原として、免疫学的機序により GnRH の作用を抑制するものである。

主剤の GnRH 類縁体・DT 結合物を構成する 2-10-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、そのアミノ酸配列はクロロアセチル基 (ClCH₂CO) に置換された 1 番目のアミノ酸を除いて、ヒトや豚の内因性 GnRH と同一である。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無毒性化したもので、本製剤で使用されている DT は欧州薬局方 DIPHTHERIA VACCINE (ADSORBED) の規格に適合し、ジフテリア毒素活性が認められないことが確認されている。

2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物は、羊を用いた静脈内投与試験において GnRH 様作用を示さなかった。また、ラット又は豚を用いた経口投与試験においても、GnRH 様作用、毒性影響及び免疫応答を示さなかった。2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物はペプチド製剤であり、ラット又は豚を用いた経口投与試験において免疫応答を示さなかったことから、ヒトが本製剤を投与した豚由来の食品を介して経口摂取した 2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物は、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。

以上のことから、主剤である 2-10-GnRH 類縁体・DT 結合物は、経口摂取された場合においては、ヒトの健康に影響を与えるものではないと判断した

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。

再審査期間中に本製剤が投与された豚において、農林水産大臣に報告された重篤な副作用が 4 件発生した。このうち 1 件では本製剤投与に起因すると考えられるアナフィラキシーショックがみられたが、これは投与手技にも起因していたと考察されており、その他に重篤な副作用はみられなかったことから、本製剤が用法・用量に従って無去勢豚に適切に使用される限り現在も安全であると判断されている。

その他、今般提出された本製剤の再審査に係る資料の範囲において、再審査期間中に、本製剤の安全性が懸念される新たな知見はみられなかった。

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
ALP	Alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
ARfD	Acute Reference Dose：急性参照用量
EMA	European Medicines Agency：欧州医薬品庁
EMEA	European Medicines Evaluation Agency：欧州医薬品審査庁
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品庁
LD ₅₀	Lethal Dose 50：半数致死量
LDH	Lactate dehydrogenase 乳酸脱水素酵素（活性値）
LW	Landrace/Large White
LWD	Landrace/Large White/Duroc
MRL	Maximum Residue Limit：最大残留基準値
NOEL	No Observable Effect Level：無作用量
PEG	Polyethylene glycol：ポリエチレングリコール
RIA	Radioimmunoassay：放射免疫測定法

<参照>

1. ゾエティス・ジャパン株式会社 動物用医薬品再審査申請書「インプロバック」 平成 28 年 4 月 食品安全委員会審議資料（非公表）
2. ゾエティス・ジャパン株式会社 動物用医薬品再審査申請書「インプロバック」 平成 28 年 4 月 食品安全委員会審議資料 参考資料 5-2（非公表）
3. ゾエティス・ジャパン株式会社 動物用医薬品再審査申請書「インプロバック」 平成 28 年 4 月 食品安全委員会審議資料 1. 使用成績等の調査概要（非公表）
4. ゾエティス・ジャパン株式会社 動物用医薬品再審査申請書「インプロバック」 平成 28 年 4 月 食品安全委員会審議資料 参考資料 5-1（非公表）
5. 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 府食第 602 号 平成 27 年 7 月 14 日 別添 動物用医薬品評価書 2-10-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牛の注射剤（ボプリバ） 2015 年 7 月
6. ゾエティス・ジャパン株式会社 参考資料（非公表）
7. 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
8. ゾエティス・ジャパン株式会社 動物用医薬品再審査申請書「インプロバック」 平成 28 年 4 月 食品安全委員会審議資料 3. 効能又は効果及び安全性についての調査資料 別記 4（非公表）
9. ゾエティス・ジャパン株式会社 動物用医薬品再審査申請書「インプロバック」 平成 28 年 4 月 食品安全委員会審議資料 3. 効能又は効果及び安全性についての調査資料 別記 3（非公表）
10. ゾエティス・ジャパン株式会社 動物用医薬品再審査申請書「インプロバック」 平成 28 年 4 月 食品安全委員会審議資料 参考資料 5-3（非公表）
11. ゾエティス・ジャパン株式会社 動物用医薬品再審査申請書「インプロバック」 平成 28 年 4 月 食品安全委員会審議資料 3. 効能又は効果及び安全性についての調査資料 別記 10（非公表）
12. ゾエティス・ジャパン株式会社 動物用医薬品再審査申請書「インプロバック」 平成 28 年 4 月 食品安全委員会審議資料 3. 効能又は効果及び安全性についての調査資料 別記 11（非公表）
13. EMA Initial marketing-authorisation documents, Improvac : EPAR-Scientific Discussion, 19/05/2009 (First published), 22/04/2010 (Last updated)
14. FDA FREEDOM OF INFORMATION SUMMARY ORIGINAL NEW ANIMAL DRUG APPLICATION NADA 141-322 IMPROVEST Date of Approval: March 22, 2011
15. FDA FREEDOM OF INFORMATION SUMMARY SUPPLEMENTAL NEW ANIMAL DRUG APPLICATION NADA 141-322 Improvest® Date of Approval: March 27, 2020