

(案)

動物用医薬品評価書

前葉性卵胞刺激ホルモン (FSH)
を有効成分とする牛の過剰排卵
誘起用注射剤
(アントリン R10・A1)

2016年8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. 主剤に係る知見 | 6 |
| 2. 添加剤に係る知見 | 6 |
| 3. 毒性試験 | 7 |
| (1) 単回投与毒性試験（マウス）〈参考資料〉 | 7 |
| (2) 2回投与毒性試験（ウサギ）〈参考資料〉 | 7 |
| 4. 残留試験 | 7 |
| (1) 血中 pFSH 濃度 | 7 |
| (2) 乳汁移行 | 8 |
| 5. 牛に対する安全性 | 8 |
| (1) 投与部位忍容性試験 | 8 |
| (2) 安全性試験 | 8 |
| (3) 臨床試験 | 9 |
| | |
| III. 食品健康影響評価 | 10 |
| | |
| ・別紙：検査値等略称 | 11 |
| ・参照 | 12 |

<審議の経緯>

- 2016年 5月 12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（28消安第656号）、関係資料の接受
- 2016年 5月 17日 第606回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2016年 6月 24日 第192回動物用医薬品専門調査会
- 2016年 8月 9日 第618回食品安全委員会（報告）

<食品安全委員会委員名簿>

（2015年7月1日から）

佐藤 洋（委員長）
山添 康（委員長代理）
熊谷 進
吉田 緑
石井 克枝
堀口 逸子
村田 容常

<食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

（2016年4月1日から）

| | | |
|--------------|-------|-------|
| 青山 博昭（座長） | 島田 美樹 | 宮田 昌明 |
| 小川 久美子（座長代理） | 須永 藤子 | 吉田 和生 |
| 青木 博史 | 辻 尚利 | 吉田 敏則 |
| 石川 さと子 | 寺岡 宏樹 | 渡邊 敏明 |
| 石塚 真由美 | 能美 健彦 | |
| 島田 章則 | 舞田 正志 | |

要 約

前葉性卵胞刺激ホルモン（FSH）を有効成分とする牛の注射剤（アントリン R10・AI）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実施した。

本製剤の主剤である豚下垂体由来の前葉性 FSH（pFSH）については、糖タンパク質であり、ヒトが経口的に摂取しても、消化管内で分解され、失活すると考えられ、食品を介したヒトへの健康影響は無視できると考えられる。

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と考えられる。

残留試験において、血漿中の pFSH は、黒毛和種においては投与 12 時間後で最高値（2.740 ng/mL）、ホルスタイン種においては投与 8 時間後で最高値（1.963 ng/mL）を示し、その後減少し、96 時間後で検出されたものは僅かであった。

本製剤を臨床用量で投与した乳汁移行試験において、いずれの時点においても乳汁から pFSH は検出されなかった。また、本製剤の安全性試験及び臨床試験においても牛に対する安全性に問題となる影響はないと考えられた。

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と考えられる。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 主剤

主剤は、豚下垂体由来の前葉性卵胞刺激ホルモン (FSH) (以下「pFSH」という。) である。1 容器中に pFSH が 10 A.U.¹含まれている。(参照 1)

2. 効能・効果

効能・効果は、牛の過剰排卵誘起である。(参照 1)

3. 用法・用量

用法・用量は、牛 (雌) に、30 A.U. (肉用牛) 又は 40 A.U. (乳用牛) を溶解溶液 2.5 mL で溶解し、徐放化用液 0.5 mL を加え、1 回皮下投与する。(参照 1)

4. 添加剤等

本製剤には、pH 調整剤、賦形剤、等張化剤、徐放化剤 (水酸化アルミニウムゲル)、溶剤が含まれている²。(参照 1)

5. 開発の経緯及び使用状況

FSH は、性腺刺激ホルモンの一つで、糖タンパク質である。FSH は、視床下部由来の性腺刺激ホルモン放出ホルモン (GnRH) によって、下垂体前葉から分泌される。本剤の主剤である pFSH の分子量は、約 30,000 である。(参照 2)

牛は単胎動物であり、その妊娠期間は約 280 日と長く、自然条件下では 1 頭の雌牛から、生涯 7~8 頭の子牛しか得られないのが通常である。このため、牛の繁殖現場では、効率的に優良な牛の頭数を増やす技術として、遺伝的に優れた雌牛 (供卵牛) から一度に多数の卵子を得て、他の牛への受精卵移植が汎用されている。

日本においては、牛の過剰排卵誘起について、妊馬血清性性腺刺激ホルモン (PMSG) 製剤、FSH 製剤が検討されてきた。PMSG 製剤は、血中濃度の持続時間が長いため、単回投与で効果が得られるが、胚の品質に影響を及ぼすという欠点があり、また、FSH 製剤は、血中半減期が短いため、最長 5.5 日間にわたり筋肉内に投与する漸減投与が必要となり、使用者及び牛にとって大きな負担となっている。現在、受精卵移植の現場では高純度の FSH 製剤が汎用されている。(参照 2)

海外においては現在、多回投与による FSH 製剤が販売されているが、本製剤のように単回投与を用法・用量とした製剤は上市されていない。(参照 2)

本製剤は、「前葉性卵胞刺激ホルモン (FSH) を有効成分とする牛の過剰排卵誘起用注射剤 (アントリン・R10)」の再審査に係る食品健康影響評価において、「承認時から

¹ ARMOUR UNIT : アーマー単位。豚 FSH ARMOUR 標準品(ARMOUR 164-151X)1 mg の有する FSH 活性を 1 A.U.としている。

² 本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を記載していない。(水酸化アルミニウムゲルを除く。)

再審査調査期間中に安全性に係る新たな副作用報告、安全性を否定する研究報告は認められておらず、提出された資料の範囲において、当製剤に関する安全性に係る新たな知見の報告は認められないと考えられる。」と評価された製剤に、徐放化剤として水酸化アルミニウムゲルが添加された製剤であり、用法・用量が異なる。(参照 5)

今回、本製剤が製造販売承認申請されたことに伴い、農林水産省から、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

1. 主剤に係る知見

主剤の pFSH は、豚の脳下垂体から抽出・精製されたもので、糖タンパク質である。ヒト用医薬品においては、ヒト尿由来や遺伝子組換えほ乳類培養細胞由来の FSH 製剤が承認されている。(参照 3、4)

FDA では、「経口投与では活性がないため FSH の残留はヒトの消費にとって安全であり、毒性試験は必要ない」と評価されている。(参照 6) EU では、全ての動物種由来の天然 FSH 及びその合成アナログが「Substances generally recognized as safe」とされており、MRL 設定不要 (No MRL required) とされている。(参照 7、8)

FSH は、糖タンパク質であることから、経口投与した場合には消化管内で分解され、失活すると考えられる。

したがって、本製剤の用法・用量を考慮すると、FSH の食品を介した影響は認められないと考える。

2. 添加剤に係る知見

本製剤に使用されている添加剤のうち pH 調整剤は食品添加物や医薬品として使用されており、JECFA において ADI を制限しない (Not Limited) と評価されている。賦形剤は食品添加物や医薬品として使用されており、JECFA において ADI を特定しない (Not Specified) と評価されているほか、EU においては、MRL 設定不要 (No MRL required) とされている。等張化剤及び溶剤は通常食品から摂取されている成分である。(参照 1、2、9~14)

徐放化剤として用いられる水酸化アルミニウムゲルは、医薬品添加物として使用されており、JECFA においてアルミニウムの暫定耐容週間摂取量 (PTWI) が 2 mg/kg 体重/週と設定されている。(参照 15) 過大な見積もりではあるが、仮に小児が本製剤を投与された牛の可食部を全て摂取することにより、本製剤 1 用量中のアルミニウム含有量 1.5 mg を全て摂取したとしても、小児の平均体重 16.5 kg で除した数値 (0.09 mg/kg 体重) は、PTWI の一日当たりの換算値 (0.29 mg/kg 体重/日) を下回り、また、本製剤の使用方法を考慮した場合、実際にばく露されるアルミニウムの量は、極めて少量であると考えられる。さらに、本剤はワクチンではないが、食品安全委員会は、水酸化アルミニウムゲル (1 用量中のアルミニウム含有量が 4 mg までのもの) は、動物用ワクチンの添加剤として使用される限りにおいて、ヒトへの健康影響は無視できると評価している。また、EU において、水酸化アルミニウムは、MRL 設定不要 (No MRL required) とされている。(参照 8)

以上のことから、添加剤の使用状況、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と考えられる。

3. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験 (マウス) <参考資料³>

マウス (ddy 系、体重 18~22 g、雄) に pFSH 製剤 (アントリン) を尾静脈内投与 (マウス体重 20 g 当たり pFSH1、5、10、20、40、80、100、120 又は 200 A.U.含有) し、単回投与毒性試験が実施された。

6 日間観察したが、死亡例はなかった。

(2) 2 回投与毒性試験 (ウサギ) <参考資料⁴>

ウサギ (家兎、体重 3.2~3.5 kg、雄 3 羽/群) に pFSH 製剤 (アントリン) を 2 日ごとに 2 回静脈内投与 (pFSH10 又は 40 A.U.含有) し、2 回投与毒性試験が実施された。

投与 10 及び 30 分後並びに 1、2、3、24 及び 48 時間後に観察を行ったが、異常は認められなかった。

4. 残留試験

(1) 血中 pFSH 濃度

牛 (黒毛和種又はホルスタイン種、4~10 歳齢、雌各 3 頭) に本製剤 (pFSH 30 又は 40 A.U.含有) を頸部皮下に単回投与し、経時的に採血して血清中のユーロピウムを標識試薬として用いた時間分解蛍光測定法 (DELFLIA) により pFSH 濃度を測定した (感度: 0.5 ng/mL、測定可能範囲: 0.049~200 ng/mL)。血漿中の pFSH 濃度を表 2 に示した。

本製剤の投与により、血漿中の pFSH は、黒毛和種においては投与 12 時間後で最高値 (2.740 ng/mL)、ホルスタイン種においては投与 8 時間後で最高値 (1.963 ng/mL) を示した。(参照 2)

表 1 牛における単回皮下投与後の血漿中 pFSH 濃度 (ng/mL)

| 品種 | 投与後時間 (hr) | | | | | | |
|---------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | 投与前 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 |
| 黒毛和種 | 0 | 0.667 ±0.234 | 2.277 ±1.347 | 2.380 ±1.091 | 2.717 ±1.208 | 2.260 ±0.176 | 2.740 ±0.072 |
| ホルスタイン種 | 0 | 0.927 ±0.084 | 1.280 ±0.08 | 1.610 ±0.234 | 1.963 ±0.133 | 1.380 ±0.046 | 1.767 ±0.084 |
| | 14 | 16 | 18 | 20 | 22 | 24 | 30 |
| 黒毛和種 | 2.493 ±0.266 | 2.103 ±0.193 | 1.850 ±0.080 | 1.443 ±0.179 | 1.443 ±0.217 | 1.217 ±0.385 | 1.130 ±0.350 |
| ホルスタイン種 | 1.697 ±0.292 | 1.510 ±0.167 | 1.443 ±0.122 | 1.387 ±0.169 | 1.050 ±0.185 | 1.330 ±0.049 | 1.120 ±0.075 |
| | 36 | 42 | 48 | 60 | 72 | 84 | 96 |
| 黒毛和種 | 0.610 ±0.727 | 0.727 ±0.386 | 0.127 ±0.015 | 0.620 ±0.470 | 0.107 ±0.022 | 0.327 ±0.223 | 0.127 ±0.015 |

³ 本製剤を用いた試験ではないため、参考資料とした。

⁴ 本製剤を用いた試験ではないため、参考資料とした。

| | | | | | | | |
|-------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| ホルスタ イン種 | 0.933 ±0.137 | 1.003 ±0.113 | 0.777 ±0.144 | 0.460 ±0.133 | 0.510 ±0.086 | 0.423 ±0.108 | 0.313 ±0.117 |
|-------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|

平均値±標準誤差 (n=3)

(2) 乳汁移行

泌乳牛（ホルスタイン種、雌3頭）の頸部皮下に本製剤（pFSH 40A.U.含有）を3 mLの用量で単回投与し、残留試験が実施された。投与24及び12時間前、0、6、12、24、48及び72時間後の乳汁を採取し、放射免疫測定法（RIA）によりpFSH濃度を測定した（測定範囲：1～64 ng/mL、定量限界：1 ng/mL）。

全ての採取時点で定量限界未満であったことから、乳汁中への移行は認められなかった。（参照1、2）

5. 牛に対する安全性

(1) 投与部位忍容性試験

非妊娠の乾乳牛（ホルスタイン種、44～60か月齢、雌3頭）に本製剤（pFSH 40A.U.含有）を3 mLの用量で2回投与（4週間隔、1回目：左頸部耳根部後方の皮下、2回目：右頸部耳根部後方の皮下）して注射部位における被験物質の消長について検討された。第1回投与後8週まで一般状態及び投与部位の観察を行い、観察期間終了後、投与部位の肉眼的及び病理組織学的検査を行った。

一般状態及び体重に異常は認められなかった。

投与部位の観察では、いずれの投与後においても全頭に軽度から中等度の腫脹及び硬結が認められたが、投与後34日までには消失した。

投与部位の肉眼所見では、いずれの投与後においても皮下組織及びその直下の筋肉組織に、腫瘍形成などの異常所見は認められなかった。

投与部位の病理組織学的検査では、いずれの投与後においても個体によっては炎症性結節又は炎症性細胞浸潤が認められたが、いずれの変化も軽度であった。

被験物質の消失時期は、投与後4週であると判断された。（参照1、2）

(2) 安全性試験

泌乳牛（ホルスタイン種、26～29か月齢、雌3頭/群）に発情後9～14日のいずれかから、本製剤を1日1回3日間皮下投与〔0（生理食塩水15 mL/頭）、常用量（pFSH 40 A.U.含有、3 mL/頭）又は5倍量（pFSH 200 A.U.含有、15 mL/頭）〕し、本製剤の安全性試験が実施された。

試験期間中、いずれの群も死亡例はなかった。

一般状態では、投与部位の反応を除き、いずれの個体も投与に起因する異常はみられなかった。体重、摂餌量及び乳量に異常は認められなかった。

投与部位の観察では、両投与群ともに腫脹、硬結が認められた。常用量群は投与14日までに消失した。5倍量群では、観察期間中継続して認められた。

尿検査及び血液学的検査では、いずれの個体も異常は認められなかった。

血液生化学的検査では、いずれも正常範囲内の変動であり、投与に起因する変動は認められなかった。

5 倍量群において、一般状態、尿検査、血液学的及び血液生化学的検査において異常が認められなかったため、いずれの群でも病理組織学的検査は行われていない。

以上の結果から、本製剤を常用量で使用する場合、牛に対する安全性に問題となる影響はないと考えられた。(参照 1、2)

(3) 臨床試験

国内の 4 施設において、計 121 頭（肉用種 55、ホルスタイン種 9 頭/本製剤投与群、肉用種 49、ホルスタイン種 8 頭/対照群）を用いて本製剤の臨床試験が実施された。対照群には既承認の製剤が用いられた。

本製剤及び対照薬を投与した 121 頭で投与に起因する有害事象は、認められなかった。また、投与部位反応に続発する症状も認められなかった。(参照 1、2)

III. 食品健康影響評価

本製剤の主剤である pFSH については、糖タンパク質であり、ヒトが経口的に摂取しても、消化管内で分解され、失活すると考えられ、食品を介したヒトへの健康影響は無視できると考えられる。

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と考えられる。

残留試験において、血漿中の pFSH は、黒毛和種においては投与 12 時間後で最高値 (2.740 ng/mL)、ホルスタイン種においては投与 8 時間後で最高値 (1.963 ng/mL) を示し、その後減少し、96 時間後で検出されたものは僅かであった。

本製剤を臨床用量で投与した乳汁移行試験において、いずれの時点においても乳汁から pFSH は定量限界未満であった。また、本製剤の安全性試験及び臨床試験においても牛に対する安全性に問題となる影響はないと考えられた。

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と考えられる。

<別紙：検査値等略称>

| 略称等 | 名称 |
|-------|---|
| FSH | 卵胞刺激ホルモン |
| JECFA | FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 |
| pFSH | 豚下垂体由来前葉性卵胞刺激ホルモン |
| PMSG | pregnant mare serum gonadotropin 妊馬血清性腺刺激ホルモン |
| PTWI | 暫定耐容週間摂取量 |

<参照>

1. 共立製薬株式会社. 食品安全委員会審議用資料 アントリン R10・A1 : 動物用医薬品製造販売承認申請書 (非公表)
2. 共立製薬株式会社. 食品安全委員会審議用資料 アントリン R10・A1 : 動物用医薬品製造販売承認申請書添付資料 (非公表)
3. あすか製薬株式会社. 医薬品添付文書 “HMG 注テイゾー®75、HMG 注テイゾー®150” , 2015 年 2 月改訂 (第 10 版)
4. メルクセローノ株式会社. 医薬品添付文書 “ゴナールエフ®皮下注用 75” , 2013 年 10 月改訂 (第 9 版)
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」(平成 17 年 1 月 6 日付け府食第 14 号) 別添 6 : 前葉性卵胞刺激ホルモン (FSH) を有効成分とする牛の過剰排卵誘起用注射剤 (アントリン・R10) の再審査に係る食品健康影響評価について
6. FDA: New Animal Drug Applications 140-014
7. EU: COMMISSION REGULATION (EC) No 1570/98 of 17 July 1998 amending Annexes I to IV to Council Regulation (EEC) No 2377/90 laying down a Community procedure for the establishment of maximum residue limits of veterinary medicinal products in foodstuffs of animal origin, Annex II, 3. Substances generally recognised as safe
8. 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, 2010.
9. 食品衛生法施行規則 (昭和 23 年 7 月 13 日厚生省令第 23 号) 別表 1 (指定添加物リスト)
10. 食品添加物公定書解説書 第 8 版. 谷村顕雄及び棚元憲一監修、廣川書店、2007 年
11. 第 16 改正日本薬局方, 2011 年
12. 第十六改正日本薬局方解説書. 日本薬局方解説書編集委員会編, 廣川書店, 2012 年
13. JECFA: Toxicological evaluation of some antimicrobials, antioxidants, emulsifiers, stabilizers, flour-treatment agents, acids, and bases. WHO/Food Add/67.29, 1979.
14. JECFA: Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Food Additives Series, No. 21, 1987.
15. JECFA: Safety evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Food Additives Series No. 65, 2012.
16. 医薬品添加物規格 2003, 薬事日報社, 2004 年