

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ペグボビグラスチムを有効成分とする牛の免疫賦活剤（イムレスター）に係る食品健康影響評価（平成 29 年 8 月 22 日付け 29 消安第 2544 号）については、平成 29 年 10 月 11 日に開催された第 206 回動物用医薬品専門調査会において審議結果（案）がとりまとめられた。

2. ペグボビグラスチムを有効成分とする牛の免疫賦活剤（イムレスター）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

平成 29 年 11 月 28 日（火）開催の食品安全委員会（第 675 回会合）の翌日の平成 29 年 11 月 29 日（水）から平成 29 年 12 月 28 日（木）までの 30 日間。

2) 受付体制

電子メール（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

ペグボビグラスチムを有効成分とする牛の
免疫賦活剤
(イムレスター)

2017年11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.....	5
1. ヒトに対する安全性.....	5
2. 残留試験.....	5
3. 牛に対する安全性.....	5
III. 食品健康影響評価.....	7
<別紙1：検査値等略称>.....	8
<参照>.....	9
<別添> 動物用医薬品評価書 ペグボビグラスチム（初版）	

<審議の経緯>

- 2017年 8月 22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（29 消安第 2544 号）、関係資料の接受
- 2017年 8月 29日 第 663 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2017年 10月 11日 第 206 回動物用医薬品専門調査会
- 2017年 11月 28日 第 675 回食品安全委員会（報告）

<食品安全委員会委員名簿>

（2017年1月7日から）

佐藤 洋（委員長）
山添 康（委員長代理）
吉田 緑
山本 茂貴
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>

（2017年10月1日から）

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

<第 206 回食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門参考人名簿>

石塚 真由美（北海道大学大学院獣医学研究院教授）

要 約

ペグボビグラスチムを有効成分とする牛の免疫賦活剤（イムレスター）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ペグボビグラスチムは、海外において、動物用医薬品として牛の分娩前後に生じる臨床型乳房炎の発症を低減する薬剤として、承認及び使用されている。日本では、2016年に食品安全委員会が、一日摂取許容量（ADI）を特定する必要はないと評価している。

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られる。

対象動物における残留試験は実施されていないが、ヒトが食品を介してペグボビグラスチムを経口摂取しても、ペグボビグラスチムはヒトの胃内で短時間で分解されることから、ペグボビグラスチムの投与による食品を介したばく露による影響は無視できる程度と考えられ、毒性学的及び薬理学的影響を考慮する必要はないと考えた。

また、安全性試験において、周産期乳牛等に投与に起因する異常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、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、ペグボビグラスチムである。本製剤 1 mL 中にペグボビグラスチムが 5.5 mg 含まれている。(参照 1)

2. 効能・効果

効能・効果は、周産期の乳牛の分娩後おおむね 1 か月以内の臨床型乳房炎の発症率の低下である。(参照 1)

3. 用法・用量

用法・用量は、本剤全量 2.7 mL を、分娩予定日の約 7 日前及び分娩後 24 時間以内の 2 回、皮下に投与する。(参照 1)

4. 添加剤等

本製剤には、緩衝剤、安定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

イムレスターは、牛の生体内で産生される天然型顆粒球コロニー刺激因子 (bG-CSF、174 残基) の 133 位のトレオニンを p-アセチルフェニルアラニンに置換し、同部位に分子量約 20 kDa のポリエチレングリコール (PEG) を付加し、N 末端にメチオニンを保持した遺伝子組換え物質 (rbG-CSF、175 残基) を主剤とする顆粒球細胞刺激剤であり、好中球の活性化及び顆粒球細胞の骨髄における産生を刺激し、免疫能を賦活化する。

牛の周産期では免疫機能が低下し、細菌等に対する感染リスクが高まった生理状態にあり、乳房炎などの感染性疾病を容易に発症する。今回、PEG 化により好中球への持続的な刺激作用を可能にし、牛の周産期での臨床型乳房炎へ適用するため本剤が開発された。

日本では、動物用医薬品及びヒト用医薬品としての承認及び販売はされていない。

海外では、米国、中南米及び EU 諸国において、分娩前後に生じる臨床型乳房炎の発症を低減する薬剤として、承認、使用されている。(参照 1)

今回、本製剤の製造販売承認申請がなされたことに伴い、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。

¹ 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を記載していない。

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

主剤のペグボビグラスチムは、2016年に食品安全委員会が、ヒトへの食品健康影響評価を実施し、ADIを特定する必要はないとしている。また、EMA及びFDAにおいても食品安全性評価がなされ、ADIの設定は不要とされている。(参照2、3、4)

PEG化により付加されるPEGの分子量は多岐にわたるが、JECFAはADIを10 mg/kg 体重/日と評価されている。(参照1、5、6)

(2) 添加剤

本製剤に添加剤として用いられている緩衝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。安定剤1及び安定剤2は投与時の刺激性の低減及び主剤の安定性のために使用されているが、それらは食品安全委員会において、食品に残留することによりヒトの健康を損なう恐れのないことが明らかであるものとされている。溶剤は通常医薬品添加物として使用されている成分である。(参照1)

以上のことから、本製剤に含まれている添加剤等は、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られる。

2. 残留試験

イムレスターを用いた対象動物における残留試験は、実施されていない。

食品安全委員会動物用医薬品評価書「ペグボビグラスチム」では以下のように残留性について考察している。

ペグボビグラスチムを用いた残留試験は、実施されていない。また、フィルグラスチムを用いた亜急性毒性試験及び生殖発生毒性試験の結果が報告されているが、いずれも経口投与で実施されていない。しかし、人工胃液を用いた分解試験において、ペグボビグラスチムは、人工胃液中で30分以内に消化、分解されることが示された。したがって、ヒトが食品を介してペグボビグラスチムを経口摂取しても、ペグボビグラスチムはヒトの胃内で短時間で分解されることから、ペグボビグラスチムの投与による食品を介したばく露による影響は無視できる程度と考えられ、毒性学的及び薬理学的影響を考慮する必要はないと考えた。

3. 牛に対する安全性

(1) 周産期乳牛における3倍用量の3回投与による安全性試験

周産期の乳牛(ジャージー種、1歳7か月～8歳4か月齢、経産又は未経産牛、各4頭/群)に、被験薬剤を分娩予定日の7日前及び3日前並びに分娩後24時間以内の計3回皮下投与(ペグボビグラスチムとして0、15、30又は45 mg/頭/日)し、安全性試験が実施された。母動物は分娩4日後に検査し、児動物は生後14日間観察した。

母動物については、どの投与群でも死亡例はなく、一般状態（直腸温、呼吸数、心拍数、毛細血管再充満時間等）、摂餌量、飲水量、血漿の凝固能、血液生化学的検査、尿検査、乳汁中体細胞数、剖検及び病理組織学的所見に、投与による有害影響はみられなかった。

児動物については、一般状態及び血液学的検査において、投与による影響はみられなかった。

これらの結果から、推奨用量（15 mg/頭/日）の3倍量の被験薬剤を分娩予定日の7日前及び3日前並びに分娩後24時間以内の計3回皮下投与しても、周産期乳牛（母牛及び子牛）に対する有害影響は認められず、忍容性は良好であると考えられる。（参照1、4）

（2）周産期乳牛における3倍用量の2回投与による安全性試験

周産期の乳牛（ホルスタイン種、2歳8か月～3歳5か月齢、経産牛各9頭/群）に被験薬剤を分娩予定日の7日前及び分娩後24時間以内に計2回皮下投与（ペグボビグラスチムとして0、15、30又は45 mg/頭/日）し、安全性試験が実施された。母動物は分娩14日後に検査した。

母動物の一般状態（直腸温、呼吸数、心拍数、粘膜色調及び毛細血管再充満時間等）、摂餌量、血液生化学的検査、乳汁中体細胞数、肉眼的及び組織病理学的所見に、投与による有害影響はみられなかった。

これらの結果から、推奨用量（15 mg/頭/日）の3倍量の被験薬剤を分娩予定日の7日前及び分娩後24時間以内の計2回皮下投与しても、周産期乳牛（母牛及び子牛）に対する有害影響は認められず、忍容性は良好であると考えられる。（参照1、4）

（3）非泌乳牛を用いた投与部位の安全性試験

非泌乳牛（ホルスタイン種、2～7歳、6頭/群）に被験薬剤（1用量15 mg/2.7 mL/シリンジ）を皮下投与し、投与0日又は14日後に試料を採取し、投与部位における影響を調べた。どの投与群においても注射部位に投与による影響はみられなかった。（参照1）

III. 食品健康影響評価

本製剤の主剤であるペグボビグラスチムは、海外において、動物用医薬品として牛の分娩前後に生じる臨床型乳房炎の発症を低減する薬剤として、承認及び使用されている。日本では、2016年に食品安全委員会が、ADIを特定する必要はないと評価している。

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られる。

対象動物における残留試験は実施されていないが、ヒトが食品を介してペグボビグラスチムを経口摂取しても、ペグボビグラスチムはヒトの胃内で短時間で分解されることから、ペグボビグラスチムの投与による食品を介したばく露による影響は無視できる程度と考えられ、毒性学的及び薬理学的影響を考慮する必要はないと考えた。

また、安全性試験において、周産期乳牛等に投与に起因する異常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、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 1 : 検査値等略称>

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
bG-CSF	牛顆粒球コロニー刺激因子
EM(E)A	欧州医薬品審査庁
EU	欧州連合
FDA	アメリカ食品医薬品局
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
PEG	ポリエチレングリコール
rbG-CSF	遺伝子組換え牛顆粒球コロニー刺激因子

<参照>

1. 日本イーライリリー株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 イムレスター (非公表)
2. EMEA: Pegylated bovine granulocyte colony stimulating factor (PEGbG-CSF) (bovine species), European public MRL assessment report (EPMAR), 2012
3. FDA: FREEDOM OF INFORMATION SUMMARY ORIGINAL NEW ANIMAL DRUG APPLICATION, NADA 141-392, IMRESTOR, pegbovigrastim injection, Periparturient Dairy Cows and Periparturient Replacement Dairy Heifers, 2016
4. 食品安全委員会. 動物用医薬品評価書「ペグボビグラスチム」2016
5. JECFA Evaluations-POLYETHYLENE GLYCOLS-, 483. Polyethylene glycols (WHO Food Additives Series 14), 1979
6. EMEA. Committee for veterinary medical products: Polyethylene glycols (Includes polyethylene glycol 200, polyethylene glycol 300, polyethylene glycol 400, polyethylene glycol 600, polyethylene glycol 1,000, polyethylene glycol 1,500, polyethylene glycol 1,540, polyethylene glycol 4,000, polyethylene glycol 6,000, polyethylene glycol 9,000, polyethylene glycol 10,000) EMEA/MRL/034/95. Summary report, 1995