

(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  
(フォーセリス注射液)

令和7年(2025年)5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. 人に対する安全性 .....	5
(1) 主剤 .....	5
(2) 添加剤等 .....	13
2. 残留試験 .....	13
(1) 残留試験 (豚①) .....	13
(2) 残留試験 (豚②) .....	14
3. 対象家畜に対する安全性 .....	15
(1) 安全性試験 .....	15
(2) 臨床試験 .....	16
III. 食品健康影響評価 .....	19
〈別紙1 グレプトフェロン(水酸化鉄(Ⅲ)とデキストラングルコヘプトン酸 の高分子複合体)の概要〉 .....	20
〈別紙2：検査値等略称〉 .....	21
〈参照〉 .....	22
 〈別添〉動物用医薬品評価書トルトラズリル(第4版)	

### 〈審議の経緯〉

- 2025年 1月 8日 農林水産大臣から動物用医薬品の製造販売承認に係る食品健康影響評価について要請（6消安第5647号）、関係資料の接受
- 2025年 1月 14日 第968回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2025年 3月 24日 第278回動物用医薬品専門調査会
- 2025年 5月 27日 第984回食品安全委員会（報告）

### 〈食品安全委員会委員名簿〉

（2024年7月1日から）

- 山本 茂貴 （委員長）  
浅野 哲 （委員長代理 第一順位）  
祖父江 友孝 （委員長代理 第二順位）  
頭金 正博 （委員長代理 第三順位）  
小島 登貴子  
杉山 久仁子  
松永 和紀

### 〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

（2024年4月1日から）

- |               |       |               |
|---------------|-------|---------------|
| 石塚 真由美（座長*）   | 大山 和俊 | 平塚 真弘         |
| 小川 久美子（座長代理*） | 熊本 隆之 | 内木 綾          |
| 石川 さと子        | 桑村 充  | 中西 剛          |
| 伊吹 裕子         | 齋藤 文代 | 山本 昌美         |
| 笛吹 達史         | 島田 美樹 | *：2024年6月3日から |

## 要 約

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（フォーセリス注射液）について、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。

本製剤は、グレプトフェロン及びトルトラズリルを主剤とする注射剤である。

グレプトフェロンは水酸化鉄（Ⅲ）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、鉄として評価することが適切と考えた。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、人の健康に有害影響を与える懸念はないと考えた。

トルトラズリルは、食品安全委員会において ADI として 0.01 mg/kg 体重/日が設定されている。

配合剤である本製剤又は鉄単剤を用いた場合における主剤の薬物動態及びラットの急性毒性について比較検討した。薬物動態について、トルトラズリルは鉄の吸収・分布に影響しないことが示唆された。また、ラットの皮下投与による急性毒性試験の結果、配合による新たな毒性徴候の発現はないと考えた。

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人への健康影響は無視できる程度と考えた。

トルトラズリル並びに代謝物であるトルトラズリルスルホン及びトルトラズリルスルホキシドを分析対象とし、子豚に本製剤を単回筋肉内投与した残留試験の結果、トルトラズリルは皮膚で、トルトラズリルスルホンは肝臓で最も高濃度検出された。トルトラズリルは投与 35 日後以降、トルトラズリルスルホンは投与 84 日後以降、全ての部位（筋肉、肝臓、腎臓、皮膚、小腸及び注射部位筋肉）で LOQ 未満となった。トルトラズリルスルホキシドは、全ての測定試料において検出されなかった。

本製剤の安全性試験及び臨床試験の結果、常用量で適切に使用する場合、本製剤投与による豚に対する安全性に問題はないと考えた。

以上のことから、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じて人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（別紙1）及びトルトラズリルである。本製剤 1 mL 中に鉄（グレプトフェロン 20%鉄として）133.4 mg 及びトルトラズリル 30.0 mg が含まれている。（参照1）

### 2. 効能・効果

子豚の *Cystoisospora suis* によるコクシジウム症の発症防止及びオーシスト排泄の減少並びに鉄欠乏性貧血の予防である。（参照1）

### 3. 用法・用量

1～4 日齢（生後 24 時間～96 時間）の子豚 1 頭当たり製剤として 1.5 mL（トルトラズリル：45 mg、鉄：200 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、保存剤、界面活性剤、消泡剤、懸濁化剤及び溶剤が使用されている。（参照1）

### 5. 開発の経緯及び使用状況

本製剤は、グレプトフェロンとトルトラズリルの配合注射剤であり、2022 年 4 月現在、海外では EU の他、29 か国で承認されている。日本では同種同効薬である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）について 2020 年に食品健康影響評価が行われ、2021 年に承認されている。

グレプトフェロンは、水酸化鉄（Ⅲ）とデキストラングルコヘプトン酸の高分子複合体で、デキストラン鉄（鉄とデキストランの錯体）の一種であり、遊離鉄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、子豚の鉄欠乏性貧血の予防を目的としてデキストラン鉄の経口剤又は注射剤が使用されている。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、トリアジン化合物の 1 種で子豚のコクシジウム症の発症予防を効能・効果とする抗原虫薬であり、動物用医薬品として使用されている。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 年に承認され、2016 年に再審査期間が終了している。

今般、セバ・ジャパン株式会社より、本製剤の製造販売承認申請がなされたことに伴い、農林水産省から本製剤の承認に係る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等を基に、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（フォーセリス注射液）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2に示した。

### 1. 人に対する安全性

#### (1) 主剤

##### ① グレプトフェロン

日本では、2020年に食品安全委員会において、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）の評価の際、鉄として評価することが適切とされ、その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恐れのないことが明らかであるものと評価された。（参照3）

その後、2024年にEFSAが評価を行い、安全な総摂取量を5~40 mg/日と設定したが、耐用上限摂取量はデータ不足のため設定できなかったとした。なお、安全な総摂取量を上回る摂取量は必ずしも有害影響のリスクがあることを意味しないとしている。（参照4）

本製剤は1~4日齢の子豚に単回筋肉内投与されるもので、1頭あたりの鉄投与量は既評価の製剤と概ね同等である。また、本製剤の投与後生体内で複合体から遊離した鉄<sup>1</sup>は、後述の薬物動態試験の結果、投与約0.5日後にC<sub>max</sub>に達しその後速やかに低下したこと、注射部位や主な鉄の貯蔵臓器である肝臓及び脾臓中の鉄濃度は、投与翌日に最高となり、21日後には投与翌日の約1/9~1/3に低下したこと、大部分は赤血球造血に利用されると考えられることから、人が食品を通じて摂取する本製剤由来の鉄は僅かと考えられる。

以上のことから、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、グレプトフェロンが動物用医薬品として通常使用される限りにおいて、人の健康に有害影響を与える懸念はないと考えた。

##### ② トルトラズリル

日本では、2007年に食品安全委員会においてADIとして0.01 mg/kg 体重/日が設定され、以降の食品健康影響評価においてもADIの変更はない。（別添）（参照5、6、7）

##### ③ 薬物動態試験

###### a. トルトラズリル及び鉄の配合剤の薬物動態試験

豚（品種不明、2又は3日齢、体重：1.186~2.404 kg、雌雄計10~12頭/群）に、有効成分の含有量が異なる2種のトルトラズリル及び鉄の配合剤（投与量：トルトラズリル22 mg/kg 体重及び鉄138 mg/kg 体重又はトルトラズリル37 mg/kg 体重及び鉄124

---

<sup>1</sup> 生体由来の鉄を含めて測定

mg/kg 体重) を頸部に単回筋肉内投与する薬物動態試験が実施された。対照群には、バイコックス®5% (トルトラズリルとして 21 mg/kg 体重) を強制経口投与すると共に、グレプトシル® (鉄として 118 mg/kg 体重) を単回筋肉内投与した。投与 4、10、24、48、72、96、120、144、168、240、312、384、456、528、600、672、816、984 及び 1,200 時間後に採血を行い、トルトラズリル及び主要代謝物であるトルトラズリルスルホンの血漿中濃度を HPLC-UV で、血清鉄濃度を自動生化学分析装置で測定した。

結果を表 1 に示した。

筋肉内投与におけるトルトラズリルの吸収は、経口投与と比較して緩徐であるが、 $AUC_{0-t}$  は、33%程度増加し、トルトラズリルスルホンは筋肉内投与と経口投与で類似の血中動態を示した。血漿鉄の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  はトルトラズリルの投与経路に関わらず概ね同等であった。(参照 2、8)

表 1 豚におけるトルトラズリルと鉄の配合剤の単回筋肉内又は経口投与後のトルトラズリル、トルトラズリルスルホン及び鉄の薬物動態パラメータ<sup>a</sup>

測定対象	群	トルトラズリル・鉄配合注射液		対照
	供試頭数	10 (雄 8、雌 2)	12 (雄 8、雌 4)	11 (雄 7、雌 4)
	投与量	トルトラズリル	鉄	
		22 mg/kg 体重	37 mg/kg 体重	21 mg/kg 体重 <sup>b</sup>
		138 mg/kg 体重	124 mg/kg 体重	118 mg/kg 体重
トルトラズリル	$C_{max}$ (mg/L)	6.239 ± 1.185	9.384 ± 1.697	7.829 ± 1.900
	$T_{max}$ (h) <sup>c</sup>	120	132	24
	$T_{1/2}$ (h)	101 ± 46	82 ± 34	92 ± 28
	$AUC_{0-t}$ (h・mg/L)	1254.930 ± 337.291	1894.070 ± 580.691	916.403 ± 264.813
	$AUC_{0-∞}$ (h・mg/L)	1281.093 ± 346.400	1921.580 ± 591.673	937.139 ± 266.949
トルトラズリル スルホン	$C_{max}$ (mg/L)	6.794 ± 1.907	10.551 ± 3.489	4.646 ± 1.483
	$T_{max}$ (h) <sup>c</sup>	384	348	168
	$T_{1/2}$ (h)	111 ± 15	97 ± 17	112 ± 21
	$AUC_{0-t}$ (h・mg/L)	3407.329 ± 705.849	5101.920 ± 1367.117	2302.708 ± 576.742
	$AUC_{0-∞}$ (h・mg/L)	3476.654 ± 724.324	5144.697 ± 1347.279	2427.268 ± 560.477
鉄 <sup>d</sup>	$C_{max}$ (µg/dL)	1673.850 ± 181.433	1338.767 ± 314.728	1770.282 ± 264.411
	$T_{max}$ (h) <sup>c</sup>	9.4	9.5	10
	$T_{1/2}$ (h)	696 ± 852	581 ± 969	276 ± 278
	$AUC_{0-t}$ (h・µg/dL)	202731.7 ± 58082.5	211077.8 ± 49397.4	251155.6 ± 53979

	AUC <sub>0-∞</sub> (h・μg/dL)	326698.1 ± 195021.9	291794.9 ± 111244.1	320701.9 ± 129055.7
--	------------------------------	------------------------	------------------------	------------------------

a : 供試頭数の平均 ± 標準偏差

b : 強制経口投与

c : 中央値

d : 薬物動態パラメータは投与 600 時間後 (離乳) までのデータから算出 (飼料に鉄が含まれるため)

#### b. トルトラズリル及び鉄の配合剤又は鉄単剤の薬物動態試験 (鉄の動態①)

豚 (品種不明、2 日齢、体重 : 1.10~2.69 kg、雌雄計 13 頭/群) に、トルトラズリル及び鉄の配合剤 (投与量 : トルトラズリル 45 mg/頭及び鉄 200 mg/頭) 又はグレプトシル® (鉄 200 mg/頭) を左頸部に単回筋肉内投与する薬物動態試験が実施された。投与 12、24、48、72、96、120、144、168、240、312、384、456、528、600、672、744、816、984、1,152 及び 1,320 時間後に採血を行い、トルトラズリル及び主要代謝物であるトルトラズリルスルホンの血漿中濃度 (LOQ: 0.1 mg/L) を HPLC-UV で、鉄の血漿中濃度 (LOQ: 0.5 μg/mL) を ICP-MS で測定した。

結果を表 2 及び表 3 に示した。

トルトラズリルは、投与 4~7 日後 (中央値 : 6 日) に C<sub>max</sub> に達した後、漸減し、投与 34 日後には全個体で血漿中濃度が LOQ 未満となった。トルトラズリルスルホンは、投与 2~3 日後から検出され、投与 10~19 日後 (中央値 : 13 日) に C<sub>max</sub> に達した後、漸減し、投与 55 日後には 1 頭を除く全個体で血漿中濃度が LOQ 未満となった。

鉄単剤投与及びトルトラズリルと鉄の配合剤投与とも、血漿鉄濃度は投与 0.5 日後に C<sub>max</sub> に達し、鉄単剤投与では、その後漸減し、投与 7 日後に 5 μg/mL 未満となった。トルトラズリルと鉄の配合剤投与における血漿鉄濃度の低下は速やかで、投与 3 日後に 5 μg/mL 未満となり、鉄単剤投与と比較して C<sub>max</sub> は約 40%、AUC は約 70% 低値を示し、鉄の吸収が低下することが示唆されたが、申請者は、鉄の血管外コンパートメントへの分布亢進の可能性もあることから、さらなる検討が必要と考えられたとしている。(参照 2、9)

表 2 豚におけるトルトラズリルと鉄の配合剤の単回筋肉内投与後のトルトラズリル及びトルトラズリルスルホンの薬物動態パラメータ a

パラメータ	トルトラズリル	トルトラズリルスルホン
T <sub>max</sub> (日) b	6.0 (4.0 - 7.0)	13.0 (10.0 - 19.0)
C <sub>max</sub> (mg/L)	6.416 ± 1.536	8.456 ± 2.535
AUC <sub>0-∞</sub> (日・mg/L)	53.36 ± 13.45	178.38 ± 48.95
T <sub>1/2</sub> (日)	3.46 ± 0.83	3.66 ± 0.64
C <sub>max</sub> /Dose (mg/L/mg)	0.14 ± 0.03	NA
AUC <sub>0-∞</sub> /Dose (日・mg/L/mg)	1.15 ± 0.29	NA

a : 13 頭 (雄 6 頭、雌 7 頭) の平均 ± 標準偏差

b : 中央値 (括弧内は最小・最大)

NA : 未算出

表3 豚におけるトルトラズリルと鉄の配合剤又は鉄単剤の単回筋肉内投与後の血漿鉄の薬物動態パラメータ<sup>a</sup>

パラメータ	群 (供試頭数、投与量)	
	トルトラズリルと鉄の配合剤	鉄単剤 (グレプトシル®)
	13頭 (雄6頭、雌7頭)	13頭 (雄5頭、雌8頭)
	トルトラズリル : 45 mg/頭 鉄 : 200 mg/頭	鉄 : 200 mg/頭
T <sub>max</sub> (日) <sup>b</sup>	0.50 (0.5 -0.5)	0.50 (0.50 -1.0)
C <sub>max</sub> (µg/mL)	435 ± 116 <sup>c</sup>	706 ± 218
AUC <sub>0-t</sub> (日・µg/mL)	461 ± 123 <sup>c</sup>	1538 ± 545
AUC <sub>0-∞</sub> (日・µg/mL)	494 ± 97 <sup>c</sup>	1574 ± 533
T <sub>1/2</sub> (日)	21.24 ± 27.16	18.27 ± 15.90
C <sub>max</sub> /Dose (µg/mL/mg)	2.12 ± 0.57 <sup>c</sup>	3.29 ± 1.03
AUC <sub>0-∞</sub> /Dose (日・µg/mL/mg)	2.41 ± 0.48 <sup>c</sup>	7.35 ± 2.55

a : 13頭の平均 ± 標準偏差

b : 中央値 (括弧内は最小 - 最大)

c : p<0.05 (vs. 鉄単剤群)

#### c. トルトラズリル及び鉄の配合剤又は鉄単剤の薬物動態試験 (鉄の動態②)

豚 (品種不明、2日齢、体重 : 1.063~2.328 kg、雌雄各4頭/群) に、トルトラズリル及び鉄の配合剤 (トルトラズリル 45 mg/頭及び鉄 200 mg/頭、以下 A 群)、鉄単剤 (グレプトシル®、鉄 200 mg/頭、以下 B 群)、鉄単剤 (A 群に投与した配合剤からトルトラズリルを除いた剤 (鉄 200 mg/頭)、以下 C 群) 又はトルトラズリル単剤 (A 群に投与した配合剤から鉄を除いた剤 (トルトラズリル 45 mg/頭)) 及び鉄単剤 (グレプトシル®、鉄 200 mg/頭、以下 D 群) を左頸部に単回筋肉内投与する薬物動態試験が実施された。投与 6、12、24、48、72、96、120、144、168、240、312、384、456、504 時間後に採血を行い、鉄の血漿中濃度 (LOQ: 0.5 µg/mL) を ICP-MS で測定した。

結果を表4に示した。

A 群及び C 群の血漿鉄濃度は、投与 0.5 日後に C<sub>max</sub> に達した後、速やかに低下し、投与 3 日後以降、定常状態となった。C<sub>max</sub> 及び AUC に有意な差はみられなかった。B 群及び D 群の血漿鉄濃度は、投与 0.5 日後に C<sub>max</sub> に達した後、漸減し、投与 7 日後以降は定常状態となった。C<sub>max</sub> 及び AUC に有意な差はみられなかった。A 群及び C 群の AUC は、それぞれ D 群及び B 群と比較して有意に低値を示した。

トルトラズリルは、鉄の吸収に影響しないことが示された。申請者は、A 群及び C 群の血漿鉄濃度の速やかな低下と AUC 低値は、配合剤とグレプトシル®における鉄の製剤処方上の差異に起因している可能性が示唆されたとしている。(参照 2、10)

表4 豚におけるトルトラズリルと鉄単剤併用又は鉄単剤の単回筋肉内投与後の血漿鉄の薬物動態パラメータ<sup>a</sup>

パラメータ	群
-------	---

	A 群	B 群	C 群	D 群
T <sub>max</sub> (日) <sup>b</sup>	0.50 (0.27 - 0.50)	0.50 (0.50 - 0.50)	0.50 (0.25 - 0.50)	0.50 (0.25 - 0.50)
C <sub>max</sub> (μg/mL)	660.93 ± 205.52	718.45 ± 134.26	852.46 ± 326.18	757.66 ± 158.26
AUC <sub>0-t</sub> (日・μg/mL)	681.49 ± 224.33 <sup>c</sup>	1,358.98 ± 230.23	782.97 ± 388.46 <sup>d</sup>	1,532.92 ± 346.57
AUC <sub>0-∞</sub> (日・μg/mL)	699.10 ± 224.22 <sup>c</sup>	1,369.28 ± 229.39	793.34 ± 396.04 <sup>d</sup>	1,548.73 ± 341.16

a : 8 頭 (雄 4 頭及び雌 4 頭) の平均 ± 標準偏差

b : 中央値 (括弧内は最小 - 最大)

c : p<0.05 (vs. D 群)

d : p<0.05 (vs. B 群)

#### d. トルトラズリル及び鉄の配合剤又は鉄単剤の薬物動態試験 (鉄の分布)

豚 (品種不明、2 日齢、体重 : 1.022~2.415 kg、雌雄計 18 頭/群) に、トルトラズリル及び鉄の配合剤 (トルトラズリル 45 mg/頭及び鉄 200 mg/頭、以下 A 群)、鉄単剤 (グレプトシル®、鉄 200 mg/頭、以下 B 群)、鉄単剤 (A 群に投与した配合剤からトルトラズリルを除いた剤 (鉄 200 mg/頭)、以下 C 群) 又はトルトラズリル (A 群に投与した配合剤から鉄を除いた剤 (トルトラズリル 45 mg/頭) 及び鉄単剤 (グレプトシル®、鉄 200 mg/頭、以下 D 群) を左頸部に単回筋肉内投与する薬物動態試験が実施された。投与 1、4、10 及び 21 日後にそれぞれ各群 4 頭 (21 日後のみ 6 頭) から血清、肝臓、脾臓及び注射部位を採取し、鉄の組織中濃度 (LOQ: 1.25 μg/g) を ICP-MS で、血清中 TIBC を自動生化学分析装置で測定した。

結果を表 5 及び表 6 に示した。

A 群及び C 群は、それぞれ D 群及び B 群と比較して、投与 1 及び 4 日後の肝臓及び投与 1 日後の脾臓において、鉄の組織中濃度が高値傾向を示した。注射部位で顕著な差はみられず、いずれの投与群においても経時的に減少した。TIBC に群間の差はみられなかった。

筋肉内投与後、鉄は比較的速やかに肝臓及び脾臓に分布し、注射部位から経時的に減少することが示された。申請者は、A 又は D 群と C 又は B 群において、鉄の組織中濃度推移に顕著な差は認められなかったことから、トルトラズリルは鉄の吸収、分布に影響しないことが示唆されたとしている。(参照 2、11)

表 5 豚における鉄単剤又はトルトラズリルと鉄単剤併用での単回筋肉内投与後の鉄の組織中濃度 (μg/g) <sup>a</sup>

対象臓器/ 組織	投与後日数	群			
		A 群	B 群	C 群	D 群
肝臓	1	435.3	162.3	654.3	186.8
	4	318.3	225.5	427.8	217.3
	10	172.3	118.2	182.0	172.1
	21	67.3	64.1	87.3	73.7

脾臓	1	1047.5	318.3	1161.8	292.5
	4	888.8	887.0	1082.3	469.8
	10	612.8	294.0	503.0	477.3
	21	116.7	65.7	133.3	63.0
注射部位	1	242.3	227.3	221.3	330.0
	4	215.0	145.0	208.9	183.3
	10	79.1	68.0	62.4	108.5
	21	83.0	26.5	26.8	25.2

a : 4 頭 (投与 21 日後のみ 6 頭) の平均

表 6 豚における鉄単剤又はトルトラズリルと鉄単剤併用での単回筋肉内投与後の TIBC ( $\mu\text{mol/L}$ )<sup>a</sup>

投与後 日数	群			
	A 群	B 群	C 群	D 群
1	60.43 ± 6.62	51.26 ± 2.38	50.99 ± 10.85	52.71 ± 12.22
4	72.26 ± 19.09	65.40 ± 25.59	62.73 ± 13.68	85.05 ± 20.53
10	85.99 ± 11.27	87.70 ± 23.10	76.02 ± 17.41	70.76 ± 27.13
21	74.37 ± 10.11	80.78 ± 6.67	80.47 ± 8.57	80.91 ± 17.18

a : 4 頭 (投与 21 日後のみ 6 頭) の平均 ± 標準偏差

#### e. トルトラズリル及び鉄の配合剤の薬物動態試験 (用量相関性)

豚 (品種不明、2 日齢、体重 : 1.09~2.61 kg、雌雄計 13~16 頭/群) に、トルトラズリル及び鉄の配合剤の通常投与量の 1/2 倍量 (トルトラズリル 22.5 mg/頭及び鉄 100 mg/頭)、通常投与量 (トルトラズリル 45 mg/頭及び鉄 200 mg/頭) 又は 2 倍量 (トルトラズリル 90 mg/頭及び鉄 400 mg/頭) を左頸部に単回筋肉内投与する薬物動態試験が実施された。投与 12、24、48、72、96、120、144、168、240、312、384、456、528、600、672、744、816、984、1,152 及び 1,320 時間後に採血を行い、トルトラズリル及び主要代謝物であるトルトラズリルスルホンの血漿中濃度 (LOQ: 0.1 mg/L) を HPLC-UV で、鉄の血漿中濃度 (LOQ: 0.5  $\mu\text{g/mL}$ ) を ICP-MS で測定した。

結果を表 7 に示した。

トルトラズリルの  $T_{\text{max}}$  は、いずれの用量においても投与 6 日後であった。 $C_{\text{max}}$  は用量依存的に増加し、AUC は用量比をわずかに下回る増加を示した。トルトラズリルスルホンの  $T_{\text{max}}$  は投与 13~16 日後、 $C_{\text{max}}$  は用量依存的に増加し、AUC は用量比を上回る増加を示した。鉄の  $T_{\text{max}}$  は、いずれの用量においても投与 12 時間後であった。 $C_{\text{max}}$  及び AUC とも用量比を上回る増加を示した。

以上の結果から、筋肉内投与におけるトルトラズリルの吸収は 22.5~90 mg/頭の投与量範囲において線形性かつ用量依存的であり、トルトラズリルの AUC は用量比を下回る一方、トルトラズリルスルホンの AUC の増加は用量比を上回ることが示された。申請者は、これはトルトラズリルの代謝が影響している可能性が示唆されたとしている。

また、鉄の吸収と AUC の増加は 100～400 mg/頭の投与量範囲において線形性かつ用量比を上回ることが示された。申請者は、これは体内の鉄貯蔵能との関連が推察されたとしている。(参照 2、12)

表 7 豚におけるトルトラズリルと鉄の配合剤の単回筋肉内投与後のトルトラズリル、トルトラズリルスルホン及び鉄の薬物動態パラメータ a

測定対象	群		1/2 倍量	通常投与量	2 倍量
	供試頭数		14 (雄 4、雌 10)	16 (雄 6、雌 10)	13 (雄 6、雌 7)
	投与量	トルトラズリル	22.5 mg/頭	45 mg/頭	90 mg/頭
鉄		100 mg/頭	200 mg/頭	400 mg/頭	
トルトラズリル	C <sub>max</sub> (mg/mL)		3.185 ± 0.784	7.263 ± 2.707	12.881 ± 3.941
	T <sub>max</sub> (日) <sup>b</sup>		6.0 (4.0-7.0)	6.0 (5.0-7.0)	6.0 (5.0-7.0)
	AUC <sub>0-t</sub> (日・mg/L)		26.19 ± 6.40	56.36 ± 19.79	98.38 ± 35.01
	AUC <sub>0-∞</sub> (日・mg/L)		26.94 ± 6.37	57.07 ± 19.84	99.05 ± 35.06
	C <sub>max</sub> /Dose (µg/L/mg)		0.14 ± 0.03	0.16 ± 0.06	0.14 ± 0.04
	AUC <sub>0-∞</sub> /Dose (日・µg/L/mg)		1.15 ± 0.27	1.24 ± 0.43	1.08 ± 0.39
トルトラズリルスルホン	C <sub>max</sub> (mg/mL)		4.151 ± 1.403	9.974 ± 4.527	20.511 ± 6.598
	T <sub>max</sub> (日) <sup>b</sup>		16.0 (10.0-25.0)	13.0 (10.0-19.0)	13.0 (10.0-19.0)
	AUC <sub>0-t</sub> (日・mg/L)		81.60 ± 23.33	182.14 ± 74.94	399.59 ± 133.42
	AUC <sub>0-∞</sub> (日・mg/L)		82.70 ± 23.15	183.03 ± 74.71	400.69 ± 133.33
鉄	C <sub>max</sub> (µg/mL)		172 ± 60.6	645 ± 270	1470 ± 387
	T <sub>max</sub> (日) <sup>b</sup>		0.5 (0.5-0.5)	0.5 (0.5-0.5)	0.5 (0.5-0.5)
	AUC <sub>0-t</sub> (日・µg/L)		189.88 ± 47.87	653.73 ± 288.29	1,652.81 ± 590.38
	C <sub>max</sub> /Dose (µg/mL/mg)		1.67 ± 0.59	3.18 ± 1.33	3.64 ± 0.97
	AUC <sub>0-t</sub> /Dose (日・µg/mL/mg)		1.84 ± 0.47	3.22 ± 1.41	4.10 ± 1.49

a : 供試頭数の平均 ± 標準偏差

b : 中央値 (括弧内は最小-最大)

#### ④ トルトラズリル及び鉄の単剤又は配合剤を用いた急性毒性試験 (ラット、皮下投与)

ラット (CrI: CD(SD) 系、雌、8 週齢、投与時体重 : 196.7～225.9 g、5 匹/群) に、トルトラズリル (225 mg/kg 体重)、グレプトフェロン 20%鉄 (鉄 : 1,000 mg/kg 体重) 又はトルトラズリル及びグレプトフェロン 20%鉄の配合剤 (低用量配合 : トルトラズリル (135 mg/kg 体重) 及び鉄 (600 mg/kg 体重)、高用量配合 : トルトラズリル (225 mg/kg 体重) 及び鉄 (1,000 mg/kg 体重)) を、単回皮下投与した。対照群には媒体 (プロピレングリコール) のみを投与した。死亡率及び一般状態の観察並びに体重及び摂餌量測定を行い、投与 14 日後に剖検を実施した。瀕死動物は安楽死後、剖検を実施した。結果を表 8 に示した。

低用量配合剤及び高用量配合剤群で、投与 10～11 日後にそれぞれ 1 匹及び 2 匹が瀕

死となった。鉄単剤群では臨床的に顕著な異常はみられなかった。トルトラズリル単剤群では、自発運動の低下及びよろめき歩行が投与 2～3 時間後からみられたが、投与翌日には消失した。投与翌日までの体重減少の程度は対照群とほぼ同等であったことから、当該症状は投与直後の一過性の影響であり、軽度な反応と考えられた。剖検においてトルトラズリル単剤群及び両配合剤群でみられた腺胃における暗赤色巣、胸腺の萎縮及び副腎の肥大は、体重又は摂餌量の減少とそれに伴うストレス性の変化と考えられ、トルトラズリル投与による二次的な影響と考えられた。また、投与部皮下にみられた白色凝固物はトルトラズリル単剤群及び両配合剤群にみられたことから、投与したトルトラズリルの残渣と推測された。鉄単剤群及び両配合剤群では剖検において鉄の沈着に起因すると考えられる全身皮下及び諸臓器（腸管、脾臓、副腎、頸部又は腸間膜リンパ節）の褐色化が観察された。

申請者は、トルトラズリルと鉄を配合したことによる体重、摂餌量への影響はトルトラズリル単剤と同等であり、さらに剖検所見において、配合剤に特異的な変化は認められず、局所影響については配合による増強は無いと考察している。

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、配合による新たな毒性徴候の発現はないと考えた。（参照 2、13）

表 8 ラットにおけるトルトラズリル及び鉄の単剤又は配合剤の皮下投与による急性毒性試験成績

投与群	投与量 (mg/kg 体重)	所見
トルトラズリル	225	自発運動減少 <sup>a</sup> 、よろめき歩行 <sup>a</sup> 体重減少、摂餌量低値（投与 1～3 日後及び 7～14 日後） 胸腺萎縮、副腎肥大、腺胃暗赤色巣
鉄	1,000	摂餌量低値（投与 1～3 日後） 褐色化（全身皮下、腸管、脾臓、副腎、頸部又は腸間膜リンパ節）
低用量配合剤 トルトラズリル 鉄	135 600	瀕死（1 例） 自発運動減少 <sup>b</sup> 、削瘦 <sup>b</sup> 、被毛粗剛 <sup>b</sup> 体重減少、摂餌量低値（投与 1～14 日後） 褐色化（全身皮下、胃腸管、頸部又は腸間膜リンパ節）、胸腺萎縮、副腎肥大、腺胃暗赤色巣、暗赤色腸管内容物 <sup>b</sup>
高用量配合剤 トルトラズリル 鉄	225 1,000	瀕死（2 例） 自発運動減少 <sup>b</sup> 、よろめき歩行 <sup>b</sup> 、削瘦 <sup>b</sup> 、体温低下 <sup>b</sup> 体重減少、摂餌量低値（投与 1～14 日後）、褐色化（全身皮下、胃腸管、脾臓、唾液腺、頸部又は腸間膜リンパ節）、胸腺萎縮、副腎肥大、腺胃暗赤色巣、暗赤色腸管内容物 <sup>b</sup>

a：投与 2～3 時間後からみられたが、投与翌日には消失した。

b：瀕死動物のみでみられた。

## (2) 添加剤等

本製剤に使用されている保存剤（フェノール）、消泡剤 2 成分のうち 1 成分（塩化ナトリウム）、懸濁化剤 2 成分（無水コロイド状シリカ及びポビドン）及び溶剤（注射用水）並びに消泡剤 2 成分のうちもう 1 成分（シメチコンエマルジョン）に含まれる消泡剤（シメチコン）、保存剤（ソルビン酸）及び溶剤（水）は、「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 日委員会決定）」（以下「考え方」という。）に基づき、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、人への健康影響は無視できる程度と考えられると評価した添加剤又は 1 用量中の含有量が所定の量を超えなければ人への健康影響は無視できる程度と評価した添加剤である。

界面活性剤（ドクサートナトリウム）は、過去に食品安全委員会が評価をした動物用医薬品製剤に添加物として含まれており、当該製剤の含有成分として摂取した場合の人への健康影響は無視できる程度と評価した添加剤であり、本製剤 1 用量中の含有量が、過去に評価した製剤 1 用量中に含まれる量以下である添加剤である。

残りの消泡剤（シメチコンエマルジョン）に含まれる乳化剤（メチルセルロース）は、「考え方」2（1）に該当する。（参照 14、15、16）

以上のことから、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、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人への健康影響は無視できる程度と考えた。

## 2. 残留試験

### (1) 残留試験（豚①）

子豚（品種不明、3 日齢、24 頭（雌雄各 12 頭））に、本製剤 1.7 mL/kg 体重（トルトラズリルとして 50 mg/kg 体重及び鉄として 222 mg/kg 体重）を左頸部に単回筋肉内投与し、残留試験が実施された。投与 28、35、42、56、70 及び 80 日後に雌雄各 2 頭から、皮膚（左背部、脂肪を含む）、筋肉（左側背最長筋）、腎臓、肝臓、小腸及び注射部位筋肉（注射針先端を中心に 100～500 g）を採取し、トルトラズリル並びに代謝物であるトルトラズリルスルホン及びトルトラズリルスルホキシドの組織中濃度を LC-MS/MS で測定した。

結果を表 9 に示した。

トルトラズリルは、筋肉及び肝臓において投与 28 日後以降、腎臓、皮膚、小腸及び注射部位筋肉では投与 35 日後以降、全頭で LOQ 未満となった。トルトラズリルスルホンは、投与 56 日後まで全ての部位で検出されたが、投与 70 日後以降は全頭の全ての部位で LOQ 未満となった。トルトラズリルスルホキシドは、投与 28 日後以降から全頭の全ての部位で LOQ 未満であった。（参照 2、17）

表 9 豚におけるフォーセリス注射液の単回筋肉内投与後のトルトラズリルと代謝物の組織中濃度（ $\mu\text{g/g}$ ）<sup>a</sup>

測定対象	投与後	筋肉	肝臓	腎臓	皮膚	小腸	注射部位
------	-----	----	----	----	----	----	------

	日数						筋肉
トルトラズリル	28	<LOQ	<LOQ	<LOQ ~ 0.1	<LOQ ~ 0.24	<LOQ ~ 0.07	<LOQ ~ 0.08
	35	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	42	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	56	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	70	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	84	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
トルトラズリルスルホン <sup>b</sup>	28	2.59	12.7	7.6	8.43	4.34	4.71
	35	0.82	4.7	2.4	2.18	1.34	1.46
	42	0.30	2.1	1.1	0.90	0.55	0.54
	56	<LOQ ~ 0.10	<LOQ ~ 0.9	<LOQ ~ 0.3	0.12	<LOQ ~ 0.13	<LOQ ~ 0.15
	70	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	84	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
トルトラズリルスルホキシド <sup>b</sup>	28	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	35	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	42	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	56	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	70	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	84	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ

a : 4頭（雄1頭が死亡したため、投与84日後のみ3頭を割付）の平均値又は個別値の範囲

b : 値はトルトラズリルへの換算値

<LOQ : 定量限界（筋肉、皮膚及び小腸 : 0.05 µg/g、肝臓 : 0.2 µg/g、腎臓 : 0.1 µg/g）未満

## (2) 残留試験（豚②）

子豚（品種不明、3日齢、24頭（雌雄各12頭））に、本製剤 1.7 mL/kg 体重（トルトラズリルとして 50 mg/kg 体重及び鉄として 222 mg/kg 体重）を左頸部に単回筋肉内投与し、残留試験が実施された。投与 28、35、42、56、70 及び 84 日後に雌雄各 2 頭から、皮膚（脂肪を含む）、筋肉、腎臓、肝臓、小腸及び注射部位筋肉を採取し、トルトラズリル並びに代謝物であるトルトラズリルスルホン及びトルトラズリルスルホキシドの組織中濃度を LC-MS/MS で測定した。

結果を表 10 に示した。

トルトラズリルは、筋肉、肝臓、腎臓、小腸及び注射部位筋肉において投与 28 日後以降、皮膚は投与 35 日後以降、全頭で LOQ 未満となった。トルトラズリルスルホンは、投与 70 日後まで全ての部位で検出されたが、投与 84 日後は全頭の全ての部位で LOQ 未満となった。トルトラズリルスルホキシドは、投与 28 日後以降から全頭の全ての部位で LOQ 未満であった。（参照 2、18）

表 10 豚におけるフォーセリス注射液の単回筋肉内投与後のトルトラズリルと

代謝物の組織中濃度 (µg/g) <sup>a</sup>

測定対象	投与後 日数	筋肉	肝臓	腎臓	皮膚	小腸	注射部位 筋肉
トルトラ ズリル	28	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ ~ 0.07	<LOQ	<LOQ
	35	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	42	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	56	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	70	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	84	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
トルトラ ズリルス ルホン <sup>b</sup>	28	2.80	11.9	6.7	7.50	4.45	4.32
	35	1.43	7.7	4.1	3.11	2.41	1.90
	42	0.62	3.9	2.1	1.61	1.15	0.96
	56	<LOQ ~ 0.23	0.8	0.4	0.33	0.20	<LOQ ~ 0.31
	70	<LOQ ~ 0.05	<LOQ ~ 0.5	<LOQ ~ 0.1	<LOQ ~ 0.13	<LOQ ~ 0.08	<LOQ ~ 0.07
	84	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
トルトラ ズリルス ルホキシ ド <sup>b</sup>	28	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	35	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	42	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	56	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	70	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	84	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ

a : 4頭の平均値又は個別値の範囲

b : 値はトルトラズリルへの換算値

<LOQ : 定量限界 (筋肉、皮膚及び小腸 : 0.05 µg/g、肝臓 : 0.2 µg/g、腎臓 : 0.1 µg/g) 未満

### 3. 対象家畜に対する安全性

#### (1) 安全性試験

豚 (ラージホワイト種、1日齢、体重 : 0.95~2.30 kg、雌雄計 10頭/群) に、本製剤の常用量、2又は3倍量 (トルトラズリルとして 45、91又は136 mg/頭、鉄として 201、402又は603 mg/頭) を単回筋肉内投与<sup>2</sup>した。対照群にはグレプトシル<sup>®3</sup>のみ 1又は3 mL (鉄として 201又は603 mg/頭) を同様に投与した。臨床観察、詳細な身体検査、注射部位観察、体重測定、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査を行い、投与 28±1

<sup>2</sup> 通常投与量対照群及び本製剤通常投与量群は左側頸部の1か所に、3倍量対照群及び本製剤2倍量群は1.5 mLを左側頸部の2か所に、本製剤3倍量群は1.5 mLを左側頸部の2か所及び右側頸部の1か所に投与した。

<sup>3</sup> グレプトシル<sup>®</sup> (有効成分 : グレプトフェロン)

日後に剖検、臓器重量測定を実施し、主要臓器・組織を病理組織学的検査に供した。

試験設定概要を表 11 に示した。

試験期間中、死亡又は安楽死となった常用量群の雌 2 頭、2 倍量群の雌雄各 1 頭及び 3 倍量群の雄 1 頭については、細菌感染を示唆する所見がみられ、投与後初期の死亡又は安楽死個体では投与前の血液生化学検査においてグルコース及び総胆汁酸の低値を示していたことから、初乳の摂取不足といった被験薬投与以前の健康状態が関与した可能性が考えられ、被験薬投与の影響ではないと判断された。本製剤の 3 倍量群の雄で体重増加抑制が認められ、関節炎の発生頻度 (5/10 頭) は他の群 (1~2/10 頭) より高かった。申請者は、子豚の関節炎は一般的な事象であり、関節炎がみられた 5 頭のうち 4 頭は、0 日齢において血中グルコース又は総胆汁酸の低値を示していたことから、初乳摂取量が少なかったと考えられたとしている。病理組織学的検査では、肝臓小葉辺縁帯のヘモジデリン沈着が本製剤の 2 倍量及び 3 倍量投与群並びに 3 倍量対照群で高頻度に認められ、過量の鉄投与に起因するものと推察された。直腸温、詳細な身体検査、注射部位観察、血液検査、血液生化学検査、尿検査、剖検及び臓器重量測定では被験薬投与に関連すると考えられる異常はみられなかった。

以上の結果から、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、3 倍量投与における関節炎発生増加は、栄養不足に起因すると推測されたが、投与との関連性が完全には否定できないと考えた。豚の常用量及び 2 倍量投与においては安全性に問題はないと考えた。

(参照 2、19)

表 11 安全性試験設定概要

群	被験薬	投与容量 (mL/頭)	トルトラズリル相当量 (mg/頭)	鉄相当量 (mg/頭)	供試頭数 (雄/雌)
常用量対照	グレプトシル <sup>®a</sup>	1	-	201	10 (4/6)
3 倍量対照		3	-	603	10 (5/5)
常用量	フォーセリス注 射液 <sup>b</sup>	1.5	45	201	10 (5/5)
2 倍量		3	91	402	10 (5/5)
3 倍量		4.5	136	603	10 (5/5)

a : 鉄 201 mg/mL

b : トルトラズリル 30.3 mg/mL + 鉄 134.0 mg/mL

## (2) 臨床試験

### ① 野外臨床試験 (国内施設)

新生子豚 (三元豚 (LWD)、1~3 日齢、体重 : 0.9~2.3 kg) の鉄欠乏性貧血及びコクシジウム症の予防を目的としてフォーセリス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、コクシジウム症の発生が確認された国内 2 施設において野外臨床試験が実施された。1 施設当たり母豚 12 頭を 1、2 及び 3 日齢群に各 4 頭を無作為に割り付け、同腹子豚 8 頭から被験薬群と対照薬群に各々 3 頭を、無処置群には 2 頭を無作為に割り付けた。被験薬群には、本製剤 1.5 mL (トルトラズリルとして 45 mg/頭、鉄として 200 mg/頭) を頸部に単回筋肉内投与した。対照薬群には豚用バイコックス 0.4 mL/kg

体重（トルトラズリルとして 20 mg/kg 体重）を単回経口投与し、さらに鉄剤（トンキー200）を 1 mL（鉄として 200 mg/頭）、頸部に単回筋肉内投与した。一般臨床観察<sup>4</sup>、便性状観察<sup>5</sup>、注射部位観察<sup>6</sup>、体重測定、糞便中オーシスト数計測及び血液中 Hb 測定を実施し、有害事象の発現を観察した。安全性に関して有害事象及び投与局所反応の成績を評価した。

試験設定概要を表 12 に示した。

両施設とも、瀕死又は死亡等の重篤な有害事象はみられなかった。主な有害事象として下痢、活力減退及び食欲不振がみられたが、発現頻度や程度に群間の有意差は認められず、無処置群にも高率に発現していることから、被験薬等投与との因果関係はないと判断された。投与局所反応として、1 施設の被験薬群及び対照薬群の各 1 頭に投与翌日に軽度（スコア 1）の腫脹が認められたが、硬結、熱感の異常は両群ともにみられなかった。

以上の結果から、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本製剤の子豚に対する安全性に問題はないと考えた。（参照 2、20）

表 12 臨床試験設定概要（1 施設あたり）

群	治験薬	トルトラズリル相当量	鉄相当量	投与日齢	供試頭数 <sup>a</sup>
被験薬	フォーセリス注射液	45 mg/頭	200 mg/頭	1	24 (12)
				2	24 (12)
				3	24 (12)
対照薬	豚用バイコックス <sup>a</sup> 及びトンキー200 <sup>b</sup>	20 mg/kg 体重	200 mg/頭	1	24 (12)
				2	24 (12)
				3	24 (12)
無処置	-	-	-	1	16 (8)
				2	16 (8)
				3	16 (8)

a：括弧内は 1 施設あたりの頭数

## ② 野外臨床試験（海外施設）

新生子豚（1～3 日齢、体重：0.500～3.050 kg）におけるコクシジウム症及び貧血の予防効果を目的として本製剤を使用した際の有効性及び安全性を確認するため、コクシジウム症の発生が確認された海外 5 施設（フランス 2 か所、ドイツ 2 か所、スペイン 1 か所）において野外臨床試験が実施された。5 施設合計 122 頭の母豚由来の新生子豚 1508 頭（フランス：271 又は 226 頭/施設、ドイツ：291 又は 357 頭/施設、スペイン：363 頭/施設）が供試された。被験薬群には、フォーセリス注射液 1.5 mL（トルトラズリルとして 45 mg/頭、鉄として 200 mg/頭）を、対照薬群にはグレプトシル<sup>®</sup>1 mL（鉄とし

<sup>4</sup> 呼吸状態、活力、食欲、被毛及び皮膚・粘膜の状態をスコア化

<sup>5</sup> 固形、軟便、泥状、水様又は糞便なしをスコア化

<sup>6</sup> 腫脹、硬結及び熱感の程度をスコア化

て 200 mg/頭) を、単回筋肉内投与した。一般状態観察、便性状観察<sup>7</sup>、投与局所観察、体重測定、糞便中オーシスト数計測及び血液中 Hb 測定を実施し、有害事象の発現を観察した。安全性に関して、有害事象及び投与局所反応の成績を評価した。

試験設定概要を表 13 に示した。

有害事象の発現は、被験薬群で 117 頭 (15.4%)、対照薬群で 168 頭 (22.5%) にみられた。死亡は、被験薬群で 58 頭 (7.6%)、対照薬群で 79 頭 (10.6%) にみられ、主な原因は母豚による圧死及び餓死であった。その他の主な有害事象は、下痢、関節炎、跛行及び食欲不振で、いずれの発現頻度も被験薬群と対照薬群で顕著な差はみられなかった。投与局所反応は 2 日齢から 6 日齢の 5 頭でみられ、内訳は被験薬群で 3 頭 (0.4%)、対照薬群で 2 頭 (0.3%) であった。

以上の結果から、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本製剤の子豚に対する安全性に問題はないと考えた。(参照 2、21)

表 13 臨床試験設定概要

群	治験薬	トルトラズリル相当量	鉄相当量	投与日齢	供試頭数	総頭数
被験薬	フォーセリス注射液	45 mg/頭	200 mg/頭	1	266	1508
				2	253	
				3	242	
対照薬	グレプトシル®	-	200 mg/頭	1	747	

<sup>7</sup> 固形、軟便、泥状、水様又は糞便なしをスコア化

### Ⅲ. 食品健康影響評価

本製剤は、グレプトフェロン及びトルトラズリルを主剤とする注射剤である。

グレプトフェロンは水酸化鉄(Ⅲ)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、生体内で鉄が遊離する。食品安全委員会は2020年にグレプトフェロンについて鉄として評価することが適切とし、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評価している。本製剤の子豚1頭あたりの鉄投与量は既評価の製剤と概ね同等である。また、薬物動態試験の結果を踏まえると、人が食品を通じて摂取する本製剤由来の鉄は僅かと考えられた。したがって、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、人の健康に有害影響を与える懸念はないと考えた。

トルトラズリルは、食品安全委員会においてADIとして0.01 mg/kg 体重/日が設定されている。

配合剤である本製剤又は鉄単剤を用いた場合における主剤の薬物動態及びラットの急性毒性について比較検討した。薬物動態について、トルトラズリル及び鉄の配合剤の単回筋肉内投与後のトルトラズリル及び代謝物であるトルトラズリルスルホンの血漿中濃度は、それぞれ投与4~7又は10~19日後にC<sub>max</sub>に達した後、漸減し、投与34又は55日後には概ねLOQ未満となった。トルトラズリル及び鉄の配合剤又は鉄単剤を単回筋肉内投与後の鉄の血漿中濃度は、投与0.5日後にC<sub>max</sub>に達し、比較的速やかに肝臓及び脾臓に分布し、注射部位から経時的に減少し、投与3~7日後以降、定常状態又は5 µg/mL未満となった。トルトラズリルは鉄の吸収・分布に影響しないことが示唆された。また、ラットの皮下投与による急性毒性試験の結果、配合による新たな毒性徴候の発現はないと考えた。

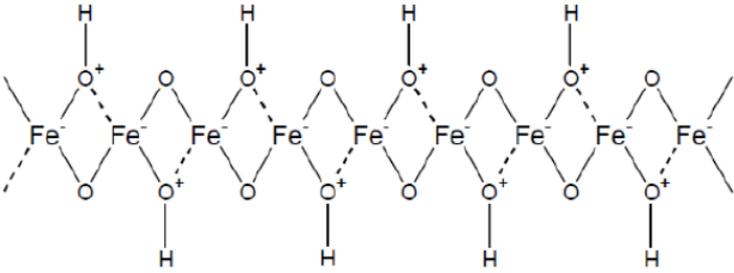
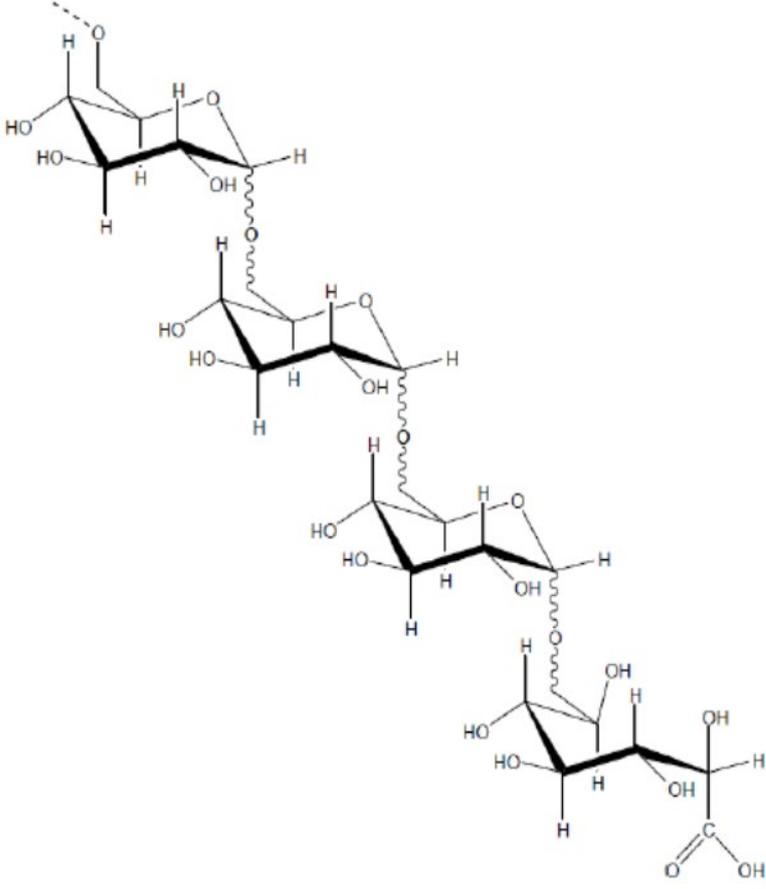
本製剤に使用されている添加剤については、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合の人への健康影響は無視できる程度と考えた。

トルトラズリル並びに代謝物であるトルトラズリルスルホン及びトルトラズリルスルホキシドを分析対象とし、子豚に本製剤を単回筋肉内投与した残留試験の結果、トルトラズリルは皮膚で、トルトラズリルスルホンは肝臓で最も高濃度検出された。トルトラズリルは投与35日後以降、トルトラズリルスルホンは投与84日後以降、全ての部位(筋肉、肝臓、腎臓、皮膚、小腸及び注射部位筋肉)でLOQ未満となった。トルトラズリルスルホキシドは、全ての測定試料において検出されなかった。

本製剤の安全性試験及び臨床試験の結果、常用量で適切に使用する場合、本製剤投与による豚に対する安全性に問題はないと考えた。

以上のことから、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じて人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 グレプトフェロン（水酸化鉄（Ⅲ）とデキストラングルコヘプトン酸の高分子複合体）の概要〉

和名	グレプトフェロン
英名	Gleptoferron、Gleptoferronum
CAS	No. 57680-55-4
分子式	$x\text{FeHO}_2 \cdot n\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5 \cdot \text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_8 \cdot y\text{H}_2\text{O}$
分子量	477.17
水酸化鉄（Ⅲ） の構造配列	 <p>The diagram illustrates the structure of iron(III) hydroxide. It shows a linear chain of iron (Fe) atoms. Each iron atom is coordinated to two hydroxyl (OH) groups, one positioned above and one below the chain. The iron atoms are connected to each other through the oxygen atoms of these hydroxyl groups, forming a continuous zig-zag chain. Dashed lines extend from the ends of the chain, indicating its polymeric nature.</p>
デキストラン グルコヘプトン酸の末端構造	 <p>The diagram shows the terminal structure of a dextran glucoheptonic acid chain. It consists of four pyranose rings (glucose units) linked together by alpha-1,6 glycosidic bonds. The top three rings are linked to a dashed line, representing the continuation of the dextran polymer. The bottom ring is a glucoheptonic acid unit, which has a carboxylic acid group (-COOH) at its C6 position.</p>

〈別紙 2 : 検査値等略称〉

略称等	名称
ADI	acceptable daily intake : 許容一日摂取量
AUC	area under the blood concentration-time curve : 血中薬物濃度-時間曲線下面積
C <sub>max</sub>	maximum drug concentration : 最高血 (漿) 中濃度
EFSA	European Food Safety Authority : 欧州食品安全機関
EU	European Union : 欧州連合
Hb	hemoglobin : ヘモグロビン
HPLC-UV	high performance liquid chromatography - ultraviolet detector : 紫外吸光検出器付き高速液体クロマトグラフィー
ICP-MS	inductively coupled plasma mass spectrometry : 誘導結合プラズマ質量分析
LC-MS/MS	liquid chromatography/ tandem mass spectrometry : 液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
LOQ	limit of quantification : 定量限界
T <sub>1/2</sub>	half-life : 消失半減期
TIBC	total iron binding capacity : 総鉄結合能
T <sub>max</sub>	maximum drug concentration time : 最高血 (漿) 中濃度到達時間

## 〈参照〉

1. セバ・ジャパン株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書 フォーセリス注射液（非公表）
2. セバ・ジャパン株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書 フォーセリス注射液 製造販売承認申請添付資料概要（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 府食第 696 号 令和 2 年 10 月 20 日
4. EFSA: Scientific opinion on the tolerable upper intake level for iron, 2024
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 460 号 平成 19 年 5 月 10 日
6. 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 428 号 平成 20 年 4 月 17 日
7. 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 596 号 令和 2 年 9 月 1 日
8. セバ・ジャパン株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書 フォーセリス注射液 添付資料 12-1（非公表）
9. セバ・ジャパン株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書 フォーセリス注射液 添付資料 12-2（非公表）
10. セバ・ジャパン株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書 フォーセリス注射液 添付資料 12-3（非公表）
11. セバ・ジャパン株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書 フォーセリス注射液 添付資料 12-4（非公表）
12. セバ・ジャパン株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書 フォーセリス注射液 添付資料 12-5（非公表）
13. セバ・ジャパン株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書 フォーセリス注射液 添付資料 6-1（非公表）
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 令和 6 年 12 月 4 日現在
16. 公益財団法人 日本食品化学研究振興財団 各添加物の使用基準及び保存基準（令和 5 年 11 月 7 日改正まで記載）
17. セバ・ジャパン株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書 フォーセリス注射液 添付資料 15-2（非公表）
18. セバ・ジャパン株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書 フォーセリス注射液 添付資料 15-3（非公表）
19. セバ・ジャパン株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書 フォーセリス注射液 添付資料 9-1（非公表）
20. セバ・ジャパン株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書 フォーセリス注射液 添付資料 14-1（非公表）
21. セバ・ジャパン株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書 フォーセリス注射液 添付資料 14-2（非公表）