

平成16年8月6日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会
分科会長 吉 倉 廣 殿

農薬・動物用医薬品部会
部会長 豊 田 正 武

プロゲステロン及び安息香酸エストラジオールを有効成分とする牛の発情
周期同調用膈内挿入剤に係る食品中の残留基準の設定について

標記について、薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部
会において審議を行った結果、別添のとおり取りまとめたので報告する。

(別添)

プロゲステロン及び安息香酸エストラジオールを有効成分とする牛の発情周期同調用膣内挿入剤

1. 概要

(1) 品目名：プロゲステロン及び安息香酸エストラジオールを有効成分とする牛の発情周期同調用膣内挿入剤

商品名：プリッド テイゾー及びユニプリッド

(2) 用途：牛の発情周期の同調

本剤は、投与時に一時に放出されるようカプセルに内包された安息香酸エストラジオールと、徐放化加工されたプロゲステロンからなる製剤である。

(3) 有効成分：プロゲステロン

安息香酸エストラジオール

(4) 適用方法及び用量

薬剤の挿入：本剤1個を取り、あらかじめ消毒した挿入器の先端部に産道粘滑剤を塗布し、本剤を装着する。牛の外陰部を消毒した後、本剤を装着した挿入器を子宮頸管部に達するまで静かに膣内に挿入する。挿入器を操作して本剤を膣深部に留置し、外陰部から延びた紐を残して挿入器を引き抜く。

薬剤の除去：本剤を12日間膣内に留置後、外陰部から露出している紐を引いて膣より本剤を引き抜く。なお、外陰部から紐が露出していない場合は、直腸検査により本剤を確認し、手で引き抜く。

(5) 諸外国における使用状況

本製剤は、欧米等において承認、使用されている。

2. 残留試験結果

本製剤については、主剤について卵巣摘出牛及び乳牛における投与試験により、血液及び乳中のプロゲステロン及びエストラジオール濃度の測定が実施されており、食品安全委員会における食品健康影響評価においても、「製剤の使用によるプロゲステロン及びエストラジオール濃度の変動は、通常の生理的変動の範囲内」と評価されており、投与終了後には2日程度で消失すると考えられる。

3. ADI の評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、平成16年3月19日付厚生労働省発食安第0319002号により、食品安全委員会あて意見を求めたプロゲステロン及びエストラジオールに係る食品健康影響評価については、以下のとおり評価されている。

プロゲステロン及び安息香酸エストラジオールを有効成分とする牛の発情周期同調用膈内挿入剤は、投与と同時に放出される安息香酸エストラジオールと投与期間中徐放されるプロゲステロンを主剤とする製剤である。

安息香酸エストラジオールは生体内で 17β -エストラジオールに代謝され、エストロゲンとしての生理作用を示す。プロゲステロン及び 17β -エストラジオールについては天然型のホルモンであり、かつ本製剤が所定の用法・用量で使用される限りにおいて、主剤であるホルモン濃度がウシの内因性ホルモンの生理的変動の範囲を超えて残留する可能性は極めて低いと考えられる。

これらのことから、プロゲステロン及び安息香酸エストラジオールを有効成分とする牛の発情周期同調用膈内挿入剤については、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と考えられる。

4. 残留基準の設定

食品安全委員会における評価結果を踏まえ、残留基準を設定しないこととする。

(参考)

これまでの経緯

- 平成16年3月19日 ・農林水産大臣から厚生労働大臣あてに動物用医薬品の承認及び使用基準の設定について意見の聴取
・厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに食品健康影響評価依頼
- 平成16年5月13日 ・食品安全委員会における食品健康影響評価(案)の公表
- 平成16年7月29日 ・食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価結果通知
- 平成16年8月6日 ・薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会における審議
・厚生労働大臣から農林水産大臣あてに部会における審議結果を通知

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- | | |
|---------|-----------------------------------|
| 青木 宙 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| 井上 達 | 国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター長 |
| 井上 松久 | 北里大学医学部微生物学教室教授 |
| 大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター
薬理部長 |
| 岡田 齋夫 | 社団法人日本植物防疫協会研究所長 |
| 小沢 理恵子 | 日本生活協同組合連合会くらしと商品研究室長 |
| 加藤 保博 | 財団法人残留農薬研究所化学部長 |
| 下田 実 | 東京農工大学農学部獣医学科助教授 |
| ○ 豊田 正武 | 実践女子大学生生活科学部生活基礎化学研究室教授 |
| 中澤 裕之 | 星薬科大学薬品分析化学教室教授 |
| 米谷 民雄 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部長 |
| 山添 康 | 東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野
教授 |
| 吉池 信男 | 独立行政法人国立健康・栄養研究所研究企画評価主幹 |

(○：部会長)

平成16年9月2日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会
分科会長 吉 倉 廣 殿

農薬・動物用医薬品部会
部会長 豊 田 正 武

牛伝染性鼻気管支炎・牛ウイルス性下痢-粘膜病2価・牛パラインフルエンザ・牛RSウイルス感染症・牛アデノウイルス感染症混合ワクチンに係る食品中の残留基準の設定について

標記について、薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会において審議を行った結果、別添のとおり取りまとめたので報告する。

(別添)

牛伝染性鼻気管支炎・牛ウイルス性下痢一粘膜病 2 価・牛パラインフルエンザ・牛RSウイルス感染症・牛アデノウイルス感染症混合ワクチン

1. 概要

(1) 品目名：牛伝染性鼻気管支炎・牛ウイルス性下痢一粘膜病 2 価・牛パラインフルエンザ・牛RSウイルス感染症・牛アデノウイルス感染症混合ワクチン

商品名：“京都微研，キャトルウイン-6

(2) 用途：牛伝染性鼻気管支炎、牛ウイルス性下痢一粘膜病、牛パラインフルエンザ、牛RSウイルス感染症、牛アデノウイルス（7型）感染症の予防

本剤は、それぞれ弱毒化された牛ヘルペスウイルス、牛パラインフルエンザ3型ウイルス、牛RSウイルス、牛アデノウイルスの4種の乾燥生ワクチンと、紫外線で不活化した牛ウイルス性下痢一粘膜病ウイルス1及び2を混合した、6種混合ワクチンである。

(3) 有効成分：豚精巢細胞培養弱毒牛伝染性鼻気管支炎ウイルス
No.758-43 株

鶏胚細胞培養弱毒牛パラインフルエンザ3型ウイルス
BN-CE 株

ハムスター胚由来(HAL)細胞培養弱毒牛RSウイルス
rs-52 株

山羊精巢細胞培養弱毒牛アデノウイルス（7型）
TS-GT 株

牛精巢細胞培養牛ウイルス性下痢一粘膜病ウイルス1
型 Nose/T 株

牛精巢細胞培養牛ウイルス性下痢一粘膜病ウイルス2
型 KZ-cp/T 株

(4) 適用方法及び用量

乾燥生ワクチンに液状不活化ワクチンを加えて溶解し、その2mLを牛の筋肉内に注射する。また、追加免疫用として使用する場合は、半年から1年毎に2mLを筋肉中に注射する。

(5) 諸外国における使用状況

本製剤は、諸外国において、承認、使用されていないが、類似の製剤は、

米国において承認、使用されている。

2. 残留試験結果

本製剤の妊娠牛及び子牛における安全性試験において、注射部位における変化が観察されている。

妊娠牛における安全性試験では、妊娠6か月の牛に2か月間隔で2回接種後観察終了日（分娩後28日）までの間において、常用量群及び10倍量群とも、注射部位に熱感、腫脹、硬結等の変化は認められなかった。

子牛における安全性試験については、3か月齢の子牛に2か月間隔で2回接種された。臨床所見では、2回目の注射において常用量群の1頭で注射後2日に、10倍用量群の3頭で注射後2～5日の間で1ないし3頭で軽度な腫脹が認められた。また、剖検については、観察終了日（1回目注射後2.5か月後、2回目注射後14日後）において、10倍用量群の1頭で2回目の注射部位に淡黄色部が認められ、この部位の病理組織学的検査では中程度の肉芽腫が認められた。その他、常用量群の1頭で2回目注射部位に、10倍用量群の1頭で1回目注射部位に軽度な細胞浸潤が認められた。

3. ADIの評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、平成16年7月2日付厚生労働省発食安第0702001号により、食品安全委員会あて意見を求めた牛伝染性鼻気管支炎・牛ウイルス性下痢-粘膜病2価・牛パラインフルエンザ・牛RSウイルス感染症・牛アデノウイルス感染症混合ワクチンに係る食品健康影響評価については、以下のとおり評価されている。

当ワクチンの主剤は日本国内で分離されたウイルス株を弱毒化あるいは不活化したものである。弱毒化ウイルスはウシへの感染性を有する生ウイルスであるが、これらはすべて人獣共通感染症の病原体とはみなされていない。これまでヒトで発病した事例も報告されておらず、ヒトへの病原性はないと判断される。また、製剤はアジュバントを含有していない。

これらのことから、当生物学的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ものと考えられる。

4. 残留基準の設定

食品安全委員会における評価結果を踏まえ、残留基準を設定しないこととする。

(参考)

これまでの経緯

- 平成16年7月2日 ・農林水産大臣から厚生労働大臣あてに動物用医薬品の承認及び使用基準の設定について意見の聴取
・厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに食品健康影響評価依頼
- 平成16年7月29日 ・食品安全委員会における食品健康影響評価（案）の公表
- 平成16年8月6日 ・薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会における審議
- 平成16年9月2日 ・食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価結果通知
・厚生労働大臣から農林水産大臣あてに部会における審議結果を通知

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- | | |
|---------|-------------------------------|
| 青木 宙 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| 井上 達 | 国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター長 |
| 井上 松久 | 北里大学医学部微生物学教室教授 |
| 大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター薬理部長 |
| 岡田 齋夫 | 社団法人日本植物防疫協会研究所長 |
| 小沢 理恵子 | 日本生活協同組合連合会くらしと商品研究室長 |
| 加藤 保博 | 財団法人残留農薬研究所化学部長 |
| 下田 実 | 東京農工大学農学部獣医学科助教授 |
| ○ 豊田 正武 | 実践女子大学生生活科学部生活基礎化学研究室教授 |
| 中澤 裕之 | 星薬科大学薬品分析化学教室教授 |
| 米谷 民雄 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部長 |
| 山添 康 | 東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授 |
| 吉池 信男 | 独立行政法人国立健康・栄養研究所研究企画評価主幹 |

(○：部会長)

平成16年9月2日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会
分科会長 吉 倉 廣 殿

農薬・動物用医薬品部会
部会長 豊 田 正 武

鶏サルモネラ症（油性アジュバント加）不活化ワクチンに係る
食品中の残留基準の設定について

標記について、薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部
会において審議を行った結果、別添のとおり取りまとめたので報告する。

(別添)

鶏サルモネラ症（油性アジュバント加）不活化ワクチン

1. 概要

- (1) 品目名：鶏サルモネラ症（油性アジュバント加）不活化ワクチン
商品名：オイルボックスSET
- (2) 用途：鶏の腸管におけるサルモネラ・エンテリティディス(SE)及びサルモネラ・ティフィムリウム(ST)の定着軽減
本剤は、国内の食中毒患者より分離された *S. Enteritidis* 菌株2種、*S. Typhimurium* 菌株1種の培養液をホルムアルデヒドで不活化したものを主剤とし、アジュバント等が添加された不活化ワクチンである。
- (3) 有効成分：サルモネラ・エンテリティディス E-926 株
サルモネラ・エンテリティディス E-136 株
サルモネラ・ティフィムリウム T-023 株
- (4) 適用方法及び用量
5週齢以上の種鶏及び採卵鶏の頸部中央部の皮下に1羽あたり 0.5mLを注射する。
なお、使用上の注意事項として、採卵鶏又は種鶏を廃鶏として食鳥処理場に出す場合は、本剤は出荷前44週間は注射しないこととされている。
- (5) 諸外国における使用状況
本製剤は、諸外国において、承認、使用されていないが、類似の製剤は、米国、英国等において承認、使用されている。

2. 残留試験結果

本製剤の鶏における皮下投与による安全性試験において、アジュバント消長確認試験が行われている。

投与部位の剖検及び病理組織学的検査が、常用量群については、接種後4, 12, 20, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56週後の各週に剖検し、投与部位の観察が行われた。3倍用量群については4, 48, 56週後に同様の観察が行われた。観察は4週後は10羽、他は5羽を用いて実施された。

投与後4週後の剖検では、黄色顆粒状物が認められた。また、病理組織学的観察では軽度～重度の主に被験物質の残留と考えられる空胞が認められ、これを取り巻いて肉芽組織、繊維増生、リンパ球又は単核細胞を主体とする細胞浸潤が認められた。この変化は経時的に軽減し、常用量群では、黄色顆

粒状物質については投与後 36 週後にごく軽度以下、44 週後には消失となった。また、病理組織学的検査では、44 週後には肉芽組織、繊維増生は消失し、空胞、細胞浸潤は軽度以下となった。

3. ADI の評価

食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、平成 16 年 7 月 2 日付厚生労働省発食安第 0702002 号により、食品安全委員会あて意見を求めた鶏サルモネラ症（油性アジュバント加）不活化ワクチンに係る食品健康影響評価については、以下のとおり評価されている。

当ワクチンの主剤は SE 及び ST の培養液をホルムアルデヒドで不活化させたものである。SE 及び ST は共に食中毒菌であるが、発症には生菌の感染を要することから、生菌体を含まない主剤のヒトへの病原性は無視できると考えられる。

また、製剤に使用されているアジュバント等の添加剤については、いずれも国内もしくは国外において医薬品や食品添加物としての使用実績があり、既存の毒性評価とワクチンの接種量を考慮すると、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。

接種部位の局所反応については、接種 44 週後には、剖検で黄色顆粒状物質が消失、病理組織学的検査で、肉芽組織、繊維増生が消失、空胞、細胞湿潤が軽度以下となった。

このことから、当生物学的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ものと考えられる。

4. 残留基準の設定

食品安全委員会における評価結果を踏まえ、残留基準を設定しないこととする。

(参考)

これまでの経緯

- 平成16年7月2日 ・農林水産大臣から厚生労働大臣あてに動物用医薬品の承認及び使用基準の設定について意見の聴取
・厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに食品健康影響評価依頼
- 平成16年7月29日 ・食品安全委員会における食品健康影響評価(案)の公表
- 平成16年8月6日 ・薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会における審議
- 平成16年9月2日 ・食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価結果通知
・厚生労働大臣から農林水産大臣あてに部会における審議結果を通知

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- | | |
|---------|-------------------------------|
| 青木 宙 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| 井上 達 | 国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター長 |
| 井上 松久 | 北里大学医学部微生物学教室教授 |
| 大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター薬理部長 |
| 岡田 齋夫 | 社団法人日本植物防疫協会研究所長 |
| 小沢 理恵子 | 日本生活協同組合連合会くらしと商品研究室長 |
| 加藤 保博 | 財団法人残留農薬研究所化学部長 |
| 下田 実 | 東京農工大学農学部獣医学科助教授 |
| ○ 豊田 正武 | 実践女子大学生生活科学部生活基礎化学研究室教授 |
| 中澤 裕之 | 星薬科大学薬品分析化学教室教授 |
| 米谷 民雄 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部長 |
| 山添 康 | 東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授 |
| 吉池 信男 | 独立行政法人国立健康・栄養研究所研究企画評価主幹 |

(○：部会長)