

分科会 文書配布による報告品目等
(動物用医薬品関係)

- ・ 鶏伝染性気管支炎生ワクチン (意見聴取) 1-1 ~ 1-17
- ・ 馬鼻肺炎生ワクチン (意見聴取) 2-1 ~ 2-18
- ・ 牛伝染性鼻気管炎・牛パラインフルエンザ混合生ワクチン (意見聴取)
. 3-1 ~ 3-18
- ・ マイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症 (カルボキシビニルポリ
マーアジュバント油性アジュバント加) 不活化ワクチン (意見聴取)
. 4-1 ~ 4-17
- ・ マイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症 (アジュバント・油性ア
ジュバント加) 不活化ワクチン (意見聴取) 5-1 ~ 5-18

各剤について

- ・ 諮問書 (厚生労働大臣から薬事・食品審議会会長へ)
- ・ 評価書 (食品安全委員会から厚生労働大臣へ)

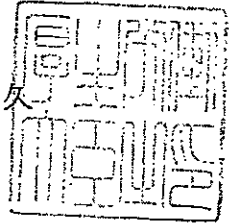
と2文書がございます。



厚生労働省発食安0417第4号
平成25年4月17日

薬事・食品衛生審議会
会長 西島正弘 殿

厚生労働大臣 田村 憲久



諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、
下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる動物用医薬品の食品中の残留基準設定について

鶏伝染性気管支炎生ワクチン

平成25年5月7日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成25年4月17日付け厚生労働省発食安0417第4号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づく鶏伝染性気管支炎生ワクチンに係る食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

鶏伝染性気管支炎生ワクチン

今般の残留基準の検討については、本剤が動物用医薬品として製造販売の承認申請がなされたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：鶏伝染性気管支炎生ワクチン

商品名：ガルエヌテクト S95-IB

(2) 用途：鶏伝染性気管支炎の予防

主剤は、発育鶏卵培養弱毒鶏伝染性気管支炎ウイルスS95-P7株である。本製剤1バイアル（1,000羽分）中に当該ウイルス株が $10^{6.5}$ EID₅₀以上含まれている。また、安定剤として乳糖（100mg）、ポリペプトン（100mg）、D-ソルビトール（50mg）及びポリビニルピロリドン（3mg）が含まれている。

(3) 適用方法及び用量

小分製品（1,000、3,000及び5,000羽分）を、日局の滅菌精製水を用いて1,000羽分の場合は30mLに、3,000羽分の場合は90mLに、5,000羽分の場合は150mLに溶解する。

点眼投与の場合は、溶解したワクチン液を点眼用器具を用いて1羽当たり0.03mL宛投与する。

飲水投与の場合は、鶏の日齢に応じた量の飲水にワクチンを直接溶解し投与する。

散霧又は噴霧投与の場合は、溶解したワクチン液をさらに日局の滅菌精製水で10倍に希釈したものを散霧器又は噴霧器で投与する。ただし、噴霧投与は28日齢以降に実施する。

(4) 諸外国における使用状況

海外では、本製剤は使用されていない。

2. 食品健康影響評価

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、食品安全委員会あて意見を求めた鶏伝染性気管支炎生ワクチンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

鶏伝染性気管支炎（以下「IB」という。）は鶏を主要な宿主とする急性呼吸器疾病であり、人獣共通感染症とはみなされていない。また、これまでにIBウイルスがヒトに感染した事例は報告されていない。以上のことから、IBウイルスは、ヒトに対する

病原性はないと考えられる。

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。

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。

3. 基準値の取扱い

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24年 8月21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製造販売の承認及び使用基準の設定について意見聴取
厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
- 平成25年 4月 1日 食品安全委員会委員長から厚生労働省大臣あてに食品健康影響評価について通知
- 平成25年 4月17日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 平成25年 4月24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

● 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]

- 石井 里枝 埼玉県衛生研究所水・食品担当部長
- 延東 真 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
- 大野 泰雄 国立医薬品食品衛生研究所名誉所長
- 尾崎 博 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
- 斉藤 貢一 星薬科大学薬品分析化学教室教授
- 佐藤 清 一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長
- 高橋 美幸 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員
- 永山 敏廣 明治薬科大学薬学教育研究センター薬学教育部門教授
- 宮井 俊一 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
- 山内 明子 日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
- 由田 克士 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
- 吉成 浩一 東北大学大学院薬学研究科薬物動態学分野准教授
- 鰐淵 英機 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授

(○：部会長)

(答申案)

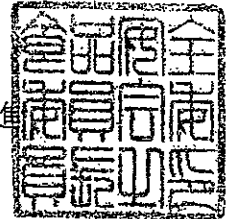
鶏伝染性気管支炎生ワクチンについては、食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）を設定しないことが適当である。



府食第250号
平成25年4月1日

厚生労働大臣
田村 憲久 殿

食品安全委員会
委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について

平成24年8月21日付け厚生労働省発食安0821第17号をもって貴省から当委員会に意見を求められた鶏伝染性気管支炎(S95-P7株)生ワクチン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

鶏伝染性気管支炎(S95-P7株)生ワクチン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。

動物用医薬品評価書

鶏伝染性気管支炎生ワクチン (ガルエヌテクト S95-IB)

2013年4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	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	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. 鶏に対する安全性	5
(1) 鶏における安全性試験	5
(2) 鶏における臨床試験	6
3. その他	7
III. 食品健康影響評価	7
・別紙：検査値等略称	8
・参照	8

〈審議の経緯〉

- 2012年 8月 21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（24 消安第 2427 号）、厚生労働大臣から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 0821 第 17 号）、関係資料の接受
- 2012年 8月 27日 第 444 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2012年 9月 28日 第 144 回動物用医薬品専門調査会
- 2012年 12月 13日 第 146 回動物用医薬品専門調査会
- 2013年 2月 18日 第 463 回食品安全委員会（報告）
- 2013年 2月 19日 から 3月 20日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2013年 3月 28日 動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2013年 4月 1日 第 469 回食品安全委員会
（同日付で農林水産大臣及び厚生労働大臣に通知）

〈食品安全委員会委員名簿〉

（2012年7月1日から）

熊谷 進 （委員長）
佐藤 洋 （委員長代理）
山添 康 （委員長代理）
三森 国敏（委員長代理）
石井 克枝
上安平 冽子
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〉

（2012年7月1日から）

山手 丈至 （座長*）
小川 久美子（座長代理*）
石川 さと子 舞田 正志
石川 整 松尾 三郎
寺本 昭二 山口 成夫
天間 恭介 山崎 浩史
頭金 正博 吉田 敏則**
能美 健彦 渡邊 敏明
福所 秋雄

*：2012年8月22日から

**：2012年10月1日から

要 約

鶏伝染性気管支炎生ワクチン（ガルエヌテクト S95-IB）について、動物用医薬品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。

鶏伝染性気管支炎は鶏を主要な宿主とする急性呼吸器疾病であり、人獣共通感染症とはみなされていない。また、鶏伝染性気管支炎ウイルスについては、これまでにヒトに感染した事例が報告されていない。以上のことから、鶏伝染性気管支炎ウイルスは、ヒトに対する病原性はないと考えられる。

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。

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 (参照 1)

主剤は、発育鶏卵培養弱毒鶏伝染性気管支炎ウイルス S95-P7 株である。本製剤 1 バイアル (1,000 羽分) 中に当該ウイルス株が $10^{6.5}$ EID₅₀ 以上含まれている。

2. 効能・効果 (参照 1)

効能・効果は、鶏伝染性気管支炎の予防である。

3. 用法・用量 (参照 1)

小分製品 (1,000、3,000 及び 5,000 羽分) を、日局の滅菌精製水を用いて 1,000 羽分の場合 30 mL に、3,000 羽分の場合 90 mL に、5,000 羽分の場合 150 mL に溶解する。

点眼投与の場合は、溶解したワクチン液を点眼用器具を用いて 1 羽当たり 0.03 mL 宛投与する。

飲水投与の場合は、鶏の日齢に応じた量の飲水にワクチンを直接溶解し投与する。

散霧又は噴霧投与の場合は、溶解したワクチン液をさらに日局の滅菌精製水で 10 倍に希釈したものを散霧器又は噴霧器で投与する。ただし、噴霧投与は 28 日齢以降に実施する。

4. 添加剤等 (参照 1)

本製剤 1 バイアル (1,000 羽分) 中に、安定剤として乳糖 (100 mg)、ポリペプトン (100 mg)、D-ソルビトール (50 mg) 及びポリビニルピロリドン (以下「PVP」という。3 mg) が含まれている。

5. 開発の経緯 (参照 2～5)

鶏伝染性気管支炎 (以下「IB」という。) はコロナウイルス科に属する IB ウイルスによって引き起こされる鶏の急性伝染病である。IB は呼吸器症状のほか、産卵率低下、奇形卵産出、腎炎等の多彩な症状を示す。(参照 2、3) IB は世界中に広く分布し、日本では 1951 年に初めての発生が報告された。IB ウイルスは抗原変異が激しく、多数の抗原型が存在する。(参照 4) そのため、ワクチン接種による効果的な IB 予防には、流行株に近い抗原性状を持ったワクチン株を選択し、かつ種々の抗原性のウイルス感染に対応できるワクチンプログラムを組むことが重要である。(参照 2、3)

1988～2006 年に分離された IB ウイルスは、スパイク蛋白遺伝子の S2 領域の制限酵素断片長多型 (RFLP) 解析により、ワクチン株が存在する M-1/TM 遺伝子型 (25.0%)、C-78 遺伝子型 (13.4%) のほかに当時の主要なワクチン株には存在しない Y-4 遺伝子型 (16.3%) が検出されている。Y-4 遺伝子型ウイルスが 1988～2006 年にかけてほぼ毎年検出されていること及び検出地域から、Y-4 遺伝子型ウイルスが全国的に蔓延していることが示唆され、検出された鶏群のワクチン接種歴より当時の既承認ワクチンの Y-4 遺伝子型ウイルスに対する防御効果は低いと推察された。(参照 2、3)

1995 年に卵用鶏農場の IB 様疾病の罹患鶏から Y-4 遺伝子型の IB ウイルス S95 株が

分離された。S95 株で免疫された鶏血清は種々の抗原性の IB ウイルスに対して中和能を示すことから、S95 株の 1 回の接種により種々の IB ウイルスに対する幅広い免疫を付与させることが可能となる。そのため、S95 株をワクチン株とする本製剤が開発された。(参照 2、3、5)

海外では、本製剤は使用されていない。(参照 2、3)

II. 安全性に係る知見の概要

1. ヒトに対する安全性 (参照 3、4、6～15)

IB は、鶏を主要な宿主とする急性呼吸器性疾病であり、人獣共通感染症とはみなされていない。また、これまでに IB ウイルスがヒトに感染した事例は報告されていない。(参照 3、4、6) 以上のことから、IB ウイルスは、ヒトに対する病原性はないと考えられる。

本製剤に安定剤として使用されている添加剤のうち、乳糖は牛乳由来の二糖類であり、D-ソルビトールは食品添加物として使用されている。これらはいずれも動物用医薬品の添加剤として過去に食品安全委員会で評価されている。(参照 7～9) PVP¹については、医薬品添加物として使用されているほか、海外では食品添加物として使用されている。

(参照 1、10～12) ポリペプトンは牛乳をカゼインで消化したものである。また、原液製造の過程で添加されたベンジルペニシリンカリウム及び硫酸ストレプトマイシンは、いずれも動物用医薬品の添加剤 (それぞれベンジルペニシリン及びストレプトマイシンとして) として過去に食品安全委員会で評価されている。(参照 15) 以上のことから、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と考えられる。

2. 鶏に対する安全性

(1) 鶏における安全性試験 (参照 2、16)

SPF 鶏ひな (白色レグホン種、1 日齢及び 28 日齢、雌雄計 15 羽/群) を用いて、本製剤の点眼、散霧及び噴霧接種 (1 用量(常用量)及び 100 用量(高用量)) により、本製剤の安全性が検討された。試験設定は表 1 のとおりである。臨床症状の観察は接種 9 日後までは毎日、それ以降は週 3 日以上行われた。体重は接種前、接種時、接種 7、14 及び 21 日後に測定された。剖検は各群 5 羽については接種 7 日後に、残り全羽については接種 21 日後に行われた。病理組織学的検査は接種 7 日後に剖検した各群 5 羽の喉頭、気管、肺及び腎臓について行われた。

1 日齢及び 28 日齢の接種群で軽度の呼吸器症状 (間欠的な捻髪呼吸音、1 日齢群: 3/15 ～8/15 例、28 日齢群: 1/15～3/15 例) がみられたが、いずれも 1～3 日で終息し、元氣、

¹ PVP の不純物として含有されるヒドラジン、成分及び分量に基づく本製剤の PVP の含有量及び PVP におけるヒドラジンの規格値 (1 ppm 以下) から算出すると、本製剤での含有量は鶏 1 羽当たり 0.003 ng 以下と非常に微量であることが確認されている。また、ヒドラジンは、投与された動物の体内で速やかに代謝され消失することが知られている。(参照 1、13、14) これらのことから、本製剤におけるヒトへのヒドラジンの暴露は無視できると考えられる。

食欲等に影響はみられなかった。

体重の推移に接種の影響はみられなかった。

剖検では、いずれの接種群にも接種に起因する変化はみられなかったが、病理組織学的検査では、喉頭又は気管に軽度の炎症性変化（1日齢群：1/15～2/15例、28日齢群：1用量点眼接種群の1/15例のみ）がみられた。その他の喉頭又は気管にみられた病理組織所見はワクチンウイルス感染による軽度の変化並びにそれに対する宿主の反応性及び再生性変化であった。これら呼吸器症状並びに喉頭及び気管における病理組織所見は既に承認され、市販されているIB生ワクチンでみられる接種反応と同様と推察された。

表 1 鶏に対する安全性試験の試験設定

日齢	供試羽数	接種物質	接種量（用量）	接種方法
1	15	滅菌精製水	—*	点眼
	15	本製剤	1**	点眼
	15	本製剤	1**	散霧
	15	本製剤	100#	点眼
	15	本製剤	100##	散霧
28	15	滅菌精製水	—*	点眼
	15	本製剤	1**	点眼
	15	本製剤	1**	噴霧
	15	本製剤	100#	点眼
	15	本製剤	100##	噴霧

*: 対照群には滅菌精製水を 0.03 mL 点眼接種した。

**：常用量（1羽あたり $10^{3.5}$ EID₅₀ 以上；点眼投与では1羽あたり 0.03 mL、噴霧又は散霧投与では1羽あたり 0.3 mL）を投与した。

#：被験物質を点眼投与における常用量の 10 倍濃度に溶解し、1羽あたり 0.3 mL（1羽あたり $10^{5.5}$ EID₅₀ 以上）投与した。

##：被験物質を噴霧又は散霧投与における常用量の 100 倍濃度に溶解し、1羽あたり 0.3 mL（1羽あたり $10^{5.5}$ EID₅₀ 以上）投与した。

（2）鶏における臨床試験（参照 2、17）

卵用鶏の 2 施設（A 農場及び B 農場）及び肉用鶏の 2 施設（C 農場及び D 農場）の計 4 施設において、計 116,798 羽の鶏（卵用鶏：46,628 羽、肉用鶏：70,170 羽）を用いて本製剤の臨床試験を実施し、本製剤の野外飼養場における安全性が検討された。試験設定は表 2 のとおりである。

本製剤接種後 14 日間にわたる観察では、全施設の試験群及び対照薬群の鶏において、元気、食欲、呼吸器症状（鼻汁、異常呼吸音等）及び消化器症状（下痢等）の臨床的異常は観察されなかった。C 農場では、試験群の死亡・淘汰数が対照薬群よりも有意に高かったが、試験群と対照薬群の死亡・淘汰原因に偏りがなく、また、死亡原因が特定できなかったものについても、飼養期間が夏期であり、鶏舎構造に伴う換気不良や温度調節不良及び試験群と対照薬群の母鶏群の違いに起因するものと考えられ、本製剤の接種に起因するものではないと考えられた。また、その他の農場における死亡・淘汰原因に

も試験群と対照薬群間で偏りがみられなかった。

以上のことから、本製剤の安全性に問題はないと判断された。

表 2 鶏に対する臨床試験の試験設定

施設	鶏種	日齢	接種方法	接種回数 (回)	試験羽数	
					試験群	対照薬*群
A 農場	卵用	初生ひな	散霧	1	4,160	3,580
		初生ひな	飲水		990	—
		初生ひな	点眼		990	—
		中すう (43 日齢)	噴霧		4,735	4,733
B 農場	卵用	初生ひな	散霧	1	2,530	2,200
		初生ひな	飲水		6,930	—
		初生ひな	点眼		2,000	—
		中すう (65 日齢)	噴霧		1,160	12,620
C 農場	肉用	初生ひな	散霧	1	25,182	24,988
D 農場	肉用	初生ひな	散霧	1	9,800	10,200

*: 各農場で使用されている市販の IB 生ワクチンを接種した。

3. その他 (参照 1、2、18、19)

本製剤では、主剤のマスターシードウイルスの規格として、無菌試験、マイコプラズマ否定試験、外来性ウイルス否定試験、対象動物を用いた安全性確認試験等が設定されている。また、小分製品についても、マイコプラズマ否定試験、サルモネラ否定試験、生菌数限度試験、4 日齢の鶏を用いた安全試験等が設定され、それらの試験が実施された結果、問題のないことが確認されている。さらに、これらの試験は製造方法にも規定されており、製造時に規格への適合性が確認されることとなっている。

また、本製剤の主剤のマスターシードウイルスについて病原性復帰否定試験が実施され、主剤の病原性復帰は起こらないことが確認されている。

III. 食品健康影響評価

上記のように、IB は鶏を主要な宿主とする急性呼吸器疾病であり、人獣共通感染症とはみなされていない。また、これまでに IB ウイルスがヒトに感染した事例は報告されていない。以上のことから、IB ウイルスは、ヒトに対する病原性はないと考えられる。

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。

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
EID ₅₀	50%発育鶏卵感染量
RFLP 解析	制限酵素切断長多型解析
SPF	特定病原体未感染

〈参照〉

1. 日生研株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 ガルエヌテクト S95-IB (未公表)
2. 日生研株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 ガルエヌテクト S95-IB 添付資料概要 (未公表)
3. 日生研株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 ガルエヌテクト S95-IB 添付資料 1 起源又は発見の経緯 (未公表)
4. 真瀬昌司. “鶏伝染性気管支”, 動物の感染症, 明石博臣, 大橋和彦, 小沼操, 菊池直哉, 後藤義孝, 高井伸二, 宝達勉編. 第三版, 近代出版, 2011年, p.206-207
5. 日生研株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 ガルエヌテクト S95-IB 添付資料 10 (未公表)
6. OIE: Chapter 2.3.2. - Avian infectious bronchitis. Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals, 2008
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」(平成 22 年 6 月 3 日付け府食第 435 号): (別添) 動物用医薬品評価書 豚インフルエンザ・豚丹毒混合(油性アジュバント加) 不活化ワクチン(フルシユア ER), 2010 年
8. 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 18 年 7 月 14 日付け府食第 914 号): (別紙) 動物用医薬品評価書 鶏のトリニューモウイルス感染症生ワクチン(ノビリス TRT・1000) の再審査に係る食品健康影響評価について, 2006 年
9. 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 2 月 10 日付け府食第 146 号): (別添 1) 牛伝染性鼻気管支炎・牛ウイルス性下痢-粘膜病・牛パラインフルエンザ・牛アデノウイルス感染症混合生ワクチン(日生研牛呼吸器病 4 種混合生ワクチン) の再審査に係る食品健康影響評価について, 2005 年
10. 厚生労働省. 第 16 改正日本薬局方. 2011 年
11. 医薬品添付文書. “L-グルタミン顆粒「ヒシヤマ」”, 2007 年 7 月改訂 (第 4 版)
12. JECFA: POLYVINYLPIRROLIDONE. Toxicological evaluation of certain food additives. WHO Food Additives Series, No. 15, 1980
13. JECFA: “Carbadox”. Residues of some veterinary drugs in foods and animals. FAO Food Nutrition Paper 41/15, 2003
14. JECFA: “Carbadox”. Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Food Additives Series, No. 27, 1991

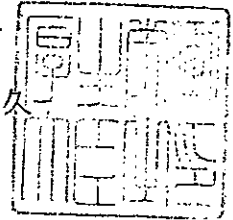
15. 食品安全委員会. 「16 消安第 31 号に係る食品健康影響評価の結果の通知について」
(平成 16 年 6 月 17 日付け府食第 669 号): (別添) 鶏伝染性気管支炎生ワクチン(“京都微研” ポールセーバーIB) の食品健康影響評価について, 2004 年
16. 日生研株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 ガルエヌテクト 95S-IB 添付資料 9 安全性に関する資料 (未公表)
17. 日生研株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 ガルエヌテクト 95S-IB 添付資料 14 臨床試験に関する資料 (未公表)
18. 日生研株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 ガルエヌテクト S95-IB 添付資料 3 製造方法に関する資料 (未公表)
19. 日生研株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 ガルエヌテクト S95-IB 添付資料 2 物理的、化学的試験に関する資料 (未公表)



厚生労働省発食安0.417第5号
平成25年4月17日

薬事・食品衛生審議会
会長 西島 正弘 殿

厚生労働大臣 田村 憲久



諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、
下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる動物用医薬品の食品中の残留基準設定について

馬鼻肺炎生ワクチン

平成25年5月7日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成25年4月17日付け厚生労働省発食安0417第5号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づく馬鼻肺炎生ワクチンに係る食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

馬鼻肺炎生ワクチン

今般の残留基準の検討については、本剤が動物用医薬品として製造販売の承認申請がなされたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：馬鼻肺炎生ワクチン

商品名：エクエヌテクト ERP

(2) 用途：馬ヘルペスウイルス1¹感染による呼吸器疾病の症状の軽減

主剤は馬胎子皮膚由来細胞 (EFD-C₁ 細胞)²培養馬ヘルペスウイルス1 ΔgE-NIBS株³である。本製剤1バイアル (1頭分) 中に当該ウイルス株が $10^{4.5}$ TCID₅₀以上含まれている。また、安定剤として乳糖 (20 mg)、ポリペプトン (10mg) 及びポリビニルピロリドン (0.6 mg) が含まれている。

(3) 適用方法及び用量

本製剤の小分製品に添付の溶解用液⁴を加えて溶解し、その2mLずつを3週間隔で2回、6か月齢以上の馬の筋肉内に注射する。

(4) 諸外国における使用状況

海外では、馬ヘルペスウイルス1 (以下「EHV-1」という。) の弱毒生ワクチンが製造販売されている。

2. 食品健康影響評価

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、食品安全委員会あて意見を求めた馬鼻肺炎生ワクチンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

1 承認申請書では、「馬ヘルペスウイルス1 型」と記載されているが、本報告書では現在一般的に用いられている名称で表記した。

2 健康な馬胎子の皮膚由来細胞 (EFD 細胞) で、継代 90 代以降の増殖性の安定した細胞集団

3 野外分離株 (89c25p 株) を親株とし、そのgE 遺伝子を欠損させた変異株である。

4 溶解用液 (2 mL、1 頭分) 中に塩化ナトリウム (16 mg)、リン酸二水素ナトリウム二水和物 (0.86 mg)、リン酸水素二ナトリウム十二水和物 (5.2 mg)、フェノールレッド (0.02 mg) 及び精製水 (残量) が含まれている。

主剤の製造用株は、親株の *gE* 遺伝子を欠損型 *gE* 遺伝子に置き換えられて作出されたものであるが、EHV-1 株の実験室継代による自然発生的な *gE* 遺伝子欠損が報告されていることから、 ΔgE 株は、自然界に存在する欠損型ウイルス株と同等に病原性が減弱しており、製造用株において病原性に関する *gE* 遺伝子を欠損型に置き換えることに起因する安全上の新たな懸念は生じないものと考えられた。また、EHV-1 は馬属のみに感染するウイルスとして知られており、ヒトへの感染は報告されていないことから、馬鼻肺炎は人獣共通感染症ではないと考えられる。以上のことから、EHV-1 はヒトに対する病原性はないと考えられる。さらに、製造用株の再活性化及び病原性復帰は起こらないこと並びに性状は安定であることが確認されている。

本製剤の安定剤として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。

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。

3. 基準値の取扱い

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24年10月 9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製造販売の承認及び使用基準の設定について意見聴取
厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
- 平成25年 4月 1日 食品安全委員会委員長から厚生労働省大臣あてに食品健康影響評価について通知
- 平成25年 4月17日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 平成25年 4月24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

● 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]

- 石井 里枝 埼玉県衛生研究所水・食品担当部長
延東 真 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
- 大野 泰雄 国立医薬品食品衛生研究所名誉所長
- 尾崎 博 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
- 斉藤 貢一 星薬科大学薬品分析化学教室教授
- 佐藤 清 一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長
- 高橋 美幸 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員
- 永山 敏廣 明治薬科大学薬学教育研究センター薬学教育部門教授
- 宮井 俊一 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
- 山内 明子 日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
- 由田 克士 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
- 吉成 浩一 東北大学大学院薬学研究科薬物動態学分野准教授
- 鰐淵 英機 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授

(○：部会長)

(答申案)

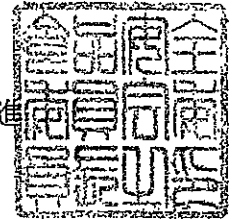
馬鼻肺炎生ワクチンについては、食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）を設定しないことが適当である。



府食第251号
平成25年4月1日

厚生労働大臣
田村 憲久 殿

食品安全委員会
委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について

平成24年10月9日付け厚生労働省発食安1009第3号をもって貴省から当委員会に意見を求められた馬鼻肺炎生ワクチン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

馬鼻肺炎生ワクチン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。

動物用医薬品評価書

馬鼻肺炎生ワクチン (エクエヌテクト ERP)

2013年4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	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	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
(1) 主剤について	5
(2) 添加剤について	6
2. 馬に対する安全性	6
(1) 馬における安全性試験	6
(2) 馬における臨床試験	7
3. その他	8
III. 食品健康影響評価	8
・別紙：検査値等略称	9
・参照	9

〈審議の経緯〉

- 2012年10月11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(24消安第3309号)、厚生労働大臣から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1009第3号)、関係資料の接受
- 2012年10月15日 第449回食品安全委員会(要請事項説明)
- 2012年11月8日 第145回動物用医薬品専門調査会
- 2012年12月13日 第146回動物用医薬品専門調査会
- 2013年2月18日 第463回食品安全委員会(報告)
- 2013年2月19日から3月20日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2013年3月28日 動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2013年4月1日 第469回食品安全委員会
(同日付で農林水産大臣及び厚生労働大臣に通知)

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2012年7月1日から)

熊谷 進 (委員長)
佐藤 洋 (委員長代理)
山添 康 (委員長代理)
三森 国敏 (委員長代理)
石井 克枝
上安平 冽子
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〉

(2012年7月1日から)

山手 丈至 (座長*)
小川 久美子 (座長代理*)
石川 さと子 舞田 正志
石川 整 松尾 三郎
寺本 昭二 山口 成夫
天間 恭介 山崎 浩史
頭金 正博 吉田 敏則**
能美 健彦 渡邊 敏明
福所 秋雄

*: 2012年8月22日から

** : 2012年10月1日から

〈第145回動物用医薬品専門調査会専門参考人名簿〉

澤田 純一

要 約

馬鼻肺炎生ワクチン（エクエヌテクト ERP）について、動物用医薬品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。

本製剤の主剤の製造用株は、馬ヘルペスウイルス 1 の野外分離株の *gE* 糖タンパク質遺伝子（以下「*gE* 遺伝子」という。）を欠損型 *gE* 遺伝子に置き換えられて作出された馬ヘルペスウイルス 1 の *gE* 遺伝子欠損株（以下「 ΔgE 株」という。）であるが、馬ヘルペスウイルス 1 の実験室継代による自然発生的な *gE* 遺伝子欠損が報告されていることから、 ΔgE 株は、自然界に存在する欠損型ウイルス株と同等に病原性が減弱しており、製造用株において病原性に関する *gE* 遺伝子を欠損型に置き換えることに起因する安全上の新たな懸念は生じないものと考えられた。また、馬ヘルペスウイルス 1 は馬属のみに感染するウイルスとして知られており、ヒトへの感染は報告されていないことから、馬鼻肺炎は人獣共通感染症ではないと考えられる。以上のことから、馬ヘルペスウイルス 1 はヒトに対する病原性はないと考えられる。さらに、製造用株の再活性化及び病原性復帰は起こらないこと並びに性状は安定であることが確認されている。

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。

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 (参照 1)

主剤は馬胎子皮膚由来細胞 (EFD-C₁ 細胞)¹培養馬ヘルペスウイルス 1² ΔgE-NIBS 株³である。本製剤 1 バイアル (1 頭分) 中に当該ウイルス株が 10^{4.5} TCID₅₀ 以上含まれている。

2. 効能・効果 (参照 1)

効能・効果は、馬ヘルペスウイルス 1² 感染による呼吸器疾病の症状の軽減である。

3. 用法・用量 (参照 1)

本製剤の小分製品に添付の溶解用液⁴を加えて溶解し、その 2 mL ずつを 3 週間隔で 2 回、6 か月齢以上の馬の筋肉内に注射する。

4. 添加剤等 (参照 1)

本製剤 (乾燥ワクチン) 1 バイアル (1 頭分) 中に、安定剤として乳糖 (20 mg)、ポリペプトン (10 mg) 及びポリビニルピロリドン (以下「PVP」という。0.6 mg) が含まれている。

5. 開発の経緯 (参照 2~10)

馬鼻肺炎 (equine rhinopneumonitis) は、馬ヘルペスウイルス 1 (以下「EHV-1」という。) 及び馬ヘルペスウイルス 4 の感染によって引き起こされる馬の疾病である。子馬の初感染では鼻肺炎、妊娠馬では流産を起し、EHV-1 の感染では神経症状を示すことがある。(参照 2~4)

現在日本では流産及び呼吸器疾病予防を目的として、EHV-1 の組織培養馴化ウイルス HH-1 BKS 株を用いて製造された馬鼻肺炎 (アジュバント加) 不活化ワクチンが使用されている。不活化ワクチンによる抗体は比較的早く低下するため、ワクチン投与馬の一部にも馬鼻肺炎が発症しているのが実情である。一般的に、生ワクチンは不活化ワクチンと比較して、接種された動物に細胞性免疫を効率よく誘導し、免疫効果の持続性も期待できると考えられている。アジュバントを含まない生ワクチンでは、生産コストの削減や安全性の確保も期待される。(参照 2、3)

ヘルペスウイルスの gE 糖タンパク質遺伝子 (以下「gE 遺伝子」という。) は病原性に関与しているといわれており、gE 遺伝子欠損株は病原性が減弱している一方で免疫原性を保持していることが報告されている。そこで、野外分離株 (89c25p 株、以下「親

1 健康な馬胎子の皮膚由来細胞 (EFD 細胞) で、継代 90 代以降の増殖性の安定した細胞集団
2 承認申請書 (参照 1) では、「馬ヘルペスウイルス 1 型」と記載されているが、本評価書では現在一般的に用いられている名称で表記した。
3 野外分離株 (89c25p 株) を親株とし、その gE 遺伝子を欠損させた変異株である。
4 溶解用液 (2 mL、1 頭分) 中に塩化ナトリウム (16 mg)、リン酸二水素ナトリウム二水和物 (0.86 mg)、リン酸水素二ナトリウム十二水和物 (5.2 mg)、フェノールレッド (0.02 mg) 及び精製水 (残量) が含まれている。

株」という。)のゲノム上にある *gE* 遺伝子を相同組換え法により欠損型 *gE* 遺伝子に置き換えることによって EHV-1 *gE* 遺伝子欠損株 (以下「 ΔgE 株」という。)がワクチン株として作出された (ナチュラルオカレンス⁵⁾に該当)。(参照 2、4~6)

本株は、EHV-1 に対する中和抗体陰性の初乳非摂取子馬や EHV-1 に対する補体結合抗体陰性の 1 歳馬の鼻腔内に接種しても、発熱、呼吸器症状等の臨床異常を示さず、ウイルス血症やウイルス排泄がほとんど認められないことから、親株と比較しても馬体内での増殖性は非常に低下しており、馬に対する病原性が減弱していることが確認された。また、筋肉内接種でも、臨床症状、鼻腔内へのウイルス排出及びウイルス血症は認められず、馬における安全性が確認された。一方、本株の筋肉内接種により血中中和抗体の有意な上昇が認められ、さらに、親株で攻撃すると発熱、呼吸器症状等の臨床症状、ウイルス排泄、ウイルス血症等が緩和されたことから本株の馬における免疫原性が確認された。これらのことから、呼吸器疾病に良好な発症抑制又は軽減効果を有するとともに、若齢馬に対しても安全な馬鼻肺炎生ワクチンとして、本製剤が開発された。(参照 2、3、7)

海外では、EHV-1 の弱毒生ワクチンが製造販売されている。(参照 2、3、8、9)

II. 安全性に係る知見の概要

1. ヒトに対する安全性

(1) 主剤について (参照 2、3、10~13)

主剤の製造用株は、1989 年に EHV-1 による呼吸器疾患の症状を呈した競走馬から分離、クローニングされた親株のゲノム上にある *gE* 遺伝子を相同組換え法により欠損型 *gE* 遺伝子に置き換えて作出した ΔgE 株を EFD 細胞で継代馴化して ΔgE -NIBS 株とした後、EFD-C₁ 細胞で 1 代継代されたものを原株としたものである。

まず、親株のゲノム断片 (Sma I / Bam H I) をプラスミドベクター pUC19 にクローニングし、プラスミド (p*Sma*-*Bam*) の *gE* 遺伝子の一部を欠損させ、さらに、*lacZ* 発現カセットを挿入してプラスミド (p ΔgE -*lacZ*) を作製した。これをトランスファーベクターとして親株を感染させた初代馬胎子腎細胞 (FHK 細胞) にエレクトロポレーション⁶⁾法により導入すると、相同組換えが起こり、ウイルスゲノムの *gE* 遺伝子領域が p ΔgE -*lacZ* の DNA 断片と置き換わり、ゲノム上に *lacZ* 発現カセットを持つウイルスが作製される。これを X-gal 存在下で青色に発色するブラックとして単離し ΔgE -*lacZ* 株とした。次に p*Sma*-*Bam* から、*gE* 遺伝子の一部を欠損させたプラスミド (p ΔgE) を作製し、 ΔgE -*lacZ* 株を感染させた細胞内にエレクトロポレーション法により導入すると、再び相同組換えが起こり、 ΔgE -*lacZ* 株の *gE* 遺伝子領域が p ΔgE の *gE* 遺伝子欠損 DNA 断片と置き換わり、EHV-1 (ΔgE 株) が生成される。これを X-gal 存在下で青

⁵ 自然条件で核酸を交換することが知られているウイルスの核酸のみを用いて加工する技術。用いる遺伝子組換え技術がナチュラルオカレンスに相当する場合、遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律 (平成 15 年法律第 97 号) の規制対象外となる。(参照 5)

⁶ 細胞を DNA 溶液中に懸濁して直流高電圧のパルスをかけると、細胞内に DNA が導入されることを利用した遺伝子導入法の一つ。加電によって細胞膜に穴があき、同時に DNA 分子が電気泳動の作用で細胞内に導入されると考えられている。(参照 10)

色に発色しないブラックとして単離しEFD-C₁細胞で継代馴化したものを製造用株とした。

作出の際に挿入された *lacZ* 発現カセットは脱落しており、 ΔgE 株の *gE* 遺伝子欠損部位には、ベクタープラスミドとして用いられたプラスミドの DNA に由来する塩基配列は認められず、製造用株の塩基配列は全て親株由来である。また、EHV-1 株の実験室継代による自然発生的な *gE* 遺伝子欠損が報告 (参照 11) されていることから、 ΔgE 株は、自然界に存在する欠損型ウイルス株と同等に病原性が減弱しており、製造用株において病原性に関する *gE* 遺伝子を欠損型に置き換えることに起因する安全性上の新たな懸念は生じないものと考えられた。(参照 2、7、10~12)

また、EHV-1 は、馬属のみに感染するウイルスとして知られており、ヒトへの感染は報告されていないことから、馬鼻肺炎は人獣共通感染症ではないと考えられる。(参照 2、3、13) 以上のことから、EHV-1 はヒトに対する病原性はないと考えられる。

(2) 添加剤について (参照 14~20)

本製剤の乾燥ワクチンに安定剤として使用されている乳糖及びポリペプトンは、それぞれ牛乳由来の糖及びアミノ酸である。(参照 14~17) PVP⁷については、医薬品添加物として使用されているほか、海外では食品添加物として使用されている。(参照 1、18~20) 本製剤の溶解用液の成分である塩化ナトリウムは食品・調味料として通常摂取され、リン酸二水素ナトリウム二水和物及びリン酸水素二ナトリウム十二水和物は食品添加物として、フェノールレッドは医薬品 (腎機能検査薬) 等として使用されている。(参照 14、15、17、23~25) これらの乾燥ワクチンの安定剤及び溶解用液の成分は、いずれも動物用医薬品の添加剤として過去に食品安全委員会で評価されている。(参照 15~17、23)

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と考えられる。

2. 馬に対する安全性

(1) 馬における安全性試験 (参照 2、26)

馬 (ポニー種、6 か月齢、3 頭群) を用いて、本製剤の試作ワクチンを 3 週間隔で 2 回、8 週間後に 1 回の計 3 回筋肉内接種 (常用量⁸及び 100 倍量⁹、対照群には生理食塩水を投与) し、本製剤の安全性試験が実施された。

⁷ PVP の不純物として含有されるヒドラジン、成分及び分量に基づく本製剤の PVP の含有量及び PVP におけるヒドラジンの規格値 (1 ppm 以下) から算出すると、本製剤での含有量は馬 1 頭当たり 0.6 ng 以下と非常に微量であることが確認されている。また、ヒドラジンは、投与された動物の体内で速やかに代謝され消失することが知られている。(参照 1、21、22) これらのことから、本製剤におけるヒトへのヒトラジンの暴露は無視できると考えられる。

⁸ 常用量: 5 頭分入り 1 バイアルの生ワクチンを 1 バイアルの溶解用液 10 mL に溶解し 1 頭当たり 2 mL を 1 か所に接種した。

⁹ 100 倍量: 20 バイアルの生ワクチンを 5 バイアルの溶解用液 50 mL に溶解して内容を均一にし、1 頭当たり 50 mL を 4 分割して 4 か所に接種した。

その結果、臨床症状及び接種部位では、常用量群において接種に起因する変化はみられなかった。100倍量群では、第1回及び第2回接種後に元気消失及び第2回の接種部位の腫脹がみられたが、いずれも接種2日後には消失した。

体温は、常用量群において、第1回接種翌日に上昇したが接種2日後には回復した。100倍量群においては、各回の接種翌日に発熱がみられた。しかし、常用量群と同様に接種2日後には回復し、いずれも一過性の反応であった。

そのほか、各時点の体重、体重増加量、摂餌量、血液学的検査所見及び血液生化学的検査所見に変化はみられず、観察期間（第1回接種から第3回接種3週間までの14週間）終了後の剖検、臓器重量及び接種部位の病理組織学的検査において接種に関連すると思われる変化はみられなかった。

(2) 馬における臨床試験（参照2、27）

3施設において、計129頭（65頭/被験薬群、64頭/対照群）の馬を用いて本製剤の試作ワクチン（*ΔgE*株を主成分とする被験薬）の臨床試験が実施された。対照群には既承認の馬鼻肺炎（アジュバント加）不活化ワクチン（以下「既承認不活化ワクチン」という。）又は生理食塩液が用いられた。被験動物として、本製剤の安全性の評価に重大な影響を及ぼす可能性のある合併症のあるもの、発熱（3歳未満では39.0℃以上、3歳以上では38.5℃以上）又は鼻汁等の呼吸器症状が認められるもの及び病歴等の情報が不十分であるものは除外した。

試験群の設定を表1に示した。3歳未満の馬では、被験薬群には本製剤の試作ワクチンの1用量（2 mL）を3週間隔で2回頸部筋肉内に接種し、対照群には生理食塩液2 mLを3週間隔で2回頸部筋肉内に投与した。3歳以上の馬では、被験薬群には本製剤の試作ワクチンの1用量（2 mL）を3週間隔で2回、対照群には既承認不活化ワクチンの1用量（5 mL）を4週間隔で2回、それぞれ頸部筋肉内に接種した。

表1 馬の臨床試験における試験群の設定（頭）

施設	被験薬群	対照群	
	試作ワクチン*	既承認不活化ワクチン**	生理食塩液#
施設1（3歳未満）	11	0	11
施設2（3歳以上）	27	27##	0
施設3（3歳以上）	27	26	0
合計	65	53	11
		64	

*: 1用量（2 mL）を3週間隔で2回、頸部筋肉内に接種した。

**： 1用量（5 mL）を4週間隔で2回、頸部筋肉内に接種した。

#： 2 mLを3週間隔で2回、頸部筋肉内に投与した。

##： このうち1頭は初回投与時に暴れたため、投与できず解析から除外された。

その結果、施設2の被験薬群の1例及び対照群（既承認不活化ワクチン）の2例で一過性の発熱（発熱期間は1日）が初回接種後のみにみられた以外、全ての群で接種によ

ると考えられる臨床異常は認められなかった。被験薬群では、試作ワクチン接種部位の異常も認められなかったことから、本製剤の接種における馬の安全性に問題はないものと考えられた。

3. その他（参照 1、2、7）

本製剤では、無菌試験、マイコプラズマ否定試験、迷入ウイルス否定試験等が規格として設定され、それぞれの試験が実施され問題のないことが確認されている。さらに、これらの試験は製造方法にも規定されている。（参照 1）

本製剤の主剤（製造用株）について、病原性復帰及び性状の安定性が調べられている。病原性については、再活性化否定試験及び病原性復帰否定試験が実施され、主剤（製造用株）は馬体内で潜伏感染し、再活性化する可能性は低く、病原性復帰の可能性はほとんどないと判断された。（参照 2、7）

III. 食品健康影響評価

上記のように、主剤の製造用株は、親株の *gE* 遺伝子を欠損型 *gE* 遺伝子に置き換えられて作出されたものであるが、EHV-1 株の実験室継代による自然発生的な *gE* 遺伝子欠損が報告されていることから、 ΔgE 株は、自然界に存在する欠損型ウイルス株と同等に病原性が減弱しており、製造用株において病原性に関する *gE* 遺伝子を欠損型に置き換えることに起因する安全上の新たな懸念は生じないものと考えられた。また、EHV-1 は馬属のみに感染するウイルスとして知られており、ヒトへの感染は報告されていないことから、馬鼻肺炎は人獣共通感染症ではないと考えられる。以上のことから、EHV-1 はヒトに対する病原性はないと考えられる。さらに、製造用株の再活性化及び病原性復帰は起こらないこと並びに性状は安定であることが確認されている。

本製剤の安定剤として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。

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
EFD-C ₁ 細胞	馬胎子皮膚由来株化細胞
EFD細胞	馬胎子皮膚由来細胞
FHK細胞	初代馬胎子腎細胞
TCID ₅₀	50%組織培養感染量

〈参照〉

1. 日生研株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 エクエヌテクト ERP (未公表)
2. 日生研株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 エクエヌテクト ERP 添付資料概要 (未公表)
3. 日生研株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 エクエヌテクト ERP 添付資料 1 起源又は発見の経緯 (未公表)
4. 桐澤力雄. “馬鼻肺炎”, 動物の感染症. 明石博臣, 大橋和彦, 小沼操, 菊池直哉, 後藤義孝, 高井伸二, 宝達勉編. 第三版, 近代出版, 2011年, p.160
5. 環境省 HP: 遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律の解説. 平成 19 年 4 月 1 日修正
http://www.bch.biodic.go.jp/download/law/070401law_manual_ver5.pdf
6. 農林水産省消費・安全局. 「セルフクローニング及びナチュラルオカレンスに該当すると判断された大腸菌株、ウイルス株について」(平成 19 年 2 月 1 日)
7. 日生研株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 エクエヌテクト ERP 添付資料 2 物理的、化学的試験に関する資料 (未公表)
8. USDA: Equine Herpesvirus Myeloencephalopathy: Mitigation Experiences, Lessons Learned, and Future Needs. 2008
9. Rosas CT, Goodman LB, von Einem J, Osterrieder N: Equine herpesvirus type 1 modified live virus vaccines: quo vaditis? Expert review of vaccines, 2006 Feb; 5(1): 119-31
10. 岩波生物学辞典. 第 4 版, 株式会社岩波書店. 1996 年 (電気穿孔法)
11. Flowers CC, O'Callaghan DJ: The Equine Herpesvirus Type 1 (EHV-1) Homolog of Herpes Simplex Virus Type 1 US9 and the Nature of a Major Deletion within the Unique Short Segment of the EHV-1 KyA Strain Genome. Virology, 1992; 190: 307-315
12. ML Perdue, MC Kemp, CC Randall, DJ O'callaghan: Studies of the Molecular Anatomy of the L-M Cell Strain of Equine Herpes Virus Type 1: Proteins of the Nucleocapsid and Intact Virion. Virology, 1974; 59: 201-216
13. 今川浩. “馬鼻肺炎”, 獣医感染症カラーアトラス, 見上彪監修. 第 2 版, 文永堂出版株式会社. 2006 年, p.315
14. 丸善食品総合辞典. 五十嵐脩, 小林彰夫, 田村真八郎編. 丸善株式会社. 1998 年

15. 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 2 月 10 日付府食第 146 号) : (別添 1) 牛伝染性鼻気管炎・牛ウイルス性下痢-粘膜病・牛パラインフルエンザ・牛アデノウイルス感染症混合生ワクチン(日生研牛呼吸器病 4 種混合生ワクチン) の再審査に係る食品健康影響評価について, 2005 年
16. 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 20 年 6 月 5 日付府食第 622 号) : (別添) 動物用医薬品評価書 マイコプラズマ・ガリセプチカム感染症 (G210 株) 生ワクチン (“京都微研, ポールセーバー-MG) の再審査に係る食品健康影響評価について, 2008 年
17. 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 20 年 6 月 5 日付府食第 621 号) : (別添) 動物用医薬品評価書 マイコプラズマ・ガリセプチカム感染症 (6/85 株) 生ワクチン (ノビリス MG 6/85) の再審査に係る食品健康影響評価について, 2008 年
18. 厚生労働省. 第 16 改正日本薬局方. 2011 年
19. 医薬品添付文書. “L-グルタミン顆粒「ヒシヤマ」”, 2007 年 7 月改訂 (第 4 版)
20. JECFA: “POLYVINYLPIRROLIDONE”. Toxicological evaluation of certain food additives. WHO Food Additives Series, No. 15, 1980
21. JECFA: “Carbadox”. Residues of some veterinary drugs in foods and animals. FAO Food Nutrition Paper 41/15, 2003
22. JECFA: “Carbadox”. Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Food Additives Series, No. 27, 1991
23. 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 22 年 7 月 15 日付府食第 541 号) : (別添) 動物用医薬品評価書 牛クロストリジウム感染症 5 種混合 (アジュバント加) トキソイド (“京都微研, キャトルウイン-CI5) の再審査に係る食品健康影響評価について, 2010 年
24. 医薬品添付文書: フェノールスルホンフタレイン注 0.6% 「第一三共」. 2009 年 9 月改訂
25. 医薬品添付文書: 乾燥弱毒生風疹ワクチン「タケダ」. 2012 年 4 月改訂
26. 日生研株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 エクエヌテクト ERP 添付資料 9 安全性に関する資料 (未公表)
27. 日生研株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 エクエヌテクト ERP 添付資料 14 臨床試験に関する資料 (未公表)

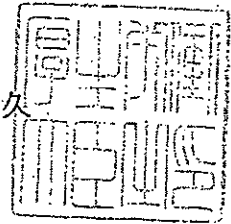


厚生労働省発食安0417第3号

平成25年4月17日

薬事・食品衛生審議会
会長 西島 正弘 殿

厚生労働大臣 田村 憲久



諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、
下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる動物用医薬品の食品中の残留基準設定について

牛伝染性鼻気管炎・牛パラインフルエンザ混合生ワクチン

平成25年5月7日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成25年4月17日付け厚生労働省発食安0417第3号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づく牛伝染性鼻気管炎・牛パラインフルエンザ混合生ワクチンに係る食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

牛伝染性鼻気管炎・牛パラインフルエンザ 混合生ワクチン

一般の残留基準の検討については、本剤が動物用医薬品として製造販売の承認申請がなされたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：牛伝染性鼻気管炎・牛パラインフルエンザ混合生ワクチン
商品名：ティーエスブイ2

(2) 用途：牛伝染性鼻気管炎及び牛パラインフルエンザの呼吸器症状に対する予防
主剤¹は、牛腎株化NLBK-6細胞培養弱毒牛ヘルペスウイルス1（以下「BHV-1」という。）・RLB106株及び牛腎株化NLBK-6細胞培養弱毒牛パラインフルエンザウイルス3（以下「BPIV-3」という。）・RLB103株（以下「製造用株」という。）である。本製剤1頭分中に弱毒BHV-1・RLB106株が $10^{5.0}$ TCID₅₀以上及び弱毒BPIV-3・RLB103株が $10^{5.2}$ TCID₅₀以上含まれている。また、安定剤としてカゼイン酵素分解物（24.0mg）、ゼラチン（6.0mg）、乳糖水和物（30.0mg）、リン酸二水素カリウム（0.1485mg）、リン酸水素二カリウム²（0.3525mg）及びL-グルタミン酸カリウム（0.144mg）、保存剤として硫酸ゲンタマイシン（30 μ g以下）が含まれている。

(3) 適用方法及び用量

凍結乾燥ワクチンに添付の溶解用液³を加えて溶解し、1か月齢以上の健康な牛1頭あたり、両側鼻腔内に1mLずつ計2mLを1回投与する。

(4) 諸外国における使用状況

本製剤と同一の製造用株を使用した製剤は、2012年の時点で、米国、カナダ、ドミニカ共和国、ベネズエラ、メキシコ及び英国で承認されている。

2. 食品健康影響評価

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、食品安全委員会あて意見を求めた牛伝染性鼻気管炎・牛パラインフルエンザ混合生ワクチンに係る食

¹ 本製剤の承認申請書では、それぞれ「牛伝染性鼻気管炎ウイルス」及び「牛パラインフルエンザ3型ウイルス」と記載されているが、本報告書では現在一般的に用いられている名称で表記した。

² 本製剤の承認申請書では「リン酸二カリウム」と記載されているが、本報告書では一般的な物質名で表記した。

³ 滅菌注射用水

品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

牛伝染性鼻気管炎及び牛パラインフルエンザは、牛に呼吸器症状を呈する伝染病であり、人獣共通感染症とはみなされていない。また、OIE による報告では、BHV-1 はヒトに対する病原性はないとしている。ヒトにおける感染実験報告では、BPIV-3 はヒトに明確な症状を示さなかったとしている。以上のことから、本製剤の主剤は、ヒトに対する病原性を持たないと考えられる。

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。

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。

3. 基準値の取扱い

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24年11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製造販売の承認及び使用基準の設定について意見聴取
厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
- 平成25年 4月 1日 食品安全委員会委員長から厚生労働省大臣あてに食品健康影響評価について通知
- 平成25年 4月17日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 平成25年 4月24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

● 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

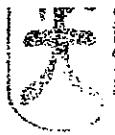
[委員]

- 石井 里枝 埼玉県衛生研究所水・食品担当部長
- 延東 真 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
- 大野 泰雄 国立医薬品食品衛生研究所名誉所長
- 尾崎 博 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
- 斉藤 貢一 星薬科大学薬品分析化学教室教授
- 佐藤 清 一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長
- 高橋 美幸 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員
- 永山 敏廣 明治薬科大学薬学教育研究センター薬学教育部門教授
- 宮井 俊一 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
- 山内 明子 日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
- 由田 克士 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
- 吉成 浩一 東北大学大学院薬学研究科薬物動態学分野准教授
- 鰐淵 英機 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授

(○：部会長)

(答申案)

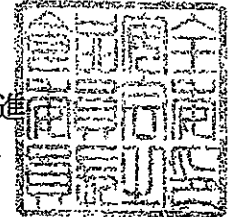
牛伝染性鼻気管炎・牛パラインフルエンザ混合生ワクチンについては、食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）を設定しないことが適当である。



府食第252号
平成25年4月1日

厚生労働大臣
田村 憲久 殿

食品安全委員会
委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について

平成24年11月19日付け厚生労働省発食安1119第2号をもって貴省から当委員会に意見を求められた牛伝染性鼻気管炎・牛パラインフルエンザ混合生ワクチン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

牛伝染性鼻気管炎・牛パラインフルエンザ混合生ワクチン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。

動物用医薬品評価書

牛伝染性鼻気管炎・牛パラ
インフルエンザ混合生ワクチン
(ティーエスブイ2)

2013年4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	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	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. 牛に対する安全性	5
(1) 新生子牛における安全性試験	5
(2) 妊娠牛における安全性試験	6
(3) 牛における臨床試験①	6
(4) 牛における臨床試験②	7
3. その他	7
III. 食品健康影響評価	8
・別紙: 検査値等略称	9
・参照	9

〈審議の経緯〉

- 2012年 11月 20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（24 消安第 3932 号）、厚生労働大臣から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 1119 第 2 号）、関係資料の接受
- 2012年 11月 26日 第 455 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2012年 12月 13日 第 146 回動物用医薬品専門調査会
- 2013年 2月 18日 第 463 回食品安全委員会（報告）
- 2013年 2月 19日 から 3月 20日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2013年 3月 28日 動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2013年 4月 1日 第 469 回食品安全委員会
（同日付で農林水産大臣及び厚生労働大臣に通知）

〈食品安全委員会委員名簿〉

（2012年 7月 1日から）

熊谷 進 （委員長）
佐藤 洋 （委員長代理）
山添 康 （委員長代理）
三森 国敏（委員長代理）
石井 克枝
上安平 冽子
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〉

（2012年 7月 1日から）

山手 丈至 （座長*）
小川 久美子（座長代理*）
石川 さと子 舞田 正志
石川 整 松尾 三郎
寺本 昭二 山口 成夫
天間 恭介 山崎 浩史
頭金 正博 吉田 敏則**
能美 健彦 渡邊 敏明
福所 秋雄

*: 2012年 8月 22日から

**： 2012年 10月 1日から

要 約

牛伝染性鼻気管炎・牛パラインフルエンザ混合生ワクチン（ティーエスブイ2）について、動物用医薬品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。

牛伝染性鼻気管炎及び牛パラインフルエンザは、牛に呼吸器症状を呈する伝染病であり、人獣共通感染症とはみなされていない。また、国際獣疫事務局（OIE）による報告では、牛ヘルペスウイルス1はヒトに対する病原性はないとしている。ヒトにおける感染実験報告では、牛パラインフルエンザウイルス3はヒトに明確な症状を示さなかったとしている。以上のことから、本製剤の主剤は、ヒトに対する病原性を持たないと考えられる。

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。

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¹ (参照 1)

主剤は、牛腎株化 NLBK-6 細胞培養弱毒牛ヘルペスウイルス 1 (以下「BHV-1」という。)・RLB106 株及び牛腎株化 NLBK-6 細胞培養弱毒牛パラインフルエンザウイルス 3 (以下「BPIV-3」という。)・RLB103 株 (以下「製造用株」という。)である。本製剤 1 頭分中に弱毒 BHV-1・RLB106 株が $10^{5.0}$ TCID₅₀ 以上、及び弱毒 BPIV-3・RLB103 株が $10^{5.2}$ TCID₅₀ 以上含まれている。

2. 効能・効果 (参照 1)

効能・効果は、牛伝染性鼻気管炎及び牛パラインフルエンザの呼吸器症状に対する予防である。

3. 用法・用量 (参照 1)

凍結乾燥ワクチンに添付の溶解用液²を加えて溶解し、1 か月齢以上の健康な牛 1 頭あたり、両側鼻腔内に 1 mL ずつ計 2 mL を 1 回投与する。

4. 添加剤等 (参照 1)

本製剤の乾燥ワクチン 1 頭分中に安定剤としてカゼイン酵素分解物 (24.0 mg)、ゼラチン (6.0 mg)、乳糖水和物 (30.0 mg)、リン酸二水素カリウム (0.1485 mg)、リン酸水素二カリウム³ (0.3525 mg) 及び L-グルタミン酸カリウム (0.144 mg)、並びに保存剤として硫酸ゲンタマイシン (30 µg 以下) が含まれている。

5. 開発の経緯 (参照 2～5)

牛伝染性鼻気管炎は、BHV-1 の感染によって惹起される牛の急性熱性伝染病で、ウイルスの感染部位により鼻気管炎 (上部気道炎)、陰門膈炎、結膜炎、髄膜脳炎、流産等の多様な病態を示す。本疾病は世界中に分布し、日本では 1970 年に北海道において初めて発生した後、全国に広がり、2007 年以降も年間 200 余頭の発生が報告されている。(参照 2～4)

牛パラインフルエンザは、BPIV-3 の感染によって惹起される呼吸器症状を主徴とする急性伝染病で、一過性の発熱、発咳、鼻汁、呼吸促拍等の呼吸器症状を示し、まれに下痢、流産及び乳房炎もみられる。本疾病は世界中に分布し、日本では、1958 年にウイルス分離されて以来、年間を通じて各地で発生がみられる。(参照 2、4、5)

両疾病とも、その広範囲な浸潤及び高い罹患率から生産農家に深刻な経済的被害をもたらしている。(参照 2)

¹ 本製剤の承認申請書 (参照 1) では、それぞれ「牛伝染性鼻気管炎ウイルス」及び「牛パラインフルエンザ 3 型ウイルス」と記載されているが、本評価書では現在一般的に用いられている名称で表記した。

² 滅菌注射用水

³ 本製剤の承認申請書 (参照 1) では「リン酸カリウム」と記載されているが、本評価書では一般的な物質名で表記した。

本製剤は、鼻腔内接種により、早期に鼻腔内局所の粘膜免疫により分泌型 IgA 抗体やインターフェロン γ を誘導し病気を予防すること、また、新生子牛だけでなく妊娠牛に対する安全性が確認されたことから、安全性及び有用性が高いワクチンである。さらに、従来の注射による接種方法である筋肉内接種と異なり鼻腔内接種であるため、接種作業及び牛のストレス軽減を図ることができることから、より実用性の高いワクチンとして開発された。(参照 2)

本製剤と同一の製造用株を使用した製剤は、2005 年 1 月現在、米国、カナダ、ドミニカ共和国、ベネズエラ、メキシコ及び英国で承認されている。(参照 2)

II. 安全性に係る知見の概要

1. ヒトに対する安全性 (参照 1、2、4、6~16)

牛伝染性鼻気管炎及び牛パラインフルエンザは、牛に呼吸器症状を呈する伝染病であり、人獣共通感染症とはみなされていない。また、OIE では、BHV-1 はヒトに対する病原性はないとしている。BPIV-3 は、ヒトパラインフルエンザウイルス 1 及び 3 と同属であるが、成人 18 名に対する感染試験が実施された結果、明確な症状を示さなかったと報告されている。また、幼小児に対しても同様の報告がある。(参照 2、4) 以上のことから、本製剤の主剤は、ヒトに対する病原性を持たないと考えられる。

また、本製剤に安定剤として添加されているカゼイン酵素分解物及び乳糖水和物は、それぞれ牛乳由来で、カゼインをタンパク分解酵素処理したもの及び乳糖を再結晶化し乾燥させたものである。(参照 1) ゼラチンは、通常食品として摂取されている。(参照 6) リン酸二水素カリウム及びリン酸水素二カリウム並びに L-グルタミン酸カリウムは、食品添加物として使用されており、JECFA で評価されている(全ての摂取源からのリンとしての Group MTDI: 70 mg/kg 体重/日、L-グルタミン酸並びにアンモニウム、カルシウム、ナトリウム、マグネシウム及びカリウム塩の Group ADI として ADI を特定しない)。(参照 7~9) 硫酸ゲンタマイシンは、医薬品として使用されており、JECFA 及び日本で評価されている (ADI: 0.02 mg/kg 体重/日)。(参照 10~12) これらの添加剤は、いずれも動物用医薬品の添加剤として過去に食品安全委員会で評価されているものである。(参照 13~16) 以上のことから、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。

2. 牛に対する安全性

(1) 新生子牛における安全性試験 (参照 2、17)

新生子牛 (ホルスタイン種、雄 6 頭/群) に本製剤を鼻腔内接種 (接種群: 常用量及び 100 倍量、対照群: 本製剤添付の溶解用液のみ) し、安全性が検討された。5~9 日齢時に第 1 回接種を行い、その 8 週後に第 2 回接種をして、経時的に一般状態の観察、血液学的検査、血液生化学的検査等を実施し、第 2 回接種 28 日後に各群 1 頭を剖検及び病理組織学的検査に用いた。

一般状態では、第 1 回接種 47 日後までに全群 (対照群 2 例、常用量接種群 6 例、100 倍量接種群 2 例) に一過性の下痢が散見されたが、用量依存性はなく、対照群でもみら

れたことから、本製剤の接種とは因果関係のない偶発的なものと考えられた。また、100倍量接種群のうち1例が軽度の鼓脹症を発症したが、その後回復した。

血液学的検査では、100倍量接種群で一部の検査項目に対照群と比較して有意差がみられたが、対照群の検査値との差はわずかであり、いずれも正常の範囲内であるとみなされた。

体重、摂餌量、体温、血液生化学的検査、剖検及び病理組織学的検査では接種に起因する影響は認められなかった。

(2) 妊娠牛における安全性試験 (参照2、17)

妊娠牛(ホルスタイン種、2~3歳、3頭/群)に本製剤を鼻腔内接種(接種群:常用量及び100倍量、対照群:本製剤添付の溶解用液のみ)し、安全性が検討された。妊娠6~7か月に第1回接種を行い、その8週後に第2回接種をして、経時的に一般状態の観察、血液学的検査、血液生化学的検査等を実施した。分娩後は、母牛の搾乳量の測定、子牛の一般状態の観察、血液学的検査、血液生化学的検査等を実施し、分娩28日後まで飼育した。

一般状態では、分娩時に対照群及び常用量接種群で子牛の死亡例(各1例)が認められたが、100倍量接種群では全例が正常分娩であった。また、対照群(1例)で起立困難が、対照群(起立困難の1例を含む2例)及び100倍量接種群(1例)で産褥熱がみられたが、接種に起因する影響ではないと考えられた。そのほか、母牛、子牛ともに接種に起因する影響は認められなかった。

血液学的検査及び血液生化学的検査では、常用量及び100倍量接種群の母牛の一部の検査項目に対照群と比較して有意差がみられたが、対照群の検査値との差はわずかであり、いずれも正常の範囲内であるとみなされた。子牛では、いずれの検査項目でも対照群と比較し有意差はみられなかった。

体重、摂餌量、体温及び母牛の分娩後の搾乳量に接種に起因する影響は認められなかった。

(3) 牛における臨床試験① (参照2、18)

農場8施設において、計161頭の牛(107頭/接種群、54頭/対照群)を用いて臨床試験が実施された。一般状態及び接種部位を観察し、並びに体温及び体重を測定した。

試験群の設定を表1に示した。

一般状態では、接種直後には異常はみられず、試験期間中に観察された鼻汁の流出、発咳等の異常の発生率に対照群と比較して有意差はみられなかった。接種部位の異常(鼻汁の増量、鼻粘膜の充血等)は観察されず、体温及び体重に接種に起因する影響は認められなかった。また、妊娠牛の分娩状況及び新生子牛に異常は観察されなかった。さらに、試験期間中にみられた死亡及び廃用による脱落、肺炎、低体温等の有害事象は発生頭数に群間の有意差はみられず、いずれも被験薬接種に起因する影響ではないものと考えられた。

以上より、本製剤の安全性に問題はないと考えられた。

表 1 牛の臨床試験①における試験群の設定 (頭)

供試動物	接種群*	対照群**
新生子牛 (1~10 日齢)	19	10
育成牛 (1~12 か月齢)	66	33
妊娠牛 (2~5 歳齢、乾乳期)	22	11
合計	107	54

*: 左右の鼻腔内にそれぞれ 1 mL ずつ単回接種

** : 0.9%生理食塩液を用いて、接種群と同様の用法で投与した。

(4) 牛における臨床試験② (参照 2、18)

農場 2 施設 (施設 A 及び施設 B) において、計 60 頭の牛 (接種群及び対照群 : 各 30 頭/群) を用いて臨床試験が実施された。一般状態及び接種部位を観察し、並びに体温及び体重を測定した。試験群の設定を表 2 に示した。

一般状態では、施設 A で投与 28 日後に接種群及び対照群の各 1 例ずつに鼻汁の漏出等の呼吸器症状が観察され、その鼻汁から *Pasteurella multocida* が分離された。しかし、接種から日数が経過しており、群間に発生数の差がなかったことから被験薬接種に起因する影響ではないものと考えられた。また、接種部位の異常 (鼻汁の増量、鼻粘膜の充血等) はいずれの動物群にも観察されず、体温及び体重にも接種に起因する影響はみられなかった。

以上より、本製剤の安全性に問題はないと考えられた。

表 2 牛の臨床試験②における試験群の設定 (頭)

施設	供試動物	接種群*	対照群**
A	ホルスタイン種、雌、 3.7~5.2 か月齢	15	15
B	ホルスタイン種及び 交雑種、2.8~4.0 か月齢	15	15
	合計	30	30

*: 左右の鼻腔内にそれぞれ 1 mL ずつ単回接種

** : 0.9%生理食塩液を用いて、接種群と同様の用法で投与した。

3. その他 (参照 1、19)

本製剤では、各マスターシードウイルス、各プロダクションシードウイルス及び小分製品の規格として、無菌試験、安全試験等が設定され、それらの試験が実施された結果、問題のないことが確認されている。また、これらの試験は製造方法にも規定されており、製造時に規格への適合性が確認されることとなっている。(参照 1、19)

さらに、本製剤の主剤の各マスターシードウイルスについて病原性復帰確認試験が実施され、主剤の病原性復帰が起こらないことが確認されている。(参照 19)

Ⅲ. 食品健康影響評価

上記のように、牛伝染性鼻気管炎及び牛パラインフルエンザは、牛に呼吸器症状を呈する伝染病であり、人獣共通感染症とはみなされていない。また、OIEによる報告では、BHV-1はヒトに対する病原性はないとしている。ヒトにおける感染実験報告では、BPIV-3はヒトに明確な症状を示さなかったとしている。以上のことから、本製剤の主剤は、ヒトに対する病原性を持たないと考えられる。

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。

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
ADI	一日摂取許容量
IgA	免疫グロブリンA
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
MTDI	最大耐容 1 日摂取量
OIE	国際獣疫事務局
TCID ₅₀	50 %組織培養感染量

〈参照〉

1. ファイザー株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 ティーエスブイ 2 (未公表)
2. ファイザー株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 ティーエスブイ 2 添付資料概要 (未公表)
3. 岡崎克則. “牛伝染性気管支炎”, 動物の感染症, 明石博臣, 大橋和彦, 小沼操, 菊池直哉, 後藤義孝, 高井伸二, 宝達勉編. 第三版, 近代出版, 2011 年, p.94-95
4. ファイザー株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 ティーエスブイ 2 添付資料 1 起源又は発見の経緯に関する資料 (未公表)
5. 明石博臣. “牛パラインフルエンザ”, 動物の感染症, 明石博臣, 大橋和彦, 小沼操, 菊池直哉, 後藤義孝, 高井伸二, 宝達勉編. 第三版, 近代出版, 2011 年, p.106
6. 丸善食品総合辞典. 五十嵐脩, 小林彰夫, 田村真八郎編. 丸善株式会社, 1998 年
7. 厚生労働省. 食品添加物公定書第 8 版, 2007 年
8. JECFA: Toxicological evaluation of certain food additives. WHO Food Additives Series, No. 17, 1982
9. JECFA: Toxicological evaluation of certain food additives. WHO Food Additives Series, No. 22, 1988
10. 医薬品添付文書. “ゲンタシン®注 10”, “ゲンタシン®注 40”, “ゲンタシン®注 60”
11. JECFA: Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Food Additives Series, No. 41, 1998
12. 厚生労働省. 「畜水産食品中に残留する動物用医薬品の基準設定に関する薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会報告について」(平成 13 年 9 月 13 日薬食審第 218 号)
13. 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 22 年 6 月 3 日付け府食第 435 号): (別添) 動物用医薬品評価書 豚インフルエンザ・豚丹毒混合 (油性アジュバント加) 不活化ワクチン (フルシュア ER), 2010 年
14. 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 20 年 5 月 22 日付け府食第 552 号): (別紙) 動物用医薬品評価書 豚オーエスキー病 (gI, tk) 生ワクチン (ポーシリス Begonia IDAL・10、ポーシリス Begonia IDAL・50), 2008 年
15. 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 22 年 5 月 13 日付け府食第 383 号): (別添) 動物用医薬品評価書 鶏伝染性ファブリキウス嚢病 (抗血清加) 生ワクチン (バーサ・BDA) の再審査に係る食品健康影響評価について, 2010

年

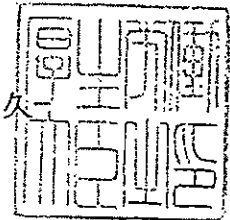
16. 食品安全委員会. 「15消安第6562号に係る食品健康影響評価の結果の通知について」
(平成16年3月25日付け府食第358号の1): (別添) 鳥インフルエンザ不活化ワクチンを接種した鳥類に由来する食品の食品健康影響評価について, 2004年
17. ファイザー株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 ティーエスブイ2 添付資料
9 安全性に関する資料 (未公表)
18. ファイザー株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 ティーエスブイ2 添付資料
14 臨床試験に関する資料 (未公表)
19. ファイザー株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 ティーエスブイ2 添付資料
2 物理的・化学的性質、規格及び検査方法の設定に関する資料 (未公表)



厚生労働省発食安0417第2号
平成25年4月17日

薬事・食品衛生審議会
会長 西島 正弘 殿

厚生労働大臣 田村 憲久



諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、
下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる動物用医薬品の食品中の残留基準設定について

ダイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症（カルボキシビニル
ポリマーアジュバント・油性アジュバント加）不活化ワクチン

平成25年5月7日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成25年4月17日付け厚生労働省発食安0417第2号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくマイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症（カルボキシビニルポリマーアジュバント・油性アジュバント加）不活化ワクチンに係る食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

マイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症（カルボキシビニルポリマーアジュバント・油性アジュバント加） 不活化ワクチン

今般の残留基準の検討については、本剤が動物用医薬品として製造販売の承認申請がなされたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：マイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症（カルボキシビニルポリマーアジュバント・油性アジュバント加）不活化ワクチン

商品名：レスピフェンドMH-One FDAH

(2) 用途：豚マイコプラズマ性肺炎による肺病変形成及び増体量抑制の軽減

主剤は、マイコプラズマ・ハイオニューモニエP-5722-3株である。本製剤100mL（50頭分）中に本株が不活化後換算菌数として 2.0×10^{11} MHDCE¹以上含まれている。また、アジュバントとしてカルボキシビニルポリマーが200mg 及びSPオイルアジュバントが10vol%、保存剤としてチメロサルが10mg以下及びエドト酸ナトリウムが70mg以下並びに溶剤として生理食塩液が残量含まれている。また、製造の際に不活化剤としてパイナリーエチレンイミンが使用され、チオ硫酸ナトリウムで中和されている。

(3) 適用方法及び用量

3週齢以上の子豚に2mLを1回、頸部筋肉内に注射する。

(4) 諸外国における使用状況

海外では、2002年に米国で承認された後、2012年の時点で、ヨーロッパを含む52か国で承認が取得されている。

2. 食品健康影響評価

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、食品安全委員会あて意見を求めたマイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症（カルボキシビニルポリマーアジュバント・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、以下のとおり評価されている。

¹ *Mycoplasma hyopneumoniae* DNA cell equivalents：培養液から*M. hyopneumoniae* のDNAを抽出し、蛍光光度測定法でDNA量を測定する。これを菌1個当たりのDNA量である 8×10^{-10} μgで除して菌量を算出したDNA換算量。

一般に動物のマイコプラズマは宿主特異性が強く、異なる動物種から同一種のマイコプラズマが検出される可能性は低いとされている。また、本製剤の主剤であるマイコプラズマ・ハイオニューモニエP-5722-3 株は不活化されており病原性を有しない。以上のことから、ヒトに対しても病原性はないと考えられる。

本製剤に使用されている添加剤については、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。

また、豚を用いた安全性試験、アジュバント消長試験及び臨床試験で安全性に問題はないとされている。

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。

3. 基準値の取扱い

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24年10月 9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製造販売の承認及び使用基準の設定について意見聴取
厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
- 平成25年 3月 4日 食品安全委員会委員長から厚生労働省大臣あてに食品健康影響評価について通知
- 平成25年 4月17日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 平成25年 4月24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

● 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]

- 石井 里枝 埼玉県衛生研究所水・食品担当部長
- 延東 真 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
- 大野 泰雄 国立医薬品食品衛生研究所名誉所長
- 尾崎 博 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
- 斉藤 貢一 星薬科大学薬品分析化学教室教授
- 佐藤 清 一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長
- 高橋 美幸 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員
- 永山 敏廣 明治薬科大学薬学教育研究センター薬学教育部門教授
- 宮井 俊一 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
- 山内 明子 日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
- 由田 克士 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
- 吉成 浩一 東北大学大学院薬学研究科薬物動態学分野准教授
- 鰐淵 英機 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授

(○：部会長)

(答申案)

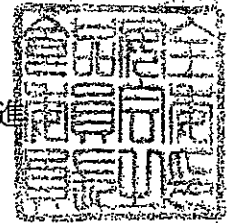
マイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症（カルボキシビニルポリマーアジュバント・油性アジュバント加）不活化ワクチンについては、食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）を設定しないことが適当である。



府食第180号
平成25年3月4日

厚生労働大臣
田村 憲久 殿

食品安全委員会
委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について

平成24年10月9日付け厚生労働省発食安1009第2号をもって貴省から当委員会に意見を求められたマイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症（カルボキシビニルポリマーアジュバント・油性アジュバント加）不活化ワクチン（マイコプラズマ・ハイオニューモニエP-5722-3株）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

マイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症（カルボキシビニルポリマーアジュバント・油性アジュバント加）不活化ワクチン（マイコプラズマ・ハイオニューモニエP-5722-3株）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。

動物用医薬品評価書

マイコプラズマ・ハイオニューモニエ感
染症（カルボキシビニルポリマーアジュ
バント・油性アジュバント加）不活化ワ
クチン（レスピフェンド MH-0ne FDAH）

2013年3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	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	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. 豚に対する安全性	5
(1) 子豚における安全性試験	5
(2) 豚におけるアジュバント消長試験	6
(3) 豚における臨床試験	6
3. その他	6
III. 食品健康影響評価	7
・別紙：検査値等略称	8
・参照	8

〈審議の経緯〉

- 2012年 10月 11日 農林水産大臣から製造販売承認に係る食品健康影響評価について要請（24消安第3309号）、厚生労働大臣から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1009第2号）、関係資料の接受
- 2012年 10月 15日 第449回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2012年 11月 8日 第145回動物用医薬品専門調査会
- 2013年 1月 21日 第460回食品安全委員会（報告）
- 2013年 1月 22日から 2月 20日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2013年 2月 27日 動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2013年 3月 4日 第465回食品安全委員会
（同日付で農林水産大臣及び厚生労働大臣に通知）

〈食品安全委員会委員名簿〉

（2012年7月1日から）

熊谷 進 （委員長）
佐藤 洋 （委員長代理）
山添 康 （委員長代理）
三森 国敏（委員長代理）
石井 克枝
上安平 冽子
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〉

（2012年7月1日から）

山手 丈至 （座長*）
小川 久美子（座長代理*）
石川 さと子 舞田 正志
石川 整 松尾 三郎
寺本 昭二 山口 成夫
天間 恭介 山崎 浩史
頭金 正博 吉田 敏則**
能美 健彦 渡邊 敏明
福所 秋雄

*：2012年8月22日から

**：2012年10月1日から

要 約

マイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症（カルボキシビニルポリマーアジュバント・油性アジュバント加）不活化ワクチン（レスピフェンドMH-One FDAH）について、動物用医薬品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。

一般に動物のマイコプラズマは宿主特異性が強く、異なる動物種から同一種のマイコプラズマが検出される可能性は低いとされている。また、本製剤の主剤であるマイコプラズマ・ハイオニューモニエ P-5722-3 株は不活化されており病原性を有しない。以上のことから、ヒトに対しても病原性はないと考えられる。

本製剤に使用されている添加剤については、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。

また、豚を用いた安全性試験、アジュバント消長試験及び臨床試験で安全性に問題はないとされている。

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 (参照 1)

主剤は、マイコプラズマ・ハイオニューモニエ P-5722-3 株である。本製剤 100 mL (50 頭分) 中に本株が不活化後換算菌数として 2.0×10^{11} MHDCE¹以上含まれている。

2. 効能・効果 (参照 1)

効能・効果は、豚マイコプラズマ性肺炎による肺病変形成及び増体量抑制の軽減である。

3. 用法・用量 (参照 1)

3 週齢以上の子豚に 2 mL を 1 回、頸部筋肉内に注射する。

4. 添加剤等 (参照 1)

本製剤 100 mL (50 頭分) 中にアジュバントとしてカルボキシビニルポリマーが 200 mg 及び SP オイルアジュバントが 10 vol%、保存剤としてチメロサルが 10 mg 以下及びエドト酸ナトリウムが 70 mg 以下並びに溶剤として生理食塩液が残量含まれている。

また、製造の際に不活化剤としてバイナリーエチレンイミンが使用され、チオ硫酸ナトリウムで中和されている。

5. 開発の経緯 (参照 2~4)

豚のマイコプラズマ性肺炎 (Mycoplasmal Pneumonia of Swine) は、*Mycoplasma hyopneumoniae* によって引き起こされる豚の慢性呼吸器疾病で、日本を含む世界各国で多発している。2000 年、日本国内の 525 農場から集められた豚血清について *M. hyopneumoniae* に対する抗体の保有状況を補体結合反応を用いて行った調査では、それら農場の 96.0%に相当する 504 農場で少なくとも 1 頭以上の抗体保有例が検出されている。また、525 農場から集められた 18,995 頭中 8,324 頭 (43.8%) が抗体陽性であり、その中でも 6 か月齢以上での陽性率は 63.9%であった。本病に罹患した豚は、臨床では発咳が認められる程度であるが、病勢の進展又は二次感染を起こした個体では発育不良となり、特に飼料効率の著明な低下による経済的損失が著しい。(参照 2~4)

現在、日本では、*M. hyopneumoniae* に対するワクチンは 1 回投与型及び 2 回投与型の単味ワクチンに加えて、他の細菌との混合ワクチンを含む計 10 製剤が承認されている。抗原量を既承認製剤²の 2 倍量にし、さらにアジュバントとして水溶性樹脂に加えて代謝性油を含む水中油滴 (oil in water) 型のオイルアジュバントにすることで、単回投与で 6 か月間の免疫を賦与できることから、投与回数を低減させることによる省力化及

¹ *Mycoplasma hyopneumoniae* DNA cell equivalents: 培養液から *M. hyopneumoniae* の DNA を抽出し、蛍光光度測定法で DNA 量を測定する。これを菌 1 個当たりの DNA 量である 8×10^{-10} μ g で除して菌量を算出した DNA 換算量。

² マイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症 (カルボキシビニルポリマーアジュバント加) 不活化ワクチン

び豚へのストレス軽減を図るため、本製剤が開発された。(参照 2、4)

本製剤は、2002 年に米国で承認された後、2011 年の時点で、ヨーロッパを含む 52 か国で承認が取得されている。(参照 2、4)

II. 安全性に係る知見の概要

1. ヒトに対する安全性 (参照 2~16)

一般に動物のマイコプラズマは宿主特異性が強く、異なる動物種から同一種のマイコプラズマが検出される可能性は低いとされている。(参照 2、3、5) また、本製剤の主剤であるマイコプラズマ・ハイオニューモニエ P-5722-3 株は不活化されており病原性を有しない。(参照 2、4) 以上のことから、ヒトに対しても病原性はないと考えられる。

製造の際に用いる不活化剤はチオ硫酸ナトリウムにより中和されている。(参照 1) 本製剤に使用されているカルボキシビニルポリマーは、糖のポリアルケニルエーテル又はポリアルコールと架橋したアクリル酸の高分子重合体で、医薬品添加物等に使用されている。(参照 6) SP オイルアジュバントには、界面活性剤等が含有されている。含有されている成分は、食品として摂取されているもの、食品添加物として使用され JECFA や食品安全委員会で評価されているものである。チメロサールは、ヒトの小児用ワクチンに含有されているほか、EMEA において、家畜における半減期は明らかでないが、通常動物用ワクチンに用いられる用量でヒトに明白なリスクはないと考えられるとし、ワクチンの保存剤に限り 0.02%を超えない濃度で利用する限り MRL を求める必要はないとされている。(参照 7、8) エデト酸ナトリウムは、食品添加物や医薬品添加物として汎用されており、JECFA で評価されている (ADI: 2.5 mg/kg 体重/日)。(参照 9~11) また、これらの添加剤はいずれも過去に食品安全委員会で動物用医薬品の添加剤として評価されている。(参照 12~16) 以上のことから、本製剤に使用されている添加剤は、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、本製剤の含有成分として摂取した場合の健康影響は無視できると考えられる。

2. 豚に対する安全性

(1) 子豚における安全性試験 (参照 2、17)

M. hyopneumoniae に対する抗体陰性が確認された子豚 (LW 及び WL 種、3 週齢、雌雄、3 又は 4 頭/群) に本製剤を単回筋肉内投与 (常用量 (2 mL) 及び 10 倍量 (20 mL)、対照群: 生理食塩液 (20 mL)) し、本製剤の安全性について検討した。なお、常用量投与群では耳根部に、10 倍量投与群及び対照群では耳根部及び臀部に投与した。投与 14 又は 15 日後まで臨床症状の観察、体温及び体重の測定及び血液学的検査を、投与 14 又は 15 日後には剖検、臓器重量の測定及び投与部位の病理組織学的検査を実施した。

その結果、臨床症状では、10 倍量投与群の全例に投与 6 時間後に自発運動の低下がみられ、そのうち 1 例には軟便もみられたが、一過性で投与翌日には異常はみられなくなった。その他の群では異常はみられなかった。常用量及び 10 倍量投与群で、一過性の発熱が観察された。剖検では、常用量及び 10 倍量投与群ともに投与部位に白色部又は硬結が観察され、病理組織学的検査では水腫、細胞浸潤、線維増生、筋線維萎縮又は筋線維再生がみられた。これらの変化は常用量投与群に比べて 10 倍量投与群で強い傾向

があった。体重、血液学的検査及び臓器重量に投与に起因する変化はみられなかった。

以上より、常用量投与群では投与直後の一過性の発熱及び投与部位の炎症反応以外に投与の影響は認められず、10倍量投与群では常用量投与群でみられた変化に加えて一過性の自発運動の低下がみられたのみであったことから、本製剤の安全性に問題はないと考えられた。

(2) 豚におけるアジュバント消長試験 (参照 2、17)

M. hyopneumoniae に対する抗体陰性が確認された子豚 (LW 及び WL 種、3 週齢、去勢雄 3 頭/時点) に本製剤を耳根部に単回筋肉内投与 (常用量) し、アジュバントの消長について検討した。投与 36 週後まで臨床症状を観察し、投与 4、8、12、24 及び 36 週後に剖検し、投与部位の肉眼的観察及び病理組織学的検査を実施した。

その結果、臨床症状に、異常はみられなかった。投与部位について、肉眼的観察では、投与 4 週後に 3 例中 2 例にごく軽度～軽度の白色部がみられたが、投与 8、12、24 及び 36 週後では変化はみられなかった。病理組織学的検査では、投与部位の水腫、変性又は壊死、細胞浸潤、線維増生又は筋線維再生等の炎症反応は投与 12 週後までみられたが、投与 24 週後には消失した。投与に起因すると考えられるオイルシストが投与 8 週後までみられたが、投与 12 週後には消失した。なお、組織崩壊物が投与 12 週後までみられたが、いずれもマクロファージ又は巨細胞に貪食されていた。

以上より、本製剤投与による投与部位の肉眼的変化は、投与 8 週後には消失し、病理組織学的検査では、炎症反応及び組織崩壊物は投与 12 週後までみられ、オイルシストは投与 12 週後までに消失し、投与 24 週後までにはいずれの変化もみられなくなった。

(3) 豚における臨床試験 (参照 2、18)

M. hyopneumoniae の汚染が確認された 2 農場 (A 及び B 農場³) において、計 180 頭の子豚 (交雑種、3 週齢 (18～24 日齢)⁴、雌雄、各農場につき 40 又は 50 頭/群) の頸部に本製剤を単回筋肉内投与 (常用量) し、臨床試験を実施した。なお、対照群には既承認製剤を単回筋肉内投与した。投与日から出荷時までの約半年間にわたる臨床症状の観察、投与 14 日後までの投与部位の観察等を実施し、安全性について検討した。

その結果、いずれの農場においても、投与に起因する臨床症状の変化は認められず、投与部位における局所反応もみられなかった。

以上のことから、本製剤の豚における安全性に問題はないと考えられた。

3. その他 (参照 1、19)

本製剤では、規格として、原液の不活化試験及び無菌試験が設定されている。また、小分製品についても、無菌試験及び毒性限度確認試験が設定され、それらの試験が実施された結果、問題のないことが確認されている。さらに、これらの試験は製造方法にも

³ B 農場では、分娩から離乳までと離乳後から出荷までは異なる農場で飼育している。

⁴ 分娩日を 0 日齢とし、1 週は 7 日 (許容範囲は ±3 日) とした。すなわち n 週齢は 7n ± 3 日齢とした。

⁵ マイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症 (油性アジュバント加) 不活化ワクチン

規定されており、製造時に規格への適合性が確認されることとなっている。

Ⅲ. 食品健康影響評価

一般に動物のマイコプラズマは宿主特異性が強く、異なる動物種から同一種のマイコプラズマが検出される可能性は低いとされている。また、本製剤の主剤であるマイコプラズマ・ハイオニューモニエ P-5722-3 株は不活化されており病原性を有しない。以上のことから、ヒトに対しても病原性はないと考えられる。

本製剤に使用されている添加剤については、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。

また、豚を用いた安全性試験、アジュバント消長試験及び臨床試験で安全性に問題はないとされている。

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
ADI	一日摂取許容量
EMEA	欧州医薬品審査庁
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
MRL	最大残留基準値

〈参照〉

1. ファイザー株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 レスピフェンド MH-One FDAH (未公表)
2. ファイザー株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 レスピフェンド MH-One FDAH 添付資料概要 (未公表)
3. 森康行. “豚のマイコプラズマ感染症”, 動物の感染症, 明石博臣, 大橋和彦, 小沼操, 菊池直哉, 後藤義孝, 高井伸二, 宝達勉編. 第三版, 近代出版, 2011年, p.198-199.
4. ファイザー株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 レスピフェンド MH-One FDAH 添付資料 資料番号1 起源又は発見の経緯 (未公表)
5. 永友寛司. “11. マイコプラズマ”, 見上彪監修. 獣医微生物学, 第2版, 文永堂出版株式会社, 2003年
6. 医薬品添付文書. “プロタノール®S 錠 15mg”
7. 医薬品添付文書. “沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン”
8. EMEA: Committee for Veterinary Medicinal Products, Thiomersal and timerfonate, Summary Report, 1996
9. 厚生労働省. エドト酸ナトリウム水和物. 第16改正日本薬局方. 2011年, p461~462
10. 医薬品添付文書. “日本薬局方フェモチジン注射液”
11. JECFA: Toxicological evaluation of some food additives including anticaking agents, antimicrobials, antioxidants, emulsifiers, and thickening agents. WHO Food Additives Series, No. 5, 1974
12. 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20年1月10日付け府食第23号): (別紙) 動物用医薬品評価書 豚サーコウイルス(2型・組換え型)感染症(カルボキシビニルポリマーアジュバント加)不活化ワクチン(インゲルバックサーコフレックス), 2008年
13. 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18年8月31日付け府食第689号): (別紙) 動物用医薬品評価書 ウエストナイルウイルス感染症不活化ワクチン(ウエストナイルイノベーター)に係る食品健康影響評価について, 2006年
14. 食品安全委員会. 「16 消安第31号に係る食品健康影響評価の結果の通知について」(平成16年6月17日付け府食第668号の1): (別添) 豚ボルデテラ感染症精製(アフニティークロマトグラフィー部分精製)・豚パスツレラ症混合(油性アジュバント加)不活化ワクチン(スワイバック AR コンポ2)の食品健康影響評価について, 2004

年

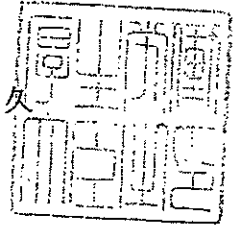
15. 食品安全委員会. 「食品健康影響評価の結果の通知について」(平成 20 年 4 月 24 日付け府食第 449 号): (別添) 動物用医薬品評価書 フルニキシンメグルミンを有効成分とする牛の注射剤 (フォーベツト 50 注射液), 2008 年
16. 食品安全委員会. 「食品健康影響評価の結果の通知について」(平成 19 年 3 月 22 日付け府食第 297 号): (別紙) 動物用医薬品評価書 豚パルボウイルス感染症・豚丹毒・豚レプトスピラ病 (イクテロヘモラジー・カニコーラ・グリッポチフォーサ・ハージョ・ブラティスラーバ・ポモナ) 混合 (アジュバント・油性アジュバント加) 不活化ワクチン (ファローシュアプラス B) の食品健康影響評価について, 2007 年
17. ファイザー株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 レスピフェンド MH-One FDAH 添付資料 資料番号 9 安全性に関する試験 (未公表)
18. フォートダッジ株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 レスピフェンド MH-One FDAH 添付資料 資料番号 14 臨床試験 (未公表)
19. フォートダッジ株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 レスピフェンド MH-One FDAH 添付資料 資料番号 2 物理的・化学的試験 (未公表)



厚生労働省発食安0417第1号
平成25年4月17日

薬事・食品衛生審議会
会長 西島 正弘 殿

厚生労働大臣 田村 憲久



諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、
下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる動物用医薬品の食品中の残留基準設定について

マイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症
(アジュバント・油性アジュバント加) 不活化ワクチン

平成25年5月7日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成25年4月17日付け厚生労働省発食安0417第1号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくマイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症（アジュバント・油性アジュバント加）不活化ワクチンに係る食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

マイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症（アジュバント・油性アジュバント加）不活化ワクチン

一般の残留基準の検討については、本剤が動物用医薬品として輸入の承認申請がなされたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：マイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症（アジュバント・油性アジュバント加）不活化ワクチン

商品名：エムパック

(2) 用途：豚のマイコプラズマ性肺炎による肺病変形成の抑制並びに増体量抑制及び飼料効率低下の軽減

主剤は、マイコプラズマ・ハイオニューモニエJ株19022-001不活化菌である。抗原定量法により試験するとき、本製剤1mL中に本菌が相対力価として1.47～4.24単位含まれている。また、アジュバントとして軽質流動パラフィンが0.134mL及び水酸化アルミニウムゲルが0.096mL（アルミニウム量として0.85～1.15 mg）、乳化剤としてオレイン酸ソルビタンが0.023mL及びポリソルベート80が0.043mL、安定剤としてエタノールが0.02mL及び濃グリセリンが0.05mL、保存剤としてチメロサールが0.10mg並びに溶剤として生理食塩水が適量含まれている。また、製造の際に不活化剤としてバイナリーエチレンイミンが使用され、チオ硫酸ナトリウムで中和されている。

(3) 適用方法及び用量

1週齢以上の子豚に、1mLを2週間隔で2回、頸部筋肉内に注射する。又は、3週齢以上の子豚に2mLを1回、頸部筋肉内に注射する。

(4) 諸外国における使用状況

海外では、1996年11月に米国で初めて承認された後、2012年の時点で、ヨーロッパを含む50か国以上の国で承認が取得されている。

2. 食品健康影響評価

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、食品安全委員会あて意見を求めたマイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症（アジュバント・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、以下のとおり評価されている。

一般に動物のマイコプラズマは宿主特異性が強く、異なる動物種から同一種のマイコプラズマが検出される可能性は低いとされている。また、本製剤の主剤であるマイコプラズ

マ・ハイオニューモニエJ 株19022-001 は不活化されており病原性を有しない。以上のことから、ヒトに対しても病原性はないと考えられる。

本製剤に使用されている添加剤については、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。

また、豚を用いた安全性及びアジュバント消長試験並びに臨床試験で安全性に問題はないとされている。

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。

3. 基準値の取扱い

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24年10月 9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輸入の承認及び使用基準の設定について意見聴取
厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
- 平成25年 3月 4日 食品安全委員会委員長から厚生労働省大臣あてに食品健康影響評価について通知
- 平成25年 4月17日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 平成25年 4月24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

● 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]

- 石井 里枝 埼玉県衛生研究所水・食品担当部長
延東 真 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
○大野 泰雄 国立医薬品食品衛生研究所名誉所長
尾崎 博 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
斉藤 貢一 星薬科大学薬品分析化学教室教授
佐藤 清 一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長
高橋 美幸 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員
永山 敏廣 明治薬科大学薬学教育研究センター薬学教育部門教授
宮井 俊一 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
山内 明子 日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
由田 克士 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成 浩一 東北大学大学院薬学研究科薬物動態学分野准教授
鰐淵 英機 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授

(○：部会長)

(答申案)

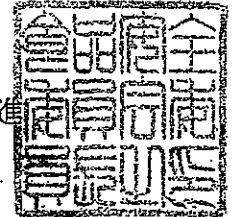
マイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症（アジュバント・油性アジュバント加）不活化ワクチンについては、食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）を設定しないことが適当である。



府食第179号
平成25年3月4日

厚生労働大臣
田村 憲久 殿

食品安全委員会
委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について

平成24年10月9日付け厚生労働省発食安1009第1号をもって貴省から当委員会に意見を求められたマイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症（アジュバント・油性アジュバント加）不活化ワクチン（マイコプラズマ・ハイオニューモニエ J株19022-001不活化菌）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

マイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症（アジュバント・油性アジュバント加）不活化ワクチン（マイコプラズマ・ハイオニューモニエ J株19022-001不活化菌）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。

動物用医薬品評価書

マイコプラズマ・ハイオニューモニエ
感染症（アジュバント・油性アジュバ
ント加）不活化ワクチン（エムパック）

2013年3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	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	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. 豚に対する安全性	5
(1) 子豚における2回投与による安全性及びアジュバント消長試験	5
(2) 子豚における単回投与による安全性及びアジュバント消長試験	6
(3) 豚における臨床試験	7
3. その他	7
III. 食品健康影響評価	7
・別紙：検査値等略称	9
・参照	9

〈審議の経緯〉

- 2012年 10月 11日 農林水産大臣から輸入承認に係る食品健康影響評価について要請
(24 消安第 3309 号)、厚生労働大臣から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 1009 第 1 号)、関係資
料の接受
- 2012年 10月 15日 第 449 回食品安全委員会 (要請事項説明)
- 2012年 11月 8日 第 145 回動物用医薬品専門調査会
- 2013年 1月 21日 第 460 回食品安全委員会 (報告)
- 2013年 1月 22日 から 2月 20日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2013年 2月 27日 動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2013年 3月 4日 第 465 回食品安全委員会
(同日付で農林水産大臣及び厚生労働大臣に通知)

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2012年7月1日から)

熊谷 進 (委員長)
佐藤 洋 (委員長代理)
山添 康 (委員長代理)
三森 国敏 (委員長代理)
石井 克枝
上安平 冽子
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〉

(2012年7月1日から)

山手 丈至 (座長*)
小川 久美子 (座長代理*)
石川 さと子 舞田 正志
石川 整 松尾 三郎
寺本 昭二 山口 成夫
天間 恭介 山崎 浩史
頭金 正博 吉田 敏則**
能美 健彦 渡邊 敏明
福所 秋雄

*: 2012年8月22日から

** : 2012年10月1日から

要 約

マイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症（アジュバント・油性アジュバント加）不活化ワクチン（エムパック）について、動物用医薬品輸入承認申請書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

一般に動物のマイコプラズマは宿主特異性が強く、異なる動物種から同一種のマイコプラズマが検出される可能性は低いとされている。また、本製剤の主剤であるマイコプラズマ・ハイオニューモニエJ株 19022-001 は不活化されており病原性を有しない。以上のことから、ヒトに対しても病原性はないと考える。

本製剤に使用されている添加剤については、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。

また、豚を用いた安全性及びアジュバント消長試験並びに臨床試験で安全性に問題はないとされている。

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 (参照 1)

主剤は、マイコプラズマ・ハイオニューモニエ J 株 19022-001 不活化菌である。抗原定量法により試験するとき、本製剤 1 mL 中に本菌が相対力価として 1.47~4.24 単位含まれている。

2. 効能・効果 (参照 1)

効能・効果は、豚のマイコプラズマ性肺炎による肺病変形成の抑制並びに増体量抑制及び飼料効率低下の軽減である。

3. 用法・用量 (参照 1)

1 週齢以上の子豚に、1 mL を 2 週間隔で 2 回、頸部筋肉内に注射する。又は、3 週齢以上の子豚に 2 mL を 1 回、頸部筋肉内に注射する。

4. 添加剤等 (参照 1)

本製剤 1 mL 中にアジュバントとして軽質流動パラフィンが 0.134 mL 及び水酸化アルミニウムゲルが 0.096 mL (アルミニウム量として 0.85~1.15 mg)、乳化剤としてオレイン酸ソルビタンが 0.023 mL 及びポリソルベート 80 が 0.043 mL、安定剤としてエタノールが 0.02 mL 及び濃グリセリンが 0.05 mL、保存剤としてチメロサルが 0.10 mg 並びに溶剤として生理食塩水が適量含まれている。

また、製造の際に不活化剤としてバイナリーエチレンイミンが使用され、チオ硫酸ナトリウムで中和されている。

5. 開発の経緯 (参照 2~4)

豚のマイコプラズマ性肺炎 (Mycoplasmal Pneumonia of Swine : 以下「MPS」という。) は、*Mycoplasma hyopneumoniae* によって引き起こされる豚の慢性呼吸器疾病で、日本を含む世界各国で多発している。本病の罹患率は極めて高く、2005 年の報告では、国内の出荷豚 1,500 頭のうち 88% が抗体陽性、59% が MPS による肺病変を有していたとされている。本病に罹患した豚は、临床上は無症状か軽度の発熱及び発咳を呈するに留まるが、特に飼料効率の著明な低下による経済的損失が著しい。また、細菌及び他種マイコプラズマの二次感染があると致死性肺炎を起こしやすい。(参照 2~4)

抗生物質の投与のみによる本病原菌の撲滅は困難であるとされ、近年、本病に対するワクチンの開発が相次ぎ、国内ではマイコプラズマのみの不活化ワクチンが 7 製剤、他の細菌との混合ワクチンが 3 製剤の計 10 製剤が承認されている。アジュバントには大きく分けて、抗原を吸着する性質を持つ沈降性タイプと、抗原を油で包んで乳濁液にする性質を持つ油性タイプの 2 種類があり、現在国内で市販されている不活化ワクチンにはこれらいずれかのアジュバントが使用されている。これら両タイプのアジュバントを混合したワクチンはいずれか一方のアジュバントを含むワクチンより高い効果が認められたため、両タイプのアジュバントを混合した本製剤が開発された。(参照 2、4)

本製剤は、1996年11月に米国で初めて承認された後、2008年7月現在、ヨーロッパを含む50か国以上の国で承認が取得されている。(参照2、4)

II. 安全性に係る知見の概要

1. ヒトに対する安全性 (参照2～25)

一般に動物のマイコプラズマは宿主特異性が強く、異なる動物種から同一種のマイコプラズマが検出される可能性は低いとされている。(参照2、3、5) また、本製剤の主剤であるマイコプラズマ・ハイオニューモニエJ株19022-001は不活化されており病原性を有しない。(参照4) 以上のことから、ヒトに対しても病原性はないと考えられる。

製造の際に用いる不活化剤はチオ硫酸ナトリウムにより中和されている。(参照1) 本製剤に使用されている軽質流動パラフィン、ヒト用医薬品としての使用実績がある。また、国際的にはミネラルオイルとしてJECFAで評価されている(暫定的ADI: 0.01 mg/kg 体重/日)。(参照6、7) 水酸化アルミニウムゲルは、ヒト用医薬品としての使用実績があるほか、アルミニウムとしてJECFAで評価されている(PTWI: 2 mg/kg 体重/日)。(参照8、9) オレイン酸ソルビタン及びポリソルベート80は、いずれも国際的にヒト用医薬品及び食品添加物としての使用実績があり、それぞれについてJECFA及び食品安全委員会で評価されている(それぞれgroup ADI: 25 mg/kg 体重/日及びgroup ADI: 10 mg/kg 体重/日)。(参照10、11) エタノールは、食品として摂取され、また、食品添加物及びヒト用医薬品として使用されている。(参照12～14) 濃グリセリンは、医薬品添加物として使用されているほか、グリセリンが食品添加物として使用されており、JECFAにおいてADIを特定しない物質と評価されている。(参照12、15～17) チメロサールは、ヒトの小児用ワクチンに含有されているほか、EMEAにおいて、家畜における半減期は明らかでないが、通常動物用ワクチンに用いられる用量でヒトに明白なリスクはないと考えられるとし、ワクチンの保存剤に限り0.02%を超えない濃度で利用する限りMRLを求める必要はないとされている。(参照18、19) また、これらの添加剤はいずれも過去に食品安全委員会で動物用医薬品の添加剤として評価されている。(参照20～25) 以上のことから、本製剤に使用されている添加剤は、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、本製剤の含有成分として摂取した場合の健康影響は無視できると考えられる。

2. 豚に対する安全性

(1) 子豚における2回投与による安全性及びアジュバント消長試験 (参照2、26)

ワクチン未投与の子豚(LWD種、去勢雄及び雌、5頭/群)の7及び21日齢時に本製剤を各1回筋肉内投与(常用量(1 mL)及び5倍量(5 mL)、対照群:生理食塩水(5 mL))し、本製剤の安全性について検討した。観察期間(第1回投与日から第2回投与28日後までの42日間)中に臨床症状及び投与部位の観察、体温及び体重の測定、血液学的及び血液生化学的検査並びに抗体検査を、観察期間終了後には剖検、臓器重量の測定及び投与部位の病理組織学的検査を実施した。

その結果、臨床症状では、常用量投与群の第2回投与日の翌日において1例に軽度の元気消失がみられ、5倍量投与群の第1回及び第2回投与日の翌日において全例に元気

消失、食欲不振及び体温の上昇がみられた。また、5倍量投与群では、第1回投与2日後に1例及び第1回投与3～6日後に別の1例に泥状便の排出がみられた。体重、剖検、臓器重量、血液学的及び血液生化学的検査に投与に起因すると考えられる影響はみられなかった。

投与部位については、5倍量投与群で第1回投与の1～3日後及び第2回投与翌日に腫脹及び紅斑がみられたが、第2回投与28日後の剖検では異常はみられなかった。病理組織学的検査では、常用量投与群の3例（第1回投与部位1例及び第2回投与部位2例）及び5倍量投与群の9例（第1回投与部位5例及び第2回投与部位4例）の筋肉の間質組織に局限した軽度の肉芽腫様病変がみられたが、筋肉の実質に明らかな変化はみられず、アジュバントの残留を示すオイルシストの形成も明らかではなかった。

以上より、観察された臨床症状及び投与部位における変化はいずれも一過性であり、他の検査項目についても投与に起因する影響がみられず、第2回投与28日後にはアジュバントも消失すると考えられることから、本製剤を通常の使用条件で7及び21日齢の子豚に各1回ずつ投与した場合、安全性に問題はないと考えられた。

(2) 子豚における単回投与による安全性及びアジュバント消長試験（参照2、26）

ワクチン未投与の子豚（LWD種、21日齢、去勢雄5頭/群）に本製剤を単回筋肉内投与（常用量（2 mL）及び2.5倍量（5 mL）、対照群：生理食塩水（5 mL））し、本製剤の安全性について検討した。投与28日後まで臨床症状及び投与部位の観察、体温及び体重の測定、血液学的及び血液生化学的検査並びに抗体検査を、投与28日後に剖検、臓器重量の測定及び投与部位の病理組織学的検査を実施した。

その結果、臨床症状では、常用量投与群で投与4時間後に体温の上昇傾向が、投与1日後に有意な体温の上昇がみられた以外に変化はみられなかった。2.5倍量投与群では、投与4時間後に体温の上昇、元気消失、呼吸促迫及び食欲不振がみられたが、投与1日後には回復した。体重、血液学的及び血液生化学的検査、剖検及び臓器重量に投与に起因すると考えられる影響はみられなかった。

投与部位については、2.5倍量投与群で投与1日後に軽度の腫脹及び紅斑がみられたが、2日後以降では変化はみられなくなった。病理組織学的検査では、常用量投与群の1例及び2.5倍量投与群の3例の筋肉の間質組織に局限した肉芽腫様病変がみられたが、肉眼的には異常として識別できない軽度の変化であり、筋肉の実質に明らかな変化はみられず、アジュバントの残留を示すオイルシストの形成も明らかではなかった。

以上より、観察された臨床症状及び投与部位における変化はいずれも一過性であり、他の検査項目についても投与に起因する影響がみられず、投与28日後にはアジュバントも消失すると考えられることから、本製剤を通常の使用条件で21日齢の子豚に単回投与した場合、安全性に問題はないと考えられた。

(3) 豚における臨床試験 (参照 2、27)

M. hyopneumoniae の汚染が確認された 3 農場¹ (A、B 及び C 農場) において、計 360 頭の子豚 (交雑種、7~10 日齢又は 21~24 日齢、雌雄、各施設につき 40 頭/群) の頸部に本製剤を 2 回又は単回筋肉内投与し、安全性について検討した。本試験における投与方法及び投与量を表に示した。子豚は初回投与後から出荷時までの約半年間にわたり、臨床症状及び投与部位の観察、体重、飼料効率等を測定し、試験開始 90 日後に中間と殺 (各施設につき 10 頭/群) を行い、投与部位筋肉の肉眼的観察を行った。

その結果、いずれの施設においても、投与群には対照群と比較して臨床症状に著しい差は認められなかったが、体重増加量は有意な高値を示した。投与部位は全観察時点において腫脹や硬結はみられず、中間と殺時の投与部位筋肉の肉眼的観察でも全例に硬結及び本製剤の残留物は確認されなかった。

以上のことから、本製剤の豚における安全性に問題はないと考えられた。

表 臨床試験における投与方法及び投与量 (1 施設当たり)

群	投与回数 (回)	投与量	投与時日齢	動物数 (頭)
対照	非投与	—	—	40
2 回投与	2	1 mL/頭	7~10 日齢及びその 2 週後	40
単回投与	1	2 mL/頭	21~24 日齢	40

3. その他 (参照 1、28)

本製剤では、規格として、不活化菌液の無菌試験、不活化試験及び過剰チオ硫酸ナトリウムの確認試験、濃縮菌液の無菌試験及び不活化試験、水性及び油性混合液の無菌試験等が設定されている。また、小分製品についても、無菌試験、子豚を用いた安全試験、毒性限度確認試験が設定され、それらの試験が実施された結果、問題のないことが確認されている。さらに、これらの試験は製造方法にも規定されており、製造時に規格への適合性が確認されることとなっている。

III. 食品健康影響評価

一般に動物のマイコプラズマは宿主特異性が強く、異なる動物種から同一種のマイコプラズマが検出される可能性は低いとされている。また、本製剤の主剤であるマイコプラズマ・ハイオニューモニエ J 株 19022-001 は不活化されており病原性を有しない。以上のことから、ヒトに対しても病原性はないと考えられる。

本製剤に使用されている添加剤については、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。

また、豚を用いた安全性及びアジュバント消長試験並びに臨床試験で安全性に問題はないとされている。

¹ と畜場における出荷豚の肺の MPS 病変スコア 2 (肺の前葉と中葉の背面又は腹面の左右か一方に肝変化が認められる) 以上の所見が A、B 及び C 農場でそれぞれ 51.7、53.8 及び 55.0% に認められた。

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
ADI	一日摂取許容量
EMEA	欧州医薬品審査庁
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
MRL	最大残留基準値
PTWI	暫定耐容週間摂取量

〈参照〉

1. 株式会社科学飼料研究所. 動物用医薬品輸入承認申請書 エムパック (未公表)
2. 株式会社科学飼料研究所. 動物用医薬品輸入承認申請書 エムパック 添付資料概要 (未公表)
3. 森康行. “豚のマイコプラズマ感染症”, 動物の感染症. 明石博臣, 大橋和彦, 小沼操, 菊池直哉, 後藤義孝, 高井伸二, 宝達勉編. 第三版, 近代出版. 2011年, p.198-199
4. 株式会社科学飼料研究所. 動物用医薬品輸入承認申請書 エムパック 添付資料1 起源又は発見の経緯に関する資料 (未公表)
5. 永友寛司. “11. マイコプラズマ”, 見上彪監修. 獣医微生物学, 第2版, 文永堂出版株式会社, 2003年
6. 医薬品添付文書 “ミノマイシン錠 50 mg、ミノマイシン錠 100 mg”
7. JECFA: Safety evaluation of certain food additives. Mineral Oils (Medium - and Low-Viscosity) and Paraffin Waxes. WHO Food Additives Series No. 50. 2003
8. 医薬品添付文書 “アクアスチン配合内服液”
9. JECFA: Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. Aluminium-Containing Food Additives (addendum). WHO Food Additives Series, 66. 2012
10. JECFA: Toxicological evaluation of certain food additives. Sorbitan Monoesters of Lauric, Oleic, Palmitic and Stearic Acid and Triester of Stearic Acid. WHO Food Additives Series, No. 17, 1982
11. 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19年6月7日付府食第573号): (別添) 添加物評価書 ポリソルベート類 (ポリソルベート 20, 60, 65, 80), 2007年
12. 丸善食品総合辞典. 五十嵐脩, 小林彰夫, 田村真八郎編. 丸善株式会社, 1998年
13. 消費者庁. 「食品衛生法に基づく添加物等の表示について」(平成22年10月20日付消食表第377号): 別添3 一般に食品として飲食に供させている物であって添加物として使用される品目リスト “エタノール”
14. 医薬品添付文書 “日本薬局方エタノール「純生」局エタ”
15. 厚生労働省. 濃グリセリン. 第16改正日本薬局方. 2011年, p576~577
16. 厚生労働省. グリセリン. 食品添加物公定書第8版. 2007年, p320~321
17. JECFA: Toxicological evaluation of certain food additives. Glycerol and glycerol

diacetate. WHO Food Additives Series, No. 10, 1976

18. 医薬品添付文書. “沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン”
19. EMEA: Committee for Veterinary Medicinal Products, Thiomersal and timerfonate, Summary Report, 1996
20. 食品安全委員会. 「15 消安第 3306 号に係る食品健康影響評価の結果の通知について」
(平成 16 年 2 月 26 日付け府食第 229 号の 1) : (別添) 動物用医薬品評価書 牛用マンヘミア・ヘモリチカ 1 型菌不活化ワクチン (リスポバル) の食品健康影響評価について, 2004 年
21. 食品安全委員会. 「15 消安第 6562 号に係る食品健康影響評価の結果の通知について」
(平成 16 年 3 月 25 日付け府食第 358 号の 1) : (別添) 鳥インフルエンザ不活化ワクチンを接種した鳥類に由来する食品の食品健康影響評価について, 2004 年
22. 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 22 年 7 月 15 日付け府食第 540 号) : (別添) 動物用医薬品評価書 鶏コクシジウム感染症(ネカトリックス)生ワクチン (日生研鶏コクシ弱毒生ワクチン(Neca)) の再審査に係る食品健康影響評価について, 2010 年
23. 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 22 年 5 月 13 日付け府食第 384 号) : (別添) 動物用医薬品評価書 豚アクチノバシラス・プルロニューモニエ (1・2・5 型) 感染症・豚丹毒混合 (油性アジュバント加) 不活化ワクチン (“京都微研” ピッグウイン-EA) , 2010 年
24. 食品安全委員会. 「16 消安第 31 号に係る食品健康影響評価の結果の通知について」
(平成 16 年 6 月 17 日付け府食第 668 号の 1) : (別添) 動物用医薬品評価書 豚ボルデテラ感染症精製 (アフィニティークロマトグラフィー部分精製)・豚パスツレラ症混合 (油性アジュバント加) 不活化ワクチン (スワイバック AR コンポ 2) の食品健康影響評価について, 2004 年
25. 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 19 年 3 月 22 日付け府食第 297 号) : (別紙) 動物用医薬品評価書 豚パルボウイルス感染症・豚丹毒・豚レプトスピラ病 (イクテロヘモラジー・カニコーラ・グリッポチフォーサ・ハージョ・プラティスラーバ・ポモナ) 混合 (アジュバント・油性アジュバント加) 不活化ワクチン (ファローシュアプラス B) の食品健康影響評価について, 2007 年
26. 株式会社科学飼料研究所. 動物用医薬品輸入承認申請書 エムパック 添付資料 7 安全性に関する資料 (未公表)
27. 株式会社科学飼料研究所. 動物用医薬品輸入承認申請書 エムパック 添付資料 12 臨床試験に関する資料 (未公表)
28. 株式会社科学飼料研究所. 動物用医薬品輸入承認申請書 エムパック 添付資料 2 物理的、化学的試験に関する資料 (未公表)