

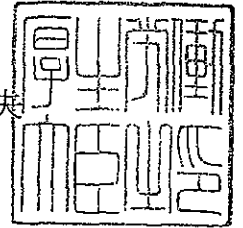
厚生労働省発食安第0823009号

平成 19 年 8 月 23 日

薬事・食品衛生審議会

会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 柳澤 伯夫



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

α溶血性レンサ球菌症・類結節症混合（油性アジュバント加）
不活化ワクチン

平成19年11月6日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 吉倉 廣 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19年8月23日付け厚生労働省発食安第0823009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 α 溶血性レンサ球菌症・類結節症混合（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。

(別添)

α 溶血性レンサ球菌症・類結節症混合
(油性アジュバント加) 不活化ワクチン
(ノルバックス 類結/レンサ Oil)

1. 概要

(1) 品目名： α 溶血性レンサ球菌症・類結節症混合 (油性アジュバント加) 不活化ワクチン

商品名：ノルバックス 類結/レンサ Oil

(2) 用途：ブリの α 溶血性レンサ球菌症及び類結節症の予防

本剤は、ホルムアルデヒドを用いて不活化された *Photobacterium damsela* subsp. *piscicida* Pp66 株及び *Lactococcus garvieae* INS 050 株を主剤とし、アジュバントとしてモンタナイド ISA 763A VG (成分：オレイン酸エチル、スクアラン、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、無水マンニトール・オレイン酸エステル)、緩衝剤としてリン酸緩衝食塩液 (塩化ナトリウム、塩化カリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウム及び注射用水) を使用した不活化ワクチンである。

今般の残留基準の検討は、本ワクチン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、内閣府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によるものである。

(3) 有効成分：*Photobacterium damsela* subsp. *piscicida* Pp66 株

Lactococcus garvieae INS 050 株

(4) 適用方法及び用量

体重 30～110 g のブリの腹腔内に連続注射器を用いて 0.1ml を 1 回注射する。
本剤の休薬期間は、343 日間である。

(5) 諸外国における使用状況

本ワクチンは、諸外国において承認されていない。

2. 残留試験結果

対象動物における主剤等の残留試験は実施されていない。

3. 許容一日摂取量 (ADI) 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19年7月13日付け厚生労働省発食安第0713002号により、食品安全委員会あて意見を求めた α 溶血性レンサ球菌症・類結節症混合（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、食品安全委員会において、以下のとおり食品健康影響評価が示されている。

当生物学的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。

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19年 7 月 13日 ・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19年 8 月 23日 ・厚生労働大臣から薬事・食品衛生審議会会長あてに残留基準の設定について諮問
- 平成19年 8 月 29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19年10月 4 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について通知

●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

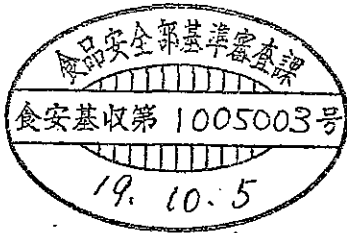
[委員]

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 松久	北里大学副学長
○大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所副所長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科教授
加藤 保博	財団法人残留農薬研究所理事
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐々木 久美子	国立医薬品食品衛生研究所客員研究員
志賀 正和	元独立行政法人農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長
豊田 正武	実践女子大学生活科学部生活基礎化学研究室教授
米谷 民雄	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
山内 明子	日本生活協同組合連合会組織推進本部 本部長
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
鰐淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○：部会長)

(答申案)

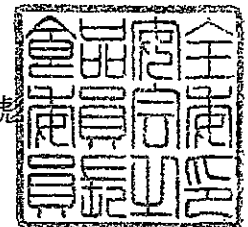
α 溶血性レンサ球菌症・類結節症混合(油性アジュバント加)不活化ワクチンについては、食品規格(食品中の動物用医薬品の残留基準)を設定しないことが適当である。



府食第 974 号
平成 19 年 10 月 4 日

厚生労働大臣
舛添 要一 殿

食品安全委員会
委員長 見上 彪



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 19 年 7 月 13 日付け厚生労働省発食安第 0713002 号をもって貴省から当委員会に意見を求められた α 溶血性レンサ球菌症・類結節症混合（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紙のとおりです。

記

α 溶血性レンサ球菌症・類結節症混合（油性アジュバント加）不活化ワクチン（ノルバックス 類結/レンサ Oil）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ものと考えられる。

動物用医薬品評価書

α 溶血性レンサ球菌症・類結節症混合（油性アジュバント加）不活化ワクチン（ノルバックス 類結/レンサOil）に係る食品健康影響評価について

2007年10月

食品安全委員会

〈目次〉

	頁
・ 目次	1
・ 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
1. はじめに	4
2. ノルバックス 類結/レンサOilについて	4
3. ワクチン対象疾病について	4
(1) プリの類結節症について	4
(2) α 溶血性レンサ球菌症について	5
4. 安全性に係る知見等について	5
(1) ヒトに対する安全性について	5
(2) プリに対する安全性について	6
5. 食品健康影響評価について	6
6. 参考資料	7

〈審議の経緯〉

平成19年	7月13日		農林水産大臣より輸入承認に係る食品健康影響評価についての要請
			厚生労働大臣より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19年	7月17日		関係書類の接受
平成19年	7月19日		第199回食品安全委員会（要請事項説明）
平成19年	7月20日		第79回動物用医薬品専門調査会
平成19年	8月9日		第202回食品安全委員会（報告）
平成19年	8月9日		
	—	9月	7日 国民からの意見情報の募集
平成19年	9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
平成19年	10月4日		第209回食品安全委員会（報告）
			同日付で食品安全委員会委員長から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〉

委員長	見上	彪
委員長代理	小泉	直子
	長尾	拓
	野村	一正
	畑江	敬子
	廣瀬	雅雄
	本間	清一

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

三森	国敏(座長)		
井上	松久(座長代理)		
青木	宙	寺本	昭二
明石	博臣	長尾	美奈子
江馬	眞	中村	政幸
小川	久美子	林	眞
渋谷	淳	平塚	明
嶋田	甚五郎	藤田	正一
鈴木	勝士	吉田	緑
津田	修治		

要約

α 溶血性レンサ球菌症・類結節症混合(油性アジュバント加)不活化ワクチン(ノルバックス 類結/レンサ Oil)について食品健康影響評価を実施した。

主剤であるフォトバクテリウム・ダムセラ・サブスピーシーズ・ピスシシダ及びラクトコッカス・ガルピエは不活化されており、ヒト及びブரிに対する病原性の可能性はないと考えられる。また、使用されているアジュバント及びリン酸緩衝食塩液の各成分はそれぞれヒトに対する安全性が評価されており、25 週以降の残留性も認められないとされている。これらのことから、本製剤が適正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ものと考えられる。

α 溶血性レンサ球菌症・類結節症混合(油性アジュバント加)不活化ワクチン(ノルバックス 類結/レンサ Oil)の食品健康影響評価について

1. はじめに

食品安全委員会は食品安全基本法(平成 15 年法律第 48 号)第 24 条第 1 項第 8 号の規定に基づき農林水産大臣から「α 溶血性レンサ球菌症・類結節症混合(油性アジュバント加)不活化ワクチン(ノルバックス 類結/レンサ Oil)」、同法第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき厚生労働大臣から「α 溶血性レンサ球菌症・類結節症混合・(油性アジュバント加)不活化ワクチン」について意見を求められた。(平成 19 年 7 月 17 日関係書類接受)

2. ノルバックス 類結/レンサ Oil について⁽¹⁾

① 主剤

主剤は、不活化されたフォトバクテリウム・ダムセラ・サブスピーシーズ・ピスシシダ (*Photobacterium damsela* subsp. *piscicida*) Pp 66 株 及びラクトコッカス・ガルビエ (*Lactococcus garvieae*) INS 050 株である。

② 効能・効果

効能・効果はブリの類結節症及び α 溶血性レンサ球菌症の予防である。

③ 用法・用量

体重約 30~110g のブリの腹腔内(魚体の腹鰭を体側に密着させたとき先端部が体側に接する場所から腹鰭付け根付近までの腹部正中線上)に連続注射器を用いて 0.1ml を 1 回注射する。食用に供する目的での休業期間は 343 日間である。

④ その他

不活化剤としてホルムアルデヒド、アジュバントとしてモンタナイド ISA 763A VG(成分:オレイン酸エチル、スクアラン、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、無水マンニトール・オレイン酸エステル・成分比は開示されていない)、緩衝剤としてリン酸緩衝食塩液(塩化ナトリウム、塩化カリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウム、注射用水)が使用されている。

3. ワクチン対象疾病について⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾

類結節症及び α 溶血性レンサ球菌症はブリ養殖に多大な損害を及ぼす感染症である。

(1) ブリの類結節症について

類結節症は、グラム陰性菌のフォトバクテリウム・ダムセラ・サブスピーシーズ・ピスシシダに起因する細菌性疾病で、ブリ当年魚の 6 月~8 月にかけて水温が 19~25℃の時期、降雨による海水塩濃度低下時に多発する。病魚は外観的にほとんど異常が認められず、剖検により腎臓及び脾臓に小白点が認められるのが特徴である。死亡率が高いのは 1 年目で 50%を超えることがある。

(2) α 溶血性レンサ球菌症について

α 溶血性レンサ球菌症は、グラム陽性菌のラクトコッカス・ガルビエに起因する細菌感染症で、高水温期(20°C以上)に多発する。当年魚の7月から2年目及び3年目の出荷にいたるまで魚齢を問わず周年発生する。病魚は健康魚群から離れて浮上し、症状の進行とともに横転、旋回するようになる。外観的には、眼球突出、眼球周縁部出血、鰓蓋内面の著しい発赤、鰭の出血及びびらん、尾鰭基部の潰瘍形成などが認められる。剖検により、心外膜の白濁肥厚等が認められる。死亡率は全体で10~20%となる。

4. 安全性に係る知見等について

(1) ヒトに対する安全性について⁽²⁾

主剤であるフトバクテリウム・ダムセラ・サブスピーシーズ・ピスシンダはヒトに対して病原性があるという報告はない。ラクトコッカス・ガルビエは心内膜炎、骨髄炎及び肝臓膿瘍の高齢の患者から分離されたという例はあるが、最も接触が多いと考えられるぶり養殖業者にこれらの菌が感染したという報告はないとされている。また、両菌株とも不活化されている。

アジュバントとして使用されているモンタナイド ISA 763A VG(1尾あたり73 μ g)の成分については次の通りである。

1)オレイン酸エチル

ヒト用医薬品、動物用医薬品及び化粧品に使用され、諸外国では食品添加物としての使用実績がある。ヒトの16g/日、12週間投与試験で著変を認めず⁽⁵⁾、ラットやウサギにおける毒性試験⁽⁵⁾⁽⁶⁾も実施され(ラット(経口)LD₅₀>5g/kg、ウサギ(経皮)LD₅₀>5g/kg)、安全性が評価されている。

2)スクアラン

オリーブ油あるいはサメ肝油由来のスクアレンを原料として水素結合によって安定化させたもので、ヒト医薬品の軟膏、坐薬、動物医薬品のアジュバント、保湿剤としての化粧品に使用されている。イヌに対する経口亜急性毒性試験の結果、明確な毒性は認められないとされている⁽⁷⁾。

3)ポリオキシエチレン硬化ひまし油

ヒト用医薬品及び化粧品に使用されている。EMEAにおいてMRLを設定しない物質とされ⁽⁸⁾、JECFAでは0.7mg/kg体重のADI⁽⁹⁾が設定されている。

4)無水マンニトール・オレイン酸エステル

過去に動物用医薬品の添加剤としての観点から検討され、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評価されている⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾。

5)ホルムアルデヒド

過去に動物用医薬品の添加剤としての観点から検討され、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評価されている

(10)(11)。

その他の添加剤については、ヒトに対する安全性に影響は低いと考えられる。また、平均体重 17g のブリの稚魚 480 尾 (80 尾/群) を用いた α 溶血性レンサ球菌症・類結節症混合・(油性アジュバント加) 不活化ワクチンの残留性に関する室内試験が実施されている。ワクチンの残留は、注射後 3 週目から 12 週目において明らかに少なくなり、18 週目には認められなかった。残留性に関する野外試験 (A 養殖場: 平均体重 98~110g のブリ稚魚 30,435 尾、B 養殖場: 29~33g 27,535 尾) では、25 週目以降の残留は認められていないとされている。

(2) ブリに対する安全性について⁽²⁾

残留性に関する野外試験においては、ワクチン注射後 18 週までは肉眼的にワクチンの残留が認められたが、25 週目からは組織学的観察においても、ワクチンの残留及び病理組織学的な変化が認められなかった。

平均体重 31g のブリ稚魚 220 尾 (55 尾/群) を用いて、 α 溶血性レンサ球菌症・類結節症混合・(油性アジュバント加) 不活化ワクチンの腹腔内投与試験 (0.1、0.2ml/尾 ・対照群: リン酸緩衝食塩液 0.1、0.2ml/尾) が実施されている。ワクチン接種後 21 日間の臨床観察、注射局所の肉眼的及び組織学的観察の結果、ワクチン接種後の一過性の食欲低下、注射部位の弱い～中程度の癒着、細胞浸潤以外にワクチン接種に起因すると思われる死亡や摂餌、体色及び遊泳等の異常といった副作用は認められていない。

5. 食品健康影響評価について

上記のように、本ワクチンの主剤であるフォトバクテリウム・ダムセラ・サブスピーシーズ・ピスシンダ及びラクトコッカス・ガルビエは不活化されており、ヒト及びブリに対する病原性の可能性はないと考えられる。また、使用されているアジュバント (モンタナイド ISA 763A VG) 及びリン酸緩衝食塩液の各成分はそれぞれヒトに対する安全性が評価されており、25 週目以降の残留性も認められないとされている。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ものと考えられる。

6. 参考資料

- (1) 動物用医薬品輸入承認申請書 ノルバックス類結/レンサ Oil (未公表)
- (2) 動物用医薬品輸入承認申請書 ノルバックス類結/レンサ Oil 添付資料(未公表)
- (3) 魚病図鑑 畑井、小川、広瀬編(2001年):緑書房
- (4) 動物の感染症(2004年):近代出版
- (5) The safety of the use of ethyl oleate in food is supported by metabolism data in rats and clinical safety data in humans. Bookstaff R.C.,et al, Regul. Toxicol. Pharmacol. 2003Feb.37(1),133-148
- (6) 製品安全データシート(MSDS No. 15608):ナカライテスク株式会社
- (7) Kamimura et. al.: Studies on distribution, excretion and sabacute toxicity of squalane in dog, 福岡医学雑誌, 1989, Vol.80(5)269. (Article in Japanese; English Abstract)
- (8) COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICAL PRODUCTS, POLYLXYL CASTOR OIL, POLYOXYL HYDROGENATED CASTOR OIL (EMEA/MRL/614/99-FINAL June 1999)
- (9) JECFA:TRS-648 JECFA23/15
- (10) ニューカッスル病、鶏伝染性気管支炎、鶏伝染性コリーザ及びマイコプラズマ・ガリセプチカム感染症不活化ワクチン(“京都微研”ニワトリ 5 種混合オイルワクチン-C)の再審査に係る食品健康影響評価について (平成 17 年 1 月 6 日 府食 14 号)
- (11) 豚ボルデテラ感染症不活化・パスツレラ・ムルトシダトキソイド混合(油性アジュバント加)ワクチン(日生研 ARBP 混合不活化ワクチン ME)の食品健康影響評価について (平成 17 年 6 月 9 日 府食 588 号の 1)
- (12) JECFA:TRS-683 JECFA 26/25