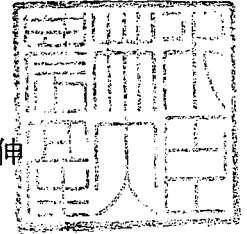


16消安第5281号
平成16年10月1日

厚生労働大臣 尾辻 秀久 殿

農林水産大臣 島村 宜伸



動物用医薬品の承認に係る意見について

薬事法（昭和35年法律第145号）第83条第2項の規定に基づき、下記の動物用医薬品の承認に関して、同法第83条第1項により読み替えて適用される同法第14条第2項第2号（同法第23条において準用する場合を含む。）（残留性の程度に係る部分に限る。）に該当するかどうかについて意見を求める。

なお、本件については、平成16年10月1日付け16消安第5280号にて農林水産大臣から食品安全委員会委員長あて、食品健康影響評価について意見を求めたものであり、添付資料は同一のものです。

記

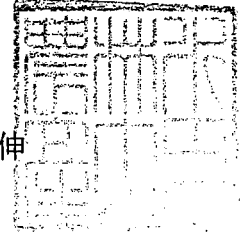
- 1 鳥インフルエンザ（油性アジュバント加）不活化ワクチン（ノビリス IA inac、AI（H5N2亜型）不活化ワクチン（NBI）、レイヤーミューン AIV）
- 2 豚ボルデテラ感染症・豚パスツレラ症・豚丹毒混合（アジュバント加）不活化ワクチン（リニシールドTX4、リニシールドTX4（ゲン））
- 3 ひらめβ溶血性レンサ球菌症不活化ワクチン（Mバックイニエ）
- 4 ぶりビブリオ病不活化ワクチン（ノルボックス ビブリオ mono）



16消安第5282号
平成16年10月1日

厚生労働大臣 尾辻 秀久 殿

農林水産大臣 島村 宜伸



動物用医薬品の使用基準の設定に係る意見について

薬事法（昭和35年法律第145号）第83条の4第3項の規定に基づき、下記の動物用医薬品についての同条第1項の使用者が遵守すべき基準を定めることについて意見を求める。

なお、下記の動物用医薬品の承認については、平成16年10月1日付け16消安第5281号にて意見を求めたものであり、添付資料は同一のものである。

記

- 1 鳥インフルエンザ（油性アジュバント加）不活化ワクチン（ノビリス IA inac、AI（H5N2亜型）不活化ワクチン（NBI）、レイヤーミューン AIV）
- 2 豚ボルデテラ感染症・豚パスツレラ症・豚丹毒混合（アジュバント加）不活化ワクチン（リニシールドTX4、リニシールドTX4（ゲン））
- 3 ひらめβ溶血性レンサ球菌症不活化ワクチン（Mバックイニエ）
- 4 ぶりビブリオ病不活化ワクチン（ノルバックス ビブリオ mono）

※食品安全委員会における評価結果（案）

ひらめ β 溶血性レンサ球菌症不活化ワクチン(Mバックイニエ)の
食品健康影響評価について(案)1. ひらめ β 溶血性レンサ球菌症(β -hemolytic streptococcosis)について

海水魚ではひらめその他、ぶり、まだい等にも頻繁に発生が報告されており、養殖場で被害が大きい疾病である。比較的高水温(20℃以上)の時期に多発し、眼球の白濁、突出、鰓蓋軟条骨間膜の充血や発赤等が認められる。重症魚では死に至り、斃死率は0.1~8%程度といわれている。高水温、過密飼育、過食、環境条件悪化等のストレスが発病要因となる。これまでに数種の病原菌が原因菌として報告されているが、現在の主病原菌は *Streptococcus iniae* である。*S. iniae* は β 溶血性^aを示し、 β 溶血性レンサ球菌症と呼ばれる。治療には抗生物質、抗菌剤の経口投与が有効とされる^{(1),(2),(3),(4)}。

2. ひらめ β 溶血性レンサ球菌症不活化ワクチン(Mバックイニエ)について

Mバックイニエは、国内で分離された *S. iniae* を培養し、ホルムアルデヒドで不活化したものを主剤とした不活化ワクチンである。体重約 30~300gのひらめの腹腔内に 0.1ml を注射して使用される。国内、海外とも、これまでに *S. iniae* を主剤としたワクチンの開発・使用例はない^{(1),(5)}。

本生物学的製剤には不活化に使用したホルムアルデヒドが微量含まれる他、特に添加剤は使用されていない。ワクチン中のホルムアルデヒドの残留については、過去に動物用医薬品専門調査会において評価されているが⁽⁶⁾、本ワクチンについてもその含有量等から、摂取による健康影響はないと考えられる。

3. ひらめ β 溶血性レンサ球菌症不活化ワクチン(Mバックイニエ)の安全性に関する知見等について

(1)ヒトに対する安全性について

本ワクチンについて、ヒトに対する直接的な病原性等の検討は行われていないが、主剤である *S. iniae* はヒトに対しても病原性を有し、これまでに、北米及びアジアにおいて、養殖や魚の加工の従事者が傷口から感染したとみられる菌により蜂巣炎、心内膜炎、骨髄炎を発症した例が報告されている^{(1),(7),(8),(9),(10)}。

このため、本ワクチンの製造用株についても、ヒトに同様の症状を起こす可能性は否定できないが、*S. iniae* によるこれらの症状の発症には生菌が関与するのに対し、本ワクチンの主剤は不活化により魚類及びヒトに対する感染力を失っており、ヒトに対して病原性を示さないと考えられる。

(2)ひらめにおける安全性試験⁽¹¹⁾

ひらめにおける安全性試験として、ひらめ β 溶血性レンサ球菌症不活化ワクチンのひらめ稚魚への単回投与試験(対照群、常用量群、5用量群;各群 55尾)が実施された。

観察期間中に、遊泳行動、摂餌行動、体重、体長、飼料効率、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査で特にワクチンの接種に起因すると考えられる異常は認められなかった。

^a レンサ球菌は血液寒天培地上の溶血性により、 α 溶血、 β 溶血、 γ 溶血(非溶血)に区別される。

血液検査については投与後 1 日目の投与群で、白血球百分率でリンパ球が低く好中球が高い傾向が生じており、常用量群では統計学的にも対照群に対して有意であった。この百分率の変化は、好中球の増加により生じており、ワクチン投与による生体防御反応を示したものと考えられる。また、投与 14 日後ではこの傾向は認められず、一過性のものではあった。

なお、試験期間を通じて死亡魚は認められなかった。

(3) 臨床試験⁽¹²⁾

国内 4 ヶ所の養殖場においてひらめに対する臨床試験が行われたが、特にワクチンの接種に起因する異常は認められなかった。

(4) その他⁽⁵⁾

なお、菌体の不活化の確認、他の細菌等の混入否定試験等が、規格として設定されており、試作ワクチンにつき、それぞれ試験が行われ問題のないことが確認された。さらに、これらについては製造方法の中に規定されている。

4. 食品健康影響評価について

上記のように、当ワクチンの主剤は *S. iniae* をホルムアルデヒドで不活化させたものである。*S. iniae* はヒトに対して病原性を示すが、ワクチンの主剤は不活化されており、生菌体を含まない。このため、ヒトへの病原性を有さないと考えられる。

また、製剤はアジュバント等の添加剤を特に使用しておらず、含有成分の摂取による健康影響も無視できると考えられる。

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、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。

<出典>

1. Mバックイニエ 製造承認申請書添付資料： 起源又は開発の経緯（未公表）
2. 魚病図鑑 緑書房 (2001)
3. 獣医感染症カラーアトラス 文永堂出版 (2002)
4. 魚病学 学窓社 (2001)
5. Mバックイニエ 製造承認申請書（未公表）
6. ぶり用イリドウイルス感染症・ぶりピブリオ病・ α 溶血性レンサ球菌症混合不活化ワクチンの食品健康影響評価について(府食第 230 号 平成 16 年 2 月 26 日)
7. 戸田新細菌学 改訂 32 版 南山堂 (2002)
8. CDC ; Invasive infection due to *Streptococcus iniae* – Ontario 1995-1996
Morbidity and Mortality Weekly Report, 1996 (45), 650-653
9. Weinstein MR, Litt M, Kertesz DA, Wyper P, Rose D, Coulter M, McGeer A, Facklam R, Ostach C, Willey BM, Borczyk A, Low DE ;
Invasive infections due to a fish pathogen, *Streptococcus iniae*. *S. iniae* Study Group
N Engl J Med. 1997 (337), 589-594
10. Lau SK, Woo PC, Tse H, Leung KW, Wong SS, Yuen KY ; Invasive *Streptococcus iniae* infections outside North America
J. Clin. Microbiol. 2003 (41), 1004-1009
11. Mバックイニエ 製造承認申請書添付資料： 安全性に関する試験（未公表）
12. Mバックイニエ 製造承認申請書添付資料： 臨床試験（未公表）

ひらめβ溶血性レンサ球菌症不活化ワクチン（案）

1. 概要

(1) 品目名：ひらめβ溶血性レンサ球菌症不活化ワクチン

商品名：Mバックイニエ

(2) 用途：ひらめのβ溶血性レンサ球菌症の予防

β溶血性レンサ球菌症は、ひらめその他、ぶり、まだい等にも頻繁に発生が報告されており、養殖場で被害が大きい *Streptococcus iniae* を主病原菌とする疾病である。

本剤は、国内で分離された *S. iniae* を培養し、ホルムアルデヒドで不活化したものを主剤とした不活化ワクチンである。

(3) 有効成分：*S. iniae* F2K 株

(4) 適用方法及び用量

ひらめ（体重約 30～300 g）の腹腔内（右眼側胸鰭基部から胸鰭中央部にかけての下方）に連続注射器を用い、0.1mL を注射する。

(5) 諸外国における使用状況

諸外国において承認、使用されていない。

2. 残留試験結果

本製剤については、残留試験等は実施されていないが、食品安全委員会における食品健康影響評価（案）においても、「本生物学的製剤には不活化に使用したホルムアルデヒドが微量含まれる他、特に添加剤は使用されていない。ワクチン中のホルムアルデヒドの残留については、過去に動物用医薬品専門調査会において評価されているが、本ワクチンについてもその含有量等から、摂取による健康影響はないと考えられる。」と評価案が公表されている。

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 10 月 1 日付厚生労働省発食安第 1001009 号により、食品安全委員会あて意見を求めたひらめβ溶血性レンサ球菌症不活化ワクチンに係る食品健康影響評価については、以下のとおり評価案が公表されている。

当ワクチンの主剤は *S. iniae* をホルムアルデヒドで不活化させたものである。*S. iniae* はヒトに対して病原性を示すが、ワクチンの主剤は不活化されており、生菌体を含まない。このため、ヒトへの病原性を有さないと考えられる。

また、製剤はアジュバント等の添加剤を特に使用しておらず、含有成分の摂取による健康影響も無視できると考えられる。

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、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。