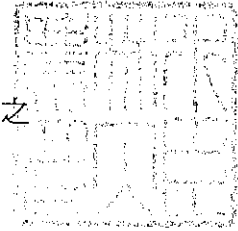


15消安第4405号  
平成15年12月18日

厚生労働大臣 坂口 力 殿

農林水産大臣 亀井 善之



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（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15年12月18日付け15消安第4404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

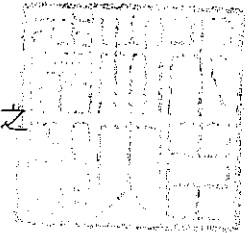
- 1 ぶり用イリドウイルス感染症・ぶりピブリオ病・ $\alpha$ 溶血性レンサ球菌症混合不活化ワクチン
- 2 ふぐ目魚類用フェバンテルを有効成分とする寄生虫駆除剤



15消安第4406号  
平成15年12月18日

厚生労働大臣 坂口 力 殿

農林水産大臣 亀井 善之



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15年12月18日付け15消安第4405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す。

記

- 1 ぶり用イリドウイルス感染症・ぶりビブリオ病・ $\alpha$ 溶血性レンサ球菌症混合不活化ワクチンについて
- 2 ふぐ目魚類用フェバンテルを有効成分とする寄生虫駆除剤について  
別紙参照

※食品安全委員会における評価結果案（現在、パブリック・コメント中）

（案）

ぶり用イリドウイルス感染症・ぶりビブリオ病・ $\alpha$ 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

1. イリドウイルス感染症(red sea bream iridoviral disease)について<sup>(1)</sup>

イリドウイルス感染症(正式名称:マダイイリドウイルス病)は、体表のスレ、貧血による鰓の褪色、脾臓の腫大を特徴とする死亡率の高い疾病である。

1990年に愛媛県の養殖マダイに突発的に発生し大量死を引き起こした。現在、ぶり、まだい等多魚種に夏場の高水温時に発生し被害を与えている。現在のところ発症魚に対する有効な治療法は存在しない。

原因ウイルスはマダイイリドウイルス(RSIV)である。RSIVは、大型の正20面体粒子でエンベロープは持たず、直鎖2本鎖DNAをゲノムに有するウイルスで、イリドウイルス科に属する。

2. ビブリオ病(vibriosis)について<sup>(1)</sup>

ビブリオ病はほとんど全ての魚種に発症し、体表・鰭の出血、潰瘍を特徴とし、最終的には敗血症を招く死亡率の高い疾病である。水質悪化、水温急変、過密飼育、選別、輸送等のストレスが発病要因となる。治療には抗生物質、抗菌剤の経口投与が有効とされる。

ビブリオ・アンゲイラルム(*Vibrio anguillarum*; 新分類名 *Listonella anguillarum*)はこのビブリオ病の代表的な原因菌であり、グラム陰性の彎曲した桿菌で、通常溶血性を示す。O抗原に基づきJ-0-1~J-0-3の血清型が知られている。病原性プラスミドを有する株があることが知られている。

3.  $\alpha$ 溶血性レンサ球菌症(streptococcosis)について<sup>(1)</sup>

20°C以上の比較的高水温期に多発し、眼球の突出、尾鰭基部の潰瘍、異常遊泳を特徴とし、最終的には敗血症を招く死亡率の高い疾病である。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。広く海水域に蔓延しており、ぶり養殖場で最も被害が大きい疾病である。治療には抗生物質、抗菌剤の経口投与が有効とされる。(養殖ぶり1年魚では1週間以上の絶食も有効とされる。)

病原菌は2種あるが、ぶりを宿主とするものはラクトコッカス・ガルビエ(*Lactococcus garvieae*; 旧名 *Enterococcus seriolicida*)である。 $\alpha$ 溶血性を示すことから $\alpha$ 溶血性レンサ球菌症と呼ばれる。

4. ぶり用イリドウイルス感染症・ぶりビブリオ病・ $\alpha$ 溶血性レンサ球菌症混合不活化ワクチンについて

ぶり用イリドウイルス感染症・ぶりビブリオ病・ $\alpha$ 溶血性レンサ球菌症混合不活化ワクチンは、マダイイリドウイルス、ビブリオ・アンゲイラルム、ラクトコッカス・ガルビエをそれぞれホルマリンで不活化後、所定の容量で混合したもので、体重約15g~120gのぶり稚魚の腹腔内に注射して使用される<sup>(1)</sup>。

なお、ビブリオ・アンゲイラルム、ラクトコッカス・ガルビエ2種混合不活化ワクチン、イリドウ

イルス、ラクトコッカス・ガルビエ2種混合不活化ワクチン(ただし製造株は異なる)はすでに我が国で承認され市販されている<sup>(2)</sup>。

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<sup>(1)</sup>。ホルムアルデヒドの含有量は、ワクチン1接種(0.1ml)当たり0.3%以下(0.3 µg/魚以下に該当)であり、WHOが示しているTDI(150 µg/kg-体重/日)<sup>(3)</sup>と比較すると、少なくとも数百倍以下の量である。また、ホルムアルデヒドの代謝等に関する報告では、動物体に摂取された場合速やかに代謝されることが知られている<sup>(4)</sup>。

## 5. ぶり用イリドウイルス感染症・ぶりビブリオ病・α溶血性レンサ球菌症混合不活化ワクチンの安全性に関する知見等について

### ○ヒトに対する安全性について<sup>(5)</sup>

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。

ビブリオ・アングイラルム、マダイイリドウイルスについては調査された範囲でヒトに対して有害作用を示した報告はない。

ラクトコッカス・ガルビエは欧米で心内膜炎、骨髄炎及び肝臓膿瘍に罹患した高齢者からまれに分離されていたが、魚類由来株とヒト由来株の染色体DNA制限酵素多型解析では、遺伝的にかなり離れていたとされている。また、イリドウイルス感染症、ビブリオ病、α溶血性レンサ球菌症はぶり養殖場では頻繁に発生しているが、ぶり養殖業者がこれらの疾病に罹患した報告はない。

なお、本ワクチンは不活化されており、感染力を有しているものではない。

### ○ぶりにおける安全性試験<sup>(6)</sup>

ぶりにおける安全性試験として、ぶり用イリドウイルス感染症・ぶりビブリオ病・α溶血性レンサ球菌症混合不活化ワクチンのぶり稚魚への単回投与試験(対照群、常用量、5倍用量;各30尾)が実施された。

対照群と常用量群間では、試験期間中に遊泳行動、摂餌行動、体色、体重、体長、血液学的検査、血液生化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。

5倍用量群では、注射後翌日から3日まで食欲の減退が観察され、注射後14日における試験魚の体重及び体長について対照群及び常用群と比較して有意な低値が認められた。また、血液学的検査で総血球数の有意な減少、血液生化学検査で総蛋白値の有意な減少が認められた。

剖検及び病理組織学的検査では、注射後7及び14日後の全ての試験魚において異常は認められなかった。また、注射箇所は特定できなかった。

### ○臨床試験<sup>(7)</sup>

国内9カ所の養殖場においてぶりに対する臨床試験が行われているが、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。

### ○その他

なお、菌体及びウイルスの不活化の確認、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<sup>(1),(2)</sup>。

## 6. 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マダイイリドウイルス、ビブリオ・アングイラルム、ラクトコッカス・ガルビエをホルムアルデヒドで不活化させたものである。このように主剤は生菌体、生ウイルスを含まないことから、ヒトへの病原性は無視できると考えられる。

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) ピシバック製造承認申請書 : 本文（未公表）
- (2) ピシバック製造承認申請書添付資料 : 物理的、化学的試験（未公表）
- (3) WHO 飲料水水質基準ガイドライン 第2版
- (4) HEXAMETHYLENETERAMINE(WHO FOOD ADDITIVES SERIES NO.5)
- (5) ピシバック製造承認申請書添付資料 : 起源又は開発の経緯（未公表）
- (6) ピシバック製造承認申請書添付資料 : 安全性に関する試験（未公表）
- (7) ピシバック製造承認申請書添付資料 : 臨床試験（未公表）

ぶり用イリドウイルス感染症・ぶりビブリオ病・  
 $\alpha$  溶血性レンサ球菌症混合不活化ワクチン

1. 品目名：ぶり用イリドウイルス感染症・ぶりビブリオ病・ $\alpha$  溶血性レンサ球菌症混合不活化ワクチン
2. 用途：ぶりのイリドウイルス感染症、ビブリオ病、 $\alpha$  溶血性レンサ球菌症の予防  
本剤は、マダイイリドウイルス、ビブリオ・アングイラルム、ラクトコッカス・ガルビエをそれぞれ不活化後、混合したものであり、既にイリドウイルスとビブリオ・アングイラルム、ビブリオ・アングイラルムとラクトコッカス・ガルビエを混合したものは我が国で承認され、市販されている。
3. 有効成分： ラクトコッカス・ガルビエ不活化菌  
ビブリオ・アングイラルム不活化菌  
マダイイリドウイルス不活化ウイルス
4. 適用方法及び用量  
体重約 15g～約 120g のぶりの腹腔内に 1 回 0.1ml を注射する。
5. 残留試験結果  
対象動物における有効成分の残留試験等は実施されていない。
6. 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 15 年 12 月 18 日付厚生労働省発食安第 1218001 号により、食品安全委員会あて意見を求めたぶり用イリドウイルス感染症・ぶりビブリオ病・ $\alpha$  溶血性レンサ球菌症混合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。
7. 諸外国における使用状況  
我が国において類似製剤が承認、使用されている。  
なお、諸外国においては、この 3 種混合のワクチンは認められていないが、

ビブリオ・アングイラルムの不活化菌のワクチンは広く使用されている。

#### 8. 残留基準値（案）

食品安全委員会における評価結果案を踏まえ、残留基準を設定しないこととする。

なお、改正食品衛生法第11条第3項の規定に基づく「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して厚生労働大臣が定める物質」として取り扱うこととする。