

農薬評価書

1-メチルシクロプロペン

2009年12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	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	3
○ 要約	6
I. 評価対象農薬の概要	7
1. 用途	7
2. 有効成分の一般名	7
3. 化学名	7
4. 分子式	7
5. 分子量	7
6. 構造式	7
7. 開発の経緯	7
II. 安全性に係る試験の概要	8
1. 動物体内運命試験	8
(1) 吸収	8
(2) 分布	9
(3) 排泄	9
2. 植物体内運命試験	9
3. 水中運命試験 (加水分解試験)	10
4. 光分解試験	10
5. 作物残留試験	11
6. 一般薬理試験	13
7. 急性毒性試験	14
8. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	14
9. 亜急性毒性試験 (吸入)	14
10. 生殖発生毒性試験 [発生毒性試験]	15
11. 遺伝毒性試験	16
III. 食品健康影響評価	18
・別紙：検査値等略称	20
・参照	21

<審議の経緯>

2005年	8月	12日	農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（新規：りんご、なし及びかき）
2005年	8月	23日	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（厚生労働省発食安第0823002号）
2005年	8月	25日	関係書類の接受（参照1~22）
2005年	9月	1日	第109回食品安全委員会（要請事項説明）（参照23）
2005年	11月	16日	第38回農薬専門調査会（参照24）
2006年	12月	5日	追加資料受理（参照25）
2007年	3月	7日	第9回農薬専門調査会総合評価第一部会（参照26）
2009年	2月	26日	追加資料受理（参照27）
2009年	3月	13日	第29回農薬専門調査会総合評価第二部会（参照28）
2009年	5月	20日	第51回農薬専門調査会幹事会（参照29）
2009年	6月	24日	第31回農薬専門調査会総合評価第二部会（参照30）
2009年	7月	21日	第53回農薬専門調査会幹事会（参照31）
2009年	8月	27日	第299回食品安全委員会（報告）
2009年	8月	27日	より9月25日 国民からの御意見・情報の募集
2009年	11月	13日	第57回農薬専門調査会幹事会（参照32）
2009年	12月	8日	第58回農薬専門調査会幹事会（参照33）
2009年	12月	15日	農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2009年	12月	17日	第314回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2009年6月30日まで)
寺田雅昭 (委員長)	寺田雅昭 (委員長)	見上 彪 (委員長)
寺尾允男 (委員長代理)	見上 彪 (委員長代理)	小泉直子 (委員長代理*)
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	本間清一

* : 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

(2009年7月1日から)

小泉直子 (委員長)
見上 彪(委員長代理*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

* : 2009年7月9日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2006年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	小澤正吾	出川雅邦
廣瀬雅雄 (座長代理)	高木篤也	長尾哲二
石井康雄	武田明治	林 真
江馬 眞	津田修治*	平塚 明
太田敏博	津田洋幸	吉田 緑

* : 2005年10月1日から

(2007年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	三枝順三	根岸友恵
廣瀬雅雄 (座長代理)	佐々木有	林 真
赤池昭紀	高木篤也	平塚 明
石井康雄	玉井郁巳	藤本成明
泉 啓介	田村廣人	細川正清
上路雅子	津田修治	松本清司

臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎
布柴達男

柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
林 眞 (座長代理*)
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子
三枝順三

佐々木有
代田眞理子****
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎***
西川秋佳**
布柴達男

根岸友恵
平塚 明
藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

* : 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日から

(2008年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)
林 眞 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
今井田克己
上路雅子
臼井健二
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾

佐々木有
代田眞理子
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
中澤憲一*
永田 清
納屋聖人
西川秋佳

平塚 明
藤本成明
細川正清
堀本政夫
松本清司
本間正充
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦**
吉田 緑

川合是彰
小林裕子
三枝順三***

布柴達男
根岸友恵
根本信雄

若栗 忍
* : 2009年1月19日まで
** : 2009年4月10日から
*** : 2009年4月28日から

要 約

植物成長調整剤である「1-メチルシクロプロペン」(CAS No.3100-04-7)について、各種試験成績を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(りんご)、水中運命、作物残留、急性毒性(ラット)、亜急性吸入毒性(ラット)、発生毒性(ラット)、遺伝毒性試験等である。

各種毒性試験結果から、1-メチルシクロプロペン投与による影響は、主に赤血球系指標の減少、脾肥大、脾のヘモジデリン沈着増加であった。催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

食品に残留する農薬の安全性を評価するための試験は、通常、経口投与で行われるが、本剤の物理化学的性質より、経口投与が困難なため吸入暴露での試験が実施された。ただし、動物体内運命試験における組織残留率、尿及び糞中排泄率並びに速やかな気相への拡散から、本剤は最大10%程度吸収されると推定された。したがって、試験方法等の制限があるものの、食品健康影響評価は可能と考えられた。

食品安全委員会は、厳密な意味での一日摂取許容量(ADI)を求めることはできないと考えた。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

植物成長調整剤

2. 有効成分の一般名

和名：1-メチルシクロプロペン

英名：1-methylcyclopropene

3. 化学名

IUPAC

和名：1-メチルシクロプロペン

英名：1-methylcyclopropene

CAS (No.3100-04-7)

和名：1-メチルシクロプロペン

英名：1-methylcyclopropene

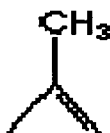
4. 分子式

C_4H_6

5. 分子量

54

6. 構造式



7. 開発の経緯

1-メチルシクロプロペン（以下「1-MCP」という。）は、フローライフ社により開発された植物成長調整剤である。本薬は植物体のエチレン受容体に植物ホルモンの一種であるエチレンと拮抗する形で結合することにより、エチレンの生理活性を阻害し、エチレンのもたらす植物体の生理的変化、老化、劣化を大幅に遅延させる作用を有すると考えられる。

使用方法は、密閉条件で、製剤を水に入れ発生する気体（最大濃度 1 ppm）に作物を暴露させる。

諸外国では、米国、英国等の約 20 カ国でりんご、なし等に登録されている。

2005 年 1 月にローム・アンド・ハース ジャパン株式会社より農薬取締法に基づく農薬登録申請（新規：りんご、かき及びびなし）がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

1-MCP の有効成分は気体であり、1,000 ppm 以上では爆発の危険があることから、原体の経口及び経皮投与並びに長期の試験は技術的に困難である。また、作物残留試験の結果から残留量は非常に低く、高濃度による長期暴露は起こり難いと判断され、急性毒性試験、刺激性試験、感作性試験、90 日間亜急性吸入毒性試験、発生毒性試験及び遺伝毒性試験により、評価することとされた。

各種運命試験[II.1~2]は、1-MCP のシクロプロペン環の 3 位の炭素を ^{14}C で標識したもの (^{14}C -1-MCP) を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合は 1-MCP に換算した。検査値等略称は別紙に示されている。

1. 動物体内運命試験

30 L 容量のテドラー気体採取袋を暴露容器として、SD ラット（一群雌雄各 1~4 匹）に、 ^{14}C -1-MCP を 100 ppm（以下[1.]において「低濃度」という。）又は 1,000 ppm（以下[1.]において「高濃度」という。）の濃度で 4 時間吸入暴露させる動物体内運命試験が実施された。

(1) 吸収

血中放射能濃度推移は表 1 に示されている。

低濃度暴露終了後 20 時間で、全血中では、雄及び雌でそれぞれピーク時濃度の 62 及び 67%が、血漿中では、それぞれ 46 及び 50%が消失した。高濃度暴露群の全血中では、雄及び雌でそれぞれ 44 及び 50%が、血漿中では、それぞれ 13 及び 16%が消失した。いずれも暴露終了直後から 4 時間までの消失速度は、4~20 時間までの消失速度より大きい傾向が認められた。

組織残留率並びに尿及び糞中排泄率[1.(3)]から、経気道吸収率は 1.36~5.77%であり、試験の特殊性等も考慮すれば、最大でも経気道吸収率は 10%程度と推定された。（参照 2）

表 1 血中放射能濃度推移 ($\mu\text{g/g}$)

暴露量 (ppm)	性別	部位	暴露開始 1 時間後	暴露終了時* (暴露開始 4 時間後)	暴露終了 20 時間後 (暴露開始 24 時間後)
100	雄	全血	1.10	1.96	0.75
		血漿	1.72	2.58	1.42
	雌	全血	1.23	2.07	0.70
		血漿	1.32	1.96	1.01
1,000	雄	全血	6.27	11.2	4.55
		血漿	6.31	10.9	9.54
	雌	全血	6.30	10.9	4.69
		血漿	4.88	10.1	8.52

* : T_{max} 付近

(2) 分布

主要組織の残留放射能濃度は表 2 に示されている。

臓器中濃度は、低濃度暴露群で総処理放射能 (TAR) の 0.3%以下、高濃度暴露群で 0.1%TAR 以下であった。(参照 2)

表 2 主要組織の残留放射能濃度 (μg/g)

暴露量 (ppm)	性別	投与 24 時間後
100	雄	肺(1.78)、肝臓(1.23)、腎臓(0.85)、脾臓(0.54)、カーカス ¹ (0.48)、脂肪(0.38)
	雌	肝臓(1.05)、腎臓(0.78)、肺(0.67)、脾臓(0.57)、カーカス(0.33)、脂肪(0.23)
1,000	雄	肝臓(3.35)、肺(3.48)、腎臓(2.87)、脂肪(1.73)、カーカス(1.63)、脾臓(1.49)
	雌	肺(2.86)、肝臓(2.67)、腎臓(2.59)、脾臓(1.43)、脂肪(1.63)、カーカス(1.33)

(3) 排泄

投与後 24 時間の尿及び糞中排泄率は表 3 に示されている。

尿及び糞中への排泄は少なかった。(参照 2)

表 3 尿及び糞中排泄率並びに組織残留率 (%TAR)

暴露量 (ppm)		100		1,000	
性別		雄	雌	雄	雌
投与後 24 時間	尿	3.37	2.31	1.51	0.86
	糞	0.96	0.48	0.20	0.15
	尿+糞	4.33	2.80	1.72	1.01
	カーカス	1.44	1.05	0.54	0.35

2. 植物体内運命試験

収穫後約 4 カ月間、1°C で冷蔵保存した 2.6 kg のりんご (品種: レッドデリシャス) を 10.4 L のガラス容器に入れ、¹⁴C-1-MCP を容器内に均一に分布した際に 1,200 μg/kg になるように添加後、24 時間、20°C で暴露する植物体内運命試験が実施された。

りんご果汁中の残留放射能濃度は表 4 に、りんご部位別放射能残留量の分布は表 5 に示されている。

りんご果実中における総残留放射能濃度が 2.73 μg/kg であったのに対し、全果汁中では総残留放射能 (TRR) の 1.8% (0.05 μg/kg) であった。フィルター過後の果汁 (ろ過分) はさらに低い残留濃度を示した。

部位部の残留濃度は果皮>芯>果肉であり、果肉への残留は全体の 14.6%TRR と低かった。

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという (以下同じ)。

表 4 りんご果汁中の残留放射能濃度

総残留濃度 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	果汁		10 μm ろ過分		0.45 μm ろ過分	
	残留濃度 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	全体比 (%TRR)	残留濃度 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	全体比 (%TRR)	残留濃度 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	全体比 (%TRR)
2.73	0.05	1.8	0.03	1.14	0.02	0.84

表 5 りんご部位別放射能残留量の分布

組織	残留濃度 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	全体比(%TRR)
果皮	1.35	50.0
芯	0.96	35.4
果肉	0.39	14.6

りんご組成別放射能残留量の分布は表 6 に示されている。

組織別残留量は、セルロース/リグニン画分への残留が 69.4%TRR と最も高く、次いでタンパク質、水溶性画分の順であった。(参照 3)

表 6 りんご組成別放射能残留量の分布

	全体		果皮		芯		果肉	
	残留濃度 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	全体比 (%TRR)*	残留濃度 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	総和比 (%TRR)**	残留濃度 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	総和比 (%TRR)**	残留濃度 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	総和比 (%TRR)**
水溶性物質	0.19	7.6	0.08	5.8	0.05	5.5	0.07	19.1
脂質/脂肪	0.07	3.0	0.03	2.5	0.01	1.4	0.03	8.2
タンパク質	0.30	12.0	0.05	3.7	0.22	24.7	0.04	10.0
デンプン	0.05	2.1	0.01	0.5	0.01	0.7	0.04	11.1
セルロース /リグニン	1.73	69.4	1.05	81.0	0.53	60.7	0.16	44.5

*: りんご全体として測定された放射能を母数にとった%TRR。

** : 各部位の各成分からの測定値を足したものを母数とした%TRR。

3. 水中運命試験 (加水分解試験)

1-MCP を pH 4 (フタル酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液 (添加濃度不明) に加えた後、密栓をした状態で $50 \pm 0.1^\circ\text{C}$ で 120 時間インキュベートする加水分解試験が実施された。

1-MCP はいずれの pH においても高い加水分解性を示し、2.4 時間後で分解率が 70% を越えたことから、水中で不安定であると考えられた。(参照 4)

4. 光分解試験

対流圏における 1-MCP の光化学反応を、コンピュータープログラム AOPMWIN を用いて検証した。 25°C における 1-MCP とヒドロキシルラジカル及びオゾンとの反応速度を求めた。

シクロプロペン環の二重結合へのヒドロキシルラジカルの付加による推定半

減期は、1日の日照時間を12時間とした場合、2.88時間(0.12日)であった。オゾンとの反応による推定半減期はオゾン濃度を 7×10^{11} 分子/cm³とした場合、43分(0.03日)と算出された。(参照5)

5. 作物残留試験

りんご、なし及びかきを用いて、1-MCPを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は表7及び8に示されている。1-MCPの最高値は、室温処理終了8日(192時間)後のりんご(ガーラ種)の9.11 µg/kgであった。(参照6~8)

表7 りんごにおける残留試験成績

作物名 (品種名) 実施年	処理時間 (時間)		処理温度	処理後時間 (時間)	残留値(µg/kg)			
					最高値	平均値	品種/温度別平均	
りんご (レッドデリシャス) 2001年	24		0~3℃	4	4.36	3.76	3.10	
				26	4.17	3.56		
				50	4.06	2.65		
				74	3.70	2.44		
				144	4.02	3.09		
	補足 試験		7日	0~3℃	0	5.98	4.68	4.20
					48	5.32	3.72	
	りんご (ガーラ) 2001年	24		0~3℃	24	5.55	4.73	4.89
168					6.39	4.79		
336					5.94	5.15		
室温				24	7.71	4.18	5.40	
				192	9.11	6.63		
りんご (グラエーミス) 2001年	24		0~3℃	0	5.26	3.77	3.08	
				48	3.31	2.39		
			室温		0	7.37	5.44	4.88
					48	5.29	4.32	
りんご (ふじ) 2001年	24		0~3℃	0	4.12	3.59	2.79	
				48	3.11	2.00		
			室温		0	3.62	3.52	3.68
					48	4.74	3.84	

- ・ ¹⁴C-1-MCP を 3.16% の濃度で包接した α-シクロデキストリン に水を加えて発生させた ¹⁴C-1-MCP を内容積 99 L のアルミニウム製容器内に置いたりんごに 1,200 µg ai/kg の濃度で 24 時間暴露した。
- ・ 処理後は、低温 (0~3℃) で保存した。
- ・ 平均値は、試料位置 (上段、中段、下段) の各値の平均。
- ・ 品種/温度別平均残留値は、品種、処理温度毎の各値の平均。

表 8 なし及びかきにおける残留試験成績

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (有効成分量) 使用量 使用方法	回数 (回)	PHI (日)	残留値(μg/kg)	
					最高値	平均値
なし (全果実) 2006年	1	くん蒸剤 (0.14%) 1,000 μg ai/kg 2.4 mg ai/m ³ 24時間くん蒸	1	1	<10	<10
かき (へたを除 いた果実) 2006年	1	くん蒸剤 (0.14%) 1,000 μg ai/kg 2.4 mg ai/m ³ 24時間くん蒸	1	2	<10	<10

- ・0.14%くん蒸剤を24時間くん蒸処理した。
- ・すべてのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

上記の作物残留試験成績に基づき、1-MCP を暴露評価対象物質とした際に食品中より摂取される推定摂取量が表 9 に示されている。なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用条件から 1-MCP が最大の残留を示す使用条件ですべての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 9 食品中より摂取される 1-MCP の推定摂取量

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：53.3 kg)		小児(1~6歳) (体重：15.8 kg)		妊婦 (体重：55.6 kg)		高齢者(65歳以上) (体重：54.2 kg)	
		ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量
りんご	0.0054	35.3	0.19	36.2	0.20	30	0.16	35.6	0.19
合計			0.19		0.20		0.16		0.19

- ・残留値は申請されている使用時期・回数のうち最大の残留を示す各試験区の平均残留値を用いた。
- ・「ff」：平成 10~12 年の国民栄養調査(参照 34~36)の結果に基づく摂取量(g/人/日)
- ・「摂取量」：残留値から求めた 1-MCP の推定摂取量(μg/人/日)
- ・なし及びかきのデータはすべて定量限界未満であったため、摂取量の計算に含めていない。

6. 一般薬理試験

モルモット及び人血を用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 10 に示されている。(参照 9)

表 10 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	暴露量(ppm) (投与経路)	最大無作用量 (ppm)	最小作用量 (ppm)	結果の概要	
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	Hartley モルモット	雄 2 雌 1	0、1,000 (吸入)	1,000	—	投与による影響なし。
呼吸循環系	心拍、呼吸	Hartley モルモット	雄 2 雌 1	0、1,000 (吸入)	1,000	—	投与による影響なし。
自律神経系	瞳孔径、 眼瞼、 瞬膜	Hartley モルモット	雄 2 雌 1	0、1,000 (吸入)	1,000	—	投与による影響なし。
麻酔作用	麻酔作用	Hartley モルモット	雄 1 雌 2	0、1,000 (吸入)	1,000	—	投与による影響なし。
腎臓	組織病理学的作用	Hartley モルモット	雄 3 雌 3	0、1,000 (吸入)	1,000	—	雌 1 匹に腎皮質尿細管上皮細胞の軽度な多巢性肥大が見られたが、検体に起因するものではなく、偶発的であると考えられた。
血液	溶血作用	人血	—	0、3、10、30 mg/10 mL 血 球懸濁液	30 mg/10 mL 血球懸濁液	—	溶血作用なし。

—：最小作用量は設定できない。

7. 急性毒性試験

ラットを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 11 に示されている。
(参照 10~12)

表 11 急性毒性試験結果

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口*	SD ラット	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
経皮*	SD ラット	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット	LC ₅₀ (mg/L)		症状及び死亡例なし
		>2.5**	>2.5**	

*: 1-MCP/α-シクロデキストリン複合体(有効成分 3.3%を含むくん蒸剤)を用いた。

** : 試験期間中に検体が摂取した量を精緻に計算すると 47.7 mg/kg 体重/4 時間となる。

8. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

1-MCP 3.3%くん蒸剤の NZW ウサギ (雄) を用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。軽度の眼刺激性及び弱い皮膚刺激性が認められた。
(参照 13、14)

1-MCP 3.3%くん蒸剤の Hartley モルモット (雌) を用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施された結果、皮膚感作性は認められなかった。(参照 15)

9. 亜急性毒性試験 (吸入)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた吸入 (0、20、100 及び 1,000 ppm : 平均実測濃度及び平均検体摂取量は表 12 参照、6 時間/日、5 日/週) 暴露による 90 日間亜急性吸入毒性試験が実施された。

表 12 90 日間亜急性吸入毒性試験 (ラット) の平均実測濃度及び平均検体摂取量

暴露群	20 ppm		100 ppm		1,000 ppm	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
平均実測濃度 (ppm、v/v)	24		107		1,031	
平均実測濃度 (mg/m ³)	53.9		240		2,320	
平均体重 (g)	408	246	427	250	418	250
検体摂取量 ¹⁾ (mg/kg 体重/日)	9.51	15.8	40.5	69.1	400	668
吸収率を考慮した検体摂取量 ²⁾ (mg/kg 体重/日)	0.95	1.58	4.05	6.91	40.0	66.8

1) ラットの平均呼吸量 0.2 L/min、1 気圧、20℃で理想気体式に従うと仮定

2) 動物体内運命試験の結果から、体内吸収率は 10%と推定された。

各暴露群で認められた主な所見は表 13 に示されている。

対照群の雄で 5 及び 9 週目にそれぞれ 1 例（計 2 例）が死亡したが、死亡と相応する病理組織学的変化等は認められなかった。100 ppm 暴露群の雄 1 例が暴露 6 週で出血性膀胱炎により死亡したが、同一群及び他の暴露群では膀胱炎が認められていないため、偶発的発生であると考えられた。

1,000 ppm 暴露群の雄で認められた脳絶対重量の減少は、軽度であること、神経毒性を示唆する所見が認められなかったこと及び病理組織学的検査で異常が認められなかったことから、暴露の影響とは考えられなかった。

100 ppm 暴露群の雌 1 例にリンパ腫が認められたが、検体暴露の影響とは考えられなかった。

本試験において、100 ppm 以上暴露群の雌雄で脾赤色髄のヘモジデリン沈着増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 20 ppm（雄：0.95 mg/kg 体重/日、雌：1.58 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 16）

表 13 90 日間亜急性吸入毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

暴露群	雄	雌
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎 ・MCV 及び WBC 増加 ・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・T.Bil 及び T.Chol 増加 ・肝及び脾比重量²増加 ・脾肥大 ・小葉中心性肝細胞肥大、肝細胞空胞化 ・脾髄外造血増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎 ・MCV 増加 ・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・T.Bil、T.Chol 及び TG 増加 ・肝及び脾比重量増加、腎絶対重量増加 ・脾肥大 ・腎皮質尿細管上皮細胞の核肥大、色素沈着、尿細管細胞壊死 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・脾髄外造血増加
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・腎皮質尿細管上皮の硝子滴増加、細胞質内の好酸性組織構造増加 ・脾赤色髄のヘモジデリン沈着増加、うっ血 	<ul style="list-style-type: none"> ・脾赤色髄のヘモジデリン沈着増加、うっ血
20 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

10. 生殖発生毒性試験 [発生毒性試験]

SD ラット（一群雌 22 匹）の妊娠 6~19 日に吸入（原体：0、100、300 及び 1,000 ppm：平均実測濃度及び平均検体摂取量は表 14 参照、6 時間/日）暴露して発生毒性試験が実施された。

² 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

表 14 発生毒性試験（ラット）の平均実測濃度及び平均検体摂取量

暴露群	100 ppm	300 ppm	1,000 ppm
	雌	雌	雌
平均実測濃度 (ppm、v/v)	107	329	1,029
平均実測濃度 (mg/m ³)	240	737	2,305
平均体重 (g)	292	292	286
検体摂取量 ¹⁾ (mg/kg 体重/日)	57.2	176	549
吸収率を考慮した検体摂取量 ²⁾ (mg/kg 体重/日)	5.72	17.6	54.9

1) 平均呼吸量 0.2 L/min、1 気圧、20℃で理想気体式に従うと仮定

2) 動物体内運命試験の結果から、体内吸収率は 10%と推定された。

1,000 ppm 暴露群の母動物において、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。また、妊娠 20 日の剖検で、1,000 ppm 暴露群の全例及び 300 ppm 暴露群の 5 例に脾肥大が見られた。

胎児の生存性及び体重増加には暴露の影響は認められず、また、胎児の外表面、骨格及び内臓所見にも暴露に起因した異常は認められなかった。

本試験において、母動物では 300 ppm 以上暴露群で脾肥大が認められ、胎児では検体暴露に関連する変化は認められなかったため、無毒性量は母動物で 100 ppm (5.72 mg/kg 体重/日)、胎児で本試験の最高用量 1,000 ppm (54.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 17)

1.1. 遺伝毒性試験

1-MCP の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター由来 CHO 培養細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験及び ICR マウスを用いた *in vivo* 小核試験が実施された。結果は表 15 に示されている。試験結果はすべて陰性であったため、1-MCP に遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 18~21)

表 15 遺伝毒性試験結果概要

試験		対象	処理濃度・暴露量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験*	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、 TA1535、TA1537 株)	10~1,000 ppm (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験*	チャイニーズハムスター卵 巣由来 CHO 培養細胞 (HGPRT 遺伝子)	100~1,000 ppm (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験*	ヒト末梢血リンパ球	100~1,000 ppm (+/-S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5~7 匹)	100~1,000 ppm (吸入暴露 6 時間)	陰性

* : 3.3%くん蒸剤から発生させた 1-MCP を検体とした。

1.2. 海外における評価

(1) EPA (米国環境保護庁)

EPA は、作物残留試験の結果から、1-MCP は食品中にほとんど残留せず、残留基準値 (MRL) を設定する必要がないと判断している。したがって、一日摂取許容量 (ADI) は設定されていない。(参照 37)

(2) EFSA (欧州食品安全機関)

EFSA は、ラットを用いた 90 日間吸入毒性試験における無毒性量 9.0 mg/kg 体重/日を根拠に、通常的安全係数 100 に加え、短期試験であること、また、吸入における吸収率が 10% であることによる追加的安全係数 (それぞれ 10) を考慮し、合計 10,000 で除した 0.0009 mg/kg 体重/日を ADI と設定している。(参照 38)

なお、EFSA の評価は、英国により原案が作成された。原案では、慢性毒性試験、発がん性試験、多世代繁殖試験等が実施されていないため、ADI は評価できないとされている。しかし、実際の食品中への残留は、0.01 ppm 以下であり、毒性に関する特別な懸念はなく、ADI は厳格に設定する必要はないとされている。ただし、敢えて設定するならば、吸入毒性試験から導き出した暫定 TDI としての 0.0009 mg/kg 体重/日を示している。(参照 39)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「1-MCP」の食品健康影響評価を実施した。評価にあたっては、以下の点に留意した。

1-MCP の有効成分は気体であり、1,000 ppm 以上では爆発の危険があることから、原体の経口又は経皮投与及び長期の試験は技術的に困難である。また、作物残留試験の結果から残留量は非常に低く、高濃度による長期暴露は起こり難いと判断された。したがって、1-MCP の食品健康影響評価は、急性毒性試験、刺激性試験、感作性試験、90 日間亜急性吸入毒性試験、発生毒性試験及び遺伝毒性試験成績を基に判断することとした。

ラットを用いた動物体内運命試験の結果、暴露時間約 4 時間で血中濃度は最高濃度に達したが、暴露終了後減少した。暴露された 1-MCP の少量が吸収され、主に肺、肝臓、腎臓等に分布した。また、ほとんど代謝されず排気され、尿及び糞中への排泄は少なかった。

りんごを用いた植物体内運命試験の結果、果皮における残留濃度が最も高かったが、各部位(果皮、芯及び果肉)における残留濃度はいずれも微量であり、1-MCP のりんごにおける残留性は極めて小さいと考えられた。

りんご、なし及びかきを用いて、1-MCP を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。1-MCP の最高値は、室温で 24 時間暴露後、8 日間低温保存したりんご(ガーラ種)の 9.11 µg/kg であった。

各種毒性試験結果から、1-MCP 吸入暴露による影響は、主に赤血球系指標の減少、脾肥大、脾のヘモジデリン沈着増加であった。催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質を 1-MCP (親化合物のみ)と設定した。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 16 に示されている。

無毒性量及び最小毒性量における検体摂取量は、暴露期間中の平均実測濃度を基に、ラットの平均呼吸量(0.2 L/min、1 気圧、20℃で理想気体式に従うと仮定)及び平均体重から換算された。さらに、経気道吸収率は、動物体内運命試験における組織残留率並びに尿及び糞中排泄率から推定された 10%を用いた。

表 16 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 1)
ラット	90 日間亜急性 吸入毒性試験	雄：0.95 雌：1.58	雄：4.05 雌：6.91	雌雄：脾赤色髄のヘモシデリン 沈着増加等
	発生毒性試験	母動物：5.72 胎児：54.9	母動物：54.9 胎児：-	母動物：脾肥大 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)

1) 備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

-：最小毒性量は設定できなかった。

食品に残留する農薬の安全性を評価するための試験は、原則として経口投与で行われるが、本剤の有効成分が気体であるという物理化学的性質より、経口投与が困難なため吸入暴露での試験が実施された。ただし、動物体内運命試験における組織残留率並びに尿及び糞中排泄率から、本剤の経気道吸収は最大でも 10%程度であると推測された。したがって、試験方法等の制限があるものの、吸入暴露試験から得られた毒性による食品健康影響評価は可能と判断した。

食品安全委員会は、経口暴露による厳密な意味での ADI を求めることはできないと考えた。しかしながら、作物残留試験の結果、1-MCP の残留量は極微量であり、農薬登録申請における使用方法で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極めて低いと考えられた。

なお、吸入暴露試験で得られた無毒性量の最小値であるラットを用いた 90 日間亜急性吸入毒性試験の 0.95 mg/kg 体重/日から敢えて ADI を算出するとすれば、安全係数 1,000 (種差：10、個体差：10、短期試験のため：10) で除した 0.00095 mg/kg 体重/日が得られる。

<別紙：検査値等略称>

略称	名称
Hb	ヘモグロビン（血色素量）
Ht	ヘマトクリット値
MCV	平均赤血球数容積
RBC	赤血球数
TAR	総投与（処理）放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
TRR	総残留放射能
T _{max}	最高濃度到達時間
WBC	白血球数

<参照>

- 1 農薬抄録 1-メチルシクロプロペン:ローム・アンド・ハース ジャパン株式会社、2005年、一部公表予定
- 2 ¹⁴C 標識 1-メチルシクロプロペンを用いたラットにおける動態試験 (GLP 対応) : Rohm and Hass Company、2002年、未公表
- 3 りんごにおける ¹⁴C -1-メチルシクロプロペンの分布試験 : Rohm and Hass Company、2002年、未公表
- 4 種々の pH における 1-メチルシクロプロペンの加水分解性測定 (GLP 対応) : RCC Ltd.、2002年、未公表
- 5 大気中での光酸化による 1-メチルシクロプロペンの分解の評価 ATKINSON によるモデル計算 : RCC Ltd.、2001年、未公表
- 6 作物残留試験 (りんご) (GLP 対応) : Rohm and Hass Company、2001年、未公表
- 7 作物残留試験 (なし) : 残留農薬研究所、2006年、未公表
- 8 作物残留試験 (かき) : 残留農薬研究所、2006年、未公表
- 9 1-メチルシクロプロパンにおける薬理試験 (GLP 対応) : MB Laboratories、2006年、未公表
- 10 ラットにおける急性吸入毒性試験 (GLP 対応) : Rohm and Hass Company、2001年、未公表
- 11 ラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Rohm and Hass Company、2001年、未公表
- 12 ラットにおける急性経皮毒性試験 (GLP 対応) : Rohm and Hass Company、2001年、未公表
- 13 ウサギを用いた眼刺激性試験 (GLP 対応) : Rohm and Hass Company、2001年、未公表
- 14 ウサギを用いた皮膚刺激性試験 (GLP 対応) : Rohm and Hass Company、2001年、未公表
- 15 モルモットを用いた皮膚感作性試験 (GLP 対応) : Rohm and Hass Company、2001年、未公表
- 16 ラットを用いた3ヶ月間反復吸入毒性試験 (GLP 対応) : Rohm and Hass Company、2001年、未公表
- 17 ラットにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : Rohm and Hass Company、2001年、未公表
- 18 細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Rohm and Hass Company、2001年、未公表
- 19 チャイニーズハムスターCHO HGPRT細胞を用いた *in vitro* 前進突然変異試験 (GLP 対応) : Rohm and Hass Company、2001年、未公表
- 20 ヒト由来末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : Rohm and Hass Company、2001年、未公表

- 21 マウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : Rohm and Hass Company、2001 年、未公表
- 22 食品健康影響評価について
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-170825-methylcyclopropene.pdf>)
- 23 第 109 回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai109/index.html>)
- 24 第 38 回食品安全委員会農薬専門調査会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai38/index.html>)
- 25 1-メチルシクロプロペンの食品健康影響評価に係る追加資料要求について : 追加資料要求事項に対する回答書 : ローム・アンド・ハース ジャパン株式会社、2006 年、未公表
- 26 第 9 回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第一部会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou1_dai9/index.html)
- 27 1-メチルシクロプロペン 追加資料要求事項に対する回答書 : ローム・アンド・ハース ジャパン株式会社、2009 年、未公表
- 28 第 29 回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第二部会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2_dai29/index.html)
- 29 第 51 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai51/index.html)
- 30 第 31 回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第二部会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2_dai31/index.html)
- 31 第 53 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai53/index.html)
- 32 第 57 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai57/index.html)
- 33 第 58 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai58/index.html)
- 34 国民栄養の現状－平成 10 年国民栄養調査結果－ : 健康・栄養情報研究会編、2000 年
- 35 国民栄養の現状－平成 11 年国民栄養調査結果－ : 健康・栄養情報研究会編、2001 年
- 36 国民栄養の現状－平成 12 年国民栄養調査結果－ : 健康・栄養情報研究会編、2002 年
- 37 US EPA : Federal Register/Vol.67,No.144,48796~48800(2002)
- 38 EFSA : Scientific Report (2005) 30, 1-46, Conclusion on the peer review of 1-methylcyclopropene (2005)
- 39 英国 : Consultation report for 1-methylcyclopropene; Prepared by the RMS United Kingdom based on the draft assessment report of April 2003 and the evaluation of relating comments (2003)

1-メチルシクロプロペン (案)

今般の残留基準の検討については、農薬取締法に基づく新規の農薬登録申請に伴う基準値設定依頼が農林水産省から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、以下の報告をとりまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：1-メチルシクロプロペン [1-methylcyclopropene (ISO)]

(2) 用途：植物成長調整剤

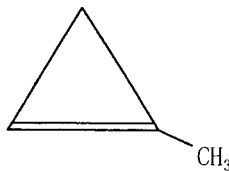
作用機構は、植物体中のエチレン受容体と結合することによるエチレンの生理作用の阻害である。その結果として処理した収穫後果実の貯蔵性あるいは日持ち性が向上する。

(3) 化学名：

1-methylcyclopropene (IUPAC)

1-methylcyclopropene (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	C_4H_6
分子量	54
水溶解度	137mg/L (20°C)
分配係数	$\log_{10}Pow = 2.4$ (26°C)

(メーカー提出資料より)

2. 適用の範囲及び使用方法

本薬の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

3.3% 1-メチルシクロプロペンくん蒸剤

作物名	使用目的	使用時期	使用有効成分濃度	製剤使用量	本剤の使用回数	使用方法	1-メチルシクロプロペンを含む農薬の総使用回数
りんご	収穫果実の貯蔵性向上	収穫直後～6日後	1000 ppb (2.24mg/m ³)	68 mg/m ³	1回	水に入れて発生する気体で密閉条件において12-24時間くん蒸暴露	1回
なし かき	収穫果実の日持ち性向上	収穫直後～2日後	500～1000 ppb (1.12～2.24 mg/m ³)	34～68 mg/m ³		水に入れて発生する気体で密閉条件において12-24時間くん蒸暴露	

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・ 1-メチルシクロプロペン

② 分析法の概要

¹⁴C 標識 1-メチルシクロプロペン (りんご)

シクロプロペン環の3位を¹⁴C標識した1-メチルシクロプロペンで処理した作物を密閉容器内でホモジネートした後、ホモジネート用容器の上部空間の空気採取し液体シンチレーション法で放射能を測定した。ホモジネートした試料は、ろ過により液体画分と固体画分に分離し、液体画分は直接、固体画分は燃焼後に液体シンチレーション法で残留する放射能を測定した。上部空間空気、液体画分及び固体画分の放射能計測値をもとに残留量を1-メチルシクロプロペン換算値として算出した。

なお、本分析法の定量限界は、0.01000 ppmになるような添加によって実験的に決定した。また、算出された検出限界は0.00300 ppmであった。

1-メチルシクロプロペン (かき、なし)

密閉型試料調製装置内で果実を塩基性塩飽和溶液と混合粉碎し、気体として分離する1-メチルシクロプロペンを含む空気相を密閉調製装置の頂部空間から採取し、水素炎イオン化検出器のついたガスクロマトグラフで1-メチルシクロプロペンの濃度を定量し、理想気体の状態式を用いて得られた濃度を重量に換算し、試料の重量との比から残留量を算出した。

定量限界: 0.01 ppm

(2) 作物残留試験結果

作物残留試験の結果の概要を、別紙1にまとめた。

4. 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17年8月23日付厚生労働省発食安第0823002号により食品安全委員会あて意見を求めた1-メチルシクロプロペ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。

「経口暴露による厳密な意味での一日摂取許容量を求めることはできないと考えられた。

しかしながら、作物残留試験の結果、1-メチルシクロプロペンの残留量は極微量であり、農薬登録申請における使用方法で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極めて低いと考えられた。」

「なお、吸入暴露試験で得られた無毒性量の最小値であるラットを用いた90日間亜急性吸入毒性試験の0.95mg/kg 体重/日から敢えてADIを算出するとすれば、安全係数1000(種差:10、個体差:10、短期試験のため:10)で除した0.00095mg/kg 体重/日が得られる。」

5. 諸外国における状況

JMPRにおける毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合(EU)、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、米国では、収穫後の植物成熟調整、すなわち、エチレンの影響を阻止する目的で、収穫前に屋外で使用される場合には基準値を設定する必要はないものと規定されている。また、カナダにおいてりんご、トマト等に、EUにおいて豆類等に、ニュージーランドにおいて果実及び野菜に基準値が設定されている。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象

1-メチルシクロプロペン本体のみ

なお、食品安全委員会によって作成された食品健康影響評価においては、農産物中の暴露評価対象物質として1-メチルシクロプロペン(親化合物のみ)と設定している。

(2) 基準値案

別紙2のとおり。

(3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限まで1-メチルシクロプロペンが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量(理

論最大1日摂取量(TMDI)のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下におこなった。

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
国民平均	1.4
幼小児(1~6歳)	3.2
妊婦	1.1
高齢者(65歳以上)	1.8

注) TMDI試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

1-メチルシクロプロペン 作物残留試験一覧表

農作物	試験 圃場数	試験条件			最大残留量 ^(注1) (ppm) 【1-メチルシクロプロペン】	
		剤型	使用量・使用方法	回数		経過日数
りんご (全果実)	2	¹⁴ C標識1-メチルシクロプロペン	1200 ppb/りんご250kg/m ³ 24時間くん蒸	1回	4時間, 1, 2, 3, 6, 7, 14日	圃場A:0.00391(#) ^(注2)
			1200 ppb/りんご250kg/m ³ 7日間くん蒸		2日	圃場B:0.00693(#)
なし (全果実)	1	0.14% くん蒸剤	有効成分1000 ppb 24時間くん蒸	1回	1日	圃場A:<0.01
かき (へた以外の果実)	1	3.3% くん蒸剤	有効成分1000 ppb 24時間くん蒸	1回	2日	圃場A:<0.01

(注1) 最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験）を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留量。（参考：平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に係る意見具申」）

(注2) (#)：これらの作物残留試験は、申請の適用範囲内で試験が行われていない。

農産物名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
りんご	0.01		申			0.00391(#), 0.00693(#)
日本なし	0.01		申			<0.01
西洋なし	0.01		申			(日本なし参照)
かき	0.01		申			<0.01

1-メチルシクロプロペン推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品群	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
りんご	0.01	0.4	0.4	0.3	0.4
日本なし	0.01	0.1	0.04	0.05	0.05
西洋なし	0.01	0.001	0.001	0.001	0.001
かき	0.01	0.3	0.08	0.2	0.5
計		0.7	0.5	0.6	0.9
ADI比 (%)		1.4	3.2	1.1	1.8

高齢者及び妊婦については水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。
TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年 8月12日 農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：りんご、なし及びかき）
- 平成17年 8月23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17年 9月 1日 食品安全委員会（要請事項説明）
- 平成17年11月16日 第38回農薬専門調査会
- 平成19年 3月 7日 第9回農薬専門調査会総合評価第一部会
- 平成21年 3月13日 第29回農薬専門調査会総合評価第二部会
- 平成21年 5月20日 第51回農薬専門調査会幹事会
- 平成21年 6月24日 第31回農薬専門調査会総合評価第二部会
- 平成21年 7月21日 第53回農薬専門調査会幹事会
- 平成21年 8月27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21年11月13日 第57回農薬専門調査会幹事会
- 平成21年12月 8日 第58回農薬専門調査会幹事会
- 平成21年12月17日 食品安全委員会（報告）
- 平成21年12月17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について通知
- 平成22年 3月23日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 平成22年 3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]

青木 宙	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
生方 公子	北里大学北里生命科学研究so病原微生物分子疫学研究室教授
○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	元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
佐藤 清	財団法人残留農薬研究所化学部部長
志賀 正和	元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
永山 敏廣	東京都健康安全研究センター食品化学部残留物質研究科長
豊田 正武	実践女子大学生生活科学部食生活科学科教授
松田 りえ子	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	青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授
由田 克士	国立健康・栄養研究所栄養疫学プログラム国民健康・栄養調査プロジェクトリーダー
鱒淵 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)

1-メチルシクロプロペン

食品名	残留基準値
	ppm
りんご	0.01
日本なし	0.01
西洋なし	0.01
かき	0.01

動物用医薬品評価書

オキシベンダゾール

2009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
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会確認評価部会委員名簿	3
○要約	4
I. 評価対象動物用医薬品の概要	5
1. 用途	5
2. 有効成分の一般名	5
3. 化学名	5
4. 分子式	5
5. 分子量	5
6. 構造式	5
7. 使用目的及び使用状況等	5
II. 安全性に係る知見の概要	6
1. 吸収・分布・代謝・排泄試験	6
(1) 薬物動態試験	6
(2) 残留試験	6
2. 急性毒性試験	7
3. 亜急性毒性試験	7
4. 慢性毒性及び発がん性試験	7
5. 生殖発生毒性試験	7
(1) 周産期及び授乳期投与試験 (ラット)	7
(2) 催奇形性試験 (器官形成期投与試験、ラット)	8
(3) 催奇形性試験 (マウス)	8
(4) 催奇形性試験 (羊、牛及び馬)	8
6. 遺伝毒性試験	8
III. 食品健康影響評価	9
1. ADI の設定について	9
2. 食品健康影響評価について	9
・表 3	10
・別紙 1	11
・参照	12

〈審議の経緯〉

2005年 11月 29日 暫定基準告示(参照1)
2007年 7月 13日 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(厚生労働省発食安第0713007号)
2007年 7月 17日 関係書類の接受
2007年 7月 19日 第199回食品安全委員会(要請事項説明)
2008年 7月 16日 第7回動物用医薬品専門調査会確認評価部会
2008年 12月 1日 第102回動物用医薬品専門調査会
2009年 1月 22日 第270回食品安全委員会(報告)
2009年 1月 22日 より2009年2月20日 国民からのご意見・情報の募集
2009年 3月 3日 動物用医薬品専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2009年 3月 5日 第276回食品安全委員会(報告)
(同日付けで厚生労働大臣に通知)

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2006年12月21日から)

見上 彪(委員長) * : 2007年2月1日から
小泉 直子(委員長代理*) ** : 2007年4月1日から
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〉

(2007年9月30日まで)

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

(2008年3月31日まで)

三森 国敏 (座長)
井上 松久 (座長代理)
青木 宙 寺本 昭二
今井 俊夫 頭金 正博
今田 由美子 戸塚 恭一
江馬 眞 中村 政幸
小川 久美子 林 眞
下位 香代子 山崎 浩史
津田 修治 吉田 緑
寺岡 宏樹

(2008年4月1日から)

三森 国敏 (座長)
井上 松久 (座長代理)
青木 宙 寺本 昭二
今井 俊夫 頭金 正博
今田 由美子 戸塚 恭一
江馬 眞 中村 政幸
小川 久美子 能美 健彦
下位 香代子 山崎 浩史
津田 修治 吉田 緑
寺岡 宏樹

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会確認評価部会専門委員名簿〉

(2007年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)
林 眞 (座長代理)
渋谷 淳
嶋田 甚五郎
鈴木 勝士
寺本 昭二
平塚 明

(2008年4月22日まで)

三森 国敏 (座長)
林 眞 (座長代理)
井上 松久
今井 俊夫
津田 修治
寺本 昭二
頭金 正博

(2008年4月23日から)

三森 国敏 (座長)
井上 松久 (座長代理)
今井 俊夫
津田 修治
寺本 昭二
頭金 正博
能美 健彦

要約

ベンズイミダゾール系の広域スペクトル寄生虫駆除剤である「オキシベンダゾール」(CAS No. 20559-55-1)について、各種評価書等(EMEA レポート等)を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、吸収・分布・代謝・排泄試験(牛、羊、豚及び馬)、急性毒性試験、亜急性毒性試験(ラット及びイヌ)、生殖発生毒性試験(マウス、ラット、羊、牛及び馬)、遺伝毒性試験等である。

試験の結果から、慢性毒性及び発がん性試験は実施されていないが、オキシベンダゾールは遺伝毒性を示さないと考えられることから、ADIを設定することが可能であると判断された。

各毒性試験で得られた無毒性量の最小値は、ラット及びイヌを用いた98日間亜急性毒性試験で得られた30 mg/kg 体重/日であった。ADIの設定に当たっては、安全係数として、種差10、個体差10、慢性毒性/発がん性試験が実施されていないこと、生殖毒性試験が不足していること及び染色体異常試験において倍数性を誘導したことを考慮した追加の10の1,000を適用し、ADIは、0.03 mg/kg 体重/日と設定することが適当と判断された。

以上より、オキシベンダゾールの食品健康影響評価については、ADIとして0.03 mg/kg 体重/日を設定した。

1. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 用途

寄生虫駆除剤

2. 有効成分の一般名

和名：オキシベンダゾール

英名：Oxibendazole

3. 化学名

CAS(20559-55-1)

英名：(5-Propoxy-1*H*-benzimidazol-2-yl)carbamic acid methyl ester

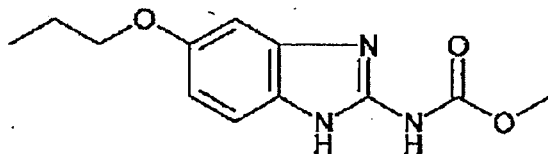
4. 分子式

$C_{12}H_{15}N_3O_3$

5. 分子量

249.27

6. 構造式



7. 使用目的及び使用状況等（参照 2、3）

オキシベンダゾールはベシズイミダゾール系の広域スペクトル寄生虫駆除剤で、豚、牛、羊及び馬を含む様々な動物種の消化管内線虫の成虫及び幼虫に対し用いられてきた。現在オキシベンダゾールの使用は豚に限られ、体重約 30 kg の離乳期や育成期の子豚に 15 mg/kg 体重の用量で単回経口投与、又は 40 mg/kg 飼料/日（2 mg/kg 体重/日相当）で 10 日間混餌投与される。

日本では、オキシベンダゾールを含有する動物用医薬品は承認されていない。

なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値¹が設定されている。

¹ 平成 17 年度厚生労働省告示第 499 号によって新たに定められた残留基準値

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書は、EMEA レポート (参照 2、3) をもとに毒性に関する主な知見を整理したものである。

1. 吸収・分布・代謝・排泄試験

(1) 薬物動態試験 (参照 2、3)

経口投与された場合、オキシベンダゾールは速やかに吸収された。羊では投与後 6 時間以内に C_{max} に達した。投与量の多く (牛では 42% まで) は尿中に排泄された。

不完全な試験内容ではあるが、代謝試験結果からオキシベンダゾールは肝臓において速やかに代謝され、アイソトープ試験により肝臓及び腎臓で検出される放射性の大部分はオキシベンダゾールの構造を有さないことが示唆された。

(2) 残留試験

① 残留試験 (組織) (参照 2、3)

牛、羊、豚及び馬を用いた残留試験において組織中残留濃度は速やかに低下することが示された。通常、筋肉及び脂肪における総残留濃度は投与 4 日後には 0.1 mg/kg 未満になる。肝臓及び腎臓における残留濃度はより高くなるが、投与 7 日後には 0.1 mg/kg 未満となった。

豚を用いた ^{14}C 標識オキシベンダゾールの単回経口投与試験 (15 mg/kg 体重) 及び ^{14}C 標識オキシベンダゾールの 10 日間混餌投与試験 (40 mg/kg 飼料: 2 mg/kg 体重/日相当) が実施され、組織中残留濃度が速やかに低下することが示された。

総残留濃度は単回経口投与後の方が反復投与後より高かった。単回経口投与及び反復投与の投与 48 時間後におけるオキシベンダゾールの平均組織残留濃度は、それぞれ肝臓: 3,160 及び 3,000 μg eq/kg、腎臓: 398 及び 68 μg eq/kg、皮膚: 395 及び 85 μg eq/kg となり、筋肉及び脂肪においては 100 μg eq/kg 未満となった。

肝臓における ^{14}C -オキシベンダゾールの残留量は、投与 24 時間後には投与量の 34.5 %、投与 7 日後にはわずかに投与量の 10.5 % が検出された。

残留総放射活性物質の大部分は肝臓ホモジネート中に存在した。肝臓において、総放射活性に対するオキシベンダゾール (未変化体) の割合は、投与 2 日後において 1 % と評価された。腎臓においてもこの割合は肝臓と同様であるが、筋肉においては未変化体が残留の大部分であった。

② 残留試験（乳汁）（参照 2）

牛の乳汁中残留試験において、残留物は速やかに消失することが示唆され、残留物はアイソトープ法によつてのみ検出可能であった。

2. 急性毒性試験（参照 2、3）

経口投与による本化合物の急性毒性は低く、げっ歯類における LD₅₀ は通常 10 g/kg 体重を上回る。家畜における耐量は 300 mg/kg 体重を上回る。

3. 亜急性毒性試験

98 日間亜急性毒性試験（ラット及びイヌ）（参照 2、3）

ラット及びイヌを用いた経口投与（両動物種に対する投与量：0、3、10、30 mg/kg 体重/日）による 98 日間亜急性毒性試験が実施され、ラットの試験においてのみ血液に対する影響が認められた。観察された変化はわずかなものではあったが、最小用量（3 mg/kg 体重/日）においても有意差が認められた。投与 1 ヶ月後において Ht に有意差が認められたが、これらの値は正常値の範囲内（36～55%）であった。さらに関連する臨床症状（粘膜の蒼白、虚弱、虚脱、運動耐容能低下、食欲不振、心拍数及び呼吸数の増加等）は認められなかったため、Ht の低下はオキシベンダゾールの投与に起因するものではないと考えられた。MCV 及び MCHC などのより詳細な血液学的指標は、対照に対して有意差は認められなかった。したがって、NOAEL は本試験の最高用量である 30 mg/kg 体重/日と考えられた。

4. 慢性毒性及び発がん性試験（参照 2）

慢性毒性試験及び発がん性試験は実施されていない。

5. 生殖発生毒性試験

2 世代繁殖毒性試験の代わりに FDA の 3 節試験が行われているが、交配前及び妊娠初期投与試験は実施されていない。

（1）周産期及び授乳期投与試験（ラット）（参照 3）

ラットを用いたオキシベンダゾールの経口投与試験（0、30、60、120 mg/kg 体重/日を妊娠 16 日から授乳 21 日まで投与）が実施された。120 mg/kg 体重/日投与群において哺育児に眼瞼開裂及び切歯萌出の遅延が認められた。NOAEL は 60 mg/kg 体重/日であると考えられた。

(2) 催奇形性試験 (器官形成期投与試験、ラット) (参照 3)

ラットを用いたオキシベンダゾールの経口投与試験 (試験 A : 0、1、3、10、30 mg/kg 体重/日を妊娠 6~15 日に投与、試験 B : 0、25、150 mg/kg 体重/日を妊娠 6~15 日に投与) が実施された。胚・胎児毒性のみが 150 mg/kg 体重/日投与群において認められた。これらの試験における NOAEL は 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。

(3) 催奇形性試験 (マウス) (参照 3)

マウスを用いたオキシベンダゾールの経口投与試験 (0、1、3、10、30 mg/kg 体重/日を妊娠 6~15 日に投与) が実施され、母動物、新生児のいずれにも毒性影響は認められなかった。NOAEL は本試験の最高用量である 30 mg/kg 体重/日と考えられた。

(4) 催奇形性試験 (羊、牛及び馬) (参照 3)

羊、牛及び馬を用いた試験が実施された。いずれの試験においても、催奇形性及び胚・胎児毒性は認められなかった。

6. 遺伝毒性試験 (参照 2、3)

オキシベンダゾールに対する遺伝毒性試験として *in vitro* 試験 3 種 (Ames 試験、突然変異試験及び染色体異常試験) 及び *in vivo* 試験 1 種 (小核試験) が実施された。*in vitro* 試験では、染色体異常試験において、10 µg/mL 以上の濃度 (±S9) で倍数性が認められたものの、その他の *in vitro* 試験及び *in vivo* 試験ではいずれも陰性でありオキシベンダゾールは生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないものと考えられた。(表 1、2)

このため発がん性試験は実施されなかった。

表 1. *in vitro* 試験

試験	対象	用量	結果
Ames 試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA 1537, TA1538	12.5、125、250、500、1,000 µg/plate (±S9)	陰性
突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK ^{+/+})	3.00~15.0 µg/mL (+S9) 0.250~5.00 µg/mL (-S9)	陰性
染色体異常 試験	チャイニーズハムスター 卵巣細胞	1.25、3.13、6.25、12.5 µg/mL (+S9) 3hr 5.0、10.0、25.0、50.0 µg/mL (-S9) 3hr	陰性 1)

1) 10 µg/mL 以上の濃度 (±S9) において倍数性が認められた。

表 2. *in vivo* 試験

試験	対象	用量	結果
小核試験	マウス	200、2,000 mg/kg 体重 経口投与	陰性

Ⅲ. 食品健康影響評価

1. ADI の設定について (参照.3)

オキシベンダゾールについては、慢性毒性/発がん性試験は実施されていないが、生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと考えられることから、追加の安全係数を加えることによって ADI を設定することが可能であると判断された。

EMEA では、ラット及びイヌを用いた 98 日間亜急性毒性試験で得られた NOAEL 30 mg/kg 体重/日に安全係数として通常の 100 に加えオキシベンダゾールが倍数性を誘導したことから追加係数 5 を適用して、安全係数を 500 とし、毒性学的 ADI を 0.06 mg/kg 体重/日 (3.6 mg/ヒト/日) としている。

ADI の設定に当たっては、EMEA と同様にラット及びイヌを用いた 98 日間亜急性毒性試験で得られた NOAEL 30 mg/kg 体重/日を用いることとし、安全係数は、種差 10、個体差 10 に、慢性毒性/発がん性試験が実施されていないこと、生殖毒性試験が不足していること及び染色体異常試験において倍数性を誘導したことを考慮して、追加の係数 10 の 1,000 とすることが望ましいと考えられる。

以上のことから、オキシベンダゾールの ADI としては、NOAEL 30 mg/kg 体重/日に安全係数 1,000 を適用し、0.03 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられる。

2. 食品健康影響評価について

以上より、オキシベンダゾールの食品健康影響評価については、ADI として次の値を採用することが適当と考えられる。

オキシベンダゾール 0.03 mg/ kg 体重/日

暴露量については、当評価結果を踏まえ暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表 3. EMEA における各試験の無毒性量

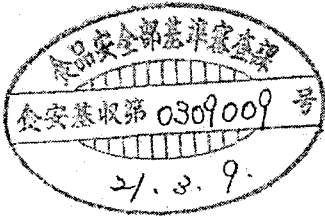
動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)
ラット イヌ	98 日間 亜急性毒性試験	0、3、10、30	30 (ラット、イヌ) 毒性影響なし
マウス	催奇形性試験	0、1、3、10、30	30 毒性影響なし
ラット	催奇形性試験	A : 0、1、3、10、30 B : 0、25、150	30 150 で胚・胎児毒性 催奇形性なし
ラット	周産期及び授乳期投 与試験	0、30、60、120	60 眼瞼開裂、切歯萌出の遅延
羊、牛、 馬	催奇形性試験	不明	— 催奇形性及び胚・胎児毒性 なし
毒性学的 ADI		0.06 mg/kg 体重/日 NOAEL:30 mg/kg 体重/日 SF:500	
毒性学的 ADI 設定根拠資料		ラット及びイヌの 98 日間亜急性毒性試験	
ADI		0.06 mg/kg 体重/日	

<別紙1 検査値等略称>

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
C_{max}	最高濃度
EMEA	欧州医薬品庁
FDA	米国食品医薬品庁
Ht	ヘマトクリット値
LD_{50}	半数致死濃度
MCHC	平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCV	平均赤血球容積
NOAEL	無毒性量

<参照>

- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 2 EMEA COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICAL PRODUCTS.
“OXIBENDAZOLE”, SUMMARY REPORT(1)
- 3 EMEA COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICAL PRODUCTS.
“OXIBENDAZOLE”, SUMMARY REPORT(2), 1997



府食第212号
平成21年3月5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0713007号をもって貴省から当委員会に意見を求められたオキシベンダゾール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

オキシベンダゾールの一日摂取許容量を0.03 mg/kg 体重/日とする。

(別添)

オキシベンダゾール (案)

今般の残留基準の検討については、食品中の動物用医薬品等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しについて、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、以下の報告をとりまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：オキシベンダゾール(Oxibendazole)

(2) 用途：寄生虫駆除剤（牛、豚、羊、馬等の消化管内線虫の駆除）

オキシベンダゾールはベンズイミダゾール系の広域スペクトル寄生虫駆除剤で、牛、豚、羊及び馬を含む様々な動物種の消化管内線虫の成虫及び幼虫に対し用いられてきた。

ベンズイミダゾール系の作用機序は、遊離のチューブリンにコルヒチン結合部位で結合して微小管形成を阻害し有糸分裂を阻害することであると考えられている。

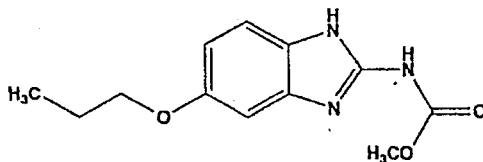
我が国においてはオキシベンダゾールを含有する動物用医薬品は承認されていない。

(3) 化学名：

CAS 20559-51-1

(5-Propoxy-1H-benzimidazol-2-yl) carbamic acid methyl ester

(4) 構造式及び物性



分 子 式：C₁₂H₁₅N₃O₃

分 子 量：249.27

常温における性状：白色～淡黄白色の粉末

溶 解 性：酢酸及びギ酸に溶け、水には溶けない。

(5) 適用方法及び用量

オキシベンダゾールの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

対象動物及び使用方法		使用国	休業期間
豚	15mg/kg 体重を単回経口投与	EU	14日
馬	0.7mg/kg 体重を単回注射投与	オーストラリア	28日
	0.5mg/kg 体重を単回経口投与	ニュージーランド	63日

2. 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 2 項の規定に基づき、平成 19 年 7 月 13 日付け厚生労働省発食安第 0713007 号により、食品安全委員会委員長あて意見を求めたオキシベンダゾールに係る食品健康影響評価について、以下のとおり示されている。

無毒性量 : 30mg/kg 体重/日
(動物種) ラット及びイヌ
(投与方法) 経口投与
(試験の種類) 亜急性毒性試験
(期間) 98 日間
安全係数 : 1000
ADI : 0.03mg/kg 体重/日

3. 諸外国における状況等

米国、EU、豪州、カナダ及びニュージーランドを調査したところ、EUにおいて残留基準が設定されている。

なお、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) においては評価されておらず、国際基準も設定されていない。

4. 基準値案

別紙のとおり、食品中の残留基準を設定しないこととする。

本剤については、ポジティブリスト制度の導入に際し、豚には EU の残留基準を参考に、また、別紙中で「基準値現行」の欄において 0.03ppm の基準値を設定している畜水産物には、試験法の定量限界を参考に (本来、食品衛生法第 11 条第 3 項の規定に基づき、「人の健康を損なうおそれのない量として厚生労働大臣が薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて定める量」(一律基準) である 0.01ppm で規制するところ、分析法の状況から 0.01ppm までの分析が困難と考えられたため) 平成 17 年 11 月 29 日付け厚生労働省告示第 499 号により、食品一般の成分規格 7 に食品に残留する量の限度 (暫定基準) を設定したところである。

今般、基準設定の根拠となる残留試験データ等の詳細な情報が確認出来なかったこと及び 0.01ppm までの分析が可能となったことから、暫定基準を削除し一律基準で規制することとする。

(別紙)

オキシベンダゾール

食品名	基準値(案) ppm	基準値現行 ppm	EU ppm
牛の筋肉		0.03	
豚の筋肉		0.1	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物*1の筋肉		0.03	
牛の脂肪		0.03	
豚の脂肪		0.5	0.5
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪		0.03	
牛の肝臓		0.03	
豚の肝臓		0.2	0.2
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓		0.03	
牛の腎臓		0.03	
豚の腎臓		0.1	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓		0.03	
牛の食用部分*2		0.03	
豚の食用部分		0.1	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分		0.03	
乳		0.03	
鶏の筋肉		0.03	
その他の家きん*3の筋肉		0.03	
鶏の脂肪		0.03	
その他の家きんの脂肪		0.03	
鶏の肝臓		0.03	
その他の家きんの肝臓		0.03	
鶏の腎臓		0.03	
その他の家きんの腎臓		0.03	
鶏の食用部分		0.03	
その他の家きんの食用部分		0.03	
鶏の卵		0.03	
その他の家きんの卵		0.03	
魚介類(さけ目魚類に限る。)		0.03	

魚介類(うなぎ目魚類に限る。)	0.03
魚介類(すずき目魚類に限る。)	0.03
魚介類(その他の魚類*4に限る。)	0.03
魚介類(貝類に限る。)	0.03
魚介類(甲殻類に限る。)	0.03
その他の魚介類*5	0.03
はちみつ	0.03

平成17年11月29日厚生労働省告示499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

- *1: その他の陸棲哺乳類に属する動物とは、陸棲哺乳類のうち、牛及び豚以外のものをいう。
- *2: 食用部分とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。
- *3: その他の家きんとは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。
- *4: その他の魚類とは、魚類のうち、さけ目類、うなぎ目類及びすずき目類以外のものをいう。
- *5: その他の魚介類とは、魚介類のうち、魚類、貝類及び甲殻類以外のものをいう。

(参考)

これまでの経緯

平成17年11月29日	残留基準告示
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7月19日	第199回食品安全委員会(要請事項説明)
平成20年7月16日	第7回動物用医薬品専門調査会確認評価部会
平成20年12月1日	第102回動物用医薬品専門調査会
平成21年1月22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21年3月5日	第276回食品安全委員会(報告) 食品安全委員会委員長から厚生労働省大臣へ通知
平成22年3月23日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成22年3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]

青木 宙	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
生方 公子	北里大学北里生命科学研究所病原微生物分子疫学研究室教授
○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	元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
佐藤 清	財団法人残留農薬研究所化学部部長
志賀 正和	元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	実践女子大学生生活科学部生活基礎化学研究室教授
永山 敏廣	東京都健康安全研究センター食品化学部残留物質研究科長
松田 りえ子	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	青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授
由田 克士	国立健康・栄養研究所栄養疫学プログラム国民健康・栄養調査プロジェクトリーダー
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)

オキシベンダゾールについては、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。

動物用医薬品評価書

ニューカッスル病・マレック病（ニューカッスル病
ウイルス由来 F 蛋白遺伝子導入マレック病ウイルス
1 型）凍結生ワクチン（セルミューン N）

2009年12月

食品安全委員会

目次

	頁
○審議の経緯	3
○食品安全委員会委員名簿	3
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	3
○要約	4
I. 評価対象動物用医薬品の概要	5
1. 主剤	5
2. 効能・効果	5
3. 用法・用量	5
4. 添加剤等	5
5. 開発の経緯及び使用状況等	5
II. 安全性に係る知見の概要	6
1. 主剤のウイルスについて	6
(1) 宿主ウイルスの病原性	6
(2) 挿入遺伝子の供与体の病原性	6
(3) 分布	7
(4) 排泄	7
(5) 鶏における感染試験	8
(6) 非接種対象動物への影響	9
(7) 抗体調査	11
2. ヒトに対する安全性	11
(1) 主剤について	11
(2) rMDV1 の鶏肉等中での生存性確認試験	12
(3) 人工胃液中生存試験	12
(4) 添加剤等について	13
3. 鶏に対する安全性	14
(1) 鶏に対する安全性試験	14
(2) 鶏に対する臨床試験	14
4. その他	15
(1) 挿入 DNA の安定性	15
(2) 遺伝子産物の安全性	16
(3) その他	16
III. 食品健康影響評価	17

・別紙：検査値等略称.....	18
・参照.....	19

〈審議の経緯〉

- 2009年 7月 3日 農林水産大臣より製造販売の承認に係る食品健康影響評価について要請（21消安第2910号）、
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（厚生労働省発食安0703第1号）
関係書類の接受
- 2009年 7月 9日 第293回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2009年 8月 18日 第114回動物用医薬品専門調査会
- 2009年 10月 22日 第306回食品安全委員会（報告）
- 2009年 10月 22日 より2009年11月20日 国民からの御意見・情報の募集
- 2009年 12月 1日 動物用医薬品専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2009年 12月 3日 第312回食品安全委員会（報告）
（同日付け農林水産大臣、厚生労働大臣に通知）

〈食品安全委員会委員名簿〉

（2009年7月1日から）

小泉 直子 （委員長）
見上 彪 （委員長代理*）
長尾 拓
野村 一正
畑江敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常

* 2009年7月9日から

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

（2009年9月30日まで）

三森 国敏 （座長）
井上 松久 （座長代理）
青木 宙 寺本 昭二
今井 俊夫 頭金 正博
今田 由美子 戸塚 恭一
江馬 眞 中村 政幸
小川 久美子 能美 健彦
下位 香代子 山崎 浩史
津田 修治 吉田 緑
寺岡 宏樹

（2009年10月1日から）

三森 国敏 （座長）
寺本 昭二 （座長代理）
石川 さと子 能美 健彦
石川 整 舞田 正志
小川 久美子 松尾 三郎
寺岡 宏樹 山口 成夫
天間 恭介 山崎 浩史
頭金 正博 山手 丈至
中村 政幸 渡邊 敏明

（専門参考人）

神田 忠仁 下地 善弘
澤田 純一

要 約

ニューカッスル病・マレック病（ニューカッスル病ウイルス由来 F 蛋白遺伝子導入マレック病ウイルス 1 型）凍結生ワクチン（セルミューン N）について食品健康影響評価を実施した。

本製剤は弱毒マレック病ウイルスにニューカッスル病ウイルスの感染防御抗原である F 蛋白遺伝子を導入した鶏胚細胞培養ニューカッスル病ウイルス由来 F 蛋白遺伝子導入マレック病 1 型 207 株（以下「rMDV1」という。）を主剤とする生ワクチンである。rMDV1 の宿主ウイルスを病原とするマレック病は、鶏を主要な宿主とするが、人獣共通感染症とはみなされていない。また、ニューカッスル病は、鶏を主要な宿主とする感染症で、ヒトが感染鶏に濃厚接触した場合まれに急性結膜炎を起こすことがある人獣共通感染症である。しかしながら、本製剤の主剤の組換えに用いられた F 蛋白遺伝子の供与体であるニューカッスル病ウイルス D26 株は、これまでにワクチンに使用されてきている弱毒株の B1 株よりも病原性は弱いとされている。

rMDV1 は接種鶏の糞やフケから分離されず、また、各種感染試験から、通常のマレック病ウイルスと同様、ヒトを含む他の哺乳動物に対する感染性は認められなかった。

添加剤については、本製剤の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。

また、F 蛋白遺伝子の塩基配列は既知の有害物質（アレルゲンを含む。）の塩基配列との相同性は認められていない。F 蛋白遺伝子発現カセットの挿入にともない、挿入領域内外の接合部に意図しない 4 個のオープンリーディングフレーム（ORF）が検出されたが、これらの ORF からタンパク質が発現する可能性は低いと考えられた。なお、挿入遺伝子は継代培養後においても安定していることが確認された。

rMDV1 接種鶏に由来する肉及び内臓等からは 4℃で保存した場合、最長接種 7 日後までウイルスが回収された。しかしながら、rMDV1 は各種感染試験から、通常のマレック病ウイルス同様、ヒトを含む他の動物に対する感染性は認められないこと、人工胃液中生存試験の結果からヒトの消化管内でウイルスは不活性化されると考えられることから、食品の摂取により当該ウイルスに感染する可能性はないものと考えられる。

鶏の安全性試験及び臨床試験も実施され、安全性試験でみられた脳及び坐骨神経の所見は、既承認のマレック病生ワクチン接種において観察される所見であり、程度も同程度であった。

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ものと考えられる。

I. 評価対象動物医薬品の概要

1. 主剤 (参照 1)

主剤は鶏胚細胞培養ニューカッスル病ウイルス由来F蛋白遺伝子導入マレック病ウイルス1型207株である。本製剤(凍結ワクチン)1アンプル(1,000羽分、2mL)中に鶏胚細胞培養ニューカッスル病ウイルス由来F蛋白遺伝子導入マレック病ウイルス1型207株が 10^6 PFU以上含まれている。

2. 効能・効果 (参照 1)

効能・効果は鶏のマレック病及びニューカッスル病の予防である。

3. 用法・用量 (参照 1)

凍結ワクチンを流水で速やかに融解して、凍結ワクチン溶解用液“化血研”200mL当たり1本を懸濁し、鶏初生ひなの頸部皮下に1羽分(0.2mL)を1回接種する。

4. 添加剤等 (参照 1)

本製剤(凍結ワクチン)1アンプル(1,000羽分、2mL)中に、安定剤としてジメチルスルホキシドが0.12mL、牛血清が0.30mL、溶剤としてトリプトース・ホスフェイト・ブロスが4.66mg、イーグルMEMが微量、保存剤として硫酸ゲンタマイシンが47.4 μ g(力価)、ベンジルペニシリンカリウムが158単位、硫酸ストレプトマイシンが158 μ g(力価)含まれている。²

5. 開発の経緯及び使用状況等 (参照 2~5)

マレック病は、マレック病ウイルス(MDV)を病原とし、鶏に対して伝染性が強く、末梢神経の腫大や種々の臓器組織におけるリンパ腫の形成を特徴とする。MDVは細胞随伴性が強く、感染性のcell-freeウイルスは感染個体の羽包上皮で増殖、産生されフケ及び羽毛とともに拡散し鶏舎を汚染する。MDVの血清型には、腫瘍原性を持つ血清型1(MDV1)及び腫瘍原性を持たない血清型2(MDV2)の2種類があり、さらに抗原的に類似した非病原性の七面鳥ヘルペスウイルスが血清型3に分類され、MDV2及び3や弱毒化MDV1は強毒株のリンパ腫形成に防御効果を有する。致死率は、慢性経過をとる古典型(10%前後)と急性で諸臓器にリンパ腫形成が認められる急性型(ワクチン未接種で50%以上の場合有り)で異なり、マレック病は日本では1964年ごろから局地的に若齢鶏で発生し全国に拡大した。(参照 2)

ニューカッスル病は、ニューカッスル病ウイルス(NDV)を病原とする急性伝染病で世界中に広く分布している。感染鶏の病態は様々で、症状は強毒内臓型、強毒神経型、

¹ 凍結ワクチン溶解用液“化血研”(200mL)の組成:トリプトース・ホスフェイト・ブロス-468mg、塩化ナトリウム-1,492mg、リン酸二水素ナトリウム二水和物-90mg、リン酸水素ナトリウム-252mg、フェノールレッド-2.9mg、精製水-微量(pH6.8~7.4)

² 本製剤の一部の添加剤等については、「食品安全委員会の公開について」(平成15年7月1日内閣府食品安全委員会決定)に基づき、「企業の知的財産等が開示され、特定の者に不当な利益若しくは不利益をもたらすおそれがある」ことから、本評価書には具体的な物質名等を記載していない。

中等毒型、弱毒型及び無症状腸型に分類される。強毒神経型の致死率は、1ヶ月齢未満の鶏で50～90%、成鶏で5%程度である。鶏への病原性には、ウイルスの表面糖タンパク質であるFusion蛋白（以下「F蛋白」という。）が関連していることが明らかとなっている。国内では1965～1967年に大流行し、1967年に生ワクチンが初めて導入された。現在は生ワクチンの普及によりニューカッスル病の発生数は激減したが、ワクチン未接種の愛玩鶏や不適宜接種群を中心に散発が認められていることから、本病は常在していると考えられる。（参照3）

両疾病の予防は、養鶏場における疾病管理の基本で、ほとんどの鶏が両疾病に対するワクチン接種を受けている。特にニューカッスル病については、移行抗体の影響を受けることから不活化ワクチンを追加接種する80日齢までに生ワクチンを2～5回繰り返し接種している現状があり、養鶏業者にとっては大きな負担となっている。一方、マレック病については、生ワクチンを初生ひなに1回接種すれば終生免疫が得られる。

本製剤は、弱毒MDV1型のA4断片に、NDVの感染防御抗原であるF蛋白をコードする遺伝子（以下「F蛋白遺伝子」という。）を導入した鶏胚細胞培養NDV由来F蛋白遺伝子導入MDV1型207株（以下「原株」という。）を継代したウイルス（以下「rMDV1」という。）を主剤とする生ワクチンで、移行抗体存在下においても孵化直後のひなに1回接種するのみでマレック病及びニューカッスル病に対して終生免疫を付与することが可能となり、ニューカッスル病生ワクチンの投与回数を減らすことによる省力化、二次感染として起こりうる細菌感染症の発生抑制及び抗生物質の使用低減が期待できることから開発された。（参照4、5）

II. 安全性に係る知見の概要

1. 主剤のウイルスについて

(1) 宿主ウイルスの病原性（参照1、5～7）

MDV1 CVI 988株はCentral Veterinary Institute（オランダ）において健康な鶏から分離、確立された野外株であり、分離当初より鶏に対して明らかな病原性を示さず、アカゲザルを用いた接種試験においても全く病原性を示さなかった。この株をオランダより輸入し、アヒル胚初代細胞で継代後、次に鶏胚初代細胞で継代して作出された株をrMDV1の宿主として用いるMDV1 CVI 988 C17株（以下「宿主ウイルス」という。）としている。（参照5、6、7）

また、CVI 988株をアヒル胚初代細胞又は鶏胚初代細胞で馴化した生ワクチンは、既に世界各国で使用されており、日本においてもCVI 988株由来の生ワクチンは1985年に承認されて以来広く使用されている。（参照5、6）

(2) 挿入遺伝子の供与体の病原性（参照5、6、8、9）

rMDV1に導入したF蛋白遺伝子の供与体であるNDV D26株は、発育鶏卵に接種した場合に胎児を死亡させないことから、NDVの中でも最も病原性が低いグループに分類される。これまでワクチンに広く使用されているB1株では、受精卵平均致死時間が120時間と報告されており、D26株はB1株よりもさらに病原性は低いと考えられた。（参照6、8）

また、F 蛋白遺伝子の導入には、A4 断片を用いた相同性組換えが行われている。A4 断片の供与体である MDV1 K554 株は、野外より分離された株であるが、分離当初より腫瘍原性はなく、ワクチンの効果を有することから弱毒株と考えられている。(参照 5、6、9)

(3) 分布 (参照 5、6、10)

初生ひな (SPF 鶏) に rMDV1 及び宿主ウイルスを頸部皮下に接種 (実験 1 : 10,000 PFU/羽、実験 2 : 3,500 PFU/羽) し、接種鶏における両ウイルスの体内分布について比較した。1、4 及び 10 週齢時に接種鶏各 3 羽の各組織からウイルス分離を実施した (実験 1³)。また、雑菌混入等により判定不能であった組織、及び宿主ウイルスと rMDV1 でウイルス分離率に差が認められた組織については、各 5 羽を用いて 4 及び 10 週齢時の追試を実施した (実験 2)。

実験 1 及び 2 の結果から、各組織からのウイルス分離率において、気管を除き rMDV1 は宿主ウイルスとほぼ同じであった。気管については、宿主ウイルスでは 1 及び 4 週齢時にウイルスが回収されているが、rMDV1 では全く回収されなかった。

(4) 排泄 (参照 5、6、11)

① 糞便への排泄 (参照 5、6)

初生ひな (SPF 鶏、15 羽) に rMDV1 を頸部皮下に接種 (3,000 PFU/羽) し、接種 2、6 及び 10 週後に回収した糞便各 5~6 個中におけるウイルス排泄を細胞変性効果 (CPE) の有無の観察により検討した。

その結果、いずれの時点で回収された糞便を接種した細胞にも CPE は観察されず、ウイルスは分離されなかった。

② フケへの排泄 (参照 5、6、11)

初生ひな (シェーバー、10 羽/群) に rMDV1 (5,000 PFU/羽) 又は市販ワクチン⁴ (常用量) を頸部皮下にそれぞれ接種し、接種 1、2、4、6 及び 10 週後に体表よりフケを 10 羽分回収し、ウイルス分離を行った。また、MDV は 2 本鎖 DNA ウイルスであることからフケから DNA を抽出し、MDV の DNA 上の *gA* 遺伝子⁵配列にプライマーを設計して PCR 分析を行った。ウイルス分離及び PCR 分析の結果を表 1 に示した。

³ 実験 1 はウイルス回収を確実にを行う目的で、より多いウイルス量で実施した。

⁴ 弱毒マレック病ウイルス CVI 988 株を主成分とするマレック病 (マレック病 1 型) 凍結生ワクチン。

⁵ MDV1 感染細胞において発現される糖タンパク質 glycoprotein A をコードする遺伝子で、MDV1 の検出に使用される。

表 1 フケからのウイルス分離及びウイルス DNA 検出結果

群	接種後週数 (週)	ウイルス 分離 ^{※1}	初代分離時の 回収ウイルス (PFU)	フケ重量 (mg)	フケ 10 mg 当 たりのウイル ス量 (PFU)	PCR ^{※2}
rMDV1	1	-	0	20	-	-
	2	-	0	92	-	+
	4	-	0	600	-	+
	6	-	0	470	-	+
	10	-	0	910	-	-
市販 ワクチン	1	-	0	20	-	-
	2	+	1,212	107	113.2	+
	4	+	790	790	10.0	+
	6	+	141	680	2.0	+
	10	+	46	700	0.7	+

※1 + : ウイルス分離あり - : ウイルス分離なし

※2 + : DNA 検出あり - : DNA 検出なし

市販ワクチン接種群では、接種 2 週後をピークに接種 10 週後までウイルスが分離されたが、rMDV1 接種群からはウイルスは分離されなかった。フケからのウイルス DNA 検出については、rMDV1 接種鶏においても接種 2 週後から 6 週後までウイルス DNA が検出された。

(5) 鶏における感染試験 (参照 5、6、12、13)

① 同居感染試験 (SPF 鶏) (参照 5、6、12)

初生ひな (SPF 鶏) に rMDV1 を頸部皮下に接種 (2,000 PFU/羽) し、同日に接種鶏 20 羽に非接種の初生ひな 10 羽を同居させ、接種 (同居) 5 週後に接種鶏、同居 10 週後に非接種鶏それぞれ 10 羽から採血して SPF 鶏における同居感染について検討した。採血血清は蛍光抗体法で抗 MDV1 抗体を、ELISA 法で抗 F 蛋白抗体を測定 (接種鶏については後者のみ実施) した。また、非接種鶏については、同居 10 週後に末梢血単核球 (PBMC) を回収し、ウイルス分離を行った。

その結果、接種鶏は、接種 (同居) 5 週後に全羽が抗 F 蛋白抗体陽性であったが、非接種鶏では同居 10 週後の抗 MDV1 抗体及び抗 F 蛋白抗体はいずれも陰性で、PBMC からウイルスは分離されなかった。

以上より、rMDV1 接種鶏から非接種鶏への同居感染性は認められなかった。

② 同居感染試験 (市販鶏) (参照 5、6、12)

初生ひな (デカルプ) に rMDV1 を頸部皮下に接種 (5,000 PFU/羽) し、同日に接種鶏 70 羽に非接種の初生ひな 15 羽を同居させ、接種 (同居) 10 週後に接種鶏及び非接種鶏のそれぞれ 15 羽から採血して市販鶏における同居感染について検討した。採血血

清は蛍光抗体法で抗MDV1抗体を、ELISA法で抗F蛋白抗体を測定（接種鶏については後者のみ実施）した。

その結果、接種鶏は、接種（同居）10週後には全羽が高い抗F蛋白抗体価を保持していたが、非接種鶏では抗MDV1抗体及び抗F蛋白抗体のいずれも陰性で、同居感染は認められなかった。

③ 同居感染試験（卵内接種）（参照5、6、12）

鶏（試験1：イサブラウン、試験2：イサホホワイト）の18日齢発育鶏卵にrMDV1を卵内接種（2,000 PFU/羽）し、接種後孵化したひなに非接種の初生ひなを同居させ（試験1：19及び6羽、試験2：96及び5羽）、同居10週後に接種鶏及び非接種鶏からそれぞれ採血して卵内接種における同居感染について検討した。採血血清は蛍光抗体法で抗MDV1抗体を、ELISA法で抗F蛋白抗体を測定（接種鶏については後者のみ実施）した。

その結果、接種鶏は、ほとんどの個体において同居10週後に高い抗F蛋白抗体（試験1：16/19羽、試験2：91/96羽）が誘導されていたが、非接種鶏では抗MDV1抗体及び抗F蛋白抗体のいずれも陰性で、同居感染は認められなかった。

④ 垂直感染試験（参照5、6、13）

初生ひな（SPF鶏、雌雄、10羽）にrMDV1を頸部皮下に接種（5,000 PFU/羽）し、自然交配させ、約170日齢時に受精卵を採取し、採卵直後の卵（試験1：5個）、孵卵11日の鶏胚（試験2：5例）及び孵化10日後のひな（試験3：5羽）への垂直感染について検討した。なお、試験1では、rMDV1のDNA上の*gA*遺伝子配列にプライマーを設計してPCR分析を行い、試験2及び3では、CPEの有無を観察した。

その結果、試験1において*gA*遺伝子に該当するバンドは検出されず、また試験2及び3においてCPEは観察されず、全試験群において介卵性の垂直感染は認められなかった。

(6) 非接種対象動物への影響（参照5、6、14、15）

F蛋白遺伝子挿入の結果、rMDV1が新たな宿主域を獲得しているか否かを推定することを目的としてマウス及びネコに対する感染試験並びに哺乳動物由来細胞に対する感染試験を実施した。

① 感染試験（マウス）（参照5、6、14）

マウス（BALB/c、3週齢、8匹/群）にrMDV1又は宿主ウイルスを経口及び皮下に同時に接種（各投与経路40,000 PFU/匹）し、接種4、7及び10週後に採血し、ELISA法で抗F蛋白抗体を、蛍光抗体法で抗MDV1抗体を測定した。

その結果、rMDV1及び宿主ウイルス投与群ともにいずれの時点においても抗F蛋白抗体及び抗MDV1抗体は陰性であり、感染は認められなかった。

② 感染試験（ネコ）（参照5、6、14）

ネコ（12ヶ月齢、雄、3匹/rMDV1接種群、2匹/宿主ウイルス接種群、1匹/非接種対

照群)にrMDV1又は宿主ウイルスを皮下接種(20万PFU/匹)し、接種1、4及び10週後に採血し、PBMCからウイルス分離及びgA遺伝子配列にプライマーを設計してPCR分析を実施した。また、ELISA法で抗F蛋白抗体を、蛍光抗体法で抗MDV1抗体を測定した。

その結果、いずれの時点においても全個体からウイルスは分離されず、PCR法においてもgA遺伝子に該当するバンドは検出されず、また、蛍光抗体法におけるMDV1抗体も陰性であった。ELISA法では、接種後に抗F蛋白抗体の抗体価が上昇した個体は認められず、本試験においてネコはrMDV1に感染しなかったものと判断された。

③ 感染試験 (*in vitro*: 哺乳動物由来細胞) (参照5、6、15)

rMDV1又は宿主ウイルスを超音波処理によりcell-free⁶にした後、表2に示すヒトを含む14種の哺乳動物由来細胞に接種した。培養細胞は5代目まで継代し、継代毎にCPEの出現の有無の観察及びgA遺伝子配列にプライマーを設計してPCR分析を行った。5代目継代時にいずれかが陽性であった細胞については、8代目まで継代し、同様に試験した。さらに、1及び5代目の細胞についてはMDV1-pp38⁷及びF蛋白に対するモノクローナル抗体を用いて蛍光抗体法を実施した。

表2 感染試験に供試した哺乳動物由来細胞

細胞名	動物種	臓器等
HEL (MCR-5)	ヒト	肺
NHDF-neo	ヒト	皮膚
Hela	ヒト	子宮頸がん
CCRF-CEM	ヒト	白血病
U937	ヒト	リンパ腫
RPMI1788	ヒト	末梢血
Vero	サル	腎臓
MDBK	牛	腎臓
MDCK	イヌ	腎臓
CRFK	ネコ	腎臓
BHK-21	ハムスター	腎臓
HmLu	ハムスター	肺
3T3	マウス	胚
PK	豚	腎臓

CPEは、いずれの細胞においてもrMDV1及び宿主ウイルスともに5代目までの継代期間中観察されなかった。PCR分析では、最大5代目までgA遺伝子に該当するバンド

⁶ 鶏胚初代細胞は数代の継代が可能である。感染細胞の形状で接種した場合、同細胞により感染試験陽性となる可能性があるため、cell-freeウイルスとして接種した。

⁷ pp38は発現量が最も多いタンパク質の一つであることから、MDV1の検出によく用いられる。

が検出される細胞 (BHK-21 及び HmLu) があつたが、いずれも rMDV1 と宿主ウイルスではほぼ同様の結果であり、6 代目以降は陰性化した。また、蛍光抗体法において、MDV1-pp38 及び F 蛋白の発現はいずれもみられなかったことから、PCR 分析で検出されたバンドは、継代の期間中には除去されなかった接種ウイルス又は残存したウイルスの DNA によるものであり、感染の結果ではないと考えられた。

以上より、rMDV1 は本試験に使用した哺乳動物由来細胞には感染しないと考えられた。

(7) 抗体調査 (ヒト) (参照 5、6、16、17)

rMDV1 のヒトに対する感染性を推測する目的で、実験従事者及び飼育担当者の血清中の rMDV1 に対する抗体について rMDV1 感染細胞を用いた蛍光抗体法により調べた結果、いずれも陰性であり (表 3)、ヒトへの感染性は認められなかった。(参照 5、6)

表 3 ヒト血清中の rMDV1 に対する抗体確認の結果

被験者	期間及び頻度	抗 MDV1 抗体
実験従事者 1	3 年間、週 1~2 回	—
実験従事者 2	3 年間、月 1~2 回	—
実験従事者 3	3 年間、週 1~2 回	—
実験従事者 4	3 年間、週 1~2 回	—
実験従事者 5	3 年間、週 1~2 回	—
実験従事者 6	3 年間、ほぼ毎日	—
実験従事者 7	3 年間、ほぼ毎日	—
実験従事者 8	3 年間、月 1~2 回	—
飼育担当者 1	3 年間、ほぼ毎日	—
飼育担当者 2	3 年間、ほぼ毎日	—

— : 陰性

また、国際獣疫事務局 (OIE) によれば、MDV1、MDV2 又は七面鳥ヘルペスウイルスに接触している従事者の健康に対する影響は認められていないとしている。(参照 16) さらに、文献によれば、MDV1 CVI 988 株の鶏接種試験に従事し、明らかに多量のウイルスに暴露された従事者において血清中の抗 MDV1 抗体は陽性転化せず、ワクチン接種時に針刺し事故を起こした従事者においても、抗体は陽性転化しなかったと報告されている。(参照 17)

2. ヒトに対する安全性

(1) 主剤について (参照 1、5~9、16、17)

マレック病は、鶏を主要な宿主とする感染症であるが、OIE の報告及び文献からもヒトの健康に対する影響は認められておらず、人獣共通感染症とはみなされていない。ニューカッスル病は鶏を主要な宿主とする感染症で、ヒトが感染鶏に濃厚接触した場合ま

れに急性結膜炎を起こすことがある人獣共通感染症ではあるが、rMDV1 の挿入遺伝子の供与体である NDV D26 株は、これまでにワクチンに広く使用されてきている弱毒株の B1 株よりもさらに病原性は低いとされている。また、NDV の F 蛋白遺伝子を挿入した rMDV1 の鶏以外の動物種への感染試験結果から、rMDV1 と宿主ウイルスとの間で宿主域の変化は認められず、実験従事者の抗体調査の結果からヒトに感染しないものと考えられた。

(2) rMDV1 の鶏肉等中での生存性確認試験 (参照 18)

初生ひな (プロイラー、5羽) に rMDV1 を頸部皮下接種 (4,280 PFU/羽) し、18.5 週齢時に鶏を放血と殺し、肝臓、筋胃、筋肉及び PBMC からウイルスを分離した。なお、肝臓、筋胃及び筋肉については 4 °C に保存し、と殺後経時的 (と殺 0、2、4、7 及び 10 日後) にウイルス分離を実施した。

結果を表 4 に示した。rMDV1 は 4 °C で保存した場合、筋肉はと殺当日のみ、肝臓は保存 2 日後まで、PBMC 及び筋胃は保存 7 日後までウイルスは回収された。rMDV1 は 4 °C に保存された鶏肉等において、7 日間程度は生存するものと考えられた。

表 4 'と殺後 4 °C 保存における各組織からのウイルス分離結果

分離臓器	保存日数 (日)				
	0	2	4	7	10
PBMC	5/5*	5/5	4/5	1/5	0/5
肝臓	5/5	5/5	0/5	0/5	0/5
筋胃	5/5	4/5	5/5	4/5	0/5
筋肉	3/5	0/5	0/5	0/5	0/5

*: ウイルス分離陽性検体数 / 供試検体数

また、初生ひな (市販鶏プロイラー、3羽) に本製剤試作ワクチンを頸部皮下接種 (4,280 PFU/羽) し、7.5 週齢時に鶏を放血と殺し、肝臓、筋胃及び筋肉を -20 °C で 24 時間保存した場合、解凍したいずれの組織からも rMDV1 は回収されなかった。

(3) 人工胃液中生存試験 (参照 19)

① rMDV1 感染細胞

rMDV1 を 40 万 PFU に調整し感染させた細胞を人工胃液⁸ (原液 (pH 1.4) 及び 10 倍希釈液 (pH 2.4)、対照: リン酸緩衝食塩液、3 mL) で処理後に培養して rMDV1 の胃液中での生存性について検討した。なお、処理時間⁹は 30 及び 240 分間で、処理後の感染細胞は鶏胚 2 代継代細胞に接種後 10 日間培養し CPE の有無を観察した。

表 5 に示すとおり、rMDV1 は 10 倍に希釈した人工胃液においても 30 分以内で不活性化された。

⁸ 人工胃液: 滅菌水 50 mL、0.1N 塩酸 100 mL、3% 酢酸 2.5 mL にペプシン 0.3 g を溶解したもの

⁹ 胃内滞留時間は通常固形物で 5 時間、液体で 3 時間といわれている。(参照 20)

表 5 鶏胚初代細胞に感染した rMDV1 の人工胃液中での生存試験結果

処理液の種類	リン酸緩衝食塩液		人工胃液原液		10倍希釈人工胃液	
	30分	240分	30分	240分	30分	240分
非感染細胞	—	—	—	—	—	—
感染細胞	+	+	—	—	—	—

+: CPEあり —: CPEなし

② rMDV1 感染 PBMC

初生ひな (9羽) に rMDV1 を 10 倍量 (40,000 PFU) 頸部皮下接種し、6 週齢時に採血し、PBMC を分離後人工胃液 (10 倍 (pH 2.4) 及び 50 倍 (pH 3.0) 希釈液、対照: リン酸緩衝食塩液、3 mL) で処理した。その後、培養して rMDV1 の胃液中での生存性について検討した。なお、処理時間は 30 分間で、処理後の感染細胞は鶏胚 2 代継代細胞に接種後 10 日間培養し CPE の有無を観察した。

その結果、PBMC に感染した rMDV1 は、50 倍に希釈した人工胃液においても 30 分以内に不活性化された。

(4) 添加剤等について (参照 1、21~32)

本製剤に使用されている添加剤等のうち、安定剤として使用されているジメチルスルホキシド、保存剤として使用されている硫酸ゲンタマイシン、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、過去に動物用医薬品の添加剤として食品安全委員会で評価されている (参照 21~23)。安定剤として使用されている牛血清¹⁰は牛胎児の血液由来でヒト用医薬品の製造工程にも使用されている (参照 24)。溶剤として使用されているトリプトース・ホスフェイト・プロスは、牛の乳成分、豚臓器 (膀胱等) 及び豚の胃を加水分解した後の調製物に、塩化ナトリウム、デキストロース (ブドウ糖)、リン酸水素二ナトリウム等を加えたものである (参照 1、25)。また、イーグル MEM については、主に無機塩類、ビタミン及びアミノ酸で構成されている (参照 26)。トリプトース・ホスフェイト・プロス及びイーグル MEM の成分のうち、塩化ナトリウム、ブドウ糖、重酒石酸コリン、カナマイシン、フェノールレッド等以外は食品添加物としての使用が認められた物質である (参照 27、28)。塩化ナトリウム及びブドウ糖はともに通常食品として摂取され、重酒石酸コリンはヒト用医薬品として使用されている (参照 29)。カナマイシンは、過去に食品安全委員会において評価されている (参照 23、30)。また、フェノールレッドは微量で pH 指示薬として使用され、食品安全委員会で過去に評価された動物用医薬品の添加剤として使用されている (参照 31)。

以上より、既存の毒性評価及び本製剤の接種量を考慮すると、本製剤に使用されている添加剤等はヒトの健康に影響を与えるものとは考えられない。

¹⁰ BSE 非発生国であるオーストラリア、ニュージーランドを原産国とするもの。

3. 鶏に対する安全性

(1) 鶏に対する安全性試験 (参照 5、32)

鶏（初生ひな、雌雄各 5 羽/群）を用いて、試作ワクチンの単回皮下接種試験（常用量、100 倍量、対照：生理食塩水）を表 6 の要領で実施し、本製剤の安全性について検討した。供試鶏は接種後 10 週間臨床観察を行い、接種 10 週後に採血、剖検及び病理組織学的検査を実施した。

表 6 試作ワクチンの皮下接種による安全性試験設定

群	動物数	投与物質	投与量
対照	雌雄各 5 羽	生理食塩液	0.2 mL/羽
常用量		試作ワクチン	
100 倍量		試作ワクチン	

10 週間の観察期間中、いずれの個体にも異常は観察されず、接種 10 週後の体重、血液検査、剖検及び臓器重量において各群間の有意差は認められなかった。

病理組織学的検査では、試作ワクチン接種群において脳にごく軽度又は軽度の単核細胞の囲管性細胞浸潤が認められた。また、常用量群ではごく軽度又は軽度のグリア細胞の集簇が、100 倍量群の 1 例においては坐骨神経にごく軽度の単核細胞の浸潤が観察された。これらの所見は対照群には見られないことから、試作ワクチンの接種により生じた変化と考えられた。また、全群において肺、腎臓及び脾臓にリンパ球浸潤/集簇が、肺にリンパ濾胞増生があり、試作ワクチン接種群で程度が強い又は出現頻度が高かったが、これらの変化は、ウイルス性炎及び免疫反応の結果と考えられた。

脳及び坐骨神経の所見は、既承認のマレック病生ワクチン接種において観察される所見であり、程度も同程度であった。

(2) 鶏に対する臨床試験 (参照 5、33)

野外の飼育環境を模し外部と画した国内 2 施設において、計 1,820 羽の鶏（雌、投与群：初生ひな 220 又は 230 羽、対照群：初生ひな～10 週齢鶏 220 又は 230 羽）に試作ワクチンを接種し、安全性について検討した。安全性は、臨床症状、投与局所反応、体重、育成率、産卵率及び正常卵産出率により判定した。試験系の設定は表 7 のとおりであった。

表 7 臨床試験における試験設定

	試験番号	農場	鶏種	動物数 (羽)	投与時期及び供試薬
投与群	1	A	肉用鶏 (コブ)	230	初生：試作ワクチン
	2		採卵用鶏 (ジュリア)	230	
	3	B	肉用鶏 (チャンキー)	220	
	4		採卵用鶏 (ジュリア)	230	

対 照 群	1	A	肉用鶏 (コブ)	230	初生：市販薬 A*1
	2		採卵用鶏 (ジュリア)	230	2 週齢：市販薬 B*2
	3	B	肉用鶏 (チャンキー)	220	4 週齢：市販薬 B
	4		採卵用鶏 (ジュリア)	230	10 週齢：市販薬 C*3

*1：七面鳥ヘルペスウイルス

*2：ニューカッスル病、鶏伝染性気管支炎混合不活化ワクチン

*3：ニューカッスル病、鶏伝染性気管支炎 2 価、産卵低下症候群-1976、鶏伝染性コリーザ (A・C 型)、マイコプラズマ・ガリセプチカム感染症混合不活化ワクチン (試験 2 及び 4 のみ)

臨床症状として下痢、元気消失及び脚弱が認められたものの、いずれも通常認められる程度であり、投与群と対照群に有意差は認められず、全期間を通じ、試作ワクチンに起因する臨床症状及び投与局所の異常は認められなかった。

体重では一過性の有意差が認められたが、被験薬に起因する増加抑制は見られず、育成率についても各群間に有意差はなかった。

産卵率については、試験 4 で産卵開始 2 及び 3 ヶ月において投与群の方が有意に低かった (投与群：95.7 及び 95.3 %、対照群：98.0 及び 96.7 %、 $p < 0.05$) が、投与群の産卵率でも、本試験に使用した鶏種 (ジュリア) の標準的なピーク時産卵率 (92~95 %) を上回っており、試験 2 において、ピーク時産卵率は投与群 (94.7 %) の方が対照群 (91.0 %) よりも高い値であった。また、投与群及び対照群の 50 % 産卵率到達日齢は、試験 2 においてそれぞれ 136 及び 135 日齢、試験 4 においてそれぞれ 138 及び 142 日齢であった。

正常卵産出率については、試験 4 の産卵開始 4 カ月後において投与群の方が有意に低かった (投与群：99.6 %、対照群：100 %、 $p < 0.05$) もの、全般的に高い水準で推移した。

4. その他

(1) 挿入 DNA の安定性 (参照 5、6、34)

rMDV1 のゲノムに挿入された遺伝子 (図参照) の完全性及び安定性を確認するため、rMDV1 及び rMDV1 の原株から 20 代継代したウイルス (rMDV1-20) の挿入遺伝子領域について塩基配列を決定し、発現ベクターの配列と比較した。

その結果、rMDV1 及び rMDV1-20 の F 蛋白遺伝子発現カセット (*gB* 遺伝子プロモーター、F 蛋白遺伝子及び Simian virus 40 ターミネーター) の塩基配列に変異が生じていないことが確認された。(参照 5、6)

また、F 蛋白遺伝子発現カセットは、宿主の A4 断片内にある *US10* 遺伝子に挿入されていることから、*US10* 遺伝子の 5'側及び 3'側配列にプライマーを設計し、rMDV1 の原株からの継代数 2、8、15 及び 21 代の各ウイルス感染細胞について PCR 分析を行った。その結果、いずれの継代細胞においても同じサイズのバンドが検出された。(参照 5、6、34)

さらに、同継代細胞について、モノクローナル抗体を用いて F 蛋白の発現を確認した

結果、いずれの継代細胞においても、全てのプラークでF蛋白の発現が確認された。(参照5、6)

以上のことから、F蛋白遺伝子発現カセット及びF蛋白遺伝子発現カセットから発現するタンパク質は安定していることが確認された。

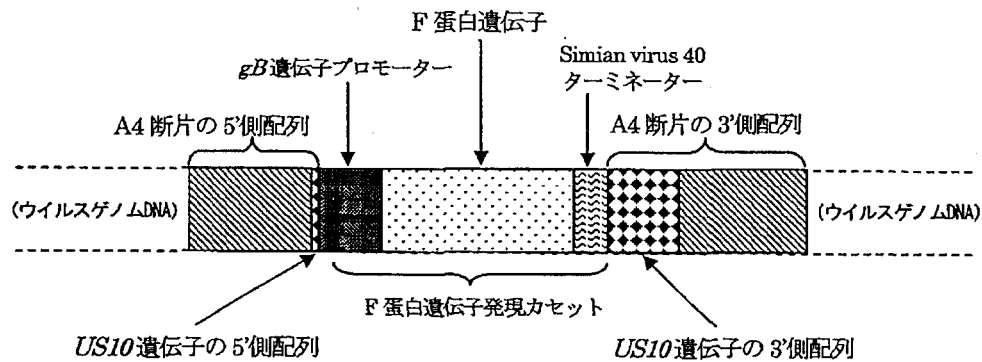


図 rMDV1に挿入されたDNA (模式図)

(2) 遺伝子産物の安全性 (参照35、36)

F蛋白遺伝子と既知の有害物質の遺伝子との相同性について確認するために、DNA Data Bank of Japan (DDBJ)のデータベースを用いてblastn検索 (version 2.2.18)を行った結果、既知の有害物質 (アレルゲンを含む。) と相同性を示す配列は見出されなかった。(参照35)

また、遺伝子挿入領域内外の接合部に意図しないオープンリーディングフレーム (ORF)が生じていないことを確認するために、遺伝子解析ソフトGENETYX (version 6.0.1)を用いて、ORFの検索を行った結果、4個のORFが検出された。

4個のORFがコードするアミノ酸配列について、DDBJのデータベースを用いてblastp検索 (version 2.2.18)を行った。その結果、1個のORFにおいて、Simian virus 40ターミネーターの相補鎖にあるlarge T抗原C末端ペプチドとの相同性が認められたが、これらの塩基配列等から、このORFからタンパク質を発現する可能性はきわめて低いと考えられた。仮に発現したとしても、核移行シグナル及び形質転換活性が存在しないことから、発現したタンパク質が核に移行してDNAの複製等に影響する可能性はないと考えられる。(参照35、36)

(3) その他 (参照1)

本製剤は、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、1~4日齢の鶏を用いた安全性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。(参照1)

Ⅲ. 食品健康影響評価

上記のように、マレック病は鶏を主要な宿主とするが、人獣共通感染症とはみなされていない。ニューカッスル病は、鶏を主要な宿主とする感染症で、ヒトが感染鶏に濃厚接触した場合まれに急性結膜炎を起こすことがある人獣共通感染症である。しかしながら、本製剤の主剤の組換えに用いられた F 蛋白遺伝子の供与体である NDV D26 株は、これまでにワクチンに使用されてきている弱毒株の B1 株よりも病原性は弱いとされている。

rMDV1 は接種鶏の糞やフケから分離されず、また、各種感染試験から、通常の MDV 同様、ヒトを含む他の哺乳動物に対する感染性は認められなかった。

添加剤については、本製剤の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。

また、F 蛋白遺伝子の塩基配列は既知の有害物質（アレルゲンを含む。）の塩基配列との相同性は認められていない。F 蛋白遺伝子発現カセットの挿入にともない、挿入領域内外の接合部に意図しない 4 個の ORF が検出されたが、これらの ORF からタンパク質が発現する可能性は低いと考えられた。なお、挿入遺伝子は継代培養後においても安定していることが確認された。

rMDV1 接種鶏に由来する肉及び内臓等からは 4℃で保存した場合、最長接種 7 日後までウイルスが回収された。しかしながら、rMDV1 は各種感染試験から、通常の MDV 同様、ヒトを含む他の動物に対する感染性は認められないこと、人工胃液中生存試験の結果からヒトの消化管内でウイルスは不活性化されると考えられることから、食品の摂取により当該ウイルスに感染する可能性はないものと考えられる。

鶏の安全性試験及び臨床試験も実施され、安全性試験で見られた脳及び坐骨神経の所見は、既承認のマレック病生ワクチン接種において観察される所見であり、程度も同程度であった。

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ものと考えられる。

〈別紙 検査値等略称〉

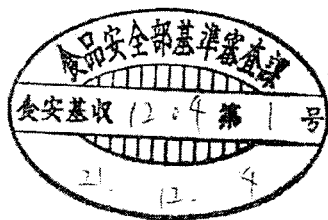
略称	名称
CPE	細胞変性効果
ELISA 法	酵素免疫測定法
MDV	マレック病ウイルス
MDV1	マレック病ウイルス血清型 1
MDV2	マレック病ウイルス血清型 2
NDV	ニューカッスル病ウイルス
OIE	国際獣疫事務局
ORF	オープンリーディングフレーム
PBMC	末梢血単核球
PCR	ポリメラーゼ連鎖反応
PFU	プラーク形成単位

〈参照〉

- 1 (財) 化学及血清療法研究所. 動物用医薬品製造承認申請書: セルミューン N (未公表)
- 2 大橋和彦. “マレック病”、動物の感染症. 小沼操、明石博臣、菊池直哉、澤田拓士、杉本千尋、宝達勉編. 第二版、近代出版、2006, p205
- 3 真瀬昌司. “ニューカッスル病”、動物の感染症. 小沼操、明石博臣、菊池直哉、澤田拓士、杉本千尋、宝達勉編. 第二版、近代出版、2006, p202
- 4 (財) 化学及血清療法研究所. 動物用医薬品製造承認申請書 セルミューン N 添付資料: 起源又は開発の経緯 (未公表)
- 5 (財) 化学及び血清療法研究所. 動物用医薬品製造承認申請書 セルミューン N 添付資料: 概要 (未公表)
- 6 (財) 化学及血清療法研究所. 動物用医薬品製造承認申請書 セルミューン N 添付資料: 物理的、化学的試験 (未公表)
- 7 (財) 化学及血清療法研究所. 動物用医薬品製造承認申請書 セルミューン N 参考文献 4 (未公表)
- 8 (財) 化学及血清療法研究所. 動物用医薬品製造承認申請書 セルミューン N 参考文献 12 (未公表)
- 9 (財) 化学及血清療法研究所. 動物用医薬品製造承認申請書 セルミューン N 参考文献 17 (未公表)
- 10 (財) 化学及血清療法研究所. 第一種使用規程承認申請書 ニューカッスル病ウイルス由来 F 蛋白遺伝子導入マレック病ウイルス 1 型 207 株、別紙 15 (未公表)
- 11 (財) 化学及血清療法研究所. 第一種使用規程承認申請書 ニューカッスル病ウイルス由来 F 蛋白遺伝子導入マレック病ウイルス 1 型 207 株、別紙 20 (未公表)
- 12 (財) 化学及血清療法研究所. 第一種使用規程承認申請書 ニューカッスル病ウイルス由来 F 蛋白遺伝子導入マレック病ウイルス 1 型 207 株、別紙 19 (未公表)
- 13 (財) 化学及血清療法研究所. 第一種使用規程承認申請書 ニューカッスル病ウイルス由来 F 蛋白遺伝子導入マレック病ウイルス 1 型 207 株、別紙 23 (未公表)
- 14 (財) 化学及血清療法研究所. 第一種使用規程承認申請書 ニューカッスル病ウイルス由来 F 蛋白遺伝子導入マレック病ウイルス 1 型 207 株、別紙 18 (未公表)
- 15 (財) 化学及血清療法研究所. 第一種使用規程承認申請書 ニューカッスル病ウイルス由来 F 蛋白遺伝子導入マレック病ウイルス 1 型 207 株、別紙 2 (未公表)
- 16 OIE. Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals 2008 Volume 1 CHAPTER 2. 3. 13. MAREK'S DISEASE
http://www.oie.int/Eng/Normes/Mmanual/A_summrvy.htm
- 17 (財) 化学及血清療法研究所. 動物用医薬品製造承認申請書 セルミューン N 参考文献 4 (未公表)
- 18 (財) 化学及血清療法研究所. 第一種使用規程承認申請書 ニューカッスル病ウイルス由来 F 蛋白遺伝子導入マレック病ウイルス 1 型 207 株、別紙 29 (未公表)
- 19 (財) 化学及血清療法研究所. 第一種使用規程承認申請書 ニューカッスル病ウイルス由来 F 蛋白遺伝子導入マレック病ウイルス 1 型 207 株、別紙 28 (未公表)

- 20 最新 医学大辞典 第2版 医歯薬出版株式会社
- 21 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1月18日付け 府食第00050号): 動物用医薬品評価書 鶏マレック病 (マレック病ウイルス1型・七面鳥ヘルペスウイルス)凍結生ワクチン(クリオマレック(RISPENS+HVT))の再審査に係る食品健康影響評価について、2007年
- 22 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健康影響評価について、2004年
- 23 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号の1(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
- 24 遺伝子組換え分泌型ヒト成長ホルモン製剤セロスティム注5mg 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 医療用医薬品の添付文書情報
http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/2412402D7027_1_09/
- 25 Glucose. THE MERCK INDEX Fourteenth Edition. 2006: 4459~4460
- 26 イーグルMEM培地「ニッスイ」①
- 27 L-アルギニン、L-イソロイシン、myo-イノシトール、塩化カリウム、塩化カルシウム、コハク酸、コハク酸二ナトリウム、L-システイン塩酸塩、チアミン塩酸塩、L-チロシン、L-トリプトファン、L-トレオニン、ニコチン酸アミド、L-バリン、パントテン酸カルシウム、ビオチン、L-ヒスチジン塩酸塩、ピリドキシン塩酸塩、L-フェニルアラニン、L-メチオニン、葉酸、リボフラビン、硫酸マグネシウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、L-ロイシン. 第8版 食品添加物公定書解説書 廣川書店, 2007, D-112~114, 197~200, 201~203, 262~265, 266~268, 604~606, 608~610, 725~730, 1109~1114, 1128~1130, 1207~1210, 1216~1219, 1241~1243, 1310~1313, 1313~1317, 1319~1322, 1332~1335, 1385~1390, 1416~1419, 1618~1621, 1655~1660, 1687~1692, 1715~1721, 1757~1759, 1799~1802, 1802~1805, 1814~1815
- 28 Inositol. THE MERCK INDEX Fourteenth Edition. 2006: 4976
- 29 肝臓加水分解物製剤プロヘパール錠 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 医療用医薬品の添付文書情報
http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3919101F1023_1_06/
- 30 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5月31日付け 府食第536号): 動物用医薬品評価書 カナマイシンの食品健康影響評価について、2007年
- 31 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
- 32 (財)化学及血清療法研究所. 動物用医薬品製造承認申請書 セルミュン N 添付資料: 安全性に関する試験 (未公表)

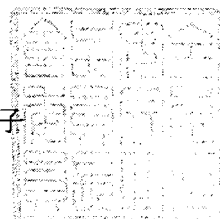
- 33 (財) 化学及血清療法研究所. 動物用医薬品製造承認申請書 セルミューン N 添
付資料：臨床試験 (未公表)
- 34 (財) 化学及血清療法研究所. 動物用医薬品製造承認申請書 セルミューン N 参
考文献 10 (未公表)
- 35 (財) 化学及血清療法研究所. 第一種使用規定承認申請書 ニューカッスル病ウイ
ルス由来F蛋白遺伝子導入マレック病ウイルス 1 型 207 株、生物由来技術部会指摘
事項回答書 資料 5：参考資料 2 (未公表)
- 36 (財) 化学及血清療法研究所. 動物用医薬品製造承認申請書 セルミューン N 参
考文献 16 (未公表)



府食第 1 1 3 2 号
平成 2 1 年 1 2 月 3 日

厚生労働大臣
長妻 昭 殿

食品安全委員会
委員長 小泉 直子



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 2 1 年 7 月 3 日付け厚生労働省発食安 0 7 0 3 第 1 号をもって貴省から当委員会に意見を求められたニューカッスル病・マレック病（ニューカッスル病ウイルス由来 F 蛋白遺伝子導入マレック病ウイルス 1 型）凍結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 1 5 年法律第 4 8 号）第 2 3 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 1 のとおりです。

また、本件に関して行なった国民からの意見・情報の募集において、貴省に関する意見・情報が別添 2 のとおり寄せられましたので、お伝えします。

記

ニューカッスル病・マレック病（ニューカッスル病ウイルス由来 F 蛋白遺伝子導入マレック病ウイルス 1 型）凍結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ものと考えられる。

(別添)

ニューカッスル病・マレック病 (ニューカッスル病ウイルス由来 F 蛋白遺伝子
導入マレック病ウイルス 1 型) 凍結生ワクチン (案)
(セルミューン N)

今般の残留基準の検討については、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、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：ニューカッスル病・マレック病 (ニューカッスル病ウイルス由来 F 蛋白遺伝子導入マレック病ウイルス 1 型) 凍結生ワクチン
商品名：セルミューン N

(2) 用途：鶏のマレック病及びニューカッスル病の予防

主剤は、鶏肺細胞培養ニューカッスル病ウイルス由来 F 蛋白 (感染防御抗原) 遺伝子導入マレック病ウイルス 1 型 207 株であり、製剤 (凍結ワクチン) 1 アンプル (1000 羽分、2mL) 中に、 10^6 PFU 以上含まれている。また、本製剤 1 アンプル中に、安定剤としてジメチルスルホキシド 0.12mL、牛血清 0.30mL、溶剤としてトリプトース・ホスフェイト・ブロス 4.66mg、イーグル MEM が残量、保存剤として硫酸ゲンタマイシン 47.4 μ g (力価)、ベンジルペニシリンカリウム 158 単位、硫酸ストレプトマイシン 158 μ g (力価) が含まれている。

(3) 適用方法及び用量

凍結ワクチンを流水で速やかに融解して、凍結ワクチン溶解用液“化血研”
*200mL 当たりに 1 本を懸濁し、鶏初生ひなの頸部皮下に 1 羽分 (0.2mL) を 1 回接種する。

(4) 諸外国の使用状況

本剤で使用しているニューカッスル病ウイルス D26 株由来 F 蛋白遺伝子を用いた組換え生ワクチンが、米国で既に認可されている。

* 凍結ワクチン溶解用液“化血研” (200mL) の組成：トリプトース・ホスフェイト・ブロス-468mg、塩化ナトリウム-1492mg、リン酸二水素ナトリウム二水和物-90mg、リン酸水素ナトリウム-252mg、フェノールレッド-2.9mg、精製水-残量 (pH6.8~7.4)

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、平成21年7月3日付け厚生労働省発食安0703第1号により食品安全委員会あて意見を求めたニューカッスル病・マレック病（ニューカッスル病ウイルス由来F蛋白遺伝子導入マレック病ウイルス1型）凍結生ワクチンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり示されている。

マレック病は鶏を主要な宿主とするが、人獣共通感染症とはみなされていない。ニューカッスル病は、鶏を主要な宿主とする感染症で、ヒトが感染鶏に濃厚接触した場合まれに急性結膜炎を起こすことがある人獣共通感染症である。しかしながら、本製剤の主剤の組換えに用いられたF蛋白遺伝子の供与体であるニューカッスル病ウイルス（NDV）D26株は、これまでにワクチンに使用されてきている弱毒株のB1株よりも病原性は弱いとされている。

rMDV1（弱毒マレック病ウイルス血清型1（MDV1）のA4断片に、NDVの感染防御であるF蛋白遺伝子を導入した鶏肺細胞培養NDV由来F蛋白遺伝子導入MDV1型207株を継代したウイルス）は接種鶏の糞やフケから分離されず、また、各種感染試験から、通常のマレック病ウイルス（MDV）同様、ヒトを含む他の哺乳動物に対する感染性は認められなかった。

添加剤については、本製剤の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。

また、F蛋白遺伝子の塩基配列は既知の有害物質（アレルゲンを含む。）の塩基配列との相同性は認められていない。F蛋白遺伝子発現カセットの挿入にともない、挿入領域内外の接合部に意図しない4個のオープンリーディングフレーム（ORF）が検出されたが、これらのORFからタンパク質が発現する可能性は低いと考えられた。なお、挿入遺伝子は継代培養後においても安定していることが確認された。

rMDV1接種鶏に由来する肉及び内臓等からは4℃で保存した場合、最長接種7日後までウイルスが回収された。しかしながら、rMDV1は各種感染試験から、通常MDV同様、ヒトを含む他の動物に対する感染性は認められないこと、人工胃液中生存試験の結果からヒトの消化管内でウイルスは不活性化されることが考えられることから、食品の摂取により当該ウイルスに感染する可能性はないものと考えられる。

鶏の安全性試験及び臨床試験も実施され、安全性試験で見られた脳及び坐骨神経の所見は、既承認のマレック病生ワクチン接種において観察される所見であり、程度も同程度であった。

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ものと考えられる。

3. 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 21 年 7 月 3 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 21 年 7 月 9 日 第 293 回食品安全委員会(要請事項説明)
- 平成 21 年 8 月 18 日 第 114 回動物用医薬品専門調査会
- 平成 21 年 10 月 22 日 第 306 回食品安全委員会(報告)
- 平成 21 年 10 月 22 日より平成 21 年 11 月 20 日 国民からのご意見・情報の募集
- 平成 21 年 12 月 3 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
影響評価について通知
- 平成 22 年 3 月 23 日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 平成 22 年 3 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]

- 青木 宙 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
- 生方 公子 北里大学北里生命科学研究科病原微生物分子疫学研究室教授
- 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
- 斎藤 貢一 星薬科大学薬品分析化学教室准教授
- 佐々木 久美子 元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
- 佐藤 清 財団法人残留農薬研究所化学部部长
- 志賀 正和 元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
- 永山 敏廣 東京都健康安全研究センター残留物質研究科長
- 松田 りえ子 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 青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授
- 由田 克士 国立健康・栄養研究所栄養疫学プログラム国民健康・栄養調査プロジ
ェクトリーダー
- 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)

ニューカッスル病・マレック病（ニューカッスル病ウイルス由来 F 蛋白遺伝子導入マレック病ウイルス 1 型）凍結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。