



府食第1124号  
平成17年11月22日

食品安全委員会  
委員長 寺田 雅昭 殿

動物用医薬品専門調査会  
座長 三森 国敏

動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価について

平成17年8月5日付け17消安第4663号をもって、農林水産大臣から食品安全委員会委員長に意見を求められた動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価のうちの下記の2項目について当専門調査会において審議を行った結果は別添1及び2のとおりですので報告します。

記

1. 豚流行性下痢生ワクチン（日生研PED生ワクチン）
2. 塩化リゾチームを有効成分とするまだいの飼料添加剤（水産用ポトチーム）

(別添1)

## 動物用医薬品評価書

豚流行性下痢生ワクチン(日生研 PED 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11月

食品安全委員会 動物用医薬品専門調査会

〈審議の経緯〉

|                   |                                |
|-------------------|--------------------------------|
| 平成17年8月5日         | 農林水産大臣から食品健康影響評価について要請、関係書類の接受 |
| 平成17年8月25日        | 第108回食品安全委員会(要望事項説明)           |
| 平成17年8月29日        | 第32回動物用医薬品専門調査会                |
| 平成17年9月22日        | 第112回食品安全委員会(報告)               |
| 平成17年9月22日－10月19日 | 国民からの意見情報の募集                   |
| 平成17年11月22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に報告   |

〈食品安全委員会委員〉

|       |    |    |
|-------|----|----|
| 委員長   | 寺田 | 雅昭 |
| 委員長代理 | 寺尾 | 允男 |
|       | 小泉 | 直子 |
|       | 坂本 | 元子 |
|       | 中村 | 靖彦 |
|       | 本間 | 清一 |
|       | 見上 | 彪  |

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員〉

H17. 9. 30まで

|      |    |     |        |
|------|----|-----|--------|
| 座長   | 三森 | 国敏  |        |
| 座長代理 | 井上 | 松久  |        |
|      | 青木 | 宙   | 津田 洋幸  |
|      | 明石 | 博臣  | 寺本 昭二  |
|      | 江馬 | 眞   | 長尾 美奈子 |
|      | 大野 | 泰雄  | 中村 政幸  |
|      | 菅野 | 純   | 林 眞    |
|      | 嶋田 | 甚五郎 | 藤田 正一  |
|      | 鈴木 | 勝士  |        |

H17. 10. 1から

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

## 豚流行性下痢生ワクチン(日生研PED生ワクチン)の再審査に係る食品健康影響評価について

### 1. 日生研PED生ワクチンについて<sup>(1)</sup>

日生研PED生ワクチンについては、平成8年11月22日に農林水産大臣より動物用医薬品として承認を受けた後、所定の期間(6年間)が経過したため再審査申請が行われた。製剤の内容については次の通りである。

#### ①主剤

主剤は国内で分離された豚流行性下痢ウイルス(Porcine Epidemic Diarrhea Virus; 以降PEDVと略)を弱毒化したものである。

#### ②効能・効果

適応症は、免疫母豚からのほ乳によって付与された移行抗体による子豚のブタ流行性下痢ウイルスによる豚流行性下痢発症の阻止または軽減である。

#### ③用法・用量

凍結乾燥ウイルスを所定の溶解用液で溶解しその2mlを、妊娠豚に2～8週間の間隔で2回筋肉内投与する。2回目の注射は、分娩予定の約2週間前とする。

### 2. 再審査における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<sup>(2), (3), (4), (5)</sup>

PEDVはニドウイルス目、コロナウイルス科、コロナウイルス属Ⅰ群に属し、主に感染豚の糞便によって経口的に感染、伝播する。豚及びいのししが宿主とされ、10日齢以下の哺乳豚が最も感受性があり致死率が高い。加齢と共に抵抗性となり致死率は低下するが体重や泌乳に悪影響を与える。本ウイルスは小腸の粘膜上皮細胞で増殖し、主病変として小腸腸壁の菲薄化、主症状として食欲不振、元気消失に続き、水様性下痢を引き起こす。1994年から国内で大流行し、1996年に家畜伝染病予防法に基づく届出伝染病に指定されている。その後届出件数は減少しているが、最も被害の大きい哺乳豚に対してはワクチンによる予防が行われている。なお、本ワクチンに使用されているウイルス株は弱毒株であり、豚に対しても病原性を示さない。

PEDVのヒトに対する感染の報告事例はないとされており、人獣共通感染症とは見なされていない。

#### (2) 安全性に関する研究報告について<sup>(5), (6)</sup>

調査期間中のMedlineを含むデータベース検索の結果、安全性を否定する研究報告は得られなかったとされている。

#### (3) 承認後の副作用報告について<sup>(7)</sup>

豚に対する安全性について、承認時まで及び調査期間中に5,146頭の母豚について調査が実施され、新たな副作用は認められなかったとされている。

### 3. 再審査に係る評価について

上記のように、承認時から再審査調査期間中に安全性に係る新たな副作用報告、安全性を否定する研究報告は認められておらず、提出された資料の範囲において、当製剤に関する安全性に係る新たな知見の報告は認められないと考えられる。

<出典>

- (1) 日生研PED生ワクチン 再審査申請書(未公表)
- (2) 獣医感染症カラーアトラス 文永堂出版(2002)
- (3) 獣医微生物学 第2版 文永堂出版(2003)
- (4) 動物の感染症 近代出版(2004)
- (5) 日生研 PED 生ワクチン 再審査申請書添付資料:動物用医薬品の再審査に際しての食品健康影響評価への対応について(未公表)
- (6) 日生研 PED 生ワクチン 再審査申請書添付資料:安全性に関する事項(未公表)
- (7) 日生研 PED 生ワクチン 再審査申請書添付資料:有効性に関する事項(未公表)

豚流行性下痢生ワクチン(日生研 PED 生ワクチン)の再審査に係る食品健康影響評価に関する審議結果についての御意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成17年 9 月 22 日～平成17年 10 月 19 日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送

豚流行性下痢生ワクチン(日生研 PED 生ワクチン)の再審査に係る食品健康影響評価に関する審議結果について、上記の通り御意見・情報の募集をおこなったところ、期間中に御意見・情報はありませんでした。

(別添2)

## 動物用医薬品評価書

塩化リゾチームを有効成分とするまだいの飼料添加剤(水産用  
ポトチーム)の再審査に係る食品健康影響評価について

2005年11月

食品安全委員会 動物用医薬品専門調査会

〈審議の経緯〉

平成17年8月5日

農林水産大臣から食品健康影響評価について要請、関係書類の接受

平成17年8月25日

第108回食品安全委員会(要望事項説明)

平成17年8月29日

第32回動物用医薬品専門調査会

平成17年9月22日

第112回食品安全委員会(報告)

平成17年9月22日－10月19日

国民からの意見情報の募集

平成17年11月22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に報告

〈食品安全委員会委員〉

|       |    |    |
|-------|----|----|
| 委員長   | 寺田 | 雅昭 |
| 委員長代理 | 寺尾 | 允男 |
|       | 小泉 | 直子 |
|       | 坂本 | 元子 |
|       | 中村 | 靖彦 |
|       | 本間 | 清一 |
|       | 見上 | 彪  |

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員〉

H17. 9. 30まで

|      |    |     |
|------|----|-----|
| 座長   | 三森 | 国敏  |
| 座長代理 | 井上 | 松久  |
|      | 青木 | 宙   |
|      | 明石 | 博臣  |
|      | 江馬 | 眞   |
|      | 大野 | 泰雄  |
|      | 菅野 | 純   |
|      | 嶋田 | 甚五郎 |
|      | 鈴木 | 勝士  |

|    |     |
|----|-----|
| 津田 | 洋幸  |
| 寺本 | 昭二  |
| 長尾 | 美奈子 |
| 中村 | 政幸  |
| 林  | 眞   |
| 藤田 | 正一  |

H17. 10. 1から

|      |    |     |
|------|----|-----|
| 座長   | 三森 | 国敏  |
| 座長代理 | 井上 | 松久  |
|      | 青木 | 宙   |
|      | 明石 | 博臣  |
|      | 江馬 | 眞   |
|      | 大野 | 泰雄  |
|      | 小川 | 久美子 |
|      | 渋谷 | 淳   |
|      | 嶋田 | 甚五郎 |
|      | 鈴木 | 勝士  |

|    |     |
|----|-----|
| 津田 | 修治  |
| 寺本 | 昭二  |
| 長尾 | 美奈子 |
| 中村 | 政幸  |
| 林  | 眞   |
| 藤田 | 正一  |
| 吉田 | 緑   |

## 塩化リゾチームを有効成分とするまだいの飼料添加剤(水産用ポトチーム)の再審査に係る食品健康影響評価について

### 1. 水産用ポトチームについて<sup>(1)</sup>

水産用ポトチームについては、平成9年1月8日に農林水産大臣より動物用医薬品として承認を受けた後、所定の期間(6年間)が経過したため再審査申請が行われた。製剤の内容については次の通りである。

#### ①主剤

主剤は塩化リゾチーム(卵白由来)である。

#### ②効能・効果

効能・効果は白点虫(*Cryptocaryon irritans*)に起因するまだい白点病による死亡率の低下である。

#### ③用法・用量

まだいに対し、魚体重1 kgあたり1日量塩化リゾチームとして、20mg(力価)を配合飼料等に混合した後、餌料に均一に混ぜて7日間経口投与する。

#### ④その他

その他、特に生理活性を有すると認められる物質は添加されていない。

### 2. 再審査における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<sup>(2), (3), (4)</sup>

主剤のリゾチームは細菌細胞壁のムコペプチド等に存在する N-アセチルムラミン酸と N-アセチルグルコサミンの間の  $\beta$  1→4 結合を加水分解する酵素の総称<sup>1</sup>で、魚類を含む動物の組織中に広く分布しており、ヒト体内にも広く存在することが知られている。特に鶏卵の卵白中に高濃度に含まれているため、この卵白から直接結晶化法で得られたリゾチームが、一般には塩化リゾチームの形で食品添加物やヒトの医薬品として広く使用されている。

上記の通り、リゾチームはたん白質であるため、ヒトが摂取した場合、消化されと考えられる。また、国際的には、JECFA において食品添加物として現在の用量、用法での使用を認めるとの評価を受けている。一方、塩化リゾチームを主成分とする製剤によるアレルギー反応の例などから、卵白由来のリゾチームは同じく卵白に含まれる卵白アルブミン、オボムコイド、コンアルブミンなどと共にアレルゲンとして認識されている。

しかしながら、本剤の代謝試験では、まだいに投与後速やかに血漿、筋肉、肝臓、腎臓、鰓弁の各組織の溶菌活性が上昇するが、16 時間以内には活性は投与前の状態まで減少するとされている。また残留試験では、投与後最長 30 日までの溶菌活性が調べられているが、まだいに投与後 1 日後で投与前と溶菌活性に有意な差は認められず、30 日の試験期間中を通じて同様の状態を示した。このことより、塩化リゾチームはまだいの体内から投与 1 日以内には速やかに消失することが示唆されている。なお、休薬期間は 3 日間とされている。

#### (2) 安全性に関する研究報告について<sup>(5)</sup>

調査期間中の国内の学会誌等の刊行物及び Medline を含むデータベース検索の結果、安全性を否定する研究報告は得られなかったとされている。

#### (3) 承認後の副作用報告について<sup>(5)</sup>

対象動物に対する安全性について、895,000 尾の調査が実施され、いずれも対象動物に対

<sup>1</sup> リゾチームの酵素活性は通常 *Micrococcus luteus* の溶菌活性で測定されることが多く、基質特異性が明確でなくとも溶菌活性が認められればリゾチームとして扱っている例も認められる。

する新たな副作用は認められなかったとされている。

### 3. 再審査に係る評価について

上記のように、卵白リゾチームはアレルゲンとして認識されているが、まだいの魚体内からは速やかに消失することが示唆されている。また、承認時から再審査調査期間中に安全性に係る新たな副作用報告、安全性を否定する研究報告も認められなかった。このことより、提出された資料の範囲において、当製剤に関する安全性に係る新たな知見の報告は認められないと考えられ、当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) 水産用ポトチーム再審査申請書(未公表)
- (2) 水産用ポトチーム再審査申請書添付資料:水産用ポトチーム概要(未公表)
- (3) WHO FAS30 (1992)
- (4) 生化学事典 第3版(東京化学同人)
- (5) 水産用ポトチーム再審査申請書添付資料:効能又は効果及び安全性についての調査資料(未公表)

動物用医薬品（塩化リゾチームを有効成分とするまだいの飼料添加剤（水産用ポトチーム））の再審査に係る食品健康影響評価に関する御意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成17年9月22日～平成17年10月19日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 1通（1通に複数意見の記載の場合あり）
4. 主な御意見の概要及びそれに対する動物用専門調査会の回答

|   | 御意見・情報の概要                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 専門調査会の回答                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | <p>○リゾチームの海外での評価について</p> <p>リゾチームは EFSA(欧州食品安全機関)において食品添加物として評価されている。そこには、食品添加物としての用量で、卵アレルギー患者に症状を誘発しうることが記載されており、食物における残留量とアレルギー患者への影響についてさらに調査が必要であるとしている。</p> <p>本評価書においては、まだいにおけるリゾチームの動態、作用機序については溶菌活性が投与1日以内に速やかに消失することが示唆されているとの記載のみであり、残留など詳細が不明である。リゾチームは広く生体、食品に含まれる物質ではあるが、アレルギー誘発の閾値は未解明であり、本剤が適正に使用されなかった場合、卵アレルギー患者にとって危害となる可能性も考えられる。</p> <p>リゾチームに慎重な姿勢を示した EFSA の評価について、考え方をお聞かせいただきたい。</p> | <p>○卵白リゾチームがアレルゲンとして認識されていることは承知しており、評価書にも記載しています。ご指摘の EFSA の評価は数百 ppm の用量で直接食品に添加され、残留実態も不明瞭であることを踏まえたものです。一方、本剤については直接食品に添加されるものではなく、さらに一般にリゾチームの存在を確認するために用いられる溶菌活性を指標とした残留試験の結果から、リゾチームは投与1日以内にはまだいの体内から消失することが示唆されているように、状況が異なっています。また本剤は平成9年に承認され、その後6年間使用されておりますが、その間安全性に係る新たな知見の報告は認められておらず、当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ています。</p> |