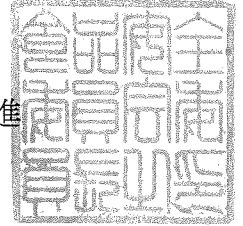




府食第179号
平成25年3月4日

厚生労働大臣
田村 憲久 殿

食品安全委員会
委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について

平成24年10月9日付け厚生労働省発食安1009第1号をもって貴省から当委員会に意見を求められたマイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症（アジュバント・油性アジュバント加）不活化ワクチン（マイコプラズマ・ハイオニューモニエ J株19022-001不活化菌）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

マイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症（アジュバント・油性アジュバント加）不活化ワクチン（マイコプラズマ・ハイオニューモニエ J株19022-001不活化菌）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。

動物用医薬品評価書

マイコプラズマ・ハイオニューモニエ
感染症（アジュバント・油性アジュバ
ント加）不活化ワクチン（エムパック）

2013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
○要約	3
I. 評価対象動物用医薬品の概要	4
1. 主剤	4
2. 効能・効果	4
3. 用法・用量	4
4. 添加剤等	4
5. 開発の経緯	4
II. 安全性に係る知見の概要	5
1. ヒトに対する安全性	5
2. 豚に対する安全性	5
(1) 子豚における2回投与による安全性及びアジュバント消長試験	5
(2) 子豚における単回投与による安全性及びアジュバント消長試験	6
(3) 豚における臨床試験	7
3. その他	7
III. 食品健康影響評価	7
・別紙：検査値等略称	9
・参照	9

〈審議の経緯〉

- 2012年 10月 11日 農林水産大臣から輸入承認に係る食品健康影響評価について要請
(24 消安第 3309 号)、厚生労働大臣から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 1009 第 1 号)、関係資料の接受
- 2012年 10月 15日 第 449 回食品安全委員会 (要請事項説明)
- 2012年 11月 8日 第 145 回動物用医薬品専門調査会
- 2013年 1月 21日 第 460 回食品安全委員会 (報告)
- 2013年 1月 22日 から 2月 20 日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2013年 2月 27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
- 2013年 3月 4日 第 465 回食品安全委員会
(同日付で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〉

(2012年 7月 1 日から)

熊谷 進 (委員長)
佐藤 洋 (委員長代理)
山添 康 (委員長代理)
三森 国敏 (委員長代理)
石井 克枝
上安平 冽子
村田 容常

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

(2012年 7月 1 日から)

山手 丈至 (座長*)
小川 久美子 (座長代理*)
石川 さと子 舞田 正志
石川 整 松尾 三郎
寺本 昭二 山口 成夫
天間 恭介 山崎 浩史
頭金 正博 吉田 敏則**
能美 健彦 渡邊 敏明
福所 秋雄

*: 2012年 8月 22 日から

** : 2012年 10月 1 日から

要 約

マイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症（アジュバント・油性アジュバント加）不活化ワクチン（エムパック）について、動物用医薬品輸入承認申請書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

一般に動物のマイコプラズマは宿主特異性が強く、異なる動物種から同一種のマイコプラズマが検出される可能性は低いとされている。また、本製剤の主剤であるマイコプラズマ・ハイオニューモニエ J 株 19022-001 は不活化されており病原性を有しない。以上のことから、ヒトに対しても病原性はないと考える。

本製剤に使用されている添加剤については、物質の使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の投与量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合のヒトへの健康影響は無視できると考えられる。

また、豚を用いた安全性及びアジュバント消長試験並びに臨床試験で安全性に問題はないとされている。

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と考えられる。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 主剤 (参照 1)

主剤は、マイコプラズマ・ハイオニューモニエ J 株 19022-001 不活化菌である。抗原定量法により試験するとき、本製剤 1 mL 中に本菌が相対力価として 1.47~4.24 単位含まれている。

2. 効能・効果 (参照 1)

効能・効果は、豚のマイコプラズマ性肺炎による肺病変形成の抑制並びに増体量抑制及び飼料効率低下の軽減である。

3. 用法・用量 (参照 1)

1 週齢以上の子豚に、1 mL を 2 週間隔で 2 回、頸部筋肉内に注射する。又は、3 週齢以上の子豚に 2 mL を 1 回、頸部筋肉内に注射する。

4. 添加剤等 (参照 1)

本製剤 1 mL 中にアジュバントとして軽質流動パラフィンが 0.134 mL 及び水酸化アルミニウムゲルが 0.096 mL (アルミニウム量として 0.85~1.15 mg)、乳化剤としてオレイン酸ソルビタンが 0.023 mL 及びポリソルベート 80 が 0.043 mL、安定剤としてエタノールが 0.02 mL 及び濃グリセリンが 0.05 mL、保存剤としてチメロサルが 0.10 mg 並びに溶剤として生理食塩水が適量含まれている。

また、製造の際に不活化剤としてバイナリーエチレンイミンが使用され、チオ硫酸ナトリウムで中和されている。

5. 開発の経緯 (参照 2~4)

豚のマイコプラズマ性肺炎 (Mycoplasmal Pneumonia of Swine : 以下「MPS」という。) は、*Mycoplasma hyopneumoniae* によって引き起こされる豚の慢性呼吸器疾病で、日本を含む世界各国で多発している。本病の罹患率は極めて高く、2005 年の報告では、国内の出荷豚 1,500 頭のうち 88% が抗体陽性、59% が MPS による肺病変を有していたとされている。本病に罹患した豚は、临床上は無症状か軽度の発熱及び発咳を呈するに留まるが、特に飼料効率の著明な低下による経済的損失が著しい。また、細菌及び他種マイコプラズマの二次感染があると致死性肺炎を起こしやすい。(参照 2~4)

抗生物質の投与のみによる本病原菌の撲滅は困難であるとされ、近年、本病に対するワクチンの開発が相次ぎ、国内ではマイコプラズマのみの不活化ワクチンが 7 製剤、他の細菌との混合ワクチンが 3 製剤の計 10 製剤が承認されている。アジュバントには大きく分けて、抗原を吸着する性質を持つ沈降性タイプと、抗原を油で包んで乳濁液にする性質を持つ油性タイプの 2 種類があり、現在国内で市販されている不活化ワクチンにはこれらいずれかのアジュバントが使用されている。これら両タイプのアジュバントを混合したワクチンはいずれか一方のアジュバントを含むワクチンより高い効果が認められたため、両タイプのアジュバントを混合した本製剤が開発された。(参照 2、4)

本製剤は、1996年11月に米国で初めて承認された後、2008年7月現在、ヨーロッパを含む50か国以上の国で承認が取得されている。(参照2、4)

II. 安全性に係る知見の概要

1. ヒトに対する安全性 (参照2～25)

一般に動物のマイコプラズマは宿主特異性が強く、異なる動物種から同一種のマイコプラズマが検出される可能性は低いとされている。(参照2、3、5) また、本製剤の主剤であるマイコプラズマ・ハイオニューモニエ J 株 19022-001 は不活化されており病原性を有しない。(参照4) 以上のことから、ヒトに対しても病原性はないと考えられる。

製造の際に用いる不活化剤はチオ硫酸ナトリウムにより中和されている。(参照1) 本製剤に使用されている軽質流動パラフィン、ヒト用医薬品としての使用実績がある。また、国際的にはミネラルオイルとして JECFA で評価されている(暫定的 ADI: 0.01 mg/kg 体重/日)。(参照6、7) 水酸化アルミニウムゲルは、ヒト用医薬品としての使用実績があるほか、アルミニウムとして JECFA で評価されている (PTWI: 2 mg/kg 体重/日)。(参照8、9) オレイン酸ソルビタン及びポリソルベート 80 は、いずれも国際的にヒト用医薬品及び食品添加物としての使用実績があり、それぞれについて JECFA 及び食品安全委員会で評価されている(それぞれ group ADI: 25 mg/kg 体重/日及び group ADI: 10 mg/kg 体重/日)。(参照10、11) エタノールは、食品として摂取され、また、食品添加物及びヒト用医薬品として使用されている。(参照12～14) 濃グリセリンは、医薬品添加物として使用されているほか、グリセリンが食品添加物として使用されており、JECFA において ADI を特定しない物質と評価されている。(参照12、15～17) チメロサルは、ヒトの小児用ワクチンに含有されているほか、EMEA において、家畜における半減期は明らかでないが、通常動物用ワクチンに用いられる用量でヒトに明白なリスクはないと考えられるとし、ワクチンの保存剤に限り 0.02% を超えない濃度で利用する限り MRL を求める必要はないとされている。(参照18、19) また、これらの添加剤はいずれも過去に食品安全委員会で動物用医薬品の添加剤として評価されている。(参照20～25) 以上のことから、本製剤に使用されている添加剤は、物質の使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の投与量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合の健康影響は無視できると考えられる。

2. 豚に対する安全性

(1) 子豚における2回投与による安全性及びアジュバント消長試験 (参照2、26)

ワクチン未投与の子豚(LWD種、去勢雄及び雌、5頭/群)の7及び21日齢時に本製剤を各1回筋肉内投与(常用量(1 mL)及び5倍量(5 mL)、対照群:生理食塩水(5 mL))し、本製剤の安全性について検討した。観察期間(第1回投与日から第2回投与28日後までの42日間)中に臨床症状及び投与部位の観察、体温及び体重の測定、血液学的及び血液生化学的検査並びに抗体検査を、観察期間終了後には剖検、臓器重量の測定及び投与部位の病理組織学的検査を実施した。

その結果、臨床症状では、常用量投与群の第2回投与日の翌日において1例に軽度の元気消失がみられ、5倍量投与群の第1回及び第2回投与日の翌日において全例に元気

消失、食欲不振及び体温の上昇がみられた。また、5倍量投与群では、第1回投与2日後に1例及び第1回投与3～6日後に別の1例に泥状便の排出がみられた。体重、剖検、臓器重量、血液学的及び血液生化学的検査に投与に起因すると考えられる影響はみられなかった。

投与部位については、5倍量投与群で第1回投与の1～3日後及び第2回投与翌日に腫脹及び紅斑がみられたが、第2回投与28日後の剖検では異常はみられなかった。病理組織学的検査では、常用量投与群の3例（第1回投与部位1例及び第2回投与部位2例）及び5倍量投与群の9例（第1回投与部位5例及び第2回投与部位4例）の筋肉の間質組織に局限した軽度の肉芽腫様病変がみられたが、筋肉の実質に明らかな変化はみられず、アジュバントの残留を示すオイルシストの形成も明らかではなかった。

以上より、観察された臨床症状及び投与部位における変化はいずれも一過性であり、他の検査項目についても投与に起因する影響がみられず、第2回投与28日後にはアジュバントも消失すると考えられることから、本製剤を通常の使用条件で7及び21日齢の子豚に各1回ずつ投与した場合、安全性に問題はないと考えられた。

(2) 子豚における単回投与による安全性及びアジュバント消長試験（参照2、26）

ワクチン未投与の子豚（LWD種、21日齢、去勢雄5頭/群）に本製剤を単回筋肉内投与（常用量（2 mL）及び2.5倍量（5 mL）、対照群：生理食塩水（5 mL））し、本製剤の安全性について検討した。投与28日後まで臨床症状及び投与部位の観察、体温及び体重の測定、血液学的及び血液生化学的検査並びに抗体検査を、投与28日後に剖検、臓器重量の測定及び投与部位の病理組織学的検査を実施した。

その結果、臨床症状では、常用量投与群で投与4時間後に体温の上昇傾向が、投与1日後に有意な体温の上昇がみられた以外に変化はみられなかった。2.5倍量投与群では、投与4時間後に体温の上昇、元気消失、呼吸促迫及び食欲不振がみられたが、投与1日後には回復した。体重、血液学的及び血液生化学的検査、剖検及び臓器重量に投与に起因すると考えられる影響はみられなかった。

投与部位については、2.5倍量投与群で投与1日後に軽度の腫脹及び紅斑がみられたが、2日後以降では変化はみられなくなった。病理組織学的検査では、常用量投与群の1例及び2.5倍量投与群の3例の筋肉の間質組織に局限した肉芽腫様病変がみられたが、肉眼的には異常として識別できない軽度の変化であり、筋肉の実質に明らかな変化はみられず、アジュバントの残留を示すオイルシストの形成も明らかではなかった。

以上より、観察された臨床症状及び投与部位における変化はいずれも一過性であり、他の検査項目についても投与に起因する影響がみられず、投与28日後にはアジュバントも消失すると考えられることから、本製剤を通常の使用条件で21日齢の子豚に単回投与した場合、安全性に問題はないと考えられた。

(3) 豚における臨床試験 (参照 2、27)

M. hyopneumoniae の汚染が確認された 3 農場¹ (A、B 及び C 農場) において、計 360 頭の子豚 (交雑種、7~10 日齢又は 21~24 日齢、雌雄、各施設につき 40 頭/群) の頸部に本製剤を 2 回又は単回筋肉内投与し、安全性について検討した。本試験における投与方法及び投与量を表に示した。子豚は初回投与後から出荷時までの約半年間にわたり、臨床症状及び投与部位の観察、体重、飼料効率等を測定し、試験開始 90 日後に中間と殺 (各施設につき 10 頭/群) を行い、投与部位筋肉の肉眼的観察を行った。

その結果、いずれの施設においても、投与群には対照群と比較して臨床症状に著しい差は認められなかったが、体重増加量は有意な高値を示した。投与部位は全観察時点において腫脹や硬結はみられず、中間と殺時の投与部位筋肉の肉眼的観察でも全例に硬結及び本製剤の残留物は確認されなかった。

以上のことから、本製剤の豚における安全性に問題はないと考えられた。

表 臨床試験における投与方法及び投与量 (1 施設当たり)

群	投与回数 (回)	投与量	投与時日齢	動物数 (頭)
対照	非投与	—	—	40
2 回投与	2	1 mL/頭	7~10 日齢及びその 2 週後	40
単回投与	1	2 mL/頭	21~24 日齢	40

3. その他 (参照 1、28)

本製剤では、規格として、不活化菌液の無菌試験、不活化試験及び過剰チオ硫酸ナトリウムの確認試験、濃縮菌液の無菌試験及び不活化試験、水性及び油性混合液の無菌試験等が設定されている。また、小分製品についても、無菌試験、子豚を用いた安全試験、毒性限度確認試験が設定され、それらの試験が実施された結果、問題のないことが確認されている。さらに、これらの試験は製造方法にも規定されており、製造時に規格への適合性が確認されることとなっている。

III. 食品健康影響評価

一般に動物のマイコプラズマは宿主特異性が強く、異なる動物種から同一種のマイコプラズマが検出される可能性は低いとされている。また、本製剤の主剤であるマイコプラズマ・ハイオニューモニエ J 株 19022-001 は不活化されており病原性を有しない。以上のことから、ヒトに対しても病原性はないと考えられる。

本製剤に使用されている添加剤については、物質の使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の投与量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合のヒトへの健康影響は無視できると考えられる。

また、豚を用いた安全性及びアジュバント消長試験並びに臨床試験で安全性に問題はないとされている。

¹ と畜場における出荷豚の肺の MPS 病変スコア 2 (肺の前葉と中葉の背面又は腹面の左右か一方に肝変化が認められる) 以上の所見が A、B 及び C 農場でそれぞれ 51.7、53.8 及び 55.0% に認められた。

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と考えられる。

〈別紙：検査値等略称〉

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
EMEA	欧州医薬品審査庁
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
MRL	最大残留基準値
PTWI	暫定耐容週間摂取量

〈参照〉

1. 株式会社科学飼料研究所. 動物用医薬品輸入承認申請書 エムパック (未公表)
2. 株式会社科学飼料研究所. 動物用医薬品輸入承認申請書 エムパック 添付資料概要 (未公表)
3. 森康行. “豚のマイコプラズマ感染症”, 動物の感染症. 明石博臣, 大橋和彦, 小沼操, 菊池直哉, 後藤義孝, 高井伸二, 宝達勉編. 第三版, 近代出版. 2011年, p.198-199
4. 株式会社科学飼料研究所. 動物用医薬品輸入承認申請書 エムパック 添付資料1 起源又は発見の経緯に関する資料 (未公表)
5. 永友寛司. “11. マイコプラズマ”, 見上彪監修. 獣医微生物学, 第2版, 文永堂出版株式会社, 2003年
6. 医薬品添付文書 “ミノマイシン錠 50 mg、ミノマイシン錠 100 mg”
7. JECFA: Safety evaluation of certain food additives. Mineral Oils (Medium - and Low-Viscosity) and Paraffin Waxes. WHO Food Additives Series No. 50. 2003
8. 医薬品添付文書 “アクアスチン配合内服液”
9. JECFA: Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. Aluminium-Containing Food Additives (addendum). WHO Food Additives Series, 66. 2012
10. JECFA: Toxicological evaluation of certain food additives. Sorbitan Monoesters of Lauric, Oleic, Palmitic and Stearic Acid and Triester of Stearic Acid. WHO Food Additives Series, No. 17, 1982
11. 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6月7日付府食第573号): (別添) 添加物評価書 ポリソルベート類 (ポリソルベート 20, 60, 65, 80), 2007年
12. 丸善食品総合辞典. 五十嵐脩, 小林彰夫, 田村真八郎編. 丸善株式会社, 1998年
13. 消費者庁. 「食品衛生法に基づく添加物等の表示について」(平成22年10月20日付消食表第377号): 別添3 一般に食品として飲食に供させている物であって添加物として使用される品目リスト “エタノール”
14. 医薬品添付文書 “日本薬局方エタノール「純生」局エタ”
15. 厚生労働省. 濃グリセリン. 第16改正日本薬局方. 2011年, p576~577
16. 厚生労働省. グリセリン. 食品添加物公定書第8版. 2007年, p320~321
17. JECFA: Toxicological evaluation of certain food additives. Glycerol and glycerol

diacetate. WHO Food Additives Series, No. 10, 1976

18. 医薬品添付文書. “沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン”
19. EMEA: Committee for Veterinary Medicinal Products, Thiomersal and timerfonate, Summary Report, 1996
20. 食品安全委員会. 「15 消安第 3306 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 2 月 26 日付け府食第 229 号の 1) : (別添) 動物用医薬品評価書 牛用マンヘミア・ヘモリチカ 1 型菌不活化ワクチン (リスポバル) の食品健康影響評価について, 2004 年
21. 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の食品健康影響評価について, 2004 年
22. 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 22 年 7 月 15 日付け府食第 540 号) : (別添) 動物用医薬品評価書 鶏コクシジウム感染症(ネカトリックス)生ワクチン (日生研鶏コクシ弱毒生ワクチン(Neca)) の再審査に係る食品健康影響評価について, 2010 年
23. 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 22 年 5 月 13 日付け府食第 384 号) : (別添) 動物用医薬品評価書 豚アクチノバシラス・プルロニューモニエ (1・2・5 型) 感染症・豚丹毒混合 (油性アジュバント加) 不活化ワクチン (“京都微研” ピッグウイン-EA) , 2010 年
24. 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 668 号の 1) : (別添) 動物用医薬品評価書 豚ボルデテラ感染症精製 (アフィニティークロマトグラフィー部分精製)・豚パスツレラ症混合 (油性アジュバント加) 不活化ワクチン (スワイバック AR コンポ 2) の食品健康影響評価について, 2004 年
25. 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 3 月 22 日付け府食第 297 号) : (別紙) 動物用医薬品評価書 豚パルボウイルス感染症・豚丹毒・豚レプトスピラ病 (イクテロヘモラジー・カニコーラ・グリッポチフォーサ・ハージョ・ブラティスラーバ・ポモナ) 混合 (アジュバント・油性アジュバント加) 不活化ワクチン (ファローシュアプラス B) の食品健康影響評価について, 2007 年
26. 株式会社科学飼料研究所. 動物用医薬品輸入承認申請書 エムパック 添付資料 7 安全性に関する資料 (未公表)
27. 株式会社科学飼料研究所. 動物用医薬品輸入承認申請書 エムパック 添付資料 12 臨床試験に関する資料 (未公表)
28. 株式会社科学飼料研究所. 動物用医薬品輸入承認申請書 エムパック 添付資料 2 物理的、化学的試験に関する資料 (未公表)