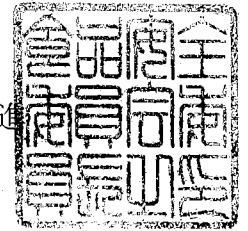




府食第623号
平成25年7月29日

農林水産大臣
林 芳正 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25年1月30日付け24消安第4889号をもって農林水産大臣から食品安全委員会に意見を求められたイリドウイルス病・ぶりビブリオ病・ α 溶血性レンサ球菌症・類結節症混合（多糖アジュバント加）不活化ワクチン（“京都微研”マリーナ-4）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

イリドウイルス病・ぶりビブリオ病・ α 溶血性レンサ球菌症・類結節症混合（多糖アジュバント加）不活化ワクチン（“京都微研”マリーナ-4）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

イリドウイルス病・ぶりビブリオ病・
 α 溶血性レンサ球菌症・類結節症混合
(多糖アジュバント加) 不活化ワクチ
ン (“京都微研,, マリナ-4)

2013年7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. ぶり及びびかんぱちに対する安全性	6
(1) ぶり及びびかんぱちにおける安全性試験	6
(2) ぶり及びびかんぱちにおける臨床試験	7
3. その他	8
III. 食品健康影響評価	9
・別紙：検査値等略称	10
・参照	10

〈審議の経緯〉

- 2013年 1月 30日 農林水産大臣から製造販売の承認に係る食品健康影響評価について要請（24消安第4889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0130第16号）、関係資料の接受
- 2013年 2月 4日 第462回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2013年 3月 1日 第150回動物用医薬品専門調査会
- 2013年 4月 19日 第151回動物用医薬品専門調査会
- 2013年 6月 17日 第478回食品安全委員会（報告）
- 2013年 6月 18日から7月17日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2013年 7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へ報告
- 2013年 7月 29日 第483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

イリドウイルス病・ぶりビブリオ病・ α 溶血性レンサ球菌症・類結節症混合（多糖アジュバント加）不活化ワクチン（“京都微研,,マリナ-4）について、動物用医薬品製造販売承認申請書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

魚類の感染症であるイリドウイルス病、ビブリオ病、 α 溶血性レンサ球菌症及び類結節症は、いずれも人獣共通感染症とはみなされていない。なお、本製剤の製造用株はいずれも不活化されており、感染性を有しない。以上のことから、本製剤の主剤である製造用株はヒトに対する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は、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、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。

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

主剤は、不活化されたウイルス 1 株及び不活化された細菌 3 株（表 1 に記載した主剤を以下「製造用株」という。）である。本製剤 1 バイアル（200 mL）中に含まれている製造用株及び不活化前ウイルス量又は不活化前生菌数を表 1 に示した。（参照 1）

表 1 主剤（1 バイアル：200 mL 中）

製造用株	不活化前ウイルス量又は不活化前生菌数
マダイイリドウイルス EI-01 G-7 株	10 ^{8.2} TCID ₅₀ 以上
ビブリオ・アングイラルム AY-1 G-3 株	2×10 ¹⁰ CFU 以上
ラクトコッカス・ガルビエ SS91-014 G-3 株	2×10 ¹¹ CFU 以上
フォトバクテリウム・ダムセラ・サブスピーシーズ・ピシシダ AW-02 G-3 株	2×10 ¹¹ CFU 以上

2. 効能・効果

効能・効果は、ぶり属魚類（魚体重約 30～300 g）の α 溶血性レンサ球菌症、J-O-3 型ビブリオ病及び類結節症の予防並びにぶり属魚類（魚体重約 30～100 g）のイリドウイルス病の予防である。（参照 1）

3. 用法・用量

麻酔した魚体重約 30～300 g のぶり属魚類の腹腔内（魚体の腹鰭を体側に密着させたとき、先端部が体側に接する場所から腹鰭付け根付近まで腹部正中線上）に連続注射器を用い、0.1 mL を 1 回注射する。（参照 1）

4. 添加剤等

本製剤 1 バイアル（200 mL）中に、アジュバントとしてフコイダン、不活化剤としてホルマリン（0.2 mL 以下）及び溶剤としてリン酸緩衝食塩液（残量）が含まれている¹。（参照 1）

5. 開発の経緯

イリドウイルス病、ビブリオ病、α 溶血性レンサ球菌症及び類結節症は、いずれも我が国の養殖ぶり属魚類における主要な疾病であり、単独又は混合感染により多大な被害をもたらしている。これらの疾病の概要及び疫学を表 2 に示した。（参照 2、3）

¹ 本製剤のアジュバントについては、「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含有量を記載していない。

表 2 ぶり属魚類の主要疾病の概要及び疫学 (参照 4~7)

病名	概要	疫学
イリドウイルス病	海水魚が大量に斃死する重要疾病。脾臓、肝臓、腎臓、心臓及びえらに異形肥大細胞が出現。	海水魚のウイルス病では最大の被害をもたらす。夏期に多発する(水温25~30℃)。
ビブリオ病	ほとんどの魚種が感受性を持つ。体表、ひれの出血及び潰瘍を主徴とする。	国内ではぶり、かんぱち等の被害が大きい。水質悪化、過密飼育、選別・輸送等のストレス、体表のスレ ² が発症の誘因。
α 溶血性レンサ球菌症	眼球周囲出血、眼球突出、尾柄部の膿瘍、心外膜炎を主徴とするぶりの重要疾病。	発生は周年。水温の高い夏期に多発。出荷直前の1~2歳魚でも発症するため被害が大きい。ワクチンの普及で発生が急減。
類結節症	脾臓、腎臓における多数の小白点形成を特徴とするぶり及びかんぱちの重要疾病。	海水温が22~26℃に上昇する春~初夏に0歳魚の養殖ぶり及びかんぱちで多発するが、夏~秋にも発生。欧米でも発生あり。

日本では、現在、これらの疾病のうち2種³又は3種⁴の予防を目的としたワクチンが承認及び市販されているが、上記4疾病の全てを対象としたワクチンは承認されていない。広範囲の疾病に対する予防効果が期待できること、また、海藻類から抽出されたフコイタンをアジュバントに使用することにより、使用制限期間を油性アジュバントよりも短くすることが期待できることから、本製剤が開発された。(参照 2、3、8~12)

本製剤は海外では承認されていない。また、対象魚のぶり属魚類が主に日本で養殖される魚種であり、海外では必要性が低いことから、類似品として2種混合ワクチン⁵が承認されているのみである。(参照 2、3)

II. 安全性に係る知見の概要

1. ヒトに対する安全性

イリドウイルス病、ビブリオ病、α溶血性レンサ球菌症及び類結節症は、いずれも魚類の感染症であり、人獣共通感染症とはみなされていない。マダイイリドウイルス、ビ

² 魚体についた傷

³ 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、ぶりα溶血性レンサ球菌症・類結節症混合(油性アジュバント加)不活化ワクチン及びイリドウイルス病・ぶりα溶血性レンサ球菌症混合不活化ワクチン

⁴ イリドウイルス病・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及びぶりビブリオ病・α溶血性レンサ球菌症・類結節症混合(油性アジュバント加)不活化ワクチン

⁵ ビブリオ病・類結節症混合不活化ワクチン

ブリオ・アンガイラルム及びフォトバクテリウム・ダムセラのヒトに対する感染例の報告はない。α溶血性レンサ球菌症の原因菌であるラクトコッカス・ガルビエのヒトに対する感染例としては心内膜炎等が報告されているが、数例であり、魚類由来株とヒト由来株のパルスフィールドゲル電気泳動法（PFGE）等による遺伝子の解析では、遺伝的にかなり離れていたとされている。これより、ラクトコッカス・ガルビエのヒトに対する感染の可能性は極めて低いと考えられる。なお、本製剤の製造用株はいずれも不活化されており、感染性を有しない。（参照2～7、13、14）以上のことから、本製剤の主剤である製造用株はヒトに対する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のうち、アジュバントとして使用されているフコイダンはモズク、ヒジキ、コンブ、ワカメ等の褐藻類に共通してみられる多糖類であり（参照1、15）、通常食品として摂取されている。フコイダンの安全性について、ラットを用いた4週間反復経口投与（0、135及び270 mg/kg 体重/日、対照物質：1%CMC 溶液）試験及び健常なヒト（男性19人及び女性16人）を対象とした1～3か月間の臨床試験（6 g/ヒト/日）が実施され、それぞれ毒性影響及び有害事象は認められなかった。（参照2、3）不活化剤として使用されているホルマリンは、食品安全委員会において過去に清涼飲料水に係る化学物質（TDIとして15 µg/kg 体重/日）及び動物用医薬品の添加剤として評価されている。（参照16、17）溶剤として使用されているリン酸緩衝食塩液は、食品安全委員会において過去に動物用医薬品の添加剤として評価されている。（参照18）以上のことから、本製剤に含まれている添加剤については、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、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。

2. ぶり及びかんぱちに対する安全性

(1) ぶり及びかんぱちにおける安全性試験（参照2、19）

ぶり及びかんぱち（各30尾/群）に本製剤の試作ワクチンを単回腹腔内投与（投与群：常用量(0.1 mL)及び10倍量(1 mL)、対照群：リン酸緩衝食塩液(0.1 mL)）し、安全性試験が実施された。観察期間は投与後28日間とし、一般状態の観察及び摂餌量の測定を実施した。投与14日後に体重測定及び血液学的検査を実施し、投与14、21及び28日後に病理組織学的検査を実施した。

ぶりでは、観察期間中に死亡例はなく、一般状態に異常はみられなかった。常用量及び10倍量投与群で、対照群と比較して体重増加抑制傾向がみられた。10倍量投与群では、好中球並びに脾臓の絶対及び相対重量の有意な増加がみられた。これらの脾臓の被膜には軽度の炎症がみられたが、実質には投与に起因する異常はみられなかった。そのため、好中球の増加、脾臓の被膜の軽度の炎症並びに脾臓の絶対及び相対重量の有意な増加は、異物を投与した際にみられる非特異反応によるものと推測された。

かんぱちでは、投与7日後に10倍量投与群の1例が死亡したが、一般状態に異常は観察されず、剖検でも著変はみられなかった。10倍量投与群では体重増加抑制がみられ、約半数で眼球突出が観察された。剖検では、常用量投与群の投与14日後並びに10倍量投与群の投与14及び21日後において一部に腹腔内臓器の軽度の癒着がみられた。また、投与14日後の剖検例の病理組織学的検査では、常用量及び10倍量投与群の少数例で肝

臓及び脾臓の被膜に軽度の炎症がみられた。これら腹腔内臓器の病変は異物を投与した際にみられる非特異反応によるものと推測された。これらの所見はいずれも投与 28 日後にはみられなかった。

以上より、常用量投与群における投与に起因すると考えられる所見は、一過性で極めて軽度であったことから、本製剤の安全性に問題はないと考えられた。

(2) ぶり及びかんぱちにおける臨床試験 (参照 2、20)

養殖場 2 施設 (施設 A 及び B) において、ぶり及びかんぱち (平均魚体重約 30 及び 300 g) に本製剤の試作ワクチンを単回腹腔内投与 (0.1 mL) し、臨床試験が実施された。一般状態及び投与部位の観察並びに体重測定を実施した。

試験群の設定を表 3 及び 4 に示した。

いずれの魚種においても、生存率、増体重及び飼料効率は投与群の方がやや高い値で推移し (表 5、6)、投与部位に異常は認められなかった。

以上より、本製剤の安全性に問題はないと考えられた。

表 3 魚体重 30 g 群^aのぶり及びかんぱちの臨床試験における試験設定

魚種 (施設)	被験魚数 (尾)		投与時 平均体重 (g)
	投与群	対照群 ^b	
ぶり (施設 A)	投与群	400	29.5
	対照群 ^b	400	29.5
かんぱち (施設 B)	投与群	400	38.2
	対照群 ^b	400	38.2

a : 予定した投与時平均体重による区分。実際の投与時平均体重は異なる。

b : 対照群は非投与

表 4 魚体重 300 g 群のぶり及びかんぱちの臨床試験における試験設定

魚種 (施設)	被験魚数 (尾)		投与時 平均体重 (g)
	投与群	対照群 ^{bc}	
ぶり (施設 A)	投与群	250	370.0
	対照群 ^{bc}	255	373.4
かんぱち (施設 B)	投与群	230	322.5
	対照群 ^{bc}	219	328.3

a : 予定した投与時平均体重による区分。実際の投与時平均体重は異なる。

b : 対照群は非投与

c : 「30 g 群」の対照群との兼用。300 g 群の試験は 30 g 群の試験の約 3 か月後に実施した。

表 5-1 魚体重 30 g 群のぶり及びかんぱちの死亡魚数及び生存率

魚種	試験区分	死亡魚数 ^a (尾)	生存率 ^a (%)
ぶり (施設 A)	投与群	20	93.9 (310/330)
	対照群	55	83.3 (275/330)
かんぱち (施設 B)	投与群	31	87.3 (298/330)
	対照群	91	63.8 (239/330)

a : 試験期間 (7月15日~10月20日) における累計
() は生残魚数 / (被験魚数 - 取上魚数⁶)

表 5-2 魚体重 30 g 群のぶり及びかんぱちの増体重及び飼料効率

魚種	試験区分	第1期 ^a		第2期 ^b		第3期 ^c	
		増体重 (g)	飼料効率 (%)	増体重 (g)	飼料効率 (%)	増体重 (g)	飼料効率 (%)
ぶり (施設 A)	投与群	114.7	128.6	131.3	86.7	121.6	45.6
	対照群	110.6	123.4	124.8	80.1	108.5	36.5
かんぱち (施設 B)	投与群	75.3	83.5	119.9	80.7	115.5	46.7
	対照群	71.5	79.0	109.7	78.4	108.9	39.0

a : 7月15日~8月5日 b : 8月6日~9月9日 c : 9月10日~10月20日

飼料効率 = $\frac{\text{魚体重測定時の総体重}^7 - \text{前回魚体重測定時の総体重} + \text{死亡魚の総体重}^8}{\text{総飼料給与量}} \times 100$

表 6 魚体重 300 g 群のぶり及びかんぱちの死亡魚数、生存率、増体重及び飼料効率

魚種	試験区分	死亡魚数 ^a (尾)	生存率 ^a (%)	増体重 ^b (g)	飼料効率 ^b (%)
ぶり (施設 A)	投与群	1	99.5 (199/200)	198.1	55.4
	対照群	2	99.0 (203/205)	186.1	53.0
かんぱち (施設 B)	投与群	1	99.4 (179/180)	222.2	59.7
	対照群	3	98.2 (166/169)	207.9	56.1

a : 試験期間 (10月20日~12月8日) における累計

b : 試験期間 (10月20日~12月8日) における増体重及び飼料効率

飼料効率 = $\frac{\text{魚体重量測定時の総体重}^7 - \text{前回魚体重測定時の総体重} + \text{死亡魚の総体重}^8}{\text{総飼料給与量}} \times 100$

() は生残魚数 / (被験魚数 - 取上魚数⁶)

3. その他

本製剤では、各製造用株の規格として培養菌液では夾雑菌否定試験が、培養ウイルス液では無菌試験が設定されており、いずれについても不活化試験が設定されている。また、各原液では無菌試験が、小分製品については無菌試験、安全試験等が設定され、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

⁶ 採血等に用いた魚数

⁷ 魚体重測定時の総体重 = 取上魚の平均体重 × 生残魚数 (生残魚数は死亡魚数より換算)

⁸ 死亡魚の総体重 : 死亡時体重測定値の合計

いる。(参照 2、19)

Ⅲ. 食品健康影響評価

魚類の感染症であるイリドウイルス病、ビブリオ病、 α 溶血性レンサ球菌症及び類結節症は、いずれも人獣共通感染症とはみなされていない。なお、本製剤の製造用株はいずれも不活化されており、感染性を有しない。以上のことから、本製剤の主剤である製造用株はヒトに対する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は、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、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。

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
CFU	コロニー形成単位
CMC	カルボキシメチルセルロース
TCID ₅₀	50%組織培養感染量
TDI	耐容一日摂取量

〈参照〉

1. 株式会社微生物化学研究所. 動物用医薬品製造販売承認申請書 “京都微研,, マリナ-4 (未公表)
2. 株式会社微生物化学研究所. 動物用医薬品製造販売承認申請書 “京都微研,, マリナ-4 添付資料概要 (未公表)
3. 株式会社微生物化学研究所. 動物用医薬品製造販売承認申請書 “京都微研,, マリナ-4 添付資料 1 (未公表)
4. 児玉洋. “マダイイリドウイルス病”, 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.273~274
5. 木島まゆみ. “ビブリオ病”, 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.275
6. 木島まゆみ. “α 溶血性レンサ球菌症”, 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.277
7. 木島まゆみ. “類結節症”, 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.276
8. 動物用医薬品検査所 HP. 動物用生物学的製剤基準「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」(平成 20 年 6 月 6 日付け農林水産省告示第 913 号)
9. 動物用医薬品検査所 HP. 動物用生物学的製剤検定基準「ぶり α 溶血性レンサ球菌症・類結節症混合(油性アジュバント加)不活化ワクチン」(平成 20 年 1 月 18 日付け農林水産省告示第 83 号)
10. 動物用医薬品検査所 HP. 動物用生物学的製剤基準「イリドウイルス病・ぶり α 溶血性レンサ球菌症混合不活化ワクチン」(平成 23 年 11 月 15 日付け農林水産省告示第 2266 号(一部改正))
11. 動物用医薬品検査所 HP. 動物用生物学的製剤検定基準「イリドウイルス病・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」(平成 25 年 1 月 22 日付け農林水産省告示第 258 号(一部改正))
12. 動物用医薬品検査所 HP. 動物用生物学的製剤検定基準「ぶりビブリオ病・α 溶血性レンサ球菌症・類結節症混合(油性アジュバント加)不活化ワクチン」(平成 22 年 4 月 22 日付け農林水産省告示第 647 号)
13. A. I. Vela et. al.; Phenotypic and Genetic Characterization of *Lactococcus garvieae*

Isolated in Spain from Lactococcosis Outbreaks and Comparison with Isolates of Other Countries and Sources. *Journal of clinical microbiology*, 2000 Oct.; 38(10): 3791–3795

14. P. Reimundo et. al.: Application of suppressive subtractive hybridization to the identification of genetic differences between two *Lactococcus garvieae* strains showing distinct differences in virulence for rainbow trout and mouse. *Microbiology*, 2011 ; 157: 2106–2119
15. フコイジン, 丸善食品総合辞典
16. 食品安全委員会. 「食品健康影響評価について」(平成 20 年 4 月 17 日付府食第 424 号) : (別添) 清涼飲料水評価書 ホルムアルデヒド, 2008 年
17. 食品安全委員会. 「15 消安第 4404 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 日付府食第 230 号の 1) : (別添) 動物用医薬品評価書 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食品健康影響評価について, 2004 年
18. 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 10 月 4 日付府食第 974 号) : (別添) 動物用医薬品評価書 α レンサ球菌症・類結節症混合(油性アジュバント加) 不活化ワクチン(ノルバックス 類結/レンサ Oil) に係る食品健康影響評価について, 2007 年
19. 株式会社微生物化学研究所. 動物用医薬品製造販売承認申請書 “京都微研,, マリナ- 4 添付資料 9 (未公表)
20. 株式会社微生物化学研究所. 動物用医薬品製造販売承認申請書 “京都微研,, マリナ- 4 添付資料 14 (未公表)