

動物用医薬品専門調査会における審議状況について

1. 審議状況

農林水産省及び厚生労働省から食品安全委員会に意見を求められた鶏伝染性気管支炎生ワクチン(“京都微研 „ポールセーバー I B)に係る食品健康影響評価(平成 16 年 4 月 8 日付 16 消安第 31 号 及び 厚生労働省発食安第 0408001 号)及び、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 A R コンポ 2)に係る食品健康影響評価(平成 16 年 4 月 8 日付 16 消安第 31 号 及び 厚生労働省発食安第 0408002 号)については、平成 16 年 4 月 27 日に開催された第 9 回動物用医薬品専門調査会(座長：三森国敏)において、審議結果(案)がとりまとめられた。

また、審議結果(案)については、幅広く国民に意見・情報を募った後に、食品安全委員会に報告することとなった。

2. 鶏伝染性気管支炎生ワクチン(“京都微研 „ポールセーバー I B)及び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 A R コンポ 2)に係る食品健康影響評価についての意見・情報の募集について

第 9 回動物用医薬品専門調査会における審議結果(案)を食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。

1) 募集期間

平成 16 年 5 月 13 日(木)開催の食品安全委員会(第 44 回会合)終了後、平成 16 年 6 月 9 日(水)までの 4 週間。

2) 受付体制

電子メール(ホームページ上) ファックス及び郵送

3) 意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等を取りまとめ、動物用医薬品専門調査会の座長の指示のもと、必要に応じて専門調査会を開催し、審議結果を取りまとめ、食品安全委員会に報告する。

鶏伝染性気管支炎生ワクチン(「京都微研」ポールセーバー B)の 食品健康影響評価について(案)

1. 鶏伝染性気管支炎(avian infectious bronchitis)について

鶏伝染性気管支炎は鶏を自然宿主とする急性の呼吸器病で、ウイルス感染症である。ウイルスは空気伝播、あるいは汚染された養鶏器具や人に付着して伝播する。伝播力は非常に強く、我が国でも鶏群間にまん延し、常在化している。呼吸器症状の他に、産卵異常(産卵率低下や異常卵の産出)、腎炎、卵管炎、下痢等を示す。感染しても不顕性感染で終わるか、軽い症状で済むことが多いが、幼齢のものでは症状が激しく、死亡率も高くなる。また合併症による発育障害や、幼雛期の感染で無産卵鶏となる場合がある等、経済的被害が大きく、家畜伝染病予防法の監視伝染病(届出伝染病)に指定されている。

原因ウイルスは鶏伝染性気管支炎ウイルス(Infectious bronchitis virus ;IBV)である。IBVは、ほぼ球形でエンベロープを有し、直鎖状のプラス1本鎖 RNA をゲノムに有するウイルスで、コロナウイルス科に属する。コロナウイルスはスパイク糖蛋白質がエンベロープから突出し、王冠(ラテン語でコロナ)のような外観を示すことから命名されているが、様々な種類が存在し、鶏を初め、ウシ、ブタ、イヌ、ネコ、マウス、ラットそしてヒトでそれぞれのコロナウイルス感染症が知られている。塩基配列及びアミノ酸配列の相同性等から、3 群に分類されており、IBVは 1 群である。他の RNA ウイルスと同様、ゲノム内で頻繁に変異を起こすことが知られている。

2. 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)について^(1,2,3,4,5,6)

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 ;以下ポールセーバーIB)は国内で分離された IBV を継代培養とプラーククロニングにより純化・弱毒化し、乾燥させたものを主剤とし、所定の溶解液または精製水で溶解後、点眼、点鼻あるいは散霧接種、さらに飲水投与して使用される。

なお、ウイルス株は異なるが、IBVの生ワクチンはすでに数種が我が国で承認され市販されている。

本生物学的製剤には乾燥ワクチン中に保存剤としてベンジルペニシリン、ストレプトマイシン、カナマイシンが微量含まれている。これらはいずれもヒトの医薬品として長い使用実績を持つ他、その1羽あたりの使用量も最大でもヒトにおける使用例の1000分の1である。また、ベンジルペニシリン、ストレプトマイシンは我が国やJECFAで、カナマイシンについては欧州医薬品審査庁(EMA)でADIの設定が行われているが(ベンジルペニシリン ;0.03mg/kg体重/日、ストレプトマイシン ;0.05mg/kg体重/日、カナマイシン ;0.008mg/kg体重/日)、1羽あたりの使用量はこれらと比較して少なくとも数百分の1未満である。

3. ポールセーバーIB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⁽⁷⁾

本生物学的製剤について、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。

本生物学的製剤は弱毒生ワクチンであり、鶏に対して感染力を有している。しかしながら、IBV がヒトに感染したという事例はこれまで報告されておらず、人獣共通感染症とは見なされていない。⁽⁸⁾

製造用株の生物学的性状等について⁽⁹⁾

本生物学的製剤の主剤は IBV の弱毒生ワクチンであり、鶏に対して感染力を有している。このため製造用株の弱毒の程度、体内分布と排泄の有無、同居感染性の有無、病原性復帰の有無、継代による性状の安定性について確認試験が行われている。

病原性確認試験

弱毒株とその親株を1日齢の SPF 鶏 25 羽に対して $10^{4.0}EID_{50}/羽$ の用量で点眼接種した。感染鶏の症状を5段階で評価し、その平均値を比較したところ、弱毒株接種群の最大スコアは接種後4日目の0.39(理論上の最大値は4.00)であり、その後低下して14日目には0となったが、親株接種群では接種後3,4,10日目に最大スコアの1.00が記録された。この値は、その後低下して22日目には0となった。一方気管の剖検所見及び繊毛運動の測定では、弱毒株接種群は親株接種群と比較して、病変の程度や繊毛運動低下の度合いが改善した。また、ウイルスの体内分布を調べたところ、親株接種群では、主要臓器(眼瞼、鼻、気管、気嚢、肺、肝臓、脾臓、腎臓、卵巣・卵管、ファブリキウス嚢(F嚢))、糞便のすべてから接種後21日までのいずれかの間でウイルスが回収・検出されたのに対し、弱毒株接種群では眼瞼及び気管を中心とし、他に鼻、肺、腎臓、F嚢、糞便でも散発的にウイルスが回収されたが、21日以降は回収されなくなった。

また、弱毒株を1日齢の SPF 鶏 50 羽に対して $10^{5.5}EID_{50}/羽$ の用量で点眼接種した場合、投与後21日までの間、腎臓に肉眼的及び病理組織学的病変は認められなかった。親株を接種した場合には、肉眼所見として腎臓に退色あるいは軽度の腫大が認められ、病理組織学的には間質のリンパ球浸潤及び尿細管上皮に軽度～中程度の変性が認められた。

弱毒株を4日齢の SPF 鶏に対して $10^{4.0}EID_{50}/羽$ の用量で点眼、点鼻、飲水、散霧の各経路で接種した場合、わずかに異常呼吸音を認める個体がみられた他には、呼吸器、体重、剖検、気管繊毛運動に著しい病原性を示さなかった。28あるいは40日齢の SPF 鶏に対して同量を点眼、点鼻、飲水投与した場合、28日齢でわずかに異常呼吸音を認める個体がみられたが、40日齢では認められなかった。SPF 鶏以外の鶏(プロイラー、レイヤー)に接種した場合も、わずかに異常呼吸音を認める個体がみられた他には、強い接種反応は認められなかった。

体内分布と排泄の有無

弱毒株を4日齢の SPF 鶏 8 羽に対して $10^{3.8}EID_{50}/羽$ を点眼接種、9日齢の SPF 鶏 8 羽に対して $10^{6.4}EID_{50}/羽$ を点眼、気管内、総排泄腔内接種し、経時的に主要臓器及び糞便を採取しウイルスの有無を確認した。日齢、投与経路にかかわらず鼻、気管から微量のウイルスが散発的に回収された。他に4日齢では眼瞼から1例、F嚢から2例の回収例が認められたものの、弱毒株ではウイルスが全身に分布する傾向は認められなかった。また、糞便中からは投与経路にかかわらず、4割程度の個体からウイルスが回収された。

同居感染性の有無

弱毒株を4日齢の SPF 鶏 18 羽に対して $10^{4.0}EID_{50}/羽$ の用量で点眼接種し、無接種群8羽と同時飼育した。さらに接種後28日にそれまで別居飼育していた対照群と同居させ、21日間飼育した。接種後28日に弱毒株に対する抗体価を測定したところ、同居無接種群を含め全ての鶏で抗体価の上昇が認められた。抗体価の上昇度合いに、接種群と無接種群間で差は認められなかった。接種後28日以降に同居させた対照群の抗体価は上昇していなかった。また、接種群、同居対照群とも、わずかに異常呼吸音を認める個体がみられた他には、体重、気管繊毛運動に差は認められなかった。

病原性復帰の有無

弱毒株を28日齢の SPF 鶏に対して $10^{3.8}EID_{50}/羽$ あるいは $10^{5.8}EID_{50}/羽$ の用量で4羽ずつ気管内接種し、接種後4日目に気管を採取してそのプール乳剤を28日齢の SPF 鶏に 1ml/

羽の用量で気管内接種した。これを継代2代目とし、最大10代まで継代を試みた。 $10^{3.8}$ EID₅₀/羽では途中でウイルスが検出できなくなったが、 $10^{5.8}$ EID₅₀/羽では10代継代後のウイルスを回収できたため、これをさらに発育鶏卵で増殖させ、4日齢のSPF鶏に対して $10^{4.0}$ EID₅₀/羽の用量で点眼接種し、弱毒株接種群を対照群として呼吸器症状を比較したところ、両群間に差は認められなかった。また、同ウイルスを1日齢のSPF鶏50羽に対して $10^{5.5}$ EID₅₀/羽の用量で点眼接種し、腎臓病変を確認したところ、肉眼的観察では異常は認められなかったが、病理組織学的検査において2羽に軽度の間質のリンパ球浸潤・集簇が認められ、さらにこのうち1羽には尿細管上皮の軽度変性が認められたが、その他の個体には病変は観察されなかった。一方、親株の接種では50羽中5羽が死亡し、6羽で腎臓に肉眼的に退色や軽度腫脹が認められ、10羽で病理組織学的病変が認められており、弱毒株は10代の連続継代においてもその間に病原性復帰を起こす可能性は低いと考えられた。

継代による性状の安定性

弱毒株を発育鶏卵で10代継代したウイルスを1日齢のSPF鶏10羽に対して $10^{4.0}$ EID₅₀/羽の用量で点眼接種した場合の接種反応はわずかな異常呼吸音が散見されたのみで、これは継代前の弱毒株を同一条件で接種した場合とほぼ同様であり、弱毒株は発育鶏卵10代までの連続継代において安定した性状を保つと考えられた。

鶏における安全性試験⁽¹⁰⁾

鶏における安全性試験として、ポールセーバーIBの1日齢のSPF鶏への単回投与試験(対照群、常用量、100倍用量;各30羽)が実施された。各群28日間飼育し、臨床症状、体重、抗体測定、血液学的検査、血液生化学的検査、臓器重量、肉眼的観察、病理組織学的検査を実施した。

臨床症状で常用量群に一過性の軽度呼吸器症状が認められ、高用量群でより強い症状が認められたが、開口呼吸、鼻汁排泄等の強い症状は認められなかった。

体重については、高用量投与群の投与1週目の雌、規定投与群の投与3週目の雌の平均値で低値が認められたが、一時的であり、雄においては差が認められなかったことから、増体重に著しい影響はないものと考えられた。

血液学的検査、臓器重量、肉眼的観察、病理組織学的検査では接種に起因する異常は認められなかった。

血液生化学的検査では、クレアチンフォスフォキナーゼ(CPK)に常用量群と高用量群間(常用量 > 高用量)で、総ビリルビン(TBIL)に対照群と常用量群(対照群 > 常用量群)で差が認められた。ただし、鶏のCPKは個体によるばらつきが大きく、対照群との有意差はないため被験物質が鶏に病的に作用したものではないと考えられた。TBILについても、常用量群の測定値そのものは異常値と考えられなかった。他の項目で有意差はみられなかったことから、被験物質の鶏に対する安全性は問題ないものと考えられた。

臨床試験⁽¹¹⁾

国内2カ所のプロイラー農場及び1カ所のレイヤー農場で鶏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^(1,9)

なお、細菌、マイコプラズマ、他のウイルス等の混入否定試験、安全試験等が、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。

4. 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日本国内で分離された鶏伝染性気管支炎ウイルスの単離・継代により得られた弱毒 IB ウイルスである。主剤は鶏への感染性を有する生ウイルスであるが、鶏伝染性気管支炎ウイルスは種特異性を有し、人獣共通感染症とはみなされていない。これまでヒトに感染した事例も報告されておらず、ヒトへの病原性はないと判断される。

また、製剤には乾燥ワクチンの保存剤として、ベンジルペニシリン、ストレプトマイシン、カナマイシンを含有しているが、いずれも極めて微量であり、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。

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) ポールセーバーIB 製造承認申請書 : 本文 (未公表)
- (2) ・食調第 99 号 平成 10 年 12 月 25 日 「畜水産食品中に残留する動物用医薬品の基準設定に関する食品衛生調査会乳肉水産食品 毒性合同部会報告について」
・食調第 35 号 平成 11 年 5 月 24 日 「啓申書」
- (3) 薬食審第 0619004 号 平成 15 年 6 月 19 日 「畜水産食品中に残留する動物用医薬品の基準設定に関する乳肉水産食品 毒性合同部会報告について」
薬食審第 0627023 号 平成 15 年 6 月 27 日 「啓申書」
- (4) BENZYL PENICILLIN(WHO FOOD ADDITIVES SERIES NO.27)
- (5) DIHYDROSTREPTOMYCIN AND STREPTOMYCIN(WHO FOOD ADDITIVES SERIES NO.39)
- (6) COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICAL PRODUCTS
KANAMYCIN SUMMARY REPORT(2)
(EMA/MRL/886/03-FINAL October 2003)
- (7) ポールセーバーIB 製造承認申請書添付資料 : 起源又は開発の経緯 (未公表)
- (8) Manual of standards for diagnostic tests and vaccines, 4th edition, 2000 (OIE)
- (9) ポールセーバーIB 製造承認申請書添付資料 : 物理的、化学的試験 (未公表)
- (10) ポールセーバーIB 製造承認申請書添付資料 : 安全性に関する試験 (未公表)
- (11) ポールセーバーIB 製造承認申請書添付資料 : 臨床試験 (未公表)

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 (案)

1. 豚ボルデテラ感染症について⁽¹⁾

豚ボルデテラ感染症としては豚萎縮性鼻炎(atrophic rhinitis ;AR)がある。ARは、鼻甲介の萎縮性病変を特徴とする慢性疾病で、進行すると上顎の短縮や鼻曲がり等の顔面の変形が認められる。本病は伝染性が強く、感染豚の致死率は低いものの、発育遅延や飼料効率低下が起こり、経済的損失が大きい。原因菌はボルデテラ・ブロンキセプチカ(*Bordetella bronchiseptica* ;Bb)である。この菌は鼻腔感染により慢性の炎症を引き起こし、さらに皮膚壊死毒素(Dermonecrotic toxin ;DNT)を産生し、これにより鼻甲介の萎縮性病変を起こす。本菌の属するボルデテラ(*Bordetella*)属には、Bbの他に、*B. pertussis*(百日咳菌)、*B. parapertussis*(パラ百日咳菌)、*B. avium*(七面鳥コリーザ)等が知られている。百日咳菌、パラ百日咳菌はヒトに感染する。また、Bbはヒトに日和見感染するとされている。

2. 豚パスツレラ症について⁽¹⁾

豚のパスツレラ症としてはパスツレラ・ムルトシダ(*Pasteurella multocida* ;Pm)による肺炎とARが知られている。ARについては、特定の莢膜抗原型をもつPmのうちDNTを産生する菌株単独、あるいは先のBbとの複合感染によって引き起こされる。症状はBb単独よりも複合感染でより重篤である。Pmは環境中に常在しているが、ヒトに対してはイヌやネコの咬傷又は掻傷に起因して化膿性疾患や敗血症を起こすとされている。

3. 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)について⁽²⁾

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(以下 ;スワイバックAR)は、Bb培養上清をアフィニティークロマトグラフィーにより部分精製したBb産生シアル酸結合型赤血球凝集素を主剤とする乾燥ワクチンを、Pm菌体破碎上清をホルムアルデヒドで不活化させたものを主剤とし、アジュバントを含んだ希釈用液に溶かした液状不活化ワクチンと混合して、豚の耳根部又は臀部筋肉内に注射して使用される。

当ワクチンの類似品としては、シアル酸結合型赤血球凝集素のみを主剤として含むもの、不活化菌体を主剤とするもの、不活化トキシノイドを主剤とするもの等が、国内及び国外で承認され市販されている。

この他、添加剤が数種含まれているが、そのうちのアジュバントとして含有されている流動パラフィン、不活化剤として使用されたホルムアルデヒドについては、過去に動物用医薬品専門調査会において、ワクチン中の含有量等を考慮し、摂取による健康影響は無視できる範囲であると評価を行っている⁽³⁾。

その他に、アジュバントとしてオレイン酸エチルが含有されているが、これはヒト医薬品や食品添加物として使用実績がある他、通常食物中にも含有されている。さらに、ラットにおける代謝及びヒトの臨床知見から、食品添加物を含め通常含有されるレベルの量の食物中のオレイン酸エチルは問題ないとする報告がある^(4,5)。

また、保存剤としてチメロサール(エチル水銀を含む)が含有されている。チメロサール

についてはヒトの小児用ワクチンにも含有されており、その安全性について1999年に米国で問題提起された。2003年にはWHOにおいて「ワクチンに含有されるチメロサルに暴露された幼児、小児、成人に毒性があるとする証拠はない」との声明及びQ&Aが出されている^(6,7)。その根拠の一つは、エチル水銀はメチル水銀と異なり長期蓄積性はないとされていることである。メチル水銀のヒト体内中半減期は70日程度とされているのに対し、エチル水銀のそれは7日程度とする報告がある⁽⁸⁾。また、欧州医薬品審査庁(EMA)においては、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している⁽⁹⁾。本生物学的製剤に含有されるチメロサルの量はこれを下回っている。

4. スワイバックAR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

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。Bbは免疫力の低下したヒトに対し日和見感染すること、Pmはペット等の咬傷や搔傷から感染することが知られている⁽¹⁾。しかしながら、本ワクチンに含有される主剤は、Bbについては培養上清の部分精製物、Pmについては菌体破砕上清を不活化したものであり、いずれも感染力を有しているものではない。

また、安全性については、豚における安全性試験及び豚におけるアジュバント消長確認試験が実施されている⁽¹⁰⁾。

妊娠豚及び離乳後子豚における安全性試験⁽¹¹⁾

豚における安全性試験として、スワイバックARの妊娠豚への接種試験が実施された。接種は分娩予定日の1ヶ月前に接種が終了するように2週間隔で2回、常用量と10倍用量を各3頭ずつに実施した。接種は常用量では1回目に右耳根部、2回目に左耳根部の1箇所ずつ、10倍量では1,2回目とも左右耳根部及び左右臀部の4箇所について行った。ワクチンを接種しない3頭を無接種対照群とした。

母豚については、観察期間中の全ての群で一般症状に異常は認められなかった。体温の観察では、10倍量群の第1回接種後1日目に一過性の体温上昇が認められたが、第2回目接種後及びその他の群では認められなかった。血球数、血液生化学的検査に異常は認められなかった。繁殖成績では、虚弱産子が対照群を含め各群1頭の母豚(1/3)に認められたが、母豚が初産であり、接種群の出生子豚数が多かったことが原因と考えられ、ワクチン接種の影響ではないと考えられた。妊娠期間は正常範囲であり、離乳時まで死亡した子豚もなかった。母豚については、剖検所見、接種部位の肉眼所見に異常は認められなかった。接種部位の病理組織学的検査においては、常用量群において間質におけるごく軽度のリンパ球浸潤、ごく軽度～軽度の索状肉芽腫、ごく軽度～軽度の線維化が認められた。10倍用量群においてごく軽度の筋線維の変性 萎縮、間質におけるごく軽度のリンパ球浸潤、ごく軽度～軽度の線維化、類上皮細胞、リンパ球、線維芽細胞の浸潤及び新生血管で構成されたごく軽度～軽度の索状肉芽腫及び軽度～中程度にわたる結節状肉芽腫が認められた。これらの変化は、臀部でより強く表れ、炎症性変化の修復過程と考えられた。

出生子豚については、観察期間中の全ての群で一般症状に異常は認められなかった。体重変化については、10倍用量群の生後1～3週齢の体重は他群と比較して高値を示したが、4週齢では差は認められなかった。血球数、血液生化学的検査で異常は認められなかった。

育成豚における安全性試験⁽¹¹⁾

先の試験の無接種対照群の出生子豚9頭を用いて、育成豚における接種試験が実施された。接種は生後5,7及び15週に常用量及び10倍量を各3頭ずつに実施した。接種は常用量では1回目に右耳根部、2回目に左耳根部、3回目に右臀部の1箇所ずつ、10倍量では1,2,3回目とも左右耳根部及び左右臀部の4箇所について行った。ワクチンを接種しない3頭を無接種対照群とした。

観察期間中の全ての群で一般症状に異常は認められなかった。体温の観察では、第1回接種後1日目に常用量群及び10倍量群の全頭で、第2回接種後に常用量群の2頭、10倍量群の全頭で、一過性の体温上昇が認められたが、第3回目接種後及び対照群では認められなかった。体重変化、血球数、血液生化学的検査に異常は認められなかった。また、剖検所見、接種部位の肉眼所見に異常は認められなかった。接種部位の病理組織学的検査においては、10倍量群においてごく軽度～中程度の筋線維の変性・萎縮及び間質のリンパ球浸潤、ごく軽度～中程度の索状肉芽腫及び軽度の結節状肉芽腫、軽度～中程度の線維化が認められた。肉芽腫は筋肉間結合織にみられた。これらの変化は、炎症性変化の修復過程と考えられた。

接種反応消失時期確認試験⁽¹⁰⁾

接種部位の接種反応消失時期については肉眼的所見及び病理組織学的検査によりさらに詳細に検討された。

接種は5週齢27頭、6週齢36頭、7週齢21頭、8週齢12頭、36週齢(妊娠豚)6頭について、常用量単回を耳根部に、2.5倍量2回もしくは3回の反復接種を耳根部または臀部に行った。反復接種における接種間のインターバルは2-24週であった。

肉眼的所見では、単回接種の接種後2週間における剖検所見で接種週齢に係わらず半数に筋組織の軽度の白色化が認められたが、接種後4週以上が経過した部位には肉眼的異常は認められなかった。反復接種でも、最終接種後4～11週における肉眼所見に異常は認められなかった。

病理組織学的検査では、単回接種2週後の組織では、筋線維の萎縮、肉芽腫、線維化は軽度～重度を示した。接種後8週では筋線維の萎縮は消失～軽度に、肉芽腫はごく軽度～中程度に、線維化は消失～軽度となり、接種後10週にはすべて消失～ごく軽度、12週経過後には消失となった。ただし、妊娠豚では接種後13週でもごく軽度～軽度の肉芽腫、ごく軽度の線維化が認められた。2回反復接種では、接種後11週で筋線維の萎縮は消失～ごく軽度、肉芽腫は軽度～中程度、線維化は消失～軽度であった。3回反復接種では、接種後4週の耳根部筋肉でごく軽度～中程度の筋線維の萎縮、中程度の肉芽腫(5/6)、軽度(4/6)の線維化が認められたが、臀部では認められなかった。

この他、母豚及び子豚に対する臨床試験が実施された⁽¹²⁾。対照群との比較における総産子数の低値、子豚の沈鬱(4/40)が認められた事例があったが、総産子数は正常範囲であり、沈鬱症状は一過性であった。

なお、主剤の無毒化の確認、他の細菌等の混入否定、モルモットを用いた無毒化試験等が、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⁽¹⁰⁾。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。

5.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Bb培養上清をアフィニティークロマトグラフィーにより部分精製したBb産生シアル酸結合型赤血球凝集素及び、Pm菌体破碎上清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を含まず、かつ毒素も不活化処理されていることから、主剤のヒトへの病原性は無視できると考えられる。

また、製剤に使用されているアジュバント等の添加剤については、いずれも国内もしくは国外において医薬品や食品添加物としての使用実績があり、既存の毒性評価とワクチンの接種量を考慮すると、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。

接種部位の局所反応については、4週以降では肉眼的にはワクチン接種の影響はほとんど消失した。10週以降では病理組織学的検査でも修復性変化を主体とする局所反応が軽度～消失となった。

このことから、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。

ただし、次の点については留意すべきであろう。

・局所反応の所見から「と畜場出荷前10週間は注射しないこと」とするべきであること。

< 出 典 >

- (1) スワイバッグ製造承認申請書添付資料：起源または開発の経緯等に関する資料 (未公表)
- (2) スワイバッグ製造承認申請書 (未公表)
- (3) 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；
(平成16年2月26日 府食229号)
- (4) 21 CFR § 172.515 Synthetic flavoring substances and adjuvants
- (5) The safety of the use of ethyl oleate in food is supported by metabolism data in rats and clinical safety data in humans.
Bookstaff RC, PaiBir S, Bharaj SS, Kelm GR, Kulick RM, Balm TK, Murray JV
Regul Toxicol Pharmacol. 2003 Feb;37(1):133-48
- (6) Statement on thiomersal
The Global Advisory Committee on Vaccine Safety concludes that there is no evidence of toxicity in infants, children or adults exposed to thiomersal (containing ethyl mercury) in vaccines.
(WHO August 2003)
- (7) Thiomersal and vaccines: questions and answers
(WHO Last updated May, 2003)
- (8) Mercury concentrations and metabolism in infants receiving vaccines containing thiomersal:
a descriptive study
Michael E Pichichero, Elsa Cernichiari, Joseph Lopreiato, John Treanor
THE LANCET Vol.360 November 30, 2002 1737-1741
- (9) COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS
THIOMESAL AND TIMERFONATE SUMMARY REPORT
(EMA/MRL/140/96-FINAL October1996)
- (10) スワイバッグ製造承認申請書添付資料：物理的、化学的、生物学的性質、規格及び検査方法の設定に関する資料 (未公表)
- (11) スワイバッグ製造承認申請書添付資料：安全性に関する資料 (未公表)
- (12) スワイバッグ製造承認申請書添付資料：臨床試験に関する資料 (未公表)