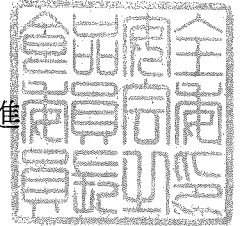




府食第180号
平成25年3月4日

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24年10月9日付け24消安第3309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（カルボキシビニルポリマーアジュバント・油性アジュバント加）不活化ワクチン（レスピフェンド MH-One FDAH）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（カルボキシビニルポリマーアジュバント・油性アジュバント加）不活化ワクチン（レスピフェンド MH-One FDAH）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（カルボキシビニルポリマーアジュバント・油性アジュバント加）不活化ワクチン（レスピフェンド MH-0ne FDAH）

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) 子豚における安全性試験	5
(2) 豚におけるアジュバント消長試験	6
(3) 豚における臨床試験	6
3. その他	6
III. 食品健康影響評価	7
▪ 別紙：検査値等略称	8
▪ 参照	8

〈審議の経緯〉

- 2012年 10月 11日 農林水産大臣から製造販売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 2 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（カルボキシビニルポリマーアジュバント・油性アジュバント加）不活化ワクチン（レスピフェンド **MH-One FDAH**）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。

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 **P-5722-3** 株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、豚を用いた安全性試験、アジュバント消長試験及び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 P-5722-3 株である。本製剤 100 mL (50 頭分) 中に本株が不活化後換算菌数として 2.0×10^{11} MHDCE¹以上含まれている。

2. 効能・効果（参照 1）

効能・効果は、豚マイコプラズマ性肺炎による肺病変形成及び増体量抑制の軽減である。

3. 用法・用量（参照 1）

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 100 mL (50 頭分) 中にアジュバントとしてカルボキシビニルポリマーが 200 mg 及び SP オイルアジュバントが 10 vol%、保存剤としてチメロサールが 10 mg 以下及びエデト酸ナトリウムが 70 mg 以下並びに溶剤として生理食塩液が残量含まれている。

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) 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。2000 年、日本国内の 525 農場から集められた豚血清について *M. hyopneumoniae* に対する抗体の保有状況を補体結合反応を用いて行った調査では、それら農場の 96.0%に相当する 504 農場で少なくとも 1 頭以上の抗体保有例が検出されている。また、525 農場から集められた 18,995 頭中 8,324 頭 (43.8%) が抗体陽性であり、その中でも 6 か月齢以上での陽性率は 63.9%であった。本病に罹患した豚は、临床上は発咳が認められる程度であるが、病勢の進展又は二次感染を起こした個体では発育不良となり、特に飼料効率の著明な低下による経済的損失が著しい。(参照 2～4)

現在、日本では、*M. hyopneumoniae* に対するワクチンは 1 回投与型及び 2 回投与型の単味ワクチンに加えて、他の細菌との混合ワクチンを含む計 10 製剤が承認されている。抗原量を既承認製剤²の 2 倍量にし、さらにアジュバントとして水溶性樹脂に加えて代謝性油を含む水中油滴 (oil in water) 型のオイルアジュバントにすることで、単回投与で 6 か月間の免疫を賦与できることから、投与回数を低減させることによる省力化及

¹ *Mycoplasma hyopneumoniae* DNA cell equivalents : 培養液から *M. hyopneumoniae* の DNA を抽出し、蛍光光度測定法で DNA 量を測定する。これを菌 1 個当たりの DNA 量である 8×10^{-10} µg で除して菌量を算出した DNA 換算量。

² マイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症 (カルボキシビニルポリマーアジュバント加) 不活化ワクチン

び豚へのストレス軽減を図るため、本製剤が開発された。(参照 2、4)

本製剤は、2002 年に米国で承認された後、2011 年の時点で、ヨーロッパを含む 52 か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 2～16)

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 P-5722-3 株は不活化されており病原性を有しない。(参照 2、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カルボキシビニルポリマーは、糖のポリアルケニルエーテル又はポリアルコールと架橋したアクリル酸の高分子重合体で、医薬品添加物等に使用されている。(参照 6) SP オイルアジュバントには、界面活性剤等が含有されている。含有されている成分は、食品として摂取されているもの、食品添加物として使用され JECFA や食品安全委員会で評価されているものである。チメロサールは、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 7、8) エデト酸ナトリウムは、食品添加物や医薬品添加物として汎用されており、JECFA で評価されている (ADI: 2.5 mg/kg 体重/日)。(参照 9～11) 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 12～16) 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) 子豚における安全性試験 (参照 2、17)

M. hyopneumoniae に対する抗体陰性が確認された子豚 (LW 及び WL 種、3 週齢、雌雄、3 又は 4 頭/群) に本製剤を単回筋肉内投与 (常用量 (2 mL) 及び 10 倍量 (20 mL)、対照群: 生理食塩液 (20 mL)) し、本製剤の安全性について検討した。なお、常用量投与群では耳根部に、10 倍量投与群及び対照群では耳根部及び臀部に投与した。投与 14 又は 15 日後まで臨床症状の観察、体温及び体重の測定及び血液学的検査を、投与 14 又は 15 日後には剖検、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、10 倍量投与群の全例に投与 6 時間後に自発運動の低下がみられ、そのうち 1 例には軟便もみられたが、一過性で投与翌日には異常はみられなくなった。その他の群では異常はみられなかった。常用量及び 10 倍量投与群で、一過性の発熱が観察された。剖検では、常用量及び 10 倍量投与群ともに投与部位に白色部又は硬結が観察され、病理組織学的検査では水腫、細胞浸潤、線維増生、筋線維萎縮又は筋線維再生がみられた。これらの変化は常用量投与群に比べて 10 倍量投与群で強い傾向

があった。体重、血液学的検査及び臓器重量に投与に起因する変化はみられなかった。

以上より、常用量投与群では投与直後の一過性の発熱及び投与部位の炎症反応以外に投与の影響は認められず、10 倍量投与群では常用量投与群でみられた変化に加えて一過性の自発運動の低下がみられたのみであったことから、本製剤の安全性に問題はないと考えられた。

(2) 豚におけるアジュバント消長試験 (参照 2、17)

M. hyopneumoniae に対する抗体陰性が確認された子豚 (LW 及び WL 種、3 週齢、去勢雄 3 頭/時点) に本製剤を耳根部に単回筋肉内投与 (常用量) し、アジュバントの消長について検討した。投与 36 週後まで臨床症状を観察し、投与 4、8、12、24 及び 36 週後に剖検し、投与部位の肉眼的観察及び病理組織学的検査を実施した。

その結果、臨床症状に、異常はみられなかった。投与部位について、肉眼的観察では、投与 4 週後に 3 例中 2 例にごく軽度～軽度の白色部がみられたが、投与 8、12、24 及び 36 週後では変化はみられなかった。病理組織学的検査では、投与部位の水腫、変性又は壊死、細胞浸潤、線維増生又は筋線維再生等の炎症反応は投与 12 週後までみられたが、投与 24 週後には消失した。投与に起因すると考えられるオイルシストが投与 8 週後までみられたが、投与 12 週後には消失した。なお、組織崩壊物が投与 12 週後までみられたが、いずれもマクロファージ又は巨細胞に貪食されていた。

以上より、本製剤投与による投与部位の肉眼的変化は、投与 8 週後には消失し、病理組織学的検査では、炎症反応及び組織崩壊物は投与 12 週後までみられ、オイルシストは投与 12 週後までに消失し、投与 24 週後までにはいずれの変化もみられなくなった。

(3) 豚における臨床試験 (参照 2、18)

M. hyopneumoniae の汚染が確認された 2 農場 (A 及び B 農場³) において、計 180 頭の子豚 (交雑種、3 週齢 (18～24 日齢)⁴、雌雄、各農場につき 40 又は 50 頭/群) の頸部に本製剤を単回筋肉内投与 (常用量) し、臨床試験を実施した。なお、対照群には既承認製剤⁵を単回筋肉内投与した。投与日から出荷時までの約半年間にわたる臨床症状の観察、投与 14 日後までの投与部位の観察等を実施し、安全性について検討した。

その結果、いずれの農場においても、投与に起因する臨床症状の変化は認められず、投与部位における局所反応もみられなかった。

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。

3. その他 (参照 1、19)

本製剤では、規格として、原液の不活化試験及び無菌試験が設定されている。また、小分製品についても、無菌試験及び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

³ B 農場では、分娩から離乳までと離乳後から出荷までは異なる農場で飼育している。

⁴ 分娩日を 0 日齢とし、1 週は 7 日 (許容範囲は±3 日) とした。すなわち n 週齢は 7n±3 日齢とした。

⁵ マイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症 (油性アジュバント加) 不活化ワクチン

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 P-5722-3 株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、豚を用いた安全性試験、アジュバント消長試験及び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。

〈別紙：検査値等略称〉

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
EMA	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

〈参照〉

1. ファイザー株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 レスピフェンド MH-One FDAH (未公表)
2. ファイザー株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 レスピフェンド MH-One FDAH 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. ファイザー株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 レスピフェンド MH-One FDAH 添付資料 資料番号 1 起源又は発見の経緯 (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. “プロタノール®S 錠 15mg”
7. 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”
8. EMA: Committee for Veterinary Medicinal Products, Thiomersal and timerfonate, Summary Report, 1996
9. 厚生労働省. エデト酸ナトリウム水和物. 第 16 改正日本薬局方. 2011 年, p461~462
10. 医薬品添付文書. “日本薬局方ファモチジン注射液”
11. JECFA: Toxicological evaluation of some food additives including anticaking agents, antimicrobials, antioxidants, emulsifiers, and thickening agents. WHO Food Additives Series, No. 5, 1974
12. 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 20 年 1 月 10 日付け府食第 23 号): (別紙) 動物用医薬品評価書 豚サーコウイルス (2 型・組換え型) 感染症 (カルボキシビニルポリマーアジュバント加) 不活化ワクチン (インゲルバックサーコフレックス), 2008 年
13. 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 18 年 8 月 31 日付け府食第 689 号): (別紙) 動物用医薬品評価書 ウエストナイルウイルス感染症不活化ワクチン (ウエストナイルイノベーター) に係る食品健康影響評価について, 2006 年
14. 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) 豚ボルデテラ感染症精製 (アフ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

15. 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 20 年 4 月 24 日付け府食第 449 号): (別添) 動物用医薬品評価書 フルニキシンメグルミンを有効成分とする牛の注射剤 (フォーベット 50 注射液), 2008 年
16. 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
17. ファイザー株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 レスピフェンド MH-One FDAH 添付資料 資料番号 9 安全性に関する試験 (未公表)
18. フォートダッジ株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 レスピフェンド MH-One FDAH 添付資料 資料番号 14 臨床試験 (未公表)
19. フォートダッジ株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 レスピフェンド MH-One FDAH 添付資料 資料番号 2 物理的・化学的試験 (未公表)