

(別添)

## 鶏サルモネラ症(油性アジュバント加)不活化ワクチン(オイルバックスSET)の食品健康影響評価について(案)

### 1.サルモネラ及びサルモネラ症について<sup>(1,2,3,4)</sup>

サルモネラ(*Salmonella*)属菌はグラム陰性、通性嫌気性の桿菌である。分布は世界各国に広がっており、また、ほ乳類、鳥類、は虫類、両生類等に広く保菌され、土壌や河川水からも分離される。古くからヒト及び家畜の病原体として知られており、現在は分類学的には *S. enterica* と *S. bongori* の2種にまとめられている。*S. enterica* はさらに6亜種に分類されているが、ヒトあるいは家畜から分離される菌株はほとんどが *S. enterica* subsp. *enterica* に分類される。

サルモネラにはまた、抗原性の違いによる血清型が2500型以上存在しており、その型ごとに宿主域と病原性の程度が異なることから、この血清型で呼ばれることが多い。例えば、ヒトの食中毒原因菌として近年日本で分離例が急増している *S. Enteritidis* (SE)は、種、亜種を含めて標記すると *S. enterica* subsp. *enterica* serovar *Enteritidis*<sup>a</sup> となる。

鶏のサルモネラ感染症にはひな白痢、家きんチフス、鶏パラチフスが知られている。ひな白痢と家きんチフスの原因菌は *S. Gallinarum* biovar<sup>b</sup> *Pullorum* 及び *Gallinarum* であり、これ以外のサルモネラ属菌による消化器系感染症を鶏パラチフスと呼んでいる。ひな白痢と家きんチフスは鶏の感染症であるのに対し、鶏パラチフスはほ乳動物にも感染し、ヒトに食中毒を起こす。

鶏パラチフスは中大雛や成鶏では不顕性感染が多く、菌は腸管内に滞留し糞便に混じって排泄される。この糞便が産卵時に付着すると鶏卵表面が汚染される(on egg)。さらに、SE と *S. Typhimurium* (ST) は腸管外の臓器にも侵入し、卵巣、臍臓に保菌されて産卵時に鶏卵内が菌で汚染される(in egg)可能性がある。これは畜産面では介卵感染による菌のまん延、食品の安全面からは洗卵による殺菌が無効であるという問題を生じさせる。この2つの血清型は家畜伝染病予防法の届出伝染病に指定されている。

ヒトのサルモネラ食中毒の主な原因食品は食肉、鶏卵等の畜産物であり、中でも鶏卵・鶏肉の頻度が高い。原因となる血清型は複数存在するが、近年日本におけるサルモネラ症の血清型で主要となっているものは SE であり、その他は年によって変動しているが、比較的上位を占めているものに ST や *S. Infantis* 等がある。SE や ST は前述のように in egg で伝播される可能性があるため、公衆衛生上の問題が大きい。症状は下痢、腹痛、嘔吐等の急性胃腸炎で、悪寒、発熱、頭痛も伴う。通常1-4日で回復するが、まれに内毒素<sup>c</sup>によるショック死を起こす例もある。小児や高齢者は感受性が高く、成人より少ない菌数でも発症するとされる。また、死亡例も小児や高齢者に多い。

### 2.鶏サルモネラ症(油性アジュバント加)不活化ワクチン(オイルバックスSET)について<sup>(6)</sup>

鶏サルモネラ症(油性アジュバント加)不活化ワクチン(オイルバックスSET)は、国内の食中毒患者より分離された *S. Enteritidis* 菌株2種、*S. Typhimurium* 菌株1種の培養液をホルムアルデヒドで不活化したものを主剤とし、アジュバント等が添加された不活化ワクチンであり、種鶏もしくは採卵鶏の頸部中央部の皮下に注射して使用される。効能・効果は鶏の腸管における *S. Enteritidis*及び *S. Typhimurium* の定着軽減である。当ワクチンの類似品としては、主剤の菌株が異なるものが国内及び国外で承認され市販されている。

<sup>a</sup> 通常学名はイタリック体で、血清型はローマン体で記述される。

<sup>b</sup> 生物型。血清型が抗原の違いによる分類であるのに対し、生物型は生化学的性状の違いによる分類。

<sup>c</sup> グラム陰性菌の細胞壁外膜を構成するリポ多糖を言う。エンテロトキシンやベロ毒素のような外毒素と比較すると毒性は弱い。発熱、下痢・血圧低下・腸粘膜出血を伴うショック等を起こす。

アジュバントとして流動パラフィン、不活化剤としてホルムアルデヒド、乳化剤としてポリソルベート80、モノオレイン酸ソルビタンが使用されているが、これらの添加剤については、過去に動物用医薬品専門調査会においてこれらの成分の食品添加物やヒト医薬品としての使用実績を踏まえて評価されているが<sup>(6)</sup>、本ワクチンについてもその含有量等から、摂取による健康影響は無視できる範囲であると考えられる。

### 3. オイルバックS E Tの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

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。S. Enteritidis及びS. Typhimuriumはいずれも食中毒菌であり、その主症状は急性胃腸炎である。これは生菌の回腸粘膜への接着・侵入及び細胞内での増殖に伴い、菌の内毒素により活性化された補体系<sup>d</sup>が炎症細胞<sup>e</sup>を誘導し、これが腸粘膜を傷害することにより発症すると考えられている<sup>(1)</sup>。

このように、食中毒症状等の発症には生菌が関与するが、本ワクチンに含有される主剤は不活化されており、いずれも感染力を有していない。

#### (2) 鶏における皮下投与による安全性試験<sup>(7)</sup>

鶏における安全性試験として、アジュバント消長確認試験を含めたオイルバックSETの鶏への接種試験が実施された。接種は5週齢の鶏の頸部皮下に常用量及び3倍用量を実施し、56週間観察した。

観察期間中、いずれの投与群にも一般症状に投与に起因する異常は認められなかった。なお、対照群及び3倍用量群の各1羽が試験期間中に死亡したが、死因は卵墜、肝破裂であり、いずれも偶発的なものと考えられた。体重変化では観察期間中に異常は認められなかった。また、血液学的検査<sup>f</sup>、臓器重量測定<sup>g</sup>、投与部位以外の剖検及び病理組織学的検査が投与後4週目に実施された。血液学的検査では、投与に起因した異常は認められなかった。臓器重量では、すべての投与群で左右胸腺の絶対及び相対重量の増加が認められた。病理組織学的検査では常用量群で胸腺表面に被験物質に由来する空胞及びリンパ球または単核細胞を主体とする細胞浸潤が認められた(5/10)が、胸腺実質の傷害は認められなかった。3倍用量群では同様の所見が認められた(6/10)他、脳の空胞形成が1例認められたが、これは対照群でも1例認められた。

投与部位の剖検及び病理組織学的検査については、さらに詳細に検討されている。常用量群については、接種後4,12,20,28,32,36,40,44,48,52,56週後の各週に剖検し、投与部位の観察を行った。3倍用量群については4,48,56週後に同様の観察を実施した。観察は4週後は10羽、他は5羽を用いて実施した。

投与後4週後の剖検では、黄色顆粒状物が認められた。また、病理組織学的観察では軽度～重度の主に被験物質の残留と考えられる空胞が認められ、これを取り巻いて肉芽組織、繊維増生、リンパ球又は単核細胞を主体とする細胞浸潤が認められた。この変化は経時的に軽減し、常用量群では、黄色顆粒状物質については投与後36週後にごく軽度以下、44週後には消失となった。また、病理組織学的検査では、44週後には肉芽組織、繊維増生は消失し、空胞、細胞浸潤は軽度以下となった。

<sup>d</sup> 補体は脊椎動物の正常血漿成分であり、細胞上のレセプターや制御蛋白質を含めて補体系という。活性化によって、異物の標識、異種細胞の破壊、炎症反応の誘導、抗原抗体複合体の沈降阻止等の生物活性を示す<sup>(8)</sup>

<sup>e</sup> 炎症反応の場面に集積・活性化される細胞群を総称して言う。マスト細胞、組織球、マクロファージ、白血球、形質細胞、血小板等<sup>(8)</sup>

<sup>f</sup> 赤血球数、白血球数、白血球百分比、ヘマトクリット

<sup>g</sup> 肝臓、腎臓、脾臓、心臓、肺、ファブリキウス嚢、卵巣、胸腺、脳

なお、同ワクチンを胸部筋肉内に接種した場合は、56週後においても剖検で黄色顆粒状物質の残留が認められ、アジュバントの消失が確認できなかったため、同ワクチンの用法は頸部皮下への接種に限定されている<sup>(9)</sup>。

### (3)臨床試験

3種の採卵用鶏に対する臨床試験が実施された<sup>(10)</sup>。臨床症状、局所部位、体重、育成率、産卵率、正常卵出産率のいずれにも異常値は認められなかった。また、SE 及び ST による攻撃試験において、脾臓及び盲腸からの菌の回収数を有意に低下させた。

### (4)その他

主剤の不活化の確認、他の細菌等の混入否定、鶏を用いた安全試験等が、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<sup>(9)</sup>。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 SE 及び ST の培養液をホルムアルデヒドで不活化させたものである。SE 及び ST は共に食中毒菌であるが、発症には生菌の感染を要することから、生菌体を含まない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、接種44週後には、剖検で黄色顆粒状物質が消失、病理組織学的検査で、肉芽組織、繊維増生が消失、空胞、細胞浸潤が軽度以下となった。

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。

< 出 典 >

- (1) 食中毒予防必携：社団法人日本食品衛生協会
- (2) 獣医微生物学 第2版：文永堂出版株式会社
- (3) オイルバックスSET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)
- (4) 病原性微生物検出情報 2004年5月24日現在 国立感染症研究所
- (5) オイルバックスSET製造承認申請書 (未公表)
- (6) 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；  
(平成16年3月25日 府食358号の1,2)
- (7) オイルバックスSET製造承認申請書添付資料：安全性に関する資料 (未公表)
- (8) 免疫学事典 第2版：東京化学同人
- (9) オイルバックスSET製造承認申請書添付資料：物理的、化学的試験に関する資料 (未公表)
- (10) オイルバックスSET製造承認申請書添付資料：臨床試験に関する資料 (未公表)