

資料 2

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)に係る食品健康影響評価(平成15年11月11日付 15消安第3306号 及び 厚生労働省発食安第1111003号)及び、ぶり用イリドウイルス感染症・ぶりピブリオ病・ α 溶血性レンサ球菌症混合不活化ワクチンに係る食品健康影響評価(平成15年12月18日付 15消安第4404号 及び 厚生労働省発食安第1218001号)については、平成16年1月13日に開催された第3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. 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)及びぶり用イリドウイルス感染症・ぶりピブリオ病・ α 溶血性レンサ球菌症混合不活化ワクチン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3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1月22日(木)開催の食品安全委員会(第29回会合)終了後、平成16年2月18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。

(案)

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

1.マンヘミア・ヘモリチカ(*Mannhemia haemolytica*)について⁽¹⁾

マンヘミア・ヘモリチカ(*Mannhemia haemolytica* ;旧名 *Pasteurella haemolytica*)は牛、羊、山羊等の肺炎の原因菌、羊の敗血症の原因菌として知られている。

牛においては鼻腔等に常在しているが、輸送など牛体にストレスがかかった時には増殖、肺に侵入して輸送熱とも呼ばれるマンヘミア性肺炎を引き起こす。通常治療には抗生物質の投与あるいは対処療法として消炎剤の投与が行われる。

2.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)について

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)は、同菌の培養上清をホルムアルデヒドで不活化後乾燥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て牛の頸部皮下に注射して使用される。当ワクチンの同等品は、すでに米国等数ヶ国で承認され市販されている^{(1),(2)}。

アジュバントとしては、日本薬局方収載の軽質流動パラフィンに食品添加物グレードのレシチンを添加したレシチン加軽質流動パラフィンが使用されている⁽²⁾。軽質流動パラフィンについては、ヒト用の医薬品としての使用実績がある他、流動パラフィン(ミネラルオイルホワイト)として日本で食品添加物の規格基準があり(0.10%、パンのみ)⁽³⁾、FDAではさらに広範に使用が認められている⁽⁴⁾。また、国際的にはミネラルオイルとしてJECFAの評価がある(ADI : 0.01mg/kg-体重/日に相当)⁽⁵⁾。

また、一般にアジュバントとして添加されている水酸化アルミニウムゲルが吸着剤として配合されているが、これについては、ヒト用の医薬品としての使用実績がある他、アルミニウムとしてJECFAの評価がある(PTWI :7mg/kg-体重/週)⁽⁶⁾。

3.リスポバルの安全性に関する知見等について

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。マンヘミア・ヘモリチカ菌がヒトに感染したという報告が1例あるが、その他に調査された範囲でヒトに対して有害作用を示した報告はみつかっていない。なお、本ワクチン是不活化されており、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、牛における安全性試験及び子牛におけるアジュバント消長確認試験が実施されている。

○牛における安全性試験⁽⁷⁾

牛における安全性試験として、リスポバルの子牛頸部皮下への単回投与試験(常用量、10倍用量)が実施された。

常用量では、一般症状として注射後3～4時間後の一過性あるいは2日後までの元気消失が認められた。体温の観察では注射後2日に上昇が認められた。その他、体重変化、飼料摂取量、血液学検査、器官重量及び内部臓器の剖検では、ワクチン接種による影響は認められなかった。

10倍用量群でも傾向は同様であったが、3頭中1頭で注射後7日及び8日にも体温上昇がみられた。この個体は注射後8～28日にかけて食欲不振がみられ、体重増加量も低値であった。また、血液及び血液生化学検査で白血球数、尿素窒素の高値、ナトリウム及び中性脂肪の低値が認められた。

注射部位の変化については、短期間における熱感の他、持続的な腫脹あるいは硬結が認められ、注射後28日の剖検で注射部位皮下組織内に白色部が認められ、白色部の病理組織学検査では肉芽腫様病変が認められた。筋間や骨格筋では1例で表層にマクロファージの軽微な増多が認められた他は、変化は認められなかった。

○アジュバント消長確認試験⁷⁾

接種部位のアジュバントの消長については消長確認試験によりさらに詳細に検討された。

注射後4日の剖検では、皮下織に白色部が認められ、白色部には病理組織学的所見としてアジュバントの残留物と思われる多数の液胞及びアジュバントの残留物を処理するための組織反応と考えられるマクロファージの増多や異物巨細胞の形成を特徴とする肉芽腫様病変が観察された。この皮下組織内の白色部は注射後21日及び42日の剖検で経日的に縮小する傾向が認められたものの、42日においても4cm²程度の大きさでなお存在した。また当該部位の液胞を病理組織学的に観察したところ、注射後21日の時点では4日と比較して大きさ、数とも減少していたものの明瞭な残存が認められたが、42日ではほとんど消失していた。

可食部に関連する組織については、注射後4日後の剖検では、筋間(皮筋と骨格筋の間)にも注射液の一部が流入したことによると思われる、肉芽腫様病変、中心部組織崩壊物、液胞形成、浮腫が軽度ながらも皮下組織内と同様に認められた。骨格筋でも表層に、筋線維の変性やマクロファージの軽微な増多が認められた。注射後21日の剖検では、筋間の肉芽腫様病変、線維化が進行したが、液胞は減少し、中心部組織崩壊や浮腫は消失した。骨格筋では、筋線維の変性は消失し、マクロファージの増多は減少した。注射後28日の剖検では、筋間の肉芽腫様病変、線維化は回復傾向を示し、液胞がさらに減少した。骨格筋では、筋線維の変性は消失し、マクロファージは減少した。注射後42日の剖検では、筋間、骨格筋で認められたいずれの所見も認められなくなっていた。

この他、牛に対する臨床試験で、一部の牛で投与後数日間体温の一過的上昇や投与箇所⁸⁾の局所反応(腫脹、硬結)が散発的に認められたがいずれも短期間で消失した。これらはいずれも安全性試験でみられた所見の範囲内と判定された⁸⁾。

なお、菌体の不活化及び毒素の無毒化の確認、他の細菌等の混入否定、モルモットを用いた異常毒性否定試験等が、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²⁾。

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マンヘミア・ヘモリチカ1型菌の培養上清を不活化後乾燥させたものである。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。

さらに、接種部位の病理組織学検査から、設定された休薬期間後には接種部位の局所反応はなお認められるものの、可食部についてはアジュバントの消失が肉眼的に確認され、ワクチン接種の影響はほとんど認められていない。

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)リスポバル輸入承認書添付資料： 起源または開発の経緯等に関する資料（未公表）
- (2)リスポバル輸入承認書添付資料： 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）
- (3)流動パラフィン(食品衛生法：添加物の規格基準)
- (4)White mineral oil(21CFR § 172.878)
- (5)MINERAL OILS (MEDIUM- AND LOW-VISCOSITY) AND PARAFFIN WAXES
(WHO FOOD ADDITIVES SERIES NO.50)
- (6)ALUMINIUM(WHO FOOD ADDITIVES SERIES NO.24)
- (7)リスポバル輸入承認書添付資料： 安全性に関する資料（未公表）
- (8)リスポバル輸入承認書添付資料： 臨床試験に関する資料（未公表）

(案)

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

1. イリドウイルス感染症(red sea bream iridoviral disease)について⁽¹⁾

イリドウイルス感染症 (正式名称 :マダイイリドウイルス病)は、体表のスレ、貧血による鰓の褪色、脾臓の腫大を特徴とする死亡率の高い疾病である。

1990年に愛媛県の養殖マダイに突発的に発生し大量死を引き起こした。現在、ぶり、まだい等多魚種に夏場の高水温時に発生し被害を与えている。現在のところ発症魚に対する有効な治療法は存在しない。

原因ウイルスはマダイイリドウイルス (RSIV)である。RSIVは、大型の正20面体粒子でエンペロープは持たず、直鎖2本鎖DNAをゲノムに有するウイルスで、イリドウイルス科に属する。

2. ビブリオ病(vibriosis)について⁽¹⁾

ビブリオ病はほとんど全ての魚種に発症し、体表・鰭の出血、潰瘍を特徴とし、最終的には敗血症を招く死亡率の高い疾病である。水質悪化、水温急変、過密飼育、選別、輸送等のストレスが発病要因となる。治療には抗生物質、抗菌剤の経口投与が有効とされる。

ビブリオ・アンギララム(*Vibrio anguillarum* ;新分類名 *Listonella anguillarum*)はこのビブリオ病の代表的な原因菌であり、グラム陰性の弯曲した桿菌で、通常溶血性を示す。O抗原に基づきJ-O-1～J-O-3の血清型が知られている。病原性プラスミドを有する株があることが知られている。

3. α 溶血性レンサ球菌症(streptococcosis)について⁽¹⁾

20 以上の比較的高水温期に多発し、眼球の突出、尾鰭基部の潰瘍、異常遊泳を特徴とし、最終的には敗血症を招く死亡率の高い疾病である。高水温、過密飼育、過食、環境条件悪化等のストレスが発病要因となる。広く海水域に蔓延しており、ぶり養殖場で最も被害が大きい疾病である。治療には抗生物質、抗菌剤の経口投与が有効とされる。(養殖ぶり1年魚では1週間以上の絶食も有効とされる。)

病原菌は2種あるが、ぶりを宿主とするものはラクトコッカス・ガルビエ(*Lactococcus garvieae* ;旧名 *Enterococcus seriolicida*)である。 α 溶血性を示すことから α 溶血性レンサ球菌症と呼ばれる。

4. 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について

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は、マダイイリドウイルス、ビブリオ・アンギララム、ラクトコッカス・ガルビエをそれぞれホルマリンで不活化後、所定の容量で混合したもので、体重約15g～120gのぶり稚魚の腹腔内に注射して使用される⁽¹⁾。

なお、ビブリオ・アンギララム、ラクトコッカス・ガルビエ2種混合不活化ワクチン、イリドウイルス、ラクトコッカス・ガルビエ2種混合不活化ワクチン(ただし製造株は異なる)はすでに我が国で承認され市販されている⁽²⁾。

本生物学的製剤には不活化に使用したホルムアルデヒドが微量含まれる他、特に添加剤は使用されていない⁽¹⁾。ホルムアルデヒドの含有量は、ワクチン1接種(0.1ml)当たり0.3%以下(0.3 µg/魚以下に該当)であり、WHOが示しているTDI(150 µg/kg-体重/日)⁽³⁾と比較すると、少なくとも数百倍以下の量である。また、ホルムアルデヒドの代謝等に関する報告では、動物体に摂取された場合速やかに代謝されることが知られている⁽⁴⁾。

5. ぶり用イリドウイルス感染症・ぶりピブリオ病・α溶血性レンサ球菌症混合不活化ワクチン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⁽⁵⁾

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。

ピブリオ・アングイラルム、マダイイリドウイルスについては調査された範囲でヒトに対して有害作用を示した報告はない。

ラクトコッカス・ガルピエは欧米で心内膜炎、骨髄炎及び肝臓膿瘍に罹患した高齢者からまれに分離されていたが、魚類由来株とヒト由来株の染色体DNA制限酵素多型解析では、遺伝的にかなり離れていたとされている。また、イリドウイルス感染症、ピブリオ病、α溶血性レンサ球菌症はぶり養殖場では頻繁に発生しているが、ぶり養殖業者がこれらの疾病に罹患した報告はない。

なお、本ワクチン是不活化されており、感染力を有しているものではない。

○ ぶりにおける安全性試験⁽⁶⁾

ぶりにおける安全性試験として、ぶり用イリドウイルス感染症・ぶりピブリオ病・α溶血性レンサ球菌症混合不活化ワクチンのぶり稚魚への単回投与試験(対照群、常用量、5倍用量；各30尾)が実施された。

対照群と常用量群間では、試験期間中に遊泳行動、摂餌行動、体色、体重、体長、血液学的検査、血液生化学的検査で特にワクチンの接種に起因すると考えられる異常は認められなかった。

5倍用量群では、注射後翌日から3日まで食欲の減退が観察され、注射後14日における試験魚の体重及び体長について対照群及び常用群と比較して有意な低値が認められた。また、血液学的検査で総血球数の有意な減少、血液生化学検査で総蛋白値の有意な減少が認められた。

剖検及び病理組織学的検査では、注射後7及び14日後の全ての試験魚において異常は認められなかった。また、注射箇所は特定できなかった。

○ 臨床試験⁽⁷⁾

国内9カ所の養殖場においてぶり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

なお、菌体及びウイルスの不活化の確認、他の細菌等の混入否定試験等が、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^{(1),(2)}。

6.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マダイイリドウイルス、ヒブリオ・アングイラルム、ラクトコッカス・ガルビエ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、生ウイルスを含まないことから、ヒトへの病原性は無視できると考えられる。

また、製剤はアジュバント等の添加剤を特に使用しておらず、含有成分の摂取による健康影響も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)ピシバック製造承認申請書 : 本文（未公表）
- (2)ピシバック製造承認申請書添付資料： 物理的、化学的試験（未公表）
- (3)WHO 飲料水水質基準ガイドライン 第2版
- (4)HEXAMETHYLENETERAMINE(WHO FOOD ADDITIVES SERIES NO.5)
- (5)ピシバック製造承認申請書添付資料： 起源又は開発の経緯（未公表）
- (6)ピシバック製造承認申請書添付資料： 安全性に関する試験（未公表）
- (7)ピシバック製造承認申請書添付資料： 臨床試験（未公表）