

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豚ボルデテラ感染症・豚パストツレラ症・豚丹毒混合(アジュバント加)不活化ワクチン(リニシールド TX4、リニシールド TX4(ゲン))に係る食品健康影響評価(平成 16 年 10 月 1 日付 16 消安第 5280 号 及び 厚生労働省発食安第 1001008 号)、ぶりビブリオ病不活化ワクチン(ルバックス ビブリオ mono)に係る食品健康影響評価(平成 16 年 10 月 1 日付 16 消安第 5280 号 及び 厚生労働省発食安第 1001010 号)及びひらめ 溶血性レンサ球菌症不活化ワクチン(Mバックイニエ)に係る食品健康影響評価(平成 16 年 10 月 1 日付 16 消安第 5280 号 及び 厚生労働省発食安第 1001009 号)については、平成 16 年 10 月 20 日に開催された第 19 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. 豚ボルデテラ感染症・豚パストツレラ症・豚丹毒混合(アジュバント加)不活化ワクチン(リニシールド TX4、リニシールド TX4(ゲン))、ぶりビブリオ病不活化ワクチン(ルバックス ビブリオ mono)及びひらめ 溶血性レンサ球菌症不活化ワクチン(Mバックイニエ)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 19 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 10 月 28 日(木)開催の食品安全委員会(第 67 回会合)終了後、平成 16 年 11 月 24 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。

(別添)

豚ボルデテラ感染症 豚パスツレラ症 豚丹毒混合 (アジュバント加)不活化ワクチン (リニシールドTX4、リニシールドTX4 (ゲン))の食品健康影響評価について (案)

1. 豚ボルデテラ感染症・豚パスツレラ症・豚丹毒混合 (アジュバント加)不活化ワクチン (リニシールドTX4、リニシールドTX4 (ゲン))について⁽¹⁾

豚ボルデテラ感染症 豚パスツレラ症・豚丹毒混合 (アジュバント加)不活化ワクチン (以下 ;リニシールドTX4)は、いずれも米国動物用生物学的製剤の製造用株として許可を受けているボルデテラ・ブロンキセプチカ^aの2菌株、パスツレラ・ムルトシダ^aの2菌株、豚丹毒菌の1菌株の培養液をホルムアルデヒドで不活化させたものを主剤とし、妊娠中の親豚の豚丹毒の予防、移行抗体による産子の萎縮性鼻炎、パスツレラ性肺炎及び豚丹毒の予防を目的として、妊娠豚の筋肉内に注射して使用される。アジュバントとしては水酸化アルミニウムゲルが使用されている。

当ワクチンの類似品としては、不活化菌体を主剤とするもの、不活化トキソイド^aを主剤とするもの、これらの混合、豚丹毒菌については生ワクチン等が、国内及び国外で承認され市販されている。なお、本ワクチンの同等品が既に、米国、メキシコ、ペルーにおいて使用されている⁽²⁾。

2. ワクチンの対象疾病について

豚ボルデテラ感染症及び豚パスツレラ症について⁽³⁾

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。原因菌はボルデテラ・ブロンキセプチカ(*Bordetella bronchiseptica* ;Bb)でヒトにも日和見感染するとされている。

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。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。

なお、豚ボルデテラ感染症及び豚パスツレラ症については過去に動物用医薬品専門調査会において言及されている。

豚丹毒について^{(4),(5),(6)}

豚丹毒の原因菌はエリシペロトリックス(*Erysipelothrix*)属であり、かつては *E. rhusiopathiae* の1菌種で23の血清型に分類されていたが、現在では *E. tonsillarum* 及び未命名の2菌種の4菌種があることが知られている。感染動物や汚染土壌が感染源となるが、この菌は自然界に広く存在し、家畜の他に野生の動物や鳥類、魚介類からも分離されることがある。病原性は菌種・菌株によって様々であるが、強毒株は *E. rhusiopathiae* に多い。ブタにおける発病形態には、急性の敗血症型、亜急性の蕁麻疹型、慢性の関節炎型や心内膜炎型の4つの型がある。妊娠豚では流産を起こすことがある。急性型では死亡率が高く、届出伝染病に指定されている。

また、ヒトにおいても古くから畜水産物を扱う職業従事者における感染例が知られ、類丹毒と呼ばれている。多くの場合、創傷部位から菌が侵入し、皮膚に紅斑や腫脹を生じるが予後は良好である。まれに発熱や痛みを伴うリンパ管炎やリンパ節炎を起こすとされ、極めてまれな例と考えられるが敗血症や心内膜炎による死亡例の報告もある。

^a トキソイド；変性毒素ともいう。ホルムアルデヒド処理等を用い、抗原性は変化させないで毒力を減少させた菌体外毒素。

3. リニシールドX4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。前述の通り Bb は免疫力の低下したヒトに対し日和見感染すること、Pml はペット等の咬傷や搔傷から感染すること、豚丹毒菌は類丹毒としてヒトにも感染することが知られている。しかしながら、本ワクチンに含有される主剤はいずれもホルムアルデヒドで不活化されており、感染力を有しているものではない。

この他、アジュバントとして水酸化アルミニウムゲルが使用されているが、接種部位に注射液に由来する異物の残留は認められなかった。水酸化アルミニウムゲル、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た評価を行っているが⁽⁷⁾⁽⁸⁾、本製剤についても用法・用量を考慮すると、これらの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。

(2) 妊娠豚における安全性試験⁽⁹⁾

安全性については、妊娠豚における安全性試験が実施されている。

妊娠 3 ヶ月の豚に初回と 2 回目は約 3 週間、2 回目と 3 回目は 8 週間の間隔で 3 回(対照群、常用量、5 倍用量 ;各 3 頭)接種を行った。2 回目注射後に自然分娩させ 21 日齢までは乳させた。母豚に対しては臨床症状(注射部位を含む)、体重、飼料摂取量、血液学的検査、血液生化学的検査、抗体測定、妊娠期間及び分娩状況の観察を実施した。新生子豚については臨床症状、体重、抗体価の観察が実施された。

臨床症状では 5 倍用量群の第 1 回接種後に一過的な体温上昇、元気消失、食欲低下が認められ、さらに 1 頭では発熱、食欲廃絶が認められ、2 日の朝には流産した。流産の原因は不明であるが、剖検等で病理学的な異常は確認されなかった。常用量群では第 3 回の接種後に一過的な軽度の体温上昇が認められた。他には 5 倍用量群で各接種後に一過的な白血球数の増加傾向が認められた他、特に異常は認められなかった。接種前に既に抗体が存在しており、接種による抗体価の上昇は認められなかったが、初乳については高い抗体価が確認され、新生子豚にも移行が認められた。また、注射部位については一過的に紅斑、腫脹、熱感あるいは硬結等の変化が認められ、剖検及び病理組織学的検査では白色部と肉芽腫様病変が認められたが、これらは経時的に縮小し、回復性を示した。

新生子豚については、接種群で高い抗体価が認められた。その他、各検査項目に投与に起因した異常は認められなかった。

(3) 臨床試験⁽¹⁰⁾

国内 2 カ所の農場で妊娠豚に対する臨床試験が行われている。妊娠豚、新生子豚のいずれにも豚丹毒の症状は認められず、新生子豚の萎縮性鼻炎、パスツレラ性肺炎の発生程度は対照群より低いものであった。また、接種豚に肉眼的に確認できる局所反応は認められなかった。

(4) その他⁽¹¹⁾

その他、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、マウス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ている。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、Pm、及び豚丹毒菌培養液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、感染力を失っているため、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ホルムアルデヒドや水酸化アルミニウムについては、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。

このことから、当該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) リニシールトX4、リニシールトX4 (ゲン) 輸入承認申請書 (未公表)
- 2) リニシールトX4輸入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)
- 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)の食品健康影響評価について；
(平成 16 年 6 月 17 日 府食 668 号)
- 4) 獣医感染症カラーアトラス 文永堂出版(2002)
- 5) 獣医微生物学 第2版 文永堂出版(2003)
- 6) 獣医公衆衛生学 第2版 文永堂出版(2001)
- 7) 牛用マンヘミア・ヘモリチカ 1 型菌不活化ワクチン(リスパバル)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)
- 8) ぶり用イリドウイルス感染症 ぶりピブリオ病・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；(平成 16 年 2 月 26 日 府食 230 号)
- 9) リニシールトX4輸入承認申請書添付資料：安全性に関する資料 (未公表)
- 10) リニシールトX4輸入承認申請書添付資料：臨床試験に関する資料 (未公表)
- 11) リニシールトX4輸入承認申請書添付資料：物理的、化学的、生物学的の性質、規格及び検査方法の設定に関する資料 (未公表)

(別添)

ぶりビブリオ病不活化ワクチン(ノルバックス ビブリオ mono)の 食品健康影響評価について(案)

1. ビブリオ病(vibriosis)について^{(1),(2),(3)}

ビブリオ病については過去にぶり用混合不活化ワクチンの評価に際しても言及されているが、水質悪化、水温急変、過密飼育、選別、輸送等のストレスが要因となって発症する魚の疾病であり、病徴として体表・鱗の出血、潰瘍を示し、特に稚魚では死亡率が高いため、ブリの養殖において対策が必要とされるもののひとつである。治療には抗生物質、抗菌剤の経口投与が有効とされるが、近年ではワクチンによる予防が盛んに行われている。

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、グラム陰性の湾曲した桿菌で、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。アメリカ分離株では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が、日本の分離株では現在まで確認されていない。ぶりのビブリオ病の原因菌である *V. anguillarum* の血清型はそのほとんどが J-O-3 型である。

2. ぶりビブリオ病不活化ワクチン(ノルバックス ビブリオ mono)について^{(4),(5)}

ノルバックス ビブリオ mono は、*V. anguillarum* J-O-3 型菌をホルマリンで不活化したものを主剤とした不活化ワクチンである。所定の容量で海水と混合した薬液中に、体重約 1.0 g~ 3.4 gのぶり稚魚を 30 秒間浸漬して使用される。

なお、*V. anguillarum* の不活化ワクチンは、菌株が異なる腹腔内注射不活化ワクチンが、他の病原菌との混合ワクチンとして、複数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。ホルムアルデヒドの含有量は微量であり、さらに希釈して使用されるため、食品中に残留する可能性は認められない。

3. ぶりビブリオ病不活化ワクチン(ノルバックス ビブリオ mono)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^{(1),(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が、主剤である *V. anguillarum* は人獣共通感染症の病原体とはみなされていない。また、ぶりビブリオ病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に罹患したという報告はない。

なお、ぶりビブリオ病の発症には生菌が関与するが、本ワクチンは不活化されており、感染力を有していない。

(2) 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、ぶりビブリオ病不活化ワクチンのぶり稚魚への単回浸漬試験(対照群、常用量群、2 用量群)が実施された。対照群は常用量群、2 用量群のそれぞれに設定され、2 用量群はワクチン濃度及び処理時間とも常用量群の 2 倍とされた。独立した 2 試験が実施され、試験 1 は各群 50 尾、試験 2 は各群 80 尾の稚魚が用いられた。

3 週間の観察期間中に、対照群と常用量群間では、遊泳行動、摂餌行動、体重、成長率、飼料効率、皮膚及び鰓の観察(肉眼及び病理組織学的検査)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。なお、試験 では試験期間中に稚魚の死亡は認められなかった。試験 では2用量群の対照群に1尾の死亡が認められたが、死亡魚から *V. anguillarum* JO-3型は分離されなかった。

(3)臨床試験⁽⁷⁾

国内2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。

(4)その他⁽⁴⁾

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ている。また、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 *Vibrio anguillarum* をホルムアルデヒドで不活化したものである。*V. anguillarum* は人獣共通感染症の病原体とはみなされておらず、これまでヒトで発病した事例も報告されていない。さらには不活化されており、生菌体を含まない。このため、主剤はヒトへの病原性を有さないと考えられる。

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. ぶり用イリドウイルス感染症・ぶりビブリオ病・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(府食第230号 平成16年2月26日)
2. 獣医感染症カラーアトラス 文永堂出版(2002)
3. 獣医微生物学 第2版 文永堂出版(2003)
4. ノルバックス ビブリオ mono 製造承認申請書(未公表)
5. ノルバックス ビブリオ mono 製造承認申請書添付資料: 起源又は開発の経緯(未公表)
6. ノルバックス ビブリオ mono 製造承認申請書添付資料: 安全性に関する試験(未公表)
7. ノルバックス ビブリオ mono 製造承認申請書添付資料: 臨床試験(未公表)

(別添)

ひらめ 溶血性レンサ球菌症不活化ワクチン(Mバックイニエ)の 食品健康影響評価について(案)

1. ひらめ 溶血性レンサ球菌症(β-hemolytic streptococcosis)について

海水魚ではひらめその他、ぶり、まだい等にも頻繁に発生が報告されており、養殖場で被害が大きい疾病である。比較的高水温(20℃以上)の時期に多発し、眼球の白濁、突出、鰓蓋軟条骨間膜の充血や発赤等が認められる。重症魚では死に至り、斃死率は0.1~8%程度といわれている。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。これまでに数種の病原菌が原因菌として報告されているが、現在の主病原菌は *Streptococcus iniae* である。*S. iniae* は 溶血性^aを示し、溶血性レンサ球菌症と呼ばれる。治療には抗生物質、抗菌剤の経口投与が有効とされる^{(1),(2),(3),(4)}。

2. ひらめ 溶血性レンサ球菌症不活化ワクチン(Mバックイニエ)について

Mバックイニエは、国内で分離された *S. iniae* を培養し、ホルムアルデヒドで不活化したものを主剤とした不活化ワクチンである。体重約30~300gのひらめの腹腔内に0.1mlを注射して使用される。国内、海外とも、これまでに *S. iniae* を主剤としたワクチンの開発・使用例はない^{(1),(5)}。

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。ワクチン中のホルムアルデヒドの残留については、過去に動物用医薬品専門調査会において評価されているが⁽⁶⁾、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ないと考えられる。

3. ひらめ 溶血性レンサ球菌症不活化ワクチン(Mバックイニエ)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が、主剤である *S. iniae* はヒトに対しても病原性を有し、これまでに、北米及びアジアにおいて、養殖や魚の加工の従事者が傷口から感染したとみられる菌により蜂巣炎、心内膜炎、骨髄炎を発症した例が報告されている^{(1),(7),(8),(9),(10)}。

このため、本ワクチンの製造用株についても、ヒトに同様の症状を起こす可能性は否定できないが、*S. iniae* によるこれらの症状の発症には生菌が関与するのに対し、本ワクチンの主剤は不活化により魚類及びヒトに対する感染力を失っており、ヒトに対して病原性を示さないと考えられる。

(2) ひらめにおける安全性試験⁽¹¹⁾

ひらめにおける安全性試験として、ひらめ 溶血性レンサ球菌症不活化ワクチンのひらめ稚魚への単回投与試験(対照群、常用量群、5用量群、各群55尾)が実施された。

観察期間中に、遊泳行動、摂餌行動、体重、体長、飼料効率、臓器重量、剖検及び病理組織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。

^a レンサ球菌は血液寒天培地上の溶血性により、α溶血、β溶血、γ溶血(非溶血)に区別される。

血液検査については投与後 1 日目の投与群で、白血球百分率でリンパ球が低く好中球が高い傾向が生じており、常用量群では統計学的にも対照群に対して有意であった。この百分率の変化は、好中球の増加により生じており、ワクチン投与による生体防御反応を示したものと考えられる。また、投与 14 日後ではこの傾向は認められず、一過性のものであった。

なお、試験期間を通じて死亡魚は認められなかった。

(3)臨床試験⁽¹²⁾

国内 4 ヶ所の養殖場においてひらめに対する臨床試験が行われたが、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。

(4)その他⁽⁵⁾

なお、菌体の不活化の確認、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。

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 *S. iniae* をホルムアルデヒドで不活化させたものである。*S. iniae* はヒトに対して病原性を示すが、ワクチンの主剤は不活化されており、生菌体を含まない。このため、ヒトへの病原性を有さないと考えられる。

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. M バックイニエ 製造承認申請書添付資料： 起源又は開発の経緯（未公表）
2. 魚病図鑑 緑書房（2001）
3. 獣医感染症カラーアトラス 文永堂出版（2002）
4. 魚病学 学窓社（2001）
5. M バックイニエ 製造承認申請書（未公表）
6. ぶり用イリドウイルス感染症・ぶりピブリオ病・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(府食第 230 号 平成 16 年 2 月 26 日)
7. 戸田新細菌学 改訂 32 版 南山堂（2002）
8. CDC ; Invasive infection due to *Streptococcus iniae* – Ontario 1995-1996
Morbidity and Mortality Weekly Rep., 1996 (45), 650-653
9. Weinstein MR, Litt M, Kertesz DA, Wyper P, Rose D, Coulter M, McGeer A, Facklam R, Ostach C, Willey BM, Borczyk A, Low DE ;
Invasive infections due to a fish pathogen, *Streptococcus iniae*. *S. iniae* Study Group
N Engl J Med. 1997 (337), 589-594
10. Lau SK, Woo PC, Tse H, Leung KW, Wong SS, Yuen KY ; Invasive *Streptococcus iniae* infections outside North America
J. Clin. Microbiol. 2003 (41), 1004-1009
11. M バックイニエ 製造承認申請書添付資料： 安全性に関する試験（未公表）
12. M バックイニエ 製造承認申請書添付資料： 臨床試験（未公表）