

(案)

## 動物用医薬品評価書

豚アクチノバシラス・プルロニューモニエ（1・2・5型）感染症・豚丹毒混合（油性アジュバント加）不活化ワクチン（“京都微研”ピッグウィン-EA）の再審査に係る食品健康影響評価について

2010年1月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

## 目次

頁

○審議の経緯	.....
○食品安全委員会委員名簿	.....
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	.....
○要約	.....
I. 評価対象動物用医薬品の概要	.....
1. 主剤	.....
2. 効能・効果	.....
3. 用法・用量	.....
4. 添加剤等	.....
5. 開発の経緯及び使用状況等	.....
II. 再審査における安全性に係る知見の概要	.....
1. ヒトに対する安全性	.....
2. 安全性に関する研究報告	.....
3. 承認後の副作用報告	.....
III. 再審査に係る食品健康影響評価	.....
・別紙：検査値等略称	.....
・参照	.....

1 <審議の経緯>

2009年 11月 20日 農林水産大臣より再審査に係る食品健康影響評価について要請  
(21 消安第 9092 号)

厚生労働大臣より残留基準の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1120第6号)

関係書類の接受

2009年 11月 26日 第 311 回食品安全委員会 (要請事項説明)

2010年 1月 27日 第 121 回動物用医薬品専門調査会

2

3

4 <食品安全委員会委員名簿>

(2009年7月1日から)

小泉 直子 (委員長)

見上 彪 (委員長代理\*)

長尾 拓

野村 一正

畑江 敬子

廣瀬 雅雄

村田 容常

\* 2009年7月9日から

5

6

7 <食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

(2009年10月1日から)

三森 国敏 (座長\*)

寺本 昭二 (座長代理\*\*)

石川 さと子 能美 健彦

石川 整 舞田 正志

小川 久美子 松尾 三郎

寺岡 宏樹 山口 成夫

天間 恭介 山崎 浩史

頭金 正博 山手 丈至

中村 政幸 渡邊 敏明

8

9

10

# 1 I. 評価対象動物用医薬品の概要

## 2 1. 主剤 (参照 1)

3 主剤は、豚丹毒菌 Kyoto 株 NaOH 抽出抗原、アクチノバシラス・プルロニューモニエ  
4 エ Y-1 株 (血清型 1 型) 培養上清濃縮抗原、アクチノバシラス・プルロニューモニエ  
5 G-4 株 (血清型 2 型) 培養上清濃縮抗原、及びアクチノバシラス・プルロニューモニエ  
6 E-3 株 (血清型 5a 型) 培養上清濃縮抗原である。本製剤 1 バイアル (20 mL・20 頭分)  
7 中に豚丹毒菌 Kyoto 株 NaOH 抽出抗原が 7 mL (ELISA 抗原価 1,600 単位以上)、及び  
8 それぞれの血清型のアクチノバシラス・プルロニューモニエ培養上清濃縮抗原が 2 mL  
9 (ELISA 抗原価 16,000 倍以上) ずつ含まれる。

10

## 11 2. 効能・効果 (参照 1)

12 効能・効果は、豚丹毒及びアクチノバシラス・プルロニューモニエ血清型 1、2、5 型  
13 菌感染症の予防である。

14

## 15 3. 用法・用量 (参照 1)

16 約 30~50 日齢豚の耳根部後方頸部筋肉内に 1 mL 注射する。その後 90 日齢までに約  
17 30~60 日間隔で反対側の耳根部後方頸部筋肉内に 1 mL 注射する。

18

## 19 4. 添加剤等 (参照 1)

20 本製剤 1 バイアル (20 mL・20 頭分) 中に保存剤としてホルマリンが 0.04 mL以下、  
21 アジュバントとして無水マンニトール・オレイン酸エステル加スクワラン液 (無水マン  
22 ニトール・オレイン酸エステル(AMOE) : 6 vol%、スクワラン : 50 vol%、乳化補助剤<sup>1</sup> :  
23 24 vol%、リン酸緩衝食塩液 : 20 vol%) が 7 mL使用されている。

24

## 25 5. 開発の経緯及び使用状況等 (参照 2、4~6)

26 豚丹毒は、*Erysipelothrix* 属菌 (豚丹毒菌) の感染によって起こる豚の感染症で、急  
27 性型 (敗血症)、亜急性型 (蕁麻疹) 及び慢性型 (関節炎、リンパ節炎、疣状心内膜炎)  
28 に分けられる。豚丹毒は、豚の品種、系統、性別に関係なく発生し、約 3~6 ヶ月齢の肥  
29 育豚は感受性が高いとされている。本菌は豚、いのししの他、種々の哺乳類や鳥類と広  
30 い宿主域を持ち、養豚業及び食肉処理業に従事するヒトにも豚を介して感染し類丹毒  
31 (皮膚疾患、リンパ節炎、心内膜炎等) を発症させることがある。(参照 2 : 動物の感染症、  
32 4 : 申請書添付資料 (開発の経緯))

33 豚胸膜肺炎は、アクチノバシラス・プルロニューモニエ (*Actinobacillus*  
34 *pleuropneumoniae*) に起因する線維素性胸膜肺炎を主徴とする呼吸器系感染症である。  
35 本菌は、表層多糖抗原に基づき 15 の血清型に型別され、日本では 1、2 及び 5 型が多く  
36 分離されている。抗体陰性群 (非汚染群) の豚は、本菌に極めて高い感受性を有し、感  
37 染により重篤な症状を発現する。一方、大多数の群 (約 80 %) は自然抗体を有し (汚染  
38 群)、明らかな症状を示さない。本病の典型的な発生例では罹病率が 50 %を超えること

---

<sup>1</sup> アジュバント乳剤 100 mL 中、グリセリン脂肪酸エステルが 2.0 g、ショ糖脂肪酸エステルが 2.0 g、及びグリセリンが 20.0 g 含まれる。

1 があり、死亡率は1~10%である。(参照 5 : 動物の感染症)

2 肥育豚における豚丹毒及び豚胸膜肺炎は、豚の日齢に関係なく感染・発症する農場が  
3 多く認められており、養豚経営に甚大な被害を与えている。これまでに開発されてきた  
4 それぞれの単味ワクチンは、接種日齢、部位及び回数が同じであることから、混合ワク  
5 チンとすることで接種の省力化、更にアジュバント成分を検討することにより豚に対す  
6 るストレス減少を目標に本製剤が開発された。(参照 2,5 : 動物の感染症、4 : 申請書添付資料  
7 (開発の経緯))

8 本製剤は2001年1月に動物用医薬品製造承認申請を行い、2002年6月に製造承認さ  
9 れた後、所定(6年間<sup>2</sup>)の期間が経過したため、再審査申請(2008年9月)が行われ  
10 たものである。なお、本製剤は、外国では承認されておらず、市販されていない。(参  
11 照 4, 6 : 申請書添付資料 (承認、再審査申請に至るまでの経緯、外国における承認状況等に関する資料))

## 12 II. 再審査における安全性に係る知見の概要

### 13 1. ヒトに対する安全性 (参照 1, 4, 7~12)

14 本製剤の主剤である豚丹毒 Kyoto 株及びアクチノバシラス・プルロニューモニエ各型  
15 菌は、いずれもホルマリンで不活化されており、いずれも病原性を有しない。(参照 1)

16 無水マンニトール・オレイン酸エステルスクワラン液はスクワランに AMOE を加  
17 えて乳化したもので、生体への刺激性及び残留性をミネラルオイルよりも減じることで  
18 副作用を軽減することを目的として使用された。(参照 1 : 申請書、3 : 申請書添付資料 (開発  
19 の経緯))

20 本製剤で使用されている添加剤のうち、保存剤として使用されているホルマリン (参  
21 照 7 : 評価書 : 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  
22 ン)、アジュバント中の AMOE (参照 8 : 評価書 : 鶏の産卵低下症候群—1976 (油性アジュバント  
23 加) 不活化ワクチン)、スクワラン及びリン酸緩衝液 (参照 9 : 評価書 : α溶血性レンサ球菌症・  
24 類結節症混合 (油性アジュバント加) 不活化ワクチン) の安全性については過去に食品安全委員  
25 会で評価されている。(参照 7~9) また、アジュバント中の乳化補助剤の成分であるグリ  
26 セリン脂肪酸エステル、シヨ糖脂肪酸エステル及びグリセリンはいずれも指定食品添加  
27 物として使用されており (参照 10 : 食品添加物公定書)、JECFAにおいてそれぞれADIを  
28 特定しない物質<sup>3</sup> (参照 11 : JECFA評価書 20 回)、ADI : 30 mg/kg体重/日 (参照 13 : JECFA  
29 評価書 49 回) 及びADIを特定しない<sup>4</sup> (参照 11, 13 : JECFA評価書 20 回、59 回) と評価さ  
30 れている。(参照 9~12)

31 本製剤アジュバント中の AMOE の原料となるオレイン酸は牛脂肪由来であるが、原  
32 産国はカナダ、アメリカ及び日本で、いずれの原産国においても国際獣疫事務局国際動  
33 物衛生規約に記載されている条件を満たした処理が実施されてことが確認されている。  
34 (参照 1)

2 豚丹毒菌 Kyoto 株 NaOH 抽出抗原、アクチノバシラス・プルロニューモニエ Y-1 株 (血清型 1 型) 培養上清濃縮抗原、アクチノバシラス・プルロニューモニエ G-4 株 (血清型 2 型) 培養上清濃縮抗原、及びアクチノバシラス・プルロニューモニエ E-3 株 (血清型 5a 型) 培養上清濃縮抗原を有効成分とする動物用医薬品は承認されていなかったため、新医薬品として再審査期間は6年とされた。

3 グリセリン、グリセリン二酢酸エステル、グリセリン三酢酸エステルの Group ADI

4 香料としての定義が決定しておらず、評価は終了していない。

1 以上のことより、当該物質の使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の接種量を考慮す  
2 ると、本製剤に使用されている添加剤の含有成分は食品を通じてヒトの健康に影響を与  
3 えるものとは考えられない。

## 4 5 **2. 安全性に関する研究報告** (参照 14)

6 調査期間中の MEDLINE を含むデータベース検索の結果、安全性に関する報告は認  
7 められなかった。

## 8 9 **3. 承認後の副作用報告** (参照 14)

10 豚の安全性について、調査期間中に延べ 12 施設 (440 頭) において調査が実施され  
11 た。その結果、「発熱」は認められなかったが、「元気消失」が 2 例、「食欲不振」が 1  
12 例、「注射部位の腫脹・硬結」が 3 例と確認された。「元気消失」及び「食欲不振」は「使  
13 用上の注意」にも記載されており、それぞれ 4 及び 3 日以内に回復した。「注射部位の  
14 腫脹・硬結」については、注射後 7 日間にわたり腫脹・硬結が認められたもので、「使  
15 用上の注意」に記載し注意喚起する予定である。

16 また、調査期間中 4 例が死亡、1 例が淘汰された。死亡・淘汰時の状況をもとに、病  
17 理的及び微生物学的に原因究明した結果、死亡例 2 例は豚生殖器呼吸器症候群  
18 (PRRS) 及びサーコウイルス 2 型が関与する肺炎、死亡例 2 例及び淘汰例 1 例は施設  
19 内事故が原因であるとされ、豚丹毒又は豚胸膜肺炎の発症が原因ではないことが確認さ  
20 れた。

## 21 22 **III. 再審査に係る食品健康影響評価**

23 上記のように提出された資料の範囲において、承認時から再審査申請時までの調査期  
24 間において、本製剤の安全性を懸念させる新たな知見の報告はないと考えられる。

25 本製剤の主剤である豚丹毒 Kyoto 株及びアクチノバシラス・プルロニューモニエ各血  
26 清型菌は、不活化されており、病原性は示さないとされている。

27 新たな副作用としては、調査期間において、「注射部位の腫脹・硬結」が 3 例と認め  
28 られたのみで、「使用上の注意」に記載し注意喚起する予定であるとされている。

29 また、添加剤については、本製剤の含有成分の摂取による健康影響は無視できると考  
30 えられる。

31 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  
32 康に影響を与える可能性については無視できるものと考えられる。

1 <別紙：検査値等略称>

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
ELISA	酵素免疫測定法
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議

2

3

1 <参照>

- 2 1. 株式会社微生物化学研究所. 動物用医薬品再審査申請書:“京都微研”ピッグウイン-EA  
3 2. 澤田拓土. “豚丹毒”、動物の感染症. 小沼操、明石博臣、菊池直哉、澤田拓土、杉本  
4 千尋、宝達勉編. 第二版、近代出版、2006、p186-187  
5  
6 3. 株式会社微生物化学研究所. 動物用医薬品再審査申請書“京都微研”ピッグウイン-EA  
7 添付資料：使用成績等の調査概要  
8 4. 株式会社微生物化学研究所. 動物用医薬品再審査申請書“京都微研”ピッグウイン-EA  
9 添付資料：開発の経緯  
10 5. 石川 整. “豚胸膜肺炎”、動物の感染症. 小沼操、明石博臣、菊池直哉、澤田拓土、  
11 杉本千尋、宝達勉編. 第二版、近代出版、2006、p191-192  
12 6. 株式会社微生物化学研究所. 動物用医薬品再審査申請書“京都微研”ピッグウイン-EA  
13 添付資料：外国における承認状況等に関する資料  
14 7. 食品安全委員会. 15 消安第 4404 号に係る食品健康影響評価の結果の通知について(平  
15 成 16 年 2 月 26 日付 府食第 230 号の 1)：(別添) ぶり用イリドウイルス感染症・ぶ  
16 りビブリオ病・ $\alpha$  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  
17 て、2004 年 **ホルマリン**  
18 8. 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 17 年 5 月 19 日付 府  
19 食第 522 号)：(別添 2) 鶏の産卵低下症候群-1976 (油性アジュバント加) 不活化ワ  
20 クチン (オイルボックス EDA-76、EDS-76 オイルワクチン-C 及び日生研 EDS 不活  
21 化オイルワクチン) の再審査に係る食品健康影響評価について、2005 年 **AMOE**  
22 9. 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 10 月 4 日付 府  
23 食第 974 号)： $\alpha$  溶血性レンサ球菌症・類結節症混合 (油性アジュバント加) 不活化  
24 ワクチン (ノルボックス 類結/レンサ Oil) に係る食品健康影響評価について、2007  
25 年 **スクワラン、リン酸緩衝食塩液**  
26 10. 厚生労働省. グリセリン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、グリセリン. 第 8  
27 版 食品添加物公定書、2007、p321-323、434-437、320-321 **3 物質**  
28 11. JECFA. “*Glycerol diacetate*” ”*Glycerol*”, EVALUATION OF CERTAIN FOOD  
29 ADDITIVES, 1976, p13, WHO Technical Report Series No.599, FAO Food and  
30 Nutrition Series No.1 **グリセリン脂肪酸エステル、グリセリン**  
31 12. JECFA. “Sucrose esters of fatty acids and sucroglycerides”, EVALUATION OF  
32 CERTAIN FOOD ADDITIVES, 1999, p16-17, WHO Technical Report Series  
33 No.884 **ショ糖脂肪酸エステル**  
34 13. JECFA. “Chemicals requiring confirmation of flavour use”, EVALUATION OF  
35 CERTAIN FOOD ADDITIVES, 2002, p112, WHO Technical Report Series No.913  
36 **グリセリン**  
37 14. 株式会社微生物化学研究所. 動物用医薬品再審査申請書“京都微研”ピッグウイン-EA  
38 添付資料：効能又は効果及び安全性についての調査資料  
39