

(案)

動物用医薬品評価書

牛クロストリジウム感染症 5 種混合（アジュバント
加）トキソイド（“京都微研、キャトルウィン-C15）
の再審査に係る食品健康影響評価について

2010 年 4 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	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	5
5. 開発の経緯及び使用状況等	5
II. 再審査における安全性に係る知見の概要	6
1. ヒトに対する安全性	6
2. 安全性に関する研究報告	6
3. 承認後の副作用報告	6
III. 再審査に係る食品健康影響評価	7
・別紙1：検査値等略称	8
・参照	9

1 <審議の経緯>

- 2002年 12月 24日 製造承認
2009年 3月 11日 再審査申請
2010年 2月 1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
(22 消安第 11737 号)
厚生労働大臣より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 0201 第 2 号)
関係書類の接受
2010年 2月 4日 第 319 回食品安全委員会 (要請事項説明)
2010年 4月 27日 第 124 回動物用医薬品専門調査会

2

3 <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

4

5 <食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

(2010年3月31日まで) (2010年4月1日から)

三森 国敏 (座長)	三森 国敏 (座長)
寺本 昭二 (座長代理)	寺本 昭二 (座長代理)
石川 さと子 能美 健彦	石川 さと子 福所 秋雄
石川 整 舞田 正志	石川 整 舞田 正志
小川 久美子 松尾 三郎	小川 久美子 松尾 三郎
寺岡 宏樹 山口 成夫	寺岡 宏樹 山口 成夫
天間 恭介 山崎 浩史	天間 恭介 山崎 浩史
頭金 正博 山手 丈至	頭金 正博 山手 丈至
中村 政幸 渡邊 敏明	能美 健彦 渡邊 敏明

6

要 約

1
2
3
4
5
6

牛クロストリジウム感染症 5 種混合（アジュバント加）トキシイド（“京都微研、キャトルウイン-CI 5）について食品健康影響評価を実施した。

以下、調査会終了後作成。

1 I. 評価対象動物医薬品の概要

2 1. 主剤 (参照 1) (1:再審査申請書 p1)

3 主剤は、クロストリジウム ショウベイ (*Clostridium chauvoei*)、クロストリジウム
4 セプチカム (*C. septicum*)、クロストリジウム ノビイ (*C. novyi*)、クロストリジウム
5 パーフリンゲンス (*C. perfringens*) 及びクロストリジウム ソルデリー (*C. sordellii*)
6 の培養上清濃縮液をホルマリンで不活化及び無毒化したもの (以下「トキシイド¹」とい
7 う。) である。

8 本製剤 1 バイアル (20 mL、10 頭分) 中に、各菌由来のトキシイドが主剤としてそれ
9 ぞれ表 1 の用量で含まれている。

10

11

表 1 本製剤 1 バイアル中に含まれる主剤であるトキシイドの由来と用量

トキシイドの由来	用量
クロストリジウム ショウベイ 沖縄 F 株 培養上清濃縮液 (鞭毛蛋白量 400 µg/mL 以上)	1.6 mL
クロストリジウム セプチカム No.44T 株 培養上清濃縮液 (α 毒素: トキシイド化前細胞毒素活性 40,000 CU ¹ 以上)	3.2 mL
クロストリジウム ノビイ B 型菌 CN1025T 株 培養上清濃縮液 (α 毒素: トキシイド化前細胞毒性活性 40,000 CU 以上)	1.6 mL
クロストリジウム パーフリンゲンス A 型菌 PB6KT 株 培養上清濃縮液 (α 毒素: トキシイド化前レシチナーゼ活性 400 EYU ² 以上)	3.2 mL
クロストリジウム ソルデリー 3703T 株 培養上清濃縮液 (LT ³): トキシイド化前細胞毒素活性 400,000 CU 以上、 HT ⁴): トキシイド化前細胞毒素活性 800 CU 以上)	1.6 mL

12

1) CU: cytotoxic unit (Vero 細胞に CPE を起こした最高希釈倍数。)

13

2) EYU: egg yolk unit (卵黄液にレシチナーゼ反応を起こした最高希釈倍数。)

14

3) LT: lethal toxin (致死毒素)

15

4) HT: hemorrhagic toxin (出血毒素)

16

17 2. 効能・効果 (参照 1) (1:再審査申請書 p8)

18 効能・効果は、気腫疽、悪性水腫及びクロストリジウム パーフリンゲンス A 型菌に
19 による壊死性腸炎の予防である。

20

21 3. 用法・用量 (参照 1) (1:再審査申請書 p8, 16)

22 3 ヶ月齢以上の牛の臀部筋肉内に 1 回 2 mL を 1 ヶ月間隔で 2 回注射し、その後 6 ヶ
23 月間隔で注射する。第 2 回目の注射は、第 1 回目の注射とは異なる部位に行う。

24 本製剤は、と畜場出荷前 4 ヶ月間は使用しないこととされている。

25

26

¹ トキシイド: 細菌の外毒素をホルマリンで処理し、抗原性を失わないように無毒化したもの。(参照 2)

1 4. 添加剤等 (参照 1) (1:再審査申請書 p2)

2 本製剤 1 バイアル (20 mL、10 頭分) 中に、不活化剤としてホルマリンが 0.06 mL、
3 アジュバントとしてリン酸三ナトリウム 12 水和物が 320.0 mg、塩化アルミニウム (III)
4 6 水和物が 200.0 mg、溶剤としてリン酸水素二ナトリウム 12 水和物が 13.87 g、リン酸
5 二水素カリウムが 0.96 mg、塩化ナトリウムが 38.4 mg、塩化カリウムが 0.96 mg 及び
6 精製水が微量使用されている。

7
8 5. 開発の経緯及び使用状況等 (参照 3~6)

9 (3:添付 1:「1.1.1 開発の経緯」「1.1.2 承認から再審査に至るまでの経緯」、4: 動物の感染症<第二版>
10 p131-133、5: 添付 5:「5.2 承認申請に際し申請書に添付した資料の概要」、6: 添付 4:「4.1 当該医薬品の外国
11 における承認及び市販状況等の調査結果」)

12 牛のクロストリジウム感染症としては、クロストリジウム ショウベイ (以下「ショ
13 ウベイ」という。) の感染による気腫疽、クロストリジウム セプチカム (以下「セプチ
14 カム」という。)、クロストリジウム ノビイ (以下「ノビイ」という。)、クロストリジ
15 ウム パーフリンゲンス (以下「パーフリンゲンス」という。) 又はクロストリジウム ソ
16 ルデリー (以下「ソルデリー」という。) の感染による悪性水腫並びにパーフリンゲンス
17 の感染による壊死性腸炎が知られている。これらはきわめて早い経過と高い致死率が特
18 徴であり、本菌属の多くは土壌菌であることから、放牧牛の場合、感染の機会が多く被
19 害が大きいと、特に問題となっている。

20 いずれも世界中に分布し、日本でも全国的に散発的な発生が見られる。また、これら
21 の感染症は、発症後死亡までの経過が速く抗菌性物質等による治療の効果が期待できな
22 いことから、ワクチンによる予防が有効であると考えられている (参照 3~5) (3:添付 1、
23 4:動物の感染症<第二版>、5:添付 5)。

24 これらの牛のクロストリジウム感染症に対し、気腫疽不活化ワクチン並びにショウベ
25 イ、セプチカム及びノビイの 3 種混合トキソイドは開発されていたが、パーフリンゲ
26 ス又はソルデリーによる悪性水腫又はパーフリンゲンスによる壊死性腸炎についてはそ
27 れぞれ発生が報告されていたにもかかわらずワクチンは実用化されていなかった。そこ
28 でショウベイ、セプチカム及びノビイの 3 種混合トキソイドにパーフリンゲンス及びソ
29 ルデリーのトキソイドを加えた 5 種混合トキソイドである本製剤が新たに開発された。
30 外国では類似のクロストリジウム感染症のワクチンは使用されているが、本製剤は日本
31 で開発され、輸出はされていないため、外国では承認されていない (参照 3、5、6) (3:
32 添付 1、5:添付 5、6:添付 4)。

33 本製剤は、2002 年 12 月に動物用医薬品として製造承認を受けた後、所定の期間 (6
34 年間²) が経過したため、再審査申請 (2009 年 3 月) が行なわれたものである (参照 3)
35 (添付 1)。

36

² クロストリジウム ショウベイ、クロストリジウム セプチカム、クロストリジウム ノビイ、クロストリ
ジウム パーフリンゲンス及びクロストリジウム ソルデリーの 5 種のトキソイド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、再審査期間は 6 年間とされた。

1 II. 再審査における安全性に係る知見の概要

2 1. ヒトに対する安全性 (参照 3~5、7~16)

3 (4: 動物の感染症、5: 添付 5「1-3 製造用株のヒトに対する安全性」、7: 獣医微生物学 p386~395、8,11~13: 食
4 添公定解説書⑧、9: 動薬評価書「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
5 不活化ワクチン」、10: 「動薬評価書: ケラチナーゼを有効成分とする洗浄剤」、14: JECFA/FAS17、15: 医薬品
6 添加物規格 2003 p145-146、16: 医薬品添付文書情報、17: JECFA/FAS58)

7 本製剤の主剤に使用されている菌種のうち、ショウベイ及びノビイ (B 型菌) は、主
8 に反すう動物に感染する菌種であるが (参照 7) (獣医微生物学)、セプチカム、パーフリン
9 ゲンス (A 型菌) 及びソルデリーはヒトにも感染し病原性を持つことが知られている (参
10 照 5) (5: 添付 5)。セプチカム、パーフリンゲンス (A 型菌) 及びソルデリーを原因菌とす
11 る悪性水腫は人獣共通感染症とされており、パーフリンゲンス (A 型菌) はヒトのガス
12 壊疽の主要病原体及び食中毒原因菌である (参照 4、7) (4: 動物の感染症、7: 獣医微生物学)。
13 したがって、これらの菌が産生する毒素は、ヒトに対しても病原性を有するものと考え
14 られる。しかしながら、本製剤の主剤に用いられた菌液及び毒素は、ホルマリンで不活
15 化及び無毒化されており、ヒト及び牛への病原性は有していないと考えられる。また、
16 ホルマリンで不活化及び無毒化した菌液の遠心上清を 2~5 °C で 12 ヶ月又は 24 ヶ月間
17 保存した結果、いずれも毒素活性は回復しないことが確認されている (参照 5) (添付
18 5(p5-23))。

19 本製剤に使用されている添加剤等のうち、不活化剤として使用されているホルマリン
20 については、ヒト用又は動物用医薬品として使用されており、また、溶剤として使用さ
21 れている塩化カリウムについては、食品添加物として使用されており、いずれも過去に
22 動物用医薬品の添加剤として食品安全委員会で評価されている (参照 8~10) (8: 食添公定
23 解説書⑧、9、10: 動薬評価書)。アジュバントとして使用されているリン酸三ナトリウム 12 水
24 和物、溶剤として使用されているリン酸水素二ナトリウム 12 水和物及びリン酸二水素
25 カリウムについては、いずれも食品添加物として使用されており、JECFA において、
26 リン酸の MTDI 70 mg/kg 体重/日 (全ての摂取源からのリンとしての Group MTDI) が
27 設定されている (参照 11~14) (11~13: 食添公定解説書⑧、14: JECFA/FAS17)。また、アジュバ
28 ントとして使用されている塩化アルミニウム (III) 6 水和物はヒトの医薬品添加物とし
29 て使用されており (参照 15、16) (15: 医薬品添加物規格、16: 医薬品添付文書情報)、JECFA に
30 いて、PTWI 1 mg/kg 体重/週が設定されている (参照 17) (JECFA/FAS58)。溶剤とし
31 て使用されている塩化ナトリウムは食品として使用されている。

32 以上のことから、本製剤に含まれている添加剤等は、物質の使用状況、既存の毒性評
33 価及び本製剤の投与量を考慮すると、ヒトの健康に影響を与えるものとは考えられない。

34

35 2. 安全性に関する研究報告 (参照 3、18) (3: 添付 1「1.3 安全性に関する事項」、18: 添付 3 p3-25)

36 調査期間中 (2002 年 12 月~2008 年 12 月) に、MEDLINE を含むデータベース検索
37 の結果、安全性に関する報告は認められなかった。

38

39 3. 承認後の副作用報告 (参照 3、18) (3: 添付 1: 「1.3.3 副作用報告調査結果」、18: 添付 3 p3-15)

40 牛に対する安全性について、調査期間中 (2002 年 12 月~2008 年 12 月) に、12 施設、

1 計 511 頭の調査が実施された。

2 承認申請時の臨床試験（以下「承認前試験」という。）で見られた副反応は、元気消
3 失・食欲不振、下痢、呼吸異常、投与部位の腫脹又は硬結であったが、調査期間中に見
4 られた副反応は、元気消失・食欲不振、投与部位の腫脹又は硬結であった。調査期間中
5 に見られた元気消失・食欲不振の発現率は承認前試験に比べて 1 回目の投与で有意に低
6 く、2 回目の投与では同程度であり、発現の程度はいずれも同程度であった。また、調
7 査期間中の投与部位の腫脹又は硬結の発現率及び発現の程度は、承認前試験に比べて差
8 はなかった。

9 以上のことから、調査期間中に見られた副反応は、承認前試験で観察された反応以上
10 のものではないことが確認された。それ以外に本製剤に起因する副作用は認められなか
11 ったとされている。

12

13 III. 再審査に係る食品健康影響評価

14 上記のように、承認時から再審査期間中に安全性に係る新たな副作用報告、安全性を
15 否定する研究報告は認められていない。提出された資料の範囲において、本製剤に関す
16 る安全性に係る新たな知見の報告は認められないと考えられる。

17 本製剤の主剤に使用されているクロストリジウム属菌の一部が産生する毒素は、ヒト
18 に対しても病原性を有するものと考えられるが、本製剤に用いられている菌液及び毒素
19 は不活化されており、いずれもヒト及び牛に対する病原性は有していないと考えられる。
20 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え
21 られる。

22 以上より、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
23 響を与える可能性は無視できるものと考えられる。

24

25

1 <別紙 1 : 検査値等略称>

略称	名称
CPE	細胞変性効果
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
MTDI	最大耐容一日摂取量
PTWI	暫定週間耐容摂取量

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、キャトルウィン
3 -Cl5 (非公表)
- 4 2. 医学出版社. “トキシイド”、微生物学用語小事典 第3版、高橋昌己、一幡良利編、
5 2004年、p201
- 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、キャトルウィン
7 -Cl5 添付資料1：使用成績等の調査概要 (非公表)
- 8 4. 田村 豊. “気腫疽” “悪性水腫” “エンテロトキセミア”、動物の感染症、小沼操、明
9 石博臣、菊池直哉、澤田拓士、杉本千尋、宝達勉編. 第二版、近代出版、2006年、p131-133
- 10 5. 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、キャトルウィン
11 -Cl5 添付資料5：参考資料 承認申請に際し申請書に添付した資料の概要 (非公表)
- 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、キャトルウィン
13 -Cl5 添付資料4：外国における承認状況に関する資料 (非公表)
- 14 7. 近藤房生. “クロストリジウム属”、獣医微生物学、梁川 良、笹原二郎、坂崎利一、
15 波岡茂郎、清水悠紀臣、伊沢久夫、大林正士、長谷川篤彦編、養賢堂、1989年、p386-895
- 16 8. 谷村顕雄. “塩化カリウム”、食品添加物公定書解説書 第8版、廣川書店、2007年、
17 D-262-265
- 18 9. 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」
19 (平成16年2月26日付け府食第230号の1) 別添 ぶり用イリドウイルス感染症・
20 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
21 いて、2004年 ホルムアルデヒド
22 <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-buri3mix-hyouka.pdf>
- 23 10. 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12月14日
24 付け府食第1006号) 動物用医薬品評価書ケラチナーゼを有効成分とする洗浄剤(プ
25 リオザイム)の食品健康影響評価について、2006年 塩化K
26 http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-tuuchi-priozyne_180718.pdf
- 27 11. 谷村顕雄. “リン酸三ナトリウム”、食品添加物公定書解説書 第8版、廣川書店、2007
28 年、D-1805-1808 リン酸 $3\text{Na}\cdot 12$ 水和物
- 29 12. 谷村顕雄. “リン酸水素二ナトリウム”、食品添加物公定書解説書 第8版、廣川書店、
30 2007年、D-1799-1802 リン酸水素 $2\text{Na}\cdot 12$ 水和物
- 31 13. 谷村顕雄. “リン酸二水素カリウム”、食品添加物公定書解説書 第8版、廣川書店、
32 2007年、D-1791-1793 リン酸 2 水素K
- 33 14. JECFA. “PHOSPHORIC ACIDS AND PHOSPHATE SALTS” Toxicological
34 evaluation of certain food additives. WHO Food Additives Series, No. 17, 1982, nos
35 542 on INCHEM. リン酸 $3\text{Na}\cdot 12$ 水和物、リン酸水素 $2\text{Na}\cdot 12$ 水和物、リン酸 2 水素K
36 <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v17je22.htm>
- 37 15. 薬事日報社. “塩化アルミニウム”、医薬品添加物規格 2003、2004年、p145-146
- 38 16. アステラス製薬株式会社. “沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン” 添付文
39 書情報、2009年
40 http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/200011_636140BG1030_2_05.pdf

- 1 17. JECFA. "Aluminium from all sources, including food additives" Safety evaluation of
2 certain food additives and contaminants. WHO Food Additives Series No. 58, 2007.
3 p119-207 アルミニウム
4 http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241660587_eng.pdf
- 5 18. 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、キャトルウイン
6 -Cl 5 添付資料 3 : 効能又は効果及び安全性についての調査資料 (非公表)