

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5月

食品安全委員会

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. 評価対象動物用医薬品の概要	4
1. 主剤	4
2. 効能・効果	4
3. 用法・用量	4
4. 添加剤等	4
5. 開発の経緯及び使用状況等	4
II. 再審査における安全性に係る知見の概要	5
1. ヒトに対する安全性	5
2. 安全性に関する研究報告	5
3. 承認後の副作用報告	5
III. 再審査に係る食品健康影響評価	6
・別紙：検査値等略称	7
・参照	8

〈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
- 2010年 3月 25日 第 325 回食品安全委員会 (報告)
- 2010年 3月 25日 より 2010年 4月 23日 国民からの御意見・情報の募集
- 2010年 5月 11日 動物用医薬品専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2010年 5月 13日 第 331 回食品安全委員会 (報告)
(同日付け農林水産大臣及び厚生労働大臣に通知)

〈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

〈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)

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

(2010年4月1日から)

三森 国敏 (座長)
寺本 昭二 (座長代理)
石川 さと子 福所 秋雄
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
能美 健彦 渡邊 敏明

要 約

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を実施した。

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認められないと考えられる。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清型菌は不活化されており、病原性を示さないと考えられる。また、添加剤については、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ると、本製剤の含有成分の摂取によるヒトの健康に影響を与えるものとは考えられない。

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。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 主剤 (参照 1)

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 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) 培養上清濃縮抗原である。本製剤 1 バイアル (20 mL・20 頭分) 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 (ELISA 抗原価 16,000 倍以上) ずつ含まれる。

2. 効能・効果 (参照 1)

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 型菌感染症の予防である。

3. 用法・用量 (参照 1)

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 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。

4. 添加剤等 (参照 1)

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、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 (AMOE : 6 vol%、スクワラン : 50 vol%、乳化補助剤¹ : 24 vol%、リン酸緩衝食塩液 : 20 vol%) が 7 mL使用されている。

5. 開発の経緯及び使用状況等 (参照 2~5)

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) 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 (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 2~4)

豚胸膜肺炎は、アクチノバシラス・プルロニューモニエ (*Actinobacillus 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。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 %を超えることがあり、死亡率は 1~10 %である。(参照 3)

¹ 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。

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るストレス減少を目標に本製剤が開発された。(参照 2、3)

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 月に製造承認された後、所定 (6 年間²) の期間が経過したため、再審査申請 (2008 年 9 月) が行われたものである。なお、外国でも本製剤と類似の混合不活化ワクチンが使用されているが、本製剤は輸出していないため、外国では使用されていない。(参照 3、5)

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 (参照 1、3、6~12)

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)

無水マンニトール・オレイン酸エステル加スクワラン液はスクワランに AMOE を加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副作用を軽減することを目的として使用された。(参照 1、3)

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 (参照 6)、アジュバント中の AMOE (参照 7)、スクワラン及びリン酸緩衝液 (参照 8) の安全性については過去に食品安全委員会で評価されている。(参照 6~8) また、アジュバント中の乳化補助剤の成分であるグリセリン脂肪酸エステル、ショ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物として使用されており (参照 9)、JECFA においてそれぞれ ADI を特定しない物質³ (参照 10)、ADI : 30 mg/kg 体重/日 (参照 11) 及び ADI を特定しない⁴ (参照 10、12) と評価されている。(参照 9~12)

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えるものとは考えられない。

2. 安全性に関する研究報告 (参照 13)

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められなかった。

3. 承認後の副作用報告 (参照 13)

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

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。

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、これらの発現頻度は、承認申請時に安全性が確認されたものと統計学的に同等である。なお、「使用上の注意」に記載し注意喚起する予定である。

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、病理学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（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れた。

Ⅲ. 再審査に係る食品健康影響評価

上記のとおり、調査期間において、安全性に関する研究報告は認められなかった。一方、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例と認められたが、これらの発現頻度は承認申請時に安全性が確認されたものと統計学的に同等であることから、安全性に問題はないと考えられる。したがって、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た。

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。

また、添加剤については、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ると、本製剤の含有成分の摂取によるヒトの健康に影響を与えるものとは考えられない。

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。

〈別紙：検査値等略称〉

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
AMOE	無水マンニトール・オレイン酸エステル
ELISA	酵素免疫測定法
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議

〈参照〉

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 (未公表)
2. 澤田拓士. “豚丹毒”、動物の感染症. 小沼操、明石博臣、菊池直哉、澤田拓士、杉本千尋、宝達勉編. 第二版、近代出版、2006、p186-187
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 添付資料: 開発の経緯 (未公表)
4. 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、澤田拓士、杉本千尋、宝達勉編. 第二版、近代出版、2006、p191-192
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” ピッグウイン-EA 添付資料: 外国における承認状況等に関する資料 (未公表)
6. 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、2004 年
7. 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
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 19 年 10 月 4 日付 府食第 974 号): α 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 年
9. 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 版 食品添加物公定書、2007、p321-323、434-437、320-321
10. JECFA. “*Glycerol diacetate*” “*Glycerol*”, EVALUATION OF CERTAIN FOOD ADDITIVES, 1976, p13, WHO Technical Report Series No.599, FAO Food and Nutrition Series No.1
11. JECFA. “Chemicals requiring confirmation of flavour use”, EVALUATION OF CERTAIN FOOD ADDITIVES, 2002, p112, WHO Technical Report Series No.913
12. JECFA. “Sucrose esters of fatty acids and sucroglycerides”, EVALUATION OF CERTAIN FOOD ADDITIVES, 1999, p16-17, WHO Technical Report Series No.884
13. 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 添付資料: 効能又は効果及び安全性についての調査資料 (未公表)