

(案)

動物用医薬品評価書

ランピースキン病生ワクチン
(Bovilis Lumpyvax-E) を
接種した牛に由来する食品の安全性

令和6年（2024年）2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. 評価の経緯等	4
II. 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. 使用目的及び使用状況	4
III. 安全性に係る知見の概要	5
1. 人に対する安全性	5
(1) 主剤	5
(2) 添加剤	6
2. 牛に対する安全性	6
(1) 安全性試験	6
(2) 臨床試験	8
3. その他の知見	9
(1) 病原性復帰試験	9
(2) クロアチアにおけるワクチンサーベイランスプログラムより示された病原性 復帰がないことを裏付けるデータ	9
IV. 食品健康影響評価	11
<別紙：略称>	12
<参照>	13

＜審議の経緯＞

2024 年 1 月 17 日 農林水産大臣から、食品安全基本法第 24 条第 3 項の規定に基づき、ランピースキ病生ワクチン（Bovilis Lumpyvax-E）を接種した牛に由来する食品の安全性に係る食品健康影響評価について要請（5 消安第 6017 号）、関係資料の接受

2024 年 1 月 23 日 第 926 回食品安全委員会（要請事項説明）

2024 年 2 月 2 日 第 269 回動物用医薬品専門調査会

2024 年 2 月 20 日 第 930 回食品安全委員会（報告）

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2021 年 7 月 1 日から）

山本 茂貴（委員長）

浅野 哲（委員長代理 第一順位）

川西 徹（委員長代理 第二順位）

脇 昌子（委員長代理 第三順位）

香西 みどり

松永 和紀

吉田 充

＜食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿＞

（2023 年 10 月 1 日から）

石塚 真由美（座長*）

大山 和俊

内木 綾

小川 久美子（座長代理*）

熊本 隆之

中西 剛

石川 さと子

桑村 充

平塚 真弘

伊吹 裕子

齋藤 文代

山本 昌美

笛吹 達史

島田 美樹

*：2023 年 10 月 23 日から

＜第 269 回動物用医薬品専門調査会専門参考人名簿＞

青木 博史（日本獣医生命科学大学獣医学部獣医保健看護学科教授）

國保 健浩（農研機構動物衛生研究部門越境性家畜感染症研究領域長）

要 約

ランピースキン病生ワクチン (Bovilis Lumpyvax-E) を接種した牛に由来する食品の安全性について、農林水産省から提出された資料等を用いて食品健康影響評価を実施した。

主剤であるランピースキン病ウイルス (LSDV) Neethling 株は、病原性野外株に由来する弱毒生ワクチン株である。LSDV は高い宿主特異性を示し、感受性動物は牛属の動物、水牛及び野生の反芻獣である。LSDV は人獣共通感染症の病原体ではなく、人へは伝播しない。

以上から、主剤の LSDV Neethling 株は、人に対する病原性はないと考えられた。

本製剤の添加剤等は、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として対象動物に使用され、それを摂取した場合の人への健康影響は無視できる程度と考えた。

安全性試験及び臨床試験等において、本製剤又は同じく LSDV Neethling 株を主剤とする Lumpyvax の接種に起因する牛への影響として、ごく低率で軽微な影響はみられるものの、特に問題となる所見はみられなかった。

以上から、本製剤が適切に使用される限りにおいて、本製剤を接種した牛に由来する食品を通じて人の健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えた。

I. 評価の経緯等

ランピースキン病（LSD）は、日本においては、家畜伝染病予防法（昭和 26 年法律第 166 号）に規定する届出伝染病に指定されており、令和 6 年現在、国内での発生は確認されていない。一方、韓国等の近隣諸国で継続的に発生が確認されており、本病の侵入リスクが高い状況が続いている。

このような状況を踏まえ、農林水産省は、本病発生時の防疫方針に関する事項についての検討を行うことを目的に、家畜衛生、疫学、本病の専門家等で構成される「ランピースキン病対策検討会」を設置した。2023 年 12 月 19 日の第 1 回検討会において、韓国を含む海外では本病発生後の緊急ワクチン接種等により防疫対策を実施しており本病対策にはワクチンが不可欠であることが確認された。さらに、現在国内で承認されている LSD のワクチンが存在しないことを受け、発生に備えて海外で製造されているワクチンを輸入・備蓄することが望ましいとの提言がなされるとともに、備蓄ワクチンについては、海外での使用実績等を踏まえ、MSD Animal Health 社（以下「MSD AH 社」という。）が製造するワクチンが推奨されたところである。

今般、LSD が国内で発生した際に、LSD 生ワクチン（Bovilis Lumpyvax-E）を国・都道府県が緊急的に使用する可能性が生じることを考慮し、農林水産省から、本製剤を接種した牛に由来する食品の安全性について食品健康影響評価の実施が要請された。

II. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 主剤

弱毒化ランピースキン病ウイルス（LSDV）Neethling 株（1 dose 1.0×10^4 TCID₅₀ ～ 5.0×10^5 TCID₅₀）（参照 1）

2. 効能・効果

牛における LSD の発症予防である。（参照 1）

3. 用法・用量

乾燥製剤に、1 dose あたり 1 mL の割合で添付の溶解用緩衝液を加えて溶解し、1 頭当たり 1 mL を皮下注射する。（参照 1）

4. 添加剤等

乾燥製剤には、リン酸水素二ナトリウム・二水和物、リン酸二水素カリウム、ラクトース・一水和物及び牛由来のペプトンが、溶解用液には、リン酸水素二ナトリウム・二水和物、リン酸二水素カリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム及び注射用水が含まれている。（参照 1、2、3）

5. 使用目的及び使用状況

LSD は、ポックスウイルス科カプリポックスウイルス属に分類される二本鎖

DNA ウイルスである LSDV を病原体とするウイルス性疾病で、家畜伝染病予防法において届出伝染病に指定されている。自然宿主は牛属の動物、水牛及び野生の反芻獣で、食欲不振、発熱、乳量低下等の臨床症状を示すとともに、全身、特に頸部、背側、脚部、外陰部などに数個～数百個の結節形成が認められる。主な感染経路は節足動物による機械的伝播と考えられており、感染動物との直接的接触がウイルスの伝播に果たす役割は小さいと考えられている。アフリカで発生・流行し、2012 年以来、中東、ヨーロッパ南東部、西アジア、中央アジアに急速に拡大、2019 年以降、数件の発生がアジアで、近年では東南アジア及び南アジアで報告されている。（参照 4、5、6）

LSD ワクチンの開発は 1999 年から行われ、2006 年に LSD 生ワクチン（Lumpyvax）が南アフリカで承認された。その後、2015 年に Lumpyvax の登録等が MSD-AH（Intervet South Africa）社に売却され、2022 年から同社がオランダの生産施設において GMP¹及び EU の品質管理規則に基づいて製造したワクチンの名称を Bovilis Lumpyvax-E とした。Bovilis Lumpyvax-E の生産に使用するシードロットは Lumpyvax の LSDV マスターシード由来であり、ワクチンの組成は Lumpyvax と同一である。（参照 2、7）

前述のとおり、Lumpyvax は南アフリカにおいて 15 年以上登録がなされている。Lumpyvax は、2006 年から 2018 年にかけて、南アフリカで 2,700 万ドース以上が使用され、MSD-AH 社による調査では、2012 年から 2017 年の期間、有害事象が疑われる症例報告はほとんどなく、Suspected adverse reactions（SAR）の発生率は非常に少ない（1/10,000 未満）ことが示されている。（参照 7）

Lumpyvax は、欧州東南部（ギリシア、ブルガリア等）でも使用されており、2016 年及び 2017 年に 230 万ドースが販売された。また、近年（2020～2022 年）は東南アジア（カンボジア、タイ、台湾）でも Lumpyvax が使用されている。日本国内において使用実績はない。（参照 7）

Ⅲ. 安全性に係る知見の概要

1. 人に対する安全性

（1）主剤

主剤の LSDV Neethling 株は、1999 年に南アフリカで LSD 罹患牛から分離された病原性野外株を BTRD²細胞で継代し弱毒化した弱毒生ワクチン株である。（参照 2、7、8）

LSDV は高い宿主特異性を示し、感受性動物は牛属の動物、水牛及び野生の反芻獣である。LSDV は人獣共通感染症の病原体ではなく、人へは伝播しない。（参照 5、6、9）

LSDV Neethling 株は、後述（3. 参照）の牛継代試験において、ウイルス血症を示さず、病原性復帰の可能性は乏しいことが示されている。さらに LSDV

¹ Good Manufacturing Practice：医薬品の製造管理及び品質管理の基準

² Transformed bovine testes cell culture：形質転換牛精巣細胞培養

Neethling 株を主剤とする Lumpyvax を接種した動物の皮膚生検ウイルスサンプルの牛腎臓由来株化細胞（MDBK 細胞）における 8 回継代後のウイルスゲノムと Lumpyvax ワクチンウイルスゲノムとの 100%の相同性が確認され、おおむね当該ワクチン株のゲノム安定性が示されている。（参照 7）

以上から、主剤の LSDV Neethling 株は、人に対する病原性はないと考えられた。

（２）添加剤

本製剤に使用されている添加剤は、いずれも「動物用ワクチンの添加剤の食品健康影響評価の考え方（平成 26 年 10 月 14 日委員会決定）」（以下「考え方」という。）に基づき、食品安全委員会において既に評価されており、ラクトース・一水和物、塩化ナトリウム及び注射用水は考え方 1「食品又は食品から通常摂取されている成分」、リン酸水素二ナトリウム・二水和物、リン酸二水素カリウム及び塩化カリウムは考え方 2「食品添加物として使用されている成分」並びに牛由来のペプトンは考え方 5「その他」に該当する成分である。（参照 12）

以上から、本製剤に含まれる添加剤は、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として対象動物に使用され、それを摂取した場合の人への健康影響は無視できる程度と考えた。

2. 牛に対する安全性

（１）安全性試験

① 安全性試験

子牛（品種不明、6～9 か月齢、雌雄合計 12 頭/群）に、Lumpyvax の 1 dose（ $\geq 1.0 \times 10^4$ TCID₅₀）又は 10 dose 相当量（弱毒 LSDV Neethling 含有量 $1.0 \sim 5.5 \times 10^5$ TCID₅₀）を、単回皮下投与する試験が実施された。投与後 14 日間、局所及び全身性反応を観察した。

局所及び全身性反応はみられなかった。（参照 7、13）

Lumpyvax の上記投与量の安全性が示された。

② 安全性試験

牛（フリーシアン種³、6～8 か月齢、性別不明 5 頭）に、Lumpyvax の 10 dose 相当量（弱毒 LSDV Neethling 含有量 1.0×10^5 TCID₅₀）を単回皮下投与する試験が実施された。投与後 12 日間、臨床症状及び LSD に関連した症状の観察並びに直腸温測定を実施した。

いずれの個体にも有害な臨床症状及び LSD に関連する症状の兆候はみられず、異常とみなされる直腸温の上昇もみられなかった。（参照 7、14）

Lumpyvax の上記投与量の安全性が示された。

³ フリーシアン種はホルスタイン種と同種であるが、参照の記載通りとした。以下同様。

③ 安全性試験

子牛（ホルスタイン・フリーシアン交雑種、14～16 週齢、6 頭、性別不明）に、Bovilis Lumpyvax-E の 10 dose 相当量（弱毒 LSDV Neethling 含有量 $1.5 \sim 2.4 \times 10^5$ TCID₅₀⁴）を単回皮下投与する試験が実施された。投与前及び投与後 14 日間、一般状態、局所及び全身性反応の観察並びに直腸温測定を実施した。

被験物質投与に起因する全身性の反応は見られなかった。6 頭中 4 頭に投与部位の腫脹がみられたが、軽度（非痛性）かつ一過性で観察期間中に縮小し、一般状態への影響はみられなかった。（参照 7、15）

これまでに実施した Lumpyvax 投与と同様の安全性プロファイルが確認され、Bovilis Lumpyvax-E の安全性が示された。

④ 安全性試験

子牛（ホルスタイン種、6 か月齢、雄 28⁵頭）に Lumpyvax の 1 dose (1.0×10^4 TCID₅₀) を単回皮下投与する試験が実施された。投与後 21 日間、局所及び全身性反応、結膜の状態、鼻汁及び下痢の有無を観察した。

投与後 5～6 日及び 15～17 日に、一過性の体温上昇（投与後 6 日に最高 39.8℃）がみられた。飼料の摂取量、行動及び一般状態に異常はみられなかった。（参照 7、16）

Lumpyvax の上記投与量における安全性が示された。

⑤ 安全性試験（妊娠牛①）

妊娠牛（フリーシアン種、3～11 歳、10 頭）に、Lumpyvax の 1 dose (1.0×10^4 TCID₅₀) を単回皮下投与する試験が実施された。投与後 14 日間、一般状態を観察し直腸温及び乳量を測定した。また、分娩日を記録し、産まれた子牛の健康状態も観察した。

いずれの個体にも有害な臨床症状、LSD に関連する症状の兆候及び直腸温上昇はみられなかった。接種後、約 10%の乳量低下がみられた⁶が、投与後 7 日以内に正常に回復した。いずれの個体も出産予定時期に分娩し、健康な子牛を出産した。（参照 7、17）

Lumpyvax の 3～11 歳までの妊娠牛への使用について安全性が示された。

⑥ 安全性試験（妊娠牛②）

妊娠牛（フリーシアン種、2～13 歳、123 頭（妊娠初期：56 頭、妊娠中期：43 頭、妊娠後期：24 頭）⁷及び非妊娠牛（フリーシアン種、年齢不明、68 頭）に、Lumpyvax の 1 dose ($\geq 1.0 \times 10^4$ TCID₅₀) を単回皮下投与する試験が実施され

⁴ 提出資料には 10 倍以上に相当するドースと記載されている。

⁵ 参照文献に明記はないものの、7 頭/群の雄牛を 4 群準備し、合計 28 頭の雄牛を使用したと推察した。

⁶ 飼養農家からの報告に基づく情報である。

⁷ 妊娠初期：1～100 日目、妊娠中期：101～200 日目、妊娠後期：201～300 日目

た。投与後、妊娠牛の出産まで観察し、出生児の健康状態を観察した。

全期間にわたって有害影響及び流産はみられず、全ての妊娠牛が正常かつ健康な子牛を出産した⁸。(参照 7、18)

妊娠の全期における Lumpyvax の使用について安全性が示された。

(2) 臨床試験

① 野外試験

南アフリカで、牛（フリーシアン種、7～10 か月齢、500 頭）に Lumpyvax の 1 dose ($1.0 \times 10^4 \text{TCID}_{50}$) を単回投与した野外試験が実施された。投与後 14 日間の臨床症状及び一般状態を観察した。有害な臨床症状及び LSD に関連する症状はみられなかった。(参照 19、20)

② 欧州東南部（バルカン諸国）におけるワクチン使用後の医薬品安全監視分析

2016 年、ブルガリア、クロアチア、ギリシャ及びハンガリーにおいて LSD の発生に伴う Lumpyvax の接種が行われた。クロアチア及びギリシャでは、2016 年 7 月以降、SAR の報告が MSD AH 社になされ、翌年 2017 年に、当該報告内容の分析がなされた。SAR として報告された症状は、乳量の低下、発熱、皮膚の結節形成及び注射部位の浮腫であるが、乳量の低下は「極めて少ない」（1 万頭に 1 頭未満）に分類され、時に発熱を伴う皮膚の結節形成及び注射部位の浮腫も「極めて少ない」分類に含まれた。(参照 19、21)

③ 欧州食品安全機関（EFSA）による LSD に関する情報収集及び分析に関する報告書

2016 年及び 2017 年にバルカン諸国等において LSD が発生した際に、230 万ドースの Lumpyvax が使用された。Lumpyvax の他、同じく LSDV Neething 株ワクチンである OBP 社製のワクチンも使用され、概ね全体の 50%程度を占めた。2016～2017 年に大規模なワクチン接種を行ったことにより、LSD の発生は急速に収束し、2018 年には発生は見られなくなった。2022 年に至るまで、バルカン諸国等で LSD の流行は見られず、ワクチン由来の LSDV による発症や流行も報告されていない。

クロアチアは、ワクチン接種後に受動的サーベイランスにより有害影響を記録しているが、2 種のワクチンが使用されたためどちらに起因するものか判別はできなかった。報告された症状の出現率は、結節形成（12%）、乳量低下（22%）、紅斑（7%）、注射部位の浮腫（21%）、運動失調（5%）、流産（7%）、発熱（22%）であった。有害影響は、ワクチン接種施設の 0.19%（55/28,686 施設）で報告さ

⁸ 調査対象が 123 頭と多いが、当該農場における有害影響及び流産の発生率といった背景データは不明である。

れ、全接種動物の 0.09% (399/431,367 頭) が有害影響を示し、0.024% (102/431,367 頭) が死亡した。おおむねワクチン接種後 2 週間以内に有害影響が報告され、発熱、乳量低下及び注射部位の浮腫が主な症状であった。

一方、LSD 流行国（アルバニア、モンテネグロ及びバルカン諸国）における経験から、2 回目のワクチン接種から有害反応がみられなくなることが示されている。

EFSA は 2019 年の報告書において、「2015 年以降当該地域において毎年 250 万ドースを超えてワクチンが接種されたことを考慮すると、免疫防御の観点から当該ワクチンによってもたらされる利益に対して、ワクチン接種に起因する有害影響は極めて限定的であることが示された。」と結論づけている。(参照 19、22、23)

3. その他の知見

(1) 病原性復帰試験

牛（フリーシアン種、6～8 か月齢、性別不明、4 頭/群）を用いて、Lumpyvax の 10 dose 相当量 (1×10^5 TCID₅₀) の LSDV Neethling 株を主剤とする実験用ワクチンを第 1 群に単回皮下投与し、投与後 8 日目に第 1 群の各動物から採取した血液 5 mL を第 2 群の各動物に投与した。投与後 15 日目に第 2 群の各動物から採取した血液 5 mL を第 3 群の動物に投与し、第 1 及び 2 群の各動物から採取した血液を用いて、PCR による LSDV の検出を行った。

連続 5 代継代を行う予定だったが、第 1 群及び第 2 群の血液から LSDV が検出されなかったため、更なる継代は行わなかった。この結果より、試験者は、ウイルスが検出されなかったため、病原性の復帰及び他の動物への伝播は発生しにくいとしている。(参照 7、10)

(2) クロアチアにおけるワクチンサーベイランスプログラムより示された病原性復帰がないことを裏付けるデータ

2016 年及び 2017 年に、クロアチアにおいて Lumpyvax を含む LSDV Neethling 株を主剤とするワクチン接種を予防的に実施し（接種率 90%）、最終接種 9 か月後にサーベイランスプログラムを立ち上げ、4,378 血液サンプル⁹を対象に、Q-PCR（定量 PCR）で検査を行い、全て LSD 陰性であったことを確認している。臨床学的、ウイルス学的及び血清学的サーベイランスデータより、クロアチアにおいて LSDV の流行はなかったことが示された。

皮膚の症状を呈した Lumpyvax を接種した動物の皮膚よりウイルスサンプルを採取し、MDBK 細胞で 8 回継代後、次世代シーケンシングを実施した結果、継代後のウイルスゲノムと Lumpyvax ワクチンウイルスゲノム¹⁰との 100%の相

⁹ ワクチン接種をした個体に由来するサンプルであるか否かは不明である。

¹⁰ GenBank accession number: KX764643

同性が確認された。この結果は 1 つの分離株のみの配列決定に基づいたものであるが、Lumpyvax ワクチンウイルス株のゲノムが *in vitro* で 8 回継代後もおおむね安定であることが示された。(参照 7、11)

IV. 食品健康影響評価

ランピースキン病ワクチン (Bovilis Lumpyvax-E) を接種した牛に由来する食品の安全性について、農林水産省から提出された資料等を用いて食品健康影響評価を実施した。

主剤である LSDV Neethling 株は、病原性野外株に由来する弱毒生ワクチン株である。LSDV は高い宿主特異性を示し、感受性動物は牛属の動物、水牛及び野生の反芻獣である。LSDV は人獣共通感染症の病原体ではなく、人へは伝播しない。

以上から、主剤の LSDV Neethling 株は、人に対する病原性はないと考えられた。

本製剤の添加剤等は、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として対象動物に使用され、それを摂取した場合の人への健康影響は無視できる程度と考えた。

安全性試験及び臨床試験等において、本製剤又は同じく LSDV Neethling 株を主剤とする Lumpyvax の接種に起因する牛への影響として、ごく低率で軽微な影響はみられるものの特に問題となる所見はみられなかった。

以上から、本製剤が適切に使用される限りにおいて、本製剤を接種した牛に由来する食品を通じて人の健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えた。

<別紙：略称>

略称等	名称
EFSA	European Food Safety Authority：欧州食品安全機関
LSD	Lumpy skin disease：ランピーズキン病
LSDV	Lumpy skin disease virus：ランピーズキン病ウイルス
MDBK	Madin-Darby Bovine Kidney：牛腎臓由来株化細胞
PCR	Polymerase chain reaction：転写ポリメラーゼ連鎖反応
SAR	Suspected adverse reactions：副作用が疑われる有害反応
TCID ₅₀	50% tissue culture infectious dose：50%組織培養感染量

<参照>

1. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS (非公表)
2. QALITY DOCUMENTATION (非公表)
3. SAFTY DOCUMENTATION(F) (非公表)
4. 農研機構 動物衛生研究部門 家畜の監視伝染病 05 ランピースキン病
https://www.naro.affrc.go.jp/org/niah/disease_fact/t05.html
(2024 年 1 月時点)
5. WOAHP Terrestrial Animal Health Code Chapter 11.9. (2024 年 1 月時点)
6. WOAHP Lumpy skin disease technical disease card (2024 年 1 月時点)
7. SAFETY DOCUMENTATION(A,B) (非公表)
8. Complete Genome Sequences of the Neethling-Like Lumpy Skin Disease Virus Strains Obtained Directly from Three Commercial Live Attenuated Vaccines, Mathijs et al 2016
9. WOAHP Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals Chapter 3.4.12. (2024 年 1 月時点)
10. SAFETY DOCUMENTATION 3.B-Annex7 (非公表)
11. SAFETY DOCUMENTATION 3.B-Annex8 Complete Genome Sequence of a Lumpy Skin Disease Virus Strain Isolated from the Skin of a Vaccinated Animal, Lojkić et al 2018
12. 食品安全委員会 動物用ワクチンの添加剤の食品健康影響評価結果 令和 5 年 11 月 16 日現在
13. SAFETY DOCUMENTATION 3.B-Annex1 (非公表)
14. SAFETY DOCUMENTATION 3.B-Annex3 (非公表)
15. SAFETY DOCUMENTATION 3.B-Annex4 (非公表)
16. SAFETY DOCUMENTATION 3.B-Annex2 Comparative Evaluation of Lumpy Skin Disease Virus-Based Live Attenuated Vaccines, Haegeman et al., 2021
17. SAFETY DOCUMENTATION 3.B-Annex5 (非公表)
18. SAFETY DOCUMENTATION 3.B-Annex6 (非公表)
19. SAFETY DOCUMENTATION(C) (非公表)
20. SAFETY DOCUMENTATION 3.C-Annex1 (非公表)
21. SAFETY DOCUMENTATION 3.C-Annex3 (非公表)
22. SAFETY DOCUMENTATION 3.C-Annex4 EFSA 2017 European Food and Safety Authorities Scientific report Lumpy skin disease I Data collection and analysis in EFSA Journal 2017; 15(4):4773
23. SAFETY DOCUMENTATION 3.C-Annex5 EFSA 2019 European Food and Safety Authorities Scientific report Lumpy skin disease III Data collection and analysis in EFSA Journal 2019; 17(3):5638