

(案)

動物用医薬品評価書

豚インフルエンザ・豚丹毒混合（油性アジュバ
ント加）不活化ワクチン（フルシューア ER）

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. 評価対象動物用意薬品の概要	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	4
II. 安全性に係る知見の概要	5
1. ヒトに対する安全性	5
2. 豚に対する安全性	6
(1) 子豚における安全性及びアジュバント消失確認試験	6
(2) 豚に対する臨床試験	8
3. その他	8
III. 食品健康影響評価	8
・別紙1：検査値等略称	9
・参照	10

〈審議の経緯〉

- 2009年 11月 20日 農林水産大臣より輸入の承認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 3 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 2月 24日 第 122 回動物用医薬品専門調査会
- 2010年 4月 15日 第 328 回食品安全委員会（報告）

〈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
廣瀬 雅雄
野村 一正
畑江 敬子
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

豚インフルエンザ・豚丹毒混合(油性アジュバント加)不活化ワクチン(フルシユア ER)について食品健康影響評価を実施した。

豚インフルエンザ及び豚丹毒は人獣共通感染症とされているが、本製剤の主剤である NLDK-1 細胞培養豚インフルエンザウイルス A 型 H1N1 株、NLDK-1 細胞培養豚インフルエンザウイルス A 型 H3N2 株及び豚丹毒菌 CN3342 株は不活化されており、いずれもヒトに対する病原性を持たない。

アジュバント等の添加剤については、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健康影響は無視できると考えられる。

また、子豚を用いた安全性及びアジュバント消失確認試験において、常用量の接種 21 日後における接種部位に変化は見られず、アジュバントの消失が確認されている。

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）

乾燥ワクチンの主剤は、NLDK-1 細胞培養不活化豚インフルエンザウイルス A 型 H1N1 株（以下「ワクチン H1N1 株」という。）及び NLDK-1 細胞培養不活化豚インフルエンザウイルス A 型 H3N2 株（以下「ワクチン H3N2 株」という。）である。乾燥ワクチン 1 頭分中にワクチン H1N1 株が 80 HA¹以上、ワクチン H3N2 株が 120 HA 以上含まれる。

液状ワクチンの主剤は、豚丹毒菌 CN3342 株培養上清濃縮液である。液状ワクチン 1 頭分（2 mL）中に豚丹毒菌 CN3342 株が 3.2~12.1 OU²含まれる。

2. 効能・効果（参照 1）

効能・効果は、豚インフルエンザの発症防御及び豚丹毒の予防である。

3. 用法・用量（参照 1）

乾燥ワクチンを液状ワクチンで完全に融解し、その 2 mL を 6 週齢以上の健康な豚の頸部筋肉内に 3 週間の間隔で 2 回注射する。

本評価結果に基づき、リスク管理機関において使用制限期間が設定されることとなっている。³

4. 添加剤等（参照 1）

乾燥ワクチン 1 頭分中には、安定剤としてデキストラン 40、カゼイン加水分解物、乳糖水和物、D-ソルビトール、保存剤として硫酸ゲンタマイシンが使用されている。⁴

液状ワクチン 1 頭分中には、不活化剤としてホルマリン、アジュバントとしてレシチン加軽質流動パラフィン⁵、安定剤として水酸化アルミニウムゲル、保存剤としてチメロサル、エデト酸ナトリウム、乳化剤としてモノオレイン酸ソルビタン、ポリソルベート 80 及び溶剤としてリン酸緩衝食塩液⁶が使用されている。

5. 開発の経緯（参照 2~5）

豚インフルエンザは、オルソミクソウイルス科、インフルエンザウイルス A 属に属する豚インフルエンザウイルス（以下「SIV」という。）の感染によって起こる豚の急性呼吸器疾患である。群内での伝播性は極めて高いが、致死率は低く、多くは 1 週間程度で回復する。他の呼吸器病の病原体の二次感染が起きると肺炎などで重症化する傾向がある。SIV の血清亜型 H1N1 株によるいわゆる古典的豚インフルエンザは 1930 年に米国

¹ Hemagglutination（赤血球凝集）活性：鶏赤血球懸濁液を用いて測定した赤血球凝集価をいう。

² Opacity Unit：本培養菌液を波長 625 nm で測定したときの OD 値（吸光度）に、原液の調整時における濃縮率又は希釈率を乗じて算出した 1 用量あたりの豚丹毒菌抗原量として表したものをいう。

³ 承認申請書では、使用上の注意においてと畜場出荷前 3 週間は使用しないこととされている。

⁴ ワクチン H1N1 株及びワクチン H3N2 株の不活化には不活化剤が使用されている。不活化後、過剰の不活化剤は中和剤で完全に中和されている。

⁵ 軽質流動パラフィン及びレシチンが含まれる。

⁶ 塩化ナトリウム、無水リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素カリウム及び精製水が含まれる。

で初めて報告された。日本では 1977 年に初めて豚インフルエンザの侵入が明らかとなり、その後、SIV H1N1、H1N2 及び H3N2 株による発生が報告されている。2000~2005 年に日本全国の豚インフルエンザワクチン未接種農場の血清を用いた抗体検査を行った結果、ワクチン H1N1 株に対して繁殖豚では 70.4 %、肥育豚では 35.3 %、ワクチン H3N2 株に対して繁殖豚では 84.3 %、肥育豚では 50.3 %の抗体陽性率が認められ、SIV が多くの農場で常在化していることが示唆された。(参照 2~4)

豚丹毒は、*Erysipelothrix* 属菌である豚丹毒菌の感染によって起こる豚の疾病で、病型により急性型（敗血症）、亜急性型（蕁麻疹）及び慢性型（関節炎、リンパ節炎及び心内膜炎）に分類される。世界中の養豚地帯で発生しており、日本における発生は全国的である。家畜衛生統計によると、1993~2003 年では毎年 1,500 頭前後の豚丹毒発生が報告されている。(参照 2、3、5)

SIV H1N2 株は H1N1 及び H3N2 株の遺伝子再集合により出現した株であり、H1N1 株との間に免疫学的な交差性が認められたと報告されていることから、本製剤は野外に浸潤している H1N1、H1N2 及び H3N2 株に対して有効性が期待される。また、臨床現場では、豚インフルエンザワクチンと豚丹毒ワクチンの接種時期は近く、混合ワクチンとして 1 回の接種に集約することで、豚に対するストレス及び接種作業の軽減を図ることができることから、不活化された SIV H1N1 及び H3N2 株並びに豚丹毒菌を主剤とする本製剤が開発された。(参照 2、3)

本製剤は、2005 年 3 月現在、2002 年 6 月に米国で承認されて以降カナダ及びメキシコでも承認されている。また、本製剤の乾燥ワクチンに相当する豚インフルエンザ不活化ワクチンは上記 3 カ国にタイを加えた計 4 カ国、本製剤の液状ワクチンに相当する豚丹毒菌不活化ワクチンは計 10 カ国で承認されている。(参照 3)

II. 安全性に係る知見の概要

1. ヒトに対する安全性 (参照 1、6~12、13~17)

豚インフルエンザ及び豚丹毒はともに人獣共通感染症とされているが、本製剤の主剤であるワクチン H1N1 株、ワクチン H3N2 株及び豚丹毒菌 CN3342 株は不活化されており、いずれもヒトに対する病原性を持たない。(参照 1)

本製剤に使用されている添加剤のうち、乾燥ワクチンの安定剤として使用されている D-ソルビトール、保存剤として使用されている硫酸ゲンタマイシン、液状ワクチンの不活化剤として使用されているホルマリン、安定剤として使用されている水酸化アルミニウムゲル、保存剤として使用されているチメロサル及びエデト酸ナトリウム、乳化剤として使用されているモノオレイン酸ソルビタン及びポリソルベート 80 並びに溶剤として使用されているリン酸緩衝液はヒト用医薬品又は食品添加物として使用されており、食品安全委員会でも過去に評価されている。(参照 6~12)

デキストランは、*Lactobacillaceae* によるショ糖の発酵によって生産された多糖類を部分加水分解したもので、既存食品添加物及び医薬品添加物として使用されている(参照 13、14)。乾燥ワクチンの安定剤として使用されているデキストラン 40 はヒト用医薬品としても使用されている(参照 15)。乾燥ワクチンの安定剤として使用されているカゼイン加水分解物及び乳糖水和物は、それぞれ牛乳由来でカゼイン(タンパク質)に

豚由来のパンクレアチンを加えて加水分解したもの及び牛乳中の二糖類に水分子が加わったものである（参照 1）。

液状ワクチンのアジュバントとして使用されているレシチン加軽質流動パラフィン⁷は、軽質流動パラフィン及びレシチンを混合、乳化したものである。軽質流動パラフィンは、動物用医薬品の添加剤として過去に食品安全委員会で評価されている（参照 9）。レシチンは、自然界の動植物の細胞中に存在する脂質の一種で、食物としては卵黄や大豆等に多く含まれる。食品添加物にも指定されており、JECFA では ADI を制限しない物質と評価されている（参照 16、17）。

以上より、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. 豚に対する安全性

(1) 子豚における安全性及びアジュバント消失確認試験（参照 2、18）

ワクチン未接種の子豚（LWD 種、6 週齢、去勢雄 3 頭/群）の頸部に本製剤を 3 週間隔で 2 回筋肉内接種（常用量及び 10 倍量、対照群：生理食塩液）し、本製剤の安全性について検討した。また、別に常用量を接種する衛星群⁷を設定し、異なる時点での接種部位におけるアジュバントの消長を確認した。被験薬の接種は、常用量及び衛星群では両側（第 1 回接種：左側、第 2 回接種：右側）の頸部筋肉内にそれぞれ 2 mL を 1 ヶ所、10 倍量及び対照群では両側（第 1 回接種：左側、第 2 回接種：右側）の頸部筋肉内にそれぞれ 5 mL を 4 ヶ所（頭側上部、頭側下部、尾側上部及び尾側下部）に実施した。設定した試験群は、表 1 のとおりである。対照群、常用量群及び 10 倍量群では、一般状態及び接種部位の観察、体温及び体重測定、血液学的及び血液生化学的検査、剖検及び臓器重量測定を実施した。衛星群については、接種部位の観察及び剖検を実施し、全群の接種部位及び周辺リンパ節について病理組織学的検査を行った。

表 1 本製剤の筋肉内接種による安全性及びアジュバント消長確認の試験設定

試験群	被験薬	1 回当たりの接種量 (mL/頭)	頭数 (頭)	初回接種後 観察期間 (日間)
対 照	生理食塩液	20 (5 mL×4 ヶ所)	3	42
常用量	フルシューア ER	2 (2 mL×1 ヶ所)	3	42
10 倍量	フルシューア ER	20 (5 mL×4 ヶ所)	3	42
衛 星	フルシューア ER	2 (2 mL×1 ヶ所)	3	28

※ 初回接種 3 週間後に第 2 回接種を実施した。

全身性の影響について、常用量群では本製剤接種に起因する影響は認められなかった。10 倍量群では、第 1 回及び第 2 回接種後において、一過性の元気消失及び体温上昇が認められたが、体重、血液学的及び血液生化学的検査、腹胸部の剖検所見、臓器重量及び

⁷ 常用量を接種しているが、常用量群（第 2 回接種 21 日後に剖検。）とは異なり、第 2 回接種 7 日後に剖検を行い、第 1 回接種 28 日及び第 2 回接種 7 日後の接種部位について観察及び病理組織学的検査を行った。

接種部位周辺リンパ節の病理組織学的検査において本製剤の接種に起因する影響は見られなかった。

接種部位について、対照群、常用量群及び衛星群の接種部位に臨床的な変化は認められなかった。しかしながら、剖検では、衛星群の全例において、第2回接種7日後に第2回接種部位の白色混濁が観察された。この部位の病理組織学的検査では、白色混濁部に残留した油性アジュバントと見なされる空胞様構造物を含む肉芽腫様病変が観察され、肉芽腫様病変に接する部位では筋線維の変性が観察された。常用量群の第2回接種21日後、衛星群第1回接種28日後及び常用量群第1回接種42日後では、本製剤の接種に起因する影響は見られなかった。一方、10倍量群の接種部位の観察では、第1回及び第2回とも接種当日から腫脹が、接種1~2日後には硬結が観察されたがいずれも軽度で、腫脹は接種6日後、硬結は接種5日後までに消失した。病理組織学的検査では、第2回接種21日後及び第1回接種42日後において、いずれも2/3例で肉芽腫様病変が概ね治癒した像と思われる微小病変が観察された。

接種部位筋肉における病理組織学的検査の結果を表2に示した。

表2 子豚の本製剤の接種部位（筋肉）における病理組織学的所見

試験群	所見	接種後日数 ¹⁾ (日)			
		2回目接種部位		1回目接種部位	
		7日後	21日後	28日後	42日後
対 照	肉芽腫様病変	/	0/3 ²⁾	/	0/3
	筋線維変性		0/3		0/3
	空胞様構造物		0/3		0/3
常用量	肉芽腫様病変	/	0/3	/	0/3
	筋線維変性		0/3		0/3
	空胞様構造物		0/3		0/3
10 倍量	肉芽腫様病変	/	2/3 ³⁾	/	2/3 ³⁾
	筋線維変性		0/3		0/3
	空胞様構造物		0/3		0/3
衛 星	肉芽腫様病変	/	3/3	/	0/3
	筋線維変性		3/3		0/3
	空胞様構造物		3/3		0/3

1) 7及び21日後：第2回接種後、28及び42日後：第1回接種後

2) 表中例数は、病変陽性頭数/検査頭数を示す。

3) 概ね治癒した像と思われる微小病変であった。

以上より、常用量の接種では、全身性の影響は認められず、また、接種21日後までにアジュバントは消失することが確認されたことから、規定された用法・用量での使用において、本製剤の安全性に問題はないものと考えられた。

(2) 豚に対する臨床試験 (参照 2、19)

国内 2 施設において、計 126 頭 (ワクチン接種群 90 頭、対照群 36 頭) の子豚 (交雑種、6、9 及び 12 週齢、雌及び去勢雄) に本製剤 2 mL を 3 週間隔で 2 回頸部筋肉内 (第 1 回接種 : 左側、第 2 回接種 : 右側) に接種し、一般状態、接種部位、体重及び有害事象の観察により本製剤の安全性について検討した。なお、対照群には、生理食塩液を同量、同様の方法で接種した。

その結果、一般状態及び体重に群間の差は認められず、接種部位における反応及び接種による有害事象の発生は認められなかった。

3. その他 (参照 1)

本製剤では、主剤の SIV については、ウイルス浮遊液のマイコプラズマ否定試験及び無菌試験、不活化ウイルス液の無菌試験及び不活化試験、豚丹毒菌については、豚丹毒菌不活化菌液の不活化試験が規格として設定されている。また、乾燥及び液状ワクチンの小分け製品についても、無菌試験及び安全性試験 (マウス及びモルモット) が規格として設定されており、それぞれの試験が実施さ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に規定されている。

III. 食品健康影響評価

上記のように、豚インフルエンザ及び豚丹毒は人獣共通感染症とされているが、本製剤の主剤には不活化されたウイルス及び細菌が使用されており、いずれもヒトに対する病原性を持たない。

アジュバント等の添加剤については、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健康影響は無視できると考えられる。

また、子豚を用いた安全性及びアジュバント消失確認試験において、常用量の接種 21 日後における接種部位に変化は見られず、アジュバントの消失が確認されている。

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 1 : 検査値等の略称〉

略称	名称
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
ADI	一日摂取許容量

〈参照〉

1. ファイザー株式会社. 動物用医薬品輸入承認申請書：フルシユア ER（未公表）
2. ファイザー株式会社. 動物用医薬品輸入承認申請書 フルシユア ER 添付資料：概要（未公表）
3. ファイザー株式会社. 動物用医薬品輸入承認申請書 フルシユア ER 添付資料：フルシユア ER の起源又は発見（開発）の経緯に関する資料（未公表）
4. 伊藤壽啓. “豚インフルエンザ”、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年、p181-182
5. 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年、p186-187
6. 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11月16日付け 府食第912号）：動物用医薬品評価書 豚オーエスキー病生ワクチン（スバキシソール オーエスキー フォルテ、スバキシソール オーエスキー フォルテ ME）の再審査に係る食品健康影響評価について、2006年
http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-tuuchi-aujeszky_n180718.pdf
7. 食品安全委員会. 15 消安第 6562 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3月25日付け 府食第358号の1）：（別添） 鳥インフルエンザ不活化ワクチンを接種した鳥類に由来する食品の食品健康影響評価について、2004年
<http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-hyouka-aivaccine160325.pdf>
8. 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日付け 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
<http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-buri3mix-hyouka.pdf>
9. 食品安全委員会. 15 消安第 3306 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日付け 府食第229号の1）：（別添） 牛マンヘミア・ヘモリチカ1型不活化ワクチン（リスポバル）の食品健康影響評価について、2004年
<http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-risposal-hyouka.pdf>
10. 食品安全委員会. 16 消安第 31 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6月17日付け 府食第668号の1）：（別添） 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、2004年
<http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-arcompo-hyouka.pdf>
11. 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1月6日付け 府食第14号）：（別添3） 豚ボルデテラ感染症・豚パスツレラ症混合（アジュバント加）不活化ワクチン（インゲルバック AR4）の再審査に係る食品健康影響評価について、2005年
<http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-hyouka-170106-ingeruar4.pdf>
12. 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日付け

府食第 974 号) : 動物用医薬品評価書 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(ノルバックス類結/レンサ Oil) に係る食品健康影響評価について、2007 年

http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-tuuchi-norvaccsrensaoil_n_191004.pdf

13. デキストラン. 第 8 版 食品添加物公定書解説書、廣川書店、2007 年、D-1143~1145
14. “デキストラン”. 医薬品添加物規格 2003. 薬事日報社、2004 年、p433-434
15. “デキストラン 40”. 日本医薬品集 医療薬. 日本医薬品フォーラム (高久史麿、杉町圭蔵、北村惣一郎、内山充、乾賢一) 監修. 2007 年版、株式会社じほう、2006 年、p1396-1398
16. レシチン. 第 8 版 食品添加物公定書解説書、廣川書店、2007 年、D-1811~1813
17. JECFA. “Emulsifiers and stabilizers”, TOXICOLOGICAL EVALUATION OF CERTAIN FOOD ADDITIVES WITH A REVIEW OF GENERAL PRINCIPLES AND OF SPECIFICATIONS, 1974, p19-21,36, WHO Technical Report Series No.539, FAO Nutrition Meeting Report Series No.53
http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_539.pdf
18. ファイザー株式会社. 動物用医薬品輸入承認申請書 フルシュア ER 添付資料 : PC-5124 の子豚における安全性試験 (未公表)
19. ファイザー株式会社. 動物用医薬品輸入承認申請書 フルシュア ER 添付資料 : PC-5124 の臨床試験 (未公表)