

(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6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	5
1. ヒトに対する安全性	5
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

〈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(21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
2010年 6月 3日 第334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
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

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。

提出された資料の範囲において、承認時から再審査期間中において本製剤の安全性を懸念させる新たな知見は認められないと考えられる。本製剤の主剤に使用されているクロストリジウム属菌（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 B 型菌、クロストリジウム パーフリンゲンス A 型菌及びクロストリジウム ソルデリー）の一部が産生する毒素は、ヒトに対しても病原性を有するものと考えられるが、本製剤に用いられている菌液及び毒素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。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られる。

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. 評価対象動物医薬品の概要

1. 主剤 (参照 1)

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 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 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*) 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「トキソイド¹⁾」という。) である。

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

表 1 本製剤 1 バイアル中に含まれる主剤であるトキソイドの由来と用量

トキソイドの由来	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: トキソ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: トキソ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: トキソ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⁾ : トキソイド化前細胞毒素活性 400,000 CU 以上、 HT ⁴⁾ : トキソイド化前細胞毒素活性 800 CU 以上)	1.6 mL

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

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。)

3) LT: lethal toxin (致死毒素)

4) HT: hemorrhagic toxin (出血毒素)

2. 効能・効果 (参照 1)

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 型菌による壊死性腸炎の予防である。

3. 用法・用量 (参照 1)

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。

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。

¹ トキソイド: 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)

4. 添加剤等（参照 1）

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、アジュバントとしてリン酸三ナトリウム十二水和物が 320.0 mg、塩化アルミニウム（Ⅲ）六水和物が 200.0 mg、溶剤としてリン酸水素二ナトリウム十二水和物が 13.87 mg、リン酸二水素カリウムが 0.96 mg、塩化ナトリウムが 38.4 mg、塩化カリウムが 0.96 mg 及び精製水が残量使用されている。

5. 開発の経緯及び使用状況等（参照 3~6）

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害が大きいため、特に問題となっている。

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、これらの感染症は、発症後死亡までの経過が早く抗菌性物質等による治療の効果が期待できないことから、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）。

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、パーフリンゲン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。

外国では、本製剤は使用されていないが、類似のクロストリジウム感染症のワクチンが使用されている（参照 3、5、6）。

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 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）。

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 3~5、7~16）

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、主に反すう動物に感染する菌種であるが（参照 7）、セプチカム、パーフリンゲンス（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（参照 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る悪性水腫は人獣共

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。

通感染症とされており、パーフリンゲンス（A型菌）はヒトのガス壊疽の主要病原体及び食中毒原因菌である（参照 4、7）。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。また、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℃で 12ヶ月又は 24ヶ月間保存した結果、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）。

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）。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十二水和物、溶剤として使用されているリン酸水素二ナトリウム十二水和物及びリン酸二水素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、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）が設定されている（参照 11~14）。また、アジュバントとして使用されている塩化アルミニウム（Ⅲ）六水和物はヒトの医薬品添加物として使用されており（参照 15、16）、JECFAにおいて、PTWI 1 mg/kg 体重/週が設定されている（参照 17）。溶剤とし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。

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。

2. 安全性に関する研究報告（参照 3、18）

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の結果、安全性に関する報告はなかった。

3. 承認後の副作用報告（参照 3、18）

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、計 511頭の調査が実施された。

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、調査期間中の投与部位における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はなかった。

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ったとされている。

Ⅲ. 再審査に係る食品健康影響評価

上記のように、提出された資料の範囲において、承認時から再審査期間中において本製剤の安全性を懸念させる新たな知見は認められないと考えられる。

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。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られる。

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	暫定耐容週間摂取量

〈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、キャトルウイン-C15 (非公表)
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、2004年、p201
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、キャトルウイン-C15 添付資料1：使用成績等の調査概要 (非公表)
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
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、キャトルウイン-C15 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)
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、キャトルウイン-C15 添付資料4：外国における承認状況に関する資料 (非公表)
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、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
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、D-262-265
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」(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>
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(プリオザイム)の食品健康影響評価について、2006年
http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-tuuchi-priozyme_180718.pdf
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年、D-1805-1808
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、2007年、D-1799-1802
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、2007年、D-1791-1793
14. JECFA. “PHOSPHORIC ACIDS AND PHOSPHATE SALTS” Toxicological evaluation of certain food additives. WHO Food Additives Series, No. 17, 1982, nos 542 on INCHEM.
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v17je22.htm>
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
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” 添付文書情報、2009年
http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/200011_636140BG1030_2_05.pdf

17. JECFA. "Aluminium from all sources, including food additives" Safety evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Food Additives Series No. 58, 2007. p119-207
http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241660587_eng.pdf
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-CI 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)"