

(別添)

## 豚ボルデテラ感染症不活化・パスツレラ・ムルトシダトキソイド混合(油性アジュバント加)ワクチン(日生研ARBP混合不活化ワクチンME)の食品健康影響評価について(案)

### 1. 豚萎縮性鼻炎について

豚萎縮性鼻炎(atrophic rhinitis; AR) については過去に検討されているが<sup>(1)</sup>、その概要については次の通りである。

ARは、鼻甲介の萎縮性病変を特徴とする慢性疾病で、進行すると上顎の短縮や鼻曲がり等の顔面の変形が認められる。本病は伝染性が強く、感染豚の致死率は低いものの、発育遅延や飼料効率低下が起り、経済的損失が大きい。原因菌はボルデテラ・ブロンキセプチカ(*Bordetella bronchiseptica*; Bb)である。Bbは豚に鼻腔感染により慢性の炎症を引き起こし、さらに皮膚壊死毒素(Dermonecrotic toxin; DNT)を産生して鼻甲介の萎縮性病変を起こす。また、DNTを産生するパスツレラ・ムルトシダ(*Pasteurella multocida*; Pm)も、単独、あるいはBbとの複合感染によってARを発症させる。ARの症状はBb単独よりも複合感染でより重篤である。

Bbはヒトに日和見感染するとされており、Pmはヒトに対してイヌやネコの咬傷又は掻傷に起因して化膿性疾患や敗血症を起こすとされている。

### 2. 日生研ARBP混合不活化ワクチンMEについて

日生研ARBP混合不活化ワクチンMEは、国内で分離されたBbの培養液及びPmの培養菌体破砕液をクロマトグラフィーにより精製したPm毒素をホルムアルデヒドで不活化させたものを主剤とし、マイクロエマルジョンアジュバント<sup>a</sup>を含んだ液状不活化ワクチンであり、妊娠豚の筋肉内に注射して使用される<sup>(2)</sup>。

当ワクチンの類似品としては、Bbのシアル酸結合型赤血球凝集素を主剤とするもの、不活化菌体を主剤とするもの、不活化トキソイドを主剤とするもの、これらを混合したもの等が、国内及び国外で承認され市販されている。

不活化剤としてホルムアルデヒド、保存剤としてチメロサル、アジュバントには流動パラフィンと乳化剤としてマンナイドモノオレイト(dianhydromannitol monooleate)、polyethylene glycol oleate が含有されている。ホルムアルデヒド<sup>(3)</sup>、チメロサル<sup>(1)</sup>、流動パラフィン<sup>(4)</sup>については、過去に動物用医薬品専門調査会において、ワクチン中の含有量等を考慮し、摂取による健康影響は無視できる範囲であると評価を行っている。dianhydromannitol monooleateはEMEAでMRL不要とされる部類に該当し、polyethylene glycol oleate は国内で医薬品添加物として使用されており、EMEAではごく近縁のpolyethylene glycol stearate がMRLの設定不要と評価されている<sup>(6)</sup>。

### 3. 日生研ARBP混合不活化ワクチンMEの安全性に関する知見等について

#### ヒトに対する安全性について

本ワクチンについて、ヒトに対する直接的な病原性等の検討は行われていない。Bbは免疫力の低下したヒトに対し日和見感染すること、Pmはペット等の咬傷や掻傷から感染することが知られている<sup>(1)</sup>。しかしながら、本ワクチンに含有される主剤はBbの培養液及びPmの精製毒素を不活化したものであり、いずれも感染力を有しているものではない。

また、安全性については、豚における安全性試験及び豚における接種反応消失時期確認試

<sup>a</sup> 流動パラフィン、乳化剤、緩衝液の混合物

験が実施されている。

#### 非妊娠豚及び妊娠豚における安全性試験<sup>(7)</sup>

豚における安全性試験として、非妊娠豚及び妊娠豚への接種試験が実施された。

非妊娠豚には、常用量と10倍量のワクチンを7週齢時に左頸部筋肉内に第1回目、約1ヶ月間隔で右頸部筋肉内に2回目を各3頭ずつに接種した。観察期間中の全ての群で投与当日<sup>b</sup>に一過性の体温上昇と振戦が観察された他に一般症状に異常は認められなかった。これらはワクチン接種に対する通常の反応の範囲内と考えられた。血球数、血液生化学的検査では、投与後の一過的な白血球数の増加の他に異常は認められなかった。接種部位の肉眼及び病理組織学的検査においては、10倍用量群において中程度～高度の反応もしくは肉芽腫の形成が認められたが、常用量群では、投与後44日には病理組織学的検査では1頭にごく軽度の肉芽腫が認められたのみとなり、肉眼的変化は消失していた。

妊娠豚への接種試験では、8～9ヶ月齢の妊娠豚に常用量と10倍量のワクチンを左頸部筋肉内に第1回目、約1ヶ月間隔で右頸部筋肉内に2回目を各3頭ずつに接種した。観察期間中の全ての群で投与当日に一過性の体温上昇が観察された他に一般症状に異常は認められなかった。これらはワクチン接種に対する通常の反応の範囲内と考えられた。血球数、血液生化学的検査では、特にワクチン接種に起因した異常は認められなかった。胎児・産児に異常は認められなかった。接種部位の肉眼及び病理組織学的検査においては、10倍用量群において軽度～中程度の肉芽腫の形成が認められたが、常用量群では、投与後44日には肉眼的に軽度の反応、病理組織学的には軽度の肉芽腫が1頭で認められたのみとなった。

#### 接種反応消失時期確認試験<sup>(8)</sup>

接種部位の接種反応消失時期については、5頭に常用量を2ヶ所に接種し12週間後に観察、3頭に常用量を4週間間隔で2回接種し2回接種6週後に観察の2試験が実施された。観察はいずれも肉眼的に行われ、接種後6週で1頭に軽度な反応が認められたが、10週、12週後の接種部位には異常は認められなかった。

この他、母豚に対する臨床試験が実施され、母豚に振戦、嘔吐、横臥等の一般臨床症状、接種部位の局所反応及び分娩状況にワクチン接種に起因した異常は認められなかった<sup>(9)</sup>。

なお、主剤の無毒化の確認、他の細菌等の混入否定、モルモットを用いた無毒化試験等が、規格として設定されており、試作ワクチンにつき、それぞれ試験が行わ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の中に規定されている<sup>(10)</sup>。

## 4. 食品健康影響評価について

上記のように、当ワクチンの主剤は国内で分離されたBbの培養液及びPmの培養菌体破砕液をクロマトグラフィーにより精製したPm毒素をホルムアルデヒドで不活化させたものである。このように主剤は生菌体を含まず、かつ毒素も不活化処理されていることから、主剤のヒトへの病原性は無視できると考えられる。

また、製剤に使用されているアジュバント等の添加剤については、いずれも国内もしくは国外において医薬品等としての使用実績があり、さらに、高分子の乳化剤である polyethylene glycol oleate についてはヒトが経口摂取しても消化管からはほとんど吸収されないと考えられ、既存の毒性評価とワクチンの接種量を考慮すると、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。

<sup>b</sup> 高用量群の1頭の2回目接種では翌日まで持続した

接種部位の局所反応については、44日後には肉眼的、病理組織学的にも軽度となり、10週以降では肉眼的にはワクチン接種の影響はほとんど消失した。

このことから、当生物学的製剤が適切に使用される限りにおいて、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。

< 出 典 >

- (1) 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)・豚パストツレラ症混合(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  
(平成16年6月17日 府食668号の1)
- (2) 日生研ARBP不活化ワクチンME製造承認申請書(未公表)
- (3) 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;  
(平成16年3月25日 府食358号の1, 2)
- (4) 牛用マンヘミア・ヘモリチカ1型菌不活化ワクチン(リスポバル)の食品健康影響評価について;  
(平成16年2月26日 府食229号)
- (5) ニューカッスル病、鶏伝染性気管支炎、鶏伝染性コリーザ及びマイコプラズマ・ガリセプチカム感染症不活化ワクチン(“京都微研”ニワトリ5種混合オイルワクチン-C)の再審査に係る食品健康影響評価について;  
(平成17年1月6日 府食14号)
- (6) COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS  
POLYETHYLENE GLYCOL STEARATES and POLYETHYLENE GLYCOL 15 HYDROXYSTEARATE  
SUMMARY REPORT (EMEA/MRL/392/98-FINAL-Rev.1 June 2003)
- (7) 日生研ARBP不活化ワクチンME製造承認申請書添付資料: 安全性に関する資料(未公表)
- (8) 日生研ARBP不活化ワクチンME製造承認申請書添付資料: 参考資料(未公表)
- (9) 日生研ARBP不活化ワクチンME製造承認申請書添付資料: 臨床試験に関する資料(未公表)
- (10) 日生研ARBP不活化ワクチンME製造承認申請書添付資料: 物理的、化学的、生物学的性質、規格及び検査方法の設定に関する資料(未公表)