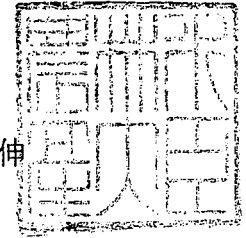


16消安第5281号
平成16年10月1日

厚生労働大臣 尾辻 秀久 殿

農林水産大臣 島村 宜伸



動物用医薬品の承認に係る意見について

薬事法（昭和35年法律第145号）第83条第2項の規定に基づき、下記の動物用医薬品の承認に関して、同法第83条第1項により読み替えて適用される同法第14条第2項第2号（同法第23条において準用する場合を含む。）（残留性の程度に係る部分に限る。）に該当するかどうかについて意見を求める。

なお、本件については、平成16年10月1日付け16消安第5280号にて農林水産大臣から食品安全委員会委員長あて、食品健康影響評価について意見を求めたものであり、添付資料は同一のものです。

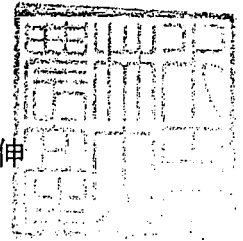
記

- 1 鳥インフルエンザ（油性アジュバント加）不活化ワクチン（ノビリス IA inac、AI（H5N2亜型）不活化ワクチン（NBI）、レイヤーミューン AIV）
- 2 豚ボルデテラ感染症・豚パスツレラ症・豚丹毒混合（アジュバント加）不活化ワクチン（リニシールドTX4、リニシールドTX4（ゲン））
- 3 ひらめβ溶血性レンサ球菌症不活化ワクチン（Mバックイニエ）
- 4 ぶりビブリオ病不活化ワクチン（ノルバックス ビブリオ mono）

16消安第5282号
平成16年10月1日

厚生労働大臣 尾辻 秀久 殿

農林水産大臣 島村 宜伸



動物用医薬品の使用基準の設定に係る意見について

薬事法（昭和35年法律第145号）第83条の4第3項の規定に基づき、下記の動物用医薬品についての同条第1項の使用者が遵守すべき基準を定めることについて意見を求める。

なお、下記の動物用医薬品の承認については、平成16年10月1日付け16消安第5281号にて意見を求めたものであり、添付資料は同一のものである。

記

- 1 鳥インフルエンザ（油性アジュバント加）不活化ワクチン（ノビリス IA inac、AI（H5N2亜型）不活化ワクチン（NBI）、レイヤーミューン AIV）
- 2 豚ボルデテラ感染症・豚パスツレラ症・豚丹毒混合（アジュバント加）不活化ワクチン（リニシールドTX4、リニシールドTX4（ゲン））
- 3 ひらめβ溶血性レンサ球菌症不活化ワクチン（Mバックイニエ）
- 4 ぶりビブリオ病不活化ワクチン（ノルバックス ビブリオ mono）

※食品安全委員会における評価結果（案）

豚ボルデテラ感染症・豚パスツレラ症・豚丹毒混合(アジュバント加)不活化ワクチン(リニシールドTX4、リニシールドTX4(ゲン))の食品健康影響評価について(案)

1. 豚ボルデテラ感染症・豚パスツレラ症・豚丹毒混合(アジュバント加)不活化ワクチン(リニシールドTX4、リニシールドTX4(ゲン))について⁽¹⁾

豚ボルデテラ感染症・豚パスツレラ症・豚丹毒混合(アジュバント加)不活化ワクチン(以下;リニシールドTX4)は、いずれも米国動物用生物学的製剤の製造用株として許可を受けているボルデテラ・ブロンキセプチカの2菌株、パスツレラ・ムルトシダの2菌株、豚丹毒菌の1菌株の培養液をホルムアルデヒドで不活化させたものを主剤とし、妊娠中の親豚の豚丹毒の予防、移行抗体による産子の萎縮性鼻炎、パスツレラ性肺炎及び豚丹毒の予防を目的として、妊娠豚の筋肉内に注射して使用される。アジュバントとしては水酸化アルミニウムゲルが使用されている。

当ワクチンの類似品としては、不活化菌体を主剤とするもの、不活化トキソイド^aを主剤とするもの、これらの混合、豚丹毒菌については生ワクチン等が、国内及び国外で承認され市販されている。なお、本ワクチンの同等品が既に、米国、メキシコ、ペルーにおいて使用されている⁽²⁾。

2. ワクチンの対象疾病について

①豚ボルデテラ感染症及び豚パスツレラ症について⁽³⁾

豚ボルデテラ感染症としては豚萎縮性鼻炎(atrophic rhinitis; AR)がある。原因菌はボルデテラ・ブロンキセプチカ(*Bordetella bronchiseptica*; Bb)でヒトにも日和見感染するとされている。

豚のパスツレラ症としてはパスツレラ・ムルトシダ(*Pasteurella multocida*; Pm)による肺炎とARが知られている。Pmは環境中に常在しているが、ヒトに対してはイヌやネコの咬傷又は搔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。

なお、豚ボルデテラ感染症及び豚パスツレラ症については過去に動物用医薬品専門調査会において言及されている。

②豚丹毒について⁽⁴⁾⁽⁵⁾⁽⁶⁾

豚丹毒の原因菌はエリシペロトリックス(*Erysipelothrix*)属であり、かつては *E. rhusiopathiae* の1菌種で23の血清型に分類されていたが、現在では *E. tonsillarum* 及び未命名の2菌種の4菌種があることが知られている。感染動物や汚染土壌が感染源となるが、この菌は自然界に広く存在し、家畜の他に野生の動物や鳥類、魚介類からも分離されることがある。病原性は菌種・菌株によって様々であるが、強毒株は *E. rhusiopathiae* に多い。ブタにおける発病形態には、急性の敗血症型、亜急性の蕁麻疹型、慢性の関節炎型や心内膜炎型の4つの型がある。妊娠豚では流産を起こすことがある。急性型では死亡率が高く、届出伝染病に指定されている。

また、ヒトにおいても古くから畜水産物を扱う職業従事者における感染例が知られ、類丹毒と呼ばれている。多くの場合、創傷部位から菌が侵入し、皮膚に紅斑や腫脹を生じるが予後は良好である。まれに発熱や痛みを伴うリンパ管炎やリンパ節炎を起こすとされ、極めてまれな例と考えられるが敗血症や心内膜炎による死亡例の報告もある。

^a トキソイド; 変性毒素ともいう。ホルムアルデヒド処理等を用い、抗原性は変化させないで毒力を減少させた菌体外毒素。

3. リニシールドTX4の安全性に関する知見等について

(1) 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。前述の通りBbは免疫力の低下したヒトに対し日和見感染すること、Pmlはペット等の咬傷や搔傷から感染すること、豚丹毒菌は類丹毒としてヒトにも感染することが知られている。しかしながら、本ワクチンに含有される主剤はいずれもホルムアルデヒドで不活化されており、感染力を有しているものではない。

この他、アジュバントとして水酸化アルミニウムゲルが使用されているが、接種部位に注射液に由来する異物の残留は認められなかった。水酸化アルミニウムゲル、不活化剤として使用されたホルムアルデヒドについては、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た評価を行っているが^{(7),(8)}、本製剤についても用法・用量を考慮すると、これらの摂取による健康影響は無視できる範囲であると考えられる。

(2) 妊娠豚における安全性試験⁽⁹⁾

安全性については、妊娠豚における安全性試験が実施されている。

妊娠3ヶ月の豚に初回と2回目は約3週間、2回目と3回目は8週間の間隔で3回(対照群、常用量、5倍用量;各3頭)接種を行った。2回目注射後に自然分娩させ21日齢までほ乳させた。母豚に対しては臨床症状(注射部位を含む)、体重、飼料摂取量、血液学的検査、血液生化学的検査、抗体測定、妊娠期間及び分娩状況の観察を実施した。新生子豚については臨床症状、体重、抗体価の観察が実施された。

臨床症状では5倍用量群の第1回接種後に一過的な体温上昇、元気消失、食欲低下が認められ、さらに1頭では発熱、食欲廃絶が認められ、2日の朝には流産した。流産の原因は不明であるが、剖検等で病理学的な異常は確認されなかった。常用量群では第3回の接種後に一過的な軽度の体温上昇が認められた。他には5倍用量群で各接種後に一過的な白血球数の増加傾向が認められた他、特に異常は認められなかった。接種前に既に抗体が存在しており、接種による抗体価の上昇は認められなかったが、初乳については高い抗体価が確認され、新生子豚にも移行が認められた。また、注射部位については一過的に紅斑、腫脹、熱感あるいは硬結等の変化が認められ、剖検及び病理組織学的検査では白色部と肉芽腫様病変が認められたが、これらは経時的に縮小し、回復性を示した。

新生子豚については、接種群で高い抗体価が認められた。その他、各検査項目に投与に起因した異常は認められなかった。

(3) 臨床試験⁽¹⁰⁾

国内2カ所の農場で妊娠豚に対する臨床試験が行われている。妊娠豚、新生子豚のいずれにも豚丹毒の症状は認められず、新生子豚の萎縮性鼻炎、パスツレラ性肺炎の発生程度は対照群より低いものであった。また、接種豚に肉眼的に確認できる局所反応は認められなかった。

(4) その他⁽¹¹⁾

その他、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、マウスを用いた異常毒性否定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ている。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。

5. 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Bb、Pm、及び豚丹毒菌培養液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、感染力を失っているため、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ホルムアルデヒドや水酸化アルミニウムについては、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。

このことから、当該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) リニシールドTX4、リニシールドTX4(ゲン)輸入承認申請書(未公表)
- 2) リニシールドTX4輸入承認申請書添付資料: 起源または開発の経緯等に関する資料(未公表)
- 3) 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;
(平成16年6月17日 府食668号)
- 4) 獣医感染症カラーアトラス 文永堂出版(2002)
- 5) 獣医微生物学 第2版 文永堂出版(2003)
- 6) 獣医公衆衛生学 第2版 文永堂出版(2001)
- 7) 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)
- 8) ふり用イリドウイルス感染症・ふりビブリオ病・ 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;(平成16年2月26日 府食230号)
- 9) リニシールドTX4輸入承認申請書添付資料: 安全性に関する資料(未公表)
- 10) リニシールドTX4輸入承認申請書添付資料: 臨床試験に関する資料(未公表)
- 11) リニシールドTX4輸入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)

豚ボルデテラ感染症・豚パスツレラ症・豚丹毒混合 (アジュバント加) 不活化ワクチン (案)

1. 概要

(1) 品目名：豚ボルデテラ感染症・豚パスツレラ症・豚丹毒混合 (アジュバント加) 不活化ワクチン

商品名：リニシールド TX4、リニシールド TX4 (ゲン)

(2) 用途：妊娠中の親豚の豚丹毒の予防、移行抗体による産子の萎縮性鼻炎、パスツレラ性肺炎及び豚丹毒の予防

本剤は、いずれも米国動物用生物学的製剤の製造用株として許可を受けているボルデテラ・ブロンキセプチカ(Bb)の2菌株、パスツレラ・ムルトシダ(Pm)の2菌株、豚丹毒菌の1菌株の培養液をホルムアルデヒドで不活化したものを主剤とした不活化ワクチンである。

(3) 有効成分：ボルデテラ・ブロンキセプチカ 2 菌株

パスツレラ・ムルトシダ 2 菌株

豚丹毒菌

(4) 適用方法及び用量

妊娠豚に分娩予定の7～5週前とその3週間後に所定の用量を筋肉内に注射する。

(5) 諸外国における使用状況

当ワクチンの同等品が、米国、メキシコ及びペルーにおいて販売されている。

2. 残留試験結果

妊娠3か月の豚に初回と2回目は約3週間、2回目と3回目は8週間の間隔で3回(対照群、常用量、5倍量;各3頭)接種を行い、注射部位について臨床所見及び病理組織学的検査により検討されている。

臨床所見では一過的に紅斑、腫脹、熱感あるいは硬結等の変化が認められ、剖検及び病理組織学的検査では白色部と肉芽腫様病変が認められたが、これらは経時的に縮小し、回復性を示した。

アジュバントとして使用されている水酸化アルミニウムゲル及び不活化に使用したホルムアルデヒドについては、食品安全委員会における食品健康影響評価(案)において、「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た評価を行っているが、本製剤についても用法・用量を考慮すると、これらの摂取による健康影響は無視できる範囲であると考え

られる。」と評価案が公表されている。

3. ADI の評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、平成16年10月1日付厚生労働省発食安第1001008号により、食品安全委員会あて意見を求めた豚ボルデテラ感染症・豚パスツレラ症・豚丹毒混合（アジュバント加）不活化ワクチンに係る食品健康影響評価については、以下のとおり評価案が公表されている。

当ワクチンの主剤は Bb、Pm、及び豚丹毒菌培養液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、感染力を失っているため、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ホルムアルデヒドや水酸化アルミニウムについては、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。

これらのことから、当該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。

4. 残留基準の設定

食品安全委員会における評価結果を踏まえ、残留基準を設定しないこととする。