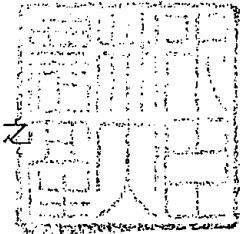


厚生労働大臣 坂口 力 殿

農林水産大臣 亀井 善之



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（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 4 月 8 日付け 16 消安第 31 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ある。

記

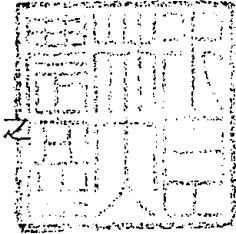
1. 鶏伝染性気管支炎生ワクチン（“京都微研”，ポールセーバー I B）
2. 豚ボルデテラ感染症精製（アフィニティークロマトグラフィー部分精製）
・豚パスツレラ症混合（油性アジュバント加）不活化ワクチン（スワイバック AR コンポ 2）



16消安第33号
平成16年4月8日

厚生労働大臣 坂口 力 殿

農林水産大臣 亀井 善之



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4月8日付け16消安第32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. 鶏伝染性気管支炎生ワクチン（“京都微研”ポールセーバー I B）
2. 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）

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
(案)

1. 豚ボルデテラ感染症について⁽¹⁾

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。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こり、経済的損失が大きい。原因菌はボルデテラ・ブロンキセプトチカ(*Bordetella bronchiseptica*; Bb)である。この菌は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、これにより鼻甲介の萎縮性病変を起こす。本菌の属するボルデテラ(*Bordetella*)属には、Bbの他に、*B. pertussis*(百日咳菌)、*B. parapertussis*(パラ百日咳菌)、*B. avium*(七面鳥コリーザ)等が知られている。百日咳菌、パラ百日咳菌はヒトに感染する。また、Bbはヒトに日和見感染するとされている。

2. 豚パスツレラ症について⁽¹⁾

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。ARIについては、特定の莢膜抗原型をもつPmのうちDNTを産生する菌株単独、あるいは先のBbとの複合感染によって引き起こされる。症状はBb単独よりも複合感染でより重篤である。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。

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)について⁽²⁾

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(以下;スワイバック AR)は、Bb培養上清をアフィニティークロマト グラフィーにより部分精製した Bb 産生シアル酸結合型赤血球凝集素を主剤とする乾燥ワクチンを、Pm菌体破碎上清をホルムアルデヒドで不活化させたものを主剤とし、アジュバントを含んだ希釈用液に溶かした液状不活化ワクチンと混合して、豚の耳根部又は臀部筋肉内に注射して使用される。

当ワクチンの類似品としては、シアル酸結合型赤血球凝集素のみを主剤として含むもの、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等が、国内及び国外で承認され市販されている。

この他、添加剤が数種含まれているが、そのうちのアジュバントとして含有されている流動パラフィン、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、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⁽³⁾。

その他に、アジュバントとしてオレイン酸エチルが含有されているが、これはヒト医薬品や食品添加物として使用実績がある他、通常食物中にも含有されている。さらに、ラットにおける代謝及びヒトの臨床知見から、食品添加物を含め通常含有されるレベルの量の食物中のオレイン酸エチルは問題ないとする報告がある^(4, 5)。

また、保存剤としてチメロサル(エチル水銀を含む)が含有されている。チメロサル

についてはヒトの小児用ワクチンにも含有されており、その安全性について1999年に米国で問題提起された。2003年にはWHOにおいて「ワクチンに含有されるチメロサルに暴露された幼児、小児、成人に毒性があるとする証拠はない」との声明及びQ&Aが出されている^(6, 7)。その根拠の一つは、エチル水銀はメチル水銀と異なり長期蓄積性はないとされていることである。メチル水銀のヒト体内中半減期は70日程度とされているのに対し、エチル水銀のそれは7日程度とする報告がある⁽⁸⁾。また、欧州医薬品審査庁(EMA)においては、家畜における半減期は明らかでないが、通常動物用ワクチンに用いられる用量でヒトに明白なリスクはないと考えられるとし、ワクチンの保存剤に限り0.02%を超えない濃度で利用する限りMRLを求める必要はないとしている⁽⁹⁾。本生物学的製剤に含有されるチメロサルの量はこれを下回っている。

4. スワイバックAR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、Pmlはペット等の咬傷や搔傷から感染することが知られている⁽¹⁾。しかしながら、本ワクチンに含有される主剤は、Bbについては培養上清の部分精製物、Pmlについては菌体破碎上清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アジュバント消長確認試験が実施されている⁽¹⁰⁾。

○妊娠豚及び離乳後子豚における安全性試験⁽¹¹⁾

豚における安全性試験として、スワイバックARの妊娠豚への接種試験が実施された。接種は分娩予定日の1ヶ月前に接種が終了するように2週間隔で2回、常用量と10倍用量を各3頭ずつに実施した。接種は常用量では1回目に右耳根部、2回目に左耳根部の1箇所ずつ、10倍量では1,2回目とも左右耳根部及び左右臀部の4箇所について行った。ワクチンを接種しない3頭を無接種対照群とした。

母豚については、観察期間中の全ての群で一般症状に異常は認められなかった。体温の観察では、10倍量群の第1回接種後1日目に一過性の体温上昇が認められたが、第2回目接種後及びその他の群では認められなかった。血球数、血液生化学的検査に異常は認められなかった。繁殖成績では、虚弱産子が対照群を含め各群1頭の母豚(1/3)に認められたが、母豚が初産であり、接種群の出生子豚数が多かったことが原因と考えられ、ワクチン接種の影響ではないと考えられた。妊娠期間は正常範囲であり、離乳時まで死亡した子豚もなかった。母豚については、剖検所見、接種部位の肉眼所見に異常は認められなかった。接種部位の病理組織学的検査においては、常用量群において間質におけるごく軽度のリンパ球浸潤、ごく軽度～軽度の索状肉芽腫、ごく軽度～軽度の線維化が認められた。10倍用量群においてごく軽度の筋線維の変性・萎縮、間質におけるごく軽度のリンパ球浸潤、ごく軽度～軽度の線維化、類上皮細胞、リンパ球、線維芽細胞の浸潤及び新生血管で構成されたごく軽度～軽度の索状肉芽腫及び軽度～中程度にわたる結節状肉芽腫が認められた。これらの変化は、臀部でより強く表れ、炎症性変化の修復過程と考えられた。

出生子豚については、観察期間中の全ての群で一般症状に異常は認められなかった。体重変化については、10倍用量群の生後1～3週齢の体重は他群と比較して高値を示したが、4週齢では差は認められなかった。血球数、血液生化学的検査で異常は認められなかった。

○育成豚における安全性試験⁽¹¹⁾

先の試験の無接種対照群の出生子豚9頭を用いて、育成豚における接種試験が実施された。接種は生後5,7及び15週に常用量及び10倍量を各3頭ずつに実施した。接種は常用量では1回目に右耳根部、2回目に左耳根部、3回目に右臀部の1箇所ずつ、10倍量では1,2,3回目とも左右耳根部及び左右臀部の4箇所について行った。ワクチンを接種しない3頭を無接種対照群とした。

観察期間中の全ての群で一般症状に異常は認められなかった。体温の観察では、第1回接種後1日目に常用量群及び10倍量群の全頭で、第2回接種後に常用量群の2頭、10倍量群の全頭で、一過性の体温上昇が認められたが、第3回目接種後及び対照群では認められなかった。体重変化、血球数、血液生化学的検査に異常は認められなかった。また、剖検所見、接種部位の肉眼所見に異常は認められなかった。接種部位の病理組織学的検査においては、10倍量群においてごく軽度～中程度の筋線維の変性・萎縮及び間質のリンパ球浸潤、ごく軽度～中程度の索状肉芽腫及び軽度の結節状肉芽腫、軽度～中程度の線維化が認められた。肉芽腫は筋肉間結合織にみられた。これらの変化は、炎症性変化の修復過程と考えられた。

○接種反応消失時期確認試験⁽¹⁰⁾

接種部位の接種反応消失時期については肉眼的所見及び病理組織学的検査によりさらに詳細に検討された。

接種は5週齢27頭、6週齢36頭、7週齢21頭、8週齢12頭、36週齢(妊娠豚)6頭について、常用量単回を耳根部に、2.5倍量2回もしくは3回の反復接種を耳根部または臀部に行った。反復接種における接種間のインターバルは2-24週であった。

肉眼的所見では、単回接種の接種後2週間における剖検所見で接種週齢に係わらず半数に筋組織の軽度の白色化が認められたが、接種後4週以上が経過した部位には肉眼的異常は認められなかった。反復接種でも、最終接種後4～11週における肉眼所見に異常は認められなかった。

病理組織学的検査では、耳根部において単回接種2週後では、筋線維の萎縮、肉芽腫、線維化は軽度～重度を示した。接種後8週では筋線維の萎縮は消失～軽度に、肉芽腫はごく軽度～中程度に、線維化は消失～軽度となり、接種後10週にはすべて消失～ごく軽度、12週経過後には消失となった。ただし、妊娠豚では接種後13週でもごく軽度～軽度の肉芽腫、ごく軽度の線維化が認められた。臀部では接種後4週には全て消失となった。2回反復接種では、接種後11週の妊娠豚臀部で筋線維の萎縮は消失～ごく軽度、肉芽腫は軽度～中程度、線維化は消失～軽度であった。耳根部では接種後11週には肉芽腫がごく軽度に認められるのみとなった。3回反復接種では、接種後4週の耳根部でごく軽度～中程度の筋線維の萎縮、中程度の肉芽腫(5/6)、軽度(4/6)の線維化が認められたが、臀部では全て消失であった。

この他、母豚及び子豚に対する臨床試験が実施された⁽¹²⁾。対照群との比較における総産子数の低値、子豚の沈鬱(4/40)が認められた事例があったが、総産子数は正常範囲であり、沈鬱症状は一過性であった。

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⁽¹⁰⁾。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培養上清をアフィニティークロマトグラフィーにより部分精製したBb産生シアル酸結合型赤血球凝集素及び、Pm菌体破碎上清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や食品添加物としての使用実績があり、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。

接種部位の局所反応については、4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。10週以降では病理組織学的検査でも修復性変化を主体とする局所反応が軽度～消失となった。

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。

ただし、次の点については留意すべきであろう。

- ・局所反応の所見から「と畜場出荷前10週間は注射しないこと」とすべきであること。

<出典>

- (1) スワイバッグ製造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)
- (2) スワイバッグ製造承認申請書(未公表)
- (3) 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)
- (4) 21 CFR § 172.515 Synthetic flavoring substances and adjuvants
- (5) The safety of the use of ethyl oleate in food is supported by metabolism data in rats and clinical safety data in humans.
Bookstaff RC, PaiBir S, Bharaj SS, Kelm GR, Kulick RM, Balm TK, Murray JV
Regul Toxicol Pharmacol. 2003 Feb;37(1):133-48
- (6) Statement on thiomersal
The Global Advisory Committee on Vaccine Safety concludes that there is no evidence of toxicity in infants, children or adults exposed to thiomersal (containing ethyl mercury) in vaccines.
(WHO August 2003)
- (7) Thiomersal and vaccines: questions and answers
(WHO Last updated May, 2003)
- (8) Mercury concentrations and metabolism in infants receiving vaccines containing thiomersal:
a descriptive study
Michael E Pichichero, Elsa Cernichiari, Joseph Lopreiato, John Treanor
THE LANCET Vol.360 November 30, 2002 1737-1741
- (9) COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS
THIOMESAL AND TIMERFONATE SUMMARY REPORT
(EMA/MRL/140/96-FINAL October1996)
- (10) スワイバッグ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)
- (11) スワイバッグ製造承認申請書添付資料： 安全性に関する資料(未公表)
- (12) スワイバッグ製造承認申請書添付資料： 臨床試験に関する資料(未公表)

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
（案）

1. 品名：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
商品名：スワイバック AR コンボ 2

2. 用途：ボルデテラ・ブロンキセプチカ(*Bordetella bronchiseptica*; Bb)及び毒素産生パスツレラ・ムルトシダ(*Pasteurella multocida*; Pm)の混合感染、またはそのいずれかの菌の感染による豚の萎縮性鼻炎の予防

豚萎縮性鼻炎は、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。

当該不活化ワクチンは、豚萎縮性鼻炎の原因とされる Bb 又は Pm 感染による豚の萎縮性鼻炎の予防を目的として開発されたものである。

3. 主剤：ボルデテラ・ブロンキセプチカ菌由来シアル酸結合型赤血球凝集素
パスツレラ・ムルトシダ菌抽出抗原

4. 適用方法及び用量

豚の耳根部又は臀部筋肉内に注射する。

成豚では、1回 1 ml を 2～3 週間隔で 2 回注射する。ただし、2 回目の注射は分娩予定の約 1 か月前までに注射する。次回以降の繁殖期に行う追加注射は、1 ml をその分娩予定の 1 か月前に 1 回注射する。

子豚では、生後 5 週齢以降に 1 ml、その 2～3 週後さらに 1 ml を注射する。

5. 残留試験結果

5 週齢～36 週齢（妊娠）の豚を用いた接種反応消失時期確認試験が実施され、接種部位の接種反応消失時期について肉眼的所見及び病理組織学的検査により検討されている。

肉眼的所見では、単回接種後 2 週間における剖検所見で接種週齢にかかわらず半数に筋組織の軽度の白色化が認められたが、接種後 4 週以上が経過した部

位には肉眼的異常は認められなかった。反復接種でも、最終接種後4～11週における肉眼所見に異常は認められなかった。

病理組織学的検査では、耳根部において単回接種2週後の組織では、筋繊維の萎縮、肉芽腫、繊維化は軽度～重度を示した。これらの病変は接種後10週にはすべて消失～ごく軽度、12週経過後には消失となった。生後36週齢の妊娠豚を用いた場合には接種後13週の部位においてごく軽度～軽度の肉芽腫、消失～ごく軽度の線維化が認められた。2回反復接種では、接種後11週の妊娠豚臀部で筋繊維の萎縮は消失～ごく軽度、肉芽腫は軽度～中程度、繊維化は消失～軽度であった。

6. 食品健康影響評価

食品安全基本法(平成15年法律第48号)第24条第1項の規定に基づき、平成16年4月8日付厚生労働省発食安第0408002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培養上清をアフィニティークロマトグラフィーにより部分精製したBb産生シアル酸結合型赤血球凝集素及び、Pm菌体破碎上清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や食品添加物としての使用実績があり、既存の毒性評価とワクチンの接種量を考慮すると、含有成分の接種による健康影響は無視できると考えられる。

接種部位の局所反応については、4週以降では肉眼的にワクチン接種の影響はほとんど消失した。10週以降では病理組織学的検査でも修復性変化を主体とする局所反応が軽度～消失となった。

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。

ただし、次の点については留意すべきであろう。

・局所反応の所見から「と畜場出荷前10週間は注射しないこと」とすべきであること。

7. 諸外国における使用状況

当ワクチンの類似品が米国、英国等において販売されている。

8. 残留基準（案）

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。

ただし、使用にあたっては、食品安全委員会における食品健康影響評価結果に基づき休薬期間を設定するとともに、本休薬期間が適切に遵守されるよう農林水産大臣あてに通知することが適当である。