

（別添）

資料 3 - 1

（案）

動物用医薬品評価書

鶏大腸菌症不活化ワクチン
（“京都微研”ポールセーバーEC）

2006年1月

食品安全委員会 動物用医薬品専門調査会

〈審議の経緯〉

平成18年1月10日	農林水産大臣及び厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請、関係書類の接受
平成18年1月12日	第126回食品安全委員会（要望事項説明）
平成18年1月17日	第44回動物用医薬品専門調査会
平成18年1月26日－2月22日	国民からの意見情報の募集

〈食品安全委員会委員〉

委員長	寺田 雅昭
委員長代理	寺尾 允男
	小泉 直子
	坂本 元子
	中村 靖彦
	本間 清一
	見上 彪

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員〉

H17. 10. 1から

座長	三森 国敏	
座長代理	井上 松久	
	青木 宙	津田 修治
	明石 博臣	寺本 昭二
	江馬 眞	長尾 美奈子
	大野 泰雄	中村 政幸
	小川 久美子	林 眞
	渋谷 淳	藤田 正一
	嶋田 甚五郎	吉田 緑
	鈴木 勝士	

鶏大腸菌症不活化ワクチン(“京都微研”,ポールセーバーEC)の食品健康影響評価について(案)

1. 大腸菌及び大腸菌症について¹⁾

大腸菌(*Escherichia coli*)はグラム陰性、通性嫌気性の桿菌であり、健康なヒトや動物の腸内細菌叢にも常在している。しかしながら、ある種の大腸菌はヒト及び家畜の病原体となることが古くから知られており、このような大腸菌は便宜上「病原性大腸菌」と呼ばれている。また、これによって起こる疾病は大腸菌症と呼ばれている。

ヒトに病原性を示す大腸菌は機序の違いにより腸管毒素原性大腸菌(Enterotoxigenic *E. coli*; ETEC)、腸管侵入性大腸菌(Enteroinvasive *E. coli*; EIEC)、腸管病原性大腸菌(Enteropathogenic *E. coli*; EPEC)、腸管出血性大腸菌(Enterohemorrhagic *E. coli*; EHEC)^a、腸管接着性大腸菌(Enteroadhesive *E. coli*; EAEC)^b等に分類されている。

また、大腸菌はO(鞭毛を除く菌体抗原)、H(鞭毛の抗原)、K(夾膜抗原)の抗原性状に基づく血清型によっても分類されている。血清型が病原性に直接関与はしないが、病原性大腸菌として分離される大腸菌は、それぞれ特定の血清型を示すことが多い。

鶏の大腸菌症の病型は様々であるが、肉用鶏で多発し、敗血症に陥ると高い死亡率を示し被害が大きい。感染経路は主として大腸菌を含む塵芥を吸入することによる呼吸器感染と考えられる。初生雛における発症では汚染された鶏卵表面からの侵入による感染(on egg)や、時には感染母鶏の鶏卵内が菌で汚染される(in egg)場合もある。病鶏から分離される大腸菌の血清型はO1、O2、O78が比較的多いが、他の血清型も種々分離されており、血清型と病原性の強弱に特に関連性はないとされている。

2. 鶏大腸菌症不活化ワクチン(ポールセーバーEC)について²⁾

鶏大腸菌症不活化ワクチン(ポールセーバーEC)は、国内の発病鶏から分離された大腸菌株を継代培養した製造用株(KAI-2株)を破碎し、ホルムアルデヒドで不活化したものを主剤とし、アジュバント等が添加された不活化ワクチンである。0日齢以上100日齢以下の鶏に0.03mLを点眼接種して使用される。効能・効果は鶏の大腸菌症の発症の軽減である。当ワクチンの類似品としては、不活化した菌体あるいはF繊維毛や毒素を主剤とした不活化ワクチンが国内では種鶏に対する注射剤、国外では種鶏や採卵鶏に対する注射剤として存在している。

アジュバントとして水素添加レシチン、コレステロール、塩化ジステアリルジメチルアンモニウム(DODMAC^c)が使用されている。このうちコレステロールは生体成分であり、他の二者は経口剤ではないが化粧品の成分として汎用されている他、性状についても水素添加レシチンは水素添加した脂肪酸の混合物であり、DODMACはCSTEE^dにおいて遺伝毒性、発がん性とも認められず、現状の暴露状況で特にリスクはないと評価されている。さらに、本剤についてはいずれの成分も1羽あたり15~90µgが点眼投与されるにすぎない。また、不活化剤として使用されたホルムアルデヒドが1羽あたり0.09µg含有される可能性があるが、含有量と動物体における代謝を考慮すれば、これらが食用部に残留することはないと考えられる。保存剤としてゲンタマイシンが1羽あたり0.9µg使用されているが、これについては、過去に動物用医薬品専門調査会においてすでに設定されているADI(20µg/kg体重/日)や使用実態から影響は無視できる範囲と

^a 志賀毒素産生大腸菌(STEC)、ベロ毒素産生大腸菌(VTEC)と呼称される場合もある

^b 腸管凝集(接着)性大腸菌(EAggAC)と呼称される場合もある

^c DSDMACとも略される

^d Scientific committee on toxicity, ecotoxicity and the environment

評価している⁽⁹⁾。

3. ポールセーバーEC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⁽¹⁰⁾

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。主剤の大腸菌株は鶏に対して病原性を有し、その血清型はO78である。O78自体はヒトのETECから分離される場合がある血清型であるが、製造用株については易熱性毒素(LT)、耐熱性毒素(ST)、ペロ毒素(VT)のいずれも生産しないことが確認されており、ヒトに対する病原性大腸菌とは認められない。さらに、本ワクチンに含有される主剤は不活化されており、いずれも病原性を有していない。また、添加剤等についてもその性状、使用量から、含有成分の摂取による健康影響の可能性は無視できると考えられる。

(2) 鶏における安全性試験⁽¹¹⁾

ワクチンを0日齢のSPF鶏に単回点眼(無処置対照、溶媒対照、常用量、10倍用量;各30羽/群)投与試験が実施された。各群28日間飼育し、臨床症状観察、体重測定、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、器官重量測定及び病理組織学的検査が実施された。

病理組織学的検査で免疫応答活性化との関連性が示唆される所見が認められた他、特にワクチンの投与に起因した異常、特に大腸菌症に関連した異常は認められなかった。

本ワクチンは点眼接種され、アジュバントの局所残留は認められない。安全性試験において眼球及び眼瞼に特に異常は認められていない。

(3) 臨床試験⁽¹²⁾

国内2施設で鶏に対する臨床試験が行われているが、特にワクチンの接種に起因する異常は認められなかった。

(4) その他

主剤の不活化の確認、他の細菌等の混入否定、鶏を用いた安全試験等が、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⁽¹³⁾。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。

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大腸菌(KAI-2株)を破砕し、ホルムアルデヒドで不活化させたものである。製造株は毒素を生産せず、また不活化されて生菌を含まないため、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アジュバント等の添加剤については、物質の性質や既存の毒性評価とワクチンの接種量を考慮すると、含有成分を食品を介して摂取する可能性は極めて低く、健康影響は無視できると考えられる。

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) 食中毒予防必携： 社団法人日本食品衛生協会(2002)
- (2) 獣医微生物学 第2版： 文永堂出版株式会社(2003)
- (3) 動物の感染症： 株式会社近代出版(2004)
- (4) 鶏の病気 第5版： 鶏病研究会(2002)
- (5) 獣医公衆衛生学 第2版： 文永堂出版株式会社(2003)
- (6) 獣医感染症カラーアトラス： 文永堂出版株式会社(2002)
- (7) “京都微研”ポールセーバーEC製造承認申請書添付資料： 起源または開発の経緯(未公表)
- (8) Opinion on the results of the Risk Assessment of: Dimethyldioctadecylammonium chloride (DODMAC);
Scientific committee on toxicity, ecotoxicity and the environment(CSTEE):2002
- (9) 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)
- (10) “京都微研”ポールセーバーEC製造承認申請書添付資料： 物理的・化学的試験(未公表)
- (11) “京都微研”ポールセーバーEC製造承認申請書添付資料： 安全性に関する試験(未公表)
- (12) “京都微研”ポールセーバーEC製造承認申請書添付資料： 臨床試験(未公表)

鶏大腸菌症不活化ワクチン （“京都微研” ポールセーバーEC）（案）

1. 概要

（1）品目名：鶏大腸菌症不活化ワクチン

商品名：ポールセーバーEC

（2）用途：鶏の大腸菌症の発症の軽減

本剤は、国内の発病鶏から分離された大腸菌株を継代培養した製造用株（KAI-2 株）を破碎し、ホルムアルデヒドで不活化したものを主剤とし、アジュバント等が添加された不活化ワクチンである。

（3）有効成分：超高压破碎処理大腸菌 KAI-2 株

（4）適用方法及び用量

0 日齢以上 100 日齢以下の鶏に 0.03 mL を 1 回点眼接種する。

（5）諸外国における使用状況

本剤は輸入製剤ではなく、輸出も行われていないため、外国における使用実績はない。

なお、本剤の類似品として、不活化した菌体あるいは F 繊毛や毒素を主剤とした不活化ワクチンが国外では種鶏や採卵鶏に対する注射剤として使用されている。

2. 残留試験結果

対象動物における主剤の残留試験は実施されていない。

なお、本剤についてはいずれの成分も鶏 1 羽当たり 15～90 μ g が点眼投与されるに過ぎず、また、不活化剤として使用されたホルムアルデヒドが鶏 1 羽当たり 0.09 μ g 含有される可能性があるが、含有量と動物体における代謝を考慮すれば、これらが食用部位に残留することはないと考えられる。

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 18 年 1 月 6 日付け厚生労働省発食安第 0106002 号により、食品安全委員会あて意見を求めた鶏大腸菌症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大腸菌（KAI-2株）を破碎し、ホルムアルデヒドで不活化させたものである。製造株は毒素を生産せず、また不活化されて生菌を含まないため、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アジュバント等の添加剤については、物質の性質や既存の毒性評価とワクチンの接種量を考慮すると、含有成分を食品を介して摂取する可能性は極めて低く、健康影響は無視できると考えられる。

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。

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。