

(別添)

## 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 (案)

今般の残留基準の検討については、薬事法に基づく再審査申請がなされたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

### 1. 概要

(1) 品目名：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

(2) 用途：牛／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

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<sup>1)</sup>」という。) である。本製剤 1 パイアル (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。

また、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 及び精製水が微量使用されている。

(3) 適用方法及び用量

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。

<sup>1)</sup> 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。

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 <sup>1)</sup> 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素活性 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 <sup>2)</sup> 以上)	3.2 mL
クロストリジウム ソルデリー 3703株 培養上清濃縮液 (LT <sup>3)</sup> ：トキソイド化前細胞毒素活性 400,000 CU以上、 HT <sup>4)</sup> ：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)

#### (4) 諸外国における使用状況

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。

## 2. 安全性試験結果

注射反応に関する試験において、3ヶ月齢の2頭の牛にワクチン2mLを1ヶ月間隔で4回異なる臀部筋肉内に注射し、注射後の注射部位の腫脹及び硬結について観察し、さらに最終注射から1ヶ月後に剖検し、注射痕の有無の観察が行われている。その結果、注射部位の腫脹及び硬結は、いずれも21日目までに消失した。注射痕は、1頭については注射後1ヶ月目の部位のみに認め、残り1頭は注射後1及び2ヶ月目の部位に認めた。

また、安全性に関する試験において、3ヶ月齢の3頭の牛にワクチン2mLを注射し、その1ヶ月後に2回目の注射を、さらにその2ヶ月後に3回目の注射を異なる臀部筋肉に行い、注射部位の臨床観察及び3回目の注射後2ヶ月目に剖検による病理学検査が行われている。その結果、臨床観察において軽度から中等度の腫脹及び軽度の硬結が注射後7～16日目まで認められた。また、剖検において筋肉にやや褐色がかかった白色部が3回目の注射部位(注射後2ヶ月目)に1頭認められ、病理組織学的には白色部に一致して肉芽腫様病変が認められたが、1回目の注射部位(注射後4ヶ月目)には病変は観察されなかった。

### 3. 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項第1号の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めた牛クロストリジウム感染症5種混合（アジュバント加）トキシイドに係る食品健康影響評価について、以下のように示されている。

承認後6年間の調査期間において、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認められなかった。また、調査期間中に、12施設、計511頭の調査が実施され、元気消失・食欲不振、下痢、呼吸器異常、投与部位の腫脹又は硬結が副作用として見られているが、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観察された。したがって、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。

以上により、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。

### 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。

(参考)

これまでの経緯

平成22年	2月	4日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成22年	7月	15日	食品安全委員会委員長から厚生労働省大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成22年	9月	9日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会へ諮問
平成22年	9月	14日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

青木	宙	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
生方	公子	北里大学北里生命科学研究所病原微生物分子疫学研究室教授
○大野	泰雄	国立医薬品食品衛生研究所副所長
尾崎	博	東京大学大学院農学生命科学研究科教授
加藤	保博	財団法人残留農薬研究所理事
斎藤	貢一	星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐々木	久美子	元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
佐藤	清	財団法人残留農薬研究所理事・化学部長
志賀	正和	元農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長
豊田	正武	実践女子大学生活科学部生活基礎化学研究室教授
永山	敏廣	東京都健康安全研究センター医薬品部長
松田	りえ子	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
山内	明子	日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
山添	康	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授
吉池	信男	青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授
由田	克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科教授
鰐淵	英機	大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○：部会長)

(答申案)

牛クロストリジウム感染症 5 種混合 (アジュバント加) トキソイドについては、食品規格 (食品中の動物用医薬品の残留基準) を設定しないことが適当である。