

## 分科会 文書配布による報告品目等（動物用医薬品関係）

- ・豚増殖性腸炎乾燥生ワクチン（薬事法に基づく承認申請に伴う残留基準の設定）  
・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 1
- ・豚インフルエンザ・豚丹毒混合（油性アジュバント加）不活化ワクチン  
（薬事法に基づく承認申請に伴う残留基準の設定）・・・・・・ 20
- ・鶏伝染性ファブリキウス嚢病（抗血清加）生ワクチン  
（薬事法に基づく再審査申請に伴う残留基準の設定）・・・・ 40
- ・マイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症（カルボキシビニルポリマーアジュバント加）  
不活化ワクチン（薬事法に基づく再審査申請に伴う残留基準の設定）  
・・・・・・・・ 57
- ・豚アクチノバシラス・プルロニューモニエ（1・2・5型）感染症・豚丹毒混合（油性ア  
ジュバント加）不活化ワクチン（薬事法に基づく再審査申請に伴う残留基準の設定）  
・・・・・・・・ 73

各剤について

- ・ 諮問書（厚生労働大臣から薬事・食品衛生審議会会長へ）
- ・ 評価書（食品安全委員長から厚生労働大臣へ）

と2文書がございます。



厚生労働省発食安0628第11号

平成22年6月28日

薬事・食品衛生審議会  
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 長 妻 昭



諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、  
下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる動物用医薬品の食品中の残留基準設定について

豚増殖性腸炎乾燥生ワクチン

平成22年7月8日

薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

食品衛生分科会規程第8条第3項に規定する農薬・動物用  
医薬品部会における決定事項の報告について

平成22年6月28日付け厚生労働省発食安0628第11号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づく豚増殖性腸炎乾燥生ワクチンに係る食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめるとともに、下記のとおり議決し、食品衛生分科会規程第8条第1項の規定により当部会の議決をもって食品衛生分科会の議決としたので、同条第3項の規定に基づき報告する。

記

豚増殖性腸炎乾燥生ワクチンについては、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。

(別添)

## 豚増殖性腸炎乾燥生ワクチン

今般の残留基準の検討については、本製剤が動物用医薬品として製造販売の承認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：豚増殖性腸炎乾燥生ワクチン

(2) 用途：豚／ローソニア イントラセルラリス感染症（急性出血性腸炎型を除く）による増体重低下の軽減

主剤は、McCoy 細胞培養弱毒ローソニア イントラセルラリス (*Lawsonia intracellularis*) B3903 株である。乾燥ワクチン 1 バイアル中に、シュクロース-ゼラチン安定剤として、シュクロース、ゼラチン、水酸化カリウム、L-グルタミン酸、リン酸水素二カリウム及びリン酸二水素カリウムが使用されている。

(3) 適用方法及び用量

乾燥ワクチンを添付の溶解用液（精製水）で 1 頭当たり 2mL になるように溶解した後、3 週齢以上の豚に 1 回 1 頭当たり 2mL を経口投与する。又は乾燥ワクチンを添付の溶解用液で溶解した後、豚の日齢に応じた適量の飲水に 1 頭当たり 1 頭分となるように混合し、3 週齢以上の豚に 1 回飲水投与する。飲水投与の場合は 4 時間で飲みきれぬ量の飲水に混合する。

(4) 諸外国における使用状況

本剤は、米国、ヨーロッパ諸国、オーストラリア等で承認されている。

### 2. 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豚増殖性腸炎乾燥生ワクチンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり示されている。

*L. intracellularis* の主な宿主は豚であり、ローソニア イントラセルラリス感染

症は人獣共通感染症とは見なされていない。また、ヒト由来腸管細胞への *L. intracellularis* 感染試験では、*L. intracellularis* B3903 株はヒト由来腸管細胞において感染及び増殖をしないことが確認されている。本製剤の主剤である McCoy 細胞培養弱毒 *L. intracellularis* B3903 株は弱毒化されており、子豚を用いた安全性試験及び臨床試験において安全性に問題はないとされている。さらに、主剤の同居感染及び病原性復帰は起こらないことが確認されている。

本製剤の安定剤として使用されている添加剤については、物質の使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の接種量を考慮すると、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。

以上のことから、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。

### 3. 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	1日	農林水産大臣より製造販売の承認及び使用基準の設定に係る意見の聴取 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	4月	8日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成22年	6月	28日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成22年	6月	30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so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)

豚増殖性腸炎乾燥生ワクチンについては、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。

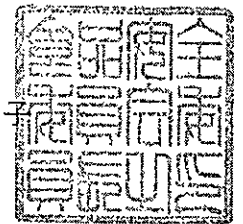




府食第400号  
平成22年5月20日

厚生労働大臣  
長妻 昭 殿

食品安全委員会  
委員長 小泉 直子



食品健康影響評価の結果の通知について

平成22年2月1日付け厚生労働省発食安0201第1号をもって貴省から当委員会に意見を求められた豚増殖性腸炎乾燥生ワクチンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

豚増殖性腸炎乾燥生ワクチン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。

## 動物用医薬品評価書

豚増殖性腸炎乾燥生ワクチン（エンテリゾール  
イリアイティス TF、同 FC、同 HL、同 HC）

2010年5月

食品安全委員会

## 目次

	頁
○審議の経緯	2
○食品安全委員会委員名簿	2
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	2
○要約	3
I. 評価対象動物用意薬品の概要	4
1. 主剤	4
2. 効能・効果	4
3. 用法・用量	4
4. 添加剤等	4
5. 開発の経緯	5
II. 安全性に係る知見の概要	5
1. ヒトに対する安全性	5
2. 豚に対する安全性	6
(1) 豚に対する安全性試験	6
(2) 豚に対する臨床試験	7
3. その他	8
III. 食品健康影響評価	8
・別紙1：検査値等略称	9
・参照	10

### 〈審議の経緯〉

- 2010年 2月 1日 農林水産大臣より製造販売の承認に係る食品健康影響評価について要請 (21 消安第 11737 号)  
厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請 (厚生労働省発食安 0201 第 1 号)  
関係書類の接受
- 2010年 2月 4日 第 319 回食品安全委員会 (要請事項説明)
- 2010年 2月 24日 第 122 回動物用医薬品専門調査会
- 2010年 4月 8日 第 327 回食品安全委員会 (報告)
- 2010年 4月 8日 から 5月 7日 国民からの御意見・情報の募集
- 2010年 5月 18日 動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2010年 5月 20日 第 332 回食品安全委員会 (報告)  
(同日付けて厚生労働大臣及び農林水産大臣に通知)

### 〈食品安全委員会委員名簿〉

(2009年7月1日から)

小泉 直子 (委員長)

見上 彪 (委員長代理\*)

長尾 拓

廣瀬 雅雄

野村 一正

畑江 敬子

村田 容常

\* : 2009年7月9日から

### 〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

(2010年3月31日まで)

(2010年4月1日から)

三森 国敏 (座長)

三森 国敏 (座長)

寺本 昭二 (座長代理)

寺本 昭二 (座長代理)

石川 さと子 能美 健彦

石川 さと子 福所 秋雄

石川 整 舞田 正志

石川 整 舞田 正志

小川 久美子 松尾 三郎

小川 久美子 松尾 三郎

寺岡 宏樹 山口 成夫

寺岡 宏樹 山口 成夫

天間 恭介 山崎 浩史

天間 恭介 山崎 浩史

頭金 正博 山手 丈至

頭金 正博 山手 丈至

中村 政幸 渡邊 敏明

能美 健彦 渡邊 敏明

## 要 約

豚増殖性腸炎乾燥生ワクチン（エンテリゾール イリアイティス TF、同 FC、同 HL、同 HC）について食品健康影響評価を実施した。

ローソニア イントラセルラリス (*Lawsonia intracellularis*) の主な宿主は豚であり、ローソニア イントラセルラリス感染症は人獣共通感染症とは見なされていない。また、ヒト由来腸管細胞への *L. intracellularis* の感染試験では、*L. intracellularis* B3903 株はヒト由来腸管細胞において感染及び増殖をしないことが確認されている。本製剤の主剤である McCoy 細胞培養弱毒 *L. intracellularis* B3903 株は弱毒化されており、子豚を用いた安全性試験及び臨床試験において安全性に問題はないとされている。さらに、主剤の同居感染及び病原性復帰は起こらないことが確認されている。

本製剤の安定剤として使用されている添加剤については、物質の使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の接種量を考慮すると、本製剤の含有成分の摂取による健康影響は無視できるものと考えられる。

以上のことから、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。

## I. 評価対象動物用医薬品の概要

エンテリゾール イリアイティス TF、同 FC、同 HL、同 HC はいずれも同じ主剤及び添加剤を用いたワクチンであり、また、1 用量当たりの主剤の量は同一であるため、まとめて評価することとした。

これらの製剤は、各製剤の製造工程の最終バルクにおける容量当たりのシュクロース-ゼラチン安定剤（以下「SGS」という。）の濃度は 25 vol% で一定であるが、1 バイアル中の用量により原液の分注量が異なるため、1 用量当たりの SGS の量が異なっている。（参照 1）

### 1. 主剤（参照 2~5）

エンテリゾール イリアイティス TF、同 FC、同 HL、同 HC の主剤はいずれも McCoy 細胞培養弱毒ローソニア イントラセルラリス (*Lawsonia intracellularis*) B3903 株である。各製剤の乾燥ワクチン 1 バイアル中に含まれる主剤の量を表 1 に示した。

表 1 各製剤（乾燥ワクチン）1 バイアル中に含まれる主剤の量

製剤名：エンテリゾール イリアイティス	各製剤 1 バイアル 中の用量	主剤 (TCID <sub>50</sub> )
		McCoy 細胞培養弱毒 <i>L. intracellularis</i> B3903 株
TF	10	10 <sup>5.9</sup> ~ 10 <sup>7.1</sup>
	50	10 <sup>6.6</sup> ~ 10 <sup>7.8</sup>
FC	50	10 <sup>6.6</sup> ~ 10 <sup>7.8</sup>
HL	100	10 <sup>6.9</sup> ~ 10 <sup>8.1</sup>
HC	100	10 <sup>6.9</sup> ~ 10 <sup>8.1</sup>

### 2. 効能・効果（参照 2~5）

効能・効果は、豚のローソニア イントラセルラリス感染症（急性出血性腸炎型を除く）による増体重低下の軽減である。

### 3. 用法・用量（参照 2~6）

乾燥ワクチンを添付の溶解用液（精製水）で 1 頭当たり 2 mL になるように溶解したのち、3 週齢以上の豚に 1 回 1 頭当たり 2 mL を経口投与する。又は乾燥ワクチンを添付の溶解用液で溶解したのち、豚の日齢に応じた適量の飲水に 1 頭当たり 1 頭分となるように混合し、3 週齢以上の豚に 1 回飲水投与する。飲水投与の場合は 4 時間<sup>1</sup>で飲みきる量の飲水に混合する。

### 4. 添加剤等（参照 2~5）

乾燥ワクチン 1 バイアル中に、SGS としてシュクロース、ゼラチン、水酸化カリウム、L-グルタミン酸、リン酸水素二カリウム及びリン酸二水素カリウムが使用されている。各製剤中の各添加剤の量を表 2 に示した。

<sup>1</sup> ワクチン溶解後の安定性試験の結果から、本製剤の添付の溶解用液で溶解後 4 時間までは安定であることが確認されたため、「4 時間で飲みきる量の飲水に混合する」とされた。（参照 6）

表 2 各製剤（乾燥ワクチン）1バイアル中に含まれる添加剤の量（mg）

添加剤 用途：安定剤	製剤名：エンテリゾール イリアイティス			
	TF (10用量)	FC (50用量)	HL (100用量)	HC (100用量)
シュクロース	225	375	1125	375
ゼラチン	60	100	300	100
水酸化カリウム	0.82	1.365	4.095	1.365
L-グルタミン酸	2.16	3.600	10.800	3.600
リン酸水素二カリウム	3.76	6.265	18.795	6.265
リン酸二水素カリウム	1.55	2.585	7.755	2.585

## 5. 開発の経緯（参照 6~8）

ローソニア イントラセルラリス感染症は、豚の腸管疾病で、その病原菌は、偏性の細胞内寄生細菌である *L. intracellularis* である。*L. intracellularis* の宿主は、主に豚と考えられているが、ハムスター、モルモット、ウサギ、フェレット、エミュー等の動物種からも分離されている。

ローソニア イントラセルラリス感染症には、急性出血性腸炎型及び慢性腸腺腫症型の2つの病型がある。前者は、主に繁殖候補豚に、後者は肥育豚に発生する傾向にあるが、その病理発生の理由については不明である。ローソニア イントラセルラリス感染症は、世界中の養豚地帯に分布しており、日本においても地域的な偏りは無く、全国に分布していると推測される。日本における浸潤状況については、検査農場及び検査個体の陽性率が、糞便を用いたPCRではそれぞれ36.5及び44.0%、IFATではそれぞれ95.8及び59.7%であったという報告がある。

ローソニア イントラセルラリス感染症による経済的損失は、飼料効率の低下、増体量の減少、削瘦、二次感染による死亡等によるもので、特に離乳豚から肥育豚までの慢性腸腺腫症型で見られる。

ローソニア イントラセルラリス感染症の治療には、日本においてマクロライド系製剤又はバルネムリン製剤が用いられる。近年、抗菌性物質の残留及び耐性菌の問題に対する一般消費者の厳しい懸念があること並びにポジティブリスト制度導入に伴う抗菌性物質の適正な使用が生産者に求められていることから、これらの抗菌性物質製剤による治療ではなく、ワクチンによる予防が望まれているため、本製剤は開発された。

本製剤は、2006年1月現在で、アメリカ、ヨーロッパ諸国、オーストラリア等世界26カ国で承認を受けている。

## II. 安全性に係る知見の概要

### 1. ヒトに対する安全性（参照 6~14）

*L. intracellularis* の主要宿主は豚であり、ローソニア イントラセルラリス感染症は人獣共通感染症とは見なされていない。（参照 8）

本製剤の *L. intracellularis* B3903 株がヒト腸管細胞に感染及び増殖をするかどうか

を確認するため、ヒト結腸株化細胞 (Caco-2 細胞)<sup>2</sup>に本株を接種、継代し、IFAT 及び PCR を用いて検討した。その結果、IFAT では、いずれの継代細胞においても *L. intracellularis* に特異な蛍光を示すことは無かった。また、PCR では、3 代までの継代細胞において *L. intracellularis* の DNA が検出されたが、4 代継代以降の継代細胞においては検出されなかったことから、この検出された DNA は最初に接種した試料由来であると考えられた。以上のことから、本株はヒト腸管細胞に感染及び増殖をしないと考えられた。(参照 6、7)

これらのことから、本製剤の主剤はヒトに対して病原性を持たないと考えられる。

また、本製剤の安定剤として使用されているシュクロース及びゼラチンは通常において食品としても摂取されており、L-グルタミン酸、リン酸水素二カリウム及びリン酸二水素カリウムはいずれも食品添加物で、食品安全委員会において過去に動物用医薬品の添加剤として評価されている(参照 9~12)。水酸化カリウムも食品添加物に指定されており、JECFA において ADI を制限しない物質と評価されている(参照 13、14)。

以上より、物質の使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の接種量を考慮すると、本製剤に使用されている添加剤は、食品を通じてヒトの健康に影響を与えるものとは考えられない。

## 2. 豚に対する安全性

### (1) 豚に対する安全性試験 (参照 6、15)

子豚(交雑種、7日齢、18頭/群)を用いて、本製剤(エンテリゾール イリアイティス TF)の単回経口投与(常用量<sup>3</sup>、10倍量<sup>4</sup>、対照:生理食塩水)試験を実施し、本製剤の安全性について検討した。なお、投与後28日間にわたり一般状態及び体重を観察し、投与7及び28日後に血液学的及び血液生化学的検査を、投与14、21及び28日後に剖検及び病理組織学的検査を行った。剖検では組織標本(腸間膜リンパ節、回腸、盲腸及び結腸)を採取し、PCRによる*L. intracellularis*のDNAの検出及び免疫組織学的検査による*L. intracellularis*の外膜抗原の検出を行った。また、試験期間中(投与7、14、21及び28日後)に、PCRによる糞便中の*L. intracellularis*のDNAの検出を行った。

その結果、投与後28日間に、両投与群における一般状態及び体重に对照群との有意差は認められなかった。血液学的及び血液生化学的検査、剖検及び病理組織学的検査でも本製剤の投与に起因する有害事象は見られなかった。剖検で採取した全組織標本から*L. intracellularis*の外膜抗原及び*L. intracellularis*のDNAは検出されなかった。また、全群の豚の糞便から*L. intracellularis*のDNAは検出されなかった。

以上より、7日齢の子豚に10倍量の本製剤を経口投与しても、安全性に問題はないと考えられた。

<sup>2</sup> *L. intracellularis* のヒトへの感染は確認されておらず、その感染部位についても明らかではないが、豚では回腸のみでなく、結腸での *L. intracellularis* の増殖が起こるため、ヒトの結腸細胞である Caco-2 細胞を用いることに問題はないと考えられた。

<sup>3</sup> 1 用量の最高生菌数  $10^{6.1}$  TCID<sub>50</sub>/2 mL に調整したもの。

<sup>4</sup> 1 用量の最高生菌数の 10 倍量である  $10^{7.1}$  TCID<sub>50</sub>/2 mL に調整したもの。



(2) 豚に対する臨床試験 (参照 16)

日本国内にある *L. intracellularis* の汚染が事前に確認された 2 施設 (A 及び B 農場) において、計 1,668 頭 (835 頭/投与群、833 頭/対照群) の子豚を用いた本製剤 (エンテリゾール イリアイティス FC) の飲水投与 (2 mL/頭に相当) による臨床試験を実施し、一般状態の観察、一般状態 (糞便性状、活力、発育及び呼吸) のスコア化、体重測定及びその他有害事象発現の観察により本製剤の安全性について検討した。

両施設における観察期間 (投与後 22 週間) 中の一般臨床症状別発生頭数を表 3 に示した。

表 3 各施設 (A 及び B 農場) における一般臨床症状別発生頭数 (頭)

観察項目	A 農場		B 農場	
	投与群 (415 頭)	対照群 (413 頭)	投与群 (420 頭)	対照群 (420 頭)
元気消失	46	50	52*	88
食欲不振	46	51	52*	88
下痢	208	217	165	164
発咳	45*	22	20*	38
鼻汁漏出	0	0	0	0
歩行異常	16	27	5	11
削瘦	41	57	30*	54
呼吸促迫	51*	78	27*	43
皮膚病	7	7	0	1
関節炎	12	13	1	3
蹄炎	2	4	0	1
体表腫脹 (膿瘍)	10	17	2	1
ヘルニア	1	4	0	0
その他	6	6	3	1

\* : 対照群との間に  $p \leq 0.05$  で有意差有り ( $\chi^2$ 検定)

① A 農場

子豚 (ハイブリッド系デカルブ種、26±5 日齢、415 頭(去勢雄: 206 頭、雌: 209 頭)/投与群、413 頭(去勢雄: 206 頭、雌: 207 頭)/対照群) に本製剤を飲水投与した結果、投与群の発咳発生頭数が対照群より有意に多かった ( $p \leq 0.05$ ) が、呼吸促迫発生頭数は有意に少なかった ( $p \leq 0.05$ )。肺炎で死亡又は淘汰した豚の肺から豚繁殖・呼吸器障害症候群 (PRRS) ウイルス、アクチノバシラス プルロニューモニエ、パストツレラ ムルトシダ、マイコプラズマ ハイオニューモニエの分離が確認されており、特にアクチノバシラス プルロニューモニエについて、投与群の分離率は対照群よりも有意に高かった ( $p \leq 0.05$ ) ことから、発咳は本製剤に関連するものではないと考えられた。他の一般状態、特に腸管疾病に関する下痢の発生率について差は認められなかった。一般状態のスコアに関しては、投与群の糞便性状、活力及び呼吸のスコアは対照群と同等で、

発育のスコアについては、投与 18 及び 20 週の時点で投与群の方が対照群に比べて削瘦を示す頭数が有意に少なかった ( $p \leq 0.05$ )。また、本製剤投与に起因する嘔吐、発熱、神経症状及び死亡等の重大な有害事象は観察されなかった。

## ② B 農場

子豚 (LWB 種、 $26 \pm 5$  日齢、420 頭(去勢雄: 215 頭、雌: 205 頭)/投与群、420 頭(去勢雄: 215 頭、雌: 205 頭)/対照群) に本製剤を飲水投与した結果、投与群の元気消失、食欲不振、発熱、削瘦及び呼吸促進の発生頭数は対照群より有意に少なかった ( $p \leq 0.05$ )。一般状態のスコアに関しては、いずれの項目においても投与群の方が対照群に比べて有意に少なかった ( $p \leq 0.05$ )。また、本製剤投与に起因する嘔吐、発熱、神経症状及び死亡などの重大な有害事象は観察されなかった。

以上のことから、本製剤は子豚を用いた臨床試験において、安全性に問題はないものと考えられた。

## 3. その他 (参照 2~6、17)

本製剤では、ワクチン原液の夾雑菌否定試験、乾燥ワクチンの夾雑菌否定試験、マイコプラズマ否定試験、迷入ウイルス否定試験、3~5 週齢の豚を用いた安全性試験等が規格として設定され、それぞれの試験が実施さ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に規定されている。(参照 2~5)

また、同居感染性の確認試験及び病原性復帰の確認試験が実施され、本製剤において同居感染は起こらないこと及び病原性を復帰させることはないことが確認された。(参照 6、17)

## III. 食品健康影響評価

上記のように、*L. intracellularis* の主な宿主は豚であり、ローソニア イントラセラーリス感染症は人獣共通感染症とは見なされていない。また、ヒト由来腸管細胞への *L. intracellularis* 感染試験では、*L. intracellularis* B3903 株はヒト由来腸管細胞において感染及び増殖をしないことが確認されている。本製剤の主剤である McCoy 細胞培養弱毒 *L. intracellularis* B3903 株は弱毒化されており、子豚を用いた安全性試験及び臨床試験において安全性に問題はないとされている。さらに、主剤の同居感染及び病原性復帰は起こらないことが確認されている。

本製剤の安定剤として使用されている添加剤については、物質の使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の接種量を考慮すると、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。

以上のことから、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。

〈別紙 1：検査値等の略称〉

略称	名称
ADI	1日摂取許容量
IFAT	間接蛍光抗体試験
IHC 検査	免疫組織化学検査
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
PCR	ポリメラーゼ連鎖反応法
TCID <sub>50</sub>	50%組織培養感染量

〈参照〉

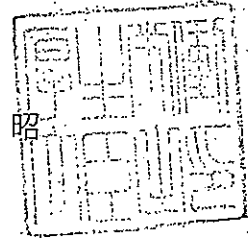
1. ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書: エンテリゾール イリアイティス再指摘に対する回答書 (未公表)
2. ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書: エンテリゾール イリアイティス TF (未公表)
3. ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書: エンテリゾール イリアイティス FC (未公表)
4. ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書: エンテリゾール イリアイティス HL (未公表)
5. ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書: エンテリゾール イリアイティス HC (未公表)
6. ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書: エンテリゾール イリアイティス TF、同 FC、同 HL、同 HC 添付資料: 概要 (未公表)
7. ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書: エンテリゾール イリアイティス TF、同 FC、同 HL、同 HC 添付資料: 1. 起源又は発見の経緯 (未公表)
8. 久保正法. “腸腺腫症候群”、動物の感染症、小沼操、明石博臣、菊池直哉、澤田拓士、杉本千尋、宝達勉編. 第二版、近代出版、2006年、p194-195
9. 谷村顕雄. “L-グルタミン酸”、食品添加物公定書解説書 第8版、廣川書店、2007年、D-546-547
10. 谷村顕雄. “リン酸水素二カリウム”、食品添加物公定書解説書 第8版、廣川書店、2007年、D-1789-1791
11. 谷村顕雄. “リン酸二水素カリウム”、食品添加物公定書解説書 第8版、廣川書店、2007年、D-1791-1793
12. 食品安全委員会. 食品健康影響評価の結果の通知について (平成20年6月3日付け府食第621号): 動物用医薬品評価書 マイコプラズマ・ガリセプチカム感染症 (6/85株) 生ワクチン(ノビリス MG6/85)の再審査に係る食品健康影響評価について、2008年  
[http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-tuuchi-nobilis-mg6-85\\_n\\_200605.pdf](http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-tuuchi-nobilis-mg6-85_n_200605.pdf)
13. 谷村顕雄. “水酸化カリウム”、食品添加物公定書解説書 第8版、廣川書店、2007年、D-977-979
14. JECFA. “Acid and Bases”, SPECIFICATION FOR THE IDENTITY AND PURITY OF FOOD ADDITIVES AND THEIR TOXICOLOGICAL EVALUATION: SOME ANTIMICROBIALS, ANTIOXIDANTS, EMULSIFIERS, STABILISERS, FLOUR-TREATMENT AGENTS, ACID AND BASES, 1966, p15-16,20, WHO Technical Report Series No.339, FAO Nutrition Meeting Report Series No.40  
[http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_339.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_339.pdf)
15. ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書: エンテリゾール イリアイティス TF、同 FC、同 HL、同 HC 添付資料

- 料：9. 安全性に関する試験（未公表）
16. ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書：エンテリゾール イリアイティス TF、同 FC、同 HL、同 HC 添付資料：14. 臨床試験（未公表）
17. ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書：エンテリゾール イリアイティス TF、同 FC、同 HL、同 HC 添付資料：2. 物理的、化学的試験（未公表）

厚生労働省発食安0628第12号  
平成22年6月28日

薬事・食品衛生審議会  
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 長 妻 昭



諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、  
下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる動物用医薬品の食品中の残留基準設定について

豚インフルエンザ・豚丹毒混合（油性アジュバント加）不活化ワクチン

平成22年7月8日

薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

食品衛生分科会規程第8条第3項に規定する農薬・動物用  
医薬品部会における決定事項の報告について

平成22年6月28日付け厚生労働省発食安0628第12号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第1.1条第1項の規定に基づく豚インフルエンザ・豚丹毒混合（油性アジュバント加）不活化ワクチンに係る食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめるとともに、下記のとおり議決し、食品衛生分科会規程第8条第1項の規定により当部会の議決をもって食品衛生分科会の議決としたので、同条第3項の規定に基づき報告する。

記

豚インフルエンザ・豚丹毒混合（油性アジュバント加）不活化ワクチンについては、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。

(別添)

豚インフルエンザ・豚丹毒混合（油性アジュバント加）  
不活化ワクチン

今般の残留基準の検討については、本製剤が動物用医薬品として製造販売の承認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：豚インフルエンザ・豚丹毒混合（油性アジュバント加）不活化  
ワクチン

(2) 用途：豚／豚インフルエンザの発症防御及び豚丹毒の予防

乾燥ワクチンの主剤は、NLDK-1 細胞培養不活化豚インフルエンザウイルスA型 H1N1 株（以下「ワクチン H1N1 株」という。）及び NLDK-1 細胞培養不活化豚インフルエンザワクチン A 型 H3N2 株（以下「ワクチン H3N2 株」という。）である。乾燥ワクチン 1 頭分中にワクチン H1N1 株が 80HA<sup>1</sup>以上、ワクチン H3N2 株が 120HA 以上含まれる。

液状ワクチンの主剤は、豚丹毒菌 CN3342 株培養上清濃縮液である。液状ワクチン 1 頭分（2 mL）中に豚丹毒菌 CN3342 株が 3.2～12.1 OU<sup>2</sup> 含まれる。

乾燥ワクチン 1 頭分には、安定剤としてデキストラン 40、カゼイン加水分解物、乳糖水和物、D-ソルビトール、保存剤として硫酸ゲンタマイシンが使用されている。<sup>3</sup>

液状ワクチン 1 頭分中には、不活化剤としてホルマリン、アジュバントとしてレシチン加軽質流動パラフィン<sup>4</sup>、安定剤として水酸化アルミニウムゲル、保存剤としてチメロサル、エドト酸ナトリウム、乳化剤としてモノオレイン酸ソルビタン、ポリソルベート 80 及び溶剤としてリン酸緩衝食塩液<sup>5</sup>が使用されている。

1 Hemagglutination（赤血球凝集）活性：鶏赤血球懸濁液を用いて測定した赤血球凝集価をいう。

2 Opacity Unit：本培養菌液を波長 625nm で測定したときの OD 値（吸光度）に、原液の調整時における濃縮率又は希釈率を乗じて算出した 1 用量あたりの豚丹毒菌抗原量として表したものをいう。

3 ワクチン H1N1 株及びワクチン H3N2 株の不活化には不活化剤が使用されている。不活化後、過剰の不活化剤は中和剤で完全に中和されている。

4 軽質流動パラフィン及びレシチンが含まれる。

5 塩化ナトリウム、無水リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素カリウム及び精製水が含まれる。



### (3) 適用方法及び用量

乾燥ワクチンを液状ワクチンで完全に融解し、その2mLを6週齢以上の健康な豚の頸部筋肉内に3週間の間隔で2回注射する。なお、承認申請書において、使用上の注意としてと畜場出荷前3週間は使用しないこととされている。

### (4) 諸外国における使用状況

本剤は、米国、カナダ及びメキシコで承認されている。

## 2. 安全性試験結果

子豚の頸部に6週齢及び9週齢時に筋肉内接種し、ワクチンに含まれるアジュバントの注射部位からの消失時期について検討されている。

その結果、接種部位について、臨床的な変化は認められなかったものの、剖検では第2回接種7日後の第2回接種部位の白色混濁部が認められた。この部位の病理組織学検査では白色混濁部に残留した油性アジュバントによるものと見なされる空胞様構造物を含む肉芽腫様病変が観察され、肉芽腫様病変に接する部位では筋線維の変性が観察された。一方、第2回接種21日後の接種部位には肉眼的、病理組織学的に変化は認められず、接種部位に残留したアジュバント物質は接種後21日後までに消失することが確認された。

## 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豚インフルエンザ・豚丹毒混合（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、以下のとおり示されている。

豚インフルエンザ及び豚丹毒は人獣共通感染症とされているが、本製剤の主剤には不活化されたウイルス及び細菌が使用されており、いずれもヒトに対する病原性を持たない。

アジュバント等の添加剤については、物質の使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の接種量を考慮すると、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。

また、子豚を用いた安全性及びアジュバント消失確認試験において、常用量の接種21日後における接種部位に変化は見られず、アジュバントの消失が確認されている。

以上のことから、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21年11月20日 農林水産大臣から製造販売の承認及び使用基準の設定に係る意見の聴取  
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 4月15日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
- 平成22年 6月28日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 平成22年 6月30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so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  
鰐渕 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)

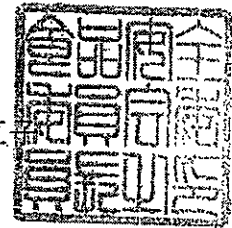
豚インフルエンザ・豚丹毒混合（油性アジュバント加）不活化ワクチンについては、食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）を設定しないことが適当である。



府食第435号  
平成22年6月3日

厚生労働大臣  
長妻 昭 殿

食品安全委員会  
委員長 小泉 直



### 食品健康影響評価の結果の通知について

平成21年11月20日付け厚生労働省発食安1120第3号をもって貴省から当委員会に意見を求められた豚インフルエンザ・豚丹毒混合（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の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。  
なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

### 記

豚インフルエンザ・豚丹毒混合（油性アジュバント加）不活化ワクチン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。

## 動物用医薬品評価書

豚インフルエンザ・豚丹毒混合（油性アジュバ  
ント加）不活化ワクチン（フルシユア ER）

2010年6月

食品安全委員会

## 目次

	頁
○審議の経緯	2
○食品安全委員会委員名簿	2
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	2
○要約	3
I. 評価対象動物用意薬品の概要	4
1. 主剤	4
2. 効能・効果	4
3. 用法・用量	4
4. 添加剤等	4
5. 開発の経緯	4
II. 安全性に係る知見の概要	5
1. ヒトに対する安全性	5
2. 豚に対する安全性	6
(1) 子豚における安全性及びアジュバント消失確認試験	6
(2) 豚に対する臨床試験	8
3. その他	8
III. 食品健康影響評価	8
・別紙1：検査値等略称	9
・参照	10

### 〈審議の経緯〉

2009年 11月 20日 農林水産大臣より輸入の承認に係る食品健康影響評価について要請 (21消安第9092号)

厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請  
(厚生労働省発食安1120第3号)

関係書類の接受

2009年 11月 26日 第311回食品安全委員会 (要請事項説明)

2010年 2月 24日 第122回動物用医薬品専門調査会

2010年 4月 15日 第328回食品安全委員会 (報告)

2010年 4月 15日 から 5月 14日 国民からの御意見・情報の募集

2010年 6月 1日 動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

2010年 6月 3日 第334回食品安全委員会 (報告)

同日付けで厚生労働大臣及び農林水産大臣に通知

### 〈食品安全委員会委員名簿〉

(2009年7月1日から)

小泉 直子 (委員長)

見上 彪 (委員長代理\*)

長尾 拓

野村 一正

畑江 敬子

廣瀬 雅雄

村田 容常

\* : 2009年7月9日から

### 〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

(2010年3月31日まで)

(2010年4月1日から)

三森 国敏 (座長)

三森 国敏 (座長)

寺本 昭二 (座長代理)

寺本 昭二 (座長代理)

石川 さと子 能美 健彦

石川 さと子 福所 秋雄

石川 整 舞田 正志

石川 整 舞田 正志

小川 久美子 松尾 三郎

小川 久美子 松尾 三郎

寺岡 宏樹 山口 成夫

寺岡 宏樹 山口 成夫

天間 恭介 山崎 浩史

天間 恭介 山崎 浩史

頭金 正博 山手 丈至

頭金 正博 山手 丈至

中村 政幸 渡邊 敏明

能美 健彦 渡邊 敏明



## 要 約

豚インフルエンザ・豚丹毒混合(油性アジュバント加)不活化ワクチン(フルシユア ER)について食品健康影響評価を実施した。

豚インフルエンザ及び豚丹毒は人獣共通感染症とされているが、本製剤の主剤である NLDK-1 細胞培養豚インフルエンザウイルス A 型 H1N1 株、NLDK-1 細胞培養豚インフルエンザウイルス A 型 H3N2 株及び豚丹毒菌 CN3342 株は不活化されており、いずれもヒトに対する病原性を持たない。

アジュバント等の添加剤については、物質の使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の接種量を考慮すると、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。

また、子豚を用いた安全性及びアジュバント消失確認試験において、常用量の接種 21 日後における接種部位に変化は見られず、アジュバントの消失が確認されている。

以上のことから、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。

## I. 評価対象動物用医薬品の概要

### 1. 主剤 (参照 1)

乾燥ワクチンの主剤は、NLDK-1 細胞培養不活化豚インフルエンザウイルス A 型 H1N1 株 (以下「ワクチン H1N1 株」という。) 及び NLDK-1 細胞培養不活化豚インフルエンザウイルス A 型 H3N2 株 (以下「ワクチン H3N2 株」という。) である。乾燥ワクチン 1 頭分中にワクチン H1N1 株が 80 HA<sup>1</sup>以上、ワクチン H3N2 株が 120 HA 以上含まれる。

液状ワクチンの主剤は、豚丹毒菌 CN3342 株培養上清濃縮液である。液状ワクチン 1 頭分 (2 mL) 中に豚丹毒菌 CN3342 株が 3.2~12.1 OU<sup>2</sup>含まれる。

### 2. 効能・効果 (参照 1)

効能・効果は、豚インフルエンザの発症防御及び豚丹毒の予防である。

### 3. 用法・用量 (参照 1)

乾燥ワクチンを液状ワクチンで完全に融解し、その 2 mL を 6 週齢以上の健康な豚の頸部筋肉内に 3 週間の間隔で 2 回注射する。

本評価結果に基づき、リスク管理機関において使用制限期間が設定されることとなっている。<sup>3</sup>

### 4. 添加剤等 (参照 1)

乾燥ワクチン 1 頭分中には、安定剤としてデキストラン 40、カゼイン加水分解物、乳糖水和物、D-ソルビトール、保存剤として硫酸ゲンタマイシンが使用されている。<sup>4</sup>

液状ワクチン 1 頭分中には、不活化剤としてホルマリン、アジュバントとしてレシチン加軽質流動パラフィン<sup>5</sup>、安定剤として水酸化アルミニウムゲル、保存剤としてチメロサル、エドト酸ナトリウム、乳化剤としてモノオレイン酸ソルビタン、ポリソルベート 80 及び溶剤としてリン酸緩衝食塩液<sup>6</sup>が使用されている。

### 5. 開発の経緯 (参照 2~5)

豚インフルエンザは、オルソミクソウイルス科、インフルエンザウイルス A 属に属する豚インフルエンザウイルス (以下「SIV」という。) の感染によって起こる豚の急性呼吸器疾患である。群内での伝播性は極めて高いが、致死率は低く、多くは 1 週間程度で回復する。他の呼吸器病の病原体の二次感染が起きると肺炎などで重症化する傾向がある。SIV の血清亜型 H1N1 株によるいわゆる古典的豚インフルエンザは 1930 年に米国

<sup>1</sup> Hemagglutination (赤血球凝集) 活性：鶏赤血球懸濁液を用いて測定した赤血球凝集価をいう。

<sup>2</sup> Opacity Unit：本培養菌液を波長 625 nm で測定したときの OD 値 (吸光度) に、原液の調整時における濃縮率又は希釈率を乗じて算出した 1 用量あたりの豚丹毒菌抗原量として表したものをいう。

<sup>3</sup> 承認申請書では、使用上の注意においてと畜場出荷前 3 週間は使用しないこととされている。

<sup>4</sup> ワクチン H1N1 株及びワクチン H3N2 株の不活化には不活化剤が使用されている。不活化後、過剰の不活化剤は中和剤で完全に中和されている。

<sup>5</sup> 軽質流動パラフィン及びレシチンが含まれる。

<sup>6</sup> 塩化ナトリウム、無水リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素カリウム及び精製水が含まれる。

で初めて報告された。日本では 1977 年に初めて豚インフルエンザの侵入が明らかとなり、その後、SIV H1N1、H1N2 及び H3N2 株による発生が報告されている。2000~2005 年に日本全国の豚インフルエンザワクチン未接種農場の血清を用いた抗体検査を行った結果、ワクチン H1N1 株に対して繁殖豚では 70.4 %、肥育豚では 35.3 %、ワクチン H3N2 株に対して繁殖豚では 84.3 %、肥育豚では 50.3 %の抗体陽性率が認められ、SIV が多くの農場で常在化していることが示唆された。(参照 2~4)

豚丹毒は、*Erysipelothrix* 属菌である豚丹毒菌の感染によって起こる豚の疾病で、病型により急性型（敗血症）、亜急性型（蕁麻疹）及び慢性型（関節炎、リンパ節炎及び心内膜炎）に分類される。世界中の養豚地帯で発生しており、日本における発生は全国的である。家畜衛生統計によると、1993~2003 年では毎年 1,500 頭前後の豚丹毒発生が報告されている。(参照 2、3、5)

SIV H1N2 株は H1N1 及び H3N2 株の遺伝子再集合により出現した株であり、H1N1 株との間に免疫学的な交差性が認められたと報告されていることから、本製剤は野外に浸潤している H1N1、H1N2 及び H3N2 株に対して有効性が期待される。また、臨床現場では、豚インフルエンザワクチンと豚丹毒ワクチンの接種時期は近く、混合ワクチンとして 1 回の接種に集約することで、豚に対するストレス及び接種作業の軽減を図ることができることから、不活化された SIV H1N1 及び H3N2 株並びに豚丹毒菌を主剤とする本製剤が開発された。(参照 2、3)

本製剤は、2005 年 3 月現在、2002 年 6 月に米国で承認されて以降カナダ及びメキシコでも承認されている。また、本製剤の乾燥ワクチンに相当する豚インフルエンザ不活化ワクチンは上記 3 カ国にタイを加えた計 4 カ国、本製剤の液状ワクチンに相当する豚丹毒菌不活化ワクチンは計 10 カ国で承認されている。(参照 3)

## II. 安全性に係る知見の概要

### 1. ヒトに対する安全性 (参照 1、6~12、13~17)

豚インフルエンザ及び豚丹毒はともに人獣共通感染症とされているが、本製剤の主剤であるワクチン H1N1 株、ワクチン H3N2 株及び豚丹毒菌 CN3342 株は不活化されており、いずれもヒトに対する病原性を持たない。(参照 1)

本製剤に使用されている添加剤のうち、乾燥ワクチンの安定剤として使用されている D-ソルビトール、保存剤として使用されている硫酸ゲンタマイシン、液状ワクチンの不活化剤として使用されているホルマリン、安定剤として使用されている水酸化アルミニウムゲル、保存剤として使用されているチメロサル及びエデト酸ナトリウム、乳化剤として使用されているモノオレイン酸ソルビタン及びポリソルベート 80 並びに溶剤として使用されているリン酸緩衝液はヒト用医薬品又は食品添加物として使用されており、食品安全委員会で過去に評価されている。(参照 6~12)

デキストランは、*Lactobacillaceae* によるショ糖の発酵によって生産された多糖類を部分加水分解したもので、既存食品添加物及び医薬品添加物として使用されている(参照 13、14)。乾燥ワクチンの安定剤として使用されているデキストラン 40 はヒト用医薬品としても使用されている(参照 15)。乾燥ワクチンの安定剤として使用されているカゼイン加水分解物及び乳糖水和物は、それぞれ牛乳由来でカゼイン(タンパク質)に

豚由来のパンクレアチンを加えて加水分解したもの及び牛乳中の二糖類に水分子が加わったものである（参照 1）。

液状ワクチンのアジュバントとして使用されているレシチン加軽質流動パラフィン<sup>7</sup>は、軽質流動パラフィン及びレシチンを混合、乳化したものである。軽質流動パラフィンは、動物用医薬品の添加剤として過去に食品安全委員会で評価されている（参照 9）。レシチンは、自然界の動植物の細胞中に存在する脂質の一種で、食物としては卵黄や大豆等に多く含まれる。食品添加物にも指定されており、JECFA では ADI を制限しない物質と評価されている（参照 16、17）。

以上より、物質の使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の接種量を考慮すると、本製剤に使用されている添加剤は、食品を通じてヒトの健康に影響を与えるものとは考えられない。

## 2. 豚に対する安全性

### (1) 子豚における安全性及びアジュバント消失確認試験（参照 2、18）

ワクチン未接種の子豚（LWD 種、6 週齢、去勢雄 3 頭/群）の頸部に本製剤を 3 週間隔で 2 回筋肉内接種（常用量及び 10 倍量、対照群：生理食塩液）し、本製剤の安全性について検討した。また、別に常用量を接種する衛星群<sup>7</sup>を設定し、異なる時点での接種部位におけるアジュバントの消長を確認した。被験薬の接種は、常用量及び衛星群では両側（第 1 回接種：左側、第 2 回接種：右側）の頸部筋肉内にそれぞれ 2 mL を 1 ケ所、10 倍量及び対照群では両側（第 1 回接種：左側、第 2 回接種：右側）の頸部筋肉内にそれぞれ 5 mL を 4 ケ所（頭側上部、頭側下部、尾側上部及び尾側下部）に実施した。設定した試験群は、表 1 のとおりである。対照群、常用量群及び 10 倍量群では、一般状態及び接種部位の観察、体温及び体重測定、血液学的及び血液生化学的検査、剖検及び臓器重量測定を実施した。衛星群については、接種部位の観察及び剖検を実施し、全群の接種部位及び周辺リンパ節について病理組織学的検査を行った。

表 1 本製剤の筋肉内接種による安全性及びアジュバント消長確認の試験設定

試験群	被験薬	1 回当たりの接種量 (mL/頭)	頭数 (頭)	初回接種後 観察期間 (日間)
対 照	生理食塩液	20 (5 mL×4 ケ所)	3	42
常用量	フルシユア ER	2 (2 mL×1 ケ所)	3	42
10 倍量	フルシユア ER	20 (5 mL×4 ケ所)	3	42
衛 星	フルシユア ER	2 (2 mL×1 ケ所)	3	28

※ 初回接種 3 週間後に第 2 回接種を実施した。

全身性の影響について、常用量群では本製剤接種に起因する影響は認められなかった。10 倍量群では、第 1 回及び第 2 回接種後において、一過性の元気消失及び体温上昇が認められたが、体重、血液学的及び血液生化学的検査、腹胸部の剖検所見、臓器重量及び

<sup>7</sup> 常用量を接種しているが、常用量群（第 2 回接種 21 日後に剖検。）とは異なり、第 2 回接種 7 日後に剖検を行い、第 1 回接種 28 日及び第 2 回接種 7 日後の接種部位について観察及び病理組織学的検査を行った。

接種部位周辺リンパ節の病理組織学的検査において本製剤の接種に起因する影響は見られなかった。

接種部位について、対照群、常用量群及び衛星群の接種部位に臨床的な変化は認められなかった。しかしながら、剖検では、衛星群の全例において、第2回接種7日後に第2回接種部位の白色混濁が観察された。この部位の病理組織学的検査では、白色混濁部に残留した油性アジュバントと見なされる空胞様構造物を含む肉芽腫様病変が観察され、肉芽腫様病変に接する部位では筋線維の変性が観察された。常用量群の第2回接種21日後、衛星群第1回接種28日後及び常用量群第1回接種42日後では、本製剤の接種に起因する影響は見られなかった。一方、10倍量群の接種部位の観察では、第1回及び第2回とも接種当日から腫脹が、接種1~2日後には硬結が観察されたがいずれも軽度で、腫脹は接種6日後、硬結は接種5日後までに消失した。病理組織学的検査では、第2回接種21日後及び第1回接種42日後において、いずれも2/3例で肉芽腫様病変が概ね治癒した像と思われる微小病変が観察された。

接種部位筋肉における病理組織学的検査の結果を表2に示した。

表2 子豚の本製剤の接種部位（筋肉）における病理組織学的所見

試験群	所見	接種後日数 <sup>1)</sup> (日)			
		2回目接種部位		1回目接種部位	
		7日後	21日後	28日後	42日後
対照	肉芽腫様病変	/	0/3 <sup>2)</sup>	/	0/3
	筋線維変性		0/3		0/3
	空胞様構造物		0/3		0/3
常用量	肉芽腫様病変	/	0/3	/	0/3
	筋線維変性		0/3		0/3
	空胞様構造物		0/3		0/3
10倍量	肉芽腫様病変	/	2/3 <sup>3)</sup>	/	2/3 <sup>3)</sup>
	筋線維変性		0/3		0/3
	空胞様構造物		0/3		0/3
衛星	肉芽腫様病変	/	3/3	/	0/3
	筋線維変性		3/3		0/3
	空胞様構造物		3/3		0/3

1) 7及び21日後：第2回接種後、28及び42日後：第1回接種後

2) 表中例数は、病変陽性頭数/検査頭数を示す。

3) 概ね治癒した像と思われる微小病変であった。

以上より、常用量の接種では、全身性の影響は認められず、また、接種21日後までにアジュバントは消失することが確認されたことから、規定された用法・用量での使用において、本製剤の安全性に問題はないものと考えられた。

## (2) 豚に対する臨床試験 (参照 2、19)

国内 2 施設において、計 126 頭 (ワクチン接種群 90 頭、対照群 36 頭) の子豚 (交雑種、6、9 及び 12 週齢、雌及び去勢雄) に本製剤 2 mL を 3 週間隔で 2 回頸部筋肉内 (第 1 回接種 : 左側、第 2 回接種 : 右側) に接種し、一般状態、接種部位、体重及び有害事象の観察により本製剤の安全性について検討した。なお、対照群には、生理食塩液を同量、同様の方法で接種した。

その結果、一般状態及び体重に群間の差は認められず、接種部位における反応及び接種による有害事象の発生は認められなかった。

## 3. その他 (参照 1)

本製剤では、主剤の SIV については、ウイルス浮遊液のマイコプラズマ否定試験及び無菌試験、不活化ウイルス液の無菌試験及び不活化試験、豚丹毒菌については、豚丹毒菌不活化菌液の不活化試験が規格として設定されている。また、乾燥及び液状ワクチンの小分け製品についても、無菌試験及び安全性試験 (マウス及びモルモット) が規格として設定されており、それぞれの試験が実施さ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に規定されている。

## III. 食品健康影響評価

上記のように、豚インフルエンザ及び豚丹毒は人獣共通感染症とされているが、本製剤の主剤には不活化されたウイルス及び細菌が使用されており、いずれもヒトに対する病原性を持たない。

アジュバント等の添加剤については、物質の使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の接種量を考慮すると、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。

また、子豚を用いた安全性及びアジュバント消失確認試験において、常用量の接種 21 日後における接種部位に変化は見られず、アジュバントの消失が確認されている。

以上のことから、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。

〈別紙 1 : 検査値等の略称〉

略称	名称
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
ADI	一日摂取許容量

〈参照〉

1. ファイザー株式会社. 動物用医薬品輸入承認申請書：フルシユア ER (未公表)
2. ファイザー株式会社. 動物用医薬品輸入承認申請書 フルシユア ER 添付資料：概要 (未公表)
3. ファイザー株式会社. 動物用医薬品輸入承認申請書 フルシユア ER 添付資料：フルシユア ER の起源又は発見 (開発) の経緯に関する資料 (未公表)
4. 伊藤壽啓. “豚インフルエンザ”、動物の感染症. 小沼操、明石博臣、菊池直哉、澤田拓士、杉本千尋、宝達勉編. 第二版、近代出版、2006年、p181-182
5. 澤田拓士. “豚丹毒”、動物の感染症. 小沼操、明石博臣、菊池直哉、澤田拓士、杉本千尋、宝達勉編. 第二版、近代出版、2006年、p186-187
6. 食品安全委員会. 食品健康影響評価の結果の通知について (平成18年11月16日付け 府食第912号)：動物用医薬品評価書 豚オーエスキー病生ワクチン (スパキシン オーエスキー フォルテ、スパキシン オーエスキー フォルテ ME) の再審査に係る食品健康影響評価について、2006年  
[http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-tuuchi-auieszky\\_n180718.pdf](http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-tuuchi-auieszky_n180718.pdf)
7. 食品安全委員会. 15 消安第 6562 号に係る食品健康影響評価の結果の通知について (平成16年3月25日付け 府食第358号の1)：(別添) 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、2004年  
<http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hv-hyouka-aivaccine160325.pdf>
8. 食品安全委員会. 15 消安第 4404 号に係る食品健康影響評価の結果の通知について (平成16年2月26日付け 府食第230号の1)：(別添) ぶり用イリドウイルス感染症・ぶりビブリオ病・ $\alpha$  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、2004年  
<http://www.fsc.go.jp/hyouka/hv/hv-buri3mix-hyouka.pdf>
9. 食品安全委員会. 15 消安第 3306 号に係る食品健康影響評価の結果の通知について (平成16年2月26日付け 府食第229号の1)：(別添) 牛マンヘミア・ヘモリチカ1型不活化ワクチン (リスポバル) の食品健康影響評価について、2004年  
<http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-risposal-hyouka.pdf>
10. 食品安全委員会. 16 消安第 31 号に係る食品健康影響評価の結果の通知について (平成16年6月17日付け 府食第668号の1)：(別添) 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、2004年  
<http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hv-arcompo-hyouka.pdf>
11. 食品安全委員会. 食品健康影響評価の結果の通知について (平成17年1月6日付け 府食第14号)：(別添3) 豚ボルデテラ感染症・豚パスツレラ症混合 (アジュバント加) 不活化ワクチン (インゲルバック AR4) の再審査に係る食品健康影響評価について、2005年  
<http://www.fsc.go.jp/hyouka/hv/hv-hyouka-170106-ingeruar4.pdf>
12. 食品安全委員会. 食品健康影響評価の結果の通知について (平成19年10月4日付け



府食第 974 号) : 動物用医薬品評価書 α 溶血性レンサ球菌症・類結節症混合 (油性ア  
ジュバント加) 不活化ワクチン(ノルバックス類結/レンサ Oil) に係る食品健康影響  
評価について、2007 年

[http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-tuuchi-norvaccsrensaoil\\_n\\_191004.pdf](http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-tuuchi-norvaccsrensaoil_n_191004.pdf)

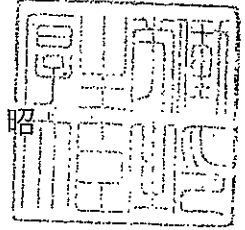
13. デキストラン. 第 8 版 食品添加物公定書解説書、廣川書店、2007 年、D-1143~1145
14. “デキストラン”. 医薬品添加物規格 2003. 薬事日報社、2004 年、p433-434
15. “デキストラン 40”. 日本医薬品集 医療薬. 日本医薬品フォーラム (高久史麿、杉町圭  
蔵、北村惣一郎、内山充、乾賢一) 監修. 2007 年版、株式会社じほう、2006 年、  
p1396-1398
16. レシチン. 第 8 版 食品添加物公定書解説書、廣川書店、2007 年、D-1811~1813
17. JECFA. “Emulsifiers and stabilizers”, TOXICOLOGICAL EVALUATION OF  
CERTAIN FOOD ADDITIVES WITH A REVIEW OF GENERAL PRINCIPLES  
AND OF SPECIFICATIONS, 1974, p19-21,36, WHO Technical Report Series  
No.539, FAO Nutrition Meeting Report Series No.53  
[http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_539.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_539.pdf)
18. ファイザー株式会社. 動物用医薬品輸入承認申請書 フルシュア ER 添付資料:  
PC-5124 の子豚における安全性試験 (未公表)
19. ファイザー株式会社. 動物用医薬品輸入承認申請書 フルシュア ER 添付資料:  
PC-5124 の臨床試験 (未公表)

厚生労働省発食安0628第13号

平成22年6月28日

薬事・食品衛生審議会  
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 長 妻



諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第1.1条第1項の規定に基づき、  
下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる動物用医薬品の食品中の残留基準設定について

鶏伝染性フェブリキウス嚢病（抗血清加）生ワクチン

平成22年7月8日

薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

食品衛生分科会規程第8条第3項に規定する農薬・動物用  
医薬品部会における決定事項の報告について

平成22年6月28日付け厚生労働省発食安0628第13号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づく鶏伝染性ファブリキウス嚢病（抗血清加）生ワクチンに係る食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめるとともに、下記のとおり議決し、食品衛生分科会規程第8条第1項の規定により当部会の議決をもって食品衛生分科会の議決としたので、同条第3項の規定に基づき報告する。

記

鶏伝染性ファブリキウス嚢病（抗血清加）生ワクチンについては、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。

(別添)

## 鶏伝染性ファブリキウス嚢病 (抗血清加) 生ワクチン

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：鶏伝染性ファブリキウス嚢病 (抗血清加) 生ワクチン

(2) 用途：鶏／伝染性ファブリキウス嚢病の予防

主剤は、弱毒伝染性ファブリキウス嚢病ウイルス 2512G-61 株及び抗伝染性ファブリキウス嚢病ウイルス (I型) 鶏血清である。本製剤 (乾燥ワクチン) 1バイアル (1,000羽分) 中に弱毒伝染性ファブリキウス嚢病ウイルス 2512G-61 株が  $10^{4.3} \sim 10^{5.7} \text{EID}_{50}$  及び抗伝染性ファブリキウス嚢病ウイルス (I型) 鶏血清が  $20 \sim 28 \times 10^3$  中和活性単位含まれている。また、安定剤として、精製白糖が 400 mg、ラクトアルブミン水解物が 400 mg、L-グルタミン酸カリウムが 3.2 mg、リン酸二カリウムが 1.6 mg、リン酸二水素カリウムが 3.2 mg 及び保存剤として硫酸ゲンタマイシンが 200  $\mu\text{g}$  (力価) 含まれている。

(3) 適用方法及び用量

鶏卵及び鶏に対し、以下の要領で卵内接種あるいは皮下接種する。

#### ①卵内接種

卵内接種では、乾燥ワクチンを日局生理食塩液で 1羽当たり 0.05 mL になるように溶解し、自動卵内接種機を用いて、18～19日齢発育鶏卵内に 1個当たり 1羽分を接種する。

#### ②皮下接種

皮下接種では、乾燥ワクチンを日局生理食塩液で 1羽分当たり 0.2 mL になるように溶解し、初生ひなの頸部皮下に 1羽当たり 1羽分を接種する。

(4) 諸外国における使用状況

本剤は、米国、カナダ、メキシコ等の国で承認されている。

## 2. 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鶏伝染性ファブリキウス嚢病（抗血清加）生ワクチンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり示されている。

再審査期間中に調査施設において認められた新たな副作用として、本製剤を卵内又は皮下接種した肉用鶏で大腸菌症による死亡が増加した症例が1件報告された。この死亡については、本製剤との因果関係は否定できないが、本製剤以外の要因の関与も除外できないと判断された。その後、同様の事例が認められていないことから本報告は安全性に懸念はないと判断された。また、卵用鶏における本製剤の安全性に言及した研究報告が2例あるものの、本製剤は大部分において肉用鶏に用いられるもので卵用鶏に本製剤を継続使用する農場は確認されず、使用成績調査でも特に安全性について問題は認められなかったとされている。したがって、提出された資料の範囲において、調査期間に本製剤の安全性を懸念させる新たな知見の報告はないと考えられた。

鶏伝染性ファブリキウス嚢病については人獣共通感染症とみなされていない。本製剤に含まれている添加剤については、本製剤の含有成分の摂取によるヒトの健康に影響を与えるものとは考えられない。また、抗伝染性ファブリキウス嚢病ウイルス（I型）鶏血清については、SPF 鶏由来の血清であることが確認されており、本血清を鶏に接種することでヒトに対する安全性には問題はないと考えられる。

以上より、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。

## 3. 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21年11月20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に係る食品健康影響評価について要請
- 平成22年 5月13日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
- 平成22年 6月28日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 平成22年 6月30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)

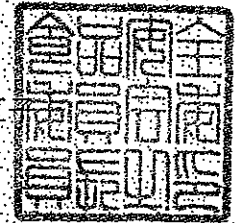
鶏伝染性ファブリキウス嚢病（抗血清加）生ワクチンについては、食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）を設定しないことが適当である。



府食第383号  
平成22年5月13日

厚生労働大臣  
長妻 昭 殿

食品安全委員会  
委員長 小泉 直



食品健康影響評価の結果の通知について

平成21年11月20日付け厚生労働省発食安1120第5号をもって貴省から当委員会に意見を求められた鶏伝染性ファブリキウス嚢病（抗血清加）生ワクチンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

鶏伝染性ファブリキウス嚢病（抗血清加）生ワクチン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。



## 動物用医薬品評価書

鶏伝染性ファブリキウス嚢病（抗血清加）生ワクチン（バーサ・BDA）の再審査に係る食品健康影響評価について

2010年5月

食品安全委員会

## 目次

	頁
○審議の経緯	2
○食品安全委員会委員名簿	2
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	2
○要約	3
I. 評価対象動物用医薬品の概要	4
1. 主剤	4
2. 効能・効果	4
3. 用法・用量	4
(1) 卵内接種	4
(2) 皮下接種	4
4. 添加剤等	4
5. 開発の経緯及び使用状況等	4
II. 再審査における安全性に係る知見の概要	5
1. ヒトに対する安全性	5
2. 安全性に関する研究報告	5
3. 承認後の副作用報告	6
III. 再審査に係る食品健康影響評価	6
・別紙：検査値等略称	7
・参照	8

### 〈審議の経緯〉

- 2009年 11月 20日 農林水産大臣より再審査に係る食品健康影響評価について要請  
(21 消安第 9092 号)  
厚生労働大臣より残留基準の設定に係る食品健康影響評価につ  
いて要請 (厚生労働省発食安1120第5号)  
関係書類の接受
- 2009年 11月 26日 第 311 回食品安全委員会 (要請事項説明)
- 2010年 1月 27日 第 121 回動物用医薬品専門調査会
- 2010年 3月 25日 第 325 回食品安全委員会 (報告)
- 2010年 3月 25日 より 2010年 4月 23 日 国民からの御意見・情報の募集
- 2010年 5月 11日 動物用医薬品専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2010年 5月 13日 第 331 回食品安全委員会 (報告)  
(同日付け農林水産大臣及び厚生労働大臣に通知)

### 〈食品安全委員会委員名簿〉

(2009年7月1日から)

小泉 直子 (委員長)  
見上 彪 (委員長代理\*)  
長尾 拓  
野村 一正  
畑江 敬子  
廣瀬 雅雄  
村田 容常

\* 2009年7月9日から

### 〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

(2010年3月31日まで)

三森 国敏 (座長)  
寺本 昭二 (座長代理)  
石川 さと子 能美 健彦  
石川 整 舞田 正志  
小川 久美子 松尾 三郎  
寺岡 宏樹 山口 成夫  
天間 恭介 山崎 浩史  
頭金 正博 山手 丈至  
中村 政幸 渡邊 敏明

(2010年4月1日から)

三森 国敏 (座長)  
寺本 昭二 (座長代理)  
石川 さと子 福所 秋雄  
石川 整 舞田 正志  
小川 久美子 松尾 三郎  
寺岡 宏樹 山口 成夫  
天間 恭介 山崎 浩史  
頭金 正博 山手 丈至  
能美 健彦 渡邊 敏明



## 要 約

鶏伝染性ファブリキウス嚢病（抗血清加）生ワクチン（バーサ・BDA）の再審査に係る食品健康影響評価を実施した。

提出された資料の範囲において、承認時から再審査申請時までの調査期間において本製剤の安全性を懸念させる新たな知見の報告は認められないと考えられる。

鶏伝染性ファブリキウス嚢病は人獣共通感染症とはみなされていない。本製剤に含まれている抗伝染性ファブリキウス嚢病ウイルス（I型）鶏血清については、SPF鶏由来の血清であることが確認されており、本血清を鶏に接種することでヒトに対する安全性には問題がないと考えられる。また、添加剤については、本製剤の含有成分の摂取によるヒトの健康に影響を与えるものとは考えられない。

以上のことから、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。

## I. 評価対象動物用医薬品の概要

### 1. 主剤 (参照 1、2)

主剤は、弱毒伝染性ファブリキウス嚢病ウイルス 2512 G-61 株及び抗伝染性ファブリキウス嚢病ウイルス (I型) 鶏血清である。本製剤 (乾燥ワクチン) 1バイアル (1,000羽分) 中に弱毒伝染性ファブリキウス嚢病ウイルス 2512 G-61 株が  $10^{4.3} \sim 10^{5.7}$  EID<sub>50</sub> 及び抗伝染性ファブリキウス嚢病ウイルス (I型) 鶏血清が  $20 \sim 28 \times 10^3$  中和活性単位含まれている。

### 2. 効能・効果 (参照 1、2)

効能・効果は鶏伝染性ファブリキウス嚢病の予防である。

### 3. 用法・用量 (参照 1、2)

鶏卵及び鶏に対し以下の要領で卵内接種あるいは皮下接種する。

#### (1) 卵内接種 (参照 1)

卵内接種では、乾燥ワクチンを日局生理食塩液で1羽分当たり 0.05 mL になるように溶解し、自動卵内接種機を用いて、18~19日齢発育鶏卵内に1個当たり1羽分を接種する。

#### (2) 皮下接種 (参照 2)

皮下接種では、乾燥ワクチンを日局生理食塩液で1羽分当たり 0.2 mL になるように溶解し、初生ひなの頸部皮下に1羽当たり1羽分を接種する。

### 4. 添加剤等 (参照 1、2)

本製剤 1バイアル (1,000羽分) 中に、安定剤として精製白糖が 400 mg、ラクトアルブミン水解物が 400 mg、L-グルタミン酸カリウムが 3.2 mg、リン酸二カリウムが 1.6 mg、リン酸二水素カリウムが 3.2 mg 及び保存剤として硫酸ゲンタマイシンが 200 µg (力価) 含まれている。

### 5. 開発の経緯及び使用状況等 (参照 3~5)

鶏伝染性ファブリキウス嚢病 (Infectious Bursal Disease : 以下IBD) は、IBD ウイルスに汚染された糞便等の摂取により経口感染する感染症で、ファブリキウス嚢の腫脹又は萎縮を特徴とし、免疫抑制を惹起する。多くは移行抗体の消失に伴って発症し、3~5週齢で最も感受性が高い。感染鶏は、一般症状の悪化に加え、軟便、白色水様下痢を呈する。感染率は100%に達し、死亡率は数%から数10%まで様々である。ひなは移行抗体により2~4週齢程度までは野外のIBDウイルスの感染・発症を防御するが、移行抗体は生ワクチンの定着も妨げるため、移行抗体消失時期に生ワクチンを複数回接種することが必要となる。

本製剤は、弱毒IBDウイルス 2512 G-61 株に抗IBDウイルス鶏血清を混合することでIBDウイルスの増殖が抑制され、また接種した鶏の移行抗体から保護されることとなるため、結果として移行抗体保有鶏にも有効と考えられ、米国で開発された。本製剤は、18~19日齢の発育鶏卵内に1回接種することで、移行抗体の有無又はその高低にかかわ

らず、鶏に十分な免疫を賦与することが可能となることに加え、自動卵内接種機の使用による省力化、コマーシャル農場におけるIBDワクチン接種が不要となること等の利点から、日本においても開発され、2000年5月に承認された。また、自動卵内接種機を導入していない孵化場も多いことから、2002年1月に本製剤の用法に初生ひなでの頸部皮下接種が用法に追加して承認された。今回、それぞれの用法において所定の期間（6年間<sup>1</sup>）が経過したため、卵内接種については2006年8月、頸部皮下投与については2008年4月に再審査申請が行われたものである。

なお、本製剤はアメリカ、カナダ、メキシコ、ブラジル、アルゼンチン、タイ及び韓国において承認を受け、市販されている。なお、日本とアメリカを除く国では卵内接種及び皮下接種の両用法は同時に承認されている。

## II. 再審査における安全性に係る知見の概要

### 1. ヒトに対する安全性（参照1、2、6～11）

IBDは、鶏を主要な宿主とする感染症で、人獣共通感染症とはみなされていない（参照1、2）。本製剤に使用されている添加剤のうち、安定剤として使用されている精製白糖及びラクトアルブミン水解物、保存剤として使用されている硫酸ゲンタマイシンは、動物用医薬品の添加剤として過去に食品安全委員会において評価されている（参照6～8）。安定剤として使用されているL-グルタミン酸カリウム、リン酸二カリウム及びリン酸二水素カリウムはいずれも食品添加物として使用されており（参照9）、JECFAにおいてL-グルタミン酸カリウムはL-グルタミン酸並びにアンモニウム、カルシウム、ナトリウム、マグネシウム及びカリウム塩のGroup ADIとしてADIを特定しない物質と評価され（参照10）、リン酸二カリウム及びリン酸二水素カリウムは全ての摂取源からのリンとしてのGroup MTDIが70 mg/kg体重/日と評価されている（参照11）。また、抗伝染性ファブリキウス嚢病ウイルス（I型）鶏血清については、SPF鶏由来の血清であることが確認されており、本血清を鶏に接種することでヒトに対する安全性には問題がないと考えられる。

以上のことから、本製剤に含まれている添加剤等は、物質の使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の接種量を考慮すると、ヒトの健康に影響を与えるものとは考えられない。

### 2. 安全性に関する研究報告（参照4、5、12、13）

調査期間中に、MEDLINEを含むデータベース検索の結果、安全性に関連して二つの文献が検索され、本製剤の安全性について言及されている。

一つめの文献（2002年）は、野外での卵用鶏を用いた本製剤の野外接種試験（18日齢発育鶏卵内接種、初生ひな皮下接種）及び追試の実験室内接種試験（初生ひな皮下接種後同居感染試験）で、野外接種試験では両群において28～35日齢でIBD症状での死亡（40/3,500例：卵内接種、24/3,400例：皮下接種）が認められ、実験室内接種試験においては、ファブリキウス嚢に高度の障害を起し、また、同居鶏に水平感染を高頻度

<sup>1</sup> 本製剤は同一のものであるが、投与経路が異なるためそれぞれ新医薬品として承認されたため、再審査期間はどちらも6年間とされた。

に起こしたため、本製剤は卵用鶏に対して病原性が強いのではないかと推察された。

もう一つの文献(2002年)は、上記の報告での実験室内接種試験において病理組織学的検査を実施したもので、本製剤の接種によりファブリキウス嚢に高度の萎縮又は水腫が認められたため、本製剤はファブリキウス嚢に障害を起こし、また、同居鶏に水平感染を高頻度に起こすことが実証されたとしている。

本製剤については、肉用鶏での使用が大部分で、ワクチン接種の経済性から卵用鶏において本製剤を継続使用している農場は確認できていない。使用成績調査では、1農場ではあるが調査を実施した結果、特に安全性について問題は認められなかった。

### 3. 承認後の副作用報告 (参照4、5、12~15)

安全性に関する調査が、調査期間中に、卵内接種では5施設(55,981羽)、皮下接種では12施設(154,355羽)において実施され、副作用は認められなかったとされている。また、本製剤を卵内又は皮下接種した肉用鶏で大腸菌症による死亡が増加した症例(2002年10~12月)について、薬事法(昭和35年法律第145号)第77条の4の2に基づき農林水産大臣に報告されたが、本製剤との因果関係は否定できないものの、他の要因の関与も除外できないと判断された。なお、その後同様の事例は認められていない。

## Ⅲ. 再審査に係る食品健康影響評価

上記のとおり、再審査期間中に調査施設において認められた新たな副作用として、本製剤を卵内又は皮下接種した肉用鶏で大腸菌症による死亡が増加した症例が1件報告された。この死亡については、本製剤との因果関係は否定できないが、本製剤以外の要因の関与も除外できないと判断された。その後、同様の事例が認められていないことから本報告は安全性に懸念はないと判断された。また、卵用鶏における本製剤の安全性に言及した研究報告が2例あるものの、本製剤は大部分において肉用鶏に用いられるもので卵用鶏に本製剤を継続使用する農場は確認されず、使用成績調査でも特に安全性について問題は認められなかったとされている。したがって、提出された資料の範囲において、調査期間に本製剤の安全性を懸念させる新たな知見の報告はないと考えられた。

IBDについては人獣共通感染症とみなされていない。本製剤に含まれている添加剤については、本製剤の含有成分の摂取によるヒトの健康に影響を与えるものとは考えられない。また、抗伝染性ファブリキウス嚢病ウイルス(I型)鶏血清については、SPF鶏由来の血清であることが確認されており、本血清を鶏に接種することでヒトに対する安全性には問題はないと考えられる。

以上より、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。



〈別紙：検査値等略称〉

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
EID <sub>50</sub>	50%発育鶏卵感染量
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門会議
MTDI	最大耐容一日摂取量

〈参照〉

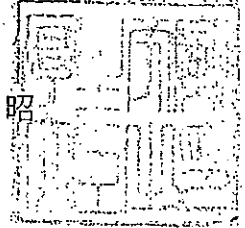
1. ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社. 動物用医薬品再審査申請書: バーサ・BDA (卵内接種) (未公表)
2. ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社. 動物用医薬品再審査申請書: バーサ・BDA (頸部皮下接種) (未公表)
3. 山口剛土. “伝染性ファブリキウス嚢病”、動物の感染症. 小沼操、明石博臣、菊池直哉、澤田拓士、杉本千尋、宝達勉編. 第二版、近代出版、2006年、p 208.
4. ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社. 動物用医薬品再審査申請書: バーサ・BDA (卵内接種) 添付資料: 使用成績等の調査概要 (未公表)
5. ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社. 動物用医薬品再審査申請書: バーサ・BDA (頸部皮下接種) 添付資料: 使用成績等の調査概要 (未公表)
6. 食品安全委員会. 食品健康影響評価の結果の通知について (平成 20 年 6 月 5 日付 府食 619 号): トリレオウイルス感染症生ワクチン (ノビリス Reo 1133) の再審査に係る食品健康影響評価について、2008 年
7. 食品安全委員会. 食品健康影響評価の結果の通知について (平成 20 年 6 月 5 日付 府食 621 号): マイコプラズマ・ガリセプチカム感染症 (6/85 株) 生ワクチン (ノビリス MG 6/85) の再審査に係る食品健康影響評価について、2008 年
8. 食品安全委員会. 15 消安第 6562 号に係る食品健康影響評価の結果の通知について (平成 16 年 3 月 25 日付 府食 358 号の 1(別添)): 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、2004 年
9. 食品添加物公定書解説書. 谷村顕雄、棚元憲一監修. 第 8 版、廣川書店、2007 年
10. JECFA. “Amino acids and related substances”, Evaluation of certain food additives, 2005, p98~105, WHO Technical Report Series, No.928
11. JECFA. “Phosphate and polyphosphates”, Evaluation of certain food additives and contaminants, 1982, p25,47, WHO Technical Report Series, No.683
12. ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社. 動物用医薬品再審査申請書: バーサ・BDA (卵内接種) 添付資料: 効能又は効果及び安全性についての資料 (未公表)
13. ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社. 動物用医薬品再審査申請書: バーサ・BDA (頸部皮下接種) 添付資料: 効能又は効果及び安全性についての資料 (未公表)
14. ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社. 動物用医薬品再審査申請書: バーサ・BDA (卵内接種) 添付資料: 使用成績に関する資料 (未公表)
15. ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社. 動物用医薬品再審査申請書: バーサ・BDA (頸部皮下接種) 添付資料: 使用成績に関する資料 (未公表)



厚生労働省発食安0723第7号  
平成22年7月23日

薬事・食品衛生審議会  
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 長妻 昭



諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、  
下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる動物用医薬品の食品中の残留基準設定について

マイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症（カルボキシビニルポリマーアジ  
ュバント加）不活化ワクチン

平成22年9月9日

薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

食品衛生分科会規程第8条第3項に規定する農薬・動物用  
医薬品部会における決定事項の報告について

平成22年7月23日付け厚生労働省発食安0723第7号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくマイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症（カルボキシビニルポリマーアジュバント加）不活化ワクチンに係る食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめるとともに、下記のとおり議決し、食品衛生分科会規程第8条第1項の規定により当部会の議決をもって食品衛生分科会の議決としたので、同条第3項の規定に基づき報告する。

記

マイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症（カルボキシビニルポリマーアジュバント加）不活化ワクチンについては、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。

(別添)

## マイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症 (カルボキシビニルポリマーアジュバント加) 不活化ワクチン

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：マイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症 (カルボキシビニルポリマーアジュバント加) 不活化ワクチン

(2) 用途：豚/マイコプラズマ性肺炎による肺病変形成及び増体重抑制の軽減

主剤は、不活化マイコプラズマ・ハイオニューモニエ P-5722-3 株である。本製剤 1 ボトル (100mL) 中に不活化マイコプラズマ・ハイオニューモニエ P-5722-3 株が不活化後換算菌数として  $1.0 \times 10^{11}$  MHDCE<sup>1</sup> 以上含まれる。また、アジュバントとしてカルボキシビニルポリマーが 200mg、着色剤として食用赤色 40 号が 1.5mg、保存剤としてチメロサルが 10mg 以下及びエドト酸ナトリウムが 70mg 以下、溶剤として生理食塩液が残量使用されている。また、マイコプラズマ・ハイオニューモニエの不活化剤及び中和剤<sup>2</sup>も使用されている。

(3) 適用方法及び用量

生後 1~4 週齢の子豚に本品 2mL を 2 週間隔で 2 回、頸部筋肉内に注射する。

(4) 諸外国における使用状況

米国、カナダ、南米、アジア諸国等 37 カ国で承認されている。

<sup>1</sup> MHDCE : *Mycoplasma hyopneumoniae* DNA cell equivalents DNA 換算菌量を示す。培養液から、*M. hyopneumoniae* の DNA を抽出し、DNA 量を測定する。これを菌 1 個あたりの DNA 量である  $8 \times 10^{-10} \mu\text{g}$  で除して菌量を計算する。

<sup>2</sup> 本製剤の添加剤については、企業の知的財産等が開示され、特定の者に不当な利益若しくは不利益をもたらすおそれがあることから、本報告書には具体的な物質名を記載していない。

## 2. 安全性試験結果

ワクチンを1週齢の豚の筋肉内に1回目を注射し、その2週間後に2回目を注射し、剖検所見によりワクチンの残留が確認されている。その結果、2回目注射後14日及び1回目注射後28日目の剖検において、肉眼的に変化は認められなかった。

## 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、食品安全委員会にて意見を求めたマイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症（カルボキシビニルポリマーアジュバント加）不活化ワクチンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり示されている。

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。一方、調査期間中に日本国内計12施設(390頭)において調査が実施され、新たな副作用として、承認後6年次の調査において、豚の死亡が5例（接種群：2例、非接種群：3例）及び脱落（殺処分）が1例発生したが、本製剤の接種と関連性のない感染症に罹患していたこと及び本製剤の接種群と非接種群において死亡例の症状等に違いが認められなかったことから、本製剤の接種に起因する副作用ではないと考えられる。したがって、提出された資料の範囲において、承認時から再審査申請時までの調査期間において、本製剤の安全性を懸念させる新たな知見の報告はないと考えられる。

本製剤の主剤であるマイコプラズマ・ハイオニューモニエ P-5722-3 株は不活化されており、病原性を示さないと考えられる。

また、添加剤については、物質の使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の接種量を考慮すると、本製剤の含有成分の摂取によるヒトの健康に影響を与えるものとは考えられない。

以上のことから、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21年11月20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 5月13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 7月23日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会へ諮問
平成22年 7月30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so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)

マイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症（カルボキシビニルポリマーアジュバント加）不活化ワクチンについては、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。

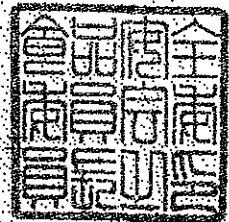




府食第385号  
平成22年5月13日

厚生労働大臣  
長妻 昭 殿

食品安全委員会  
委員長 小泉 直



#### 食品健康影響評価の結果の通知について

平成21年11月20日付け厚生労働省発食安112.0第7号をもって貴省から当委員会に意見を求められたマイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症（カルボキシビニルポリマーアジュバント加）不活化ワクチンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

#### 記

マイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症（カルボキシビニルポリマーアジュバント加）不活化ワクチン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。

## 動物用医薬品評価書

マイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症（カルボキシビニルポリマーアジュバント加）不活化ワクチン（レスピフェンド MH）の再審査に係る食品健康影響評価について

2010年5月

食品安全委員会

## 目次

	頁
○審議の経緯	2
○食品安全委員会委員名簿	2
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	2
○要約	3
I. 評価対象動物用医薬品の概要	4
1. 主剤	4
2. 効能・効果	4
3. 用法・用量	4
4. 添加剤等	4
5. 開発の経緯及び使用状況等	4
II. 再審査における安全性に係る知見の概要	5
1. ヒトに対する安全性	5
2. 安全性に関する研究報告	5
3. 承認後の副作用報告	5
III. 再審査に係る食品健康影響評価	6
・別紙：検査値等略称	7
・参照	8

〈審議の経緯〉

- 2009年 11月 20日 農林水産大臣より再審査に係る食品健康影響評価について要請  
(21 消安第 9092 号)  
厚生労働大臣より残留基準の設定に係る食品健康影響評価につ  
いて要請 (厚生労働省発食安1120第7号)  
関係書類の接受
- 2009年 11月 26日 第 311 回食品安全委員会 (要請事項説明)
- 2010年 1月 27日 第 121 回動物用医薬品専門調査会
- 2010年 3月 25日 第 325 回食品安全委員会 (報告)
- 2010年 3月 25日 より 2010年 4月 23 日 国民からの御意見・情報の募集
- 2010年 5月 11日 動物用医薬品専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2010年 5月 13日 第 331 回食品安全委員会 (報告)  
(同日付け農林水産大臣及び厚生労働大臣に通知)

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2009年7月1日から)

小泉 直子 (委員長)  
見上 彪 (委員長代理\*)  
長尾 拓  
野村 一正  
畑江 敬子  
廣瀬 雅雄  
村田 容常

\* 2009年7月9日から

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

(2010年3月31日まで)

三森 国敏 (座長)  
寺本 昭二 (座長代理)  
石川 さと子 能美 健彦  
石川 整 舞田 正志  
小川 久美子 松尾 三郎  
寺岡 宏樹 山口 成夫  
天間 恭介 山崎 浩史  
頭金 正博 山手 丈至  
中村 政幸 渡邊 敏明

(2010年4月1日から)

三森 国敏 (座長)  
寺本 昭二 (座長代理)  
石川 さと子 福所 秋雄  
石川 整 舞田 正志  
小川 久美子 松尾 三郎  
寺岡 宏樹 山口 成夫  
天間 恭介 山崎 浩史  
頭金 正博 山手 丈至  
能美 健彦 渡邊 敏明

## 要 約

マイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症（カルボキシビニルポリマーアジュバント加）不活化ワクチン（レスピフェンドMH）の再審査に係る食品健康影響評価を実施した。

提出された資料の範囲において、承認時から再審査申請時までの調査期間において本製剤の安全性を懸念させる新たな知見の報告は認められないと考えられる。本製剤の主剤であるマイコプラズマ・ハイオニューモニエ P-5722-3株は不活化されており、病原性を示さないと考えられる。また、添加剤については、本製剤に使用されている添加剤の摂取によるヒトの健康に影響を与えるものとは考えられない。

以上のことから、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。

## I. 評価対象動物用医薬品の概要

### 1. 主剤 (参照 1)

主剤は、不活化マイコプラズマ・ハイオニューモニエ P-5722-3 株である。本製剤 1 ボトル (100 mL) 中に不活化マイコプラズマ・ハイオニューモニエ P-5722-3 株が不活化後換算菌数として  $1.0 \times 10^{11}$  MHDCE<sup>1</sup>以上含まれる。

### 2. 効能・効果 (参照 1)

効能・効果は、豚マイコプラズマ性肺炎による、肺病変形成及び増体重抑制の軽減である。

### 3. 用法・用量 (参照 1)

生後 1~4 週齢の子豚に本品 2 mL を 2 週間隔で 2 回、頸部筋肉内に注射する。

### 4. 添加剤等 (参照 1)

本製剤 1 ボトル (100 mL) 中に、アジュバントとしてカルボキシビニルポリマーが 200 mg、着色剤として食用赤色 40 号が 1.5 mg、保存剤としてチメロサルが 10 mg 以下及びエデト酸ナトリウムが 70 mg 以下、溶剤として生理食塩液が微量使用されている。また、マイコプラズマ・ハイオニューモニエの不活化剤及び中和剤<sup>2</sup>も使用されている。

### 5. 開発の経緯及び使用状況等 (参照 2~4)

豚のマイコプラズマ性肺炎 (Mycoplasmal pneumonia of swine : 以下「MPS」という。) は、*Mycoplasma hyopneumoniae* 感染により引き起こされる豚の慢性呼吸器病で、養豚が営まれている全ての国々で発生していると考えられている。日本での発生率は、1986 年及び 1993 年の調査ではと場出荷豚のそれぞれ 61 %、60 % が MPS による肺病変を保有していたとされ、罹病率は極めて高い。本病に罹患した豚は発咳の他に顕著な症状は示さないものの、発育の遅延、飼料効率低下等により経済的損失を与えていると考えられている。(参照 2、3)

本製剤は、病変の軽減化とそれに伴う飼料効率の改善による経済的損失の軽減化を目的に開発され、2004 年 8 月の時点でアメリカ、カナダをはじめ南米、アジア諸国等 37 カ国で承認されている。(参照 4)

なお、本製剤は 1998 年 8 月に輸入承認を受けた後、所定 (6 年間<sup>3</sup>) の期間が経過したため、再審査申請 (2004 年 11 月) が行われたものである。(参照 3)

<sup>1</sup> MHDCE : *Mycoplasma hyopneumoniae* DNA cell equivalents DNA 換算菌量を示す。培養液から、*M. hyopneumoniae* の DNA を抽出し、DNA 量を測定する。これを菌 1 個あたりの DNA 量である  $8 \times 10^{10}$  µg で除して菌量を計算する。

<sup>2</sup> 本製剤の添加剤については、「食品安全委員会の公開について」(平成 15 年 7 月 1 日内閣府食品安全委員会決定)に基づき、「企業の知的財産等が開示され、特定の者に不当な利益若しくは不利益をもたらすおそれがある」ことから、本評価書には具体的な物質名を記載していない。

<sup>3</sup> 不活化 *M. hyopneumoniae* P-5722-3 株を有効成分とする動物用医薬品は承認されていなかったため、新医薬品として再審査期間は 6 年とされた。

## II. 再審査における安全性に係る知見の概要

### 1. ヒトに対する安全性 (参照 1、5~9)

本製剤の主剤であるマイコプラズマ・ハイオニューモニエ P-5722-3 株は不活化されており、病原性を有しない。(参照 1)

本製剤に含まれている添加剤の中で着色剤として使用されている食用赤色 40 号は、指定食品添加物として使用されており、JECFA において 7 mg/kg 体重/日の ADI が設定されている。(参照 5、6) また、不活化剤をはじめ、他の添加剤はいずれも過去に食品安全委員会で評価されている。(参照 7~9)

以上のことから、当該物質の使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の接種量を考慮すると、本製剤に使用されている添加剤の含有成分は、食品を通じてヒトの健康に影響を与えるものとは考えられない。

### 2. 安全性に関する研究報告 (参照 10)

調査期間中の 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。

### 3. 承認後の副作用報告 (参照 3、10)

豚の安全性について、調査期間中に日本国内計 12 施設 (390 頭) において調査が実施された (表 1)。本製剤 2 mL を 2 週間隔で 2 回、頸部筋肉内に接種し、その後 2 週間にわたり異常の発生を観察した。6 年次の調査では、2 施設において本製剤の接種群 (60 頭) と非接種群 (30 頭) との比較調査を行った。

表 1 承認後の安全性調査

	初年度	2 年次	3 年次	4 年次	5 年次	6 年次
調査施設数	2	2	2	2	2	2
調査対象頭数	75	66	63	63	68	60

6 年次の承認後安全性調査期間中に発生した死亡及び脱落例を表 2 に示した。6 年次の調査において、死亡が 5 例 (接種群: 2 例、非接種群: 3 例) 及び脱落 (殺処分) が 1 例 (接種群: 1 例) 発生したが、いずれも本製剤の第 1 回接種 51~119 日後の死亡又は脱落で、本製剤の接種と関連性のない感染症に罹患していたこと及び本製剤の接種群と非接種群において死亡例の症状、経過等に違いが認められなかったことから、本製剤の接種に起因する副作用ではないと考えられた。他にどの年次の調査においても臨床的異常の発現、腫脹、硬結等の接種反応についての副作用の発生はなかった。

表 2 承認後の安全性調査期間中に発生した死亡及び脱落例

農場	群	死亡又は脱落	第 1 回接種後日数	診断
A	接種	死亡	59	肺炎*
		脱落	67	レンサ球菌症
	非接種	死亡	51	レンサ球菌症

		死亡	55	レンサ球菌症
B	接種	死亡	119	アクチノバシラス感染症
	非接種	死亡	85	レンサ球菌症

\*：細菌検査結果から、肺、肺門リンパ節、心臓血、腸間膜リンパ節では *Streptococcus*、*Actinobacillus pleuropneumoniae*、*Pasteurella multocida*、*Haemophilus parasuis*、*Mycoplasma hyopneumoniae* が分離されなかった。

### Ⅲ. 再審査に係る食品健康影響評価

上記のとおり、調査期間において、安全性に関する報告は認められなかった。一方、新たな副作用としては、6年次の調査期間中に死亡が5例及び脱落が1例発生したが、本製剤の接種と関連性のない感染症に罹患していたこと及び非接種群との死亡例の症状等に違いが認められなかったことから、本製剤に起因する副作用ではないと考えられる。したがって、提出された資料の範囲において、承認時から再審査申請時までの調査期間において、本製剤の安全性を懸念させる新たな知見の報告はないと考えられる。

本製剤の主剤であるマイコプラズマ・ハイオニューモニエ P-5722-3 株は不活化されており、病原性を示さないと考えられる。

また、添加剤については、物質の使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の接種量を考慮すると、本製剤の含有成分の摂取によるヒトの健康に影響を与えるものとは考えられない。

以上のことから、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。



〈別紙：検査値等略称〉

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議

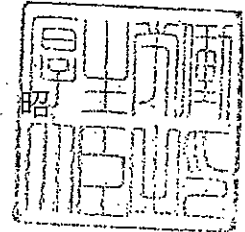
〈参照〉

1. フォートダッジ株式会社. 動物用医薬品再審査申請書 レスピフェンドMH (未公表)
2. 森 康行. “豚マイコプラズマ肺炎”、動物の感染症. 小沼操、明石博臣、菊池直哉、澤田拓士、杉本千尋、宝達勉編. 第二版、近代出版、2006、p198.
3. フォートダッジ株式会社. 動物用医薬品再審査申請書 レスピフェンドMH 添付資料：使用成績等の調査概要 (未公表)
4. フォートダッジ株式会社. 動物用医薬品再審査申請書 レスピフェンドMH 添付資料：外国における承認状況等に関する資料 (未公表)
5. 厚生労働省. 食用赤色 40 号. 第 8 版 食品添加物公定書、2007、p414-6
6. JECFA : “Allura red AC” , Toxicological evaluation of certain food additives, 1980, WHO Food Additives Series 15  
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v15je02.htm>
7. 食品安全委員会. 食品健康影響評価の結果の通知について(平成 20 年 1 月 10 日付 府食第 23 号) : 動物用医薬品評価書 豚サーコウイルス (2 型・組換え型) 感染症 (カルボキシルビニルポリマーアジュバント加) 不活化ワクチン (インゲルバック サーコフレックス)、2008 年
8. 食品安全委員会. 16 消安第 31 号に係る食品健康影響評価の結果の通知について (平成 16 年 6 月 17 日付 府食第 668 号の 1) : (別添) 豚ボルデテラ感染症精製 (アフィニティ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、2004 年
9. 食品安全委員会. 食品健康影響評価の結果の通知について(平成 20 年 4 月 24 日付 府食第 449 号) : 動物用医薬品評価書 フルニキシンメグルミンを有効成分とする牛の注射剤 (フォーベット 50 注射液)、2008 年
10. フォートダッジ株式会社. 動物用医薬品再審査申請書 レスピフェンド MH 添付資料：効能又は効果及び安全性についての調査資料 (未公表)

厚生労働省発食安0723第6号  
平成22年7月23日

薬事・食品衛生審議会  
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 長 妻



諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、  
下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる動物用医薬品の食品中の残留基準設定について

豚アクチノバシラス・プルロニューモニエ（1・2・5型）感染症・豚丹毒混合（油  
性アジュバント加）不活化ワクチン

平成22年9月9日

薬事・食品衛生審議会

食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

食品衛生分科会規程第8条第3項に規定する農薬・動物用  
医薬品部会における決定事項の報告について

平成22年7月23日付け厚生労働省発食安0723第6号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づく豚アクチノバシラス・プルロニューモニエ（1・2・5型）感染症・豚丹毒混合（油性アジュバント加）不活化ワクチンに係る食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめるとともに、下記のとおり議決し、食品衛生分科会規程第8条第1項の規定により当部会の議決をもって食品衛生分科会の議決としたので、同条第3項の規定に基づき報告する。

記

豚アクチノバシラス・プルロニューモニエ（1・2・5型）感染症・豚丹毒混合（油性アジュバント加）不活化ワクチンについては、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。

(別添)

豚アクチノバシラス・プルロニューモニエ (1・2・5型) 感染症・  
豚丹毒混合 (油性アジュバント加) 不活化ワクチン

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：豚アクチノバシラス・プルロニューモニエ (1・2・5型) 感染症・  
豚丹毒混合 (油性アジュバント加) 不活化ワクチン

(2) 用途：豚/豚丹毒及びアクチノバシラス・プルロニューモニエ血清型 1、  
2、5 型菌感染症の予防

主剤は、豚丹毒菌 Kyoto 株 NaOH 抽出抗原、アクチノバシラス・プルロニューモニエ Y-1 株 (血清型 1 型) 培養上清濃縮抗原、アクチノバシラス・プルロニューモニエ G-4 株 (血清型 2 型) 培養上清濃縮抗原及びアクチノバシラス・プルロニューモニエ E-3 株 (血清型 5a 型) 培養上清濃縮抗原である。得られた各抗原液にホルマリンを加えることにより、各製造用株の不活化が行われている。

本製剤 1 バイアル (20mL・20 頭分) 中に豚丹毒菌 Kyoto 株 NaOH 抽出抗原が 7mL (ELISA 抗原価 1,600 単位以上) 及びそれぞれの血清型のアクチノバシラス・プルロニューモニエ培養上清濃縮抗原が 2mL (ELISA 抗原価 16,000 倍以上) ずつ含まれる。また、保存剤としてホルマリンが 0.04mL 以下、アジュバントとして無水マンニトール・オレイン酸エステルスクワラン液 (無水マンニトール・オレイン酸エステル:6vol%、スクワラン:50vol%、乳化補助剤\* : 24vol%、リン酸緩衝食塩液 : 20vol%) が 7mL 使用されている。

\*アジュバント乳剤 100mL 中、グリセリン脂肪酸エステルが 2.0g、ショ糖脂肪酸エステルが 2.0g 及びグリセリンが 20.0g 含まれる。

### (3) 適用方法及び用量

約 30～50 日齢豚の耳根部後方頸部筋肉内に 1mL 注射する。その後 90 日齢までに約 30～60 日間隔で反対側の耳根部後方頸部筋肉内に 1mL 注射する。

なお、使用上の注意としてと畜場出荷前 90 日間は使用しないこととされている。

### (4) 諸外国における使用状況

本製剤と類似の混合不活化ワクチンが使用されている。

## 2. 安全性試験結果

注射液量の設定に関する試験において、本ワクチンを 30 日齢の豚に 1 ヶ月間隔で 4 回、耳根部後方頸部筋肉内に常用量を注射した後、局所反応について剖検が行われている。この結果、いずれの個体においても、60 日目において筋間脂肪織に粟から米粒大の結節病変等の散在が認められたものの、90 日目においては注射の反応痕の消失が確認された。

また、安全性に関する試験において、30 日齢の豚に、1 回目は右頸部筋肉、2 回目は 1 ヶ月後に左頸部筋肉内、さらに 3 回目は 2 ヶ月後に右臀部筋肉内に常用量をそれぞれ注射後、剖検により注射部位の肉眼的観察が行われている。この結果、3 回目注射部位（注射後 60 日目）で 3 頭中 1 頭のみ散在する小結節を認めたが、2 回目注射部位（注射後 120 日目）及び 1 回目注射部位（注射後 150 日目）には著変を認めなかった。

## 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豚アクチノバシラス・プルロニューモニエ（1・2・5 型）感染症・豚丹毒混合（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、以下のとおり示されている。

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。一方、調査期間中に延べ 12 施設（440 頭）において調査が実施され、新たな副作用としては、注射部位の腫脹・硬結が 3 例と確認されたが、これらの発現頻度は、承認申請時に安全性が確認されたものと統計学的に同等であることから、安全性に問題はないと考えられる。したがって、提出された資料の範囲において、承認時から再審査申請時までの調査期間において、本製剤の安全性を懸念させる新たな知見の報告はないと考えられた。

本製剤の主剤である豚丹毒 Kyoto 株及びアクチノバシラス・プルロニューモニエ各血清型菌は、不活化されており、病原性は示さないとされている。

また、添加剤については、物質の使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の接種量を考慮すると、本製剤の含有成分の摂取によるヒトの健康に影響を与えるものとは考えられない。

以上のことから、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21年11月20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 5月13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 7月23日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会へ諮問  
平成22年 7月30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科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)

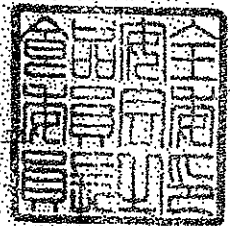
豚アクチノバシラス・プルロニューモニエ（1・2・5型）感染症・豚丹毒混合（油性アジュバント加）不活化ワクチンについては、食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）を設定しないことが適当である。



府食第384号  
平成22年5月13日

厚生労働大臣  
長妻 昭 殿

食品安全委員会  
委員長 小泉 直



#### 食品健康影響評価の結果の通知について

平成21年11月20日付け厚生労働省発食安1120第6号をもって貴省から当委員会に意見を求められた豚アクチノバシラス・プルロニューモニエ(1・2・5型)感染症・豚丹毒混合(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の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法(平成15年法律第48号)第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

#### 記

豚アクチノバシラス・プルロニューモニエ(1・2・5型)感染症・豚丹毒混合(油性アジュバント加)不活化ワクチン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。

## 動物用医薬品評価書

豚アクチノバシラス・プルロニューモニエ（1・2・5型）感染症・豚丹毒混合（油性アジュバント加）不活化ワクチン（“京都微研”ピッグウィン-EA）の再審査に係る食品健康影響評価について

2010年5月

食品安全委員会

## 目次

	頁
○審議の経緯	2
○食品安全委員会委員名簿	2
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	2
○要約	3
I. 評価対象動物用医薬品の概要	4
1. 主剤	4
2. 効能・効果	4
3. 用法・用量	4
4. 添加剤等	4
5. 開発の経緯及び使用状況等	4
II. 再審査における安全性に係る知見の概要	5
1. ヒトに対する安全性	5
2. 安全性に関する研究報告	5
3. 承認後の副作用報告	5
III. 再審査に係る食品健康影響評価	6
・別紙：検査値等略称	7
・参照	8

### 〈審議の経緯〉

- 2009年 11月 20日 農林水産大臣より再審査に係る食品健康影響評価について要請  
(21 消安第 9092 号)  
厚生労働大臣より残留基準の設定に係る食品健康影響評価につ  
いて要請 (厚生労働省発食安1120第6号)  
関係書類の接受
- 2009年 11月 26日 第 311 回食品安全委員会 (要請事項説明)
- 2010年 1月 27日 第 121 回動物用医薬品専門調査会
- 2010年 3月 25日 第 325 回食品安全委員会 (報告)
- 2010年 3月 25日 より 2010年 4月 23日 国民からの御意見・情報の募集
- 2010年 5月 11日 動物用医薬品専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2010年 5月 13日 第 331 回食品安全委員会 (報告)  
(同日付け農林水産大臣及び厚生労働大臣に通知)

### 〈食品安全委員会委員名簿〉

(2009年7月1日から)

小泉 直子 (委員長)  
見上 彪 (委員長代理\*)  
長尾 拓  
野村 一正  
畑江 敬子  
廣瀬 雅雄  
村田 容常

\* 2009年7月9日から

### 〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

(2010年3月31日まで)

三森 国敏 (座長)  
寺本 昭二 (座長代理)  
石川 さと子 能美 健彦  
石川 整 舞田 正志  
小川 久美子 松尾 三郎  
寺岡 宏樹 山口 成夫  
天間 恭介 山崎 浩史  
頭金 正博 山手 丈至  
中村 政幸 渡邊 敏明

(2010年4月1日から)

三森 国敏 (座長)  
寺本 昭二 (座長代理)  
石川 さと子 福所 秋雄  
石川 整 舞田 正志  
小川 久美子 松尾 三郎  
寺岡 宏樹 山口 成夫  
天間 恭介 山崎 浩史  
頭金 正博 山手 丈至  
能美 健彦 渡邊 敏明

## 要 約

豚アクチノバシラス・プルロニューモニエ（1・2・5型）感染症・豚丹毒混合（油性アジュバント加）不活化ワクチン（“京都微研”ピッグウィン-EA）の再審査に係る食品健康影響評価を実施した。

提出された資料の範囲において、承認時から再審査申請時までの調査期間において本製剤の安全性を懸念させる新たな知見の報告は認められないと考えられる。本製剤の主剤である豚丹毒 kyoto株及びアクチノバシラス・プルロニューモニエ各血清型菌は不活化されており、病原性を示さないと考えられる。また、添加剤については、物質の使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の接種量を考慮すると、本製剤の含有成分の摂取によるヒトの健康に影響を与えるものとは考えられない。

以上のことから、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。

## I. 評価対象動物用医薬品の概要

### 1. 主剤 (参照 1)

主剤は、豚丹毒菌 Kyoto 株 NaOH 抽出抗原、アクチノバシラス・プルロニューモニエ Y-1 株 (血清型 1 型) 培養上清濃縮抗原、アクチノバシラス・プルロニューモニエ G-4 株 (血清型 2 型) 培養上清濃縮抗原及びアクチノバシラス・プルロニューモニエ E-3 株 (血清型 5a 型) 培養上清濃縮抗原である。本製剤 1 バイアル (20 mL・20 頭分) 中に豚丹毒菌 Kyoto 株 NaOH 抽出抗原が 7 mL (ELISA 抗原価 1,600 単位以上) 及びそれぞれの血清型のアクチノバシラス・プルロニューモニエ培養上清濃縮抗原が 2 mL (ELISA 抗原価 16,000 倍以上) ずつ含まれる。

### 2. 効能・効果 (参照 1)

効能・効果は、豚丹毒及びアクチノバシラス・プルロニューモニエ血清型 1、2、5 型菌感染症の予防である。

### 3. 用法・用量 (参照 1)

約 30~50 日齢豚の耳根部後方頸部筋肉内に 1 mL 注射する。その後 90 日齢までに約 30~60 日間隔で反対側の耳根部後方頸部筋肉内に 1 mL 注射する。

### 4. 添加剤等 (参照 1)

本製剤 1 バイアル (20 mL・20 頭分) 中に保存剤としてホルマリンが 0.04 mL 以下、アジュバントとして無水マンニトール・オレイン酸エステル加スクワラン液 (AMOE : 6 vol%、スクワラン : 50 vol%、乳化補助剤 1 : 24 vol%、リン酸緩衝食塩液 : 20 vol%) が 7 mL 使用されている。

### 5. 開発の経緯及び使用状況等 (参照 2~5)

豚丹毒は、*Erysipelothrix* 属菌 (豚丹毒菌) の感染によって起こる豚の感染症で、急性型 (敗血症)、亜急性型 (蕁麻疹) 及び慢性型 (関節炎、リンパ節炎、疣状心内膜炎) に分けられる。豚丹毒は、豚の品種、系統、性別に関係なく発生し、約 3~6 ヶ月齢の肥育豚は感受性が高いとされている。本菌は豚、いのししの他、種々の哺乳類や鳥類と広い宿主域を持ち、養豚業及び食肉処理業に従事するヒトにも豚を介して感染し類丹毒 (皮膚疾患、リンパ節炎、心内膜炎等) を発症させることがある。(参照 2~4)

豚胸膜肺炎は、アクチノバシラス・プルロニューモニエ (*Actinobacillus pleuropneumoniae*) に起因する線維素性胸膜肺炎を主徴とする呼吸器系感染症である。本菌は、表層多糖抗原に基づき 15 の血清型に型別され、日本では 1、2 及び 5 型が多く分離されている。抗体陰性群 (非汚染群) の豚は、本菌に極めて高い感受性を有し、感染により重篤な症状を発現する。一方、大多数の群 (約 80%) は自然抗体を有し (汚染群)、明らかな症状を示さない。本病の典型的な発生例では罹病率が 50% を超えることがあり、死亡率は 1~10% である。(参照 3)

1 アジュバント乳剤 100 mL 中、グリセリン脂肪酸エステルが 2.0 g、ショ糖脂肪酸エステルが 2.0 g、及びグリセリンが 20.0 g 含まれる。

肥育豚における豚丹毒及び豚胸膜肺炎は、豚の日齢に関係なく感染・発症する農場が多く認められており、養豚経営に甚大な被害を与えている。これまでに開発されてきたそれぞれの単味ワクチンは、接種日齢、部位及び回数が同じであることから、混合ワクチンとすることで接種の省力化、更にアジュバント成分を検討することにより豚に対するストレス減少を目標に本製剤が開発された。(参照 2、3)

本製剤は 2001 年 1 月に動物用医薬品製造承認申請を行い、2002 年 6 月に製造承認された後、所定 (6 年間<sup>2</sup>) の期間が経過したため、再審査申請 (2008 年 9 月) が行われたものである。なお、外国でも本製剤と類似の混合不活化ワクチンが使用されているが、本製剤は輸出していないため、外国では使用されていない。(参照 3、5)

## II. 再審査における安全性に係る知見の概要

### 1. ヒトに対する安全性 (参照 1、3、6~12)

本製剤の主剤である豚丹毒 Kyoto 株及びアクチノバシラス・プルロニューモニエ各型菌は、いずれもホルマリンで不活化されており、いずれも病原性を有しない。(参照 1)

無水マンニトール・オレイン酸エステル加スクワラン液はスクワランに AMOE を加えて乳化したもので、生体への刺激性及び残留性をミネラルオイルよりも減じることで副作用を軽減することを目的として使用された。(参照 1、3)

本製剤で使用されている添加剤のうち、保存剤として使用されているホルマリン (参照 6)、アジュバント中の AMOE (参照 7)、スクワラン及びリン酸緩衝液 (参照 8) の安全性については過去に食品安全委員会で評価されている。(参照 6~8) また、アジュバント中の乳化補助剤の成分であるグリセリン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル及びグリセリンはいずれも指定食品添加物として使用されており (参照 9)、JECFA においてそれぞれ ADI を特定しない物質<sup>3</sup> (参照 10)、ADI : 30 mg/kg 体重/日 (参照 11) 及び ADI を特定しない<sup>4</sup> (参照 10、12) と評価されている。(参照 9~12)

以上のことより、当該物質の使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の接種量を考慮すると、本製剤に使用されている添加剤の含有成分は食品を通じてヒトの健康に影響を与えるものとは考えられない。

### 2. 安全性に関する研究報告 (参照 13)

調査期間中の 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。

### 3. 承認後の副作用報告 (参照 13)

豚の安全性について、調査期間中に延べ 12 施設 (440 頭) において調査が実施された。その結果、「発熱」は認められなかったが、「元気消失」が 2 例、「食欲不振」が 1

<sup>2</sup> 豚丹毒菌 Kyoto 株 NaOH 抽出抗原、アクチノバシラス・プルロニューモニエ Y-1 株 (血清型 1 型) 培養上清濃縮抗原、アクチノバシラス・プルロニューモニエ G-4 株 (血清型 2 型) 培養上清濃縮抗原、及びアクチノバシラス・プルロニューモニエ E-3 株 (血清型 5a 型) 培養上清濃縮抗原を有効成分とする動物用医薬品は承認されていなかったため、新医薬品として再審査期間は 6 年とされた。

<sup>3</sup> グリセリン、グリセリン二酢酸エステル、グリセリン三酢酸エステルの Group ADI

<sup>4</sup> 香料としての定義が決定しておらず、評価は終了していない。



例、「注射部位の腫脹・硬結」が3例と確認された。「元気消失」及び「食欲不振」は「使用上の注意」にも記載されており、それぞれ4及び3日以内に回復した。「注射部位の腫脹・硬結」については、注射後7日間にわたり腫脹・硬結が認められたもので、これらの発現頻度は、承認申請時に安全性が確認されたものと統計学的に同等である。なお、「使用上の注意」に記載し注意喚起する予定である。

また、調査期間中4例が死亡、1例が淘汰された。死亡・淘汰時の状況をもとに、病理学的及び微生物学的に原因究明した結果、死亡例2例は豚生殖器呼吸器症候群（PRRS）及びサーコウイルス2型が関与する肺炎、死亡例2例及び淘汰例1例は施設内事故が原因であるとされ、豚丹毒又は豚胸膜肺炎の発症が原因ではないことが確認された。

### Ⅲ. 再審査に係る食品健康影響評価

上記のとおり、調査期間において、安全性に関する研究報告は認められなかった。一方、新たな副作用としては、調査期間において、注射部位の腫脹・硬結が3例と認められたが、これらの発現頻度は承認申請時に安全性が確認されたものと統計学的に同等であることから、安全性に問題はないと考えられる。したがって、提出された資料の範囲において、承認時から再審査申請時までの調査期間において、本製剤の安全性を懸念させる新たな知見の報告はないと考えられた。

本製剤の主剤である豚丹毒 Kyoto 株及びアクチノバシラス・プルロニューモニエ各血清型菌は、不活化されており、病原性は示さないとされている。

また、添加剤については、物質の使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の接種量を考慮すると、本製剤の含有成分の摂取によるヒトの健康に影響を与えるものとは考えられない。

以上のことから、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。

〈別紙：検査値等略称〉

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
AMOE	無水マンニトール・オレイン酸エステル
ELISA	酵素免疫測定法
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議

〈参照〉

1. 株式会社微生物化学研究所. 動物用医薬品再審査申請書:“京都微研”ピッグウイン-EA (未公表)
2. 澤田拓士. “豚丹毒”、動物の感染症. 小沼操、明石博臣、菊池直哉、澤田拓士、杉本千尋、宝達勉編. 第二版、近代出版、2006、p186-187
3. 株式会社微生物化学研究所. 動物用医薬品再審査申請書“京都微研”ピッグウイン-EA 添付資料: 開発の経緯 (未公表)
4. 石川 整. “豚胸膜肺炎”、動物の感染症. 小沼操、明石博臣、菊池直哉、澤田拓士、杉本千尋、宝達勉編. 第二版、近代出版、2006、p191-192.
5. 株式会社微生物化学研究所. 動物用医薬品再審査申請書“京都微研”ピッグウイン-EA 添付資料: 外国における承認状況等に関する資料 (未公表)
6. 食品安全委員会. 15 消安第 4404 号に係る食品健康影響評価の結果の通知について(平成 16 年 2 月 26 日付 府食第 230 号の 1): (別添) ぶり用イリドウイルス感染症・ぶりピブリオ病・ $\alpha$ 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、2004 年
7. 食品安全委員会. 食品健康影響評価の結果の通知について(平成 17 年 5 月 19 日付 府食第 522 号): (別添 2) 鶏の産卵低下症候群-1976 (油性アジュバント加) 不活化ワクチン (オイルボックス EDA-76、EDS-76 オイルワクチン-C 及び日生研 EDS 不活化オイルワクチン) の再審査に係る食品健康影響評価について、2005 年
8. 食品安全委員会. 食品健康影響評価の結果の通知について(平成 19 年 10 月 4 日付 府食第 974 号):  $\alpha$ 溶血性レンサ球菌症・類結節症混合 (油性アジュバント加) 不活化ワクチン (ノルボックス 類結/レンサ Oil) に係る食品健康影響評価について、2007 年
9. 厚生労働省. グリセリン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、グリセリン. 第 8 版 食品添加物公定書、2007、p321-323、434-437、320-321
10. JECFA. “*Glycerol diacetate*” “*Glycerol*”, EVALUATION OF CERTAIN FOOD ADDITIVES, 1976, p13, WHO Technical Report Series No.599, FAO Food and Nutrition Series No.1
11. JECFA. “Chemicals requiring confirmation of flavour use”, EVALUATION OF CERTAIN FOOD ADDITIVES, 2002, p112, WHO Technical Report Series No.913
12. JECFA. “Sucrose esters of fatty acids and sucroglycerides”, EVALUATION OF CERTAIN FOOD ADDITIVES, 1999, p16-17, WHO Technical Report Series No.884
13. 株式会社微生物化学研究所. 動物用医薬品再審査申請書“京都微研”ピッグウイン-EA 添付資料: 効能又は効果及び安全性についての調査資料 (未公表)

