

動物用医薬品評価書

豚パルボウイルス感染症・豚丹毒・豚レプトスピラ病（イクテロヘモラジー・カニコーラ・グリッポチフォーサ・ハージョ・ブラティスラーバ・ポモナ）混合（アジュバント・油性アジュバント加）不活化ワクチン（ファローシュアプラス B）の食品健康影響評価について(案)

2007年2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19年 1月15日

厚生労働大臣及び農林水産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19年 1月18日

第174回食品安全委員会（要請事項説明）

平成19年 1月26日

第67回動物用医薬品専門調査会

平成19年 2月 8日

第177回食品安全委員会（報告）

平成19年 月 日

国民からの意見情報の募集

一 月 日

〈食品安全委員会委員〉

見上 彪（委員長）

小泉 直子（委員長代理*）

長尾 拓

野村 一正

畑江 敬子

本間 清一

*平成19年2月1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〉

三森 国敏（座長）

井上 松久（座長代理）

青木 宙

明石 博臣

江馬 眞

大野 泰雄

小川 久美子

渋谷 淳

嶋田 甚五郎

鈴木 勝士

津田 修治

寺本 昭二

長尾 美奈子

中村 政幸

林 眞

藤田 正一

吉田 緑

豚パルボウイルス感染症・豚丹毒・豚レプトスピラ病(イクテロヘモラジー・カニコーラ・グリッポチフォーサ・ハージョ・ブラティスラーバ・ポモナ)混合(アジュバント・油性アジュバント加)不活化ワクチン(ファローシュアプラス B)の食品健康影響評価について(案)

1.はじめに

本件は、豚パルボウイルス感染症・豚丹毒・豚レプトスピラ病(イクテロヘモラジー・カニコーラ・グリッポチフォーサ・ハージョ・ブラティスラーバ・ポモナ)混合(アジュバント・油性アジュバント加)不活化ワクチン(ファローシュアプラス B)について、動物用医薬品として輸入の承認申請がなされたため、農林水産省及び厚生労働省から食品健康影響評価を求められたものである。

2.ワクチンの対象疾病について⁽¹⁻⁵⁾

①豚パルボウイルス及び豚パルボウイルス感染症について

豚パルボウイルス(Porcine parvovirus; PPV) はパルボウイルス科パルボウイルス属に分類されるエンベロープをもたない直鎖状の一本鎖 DNA ウイルスである。宿主は豚であり、豚以外の動物には感染しないとされている。ウイルスは全ての臓器で増殖し、唾液、鼻汁、糞便中に排出されて、豚から豚への直接接触、あるいは汚染された器具やヒトなどを介して経口または経鼻感染を起こす。ウイルスは感染雄豚の精液中にも排出され、交配によっても感染の可能性がある。一般の豚は不顕性感染で臨床症状は全く示さないが、多量のウイルスを排出するためウイルスの感染源となる。妊娠豚が感染した場合にはウイルスは胎盤を経て胎児に感染し、垂直感染を起こして胎児の死亡、不妊、産児数減少、死産等の異常産を起こす。流産の経過を取ることはまれとされる。PPV は世界各地に分布し、一般に経産豚の抗体保有率は 80%以上であるとされる。PPV に対する移行抗体は生後 6-9 ヶ月で消失し、雌豚の繁殖供用開始時期は 8-10 ヶ月齢であることから、移行抗体の消失した初産豚が PPV の初感染を受けた場合に被害が発生することが多い。

②豚丹毒菌及び豚丹毒について

豚丹毒については過去に検討されているが、その概要については次の通りである。

豚丹毒の原因菌はグラム陽性の無芽胞性小桿菌であるエリジペロトリックス(*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、家畜伝染病予防法において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。

③レプトスピラ及び豚レプトスピラ病について

レプトスピラはスピロヘータ目のレプトスピラ属に属し、グラム陰性でらせん状の形態を有する。*Leptospira interrogans* や *L. biflexa* などを含む 18 種の遺伝種に分類されている。これらの菌種はさらに血清群、血清型で分類され、その数は 10 年来増えてきており、現在では 28 血清群 250 以上の血清型に分類されている。豚レプトスピラ病の原因菌は *Leptospira interrogans* の一部の血清型に起因することが多い。菌は創傷皮膚面や粘膜面から侵入し、血液中で増殖するが、通常血中抗体の出現により急速に血液中から消失する。腎臓の尿細管中に移行して増殖するため、菌は尿中に排泄され、水や土壌などを介してヒト、家畜、イヌなどの動物間において循環形式で感染する人獣共通感染症である。豚では不顕性感染が多いが、顕性感染の場合、流産、発熱、黄疸などを示し、妊娠豚で被害が大きく、家畜伝染病予防法において届出伝染病に指定されている。

ヒトに感染した場合、軽症のものでは発熱、重症のものでは黄疸、出血、たん白尿を示す急性発熱性疾患で、感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律において四類感染症とされている。一般にヒトからヒトへの感染はない。1970 年代までは全国的に多発していたが、その後激減し、80 年代以降は散発的な発生である。

3. 豚パルボウイルス感染症・豚丹毒・豚レプトスピラ病(イクテロヘモラジー・カニコーラ・グリッポチフォーサ・ハージョ・ブラティスラーバ・ポモナ)混合(アジュバント・油性アジュバント加)不活化ワクチン(ファローシュアプラス B)について⁽⁶⁻¹¹⁾

豚パルボウイルス感染症・豚丹毒・豚レプトスピラ病(イクテロヘモラジー・カニコーラ・グリッポチフォーサ・ハージョ・ブラティスラーバ・ポモナ)混合(アジュバント・油性アジュバント加)不活化ワクチン(ファローシュアプラス B)は、感染豚胎児から分離、継代培養された製造用豚パルボウイルス NADL-7 株、病豚由来かは不明であるが、分離、継代培養された製造用豚丹毒菌 CN 3342 株、製造用レプトスピラ・インテロガンズ血清型ブラティスラーバ JEZ 株、同血清型カニコーラ C-51 株、同血清型グリッポチフォーサ MAL 1540 株、同血清型ハージョ WHO 株、同血清型イクテロヘモラジー NADL11403 株、同血清型ポモナ T262 株を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。なお、これら主剤の原株はいずれも米国農務省より承認を受けている。用法・用量は健康な繁殖豚に 1 回 5 mL ずつを 3 週間の間隔で 2 回、筋肉内注射し、2 回目の注射は種付け 3 週間前に行うこととされている。次回以降の繁殖時に行う補強注射は 5 mL を種付け 3 週間までに 1 回、筋肉内注射することとされている。効能・効果は豚パルボウイルス感染症及び豚丹毒の予防並びにレプトスピラ病(ブラティスラーバ、カニコーラ、グリッポチフォーサ、ハージョ、イクテロヘモラジー、ポモナ)による異常産の予防である。また、本剤注射後 10 週間以内は、と畜場に出荷しないこととされている。

不活化剤^aとしてホルムアルデヒド、チメロサル、保存剤としてエデト酸ナトリウム、硫酸ゲンタマイシン、アジュバントとして水酸化アルミニウムゲル、レシチン加軽質流動パラフィン、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 が使用されている。これらはいずれも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。本剤はエデト酸ナトリウム、ポリソルベート 80 が既評価のワクチンと比較して多く含有されているが、いずれも JECFA において設定されている食品添加物としての

^a 豚パルボウイルスの不活化にはバイナリーエチレンイミン液を使用した。不活化後、過剰のバイナリーエチレンイミン液はチオ硫酸ナトリウムで完全に中和している。また豚丹毒菌の不活化にはホルムアルデヒド、レプトスピラの不活化にはチメロサルが使用されている。

ADI と比較して微量であり、ワクチン接種から出荷までの期間を考慮すれば同様に摂取による健康影響は無視できると考えられる。

本剤は米国、カナダ、韓国、コロンビア、ラトビア、リトアニア、ブラジル、アルゼンチンの 8 カ国ですでに承認されている。

4. ファローシュアプラス B 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⁽⁶⁾

豚丹毒(ヒトにおいては類丹毒)及びレプトスピラ病は人獣共通感染症であるが、本ワクチンに含有される主剤は不活化されており、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。さらに Medline を含むデータベース検索の結果、諸外国において安全性を懸念させる報告はなかったとされている。

(2) ブタにおける安全性試験⁽¹²⁾

ワクチンを 6 ヶ月齢の繁殖用未経産ブタに種付け約 6 週間前及び 3 週間前の 2 回、さらに分娩 3 週間後(離乳時)に 1 回筋肉内(対照、常用量(5 mL)、5 倍量;各 5 頭/群)投与し、初回投与後 27 週間まで飼育し、その間臨床症状観察、投与部位の観察、体温、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査が実施された。その後各群 3 頭について剖検、器官重量測定及び病理組織学的検査が実施された。また、新生児についても臨床症状観察及び体重測定が実施された。

投与群の母豚は正常に分娩し、試験期間を通じて死亡も認められず、新生児の臨床症状観察及び体重にも異常は認められなかった。臨床症状観察において、投与群の全ての豚に体温の上昇、それに伴う元気消失、食欲不振、腹式呼吸が認められたが、これらは投与後 1-2 日で消失する一過性のものであった。投与部位の観察において 5 倍量群に一過性の軽度の腫脹が認められた。血液学的検査及び血液生化学的検査では Hb 量、血小板数、Alb、A/G 比及び BUN の各値で対照群と比較して有意差が認められたが、いずれも被験物質投与ごとの傾向的变化ではなく、他の関連する検査項目に異常が認められなかったことから、問題となる変化ではないと考えられた。剖検及び器官重量に異常は認められなかった。病理組織学的検査において、5 倍量群で被験物質を内包すると考えられる液胞像、その周囲に多彩な細胞浸潤像が認められたが、時間の経過とともに終息の傾向を示した。

常用量(5 mL)を単回投与したアジュバント消長試験が実施され、剖検において軽度な色調変化が投与後 18 週まで、病理組織学的検査において真皮、皮下組織の細胞浸潤ならびに投与部位に白血球及び繊維芽細胞を中心とする肉芽腫様変化が投与後 20 週まで認められたが、アジュバントそのものの消失は接種後 10 週であると考えられた。

(3) 臨床試験⁽¹³⁾

国内 3 施設でブタに対する臨床試験が実施されているが、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⁽¹⁴⁾

主剤の不活化の確認、無菌試験、げっ歯類を用いた安全性試験等が、規格として設定され、それぞれ試験が行われ問題のないことが確認され、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豚パルボウイルス NADL-7 株、豚丹毒菌 CN 3342 株、レプトスピラ・インテロガンス血清型ブラティスラーバ JEZ 株、同血清型カニコーラ C-51 株、同血清型グリッポチフォーサ MAL 1540 株、同血清型ハージョ WHO 株、同血清型イクテロヘモラジー NADL11403 株、同血清型ポモナ T262 株を不活化させたものである。豚丹毒（ヒトにおいては類丹毒）及びレプトスピラ病は人獣共通感染症であるが、主剤は不活化されており、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、ワクチンの接種量や出荷までの期間を考慮すると、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。

<参考文献>

- (1) 動物の感染症：株式会社近代出版(2004)
- (2) 獣医感染症カラーアトラス第2版：文永堂出版株式会社(2006)
- (3) 獣医微生物学 第2版：文永堂出版株式会社(2003)
- (4) 獣医公衆衛生学 第2版：文永堂出版株式会社(2003)
- (5) 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；
（平成16年12月2日 府食第1213号の1,2）
- (6) ファローシュアプラス B 輸入承認申請書添付資料：起源または開発の経緯（未公表）
- (7) ぶり用イリドウイルス感染症・ぶりビブリオ病・ 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 府食第230号の1,2）
- (8) 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 府食第668号の1）
- (9) 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；
（平成17年1月6日 府食第14号）
- (10) 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 府食第358号の1,2）
- (11) 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 府食第229号）
- (12) ファローシュアプラス B 輸入承認申請書添付資料：安全性に関する資料（未公表）
- (13) ファローシュアプラス B 輸入承認申請書添付資料：臨床試験に関する資料（未公表）
- (14) ファローシュアプラス B 輸入承認申請書添付資料：物理的・化学的試験（未公表）