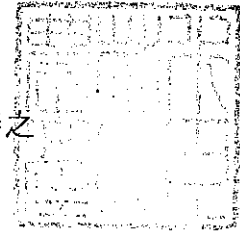


15消安第3307号
平成15年11月11日

厚生労働大臣 坂口 力 殿

農林水産大臣 亀井 善之



動物用医薬品の承認に係る意見の聴取について

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23条において準用する同法第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15年11月11日付け15消安第3306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す。

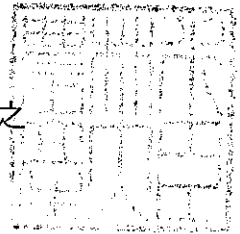
記

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）

15消安第3308号
平成15年11月11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15年11月11日付け15消安第3307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

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）

※食品安全委員会における評価結果案（現在、パブリック・コメント中）

（案）

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

1. マンヘミア・ヘモリチカ(*Mannhemia haemolytica*)について⁽¹⁾

マンヘミア・ヘモリチカ(*Mannhemia haemolytica*;旧名 *Pasteurella haemolytica*)は牛、羊、山羊等の肺炎の原因菌、羊の敗血症の原因菌として知られている。

牛においては鼻腔等に常在しているが、輸送など牛体にストレスがかかった時には増殖、肺に侵入して輸送熱とも呼ばれるマンヘミア性肺炎を引き起こす。通常治療には抗生物質の投与あるいは対処療法として消炎剤の投与が行われる。

2. 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)について

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)は、同菌の培養上清をホルムアルデヒドで不活化後乾燥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て牛の頸部皮下に注射して使用される。当ワクチンの同等品は、すでに米国等数ヶ国で承認され市販されている^{(1),(2)}。

アジュバントとしては、日本薬局方収載の軽質流動パラフィンに食品添加物グレードのレシチンを添加したレシチン加軽質流動パラフィンが使用されている⁽²⁾。軽質流動パラフィンについては、ヒト用の医薬品としての使用実績がある他、流動パラフィン(ミネラルオイルホワイト)として日本で食品添加物の規格基準があり(0.10%、パンのみ)⁽³⁾、FDAではさらに広範に使用が認められている⁽⁴⁾。また、国際的にはミネラルオイルとしてJECFAの評価がある(ADI: 0.01mg/kg-体重/日に相当)⁽⁵⁾。

また、一般にアジュバントとして添加されている水酸化アルミニウムゲルが吸着剤として配合されているが、これについては、ヒト用の医薬品としての使用実績がある他、アルミニウムとしてJECFAの評価がある(PTWI: 7mg/kg-体重/週)⁽⁶⁾。

3. リスポバルの安全性に関する知見等について

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。マンヘミア・ヘモリチカ菌がヒトに感染したという報告が1例あるが、その他に調査された範囲でヒトに対して有害作用を示した報告はみつかっていない。なお、本ワクチンは不活化されており、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、牛における安全性試験及び子牛におけるアジュバント消長確認試験が実施されている。

○牛における安全性試験⁽⁷⁾

牛における安全性試験として、リスポバルの子牛頸部皮下への単回投与試験(常用量、10倍用量)が実施された。

常用量では、一般症状として注射後3~4時間後の一過性あるいは2日後までの元気消失が認められた。体温の観察では注射後2日に上昇が認められた。その他、体重変化、飼料摂

取量、血液学検査、器官重量及び内部臓器の剖検では、ワクチン接種による影響は認められなかった。

10倍用量群でも傾向は同様であったが、3頭中1頭で注射後7日及び8日にも体温上昇がみられた。この個体は注射後8～28日にかけて食欲不振がみられ、体重増加量も低値であった。また、血液及び血液生化学検査で白血球数、尿素窒素の高値、ナトリウム及び中性脂肪の低値が認められた。

注射部位の変化については、短期間における熱感の他、持続的な腫脹あるいは硬結が認められ、注射後28日の剖検で注射部位皮下組織内に白色部が認められ、白色部の病理組織学検査では肉芽腫様病変が認められた。筋間や骨格筋では1例で表層にマクロファージの軽微な増多が認められた他は、変化は認められなかった。

○アジュバント消長確認試験⁽⁷⁾

接種部位のアジュバントの消長については消長確認試験によりさらに詳細に検討された。

注射後4日の剖検では、皮下織に白色部が認められ、白色部には病理組織学的所見としてアジュバントの残留物と思われる多数の液胞及びアジュバントの残留物を処理するための組織反応と考えられるマクロファージの増多や異物巨細胞の形成を特徴とする肉芽腫様病変が観察された。この皮下組織内の白色部は注射後21日及び42日の剖検で経日的に縮小する傾向が認められたものの、42日においても4cm²程度の大きさでなお存在した。また当該部位の液胞を病理組織学的に観察したところ、注射後21日の時点では4日と比較して大きさ、数とも減少していたものの明瞭な残存が認められたが、42日ではほとんど消失していた。

可食部に関連する組織については、注射後4日後の剖検では、筋間(皮筋と骨格筋の間)にも注射液の一部が流入したことによると思われる、肉芽腫様病変、中心部組織崩壊物、液胞形成、浮腫が軽度ながらも皮下組織内と同様に認められた。骨格筋でも表層に、筋線維の変性やマクロファージの軽微な増多が認められた。注射後21日の剖検では、筋間の肉芽腫様病変、線維化が進行したが、液胞は減少し、中心部組織崩壊や浮腫は消失した。骨格筋では、筋線維の変性は消失し、マクロファージの増多は減少した。注射後28日の剖検では、筋間の肉芽腫様病変、線維化は回復傾向を示し、液胞がさらに減少した。骨格筋では、筋線維の変性は消失し、マクロファージは減少した。注射後42日の剖検では、筋間、骨格筋で認められたいずれの所見も認められなくなっていた。

この他、牛に対する臨床試験で、一部の牛で投与後数日間体温の一過的上昇や投与箇所局所反応(腫脹、硬結)が散発的に認められたがいずれも短期間で消失した。これらはいずれも安全性試験でみられた所見の範囲内と判定された⁽⁸⁾。

なお、菌体の不活化及び毒素の無毒化の確認、他の細菌等の混入否定、モルモットを用いた異常毒性否定試験等が、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。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⁽²⁾。

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マンヘミア・ヘモリチカ1型菌の培養上清を不活化後乾燥させたものである。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。

さらに、接種部位の病理組織学検査から、設定された休薬期間後には接種部位の局所反応はなお認められるものの、可食部についてはアジュバントの消失が肉眼的に確認され、ワクチン接種の影響はほとんど認められていない。

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) リスポバル輸入承認書添付資料： 起源または開発の経緯等に関する資料（未公表）
- (2) リスポバル輸入承認書添付資料： 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）
- (3) 流動パラフィン(食品衛生法：添加物の規格基準)
- (4) White mineral oil(21CFR § 172.878)
- (5) MINERAL OILS (MEDIUM- AND LOW-VISCOSITY) AND PARAFFIN WAXES
(WHO FOOD ADDITIVES SERIES NO.50)
- (6) ALUMINIUM(WHO FOOD ADDITIVES SERIES NO.24)
- (7) リスポバル輸入承認書添付資料： 安全性に関する資料（未公表）
- (8) リスポバル輸入承認書添付資料： 臨床試験に関する資料（未公表）

牛用マンヘミア・ヘモリチカ1型菌不活化ワクチン

1. 品目名：牛用マンヘミア・ヘモリチカ1型菌不活化ワクチン

2. 用途：マンヘミア性肺炎の予防

マンヘミア・ヘモリチカ (*Mannheimia haemolytica*) は、牛、羊、山羊等の肺炎又は羊の敗血症の原因菌として知られている。また、牛においては、輸送時のストレスから輸送熱として呼ばれるマンヘミア性肺炎を引き起こす。

マンヘミア・ヘモリチカ1型菌不活化ワクチンは、マンヘミア・ヘモリチカ1型菌の培養上清を不活化後、乾燥させたものを主剤としており、ロイコトキソイド及び夾膜抗原として、マンヘミア性肺炎の予防に使用される。

3. 有効成分：マンヘミア・ヘモリチカ1型菌ロイコトキソイド及び夾膜抗原

4. 適用方法及び用量

本剤にアジュバントを含んだ希釈用液を加えて溶解させ、1ヶ月齢以上の健康な牛の頸部皮下に1回2mlを注射する。投与後28日間は食用に供しないこととされている。

5. 残留試験結果

対象動物における有効成分の残留試験は実施されていないが、アジュバントの消長確認試験が実施されている。

可食部における、注射後4日の剖検では、筋間（皮筋と骨格筋の間）に注射液の一部が流入したことによると思われる病変が認められたが、注射後28日の剖検では、筋間の病変は回復傾向を示し、液胞は減少していた。骨格筋では、筋線維の病変は消失し、マクロファージは減少していた。注射後42日の剖検では、筋間、骨格筋で認められたいずれの所見も認められなかった。

6. 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15年11月11日付厚生労働省発食安第1111003号により、食品安全委員会あて意見を求めた牛用マンヘミア・ヘモリチカ1型菌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。

7. 諸外国における使用状況

米国、カナダで承認、市販されているが、残留基準は設定されていない。

8. 残留基準値（案）

食品安全委員会における評価結果案を踏まえ、残留基準を設定しないこととする。

なお、改正食品衛生法第11条第3項の規定に基づく「人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質」として取り扱うこととする。