

## 要 約

豚サーコウイルス（2型）感染症（1型-2型キメラ）（デキストリン誘導体アジュバント加）不活化ワクチン（スバキシム PCV2、スバキシム PCV2 FDAH）について食品健康影響評価を実施した。

本製剤の主剤は、病原性を持たない豚サーコウイルス1型（PCV1）のウイルスカプシドタンパク質をコードするオープンリーディングフレーム 2（ORF2）を免疫原性のある豚サーコウイルス2型（PCV2）の ORF2 に置換して作出した PK-15 細胞培養 1型-2型キメラ豚サーコウイルス cPCV 株であり、不活化されている。豚サーコウイルス感染症は人獣共通感染症とはみなされていない。

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、アジュバント消長試験では、接種 84 日後においてアジュバントの残留は認められなかった。

以上のことから、本生物学的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

(スバキシム PCV2 及びスバキシム PCV2 FDAH は名称のみが異なる同一製剤 (一物多名称) である。)

### 1. 主剤 (参照 1)

主剤は、不活化 PK-15 細胞培養 1 型-2 型キメラ豚サーコウイルス cPCV1-2 株である。本製剤 2 mL (1 頭分) 中に不活化 PK-15 細胞培養 1 型-2 型キメラ豚サーコウイルス cPCV1-2 株が RP (相対力価) 1.0 以上含まれる。

### 2. 効能・効果 (参照 1)

豚サーコウイルス 2 型感染に起因する死亡豚及び発育不良豚の発生率の低減、増体量の低下の改善、臨床症状の改善及びウイルス血症の低減である。

### 3. 用法・用量 (参照 1)

3~5 週齢の子豚に 2 mL を 1 回、頸部筋肉内に注射する。

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>1</sup>

### 4. 添加剤等 (参照 1)

本製剤 2 mL (1 頭分) 中にアジュバントとしてデキストリン誘導体アジュバント溶液 (デキストリン誘導体/ポリソルベート類、10 濃縮リン酸緩衝食塩液、硬化油、精製水) が 20 vol%、保存剤として 5 w/v% チメロサル溶液 (ホウ酸ナトリウム、チメロサル、エデト酸四ナトリウム (EDTA)、精製水) が 0.1 vol% 以下 (チメロサルとして 0.01 w/v% 以下)、溶剤としてヘペス加 MEM 溶液 (MEM、ヘペス (4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid)、炭酸水素ナトリウム、精製水) (残量) が使用されている。<sup>2</sup>

### 5. 開発の経緯及び使用状況等 (参照 2~4)

豚サーコウイルスは非病原性と考えられている 1 型 (PCV1) と離乳後の発育不良及び削瘦などを主徴とする離乳後多臓器性発育不良症候群 (Postweaning Multisystemic Wasting Syndrome : PMWS) を引き起こす 2 型 (PCV2) に区別される。PCV2 は世界中に分布し、日本でも SPF 農場を含むほとんどの豚集団に浸潤しており、PCR による PCV2 の DNA 検出率が個体別で 82.7 % であった (2007 年) という報告もある。発生農場では、主に 7~15 週齢の豚の 5~20 % が発症し、致死率は最大 80 % を示し、養豚経営に甚大な被害を引き起こす。近年では PCV2 と豚皮膚炎腎症症候群 (Porcine Dermatitis Nephropathy Syndrome : PDNS) との関連も示唆されている。

アメリカにおいて、病原性を持たない PCV1 のウイルスカプシドタンパク質をコード

<sup>1</sup> 承認申請書では、使用上の注意においてと畜場出荷前 12 週間は使用しないこととしている。

<sup>2</sup> 本製剤の一部の添加剤等については、「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。

するオープンリーディングフレーム2 (ORF2) を免疫原性のある PCV2 の ORF2 に置換した 1 型-2 型キメラ豚サーコウイルス (1-2cPCV) cPCV1-2 株が作出され、豚において PCV2 感染に対する防御免疫を誘導することが示された。本製剤の主剤は、PCV2 に対する免疫原性を保持しつつも豚に対して安全である cPCV1-2 株を、PK-15 細胞を用いて増殖させ、バイナリエチレンイミンで不活化したものである。

本製剤は、2006 年 4 月にアメリカで承認され、2007 年にはタイ、2008 年にはフィリピン、ブラジル及びパナマで承認され使用されている。

## II. 安全性に係る知見の概要

### 1. ヒトに対する安全性 (参照 1、5~22)

豚サーコウイルスの主要な宿主は豚であり、人獣共通感染症の病原体とは考えられていない。また、主剤である cPCV1-2 株は不活化されており、ヒトに対する病原性を持たない。(参照 1)

本製剤のアジュバントとして使用されているデキストリン誘導体アジュバント溶液は、デキストリン誘導体をポリソルベート類で溶解したものに硬化油を加えたものである。デキストリン誘導体は医薬品や化粧品、及び被包剤や増粘安定剤の用途で食品添加物として使用されている。また、表 1 に示すようにラット及びイヌで LD<sub>50</sub> が 2,000 mg/kg 体重以上であった (参照 5)。

不活化剤として使用されているバイナリエチレンイミンはチオ硫酸ナトリウムにより中和されており、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 (参照 6)。

保存剤として使用されているチメロサル溶液中のホウ酸ナトリウムは食品中に含まれる物質で、動物実験では 13 mg/kg 体重/日以上摂取により有害作用が報告されている (参照 7)。

溶剤として使用されているヘペス加 MEM 溶液中の炭酸水素ナトリウムは食品添加物として使用されており、JECFA において ADI を設定しない物質とされている (参照 8、9)。MEM (Minimum Essential Medium) については、主に無機塩類、ビタミン及びアミノ酸で構成され、これらの成分のうち塩化ナトリウム、塩化コリン、グルコース及びフェノールレッド以外は食品添加物としての使用が認められた物質である。塩化ナトリウム及びグルコースはともに通常食品として摂取されており、塩化コリンはヒト用医薬品として使用されており、表 1 に示すようにラット及びマウスで LD<sub>50</sub> が 3,000 mg/kg 体重以上であった (参照 10~14)。フェノールレッドは微量で pH 指示薬として使用され、食品安全委員会で過去に評価された動物用医薬品の添加剤として使用されている (参照 15)。また、ヘペスについては、*in vitro* 実験の生理的緩衝液に使用される物質で薬理作用を持たず、毒性が少なく、細胞培養液にもよく用いられる。また、表 1 に示すようにウズラにおいて LD<sub>50</sub> が 300 mg/kg 体重以上であった (参照 16~18)。

アジュバント中のポリソルベート類、硬化油及びリン酸緩衝食塩液、チメロサル溶液中のチメロサル及びエデト酸四ナトリウム (EDTA) 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 19~22)。

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の含有成分はヒトの健康に影響を与えるものとは考えられない。

表1 添加剤の経口投与におけるLD<sub>50</sub> (参照5、13、16)

添加剤	対象動物	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)
デキストリン誘導體	ラット	> 2,000
	イヌ	> 2,000
塩化コリン	ラット	3,400
	マウス	3,900
ヘペス	ウズラ	316

## 2. 豚に対する安全性

下記の試験により、本製剤の豚に対する安全性が確認されている。

### (1) 豚に対する安全性及びアジュバント消長試験 (参照4、23)

豚 (LWD系、3週齢、去勢雄3頭/群) を用いて、本製剤の単回筋肉内注射 (常用量、10倍量、対照: 無投与) 試験を実施し、本製剤の安全性及びアジュバントの消長について検討した。設定した試験群は表2のとおりである。

表2 スバキシ PCV2 の筋肉内接種による安全性及びアジュバント消長試験

試験群	投与量 (mL/頭)	頭数 (頭)	接種後観察期間 (日間)
対照	無投与	3	21
常用量	2	3	
10倍量	20	3	
アジュバントI	2	3	63 (9週間)
アジュバントII	2	3	84 (12週間)
アジュバントIII	2	3	112 (16週間)

常用量及び10倍量群ともに一般状態、体温、体重、血液学的検査及び臓器重量に投与に起因する影響は認められなかった。血液生化学的検査において、10倍量群で、接種14及び21日後に血清中クロールの有意な低値及びナトリウムの低値傾向が認められたが、腎臓機能の変化及び下痢等の電解質喪失を示唆する一般状態の変化も認められなかったことから臨床特に関心となる変化ではないと考えられた。また、常用量及び10倍量群ともにいくつかの項目で変化が認められたものの、いずれも接種前の値と有意差が認められず本製剤接種に起因する影響ではないと判断された。

注射部位については、臨床所見として10倍量群の1頭に腫脹が接種翌日から21日後まで認められたのみであった。接種21日後の剖検において、常用量及び10倍量群ともに淡褐色部が認められたが、病理組織学的検査では、両群ともにリンパ球と思われる円形細胞やマクロファージ等の炎症性細胞浸潤、線維芽細胞の増生及び脂肪組織の増生が認められた。10倍量群では、さらにリンパ球の濾胞様浸潤、好中球浸潤及び筋線維変性

も認められたが、線維化は認められなかった。接種 63 日後に剖検したアジュバント I 群では、肉眼で認められた淡褐色部は病理組織学的検査において脂肪組織の増生及び筋線維の変性が認められたのみであり、炎症性細胞浸潤は認められなかった。また、アジュバント II 及び III 群では接種に起因する影響は認められなかった。(表 3)

表 3 注射部位筋肉の剖検及び病理組織学的検査所見

	試験群		常用量	10 倍量	アジュバント I	アジュバント II	アジュバント III
	解剖時点		接種 21 日後		接種 63 日後	接種 84 日後	接種 112 日後
	動物数 (頭)		3	3	3	3	3
剖検		淡褐色部位	3	3	3	0	0
病理組織学的検査	所見	炎症性細胞浸潤	3	3	0	0	0
		線維芽細胞増生	3	3	0	0	0
		筋線維変性	0	3	1	0	0
		リンパ球濾胞様浸潤	0	2	0	0	0
		好中球浸潤	0	2	0	0	0
		脂肪組織増生	1	3	3	0	0

いずれの投与群においても、病理組織学的検査においてアジュバント残留を示唆する変化は認められなかった。

以上より、本製剤接種により 10 倍量群で血清中クロールの低値及びナトリウムの低値傾向が認められた以外に変化が認められなかったことから、本製剤の常用量の臨床使用において、安全性に問題はないと考えられた。また、接種 84 日後の注射部位ではアジュバント様残留物質は認められなかった。

## (2) 豚に対する臨床試験 (参照 4、24)

国内 2 施設において、計 1,241 頭 (ワクチン接種群 619 頭、対照群 622 頭) の子豚に本製剤 (2 mL/頭) を頸部筋肉内に単回接種し、一般状態及び注射部位の観察ならびにそのスコア化により、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水を同量投与した。

一般状態及び臨床スコアでは、投与 4 週間までの臨床スコア及び有害事象の発現頻度において、群間で有意差は認められなかった。また、本製剤接種後、アナフィラキシー及びその他の重篤な異常による死亡は認められず、注射部位の異常はいずれの群においても認められなかった。

以上より、本製剤接種に起因する一般状態及び注射部位の異常が認められなかったことから本製剤の安全性に問題はないと考えられた。

## 3. その他 (参照 1)

本製剤は、主剤の不活化の確認、マイコプラズマ混入否定試験、無菌試験及び 3~5 週齢の子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の中に規定されている。

また、本製剤の製造用株については、原株並びに5代及び7代継代株について、その遺伝的安定性及びカプシドタンパク質発現の安定性が確認されている。

### Ⅲ. 食品健康影響評価

上記のように、豚サーコウイルス感染症は人獣共通感染症とはみなされていない。また、本製剤の主剤であるPK-15細胞培養1型-2型キメラ豚サーコウイルスcPCV1-2株は不活化されており、安全性試験及び臨床試験においても、豚に対する病原性を示さないとされている。

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、アジュバント消長試験では、接種84日後においてアジュバントの残留は認められなかった。

以上のことから、本生物学的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	1日摂取許容量
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LD <sub>50</sub>	半数致死量
PCR	ポリメラーゼ連鎖反応

<参照>

- 1 (財) 化学及血清療法研究所. 動物用医薬品製造販売承認申請書: スバキシシ PCV2 (未公表)
- 2 恒光裕. “豚サーコウイルス感染症”, 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, p183-184
- 3 (財) 化学及血清療法研究所. 動物用医薬品製造販売承認申請書. スバキシシ PCV2 添付資料: 起源又は開発の経緯 (未公表)
- 4 (財) 化学及血清療法研究所. 動物用医薬品製造販売承認申請書 スバキシシ PCV2 添付資料: 概要 (未公表)
- 5 (財) 化学及血清療法研究所. 動物用医薬品製造販売承認申請書 スバキシシ PCV2 追加資料: 1 スバキシシ PCV2 ((財) 化学及血清療法研究所) の治験実施計画書の参考資料 2 より一部抜粋 (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 1 月 10 日付け 府食 23 号): 豚サーコウイルス (2 型・組換え型) 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 (インゲルバック サーコフレックス), 2008 年
- 7 Opinion of the Scientific Panel on Dietetic products, nutrition and allergies [NDA] related to the Tolerable Upper Intake Level of Boron (Sodium Borate and Boric Acid)  
[http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa\\_locale-1178620753812\\_1178620766601.htm](http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1178620766601.htm)
- 8 第 7 版 食品添加物公定書解説書 廣川書店, 1999, D-885-889
- 9 JECFA. TOXICOLOGICAL EVALUATION OF SOME ANTIMICROBIALS, ANTIOXIDANTS, EMULSIFIERS, STABILIZERS, FLOUR-TREATMENT AGENTS, ACIDS AND BASES, 1965, FAO Nutrition Meeting Report Series No.40
- 10 (財) 化学及血清療法研究所. 動物用医薬品製造販売承認申請書 スバキシシ PCV2 追加資料: 6 SAFC 社製 MEM の培地組成表 (未公表)
- 11 (財) 化学及血清療法研究所. 動物用医薬品製造販売承認申請書 スバキシシ PCV2 追加資料: 7 塩化ナトリウム MSDS (関東化学) (未公表)
- 12 (財) 化学及血清療法研究所. 動物用医薬品製造販売承認申請書 スバキシシ PCV2 追加資料: 9. グルコース MSDS (和光純薬) (未公表)
- 13 (財) 化学及血清療法研究所. 動物用医薬品製造販売承認申請書 スバキシシ PCV2 追加資料: 8 塩化コリン MSDS (ナカライテスク株式会社) (未公表)
- 14 経腸栄養剤 (経口・経管両用) エンシュア・リキッド 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 医療用医薬品の添付文書情報  
[http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3259109S1025\\_1\\_16/](http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3259109S1025_1_16/)
- 15 (財) 化学及血清療法研究所. 動物用医薬品製造販売承認申請書 スバキシシ PCV2 追加資料: 10 日生研牛呼吸器病 4 種混合生ワクチン 動物用医薬品専門調査会審議結果 (一部抜粋) (未公表)