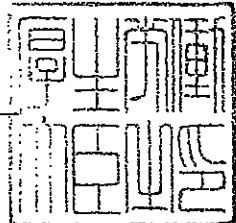


厚生労働省発食安第1206011号
平成19年12月6日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 舩添 要



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

平成 20 年 1 月 10 日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 吉倉 廣 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

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 19 年 12 月 6 日付け厚生労働省発食安第 1206011 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たので、これを報告する。

(別添)

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 サーフレックスワクチン）

1. 概要

(1) 品目名：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

商品名：インゲルバック サーフレックスワクチン

(2) 用途：豚サーコウイルス2型感染に起因する死亡率の改善、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、ウイルス血症発生率の低減

本剤は、*Spodoptera frugiperda* (SF+) 細胞¹培養豚サーコウイルス2型 (PCV2) オープンリーディングフレーム2 (PCV2 ORF2) 遺伝子組換えバキュロウイルス不活化培養ろ液を主剤とし、アジュバントとしてカルボキシビニルポリマー、不活化剤としてバイナリーエチレンイミンを使用した不活化ワクチンである。なお、本不活化培養ろ液には、PCV2 ORF2 がコードするヌクレオカプシドタンパク質が含まれ、これが主要な免疫原となっている。

今般の残留基準の検討は、本ワクチン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、内閣府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によるものである。

(3) 有効成分：*Spodoptera frugiperda* (SF+) 細胞培養豚サーコウイルス2型オープンリーディングフレーム2 遺伝子組換えバキュロウイルス不活化培養ろ液

(4) 適用方法及び用量

3週齢～5週齢の子豚に1頭当たり1 mLを1回頸部、筋肉内に注射する。
本ワクチン投与後20日以内の豚はと畜されないこととなっている。

(5) 諸外国における使用状況

本ワクチンは、米国、カナダにおいて承認されている。

¹ ヨトウガ由来細胞

2. 残留試験結果

アジュバント消長試験が実施されている。

本ワクチン投与後 14、21、35、56 及び 70 日後に剖検及び組織学的検査を行った。投与後 14 日では、肉眼的な注射部位の異常は認められず、アジュバント様残留物質も確認されなかった。組織学的検査においては、軽度の筋線維再生が投与後 14 日で 3 例、21 日で 1 例及び 35 日で 2 例、また、軽度の炎症性細胞浸潤が、投与後 35 日で 1 例認められたが、アジュバント等の異物は認められなかった。また、投与後 35 日まで認められた軽度の筋線維再生も投与後 56 日以降の観察では認められなかった。

3. 許容一日摂取量 (ADI) 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 19 年 11 月 9 日付け厚生労働省発食安第 1109010 号により、食品安全委員会あて意見を求めた豚サーコウイルス (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) 不活化ワクチンに係る食品健康影響評価については、食品安全委員会において、以下のとおり食品健康影響評価が示されている。

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19年11月 9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19年12月 6日	厚生労働大臣から薬事・食品衛生審議会会長あてに残留基準の設定について諮問
平成19年12月12日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会における審議
平成20年 1月10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

●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

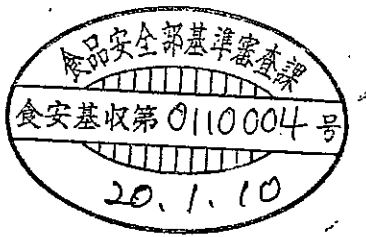
[委員]

青木 宙	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
井上 松久	北里大学副学長
○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
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐々木 久美子	国立医薬品食品衛生研究所客員研究員
志賀 正和	元独立行政法人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
米谷 民雄	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組織推進本部 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	独立行政法人国立健康・栄養研究所研究企画評価主幹
鱒淵 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)

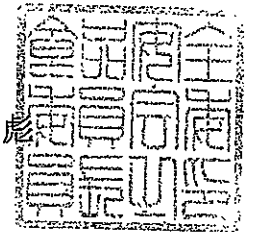
豚サーコウイルス（2型・組換え型）感染症（カルボキシビニルポリマーアジュバント加）不活化ワクチンについては、食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）を設定しないことが適当である。



府食第 23号
平成20年1月10日

厚生労働大臣
舛添 要一 殿

食品安全委員会
委員長 見上 彪



食品健康影響評価の結果の通知について

平成19年11月9日付け厚生労働省発食安第1109010号をもって貴省から当委員会に対して求められた豚サーコウイルス（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紙のとおりです。

記

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）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 サークofレックス）

2008年 1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	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. ブタに対する安全性	5
(1) ブタに対する安全性試験および臨床試験等	5
(2) アジュバント消長試験	6
3. その他	6
III. 食品健康影響評価	6
・参照	7

〈審議の経緯〉

- 2007年 11月 9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（19消安第9726号）、関係書類の接受
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（厚生労働省発食安第1109010号）、関係書類の接受
- 2007年 11月 15日 第215回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2007年 11月 27日 第85回動物用医薬品専門調査会
- 2007年 12月 6日 第218回食品安全委員会（報告）
- 2007年 12月 6日 より2008年1月4日 国民からの御意見・情報の募集
- 2008年 1月 8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
- 2008年 1月 10日 第221回食品安全委員会（報告）
同日付で食品安全委員会委員長から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〉

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
廣瀬 雅雄
本間 清一

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

三森 国敏 （座長）
井上 松久 （座長代理）
青木 宙 寺本 昭二
今井 俊夫 頭金 正博
今田 由美子 戸塚 恭一
江馬 眞 中村 政幸
小川 久美子 林 眞
下位 香代子 山崎 浩史
津田 修治 吉田 緑

要約

豚サーコウイルス 2 型 (PCV2) オープンリーディングフレーム 2 (ORF2) 遺伝子組換えバキュロウイルスを利用して製造された不活化ワクチン (インゲルバック サーコフレックス) について食品健康影響評価を実施した。

本ワクチンの主剤は *Spodoptera frugiperda* 細胞培養 PCV2 ORF2 遺伝子組換えバキュロウイルス不活化培養液であり、PCV2 ORF2 がコードするヌクレオカプシドタンパク質が含まれ、これが主要な免疫原となっている。

主剤中の組換えバキュロウイルスは、不活化されている。また、アジュバント等の添加剤については物質の特性や既存の毒性評価、ワクチンの接種量及びワクチンの接種後、少なくとも 20 日間とは畜されないことを考慮すると当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。

以上より、本製剤が適正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（参照 1）

1. 主剤

主剤は *Spodoptera frugiperda* (SF+) 細胞¹培養豚サーコウイルス 2 型オープンリーディングフレーム 2 (PCV2 ORF2) 遺伝子組換えバキュロウイルス不活化培養ろ液である。

本不活化培養ろ液には、PCV2 ORF2 がコードするヌクレオカプシドタンパク質が含まれ、これが主要な免疫原となっている。

2. 効能・効果

効能・効果は豚サーコウイルス 2 型感染に起因する死亡率の改善、発育不良豚の発生率の低減、増体量の低下の改善、臨床症状の改善およびウイルス血症発生率の低減である。

3. 用法・用量

3 週齢～5 週齢の子豚に 1 頭当たり 1mL を 1 回 頸部筋肉内に注射する。
ワクチン接種後、少なくとも 20 日間はと畜されないこととしている²。

4. 添加剤等

アジュバントとしてカルボキシビニルポリマー、不活化剤としてバイナリーエチレンイミンが使用されている。

5. 開発の経緯

豚サーコウイルスは、豚腎臓株化細胞である PK-15 細胞迷入ウイルスとして見いだされた 1 型 (PCV1) と離乳後の発育不良およ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) の原因と考えられる 2 型 (PCV2) に区別される。ウイルスは世界中に分布し、PCV2 はほとんどの豚集団に浸潤している。わが国では、1996 年に千葉県で感染が確認されて以降、全国で感染が認められ、農場の 96.4%、個体では 85.3% が遺伝子検査陽性 (2001 年) という報告もある。PCV2 の遺伝子に関する研究において、PCV2 の 30kD の構造タンパク質 (ヌクレオカプシドタンパク質) が ORF2 にコードされており、このヌクレオカプシドタンパク質が PCV2 の免疫原となることが明らかとなった。近年、遺伝子工学を用いたワクチンの開発が行われるなか、米国ベーリンガーインゲルハイムベトメディカ社はバキュロウイルスのポリヘドリン³ 遺伝子のプロモーターの下流に PCV2

¹ ヨトウガ由来細胞

² と畜場施行規則の一部を改正する省令等の施行について (昭和 47 年 6 月 20 日付環乳第 52 号) により、生物学的製剤を注射して、20 日以内の獣畜の検査申請を受けないよう又は検査申請を行わないよう指導している。

³ ポリヘドリン: バキュロウイルスを保護する多角体。このポリヘドリンはウイルス感染や増殖には必要ではないが、ウイルス感染後期には感染細胞の全タンパク質の数十%の割合を占めるようになる。ポリヘドリン遺伝子のプロモーターの下流に PCV2 ORF2 遺伝子を挿入した組換えバキュロウイルスを作成することで、目的とする PCV2 ORF2 蛋白が大量に生産できる。

ORF2 遺伝子を挿入した組換えバキュロウイルスを利用した「インゲルバック サーコフレックスワクチン」を開発した。

この組換えウイルスを昆虫細胞（SF+細胞）で増殖させることにより、サーコウイルスの構成タンパク質である PCV2 ORF2 タンパク質が大量に生産され、CPE（細胞変性効果）を伴って培養液中にウイルスとともに放出される。本ワクチンはこの培養液を不活化し、アジュバントを添加したものである。

インゲルバック サーコフレックスは、2006年10月に米国で、同11月にはカナダで承認、使用されており、EU、韓国、ブラジル等南米諸国等では申請中である。

II. 安全性に係る知見の概要（参照 1,2,3）

1. ヒトに対する安全性

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認識されていない。また、主剤に含まれる組換えバキュロウイルスはヒトに対する病原性はなく、不活化されている。

アジュバントとして使用されているカルボキシビニルポリマー（カルボマー）は、糖のポリアルケニルエーテル又はポリアルコールと架橋したアクリル酸の高分子重合体で、医薬品添加剤や化粧品に使用されている。また、不活化剤として使用されているバイナリー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。

2. ブタに対する安全性

バキュロウイルスは本来昆虫を宿主とするウイルスでブタに対する病原性はなく、主剤に含まれる組換えバキュロウイルスは不活化されている。バキュロウイルスに組み込まれた PCV2 ORF2 は PCV2 ゲノムの一部であり、PCV2 のヌクレオカプシドタンパク質をコードする。本ヌクレオカプシドタンパク質が PCV2 に対する抗体産生の免疫原となる。

また、下記の試験により本ワクチンの豚に対する安全性とアジュバントの消長が確認されている。

(1) ブタに対する安全性試験および臨床試験等（参照 4,5）

LWD 系ブタ（去勢雄 3頭/群）に本ワクチンの単回筋肉内投与（無投与、常用量、10倍量）による安全性試験が実施された。投与後21日間一般状態等が観察された後、剖検および病理学的検査が実施されている。

その結果、10倍量群で投与2~3時間後の間に軽度ながら全頭に元気消失が認められたが、常用量群では、一般状態には変化は認められず、常用量群および10倍量群とも、体温、体重増加、血液学検査所見、血液生化学検査所見、剖検

所見および器官重量に変化は認められなかった。病理組織学的には、10 倍量群で筋線維の変性および再生、常用量群で投与 14~21 日後の注射部位では筋線維の再生が認められた。

また、イギリス、ドイツ、日本において実施された約 3 週齢のブタを用いた本ワクチンの筋肉内投与（1mL/頭：常用量）による臨床試験では、投与に起因すると考えられる異常は認められなかった。

（2）アジュバント消長試験（参照 4）

本ワクチンの常用量投与 70 日後までのアジュバント消長確認試験（各群 3 頭、注射 14、21、35、56、70 日後に剖検、組織学的検査を行った。）が実施されている。投与 14 日後の時点で肉眼的な注射部位の異常は認められず、アジュバント様残留物質も確認されなかった。組織学的検査において軽度の筋線維再生が投与 14 日後の 3 例、21 日後の 1 例、35 日後の 2 例、また軽度の炎症性細胞浸潤が投与 35 日後の 1 例にのみ認められたが、アジュバント等の異物は認められなかった。また、投与 35 日後まで認められた軽度の筋線維再生も投与 56 日後以降の観察では認められなかったとされている。

3. その他

本ワクチンの製造用原株の遺伝的安定性および発現する PCV2 抗原の安定性は確認されている。また、主剤の不活化の確認、無菌試験、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。

Ⅲ. 食品健康影響評価

本ワクチンは組換え DNA 技術を応用し、組換えバキュロウイルスを昆虫細胞に接種することにより、生成した PCV2 ORF2 タンパク質を免疫原としている。主剤には、この免疫原となるタンパク質の他、バキュロウイルス由来のタンパク質が含まれるが、豚における安全性試験で特記すべき異常が認められていない。また本ワクチンの主剤に含まれる組換えバキュロウイルスは、不活化されている。このことから主剤を接種した豚を介してヒトの健康に影響を与える可能性は無視できると考える。

アジュバント等の添加剤については物質の特性や既存の毒性評価、ワクチンの接種量及びワクチンの接種後、少なくとも 20 日間とは畜されないことを考慮すると当製剤の含有成分の摂取による影響は無視できると考えられる。

以上より、当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。

<参照>

- 1 インゲルバック サーコフレックス 動物用医薬品製造販売承認申請書
(未公表)
- 2 インゲルバック サーコフレックス 動物用医薬品製造販売承認申請書；
概要書 (未公表)
- 3 恒光裕：豚サーコウイルス感染症。動物の感染症，近代出版，2002，p217-218
- 4 インゲルバック サーコフレックス 動物用医薬品製造販売承認申請書；
安全性試験 (未公表)
- 5 インゲルバック サーコフレックス 動物用医薬品製造販売承認申請書；
臨床試験 (未公表)