

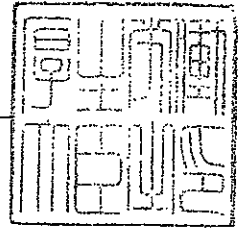
厚生労働省発食安第0311025号

平成 2 0 年 3 月 1 1 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）感染症不活化ワクチン  
（油性アジュバント加懸濁用液）



平成 20 年 4 月 11 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 20 年 3 月 11 日付け厚生労働省発食安第 0311025 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）感染症不活化ワクチン（油性アジュバント加懸濁用液）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）感染症不活化ワクチン  
（油性アジュバント加懸濁用液）（サーコバック）

1. 概要

(1) 品目名：豚サーコウイルス（2型）感染症不活化ワクチン（油性アジュバント加懸濁用液）

商品名：サーコバック

(2) 用途：豚サーコウイルス2型感染に伴うリンパ組織における病変の軽減ならびに豚サーコウイルス2型に起因する斃死率及び臨床徴候の軽減

本ワクチンは、豚サーコウイルス2型感染が分娩直後の同居感染であると考えられること、子豚における初期感染が出荷時までの管理状態に大きく影響される可能性があり、それを防御するためには移行抗体による防御が発育初期における子豚においてより有効であると考えられること、さらに免疫機構の成熟した成豚へのワクチン投与は子豚へのワクチン投与によるストレスを軽減すると考えられる点等を考慮した、母豚免疫型ワクチンである。本ワクチンは、PK15細胞培養豚サーコウイルス2型 1010-25 株培養液をβ-プロピオンラクトンで不活化したものを主剤とし、アジュバントとして軽質流動パラフィン、ポリソルベート80、ポリソルベート85、モノオレイン酸ソルビタン、保存剤としてチメロサルが使用されている。また、溶剤としてリン酸緩衝食塩液が含まれている。

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：PK15細胞培養豚サーコウイルス2型 1010-25 株不活化培養ろ液

(4) 適用方法及び用量

産歴のある繁殖用妊娠豚（淘汰が予定される最終分娩時及びその前の分娩時の妊娠豚は除く。）の耳根部後方の頸部筋肉内に2mLを注射する。初回接種は、3～4週間隔で2回注射する。ただし、2回目の注射は分娩予定日の2～4週間前に行う。次回以降の繁殖時に行う補強注射は、その分娩予定日の2～4週間前に1回行う。

## (5) 諸外国における使用状況

本ワクチンは、欧州において承認されている。

## 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。

未経産豚に本ワクチン2mlを3週間間隔で2回筋肉内投与し、一般臨床症状、局所反応、剖検、病理組織学的所見が観察されている。一般臨床症状では問題となるような所見は認められなかった。局所反応では、1回目投与後に腫脹及び硬結、2回目投与後に腫脹及び全頭で熱感を伴う硬結が認められたが、これらの所見は投与3～4週間後には認められなくなった。剖検では、2回目投与後24週まで筋肉あるいは脂肪組織における白色化ないし白色巣及び結節が認められた。病理組織学的所見では、2回目投与後24週まで組織の壊死、細胞浸潤、線維化等の病変が認められた。また、一般的にオイルアジュバントの投与部位における残存を示す指標とされる組織中の空胞が2回目投与後18週まで認められたが、2回目投与24週後には認められなかったことからオイルアジュバントは投与部位から消失したものと考えられた。

## 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20年2月12日付け厚生労働省発食安第0212005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）感染症不活化ワクチン（油性アジュバント加懸濁用液）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（案）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20年 2月12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20年 2月14日	第226回食品安全委員会（要請事項説明）
平成20年 2月29日	第89回動物用医薬品専門調査会
平成20年 3月6日	食品安全委員会における食品健康影響評価（案）の公表
平成20年 3月11日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成20年 3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
平成20年 4月10日	第233回食品安全委員会（報告） 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]

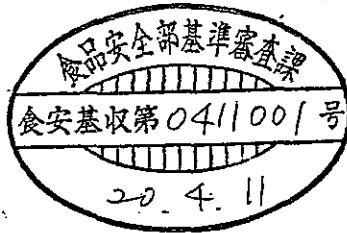
青木 宙	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
井上 松久	北里大学副学長
○大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所副所長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科教授
加藤 保博	財団法人残留農薬研究所理事
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐々木 久美子	国立医薬品食品衛生研究所客員研究員
志賀 正和	元独立行政法人農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長
豊田 正武	実践女子大学生活科学部生活基礎化学研究室教授
米谷 民雄	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
山内 明子	日本生活協同組合連合会組織推進本部 本部長
山添 康	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授
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
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)

豚サーコウイルス（2型）感染症不活化ワクチン（油性アジュバント加懸濁用液）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。

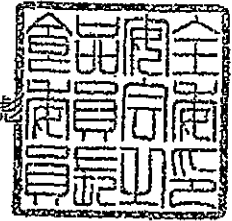




府食第385号  
平成20年4月10日

厚生労働大臣  
舩添 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20年2月12日付け厚生労働省発食安第0212005号をもって貴省から当委員会に意見を求められた豚サーコウウイルス（2型）感染症不活化ワクチン（油性アジュバント加懸濁用液）（サーコバック）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

豚サーコウウイルス（2型）感染症不活化ワクチン（油性アジュバント加懸濁用液）（サーコバック）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）感染症不活化ワクチン  
（油性アジュバント加懸濁用液）（サーコバック）

2008年4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. 豚に対する安全性	5
(1) 交配前投与の安全性試験	5
(2) 分娩前投与の安全性試験	6
(3) 投与局所の安全性試験	6
(4) 臨床試験	7
3. その他	7
III. 食品健康影響評価	7
・参照	8

〈審議の経緯〉

2008年 2月 12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12824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0212005号）、関係書類の接受

2008年 2月 14日 第226回食品安全委員会（要請事項説明）

2008年 2月 29日 第89回動物用医薬品専門調査会

2008年 3月 6日 第229回食品安全委員会（報告）

2008年 3月 6日 より 2008年 4月 4日 国民からの御意見・情報の募集

2008年 4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 4月 10日 第233回食品安全委員会（報告）  
（同日付で農林水産大臣及び厚生労働大臣へ通知）

〈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〉

（2008年3月31日まで）

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  
寺岡 宏樹

（2008年4月1日から）

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 能美 健彦  
下位 香代子 山崎 浩史  
津田 修治 吉田 緑  
寺岡 宏樹

## 要約

豚サーコウイルス（2型）感染症不活化ワクチン（油性アジュバント加懸濁用液）（サーコバック）について食品健康影響評価を実施した。

本製剤の主剤である PK15 細胞培養豚サーコウイルス 2 型 1010-25 株は、不活化されておりヒト及び豚に対する病原性の可能性はないと考えられる。アジュバント消長試験については、病変の消失が認められていないが、27 週間後の病変の病理組織学的検査においてアジュバントの残存は認められなかった。また、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。

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。

## I. 評価対象動物用医薬品の概要 (参照 1~3)

### 1. 主剤

主剤はPK15 細胞培養豚サーコウイルス 2 型 1010-25 株不活化培養液である。

### 2. 効能・効果

母豚への投与後、子豚における受動免疫による豚サーコウイルス 2 型感染に伴うリンパ組織における病変の軽減ならびに豚サーコウイルス 2 型に起因する斃死率及び臨床徴候の軽減

### 3. 用法・用量

産歴のある妊娠豚(淘汰が予定される最終分娩時及びその前の分娩時の妊娠豚は除く。)の耳根部後方の頸部筋肉内に 2mL を注射する。

初回接種は、3~4 週間隔で 2 回注射する。ただし、2 回目の注射は分娩予定日の 2~4 週間前に行う。次回以降の繁殖時に行う補強注射は、その分娩予定日の 2~4 週間前に 1 回行う。

### 4. 添加剤等

注射 1 回 (2mL) 当たり、アジュバントとして、軽質流動パラフィンが 501mg 以下、ポリソルベート 80 が 15 mg、ポリソルベート 85 が 68 mg、モノオレイン酸ソルビタンが 12 mg 含まれている。保存剤としてはチメロサルが 0.0127 w/v% 以下、溶剤としてリン酸緩衝食塩液が含まれる。

### 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消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。(参照 2)

豚サーコウイルス (2 型) 感染症不活化ワクチン (油性アジュバント加懸濁用液) (サーコバック) は豚サーコウイルス 2 型 1010-25 株培養液を  $\beta$ -プロピオラクトン<sup>1</sup> で不活化したものを主剤とするワクチンであり、メリアルフラン

<sup>1</sup>  $\beta$ -プロピオラクトンは水溶液中で速やかに加水分解されるため、ワクチン中には残留しない。

スで製造された製品である。本ワクチンの特徴の一つとして母豚免疫型ワクチンであることが挙げられる。これは、PCV2感染が分娩直後の同居感染であると考えられること、子豚における初期感染が出荷時までの管理状態に大きく影響される可能性があり、それを防御するためには移行抗体による防御が発育初期における子豚においてより有効であると考えられる点、さらに免疫機構の成熟した成豚へのワクチン投与は子豚へのワクチン投与によるストレスを軽減すると考えられる点などを考慮したものである。

本ワクチンは 2007 年 6 月にヨーロッパにおいて承認を取得している。(参照 3)

## II. 安全性に係る知見の概要 (参照 3~8)

### 1. ヒトに対する安全性

本ワクチンの主剤である PCV2 は豚に対する病原性を有しているが、ヒトに対する感染性はない。また、本製剤は不活化ワクチンであるため、本製剤に含有される PCV2 抗原は感染性がない。(参照 3)

アジュバントとして使用されている軽質流動パラフィン、ポリソルベート 80 及びモノオレイン酸ソルビタン、保存剤として使用されているチメロサル及び不活化剤として使用されているβ-プロピオラク톤は、過去に動物用医薬品の添加剤等として用いられており、適切に使用される限りヒトの健康に影響を与える可能性は無視できると評価されている。(参照 4~7) また、ポリソルベート 85 については、EMEA においてポリソルベート 80 及び他のポリソルベートと比較的近い物質であり、「一般的に安全であると認識される物質」に分類するという評価をしている。(参照 8)

### 2. 豚に対する安全性

#### (1) 交配前の未経産豚における安全性試験 (参照 9)

未経産豚 (SPF、ラージホワイト×ランドレース、28 週齢、10 頭/群) に本ワクチンの筋肉内投与 (対照群：生理食塩水、投与群：2~4 mL/頭) 試験が実施された。投与は 1 回目 (試験開始日) に 2 倍量 (4 mL/頭)、2 回及び 3 回目 (1 回目投与 21 日後及び 42 日後) にそれぞれ常用量 (2 mL/頭) が投与され、一般的臨床症状 (削瘦、嘔吐、食欲不振等)、局所反応 (発赤、熱感、浮腫、腫脹等)、1 回目投与 71 日後の剖検における局所所見、病理組織学的所見等が観察されている。

本試験では、投与 16 日後に急性肺浮腫を伴う 1 例の死亡が認められている。一般的臨床症状では、1 回目投与後に元気消失、呼吸困難、出血、脚悪が認められた。2 及び 3 回目投与後では、元気消失、食欲一部減退及び無食欲、呼吸困難 (2 回目のみ)、嘔吐 (3 回目のみ) が認められた。局所反応では、全ての投与後において腫脹及び発赤が認められ、2 回目投与後には浮腫も認められ

た。病理組織学的所見では、1回目投与後に軽度な肉芽腫様炎症が認められ、2及び3回目投与後に、軽度から極めて重度な肉芽腫様炎症及び重度な壊死が認められている。

## (2) 妊娠未經産豚における安全性試験 (参照 10)

妊娠未經産豚 (SPF、ラージホワイト×ランドレース、51~70週齢、12頭/群) に本ワクチンの筋肉内投与 (対照群: 生理食塩水、常用量群: 2 mL/頭、2倍量群: 4 mL/頭) 試験が実施され、直腸温、一般的臨床症状 (消瘦、嘔吐、食欲不振等)、局所反応 (発赤、熱感、浮腫、腫脹等)、試験開始 48 あるいは 50 日後の剖検における局所所見および病理組織学的所見が観察されている。常用量投与群は分娩 15~16 日前に 1 回投与、対照群及び 2 倍量投与群では試験開始直後及び分娩 11~16 日前に 2 回投与している。

直腸温では、2 倍量投与群の 2 回目投与後に一過性で穏やかな発熱が認められた。一般的臨床症状では、無反応、元気消失及び食欲不振が認められたが、有意差は認められなかった。局所反応では、常用量及び 2 倍量投与群において腫脹、浮腫及び発赤が認められたが、全身症状に影響を与える程度ではなかった。また、肉芽腫及び線維化がしばしば注射局所に観察され、2 倍量投与群では膿瘍が 1 例観察された。病理組織学的所見では、常用量及び 2 倍量投与群の注射局所に肉芽腫様炎症及び壊死が観察されたが、局所リンパ節については投与によるものと思われるような所見は認められなかった。

本ワクチン投与は分娩に関して、流産、子豚の状態及び発育に対する影響は認められなかった。

## (3) 未經産豚における投与局所の 27 週間アジュバント消長試験 (参照 11)

未經産豚 (SPF、ラージホワイト、12 頭) に本ワクチンの筋肉内投与 (常用量: 2 mL、投与回数 2 回、投与間隔は 3 週間) 試験が実施され、一般臨床症状、局所反応、剖検、病理組織学的所見が観察されている。なお、剖検は 2 回目投与 6、12、18 及び 24 週後に実施された。

一般臨床症状では問題となるような所見は認められなかった。局所反応では、1 回目投与後に腫脹及び硬結、2 回目投与後に腫脹及び全頭で熱感を伴う硬結が認められたが、これらの所見は投与 3~4 週間後には認められなくなった。剖検では、2 回目投与後 24 週まで筋肉あるいは脂肪組織における白色化ないし白色巣及び結節が認められた。

病理組織学的所見では、2 回目投与後 24 週まで組織の壊死、細胞浸潤、線維化等の病変が認められた。また、一般的にオイルアジュバントの投与部位における残存を示す指標とされる組織中の空胞が 2 回目投与後 18 週まで認められたが、2 回目投与 24 週後には認められなかったことからオイルアジュバントは投与部位から消失したものと考えられた。



#### (4) 臨床試験 (参照 12)

本製剤の野外における安全性を確認するため国内 3 地域の 5 施設 (経産豚、60 頭/地域) で承認取得予定用法及び用量で治験を実施している。

本製剤との因果関係が疑われた重篤な有害事象として 180 頭中 1 頭の流産が認められている。経産豚における所見として、2 回目投与直後から元気消失及び食欲不振が 180 頭中 3 頭で認められたが、いずれも 1 日で回復した。また、投与局所において、腫脹や発赤が認められたが、腫脹は投与 1~2 日後に、発赤は投与 2 週後に消失している。

### 3. その他

本製剤は、主剤の不活化の確認、無菌試験、他の細菌等の混入否定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無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

本製剤の主剤である PK15 細胞培養豚サーコウイルス 2 型 1010-25 株は、不活化されておりヒト及び豚に対する病原性の可能性はないと考えられる。27 週間のアジュバント消長試験において病変の消失が認められていないが、27 週間後の病変の病理組織学的検査において、アジュバントの残存は認められなかった。また、接種する妊娠豚は限定されている。これらのことに加え、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。

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 メリアル・ジャパン株式会社，動物用医薬品製造販売承認申請書 サークコバック（未公表）
- 2 食品安全委員会，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 サークフレックス），2008年
- 3 メリアル・ジャパン株式会社，動物用医薬品製造販売承認申請書 サークコバック 添付資料1：起源または開発の経緯、外国での使用状況等に関する資料（未公表）
- 4 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（府食第 229 号の 1），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，2004 年
- 5 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（府食第 358 号の 1），鳥インフルエンザ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
- 6 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（府食第 668 号の 1），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
- 7 食品安全委員会，食品健康影響評価について（府食第 1233 号の 1），鳥インフルエンザ（油性アジュバント加）不活化ワクチン（レイヤーミューン AIV）の食品健康影響評価について，2004 年
8. EMEA , COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR VETERINARY USE POLYOXYETHYLENE SORBITAN MONOOLEATE AND TRIOLETE SUMMARY REPORT, 2006
- 9 メリアル・ジャパン株式会社，動物用医薬品製造販売承認申請書 サークコバック 添付資料 9・1：PCV2 油性アジュバント加不活化ワクチンの SPF 未経産豚による 1 回高用量投与及び反復投与による安全性（未公表）
- 10 メリアル・ジャパン株式会社，動物用医薬品製造販売承認申請書 サークコバック 添付資料 9・2：SPF 妊娠未経産豚における PCV2 油性アジュバント加不活化ワクチンの 1 用量及び反復高用量投与における安全性（未公表）
- 11 メリアル・ジャパン株式会社，動物用医薬品製造販売承認申請書 サークコバック 添付資料 9・3：NZ35/02（CIRCOVAC）の豚における消長試験（GLP 適用試験）（未公表）
- 12 メリアル・ジャパン株式会社，動物用医薬品製造販売承認申請書 サークコバック 添付資料 1 4：臨床試験の試験成績に関する資料（未公表）



