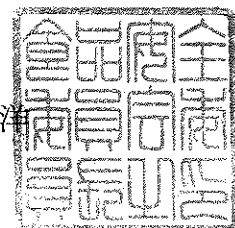




府食第506号
令和元年11月26日

農林水産大臣
江藤 拓 殿

食品安全委員会
委員長 佐藤 洋



食品健康影響評価の結果の通知について

令和元年9月17日付け元消安第2291号をもって農林水産大臣から食品安全委員会に意見を求められた豚コレラマーカークチンを接種した豚に由来する食品の安全性に関す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1のとおりです。

また、本件に関して行った国民からの意見・情報の募集において、貴省に関連する意見・情報が別添2のとおり寄せられましたので、お伝えします。

記

本製剤が適切に使用される限りにおいて、本製剤を接種した豚に由来する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程度と考えられる。

豚コレラマーカーワクチンを
接種した豚に由来する食品の安全性に
関する食品健康影響評価

2019年11月

食品安全委員会

目 次

	頁
○ 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. 評価の経緯等	 4
II. 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	5
5. 使用目的及び使用状況	5
III. 安全性に係る知見の概要	6
1. ヒトに対する安全性	6
(1) 主剤	6
(2) 添加剤等	7
2. 豚に対する安全性	7
(1) 組織分布及び消長	7
(2) 安全性試験	8
(3) 臨床試験（野外試験に類した試験）	9
3. 非対象動物への影響	10
(1) 細胞親和性に関する試験（ <i>in vitro</i> ）	10
(2) 非対象動物に対する感染性に関する試験（ <i>in vivo</i> ）	10
IV. EU における評価	10
V. 食品健康影響評価	11
・ 別紙：検査値等略称	12
・ 参照	13

<審議の経緯>

2019年 9月 17日 農林水産大臣から、食品安全基本法第24条第3項の規定に基づき、豚コレラマーカーワクチンを接種した豚に由来する食品の食品健康影響評価について要請（元消安第2291号）、関係資料の接受

2019年 9月 24日 第758回食品安全委員会（要請事項説明）

2019年 10月 7日 第227回動物用医薬品専門調査会

2019年 10月 15日 第761回食品安全委員会（報告）

2019年 10月 16日から2019年 11月 14日まで 国民からの意見・情報の募集

2019年 11月 20日 動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

2019年 11月 26日 第765回食品安全委員会（報告）
（同日付で農林水産大臣に通知）

<食品安全委員会委員名簿>

（2018年7月1日から）

佐藤 洋（委員長）
山本 茂貴（委員長代理）
川西 徹
吉田 緑
香西みどり
堀口 逸子
吉田 充

<食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

（2019年10月1日から）

青山 博昭（座長）	島田 章則	寺岡 宏樹
小川久美子（座長代理）	島田 美樹	能美 健彦
青木 博史	下地 善弘	中西 剛
石川さと子	須永 藤子	宮田 昌明
石塚真由美	辻 尚利	

<第227回動物用医薬品専門調査会専門参考人名簿>

中島 春紫（遺伝子組換え食品等専門調査会専門委員）

要 約

豚コレラマーカーククチンを接種した豚に由来する食品の安全性に関する食品健康影響評価について、農林水産省から提出された資料等を用いて実施した。

主剤である豚コレラウイルス（CSFV）由来 E2 遺伝子導入牛ウイルス性下痢ウイルス（BVDV）1 型 CP7_E2alf 株は、BVDV CP7 の感染性 cDNA クローンにおける抗原部位となるエンベロープの主要タンパク E2 の遺伝子が、CSFV Alfort 187 株の E2 の遺伝子に置換された弱毒生ワクチン株である。

CSFV は、フラビウイルス科ペスチウイルス属に分類されており、豚及びいのししを自然宿主とする。BVDV は、同じくフラビウイルス科ペスチウイルス属に分類され、牛の感受性が最も高く、そのほか水牛、山羊、羊、豚、鹿等の偶蹄類に感染する。これらのウイルスはいずれもヒトに対する病原性はなく、人獣共通感染症の病原体とはみなされていない。

CP7_E2alf 株については、BVDV の E2 遺伝子を CSFV の E2 遺伝子に人為的に置換したことによる CSFV の抗原性及び宿主親和性への変化以外に、新たな宿主親和性を獲得してヒトへの感染性を獲得する可能性は無視できる程度と考えた。

本製剤に使用されている添加剤に関しては、その使用状況及び既存の評価並びに本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として対象動物に使用された場合におけるヒトへの健康影響は無視できる程度と考えられた。

豚を対象とした安全性試験等において、本製剤の接種に起因する豚への影響として、特に問題となる所見はみられなかった。

以上から、豚コレラマーカーククチンについては、本製剤が適切に使用される限りにおいては、本製剤を接種した豚に由来する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程度と考えた。

I. 評価の経緯等

2018 年 9 月から国内で発生している豚コレラの発生状況に鑑み、野生いのししを介した豚コレラウイルスの拡散防止対策を講じる必要があるとして、農林水産省は、2019 年 2 月 22 日、我が国における初めての取組として、ドイツから輸入された野生いのししに対する経口生ワクチンを、豚コレラに感染したいのししが確認された地域に限定して散布することを決定した。(参照1)

豚コレラ経口生ワクチンを摂取したいのししに由来する食品の安全性については、2019 年 3 月に農林水産省から食品健康影響評価が要請され、2019 年 4 月に、当該ワクチンが適切に使用される限りにおいて、当該ワクチンを摂取したいのししに由来する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程度との評価結果を通知した。(参照2)

一方、当該ワクチンの散布開始後も豚コレラの発生の広がりが認められており、農林水産省は、2019 年 9 月 5 日、「農林水産省豚コレラ防疫対策本部」を開催し、豚コレラ終息に向けた今後の対策における感受性動物対策の一つとして、飼養豚に対する「マーカーワクチン（地域内の関係者の同意は必要だが、事前検査・モニタリングを条件とすれば接種豚の自由な流通が可能）について、製造企業からのデータの提供を受けて、現在の流行株への有効性を検証するとともに、必要な手続きを進める。」とした。(参照3)

今般、Zoetis 社が製造し、EU 及び米国で承認されている豚コレラマーカーワクチン（Suvaxyn® CSF Marker）を接種した豚に由来する食品の安全性について、食品健康影響評価が要請された。(参照4)

II. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 主剤

豚コレラウイルス（CSFV）由来 E2 遺伝子導入牛ウイルス性下痢ウイルス（BVDV）1 型 CP7_E2alf 株（1 ドーズ当たり $10^{4.8} \sim 10^{6.5}$ TCID₅₀ 以上）（参照 4）

2. 効能・効果

豚コレラの感染予防（参照 4）

3. 用法・用量

乾燥ワクチンに添付の溶解用液を加えて溶解し、1 頭当たり 1 mL を筋肉内注射する。
(参照 4)

4. 添加剤等

本製剤には、凍結乾燥の安定剤としてデキストラン、カゼイン加水分解物、乳糖水和物、ソルビトール及び水酸化ナトリウムが、溶解用液として塩化ナトリウム及び注射用水がそれぞれ含まれている¹。(参照 4～7)

5. 使用目的及び使用状況

豚コレラは、フラビウイルス科ペスチウイルス属の RNA ウイルスである CSFV を病原体とする伝染力の強いウイルス性疾病である。本ウイルスは、豚及びいのししを自然宿主とし、高熱、元気消失等の臨床症状を示すとともに、リンパ節、腎臓、脾臓等の多臓器に出血等を引き起こす。(参照8～10)

豚コレラの防疫対策は、感染豚の淘汰による清浄化とワクチンによる防疫に大別されるが、従来の豚コレラ弱毒生ワクチンの使用では、野外株感染豚とワクチン接種豚とを血清学的に区別できない。(参照11、12)

今回の評価対象である豚コレラマーカーワクチン (Suvaxyn® CSF Marker) は、EU において野外株感染豚とワクチン接種豚との区別 (DIVA : Differentiation of Infected from Vaccinated Animals) が可能となるよう開発された弱毒生ワクチンであり、2015 年に EU で承認、米国では 2016 年に備蓄ワクチンとして承認されている。(参照 5～7)

国内外において使用実績はない。

¹ 本製剤の添加剤については、「食品安全委員会の公開について」(平成 15 年 7 月 1 日付食品安全委員会決定)に基づき、「企業の知的財産等が公開され、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、本評価書には添加剤等の量を記載していない。

Ⅲ. 安全性に係る知見の概要

1. ヒトに対する安全性

(1) 主剤

主剤である豚コレラウイルス（CSFV）由来 E2 遺伝子導入牛ウイルス性下痢ウイルス（BVDV）1 型 CP7_E2alf 株は、BVDV CP7 株の感染性 cDNA クローンの抗原部位となるエンベロープの主要タンパク E2 をコードする遺伝子が、CSFV Alfort 187 株の E2 の遺伝子に置換された弱毒生ワクチン株²である。（参照 4～7、12）

CSFV は、フラビウイルス科ペスチウイルス属³に分類され、豚及びいのししを自然宿主とする。BVDV は、同じくフラビウイルス科ペスチウイルス属に分類され、牛の感受性が最も高く、そのほか水牛、山羊、羊、豚、鹿等の偶蹄類に感染する。食品安全委員会において、いずれもヒトに対する病原性はなく、人獣共通感染症の病原体とはみなされていないと既に評価されている。（参照 2、8～10、13～16）

CP7_E2alf 株は、BVDV CP7 株の感染性 cDNA クローンを宿主として作製された組換え弱毒生ワクチン株である。“synthetically provoked recombination event” と呼ばれる手法を用いて、BVDV CP7 株のエンベロープタンパク E2 をコードする遺伝子領域を欠失させた後、CSFV Alfort 187 株の E2 遺伝子領域が挿入されている。（参照 7）

ワクチン株開発過程における組換えウイルスの遺伝的安定性については、初期の臨床試験における継代株及びマスターシードウイルス/ワーキングシードウイルスで示されており、塩基配列及びアミノ酸配列が完全に同一ではないものの、E2 遺伝子領域において中和エпитープ及び T 細胞エпитープに影響するアミノ酸置換はなかった。（参照 7、12、17）

ワクチン株は豚腎臓（SK）細胞で培養され、比較的安定に培養細胞に適応し、変異率は同様に培養された他のペスチウイルス株と同程度である。ペスチウイルス属のウイルスでは、ゲノムにおける突然変異として、点突然変異、組換え、細胞由来遺伝子配列の挿入、重複、欠失、再配列等が起こることが報告されている。（参照 7）

ペスチウイルスで自然に生じる組換えに関する知見から、ワクチン株と他のペスチウイルスとの間で生じる組換え等により、ウイルス拡散に重要な生物学的特性、すなわち、増殖効率の上昇、非細胞病原性型の変化、組織親和性の拡大、宿主領域の拡大等を新たに獲得した増殖可能な変異ウイルスが出現するリスクが想定されるため、ワクチン株及び CSFV の同時感染をワーストケースシナリオとして考慮すべきと考えられる。この点については、ワクチン株の生物学的特性は組織及び標的細胞に対する親和性に関して他のペスチウイルスと基本的に同等であることが示されており、また、*in vivo* の十分な試験は行われていないものの、宿主動物におけるワクチン株の増殖性が限定的であること及びワクチン接種動物においては野生株のウイルス循環が限定的であると想定されることから、動物体内でワクチン株の組換えが起こるリスクは低いと考えられる。さらに、

² 本製剤を接種した豚では、CSFV の E2 以外のタンパク質（E_{ms}）に対する抗体が産生されていないことを ELISA により確認する血清学的 DIVA が可能と考えられている。（参照 7）

³ エンベロープを有するプラス 1 本鎖 RNA ウイルス

他のペスチウイルスとの同時感染は、強い干渉現象により起こりにくいと考えられている。(参照 7)

これらのことから、CP7_E2alf 株は *in vitro* において遺伝的に安定であり、親株と比較して突然変異率及び他のペスチウイルス属のウイルスとの同時感染における組換えの増加を示唆する報告はなく、*in vivo* において変異ウイルスが出現する可能性は低いと考えられる。

また、CP7_E2alf 株の宿主域は、*in vitro* では親株の BVDV ではなく E2 遺伝子の供与体である CSFV Alfort 187 株に類似し、牛由来細胞への感染性は極めて低く、豚由来細胞で効率良く増殖する。*in vivo* では、対象動物である豚以外の動物への感染性は認められていない。牛、山羊、羊及びウサギにワクチン株を経口投与した試験では、いずれの動物種においても体内におけるウイルス増殖及び抗体陽転はみられなかった。(参照 7、12、18、19)

以上から、CP7_E2alf 株が、BVDV の E2 遺伝子を CSFV の E2 遺伝子に人為的に置換したことによる CSFV の抗原性及び宿主親和性への変化以外に、新たな宿主親和性を獲得してヒトへの感染性を獲得する可能性は無視できる程度と考えた。

(2) 添加剤等

本製剤の添加剤のうち、デキストラン、カゼイン加水分解物及び乳糖水和物は、食品として、又は食品から通常摂取されている成分である。ソルビトールは食品添加物として使用されている成分であり、水酸化ナトリウムは JECFA において ADI の設定は不要とされている成分である。溶解用液に含まれる塩化ナトリウム及び注射用水は食品として摂取される成分である。これらはいずれも食品安全委員会において動物用ワクチンの添加剤として既に評価されている。(参照20、21)

以上から、本製剤に含まれる添加剤は、その使用状況及び既存の評価並びに本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として対象動物に使用された場合におけるヒトへの健康影響は無視できる程度と考えた。

2. 豚に対する安全性

(1) 組織分布及び消長

子豚(性別不明、8 頭/群、ペスチウイルス抗体陰性)に、被験ワクチン(CP7_E2alf 株: $10^{5.3}$ TCID₅₀/2 mL)又は豚コレラワクチン(C 株: $10^{4.1}$ TCID₅₀/2 mL)を単回筋肉内接種した後、血液及び鼻口腔スワブを採材するとともに、各組織(扁桃、リンパ節、唾液腺、肺、腎臓、脾臓及び胸腺)を採材し、ウイルス分離及びリアルタイム RT-PCR による各材料中のワクチンウイルスの定量が行われた。同様の試験は 2 回実施された。

両接種群において接種後 14 日までにそれぞれ 3 頭の豚で白血球からのウイルス分離又はウイルス遺伝子検出がみられたが、いずれもウイルス力価及び遺伝子コピー数は低かった。また、組織のうち扁桃では、両接種群において接種後 6 日までウイルスが分離され、ウイルス遺伝子についても両接種群において接種後 42 日及び 35 日に検出された。ウイルスの分布、力価及びウイルス遺伝子コピー数は両接種群で同等であった。鼻腔及び口腔からのウイルス排出はみられなかった。(参照22)

豚（雑種、雄、12 頭、6～7 か月齢）に、被験ワクチンを単回筋肉内接種（10 倍量）し、精液、尿、糞等への排泄を調査する試験が実施された。ウイルス遺伝子は生殖器及び副生殖腺、尿、糞並びに胆汁のいずれの材料からも検出されなかった。（参照 7、12、23）

（２）安全性試験

① 反復接種試験

豚（性別及び頭数不明、7 週齢、ペスチウイルス抗体陰性）に被験ワクチン（力価： $10^{6.0}$ TCID₅₀/mL）を 2 週間間隔で 2 回筋肉内接種する試験が実施された。

僅かな臨床徴候として平均直腸温の上昇傾向がみられた。ワクチン接種群で直腸温が 40℃を超える個体もみられたが、これらは散発的であり、対照群においても類似の所見がみられた。両群の間に有意な差はみられなかった。

EMA は、本試験は推奨用量の単回接種における安全性を評価する試験として受諾可能と考えた。（参照 7）

② 過量単回接種試験

豚（性別及び頭数不明、6～7 週齢、ペスチウイルス抗体陰性）に被験ワクチン（マスターシードウイルス）を 2 か所に単回筋肉内接種（ $10^{7.5}$ TCID₅₀/2 mL（推奨用量の 10 倍量のウイルスに相当））する試験が実施された。

僅かな臨床徴候として平均直腸温の上昇傾向がみられた。ワクチン接種群で直腸温が 40℃を超える個体もみられたが、これらは散発的であり、対照群においても類似の所見がみられた。両群の間に有意な差はみられなかった。

また、CP7_E2alf 株のワクチン接種は白血球数に有意な影響を与えないことが示された。

EMA は、本製剤の推奨最大力価である $10^{6.5}$ TCID₅₀/mL は安全性を評価する試験として受諾可能と考えた。（参照 7）

③ 繁殖性試験＜参考資料⁴＞

妊娠豚に対する安全性について以下の試験 1 及び試験 2 が実施された。繁殖性パラメータ（流産及び新生児の観察）及び新生児の抗体陽転が調査された。

試験 1：妊娠豚（妊娠 51～72 日、13 頭/接種群、2 頭/対照群、ペスチウイルス陰性）に、10 倍量の被験ワクチンを筋肉内接種した。

試験 2：妊娠豚に最大推奨用量（ $10^{6.5}$ TCID₅₀/mL）の被験ワクチンを、妊娠第 1、2 又は 3 期（接種群：第 1 期 10 頭、第 2 期 12 頭及び第 3 期 13 頭、対照群：2 頭/期）に接種した。

両試験とも、試験期間中に妊娠豚への安全性の懸念を示唆する徴候（アナフィラキシー反応、死亡等）はみられなかった。試験 2 において、被験ワクチン接種後 4 時間に 41℃

⁴ 豚の繁殖能に関する試験であるため、参考資料とした。

を超える体温上昇（基礎体温から 2.91℃の上昇）が 1 頭にみられたが、その他の個体で 40℃を超える体温上昇はみられなかった。1 日以内に回復する軽度の接種局所反応が数頭にみられた。

両試験でワクチン接種後大部分の母豚が抗体陽転したが、新生児においては抗体陽転がみられず、これはワクチンウイルスの経胎盤感染がなかったことを間接的に示唆すると考えられた。試験 1 では、ミイラ変性胎児 2 頭及び死産児 1 頭がみられたが、これについては、RT-PCR によるワクチンウイルスの検出が試みられ、結果は陰性であった。健康な出生児については抗体陽転のみが調査され、CP7_E2alf 株が持続感染している免疫寛容⁵個体の検出は行われなかった。これらの限られた試験ではあるが、ワクチンウイルスの経胎盤感染能を示唆する兆候はみられなかった。

試験 2 では、妊娠第 2 及び 3 期にワクチンが接種された妊娠豚 2 頭で、ワクチン接種 16 及び 35 日後に流産がみられた。更なる検討において、流産がワクチン接種に起因する可能性は低いこと及びミイラ変性胎児のほとんどが小さく、その大部分はワクチン接種前に死亡していたことが示唆された。

繁殖異常は両試験でみられた。両試験で用いられた対照群 2 頭とワクチン接種群 10～13 頭は数のバランスを欠いていることから比較は難しいが、本試験で報告された結果（10 倍量接種群におけるミイラ変性胎児（2%）及び死産児（0.7%）等）は投与の影響というよりも、通常予期される出生/異常によるところが大きい。（参照 7）

④ 免疫に関する影響＜参考資料⁶>

CP7_E2alf 株接種後の（豚における）白血球数、B 細胞活性化、炎症誘発性サイトカイン量及び健康状態に悪影響がみられないことが報告されており、ワクチン株が免疫機能に悪影響を及ぼすという示唆はない。（参照 7）

（3）臨床試験（野外試験に類した試験）

子豚（性別不明、8 週齢、20 頭/接種群、10 頭/対照群）に被験ワクチン（力価：10^{6.0} TCID₅₀/ドーズ）又は生理食塩液を単回筋肉内接種する小規模野外試験が防疫管理下で実施された。

接種局所反応、接種に関連する臨床徴候及び有害事象はみられなかった。一過性の直腸温上昇が両群で認められ、ワクチン接種群では直腸温上昇は最大 2 日間持続した。接種後 14 日までに、19/20 頭で CSFV 中和抗体及び E2 特異抗体の産生がみられたが、CSFV E^{rns} 特異抗体の産生はみられなかった。（参照 7）

⁵ 免疫系が、ある非自己抗原を攻撃しない状態。本件の場合、免疫系が CSFV を攻撃しない状態となった豚。妊娠動物にウイルスが感染すると妊娠の時期によって免疫寛容となった動物が出産される場合がある。免疫寛容となった動物は持続感染動物としてウイルスを保持し、ウイルスを生涯にわたって体外に排出することから、感染源として重要視されている。

⁶ 詳細不明のため、参考資料とした。

3. 非対象動物への影響

(1) 細胞親和性に関する試験 (*in vitro*)

牛食道由来 KOP-R 細胞及び豚腎臓由来 PK15 細胞の単層培養細胞における被験ワクチン CP7_E2alf 株、CSFV Alfort 187 株及び BVDV CP7 株の増殖性についてブラック形成アッセイが実施された。CSFV Alfort 187 株及び BVDV CP7 株がそれぞれ豚及び牛由来細胞へ高い感染性を示す一方、CP7_E2alf 株は PK15 細胞に高い感染性（平板効率 (PE) : $10^{6.9}$ TCID₅₀/mL）を示し、KOP-R 細胞への感染性は極めて低い（PE : $<10^{1.5}$ TCID₅₀/mL）ことが示された。（参照 18）

(2) 非対象動物に対する感染性に関する試験 (*in vivo*)

子牛、子山羊、子羊及びウサギ（雄、3～5 か月齢、各 3 頭及び 3 匹）に、被験ワクチン CP7_E2alf 株を高用量単回経口投与（子牛、子山羊及び子羊： 2.66×10^7 TCID₅₀/2 mL、ウサギ： 1.99×10^7 TCID₅₀/1.5 mL）した結果、いずれの動物種においても臨床的な異常は認められず、白血球、鼻腔スワブ及び糞からウイルスは分離されなかった。また、試験終了時（投与後 49 日）までに抗体陽転並びに BVDV E2 及び CSFV E2 特異抗体の産生もみられなかった。さらに、それぞれの動物種のワクチン投与群と同居させた非ワクチン投与群（子牛：1 頭、子山羊及び子羊：各 2 頭、ウサギ：2 匹）においても抗体陽転はみられなかった。（参照 19）

IV. EU における評価

EMA は、2014 年に本製剤の承認申請に係る評価を実施し、安全性について以下のとおり結論付けている。

一般論として、本ワクチンウイルスは健康動物において病原性を示さず、その感染は動物体内で広がり、ウイルス拡散の可能性がある咽頭部位（扁桃腺）等のリンパ系細胞において検出される。しかしながら、実施された試験においては水平感染は確認されていない。また、実施された試験において、本ワクチンウイルスの胎児への経胎盤感染、精液、尿又は糞への排泄及び免疫系への影響に関する兆候は実証されなかった。加えて、本ワクチンウイルスはヒトに対して無害と考えられている。本ワクチンウイルスは環境中において相当期間感染性を保持するが、その増殖には本質的に豚の細胞が必要である。

本ワクチンの添付文書には、繁殖雌豚⁷への使用に関する注意⁸が記載されている。本ワクチンの繁殖雌豚への使用を避けることによって、胎児及び新生児におけるワクチンウイルス及び野生型ペスチウイルスの同時感染時により組換えが起こる潜在的なリスクは更に最小限となる。

結論として、農場での飼養豚群におけるアウトブレイク時に制限管理区域内に限定して推奨どおりに使用される場合においては、環境へのリスクは最小限であると示唆されている。（参照 7）

⁷ 参照 7 には“sows”と記載されており、詳細不明。以下同様

⁸ 参照 6 には“sows should not be vaccinated”と記載されている。

V. 食品健康影響評価

豚コレラマーカーククチンを接種した豚に由来する食品の安全性に関する食品健康影響評価について、農林水産省から提出された資料等を用いて実施した。

主剤である CSFV 由来 E2 遺伝子導入 BVDV 1 型 CP7_E2alf 株は、BVDV CP7 株の感染性 cDNA クローンにおける抗原部位となるエンベロープの主要タンパク E2 の遺伝子が、CSFV Alfort 187 株の E2 の遺伝子に置換された弱毒生ワクチン株である。

CSFV は、フラビウイルス科ペスチウイルス属に分類されており、豚及びいのししを自然宿主とする。BVDV は、同じくフラビウイルス科ペスチウイルス属に分類され、牛の感受性が最も高く、そのほか水牛、山羊、羊、豚、鹿等の偶蹄類に感染する。これらのウイルスはいずれもヒトに対する病原性はなく、人獣共通感染症の病原体とはみなされていない。

CP7_E2alf 株は *in vitro* において遺伝的に安定であり、親株と比較して突然変異率及び他のペスチウイルス属のウイルスとの同時感染における組換えの増加を示唆する報告はなく、*in vivo* において変異ウイルスが出現する可能性は低いと考えられる。また、宿主域は、*in vitro* では E2 遺伝子の供与体である CSFV Alfort 187 株に類似して豚由来細胞で増殖し、*in vivo* では豚以外の動物への感染性は認められていない。

以上から、CP7_E2alf 株が、BVDV の E2 遺伝子を CSFV の E2 遺伝子に人為的に置換したことによる CSFV の抗原性及び宿主親和性への変化以外に、新たな宿主親和性を獲得してヒトへの感染性を獲得する可能性は無視できる程度と考えた。

本製剤に使用されている添加剤に関しては、その使用状況及び既存の評価並びに本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として対象動物に使用された場合におけるヒトへの健康影響は無視できる程度と考えられた。

豚を対象とした安全性試験等において、本製剤の接種に起因する豚への影響として、特に問題となる所見はみられなかった。

以上から、豚コレラマーカーククチンについては、本製剤が適切に使用される限りにおいては、本製剤を接種した豚に由来する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程度と考えた。

<別紙：検査値等略称>

略称等	名称
ADI	Acceptable Daily Intake：許容一日摂取量
BVDV	Bovine viral diarrhoea virus：牛ウイルス性下痢ウイルス
CSFV	Classical swine fever virus：豚コレラウイルス
DIVA	Differentiation of Infected from Vaccinated Animals
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay：酵素免疫測定法
EMA	European Medicines Agency：欧州医薬品庁
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives：FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
PE	Plate efficiency：平板効率
RT-PCR	Reverse transcription polymerase chain reaction：転写ポリメラー ゼ連鎖反応
TCID ₅₀	50% tissue culture infectious dose：50%組織培養感染量

<参照>

1. 農林水産省：(プレスリリース) 野生いのししにおける豚コレラ拡大防止対策の決定について. 2019.
http://www.maff.go.jp/j/press/syouan/douei/190222_12.html.
2. 食品安全委員会：豚コレラ経口生ワクチンを摂取したいのししに由来する食品の安全性に関する食品健康影響評価. 2019 年 4 月.
3. 農林水産省：豚コレラ終息に向けた今後の対策（豚コレラ防疫対策本部決定）. 2019.
<http://www.maff.go.jp/j/press/syouan/douei/190905.html>.
4. 農林水産省：意見を聴取する生物学的製剤（豚コレラマーカークワチン）の概要. 2019.
<https://www.fsc.go.jp/fsciis/meetingMaterial/show/kai20190924fsc>.
5. 農林水産省：Suvaxyn® CSF Marker Vaccine. (非公表)
6. EMA：Suvaxyn CSF Marker：EPAR - Product Information.
https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/suvaxyn-csf-marker-epar-product-information_en.pdf.
7. EMA：CVMP assessment report for Suvaxyn CSF Marker (EMA/V/C/002757/0000). Veterinary Medicines Division, EMA/786291/2014, 11 December 2014.
https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/suvaxyn-csf-marker-epar-public-assessment-report_en.pdf
8. OIE：Chapter 3.8.3. Classical Swine Fever (Infection with Classical Swine Fever Virus), Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals. 2019.
https://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/3.08.03_CSF.pdf
9. 第 13 章 9. フラヴィウイルス、トガウイルス. 獣医微生物学 第 4 版. 公益財団法人日本獣医学会微生物学分会編. 文永堂出版: 2018, 379-84.
10. 第 9 章 豚の家畜伝染病（法定伝染病）1. 豚コレラ. 動物感染症学. 近代出版: 2016, 109.
11. 農林水産省：豚コレラに関する特定家畜伝染病防疫指針（平成 25 年 6 月 26 日農林水産大臣公表平成 30 年 10 月 31 日一部改正）.
12. Blome S, Wernike K, Reimann I, König P, Moß C, Beer M. A decade of research into classical swine fever marker vaccine CP7_E2alf (Suvaxyn® CSF Marker): a review of vaccine properties. Vet Res. 2017; 15: 48-51.
13. WHO. Global Early Warning System for Major Animal Diseases, including Zoonoses (GLEWS).
<https://www.who.int/zoonoses/outbreaks/glews/en/index2.html>.
14. 食品安全委員会：16 消安第 2629 号に係る食品健康影響評価の結果の通知について（平成 16 年 9 月 2 日付け府食第 895 号の 1）：（別添）牛伝染性鼻気管炎・牛ウイルス性下痢-粘膜病 2 価・牛パラインフルエンザ・牛 R S ウイルス感染症・牛アデノウイルス感染症混合ワクチン（“京都微研” キャトルウィン 6）の食品健康影響評価について.
15. OIE：Chapter 3.4.7. Bovine viral diarrhoea, Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals. 2019.
https://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/3.04.07_BVD.pdf.
16. 公益社団法人 中央畜産会：牛ウイルス性下痢・粘膜病. 平成 29 年 3 月.
http://jlia.lin.gr.jp/eiseis/pdf/standard/virus_usi0406.pdf.
17. Leifer I, Lange E, Reimann I, Blome S, Juanola S, Duran JP, *et al*. Modified live marker vaccine candidate CP7_E2alf provides early onset of protection against lethal challenge infection with classical swine fever virus after both intramuscular and oral immunization. Vaccine. 2009; 27: 6522-9.
18. Reimann I, Depner K, Trapp S, Beer M. An avirulent chimeric Pestivirus with altered cell tropism protects pigs against lethal infection with classical swine fever virus. Virology. 2004; 322: 143-57.
19. König P, Blome S, Gabriel C, Reimann I, Beer M. Innocuousness and safety of classical swine fever marker vaccine candidate CP7_E2alf in non-target and target species. Vaccine. 2011; 30: 5-8.
20. 食品安全委員会：動物用ワクチンの添加剤の食品健康影響評価の考え方（平成 26 年 10 月 14 日食品安全委員会決定）
21. 食品安全委員会：動物用ワクチンの添加剤の食品健康影響評価結果（平成 30 年 10 月 30 日現在食品安全委員会）

22. König P, Hoffmann B, Depner KR, Reimann I, Teifke JP, Beer M. Detection of classical swine fever vaccine virus in blood and tissue samples of pigs vaccinated either with a conventional C-strain vaccine or a modified live marker vaccine. *Vet Microbiol.* 2007; 120: 343-51.
23. Dräger C, Petrov A, Beer M, Teifke JP, Blome S. Classical swine fever virus marker vaccine strain CP7_E2alf: shedding and dissemination studies in boars. *Vaccine.* 2015; 33: 3100-3.

豚コレラマーカークワクチンを接種した豚に由来する食品の安全性に関する食品健康影響評価に関する審議結果(案)についての意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 令和元年 10 月 16 日～令和元年 11 月 14 日

2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送

3. 提出状況 16 通

4. 意見・情報の概要及び食品安全委員会の回答

	意見・情報の概要※	食品安全委員会の回答
1	1 当該ワクチンについて、食品への影響は無視できるとする結論は妥当であり、賛成する。 2 当該ワクチンは、我が国の豚コレラ清浄化にとって極めて有効なツールであり、一日も早い実用化が望まれる。 3 O I E の規定に照らしても、当該ワクチンによる抗体は野外株との識別が可能であり、「当該ワクチンの接種は清浄国の判断に影響しない」とのことから、現在のワクチンとの早期の代替が望まれる。 以上 (2 及び 3 について同内容 他 5 件)	動物用医薬品の使用に関する御意見は、リスク管理に関するものと考えられることから、リスク管理機関である農林水産省にお伝えします。
2	判断が難しいです。 諸々の安全性が担保できれば、実用化できると思います。 世界的にも使用実績が少ない。 遺伝子組替ワクチンのためより強い風評の可能性はある。 マーカークワクチンの実用化には時間が必要では？	動物用医薬品の使用に関する御意見は、リスク管理に関するものと考えられることから、リスク管理機関である農林水産省にお伝えします。
3	1、ワクチンによる抗体獲得が、従来のワクチンと同等以上であれば、早急に進めるべきと考えます。 2、ワクチンの非接種地域への種豚や精	動物用医薬品の使用に関する御意見は、リスク管理に関するものと考えられることから、リスク管理機関である農林水産省にお伝えします。

	液の流通が出来た場合、抗体検査でワクチン株であることが容易に判断できるメリットがあります 以上	
4	安全性の概要に記載された使用から、豚コレラマーカーククチン接種豚に由来する食品のヒトへの健康に影響を与える可能性を無視できる程度と考えたことは、評価する。 ただし、示された資料には、米国、EU 及び日本における動物用生物学的製剤の販売承認申請に必要な資料の一部が欠落していることから、健康影響評価を結論付けることに疑問を呈する。 欠落している資料は、EU では、病原性復帰または病原性増強、米国では、連続 backpassage (5 回)、日本では、病原性復帰確認試験、組み換え遺伝子等安定性確認試験である。 これらの試料が、評価には必要ではないか。 また、ワクチンウイルスは、遺伝子組み換え生物でカルタヘナ条約対象ではないかと思われるが、そのことが概要に言及されていないことに疑問を呈する。 予防的ワクチン接種が原則実施されない状況で、マーカーククチンの使用による有益性が明示されていないことも疑問である。	本件は、食品安全基本法第 24 条第 3 項の規定に基づき、豚コレラマーカーククチンを接種した豚に由来する食品の安全性に関する食品健康影響評価の要請がなされたものであり、農林水産省から提出された資料等を用いて評価を行っています。 組換えウイルスの遺伝的安定性については、初期の臨床試験における継代株及びマスターシードウイルス/ワーキングシードウイルスで示されており、E2 遺伝子領域において中和エпитープ及び T 細胞エпитープに影響するアミノ酸置換はなかったこと等から、主剤である CP7_E2alf 株は <i>in vitro</i> において遺伝的に安定であり、親株と比較して突然変異率及び他のペスチウイルス属のウイルスとの同時感染における組換えの増加を示唆する報告はなく、<i>in vivo</i> において変異ウイルスが出現する可能性は低いと考えました。 これらより、総合して、牛ウイルス性下痢ウイルスの E2 遺伝子を豚コレラウイルス (CSFV) の E2 遺伝子に人為的に置換したことにより、本ワクチン株が CSFV の抗原性及び宿主親和性への変化以外に、新たな宿主親和性を獲得してヒトへの感染性を獲得する可能性は無視できる程度と考えました。 なお、対象動物への病原性、動物用医薬品に係る遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（カルタヘナ法）に係る審査、動物用医薬品の有益性等に関する御意見は、所管省庁である農林水産省にお伝え

		します。
5	一番大事なことは、今のワクチンと比べて、効果が劣るようでは、ダメである。まずは、ここをしっかりおさえた上で、議論すべきである。 現行のワクチンは、感染豚に打っても効果があるときいている。実際に感染豚に試験してほしい（どちらも） マーカーにこだわり効き目が劣るようではダメ、現場において、大事なものは、防ぐことと、安全性である。それと、早急に感染地域の隣県まで接種をしないといけない。対応がおそい。	動物用医薬品の使用及び対象動物に対する有効性に関する御意見は、リスク管理に関するものと考えられることから、リスク管理機関である農林水産省にお伝えします。
6	マーカーワクチンの抗体については野生株との識別が可能な、我が国の豚コレラ清浄化にとって有効なツールであり、一日も早い実用化をお願いしたい。	動物用医薬品の使用に関する御意見は、リスク管理に関するものと考えられることから、リスク管理機関である農林水産省にお伝えします。
7	豚コレラマーカーワクチンについて、遺伝子組み換え生ワクチンというだけで、不安を感じました。そのため英文資料、ホームページなど読んでみたので、いくつか意見したいと思います。(1)このワクチンは野外で実際に使われたことがないので、野外での有効性安全性が全くわかりません。このようなワクチンをあえて輸入して使用する危険に対して誰が責任を持つのか不明です。(2)妊娠豚への試験が評価案の9ページにあります。牛BVD ウイルス生ワクチンは妊娠牛には胎盤感染するため使えません。この限られた試験ではワクチン接種豚から生まれた見た目健康な子豚でのPCRがなぜか行われておらず、これでは持続性感染があったのかわからず、経胎盤感染があるのかわかりません。評価不能です。(3)また同じく9ページでワクチン接種後流産した実験での検討が不十分で安全性には疑問があります。(4)10ページEUによる評価でも妊娠豚には使用禁止	本件は、豚コレラマーカーワクチンを接種した豚に由来する食品の安全性に関する食品健康影響評価について農林水産省からの要請に基づき実施したものです。対象動物に対する有効性・安全性の確保については、農林水産省が担当しています。 まず、御意見(6)の野外使用における牛ウイルス性下痢ウイルスと豚コレラウイルスの遺伝子組換えの可能性については、宿主動物におけるワクチン株の増殖性が限定的であること及びワクチン接種動物においては野生株のウイルス循環が限定的であると想定されることから、動物体内でワクチン株の組換えが起こるリスクは低いと考えられました。さらに、他のペスチウイルスとの同時感染は、強い干渉現象により起こりにくいと考えられています。これらのことから、CP7_E2alf株は <i>in vitro</i> において遺伝的に安定であり、親株と比較して突然変異率及び他のペスチウイルス属のウイル

	ですが、日本ではどのように使用するのでしょうか？(5)また緊急ワクチンとして使用することが推奨されており、撲滅対策ワクチンとしては使用を推奨しないとされていますが、日本ではこのワクチンが輸入された場合どのような使用をするのでしょうか？(6)狭い日本では牛と豚が近い場所で飼育されているため牛 BVD ウイルスと CSF ウイルスの遺伝子組み換え生ワクチンを使用する危険性に対する評価が必要だと思います。(7)2種以上の抗体検査キットが必要ですが、その精度が悪ければマーカーワクチンの意味が無いと思いますが、その検討がされていません。(8)そもそも昨年からの日本流行 CSF 株でのワクチン有効性評価がされていません。以上	スとの同時感染における組換えの増加を示唆する報告はなく、<i>in vivo</i> において変異ウイルスが出現する可能性は低いと考えました。 御意見(2)及び(3)の豚の繁殖性試験については、豚に対する安全性に関する試験であるため、参考資料として記載しています。対象動物に対する安全性に関する御意見は、リスク管理に関するものと考えられることから、リスク管理機関である農林水産省にお伝えします。 御意見(1)、(4)、(5)、(7)及び(8)の動物用医薬品の使用及び対象動物に対する有効性・安全性に関する御意見は、リスク管理に関するものと考えられることから、リスク管理機関である農林水産省にお伝えします。
8	野生いのししに対する豚コレラ経口生ワクチン散布による感染拡大防止対策効果が得られるまでに長期間を要し限界がある。豚コレラ発症による法定殺処分による経済的損失リスクを考えた場合、野生株と判別が可能な Suvaxyn® CSF marker は極めて有用なワクチンであるので、早期実用化を強く希望する。	動物用医薬品の使用に関する御意見は、リスク管理に関するものと考えられることから、リスク管理機関である農林水産省にお伝えします。
9	マーカーワクチンを使用し、豚コレラ清浄化を目指していく事が望まれる。	動物用医薬品の使用に関する御意見は、リスク管理に関するものと考えられることから、リスク管理機関である農林水産省にお伝えします。
10	現在、ワクチン接種推奨地域とそれ以外の地域に区分され、両地域間での豚生体の移動には規制がかかっている。マーカーワクチンを接種した豚に由来する食品の安全性に問題ないのであれば、早急に日本において承認され、使用することで、上記問題も解決すると思われる。また、野生いのししにおける豚コレラウイルスの拡散防止対策は実施するものの、終息が見えていないなか、推奨地域に指定さ	動物用医薬品の使用に関する御意見は、リスク管理に関するものと考えられることから、リスク管理機関である農林水産省にお伝えします。

	れていない県の養豚生産者は野外ウイルスとの区別がつかない現在のワクチンの使用は出来ず、毎日不安を抱えた中で経営を行っている。ワーカーワクチンの実用化は、この不安を一掃してくれるとともに、感染を防ぎ、その間に野生イノシシ対策を実施していただき、豚コレラの早期清浄化にも役立つとおもわれる。	
11	最後に「本製剤が適切に使用される限りにおいては、本製剤を接種した豚に由来する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程度と考えた。」と問題ないような結論に導いているが、まずは、適切に使用されないリスクがあり、それを制御出来ない状態であるにも関わらず健康影響を無視できる程度とする責任放棄の結論に基づいてほぼ 100% 申請を認めている関係者の皆様の良心に疑いを持たざるを得ません。	食品安全委員会は、国民の健康の保護が最も重要であるという基本的認識の下、規制や指導等のリスク管理を行う関係行政機関から独立して、科学的知見に基づき客観的かつ中立公正に食品に含まれる可能性のある危害要因が人の健康に与える影響について食品健康影響評価を行っています。 動物用医薬品の使用に関する御意見は、リスク管理に関するものと考えられることから、リスク管理機関である農林水産省にお伝えします。

※頂いた意見・情報をそのまま掲載しています。同様の御意見・情報についてはある程度まとめています。