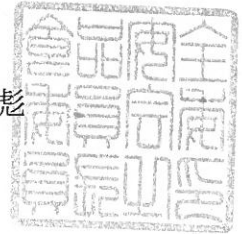




府食第103号
平成21年1月29日

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9月12日付け厚生労働省発食安第0912003号をもって貴省から当委員会に意見を求められた豚パルボウイルス（油性アジュバント加）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添のとおりです。

記

豚パルボウイルス（油性アジュバント加）不活化ワクチン（パルボテック）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

豚パルボウイルス（油性アジュバント加）不活化
ワクチン（パルボテック）

2009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	3
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	3
○要約	4
I. 評価対象動物用医薬品の概要	5
1. 主剤	5
2. 効能・効果	5
3. 用法・用量	5
4. 添加剤等	5
5. 開発の経緯	5
II. 安全性に係る知見の概要	6
1. ヒトに対する安全性	6
2. 豚に対する安全性	6
(1) 豚に対する安全性試験	6
(2) 豚に対する臨床試験①	7
(3) 豚に対する臨床試験②	8
3. その他	8
III. 食品健康影響評価	8
・別紙1：検査値等略称	9
・参照	10

〈審議の経緯〉

- | | | | |
|-------|-----|-----|--|
| 2008年 | 9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（20消安第6123号）
厚生労働大臣より残留基準の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0912003号）
関係書類の接受 |
| 2008年 | 9月 | 25日 | 第255回食品安全委員会（要請事項説明） |
| 2008年 | 10月 | 28日 | 第100回動物用医薬品専門調査会 |
| 2008年 | 12月 | 1日 | 第103回動物用医薬品専門調査会 |
| 2008年 | 12月 | 18日 | 第267回食品安全委員会（報告） |
| 2008年 | 12月 | 18日 | より2009年1月16日 国民から御意見・情報の募集 |
| 2009年 | 1月 | 27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 |
| 2009年 | 1月 | 29日 | 第271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に通知) |

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2007年4月1日から)

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

豚パルボウイルス（油性アジュバント加）不活化ワクチン（パルボテック）について食品健康影響評価を実施した。

豚パルボウイルス感染症は人獣共通感染症とみなされていない。本製剤の主剤である豚精巢（ST）株化細胞培養豚パルボウイルス K22 MF15 ST94/626 株は不活化されており、ヒト及び豚への感染の可能性はない。豚における安全性試験において、投与 91 日後に投与部位に限定されたごく軽度の痕跡像以外の異常所見は認められず、アジュバントは残存しないと考えられた。また、添加剤等については、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

1. 主剤 (参照 1)

主剤は、豚精巢 (ST) 株化細胞培養豚パルボウイルス K22 MF15 ST94/626 株である。本製剤 5 用量 (10 mL) 中に豚精巢 (ST) 株化細胞培養豚パルボウイルス K22 MF15 ST94/626 株が不活化前ウイルス量で $5 \times 10^{7.5} \text{TCID}_{50}$ 以上含まれる。

2. 効能・効果 (参照 1)

効能・効果は豚パルボウイルスによる死流産の予防である。

3. 用法・用量 (参照 1)

繁殖豚に初回免疫する場合、1 用量 (2 mL) を交配前に 3 週間隔で 2 回、耳根部後方の頸部筋肉内に注射する。次回以降の繁殖時に追加免疫する場合、泌乳期間中の遅くとも離乳期までに耳根部後方の頸部筋肉内に 1 回注射する。

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。¹

4. 添加剤等 (参照 1)

本製剤 5 用量 (10 mL) 中に、保存剤としてチメロサルが 0.01 w/v% 以下、ベンジルアルコールが 52.8 mg、緩衝剤としてトリエタノールアミンが 1.7 mg、アジュバントとして軽質流動パラフィンが 2.2~2.5 g、オレイン酸マクロゴールが 218~345 mg、脂肪族アルコール及びポリゾールエーテルが 157~285 mg、溶剤として生理食塩水 (残量) が使用されている。

5. 開発の経緯 (参照 2、3)

豚パルボウイルス感染症は、豚パルボウイルスの感染により引き起こされる繁殖障害を主徴とする疾病で、世界各国に分布し、大半が不顕性感染であるが、繁殖豚が妊娠中に初感染すると死産を起こす。一般に経産豚の 80 % 以上が抗体陽性である。日本では 1970 年に初めて死産胎児の脳から豚パルボウイルスが分離された。

わが国において豚パルボウイルス感染症ワクチンは、生ワクチン及び不活化ワクチンとも承認されているが、アジュバントを加えた不活化ワクチンは上市されていない。本製剤はこれまでの不活化ワクチンより主剤を多く含み、アジュバントも加えていることから抗体価が長期間維持され、1 回の繁殖サイクルの全期間を予防する目的で開発された。

本製剤は、2007 年 4 月現在、ヨーロッパ、アジア、南米、オセアニアの 28 カ国で承認されている。

¹ 承認申請書では、食用に供するためと殺する前 13 週間は使用しないこととしている。

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、4~10)

豚パルボウイルス感染症は豚を主要な宿主とするウイルス感染症で、人獣共通感染症とはみなされていない。(参照 1)

本製剤に使用されている添加剤等のうち、保存剤として使用されているチメロサール、ベンジルアルコール、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は、いずれも過去に動物用医薬品の添加剤として食品安全委員会で評価されている(参照 4~6)。また、緩衝剤として使用されているトリエタノールアミン、アジュバントとして使用されている脂肪族アルコール及びポリゾールエーテル(別名:ポリオキシエチレンオレイルエステル)は、医薬品添加物として使用されている(参照 7、8)。アジュバントとして使用されているオレイン酸マクロゴールは、Material Safety Data Sheet (MSDS)でラットの経口LD₅₀が25,000 mg/kg 体重以上とされている(参照 9、10)。以上のことから、本製剤に含まれている添加剤等は、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、ヒトの健康に影響を与えるものとは考えられない。

2. 豚に対する安全性 (参照 1、11~12)

主剤である豚精巢(ST)株化細胞培養豚パルボウイルス K22 MF15 ST94/626 株は不活化されており、豚から豚への感染の可能性はない。(参照 1)

また、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) 豚に対する安全性試験 (参照 11)

交雑種豚(6ヶ月齢、雌、4頭/群)を用いて本製剤の筋肉内投与²(常用量、2倍量、対照:生理食塩水)試験を実施し、本製剤の安全性について検討した。

試験期間中に死亡例はなく、一般状態では全投与群に異常は認められなかった。

投与部位の観察では壊死及び化膿巣は認められず、投与局所における変化(腫脹、硬結及び熱感)も認められなかった。

体温、体重、血液学的検査、血液生化学的検査及び臓器重量では、投与群と対照群の間に有意差は認められなかった。

剖検では、常用量群のいずれの時期においても投与部位筋肉に投与の痕跡と考えられる軽度な淡黄色脂肪様の色調変化が認められた。また、第2及び3回投与部位(投与70及び14日後)では投与部位筋肉には白色粒状物も認められた。2倍量群では常用量群と同様の傾向を示したが、第1回投与部位(投与91日後)においても白色粒状物が認められた。

病理組織学的検査では、常用量群のいずれの時期においても投与部位筋肉内に液胞像、肉芽腫様変化、真皮及び皮下組織内に細胞浸潤が認められた。また、筋肉の色調変化が認められた検体では、軽度の細胞浸潤及び肉芽腫様変化が認められたが、白色粒状物と関連があると思われる肉芽腫様変化は線維化し修復過程の末期であった。2倍量群では

² 投与は所定の方法により、第1回投与を右側頸部筋肉内へ、第2回投与を3週間後に左側頸部筋肉内へ、第3回投与を第2回投与8週後に右側頸部筋肉内へ実施した。

常用量群と同様の傾向を示したが、その程度は重度化した。なお、投与部位の筋肉変性は認められなかった。

以上より、投与部位に限定されたごく軽度の痕跡像以外に異常所見が認められず、アジュバントは残存していないと考えられたことから安全性の問題はないものと考えられた。

表 1 豚に対するワクチン投与における剖検及び病理組織学的検査結果

群	検査内容	投与部位筋肉の所見	異常スコアの認められた動物数（例数/検査頭数）		
			第1回投与部位 （投与 91 日後）	第2回投与部位 （投与 70 日後）	第3回投与部位 （投与 14 日後）
常用量	剖検所見	白色粒状物	0/4	2/4	3/4
		色調変化	3/4	4/4	4/4
	病理組織学的所見	筋肉変性	0/4	0/4	0/4
		液胞像	1/4	1/4	3/4
		肉芽腫様変化	1/4	2/4	3/4
		細胞浸潤 ¹⁾	1/4	2/4	3/4
2 倍量	剖検所見	白色粒状物	1/4	3/4	3/4
		色調変化	3/4	4/4	4/4
	病理組織学的所見	筋肉変性	0/4	0/4	0/4
		液胞像	1/4	2/4	4/4
		肉芽腫様変化	3/4	2/4	4/4
		細胞浸潤 ¹⁾	3/4	3/4	3/4

1) 細胞浸潤は、真皮及び皮下組織における所見

(2) 豚に対する臨床試験 ① (参照 12)

LW 種豚（雌、65 頭）の 1 農場及び WLW 種豚（雌、47 頭）の 1 農場において、約 6 ヶ月齢の豚を用いて、本製剤の臨床試験を表 2 の要領で実施し、臨床観察、注射反応、交配及び受胎状況、新生豚について検討した。

表 2 豚に対する臨床試験の実施方法

群（頭数）	投与薬	投与量	投与方法
投与群 （47 頭）	豚パルボウイルス感染症（油性アジュバント加）不活化ワクチン：パルボテック	1 用量（2 mL）	交配前 2 回（交配約 5 週前及び交配 2 週前）、分娩後 1 回（分娩終了約 1 週後）に投与
対照群 （30 頭）	豚パルボウイルス感染症不活化ワクチン： “京都微研”豚パルボワクチン・K	同上	同上

試験群において一過性の発咳が観察されたが対照群においても認められており、投与に起因する影響は認められなかった。注射局所の観察においても腫脹は観察されなかった。また、投与群の受胎率、異常産発生率及び異常新生豚発生率は対照群と同様であった。新生豚については、投与群の新生豚離乳時平均体重及び離乳までの平均日数は対照群と同程度であった。本製剤の投与は分娩前後の豚に対して安全であると判断された。

(3) 豚に対する臨床試験 ② (参照 12)

交雑種豚(雌、22頭、約6ヶ月)を用いて、本製剤の臨床試験を表3の要領で実施し、臨床観察、注射反応、交配及び受胎状況、新生豚について検討した。

表3 豚に対する臨床試験の実施方法

群(頭数)	投与薬	投与量	投与方法
投与群 (17頭)	豚パルボウイルス感染症(油性アジュバント加)不活化ワクチン:パルボテック	1用量(2mL)	交配前2回(交配約5週前及び交配2週前)、分娩後1回(分娩終了約1週後)に投与
対照群 (5頭)	無投与		

一般状態では、投与に起因する影響は認められなかった。注射局所の観察においても腫脹、硬結等の異常は観察されなかった。また、投与群の受胎率、新生豚離乳時平均体重に有意差は認められなかった。異常産発生率及び異常新生豚発生率とも投与群で低くなり、異常新生豚発生率は有意に低かった。本製剤の投与は分娩前後の豚に対して安全であると判断された。

3. その他(参照1、13)

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の試験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。

III. 食品健康影響評価

上記のように、豚パルボウイルス感染症は人獣共通感染症とみなされていない。本製剤の主剤である豚精巢(ST)株化細胞培養豚パルボウイルス K22 MF15 ST94/626株は不活化されており、ヒト及び豚への感染の可能性はない。豚における安全性試験において、投与91日後に投与部位に限定されたごく軽度の痕跡像以外の異常所見は認められず、アジュバントは残存していないと考えられた。また、添加剤等については、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1 検査値等略称>

略称	名称
LD ₅₀	半数致死量

<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申請書：パルボテック（未公表）
- 2 村上洋介. “豚パルボウイルス”，動物の感染症. 小沼操, 明石博臣, 菊池直哉, 澤田拓土, 杉本千尋, 宝達勉編. 第二版, 近代出版, 2006, p.182-183
- 3 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売申請書及び添付資料 パルボテック：添付資料 1 起源又は開発の経緯（未公表）
- 4 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（平成 16 年 6 月 17 日付け, 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
- 5 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 8 月 7 日付け, 府食第 864 号）：動物用医薬品評価書 ミロサマイシンを有効成分とする豚の注射剤（マイプラビン注 100）, 2008 年
- 6 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（平成 16 年 2 月 26 日付け, 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
- 7 薬事日報社. “トリエタノールアミン”, 医薬品添加物規格, 2003, p.459
- 8 薬事日報社. “ポリオキシエチレンオレイルエーテル”, 医薬品添加物規格, 2003, p.596
- 9 SEPPIC 社. “SIMLSOL 2599 PHA VG”, Safty data sheet
- 10 Selectchemie 社. “Macrogol Oleate”, 製品リスト
- 11 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売申請書及び添付資料 パルボテック：添付資料 9 安全性に関する試験（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申請書及び添付資料 パルボテック：添付資料 14 臨床試験（未公表）
- 13 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売申請書及び添付資料 パルボテック：添付資料 2-2 規格及び検査方法の設定資料並びに試験成績（未公表）