

# 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

## 第 100 回会合議事録

1. 日時 平成 20 年 10 月 28 日（水） 16:10～17:05

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 動物用医薬品（鶏脳脊髄炎・鶏痘混合生ワクチン、鶏伝染性気管支炎生ワクチン、豚パルボウイルス（油性アジュバント加）不活化ワクチン、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、酢酸ナトリウム）の食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

（専門委員）

三森座長、青木専門委員、井上専門委員、今田専門委員、津田専門委員

寺岡専門委員、寺本専門委員、頭金専門委員、中村専門委員

（食品安全委員会委員）

見上委員長、小泉委員

（事務局）

日野事務局次長、北條評価課長、猿田評価調整官、関谷課長補佐、田中評価専門官、

井上係長

5. 配布資料

資料 1 （案）動物用医薬品評価書 鶏脳脊髄炎・鶏痘混合生ワクチン（ノビリスAE+Pox）

資料 2 （案）動物用医薬品評価書 鶏伝染性気管支炎生ワクチン（アビテクトIB/AK）

資料 3 （案）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）

資料 4 （案）動物用医薬品評価書 塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム及び

酢酸ナトリウムを有効成分とする牛の注射剤（酢酸リンゲル-V 注射液）及び塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム及び酢酸ナトリウム

参考資料

## 6. 議事内容

○三森座長 それでは、ただいまから第100回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

本日は今井専門委員、江馬専門委員、小川専門委員、下位専門委員、戸塚専門委員、能美専門委員、山崎専門委員、吉田専門委員が御欠席でございます、9名の委員が御出席です。

それでは、議題に入りたいと思います。本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元に「第100回動物用医薬品専門調査会議事次第」が配付されておりますので、御覧いただきたいと思います。

議題に入ります前に、事務局より議事、資料などの確認をお願いいたします。

○関谷課長補佐 本日の議事は、動物用医薬品に係る食品健康影響評価とその他になります。

次に、資料の確認になります。本日の議事次第、委員名簿、座席表、資料は1～4までございます。そのほかに参考資料の束が1つございます。

資料1 「（案）動物用医薬品評価書 鶏脳脊髄炎・鶏痘混合生ワクチン（ノビリス AE+P ox）」

資料2 「（案）動物用医薬品評価書 鶏伝染性気管支炎生ワクチン（アビテクト IB/AK）」

資料3 「（案）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）」

資料4 「（案）動物用医薬品評価書 塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム及び酢酸ナトリウムを有効成分とする牛の注射剤（酢酸リンゲル-V 注射液）及び塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム及び酢酸ナトリウム」

その他、参考資料となっております。

資料の確認については以上でございます。不足の資料等はございますか。

○三森座長 それでは、議題1に入らせていただきます。動物用医薬品の食品健康影響評価です。事務局から説明お願いいたします。

○関谷課長補佐 資料1の鶏脳脊髄炎・鶏痘混合生ワクチンの評価書案を御覧ください。

1 ページ「評価対象動物用医薬品の概要」でございます。主剤としては、発育鶏卵培養鶏脳脊髄炎ウイルス 1143 株及び発育鶏卵培養弱毒鶏痘ウイルス Gibbs 株です。本製剤の効能・効果としましては、鶏脳脊髄炎及び鶏痘の予防となっております。

用法・用量としましては、乾燥ワクチン 1 バイアル、これは 1000 羽分となっておりますが、添付溶解用液 1 バイアル、10mL で溶解し、8～16 週齢の採卵用鶏または種鶏の翼膜に添付の穿刺針を用いまして 1 羽分、0.01mL を穿刺するということになっております。

添加剤等といたしましては、乾燥ワクチン 1 バイアル中に安定剤として NZ アミン、デキストラン、ソルビトール、白糖、ゼラチン。緩衝剤としてリン酸水素二カリウム、リン酸二水素カリウム。保存剤としては硫酸ゲンタマイシンが使用されております。また、添付溶解用液の中には安定剤として白糖。緩衝剤としてリン酸二水素カリウム、リン酸水素二ナトリウム二水和物、塩化ナトリウム及び溶剤として、これは残量になりますが注射用水が使用されております。

「5. 開発の経緯」といたしましては、鶏脳脊髄炎は当該ウイルスの接触感染、主に経口感染ですが、または介卵感染によって引き起こされます産卵率の低下と幼雛の神経症状を主徴とする疾病でございます。世界各国で分布しております。

また、鶏痘に関しましては鶏痘ウイルスの創傷感染あるいは蚊などの昆虫による機械的な伝播によって引き起こされるということで、発育不良や一時的な産卵率の低下を認めることもあるということです。全世界に分布し、鶏種あるいは日齢、性には無関係に感染、発病するとされております。

現在、国内で販売されているのはそれぞれの単味ワクチンということで、今回の製剤は混合のワクチンとしての承認申請ということで、本製剤は既に世界 46 か国で承認されているものでございます。

「II. 安全性に係る知見の概要」です。この 2 つの疾病感染症に関しましては、人獣共通感染症とはみなされておられません。添加剤については、いずれも過去の動物用医薬品の添加剤として評価がされております。物質の使用状況、既存の毒性評価等に考慮しますと、ヒトの健康に影響を与えるものとは考えられません。

鶏に対する安全性試験が行われておりますが、この脳脊髄炎ウイルスは弱毒化されていないということなのですが、長年使用されている他社の承認生ワクチンの製造用株と同一ということで、既に安全性、有効性が確認されているというものでございます。

弱毒鶏痘ウイルスに関しましても、病原性復帰否定試験は実施されていないということですが、本製剤を投与した鶏からのウイルス排泄等が起こらないことが確認されております。

鶏に対する安全性試験が行われておりまして、10倍用量と常用量の試験が実施されております。18行目以降ですが、これらの鶏に対する安全性試験では、投与部位の善感発痘以外の変化は認められず、安全であると考えられたという結論が出ております。

3ページに移りますが、鶏に対する臨床試験では、いずれの群においても有害事象が発生しなかったことが9行目に記載されております。投与4日後から痘疱が認められておりますが、投与15日までには完全に消退して、痘疱以外には異常な反応は認められなかったということで、育成率や産卵率にも異常は認められておりません。

その他、本剤は主剤のマイコプラズマ否定試験あるいはサルモネラ否定試験、生菌数限度試験及び鶏を用いた安全性あるいは発痘の試験が規格として設定されております。それらについては製造方法の中で規定がされておるところです。

食品健康影響評価としましては、鶏脳脊髄炎及び鶏痘に関しては人獣共通感染症とみなされていない。また、鶏痘ウイルスは弱毒株であるということ。また、脳脊髄炎ウイルスについては弱毒化されていないが、攻撃に使用されるような強毒株ではないということが確認されており、安全性試験及び臨床試験において鶏に対する病原性を示さないと言われております。添加剤については、本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ます。

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、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という結論で、案を作成しております。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。ただいま事務局から説明がありましたように、これらの製剤ですが、鶏脳脊髄炎ウイルスと鶏痘ウイルスの弱毒株の生ワクチンだということですね。ヒト及び鶏に対して病原性の可能性はほとんどないということです。

添加剤についても、ヒトの健康に影響を与える可能性はないということでありまして、これらを踏まえて御検討いただきたいと思いますが、どなたかいらっしゃいますでしょうか。中村先生。

○中村専門委員 既存の脳脊髄炎ワクチンと鶏痘のワクチンを混ぜたということと同じだと思しますので、特に影響はないと思います。

○三森座長 今田先生、よろしいでしょうか。

○今田専門委員 はい。

○三森座長 ありがとうございます。ほかにございますか。

よろしいでしょうか。それでは、まとめさせていただきたいと思います。鶏脳脊髄炎・鶏痘混合生ワクチン（ノビリス AE+Pox）に関わる食品健康影響評価については、本専門調査会において審議を行った結果、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と考えられるということで、資料1を基にいたしまして、報告書を取りまとめたいと思います。事務局は作業をよろしくお願いいたします。

○関谷課長補佐 わかりました。本案につきましては委員会に報告後、意見・情報の募集の手続をいたします。意見・情報の募集で寄せられた意見への対応につきましては、事務局で内容を取りまとめさせていただきまして、必要に応じて改めて調査会にお諮りしたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

○三森座長 それでは、引き続き資料の説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 続きまして、資料2を御覧いただきたいと思います。

1 ページですが、評価対象動物用医薬品の概要ということで、これは鶏伝染性気管支炎生ワクチン（アビテクト IB/AK）という製剤です。

主剤が発育鶏卵培養鶏伝染性気管支炎ウイルス AK01 株であります。本製剤の1バイアル、1万羽分ですが、 $10^{6.0} \text{EID}_{50}$  以上含まれております。

効能・効果は、鶏伝染性気管支炎の予防となっております。

用法・用量は、乾燥ワクチンに鶏用乾燥ワクチン溶解用液“化血研”、生理食塩液、または精製水を加えて溶解しまして、点眼用器具を用いて点眼投与するか、1羽分が1羽に噴射されるように更に希釈をして散霧投与するか、もしくは飲用水を加えて直接溶解し、飲水投与をするという3種類の投与経路となっております。

添加剤としましては、1バイアル、1万羽分中に安定剤として乳糖水和物、ペプトン、D-ソルビトール、L-アルギニン塩酸塩、ゼラチン。保存剤としてベンジルペニシリンカリウム、ストレプトマイシン硫酸塩。緩衝剤としてリン酸緩衝食塩液が使用されております。

開発の経緯としましては、鶏伝染性気管支炎は鶏伝染性気管支炎ウイルスの感染により引き起こされる伝染性の高い急性呼吸器性の病変で、下痢、腎炎、産卵率の低下を引き起こすということです。また、細菌等の二次感染を引き起し、死亡率も高くなるというものでございます。ウイルスの感染力は非常に強く、抗原変異を起こしやすいために多数の抗原型が存在し、世界的に分布しております。日本でも1951年に初めて発生が報告されております。

このウイルス株間で、若干の交差防御性が認められるということなのですが、ワクチン

接種の高い効果を期待するためには、流行している血清型に近いワクチンを選択する必要があるということで、年代の経過とともに既承認のワクチン株の抗体で中和されない株が増加しているという実態の中で、スパイク（S）タンパク遺伝子の RFLP 法により、近年になり出現した特徴的な切断パターンを示す株を用いた弱毒生ワクチンを作成し、本製剤が開発されたということでございます。

「II. 安全性に係る知見の概要」でございます。鶏伝染性気管支炎は鶏を宿主とするウイルス感染症であります。人獣共通感染症とはみなされておりません。また、本製剤に使用されている添加剤は、いずれも過去の動物用医薬品の添加剤として評価されているものであり、物質の使用状況等からヒトの健康に影響を与えるものとは考えられないとしております。

鶏に対する安全性試験ですが、13行目から3種類の投与経路により検討がなされております。1用量と100用量行われておりますが、いずれも投与後の臨床症状としては、くしゃみを主徴とする一過性の呼吸器症状が認められたということが記載されております。また、病理組織学的な検査では気管の炎症が認められ、点眼投与では眼球結膜にも炎症が認められたということでございますが、体重、血液学的検査、剖検等に関しまして変化は認められなかったとされています。

3ページです。100用量群でそれぞれ1羽が死亡したということですが、病理組織学的検査では気管の炎症が軽度で、小型の体格であったということで、本製剤の投与に直接起因するとは考えられなかったとされております。

以上より、本製剤は鶏に散霧、点眼、経口投与した場合に、一過性にくしゃみ等の呼吸器症状が認められるものの、1用量投与においては鶏に対する安全性に問題はないと考えられたとしております。

臨床試験に関しましても8行目からございますが、それぞれの投与経路において野外試験が行われております。いずれの群においても重大な有害事象、治療に重大な影響を及ぼす事象の発生は認められなかったとされております。

本製剤については、主剤のマイコプラズマ否定試験、サルモネラ否定試験、生菌数限度試験、迷入ウイルス否定試験、鶏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ています。また、これらについては製造方法として規定されているということでございます。

結論としまして4ページの食品健康影響評価としては、まず、この当該感染症については人獣共通感染症とはみなされていない。また、弱毒化されたウイルス株が主剤でござい

ます。

安全性試験、臨床試験も実施されて、鶏に対する病原性を示さないとされているということで、更に添加剤についても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ということから、以上より本生物学的製剤を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という結論としております。

以上です。

○三森座長 御説明がありましたように、鶏伝染性気管支炎の生ワクチンですが弱毒化されているということで、もともとヒトには感染性がありませんし、弱毒化されていて鶏にも病原性を示さないということをございますが、何かコメントはございますか。

よろしいでしょうか。それでは、まとめさせていただきたいと思います。

鶏伝染性気管支炎生ワクチン(アビテクト IB/AK)に関わる食品健康影響評価について、本専門調査会において審議を行った結果、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と考えられるということで、資料2を基にいたしまして報告書を取りまとめたいと思います。事務局は作業をよろしくお願いいたします。

○関谷課長補佐 わかりました。本案につきましては委員会に報告後、意見・情報の募集の手続をいたします。意見・情報の募集で寄せられた意見への対応につきましては、事務局で内容を取りまとめさせていただきまして、必要に応じて改めて調査会にお諮りしたいと思います。よろしくお願いいたします。

○三森座長 それでは、引き続き資料の説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 続きまして、資料3の豚パルボウイルス（油性アジュバント加）不活化ワクチン（パルボテック）です。

1 ページですが、主剤としましては豚精巢株化細胞培養の豚パルボウイルスの株であります。本製剤は5用量、10mL中に当該株が不活化前ウイルス量で $5 \times 10^{7.5} \text{TCID}_{50}$ 以上含まれております。

効能・効果は、豚パルボウイルスによる死流産の予防となっております。

用法・用量としては、繁殖豚に初回免疫する場合は2 mLを交配前に3週間間隔で2回、耳根部後方の頸部筋肉内に注射。次回以降の繁殖時に追加免疫する場合には、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回注射するという内容です。

本評価結果に基づきまして、リスク管理機関においては、休薬と記載してありますが出

荷制限期間が設定されるということになっておりまして、下の脚注にありますように、食用に供するためと殺する前 13 週は使用しないこととしております。

添加剤につきましては、保存剤としてチメロサル、ベンジルアルコール。緩衝剤としてトリエタノールアミン。アジュバントとして軽質流動パラフィン、オレイン酸マクロゴール、脂肪族アルコール及びポリゾールエーテルが入っております。溶剤としては生理食塩水が使用されております。

開発の経緯としましては、豚パルボウイルス感染症は世界各国に分布しまして、繁殖障害を主徴とするというものでございます。繁殖豚が妊娠中に初感染しますと死産を起こすということで、一般に経産豚の 80%以上が抗体陽性ということで、1970 年に初めて死産胎児の脳からウイルスが分離されております。

我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おりますが、アジュバントを加えた不活化ワクチンについては上市されていないということで、本製剤については不活化ワクチンよりも主剤を多く含み、また、アジュバントも加えてということで抗体価が長期間維持されるということで、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ということです。

既に海外 28 か国で承認がされております。

「II. 安全性に関する知見の概要」です。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。また、本製剤に使用されている添加剤のうち、保存剤として使用されているチメロサル、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等は、いずれも過去の動物用医薬品の添加剤として評価が行われております。

また、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、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ですが、医薬品の添加剤としても使用されている。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、MSDS でラットの経口 LD<sub>50</sub> が 25,000mg/kg 体重以上とされているものです。

本製剤に含まれている添加剤については、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しますと、ヒトの健康に影響を与えるものとは考えられないと記載しております。

豚に対する安全性の試験でございます。まず、不活化ということで豚から豚への感染の可能性はないということでございます。

19 行目から安全性試験の概略でございますが、試験期間中に死亡例はなく、一般状態でも異常は認められなかったとされております。

投与部位の観察では、壊死及び化膿巣は認められず、投与局所による変化も認められなかったとしております。

体温、体重等についても有意差がなかったとしております。

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ております。第2、第3回投与部位、投与70日及び14日後になりますが、ここでは白色粒状物が認められております。2倍量投与群では、常用量群と同様の結果を示したが、第1回投与部位においても91日後でございますが、白色粒状物が認められております。

病理組織学的には、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、肉芽腫様変化等が認められております。また、筋肉の色調変化が認められた検体では、軽度の細胞浸潤等が認められております。これは肉芽腫様変化については線維化し、修復過程の末期と考えられたとしております。2倍量投与群では常用量と同様の傾向であったが、その程度が重度化しているという結果でした。投与部位の筋肉変性は認められなかったとしております。

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、安全性上問題はないと考えられたと、案としては記載してあります。

この網かけに記載してあるところが御審議いただきたいところでございます。その部分についてポイントとして挙げさせていただいております。

20行目から豚に対する臨床試験がありますが、臨床試験においては4ページに移りますが、表2に投与薬がありまして、ここがパルボボックスと記載してありますが、これがパルボテックの誤りですので修正をさせていただければと思います。

この臨床試験においては、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いるということで、投与に起因するとは考えられないとされております。また、注射局所の観察においても腫脹は観察されなかったということで、受胎率等に関しても変化なしということで、本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とされております。

別の臨床試験でございますが、こちらにも投与薬にパルボボックスと表3の中に記載してありますが、これもパルボテックの間違いでございます。すみません、訂正します。

一般状態に関して影響は認められず、注射局所に関しても異常は観察されておられません。また、投与群の受胎率等にも影響はない。異常産発生率等については、投与群で低くなっているということでございます。結論としては、分娩前後の豚に対して安全であると判断されております。

その他としましては、主剤の不活化の確認あるいは無菌試験等が規格として設定され、製造方法の中にもその規定がされております。

食品健康影響評価としては、上記のように豚パルボウイルス感染症は一般的に人獣共通感染症とはみなされていない。主剤である当該ウイルス株は不活化されているということで、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も、投与 91 日目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ない。

これらのことに加えて、添加剤等についても健康影響は無視できると考えられるということで、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という結論としております。

ただ、先ほどの網がけにあったポイントがございまして、投与 91 日後の病理組織学的検査において、投与部位における肉芽腫様変化及び液胞像、真皮及び皮下組織における細胞浸潤が認められているということで、休薬期間について予定では 13 週間ということで 91 日後なのですが、ここの妥当性について御審議いただければと思います。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。

事務局から説明がありましたように、本製剤は豚パルボウイルスを主剤とした不活化ワクチンで、アジュバントを使っているということです。主剤は不活化されていますし、ヒト及び豚に対して病原性の可能性はないということで問題はないのですが、先ほど御説明があったような、豚の安全性試験の病変について御議論いただきたいということでございます。

これにつきまして、御質問、コメントありましたらよろしく申し上げます。

○中村専門委員 その前にですが、1 ページの 30 行目で「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」。これは 2 社から出ていますが、あれはアジュバントが入っていないのですか。

○関谷課長補佐 農林水産省に確認をしたところ、入っていないということだそうです。

○三森座長 開発の経緯はよろしいとして、2 ページの 19 行目「(1) 豚に対する安全性試験①」ですが、29 行目あるいは 35 行目にコメントが記載してあります。

○今田専門委員 すみません、私がコメントしたのですが、一応何物かがわかった方がよいかと思います。

それで、ここにコメントはしましたが、2 ページの上に記載してありますように、添加

剤等はこの量ではヒトの健康に影響を与えるものとは考えられないと記載してあるので、たとえもしアジュバントが残っていたとしても、その影響はないかもしれないのですが、一応科学的に病理組織検査をしているわけですから、何であったのかという記載ぐらいはしておいてほしいなと思ったわけです。

○三森座長 ありがとうございます。

ということで、2ページの29行目、投与部位の筋肉に白色粒状物が見えているのですが、これが何なのかがわからないということですね。事務局は申請者には伺っていたたのでしょうか。

○関谷課長補佐 その担当者が不在だということだったのですが、連絡を取ってもらったところ、何かは現時点では即答できない、わからないということでした。生データをみたということではないのですが、現状としてはわからないという答えが返ってきております。

○三森座長 それでは、この2ページの35行目「肉芽腫様変化は線維化し修復過程の末期であった」という、この線維化が肉眼的に見られた白色粒状物なのかということですね。それであれば、生体内の成分ですので無視できると思うのですが、もし白色粒状物がアジュバントの成分であるということになりますと、本調査会の今までの議論からいきますと、接種部位のものをもし一般消費者が摂取したときに不快を覚えるということから、それはまずいでしょうということになっていました。したがって、この白色粒状物が何なのかわかっているだけでは聞いていただけますでしょうか。

私も報告書を見させていただきましたが、拡大写真の倍率が低すぎて白色粒状物がわからないのです。アジュバントなのかどうなのかがわかりません。その液胞と記載してあるものがアジュバントなのか。白色粒状物という粒状の物質は何を指すのかが報告書からはわかりません。今田先生からも御指摘がありますので、そこのところを確認していただくということではいかがでしょうか。

もし生体内成分である、線維化の所見であるということであれば、食品健康影響評価上問題はないということで、認めてもよろしいのではないかと思います。いかがでしょう。

○中村専門委員 それはおっしゃるとおりですが、今までの経緯からは問題ない話なのかもしれません。

少し確認ですが、大体オイルのアジュバントを打つと粒状物ができるのは知っているのですが、肉眼的にそれが見えている、肉眼的に見て色も変わっているわけですね。それは一応よいという話でよろしいのですか。

素人の人が見たら粒々があつて色が変わっている。あまりサイエンティフィックではな

いのですが、そういう肉眼的な話は食品安全委員会としてはよいのだという話でよろしいのですか。

○三森座長 今までの議論ですと、肉眼的に粒子状物が入っていた場合にアジュバントの可能性があるので、組織学的な検索はすることとなっています。それでやはりアジュバントの可能性があるのであれば、それが消失するまでは休薬期間を延ばさざるを得ないということだと思います。今回、その肉眼的な異常の白色粒状物が何なのかもわからないということですから。

○中村専門委員 ほかではもう少し休薬期間が長かったような気がするのですが。もう少し長くすれば完全に消えたと思うのですが、そのデータがないというところが少し気になります。

○三森座長 どうぞ。

○見上委員長 3 か月は短いですか。というのは、これは繁殖豚で普通は6 か月でと場に行きますね。耳根部ですね。耳根部の筋肉を食べますか。

○中村専門委員 食べるのではないですか。

○見上委員長 ほかのワクチンは、足などつかまえて首というか筋肉部に接種しますね。豚コレラワクチンなんてそうですね。あれは1 回、生で接種するからよいのですが、アジュバントのことがある程度頭にあるから耳根部なのかなと思ひまして。

○中村専門委員 それもあるかもしれませんが、耳をつかまえて打ちやすいという話があります。食べないならよいのですが、頭を落として、耳根部はおそらく頭にいつて、そこに入っているかどうかはわからない話なのです。私はわからないということです。

○三森座長 と場で接種部位を排除できればよいのですが。その情報はないのでしょうか。この耳根部は食用肉にならないのですか。

○関谷課長補佐 ならないということではないと思います。

○中村専門委員 結局こういうアジュバントという話があったときに、外国で実施しているみたいですが、そこを切り取ってしまえば後腐れがなくてよいわけです。ですが、肥育豚の場合にそういう余計な傷がつくと、枝肉のときに価格が下がるわけです。

○見上委員長 でも、これは肥育豚では使わないですよ。

○中村専門委員 肥育豚では使えないですが、繁殖豚が4 産あるいは5 産ぐらいでかなりくたびれていれば値段としても高くないので接種部位を取れるのではないかと。ただ、それはと畜場の話もあるから、農林水産省だけの話ではないような気もするのです。

○三森座長 いずれにしても1 回、白色粒状物が何なのかを聞いていただけませんか。

○関谷課長補佐 はい。白色粒状物は一応、常用量ではスコアがゼロになっているのですが、その辺の扱いはどういたしましょうか。

○三森座長 スコアはゼロですが、肉眼的に2例みられている。そこを確認してほしいということで、その部位が肉眼的には粒状物に見えたが、あくまでも線維化だということであれば、修復性の変化の終末像ですから、それでしたら消費者に対して問題はないと思います。しかし、もしそれがアジュバントであったならば残っているということになりますね。消費者に対しては、何ですかこれはということになると思います。

○関谷課長補佐 わかりました。申請者に確認します。

○三森座長 したがって、次の議論はまずこれが何なのかについて行うということです。

○関谷課長補佐 何なのかを見てもらうということですね。

○中村専門委員 聞いていただくならついでに、ここに下二重線で記載してありますが、そういうのがあるのにスコア的にゼロというのは、どういうスコアリングになっているのか、少し聞いていただければと思います。

○関谷課長補佐 なぜゼロになっているかも含めて、白色粒状物が何なのかということ申請者に確認をするということにします。

○三森座長 そういうことでよろしいでしょうか。

では、これはペンディングにさせていただいて、確認していただきたいと思います。次回回しということですね。よろしいでしょうか。

それでは、次の資料を引き続き説明お願いいたします。

○関谷課長補佐 続きまして、資料4の(案)動物用医薬品評価書 塩化ナトリウム、その他の配合されている製剤でございます。これは酢酸リンゲル-V注射液という製剤でございます。

1ページです。主剤としましては、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム水和物、酢酸ナトリウム水和物が主剤でございます。本製剤の100mL中にそれぞれ、ここに記載されている量の主剤が入っております。

効能・効果は、牛の細胞外液の補給及びアシドーシスの補正ということで、用法・用量としましては、成牛では1~10mL、子牛では5~20mLを1回量として静脈内に注射することでございます。

投与速度は1時間当たりに成牛では20mL/kg体重、子牛では40mL/kg体重という目安が定められております。

16~17行目は誤記でございますので、削除をしていただければと思います。使用禁止期

間が設定されることにはなっておりません。失礼いたしました。併せて、1 ページの下の脚注についても削除するというので、よろしく願いいたします。

添加剤としましては、注射用水が適量含まれているということ以外には、何も入っておりません。

輸液療法に関しては、体液のバランスを更正しようというものでございまして、これらについて、今回のものは酢酸イオンに置き換えて、いわゆる酢酸加リンゲル液、ここでは酢酸リンゲル液と表記していますが、細胞外液類似液や細胞外液補充液と呼ばれるような細胞外液を補給するという目的のもので、酢酸ナトリウムについては代謝されて等量の  $\text{HC O}_3$  のイオンとなるため、アルカリ化作用を示すということでアシドーシスを補正するというものでございます。

ヒトでは、重症肝不全、低酸素血症などで乳酸代謝に障害があるという場合には、酢酸が含まれる輸液剤が使用されたりもいたします。同様に、牛においても肝機能が低下している場合に、アルカリ化作用によるアシドーシス補正効果が期待できるということから、酢酸リンゲルの本製剤の承認申請がされたということでございます。

本製剤と同じ組成である酢酸リンゲル液が、ヒト用医薬品としても我が国でも承認されております。また、外国においては全く同一ではないですが、類似の製剤が多く使用されているという現状でございます。

「II. 安全性に係る知見の概要」としましては、本製剤につきまして、薬物動態がヒトあるいはラット、代謝に関しましては後ほど確認したいと思いますが、排泄についてはラットで行われております。

代謝等につきましても、肝臓、心臓、腎臓皮質を中心に、ほとんどすべての臓器及び筋肉のアセチル CoA 合成酵素により、アセチル CoA に合成されるということで、大部分が TCA サイクルに入り、酸化されて水と二酸化炭素になるということが記載されております。

排泄におきましても、急速静脈内投与の試験が実施されて、酢酸の代謝について検討がなされておりますが、これについては次のページでございますが、これらの尿中排泄については各群 2 % 以下で、有意差は認められなかったとされています。

ナトリウムとカリウムとカルシウム及び塩素の残留性についてということなのですが、ナトリウム、カリウム、カルシウム、塩素については、正常な牛血清中にもそれぞれ、ここに記載されている程度で存在しております。これらの成分は、餌などから経口的に摂取されて吸収されるということで、イオン化した状態で細胞外液あるいは細胞内に存在するというものでございます。したがって、これらのものについての残留試験は必要ないもの

と考えられるとされております。

酢酸についても、アセテートオキシゲナーゼによるアセチル CoA に転換されて、クエン酸回路に入り、水と二酸化炭素になるということから、速やかな代謝が行われるということでございます。したがって、酢酸ナトリウムに関しても残留試験は必要ないものと考えられたとされております。

急性毒性試験が、この製剤で経口及び点滴静脈内投与で行われていますが、いずれの場合も 2000mg/kg 以上となっております。

本製剤と同じ組成でヒト用の酢酸リンゲル液がありますが、それを用いた試験が行われております。呼吸・循環器系、泌尿器系、血液に及ぼす影響ということで実施されております。投与した1つの作用としましての、呼吸数、心拍数、総頸動脈血流量の増加等見られておりますが、いずれの作用も既承認輸液剤であるヒト用乳酸リンゲル液の投与においても認められております。

自発脳波に及ぼす影響については、認められなかったとされております。

一般症状・行動に及ぼす影響についても、副作用となる薬理作用は認められなかったということです。

溶血性試験につきましては、生理食塩液で乳酸リンゲル液を 0.3、1、3、10、30 及び 100% の濃度になるように希釈した後に、3% ウサギ赤血球浮遊液と混合した場合には、溶血性について検討しておりますが、ヒト用酢酸リンゲル液及び対照薬とも溶血作用が認められております。

ヒトに対する安全性は、塩化ナトリウムは食品として摂取され、あるいは塩化カリウム、塩化カルシウム、酢酸ナトリウムは食品添加物として使用されております。JECFA においても、これらについて ADI を制限しない物質と評価されているということでございます。

また、主剤に含まれているカリウム、ナトリウム、カルシウム、塩素については、ヒトの生体内に存在をするものであるということでありまして、酢酸についても生体内で速やかに代謝されるものであり、本製剤と同じ組成の酢酸リンゲル液がヒト用医薬品としても使用されているということでございます。

牛に対する安全性試験は製剤を用いて、これは乳酸リンゲル液を対照として行われております。一過性の体温低下や、あるいは呼吸数の減少が認められておりますが、加熱せずに高用量の輸液を行ったことによると考えられております。

輸液剤投与による循環血漿量の増加あるいは血液の希釈の影響によるものは認められたということですが、結論として本製剤は牛に対して臨床的、血液学的に異常は認められ

ず、安全であると考えられたとされています。

臨床試験でございますが、子牛を使って野外試験を行っております。対照薬に乳酸リンゲル液を使っております。試験期間中に除外症例が3例認められたということですが、投与に起因する問題はなかったとされております。輸液終了時及び翌日に過水和状況、これは肺の副雑音等ということですが、それから、血液生化学検査の結果に治験担当者の安全性に対する評価を加えて判断した結果、全例において安全性が高いと評価をされたという結論をしております。

食品健康影響評価としましては、本製剤と同じ組成の酢酸リンゲル液がヒトの医薬品として使用されており、また、それぞれの成分、主剤においても食品添加物に指定されたもの等であり、安全性が確認されているということです。また、主剤に含まれているナトリウム、カリウム等も、ヒトの生体内に存在するものということで、酢酸についても速やかに代謝されるということです。更に牛に対する安全性も確認されているということです。

以上のことから本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じて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との結論としております。

以上です。

○三森座長 ありがとうございます。

ただいま御説明がありましたように、本製剤の4成分については、食品あるいは食品添加物及び生体成分ということですね。安全性が確認されておまして、ヒトの健康への影響は考えられないということですが、何かコメントございますか。よろしいでしょうか。

それでは、まとめさせていただきたいと思います。本専門調査会において審議を行った結果、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム及び酢酸ナトリウムを有効成分とする牛の注射剤（酢酸リンゲル-V注射液）の食品健康影響評価については、本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ということで、資料4を基にいたしまして、報告書を取りまとめたいと思います。事務局は作業をよろしくお願いいたします。

○関谷課長補佐 わかりました。資料4につきましては、委員会に報告後、意見・情報の募集の手続をいたします。意見・情報の募集で寄せられた意見への対応につきましては、事務局で内容を取りまとめさせていただきまして、必要に応じて改めて調査会にお諮りしたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

○三森座長 そのほか事務局から何かございますか。

○関谷課長補佐 特にございませんが、11月中に御予定の調整がうまくいきませんで、次回の調査会は12月1日の午後からということで予定させていただいておりますので、よろしく願いいたします。

○三森座長 これで本日の議事はすべて終了いたしました。最後に何か御発言ございませんでしょうか。

なければ、以上をもちまして閉会させていただきたいと思っております。どうもありがとうございました。