

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

第9回会合議事録

1. 日時 平成16年4月27日(火) 10:00～12:13

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) ウシ用インターフェロンアルファ経口投与剤(ビムロン)に関する食品健康影響評価について
- (2) 鶏伝染性気管支炎生ワクチン(“京都微研”ポールセーバーIB)に関する食品健康影響評価について
- (3) 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)に関する食品健康影響評価について
- (4) その他

4. 出席者

(専門委員)

三森座長、青木専門委員、明石専門委員、江馬専門委員、大野専門委員、菅野専門委員、長尾専門委員、中村専門委員、林専門委員、藤田専門委員

(食品安全委員会委員)

小泉委員

(事務局)

一色事務局次長、村上評価課長、宮寄評価調整官、大石課長補佐、平野係長

(オブザーバー)

厚生労働省、農林水産省

5. 配布資料

- 資料1 意見聴取要請（平成16年4月26日現在）
- 資料2 ウシ用インターフェロンアルファ経口投与剤（ビムロン）に関する食品健康影響評価について（案）
- 資料3 鶏伝染性気管支炎生ワクチン（“京都微研”ポールセーバーIB）に関する食品健康影響評価について（案）
- 資料4 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）に関する食品健康影響評価について（案）

6. 議事内容

○三森座長 おはようございます。ただいまから第9回「動物用医薬品専門調査会」会合を開催いたします。

本日は、井上専門委員、嶋田専門委員、鈴木専門委員、津田専門委員、寺本専門委員の5名が御欠席でございます、10名の委員が御出席です。

また、本日は、食品安全委員会から小泉委員に出席いただく予定でおりますが、まだいらしていません。もうすぐいらっしゃると思います。

では、議事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9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。本日の会議は開催通知でも御連絡いたしましたように、非公開での開催となっております。

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。

○宮寄評価調整官 それでは、御確認させていただきます。

まずは、本日の議事についてでございますが、「エトキサゾール」、「ウシ用インターフェロンアルファ経口投与剤（ビムロン）」、「鶏伝染性気管支炎生ワクチン（“京都微研”ポールセーバーIB）」、「豚ボルデテラ感染症精製・豚パスツレラ症混合不活化ワクチン（スワイバックARコンポ2）」に関する食品健康影響評価ということで、当初は4点の評価の御案内をしていたところでございますけれども、資料の整理の関係で「ビムロン」と「“京都微研”ポールセーバーIB」、「スワイバックARコンポ2」の3点となりましたので、あらかじめ御了承いただければと思います。

また、今、座長からございましたが、本日の会議は「食品安全委員会の公開について」に基づきまして、「企業の知的財産等が開示され特定の者に不当な利益もしくは不利益をもたらすおそれがある」ということから、非公開での開催となっております。

なお、本会議に関連する情報といたしましては、議事次第のところの中央より下の※のところから下に、①、②、③と書いてございますとおり、①議事録は、企業の知的財産を侵害する恐れがある箇所などを削除したものを速やかに公開する、②審議に用いた各種試験結果概要及び評価結果をまとめた評価書（案）を作成することとし、評価書（案）は専門調査会での評価終了後に食品安全委員会へ報告して公開する、③原則として、企業が作成した資料概要については、企業の知的財産を侵害するおそれがある箇所などを除き、承認と同時に公開する、というような公開に関する措置をとらせていただくこととなりますので、あらかじめ御了承いただければと思います。

次に、資料の御確認をさせていただきます。

まずは、本日の「議事次第」。

先生方の名簿。

座席表が、それぞれ1枚であろうかと思えます。

「配付資料一覧」という紙がございまして、それから、資料1から4がございまして。

そのほかに、参考資料の冊子と本日御審議いただく申請資料の概要の冊子がお手元にあるかと思えます。

資料1は「意見聴取要請（平成16年4月26日現在）」というものでございまして、これは農林水産大臣及び厚生労働大臣から、食品安全委員会委員長あてに意見を求められましたもののうち、本専門調査会で審議することが適当とされた案件の一覧でございまして。今後、順次評価をお願いすることとなりますけれども、よろしくお申し上げます。

資料2、「ウシ用インターフェロンアルファ経口投与剤（ビムロン）に関する食品健康影響評価について（案）」でございまして。

資料3は、「鶏伝染性気管支炎生ワクチン（“京都微研“ポールセーバーIB）の食品健康影響評価について（案）」でございまして。

資料4は、「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コンボ2）に関する食品健康影響評価について（案）」でございまして。

これら資料2から4は、新たに食品健康影響評価の要請があったものでございまして、事務局で作成いたしました、たたき台に先生方の御意見をいただきまして、加筆修正等を

加えた評価報告の案でございます。

次に、参考資料の冊子。お手元に緑のファイルで綴ったものがあるかと思いますが、あらかじめ御送付させていただいているものに 11 番として、新たにカナマイシンに関する欧州医薬品審査長の評価書を追加しております。11 番のところが追加になっているものでございます。

また、それとは別に資料ナンバーがございませんが、B 4 の横紙で 1 つ、本日、机上に配付させていただいておりますが、藤田委員から追加の資料をいただいたものでございまして、今日の審議の対象にはならないかと思いますが、御参考までに本日配付させていただいているものでございます。

資料については以上でございますが、過不足等ございましたら、事務局の方にお申しつけいただければと思います。

なお、座席表にはございませんが、本日の審議に関係して厚生労働省と農林水産省の担当官がオブザーバーとして出席していることを申し添えます。

以上でございます。

○三森座長 それでは、議題の 1 に入らせていただきます。「ウシ用インターフェロンアルファ経口投与剤（ビムロン）に関する食品健康影響評価について」です。

まず、事務局から説明をお願いいたします。

○大石課長補佐 それでは、「ウシ用インターフェロンアルファ経口投与剤（ビムロン）」に関する食品健康影響評価について、案を用いて御説明いたします。

最初に簡単に、このビムロンという薬剤の効果を説明させていただきますと、この薬剤の効能効果は牛のロタウイルス感染症による軽度下痢の発症日数の短縮、症状改善、増体重量軽減の改善となっておりますが、具体的には灰色のファイルに概要書がつづられておりますが、ビムロンと附せんがあります部分がこのインターフェロン製剤の概要部分になります。

その最初の 56 ページ以降に、人工感染試験成績、あるいは 57 ページに、8-2-3、自然感染症例における検討といった試験成績が載っておりますが、これを見ますと、例えば、表 8-3、8-4 辺りに見られますように、分離ウイルス量、ウイルス分離の日数あるいはマクロファージの食食数で投与群と対照群との比較で、わずかに差が見られる、改善されているというような効果が見られますということでございます。

自然感染症例では、57 ページの下からになります。これは表としては 58 ページにございます。マクロファージ食食数が上昇して、ウイルスの排泄期間が短縮されたというよ

うな効果があるようでございます。

75 ページ以降が、臨床試験に関する資料でございます。ロタウイルスに感染した子牛への投与試験について、糞便の状態だとか糞便の色調、あるいは牛の活力、食欲、被毛の状態、脱水症状などについて、スコア化して鑑定しております。その結果が、77 ページの表 11-4 にございますが、試験投与群 0.5 IU、20 IU 群を対照群と比較すると、スコアの合計が、いずれも小さくなっております。というのは、臨床症状が減ったと、あるいは便の状態がよくなったというような効果が見られるというようなものでございます。

それでは、評価書の中身に入りたいと思います。資料 2 の方を御用意ください。主に、構成と要点だけ御説明いたします。

まず、「1. インターフェロン」としまして、インターフェロンの性質について説明しております。

2 として、ウシ用インターフェロンアルファ経口投与剤。この意見を聴取されております、ビムロンという製剤についての説明をいたしております。

そこで書いておりますのは、ビムロンの主剤は既にヒト用医薬品として用いられております天然型のヒトインターフェロンであるということ。糖タンパク質の混合物であるということ。これらはヒト医療では筋肉注射剤として 500 万 IU 程度を投与するというものであるということ。今回の製剤については、0.5IU/Kg ウシ体重の用量で経口投与をするというような用法であるというものでございます。そういった説明を書いております。

3. 以下が、毒性試験の概要でございます。毒性試験のデータセットとしてはヒト用医薬品のガイドラインに従った構成となっております。長期の慢性毒性試験が実施されておられません。順次、簡単に御紹介いたしますと、3-1 が「吸収・分布・代謝・排泄」の資料でございます。まず、1 ページの下の方がマウス、2 ページに移りまして、ウサギ、イヌ、下の方にまいりますと、サル、ラット、3 ページにかけてラットまでの記載がございます。いずれも経口投与した場合には、血中にインターフェロン活性を検出できないというような結果であります。また、3 ページの下の方になりますけれども、ヒトについては、筋肉内投与したときの臨床所見をまとめてございます。

3 ページの下の方、3-2 であります (1) が「急性毒性」でありまして、4 ページに入りまして、マウス、ラットのそれぞれの急性毒性試験についてまとめてあります。

(2) が「亜急性毒性試験」で、マウス、ラットを用いた 30 日間亜急性毒性試験。ここでは、NOAEL が設定できておりませんが、5 ページに移りまして、ラットにおける 91 日ラットの亜急性毒性試験をやっておりますが、この試験では、NOAEL を 3×10^6 の 6

乗 IU/Kg 体重/日としております。ただ、明らかな毒性影響あるいは標的臓器が見られないというようなものでございます。

6 ページにまいりまして (3) でございますが、「生殖・発生毒性試験」で、ラットの妊娠前、妊娠初期、周産期及び授乳期、器官形成期が 7 ページになりますが、いずれも器官形成期、ウサギの器官形成期の投与試験が行われておりまして、これらの試験ではいずれも NOAEL が得られております。

8 ページを飛ばしまして、9 ページにまいりますと「遺伝毒性試験」をまとめております。Ames 試験、染色体異常試験、DNA 修復試験が行われておりまして、いずれも陰性となっております。

(5) は「一般薬理試験」で、一般症状及び行動、中枢神経への作用、自立神経への作用、呼吸循環器系への作用、末梢神経系への作用、血液への作用などについてまとめております。いずれも異常は認められておりません。

10 ページになります「(6) ウシにおける安全性試験」も行われておりますが、投与に伴う異常は特に認められていないということでございます。

10 ページの真ん中ぐらいになりますが、4. 残留試験についての記載です。この製剤、先ほどの吸排のところでありましたけれども、経口投与いたしますと、血中には認められませんので、残留試験は行っていないということでございます。

5 として「その他の知見について」は、ヒト用医薬についての一般的な副作用等について記載をしております。

11 ページ、6. が食品健康影響評価の案でございますが、原案としてはヒトインターフェロナルファは、遺伝毒性、催奇形性等も認められず、蓄積性もないと考えられること。ヒト内在性糖タンパク質の混合物であること。本剤の用法、用量では検出可能なレベルに至らないこと。また、毒性所見が認められると推定される用量と投与量の差が大きいと考えられることから、ADI の設定は行わない方向で作成しております。これらについて、内容、評価方針を含め御検討いただければと思います。

以上でございます。

○三森座長 ありがとうございます。

まず、本日御欠席の委員から、何かコメントはいただいておりますでしょうか。

○大石課長補佐 今日、お配りしているのを御覧いただくとわかるかと思いますが、たくさん赤い部分がございます、修正文をいただいております。既に反映させてございます。

○三森座長 わかりました。

では、評価書の検討に入ります。資料2について、順次御検討をお願いしたいと思います。

まず、インターフェロンのところから入りますが、いかがでしょうか。コメントか何かございますか。

○菅野専門委員 ヒトインターフェロンがインターフェロン作用を示す種をここに明記しておいた方がいいと思います、という意見です。

それから、ウシのインターフェロンは人間には作用しないかどうかを一応、別件ですけれども、伺いたい。

○三森座長 事務局どうですか。

○大石課長補佐 済みません。その点については、事務局もわかりません。

○三森座長 ウシのインターフェロンがヒトに。これは逆ですよ。ヒト型のものを使っています。

○菅野専門委員 もうちょっと言うと、ヒトのためのお薬としての安全性評価がすべて終わっているからといって、異種の動物にたまたま効いたところのヒトインターフェロンを人間の口に入る異種動物に使うというストラテジーが正しいのか？ ウシのインターフェロンは人間に効かないとすれば、ウシのインターフェロンをウシに使った方がいいという発想が根本にあるべきではないのか？ そこが疑問のスタートなのです。もし、ウシのインターフェロンが人間にも効いてしまうのであれば、それは人間の製剤の方が安全だと思うのですが、ウシのインターフェロンはウシにこれと同じ効果をもたらした上で、人間には全く交差しないということがわかっているのであれば、そちらの方が安全ではないかという大前提が成り立つかどうか、あるいはそういうことを考慮されるのかどうか。今後のことも含めて。

○三森座長 通常、私たちはそういうことに関係なく食べておりますね。食肉の中には、ウシのインターフェロンが入っていると思いますけれども、申請者にはそのようなデータはあるのでしょうか。

○大石課長補佐 ネコのインターフェロンというのは既に製剤化されていて、それがイヌの伝染性疾患にも効くというのは聞いたことがありますけれども、ほかの動物は、私はあまり聞いたことがありません。

○三森座長 あまりないのではということですが。どうしてもその部分がクリアーにならないと先に進めないのでしょうか。

○菅野専門委員 いや、ただ、今後こういうのが出てきたときにどっちをとられるのかと

いうところだけ、後ででも少しお考えいただければいいのかなと思います。

○三森座長 どうぞ。

○村上評価課長 医薬品の方で審査をしてきた経験からすると、もともとヒト型のインターフェロンをヒトに医薬品として承認するときの議論の中で、動物実験をあまりやってもしようがないだろうと。ヒト型ということで、挙動が違うかもしれないので、ヒト型の安全性についてはやはり臨床試験をベースに考えるべきだという議論がありました。本来であれば、ウシ用の医薬品を開発するのであれば、ウシに効くのかということベースに開発が行われる、ヒトの開発の経緯から考えると、ウシはウシでやるべきだと思うのですが、ただ、今回のものはこれも推測ですけれども、ヒト用のインターフェロンの余分な部分を値段が下がってきたり、あるいは他の核酸系の抗ウイルス製剤と併用ができるインターフェロンの方に全体がシフトした結果、このヒト型の遺伝子組換えでないインターフェロンのニーズが減ってきたために、その余剰分を動物用に回したということがあるのではないかなと思うのですね、これは推測ですけれども。そういう形でヒト型のインターフェロンは既に Mass としてあるものを動物用に転用するという形での開発が行われたのだとすると、そうすると動物での実験のデータというのは種を超えて効くというデータが少しありますけれども、それだけで議論が進んできたということなのではないかなというふうに思っています。

だから、ウシ型インターフェロンとヒト型インターフェロンが、それぞれウシでどういうふうに効くかということは検証していないと思います。

○三森座長 よろしいですか。

○菅野専門委員 引き延ばす気は全くないのですけれども、だから、冒頭にまず効く種と効かない種を明記するべきだと言ったのは、要するに、後半のラットのデータは全くインターフェロンとしては意味をなしていないということを明記した方がいいということも含めて、たまたま種が交差するからヒトのものを転用するというのに対しては、もうそれはいいことだという立場で行くのかどうかですね。

○三森座長 それは、薬食審でこれについてのインターフェロンの使い勝手についての審査は既にされていると思うのですね。そのような畜産動物に対しても、一応効能、効果があるという形で申請を認めてきているのではないかなと思うのです。

この食品安全委員会では、そのところには入るところではないと私は理解しておりますが、これがむしろ健康影響、ヒトに対して影響を及ぼすかどうかという、そのところの審議をすればというように理解しております。これについては農林水産省の方に、その辺

の関連コメントがございましたら、いただいてもよろしいのですが。

○農林水産省 農林水産省でございます。このビムロンにつきましては、既に薬食審の審議は終わっております。こういう形でもう既に承認をしてもいいという段階になっています。御審議の中では、今、委員の方から御質問がありましたような、そもそもウシのための製剤なのだから、ウシのインターフェロンを開発すべきではないかというような話はありません。あくまでもこの先発としてヒト用として開発されたものが、たまたまと言うと語弊がありますが、ウシに対してもこういう効能、効果が認められたと。畜産動物に対して、なるべく開発のコストというものは抑えたいわけですから、既に有用なものがあれば兼用していきたいということで、所定の安全性と有効性が確認されたということでした承を得られているというものでございます。

○三森座長 ということでございます。

○菅野専門委員 コメントということでお願いします。

○三森座長 そうすると、ほかの動物種に効くか否かについてのデータは、そのときにはなかったわけですね。

○農林水産省 それはないです。

○三森座長 あくまでもヒトから持ってきたということですね。よろしゅうございますか。どうぞ。

○大野専門委員 この名前なのですけれども、インターフェロンアルファ経口投与剤、このものの名前が厚生労働省の委員会で決められています。これはインターフェロンアルファBALL-1とされています。その正確な名前をどこかに書いておかないと、後でどの物質か同定できなくなります。だから、今回のビムロンに入っているインターフェロンアルファがどういう細胞でつくられているのかとか分子量等が定義され、名前が決まっていますので、それをここに盛り込んでいただければと思うのです。

○三森座長 例えば、どここのところに入れたら、よろしいのでしょうか。

○大野専門委員 この2番の「ウシ型インターフェロンアルファ経口製剤(ビムロン)は、有効成分として天然型ヒトIFN- α を含む散剤であり」というところですね。このところにインターフェロンアルファで括弧して、正確な名前を。

○大石課長補佐 多分、インターフェロンアルファ(BALL-1)と書けば区別が付くだろうと思います。

○大野専門委員 名前がインターフェロンとアルファの間にスペースが入っているのと入っていない名前があるのですけれども、それはちょっと気を付けて見ていただければと思

います。

○三森座長 それは、事務局で確認してください。

○大石課長補佐 わかりました。では、2のところで訂正するようにいたします。

○三森座長 既に2番のウシ用インターフェロンアルファ経口剤について入っておりますが、ほかにございますか。ないようでしたら、その3番の「毒性試験の概要」のところですね。「吸収・分布・代謝・排泄」のところに入りますが、ここはいかがでしょうか。どうぞ。

○中村専門委員 私は専門ではないので、話がとんちんかんになってしまうかもしれないのですけれども、インターフェロンカスケードがあって、インターフェロンアルファを投与すると、例えば、インターロイキン12が出てくるとか、いろんな話がありますね。例えば、ホルモンならホルモンは血中を回って、どこかターゲットに行って、そこで作用とかという話で、恐らくホルモンの濃度は血中で測れるのではないかなと思うのですけれども、こういうのはもともと、すぐなくなるのわかっているもので、それを調べただけでいいのかと、将来の問題ですけれどもね。そのアルファを投与して、次に何が出てという話で、その中で一番きつい部分を調べる方がいいのかなというような気がします。つまり最初のアルファだけ調べていてもすぐなくなる。まして、経口では絶対に検出できない話。次に何が出てくるかというような話が将来的には人体学の方でもあってもいいのかなと。先生と同じようなコメントのような話なのですけれども。今すぐこれはという話ではないのですけれどもね。

○三森座長 そのインターフェロンアルファからその次の細胞に刺激が伝わるわけですね。次の細胞からインターロイキン何々というふうな形でカスケードが動きますので、どこのところを見るかという難しい問題になると思いますね。最終的には免疫賦活剤という形になるわけで、マクロファージの活性化とインターロイキンのどれを見ていくとか、これはやはり今後の課題でしょうね。

○中村専門委員 だから、ある意味でもう少し全体像がもっとクリアーというか、定量とかそういうのがわかってくれば、やりやすいという話で、今はちょっと無理でけれども、ちょっとコメントです。

○三森座長 遺伝子組換えでこれからもその辺のところは医薬品の方でたくさん出てくるのではないかと思いますので、その辺のストラテジーについてはだんだんシビアになるのではないかと思います。この調査会としてはあくまでもコメントということで、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○三森座長 ありがとうございます。

それでは、お目通しいただいておりますので、その「吸収・分布・代謝・排泄」のところで問題がないようでしたら、毒性試験の方に入ってよろしいですか。3ページの毒性試験の前に赤印で途中のパラグラフがかなり変わっておりますが、これはどなたかコメントがあったわけですか。

○大石課長補佐 コメントと整理をして、簡潔にした部分もあります。

○三森座長 その辺も含めて、異論がないようでしたら、3-2の「毒性試験」のところに入ります。

まず「急性毒性試験」。そこはいかがでしょうか。

異常は認められていないということでございます。ないようでしたら、次の4ページの「(2) 亜急性毒性試験」はいかがでしょうか。

どうぞ

○藤田専門委員 5-1の一番最後の行を見ると「従ってこの試験からNOAELを求めることはできなかった」とありますね、4ページです。

(5-2)の5ページの真ん中ですがけれども「従ってこの試験からNOAELを求めることはできなかった」 3×10 の5乗IU/kg 体重未満ということで、NOAELが認めることができなかったということで終わってしまっているのですね。これはちょっとこのまま過ごしてしまうのはまずいと思うのですが、というのは、それではそれ以下のドーズでNOAELがどのくらいになるのかということをはっきり決めないと安全であるということとはできないということになりますね。何々未満ということですから、これ以下で。というか、これ未満でまだ影響が出る可能性があるということを示しているものですので、ちょっとこの表現はまずいかなというふうに思うのですが、いかがでしょうか。

○三森座長 そういたしますと、修正文として、どのような文を先生はお考えでしょうか。

○藤田専門委員 サジェストはできないのですけれども、要するに、NOAELが求められなかったということに対して、太刀打ちできるのはそれ以下のドーズで同じパラメータを見て影響がなかったというデータが出れば、これでもう太刀打ちできるんですけれども、それがありませんから、全体としてこれは恐らく安全だろうと、私は印象を持つのですけれども、このままこういうことでもって見逃して、この表現のまま世に出してしまうと、NOAELを求めることもできないという結果を残したまま、安全であるという評価をしたというのはおかしなことだなというふうに思われてしまうと思うのですね。

- 三森座長 90日の試験はその後ございますね。
- 藤田専門委員 それも同じパラメーターを見ていないのですね。
- 三森座長 同じパラメーターではないということですね。
- 藤田専門委員 そうです。見ているパラメーターが違うので、90日が出ていて、 3×10 の5乗という最終ドーズで安全というか、NOAELを出しているんですが、結局、同じパラメーターが見られていないので、だめかなというふうに判断しましたけれども。
- 三森座長 試験計画書に関しては、通常の亜急性毒性試験ですので、ガイドラインに合わせたものを見ているわけですね。医薬品で登録されてきているわけですので。ただ、動いているものが違ってきているというふうなことでしょうか。それとも、初めから検査項目が違っていたということでしょうか。
- 藤田専門委員 これは、そのものを見ていなかったのかどうか、ちょっとわかりません。病理学的に見て、それが発見されなかったのであれば、認められなかったということできちんと言っていたいただければ問題がないのです。
- 三森座長 そうですね。恐らくヒトの医薬品の毒性試験ですので、パラメーターが30日間と90日間で違うわけはございませんので、見ているものは同じだと思います。したがって、その90日間のところに今のマウスと、ラットの30日間で見られた所見が90日では見られなかったという、一文を入れないと、安全性の担保という面からはよくないのではないかと思います。藤田委員の今の御意見ですが、病理組織学的な検査のところ、「脾臓で軽度ないし中程度のリンパ濾胞の反応性増生が認められた」という所見が90日では認められなかったという一文を入れないといけないことになりますか。
- 藤田専門委員 そうなのですけれども、ちょっとその90日の方も、脾臓で何か出ていて、前例に出ていて、これはだけれども投与に関係ないだろうという言い方が出ているんですね。
- 三森座長 そうですね。ここには投与に関連していないというように考察されておりますので、こここのところに、例えば、なお30日亜急性毒性試験で見られた脾臓におけるリンパ濾胞の反応性増生はこの投与群では認められなかった、という文章を入れておく必要があると思います。
- 藤田専門委員 これを見ているのかどうかもちっと心配ですけれども。
- 大石課長補佐 検査項目等は同じだと思います。
- 三森座長 どうぞ。
- 大野専門委員 こここのところ、マウスのところが異種タンパクであるということの影響

であろうというふうに書いてありますね。「脾臓で認められた変化については I F N - α がマウスにとって異種蛋白質であることから・・・」ということ、或いは薬理作用によるものと、そういうことがラットでは考えられないのでしょうか。そういう作用によるのであれば、それ以上、下の用量まで試験を行い、NOAELを無理に求める必要がないのではないかと思います。

○三森座長 これは、マウスを実験した試験施設と、ラットでは違うわけですね。ですから、考え方によって申請者サイドで統一はされていないということでしょうね。

○菅野専門委員 申請者が言っていないくても、種によってヒトのインターフェロンがシグナルを入れて、次のカスケードを動かさないという事実が取られれば、それを採用しているのではないですか。ですから、最初に申し上げたよう、ここの出てくるウサギ、イヌ、サル、ラット云々のうち、ヒトのものが効く、効かないというのを先に宣言してしまった方が早いというのは、そういう意味だったのです。要するに、ラットは効かないとわかっていれば、それでスキップできるのではないかという考え方なのではけれども。

○三森座長 それはヒト用のところでは、どうだったのでしょうか。そこを私たちは知る由はないのですけれども。ヒト用の医薬品で出したときには、ラットはクロスしない、あるいはマウスが異物反応を示してきたのか、その辺のことがわかっていけばと思いますが。ラットについては、むしろ脾臓のリンパ濾胞の反応性増生というのも、やはり I F N - α に関連する反応性の変化だと思えますけれども、マウスについては所見がもう少しいろいろ出てきていますので、それはやはり特異性によるものではないかと思えます。

あくまでもこれは、おっしゃるとおり、ほかの動物に対しては異種蛋白質ということになってしまえば、その毒性を見ているだけであって、本来の安全性からはかけ離れたことをみているわけです。どういたしましょうか。

○大野専門委員 ちょっとよろしいですか。種特異性に関するデータがヒトのインターフェロンの承認申請時の評価のときに出ていたと思います。どこの会社から出てきたのかはわかりませんが、その時インターフェロンの作用の種差を文献的に調査しました。そのデータを持っています。それを後で提供することはできます。

○三森座長 そうすると、大野先生がおっしゃっていただきましたけれども、動物種のごとくに特異性があるかというデータがあるということですので、それを見た上でということにさせていただきますか。マウスに関してはクロスせず、投与したものがあくまでも異物反応であったのだということであれば、ここでNOAELを設定する必要性は何もないわけです。私たちもともとヒト用のインターフェロンを投与されたウシの肉を食べるわけで

あって、食べたとしても私たちが持っているヒト用のインターフェロンと同じものであるわけですので、問題なく、あくまでも実験動物を用いたら、こういう変化が発現したというところまでとめておくしかないと思います。

よろしゅうございますか。では、大野先生、そのデータを見せていただく、あるいは申請者に聞くということもできるんですね。

○大野専門委員 そうですね。そちらの方がきちんとしたデータ入ってくるかもしれないです。私のは *in vitro* のデータなのです。

○三森座長 動物に対して種特異性があるかないか、また、ラットやマウスでクロスするのか否かについて、申請者に聞いてみてください。

○大石課長補佐 それは聞いてみます。

○大野専門委員 それから、言葉じりですが、5 ページの上から5 行目のところで「血小板の減少は選択的なものと推定された」と、ここの意味がわからないのです。何かデータを見直して言葉を変えた方がよろしいのではないかと思います。

○三森座長 例えば、どういう言葉がよろしいですか。

○大野専門委員 もともと論文の表現であれば修正せよと言えないのですけれども。

○三森座長 このインターフェロンに選択的なものという意味ではなくて、ですね。もっと別の意味で。

○大野専門委員 多分、たまたま出たという意味で書いたのではないかと思いますけれども。

○三森座長 そうでしたら、それはちょっと意味が違いますね。

ここのところはどなたかお気づきになっていませんか。これは偶発的な意味ではないでしょうか。文脈からいくと偶発的だと思いますが。

○藤田専門委員 血小板だけという意味ではなかったかと思うのですけれどもね。脾臓やそのほかに影響はなくて、骨髄にも影響はないと。そういう血小板だけに対する毒性だということの方に、私は解釈したのですけれども。

○三森座長 上から行くと、これは違いますよ。否定的ですね。血小板の減少というのは認められたけれども、偶発的なものだというふうにとらないと、文章が合わないんですが。

○藤田専門委員 文脈から行くと、骨髄の異常とか他の血球成分への影響や脾腫は認められなかったことから選択的なものというふうに判断されているということは、血小板以外の血液のいろんな造血臓器などに影響があつて、血小板の減少が認められたということであるならば、骨髄の異常とか脾臓の異常とかが認められるはずだけれども、そういうもの

がないということで血小板だけに、選択的に毒性が起こったということを言おうとしているのかなというふうに解釈しました。

○三森座長 このデータを見ないとわからないですね。

○大石課長補佐 確認して、訂正するなりいたします。

○三森座長 偶発的なのか、あるいは選択的なのか。そこを事務局で調べてください。

ほかにございますか。

○林専門委員 字句の訂正だけ1つ。今のところのラットにおける91日間亜急性毒性試験の少し上のところですけれども「これら臓器の重量変化の毒性学的異議は大きくないものと推察された」という部分の「異議」がワープロミスです。

○三森座長 ワープロミスですね。ありがとうございました。

では、私の方からもあります。4ページに戻っていただいて、マウスの30日の第5パラグラフ「病理組織学的検査では」というところですが、その2行目中央のところ「細網系細胞の原形質」とありますが、これは細胞質だと思います。

○大野専門委員 3ページ目の真ん中辺りに「雄ラットに 1×10^6 IU/kg 体重」というのがありますね。赤い字のところ。それは10の6乗ですね。お願いします。

○三森座長 10の6乗ですね。

ほかにございますでしょうか。ないようでしたら、6ページの「生殖・発生毒性試験」に入りますが、この赤字は今日、御欠席の寺本先生からのコメントでしょうか。かなりよく見てくださっていらっしゃいますが、ここについては江馬先生、何かございますか。

○江馬専門委員 いえ、寺本先生のコメントが入ってしまして、これで結構だと思います。若干言葉を修正しているのを後で事務局に渡しておきます。

○三森座長 これはもう含まれておりますか。

○江馬専門委員 いえ、この上に若干言葉を修正、削除として。

○三森座長 大きな意味合いは。

○江馬専門委員 大きな意味合いは変わりません。意味合いはこれで、寺本先生の修正が適正になされていると思います。

○三森座長 ありがとうございます。そうしましたら、9ページの方に行っていただいて、(4)の「遺伝毒性試験」のところに入りますが、ここはいかがでしょうか。

長尾先生、何かございますか。

○長尾専門委員 特にはないです。

○三森座長 陰性ということで問題ございませぬ。林先生もよろしいでしょうか。

○林専門委員 内容的にはいいのですけれども、ほかの委員会などでも記載の順番を少し統一したりしてしまして、このDNAの修復試験をこのテーブルの一番上に上げる。その順番で今までほかの委員会でもお願いしています。

○三森座長 そのDNA修復試験のデータを復帰変異試験の前に持ってくるということにさせていただきます。

次の「一般薬理試験」のところですが、ここについては、大野先生、ありますか。

○大野専門委員 これはみんな最後はないでもいいのですけれども、インターフェロンは皆さん御存じのように特徴的に発熱性を持つのですね。頭痛を起こす作用もありますけれども、発熱性試験についてはデータが全然書いていないので、それを書くには、たしか、ウサギか何かで出ているはずですね。

○三森座長 これはそうすると追加ですか。発熱性試験のデータを追加した方がよろしいということですね。それは今回の添付資料には載っておりますね。

○大野専門委員 添付資料に載っていないのではないですか。

○三森座長 載っていないのですか。そうすると、これは申請者をお願いしないとイケない。こちらのビムロンの中には入っていませんでしたか。薬効薬理のところ。

○大野専門委員 それが1つ。もう一つは、ヒトで使っている薬なので、いろんな副作用が出ていますね。そういう熱が出るとか。そういうことも、このデータの中に入れるわけなので、結局、ヒトでどうなのかというのが問題なので。

○大石課長補佐 そこは10ページの「5.その他の知見について」というところで、発熱、悪寒等のインフルエンザ症状とか。一番最後になります。

○三森座長 そうすると、発熱性試験のところはどうしますか。これはあくまで副作用でヒトの方ですね。発熱性試験は動物を使ったデータですので、それについてあるのであれば、申請者から資料を取り寄せることになりますか。

○大野専門委員 そうですね。

○三森座長 これは可能でしょうか。

○大石課長補佐 聞いてみないとわかりませんが。

○三森座長 では、大野先生から、そういうコメントが出ておりますので、発熱性試験のデータをお願いします。

○大石課長補佐 動物実験の成績でよろしいでしょうか。

○三森座長 通常はあると思います。

それでは、10ページの「(6)ウシにおける安全性試験」のところに入りますが、ここ

はいかがでしょうか。

どうぞ。

○菅野専門委員 これ、1群3頭だけで、たしか合計9頭の実験だと思うのですが、最高予想臨床量の10倍まで投与したという実験で、これは交差することがわかっている動物でやって、所見が全く出ないという結論です。10倍用量やればいいという、これはウシのための安全性試験だからですね。ラットは10の6乗という高濃度を投与するわけですね。ウシは最高でも200という、この落差に関して、これはウシの安全性だからウシに害が出ないように見たということなのでしょうけれども、人間の毒性に関しては全然ここでは論議に入ってきていない。コメントとしてとどめておくことなのでしょうけれども、釈然としない。

○三森座長 農林水産省の方がいらっしゃっているので、通常のこういう動物薬の場合、安全性試験ではどういう要求があるのか、その辺をお聞きしておいてもよろしいのではないかと思いますけれども、いかがですか。

○農林水産省 通常、動物薬の場合には対象動物を用いた、対象動物に対する安全性試験という形をこういう形でとらせていただいています。1群3頭で、通常は対照群と常用量と、あとは高用量、または投与可能最大量という形で3群で安全性、いわゆる安全域を見るような形での試験をとっています。この試験の目的は、委員の先生がおっしゃられましたように対象動物に対して、この医薬品が安全かどうかということを見るための試験でありまして、高用量、通常投与する量よりもはるかに。通常10倍とか5倍量とかを設定しているのですけれども、それを投与しても副作用等、重篤な症状が認められなければ安全だろうという形で認められているものでございます。

○三森座長 よろしいでしょうか。

ほかにございませんか。

ないようでしたら、次の4の「残留性試験の概要」のところになりますが、検出できないということで試験を実施しなかったということでございますが、よろしいでしょうか。

では、その次の「その他の知見について」に入りますが、ここはいかがでしょうか。

ないようですね。

では、6番の「食品健康影響評価について」、よろしいですか。何か、青木先生、ございますか。

○青木専門委員 一番最後に大野先生が指摘した、最も一般的な副作用、発熱性がずっとここに書いてあるのですけれども、いいですね。

○三森座長 ヒトの場合ですね。

○青木専門委員 ラットの場合の、ウサギの場合のデータを追加すると。

○三森座長 パイロジェン試験ですね。従って、ウサギのデータということになると思います。

「食品健康影響評価について」になりますけれども、原案では、「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」となっておりますが、いかがでしょうか。このような形でよろしいでしょうか。そこに赤字で「数億倍」となっておりますが、これは後で加えてきた言葉ですか。

○大西課長補佐 これは最初数百万倍となっていたのですが、よく計算してみると、急性毒性値から計算してみると数億倍になりまして。

○三森座長 ものすごい量の違いですね。

その3行目のところに「各種の遺伝毒性、催奇形性試験の結果から、遺伝毒性発がん性や催奇形性はない」とありますが、遺伝毒性や催奇形性はないと思いますが、発がん性は取らないといけないと思いますね。

○大西課長補佐 わかりました。

○三森座長 ほかにございますか。無視できるということで当調査会としては進んでよろしいですか。

どうぞ。

○菅野専門委員 記載のところで、結論は全く問題ないのですけれども、その数億倍というのが、何倍でもいいのですけれども、これはどの種の動物に対してのことなのか？人間なのかウシなのかラットなのかマウスなのか、この文章だけだとわからないのですね。よく見ると。

○三森座長 臨床予定使用量というのは、これはウシですね。

○菅野専門委員 ウシですね。だけれども、急性毒性を認めないのはラットかマウスですね。でも、人間にこのような量を投与したら、症状が出ますね。この文章、人間で何も起こらないことを保証しているわけではない。6.の「食品健康影響」なる項目は、人間に対してですから、修正しないといけないと思います。

○三森座長 例えば、どういうふうにしたらよろしいですか。

○菅野専門委員 どうしたらいいのですかね。

○三森座長 具体的に、ウシの臨床予定使用量の数億倍の用量でも、実験動物を用いた急性毒性では認められないとか、そのような表現でしょうか。

○菅野専門委員 要するに、インターフェロンの感受性のない動物ではと書かざるを得ないですね。

○三森座長 先ほどのディスカッションでは、ラットあるいは、マウスにクロスするののかについては、わからないわけですので、ここのところはそういう面では意味をなさない。あくまでもヒトですので。この文章を実験動物ではなくて、ヒトの場合で臨床用量をどのくらい使うのか。それと、ウシの用量とはかなり低いわけですね。

○大石課長補佐 数百万倍。

○三森座長 それぐらいの表現に直された方がよいですね。実験動物のデータはヒトとクロスするかどうかわからないわけですので、実験動物のデータを急性毒性で数億倍と言ったところで意味をなしていないと思います。これは菅野委員のおっしゃるとおりだと思います。

○大石課長補佐 ここを削除するというのは、どうでしょうか。インターフェロンアルファは各種の遺伝毒性試験、催奇形性試験の結果から、遺伝毒性や催奇形性がないと認められる。その数百万分の1は、その次の段落のところに使用料はヒトの臨床用量の数百万分の1に過ぎないとありますので。

○三森座長 では、2行目の「臨床予定使用量の数億倍の用量でも、急性毒性を認めない」という文章を削除しましょう。「また」も要らない。そうすると、ヒトインターフェロンアルファは、各種の遺伝毒性試験、催奇形性試験の結果から、遺伝毒性や催奇形性はないと認められると、こういう文章になります。よろしいですか。

ありがとうございました。

では、これまで御審議いただいた内容を踏まえまして、食品健康影響評価についてとりまとめたいと思いますけれども、データが少し足りないですね。

○大石課長補佐 それはパイロジェンテストと種特異性の一般の情報と、もう一点は。2つでよろしかったでしょうか。

○三森座長 2つだと思いましたが。実験動物のラット、マウスの毒性試験のデータが使えるかどうか、クロスするかどうかはわからないという、そこが大きなところですね。種の特異性。

○大石課長補佐 そこは結局、例えば、マウスのNOAELは出なかったという文章が要るのかどうかということ。

○三森座長 いえ、そこに入りますので、もし、クロスしないのであれば、NOAELを付ける必要性はないというように変更されます。ですから、その2点。パイロジェンスタ

ディーのところと、今の種特異性のところですか。その辺についてのデータについて確認する必要があるということになりますね。

○大石課長補佐 それは要求をいたしまして、またこういうふうにセットした方がよろしいでしょうか。

○三森座長 もし、それでヒトとクロスしないということであれば、NOAELは出す必要性はないわけですので、それでよろしいのではないかと思います。

○大石課長補佐 あとは、パイロジェンテストを入れて。

○三森座長 そのデータを付けるという形のところで、再度ここで審議ということは要らないと思います。

○大石課長補佐 わかりました。では、資料を入手し次第、この文章を修正して、またお諮りしたいと思います。

○三森座長 そうすると、もう一回確認をここでさせていただくことになりますか。

○大石課長補佐 いえ、持ち回りで。

○三森座長 持ち回りということで対応させていただきますか。わかりました。

では、そのようなことでよろしく願いいたします。

次は、議題の2でしょうか。ポールセーバーに関する食品健康影響評価についてというところに入りますが、事務局から説明をお願いします。

○大石課長補佐 それではまず、先ほどと同じように簡単に、この灰色の概要書のポールセーバーという部分の39ページ辺りから、薬効薬理、効能効果についての資料がございますので、そこを使いながら、効能効果について簡単に御説明しますと、効能効果は鶏伝染性気管支炎の予防。これはウイルス性の感染症でございます、その予防ということになっております。ワクチンでございます。

ポールセーバーのこの灰色のものの39ページから「薬理試験」という項目になっておりますが、ワクチンですので、免疫をして攻撃をするという試験を行っております。その攻撃試験による防御効果、中和抗体というのを測定する試験、臨床試験等が行われております。攻撃試験では、42ページに表8-2というのがございますが、ここにその攻撃試験の結果がまとめられており、発症の防止あるいは症状の軽減が認められたということがございます。それから、中和抗体価も上昇しているというような結果でございました。

46ページ以降が、臨床試験の成績ですが、臨床試験では通常、その試験をした農場に病気が発生しない場合は抗体価の上昇で有効性を見るということをやっております、幾つかの農場で試験をしております、例えば、46ページ以降、幾つかの農場の試験成績が4

9 ページ、50 ページぐらいにまとめられておりますが、いずれも有効な中和抗体価の上昇が認められたという結果でありまして、これが効能効果につながっているということでございます。

資料 3、食品健康影響評価の方に入りたいと思います。まず、この専門調査会で初めて生ワクチンを扱っていただきますが、主剤であるウイルスの生物学的性状、ワクチンの製剤の中に入っている化学成分である添加剤の情報の 2 点を中心に評価書をつくってございます。

まず、1 ページ目の、1. 「鶏伝染性気管支炎について」というところは、この病気についての説明をしております。

2. で、鶏伝染性気管支炎生ワクチン（“京都微研“ポールセーバー I B）。意見を聞かれている製剤についての概要を説明しております。以下、「ポールセーバー I B」と略させていただきますが、このポールセーバー I B は鶏伝染性気管支炎ウイルスの生ワクチンでありまして、主成分になっているウイルス株は国内で分離された株を継代して純化し、弱毒株としたものでございます。投与の方法は、点眼、点鼻あるいは散霧、飲水というような方法を用います。添加剤としては、ベンジルペニシリン、ストレプトマイシン、カナマイシンが含まれておりますが、いずれもごく微量でございます。

1 ページの下の方、3. は安全性に関する知見についてまとめてございます。まず、ヒトについての安全性についてですが、当ウイルスがヒトに感染した事例というのは報告されておられませんので、本病は人獣共通感染症とはみなされていないということを記載しております。

2 ページの上の方になりますが、「○ 製造用株の生物学的性状等について」として、病原性の確認試験。一応、弱毒化されておりますので、その程度はどの程度なのかということ。

②で、体内分布、その弱毒株がどんな体内分布をするのか、排泄の有無を調べた試験。

2 ページの下の方になりますが、③、同居感染性があるのかないのか。

3 ページに移りまして「病原性復帰の有無」。これは鶏体内で弱毒化されていたものが強毒株に戻ってこないか、毒力が増さないかということ調べてございます。

⑤でございますけれども「継代による性状の安定性」。これは発育鶏卵で継代をしていた場合にも安定であるかどうかということ調べております。

3 ページの真ん中ぐらいになりますが「鶏における安全性試験」。これは先ほどのウシにおける安全性試験と同じような試験でございますが、鶏を使いまして、常用量と 100 倍

用量を使って安全性の試験をしております。

3 ページの下の方ですが「臨床試験」の結果を簡単に。

「その他」としまして、規格としてどんなものが設定されていて、その成績を問題なかったということを記載しております。

4 ページの 4. でございますが、これが食品健康影響評価の原案でございますが、生ワクチンについては今回初めての評価となりますので、評価書の構成、内容も含めて御検討いただければと思います。

以上でございます。

○三森座長 ありがとうございます。

まず、本日、御欠席の委員から何かコメントございましたでしょうか。

○大石課長補佐 はい。何点か修文の指摘をいただきまして、既に反映しております。

○三森座長 わかりました。

では、まず全体の構成についてはいかがでしょうか。今回、初めて生ワクチンについての食品健康影響評価についてですので、まず全体の構成について何かコメントございましたら。既に不活化ワクチンの例がございますが、それと大体同じような方向性でまとめていると思いますが、ないようでしたら、順次、内容について見ていきたいと思います。

まず、1 ページの 1 番、鶏伝染性気管支炎についてはいかがでしょうか。ないようでしたら、2 番目のポールセーバー及び、3 番目のポールセーバー I B の安全性に関する知見のところに入ってもよろしいですか。ヒトに対する安全性のところはどうでしょうか。人獣共通感染症とはみなされていないということですね。人間には感染しないということです。

○長尾専門委員 確認したいのですが、2 のポールセーバーワクチンについてで、2 行目のところの「I B V を継代培養とブランククロニングにより純化」で、弱毒化もこのクロニングによって行ったものなんですか。

○三森座長 事務局、いかがですか。

○大石課長補佐 これを繰り返すと弱毒化もされたということだと思います。継代によって。

○長尾専門委員 継代によって弱毒化。わかりました。

○三森座長 ほかにございますか。生ワクにストレプトマイシンとベンジルペニシリンが入っておりますけれども、非常に低いものであります。健康影響評価には、ここは関わってきますけれども、数百分の 1 ということですね。量が非常に少ないということです。

○藤田専門委員 ちょっと素人なのでわからないのですけれども、例えば、ペニシリンシ

ショックや何かが起こるときの量というのは、どのくらいからそういうショックを起こすと考えられているのでしょうか。だから、それがヒトが摂取した場合に十分、その量よりも低いというふうに考えられるのかどうかということです。

○三森座長 これは既に J E C F A で評価されています。ペニシリンについての A D I はヒトのデータ、たしか、ペニシリンアレルギー患者のデータから 1 日の安全量を計算されており、通常の毒性試験のデータではありません。したがって、ここでベンジルペニシリンについては 0.03 というのがそのデータだと思いますね。そこから見ても、それより下ではほとんどアレルギー感作されている患者においても大丈夫だというデータでございます。この評価については、私も J E C F A 会議で聞いております。よろしゅうございますか。

○藤田専門委員 はい。

○三森座長 では、2 ページの「製造用株の生物学的性状について」というところに入りますが、①の「病原性確認試験」、②の「体内分布と排泄の有無」、「同居感染性の有無」のところはどうでしょうか。何か御質問ございませんか。

同居感染もほとんどないようですね。

3 ページの④の「病原性復帰の有無」、⑤の「継代による性状の安定性」というところですが、病原性の復帰を起こす可能性は低いということですね。安定性についても 10 代発育鶏卵で継代しても、ほとんど安定しているというデータでございます。あと「鶏における安全性試験」のところも、安全性に問題はないというデータが得られておるようです。

3 ページの下の「臨床試験」「その他」というところに入りますけれども、細菌、マイコプラズマ、ほかのウイルスの混入否定試験。その辺のところでも問題はないということでございます。ヒトに感染しないという面から健康影響はあまりないということになります。

ないようでしたら、4 ページ目の 4 番「食品健康影響評価について」に入りますが、ここについてはいかがでしょうか。このような内容でよろしければ。

どうぞ。

○長尾専門委員 1 行目に、ここにも鶏伝染性と、「性」を入れて。

○三森座長 分離された鶏伝染性気管支炎の「性」が抜けていますね。

○大石課長補佐 失礼しました。

○三森座長 どうぞ。

○菅野専門委員 日本語の問題なのですが、「ヒトへの病原性は無視できる」という表記は、何か考えようによっては変な表記だなと思って。病原性はないと考えられる、あるいは

は、ないと判断される方が良いのではないかと。「無視」というと、「あるけれども無視」しているのか、何かよくわからないという意見です。

○三森座長 という御意見ですが、よろしいですか。「ヒトへの病原性はないと判断される」でよろしいですか。ありがとうございました。

そのほか、ございませんでしょうか。ないようでしたら、とりまとめたいと思いますが、「ポールセーバーの食品健康影響評価については、動物用医薬品食品専門調査会において審議を行った結果、当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」ということで、よろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○三森座長 ありがとうございました。

それでは、ただいまの審議結果について、私の方で事務局の協力を得ながら、資料3を基にしました報告書を作成しまして、各専門委員に御意見を求めた上でとりまとめたいと思いますが、よろしいでしょうか。

では、そのようにさせていただきます。事務局は作業をお願いいたします。

○大石課長補佐 それでは、ただいまいただきました修正意見等を修正させていただいて、座長に御相談させていただきながら修正をして、各委員の先生方に御確認をいただきたいと思っております。よろしく申し上げます。

評価書については、委員会に報告後、意見情報の募集の手続をいたします。パブリックコメントで寄せられ意見への対応については、また事務局で内容を取りまとめて、必要に応じては改めて、また、お諮りするところもあるかと思っております。よろしくをお願いいたします。

○三森座長 では、次の議題に進みたいと思っております。

議題3に入らせていただきます。「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）に関する食品健康影響評価について」です。

まず、事務局から説明をお願いします。

○大石課長補佐 資料は、資料4と概要書を御用意いただきたいと思っております。

概要書のスワイバックというところの、45ページぐらいからが有効性に関する試験の資料でございますが、このワクチンの効能効果はボルデテラ・ブロンキセプチカ及び毒素産生パストツレラ・ムルトシダの混合感染、またはそのいずれかの菌の感染による豚萎縮性鼻炎の予防でございます。

45 ページから 47 ページにかけてですね。ここに攻撃試験。先ほどのポールセーバーと同じでワクチンですので、免疫をして人工的に攻撃をしてやる、そして、効力効果を見るという試験が行われておりますが、いずれに試験においても、この病気は子豚の鼻の鼻軟骨が曲がってしまう、萎縮してしまうという病気でございますが、それが軽減されたという結果が出ております。

50 ページ以降は、移行抗体に関する試験等が載っていますが、このワクチンは妊娠母豚に打って抗体をつくってあげて、子豚へ移行させてあげる。それから、生まれた子豚にも打つというような種類のワクチンでございますが、母豚から子豚への移行抗体の有効性、その持続に関する試験が行われております。

53 ページ以降からが、臨床試験でございますが、何か所かの野外での試験が行われており、ここでも先ほど説明したように、抗体価が優位に上昇したということで、有効性を確認しております。

それでは、評価書の方に入りたいと思います。評価書の方は先ほどと同じように、まず 1 として豚ボルデテラ感染症、この病気について説明をしております。

2 として「豚パストツレラ症について」ということで、2 つの病気についての説明をしております。

3 ですが、この今回の意見を聞かれている製剤、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、商品名が、スワイバック AR コンポ 2 ということですが、この製剤についての説明をしております。この製剤は部分精製したボルデテラ・ブロンキセプチカが産生するシアル酸結合型赤血球凝集素、ホルムアルデヒドで不活化したパストツレラ・ムルトシダの菌体破碎上清を主剤とした不活化ワクチンでございます。

アジュバントとしては、3 の 2 段落目ぐらいにございますが、流動パラフィンあるいはオレイン酸エチルという物質が用いられております。

不活化に使用したホルムアルデヒドが微量含まれるほか、保存剤としてチメロサルが添加されております。

流動パラフィンとホルムアルデヒドについては、これまで評価していただいた不活化ワクチンにも含まれておりますが、オレイン酸エチルについては、参考資料にも付けておりますが、ヒト医薬品に含有されているほか、諸外国では食品添加物としての実績があり、ラットにおける代謝、ヒトボランティアにおける知見から、ヒトの健康影響には問題はないとする報告も参考資料として付けています。

1 ページ目、下のところから 2 ページ目にかけて記載しておりますが、チメロサル、これはエチル水銀を含有しておりますが、ヒトの小児のワクチンにも含有されていることから、毒性について、さまざまな報告がされておりますが、メチル水銀とは異なりまして、残留性は高くないということについて、一致した見解となっております。

動物用医薬品と使用するに当たって、ワクチンに含有される量が少なく、動物体内で代謝を受けることから、この使用法について明白なリスクはないとされているというのは、9 番という資料を付けておりますが、欧州医薬品審査庁がそういう判断をしております。

4. でございますが、安全性について記載しております。ここは「○ヒトに対する安全性」という表題が抜けていますが、ヒトに対する安全性について、病原性の直接の検討は行われておりませんが、ボルデテラ・ブロンキセプチカについては免疫力の低下したヒトへの日和見感染。パストツレラ・ムルトシダは、ペット等の咬傷やかき傷から感染することが知られている。しかしながら、この製剤は不活化であるという記載の仕方になっております。ですから、いずれも感染力を有しているものではないということになります。

2 ページの真ん中から「妊娠豚及び離乳後子豚における安全性試験」。

3 ページに移りまして「育成豚における安全性試験」。

3 ページの真ん中辺りですが「接種反応消失時期確認試験」についてまとめております。接種反応につきましても、接種後 4 週以上が経過した部位には肉眼的異常が認められないということで、安全域をとって 6 週間の接種、出荷制限を使用上の注意として付けております。

そのほか、3 ページの下の方に臨床試験の結果のまとめ。

3 ページの一番下が、規格の何を設定してあるか。結果はどうであったかということに記載しております。

4 ページが、食品健康影響評価の原案でございまして、結論としては適正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案になっております。

以上でございます。

○三森座長 ありがとうございます。

まず、本日、御欠席の委員から何かコメントはいただいておりますか。

○大石課長補佐 はい。何点か用語の使い方等いただいておりますが、反映させておりません。

○三森座長 それでは、内容を順次見ていきたいと思います。

1 ページの 1 番「豚ボルデテラ感染症について」はいかがでしょう。

次の「豚パストツレラ症について」はどうでしょう。

ないようでしたら、3 番目の、スワイバック A R コンボ 2 という不活化ワクチンのところについてはどうでしょう。アジュバントとして含有されているものとして、流動パラフィンとホルムアルデヒドが入っていますね。それ以外に保存剤のチメロサルが入っておりますが、この辺についてコメントございますか。

2 ページのチメロサールのところですけども、下から 2 行目で「0.02%を超えない濃度で利用する限り M R L を求める必要はない」ということですね。今回、使っている量というのも、この 0.02 からさらに、相当低いということですよ。

○大石課長補佐 半分。

○三森座長 半分ですか。ですから、この E U の考えに対しても、全然、問題はないという理解でよろしいですね。

ないようでしたら、次の 4 番目の「スワイバック A R の安全性に関する知見等について」というところに入ります。まず妊娠豚及び離乳後子豚における安全性についてですけども、何かございますか。

どうぞ。

○江馬専門委員 細かいことなのですが、子豚の子という字が。

○三森座長 にんべんが付く方ですか。

○江馬専門委員 いえ、小児科の児といいますか、どう言ったらいいんですかね。

○三森座長 児童の「児」。

○江馬専門委員 児童の児です。先ほどの資料でもそうなのですが、発生毒性のところでもそういう農薬でもそれを使っていますので、その方がいいのではないかと。

○三森座長 これはどうなのですか。毒性試験の場合には、たしか生殖毒性、発生毒性では、子というのは児童の児を使うのですが、これは標的動物の安全性なんですね。これは農林水産省では何か取り決めがありますか。お伺いします。安全性試験は毒性試験と違う形だと思うのですが。

○農林水産省 農林水産省の方としては、通常、普通の子。今、書いてある方の字を使っています。

○三森座長 毒性試験の方はどうですか。

○農林水産省 毒性試験も同じだと思います。

○三森座長 厚生労働省は、たしか児童の児だと思うのですね。

当調査会としては、どういたしましょう。これは私たちがとやかく言う筋合いのものではないので、事務局にお任せしたいのですが、統一していただけますか。

○大石課長補佐 統一するか整理するか。多分、毒性試験の場合は胎児の児でいいと思うんですが。

○三森座長 妊娠子豚はやはり子どもの子だと思えるのですけれども。

○大石課長補佐 子どもの子の方でしょうかね。

○三森座長 それは少し事務局の方で御検討ください。それで統一していただければ。

江馬先生、よろしいですか。

○江馬専門委員 はい。学会によっても恐らく違うので、そここのところで混乱しているんだと思うのです。

○三森座長 どうぞ。

○明石専門委員 特に用語の使い方、今ちょっと混乱しているのですけれども、大体、子を使います。ただ、以前、「仔」を使っていた時代があって、今それが混乱しています。動物の胎児の場合、子を使います。

○三森座長 そうすると、明石先生としては何をリコメンデーションされますか。

○明石専門委員 現在、「子」を使うように進んでいます。

○三森座長 子どもの子。にんべんを除いた。

○明石専門委員 はい。

○三森座長 という御意見もありましたので、御検討ください。時間がもったいないので、これ以上審議はいたしません。

次の3ページ目の「育成豚における安全性試験」、その下の「接種反応消失時期確認試験」に入りますが、ここはいかがでしょうか。先ほど、事務局からの説明で、その接種反応消失時期確認試験の第1、第2、第3パラグラフのところで一番下の行「反復接種でも、最終接種後4～11週における肉眼所見に異常は認められなかった」というところです。6週間という出荷制限をしているという説明がされておりましたが、これが最後に関わってくると思います。その下の病理組織学的検査のところを見ますと、肉芽腫が認められているのですね。3行目のところに「接種後10週にはすべて消失～ごく軽度」ということで、肉眼的にはなくなっていますが、接種後10週においてもまだ軽度の肉芽腫的な病変は残っているということです。これが私としては気になっているところなのです。私は、病理を研究しておりますので、肉眼で見えないからといって、肉芽組織が残っているものを食べてしまうことには抵抗を感じます。肉眼的にと場で見つからなければいいのだという規制

については、ちょっと疑問があるのではないかと思うのです。

どうぞ。

○中村専門委員 まさに先生のおっしゃるとおりで、病理で見ても、このときでなくなるから、ここまです出荷制限にしたら安心だというのは何か一番わかりやすい話だと、私も思います。

○三森座長 事務局に聞いた方がいいのか、農林水産省の方に聞いた方がいいのか、ちょっとわからないのですが、中薬審ではどうされてきたのでしょうか。不活化ワクチンで出荷制限をしている場合は何をもって、例えば、肉芽腫がなくなった状態でその出荷制限をしているのか、それとも肉眼的なところで変化が消えた時点で行っているのか。その辺について何か統一性はありますか。

○農林水産省 ワクチンの可食部位の件につきましては、実際に使われているアジュバントの成分にもよるとは思うのですけれども、こういった食品添加物ですとか医薬品添加物、こういったものに規定されているものについては、そもそも安全であろうという前提に立って、肉眼的に消失していれば、それでよしというように判断しています。

○三森座長 これは今まで同じような経緯で、そのような形で評価されていると理解してよろしいですか。過去と今も同じという形で。

○農林水産省 はい。過去、この話といたしますか、いわゆるアジュバントの消長というのが審査の中に入ったのが平成3年時分からなのですけれども、当時はいわゆる判断基準というものがありませんで、いわゆるガイドラインの中でアジュバントの消長を確認することというようになっていまして、申請者の方がそれぞれ組織までやられて、そこまですなくなった時点を出荷制限として申請してきている場合もありました。ですので、昔のものとか過去のものを見ますと病理組織まで見て、なくなっているところで出荷制限を設けているものもあるのですけれども、現在は最低限、肉眼的に確認されなければいいという形になっています。

○三森座長 そうすると、申請資料については、今の接種反応消失時期についての確認試験はあくまでも肉眼でよろしいという形になっているわけですね。

○農林水産省 はい、そうです。

○三森座長 では、組織は見るができない。組織学的な検索のデータは要求していないということですね。

○農林水産省 そうです。

○三森座長 今回のものについては付いていますね。

○農林水産省 それは、必須といいますか、いわゆる出荷制限を判断する際には肉眼的な部分で見えなければ、その期間でいいというふうに判断しているということです。

○三森座長 ということなのだそうです、中村先生。

○中村専門委員 これはG L Pの適合試験ですね。事実は事実であって、その可食部分の判断はものによるか人によるかで違ってきても、薬食審に言わせたら、向こうの方は構わないという話なら、しようがないのかなというような気もするのです。

○三森座長 これについて、御意見いただきたいのですが、明石先生。

○明石専門委員 病理組織学的に変化のある、確かに異物を注入しているわけですから、そういう変化はあると思います。消長試験を行って、ただ、数はそれほど使っていないですけれども、その消失時期を見る。厳密にやれば、数をかなり使って、恐らく個体差があるので、そういう試験を組まないといけないと思うのですけれども、そういうのは不可能ですね。そうすると、こういう少数の試験で見るということになりますし、ワクチンをやらなくても、ほかの病気で肉芽腫というのはできると思うのですが、そういったものをすべて検査しているかという、恐らくと場で完全検査というのはできないと思います。

したがって、これだけを特別視をして安全性を、肉芽腫があるから安全ではないと判断するだけの根拠はないと、私は思います。

○三森座長 そういうことですが、農林水産省としては、現時点では肉眼的な消失をもって行政上は問題ないというように規制していらっしゃるということですが、食品安全という面からでは、そのところについては議論の余地があると思います。明石先生としては事実上難しいということの御意見でございますが、その肉芽腫についてまで組織学的な検査を行わなくても、一応、肉眼的に何もみえないということでもよろしいでしょうか。

どうぞ。

○藤田専門委員 大体、接種後、何週でそれが病理学的、組織学的にも消えるということも明らかであるならば、そこをもって休薬期間ということで、一番わかりやすくいいと思うのですけれども。いちいち病理検査をしるというわけではなくて、明らかにその辺ではもう消えるということであれば、その期間を休薬期間と。

○三森座長 このデータは12週です。しかし、今の農林水産省のお話では、必ずしも病理組織学的検査を要求していないということです。ですから、肉眼で見えないならば、そこでもういいのだという形をとっているということですね。私どもがそこに対して病理組織学的検査して確認しなさいというように勧告するのか、あるいはもう肉眼的なところで止めるのかということだと思います。

○藤田専門委員 必ずしも要求していないというのは、と場に出すときに病理組織学的検査を、ということではないですね。

○三森座長 この消長試験です。

○藤田専門委員 これはこういうデータ、申請者が特別に付けてきたわけですね。そういう申請のときに必ずしも、それは要求されないことであるということなわけで。

○三森座長 そうすると、でこぼこが出てしまいます。それに対して、当調査会としてどうするかという、これは初めての経緯だと思うのですが。ちょっと時間がかかりますけれども、もう少し御意見をいただけたらと思います。私としては、アジュバントを使っていて、アジュバントは食品添加物で認められていると言っても、やはり肉芽腫の中央に異物が残っているものを肉眼的に見えないからと言って、それをそのまま市場に出すということについては、ちょっと問題かなと思うのです。

すべて異物がなくなって、もうほとんど肉芽組織となり、マクロファージと線維芽細胞だけになっているのだったら、それらはもともと豚とか牛の構成成分ですから、それに対して強く言う必然性はないと思うのです。しかし、問題なのは、今まで農林水産省の薬食審では肉眼的に認めなかったら、それでよいという形で行政をされているところであり、当調査会がそれはよくないと勧告した場合、食品安全委員会事務局としてはどうなるのでしょうか。

○村上評価課長 本委員会は独立しておりますので、この委員会において、どのように御判断されるかということであろうかと思っております。

○中村専門委員 確認ですけれども、G L P 適合試験というのは病理は付けなくてもいいという話には。

○三森座長 それは行政上のところで、行政サイドが必要ないということであれば。ガイドラインには載っていないと思いますね。

○農林水産省 言葉が足らなかったかと思うのですが、G L P の試験の中では、いわゆる病理組織学的検査をしなさいとは書いてあるのです。それはいわゆる、対象動物に対する安全試験ですから、例えば、そのワクチンを打ったときに臓器に異常がないかという、この病理組織学的な検査はしなさいとは書いてあります。ただ、アジュバントのいわゆる注射部位の反応については、その病理組織まではやれというのは明記されていないということです。

○三森座長 ということだそうです。

○中村専門委員 明記されていれば、そんなに混乱なく、データはあるから、それに基づ

いてという話になるのですけれどもね。

○三森座長 通常、接種部位について、残るのであれば、そこについて病理学的な検査をするというのは通常実施して当たり前だと思うのですけれども。

○中村専門委員 だから、それはやらなくて、これでというような話で。

○三森座長 ここから先は、要求はしますと。一方、今までのものはどうするのですかという、行政上のことが起こると思うのですね。今までのものについてはほとんどチェックされていなかったということになります。

何かいい方法はございますでしょうか。

○中村専門委員 答えにはならないですけれども、例えば、12週とか14週にしても、現実の話としては子豚に打ったり親豚に打ったりという話で、その出荷制限という商売上の話にはあまり影響はないと思うんですが、そのシステムとして農水でこうやってきた話を先生がおっしゃったみたいに、こういう話のところをどう考えるかという話です。

○大石課長補佐 お手元に青っぽいファイル。これがスワイバックですけれども、その緑の安全性に関する試験というところのタグの2枚前に写真が載っておりますが、これは安全試験ではございませんけれども、接種後2週、8週、10週。これは一部の写真なので全体を反映しているとは思えませんが、2週の写真ですと明らかに真ん中にぽっかりあいた異物があると。これは写真の2の接種後8週のものでは、遺物はないけれども、肉芽組織はあります。接種後10週の写真ですと全く反応がないと。

これはその前のページの66ページの表の3というところがございますが、1ドーズを1回接種してみた組織学的所見を見た成績ですけれども、軽度、中等度、重度の付け方にもよるかと思うのですけれども、こういうところで、例えば、肉芽腫の2プラスというのは真ん中に多分、異物が存在して、その回りに大きな肉芽腫ができています。これだと多分、肉眼的に見えるのではないかと。

あと、その下のプラス、あるいはプラス・マイナスぐらいになると、だんだん規模が小さくなって見えなくなってくるのではないかと。私のこの写真からの推定ですが。

○菅野専門委員 やはり、肉芽の類上皮細胞があるうちはまずかろうというのは、私は三森先生に同意します。これで判断すると8週まではだめ、というように読めるわけですね。

○三森座長 そうですね。

○菅野専門委員 今、こちらの書類で肉眼というのは4週でしたっけ。

○三森座長 6週というところ。

○大石課長補佐 認められたのが4週まで。

○菅野専門委員 2週間プラスですか。そうすると、これだと写真判定では8週になっているわけですから、やはりその2週間をどう考えるかの問題になる。具体的には事例的になるわけですが、やはり組織学的検査をやるべきだということが食品科学的には正しいのではないかと思うのです。

○中村専門委員 だから、ここにあるデータから考えた独立した機関である食品安全委員会としては、このデータに基づいて化学的にやれば答えは決まる話ですが、ただ、その調整の話をどうするかということに関して、データを出してこないような場合もあるかもしれない。それは後からデータをつくれという話をちょっと混乱が大きいし。この部分はもうこれで済みますけれども、すぐに結論は出ないと思います。

○三森座長 という御意見が出ておまして、このスワイバックについてはデータがございまして、やはり6週という形は無理ですね。私たちはこういう異物を食べるということについては、一般消費者に対しては非常に安全性の面から言ってよくないと思うんですね。菅野委員もおっしゃったように、やはり異物巨細胞、あるいは類上皮細胞は、やはり異物を食べている状態ですので、それが存在した状態ではみなしてはいけないと思うのです。それがなくなった状態で、69ページの写真2でしょうか、リンパ球と瘢痕化が少し残っているぐらいであれば、これはほとんど問題はないと思います。このデータでは、10週ぐらいでよしとするかなというところだと思うのですが、中村先生がおっしゃるように、後は行政上のことだと思います。今まで、農林水産省がこういうことは要求していなかったということについて、そこをどうするかはちょっと私どものところからはかなり離れた領域のことになりますので、それは食品安全委員会事務局でお考えいただくことができますでしょうか。

○大石課長補佐 指摘、要求はできると思いますけれども、時間がかかると思います。

○三森座長 どういう指摘をされるのですか。

○大石課長補佐 今後、取るようにという。ただ、タイムラグができると思います。付いてこないのも出てくると思います。

○三森座長 そうですね。それについてはその都度、もし次に審査にかかってくるものについて消長試験のところで肉眼のデータのみだったならば、当調査会としては組織学的な検査を求めるということになります。

○大石課長補佐 ただ、私が知っている限り、ほとんど組織学的検査はもう付いています。

○中村専門委員 普通、病理は私の経験でもあるのです。ただ、申請書の中にきちんと入っているかどうかというのは不明ですが、

○三森座長 では、よろしいでしょうか。やはり科学的に見た状態で当調査会としては、異物が残っているような状態の肉芽腫のところまでは許さないいたします。それがなくなった時点で、肉芽腫があったとしても異物がないような状態のものからはよろしいというコンセンサスでよろしいでしょうか。

○明石専門委員 その場合ですと、恐らく統計学的に有意な時期というのを決めないといけないのではないかと思うのですが。そうすると、何頭使ってどういう試験を組みなさいと指示を出さないと、ただ付けろとだけ言われても、きっとどういう付け方というのは、また混乱をすると思うのですが。

○三森座長 今までではどうなのですか。この頭数、66ページの表3のところはかなり例数が違いますけれども、これはほとんど行政サイドからはないわけですか。

○明石専門委員 統計学的に有意なというのは求めていないと思います。

○三森座長 そうすると、これは標的動物を使うわけですので、最低3ということもある得るわけですね。

○明石専門委員 あります。

○三森座長 3で一応、有意差検定はできますね。

○明石専門委員 なかなか難しいところで、小動物ですと結構、頭数は使えますけれども、ウシぐらいになると数をそろえるというのはなかなか難しくなります。

○三森座長 その辺のことも承知した上でということになりますけれども、よろしいでしょうか。

○藤田専門委員 今回のものは、その注射部位にそういう組織学的な変化が認められたと。それはその変化が認められたということは、異物があるという証拠であるということは確かにそうだろうと思うのですが、そうでなくて、要するに投与部位にそのような病理学的な変化が認められなくても、医薬品が残っているという場合が考えられるわけですね。投与部位が可食部である場合に、どのくらいそこに医薬品が残留するかというのは大きな問題であると思うんですけれども、これをどうするかというのは、これはアジュバントではない別のもので、あまり臨床性のものでもないとする、これはなかなか難しいと思うのですが、これはいかが。今まではそういうのはないですね。

○三森座長 J E C F Aでも、それは問題にしています。インジェクションサイトということで、どこまで残るか。それがと場に行って見えなくなるというので、薬剤に色を付けて、その部位だけは切り取ってしまって、と場から一般市場に出回るときには、そのところは外してしまうとの勧告を出しています。たしか何センチかというクライテリア

がありました。そのところは食べさせないという形をとっているのですが、それは国連でのリコメンデーションですので、各国政府がそれをどういうふうに認めていらっしゃるのかは、私はわかりませんが、そういう判断基準はあります。

ですから、農林水産省ではその辺について何かデータは持っていらっしゃいますか。

○農林水産省 特段、それに関するデータというものはないのですけれども。

○三森座長 筋注をした場合には、必ずそのところには、かなり多量のものが蓄積する可能性があるのですが、できればその部位は可食部から外すという形をWHOの方では取っていると思うのです。そういう条項があると思うのです。

○農林水産省 それは多分、と畜場法の方で、例えば、注射反応のある部位は適切な処置を取るよという条文がありますので。

○三森座長 では、そこで大丈夫ということですね。我が国でも大丈夫だということになりますね。

○農林水産省 そうです。と畜場法の方で注射反応のある部位について適切な処置をするよという条文がありまして、特に生物学的製剤、ワクチンなどを打った場合には、そこに発赤ですとか発熱とか、そういう反応がありますので、そういうものについては通常は部分廃棄という形になるかと思えますし、そういうことがないように少なくとも注射してから20日間以内は食用として出荷をしないよという、厚生労働省さんの方からの通知も出ています。

○三森座長 その接種部位はわかるのですかね。20日過ぎて消えてしまった場合は、そこはどうされるのですか。そのまま、と場から枝肉の方に行くわけですね。

○農林水産省 具体的に見えなければ、そのまま行ってしまおうと思います。

○三森座長 ということです。

○林専門委員 この部分については専門外なのですけれども、先ほどの明石先生のおっしゃった、どういうふうな統計学的な有意差というか、有意なところに線を引くかというのは、何もこの問題だけではないなという気がするんですね。だから今、遺伝毒性の部分を考えてみても、その辺に関しましては、試験の感度というのは試験の時期のサイズを変えれば変わってくるもので、だから、それについてもやはりどこまで要求するのかというのは、これだけではなくて、かなり大きな問題になるのかなというような印象を持っています。

やはり、そうなってくるとそのガイドラインがもしあれば、それを尊重するというのが現時点では大事で、もし本当に安全性を考えた上でそれを変えていかないといけないとい

うのであれば、その辺から、やはり変えていくという順序というのか、ものが要るのかなというふうに今ちょっと思いました。

だから、確かに今この場合ではこのまますんなり行ってしまうというのは問題があるのかもわからないですけれども、何かその辺のところも考えて、少し慎重に時間をかけてもいいのかなというような意見です。

○三森座長 ありがとうございます。

この調査会だけでということではないですね。現に行政サイドの農林水産省ではそういう行政をしておりますので、その辺のガイドラインもないような状態で、こちらでこのようなコメントを出して、科学的に妥当性ではないと言えると思うのですが、そこらか先について、どうやって規制するかについては別問題だと思いますね。

事務局、いかがいたしましょう。今まとめますと、その接種部位のところの肉芽腫については、皆さんコンセンサスを得られているようですが、このスワイバックに関しては、10週間ぐらいはやはり出荷制限をするべきであるというはあると思うのですが、これ以後のものについては、今のNの数がどのくらいになるかですね。ガイドライン的に、有意差検定でどういう場合になくなったら、よしとするのか。その辺はここだけでは決められないと思うのです。それを例えば、関連省庁の方にバックして、その辺を検討していただくということはできるのでしょうか。あるいは、この調査会としてワーキンググループを別途つくって、その辺のガイドラインをつくらざるを得ないでしょうか。私はその辺の方向性が見えませんが、安全委員会としては、どうされますか。

○村上評価課長 食品安全委員会として、どのような資料を要求するのかと、あるいは判断の基準をどのように持つのかということをお明らかにする必要があるだろうと思います。去年の7月にできて以来、今までの各管理省庁で行っていたリスク評価の部分が、本委員会にゆだねられたということで、どちらかと言うと今までの路線を進んできているということでありませけれども、例えば、遺伝子組換え食品については、食品安全委員会としての新しいガイドラインをつくって、それに基づいて今後、評価をするということを決めましたし、この動物用医薬品についても、どのようなガイドラインを基にどのような判断基準で判断をしていくのかということをお決めでいただいて、それに基づいて今後、判断をしていく、御議論をいただくということの方がいいのかもしれないと、今の御議論を聞いて、事務局としては思っております。

○三森座長 わかりました。そのような方向性で、今回のスワイバックについてはもう少し出荷制限のところの時期を変えるべきであり、具体的には10週間ぐらいは置くべきではな

いですかという勧告はいたします。今後のことについては、事務局がおっしゃったような形で何らかのガイドラインを当調査会で作っていきべきだろうということでございますので、関連の先生方には、またお集まりいただいて、ワーキンググループを立ち上げていただくということになりますでしょうか。そのときには、私からの提案ですが、FDAはどうされているのか、ヨーロッパはそのインジェクションサイトについて、アジュバントを使った部位がどういう状態になったならば、食べても大丈夫だという、その辺の行政的なバックグラウンドをお調べいただきたいと思うのです。いずれは国際的ハーモナイゼーションということになりますと、日本だけが厳しい規制をしますと、また非関税障壁にもなりかねない内容ですので、まず、アメリカ、ヨーロッパがどうされているのか、その辺の情報を得た上でしかるべきガイドラインをつくる方がよろしいのではないかと思います。どうぞ。

○青木専門委員 魚類の場合、もうヨーロッパ諸国ではアジュバントを一切禁止、ワクチンの場合には入れないということです。というのは、生で食べますから。そういう方向性で進みつつある。だから、日本の場合もそういう方向で。

○三森座長 そうすると、不活化ワクチンを使わないということですか。

○青木専門委員 不活化ワクチンは、エピトープになる抗原のみでやるということです。

○三森座長 それで、アジュバントは入れないということですか。それは生魚を食べるからということですね。

○青木専門委員 でしょうか。腹腔内に打っても残留しますし、やはりこれと同じような症状がでますので、そういう傾向になってきています。

○三森座長 魚類がそうであれば、動物を生で食べるのはビーフぐらいですけれども、あとはほとんど熱をかけますけれども。

○中村専門委員 先ほどの三森先生の話で、FDAとかヨーロッパという話が出てきましたけれども、注射部位を切り取るという話は恐らく欧米人にとっては、それはそうだから切り取る話ですぐにしてくれる。日本の場合は、値段にものすごく影響してしまうような話が結構多くて、学問的ではないのですけれども、そういう部分もあるのでその辺も何か情報を集められたらいいのかなと思うのですけれども、まず嫌がると思うんですね。枝肉になったときに抜けていると、それで値段が落ちますから。

○三森座長 商品価値が。なるほど。

○中村専門委員 だから、牛のときもそこが怖かったのです。それは恐らく外国人は感覚的にわからないと思います。危ないから取っただけだと。だから、そんな部分も絡んでき

てしまうかもしれないです。

○三森座長 そうすると、ワーキングには専門の先生を入れていただくということで、この動物用医薬品専門調査会のみならず、もう少し関連の先生に入っていて。特に農林水産省の動物薬の調査会の先生方にも入っていただいた方がよいのではないかなと思います。ということで、よろしいでしょうか。

そうしますと、この食品健康影響評価のところまで、4ページ目のところでは、文章が変わってまいりますね。「さらに」という第3パラグラフの「使用上の注意に記載された期間後には病理組織学的検査では局所反応がなお認められるものの、肉眼的にワクチン接種の影響はほとんど消失すると」という文章は完全に変わってしまいます。

○大石課長補佐 逆にすればいいかと思います。肉眼的には消失するが。

○三森座長 「するが、組織学的には局所反応がなお認められる」のとして、その使用上の注意に記載された期間を、例えば、出荷制限として10週間を勧告するなどの文章になりますか。

○中村専門委員 この前のインフルのときは36週とかいう話で入れましたね。あれはマンヘミアのときは4週とか8週。

○大石課長補佐 マンヘミアは可食部位ではないという。

○中村専門委員 何か、使用上の注意に記載されているようにとか、実際に10週とかここに入れた方が、これは評価の結論ですから、いいように思うのです、今後の話もあって。

○三森座長 使用上の注意では出荷制限は6週となっているが、病理組織学的な検査で局所反応が残っているので、出荷制限は10週間が望ましいという文章に。

○中村専門委員 使用上の注意を生かしてしまうと、こちらはそうなっていますからね。

○三森座長 文章としては、そういう勧告をするということになりますでしょうか。この文言に関しては、座長と事務局預かりにさせていただいて、修正させていただきます。その上で各先生方に配信するというようにさせていただきたいと思います。

ということで、このスライバックのARコンポ2の食品健康影響評価ですけれども、接種部位における問題点がございまして、その辺のところを確認する必要があるということで、まとめてしまってよろしいですか。その文章を修正したならば、農林水産省にバックされるということになりますね。

○大石課長補佐 バックというか、いつもの手続を。

○三森座長 そのような形の文章に直させていただくということで、それが守られれば、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いうような規制で行くこと

になりますね。

○大石課長補佐 インフルエンザのときのような書き方ではいかがでしょうか。適正に使われれば無視できるけれども、ただし、出荷制限というか、接種時期についての適切な管理が必要と。そこにただし書きで10週というコメントを付けると。

○三森座長 まとめさせていただきますと、「当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。ただし、局所部位の接種反応消失の所見から、本剤はと畜場出荷前10週間は注射しないこととするのが適当である」。こういう文章にいたしましょうか。

○大石課長補佐 そのような感じではいかがかと。

○三森座長 どうでしょうか。10週間という具体的な言葉を入れるということによろしいでしょうか。あとは食品健康影響評価の5番のところは文章を変えさせていただきますが、そこは座長と事務局預かりにさせていただきたいと思います。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○三森座長 ありがとうございます。

それでは、ただいまの審議結果について、各専門委員からの意見を求めた上で資料4をとりまとめたいと思います。では、事務局はそのような形で作業をよろしくお願いいたします。

今日はここまででしょうか。もう12時になってしまいましたので、どういたしましょうか。

○大石課長補佐 あと、報告が何件かございますので、簡単に事務局からさせていただければと思います。

この第6回の会議で評価書を取りまとめていただきました、資料1に載っているかと思いますが、ふぐ目魚類用のフェバンテルを有効成分とする寄生虫駆除剤の食品健康影響評価。ふぐ用のえら虫の駆除剤です。これは先週の22日に行われた食品安全委員会において結果を報告させていただきましたので、御報告させていただきます。

それから、薬剤耐性菌のワーキンググループの動きについてですが、先月の3月29日に2回目のワーキンググループを開催いたしまして、明日28日に第3回目のワーキンググループを開催する予定でありまして、現在、評価基準について検討をいただいているところでございます。

この調査会の今後の予定ですけれども、先に御連絡はさせていただいておりますけれども、5月は21日の金曜日10時から。6月は15日の火曜日14時から。7月は22日の木曜

日 10 時からということで、一応の予定を立てさせていただいております。8 月以降についてはなかなか御都合のよい日が合いませんので、第 3 週、4 週辺りを基本に調整させていただきたいと思います。

今、お配りしております、日程表。把握しておりますのを書いておりますけれども、修正がございますようでしたら、お知らせいただきたく、お願いいたします。

以上でございます。

○三森座長 それでは、本日の議事はすべて終了いたしました。

どうぞ。

○青木専門委員 全く関係のないことですが、簡単に。不活化ウイルスワクチンで DNA ウイルスの関係ですが、それで抗体価が上がらないということで、細胞生命は関与していると思われるのですが、実際、DNase で処理しますと、非常にワクチン効果がなくなってしまうのですが、ということで将来 DNA ワクチンが出てきた場合、そこら辺のことをどういうふうにするのか。先生方、ちょっとまた考えておいていただければと思うのですが。

○三森座長 これは事務局、将来的にそのような品目も出てくるのでしょうか。

今、何か予定がありますか。

○青木専門委員 従来開発された不活化ウイルスワクチンは、DNAが入っているから有効性を保っているとも言えるんですね。だから、そこら辺を今後、考えていただいていた方が。

○三森座長 DNase を使うと、ほとんどが不活化されてしまうということですね。

○青木専門委員 そうすると、効果が半減します。

○三森座長 これは薬食審で農林水産省がまず、その辺の効能効果でかなり問題視すると思いますね。効かないものだったら使わないという、そこに到達するのではないかと思うのですが。

○青木専門委員 ジェンナーの時代から DNA ワクチンはあったということですね。一応そういうふうなインフォメーションで。

○三森座長 ラストインフォメーションということで。ありがとうございました。

どうぞ。

○藤田専門委員 先ほど、最後の資料で、私が提供したというものについて、ちょっと説明しますが、これは〇〇とあって、〇〇という、またの名を〇〇ですが、エトキサゾールの溶剤としてポアオン製剤に入っているものです。発がん性があるというペ

ーパーがありましたので、お配りしたということですが、この発がん性について、変異原性はないのですけれども、遺伝子毒性はないということなんですが、発がん性があるという結果ですので、これは皆さんの御判断ということになるかと思いますが、今日はエトキサゾールはやりませんでしたので、またこの次ということになると思います。

○三森座長 ありがとうございます。

ほかにございませんか。

申し訳ございません。10分超過してしまいました。

それでは、本日の調査会をこれで終わりたいと思います。ありがとうございました。