

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

第 19 回会合議事録

1. 日時 平成 16 年 10 月 20 日（水） 14:00～15:39

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 孵化を目的としたニシン目魚類のプロノポールを有効成分とする魚卵用消毒剤に関する食品健康影響評価について
- (2) 鳥インフルエンザ不活化ワクチン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・豚パストツレラ症・豚丹毒混合（アジュバント加）不活化ワクチン（リニシールドTX4、リニシールドTX4（ゲン））の食品健康影響評価について
- (4) ぶりビブリオ病不活化ワクチン（ノルバックスビブリオ mono）の食品健康影響評価について
- (5) ひらめβ溶血性レンサ球菌症不活化ワクチン（Mバックイニエ）の食品健康影響評価について
- (6) 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、菅野専門委員、
寺本専門委員、中村専門委員、長尾専門委員

（食品安全委員会委員）

寺田委員長、小泉委員、見上委員

（事務局）

齊藤事務局長、一色事務局次長、村上評価課長、
富澤評価調整官、増田課長補佐、平野係長

5. 配布資料

- 資料 1 意見聴取要請（平成 16 年 10 月 19 日現在）
- 資料 2 第 18 回動物用医薬品専門調査会における質問事項について
- 資料 3 孵化を目的としたニシン目魚類のプロノポールを有効成分とする

- 魚卵用消毒剤に関する食品健康影響評価について（案）
- 資料 4 鳥インフルエンザ（油性アジュバント加）不活化ワクチン（ノビリス I A inac）の食品健康影響評価について（案）
- 資料 5 鳥インフルエンザ（油性アジュバント加）不活化ワクチン（A I（H 5 N 2 亜型）不活化ワクチン（N B I））の食品健康影響評価について（案）
- 資料 6 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 A I V）の食品健康影響評価について（案）
- 資料 7 豚ボルデテラ感染症・豚パストツレラ症・豚丹毒混合（アジュバント加）不活化ワクチン（リニシールド T X 4、リニシールド T X 4（ゲン））の食品健康影響評価について（案）
- 資料 8 ぶりビブリオ病不活化ワクチン（ノルバックスビブリオ mono）の食品健康影響評価について（案）
- 資料 9 ひらめβ溶血性レンサ球菌症不活化ワクチン（Mバックイニエ）の食品健康影響評価について（案）
- 資料 10 塩酸ラクトパミンに関する御意見・情報の募集結果について（案）

6. 議事内容

○三森座長 こんにちは。ただいまから、第 19 回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

本日は、井上専門委員、江馬専門委員、大野専門委員、嶋田専門委員、津田専門委員、林専門委員、藤田専門委員の 7 名が御欠席でございますが、8 名の委員が御出席でございます。鈴木先生は、もうすぐいらっしゃるということでございます。

また、本日は、食品安全委員会から寺田委員長、小泉委員、見上委員に出席いただいております。

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 19 回動物用医薬品専門調査会議事次第」が配布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、資料の確認などお願いいたします。

○増田評価課長補佐 御説明の前に 10 月 1 日付けで大石の後任で着任しました増田です。今後よろしくお願いたします。

それでは、座って説明させていただきます。では、御説明いたします。

本日の議事は、継続になっております「孵化を目的としたニシン目魚類のプロノポールを有効成分とする魚卵用消毒剤に関する食品健康影響評価について」。

「鳥インフルエンザ不活化ワクチンに関する食品健康影響評価について」。

「豚ボルデテラ感染症・豚パストツレラ症・豚丹毒混合（アジュバント加）不活化ワクチン（リニシールドTX4、リニシールドTX4（ゲン））の食品健康影響評価について」。

「ぶりビブリオ病不活化ワクチン（ノルバックスビブリオ mono）の食品健康影響評価について」。

「ひらめβ溶血性レンサ球菌症不活化ワクチン（Mバックイニエ）の食品健康影響評価について」の5点でございます。

なお、本会議は「食品安全委員会の公開について」（平成15年7月1日内閣府食品安全委員会決定）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、不利益をもたらす恐れがあることから非公開で開催されております。なお、本会議に関連する情報としましては、議事次第の下に記載してありますとおり、取り扱うこととしております。

次に資料の確認をさせていただきます。

まず、本日の議事次第、委員名簿、座席表。それぞれ1枚紙です。

資料は1～10でございます。その他に参考資料の冊子、概要の冊子となっております。申請者作成のフルセットの資料につきましては、お席の前に配置させていただいておりますので、適宜御利用できればと思っております。

資料1ですが「意見聴取要請（平成16年10月19日現在）」でございます。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たもののうち、当調査会で審議することが適当とされた案件の一覧です。

資料2でございますが「第18回動物用医薬品専門調査会における質問事項について」となっております。前回御質問がありました魚卵用消毒剤のブロノポールの発がん性について知見をまとめたものです。

資料3は「孵化を目的としたニシン目魚類のブロノポールを有効成分とする魚卵用消毒剤に関する食品健康影響評価について（案）」でございます。こちらにつきましては、前回いただいた御意見を基に加筆修正しております。

資料4～6は、いずれも鳥インフルエンザ不活化ワクチンについてでございますが、資料4が「鳥インフルエンザ（油性アジュバント加）不活化ワクチン（ノビリスIAinac）の食品健康影響評価について（案）」。

資料5が「鳥インフルエンザ（油性アジュバント加）不活化ワクチン（AI（H5N2亜型）不活化ワクチン（NBI））の食品健康影響評価について（案）」。

資料6が「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（案）」でございます。

資料7～9、これはいずれも新規のワクチンで、資料7が「豚ボルデテラ感染症・豚パストツレラ症・豚丹毒混合（アジュバント加）不活化ワクチン（リニシールドTX4、リニシールドTX4（ゲン））の食品健康影響評価について（案）」でございます。

資料 8 が「ぶりビブリオ病不活化ワクチン（ノルバックスビブリオ mono）の食品健康影響評価について（案）」でございます。

資料 9 が「ひらめβ溶血性レンサ球菌症不活化ワクチン（Mバックイニエ）の食品健康影響評価について（案）」でございます。

資料 10 が「塩酸ラクトパミンに関する御意見・情報の募集結果について（案）」でございます。これにつきましては、第 15 回の調査会でとりまとめていただきました評価書（案）について、10 月 6 日まで意見の募集を行ったところ、6 件の御意見がございましたので、これに対する対応、回答の案でございます。

また、本日お配りした資料が 3 種類ございますが、参考資料一覧が、プロノポールと鳥インフルエンザワクチンに関連して、事務局で収集いたしました関係論文や、海外の評価文書等になります。

それから、緑色の冊子がございますが、今回御審議いただく品目の概要の冊子ということになっております。

また、参考としまして、一部変更いたしました。塩酸ラクトパミンの食品健康影響評価について（案）と変更部分の抜粋がございます。

資料については以上です。不足の資料等ございませんでしょうか。

○三森座長 それでは、議題の 1 に入らせていただきます。「孵化を目的としたニシン目魚類のプロノポールを有効成分とする魚卵用消毒剤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。

○増田評価課長補佐 それでは、御説明いたします。プロノポールにつきましては、資料 2 及び資料 3 になります。

まずは、資料 2 の方をごらんください。「孵化を目的としたニシン目魚類のプロノポールを有効成分とする魚卵用消毒剤に関する食品健康影響評価について」ですが、前回御審議していただきまして、A D I の設定は必要ないという方向でおおむね了承いただいたところがございますが、発がん性の部分につきまして、概要の書き方に誤解を生じさせる内容がありましたので、事務局の方で発がん性に関する試験結果についてまとめたものです。

飲水、経皮の 2 つの試験が行われておりますが、いずれも統計学的に有意な腫瘍の発生は認められなかったとされております。まず、この部分についての御確認をお願いいたします。

○三森座長 発がん性の部分です。これは、前回津田先生からいただいた部分で、本日御欠席でございますが、何かコメントはいただいておりますか。

○増田評価課長補佐 この内容でよろしいというコメントをいただいております。

○三森座長 発がん性についてですので、菅野先生、何か追加コメントございますか。

○菅野専門委員 これで結構だと思います。

○三森座長 それでは、発がん性については認められないということで、前回の方針どお

り本製剤については、A D I の設定は必要ないという方向で進めたいと思います。

続いて、資料 3 について説明をお願いいたします。

○増田評価課長補佐 それでは、御説明いたします。資料 3 につきましては、前回いただいた御意見を基に、加筆修正をしております。2 ページ目の赤字の部分、まず、溶解補助剤についての記述を追加したこと。ジプロピレングリコールモノメチルエーテルですが、これはかなり多用されている物質で、O E C D の S I D S で評価がされておりまして、遺伝毒性、発がん性、発生毒性、蓄積性のいずれも問題にならないとされているということを追加しました。また、二次汚染につきましてもコメントをいただきましたので、最後の部分に環境中で想定される半減期と蓄積性がないことを追加しております。

用法で、排出に当たっての希釈濃度が定められておりますので、二次汚染の懸念もないだろうということを追加しております。なお、前回欧州の方で成魚にも使用するという話でしたが、確認いたしましたところ、この薬剤はミズカビ病が対象ということでございまして、これは淡水での病気です。ですから、サケというのは淡水で稚魚期を過ごして、大きくなって海に行くということですので、使用されるのが幼魚の時期に限られるということでしたので訂正いたします。

この修正を含めまして、内容について御確認をお願いいたします。

○三森座長 前回内容については確認していただいていると思いますが、今回の修正を含めて追加のコメントなどありましたらお願いいたします。

○中村専門委員 ちょっと場違いになってしまうかもしれないのですが、二次汚染の話が出て、これはこれでよろしいと思うのですが、こういうことをずっとやっていると、動物用医薬品の残留量は、日本国内ではなくなると思います。ただ、これはちょっと話が大きくなってしまいますのですが、外国から入ってくるものに関して、日本で調べたようなワクチンなどで許可を取ったもの以外のものが使われていないのかどうか。

例えば、ディベロッピング カントリーなんかで、もし古典的な薬剤を使っていて、重要な話があったときに、その担保をどうするのかと、ちょっと重い話なのですが、これをきっかけに考えたら、そういう考えが浮かんだので。

○三森座長 事務局の方で、今の中村委員の御質問に対して、何かございますか。

○増田評価課長補佐 そういった日本で使われていない薬剤を向こうで使ったものが輸入されてきているという件でございますか。

○中村専門委員 来ているか来てないかわからないですが、やはり来てないという話にした方がいいと思うので。

○増田評価課長補佐 そこは、輸入の検疫につきましては、基本的に食品衛生法に基づきまして、問題の物質が残留していた場合には、食品衛生法に基づいて対応するということになっておりますので、その食品衛生法を超えるようなことがあったら問題となるのですが、そういうことがなければ日本に入ってきて来ざるを得ないという状況だと思います。

○三森座長 よろしいですか。

○中村専門委員 将来的には、いろいろ考えた方がいいような気がします、ここでの扱いでもないようなので、結構です。

○三森座長 食品衛生法で、今、ポジティブリスト制をつくっていますね。それで、我が国で使われてない薬剤についても、すべて基準値を求めていこうという方向性ですので、現在認められてなくても外国で認められているものについてもチェック体制はこれからできるのではないかと思いますね。ですから、見逃しは、昔に比べれば少なくなるのかなと思います。

○中村専門委員 それならよろしいのですが。

○三森座長 ほかに、どうぞ。

○長尾専門委員 この物質は、条件によってホルマリンが出ますね。そのことを記載しておいた方がよろしくないかなと思ったのです。

○三森座長 例えば。

○長尾専門委員 変異原性のところに、in vitro で変異原性が出るのです。それは、分解してホルマリンが出て、そのせいだと説明されているのです。それで、発がん性もないし、ホルマリンは骨髄では変異原性は遺伝毒性試験ではネガティブになるのです。こういう条件で使っているときは問題ないのだろうなと思ったのですが、そういう記載がないと何かその辺に注意が払われなくてどんどん使われるようになるとまずいのじゃないかという感じがしたものですから。

○三森座長 先生、今の資料3の食品健康影響評価のどこかに、そういう文章を入れた方がよろしいと。

○長尾専門委員 これで、遺伝毒性が全然問題ないというふうに書いてあるのですね。安全性について、4のところ、「遺伝毒性、発がん性のいずれも認められていない」と、これは in vivo の骨髄ではないのですが、in vitro では出ていますね。それは、ホルマリンで説明されているのですね。

○三森座長 そうすると、この遺伝毒性、発がん性、発生毒性、いずれもないと評価されているというところに、何か書かなければいけないということになりますか。

○長尾専門委員 書いた方がよいと私は思いますが、いかがでしょうか。

○三森座長 事務局。

○増田評価課長補佐 それでは、in vivo で遺伝毒性、発がん性がいずれも認められていないというような記載にすればよろしいでしょうか。

○長尾専門委員 in vitro で検出されているが、in vivo ではというふうにしておいた方がよいかと思います。

○三森座長 第1行目になりますね。そこのところの前に書くということですか。プロノポールについては、in vivo 遺伝毒性では陽性結果は得られてないが、in vitro では、という文章を入れますか。

○増田評価課長補佐 こちらの方で案文をつくって、座長と長尾委員に見ていただいて。

○三森座長 では、最終的には遺伝毒性はないというようになっていますが、これはよろしいですね。

○長尾専門委員 in vivo では遺伝毒性はないということで。

○三森座長 そうですね。ここの修文については、先生と事務局と御相談した上で案文を出していただけますか。結論的には、ここは変わらないということですので。

ほかにございますか。ないようでしたら、これまでの議論を基に、食品健康影響評価をとりまとめたいと思います。

○寺本専門委員 済みません。今の4-1のところ、3行目にEUで2001年には魚卵だけではなくて、魚類全般に適用範囲が拡大されているということについて、先ほどの事務局の御説明だと、成魚じゃなくて幼魚に対して使っているということで、成魚になる間には残留はもうしないのだということなのでしょう。

○増田評価課長補佐 成魚になるには、かなりの時間が経ちますので、その間に成分が全部抜けてしまうというふう考えられるのではないかとこのように思います。

○寺本専門委員 たしか、前回の議論のときには、成魚と書かれていて、もしそうだとするとそういう魚が輸入されるということがあると問題じゃないかと。その場合には、ADIの設定という方も考えないといけないのじゃないかという議論だったと思うんです。そこは、今の御説明でいくと、そういう心配はないという理解でよろしいですね。

○青木専門委員 その件に関しましては、ヨーロッパ、大体ノルウェーでサケを飼われていますけれども、成魚はみんな海産で海で飼われていますので、こういうカビの心配はありませんので、この薬は使われなれないと思われま。

幼魚の淡水までのときは使うかもしれませんが、大体受精卵のときによくカビが付きますもので、それが主なる目的でして、その後はほとんど付かないと思います。そういうことでよろしいでしょうか。

○寺本専門委員 この適用範囲が拡大されているというだけなものですから、割と尻切れトンボみたいな感じになるので、少し説明を加えられた方がいいと思います。

○三森座長 そうですね。適用拡大というと、何かいろいろなものに使われているという形になりますので、先ほどの増田補佐の話でいくとミズカビ病で、淡水のときしか使わないということですから、少し文言の修正が必要になりますか。

○増田評価課長補佐 その部分を補足して付け加えておきます。

○三森座長 幾つかの確認事項で、文言の訂正がございませけれども、この食品健康影響評価については、当調査会において審議を行った結果、孵化を目的としたニシン目魚類の魚卵用消毒剤、パイセスについては、適切に使用される限りにおいて食品を通じて人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、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は、私の方で事務局の協力を得ながら、資料3を基にした報告書を作成しまして、各専門委員に御

意見などを求めた上でとりまとめたと思います。よろしくお願ひいたします。

事務局は、作業をお願ひいたします。

○増田評価課長補佐 わかりました。本日、御意見をいただいた内容につきましては、座長、関係委員と御相談させていただきながら、事務局で評価書の内容を修正し、各委員の先生方に御確認いただきたいと思いますので、よろしくお願ひいたします。

評価書につきましては、委員会に報告後、意見・情報の募集の手続をいたします。パブリック・コメント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、必要に応じて改めて調査会でお諮りしたいと思っておりますので、よろしくお願ひいたします。

○三森座長 それでは、議題の2に入らせていただきます。「鳥インフルエンザ不活化ワクチ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ひいたします。

○増田評価課長補佐 それでは、御説明いたします。資料は4、5及び6になります。鳥インフルエンザ不活化ワクチンについては、本年3月に緊急備蓄ワクチンについて評価をいただいたところでございますが、今回の薬事法に基づく輸入承認に際して意見を求められたものでございます。

承認申請でございますが、本件につきましては、承認された場合も備蓄ワクチンと同様に、国の管理下で使用されることが前提となっております。具体的に申しますと、まず薬事法第79条に基づき、条件付き承認とする。それから、ワクチンの使用は、特定家畜伝染病防疫指針に基づきまして、国及び自治体の監督下に置き、摘発、淘汰で蔓延が防止できなくなった場合とする。

それから、家畜伝染病予防法による都道府県知事の許可のない限り使用できない生物学的製剤とするという方針が、諮問に当たって本委員会で説明されておりますので、御承知おいていただければと思います。

なお、本日は農林水産省から消費安全局衛生管理課伏見国内防疫班担当課長補佐にも御出席いただいております。このワクチンの評価につきましては、この部分も重要と思しますので、少し御議論いただければと思います。

○三森座長 ただいま事務局から説明がありましたが、前回の議論と同様に、当調査会としては摘発淘汰が困難になったときに国の管理下で使用されるという前提で、ワクチンそのものの食品健康影響評価をすることを依頼されたというように理解しておりますけれども、本日は農林水産省からも担当の方が出席されておりますので、不明の点などがありましたら、事務局あるいは農林水産省からお答えいただければと思います。いかがでしょうか。何か御質問ございませんでしょうか。

どうぞ。

○中村専門委員 前の輸入のときに、アジュバントの消長試験のデータが出てなかったの、ほかのアジュバントを含んでいる製剤と同じように、36週とか38週にしたのですが、

今回は今、実施中のような話なので、その成績が出て、短ければ短くする。長ければ長くするというところでよろしいですね。

○三森座長 事務局でしょうか。農林水産省の方でしょうか。

○増田評価課長補佐 そのとおりでやっていきたいと思えます。

○三森座長 ほかにございますでしょうか。

ないようです。それでは、資料4について、事務局より説明をお願いいたします。

○増田評価課長補佐 それでは御説明いたします。資料4は「鳥インフルエンザ（油性アジュバント加）不活化ワクチン（ノビリス I A inac）の食品健康影響評価について（案）」です。これにつきましては、緊急備蓄の際に御審議いただきました、ノビリスインフルエンザH5と同一品でございます。ただ、今回は薬事法上の申請ということで、安全性試験、臨床試験が新たに追加されております。今回、留意点とされました、アジュバント消長確認試験につきましては、現在実施中となっております、消失時期の確認はできていないという状態ですが、休薬期間としましては、36週を設定しております。

まず「はじめに」でございますが、ここは今回の意見聴取の経緯を説明したものです。本件につきましては、前回評価されましたものと同一品でございますが、輸入承認申請がなされたため、改めて食品健康影響評価を求められたということを書いております。

次に「2. 鳥インフルエンザウイルスについて」ですが、前回の評価書の説明を簡単にまとめたもので、血清型の説明と温度や酸に対する安定性について記載しております。

「3. 鳥インフルエンザ不活化ワクチンについて」でございますが、これも前回と同様となっておりますが、用量・用法、主剤以外の成分についても記載しております。用法は、8日齢以上のニワトリの頸部皮下に接種し、6～10週後に再接種するものとされております。申請者からの資料によりますと、8～10週齢という、用法・用量となっておりますが、これは8日齢以上ということに修正しているということでございます。

「4. 鳥インフルエンザ不活化ワクチンの安全性に関する知見等について」でございますが、4つに分けております。

「4-1. ヒトに対する安全性について」は、これも前回と同様ですが、ウイルス自体は不活化されていて感染力がなく、含有されている流動パラフィン、ソルビタンモノオレエート、ポリソルベート80、ホルムアルデヒドにつきましては、用法・用量、これら物質の食品添加物や医薬品としての使用実態から、摂取による健康影響は無視できる。

また、鳥インフルエンザがヒトに感染した事例はあるものの、生物化学的な性質の違いから容易には感染しない。

肉や卵の食品を介して感染した報告はないとされております。

ここでは、ほぼ前回と同様の内容でございますが、「4-2. 鳥に対する安全性試験」につきましては、今回の承認申請に当たって、新たに提出されております。内容は、ワクチンを鳥に接種した場合の異常の有無の確認試験。ワクチン接種鶏に対する、本年山口で発生した株を用いた攻撃試験、及び国内養鶏場で行った臨床試験となっております。

結果としましては、安全性試験、臨床試験、ともにワクチンの接種による異常、特に鳥インフルエンザ症状の発現はなかったということですが、推奨プログラムと外れた条件でございますが、攻撃試験では感染の防止はできなかったという結果が得られております。

「4-3. アジュバントの消長確認について」でございますが、オイルアジュバントワクチンにつきましては、比較的長期にわたって接種部位に油状物質が確認されるということから、通常消長確認試験が行われております。アジュバントの成分自体は、薬効があるわけではなく、食品添加物や医薬品にも使用される物質ですので、一定以下の量であれば、そもそも摂食による影響はないと考えられますが、定量的な観察は評価されておきませんので、消失時期の確認をもって評価してきております。

本ワクチンにつきましては、現在、アジュバントの消長確認を実施中ですので、前回と同様、現時点では既存のワクチンにおける試験が考慮されるべきであるとしております。

「4-4. その他」ですが、ウイルスの不活化やコンタミの指定等は規格として設定されているということの記載となっております。内容としましては、前回とかなり似たものとなっておりますが、ここまでについて御確認いただければと思います。

○三森座長 ワクチン自体は前回と全く同じものですが、鳥に対する安全性試験の内容が異なっているということですね。また、前回留意点として指摘した休薬期間については、消長試験を実施中ということですが、組成の似たほかのワクチンの知見から、36週が設定されているということです。事務局から、このような説明がございましたけれども、御意見・御質問ありましたらどうぞ。

どうぞ。

○明石専門委員 「はじめに」の一番最後のパラグラフで、本件は、前回のワクチンと同一品であって、再度輸入承認の申請がなされたために、もう一回食品健康影響評価を行うと書いてあるんですが、もう少し細かく書いた方がよいのではないかと思います。

その理由というのは、前回評価をしているのは、ノビリスH5という商品名で評価をしているので、同一品というのをもう少し細かく書かないと、内容がよくわからないのではないかと思いますのと、もう一つは、同じものについて2回評価をやるのはなぜかというのを、もう少し説明した方がよいのではないかと思います。

○三森座長 事務局いかがでしょうか。

○増田評価課長補佐 その辺の内容が必要であれば、盛り込みたいと思います。

○三森座長 今年の3月ですか、これについて一度審議をしておりますので、なぜ同一のものに関してもう一回するのか、その辺についての理由書きを入れておいた方がよろしいのではないかと思います。

○増田評価課長補佐 入れるように対応したいと思います。

○三森座長 明石委員からは、何か提案のようなものはございますか。こういうふうに文書を変えた方がよいとか。

○明石専門委員 今のところ、特に意見はありません。

○三森座長 それでは、事務局と相談していただいて、文書を変えていただくような形でお願ひします。

ほかにはございますか。

中村先生、何かございますか。

○中村専門委員 ありません。明石先生のお話と同じようなものですが、1番の文献の引用にも、同一品とか、そういうところにも入れておいた方がわかりやすいのではないかと思います。

○三森座長 事務局もよろしいですか。

○増田評価課長補佐 はい。

○三森座長 ほかにございせんか。ないようでしたら、今、明石先生、それに中村先生から一部コメントがありまして、文言の修正が必要であります、「鳥インフルエンザ（油性アジュバント加）不活化ワクチン（ノビリス I Ainac）の食品健康影響評価について」は、当調査会において審議を行った結果、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実質的に無視できると考えられるということ。また、併せて、前回と同様ワクチンの使用に当たっての留意点を付けるということでございますが、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す。それでは、ただいまの審議結果について、私と事務局の協力を得ながら、資料4を基にしまして報告書を作成し、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。よろしくお願ひいたします。

事務局、作業をお願いいたします。

○増田評価課長補佐 わかりました。本日、御意見をいただいた内容につきましては、座長に御相談させていただきながら、事務局の方で評価書の内容を修正し、各委員の先生方に御確認いただきたいと思いますので、よろしくお願ひいたします。

評価書につきましては、委員会に報告後、意見・情報の募集の手続をいたします。パブリック・コメントで寄せられまし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、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、よろしくお願ひいたします。

○三森座長 それでは、引き続き議題の2です。事務局から、資料5について、説明をお願いいたします。

○増田評価課長補佐 それでは、御説明いたします。資料5は「鳥インフルエンザ（油性アジュバント加）不活化ワクチン（A I（H5N2亜型）不活化ワクチン（NB I））の食品健康影響評価について（案）」でございます。こちらは、同じく鳥インフルエンザの不活化ワクチンでございますが、先ほどのものとは異なる製剤となっております。資料の構成としましては、先ほどと同様で、「1. はじめに」「2. 鳥インフルエンザウイルスについて」「3. 鳥インフルエンザ不活化ワクチンについて」「4. 鳥インフルエンザ不

活化ワクチンの安全性に関する知見等について」となっております。

4-1. までの内容は、1、2の記載を更に簡略にしておりますが、ほぼ先ほどと同じ事項の記載となっております。

主剤でございますが、H5N2となっております、対象鶏は10日齢以上で頸部皮下、5～10週の間隔で2回の接種ということになっております。ウイルスは不活化されておりました、主剤以外の成分も含有量は異なっておりますが、同様に流動パラフィン、ソルビタンモノオレエート、ポリソルベート80が含まれており、更に、チメロサルが含まれております。

これらにつきましては、いずれも当調査会で過去に審議されておりました、含有量等から摂取による健康影響は無視できるものとしております。

「4-2. 鶏に対する安全性試験」についてでございますが、ワクチンを鳥に接種した場合の異常の有無の確認試験。ワクチン接種鶏に対する本年山口で発生した株を用いた攻撃試験、及び国内養鶏場で行った臨床試験となっております。

安全性試験、臨床試験とも、ワクチンの接種になる異常、特に鳥インフルエンザ症状の発現はなく、攻撃試験でも咽喉頭やクロアカサブからウイルスは回収されなかったという結果が得られております。ただし、試験によりましては、ウイルス回収の報告もあり、やはり感染を完全に防ぐことはできないものと思われております。

「4-3. アジュバントの消長確認について」でございますが、こちらも現在消長確認試験を実施中であり、アジュバントの消失時期は確認されておられません。休薬期間につきましては、ノビリスを参照として36週としてきております。

「4-4. その他」でございますが、ウイルスの不活化やコンタミの否定等は規格として設定されているということの記載になっております。内容としましては、資料4とほぼ同様としておりますが、ここまでについて御確認いただければと思います。

○三森座長 ありがとうございます。同じ鳥インフルエンザ不活化ワクチンですが、前のものとは違う製剤ということです。休薬期間については、消長試験を実施中ということで、さきのワクチンを参照して36週が休薬期間として設定されているということです。事務局から概略の御説明がございましたが、御意見・御質問ございましたらどうぞ。

よろしいでしょうか。先ほどとほとんど同じですので。では、そのような形で進めさせていただきますと思います。

最後の5番の「食品健康影響評価について」というところについては、当調査会において審議を行った結果、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、実質的に無視できると考えられるということです。

また、併せてワクチンの使用に当たっては、留意点を付けるということで進みたいと思います。

よろしいでしょうか。それでは、先ほどと同じ形で報告書を作成させていただきたいと思っております。事務局は、作業をよろしくお願いいたします。

○増田評価課長補佐 わかりました。あと評価書につきましては、委員会に報告後、意見・情報の募集の手続をいたします。パブリック・コメントで寄せられた意見への対応につきましては、事務局で内容をとりまとめさせていただき、必要に応じて改めて調査会にお諮りしたいと思っておりますので、よろしくお願いいたします。

○三森座長 それでは、もう一つ、引き続き議題の2ですが、事務局から資料6について説明をお願いいたします。

○増田評価課長補佐 それでは、御説明いたします。資料6でございます。「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A I V）の食品健康影響評価について（案）」でございます。こちらと同じく鳥インフルエンザ不活化ワクチンでございますが、また異なる製剤となっております。

資料の構成としましては、今までの2つと同様でございます、「1. はじめに」「2. 鳥インフルエンザウイルスについて」「3. 鳥インフルエンザ不活化ワクチンについて」「4. 鳥インフルエンザ不活化ワクチンの安全性に関する知見等について」となっております。

4-1. までの内容は、ほぼ先ほどと同じ事項の記載となっております。主剤は、H5N9で、対象鶏は3週齢以上の鳥となっております。頸部皮下に4週の間隔で2回の接種を行うとなっております。

ウイルスは、 β -プロピオラクトンで不活化されており、主剤以外の成分も含有量は異なっておりますが、同様に流動パラフィン、ソルビタンモノオレエート、ポリソルベート80、チメロサルが含まれております。先ほどと同様、含有量等から摂取による健康影響は無視できるものとしております。

また、不活化に使用しました β -プロピオラクトンにつきましては、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と考えられております。

「4-2. 鶏に対する安全性試験」につきましては、ワクチンを鳥に接種した場合の異常の有無の確認試験、ワクチン接種鶏に対する本年山口で発生しました株を用いた攻撃試験、及び国内の養鶏場で行った臨床試験となっております。安全性試験、臨床試験とも、ワクチンの接種による異常、特に、鳥インフルエンザ症状の発現はなく、攻撃試験でも咽喉頭やクロアサワブからはウイルスは回収されなかったという結果が得られております。

ただし、試験によってはウイルスの回収の報告もあり、やはり感染を完全に防ぐことはできないものと思われれます。

「4-3. アジュバントの消長確認について」ですが、こちらでも現在消長確認試験を実施中でありまして、アジュバントの消失時期は確認されておられません。

休薬期間については、類似のワクチンを参照して、210日としてきております。30週ですので、他との比較では短くなっております。

「4-4. その他」は、ウイルスの不活化やコンタミの否定等、これにつきましては規格が設定されているということの記載となっております。

内容としましては、資料 4、5 とほぼ同様としておりますが、ここまでについて御確認いただければと思います。

○三森座長 ありがとうございます。これも、鳥インフルエンザ不活化ワクチンですが、前のものとは違う製剤ということですね。休薬期間については、消長試験を現在実施中ということで、類似ワクチンを参照して休薬期間は 210 日、30 週という設定がされているということでございます。

これについてですが、今まで 36 週という形になってはいますが、30 週というところについては、事務局に伺いますが、消長試験でアジュバントが残っていればやはり 36 週に変わるということでしょうか。

○増田評価課長補佐 残っていれば 36 週になります。

○三森座長 30 週に設定された類似ワクチンというのは、何を基にされたのですか。

○増田評価課長補佐 レイヤーミューンのほかに対するワクチンで、レイヤーミューン SE というワクチンがございまして、そのワクチンの消長結果が 210 日であったということで 210 日にしております。

○三森座長 という御説明がございましたが、御質問・御意見がございましたら。

よろしいでしょうか。どうぞ。

○寺本専門委員 細かいことでいいのでしょうか。4-2 の (3) の「臨床試験」のところで、23 日齢の鶏及び 666 日齢、これは「日」が抜けているのでしょうか。

○三森座長 そうですね。

○増田評価課長補佐 「日」が抜けております。

○寺本専門委員 それとこれと同じことが、ちょっと前に戻るのですけれども、資料 4 の 4-2 の (3) の「臨床試験」、ここでもやはり 8 日齢鶏及び 318 日齢ということで、「日」が抜けていますね。

○増田評価課長補佐 これもそうです。

○三森座長 ほかにございますでしょうか。どうぞ。

○菅野専門委員 三森先生が言われた、30、36 というのは、36 のものと組成が違うのですか。

○三森座長 組成というか、不活化はしてありますけれども、不活化の仕方が違うということですね。

○菅野専門委員 基材とかそういうものとは。

○三森座長 ちょっと違いますね。β-プロピオラクトンというもので不活化しておりますので、前の 2 者とはちょっと違うということですね。

○菅野専門委員 アジュバントの方は同じものですか。

○三森座長 同じものです。

○菅野専門委員 アジュバントが同じときに、残るのはアジュバントがメインだとすれば、情報がないのに両方 30 と 36 と、互いに一致してないのがおかしいという御指摘ですね。

○増田評価課長補佐 アジュバントに関しましては、量に多少違いがございます。流動パラフィンの量につきましては、ノビリスの方は 265 mg、今回のレイヤーミューン A I V は 250 ml でした、ミリグラム換算しますと 215 mg という形になりまして、多少ノビリスに比べると少ないという形になります。

○三森座長 いずれにしましても、消長試験の試験結果次第で休薬期間を求めたいということになりますね。

○増田評価課長補佐 最終的にはそうなります。

○三森座長 どうぞ。

○中村専門委員 油性アジュバントと実際のワクチンの本体との関係で言いますと、グラム陰性菌を使った場合の方が、圧倒的に消長が長いのですね。これはウイルスであり、細菌については以前に実施してあるという話なので、よろしいと思います。

○三森座長 菅野先生、よろしいですか。

○菅野専門委員 量の問題で問題なければ、よろしいと思います。

○三森座長 ほかにございますか、この3つは大体同じものなので、先ほどと同じような形で食品健康影響評価はさせていただきたいと思いますが、よろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○三森座長 それでは、そういう方向性でさせていただきたいと思います。

座長から、1つ質問してよろしいでしょうか。最近インターネットを見ましたら、この鳥インフルエンザについて、ワクチンをアメリカ合衆国政府が備蓄し始めているということがインターネットに載っておるのですが、これはどういうことを意味しているのか、もしおわかりになるようでしたら、事務局あるいは農林水産省の方にお伺いしたいのですが。

○伏見国内防疫班担当課長補佐 正確にお答えできるかどうかわからないのですが、防疫措置の1つの手段としてワクチンを使うこともあり得るということで、いざとなったときに備蓄をしていないとすぐつくるわけにはいきませんので、そういう計画を考えているということで、インターネットにも載っているのだと思いますけれども、今、既に備蓄したということは、少なくとも私の方では聞いておりません。

ただ、万が一のことを考えて準備することを考えていることは事実だと思います。

○三森座長 アメリカ合衆国も日本と同じような考え方で、だれも好きに使ってよろしいというわけではなくて、もうどうにもならないときに使うという形をされているのですか。

○伏見国内防疫班担当課長補佐 おっしゃるとおりです。私どもそれは確認しておりますけれども、基本は摘発・淘汰。それで、淘汰するスピードが間に合わないという場合に、1つの手段としてワクチンを使う。それは、世界的にもそういう考え方でやられているということで、何も変わるものではないと思っておりますけれども。

○三森座長 そのインターネットを読んだ方たちが、今年も冬に鳥インフルエンザの再来があるのではないかと、そうだからアメリカ合衆国は備蓄し出したのではないかとというように言っていたのですが、その辺はどうなのでしょう。既に東南アジアで発生している

ようですけれども。

○伏見国内防疫班担当課長補佐　そこは、我々は別の視点から考えておまして、一般の方に限らず、わかりやすいパンフレットをつくって説明したいと。ただ、パンフレットをつくるだけですと、今、座長がおっしゃったように、そういう不安をかき立てることがないように、機会を見つけて説明していきたいと思っております。

ただ、今、アメリカが準備を計画しているからとって危ない、今年の冬に起こるといふことは、我々は聞いておりませんので、それはインターネットでそういうことをお感じになる人がいるということは事実かもしれませんので、その辺は注意してこれから説明していきたいと思っております。

○三森座長　ありがとうございました。なるべく発生がないことを祈っております。

それでは、この議題2はこれでおしまいにさせていただきたいと思えます。議題の3に入らせていただきます。「豚ボルデテラ感染症・豚パストツレラ症・豚丹毒混合（アジュバント加）不活化ワクチン（リニシールドTX4、リニシールドTX4（ゲン））の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。

○増田評価課長補佐　それでは、御説明いたします。資料は7になります。まず「1．豚ボルデテラ感染症・豚パストツレラ症・豚丹毒混合（アジュバント加）不活化ワクチン（リニシールドTX4、リニシールドTX4（ゲン））について」です。

豚ボルデテラ感染症・豚パストツレラ症・豚丹毒混合（アジュバント加）不活化ワクチン、以下リニシールドTXと呼びます。これは、いずれも米国動物用生物学的製剤の製造用株として許可を受けているボルデテラ・ブロンキセプチカの2菌株、パストツレラ・ムルトシダの2菌株、豚丹毒菌の1菌株の培養液をホルムアルデヒドで不活化させたものを主剤とし、妊娠中の親豚の豚丹毒の予防、移行抗体による産子の萎縮性鼻炎、パストツレラ性肺炎及び豚丹毒の予防を目的として、妊娠豚の筋肉内に注射して使用されるということでございます。

アジュバントとしましては、水酸化アルミニウムゲルが使用されております。当ワクチンの類似品としましては、不活化菌体を主剤とするもの、不活化トキシノイドを主剤とするもの、これらの混合、豚丹毒菌につきましては、生ワクチン等が国内及び国外で承認され市販されております。

本ワクチンの同等品が、既に米国、メキシコ、ペルーにおいても使用されております。

2番目の「ワクチンの対象疾病について」に移ります。

「①ボルデテラ感染症及び豚パストツレラ症について」を説明しております。豚ボルデテラ感染症としましては、豚萎縮性鼻炎（AR）があります。原因菌は、ボルデテラ・ブロンキセプチカ（Bb）で、人にも日和見感染するというふうにされております。

豚のパストツレラ症としましては、パストツレラ・ムルトシダ（Pm）による肺炎とARが知られております。Pmは、環境中に常在しておりますが、人に対してはイヌやネコの咬傷またはひっかき傷に起因して、化膿性疾患や敗血症を起こすとされております。

なお、ボルデテラ感染症及び豚パスツレラ症につきましては、過去に動物用医薬品専門調査会において言及されております。

②に、豚丹毒菌について説明しております。豚丹毒菌の原因は、エリシペロトリックス属でありまして、現在では *E. rhusiopathiae* と *E. tonsilaru* 及び未命名の 2 菌種の 4 菌種があることが知られております。

感染動物や汚染土壌が感染源となるとされておりますが、この菌は自然界に広く存在しております。病原性は、菌種、菌株によってさまざまでございますが、強毒株は *E. rhusiopathiae* に多いとされております。

豚における発病形態につきましては、急性の敗血症型、亜急性のじん麻疹型、慢性の関節炎型、心内膜炎型の 4 つの型がございます。

妊娠豚につきましては、流産を起こすことがあるとされております。急性型では、死亡率が高く届出伝染病に指定されております。

また、人においても古くから畜水産物を扱う職業従事者における感染例が知られておりまして、類丹毒と呼ばれております。多くの場合、創傷部位から菌が侵入し、皮膚に紅斑や腫脹を生じるのですが、予後は良好とされております。まれに発熱や痛みを伴うリンパ管炎やリンパ節炎を起こすとされておりまして、極めてまれな例と考えられますが、肺炎や心内膜炎による死亡例の報告があるとされております。

以上、とりあえず、1、2 までなのですが、ここまでにつきましては、いかがでございましょうか。

○三森座長 ワクチンとワクチンの対象疾病について説明がされました。ここまでについて、いかがでしょうか。何か御質問。どうぞ。

○中村専門委員 細かい話ですけれども、*tonsilaru* で *m* が欠落しております。

○三森座長 事務局よろしいですか。 *tonsilarum* ですね。

○増田評価課長補佐 はい。済みません、訂正いたします。

○三森座長 ほかにございますか。ないようですので、引き続き説明をお願いいたします。

○増田評価課長補佐 それでは、説明いたします。2 ページ目からになります。「3. リニシールド TX 4 の安全性に関する知見等について」です。

(1) では「ヒトに対する安全性について」説明しております。前述のとおり、B b は免疫力の低下した人に対して日和見感染を起こすこと。P m につきましては、ペット等の咬傷等から感染すること。豚丹毒菌は、類丹毒として人にも感染するということが知られておりますが、本ワクチンに含有される主剤はいずれもホルムアルデヒドで不活化されておまして、感染力を有するものではないとされております。

このほかアジュバントとして含有されている水酸化アルミニウムゲル、不活化剤として使用されたホルムアルデヒドにつきましては、過去に動物用医薬品専門調査会において、ワクチン中の含有量等を考慮した評価を行っておりますが、本製剤についても用法・用量を考慮しますと、これらの摂取による健康影響は無視できる範囲であると考えられており

ます。

(2) につきましては「妊娠豚における安全性試験」を説明しております。安全性につきましては、妊娠豚における安全性試験が実施されております。妊娠3か月の豚に初回と2回目、2回目は3週間、それから2回目と3回目は8週間の間隔で3回の接種を行っております。2回目の注射後に自然分娩させて、21日齢まで哺乳させております。

臨床症状におきましては、5倍用量群の第1回接種後に一過的な体温上昇、元気消失、食欲低下が認められ、更に1頭で発熱、食欲廃絶が認められ、2日の朝には流産したとされております。流産の原因は不明でございますが、剖検等では病理学的な異常は確認されなかったとされております。

常用量群につきましては、第3回の接種後に一過性の軽度の対応上昇が認められました。ほかに、5倍量投与群で、各接種後に一過的な白血球数の増加傾向が認められたほか、特に異常は認められておりません。

接種前に既に抗体が存在しておりまして、接種による抗体価の上昇は認められませんでした。初乳については、高い抗体価が確認され、新生子豚にも移行が認められております。

また、注射部位につきましては、一過的に紅斑、腫脹、熱感あるいは硬結等の変化が認められ、剖検及び病理組織学検査では、白色部と肉芽腫様病変が認められましたが、これは経時的に縮小し、回復性を示しております。

次に「(3) 臨床試験」でございます。国内2か所の農場で、妊娠豚に対する臨床検査が行われております。妊娠豚、新生子豚、いずれも豚丹毒の症状は認められず、新生子豚の萎縮性鼻炎、バスタツレラ性肺炎の発生程度は対照群より低いものでございました。また、接種豚に肉眼的に確認できる局所反応は認められておりませんでした。

「(4) その他」ですが、主剤の無毒化の確認、他の細菌等の混入否定、モルモットを用いた無毒化試験、マウスを用いた異常毒性否定試験等が規格として設定されております。試作品につきそれぞれ試験が行われ、問題ないことが確認されております。

更にこれらについては、製造方法の中に規定されております。

ここまですべてについては、いかがでしょうか。

○三森座長 安全性に関する知見ということで、人に対する知見、妊娠豚に対する安全性試験、臨床試験。それと、無毒化などの規格確認が記載されておりますけれども、これらの点について、何か御質問ありますでしょうか。

今のアジュバントの消長のところですが、休薬期間はどれぐらいなのでしょう。

○増田評価課長補佐 これについては、休薬期間は設定しておりません。

○三森座長 消えてしまうということですか。

○増田評価課長補佐 アルミニウムゲルにつきましては、油性アジュバントのようにアジュバントとしてなかなか残りにくいということで、薬事・食品衛生審議会の方では、休薬期間を設定しないで審議しているということでございます。

○三森座長　そういうことだそうです。病理組織学的にも、肉芽腫病変が認められたぐらいということですので、これはよろしいですか。

どうぞ。

○中村専門委員　前のときに、先生から顕微鏡的な話が出て、薬事審議会の方とこっちはちょっと違う話になっているのですけれども、こういう表現でよろしいということ。と言いますのは、アルミゲルであるし、妊娠豚ですから、また次の妊娠豚がそういう話になれば消えてしまうのではないかという気もするわけですが。

○三森座長　ほかにございますでしょうか。よろしいでしょうか。

では、ほとんどコメントございませんでしたので、食品健康影響評価のとりまとめの方に入りたいと思います。豚ボルデテラ感染症・豚パスツレラ症・豚丹毒混合不活化ワクチンについて、当調査会で審議を行った結果でございますが、適切に使用される限りにおいて、食品を通じて人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形にさせていただきます。

これにつきましても、ただいまの審議結果に基づきまして、私の方と事務局の協力を得ながら資料7を基にしまして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。よろしく願いいたします。

事務局、作業をお願いいたします。

○増田評価課長補佐　わかりました。評価書につきましては、委員会に報告後、意見・情報の募集の手続をいたします。パブリック・コメントで寄せられまし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、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、よろしく願いいたします。

○三森座長　それでは、議題の4に入らせていただきます。「ぶりビブリオ病不活化ワクチン（ノルバックスビブリオ mono）の食品健康影響評価について」です。事務局から説明をお願いいたします。

○増田評価課長補佐　それでは、御説明いたします。資料は8になります。まず、ビブリオ病についてでございます。ビブリオ病につきましては、過去にぶり用混合不活化ワクチンの評価に対しても言及されておりますが、水質の悪化、水温急変、過密飼育、選別、輸送等のストレスが要因となって発症する魚の疾病でありまして、病徴としまして、体表・エラの出血、潰瘍を示し、特に稚魚では死亡率が高いということで、ぶりの養殖において対策が必要とされるものの一つとなっております。

治療でございますが、現在は抗生物質、抗菌剤の経口投与が有効とされておりますが、近年ではワクチンによる予防が盛んに行われるようになってきております。

Vibrio anguillarum は、このビブリオ病の代表的な原因菌でございまして、グラム陰性の彎曲した桿菌で、通常溶血性を示しております。O抗原に基づき、J-O-1～J-O-3の血清型が知られておりまして、病原性プラスミドを有する株があることが知られております。

ぶりのビブリオ病の原因菌である、*Vibrio anguillarum* の血清型は、そのほとんどが J-O-3 型とされております。

「2. ぶりビブリオ病不活化ワクチン（ノルバックスビブリオ mono）について」でございますが、ノルバックスビブリオ mono は、*Vibrio anguillarum* J-O-3 型菌をホルマリンで不活化したものを主剤とした不活化ワクチンでございます。所定の容量で海水と混合した薬液中に、体重 1 g～3.4 g のぶり、これはぶりの稚魚です。これを 30 秒間浸漬して使用するという事となっております。

なお、*Vibrio anguillarum* の不活化ワクチンは、菌株が異なる腹腔内注射不活化ワクチンが、他の病原菌との混合ワクチンとして複数が我が国で承認されて市販されております。

本生物学的製剤には、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、特に添加物は使用されておりません。ホルムアルデヒドの含有量は微量であり、更に希釈して使用するため、食品に残留する可能性は認められないと考えられます。

ここまでについては、いかがでしょうか。

○三森座長 ワクチンの対象疾病とワクチンについての説明ですね。ここまでについてでございますが、何かコメントございますでしょうか。

どうぞ。

○中村専門委員 本質的ではないのですがけれども、ビブリオがリストニアになってから、私が知っている限りでも 4、5 年は経っているのですね。申請書も *Vibrio anguillarum* になっているのですがけれども、半年とか 1 年前ならともかく、4、5 年前のものを。

青木先生、いかがですか。

○青木専門委員 これは、コーレルという人が提唱したのですがけれども、残りの方は全然賛同しませんので、その一方だけの論文ですので、我々は無視しています。

○中村専門委員 それでは、ビブリオで。

○三森座長 ほかにございますか。

○青木専門委員 それともう一つは、これは記載しておいてもいいのですがけれども、病原性プラスミドを有する株があることが知られているというのですがけれども、これはアメリカ株で日本の株には全くございません。

○増田評価課長補佐 アメリカ株ではということで、一言追加しておきます。

○青木専門委員 日本の株では見付けられておりません。

○三森座長 事務局よろしいですか。

○増田評価課長補佐 はい、そのように審議会後に記載させていただきます。

○三森座長 ほかにございますか。ないようですので、引き続き説明をお願いいたします。

○増田評価課長補佐 それでは、御説明させていただきます。「3. ぶりビブリオ病不活化ワクチン（ノルバックスビブリオ mono）の安全性に関する知見等について」でございます。

「（1）ヒトに対する安全性について」でございます。本ワクチンにつきましては、人

に対する直接的な病原性等の検討は行われておりませんが、主剤である *Vibrio anguillarum* は、人獣共通感染症の病原体とはみなされておりません。また、ぶりビブリオ病は、ぶり養殖場では頻繁に発生しておりますが、ぶり養殖業者がこれに罹患したという報告もありません。

なお、ぶりビブリオ病の発症には生菌が関与しますが、本ワクチンは不活化されておりまして、感染力は有しておりません。

「(2) ぶりにおける安全性試験」でございます。ぶりにおける安全性試験としまして、ぶりビブリオ病不活化ワクチンのぶり稚魚への単回浸漬試験が実施されております。対照群は、常用量群、2用量群のそれぞれに設定され、2用量群はワクチン濃度及び処理時間とも常用量群の2倍とされました。

独立した2つの試験が実施されまして、試験 I は各群 50 匹、試験 II は各群 80 尾の稚魚が用いられております。3週間の観察期間中に、対照群と常用量群では遊泳行動、摂餌行動、体重、成長率、飼料効率、皮膚及びえらの観察で、特にワクチンの接種に起因すると考えられる異常は認められておりません。

なお、試験 I では試験期間中に稚魚の死亡は認められませんでした。

試験 II では、2用量群の対照群に1尾の死亡が認められましたが、死亡魚から *Vibrio anguillarum* J-O-3 型は分離されておりません。

「(3) 臨床試験」でございますが、国内2か所の養殖場において、ぶりに対する臨床試験が行われましたが、特にワクチンの接種に起因する異常は認められておりません。

「(4) その他」でございますが、菌体及びウイルスの不活化の確認、他の細菌等の混入否定試験等が、規格として設定されておりまして、試作ワクチンにつき、それぞれ試験が行われ問題ないことが確認されております。これらにつきましては、製造方法の中に規定されております。

一応ここまでについては、いかがでございましょうか。

○三森座長 安全性に関する試験ということで、人に対する知見、ぶりにおける安全性試験、臨床試験、コンタミなどの規格確認ですね。それが記載されておりますが、これについて何かコメントありますでしょうか。

青木先生、何かございますか。

○青木専門委員 安全性はいいですけども。

○三森座長 ないようでございますので、ここで食品健康影響評価の4のところに入りたいと思いますが、一部文言の修正がございましたけれども、当調査会で審議した結果、適切に使用される限りにおいて、食品を通じて人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、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、この審議結果に基づきまして、資料8を基に報告書を作成いたしましてとりまとめたと思います。事務局は、作業をよろしく

お願いいたします。

○増田評価課長補佐 わかりました。本日、御意見いただきました内容につきまして、座長に御相談させていただきながら、事務局で評価書の内容を修正し、各委員の先生方に御確認いただきたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

評価書につきましては、委員会に報告後、意見・情報の募集の手続をいたします。パブリック・コメント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っておりますので、よろしくお願いいたします。

○三森座長 それでは、次の議題5に入らせていただきます。「ひらめβ溶血性レンサ球菌症不活化ワクチン（Mバックイニエ）の食品健康影響評価について」です。事務局から説明をお願いします。

○増田評価課長補佐 それでは、御説明いたします。資料は9となります。「1. ひらめβ溶血性レンサ球菌症（β-hemolytic streptococcosis）について」でございます。海水魚では、ひらめのほか、ぶり、まだい等にも頻繁に発生が報告されておりまして、養殖場で被害が大きい疾病でございます。比較的高水温期、これは20℃以上の時期になりますが、その時期に多発し、眼球の白濁、突出、鰓蓋軟条骨間膜の充血や発赤等が認められます。重傷魚では死に至り、斃死率は0.1～8%程度と言われております。

高水温、過密飼育、過食、環境条件の悪化等のストレスが発症要因となっております。これまでに数種の病原菌が原因菌として報告されておりますが、現在の主病原菌はStreptococcus iniaeでございます。Streptococcus iniaeは、β溶血性を示しまして、β溶血性レンサ球菌症と呼ばれております。治療は抗生物質、抗菌剤の経口投与が有効とされております。

「2. ひらめβ溶血性レンサ球菌症不活化ワクチン（Mバックイニエ）について」でございます。Mバックイニエは、国内で分離されましたStreptococcus iniaeを培養し、ホルムアルデヒドで不活化させたものを主剤とした不活化ワクチンでございます。体重約30～300gのひらめの腹腔内に0.1mlを注射して使用されます。国内、海外とも、これまでStreptococcus iniaeを主剤としたワクチンの開発・使用例はございません。

本生物学的製剤には、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、特に添加剤は使用されておりません。ワクチンの中のホルムアルデヒドの残留につきましては、過去に動物用医薬品専門調査会において評価されておりますが、本ワクチンについても、その含有量等が摂取による健康影響はないと考えられております。

ここまですべては、いかがでございましょうか。

○三森座長 ワクチンの対象疾病とワクチンについての説明でございましたが、ここまですべてはいかがでしょうか。何か御質問ございませんでしょうか。

ないようですので、引き続きお願いいたします。

○増田評価課長補佐 それでは、御説明いたします。「3. ひらめβ溶血性レンサ球菌症

不活化ワクチン(Mバックイニエ)の安全性に関する知見等について」でございます。(1)が「ヒトに対する安全性について」記載されております。本ワクチンについては、人に対する直接的な病原性等の検討はされておきませんが、主剤である *Streptococcus iniae* は、人に対しても病原性を有しており、これまでに北米、アジアにおいて、養殖の魚の加工の従業員が、傷口から感染したとみられる菌による蜂巣炎、心内膜炎、骨髄炎を発症した例が報告されております。

このため、本ワクチンの製造用株についても、人に同様の症状を起こす可能性は否定できませんが、*Streptococcus iniae* によるこれらの症状の発症には生菌が関与しているのに対して、本ワクチンの主剤は不活化により魚類及び人に対する感染力を失っており、人に対して病原性を示さないと考えられます。

「(2) ひらめにおける安全性試験」でございます。ひらめにおける安全性試験として、ひらめβ溶血性レンサ球菌症不活化ワクチンのひらめ稚魚への単回投与試験が実施されております。

観察期間中に、遊泳行動、摂餌行動、体重、体長、飼料効率、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査で特にワクチンの接種に起因すると考えられる異常は認められておりませんでした。

血液検査につきましては、投与後1日目の投与で、白血球百分率でリンパ球が低く好中球が高い傾向が生じており、常用量群では統計学的にも対照群に対して有意でありました。この百分率の変化は、好中球の増加により生じておきまして、ワクチン投与による生体防御反応を示したものと考えられております。また、投与14日後では、この傾向は認められず、一過性のものでございました。

なお、試験期間を通じて死亡魚は認められなかったとのことでございます。

「(3) 臨床試験」でございます。国内4か所の養殖場において、ひらめに対する臨床試験が行われましたが、特にワクチンの接種に起因する異常は認められておりません。

「(4) その他」でございますが、菌体の不活化の確認、他の細菌等の混入否定試験等が規格として設定されており、試作ワクチンにつき、それぞれの試験が行われ問題がないことが確認されております。更にこれらについては、製造方法の中にも規定されているとのことでございます。

ここまでについては、いかがでございましょうか。

○三森座長 安全性に関する知見について御説明がございましたが、ここまでについてコメントございませんでしょうか。

どうぞ。

○青木専門委員 これは、ひらめというふうに限定していますけれども、魚種はまだいとも使用範囲は入るのですか。どうなのですか。教えてください。

○増田評価課長補佐 ひらめということで、諮問が上がっております。

○青木専門委員 ほかの場合は、できないのですか。

○増田評価課長補佐 承認申請自体がひらめとなっておりまして、それで恐らくひらめで承認されると、ひらめで使うということになると思います。

○青木専門委員 ありがとうございます。

○三森座長 ほかにございますか。ないようですね。では、4の「食品健康影響評価について」に進みます。

コメントはございませんでしたので、当調査会において審議を行いました結果、適切に使用される限りにおいて、食品を通じて人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にさせていただきたいと思います。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す。それでは、資料9を基にいたしまして、報告書を作成いたしましてと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。

○増田評価課長補佐 わかりました。評価書につきましては、委員会に報告後、意見・情報の募集の手続をいたします。パブリック・コメント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、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、最後の議事6です。「その他」でございますが、事務局から何かございますでしょうか。

○増田評価課長補佐 第15回の会議で評価書をおとりまとめいただきました、塩酸ラクトパミンの食品健康影響評価(案)につきまして、6日まで意見募集を行っていましたが、意見・情報募集の募集結果が出ましたので、まず御報告させていただきます。

6件の御意見がございました。意見の内容及び対処方針案につきましては、資料10にまとめてございます。資料10をごらんください。資料10につきましては、事前に委員の意見を聞いておりますので、その後主に変更した点について御説明していこうと思います。

まず1番の部分ですが、これについては、意見を聞いた際の内容を変更しておりません。

2番につきましては、最終段落のところ、「また」以降を追加しております。「また、心疾患とβ作動薬の関係については、評価書に加筆しました」という記載を追加しております。評価書に加筆した部分については、次を3枚めくっていただくと「塩酸ラクトパミンの食品健康影響評価について(変更部分抜粋)」というのがございます。その次のページになります。2ページ目の赤字部分、1日許容摂取量、ADIについての赤字部分、この部分で加筆させていただいております。詳細なところを見ますと、この「なお」以下のところになります。

「なお、6名のヒトボランティアにおける心臓血管系の作用についての試験(経口)からは、NOEL 5 mg/ヒトが得られており、試験に参加した6名の平均体重75.5 kgで体重あたりに補正すると、0.066 mg/kg 体重である。ヒト試験については、安全係数として個人差10のみが適用されている。しかしながら、他のβ作動薬の副作用として、動悸、頻脈、心(筋)虚血、不整脈、血圧上昇と心拍数増加等が知られており、冠動脈疾患、心房

細動等の心疾患に対してはこの作用が時に強く現れるとされているように、高リスクと思われる心臓疾患のバックグラウンドレベルがある程度見込まれるのに対して、この試験の対象は限られた人数の健常男性であり限定的であることから、追加の安全係数が適用されるべきであろうと考えられる。また、NOELの特定で考慮された影響は心電図の微細な変化であり、心拍数や血圧に変化が認められるのは15 mg/ヒト以上の用量である。これらのことを総合的に考慮し、追加の安全係数については5を適用するのが適当とされた。安全係数として、個人差10、追加5の合計50を用いた場合、ADIは0.00132 mg/kg 体重/日となる。

これらの知見と現時点における国際的慣行ではADIは数的に最も意味のある1桁で示すとされていることを考慮すると、塩酸ラクトパミンの残留基準を設定するに際してのADIとしては、0.001 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられる」ということで修正しております。

また元に戻っていただきまして、3についてでございますが、3について変更はございません。

次に4についてですが、4につきましては、委員の意見もございまして書き換えております。簡単に読ませていただきます。

「塩酸ラクトパミンの催奇形性については、高用量で催奇形性が認められていました。しかしながら、母体毒性に伴ったもので選択的催奇形性ではなく、その用量も他の毒性試験で特定されたNOELに対して約100倍高いものでした。また、他の動物用医薬品やヒト医薬品として使用されているβ作動薬についても、選択的催奇形性が認められたという報告はありません。これらのことから、塩酸ラクトパミンについては、催奇形性のNOAELと他の毒性のNOELについて十分な安全域があると認められると判断され、このため、追加でウサギの試験を実施する必要ないとされたものです。

なお、ガイドラインは基本的な要求事項を定めたものですので、催奇形性が懸念される要件が認められた場合には、これに係わらず第2の種の試験が必要となるものと考えています」という回答につくり直しております。

5、6については、変更しておりません。

あと、塩酸ラクトパミンの食品健康影響評価についての抜粋なのですが、これらの御意見と食品安全委員会での御指摘を合わせまして、評価書案の一部変更をしております、遺伝毒性、本文のところ、それからin vivo試験のところ、これはin vivo表としてこのように変更しております。

それから、遺伝毒性のまとめのところ、これも変更しております。

これにつきましては、当調査会で御了解が得られましたら、再度食品安全委員会に報告いたしまして、厚生労働省に評価結果の通知を行うこととしております。

よろしく願いいたします。

○三森座長 いかがでしょうか。せんだって事務局から配布のあった案からは、4の催奇

形性についての書き方が変わっているということですね。

どうぞ。

○寺本専門委員 今の4番の回答の方ですけれども、事務局の方にもお伝えしましたけれども、この回答の4行目のところで、その用量もというふうにありますけれども、これですとその用量というのは、催奇形性が認められた用量ということを自動的に指すと思うのですけれども、それですとほかの試験で特定されたNOELに対して1,000倍の開きがあるのです。ですから、実際にはその用量もと言うよりは、この試験から得られたNOELというふうに直した方がよろしいかと思えます。

○三森座長 事務局よろしいですか。この試験から得られたNOAELと変更するという事です。そうすると、100倍ということになりますね。

催奇形性のところは、それでよろしいですか。

あとは、今の回答の2番のところでしょうか。当調査会としては、ADI設定に対して、サル1年間の慢性毒性に基づいてADIを設定していますけれども、ヒトの知見についても合わせて考察したという形で、わかりやすく更に書き直したということでございます。これについて、更に修正か何かございますでしょうか。

よろしいでしょうか。ないようでしたら、本調査会の回答としては、資料10のとおりとさせていただきますと思います。

また、併せてその評価書もよりわかりやすくするように、一部修正するという事でございますが、これについても御了承いただけますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○三森座長 ありがとうございます。

これですべてでしょうか。事務局。

○増田評価課長補佐 今後の予定になります。次回の動物用医薬品専門調査会につきましては、11月は16日火曜日10時で開催させていただく予定となっております。また、既に何名かの先生方には回答をいただいておりますが、来年度の日程、これにつきましても、今、調整していただきたく思っておりますので、現時点でわかる範囲でお知らせしていただければと思いますので、よろしく願いいたします。

○三森座長 それでは、本日の議事はこれですべて終了です。

ほかに全般を通じて何かございますか。今日は、非常に早い議事の進行でございまして、1時間半ほどで終わりました。御協力に深謝いたします。それでは、閉会とさせていただきます。ありがとうございます。