

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

第 44 回会合議事録

1. 日時 平成 18 年 1 月 17 日（火） 16:40～17:16

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 鶏大腸菌症不活化ワクチン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、明石専門委員、井上専門委員、江馬専門委員、大野専門委員、小川専門委員、
渋谷専門委員、鈴木専門委員、津田専門委員、寺本専門委員、長尾専門委員、
林専門委員、吉田専門委員

(食品安全委員会委員)

寺尾委員、小泉委員、本間委員、見上委員

(事務局)

國枝評価課長、福田評価調整官、増田課長補佐、平野係長

5. 配布資料

資料 1 鶏大腸菌症（油性アジュバント加）不活化ワクチン（“京都微研”
ポールセーバー E C）の食品健康影響評価について（案）

6. 議事内容

○三森座長 ただいまから、第 44 回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

御出席の専門委員におかれましては、引き続きよろしく願いいたします。

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 44 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ひます。

第 44 回会合につきましては、開催通知で御案内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。

○増田課長補佐 では、御説明いたします。

本日の議事でございますが「鶏大腸菌症（油性アジュバント加）不活化ワクチン（“京都微研” ポールセーバー E C）の食品健康影響評価について」の 1 点でございます。

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 枚ずつになっております。

資料 1 でございますが「鶏大腸菌症（油性アジュバント加）不活化ワクチン（“京都微研” ポールセーバー E C）の食品健康影響評価について（案）」です。

その他に、参考資料 1、参考資料 2 とあります。

申請者作成のフルセット資料につきましては、2 か所に配置させていただきましたので、適宜御利用いただければと思います。

資料については以上でございます。不足の資料等ございますか。

資料の確認については、以上です。

○三森座長 それでは、議題 1 に入らせていただきます。

鶏大腸菌症不活化ワクチン（“京都微研” ポールセーバー E C）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。

○増田課長補佐 それでは、御説明いたします。資料 1 を御覧ください。

「鶏大腸菌症（油性アジュバント加）不活化ワクチン（“京都微研” ポールセーバー E C）の食品健康影響評価について（案）」でございます。

当ワクチンの効果でございますが、鶏大腸菌症の発症の軽減になりますが、まず 1 には、鶏大腸菌症について簡単に説明しております。資料 1 - 1 を御覧ください。

大腸菌でございますが、グラム陰性、通性嫌気性の桿菌で、健康なヒトや動物の腸内細菌叢にも常在しております。しかしながら、ある種の大腸菌につきましては、ヒト及び家畜の病原体となるのが古くから知られておりまして、このような大腸菌は便宜上「病原性大腸菌」と呼ばれております。また、これによって起こる疾病は大腸菌症と呼ばれております。

ヒトに病原性を示す大腸菌の機序の違いによりまして、腸管毒素原性大腸菌（E T E C）、腸管侵入性大腸菌（E I E C）、腸管病原性大腸菌（E P E C）、腸管出血性大腸菌（E H E C）、腸管接着性大腸菌（E A E C）等に分類されております。

また、大腸菌でございますが、O、H、K の抗原性状に基づく血清型によっても分類されております。血清型が病原性に直接関与はいたしません、病原性大腸菌として分離される大腸菌につきましては、それぞれ特定の血清型を示すことが多いということでございます。

鶏の大腸菌症の病型はさまざまでございますが、肉用鶏で多発しておりまして、敗血症に陥ると高い死亡率を示し被害が大きいとされております。感染経路としましては、主として大腸菌を含む塵芥を吸入することによる呼吸器感染と考えられております。初生雛などにお

ける発症につきましては、汚染された鶏卵表面からの侵入による感染、on egg 感染や、時には感染母鶏の鶏卵内の菌で汚染される in egg 感染の場合もあります。病鶏から分離される大腸菌の血清型には、O 1、O 2、O 78 が比較的多いとされておりますが、他の血清型も種々分離されておまして、血清型と病原性の強弱に特に関係はないとされております。

次、2 でございますが、鶏大腸菌症不活化ワクチンについての御説明です。

鶏大腸菌症（油性アジュバント加）不活化ワクチン（ポールセーバー E C）でございますが、国内の発病鶏から分離された大腸菌株を継代培養した製造用株（K A I - 2）を破碎して、ホルムアルデヒドで不活化したものを主剤としております。アジュバント等が添加された不活化ワクチンでございます。0 日齢以上 100 日齢以下の鶏に 0.03 mL を点眼接種して使用しております。効能・効果は鶏大腸菌症の発症の軽減です。

当ワクチンの類似品としましては、不活化した菌体、あるいは F 繊毛や毒素を主剤とした不活化ワクチンが国内では種鶏に対する注射剤、国外では種鶏や採卵鶏に対する注射剤として存在しております。

アジュバントとしましては、水素添加レシチン、コレステロール、塩化ジステアリルジメチルアンモニウム（D O D M A C）が使用されております。このうち、コレステロールにつきましては生体成分でありまして、他の二者につきましては経口剤ではありませんが、化粧品成分として汎用されているほか、性状についても水素添加レシチンにつきましては、水素添加した脂肪酸の混合物でありまして、塩化ジステアリルジメチルアンモニウムにつきましては、C S T E E と言いまして、下に書いてありますが、Scientific committee on toxicity, ecotoxicity and the environment という E U の機関でございますが、ここにおいて遺伝毒性、発がん性とも認められず、現状の暴露状況で特にリスクはないと評価されております。

更に、本剤についてはいずれの成分も 1 羽当たり数十 μ g が点眼投与されるということで、水素添加レシチンについては 1 羽当たり 90 μ g、コレステロールについては 1 羽当たり 45 μ g、塩化ジステアリルジメチルアンモニウムについては 1 羽当たり 15 μ g という量が点眼投与されるにすぎません。これらが食用部に残留するということはないと考えられます。保存剤としてゲンタマイシンが使用されておりますが、これについては、過去に動物用医薬品専門調査会において既に設定されている A D I や使用実態から影響は無視できる範囲と評価されております。

次に、3 の安全性についてですが、ポールセーバー E C の安全性に関する知見をまとめております。

（1）ヒトに対する安全性ということで、本ワクチンはヒトに対する直接的な病原性等の検討は行われてはいません。ただし、主剤の大腸菌株は鶏に対して病原性を有し、その血清型は O 78 ということでありまして。O 78 自体は、ヒトの E T E C から分離される場合がある血清型でありまして、ここで使われている製造用株については易熱性毒素（L T）、耐熱性毒

素（S T）、ペロ毒素（V T）のいずれも生産しないということが確認されております。また、ヒトに対する病原性大腸菌とも認められておりません。更に、本ワクチンに含有されております主剤は不活化されておまして、いずれも病原性を有していないということでございます。また、添加剤等についてもその性状、使用量から、含有成分の摂取による健康影響の可能性は無視できると考えられるとしております。

鶏への安全性ということでございますが、ワクチンを0日齢のS P F鶏に単回点眼投与試験が実施されております。各群28日間飼育しまして、臨床症状観察、体重測定、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、器官重量測定、病理組織学的検査がなされております。病理組織学的検査では、免疫応答活性化との関連が示唆される所見が認められたほか、特にワクチンの投与に起因した異常、特に大腸菌に関連した異常は認められませんでした。本ワクチンは点眼接種されまして、アジュバントの局所残留は認められておりません。安全性試験において、眼球及び眼瞼に特に異常は認められていないということでございます。

(3)臨床試験でございますが、国内2施設の鶏に対する臨床試験が行われておりますが、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。

1施設では、1万3,250羽、もう一施設では1,624羽での試験を行っております。

(4)その他ですが、主剤の不活化の確認、他の細菌等の混入否定、鶏を用いた安全性試験等が規格として設定されておりますが、試作ワクチンにつき、それぞれの試験が行われ、問題のないことが確認されております。さらにこれらについては製造方法中に規定されております。

4番でございますが、食品健康影響評価の原案です。

「上記のように、当ワクチンの主剤は大腸菌（K A I - 2）を破碎し、ホルムアルデヒドで不活化させたものである。製造株は毒素を生産せず、また不活化されて生菌を含まないため、主剤のヒトへの病原性は無視できると考えられる。

また、製剤に使用されているアジュバント等の添加剤については、物質の性質や既存の毒性評価とワクチンの接種量を考慮すると、含有成分が食品を介して摂取される可能性は極めて低く、健康影響は無視できると考えられる。

このことから、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」という形でまとめております。以上でございます。

○三森座長 ありがとうございます。

それでは、内容を順次見ていきたいと思っております。

資料1の1ページの1番、大腸菌及び大腸菌症についてですが、この文章について何かコメントございますか。

よろしいでしょうか。

2番目のポールセーバーE Cについては、いかがでしょうか。

○津田専門委員 ちょっと教えてほしいのですが、私はワクチンのつくり方を全然知らないのですが、ここにはアジュバントのことが書かれているのですが、成分及び分量のところ、ホルマリンが 0.09 ml 以下ということで入っているのですが、これは点眼したときにその量は存在しているのですね。

○増田課長補佐 これは、不活化するときホルマリンを使って不活化しておりまして、それがキャリアオーバーして含まれるということではないかと思えます。

今、確認します。

○三森座長 それが入っているとどうなのでしょう。

○津田専門委員 この量ですが、これは IARC でカテゴリー 1、human carcinogen ですね。遺伝毒性発がん性物質で、ものすごく低い値にスロープファクターを抑えられておりますから、VSD を計算したとしても、すごく低い量になるので、これは全く混入しないということであれば構わない。

○三森座長 通常、不活化ワクチンにはホルマリンをつかっていますね。事務局、これは今までもホルマリン含量というのは言われていると思えますが、それは十分安全性は担保されているのではないですか。

○増田課長補佐 ホルマリンは、以前、ほかのワクチンでも評価されておりまして、たしか含まれていても、それがすぐに拡散されてしまうということや、ワクチンとして使われる場合の濃度は非常に低いということから、ある程度の範囲であれば使用しても差し支えないという判断をしているかと思えます。

○津田専門委員 私も計算してみたら、 $0.02 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ くらいがリミットだと思うのです。ですから、それより全然問題ないくらい低いのなら良いのです。

○三森座長 それと、鶏に点眼接種して安全性試験を実施されていますが、眼に異常はないということ。それから、私たちが食肉として食するときには、ほとんどホルマリンは入っていないということだと思えます。

○増田課長補佐 1羽当たりですと $0.09 \mu\text{L}$ が眼に点眼されるということですので、その量としてもかなり低い量ではないかなと思えます。

○津田専門委員 量としては、0.09 mL を打つのですか。

○増田課長補佐 はい。30 mL 当たり 0.09 mL ですが、1羽当たりでは $30 \mu\text{L}$ 点眼するわけですから、1000分の1量の $0.09 \mu\text{L}$ が1羽の鶏の眼に入ることです。

○津田専門委員 それなら大丈夫だと思えます。

○三森座長 よろしいでしょうか。

○増田課長補佐 その辺書きましょうか。やはり書いた方がよろしいのであれば書きます。1羽当たり、アジュバントの量にしても、ホルマリンの量にしてもこのくらいの量であるというような内容を記載した方がよろしいですか。

○三森座長 誤解を避けるためには明記しておいた方がよろしいかと思えます。

○津田専門委員 昔、動物薬をやったときに、特に豚なのですが、豚の皮に特に高いということがあって、これは可食ではないという話をしたときに、中華料理では豚の皮を食べるのだと、そこを再評価し直した経緯もあって、ですから鶏の頭を食べないと言っていたら、中華料理で食べたとかということがあったときに、我々はADIを全く決めていないとどうなるかなと心配もあったので。そんなことは問題ないのだとあれば、何も書かなくてよいと思っています。

○三森座長 よろしいですね。

ほかに、このポールセーバーECのところについて、何かコメントございますか。

ないようでしたら、次の安全性に関する知見についてですが、ヒトに対する安全性と鶏に対する安全性、臨床試験、その他とありますが、ヒトに対する安全性についてはほとんど毒素を産生しない、不活化ワクチンであるということですね。いずれも病原性を有していないということでございますから、何かここについてコメントございますか。

ないようでしたら、2ページの4番目、食品健康影響評価についてですが、ここはいかがでしょうか。

どうぞ。

○明石専門委員 これでよいと思うのですが、先ほどの数値を入れた方がわかりやすいのかなという気もしますが、ほかの物質の数値のようなものを、これはどちらに入れてもよいのでしょうか、こういう量なので、安全であるとされればよいと思います。

○三森座長 食品健康影響評価のところに入れましょうか。

○明石専門委員 どちらがよいでしょうか。私にも、どちらがよいのかよくわからないのですが、こちらでも結構ですし、1ページの2番の「アジュバントとして」の後に入れても構わないと思います。

○三森座長 「摂取量を考慮すると」と書いてありますので、ここに具体的にに入れておくということですね。

○明石専門委員 はい。

○三森座長 わかりました。事務局、可能でしょうか。

○増田課長補佐 可能ですので、入れたいと思います。

○三森座長 ほかにほかにございませぬでしょうか。

ないようでしたら、これまでの審議いただいた内容を踏まえまして、とりまとめたいと思います。

先ほどのホルムアルデヒドのことについて、少し修文をしなければいけません、鶏大腸菌症不活化ワクチンの食品健康影響評価については、本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、食品を通じて人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すの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きましては、私の方で事務局の協力を得ながら、資料1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。

それでは、事務局、作業をよろしくお願いいたします。

○増田課長補佐 わかりました。本日、御意見をいただきました内容につきまして、座長の御指示をいただきながら、事務局で評価書の内容を修正しまして、各委員の先生方に御確認を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。

本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。意見、募集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ます。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、次の議題「(2) その他」になります。事務局から、何かありますか。

○増田課長補佐 参考資料1を御覧いただきたいのですが、動物用医薬品・肥料・飼料等合同専門調査会における審議状況ということで、薬剤耐性菌について、現在、肥料・飼料等専門調査会との合同ワーキンググループで御審議していただいているところです。先日もお知らせしたところですが、食品を介してヒトの健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の重要度のランク付けについて、御意見の募集を開始いたしましたので、ここで改めてお知らせしようと思って準備をいたしました。

参考資料1の3ページを御覧ください。審議の経緯が簡単に書かれておりますが、平成16年9月30日に評価指針を作成いたしまして、農林水産省が今後その評価指針に基づいて資料を提出するというようになっております。

その後、平成17年6月7日、平成17年10月12日と合同ワーキンググループを開催いたしまして、食品を介してヒトの健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の重要度ランク付けについて御議論をいたしまして、ある程度まとめたということでございます。

次のページを見ていただきたいのですが、次のページが重要度ランク付けについて、現在国民からの意見、情報の収集を行っているものでございます。

まず「食品を介してヒトの健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の重要度のランク付けについて」は、4ページの5行目のところに書いてあるのですが、このランク付けは、農林水産省から提出された資料等を基にして、評価指針の第2章の第2の3に示した影響評価を行う際に用いることを目的としてつくっておるということです。これは、例えば動物用医薬品として、Aという抗生物質を使用した場合に、例えばヒトに使われるBという抗菌性物質に耐性の菌ができてしまうということになった場合、そのBのランクがどうかということが、動物用医薬品Aを評価する上で重要になってくるということで、例えば、ヒトで使われる抗生物質BのランクがIであった場合は、Aの評価を厳重にしなければいけないと。B

のランクがⅢの場合は、ランクⅠよりはもうちょっと管理が緩くなってもよいかなという評価をすることになります。

そういったものの指標として、今回ヒト用の抗菌性物質の重要度ランク付けをしたということでございます。

その下の1のところ、重要度ランク付けの考え方がございますが、4行目辺りから、抗菌活性や対象病原菌等の生物学的特性、薬物動態、使用頻度や使用量等の汎用性、投与経路や用法用量、薬剤耐性化のメカニズム等の微生物学的な情報等を広く収集して検討したということで、更にその2行下ですが、国際的整合性を図ることが必要であると判断して、関連情報を集め検討をしております。

その中で、4つのポツがありますが、ここの4点について考慮する必要があると判断されております。

1ポツ目としましては「当該抗菌性物質に対する薬剤耐性菌が選択された場合の代替薬の有無」。

2ポツ目としましては「当該抗菌性物質の治療対象となる病原菌に対する抗菌活性及び抗菌スペクトル」。

3ポツ目としましては「治療対象である病原菌にヒトが感染した場合に、引き起こされる健康被害の程度」。

4ポツ目としましては「当該抗菌性物質に対する細菌の薬剤耐性化のメカニズム」。

これら4点のうち「当該抗菌性物質に対する薬剤耐性菌が選択された場合の代替薬の有無」に主眼を置くことにより、簡潔でわかりやすいランク付けの基準を設定することができるというふうに判断しております。

5ページの2のところ「重要度をランク付けるための基準」ということで、Ⅰ、Ⅱ、Ⅲに分類させていただいたということでございます。

Ⅰは「きわめて高度に重要」。

Ⅱは「高度に重要」。

Ⅲは「重要」ということでございます。

3に具体的なランク付けとして、Ⅰにランク付けされるものとして、14員環及び15員環構造を有するマクロライド系、その他ということ。

Ⅱにランク付けされるものとしては、β-ラクタマーゼ阻害薬が配合されたもの。

それから、6ページにあります、その他のもの。

Ⅲにランク付けされるものとして、16員環構造を有するマクロライド系のもの。

それから、その下に示されているものということでございます。

この辺について、後で井上先生に補足していただければと思いますが、現状として、ヒト用抗菌性物質のランク付けが現在国民の意見募集の手続に入っているということで御紹介させていただきました。

なお、また3ページに戻っていただきたいのですが、これは17年11月2日から、約一か月、日本細菌学会、日本感染症学会、日本化学療法学会、日本抗生物質学術協議会に意見、及び有用な化学的情報の提供を依頼しております。その中で、日本細菌学会から意見が来まして、その他の学会については適切であるという回答が来ております。

日本細菌学会から出されました意見については、国民からの意見、情報の聴取を終了後、ワーキンググループで議論するということになるかと思えます。一応、簡単ですが、現状の報告をさせていただきました。

○三森座長 参考資料1についての説明をしていただいたのですが、ランク付けの意見募集が開始されたということでございます。これについては、もうパブリック・コメントを現在、いただいておりますのでということで、皆さんに御承知いただければよろしいということでしょうか。

○増田課長補佐 そうです。一応1月12日～2月8日の間で、意見、情報の聴取を行っているというところでございます。

井上先生、何か補足があればお願いしたいのですが。

○井上専門委員 事務局から説明があったとおりです。何らかのコメントに対応する場合は次のワーキンググループで検討することになると思えます。結構大変な仕事かなと思えますが、委員の皆様方どうぞよろしくお願いいたします。

○三森座長 ありがとうございます。

どうぞ。

○長尾専門委員 ちょっと質問ですが、この4点の日本で使用されているものについてですが、日本でこういうように決めたのだと思うのですが、国際的にもこれと全く同じ結果ですか。

○増田課長補佐 それぞれ少しずつ違っております。例えば、WHOでもこういうランク付けを行っているのですが、例えばWHOでは発展途上国も見据えた形で、日本ではもう使い古しているような薬もランクを上げるとか、そういう評価をしているところもありますし、若干異なる部分もあるということです。

○井上専門委員 おおむねは似ています。ただ、非常に古い薬はWHOですと後進国で使っておりますことから、重要度が高く設定されております。しかし、それは日本ではあまり高いランクとはしませんでした。この点が若干違います。

○三森座長 よろしいでしょうか。なければ、事務局、そのほか何かございますか。

○増田課長補佐 その他としまして、今度は参考2なのですが、先般スピノサドについての残留基準設定の諮問がなされております。本物質については、現在農薬専門調査会でADI設定の作業が進行中ですので、本調査会におきましては、前回説明しましたシロマジンと同様に、ADI設定の状況を踏まえて、こちらの方で足りない部分を審議するという方向で処理させていただければと思えます。

○三森座長 これも報告事項ですね。スピノサドというものが、先に農薬の調査会で評価されてくるということでございます。その後、本調査会でも審議するということですね。御了承いただきたいと思います。

そのほか、何かございますか。

○増田課長補佐 あと、予定表を皆様のお手元にお配りいたしました。4月以降の日程表になっていると思います。これに御記入いただきまして、またファックスで構いませんので、担当に送付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 次回の開催については、いかがですか。

○増田課長補佐 2月の開催ですが、24日10時からを予定しておりますので、よろしく願いいたします。

○三森座長 それでは、これで第44回「動物用医薬品専門調査会」の議事はすべて終わりました。そのほか、皆さんから特に御発言ございますか。ないようですので、以上をもちまして閉会とさせていただきますと思います。どうもありがとうございました。