

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

第 122 回会合議事録

1. 日時 平成 22 年 2 月 24 日（水） 10:00 ～11:25

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品（豚インフルエンザ・豚丹毒混合（油性アジュバント加）不活化ワクチン（フルシュア ER）、豚増殖性腸炎乾燥生ワクチン（エンテリゾール イリアイティス TF、同 FC、同 HL、同 HC））に係る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、石川さと子専門委員、石川整専門委員、小川専門委員、寺岡専門委員、寺本専門委員、天間専門委員、頭金専門委員、中村専門委員、舞田専門委員、松尾専門委員、山口専門委員、山崎専門委員、山手専門委員

（食品安全委員会委員）

見上委員、長尾委員、廣瀬委員、畑江委員

（事務局）

北條評価課長、前田評価調整官、関谷課長補佐、福永専門官、井上係長

5. 配布資料

資料 1 意見聴取要請（平成 22 年 2 月 23 日現在）

資料 2 （案）動物用医薬品評価書 豚インフルエンザ・豚丹毒混合（油性アジュバント加）不活化ワクチン（フルシュア ER）

資料 3 （案）動物用医薬品評価書 豚増殖性腸炎乾燥生ワクチン（エンテリゾールイリアイティス TF、同 FC、同 HL、同 HC）

参考資料

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122回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

本日は、能美専門委員、渡邊専門委員が御欠席でございます。14名の委員が御出席です。

それでは、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122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 まず、本日の議事は、動物用医薬品2製剤に係る食品健康影響評価と、その他ということになります。

資料の確認をさせていただきます。

本日の議事次第、委員名簿、座席表。

資料は1～3までございます。その他に参考資料があります。

資料1は「意見聴取要請」平成22年2月23日現在のものです。

資料2が「(案)動物用医薬品評価書 豚インフルエンザ・豚丹毒混合(油性アジュバンド加)不活化ワクチン(フルシューア ER)」。

資料3が「(案)動物用医薬品評価書 豚増殖性腸炎乾燥生ワクチン(エンテリゾールイリアイティス TF、同FC、同HL、同HC)」。

それで、参考資料の束が一つになります。

資料の確認については、以上です。不足の資料等ございますか。

○三森座長 それでは、議題の1に入らせていただきます。動物用医薬品(豚インフルエンザ・豚丹毒混合不活化ワクチン(フルシューア ER))に関わ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。

○関谷課長補佐 それでは、資料2を御覧いただければと思います。

2ページに審議の経緯というものが載っております。この豚のインフルエンザと豚丹毒の混合の不活化ワクチンということですが、2009年11月20日に、農林水産大臣より、輸入の承認に係る評価の依頼が来ております。

また、厚生労働大臣より残留基準設定に係る評価について要請が来ております。

それで、本日、専門調査会にお諮りするということでもあります。

4 ページにまいります。

評価対象動物用医薬品の概要ということで、本製剤は乾燥ワクチンと、液状のワクチンからなっております。それを溶解して使うということになります。

乾燥ワクチンに豚インフルエンザウイルス A 型の H1N1 株と、それから 2 種類入ってまして、H3N2 株、この二つが入っております。

乾燥ワクチン 1 頭分中に、それぞれ 6 行目から 7 行目にかけて書いてありますような量が含まれています。

一方、液状ワクチンには豚丹毒菌 CN3342 株が、ここに記載のとおり入っております。これを溶解して投与するというものでございます。

効能・効果は、豚インフルエンザの発症防御及び豚丹毒の予防ということになります。

用法・用量としては、乾燥ワクチンを液状ワクチンで完全に融解して、その 2 mL を 6 週齢以上の健康な豚の頸部筋肉内に 3 週間の間隔で 2 回注射するということになっております。

また、後ほどアジュバントの消失試験でも触れますが、リスク管理機関において、使用制限期間が設定されることになっておりまして、下の脚注に書いておりますが、と畜場出荷前 3 週間は使用しないということとされる予定となっております。

添加剤等に関しましては、ここに記載のものが入っておりますが、後ほど詳しく御説明させていただきます。

このような生物学的製剤、ワクチンですが、開発の経緯として 31 行目から書いております。

豚インフルエンザに関しましては、オルソミクソウイルス科、インフルエンザウイルス A 属に属する豚インフルエンザのウイルス、これは SIV と略しますが、感染によって起こる呼吸器疾患ということになります。

5 ページに行きますが、伝播性は極めて高いが、致死率は低いということで、多くは 1 週間程度で回復する。また、二次感染が起きると肺炎なので重症化するという傾向があるというもので、この血清亜型 H1N1 株によるいわゆる古典的な豚インフルエンザは 1930 年に米国で初めて報告されておりました、日本でもその後 1977 年に初めて侵入が明らかになっております。H1N1、それから H1N2、H3N2 株による発生が報告されております。

日本での浸潤状況ですが、ここに記載されていますように、例えば H1N1 株に対しては、繁殖豚では 70.4 %、肥育豚 35.5 %、あるいは H3N2 株に関しましては、繁殖豚で 84.3 %、肥育豚では 50.3 %というような陽性率が認められるということで、多くの農場で常在化しているということが示唆されております。

一方、豚丹毒ですが、*Erysipelothrix* の菌による感染によって起こる豚の疾病ということで、急性型（敗血症型）、亜急性型（蕁麻疹）、それから慢性型（関節炎、リンパ節炎及び心内膜炎）に分類されています。世界中の養豚地帯で発生しているというもので、家畜衛生統計によると毎年 1,500 頭前後が日本でも発生が報告されているということです。

インフルエンザですが、H1N2 株というのは発生があるということですが H1N1 及び H3N2 株の遺伝子再集合により出現した株ということで、H1N1 株との、ここは交差耐性となっておりますが、耐性というのは、事務局の間違いでございます。大変失礼いたしました。交差が認められる、血清の交差性ということでの交差でございます。交差が認められると報告されていることから、H1N1、H1N2、H3N2 株に対しても有効性が期待されるということでございます。

また、臨床現場ではインフルエンザワクチンと豚丹毒ワクチンの接種時期が近いということで、混合ワクチンにすることで、豚のストレスあるいは接種作業の軽減を図ることができるということで、本剤が開発されたとされております。

本剤は、米国その他で、ここに記載のとおり既に承認がされております。また、それぞれの単味のワクチンについてもここに記載のとおり、承認がされております。

安全性に係る知見の概要としまして、まず、29 行目から、ヒトに対する安全性試験ということで、まず、豚のインフルエンザ、豚丹毒ともに人獣共通感染症ということにはされておりますが、いずれも不活化されているということで、ヒトに対する病原性を持たないということでございます。

本製剤に使用されている添加剤がありますが、こちらは、まず、表 1 に書かれております添加剤につきましては、食品安全委員会ですら既に過去のワクチンの中で評価されております。

また、それ以外のものに関しては、6 ページの 2 行目からありますが、まず、デキストランですが、これは乳酸桿菌によるショ糖の醗酵によって生産された多糖類を部分加水分解したものであるということで、デキストラン自体は、食品添加物として使用されている。あるいは医薬品の添加物として使用されております。

また、ここで使われているのはデキストラン 40 というものですが、これについてもヒト用医薬品として使用されております。

また、安定剤に使用されているカゼイン加水分解物あるいは乳糖水和物は、それぞれカゼインにパンクレアチンあるいは牛乳中の二糖類に、水の分子が加わったものということになります。

一方、液状ワクチンのアジュバントでございますが、レシチン加軽質流動パラフィンが

入っております。

これは、軽質流動パラフィンと、レシチンを混合、乳化したものであるということで、この軽質流動パラフィンについては、既に評価されております。

また、レシチンに関しましても、ここに記載されていますように、食品の中に、あるいは食品添加物としても使用されているということで、JECFA では ADI を制限しないということで評価が行われているものでございます。

したがって、物質の使用状況、既存の毒性評価あるいは本製剤の接種量を考慮しますと、これらの添加剤が食品を通じてヒトの健康に影響を与えるというものとは考えられないとしております。

続いて豚に対する安全性ですが、まず、20 行目から安全性試験、これはアジュバントの消失確認試験も兼ねて行っております。

ワクチン未接種の子豚 LWD 種を用いて、本剤を常用量あるいは 10 倍量接種して安全性を見ております。また、衛星群を設定して、異なる時点での接種部位におけるアジュバントの消長確認しております。

頸部筋肉に、1 回目と 2 回目、左側と右側ということで場所を変えて接種するということで、一般状態あるいは接種部位の観察、体温等に関しましては、検査を行っておりますが、7 ページで結果が出ていますが、6 行目から全身性の影響についてはということで、常用量群では、本製剤の接種に起因する影響は認められなかったとされております。10 倍量群では一過性の元気消失あるいは体温上昇が認められたということですが、その他には影響がなかったということでございます。

接種部位に関しましては臨床的な変化は認められなかったということですが、剖検の中で認められております。衛星群の全例において、第 2 回接種 7 日後に、白色混濁が認められたということで、7 日目の病理組織学的検査をすると、白色混濁部に残留した油性アジュバントと推察される空胞様構造物を含む肉芽腫様病変が観察されたということで、また、近接する部位では、筋線維の変性も観察されております。

この接種部位の結果につきましては、下の表 3 にまとめられておりますが、常用量を接種した衛星群では、先ほどの 7 日目には、先ほどのような影響が見られましたが、21 日後あるいは 42 日後に関しましては、常用量群では、いずれも影響が認められておりません。

10 倍量群に関しましては、8 ページに、少しまたがってしまって申し訳ありません。10 倍量群は、21 日後でも肉芽腫様病変が一部、3 例中 2 例ということで見られております。

以上の結果から、全身性の影響は常用量では認められない。それから常用量では接種 21 日後までに、アジュバントは消失するということが確認されたということで、通常の使用

条件において、本製剤の安全性に問題はないと考えられたとしております。

続いて、豚に対する臨床試験が行われております。8ページの8行目ですが、国内2施設において、子豚にやはり2回頸部筋肉内接種ということで行っておりますが、こちらに関して一般状態あるいは体重に群間の差が認められなかったということ。

また、接種部位における反応、接種による有害事象の発生は認められなかったとされております。

17行目からその他ということで、本製剤の承認事項としまして、規格検査法あるいは製造方法で、これらのここに記載されているような無菌試験等の試験が設定されておりました、小分け製品についても適合するということが確認されております。また、更に製造方法で規定されているというものでございます。

以上のことから結論としまして、食品健康影響評価は25行目から書いておりますが、上記のように、これらは人獣共通感染症とされているが不活化されたウイルス及び細菌が使用されているということで、ヒトに対する病原性を持たない。

それから、アジュバント等の添加剤については、物質の使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の注射の接種量を考慮すると、本製剤の含有成分の接種による健康影響は無視できると考えられる。

また、子豚を用いた安全性及びアジュバント消失確認試験において常用量接種21日後による接種部位に変化は認められず、アジュバントの消失が確認されているということから、9ページに移りますが、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と考えるという結論にしております。

以上でございます。

○三森座長 　ただいま、事務局から説明がありましたように、本製剤の主剤は不活化されていて、病原性を有していないということです。添加剤などについては、ヒトの健康に影響を与える可能性はないと考えられるということです。

もう一点は、接種21日後には、常用量の接種ですが、アジュバントの消失が確認されているという、この三つに集約されるのではないかと思います。これらを踏まえまして御検討をお願いしたいと思います。御質問、コメントがありましたらよろしくお願いたします。

中村先生、何かございますか。

○中村専門委員 　特になのですが、注射か接種かという感じで、前にも出たと思うのですが、私個人的には接種の方が好きなのですが、製剤基準は注射だったと思うのですが、あと、用法・用量が注射だから注射にして、その後は接種で、これで整理的にはよいのかな

という気がしているのですが。

○三森座長 事務局、何かございますか。

○関谷課長補佐 4ページの用法・用量で、2回注射するという記載がありまして、これは農林水産省では、不活化ワクチンに関しては接種という言葉は使わないで、注射という言葉を使うという整理をされているそうですが、一般的に、厳密に狭義の接種という意味では、病原体を植え付けるということで、不活化されていると接種という言葉を使わないということなのかもしれませんが、一般的に不活化でもワクチンを接種するという言葉が使われていると思われるので、これまでも食安委の評価書の中では接種という言葉の不活化でも使ってきておりますので、言葉として問題はないのかなと思っております。

○三森座長 ほかにございませんでしょうか。

どうぞ。

○山手専門委員 7ページの14行なのですが、白色混濁部に残留した油性アジュバントと推察されるという表現がされているのですが、これは、これ以外に何か可能性があるものがあるから推察という表現になっているのか。私自身は、これは油性アジュバントそのものだと思いますので、推察する言葉は要らないのではないかと思うのですが。表現の問題だけです。

というのは、そのほか、21日後にはアジュバントが消失と書いてありますので、これは推察という言葉は要らないのではないかと思います。御検討ください。

○三森座長 そうすると、推察されるのではなくて、アジュバントとみなされる空胞様構造物というようにした方がよろしいのではないかということですか。

○山手専門委員 少し *speculation* が強過ぎるような気がするのですが。

○関谷課長補佐 わかりました。では、みなされるということで修文をしたいと思えます。

○三森座長 ありがとうございます。そのほか、山口先生何かございますか。

○山口専門委員 特にないです。

○三森座長 石川整先生、いかがでしょうか。

○石川整専門委員 8ページの表3の続きなのですが、10倍量群の肉芽腫様病変で、2/3と書いてあります。これは本文を見ますと、7ページの20行目の辺りから書かれています。病理解剖学的検査では第2回接種21日後及び第1回接種42日後においていずれも3分の2例で、肉芽腫様病変が概ね治癒した像と思われる微小病変が観察されたと記載されておりますので、この2/3のところの脚注として、微小病変が観察されるというような書き方がよいのではないかと思います。

ただ、このまま2/3と書いてしまいますと、通常的肉芽腫様病変とみなされかねないの

で、概ね治癒した像と思われる微小病変というような脚注を入れておいた方がよろしいのではないかと思います。

○三森座長 石川先生、そうしますと、脚注にその文書を入れるということですか。

○石川整専門委員 はい。

○三森座長 今の 10 倍量の肉芽腫様病変のところですか。ここに何か印を付けて、概ね治癒した像と思われる微小病変という脚注を入れるということですが、よろしいですか。

○関谷課長補佐 わかりました。

○三森座長 ありがとうございます。そのほかございますか。

どうぞ。

○石川整専門委員 もう一つあるのですが、衛星群というような書かれ方がされています。アジュバント消失確認試験で、常用量を注射した場合の一群を衛星群と書かれていますが、この衛星群というのは、一般的な用語なのでしょうか。私はあまり聞かないと思いますので、衛星群よりもむしろアジュバント消失確認試験群とか、あるいは消失確認試験群というような書き方がよいのではないかと思いますのですが、いかがでしょうか。

○三森座長 事務局、これは報告書にこう書いてあるのですか。

○関谷課長補佐 そうですね。報告書に書いてあるものそのままにしてあります。

○三森座長 石川先生が御指摘の方に変えますか。今まではどうされておりましたか。

○関谷課長補佐 衛星群という言葉を一度も使っていないということはないと思います。たしか、使った例もあるかとは思いますが、あまり一般的でなければ、今、石川先生がおっしゃったような。

○三森座長 アジュバント消失試験群ですか。

○関谷課長補佐 ただ、アジュバント消失自体は、ほかの群でも見ているので。

○三森座長 アジュバント添加群。

○関谷課長補佐 違うポイントを見るための群ですので。

○三森座長 いかがいたしましょうか。6 ページの 24 行目に、また、別に常用量を接種する衛星群を設定し、と書いてあるのですね。その衛星群では 7 日と 28 日に観察しているということです。

○見上委員 今、先生が御指摘なさった 24 行目は、括弧して少し説明すれば、衛星群のまま構わないのではないですか。最初に出てくるところで、石川先生がおっしゃったそのとおりでなくても、何か説明を加えておけば、**footnote** にも入れる必要はないのではないかと思いますのですが、いかがでしょうか。

○三森座長 見上先生から、御提案がありました。衛星群の後ろに括弧づけで、何か説

明文を入れたらどうかというのですが、石川先生、何かよい言葉はありますか。

○石川整専門委員 思い浮かびません。そのような形で結構だと思います。

○三森座長 中村先生、何かないですか。

○中村専門委員 接種群はあるのですね。接種群と対照群があって、もう一つの群ですね。

○三森座長 はい。対照群、常用量群、それと 10 倍量ですね。

どうぞ。

○山口専門委員 ここは、用量が大切な気がしますので、衛星というのは、私もあまりよくわからないのですが、常用量（衛星）のような表現でどうですか。

○中村専門委員 ただ、衛星というと、私も正直なじみがないのです。ですから、見上先生みたいに、今の山口委員のあれに、衛星群の説明を少し入れた方がよいのかなと。あるいは農林水産省の調査会か何かでは使っているのですか。

○関谷課長補佐 農林水産省の承認関係の審議会で通ってきていますので、恐らくこのまま衛星で、今までも幾つか例はあると思うのですが。

○中村専門委員 見上先生のお話のように、普及させるという意味も含めて消さない方がよいのかなと思うのですが。

○関谷課長補佐 それでは、今、見上委員がおっしゃった衛星群に括弧書きで、括弧内について事務局で案をつくりまして、御相談して修文をさせていただければと思います。

恐らく、異なる時点で、接種部位を確認するための常用量群のような感じだと思います。文章を考えますので、また、御相談させていただきます。

○三森座長 7 日後、28 日後という言葉を入れますか。普通であれば、21 日、42 日ですが、そうではないということなので。

○中村専門委員 わかりやすくなると思います。

○三森座長 今、ここで決めた方が早いでしょう。では、7 日及び 21 日後に検査、そして括弧閉じ、そんなことでよろしいですか。剖検ですか。7 日及び 21 日後に剖検、そして括弧閉じる。28 日でしたか、ごめんなさい。

○中村専門委員 下に剖検という言葉が出てくるので剖検でよいのではないですか。

○三森座長 では、そのようにさせていただいてよろしいですか。御異論がなければそのような形にさせていただきます。事務局、よろしいですか。

○関谷課長補佐 わかりました。ありがとうございます。

○三森座長 どうぞ。

○石川さと子専門委員 確認なのですが、今の 7 日及び 28 日後に剖検となると、7 日後に剖検されるように思えるのですが、これを見ると恐らく 28 日後に剖検なのですか。

○関谷課長補佐　そうです。これは、21日間隔で左と右に打ちますので、剖検は1回なのです。ですが、左は28日後だし、右は7日後ということになるので、第2回接種7日後とか、第1回接種28日後というのが正確です。

○中村専門委員　文章が長くなるみたいで、脚注だとどうなのでしょう。今のように詳しく書いた方が、誤解がないように思うのですが。

○三森座長　では、今、事務局が言ったような形にしますか。

○関谷課長補佐　第2回接種7日後に観察及び剖検ということで、剖検したと。

○三森座長　ありがとうございました。ほかにございますか。

ないようでしたら、まとめさせていただきたいと思います。報告書の文言に修正が少しございますが、豚インフルエンザ、豚丹毒混合不活化ワクチンについては、動物用医薬品専門調査会において審議を行った結果、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2をもとにいたしまして、報告書をまとめたいと思います。

各専門委員におかれましては、必要に応じまして御意見を賜るかもしれませんが、その節はよろしく願いいたします。

それでは、事務局、作業をお願いします。

○関谷課長補佐　わかりました。それでは、一部事務局で内容を修正させていただいて、各委員の先生方に御確認いただきたいと思います。

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、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、よろしくをお願いします。

○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　資料3をお願いします。豚増殖性腸炎乾燥生ワクチン（エンテリゾールイリアイティスTF、同FC、同HL、同HC）ということでございます。

2ページに審議の経緯が書いてありますが、こちらは2月1日に農林水産大臣と厚生労働大臣から、それぞれ評価の要請があったものでございます。

本製剤については、4ページから概要が載っておりますが、エンテリゾールイリアイティスTF、同FC、同HL、同HCと、製剤の名前が付いておりますが、これはいずれも同じ主剤と、添加剤と同じというワクチンで、最終製品から1用量当たり、1頭に投与する量というのは、主剤の量は同一であるということでまとめて評価を行いたいということでございます。

これらの製剤は、製造工程で、最終バルクにおける容量当たりのシュクロースーゼラチ

ン安定剤というのが入っているのですが、この安定剤の濃度が、25 vol%ということで、一定なのですが、原液の分注量が異なってくるので、その割合が違うということで、農林水産省ではそれぞれ別の製品として、承認を取るようという指示があったということを知っています。

ですので、基本的には最終製品の主剤の量、それから使用方法、効能・効果等、全く同じものということになります。

主剤は、エンテリゾール イリアイティスのそれぞれ主剤いずれも、McCoy 細胞培養弱毒のローソニア イントラセルラリスということで、B3903 株がそれぞれ TF、FC、HL、HC というそれぞれの製剤名が付いていますが、それぞれに、ここの表 1 にありますが、1 バイアル中でいきますと、右側に記載されている量の主剤が入っているものでございます。

効能・効果は、豚のローソニア イントラセルラリス感染症（急性出血性腸炎型を除く）による増体重の低下の軽減ということでございます。

用法・用量は、乾燥ワクチンの添付の溶解用液で、1 頭当たり 2 mL になるように溶解した後、3 週齢以上の豚に 1 回 1 頭当たり 2 mL を経口投与する。または、乾燥ワクチンを添付の溶解用液で溶解した後に、飲水に混合して投与するという用法も定められております。この場合は 4 時間で飲み切る量の飲水に混合するというようになっております。

添加剤等に関しましては、先ほどのシュクロースーゼラチン安定剤が含まれております。その中身としては、ここに記載されております成分が入っております。

各製剤中の添加剤の量が、次のページの表にまとめてありますが、こちらはそれぞれ用量が異なりますので、それぞれ入っておりますが、これを少し見やすくしますと、6 ページに参考として書いてある表がありますが、それぞれ主剤は、1 用量当たりの量にしてありますが、主剤の量はここで見ていただけるように、10 の 4.9 乗～6.1 乗ということで、すべて同じになります。

ただ、添加剤の割合が、TF が一番多くということで、これは原液からの希釈に依存して若干異なってくるというものでございます。

開発の経緯といたしましては、ローソニア イントラセルラリス感染症は、豚の腸管疾病ということで、病原菌としては偏性の細胞内寄生細菌ということでございます。

宿主が主に豚ということですが、ハムスター、モルモット等からも分離されているというものです。

この感染症には急性出血性腸炎型、今回のこの製剤は対象になっておりませんが、この型と、それから慢性の腸腺腫症型の二つの病型があるということです。

これは、事務局で、最初慢性腸腺腫型となっておりましたが、原文、英語でいいますと、Adenoma ではなくて Adenomatosis なので、症を入れさせていただいております。

前者は、主に繁殖候補豚に、後者の慢性腸腺腫症型は肥育豚に発生するというものでございます。

世界中の養豚地帯に分布しているということで、日本でも全国に分布していると推察されています。

浸潤状況に関しましては、検査農場あるいは検査個体の陽性率として、糞便を用いた PCR ではそれぞれ農場で 36.5 %、個体ですと 44 %、それから間接蛍光抗体法では、それぞれ 95.8 %あるいは 59.7 %という報告があります。

この感染症による経済的損失は、飼料効率の低下、増体量の減少、削瘦、二次感染などによる死亡というもので、特に離乳豚から肥育豚までの慢性腸腺腫症型で見られるということです。

この感染症の治療では、これまでマクロライド系製剤あるいはバルネムリン製剤という抗菌性物質の製剤で治療を行ってきたということですが、耐性菌の問題とか、あるいはポジティブリスト制度導入に伴って適正な使用も求められているという中で、ワクチンによる予防が望まれたということで、本製剤が開発されたということでございます。

既に諸外国で、ここにもありますように、アメリカ等で承認されているものでございます。

6 ページに、ヒトに対する安全性ということで、まず、この菌自体は人獣共通感染症とはみなされていないということです。

ただ、5 行目からヒトの腸管の、これは結腸株化細胞を用いまして、*in vitro* で感染をするかどうか、増殖するかどうかということが確認されておりますが、PCR において、あるいは IFAT において検査がされております。

まず、IFAT では、継代細胞においても、特異な蛍光を示すことはなかったということです。

PCR では、3 代までの継代細胞において、DNA が検出されておりますが、4 代継代以降では出ていないということで、最初の 3 代で出たものというのは、最初に接種した試験試料由来ということで考察されておりました、結論としては、ヒト腸管細胞に感染、増殖しないと考えられたとされております。

これらのことから、この主剤に関しましては、ヒトに対して病原性を持たないと考えられるとしております。

それから、先ほどから出てきております安定剤ですが、シュクロース及びゼラチンは通

常においても食品として摂取されているようなものです。

それから、L-グルタミン酸、リン酸水素二カリウム、リン酸二水素カリウムは、いずれも食品添加物で過去に評価されているものでございます。

それから、水酸化カリウムも食品添加物として指定されており、JECFAにおいてもADIを制限しないという評価がされているということで、以上のことから、物質の使用状況等を考慮しますと、これらの添加剤は、ヒトの健康に影響を与えるものと考えられないとしております。

それから、豚に対する安全性試験が27行目から、次のページにかけて行われております。

こちらも、常用量と、10倍量、これはTFの製剤を使っておりますが、安全性について検討しております。

投与後28日間にわたりまして観察等を行っております。また、PCRによるDNAの検出、あるいは免疫組織学的検査における菌体外膜抗原、これが原文ですと、membrane antigenということで、単に報告書ですと、膜抗原となっていたのですが、より正確にということで、事務局で菌体外膜抗原とさせていただきました。この言葉の是非についても、御助言いただければと思います。

それらが行われておりますが、まず、両投与群において一般状態あるいは体重に影響はなかった。

それから、有害事象等も各検査で見られておりません。

組織標本からの菌体外膜抗原あるいはDNAの検出もなかったということで、あるいは糞便もDNAが検出されなかったということで、10倍量までの投与においても安全性に問題ないと考えられたとされております。

豚に対する臨床試験ということで、こちらは、事前に汚染が確認されております二つの農場で試験がされております。

こちらについては、両施設における観察期間、投与22週間の一般臨床症状について、表3に示しております。

A農場でございますが、ここの表でいきますと、発咳が接種群で45ということで、有意に多くなっておりますが、逆に、次のページになりますが、一番上の呼吸促迫51ということで、呼吸促迫で接種群の方が低くなっているということでございます。

その他に関しましては、特に差がなかったということです。

B農場に関しましては、元気消失、食欲不振等が、*が付いているところが有意差があるわけですが、いずれも症状が発生したものが接種群で低くなるということで、安全性上

問題だということではないということで、一部有効性が出ているというような結果が出ているものだと思います。

したがって、安全性には問題ないものと考えられたということで、結論がされております。

この表につきましては、一部、寺本先生から修正をいただいております、有意差のあるところは本文でも 0.05 ですべて記載しているのです、0.05 の P 値のみで統一して書いております。

表 3 の中で対照群と接種群両方に*を付けていたのですが、通常は片方を付けるということで接種群のみにしたという修文をさせていただきました。

8 ページの 26 行目以降、その他ということ、ワクチン原液については、夾雑菌の否定試験、乾燥ワクチンについても、同様にその他、マイコプラズマ否定試験、迷入ウイルス否定試験等が設定されておまして、最終製品についても、それぞれの試験が実施され問題ないことが確認されるということで、製造方法にも規定がございます。

更に豚の同居感染ということですが、確認試験あるいは病原性復帰の確認試験も実施されて、同居感染は起こらない、あるいは病原性復帰がないということが確認されております。

以上をまとめまして、9 ページで食品健康影響評価が書かれております。

本製剤の主剤のローソニア イントラセルラリスの主な宿主が豚であるということ。それから、人獣共通感染症とはされていない。

また、先ほど出てきましたように、ヒト由来腸管細胞への感染性はないということが確認されているということでもあります。

また、主剤は弱毒化されているもので、豚に対しても安全性に問題はないということが、確認されております。同居感染性あるいは病原性復帰もないということが確認されております。

また、安定剤につきましても、先ほどのように、健康影響は無視できるということが考えられますので、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結論をしております。

以上でございます。

○三森座長 ただいま事務局から御説明がありましたように、本製剤は主剤として、ローソニア イントラセルラリスの弱毒株である B3903 株が含まれているということです。そして主剤の細菌は、ヒトに対する病原性の可能性はないと考えられる。すなわち人獣共通

感染症ではなく、ヒトの腸内細胞での *in vitro* の感染実験でも感染増殖は否定されているということです。

もう一点、添加剤が使われておりますが、これらは既に評価されているものでありまして、ヒトの健康に影響を与える可能性はないということでございます。

以上、これらを踏まえて御検討をお願いいたしたいと思っております。御質問、コメントなどありましたらお願いいたします。

どうぞ。

○中村専門委員 また、蒸し返しなってしまうのですが、前のもので接種と注射があって、これでは投与で、私自身はサプリメントは投与で、医薬品は経口でも接種という、私自身の頭の中ではそういう整理があるのですが、これの用法・用量、4 ページでは投与ですが、7 ページでは、(1) の豚に対する安全性試験では、3 行目で投与、4 行目で投与群、11 行目で両投与群、(2) の臨床では、21 行目で接種群、25 行目で投与、表 3 では接種群とかいう話で混在している話です。

○三森座長 これは、統一しましょう。投与にしますか。

○中村専門委員 個人的には、動物医薬品だったら、口から入れるのは接種の方がよいと思っています。ただ、個人的な話なので、全部投与で構わないと思います。

○関谷課長補佐 統一いたします。

○三森座長 では、投与に統一するというので事務局お願いいたします。

ほかにございますか。石川先生、どうぞ。

○石川さと子専門委員 非常に細かいことで申し訳ないのですが、今の 7 ページの脚注にある、1 ドースと書いてあるのは、これは、本文中で言う用量という言葉のことでよろしいでしょうか。

○関谷課長補佐 これも統一いたします。

○石川さと子専門委員 もう一つ、8 ページの同じ表 3 の脚注になるのですが、先ほどの有意差検定の X の二乗と書いてあるのは、これはカイ二乗検定のことでよろしいですか。

○関谷課長補佐 そうです。X になってしまっております。

○三森座長 X ではないですね。カイです。

○関谷課長補佐 ありがとうございます。

○三森座長 山手先生。

○山手専門委員 一点なのですが、4 ページの 25 行目になりますが、飲水投与の場合は、4 時間で飲み切る量という、この 4 時間というのが、ここでふっと出てくるのですが、恐らくワクチンの効能・効果の限られた時間ではないかと思うのですが、少し説明があった

方がわかりやすいと思います。メーカーの申請書まだ見ていなかったのですが。

○関谷課長補佐 なぜ4時間かというのが、恐らく有効性のようなことで、考えられているものだと思いますので、確認をして何か付け加えられる言葉を検討します。

○三森座長 ほかにございませんでしょうか。

石川先生、どうぞ。

○石川整専門委員 細かいことなのですが、4ページの表1の主剤の量なのですが、50用量に、TCID₅₀の欄を見ますと、5かける10の5.9乗から5かける10の7.1乗となっておりまして、その下の欄には10の6.6乗から10の7.8乗と書かれております。これは、同じことなので、どちらかに統一された方がよろしいかなと思います。

○三森座長 こちらに統一したらよろしいでしょうか。

○石川整専門委員 ほかの欄は、すべて10の何乗というような形になっているので、5かける10の5.9乗も、10の6.6乗とした方がよいのではないかと思います。

○関谷課長補佐 少し経緯がございまして、この製剤の製造方法的に行きますと、TFは、まず10の5.9乗～10の7.1乗と、10で合わせてから、10の5倍を入れるということになりますので、正確に言いますと、10の5.9乗～10の7.1乗という原液を、そうなるように調整したものを、10の場合は、割合で言うと1ですね。50の場合は、その5倍を入れるような形、分注してくる量としてされていまして、もう片方のFCは、最初から10の6.6乗～10の7.8乗の間に入るように原液を調整するということになるので、若干、製造方法的に、結局は同じなのですが、書き分けたという事情があるのですが。

○石川整専門委員 製造方法の違いはわかるのですが、この表の欄は、主剤のTCID₅₀ということになっておりますので、別の書き方にすると、ぱっと見て、同じ量ではないかなと思われる。

○中村専門委員 関谷さんのおっしゃるとおりで、量的には、つくり方はともかく、10倍、50倍、100倍で、一番下のものに、5かけたり10かけたりした方がわかりやすいです。5倍量だから5倍、10倍量だからかける10で、それに括弧か何かで、今の石川さんのようなきちんとしたTCIDを出すような話を両方併記したらどうかと思うのですが、私は、どちらかというところ、親切にやったような気がしているのです。

最初のTFの10の5倍だから、TFの10の頭に5をかけた話で、下の50も5をかける。50と100はまた10倍ですね。ドースと対数値とか、TCID₅₀的に言ったら10の何乗という話になるから、それは括弧か何かで、ここにずっと入れてもらえれば、わかりやすくなるのではないかなと思うのです。

○三森座長 中村先生の御意見は、TFの、バイアル中の用量50というところは、10の

6.6 乗～10 の 7.8 乗と書いて、括弧 5 かける 10 の 5.9 乗～5 かける 10 の 7.1 乗と、このような併記をするということですか。

○中村専門委員 併記というか、そうです。一番上の 10 の 5.9 乗～10 の 7.1 乗という話のもとになる話で、その 5 倍とか 10 倍を入れていったらわかりやすいのかなと思っていたのですが。

○三森座長 でも、ここは TCID₅₀を示しているわけなので、5 かける幾つというのは、直接関係ないのではないかと思うのですが、違うのですか。

○関谷課長補佐 その TF に関しては、同じ原液を、その分注量だけ変えていますので、10 用量のバイアルには、10 の 5.9 乗～10 の 7.1 乗が入ってしまっていて、この分注量を 5 倍することによって 50 用量にしています。

○三森座長 FC は初めからできているのですね。

○関谷課長補佐 その間に合わせるように希釈をするので、厳密に言うと、少し違ってはきてしまいます。計算すると、1 ドースあたりは、6 ページにお示したように同じにはなるのですが、そういう違いがあります。悩ましいところなのですが。

○三森座長 石川先生、いかがですか。

○石川整専門委員 わかりません。私としては、もし、TF の 50 ドースを 5 かける 10 の 5.9 乗とするのでしたら、同じように、親切にということであれば FC の 50 ドースのところも、5 かける 10 の 5.9 乗とした方がむしろよいのかなと、とにかく同じ 50 ドースの TCID₅₀の表現を統一した方がよいのではないかと思うのですが、それは個人の好みの問題かもしれません。

○三森座長 これは、農林水産省で審査されたときには、この形で、このようになっていたのですか、TCID₅₀、TF とか FC はこのような表記になっていたのですか。

○関谷課長補佐 具体的にこの表がそのまま載ってはいないのですが、承認申請書を見ると、そういうふうな手順でつくりますので、結果的にこういう形にはなると思うのですが、意味的には、量的には、石川先生がおっしゃる量ではあるので、端数はありますが同じですので、わかりやすくするというので、どちらかに統一しても構わないのかなと思います。

○三森座長 そうすると、TF の 50 は、FC の 50 と同じ表記の仕方ということになりますと統一されますね。石川先生の初めに御指摘があったコメントですが、よろしいですか。

○関谷課長補佐 この辺、申請者にも、このとらえ方で間違いないかどうかということで、確認をさせていただいてもよろしいでしょうか。違うことになってしまうと、少しまずいかなと思うので、細かい話なのですが、済みません。

○三森座長 どういうことになるのですか。

○山口専門委員 結果的に、TCID₅₀の量が50量の場合、10の6.9乗～10の7.8乗になるので、私は同じだと思うのですが、先ほどの5倍量を入れるとなると、それを表わすとなると、例えば括弧して10の5.9乗～10の7.1乗で括弧とじてかける5とするのが、製剤のつくり方をよく表わしていると思うのですが、そういう書き方も、この際、この表の中では適切ではないと思うので、最初の石川委員の提案が私はよいだろうと思います。

○三森座長 ありがとうございます。

○関谷課長補佐 それでは、恐らく考え方としては、TFの50の5かける10の5.9乗を違う書き方をすれば、四捨五入すれば、10の6.6乗になるということなので、そこは間違いということではないと思いますので、TFの50も、10の6.6乗～10の7.8乗ということに変えさせていただくということによろしいでしょうか。

○三森座長 わかりました。では、そのように石川先生の御指摘に合わせた形にTFの50はさせていただきます。

ありがとうございました。それ以外で、どうぞ。

○舞田専門委員 7ページの(2)の臨床試験の記載ですが、結局、この試験での結論というのが、臨床試験における安全性に問題はないという結論になるわけですが、臨床試験での安全性の問題がないということの根拠というのは、本剤投与に起因する嘔吐、発熱、神経症状及び死亡などの重大な有害事象が観察されないというところにあるのでしょうか。

それとも、表3のデータすべてを含めた上で、安全性に問題がないという結論に至っているのでしょうか。

○関谷課長補佐 すべて含んだ上でということになります。

○舞田専門委員 そうしますと、表3の一般症状というのは、これはローソニア イントラセルラリス感染症で起こる症状なのか、それとも製剤の投与によって起こる一般的な症状なのかというところで、やはりB農場でその症状を示す数が少ないということは、これは何か感染症そのものの発生を予防したことによってこういう数字になるのかなとも取れるのではないかという気がしたのですが、もしそうだとすると、それは、ワクチンとしての効果を示しているのであって、安全性を示しているということにならないのではないかと。

○関谷課長補佐 恐らく例えば、先生がおっしゃるように、ワクチンの効果が一部出ているという可能性があるにしても、逆に増悪傾向にないということになると思われしますので、そういうことで、特に有効性の面からは、こちらでは判断していませんが、少なくとも悪くなっているということはないので、そこも加味した上で、安全性上問題ないというような結論に、今までも多分そのようにされていると思うのですが。

○三森座長 舞田先生がおっしゃるのは、7ページの表3の、A農場で発咳がありますね。これはむしろ対照群より、22と比べて45ということで、有意差があり、増えているわけですので、これについては、おかしいですね。

○舞田専門委員 私はこれについては素人ですので、これがパブリックコメントに出てきたときに、このデータを見て本当にこれで安全と言えるのかという印象を少し持つものから。

○三森座長 これは、御専門の先生方、山口先生、石川先生、少しコメントをいただけませんかでしょうか。こういう場合はどうされるのですか。

○山口専門委員 私もそこは少し引っかかっていたのです。発咳の原因は、ワクチンの接種による影響ではなくて、ほかの影響だということが何かあれば、それは無視できるのかなと思うので、そこがないのも気にはなっていました。

○三森座長 石川先生、いかがでしょうか。

○石川整専門委員 確かに私も気になっていたのですが、これはA農場とB農場のたった2ヶ所の農場で行われた試験で、たまたまそれで、A農場にこういうネガティブな結果が出たので、もう少し多数の農場について調べた場合に、ワクチン効果としてこういう例が起こることが相対的に起こる率が低下するのではないかと思うので、たった2農場の成績としてはこういうこともあり得るのかなと思いました。

○三森座長 そうすると、発咳に関しては、ばらつきの範囲内ということで、本来は標的は腸管ですので、腸管病変の重篤化に発現してくるとなったら安全性には問題があるかと思いますが、差がないですね。

○石川整専門委員 あまりワクチン効果とは関係ないと。

○三森座長 そのようにとらえておけばよろしいですか。

○石川整専門委員 はい。

○三森座長 そうすると、8ページの5行目からのA農場に、何か一言入れておいた方がよろしいのではないかと思うのですが、いかがですか。発咳が書いてあるところです。

○関谷課長補佐 8ページの7行目に、考察にはなっていないかもしれないですが発咳が多かったが、呼吸促迫につきましては有意に少なかったということで、多分影響と見ていないというようなことが考察されているのかと思いますが。

○三森座長 いかがですか。中村先生の御意見を聞いていなかったのですが。

○中村専門委員 こういうのもあるのではないかと考えていて、B農場では逆の話で、例えば足してみたらそんなに有意差もない話なので、石川さんの話も含めて農場を増やせば、そんなに大事な話ではないというふうに思っていたのですが。

○三森座長 舞田先生からの御指摘で、その辺が少し引っかかるということもありますから、パブリックコメントを出した場合にそのように理解される方がいらっしゃるのではあれば、初めから何かコメントを入れておいた方がよろしいのではないかと思います、いかがですか。

○関谷課長補佐 報告書に、ワクチンを投与された群にこの症状というのがあったものは、他の要因によるものと考えられるとして、肺炎で死亡・淘汰した豚の肺からアクチノバシラス・プルロニューモニエの分離が、被験群が 8 例中 5 例に対して、対照群の 8 例中 1 例であった。このことから、豚房にアクチノバシラス・プルロニューモニエの感染が多く起こったものと推察されるが、この感染が本ワクチンに関連するものと考えられなかったことから、これらの異常発現率は、対照群のそれと比較して同等または有意に低いと考えられたという考察がされています。

○三森座長 それを少し入れておきますか。腸管疾患に関する下痢などの発生率はほとんど差がないわけですので、このワクチンによる重篤化はないと思うのですが、発咳がなぜ高かったのか。それは無視してよいのだということの本専門調査会としては認識しているということをごどこかに記載しておいた方がよいのかなと思うのですが。

○関谷課長補佐 それでは、報告書の記載を少し、他の要因であると。

○三森座長 御専門の石川先生、中村先生、山口先生に修文をお願いしますか。事務局それでよろしいですか。

○関谷課長補佐 はい。では、ここの具体的な文を、これだけだとうまくまとまっていなと思われるので。

○三森座長 8 ページの 7 行目、8 行目辺りの文章は、少し修文していただくということで 3 人の先生方、よろしくお願いたします。

そのほか、どうぞ。

○見上委員 7 ページの 8 行目と 14 行目に、菌体外膜抗原という言葉を使ったのですが、これでよろしいかどうか、少しディスカッションしていただければ。

○三森座長 これは、事務局からも、もともとは膜抗原という記載だったのですが、菌体外膜抗原の方がよろしいのではないかとということで、これについては御専門の先生方から御意見をいただきたいと思います。

山口先生、いかがですか。

○山口専門委員 私もバクテリアはあまり専門ではないので、中村先生とかにお願いします。

○中村専門委員 いわゆる膜抗原というと、菌に付いている膜抗原と思われがちですが、

フィルターを通して、菌から離れたものをフィルターを通してという説明だったですね。それだったら、こちらの方がわかりやすい話になっているのではないかと思うのですが。

○三森座長 ということは、菌体外膜抗原という形でよろしいということですか。

○中村専門委員 そう思います。

○三森座長 石川先生、いかがですか。

○石川整専門委員 少しこの辺りのことになると、私はバクテリアが専門なのですが、ローソニア イントラセルラリスというのは、通常のグラム陰性菌の膜構造とは違うと思うのですが、その辺りはよく調べてみないと、何ともお答えできません。済みません。

○関谷課長補佐 この免疫組織学的検査をしているときに使っているモノクローナル抗体が、細菌の **outer membrane** のタンパク質をモノクローナル抗体で検出するとなっているので、**outer membrane** だとは思いますが、それが適切な言葉が。

○三森座長 いかがでしょうか。

○石川整専門委員 **outer membrane** と書かれているのであれば、外膜ということでもよろしいかと思えます。

○三森座長 菌体は要らないということですか。外膜抗原。

○石川整専門委員 それは人によって、表記方法が違うと思うのですが、外膜で記載しても問題ないと思えます。

○三森座長 そうすると、ローソニア イントラセルラリスの外膜抗原ということでもよろしいですか。

では、事務局、そのようにお願いいたします。2ヶ所ありますか。14行目にもあります。

ありがとうございました。そのほか、ございますか。

どうぞ。

○石川整専門委員 非常に細かい話なのですが、8ページの32行目なのですが、同居感染性と書かれてあります。本製剤における同居感染性は起こらないこと、同居感染は起こらないことになると思えます。もう少し前から、本製剤におけるではなくて、本製剤において同居感染が起こらないこと及び病原性を復帰させることがないことが確認されたとなるかと思えます。

同じように、9ページの8行目にも、同居感染性という言葉が出ているのですが、この場合にも主剤の同居感染及び病原性復帰も起こらないことが確認されているとなっております。

○三森座長 事務局、よろしいですか。

○関谷課長補佐 ありがとうございます。

○三森座長 ほかにございますか。

ないようでしたら、まとめさせていただきたいと思います。報告書の文言に修正がありますが、豚増殖性腸炎乾燥生ワクチン、エンテリゾール イリアイティスについては、動物用医薬品専門調査会において審議を行った結果、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 3 をもとにいたしまして報告書を取りまとめたいと思います。

各専門委員の先生方におかれましては、必要に応じて御意見を賜りますが、よろしくお願いいたします。

それでは、事務局、作業をお願いいたします。

○関谷課長補佐 わかりました。本日、御意見をいただきました内容について、座長に御相談させていただきながら、事務局で内容を修正し、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。

本案については、委員会に報告後、意見・情報の募集の手続をいたします。意見募集で寄せられました意見への対応については、事務局で内容をと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 特にございませませんが、次回の調査会は、3月19日の金曜日、また、午前中ですが、予定しておりますので、よろしくお願いいたします。

○三森座長 次回は、3月19日金曜日の午前ということでございますので、よろしくお願いいたします。

これで、本日の議事はすべて終了いたしました。専門委員の皆様方からここまでについて、特に御発言ございますか。全般を通じてでも結構でございますが、何かございましたらお願いいたします。

よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○三森座長 それでは、以上をもちまして、閉会といたします。

どうもありがとうございました。