

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

第 124 回 会合 議事録

1. 日時 平成 22 年 4 月 27 日（火） 14:00～14:38

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品（鶏コクシジウム感染症（ネカトリックス）生ワクチン及び牛クロストリジウム感染症 5 種混合（アジュバント加）トキシイド）の再審査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、小川専門委員、寺岡専門委員、寺本専門委員、天間専門委員、能美専門委員、松尾専門委員、山口専門委員、山崎専門委員、山手専門委員、渡邊専門委員

(食品安全委員会委員)

小泉委員長、長尾委員、廣瀬委員、見上委員

(事務局)

大谷事務局次長、北條評価課長、前田評価調整官、関谷課長補佐、福永評価専門官、安河内評価専門官、井上係長

5. 配布資料

資料 1 意見聴取要請（平成 22 年 4 月 26 日現在）

資料 2 （案）動物用医薬品評価書 鶏コクシジウム感染症（ネカトリックス）生ワクチン（日生研鶏コクシ弱毒生ワクチン(Neca)）の再審査に係る食品健康影響評価について

資料 3 （案）動物用医薬品評価書 牛クロストリジウム感染症 5 種混合（アジュ

バント加)トキシイド(「京都微研、キャトルウィン-C1 5)の再審査に係る食品健康影響評価について

参考資料

6. 議事内容

○三森座長 ただいまから第124回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

初めに専門委員の先生方に御報告させていただきます。食品安全委員会が設置された平成15年以来、この専門調査会に御参加いただいております中村政幸専門委員が本専門調査会を退任されました。その後任としまして4月1日付けで、本日は御都合により御欠席でございますが、日本獣医生命科学大学の福所秋雄教授が本専門調査会の専門委員に任命されましたので、御報告申し上げます。

本日は、石川さと子専門委員、石川整専門委員、頭金専門委員、福所専門委員、舞田専門委員が御欠席でございます、11名の専門委員が御出席です。

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124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 まず初めに事務局の人事異動がございましたので、御紹介させていただきます。3月までお世話になりました田中評価専門官の後任として、同じく福岡市から安河内評価専門官が着任しておりますので、よろしくをお願いいたします。

○安河内評価専門官 よろしく申し上げます。

○関谷課長補佐 それでは、本日の議事は動物用医薬品2製剤における再審査に係る食品健康影響評価及びその他となります。

次に資料の確認ですが、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。

資料1は「意見聴取要請(平成22年4月26日現在)」。

資料2は「(案)動物用医薬品評価書 鶏コクシジウム感染症(ネカトリックス)生ワクチン(日生研鶏コクシ弱毒生ワクチン(Neca))の再審査に係る食品健康影響評価について」。

資料3は「(案)動物用医薬品評価書 牛クロストリジウム感染症5種混合(アジュバント加)トキシイド(「京都微研、キャトルウィン-C1 5)の再審査に係る食品健康影響評価について」。

参考資料として1～3までございます。

資料の確認については以上でございます。不足の資料等はございませんでしょうか。

○三森座長 それでは、議題1に入らせていただきます。動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価です。まず事務局から説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 それでは、資料2の鶏コクシジウム感染症生ワクチンの再審査についてということで、まず2ページを御覧ください。審議の経緯ということで、2002年10月にこのワクチンが製造承認されておりまして、その後、再審査期間6年を経まして、2008年12月に再審査申請がありまして、それに伴って2009年11月に農林水産大臣より再審査に係る評価、厚生労働大臣から残留基準設定に係る評価の要請があったものでございます。

4ページをお願いします。「I. 評価対象動物用医薬品の概要」。

21行目の「5. 開発の経緯及び使用状況等」ということで書かれておりますが、鶏コクシジウム症は、アイメリア属原虫の感染に起因する下痢や貧血を主徴とする疾病で、増体率の低下等、非常に養鶏産業にとって経済的損失が大きいものです。現在7～9種類のアイメリア属の原虫が鶏の寄生種とされておりますが、本製剤は*Eimeria necatrix*を主剤としておりまして、感染部位が腸の全域に及ぶということで、小腸では粘膜固有層から筋層に及ぶ重度の組織脱落に出血を伴い、高い死亡率を有する、非常に危険性の高い種類とされております。

*E. necatrix*による疾病は、通常中雛期以降、産卵を開始した成鶏など、長期間の平飼条件で飼われている鶏に発生し、ブロイラーではほとんど見られないということでございます。日本全国あるいは世界中にも蔓延しているということで、このコクシジウムに関しましては、予防あるいは治療剤が使われておりますが、薬剤耐性あるいは残留の問題もあるということ、サルファ剤等の治療薬についてはオーシストを排出しております鶏では効果が発揮しないということ、また、産卵低下を引き起こす危険性があるということが知られております。

*E. necatrix*の感染で、ひなは感染がありますと、その後の感染に対しては抵抗性を獲得することが知られていることから、野外分離株を用いて免疫をしたりということが行われてきた経緯がございますが、当然そういった方法ですと発病等の危険性を伴うということですので、きちんとした安全で有効なワクチンとして本剤が開発されたということでございます。

海外でも同様の鶏用のコクシジウム生ワクチンが開発されておりますが、本製剤は日本で開発されたもので輸出もされていないということで、海外では使用されておられません。

先ほど申しあげましたように、2002年に承認された後に2008年に再審査申請がされたものということになります。

4ページの上から、本製剤の主剤は *E.necatrix* Nn-P125 株オーシストということで、ここに記載されている個数が含まれております。

効能・効果に関しましては、アイメリア・ネカトリックスによる鶏コクシジウム症の発症抑制となっております。

用法・用量は経口のワクチンでございまして、餌に混合して投与するというものでございます。

添加剤等に関しましては「4. 添加剤等」に記載されておりますが、後ほど詳しく御説明いたします。

5ページの11行目「Ⅱ. 再審査における安全性に係る知見の概要」。

「1. ヒトに対する安全性」ということで、このアイメリア属の原虫は宿主特異性が強く、鶏のコクシジウムは鶏のみを宿主とする。したがって、人獣共通感染症とはみなされておられません。

本製剤に使用されている添加剤等のうち、防腐剤としてソルビン酸が入っておりますが、これは食品添加物として使用されているもの、また、過去にも本委員会で評価が行われているものでございます。溶剤として使用されているエタノールは食品としても摂取されているもので、一般飲食物添加物というカテゴリーになっております。ヒト用医薬品でも使われているということでございます。

また、同じく溶剤でアセルバーがありまして、これは組成としてはブドウ糖、塩化ナトリウム、あるいはクエン酸三ナトリウム2水和物からなるものでございますが、これらについても食品あるいは食品添加物として使用がされているようなもので、クエン酸三ナトリウムは JECFA において ADI を制限しない物質と評価されております。

このようなことから、この製剤に含まれている添加剤等は、物質の使用状況など既存の毒性評価、本剤の投与量を考慮しますと、ヒトの健康に影響を与えるものとは考えられないとしております。

31行目から「2. 安全性に関する研究報告」です。調査期間中に PubMed を含むデータベース検索の結果、安全性に関する報告は認められないということでございます。

6ページ「3. 承認後の副作用報告」ということで、調査期間中に13万5,004羽の調査が実施されておりますが、本製剤投与後28日間の臨床観察をした結果、鶏に対する副作用は一例もなかったということが示されております。

以上をまとめますと「Ⅲ. 再審査に係る食品健康影響評価」といたしましては、提出さ

れた資料の範囲において、承認時から再審査期間中において、本製剤の安全性を懸念させる新たな知見の報告はない。また、主剤でありますアイメリア属の原虫は宿主特異性が高く、鶏にしか感染しないとされていることから、人獣共通感染症ではない。また、添加剤等についても先ほど御説明いたしましたように、健康影響は無視できると考えられるということから、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するという結論にしております。

以上です。

○三森座長 ただいま事務局から説明がありましたように、主剤は *E.necatrix* Nn-P125 株を有効成分とした生ワクチンであるということです。主剤のアイメリア属原虫は宿主特異性が強く、鶏のみを宿主としまして、人獣共通感染症ではないということです。添加剤等については、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、三点でございますが、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。何か御質問、コメントがありましたらお願いしたいと思います。どうぞ。

○山手専門委員 一点だけ。これは言葉の表現の問題です。5 ページの 2 行目ですが、この評価書が科学的に評価されるという意味において、「ひなはその後の感染に対して何らかの抵抗性を」の「何らかの」という言葉は、評価する上で気になるというのでしょうか、多分本当に免疫を介在した抵抗性を獲得しているのだと思いますが、あるいはこの「何らか」がある程度という意味でもとれるような表現だと思うのですが、そういう意味では、なくてもよいのかなと思っています。

実際に申請者から提出された書類にも、この「何らかの」という表現が書かれているので、そのまま利用されたのかとは思いますが、この委員会ではなくてもよいのではないかと思います。いかがでしょうか。それとも具体的な記述があれば、どなたかの先生が御存じでしたら、それを記載するという方向がよいと思います。よろしく申し上げます。

○三森座長 山手先生から「何らかの」という言葉遣いについては必要ないのではないかとコメントでございますが、御専門の山口先生は何かこの辺について、御意見はございますか。

○山口専門委員 私の知る限り、これは免疫による抵抗性だと思うので、御指摘があったように「何らかの」ということは、あえて必要ではないかと思います。

○三森座長 ありがとうございます。それでは、「何らかの」という用語は削除することにさせていただきます。それ以外にございますか。よろしいですか。

ないようでしたら、本製剤に係る評価をまとめたいと思っております。ただいまの一部修文がございましたが、鶏コクシジウム感染症（ネカトリックス）生ワクチンの再審査に係る食

品健康影響評価については、本専門調査会において審議を行った結果、本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、報告書を取りまとめたいと思います。各専門委員におかれましては、必要に応じて御意見を伺うこともあるかと思いますが、そのときにはよろしくお願いいたします。

それでは、事務局は作業をお願いいたします。

○関谷課長補佐 わかりました。それでは、先ほどの点を修正いたしまして、その後、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、よろしくお願いいたします。

○三森座長 それでは、引き続き、資料の説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 それでは、資料 3 を御覧いただきたいと思います。

2 ページに審議の経緯がございます。この製剤も同様に 2002 年に製造承認を取得しまして、6 年後に再審査期間が満了しまして、2009 年 3 月に再審査申請が行われて、それにもとづいて農林水産大臣、厚生労働大臣からそれぞれ評価要請が来ているものでございます。

4 ページ「I. 評価対象動物用医薬品の概要」ですが、これは 5 種混合ということで、クロストリジウムが 5 種類含まれております。クロストリジウムのショウベイ、セプチカム、ノビイ、パープリンゲンス、ソルデリーの培養上清濃縮液をホルマリンで不活化及び無毒化したもの、トキシソイドでございますが、それを含んでおります。それぞれの用量に関しましては、こちらの表に記載されているとおりでございます。株の名称もこちらに記載されているとおりでございます。

「2. 効能・効果」としましては、これらのクロストリジウムを原因とする気腫症、悪性水腫及びクロストリジウム・パープリンゲンス A 型菌による壊死性腸炎の予防ということになっております。

「3. 用法・用量」としては、牛の臀部筋肉内に 1 回 2 mL を 1 か月間隔で 2 回注射をするということで、その後 6 か月間隔で注射をする。注射部位は 1 回目の注射とは異なる部位に行うという規定がございます。本製剤はと畜場出荷前 4 か月間は使用しないこととされております。

5 ページ「4. 添加剤等」については、ここに記載されているものが入っております。これは後ほど御説明いたします。

「5. 開発の経緯及び使用状況等」ですが、5 種類のクロストリジウムが入っております。牛のクロストリジウム感染症としては、ショウベイの感染による気腫症、セプチカム、ノ

バイ、パーフリゲンス、ソルデリーの感染による悪性水腫、パーフリゲンスの感染による壊死性腸炎ということで知られております。これらは極めて早い経過と高い致死率が特徴で、多くは土壌菌ということで放牧牛の場合に感染の機会が多く、被害が大きいというものでございます。世界中に分布をしていて、日本でも散発的な発生が見られております。発症後、死亡までの経過が早いということで、抗菌性物質等による治療の効果は期待できないということで、ワクチンによる予防措置が有効であると考えられております。

これらの牛のクロストリジウム感染症に対しましては、気腫疽の不活化ワクチン、シヨウベイ、セプチカム、ノバイの3種混合トキソイドに関しては開発されておりましたが、パーフリゲンス、ソルデリーの悪性水腫、パーフリゲンスによる壊死性腸炎については、それぞれ発生が報告されていたのですが、ワクチンは実用化されていなかったという状況でございました。

外国では類似のクロストリジウム感染症のワクチンは使用されておりますが、今回、5種混合のトキソイドによる本製剤が新たに開発されたということで、これも日本で開発されたもので、特に輸出はされていないということで、この製剤そのものは外国では承認、使用されていないということになります。先ほど御説明しましたように2002年に承認を受けて、2009年に再審査申請がされているということになります。

6ページ「Ⅱ．再審査における安全性に係る知見の概要」ということで、まず本製剤の主剤に使用されている菌種のうち、シヨウベイ、ノバイ（B型菌）は、主に反すう動物に感染する菌種ではあるが、セプチカム、パーフリゲンス（A型菌）、ソルデリーはヒトにも感染し、病原性を持つということが知られております。

セプチカム、パーフリゲンス、ソルデリーを原因菌とする悪性水腫は人獣共通感染症とされておまして、パーフリゲンス（A型菌）はヒトのガス壊疽の主要病原体、また食中毒の原因菌ともなります。したがって、これらの菌が産生する毒素については、ヒトに対しても病原性を有するというものでございますが、この菌液及び毒素はホルマリンで不活化、無毒化されております。したがって、ヒト及び牛への病原性は有していないと考えられます。

また、このホルマリンで不活化、無毒化した菌液の遠心上清を2～5℃で12か月または24か月保存した結果、その毒性活性が回復することはないということが確認されております。

次に本製剤に使用されている添加剤等でございますが、不活化剤として使用されているホルマリンに関しましては、ヒト用、動物用医薬品として使用されており、塩化カリウムについては食品添加物として使用されている。いずれについても過去に、食品安全委員会

で評価済みのものがございます。

アジュバントとして使用されているリン酸ナトリウム 12 水和物、溶剤として使用されているリン酸水素二ナトリウム 12 水和物及びリン酸二水素カリウムは、いずれも食品添加物として使用されていて、JECFA ではリン酸の MTDI 70 mg/kg 体重/日というものが設定されております。

また、アジュバントに含まれております塩化アルミニウムでございますが、これは 6 水和物ですが、医薬品添加物としても使用されているものであります。アルミニウムに関しましては JECFA において PTWI が設定されているものがございます。塩化ナトリウムは食品としても使用されているということが書かれております。

したがって、これらの添加剤等に関しては、物質の使用状況、既存の毒性評価、本製剤の投与量を考慮しますと、ヒトの健康に影響を与えるものとは考えられないとしております。

35 行目から「2. 安全性に関する研究報告」。これも MEDLINE を含むデータベースを検索したところ、安全性に関する報告はないということです。

「3. 承認後の副作用報告」に関しまして、39 行目から 7 ページにかけてございますが、511 頭の調査ということで、承認申請時、承認前の試験でございますが、ここで臨床試験を行っておりまして、そこで見られた副反応としては、元気消失・食欲不振、下痢、呼吸異常、投与部位の腫脹、硬結でありました。今回の市販後の調査期間に見られた副反応としては、元気消失・食欲不振、投与部位の腫脹及び硬結ということで、調査期間中に見られた元気消失・食欲不振の発現率は承認前試験に比べて、1 回目の投与で有意に低く、2 回目は同程度。発現の程度はいずれも同程度ということで、また腫脹、硬結の発現率や発現の程度は、やはり承認前試験に比べて差がないということで、特段その承認前試験で観察された反応以上のものが出たという結果は得られておらず、承認前試験で得られている副作用の範囲であったということが示されております。

以上のことから、13 行目から「Ⅲ. 再審査に係る食品健康影響評価」ということで、承認時から再審査期間中に安全性に係る新たな副作用報告と研究報告等を含めて認められていないということで、提出された資料の範囲において、安全性に係る新たな知見の報告はないと。また、本製剤の主剤に関しては、ヒトに対しても病原性を有するというものですが、菌液、毒素は不活化されているということで、病原性はないものと考えられます。添加剤についても健康影響は無視できる範囲と考えられるということで、結論としましては、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できるものと考えられるとしております。

以上です。

○三森座長 ただいま事務局から説明がありましたように、本製剤の主剤はトキシイドでありまして、ホルマリンで不活化して無毒化されたものであり、病原性を有しないということですので。

二点目としては、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いうことですので。

承認後の副作用の報告ですが、副作用が報告されておりますが、承認申請時の臨床試験で見られた副反応とほとんど同程度であったということです。これらのことを踏まえまして、御検討をお願いしたいと思います。何か御質問、コメントがありましたらお願いいたします。

御専門の山口先生、何かございますか。

○山口専門委員 特にありません。

○三森座長 ほかにございませんか。審議上、ほとんど問題点はないようでございますので、まとめさせていただきたいと思っております。

牛クロストリジウム感染症 5 種混合（アジュバント加）トキシイドの再審査に係る食品健康影響評価については、本専門調査会において審議を行った結果、本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っております。必要に応じて各専門委員に御意見などを賜る場合もあるかもしれませんが、そのときはよろしくお願いいたします。事務局は作業をお願いいたします。

○関谷課長補佐 それでは、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まして、必要に応じて、改めて調査会にお諮りしたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

○三森座長 それでは、引き続き、議事の 2 に入らせていただきたいと思います。事務局から説明をお願いいたします。

○関谷課長補佐 次に、参考資料 1 と 2 を御覧いただきたいと思います。今回はイミドカルブとエプリノメクチンの 2 つの動物用医薬品に関しまして、この調査会で ADI、食品健康影響評価の結果を出していただきまして、厚生労働省に答申を返したものがございます。それに関しましては、ポジティブリスト制度導入に伴って、暫定基準が定められているものに関しましては、その暫定基準の見直しを厚生労働省が、食品安全委員会が定めた ADI に基づいて行うこととなります。

それは厚生労働省の薬事・食品衛生審議会にて御審議をされて、推定摂取量と暴露量等をもとに畜産物中の残留基準の見直しをすることになります。その案ができた段階で厚生労働省から食品安全委員会に報告が来るという手順になっておりまして、その手順に基づいて報告が来ているものでございます。

まず参考資料 1 のイミドカルブですが、2 ページにイミドカルブの概要が載っております。寄生虫駆除剤ということで、牛、羊等に使用されるものとなっております。これに関しましては、5 ページに「4. 許容一日摂取量 (ADI) 評価」ということで、食品安全委員会から厚生労働大臣あてに評価結果を回答しております。それが②にあります ADI として、0.005 mg/kg 体重/日というものでございます。

これをもとに基準値の案をつくっております。それが 7 ページに別紙 1 と書いてあります表がございまして、この灰色になっているところが現行の暫定基準で、基準値 (案) が見直し案で、この剤につきましては牛の食用部分、これは、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分ですが、そこだけが暫定基準が変更されたところとなっております。

この基準値 (案) をもとにしまして、理論最大摂取量 (TMDI) を計算いたします。それが 6 ページに戻っていただきますと「(3) ADI 比」と書いてありますが、先ほどの基準値案の上限まで本剤が残留していると仮定して摂取量を算定しております。表にありますように最大で幼児で 16.6 % ということで、ADI に対しての 16.6 % ということで、通常 80 % まで許容しているという取扱いになっていることから、この基準値 (案) で妥当であるという内容となっております。

エプリノメクチンですが、参考資料 2 になります。こちら 2 ページに寄生虫駆除剤ということで、牛と海外で鹿等にも使われているということでございます。

このエプリノメクチンに関しては、8 ページに「4. 許容一日摂取量 (ADI) 評価」が書かれております。こちらは 0.004 mg/kg 体重/日という ADI を食品安全委員会から結果として答申をしております。これに基づきまして、一枚紙が参考資料 2 の後ろに付いていたかと思えます。横の表ですが、これが落ちておりまして、追加させていただきました。別紙 1「エプリノメクチン (寄生虫駆除剤)」というもので、こちらに現行の基準値と基準値 (案) が書いてありまして、このような基準値 (案) が出てきております。この基準値 (案) に基づきまして、やはり ADI に対してどのくらいかという推定の理論最大摂取量が 9 ページに計算されております。

9 ページの「(3) ADI 比」で、こちら 10.3 % ですが、それでも 10.3 % ということでございます。

報告は以上でございます。

○三森座長 ありがとうございます。ただいま事務局から説明がありました報告ですが、このエプリノメクチンとイミドカルブの MRL の設定案についてですが、何か御質問、コメントがありましたらお願いいたします。

いずれも理論最大摂取量が ADI に比べて 10 % 台かそれよりも下だということで、大きな問題はないということですね。本専門調査会からもコメントはないということでしょうか。

(「はい」と声あり)

○三森座長 ありがとうございます。そのほかに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、引き続き、非公開の調査会に移らせていただきたいと思います。予定よりも時間が早く進んでおりますので、45 分くらいから次の非公開の調査会を始めさせていただければと思います。2 時 45 分くらいからということで、よろしくお願いいたします。

○三森座長 それでは、2 時 45 分をめどに御着席をお願いしたいと思います。どうもありがとうございました。