

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第144回) 議事録 (案)

1. 日時 平成24年9月28日(金) 16:32~17:01

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品(鶏伝染性気管支炎生ワクチン(ガルエヌテクトS95-IB))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)

石川さと子専門委員、小川専門委員、寺本専門委員、天間専門委員、能美専門委員、
福所専門委員、舞田専門委員、松尾専門委員、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)

熊谷委員長、佐藤委員、三森委員、山添委員

(事務局)

姫田事務局長、本郷事務局次長、坂本評価課長、前田調整官、関口課長補佐、福永評価専門官、
渡邊係長、津田技術参与

5. 配布資料

資料1 (案) 動物用医薬品評価書「鶏伝染性気管支炎生ワクチン(ガルエヌテクトS95-IB)」
参考資料

6. 議事内容

○山手座長 よろしいでしょうか。それでは、ただ今から第144回動物用医薬品専門調査会を開催いたします。

本日は、石川整専門委員、頭金専門委員、山口専門委員の3名が御欠席でございます。11名の委員が御出席です。

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144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。

議題に入ります前に、事務局より議事、資料等の確認をよろしく願いいたします。

○関口課長補佐 本日の議事につきましては、動物用医薬品「鶏伝染性気管支炎生ワクチン（ガルエヌテクト S95-IB）」に係る食品健康影響評価、及びその他でございます。

次に、資料の確認でございますが、資料といたしましては、本日の議事次第、委員名簿、座席表の 3 枚紙でございます。それから、資料 1 といたしまして、「ガルエヌテクト S95-IB」の評価書案でございます。また、参考資料として、平成 24 年 9 月 28 日開催第 144 回動物用医薬品専門調査会参考資料という薄めの資料をお配りしております。

資料について不足等ございましたら、事務局までお願いいたします。

○山手座長 よろしいでしょうか。

それでは、議題に入ります。

事務局から、「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成 15 年 10 月 2 日食品安全委員会決定）」に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について、報告をお願いいたします。

○関口課長補佐 本日の議事に関する専門委員の皆様方の調査審議等への参加に関する事項について、御報告いたします。本日の議事につきましては、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認したところ、平成 15 年 10 月 2 日委員会決定の 2 の（2）に規定いたします調査審議に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいませんので、御報告いたします。

○山手座長 提出いただきました確認書に相違はございませんでしょうか。

ないようですので、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「鶏伝染性気管支炎生ワクチン（ガルエヌテクト S95-IB）」に係る食品健康影響評価です。

それでは、事務局から説明をよろしくお願いいたします。

○関口課長補佐 それでは、配布資料の 1 を御用意いただきたいと思っております。御説明したいと思っております。

本日御審議をお願いする製剤でございますが、「鶏伝染性気管支炎生ワクチン（ガルエヌテクト S95-IB）」でございます。こちらにつきましては、薬事法に基づく動物用医薬品製造販売承認申請がございまして、それに伴う評価依頼が農林水産省からあったものでございます。

それでは、評価書案に基づきまして御説明をさせていただきます。

まず、4 ページを御覧ください。

まず、評価対象動物用医薬品の概要でございますが、本製剤の主剤は、発育鶏卵培養弱毒鶏伝染性気管支炎ウイルス S95-P7 株でございます。これが 1 バイアル中に $10^{6.5}$ EID₅₀ 以上含まれている製剤でございます。

効能・効果につきましては、鶏伝染性気管支炎の予防でございます。

また、用法・用量といたしまして、点眼投与の場合に、鶏 1 羽当たり 0.03 mL を投与するものでございます。また、現在承認されております他の鶏伝染性気管支炎（IB）生ワクチンと同様に、飲水あるいは散霧・噴霧投与という用法もございます。

次に、20 行目から 4. 添加剤等でございますが、本製剤には安定剤といたしまして乳糖、ポリペプトン、D-ソルビトール及びポリビニルピロリドンが含まれております。

次に、5. 開発の経緯でございますが、IB は、コロナウイルス科に属する IB ウイルスによって引き起こされる鶏の急性伝染病でございます。IB は、呼吸器症状の他、産卵低下、奇形卵の産出、腎炎等の多彩な症状を示すものでございます。IB につきましては、抗原変異が非常に激しいことが知られておりまして、多数の抗原型が存在するものでございます。そのため、ワクチン接種による効果的な IB の予防には流行株に近い抗原性を有するワクチン株を選択いたしまして、かつ、種々の抗原性に効くようなワクチン株を使用することが重要になっております。そのため、これまででない抗原性を有する IB ウイルスを分離いたしまして、他の抗原性を持つ IB 株にも有効なものとして、このワクチンが開発されております。

こちらの開発の経緯につきましては、天間先生、福所先生、それから本日御欠席の石川整先生から御修文をいただいております。

次に 5 ページをお願いいたします。

12 行目からは II. 安全性に関する知見でございます。

13 行目から 1. ヒトに対する安全性でございますが、IB は鶏を宿主とする急性の呼吸器伝染病でございます、人獣共通感染症とみなされておられません。

本剤に安定剤として使用されております添加剤のうち、乳糖については牛乳由来の二糖類でございます、D-ソルビトール、ポリビニルピロリドンにつきましては国際的に食品添加物として使用されております。これらにつきましては、いずれも動物用医薬品の添加剤として過去に食品安全委員会で評価されているものでございます。また、ポリペプトンですが、牛乳をカゼインで消化したものでございます。また、原液の製造の段階で、ベンジルペニシリンカリウム、硫酸ストレプトマイシンが添加されますが、こちらにつきましても過去に食品安全委員会で動物用医薬品の添加剤として評価されているものでございます。

以上のことから、本製剤に含まれております添加剤につきましては、物質の使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の投与量を考慮すると、本製剤の含有成分として接種した場合の健康影響評価は無視できると記載しております。

こちらにつきましては、本日御欠席の頭金先生から、この添加剤のポリビニルピロリドンに関してコメントをいただいております。評価書案に反映するのは間に合いませんでしたので、大変申しわけございませんが、口頭で御説明いたします。

頭金先生からですが、「本製剤には添加剤としてポリビニルピロリドンが使用されています。ポリビニルピロリドンについては、食品安全委員会添加物専門調査会において審議が行われているところですので、その審議状況について留意するとともに、動物用医薬品として用いられる本剤に含有するポリビニルピロリドンの分量等を勘案して、ヒトに対する安全性について、より詳細に記載する必要があると考えます」というコメントをいただいております。

次に、32 行目から、2. 鶏に対する安全性でございます。

まず、33 行目から (1) 鶏に対する安全性試験でございます。

こちらの試験でございますが、1 日齢及び 28 日齢の鶏に本製剤の常用量及び 100 用量を次の 6 ペー

ジの表 1 にございますような設計で試験を実施しております。

結果でございますが、次の 6 ページの 1 行目からございますとおり、1 日齢及び 28 日齢の鶏で軽度の呼吸器症状が見られておりますが、いずれも 1 日～3 日で終息いたしまして、元気、食欲等には影響が見られませんでした。また、病理組織学的には、喉頭又は気管に軽度の炎症変化が見られておりますが、これらの所見につきましては、既に市販されております他の IB 生ワクチンでみられる投与反応と同様のものと推察されております。こちらにつきましては、石川整先生、福所先生、山口先生から御修文をいただいております。

次に、16 行目からは (2) 鶏に対する臨床試験の成績でございます。

卵用鶏の 2 施設、肉用鶏の 2 施設で、7 ページの表 2 にございますような設計で試験を実施しております。

結果は 6 ページの 21 行目からでございますが、各農場において、臨床所見等に異常は認められておりませんが、肉用鶏の 1 農場で、試験群の死亡・淘汰数が対照群よりも有意に高いという結果になりました。これにつきましては、考察されておりますとおり、試験群、対照群で、死亡・淘汰原因に偏りがなく、本試験の実施期間が夏期であり、換気等飼育施設問題があったこと、また試験群と対照群の母鶏群の由来に違いがあったためであり、本製剤の投与に起因するものではないという結論になっております。こちらにつきましても、石川整先生、山口先生から御修文をいただいております。

以上の試験成績をもとに、7 ページの 1 行目でございますが、本製剤の鶏に対する安全性に問題はないとしております。

7 行目からは 3. その他として、本製剤のマスターシード及び小分製品の規格試験等について記載をしております。

また、15 行目から、マスターシードウイルスについて病原性復帰否定試験を実施しており、病原性の復帰は起こらないことが確認されていることを記載しております。

最後に、Ⅲ. 食品健康影響評価でございますが、IB については人獣共通感染症ではないこと、また、本製剤に使用されている添加剤については、物質の使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の投与量を考慮すると、本製剤の含有成分として接種した場合の健康影響は無視できると考えられるとしております。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が無視できるものと考えられるとしております。

説明は以上でございます。御審議のほど、よろしく願いいたします。

○山手座長 どうもありがとうございました。

事務局から、鶏伝染性気管支炎生ワクチン（ガルエヌテクト S95-IB）についての全体説明をしていただきました。

まず、4 ページを見ていただきまして、添加剤として乳糖、ポリペプトン、D-ソルビトール、ポリビニルピロリドンが含まれているということです。

開発の経緯、これは御説明のとおりで、IB は変異は多いが、ワクチンによって予防できるということかと思っております。

そして、安全性に係る知見の概要で、5 ページになりますが、ヒトに対する安全性として、幾つかの添加剤について、これらは既に食品安全委員会で評価されているため、30 行目にあるように「無視できる」という記載になっています。

ただし、これに関しましては頭金先生からのコメントで、現在、添加物専門委員会でこのポリビニルピロリドンが審議されているということ踏まえて、もう一度考えるべきではないかという御意見をいただいています。その点、また御議論いただきたいと思います。

それと、鶏に対する安全性です。これも説明していただいたとおり、23 行目からの臨床試験に関しまして、少し死亡率が対照群より高かったということですが、こちらに考察が記載されています。

これに関しまして、石川整先生、山口先生から、本日御欠席ですが、追加コメントなど何かございますか。

○関口課長補佐 追加コメント等は特にございません。

○山手座長 こちらについては、この記載で理解できるだろうということかと思えます。

続きまして、マスターシードウイルスに関しても、この記載で問題ないだろうと思えます。

そこで、食品健康影響評価ですが、この IB ウイルスはヒトへの感染はないということです。

やはり、もう一つは添加剤の安全性ということになると思えますが、これに関しましては、先ほど事務局から説明がありましたが、本日御欠席の頭金先生から、本製剤に添加剤として使用されているポリビニルピロリドンが、これに含まれている不純物に遺伝毒性があるということを含め、今討議されている、添加物専門委員会で討議されているということですので、その辺を含めて、専門委員の先生方の御意見をいただきたいのですが。

○福所専門委員 IB 生ワクチンは、既に多くの製品が承認されておりまして、今回の製剤は抗原的に若干従来のものと異なるということで、新薬という形で評価が行われていると理解しています。IB ウイルス自体、人獣共通感染症の病原体ではなく、過去にヒトに感染したという報告例もなく、特にこの新しい株を製造用株として使用したために、ヒトにこのウイルスが直接影響を及ぼすということはないと思えます。

それから、このワクチンの用法・用量、また、GLP 並びに GCP 試験における鶏に対する安全性等を鑑みても、この新しい製造用株が従来の製造用株を逸脱した病原性を持っていることはないとのことです。特に問題はないかと思えます。

それで、先ほど、ポリビニルピロリドンの評価に関し、現在、添加物専門調査会で検討されているという説明がありましたが、動物用医薬品の特に生ワクチンの多くの乾燥製剤は、このポリビニルピロリドンを賦形剤として使用しております。この製剤では、ポリビニルピロリドンの含有量は 1 バイアル (1,000 羽分) に 3 mg 程度です。そのようなことから、もしこのポリビニルピロリドンの安全性についての評価に関しては、この IB ワクチンのみではなくて、過去に承認されている生ワクチンにおける、含有量並びに用法・用量等を比較整理し、検討すべきだと私は思います。

ポリビニルピロリドンについて、現在、食品添加物の用途で添加物専門調査会で検討されているということですが、どの程度まで検討されているのでしょうか。

○山手座長 事務局、添加物専門調査会の状況があれば。

○関口課長補佐 ポリビニルピロリドンでございますが、国内では、福所委員からお話あったとおり、動物用医薬品であるとか、医薬品、それから化粧品等の賦形剤として使用されているものでございます。国内では現在のところ、食品添加物としての使用は認められておりませんが、海外では、食品添加物として使用されているという状況がございますので、厚生労働省から現在、食品添加物としての評価要請を受けております。

ポリビニルピロリドンにつきましては、遺伝毒性発がん物質である可能性があるヒドラジンが不純物として含まれているということがございますので、その取り扱い等について、現在、添加物専門調査会で御審議をいただいているところでございます。頭金先生は添加物専門調査会にも所属されておりますので、今回このようなコメントをいただいております。

頭金先生のコメントといたしましては、福所委員からお話にありましたが、あくまで今回は動物用医薬品としての使用でございますので、ヒトが直接摂取するような食品添加物と同様に扱うべきかどうかについては、慎重に検討すべきとはであるけれども、現時点においては、このワクチンは、鶏の飼養期間中に頻繁に使うものではなく、また、ポリビニルピロリドンの分量として恐らく非常に少ないだろうということ。それから、本製剤を接種した後にすぐに食用に出荷するという状況は恐らくないという状況もあることから、そのような観点でヒトに対する安全性に関する知見について記載を整備すべきではないかということいただいたコメントであると考えております。

○山手座長 ありがとうございます。

福所先生のほうからは、この IB ウイルスの生ワクチン自体には、問題はないと。やはり添加剤としてのポリビニルピロリドン、これについてどう考えるかということかと思えます。基本的には、ほかの動物用ワクチンでも添加剤として使われていること、あるいはヒト用医薬品でも添加剤として使われているということ。そういう意味では、大きな問題にはならないだろうという御意見ですが、その一方で、食品添加物としての評価が添加物専門調査会で進んでいくところであるという事務局の御説明だと思えますが、ポリビニルピロリドンの代謝物等を含めて、何か山崎先生、情報を持っておられますか。

○山崎専門委員 ポリビニルピロリドンそのものは非常に安定なのですが、ヒドラジンというクラス 2 B 発がん性物質のおそれありというものが不純物として含有されており、1 ppm 以下の規格で日本薬局方にも収載されています。ですから、この使用実績は十分ありますが、その原料の不純物が問題になれば、食品添加物として公定規格をどうするかということで議論されていると思います。公定規格、医薬品のほうは薬局方に入っていますが、食添の中に今設定中かと思いますが、その純度規格を議論した上で、発がん性おそれありというものが 1 ppm という純度で、ごくごく微量ですが、入ってくるということをどう見ますか、ということをおっしゃっているのではないかと思います。

なので、原体そのものは非常に安定性があるって、吸収性は余りないと考えられている日本薬局方の添加物が、ヒトに入った場合のリスクについて議論をしてはどうかという、多分そういう趣旨の御発言、コメントではないかと思われま。

以上です。

○山手座長 どうもありがとうございました。

この不純物としてのヒドラジンが遺伝毒性発がん物質の可能性があるということで議論されているということのようです。実際、同じ食品委員会の中で、別の専門調査会での審議が進んでいるという段階ですので、本日御欠席の頭金先生がご提案されたように、添加物専門調査会の進み具合を少し見ながら、この剤の最終的な評価の記載ぶりを、実際どれくらいの摂取量になるかということも含めて、検討したほうがよいのではないかなと私としては思っているのですが、いかがでしょうか。そういう意味では、またもう一度、機会を改めて検討すべきかなという印象なのですが、御意見があれば。

○山崎専門委員 日本薬局方での限度試験を合格した医薬品は実際にヒトの経口製剤として使われているという状況です。なので、過剰な反応にする必要はないかという気はいたしますが、そこは他の専門調査会との関連です。医薬品としては実際経口投与等により、ヒトが口にしているカプセル剤の原料であるという状態であります。

○山手座長 ありがとうございます。

そういう意味では、このポリビニルピロリドンそのものは、安全性があるという御説明だと思うのですが、ただ、同じ食品安全委員会の中で、別の専門調査会で審議が進んでいるということを含めれば、そこを踏まえた記載ぶりにするほうがよいのではないかなとは、私は少し思うのですが、いかがでしょうか。

福所先生、その辺は。

○福所専門委員 もしそれを問題にするなら、既に多くの生ワクチンで使用されていますので、この製剤のみでの評価はできないのではないかなと思うのです。局方に医薬品として掲載されているし、人体用で実際、経口投与剤等の賦形剤としても一部使われていると思います。また、動物用生ワクチンにおいては、局方に従い、その含有量が 0.001 %以下となっていると思いますが、このポリビニルピロリドンの検討の仕方等に関し、少し事務局で整理していただければと思います。

○山手座長 今回の IB ワクチンですが、基本的には添加物専門調査会の意見を踏まえて、文言としてどう反映するかということになると思うのですが。

これは、添加物専門調査会の進み具合などはどうなのでしょう。

○坂本評価課長 添加物専門調査会では、先般、議題に上がったのですが、その前の議題の進行が押してしまいまして、次回議論される予定になっております。

座長がおっしゃりましたように、遺伝毒性発がん物質の可能性のあるヒドラジンが 1 ppm 以下という規格から計算しました摂取量との関係も出てきますので、そこをどう見るかということ、それから、まさになぜ局方では 1 ppm 以下としているのかというデータ等について厚生労働省に情報を求めまして、そういう結果についてどう議論をされるかということが次回以降でございますので、もし必要ということであれば、そちらでの議論をある程度整理したような形で、こちらにお示しをするということなどは可能かと思いますが、まだ議題にはなりませんが、審議が進んでいない、審議できなかったというのが現在の状況でございます。

○山手座長 ありがとうございます。

確かに、このポリビニルピロリドンそのものは、もう既に医薬品として使われていたり、あるいは動物用のワクチンでも使われているという意味では、安全性は、ヒトに与える健康という意味では、ほとんど私自身も問題はないと思いますが、先ほどの繰り返しになりますが、ほかの専門調査会で審議されているところですので、その辺がヒトにどの程度影響を与えるか、それを見ながら記載ぶりを少し考えたほうがいいのかなどというように座長としては思っているのですが。

時期としては次回ぐらいには、これはもう一度対応できるということでしょうか、この動物用医薬品専門調査会としては。

○坂本評価課長 正式に添加物専門調査会の座長の先生と確認してはおりませんが、議題としては、順番として、次回におそらく御議論いただくことになると考えております。

○山手座長 その状況を少し見させていただいて、添加剤の件に関しては、もう一度文言等を検討させていただきたいと思うのですが、専門委員の先生方、いかがでしょうか。

確かに、福所先生が言われたように、これを議論し始めると、ほかのワクチンも含めて、いろんなところに影響出てくると思うのですが、ただ、同時進行的に進んでいるということのを少し考えないといけないのかなという気がいたします。よろしいでしょうか。

それでは、この IB ワクチンに関しましては、添加物専門調査会の状況を見ながら、もう一度このポリビニルピロリドンの安全性、これをどう考えるかを議論させていただきたいと思います。よろしくお願いたします。

それでは、事務局、ほか何かございますか。

○関口課長補佐 事務局からは特段ございません。

次回でございますが、11月8日の木曜日の午後の開催を予定しております。また、開催につきましては改めて御連絡させていただきますので、よろしくお願いたします。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、これで本日の議事はすべて終了いたしました。これをもって閉会といたします。どうもありがとうございました。

(了)