

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第196回) 議事録

1. 日時 平成28年10月27日(木) 15:50~17:19

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 動物用医薬品(豚繁殖・呼吸障害症候群生ワクチン(フォステラPRRS))
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)

青木専門委員、青山専門委員、石塚専門委員、小川専門委員、島田章則専門委員、
島田美樹専門委員、辻専門委員、寺岡専門委員、能美専門委員、宮田専門委員、
吉田和生専門委員

(食品安全委員会)

吉田委員、山添委員、熊谷委員

(事務局)

東條事務局次長、鋤柄評価第二課長、橋評価調整官、
大倉課長補佐、中村係長、武内評価専門職、田川技術参与

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請(平成28年10月26日現在)

資料2 (案)動物用医薬品評価書「豚繁殖・呼吸障害症候群生ワクチン
(フォステラPRRS)」

参考資料

6. 議事内容

○青山座長 では、時間になりましたので、ただいまから第196回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

本日は、石川専門委員、須永専門委員、舞田専門委員、吉田敏則専門委員、渡邊専門委員の5名が御欠席ですので、11名の専門委員で議論を進めたいと思います。

また、本日は御欠席ですが、澤田純一先生にも専門参考人として評価書(案)等の御確認を

いただいております。

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196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、ごらん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・資料等の確認をお願いいたします。

○大倉課長補佐 それでは、議事の確認をさせていただきます。本日の議事は「動物用医薬品（豚繁殖・呼吸障害症候群生ワクチン（フォステラPRRS））に係る食品健康影響評価について」と「その他」となります。

次に、資料の確認をお願いいたします。本日の議事次第、委員名簿、座席表の2枚紙。

資料1、2は、議事次第の裏面に記載されているとおりです。

参考資料につきましては、タブレットをお手元にお一人に一つずつお配りさせていただいております。

不足の資料等はございませんでしょうか。

○青山座長 ありがとうございます。

続きまして、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）」に基づきまして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御報告ください。

○大倉課長補佐 本日の議事について、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（1）に規定する調査審議等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。

○青山座長 ありがとうございます。

先生方、御提出いただいた確認書につきまして、今の説明に相違はございませんでしょうか。

（「はい」と声あり）

○青山座長 ありがとうございます。

では、早速、議題に入りたいと思います。議題（1）の「動物用医薬品（豚繁殖・呼吸障害症候群生ワクチン（フォステラPRRS））に係る食品健康影響評価について」です。では、事務局、冒頭の説明をお願いいたします。

○中村係長 それでは、資料2の御用意をお願いいたします。

3ページ、審議の経緯をお願いいたします。本年9月に農林水産省より製造販売の承認に係る食品健康影響評価の依頼があったもので、今回初めて御審議いただくものです。企業申請品目ということで、別途机上に配付しております「動物用医薬品専門調査会への申請企業関係者等の参加について」に基づきまして、本日は申請企業でございますゾエティス・ジャパン株式会社をお呼びしております。

具体的な対応ですが、資料2の評価書（案）の御審議を食品健康影響評価の前まで行っていただきまして、企業申請資料等に関する説明者への質問事項を整理していただきます。その後、説明者を入室させ、質疑応答を行っていただきます。質疑応答終了後、説明者を退席させ、食品健康影響評価等の審議を行うこととなっております。まず、食品健康影響評価の前まで御説明させていただきます。

5ページ、「I. 評価対象動物用医薬品の概要」でございますが、主剤については、豚CD163遺伝子を発現させたハムスター腎臓株化細胞で培養しました弱毒PRRSウイルス株でございます。

効能・効果についてはPRRSウイルス感染による呼吸器症状の軽減、肺病変の軽減及びウイルス血症の予防でございます。

用法・用量については記載のとおりでございます。

添加剤としましては、安定剤としてデキストラン40、カゼイン酵素分解物、乳糖水和物及びソルビトール液、保存剤としてゲンタマイシン硫酸塩、溶剤として滅菌注射用水が含まれております。17行目の「ソルビトール液（結晶）」となっておりますが、液と結晶で今のところは申請資料に基づいて記載しておりますが、本日の審議ではソルビトール液と統一して表記させていただきたいと思っております。

21行目から「5. 開発の経緯」を記載しております。PRRSはRNAウイルスで本ウイルスの感染によって、感受性を有する豚及びイノシシのみに引き起こされ、記載のとりの病態、疾病を生じるものでございます。世界の主要な養豚国で発生しているということでございます。

PRRSの発症・病態軽減を目的としまして、生ワクチン及び不活化ワクチンが使用されておりますが、日本では、生ワクチンが使用されております。

6ページ、本製剤の製造用株に関する情報を記載しております。製造用株については1995年に米国で分離されたP129株を親株とするものでございます。具体的には感染豚血清の分与を受けた後、豚で2代継代し、その血清中のウイルスを豚肺胞マクロファージで1代継代しております。それから、PRRSウイルスレセプターである豚CD163の遺伝子を発現させた細胞株（PK-9細胞）で29代、さらにBHK21-C12細胞で17代、さらにBHK21-C12-26細胞で5代継代したものでございます。

8行目から「なお」以下、こちらのワクチンについては一部、分子クローニング及びトランスフェクションを行ってウイルス粒子を産生している過程を経て作出されることを記載しておりますが、8行目は文章に主語が二つあって、わかりにくい文章になっておりまして、13行目のボックスにございますとおり、青山先生から修正案をいただいているところでございます。後ほど、タブレットの参照2の30ページに作出過程のフローが載っておりますので、こちらを見ながら御確認いただければと考えております。

15行目から海外での状況を記載しておりますが、アメリカ、カナダ、メキシコ、タイ、マレーシア、韓国で承認、使用されているということでございます。

19行目から、今回の評価要請の理由について記載をしておるところです。

21行目、澤田先生よりコメントをいただいております。「申請者の資料に『感染性cDNAクローン』という用語が使用されていますが、2本鎖のcDNAには感染性はないので、評価書では、この言葉を用いない方が無難と思われまして」とコメントをいただいております。したがって、以降、「感染性cDNA」は「cDNA」と修正をさせていただいております。

次のボックスですが、事前に送らせていただいた評価書案では、こちらのページにナチュラルオカレンスの御説明を脚注で記載しておりましたが、修正案等をいただいておりますので、

移行させて、お示しいたします。

7ページ、「Ⅱ. 安全性に係る知見の概要」でございます。

まず「(1) 主剤について」をまとめておりますが、主剤の製造用株はPRRSウイルスをPK-9細胞及びBHK21-C12細胞での連続継代により弱毒化したものである。この過程で、遺伝的均一性を確保するために通算で17代目のウイルスについて、ウイルスゲノムの分子クローニングがなされ、そのPK-9細胞へのトランスフェクションにより、18代目のウイルスを得ております。こちらの部分について、澤田先生より修文をいただいております。

具体的に分子クローニングの操作ですが、10～17行目に記載しておるところです。こちらの記載についても澤田先生よりコメントをいただいております。若干内容を修正する点があるということで、修正すると少し詳しくなり過ぎると思われまので、思い切って細かいところを削除するか、修文案として『分子クローニングにおいては、RT-PCRにより得られた4つのcDNA領域のクローニング及び塩基配列の解析が行われ、最終的に共通配列を有するウイルスゲノムを含むプラスミドが構築され、PK-9細胞にトランスフェクションすることによりウイルス粒子が産生された。この過程により得られたウイルスゲノムの配列は、従来手法により得られた17代のウイルス配列に相当するため、ナチュラルオカレンスに該当することと判断されている』等の短めの説明に置きかえてよいと思います」とコメントをいただいております。こちらにナチュラルオカレンスの御説明をいただいておりますので、こちらのほうに脚注を事務局案として持ってきておりますので、御確認をお願いいたします。

19行目から、継代途中のウイルス株につきまして、17代目、これはクローニングする前のゲノム配列とクローニング後に培養した24代目、52代目のゲノムの配列を比較したところ、ゲノムの長さは同じで、挿入、欠損もなく、それぞれ塩基置換は3か所及び20か所、アミノ酸置換は2か所及び12か所であったとなっております。こちらの部分について、青木先生より修文をいただいておりますが、若干事務局で修正をし忘れていた部分がございます。申しわけございません。21行目の「それぞれ」の削除をお願いいたします。

24行目ですが、製造用株とその親株であるP129株のウイルスゲノムの全塩基配列を比較すると、相同性は99.4%であった。PRRSウイルスはウイルス自らが有するゲノム複製に用いるRNAポリメラーゼの忠実性が低いために読み間違いによる塩基置換が起こることが知られているということでございます。また、こちらの「感染性」も削除をお願いいたします。PRRSウイルスのcDNAクローンから産生されたウイルスには、PCRに伴う変異が含まれている可能性が報告されていると事務局案でお示ししておりました。こちらの部分も青木先生より御修文いただいております。

5行目のボックスにございますとおり、澤田先生より修文案を提示いただいております。読み上げますと、「PRRSウイルスについては、ゲノムの複製に用いられるRNAポリメラーゼの忠実性が低く、塩基置換が起こりやすいことが知られており、製造株と親株P129株の塩基配列の相同性は99.4%であった。継代17代目と、24代目及び52代目（製造株）のゲノム配列を比較すると、塩基配列の相違がそれぞれ3か所及び20か所に認められたが、ゲノム長、オープンリーディングフレーム長には変化がなく、挿入及び欠損もみられなかった。また継代による変異の出現

率は、野生株とほぼ同様であった。これらの結果より、製造株に認められる変異の集積は、RNAポリメラーゼの忠実性が低いことで説明される」というような修文をいただいております。

7行目からですが、事前に御確認をお願いしておりました評価書(案)の記載をしておりますが、こちらの部分につきましても澤田先生より御修文をいただいております。読み上げますと『同一ウイルス由来の核酸のみで用いている。』ことは、ナチュラルオカレンスに相当し、カルタヘナ法の対象とならなくなるものの、17代又は18代のウイルスの弱毒性に関するデータが示されていないので、必ずしも安全性上の懸念がないという結論にはなりにくいと思います。そのため、『豚への投与試験により、継代24代目及び51代目のウイルスに関しては、細胞継代により弱毒化とされ、それが維持されていることが、製造株については、当代及び接種豚血清による豚での継代において強毒性株への復帰がないことが示されている。また、野生株PRRSウイルスはヒトへの感染性がないことから、製造株もヒトに対する病原性はないものと思われる。』等のような表現にした方がよいかと思います」とコメントをいただいております。

こちらのコメントの中でコメントの下から4行目の部分、参照24の内容ですが、こちらの内容については評価書で言いますと12ページの「3. その他」の22行目に記載しております病原性復帰の確認を行った試験の内容になっておりまして、先生のコメントには血清とありますけれども、こちらは初代は製造用株を筋肉内接種、2代目以降は経鼻接種ということで、後ほどこちらの資料を御確認いただければと思っております。

青木先生から事前に【事務局より】というお伺いに対してコメントをいただいております。まず②ですが、ウイルスゲノムのクローニングとクローニングによる安全性上の新たな懸念は生じないと考えてよいかということに対しましては、「無視できると思われれます。ただし、ワクチン製造において大きなリスクはないと考えられますが、豚CD163遺伝子発現培養細胞を用いていることについて念のため確認する必要があるとも思われれます」というコメントをいただいております。

また、PRRSについては「人獣共通感染症としてのリスクがあるとの報告はありません」ということ。現時点のまとめ方でどうかということに対しては「無視できる、又は組換えを用いない場合と同等である(ヒトに対する病原性はない)と考えます」とコメントをいただいております。

9ページ、「(1) 添加剤」についてまとめておりますが、こちらの添加剤につきましては、11行目から記載しておりますように、既に食品安全委員会において、動物用ワクチンの添加剤として使用される限りにおいて、ヒトへの健康影響は無視できると考えられると評価されております。

したがって、14～16行目にございますとおり、「本製剤の含有成分として摂取した場合のヒトへの健康影響は無視できると考えられる」とまとめております。

10ページ、「2. 豚に対する安全性」としまして、安全性試験をまとめております。結果については11ページにまとめておりますが、結果としましては、本製剤の1日齢摂取における豚の安全性に問題はないとなっております。

途中、修文について、小川先生にいただいておりますが、17行目の記載につきまして、事務

局から、こちらの記載について、用量相関性がないということですので、用量相関性はなかったということは記載可能でしょうかということをお伺いさせていただきたいと思っております。

29行目のボックスでございますが、青木先生より「腎糸球体症との言い方はあるのでしょうか？」というお問い合わせがございましたが、適切な名称があれば、御提示いただければと思います。

12ページ、「(2) 臨床試験」をまとめております。結果としましては、13行目でございますとおり、1日齢の接種における豚の安全性に問題はないとなっております。

16行目、「3. その他」としまして、本製剤の規格としまして、無菌試験、マイコプラズマ否定試験、迷入ウイルス否定試験等が規格として設定され、それぞれの試験で問題のないことが確認されているということを記載しております。

20行目からですが、継代途中のウイルスについて、豚への投与試験により弱毒化が確認されているということ。

22行目ですが、病原性復帰につきましては、病原性復帰は認められないということが確認されているというふうに記載をしております。

食品健康影響評価の前までは以上になります。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、この化合物については初めての議論でありますので、順に見ていきたいと思います。

5ページにお戻りください。最初のページの本文であります、「I. 評価対象動物用医薬品の概要」ということで、これは申請書に沿って記述がなされております。このあたりの記載ぶりについて、何か御意見はございますでしょうか。済みません、座長が感じるのは、5ページの3行目で「主剤は、」以下、「豚CD163遺伝子発現ハムスター云々ウイルス株である」と物すごく長くて、何と申しますか、どれが固有名詞なのかが若干わかりにくいような気がするのですが、こういった分野の専門の先生方、これはこの表現でやむを得ないということなのでしょうか。吉田和生先生、いかがでしょう。

○吉田和生専門委員 もともと病気の名前が長いので、こういう言い方でもしようがないのですけれども、場合によっては、先に主剤はウイルスP129-PKC株であり、これは、というふうに後につけ加えてもいいのかなという気はします。

○青山座長 ありがとうございます。

このあたり、青木先生から御意見はございませんか。

○青木専門委員 これは申請書のほうからの転記ということで、どういった細胞でつくられるかが明瞭にわかるワクチン株名を書くというのが習慣的にあると思うので、これでよいと思います。ウイルスとしては、PRRSウイルスの何々株で通じるのですけれども、これはワクチンということなので、確かに長い名称とは思いますが、このままの記載でもよろしいのかなと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

無理に直せば直せないわけではないというサポートをいただきましたが、申請書の書き方が

こうであるということであれば、勝手にいじらないほうがいいかなという気がいたしますので、これはこれとして、記載は残したいと思います。

先ほど事務局からの説明にありましたが、16～17行目にかけて「乳糖水和物及びソルビトール液（結晶）」というように、液が何で結晶なのだとするところに事務局の悩みがあるようですが、この辺については、青木先生、こういうものの実態は、例えば結晶と生理食塩水か何かがあつて、使うときに溶解して、まずこういうものをつくれということなので、ソルビトール液というのは結晶と溶媒というか、水か生理食塩水か何かバッファーみたいなものがセットになっているから、こういうふうに記載する。そういうような意味があるのでしょうか。

○青木専門委員 難しいところですが、生ワクチンなので、製剤としては乾燥製剤に溶解用液を入れるものなので、どの段階でその成分がどれくらい含まれているかを表すかだと思います。本質的なところは基本的には変わらないですし、豚にワクチンを接種する段階の液状中の含有量ということで理解できるのではないかとはいえます。

○青山座長 ありがとうございます。

先ほどの事務局のお話ですと、17行目の「(結晶)」というのは一旦削除しておくということですか。削除してしまっても構わないのであれば、一般読者が見たときに液が結晶とは何ということになりそうなので、事務局としては削除でいかがかということらしいのですが、残したほうがよろしいですか。青木先生以外の先生でも結構ですが、何か御示唆があれば、お伺いしたいのですが。

○石塚専門委員 結晶というのを除いてしまっても、この臨床用量中のこれは変わらないですか。

○青山座長 申しわけございません。事務局、いかがでしょう。

○中村係長 リスク管理機関と相談して、適切な言葉にしようと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

では、これにつきましては、管理機関と相談の上、このまま残すかとってしまうかはもう一度考えていただくということにしたいと思います。

要はこの19行目からのボックスにあります、このような成分が臨床用量中にはこれくらい含まれているということかと思えます。開発の経緯が21行目から出ております。ここの部分は若干の修文がありますが、要はPRRSというのはRNAウイルスであつて、どんな病態が引き起こされるか、その発症でありますとか、あるいは病態の軽減を目的として、生ワクチンと不活化ワクチンというのは既に使用された実績があつて、日本では生ワクチンが使用されているということが書いてあります。

次のページへ行きまして、ざくっとこれをどんなふうの開発したかという経緯が書いてあるのですが、一部、澤田先生が修文くださっております。それから、特に8行目からの記載ですかね。「P129-PKC12-FL株は、PK-9細胞で17代継代したウイルスについては」と、どちらが主語かわかりにくいというような記述に感じられましたので、私は専門家ではないのですが、ボックスに書きましたとおり、要はこういうことを言っているのかと感じまして、修正案を出しました。

修文案の最初の行で「P129ウイルスをPK-9細胞に感染させた」は、多分これは「トランスフェクトさせた」にしないと、P129は自然感染しないとも思われるので、仮にこのように修文をすとしても、感染ではなくてトランスフェクトかなと思うのですが、この分野の専門の先生方、青山の修文案にこだわることはないのですが、このあたりをもう少しわかりやすくなりませんかとおもうのですが、いかがでしょうか。

恐らく私が推測するに、そもそも豚の肺胞マクロファージ等々にはレセプターがあって、そこに感染するものをまずそのレセプターが発現していない豚の腎細胞にトランスフェクトして、肺胞マクロファージというか、感染した細胞の中では生きていきにくいように適応させておいて、さらにそれを異種のハムスターの細胞に入れて、豚の細胞の中では生きていけないようにするというようなことで弱毒化を図ったのだらうと解釈したのですが、概念としてはそういうことでよろしいでしょうか。青木先生。

○青木専門委員 はい。このPRRSですけれども、豚に感染する病気なのですが、野外で流行しているウイルスはマクロファージによく感染するということがわかっておりまして、一方で、ほかの細胞には、例えば、腎細胞などにはなかなか感染しにくいという背景があります。それで、マクロファージにあるPRRSウイルスのレセプターであるCD163を人為的に他の細胞に発現させているという技術を使っていると思います。その後は座長がおっしゃるとおり、異種動物の細胞で継代することで弱毒化を図っていると思いますが、そのやり方は古くから行われているものだと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

そうすると、ここにずっと書いてあることは、今、言ったようなことを説明しているので、やや細かく書いてあるのですけれども、もう少し簡略化したほうが趣旨がわかりやすいかなというのが私の考えというか意見であります。一応この部分につきましては座長で一旦預からせていただいて、特に吉田和生先生、青木先生から、誰が読んでも今のような経緯がわかりやすいような文案を後ほどコメントとして頂戴できたら非常にありがたく思います。先生方はよろしいでしょうか。申しわけございませんが、よろしく願いいたします。

15行目から、海外では、どのように使われているということでもあります。

21行目に澤田専門参考人からの意見で「申請者の資料に『感染性cDNAクローン』という用語が使用されていますが、2本鎖のcDNAには感染性はないので、評価書では、この言葉を用いない方が無難と思われまます」というコメントでして、これは私が解釈するに、RNAウイルスなので、RNAであれば2本鎖であろうと何であろうと感染するのだけれども、cDNAとしてDNA化したものは感染しないはずであるとのご指摘で、感染性のcDNAというのは言葉遣いがおかしいのではないですかというコメントかなと思いましたが、専門家の先生、このコメントの趣旨はそういうことだと理解して大丈夫でしょうか。

○青木専門委員 そうだと思います。これも専門領域的なものもあると思うのですが、「感染性cDNA」という言葉はウイルス学の論文上でも使われたりすることがあるのですけれども、ただ、一般的ではないというか、一般の方に説明するとなると、ちょっとややこしいと思いますので、私としては澤田先生の御意見に合わせるのでも差し支えないと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

吉田和生先生。

○吉田和生専門委員 私も今の御意見に全く賛成で、このウイルス自体がRNA1本鎖のpositive strandのウイルスであって、いきなり感染性がcDNAクローンとなると、恐らく読んでいる人はごちゃごちゃになってしまって、わけがわからないと思います。ですから、ここでははっきり分けるためにcDNAということで、それはあくまでもトランスフェクトした後の粒子として出てくるものということと区別をしておいたほうが良いような気がします。

○青山座長 ありがとうございます。

では、事務局の提案どおり、cDNAの記述については全て感染性は削除ということで、一つ解決に達しました。そうしますと、実は申請資料には、日本語のものも含めて、全て「感染性cDNAクローン」と記述があるのですが、この専門調査会では混乱を避けるために「感染性」を削除するという原則で議論も評価書も組み立てていくということにしたいと思います。

それから、【事務局より】というのがその下のボックスにありまして、次ページにナチュラルオカレンスと判断されている説明の修正案をいただきましたことから、脚注はそちらに移しますということで、これは自動的にそうなるということで、先生方、御了解をいただいてよろしいでしょうか。ありがとうございます。

7ページに移ります。ここからが「Ⅱ. 安全性に係る知見の概要」ということで、「1. ヒトに対する安全性」が書かれているのですが、これにつきましても、一部、澤田先生から修正案がいただけていて、さらにボックスにありますように、7ページの13行の部分ですね。「少なくとも二つで一致している配列を共通配列とした」云々ということについて、以下のような意見が出ていまして、ここの部分の記述については少し直したほうが良いかなという意見です。

修正案がありまして、かぎ括弧でくくってあるところ、「分子クローニングにおいては、RT-PCRにより得られた4つのcDNA領域のクローニング及び塩基配列の解析が行われ、最終的に共通配列を有するウイルスゲノムを含むプラスミドが構築され、PK-9細胞にトランスフェクションすることによりウイルス粒子が産生された。この過程により得られたウイルスゲノムの配列は、従来手法により得られた17代のウイルス配列に相当するため、ナチュラルオカレンスに該当すると判断されている」と、こういうふうにごそっと変えてしまったらどうかという御意見です。

この点について、先生方の御意見を伺いたいと思うのですが、いかがでしょうか。

○吉田和生専門委員 私も変えたほうが良いと思います。読んでいる人たちが、何代でどうのこうのということではわからないので、要はもとの株と同じだったということが表現できればいいので、澤田先生のほうに変えることに賛成いたします。

○青山座長 ありがとうございます。

青木先生。

○青木専門委員 私もこれでよろしいかと思えます。ただ、1点ですけれども、御修正案の中のかぎ括弧の2行目ですが、「最終的に共通配列を有するウイルスゲノムを」となっていますが、4つの断片をつなげて作成されておりますので、ウイルスゲノムの前に例えば、完全長という単語

を付けて、ウイルスゲノム全長をプラスミドに挿入しているとか、全体をつなげて入れていまずということが分かる表現が入ったほうがよろしいかと感じます。

○青山座長 ありがとうございます。

そうしますと、一文が物すごく長いので、どこかで切れれば切ったほうがいいと思いますので、例えば、まず今の「ウイルスゲノム全長を含むプラスミドを構築した」で一旦切って、さらにこれをPK-9細胞にトランスフェクトすることにより云々というようなことでいかがでしょうか。先生方の御了解が得られれば、そのような形にしたいと思います。ありがとうございます。

あと済みません、動詞的に使う場合は「トランスフェクトした」のほうが「トランスフェクションした」より自然なような気がいたしますが、いかがでしょうか。「トランスフェクトした」にさせていただいてもよろしいでしょうか。ありがとうございます。

では、この部分はこのような形に修文させていただきます。どんどん行っていますが、事務局、大体メモれていますでしょうか。ありがとうございます。

19行目からですが、青木先生に修文をいただきましたが、青木先生自身はこの19～23行目はとってしまってもいいのではないかとお考えですか。つまり、残してもいいけれども、とってもしいいという御意見ですか。

○青木専門委員 そのとおりでございます。

○青山座長 要は、こうやっっているいろいろやっただけけれども、相同性は比較的担保されている。ただし、ウイルスで進化速度が速いので、恐らくSNPと思われませんが、ゲノム長は変わっていないのだけれども、変異が結構入ったと。それでアミノ酸置換もあるということは、ないものもあるからsynonymousもnon-synonymousもひっくるめて、これくらい変異があるということですね。恐らくこれは先ほどのナチュラルオカレンスに該当していて、その形質あるいはその特徴がつながっているということを言いたくて、こういうことが書いてあるのだろうと思うのですが、吉田和生先生、ここは残すべきか、削除でもよいかという点について、御意見はございますか。

○吉田和生専門委員 19～22行までは、私も削除でいいと思います。このウイルス自体、ナチュラルオカレンスということが書かれていますけれども、いわゆる天然のウイルスと同じことをつくっているわけです。本来のウイルスと同じですから、先ほども少し言いましたけれども、1本鎖のRNAウイルスですから、当然このくらいの変異はあるわけです。実際にこれくらいの変異はあるけれども、では、実際に、この後に出てくるところのヒトへの安全性、いわゆるヒトに感染する粒子に変わるかどうかというところがポイントであって、ここではもともとのウイルスと同じですから、この19～22行の間は特にこんなものは必要ないので、削除したほうがいいと私は思います。

○青山座長 ありがとうございます。

では、専門家お二人の意見が一致しましたので、19～23行は思い切って削除ということで行きたいと思います。済みません、私が余り得意でないので、つつい専門家の先生ばかりを指名してしまっていますが、ほかの先生方も御意見があれば、どうぞ御遠慮なく。ここまではよろし

いでしょうか。

そうしますと、さっきの事務局からのボックスにあったとおりで、脚注はここへ移動させて、このナチュラルオカレンスという言葉は一応ここの脚注で、自然条件下で核酸を交換することが知られているウイルスの核酸のみを用いて加工する技術で、用いる遺伝子組換え技術がナチュラルオカレンスに相当する場合、この長ったらしい法律はカルタヘナ法のことですよね。これに規制されないということを断っております。

24行目から、ここも一部、青木先生に修文いただいておりますが、青木先生は原文を生かして修文くださいました。澤田専門参考人は原文をほとんど生かさなくてもよくて、ごそっと、このボックスの中にあるように、言いたいことはこういうことだろうというので、全面的に書きかえるというようなコメントを頂戴しておりますが、私が読むに、趣旨はどちらでも同じことであって、よりわかりやすい記述になっていけばよいので、むしろ専門家の先生方に練っていただくのいいかなという気がいたしますが、もちろん専門家でない先生方も含めて、どういきましようか。

まずは青木先生、何かコメントがあれば。私の修文をもとにしたほうが良いということでも結構です。

○青木専門委員 原文を生かしてというのがあったのですけれども、澤田先生の御修文も非常にわかりやすい。ただ、先ほど削除しますとなった記載内容とあわせての内容になっていきますので、その辺の調整ができれば、専門参考人の澤田先生の修文を軸にして調整するのがわかりやすいかなとは思いますが。

○青山座長 ありがとうございます。

そうしますと、仮にですけれども、澤田先生からの修正案をいただくと、2つ目のセンテンスを捨ててしまえば、おおむねよいかないという気がいたしますが、いかがでしょうか。

吉田和生先生。

○吉田和生専門委員 内容的に同じなので、どちらの文章もすばらしくて、どちらかをとるのは非常に難しいのですが、もし今おっしゃったように澤田先生の文を採用するとすれば、今、座長がおっしゃったとおり、「継代17代目」から、その2行目後の「挿入及び欠損もみられなかった」まではざっくり削除してしまえばいいような気がします。

○青山座長 ありがとうございます。

では、青木先生が謙譲の美德を発揮してくださいましたので、澤田先生の文章で、今、吉田和生先生が御指摘くださったとおり、2つ目のセンテンスを削除したものをここに当てはめるということできたいと思います。先生方、よろしゅうございませうか。

では、次に8ページの7行目からの記述についてですが、これも感染性cDNAという部分は「感染性」をとるということで、ここの部分は、まず事務局からの質問について、澤田先生と青木先生から御意見をいただいております。ここについて、吉田和生先生も基本的には同じ御意見ということでもよろしいでしょうか。

要するに、まず工程の記載については、この程度でよいかということ。ここについては青木先生が修文くださったと。②に、ウイルスゲノムのクローニングとcDNAクローンからのウイ

ルス産生に起因する安全性上の新たな懸念は生じないと考えてよいかということで、青木先生も澤田先生も特に懸念はないだろうという御意見ですが、吉田和生先生から先ほど懸念はないというようなお話もいただいたように思います。

○吉田和生専門委員 厳密に言うと作業工程の中で、このトランスフェクトの方法論も何も無いわけですね。例えば、プロモーターにしてもわからないですし、それが何に作用するかもわからないというようなことからすると、本当に安全なのかと言われれば、それはハテナというところが細かく見ていくとあるのですが、実際にこれはヒトに使うわけではないので、そういう意味で言うと、まず不安はぬぐえるだろうという意味で、私も作業工程の記載についてはいいのではないかと思います。今、言ったのが②のほうですね。

①のほうで言えば、作業工程の記載ということですが、余り難しく書いても全くわかりませんので、これで十分だと思います。②は今、申し上げたとおりです。

③は、人獣共通感染症ではないとはっきり言えるかどうかということになると、ウイルスの場合、特にこのウイルスは先ほどから何回も言っているとおり、**positive strand single**のRNAですから、絶対にないとは言い切れません。ただし、今まで1980年からこのウイルスが見つかって報告が出ています。北米、ヨーロッパでもいっぱい出ていますけれども、今まで報告が1個もないというのが、まず1点。

もう一つは、アルテリウイルス属の中で、ヒトに感染するという報告がある病気がないのです。ですから、幾らRNAで多少というか、ウイルスがそこで変異を起こしても、ヒトに来るという可能性は少ないのではないかとというのが2番目。

3番目としては、ウイルスで一般に出した場合に、よくインフルエンザが**drastic**に変化するということと言われるのですが、インフルエンザは分節状のウイルスで、ウイルスの遺伝子がそっくり置きかわってヒトに来るようになるというケースがあるのですけれども、このPRRSウイルスの場合はそういったウイルスではないので、そういった心配もないということで、3点から考えると、人獣共通感染症ではないという認識でいいのではないかと思います。

④で、もちろんもともとの同じウイルスですから、この製造株もヒトに特に問題はないだろうと思います。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

ウイルスの変異速度が速いので、無限に変異した場合に何が起こるかは不明なので、絶対安全と保証することはできないけれども、常識的に考えて、ヒトへの感染症が直ちに生ずるとは考えられないという点では、専門家の御意見が一致したのだと思います。

ここに澤田先生は、豚への投与試験によって、少なくとも継代24代目と51代目のウイルスに関しては弱毒化されて、それが維持されているというようなことも書いたらどうかという御意見と思われるのですが、何か追記いたしますか。

○吉田和生専門委員 継代して弱毒化させるということは非常に昔からやられているのですが、実際には、この継代24代とか51代というのは、継代したうちに入らないような数字という見方もできるのですね。「24代も」として考えられるのか、「24代しか」と考えるかは非常に難しい

ところで、出すべきか、出さないべきかというのは非常に悩むところです。

○青山座長 済みません、一般常識で伺いますが、継代の場合、例えば、我々がラットとかマウスの系統を維持していると、世代が正確に数えられて、生まれた子が次の世代で、孫が第2世代でと行きますが、ウイルスの場合、実際には培地から培地に移した回数を数えているだけで、何回増殖したかというのは正確にはわからないわけですね。

○吉田和生専門委員 それはわかりません。

○青山座長 今の吉田和生先生のお話ですと、20代、50代などというのは全然長期の継代には当たらないので、この程度の安全性しか担保できないのかというような皮肉な見方もできるという御意見ですね。

○吉田和生専門委員 はい。

○青山座長 そうしますと、吉田和生先生は入れないほうがよいでしょうとのご意見と思いません。澤田先生は入れたらどうですかということですので、青木先生から御意見をいただけますと、座長としては力強いのでありますが、いかがでしょうか。

○青木専門委員 最初に申し上げますと、入れなくていいのかなと思います。と言いますのは、何の安全性かだと思えるのですけれども、例えば、分子クローニング技術を使って考えられる懸念、例えば遺伝子が変わったとか、分子クローニングをやった後に24代目でアミノ酸が2つ変わったとか、そういったところは明らかになっていて、その後はウイルスは培養上清で継代されていっているわけです。先ほどから吉田和生先生がおっしゃるように、RNAウイルスなので基本的には細胞を1回通せば、遺伝的に変異したウイルスがいっぱい出現しながら集団として維持されていきますので、quasi speciesという概念があるのですが、その状態で五十何代目のところで豚に対する安全性試験が行われたり、病原性復帰試験というのがやられておりますので、1つは豚に対する安全性という見方と、組換え操作によって起きる何らかの懸念という見方で分ければ、組換えによるところはナチュラルオカレンスですし、製造用株としての部分は54代目とかで確認されているということなので、弱毒化を図っている間の部分については記載はなくてもよろしいのかなとは考えます。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、8ページの7～14行の記述はこのままでいきたいと思います。

続きまして、9ページに移ります。ここからは「(2) 添加剤」についてでございますが、ここについては食品安全委員会における一般原理に基づいて淡々と記述があるわけです。各々の先生方から小さい修文は幾つかいただいております。

11ページのところで小川先生からいただきましたコメントが、恐らく17～18行目にかけて赤字で書いてあるようなところが追記されて、これに対して、これに用量相関性はなかったということを追記可能かというようなお尋ねかと思いますが、小川先生、いかがでしょうか。

○小川専門委員 もとになった報告書のほうにあったものですから、入れておいたほうがいいのかと思ったのですけれども、2用量しかみていなくて、10用量を投与していても、むしろ減っているとかいうので、増えていると本当に言えるのかどうか微妙なところではあると思います。用量相関性と言うと、3ポイントないのでなかなか言いにくいのですけれども、用量と関連

しないとか何か言葉を追記して、脾臓だけですけれども、所見として髄外造血も見られていますので、記載は加えておいたほうがよろしいのではないかと。用量と関連していないということは記載してよろしいかと思えます。

前後してしまいますけれども、23行の「憎悪」の文字を直し忘れしました。済みません。

○青山座長 ありがとうございます。

では、この部分については、事務局、用量2つでコントロールもないので、2つは上がろうが下がろうが余り用量相関性という言葉は使いませんので、そういう趣旨で例えば、常用量でこういうのが見られたけれども、10倍量では見られなかったとか、何らかの形で修文をしたいと思えます。よろしくお願ひします。

○吉田委員 青山先生、済みません。17行目の「被験薬投与に関連する所見として」というのは、用量相関性は全くないということなので、削除されたらいかがかなと思えます。

○青山座長 ありがとうございます。

そうしましたら、例えばですけれども、常用量接種群でこれこれの増加が認められた。10倍量群では、そのような所見は見られなかったというような淡々とした記載で、小川先生、いかがでしょうか。

○小川専門委員 この文章自体は私が考えたわけではなくて、申請書のほうに、どういう意図があつてかは不明ですが、申請者がそういうふうに明記しているので、所見としては捉えておくほうがよいのかと思つたのですけれども、そこはどちらでもよろしいかと思えます。

○青山座長 ありがとうございます。

では、ここの部分は座長と事務局で預かって修文したいと思えます。

26行目からのパラグラフに行きたいと思うのですが、ここで26行目に「常用量群のみで、腎糸球体症及び肝臓における髄外造血亢進がみられたが」というところで、青木先生から腎糸球体症という病理学的な言葉はありますかという御確認がありましたが、青木先生、そういう意味ですか。

○青木専門委員 原文だとglomerulopathyとなっているので、意味はわかるのですけれども、その前の文章が組織学的なところと肉眼的なところが混ざっている文章なので、文章的に糸球体症と記載するのは病理学的に違和感がないかどうかを御意見いただけたらなと思ひました。

○青山座長 ありがとうございます。

病理の先生方、ここはこのような用語の適切性についてはいかがでしょうか。

○小川専門委員 普通だと糸球体腎症とか、そういう言葉を使うのかなと。腎炎ではないので、症なのかもしれないですけれども、このもともとの記載してあるのが、腎糸球体の「球」が珠という字を使ってあつたりとかして、申請者がどういう意図で書いているのかがわかりにくいところだと思うのですが、これは今日聞けるのでしたか。

○吉田委員 青山先生、投与による影響であれば、お尋ねになるべきだと思うのですが、投与の影響でないのであれば、ここは削除でよろしいのではないですか。

○青山座長 そうすると、26～27行は削除ということですね。

○吉田委員 これは豚に対する安全性で、我々は豚に対する安全性を評価しているわけではな

いので。

○青山座長 そうすると、つながりは24～28行目に来て、違和感がなく読めますから、もう26～27行は削除ということでいきたいと思いますが、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

○石塚専門委員 対象動物の安全性を見る必要はあるのでしょうか。

○吉田委員 それは事務局から。

○大倉課長補佐 これはワクチンの製剤の評価書とかですと、ヒトに対する安全性はもちろん見るのですけれども、投与された動物が要はお肉になるというところで、投与された動物もそれがポイントになるとは言わないですけれども、そこを全く見ないとは言い切れないのかなというところはございます。

○青山座長 ありがとうございます。

この文章は読んでみると、結局このワクチンの影響ではないということを言っているだけなので、わざわざ取り上げなくても、あれは影響ではない、これは影響ではないは列挙しなくても、豚に対する安全性についても問題なく記述できているかなと思いますが、石塚先生、いかがでしょうか。

○石塚専門委員 はい。

○青山座長 ありがとうございます。では、11ページまでの記述はこのようにさせていただきます。

12ページから「(2) 臨床試験」が出ていまして、この臨床試験というのはヒトではなくて、もちろん豚での臨床試験であります。

12ページ、「3. その他」の20～21行目で、先ほどの話ですね。継代24代目及び51代目のウイルスについて、豚への投与試験により弱毒化が確認されているというのが出てきますが、先ほどの議論で前のところからは削除いたしました。事務局、これはここにどうしても入れたいですか。

○中村係長 先ほど削除になりましたので、記載する必要はないのかなと思っております。

○青山座長 では、ここは先生方に資料を確認していただいて、こういうことを言うてよいのか、これを言うことによって何が担保できるかという議論が必要かと思っておりましたが、むしろそんなことで安全性を担保したと言わないほうがいいというような議論だったと思いますので、20～21行目は削除させていただきます。

では、事務局、この続きの部分をお願いいたします。

○吉田和生専門委員 1ついいですか。

○青山座長 吉田和生先生。

○吉田和生専門委員 今の続きのところで、「本製剤の主剤（製剤用株）について」というところの文章なのですが、これも実は復帰試験で5代というのは余りにも数字の桁数が少ないので、そういう意味で文章を「本製剤の主剤（製剤用株）について、病原性復帰試験では、豚への接種による5代継代（初代は筋肉内接種、2代目以降は経鼻接種）において病原性の復帰は認められていない」で止めてしまったらいいのではないのでしょうか。確認されているとなると、えっ

という感じになります。

○青山座長 ありがとうございます。

事務局、そのような修文をお願いいたします。ありがとうございました。

では、申請者を呼んでいただきますが、その前に1点だけ。今回の申請者は特にスライド資料等を御用意されていないようですので、お座りになられると何でもお聞きくださいということになります。それで、何を伺うかを先生方からあれば、お伺いしたいのですが、強いて言えば、今さらお尋ねしてもしょうがないかもしれませんが、「感染性cDNA」と表現されている根拠をお伺いしてはどうかと思っておったのですが、先ほどの議論で、そういうふうにするのもあるのですが、紛らわしいからやめましょうということであれば、尋ねても余り意味がないかなということですね。

○青木専門委員 8ページにある事務局からの質問に対して、私が書いたのですけれども、弱毒ウイルスワクチン株の性状を変えるものではないとは思いますが、豚のCD163を導入したハムスター細胞の素性がよくわからない。多分これは製造用の細胞として使っているのですけれども、そういったものに対して安全が確認されているとか、どういったふうにつくられたのかとか、あるいは、マクロファージに発現している赤血球のスカベンジャーレセプターなのですけれども、それだけが発現しているとかが確認されているのかどうか、そういった質問をしてもいいのかなと思った次第です。

○青山座長 ありがとうございます。

どうぞ。

○吉田和生専門委員 ついでにトランスフェクションはどういった方法か。多分、化学的か物理的で行っているのでしょうかけれども、まさかウイルスを使ってやってはいないのでしょうか。確認のためにどんな方法ですかというくらいは聞いてもいいのではないのでしょうか。

○青山座長 ありがとうございます。

では、二つの項目について、大変申しわけありませんが、それぞれの先生方を指名させていただいて、最初が青木先生、その次が吉田和生先生という形で一つずつお尋ねいただくというふうに進めさせていただきます。よろしくをお願いいたします。その答えによって、そのほかの質問があれば、どうぞ、その後でお尋ねください。

(説明者入室)

○青山座長 どうぞおかけください。今日は遠いところをありがとうございます。

それでは、説明者の方は大変恐縮ですが、簡単で結構ですので、自己紹介をまずお願いしてよろしいでしょうか。

○説明者 申請者であります、ゾエティス・ジャパン株式会社の〇〇と申します。よろしくをお願いいたします。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、特に申請者から資料等を用いた説明は御希望でないと伺っておりますので、直接率直に質問させていただきたいと思いますが、よろしくをお願いいたします。

では、大きく二つ質問がございますので、それぞれの質問者から直接お尋ねさせていただきます。

ます。まず、青木先生、どうぞ。

○青木専門委員 培養細胞について、お聞きしたいのですけれども、今回のこのワクチン株を製造する、もしくは作製するに当たって、CD163を発現させた豚の腎臓もしくはハムスターの腎臓の細胞を使われていますが、これの細胞はきっと作製されていると思うのですが、背景といますか、もしくはこのCD163が発現している以外はもとの細胞と同じであるとか、安全であるとか、そういったことについて御確認されているようであれば、お話を聞きたいと思えます。

○説明者 製造用株につきましては、もともと登録された、今は資料のところでは正確には御紹介できないのですけれども、ATCCで登録されて、弊社で株として確立している株ですね。それにこの遺伝子を入れてクローニングしたというもので、その後、当然ですけれども、米国の製造用の細胞としての迷入ウイルス否定とか、その他の製造用細胞としての条件についての試験を全て行って、少なくとも米国の基準の製造用細胞という形のものに対しては、通常の生ワクチン製造用材料としての検査を全てパスしていると、そういった背景でございます。

○青木専門委員 そうしますと、このCD163を発現している以外の部分は、もともとの親の細胞と同一であるということは確認されているということですね。

○説明者 はい。

○青木専門委員 これは、このワクチンの製造のためにつくられた細胞ですか。

○説明者 そうです。

○青木専門委員 わかりました。ありがとうございます。

○青山座長 ありがとうございます。よろしいでしょうか。

では、二つ目の質問をさせていただきます。吉田和生先生、どうぞ。

○吉田和生専門委員 PK-9細胞にトランスフェクトを最後にして、それで感染性ウイルスをつくって、それをつくられていると思うのですが、このトランスフェクトの方法は大きく分けて、どんな方法が使われたのですか。

○説明者 大変申しわけないのですけれども、感染性のDNAを細胞にそのまま入れて発現をさせるという系ということ以外はちょっと、大変申しわけないのですが、私は今の段階ではそういった形の答えになるかと思えます。

○吉田和生専門委員 例えば、化学的に入れたとか、エレクトロポレーションを使ったとか、まさかウイルスを使ってはいないと思えますが。

○説明者 DNAを入れましたので、今、確かかどうかはわかりませんが、エレクトロポレーションで入れたと思えます。あるいは何か別の、通常、細胞にDNAを導入するような一般的な方法で細胞にDNAを導入したということになるかと思えます。そこに関しては、今は手元でわからないのですけれども、確認はできます。

○吉田和生専門委員 確認していただいたほうがいいですか。

○青山座長 事務局、もしかすると何か資料が。

○説明者 大変申しわけないのですけれども、今回の資料には、感染性のDNAだけで、いわゆるRNAとか、ほかの成分を入れるのではなくて、DNAをトランスフェクトすることで発現する

ような、それで感染性粒子が得られるようなコンストラクトにしているのですけれども、実際にDNAを入れるときにエレクトロポレーションで入れたのか、ほかの方法で入れたのかに関しては、こちらで準備した資料には記載をしておりません。それはすぐに確認はできます。

○青山座長 事務局、こういう場合は後ほど資料提供をいただくようお願いすることになりますか。

○中村係長 そういうふうに対応をお願いしたいと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

では、吉田和生先生、後ほど資料を。

○吉田和生専門委員 私とすれば、化学的または物理的に行っていて、ウイルスを使用しているのではないという確認さえ持っていれば、いいのではないかと思ったものですから。

○説明者 そこに関しては、ウイルスで入れているわけではございません。

○青山座長 ありがとうございます。

○吉田和生専門委員 関連の資料があれば、担保できるのではないかという意味です。

○青山座長 では、今のお答えで、少なくともRNAにもう一度入れて感染させたわけではないということだけは間違いないということによろしいでしょうか。

○吉田和生専門委員 はい。

○青山座長 ありがとうございます。

では、一応、事前に考えておいた質問は二つ出ましたが、そのほかに先生方、この機会ですので、もし何かお尋ねになりたいことがありましたら、いかがでしょうか。よろしいですか。

では、私から一つだけ補足ですが、ヒトに対する安全性の確認について、今のところ、このウイルスのヒトに対する感染は報告されていないということは事実だと思いますが、可能性として、弱毒性とはいえ、理論的には変異を重ねていって、もしかしたら変異がスタックしたところで何らかのリスクがあるのではないかとところが若干の懸念としてあるかもしれないと思いますが、そのあたりについては、そちらとしては問題ないとお考えか、あるいはその場合、問題ないというお考えが、今、私が言ったようなことはほとんど起こり得ないとか、あるいは何らかの根拠がもしおありでしたら、お聞かせ願えたら、ありがたいです。

○説明者 それに関しては、一般的な変異の多いRNAウイルスと同様で、こちらはそれ以上の根拠もございませんし、今まで実際に野外のウイルス、あるいはワクチンが世界中で使われておりますので、そういったものとの違いは、特にこのウイルス株では特に違いはないということで、同じような形の可能性としか申し上げることはできません。

○青山座長 ありがとうございます。

ほかにかがででしょうか。石塚先生。

○石塚専門委員 細かい質問なのですが、台湾は今、申請中ということなのですから、申請したのはいつですか。質問の意図は、つい最近なのか、それとも、ほかの国と同じように5年くらい前に申請をして、まだ承認をされていないのか。

○説明者 申しわけありません。今、資料を確認させていただきます。申請時で申請中という形でしたので、今、最新の資料はないのですけれども、その後承認されているかどうかとい

うのは、私のほうでは資料はございません。これはすぐに確認はできるかと思います。

○石塚専門委員 わかりました。

○青山座長 小川先生、別の質問でしょうか。

○小川専門委員 豚への影響ということの中での質問です。投与した申請資料の中で髄外造血と間質性肺炎もちょっと見られたというような所見があるのですけれども、偶発のものとお考えなのか、他国で使っていて、そういった所見というものは特に見られていないという認識でよろしいのかというところをお願いします。

○説明者 今のところは他国でもそういったものはないということと、今回の試験の中でわずかな観察がされたということで、そこについては、それ以上は問題ないと考えております。

○小川専門委員 ありがとうございます。

○青山座長 ありがとうございます。

その他、よろしいでしょうか。

では、本日はお忙しい中をありがとうございました。

(説明者退室)

○青山座長 では、審議に戻りたいと思います。今の質問事項あるいはその回答に対して、おおむね予想どおりの御返事だったと思いますが、特に問題になるようなことがなければ、ここまでの議論は問題なく済んだと解釈したいのでありますが、先生方、よろしいでしょうか。

では、時間が押して申しわけございません。引き続き、食品健康影響評価の説明をお願いいたします。

○中村係長 それでは、13ページをお願いいたします。先ほど、澤田先生の修文のうち、部分的に用いないということでした承されておりますので、もともとの事務局案のほうでとりあえず御説明させていただければと思います。

2行目からになりますが、「本製剤の主剤である製造用株は、親株を培養細胞で一定数の継代を行った後、ウイルスゲノムのクローニング及びトランスフェクションによる感染性ウイルスの産生を実施し、さらに培養細胞での連続継代によって作出された弱毒株である。今般のウイルスゲノムのクローニングは、遺伝的均一性の確保のために、同一ウイルス由来の核酸のみを用いており、ウイルスゲノムのクローニング及びcDNAクローンからのウイルス産生に起因する安全上の新たな懸念は生じないものと考えられた。また、PRRSウイルスは豚とイノシシのみに感染するウイルスとして知られており、ヒトへの感染に関する報告は見当たらないことから、PRRSは人獣共通感染症ではないと考えられる。以上のことから、PRRSウイルスは人に対する病原性はないと考えられる。さらに、少なくとも豚を用いた5回の継代では製造用株の病原性復帰は起こらないことが確認されている」。

12行目から、添加剤のまとめを記載しております。「本製剤に使用されている添加剤は、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合のヒトへの健康影響は無視できると考えられる」。

15行目から「安全性試験及び臨床試験において、1日齢の豚に有害事象は認められなかった。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」としております。

よろしく願いいたします。

○青山座長 ありがとうございます。

そうしますと、このボックスの中の記述については、特に議論しなくてよいということになりますか。先ほど、事務局は削除もあったのでとおっしゃいましたが。

○中村係長 ベースとしては、もとの事務局案に修文をいただけるとありがたく思います。

○青山座長 ありがとうございます。

では、そのように考えて進めたいと思います。短い文章ですが、青木先生からの修文をいただいております。恐らく先ほどの議論でいくと、青木先生からも警告があったので、10～11行目に「少なくとも豚を用いた5回の継代では」とは書かれていますが、最後に「起こらないことが確認されている」はちょっときついで、「起こっていない」程度に事実だけを記載するという、先ほどの部分と同じような修文があつてよいのではないかと思います、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

「感染性」は削除ということで、結論といたしましては、15行目から「安全性試験及び臨床試験において、1日齢の豚に有害事象は認められなかった。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」という結論であります、これで先生方、御了解をいただけますでしょうか。あるいはもし強過ぎるところがあれば、御指摘をいただきたいと思うのですが、いかがでしょうか。

○青木専門委員 これでは基本、私はよろしいと思うのですが、下澤田先生の御修文も踏まえて、3行目の「クローニング」を「分子クローニング」とか、11行目の「継代」も「ウイルス継代」という形に、少し用語をもう一度見直したほうがよろしいかなと思いましたが。その辺は私も気づいた点は事務局に御連絡いたします。

○青山座長 ありがとうございます。

では、このあたりについては一旦、座長預かりとさせていただきますので、お気づきの点があつたら、どうぞ文言の修正は事務局にお寄せください。その他、何か本質的な問題はございませんでしょうか。

○吉田和生専門委員 これは余談になりそうなのですが、これはこの添加剤の中にゲンタマイシンが入っていますけれども、これは耐性菌の問題から問題はないのですか。ヒトでもよく使われているもので、おまけにこれは結構、域が広い抗生物質で、最終的にヒトに注入すると毒性はあるのですが、最終選択抗生物質の1個でもありますよね。そういった意味で言うと、これを普通の安定剤として使っているものなのかどうか。最近の動向が耐性菌の問題から抗生物質の使用が非常に厳しくなっていますが、いいのでしょうかというのがちょっと気になったところです。

○吉田委員 よろしいでしょうか。これが添加剤のところではJECFAの評価があるので、このADIが微生物から決まったのかどうかで、もし微生物であれば問題ないと思いますし、もし微生物と比較して決めているはずですから、多分このADIの中で収められていると思いますので、そういった問題は確認して、先生に御報告するというところでいかがでしょうか。

○青山座長 ありがとうございます。

では、この点につきましても座長預かりとさせていただいて、追って事務局より確認の上、先生に御連絡いたします。

それでは、幾つかの確認事項あるいは文言の修正がございますが、本製剤に係る食品健康影響評価につきましては、動物用医薬品専門調査会において審議を行った結果、本製剤については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することが適切と考えられるということで、資料2をもとにして報告書を取りまとめたいと思います。

専門委員の先生方には、どうぞ必要に応じて、コメントあるいは御意見を頂戴できますようお願いいたします。

事務局、作業をよろしくお願いいたします。

○中村係長 わかりました。本日、御意見をいただいた内容について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の対応につい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。

○青山座長 ありがとうございます。

では、引き続き、議事（2）の「その他」に移りたいと思います。事務局、何かありましようか。

○大倉課長補佐 本日は長時間、どうもありがとうございました。その他は特にございませんが、次回の調査会は11月28日月曜日の午後を予定しております。改めて御連絡を差し上げますので、どうぞよろしくお願いいたします。

○青山座長 ありがとうございます。

では、これをもちまして、本日の議事は全て終了いたしました。座長の手順が悪くて、少し時間を延長してしまいましたことをおわびいたします。

では、これで閉会いたします。どうもありがとうございました。

（了）