

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第227回) 議事録

1. 日時 令和元年10月7日（月） 15:57～17:30

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 豚コレラマーカークチンを接種した豚に由来する食品の安全性に関す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、石川専門委員、小川専門委員、島田章則専門委員、
島田美樹専門委員、下地専門委員、中西専門委員、能美専門委員、宮田専門委員

(専門参考人)

中島専門参考人

(食品安全委員会)

山本委員、吉田（緑）委員

(事務局)

小川事務局長、小平事務局次長、箴島評価第二課長、入江評価調整官、青山課長補佐、
一ノ瀬評価専門官、酒井評価専門官、田村技術参与

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請（令和元年10月4日現在）

資料2 （案）豚コレラマーカークチンを接種した豚に由来する食品の安全性に関する食品健康影響評価

参考資料

6. 議事内容

○青山座長 ただいまから第227回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

本日は、石塚専門委員、須永専門委員、辻専門委員、寺岡専門委員の4名が御欠席です。し

たがいまして、10名の専門委員が御出席です。

本日は、豚コレラマーカーククチンについての議論をいたしますが、このワクチンは標識のために、いわゆる遺伝子組換え技術を使ってつくられたワクチンですので、遺伝子組換え食品等専門調査会の座長でいらっしゃる中島先生にも専門参考人として御出席いただきますようお願いいたしました。

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227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。

では、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。

○青山課長補佐 議事、資料の確認をいたします。

本日の議事は「豚コレラマーカーククチンを接種した豚に由来する食品の安全性に関する食品健康影響評価について」及び「その他」です。

本日の調査会ですが、農林水産省から提出された資料が特定のメーカーから提供されたものを含むため、審議内容によって当該企業の知的財産等が開示されるおそれがあることから、企業申請品目と同様に非公開での審議とさせていただいております。

次に、資料の確認をお願いします。

本日の議事次第、委員名簿、座席表、それから、資料1及び2は議事次第の裏面に記載されているとおりです。

また、御審議の参考資料はタブレットにて、お一人にお一つずつお配りしております。また、机上配付資料として1点、お配りしております。

不足の資料等ございましたら、事務局にお知らせください。

○青山座長 ありがとうございます。

先生方、資料、大丈夫でしょうか。

では、事務局、引き続き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。

○青山課長補佐 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、よろしいでしょうか。

では、早速、議題（1）の「豚コレラマーカーククチンを接種した豚に由来する食品の安全性に関する食品健康影響評価について」、入りたいと思います。

先生方、よく御存じのとおり、今、豚コレラが流行しておりまして、日本の養豚業界は非常に困りだと思えます。私どもも、事実を曲げるようなことはもちろんいたしません、迅速にリスク評価を進めたいと思っておりますので、御協力をよろしくお願いいたします。

では、事務局、説明をお願いいたします。

○青山課長補佐 それでは、資料2を御用意ください。

まず2ページ、＜審議の経緯＞をお願いいたします。豚コレラマーカークチンを接種した豚に由来する食品の安全性について、9月17日に農林水産省から評価要請があったものです。

次に、4ページ、評価の経緯等をお願いします。昨年9月から国内で発生している豚コレラについて、農林水産省は2019年2月に、野生いのししに対する経口生ワクチンの地域を限定した散布を決定しております。

7行目からですが、豚コレラ経口生ワクチンを摂取したいのししに由来する食品の安全性について、本年3月に農林水産省から評価要請がされており、同年4月に食品安全委員会としてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できる程度との評価結果を通知しております。

12行目ですが、一方、その後も豚コレラの発生の広がりが認められており、本年9月5日の農林水産省豚コレラ防疫対策本部では、今後の対策としてマーカークチンの有効性の検証とともに必要な手続を進めるということで、今回評価要請が行われる流れとなりました。

19行目から、今般、Zoetis社が製造し、EU及び米国で承認されている豚コレラマーカークチンについて、これを接種した豚に由来する食品の安全性に関する食品健康影響評価が要請されているところでございます。

この後、「評価対象動物用医薬品の概要」の説明に進んでまいります。修正については、先生方からいただいた修正は赤字、さらに追加でいただいた修正は赤字二重線としております。事務局からの修正は青字にしております。文章、文言の修正が多く入っておりますが、事務的な部分については調査会後の記載整備の中での御指摘などとして御対応いただけるとありがたいと思います。

まず主剤からですが、海外の情報を記載していましたが、農林水産省の要請事項説明の資料に合わせて修正をしています。

4番は添加剤です。後ほど評価の内容として出てきますので、割愛いたします。

次が5ページ、4行目から「使用目的及び使用状況」です。まず、豚コレラは、フラビウイルス科ペスチウイルス属のRNAウイルスで、伝染力の強いCSFV、豚コレラウイルスが原因です。このウイルスは、豚及びいのししを自然宿主とし、高熱、元気消失等の臨床症状を示すとともに多臓器での出血を起こすというものです。こちらは、豚コレラ経口生ワクチンを摂取したいのししに由来する食品の安全性に関する食品健康影響評価の文言から引用した記載ですが、青木先生から修正をいただいております。

10行目からですが、従来の豚コレラ弱毒生ワクチンの使用の場合は、野外株感染とワクチン接種豚とを血清学的に区別できないとなっております。

15行目ですが、今回の評価対象の豚コレラマーカークチンについては、EUにおいて野外株感染豚とワクチン接種豚との区別、いわゆるDIVAですが、これが可能となるよう開発された弱毒生ワクチンであり、2015年にEUで承認、米国では2016年に備蓄ワクチンとして承認されていると聞いております。国内外においては、使用実績はないと聞いております。

ページをめくりまして、「安全性に関する知見の概要」ですが、まず、「ヒトに対する安全

性」、「主剤」についてです。豚コレラウイルス（CSFV）由来E2遺伝子導入牛ウイルス性下痢ウイルス（BVDV）1型CP7_E2alf株、以下、簡単にワクチン株として説明させていただきますが、こちらは、BVDVのCP7株の感染cDNAクローンの抗原部位となるエンベロープの主要タンパクE2をコードする遺伝子をCSFVのAlfort 187株からとってきて置換したもので、弱毒生ワクチン株になります。

豚コレラウイルスはフラビウイルス科ペスチウイルス属に分類され、自然宿主は豚及びいのししになります。11行目からBVDVですが、こちらは、同じペスチウイルス属に分類され、感受性動物としては牛、水牛、山羊等ございまして、鯨偶蹄目に感染すると青木先生から修正いただいております。

これらのウイルスは、いずれも食品安全委員会において、ヒトに対する病原性はなく、人獣共通感染症の病原体とみなされていないと既に評価されています。

19行目からですが、以下、組換え株であることについての御説明になります。ワクチン株は、このsynthetically provoked recombination eventと呼ばれる手法を用いて組み換えられているという説明です。

26行目からですが、遺伝的安定性についての説明になり、継代株とマスターシードウイルス/ワーキングシードウイルスの間で塩基配列、アミノ酸等が完全に同一ではないものの、E2遺伝子領域におけるアミノ酸の置換を生じなかったということで、抗原性や感受性細胞等に変化がないものかと思えます。

33行目からは、ワクチン株は細胞培養されているが、その細胞培養中における変異率は他のペスチウイルス株と同様という記載です。

また、35行目ですが、突然変異として点突然変異、組換え等が、ペスチウイルスでは起こることが報告されています。

7ページになります。ペスチウイルスで自然に生じる組換えと比較して、このワクチン株の組換えが他のペスチウイルスとの間で起こるかどうかなのですが、ウイルスの拡散に重要な生物学的特性についての新たな獲得はないということを記載しております。先生方からいろいろと文言の修正をいただいておりますので、前からそのまま読み上げたいと思います。

「組換え等によりウイルス拡散に重要な生物学的特性、すなわち、増殖効率の上昇、非細胞病原性型、標的となる臓器・組織の広範化、宿主領域等を新たに獲得した増殖可能な変異ウイルスが出現するリスクについては、ワクチン株及びCSFVに同時感染している動物におけるワーストケースシナリオが検討されたが、ワクチン株は組織及び標的細胞親和性において他のペスチウイルスと基本的に同様と示されている」と記載しております。

ここについて、下にボックスがございしますが、寺岡先生から、結局、変異ウイルスが出現する可能性は低いということで、そのように修正してはいけないのかという御指摘をいただいております。

変異ウイルスが出現する可能性が低いという内容については、6ページの26行目からのパラグラフも同様の内容になっていますので、これらの削除はせずに7ページ18行目から21行目に、

変異ウイルスが出現する可能性は低いということを記載する方向で修正させていただきました。

併せて、食品健康影響評価と記載を統一するため、7ページの12行目から15行目に*in vivo*の情報の追記を行うとともに、次ページに追記しております。

この*in vivo*の記載について、まず12行目から御説明します。十分な試験が行われていないことを前提としつつ、宿主動物におけるワクチン株の増殖性が限定的であること及びワクチン接種動物において野生株のウイルス循環が限定的であると想定されることから、動物内でワクチン株の組換えが起こるリスクは低いと考えられるとしております。また、ペスチウイルスとの同時感染は干渉作用により起こりにくいと考えられていると記載しております。

18行目から、したがって、ワクチン株は*in vitro*において遺伝的に安定、また、*in vivo*において変異ウイルスが出現する可能性は低いと考えられるとまとめております。

23行目からはワクチン株の宿主域についてですが、*in vitro*ではE2遺伝子の供与体である豚コレラウイルスに類似し、豚由来細胞で効率よく増殖する。また、*in vivo*では豚以外の動物への感染性は認められておらず、豚以外の動物へのワクチン接種ではウイルス増殖や抗体陽転は認められていないと報告されております。

8ページに参りまして、まとめとして、したがって、BVDVのE2をCSFVのE2に人為的に置換したことによるCSFVの抗原性及び宿主親和性の変化以外に、BVDVが新たな特性を獲得し、または獲得されている可能性は極めて低いと考えられると考察しております。ここについては、食品健康影響評価で青木先生からいただいた文案とそれに対する寺岡先生からの修正が入っておりますので、また、食品健康影響評価のところで御説明させていただきたいと思います。

こうした考察を踏まえまして5行目から、以上から、BVDV CP7株のエンベロープタンパクE2の遺伝子をCSFV Alfort 187株のE2の遺伝子に置換した組換えウイルスがヒトへの感染性を新たに獲得する可能性は極めて低く、人獣共通感染症の病原体となる可能性は無視できる程度と考えたと結論づけております。

10行目から添加剤等ですが、含まれている添加剤のうち、デキストラン、カゼイン加水分解物、乳糖水和物は食品として、又は食品から通常摂取される成分、ソルビトールは食品添加物として使用されている成分、水酸化ナトリウムはJECFAにおいてADIの設定は不要とされている成分であり、また、溶解用液に含まれる塩化ナトリウム及び注射用水は食品として摂取される成分ということで、これらはいずれも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既に評価されております。

以上のことから、18行目ですが、「本製剤に含まれる添加剤は、その使用状況及び既存の評価並びに本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として対象動物に使用された場合におけるヒトへの健康影響は無視できる程度と考えた」と記載しております。

以上でございます。

○青山座長　ありがとうございました。

今、事務局から御説明いただいたとおりのワクチンでありまして、まずは主剤の特性について、今回の評価書案を原案として進めたいと思うのですが、評価する我々がこのワクチンがど

ういったものかというのは共通の理解を持ちたいと思います。そこについては、この分野の専門でいらっしゃる青木先生と下地先生から少し簡単に概要なり特徴なりをお話しいただいて、その後に、これが遺伝子組換えでつくられたものですので、その観点から少し中島先生から概説を頂戴したいと思っております。

では、「あいうえお」順でよろしいですか。青木先生、少し専門外の先生もいらっしゃいますので簡単な御説明と、だから、こう書いて、安全性はこう考えてよいというようなところまで簡単に御説明いただけますか。

○青木専門委員 それでは、私から簡単に御説明します。まず、今回のワクチンですが、キメラワクチンと言ったりもしますが、ベースとなっているウイルスは、牛ウイルス性下痢ウイルスといって、ヒトに感染することのないウイルスです。鯨偶蹄目の動物に感染して、それ以外の動物での自然感染は起きないということが古くから知られているウイルスですので、その辺は重要なポイントかと思います。

もう一つは、同じウイルス属の豚コレラウイルスで、今、問題となっているウイルスですが、これはさらに宿主域が狭いウイルスでして、豚といのししのみに感染するということがわかっています。今回のワクチン株は、牛ウイルス性下痢ウイルスの粒子の一番外側にある細胞に接着するためのエンベロープタンパク質というのがあるのですが、その牛のウイルスのタンパク質を豚コレラウイルスのタンパク質に置き換えたものです。ですから、細胞への接着や動物への感染に関するタンパク質は豚コレラウイルスの性格になり、それ以外のウイルスが増えるための能力等は牛ウイルス性下痢ウイルスのものがベースになっていると思います。

つまり、今回のワクチン株は牛に感染するものが豚に感染するように少し外側のタンパク質を変えたものだと言えます。その技術として組換え技術が使われたということになると思います。

私としましては、食品を介したヒトへのリスク評価ということで、この2つのウイルスの性格、豚に感染するようにした牛ウイルス性下痢ウイルスがヒトに感染する可能性があるか、そういったものが豚の体の中に残って新たにヒトに感染する可能性があるかというところが鍵ではないかと思ったのですが、豚コレラウイルスも牛ウイルス性下痢ウイルスも人獣共通感染症ではありませんし、組換え技術がどうかということではなくて、つくられた、でき上がったウイルスに関しては、ヒトへのリスクは非常に低いと考えたところです。

○青山座長 どうもありがとうございました。

先生方、概念はおおむね御理解いただけましたでしょうか。

では、下地先生、追加になるかもしれませんが、異なる観点がございましたら、ぜひ。

○下地専門委員 特に追加はございませんが、牛ウイルス性下痢ウイルスというのは通常、国内にも多数感染例がありまして、牛だけではなく豚にも感染しています。豚もそれに対して抗体を時折持っているという状態であります。そういう状況において我々は20年ぐらい前まで、豚コレラ生ワクチンを使っていたわけですし、そういう環境において生ワクチンを使った状態で組換えが起こるということは何ら問題視されていなかったわけです。

E2エンベロープ遺伝子の組換えは様々なウイルスで実験をされていますが、新たに細胞レベル、*in vitro*で高濃度の感染状態においても宿主指向性あるいは細胞親和性を増したというデータは1つもございませんので、それがワクチンとして打ったからといって新たにヒトに対して病原性を獲得するということは考えられないというよりも、ないと考えて良いと思います。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

ウイルス学御専門の先生方からは、少なくとも、豚コレラウイルスとBVDV (Bovine viral diarrhoea virus) のいずれもが、そもそもヒトに対しての感染性を持たないと御説明いただきました。感染しないということは、我々が取り込んでも多分基本的には消化管から入れば腸管免疫も何もしに分解して終わってしまうというようなものであろうと思っております。こういったもののなので、基本的にヒトに対するリスクは無視してよろしいというような基本的な概念を御説明いただいたと思います。

本日は中島先生にお越しいただいております。恐らくワクチン等の製造においては、様々な遺伝子組換え技術というのがこれに限らず使われているのではないかと推測しております。その辺も含めまして先生に遺伝子組換えのお立場から、御説明を少し補足いただけたらと思います。

○中島専門参考人 ウイルスについての御説明はもう青木先生の御説明にほとんど尽きておりまして、組み換えようが何しようが結局のところ、安全性は変わらないというような趣旨でございます。

一本鎖のRNAウイルスですから、組換え体をつくるにはそれなりの小細工が必要なのですが、cDNAをとって一度DNAにして合成するという一般的な手段を使ってつくっております。でき上がったものについては、もともと想定されていたのは牛のウイルスについて感染性を直接左右するE2のところだけを豚のウイルスのE2に入れ換えたものであって、実際にできたものもそのとおりの性質になっておりますので、設計どおりのものができていて、これも安全性等については想定範囲内でおさまると考えてよろしいと思います。

また、実際の製造についても豚の腎臓由来細胞でつくっておりまして、食品ではそれほど使わないのですが、医薬品等をつくるにはごく一般的な方法でございまして、これで特段にヒトに関する安全性がどうか、そういった問題は生じないと判断してよろしいと考えます。

以上でございます。

○青山座長 どうもありがとうございました。

先生、そうしますと、この評価書に書き込むかどうかは別にして、例えば様々なインフルエンザ等、ヒトの感染症に対するワクチンをつくるときにも基本的には同じような組換え技術が用いられていると考えてよろしいのでしょうか。

○中島専門参考人 ヒトに感染性があるインフルエンザなどですと、もともとヒトに感染するものですのでもう少し安全性については気を使うところもあるのですが、この場合はそもそもヒトに感染いたしませんので、ごく一般的な製造方法でございまして、一般の注意義務で製造

していただければ問題ないと考えます。

○青山座長 ありがとうございます。

先生方、今の3人の先生方からの御指摘あるいは御説明につきまして、何か御質問、コメント等をお持ちの先生がいらっしゃればどうぞ。

中西先生、どうぞ。

○中西専門委員 素人なので専門の先生に教えていただきたいのですが、私が調べた限りですと、CSFVのE2の豚細胞へのtropismに関与する具体的な標的分子については、まだよくわかっていないのが現状だと思います。また、16番の参考文献では、CP7_E2alf株を豚由来細胞で11継代したときの各タンパク質の変異導入率について検討されていますが、BVDV由来のE^{ns}には高頻度で変異が入っている一方で、CSFV由来のE2に関しては変異の頻度は低いと記載されています。変異導入部位によっては50%程度の頻度で変異が入っているところもあります。そこでお伺いしたいのですが、野生型のBVDV又はCSFVであっても、E^{ns}及びE2の部分というのは、この論文で示されているCP7_E2alf株と同じような部位に同じ頻度で変異が入るものなのでしょうか。E2のターゲットがよくわかっていない状況で、CP7_E2alf株が本当に安全と言い切れるのかどうかということについての質問です。

○青山座長 青木先生、下地先生、御願いますか。では、青木先生から。

○青木専門委員 私が知る範囲ですが、まず一つは、E2タンパク質のターゲットとなるレセプターは、おっしゃるとおり完全には同定されていません。可能性のあるレセプターとしては、リンパ球の表面にあるCD46が推定されているのですが、確実にこれだけという状況ではないので、おっしゃるとおりだと思います。

一方で、豚コレラウイルスも牛ウイルス性下痢ウイルスも通常、口から入った後にまず扁桃で増えるということがありまして、そこからリンパ行性に全身へという、豚や牛における増殖性はわかっています。そもそもヒトの細胞を使っても、まず感染しないというのが試験管内の試験で出ております。

ただし、あくまでも試験管内ですので、ヒトに飲ませたときどうなるかというところまでのデータはなく、ヒトの細胞もしくはほかの動物の培養細胞に感染しない、もしくは感染しにくいという状況の中から総合的に考えると、もしくは先ほどお話が出ていましたように、これまで国内でもBVDはたくさん発生しておりましたし、1980年代ぐらいまで豚コレラが発生しておりましたが、そのような状況でもヒトに感染するという報告はなく、海外に目を向けてもないというところなので、明確なエビデンスということではないのですが、そういったこれまでの事実関係から、ヒトへの感染、もしくは自然感染としての異種動物への感染が起こりにくいというのが我々の認識になっています。

もう一つの変異についてですが、RNAウイルスは今回のペスチウイルスに限らず、1回細胞を通過して次世代のものが出ると遺伝子レベルでは非常に多くの変異が入ります。その中でまた次の感染が起こるときに宿主のプレッシャーがかかって感染しないウイルスは淘汰されるということを繰り返す中で、E2タンパク質は先ほどお話ししたとおり、細胞に感染するときには必

要なタンパク質ですから、宿主側のプレッシャーがかかりやすく変異も起こりやすいです。さらに、外側にあるタンパク質ですから、宿主の免疫や抗体等の圧力もかかってしまうので、それらから逃れるために、やはり変異が入りやすいというのが、E2タンパク質の特徴としても知られています。Ernsタンパク質も細胞外に分泌されて、豚の体の中でも、実際、Ernsに対する抗体が産生されます。

どうしてもウイルス側としても遺伝子レベルで変異が起きやすいというのが既にウイルス学的にはよく知られている現象だと思います。ただ、それが安全性についてどうかということになると、RNAウイルスの変異によってで起こる、quasispeciesと言ったりしますが、いろいろなRNAウイルスが毎回生まれてきて、消えるものも残るものがあるというのを繰り返している中で、宿主の感受性、指向性が大きく変わらないということが結論としてあり、種の壁を越えるような変異はそう簡単には起こらないだろうと考えられています。全く起こりませんというのなかなか私も自信を持って言えないのですが、それでも可能性は非常に低いと考えております。

○青山座長 ありがとうございます。

何かありますか。

○下地専門委員 いいえ。

○青山座長 ないですか。青木先生に御説明いただいたとおり、もともとこれらのウイルスは修復機構を持っていませんから変異は起こると思うのですが、結果的には感染できなければ淘汰されてしまうということで、あくまで豚なら豚への感染性が維持できる範囲での変異しか残らないということです。

恐らく今の青木先生のお話では、これはこのワクチンに特有のものではなくて、あらゆるこの類いの一本鎖のRNAのワクチンですとか人工的であれ、自然のものであれ同様に、このワクチンだけが特に変異率が高い、あるいはリスクが高いというような証拠は何もない。このような御説明だったと思いますが、中西先生、いかがですか。

○中西専門委員 CP7_E2alf株のエンベロープタンパク質における変異導入率が、野生型と比べてさほど変わらないのであれば、私もそんなに心配する必要はないと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

そのほかに先生方、何か。

では、青山から1つだけお伺いしたいと思うのですが、この評価書案の書きぶりです。8ページの2行目から、BVDVのE2をCSFVのE2に人為的に置換したことによるCSFVの抗原性及び宿主親和性の変化以外に、BVDVが新たな特性を獲得し、または獲得されている可能性は極めて低いと考えられるというようにまとめていただいています。

この部分に関して、参考文献12でレビューがありまして、A decade of research into classical swine fever marker vaccine CP7_E2alf: a review of vaccine propertiesというものです。最初の評価書原案には、このレビューのFigure 1が載ってまして、実はこのワクチンのうまい仕掛けの一つがBVDVのE2エンベロープをCSFVに変えたのですが、そのときにE2モチーフの

少し前にE^{rns}という配列がございまして、そこの479番目がグリシンからアルギニンに変わるといふ変異が入ったおかげで、豚の細胞の中でも、英語をそのまま読みますと、**which is responsible for anefficient virus growth in porcine cells**とあるので、この変異が入ったおかげで豚の細胞の中でも割と効率よく増えるのだというようなことが書かれています。

こういう事実があるのに、新たな特性を獲得し、または獲得されている可能性は極めて低いと言ってしまって良いのかというところを少し検討が必要と考えます。そういうものはあるのだが、そのほかには何もないと書いたほうがいいのか。

つまり、これを読まれたときに一般市民の中には非常に詳しく参照文献まで読まれる方がいらっしゃるって、変異がないと言ったが、結構大きい変異が入っているではないかというような誤解は出ないほうが良いかなと思ってお伺いするのですが、このあたりはこの文章でウイルス学の専門家の先生方としては特に問題ないとお考えでしょうか。

下地先生、いかがでしょうか。

○下地専門委員 増殖が良くなったというのは新たな特性とは言えなくもないと思いますが、**cell tropism**が変化することはないというのを入れたらどうでしょうか。

○青山座長 ありがとうございます。今のようなことを一言補えば、要するにヒトの細胞中でも増殖するような特性を獲得しているわけでもないし、そもそもE^{rns}に変異があったとしてもヒトへの感染性を獲得しているわけでもないので御心配には及ばないというような、後で誤解に基づく不安を引き起こさないような記載を使っていたら非常にありがたいと思います。どうぞ。

○青木専門委員 座長の御指摘、ごもっともだと思います。豚コレラウイルスの抗原性や、豚の細胞、豚における増殖性などに関する特徴がE2以外のところでも入っていますので、豚コレラの抗原性と豚での増殖性という点に限られると思うのですが、この表現ですとそういった懸念は残りますので、記載を変える必要はあるかと思います。

○青山座長 では、そこはまた後ほど少しお伺いしたいと思います。先生方、その他、よろしいですか。

能美先生、どうぞ。

○能美専門委員 この豚コレラマーカーワクチンという名称なのですが、このマーカーというのはどういう意味で使われているのでしょうか。

○青山座長 このレビューに、E^{rns}をELISAで検出することができるのでマーカーがうまく設定できているのだと書いてあったように思うのですが、それでよろしゅうございますか。

どうぞ。

○青山課長補佐 簡単な説明ですが、6ページに脚注をつけておりますので、これをもとに、わかりにくいということであればまた御指摘いただければと思います。

○能美専門委員 要するに牛のウイルスのタンパクが豚の体の中で出てくるといふような理解でいいわけですか。

○青木専門委員 はい。おっしゃるとおりで、今回のワクチンを打つとE2は豚コレラに対する

抗体と、それ以外にE^{rns}ともう一つの別のタンパク質に対する抗体ができる。それらはBVDVに対する抗体なので、豚のウイルスの抗体と牛のウイルスの抗体、両方産生されることになります。野外感染では全て豚コレラウイルスのタンパクに対する抗体なので、その抗体の分布で野外株とワクチン株とを識別できるマーカーになっているということだと思います。

○能美専門委員 これは国内外における使用実績はないということなのですが、この点は何か。これだけ優れたものなのに今まで使われていないというのはどういうことなのでしょうか。

○青木専門委員 私が知る限りなのですが、このワクチン自体は2000年を過ぎた頃から開発に取り組み始めて、そこから長い年月をかけて実際に製剤化されました。ヨーロッパの中でドイツが開発したワクチンを野外で試験をするというところで、いろいろサイエンス以外の理由も含めて野外試験や臨床試験を実施する手続が進まないというところでした、例えばGLPとか、いわゆる施設内の検査とか実験などは十分やられているのですが、実際にフィールドで使用したときのデータがなかなか得られない。唯一できたのはイタリアでいのししに対して行われているのですが、それでも豚に対してではないので、実際に豚に使ったときの懸念というのが残っているということだと思います。その辺を踏まえた上で緊急用としては承認されているのですが、使用実績がないという状況になっていると思います。

○能美専門委員 このウイルスがもし野外に出た場合というのは、例えばいのししにも自然に感染して抗体ができてくるということはあるわけですか。

○青木専門委員 可能性としてはあると思います。ただ、ワクチン株ですので、ワクチンを注射された豚から体外に排泄されるウイルス量は非常に少ないので、免疫を獲得するスピードと体外に排泄されて広がるスピードという時間と量的なところで開発されていますから、いのししへの侵入という可能性は何らかの経路で起こり得る可能性もありますが、ワクチン株がいのししに入って広がるといったことは可能性としては非常に低いのではないかと思います。その辺は疫学的にも多分、言えるのではないかと思います。

○青山座長 下地先生、いかがでしょうか。

○下地専門委員 まず先ほどのマーカーというのは参照5のパンフレットの中ほどの表なのですが、ワクチン接種動物は豚コレラウイルスのE^{rns}に対する抗体を持たない、自然感染の豚は持つということで、これがマーカー、区別できるという、いわゆるDIVAワクチンのことでマーカーと言っていることです。

これが野外に出るかというのは、実験的に10倍量のウイルスを豚に接種しまして、12頭中1頭のみが扁桃で検出された。あとは尿、糞便、精液中には一切排出されなかったということで、先ほどの青木先生がおっしゃられたように自然界でそれが豚と接触、当然、行政的には豚とは接触しないようにしていますから、それが何らかの過程で豚に行って増えるという可能性は考えられないと言って良いと思います。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

中西先生、何かございますか。

○中西専門委員 先ほどのマーカーという言葉なのですが、私も読んでいて気になったのが、マーカーというのは基本的にポジティブなものを検出するイメージだったのですが、このワクチンではCSFV由来のE_{ns}が検出されないことをマーカーとしています。これについては、偽陰性みたいなものが起こったりしないのかという質問があるのですが、その辺はいかがでしょうか。

○青山座長 では、どうぞ。

○下地専門委員 確かに私もネーミングはおかしいと思います。言うならDIVAワクチンと言うべきだろうと思います。

○中西専門委員 これは文章中の言い回しについてですが、6ページの28行目です。「塩基配列及びアミノ酸配列が完全に同一ではないものの、E2遺伝子領域における中和エпитープ及びT細胞エпитープの配列のいずれにおいてもアミノ酸置換を生じなかった」という文言がありますが、先ほどのRNAウイルスは変異が起きやすいというお話からすると整合性がとれないような印象なのですが、その辺はいかがでしょうか。

○青山座長 今の中西先生のお尋ねについては、下に参考文献が出ていまして、EMAの評価書とか、恐らくこのあたりのどこかにsynonymousな変異はいっぱいあるのだが、non-synonymousなものはないというような記載があったからこう記載されているのではないかと思うのですが、これは事務局からお答えいただいたほうが早いですか。

○青山課長補佐 例えば参照12は総論ですが、ここにページ数が書いてあるp4、Genetic stabilityのところです。左の段落の一番上からが該当する記載になっています。これのも原著が追加文献1と書いてあるLeifer 2009になっています。これを見ると、B細胞、T細胞のエピトープにはaffectしていないと書いてありまして、ほかのbackbone、BVDVのほうの配列についても中和抗体の誘導能に影響を与えるような変異は起きていないということが記載されています。

○青山座長 ありがとうございます。

ということで、一応引用文献にそう書いてあるということが記載されていると思いますが、よろしゅうございましょうか。

そのほかにもしなければ、引き続き事務局の説明を伺いたいのですが、先生方、よろしゅうございますか。

では、座長が時間をとって申しわけありませんでした。事務局、引き続き御説明をお願いいたします。

○青山課長補佐 引き続き御説明いたします。先ほど御説明したところで机上配付資料について言及をしそびれておりましたが、6ページのCSFVが人獣共通感染症の病原体とみなされていないということについて、机上配付資料としているWHOのZoonoses及びZoonosesではない感染症の一覧を追加したいと思います。裏返していただきますと、Non zoonoticの上から2つ目にCSFの記載がございます。こちら、後ほど参考文献として追記させていただきます。

先ほどの説明の続きからですが、8ページ、「豚に対する安全性」でございます。青木先生か

ら、この項目全体について参考資料というコメントをいただいております。

一方で、評価指針はワクチン等の生物学的製剤は対象外と記載はされているのですが、評価書の構成は基本的に準用していると考ええると、評価指針の「製剤の評価」では「対象動物に関する安全性に係る知見」で安全性試験と臨床試験は必要に応じて記載するという事になっておりますので、個別に参考資料とするべき御意見をいただいているところを参考資料にしまして、それ以外のところは参考資料とせずに残している状態です。

まず24行目の（1）ですが、組織分布と消長の御説明です。ワクチン株と、9ページに移りますが、豚コレラワクチンのC株を単回筋肉内接種した場合ということで、6行目からですが、両方の接種群において、接種後14日まで、それぞれ3頭の豚で白血球からのウイルス分離又はウイルス遺伝子の検出がみられたが、ウイルス力価及び遺伝子コピー数は低かったと報告されています。

また、組織のうち扁桃では、両接種群において接種後6日までウイルスが分離されたが、ウイルス遺伝子についても両接種群において42日後及び35日後まで検出されたということです。ウイルスの分布及び力価、ウイルス遺伝子のコピー数は両接種群で同等だったということです。また、鼻腔及び口腔からのウイルス排出はみられなかったと記載しております。

（2）から「安全性試験」で、「①反復接種試験」です。2週間間隔で2回筋肉内投与する試験ですが、僅かな臨床兆候がみられたということで、寺岡先生から修正をいただいております。こちら元事務局案が原文に沿ったわかりにく和訳になっていたため、いろいろ修正いただいているのですが、わかりやすく意識をしたらどうかということで御意見をいただいております。

「平均直腸温の上昇傾向がみられた。ワクチン接種群で直腸温が40℃を超える個体もみられたが、これらは散発的であり、対照群においても類似の所見がみられた。両群の間に有意な差はみられなかった」となっております。EMAは、本試験は推奨用量の単回接種における安全性の評価をする試験として受諾可能なものと考えたとしております。

28行目から「②過量単回接種試験」で、31行目にありますように10倍量のウイルスに相当する力価で接種をしております。

32行目と33行目、こちらはミスで記載が残っておりますが削除いたしまして、寺岡先生から同様に34行目から37行目にかけて修正の御意見をいただいております。

10ページ、2行目ですが、青木先生から「文献報告では」というところを削除いただいております。案では文献報告でこういうことが示されているという一般論にしておりましたが、文献報告がこの試験で得られた白血球数に影響がないという結果をサポートしていると判断いたしまして、一般論ではなくて本試験の結果として「示された」と併せて修正をいたしました。

また、寺岡先生から、「可能ならば文献引用すべきと思いますがいかがでしょうか」とコメントをいただいております。【事務局より】に、EMAの評価書評価の形となっており、もとのデータの確認がとれていないということを記載しております。

5行目から、EMAはこの推奨最大力価である $10^{6.5}$ TCID₅₀/mLは安全性を評価する試験として受諾可能と考えたと評価しております。

9行目からは繁殖性試験で、こちらは参考資料としております。理由は、事務局で追記いたしまして、「豚の繁殖能に関する試験であるため、参考資料とした」と記載をしております。

下地先生から、全体に新生児を新生豚とするような修正をいただいておりますが、ほかの今までの評価書との平仄から、事務局のほうで元イキとさせていただいております。

青木先生からコメントと修正をいただいておりますが、こちらは先ほどの内容とも関係しますが、「繁殖性試験及び経胎盤感染試験については、『参考資料』とするのが妥当と判断します。『食品を介したヒトへのリスク』という観点でみれば、C株とほぼ同じ挙動の本ワクチンによるヒトへのリスク評価において、豚に対する安全性は参考程度の位置づけと思いました」といただいております。

先ほど御説明した理由から、繁殖性試験は参考資料とし、経胎盤感染試験については下でもまた別途、青木先生から御意見をいただいておりますので、それを踏まえて削除しております。

11行目からがこの試験についての記載ですが、妊娠豚に対する安全性についての試験になります。試験が2つ行われておりまして、11ページ目5行目からですが、両試験において安全性の懸念を示唆するような兆候はみられなかったされております。

ボックスに青木専門委員からの「数頭」といった表記は受け入れられるのかという御指摘を記載しております。こちらについて、具体的な数字が確認できていない評価書評価の場合には「数例」「数頭」といった表現を用いることがございますと記載しております。一方で、前のページの、個別の文献を引いている文で「数頭」となっているところがありましたので、9ページ、6行目ですが、3頭と事務局で確認して数字を入れております。

11ページ11行目から続きまして両試験で母豚が抗体陽転したのに対し、新生児においては抗体陽転がみられず、これはワクチンウイルスの経胎盤感染がなかったことを間接的に示唆すると考えられております。

17行目からですが、これらの限られた試験ではあるが、ワクチンウイルスの経胎盤感染能を示唆する兆候はみられなかったということを再度記載しております。

20行目からですが、妊娠豚において流産がみられたということですが、更なる検討で流産がワクチン接種に起因する可能性は低く、ミイラ変性胎児のほとんどが小さく、その大部分がワクチン接種前に死亡していたことが示唆されるということです。

24行目にそれらの考察として、繁殖異常は両試験でみられたものの、両試験で用いられた対照群と接種群の頭数のバランスを欠いていることから比較が難しいとしつつ、本試験で報告された結果は投与の影響というより、通常予期される出生/異常によるものであるという考察がEMAの評価書に記載されております。

青木先生から、12ページ頭のボックスですが、これについてワクチンによる病変ではないとの判断が重要というコメントをいただいております。

12ページの2行目からですが、【事務局より】に記載しておりますが、EMA評価書の試験1及び試験2の記述において攻撃試験が記載されておらず、このEMAの考察部分の攻撃試験の記載は、試験結果に対する考察というよりは、そもそも繁殖雌豚に、ここはsowと書いてあるだ

けで詳細は不明ですが、ワクチン接種を想定していないことを説明していると考えられるため、削除しております。部分的に後ろの「IV. EUにおける評価」に記載を移動しております。

10行目からは「④経胎盤感染試験」ですが、青木先生から、安全性に関する試験ではなく、どちらかといえば有効性試験で不要とすら思うとコメントをいただいておりますので削除いたしました。

21行目からは「(3) 臨床試験」ですが、青木先生から御説明があったように臨床試験に類するもので、小規模の防疫管理下での試験となっております。単回筋肉内接種をしておりまして、臨床兆候及び有害事象はみられなかったと25行目に記載しております。

13ページ4行目からですが、「3. 非対象動物への影響」ということで、先ほど細胞親和性などのまとめを主剤の項目で御説明しましたが、そのバックデータとなっている論文の記載でございます。

まず、*in vitro*の細胞親和性ですが、牛由来細胞と豚由来細胞の単層培養細胞でワクチン株、親株になっているCSFVとBVDVのそれぞれの株の増殖性を比較しています。それぞれの親株はもともとの宿主動物に対する高い感染性を示す一方で、9行目、ワクチン株は豚由来細胞に高い感染性を示し、牛由来細胞への感染性は低いことが示されたと報告されております。

15行目から非対象動物に対する感染性で、こちらも主剤の項目に記載した試験でございます。

16行目から、子牛、子山羊、子羊、ウサギにワクチン株を高用量単回経口投与しております。

19行目、臨床的な異常は認められず、20行目から。抗体陽転及びそれぞれの特異抗体の産生もみられなかったと記載しております。また、非ワクチン接種の同居動物にも抗体陽転はみられなかったことを記載しております。

26行目からはEMAの評価書の考察ですが、こちらは次の「EUにおける評価」に記載している内容と基本的に同じことを記載しておりますので削除いたしました。

34行目からは「IV. EUにおける評価」となっております。EMAは2014年に本製剤の承認申請に係る評価を実施しておりまして、安全性については以下のとおり結論付けております。

まず37行目、一般論として、本ワクチン株は健康動物において病原性を示さない。また、ページをめくっていただきまして、ウイルス拡散の可能性がある咽頭部位（扁桃腺）等のリンパ系細胞において検出される。しかしながら、実施された試験においては、水平感染は確認されていない。また、ワクチン株が胎児に経胎盤感染することや、精液、尿、糞等へ排泄されることが、免疫系へ影響を与えることなどは示されていないと記載されております。加えて、本ワクチンウイルスはヒトに対して無害と考えられていると記載されています。環境中において感染性を保持するものの、本質的に豚の細胞が必要となっております。

8行目から、本ワクチンの添付文書には、繁殖雌豚、こちらも”sows”となっております。詳細不明ですが、使用に関する注意が記載されておりまして、注意の内容としては”sows should not be vaccinated”となっております。

青木先生から、この経胎盤感染や免疫寛容のあたりについては簡略化して良いのではというコメントをいただいておりますので、そのため、文章としては、「注意が記載さ

れている。本ワクチンの繁殖雌豚への使用を避けることによって、胎児及び新生児におけるワクチンウイルス及び野生型ペスチウイルスの同時感染により組換えが起こる潜在的なリスクは更に最小限となる」という記載になります。

16行目で、結論として、「農場での飼養豚群におけるアウトブレイク時に制限管理区域内に限定して推奨どおりに使用される場合においては、環境へのリスクは最小限であると示唆されている」というのがEMAの安全性に関する評価の結論となっております。

説明は以上でございます。

○青山座長 ありがとうございます。

間もなく5時になってしまいますが、先生方、まことに申しわけございません。座長の差配が悪くて少し時間をとってしまいましたが、何とか本日中に最後まで審議を終えてしまいたいと思いますので、少し延長させていただくことをお許してください。

8ページに戻ります。ここから先は豚に対する安全性についての議論であります。本来、我々は食品を介したヒトに対するリスクを議論するので豚に対する安全性は要らないのではないかというような議論もあったようですが、8ページの22行目以下のボックスにございますように、一応評価の指針として各論の中の製剤の評価で対象動物に対する安全性に係る知見というのはまとめるという評価指針がありますので、ここについても議論して、その旨を評価書に記載したいと思います。

一方で、そうはいつでも個別に豚に対する安全性を評価するに足りない部分があれば、それはその文献なり資料なりあるいはその記述だけを参考資料と扱うというような形で取扱いをさせていただきました。ここに付きましても、主に青木先生から多くの修文をいただいていますし、一部、下地先生からの御指摘も反映しているというように思われますので、まず豚に対する安全性について、もしこの時点で先生方から御指摘があればお伺いしますし、そうでなければまたもう一度、青木先生、下地先生、中島先生に全体の方針としてどういくべきというようなものをまずお伺いしたいと思いますが、よろしゅうございますか。

では、また「あいうえお」順で申しわけありませんが、青木先生、まず豚に対する安全性については、全体論としてどうまとめるべきというような御意見をお伺いしたいと思います。

○青木専門委員 まず最初に、豚に対する安全性のところを読ませていただいて、読んでいる途中で私もわからなくなってきたというのがありまして、参考資料とすべきところと、これは絶対必要だろうというところが混乱しまして、こういった参考資料というような御意見をさせていただきましたが、8ページのボックスにも書いていただいておりますので、それで今、納得したところでございます。

豚に対する安全性ということで、今回のワクチン株を豚に接種したときにどれぐらいの期間でワクチン株が消えていくのか、体の中でどういように分布するのか、もしくは抗体ができてワクチンは消えていくというような内容は必要だろうと思っておりました。一方で、ワクチンを打ったことによって、やはり決して無毒ではなくて弱毒です。何かしら影響は出ると思うのですが、それに対して前回、いのししのワクチンで使われていましたC株、いわゆる組換え

えでないワクチン、世界的に使われているC株を比較対象としたときにどれぐらいの差が出るかということが鍵になるかなと思って見ておりました。

もう一つ、後半のほうでは、これは使用方法等、管理側の話になるかもしれないのですが、今回のウイルスに関しては、妊娠豚にワクチンを打ったりすると、これは豚コレラのワクチンだけではないのですが、ワクチンに持続感染した豚が娩出される可能性があるという特徴があります。使用方法で十分予防できるのですが、使用方法についてが不明瞭だったので、特にヒトへの安全性に係わることではないということで、その後半の部分、削除して良いのではないかということ意見を意見させていただいた次第です。

○青山座長　ありがとうございます。

そうしますと、青木先生の御意見あるいは御判断としては、先に野生のいのししにも用いた通常ワクチン株と比較して特に大きな危険性はないと考えて良いという判断が十分に得られるということによろしゅうございましょうか。

○青木専門委員　はい。

○青山座長　ありがとうございます。

引き続き下地先生にも少しお伺いしたいと思います。幾つか文言の修正をいただいたり、また、それが戻ったりしますが、先生、全体論として。

○下地専門委員　私も原著論文は全て網羅的に読んでいるわけではないですが、レビューなどを読むと体外排出は非常にない。このレビューのA decade...というものにも、非常に限られた12頭中1頭のみで、接種後4日に扁桃と耳下腺リンパ節から感染性ウイルスが検出されたということですが、尿中、糞便中、精液中には排出はないということで、通常、我々も豚の実験をやる際は、そういう特に扁桃を中心としたターゲット組織・器官を中心に調べて、そこになればやはり安全であるという評価をせざるを得ないので、そのデータを信じればといいますか、その書いてあることを信じれば非常に安全ではないかと考えています。

以上です。

○青山座長　ありがとうございます。

ワクチンの専門家、もちろん、実際に豚を用いて研究をなさっている先生方からは、このデータを見る限り、豚に対する安全性に懸念はなかろうという御判断かと思います。

もし、中島先生、何か補っていただくことがございましたら。

○中島専門参考人　比較対照のC株とほぼ同じということでありますので、安全と判断してよかろうと考えます。

○青山座長　ありがとうございます。

以上のようなところが専門家の先生の御判断だと思います。一方で、その他の先生方、私を含めて特にウイルス学あるいは感染症学の専門ではありませんが、先生方の専門領域から見て、例えば記述の内容とか少し懸念されるような書きぶりにお気づきになられているところとか、もしありましたら。

どうぞ。

○下地専門委員 8ページの7行目、8行目に、「可能性は極めて低く、人獣共通感染症の病原体となる可能性は」とあって、これは可能性がないので、別のフレーズの言い方で書いたらどうでしょうか。どちらも人獣共通感染症の病原体ではないので、それがまざったからといって人獣共通感染症になると万が一とられかねない文章だと思いました。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

そうすると、いっそ6行目から8行目にかけて、6行目の最後、置換した組換えウイルスがヒトへの感染性を新たに獲得する可能性は無視できると考えたぐらいに、とんと結んでしまったほうが読みやすいということでしょうか。そういう文章で青木先生、それが私のようなウイルスの専門家でない立場から見ると、可能性は極めて低くて、また可能性は無視できるは、馬から落ちて落馬したみたいな表現にも読めるので、すっきりさせてしまって大丈夫であればそうさせていただきたいと思います。

○青木専門委員 はい。支持いたします。

○青山座長 ありがとうございます。

では、ここはそのような修文をしたいと思います。

そのほかの先生方、何かお気づきなところ。小川先生、どうぞ。

○小川専門委員 この書きぶりで良いのかもしれないのですが、14ページの4行目に精液、尿、糞への排泄等はないとあります。その前の経胎盤感染のところは記載があったと思うのですが、ほかの経路では排泄はないというのが、ここでEMAの評価書を引用しているのですが、前のところには特に記載がなかったのかなと思っているのです。これは何らかのデータを前の組織分布、消長とか、その辺りに記載する必要があるのか、私が見落としているのか、よくわからなかったので少し教えていただけますか。

○青山座長 御指摘、御質問、ありがとうございます。

要は14ページの3行目から4行目に当たるような記載は参照7のEUによる評価のまとめとして記載してあるのだけれども、個別の評価でどこかに事前に出てきていますかという御指摘と思います。

青木先生、下地先生、お気づきのところはございますか。

○青山課長補佐 事務局から一旦御説明してもよろしいでしょうか。

EMAの評価書では、免疫等に関する記載もあるのですが、豚に対する安全性は本質的には参考資料だという御意見もいただいているところで、あえて事務局案では載せずにいるところです。御意見があればまた記載については検討と思いますので先生方から御意見いただければと思います。

○青山座長 ただいまのようなことでしたら、どうしますか。どこかに重複してもいいから一旦書いておいたほうが紛れはないということでしょうか。

○小川専門委員 外に排泄されにくいということがわかると思うので、9ページの上のところの扁桃に分布するといったところの延長なのかなと思ったのですが、そこにもし1行、何か載

せられるのであれば、そこに記載を加えてもいいのかなと。余り細かいことまでは必要ないと思うのですが、尿や糞には排泄されないというようなことはあっても良いのではないかと、外に出にくいということがわかりやすいのではないかと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

そうしますと、8ページ、24行目からの「(1) 組織分布及び消長」の流れの中で扁桃やリンパ節などを採取して検査した結果というようなことがありますので、それに引き続いて繰り返しになるかもしれませんが、精液、尿または糞への排泄及び免疫系への影響に関する兆候は認められなかったというようなことを追記するというので、事務局、このような修文、可能でしょうか。

○青山課長補佐 糞、尿、精液については試験データがあったかと思いますが、記載を先生方に御相談し、参考文献を適切につけながら、そういった追記をしたいと思います。免疫について御相談させていただければと思うのですが、EMAの評価書、参照7の9ページになっておりまして、申請者が試験を個別に提出していないが、文献等をみると免疫に関する影響はなさそうだというようなことを記載しているにとどまっていまして、参考文献は追記が難しいかなという感じがあります。EMAの評価書を参照とする形で追記を検討するという方向でよろしいでしょうか。

○青山座長 それしかないと思います。事務局は9ページの真ん中あたりのことを御指摘いただいたと思います。少し読みます。Examination of immunological functionsというので、"Adverse effects on immunological functions have not been addressed specifically by the applicant in the dossier."ということで、申請者が提出したドシエには、これについては特に触れられていないということだと思います。

ということは、そのほかの情報として、この程度のものが提出されているというような部分を簡単に補うという程度かと思いますが、先生方、それで御了解いただけるのであれば、その内容を少し、余り長々と書かないで一言述べたいと思います。ありがとうございました。

そのほか何かお気づきの点、ございましたでしょうか。非常に細かいことで、後にまたお預かりして文言を考えればと思うのですが、11ページの11行目、「両試験でワクチン接種後大部分の母豚が抗体陽転したが、初乳が授乳されなかった新生児」とありますが、授乳されなかったというのは、単に授乳する前に調べたのではなくて何らかの事情で、アクシデントなり親のぐあいが悪くなったりして、うまく授乳できなかったのかというような気がしますので、もし授乳前に調べたのだったら、そのような表現に後ほど確認して修正したらどうかと思います。ここではそんなに細かい議論には及びません。

そのほか、見落としているような大事な点はございませんでしょうか。例えば青木先生が心配しておられるように、多分、数頭といった表現はa fewだったりsomeだったりすると思うのですが、そういうものは幾らかの動物にというような言葉にしかならないので、ここについてはわかるものは1なり3なり数字を入れていただきましたが、その他はこのような表現でいかにざるを得ないと思います。

そのほか、先生方、何かコメントはございますか。これで行くと、もともとヒトに感染性のないウイルスで、このようなワクチンを作ってもヒトに対するリスクは極めて低いということがまず述べられて、次に、ルールに沿って豚に対する安全性というものをまとめたときに、その趣旨は既に評価を終えてリスクがないですよということにしたC株のワクチン、これとリスクはほぼ同等ですから、そんなに心配には及びませんということをもとめてございます。

最後に、非対象動物でその他の家畜等々に及ぼす影響についても、これによって特段問題になるようなことはないというようにまとめられております。こういった趣旨で、少し文言につきましては座長がお預かりいたしまして、青木先生、下地先生あるいは中島先生の御意見を伺いながら、後ほど少し修文させていただくとして、このような趣旨でよろしゅうございましょうか。ありがとうございます。

そうしましたら、最後の食品健康影響評価について、事務局、説明をお願いいたします。
○青山課長補佐 資料2の15ページを御用意ください。「V. 食品健康影響評価」でござい
ます。

2行目から、豚コレラマーカークワクチンを接種した豚に由来する食品の安全性に係る食品健康影響評価について、農林水産省から提出された資料等を用いて実施したというものです。

4行目、主剤であるCSFV由来E2遺伝子導入BVDV1型CP7_E2alf株の、組換えのつくり方について記載しております。生ワクチン株と書いてあるところ、ほかの場所には弱毒を追記していますので、ここも同様に弱毒を追記させていただければと思います。

9行目からは、先ほどからの御説明と同じようにCSFVの自然宿主の説明とBVDVの感受性動物の話を記載しております。それぞれ豚及びいのししや偶蹄類となっております。これらのウイルスは、いずれもヒトに対する感染性はなく、人獣共通感染症の病原体とみなされていないということを記載しております。

また、14行目からがまとめになりますが、このワクチン株は*in vitro*において遺伝的に安定であり、親株と比較して突然変異率及び他のペスチウイルス属のウイルスとの同時感染における組換えの増加を示唆する報告はないということと、*in vivo*において変異ウイルスが出現する可能性は低いと考えられる旨を記載しております。

また、宿主域は、*in vitro*でE2遺伝子の供与体に類似して豚由来細胞で増殖し、*in vivo*では豚以外の動物への感染は認められていないということを記載しております。したがって、こちら、前段の部分で御説明を既にしておりますので、そちらに合わせて必要に応じて修正等をさせていただければと思いますが、このE2をBVDVにおいてCSFVのものに人為的に置換したことによるCSFVの抗原性及び宿主親和性の変化以外に、BVDVが新たな特性を獲得、又は獲得されている可能性は極めて低いと考えられるという記載になっております。

こちら、追記と修正の理由についてはページが変わって16ページになっておりますが、青木先生から記載をしてはいかがでしょうかというように御提案いただいた文章を記載し、それに対し、寺岡先生から、置換について下の3行ですが、「E2を人為的に置換した」など、自然に発生した変化ではないことがすぐわかるような表現にさせていただいたほうが不安は生じないよ

うに思いますとコメントをいただいておりますので、この追記を行っております。

22行目ですが、以上から、このワクチン株がヒトの感染性を新たに獲得する可能性は極めて低く、人獣共通感染症の病原体となる可能性は、こちら、前段と合わせて修正したいと思います。

また、24行目からですが、本製剤に使用されている添加物に関しては、その使用状況及び既存の評価並びに本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として対象動物に使用された場合におけるヒトへの健康影響は無視できる程度と考えられたと前段と同じ文章を記載しております。

また、豚を対象とした安全性試験において、特段問題となる所見はみられなかった旨、記載しております。

29行目からが評価の結論ですが、以上から、豚コレラマーカークロニカルワクチンについては、本製剤が適切に使用される限りにおいては、本製剤を接種した豚に由来する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程度と考えたと結んでおります。

以上でございます。

○青山座長 ありがとうございます。

では、ここにつきましても、まず全体の論旨を先生方に御確認いただいて、その後に必要があれば少し文言について、この場で議論できる範囲で修正し、これは少し考えたほうが良いというものは座長でお預かりしたいと思います。

今までパートを3つに分けてお話ししてきたとおりでして、このワクチンはそもそもヒトには感染性がない病気、ウイルスに対するワクチンであって、ワクチンそのものもヒトへの感染は起こらない。遺伝子の導入によって、それがヒトへの感染性を獲得するような可能性はほぼないということを述べます。さらに、牛に対しても大きな病原性を持つ可能性は低いし、今後、脅威となるような点は考えにくいということを十分に書いて、その他の動物に対しても新たな病原性を獲得したり、あるいは感染が広がったりするような可能性はないということが述べられた上で、22行目から、以上から、CP7_E2alf株がヒトへの感染性を新たに獲得する可能性は極めて低く、人畜共通感染症の病原体となる可能性は無視できる程度と考えたというように明快に結んでおります。

もちろん、これに伴って添加剤につきましては、本日はそれほど細かい議論をしておりませんが、いずれも既に我々がワクチンに用いる添加剤としてリスクは無視できる程度ということの評価を終えたものばかりですので、当然のことながら、添加剤についてヒトへの健康影響は無視できる程度と考えられたというように26行で結論しております。

さらに、念のため27行目から豚を対象とした安全性試験等において、本製剤の接種に起因する豚への影響として特に問題となる所見はみられなかった。したがって、29行目から、以上から、豚コレラマーカークロニカルワクチンについては、本製剤が適切に使用される限りにおいては、本製剤を接種した豚に由来する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程度と考えたというように結論しております。

このような論旨につきまして、先生方、御異議ございませんでしょうか。全体論で御同意いただけたら、あとは文言等について少し議論したいと思いますが、能美先生、どうぞ。

○能美専門委員 先ほど青木先生から持続感染というお話があったかと思うのですが、こういうワクチンを接種した場合に豚の体の中でウイルスというのはどれくらい持続していくものなのか。また、食品にした場合に、その肉にまだウイルスが残っているものなのか。化学物質ですと、よく休薬期間というような形を置いて、そういうものがなくなる、又はある一定濃度になってから食用にしないという指示があると思うのですが、この点はどのようなものなのでしょうか。

○青木専門委員 まず1つ目の持続感染についてなのですが、野外で流行しているようなウイルスの場合、母豚から胎児に移行して、妊娠初期のある時期に移行すると胎児がそのままウイルスを自己と認識してずっと抱えてしまうという現象があります。ただ、これも野外では非常にまれな例で、すごく流行しているようなときにそういった現象が起こる。

それに対してワクチン株ですが、そういった持続感染が生まれる可能性はゼロではないのですが、そもそもワクチン株自体、豚の体内で積極的に増えるものではないですし、血液中にウイルスがいる状態をViremiaと言ったりしますが、それが起きる状態ではないので、ワクチンが持続感染するような豚が娩出される可能性はかなり低いと思います。ただ、ゼロではないというところで、その辺を多分、今回のドイツの開発チームであつたりヨーロッパの委員会のほうでは評価書に書き込んでいるのではないかなと思います。

あともう一つ、ワクチンを接種した部位に瘢痕が残るといいますか、炎症が起きたりしますので、そういった部位を食べない等、もしくは休薬期間というものを設定するケースが多いのではないかなと思います。

○能美専門委員 この場合も打ってから何日たってからというのがあれば。

○青木専門委員 このワクチン株については知らないです。

○青山課長補佐 休薬期間、EMAではゼロ日と設定されております。資料でも記載がございまして、EMAが公表している、EU内における、いわゆる添付文書ですが、これが参照6になっております。

○青山座長 Annex I Summary of Product Characteristicsというものです。これの4.11、Withdrawal period(s) Zero days、これですね。

○青山課長補佐 はい。そのところです。

日本で休薬期間がどうなるかというところはまた別途議論かもしれませんが、生ワクチン、国内では通常ゼロ日というように今、聞いております。

○青山座長 ありがとうございます。

このあたりについては、むしろリスク管理機関である農水省さんが管理されることで、我々がリスク評価の中では基本的には注文をつけないという理解でよろしいですか。というような状況だと思います。

中西先生、何かありますか。

○中西専門委員 大丈夫です。

○青山座長 大丈夫ですか。では、まとめの趣旨はこうにしたいと思います。

15ページ、まず4行目、遺伝子組換えよりは遺伝子導入と書いたほうが、同じことであつても市民の不安をよりかき立てない方向への記載で適切な修文と思います。

16行目には*in vivo*において変異ウイルスが出現する可能性は低いと考えられるというのを入れていただきました。

19行目からは、先ほど私が注文したことを含めて青木先生が修文案をお示くださると思っております。そうであれば、結論としてはこれでよろしいのではないかと思います。下地先生、これで大丈夫ですね。

○下地専門委員 はい。

○青山座長 ありがとうございます。

ウイルスの専門家からは大丈夫ということですが、どうぞ。

○青山課長補佐 念のため確認させていただければと思うのですが、23行目の人獣共通感染症の病原体となる可能性はのところも前段に合わせて修正するというでよろしいでしょうか。

○青山座長 はい。

○石川専門委員 ちょうど今のところで、19行目から21行目、21行目に可能性は極めて低いと考えられると書いてあつて、その次の行にも可能性は極めて低くと書いてありますので、専門外から見ると同じことが繰り返されているような印象を受けます。先ほど下地先生から23行目のお話があつたのですが、すぐ上の前段の部分と統合できるのか、やはりそれは別の段落として載せておくべきなのかというところを検討していただければと思いました。

○青山座長 御指摘ありがとうございます。

では、この部分は座長でお預かりして、青木先生、下地先生のお力をかりて、場合によっては中島先生もお力をおかしく下さると思しますので、ウイルス学の専門家から見てこういう書き方が適切というものをウイルス学が専門ではない私が再度確認させていただいて、今の石川先生の御指摘にかなった文章になるかどうかを確認させていただきます。

そのほかよろしゅうございましょうか。では、幾つかの文言の修正等々につきまして座長がお預かりした部分はございますが、豚コレラマーカークチンを接種した豚に由来する食品の安全性に関す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、豚コレラマーカークチンについては、本製剤が適切に使用される限りにおいては、本製剤を接種した豚に由来する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程度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。

各専門委員の先生におかれましては、必要に応じて御意見等を伺いたしたいと思いますので、引き続きよろしく御協力をお願いいたします。事務局は、作業に取りかかさせていただきますようお願いいたします。

○青山課長補佐 はい。承知いたしました。本日御意見をいただいた内容について、座長と御相談しながら事務局にて内容を修正し、専門委員の先生方に御確認をいただきますので、よろ

しくお願いいたします。

本件については、委員会に報告後、意見・情報の募集の手続を進めてまいります。意見募集で寄せられた意見への対応については、事務局で内容を取りまとめ、必要に応じて改めて調査会にお諮りいたしますので、よろしくお願いいたします。

○青山座長 どうぞよろしくお願いいたします。

では、その他、何かございましょうか。

○青山課長補佐 いえ、ございません。次の調査会は調整でき次第、改めて御連絡さしあげますので、どうぞよろしくお願いいたします。本日は長時間、どうもありがとうございました。

○青山座長 では、これをもちまして本日の議事を終了いたします。遅くまで御協力いただきまして、ありがとうございました。これで閉会いたします。

(了)