

# 食 品 安 全 委 員 会 動 物 用 医 薬 品 専 門 調 査 会

## 第 63 回 会 合 議 事 録

1. 日 時 平成 18 年 11 月 17 日（金） 14:00～15:00

2. 場 所 委員会中会議室

3. 議 事

（１）動物用医薬品の再審査について

（２）その他

4. 出席者

（専門委員）

三森座長、明石専門委員、江馬専門委員、大野専門委員、小川専門委員、  
渋谷専門委員、嶋田専門委員、鈴木専門委員、津田専門委員、長尾専門委員、  
中村専門委員、林専門委員、藤田専門委員

（食品安全委員）

小泉委員、長尾委員、本間委員

（事務局）

國枝評価課長、中山評価調整官、増田課長補佐、平野係長

5. 配布資料

資料 1 意見聴取要請（平成 18 年 11 月 16 日現在）

資料 2 鶏マレック病（マレック病ウイルス 1 型・七面鳥ヘルペスウイルス）凍結生  
ワクチン（クリオマレック（R I S P E N S + H V T））の再審査に係る食  
品健康影響評価について（案）

資料 3 鶏マレック病（マレック病ウイルス 2 型・七面鳥ヘルペスウイルス）凍結生  
ワクチン（2 価 MD 生ワクチン（H V T + S B - 1））の再審査に係る食品  
健康影響評価について（案）

資料 4 豚伝染性胃腸炎・豚流行性下痢混合生ワクチン（日生研 T G E ・ P E D 混合生ワクチン、スィムジェン T G E ／ P E D）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）

資料 5 豚オーエスキー病不活化ワクチン（「京都微研」豚オーエスキー病不活化ワクチン）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）

資料 6 セフチオフルを有効成分とする牛及び豚の注射剤（エクセネル注）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）

資料 7 セフチオフルの安全係数に関連する知見について

資料 8 セフチオフルの諸外国における評価状況について

## 6. 議事内容

○三森座長 ただいまから、第 63 回「動物用医薬品専門調査会」会合を開催いたします。

本日は、青木専門委員、井上専門委員、寺本専門委員、吉田専門委員が御欠席でございます。13 名の委員が御出席です。

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 63 回動物用医薬品専門調査会議事次第」が配付されていると思いますので、御覧いただきたいと思います。

議題に入ります前に、事務局に議事資料などの確認をお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、確認させていただきます。

資料でございますが、まず本日の議事次第、座席表、委員名簿。その後に資料が 1 ～ 8 ございまして、これを 1 冊にしているという状況です。

その他に参考資料として、セフチオフルと書いた参考資料とワクチンの修文の入った資料が 2 枚あると思います。

資料 1 「意見聴取要請（平成 18 年 11 月 16 日現在）」でございます。

資料 2 「鶏マレック病（マレック病ウイルス 1 型・七面鳥ヘルペスウイルス）凍結生ワクチン（クリオマレック（RISPENS + H V T））の再審査に係る食品健康影響評価について（案）」。

資料 3 「鶏マレック病（マレック病ウイルス 2 型・七面鳥ヘルペスウイルス）凍結生ワクチン（2 価 M D 生ワクチン（H V T + S B - 1））の再審査に係る食品健康影響評価について（案）」。

資料 4 「豚伝染性胃腸炎・豚流行性下痢混合生ワクチン（日生研 T G E ・ P E D 混合生

ワクチン、スィムジェン T G E / P E D) の再審査に係る食品健康影響評価について(案)」。

資料 5 「豚オーエスキー病不活化ワクチン（“京都微研”豚オーエスキー病不活化ワクチン）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）」。

資料 6 「セフトオフルを有効成分とする牛及び豚の注射剤（エクセネル注）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）」。

資料 7 「セフトオフルの安全係数に関連する知見について」。

資料 8 「セフトオフルの諸外国における評価状況について」でございます。

資料については以上になっております。不足の資料等ございますか。

資料の確認については以上でございます。

○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ついて」です。

まず事務局から説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、御説明させていただきます。今回御審議をお願いいたします再審査案件は 5 品目でございます。

「鶏マレック病（マレック病ウイルス 1 型・七面鳥ヘルペスウイルス凍結生ワクチン（クリオマレック（RISPENS + H V T））」ですが、資料 2 を御覧ください。

まずクリオマレックの説明でございますが、主剤は鶏胚初代細胞培養弱毒マレック病ウイルスと鶏胚初代細胞培養七面鳥ヘルペスウイルスでございます。

効能・効果ですが、鶏のマレック病の予防。

用法・用量でございますが、凍結ワクチンを微温湯で速やかに融解し、所定の溶解用液で懸濁し、初生ひなの頸部皮下に 0.2 mL/羽を 1 回接種するとなっております。

その他としまして、凍害防止剤としてジメチルスルホキシドが使用されております。

次に「2. 再審査における安全性に関する知見等について」でございます。

まず「（1）ヒトに対する安全性に関する知見等について」です。マレック病ウイルス（MDV）につきましては、血清型は腫瘍原性を持つ血清型 1 と腫瘍原性を持たない血清型 2 の 2 種類で、それぞれ MDV 1、MDV 2 と言っておりますが、これらがありまして、更に抗原的に類似した非病原性の七面鳥ヘルペスウイルス（HV T）が血清型 3 型として分類されております。

感染性のウイルスが鶏の羽包上皮細胞で増殖し、羽毛、フケに付着して排出されまして、経気道感染によって感染、伝播をするとされております。ウイルス株によっては病原性が異なり、主に末梢神経病変を形成しまして、死亡率 10% 程度のものから、神経病変のほか

内臓に腫瘍を形成しまして、死亡率が高いものまでさまざまなものが知られています。内蔵型のものを急性マレック病と呼ぶこともあります。

1960 年半ばごろから国内で流行しまして、家畜伝染病予防法に基づく届出伝染病に指定されているという状況です。本ワクチンに使用されているマレック病ウイルス株は弱毒株でありまして、鶏に対しても病原性が減弱されているというものでございます。

MDV 1、MDV 2 あるいはHV T の発生農場における従事者にヒトに対するリスクはないと考えられておりまして、また人獣共通感染症とはみなされておられません。

凍害防止剤として使用されておりますジメチルスルホキシドにつきましては、EUにおいてMR L の設定は不要とする物質に分類されているという状況でございます。

「（２）安全性に関する研究報告について」でございます。調査期間中、Medline を含むデータベース検索の結果、安全性を懸念する研究報告は得られなかったとされております。

「（３）承認後の副作用報告について」でございます。鶏に対する安全性について、承認時まで及び調査期間中のすべてで 99,180 羽のふ化後飼育例について調査が実施されておりますが、承認時には把握されていなかった新たな副作用は認められなかったとされております。

「３．再審査に係る食品健康影響評価について」でございます。

「承認時から再審査調査期間中にこれまで把握されていなかった新たな副作用報告、安全性を懸念させる研究報告は認められておらず、提出された資料の範囲において、当製剤に関する安全性を懸念される新たな知見の報告は認められないと考えられ、当生物学的製剤が適切に使用される限りにおいて、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。

以上でございます。

○三森座長 事務局から御説明がありましたように、マレック病の凍結生ワクチン。これは生ワクチンであり、主剤のマレック病ウイルス 1 型と七面鳥ヘルペスウイルスにヒトに関する病原性は知られていないということですね。文献検索でも安全性を懸念させる報告は得られなかったということでございます。

質問、御意見などがありましたら、お願いいたしますと思います。

明石先生、何かございますか。

○明石専門委員 強毒ウイルスでもヒトに感染するというような報告はございませんし、しかも弱毒ウイルスですので、安全性は十分担保されていると考えます。

○三森座長 ありがとうございます。中村先生、いかがでしょうか。

○中村専門委員 この1型、2型、HVTというのは世界中で年間100億ドーズぐらい使われていて、日本でも6億ドーズぐらい使われていますので、問題ないと思います。

○三森座長 ありがとうございます。ほかにございませんでしょうか。

なければ、再審査に係る評価をまとめたいと思います。

鶏マレック病（マレック病ウイルス1型・七面鳥ヘルペスウイルス）凍結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、本動物用医薬品専門調査会において審議を行った結果、提出された資料の範囲において、当製剤に関する安全性を懸念させる新たな知見の報告は認められないと考えられ、当生物学的製剤が適切に使用される限りにおいて、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を基にいたしまして、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、必要に応じまして御意見などをお伺いいたしますので、よろしくお願いいたします。

それでは、事務局、作業をよろしくお願いいたします。

○増田課長補佐 わかりました。本案につきましては、委員会に報告しまして、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について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、次の品目について、事務局から説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、御説明いたします。2価MD生ワクチン（HVT＋SB－1）についてです。

主剤ですが、鶏胚初代細胞培養七面鳥ヘルペスウイルスと鶏胚初代細胞培養非腫瘍原性マレック病ウイルスが主剤でございます。

効能・効果は、マレック病の予防です。

用法・用量ですが、凍結ワクチンを素早く融解し、所定の溶解用液で溶解し18～19日齢の卵に0.05 mL/個を接種するものでございます。

その他としまして、安定剤としてL-グルタミン、ベンジルペニシリンカリウム、硫酸ストレプトマイシン、凍害防止剤としてジメチルスルホキシドが使用されております。

「2. 再審査における安全性に関する知見等について」でございます。

「（1）ヒトに対する安全性について」です。ここの上から11行目辺りは前回の資料2とほとんど同じなので省略させていただきまして、安定剤として使用されているL-グル

タミンは既存添加物であり、ベンジルペニシリンカリウム及び硫酸ストレプトマイシンは過去に動物用医薬品専門調査会において適切に使用される限りにおいて、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評価されております。

凍害防止剤として使用されているジメチルスルホキシドは、EUにおいてMRLの設定は不要とする物質に分類されているとされております。

今の記述のベンジルペニシリンカリウムから4行になる一文ですが、この部分について、もう一つ別紙で1枚紙があると思います。

1枚紙の「マレック病（マレック病ウイルス2型・七面鳥ヘルペスウイルス）凍結生ワクチン」云々という表題のものですが、この下から4行目に赤字で「ベンジルペニシリンカリウム及び硫酸ストレプトマイシンは過去にワクチンの添加剤としての観点から評価され、ワクチンが適切に使用される限りにおいて、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評価されている」という文面をつくりました。

これはあくまでも、これら2つの物質は添加剤としての観点から評価されただけであって、物質での評価はされていないということをこちらの差し替えは明記しているということでございます。この辺の書きぶりについて御相談できればと思います。

資料3に戻りまして、2ページ目でございます。「（2）安全性に関する研究報告について」ということで、調査期間中にMedlineを含むデータベース検索の結果、安全性を懸念させる研究報告は得られなかったとされている。

「（3）承認後の副作用報告について」でございます。鶏に対する安全性について、承認時まで及び調査期間中に23,839,982個の受精卵、225,279羽のふ化後飼育齢について調査が実施されておまして、承認時には把握されていなかったような新たな副作用は認められなかったとされております。

「3. 再審査に係る食品健康影響評価について」でございます。承認時から再審査調査期間中にこれまで把握されていなかった新たな副作用報告、安全性を懸念させる研究報告は認められておらず、提出された資料の範囲において、当製剤に関する安全性を懸念させる新たな知見の報告は認められないと考えられ、当生物学的製剤が適切に使用される限りにおいて、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。

以上でございます。

○三森座長　ありがとうございました。事務局から御説明がありましたように、本製剤は先のものとは比べまして、違うところはマレックウイルス2型が入っているということです

ね。ほかはほとんど同じでありまして、安定剤が少し違うということでございます。

事務局の説明につきまして、御質問、御意見がございましたら、お願いいたしたいと思  
います。よろしいでしょうか。どうぞ。

○嶋田専門委員 用法・用量なのですが、これは「18～19 齢卵」と書いてあるのですが、  
日齢ではないですか。

○増田課長補佐 済みません、日齢です。

○三森座長 事務局、修正をお願いいたします。

ほかはいかがでしょうか。先ほどの製剤とあまり変わらないということでございますが、  
別紙でいただいたコメントですが、ベンジルペニシリンとストレプトマイシンの件につき  
ましては、別添の資料の内容でよろしいでしょうか。

このベンジルペニシリンについては、まだ本調査会では評価をしておらず、添加剤とし  
ての観点というところを含めるべきであるということでございます。こちらでよろしいと  
いうことでありましたら、進めさせていただきますが、よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○三森座長 それでは、再審査に係る評価をまとめたいと思います。鶏マレック病（マレ  
ック病ウイルス 2 型・七面鳥ヘルペスウイルス）凍結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、本調査会において審議を行った結果、提出された資料の範囲におい  
て、当製剤に関する安全性を懸念させる新たな知見の報告は認められないと考えられ、当  
生物学的製剤が適切に使用される限りにおいて、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 を基にいたしまして、報告書  
をとりまとめたいと思います。事務局は作業をお願いいたします。

○増田課長補佐 わかりました。本件につきましては、意見・情報の募集の手続をいたし  
ます。意見・情報の募集で寄せられました意見への対応につきましては、事務局で内容を  
とりまとめさせていただきます。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 次の品目について、事務局から説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、御説明いたします。「豚伝染性胃腸炎・豚流行性下痢混合生  
ワクチン（日生研 TGE・PED 混合生ワクチン、スィムジェン TGE／PED）の再審  
査に係る食品健康影響評価について（案）」でございます。資料 4 になります。

「1. 日生研 TGE・PED 混合生ワクチン、スィムジェン TGE／PED について」  
でございます。

日生研 T G E ・ P E D 混合生ワクチンにつきましては、平成 11 年 7 月 27 日に農林水産大臣より動物用医薬品として承認を受けた後に、所定の期間が経過したため、再審査申請が行われております。

このワクチンと同一性を有すると認められました、スィムジェン T G E ／ P E D につきましては、平成 17 年 3 月 9 日に農林水産大臣より動物用医薬品としての承認を受けまして、今回は併せて再審査申請が行われたというところでございます。

主剤でございますが、日生研 T G E ・ P E D 混合生ワクチンは、MPK-Ⅲ a 細胞培養弱毒豚伝染性胃腸炎ウイルス、Vero 細胞培養弱毒豚流行性下痢ウイルスが主剤として使われております。一方、スィムジェン T G E ／ P E D につきましては、豚腎細胞培養弱毒豚伝染性胃腸炎ウイルスと Vero 細胞培養弱毒豚流行性下痢ウイルスということになっております。

効能・効果でございます。日生研 T G E ・ P E D 混合生ワクチンですが、効能・効果は、乳汁免疫における子豚の豚伝染性胃腸炎の軽減、豚流行性下痢の発症の阻止もしくは軽減。

スィムジェン T G E ／ P E D につきましては、効能・効果は、乳汁免疫における子豚の豚伝染性胃腸炎の予防、豚流行性下痢発症軽減ということでございます。

用法・用量でございます。日生研 T G E ・ P E D 混合生ワクチンですが、乾燥ワクチンを所定の溶解用液で溶解し、その 2 mL を 4 ないし 8 週間間隔で妊娠豚の筋肉内に 2 回接種する。2 回目の接種は分娩予定日の約 2 週間前ということでございます。

スィムジェン T G E ／ P E D は、乾燥ワクチンを所定の溶解用液で溶解し、その 2 mL を約 3 週間間隔で妊娠豚の筋肉内に 2 回接種する。2 回目の接種は分娩予定日の約 2 週間前ということでございます。

その他としまして、スィムジェン T G E ／ P E D には、安定剤として D - ソルビトール、塩酸 L - アルギニンが使用されているということでございます。

「2. 再審査における安全性に関する知見等について」ということです。

まず「(1) ヒトに対する安全性について」でございます。豚伝染性胃腸炎ウイルスは、コロナウイルス科コロナウイルス属 I 群に分類されるウイルスでございます。

宿主は豚で、ウイルスは経口または経鼻感染しまして、嘔吐、水溶性下痢及び脱水を主徴とする臨床症状を示します。臨床症状が類似する豚流行性下痢ウイルスと抗原的な共通性はないとされております。

発病率につきましては、年齢を問わず 100 % ありますが、幼齢豚になりますと致死率が高く、7 日齢以下では 100 % が死亡する。感染回復豚はキャリアーとなります。

国内では 1956 年に初発しまして、家畜伝性病予防法に基づく届出伝染病に指定されているというところでございます。1990 年以降、本病の発生は激減しています。なお、本ワクチンに使用されているウイルス株は弱毒株でありまして、豚に対して病原性は示しておりません。T G E V のヒトに対する感染の報告事例はないとされておりまして、人獣共通感染症とはみなされておりません。

豚流行性下痢ウイルスにつきましては、これも同じくコロナウイルス 1 群に分類されるウイルスです。宿主は豚、イノシシということで、経口的に感染伝播いたします。10 日齢以下の哺乳豚が最も感受性が高く、致死率が高いとされておりまして。

主な症状としましては、食欲不振、元気消失、水溶性の下痢ということで、1994 年から国内で大流行しまして、1996 年に家畜伝染病予防法に基づいて、届出伝染病に指定されております。本ワクチンに使用されているウイルス株は弱毒株であり、豚に対しての病原性は示さないとされておりまして。P E D V のヒトに対する感染の報告事例はないとされておりまして、人獣共通感染症とはみなされておりません。

安定剤として使用されている D - ソルビトールにつきましては、ヒト用医薬品の添加剤、食品添加物として使用されておりまして、また J E C F A においてソルビトールとして A D I は特定しないとされておりまして。L - アルギニンは既存添加物ということでございます。「(2) 安全性に関する研究報告について」でございます。両製剤とも調査期間中に Medline を含むデータベース検索の結果、安全性を懸念される研究報告は得られなかったとされておりまして。

「(3) 承認後の副作用報告について」でございます。豚に対する安全性につきまして、日生研 T G E / P E D 混合ワクチンでは、承認時までと調査期間中で合わせて 2,625 頭の母豚について調査が実施されておりますが、承認時に把握されていなかった新たな副作用は認められなかったとされておりまして。

スィムジェン T G E / P E D につきましては、承認時に 84 頭の母豚について調査が実施され、副作用は認められなかったとされておりまして。承認後の副作用報告につきましては、生産及び供給がされていないために、スィムジェンについてはその報告はありません。

「3. 再審査に係る食品健康影響評価について」です。承認時から再審査調査期間中にこれまで把握されていなかった新たな副作用広告、安全性を懸念させる研究報告が認められず、提出された資料の範囲において、当製剤に関する安全性を懸念される新たな知見の報告は認められないと考えられ、当生物学的製剤が適切に使用される限りにおいて、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。

以上でございます。

○三森座長 ありがとうございます。事務局から御説明がありましたように、本件は生ワクチンですが、主剤の豚伝染性胃腸炎ウイルス、豚流行性下痢ウイルスに対しては、ヒトに関する病原性は知られていないということです。また、豚に対する病原性も減弱されており、文献検索でも安全性を否定する報告は得られなかったということでございます。

御質問、御意見がございましたら、お願いいたします。よろしいでしょうか。なければ、まとめさせていただきたいと思います。

豚伝染性胃腸炎・豚流行性下痢混合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、本調査会におきまして審議を行った結果、提出された資料の範囲において、当製剤に関する安全性を懸念させる新たな知見の報告は認められないと考えられ、当生物学的製剤が適切に使用される限りにおいて、食品を通じて人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4を基にいたしまして、報告書を取りまとめたいと思います。

事務局は作業をよろしくお願いいたします。

○増田課長補佐 わかりました。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・情報で寄せられまし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、次の品目について、事務局から説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、「豚オーエスキー病不活化ワクチン（“京都微研”豚オーエスキー病不活化ワクチン）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）」ということで、資料5を御覧ください。

まず、京都微研豚オーエスキー病不活化ワクチンについてです。主剤はオーエスキー病ウイルス、岩手株感染PK-15細胞可溶化抗原でございます。

効能・効果でございますが、オーエスキー病ウイルスの感染による妊娠豚の死流産予防、乳汁免疫による産子の豚オーエスキー病の発症予防でございます。

用法・用量でございますが、繁殖用雌豚の種付前約30日、種付前約2週間、分娩前約30日にそれぞれ接種しまして、以後は各分娩前約30日に1回接種するということでございます。各接種は1mLを耳根部後方の頸部筋肉内に行うとされております。休薬期間が5か月間と設定されております。

アジュバントですが、アジュバントとして無水マンニトール・オレイン酸エステル、流

動パラフィンが使用されています。今回の場合この流動パラフィンの量が1頭当たりになると0.7 mgと、今まで評価したものに比べて多く使われているということでございます。

その他としまして、不活化剤としてホルマリンが使用されております。

「2. 再審査における安全性に関する知見等について」でございます。

「(1) ヒトに対する安全性に関する知見等について」でございます。

本ワクチンに含有される主剤は不活化されており、感染力及び毒性は有していない。アジュバントとして使用されているAMO E、流動パラフィン、不活化剤として使用されているホルマリンにつきましては、過去に動物用医薬品専門調査会において、適切に使用される限りにおいて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されております。

ただ、この部分ですが、もう一枚の1枚紙があると思いますが「豚オーエスキー病不活化ワクチン（“京都微研”豚オーエスキー病不活化ワクチン）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）」のヒトに対する安全性ですが、「アジュバントとして使用されているAMO E、流動パラフィン、不活化剤として使用されているホルマリンは過去に添加剤としての観点から検討され、ワクチン等が適切に使用される限りにおいて、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評価されている」としております。先ほどの例からいきますと、恐らくこのように訂正という形になるかと思えます。

資料5に戻っていただきまして「(2) 安全性に関する研究報告について」です。調査期間中のMedlineを含むデータベース検索の結果、安全性を懸念させる研究報告は得られなかったとされています。

「(3) 承認後の副作用報告について」でございます。豚に対する安全性について、承認時、調査期間中に合計で275頭についての調査が実施されておりますが、不受胎が7例、流産が5例、本剤の副作用として使用上の注意に記載されている注射部位の腫脹・硬結が10例に認められていますが、不受胎と流産の発現率、これはそれぞれ3.4と2.4%ということですが、これは通常の発現率でありまして、注射部位の腫脹・硬結は承認前と承認後の発現率、それぞれ4.4と3.4%ですが、これに大差が見られなかったということから、承認時には把握されていなかった新たな副作用は認められなかったとしております。

「3. 再審査に係る食品健康影響評価について」です。上記のように、承認時から再審査調査期間中にこれまで把握されていなかった新たな副作用報告、安全性を懸念される研究報告は認められておらず、提出された資料の範囲において、当製剤に関する安全性を懸念させる新たな知見の報告は認められないと考えられ、当生物学的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。

資料５の１枚目に戻りますが、用法・用量で休薬期間が５か月間設定されておりますが、これはアジュバントの消長を確認して５か月としているということでございます。以上でございます。

○三森座長 事務局から御説明がありましたように、本件は不活化ワクチンでありまして、感染性を既に失っているということですね。アジュバントなどの添加剤は既知のものでありまして、文献検索でも安全性を否定する報告は得られていないということです。御質問、御意見がございましたら、お願いいたします。

中村先生、何かございますか。

○中村専門委員 AMOEと流動パラフィンが入っていますが、休薬期間が５か月ということなので、大丈夫だと思います。

○三森座長 明石先生はいかがでしょう。

○明石専門委員 不活化なので、特に問題点はないと思います。

○三森座長 ありがとうございます。ほかにございますか。なければ、まとめさせていただきます。

豚オーエスキー病不活化ワクチンの再審査に係る食品健康影響評価については、本調査会において審議を行った結果、提出された資料の範囲において、当製剤に関する安全性を懸念させる新たな知見の報告は認められないと考えられ、当生物学的製剤が適切に使用される限りにおいて、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５を基にいたしまして、報告書を取りまとめたいと思います。

事務局は作業をよろしくお願いいたします。

○増田課長補佐 わかりました。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・情報で寄せられまし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す。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、次の品目について、事務局から説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、御説明いたします。「セフチオフルを有効成分とする牛及び豚の注射剤（エクセネル注）の再審査に係る食品健康影響評価について（案）」でございます。

セフチオフルにつきましては、既に国内でADIが設定されておりますが、さきの専門

調査会、これはかなり前にさかのぼるのですが、平成 17 年 4 月ということで 1 年半前の専門調査会で一度御審議をいただいております、その際に安全係数が F D A、E M E A、J E C F A、日本、J E C F A と日本は同じなのですが、これらで異なっている理由について確認をするという宿題をいただきました。そこでエンドポイントとなりました毒性試験を入手しまして、その内容と状況を今回まとめさせていただいたということでございます。

大分時間が経っておりますので、まずは資料 8 を見て、それぞれ各国の状況について簡単に御説明したいと思います。

資料 8 を御覧ください。「セフトオフィンの諸外国における評価状況について」ということですが、現状としましてまとめられておりますが、セフトオフィンはセファロスポリン系の抗菌性物質で、作用機序は細胞壁合成の阻害。現在、世界 40 か国以上において承認されておまして、微生物により引き起こされる呼吸器官への細菌性感染症の抑制に対して、牛、豚などに使われております。

諸外国における評価状況ですが、J E C F A、E M E A におきましては、ヒト腸内細菌叢への影響に基づきまして、微生物学的 A D I をそれぞれ  $50 \mu\text{g/kg}$  体重/日、あるいは  $20 \mu\text{g/kg}$  体重/日を設定しております。この違いですが、J E C F A と E M E A は計算式が異なっております。

一方で F D A につきましては、微生物学的影響は考慮されておませんが、亜急性毒性試験の結果を採用しまして、A D I は  $30 \mu\text{g/kg}$  体重/日としております。

「E M E A の評価」ですが、急性、亜急性など、次のページにありますような表 2 の真ん中に E M E A のデータセットが示されております。このような急性毒性、ラット、イヌの亜急性毒性、ラットの生殖毒性、ラットの催奇形性などのデータセットで評価しております。あと腸内細菌への影響確認試験の試験結果も考察しております。

A D I の設定ですが、表 1 の真ん中を見ていただければと思います。まず毒性学的試験としましては、90 日間の亜急性毒性試験のラットとイヌで行われました 90 日間の亜急性毒性試験から、 $30 \text{ mg/kg}$  体重という N O A E L を取りまして、セーフティーファクターは 100 で、 $300 \mu\text{g/kg}$  体重/日。

一方で、微生物学的影響については、M I C<sub>50</sub> が 2 ということで、それに C V M P の式を利用しまして、 $20 \mu\text{g/kg}$  体重/日という A D I が設定されております。この毒性学的 A D I と微生物学的 A D I で、結局微生物学的 A D I が低いので、 $20 \mu\text{g/kg}$  体重/日というのが A D I になっているというところでございます。

ちなみに E M E A につきましては、実際にその薬が承認されたのが 1991 年と聞いておりますが、恐らくその辺に評価がされている。更に 1999 年に見直しがされているのですが、A D I はそのまま引き継いでおります。見直されないで再評価されております。

次に「F D A の評価」ですが、これは 1988 年に評価がなされているということです。毒性学的影響を見ておりまして、微生物学的 A D I については見ておりません。次のページにありますデータセットですが、E M E A で使われているのと同じものと思われます。

「F D A の評価」については表 1 の一番左の段を見ていただきたいのですが、90 日間の亜急性毒性試験のラット、イヌの 90 日間亜急性毒性試験から 30 mg/kg 体重/日の N O A E L を出しまして、それに F D A では亜急性毒性試験から A D I を設定する場合は、セーフティーファクター 1000 ということを決めておりまして、そのルールに基づいて機械的に 1,000 を適用して、30  $\mu$  g/kg 体重/日という値になっておりまして、毒性学的試験の A D I がそのまま A D I になっていて、30  $\mu$  g/kg 体重/日となっております。

一方で J E C F A と日本ですが、これにつきましてもデータセットについては表 2 の一番右側になります。基本的には同じデータセットを利用していると思われます。

評価、A D I の設定ですが、これは表 1 の一番右側になりますが、イヌの 90 日亜急性毒性試験の N O A E L を取っていて、それで 30  $\mu$  g/kg 体重の N O A E L で、それを 500 のセーフティーファクターで割って、60  $\mu$  g/kg 体重/日としております。

一方で、ヒト腸内細菌への影響ということで、これは脱フルオロセフチオフルシステインジスルフィドという代謝物を指標にして実施しております。E M E A と同じ M I C<sub>50</sub>、2  $\mu$  g/mL という数字を得ておりまして、これに J E C F A の式を利用しまして、50  $\mu$  g/kg 体重/日という値になっております。低い方ということで、微生物学的 A D I で導き出された A D I がそのまま A D I になって、50  $\mu$  g/kg 体重/日となっております。

E M E A、F D A、J E C F A、日本で既に A D I が設定されているということですが、値が異なっているということで、先ほど説明しましたように 90 日の亜急性毒性試験に対する安全係数の違いと微生物学的影響を用いた計算式の違いで差が付いているということでございます。

ちなみに微生物学的影響の計算式については、現在では当時の E M E A の C V M P の式は採用されておりませんので、今後の評価においてはこのような違いは出てこないと考えます。

毒性試験につきましては、同じ試験について異なる安全係数が使用されておりますので、今般、毒性試験の詳細なデータを入手しまして状況をまとめております。それが資料 7 に

なります。

日本、F D A、E M E A、J E C F Aと表にしております。日本とJ E C F Aは同じ評価となっております。評価に用いた毒性試験は同じですが、安全係数についてはE M E Aが100、日本とJ E C F Aが500、F D Aで1000ということです。

安全係数の検討の理由につきましては、慢性毒性試験を欠いて90日の試験の値を外挿するというので、それぞれ考え方が違うということであろうと考えられます。

まず亜急性毒性試験をA D I設定の根拠と採用をする場合には、通常1～10の範囲で追加の安全係数を使用するのが通例だと考えます。ラットの90日の試験でございますが、これでは消化管影響を除いて、ほとんど毒性は認められていないという状況でございます。

その内容のサマリーを下に作成しましたが、ラットの90日試験、用量は30、100、300、1000、3000 mg/kg 体重/ 日で90日間の亜急性毒性試験を実施しております。そういう中で6行目の後ろですが「雌の300 mg 以上投与群で大腸炎が認められた」ということでございまして、J E C F Aなり日本においてはそこをN O A E Lということで、N O A E Lは大腸炎に基づき100 mg/kg 体重/ 日という形で取っております。

一方で、F D AとE M E Aにつきましては、ここでは記載していませんが、尿中のp Hの低下。これは代謝物であるfuroic acidが検出されるということで、p Hが低下することなのですが、p Hの低下ということで、それが100 mg/kg 体重/ 日で見られたということで、N O A E L 30 mg/kg 体重/ 日としております。それがラットの毒性試験です。

イヌで認められた貧血、血小板減少に、投与期間の延長に伴う憎悪は認められていないということで、その下にイヌを用いた90日間亜急性毒性試験のサマリーを書かせていただいております。イヌを使いました10、30、100、300mg/kg 体重/ 日の90日間の亜急性毒性試験を実施しております。

特に認められた毒性影響は血液学的なものということで、貧血、血小板減少というのが見られております。特に血小板減少ということで、5行目の後ろになりますが「血小板減少は100 mg 以上投与群で認められた」ということで、ここでN O A E Lを30という形で設定しているところでございます。

この症状でございますが、投与期間の延長に伴った憎悪は認められておらず、300 mg 投与群では、むしろ回復ということを示しております、非進行性のものであるとされております。そういうような知見が得られておまして、これらを考慮してE M E Aは安全係数が不要、J E C F Aと日本は5で十分ではないかと判断したと考えられます。なお、F D Aは亜急性からA D Iを設定する際には、毒性の種類に関わりなく機械的に1000を

採用するということでございます。そういう形でそれぞれの毒性試験における不確実係数が変わっているのではないかというところです。

最後に資料 6 について説明させていただきます。これは今ある A D I を見直さないという方向で書かれておりますが、説明させていただきます。

エクセネル注でございます。主剤はセフトロフルでございます。

効能・効果でございますが、牛の肺炎、豚の胸膜肺炎で適応菌種はマンヘミア・ヘモリチカ、パスツレラ・ムルトシダ、アクチノバシラス・プルロニューモニエでございます。

用法・用量ですが、1 mL 当たり 50 mg の注射用水で溶解しまして、1 日 1 回体重 1 kg 当たりセフトロフルとして、牛には 1 ～ 2 mg を 3 ～ 5 日、豚には 1 ～ 3 mg を 3 日間筋肉内に注射して用いられます。休薬期間におきましては、牛では 20 日間、豚では 10 日間とされております。

「2. 再審査における安全性に関する知見等について」でございます。エクセネル注については、国内では牛、豚の肺炎に使われております。本剤と同等の製剤、これは欧州米国、オーストラリア、アジア、南米諸国において広く使用されております。

主剤であるセフトロフルにつきましては、平成 12 年に厚生労働省において  $50 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日の A D I が設定されておることでございます。この辺は先ほど資料 8 で御説明しましたので、省略させていただきます。

「(2) 安全性に関する研究報告について」でございます。調査期間中の Medline を含むデータベース検索の結果、現在の A D I に影響する報告は認められておりません。

「(3) 承認後の副作用報告について」でございます。対象動物に対する安全性については、調査期間中に牛 79,243 頭、豚 483,432 頭の調査が実施されておまして、承認時に把握されていなかった対象動物に対する新たな副作用は認められなかったとされております。

「3. 再審査に係る食品健康影響評価について」でございます。

「本製剤の主剤でありますセフトロフルについては、既に日本において  $50 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日の A D I が設定されている。承認時から再審査調査期間中にこれまで把握されていなかった新たな副作用報告、安全性を懸念される研究報告は認められておらず、提出された資料の範囲において、当製剤に関する安全性に係る新たな知見の報告は認められないと考えられ、これを見直す必要はないと考えられる」としております。

「なお、本剤の再審査に係る評価については、薬剤耐性菌を介した影響について考慮する必要がある、これについてはなお検討中である」ということで、A D I についてはこの

評価書で見直さないということですが、薬剤耐性菌についてはこの再審査の中で、なお検討するという形で、ここの部分が書かれております。

以上でございます。

○三森座長 事務局から御説明がありましたように、このセフチオフルですが、既に日本におきましてA D I が設定されているというわけですが、その際用いた安全係数がE M E AとF D Aでは異なっているということですね。

認められた毒性に投与期間の延長に伴う進行性の変化はないということで、むしろ回復しているのではないかということから、ここで安全係数のかけ方が変わってきているのではないかということです。

E M E Aは90日間の長期試験の外挿については1ですね。J E C F Aと日本は5が適用されていて、F D Aでは機械的に慢性毒性試験がないということで10を使うということでございます。

これらを踏まえた上で、A D Iの見直しが必要かどうか。御意見、御質問などがありましたら、お願いしたいと思います。いかがでしょうか。

なければ、既に厚生労働省で設定されましたA D Iという形で行ってよろしいということで、進めさせていただきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○三森座長 ありがとうございます。それでは、まとめさせていただきたいと思います。

エクセネル注の再審査に係る食品健康影響評価については、本調査会において審議を行った結果、セフチオフルについては日本において $50\mu\text{g/kg}$ 体重/日のA D Iが設定されており、提出された資料の範囲において、当製剤に関する安全性に係る新たな知見の報告は認められないと考えられ、これを見直す必要はないと考えられる。

薬剤耐性菌を介した影響については、なお検討中であるということで、資料6を基にいたしまして、報告書を取りまとめたいと思います。事務局は作業をよろしく願います。

○増田課長補佐 わかりました。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。寄せられまし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、よろしく願います。

○三森座長 次の議題2ですが「その他」になります。事務局から何かございますか。

○増田課長補佐 特にありませんが、本日はこの後、非公開の会合に移行しまして、引き

続き新規承認の案件について御審議をお願いすることになります。15 時 10 分までご休憩ということでよろしいでしょうか。

では、10 分ぐらいになりますが、御休憩と資料の準備をさせていただければと思います。

○三森座長 その他何かございませんか。

なければ、事務局が提案しましたように、15 時 10 分から非公開の会合に入りたいと思いますので、よろしく願いいたします。どうもありがとうございました。