

令和 2 年 10 月 21 日

食品安全委員会

委員長 佐藤 洋 殿

動物用医薬品専門調査会

座長 青山 博昭

動物用医薬品に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

令和 2 年 4 月 15 日付け 2 消安第 184 号をもって農林水産大臣から食品安全委員会に意見を求められた鶏伝染性ファブリキウス嚢病・マレック病（鶏伝染性ファブリキウス嚢病ウイルス由来 VP2 遺伝子導入七面鳥ヘルペスウイルス）凍結生ワクチン（バキシテック HVT+IBD）に係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。



## 動物用医薬品評価書

鶏伝染性ファブリキウス嚢病・マレック病（鶏伝染性ファブリキウス嚢病ウイルス由来 VP2 遺伝子導入七面鳥ヘルペスウイルス）凍結生ワクチン  
（バキシテック HVT+IBD）

2020年10月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

## 目 次

|                                              | 頁  |
|----------------------------------------------|----|
| ○ 審議の経緯 .....                                | 2  |
| ○ 食品安全委員会委員名簿 .....                          | 2  |
| ○ 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿 .....             | 2  |
| ○ 第 233 回食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門参考人名簿 .....     | 2  |
| ○ 要 約 .....                                  | 3  |
| <br>                                         |    |
| I. 評価対象動物用医薬品の概要 .....                       | 4  |
| 1. 主剤 .....                                  | 4  |
| 2. 効能・効果 .....                               | 4  |
| 3. 用法・用量 .....                               | 4  |
| 4. 添加剤等 .....                                | 4  |
| 5. 開発の経緯 .....                               | 4  |
| <br>                                         |    |
| II. 安全性に係る知見の概要 .....                        | 6  |
| 1. ヒトに対する安全性 .....                           | 6  |
| (1) 主剤 .....                                 | 6  |
| (2) 添加剤等 .....                               | 7  |
| 2. 鶏に対する安全性 .....                            | 8  |
| (1) 安全性試験 .....                              | 8  |
| (2) 臨床試験 .....                               | 9  |
| 3. 本遺伝子組換えウイルスの <i>in vivo</i> 遺伝学的安定性 ..... | 11 |
| 4. その他 .....                                 | 11 |
| <br>                                         |    |
| III. 食品健康影響評価 .....                          | 12 |
| <br>                                         |    |
| <別紙：検査値等略称> .....                            | 13 |
| <参照> .....                                   | 14 |

### ＜審議の経緯＞

2020 年 4 月 15 日 農林水産大臣から製造販売の承認に係る食品健康影響評価について要請（2 消安第 184 号）、関係資料の接受  
2020 年 4 月 21 日 第 780 回食品安全委員会（要請事項説明）  
2020 年 7 月 29 日 第 233 回動物用医薬品専門調査会  
2020 年 9 月 15 日 第 790 回食品安全委員会（報告）  
2020 年 9 月 16 日 から 10 月 15 日まで 国民からの意見・情報の募集  
2020 年 10 月 21 日 動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

### ＜食品安全委員会委員名簿＞

（2018 年 7 月 1 日から）

佐藤 洋（委員長\*）  
山本 茂貴（委員長代理\*）  
川西 徹  
吉田 緑  
香西みどり  
堀口 逸子  
吉田 充

\*：2018 年 7 月 2 日から

### ＜食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿＞

（2020 年 4 月 1 日から）

|             |       |       |
|-------------|-------|-------|
| 青山 博昭（座長）   | 島田 章則 | 寺岡 宏樹 |
| 小川久美子（座長代理） | 島田 美樹 | 中西 剛  |
| 青木 博史       | 下地 善弘 | 能美 健彦 |
| 石川さと子       | 須永 藤子 | 宮田 昌明 |
| 石塚真由美       | 辻 尚利  | 山本 昌美 |

### ＜第 233 回食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門参考人名簿＞

中島 春紫（明治大学農学部農芸化学科教授）

## 要 約

鶏伝染性ファブリキウス嚢病・マレック病（鶏伝染性ファブリキウス嚢病ウイルス由来 VP2 遺伝子導入七面鳥ヘルペスウイルス）凍結生ワクチン（バキシテック HVT+IBD）について、動物用医薬品製造販売承認申請書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

主剤である vHVT013-69 株は、七面鳥ヘルペスウイルス（HVT）FC-126 株に、伝染性ファブリキウス嚢病ウイルス（IBDV）52/70 株由来の VP2 遺伝子を挿入して構築した遺伝子組換えウイルスである。

HVT 及び IBDV は、それぞれヘルペスウイルス科に分類されており、鶏等を自然宿主とする。これらのウイルスはいずれもヒトに対する病原性はなく、人獣共通感染症の病原体とはみなされていない。

VP2 遺伝子と HVT の遺伝子の転写は別々に制御され、VP2 遺伝子の挿入は HVT の遺伝子の発現に影響を与えないと考えられる。また、VP2 タンパク質の単独発現では HVT のウイルス粒子への取り込みもないと考えられる。これらのことから、本製造用株の性質は、VP2 タンパク質の発現以外は親株の HVT FC-126 株と同一であると考えられた。

導入された VP2 遺伝子の発現により産生される VP タンパク質がアレルギー誘発性を示す可能性は低いと考えられた。

以上のことから、本製剤の製造用株は、ヒトに対する病原性はないと考えられた。

本製剤に使用されている添加剤等に関しては、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。

鶏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鶏への影響として、特に問題となる所見はみられなかった。

以上から、本製剤が適切に使用される限りにおいて、本製剤を接種した鶏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。

## I. 評価対象動物用医薬品の概要

### 1. 主剤

主剤は、伝染性ファブリキウス嚢病ウイルス由来 VP2 タンパク質発現遺伝子導入七面鳥ヘルペスウイルス vHVT013-69 株 (3,880 PFU<sup>1</sup>/ドース以上) である。(参照1)

### 2. 効能・効果

効能・効果は、鶏の伝染性ファブリキウス嚢病及びマレック病の予防である。(参照1)

### 3. 用法・用量

用法・用量は、本製剤（凍結ワクチン：2 mL/アンプル）を溶解用液<sup>2</sup>で溶解し使用する。(参照1)

#### （1）卵内接種

本製剤を素早く融解後、1 アンプルを 100 mL の溶解用液で溶解し、18～19 日齢の発育鶏卵に 1 用量（0.05 mL）を卵内接種する。(参照1)

#### （2）皮下接種

本製剤を素早く融解後、1 アンプルを 400 mL の溶解用液で溶解し、初生ひなに 1 用量（0.2 mL）を皮下接種する。(参照1)

### 4. 添加剤等

本製剤には、安定剤及び溶剤が含まれている<sup>3</sup>。(参照1)

### 5. 開発の経緯

マレック病 (MD: Marek's Disease) は、マレック病ウイルス (MDV: Marek's disease virus) の感染によって起こる鳥の疾患で、ウイルスは T 細胞に感染し、T 細胞の集積を特徴とする翼・脚麻痺等の末梢神経疾患や種々の臓器におけるリンパ腫病変が誘発される。MDV には鶏ヘルペスウイルス 2 型及び鶏ヘルペスウイルス 3 型の 2 種類あり、それぞれ血清型 1 (MDV1) 及び血清型 2 (MDV2) に分類され、血清型 1 (MDV1) のウイルス株のみが腫瘍原性を有する。(参照2、3)

---

<sup>1</sup> Plaque forming units : プラーク形成単位

<sup>2</sup> マレック溶解用液「BI」バッグ

<sup>3</sup> 本製剤の添加剤については、「食品安全委員会の公開について」(平成15年7月1日内閣府食品安全委員会決定)に基づき、「企業の知的財産等が開示され、特定の者に不当な利益若しくは不利益をもたらすおそれがある」ことから、本評価書には具体的な物質名及びその分量を記載していない。

伝染性ファブリキウス嚢病 (IBD: Infectious Bursal Disease) は、伝染性ファブリキウス嚢病ウイルス (IBDV: Infectious Bursal Disease Virus) によって起こる鶏の疾患で、ウイルスに感染したファブリキウス嚢は水腫、壊死及び萎縮を示し、罹患鶏は致死や免疫抑制状態となる。(参照 2、4)

家畜伝染病予防法において、MD 及び IBD はいずれも届出伝染病に指定されており、両疾病のコントロールは養鶏産業において重要とされている。MDV と血清学的交差性を示し、血清型 3 (MDV3) に分類される非病原性ウイルスである HVT 1 型は、MDV 感染に対して防御効果を示すことから、HVT 1 型を有効成分とするワクチンはマレック病に対するワクチンとして 1970 年代から実用化され、本製造用株の親株である HVT FC-126 株もマレック病生ワクチンに用いられている。IBD の予防にはオールイン・オールアウトと鶏舎の徹底的消毒によるひなの導入が重要であり、IBD 生ワクチンは移行抗体の影響を受けるため、複数回投与し抗体応答を確認することになる。一方、HVT は細胞随伴性ウイルスであり移行抗体の影響を受けにくいため、ワクチンの投与対象は初生ひな又は発育鶏卵とするものが多く、これまで国内で製造販売承認を取得した MDV・IBDV 混合ワクチンはなかった。海外では、生産者の利便性を高めること等を目的とし、本製剤の製造用株 vHVT013-69 株を有効成分とした卵内投与及び皮下投与のいずれも可能な MDV 及び IBDV の混合ワクチンが現在までに欧州をはじめ、北米、南米及びアジアなど 84 か国において承認を取得、販売されている。(参照 2)

今般、ベーリンガーインゲルハイム アニマルヘルスジャパン株式会社から本製剤の製造販売承認申請がなされたことに伴い、農林水産大臣から本製剤の承認に係る食品健康影響評価が要請された。

## II. 安全性に係る知見の概要

### 1. ヒトに対する安全性

#### (1) 主剤

主剤の製造用株 vHVT013-069 株は、HVT FC-126 株<sup>4</sup>に、IBDV 52/70 株由来の VP2 遺伝子<sup>5</sup>を挿入して構築した遺伝子組換えウイルスである。(参照 2)

本製造用株は、IBDV VP2 遺伝子 (1,405 bp<sup>6</sup>)、マウスサイトメガロウイルス (MCMV) -IE プロモーター (1,414 bp) 及び SV40 ポリアデニレーションシグナル (218 bp) から構成される供与核酸 (VP2 遺伝子発現プラスミド pEL098) を宿主 vHVT 株の *Bam*HI で切断される I 領域に挿入して作製されている。(参照 2) したがって、VP2 遺伝子の発現は MCMV-IE プロモーターで制御され、細胞側の RNA ポリメラーゼ II によって転写されるが、ヘルペスウイルスであり静止期の細胞で増殖できる HVT は、ウイルスにコードされているポリメラーゼによってウイルス遺伝子を転写することから、VP2 遺伝子と HVT 遺伝子の転写はそれぞれ異なったポリメラーゼ及びプロモーターで制御され、VP2 遺伝子の挿入は HVT 遺伝子の発現に影響を与えないと考えられる。また、発現する VP2 タンパク質は膜貫通領域を持たないため、細胞膜表面に分布せず、HVT のエンベロープに取り込まれない。さらに VP2 タンパク質は VP1 タンパク質及び VP3 タンパク質との相互作用によって IBDV のゲノム RNA を取り込んでウイルス粒子を構成するため、VP2 タンパク質の単独発現では DNA ゲノムを持つ HVT のウイルス粒子に取り込まれることはないと考えられる。これらのことから、HVT ウイルス粒子内に VP2 タンパク質等の異種タンパク質が存在する可能性は低く、本製造用株の性質は、IBDV VP2 タンパク質の発現以外は親株の HVT FC-126 株と同一であると考えられる。(参照 2)

なお、HVT FC-126 株を用いて製造されたマレック病のワクチンは、過去に複数回食品安全委員会において評価を実施し、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結論されている<sup>7</sup>。

<sup>4</sup> HVT FC-126 株は ATCC (American Type Culture Collection) から分与された七面鳥由来株をあひる胚線維芽細胞で 12 代継代した株である。(参照 2)

<sup>5</sup> 本製造用株に用いた VP2 遺伝子は 1973 年に Weybridge Laboratories (英国) より入手した IBDV 52/70 株を接種した SPF 鶏のファブリキウス嚢から分離したウイルスからクローニングしたものである。(参照 2)

<sup>6</sup> Basa pair: 塩基対

<sup>7</sup> ①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)) (平成 19 年 1 月 18 日府食第 00051 号)

②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)) (平成 19 年 1 月 18 日府食第 00052 号、00053 号)

③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)・鶏痘混合生ワクチン (平成 19 年 6 月 28 日府食第 635 号)

④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)・鶏痘混合生ワクチン (日生研イノボ MD 2 価・FP ワクチン) (平成 19 年 6 月 28 日府食第 636 号)

HVT は七面鳥に普遍的に存在する非病原性ウイルスであり、鳥類の細胞は HVT に対して感受性があるが（参照5）、ほ乳類の細胞では増殖しない。（参照 2、6、7、8）また、検索した限りヒト及び主要な家畜（牛、馬及び豚）に対する病原性についての報告は見当たらない<sup>8</sup>。親株の HVT FC-126 株は七面鳥及び鶏に対して感染性はあるが病原性を示さず、哺乳動物であるマウス及びモルモットに対する接種試験においても異常はみられなかった。（参照8、9、10）さらに、導入された遺伝子の発現により産生されるカプシドタンパク質（IBDV VP2 タンパク質）がアレルギー性を有するとの報告はなく、VP2 タンパク質シーケンスと既知のアレルゲンシーケンスとのホモロジー検索の結果、相同性のあるシーケンスは存在しなかったことから、VP タンパク質がアレルギー誘発性を示す可能性は低いと考えられる。（参照 8）

以上のことから、主剤の製造用株 vHVT013-069 は、ヒトに対する病原性はないと考えられた。

## （2）添加剤等

本製剤に使用されている添加剤のうち、安定剤として用いられる成分は、動物用ワクチンの添加剤として過去に食品安全委員会で評価され、物質の性状等からヒトへの健康影響は無視できると判断されている成分又は国際機関等において ADI 等若しくは MRL の設定は不要とされている成分である。（参照11）

溶剤は、ワクチン株の製造及び添加剤において使用実績のある成分であり、その組成成分及び添加されているその他の成分は、いずれも、動物用ワクチン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物質、生体内物質、食品添加物として使用されている物質又は ADI が設定されている物質である。（参照 2、12、13、14）また、ADI が設定されていない物質については、本製剤の接種対象が発育鶏卵又は初生ひなであること及び各々の 1 用量あたりに含まれる当該成分分量を考慮すると、鶏を介したヒトの摂取量は極めて微量と推察される。

以上のことから、本製剤に含まれている添加剤については、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程度と考えられた。

---

<sup>8</sup> 製造元における申請書記載内容並びに 2014 年 7 月以前の Medline (PubMed) による文献検索を実施。キーワード：Herpesvirus of turkey, pathogenicity, mammal

## 2. 鶏に対する安全性

### (1) 安全性試験

#### ① 単回卵内投与による安全性試験（発育鶏卵）

発育鶏卵（SPF、18 日齢、50 個/群）に RMB533<sup>9</sup>を孵化 4 日前に卵内投与（ウイルス含有量：5.0 Log10 PFU/50 µL/個）する安全性試験が実施された。陽性対照として CRYOMREX HVT<sup>10</sup>を投与（ウイルス含有量：5.0 Log10 PFU/50 µL/個）する群、陰性対照として希釈液（Marek's diluent）<sup>11</sup>のみを投与する群及び非接種対照群を設定した。各群とも孵化後 3 日に 35 羽を選抜し、臨床観察及び体重測定を行い、孵化後 21 日に 15 羽、孵化後 42 日に 20 羽をそれぞれ剖検し、組織学的検査を実施して IBD 及び MD について評価<sup>12</sup>を行った。

孵化率、生存率、体重に RMB533 投与の影響はみられなかった。また、臨床症状、剖検において IBD 又は MD を示唆する所見はみられず、ファブリキウス嚢の組織学的検査においても IBD に関連する病変はみられなかった。

（参照 2、15）

#### ② 単回高用量投与による安全性試験（初生ひな①）

初生ひな（SPF、40 羽[雌雄未分別]/群）に、RMB533 の MSV 2 代継代株（5.9 Log10 PFU/0.2 mL）又は MSV 5 代継代株（6.0 Log10 PFU/0.2 mL<sup>13</sup>）を、皮下接種する安全性試験が実施された。非接種対照は 2 群（孵化後 9 日に RB-1B 株で攻撃する群及び非攻撃群）を設定した。接種後 120 日又は 121 日まで臨床観察を行い、観察期間終了時に全生存鶏について剖検及び病理組織学的検査（腕神経叢、坐骨神経叢及び生殖腺[精巢又は卵巣]）を実施<sup>14</sup>した。

観察期間終了時における各 RMB533 接種群の生存数は非接種非攻撃群と同等であった。また、剖検及び病理組織学的検査において MD を示唆する所見はみられなかった。参照 2、16）

### MD ワクチンとしての安全性評価試験の群構成

| 群   | 接種                       | 投与量（/0.2 ml/羽）              | 剖検日<br>（孵化後日数） | 羽  | 評価対象 |
|-----|--------------------------|-----------------------------|----------------|----|------|
| G1  | 非接種及び孵化後 9 日に RB-1B 株で攻撃 | -                           | 78             | 40 | MD   |
| G2a | RMB533                   | 5.9 Log10 PFU               | 120(121)       | 40 |      |
| G2b | RMB533                   | 6.0 Log10 PFU <sup>13</sup> | 120(121)       | 40 |      |
| G3  | 非接種及び非攻撃                 | -                           | 120(121)       | 40 |      |

<sup>9</sup> 本製剤のプロトタイプ

<sup>10</sup> 鶏マレック病生ワクチン（承認：平成 8 年 8 月 23 日、承認届出：平成 19 年 9 月 25 日）

<sup>11</sup> マレック溶解用液（既承認製剤）

<sup>12</sup> 欧州薬局方モノグラフ 0587（IBD ワクチン）及び 0589（鶏マレック病ワクチン）に準拠し評価

<sup>13</sup> 欧州出荷時最大量の 10 倍量相当

<sup>14</sup> 欧州薬局方モノグラフ 0589（鶏マレック病ワクチン）に準拠して評価

### ③ 単回高用量投与による安全性試験（初生ひな②）

初生ひな（SPF、16羽[雌雄未分別]/群）に、RMB533のMSV2代継代株（4.9 Log10 PFU/0.2 mL又は5.9 Log10 PFU/0.2 mL<sup>15</sup>）を皮下接種する安全性試験が実施された。対照として希釈液<sup>16</sup>のみを同用量接種する群を設定した。接種後21日まで臨床観察を行い、観察期間終了時に全生存鶏について剖検及び病理組織学的検査（ファブリキウス嚢）を実施<sup>17</sup>した。

体重に群間の有意な差はみられず、ワクチン接種と関連した死亡、臨床症状及び局所反応の発現もみられなかった。剖検及び病理組織学的検査においても各群間に顕著な差はみられず、IBDに関連した所見もみられなかった。（参照2、17）

#### IBD ワクチンとしての安全性評価の群構成

| 群  | 接種     | 投与量（/0.2 mL/羽）              | 剖検日（孵化後日数） | 羽  | 評価対象 |
|----|--------|-----------------------------|------------|----|------|
| G1 | RMB533 | 4.9 Log10 PFU               | 21         | 16 | MD   |
| G2 | RMB533 | 5.9 Log10 PFU <sup>15</sup> | 21         | 16 | MD   |
| G4 | 対照群    | -                           | 21         | 16 | -    |

①～③の3試験で用いられた本製剤のプロトタイプであるRMB533と本製剤については、同等性試験（参照18）が実施され、RMB533と本製剤は同等であることが確認されていることから、前述したRMB533の安全性試験結果をもって、本製剤の鶏に対する安全性は評価されていると判断した。

## （2）臨床試験

国内2か所の孵化場（肉用鶏及び採卵鶏それぞれ1施設）及び3か所の育成養鶏場（肉用鶏2施設、採卵鶏1施設）において、肉用鶏（チャンキーUK、1,836個/施設）、採卵鶏（マリア、1,170個/施設）の種卵を用いて本製剤の野外臨床試験が実施された。肉用鶏及び採卵鶏の群構成を表1及び表2に示した。

被験薬バキシテック（HVT+IBD）の投与は、18～19日齢の発育鶏卵への卵内接種（0.05mL/個）又は初生ひな（0日齢）への皮下接種（0.2 mL/羽）で実施した。対照薬のHVT生ワクチンは初生ひな（0日齢）の皮下又は腹腔内に1回接種（0.2 mL/羽）し、IBD生ワクチンは肉用鶏においては14日齢、採卵鶏においては14日齢又は21日齢のひなに飲水投与（3.0 mL/羽）した。発育鶏卵は卵内接種後から、初生ひなは皮下接種後から臨床観察を行い、安全性に関する項目として、孵化率、斃死・淘汰率、体重及び有害事象に関する成績を評価した。臨床観察期間終了時（42又は43日齢）に、各群30羽ずつを無作為に選抜して剖検した。

<sup>15</sup> 欧州出荷時最大量の約10倍量相当

<sup>16</sup> マレック溶解用液（既承認製剤）

<sup>17</sup> 欧州薬局方モノグラフ 0587（IBDワクチン）に準拠して評価

肉用鶏及び採卵鶏とも、臨床観察、孵化率、斃死・淘汰率、体重、剖検において、被験薬投与の影響はみられなかった。治験期間中にみられた重篤な有害事象は死亡であるが、いずれも当該施設で通常発生する事故死であり、MD あるいは IBD を示唆する所見はみられなかった。(参照 2、19)

表 1 肉用鶏におけるバキシテック（HVT+IBD）臨床試験の群構成

| 群        | 投与経路                        | 投与製剤及び投与量（mL/個又は羽）  |             |             | 供試数（個又は羽）                           |                                     |
|----------|-----------------------------|---------------------|-------------|-------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
|          |                             | バキシテック<br>(HVT+IBD) | HVT<br>ワクチン | IBD<br>ワクチン | 施設 1                                | 施設 2                                |
| 治験<br>薬群 | 卵内投与                        | 0.05                | -           | -           | 種卵：612<br>→発育卵：577<br>→初生ひな：<br>540 | 種卵：612<br>→発育卵：582<br>→初生ひな：<br>544 |
|          | 皮下投与                        | 0.2                 | -           | -           | 種卵：612<br>→発育卵：584<br>→初生ひな：<br>545 | 種卵：612<br>発育卵：584<br>初生ひな：541       |
| 対照<br>群  | 皮下又は<br>腹腔内投<br>与及び飲<br>水投与 | -                   | 0.2         | 3.0         | 種卵：612<br>→発育卵：588<br>→初生ひな：<br>542 | 種卵：612<br>発育卵：588<br>初生ひな：542       |

:-無処置

表 2 採卵鶏におけるバキシテック（HVT+IBD）臨床試験の群構成

| 群    | 投与経路                        | 投与製剤及び投与量（mL/個又は羽）  |             |             | 供試数（個又は羽）                     |
|------|-----------------------------|---------------------|-------------|-------------|-------------------------------|
|      |                             | バキシテック<br>(HVT+IBD) | HVT<br>ワクチン | IBD<br>ワクチン | 施設 1                          |
| 治験薬群 | 卵内投与                        | 0.05                | -           | -           | 種卵：390 → 発育卵：360<br>→初生ひな：149 |
|      | 皮下投与                        | 0.2                 | -           | -           | 種卵：390 → 発育卵：358<br>→初生ひな：145 |
| 対照群  | 皮下又は<br>腹腔内投<br>与及び飲<br>水投与 | -                   | 0.2         | 3.0         | 種卵：390 → 発育卵：358<br>→初生ひな：146 |

:-無処置

### 3. 本遺伝子組換えウイルスの *in vivo* 遺伝学的安定性

継代前及び鶏 9 代継代後の vHVT013-69 ウイルスをサザンブロット分析及び PCR 法により比較したところ、VP2 遺伝子領域の配列が同一であり、*in vivo* 継代による安定性が確認された。(参照 8、p27、別紙 15)

また、鶏 9 代継代後の vHVT013-69 ウイルスについて、組換え領域（フランキング領域及び MCMV-IE/IBDV VP2 発現カセット）のシーケンスとドナープラスミド pEL098 のシーケンスは完全に同一であることが確認された。(参照 8、別紙 26)

以上の結果から、挿入した供与核酸の継代による脱落やシーケンスの変化は観察されず、世代交代時における伝達の安定性が示され、目的遺伝子は挿入部位に安定的に存在していることが確認された。(参照 8)

### 4. その他

本製剤では、無菌試験、マイコプラズマ否定試験、外来性ウイルス否定試験等が規格として設定され、それぞれの試験が実施され問題のないことが確認されている。(参照 1、2)

本製剤の主剤（製造用株）について、病原性復帰確認試験では、鶏への接種による 5 代継代（初代は筋肉内接種、2 代目以降は腹腔内接種）において病原性の復帰は認められていない。(参照 2、20)

### Ⅲ. 食品健康影響評価

本製剤の主剤である製造用株は、七面鳥ヘルペスウイルス HVT FC-126 株に、伝染性ファブリキウス嚢病ウイルス IBDV 52/70 株由来の VP2 遺伝子を挿入して構築した遺伝子組換えウイルスである。VP2 遺伝子と HVT の遺伝子の転写はそれぞれ異なったポリメラーゼ及びプロモーターで制御され、VP2 遺伝子の挿入は HVT の遺伝子の発現に影響を与えないと考えられる。また、発現する VP2 タンパク質は膜貫通領域を持たないため、HVT のエンベロープに取り込まれず、VP2 タンパク質の単独発現では HVT のウイルス粒子への取り込みもないと考えられる。これらのことから、本製造用株の性質は、IBDV VP2 タンパク質の発現以外は親株の HVT FC-126 株と同一であると考えられた。

HVT は七面鳥に普遍的に存在する非病原性ウイルスであり鳥類の細胞は HVT に対して感受性があるが、ほ乳類の細胞では増殖しない。親株の HVT FC-126 株は七面鳥及び鶏に対して感染性はあるが病原性を示さず、哺乳動物であるマウス及びモルモットに対する接種試験においても異常はみられなかった。HVT 及び IBDV はいずれもヒトに対する病原性はなく、人獣共通感染症の病原体とはみなされていない。

導入された VP2 遺伝子の発現により産生される IBDV VP2 タンパク質がアレルギー性を有するとの報告はなく、VP2 タンパク質シーケンスと既知のアレルゲンシーケンスとのホモロジー検索の結果、相同性のあるシーケンスは存在しなかったことは、VP タンパク質がアレルギー誘発性を示す可能性は低いことを示唆するものと考えられた。

また、鶏を用いた製造用株の継代試験において病原性復帰の可能性は否定されており、製造用株は遺伝的に安定である。

以上のことから、本製剤の製造用株はヒトに対する病原性はないと考えられた。

本製剤に使用されている添加剤等は、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程度と考えた。

そして、本製剤の鶏における安全性試験及び臨床試験では、本製剤に起因すると考えられる毒性所見や有害事象はみられなかった。

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、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。

<別紙：検査値等略称>

| 略称等 | 名称                               |
|-----|----------------------------------|
| ADI | Acceptable Daily Intake: 許容一日摂取量 |
| MRL | Maximum Residue Limit: 最大残留基準    |

## <参照>

1. ベーリンガーインゲルハイム アニマルヘルスジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書：バキシテック HVT+IBD（非公表）
2. ベーリンガーインゲルハイム アニマルヘルスジャパン株式会社. 動物用製造販売承認申請添付資料の概要：バキシテック HVT+IBD（非公表）
3. 動衛研：家畜の監視伝染病 届出伝染病：マレック病.  
[https://www.naro.affrc.go.jp/org/niah/disease\\_fact/t56.html](https://www.naro.affrc.go.jp/org/niah/disease_fact/t56.html)
4. 動衛研：家畜の監視伝染病 届出伝染病：伝染性ファブリキウス囊病.  
[https://www.naro.affrc.go.jp/org/niah/disease\\_fact/t59.html](https://www.naro.affrc.go.jp/org/niah/disease_fact/t59.html)
5. Purchase H.G., Burmester B.R. and Cunningham C.H. Responses of cell cultures from various avian species to Marek's disease virus and herpes of turkeys. American Journal of Vet. Research, 1971, 32-11: 1811-1823
6. Hlozanek I. and Sovona V. Lack of pathogenicity of Marek's disease herpesvirus and herpesvirus of turkey for mammalian hosts and mammalian cell cultures. Folia Biol., 1974, 20: 51-58
7. Meumelans G, Halen P. and Schyns P Susceptibility of mammalian and avian cell cultures to infection with cell-free turkey herpesvirus. J.Comp.Path., 1973, 83: 605-508
8. ベーリンガーインゲルハイムアニマルヘルスジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書：添付資料 3-2（非公表）
9. ベーリンガーインゲルハイムアニマルヘルスジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書：添付資料 2-14（非公表）
10. ベーリンガーインゲルハイムアニマルヘルスジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書：添付資料 2-15（非公表）
11. 動物用ワクチンの添加剤の食品健康影響評価結果. 食品安全委員会 平成 30 年 10 月 30 日
12. 指定添加物リスト（規則別表第一）、令和元年 6 月 6 日改正. 公益財団法人 日本食品化学研究振興財団
13. 食品安全委員会：食品健康影響評価の結果の通知について 府食第 538 号 平成 19 年 5 月 31 日
14. 食品安全委員会：厚生労働省発食安第 0701022 号に係る食品健康影響評価の結果の通知について 府食第 30 号 平成 15 年 7 月 24 日
15. ベーリンガーインゲルハイムアニマルヘルスジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書：添付資料 9-1（非公表）
16. ベーリンガーインゲルハイムアニマルヘルスジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書：添付資料 9-2（非公表）
17. ベーリンガーインゲルハイムアニマルヘルスジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書：添付資料 9-3（非公表）
18. ベーリンガーインゲルハイムアニマルヘルスジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書：添付資料 9-4（非公表）
19. ベーリンガーインゲルハイムアニマルヘルスジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書：添付資料 14-1（非公表）
20. ベーリンガーインゲルハイムアニマルヘルスジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書：添付資料 2-13（非公表）

動物用医薬品（鶏伝染性ファブリキウス嚢病・マレック病（鶏伝染性ファブリキウス嚢病ウイルス由来 VP2 遺伝子導入七面鳥ヘルペスウイルス）凍結生ワクチン（バキシテック HVT+IBD））に係る食品健康影響評価に関する審議結果(案)についての意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 令和2年9月16日～令和2年10月15日

2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送

3. 提出状況 1通

4. 意見・情報の概要及び食品安全委員会動物用医薬品専門調査会の回答

|   | 意見・情報の概要※                                                                                                                                                                                            | 動物用医薬品専門調査会の回答                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | <p>ヒトへの病原性がないとされていますが、遺伝子組換えの動物やヒトへの影響に関する科学的知見は不十分ですので、現状の知見に基づき「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、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。」と結論づけるのは時期尚早では？少なくとも3世代にわたりリスクがゼロと確認できるまで、遺伝子組換え品の使用は禁止してください。</p> | <p>食品安全委員会は、国民の健康の保護が最も重要であるという基本的認識の下、規制や指導等のリスク管理を行う関係行政機関から独立して、その時点において到達されている水準の科学的知見に基づき客観的かつ中立公正に食品に含まれる可能性のある危害要因が人の健康に与える影響について食品健康影響評価を行っています。</p> <p>本ワクチンについては、「動物用医薬品に関する食品健康影響評価指針」（平成30年4月10日食品安全委員会決定）に基づき評価を行い、本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程度と考えられる、と判断しました。</p> <p>遺伝子組換え品の使用禁止に関する御意見は、リスク管理に関するものと考えられることから、リスク管理機関である農林水産省へお伝えします。</p> |

※頂いた意見・情報をそのまま掲載しています。

**動物用医薬品「鶏伝染性ファブリキウス嚢病・マレック病（鶏伝染性ファブリキウス嚢病ウイルス由来 VP2 遺伝子導入七面鳥ヘルペスウイルス）凍結生ワクチン（バキシテック HVT+IBD）」に係る評価書の変更点**

| 修正箇所                                    | 食品安全委員会<br>第 795 回会合資料<br>(変更後)                                                                                       | 食品安全委員会<br>第 790 回会合資料<br>(変更前)                                                                     |
|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2 頁<br>第 233 回食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門参考人名簿 | 中島 春紫(明治大学農学部農芸化学学科教授)                                                                                                | 中島 春紫                                                                                               |
| 3 頁 18～19 行目、7 頁 10～11 行目、12 頁 20 行目    | VP タンパク質がアレルギー誘発性を示す可能性は低い                                                                                            | VP タンパク質のアレルゲンとしての懸念は乏しい                                                                            |
| 3 頁 26 行目                               | 以上から、本製剤が適切に使用される限りにおいて、                                                                                              | 以上から、バキシテック HVT+IBD ついては、本製剤が適切に使用される限りにおいて、                                                        |
| 5 頁 1～2 行目                              | 伝染性ファブリキウス嚢病 (IBD: Infectious Bursal Disease) は、 <u>伝染性ファブリキウス嚢病ウイルス (IBDV: Infectious Bursal Disease Virus)</u> によって | 伝染性ファブリキウス嚢病 (IBD: Infectious Bursal Disease) は、 <u>IBDV</u> によって                                   |
| 6 頁 4 行目                                | <u>HVT FC-126 株<sup>4</sup> に、IBDV 52/70 株</u>                                                                        | <u>HVT: FC-126 株<sup>4</sup> に、伝染性ファブリキウス嚢病ウイルス (IBDV: Infectious Bursal Disease Virus) 52/70 株</u> |
| 10 頁表 1、表 2<br>治験薬群<br>投与経路             | 卵内 <u>投与</u>                                                                                                          | 卵内                                                                                                  |
| 10 頁表 1、表 2<br>治験薬群<br>投与経路             | 皮下 <u>投与</u>                                                                                                          | 皮下                                                                                                  |
| 10 頁表 1、表 2<br>対照群<br>投与経路              | <u>皮下又は腹腔内投与及び飲水投与</u>                                                                                                | <u>皮下及び飲水</u>                                                                                       |
| 11 頁 3 行目                               | VP2 遺伝子領域の <u>配列</u> が同一                                                                                              | VP2 遺伝子領域の <u>配列間</u> が同一                                                                           |

※修正箇所は、第 795 回会合資料における頁