

(案)

動物用医薬品評価書

鶏脳脊髄炎・鶏痘混合生ワクチン（ノビリス
AE+Pox)

2008年12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 | 3 |
| ○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿 | 3 |
| ○要約 | 4 |
| | |
| I. 評価対象動物用医薬品の概要 | 5 |
| 1. 主剤 | 5 |
| 2. 効能・効果 | 5 |
| 3. 用法・用量 | 5 |
| 4. 添加剤等 | 5 |
| 5. 開発の経緯 | 5 |
| | |
| II. 安全性に係る知見の概要 | 6 |
| 1. ヒトに対する安全性 | 6 |
| 2. 鶏に対する安全性 | 6 |
| (1) 鶏に対する安全性試験 | 6 |
| (2) 鶏に対する臨床試験 | 6 |
| 3. その他 | 7 |
| | |
| III. 食品健康影響評価 | 7 |
| | |
| ・参照 | 8 |

〈審議の経緯〉

- | | | | |
|-------|-----|-----|---|
| 2008年 | 9月 | 12日 | 農林水産大臣より製造販売の承認に係る食品健康影響評価について要請（20消安第6123号） 厚生労働大臣より残留基準値の設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0912001号） 関係書類の接受 |
| 2008年 | 9月 | 25日 | 第255回食品安全委員会（要請事項説明） |
| 2008年 | 10月 | 28日 | 第100回動物用医薬品専門調査会 |
| 2008年 | 12月 | 11日 | 第266回食品安全委員会（報告） |

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2007年4月1日から)

見上 彪 (委員長)
小泉 直子 (委員長代理)
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
本間 清一

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

(2008年4月1日から)

三森 国敏 (座長)
井上 松久 (座長代理)
青木 宙 寺本 昭二
今井 俊夫 頭金 正博
今田 由美子 戸塚 恭一
江馬 眞 中村 政幸
小川 久美子 能美 健彦
下位 香代子 山崎 浩史
津田 修治 吉田 緑
寺岡 宏樹

要 約

鶏脳脊髄炎・鶏痘混合生ワクチン（ノビリス AE+Pox）について食品健康影響評価を実施した。

鶏脳脊髄炎及び鶏痘は人獣共通感染症とみなされていない。また、本製剤の主剤である鶏痘ウイルスは弱毒株であること、鶏脳脊髄炎ウイルスは弱毒化されていないが有効性試験等に使用できるような強毒株ではないことが確認されており、安全性試験及び臨床試験も実施され鶏に対する病原性を示さないとされている。添加剤については、本製剤の含有成分の摂取による健康影響は無視できると考えられる。

以上のことから、本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。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 主剤 (参照 1)

主剤は、発育鶏卵培養鶏脳脊髄炎ウイルス 1143 株 及び 発育鶏卵培養弱毒鶏痘ウイルス Gibbs 株である。本製剤 (乾燥ワクチン) 1 バイアル (1,000 羽分) 中に発育鶏卵培養鶏脳脊髄炎ウイルス 1143 株が $10^{5.5}$ EID₅₀ 以上、発育鶏卵培養弱毒鶏痘ウイルス Gibbs 株が $10^{5.8}$ EID₅₀ 以上含まれる。

2. 効能・効果 (参照 1)

効能・効果は、鶏脳脊髄炎及び鶏痘の予防である。

3. 用法・用量 (参照 1)

乾燥ワクチン 1 バイアル (1,000 羽分) を添付溶解用液 1 バイアル (10 mL) で溶解し、8~16 週齢の採卵用鶏または種鶏の翼膜に添付の穿刺針を用いて 1 羽分 (0.01 mL) を穿刺する。

4. 添加剤等 (参照 1)

本製剤の乾燥ワクチン 1 バイアル (1,000 羽分) 中に、安定剤として NZ アミン (27.0 mg)、デキストラン 70 (53.0 mg)、ソルビトール (53.0 mg)、白糖 (100.0 mg)、ゼラチン (3.0 mg)、緩衝剤としてリン酸水素二カリウム (1.68 mg)、リン酸二水素カリウム (0.68 mg)、保存剤として硫酸ゲンタマイシン (0.40 mg (力価)) が使用されている。また、添付溶解用液 1 バイアル (10 mL) 中に、安定剤として白糖 (260.0 mg)、緩衝剤としてリン酸二水素カリウム (6.76 mg)、リン酸水素二ナトリウム二水和物 (16.64 mg)、塩化ナトリウム (73.97 mg) 及び溶剤として注射用水 (残量) が使用されている。

5. 開発の経緯 (参照 2~4)

鶏脳脊髄炎は、鶏脳脊髄炎ウイルスの接触感染 (主に経口感染) 及び介卵感染によって引き起こされる、産卵率の低下と幼雛の神経症状を主徴とする疾病で、世界各国に分布し不顕性感染が多い。また、鶏痘は、鶏痘ウイルスの創傷感染あるいは蚊などの吸血昆虫による機械的伝播によって引き起こされる、皮膚や口腔、食道または気管粘膜に結節状病変 (発痘) が認められる疾病で、発育不良や一時的な産卵率の低下を認めることもある。全世界に分布し、鶏種、日齢、性には無関係に感染、発病する。(参照 2、3)

現在国内で販売されている鶏脳脊髄炎生ワクチン及び鶏痘生ワクチンはいずれも単味ワクチンである。本製剤は採卵を目的とする鶏に対し鶏脳脊髄炎及び鶏痘生ワクチンを同時に投与することを目的として開発された。また、既存の鶏脳脊髄炎生ワクチンを鶏に飲水投与する前には飲水の遮断が行われるため、飲水の遮断によるストレスが生じ、ストレスが引き金となる他の疾病を誘発するリスクがある。本製剤では鶏脳脊髄炎生ワクチンの投与方法を翼膜投与とすることでこのリスクの低減も期待されている。

本製剤は、2006 年 11 月の時点でアジア、オセアニア、ヨーロッパ、アフリカ、アメリカの 46 カ国で承認されている。(参照 4)

II. 安全性に係る知見の概要

1. ヒトに対する安全性 (参照 1、2、5~8)

鶏脳脊髄炎及び鶏痘はいずれも鶏を主要な宿主とするウイルス感染症で、人獣共通感染症とはみなされていない。(参照 1、2)

本製剤に使用されている添加剤は、いずれも過去の動物用医薬品の添加剤として評価されており(参照 5~8)、既存の毒性評価及び本製剤の接種量を考慮すると、ヒトの健康に影響を与えるものとは考えられない。

2. 鶏に対する安全性 (参照 1、9~11)

主剤である発育鶏卵培養鶏脳脊髄炎ウイルス 1143 株は弱毒化されていないが、長年使用されている他社製既承認生ワクチン(飲水投与)の製造用株と同一であり、安全性及び有効性が確認されていると考えられた(参照 1)。また、発育鶏卵培養弱毒鶏痘ウイルス Gibbs 株の病原性復帰否定試験は実施されていないが、本製剤を投与した鶏からウイルス排泄が起らないことが確認され、鶏から鶏への感染の可能性は低いと考えられた。(参照 9)

また、下記の試験により、本製剤の鶏に対する安全性が確認されている。

(1) 鶏に対する安全性試験 (参照 10)

白色レグホン種鶏(8週齢、雌、20羽/投与群、12羽/対照群)を用いて本製剤の単回翼膜穿刺投与(常用量、10倍量、対照:溶解用液)試験を実施し、本製剤の安全性について検討した。

一般状態では、投与群及び対照群の全例に異常は認められなかった。

投与部位の観察では、常用量群の投与4~17日後、10倍量群の投与4~21日後に痘疱が認められたが、それぞれ投与18及び22日後には完全に消失した。痘疱の転移及び発痘以外の異常な反応は認められなかった。

体重及び臓器重量では、常用量群、10倍量群及び対照群の間に有意差は認められなかった。

剖検では、常用量群及び10倍量群の投与部位に痘疱が認められた。常用量群では投与7及び14日後に痘疱が認められたが、投与21日後以降は認められなかった。10倍量群では投与7、14及び21日後に痘疱が認められたが、投与28日後には認められなかった。投与部位以外の臓器に変化は認められなかった。

病理組織学的検査では、投与部位のみに影響が認められた。常用量群、10倍量群とも投与21日後までに高度の変性・壊死、偽好酸球浸潤、マクロファージ浸潤、リンパ球浸潤または線維芽細胞増殖が認められたが、投与21日後の変化はきわめて軽微で、投与28日後には認められなかった。

以上より、本製剤の常用量を8週齢の鶏の翼膜に穿刺投与した場合、投与部位の善感発痘以外の変化は認められず、安全であると考えられた。

(2) 鶏に対する臨床試験 (参照 11)

採卵用鶏(デカルブ TX)の1農場及び肉用鶏種鶏(コブ)の1農場において、90日

齢の採卵用鶏 52,017 羽 (25,961 羽/投与群、26,056 羽/陽性対照群) 及び 100 日齢の肉用鶏種鶏 12,643 羽 (6,819 羽/投与群、5,824 羽/陽性対照群) を用いて、本製剤の臨床試験を表 1 の要領で実施し、臨床観察、翼膜穿刺部位の発痘状態、育成率及び産卵率等について検討した。

表 1 鶏に対する臨床試験の方法

| 対象鶏 | 群 | 羽数 | 投与時期、治験薬、投与方法 |
|-------|------|--------|--|
| 採卵用鶏 | 投与 | 25,961 | 90 日齢時：ノビリス AE+Pox、翼膜に穿刺投与 |
| | 陽性対照 | 26,056 | 78 日齢時：日生研穿刺用鶏痘ワクチン、翼膜に穿刺投与 90 日齢時：AE 生ワクチン (NBI)、飲水投与 |
| 肉用鶏種鶏 | 投与 | 6,819 | 100 日齢時：ノビリス AE+Pox、翼膜に穿刺投与 |
| | 陽性対照 | 5,824 | 90 日齢時：AE 生ワクチン (NBI)、飲水投与 100 日齢時：日生研穿刺用鶏痘ワクチン、翼膜に穿刺投与 |

※ 用量はいずれの治験薬も常用量

試験期間中、いずれの群においても有害事象は発生しなかった。また、採卵用鶏及び肉用鶏種鶏の投与群において、投与 4 日後から痘疱が認められたが、投与 15 日後までに完全に消退した。痘疱以外に異常な反応は認められず、育成率や産卵率にも異常は認められなかった。

3. その他 (参照 1、12)

本製剤は、主剤のマイコプラズマ否定試験、サルモネラ否定試験、生菌数限度試験、鶏を用いた安全性及び発痘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た。さらに、これらについては、製造方法の中に規定されている。

III. 食品健康影響評価

上記のように、鶏脳脊髄炎及び鶏痘は人獣共通感染症とみなされていない。また、本製剤の主剤である鶏痘ウイルスは弱毒株であること、鶏脳脊髄炎ウイルスは弱毒化されていないが有効性試験等に使用できるような強毒株ではないことが確認されており、安全性試験及び臨床試験も実施され鶏に対する病原性を示さないとされている。添加剤については、本製剤の含有成分の摂取による健康影響は無視できると考えられる。

以上のことから、本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。

<参照>

- 1 株式会社インターベット. 動物用医薬品製造販売承認申請書：ノビリス AE+Pox（未公表）
- 2 高瀬公三. “鶏脳脊髄炎”，動物の感染症. 小沼操, 明石博臣, 菊池直哉, 澤田拓士, 杉本千尋, 宝達勉編. 第二版, 近代出版, 2006, p.209
- 3 山口剛士. “鶏痘”，動物の感染症. 小沼操, 明石博臣, 菊池直哉, 澤田拓士, 杉本千尋, 宝達勉編. 第二版, 近代出版, 2006, p.207-208
- 4 株式会社インターベット. 動物用医薬品製造販売承認申請書 ノビリス AE+Pox：添付資料 1 起源又は発見（開発）の経緯（未公表）
- 5 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（平成 19 年 9 月 20 日付け, 府食第 902 号）：動物用医薬品評価書 鶏貧血ウイルス感染症生ワクチン（ノビリス CAV P4）の再審査に係る食品健康影響評価について, 2007 年
- 6 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（平成 20 年 3 月 27 日付け, 府食第 326 号）：動物用医薬品評価書 鶏サルモネラ症（サルモネラ・エンテリティディス、サルモネラ・ティフィリウム）（アジュバント加）不活化ワクチン（“京都微研”ポールセーバーSE/ST）, 2008 年
- 7 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（平成 20 年 5 月 22 日付け, 府食第 552 号）：動物用医薬品評価書 豚オーエスキー病（gI、tk-）生ワクチン（ポーシリス Begonia IDAL・10、ポーシリス Begonia IDAL・50）, 2008 年
- 8 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（平成 20 年 6 月 19 日付け, 府食第 619 号）：動物用医薬品評価書 トリレオウイルス感染症生ワクチン（ノビリス Reo 1133）の再審査に係る食品健康影響評価について, 2008 年
- 9 株式会社インターベット. 動物用医薬品製造販売承認申請書 ノビリス AE+Pox：添付資料 2 物理的・化学的試験に関する資料（未公表）
- 10 株式会社インターベット. 動物用医薬品製造販売承認申請書 ノビリス AE+Pox,：添付資料 9 安全性に関する資料（未公表）
- 11 株式会社インターベット. 動物用医薬品製造販売承認申請書 ノビリス AE+Pox：添付資料 14 臨床試験に関する資料（未公表）
- 12 株式会社インターベット. 動物用医薬品製造販売承認申請書 ノビリス AE+Pox：添付資料 3 製造方法に関する資料（未公表）