

(案)

動物用医薬品評価書

鶏伝染性気管支炎生ワクチン（4-91 株）（ノビリス
IB 4-91）の再審査に係る食品健康影響評価について

2009年2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. 開発の経緯及び使用状況等	5
II. 再審査における安全性に係る知見の概要	6
1. ヒトに対する安全性	6
2. 安全性に関する研究報告	7
3. 承認後の副作用報告	7
III. 再審査に係る食品健康影響評価	7
・別紙 1：検査値等略称	8
・参照	9

〈審議の経緯〉

- | | | | |
|-------|-----|-----|---|
| 2008年 | 9月 | 12日 | 農林水産大臣より再審査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0912005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 | 12月 | 24日 | 第104回動物用医薬品専門調査会 |
| 2009年 | 2月 | 26日 | 第275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

鶏伝染性気管支炎生ワクチン（4-91 株）（ノビリス IB 4-91）の再審査について食品健康影響評価を実施した。

提出された資料の範囲において、承認時から再審査申請までの調査期間における本製剤の新たな副作用及び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る。鶏伝染性気管支炎は人獣共通感染症とはみなされておらず、本製剤の鶏に対する安全性も確認されている。また、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、発育鶏卵培養弱毒伝染性気管支炎ウイルス 4-91 株である。本製剤 (乾燥ワクチン) 1 バイアル (1,000 羽分) 中に発育鶏卵培養弱毒伝染性気管支炎ウイルス 4-91 株が $10^{6.5}$ EID₅₀ 以上含まれる。

2. 効能・効果 (参照 1)

効能・効果は鶏伝染性気管支炎の予防である。

3. 用法・用量 (参照 1)

鶏に対し以下の要領で散霧接種あるいは飲水投与する。

(1) 散霧接種

小分製品を 250 mL の飲用水で溶解し、散霧器を用いて 1 日齢鶏の頭上 30~40 cm の高さから均等に散霧接種する。

(2) 飲水投与

小分製品を 100 mL の飲用水で溶解した後、日齢に応じた量の飲用水で希釈し、飲水投与する。

4. 添加剤等 (参照 1)

本製剤 1 バイアル (1,000 羽分) 中に、安定剤として粉末スキムミルク (55.0 mg)、トリプトース (20.0 mg)、チオ尿素 (9.3 mg)、アスコルビン酸ナトリウム (7.0 mg) 及び硫酸ゲンタマイシン (0.1 mg(力価)) が使用されている。

5. 開発の経緯及び使用状況等 (参照 2~4)

鶏伝染性気管支炎は、鶏伝染性気管支炎ウイルスにより引き起こされる伝染性の高い急性呼吸器性疾病で下痢、腎炎及び産卵率の低下を引き起こす。細菌等の二次感染があると気嚢炎などを起こし、死亡率が高くなる。また、ウイルスの感染力は非常に強く、抗原変異を起こしやすいために多数の抗原型が存在する。鶏伝染性気管支炎は世界的に分布し、日本では 1951 年に初めて発生が報告された。

鶏伝染性気管支炎ウイルスには、多数の抗原型が確認されている。本製剤の主剤ワクチン株 (4-91 株) の抗原型は、西ヨーロッパ、極東、中東、南アフリカ及びメキシコ等の肉用鶏、種鶏及び採卵用鶏に存在し、従来のワクチンとは抗原型が異なることが確認されたことから、弱毒 4-91 株が作出され本製剤が開発された。また、日本においても、抗体調査により 4-91 株タイプの鶏伝染性気管支炎ウイルスが広く浸潤していることが明らかとなった。本製剤は 2007 年 1 月の時点で、ヨーロッパ諸国、南米及び日本を含むアジア諸国等 60 カ国で承認されている。

なお、日本では、2001 年 12 月に動物用医薬品として輸入承認を受けた後、所定 (6 年間¹⁾) の期間が経過したため、再審査申請 (2008 年 2 月) が行われたものである。

¹ 発育鶏卵培養弱毒伝染性気管支炎ウイルス 4-91 株を有効成分とする動物用医薬品は承認されていなかったため、新医薬品として再審査期間は 6 年とされた。

II. 再審査における安全性に係る知見の概要

1. ヒトに対する安全性 (参照 1、5~7)

鶏伝染性気管支炎は、鶏を主要な宿主とする急性呼吸器性疾病であり、人獣共通感染症とはみなされていない。(参照 1)

本製剤に使用されている添加剤のうち硫酸ゲンタマイシン及びアスコルビン酸ナトリウムについては、過去に動物用医薬品の添加剤あるいは動物用医薬品として食品安全委員会で評価されている (参照 5、6)。

粉末スキムミルク及びトリプトースはいずれも牛乳由来のものであり、粉末スキムミルクは通常食品として摂取され、トリプトースは牛乳中に含まれているタンパク質が加水分解されたものである (参照 1)。

また、チオ尿素は、医薬品原料や界面活性剤原料として用いられる。チオ尿素の遺伝毒性については、細菌を用いた多くの *in vitro* 試験の結果で陰性を示したが、酵母を用いた染色体内遺伝子組換え試験では高濃度の用量で陽性を示し、哺乳動物培養細胞を用いた遺伝子突然変異性試験の 2 試験では弱い陽性及び陰性、不定期 DNA 合成試験では陰性の結果が得られている。*In vivo* 試験のショウジョウバエを用いた体細胞突然変異試験の 3 試験では陽性、弱い陽性及び不明確又は未確定、マウスを用いた宿主経路試験の 2 試験では弱い陽性及び陰性の結果が得られたが、ラットを用いた小核試験では陰性の結果が得られている。チオ尿素は、タンパク質への結合が確認されており、上記の遺伝毒性試験において一部陽性の結果が得られたのは、チオ尿素が DNA に直接作用するというよりもタンパク質と結合することが確認されていることの二次的な影響によるのではないかと考えられる。また、本製剤の投与量から換算すると、チオ尿素は鶏 1 羽当たり 9.3 µg であり、遺伝毒性試験において陽性が認められた試験の用量より極めて少ない量である。これらのことから、チオ尿素は生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えられる。チオ尿素の発がん性については、実験動物において甲状腺に対する影響が認められているが、チオ尿素の既知の作用機序、すなわち甲状腺刺激ホルモン (TSH) レベルを上昇させる各種ホルモンの不均衡が生じることによる発がんプロモーション作用によると考えられる (参照 7)。また、ヒトに対して発がん性を示す疫学研究等の報告はなく、チオ尿素は現時点ではヒトの健康に影響を及ぼすことはない判断するとの報告がある (参照 7)。先述のように本製剤におけるチオ尿素の含有量は鶏 1 羽分当たり 9.3 µg であり、本製剤の接種によりチオ尿素が全量残留した鶏 1 羽を毎日摂取したと仮定しても、チオ尿素の 1 日摂取量は 0.155 µg/kg 体重/日とラットで甲状腺濾胞の過形成が認められた 2 年間混餌投与試験の NOAEL である 35 mg/kg 体重/日 (参照 7) より十分低く、ヒトへの影響は無視できると考えられる。

以上のことから、本製剤に含まれている添加剤は、当該物質の使用状況、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. 安全性に関する研究報告（参照 8）

調査期間中の MEDLINE を含むデータベース検索の結果、安全性に関する報告は認められなかった。

3. 承認後の副作用報告（参照 8）

鶏の安全性について、調査期間中に種鶏農場 3 施設、肉用鶏農場 2 施設及び採卵用鶏農場 2 施設の計 7 施設（825,266 羽）において調査が実施され、鶏に対する副作用は認められなかったとされている。

Ⅲ. 再審査に係る食品健康影響評価

上記のように、提出された資料の範囲において、承認時から再審査申請までの調査期間における本製剤の新たな副作用及び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る。鶏伝染性気管支炎は人獣共通感染症とはみなされておらず、本製剤の鶏に対する安全性も確認されている。また、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と考えられる。

<別紙1：検査値等略称>

略称	名称
NOAEL	無毒性量

<参照>

- 1 株式会社インターベット. 動物用医薬品再審査申請書: ノビリス IB 4-91 (未公表)
- 2 野牛一弘. “伝染性気管支炎”, 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.206
- 3 株式会社インターベット. 再評価調査会資料 ノビリス IB 4-91 添付資料:1 使用成績等の調査概要
- 4 株式会社インターベット. 再評価調査会資料 ノビリス IB 4-91 添付資料:4 外国における承認状況等に関する資料
- 5 食品安全委員会. 15消安第6562号に係る食品健康影響評価の結果の通知について(平成16年3月25日付け, 府食第358号の1): 鳥インフルエンザ不活化ワクチンを接種した鳥類に由来する食品の食品健康影響評価について, 2006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6月19日付け, 府食第674号): 対象外物質評価書 アスコルビン酸, 2008年
- 7 財団法人 化学物質評価研究機構, 独立行政法人 製品評価技術基盤機構. 化学物質の初期リスク評価書 No.49 チオ尿素, 2005年(独立行政法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業)
- 8 株式会社インターベット. 再評価調査会資料 ノビリス IB 4-91 添付資料:3 効能又は効果及び安全性についての調査資料