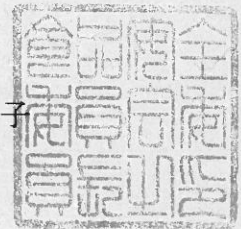




府食第293号
平成23年4月7日

厚生労働大臣
細川 律夫 殿

食品安全委員会
委員長 小泉 直子



食品健康影響評価の結果の通知について

平成22年5月10日付け厚生労働省発食安0510第1号をもって貴省から当委員会に意見を求められたマイコプラズマ・ガリセプチカム感染症・マイコプラズマ・シノビエ感染症混合生ワクチンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

マイコプラズマ・ガリセプチカム感染症・マイコプラズマ・シノビエ感染症混合生ワクチン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。

動物用医薬品評価書

マイコプラズマ・ガリセプチカム感染症・マイ
コプラズマ・シノビエ感染症混合生ワクチン
(ノビリスMGMS)

2011年4月

食品安全委員会

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
○要約	3
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	5
II. 安全性に係る知見の概要	5
1. ヒトに対する安全性	5
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	7
3. その他	8
III. 食品健康影響評価	8
・ 参照	9

〈審議の経緯〉

2010 年 5 月 10 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
(22 消安第 786 号)

厚生労働大臣より残留基準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 0510 第 1 号)

関係書類の接受

2010 年 5 月 13 日 第 331 回食品安全委員会 (要請事項説明)

2010 年 6 月 21 日 第 127 回動物用医薬品専門調査会

2010 年 7 月 22 日 第 341 回食品安全委員会 (報告)

2010 年 7 月 22 日 から 8 月 20 日 国民からの御意見・情報の募集

2011 年 3 月 15 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

2011 年 4 月 7 日 第 377 回食品安全委員会 (報告)

(同日付けで農林水産大臣及び厚生労働大臣に通知)

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2011 年 1 月 6 日まで)

小泉 直子 (委員長)

見上 彪 (委員長代理*)

長尾 拓

野村 一正

畑江 敬子

廣瀬 雅雄

村田 容常

* : 2009 年 7 月 9 日から

(2011 年 1 月 7 日から)

小泉 直子 (委員長)

熊谷 進 (委員長代理*)

長尾 拓

野村 一正

畑江 敬子

廣瀬 雅雄

村田 容常

* : 2011 年 1 月 13 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〉

(2010 年 4 月 1 日から)

三森 国敏 (座長)

寺本 昭二 (座長代理)

石川 さと子 福所 秋雄

石川 整 舞田 正志

小川 久美子 松尾 三郎

寺岡 宏樹 山口 成夫

天間 恭介 山崎 浩史

頭金 正博 山手 丈至

能美 健彦 渡邊 敏明

要 約

マイコプラズマ・ガリセプチカム感染症・マイコプラズマ・シノビエ感染症混合生ワクチン（ノビリス MGMS）について食品健康影響評価を実施した。

マイコプラズマ・ガリセプチカム感染症及びマイコプラズマ・シノビエ感染症は鶏を主要な宿主とする慢性的な呼吸器疾患であり、人獣共通感染症とは見なされていない。また、マイコプラズマ・ガリセプチカム及びマイコプラズマ・シノビエのいずれもヒトから分離されたという報告はない。

本製剤の緩衝剤又は安定剤として使用されている添加剤については、物質の使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の投与量を考慮すると、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。

本製剤の主剤である弱毒マイコプラズマ・ガリセプチカム 6/85 株及び弱毒マイコプラズマ・シノビエ MS1 株は弱毒化されており、鶏を用いた安全性試験及び臨床試験で安全性に問題はないとされている。さらに、主剤の病原性復帰も起こらないことが確認されている。

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）

主剤は弱毒マイコプラズマ・ガリセプチカム（以下「MG」という。）6/85 株及び弱毒マイコプラズマ・シノビエ（以下「MS」という。）MS1 株である¹。MG 乾燥ワクチン 1 バイアル（1,000 羽分）中に MG 6/85 株が $10^{9.9}$ 個以上、MS 乾燥ワクチン 1 バイアル（1,000 羽分）中に MS MS1 株が $10^{9.6}$ 個以上含まれている。

2. 効能・効果（参照 1）

効能・効果は、鶏の MG 及び MS 感染に伴う呼吸器疾病（気囊炎）及び産卵率低下の軽減である。

3. 用法・用量（参照 1）

MG 乾燥ワクチン及び MS 乾燥ワクチンを別売の「ソルベンス・1000²」1 本に溶解、混合した後、混合ワクチンを 1 羽当たり 1 滴（約 0.03 mL）を 6 週齢以上の鶏に点眼投与する。又は、200 mL の飲用水に MG 乾燥ワクチン及び MS 乾燥ワクチンを溶解、混合した後、混合ワクチンを噴霧器を用いて 6 週齢以上の鶏の上方 10～15 cm の距離から均等に 1 羽当たり 0.2 mL を噴霧投与（粒子径：20 ミクロン以下）する。

リスク管理機関において使用制限期間が設定されることとなっている。³

4. 添加剤等（参照 1）

MG 乾燥ワクチン及び MS 乾燥ワクチン中に、それぞれ緩衝剤として塩化ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム及びリン酸二水素カリウムが、安定剤としてリン酸二水素ナトリウム、L-グルタミン酸、シュークロース、カゼイン製ペプトン、ラクトアルブミン水解物及びゼラチンが使用されている。

各乾燥ワクチン 1 バイアル中の各添加剤の量を表 1 に示した。

¹ MG 6/85 株及び MS MS1 株はともに、野外株を弱毒化したものである。

² 「ソルベンス・1000」には、1,000 mL 中リン酸二水素カリウム（370 mg）、リン酸水素二ナトリウム 2 水和物（720 mg）、塩化ナトリウム（7,650 mg）、エデト酸ナトリウム（500 mg）、青色素（170 mg）及び注射用水（適量）が含まれている。

³ 噴霧投与では、鶏舎内の空気の流れを止めて、噴霧粒子の鶏舎外への流出を防ぐ必要があるが、産卵開始前 4 週もしくは産卵開始後では、産卵の立ち上がり又は産卵成績に悪影響を及ぼす可能性がある。そのため、承認申請書では、使用上の注意において産卵開始前の 4 週以内、もしくは産卵開始後は本製剤を投与しないことと設定されている。

表 1 各乾燥ワクチン 1 バイアル中に含まれる各添加剤の量 (mg)

用途	添加剤	MG 乾燥ワクチン	MS 乾燥ワクチン
緩衝剤	塩化ナトリウム	63.28	63.44
	リン酸水素二ナトリウム	17.12	19.76
	リン酸二水素カリウム	1.04	0.96
安定剤	リン酸二水素ナトリウム	2.16	2.4
	L-グルタミン酸	0.9	1.0
	シュークロース	748.8	832.0
	カゼイン製ペプトン	90.0	100.0
	ラクトアルブミン水解物	60.0	66.64
	ゼラチン	2.4	2.64

5. 開発の経緯 (参照 2~4)

MG 感染症は、MG の感染により引き起こされる鶏の慢性的な呼吸器疾患（気嚢炎、気管炎、副鼻腔炎等）で、飼料効率及び産卵率低下の原因となり、多大な経済的損失をもたらしている。MS 感染症は、MS の感染により採卵鶏や肉用鶏に気嚢炎、呼吸器症状、滑膜炎等を起こす疾病で、介卵感染を起こすことが確認されている。（参照 2、3）

MG 及び MS はいずれも日本をはじめ世界中に広く分布する。1974 年から 1975 年にかけて日本で実施された採卵鶏群における MG 及び MS の抗体検査では、それぞれ 53.1 及び 70.3 %が陽性を示したとの報告がある。日本国内に広範囲に浸潤していることの確認に加え、MG 及び MS が同時に分離される事例が複数報告されていることから、多くの農場において両方が混在していることが示唆された。（参照 2~4）

現在、日本では、類似製剤として MG 感染症生ワクチン 3 製剤⁴及び MS 感染症凍結生ワクチン 1 製剤が承認されているが、本製剤と同様の MG 及び MS 感染症の両方に同時に対応できる混合生ワクチンは承認されていない。既承認の MG 単味生ワクチンの投与前後には、マイコプラズマに感受性のある抗生物質の投与ができないため、その間に MS が感染する可能性がある。これらのことから、鶏のマイコプラズマ感染症対策として、また、同時に投与することによる投与時の労力及び経費を削減させる効果も期待できることから本製剤が開発された。

海外でも類似の単味ワクチンは使用されているが、類似の混合ワクチンは使用されていない。（参照 2、3）

II. 安全性に係る知見の概要

1. ヒトに対する安全性 (参照 2、4~9)

鶏における MG 感染症及び MS 感染症は鶏を主要な宿主とする慢性的な呼吸器疾患で、人獣共通感染症とは見なされていない。また、ヒトから分離された 12 種のマイコプラズマに MG 及び MS は含まれておらず、ヒトから分離されたという報告はない。これらのことから、本製剤の主剤はヒトに対して病原性を持たないと考えられる。なお、既承

⁴ MG 感染症凍結生ワクチンを含む。

認の MG 6/85 株を主剤とする単味ワクチンについては、食品安全委員会において過去に評価されている。(参照 2、4、5)

本製剤の緩衝剤として使用されている塩化ナトリウム、安定剤として使用されているシュークロース及びゼラチンは通常において食品としても摂取されている。緩衝剤として使用されているリン酸水素二ナトリウム及びリン酸二水素カリウム、安定剤として使用されているリン酸二水素ナトリウム及び L-グルタミン酸はいずれも食品添加物として使用されており、カゼイン製ペプトンは牛乳由来のアミノ酸、ラクトアルブミン水解物は牛乳由来のタンパク質である。これらは、いずれも過去に食品安全委員会において動物用医薬品の添加剤として評価されている (参照 5~9)。

以上より、いずれの添加剤の使用量も既評価動物用医薬品よりも多くなっている⁵が、物質の使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の投与量を考慮すると、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。

2. 鶏に対する安全性

(1) 鶏に対する安全性試験 (参照 10)

鶏 (白色レグホン種、6 週齢、雌雄混合 10 羽/群) を用いて、本製剤の常用量又は 10 倍量をそれぞれ単回噴霧又は点眼投与し、本製剤の安全性について検討した。投与方法の詳細については表 2 に示した。被験動物については、投与後 14 日間にわたり一般状態 (元気、食欲、外観、呼吸器症状、便の状態等) を観察し、投与 14 日後に体重測定及び剖検を実施し、各種臓器の肉眼病変の有無を観察した。

表 2 鶏の安全性試験における投与方法の詳細

群	用量	1 羽当たりの投与量	供試羽数
対照	—	—	10 羽
常用量噴霧投与	1	0.5 mL 相当	10 羽
高用量噴霧投与	10	0.5 mL 相当	10 羽
常用量点眼投与	1	常用量 0.03 mL×1 ヶ所 (左眼)	10 羽
高用量点眼投与	10	5 用量 0.03 mL×2 ヶ所 (両眼)	10 羽

その結果、すべての鶏において、一般状態に異常は見られなかった。

体重では、投与群と対照群との間に有意差は認められなかった。

臓器重量では、各群 5 羽の臓器比重量⁶ (胸腺、肝臓、脾臓、心臓、肺、腎臓及びファブリキウス囊) の測定の結果、投与群と対照群との間に有意差は認められなかった。

剖検では、全投与群の鶏のいずれの臓器においても肉眼的な異常が見られなかったことから、鼻甲介及び気管のみ病理組織学的検査を行った。常用量噴霧群では 4/10 例の気

⁵ 既評価動物用医薬品「マイコプラズマ・ガリセプチカム感染症 (6/85 株) 生ワクチン」の 1 バイアル (1,000 羽分) 中の添加剤: 塩化ナトリウム (36.1 mg)、リン酸水素二ナトリウム (8.52 mg)、リン酸カリウム (0.73 mg)、リン酸二水素ナトリウム (0.65 mg)、L-グルタミン酸 (0.27 mg)、シュークロース (224.4 mg)、カゼイン製ペプトン (27.0 mg)、ラクトアルブミン水解物 (18.0 mg)

⁶ 臓器重量/体重比を臓器比重量という。

管に杯細胞の増生、粘液の貯留又はリンパ濾胞形成が見られたが、いずれもごく軽度であった。高用量噴霧群では、6/10 例の気管に常用量噴霧群と同程度の変化が見られた。常用量点眼群では、5/10 例の気管に杯細胞の増生、粘液貯留又はリンパ濾胞の形成が観察されたが、いずれもごく軽度であった。高用量点眼群では、6/10 例の気管に常用量点眼群と同程度の変化が見られた。すべての鶏の鼻甲介及び鼻腔粘膜に病理組織学的変化は観察されなかった。

投与群の気管で見られた病理組織学的所見は、対照群では見られなかったことから、これらの変化は投与に起因する影響と考えられたが、いずれもごく軽度の変化であること、肉眼的及び臨床症状の異常を伴わないことから、鶏の安全性に問題はないものと考えられた。

(2) 鶏に対する臨床試験 (参照 11)

MG 及び MS の感染が確認されていない農場 2 施設 (A 及び B 農場) において、計 26,064 羽の鶏 (6 週齢、採卵鶏⁷: 864 羽、肉用鶏種鶏⁸: 25,200 羽) を用いて本製剤の臨床試験を実施し、本製剤の安全性について検討した。なお、噴霧及び点眼投与では本製剤の 1 羽分 (それぞれ 0.2 mL 相当及び 0.03 mL) を投与し、陽性対照群では MG 感染症凍結生ワクチン 1 羽分 (0.03 mL) を右眼に、MS 感染症凍結生ワクチン 1 羽分 (0.03 mL) を左眼に点眼投与した。本試験における投与方法は、表 3 に示した。

投与後 14 日間にわたり、一般状態 (元気、食欲、呼吸器症状、消化器症状、神経症状等) について観察するとともに、投与後 34 週間にわたり経時的 (投与 2、4、8、12、16、24 及び 34 週後) に体重測定を実施し、毎週育成率 (生存率)、産卵率及び産卵状況の調査を実施した。

表 3 鶏の安全性試験における投与方法

治験実施農場	区分	投与方法	鶏種	供試羽数	供試薬剤
A 農場	試験群 1	噴霧	採卵鶏 (エルベ種)	216 羽	本製剤
	試験群 2	点眼		216 羽	
	陽性対照群	点眼+点眼		216 羽	対照薬 ¹⁾
	陰性対照群			216 羽	
B 農場	試験群 1	噴霧	肉用鶏種鶏 (チャンキー種)	3,600 羽	本製剤
	試験群 2	点眼		3,600 羽	
	陽性対照群	点眼+点眼		3,600 羽	対照薬
	陰性対照群			3,600 羽	
	試験群 1	噴霧	肉用鶏種鶏 (コブ種)	3,600 羽	本製剤
	試験群 2	点眼		3,600 羽	
	陽性対照群	点眼+点眼		3,600 羽	対照薬

1) MG 感染症凍結生ワクチン及び MS 感染症凍結生ワクチン

⁷ エルベ種 (計 864 羽: 216 羽/群)

⁸ チャンキー種 (計 14,400 羽: 3,600 羽/群) 及びコブ種 (計 10,800 羽: 3,600 羽/群)

その結果、A 及び B 農場ともに、一般状態、体重、育成率（生存率）、産卵率及び産卵状況において、試験群と対照群との間に有意差は認められなかったことから、鶏の安全性に問題はないものと考えられた。

3. その他（参照 3、12）

本製剤では、各乾燥ワクチンの夾雑菌否定試験、MG 乾燥ワクチン及び MS 乾燥ワクチンの混合した試料における 2～3 週齢の鶏を用いた安全性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。さらにこれらの試験は製造方法にも規定されている。（参照 3）

また、本製剤の主剤について病原性復帰の確認試験が実施され、主剤の病原性復帰は起こらないことが確認されている。（参照 3、12）

III. 食品健康影響評価

MG 感染症及び MS 感染症は鶏を主要な宿主とする慢性的な呼吸器疾患であり、人獣共通感染症とは見なされていない。また、MG 及び MS のいずれもヒトから分離されたという報告はない。

本製剤の緩衝剤又は安定剤として使用されている添加剤については、物質の使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の投与量を考慮すると、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。

本製剤の主剤である弱毒 MG 6/85 株及び弱毒 MS MS1 株は弱毒化されており、鶏を用いた安全性試験及び臨床試験で安全性に問題はないとされている。さらに、主剤の病原性復帰も起こらないことが確認されている。

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 MGMS（未公表）
2. 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 MGMS 添付資料：資料番号 1 起源又は発見の経緯に関する資料（未公表）
3. 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 MGMS 添付資料：資料概要（未公表）
4. 森康行．“鶏の呼吸器性マイコプラズマ症”、“家きんのマイコプラズマ滑膜炎”、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 年、p223-224
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 20 年 6 月 3 日付け府食第 621 号）：動物用医薬品評価書 マイコプラズマ・ガリセプチカム感染症（6/85 株）生ワクチン（ノビリス MG6/85）の再審査に係る食品健康影響評価について、2008 年
<http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20080311005>
6. 谷村顕雄．“リン酸水素二ナトリウム”、食品添加物公定書解説書 第 8 版、廣川書店、2007 年、D-1799-1802
7. 谷村顕雄．“リン酸二水素カリウム（リン酸一カリウム）”、食品添加物公定書解説書 第 8 版、廣川書店、2007 年、D-1791-1793
8. 谷村顕雄．“リン酸二水素ナトリウム”、食品添加物公定書解説書 第 8 版、廣川書店、2007 年、D-1802-1805
9. 谷村顕雄．“L グルタミン酸”、食品添加物公定書解説書 第 8 版、廣川書店、2007 年、D-546-547
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 MGMS 添付資料：資料番号 9 安全性に関する試験（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 MGMS 添付資料：資料番号 14 臨床試験（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 MGMS 添付資料：資料番号 2 物理的、化学的試験に関する資料（未公表）