

動物用医薬品専門調査会における審議状況について

1. 審議状況

農林水産大臣及び厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたニューカッスル病・鶏伝染性気管支炎混合生ワクチン（アビテクト NB/TM）に係る食品健康影響評価（平成 21 年 4 月 24 日付 21 消安第 627 号 平成 21 年 4 月 24 日付 厚生労働省発食安第 0424001 号）については平成 21 年 5 月 15 日に開催された第 110 回動物用医薬品専門調査会（座長：三森国敏）において審議結果（案）がとりまとめられた。

また、審議結果（案）については、幅広く国民に意見・情報を募った後に、食品安全委員会に報告することとなった。

2. ニューカッスル病・鶏伝染性気管支炎混合生ワクチン（アビテクト NB/TM）に係る食品健康影響評価についての意見・情報の募集について

上記品目に関する「審議結果（案）」を食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。

1) 募集期間

平成 21 年 6 月 25 日（木）開催の食品安全委員会（第 291 回会合）終了後、平成 21 年 7 月 24 日（金）まで。

2) 受付体制

電子メール（ホームページ上）、ファックス及び郵送

3) 意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等を取りまとめ、動物用医薬品専門調査会の座長の指示のもと、必要に応じて専門調査会を開催し、審議結果を取りまとめ、食品安全委員会に報告する。

(案)

動物用医薬品評価書

ニューカッスル病・鶏伝染性気管支炎混合生ワクチン
ン（アビテクト NB/TM）

2009年6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 | 7 |
| 3. その他 | 8 |
| | |
| III. 食品健康影響評価 | 8 |
| | |
| ・参照 | 9 |

〈審議の経緯〉

| | |
|--------------|---|
| 2009年 4月 24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（21消安第627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0424001号） 関係書類の接受 |
| 2009年 4月 30日 | 第284回食品安全委員会（要請事項説明） |
| 2009年 5月 15日 | 第110回動物用医薬品専門調査会 |
| 2009年 6月 25日 | 第291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

ニューカッスル病・鶏伝染性気管支炎混合生ワクチン（アビテクト NB/TM）について食品健康影響評価を実施した。

本製剤の主剤である発育鶏卵培養ニューカッスル病ウイルス MET95 株は弱毒株であり、病原性復帰は否定されている。鶏伝染性気管支炎は人獣共通感染症とはみなされていない。また、安全性試験及び臨床試験において鶏に対する重篤な影響を示さないとされている。添加剤等については、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、発育鶏卵培養ニューカッスル病ウイルス MET95 株及び発育鶏卵培養鶏伝染性気管支炎ウイルス TM-86w 株である。本製剤 (乾燥ワクチン) 1 バイアル (1,000 羽分) 中に発育鶏卵培養ニューカッスル病ウイルス MET95 株が $10^{7.5}EID_{50}$ 以上及び発育鶏卵培養鶏伝染性気管支炎ウイルス TM-86w 株が $10^{6.5}EID_{50}$ 以上含まれる。

2. 効能・効果 (参照 1)

効能・効果は、ニューカッスル病及び鶏伝染性気管支炎の予防である。

3. 用法・用量 (参照 1)

乾燥ワクチンに鶏用乾燥ワクチン溶解用液“化血研”、生理食塩液又は精製水を加えて溶解し、点眼用器具を用いて 1 羽当たり 1 滴 (0.03 mL) を点眼投与するか、鶏の日齢に応じた量の飲用水を加えて直接溶解し、飲水投与する。噴霧投与はニューカッスル病ワクチン及び鶏伝染性気管支炎ワクチンを免疫した鶏の追加投与に限定し、4 週齢以上の鶏に 1 羽分が 1 羽に噴射されるよう更に生理食塩液、精製水又は飲用水で希釈し、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、安定剤として乳糖水和物 (200 mg)、ペプトン (250 mg)、D-ソルビトール (100 mg)、L-アルギニン塩酸塩 (50 mg)、精製ゼラチン (12.5 mg)、保存剤としてベンジルペニシリンカリウム (500 単位)、ストレプトマイシン硫酸塩 (500 μ g (力価)) 及び緩衝剤としてリン酸緩衝食塩液 (残量) が使用されている。

5. 開発の経緯 (参照 2~4)

ニューカッスル病はニューカッスル病ウイルスの感染により発症する急性伝染病で世界中に広く分布する。感染鶏の病態は様々で、症状から強毒内臓型、強毒神経型、中等毒型、弱毒型及び無症状腸型に分類される。強毒神経型の致死率は、1 ヶ月齢未満の鶏で 50~90%、成鶏で 5%程度である。国内では 1965~1967 年に大流行し、1967 年に生ワクチンが初めて導入された。現在は生ワクチンの普及により発生数は激減したが、ワクチン未接種の愛玩鶏や不適宜接種群を中心に散発が認められていることから、本病は常在していると考えられる。

鶏伝染性気管支炎は鶏伝染性気管支炎ウイルスの感染により発症する急性伝染病で、感染した鶏は主に呼吸器症状、下痢、腎炎及び産卵低下を引き起こす。鶏伝染性気管支炎ウイルスの感染による気管粘膜への障害はマイコプラズマ、大腸菌等の二次感染をより容易にし、それぞれの単独感染と比較して臨床症状は重篤化する。また、抗原変異を起こしやすく多数の抗原型が存在するため、抗原型の異なるワクチンの複数回投与が一般的である。鶏伝染性気管支炎ウイルスは世界的に分布しており、日本では 1951 年に初めて発生が報告されている。

本製剤は、ニューカッスル病ウイルス生ワクチンと鶏伝染性気管支炎ウイルス生ワクチンを混合化し、同時投与することで複数回投与の煩雑さ及びワクチンプログラム設定の困難さを軽減すること、また、単味ワクチンの用法である飲水投与のほかに、点眼及び噴霧投与を加えて用法を広げることを目的として開発された。

II. 安全性に係る知見の概要

1. ヒトに対する安全性 (参照 4~11)

ニューカッスル病は鶏を主要な宿主とするウイルス感染症で、ヒトが感染鶏に濃厚接触した場合まれに急性結膜炎を起こすことがある人獣共通感染症であるが、本製剤の主剤である発育鶏卵培養ニューカッスル病ウイルス MET95 株は弱毒株であり、本製剤の投与量を考慮すると、食品を通じてヒトの健康に影響を与えるものとは考えられない。

鶏伝染性気管支炎は鶏を主要な宿主とするウイルス感染症で、鶏伝染性気管支炎ウイルスがヒトに感染したという事例は報告されておらず、人獣共通感染症とはみなされていない。(参照 4、5)

本製剤に使用されている添加剤のうち、安定剤として使用されている乳糖水和物、ペプトン、D-ソルビトール、精製ゼラチン、保存剤として使用されているベンジルペニシリンカリウム、ストレプトマイシン硫酸塩、緩衝剤として使用されているリン酸緩衝食塩液は過去に動物用医薬品の添加剤として食品安全委員会で評価されている(参照 6~11)。また、アルギニン はアミノ酸の一種で、安定剤として使用されている L-アルギニン塩酸塩は医薬品、医薬品添加物として使用されている。

以上のことから、本製剤に含まれている添加剤は、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、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、4、5、12~16)

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。また、本製剤の主剤である発育鶏卵培養ニューカッスル病ウイルス MET95 株及び発育鶏卵培養鶏伝染性気管支炎ウイルス TM-86w 株は、既承認ワクチンの製造用株と同一のものである。なお、発育鶏卵培養ニューカッスル病ウイルス MET95 株の病原性復帰は否定されている。発育鶏卵培養鶏伝染性気管支炎ウイルス TM-86w 株の病原性復帰の程度は弱く、元株に比べると病原性は明らかに低いとされている。(参照 1、4、5)

(1) 鶏に対する安全性試験

① 安全性試験(点眼投与) (参照 12)

鶏(白色レグホン、7日齢、雌雄各10羽/群)を用いて本製剤の単回点眼投与(常用量及び100倍量、対照:無処置)試験を実施し、投与2週間後まで観察して本製剤の安全性について検討した。

試験期間中に死亡は認められず、一般状態では常用量群の18例、100倍量群の15例にくしゃみ(各群1例が中等度、それ以外はごく軽度~軽度)が観察された。体重、剖検及び臓器重量において、本製剤の投与に起因すると考えられる影響は認められなかった。血液学的検査では100倍量群で白血球数の低値傾向が認められた。また、病理組織

学的検査では、常用量及び 100 倍量群にごく軽度から軽度の気管の炎症、眼球及び眼瞼結膜の炎症が認められた。

以上より、本製剤は 7 日齢の鶏に単回点眼投与した場合、呼吸器系及び投与局所に軽度の影響を及ぼすものの、常用量投与における副作用には重篤なものがなかったことから、常用量投与における影響はワクチンとして許容できる範囲であり、鶏に対する安全性に問題がないと考えられた。

② 安全性試験（経口及び噴霧投与）（参照 13）

鶏（白色レグホン、7 日齢、雌雄、30 羽/群）を用いて本製剤の飲水投与及び噴霧投与（常用量及び 100 倍量、対照：無処置）試験を実施し、噴霧投与 2 週間後まで観察して本製剤の安全性について検討した。各投与は 1 回目の飲水投与（自由飲水）21 日後に 2 回目の噴霧投与を行った。なお、病理組織学的検査は、飲水投与 14~15 日後及び噴霧投与 14 日後にそれぞれ雌雄各 5 羽について実施し、常用量群については 100 倍量群で投与に起因する影響が認められた組織についてのみ実施した。

試験期間中、100 倍量群の雄 1 例が噴霧投与 3 日後に死亡した。死亡例の剖検でチーズ様分泌物による気管内腔の閉塞及び軽度の気管支粘膜の赤色化が認められたが、病理組織学的には、気管支炎、気管炎及び気嚢炎が観察され、その変化の質は、同群の生存動物に認められた所見と同一であった。また、悪癖と思われる胸部皮膚の剥離が認められた。

一般状態では、飲水投与後に常用量群の 16 例にごく軽度又は軽度のくしゃみが観察された。100 倍量群の 26 例にごく軽度又は軽度の、1 例に中等度のくしゃみが観察された。噴霧投与後では常用量群の 6/20 例、100 倍量群の 8/18 例にごく軽度又は軽度のくしゃみが観察されたが、飲水投与後と比べてくしゃみの程度及び頻度は著しく減少した。また、体重、剖検及び臓器重量において、本製剤の投与に起因すると考えられる影響は認められなかった。血液学的検査では飲水投与後の 100 倍量群で白血球数の低値傾向が認められた。病理組織学的検査では、飲水投与 2 週間後において常用量及び 100 倍量群に気管の炎症（固有層のリンパ球浸潤、固有層のリンパ濾胞形成）が認められた。噴霧投与 2 週間後では気管の炎症（固有層のリンパ球浸潤、固有層のリンパ濾胞形成）、肺内気管支にリンパ濾胞形成が認められた。

以上より、本製剤を鶏の 7 日齢時に飲水投与し、更に 28 日齢時に噴霧投与した場合、100 倍量群では白血球数の低値傾向、気管支炎、気管支肺炎を起こし死亡する事例も認められたが、常用量投与における副作用には重篤なものがなかったことから、常用量の投与における影響はワクチンとして許容できる範囲であり、鶏に対する安全性に問題はないと考えられた。

（2）鶏に対する臨床試験（参照 14~16）

施設 A（肉用鶏：チャンキー、雌雄）及び施設 B（採卵鶏：ジュリア、雌）において、本製剤の臨床試験を表 1 の要領で実施し、臨床観察、体重測定、育成率及び産卵成績について検討した。対照薬には、主剤がニューカッスル病ウイルス B1 株及び鶏伝染性気管支炎ウイルス練馬株の混合生ワクチンを用いた。

その結果、いずれの試験系の投与群においても臨床観察、体重、育成率及び産卵成績に本製剤の投与に起因すると考えられる影響は認められなかったことから、本製剤の投与は鶏に対して安全であると考えられた。

表 1 鶏に対する臨床試験の実施方法

| 施設名 | 試験系 (羽数) | 投与方法及び投与量 |
|------|------------------------------------|--|
| 施設 A | ①点眼投与 (232 羽/群) | 鶏 (1 週齢*) に本製剤を常用量/ 0.03 mL になるように希釈して単回点眼投与する。 |
| | ②飲水投与 (232 羽/群) | 鶏 (1 週齢*) に本製剤を常用量/ 7 mL になるように飲用水で希釈して自由飲水投与する。 |
| | ③噴霧投与 (231 羽/群) | 基礎免疫された鶏 (4 週齢*) に本製剤を常用量/ 100 µL になるように希釈して、鶏の頭上 30~50 cm から単回噴霧投与する。 |
| 施設 B | ①点眼投与 (214 羽/投与群、 211 羽/対照群) | 鶏 (2 週齢*) に本製剤を常用量/ 0.03 mL になるように希釈して単回点眼投与する。 |
| | ②飲水投与 (214 羽/群) | 鶏 (2 週齢*) に本製剤を常用量/ 10 mL になるように飲用水で希釈して自由飲水投与する。 |
| | ③噴霧投与 (187 羽/投与群、 200 羽/対照群) | 基礎免疫された鶏 (5 週齢*) に本製剤を常用量/ 100 µL になるように希釈して、鶏の頭上 30~50 cm から単回噴霧投与する。 |

* : 孵化日を 0 日齢とし、n 週齢は $7n \pm 3$ 日齢。1 週齢は 7 ± 3 日齢。

3. その他 (参照 1)

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、迷入ウイルス否定試験、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、本製剤の主剤である発育鶏卵培養ニューカッスル病ウイルス MET95 株は弱毒株であり、病原性復帰は否定されている。鶏伝染性気管支炎は、人獣共通感染症とはみなされていない。また、安全性試験及び臨床試験において鶏に対する重篤な影響は示さないとされている。さらに、添加剤等についても、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 (財)化学及血清療法研究所. 動物用医薬品製造販売承認申請書:アビテクト NB/TM (未公表)
- 2 真瀬昌司.“ニューカッスル病”, 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.202
- 3 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
- 4 (財)化学及血清療法研究所. 動物用医薬品製造販売承認申請書 アビテクト NB/TM : 添付資料 1 起源または開発の経緯 (未公表)
- 5 (財)化学及血清療法研究所. 動物用医薬品製造販売承認申請書 アビテクト NB/TM : 添付資料 概要 (未公表)
- 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5日付け, 府食第622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(G210株)生ワクチン(“京都微研、ポールセーバーMG)の再審査に係る食品健康影響評価について, 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6月5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MG 6/85)の再審査に係る食品健康影響評価について, 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18年11月16日付け, 府食第914号):動物用医薬品評価書 鶏のトリニューモウイルス感染症生ワクチン(ノビリス TRT・1000)の再審査に係る食品健康影響評価について, 2006年
- 9 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(g I ; tk)生ワクチン(ポーシリス Begonia IDAL・10、ポーシリス Begonia IDAL・50), 2008年
- 10 食品安全委員会. 16 消安第31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6月17日付け, 府食第669号の1(別添)):鶏伝染性気管支炎生ワクチン(“京都微研”ポールセーバーIB)の食品健康影響評価について, 2004年
- 11 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10月4日付け, 府食第974号):動物用医薬品評価書 α 溶血性レンサ球菌症・類結節症混合(油性アジュバント加)不活化ワクチン(ノルバックス 類結/レンサ Oil)に係る食品健康影響評価について, 2007年
- 12 (財)化学及血清療法研究所. 動物用医薬品製造販売承認申請書 アビテクト NB/TM : 添付資料 9.1 ニワトリにおける点眼投与による安全性試験 (未公表)
- 13 (財)化学及血清療法研究所. 動物用医薬品製造販売承認申請書 アビテクト NB/TM : 添付資料 9.2 ニワトリにおける経口及び噴霧投与による安全性試験 (未公表)
- 14 (財)化学及血清療法研究所. 動物用医薬品製造販売承認申請書 アビテクト NB/TM : 添付資料 14.2 点眼投与による臨床試験 (未公表)
- 15 (財)化学及血清療法研究所. 動物用医薬品製造販売承認申請書 アビテクト NB/TM : 添付資料 14.1 飲水投与による臨床試験 (未公表)

16 (財) 化学及血清療法研究所. 動物用医薬品製造販売承認申請書 アビテクト NB/
TM : 添付資料 14.3 噴霧投与による臨床試験 (未公表)