

(案)

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・ティフィムリウム）（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	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) 安全性試験	6
(2) 臨床試験	7
3. その他	7
III. 食品健康影響評価	7
・参照	9

〈審議の経緯〉

- 2008年 1月 11日 農林水産大臣より製造販売承認に係る食品健康影響評価
について要請（19消安第12021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（厚生労働省発食安第0111006号）
- 2008年 1月 15日 関係書類の接受
- 2008年 1月 17日 第222回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2008年 1月 29日 第88回動物用医薬品専門調査会
- 2008年 2月 7日 第225回食品安全委員会（報告）

〈食品安全委員会委員名簿〉

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〉

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 林 眞
下位 香代子 山崎 浩史
津田 修治 吉田 緑
寺岡 宏樹

要約

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・ティフィムリウム）（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）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サルモネラ・エンテリティディス NT991 株 及び サルモネラ・ティフィムリウム A723 株は、不活化されておりヒト及び鶏に対する病原性の可能性はないと考えられる。また、アジュバント等の添加剤については、物質の使用状況、既存の毒性評価、本製剤の接種量及び休薬期間を考慮すると、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。

以上より、当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（参照 1, 2）

1. 主剤

主剤は、サルモネラ・エンテリティディス NT991 株 及び サルモネラ・ティフィムリウム A723 株である。

2. 効能・効果

種鶏及び採卵鶏の腸管におけるサルモネラ・エンテリティディス (*Salmonella* Enteritidis) 及びサルモネラ・ティフィムリウム (*S.Tyhimurium*) の定着の軽減である。

3. 用法・用量

1羽当たり 0.25mL を 5 週齢以上の種鶏及び採卵鶏の脚部筋肉内に 4~8 週間隔で 2 回注射する。本製剤は食鳥処理場出荷前 12 週間は使用しないこととされている。

4. 添加剤等

本製剤 1 ボトル (250mL) 中、それぞれ不活化後総菌数 1×10^{12} 個以上が含まれている。添加剤等は、アジュバントとして水酸化アルミニウムゲル (アルミニウムとして 1.1g 以下)、不活化剤・保存剤としてホルマリン (0.5mL 以下) 及び pH 調節剤としてトリスマレイン酸緩衝食塩液 (残量) が使用されている。

5. 開発の経緯

サルモネラ属菌は、わが国においてヒトの食中毒の病因物質である。2003 年より過去 15 年間の集計では、サルモネラ食中毒において原因の約半数がサルモネラ・エンテリティディスで、次いでサルモネラ・ティフィムリウムとなっている。2004 年には、本製剤と同種同効の鶏サルモネラ症 (サルモネラ・エンテリティディス・サルモネラ・ティフィムリウム) (油性アジュバント加) 不活化ワクチンが承認されているが、注射量 (0.5mL) により鶏のストレスが大きく、注射部位における異物の残留期間が長期 (44 週間) であった。そのため、本製剤は鶏に与えるストレスを軽減し、注射部位における残留期間を短縮することのできるワクチンとして開発された。

II. 安全性に係る知見の概要

1. ヒトに対する安全性

主剤であるサルモネラ・エンテリティディス NT991 株 及び サルモネラ・ティフィムリウム A723 株は、不活化されており、いずれも病原性を有しな

い。(参照1)

アジュバントとして使用されている水酸化アルミニウムゲル及び不活化剤・保存剤として使用されているホルマリンは、過去に動物用医薬品の添加剤としての観点から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と評価されている。また、pH調節剤として使用されているトリスマレイン酸緩衝食塩液()内はいずれも1,000mL中の分量)は、2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1,3-プロパンジオール(トリアミノメタン)(2.42g)、マレイン酸(2.32g)、塩化ナトリウム(8.5g)、水酸化ナトリウム(0.9g)及び精製水から成り、2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1,3-プロパンジオールは過去に動物用医薬品の添加剤としての観点から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と評価されている。また、マレイン酸はヒトの医薬品添加物として使用されている。(参照3～6)

2. 鶏に対する安全性

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) 安全性試験(参照7)

白色レグホン種SPF鶏(雌雄各10羽/群)を用いて、本製剤の筋肉内投与(常用量:0.25mL/羽、10倍量:2.5mL、対照:リン酸緩衝食塩液)試験が実施された。投与は5週齢時及び9週齢時に行われている。第1回投与日から第2回投与12週後までの16週間にわたり、一般状態や血液所見、注射部位の病理組織学所見等について観察されている。

一般状態については、常用量群では投与に起因する影響は認められなかったが、10倍量群では、第1回及び第2回投与に共通して一過性の自発運動の低下及び食欲不振が認められた。

血液生化学検査において常用量群及び10倍量群ともに雌の総タンパク、グロブリンのパラメーターにわずかな変化が認められ、抗体産生と関連性のある変化と考えられたが、いずれも背景データにおける基準値範囲内の僅かな変化であった。

血液学的検査所見、剖検所見及び器官重量に変化は認められなかった。

注射部位については、常用量群及び10倍量群ともに臨床観察で腫脹が認められたが、それぞれ2日及び4~6日後までに消失した。一方、10倍量群で軽度な硬結が雌雄とも投与2日後から認められ投与9日後まで散見された。また、剖検では両群ともに注射部位筋肉内に黄色部が認められたが、常用量群では最終投与8週後(雌1例にのみ)まで残存し、投与12及び16週後では変化は認められなかった。10倍量群では最終投与4、8、12及び16週後に黄

色部が認められたが縮小傾向にあった。注射部位の病理組織学的検査では、肉芽腫様病変及び好酸性微細顆粒が常用量群の投与 4、8、12 及び 16 週後の注射部位に散発的に認められ、10 倍量群では投与 4、8、12 及び 16 週後のほぼ全例に認められた。常用量群で認められた肉芽腫様病変及び好酸性微細顆粒は、12 週までは中程度の所見を示す個体（それぞれ 10 例中 1 例ずつ）が認められたが、16 週後には軽度の所見を示す個体（それぞれ 10 例中 2 例及び 3 例）が認められたのみであった。なお、いずれの投与群においても投与 4 週後に組織の壊死と考えられる病理組織学的所見は認められず、急性炎症を示唆する臨床観察所見（熱感及び腫脹）は比較的短期間で消失していることから、本製剤の局所傷害性は軽度なものと判断された。

（2）臨床試験（参照 8）

2 農場（農場 1：品種ジュリアライト、73 日齢、2,419 羽/試験群、1,904 羽/対照群、農場 2：品種ボリスブラウン、54 日齢、1,529 羽/試験群、778 羽/対照群）において本製剤の臨床試験が実施された。

農場 1 及び農場 2 ともに被験薬注射後一過性の鶏群の沈静化が認められたが、いずれも程度は軽度であった。また、被験薬投与後の臨床観察、注射部位観察、体重測定、育成率、産卵率それぞれに対照群との間に有意差は認められず、本製剤の野外での安全性が確認されたとされている。

3. その他（参照 1）

本製剤は、主剤の不活化の確認、無菌試験、他の細菌等の混入否定、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無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サルモネラ・エンテリティディス NT991 株 及び サルモネラ・ティフィムリウム A723 株は、不活化されておりヒト及び鶏に対する病原性の可能性はないと考えられる。また、アジュバント等の添加剤については、物質の使用状況、既存の毒性評価、本製剤の接種量及び休薬期間を考慮すると、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。

以上より、当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。

ただし、休薬期間については接種 12 週後に組織学的検査において、中程度から軽度の肉芽腫様病変及び好酸性微細顆粒が認められていることから、こ

れらが軽微～消失することが認められた16週以降とするのが望ましいと考えられる。

<参照>

- 1 株式会社 微生物化学研究所, “京都微研,,ポールセーバーSE/ST 動物用医薬品製造販売承認申請書 (未公表)
- 2 株式会社 微生物化学研究所, “京都微研,,ポールセーバーSE/ST 動物用医薬品製造販売承認申請書; 添付資料 1 (未公表)
- 3 食品安全委員会, 厚生労働省発食第 1111003 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 229 号の 2), 牛用マンヘミア・ヘモリチカ 1 型菌不活化ワクチン(リスポバル)の食品健康影響評価について, 2004 年
- 4 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 (府食第 358 号の 1), 鳥インフルエンザ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, 2004 年
- 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 (府食第 479 号), 動物用医薬品評価書 豚丹毒 (酢酸トコフェロールアジュバント加) 不活化ワクチン (ポーシリス ERY、ポーシリス ERY「IV」) の再審査に係る食品健康影響評価について, 2007 年
- 6 医薬品添加物規格 2003, 薬事日報社, 2004 年, p655-656
- 7 株式会社 微生物化学研究所, “京都微研,,ポールセーバーSE/ST 動物用医薬品製造販売承認申請書; 添付資料 9 (未公表)
- 8 株式会社 微生物化学研究所, “京都微研,,ポールセーバーSE/ST 動物用医薬品製造販売承認申請書; 添付資料 1 4 (未公表)