

(案)

動物用医薬品評価書

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）の再審査に係る食品健康
影響評価について

(第2版)

2012年11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	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
(1) 溶解用液添付の場合	5
(2) 溶解用液を添付しない場合	5
(3) 散霧接種の条件及び方法	5
4. 添加剤等	5
5. 使用目的及び使用状況	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	7
(1) 鶏における安全性試験	7
(2) 臨床試験	7
3. 製造用株の生物学的性状等について	7
(1) 病原性確認試験	7
(2) 体内分布と排泄の有無	8
(3) 同居感染性の有無	8
(4) 病原性復帰の有無	9
(5) 継代による性状の安定性	9
(6) その他	9
III. 再審査における安全性に係る知見の概要	9
1. 安全性に関する研究報告	9
2. 承認後の副作用報告	9
IV. 再審査に係る食品健康影響評価	9
・別紙：検査値等略称	11
・参照	12

〈審議の経緯〉

第1版：承認関係

2004年 4月 8日 農林水産大臣から製造承認に係る食品健康影響評価について要請（16消安第31号）、厚生労働大臣から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0408001号）、関係資料の接受

2004年 4月 15日 第41回食品安全委員会（要請事項説明）

2004年 4月 27日 第9回動物用医薬品専門調査会

2004年 5月 13日 第44回食品安全委員会（報告）

2004年 5月 13日から6月9日まで 国民からの御意見・情報の募集

2004年 6月 16日 動物用医薬品専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告

2004年 6月 17日 第49回食品安全委員会

（同日付で農林水産大臣及び厚生労働大臣に通知）

第2版：再審査関係

2012年 10月 11日 農林水産大臣から再審査に係る食品健康影響評価について要請（24消安第3309号）、関係資料の接受

2012年 10月 15日 第449回食品安全委員会（要請事項説明）

2012年 11月 5日 第452回食品安全委員会（審議）

〈食品安全委員会委員名簿〉

（2006年6月30日まで）

寺田 雅昭（委員長）

寺尾 允男（委員長代理）

小泉 直子

坂本 元子

中村 靖彦

本間 清一

見上 彪

（2012年7月1日から）

熊谷 進（委員長）

佐藤 洋（委員長代理）

山添 康（委員長代理）

三森 国敏（委員長代理）

石井 克枝

上安平 淑子

村田 容常

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

(2005年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)

井上 松久 (座長代理)

青木 宙 寺本 昭二

明石 博臣 長尾 美奈子

江馬 眞 中村 政幸

大野 泰雄 林 眞

菅野 純 藤田 正一

嶋田 甚五郎

鈴木 勝士

津田 洋幸

要 約

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）の再審査に係る食品健康影響評価を実施した。

本製剤の主剤は日本国内で分離された鶏伝染性気管支炎ウイルスの単離・継代培養により得られた弱毒鶏伝染性気管支炎ウイルスである。鶏伝染性気管支炎ウイルスは種特異性を有し、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、これまでにヒトに感染した事例も報告されていないことから、ヒトへの病原性はないと判断される。また、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接種量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合のヒトへの健康影響は無視できると考えられる。

今回提出された再審査に係る資料の範囲からは、本製剤の安全性が懸念される新たな知見は認められないと考えられた。

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、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

主剤は、発育鶏卵培養弱毒鶏伝染性気管支炎ウイルス GN 株¹である。乾燥ワクチン 1 バイアル (1,000 羽分) 中に当該 GN 株が $10^{6.5}$ EID₅₀ 以上含まれている。(参照 1)

2. 効能・効果

効能・効果は、鶏伝染性気管支炎の予防である。(参照 1)

3. 用法・用量

(1) 溶解用液²添付の場合

乾燥ワクチンを添付の溶解用液で溶解し、1 羽分の 0.03 mL を点眼又は点鼻、あるいは 1 羽分を散霧接種する。又は、鶏の飲水量に応じた液量の飲用水で希釈して飲水投与する。(参照 1)

(2) 溶解用液を添付しない場合

乾燥ワクチンを精製水で溶解し、1 羽分 0.03 mL を点眼又は点鼻、あるいは 1 羽分を散霧接種する。又は、鶏の飲水量に応じた液量の飲用水で希釈して飲水投与する。(参照 1)

(3) 散霧接種の条件及び方法

噴霧される粒子の直径が 100~300 µm 前後になるように散霧機を調節し、一定時間に噴射される液量より 1 羽分が 1 羽に噴射される計算で乾燥ワクチンを精製水で溶解する。均等に分散収容された鶏の上方約 50 cm の高さから噴射液が全面に均等に落下するように、噴射孔を下に向けて噴射する。(参照 1)

4. 添加剤等

本製剤 1 バイアル (1,000 羽分) 中に、安定剤としてラクトース水和物が 30 mg、グリシンが 30 mg 及びカゼイン製ペプトンが 20 mg、保存剤としてベンジルペニシリンカリウムが 200 単位、硫酸ストレプトマイシンが 0.2 mg (力価) 及び硫酸カナマイシンが 0.02 mg (力価) 使用されている。(参照 1)

5. 使用目的及び使用状況

鶏伝染性気管支炎は鶏を自然宿主とする急性の呼吸器病で、ウイルス感染症である。ウイルスは空気伝播、あるいは汚染された養鶏器具や人に付着して伝播する。伝播力は非常に強く、我が国でも鶏群間にまん延し、常在化している。呼吸器症状の他に、産卵異常 (産卵率低下や異常卵の産出)、腎炎、卵管炎、下痢等を示す。感染しても不顕性感

¹ 国内で分離された鶏伝染性気管支炎ウイルスを継代培養で弱毒化し、プラーククローニングにより純化した株。

² 溶解用液には、1 バイアル (30 mL) 中にりん酸二水素ナトリウム二水和物 (21 mg)、りん酸水素二ナトリウム・12 水 (69 mg)、フェノールレッド (0.6 mg) 及び精製水 (残量) が含まれている。

染で終わるか、軽い症状で済むことが多いが、幼齢のものでは症状が激しく、死亡率も高くなる。また、合併症による発育障害や幼雛期の感染で無産卵鶏となる場合がある等、経済的被害が大きく、家畜伝染病予防法（昭和 26 年法律第 166 号）の監視伝染病（届出伝染病）に指定されている。

原因ウイルスは鶏伝染性気管支炎ウイルス (Infectious bronchitis virus; IBV) である。IBV は、ほぼ球形でエンベロープを有し、直鎖状のプラス 1 本鎖 RNA をゲノムに有するウイルスで、コロナウイルス科に属する。コロナウイルスはスパイク糖タンパク質がエンベロープから突出し、王冠（ラテン語でコロナ）のような外観を示すことから命名されているが、様々な種類が存在し、鶏をはじめ、牛、豚、イヌ、ネコ、マウス、ラット、そしてヒトでそれぞれのコロナウイルス感染症が知られている。塩基配列、アミノ酸配列の相同等から、3 群に分類されており、IBV はⅢ群である。他の RNA ウイルスと同様、ゲノム内で頻繁に変異を起こすことが知られている。（参照 1、14）

日本において腎炎を呈した採卵鶏から分離された IBV 野外株を継代培養、弱毒化して作出された GN 株（以下「弱毒株」という。）は、鶏に接種すると極めて軽度な一過性の呼吸器症状を示すのみであり、野外分離株を含む抗原性の異なる複数の IBV に対して免疫原性を示した。これらのことから弱毒株を主剤とする本製剤は、野外における新たな変異株に対応できる接種反応の軽度なワクチンとして開発された。（参照 15）

本製剤は外国では承認されておらず販売もされていないが、IBV の異なる血清型（アーカンソー型、マサチューセッツ型等）の生ワクチンが米国、カナダ等で承認されている。（参照 16）また、日本においてもウイルス株は異なるが、IBV の生ワクチンは既に数種が承認され、販売されている。（参照 9）

なお、本製剤は 2004 年 6 月に食品安全委員会において製造承認に係る食品健康影響評価が実施され、2004 年 7 月に製造承認を受けた後、所定の期間（6 年間³）が経過したため、再審査申請が行われたものである。（参照 17）

II. 安全性に係る知見の概要

1. ヒトに対する安全性

本製剤について、ヒトに対する直接的な病原性等の検討は行われていない。

本製剤は弱毒生ワクチンであり、鶏に対して感染力を有している。しかしながら、これまで IBV がヒトに感染したという事例は報告されていない。（参照 9、10）

本製剤に安定剤として使用されているラクトース水和物及びグリシンはそれぞれ医薬品添加物及び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である。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、硫酸ストレプトマイシン及び硫酸カナマイシンはいずれもヒトの医薬品として長い使用実績を持つほか、その 1 羽あたりの使用量も最大でもヒトにおける使用例の 1,000 分の 1 である。また、ベンジルペニシリン及びストレプトマイシンは日本及び JECFA で、カナマイシンについては日本及び EMEA で ADI が設定されている（ベンジルペニシリン: 0.03 mg/

³ 発育鶏卵弱毒鶏伝染性気管支炎ウイルス GN 株を主剤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 年間とされた。

ヒト/日、ストレプトマイシン: 0.05 mg/kg 体重/日、カナマイシン: 0.008 mg/kg 体重/日) が、1羽あたりの使用量はこれらと比較して少なくとも数百分の1未満である。(参照 2~8、18~20)

以上のことから、本製剤に含まれている添加剤等は、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、本製剤の含有成分として摂取した場合の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) 鶏における安全性試験

本製剤を1日齢のSPF鶏に単回散霧接種(対照群(滅菌水)、常用量、高用量(100倍用量):各30羽)し、臨床症状、体重、抗体測定、血液学的検査、血液生化学的検査、臓器重量、肉眼的観察及び病理組織学的検査について調べた。

臨床症状で常用量接種群に一過性の軽度な呼吸器症状が認められ、高用量接種群でより強い症状が認められたが、開口呼吸、鼻汁排泄等の強い症状は認められなかった。

体重については、高用量接種群の接種1週間後の雌、常用量接種群の接種3週間後の雌の平均値で低値が認められたが、一時的であり、雄においては差が認められなかったことから、増体重に著しい影響はないものと考えられた。

血液学的検査、臓器重量、肉眼的観察及び病理組織学的検査では接種に起因する異常は認められなかった。

血液生化学的検査では、クレアチンホスホキナーゼ(CPK)に常用量接種群と高用量接種群間(常用量>高用量)で、総ビリルビン(T.Bil.)に対照群と常用量接種群(対照群>常用量接種群)で差が認められた。ただし、鶏のCPKは個体によるばらつきが大きく、対照群との有意差はないため被験物質が鶏に病的に作用したものではないと考えられた。T.Bil.についても、常用量接種群の測定値そのものは異常値と考えられなかった。他の項目で有意差はみられなかったことから、被験物質の鶏に対する安全性に問題はないものと考えられた。(参照 12)

(2) 臨床試験

国内のプロイラー農場(2か所)及びレイヤー農場(1か所)で鶏に対する臨床試験が行われているが、特にワクチンの接種に起因する異常は認められなかった。(参照 13)

3. 製造用株の生物学的性状等について

本製剤の主剤はIBVの弱毒生ウイルスであり、鶏に対して感染力を有している。このため製造用株の弱毒の程度、体内分布及び排泄の有無、同居感染性の有無、病原性復帰の有無、継代による性状の安定性について確認試験が行われている。

(1) 病原性確認試験

製造用株及びその親株を1日齢のSPF鶏25羽に対して $10^{4.0}$ EID₅₀/羽の用量で点眼接種した。感染鶏の症状を5段階で評価し、その平均値を比較したところ、製造用株接種群の最大スコアは接種4日後の0.39(理論上の最大値は4.00)であり、その後低下して14日後には0となったが、親株接種群では接種3、4及び10日後に最大スコアの1.00

が記録された。この値は、その後低下して接種 22 日後には 0 となった。一方、気管の剖検所見及び線毛運動の測定では、製造用株接種群は親株接種群と比較して、病変の程度や線毛運動低下の度合いが改善した。また、ウイルスの体内分布を調べたところ、親株接種群では、主要臓器（眼瞼、鼻腔、気管、気嚢、肺、肝臓、脾臓、腎臓、卵巣・卵管及びファブリキウス嚢(F 嚢)）及び糞便のすべてから接種 21 日後までのいずれかの間でウイルスが回収・検出されたのに対し、製造用株接種群では眼瞼及び気管を中心とし、他に鼻、肺、腎臓、F 嚢及び糞便でも散発的にウイルスが回収されたが、接種 21 日後以降は回収されなくなった。

また、製造用株を 1 日齢の SPF 鶏 50 羽に対して $10^{5.5}$ EID₅₀/羽の用量で点眼接種した場合、接種 21 日後までの間、腎臓に肉眼的及び病理組織学的病変は認められなかった。親株を接種した場合には、肉眼所見として腎臓に退色又は軽度の腫大が認められ、病理組織学的には間質のリンパ球浸潤及び尿細管上皮に軽度～中程度の変性が認められた。

製造用株を 4 日齢の SPF 鶏に対して $10^{4.0}$ EID₅₀/羽の用量で点眼、点鼻、飲水及び散霧の各経路で接種した場合、わずかに異常呼吸音を認める個体がみられた他には、呼吸器、体重、剖検及び気管線毛運動に著しい病原性を示さなかった。28 又は 40 日齢の SPF 鶏に対して同量を点眼、点鼻及び飲水接種した場合、28 日齢でわずかに異常呼吸音を認める個体がみられたが、40 日齢では認められなかった。SPF 鶏以外の鶏（肉用鶏、卵用鶏）に接種した場合も、わずかに異常呼吸音を認める個体がみられた他には、強い接種反応は認められなかった。（参照 11）

（2）体内分布と排泄の有無

製造用株を 4 日齢の SPF 鶏 8 羽に対して $10^{3.8}$ EID₅₀/羽の用量で点眼接種、9 日齢の SPF 鶏 8 羽に対して $10^{6.4}$ EID₅₀/羽の用量で点眼、気管内及び総排泄腔内接種し、経時的に主要臓器及び糞便を採取しウイルスの有無を確認した。日齢、接種経路にかかわらず鼻腔、気管から微量のウイルスが散発的に回収された。他に 4 日齢では眼瞼から 1 例、F 嚢から 2 例の回収例が認められたものの、製造用株ではウイルスが全身に分布する傾向は認められなかった。また、糞便中からは接種経路にかかわらず、4 割程度の個体からウイルスが回収された。常用量である $10^{3.8}$ EID₅₀/羽を点眼接種した群では、接種 14 日後には臓器及び糞便からウイルスは回収されなくなった。（参照 11）

（3）同居感染性の有無

製造用株を 4 日齢の SPF 鶏 18 羽に対して $10^{4.0}$ EID₅₀/羽の用量で点眼接種し、無接種の 8 羽（以下「同居対照群」という。）と同時飼育した。さらに接種 28 日後にそれまで別居飼育していた対照群（以下「別居対照群」という。）と同居させ、21 日間飼育した。接種 28 日後に製造用株に対する抗体価を測定したところ、同居対照群を含め全ての鶏で抗体価の上昇が認められた。抗体価の上昇度合いに、接種群と同居対照群間で差は認められなかった。接種 28 日後以降に同居させた別居対照群の抗体価は上昇していなかった。また、接種群、同居対照群とも、わずかに異常呼吸音を認める個体がみられた他には、体重、気管線毛運動に差は認められなかった。（参照 11）

(4) 病原性復帰の有無

製造用株を 28 日齢の SPF 鶏に対して $10^{3.8}EID_{50}/羽$ 又は $10^{5.8}EID_{50}/羽$ の用量で 4 羽ずつ気管内接種（以下、「製造用株接種群」という。）し、接種 4 日後に気管を採取してそのプール乳剤を 28 日齢の SPF 鶏に 1 mL/羽の用量で気管内接種した。これを継代 2 代目とし、最大 10 代まで継代を試みた。 $10^{3.8}EID_{50}/羽$ では途中でウイルスが検出できなくなったが、 $10^{5.8}EID_{50}/羽$ では 10 代継代後のウイルスを回収できたため、これをさらに発育鶏卵で増殖させ、4 日齢の SPF 鶏に対して $10^{4.0}EID_{50}/羽$ の用量で点眼接種し、製造用株接種群を対照群として呼吸器症状を比較したところ、両群間に差は認められなかった。また、同ウイルスを 1 日齢の SPF 鶏 50 羽に対して $10^{5.5}EID_{50}/羽$ の用量で点眼接種し、腎臓病変を確認したところ、肉眼的観察では異常は認められなかったが、病理組織学的検査において 2 例に軽度の間質のリンパ球浸潤・集簇が認められ、さらにこのうち 1 例には尿細管上皮の軽度変性が認められたが、その他の個体には病変は観察されなかった。一方、親株の接種では 50 羽中 5 例が死亡し、6 例で腎臓に肉眼的に退色や軽度腫脹が認められ、10 例で病理組織学的病変が認められており、弱毒株は 10 代の連続継代においてもその間に病原性復帰を起こす可能性は低いと考えられた。（参照 11）

(5) 継代による性状の安定性

製造用株を発育鶏卵で 10 代継代したウイルスを 4 日齢の SPF 鶏 10 羽に対して $10^{4.0}EID_{50}/羽$ の用量で点眼接種した場合の接種反応はわずかな異常呼吸音が散見されたのみで、これは継代前の製造用株を同一条件で接種した場合とほぼ同様であり、製造用株は発育鶏卵 10 代までの連続継代において安定した性状を保つと考えられた。（参照 11）

(6) その他

細菌、マイコプラズマ、他のウイルス等の混入否定試験、安全試験等が、規格として設定されており、試作ワクチンにつき、それぞれ試験が行わ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。（参照 11）

III. 再審査における安全性に係る知見の概要

1. 安全性に関する研究報告

調査期間（2004 年 7 月～2010 年 7 月）中に、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。（参照 15、21）

2. 承認後の副作用報告

鶏に対する安全性について、調査期間（2005 年～2010 年）中に延べ 12 施設、計 129,650 羽に本製剤を接種し、各鶏群 200～210 羽の臨床症状観察、2 鶏群の育成率及び出荷率の算出並びに 1 鶏群の育成率及び産卵率の算出が実施され、副作用の発現は認められなかった。（参照 15、21）

IV. 再審査に係る食品健康影響評価

本製剤の主剤は日本国内で分離された IBV の単離・継代培養により得られた弱毒 IBV

である。主剤は鶏への感染性を有する生ウイルスであるが、IBVは種特異性を有し、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。これまでにヒトに感染した事例も報告されておらず、ヒトへの病原性はないと判断される。また、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接種量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合の健康影響は無視できると考えられる。

今回提出された再審査に係る資料からは、本製剤の安全性が懸念される新たな知見は認められないと考えられた。

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、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。

〈別紙：検査値等略称〉

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
CPK	クレアチニンホスホキナーゼ
EID ₅₀	50 %発育鶏卵感染量
EMEA	欧州医薬品庁
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
OIE	国際獣疫事務局
T.Bil.	総ビリルビン

〈参照〉

1. 株式会社微生物化学研究所. 動物用医薬品製造承認申請書 “京都微研,, ポールセーバー IB (未公表)
2. 「畜水産食品中に残留する動物用医薬品の基準設定に関する食品衛生調査会乳肉水産食品・毒性合同部会報告について」(平成 10 年 12 月 25 日付け食調第 99 号)
3. 「答申書」(平成 11 年 5 月 24 日付け食調第 35 号)
4. 「畜水産食品中に残留する動物用医薬品の基準設定に関する乳肉水産食品・毒性合同部会報告について」(平成 15 年 6 月 19 日付け薬食審第 0619004 号)
5. 「答申書」(平成 15 年 6 月 27 日付け薬食審第 0627023 号)
6. JECFA: BENZYL PENICILLIN: Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Food Additives Series, No. 27, 1991
7. JECFA: DIHYDROSTREPTOMYCIN AND STREPTOMYCIN: Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Food Additives Series, No. 39, 1997
8. EMEA: CANAMYCIN: Committee for Veterinary Medical Products, Summary Report (2), 2003
9. 株式会社微生物化学研究所. 動物用医薬品製造承認申請書 “京都微研,, ポールセーバー IB 添付資料 1 起源又は開発の経緯 (未公表)
10. OIE: Avian Infectious Bronchitis, Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals, Summary, volume 1, 2009
11. 株式会社微生物化学研究所. 動物用医薬品製造承認申請書 “京都微研,, ポールセーバー IB 添付資料: 資料 2 物理的、化学的試験
12. 株式会社微生物化学研究所. 動物用医薬品製造承認申請書 “京都微研,, ポールセーバー IB 添付資料: 資料 7 安全性に関する試験
13. 株式会社微生物化学研究所. 動物用医薬品製造承認申請書 “京都微研,, ポールセーバー IB 添付資料: 資料 12 臨床試験
14. 真瀬昌司. “伝染性気管支炎”、動物の感染症、明石博臣、大橋和彦、小沼操、菊池直哉、後藤義孝、高井伸二、宝達勉編. 第三版、近代出版、2011 年、p 206-207
15. 株式会社微生物化学研究所. 動物用医薬品再審査申請書 “京都微研,, ポールセーバー IB 添付資料: 資料 1 使用成績等の調査概要 (未公表)
16. 株式会社微生物化学研究所. 動物用医薬品再審査申請書 “京都微研,, ポールセーバー IB 添付資料: 資料 4 外国等における承認状況等に関する資料 (未公表)
17. 株式会社微生物化学研究所. 動物用医薬品再審査申請書 “京都微研,, ポールセーバー IB (未公表)
18. 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 5 月 31 日付け府食第 538 号): 動物用医薬品評価書 ベンジルペニシリン、2007 年
19. 食品安全委員会. 厚生労働省発食安第 0701022 号に係る食品健康影響評価の結果の通知について (平成 15 年 7 月 24 日付け 府食第 30 号): ジヒドロストレプトマイシン / ストレプトマイシン、2003 年
20. 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 5 月 31 日付け

府食第 538 号) : 動物用医薬品評価書 カナマイシン、2007 年

21. 株式会社微生物化学研究所. 動物用医薬品再審査申請書 “京都微研, ポールセーバーIB
添付資料 : 資料 3 効能、効果又は性能及び安全性についての調査資料 (未公表)