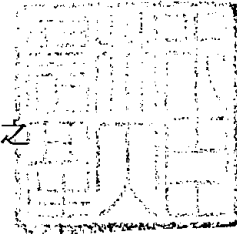


16 消安第 32 号
平成 16 年 4 月 8 日

厚生労働大臣 坂口 力 殿

農林水産大臣 亀井 善之



動物用医薬品の承認に係る意見について

薬事法（昭和 35 年法律第 145 号）第 83 条第 2 項の規定に基づき、下記の動物用医薬品の承認に関して、同法第 83 条第 1 項により読み替えて適用される同法第 14 条第 2 項第 2 号（残留性の程度に係る部分に限る。）に該当するかどうかについて意見を求める。

なお、本件については、平成 16 年 4 月 8 日付け 16 消安第 31 号にて農林水産大臣から食品安全委員会委員長あて、食品健康影響評価について意見を求めたものであり、添付資料は同一のものである。

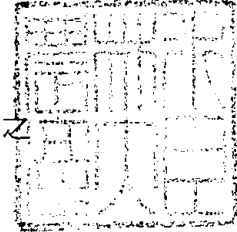
記

1. 鶏伝染性気管支炎生ワクチン（“京都微研”，ポールセーバー I B）
2. 豚ボルデテラ感染症精製（アフィニティークロマトグラフィー部分精製）
 - ・豚パスツレラ症混合（油性アジュバント加）不活化ワクチン（スワイバック AR コンボ 2）

16消安第33号
平成16年4月8日

厚生労働大臣 坂口 力 殿

農林水産大臣 亀井 善之



動物用医薬品の使用基準の設定に係る意見について

薬事法（昭和35年法律第145号）第83条の4第3項の規定に基づき、下記の動物用医薬品についての同条第1項の使用者が遵守すべき基準を定めることについて意見を求める。

なお、下記の動物用医薬品の承認については、平成16年4月8日付け16消安第32号にて意見を求めたものであり、添付資料は同一のものである。

記

1. 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）
2. 豚ボルデテラ感染症精製（アフィニティークロマトグラフィー部分精製）
・豚パスツレラ症混合（油性アジュバント加）不活化ワクチン（スワイバック ARコンポ2）

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（案）

1. 鶏伝染性気管支炎(avian infectious bronchitis)について

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蛋白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、鶏を初め、ウシ、ブタ、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。塩基配列及びアミノ酸配列の相同性等から、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。

2. 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）について^(1, 2, 3, 4, 5, 6)

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; 以下ポールセーバーIB）は国内で分離されたIBVを継代培養とプラーククロニングにより純化・弱毒化し、乾燥させたものを主剤とし、所定の溶解液または精製水で溶解後、点眼、点鼻あるいは散霧接種、さらに飲水投与して使用される。

なお、ウイルス株は異なるが、IBVの生ワクチンはすでに数種が我が国で承認され市販されている。

本生物学的製剤には乾燥ワクチン中に保存剤としてベンジルペニシリン、ストレプトマイシン、カナマイシンが微量含まれている。これらはいずれもヒトの医薬品として長い使用実績を持つ他、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1000分の1である。また、ベンジルペニシリン、ストレプトマイシンは我が国やJECFAで、カナマイシンについては欧州医薬品審査庁(EMA)でADIの設定が行われているが(ベンジルペニシリン; 0.03mg/kg体重/日、ストレプトマイシン; 0.05mg/kg体重/日、カナマイシン; 0.008mg/kg体重/日)、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。

3. ポールセーバーIBの安全性に関する知見等について

○ ヒトに対する安全性について⁽⁷⁾

本生物学的製剤について、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。

本生物学的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、IBVがヒトに感染したという事例はこれまで報告されておらず、人獣共通感染症とは見なされていない。⁽⁸⁾

○ 製造用株の生物学的性状等について¹⁹⁾

本生物学的製剤の主剤は IBV の弱毒生ワクチンであり、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、体内分布と排泄の有無、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

弱毒株とその親株を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、弱毒株接種群の最大スコアは接種後4日目の0.39(理論上の最大値は4.00)であり、その後低下して14日目には0となったが、親株接種群では接種後3,4,10日目に最大スコアの1.00が記録された。この値は、その後低下して22日目には0となった。一方気管の剖検所見及び繊毛運動の測定では、弱毒株接種群は親株接種群と比較して、病変の程度や繊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、気管、気嚢、肺、肝臓、脾臓、腎臓、卵巣・卵管、ファブリキウス嚢(F 嚢))、糞便のすべてから接種後21日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、弱毒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、糞便でも散発的にウイルスが回収されたが、21日以降は回収されなくなった。

また、弱毒株を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、投与後21日までの間、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あるい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。

弱毒株を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、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、気管繊毛運動に著しい病原性を示さなかった。28あるいは40日齢の SPF 鶏に対して同量を点眼、点鼻、飲水投与した場合、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(ブロイラー、レイヤー)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。

② 体内分布と排泄の有無

弱毒株を4日齢の SPF 鶏 8 羽に対して $10^{3.8}$ EID₅₀/羽を点眼接種、9日齢の SPF 鶏 8 羽に対して $10^{6.4}$ EID₅₀/羽を点眼、気管内、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、投与経路にかかわらず鼻、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、弱毒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、糞便中からは投与経路にかかわらず、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、接種後14日目には臓器及び糞便からウイルスは回収されなくなった。

③ 同居感染性の有無

弱毒株を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、無接種群 8 羽と同時飼育した。さらに接種後28日にそれまで別居飼育していた対照群と同居させ、21日間飼育した。接種後28日に弱毒株に対する抗体価を測定したところ、同居無接種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、接種群と無接種群間で差は認められなかった。接種後28日以降に同居させた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、気管繊毛運動に差は認められなかった。

④ 病原性復帰の有無

弱毒株を28日齢のSPF鶏に対して $10^{3.8}$ EID₅₀/羽あるいは $10^{5.8}$ EID₅₀/羽の用量で4羽ずつ気管内接種し、接種後4日目に気管を採取してそのブール乳剤を28日齢のSPF鶏に1ml/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。 $10^{3.8}$ EID₅₀/羽では途中でウイルスが検出できなくなったが、 $10^{5.8}$ EID₅₀/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 $10^{4.0}$ EID₅₀/羽の用量で点眼接種し、弱毒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 $10^{5.5}$ EID₅₀/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羽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羽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羽が死亡し、6羽で腎臓に肉眼的に退色や軽度腫脹が認められ、10羽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。

⑤ 継代による性状の安定性

弱毒株を発育鶏卵で10代継代したウイルスを1日齢のSPF鶏10羽に対して $10^{4.0}$ EID₅₀/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、これは継代前の弱毒株を同一条件で接種した場合とほぼ同様であり、弱毒株は発育鶏卵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。

○ 鶏における安全性試験⁽¹⁰⁾

鶏における安全性試験として、ポールセーバーIBの1日齢のSPF鶏への単回投与試験(対照群、常用量、100倍用量;各30羽)が実施された。各群28日間飼育し、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、病理組織学的検査を実施した。

臨床症状で常用量群に一過性の軽度呼吸器症状が認められ、高用量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、高用量投与群の投与1週目の雌、規定投与群の投与3週目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、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、クレアチンフォスフォキナーゼ(CPK)に常用量群と高用量群間(常用量>高用量)で、総ビリルビン(TBIL)に対照群と常用量群(対照群>常用量群)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。TBILについても、常用量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は問題ないものと考えられた。

○ 臨床試験⁽¹¹⁾

国内2カ所のブロイラー農場及び1カ所のレイヤー農場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。

○ その他^(1.9)

なお、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。

4. 食品健康影響評価について

上記のように、当ワクチン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・継代により得られた弱毒 IB ウイルスである。主剤は鶏への感染性を有する生ウイルスであるが、鶏伝染性気管支炎ウイルスは種特異性を有し、人獣共通感染症とはみなされていない。これまで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、製剤には乾燥ワクチンの保存剤として、ベンジルペニシリン、ストレプトマイシン、カナマイシンを含有しているが、いずれも極めて微量であり、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。

これらのことから、当生物学的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。

<出典>

- (1) ポールセーバーIB 製造承認申請書: 本文(未公表)
- (2) ・食調第 99 号 平成 10 年 12 月 25 日「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」
・食調第 35 号 平成 11 年 5 月 24 日「答申書」
- (3) ・薬食審第 0619004 号 平成 15 年 6 月 19 日「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」
・薬食審第 0627023 号 平成 15 年 6 月 27 日「答申書」
- (4) BENZYL PENICILLIN(WHO FOOD ADDITIVES SERIES NO.27)
- (5) DIHYDROSTREPTOMYCIN AND STREPTOMYCIN(WHO FOOD ADDITIVES SERIES NO.39)
- (6) COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICAL PRODUCTS
KANAMYCIN SUMMARY REPORT(2)
(EMEA/MRL/886/03-FINAL October 2003)
- (7) ポールセーバーIB 製造承認申請書添付資料: 起源又は開発の経緯(未公表)
- (8) Manual of standards for diagnostic tests and vaccines, 4th edition, 2000 (OIE)
- (9) ポールセーバーIB 製造承認申請書添付資料: 物理的、化学的試験(未公表)
- (10) ポールセーバーIB 製造承認申請書添付資料: 安全性に関する試験(未公表)
- (11) ポールセーバーIB 製造承認申請書添付資料: 臨床試験(未公表)

鶏伝染性気管支炎生ワクチン（案）

1. 品名：鶏伝染性気管支炎生ワクチン

商品名：“京都微研” ポールセーバー I B

2. 用途：鶏伝染性気管支炎の予防

鶏伝染性気管支炎(IB)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染で終わるか、軽い症状で済むことが多いが、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、家畜伝染病予防法の監視伝染病（届出伝染病）に指定されている。なお、我が国において、既に類似の生ワクチンが販売されている。

本剤は、国内で分離・継代培養した株を発育鶏卵で培養して得られた生ワクチンである。

3. 主剤：発育鶏卵培養弱毒鶏伝染性気管支炎ウイルス

4. 適用方法及び用量

本品1バイアル(1,000羽分)を30mlに溶解した後、1羽分を点眼、点鼻、あるいは散霧接種する。また、さらに鶏の飲水量に応じた液量の飲料水で希釈して飲水投与する。

散霧接種では、粒子の直径が100 μ m~300 μ m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50cmの高さから噴射液が全面に均等に落下するように、噴射孔を下に向け噴射する。

5. 残留試験結果

対象動物における主剤及び保存剤等の残留試験等は実施されていない。

6. 食品健康影響評価

食品安全基本法(平成15年法律第48号)第24条第1項の規定に基づき、平成16年4月8日付厚生労働省発食安第0408001号により、食品安全委員会あて意見を求めた鶏伝染性気管支炎生ワクチンに係る食品健康影響評価に

については、以下のとおり評価案が公表されている。

当ワクチン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・継代により得られた弱毒 IB ウイルスである。主剤は鶏への感染性を有する生ウイルスであるが、鶏伝染性気管支炎ウイルスは種特異性を有し、人獣共通感染症とはみなされていない。これまで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、製剤には乾燥ワクチンの保存剤として、ベンジルペニシリン、ストレプトマイシン、カナマイシンを含有しているが、いずれも極めて微量であり、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。

これらのことから、当生物学的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。

7. 諸外国における使用状況

当ワクチンの類似品が米国及びフランスにおいて販売されている。

8. 残留基準（案）

食品安全委員会における評価結果を踏まえ、残留基準を設定しないこととする。