

動物用医薬品評価書

鶏伝染性気管支炎生ワクチン (ガルエヌテクト S95-IB)

2013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	4
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	5
(1) 鶏における安全性試験	5
(2) 鶏における臨床試験	6
3. その他	7
III. 食品健康影響評価	7
・別紙：検査値等略称	8
・参照	8

〈審議の経緯〉

- 2012年 8月 21日 農林水産大臣から製造販売の承認に係る食品健康影響評価について要請(24消安第2427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0821第17号)、関係資料の接受
- 2012年 8月 27日 第444回食品安全委員会(要請事項説明)
- 2012年 9月 28日 第144回動物用医薬品専門調査会
- 2012年 12月 13日 第146回動物用医薬品専門調査会
- 2013年 2月 18日 第463回食品安全委員会(報告)
- 2013年 2月 19日から3月20日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2013年 3月 28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
- 2013年 4月 1日 第469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)

〈食品安全委員会委員名簿〉

(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 浏子
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〉

(2012年7月1日から)

山手 丈至 (座長*)
小川 久美子 (座長代理*)
石川 さと子 舞田 正志
石川 整 松尾 三郎
寺本 昭二 山口 成夫
天間 恭介 山崎 浩史
頭金 正博 吉田 敏則**
能美 健彦 渡邊 敏明
福所 秋雄

*: 2012年8月22日から

** : 2012年10月1日から

要 約

鶏伝染性気管支炎生ワクチン（ガルエヌテクト S95-IB）について、動物用医薬品製造販売承認申請書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

鶏伝染性気管支炎は鶏を主要な宿主とする急性呼吸器疾病であり、人獣共通感染症とはみなされていない。また、鶏伝染性気管支炎ウイルスについては、これまでにヒトに感染した事例が報告されていない。以上のことから、鶏伝染性気管支炎ウイルスは、ヒトに対する病原性はないと考えられる。

本製剤に使用されている添加剤については、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、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。

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、発育鶏卵培養弱毒鶏伝染性気管支炎ウイルス S95-P7 株である。本製剤 1 バイアル (1,000 羽分) 中に当該ウイルス株が $10^{6.5}$ EID₅₀ 以上含まれている。

2. 効能・効果 (参照 1)

効能・効果は、鶏伝染性気管支炎の予防である。

3. 用法・用量 (参照 1)

小分製品 (1,000、3,000 及び 5,000 羽分) を、日局の滅菌精製水を用いて 1,000 羽分の場合は 30 mL に、3,000 羽分の場合は 90 mL に、5,000 羽分の場合は 150 mL に溶解する。

点眼投与の場合は、溶解したワクチン液を点眼用器具を用いて 1 羽当たり 0.03 mL 宛投与する。

飲水投与の場合は、鶏の日齢に応じた量の飲水にワクチンを直接溶解し投与する。

散霧又は噴霧投与の場合は、溶解したワクチン液をさらに日局の滅菌精製水で 10 倍に希釈したものを散霧器又は噴霧器で投与する。ただし、噴霧投与は 28 日齢以降に実施する。

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 (100 mg)、ポリペプトン (100 mg)、D-ソルビトール (50 mg) 及びポリビニルピロリドン (以下「PVP」という。3 mg) が含まれている。

5. 開発の経緯 (参照 2～5)

鶏伝染性気管支炎 (以下「IB」という。) はコロナウイルス科に属する IB ウイルスによって引き起こされる鶏の急性伝染病である。IB は呼吸器症状のほか、産卵率低下、奇形卵産出、腎炎等の多彩な症状を示す。(参照 2、3) IB は世界中に広く分布し、日本では 1951 年に初めての発生が報告された。IB ウイルスは抗原変異が激しく、多数の抗原型が存在する。(参照 4) そのため、ワクチン接種による効果的な IB 予防には、流行株に近い抗原性状を持ったワクチン株を選択し、かつ種々の抗原性のウイルス感染に対応できるワクチンプログラムを組むことが重要である。(参照 2、3)

1988～2006 年に分離された IB ウイルスは、スパイク蛋白遺伝子の S2 領域の制限酵素断片長多型 (RFLP) 解析により、ワクチン株が存在する M-1/TM 遺伝子型 (25.0%)、C-78 遺伝子型 (13.4%) のほかに当時の主要なワクチン株には存在しない Y-4 遺伝子型 (16.3%) が検出されている。Y-4 遺伝子型ウイルスが 1988～2006 年にかけてほぼ毎年検出されていること及び検出地域から、Y-4 遺伝子型ウイルスが全国的に蔓延していることが示唆され、検出された鶏群のワクチン接種歴より当時の既承認ワクチンの Y-4 遺伝子型ウイルスに対する防御効果は低いと推察された。(参照 2、3)

1995 年に卵用鶏農場の IB 様疾病の罹患鶏から Y-4 遺伝子型の IB ウイルス S95 株が

分離された。S95 株で免疫された鶏血清は種々の抗原性の IB ウイルスに対して中和能を示すことから、S95 株の 1 回の接種により種々の IB ウイルスに対する幅広い免疫を付与させることが可能となる。そのため、S95 株をワクチン株とする本製剤が開発された。(参照 2、3、5)

海外では、本製剤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 3、4、6～15)

IB は、鶏を主要な宿主とする急性呼吸器性疾病であり、人獣共通感染症とはみなされていない。また、これまでに IB ウイルスがヒトに感染した事例は報告されていない。(参照 3、4、6) 以上のことから、IB ウイルスは、ヒトに対する病原性はないと考えられる。

本製剤に安定剤として使用されている添加剤のうち、乳糖は牛乳由来の二糖類であり、D-ソルビトールは食品添加物として使用されている。これらはいずれも動物用医薬品の添加剤として過去に食品安全委員会で評価されている。(参照 7～9) PVP¹については、医薬品添加物として使用されているほか、海外では食品添加物として使用されている。

(参照 1、10～12) ポリペプトンは牛乳をカゼインで消化したものである。また、原液製造の過程で添加されたベンジルペニシリンカリウム及び硫酸ストレプトマイシンは、いずれも動物用医薬品の添加剤 (それぞれベンジルペニシリン及びストレプトマイシンとして) として過去に食品安全委員会で評価されている。(参照 15) 以上のことから、本製剤に使用されている添加剤は、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、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。

2. 鶏に対する安全性

(1) 鶏における安全性試験 (参照 2、16)

SPF 鶏ひな (白色レグホン種、1 日齢及び 28 日齢、雌雄計 15 羽/群) を用いて、本製剤の点眼、散霧及び噴霧接種 (1 用量(常用量)及び 100 用量(高用量)) により、本製剤の安全性が検討された。試験設定は表 1 のとおりである。臨床症状の観察は接種 9 日後までは毎日、それ以降は週 3 日以上行われた。体重は接種前、接種時、接種 7、14 及び 21 日後に測定された。剖検は各群 5 羽については接種 7 日後に、残り全羽については接種 21 日後に行われた。病理組織学的検査は接種 7 日後に剖検した各群 5 羽の喉頭、気管、肺及び腎臓について行われた。

1 日齢及び 28 日齢の接種群で軽度の呼吸器症状 (間欠的な捻髪呼吸音、1 日齢群: 3/15 ～8/15 例、28 日齢群: 1/15～3/15 例) がみられたが、いずれも 1～3 日で終息し、元気、

¹ PVP の不純物として含有されるヒドラジン、成分及び分量に基づく本製剤の PVP の含有量及び PVP におけるヒドラジンの規格値 (1 ppm 以下) から算出すると、本製剤での含有量は鶏 1 羽当たり 0.003 ng 以下と非常に微量であることが確認されている。また、ヒドラジンは、投与された動物の体内で速やかに代謝され消失することが知られている。(参照 1、13、14) これらのことから、本製剤におけるヒトへのヒドラジンの暴露は無視できると考えられる。

食欲等に影響はみられなかった。

体重の推移に接種の影響はみられなかった。

剖検では、いずれの接種群にも接種に起因する変化はみられなかったが、病理組織学的検査では、喉頭又は気管に軽度の炎症性変化（1日齢群：1/15～2/15例、28日齢群：1用量点眼接種群の1/15例のみ）がみられた。その他の喉頭又は気管にみられた病理組織所見はワクチンウイルス感染による軽度の変化並びにそれに対する宿主の反応性及び再生性変化であった。これら呼吸器症状並びに喉頭及び気管における病理組織所見は既に承認され、市販されているIB生ワクチンでみられる接種反応と同様と推察された。

表 1 鶏に対する安全性試験の試験設定

日齢	供試羽数	接種物質	接種量（用量）	接種方法
1	15	滅菌精製水	—*	点眼
	15	本製剤	1**	点眼
	15	本製剤	1**	散霧
	15	本製剤	100#	点眼
	15	本製剤	100##	散霧
28	15	滅菌精製水	—*	点眼
	15	本製剤	1**	点眼
	15	本製剤	1**	噴霧
	15	本製剤	100#	点眼
	15	本製剤	100##	噴霧

*: 対照群には滅菌精製水を 0.03 mL 点眼接種した。

**：常用量（1羽あたり $10^{3.5}$ EID₅₀ 以上；点眼投与では1羽あたり 0.03 mL、噴霧又は散霧投与では1羽あたり 0.3 mL）を投与した。

#：被験物質を点眼投与における常用量の10倍濃度に溶解し、1羽あたり 0.3 mL（1羽あたり $10^{5.5}$ EID₅₀ 以上）投与した。

##：被験物質を噴霧又は散霧投与における常用量の100倍濃度に溶解し、1羽あたり 0.3 mL（1羽あたり $10^{5.5}$ EID₅₀ 以上）投与した。

（2）鶏における臨床試験（参照2、17）

卵用鶏の2施設（A農場及びB農場）及び肉用鶏の2施設（C農場及びD農場）の計4施設において、計116,798羽の鶏（卵用鶏：46,628羽、肉用鶏：70,170羽）を用いて本製剤の臨床試験を実施し、本製剤の野外飼養場における安全性が検討された。試験設定は表2のとおりである。

本製剤接種後14日間にわたる観察では、全施設の試験群及び対照薬群の鶏において、元気、食欲、呼吸器症状（鼻汁、異常呼吸音等）及び消化器症状（下痢等）の臨床的異常は観察されなかった。C農場では、試験群の死亡・淘汰数が対照薬群よりも有意に高かったが、試験群と対照薬群の死亡・淘汰原因に偏りがなく、また、死亡原因が特定できなかったものについても、飼養期間が夏期であり、鶏舎構造に伴う換気不良や温度調節不良及び試験群と対照薬群の母鶏群の違いに起因するものと考えられ、本製剤の接種に起因するものではないと考えられた。また、その他の農場における死亡・淘汰原因に

も試験群と対照薬群間で偏りがみられなかった。

以上のことから、本製剤の安全性に問題はないと判断された。

表 2 鶏に対する臨床試験の試験設定

施設	鶏種	日齢	接種方法	接種回数 (回)	試験羽数	
					試験群	対照薬*群
A 農場	卵用	初生ひな	散霧	1	4,160	3,580
		初生ひな	飲水		990	—
		初生ひな	点眼		990	—
		中すう (43 日齢)	噴霧		4,735	4,733
B 農場	卵用	初生ひな	散霧	1	2,530	2,200
		初生ひな	飲水		6,930	—
		初生ひな	点眼		2,000	—
		中すう (65 日齢)	噴霧		1,160	12,620
C 農場	肉用	初生ひな	散霧	1	25,182	24,988
D 農場	肉用	初生ひな	散霧	1	9,800	10,200

*: 各農場で使用されている市販の IB 生ワクチンを接種した。

3. その他 (参照 1、2、18、19)

本製剤では、主剤のマスターシードウイルスの規格として、無菌試験、マイコプラズマ否定試験、外来性ウイルス否定試験、対象動物を用いた安全性確認試験等が設定されている。また、小分製品についても、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、4 日齢の鶏を用いた安全試験等が設定され、それらの試験が実施された結果、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おり、製造時に規格への適合性が確認されることとなっている。

また、本製剤の主剤のマスターシードウイルスについて病原性復帰否定試験が実施され、主剤の病原性復帰は起こらないことが確認されている。

Ⅲ. 食品健康影響評価

上記のように、IB は鶏を主要な宿主とする急性呼吸器疾病であり、人獣共通感染症とはみなされていない。また、これまでに IB ウイルスがヒトに感染した事例は報告されていない。以上のことから、IB ウイルスは、ヒトに対する病原性はないと考えられる。

本製剤に使用されている添加剤については、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、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。

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と考えられる。

〈別紙：検査値等略称〉

略称等	名称
EID ₅₀	50%発育鶏卵感染量
RFLP 解析	制限酵素切断長多型解析
SPF	特定病原体未感染

〈参照〉

1. 日生研株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 ガルエヌテクト S95-IB (未公表)
2. 日生研株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 ガルエヌテクト S95-IB 添付資料概要 (未公表)
3. 日生研株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 ガルエヌテクト S95-IB 添付資料 1 起源又は発見の経緯 (未公表)
4. 真瀬昌司. “鶏伝染性気管支”, 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
5. 日生研株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 ガルエヌテクト S95-IB 添付資料 10 (未公表)
6. OIE: Chapter 2.3.2. - Avian infectious bronchitis. Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals, 2008
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 22 年 6 月 3 日付け府食第 435 号): (別添) 動物用医薬品評価書 豚インフルエンザ・豚丹毒混合(油性アジュバント加) 不活化ワクチン(フルシユア ER), 2010 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 7 月 14 日付け府食第 914 号): (別紙) 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 17 年 2 月 10 日付け府食第 146 号): (別添 1) 牛伝染性鼻気管支炎・牛ウイルス性下痢-粘膜病・牛パラインフルエンザ・牛アデノウイルス感染症混合生ワクチン(日生研牛呼吸器病 4 種混合生ワクチン) の再審査に係る食品健康影響評価について, 2005 年
10. 厚生労働省. 第 16 改正日本薬局方. 2011 年
11. 医薬品添付文書. “L-グルタミン顆粒「ヒシヤマ」”, 2007 年 7 月改訂 (第 4 版)
12. JECFA: POLYVINYLPIRROLIDONE. Toxicological evaluation of certain food additives. WHO Food Additives Series, No. 15, 1980
13. JECFA: “Carbadox”. Residues of some veterinary drugs in foods and animals. FAO Food Nutrition Paper 41/15, 2003
14. JECFA: “Carbadox”. Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Food Additives Series, No. 27, 1991

15. 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) : (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
16. 日生研株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 ガルエヌテクト 95S-IB 添付資料 9 安全性に関する資料 (未公表)
17. 日生研株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 ガルエヌテクト 95S-IB 添付資料 14 臨床試験に関する資料 (未公表)
18. 日生研株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 ガルエヌテクト S95-IB 添付資料 3 製造方法に関する資料 (未公表)
19. 日生研株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 ガルエヌテクト S95-IB 添付資料 2 物理的、化学的試験に関する資料 (未公表)