

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

農林水産省及び厚生労働省から食品安全委員会に意見を求められた鳥インフルエンザ(油性アジュバント加)不活化ワクチン(ノビリス IA inac、AI(H5N2 亜型)不活化ワクチン(NBI)、レイヤーミューン AIV)に係る食品健康影響評価(平成16年10月1日付16消安第5280号及び厚生労働省発食安第1001007号)及び孵化を目的としたニシン目魚類のプロノポールを有効成分とする魚卵用消毒剤に係る食品健康影響評価(平成16年9月3日付16消安第4650号及び厚生労働省発食安第0903001号)については、平成16年10月20日に開催された第19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. 鳥インフルエンザ(油性アジュバント加)不活化ワクチン及び孵化を目的としたニシン目魚類のプロノポールを有効成分とする魚卵用消毒剤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

第19回動物用医薬品専門調査会における審議結果(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16年11月4日(木)開催の食品安全委員会(第68回会合)終了後、平成16年12月1日(水)までの4週間。

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。

(別添4)

孵化を目的としたニシン目魚類の魚卵用消毒剤の食品健康影響評価について(案)

食品安全委員会は食品安全基本法(平成15年法律第48号)第24条1項第8号の規定に基づき農林水産大臣から、同法第24条1項第1号の規定に基づき厚生労働大臣から「孵化を目的としたニシン目魚類の魚卵用消毒剤」について、意見を求められた。(平成16年9月3日、関係書類を接受)

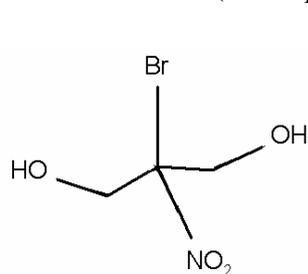
本製剤(パイセス)の有効成分はブロナポールであり、孵化を目的としたさけ・ます、あゆ等のニシン目魚類の魚卵に付着するミズカビ(*Saprolegnia diclina*)の寄生繁茂の蔓延抑制のために用いられる。

1. 孵化を目的としたニシン目魚類の魚卵消毒剤について⁽¹⁾

ニシン目魚類の養殖においては卵の採取、授精、孵化、育成を養殖場の管理下で行っている。このうち授精から孵化までの過程では通常少なからぬ死卵が発生する。死卵が発生すると、これにミズカビが寄生繁茂し、周囲の生卵に蔓延して発眼率・孵化率に大きな影響を及ぼす。このため、定期的に魚卵を消毒し、ミズカビの発生を抑制する操作が行われている。これまで消毒剤としてマラカイトグリーンが汎用されてきたが、これは毒性が強く、発がん性や催奇形性が指摘されているため、世界的に食用動物への使用を制限する方向にある。これに変わる薬剤が探索された結果、近年になってブロナポールが効果、安全性とも高いとして、欧州を中心に切り替えが進んでいる。

2. 主成分について^{(2),(3),(4)}

ブロナポール (Bronopol ; CAS 52-51-7)



分子式	: C ₃ H ₆ BrNO ₄
分子量	: 199.99
常温における性状	: 白色の固体
融点	: 131.8°C
溶解度	: 280mg/mL(H ₂ O, 22~25)
分配係数	: 1.3(n-オクタノール/H ₂ O)
蒸気圧	: 1.68 × 10 ⁻⁵ kPa(20)

ブロナポールは1960年代にイギリスで開発され、シャンプーや化粧品等の保存剤、レジオネラ対策としての冷却水塔消毒、さらには様々な工業用途等でも消毒や保存の目的で広範囲に使用されてきている。医薬品分野では感染創用の外用薬として使用されている。ブロナポールは細菌に対して広域の抗菌スペクトルを有する。糸状菌や酵母に対しての効果はそれよりやや弱いとされる。

ブロナポールの作用は静菌的であるが、高濃度では殺菌的に作用する。作用機作について完全には解明されていないが、ブロナポールがチオール基と触媒的に反応してジスルフィドを生成させることにより、生体内に広く存在するグルタチオンやチオール基を活性の発揮に必要とする酵素を阻害するとする仮説が提唱されている。微生物の細胞膜に存在するチオール基を有する脱水素酵素が阻害されると細胞膜構造が変化し、細胞内容物が溶出し、場合によっては溶菌するとされている^{(5),(6),(7)}。また、この過程で生じる酸素ラジカルが抗菌活性に関与するとする報告もある⁽⁸⁾。

3. 製剤について^{(1),(9)}

パイセスの効能・効果は、孵化を目的としたさけ・ます、あゆ等のニシン目魚類の魚卵の消毒(ミズカビ(*Saprolegnia diclina*)の寄生繁茂の蔓延抑制)である。用法として、ニシン目魚類の魚卵を、受精 24 時間後から発眼卵として検卵するまでの間、50mg/L の濃度の薬液に 1 日 1 回 30 分間薬浴させて使用される。

なお、パイセスは欧州を中心とした数ヶ国で既に承認・使用されている。

4. パイセスの安全性に関する知見等について

4-1. ヒトに対する安全性について^{(3),(7),(10)}

プロノポールについては、*in vitro* の培養ヒトリンパ球を用いた試験で弱い染色体異常誘発性が認められたが、十分高用量まで試験された *in vivo* のマウス骨髄を用いた小核試験で陰性であることから、プロノポールは生体にとって問題となるような遺伝毒性を発現しないものと考えられる。また、ラットを用いた 2 年間の飲水投与試験において発がん性は認められていない。EU においては 1998 年にサケ科の魚卵の殺菌に限定して使用が認められ、その後 2001 年には魚卵だけでなく魚類全般に適用範囲が拡大されている。なお、国内に輸入される魚の中ではサケがプロノポールの使用対象となるが、幼魚の期間だけであり、成魚に残留する可能性は少ない。EMEA^aでは ADI を 20µg/kg 体重/日と評価しているが、いずれの場合も使用法と残留性を考慮して MRL の設定は不要としている。一方、米国では家畜や飼料作物に対する使用実態はないが、EPA^bが評価を行っており、Rfd として 0.1mg/kg 体重/日を設定している。JECFA^c、JMPR^dにおいてはまだ評価の対象となっていない。

また、溶解補助剤としてジプロピレングリコールモノメチルエーテルが含有されているが、これについても SIDS INITIAL ASSESSMENT PROFILE⁽¹¹⁾ において遺伝毒性、発がん性、発生毒性、蓄積性のいずれもないと評価されている。

4-2. 残留性について

【成魚における薬浴試験】^{(10),(12)}

サケ稚魚(60 尾; 平均体重 32.4g)を 21.91mg/L の ¹⁴C-標識プロノポールに 30 分間薬浴させ、その後 0, 6, 12, 24 時間後及び 3, 7 日後の放射活性を測定した。測定のサンプルには切り身(頭部、尾部、鱭を除去し、皮を含め筋肉を骨から切り離したものを均質化して用いた。サンプル中の放射活性は 0, 6, 12 時間時点ではそれぞれ 0.259, 0.266, 0.255µg-eq/g であった。その後減少し、24 時間後に 0.194µg-eq/g、3 日後に 0.102µg-eq/g、7 日後には 0.039µg-eq/g となった。

【魚卵における残留】⁽¹³⁾

魚卵におけるプロノポールの残留性試験は実施されていない。

一般に魚卵の卵膜の物質透過性が低く、プロノポールの n-オクタノール/水分配係数が 1.3 であることを考慮すると、薬浴中に卵中にプロノポールの分配が起こったとしても、これが高度に濃縮・蓄積される可能性は低い。さらに、プロノポールで消毒された魚卵を孵化・育成させ、これが成魚として食品に供されるまでには少なくとも数ヶ月を要することから、成魚の薬浴試験で認められた魚体可食部におけるプロノポールの減衰を考慮すると、孵化を目的としたさけ・ます、あゆ等のニシン目魚類の魚卵の消毒に用いる限りにおいて、プロノポールが食品中に残留することはないと考えられる。

^a European Medicines Agency

^b Environmental Protection Agency

^c Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives

^d Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues

なお、プロノールの水溶液は通常環境条件下では2日程度の半減期で光分解を受けると考えられており、n-オクタノール/水分配係数からも、適切に希釈される限りにおいて、食用魚介類が二次汚染される恐れはないと考えられる^{(3),(14)}。

5. 食品健康影響評価について

上記のように、孵化を目的としたニシン目魚類の魚卵用消毒剤(パイセス)はプロノールを主剤とする製剤である。

本製剤は魚卵が発眼するまでの間の消毒に、1日30分薬浴されるのみである。魚卵中にプロノールが蓄積される可能性は低いですが、たとえ薬浴中に薬剤の魚卵中への分配が生じたとしても、魚卵の容積や、食品として供されるまでには少なくとも数ヶ月を要すること、魚体における蓄積性が認められていないことから、所定の用法・用量で使用される限りにおいて、主剤であるプロノールが食品中に残留する可能性は無いと考えられる。

これらのことから、孵化を目的としたニシン目魚類の魚卵用消毒剤(パイセス)については、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考えられる。

<参考文献>

1. パイセス輸入承認申請書添付資料： 起源または開発の経緯等に関する資料（未公表）
2. パイセス輸入承認申請書添付資料： 物理的・化学的試験に関する資料（未公表）
3. REREGISTRATION ELIGIBILITY DECISION BRONOPOL ; US-EPA
4. International Chemical Safety Cards 0415 2-BROMO-2-NITRO-1,3-PROPANEDIOL ; ILO
5. The activity and safety of the antimicrobial agent bronopol (2-bromo-2-nitropropan-1,3-diol) ; Bryce DM et al., (1978) J. Soc. Cosmet. Chem. 29, p.3-24
6. Some aspects of the mode of action of antibacterial compound bronopol (2-bromo-2-nitropropan-1,3-diol). ; Stretton RJ et al., (1973) J. Appl. Bacteriol. 36, p.61-76
7. BRONOPOL SUMMARY REPORT(1) ; EMEA
8. Antibacterial Action of 2-Bromo-2-Nitropropane-1,3-Diol (Bronopol) ; Shepherd JA et. al., (1988) Microbial Agents and Chemotherapy p1693-1698
9. パイセス輸入承認申請書（未公表）
10. BRONOPOL SUMMARY REPORT(2) EMEA
11. SIDS INITIAL ASSESSMENT PROFILE Dipropylene Glycol Methyl Ether
12. パイセス輸入承認申請書添付資料： (¹⁴C)-プロノポール：サケ(Salmo salar)における残留漸減試験（未公表）
13. パイセス輸入承認申請書添付資料： 臨床試験に関する資料（未公表）
14. パイセス輸入承認申請書添付資料： パイセス®としてのプロノポールの環境毒性に関する資料(未公表)

(別添3)

鳥インフルエンザ(油性アジュバント加)不活化ワクチン(レイヤーミューン AIV)の食品健康影響評価について(案)

1. はじめに

本件は、薬事法に基づき、動物用医薬品として新たに輸入承認の申請がなされた鳥インフルエンザ不活化ワクチン(レイヤーミューン AIV)について食品健康影響評価を求められたものである。

2. 鳥インフルエンザウイルスについて⁽¹⁾

鳥インフルエンザの一般的性質については、国家備蓄ワクチンの評価の際に詳細に検討されているが、WHO 等でヒトの感染事例が報告されており、人獣共通感染症と見なされている。ただし、いくつかの生物化学的な性質の違いから、現存する鳥インフルエンザウイルスのヒトへの感染は容易には成立しないと考えられており、これまでのヒト感染報告は経気道でウイルスに濃厚に暴露した場合に限られるとされている。また、ウイルスは低 pH、高温に対して不安定であり、摂食に際しての加熱調理や胃酸による消化により失活すると考えられる。

3. 鳥インフルエンザ不活化ワクチンについて

本ワクチンは、H5N9 亜型の培養ウイルス浮遊液を - プロピオラクトンで不活化したものを主剤とし、アジュバントとして軽質流動パラフィンを含む不活化ワクチンであり、推奨ワクチンプログラムでは、3 週齢以上の種鶏及び採卵鶏の頸部皮下に所定の用量を 4 週の間隔で 2 回注射するとされている^{(2),(3)}。

昨年アジア諸国で大流行し、日本においても発生を見たウイルスは H5N1 亜型であることから、このウイルスについて本ワクチンは Heterologous vaccine である。

本ワクチンには、軽質流動パラフィン(アジュバント)、ソルビタンモノオレエート(乳化剤)、ポリソルベート 80(乳化剤)、保存剤としてホルムアルデヒド、チメロサルが含まれている⁽²⁾。なお、- プロピオラクトンは水溶液中で速やかに加水分解されるため、ワクチン中には残留しないと考えられる^{(4),(5)}。

4. 鳥インフルエンザ不活化ワクチンの安全性に関する知見等について

4.1. ヒトに対する安全性について

本ワクチンについて、ヒトに対する直接的な病原性等の検討は実施されていない。

A 型 H5 亜型を含め、いくつかの型の鳥インフルエンザウイルスがヒトに感染し、発症した事例が WHO 等で報告されている。しかしながら、いくつかの生物化学的な性質の違いから、現存する鳥インフルエンザウイルスのヒトへの感染は容易には成立しないと考えられており、これまでのヒト感染報告は経気道でウイルスに濃厚に暴露した場合に限られるとされている。また、鶏肉、鶏卵等の食品を介してヒトがウイルスに感染したという事例は現在まで報告されていない⁽⁶⁾。さらに、本ワクチンの主剤は不活化されており、感染力を失っている。

ワクチンに含有されている軽質流動パラフィン⁽⁷⁾、ソルビタンモノオレエート⁽¹⁾、ポリソルベート 80⁽¹⁾、ホルムアルデヒド⁽¹⁾、チメロサル⁽⁸⁾はいずれもこれまでに動物用医薬品専門調査会において用法・用量、食品添加物やヒト用医薬品としての使用実績等を踏まえて評価されているが、今般のワクチンについてもその含有量等から、摂取による健康影響は無視できる範囲であると考えられる。

4.2. 鶏に対する安全性試験

(1) 鶏における安全性試験⁽⁹⁾

第1回接種時21日齢の鶏を用いて、頸部皮下に常用量及び5倍用量の接種が実施されたが、4週間隔で3回の接種においていずれの投与群においても鳥インフルエンザ様の症状は観察されなかった。

(2) ワクチン接種鶏に対する攻撃試験⁽¹⁰⁾

3週齢の鶏にレイヤーミューン AIV の常用量が単回接種され、接種3週間後に山口株 ($10^6\text{EID}_{50}/0.1\text{ml}$) の経鼻接種による攻撃が実施された。ワクチン接種群では試験期間中に死亡は認められず(0/10)、攻撃後2日後及び4日後に採取された咽喉頭スワブ及びクロアカスワブからもウイルスは分離されなかった(0/5)。一方、非接種群では全てが死亡した(8/8)。

21日齢時及び50日齢時の鶏にレイヤーミューン AIV の常用量が2回接種され、2回目接種23日目に山口株 ($10^6\text{EID}_{50}/0.1\text{ml}$) の経鼻接種による攻撃が実施された。ワクチン接種群では試験期間中に1羽が死亡したが(1/10)この鶏からウイルスは分離されなかった。非接種群では全てが死亡した(10/10)。攻撃後2日後及び4日後に採取された咽喉頭スワブ及びクロアカスワブからもウイルスは分離されなかった(0/5)。

(3) 臨床試験⁽¹¹⁾

国内の採卵養鶏2施設において、23日齢の鶏及び666日齢の成鶏各240羽(接種120羽、対照120羽)を用いた臨床試験が実施された。両群とも、試験期間中に投与に起因した臨床上的異常は認められなかった。

以上のように、鳥インフルエンザ不活化ワクチンの接種に起因する臨床上的異常、特に鳥インフルエンザ様症状の発現は認められなかった。

また、山口株による攻撃試験では、発症の抑制、ウイルス排泄の抑制が認められた。しかしながら、抗体価、攻撃株、攻撃方法により程度に差はあるものの、試験によってはウイルスが回収されたとする報告がある⁽⁹⁾。これまでの種々の報告から、鳥インフルエンザワクチンは感染鶏の発症の防止、環境中へのウイルス排泄量の低減の効果を有するものの、感染を完全には防げないということが定説となっているが、本ワクチンについても、発症の防止、ウイルス排泄量の低減が確認されているが、感染の完全な防止にまでは至っていないものと考えられる。

4.3. アジュバントの消長確認について

オイルアジュバントワクチンについては、比較的長期にわたり接種部位に油状物質が確認されることから、通常消長確認試験が行われている。今回使用されているアジュバントの成分自体は食品添加物、あるいはヒト医薬品としての使用実績があり、国際機関等における評価からも一定量未満であればこれらを含んだ食品を摂取することによる健康影響は無視できると考えられる。通常接種部位のアジュバントの残留量確認は実施されていないが、これらがほぼ認められなくなる時期の確認をもって評価が実施されている。

先の国家備蓄ワクチンの評価においては、当該ワクチンのアジュバントの消長確認試験は実施されていないが、同様の組成のワクチンにおける消失時期が確認されていたことから、これに留意すべきであると付記を行った。本ワクチンもアジュバントの消失時期は確認されていないため、現時点においては、先の評価と同様に既存のワクチンにおける知見が考慮されるべきであると考えられる。なお、アジュバントの消長確認試験については、現在実施中である⁽⁹⁾が、本品と類似のアジュバントを含んだワクチンにおける消長確認試験から、210日の休薬期間が設定されている。

4.4.その他

製造工程における品質管理としてウイルスの不活化の確認試験、他の細菌等の混入を否定するための無菌試験等が、規格として設定されており、試作ワクチンについてそれぞれ試験が実施され問題のなかったことが確認されている。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⁽²⁾。

5. 食品健康影響評価について

上記のように、レイヤーミューン AIV は、いずれも鳥インフルエンザウイルスを - プロピオラクトンで不活化させたものを主剤としており、感染力を有するウイルスを含んでいない。また、製剤に使用されているアジュバント等の添加剤については、いずれも国内もしくは国外において医薬品や食品添加物としての使用実績があり、国際的な毒性評価も存在している。ワクチンの接種量を考慮すると、同様の組成を持つ既承認のワクチンと同様の管理が行われれば、含有成分の摂取による健康影響は実質的に無視できると考えられる。

これらのことから、鳥インフルエンザ(油性アジュバント加)不活化ワクチン(レイヤーミューン AIV)については、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実質的に無視できると考えられる。

ただし、国家備蓄ワクチンの評価においても指摘された次の点については引き続き留意すべきであろう。

- ・ ワクチンの接種は、感染そのものを防ぐことはできないほか、ワクチンによって鳥インフルエンザに抵抗力を獲得した鶏は、臨床症状を示さずウイルスを保有する可能性があることから、早期摘発が困難になるという家畜防疫上及び公衆衛生上の問題がある。したがって、鳥インフルエンザの防疫措置は早期の摘発及びとう汰を行うことが基本であり、ワクチンの使用は、早期摘発及びとう汰により根絶を図ることが困難となった場合に限定するとともに、その場合にも、国の家畜衛生当局の指導の下に、モニタリングの実施など十分な管理措置を講じた上で行うべきである。

< 出 典 >

- 1) 鳥インフルエンザ不活化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
(平成 16 年 3 月 25 日付け 府食第 358 号)
- 2) レイヤーミュージン AIV 輸入承認申請書 (未公表)
- 3) レイヤーミュージン AIV 輸入承認申請書添付資料: 起源または開発の経緯等に関する資料 (未公表)
- 4) HSDB ; BETA-PROPIOLACTONE
- 5) -PROPIOLACTONE ; 10th Report on Carcinogens
U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program
- 6) Avian influenza A(H5N1) in humans and in poultry in Asia: food safety considerations ; WHO
- 7) 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 ;
(平成 16 年 2 月 26 日 府食 229 号)
- 8) 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)の食品健康影響評価について ;
(平成 16 年 6 月 17 日 府食 668 号)
- 9) レイヤーミュージン AIV 輸入承認申請書添付資料: 安全性試験に関する資料 (未公表)
- 10) レイヤーミュージン AIV 輸入承認申請書添付資料: 薬理試験に関する資料 (未公表)
- 11) レイヤーミュージン AIV 輸入承認申請書添付資料: 臨床試験 (未公表)

(別添 2)

鳥インフルエンザ(油性アジュバント加)不活化ワクチン(AI(H5N2 亜型)不活化ワクチン(NBI))の食品健康影響評価について(案)

1. はじめに

本件は、薬事法に基づき、動物用医薬品として新たに輸入承認の申請がなされた鳥インフルエンザ不活化ワクチン(AI(H5N2 亜型)不活化ワクチン(NBI))について食品健康影響評価を求められたものである。

2. 鳥インフルエンザウイルスについて⁽¹⁾

鳥インフルエンザの一般的性質については、国家備蓄ワクチンの評価の際に詳細に検討されているが、WHO 等でヒトの感染事例が報告されており、人獣共通感染症と見なされている。ただし、いくつかの生物化学的な性質の違いから、現存する鳥インフルエンザウイルスのヒトへの感染は容易には成立しないと考えられており、これまでのヒト感染報告は経気道でウイルスに濃厚に暴露した場合に限られるとされている。また、ウイルスは低 pH、高温に対して不安定であり、摂食に際しての加熱調理や胃酸による消化により失活すると考えられる。

3. 鳥インフルエンザ不活化ワクチンについて

本ワクチンは、H5N2 亜型の培養ウイルス浮遊液をホルムアルデヒドで不活化したものを主剤とし、アジュバントとして軽質流動パラフィンを含む不活化ワクチンであり、推奨ワクチンプログラムでは、10 日齢以上の鶏の頸部中央又はそれより下部の皮下に所定の用量を 5～10 週の間隔で 2 回注射するとされている。なお、当ワクチンの同一品は、既にメキシコ、グアテマラ、エルサルバドルで承認され販売されている^{(2),(3)}。

昨年アジア諸国で大流行し、日本においても発生を見たウイルスは H5N1 亜型であることから、このウイルスについて本ワクチンは Heterologous vaccine である。

本ワクチンには、軽質流動パラフィン(アジュバント)、ソルビタンモノオレエート(乳化剤)、ポリソルベート 80(界面活性剤)、不活化剤として使用されたホルムアルデヒド、保存剤としてチメロサルが含まれている⁽²⁾。

4. 鳥インフルエンザ不活化ワクチンの安全性に関する知見等について

4.1. ヒトに対する安全性について

本ワクチンについて、ヒトに対する直接的な病原性等の検討は実施されていない。

A 型 H5 亜型を含め、いくつかの型の鳥インフルエンザウイルスがヒトに感染し、発症した事例が WHO 等で報告されている。しかしながら、いくつかの生物化学的な性質の違いから、現存する鳥インフルエンザウイルスのヒトへの感染は容易には成立しないと考えられており、これまでのヒト感染報告は経気道でウイルスに濃厚に暴露した場合に限られるとされている。また、鶏肉、鶏卵等の食品を介してヒトがウイルスに感染したという事例は現在まで報告されていない⁽⁴⁾。さらに、本ワクチンの主剤は不活化されており、感染力を失っている。

ワクチンに含有されている軽質流動パラフィン⁽⁵⁾、ソルビタンモノオレエート⁽¹⁾、ポリソルベート 80⁽¹⁾、ホルムアルデヒド⁽¹⁾、チメロサル⁽⁶⁾はいずれもこれまでに動物用医薬品専門調査会において用法・用量、食品添加物やヒト用医薬品としての使用実績等を踏まえて評価されているが、今般のワクチンについてもその含有量等から、摂取による健康影響は無視できる範囲であると考えられる。

4.2. 鶏に対する安全性試験

(1) 鶏における安全性試験⁽⁷⁾

第1回接種時10日齢の鶏を用いて、頸部皮下に常用量及び5倍用量の接種が実施されたが、5週後、さらにその4週後の計3回の接種においていずれの投与群においても鳥インフルエンザ様の症状は観察されなかった。

(2) ワクチン接種鶏に対する攻撃試験⁽⁸⁾

3週齢の鶏にAI(H5N2 亜型)不活化ワクチン(NBI)の常用量が単回接種され、接種3週間後に山口株(10^6 EID₅₀/0.1ml)の経鼻接種による攻撃が実施された。ワクチン接種群では試験期間中に死亡は認められず(0/10)、攻撃後2日後及び4日後に採取された咽喉頭スワブ及びクロアカスワブからもウイルスは分離されなかった(0/5)。一方、非接種群では全てが死亡した(8/8)。

10日齢時及び46日齢時の鶏にAI(H5N2 亜型)不活化ワクチン(NBI)の常用量が2回接種され、2回目接種23日目に山口株(10^6 EID₅₀/0.1ml)の経鼻接種による攻撃が実施された。ワクチン接種群では試験期間中に死亡は認められなかった(0/10)。非接種群では全てが死亡した(10/10)。攻撃後2日後及び4日後に採取された咽喉頭スワブ及びクロアカスワブからもウイルスは分離されなかった(0/5)。

(3) 臨床試験⁽⁹⁾

国内の採卵養鶏2施設において、10日齢及び72週齢の鶏各200羽(接種100羽、対照100羽)を用いた臨床試験が実施された。両群とも、試験期間中に投与に起因した臨床上の異常は認められなかった。

以上のように、鳥インフルエンザ不活化ワクチンの接種に起因する臨床上の異常、特に鳥インフルエンザ様症状の発現は認められなかった。

また、山口株による攻撃試験では、発症の抑制、ウイルス排泄の抑制が認められた。しかしながら、抗体価、攻撃株、攻撃方法により程度に差はあるものの、試験によってはウイルスが回収されたとする報告がある⁽⁸⁾。これまでの種々の報告から、鳥インフルエンザワクチンは感染鶏の発症の防止、環境中へのウイルス排泄量の低減の効果を有するものの、感染を完全には防げないということが定説となっているが、本ワクチンについても、発症の防止、ウイルス排泄量の低減が確認されているが、感染の完全な防止にまでは至っていないものと考えられる。

4.3. アジュバントの消長確認について

オイルアジュバントワクチンについては、比較的長期にわたり接種部位に油状物質が確認されることから、通常消長確認試験が行われている。今回使用されているアジュバントの成分自体は食品添加物、あるいはヒト医薬品としての使用実績があり、国際機関等における評価からも一定量未満であればこれらを含有了した食品を摂取することによる健康影響は無視できると考えられる。通常接種部位のアジュバントの残留量確認は実施されていないが、これらがほぼ認められなくなる時期の確認をもって評価が実施されている。

先の国家備蓄ワクチンの評価においては、当該ワクチンのアジュバントの消長確認試験は実施されていないが、同様の組成のワクチンにおける消失時期が確認されていたことから、これに留意すべきであると付記を行った。本ワクチンもアジュバントの消失時期は確認されていないため、現時点においては、先の評価と同様に既存のワクチンにおける知見が考慮されるべきであると考えられる。アジュバントの消長確認試験については、現在実施中である⁽⁷⁾が、先に評価された国家備蓄ワクチンにならって36週間の休薬期間が設定されている。

4.4.その他

製造工程における品質管理としてウイルスの不活化の確認試験、他の細菌等の混入を否定するための無菌試験等が、規格として設定されており、試作ワクチンについてそれぞれ試験が実施され問題のなかったことが確認されている。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⁽²⁾。

5. 食品健康影響評価について

上記のように、AI(H5N2 亜型)不活化ワクチン(NBI)は、いずれも鳥インフルエンザウイルスをホルムアルデヒドで不活化させたものを主剤としており、感染力を有するウイルスを含んでいない。また、製剤に使用されているアジュバント等の添加剤については、いずれも国内もしくは国外において医薬品や食品添加物としての使用実績があり、国際的な毒性評価も存在している。ワクチンの接種量を考慮すると、同様の組成を持つ既承認のワクチンと同様の管理が行われれば、含有成分の摂取による健康影響は実質的に無視できると考えられる。

これらのことから、鳥インフルエンザ(油性アジュバント加)不活化ワクチン(AI(H5N2 亜型)不活化ワクチン(NBI))については、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実質的に無視できると考えられる。

ただし、国家備蓄ワクチンの評価においても指摘された次の点については引き続き留意すべきであろう。

- ・ ワクチンの接種は、感染そのものを防ぐことはできないほか、ワクチンによって鳥インフルエンザに抵抗力を獲得した鶏は、臨床症状を示さずウイルスを保有する可能性があることから、早期摘発が困難になるという家畜防疫上及び公衆衛生上の問題がある。したがって、鳥インフルエンザの防疫措置は早期の摘発及びとう汰を行うことが基本であり、ワクチンの使用は、早期摘発及びとう汰により根絶を図ることが困難となった場合に限定するとともに、その場合にも、国の家畜衛生当局の指導の下に、モニタリングの実施など十分な管理措置を講じた上で行うべきである。

< 出 典 >

- 1) 鳥インフルエンザ不活化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
(平成 16 年 3 月 25 日付け 府食第 358 号)
- 2) AI(H5N2 亜型)不活化ワクチン(NBI)輸入承認申請書 (未公表)
- 3) AI(H5N2 亜型)不活化ワクチン(NBI)輸入承認申請書添付資料: 起源または開発の経緯等に関する資料 (未公表)
- 4) Avian influenza A(H5N1) in humans and in poultry in Asia: food safety considerations ; WHO
- 5) 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;
(平成 16 年 2 月 26 日 府食 229 号)
- 6) 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 A R コンポ 2)の食品健康影響評価について;
(平成 16 年 6 月 17 日 府食 668 号)
- 7) AI(H5N2 亜型)不活化ワクチン(NBI)輸入承認申請書添付資料: 安全性試験に関する資料(未公表)
- 8) AI(H5N2 亜型)不活化ワクチン(NBI)輸入承認申請書添付資料: 薬理試験に関する資料(未公表)
- 9) AI(H5N2 亜型)不活化ワクチン(NBI)輸入承認申請書添付資料: 臨床試験(未公表)

(別添1)

鳥インフルエンザ(油性アジュバント加)不活化ワクチン(ノビリス IA inac)の食品健康影響評価について(案)

1. はじめに

平成15年末よりアジアにおいて高病原性鳥インフルエンザが大流行し、日本においても、平成16年1月に79年ぶりに発生が確認された。このため、国内で高病原性鳥インフルエンザが流行を見せるというような緊急事態に備え、農林水産省において鳥インフルエンザ不活化ワクチンを国家備蓄することが決定された。これに伴い、食品安全委員会は食品安全基本法(平成15年法律第48号)第24条3項の規定に基づき、農林水産大臣から、「鳥インフルエンザ不活化ワクチンを接種した鳥類に由来する食品の安全性」について、厚生労働大臣から「鳥インフルエンザ不活化ワクチンの使用に係る肉、卵その他の食品の安全性」について、意見を求められ、休薬期間及び使用法について留意点を評価書に付記した上で、「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実質的に無視できると考えられる」との評価を行っている⁽¹⁾。

国家備蓄されたワクチン(ノビリスインフルエンザH5)は、薬事法第83条の2第3項及び第83条の3但し書きの規程により緊急的に輸入・備蓄されたもので、薬事法に基づく製造承認または輸入承認を受けていない。しかしながら、アジア各国における本病のまん延状況等を鑑みれば、今後とも緊急的に必要なワクチンを薬事法上未承認のまま海外の製品に依存し続けることは適切ではないことから、薬事法上承認された輸入または国内製造ワクチンを安定的に確保することが検討されていた。このような中、ノビリスインフルエンザH5と同一のワクチンについて、薬事法に基づく承認に必要な安全性や有効性に関する試験資料、特に国内分離ウイルスを用いた有効性に関する試験成績が整備され、商品名「ノビリス IA inac」として薬事法に基づく承認申請がなされたため、食品安全基本法第24条第1項に基づき、食品健康影響評価を求められたものである。

2. 鳥インフルエンザウイルスについて⁽¹⁾

鳥インフルエンザの一般的性質については、国家備蓄ワクチンの評価の際に詳細に検討されているが、その概要については次の通りである。

鳥インフルエンザ(Avian Influenza)はA型インフルエンザウイルスの感染によって起こる伝染性の疾病である。ウイルスは、15種の血球凝集素(ヘムアグルチニン(Haemagglutinin); H)と9種のノイラミニダーゼ(Neuraminidase; N)の2つの蛋白質の組み合わせによる亜型に分類されている。このうち、H5, H7亜型の中にはウイルスの感染を受けた鶏が高率に死亡するような特に強い病原性を示すものがあり、「高病原性鳥インフルエンザ(Highly Pathogenic Avian Influenza; HPAI)」と呼ばれている。ウイルスには宿主特異性があり、ヒトに対する感染能力は低い。

ウイルスは、低pH、高温に対して不安定であり、特にpH3以下の酸性条件下や60-30分の加熱で失活するとされている。一般的に加熱温度が高くなると失活に必要な時間はさらに短くなる。WHOでは食品の内部温度が70℃になるよう加熱することを推奨している。一方低温では比較的安定であるとされる。このことは、輸送や保管の過程ではウイルスは失活しにくい、摂食に際しての加熱調理や胃酸による消化によりウイルスの失活が期待できることを示している。

3. 鳥インフルエンザ不活化ワクチンについて

ノビリス IA inac は、H5N2亜型の培養ウイルス浮遊液をホルムアルデヒドで不活化したものを主剤とし、アジュバントとして軽質流動パラフィンを含む不活化ワクチンであり、

推奨ワクチンプログラムでは、8日齢以上の鶏の頸背部後方の皮下に所定の用量を注射して使用し、採卵鶏及び種鶏には、6～10週後に再注射するとされている。なお、肉用鶏には使用しないこととされている。当ワクチンの同等品は、既にメキシコ、香港で承認され販売されている^{(2),(3)}。

鳥インフルエンザ不活化ワクチンには、問題となっている株と同一の亜型をもとに製造された Homologous vaccine と、H の型は同一であるが N の型が異なる株を用いて製造された Heterologous vaccine がある。Heterologous vaccine の利点は N に対する抗体の検査により、ワクチン接種による抗体価の上昇と感染による抗体価の上昇を区別でき、感染の有無を確認することができることにあるとされている⁽⁴⁾。昨年アジア諸国で大流行し、日本においても発生を見たウイルスは H5N1 亜型であることから、このウイルスについて本ワクチンは Heterologous vaccine である。

主剤以外の成分としては、軽質流動パラフィン(アジュバント)、ソルビタンモノオレエート(乳化剤)、ポリソルベート 80(乳化剤)、種ウイルス液の培養に用いられたゲンタマイシン、不活化剤として使用されたホルムアルデヒドが含まれている⁽²⁾。

4．鳥インフルエンザ不活化ワクチンの安全性に関する知見等について

4.1. ヒトに対する安全性について

ノビリス IA inac のヒトに対する安全性については、国家備蓄の際に既に検討されており、主剤は不活化されて感染力が無く、含有されている軽質流動パラフィン、ソルビタンモノオレエート、ポリソルベート 80、ホルムアルデヒドについても、用法・用量、食品添加物やヒト用医薬品としての使用実績等を踏まえて、摂取による健康影響は無視できる範囲であると評価されている。

なお、A 型 H5 亜型を含め、いくつかの型の鳥インフルエンザウイルスがヒトに感染し、発症した事例が WHO 等で報告されている。しかしながら、いくつかの生物化学的な性質の違いから、現存する鳥インフルエンザウイルスのヒトへの感染は容易には成立しないと考えられており、これまでのヒト感染報告は経気道でウイルスに濃厚に暴露した場合に限られるとされている。また、鶏肉、鶏卵等の食品を介してヒトがウイルスに感染したという事例は現在まで報告されていない⁽⁵⁾。

4.2．鶏に対する安全性試験

生物学的製剤の承認に際して、新たに鶏における安全性試験、ワクチン接種鶏に対する攻撃試験、臨床試験が実施されている。

(1) 鶏における安全性試験⁽⁶⁾

第 1 回接種時 8 日齢の鶏を用いて、頸部中央皮下に常用量及び 4 倍用量の接種が実施されたが、6 週後の計 2 回の接種においていずれの投与群においても鳥インフルエンザ様の症状は観察されなかった。

(2) ワクチン接種鶏に対する攻撃試験⁽⁷⁾

3 週齢の鶏にノビリス IA inac の常用量が単回接種され、接種 3 週間後に山口株 (10^6 EID₅₀/0.1ml) の経鼻接種による攻撃が実施された。ワクチン接種群では試験期間中に 2 羽(2/10)が死亡した。これらの鶏の脳からはウイルスが分離された。非接種群では全てが死亡した(8/8)。攻撃後 2 日後及び 4 日後に採取された咽喉頭スワブ及びクロアカスワブからは、ワクチン接種群のクロアカスワブから 2 日後、4 日後とも 1/5 から非接種群と比較して量的には著しく低下したものの、ウイルスが分離された。この鶏はその後死亡した。

8 日齢時及び 50 日齢時の鶏にノビリス IA inac の常用量が 2 回接種され、2 回目接種 23 日目に山口株(10^6 EID₅₀/0.1ml)の経鼻接種による攻撃が実施された。ワクチン接種群では試験期間中に死亡は認められなかった(0/10)。非接種群では全てが死亡した(10/10)。攻

撃後 2 日後及び 4 日後に採取された咽喉頭スワブ及びクロアカスワブからもウイルスは分離されなかった(0/5)。

(3) 臨床試験⁽⁸⁾

国内の採卵養鶏施設において、8 日齢の鶏及び 318 日齢の成鶏各 160 羽(接種 110 羽、対照 50 羽)を用いた臨床試験が実施された。両群とも、試験期間中に投与に起因した臨床上の異常は認められなかった。

これらのように、ワクチンの接種に起因する臨床上の異常、特に鳥インフルエンザ様症状の発現は認められなかった。

また、推奨ワクチンプログラムと異なる(2 回接種推奨のところ 1 回のみ)条件下で実施された山口株による攻撃試験では攻撃により 2 羽が死亡したが、2 回接種後では発症の抑制、ウイルス排泄の低下が認められた。しかしながら、国家備蓄ワクチンの評価の際に報告されているように、抗体価、攻撃株、攻撃方法により程度に差はあるものの、感染の完全な防止にまでは至っていないものと考えられる。

4.3. アジュバントの消長確認について

オイルアジュバントワクチンについては、比較的長期にわたり接種部位に油状物質が確認されることから、通常消長確認試験が行われている。今回使用されているアジュバントの成分自体は食品添加物、あるいはヒト医薬品としての使用実績があり、国際機関等における評価からも一定量未満であればこれらを含有了した食品を摂取することによる健康影響は無視できると考えられるが、通常接種部位のアジュバントの残留量確認は実施されていないため、これらがほぼ認められなくなる時期の確認をもって評価が実施されている。

先の国家備蓄ワクチンの評価においては、当該ワクチンのアジュバントの消長確認試験は実施されていないが、同様の組成のワクチンにおける消失時期が確認されていたことから、これに留意すべきであると付記を行った。今般もアジュバントの消失時期は確認されていないため、現時点においては、先の評価と同様に既存のワクチンにおける知見が考慮されるべきであると考えられる。アジュバントの消長確認試験については、現在実施中である⁽⁶⁾が、本品と類似のアジュバントを含んだワクチンにおける消長確認試験から、36 週間の休薬期間が設定されている。

4.4. その他

製造工程における品質管理としてウイルスの不活化の確認試験、他の細菌等の混入を否定するための無菌試験等が、規格として設定されており、試作ワクチンについてそれぞれ試験が実施され問題のなかったことが確認されている。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⁽²⁾。

5. 食品健康影響評価について

上記のように、今般食品安全委員会に意見を求められた鳥インフルエンザ(油性アジュバント加)不活化ワクチン(ノビリス IA inac)については、先に評価された時点より、新たに食品を介してヒトの健康に影響を与えられられる新たな知見は認められなかったことから、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実質的に無視できると考えられる。

ただし、国家備蓄ワクチンの評価においても指摘された次の点については引き続き留意すべきであろう。

- ・ ワクチンの接種は、感染そのものを防ぐことはできないほか、ワクチンによって鳥イン

フルエンザに抵抗力を獲得した鶏は、臨床症状を示さずウイルスを保有する可能性があることから、早期摘発が困難になるという家畜防疫上及び公衆衛生上の問題がある。したがって、鳥インフルエンザの防疫措置は早期の摘発及びとう汰を行うことが基本であり、ワクチンの使用は、早期摘発及びとう汰により根絶を図ることが困難となった場合に限定するとともに、その場合にも、国の家畜衛生当局の指導の下に、モニタリングの実施など十分な管理措置を講じた上で行うべきである。

< 出 典 >

- 1) 鳥インフルエンザ不活化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
(平成 16 年 3 月 25 日付け 府食第 358 号)
- 2) ノビリス IA inac 輸入承認申請書 (未公表)
- 3) ノビリス IA inac 輸入承認申請書添付資料: 起源または開発の経緯等に関する資料 (未公表)
- 4) THE USE OF VACCINATION AS OPTION AS AN OPTION FOR THE CONTROL OF AVIAN
INFLUENZA ; OIE
- 5) Avian influenza A(H5N1) in humans and in poultry in Asia: food safety considerations ; WHO
- 6) ノビリス IA inac 輸入承認申請書添付資料: 安全性試験に関する資料 (未公表)
- 7) ノビリス IA inac 輸入承認申請書添付資料: 薬理試験に関する資料 (未公表)
- 8) ノビリス IA inac 輸入承認申請書添付資料: 臨床試験 (未公表)