



資料3-3

府食第1223号
平成16年12月8日

食品安全委員会

委員長 寺田 雅昭 殿

動物用医薬品専門調査会

座長 三森 国敏

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)、レイヤーミュージン AIV)に係る食品健康影響評価について

平成16年10月1日付け16消安第5280号をもって農林水産大臣から、平成16年10月1日付け厚生労働省発食安第1001007号をもって厚生労働大臣から、食品安全委員会委員長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)、レイヤーミュージン AIV)の食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

(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

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的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、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ると考え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)

(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

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)・豚パストツレラ症混合(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)
- 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(レイヤーミュージン AIV)の食品健康影響評価について

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(レイヤーミュージン 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 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)。

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 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1羽が起立困難となったため剖検したが(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。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) レイヤーミューン AIV 輸入承認申請書 (未公表)
- 3) レイヤーミューン 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)・豚パストツレラ症混合(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) レイヤーミューン AIV 輸入承認申請書添付資料: 臨床試験 (未公表)

参考 1

鳥インフルエンザ(油性アジュバント)不活化ワクチン(ノビリスA inac、AI(H5N2亜型)不活化ワクチン(NBI)、レイヤーミュンAM)に係る食品健康影響評価について(審議経緯)

- 平成16年10月1日 農林水産大臣及び厚生労働大臣より食品安全委員会委員長に食品健康影響評価の要請(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)
- 10月7日 第64回食品安全委員会において農林水産省及び厚生労働省より意見聴取
- 10月20日 第19回動物用医薬品専門調査会において調査審議
- 11月4日 第68回食品安全委員会において動物用医薬品専門調査会報告書(案)の報告
- 11月4日～12月1日 専門調査会報告書に対する御意見・情報の募集
- 12月8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に食品健康影響評価結果について報告