

動物用医薬品評価書

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

2007年2月

食品安全委員会 動物用医薬品専門調査会

1			
2			
3	〈審議の経緯〉		
4			
5	平成19年	1月15日	厚生労働大臣及び農林水産大臣から食品健康影響評価について要請、関係書類の接受
6			
7	平成19年	1月18日	第174回食品安全委員会（要請事項説明）
8	平成19年	1月26日	第67回動物用医薬品専門調査会
9	平成19年	2月8日	第177回食品安全委員会（報告）
10	平成19年	月 日	
11		－ 月 日	国民からの意見情報の募集
12			
13			
14	〈食品安全委員会委員〉		
15	見上	彪（委員長）	
16	小泉	直子（委員長代理*）	
17	長尾	拓	
18	野村	一正	
19	畑江	敬子	
20	本間	清一	
21	*平成19年2月1日から		
22			
23	〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員〉		
24			
25	三森	国敏（座長）	
26	井上	松久（座長代理）	
27	青木	宙	津田 修治
28	明石	博臣	寺本 昭二
29	江馬	眞	長尾 美奈子
30	大野	泰雄	中村 政幸
31	小川	久美子	林 眞
32	渋谷	淳	藤田 正一
33	嶋田	甚五郎	吉田 緑
34	鈴木	勝士	
35			

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

1. はじめに

本件は、鳥インフルエンザ(油性アジュバント加)不活化ワクチン(鳥インフルエンザ不活化ワクチン「北研」)について、動物用医薬品として製造販売の承認申請がなされたため、農林水産省及び厚生労働省から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),(2)}

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の大部分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「北研」について⁽³⁾

本ワクチンは、H5N1 亜型(A/duck/Hokkaido/Vac-1/04(H5N1)株)^a、H7N7 亜型(A/duck/Hokkaido/Vac-2/04(H7N7)株)又は動物用生物学的製剤基準において定められた株の培養ウイルス浮遊液をβ-プロピオラクトン^b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る。使用法については、4 週齢以上の鶏の脚部筋肉内に 0.5mL の用量を注射し、さらに「家畜伝染病予防法」第 3 条の 2^cに基づき規定される「高病原性鳥インフルエンザウイルスに関する特定家畜伝染病防疫指針」^dに従って使用されることとされている。その効能又は効果は鳥インフルエンザの発症予防及びウイルス排泄の抑制である。

本ワクチンには、軽質流動パラフィン(アジュバント)、テトラオレイン酸ポリオキシエチレンソルビット、セスキオレイン酸ソルビタン(乳化剤)、保存剤としてホルマリン(ホルムアルデヒド)が含まれている。

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、鶏肉、鶏卵等、一般的な食品の摂取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⁽²⁾。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⁽⁴⁾、セスキオレイン酸ソルビタン⁽⁵⁾、ホルムアルデヒド⁽⁶⁾は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。テトラオレイン酸ポリオキシエチレン

^a 弱毒化された株

^b β-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

^c 平成 16 年 12 月 13 日より「家畜伝染病予防法施行規則」第 5 7 条第 2 号に「高病原性鳥インフルエンザ予防液」が追加されている。

^d H18 年 12 月 21 日最終改訂

ソルビットについては国内外で化粧品、石けん等に多用されている他、USEPA において農薬含有物の不活性物質リストに掲載されている⁽⁷⁾。今般のワクチンについてもアジュバントや乳化剤の接種量は軽質流動パラフィンが約 300mg/羽、他は 10mg/羽以下程度であり、保存剤のホルムアルデヒドは含有量が 0.05%以下となっている他、鶏の体内で速やかに反応して実質的に消失すると考えられる。用法・用量、休薬期間を考慮すれば、食品を通じてこれらの物質を摂取することはほとんど無く、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⁽⁸⁾

4 週齢の鶏を用いて、脚部筋肉内に常用量及び 3 倍用量の接種が実施されたが、4 週間の観察期間中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⁽⁹⁾

4 週齢の白色レグホン(ジュリア種)の鶏に H7 試作ワクチンの常用量が単回接種され、接種 3 週間後に A/turkey/Italy/4580/99(H7N1)株($10^{2.0}$ LD₅₀/羽)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(0/12)、攻撃 14 日後に採取された気管スワブ及びクロアカスワブから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(9/9)。

(3) 臨床試験⁽¹⁰⁾

国内の採卵養鶏において、75 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。A/turkey/Italy/4580/99(H7N1)株による攻撃試験では、試験条件下でワクチン接種鶏に発症及びウイルス排泄は認められなかった。なお、本ワクチンの製造に使用できる株は、H5N1 亜型(A/duck/Hokkaido/Vac-1/04(H5N1)株)、H7N7 亜型(A/duck/Hokkaido/Vac-2/04(H7N7)株)又は動物用生物学的製剤基準において定められた株とされており、すべてについて攻撃試験が実施されてはいないが、規格により一定以上の赤血球凝集抑制抗体価を有することが規定されている⁽³⁾。抗体価の持続性については共同開発された類似ワクチンで 26 週まで持続すること、品種差についてはハイライン・ジュリア種、ハイライン・ボリスブラウン種においても抗体価上昇が認められている⁽⁹⁾。ワクチンの効能・効果は鳥インフルエンザの発症予防及びウイルス排泄の抑制であり、試験条件下においてこれらの効果は確認されている。

4.3. アジュバントの消長確認について⁽¹¹⁾

接種部位の接種反応消失時期については肉眼的所見及び病理組織学的検査により検討されている。4 週齢の鶏について用法・用量に従って、H5 株あるいは H7 株ワクチンの常用量が脚部筋肉内に接種され、最長 36 週まで観察された。剖検所見では、H5 株では 16 週で、H7 株では 8 週で特に異常は認められなくなった。病理組織学的検査では、H5 株では 20 週、H7 株では 16 週にはオイルシストが消失し、炎症性の細胞浸潤が散発的に認められる程度となった。これらのことから休薬期間として 20 週間が設定されている。

4.4. その他

主剤の不活化の確認、無菌試験、鶏を用いた安全試験等が規格として設定され、試作ワクチンにつき問題のない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⁽³⁾。

5. 食品健康影響評価について

上記のように、鳥インフルエンザ(油性アジュバント加)不活化ワクチン(鳥インフルエンザ不活化ワクチン「北研」)は、鳥インフルエンザウイルスを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、ワクチンの接種量や休薬期間を考慮すると、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。また、その使用法については家畜伝染病予防法の第3条の2に基づき規定されている「高病原性鳥インフルエンザウイルスに関する特定家畜伝染病防疫指針」によって法的に定められている。

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(鳥インフルエンザ不活化ワクチン「北研」)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。

<参考文献>

- 1) WHO; Avian influenza ("bird flu")-Fact Sheet February 2006
http://www.who.int/mediacentre/factsheets/avian_influenza/en/index.html
(Last accessed 2007. 1.)
- 2) WHO; Avian influenza : food safety issues (Last Updated 18 September 2006)
<http://www.who.int/foodsafety/micro/avian/en/index.html> (Last accessed 2007. 1.)
- 3) 鳥インフルエンザ不活化ワクチン「北研」製造販売承認申請書(未公表)
- 4) 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)
- 5) 鶏の産卵低下症候群-1976(油性アジュバント加)不活化ワクチン(オイルバックス EDS-76、EDS-76 オイルワクチン-C 及び日生研 EDS 不活化オイルワクチン) の再審査に係る食品健康影響評価について
(平成17年5月19日 府食522号)
- 6) ぶり用イリドウイルス感染症・ぶりビブリオ病・ α 溶血性レンサ球菌症混合不活化ワクチンの食品健康影響評価について(平成16年12月2日 府食1211号の1)
- 7) Federal Register: July 7, 1995 (Volume 60, Number 130)
- 8) 鳥インフルエンザ不活化ワクチン「北研」製造販売承認申請書添付資料:
安全性試験に関する資料(未公表)
- 9) 鳥インフルエンザ不活化ワクチン「北研」製造販売承認申請書添付資料:
薬理試験に関する資料(未公表)
- 10) 鳥インフルエンザ不活化ワクチン「北研」製造販売承認申請書添付資料:
臨床試験(未公表)
- 11) 鳥インフルエンザ不活化ワクチン「北研」製造販売承認申請書添付資料:
アジュバント消長確認試験(未公表)