

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、休薬期間及び使用方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)

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）（案）

1. 概要

(1) 品目名：鳥インフルエンザ（油性アジュバント加）不活化ワクチン

商品名：ノビリス IA inac

(2) 用途：鳥インフルエンザ不活化ワクチン

本剤は、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る。

なお、本剤は、鳥インフルエンザ不活化ワクチンの国家備蓄に当たり、本年3月、薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会において審議を行ったノビリスインフルエンザ H5 と同一のワクチンであり、今般、薬事法に基づく承認申請がなされたものである。

(3) 有効成分：A 型 H5N2 亜型鳥インフルエンザウイルス

(4) 適用方法及び用量

8～10 日齢の鶏の頸部中央部皮下に 1 羽あたり 0.5mL を注射する。採卵用鶏及び種鶏では、その後 6～10 週目に 0.5mL を頸部中央部皮下に追加注射する。

なお、使用上の注意事項として、食鳥処理場出荷前 36 週間は注射しないとする休薬期間が設定されている。

(5) 諸外国における使用状況

当ワクチンの同等品が、メキシコ及び香港において承認、販売されている。

2. 残留試験結果

アジュバントの消長確認試験については、現在実施中であるが、本剤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。

3. ADI の評価

食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、平成 16 年 10 月 1 日付厚生労働省発食安第 1001007 号により、食品安全委員会あて意見を求め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）に係る食品健康影響評価については、以

下のとおり評価案が公表されている。

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。

4. 残留基準の設定

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。