

※食品安全委員会における評価結果（案）パブリックコメント募集中

## 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<sup>(1)</sup>

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  $\beta$ -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<sup>(2),(3)</sup>。

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<sup>(2)</sup>。なお、 $\beta$ -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<sup>(4),(5)</sup>。

### 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<sup>(6)</sup>。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<sup>(7)</sup>、ソルビタンモノオレエート<sup>(1)</sup>、ポリソルベート 80<sup>(1)</sup>、ホルムアルデヒド<sup>(1)</sup>、チメロサル<sup>(8)</sup>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<sup>(9)</sup>

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<sup>(10)</sup>

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 ( $10^6$ EID<sub>50</sub>/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 ( $10^6$ EID<sub>50</sub>/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<sup>(11)</sup>

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<sup>(9)</sup>。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含有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<sup>(9)</sup>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<sup>(2)</sup>。

#### 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β-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)  $\beta$ -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)

## 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）（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：レイヤーミュージン AIV

（2）用途：鳥インフルエンザ不活化ワクチン

本剤は、H5N9 亜型の培養ウイルス浮遊液を  $\beta$ -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る。

（3）有効成分：A 型 H5N9 亜型鳥インフルエンザウイルス

（4）適用方法及び用量

3 週齢以上の種鶏及び採卵鶏に 1 羽あたり 0.5mL ずつ 4 週間隔で 2 回頸部皮下に注射する。

なお、使用上の注意事項として、食鳥処理場出荷前 210 日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

本製剤は、諸外国において、承認、使用されていない。

### 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。

また、本剤に含まれるアジュバント等については、食品安全委員会における食品健康影響評価（案）において、「ワクチンに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、チメロサル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。」と評価案が公表されている。

### 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（レイヤーミューン AIV）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。

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β-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。

#### 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。