

感染症法に基づく「病原体等管理規制」から 除外する病原体について

(フニンウイルスワクチン株の除外について)

概要

- ・ 感染症法に基づく「病原体等管理規制」では、人への病原性や生物テロに使われる可能性等を踏まえ、病原体を選定し、一種から四種に分類した上で所持等に関する規制を行っている。
- ・ 規制対象の病原体は属・種で規定されているが、人を発病させるおそれのない特定の株(ワクチン株等)については、本規制の対象から除外することができるとされている。これを踏まえ、これまでも各種病原体を規制から除外してきたところ。
- ・ 今般、国内学会より、一種病原体に指定されているフニンウイルス(南米出血熱の原因ウイルスの一つ)について、ワクチン製造用に弱毒化されたワクチン株(Candid#1)を規制から除外してほしい旨の要望がなされた。
- ・ この弱毒株(Candid#1)を用いて製造された生ワクチンは、アルゼンチン国内において、これまで、南米出血熱対策のため同国民約26万人に接種され、重篤な副反応や病原性の復帰は報告されていない。
- ・ なお、国内学会の要望書によれば、各大学等の研究機関において、Candid#1株を入手後、南米出血熱の基礎研究、検査・診断法等の開発を行いたい意向とのこと。
- ・ 厚生労働省としてCandid#1株に関する情報を確認したところ、人への病原性がないと判断され、規制対象から除外することとして差し支えないと考える。
- ・ しかしながら、これまですでに一種に分類された病原体から特定の株を除外した事例がないことから、感染症部会に諮ることとし、今後、一種から四種に分類される病原体から特定の株を除外する手続きについては、別記の事務手続きとしてよろしいか諮りたい。

1. 感染症法に基づく「病原体等管理規制」の概要

〔所持等の禁止〕

《一種病原体等》

- エボラウイルス
- クリミア・コンゴ出血熱ウイルス
- 痘そうウイルス
- 南米出血熱ウイルス
- マールブルグウイルス
- ラッサウイルス

(以上6)

〔所持等の許可〕

《二種病原体等》

- SARSコロナウイルス
- 炭疽菌
- 野兔病菌
- ペスト菌
- ボツリヌス菌
- ボツリヌス毒素

(以上6)

〔所持等の届出〕

《三種病原体等》

- Q熱コクシエラ、○狂犬病ウイルス
- 多剤耐性結核菌

政令で定めるもの

- コクシジオイデス真菌、○サル痘ウイルス、○腎症候性出血熱ウイルス、○西部ウマ脳炎ウイルス、○ダニ媒介脳炎ウイルス、○オムスク出血熱ウイルス
- キャサナル森林病ウイルス、○東部ウマ脳炎ウイルス、○ニパウイルス
- 日本紅斑熱リケッチア
- 発しんチフスリケッチア
- ハンタウイルス肺症候群ウイルス
- Bウイルス、○鼻疽菌、○ブルセラ属菌、○ベネズエラウマ脳炎ウイルス
- ヘンドラウイルス
- リフトバレーウイルス、○類鼻疽菌
- ロッキー山紅斑熱リケッチア

(以上23)

〔基準の遵守〕

《四種病原体等》

- インフルエンザウイルス(血清亜型がH2N2のもので新型インフルエンザ等感染症の病原体を除く)
- インフルエンザウイルス(血清亜型がH5N1, H7N7のもので新型インフルエンザ等感染症の病原体を除く)
- 新型インフルエンザ等感染症の病原体
- 黄熱ウイルス
- クリプトスポリジウム
- 結核菌(多剤耐性結核菌を除く)
- コレラ菌
- 志賀毒素
- 赤痢菌属
- チフス菌
- 腸管出血性大腸菌
- パラチフスA菌
- ポリオウイルス

政令で定めるもの

- ウエストナイルウイルス
- オウム病クラミジア
- デングウイルス
- 日本脳炎ウイルス

(以上17)

- 国又は政令で定める法人のみ所持(施設を特定)、輸入、譲渡し及び譲受けが可能
- 運搬の届出(公安委)
- 発散行為の処罰

- 試験研究等の目的で厚生労働大臣の許可を受けた場合に、所持、輸入、譲渡し及び譲受けが可能
- 運搬の届出(公安委)

- 病原体等の種類等について厚生労働大臣へ事後届出(7日以内)
- 運搬の届出(公安委)

○病原体等に応じた施設基準、保管、使用、運搬、滅菌等の基準(厚生労働省令)の遵守

○厚生労働大臣等による報告徴収、立入検査

○厚生労働大臣による改善命令

○改善命令違反等に対する罰則

2. 特定の病原体を「病原体等管理規制」から除外できる規定 及び対象となる病原体の考え方

(1) 除外できる規定

「関係条文 感染症法第6条20項～23項」

薬事法第14条第1項の規定による承認を受けた医薬品に含有されるものその他これに準ずる病原体等であって、人を発病させるおそれがほとんどないものとして厚生労働大臣が指定するものを規制対象の病原体等から除く。

(2) 除外の対象となる病原体の考え方 「平成18年6月28日(水)第28回厚生科学審議会感染症分科会」

- 1) 薬事法第14条第1項の規定による承認を受けた医薬品に含有される病原体等であって、人を発病させるおそれがほとんどないもの(製品、菌株等)について指定する。
- 2) 薬事法の承認に向けて開発中の生ワクチン株(試験株)若しくはワクチン製剤で、非臨床試験を終え、臨床試験に用いるために、薬事法に基づく厚生労働大臣又は農林水産大臣への治験計画が届出されたものであって、人を発病させるおそれがほとんどないものについて指定する。
- 3) 病原体等の中で弱毒株と認められるもので、かつ、次の目的に用いられるものであって、人を発病させるおそれがほとんどないものについて指定する。
基礎又は応用研究、陽性コントロール、診断検査の開発、技能試験、ワクチンや治療法の開発、教育(実習)
なお、毒性に関係する因子を再導入させ、又は、毒性を回復・増強させるような操作を加えた結果、弱毒株と認められなくなった場合は、指定を外すこととする。

(参考) これまでに除外した病原体等(特定の株)について

平成19年5月31日告示第200号
(平成24年7月31日告示第462号改正現在)

分類	病原体等(特定の株)
一種病原体等	これまでに除外なし
二種病原体等	<ul style="list-style-type: none"> ●バシラス属アントラシス(炭疽菌)34F2株 ●バシラス属アントラシス(炭疽菌)Davis株 ●フランシセラ属ツラレンシス(野兎病菌)亜種ホルアークティカ LVS株 ●フランシセラ属ツラレンシス(野兎病菌)亜種ツラレンシスATCC6223(B38株) ●ボツリヌス毒素(A型ボツリヌス毒素製剤500単位以下、B型ボツリヌス毒素製剤10000単位以下) ●ボツリヌス毒素(0.1mg以下に限る。)
三種病原体等	●リッサウイルス属レイビーズウイルス(狂犬病ウイルス) RC・HL株、HEP株
四種病原体等	<ul style="list-style-type: none"> ●インフルエンザウイルスA属インフルエンザAウイルス <ul style="list-style-type: none"> A/duck/Hokkaido/vac-1/2004(H5N1) A/turkey/Turkey/1/2005(H5N1)(NIBRG-23) A/Viet Nam/1194/2004(H5N1)(NIBRG-14) A/Indonesia/05/2005(H5N1)(Indo05/PR8-RG2) A/duck/Hokkaido/vac-2/04(H7N7) A/equine/Newmark/et/1/77(H7N7) rg A/bar-headed goose/Qinghai lake/1a/05[R]6+2(163222) rg A/whooper swan/Mongolia/244/05[R]6+2(163243) A/Anhui/01/2005(H5N1)(Anhui01/PR8-RG5) A/common magpie/Hong Kong/5052/2007(H5N1)(SJRG-166615) A/Egypt/2321-NAMRU3/2007(H5N1)(IDCDC-RG11) A/Egypt/3300-NAMRU3/2008(H5N1)(IDCDC-RG13) A/Egypt/N03072/2010(H5N1)(IDCDC-RG29) A/Hubei/1/2010(H5N1)(IDCDC-RG30) ●エンテロウイルス属ポリオウイルス弱毒ポリオウイルスセービン株 <ul style="list-style-type: none"> I型(LSc,2ab株)、II型(P712,Ch,2ab株)、III型(Leon,12a1b株) ●フラビウイルス属イエローフィーバーウイルス(黄熱ウイルス)17D-204株 ●フラビウイルス属ジャパニーズエンセファリティスウイルス(日本脳炎ウイルス) <ul style="list-style-type: none"> at株、m株、ML-17株、S株 ●志賀毒素(0.5mg以下に限る。)

3. 南米出血熱とその原因ウイルス

- (1) 南米出血熱は、感染症法の「一類感染症」に分類される疾患。発生地は下図に示すとおり。また、その原因ウイルスは下表の5種類。

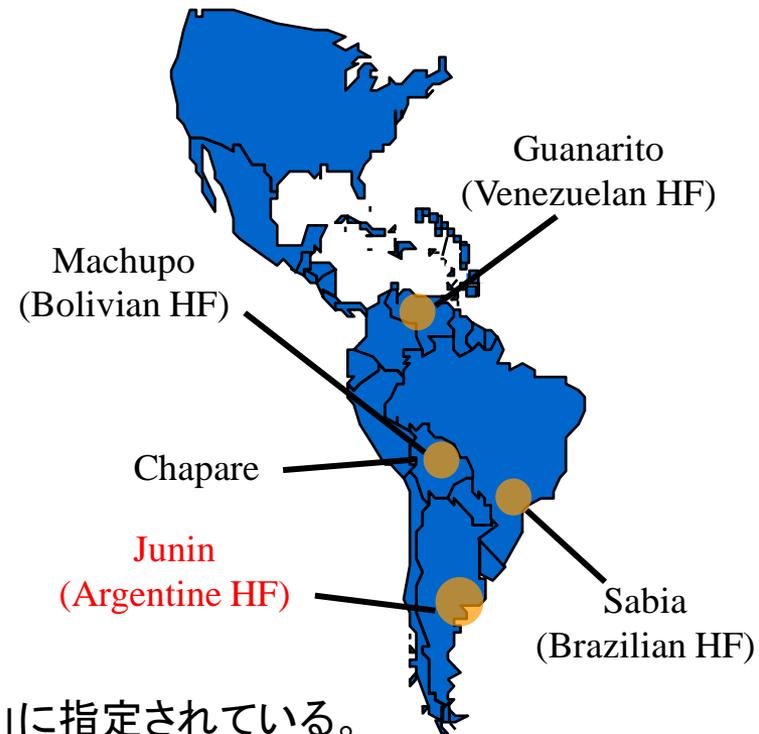
南米出血熱	ガナリトウイルス
	サビアウイルス
	チャパレウイルス
	フニンウイルス
	マチュポウイルス

- (2) そのうち、フニンウイルスによる南米出血熱は、アルゼンチン出血熱と呼ばれている。

(媒介動物はアルゼンチンヨルマウス(*Calomys musculus*))

- (3) 感染症法の「病原体等管理規制」では、南米出血熱の5種類の原因ウイルスは「一種病原体」に指定されている。

—南米出血熱の分布—



4. フニンウイルスの弱毒生ワクチン株(Candid#1)について

- (1) フニンウイルスワクチン株(Candid#1)(以下、「Candid#1 株」という。)は、アルゼンチン出血熱に対する生ワクチンの製造株。
- (2) Candid#1株は、野生株(XJ株)をモルモット2代、マウス脳44代、アカゲザル胎児肺細胞19代に継代して弱毒化し、作製されたもの。遺伝子学的に野生株との鑑別が可能。¹⁾
- (3) Candid#1株を基に製造する生ワクチンは、1979年から国連等の援助を受けて、アルゼンチン政府と米国陸軍感染症医学研究所の共同プロジェクトにより開発された。¹⁾²⁾
- (4) 本生ワクチンは、前臨床試験とⅠ～Ⅲ相臨床試験(6,500名)で有効性、安全性が確認され、2006年のアルゼンチン政府の承認のもと、同国立ウイルス病研究所が製造。¹⁾
- (5) これまで約26万人にこの生ワクチンが接種され、重篤な副反応は報告されていない。また、本生ワクチンのサルへの感染実験では、ウイルスにおいて病原性の復帰は見られなかった。¹⁾³⁾⁴⁾
- (6) Candid#1株はBSL2実験室で取り扱い可能⁵⁾(ただし、アルゼンチンのワクチン製造ではBSL1)。
- (7) なお、この生ワクチンの導入により、アルゼンチン国内では南米出血熱の患者数が大幅に減少し、発生地域も減少している。⁶⁾
- (8) また、アルゼンチンは、PIC/S(医薬品査察協定および医薬品査察共同スキーム)の加盟国であり、一定以上のワクチン製造の技術を有している国である。

(参考文献)

1) Ana Ambrosio et al., Argentine hemorrhagic fever vaccines. Human Vaccines 7,6,694-700 , June 2011

2) WHO, Weekly Epidemiological Record, 1993,68,233-236, Vaccination against Hemorrhagic fever

3) McKee KT Jr. et al., Candid No. 1 Argentine hemorrhagic fever vaccine protects against lethal Junin virus challenge in rhesus macaques. Intervirology. 1992;34(3):154-63.

4) McKee KT Jr. et al., Safety and immunogenicity of a live-attenuated Junin vaccine in rhesus macaques. Am J Trop Med Hyg. 1993 Mar;48(3):403-11.

5) US Department of Health and Human Services. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories (5th edition, 2009 Dec)

6) D.A. Enria, et al., An overview of the epidemiological, ecological and preventive hallmarks of Argentine haemorrhagic fever (Junin virus). Bull. Inst. Pasteur Paris 1998, 96, 103-114

5. 国内学会からの要望書の概要

1) 要望書 : 「フニンウイルスワクチン株の一種病原体からの除外について(要望)」

2) 提出者 : 日本ウイルス学会理事長 (平成24年9月26日)

3) 提出先 : 厚生労働省健康局結核感染症課長

4) 要望内容:

- フニンウイルス(南米出血熱の原因ウイルスの1つ)は、一種病原体に該当し、国内では取り扱うことができない。
- 一方、フニンウイルスを弱毒化したワクチン株(Candid#1株)は、国外においてヒトへの安全性が証明され、BSL2実験室で取り扱われている。
- Candid#1株を基に製造された生ワクチンは、アルゼンチンにおいて、これまでに約26万人に接種されているが、健康被害は報告されていない。
- Candid#1株を利用することで、南米出血熱の基礎研究や検査・診断法の整備、治療薬の開発等に資することが可能。
- 北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター、東京大学医科学研究所、国立感染症研究所、大阪大学微生物病研究所、長崎大学熱帯医学研究所等が、Candid#1株の利用を希望している。
- 以上の理由から、Candid#1株を「病原体等管理規制」から除外いただきたい。

6. 感染症法に基づく「病原体等管理規制」からの フニウイルスワクチン株 (Candid#1) の除外について (まとめ)

以下のことから、Candid#1株は、人への病原性が認められず、また、国内における南米出血熱の診断検査の整備等に資することから、規制から除外しても差し支えないと考えられるが、いかがか。

- 1 弱毒化された株であり、これまで人への健康被害は報告されていない。
 - 2 病原性の復帰は認められていない。
 - 3 野生株とは遺伝子学的に鑑別が可能。
 - 4 BSL2実験室での取り扱いが可能。
 - 5 南米出血熱の診断検査の開発、基礎研究、治療法の開発等に資する。
-

7. 感染症法に基づく「病原体等管理規制」からの除外手続き(案)

今後は本表に基づき手続きを行うこととしたいが、いかがか。

分類		除外の手続き	除外事例	備考
A	生ワクチンとして国内で承認され、人への安全性が確認されている病原体等	申請があれば、除外の手続きを行う	<ul style="list-style-type: none"> ・ポリオウイルス(Ⅰ,Ⅱ,Ⅲ) ・黄熱ウイルス17D 	除外後に感染症部会に報告
B	プレパンデミック等ワクチン製造株としてWHOが公認した病原性を示さない病原体	申請があれば、除外の手続きを行う	<ul style="list-style-type: none"> ・インフルエンザAウイルスQinghai株等 8種 	除外後に感染症部会に報告
C	本表AもしくはBに該当しない二、三、四種病原体等	申請があれば、専門家の知見を踏まえて結核感染症課で判断し、除外の手続きを行う	<ul style="list-style-type: none"> ・ボツリヌス毒素0.1mg以下 ・ボツリヌス毒素A500単位、B10000単位 ・炭疽菌34F2 ・炭疽菌Davis株 ・野兎病菌ATCC6223 ・野兎病菌LVS株 ・狂犬病ウイルスRC・HL株 ・狂犬病ウイルスHEP株 ・日本脳炎ウイルスat株、m株、ML-17株、s-株 ・インフルエンザAウイルス 6種 ・志賀毒素0.5mg 	除外後に感染症部会に報告
D	本表AもしくはBに該当しない一種病原体等	申請があれば、専門家の知見を踏まえて感染症部会の了承を得て、除外の手続きを行う	これまでになし	感染症部会の了承後に除外