

国立感染症研究所において行った GSK・ワクチンの異常毒性否定試験結果概要

- GSK 社・新型インフルエンザワクチンについて、異常毒性否定試験を行った。モルモット腹腔内に、アジュバントを添加した抗原製剤を 0.5ml 接種したところ、軽度の異常が認められ、5ml 接種では、強い急性毒性と死亡例が確認された。
- 追加試験において、アジュバント製剤単独で試験を行ったところ同様の異常所見が認められた。また、マウスに対してもアジュバントを添加した抗原製剤を腹腔内に接種したところ、0.5ml 接種において死亡を含む異常所見がみられ、0.1ml 投与では死亡例はなかったものの、元気消失が全例において認められた。

投与群	異常所見	解剖後の所見
抗原製剤 0.5ml (モルモット 4 匹、観察期間 7 日)	全例：生存、異常なし	全例：異常なし
抗原製剤 5ml (モルモット 4 匹、観察期間 7 日)	全例：生存、異常なし	全例：異常なし
抗原＋アジュバント製剤 0.5ml (モルモット 4 匹、観察期間 7 日)	全例：生存、異常なし	1 匹：異常な剖検所見 3 匹：異常なし
抗原＋アジュバント製剤 5ml (モルモット 4 匹、観察期間 7 日)	1 匹：死亡 1 匹：呼吸速拍と元気消失 2 匹：異常なし	4 匹：異常な剖検所見
アジュバント製剤 0.25ml (モルモット 2 匹、観察期間 7 日)	全例：正常、異常なし	2 匹：異常なし
アジュバント製剤 2.5ml (モルモット 4 匹、観察期間 7 日)	3 匹：死亡 1 匹：異常なし	全例：異常な剖検所見
抗原＋アジュバント製剤 0.1ml※ 観察期間 1 日目：マウス 7 匹	全例：生存であるが、元気消失	4 匹解剖(3 匹異常なし、 1 匹異常な剖検所見)
観察期間 5 日目：マウス 3 匹	全例：生存、異常なし	全例：異常なし
抗原＋アジュバント製剤 0.5ml※ (マウス 8 匹、観察期間 1 日)	7 匹：死亡 1 匹：元気消失。	全例：異常な剖検所見。

※ 当初 5 日間の試験の予定であったが、0.5ml 投与群のほとんどが死亡したことから、1 日目に 4 匹を解剖し、残り 3 匹のみ経過観察。

この試験結果について、試験を実施した国立感染症研究所は所長名で次のとおり、厚生労働省医薬食品局長に対してコメントしています。

「今後、輸入が想定されている GSK 社製乳濁 A 型インフルエンザ HA ワクチン（H1N1 株）に対する国家検定の準備のため、国立感染症研究所において「異常毒性否定試験」を参考試験として実施したところ、明らかに国産のインフルエンザ HA ワクチンと異なるデータが得られているので、取り急ぎ報告します。

① 当該ワクチン（アジュバント含む）5ml をモルモットの腹腔内に接種したところ、強い肝毒性と高率の死亡例を認めた。

※ 0.5ml 接種時には軽度

② アジュバントのみを接種した際にも同様の強い肝毒性及び高率な死亡を認めた。

※ アジュバントを含まないワクチン（抗原）のみの接種では、明らかな異常所見は得られなかった。

国立感染症研究所においては、今回得られたデータのみではこれらの異常が発生する機序等については十分な分析ができませんので、このモルモットのデータをもって直ちに当該ワクチンの安全性に問題ありとの判断を行うことはできないと考えています。しかし、GSK 社からも、モルモットに 0.5ml 以上の投与を行うと異常毒性が見られるとの説明を受けておりますので、再度、GSK 社に対して今回の結果がワクチンの安全性に与える影響に関する見解や、安全性に問題がないとしているデータ等の提出を求め、当該ワクチンの承認にあたってはこれらも踏まえて、安全性評価等の検討を行うとともに、別途、実施されている臨床試験の結果等も含めて総合的に判断する必要があると考えます。」

異常毒性否定試験法（概要）

1. 試験の目的

実験小動物に検体を注射しても、異常を来たさないことを確認する試験方法。

2. 試験の概要

総計処理に必要な数のモルモットの腹腔内に、別に規定する場合を除いて 5ml 投与し、7 日間以上の観察を行う。観察期間中にいずれの動物も異常（体重減少を含む）を示さないときに適合と判断する。

欧米の試験方法との比較表

	米国	欧州	日本
使用動物	マウス（2匹以上）及びモルモット（2匹以上）	マウス（5匹）及びモルモット（2匹）	モルモット （総計処理に必要な数）
投与経路	腹腔内 [*]	腹腔内	腹腔内
投与量	マウス：0.5mL モルモット：5mL	マウス：ヒト1回投与量（1mL以内） モルモット：ヒト1回投与量（5mL以内）	別に規定する場合を除き、5mL
観察期間	7日間	7日間	7日間以上
観察項目	死亡及び体重変動を含む異常を認めない。	死亡あるいは病気の兆候を認めない。	死亡及び体重変動を含む異常を認めない。
備考	※不活化インフルエンザワクチンについては、モルモットに検体 5mL を腹腔内投与あるいは皮下投与する（CFR610.11a）		体重は7日後だけでなく投与直後（1,2,3日後）も測定され、体重減少は母集団との統計的優位差（P=0.01）を認めないとき適合。
出典	21CFR 610.11 General Safety Test	欧州薬局方 2.6.9 Abnormal toxicity	生物学的製剤基準 異常毒性否定試験法