

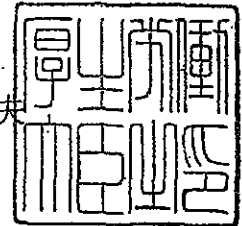
厚生労働省発食安第0309005号

平成 1 9 年 3 月 9 日

薬事・食品衛生審議会

会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 柳澤 伯夫



諮 問 書

食品衛生法(昭和22年法律第233号)第11条第1項の規定に基づき、
下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる動物用医薬品の食品中の残留基準設定について

鳥インフルエンザ(油性アジュバント加)不活化ワクチン

平成19年3月22日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 吉倉 廣 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰 雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成19年3月9日付け厚生労働省発食安第0309005号をもって諮問された食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づく鳥インフルエンザ（油性アジュバント加）不活化ワクチンに係る食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

(別 添)

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」)

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：鳥インフルエンザ不活化ワクチン「北研」

(2) 用途：鳥インフルエンザの発症予防及びウイルス排泄の抑制

本剤は、鳥インフルエンザウイルスH5N1亜型(A/duck/Hokkaido/Vac-1/04(H5N1)株)¹、同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²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、乳化剤として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、保存剤としてホルムアルデヒドを使用した不活化ワクチンである。

今般の残留基準の検討は、本ワクチンが動物用医薬品として製造販売の承認申請がなされたことに伴い、内閣府食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことによるものである。

(3) 有効成分：鳥インフルエンザウイルスH5N1亜型(A/duck/Hokkaido/Vac-1/04(H5N1)株)、同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

(4) 適用方法及び用量

4週齢以上の鶏の脚部筋肉内に0.5 mLの用量を注射する。「家畜伝染病予防法」第3条の2³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」⁴に従って使用すること。

(5) 諸外国における使用状況

本剤の諸外国における使用実績はない。

¹ 弱毒化された株

² 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。

³ 平成16年12月13日より「家畜伝染病予防法施行規則」第57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。

⁴ 平成18年12月21日最終改訂。

2. 残留試験結果

対象動物における主剤等の残留試験は実施されていない。

3. 許容一日摂取量（ADI）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19年1月12日付け厚生労働省発食安第0112002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）不活化ワクチンに係る食品健康影響評価については、以下のとおり評価されている。

当ワクチンは、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。

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。

(参 考)

これまでの経緯

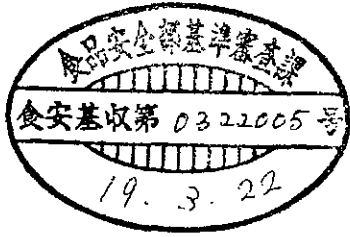
- 平成19年 1 月 1 2 日 ・厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに食品健康影響評価依頼
- 平成19年 3 月 9 日 ・厚生労働大臣から薬事・食品衛生審議会会長あてに残留基準の設定について諮問
- 平成19年 3 月 1 2 日 ・薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会における審議
- 平成19年 3 月 2 2 日 ・食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価結果通知

● 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

[委員]

- 青木 宙 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
- 井上 松久 北里大学副学長
- 大野 泰雄 国立医薬品食品衛生研究所副所長
- 尾崎 博 東京大学大学院農学生命科学研究科教授
- 加藤 保博 財団法人残留農薬研究所理事
- 斎藤 貢一 星薬科大学薬品分析化学教室助教授
- 佐々木 久美子 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
- 志賀 正和 社団法人農林水産先端技術産業振興センター調査広報部調査役
- 豊田 正武 実践女子大学生生活科学部生活基礎化学研究室教授
- 米谷 民雄 国立医薬品食品衛生研究所食品部長
- 山内 明子 日本生活協同組合連合会組織推進本部本部長
- 山添 康 東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授
- 吉池 信男 独立行政法人国立健康・栄養研究所研究企画評価主幹
- 鰐淵 英機 大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

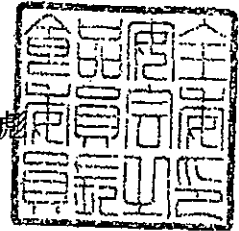
(○：部会長)



府食第 300 号
平成 19 年 3 月 22 日

厚生労働大臣
柳澤 伯夫 殿

食品安全委員会
委員長 見上 彪



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 19 年 1 月 12 日 付け 厚生労働省 発 食安第 0112002 号 を も っ て 貴 省 から 当 委 員 会 に 対 し て 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 (鳥 インフルエンザ 不 活 化 ワ ク チ ン 「北 研」) に 係 る 食 品 健 康 影 響 評 価 の 結 果 は 下 記 の と お り で す の で 、 食 品 安 全 基 本 法 (平 成 15 年 法 律 第 48 号) 第 23 条 第 2 項 の 規 定 に 基 づ き 通 知 し ま す。

な お 、 食 品 健 康 影 響 評 価 の 詳 細 を ま と め た も の は 別 紙 の と お り で す。

記

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」) が 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 も の と 考 え ら れ る。

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

2007年3月

食品安全委員会

〈審議の経緯〉

平成19年	1月12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
平成19年	1月15日	関係書類の受理
平成19年	1月18日	第174回食品安全委員会（要請事項説明）
平成19年	1月26日	第67回動物用医薬品専門調査会
平成19年	2月8日	第177回食品安全委員会（報告）
平成19年	2月8日	
	－ 3月 9日	国民からの意見情報の募集
平成19年	3月20日	動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員会へ報告
平成19年	3月22日	第183回食品安全委員会（報告）
		同日付で食品安全委員会委員長から厚生労働大臣、農林水産大臣に通知

〈食品安全委員会委員〉

見上 彪（委員長）
 小泉 直子（委員長代理*）
 長尾 拓
 野村 一正
 畑江 敬子
 本間 清一
 *平成19年2月1日から

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員〉

			平成19年2月12日から		
三森 国敏(座長)			三森 国敏(座長)		
井上 松久(座長代理)			井上 松久(座長代理)		
青木 宙	津田 修治		青木 宙	寺本 昭二	
明石 博臣	寺本 昭二		明石 博臣	長尾 美奈子	
江馬 眞	長尾 美奈子		江馬 眞	中村 政幸	
大野 泰雄	中村 政幸		小川 久美子	林 眞	
小川 久美子	林 眞		渋谷 淳	平塚 明	
渋谷 淳	藤田 正一		嶋田 甚五郎	藤田 正一	
嶋田 甚五郎	吉田 緑		鈴木 勝士	吉田 緑	
鈴木 勝士			津田 修治		

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

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⁽¹⁾、セスキオレイン酸ソルビタン⁽²⁾、ホルムアルデヒド⁽³⁾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⁽¹⁰⁾。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($10^{2.0}LD_{50}$ /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⁽¹¹⁾

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⁽¹²⁾。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⁽¹³⁾。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⁽¹⁴⁾

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⁽¹⁵⁾。

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(オイルボックス 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・ぶりピブリオ病・ 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)