

【資料】

狂犬病組織培養不活化ワクチンと副作用報告義務

田村 豊

酪農学園大学動物薬教育研究センター

ヒトの狂犬病は狂犬病に罹患した犬に咬まれることにより感染し、発症するとほぼ100%死亡する最も重要な人獣共通感染症である。現在も世界各国で発生し、ヒトの日常生活を脅かしているとともに、日本人が海外旅行をする場合に最も注意すべき感染症である。以前は日本にも猛威を振るっていた病気であったものの、1950年に狂犬病予防法が制定され、犬に狂犬病ワクチン接種が義務付けられたところ、1956年に6頭の犬の発生を最後に、2007年に発生した2例の輸入感染症例を除いて、国内での狂犬病の発生はない。このような世界的にもまれな狂犬病清浄国になったのも獣医師会会員の努力に他ならない。しかし、63年間も狂犬病のない日本に暮らしていると、狂犬病に関する知識が希薄化してきていることも事実である。そこで今回は、獣医師として知っておくべき現行狂犬病ワクチンの概要と副作用報告義務について紹介したい。

1. 狂犬病ワクチンの概要

(1) ワクチンの歴史

- 1885年 Pasteurが狂犬病弱毒株（固定毒）感染ウサギの脊髄乾燥乳剤を人体に応用
- 1952年 動物中枢神経組織由来石炭酸不活化ワクチン（サンプル型ワクチン）を犬に使用
- 1978年 副作用軽減のためタンパク窒素量を低下させた動物脳由来精製不活化ワクチンが開発され、翌年から使用
- 1984年 さらに安全性と有効性を目指して、培養細胞へ継代・順化した製造用株が樹立され、狂犬病組織培養不活化ワクチンが承認。翌年から販売。

(2) 現行ワクチンの製造方法

わが国では狂犬病予防法の規定により実施するワクチン接種であるため、国がワクチンの安全性と有効性を確保する必要がある。そこで日本ではシードロットシステムを採用し、各社で同じ製造用株を用い、同じ方法で作成し販売している。製造用株を単層培養あるいは浮遊培養したHmLu細胞に接種して増殖させ、得られたウイ

ルス液をマクロゴールで精製・濃縮し、 β -プロピオラクトンで不活化する。抗原濃度を調整し、保存剤（チメロサル）を加えてワクチンとする。免疫を増強するアジュバントは含まれておらず、タンパク窒素量は100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下に規定しており、細胞培養で使用する牛胎児血清はほぼ除去されている。以上のことから世界で最も安全な動物用の狂犬病ワクチンと言われている。

(3) 副作用

市販の一般的な犬用混合ワクチンよりも副反応の発現率が有意に低いこと、アナフィラキシー等の重篤な副反応は注射後6時間以内に起こりやすいことや、副反応は1歳未満と10歳以上12歳未満の犬に多いことが報告されている[蒲生恒一郎ら、日獣会誌、61、557-560(2008)]。

2. 獣医師による副作用報告義務

従来、獣医師が使用する動物用医薬品の副作用報告は、獣医師からの情報提供により製造業者から行われていた。しかし、薬害エイズ事件を契機に重要な事案である副作用は、製造業からの報告と共に、動物用医薬品の使用者である獣医師からの報告が義務化されており、獣医師の責務である。

(1) 副作用と有害事象

副作用 (adverse drug reaction ; ADR) とは、因果関係が否定されない医薬品の使用により生じた有害な反応をいう。一方、因果関係の有無を問わず、単に医薬品の使用によって生じたあらゆる好ましくない有害な反応を有害事象 (adverse event ; AE) という。



(2) 動物用医薬品の副作用報告

動物用医薬品の副作用情報は、製造業者等からの報告（薬機法第68条の10第1項）と、獣医師等からの報告（薬

機法第68条の10第1項)から収集している。従来、副作用報告は医薬品を使用する獣医師から製造業者等に連絡し、製造業者等が因果関係を判断して実施していた。しかし、薬害エイズ事件を契機に因果関係の有無を問わず有害事象を報告するようになった。動物用医薬品についても法律改正により平成15年7月から獣医師等にも副作用を報告することが義務付けられた。ただし、報告の必要な症例としては、以下のものが提示されている。

(ア) 死亡

(イ) 添付文書から予測できない以下の事項

- a. 障害
- b. 死亡又は障害につながるおそれのある症例
- c. 治療のために飼育動物診療施設への入院が必要とされる症例
- d. aからcまでに掲げる症例に準じて重篤である症例(治療をしなければaからcに示す状態となることが予想された症例を含む。)

(ウ) 後世代における先天性の疾病又は異常

(エ) 感染症又はこれにつながるおそれのある症例の発生

(オ) 副作用の発生数、発生頻度、発生条件等の傾向が、添付文書から予測できるものから著しく変化しおそれがある場合(軽微なものを除く。)

(カ) 当該医療機器の不具合の発生のうち、(ア)から(エ)に掲げる症例等の発生または(オ)に掲げる著しい変化につながるおそれのあるもの

(3) 副作用報告の手順

副作用報告方法は、農林水産省動物医薬品検査所のホームページ上にある報告様式

(http://www.maff.go.jp/nval/iyakutou/fukusayo/sousa/pdf/houkoku2_jyui2_20181114.pdf)により、提示された報告方法(<http://www.maff.go.jp/nval/iyakutou/fukusayo/sousa/pdf/20181114houkokuhouhou.pdf>)によりweb上で行う。なお、様式をコピーしてFaxでも可能で報告先は以下の通り。

農林水産省動物医薬品検査所企画連絡室 技術指導課
副作用情報担当あて

FAX 042-321-1769

(4) 副作用情報データベース

動物用医薬品の副作用情報は、動物医薬品検査所のホームページ上にある副作用情報データベース

(http://www.nval.go.jp/asp/se_search.asp)で閲覧できます。

参 考

<動物用医薬品の獣医師による副作用報告に関する関連条文>

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律

第六十八条の十 医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器若しくは再生医療等製品の製造販売業者又は外国特例承認取得者は、その製造販売をし、又は第十九条の二、第二十三条の二の十七若しくは第二十三条の三十七の承認を受けた医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器又は再生医療等製品について、当該品目の副作用その他の事由によるものと疑われる疾病、障害又は死亡の発生、当該品目の使用によるものと疑われる感染症の発生その他の医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器又は再生医療等製品の有効性及び安全性に関する事項で厚生労働省令で定めるものを知つたときは、その旨を厚生労働省令で定めるところにより厚生労働大臣に報告しなければならない。

2 薬局開設者、病院、診療所若しくは飼育動物診療施設の開設者又は医師、歯科医師、薬剤師、登録販売者、獣医師その他の医薬関係者は、医薬品、医療機器又は再生医療等製品について、当該品目の副作用その他の事由によるものと疑われる疾病、障害若しくは死亡の発生又は当該品目の使用によるものと疑われる感染症の発生に関する事項を知つた場合において、保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するため必要があると認めるときは、その旨を厚生労働大臣に報告しなければならない。

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律関係事務の取扱いについて(12動薬A第418号 平成12年3月31日)

13 副作用等報告について

(2) 獣医師、飼育動物診療施設の開設者等により報告される副作用等報告については、次を参考とすること。

ア. 報告の期限は定めないが、すみやかに報告すること。

イ. 報告の必要性については、以下の事項を参考とすること。

(ア) 死亡

(イ) 添付文書から予測できない以下の事項

- a. 障害
- b. 死亡又は障害につながるおそれのある症例
- c. 治療のために飼育動物診療施設への入院が必要とされる症例
- d. a から c までに掲げる症例に準じて重篤である症例（治療をしなければ a から c に示す状態となることが予想された症例を含む。）
- (ウ) 後世代における先天性の疾病又は異常
- (エ) 感染症又はこれにつながるおそれのある症例の発生
- (オ) 副作用の発生数、発生頻度、発生条件等の傾

向が、添付文書から予測できるものから著しく変化したおそれがある場合（軽微なものを除く。）

- (カ) 当該医療機器の不具合の発生のうち、(ア)から(エ)に掲げる症例等の発生又は(オ)に掲げる著しい変化につながるおそれのあるもの

注)：「副作用によるものと疑われるもの」とは、因果関係が否定できる以外のものを指し、因果関係が不明なものも含む。障害」とは、日常生活に支障を来す程度の機能不全の発現をいう。「軽微なもの」とは、症状が軽く容易に治癒することをいう。