

近年における動物用狂犬病ワクチンの副作用の発生状況調査

誌名	日本獣医師会雑誌 = Journal of the Japan Veterinary Medical Association
ISSN	04466454
著者名	蒲生,恒一郎 小川,孝 衛藤,真理子
発行元	日本獣医師会
巻/号	61巻7号
巻号補足	
掲載ページ	p. 557-560
発行年月	2008年7月

農林水産省 農林水産技術会議事務局筑波産学連携支援センター
Tsukuba Business-Academia Cooperation Support Center, Agriculture, Forestry and Fisheries Research Council
Secretariat



近年における動物用狂犬病ワクチンの 副作用の発生状況調査

蒲生恒一郎[†] 小川 孝 衛藤真理子

農林水産省動物医薬品検査所（〒185-8511 国分寺市戸倉1-15-1）

（2007年4月18日受付・2007年12月11日受理）

要 約

平成15年度から17年度に提出された動物用狂犬病ワクチンの副作用報告をもとに、その傾向、特徴等を分析した結果、狂犬病ワクチンは市販の犬用混合ワクチンよりも副作用発現率が有意に低く、より安全なワクチンであることが確認された。また、副作用の発現は1歳未満と10歳以上12歳以下に副作用が多いこと、接種当日に副作用が発現しやすいこと、特に重篤な副作用は6時間以内に発現しやすいことが明らかになった。さらに、アナフィラキシー症状は副作用報告件数の約半数を占めることが示された。これらのことから、使用説明書の記載のとおり、ワクチン注射後当日は注意深く観察することの重要性が確認された。——キーワード：副作用，犬，狂犬病ワクチン。

日獣会誌 61, 557～560 (2008)

動物用狂犬病ワクチンは、狂犬病予防法（昭和25年法律第247号）に基づき毎年犬に接種される。このように法律で接種を義務化しているワクチンは他にはない。このため、年間450万～500万ドーズが使用されており、わが国のは乳類を対象とするワクチンの中で最も多く使用されているワクチンである。

平成15年7月に改正薬事法（平成14年法律第96号）の一部が施行され、製造販売業者等のみならず、獣医師等からも動物用医薬品の重大な副作用等を農林水産大臣に報告することになった。

そこで著者らは平成15年度から17年度にかけて農林水産大臣に提出された動物用狂犬病ワクチンの副作用報告を分析し、その傾向、特徴等を調査したので報告する。

現在わが国で使用されている動物用狂犬病組織培養不活化ワクチンは、昭和60年に承認され、現在5製造所によって製造されている [1, 2]。製造用株RC・HL株はパスツール株に由来し、乳のみマウスおよび乳のみハムスターに脳内接種した場合にのみ病原性を示す非常に安全な株である。これをハムスターの肺細胞由来のHmLu細胞に接種し培養後、ポリエチレングリコールで精製濃縮しβ-プロピオラクトンで不活化したのから原液を調整し製造する。なお、本ワクチンは、水酸化アルミニウムゲル等のアジュバントを含んでいない。

材 料 お よ び 方 法

副作用等の報告は薬事法第77条の4の2に基づく製造販売業者等および獣医師等からの報告（副作用報告の症例の症状、治療方法等は農林水産省動物医薬品検査所のホームページにおいて公表されている。）、製造販売数量は動物医薬品等取締規則（平成16年農林水産省令第107号）に基づく製造販売業者からの報告、狂犬病ワクチン注射頭数は全国家畜衛生統計、犬の飼養頭数等は日本ペットフード工業会が実施した「犬猫飼育全国調査」の結果を用いた。本調査は全国（ただし、沖縄を除く。）の2人以上世帯の女性および単身の男女（ともに19歳～69歳）を対象に、平成15年以前は聞き取り調査、平

表1 副作用発現率の比較

	平成16年度の副作用発現率 (副作用報告数/推定接種頭数*)
狂犬病ワクチン	0.6×10^{-5} (28/4799555)
ワクチンA	1.5×10^{-5} (19/1231000)
ワクチンB	1.4×10^{-5} (19/568000)
ワクチンC	1.9×10^{-5} (9/469000)
ワクチンD	4.7×10^{-5} (15/322000)

*：狂犬病ワクチンについては全国家畜衛生統計、その他のワクチンは製造販売業者から報告された製造販売数量から推定

[†] 連絡責任者：蒲生恒一郎（農林水産省動物医薬品検査所検査第一部ウイルス製剤第1検査室）

動物用狂犬病ワクチンの副作用の発生状況調査

表2 年齢層別の副作用および死に至った副作用の発現率

	1歳未満	1～3歳	4～6歳	7～9歳	10～12歳	13歳以上	不明
飼養頭数の比率 (%)	6.87	29.97	22.45	19.93	10.75	10.68	1.39
副作用発現数 (発現率)*	10 (1.46)	18 (0.64)	7 (0.31)	11 (0.55)	9 (0.93)	4 (0.37)	1 (0.73)
死に至る副作用発現数 (発現率)*	5 (0.73)	6 (0.21)	5 (0.22)	6 (0.31)	9 (0.84)	1 (0.09)	0 (0.00)

(発現率)* : 副作用発現数 ÷ 飼養頭数の比率 (%)

表3 症状別の副作用報告件数

	アナフィラキシー症状	その他の症状	不明
平成15年度*	6 (3)**	4 (4)	0 (0)
平成16年度	18 (15)	12 (2)	2 (2)
平成17年度	5 (3)	12 (2)	1 (1)

* : 平成15年度は7月1日以降

** : () 内は死に至った副作用件数

平成16年以降はインターネットによる調査を行った。平成17年の標本数は4,235であった。

成 績

動物用狂犬病ワクチンとその他の犬用混合ワクチンの副作用発現率の比較：平成16年度において販売数量が多い犬用混合ワクチン4製剤と狂犬病ワクチンの副作用発現率を比較した(表1)。副作用発現率は副作用報告数を犬用混合ワクチンについては当該ワクチンの販売数量、狂犬病ワクチンについては注射頭数で除して算出した。その結果、犬用混合ワクチンよりも狂犬病ワクチンの副作用発現率が有意に低かった(Z検定, $P < 0.01$)。

年齢層別副作用発現率：年齢層別の副作用の発現率を調査した(表2)。年齢層別の副作用報告件数では1歳以上3歳以下が最も副作用報告件数が多かった。しかし、単純にこの年齢層が副作用を発現しやすいと結論づけるべきではなく、年齢層別の飼養頭数を考慮する必要がある。そこで、年齢層別の飼養頭数に対する副作用の発現率を検討した。表2中の飼養頭数の比率は平成15～17年度における各年齢層の飼養頭数の比率の平均を示している。この各年齢層の飼養頭数の比率に対する報告件数の割合を求めることにより各年齢層の副作用発現率を算出した。この結果、1歳未満の犬の発現率が最も高いことが明らかとなった。また、高年齢層は発現率が高くなる傾向にあり10歳以上12歳以下が1歳未満に次いで高い発現率を示した。

これらの副作用のうち、死亡例を抽出して同様に調査した。その結果、10歳以上12歳以下、次いで1歳未満の犬の発現率が高い値を示した。

症状別の報告件数：副作用の症状をアナフィラキシー症状(即時型体液性免疫反応であるアナフィラキシー型

(I型)アレルギー(過敏症)により生ずる症状)とその他の症状(消化器症状、皮膚症状、神経症状等)に大きく2つに分類し、集計した(表3)。その結果、アナフィラキシー症状が約半数を占めた。死亡率はアナフィラキシー症状では72.4%(29例中21例)、その他の症状は28.6%(28例中8例)であった。

副作用発現までの時間：狂犬病ワクチン投与後アナフィラキシー症状とその他の症状の副作用が初めて発現するまでの時間を調査した(表4)。アナフィラキシー症状は大部分が1時間未満に発現した。その他の症状は4時間以上3日間以内を中心に発現した。すべての副作用の73.3%が12時間以内に発現した。これらの副作用のうち、死亡例を抽出して同様に調査した。その結果、死亡例はアナフィラキシー症状が多く、1時間未満に発現する症例が多くを占めた。死亡例の65.6%は6時間以内に発現した。

考 察

一般的にワクチン接種による副作用の原因物質としてゼラチンおよび牛血清の主として牛血清アルブミンが考えられている[3, 4]。狂犬病ワクチンの製造にはゼラチンは使用されていないが、組織培養液中に牛血清が使用されている。平山ら[5]は狂犬病ワクチン等犬用ワクチン中に含まれる牛血清がアナフィラキシー誘発物質の一つであることを報告した。ワクチン中のウイルス蛋白、牛血清成分、トリプシン等の蛋白窒素量を規定することが安全性確保に繋がるという観点から、狂犬病ワクチンは、動物用生物学的製剤基準において蛋白窒素含有量が100μg/ml以下でなければならないとされている。いっぽう、人体用狂犬病ワクチンの蛋白窒素量は40μg/ml以下に設定されている。1996年度に国家検定に提出された動物用狂犬病ワクチンの蛋白窒素量の平均が28.6μg/ml(計24ロット)であったことを考慮すれば、人体用の基準にも適合する安全性の高いワクチンであると考えられる。また、表1に示した犬用混合ワクチン4製剤の蛋白窒素定量試験は実施していないが、複数のワクチンウイルス培養液を混合したものであることから、蛋白窒素量は狂犬病ワクチンよりも多いものと考えられる。今回の調査結果から狂犬病ワクチンは他の犬用混合ワクチンと比較してより安全なワクチンであることが確認され

表4 症状別の副作用発現までの時間および死亡率

	1時間未満	1~3時間	4~6時間	7~12時間	13~23時間	1~3日	4日以上	不明	死亡率
アナフィラキシー症状 (うち, 死亡例)	19 (15)	4 (3)	1 (1)	0 (0)	3 (1)	1 (1)	1 (0)	0 (0)	72.4% (29例中21例)
その他の症状 (うち, 死亡例)	4 (0)	1 (0)	4 (1)	9 (2)	6 (1)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	28.6% (28例中8例)
不明 (うち, 死亡例)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	100% (3例中3例)

た。ただし、接種当日に副作用が発現しやすいこと、1歳未満と10歳以上12歳以下に副作用が多いことが明らかとなった。1歳未満の犬の副作用発現率が高いのは体重との関連が考えられる。ワクチンは他の動物用医薬品と異なり、体重にかかわらず1頭分接種することになっているが、体重の軽い犬および小型犬種が副作用を発現しやすいことがすでに報告されている [6, 7]。若齢犬は成犬と比較して体重が軽いので、副作用を発現しやすいのではないかと考えられた。

狂犬病ワクチンに添付されている使用説明書中【犬または猫に対する注意】1. 制限事項 (3) 投与後の制限事項に「副反応 (アナフィラキシー等) による事故を最小限にとどめるため、本剤の注射後しばらくは観察を続けること。帰宅させる場合は、なるべく安静に努めながら帰宅させ、当日は帰宅後もよく観察するように指導すること。」と記載されている。現在副作用の発現をなくすことは不可能であるが、注射後の観察と副作用発現時の迅速な獣医師による診察により被害を最小限に抑えることが可能であると考えられた。

稿を終えるにあたり、貴重なデータをご提供していただいたペットフード工業会、データ収集および解析にご協力いただいた動物医薬品検査所企画連絡室江原枝里子氏、平澤 緑氏および桃あさみ氏に深謝する。

引用文献

[1] 石川義久, 鮫島都郷, 布谷鉄夫, 本橋常正, 野村吉利:

細胞培養順化狂犬病ウイルス RC・HL 株の不活化ワクチン候補株としての生物学的性状, 日獣会誌, 42, 637-643 (1989)

[2] 石川義久, 鮫島都郷, 野村吉利, 本橋常正, 織間博正, 田坂邦安: 細胞培養順化狂犬病ウイルス RC・HL 株から調整した不活化ワクチンの免疫原性, 日獣会誌, 42, 715-720 (1989)

[3] Kelso JM, Jones RT, Yunginger JW: Anaphylaxis to measles, mumps, and rubella vaccine mediated by IgE to gelatin, J Allergy Clin Immunol, 91, 867-872 (1993)

[4] Levenbook IS, Meritt BA, Fitzgerald EA, Elisberg BL: Sensitization induced in guinea pigs with beta-propiolactone-treated serum albumin: Experimental evidence for the cause of allergic reactions in humans receiving human diploid cell rabies vaccine. Int. Archs. Allergy. Appl. Immun. 80, 110-111 (1986)

[5] 平山紀夫, 千田 恵, 山本富史: 犬用ウイルスワクチン中のアナフィラキシー誘発物質についてのモルモットを用いた検討, 動薬検年報, 24, 15-19 (1987)

[6] Gakell RM, Gettinby G, Graham SJ, Skilton D: Vererinary Products Committee working group report on feline and canine vaccination, Vet Rec, 150, 126-134 (2002)

[7] Moore GE, Guptill LF, Ward MP, Glickman NW, Faunt KK, Lewis HB, Glickman LT: Adverse events diagnosed within three days of vaccine administration in dogs, 227 (7), 1102-1108 (2005)

Investigation of Adverse Reactions of Rabies Vaccine for Animal Use in Recent Years

Koichiro GAMOH^{*†}, Takashi OGAWA and Mariko ETOH

^{*} National Veterinary Assay Laboratory, 1-15-1 Tokura Kokubunji-city, 185-8511, Japan

SUMMARY

The authors investigated the tendency and feature of adverse reaction reports of rabies vaccines for animal use submitted from the 2003 to 2005 fiscal years. The results confirmed that the rabies vaccine was safer than commercial canine combination vaccines given the percentage of adverse reactions that appeared. However, adverse reactions occur frequently in dogs less than one year old and dogs between ten and twelve years old. Adverse reactions also tended to occur on the day of the vaccination, and particularly within six hours for serious cases. Moreover, this investigation showed that anaphylaxis accounts for half of all adverse reactions. The results suggest that dogs should be observed carefully on the day after the vaccination, as described in the insert. — Key words : Adverse reactions, dogs, rabies vaccine.

[†] Correspondence to : Koichiro GAMOH (National Veterinary Assay Laboratory)

1-15-1 Tokura, Kokubunji-city, 185-8511, Japan

TEL 042-321-1841 FAX 042-321-1769 E-mail : kgamoh@nval.go.jp

J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 61, 557 ~ 560 (2008)

日本獣医公衆衛生学会誌編集委員会委員

【編集委員】

◎山本 茂貴 (国立医薬品食品衛生研究所食品衛生管理部長)
○津田 修治 (岩手大学農学部教授)
伊藤 壽啓 (鳥取大学農学部教授)
高鳥 浩介 (東京農業大学客員教授)
丸山 総一 (日本大学生物資源科学部教授)
稲葉 睦 (北海道大学大学院獣医学研究科教授)
今井 壯一 (日本獣医生命科学大学獣医学部教授)
梅村 孝司 (北海道大学大学院獣医学研究科教授)

川村 清市 (北里大学名誉教授)
月瀬 東 (日本大学生物資源科学部教授)
中澤 宗生 (動物衛生研究所動物疾病対策センター長)
中山 裕之 (東京大学大学院農学生命科学研究科教授)
森友 靖生 (東海大学阿蘇校舎農学部教授)

(◎委員長, ○副委員長)

編集発行人 日本獣医公衆衛生学会
会長 熊谷 進

『*投稿を希望される方は、学会誌投稿規程(第60巻第12号885頁)及び三学会誌投稿の手引き(第61巻第6号477頁)をご参照ください』

獣医師募集

対象 1) 獣医師 2) 2009年獣医師免許取得見込み者
業務内容 1) 養豚・養鶏・養牛等生産者への疾病対策指導および飼養管理技術指導
2) 研究開発・検査 3) その他
勤務地 1) 研究所 2) 本社および各支店など
雇用条件 1) 給与・待遇 面談の上経験等考慮し弊社給与規定等に基づき決定(獣医師手当あり)

募集人員 若干名 応募締め切り日 随時受け付け

連絡先 伊藤忠飼料株式会社 人事チーム 担当中山
東京都江東区亀戸2丁目35番13号 tel 03-5626-3209
e-mail nakayama.aki@itochu-f.co.jp HPアドレス http://www.itochu-f.co.jp/