

## 日本における犬用ワクチンの製造状況とその副作用

平山紀夫<sup>†</sup> (元日本獣医生命科学大学客員教授)

青木博史 (日本獣医生命科学大学獣医学部獣医保健看護学科教授)



## 1 はじめに

感染症を防ぐにはワクチン接種が最も有効な手段であり、人類が撲滅した天然痘及び牛疫でのワクチンの役割が如実に物語っている。最近では新型コロナウイルス感染症を防ぐ有効な手段としてワクチンが多用されている。日本では狂犬病予防法で犬への狂犬病ワクチンの接種が義務付けられている他、多くの種類を含む混合ワクチンが犬に接種され、犬における伝染性疾病のコントロールに役立っている。一方、このような効果的なワクチンにも頻度の差があるものの副作用が発生している。ワクチン接種による副作用が起こった場合、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（以下、薬機法とする）で製造メーカーが国に報告していたが、2002年からは獣医師にも報告義務が課せられている。これらの副作用報告は動物医薬品検査所のホームページで公開されている。狂犬病ワクチンの副作用については、蒲生ら [1] が2003～2005年度及びYoshidaら [2] が2004～2018年度の間の発生状況等を取りまとめて報告している。今回、日本で市販されている狂犬病ワクチン及び犬で多く使用されている混合ワクチンについて2018～2020年度の製造量、副作用報告数、副作用のうち重篤なアナフィラキシーの発生要因等について取りまとめたので報告する。

## 2 犬用ワクチンの使用実態

現在ワクチンが市販されている犬の感染症としては、狂犬病、犬ジステンパー、犬アデノウイルス2型感染症、犬パラインフルエンザ感染症、犬パルボウイルス感染症、犬コロナウイルス感染症、犬レプトスピラ症及び犬ボルデテラ感染症の8種類に及ぶ。このうち狂犬病に対しては1種類の病原体成分を含むワクチン（単味ワクチン）であるが、それ以外は混合ワクチンである。犬レプトスピラ症は2種類以上の血清型を含むことから多価ワクチンと称され、混合ワクチンの範疇とする場合が多

い。また、犬アデノウイルス2型感染症のワクチンは、犬伝染性肝炎（病原体は犬アデノウイルス1型）にも有効であることから、混合数を1種類増やした名称で販売されている。

狂犬病ワクチンは、狂犬病予防法で犬への接種が義務化されているため、犬で最も多く接種されているワクチンである。狂犬病ワクチンの接種頭数は、毎年厚生労働省が公表しており [3]、1990年度からの31年間では年平均458万頭であった。なお、同時期の狂犬病ワクチンの国家検定合格数量 [4] は年平均455万ドーズで、製造されたワクチンがほぼ全て使用されていることになる。

このことからワクチンの使用量は、ほぼ国家検定合格数量（製造量に相当）と考えることができる。そこで、犬用の混合ワクチンの使用量についても国家検定合格数量から推定することができるが、犬用混合ワクチンは、最近ではほとんどがシードロット製剤として承認されているため、国家検定を受ける必要がなくなった。その代替としてメーカーには製造量の報告が義務付けられ、動物医薬品検査所のホームページで公表されている [4]。国家検定合格数量及び製造量報告の数値を用い、混合ワクチンをそれぞれの感染症に換算したドーズで3年間分の平均値を図1に示す。1988～1990年度の混合ワクチンの製造量は、狂犬病ワクチンの半数であったが、1998年度以降は80%以上に増加している。犬ジステンパー、犬アデノウイルス2型感染症、犬パラインフルエンザ感染症及び犬パルボウイルス感染症に対するワクチンは、ほとんどの混合ワクチンに含まれているため、ほぼ類似した数値になっている。犬コロナウイルス感染症のワクチン製造量は2008年度以降狂犬病ワクチンの半数で推移し、犬レプトスピラ症のワクチンは狂犬病ワクチンの40%前後と少ない。なお、狂犬病ワクチンは年1回の接種であるため製造量が接種頭数と見なされるが、混合ワクチンは通常3～4週間間隔で2～3回接種するように用法用量に規定されているため、実際に接種されている頭数は、製造量よりかなり少ないと思われる。2018～2020年度の犬ジステンパーワクチンを例とした場合、少なくとも2回接種されていると仮定すると

<sup>†</sup> 連絡責任者：平山紀夫 (元日本獣医生命科学大学)

〒183-0004 府中市紅葉丘2-9-8-301 ☎042-361-0443 E-mail: hirayamanorio@gmail.com

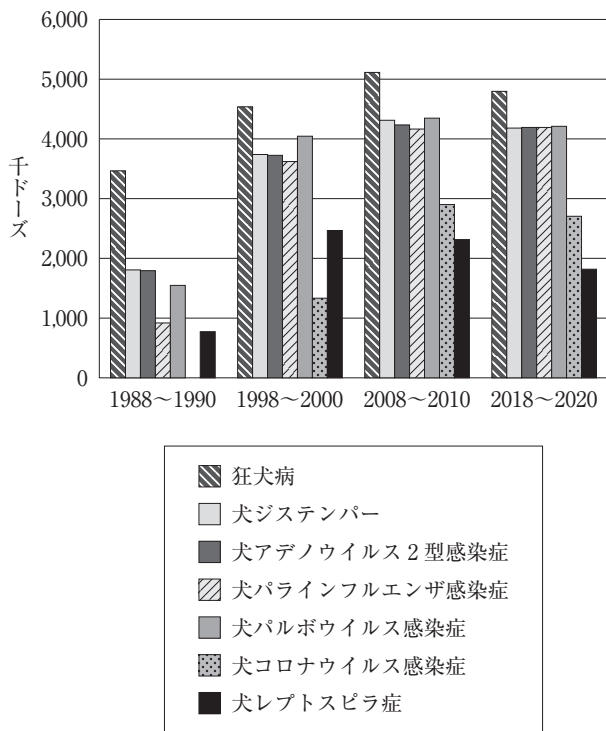


図1 犬用ワクチンの年平均製造量 (単味換算)

約210万頭となり、狂犬病ワクチン接種頭数の44%にしか接種されていないことになる。

### 3 犬用ワクチンの副作用の実態

#### (1) 法律の規定と副作用情報データベース

薬機法では、製造販売業者が「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、傷害又は死亡の発生」等を知ったときは大臣に報告しなければならないと規定され、獣医師等の医薬関係者にも報告が義務付けられている。具体的には動物用医薬品等取締規則で、①副作用によるものと疑われる死亡または死亡につながる恐れのある症例の発生、②副作用によるものと疑われる疾病、傷害のうち当該医薬品の添付文書から予測できないものの発生、③当該医薬品の使用によるものと疑われる感染症の発生等を知った場合に報告するよう定められている。これらのうち①の報告がほとんどを占め、具体的にはアナフィラキシーの発現や死亡等の重篤なものが報告されている。

今回、動物医薬品検査所が公開している副作用情報データベース [5] から2018~2020年度の犬用ワクチンにおける副作用報告を調査した。調査したワクチンは、狂犬病ワクチンと日本で多く使用されている混合ワクチン4種類 (A~D) である。これらのワクチンの添付文書の副反応の項には、「(1) まれに一過性の副反応 (疼痛、元気・食欲の不振、下痢または嘔吐等) が認められることがある。(2) 過敏体質のものでは、まれにアレルギー反応 (顔面腫脹、掻痒、蕁麻疹等) またはアナ

表1 犬用ワクチンにおける各製造量に対する副作用発現率 (2018~2020年度)

ワクチン	副作用報告数	ワクチン製造量 (ドーズ)	副作用*発現率
狂犬病ワクチン	65	14,388,570	$0.452 \times 10^{-5}$
混合ワクチンA	76	4,413,637	$1.72 \times 10^{-5}$
混合ワクチンB	48	1,774,356	$2.71 \times 10^{-5}$
混合ワクチンC	45	2,102,210	$2.14 \times 10^{-5}$
混合ワクチンD	15	1,095,170	$1.37 \times 10^{-5}$

\* : 混合ワクチンA~Dの副作用発現率は狂犬病ワクチンよりも有意に高かった ( $P < 0.01$ )

フィラキシー反応 [ショック (虚脱、貧血、血圧低下、呼吸促拍、呼吸困難、体温低下、流涎、ふるえ、けいれん、尿失禁等)] が起こることがある。」と記載されている。このような記載があるため、報告されている副作用のほとんどが上記 (1) と (2) であった。なお、これらの副作用発現時に行われた治療及びその予後として死亡、回復、治療中、不明の区分で報告されている。

#### (2) 副作用の発現頻度

製造された各ワクチンの全てが使用されたとの前提で、10万頭当たりの副作用報告数 (以下、副作用発現率とする) を表1に示す。狂犬病ワクチンが10万頭当たり0.452頭と最も少なく、混合ワクチンは10万頭当たり1.37~2.71頭で狂犬病ワクチンの3~6倍多く発現し、この違いは統計学的にも有意に高かった ( $P < 0.01$ ) (Fisherの正確確率検定)。蒲生らの報告では2004年度の狂犬病ワクチンの副作用発現率が10万頭当たり0.6頭、Yoshidaらの2004~2018年度の報告では10万頭当たり0.44頭であり、今回 (2018~2020年度) の調査とほぼ同じ発現率であった。したがって、2004年度以降の狂犬病ワクチン接種に係る副作用は、毎年ほぼ同率で発生していると考えられた。蒲生らが報告した狂犬病ワクチン以外の4種類のワクチンと今回調査した混合ワクチンは異なる製剤であるが、それらの副作用発現率は似た数値を示し (10万頭当たり1.4~4.7頭)、狂犬病ワクチンより発現率が高いという結果は同じであった。

#### (3) 重篤な副作用

次に、副作用のうち重篤なアナフィラキシーと死亡について各製造量に対する割合を表2に示す。アナフィラキシー発現率は、狂犬病ワクチンで10万頭当たり0.292頭と最も少なく、混合ワクチンは0.913~1.95頭と狂犬病ワクチンの3~6倍多い発現率で、統計学的に有意に高かった ( $P < 0.01$ )。死亡率も狂犬病ワクチンで10万頭当たり0.222頭であるのに対し、混合ワクチンB、C及びDでは0.564~0.714頭と狂犬病ワクチンより有意に高かった ( $P < 0.01$ )。

表2 犬用ワクチンにおける各製造量\*に対するアナフィラキシー発現率及び死亡率の比較 (2018～2020年度)

ワクチン	アナフィラキシー		死亡	
	報告数	発現率**	死亡数	死亡率***
狂犬病ワクチン	42	$0.292 \times 10^{-5}$	32	$0.222 \times 10^{-5}$
混合ワクチンA	57	$1.29 \times 10^{-5}$	14	$0.317 \times 10^{-5}$
混合ワクチンB	32	$1.80 \times 10^{-5}$	10	$0.564 \times 10^{-5}$
混合ワクチンC	41	$1.95 \times 10^{-5}$	15	$0.714 \times 10^{-5}$
混合ワクチンD	10	$0.913 \times 10^{-5}$	7	$0.639 \times 10^{-5}$

\*：ワクチンの製造量は表1に示した。

\*\*：混合ワクチンA～Dのアナフィラキシー発現率は狂犬病ワクチンよりも有意に高かった ( $P < 0.01$ )。

\*\*\*：混合ワクチンB～Dの死亡率は狂犬病ワクチンよりも有意に高かった ( $P < 0.01$ )。

これらの重篤な副作用について海外での報告と比較してみた。カナダでは日本と同様に副作用報告制度があり、2010年1月から2014年6月までの副作用調査では、狂犬病以外の犬用ワクチンで10万頭当たり3.32頭にアナフィラキシー、1.04頭に死亡が認められており [6]、日本の今回の結果より若干高い傾向であった。また、カナダの狂犬病ワクチンの副作用調査では犬と猫の合算で報告されているが、アナフィラキシーは10万頭当たり3.43頭、死亡は1.14頭で発生しており、狂犬病以外のワクチンとほぼ同数であった。

以上のことから、日本で使用されている狂犬病ワクチンは毎年一定数の副作用を起こすが、その頻度は狂犬病以外のワクチンより低く、国内外の比較においても安全性に優れたワクチンであることが再確認された。

#### (4) 副作用と年齢との関連

ワクチン接種後に発現する副作用に年齢が関係するか調べた (図2)。狂犬病ワクチンでは3歳までが少なく、年齢が上がるにつれて副作用が多くなった。3歳以下が副作用全体に占める割合は15%であったが、7歳以上は66%であった。一方、いずれの混合ワクチンでも3歳以下が副作用全体の50～60%を占め、7歳以上は30%と少なかった。このような差が出ている理由として次のことが考えられる。多くの混合ワクチンは、4～6週齢時に初回の接種、その後3～4週間隔で2回目の接種、1年後から年1回の接種、と比較的若い時期に頻回接種されているため、若年齢層で副作用が多く報告されているものと思われる。これに対して狂犬病ワクチンは、狂犬病予防法で初回接種が91日齢以上、その後の毎年1回接種が義務付けられている。そのため加齢とともに接種回数が増えることが、高年齢層で副作用が多く報告されることの大きな要因になっているものと思われる。

#### (5) 副作用発現までの時間

副作用が発現するまでの時間を図3に示す。狂犬病ワ

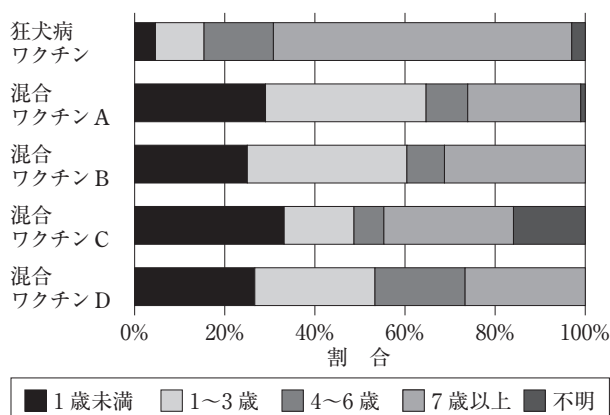


図2 犬用ワクチンにおける年齢層別の副作用報告の割合

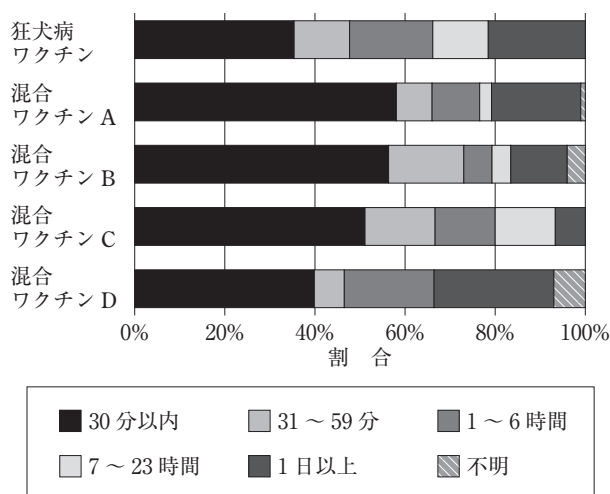


図3 犬用ワクチンにおける副作用発現までの時間の分布

クチンと混合ワクチンの副作用は、いずれも30分以内で最も多く発現し、1時間以内では50～70%、1日以内では70～90%を占めた。副作用の発現が比較的早期に起きている理由は、その多くが接種直後に起こるアナフィラキシーであることによる。

#### (6) アナフィラキシーに対する治療

アナフィラキシーを発現したほとんどの犬に対して治療が施されていた。治療薬として、アドレナリン (エピネフリン)、ステロイド、抗ヒスタミン薬の単独または併用投与の他、輸液による処置や酸素吸入が行われていた。治療結果を図4に示す。混合ワクチンA及びBでは回復が70%以上と多く、死亡したものは9%以下と少なかった。一方、狂犬病ワクチン及び混合ワクチンDでは回復が30～38%で、死亡が50～57%と多かった。

#### 4 ワクチンによるアナフィラキシーの発生要因

現在、日本で使用されているウイルス性犬用ワクチンは、全て培養細胞を用いて製造されている。培養細胞の培養には牛などの動物由来血清の添加が不可欠であるた



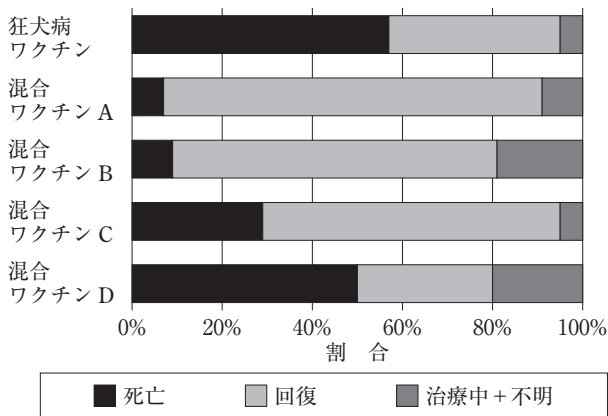


図4 アナフィラキシーに対する治療効果

め、製造されたワクチン中には血清成分が残存している。アナフィラキシーに最も感受性の高いモルモットを用いた試験で、犬用ワクチン中の牛血清がアナフィラキシー誘発物質であることがすでに示されている [7]。動物用生物学的製剤基準は、狂犬病ワクチンにおける動物血清等の蛋白窒素量を  $100\mu\text{g}/\text{dose}$  以下と規定している [8] が、他の犬用ワクチンについては蛋白窒素量が規定されていない。実際にワクチン中の牛血清アルブミン (BSA) 濃度を測定した文献では、狂犬病ワクチンでは  $0.1\sim 16.6\mu\text{g}/\text{dose}$  [2]、混合ワクチンでは  $61.6\sim 3,678\mu\text{g}/\text{dose}$  [9] と報告されており、狂犬病ワクチン中の BSA 濃度がかなり低いことが明らかである。このことが混合ワクチンに比べ狂犬病ワクチンでのアナフィラキシー発現率が低い理由の一つと思われる。

アナフィラキシーは、即時型過敏症の症状の一つであり、IgE が関与する免疫学的機序で起きる全身性のアレルギー反応の総称である。ワクチン接種により産生された IgE がマスト細胞や好塩基球のレセプターに結合し、それら細胞が活性化される。活性化されたマスト細胞等の IgE 分子に特異的に抗原が結合すると、マスト細胞等の脱顆粒が起り、ヒスタミンなどの化学伝達物質が放出され、全身性にアレルギー症状が惹起され、生命に危機を与えるアナフィラキシーが起きる。実際に、Ohmori らはアナフィラキシーを起こした 8 頭の犬の血清を調べ、7 頭に BSA に対する IgE を検出し、1 頭にゼラチンやカゼインに対する IgE を検出している [9]。BSA 以外のゼラチンやカゼインが犬におけるアナフィラキシー誘発物質であることは重要な所見である。人用ワクチンでは安定剤としてゼラチンを添加していた時代にアナフィラキシーが多くみられ、ゼラチンフリーにすることでその頻度が下がったことから [10]、ワクチンの製造に使用する各物質の吟味が不可欠である。

一方、IgE が関与せずにアナフィラキシーが起きる場合がある。抗原抗体複合物が補体系を刺激し、補体成分である C1q, C3a, C4 及び C5a がマスト細胞等を活性

化した結果、ヒスタミン等が放出される場合である。さらにマスト細胞等の特殊な受容体に抗原が直接結合してその細胞を活性化し、ヒスタミン等が放出される非免疫学的機序による場合もある [11]。免疫学的機序で起きる場合は、当然のことながら、2 回目以降のワクチン接種時に起こることになる。一方、非免疫学的機序で起きる場合は、初回接種時でもアナフィラキシーが起きることとなる。実際に今回の調査でも 1 歳未満でアナフィラキシーを起こした犬の多くは過去にすでにワクチンを接種されていたが、初回接種であったにも関わらずアナフィラキシーを起こした犬がいた。

なお、狂犬病ワクチンが山羊脳で製造されていた時代にみられた副作用として脱髄性脳炎があるが、これはワクチン中に残存する脳組織成分のミエリンによって引き起こされる遅延型過敏症である。ワクチン製造材料を山羊からミエリンが含まれていない乳のみマウスに変更することでこの副作用は激減した。

## 5 おわりに

日本における狂犬病ワクチンの改良は、有効性を高めるとともに副作用を減らす努力の歴史でもあった [12]。狂犬病予防法でワクチン接種が義務化されていることが、より安全なワクチンへとする改良を後押しし、諸外国と比較しても重篤な副作用の発生が少ないワクチンにまで質を高めた。犬用混合ワクチンも狂犬病ワクチンのような蛋白窒素量の規定を設けることで、副作用発現率を下げるができると思われるので、製造メーカー等の努力に期待したい。ワクチンは犬にとって異物であり、副作用をゼロにすることはきわめて困難である。したがって、犬へのワクチンの接種プログラムに配慮することも必要である。世界小動物獣医師会が「犬と猫のワクチネーションガイドライン」でワクチン接種プログラムを示している [13] が、その基本的概念は、個々の動物へのワクチン接種回数を減らすことである。そのためには、移行抗体や中和抗体を適確に測定できる検査系の確立が必須となる。抗体レベルが把握できれば、飼い主にも科学的なエビデンスで説明でき、不必要なワクチン接種を避けることができる。このような状況に近づけるために各界の努力と協力を期待したい。

## 参考文献

- [1] 蒲生恒一郎, 小川 孝, 衛藤真理子: 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, 日獣会誌, 61, 557-560 (2008)
- [2] Yoshida M, Mizukami K, Hisasue M, Imanishi I, Kurata K, Ochiai M, Itoh M, Nasukawa T, Uchiyama J, Tsujimoto H, Sakaguchi M: Anaphylaxis after rabies vaccination for dogs in Japan, J Vet Med Sci, 83, 1202-1205 (2021), (DOI: 10.1292/jvms.21-0090)

- [3] 厚生労働省：都道府県別の犬の登録頭数と予防注射頭数等, <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou10/01.html>
- [4] 動物医薬品検査所：国家検定合格件数及び数量, 検定対象外ワクチン製造販売数量, [https://www.maff.go.jp/nval/kentei\\_kensa/index.html](https://www.maff.go.jp/nval/kentei_kensa/index.html)
- [5] 動物医薬品検査所：動物用医薬品等副作用データベース, <https://www.vm.nval.go.jp/sideeffect/>
- [6] Valli JL : Suspected adverse reactions to vaccination in Canadian dogs and cats, *Can Vet J*, 56, 1090-1092 (2015)
- [7] 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)
- [8] 農林水産省：狂犬病組織培養不活化ワクチン（シード）, 動物用生物学的製剤基準, <https://www.maff.go.jp/nval/kijyun/pdf/sslv17500.pdf>
- [9] Ohmori K, Masuda K, Maeda S, Kaburagi Y, Kurata K, Ohno K, DeBoer DJ, Tsujimoto H, Sakagauchi M : IgE reactivity to vaccine components in dogs that developed immediate-type allergic reactions after vaccination, *Vet Immunol Immunopathol*, 104, 249-256 (2005)
- [10] 浅野喜造：水痘ワクチン, *ウイルス*, 59, 249-256 (2009)
- [11] Kounis NG, Koniari I, de Gregorio C, Velissaris D, Petalas K, Brinia A, Assimakopoulos SF, Gogos C, Kouni SN, Kounis GN, Calogiuri G, Hung MY : Allergic reactions to current available COVID-19 vaccinations: pathophysiology, causality, and therapeutic considerations, *Vaccines*, 9, 221 (2021), ([doi.org/10.3390/vaccines9030221](https://doi.org/10.3390/vaccines9030221))
- [12] 平山紀夫：日本の狂犬病ワクチンとその製造用株について, *日本獣医史学雑誌*, 59, 21-37 (2020)
- [13] WSAVA ワクチネーションガイドライン 2015年日本語版, <https://wsava.org/wp-content/uploads/2020/01/WSAVA-vaccination-guidelines-2015-Japanese.pdf>