

# ワクチンの使用環境の変化と有用性評価法の見直し

平 山 紀 夫\*

## 1. はじめに

戦後50年が経過した昨今、社会情勢も大きく変化し、これまで経済発展をもたらした様々な制度に歪が生じてきている。ワクチンを取り巻く環境も例外ではなく、新たな仕組みが求められている。ワクチンを取り巻く環境として、ワクチンを使用する環境とワクチンが置かれている規制環境に大別し、感染症に係わる部分を除いて話題を提供する。

## 2. 動物用ワクチンの特徴

動物用ワクチンについて、今回私に与えられたテーマに関連することでその特徴を表1にまとめた。言うまでもなく、ワクチンは、伝染病を予防する唯一効果的な手段であり、その劇的な効果は、豚コレラ生ワクチンやニューカッスル病生ワクチン等で如実に示されている。これらワクチンは、様々な公的規制を受けており、ワクチンの製造あるいは輸入販売するためには、まず薬事法の規定により承認と許可を受け、国家検定に合格しなければならない。

一方、動物用ワクチンは、主に経済動物である家畜をその使用対象とするため、基本的には安定的畜産経営対策の一環としての役割を担っている。畜産経営の中にあっては、家畜は私的財産であり、その所有者がいかなうな措置を取ろうと本来は自由なはずである。しかし、家畜が人の食料となることによる公衆衛生上の観点からの公的規制、伝染病を介した他の家畜の所有者への被害防

止の観点からの公的規制等により、所有者の財産権は制約を受ける。このようにワクチンについて論じる場合、家畜が持っている私的財産権と公的規制の両面を考慮する必要がある。

なお、こうした公的規制は、不変のものではなく、畜産の経営形態や飼養環境、家畜衛生状況等の変化に対応し、より適切なものへと変わっていくべきものである。

ワクチンは、病原微生物を用いて製造され、その品質検査には病原微生物や動物を用いるという一般の医薬品と異なる特徴を持っている。このため、製造技術も高度なものが要求され、その品質管理にも細心の注意が必要となる。また、その使用対象は、健康な動物であり、一度に多くの頭羽数に接種されることから、品質不良のワクチンによる事故は被害が大きくなるという特徴がある。これらの例として我が国でも、昭和28年の豚コレラ不活化ワクチン事故及び昭和49年のマレック病生ワクチン事故が発生した。前者は、ワクチンウイルスの不活化が不十分であったため接種された豚が発症した事故で、後者は製造原料に混入していた細網内皮症ウイルスにより接種された鶏が発症した事故で、いずれも畜産業界を揺るがした大きなワクチン事故であった。

## 3. ワクチンを使用する環境の変化

### (1)畜産経営の動向とその課題

畜産経営の動向とその課題について図1にまとめた。最近のワクチンを使用する環境の変化としては、まず飼

表1 動物用ワクチンの特徴

- |                        |
|------------------------|
| 1. 伝染病を予防する唯一効果的手段     |
| 2. 公的規制                |
| 薬事法                    |
| 公衆衛生上の観点               |
| 伝染病蔓延防止の観点             |
| 3. 製造・品質検査に病原微生物や動物を使用 |
| 4. 使用対象が健康な動物で多数に使用    |

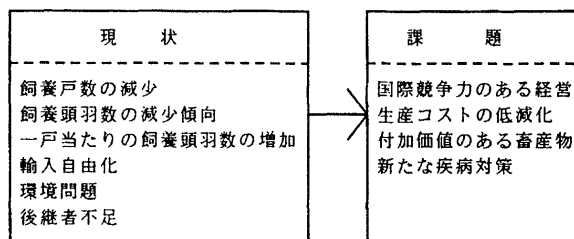


図1 畜産経営の動向とその課題

\*動物医薬品検査所

養戸数の急激な減少、飼養頭羽数の減少傾向、一戸当たりの飼養頭羽数の増加が挙げられる。各家畜の飼養頭羽数・飼養戸数について昭和51年から5年毎及び直近の平成6年と7年の推移を表2にまとめた。平成7年の乳用牛、肉用牛、ブロイラーの飼養戸数は、いずれも昭和51年の1/3に、豚では1/10に、産卵鶏では実に1/55に減少し7,300戸となっている。いずれの家畜も飼養頭羽数はやや減少傾向にあるが、一戸当たりの飼養頭羽数は増加し、平成7年の乳用牛、肉用牛、ブロイラーの頭羽数は昭和55年の4倍に、豚では14倍に、産卵鶏では66倍と規模拡大が進んでいる。

更に、ワクチンを使用する環境に大きなインパクトを与えたのは平成3年の牛肉の自由化、平成6年ガット・ウルグアイ・ラウンド農業合意による乳製品の関税化と牛肉の関税率の引き下げであり、畜産の規模拡大に伴ってますます大きな問題となっている糞尿等の環境対策、後継者不足等の問題を挙げることができる。

このような畜産の現状に対して、解決しなければならない課題としては、まず、国際競争に負けない経営改善を図ることが必要である。そのためには生産コストを下げ、収益性を高めること、消費者のニーズに合わせ安全で高品質な、いわゆる付加価値のある畜産物の生産に努めること、規模拡大に伴う新たな疾病の対策を講じること等が必要と思われる。

## (2)求められるワクチン像

このような畜産の課題に対して、図2に示すように当然求められるワクチン像も変化してきている。これまで、伝染病を予防するための唯一の手段として、値段は二の次で、ワクチンを使用してきた。しかし、昨今、畜産経営安定のための生産コストの低減化という大命題の下、ワクチンを含む衛生費をも削減しなければならなくなってきている。

このことはワクチンの検定合格数量に如実に現れている。牛、豚、鶏の代表的なワクチンの平成3年度と6年度の合格数量を表3にまとめた。混合ワクチンがある場合はそれを含めた数量で示したが、軒並みに減少しており、特にニューカッスル病生ワクチンでは33%も減少している。豚コレラ生ワクチンとニューカッスル病不活化ワクチンは増加しているが、新しくコンバインワクチンが出たためと思われる。いずれにしても、総計で20%も減少しており、飼養頭羽数の減少を大きく上回る減少率で、ワクチンの使用そのものを差し控えていることが伺える。

従って、今後求められるワクチンは、安全で有効であることは言うまでもないが、安価であることが第一条件となる。更に、飼養規模が拡大したため、ワクチン接種に要する費用の縮減も強く求められている。5段・6段重ねの産卵鶏飼育ケージでは、1羽ずつ取り出してワクチンを接種すること自体極めて困難なことである。従って、免疫持続の長いワクチン、1回の接種で数種類の伝

表2 家畜飼養頭数の変化

家畜の種類		昭和51年	昭和56年	昭和61年	平成3年	平成6年	平成7年
乳用牛	戸数(千戸)	147	106	79	60	48	44
	頭数(千頭)	1,811	2,104	2,103	2,068	2,018	1,951
	頭/戸	12	20	27	35	42	44
肉用牛	戸数(千戸)	450	353	287	221	184	170
	頭数(千頭)	1,912	2,281	2,639	2,805	2,971	2,965
	頭/戸	4	7	9	13	16	18
豚	戸数(千戸)	196	127	74	36	22	19
	頭数(千頭)	7,459	10,065	11,061	11,335	10,621	10,250
	頭/戸	38	79	149	315	481	545
産卵鶏	戸数(千戸)	384	187	116	10	8	7
	羽数(百万羽)	118	122	130	139	148	147
	羽/戸	307	650	1,117	13,792	18,785	20,100
ブロイラー戸数	戸数(千戸)	11	8	7	5	4	4
	羽数(百万羽)	93	131	156	143	127	120
	羽/戸	8,654	15,800	23,100	28,100	30,800	31,100

農林水産省「家畜統計」

## ワクチンの使用環境の変化と有用性評価法の見直し

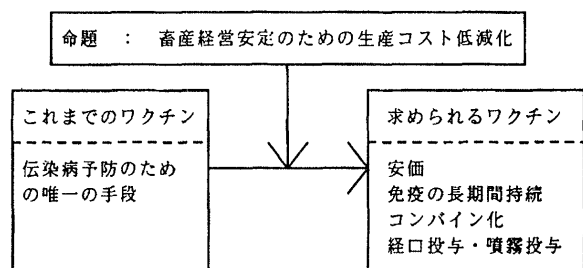


図2 求められるワクチン像

表3 ワクチンの検定合格数量の推移

ワクチン	平成3年度	平成6年度	増減
牛伝染性気管支炎生	1,682	1,610	▲4%
豚コレラ生	16,135	20,030	24%
豚ポルデテラ感染症生	530	519	▲2%
豚ポルデテラ感染症不活化	10,069	7,395	▲27%
ニューカッスル病生	2,705,830	1,817,170	▲33%
ニューカッスル病不活化	70,441	74,098	5%
マレック病生	579,190	486,160	▲16%
生ワクチン総計	5,037,979	3,918,640	▲22%
不活化ワクチン総計	233,647	190,179	▲19%

単位：生ワクチン 千ドーズ  
不活化ワクチン リットル

染病を予防できる混合ワクチン、家畜を保定しなくても投与できる経口投与型あるいは噴霧投与型のワクチンが必要となる。

これらの試みは既になされているが、いまだに十分とはいえない。例えばオイルアジュバントを使用することにより免疫が1年以上持続するようになった反面、オイルアジュバントの残留のため、肉用家畜への使用が制限されている。また、混合ワクチンも、これまでの単味ワクチンを混合するだけで、ワクチンの製造コストの減少につながっていない。今後求められるワクチン像をめざし、新たなワクチン開発を急ぐ必要がある。

## 4. ワクチンの置かれている規制環境 特にその有用性評価法の変化

### (1) ワクチンに関する法規制の変遷

ワクチンに関する法規制の変遷を表4にまとめた。前述したように薬事法により、ワクチンを含め医薬品は全て承認許可がなければ製造・輸入することはできず、更にワクチンは国の検定を受け合格しなければ市販されない仕組みになっている。昭和47年にはワクチンの製造方法・その品質検査法等を規定した動物用生物学的製剤基準が制定され、昭和62年には全面的な見直しがなさ

表4 ワクチンに関する法規制

昭和23年	国家検定の開始
〳 47	動物用生物学的製剤基準の制定
〳 55	承認申請添付資料の明示・再審査制度の導入
〳 60	検定項目（防腐剤定量試験等）の削減
〳 62	動物用生物学的製剤基準の全面改定
〳 63	GLPの導入
平成3	GMPの導入
〳 4	検定項目（特性試験等）の削減・再評価の開始
〳 5	一物多名称の導入
〳 6	委委託製造の導入・同時検定の開始
〳 7	各種規制緩和

れた。昭和55年には承認申請添付資料の明示がなされ、また、新薬として承認されたものでも6年後もう一度見直す再審査制度が導入された。似たような制度であるが、平成4年には全ての動物用医薬品を5年サイクルでその時点の学問レベルで見直す再評価制度も導入された。昭和63年には安全試験等の動物を用いた実験室内の試験の信頼性の確保を図るためGLPを導入し、平成3年には製造とその品質検査に関するハード・ソフト面の基準GMPを導入した。

このような規制面での強化により、我が国のワクチン製造技術や品質管理技術は確実に向上し、世界的にみても優秀なワクチンが製造されている。

このことは、表5にまとめた検定結果に如実に示されている。昭和20年代には10%を超す不合格があったが、その後減少し、昭和60年以降は1%で推移している。これには、特に製剤基準の改正とGMPの導入が大きく寄与したと考えられる。すなわち製造工程毎に品質のチェックを行い、次のステップへ移行するという製造方法、及び製造部門と品質管理部門の完全な分離体制の結果と思われる。

### (2) ワクチン検査法の改良・開発

この間、ワクチンの有用性評価のための試験法にも新技術が取り入れられ、より正確で簡便なものになってきている。ワクチン検査法の改良・開発の主なもの表6に示した。

ワクチンの有効性を評価する力価試験としては、100

表5 動物用生物学的製剤の検定結果

年代	年平均受付件数	年平均不合格率(%)
昭和20年代	824	10.4
〳 30年代	791	4.1
〳 40年代	1,366	3.6
〳 50年代	1,094	3.9
〳 60年以降	1,021	1.2

年前パスツールが行ったように、対象動物を免疫し、強毒株で攻撃する攻撃試験法が通常用いられている。これを免疫動物の中和抗体や HI 抗体価を測定する方法に変えることにより、検査期間の短縮、厳格な隔離施設の不要等の利点が得られた。また、対象動物を実験小動物に変えることで、動物の入手が容易になる、個体差の巾を縮小できる等の利点が得られた。更に、動物を用いる試験をやめ、感染防御抗原を *in vitro* で定量する方法は、検査期間の短縮ばかりでなく製造工程にも大いに役立っている。すなわち、狂犬病ワクチンでは力価試験に 5 週間かかっていたものが、わずか 2 日で完了するため、その試験結果を直ちに製造にフィードバックできるようになった。

その他、モノクローナル抗体や PCR 法を応用することにより、検査期間の短縮や検査精度の向上といった利点を生んでいる。

### (3) ワクチンに係る法規制の緩和

我が国のワクチン市場を閉鎖的とする欧米諸国からの圧力やワクチンの内外価格差解消の要請が増大したことから、昨年、国内における製造技術の向上、品質管理体制の整備、検査法の改良等を踏まえ、ワクチンの有用性評価法等について見直しがなされた。表 7 は、平成 7 年 3 月閣議決定された規制緩和推進計画から動物用ワクチンに関するものを抜き出したものである。

承認手続きの簡素化として、これまで 1 年 6 ヶ月かか

表 6 ワクチン検査法の改良・開発

検 査 法	改良・開発	備 考
力価試験 攻撃試験 対象動物 動物	中和・HI 等の血清反応 実験小動物 抗原定量法	鶏伝染性コリザ不活化ワクチン 牛・馬・犬・猫用ワクチン 狂犬病組織培養不活化ワクチン
ウイルス含有量試験 動物・発育鶏卵 干渉法	培養細胞 モノクローナル抗体	ジステンパー生ワクチン 豚コレラ生ワクチン
マイコプラズマ否定試験 迷入ウイルス否定試験 直接培養法	PCR 法	マイコプラズマ・犬パルボウイルス 細網内皮症ウイルス

表 7 ワクチンに係る法規制の緩和

事 項 名	措 置 内 容
動物用医薬品の承認手続き	(1)動物用医薬品について、製造（輸入）承認の申請から承認までの標準的事務処理期間を原則 1 年以内に短縮する。 (2)動物用ワクチンの一部について、製造（輸入）承認の申請に必要な添付資料の一部を省略する。 (3)動物用医薬品の臨床試験について、外国で実施した試験成績の受け入れの拡大を図る。
動物用ワクチン等製造（輸入）に関する規制	(1)動物用ワクチンについて、現行の一貫製造の承認に加え、製造専用原液の製造（輸入）の承認を受け入れる。 (2)動物用ワクチンのうち乾燥製剤等について、溶解用液の添付義務を廃止する。 (3)動物用ワクチンについて、委委託できる製造工程の範囲を拡大する。 (4)動物用ワクチン等について、輸入割当対象品目を縮小する。 (5)動物用ワクチン等について、輸入割当対象数量を拡大する。 (6)動物用ワクチン等の取扱数量の届出について、その頻度を四半期ごとから年 1 回に改める。
動物用ワクチン等の検定	(1)動物用ワクチン等について、検定を簡素化する。

# ワクチンの使用環境の変化と有用性評価法の見直し

これまでの区分						
資 料	開 発 経 緯	物 理 学 的 的	安 定 性	安 全 性	薬 理	臨 床
区 分						
生物学的本質、組成が全く新しいもの及び再審査期間中のものと同一のもの	○	○	○	○	○	○
本質は同一であるが、菌（ウイルス）株、組成、用法用量、効能効果等が異なる	○	△	△	△	△	△
既に承認されているものと同一のもの	×	△	△	×	×	×

○：必要  
△：内容により必要  
×：不必要

新規に加わった区分						
資 料	開 発 経 緯	物 理 学 的 的	安 定 性	安 全 性	薬 理	臨 床
区 分						
既に承認されているものと組成のみが異なるもの	○	△	○	○	○	○
既に承認されているものと用法のみが異なるもの	○	△	△	○	△	△
既に承認されているものと効能効果のみが異なるもの	○	△	△	△	○	○
既に承認されているものと用量のみが異なるもの	○	△	△	△	○	×
既に承認されているものと菌（ウイルス）株のみが異なるもの	○	○	○	×	×	×

図3 動物用生物学的製剤の製造（輸入）承認申請添付資料

っていた審査期間を1年に短縮すること、国内データしか認めなかった臨床試験について、外国で実施されたものを一部受け入れることとした。

承認申請に必要な添付資料の省略については、図3に示した。全く新しいワクチンを申請する場合は、臨床試験資料を含め6種類全部の資料が必要である。新規のワクチンが承認されてから6年後に、同一のワクチンを申請する場合、いわゆるゾロ製品と呼ばれ、物理化学的試験と安定性試験の資料のみで事務局審査で承認される。一方、有効成分や生・不活化等の生物学的本質が同じであっても、製造用株が異なれば、これまで新薬扱いとされ、6種類全ての資料が要求されていた。

しかし、株が異なっても主要な性状が同じである場合が多く、ましてや、ワクチンとしての有効性、安全性に影響を及ぼすような重大な性状の違いは十分に検査が可能であると思われる。そこで新たに「既に承認されているものと菌（ウイルス）株のみが異なるもの」という区分を設け、製造用株が異なっても、ワクチンとしての同等性が証明されれば、臨床試験等のデータを省略できるようにした。なお、同等性の証明は、動物医薬品検査所での検査結果から行うこととされ、その証明書を添付して申請を行えば、事務局審査で承認されることとなる。その他、組成、用法、効能効果、用量の異なる区分を設け、必要な資料を明示した。

製造・輸入に関する規制についても、大きな変革がな

された。これまで一貫製造しか認めていなかったが、製造専用の原液に承認を与えることにするとともに、他の製造所に委託できる製造工程も原液以降に拡大した。これらの措置で、例えば外国から安い原液を輸入して、日本で最終製剤にしたり、原液専門メーカーが出現し、製造の分業が可能となる。

ワクチンは人体用も動物用も非自由化品目で、輸入する場合には通商産業省から一定量の割当をもらう必要がある。この割当対象品目を縮小すると共に、割当量を拡大し、ワクチンの輸入を容易にした。

検定については、水素イオン濃度試験等を検定項目から削除すると共に、有効性に係る項目は段階的に抽出検査に移行する予定である。

## 5. おわりに

ワクチンを使用する場の環境とワクチンが置かれている法規制の変化に対して、ワクチンそのものがどのように変化すべきか、どのような変化が可能かについて話題を提供した。

今後ワクチンはますます国際化の波に洗われ、国内のワクチン開発と製造は適切な対応を迫られている。これには、開発コスト及び製造コストの低減化をめざして、規制緩和の諸制度を活用すると共に、産学官の協力体制の構築が必要と思われる。