

資料 No.6

日本脳炎ワクチンと急性散在性脳脊髄炎(ADEM)について

1. 経緯

- 本年5月30日(月)、健康局結核感染症課より、「日本脳炎ワクチン接種の積極的勧奨の差し控えについて」発表(資料6-1)。

2. 現行の日本脳炎ワクチンに関する状況

(1) 日本脳炎ワクチンと ADEM に関する状況

- ① 薬事法に基づく ADEM 副反応の報告状況(資料6-2)
- ② 添付文書における ADEM 注意喚起の記載(資料6-3)

(2) 5月30日以降これまでの薬事上の対応

- ① 日本脳炎ワクチン製造販売業者に対し、5月30日発表内容について医療機関へ適切に情報提供するよう文書で指示(資料6-4)。
- ② 薬事法に基づく ADEM 報告に関し、複数の専門家に更なる安全対策の必要性などについて意見聴取(資料6-5)。

3. 薬事法に基づく今後の対応

- 今後、以下について、医療機関へ情報提供。

- (1) 薬事法に基づく日本脳炎ワクチンの ADEM 報告件数(年次推移)
- (2) 症例の概要

平成17年5月30日
照会先：厚生労働省健康局結核感染症課
課長：牛尾
担当：前田（内線2373）
直通：03-3595-2257

日本脳炎ワクチン接種の積極的勧奨の差し控えについて

【概要】

1. 経緯

- (1) 日本脳炎ワクチンによる健康被害については、予防接種法に基づき、平成3年度以降、因果関係が否定できない又は肯定できるとして、13例（うち重症例4例）の救済を行ってきた。
- (2) 本年5月、疾病・障害認定審査会において、現行の日本脳炎ワクチンの使用と、重症のADEM（急性散在性脳脊髄炎）の事例の発症の因果関係を肯定する論拠がある旨の答申が出され、5月26日、厚生労働大臣による因果関係の認定をしたところである。
- (3) これらは、いずれも厳格な科学的証明ではないが、日本脳炎ワクチン接種と健康被害との因果関係を事実上認めるものである。
- (4) 従来、予後は良好であると考えられてきたADEMについて、日本脳炎ワクチン以外での被害救済例は2例であるが、日本脳炎ワクチンでは14例の救済例があり、そのうち、5例目の重症な事例が認知された状況においては、よりリスクの低いことが期待されるワクチンに切り替えるべきであり、現在のワクチンについては、より慎重を期するため、積極的な接種勧奨を差し控えるべきと判断した。

2. 厚生労働省の対応

- (1) マウス脳による製法の日本脳炎ワクチンと重症ADEMとの因果関係を肯定する論拠があると判断されたことから、現時点では、より慎重を期するため、定期予防接種として現行の日本脳炎ワクチン接種の積極的勧奨は行わないよう、各市町村に対し、地方自治法に基づく勧告を行った。【別添写し】
- (2) 流行地へ渡航する場合、蚊に刺されやすい環境にある場合等、日本脳炎に感染するおそれが高く、本人又はその保護者が希望する場合は、効果及び副反応を説明し、明示の同意を得た上で、現行の日本脳炎ワクチンの接種を行うことは認められる。
- (3) 日本脳炎の予防接種を継続する必要性については、専門家から指摘されているところであり、よりリスクの低いと期待される組織培養法によるワクチンが現在開発中であることから、供給できる体制ができたときに供給に応じ接種勧奨を再開する予定。
- (4) 各市町村において、日本脳炎の予防接種に関する問い合わせに対応するとともに、念のため、戸外へ出るときには、できる限り長袖、長ズボンを身につける等、日本脳炎ウイルスを媒介する蚊に刺されないよう注意喚起を行う。



健感発第0530001号
平成17年5月30日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省健康局結核感染症課長

定期の予防接種における日本脳炎ワクチン接種の積極的勧奨の差し控えについて
(勧告)

日本脳炎については、予防接種法（昭和23年法律第68号）第3条第1項の規定に基づき定期の予防接種を行っているところであるが、本年5月、疾病・障害認定審査会において、現行の日本脳炎ワクチンの使用と重症のADEM（急性散在性脳脊髄炎）との因果関係を肯定する論拠がある旨の答申が出され、5月26日付けで厚生労働大臣による因果関係の認定をしたところである。これは、厳格な科学的な証明に基づくものではないが、日本脳炎ワクチンの使用と重症のADEMとの因果関係を事実上認めるものである。

については、マウス脳による製法の日本脳炎ワクチンの使用と重症のADEMとの因果関係を肯定する論拠があると判断されたことから、現時点ではより慎重を期するため、定期の予防接種においては、現行の日本脳炎ワクチン接種の積極的な勧奨をしないこととされたい。

なお、定期の予防接種の対象者のうち日本脳炎に感染するおそれが高いと認められる者等その保護者が日本脳炎に係る予防接種を受けさせることを特に希望するものについては、当該保護者に対して本通知の趣旨並びに日本脳炎の予防接種の効果及び副反応を説明し、これに基づく予防接種実施に関する明示の同意を得た上で現行の日本脳炎ワクチンを使用した接種を行うことは差し支えない。

おって、よりリスクが低いと期待される組織培養法による日本脳炎ワクチンが現在開発中であり、その供給が可能となる体制ができたときに供給に応じ、接種勧奨を再開する予定である。

あわせて、各市町村において、日本脳炎の予防接種に関する問い合わせに対応するとともに、念のため、戸外へ出るときには、できる限り長袖及び長ズボンを身に付け

るなど、日本脳炎ウイルスを媒介する蚊に刺されないよう注意喚起を行うこと。

本通知は、地方自治法（昭和22年法律第67号）第245条の4第1項に規定する勧告である。

貴管下市町村（保健所を設置する市及び特別区を含む。）及び関係機関に対しては、貴職から周知願いたい。

(資料6-2)

薬事法に基づく日本脳炎ワクチンの急性散在性脳脊髄炎(ADEM)副反応報告状況

※ 平成17年5月末現在

平成14年度	平成15年度	平成16年度	平成17年度※
0件	5件	2件	0件

参考:平成15年度の日本脳炎予防接種実施人員:のべ447万人

ADEMを発症した症例の概要

年齢	性別	臨床経過等
10才未満	男性	接種約1ヶ月後、微熱、流涎、食欲低下等。 接種約2ヶ月後、ADEMと診断し入院。 ステロイドパルス療法により軽快。 接種約3ヶ月後、退院。
10才未満	女性	ワクチンを1週間隔で、2回接種。 接種約1週後、発熱、活気低下。 接種約1ヶ月後、発熱等継続し、入院。 ステロイドパルス療法により回復。 入院約40日で、退院。
10才未満	男性	ワクチン接種日の夜より、発熱。 接種翌日、痙攣後、意識障害となり、入院。 抗痙攣剤、ステロイド等の投与により改善。 精神運動発達の後退を認めるが、約40日後に 退院し、通院加療により回復に向かっている。
10才未満	男性	接種約1ヶ月後より、発熱、気分不良。 その後、全身痙攣を起こし、入院。 2クールステロイドパルスにより軽快。 約40日間の入院加療ののち、退院。
10才代	男性	ワクチン接種約1週後より、掻痒感。 接種約2週後、自排尿消失し、入院。 感覚障害、視力障害進行。 ステロイド療法により改善に向かうが、 視力低下、感覚障害残る
10才代	女性	接種約1ヶ月後、複視と頸部痛出現。 四肢麻痺が進行し、入院。 接種約2ヶ月後、四肢麻痺残る。
10才代	女性	ワクチン接種歴あり。 接種約10日後、発熱。 約2週後、発熱継続、嘔吐、頭痛を訴え、入院。 接種約3ヶ月後、自発呼吸停止。 人工呼吸器管理。

日本標準商品分類番号

876313

ウイルスワクチン類

生物由来製品 日本薬局方 生物学的製剤基準

劇薬

指定医薬品

日本脳炎ワクチン

※処方せん医薬品

日本脳炎ワクチン“化血研”N

注意-医師等の処方せんにより使用すること

Japanese Encephalitis Vaccine “KAKETSUKEN” N

承認番号	16300EZD1990
薬価収載	適用外
販売開始	1989年4月

貯法：遮光して、10℃以下に凍結を避けて保存（【取扱い上の注意】参照）

有効期間：検定合格日から1年（最終有効年月日は外箱等に表示）

【接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）】
 被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。
 (1)明らかな発熱を呈している者
 (2)重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
 (3)本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者
 (4)上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

【製法の概要及び組成・性状】

1. 製法の概要

本剤は、日本脳炎ウイルス（北京株）をマウスの脳内に接種し、感染したマウス脳乳剤を、硫酸プロタミン等で処理し不純物を除き、ホルマリンで不活化した後、更に蔗糖密度勾配遠心で精製した液剤である。

2. 組成

本剤は、1 mL中に次の成分を含有する。

	成分	分量
有効成分	不活化日本脳炎ウイルス(北京株)	参照品と同等以上
添加物	チメロサル	0.01mg
	ブドウ糖	1mg
	アミノ酢酸	2mg以下
	ホルマリン(ホルムアルデヒドとして)	0.1mg以下
	ポリソルベート80	0.1μL以下
	塩化ナトリウム	8.18mg
	リン酸水素ナトリウム	2.48mg
	リン酸二水素カリウム	0.42mg

3. 製剤の性状

本剤は、不活化した日本脳炎ウイルスを含む無色の澄明又はわずかに白濁した液剤である。

pH：6.8～7.4

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約1

【効能・効果】

本剤は、日本脳炎の予防に使用する。

【用法・用量】

◎初回免疫

通常、0.5mLずつを2回、1～4週間の間隔で皮下に注射する。

ただし、3歳未満の者には、0.25mLずつを同様の用法で注射する。

◎追加免疫

第1回の追加免疫には、通常、初回免疫後おおむね1年を経過した時期に0.5mLを1回皮下に注射する。以後の追加免疫のときの接種量もこれに準ずる。

ただし、3歳未満の者には、0.25mLを同様の用法で注射する。

用法・用量に関連する接種上の注意

(1)基礎免疫、追加免疫及び免疫の保持

初回免疫として2回接種を行い、さらに第1回の追加免疫を行うことにより基礎免疫ができる。それ以後の追加免疫は地域における日本脳炎ウイルスの汚染状況などに応じて接種間隔を定めること。

ただし、免疫を保持するためには4～5年に1回の追加接種を行うことが望ましい。

※※(2)定期接種対象者と標準的接種年齢

1)本剤の第1期は、生後6月から90月に至るまでの間に行う。初回免疫は3歳に達した時から4歳に達するまでの期間、追加免疫は4歳に達した時から5歳に達するまでの期間を標準的な接種年齢とする。

2)第2期の予防接種は、9歳以上13歳未満の者に行う。9歳に達した時から10歳に達するまでの期間を標準的な接種年齢とする。

3)第3期の予防接種は、14歳以上16歳未満の者に行う。14歳に達した時から15歳に達するまでの期間を標準的な接種年齢とする。

※※(3)他のワクチン製剤との接種間隔

生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また、他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔を置いて本剤を接種すること。

【接種上の注意】

※※1. 接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。

- (1)心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
- (2)予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
- (3)過去にけいれんの既往のある者
- (4)過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
- (5)本剤の成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者

2. 重要な基本的注意

※※(1)本剤は、「予防接種実施規則」及び「定期の予防接種実施要領」に準拠して使用すること。

(2)被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。

(3)本剤は添加物としてチメロサル（水銀化合物）を含有している。チメロサル含有製剤の投与（接種）により、過敏症（発熱、発疹、蕁麻疹、紅斑、そう痒等）があらわれたとの報告があるので、問診を十分に行い、接種後は観察

を十分に行うこと。

- (4)被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、けいれん等の異常な症状を呈した場合には速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。
3. 副反応 (まれに：0.1%未満、ときに：0.1～5%未満、副詞なし：5%以上又は頻度不明)

(1)重大な副反応

- 1)ショック、アナフィラキシー様症状：まれにショック、アナフィラキシー様症状(蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等)があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行うこと。
- 2)急性散在性脳脊髄炎(ADEM)：まれに急性散在性脳脊髄炎(ADEM)があらわれることがある。通常、接種後数日から2週間以内に発熱、頭痛、けいれん、運動障害、意識障害等があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。

※※3)脳症：脳症があらわれることがある。接種後、発熱、四肢麻痺、けいれん、意識障害等の症状があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。

※※4)けいれん：けいれんがあらわれることがある。通常、接種直後から数日ごろまでにけいれん症状があらわれる。本症が疑われる場合には、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。

※※5)特発性血小板減少性紫斑病：特発性血小板減少性紫斑病があらわれることがある。通常、接種後数日から3週ごろに紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等があらわれる。本症が疑われる場合には、血液検査等の観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副反応

※※1)過敏症：まれに接種直後から翌日に、発疹、蕁麻疹、紅斑(多形紅斑を含む)、そう痒等があらわれることがある。

※※2)全身症状：発熱、悪寒、頭痛、倦怠感、一過性の意識消失、嘔吐・嘔気等を認めることがあるが、通常、2～3日中に消失する。

3)局所症状：発赤、腫脹、硬結、疼痛等を認めることがあるが、通常、2～3日中に消失する。

4. 高齢者への接種

一般に高齢者では、生理機能が低下しているため、接種に当たっては、予診等を慎重に行い、被接種者の健康状態を十分に観察すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種

妊娠中の接種に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には接種しないことを原則とし、予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。

6. 接種時の注意

(1)接種用器具

※※1)接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたディスポーザブル品を用いる。

2)注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り換えなければならない。

(2)接種時

1)容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒した後、注射針をさし込み、所要量を注射器内に吸引する。この操作に当たっては雑菌が迷入しないよう注意する。また、栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用してはならない。

2)注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。

※※(3)接種部位

接種部位は、通常、上腕伸側とし、アルコールで消毒する。なお、同一接種部位に反復して接種することは避けること。

【臨床成績】

1. 有効性¹⁾

接種前抗体陰性の健康小児124例を対象に、抗体反応を調査した。日本脳炎ワクチン(北京株)を2回接種(初回免疫)し、さらに1回、追加免疫した後の抗体産生能を、北京株ウイルスを用いた中和試験で測定した結果、抗体陽転率及び平均中和抗体価はそれぞれ、初回免疫後に97.6%(121/124例)及び2.85(log₁₀)、また追加免疫後に100%(36/36例)及び3.64(log₁₀)と、良好な抗体応答が認められた。

2. 安全性²⁾

本剤による日本脳炎ワクチンの定期接種を受けた者719人からアンケートにより副反応を調査した。

主な副反応として、局所の発赤(5cm以上)は2～5%、腫脹(5cm以上)は2～3%、硬結(2+)は0～9%に認められた。全身反応として発熱が2～5%に認められた。

【薬効薬理】

日本脳炎ウイルスは、コガタアカイエカの吸血により感染する。本ウイルスは局所のリンパ組織で増殖した後ウイルス血症を起こし、血液・脳関門を通過して中枢神経系に運ばれると、日本脳炎を発症すると考えられている。あらかじめ本剤の接種により、日本脳炎ウイルスに対する能動免疫、特に中和抗体による液性免疫が獲得されていると、感染したウイルスの増殖は抑制され、発症は阻止される。

参考)受動免疫をしたマウスへの感染実験では、1:10倍の血中抗体価があれば、10⁸致死量のウイルス感染を防ぐというデータがある。1回の蚊の吸血によって注入されるウイルス量は10³～10⁴MLD₅₀である。このような成績から1:10の抗体価があれば自然感染を防ぐと考えられている。³⁾

【取扱い上の注意】

1. 保存時

誤って凍結させたものは、品質が変化しているおそれがあるので、使用してはならない。

2. 接種前

使用前には、必ず、異常な混濁、着色、異物の混入その他の異常がないかを確認すること。

3. 接種時

(1)冷蔵庫から取り出し室温になってから、必ず振り混ぜ均等に使用すること。

(2)一度針をさしたものは、当日中に使用する。

【包装】

瓶入 1mL：1本

【主要文献】

- 改良日本脳炎ワクチン研究会：改良日本脳炎ワクチン使用の手引き 1988年10月
- 菅野恒治ほか：日本医事新報 3888 43,1998
- 木村三生夫ほか：予防接種の手びき 第八版(近代出版) P.234-248,1995

【文献請求先】

財団法人 化学及血清療法研究所 営業管理部
〒860-8568 熊本市大窪一丁目6番1号
TEL096(345)6500

※製造販売



財団法人 化学及血清療法研究所
熊本市大窪一丁目6番1号

事務連絡
平成17年5月30日

財団法人化学及血清療法研究所
社団法人北里研究所
武田薬品工業株式会社 御中
デンカ生研株式会社
財団法人阪大微生物病研究会

厚生労働省医薬食品局安全対策課

日本脳炎ワクチンに関する医療機関への情報提供について

本日、健康局結核感染症課により、別添のとおり「日本脳炎ワクチン接種の積極的勧奨の差し控えについて」の公表があった。

急性散在性脳脊髄炎(ADEM)の発生の可能性については、既に添付文書において情報提供しているところであるが、その公表内容については、日本脳炎ワクチンを納入した医療機関に対して適切に情報提供されたい。

(資料6-5)

薬事法に基づく日本脳炎ワクチンの急性散在性脳脊髄炎(ADEM)副反応報告に関する専門家の意見(まとめ)

1. 日本脳炎ワクチンと ADEM 発症の因果関係

- 医学的な証明は困難であるが、因果関係を否定することはできない。

2. ADEM 発症に関する注意喚起

- 添付文書には ADEM 発症に関する注意が記載されており、その点では妥当。
- 他方、ADEM がどのくらいの頻度で生じる可能性があるのか、ADEM 副反応報告件数(年次推移)などの情報は医療関係者にとって有用。また、可能であれば、報告のあった ADEM 症例の経過・概要についても、医療関係者へ情報提供した方がよい。

3. その他

- 現行ワクチンを細胞培養によるワクチンに切り替えていく方向で検討すべき。

4. 結論

- 現行ワクチンについて、有効性・安全性のバランスを失しているとはいえない。現行ワクチンの回収等の措置は必要ないものとする。
- ADEM については、報告件数の年次推移や症例の経過・概要などの情報を医療関係者に提供すべき。

