

厚生労働科学研究費補助金(新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業)
ワクチン戦略による麻疹および先天性風疹症候群の排除、およびワクチンで予防可能疾患の疫学
並びにワクチンの有用性に関する基礎的臨床的研究

分担研究報告書

乾燥細胞日本脳炎ワクチンの追加接種に関する検討

研究代表者	岡部 信彦	国立感染症研究所感染症情報センター長
研究分担者	多屋 馨子	国立感染症研究所感染症情報センター第三室長
研究分担者	庵原 俊昭	国立病院機構三重病院院長
研究分担者	中山 哲夫	北里大学北里生命科学研究所教授
研究分担者	宮崎 千明	福岡市立西部療育センター長
研究分担者	岡田 賢司	国立病院機構福岡病院統括診療部長
研究協力者	神谷 齊	国立病院機構三重病院名誉院長
研究協力者	中野 貴司	国立病院機構三重病院臨床研究部国際保健医療研究室長
研究協力者	永井 崇雄	日本外来小児科学会予防接種委員会委員長・永井小児科医院院長
研究協力者	佐藤 弘	国立感染症研究所感染症情報センター第三室研究員
研究協力者	戸口 翔平	国立感染症研究所感染症情報センター非常勤職員
研究協力者	尾崎 隆男	愛知県厚生農業協同組合連合会江南厚生病院副院長
研究協力者	西村 直子	同 小児科部長
研究協力者	大榮 薫	同 治験・臨床研究審査委員会事務局
研究協力者	二井 立恵	医療法人 栄恵会白子クリニック小児科院長
研究協力者	永吉 昭一	医療法人 なかよしこどもクリニック
研究協力者	塩見 正司	大阪市立総合医療センター小児内科副部長
研究協力者	天羽 清子	同 小児救急科副部長
研究協力者	寺田 喜平	川崎医科大学附属病院小児科準教授
研究協力者	長 秀男	川崎市立川崎病院長
研究協力者	中尾 歩	同 小児科室長
研究協力者	井上 壽茂	財団法人住友病院小児科主任部長
研究協力者	鶴岡純一郎	聖マリアンナ医科大学 横浜市西部病院小児科医長
研究協力者	徳竹 忠臣	聖マリアンナ医科大学病院小児科講師
研究協力者	細谷 亮太	聖路加国際病院副院長
研究協力者	稲井 郁子	同 常勤嘱託医
研究協力者	渡辺 幸美	独立行政法人国立病院機構福岡病院臨床研究部治験管理室
研究協力者	多和 昭雄	独立行政法人国立病院機構大阪医療センター小児科長
研究協力者	木戸 真二	トヨタ記念病院小児科部長
研究協力者	阿辺山 知子	同 看護室治験コーディネーター
研究協力者	木村 宏	名古屋大学医学(系)研究科(研究院) 准教授
研究協力者	宮津 光伸	名古屋鉄道健康保険組合名鉄病院予防接種センター部長

研究協力者 細矢 光亮	福島県立医科大学医学部小児科教授
研究協力者 浅野 喜造	藤田保健衛生大学小児科教授
研究協力者 吉川 哲史	同 準教授
研究協力者 島内 泰宏	三豊総合病院小児科部長
研究協力者 佐々木 剛	同 小児科医長
研究協力者 綾 直文	綾こどもクリニック院長
研究協力者 井上 哲志	いのうえ小児科院長
研究協力者 板倉 尚子	板倉医院院長
研究協力者 落合 仁	落合小児科医院院長
研究協力者 尾崎 貴視	おざきこどもクリニック院長
研究協力者 黒木 春郎	外房こどもクリニック院長
研究協力者 崎山 弘	崎山小児科院長
研究協力者 白川佳代子	しらかわ小児科医院院長
研究協力者 島田 康	しまだ小児科院長
研究協力者 鈴木英太郎	鈴木小児科院長
研究協力者 杉村 徹	杉村こどもクリニック院長
研究協力者 鈴江 純史	すずえこどもクリニック院長
研究協力者 田原 卓浩	たはらクリニック院長
研究協力者 藤岡 雅司	ふじおか小児科院長
研究協力者 宮田 章子	みやた小児科院長
研究協力者 向田 隆通	むかいだ小児科院長
研究協力者 横田俊一郎	横田小児科医院院長

研究要旨 乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンによる2回目以降の追加接種(2期接種に相当)あるいは予防接種法に基づいて実施された1期追加接種の有効性安全性を検討することを目的に本研究を実施した。

ワクチンの接種場所ならびに採血場所は、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン(ジェービック V[®])の薬事法承認ならびに製造販売承認のために、臨床治験を実施した医療機関のうち、今回の研究に参加可能な18医療機関および、日本外来小児科学会に所属する小児科医(代表:日本外来小児科学会予防接種委員会委員長:永井崇雄)のうち、今回の研究に参加可能な18医療機関の計36医療機関とした。

なお、新型インフルエンザ(以下、パンデミック(H1N1)2009)の流行により、主に予定していた秋の接種が困難であったため、多くが患者数減少後年明けからの接種となり、目標の300症例すべての接種を完了し、接種後抗体価の測定ならびに健康状況調査の回収・副反応調査票の作成まで終了させることは困難であったが、2010年3月21日までに286名の接種が完了した。

2010年3月21日までに接種前後の抗体価が判明した95名(1期追加16名、2期相当(1期でジェービック V[®])21名、2期(1期でマウス脳由来)58名)ならびに副反応調査票がまとめられた183症例について中間報告としてまとめたものである。すべての結果が出次第、次年度の早い時期に最終報告としてまとめ、2010年度の2期接種再開に資する研究としたい。

A. 研究目的

日本脳炎は、日本脳炎ウイルスに感染したヒトの内、100～1000人に1人程度に発症する重症の脳炎である。日本脳炎ウイルスに感染しても、多くは不顕性感染あるいは無菌性髄膜炎を発症するにとどまる場合が多いが、ひとたび脳炎症状を起こすと、致死率は20～40%前後と高く、回復しても半数程度に重度の後遺症が残存する。

ヒトは日本脳炎ウイルスを保有する蚊(主にコガタアカイエカ)に刺されることで感染するが、ヒトからヒトへの感染は起こさない。わが国の日本脳炎患者報告数は、ワクチン接種の推進、媒介蚊に刺される機会の減少、生活環境の変化等により、その数は著しく減少し、近年では、中高年齢層を中心として、年間数名程度の発生にとどまっているが、2009年は2名の小児例(1歳と8歳)が報告された。

一方で厚生労働省の事業である感染症流行予測調査では、日本脳炎ウイルスの国内侵淫状況の指標として、夏季に屠場に集められるブタ(生後5～8カ月)の日本脳炎HI抗体陽性率(＝当該年の新規感染率)が毎年、調査されており、調査結果によると、毎年沖縄・九州地方のみならず、中国・四国地方、近畿地方、中部地方、関東地方でもブタの新規感染が確認されている。東北以北の地域でも抗体陽性のブタが確認されている年度もあることから、日本では、西日本を中心に広く、日本脳炎ウイルスが侵淫していることが確認されている。

世界的に見ると、アジアモンスーン地域を中心に多数の患者が発生し、死亡者も多く発生しているのが現状である。

日本脳炎は予防接種法に基づく定期予防接種(以下、定期接種)対象疾患であり、1期接種として計3回(生後6月以上90月未満に1～4週間の間隔で2回接種し、その概ね1年から1年半後に1回追加接種)、2期接種として9歳以上13歳未満で1回追加接種する。日本脳炎ワクチンは不活化ワクチンであるため、その後の免疫の維持のためには、概ね5～10年ごとに任意接種としてではあるが、追加接種を受けておくことが望ましい。

ところが、2005年に、ワクチンとの因果関係は明確には証明されていないものの、マウス脳由来の日本脳炎ワクチン接種後に重症のADEM(急性散在性脳脊髄炎)を発症した14歳の症例(当時は、3期接種として、14～15歳で追加接種が行われていた)が発生し、疾病・障害認定審査会において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旨の答申が出されたことから、厚生労働省は、より慎重を期するため、

定期の予防接種において、積極的な勧奨をしないこととする通知を発出し、現在に至っている。同時に2005年7月から、3期接種は中止となった。

積極的な勧奨が中止されているだけで、決して定期接種が中止となったわけではないが、接種者は激減し、現在のところ、定期接種対象年齢の者の内、1割程度しか接種を受けておらず、小児、特に7歳未満の日本脳炎ウイルスに対する抗体保有状況は極めて低い状況となっている。また、接種者数の減少を受けて、各製薬企業はバルクで保管されていたマウス脳由来ワクチンを小分けして供給しているのみで、新たな製造が行われていないのが現状である。

マウス脳を用いて製造されてきた日本脳炎ワクチンも、ワクチンの精製度は極めて高く、脳成分は検出限界以下にまで精製が進んでいるとはいえ、脳成分によるADEM(急性散在性脳脊髄炎)の理論的なリスクを回避する目的や、動物愛護の観点で、細胞(Vero細胞)培養による新しいワクチンの開発が行われてきたところである。Vero(ヴェーロ)細胞は、1962年に千葉大学医学部細菌学教室の安村美博先生によって樹立されたアフリカミドリザル腎臓由来株化細胞である。

このような状況下で開発されたのが、今回の検討対象となっている乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンである。乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン(ジェービックV[®])は、2009年2月23日に薬事法に基づき、製造販売承認がなされた。その後、2009年6月2日の省令改正により、定期接種として使用可能なワクチンに位置づけられ、現在マウス脳由来ワクチンとともに、1期接種(生後6月から90月未満)に用いられている。乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン(ジェービックV[®])は医薬品として国内で使用可能なワクチンであるが、現在、1期接種のみに使用されている理由は、薬事承認申請時の臨床試験において、日本脳炎ウイルスに対する抗体を有している成人10数名に対し、接種による安全性・有効性を確認したものの、【用法及び用量に関する接種上の注意】に、「ただし、第2回目の追加免疫以降の有効性及び安全性は確立していない(使用経験が少ない)」と記載されたためである。

しかし、マウス脳由来のワクチンの製造が行われていないことから、有効期限が過ぎる2010年3月10日以降の2期接種として使用可能な日本脳炎のワクチンが無くなることになり(健感発0226第2号:平成22年2月26日付厚生労働省健康局結核感染症課長通知)、早急に乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンを、2期接種として使用するワクチンに位置づけることが必要である。2期の定期接種に位置づけるためには、その有効性・安全性につい

て明らかにすることが求められており、本研究はこれらを明らかにすることで、国の公衆衛生政策に大きく寄与することとなる。

また、本ワクチンは1期の定期接種として使用されているが、これまでにマウス脳由来ワクチンで初回免疫(2回)を受けた者における乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン1期追加接種についても並行して有効性・安全性を確認しておくことが必要である。

以上のことから、本研究班では、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンによる2期接種あるいは1期追加接種の有効性・安全性を緊急に検討することを目的として、本研究を実施した。

B. 研究方法

[研究対象]

- 1) 1期追加接種(生後6月以上90月未満で、1期初回免疫後おおむね1年を経過した者):1期初回(1回目接種、2回目接種)でマウス脳由来日本脳炎ワクチンを接種済みの児:安全性調査対象者、有効性調査対象者各100症例を目標とする。
- 2) 2期接種相当(9歳以上13歳未満相当の者):1期初回(1回目接種、2回目接種)及び1期追加接種でマウス脳由来日本脳炎ワクチンを接種済みの児:安全性調査対象者、有効性調査対象者各100症例を目標とする。
- 3) 2期接種相当(9歳以上13歳未満相当の者、なお、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン(ジェービックV®)治験終了者でまだ9歳に達していない一部の者を含める):1期初回(1回目接種、2回目接種)及び1期追加接種で治験として乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン(ジェービックV®)を接種済みの児:100症例程度(治験実施症例が106症例のため)

[実施場所]

ワクチンの接種場所ならびに採血場所は、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン(ジェービックV®)の薬事法承認ならびに製造販売承認のために、臨床治験を実施した医療機関のうち、今回の研究に参加可能な18医療機関および、日本外来小児科学会に所属する小児科医(代表:日本外来小児科学会予防接種委員会委員長:永井崇雄)のうち、今回の研究に参加可能な18医療機関の計36医療機関とした。

[研究方法]

- 1) 有効性評価としては、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン接種前と、接種後4~6週間の日本脳炎ウ

イルス(北京株*)に対する中和抗体価の変動を検討した。*ワクチンは北京株で製造されている
2) 安全性評価としては、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン接種後の健康状況を調査し、有害事象の発現頻度と程度について検討した。

1. 使用ワクチン: 乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン(ジェービックV®):市販品を使用する。
2. 観察期間: ワクチン接種後4~6週間
3. 観察・検査スケジュール(表1)

1) 安全性

保護者は接種後14日後までは毎日体温測定および身体状況を観察し、健康状態観察表に記録する。以後、事後受診までは発熱があった時あるいは症状が認められたときに記録し、回復するまで追跡調査を行う。保護者は事後検査時に健康状態観察表を担当医師に提出し、担当医師は健康状態観察表をもとに副反応調査票を作成する。

従来から用いられているマウス脳由来ワクチンについての接種後の健康状況については、毎年、厚生労働省健康局結核感染症課が実施主体となり、都道府県、市町村、社団法人日本医師会、各地域の医師会及び予防接種実施医療機関等の協力を得て、予防接種後健康状況調査(予防接種後副反応・健康状況調査検討会・厚生労働省健康局結核感染症課)が実施されており、この結果との比較検討が可能である。

2) 有効性

乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン接種前および接種後4~6週間に採血した血清を、中和抗体測定法により測定し統計学的に検討する。

従来から用いられているマウス脳由来ワクチンについての接種後の有効性については、毎年度、厚生労働省健康局結核感染症課が実施主体となり、国立感染症研究所、都道府県、都道府県衛生研究所等の協力を得て、感染症流行予測調査事業として、抗体保有率調査が実施されており、この結果との比較検討が可能である。

研究の流れ(図1)

評価項目

- 有効性:乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンの接種前後の日本脳炎ウイルス北京株に対する中和抗体価の変動。マウス脳由来ワクチン接種後の抗体保有率との比較検討。
- 安全性:乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン接種後の有害事象の発現頻度と程度。マウス脳由来ワクチン接種後の健康状況調査との比較検討。

研究期間

倫理委員会で承認得られ次第、可及的速やかに開始~平成23年3月31日まで

＜具体的な実施手順＞

- 1) 健康状態観察表(以下「個人票」という。)(保護者記載)、副反応調査票(担当医師記載)、参加案内書、説明・同意文書、症例登録票などの必要な資材を、国立感染症研究所感染症情報センターから接種場所となる、各医療機関に送付。
- 2) 担当医師は、マウス脳由来ワクチンを接種した児で、1期追加あるいは、2期接種の研究に参加を希望する者を募集する。治験実施医療機関については、治験修了者から参加を希望する者を募集する。

接種日

- 1) 担当医師は、説明書類(同意・説明文書等)を用いて説明を行い、同意書に署名をもらう。同意書は、原本をカルテに貼付し、一部を医療機関が保管し、写しを保護者にわたす。
- 2) 保護者に予診票を記入してもらい診察を行う。
- 3) 担当医師は、被験者名簿に必要事項を記入する。
- 4) 担当医師は、接種前に約2.5mLを採血し、血清分離後財団法人阪大微生物病研究会観音寺研究所への移送まで凍結保存するか、あるいは、(株)エスアールエルメディサーチにより検体回収ならびに血清分離後財団法人阪大微生物病研究会観音寺研究所への移送を委託する。
- 5) 担当医師は、乾燥細胞培養日本脳炎(ジェービックV®)0.5mLを1回接種する。但し、3歳未満の者には0.25mLを接種する。
- 6) 担当医師は、母子健康手帳を持参した場合は、母子健康手帳に接種ラベルを貼り、接種年月日、接種医療機関名等、必要事項を記入する。母子健康手帳を持参していなかった場合は、接種証明書を渡し、次回受診時に母子健康手帳に記入する。
- 7) 接種後30分間は保護者とともに院内に留まってもらい、被験者の健康状態を確認する。
- 8) 担当医師は、保護者に個人票を渡し、接種後14日間は毎日体温を測定し、身体状況の観察を依頼し、個人票に記録してもらう。以後、事後受診日まで発熱あるいは何らかの症状を認めた時は、個人票への記録のみならず、必ず接種医に報告し、受診してもらう。
- 9) なお、重大な有害事象が出た場合は、直ちに担当医師に電話連絡をすることをお願いする。また、夜間・休日の対応方法を説明しておく。
- 10) 担当医師は、ワクチン接種後、症例登録票を国立感染症研究所感染症情報センターにFAXする。

事後受診

- 1) ワクチン接種後4～6週後に来院してもらい、被験者の健康状態を確認し、接種後の抗体価測定用採血を行う。検体は、接種前と同様に移送まで凍結保存する。検体がある程度まとまれば、凍結輸送にて抗体測定機関である財団法人阪大微生物病研究会観音寺研究所まで送付する。あるいは、(株)エスアールエルメディサーチにより検体回収ならびに血清分離後阪大微生物病研究会観音寺研究所への移送を委託する。
- 2) 財団法人阪大微生物病研究会観音寺研究所では、測定に使用した残血清を適切に冷凍保管する。
- 3) 担当医師は、個人票に体温測定及び身体状況の記録がない場合、保護者に発熱及び身体状況を聴取し、聴取内容を個人票に記録する。
- 4) 事後受診日に症状が認められた時は、回復するまで追跡調査を実施する。
- 5) 担当医師は、個人票を回収し、副反応調査票を作成する。

副反応発生時の補償

- 1) 1期追加接種は、予防接種法に基づく定期予防接種として実施するため、接種後に健康被害が発生した場合は、予防接種法に基づく健康被害救済制度により、医療費・医療手当等を請求できる。その後、審議会等(国家行政組織法(昭和二十三年法律第二百十号)第八条に規定する機関をいう。)で、政令で定めるものの意見を聴いた結果、当該疾病、障害又は死亡が当該予防接種を受けたことによるものであると厚生労働大臣が認定したときは、予防接種法に定めるところにより、給付が行われる。
- 2) 2期接種相当年齢での接種は、定期外接種となるため、予防接種法ではなく、医薬品医療機器総合機構法に基づく公的な制度により、医療費・医療手当等を請求できる。機構では、給付の請求があった健康被害について、その健康被害が医薬品の副作用によるものかどうか、医薬品が適正に使用されたかどうかなどの医学的薬学的判断について厚生労働大臣に判定の申し出を行い、厚生労働大臣は、医薬品医療機器総合機構からの判定の申し出に応じ、薬事・食品衛生審議会(副作用被害判定部会)に意見を聴いて判定し、機構は、厚生労働大臣による医学的薬学的判定に基づいて給付の支給の可否が決定される。
- 3) 1)2)に加えて、生産物賠償責任保険(治験薬等に関する特約条項)に加入し、契約期間中の副反応については、その補償制度を利用する。

抗体検査

財団法人阪大微生物病研究会観音寺研究所は、検体を受領後に抗体価を測定し、測定

結果を国立感染症研究所感染症情報センターに送付する。

国立感染症研究所感染症情報センターは、財団法人阪大微生物病研究会観音寺研究所から送付された測定結果を各医療機関に送付する。

医療機関は、被験者の保護者が結果の説明を希望した場合に、「抗体調査結果」を報告する。

血清の取り扱い

検討期間終了後は、連結不可能匿名化の形で国立感染症研究所(国内血清銀行)に保存し、将来公衆衛生学的に重要と考える感染症に関わる検査に用いる場合がある。

副反応報告書作成

各接種医療機関は、個人票をもとに作成した副反応調査票を国立感染症研究所感染症情報センターに送付する。

(倫理面への配慮について)

本研究では、取り扱う情報の中に個人が特定されるような情報が含まれたとしても、それは、接種医療機関のみで管理され、研究の結果として含むようなことはしない。すなわち、血液検体は血液提供医療機関(ワクチン接種医療機関)において連結可能匿名化である。血液検体提供者の個人情報には各診療医療機関において削除され、血液検体には符号が付けられる。抗体測定実施機関には符号が付けられた検体と年齢、性別、同意取得日、ワクチンの製造番号、予防接種実施日、接種後受診(採血)予定日のみが送付される。また、国立感染症研究所感染症情報センターには、登録番号、年齢、性別、予防接種実施日、健康状況調査票、ワクチンの製造番号、採血実施日、1期追加・2期(1期が乾燥細胞培養・1期がマウス脳由来)の別、抗体価、研究終了後の連結不可能匿名化の血液のみが送付される。個人を特定するための対応表は各診療病院が保管する(連結可能匿名化)。管理責任者、管理場所、管理方法は各医療機関において、厳重に管理される。したがって、結果について集計・解析する機関において個人を特定することはできない。

従って研究成果の公表にあたって個人的情報が含まれることはない。また、本研究は、国立感染症研究所に設置された「ヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会」あるいは国立病院機構三重病院の倫理審査委員会に申請し、承認が得られている。

C. 研究結果

新型インフルエンザ(以下、パンデミック(H1N1)2009)の流行により、主に予定していた秋の接種が困難であったため、多くがパンデミッ

ク(H1N1)2009 の患者数減少後年明けからの接種となったため、目標の300症例すべての接種を完了し、接種後抗体価の測定ならびに健康状況調査の回収・副反応調査票の作成まで終了させることは困難であったが、2010年3月21日までに286名の接種が完了した。

1) 有効性調査

2010年3月21日までに接種前後の抗体価の測定が完了した95症例の結果を表2にまとめた。それぞれ期別ワクチン別の人数と年齢ならびに年齢中央値を記載した。1期追加16名:4~7歳(年齢中央値7歳)、2期相当(1期でジェービックV[®])21名:7~12歳(年齢中央値9歳)、2期相当(1期でマウス脳由来)58名:8~12歳(年齢中央値10歳)であった。

1期追加16名の接種前後の抗体価を図2に、2期相当(1期でジェービックV[®])21名の接種前後の抗体価を図3に、2期(1期でマウス脳由来)58名の接種前後の抗体価を図4に示す。

1期追加接種前の幾何平均抗体価は $10^{2.28}$ 、真数変換値206.7であり、接種後4~6週間の幾何平均抗体価は $10^{3.71}$ 、真数変換値5523.2であった。接種前から全例中和抗体陽性(10以上)であり、追加接種により免疫増強効果が認められた。

2期相当(1期でジェービックV[®]接種)追加接種前の幾何平均抗体価は $10^{3.25}$ 、真数変換値1848.2であり、接種後4~6週間の幾何平均抗体価は $10^{3.89}$ 、真数変換値7874.2であった。接種前から全例中和抗体陽性(10以上)であり、追加接種により免疫増強効果が認められたが、1名のみ接種前 $10^{3.74}$ 真数変換値5531と高く、接種後 $10^{3.89}$ 真数変換値4759であり、増強効果は認められなかった。

2期相当(1期でマウス脳由来ワクチン接種)追加接種前の幾何平均抗体価は $10^{2.7}$ 、真数変換値615.4であり、接種後4~6週間の幾何平均抗体価は $10^{3.74}$ 、真数変換値5701.3であった。1名のみ接種前の抗体価が<10であったが、接種後は $10^{3.0}$ 、真数変換値1061に上昇した。

2) 安全性調査

2010年3月21日までに接種された286症例中、接種後4~6週後の健康状況調査が回収され副反応調査票がまとめられた183症例について2010年3月21日時点の中間報告としてまとめた(表3)。

1期追加接種後の副反応調査票は40症例分の回収がなされ、その内有害事象が報告さ

れたのは15症例21件であった(表3、表4)。ワクチン接種と明らかに関連有りは、接種部位の発赤(直径5cm未満)1件のみで、関連があるかもしれないと報告されたのは嘔吐と下痢がそれぞれ1件、その他は接種後20日目の38.0℃の発熱を含めてワクチンとの関連は無いと報告された。発熱の1件は上気道炎に伴う症状と報告された。蕁麻疹の1件は、初めて食べた食物によるものと報告された。その他、咳嗽6件、鼻汁7件、消化器症状2件、頭痛1件が報告されたが、いずれもワクチン接種との関連は無いと報告された。

2期相当(1期でジェービックV[®]接種)追加接種後は31症例分の回収がなされ、その内有害事象が報告されたのは9症例11件であった(表3、表5)。ワクチン接種と明らかに関連有りは、接種部位の発赤(直径5cm未満)の3件と接種部位の腫脹(直径5cm未満)の2件のみで、1件の接種部位の発赤は、普段から良く発赤が出るのでワクチンと関連があるか不明と報告された。関連があるかもしれないと報告された38.8℃の発熱は、接種19日目の発熱であった。鼻汁の3件と上気道炎の1件はワクチンとの関連は無いと報告された。

2期相当(1期でマウス脳由来ワクチン接種)追加接種後は112症例の回収がなされ、その内有害事象が報告されたのは50症例85件であった(表3、表6-1～6-5)。ワクチン接種と明らかに関連有りは15件、接種部位の発赤は6件(直径10cm以上が1件、5件は直径5cm未満)であった。接種部位の発赤とかゆみ1件、接種部位の腫脹が8件(直径10cm以上が1件、7件は直径5cm未満)であった。おそらく関連有りと報告されたのは接種部位の発赤の4件と接種部位の腫脹2件であった。関連があるかもしれないと報告された9件の症状は、咽頭痛1件、倦怠感1件、リンパ節の腫脹1件、咳嗽1件、鼻汁3件、目のかすみ1件、下痢1件であった。残りの54件は4件の発熱を含めてワクチン接種との関連は無いと報告された。発熱の時期は表に示したとおり、接種後8、14、15、19日目であった。詳細は表6に示したが、この内、重篤と報告された1症例は、接種28日目の体育の授業中の骨折であり、ワクチン接種との因果関係はないが、ギプス固定のため1日入院したと報告があった。

D. 考察

パンデミック(H1N1)2009の流行により、日本脳炎ワクチンの追加接種の検討は困難を極めた。しかしながら、流行が一段落した2010年

初めから接種者数が急増し、目標の300症例に近い286名の接種が完了したことは接種医療機関での多大な努力によるものであり、特筆に値する。このことはすなわち、現在製造が行われていないマウス脳由来の日本脳炎ワクチンの有効期限が過ぎた2010年3月10日以降は、2期の定期接種として使用可能な日本脳炎ワクチンが無いというわが国の現状に臨床医ならびに研究者が危機感をもって対応した結果である。

厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会ならびに日本脳炎ワクチンに関する小委員会から本研究班での検討結果が求められているが、2010年3月21日現在、接種前後の抗体価が判明した95症例、副反応報告書がまとめられた183症例の結果を中間報告としてまとめた。尚、286症例の接種が既に完了しているため、今後抗体価ならびに副反応報告が得られ次第、次年度の早い時期に最終報告としてまとめる予定である。

2010年3月21日現在までに判明した結果をまとめると、有効性(中和抗体価の上昇で判断)については、1期追加、2期相当(1期をジェービックV[®]で接種した者、1期をマウス脳由来ワクチンで接種した者)のいずれについても、良好な免疫増強効果が認められた。

1期2回をマウス脳由来ワクチンで接種した者に対する乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン(ジェービックV[®])追加接種前の抗体価は、2回目の接種後、概ね1～4年経過した時点の抗体保有状況をあらわしているが、全例陽性で、幾何平均抗体価も $10^{2.28}$ あり、脳炎の発症を予防できるとされる10以上の中和抗体価は維持されていた。1期追加接種後は接種前と比較して20倍以上の抗体価の上昇が認められ、良好な反応であった。

2期相当(1期を乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン(ジェービックV[®])で接種した者)については、治験の実施時期が2003年に2回、2004年に1回であったため、接種前の抗体価は1期3回接種後概ね5年経過した時点の抗体保有状況をあらわしている。接種前の幾何平均抗体価は $10^{3.25}$ と抗体の保有状況は良好であり、2回目の追加接種後は更に免疫増強効果が得られ、接種前と比較して約4倍上昇した。1期追加、2期相当(1期をマウス脳由来ワクチンで接種)より抗体価の上昇は少ないが、その理由として、接種前の幾何平均抗体価が一番高かったことがあげられる。

一方、2期相当(1期をマウス脳由来ワクチンで接種した者)については、1期追加の接種時

期は、接種日の報告があった者の内、約60%は2004年の接種で、1期を乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン(ジェービックV®)で接種した者と同時期であったが、約30%は2001～2003年の接種であったため、1期3回接種後概ね5～8年経過した時点の抗体価を示している。接種前の幾何平均抗体価は $10^{2.70}$ であり、日本脳炎ウイルスに感染しても脳炎の発症を予防できるとされる中和抗体価1:10は維持されており、抗体の保有状況は良好であったが、1名のみ中和抗体陰性(<10)となっていた。また、1期を乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン(ジェービックV®)で接種した者より幾何平均抗体価は低かったが、接種からの年数が1期を乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン(ジェービックV®)で接種した者より長く経過しているため抗体が減衰していた可能性がある。また、1期を乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン(ジェービックV®)で接種した者の方が1期をマウス脳由来ワクチンで接種したより抗体がより長く維持されるかは今後の検討課題である。2回目の追加接種後は約10倍の抗体価の上昇が認められ、良好な反応が得られた。

安全性調査については、2010年3月21日までに接種された286症例中、副反応調査票がまとめられた183症例について中間報告としてまとめた結果、1名に重篤な有害事象の報告があったが、接種28日目の体育の授業中の骨折であり、ワクチン接種との直接の因果関係は認められない。その他、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン(ジェービックV®)の追加接種に関連有りとする重篤な有害事象は報告されなかった。

本剤接種と明らかに関連有りあるいはおそらく関連有りと報告された非重篤な有害事象は、その多くが接種部位の発赤、腫脹であり、直径1cm～5cm未満がほとんどであったこと、関連があるかもしれないとして報告された症状は、様々であり、詳細は表に記載したが、いずれも回復していた。

すべての結果がそろっていないため、あくまでも中間報告であるが、ワクチン接種に関連した重篤な副反応は見られておらず、抗体の上昇も有意であり、現時点では、本ワクチンによる追加接種に特段の問題点は見いだせなかった。

E. 結論

1期初回2回をマウス脳由来ワクチンで接種し、

今回1期追加として乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン(ジェービックV®)で接種した群も、2期相当(1期を乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン(ジェービックV®)で接種)年齢の者に2回目の追加接種を乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン(ジェービックV®)で接種した群も、2期相当(1期をマウス脳由来ワクチンで接種)年齢の者に2回目の追加接種として乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン(ジェービックV®)で接種した群も、いずれも接種後に有意な抗体価の上昇が認められた。

まだ中間報告であるが、以前にマウス脳由来のワクチンを2回接種していた者に対する1回目の追加接種も、以前にマウス脳由来のワクチンを3回接種していた者に対する2回目の追加接種も、以前に乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン(ジェービックV®)を3回接種していた2回目の追加接種も、ワクチンに関連した重篤な有害事象は認められなかった。

2010年3月10日以降、わが国で接種可能な日本脳炎ワクチンは乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン(ジェービックV®)のみとなっている。しかし、予防接種法に基づく2期の接種には使用が認められておらず、本研究班の結果が待たれているところである。2010年3月21日までに報告された中間段階のまとめではあるが、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン(ジェービックV®)追加接種の安全性に問題は認められておらず、接種後の抗体価の上昇は良好であった。

F. 研究発表

1. 論文発表(著書を含む)

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1 観察・検査スケジュール

項 目	ワクチン接種		観 察	事後検査
来院日	当 日		接種日から2週間 (接種後14日間)	接種後 4～6週間 (接種後 29～43日目)
	接種前	接種後		
診 察	○	○*1		○
体温測定*2	○	○	○ 毎日測定・記録	2～6週間発熱があった時に測定・記録
症 状*3	○	○	○ 毎日観察・記録	2～6週間症状を認めた時に記録
採 血*4	○			○

*1:接種者の保護者は接種後30分間アナフィラキシー等の急な症状に対応するために、医師へすぐに連絡がとれる場所に留まり、被験者を観察する。

*2:1日2回以上測定した場合は、そのうちの最高体温を記録する。

*3:症状が認められた時は回復するまで追跡調査する。

*4:抗体価測定用採血(2.5mL)

図1 研究の流れ

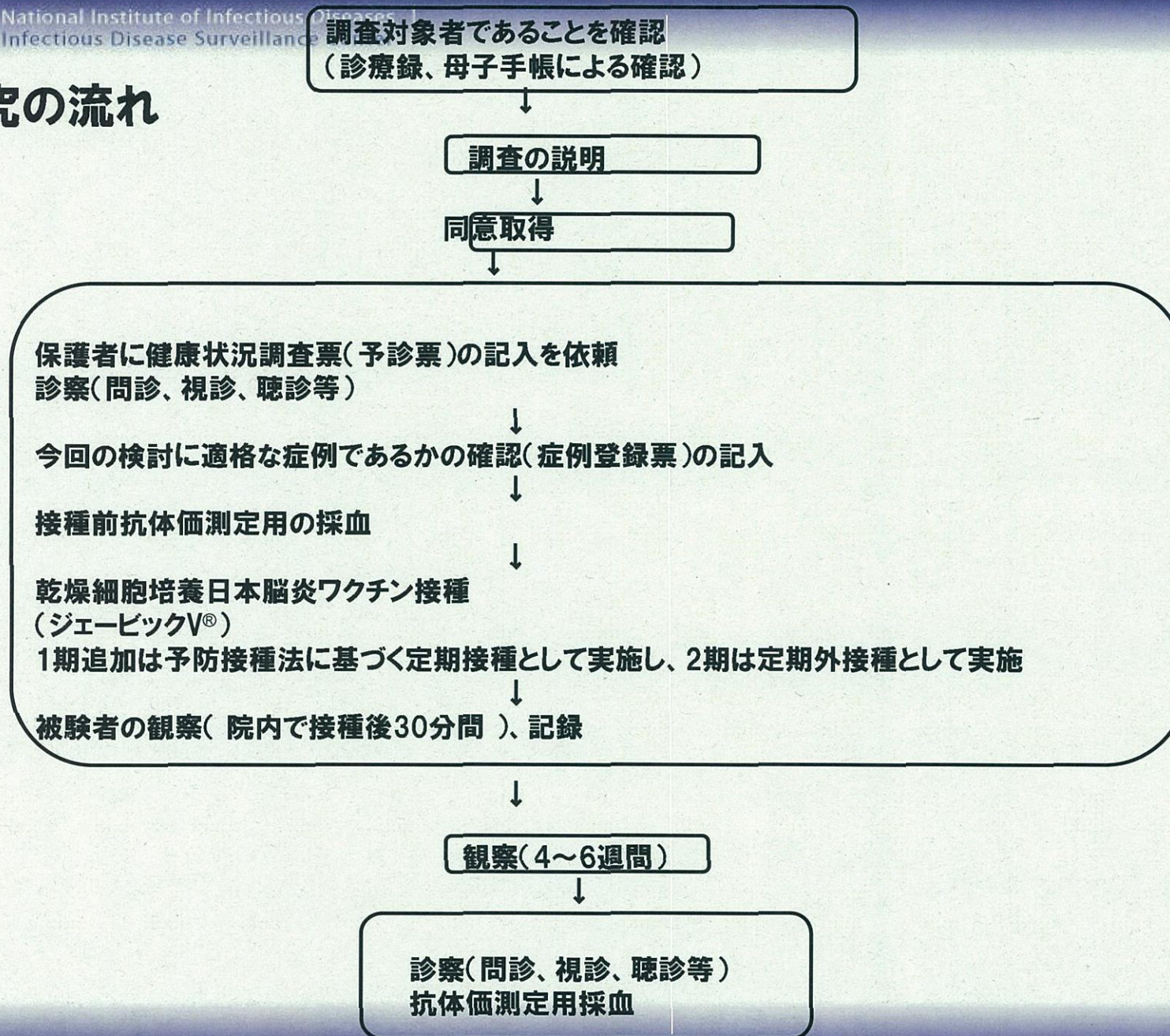


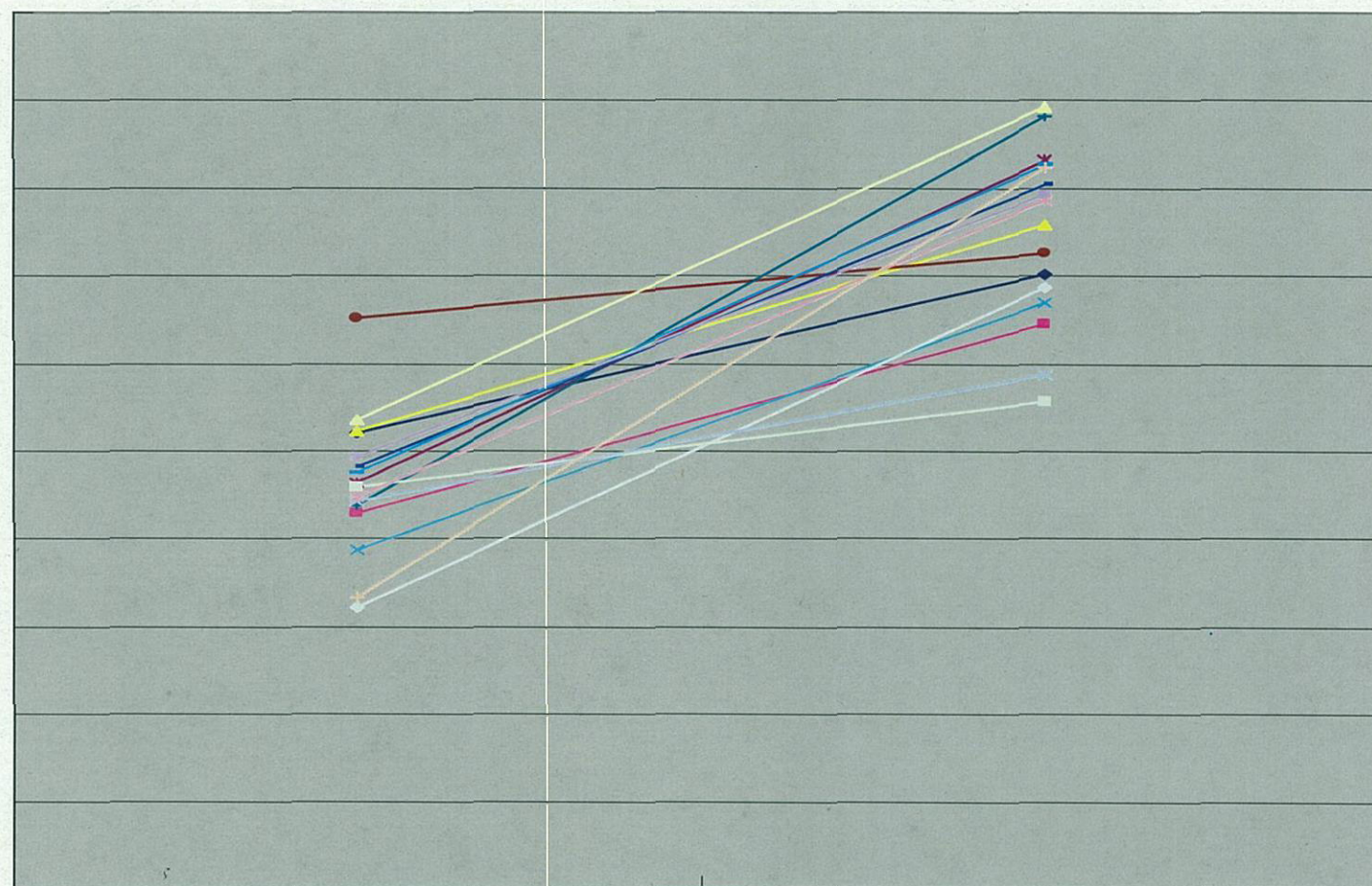
表2 期別ワクチン別接種後抗体価調査結果(2010年3月21日時点中間報告)

	1期追加	2期相当(1期を乾燥細胞培養ワクチン:ジェービックV ^R で接種)	2期相当(1期をマウス脳由来ワクチンで接種)
人数(名)	16	21	58
年齢(年齢中央値)	4~7歳(7歳)	7~12歳(9歳)	8~12歳(10歳)
接種前幾何平均抗体価 _n :(10 ⁿ)	2.28	3.25	2.7
接種前幾何平均抗体価:真数変換値	206.7	1848.2	615.4
接種後幾何平均抗体価 _n :(10 ⁿ)	3.71	3.89	3.74
接種後幾何平均抗体価:真数変換値	5523.2	7874.2	5701.3

図2 1期追加の接種前後抗体価の推移 (n=16) (2010年3月21日時点中間報告)

中和
抗体
価:n
(10^n)

5.0000
4.5000
4.0000
3.5000
3.0000
2.5000
2.0000
1.5000
1.0000
<1.0



Pre

Post

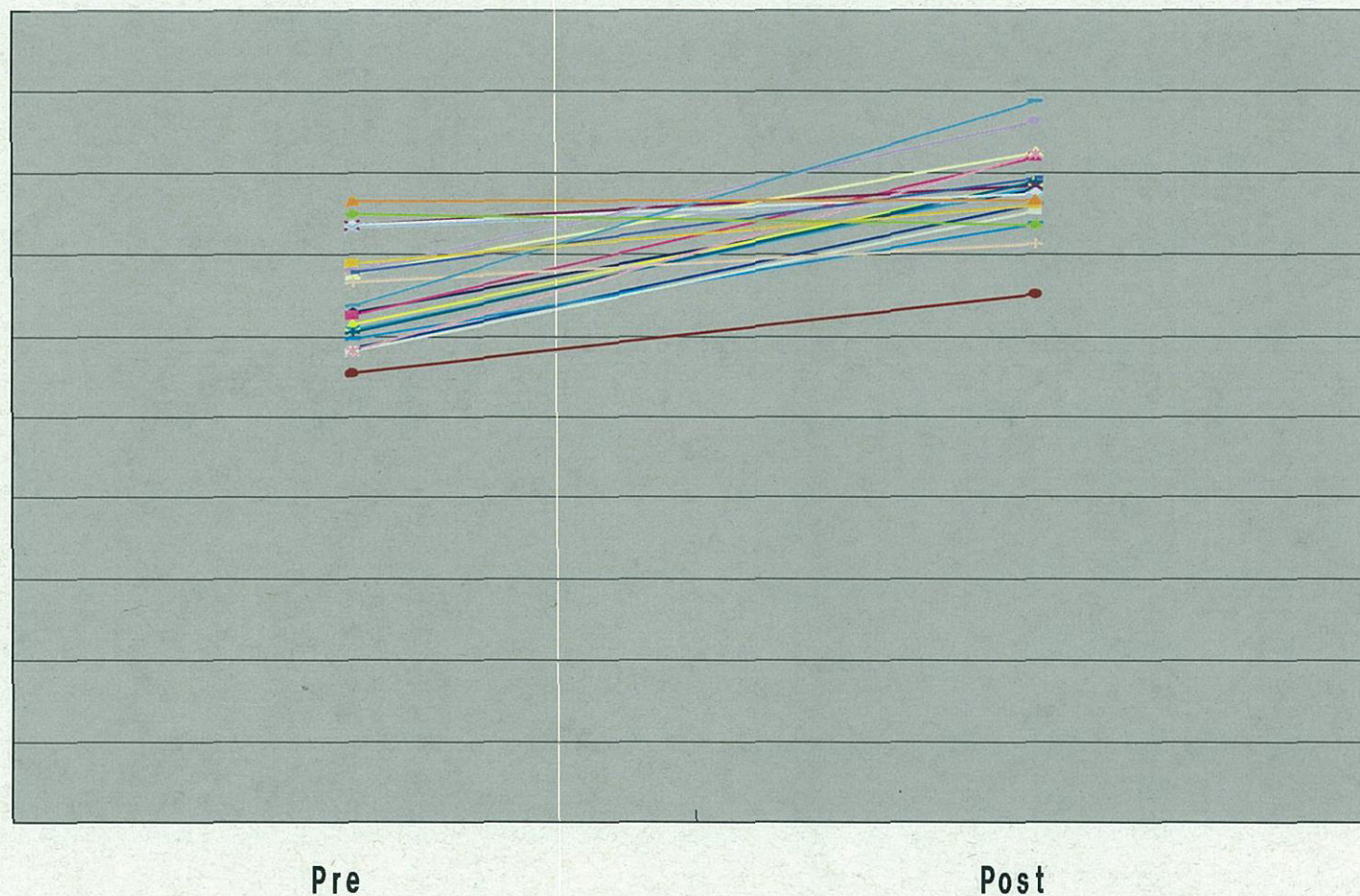
幾何平均抗体価: $10^{2.28}$

幾何平均抗体価: $10^{3.71}$

図3 2期相当(1期を乾燥細胞培養ワクチン(ジェービックV^Rで接種)の
接種前後抗体価の推移 (n=21) (2010年3月21日時点中間報告)

中和
抗体
価:n
(10ⁿ)

5.0000
4.5000
4.0000
3.5000
3.0000
2.5000
2.0000
1.5000
1.0000
<1.0



幾何平均抗体価: $10^{3.25}$

幾何平均抗体価: $10^{3.89}$

図4 2期相当(1期をマウス脳由来ワクチンで接種)の接種前後抗体価の推移 (n=58)
(2010年3月21日時点中間報告)

中和
抗体
価:n
(10^n)

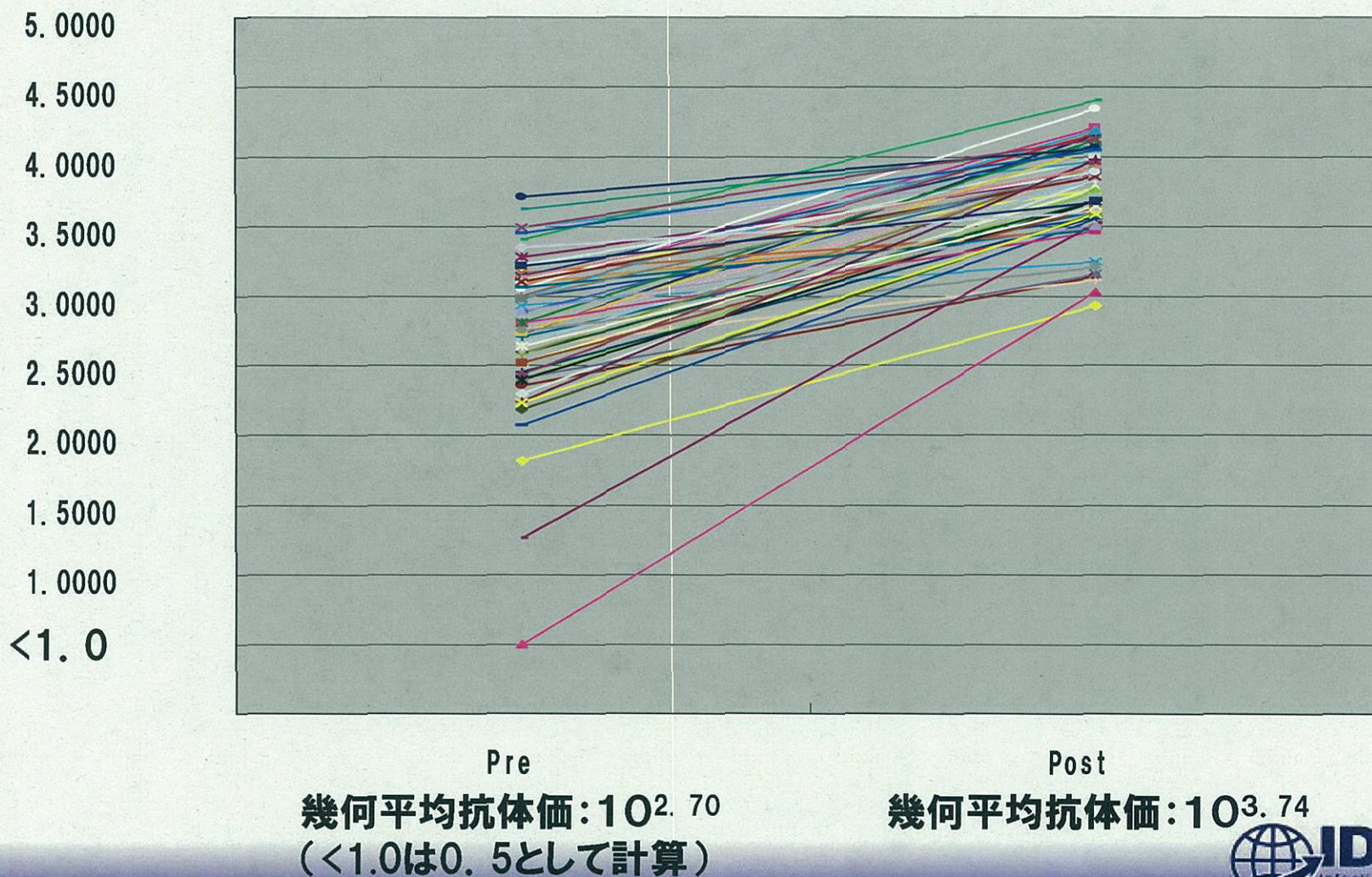


表3 期別ワクチン別接種後有害事象調査結果(2010年3月21日時点中間報告)

有害事象	1期追加	2期相当(1期を 乾燥細胞培養 ワクチン:ジェー ビックV ^R で接種)	2期相当(1期をマ ウス脳由来ワクチ ンで接種)	計
無し	25	22	62	109
有り	15	9	50	74
合計	40	31	112	183

表4-1 1期追加接種4-6週以内の有害事象内容(2010年3月21日時点中間報告)

年齢	有害事象名	症状の程度	処置	重篤性	転帰	本剤との関連性
4	鼻汁	いつもとほぼ変わりなく生活	内服	非重篤	未回復	関連無し
	咳嗽	いつもとほぼ変わりなく生活	内服	非重篤	回復	関連無し
	腹痛	いつもとほぼ変わりなく生活	浣腸、内服	非重篤	回復	関連無し
4	接種部位の発赤	直径1cm～5cm未満	無し	非重篤	回復	明らかに関連有り
4	頭痛	いつもとほぼ変わりなく生活	無し	非重篤	回復	関連無し
6	嘔吐下痢症	いつもとほぼ変わりなく生活	内服	非重篤	回復	関連無し
6	咳嗽	いつもとほぼ変わりなく生活	無し	非重篤	回復	関連無し
6	蕁麻疹	いつもとほぼ変わりなく生活	無し	非重篤	回復	関連無し
	咳嗽	いつもとほぼ変わりなく生活	無し	非重篤	回復	関連無し
	鼻汁	いつもとほぼ変わりなく生活	無し	非重篤	回復	関連無し
6	咳嗽	いつもとほぼ変わりなく生活	内服	非重篤	回復	関連無し
	発熱	38.0℃(接種後20日目)	無し	非重篤	回復	関連無し
6	咳嗽	未記入	未記入	未記入	未記入	関連無し
6	鼻汁	いつもとほぼ変わりなく生活	無し	非重篤	回復	関連無し
7	嘔吐	いつもとほぼ変わりなく生活	無し	非重篤	回復	関連があるかもしれない
7	咳嗽	いつもとほぼ変わりなく生活	無し	非重篤	回復	関連無し
	鼻汁	いつもとほぼ変わりなく生活	無し	非重篤	回復	関連無し
7	下痢	いつもとほぼ変わりなく生活	無し	非重篤	回復	関連があるかもしれない
7	鼻汁	いつもとほぼ変わりなく生活	無し	非重篤	回復	関連無し
7	鼻汁	いつもとほぼ変わりなく生活	無し	非重篤	回復	関連無し
7	鼻汁(時期を離れて2回)	いつもとほぼ変わりなく生活	内服	非重篤	回復	関連無し

表5 2期相当(1期ジェービックV^R)接種4-6週以内の有害事象内容(2010年3月21日時点中間報告)

年齢	有害事象名	症状の程度	処置	重篤性	転帰	本剤との関連性
8	接種部位の発赤	直径1cm～5cm未満	無し	非重篤	回復	明らかに関連有り
9	鼻汁	いつもとほぼ変わりなく生活	無し	非重篤	回復	関連無し
9	鼻汁	いつもとほぼ変わりなく生活	無し	非重篤	軽快	関連無し
9	接種部位の発赤	直径1cm～5cm未満	無し	非重篤	回復	明らかに関連有り
9	接種部位の発赤	直径1cm～5cm未満	未記入	非重篤	回復	明らかに関連有り
	接種部位の腫脹	直径1cm～5cm未満	未記入	非重篤	回復	明らかに関連有り
9	上気道炎	いつもとほぼ変わりなく生活	内服	非重篤	回復	関連無し
9	接種部位の腫脹	直径1cm～5cm未満	無し	非重篤	回復	明らかに関連有り
10	接種部位の発赤	直径1cm～5cm未満	未記入	非重篤	軽快	関連不明
	鼻汁	いつもとほぼ変わりなく生活	未記入	非重篤	軽快	関連無し
10	発熱	38.8℃(接種後19日目)	無し	非重篤	回復	関連があるかもしれない

表6-1 2期相当(1期マウス脳由来)接種4-6週以内の有害事象内容1(2010年3月21日時点中間報告)

年齢	有害事象名	症状の程度	処置	重篤性	転帰	本剤との関連性
7	咳嗽	いつもとほぼ変わりなく生活	内服	非重篤	回復	関連無し
9	咳嗽	いつもとほぼ変わりなく生活	内服	非重篤	軽快	関連無し
	鼻汁	いつもとほぼ変わりなく生活	内服	非重篤	軽快	関連無し
9	咳嗽	いつもとほぼ変わりなく生活	内服	非重篤	回復	関連無し
9	鼻閉	いつもとほぼ変わりなく生活	内服	非重篤	回復	関連無し
	咳嗽	いつもとほぼ変わりなく生活	内服	非重篤	回復	関連無し
9	鼻汁(時期を離れて2回)	いつもとほぼ変わりなく生活	無と内服	非重篤	回復	関連無し
	発熱	39.2℃(接種後19日目)	内服	非重篤	回復	関連無し
	咳嗽	いつもとほぼ変わりなく生活	内服	非重篤	回復	関連無し
9	発熱	37.4℃(接種後15日目)	無し	非重篤	回復	関連無し
9	接種部位の発赤	直径1cm~5cm未満	未記入	非重篤	回復	明らかに関連有り
	接種部位の腫脹	直径1cm~5cm未満	未記入	非重篤	回復	明らかに関連有り
	鼻汁	いつもとほぼ変わりなく生活	未記入	非重篤	回復	関連無し
9	鼻汁	いつもとほぼ変わりなく生活	内服	非重篤	投薬中	関連無し
	咳嗽	いつもとほぼ変わりなく生活	内服、経皮剤	非重篤	投薬中	関連無し
9	発熱	未記入	無し	非重篤	回復	関連無し
	咳嗽	いつもとほぼ変わりなく生活	無し	非重篤	回復	関連無し
	鼻汁	いつもとほぼ変わりなく生活	無し	非重篤	回復	関連無し
9	咽頭痛	いつもとほぼ変わりなく生活	内服	非重篤	回復	関連があるかもしれない
9	接種部位の腫脹	直径1cm~5cm未満	無し	非重篤	回復	明らかに関連有り

表6-2 2期相当(1期マウス脳由来)接種4-6週以内の有害事象内容2(2010年3月21日時点中間報告)

年齢	有害事象名	症状の程度	処置		重篤性	転帰	本剤との関連性
10	鼻汁	いつもとほぼ変わりなく生活	無し		非重篤	回復	関連無し
	咳嗽	いつもとほぼ変わりなく生活	無し		非重篤	回復	関連無し
	左頸部リンパ節腫脹・疼痛	いつもとほぼ変わりなく生活	内服		非重篤	軽快	関連無し
	左眼周囲発疹、左結膜炎	いつもとほぼ変わりなく生活	点眼、軟膏		非重篤	回復	関連無し
10	接種部位の発赤	直径1cm～5cm未満	無し		非重篤	回復	おそらく関連有り
	接種部位の腫脹	直径1cm～5cm未満	無し		非重篤	回復	おそらく関連有り
10	接種部位の発赤	直径1cm～5cm未満	無し		非重篤	回復	おそらく関連有り
10	鼻汁(時期を離れて2回)	いつもとほぼ変わりなく生活	無し		非重篤	軽快	関連無し
10	下痢	いつもとほぼ変わりなく生活	無し		非重篤	回復	関連無し
10	鼻汁	いつもとほぼ変わりなく生活	無し		非重篤	回復	関連無し
10	鼻汁	いつもとほぼ変わりなく生活	無し		非重篤	回復	関連無し
	肘か部湿疹	いつもとほぼ変わりなく生活	内服と外用剤		非重篤	回復	関連無し
10	下痢	いつもとほぼ変わりなく生活	内服		非重篤	回復	関連無し
	鼻汁	いつもとほぼ変わりなく生活	無し		非重篤	回復	関連無し
	倦怠感	いつもとほぼ変わりなく生活	無し		非重篤	回復	関連があるかもしれない
10	鼻汁	いつもとほぼ変わりなく生活	無し		非重篤	回復	関連無し
10	嘔吐	いつもとほぼ変わりなく生活	無し		非重篤	回復	関連無し
10	接種部位の腫脹	未記入	未記入		非重篤	回復	明らかに関連有り

表6-3 2期相当(1期マウス脳由来)接種4-6週以内の有害事象内容3(2010年3月21日時点中間報告)

年齢	有害事象名	症状の程度	処置	重篤性	転帰	本剤との関連性
10	下痢	いつもとほぼ変わりなく生活	内服	非重篤	回復	関連無し
	リンパ節の腫れ	正常範囲程度	無し	非重篤	回復	関連があるかもしれない
	咳嗽	いつもとほぼ変わりなく生活	内服	非重篤	回復	関連があるかもしれない
	鼻汁	いつもとほぼ変わりなく生活	内服	非重篤	回復	関連があるかもしれない
	目のかすみ	いつもとほぼ変わりなく生活	無し	非重篤	回復	関連があるかもしれない
10	鼻汁	いつもとほぼ変わりなく生活	無し	非重篤	回復	関連無し
10	鼻汁	いつもとほぼ変わりなく生活	無し	非重篤	回復	関連無し
	接種部位の腫脹	直径1cm~5cm未満	無し	非重篤	回復	明らかに関連有り
10	接種部位の発赤	直径10cm以上	無し	非重篤	回復	明らかに関連有り
	接種部位の腫脹	直径10cm以上	無し	非重篤	回復	明らかに関連有り
	鼻汁	いつもとほぼ変わりなく生活	無し	未記入	現在症状有り	関連無し
	咳嗽	いつもとほぼ変わりなく生活	無し	未記入	現在症状有り	関連無し
10	接種部位の発赤	直径1cm~5cm未満	無し	非重篤	回復	明らかに関連有り
10	下痢	いつもとほぼ変わりなく生活	無し	非重篤	回復	関連があるかもしれない
	皮膚掻痒	いつもとほぼ変わりなく生活	外用剤	非重篤	皮膚科経過観察中	関連無し
10	接種部位の発赤	直径1cm~5cm未満	無し	非重篤	回復	明らかに関連有り
	接種部位の腫脹	直径1cm~5cm未満	無し	非重篤	回復	明らかに関連有り
10	耳下腺炎	いつもとほぼ変わりなく生活	無し	非重篤	回復	関連無し
10	鼻汁	いつもとほぼ変わりなく生活	内服	非重篤	回復	関連無し

表6-4 2期相当(1期マウス脳由来)接種4-6週以内の有害事象内容4(2010年3月21日時点中間報告)

年齢	有害事象名	症状の程度	処置	重篤性	転帰	本剤との関連性
11	鼻汁	いつもとほぼ変わりなく生活	無し	非重篤	回復	関連無し
	咳嗽	いつもとほぼ変わりなく生活	内服	非重篤	軽快	関連無し
	発熱	38.2℃(接種後8日目)	内服	非重篤	回復	関連無し
11	咳嗽	いつもとほぼ変わりなく生活	無し	非重篤	回復	関連無し
11	鼻汁	いつもとほぼ変わりなく生活	無し	非重篤	回復	関連無し
11	鼻汁	いつもとほぼ変わりなく生活	無し	非重篤	軽快	関連無し
11	鼻汁(時期を離れて2回)	いつもとほぼ変わりなく生活	内服	非重篤	回復	関連無し
11	鼻汁	いつもとほぼ変わりなく生活	耳鼻科受診、 内服	非重篤	回復	関連無し
	咳嗽	いつもとほぼ変わりなく生活	耳鼻科受診、 内服	非重篤	回復	関連無し
	咽頭痛	いつもとほぼ変わりなく生活	耳鼻科受診、 内服	非重篤	回復	関連無し
11	鼻汁	いつもの生活とは様子が違う	無し	非重篤	回復	関連があるかもしれない
11	鼻汁	いつもとほぼ変わりなく生活	無し	非重篤	回復	関連無し
	咳嗽	いつもとほぼ変わりなく生活	無し	非重篤	回復	関連無し
11	鼻汁	いつもとほぼ変わりなく生活	無し	非重篤	回復	関連があるかもしれない
11	接種部位の腫脹	直径1cm~5cm未満	無し	非重篤	回復	明らかに関連有り
	発熱	37.5℃(接種後14日目)	無し	非重篤	回復	関連無し
11	咳嗽	いつもとほぼ変わりなく生活	無し	非重篤	回復	関連無し
11	接種部位の発赤、かゆみ	直径1cm~5cm未満	無し	非重篤	回復	明らかに関連有り
	頭痛	いつもとほぼ変わりなく生活	内服	非重篤	回復	関連無し
11	上気道炎	いつもとほぼ変わりなく生活	無し	非重篤	回復	関連無し

表6-5 2期相当(1期マウス脳由来)接種4-6週以内の有害事象内容5(2010年3月21日時点中間報告)

年齢	有害事象名	症状の程度	処置	重篤性	転帰	本剤との関連性
12	接種部位の発赤	いつもとほぼ変わりなく生活	無し	非重篤	回復	おそらく関連有り
	接種部位の腫脹	いつもとほぼ変わりなく生活	無し	非重篤	回復	おそらく関連有り
12	右手首骨折	いつもの生活とは様子がかなり違う	1日入院しギブス固定	重篤	軽快	関連無し
12	鼻汁	いつもとほぼ変わりなく生活	無し	非重篤	回復	未記入
12	接種部位の発赤	直径1cm～5cm未満	無し	非重篤	回復	明らかに関連有り
12	接種部位の発赤	直径1cm～5cm未満	無し	非重篤	回復	明らかに関連有り
	接種部位の腫脹	直径1cm～5cm未満	無し	非重篤	回復	明らかに関連有り
12	接種部位の発赤	直径1cm～5cm未満	無し	非重篤	回復	おそらく関連有り